

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

ERICA ERLANNY DA SILVA RODRIGUES

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE *ARIL*-GUANILIDRAZONAS *P*-SUBSTITUÍDAS
COMO POTENCIAIS PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS**

**Maceió
2019**

ERICA ERLANNY DA SILVA RODRIGUES

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE *ARIL*-GUANILIDRAZONAS *P*-SUBSTITUÍDAS
COMO POTENCIAIS PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. João Xavier de Araújo Júnior.

Coorientador: Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino.

**Maceió
2019**

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecário: Marcelino de Carvalho

R696p Rodrigues, Erica Erlanny da Silva.
Planejamento e síntese de *Aril*-guanilidrazonas *p*-substituídas como potenciais protótipos antitumorais / Erica Erlanny da Silva Rodrigues. – 2019.
138 f. : il. color.

Orientador: João Xavier de Araújo Júnior.
Coorientador: Thiago Mendonça de Aquino.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 88-95.
Apêndices: f. 97-138.

1. Guanilidrazona. 2. Reação de Buchwald. 3. Reação de Suzuki. 4. Química farmacêutica. I. Título.

CDU: 615.277

ÉRICA ERLANNY DA SILVA RODRIGUES

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE ARIL-GUANILIDRAZONAS *P*-SUBSTITUÍDAS
COMO POTENCIAIS PROTÓTIPOS ANTITUMORAIS

Dissertação apresentada a
Universidade Federal de Alagoas,
como parte das exigências para
obtenção do Título de Mestra em
Ciências Farmacêuticas.

Maceió, 25 de julho de 2019

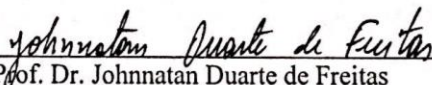
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior
Presidente da Banca Examinadora



Prof. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira
Examinadora Interna



Prof. Dr. Johnnatan Duarte de Freitas
Examinador Externo

*Aos meus pais, José Israel e Josefa Maria
por todo amor, esforço e incentivo
contínuo para a minha busca pelo
conhecimento.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser minha fortaleza e refúgio nos momentos de dificuldade, por abençoar minha caminhada, traçar caminhos e me conceder oportunidades que julgava serem distantes.

Aos meus pais, José Israel e Josefa Maria por todo amor, incentivo, esforço para que eu alcance todos meus propósitos e por me fortalecerem nos momentos de aflição e dificuldade.

Ao meu irmão José I. Júnior, por todo amor, companheirismo e ajuda em todos os momentos.

Ao Anderson de Oliveira, meu companheiro de vida, por participar de todos meus projetos e sonhos, por estar presente nos momentos de felicidade e de fragilidade. Obrigada por todo amor e incentivo constante.

Ao Professor Dr. João Xavier por me conceder a oportunidade de integrar o Laboratório de Química Medicinal, pela orientação e ensinamentos transmitidos.

Ao professor Dr. Thiago Mendonça de Aquino, por toda atenção, ensinamentos e dedicação aos projetos do nosso grupo de pesquisa. Além disto, agradeço-o em especial por ter sido fundamental em muitos momentos de dificuldades com os projetos, me auxiliando e direcionando para que as atividades fossem desenvolvidas.

Aos companheiros e amigos de laboratório Paulo Fernando, Igor Nascimento, Kadja Chagas, Marcone Alcântara, Giovanni Ortiz, Gabriel Passos, Matheus e Nathallia por todo companheirismo, colaborações e amizade. Em especial, agradeço ao amigo Edeildo Ferreira, por todas as contribuições, colaborações e oportunidades concedidas, além de todos ensinamentos transmitidos e atenção.

À equipe do Instituto Federal de Alagoas- IFAL, em especial ao Professor Dr. Johnnathan Freitas e a aluna Jennifer pela colaboração, disponibilidade e realização das análises de Infravermelho.

À Equipe do LAFI, em especial à Prof. Dra Magna Suzanna, Kaycke Sarmento, José Clementino (Zeca) e Anderson Leite por toda colaboração e conhecimentos transmitidos.

Aos professores do PPGCF e PPGQB por todos os ensinamentos transmitidos.

À CAPES, CNPq e FAPEAL e demais órgãos pelo financiamento em toda minha trajetória acadêmica.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram com minha trajetória.

“A grandeza de um ser humano não está no quanto ele sabe, mas no quanto ele tem consciência que não sabe. O destino não é frequentemente inevitável, mas uma questão de escolha. Quem faz escolha, escreve sua própria história, constrói seus próprios caminhos”

Filhos brilhantes, alunos fascinantes
Augusto Cury

RESUMO

O câncer compreende um conjunto de mais de 100 doenças que se caracterizam pelo crescimento desordenado de células. Esta patologia representa um grave problema de saúde pública sendo considerada a segunda causa de mortes mundiais com 9,6 milhões reportadas em 2018. No Brasil, 300 mil e 280 mil novos casos em homens e mulheres, respectivamente, foram reportados no ano de 2018, no entanto, embora mais de 150 fármacos tenham sido aprovados entre os anos de 1949 e 2014 a terapêutica ainda se mostra limitada, onde fatores como inespecificidade da ação, resistência aos quimioterápicos, toxicidade e alto custo terapêutico tornam a pesquisa farmacêutica para o desenvolvimento de fármacos imprescindível. Neste sentido, as guanilidrazonas representam substâncias de importância medicinal apresentando efeitos antitumorais através da ação sobre o ciclo celular, indução de apoptose, alteração da função mitocondrial e em alvos como a enzima ribonucleotídeo redutase. Dessa maneira, após a identificação do composto *hit* LQM 14 em recente estudo do grupo de pesquisa em Química Medicinal, foram planejados e desenvolvidos neste trabalho novos análogos com modificações na bifênica do protótipo LQM 14. Para isto, a metodologia de síntese consistiu na preparação de benzaldeídos *p*-funcionalizados e reações de condensação para a obtenção dos derivados guanilidrazônicos, os quais foram caracterizados por RMN ¹H, RMN ¹³C e IV. Foram desenvolvidas reações de S_NAr (rendimento reacional de 40-82%), acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig (rendimento de 40-53%) e Suzuki-Miyaura (rendimento de 26%) que possibilitaram a obtenção de 9 Benzaldeídos *p*-substituídos. As metodologias aplicadas para obtenção das guanilidrazonas planejadas foram bem sucedidas, nas quais, 7 guanilidrazonas foram obtidas com alto grau de pureza (>95%) e rendimentos reacionais entre 40-92%. As guanilidrazonas foram caracterizadas através da RMN ¹H e IV na qual o sinal imínico característico da formação destes compostos foram identificados entre 7,98 e 8,04 ppm e através das bandas de estiramento entre 1668-1659 cm⁻¹, respectivamente. Por fim, as guanilidrazonas desenvolvidas serão posteriormente avaliadas quanto seu efeito antitumoral e almeja-se que estes compostos possam contribuir para as pesquisas relacionadas à terapia antitumoral.

Palavras-chaves: Guanilidrazonas, reação de Buchwald, reação de Suzuki, Química Farmacêutica.

ABSTRACT

Cancer consists of a group of more than 100 diseases characterized by uncontrolled cell growth. It represents a serious public health issue and is considered the second death cause worldwide with 9.6 million reported cases in 2018. In Brazil, 300,000 and 280,000 new cases were reported for men and women respectively in 2018; however, although more than 150 drugs were approved between 1949 and 2014, cancer treatment is still limited by factors including lack of specificity, resistance, toxicity, and high cost, which make pharmaceutical research for drug development highly relevant. For that reason, guanylhydrazones represent compounds with medicinal value, especially because they have antitumor activity through effects on the cell cycle, apoptosis induction, mitochondrial function and targets like the ribonucleotide reductase enzyme. Therefore, after identifying the hit compound LQM14 in recent studies of the research group on medicinal chemistry, new analogs with modifications on the biphenyl of the prototype LQM14 were designed and synthesized in this study. To achieve that aim, the synthesis method consisted of the synthesis of *p*-functionalized benzaldehydes and condensation reactions to obtain guanylhydrazone derivatives, which were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, and IR. $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ reactions (reaction yield of 40-82%), cross coupling of Buchwald-Hartwing (yield of 40-53%), and Suzuki Miyaura (yield of 26%) were developed which enabled the production of 9 *p*-substituted benzaldehydes. The method applied to obtain the planned guanylhydrazones was successful, in which 7 guanylhydrazones were obtained with high purity (>95%) and reactional yields between 40-92%. The guanylhydrazones were characterized through ^1H NMR and IR in which the characteristic imine signal of the formation of these compounds was identified between 7.98 and 8.04 ppm and through the stretching bands between 1668-1659 cm^{-1} . Finally, the developed guanylhydrazones will be further evaluated for their antitumor effect and the aim is that these compounds may contribute to research related to antitumor therapy.

Keywords: Guanylhydrazones, Buchwald reaction, Suzuki reaction, pharmaceutical chemistry.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1- Ilustração do desenvolvimento do câncer após mutação genética causada por irradiação. | 22 |
| Figura 2- Esquematização de uma secção transversal de um tumor sólido. | 23 |
| Figura 3- Estatística global de novos casos de câncer em 2018. | 24 |
| Figura 4- Estatística global de mortalidade em decorrência do câncer em 2018. | 25 |
| Figura 5- Novos casos de câncer em homens no Brasil em 2018. | 26 |
| Figura 6- Novos casos de câncer em mulheres no Brasil em 2018. | 26 |
| Figura 7- Estrutura química de fármacos aplicados na terapia anticâncer. | 27 |
| Figura 8- Compostos hits identificados pelo grupo de pesquisa em Química Medicinal-UFAL. | 31 |
| Figura 9- Estrutura química de guanilidrazonas e aminoguanidina. | 32 |
| Figura 10- Estruturas químicas de hidrazona, imina e guanidina. | 33 |
| Figura 11- Formas isoméricas E/Z das guanilidrazonas. | 33 |
| Figura 12- Tautômeros hidrazona e azina das guanilidrazonas e mapa de potencial eletrostático destas formas tautoméricas. | 34 |
| Figura 13- Docking molecular do fármaco Guanabenz no sítio ativo da MAO-a. Interações do tautômero Hidrazona (A), interações do tautômero azine (B). | 35 |
| Figura 14- Isômeros de cadeia de anel de guanilidrazonas conjugadas. | 36 |
| Figura 15- Reação global para obtenção de guanilidrazonas. | 36 |
| Figura 16- Mecanismo geral de substituições nucleofílica aromática. | 37 |
| Figura 17- Exemplos de complexos de paládio. | 39 |
| Figura 18- Esquematização da adição oxidativa no ciclo catalítico do paládio. | 39 |
| Figura 19- Esquematização da etapa de transmetalção e eliminação redutiva no ciclo do paládio. | 40 |
| Figura 20- Reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio de Suzuki-Miyaura. | 41 |
| Figura 21- Reação de acoplamento catalisada por paládio de Buchwald-Hartwig. | 42 |
| Figura 22- Seleção do scaffold para planejamento do projeto. | 49 |
| Figura 23- Modificações estruturais propostas e desenvolvidas. | 50 |
| Figura 24- Esquema geral de síntese para reação de S _N Ar para obtenção de aldeídos. ... | 51 |
| Figura 25- Esquema geral de reação de acoplamento cruzado C-C (Suzuki-Miyaura) para obtenção do composto (32). | 54 |
| Figura 26: Esquema geral de reação de acoplamento cruzado C-N (Buchwald- Hartwig) para formação de aldeídos p-funcionalizados. | 55 |
| Figura 27: Reação de S _N Ar para obtenção de compostos com espaçadores N-Alquil. | 57 |
| Figura 28: Esquema geral de síntese de Guanilidrazonas. | 58 |
| Figura 29- Mecanismo reacional de obtenção de benzaldeídos p- funcionalizados por S _N Ar. | 65 |
| Figura 30- Espectro de RMN ¹ H (600MHz) em DMSO-d ₆ do composto (28). A) espectro total, B) ampliação da região dos deslocamentos referentes ao ciclo. | 66 |
| Figura 31- Espectro de RMN ¹³ C (100MHz) em DMSO-d ₆ do composto (28). | 66 |
| Figura 32- Ampliação do espectro de RMN ¹ H do composto (32) na região de 7,6-8,15 ppm evidenciando os deslocamentos na região dos aromáticos. | 70 |
| Figura 33- Proposta de mecanismo reacional do composto (32). | 71 |

| | |
|--|-----|
| Figura 34- Proposta do mecanismo reacional para reação de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig. | 73 |
| Figura 35- Espectro de RMN ¹ H(600MHz) do composto (33)..... | 74 |
| Figura 36- Esquema reacional das reações empregadas para obtenção dos aldeídos com espaçadores N-alkil. | 77 |
| Figura 37- Espectro de RMN ¹ H do subproduto (47) formado..... | 77 |
| Figura 38-Hidrólise do DMF. | 78 |
| Figura 39- Mecanismo reacional para formação de guanilidrazonas. | 80 |
| Figura 40: Sobreposição dos espectros de RMN ¹ H do composto intermediário (33) e do produto final guanilidrazona LQM 239. | 81 |
| Figura 41- Espectro de infravermelho em transmitância do composto LQM 239..... | 83 |
| Figura 42- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (27)..... | 97 |
| Figura 43- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 2,95-4,0 ppm do composto (27) | 97 |
| Figura 44- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,6-7,8 ppm do composto (27). | 98 |
| Figura 45- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (27)..... | 98 |
| Figura 46- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (28)..... | 99 |
| Figura 47- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 3,1-3,9 ppm do composto (28). | 99 |
| Figura 48- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,7-8,0 ppm do composto (28). | 100 |
| Figura 49- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (28)..... | 100 |
| Figura 50- Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ (600MHz) do composto (29)..... | 101 |
| Figura 51- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 1,4-3,5 ppm do composto (29) | 101 |
| Figura 52- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 5,75-10,0 ppm do composto (29). | 102 |
| Figura 53- Espectro de RMN ¹³ C em CDCl ₃ (100 MHz) do composto (29). | 102 |
| Figura 54- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (30)..... | 103 |
| Figura 55- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 1,72-2,22 ppm do composto (30). | 103 |
| Figura 56- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 3,04-3,46 ppm do composto (30). | 104 |
| Figura 57- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,2-8,0 ppm do composto (30) | 104 |
| Figura 58- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (30). | 105 |
| Figura 59- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (31)..... | 106 |
| Figura 60- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 1,85-3,63 ppm do composto (31) | 106 |
| Figura 61- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,60-8,33 ppm do composto (31). | 107 |
| Figura 62- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (31)..... | 107 |
| Figura 63- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (32)..... | 108 |
| Figura 64- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 7,60- 8,15 ppm do composto (32). | 108 |

| | |
|---|-----|
| Figura 65- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (32)..... | 109 |
| Figura 66- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (33). | 110 |
| Figura 67- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,57-10,01 ppm do composto (33). | 110 |
| Figura 68- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (33)..... | 111 |
| Figura 69- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (34)..... | 112 |
| Figura 70- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,60-8,0 ppm do composto (34). | 112 |
| Figura 71- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (34)..... | 113 |
| Figura 72- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto (35)..... | 114 |
| Figura 73- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 7,08-8,23 ppm do composto (35). | 114 |
| Figura 74- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 8,83-10,0 ppm do composto (35). | 115 |
| Figura 75- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto (35)..... | 115 |
| Figura 76- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 239.... | 116 |
| Figura 77- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 239..... | 116 |
| Figura 78- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6.8-8.8 ppm do composto LQM 239. | 117 |
| Figura 79- Sobreposição dos espectros de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) antes e após adição de D ₂ O para o composto LQM 239. | 117 |
| Figura 80- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 239..... | 118 |
| Figura 81- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 239. | 118 |
| Figura 82- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 240.... | 119 |
| Figura 83- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 240..... | 119 |
| Figura 84- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 1,82-3,62 ppm do composto LQM 240..... | 120 |
| Figura 85- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,03-8,38 ppm do composto LQM 240..... | 120 |
| Figura 86- Sobreposição dos espectros de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) e após adição de D ₂ O para o composto LQM 240. | 121 |
| Figura 87- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 240. | 121 |
| Figura 88- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 240. | 122 |
| Figura 89- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 241.... | 123 |
| Figura 90- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 241..... | 123 |
| Figura 91- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 3,20-3,52 ppm do composto LQM 241..... | 124 |
| Figura 92- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,62-8,19 ppm do composto LQM 241..... | 124 |
| Figura 93- Sobreposição dos espectros de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) e após adição de D ₂ O para o composto LQM 241. | 125 |
| Figura 94- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 241. | 125 |
| Figura 95- Ampliação do espectro de RMN ¹³ C região de 113,87-129,86 ppm do composto LQM 241..... | 126 |
| Figura 96- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 241. | 126 |
| Figura 97- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 242.... | 127 |

| | |
|--|-----|
| Figura 98- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 242. | 127 |
| Figura 99- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 3,0-4,0 ppm do composto LQM 242. | 128 |
| Figura 100- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,60-8,68 ppm do composto LQM 242. | 128 |
| Figura 101- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 242. ... | 129 |
| Figura 102- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 242. ... | 129 |
| Figura 103- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 243.. | 130 |
| Figura 104- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 243. ... | 130 |
| Figura 105- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,80-8,20 ppm do composto LQM 243. | 131 |
| Figura 106- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 243.. | 131 |
| Figura 107- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 243. ... | 132 |
| Figura 108- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 244.. | 133 |
| Figura 109- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 244. ... | 133 |
| Figura 110- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 1,32-3,48 ppm do composto LQM 244. | 134 |
| Figura 111- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 6,5-8,5 ppm do composto LQM 244. | 134 |
| Figura 112- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 244. ... | 135 |
| Figura 113- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 244. ... | 135 |
| Figura 114- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 245.. | 136 |
| Figura 115- Espectro de RMN ¹ H em DMSO-d ₆ (600MHz) do composto LQM 245. ... | 136 |
| Figura 116- Ampliação do espectro de RMN ¹ H na região de 7,15-9,10 ppm do composto LQM 245. | 137 |
| Figura 117- Espectro de RMN ¹³ C em DMSO-d ₆ (100 MHz) do composto LQM 245.. | 137 |
| Figura 118- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 245. | 138 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1- Valores de CI_{50} dos compostos hit identificados por França et al, 2016. | 32 |
| Tabela 2- Principais dados reacionais e físico-químicos dos compostos obtidos por S_NAr | 64 |
| Tabela 3- Caracterização estrutural por RMN^1H dos compostos da série obtida por S_NAr | 68 |
| Tabela 4- Principais dados reacionais e físico-químicos dos compostos obtidos por reação de Buchwald-Hartwig. | 72 |
| Tabela 5- Caracterização estrutural por RMN^1H e $RMN^{13}C$ dos compostos da série obtida por reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig..... | 75 |
| Tabela 6- Dados físico-químicos dos compostos guanilidrazônicos..... | 79 |
| Tabela 7- Caracterização estrutural por RMN^1H dos compostos guanilidrazônicos. | 81 |
| Tabela 8- Principais bandas de absorção no espectro de infravermelho em transmitância para dos compostos guanilidrazônicos. | 84 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--|--|
| AcOEt | Acetato de etila |
| Ara-c | Citarabina |
| BINAP | 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil |
| CI ₅₀ | Concentração inibitória em 50% da população |
| CC ₅₀ | Concentração citotóxica em 50% da população |
| DMSO- <i>d</i> ₆ | Dimetilsulfóxido deuterado |
| DNTs | Doenças não transmissíveis |
| DPPF | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| DMF | Dimetilformamida |
| EtOH | Etanol |
| FDA | Food and Drug Administration (Agência de medicamentos e alimentos dos EUA) |
| Hex | Hexano |
| HL-60 | Linhagem de células cancerígenas leucêmicas |
| HCT-8 | Linhagem celular carcinoma do cólon |
| HPLC | Cromatografia líquida de alta eficiência |
| HT29 | Linhagem de células cancerígenas de cólon e reto |
| IC (%) | Inibição do crescimento celular em percentagem |
| K562 | Linhagem de células de leucemia mieloide crônica |
| LUMO | Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital desocupado de menor energia) |
| LQM | Laboratório de Química Medicinal |
| MCF-7 | Linhagem celular de câncer de mama |
| MDA-MB-435 | Linhagem celular de melanoma |
| MESP | Mapa de Potencial eletrostático |
| RR | Ribonucleotídeo Redutase |
| S _N Ar | Substituição aromática nucleofílica |
| SF-295 | Linhagem celular de glioblastoma |
| PCy ₃ | Triciclohexilfosfina |
| Pd(dba) ₃ | Tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio (0) |
| Pd(PhCN)Cl ₂ | Bis (benzonitrilo) paládio (II) |
| Pd(PPh ₃) ₄ | tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0), |
| Pd(OAc) ₂ | Acetato de paládio (II) |
| PPh ₃ | Trifenilfosfina |
| Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ | Dicloreto de bis (trifenilfosfina) paládio (II) |
| P(t-Bu) ₃ | Tri-tert-butilfosfina |
| QSAR | Relação estrutura atividade Quantitativa |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 19 |
| 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 22 |
| 2.1 Considerações gerais sobre o câncer: | 22 |
| 2.1.1 Patogênese do câncer:..... | 22 |
| 2.1.2 Principais causas e fatores de risco do câncer: | 23 |
| 2.1.3 Dados epidemiológicos do câncer: | 24 |
| 2.1.4 Aspectos gerais sobre a farmacologia do câncer: | 26 |
| 2.1.5 Guanilidrazonas bioativas com efeito antitumoral. | 28 |
| 2.2 Aspectos químicos das guanilidrazonas: | 32 |
| 2.2.1 Hidrazonas, Imina, Aminoguanidina e guanilidrazonas: | 32 |
| 2.2.2 Considerações moleculares e eletrônicas das Guanilidrazonas:..... | 33 |
| 2.2.3 Métodos de obtenção de guanilidrazonas: | 36 |
| 2.3 Substituição aromática nucleofílica (S_NAr): | 37 |
| 2.4 Organometálicos em síntese orgânica: | 38 |
| 2.4.1 Paládio e reações de acoplamento | 38 |
| 2.4.2 Reações de acoplamento C-C: Suzuki-Miyaura..... | 40 |
| 2.4.3 Reações de acoplamento C-N: Buchwald-Hartwig | 41 |
| 3 OBJETIVOS | 44 |
| 3.1 Objetivo geral: | 44 |
| 3.2 Objetivos específicos: | 44 |
| 4 MATERIAIS E MÉTODOS | 46 |
| 4.1 Seção experimental:..... | 46 |
| 4.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD), Cromatografia líquida de Média pressão e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):..... | 46 |
| 4.1.2 Ponto de Fusão: | 46 |
| 4.1.3 Espectroscopias de RMN ¹ H e RMN ¹³ C:..... | 46 |
| 4.1.4. Caracterização estrutural por Infravermelho (IV): | 47 |
| 4.1.5 Reagentes e solventes | 47 |
| 4.1.6 Equipamentos | 47 |
| 4.2 Planejamento dos derivados guanilidrazônicos propostos: | 48 |
| 4.3 Procedimentos reacionais: | 50 |
| 4.3.1 Obtenção de benzadeídos <i>p</i> -funcionalizados: | 50 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 4.3.1.1 | Reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) (27-31) | 50 |
| 4.3.1.2 | Reação de acoplamento cruzado C-C (Suzuki–Miyaura) (32):..... | 53 |
| 4.3.1.3 | Reação de acoplamento cruzado C-N (Buchwald- Hartwig) (33-36): | 54 |
| 4.3.1.4 | Obtenção de Benzaldeídos <i>p</i> -substituídos com espaçador <i>N</i> -alquil (37-39): | 56 |
| 4.3.2 | Reações de condensação para obtenção de guanilidrazonas (LQM 239-LQM 245): . | 57 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 63 |
| 5.1 | Obtenção de Aldeídos <i>p</i>-funcionalizados:..... | 63 |
| 5.1.1 | Reações de Substituição Aromática Nucleofílica (S_NAr) para obtenção de Aldeídos <i>p</i> -funcionalizados (27-31): | 63 |
| 5.1.1.1 | Mecanismo reacional para formação de aldeídos <i>p</i> -funcionalizados por meio de S_NAr :..... | 64 |
| 5.1.1.2 | Caracterização por RMN 1H e ^{13}C | 65 |
| 5.1.2 | Reações de acoplamento catalisadas por Paládio: | 69 |
| 5.1.2.1 | Reações de acoplamento C-C de Suzuki-Miyaura (32): | 69 |
| 5.1.2.2 | Reações de acoplamento C-N de Buchwald-Hartwig (33-36): | 71 |
| | Fonte: Autora, 2019. | 72 |
| 5.1.3 | Reações de S_NAr para obtenção de benzaldeídos <i>p</i> -substituídos com espaçador <i>N</i> -alquil (37-39): | 76 |
| 5.2 | Obtenção dos compostos <i>Aril</i>-guanilidrazônicos <i>p</i>-substituídos. | 78 |
| 5.2.1 | Mecanismo reacional para formação de guanilidrazonas | 79 |
| 5.2.2 | Caracterização por RMN 1H e ^{13}C | 80 |
| 5.2.3 | Caracterização dos derivados guanilidrazônicos por Infravermelho:..... | 82 |
| 5. | CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS | 86 |
| | REFERÊNCIAS | 88 |
| | APÊNDICE A- Caracterização estrutural do composto (27)..... | 97 |
| | APÊNDICE B- Caracterização estrutural do composto (28)..... | 99 |
| | APÊNDICE C- Caracterização estrutural do composto (29)..... | 101 |
| | APÊNDICE D- Caracterização estrutural do composto (30)..... | 103 |
| | APÊNDICE E- Caracterização estrutural do composto (31)..... | 106 |
| | APÊNDICE F- Caracterização estrutural do composto (32) | 108 |
| | APÊNDICE G- Caracterização estrutural do composto (33)..... | 110 |
| | APÊNDICE H- Caracterização estrutural do composto (34)..... | 112 |
| | APÊNDICE I- Caracterização estrutural do composto (35). | 114 |

| | |
|--|------------|
| APÊNDICE J- Caracterização estrutural do composto LQM 239..... | 116 |
| APÊNDICE K- Caracterização estrutural do composto LQM 240..... | 119 |
| APÊNDICE L- Caracterização estrutural do composto LQM 241 | 123 |
| APÊNDICE M- Caracterização estrutural do composto LQM 242. | 127 |
| APÊNDICE N- Caracterização estrutural do composto LQM 243..... | 130 |
| APÊNDICE O- Caracterização estrutural do composto LQM 244..... | 133 |
| APÊNDICE P- Caracterização estrutural do composto LQM 245. | 136 |

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Doenças não transmissíveis (DNTs) lideram as causas de mortes mundiais e representam, sem dúvidas, um grande desafio para o século 21. Em 2016, das 57 milhões de mortes mundiais, 77% (44 milhões) foram associadas à estas doenças. Neste contexto, o câncer representa, de modo geral, a segunda DNT de maior impacto mundial (9 milhões de mortes, 22% de mortes dentre as DNTs e 16% das mortes globais) seguido das doenças cardiovasculares que lideram as taxas de mortalidade (17,9 milhões de mortes, 44% do total de mortes por DNT e 31% dos casos de mortes globais) (WHO, 2018a). Embora aproximadamente 150 fármacos antitumorais tenham sido aprovados pelo FDA (Food Drug Administration) entre os anos 1949-2014 (SUN et al., 2017) e diversos esforços sejam traçados para investigar a fisiopatologia do câncer e identificá-lo precocemente, a terapia ainda está associada a diversos efeitos colaterais, toxicidade e altos custos, tornando a busca e descoberta por alternativas medicamentosas um desafio na pesquisa farmacêutica (SHANKARAIHAH et al., 2018; RASHID et al., 2019).

No cenário de desenvolvimento e descoberta de substâncias bioativas, os compostos guanilidrazônicos detêm uma importante representatividade, uma vez que apresentam um alto potencial farmacológico, o que conferem grande importância e interesse científico à classe (CEBA; NEVADO; MANSILLA, 1981). Em razão dos diversos estudos associados à estas estruturas, propriedades biológicas são a estas atribuídas, a saber: antimicrobiana (BAIRWA et al., 2010; WEI et al., 2016; SHRESTHA et al., 2017) inibidores de bomba de efluxo bacteriana (DANTAS et al., 2018) , antifúngica (SHRESTHA et al., 2017; LAZÍĆ et al., 2018), antiparasitária, anti-tripanicida (BORGES; MESSEDER; FIGUEROA-VILLAR, 2004), anti-inflamatória (WEI et al., 2016; SANDES et al., 2018), antidiabética e antiglicante (SARMENTO, 2016), antiagregante plaquetário (AMIDI et al., 2017), em doenças neurodegenerativas (ŠEKUTOR et al., 2012), anti-hipertensiva (GEHR; MACCARTHY; GOLDBERG, 1986) e antitumoral (FRANÇA et al., 2016).

No contexto de efeito antitumoral, ações sobre alvos importantes na patogenia do câncer como: Inibição de CDK1 (ANDREANI et al., 2000), inibição da enzima Ribonucleotídeo Redutase (BASU et al., 2011), interferência no ciclo celular e indução de apoptose (SILVA et al., 2016) e sobre a proteína RSK2 (ANDREANI et al., 2011) são reportados.

Neste sentido, o Laboratório de Química Medicinal-UFAL desenvolve trabalhos com compostos guanilidrazônicos, dentre os quais, atividades como efeitos antiglicêmicos e

antiglicantes (SARMENTO, 2016), inibição de bomba de efluxo bacteriana (DANTAS et al., 2018), efeitos antiinflamatórios (SANDES et al., 2018), inibição de lipase (SANTANA et al., 2019) e antitumorais (FRANÇA et al., 2016) foram investigadas.

Em razão da identificação de quatro compostos *hits* (*LQM 10*, *LQM 14*, *LQM 17* e *LQM 19*) através de um *screening* em células cancerígenas (FRANÇA et al., 2016), novas modificações visando otimizar a seletividade e efeito antitumoral do protótipo selecionado **LQM 14** (*Cloridrato de (E)-2-([1,1'-bifenil]-4-ilmetileno)hidrazinacarboximidamida*) foram planejadas e desenvolvidas. Para isto, foram aplicadas diferentes estratégias sintéticas para a obtenção das modificações propostas, tais como: Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr), Reações de acoplamento cruzado C-C e C-N catalisadas por paládio e, por fim, reações de condensação para formação de guanilidrazonas planejadas.

Por fim, o presente trabalho objetivou desenvolver novos análogos guanilidrazônicos racionalmente planejados para investigação dos efeitos antitumorais, almejando adicionalmente a contribuição nas pesquisas para desenvolvimentos de fármacos.

2 Fundamentação teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

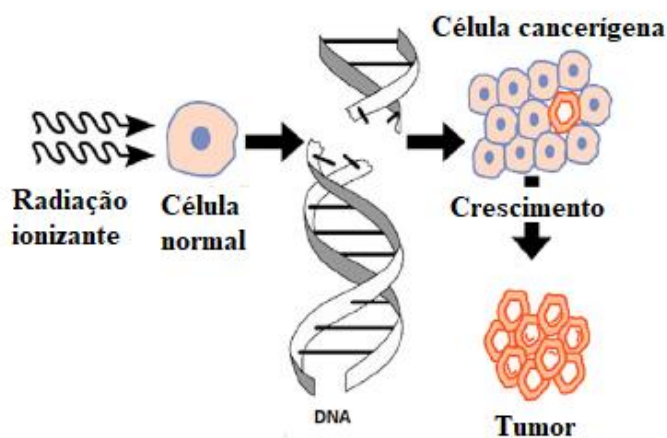
2.1 Considerações gerais sobre o câncer:

Câncer (neoplasias ou tumores malignos) é uma denominação genérica para um conjunto de aproximadamente 100 doenças que se caracterizam pelo crescimento celular além dos seus limites habituais. Em geral, esta patologia pode afetar quase a totalidade das estruturas (tecidos e órgãos) do corpo, apresentando diversos subtipos que requerem manejos específicos (WHO, 2019b, INCA, 2019a).

2.1.1 Patogênese do câncer:

O câncer se origina através de modificações genéticas que promovem mutações no DNA das células (INCA, 2019b) (Figura 1, Página 22). As alterações que culminam no desenvolvimento do câncer, envolvem principalmente dois tipos de genes: os oncogenes e genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes atuam em processos de proliferação, diferenciação e sobrevivência celular e podem sofrer mutações, tornando-se oncogenes que promovem o descontrole de proliferação, crescimento, adesão e migração das células, o que propicia o desenvolvimento de tumores. Estes oncogenes podem ser ativados por diversos mecanismos, dentre os quais, as mutações espontâneas geradas por agentes carcinogênicos, como radiação ultravioleta, ação de radioisótopos, agentes químicos contidos em alimentos, fertilizantes, inseticidas entre outros (MARTINEZ *et al.*, 2006; RASHID *et al.*, 2019; SERRANO, TEODORO, PINHAL, 2014).

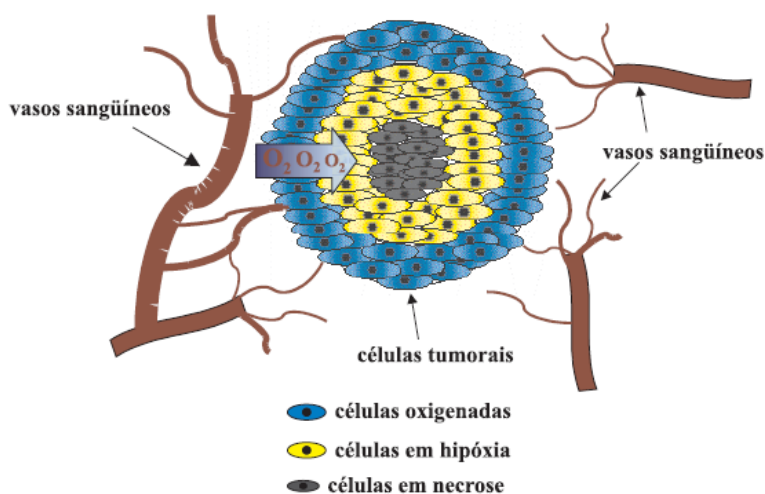
Figura 1- Ilustração do desenvolvimento do câncer após mutação genética causada por irradiação.



Fonte: Adaptada de Rashid *et al.*, 2019.

Estruturalmente, os tumores malignos não são apenas um aglomerado de células. Estes apresentam células neoplásicas, vasos sanguíneos (obstruídos no processo de crescimento celular) e colágeno que promove a separação do tumor dos vasos sanguíneos decorrentes da angiogênese. Esta morfologia (Figura 2, Página 23) faz com que um tumor apresente células em diferentes condições, ou seja, células vascularizadas, células em hipóxia e células necróticas, o que dificulta a terapia, uma vez que as células pouco vascularizadas são resistentes à terapia devido à dificuldade dos fármacos as alcançarem (OLIVEIRA, 2002).

Figura 2- Esquemática de uma secção transversal de um tumor sólido.



Fonte: Oliveira (2002).

2.1.2 Principais causas e fatores de risco do câncer:

O desenvolvimento do câncer geralmente não decorre de uma causa única, no geral, as células tumorais decorrentes de fatores genéticos e fatores externos, como: carcinógenos físicos, como a radiação ultravioleta ou ionizante; químicos, como os componentes da fumaça de cigarro e a aflotoxina e, carcinógenos biológicos, a exemplo de infecções virais, parasitárias ou bacterianas (INCA, 2018b; WHO, 2018b).

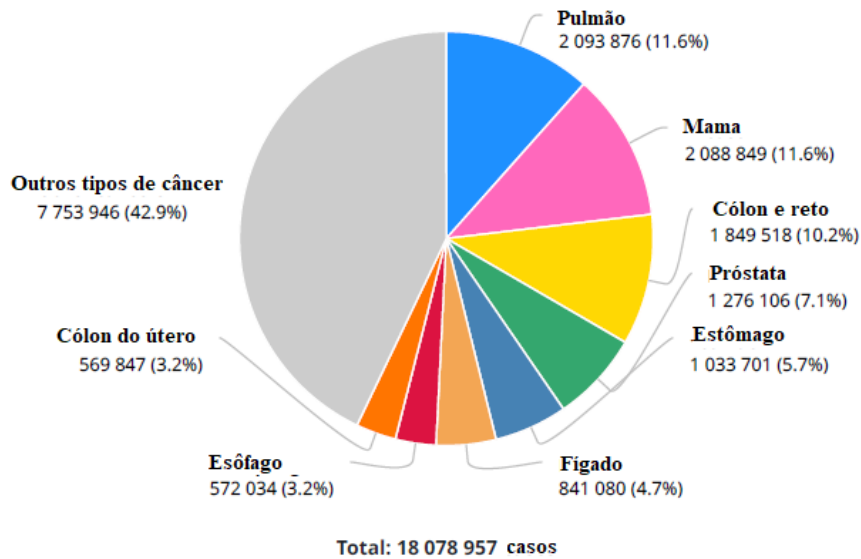
Neste contexto, as taxas de incidência de um determinado tipo câncer podem estar relacionadas a uma maior prevalência de fatores de risco, como exemplo, prevalência de fatores de risco conhecidos relacionados à menstruação (idade precoce na menarca, idade posterior à menopausa), ingestão de hormônio exógeno (uso de contraceptivos orais), nutrição e ingestão de álcool são associados ao câncer de mama, assim como infecções por *Helicobacter pylori* correspondem ao principal fator de risco de câncer estomacal e infecções pelo vírus da hepatite

B e C e alguns tipos de HPV aumentam o risco de câncer no fígado e no colo do útero (BRAY *et al.*, 2018, WHO, 2018b).

2.1.3 Dados epidemiológicos do câncer:

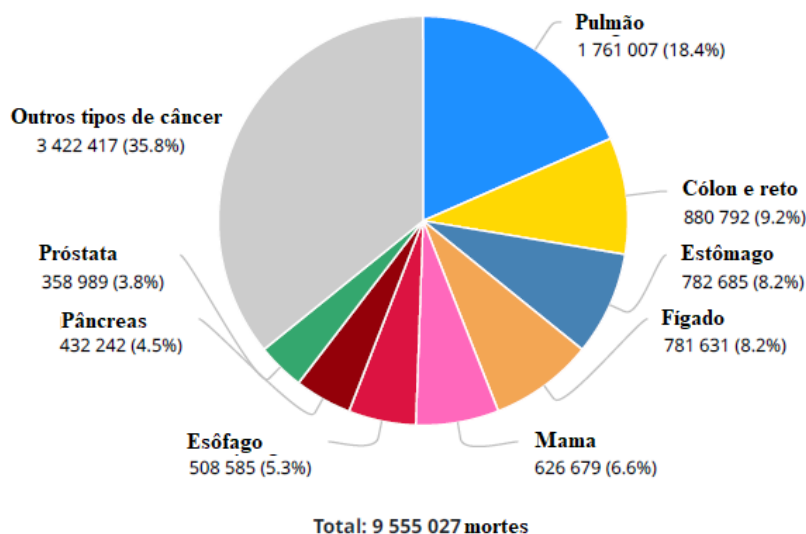
O câncer caracteriza um grave problema de saúde pública, uma vez que aproximadamente 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes globais foram associados à esta patologia somente no ano de 2018 (WHO, 2018b). Os dados reportados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ainda apontam que os tipos de câncer que lideram a incidência global são os que acometem o pulmão (11,6%), seguido pelos que acometem a mama (11,6%) e o tipo colón e reto (10,2%) (Figura 3, Página 24). De modo semelhante, entre as mortes associadas, o câncer de pulmão (18,4%) lidera as causas de mortes, seguido pelo o tipo colón e reto (9,2%) e o de estômago (8,2%) (Figura 4, Página 25) (BRAY *et al.*, 2018; GLOBOCAN, 2018a).

Figura 3- Estatística global de novos casos de câncer em 2018.



Fonte: Adaptada de GLOBOCAN, 2018a.

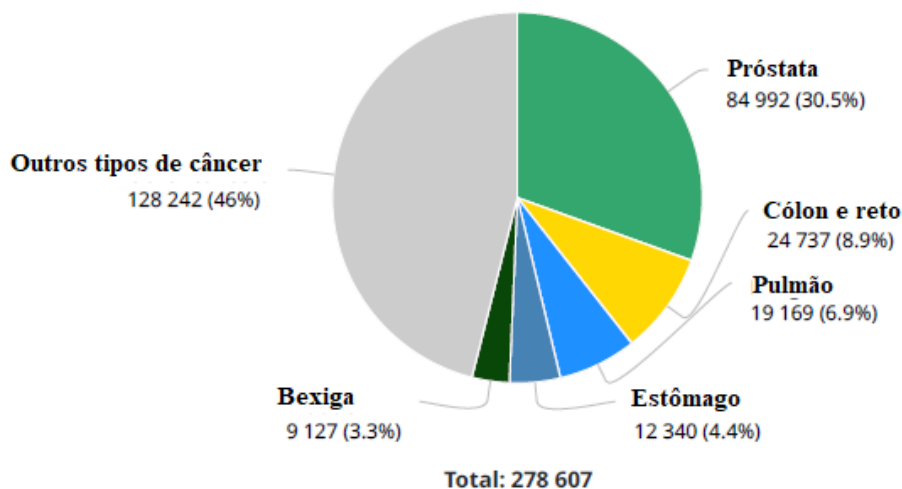
Figura 4- Estatística global de mortalidade em decorrência do câncer em 2018.



Fonte: Adaptada de GLOBOCAN, 2018a.

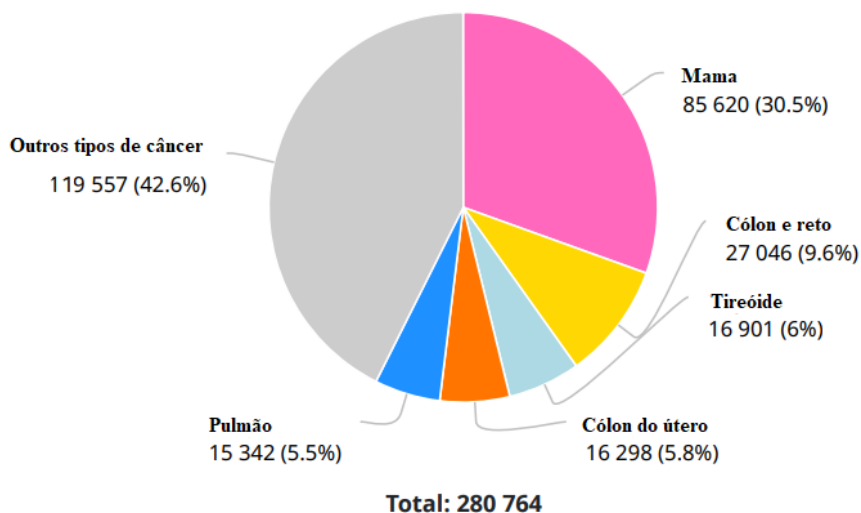
No Brasil, a incidência e mortalidade relacionadas ao câncer é bastante significativa. Dados epidemiológicos apontam que, somente no ano de 2018, mais de 300 mil e 280 mil novos casos foram registrados em homens e mulheres, respectivamente (INCA, 2018c). A respeito dos tipos mais incidentes no referido ano, o câncer de próstata (30,5%), cólon e reto (8,9%) e pulmão (6,9%), lideraram os casos de incidência no sexo masculino (Figura 5, Página 26), arbitrariamente, o câncer de mama (30,5%), cólon e reto (9,6%), tireóide (6,1%) e cólon de útero (5,8%) lideraram as taxas de incidência em mulheres (Figura 6, Página 26) (GLOBOCAN, 2018b). Neste contexto, os dados relacionados à mortalidade no ano de 2016 são, em parte, relacionadas à incidência, de forma que os tipos de cancer de pulmão, brônquios e traquéia (14,4%), próstata (13,5%) e estômago (8,4%) lideraram as causas de mortes relacionadas ao câncer em homens, já o câncer de mama (16,1%), pulmão, brônquios e traquéia (11,4%), cólon e reto (8,9%) seguido por cólon do útero (5,9%) lideraram as causas de mortes relacionadas ao câncer em mulheres (INCA, 2018c).

Figura 5- Novos casos de câncer em homens no Brasil em 2018



Fonte: Adaptada de GLOBOCAN, 2018b.

Figura 6- Novos casos de câncer em mulheres no Brasil em 2018



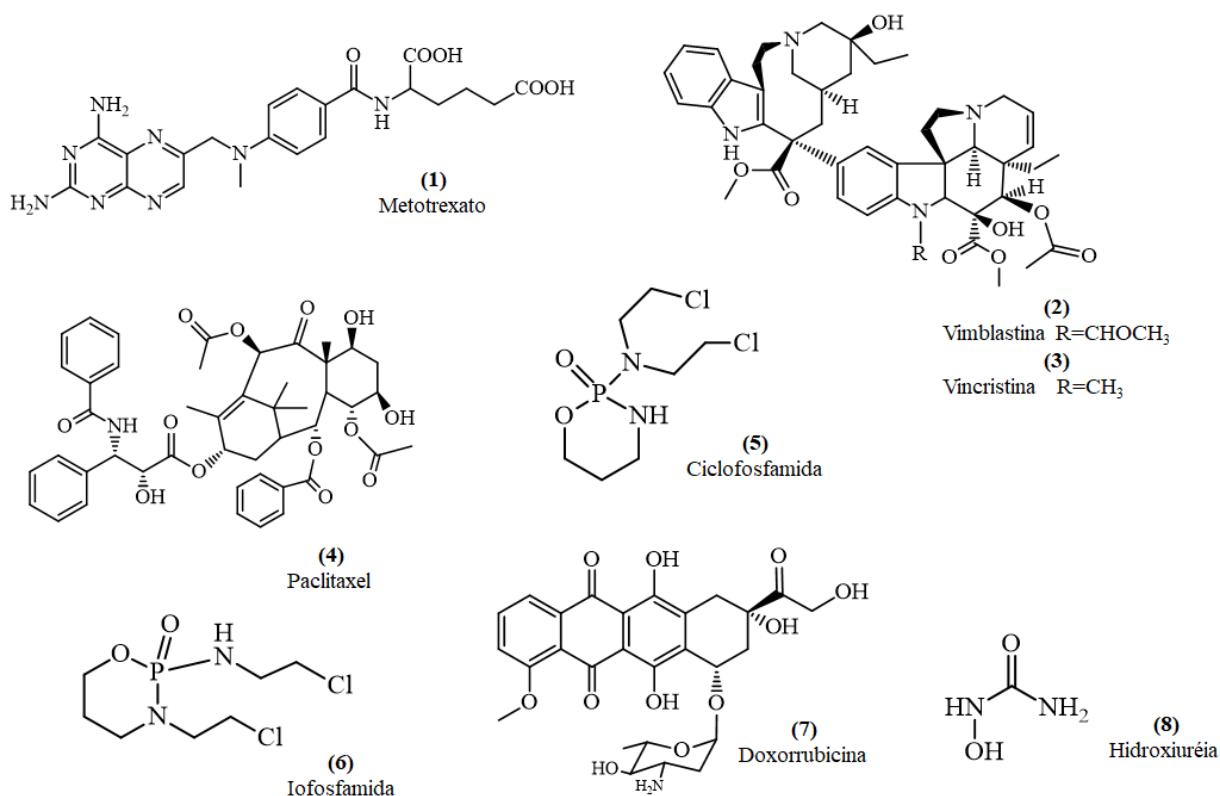
Fonte: Adaptada de GLOBOCAN, 2018b.

2.1.4 Aspectos gerais sobre a farmacologia do câncer:

Atualmente, uma variedade de agentes quimioterápicos encontra-se disponível. Estes, podem atuar em fases do ciclo celular e são denominados ciclo celular específicos ou ainda, atuarem de modo independente do ciclo celular, denominando-se assim ciclo celular inespecíficos (GOLAN et al., 2009). Os mecanismos pelos quais os fármacos promovem sua ação antineoplásicas são diversos, tais como: inibindo a síntese de DNA, como ocorre com os antimetabólitos e antagonistas da síntese de folato como o Metotrexato (1), os inibidores de microtúbulos que interferem na formação do fuso mitótico, como os alcalóides da vinca

vimblastina (2) e vincristina (3) e os taxanos, como o paclitaxel® (4); agentes alquilantes que causam danos ao DNA como a Ciclofosfamida (5) e Iofosfamida (6), os inibidores de topoisomerasas como a Doxorubicina (7), inibidores de Ribonucleotídeo Redutase tal como a Hidroxiuréia (8), entre outros (Figura 7, página 27) (ALMEIDA et al., 2005; GOLAN et al., 2009; LIANG et al., 2019).

Figura 7- Estrutura química de fármacos aplicados na terapia anticâncer.



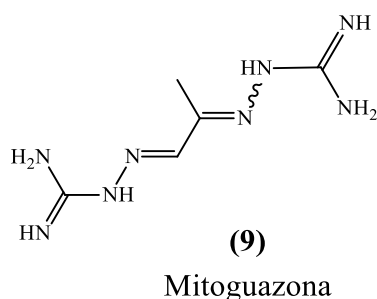
Fonte: Autora, 2019.

Contudo, embora o arsenal terapêutico antitumoral seja relativamente vasto, a inespecificidade de ação farmacológica entre as células normais e tumorais, a resistência aos antitumorais (Ex: resistência à apoptose que envolvem a proteína p-53), que associados, refletem nos altos índices estatísticos de mortalidade, torna-se primordial a busca pela identificação de novos alvos e moléculas bioativas candidatas à fármacos antitumorais (ALMEIDA et al., 2005; LIANG et al., 2019).

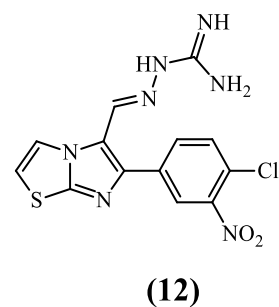
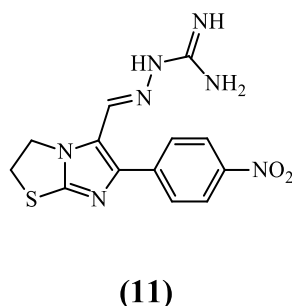
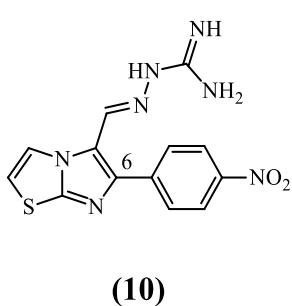
Neste contexto, o grande potencial farmacológico das guanilidrazonas confere importância e interesse científico à classe. Como mencionado anteriormente, diversos efeitos farmacológicos são atribuídos à esta classe de compostos, dentre estes, efeitos antitumorais.

2.1.5 Guanilidrazonas bioativas com efeito antitumoral.

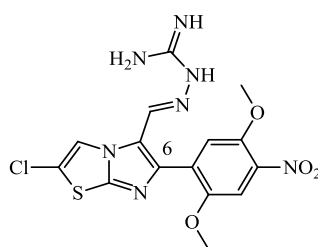
Acerca da atividade antitumoral, diversos autores atribuem efeitos relevantes em alvos biológicos de importância na patogênese do câncer. Neste sentido, a mitoguazona (**9**) representa um derivado que se encontra em ensaios clínicos. Estruturalmente a mitoguazona é composta por dois grupamentos guanilidrazônicos unidos por um esqueleto alifático atuando como um potente inibidor da S-adenosil-1-metionina descarboxilase estando assim envolvida na biossíntese das poliaminas biogênicas espermidina e espermina. Além disso, tem sido usada em ensaios clínicos para o tratamento de Linfoma (Fase 3), Infecções por HIV (Fase 2) e Linfoma não Hodgkin (Fase 2) (DrugBank, 2018; EKELUND; NYGREN; LARSSON, 2001).



Ainda neste contexto, Andreani e colaboradores desenvolveram alguns estudos relacionados a imidazo[2,1-b]tiazol guanilidrazonas. Em 2000, estes autores reportaram a síntese e avaliação do efeito antitumoral de uma nova série destes derivados, no qual, substituições no grupo fenila na posição 6 da estrutura imidazo[2,1-b]tiazol permitiu identificar três derivados (**10**, **11**, **12**) que apresentavam grupo nitrofenil nas posições 3 ou 4 substancialmente promissores frente à linhagens de células tumorais (leucemia, melanoma, câncer de pulmão, cólon, rim, entre outros). Adicionalmente, os autores reportaram que o composto (**12**), foi capaz de inibir uma CDK1 (quinase que desempenha controle no ciclo celular e sua desregulação pode estar envolvida no processo tumoral) (ANDREANI et al., 2000).

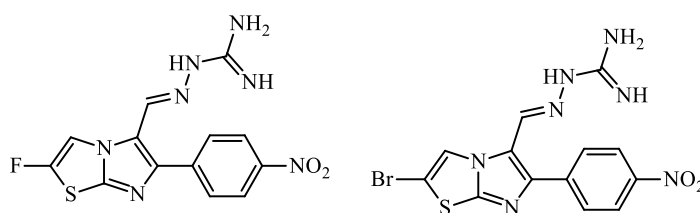


Após os dados anteriormente mencionados, Andreani, *et al.* (2005) propuseram e desenvolveram novas modificações para gerar novos derivados imidazotiazóis guanilidrazônicos apresentando diferentes grupos dimetoxi e nitrofenil na posição 6 (conforme as modificações anteriores). Este estudo evidenciou um novo análogo (**13**) como mais ativo da série, apresentando, adicionalmente uma capacidade inibir o complexo III da cadeia respiratória mitocondrial de células, indicando ainda um potencial efeito indutor de apoptose nas células de câncer de cólon e reto (HT29) e leucemia (HL-60).



(13)

Ainda neste contexto, Andreani *et al* (2011) reportaram a síntese e avaliação de uma série de imidazo[2,1-b]tiazol guanilidrazonas. A avaliação destes compostos frente a diversas linhagens de células cancerígenas demonstrou efeito de vários derivados que apresentaram potenciais efeitos antitumorais. Estudos mais detalhados dos compostos mais ativos (**14**) e (**15**) mostraram inibição potencialmente seletiva sobre o alvo RSK2. Além disto, o composto (**14**) apresentou uma inibição seletiva para MCF-7 (Câncer de mama) em comparação com células não tumorais (MCF-10a).

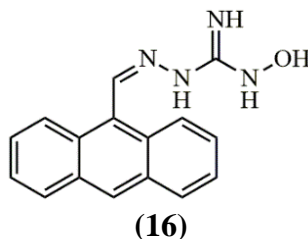


(14)

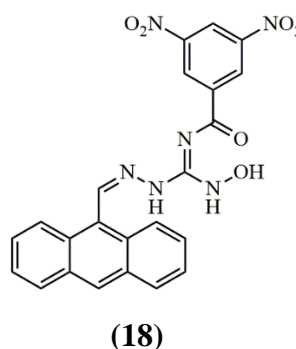
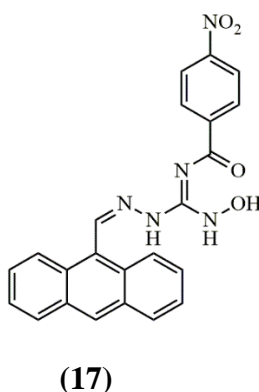
(15)

Na busca da identificação de compostos líderes potencialmente antitumorais, Basu *et al* (2011) investigaram a atividade *in vitro* de *N*-hidroxi-*N*-aminoguanidinas selecionadas após um modelo de Relação Estrutura Atividade Quantitativa (QSAR). Os compostos foram avaliados *in vitro* na linhagem de células cancerígena HL-60 (leucemia promielocítica humana) e seu efeito citotóxico avaliado em células HELA e VERO. Os autores identificaram o composto líder (**16**) que além de apresentar $CI_{50} = 11 \mu M$ em HL-60 mostrou seletividade para células tumorais, uma vez que apresentou $CC_{50} \gg 100 \mu M$ em células VERO. Além disso,

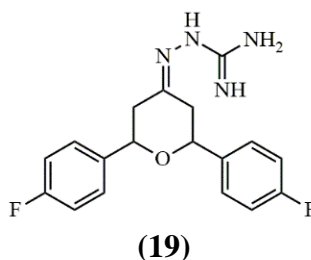
investigações acerca do mecanismo de ação e bioquímicos revelaram que o composto líder **(16)** atua sobre a enzima Ribonucleotideo Redutase (RR) além de apresentar um efeito sinérgico do antineoplásico Citarabina (Ara-c).



Visando otimizar o composto líder reportado anteriormente, Basu *et al* (2012), promoveram alterações estruturais na porção *N*-terminal no composto **(16)**. Os autores concluíram que substituições com grupamentos elétron-doadores não contribuíram com efeito antitumoral, no entanto, as substituições com grupamentos elétron-retiradores produziram resultados similares ao composto **(16)** e identificaram os derivados **(17)** $CI_{50} = 10,0 \pm 0,40 \mu M$ em HL-60 e **(18)** $CI_{50} = 8,0 \pm 1,0 \mu M$ em HL-60.

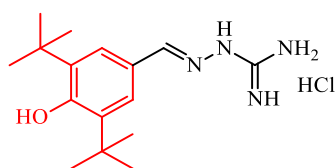


Em estudo recente de Silva *et al* (2016) que sintetizaram e avaliaram os efeitos antitumorais de derivados aminoguanidínicos e guanilidrazônicos do tetraidropirano. Os autores evidenciaram um efeito citotóxico e seletivo mais promissor do derivado **(19)** sob linhagem de células k562 (leucemia mieloide crônica) ($CI_{50} = 8,9 \mu M$) e enfatizaram a ação deste composto sob o ciclo celular causando a inibição e conseqüentemente indução da morte celular por apoptose.

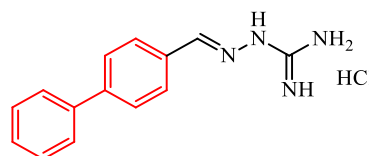


Acerca da importância das guanilidrazonas frente a atividade antitumoral, nosso grupo de pesquisa em Química Medicinal tem desenvolvido trabalhos que demonstram esse efeito terapêutico. Em trabalho publicado, França *et al* (2016) investigaram uma série de 20 compostos guanilidrazônicos na concentração de 5 µg/mL sob as linhagens celulares HCT-8 (carcinoma de cólon), MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (glioblastoma), dentre os quais os protótipos **LQM 10** (inibição de crescimento celular de 97,2% em HCT-8, 92,6% em MDA-MB-435 e 97,8% em SF-295), **LQM 14** (inibição de crescimento de 100% nas três linhagens celulares), **LQM 17** (inibição de crescimento de 100% nas três linhagens celulares) e **LQM 19** (inibição de crescimento de 97,9% em HCT-8, 95,2% em MDA-MB-435 e 96,9% em SF-295) foram os compostos *hits* identificados (Figura 8, página 31). Com estes compostos, foram também realizados ensaios para obtenção de valores de CI₅₀, os quais foram comparados com a doxorrubicina (DOX) conforme mostrado na tabela 1 (página 32).

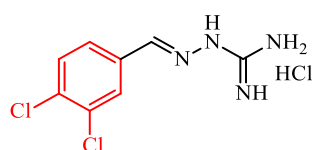
Figura 8- Compostos *hits* identificados pelo grupo de pesquisa em Química Medicinal-UFAL.



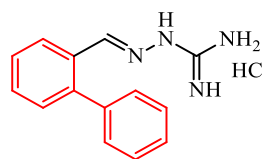
LQM 10
 IC= 97,2% em HCT-8
 92,6% em MDA-MB-435
 97,8% em SF-295



LQM 14
 IC= 100% em HCT-8,
 MDA-MB-435 e
 SF-295



LQM 17
 IC=100% em HCT-8,
 MDA-MB-435 e
 SF-295



LQM 19
 IC= 97,9% em HCT-8,
 95,2% em MDA-MB-435 e
 96,9% em SF-295

Fonte: Autora, 2019. *IC= inibição do crescimento celular (%), HCT-8 (carcinoma de cólon), MDA-MB-435 (melanoma) e SF-295 (glioblastoma).

Tabela 1- Valores de CI_{50} dos compostos hit identificados por França *et al*, 2016.

| Linhagem | CI_{50} μ M | | | | |
|------------|-------------------|------------|-----|-----|------|
| | LQM | LQM | LQM | LQM | DOX |
| celular | 10 | 14 | 17 | 19 | |
| MDA-MB-435 | 3,4 | 4,2 | 0,4 | 9,8 | 0,8 |
| HCT-8 | 3,9 | 1,8 | 0,7 | 3,6 | 0,02 |
| SF-295 | 3,9 | 2,0 | 0,6 | 6,0 | 0,3 |

Fonte: Autora, 2019. (Adaptada de França et al, 2016).

Vale ressaltar que estes resultados foram utilizados para o planejamento deste projeto, visando a obtenção de novos análogos mais potentes, seletivos e eficazes para obtenção de compostos líderes.

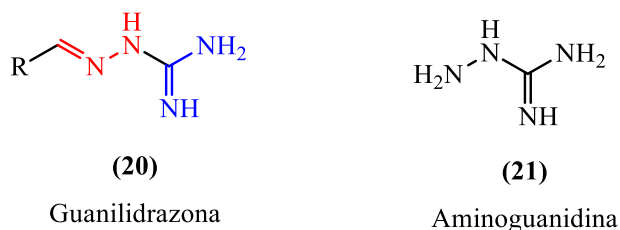
Como mostrado, as guanilidrazonas apresentam um grande interesse medicinal representando uma classe de interesse científico. Adiante, serão realizadas considerações químicas acerca das guanilidrazonas.

2.2 Aspectos químicos das guanilidrazonas:

2.2.1 Hidrazonas, Imina, Aminoguanidina e guanilidrazonas:

Guanilidrazonas (**20**) (também conhecidas amidinohidrazonas) compreendem uma classe de hidrazona ($-C=N-NHR$) onde o substituinte “R” é uma função amidina. No geral, diferenciam-se das aminoguanidinas (**21**), por esta não apresentar o grupamento imina (Figura 9, página 32) (RAMAKRISHNAN; CHOURASIYA; BHARATAM, 2015, PUBCHEM, 2019).

Figura 9- Estrutura química de guanilidrazonas e aminoguanidina.

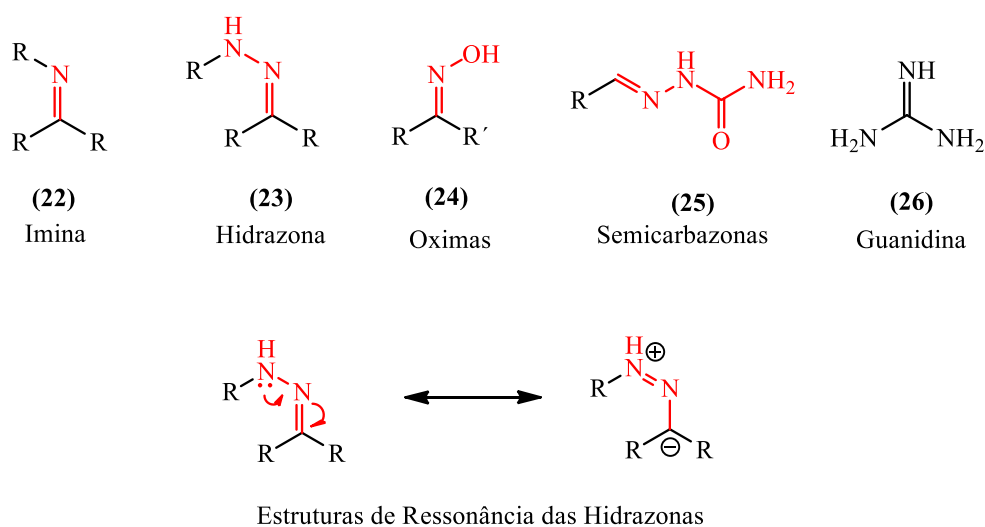


Fonte: Pubchem, 2019; Ramakrishnan; Chourasiya; Bharatam, 2015.

Hidrazonas (**22**) compreendem estruturas que se caracterizam pela presença um grupamento imina ($C=N$) (**23**) ligado diretamente a uma amina ($-NHR$). Por carregarem um átomo eletronegativo (como ocorre também com oximas (**24**) e semicarbazonas (**25**)), as hidrazonas são naturalmente mais estáveis que a função imina, uma vez que o substituinte

eletronegativo participa na deslocalização da dupla ligação, o que gera uma diminuição da carga positiva sobre o átomo de carbono da ligação dupla imina e aumenta a energia do **LUMO** (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), tornando-o menos suscetível ao ataque nucleofílico. As Guanidinas (**26**) ($\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$), por sua vez, referem-se a uma substância que apresenta um carbono de hibridização sp^2 ligado a um grupamento $-\text{NH}$ e dois grupamentos $-\text{NH}_2$ (Figura 10, página 33) (CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, 2012; IUPAC, 2014).

Figura 10- Estruturas químicas de hidrazona, imina e guanidina.

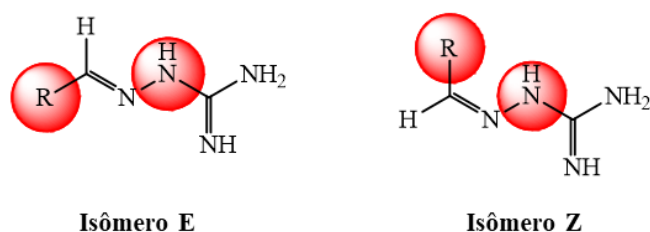


Fonte: Clayden, Greeves, Warren, 2012; IUPAC, 2014.

2.2.2 Considerações moleculares e eletrônicas das Guanilidrazonas:

Devido à presença da insaturação $\text{RC}=\text{NR}'$ (Imina) as guanilidrazonas podem existir na forma isomérica E/Z (Figura 11, página 33) sendo, portanto, o isômero E comumente a forma mais estável (HOLZER; GYÖRGYDEÁK, 1992; CHOURASIYA et al., 2016).

Figura 11- Formas isoméricas E/Z das guanilidrazonas.

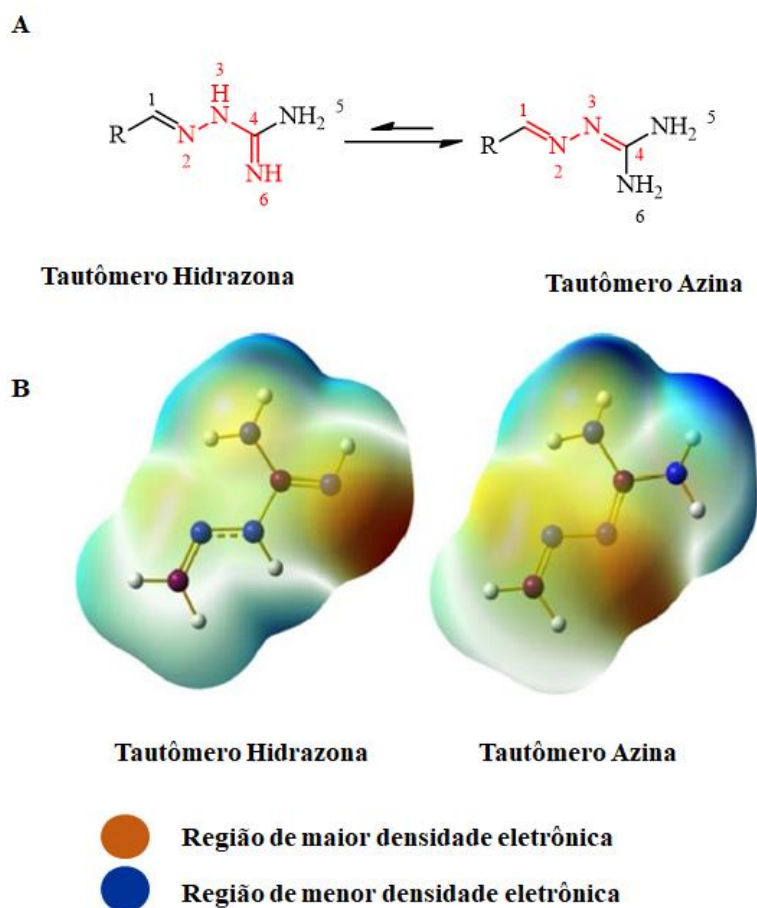


Fonte: Autora, 2019 (Adaptada de Chourasiya *et al.*, 2016)

Além de isômeros E/Z, as guanilidrazonas em sua forma de base livre (ou seja, neutra) podem apresentar um tautomerismo prototrópico entre o nitrogênio sp^3 da hidrazona (N-3) e o

átomo de carbono sp^2 (C-4) adjacente, podendo existir na forma hidrazona ou azina. Embora a forma hidrazona seja mais frequentemente representada na literatura, a forma azina representa o tautômero mais estável (Figura 12-A, página 34) (RAMAKRISHNAN; CHOURASIYA; BHARATAM, 2015; CHOURASIYA et al., 2016). A maior estabilidade do tautômero azina ocorre principalmente devido à conjugação da densidade eletrônica. Os efeitos sobre a distribuição eletrônica são ilustrados no mapa de potencial eletrostático (MESP) onde se observa a diferença da densidade eletrônica entre os tautômeros na região guanidina onde N-6 é parcialmente negativo no tautômero hidrazona e positivo no tautômero azina (figura 12-B, página 34) (RAMAKRISHNAN; CHOURASIYA; BHARATAM, 2015).

Figura 12- Tautômeros hidrazona e azina das guanilidrazonas e mapa de potencial eletrostático destas formas tautoméricas.

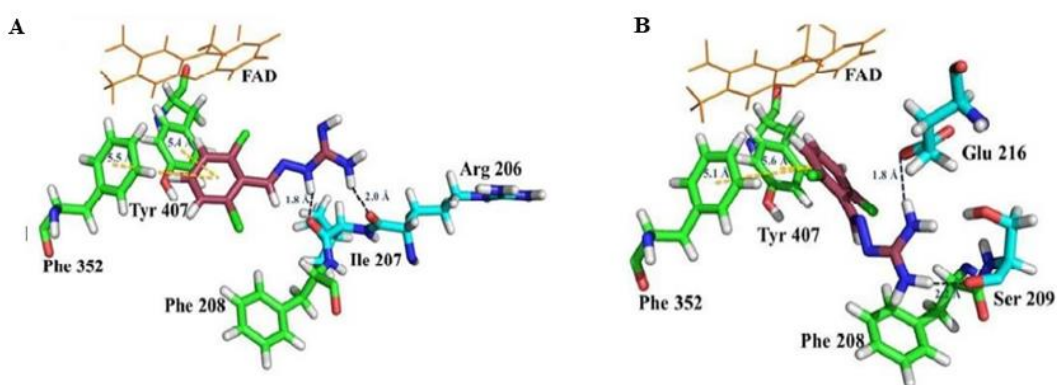


Fonte: Adaptada de Ramakrishnan; Chourasiya; Bharatam, 2015.

Para ilustrar a relevância da representação dos tautômeros e sua importância nos estudos de modelagem molecular, foi realizado um estudo de Docking do fármaco anti-hipertensivo Guanabenz® (uma guanilidrazona) no sítio ativo da enzima MAO-A e ressaltou-se a diferença

entre as interações dos diferentes tautômeros, uma vez que o tautômero azina interage por meio das aminas terminais (N-5 e N-6) com os resíduos de Ser 209 e Glu 216 (Figura 13-B, página 35), enquanto o tautômero hidrazona forma ligações de H entre o N-5 e N-3 com resíduos Arg 206 e Ile 207 respectivamente (Figura 13-A, página 35). Assim, os autores ressaltam a importância de se considerar as formas tautoméricas nos estudos de modelagem molecular. (RAMAKRISHNAN; CHOURASIYA; BHARATAM, 2015).

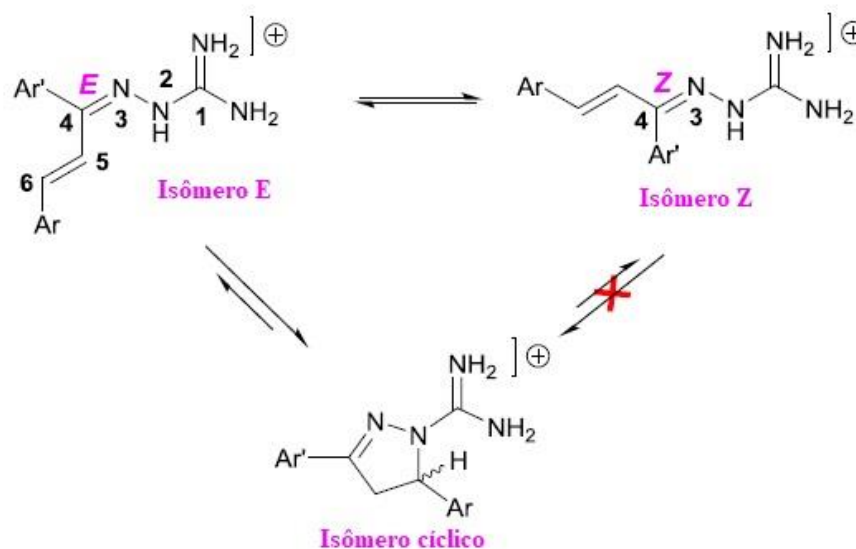
Figura 13- Docking molecular do fármaco Guanabenz no sítio ativo da MAO-a. Interações do tautômero Hidrazona (A), interações do tautômero azine (B).



Fonte: Adaptada de Ramakrishnan; Chourasiya; Bharatam, 2015.

Adicionalmente, estudo recente de Kathuria *et al* (2018) demonstrou um novo tipo de isomerismo, desta vez, relacionada a guanilidrazonas conjugadas. Os autores demonstraram que guanilidrazonas conjugadas tendem a formar o isômero cadeia-anel (“Ring-chain isomerism”) nas condições reacionais empregadas (tempo reacional de 12 h). Em adição, os autores demonstraram ainda que as guanilidrazonas conjugadas apresentam-se como isômeros geométricos *E/Z*, sendo o isômero *E* o mais estável, fato este que promove a formação do isômero da cadeia-anel uma vez que uma ciclização intramolecular é favorecida devido à proximidade do centro nucleofílico N-2 e do centro eletrofílico C-6 na estrutura da guanilidrazona conjugada (Figura 14, página 36) (KATHURIA *et al.*, 2018).

Figura 14- Isômeros de cadeia de anel de guanilidrazonas conjugadas.

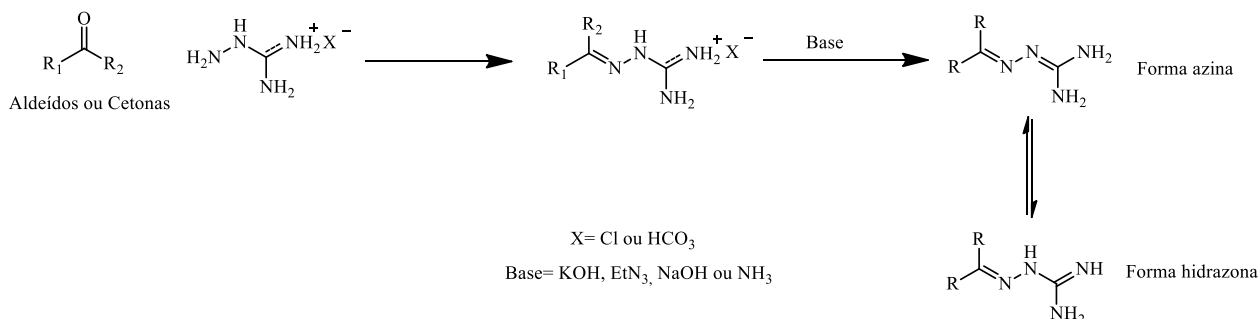


Fonte: Adaptada de Kathuria *et al* (2018).

2.2.3 Métodos de obtenção de guanilidrazonas:

A síntese das guanilidrazonas não substituídas na região amidina são obtidas através dos métodos convencionais de reações e se assemelha as reações para formação de imina. Assim, a síntese compreende uma condensação quimiosseletiva entre um derivado carbonilado (aldeídos ou cetonas) e sais de aminoguanidina (bicarbonato ou cloridrato) obtidos comercialmente, em meio alcoólico. Por sua vez, guanilidrazonas em forma de base livre podem ser obtidas após tratamento com bases, como por exemplo KOH, NaOH, trietilamina ou amônia (Figura 15, página 36) (HOLZER; GYÖRGYDEÁK, 1992; SANTOS-JÚNIOR, 2017).

Figura 15- Reação global para obtenção de guanilidrazonas.



Fonte: Autora, 2019.

Considerando que a obtenção Aril-guanilidrazonas se dá por meio da reação entre aldeídos ou cetonas aromáticas, mudanças estruturais em estruturas aromáticas podem ser

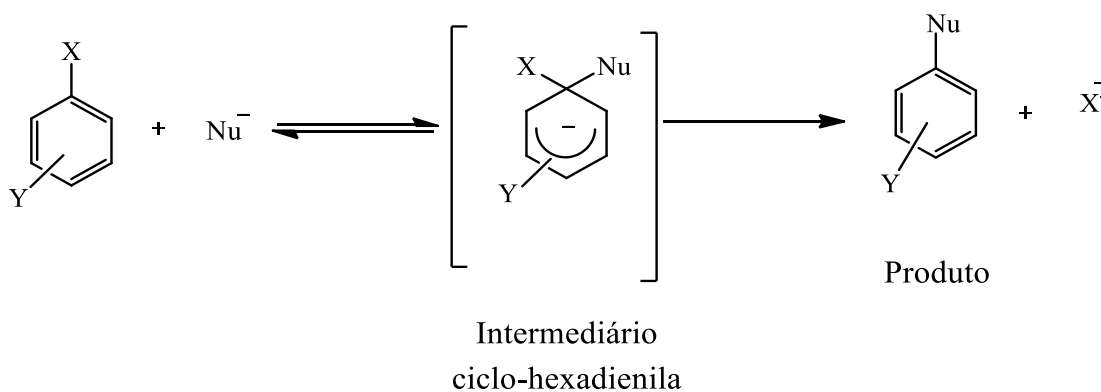
obtidas, a depender da natureza da modificação desejada, por meio de diversas reações. As modificações desenvolvidas neste trabalho envolveram Substituições Nucleofílicas Aromáticas (S_NAr) e reações de acoplamento, as quais serão abordadas adiante.

2.3 Substituição aromática nucleofílica (S_NAr):

Os haletos de arila simples, são relativamente inertes frente à substituição nucleofílica sob condições que ocorrem facilmente com haletos de alquila (SOLOMONS, FRYHLE, SNYDER, 2014). A baixa reatividade envolve diversos fatores no composto aromático, como a ligação carbono-halogênio está no plano, logo, reações via S_N2 não seriam possíveis, de modo semelhante, reações S_N1 são muito desfavoráveis, pois cátions arila são muito instáveis (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012; SOLOMONS, FRYHLE, SNYDER, 2014).

O mecanismo pelo qual anéis aromáticos sofrem substituição é denominado de adição-eliminação. Este processo envolve a adição de um nucleófilo ao anel aromático especificamente no carbono ligado ao grupo de saída ocorrendo a formação de um ânion ciclo-hexadienila. Desse modo, o carbono ligado ao grupo de saída se torna hibridizado sp^3 e a aromaticidade do anel é quebrada. Por fim, a perda do haleto intermediário ciclo-hexadienila restaura a aromaticidade do anel e resulta no produto de S_NAr (Figura 16, página 37). É requerido, neste mecanismo, que os elétrons sejam capazes de sair do anel aromático para grupos estabilizadores de ânions, ou seja, grupos retiradores de elétrons (Ex: NO_2 , $C=O$) que estejam em posição *orto* ou *para* ao grupo abandonador. Embora os halogênios sejam os grupos abandonadores mais comuns, os grupos alcoxi, ciano, nitro e sulfonilo também podem ser deslocados, e se tratando de halogênios, o fluoreto é o melhor grupo de saída ($F \gg Br \gg Cl > I$) (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012; CAREY, 2011).

Figura 16- Mecanismo geral de substituições nucleofílica aromática.



X= Grupo de saída, **Y**= grupo estabilizador em posição *orto* ou *para* ao grupo de saída,
NU= Nucleófilo

Fonte: Terrier, François, 2013.

Como visto, os mecanismos pelos quais compostos aromáticos sofrem substituição não envolvem apenas uma etapa. As classes gerais de mecanismos envolvem adição-eliminação, eliminação-adição ou ainda reações catalisadas por metais (CAREY; SUNDBERG, 2007), as quais algumas serão abordadas adiante.

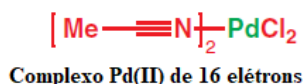
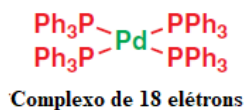
2.4 Organometálicos em síntese orgânica:

Os complexos de metais de transição representam uma importante ferramenta na síntese orgânica, possibilitando o desenvolvimento de reações que aparentemente não ocorreriam, pois, estas espécies apresentam a capacidade de ativar substratos orgânicos e promover reações químicas que normalmente não ocorreriam sem a presença destes metais (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012; VICTOR, M. M. , SILVA, 2016). Neste âmbito, pode-se elencar diversas propriedades inerentes aos metais de transição que contribuem para os processos de transformação orgânica, tais como: grande capacidade de formação de ligações σ ou ligações π com outros grupos; variedade dos ligantes, além destes poderem influenciar o comportamento do organometálico; capacidade de alteração no estado de oxidação e coordenação, entre outras (VICTOR, M. M. , SILVA, 2016). Neste sentido, o paládio (Pd) representa o metal de transição mais importante nas transformações orgânicas (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012), sendo sua aplicação nas reações de acoplamento cruzado de extrema relevância, especialmente aquelas desenvolvidas pelos pesquisadores Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki que em 2010 foram agraciados com prêmio Nobel de Química (BROCKSOM et al., 2010).

2.4.1 Paládio e reações de acoplamento

Paládio (Pd) é um elemento do grupo 10 capaz de formar complexos d^{10} , com 18 elétrons na camada de valência (obedecendo a regra dos 18 elétrons) e estado de oxidação 0, como exemplo do complexo tetraquistrifenilfosfina paládio(0), ou ainda, complexos d^8 , com 16 elétrons na camada de valência, com estado de oxidação 2, como exemplo do $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$ (Figura 17, página 39) (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012).

Figura 17- Exemplos de complexos de paládio.

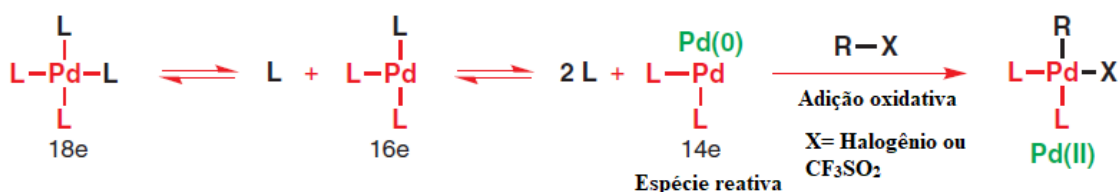


Fonte: Adaptada de Clayden, Greeves, Warren, 2012.

Diversos complexos de paládio(0), tais como Pd(PPh₃)₄, são usados como agentes catalíticos, ou ainda, outras fontes de paládio(0) são obtidos pela mistura de complexos divalentes como Pd(OAc)₂ e fosfinas. Em geral, a química do paládio baseia-se principalmente nestes dois estados de oxidação, e no que se refere as reações que englobam o processo de acoplamento catalisada por paládio, três mecanismos podem ser sumarizados: a adição oxidativa, transmetalção e eliminação reductiva (CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012; BATALHA; SAGRILLO; GAMA, 2014).

Na adição oxidativa, as espécies de Pd(0)L₄ tais como Pd(PPh₃)₄ que apresentam 18 elétrons na camada de valência se dissociam em solução formando espécies com 14 elétrons PdL₂ que é a espécie reativa. O haleto de arila (I>Br>>Cl) sofre adição oxidativa, ou seja, ocorre a inserção deste substrato ao complexo PdL₂ formando um complexo de 16 elétrons PdL₂RX (Figura 18, página 39) (AMATORE; JUTAND, 2010; CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012).

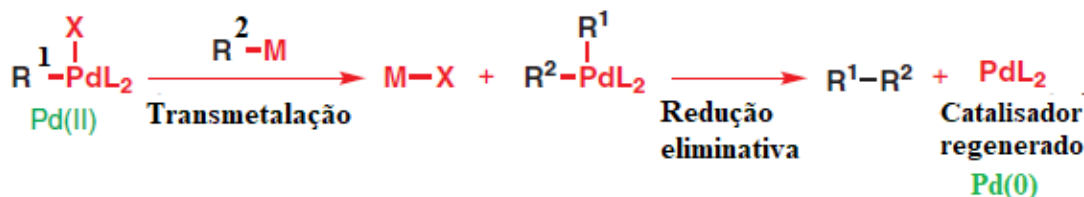
Figura 18- Esquemática da adição oxidativa no ciclo catalítico do paládio.



Fonte: Adaptada de Clayden, Greeves, Warren, 2012.

O processo de transmetalção envolve a ligação do segundo substrato (R₂M) ao complexo metálico Pd (II)L₂RX, onde, o haleto é deslocado do complexo e, por fim, a eliminação reductiva promove a formação do produto (R₁-R₂) do acoplamento e liberação do catalisador metálico Pd(0) regenerado (Figura 19, página 40) (BROCKSON et al., 2010; CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012).

Figura 19- Esquemática da etapa de transmetalização e eliminação redutiva no ciclo do paládio.



Fonte: Adaptada de Clayden, Greeves, Warren, 2012.

Adicionalmente, por se tratar de um catalisador bastante versátil, o paládio participa de diversas reações de acoplamento para formação de ligações C-C, como acoplamento de Suzuki-Miyaura (MIYAURA; SUZUKI, 1995), e ligações C-heteroátomo, a exemplo de ligação C-N nomeada de acoplamento cruzado de Buchwald- Hartwig (HERAVI et al., 2018). Haja visto que estas reações foram aplicadas neste trabalho, faz necessário considerações especiais a cerca destas das quais veremos adiante.

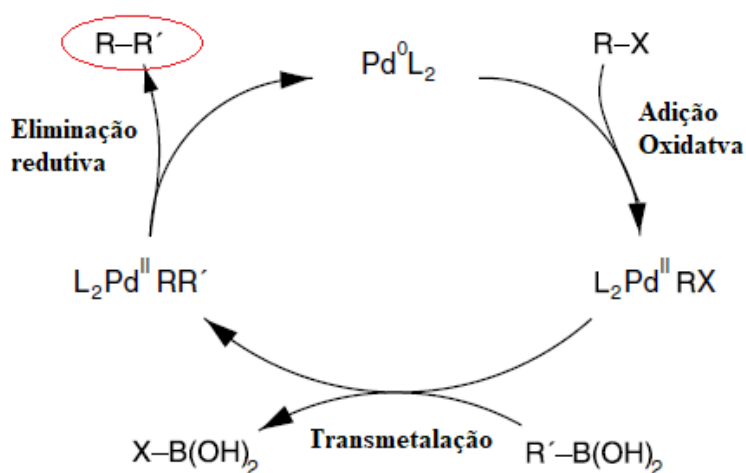
2.4.2 Reações de acoplamento C-C: Suzuki-Miyaura

As reações de acoplamento proposta inicialmente pelos pesquisadores Miyaura, Yamada, e Suzuki, envolvendo eletrófilos orgânicos e metais de transição para formação de ligação C-C é reconhecida como reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura (BELETSKAYA; ALONSO; TYURIN, 2019). Estas reações envolvendo reagentes borônicos (ácidos ou ésteres) e haletos orgânicos (Ar-X, X = I, Br, Cl) na presença de quantidades catalíticas de paládio e uma base são reações de acoplamento de C-C indiscutivelmente bem-sucedidas (CEPANEC, 2004; BRAGA et al., 2006).

No geral, diversos complexos de paládio podem ser aplicados. As primeiras reações envolviam Pd(PPh₃)₄, ainda amplamente utilizado, embora, complexos como 5% Pd-C com ou sem PPh₃, Pd(OAc)₂ com ou sem PPh₃, Pd(SEt₂)₂Cl₂, Pd(MeCN)₂Cl₂, Pd(PhCN)Cl₂ ou Pd(PPh₃)₂Cl₂ com PPh₃, Pd(dba)₃ com P(t-Bu)₃ ou PCy₃ sejam utilizados (CEPANEC, 2004).

O ciclo catalítico de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura ocorre com a espécie catalítica Pd(0)L₂ e envolve as três etapas já mencionadas, a adição oxidativa, onde o haleto de arila é adicionado ao complexo catalítico, culminando na forma L₂Pd(II)RX, a transmetalização, formando um complexo L₂Pd(II)RR' e, por fim, a eliminação redutiva, apresentando o produto R-R' e a espécie catalítica regenerada (Figura 20, página 41) (BRAGA et al., 2006; NOLAN; NAVARRO, 2007).

Figura 20- Reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio de Suzuki-Miyaura.



Fonte: Adaptada de Braga *et al.*, 2006.

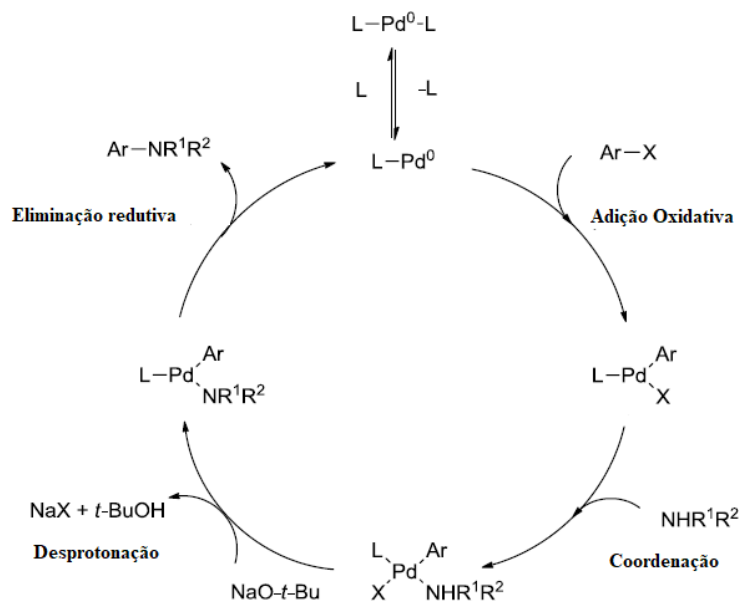
2.4.3 Reações de acoplamento C-N: Buchwald-Hartwig

As reações para formação de ligações C-N catalisadas por paládio são denominadas reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig. Estas se desenvolvem por meio de reações entre aminas (primárias, secundárias, arilaminas ou amidas) e haletos de arila ($Ar-X$, $X= I, Br, Cl$), triflatos ou tosilatos na presença de bases (SHEN; HARTWIG, 2008).

Os agentes mais utilizados para obtenção de complexos de $Pd(0)$ são as fosfinas, como (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) e várias bases, tais como $t-BuONa$, $MeONa$, $LiN(TMS)$ ou K_2CO_3 são bem toleradas, mas bases fracas como o carbonato de cério é bastante funcional (HARTWIG, 2006; CLAYDEN, J., GREEVES, N., WARREN, 2012).

O mecanismo de acoplamento cruzado catalítico ocorre basicamente em três etapas. O ciclo catalítico se inicia com uma espécie de paládio (0), ou um pré-catalisador, o paládio (II) que entra no ciclo após dissociação do ligante. Após esta fase de ativação, o complexo de paládio(0) sofre adição oxidativa com o haleto de arila. O processo continua pela coordenação do nucleófilo (NHR_1R_2) com o complexo $Ar-PdLX$ e, em seguida, ocorre uma desprotonação gerada pela base. Por fim, o complexo $Ar-PdL-NHR$ sofre uma redução eliminativa formando o produto e concomitantemente o catalisador $LPd(0)$ regenerado (Figura 21, página 42) (HARTWIG, 2006; HERAVI *et al.*, 2018).

Figura 21- Reação de acoplamento catalisada por paládio de Buchwald-Hartwing.



Fonte: Adaptada de Heravi *et al.*, 2018.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Sintetizar compostos *Aril*-guanilidrazônicos *p*-funcionalizados análogos ao LQM 14.

3.2 Objetivos específicos:

1. Realizar reações que promovam a formação de benzaldeídos *p*-funcionalizados;
2. Sintetizar análogos estruturais *p*-funcionalizados do composto *hit* LQM 14;
3. Determinar as propriedades físico-químicas dos compostos tais como: ponto de fusão, fator de retenção (RF), tempo de retenção (em cromatografia líquida) e grau de pureza.
4. Caracterizar estruturalmente as substâncias sintetizadas por meio das técnicas espectroscópica de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e Carbono (RMN ¹³C) e infravermelho (FTIR);

4. Materiais e métodos

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Seção experimental:

4.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD), Cromatografia líquida de Média pressão e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE):

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de Sílica Gel 60 F254 (MERCK®) de 0,25 mm de espessura. As leituras das placas foram realizadas através de radiação ultravioleta (UV) no comprimento de onda (λ) de 254 nm.

As purificações dos compostos foram realizadas por meio de cromatografia líquida de média eficiência desenvolvida em aparelho flashsmart AIT acoplado ao detector ultravioleta no comprimento de onda (λ) de 254 nm em colunas simply connect BS-SUP (20-40 μ m).

A determinação do grau de pureza dos respectivos compostos foi realizada por meio de Cromatografia Líquida de Alta Pressão acoplado ao detector ultravioleta no comprimento de onda (λ) de 254 nm (CLAE/HPLC-UV), utilizando o equipamento Shimadzu®, modelo SIL-20AHT, além de coluna C-18 Supelco Discovery®, 25 cm x 4.6 mm, 5 μ M. Foi utilizado como fases móvel metanol 100%. O volume de injeção da amostra foi de 5 μ L e o fluxo de injeção 1mL/min. As amostras analisadas em corridas de 12 minutos.

4.1.2 Ponto de Fusão:

Os pontos de fusão foram mensurados em capilares abertos no equipamento MSTecnoPON® PFMII Digital.

4.1.3 Espectroscopias de RMN¹H e RMN¹³C:

Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos através do equipamento Brüker®, modelo Avance DRX 600 MHz – UltraShield®, do Núcleo de Análises de Produtos por Ressonância Magnética Nuclear – IQB/UFAL, liderado pelo Prof. Dr. Edson Bento. Foi utilizado CDCl₃ e DMSO-d₆ como solvente analítico. Referente aos espectros, os deslocamentos químicos (δ) foram computados em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento foram reportadas em Hertz (Hz). Foi empregado tetrametilsilano (TMS), o solvente CDCl₃ ou DMSO-d₆ como referência interna. As multiplicidades dos sinais foram indicadas da seguinte forma: simpleto (s), simpleto largo (sl), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (qi), sexteto (sex), septeto (sep) duplo tripleto (dt).

4.1.4. Caracterização estrutural por Infravermelho (IV):

Os espectros de Infravermelho foram obtidos em transmitância em equipamento IRAffinity-, Shimadzu ®, no Laboratório de Análise Instrumental, Departamento de Química, do Instituto Federal de Alagoas – IFAL, sob direção do Prof. Dr. Johnnatan Freitas.

4.1.5 Reagentes e solventes

| | |
|---|--|
| 4-clorobenzaldeído | Dioxano |
| Anilina | Acetato de Etila |
| Difenilamina | Água destilada |
| 3-amino-quinolina | Hexano |
| Acetato de Paládio | Dimetilformamida |
| Carbonato de céσιο | Metanol |
| (2,2'-bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo)- BINAP | Etanol |
| 4-Bromobenzaldeído | Dimetil-sulfóxido deuterado (DMSO- <i>d</i> 6) |
| Ácido 3,4-diclorobenzenoborônico | Clorofórmio deuterado (CDCl ₃) |
| 4-fenilpiperazina | Argônio |
| Morfolina | Hidróxido de Potássio |
| Piperidina | Sulfato de sódio |
| Pirrolidina | Cloreto de sódio |
| 1-metilpiperazina | 4-fluorbenzaldeído |
| Cloridrato de aminoguanidina | |
| Solução de HCl 1M | |

4.1.6 Equipamentos

Balança analítica (4 casas decimais) (IKA®) Estufa (Nova ética®)

Bomba de alto vácuo (IKA®)

Evaporador rotativo (IKA®)

Capela com exaustão

Freezer (Brastemp®)

Computadores (i7) (Dell®)

Placas de agitação e aquecimento (IKA)

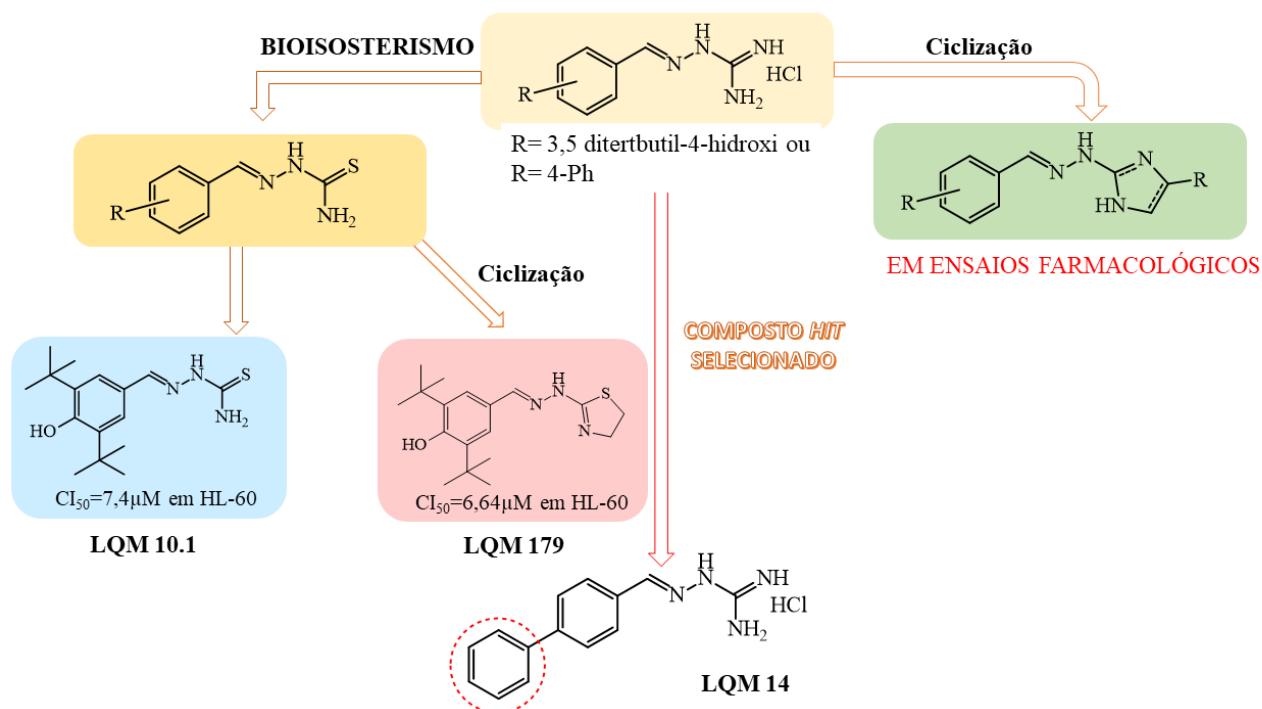
Vidrarias (Erlenmeyer, béquer, funil,
Kitassato, balão de fundo redondo)

4.2 Planejamento dos derivados guanilidrazônicos propostos:

Como demonstrado anteriormente (Figura 8, página 31), recentes trabalhos desenvolvidos no laboratório de Química Medicinal (LQM-UFAL) identificaram os compostos LQM 10, LQM 14, LQM 17 e LQM 19 com efeitos antitumorais relevantes. A partir destes compostos *hits*, foram planejados e desenvolvidas alterações estruturais visando a otimização destas substâncias em termos de potência e seletividade do efeito antitumoral.

Neste contexto, modificações dos compostos *hits* **LQM 10** e **LQM 14** já foram sintetizadas e avaliadas quanto seu potencial tumoral. As estratégias de planejamento das substâncias desenvolvidas foram baseadas no bioisosterismo clássico divalente, originando derivados tiossemicarbazônicos e compostos rigidificados na região amidina (para análogos guanilidrazônicos) e na porção tioamida (para os análogos tiossemicarbazônicos). Os resultados recentes de Monteiro (2018) identificaram dois análogos promissores derivados do protótipo **LQM 10**: i) o análogo LQM 10.1 com $CI_{50} = 7,4\mu M$ em HL-60 e, ii) o análogo LQM 179 com $CI_{50} = 6,64\mu M$ e 71,3% em PC-3. No entanto, todas as modificações realizadas no *hit* **LQM 14** por meios das estratégias de bioisosterismo seguida de rigidificação molecular resultaram em compostos inativos (dados não mostrados). Diante destes resultados, o composto **LQM 14** foi selecionado para o desenvolvimento de novas modificações moleculares, desta vez, na funcionalidade na região aromática, sendo, portanto, os análogos desenvolvidos neste trabalho (Figura 22, página 49).

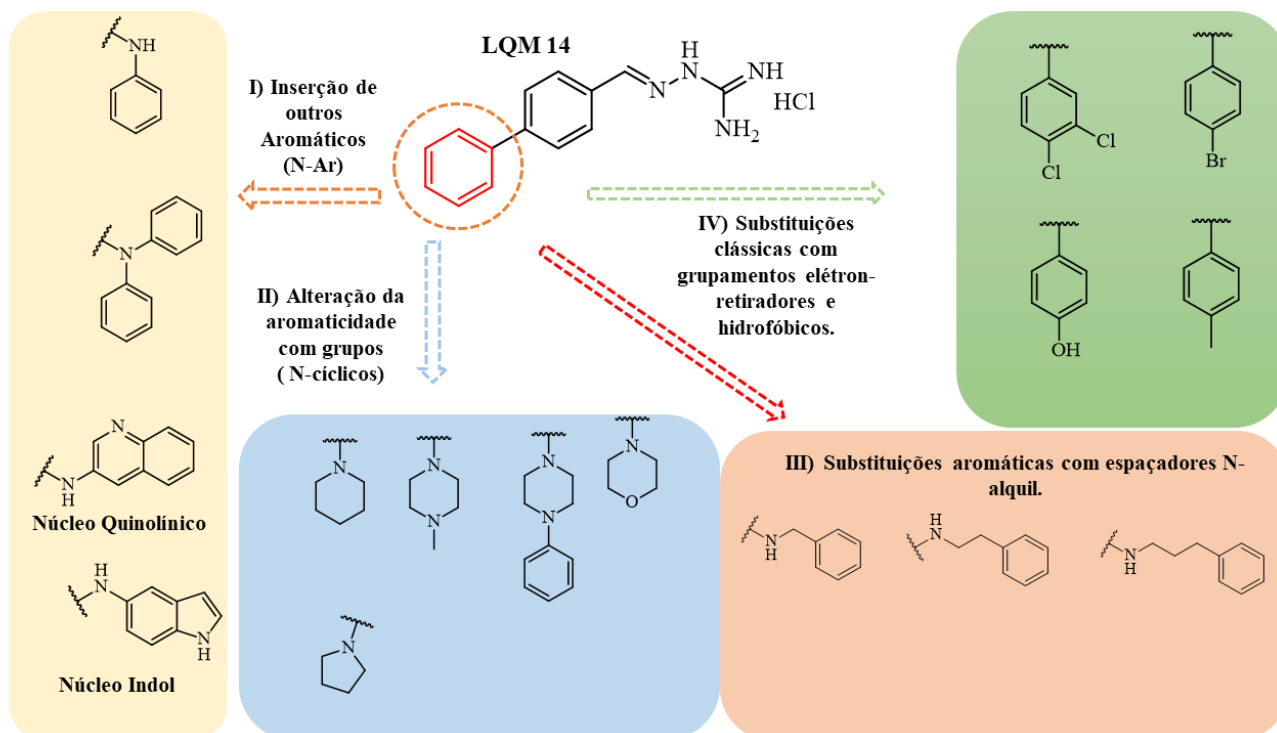
Figura 22- Seleção do *scaffold* para planejamento do projeto.



Fonte: Autora, 2019.

Neste contexto, as modificações planejadas e desenvolvidas (Figura 23, página 50) foram baseadas na alteração da fenila na posição em *para* protótipo selecionado. Desse modo, as modificações propostas envolveram i) alteração por novos sistemas aromáticos formando substituições do tipo N-Aromáticos incluindo os substituintes anilina, difenilamina, núcleo quinolina e indólico, sendo os últimos mencionados de significativa relevância na química medicinal e com efeitos antitumorais (JAIN et al., 2016; DADASHPOUR; EMAMI, 2018; LA REGINA et al., 2018), ii) alteração da aromaticidade através da inserção de grupamentos com N-alifáticos cíclicos como piperidina, pirrolidina, morfolina e piperazina e 4-metilpiperazina; sendo estas estruturas estudadas na descoberta de novos protótipos antitumorais (LI et al., 2016; QIN et al., 2017; TAHA et al., 2017) iii) Alterações com substituintes aromáticos envolvendo espaçadores N-alkil (p. ex. Benzilamina) e iv) análogos estruturais com a inserção de grupamentos eletronegativos clássicos (Br, Cl, OH) e lipofílicos (CH₃) na bifenila.

Figura 23- Modificações estruturais propostas e desenvolvidas.



Fonte: Autora, 2019.

4.3 Procedimentos reacionais:

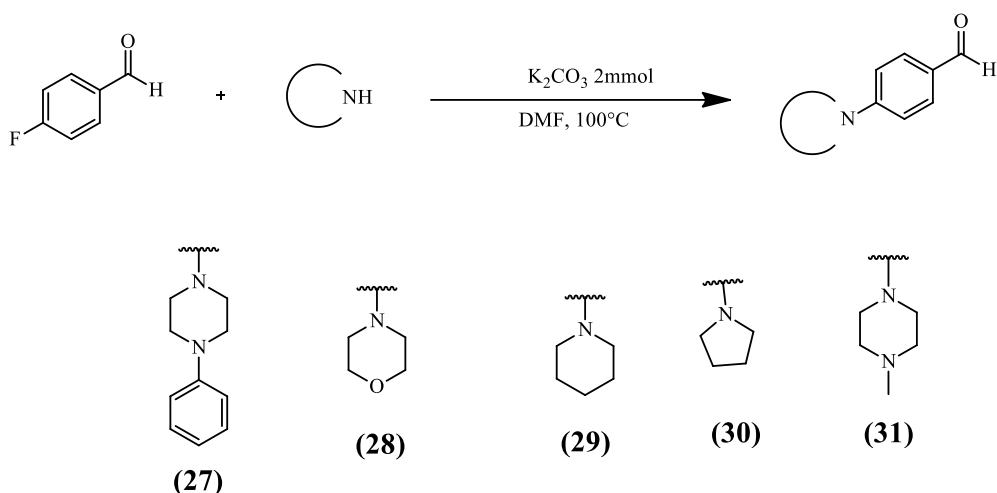
4.3.1 Obtenção de benzaldeídos *p*-funcionalizados:

4.3.1.1 Reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr) (27-31)

Para obtenção de ligações C-N entre aminas não pertencentes à sistemas aromáticos, foram desenvolvidas reações de substituição aromática nucleofílica (Figura 24, página 51) conforme metodologia adaptada Markandewar; Zia; Baseer (2013) e Nurkenov *et al.* (2013). Para isto, em uma solução de 1mmol de 4-fluorobenzaldeído em 8 mL de DMF foram adicionados 1,1 mmol das aminas correspondentes (4-fenilpiperazina, morfolina, piperidina, pirrolidina e 4-metilpiperazina) e 2 mmol de carbonato de potássio. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, à 100 °C durante 24 h. Após o término da reação verificada por CCD usando como fase móvel hexano/AcOEt 9:1 foi procedida uma partição líquido-líquido em AcOEt:H₂O (3x10 mL) na qual as soluções orgânicas foram combinadas e seca em Na₂SO₄ e sob pressão reduzida. Em seguida, a mistura reacional foi submetida a separação via cromatografia líquida de média eficiência com utilização de fase móvel hexano/AcEOT de concentração gradiente. Por fim, as frações puras obtidas foram reunidas e secas sob pressão

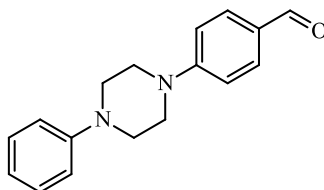
reduzida. Com exceção do composto (27) no qual foi adicionado 4 mL de água destilada ao meio reacional, culminando na formação de um precipitado que foi filtrado e seco resultando na obtenção do produto sólido puro.

Figura 24- Esquema geral de síntese para reação de S_NAr para obtenção de aldeídos.



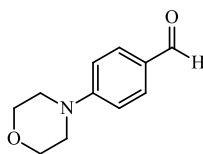
Fonte: Autora, 2019.

4- (4-fenilpiperazin-1-il) benzaldeído (27):



Sólido amarelo, fórmula molecular: C₁₇H₁₈N₂O, massa molar: 266,14 g/mol, RF: 0,3 (Hex/acOEt 10%), P.F=134°C rendimento: 86%, Purificação: Precipitação em água destilada. RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,27 (t, 4H, J=5,3 Hz, N(CH₂)₂); 3,55 (t, 4H, J= 5,3 Hz, N(CH₂)₂); 6,81 (t, 1H, J = 7,2 Hz, CH-Ar); 6,99 (d, 2H, J = 7,8 , CH-Ar); 7,11 (d, 2H, J = 8,9 Hz, CH-Ar), 7,22-7,26 (m, 2H, CH-Ar); 7,74 (d, J =8,9 Hz, CH-Ar); 9,73 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 46,3 (N(CH₂)₂); 47,9 (N(CH₂)₂); 113,4 (C-Ar); 115,6 (C-Ar); 119,2 (C-Ar); 126,4 (C-Ar); 129,0 (C-Ar); 131,5 (C-Ar), 150,7 (C-Ar); 154,5 (C-Ar); 190,3 (C=O) (Apêndice A).

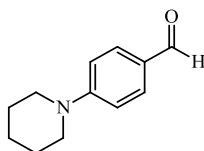
4- morfolinabenzaldeído (28):



Sólido branco, fórmula molecular: $C_{11}H_{13}NO_2$, massa molar: 191,09 g/mol, RF:0,4 (Hex/acOEt 20%), P.F = 69-70°C, rendimento: 55%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (Hex 100% a Hex./AcOEt 10%).

RMN 1H (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,36 (t, $J=4,9$ Hz, 4H, N(CH $_2$) $_2$), 3,72 (t, 4H, $j=4,9$ Hz O(CH $_2$) $_2$), 7,06 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar.), 7,73 (d, 2H, $J=8,9$ Hz CH-Ar.), 9,73 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 46,5 (N(CH $_2$) $_2$); 65,8 (O(CH $_2$) $_2$); 113,2 (C-Ar); 127,7 (C-Ar); 131,4 (C-Ar); 154,9 (C-Ar); 190,46 (C=O) (Apêndice B).

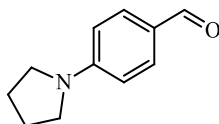
4- (piperidin-1-il) benzaldeído (29):



Sólido rosa, fórmula molecular: $C_{12}H_{15}NO$, massa molar: 189,11 g/mol, RF: 0,3 (Hex/acOEt 10%), P.F= 57-58°C, rendimento: 58%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (Hex. 100% a Hex. /AcOEt 5%).

RMN 1H (600MHz, CDCl $_3$) δ (ppm): 1,66 (sl, 6H, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$), 3,38-3,39 (m, 4H, NCH $_2$), 6,91 (s, 2H, CH-Ar), 7,71 (d, 2H, CH-Ar, $J=8,74$ Hz), 9,73 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24,4 (C-alifático); 25,3 (C-Alifático); 48,9 (C-alifático); 114,0 (C-Ar); 132,1 (C-Ar); 190,4 (C=O) (Apêndice C).

4- (pirrolidin-1-il) benzaldeído (30):

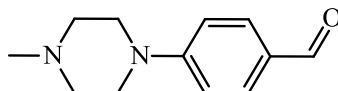


Sólido amarelo, fórmula molecular: $C_{11}H_{13}NO$, massa molar: 175,09 g/mol, RF: 0,3 (Hex/acOEt 5%), P.F=57-58°C, rendimento: 59%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (Hex 100% a Hex./AcOEt 5%).

RMN 1H (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,96 (q, 4H, $J=6,7$ Hz, CH $_2$ CH $_2$); 3,33 (t, 4H, $j=6,7$ Hz, (NCH $_2$) $_2$); 6,62 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 7,66 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 9,63 (s, 1H,

CHO). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24,9 (C-alifático); 47,3 (C-alifático); 111,2 (C-Ar); 124,2 (C-Ar); 131,7 (C-Ar); 151,6 (C-Ar); 189,6 (C=O) (Apêndice D).

4- (4-metilpiperazin-1-il) benzaldeído (31):



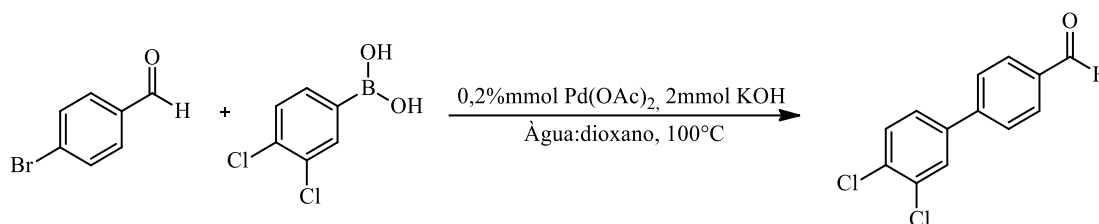
Sólido branco, fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$, massa molar: 204,12 g/mol, RF: 0,3 (AcOEt/MeOH 10%), P.F.= 58-60°C, rendimento: 40 %, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (AcOEt 100% a AcEOt/MeOH 10%).

RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,21 (s, 3H, CH_3); 2,41 (t, 4H, $J=5,1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3,35-3,38 (m, 3H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 7,04 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 7,70 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 9,70 (s, 1H, CHO). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 45,6 (CH_3); 46,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 54,2 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 113,2 (C-Ar); 126,2 (C-Ar); 131,4 (C-Ar); 154,7 (C-Ar); 190,2 (C=O) (Apêndice E).

4.3.1.2 Reação de acoplamento cruzado C-C (Suzuki–Miyaura) (32):

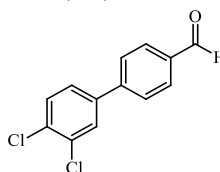
A reação de acoplamento cruzado C-C (Figura 25, página 54) foi desenvolvida segundo metodologia adaptada de Obermoser *et al.*, (2016). Para isto, 1 mmol de 4-bromobenzaldeído, 0,2 %mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 3 mL de dioxano e 1 mL de água destilada foram adicionados à um tubo (Biotage®) sob fluxo de argônio. Após 5 minutos de agitação em temperatura ambiente, foram adicionados 1 mmol de 3,4- ácido diclorofenilborônico e 2 mmol de KOH. A mistura reacional foi mantida sob agitação constante, à 100 °C durante 2 h. Após o término da reação verificada por CCD usando como fase móvel hexano/AcOET 9:1, realizou-se uma partição líquido-líquido em AcEOt:H $_2$ O (3x10 mL) da mistura reacional. A fase orgânica foi coletada e seca em Na_2SO_4 e subsequentemente o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, realizou uma separação via cromatografia líquida de média eficiência usando fase móvel com concentração gradiente de Hexano/AcEOt 9,5: 0,5.

Figura 25- Esquema geral de reação de acoplamento cruzado C-C (Suzuki–Miyaura) para obtenção do composto (32).



Fonte: Autora, 2019.

3',4'-dicloro- [1,1'-bifenil] -4-carbaldeído (32):



Sólido branco, fórmula molecular: C₁₃H₈Cl₂O, massa molar: 249,99 g/mol, RF: 0,37 (Hex/acOEt 5%), rendimento:26 %.

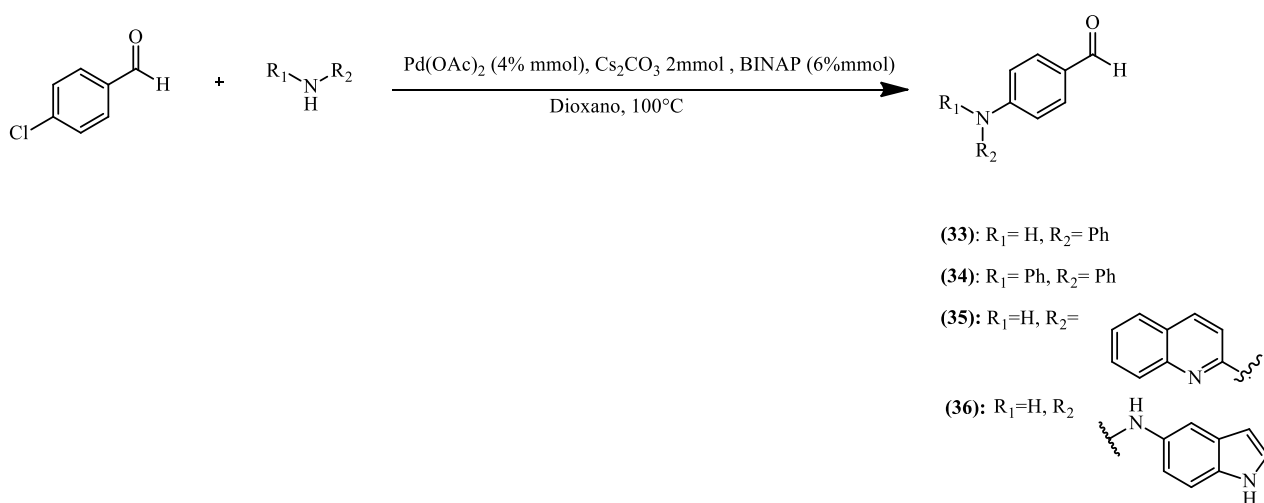
RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,75-7,79 (m, 2H, CH-Ar); 7,96 (d, 2H, J =8,3 Hz, CH-Ar); 8,00 (d, 2H, J =8,3 Hz, CH-Ar), 8,06 (d, 1H, J=1,8 Hz, CH-Ar); 10,06 (s, 1H, CHO).
RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):127,3 (C-Ar) ,127,6 (C-Ar), 128,9 (C-Ar), 130,1 (C-Ar), 131,1 (C-Ar), 131,4 (C-Ar) ,131,9 (C-Ar), 135,6 (C-Ar), 139,36(C-Ar), 143,0 (C-Ar), 192,7 (C=O) (Apêndice F).

4.3.1.3 Reação de acoplamento cruzado C-N (Buchwald- Hartwig) (33-36):

As reações de acoplamento cruzado para formação de ligações C-N entre aminas diretamente ligadas à sistemas aromáticos (figura 26, página 55) foram desenvolvidas de acordo com metodologia adaptada de Souza (2012). Para isto, em um tubo (Biotage®) foram adicionados 1 mmol. de 4-clorobenzaldeído, 1,2 mmol das respectivas aminas aromáticas (anilina, difenilamina, 2-aminoquinolina e 3H-indol-5-amina), 4% mmol de Pd(OAc)₂, 2 mmol de Cs₂CO₃ , 6% mmol de BINAP e 10 mL de Dioxano. O tubo (Biotage®) foi selado, levado a bomba de vácuo onde se fez fluxo com argônio e a mistura reacional foi submetida a agitação constante à 100°C. Após 24 h, o término das reações foi confirmado por CCD usando fase móvel hexano/AcEOT 9:1. As misturas reacionais foram secas sob pressão reduzida e, em seguida realizou-se uma partição líquido-líquido em AcEOT: H₂O saturada com cloreto de sódio. A fase orgânica foi coletada e seca em Na₂SO₄ e subsequentemente o solvente foi

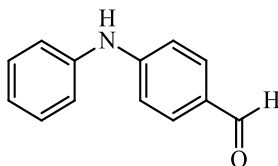
removido sob pressão reduzida. Em seguida, realizou uma separação via cromatografia líquida de média eficiência usando fase móvel com concentração gradiente de Hexano/AcEOT 9:1 (composto **33**) e Hexano/AcEOT 1:1 (composto **34**). Com exceção do composto (**35**) que foi submetido a recristalização em MeOH. Adicionalmente, a rota sintética não foi satisfatória para obtenção do composto (**36**), uma vez que a formação de diversos subprodutos não permitiu o isolamento do produto desejado.

Figura 26: Esquema geral de reação de acoplamento cruzado C-N (Buchwald- Hartwig) para formação de aldeídos *p*-funcionalizados.



Fonte: Autora, 2019.

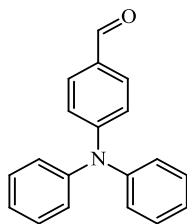
4-(fenilamino) benzaldeído (33):



Sólido amarelo, fórmula molecular: C₁₃H₁₁NO, massa molar: 197,08 g/mol, RF: 0,4 (Hex/acOEt 10%), P.F.=94-97°C rendimento: 53%.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,03 (t, J=7,4 Hz, 1H, CH-Ar); 7,10 (d, J =8,6 Hz, 2H, CH-Ar); 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H, CH-Ar); 7,35 (t, J =7,5 Hz, 2H, CH-Ar); 7,72 (d, J =8,6 Hz, 2H, CH-Ar); 9,00 (s, 1H, NH); 9,70 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) =113,9 (C-Ar), 120,0 (C-Ar), 122,5 (C-Ar), 127,4 (C-Ar) ,129,4 (C-Ar) , 131,9 (C-Ar), 141,1 (C-Ar), 150,1 (C-Ar) ,190,1 (C=O) (Apêndice G).

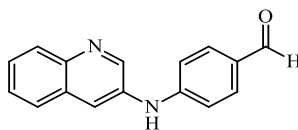
4- (difenilamino) benzaldeído (34):



Sólido amarelo, fórmula molecular: C₁₉H₁₅NO, massa molar: 273,11 g/mol, RF: 0,4 (Hex/acOEt 10%), P.F.= 129-133°C, rendimento: 46%.

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,88 (d, 2H, J =8,6 Hz, CH-Ar); 7,19 (d, 4H, J=7,4 Hz, CH-Ar), 7,22 (t, 2H, J =7,4 Hz, CH-Ar); 7,41 (t, 4H, J=7,7 Hz, CH-Ar); 7,72 (d, 2H, J =8,7, CH-Ar); 9,76 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):118,1 (C-Ar); 125,4 (C-Ar); 126,4 (C-Ar); 128,4 (C-Ar); 128,5 (C-Ar); 130,0 (C-Ar); 131,3 (C-Ar), 145,5 (C-Ar); 152,7 (C-Ar); 190,5 (C=O) (Apêndice H).

4- (quinolin-3-ilamino) benzaldeído (35):



Sólido amarelo, fórmula molecular: C₁₆H₁₂N₂O, massa molar 248,09g/mol, RF: 0,4 (Hex/acOEt 50%), P.F=121-123 rendimento:40%.

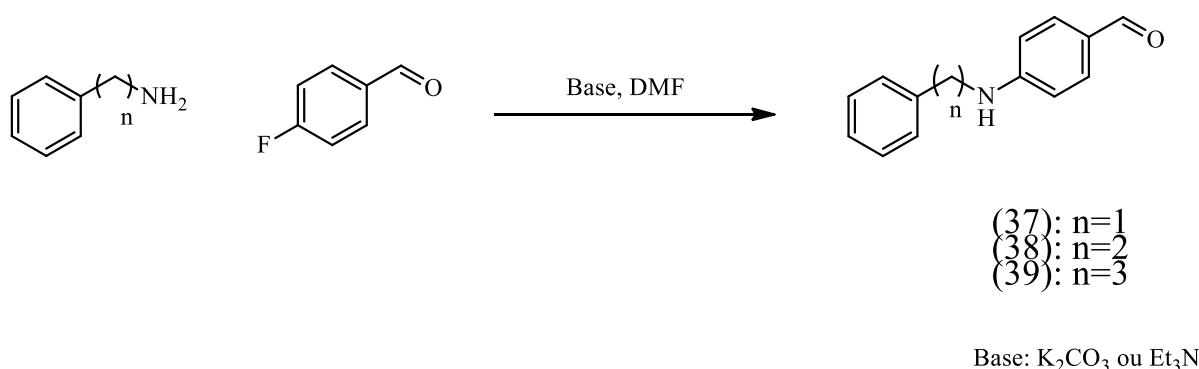
RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):7,36 (d, 2H, J =8,6 Hz, CH-Ar); 7,63-7,66 (m, 1H, CH-quinolina); 1,68-7,71 (m, 1H, CH-quinolina); 7,84 (d, 2H, j=8,6 Hz, CH-Ar); 8,00-8,04 (m, 2H, CH-quinolina); 8,38 (d, 1H, j=2,3Hz. CH-quinolina); 8,93 (d, 1H, j=2,6 Hz, CH-quinolina); 9,73 (sl, 1H, NH); 9,81 (s, 1H, CHO). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):115,2; 122,2; 126,06; 127,46; 127,93; 128,44; 128,64; 128,8; 132,8; 135,4; 143,9; 148,4; 190,6 (C=O) (Apêndice I).

4.3.1.4 Obtenção de Benzaldeídos *p*-substituídos com espaçador *N*-alquil (37-39):

De modo geral, para obtenção de Benzaldeídos *p*-funcionalizados com espaçadores de grupamento *N*-alquil foram desenvolvidas reações de Substituição Nucleofílica Aromática com metodologia adaptada de Markandewar; Zia; Baseer (2013) e Nurkenov *et al.* (2013). (Figura 27, página 57). Para isto, foram adicionados 1 mmol de 4-fluorbenzaldeído e a 1,2 mmol. respectiva amina (Benzilamina, 2-feniletanamina e 3-fenilpropan-1-amina), 2 mmol eq. de K₂CO₃ em DMF à 100° C sob agitação contínua em refluxo. No entanto, mesmo após mesmo

após 48 h do início das reações, para o composto **(37)** (substituinte benzilamina) não foi observado formação de produto. Então as condições reacionais foram modificadas (p ex. aumento de temperatura e desenvolvimento em micro-ondas) sem êxito. Para os compostos **(38)** (substituinte 2-feniletanamina) e **(39)** (3-fenilpropan-1-amina) foram observados através de CCD a formação de produtos, sendo o majoritário isolado e caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C e confirmado por meio desta técnica que as condições reacionais não favoreceram os produtos planejados.

Figura 27: Reação de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ para obtenção de compostos com espaçadores *N*-Alquil.

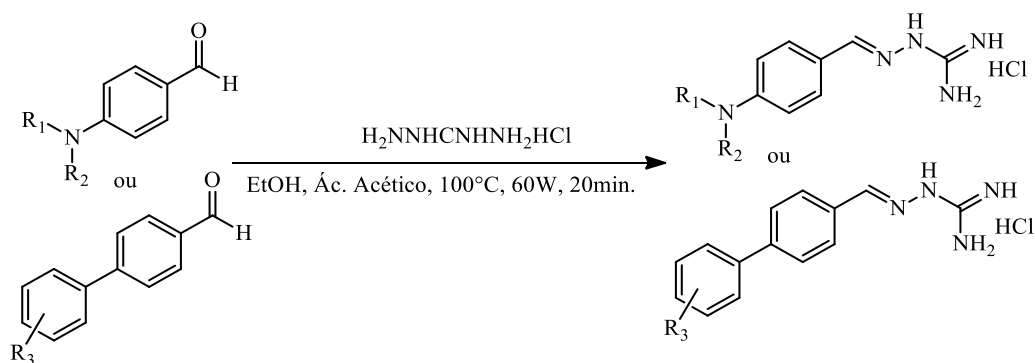


Fonte: Autora, 2019.

4.3.2 Reações de condensação para obtenção de guanilidrazonas (LQM 239-LQM 245):

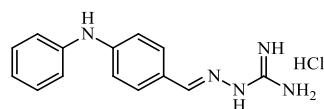
As reações para obtenção dos derivados guanilidrazônicos seguiram metodologias realizadas no laboratório de química medicinal reportadas por Epifânio (2011) e França *et al* 2016 (Figura 28, página 58). Para isto, em um tubo (Biotage®) foram adicionados 1mmol. dos aldeídos intermediários sintetizados previamente, 1 mmol.de Cloridrato de Aminoguanidina e 4 mL de metanol. As reações foram conduzidas em micro-ondas (*microwave*) à 100°C em potência de 60W durante 20 minutos. O término das reações foi confirmado por CCD em diferentes sistemas de eluição (misturas de Hex./AcEOt ou AcEOt/MeOH). As misturas reacionais foram secas sob pressão reduzida e em seguida foram separadas por cromatografia líquida de média eficiência usando a fase móvel em gradiente de concentração de AcEOt 100% à AcEOt/MeOH 15%, com exceção dos compostos LQM 241-243 os quais foram precipitados em acetato de etila.

Figura 28: Esquema geral de síntese de Guanilidrazonas.



Fonte: Autora, 2019.

Cloridrato de (E)-2-(4-(fenilamino) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 239):



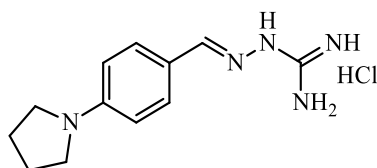
Sólido branco, fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_5$, massa molar: 289,10 g/mol, RF: 0,5 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 60%, Grau de pureza: 100%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (AcOEt 100% a AcOEt /MeOH 10%).

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3290 (ν_{as} N-H), 3120,18 (ν_{s} N-H), 1668 (ν C=N), 1588, 1540, 1514 (ν C=C), 819 (δ C-H aromático)

RMN ^1H (600MHz, DMSO- d_6 δ (ppm): 6,91 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, CH-Ar); 7,07 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, CH-Ar); 7,15 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, CH-Ar); 7,28 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, CH-Ar), 7,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, CH-Ar); 8,04 (s, 1H, HC=N); 8,68 (s, 1H, NH); 11,79 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 115,4; 118,8; 121,8; 124,2; 129,6; 129,8; 142,0; 146,5; 147,9; 155,0 (Apêndice J).

Cloridrato de (E)-2-(4-(pirrolidin-1-il) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 240):

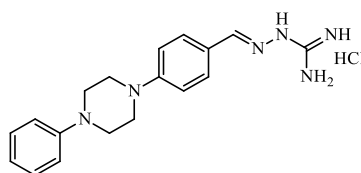


Sólido rosa, fórmula molecular: $C_{12}H_{18}ClN_5$, massa molar: 267,12g/mol, RF: 0,4 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 92%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (AcOEt 100% a AcOEt/MeOH 15%).

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3289 (ν_{as} N-H), 3118 (ν_{s} N-H), 1668 (ν C=N), 1588, 1540, 1514 (ν C=C), 818 (δ C-H aromático).

RMN ^1H (600MHz, DMSO- d_6): δ = 1,94-1,97 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 3,27-3,29 (m, 4H, N(CH₂)₂), 6,55 (d, J =8,8 Hz, 2H, CH-Ar), 7,62 (d, J =8,8 Hz, 2H, CH-Ar), 7,98 (s, 1H, HC=N), 11,55 (s, 1H, NH), RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6): δ = 25,0; 47,3; 111,4; 120,4; 129,2; 148,0; 149,2; 154,8 (Apêndice K).

Cloridrato de (E)-2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 241):

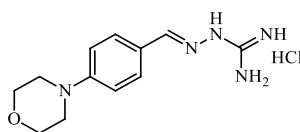


Sólido verde, fórmula molecular: $C_{18}H_{23}ClN_6$, massa molar: 358,16 g/mol, RF: 0,6 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 88%, Grau de pureza: 100%, Purificação: precipitação em acetato de etila.

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3327 (ν_{as} N-H), 3447 (ν_{s} N-H), 1659 (ν C=N), 1597, 1519, 1503 (ν C=C), 815 (δ C-H aromático)

RMN ^1H (600MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3,26-3,28 (m, 4H, CH₂N), 3,40-3,42 (m, 4H, CH₂N), 6,81 (t, 1H, J =7,2 Hz, CH-Ar), 6,99 (d, 2H, J =8,3 Hz, CH-Ar), 7,03 (d, 2H, J =8,9 Hz, CH-Ar), 7,24 (t, 2H, J =8,3 Hz, CH-Ar), 7,24 (t, 2H, J =8,3 Hz, CH-Ar), 7,71 (d, 2H, J =8,9 Hz, CH-Ar), 8,05 (s, 1H, C=NH), 11,78 (s, 1H, NH). RMN ^{13}C (100MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 47,2; 48,2; 114,5; 115,7; 119,2; 123,3; 128,9; 129,0; 147,3; 150,6; 152,3; 155,0 (Apêndice L).

Cloridrato de (E)-2-(4-morfolinobenzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 242):

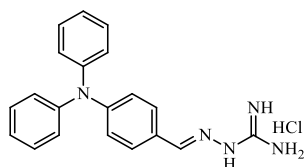


Sólido branco, fórmula molecular: C₁₂H₁₈ClN₅O, massa molar: 283,12 g/mol, RF: 0,6 (AcEOt:metanol 10%), rendimento: 86%, Grau de pureza: 99%, purificação: precipitação em acetato de etila.

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3296 (ν_{as} N-H), 3130 (ν_{s} N-H), 1660 (ν C=N), 1591, 1541, 1515 (ν C=C), 820 (δ C-H aromático)

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3,20 (t, 4H, $J=4,8$ Hz, N(CH₂)₂); 3,72 (t, 4H, $J=4,8$ Hz, O(CH₂)₂); 6,98 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 7,70 (d, 2H, $J=8,9$ Hz, CH-Ar); 8,04 (s, 1H, HC=N); 11,82 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 47,3; 65,9; 114,1; 123,5; 129,8; 146,9; 152,4; 155,1 (Apêndice M).

Cloridrato de (E)-2-(4-(difenilamino) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 243):

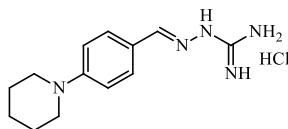


Sólido bege, fórmula molecular: C₂₀H₂₀ClN₅, massa molar: 365,14 g/mol, RF: 0,4 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 86%, purificação: precipitação em acetato de etila.

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3396 (ν N-H), 1665 (ν C=N), 1587, 1509, 1486 (ν C=C), 830 (δ C-H aromático)

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 6,92 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, CH-Ar); 7,08 (d, 4H, $J=7,5$ Hz, CH-Ar); 7,13 (t, 2H, $J=7,5$ Hz, CH-Ar); 7,35 (t, 4H, $J=7,9$ Hz, CH-Ar); 7,72 (d, 2H, $J=8,7$ Hz, CH-Ar); 8,08 (s, 1H, HC=C); 11,88 (s, 1H, NH). RMN ¹³C 100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 121,0; 124,1; 124,9; 126,5; 128,8; 129,7; 146,4; 149,2; 155,1. (Apêndice N).

Cloridrato de (E)-2-(4-(piperidin-1-il) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 244):

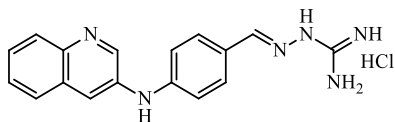


Sólido rosa, fórmula molecular: C₁₃H₂₀ClN₅, massa molar: 281,14 g/mol, RF: 0,4 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 67%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (AcOEt 100% a AcOEt/MeOH 15%).

IV. ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3289 (ν_{as} N-H), 3114 (ν_{s} N-H), 1660 (ν C=N), 1590, 1540, 1515 (ν C=C), 817 cm^{-1} (δ C-H aromático)

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1,57 (s, 6H, CH₂CH₂CH₂); 3,25-3,27 (m, 4H, N(CH₂)₂); 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, CH-Ar); 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, CH-Ar); 8,00 (s, 1H, HC=N). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 23,9; 24,9; 48,3; 114,3; 122,4; 128,8; 147,0; 152,5; 155,2 (Apêndice O).

Cloridrato de (E) -2- (4- (quinolin-3- ilamino) benzilideno) hidrazinacarboximidamida (LQM 245):



Sólido amarelo, fórmula molecular: C₁₇H₁₇ClN₆, massa molar: 340,12 g/mol, RF: 0,35 (AcOEt/MeOH 10%), rendimento: 40 %, Grau de pureza: 100%, Purificação: Cromatografia líquida de média pressão (AcEOt/MeOH 15%).

IV. (ν_{máx}/cm⁻¹): 3291 (ν_{as} N-H), 3115 (ν_s N-H), 1661 (ν C=N), 1587, 1541, 1514 (ν C=C), 819 cm⁻¹ (δ C-H aromático)

RMN ¹H (600MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7,28 (d, 2H, *J* = 8,6Hz, CH-Ar); 7,50-7,55 (m, 2H, CH-quinolina); 7,79 (d, 2H, *J* = 8,6Hz, CH-Ar); 7,84-7,85 (m, 1H, CH-quinolina); 7,89-7,91 (m, 1H, CH-quinolina); 8,00 (d, 1H, *J* = 2,8Hz, CH-quinolínico); 8,10 (s, 1H, HC=N); 8,77 (d, 1H, *J* = 2,7 Hz, CH-quinolina); 9,22 (s, 1H, NH). RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 116,6; 117,0; 125,8; 126,8; 127,3; 127,4; 128,9; 128,9; 129,6; 136,5; 143,3; 145,3; 145,9; 147,2; 155,7 (Apêndice P).

5 Resultados e discussão

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

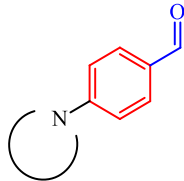
A obtenção das guanilidrazonas análogas do LQM 14 ocorreu por meio de uma rota sintética de duas etapas, sendo a primeira compreendida de reações para produção de aldeídos aromáticos *p*-funcionalizados, seguida da segunda etapa, a obtenção das guanilidrazonas por meio das reações entre aldeídos aromáticos *p*-funcionalizados e cloridrato de aminoguanidina obtida comercialmente. Para reações que propunham a funcionalização dos aldeídos aromáticos *p*-funcionalizados, foram realizadas metodologias diferentes a depender da funcionalização requerida. Desta maneira, para desenvolvimento das funcionalizações que envolveram a formação de ligações carbono-nitrogênio, duas metodologias foram utilizadas: amins secundárias ou primárias alifáticas foram conduzidas por mecanismos de Substituição Nucleofílica Aromática (S_NAr) e amins primárias ou secundárias aromáticas foram conduzidas em reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig. Para obtenção de bifenil-4-carboxaldeído substituídos com grupamentos eletronegativos ou lipofílicos foram iniciadas reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura. Por fim, após a obtenção dos aldeídos requeridos, reações de condensação foram conduzidas para obtenção das requeridas guanilidrazonas.

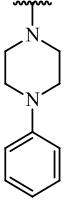
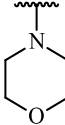
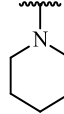
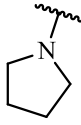
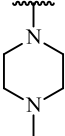
5.1 Obtenção de Aldeídos *p*-funcionalizados:

5.1.1 Reações de Substituição Aromática Nucleofílica (S_NAr) para obtenção de Aldeídos *p*-funcionalizados (27-31):

As reações de S_NAr foram desenvolvidas conforme metodologia adaptada de Markandewar; Zia; Baseer, (2013) e Nurkenov *et al.*, (2013). Estas, foram conduzidas por meio de reações entre 1 mmol de 4-Flúor-benzaldeído e 1,1 mmol de amins alifáticas (4-fenilpiperazina, morfolina, piperidina, pirrolidina e 1-amino-4-metilpiperazina) em 2 mmol de K_2CO_3 em DMF. Estas reações promoveram a formação de compostos com rendimentos reacionais de 40-86%, com pontos de fusão apresentaram ponto de fusão relativamente baixos (<80 °C) com exceção do composto **27**, como mostrado na tabela 2 (página 64).

Tabela 2- Principais dados reacionais e físico-químicos dos compostos obtidos por S_NAr.



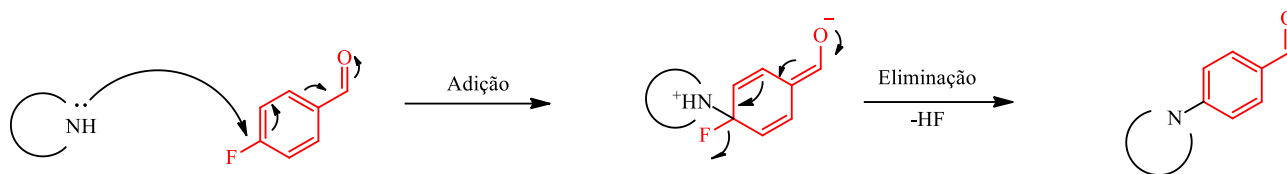
|  |  |  |  |  |
|---|---|---|--|---|
| (27) | (28) | (29) | (30) | (31) |
| Cód. | Rendimento (%) | | P.F.(°C) | |
| 27 | 86 | | 134 | |
| 28 | 55 | | 69-70 | |
| 29 | 58 | | 57-58 | |
| 30 | 59 | | 57-58 | |
| 31 | 40 | | 58-60 | |

Fonte: Autora, 2019.

5.1.1.1 Mecanismo reacional para formação de aldeídos *p*-funcionalizados por meio de S_NAr:

O mecanismo de S_NAr envolve duas etapas reacionais: i) adição do nucleófilo e, ii) eliminação do grupo de saída. Deste modo, o mecanismo se inicia pelo ataque nucleofílico do par de elétrons livres da amina ao átomo de carbono ligado ao grupo de saída (C-F) para formar um intermediário ciclo-hexadienila, nesta etapa de adição a aromaticidade é perdida e este intermediário aniônico é estabilizado pela presença da carbonila (C=O) do aldeído. Por fim, a etapa de eliminação ocorre com a saída do haleto do intermediário ciclo-hexadienila com consequente restauração do anel aromático, resultando no benzaldeído *p*-funcionalizado (Figura 29, página 65) (CAREY, 2011; CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012).

Figura 29- Mecanismo reacional de obtenção de benzaldeídos *p*- funcionalizados por S_NAr.



Fonte: Autora, 2019 (Adaptada de Clayden, Greeves, Warren, 2012).

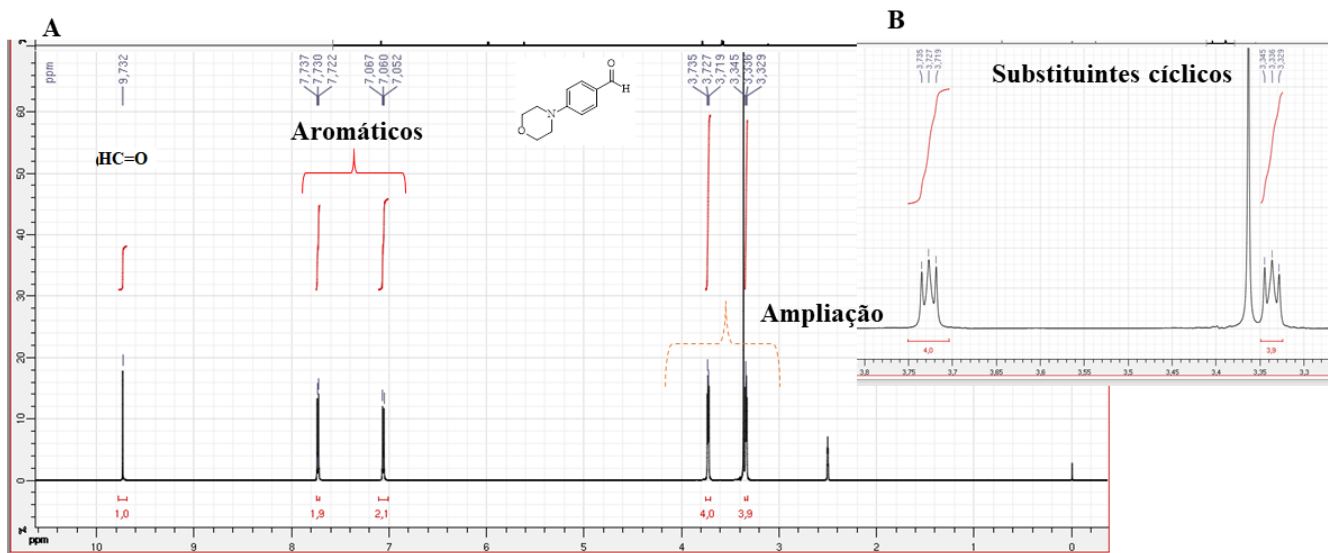
5.1.1.2 Caracterização por RMN ¹H e ¹³C.

De um modo geral, os deslocamentos químicos que permitiram identificar a obtenção dos aldeídos requeridos envolveram a identificação em RMN ¹H dos deslocamentos referentes ao hidrogênio do grupo aldeído em campo baixo, entre 9,63 e 9,73 ppm, os deslocamentos em campo alto indicando a inserção dos grupamentos alifáticos cíclicos (4-fenilpiperzina, morfolina, piperidina, pirrolidina, 4-metilpiperazina) e os deslocamentos na região entre 6,62-7,73 ppm que permitiram identificar a presença do (s) aromático (s) requerido (s). De modo semelhante, os sinais característicos também foram identificados através da RMN ¹³C, onde foi possível identificar os deslocamentos químicos referentes ao aldeído entre 189,66-190,00 ppm, além dos sinais referentes aos substituintes alifáticos cíclicos observados entre 24,40-65,83 ppm. De maneira geral, os carbonos aromáticos foram observados, entretanto não foram atribuídos a cada estrutura devido a não realização de técnicas bidimensionais.

A Figura 30-A (página 66) demonstra o espectro do composto (**28**) e exemplifica, de modo geral, o padrão de deslocamentos desta série de compostos. O composto (**28**) (substituinte morfolina) apresentou, em campo alto no espectro de RMN ¹H, dois sinais de deslocamento 3,36 ppm (-N(CH₂)₂) e 3,72 ppm,(O(CH₂)₂) como multiplicidade de sinal em tripletos (*J*= 4,9 Hz) indicando o acoplamento entre hidrogênios -CH₂CH₂ do substituinte morfolina (Figura 30-B, página 66). O padrão de substituição aromática foi representado pelos sinais com deslocamentos químicos em 7,06 ppm e 7,73 ppm com multiplicidade de sinal de dupletos (*J*=8,9 Hz) indicando o acoplamento entre os hidrogênios aromáticos adjacentes. Além disto, este padrão de sinais representa a característica de anéis aromáticos *p*-substituídos. Adicionalmente, o deslocamento característico em campo baixo de 9,73 ppm com multiplicidade de sinal de simpleto foi atribuído ao hidrogênio do grupo aldeído, sendo estes resultados de acordo com a literatura, sobretudo, com os reportados por Nurkenov *et al.*(2013). Além disto, foram identificados no espectro de RMN ¹³C os sinais com deslocamento químico

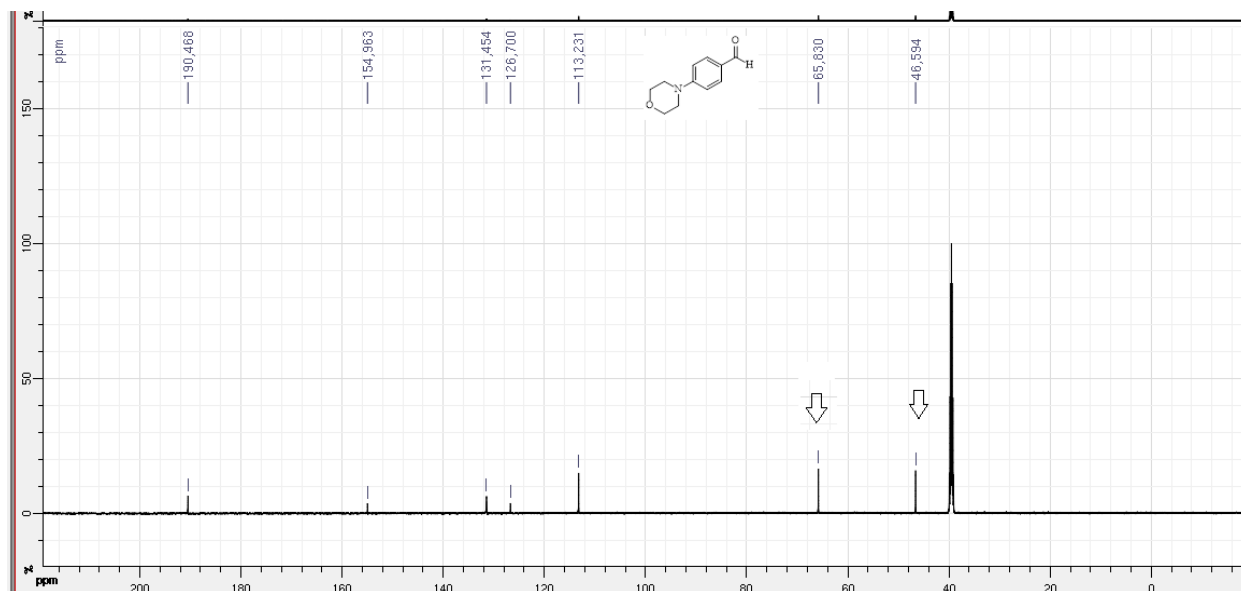
em 46,59 e 65,83 ppm referentes aos carbonos do ciclo morfolina, confirmando a formação do composto requerido (Figura 31, página 66).

Figura 30- Espectro de RMN ^1H (600MHz) em DMSO- d_6 do composto (28). A) espectro total, B) ampliação da região dos deslocamentos referentes ao ciclo.



Fonte: Autora, 2019.

Figura 31- Espectro de RMN ^{13}C (100MHz) em DMSO- d_6 do composto (28).



Fonte: Autora, 2019.

De maneira semelhante, os demais compostos desta série apresentaram além dos sinais e multiplicidade de sinais característicos (aldeídos e aromáticos), os que representavam a substituição referentes à inserção das aminas cíclicas (tabela 3, página 68-69) os quais serão discutidos adiante.

No composto (**27**) (com substituinte 4-fenil-1-piperazina) foram observados em RMN ^1H os deslocamentos químicos em campo alto em 3,27 e 3,55 ppm com multiplicidade de sinais em tripletos ($J=5,3\text{Hz}$) referentes aos $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$ da piperazina, indicando a inserção de tal substituinte, verificou-se ainda, na região de 6,81-7,74 ppm os sinais referentes à inserção dos aromáticos. Adicionalmente os dados de RMN ^{13}C apresentou os sinais em δ 46,32 e 47,92 ppm da cadeia alifática do ciclo piperazina, corroborando, portanto, com a caracterização do composto.

No composto (**29**) (substituinte piperidina) foram observados deslocamentos clássicos que caracterizaram a inserção do ciclo. Um simpleto largo de deslocamento 1,66 ppm foi atribuído aos 6 hidrogênios ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) da piperidina, enquanto um multipeto 3,38-3,39 ppm foi atribuído aos hidrogênios $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ da piperidina, caracterizando o êxito da reação de substituição. Tais dados estão em concordância com os obtidos em RMN ^{13}C que demonstraram os sinais δ 24,40, 25,38 e 48,99 ppm referentes ao ciclo piperidina. Tais dados espectroscópicos corroboram ainda com os reportados por Nurkenov *et al.*(2013).

Em relação ao composto (**30**) (substituinte pirrolidina) verificou-se deslocamentos clássicos na região de campo alto que confirmaram a inserção do grupamento. Um quinteto ($J=6,7\text{ Hz}$) de deslocamento de 1,96 ppm foi atribuído aos $-(\text{CH}_2)_2$ da pirrolidina, a constante de acoplamento deste sinal indicou ainda o acoplamento com o sinal de 3,33 ppm de multiplicidade tripleto ($J=6,7\text{ Hz}$) que foi atribuído ao $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ da pirrolidina. Além disto, a presença do ciclo foi confirmada por RMN ^{13}C uma vez que verificou-se em δ 24,90 e 47,34 ppm os sinais referentes à inserção da pirrolidina Tais sinais, corroboram com os reportados por Nurkenov *et al.*(2013).

De modo semelhante, ao composto (**31**) (substituinte 4-metilpiperazina) foram identificados os sinais clássicos em RMN ^1H deste substituinte. Um simpleto de deslocamento 2,21 ppm foi atribuído ao 4-metil, enquanto os sinais de deslocamentos 2,41 ppm (t, $J= 5,1\text{ Hz}$) e 3,35-3,38 ppm (m) foram atribuídos aos $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$ da piperazina, confirmado adicionalmente pelos sinais de deslocamentos químicos de 45,67, 46,29 e 54,23 ppm na análise de RMN ^{13}C indicando sua inserção ao aromático requerido.

Tabela 3- Caracterização estrutural por RMN¹H dos compostos da série obtida por S_NAr.

| (27) | (28) | (29) | (30) | (31) | |
|-------------|------------------------------------|--|---|-------------|---------------------------------------|
| | | RMN ¹H^{a,b} | | | RMN ¹³C^a |
| Cód. | H Aromático | Aldeído (-HC=O) | Alifáticos cíclicos | | |
| 27 | 6,81 (t, 1H, <i>J</i> =7,2) | 9,73 | 3,27 (t, 4H, <i>J</i> =5,3, N(CH ₂) ₂) | 46,32 | N(CH ₂) ₂) |
| | 6,99 (d, 2H, <i>J</i> =7,8) | (s, 1H) | 3,55 (t, 4H, <i>J</i> =5,3, N(CH ₂) ₂) | 47,92 | (N(CH ₂) ₂) |
| | 7,11 (d, 2H, <i>J</i> =8,9) | | | 113,40 | (C-Ar) |
| | 7,22-7,26 (m, 2H) | | | 115,60 | (C-Ar) |
| | 7,74 (d, 2H, <i>J</i> =8,9) | | | 119,20 | (C-Ar) |
| | | | | 126,42 | (C-Ar) |
| | | | | 129,03 | (C-Ar) |
| | | | | 131,53 | (C-Ar) |
| | | | | 150,70 | (C-Ar) |
| | | | | 154,58 | (C-Ar) |
| | | | | 190,35 | (C=O) |
| 28 | 7,06 (d, 2H, <i>J</i> =8,9) | 9,73 | 3,36 (t, 4H, <i>J</i> =4,9, N(CH ₂) ₂) | 46,59 | N(CH ₂) ₂ ,) |
| | 7,73 (d, 2H, <i>J</i> =8,9) | (s, 1H) | 3,72 (t, 4H, <i>J</i> =4,9 O(CH ₂) ₂) | 65,83 | (O(CH ₂) ₂ ,) |
| | | | | 113,23 | (C-Ar); |
| | | | | 127,70 | (C-Ar); |
| | | | | 131,45 | (C-Ar); |
| | | | | 154,96 | (C-Ar); |
| | | | | 190,46 | (C=O) |

| | | | | |
|----|--------------------------------|---------|--|--|
| 29 | 6,91 (s, 2H) | 9,73 | 1,66 (sl, 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂) | 24,40 (alifático) |
| | 7,71 (d, 2H, <i>J</i> =8,74) | (s, 1H) | 3,39 (m, 4H, N(CH ₂) ₂) | 25,38 (alifático); 48,99 (alifático); 114,05 (C-Ar) 132,16 (C-Ar) 190,48 (C=O) |
| 30 | 6,62 (d, 2H, <i>J</i> =8,9 Hz) | 9,63 | 1,96 (qi, 4H, <i>J</i> =6,7, -CH ₂ CH ₂ -) | 24,90 (alifático); |
| | 7,66 (d, 2H, <i>J</i> =8,9 Hz) | (s, 1H) | 3,33 (t, 4H, <i>J</i> =6,7, N(CH ₂) ₂) | 47,34 (alifático); 111,25 (C-Ar); 124,21 (C-Ar); 131,71 (C-Ar); 151,63 (C-Ar); 189,66 (C=O) |
| 31 | 7,04 (d, 2H, <i>J</i> =8,9 Hz) | 9,70 | 2,21 (s, 3H, CH ₃) | 45,67 (CH ₃); |
| | 7,70 (d, 2H, <i>J</i> =8,9 Hz) | (s, 1H) | 2,41 (t, 4H, <i>J</i> =5,1, N(CH ₂) ₂) 3,35-3,38 (m, 3H, N(CH ₂) ₂) | 46,29 (CH ₂ -N); 54,23 (CH ₂ -N); 113,27 (C-Ar); 126,21 (C-Ar); 131,45 (C-Ar); 154,72 (C-Ar); 190,23 (C=O) |

^a Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, ^b Constantes de acoplamento (*J*) expressas em Hz

5.1.2 Reações de acoplamento catalisadas por Paládio:

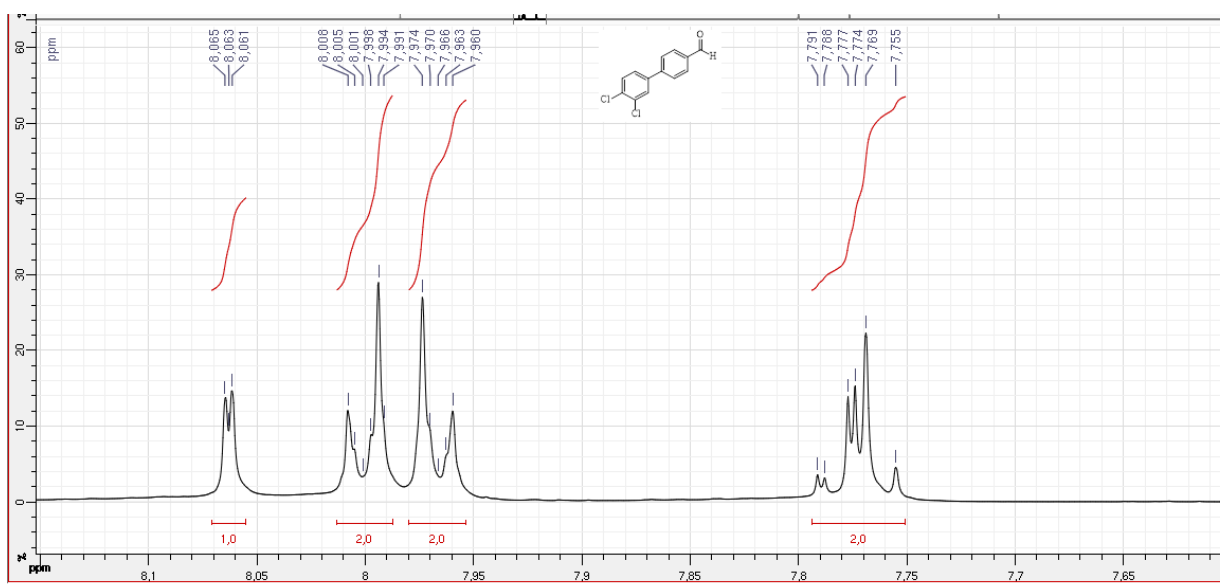
5.1.2.1 Reações de acoplamento C-C de Suzuki-Miyaura (32):

A reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura foi desenvolvida de acordo com uma metodologia sem uso de ligante conforme metodologia adaptada de Obermoser *et al.* (2016). Para isto, foram desenvolvidas reações com 1mmol de 4-bromobenzaldeído, 0,2% mmol de Pd(OAc)₂, 1 mmol. de 3,4-ácido diclorofenilborônico, 2 mmol. de KOH usando água destilada como solvente reacional, durante 2 horas à 100°C. Embora a reação tenha demonstrado por meio de CCD o consumo dos reagentes utilizados, a metodologia empregada forneceu rendimento baixo (26%) do produto isolado e, diante disto, algumas modificações na

metodologia foram realizadas, como a troca de solventes para misturas de dioxano:água ou DMF, alteração do equivalente de ácido borônico, mas ainda sem rendimentos satisfatórios.

Os dados espectroscópicos de RMN ^1H permitiram a caracterização da estrutura e, de modo esperado, o espectro de RMN ^1H demonstrou a inserção do anel 3,4 diclorofenil, sendo os deslocamentos 7,75-7,79 ppm (m, 2H) e 8,06 ppm (d, 1H) atribuídos a este (Figura 32, página 70), além dos deslocamentos clássicos do aldeído em 10,06 (s, 1H) e os referentes ao aromático *p*-substituído em 7,96 ppm (d, 2H $J=8,3\text{Hz}$) e 8,00 (d, 2H, $J=8,3\text{Hz}$). Adicionalmente, o espectro de RMN 13 demonstrou que o acoplamento tenha sido realizando, contudo, não se atribuiu os deslocamentos aos carbonos devido a não realização das técnicas bidimensionais.

Figura 32- Ampliação do espectro de RMN ^1H do composto (32) na região de 7,6-8,15 ppm evidenciando os deslocamentos na região dos aromáticos.

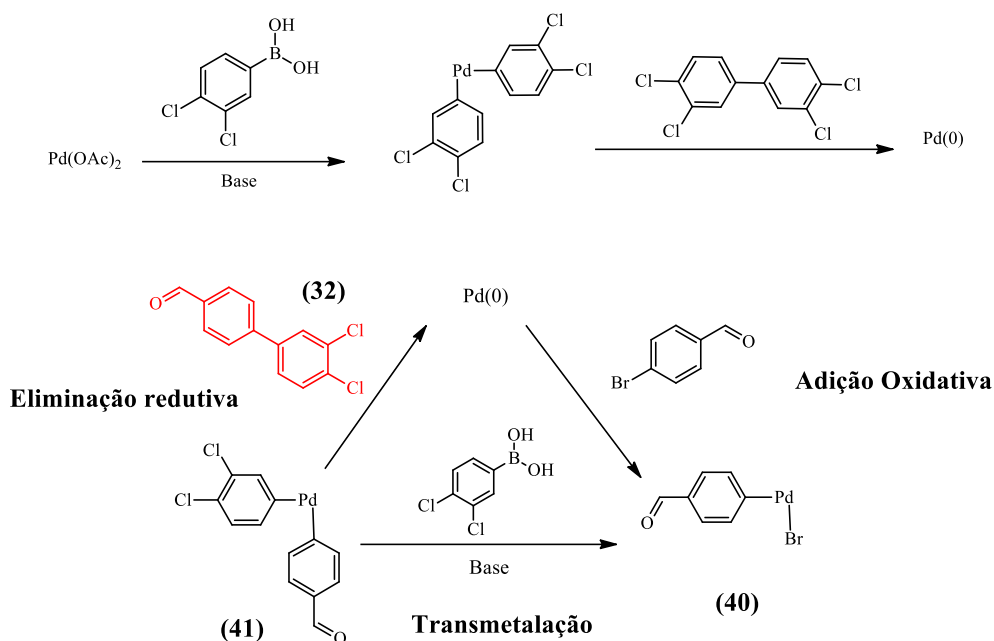


Fonte: Autora, 2019.

Acerca do mecanismo reacional envolvido, Pan *et al* (2008) propuseram um mecanismo reacional para reações de Suzuki-Miyaura desenvolvidas com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ sem uso de ligantes. Com isto, os autores sugerem que as espécies cataliticamente ativas são provavelmente $\text{Pd}(0)$ formadas a partir de dois mecanismos: i) uma transmetalização dupla entre o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e o ácido borônico, seguida ii) de uma eliminação redutiva. A partir destas informações, uma proposta de mecanismo reacional para formação do composto (32) é mostrado na figura 33 (página 71), onde, inicialmente o ácido 3,4-diclorofenil borônico juntamente com a base (KOH) atua na formação do complexo de $\text{Pd}(0)$ e, uma vez que este é a espécie reativa, inicia-se o ciclo de catálise envolvendo a adição oxidativa do 4-Br-benzaldeído ao complexo de $\text{Pd}(0)$ formando o

complexo (40) que sofre uma transmetalização com o ácido 3,4-dicloroborônico envolvendo a base (KOH) formando o complexo (41) e por fim, a eliminação redutiva promovendo a liberação do produto (32) com regeneração do catalisador (Pd(0)).

Figura 33- Proposta de mecanismo reacional do composto (32).



Fonte: Autora, 2019 (Adaptada de Pan *et al.*, (2008))

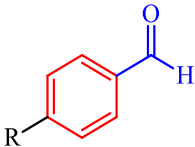
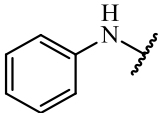
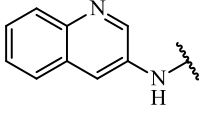
Em virtude do baixo rendimento reacional, alterações na rota sintética desta série de análogos foram desenvolvidas, aplicando alterações no sistema catalítico usando $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ou Pd(OAc)_2 com $(\text{PPh}_3)_4$ com os diferentes ácidos borônicos planejados, contudo, não foi possível obter o produto desejado devido a dificuldades para purificação dos produtos formados, impossibilitando, portanto, a obtenção dos derivados guanilidrazônicos planejados.

5.1.2.2 Reações de acoplamento C-N de Buchwald-Hartwig (33-36):

As reações para obtenção de ligações C-N envolvendo aminas primárias ou secundárias aromáticas foram realizadas por meio de acoplamento cruzado catalisada por paládio de Buchwald-Hartwig seguindo a metodologia descrita por Souza (2012). Para isto, foram utilizadas 1 mmol de 4-clorobenzaldeído, 1,2 mmol. das aminas requeridas (anilina, difenilamina, 3-aminoquinolina e 3H-indol-5-amina) juntamente com 4 % mmol de Pd(OAc)_2 , 2 mmol de Cs_2CO_3 e 6% mmol de BINAP e solvente reacional dioxano. As reações foram procedidas em tubo selado (Biotage®) em atmosfera inerte (fluxo de argônio) à 100 °C durante 24 h. A metodologia aplicada se mostrou eficaz para o desenvolvimento e obtenção dos

compostos **33-35** que apresentaram rendimentos reacionais entre 40-53% e os pontos de fusão superiores à 90°C. Contudo, não foi possível se obter o composto (**36**), uma vez que, diversos subprodutos formados impossibilitaram a purificação. Os principais dados físico-químicos dos compostos obtidos são mostrados abaixo (tabela 4, página 72):

Tabela 4- Principais dados reacionais e físico-químicos dos compostos obtidos por reação de Buchwald-Hartwig.

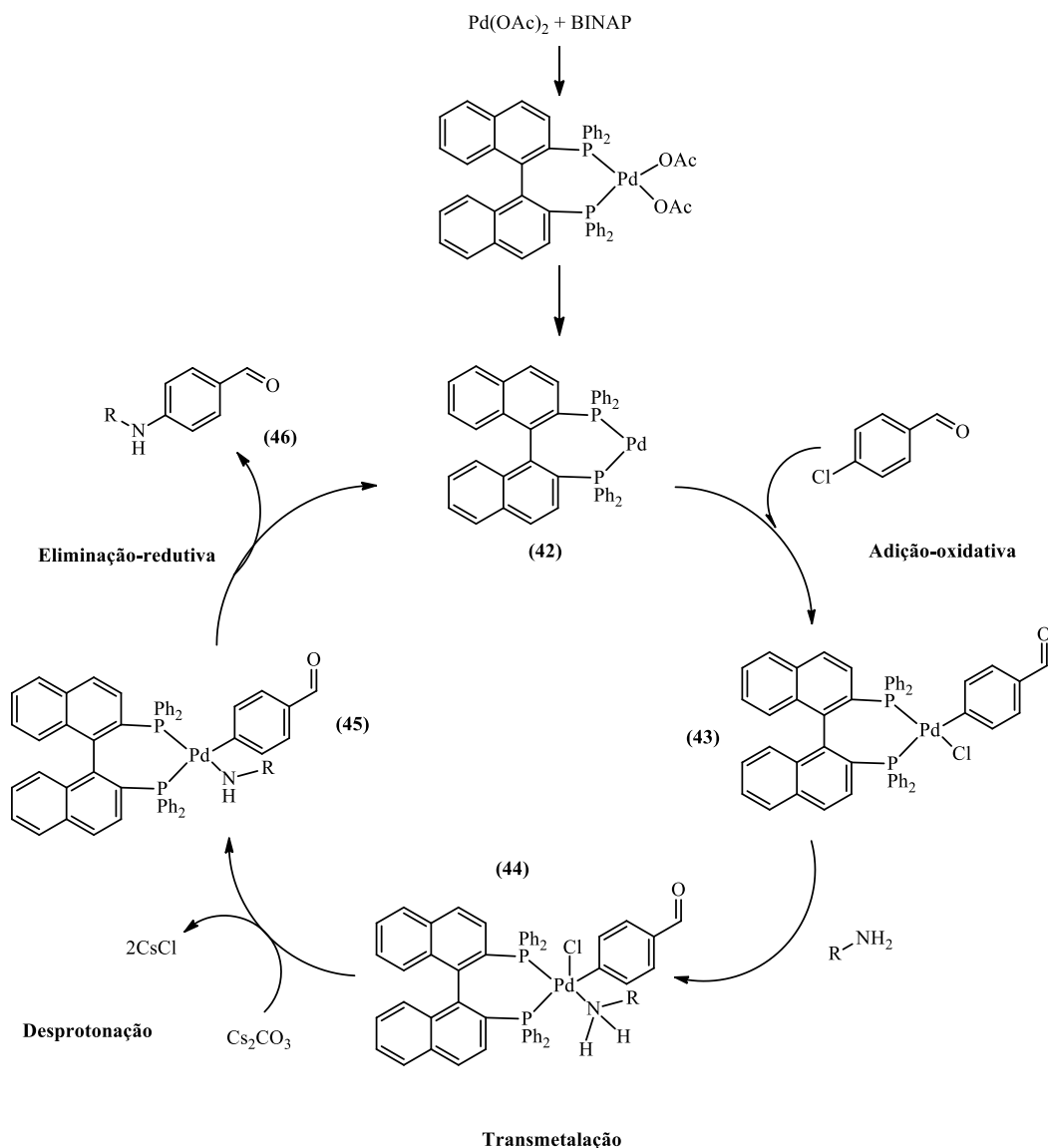
| Cód. | R | Rendimento (%) | P.F.(°C) |
|-----------|---|----------------|----------|
| 33 |  | 53 | 94-97 |
| 34 |  | 46 | 129,133 |
| 35 |  | 40 | 121-123 |

Fonte: Autora, 2019.

5.1.2.2.1 Proposta de mecanismo reacional:

O mecanismo reacional proposto, baseia-se nos dados reportados por Vaz (2009). O mecanismo se inicia pela redução do Pd(OAc)₂ pelo BINAP para formar a espécie catalítica de paládio (0) (**42**). Em seguida, ocorre a adição oxidativa do 4-Cl-benzaldeído à espécie catalítica (**42**) formando o complexo (**43**) que sofre coordenação com as requeridas aminas formando o complexo (**44**). A desprotonação do complexo (**44**) pela base gera o complexo (**45**) que sofre eliminação redutiva, eliminando o produto (**46**) e restaurando a espécie catalítica de paládio (0) (**42**) (Figura 34, página 73).

Figura 34- Proposta do mecanismo reacional para reação de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig.



Fonte: Autora, 2019 .

5.1.2.2.2 Caracterização estrutural por RMN ^1H e ^{13}C .

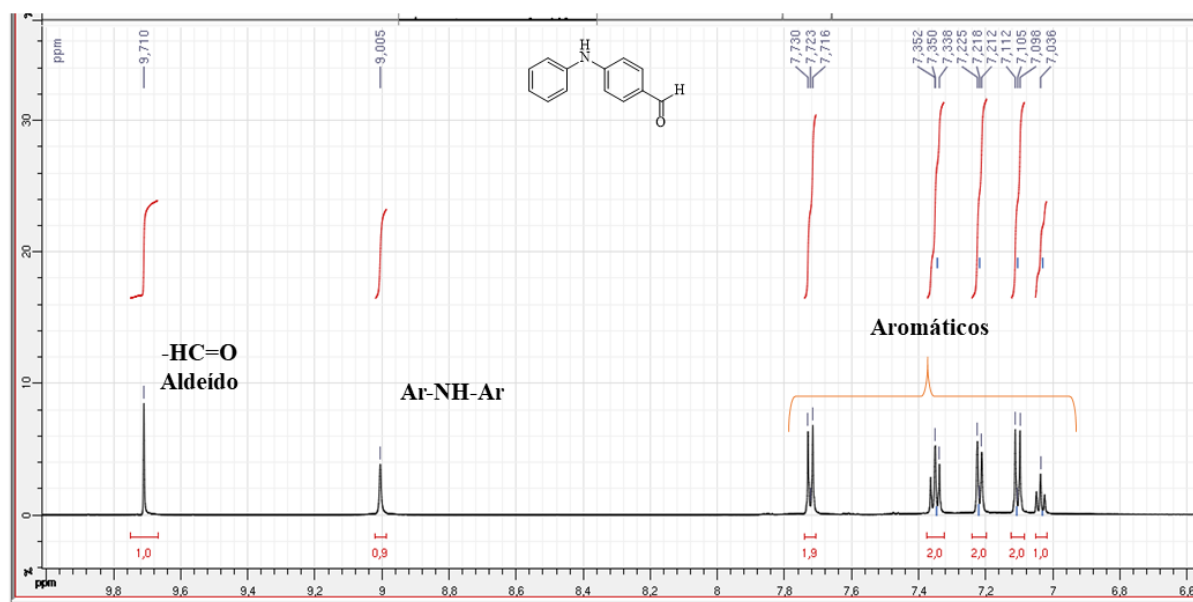
Conforme as caracterizações discutidas anteriormente, os compostos obtidos através das reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig foram bem-sucedidas e os sinais característicos que indicam o acoplamento das aminas (anilina, difenilamina e 3-aminoquinolina) ao sistema aromático (4-Cl-benzaldeído) foram identificados (Tabela 5, páginas 75-76).

No geral, todos os deslocamentos químicos referentes ao hidrogênio do grupo aldeído foram identificados em campo baixo como simpletos entre δ 9,70 e 9,81 ppm. Além disto, os

sinais atribuídos aos anéis aromáticos foram condizentes com as estruturas propostas que, mesmo por espectro unidimensional demonstram que o acoplamento C-N foi realizado.

No espectro do composto (33) (substituinte anilina) (figura 35, página 74) observar-se entre 7,03 e 7,73 ppm a presença de sinais referentes aos aromáticos que indicam a presença do anel proveniente a anilina. Neste contexto, através da constante de acoplamento e multiplicidades obtidas, pode-se inferir que os sinais 7,03 ppm (t, $J=7,4$ Hz, 1H) ,7,21 (d, $J=7,5$ Hz, 2H), 7,35 (t, $J=7,5$ Hz, 2H) referem-se a este substituinte. Além disto, um simpleto de deslocamento 9,00 indica a presença da amina secundária (Ar-NH-Ar) confirmando, portanto, o sucesso de obtenção do composto e conseqüentemente da metodologia empregada.

Figura 35- Espectro de RMN ^1H (600MHz) do composto (33).

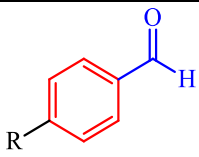
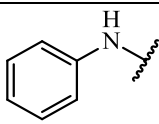
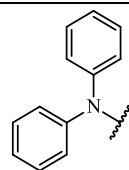
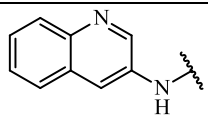


Fonte: Autora, 2019.

Ademais, referente aos compostos (34) e (35), pode-se observar sinais em RMN ^1H que demonstraram a presença da inserção da difenilamina e 3-aminoquinolina, respectivamente. No que se refere ao composto (34), pode-se inferir que os sinais em 7,19 (d, 4H, $J=7,4\text{Hz}$), 7,22 (t, 2H, $J=7,4\text{Hz}$) e 7,41 (t, 4H, $J=7,7$ Hz) referem-se aos aromáticos referentes inserção da difenilamina, uma vez que estes apresentam uma multiplicidade condizente, sobretudo, com a simetria da estrutura.

A cerca do composto (35), a presença de um simpleto largo em 9,73 ppm foi atribuído a amina secundária presente, além dos sinais 7,63-7,66 (m, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H) ;8,38 (d, 1H, $J=2,3\text{Hz}$.); 8,93 (d, 1H, $J=2,6$ Hz) atribuídos ao núcleo quinolínico.

Tabela 5- Caracterização estrutural por RMN¹H e RMN ¹³ C dos compostos da série obtida por reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig.

|  | | | | |
|--|--|----------------------------------|-------------------------|---|
|    | | | | |
| RMN ¹ H ^{a,b} | | RMN ¹³ C ^a | | |
| Cód. | H Aromático | Aldeído (-HC=O) | Demais H | |
| 33 | 7,03 (t, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H) 7,10 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H) 7,21 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H) 7,35 (t, <i>J</i> =7,5 Hz, 2H) 7,72 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H) | 9,70 (s, 1H) | 9,00 (s, 1H, NH) | 113,96 (C-Ar) 120,09 (C-Ar) 122,57 (C-Ar) 127,42 (C-Ar) 129,41 (C-Ar) 131,93 (C-Ar) 141,14 (C-Ar) 150,12 (C-Ar) 190,15 (C=O) |
| 34 | 6,88 (d, 2H, <i>J</i> =8,6 Hz) 7,19 (d, 4H, <i>J</i> =7,4 Hz) 7,22 (t, 2H, <i>J</i> =7,4 Hz) 7,41 (t, 4H, <i>J</i> =7,7 Hz) 7,72 (d, 2H, <i>J</i> =8,7 Hz) | 9,76 (s, 1H) | - | 118,14 (C-Ar) 125,49 (C-Ar) 126,42 (C-Ar) 128,48 (C-Ar) 128,55 (C-Ar) 130,05 (C-Ar) 131,31 (C-Ar) 145,54 (C-Ar) 152,77 (C-Ar) 190,59 (C=O) |

| | | | | |
|-----------|---------------------------------|--------------|--------------------|--------------|
| 35 | 7,36 (d, 2H, $j=8,6$ Hz) | 9,81 (s, 1H) | 7,63-7,66 | 115,29 |
| | 7,84 (d, 2H, $j=8,6$ Hz) | | (m, 1H, quinolina) | 122,21 |
| | | | 7,68-7,71 | 126,06 |
| | | | (m, 1H, quinolina) | 127,46 |
| | | | 8,00-8,04 | 127,93 |
| | | | (m, 2H, quinolina) | 128,44 |
| | | | 8,38 | 128,64 |
| | | | (d, 1H, $J=2,3$, | 128,85, |
| | | | quinolina) | 132,83 |
| | | | 8,93 | 135,44 |
| | | | (d, 1H, $J=2,6$, | 143,98 |
| | | | quinolina) | 148,41 |
| | | | 9,73 | 190,63 (C=O) |
| | | | (sl, 1H, NH) | |

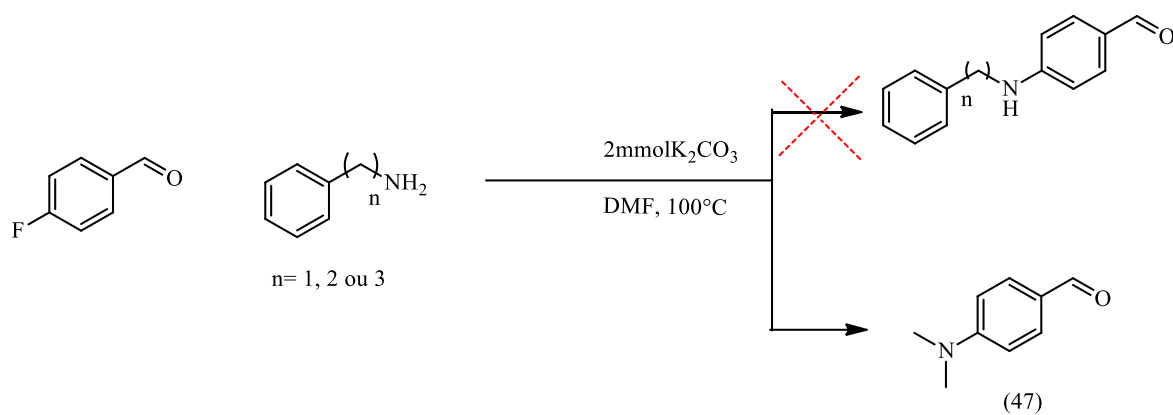
Fonte: Autora, 2019. ^a Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, ^b Constantes de acoplamento (J) expressas em Hz.

Por se tratarem de estruturas com vários substituintes aromáticos, a atribuição dos deslocamentos referentes ao RMN ^{13}C não foram atribuídos inequivocadamente devido a não realização das técnicas bidimensionais ou de ^{13}C específicas para identificação de cada um dos carbonos.

5.1.3 Reações de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ para obtenção de benzaldeídos *p*-substituídos com espaçador *N*-alquil (37-39):

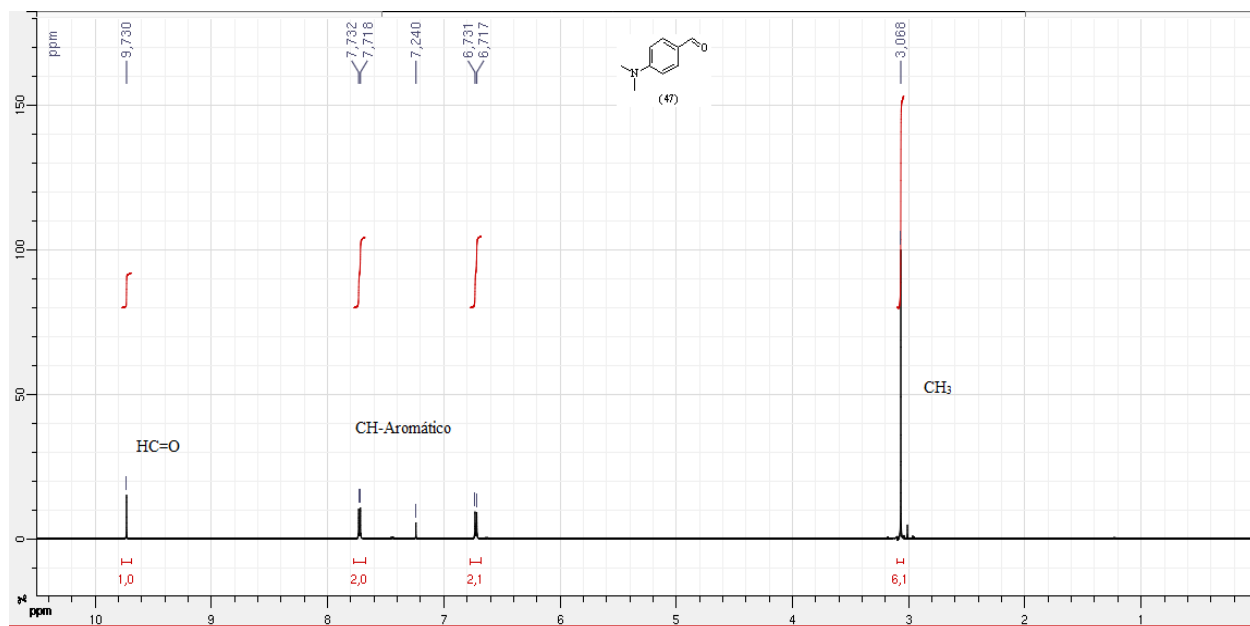
As reações para obtenção de benzaldeídos *p*-substituídos com espaçadores alquil foram conduzidas por meio de reações com 1 mmol de 4-fluorbenzaldeído e a 1,2 mmol. respectiva amina (Benzilamina, 2-feniletanamina e 3-fenilpropan-1-amina), 2 mmol eq. de K_2CO_3 em DMF à 100°C sob agitação contínua em refluxo. Contudo, após isolamento e caracterização dos produtos majoritários formados, notou-se que as condições reacionais empregadas forneceram um produto inesperado, 4- (dimetilamino) benzaldeído (**47**), em decorrência do solvente reacional utilizado (Figura 36, página 77) O espectro de RMN ^1H é mostrado na figura 37 (página 77).

Figura 36- Esquema reacional das reações empregadas para obtenção dos aldeídos com espaçadores N-alkil.



Fonte: Autora, 2019.

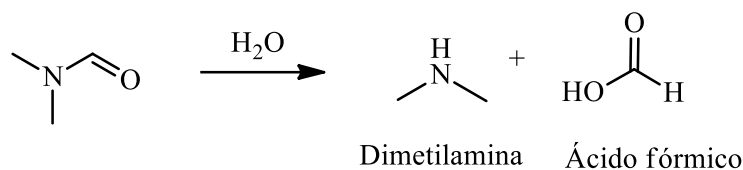
Figura 37- Espectro de RMN 1H do subproduto (47) formado.



Fonte: Autora, 2019.

Neste sentido, propõe-se que tenha ocorrido uma hidrólise do solvente reacional DMF, uma vez que este frequentemente pode estar contaminado com água decorrente do processo de produção (LOUVIS; SILVA, 2016). Esta hidrólise (Figura 38, página 78), leva a formação de ácido fórmico e dimetilamina, que neste contexto, foi responsável pela formação do produto inesperado (47).

Figura 38-Hidrólise do DMF.



Fonte: Louvis; Silva, 2016.

5.2 Obtenção dos compostos *Aril-guanilidrazônicos p*-substituídos.

As reações para obtenção dos derivados guanilidrazônicos foram conduzidas em condições reacionais desenvolvidas no laboratório de química medicinal-UFAL seguindo metodologia de Epifânio (2011) e França *et al.* (2016). Para isto, quantidades equimolares do aldeído requerido e cloridrato de aminoguanidina solubilizados em metanol ou etanol foram submetidas as condições reacionais de 100°C, 60W por 20 minutos conduzidas em micro-ondas (microwave). A metodologia empregada se mostrou eficaz, com exceção das reações conduzidas com o aldeído (31), no qual não foi possível o isolamento da guanilidrazona requerida. No geral, foram obtidos compostos com rendimentos reacionais 40-92,2%, com pontos de fusão altos e com faixa de variação de grau de poucos graus (2-4°C), fato este associado a avaliação por HPLC-UV que determinaram a pureza dos compostos (>95%). Os principais dados físico-químicos estão dispostos na tabela 6, página 79.

Tabela 6- Dados físico-químicos dos compostos guanilidrazônicos.

| LQM 239 | LQM 240 | LQM 241 | LQM 242 | LQM 243 | LQM 244 | LQM 245 |
|------------|-------------------|------------------------|-----------------|------------------|-------------------------|------------|
| Cód. | Rendimento (%) | Ponto de fusão (°C) | RF ^a | T.R ^b | Pureza (%) ^c | |
| LQM 239 | 60 | 103-105 | 0,5 | 2,26 | 100 | |
| LQM 240 | 92 | 230-232 | 0,4 | 1,82 | 100 | |
| LQM 241 | 88 | 240-241 | 0,6 | 5,97 | 97,2 | |
| LQM242 | 86 | 250-252 | 0,6 | 2,76 | 97,8 | |
| LQM243 | 86 | 218-222 | 0,4 | 2,17 | 100 | |
| LQM 244 | 67 | 206-208 | 0,4 | 2,65 | 100 | |
| LQM 245 | 40 | 204-205 | 0,35 | 2,41 | 100 | |

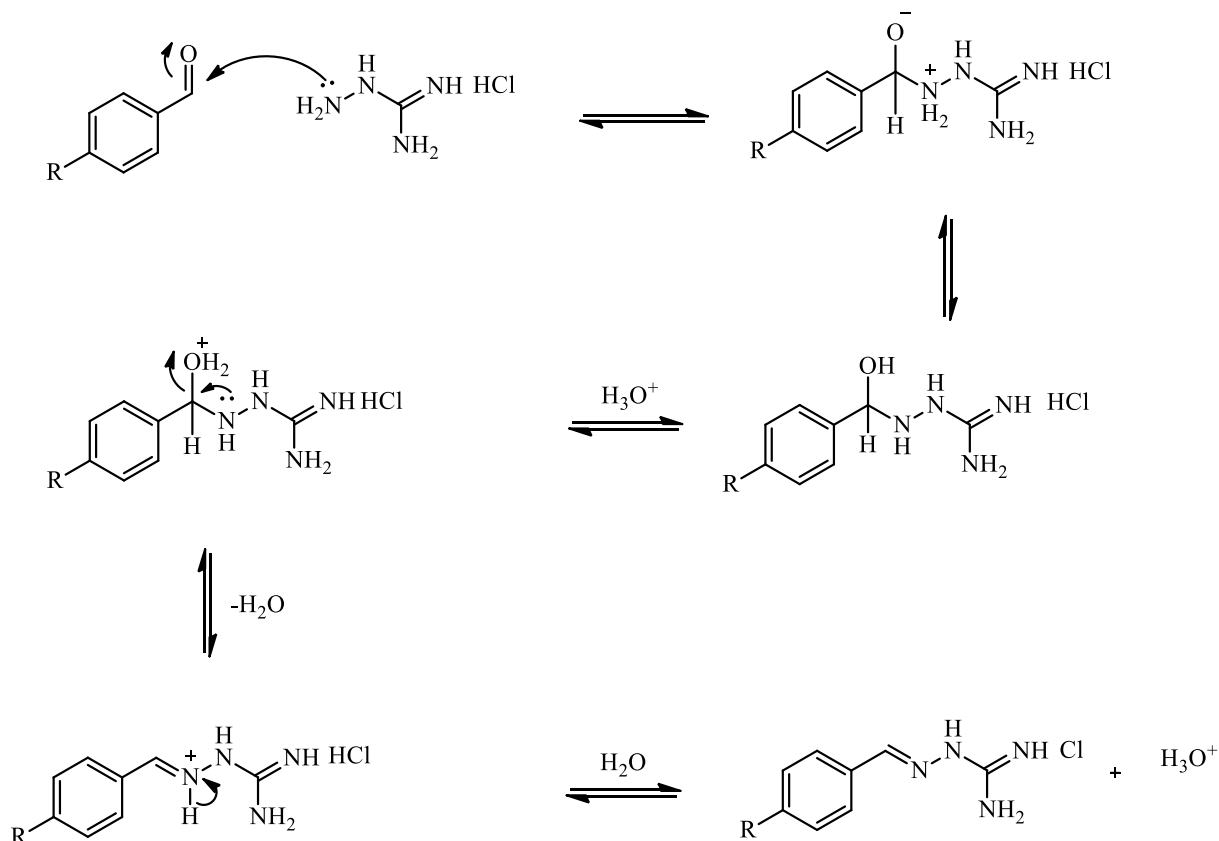
Fonte: Autora, 2019. ^a Fator de retenção avaliado em sistema AcOEt/MeOH 10%, ^b Tempo de retenção determinado em HPLC-UV em sistema 100% MeOH em análises de 12 minutos, ^c Grau de pureza determinado em HPLC-UV.

5.2.1 Mecanismo reacional para formação de guanilidrazonas.

O mecanismo reacional para formação de guanilidrazonas é semelhante à formação de iminas. Para isto, inicialmente ocorre uma adição da amina primária do cloridrato de aminoguanidina a carbonila do aldeído e um intermediário tetraédrico dipolar é formado. A transferência intramolecular de um próton produz um hemiaminal, seguida de protonação do oxigênio, o que produz um bom grupo abandonador para conseqüente desidratação, gerando o íon imínico. Por fim, o íon imínico perde um próton e torna a imina neutra resultando no

composto guanilidrazônico (Figura 39, página 80). (AQUINO, 2016, CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, 2012, EPIFÂNIO, 2011).

Figura 39- Mecanismo reacional para formação de guanilidrazonas.

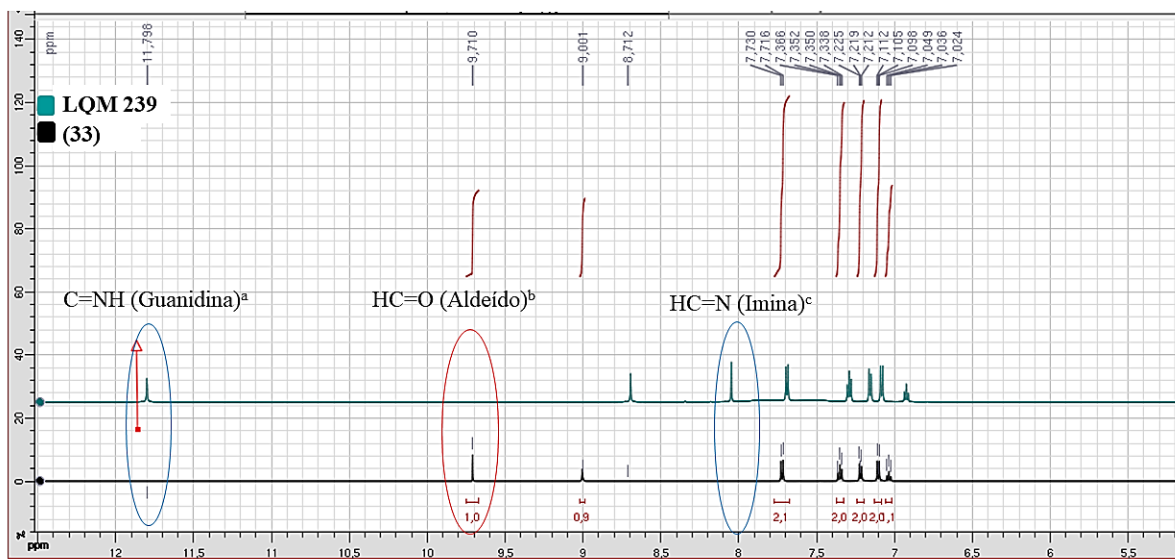


Fonte: Adaptada de Epifânio, 2011.

5.2.2 Caracterização por RMN ^1H e ^{13}C .

De maneira geral, os compostos guanilidrazônicos caracterizam-se por RMN ^1H e ^{13}C pela presença dos sinais referentes à formação da imina e a guanidina. Como mostrado na tabela 7 (páginas 81-82), estes sinais foram detectados nas substâncias sintetizadas, sendo o deslocamento imínico observado em RMN ^1H em torno de 7,8-8,08 ppm, enquanto o hidrogênio da porção guanidina se apresentou em campo baixo na região de δ 11,55-11,88 ppm, ambos como simples. A figura 40 (página 81) demonstra um espectro do composto intermediário (**33**) sobreposto ao LQM 239 (composto guanilidrazônico) onde pode-se observar a ausência do deslocamento referente à carbonila ($\delta= 9,73$ ppm) e a presença dos deslocamentos químicos característicos dos compostos guanilidrazônicos (δ 8,04 e 11,79 ppm).

Figura 40: Sobreposição dos espectros de RMN¹H do composto intermediário (33) e do produto final guanilidrazona LQM 239.



Fonte: Autora, 2019. ^a Deslocamento químico C=NH do grupamento guanidina, ^b Deslocamento químico do aldeído ausente no espectro do composto LQM239, ^c Deslocamento químico da função imina (HC=N) característico das guanilidrazonas.

Tabela 7- Caracterização estrutural por RMN¹H dos compostos guanilidrazônicos.

| Cód. | Imina (-C=N-) | NH (guanidina) | H Aromático | Demais H |
|---------|------------------|-------------------|---|------------------|
| LQM 239 | 8,04 (s,1H) | 11,79 (s, 1H). | 6,91 (t, <i>J</i> = 7,3, 1H) 7,07 (d, <i>J</i> =8,7, 2H) 7,15 (d, <i>J</i> =7,5, 2H) 7,28 (t, <i>J</i> =7,8, 2H) 7,68 (d, <i>J</i> =8,7, 2H); | 8,68 (s, 1H, NH) |

| | | | | |
|---------|--------------------|-------------------------|--|---|
| LQM 240 | 7,98 (s,1H) | 11,55 (s, 1H) | 6,55 (d, $J=8,8$, 2H) 7,62 (d, $J=8,8$, 2H) | 1,94-1,97 (m, 4H, CH ₂ .CH ₂) 3,27-3,29 (m, 4H, N(CH ₂) ₂), |
| LQM 241 | 8,05 (s,1H) | 11,78 (s, 1H). | 6,81 (t, $J=7,2$, 1H) 6,99 (d, $J=8,3$, 2H) 7,03 (d, $J=8,9$, 2H) 7,24 (t, $J=8,3$, 2H) 7,24 (t, $J=8,3$, 2H) 7,71 (d, $j=8,9$, 2H) | 3,26-3,28 (m, 4H, CH ₂ N) 3,40-3,42 (m, 4H, CH ₂ N), |
| LQM 242 | 8,04 (s,1H) | 11,82 (s, 1H) | 6,98 (d, $J=8,9$, 2H) 7,70 (d, $J=8,9$, 2H) | 3,20 (t, $J=4,8$, 4H, N(CH ₂) ₂) 3,72 (t, $J=4,8$, 4H,O(CH ₂) ₂) |
| LQM 243 | 8,08 (s,1H) | 11,88 (s, 1H) | 6,92 (d, $J=8,7$, 2H) 7,08 (d, $J=7,5$, 4H) 7,13 (t, $J=7,5$, 2H) 7,35 (t, $J=7,9$, 4H) 7,72 (d, $J=8,7$, 2H) | |
| LQM 244 | 8,00 (s,1H) | - | 6,93 (d, $J=8,9$, 2H) 7,64 (d, $J=8,9$, 2H) | 1,57 (s, 6H, CH ₂ CH ₂ CH ₂); 3,25-3,27 (m, 4H, N(CH ₂) ₂) |

Fonte: Autora, 2019. * Deslocamentos químicos (δ) expressos em ppm, Constantes de acoplamento (J) expressas em Hz.

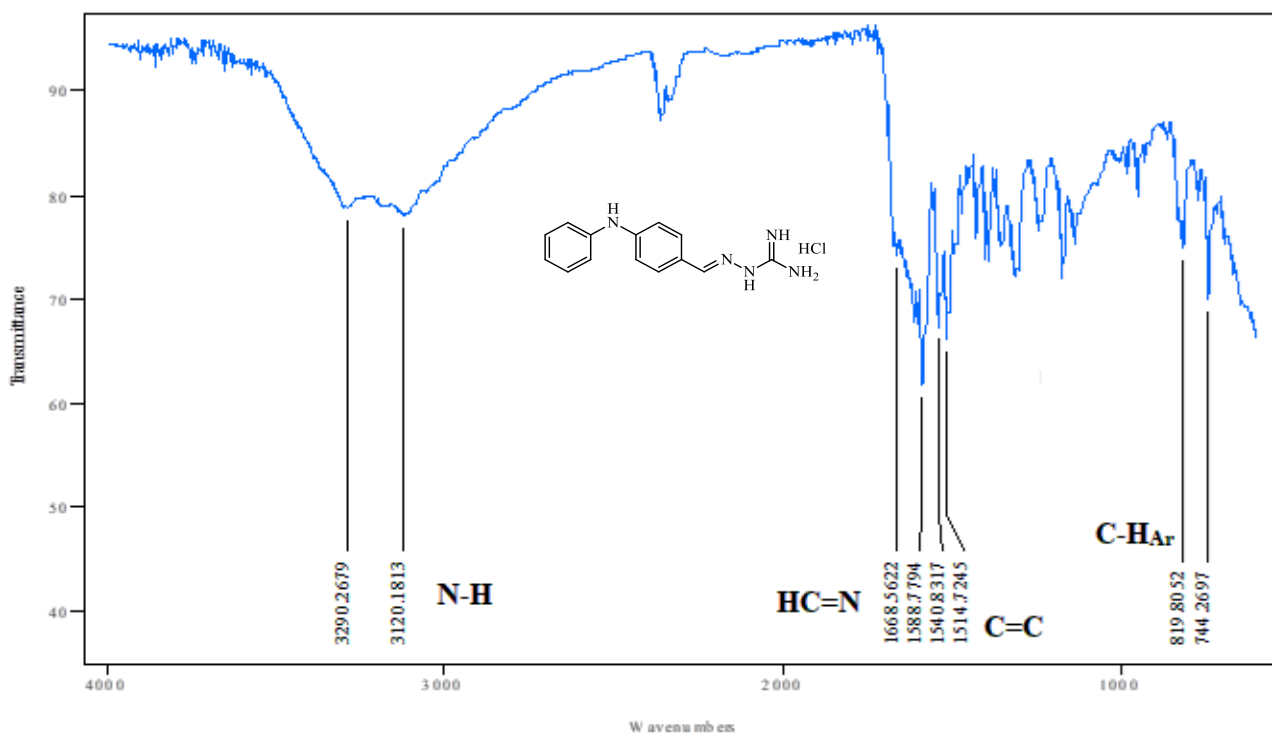
5.2.3 Caracterização dos derivados guanilidrazônicos por Infravermelho:

Os derivados guanilidrazônicos foram ainda submetidos a caracterização por espectroscopia de infravermelho com finalidade de corroborar os resultados de Ressonância Magnética Nuclear. Como mencionado anteriormente, o grupamento de principal representatividade desta classe compreende o grupamento imina. Desse modo, a banda de absorção referente ao grupamento imínico de acordo com a literatura é observado na faixa de 1690-1640 cm⁻¹ com intensidade variável (PAVIA, LAMPMAN, KRZ *et al* 2010). De maneira semelhante, as bandas de absorção referente ao grupamento imina foram determinados em todos os compostos guanilidrazônicos em um faixa de absorção entre 1660,37-1668,56 cm⁻¹. Além deste grupamento, as bandas de absorção referentes aos estiramentos N-H (3500-3000 cm⁻¹), estiramentos de C=C aromático (1600-1475 cm⁻¹) e dobramento fora do plano de C-H aromático (900-690 cm⁻¹) para definição do padrão de substituição (PAVIA, LAMPMAN, KRZ

et al 2010) foram observadas aos compostos avaliados nas faixas correspondes conforme mostrado na tabela 8 (página 84).

A figura 41 (página 83) mostra o espectro de infravermelho em transmitância obtido para o composto LQM 239 que representa o padrão de espectro obtido para os compostos guanilidrazônicos. Em destaque estão as bandas de absorção referente as deformações N-H axiais simétricas 3290 cm^{-1} e assimétricas 3120 cm^{-1} , estiramento da função imina em 1668 cm^{-1} , estiramento de C=C do anel aromático em 1558 , 1588 e 1514 cm^{-1} e em 819 cm^{-1} uma banda forte indicando *p*-substituição aromática. Em conjunto com a técnica de ressonância tais características corroboram com a caracterização dos compostos sintetizados.

Figura 41- Espectro de infravermelho em transmitância do composto LQM 239.



Fonte: Autora, 2019.

Tabela 8- Principais bandas de absorção no espectro de infravermelho em transmitância para dos compostos guanilidrazônicos.

| LQM 239 | LQM 240 | LQM 241 | LQM 242 | LQM 243 | LQM 244 | LQM 245 |
|----------------|--------------|------------|-------------------------|----------------|------------|------------|
| Cód. | N-H | HC=N | C=C (Ar) | P-SUBSTITUIÇÃO | | |
| LQM 239 | 3290 3120 | 1668 | 1588 1540 1514 | 819 | | |
| LQM 240 | 3289 3118 | 1668 | 1588 1540 1514 | 818 | | |
| LQM 241 | 3327 3447 | 1659 | 1597 1519 1503 | 815 | | |
| LQM 242 | 3296 3130 | 1660 | 1591 1541 1515,52 | 820 | | |
| LQM 243 | 3396 | 1665 | 1587 1509 1486 | 830 | | |
| LQM 244 | 3289 3114 | 1660 | 1590 1540 1515 | 817 | | |
| LQM 245 | 3291 3115 | 1661 | 1587 1541 1514 | 819 | | |

Fonte: Autora, 2019.

6 Conclusões e perspectivas

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este trabalho buscou sintetizar novas substâncias guanilidrazônicas racionalmente planejadas a partir do composto LQM 14, um protótipo que apresentou efeito antitumoral *in vitro* identificado pelo grupo de pesquisa em Química Medicinal-UFAL. Deste modo, a obtenção dos compostos planejados ocorreu por duas etapas reacionais, sendo inicialmente devolvidas reações para obtenção de benzaldeídos *p*-funcionalizados, seguida de reações de condensação para formação dos derivados guanilidrazônicos planejados.

Para obtenção de benzaldeídos *p*-funcionalizados foram realizadas reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), reações de acoplamento cruzado catalisada por paládio de Buchwald-Hartwig e Suzuki-Miyaura resultando, ao total, na obtenção de 9 compostos. Neste sentido, as metodologias aplicadas conduziram a formação de 5 compostos com rendimentos entre 40-86%, para as metodologias de S_NAr , 1 composto com 26% de rendimento para reação de Suzuki-Miyaura e 3 compostos com rendimentos entre 40-53% para reações de Buchwald-Hartwig. Contudo, em virtude dos baixos rendimentos e dificuldades de purificação das metodologias aplicadas para o desenvolvimento das reações de Suzuki-Miyaura, não foi possível obter os protótipos guanilidrazônicos requeridos, bem como para os derivados com espaçadores *N*-alquil, uma vez que a rota desenvolvida não forneceu a formação dos benzaldeídos *p*-funcionalizados requeridos.

Acerca dos compostos guanilidrazônicos produzidos através de reações de condensação, foram obtidos um total de 7 compostos com rendimentos reacionais entre 40-92% e com alto grau de pureza (>95%). Em adição, os compostos foram caracterizados por infravermelho (apenas derivados guanilidrazônicos) e RMN 1H e RMN ^{13}C onde as bandas de absorção e deslocamentos químicos característicos, como os estiramentos da função imina em torno de $1668-1659\text{ cm}^{-1}$ foram identificados nos espectros de IV, bem como os deslocamentos químicos em RMN 1H entre 7,98 e 8,04 ppm indicando a efetividade da condensação pela presença do sinal imínico.

Por fim, os compostos sintetizados serão posteriormente avaliados quanto ao seu efeito antitumoral *in vitro*, a fim de contribuir com o desenvolvimento de protótipos antitumorais e para a geração de conhecimento acerca desta patologia.

Referências

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118–129, 2005.
- AMATORE, C.; JUTAND, A. ChemInform Abstract: Mechanistic and Kinetic Studies of Palladium Catalytic Systems. **ChemInform**, v. 30, n. 29, p. no-no, 2010.
- AMIDI, S. et al. Rational Design and Synthesis of 1-(Arylideneamino)-4-aryl-1H-imidazole-2-amine Derivatives as Antiplatelet Agents. **ChemMedChem**, v. 12, n. 12, p. 962–971, 2017.
- ANDREANI, A. et al. Potential antitumor agents. Part 29: Synthesis and potential coanthracyclinic activity of imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 9, p. 2359–2366, 2000.
- 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. 3085–3089, 2005.
- 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, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.001>>.
- BAIRWA, R. et al. Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhydrazones as potential antitubercular agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 5, p. 1623–1625, 2010.
- BASU, A. et al. N-Hydroxy-N'-aminoguanidines as anti-cancer lead molecule: QSAR, synthesis and biological evaluation. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 11, p. 3324–3328, 2011.
- BASU, Arijit *et al.* Effect of substitution at N'' -position of N' -hydroxy- N -amino guanidines on tumor cell growth. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 15, p. 4934–4938, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.06.048>>.
- BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. C-C Cross-Coupling: New Methodologies, Applications and Discoveries over the Last Few Years. **Revista Virtual de Química**, v. 6, n. 2, p. 494–550, 2014.

BELETSKAYA, I. P.; ALONSO, F.; TYURIN, V. The Suzuki-Miyaura reaction after the Nobel prize. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 385, p. 137–173, 2019.

BORGES, M. N.; MESSEDER, J. C.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Synthesis, anti-Trypanosoma cruzi activity and micelle interaction studies of bisguanylhydrazones analogous to pentamidine. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 11, p. 925–929, 2004.

BRAGA, A. A. C. et al. Computational study of the transmetalation process in the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryls. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 691, n. 21, p. 4459–4466, 2006.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>>.

BROCKSOM, T. J. et al. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp. **Química Nova na Escola**, v. 32, n. 4, 2010.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R.J. Aromatic substitution. In: *Advance Organic Chemistry*. Part B, 5 ed. Springer, 2007.

CEBA, M. R.; NEVADO, J. J. B.; MANSILLA, A. E. Analytical properties of pyridine-2-aldehyde guanylhydrazone. **Talanta**, v. 28, n. 2, p. 134–136, 1981.

CEPANEC, I. THE SUZUKI-MIYAUURA REACTION. In: **Synthesis of Biaryls**. [s.l: s.n.]p. 139–207.

CHOURASIYA, S. S. et al. Azine-Hydrazone Tautomerism of Guanylhydrazones: Evidence for the Preference Toward the Azine Tautomer. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 17, p. 7574–7583, 2016.

CLAYDEN, J. , GREEVES, N., WARREN, S. **Organic chemistry (2nd ed.** [s.l: s.n.]v. 97.

DADASHPOUR, S.; EMAMI, S. Indole in the target-based design of anticancer agents: A versatile scaffold with diverse mechanisms. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 150, p. 9–29, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.065>>.

DANTAS, N. et al. Aminoguanidine hydrazones (AGH's) as modulators of norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* that overexpress NorA efflux pump. **Chemico-Biological Interactions**, v. 280, n. November 2017, p. 8–14, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.009>>.

Drug Bank. Disponível em <<https://www.drugbank.ca/drugs/DB12967>> acessado em 20 de janeiro de 2019.

EKELUND, S.; NYGREN, P.; LARSSON, R. Guanidino-containing drugs in cancer chemotherapy: Biochemical and clinical pharmacology. **Biochemical Pharmacology**, v. 61, n. 10, p. 1183–1193, 2001.

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.

FRANÇA, P. H. B. et al. Preliminary in vitro evaluation of the anti-proliferative activity of guanylhydrazone derivatives. **Acta Pharmaceutica**, v. 66, n. 1, p. 129–137, 2016.

GEHR, M.; MACCARTHY, E. P.; GOLDBERG, M. Guanabenz: A centrally acting, natriuretic antihypertensive drug. **Kidney International**, v. 29, n. 6, p. 1203–1208, 1986.

GLOBOCAN, 2018a. Disponível em <<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>> acessado em 01/04/2019.

GLOBOCAN, 2018b Disponível em <<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>> acessado em 05/07/2019.

GOLAN, D. E. et al. **Principio de farmacologia- A base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2º edição ed. [s.l: s.n.]

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

HERAVI, M. M. et al. Buchwald-Hartwig reaction : An overview. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 861, p. 17–104, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.02.023>>.

HOLZER, W.; GYÖRGYDEÁK, Z. On the structure of guanylhydrazones derived from

aromatic aldehydes. **Monatshefte für Chemie Chemical Monthly**, v. 123, n. 12, p. 1163–1173, 1992.

INCA, 2019a. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> Acessado em 15 de março de 2019.

INCA, 2019b. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>> Acessado em 15 de março de 2019.

INCA, 2019c. Disponível em <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>> Acessado em 15 de março de 2019.

IUPAC, Disponível em <<http://goldbook.iupac.org/html/H/H02884.html>> acessado em 18 de março de 2019.

JAIN, S. et al. Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. **Arabian Journal of Chemistry**, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.10.009>>.

KATHURIA, D. et al. Ring-chain isomerism in conjugated guanylhydrazones: Experimental and theoretical study. **Tetrahedron**, v. 74, n. 23, p. 2857–2864, 2018.

LA REGINA, G. et al. New 6- and 7-heterocyclyl-1H-indole derivatives as potent tubulin assembly and cancer cell growth inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 152, p. 283–297, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.042>>.

LAZIĆ, J. et al. Bis-guanylhydrazones as efficient anti-Candida compounds through DNA interaction. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, n. 4, p. 1889–1901, 2018.

LI, S. W. et al. Design and optimization of (3-aryl-1H-indazol-6-yl)spiro[cyclopropane-1,3'-indolin]-2'-ones as potent PLK4 inhibitors with oral antitumor efficacy. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 19, p. 4625–4630, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.08.063>>.

LIANG, X. et al. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 171, p. 129–168, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523419302521>>.

LOUVIS, A. R.; SILVA, N. A. A. Métodos de Preparação Industrial de Solventes e

Reagentes Químicos. v. 8, n. 68, p. 1764–1785, 2016.

MARKANDEWAR, R. A.; ZIA, H. M.; BASEER, M. A. Impact of reaction dynamics on synthesis of novel nitrogen containing aldehydes. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 1531–1534, 2013.

MARTINEZ, M. et al. Molecular genetics of skin cancer. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 81, n. 5, p. 415–419, 2006.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. **Chemical Reviews**, v. 95, n. 7, p. 2457–2483, 1995.

MONTEIRO, K. L. C.. **Planejamento, síntese e caracterização estrutural de novos derivados tiazolidínicos, arilidrazoimidazólicos e arilidrazopirimidínicos como potenciais agentes antitumorais**. Trabalho de conclusão de curso-Universidade Federal de Alagoas, 2018

NOLAN, S. P.; NAVARRO, O. **C–C Bond Formation by Cross-coupling**. [s.l.] Elsevier Inc., 2007.

NURKENOV, O. A. et al. Synthesis, structure and chemical transformations of 4-aminobenzaldehyde. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 83, n. 10, p. 1864–1868, 2013.

OBERMOSER, V. et al. New telmisartan-derived PPAR γ agonists: Impact of the 3D-binding mode on the pharmacological profile. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 138–152, 2016.

OLIVEIRA, R. B. De. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: Uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 976–984, 2002.

PAN, C. et al. Palladium catalyzed ligand-free Suzuki cross-coupling reaction. **Catalysis Communications**, v. 9, n. 4, p. 508–510, 2008.

PAVIA, LAMPMAN, KRZ et al . Espectroscopia de Infravermelho. In.: **Introdução à espectroscopia**, 2010.

PUBCHEM. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/aminoguanidine>>. Acessado em 20 de fevereiro de 2019.

QIN, M. Z. et al. Identification of hydrazone moiety-bearing aminopyrimidines as potent antitumor agents with selective inhibition of gefitinib-resistant H1975 cancer cells. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 5, p. 991–994, 2017.

RAMAKRISHNAN, A.; CHOURASIYA, S. S.; BHARATAM, P. V. Azine or hydrazone? The dilemma in amidinohydrazones. **RSC Advances**, v. 5, n. 69, p. 55938–55947, 2015.

RASHID, H. ur et al. Research advances on anticancer activities of matrine and its derivatives: An updated overview. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 161, p. 205–238, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.037>>.

SANDES, S. M. S. et al. Evidence for the involvement of TNF- α , IL-1 β and IL-10 in the antinociceptive and anti-inflammatory effects of indole-3-guanylhydrazone hydrochloride, an aromatic aminoguanidine, in rodents. **Chemico-Biological Interactions**, v. 286, n. February, p. 1–10, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.02.026>>.

SANTANA, C. C. et al. Evaluation of guanylhydrazone derivatives as inhibitors of *Candida rugosa* digestive lipase: Biological, biophysical, theoretical studies and biotechnological application. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, n. August 2018, p. 169–180, 2019. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045206818308071>>.

SARMENTO, P. de A. **Avaliação da atividade diabética e/ou inibidores de produtos finais de glicação avançada de derivados aminoguanidínicos em ratos diabéticos**. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia) Rede Nordeste de biotecnologia-RENORBIO, 2016..

SANTOS-JÚNIOR, Paulo Fernando da Silva. **Síntese e avaliação biológica de arilidrazoimidazóis, arilidrazopirimidínicos e quinolin-4-hidrazotiazolidinas sobre amastigotas de *leishmania chagasi* e potencial antitumoral**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Universidade Federal de Alagoas, 2017.

ŠEKUTOR, M. et al. Adamantane-substituted guanylhydrazones: Novel inhibitors of butyrylcholinesterase. **Bioorganic Chemistry**, v. 41–42, p. 28–34, 2012.

SERRANO, R.; THEODORO, T. R.; DA SILVA PINHAL, M. A. Oncogenes, genes supressores de tumores, microRNAs e o desenvolvimento de tumores. **RBM rev. bras. med**, v. 71, n. esp. a2, 2014. ISSN 0034-7264.

SHANKARAIHAH, N. et al. Synthesis of New 1,2,3-Triazolo-naphthalimide/phthalimide Conjugates via ‘Click’ Reaction: DNA Intercalation and Cytotoxic Studies. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 3, p. 454–461, 2018.

SHEN, Q.; HARTWIG, J. F. [(CyPF-Bu)PdCl₂]: An air-stable, one-component, highly efficient catalyst for amination of heteroaryl and aryl halides. **Organic Letters**, v. 10, n. 18, p. 4109–4112, 2008.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. **Organic Chemistry**. 11. ed. Honoken: John Wiley & Sons, 2014.

SOUZA, Pedro Juvenal Froes. *Acoplamento de aminas secundárias ao sistema 3,5-isoxazol dissustituído utilizando metodologia de Ulmann e Buchwald*. . [S.l.: Trabalho de conclusão de curso, 2012.

SHRESTHA, S. K. et al. Bis (N -amidinohydrazones) and N - (amidino) - N 0 -aryl-bishydrazones : New classes of antibacterial / antifungal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 58–66, 2017.

SILVA, F. P. L. et al. Synthesis and anticancer activities of novel guanylhydrazone and aminoguanidine tetrahydropyran derivatives. **Molecules**, v. 21, n. 6, p. 1–11, 2016.

SUN, J. et al. A systematic analysis of FDA-approved anticancer drugs. **BMC Systems Biology**, v. 11, n. Suppl 5, 2017.

TAHA, M. et al. Morpholine hydrazone scaffold: Synthesis, anticancer activity and docking studies. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 3, p. 607–611, 2017.

TERRIER, François. *Modern Nucleofilic Aromatic Substitution*, 2013.

VAZ, Boniek Gontijo. *Perspectivas mecanísticas de reações orgânicas catalisadas por paládio: Heck, oxa-Heck e acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI-MS/MS*. Dissertação (mestrado em Química)-Universidade Estadual de Campinas, 2009

VICTOR, M. M. , SILVA, G. S. B. SÍNTESES TOTAIS NO BRASIL EMPREGANDO ACOPLAMENTOS CRUZADOS MEDIADOS POR PALÁDIO. **Quim. Nova**, v. 39, n. 7, p. 859–875, 2016.

WEI, Z. Y. et al. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives containing aminoguanidine or acylhydrazone moieties. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 24, p. 5920–5925, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.001>>.

WHOa. **Noncommunicable diseases country profiles 2018**. Geneva: World Health Organization; 2018. Disponível em < <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>> acessado em 10 de fevereiro de 2019.

WHOb Disponível em < <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> acessado em 15 de março de 2019.

Apêndice

APÊNDICE A- Caracterização estrutural do composto (27).

Figura 42- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (27).

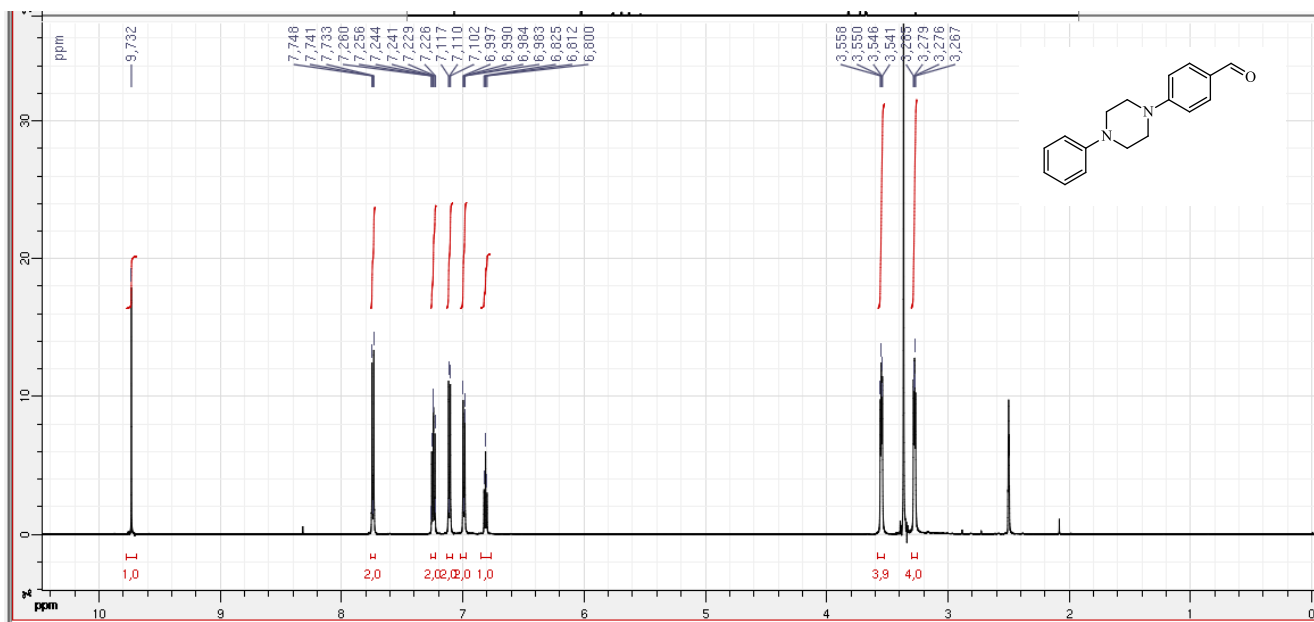


Figura 43- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 2,95-4,0 ppm do composto (27)

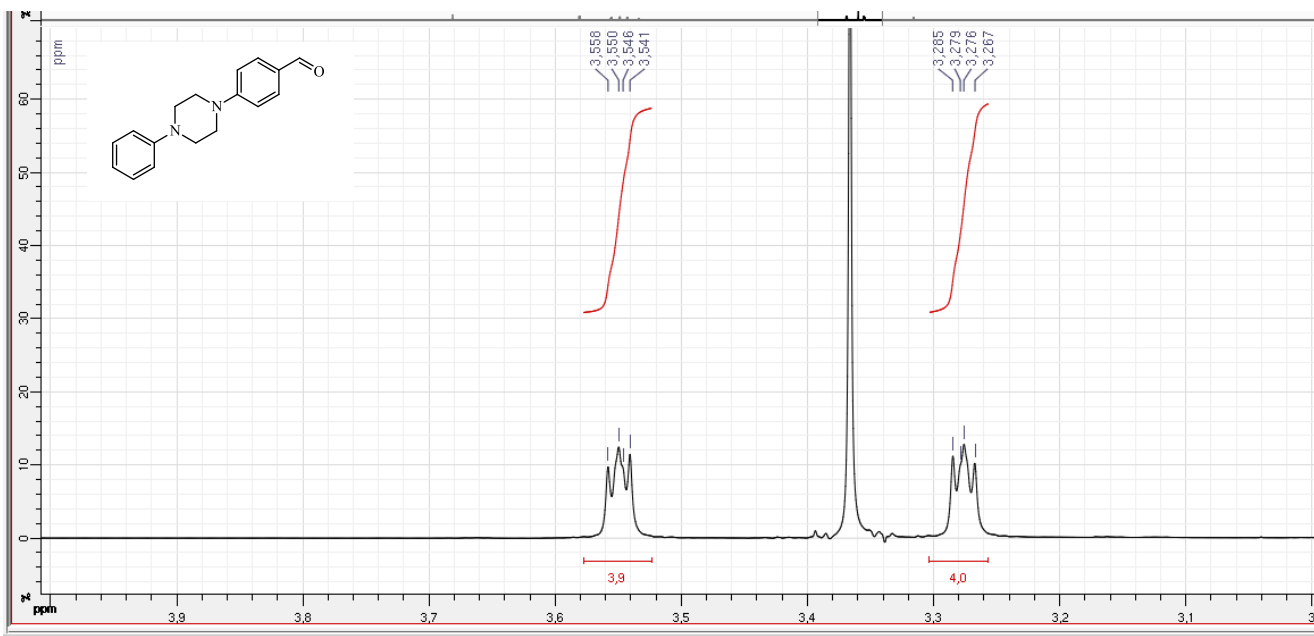


Figura 44- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 6,6-7,8 ppm do composto (27).

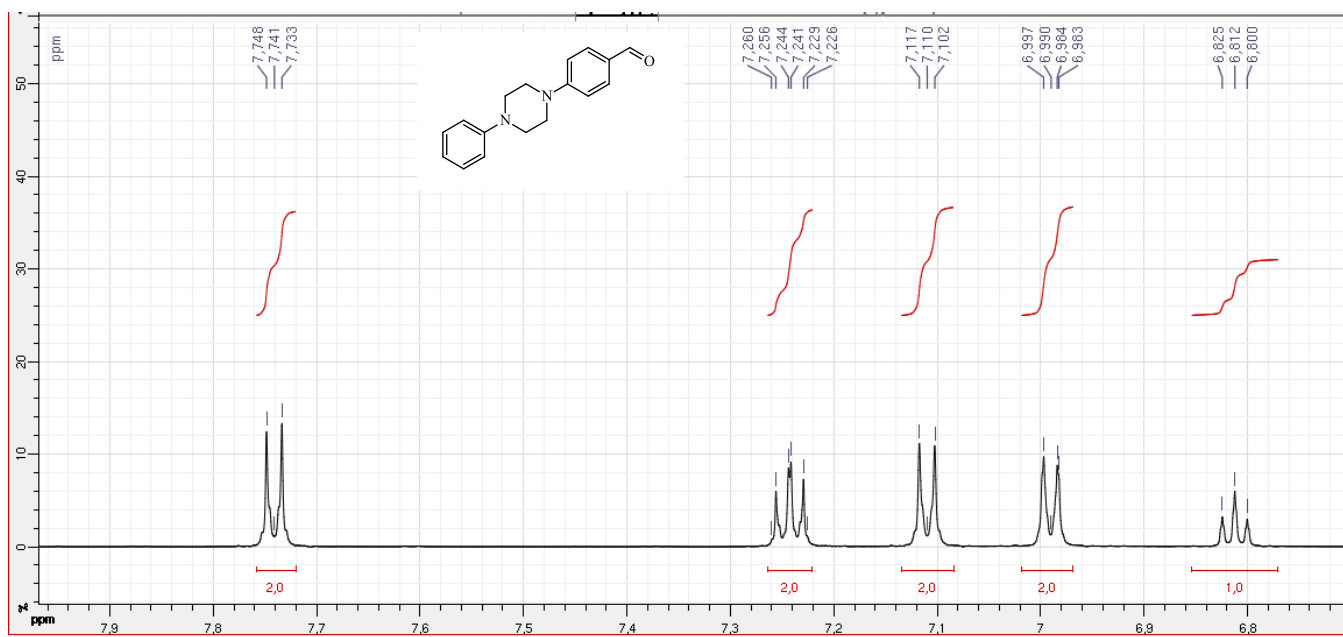
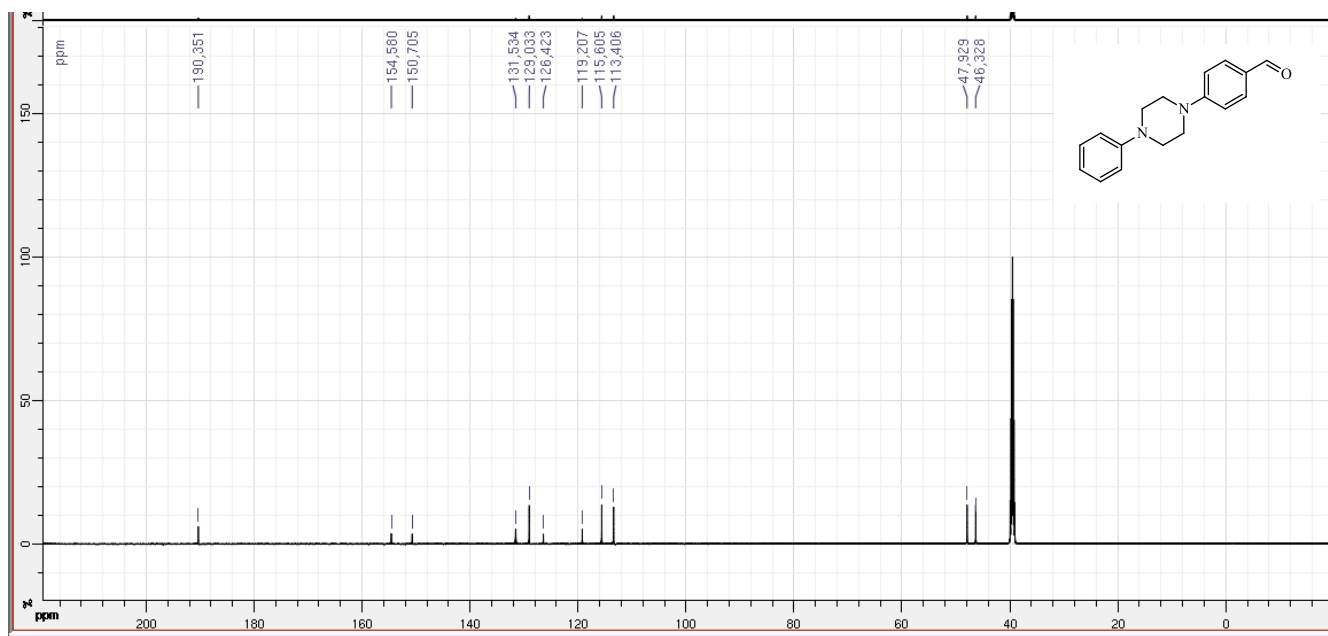


Figura 45- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-*d*₆ (100 MHz) do composto (27).



APÊNDICE B- Caracterização estrutural do composto (28).

Figura 46- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (28).

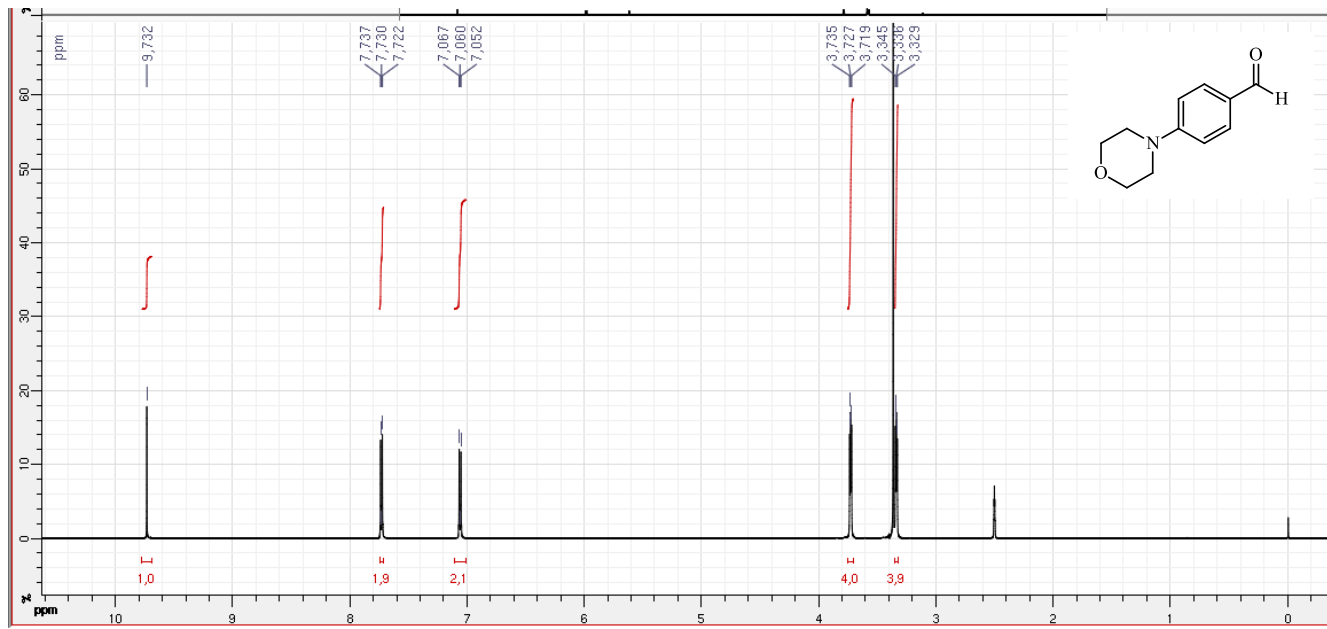


Figura 47- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 3,1-3,9 ppm do composto (28).

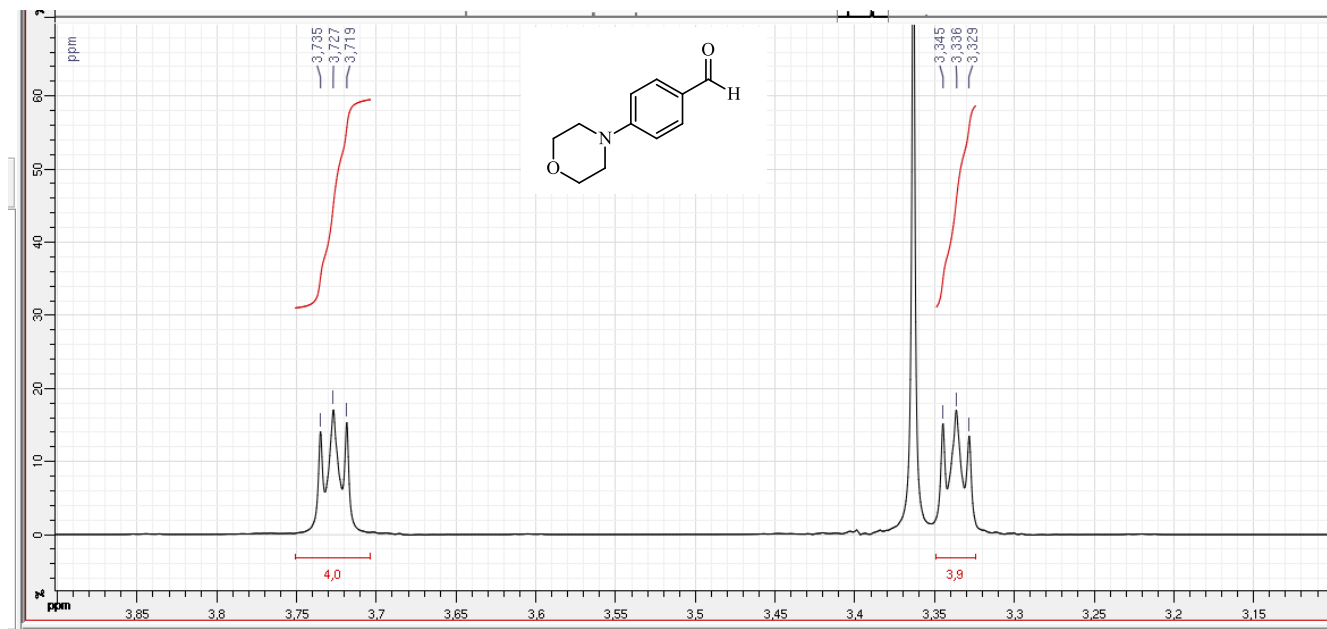


Figura 48- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,7-8,0 ppm do composto (28).

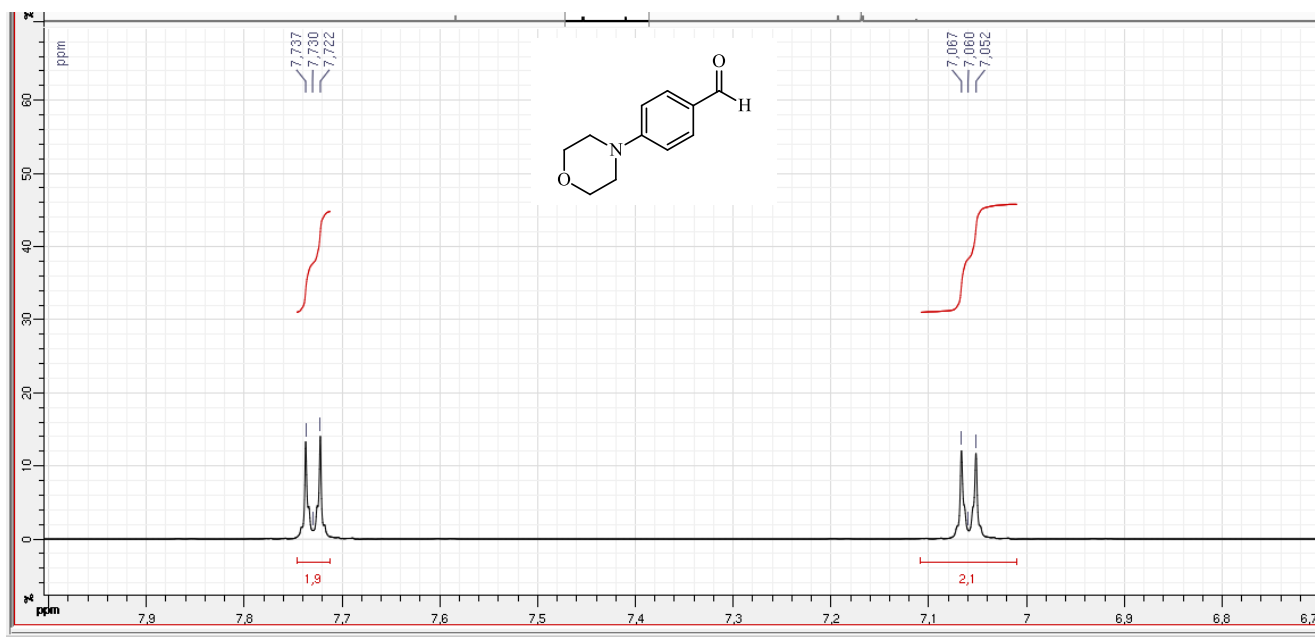
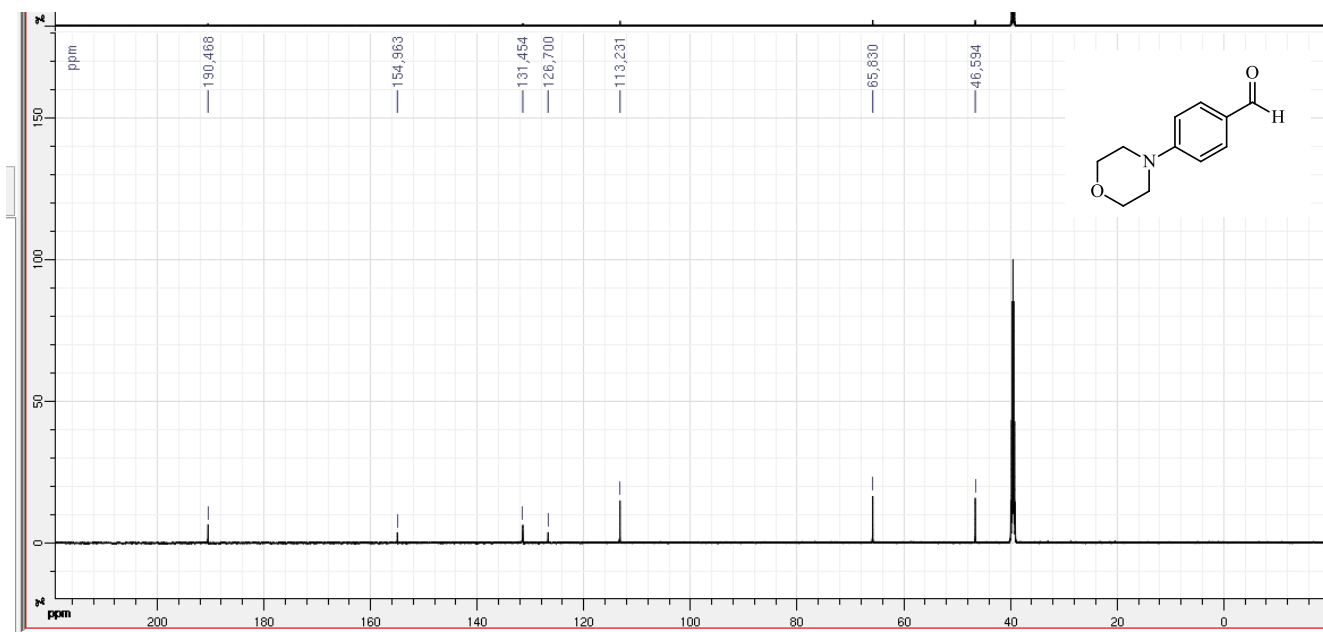


Figura 49- Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto (28).



APÊNDICE C- Caracterização estrutural do composto (29)

Figura 50- Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (600MHz) do composto (29).

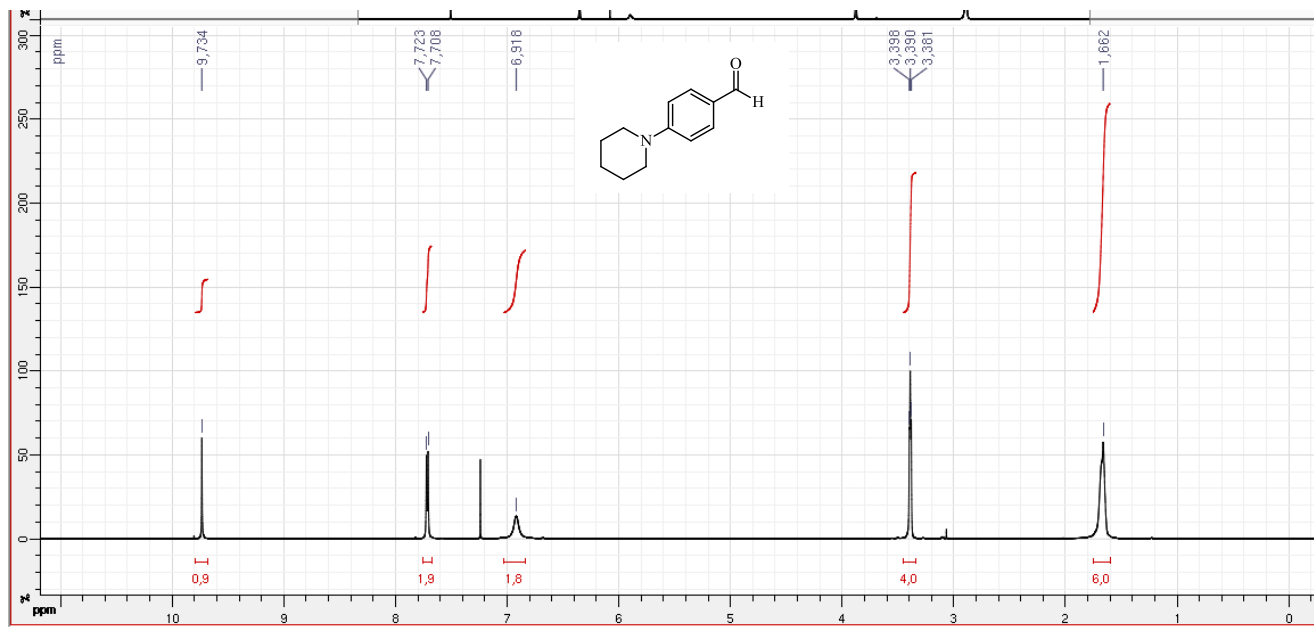


Figura 51- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 1,4-3,5 ppm do composto (29)

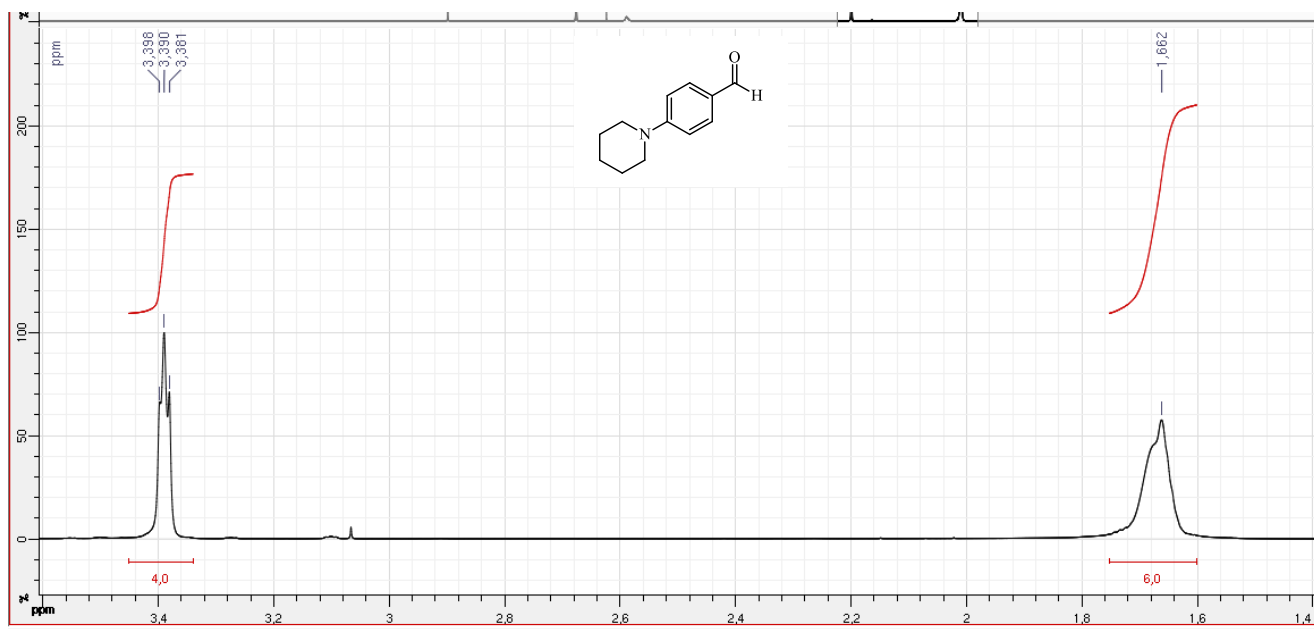


Figura 52- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 5,75-10,0 ppm do composto (29).

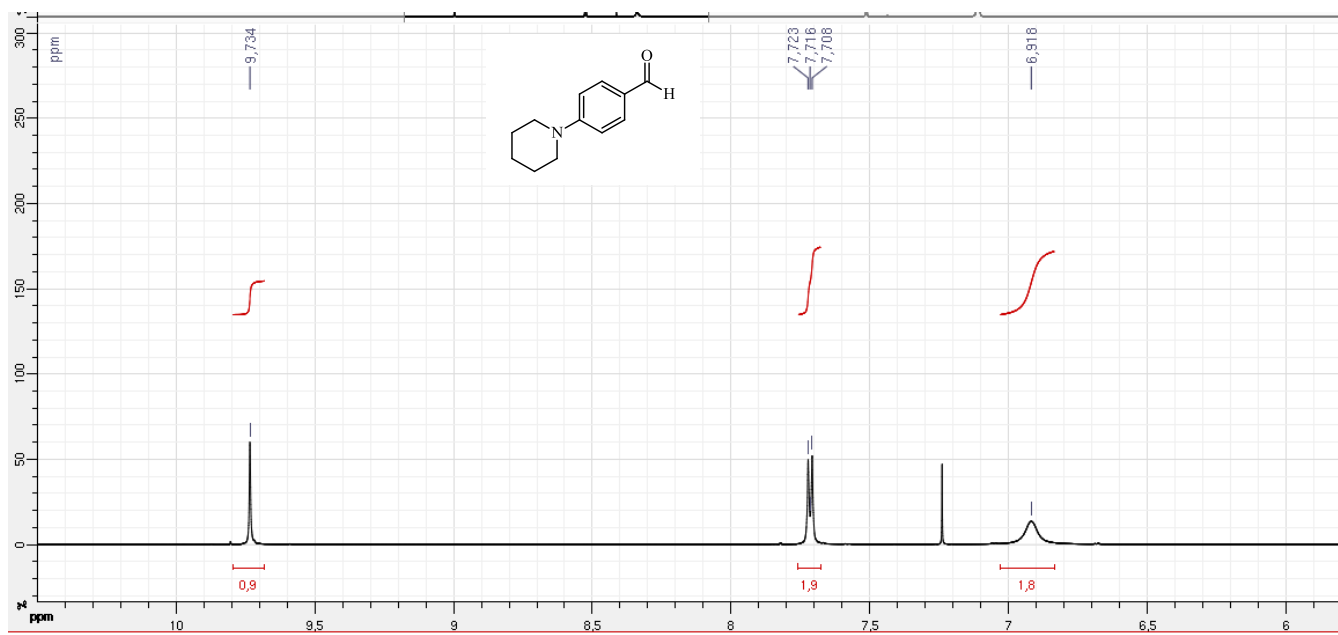
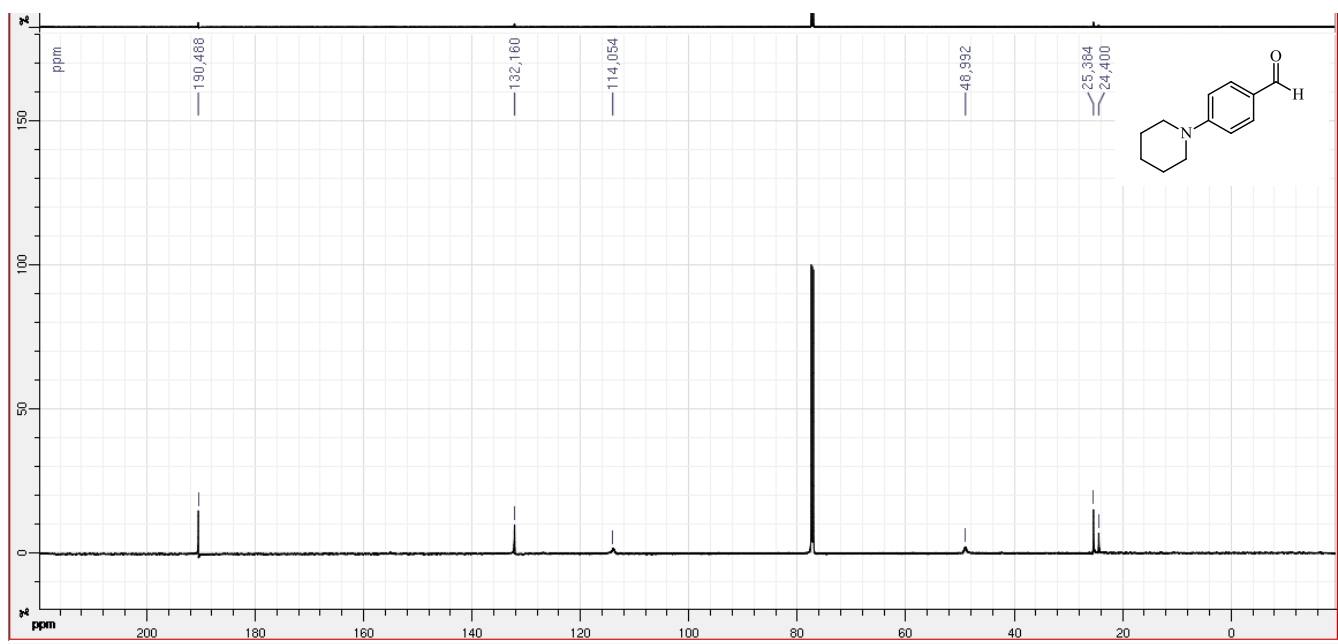


Figura 53- Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto (29).



APÊNDICE D- Caracterização estrutural do composto (30)

Figura 54- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (30).

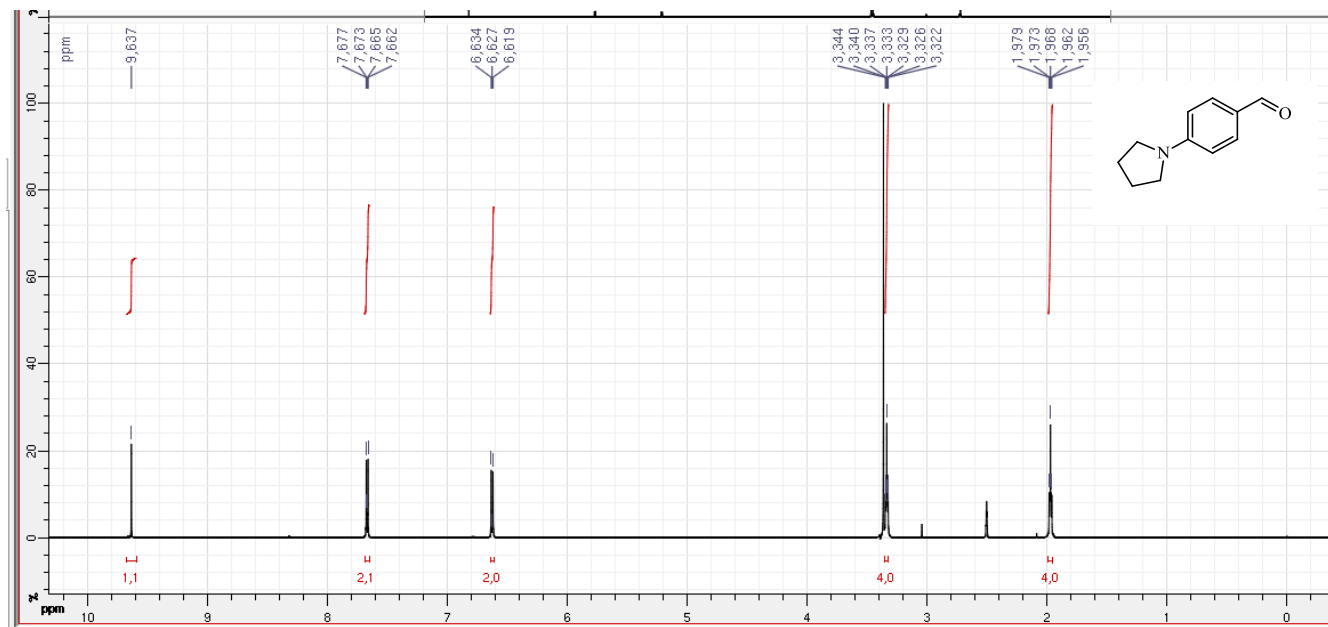


Figura 55- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 1,72-2,22 ppm do composto (30).

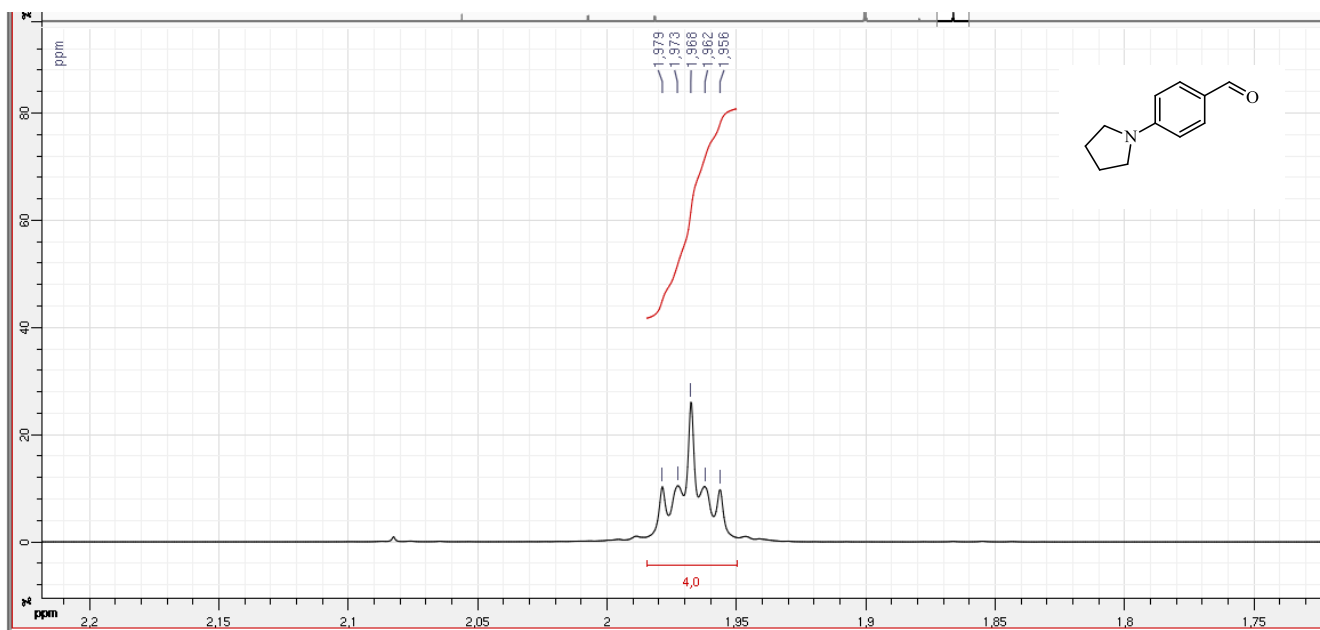


Figura 56- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 3,04-3,46 ppm do composto (30).

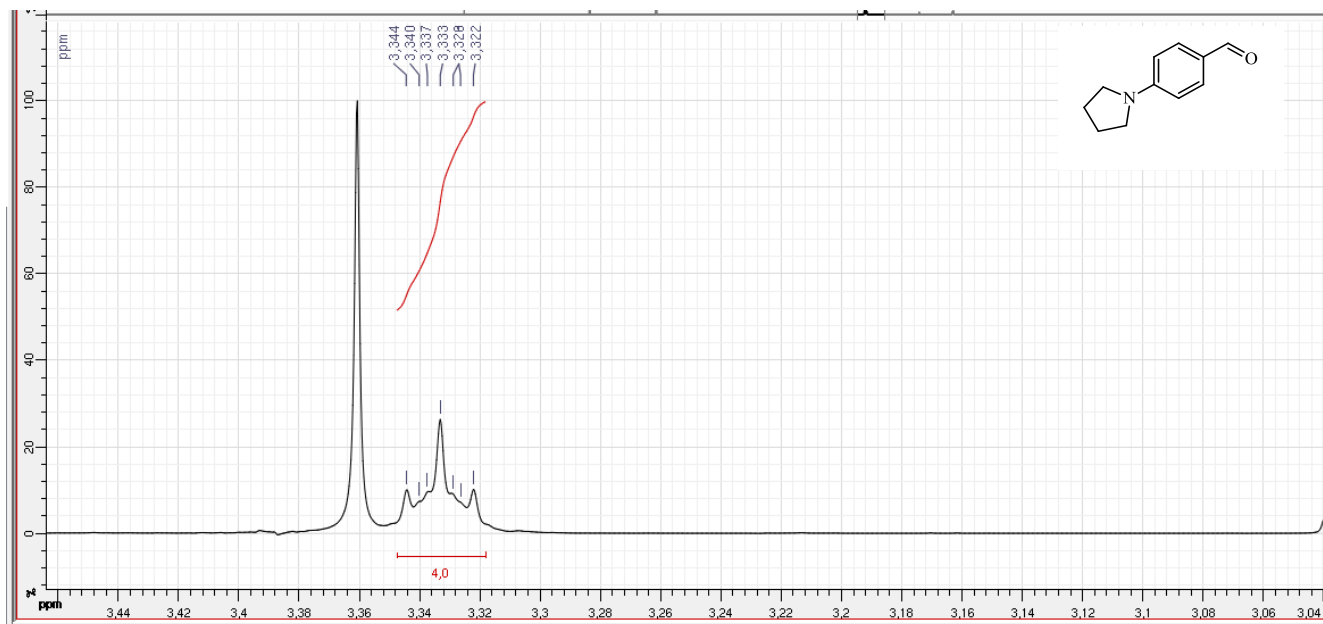


Figura 57- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 6,2-8,0 ppm do composto (30)

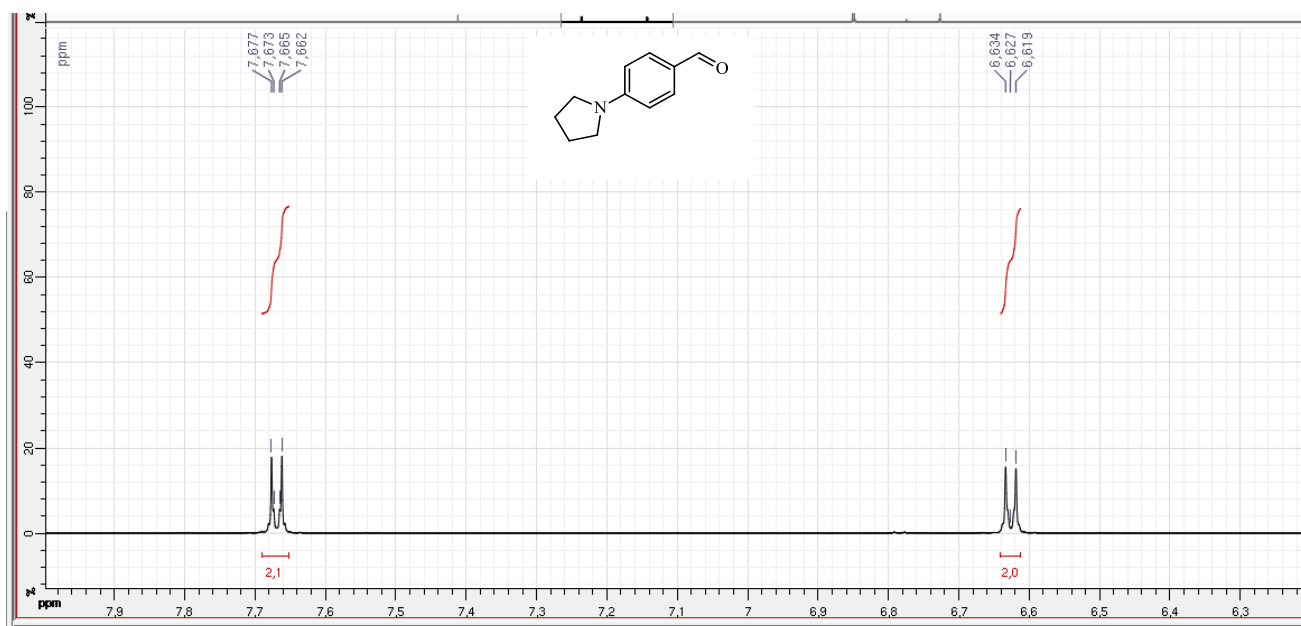
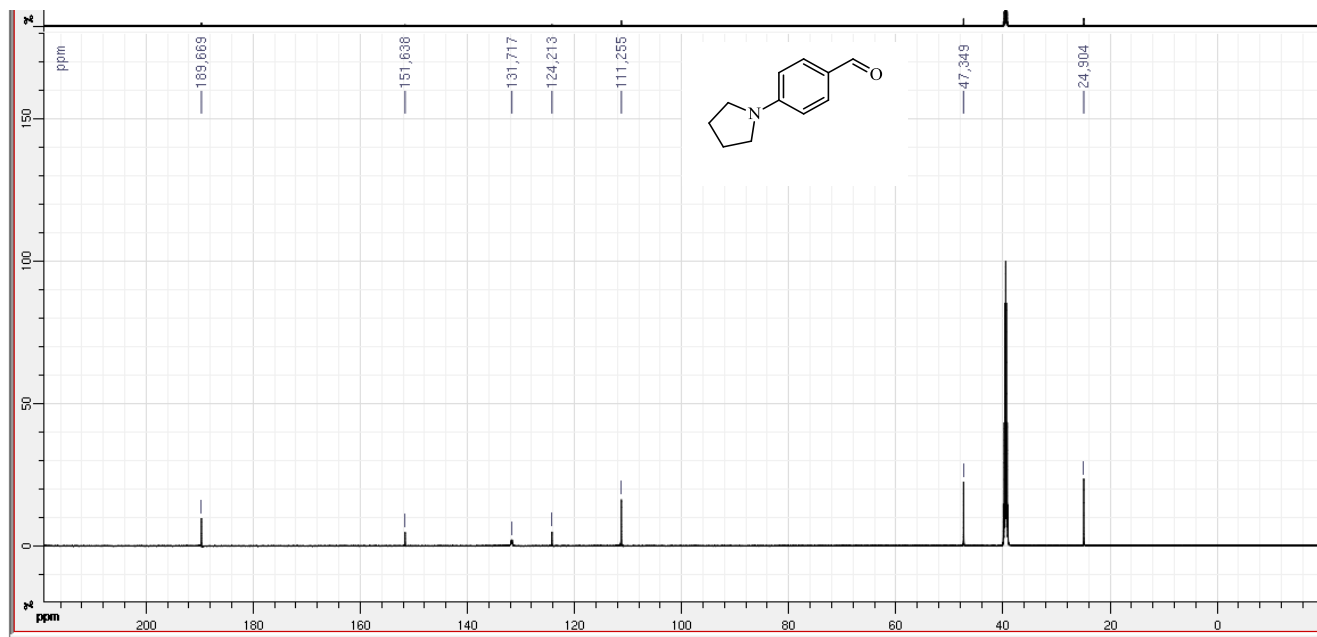


Figura 58- Espectro de RMN ^{13}C em DMSO-d₆ (100 MHz) do composto (30).



APÊNDICE E- Caracterização estrutural do composto (31).

Figura 59- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (31).

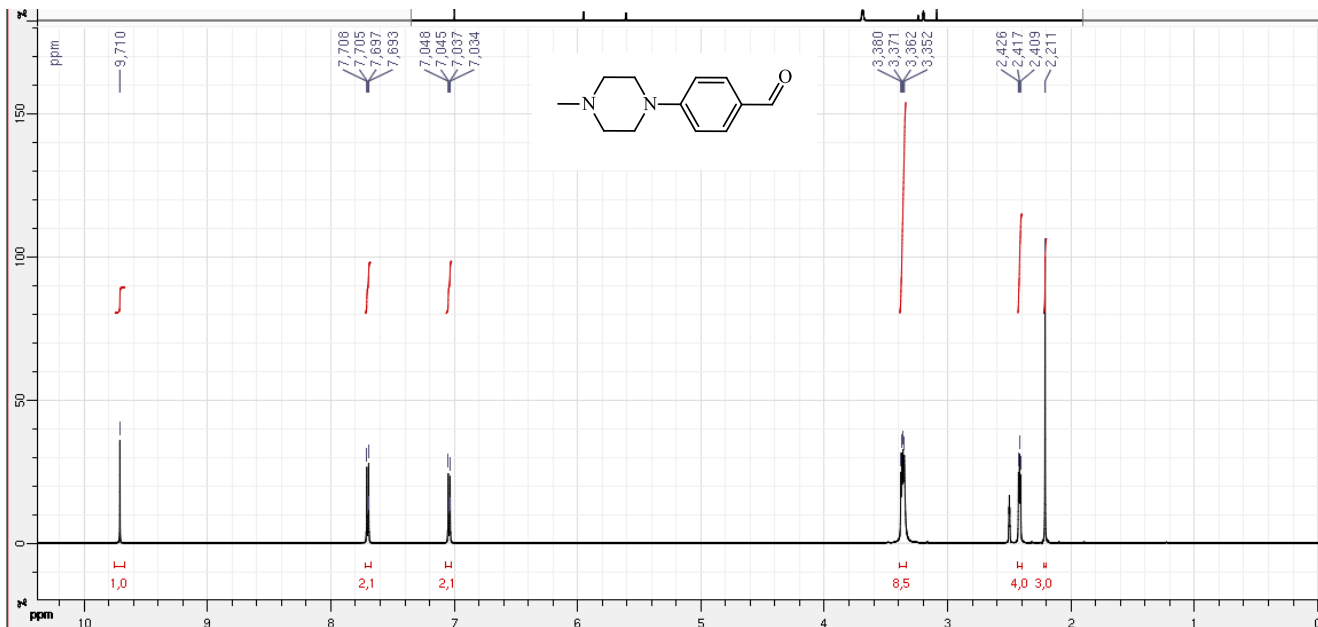


Figura 60- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 1,85-3,63 ppm do composto (31)

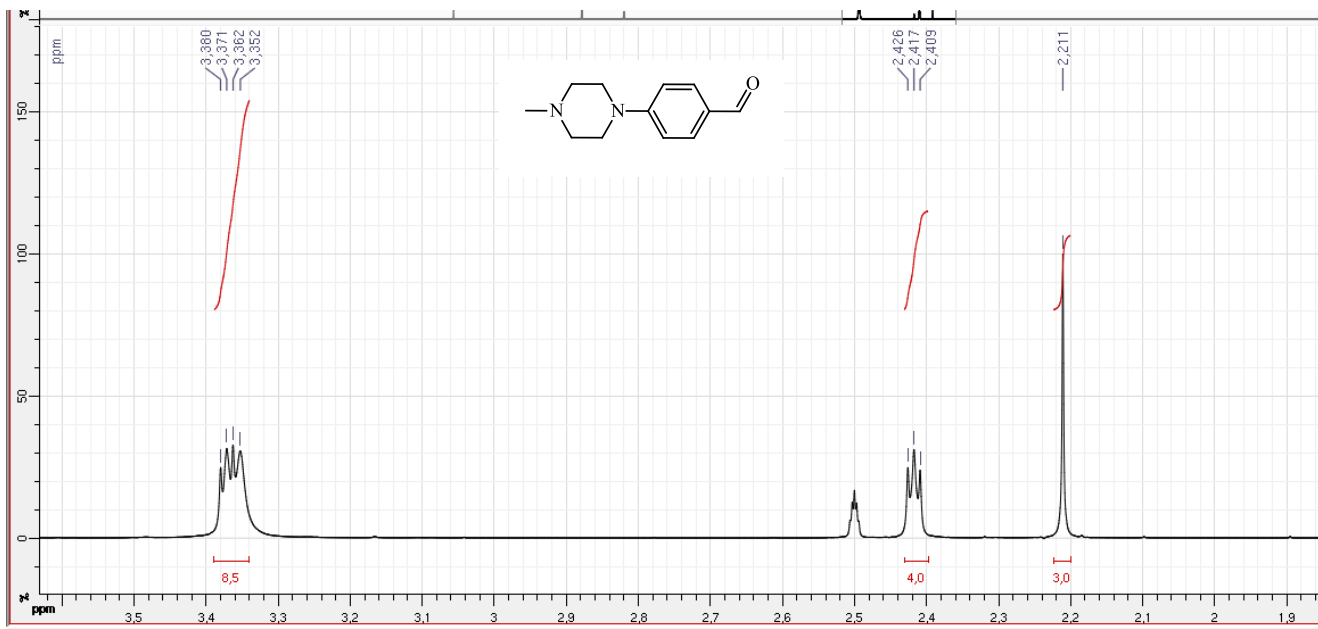


Figura 61- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 6,60-8,33 ppm do composto (31).

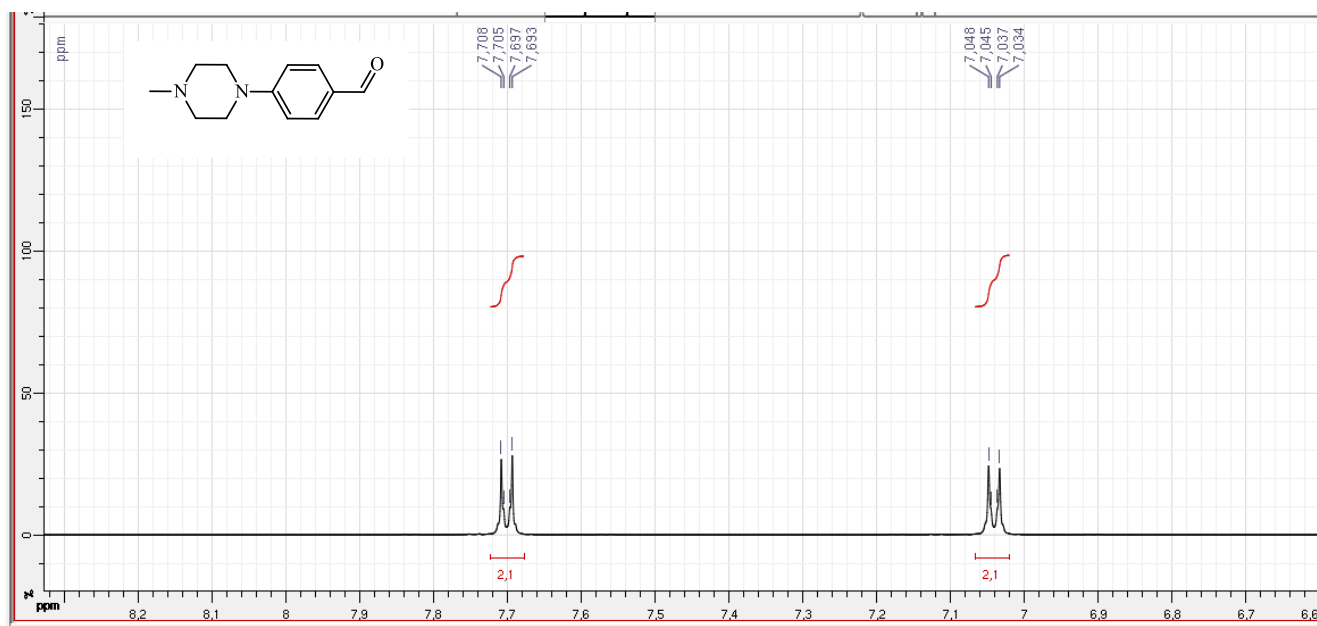
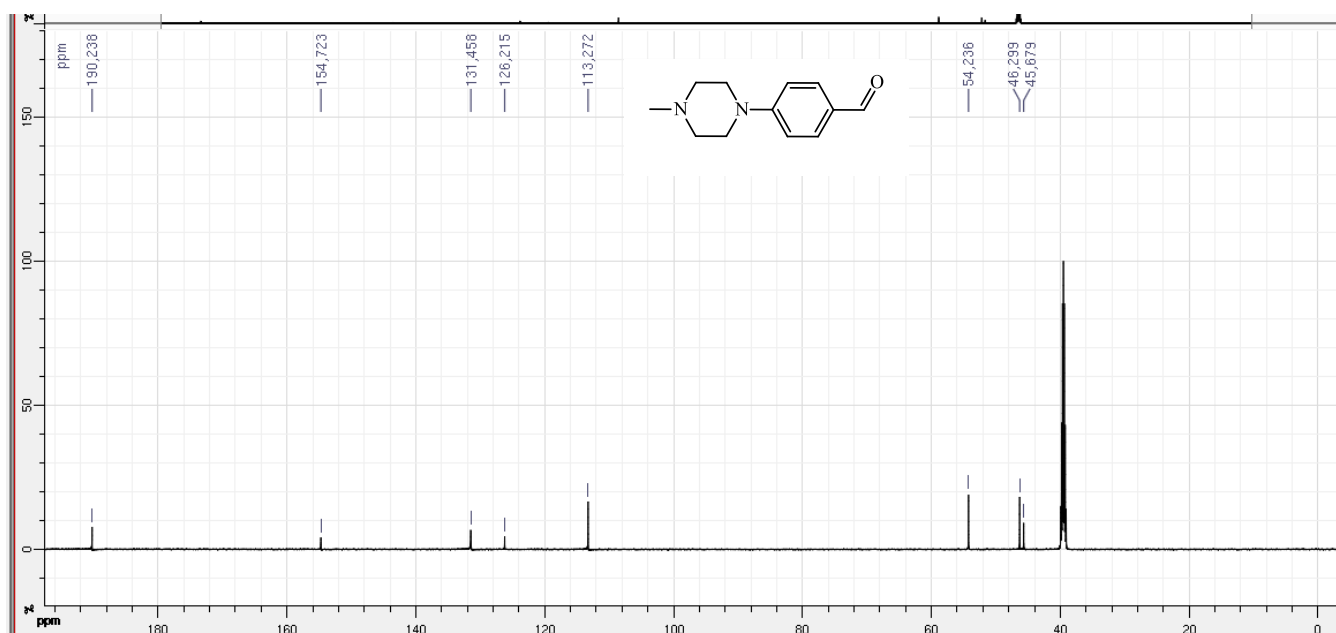


Figura 62- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-*d*₆ (100 MHz) do composto (31).



APÊNDICE F- Caracterização estrutural do composto (32)

Figura 63- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (32).

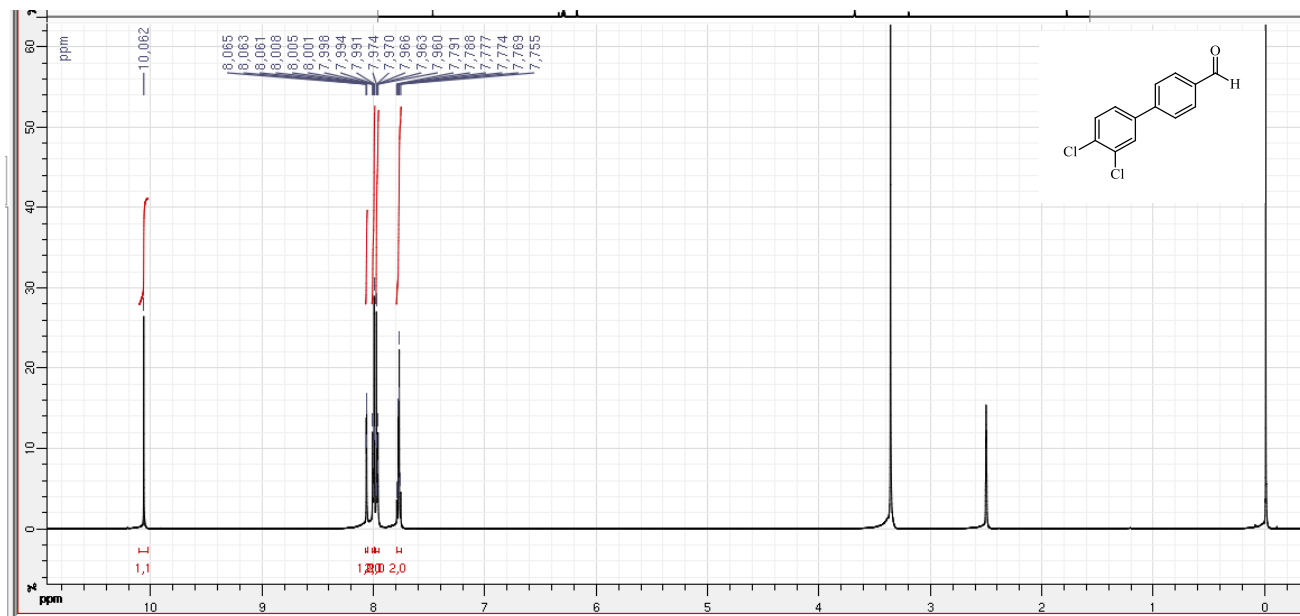


Figura 64- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 7,60- 8,15 ppm do composto (32).

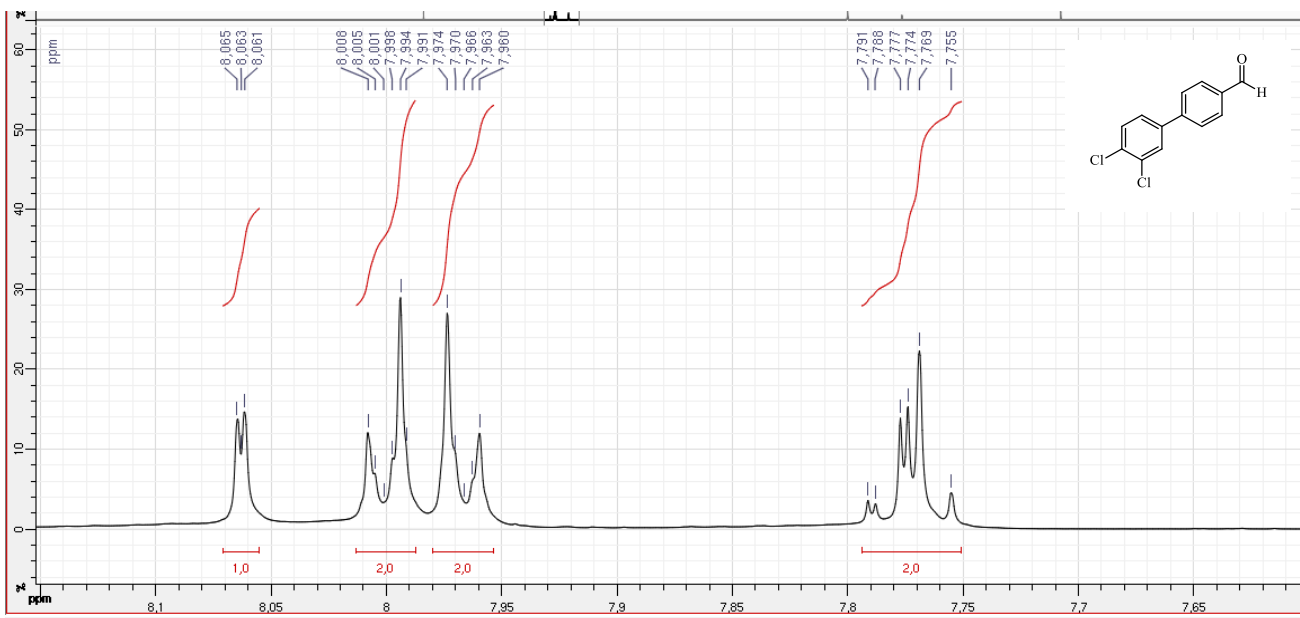
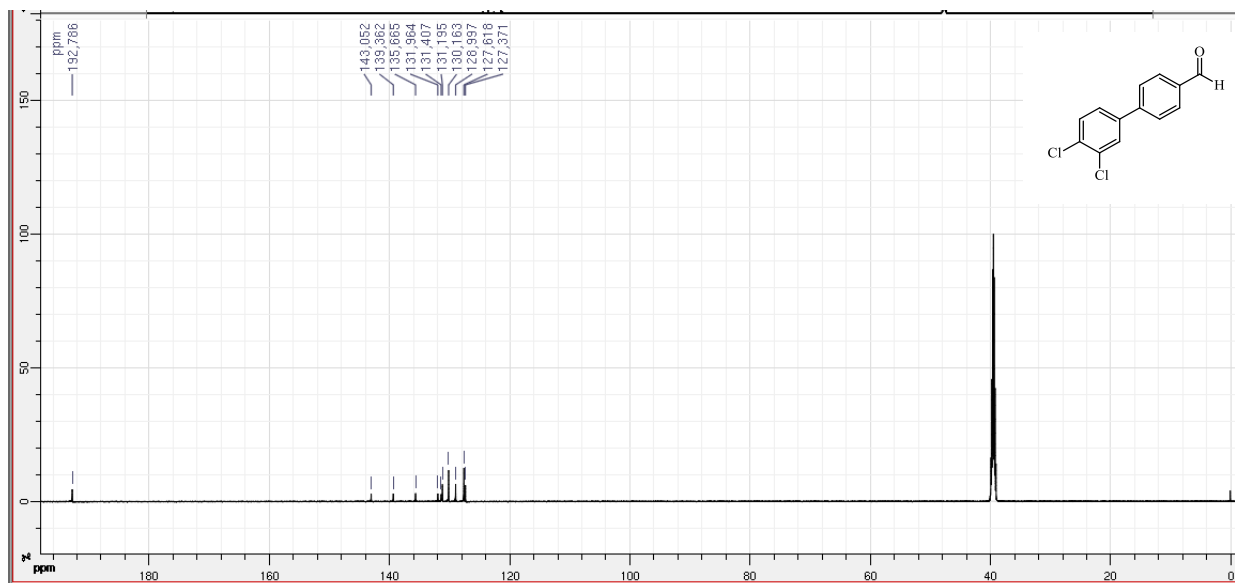


Figura 65- Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto (32)



APÊNDICE G- Caracterização estrutural do composto (33).

Figura 66- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (33).

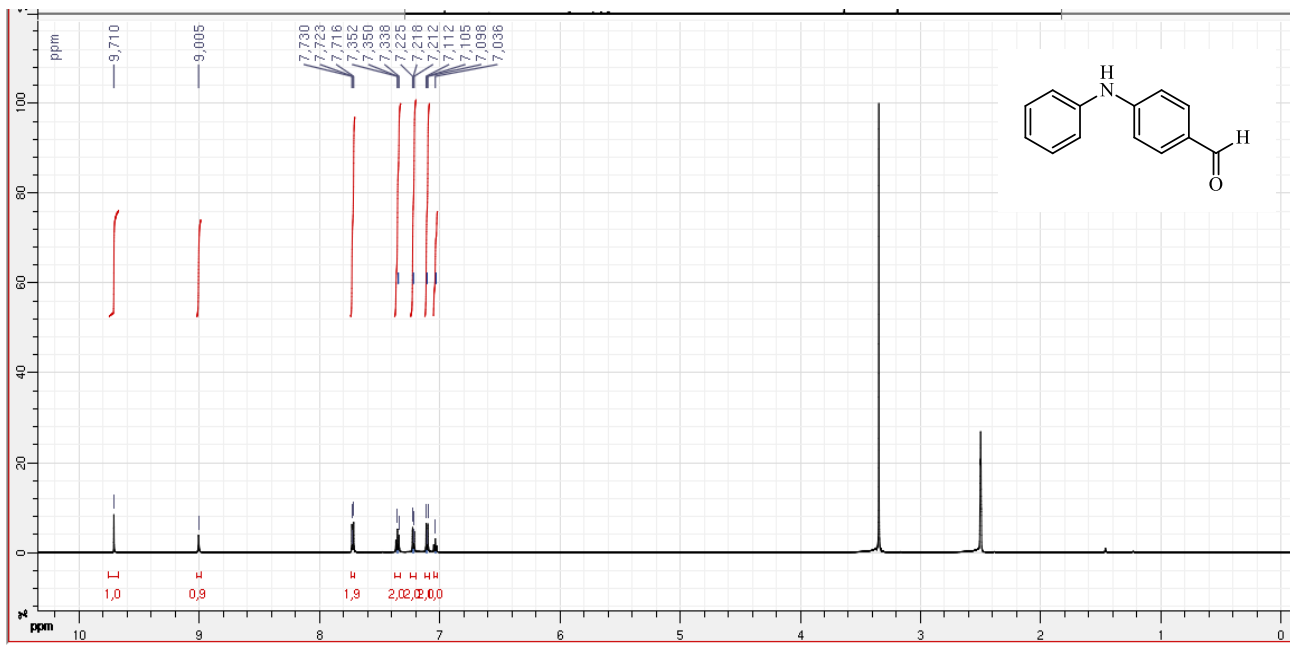


Figura 67- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,57-10,01 ppm do composto (33).

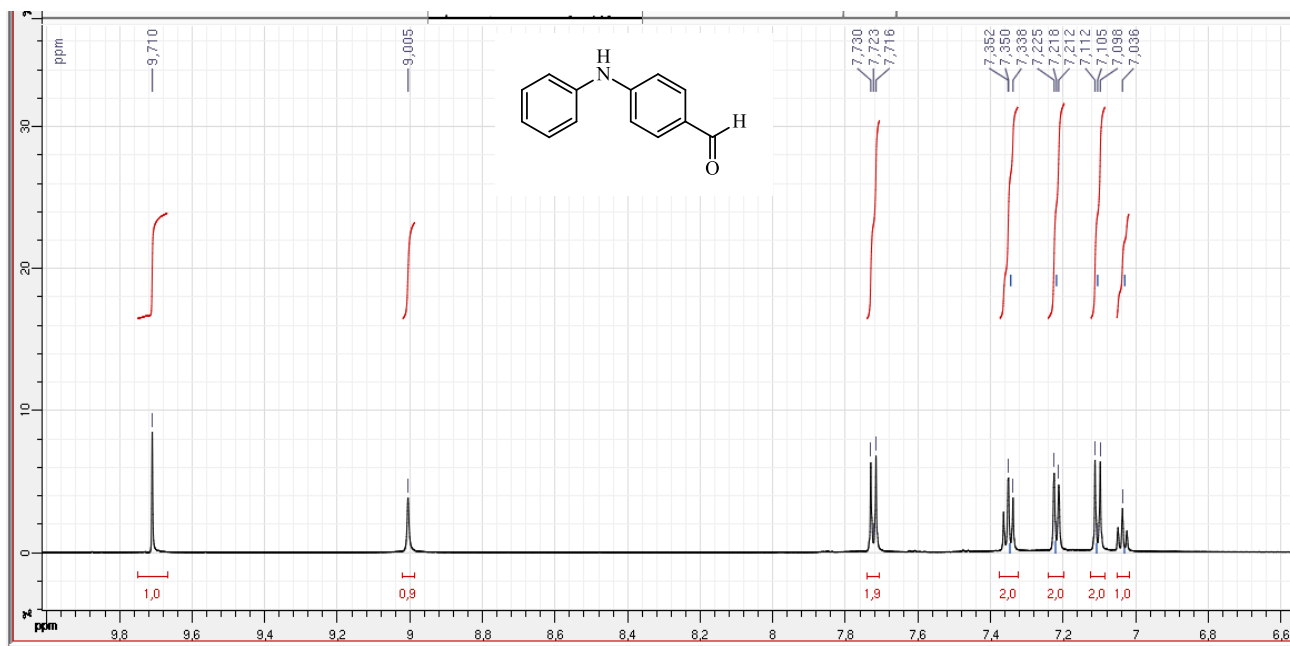
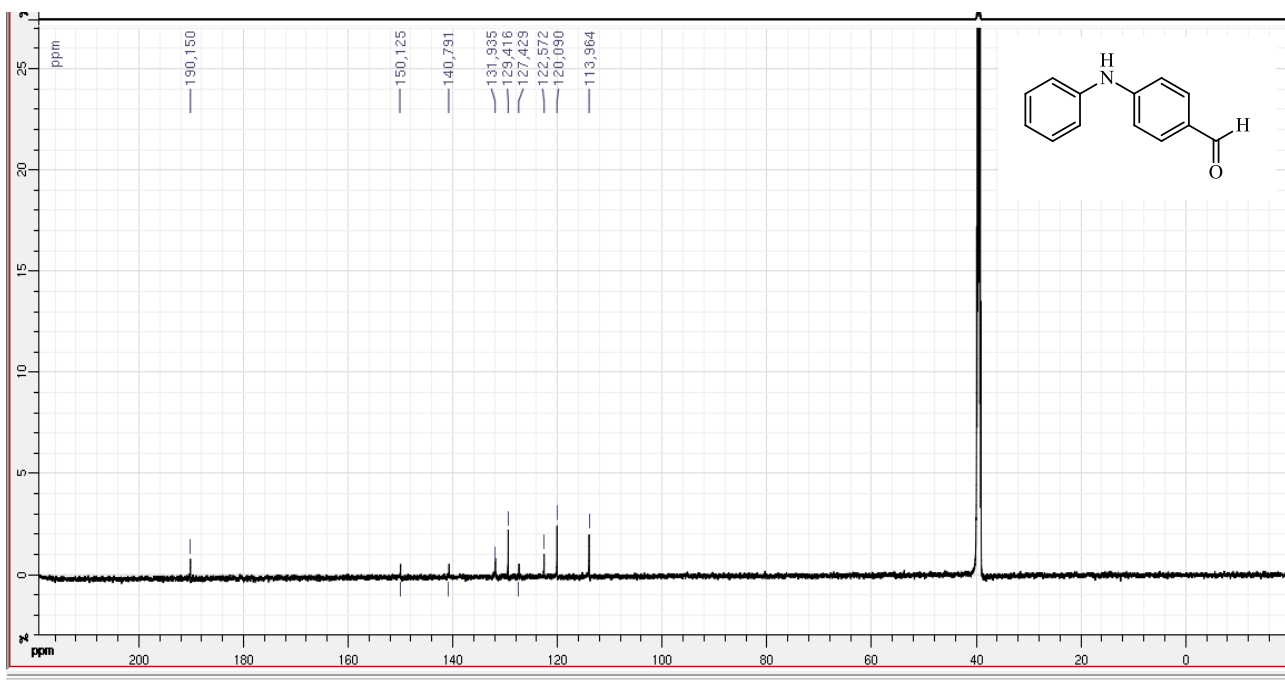


Figura 68- Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto (33).



APÊNDICE H- Caracterização estrutural do composto (34).

Figura 69- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (34).

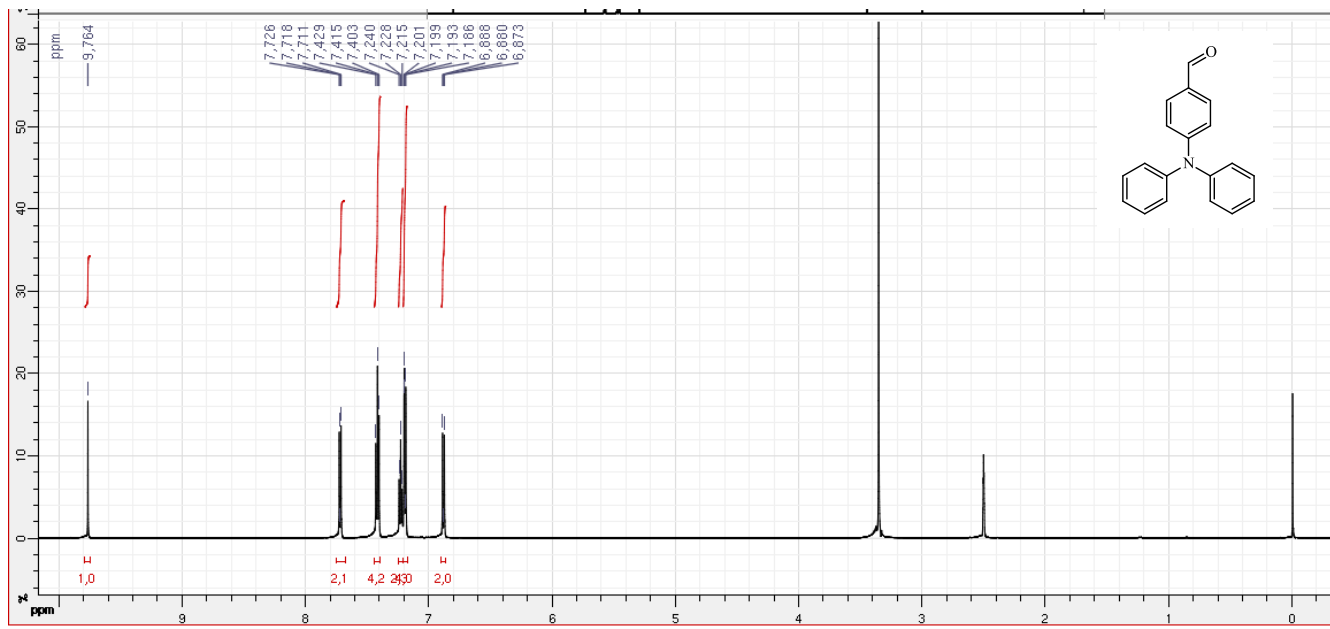


Figura 70- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,60-8,0 ppm do composto (34).

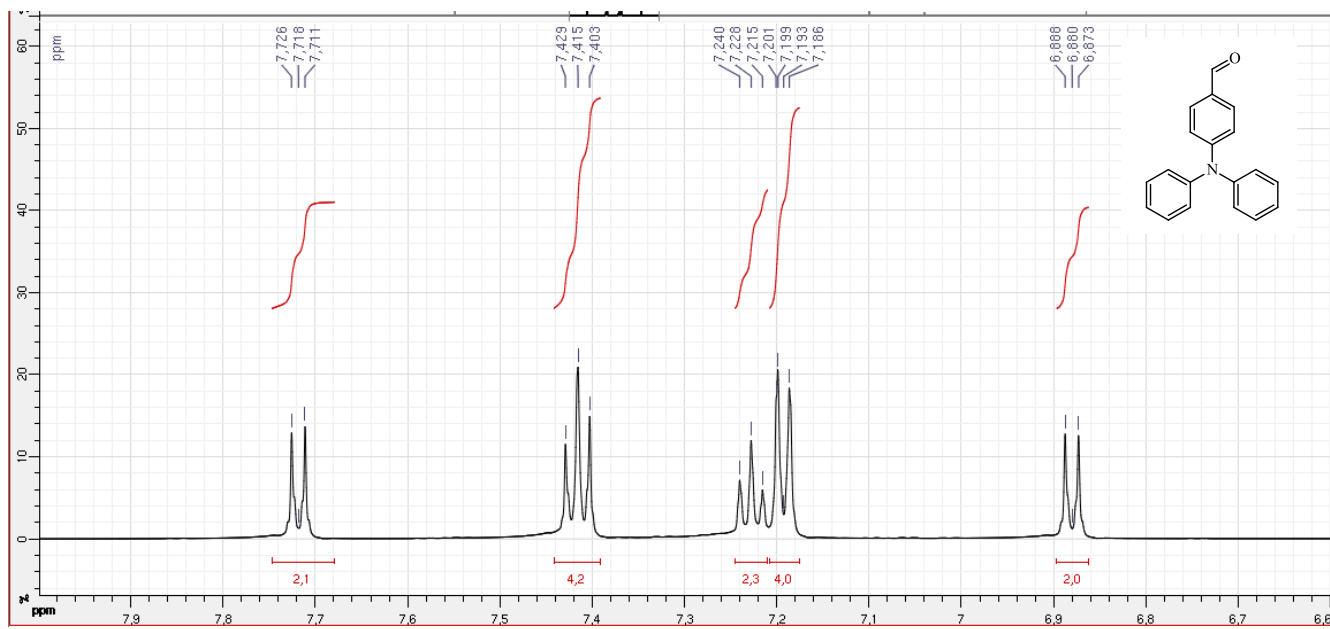
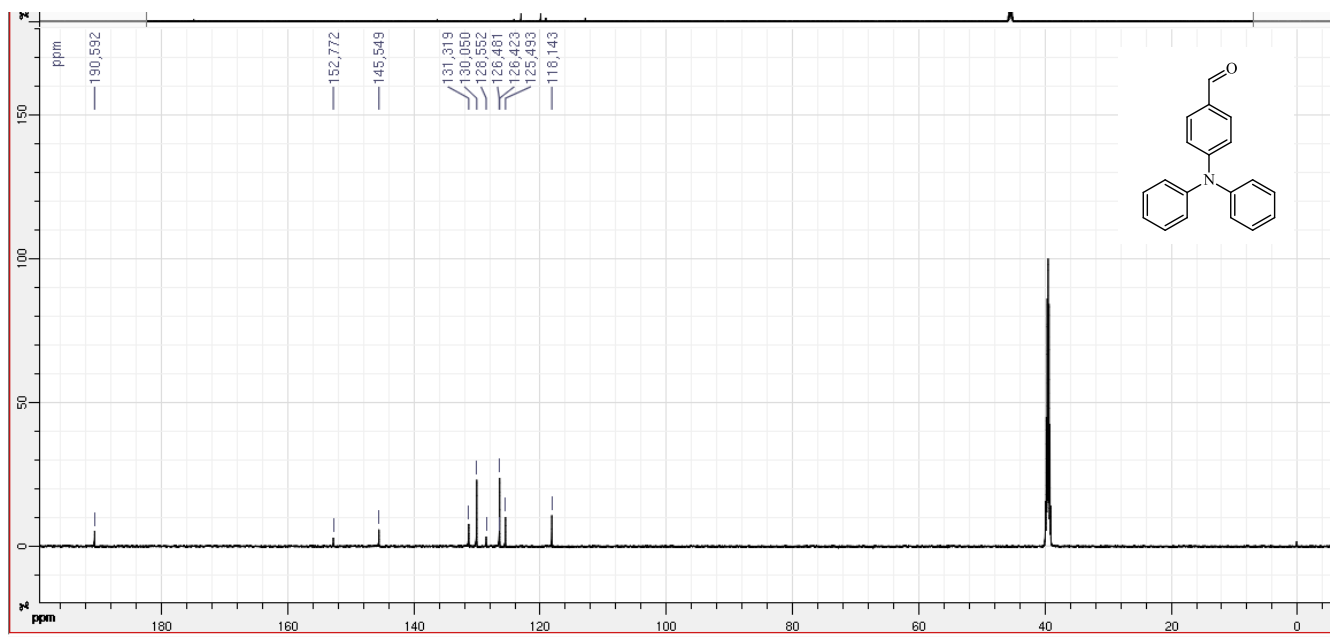


Figura 71- Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto (34).



APÊNDICE I- Caracterização estrutural do composto (35).

Figura 72- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto (35).

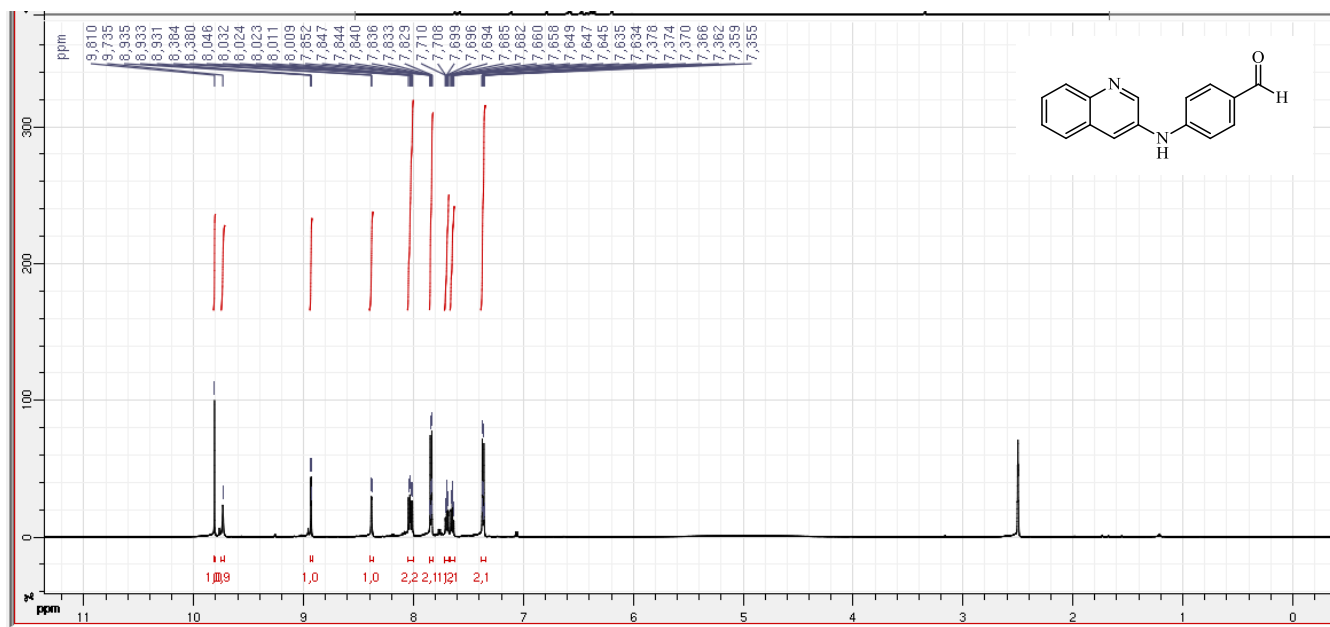


Figura 73- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 7,08-8,23 ppm do composto (35).

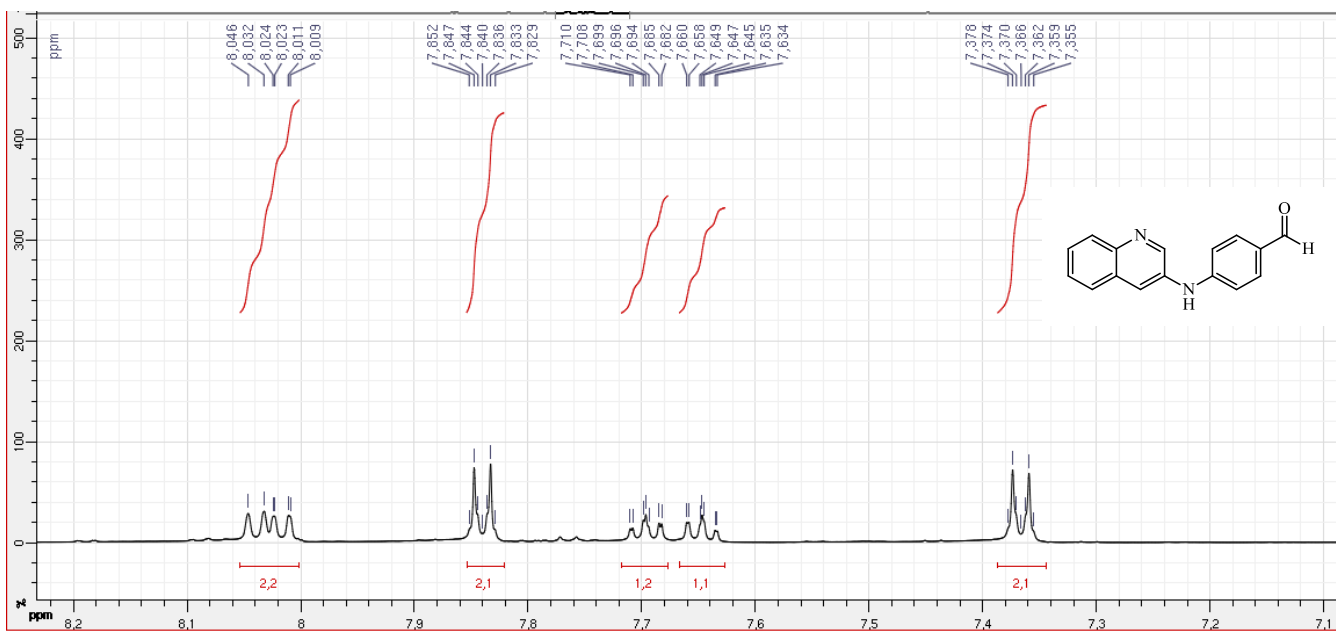


Figura 74- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 8,83-10,0 ppm do composto (35).

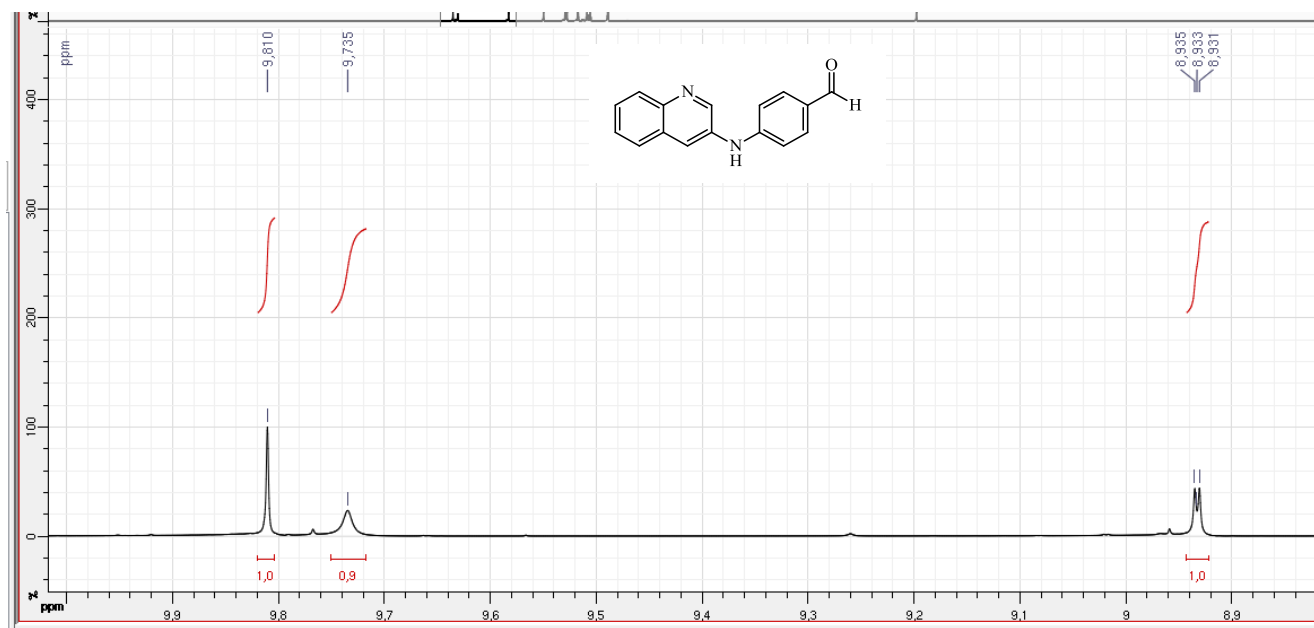
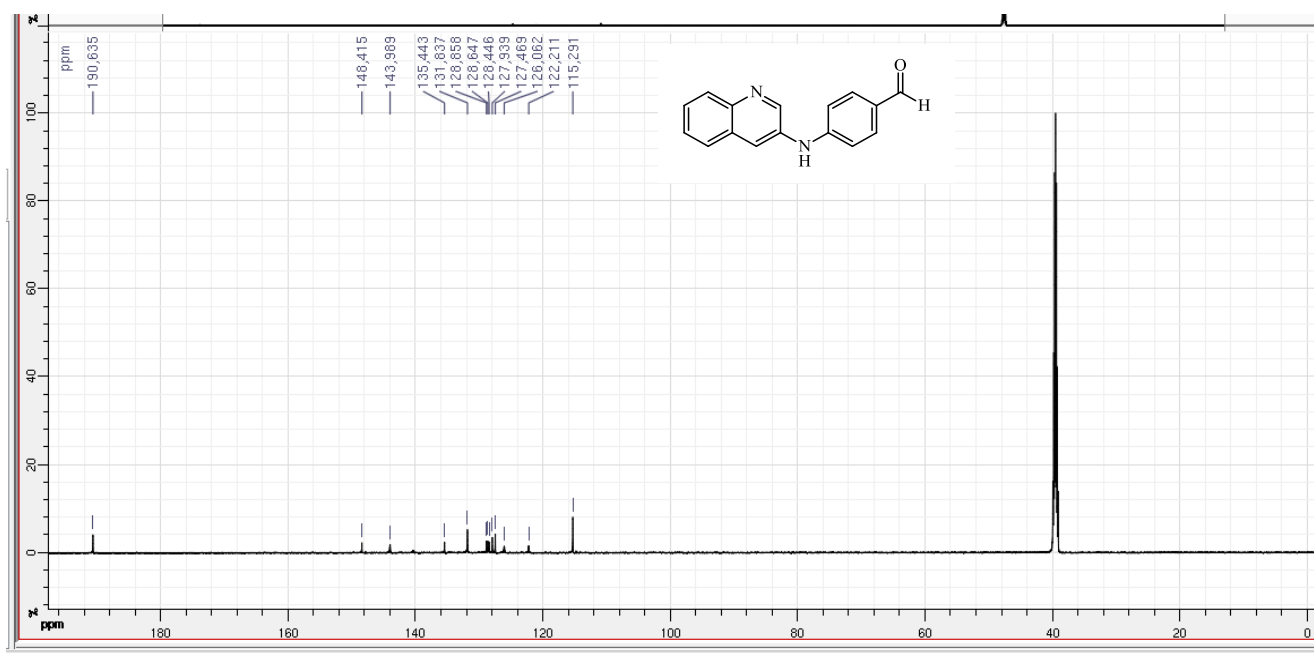


Figura 75- Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto (35)



APÊNDICE J- Caracterização estrutural do composto LQM 239

Figura 76- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 239.

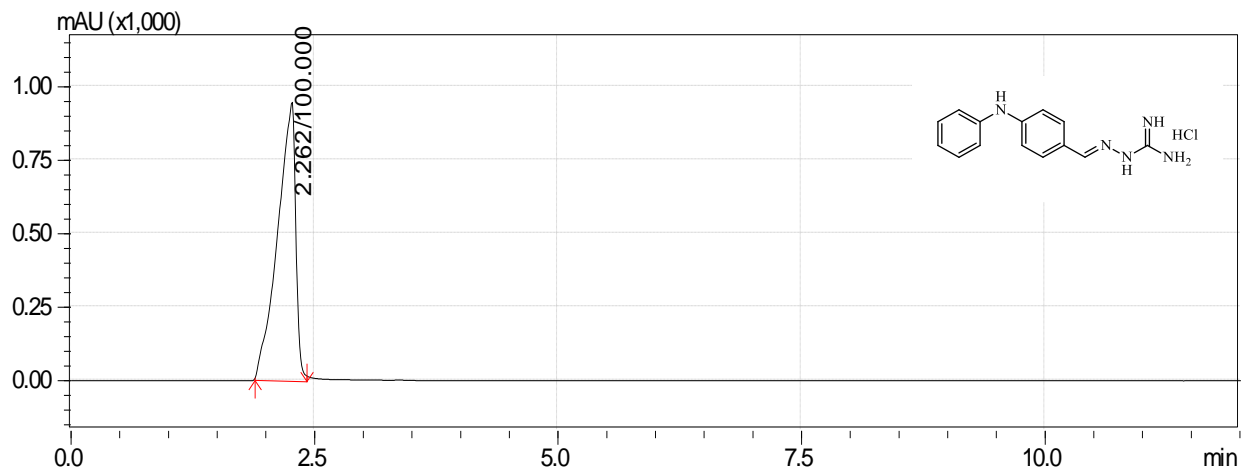


Figura 77- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto LQM 239.

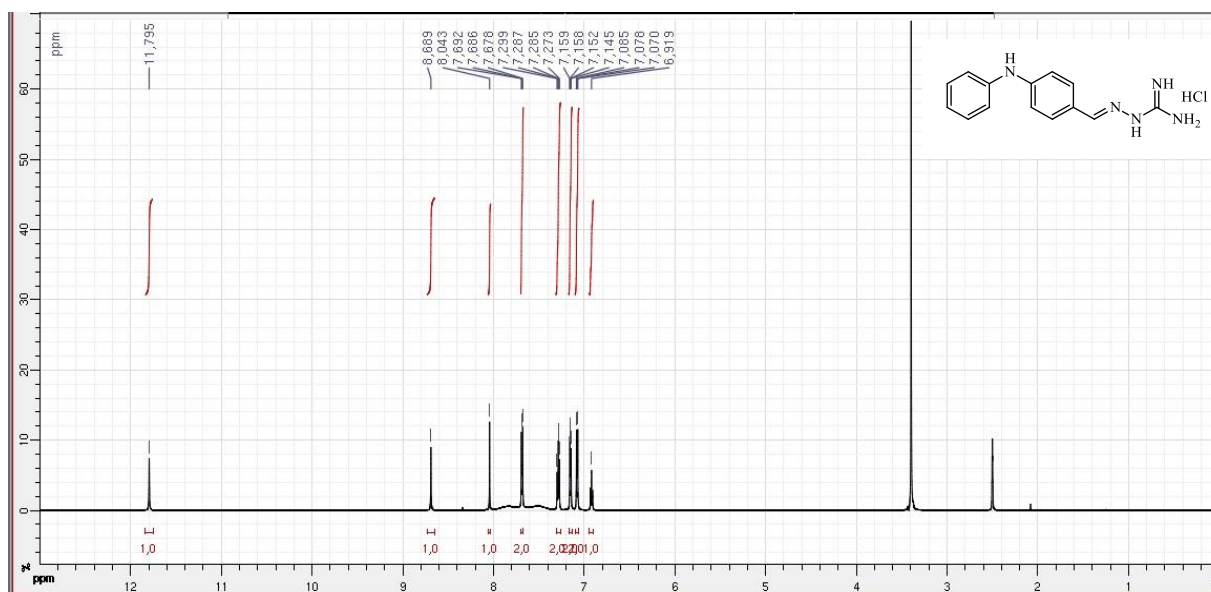


Figura 78- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 6.8-8.8 ppm do composto LQM 239.

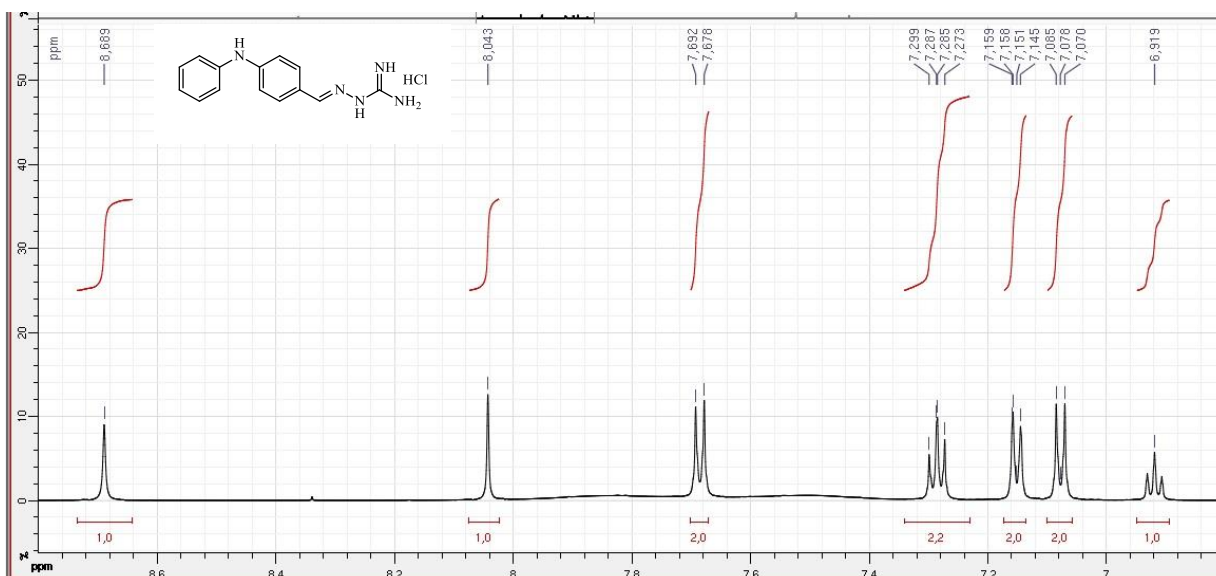


Figura 79- Sobreposição dos espectros de RMN ¹H em DMSO-d₆ (600MHz) antes e após adição de D₂O para o composto LQM 239.

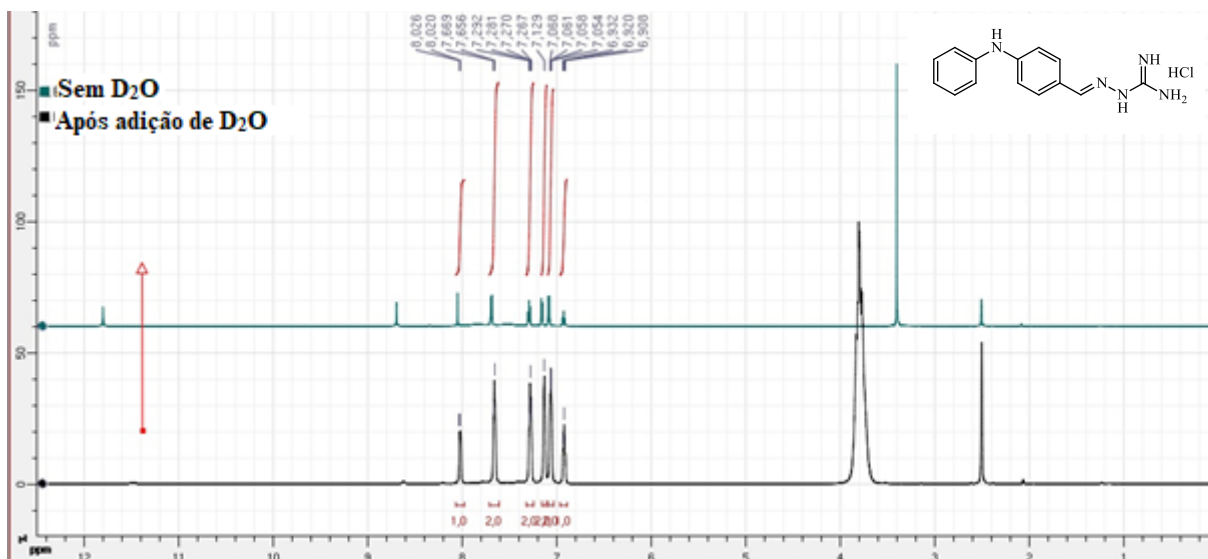


Figura 80- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-*d*₆ (100 MHz) do composto LQM 239.

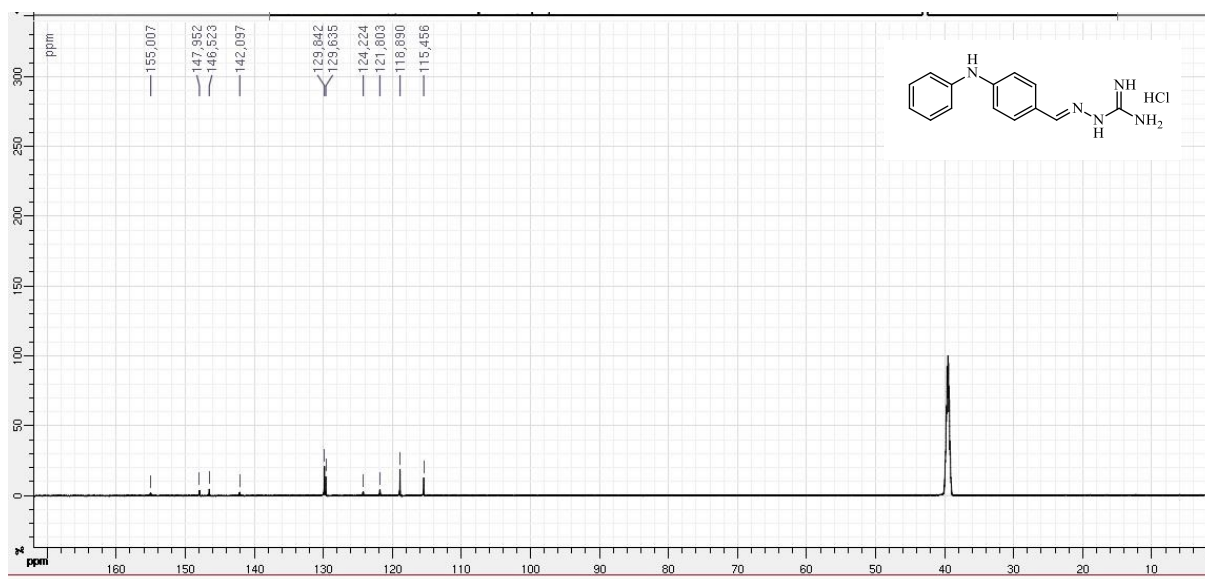
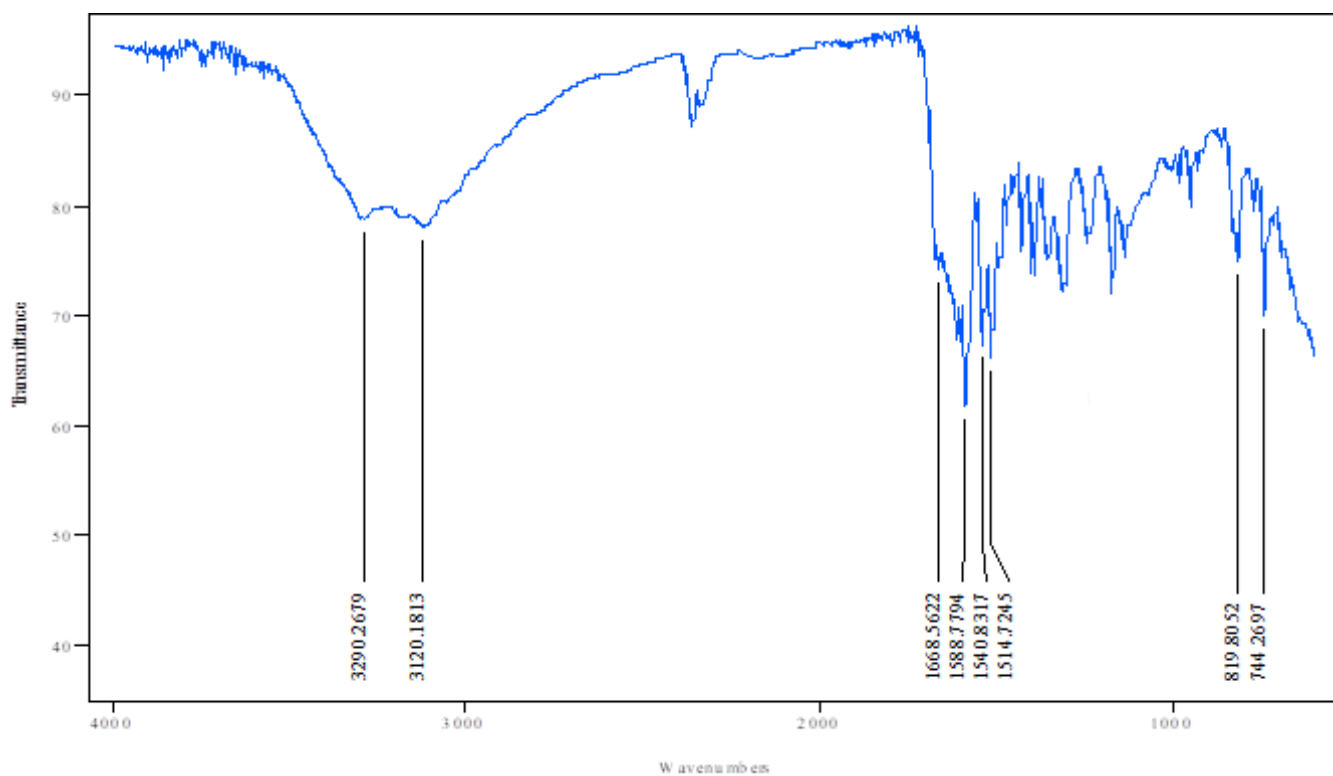


Figura 81- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 239.



APÊNDICE K- Caracterização estrutural do composto LQM 240

Figura 82- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 240.

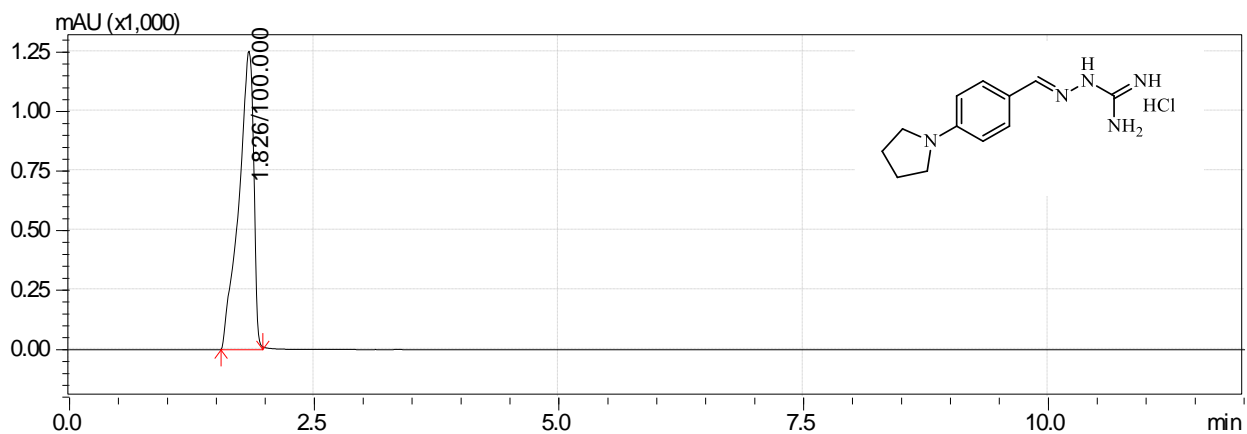


Figura 83- Espectro de RMN ¹H em DMSO-*d*₆ (600MHz) do composto LQM 240.

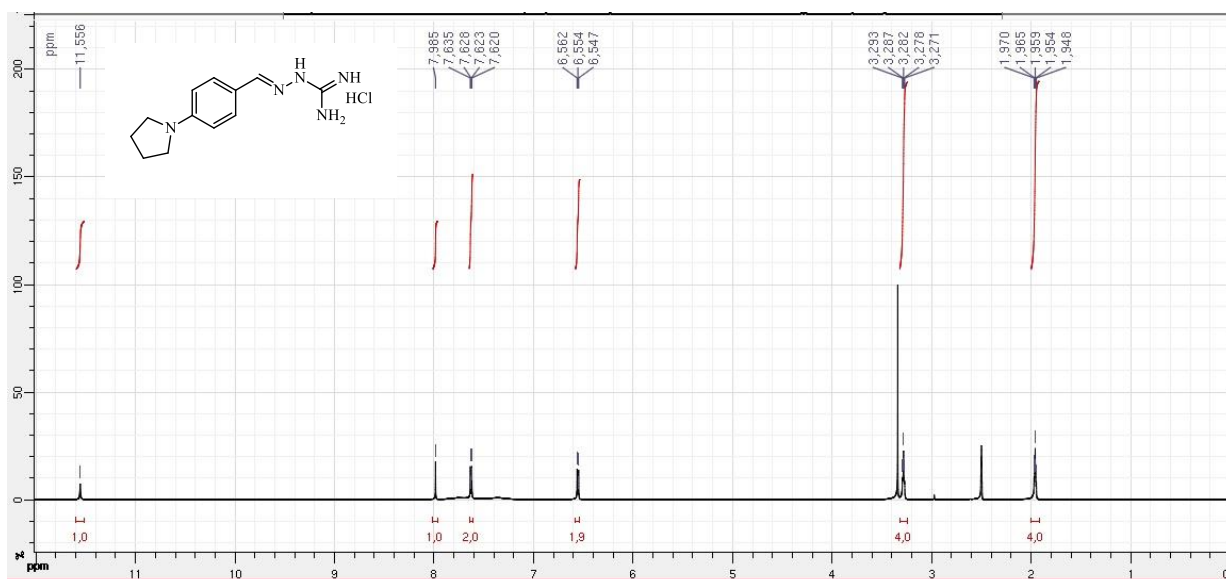


Figura 84- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 1,82-3,62 ppm do composto LQM 240.

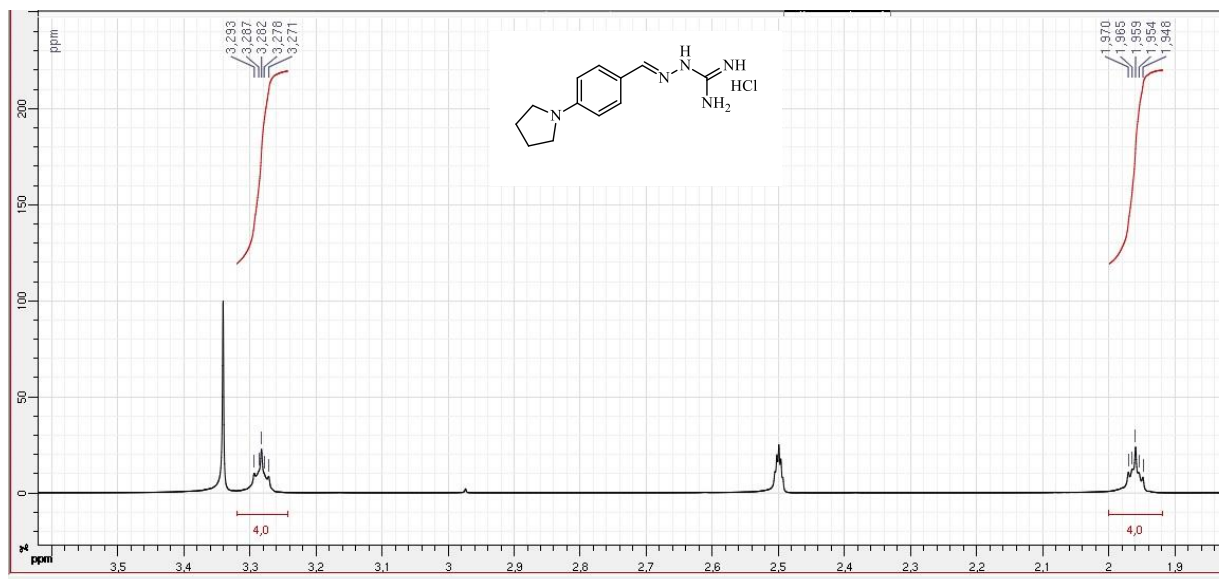


Figura 85- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,03-8,38 ppm do composto LQM 240.

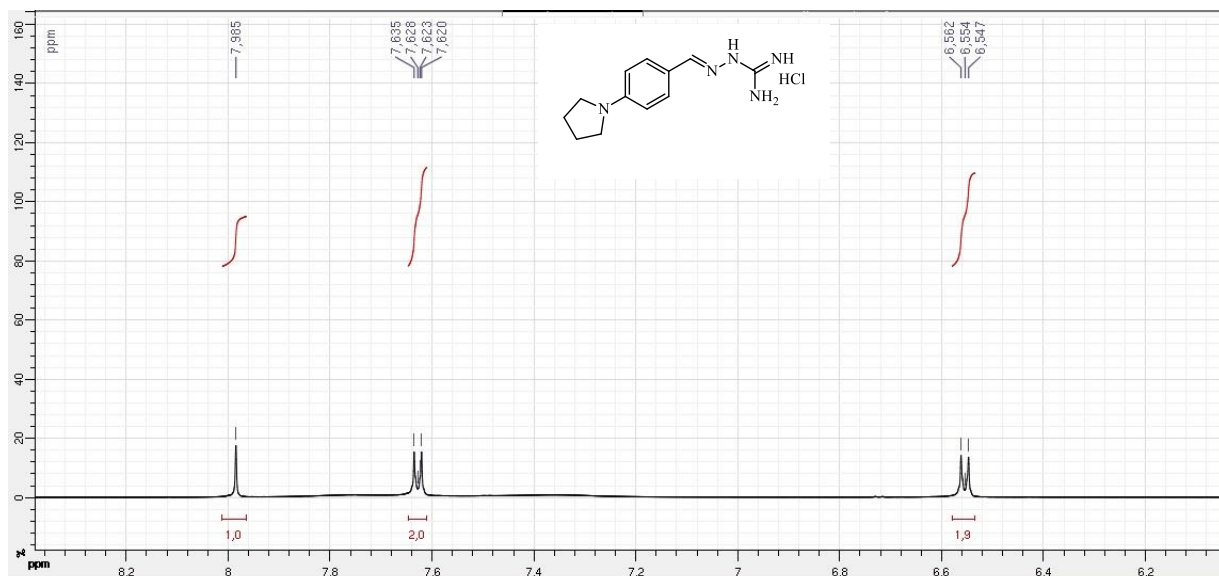


Figura 86- Sobreposição dos espectros de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) e após adição de D_2O para o composto LQM 240.

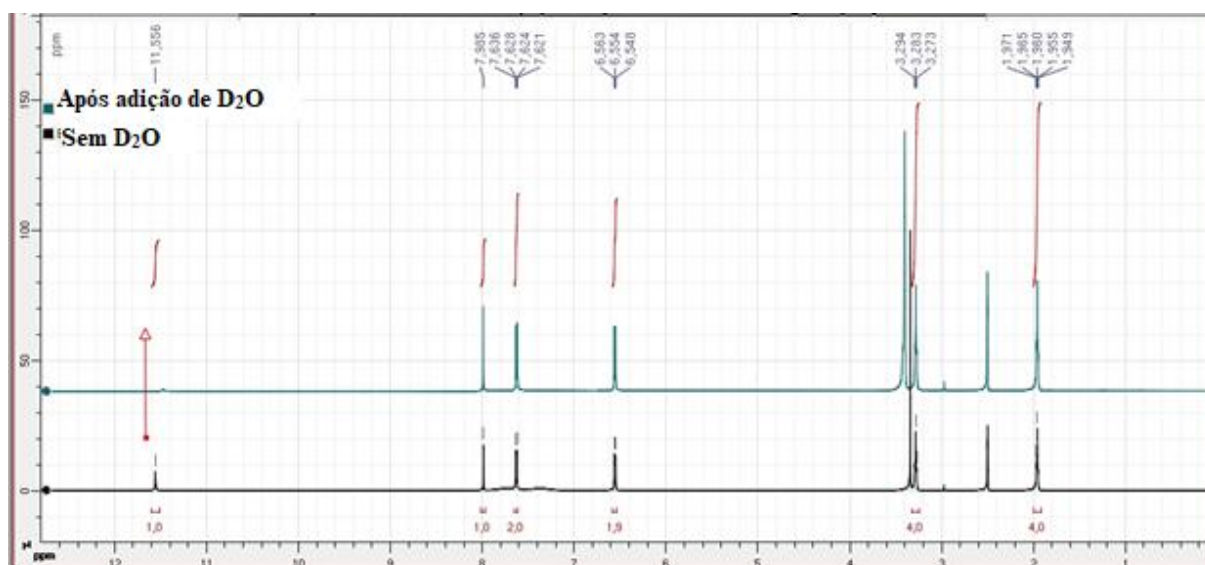


Figura 87- Espectro de RMN ^{13}C em $\text{DMSO-}d_6$ (100 MHz) do composto LQM 240.

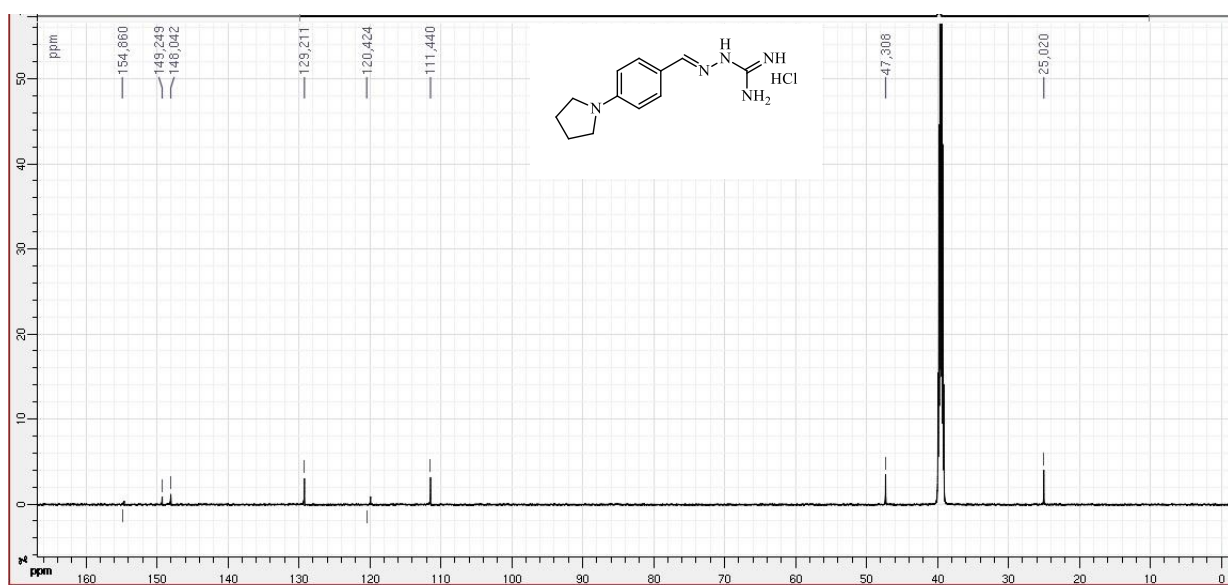
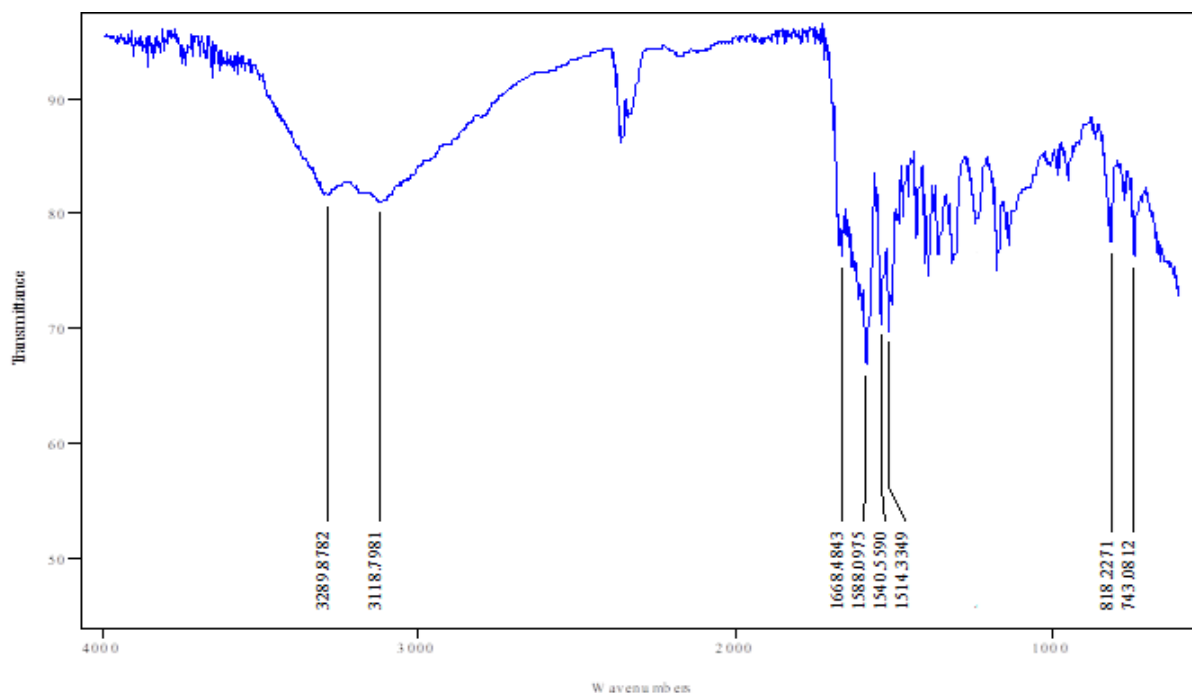


Figura 88- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 240.



APÊNDICE L- Caracterização estrutural do composto LQM 241

Figura 89- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 241.

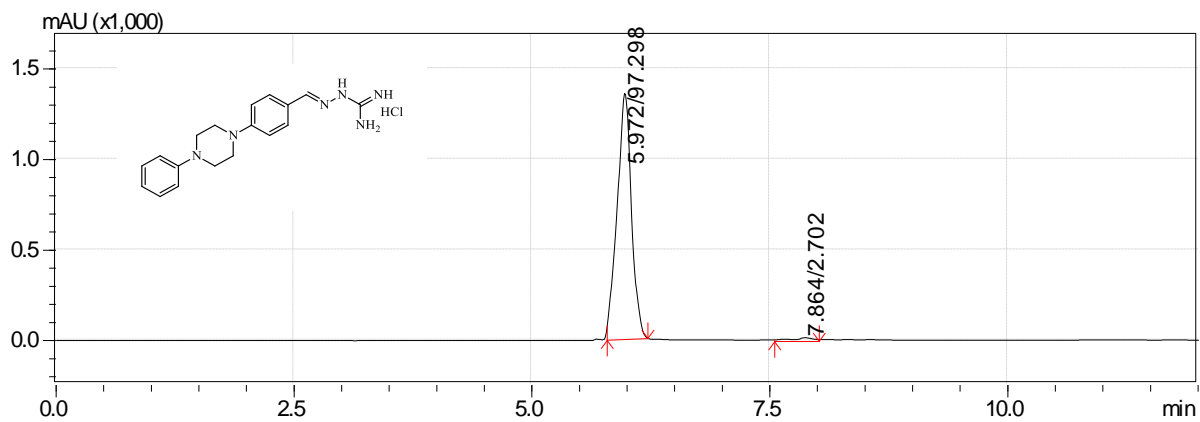


Figura 90- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto LQM 241.

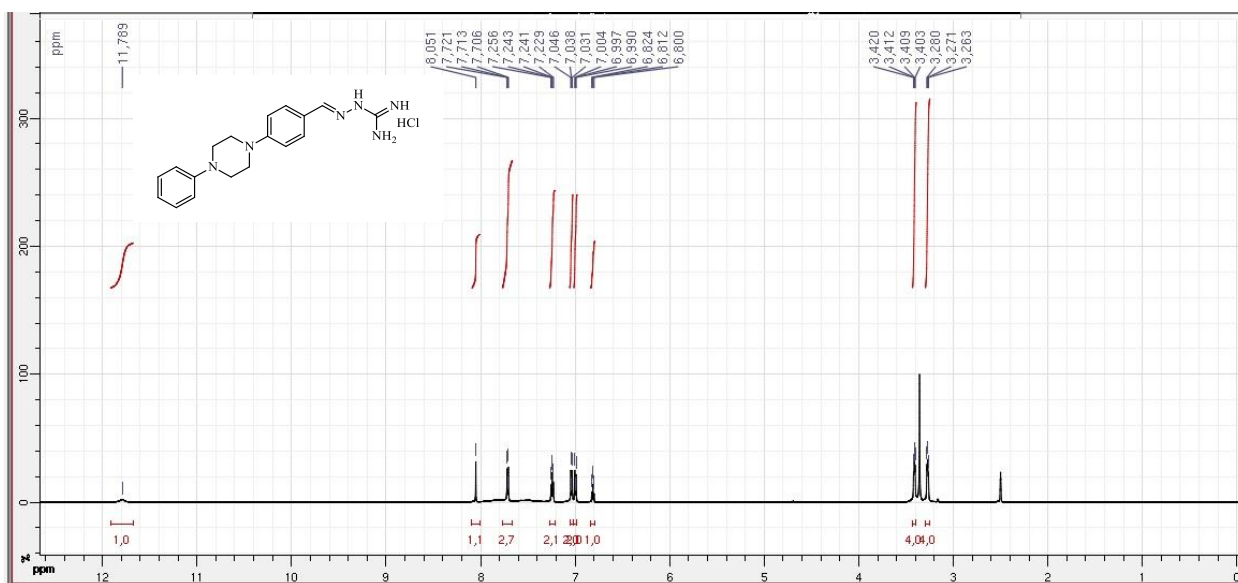


Figura 91- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 3,20-3,52 ppm do composto LQM 241.

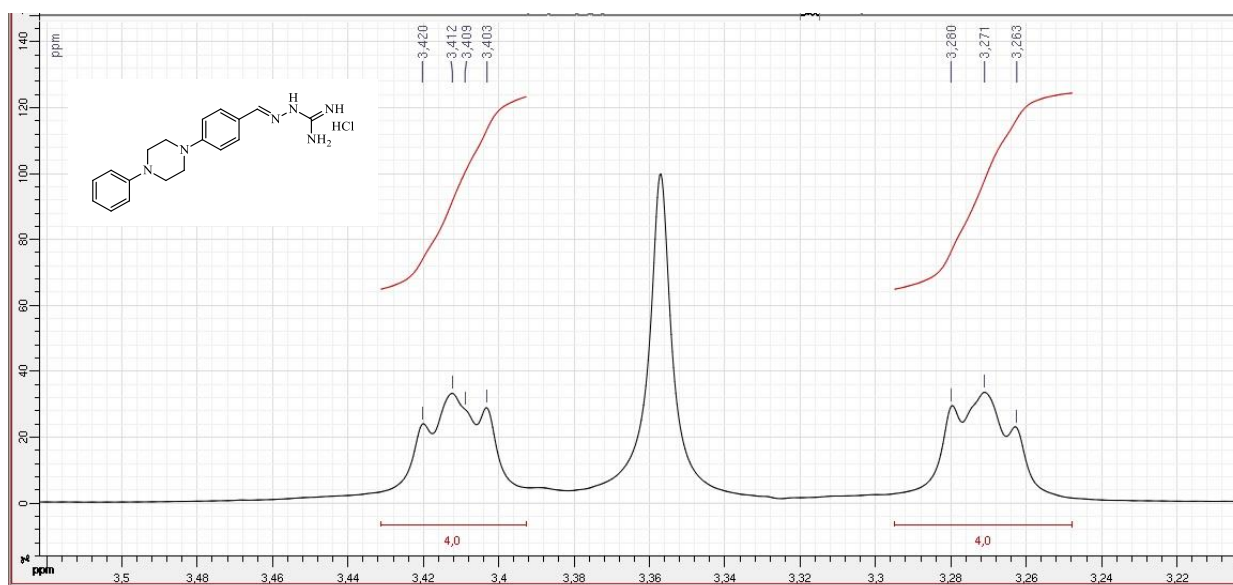


Figura 92- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,62-8,19 ppm do composto LQM 241.

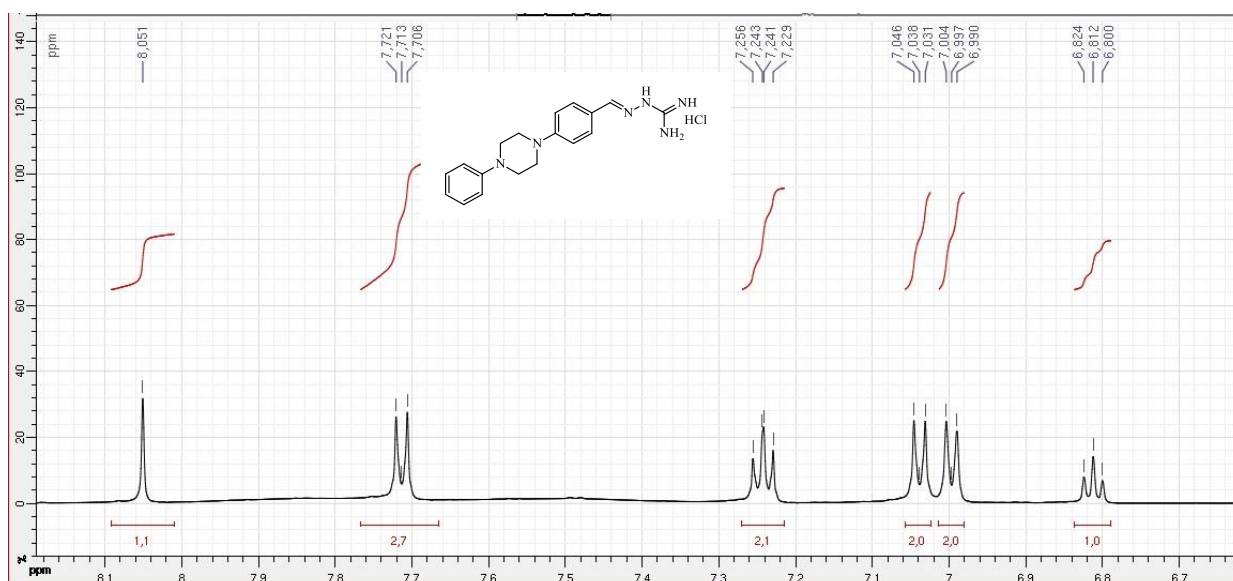


Figura 93- Sobreposição dos espectros de RMN ¹H em DMSO-d₆ (600MHz) e após adição de D₂O para o composto LQM 241.

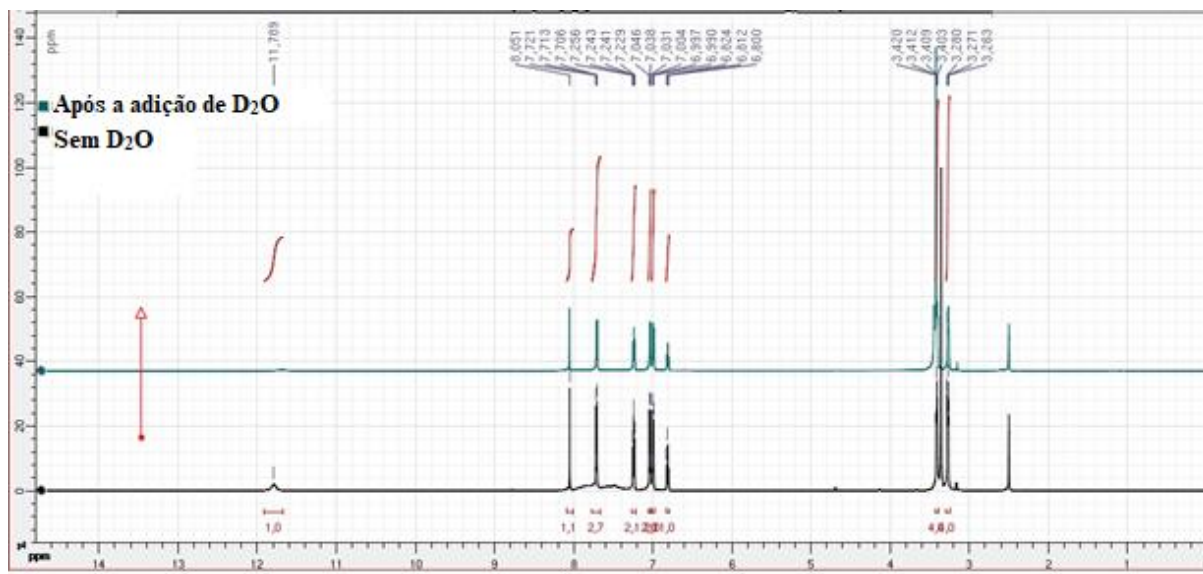


Figura 94- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ (100 MHz) do composto LQM 241.

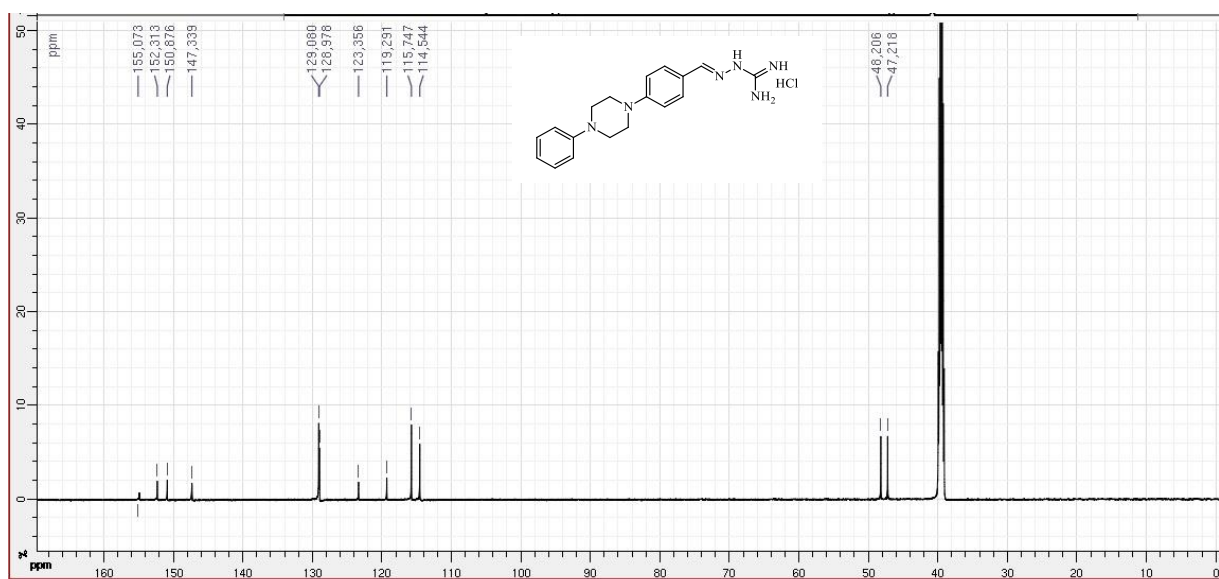


Figura 95- Ampliação do espectro de RMN ¹³ C região de 113,87-129,86 ppm do composto LQM 241.

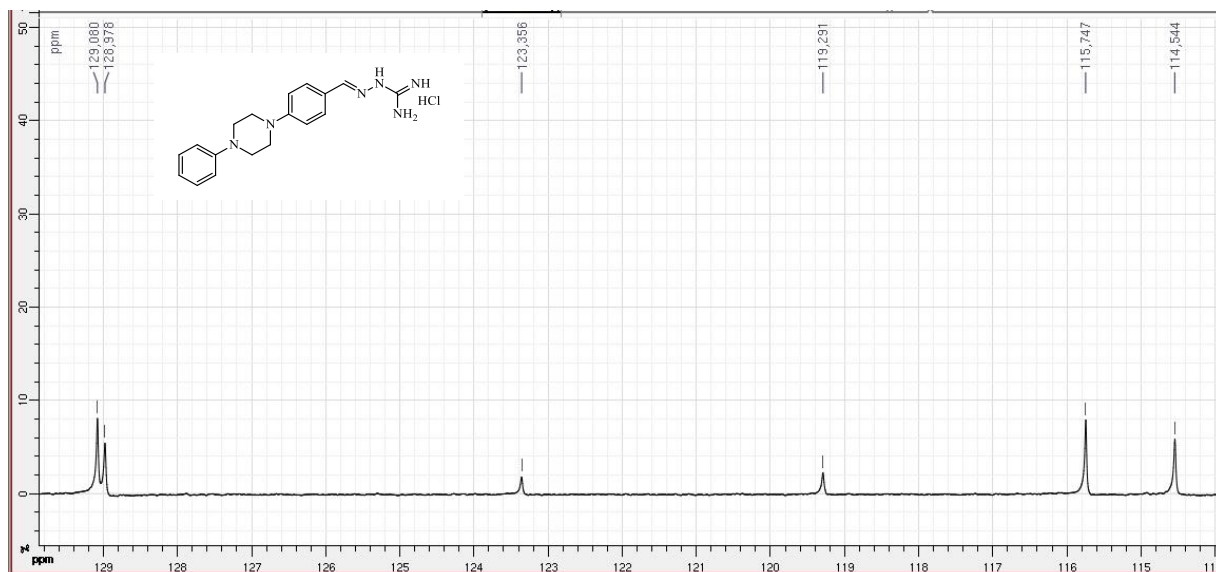
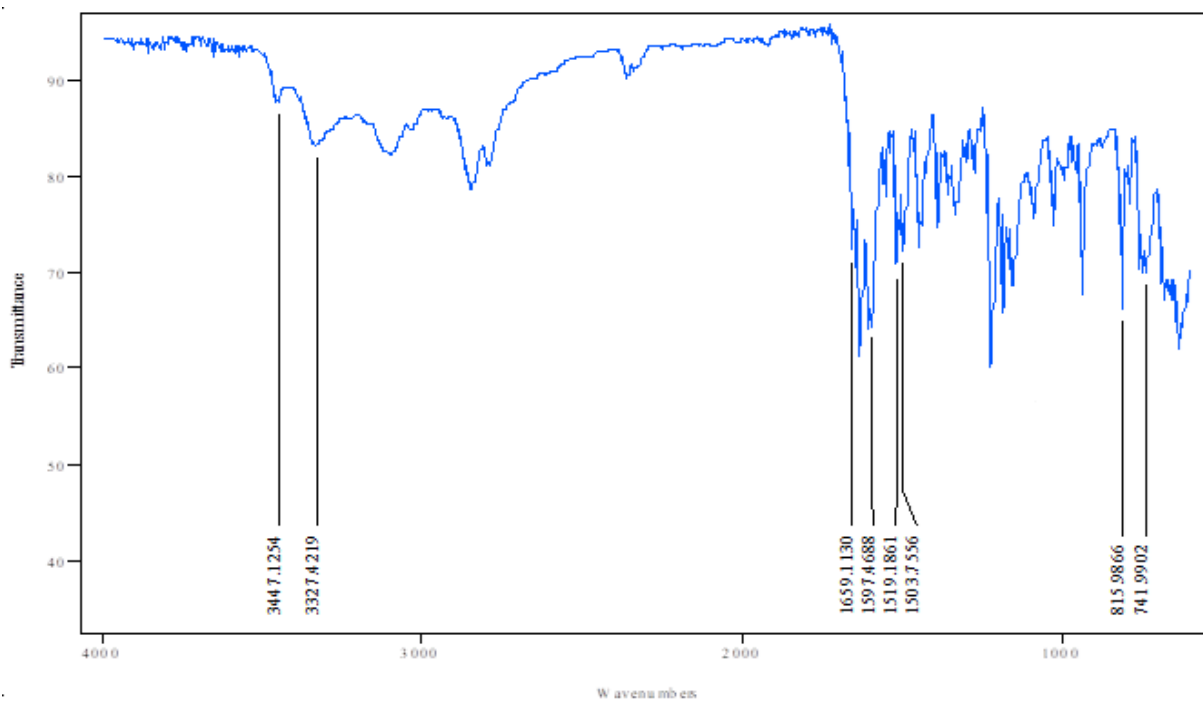


Figura 96- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 241.



APÊNDICE M- Caracterização estrutural do composto LQM 242.

Figura 97- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 242.

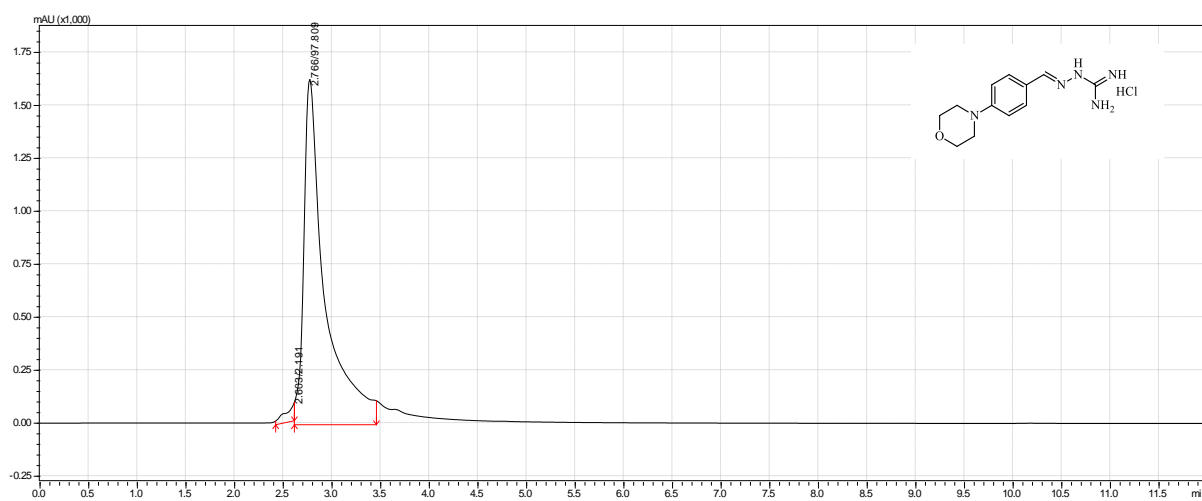


Figura 98- Espectro de RMN ^1H em $\text{DMSO-}d_6$ (600MHz) do composto LQM 242.

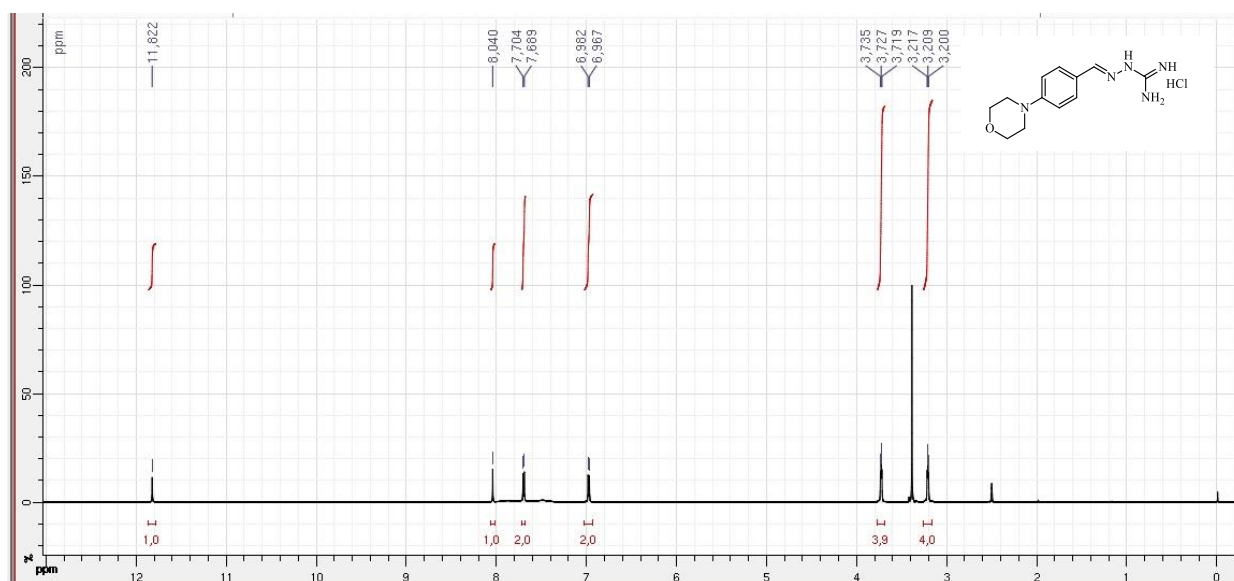


Figura 99- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 3,0-4,0 ppm do composto LQM 242.

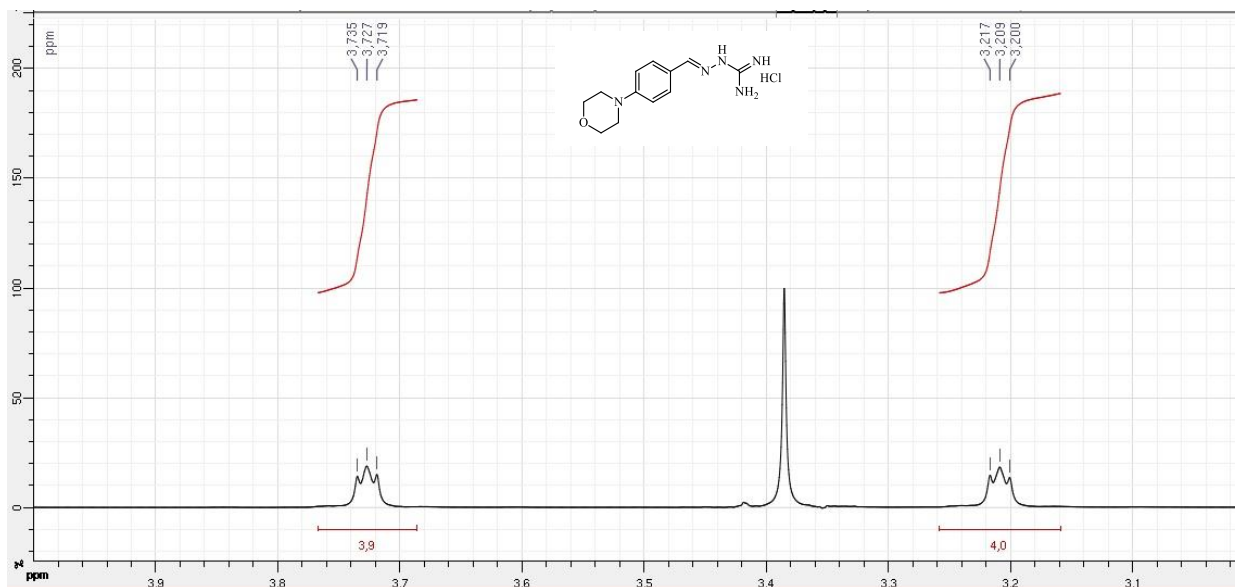


Figura 100- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,60-8,68 ppm do composto LQM 242.

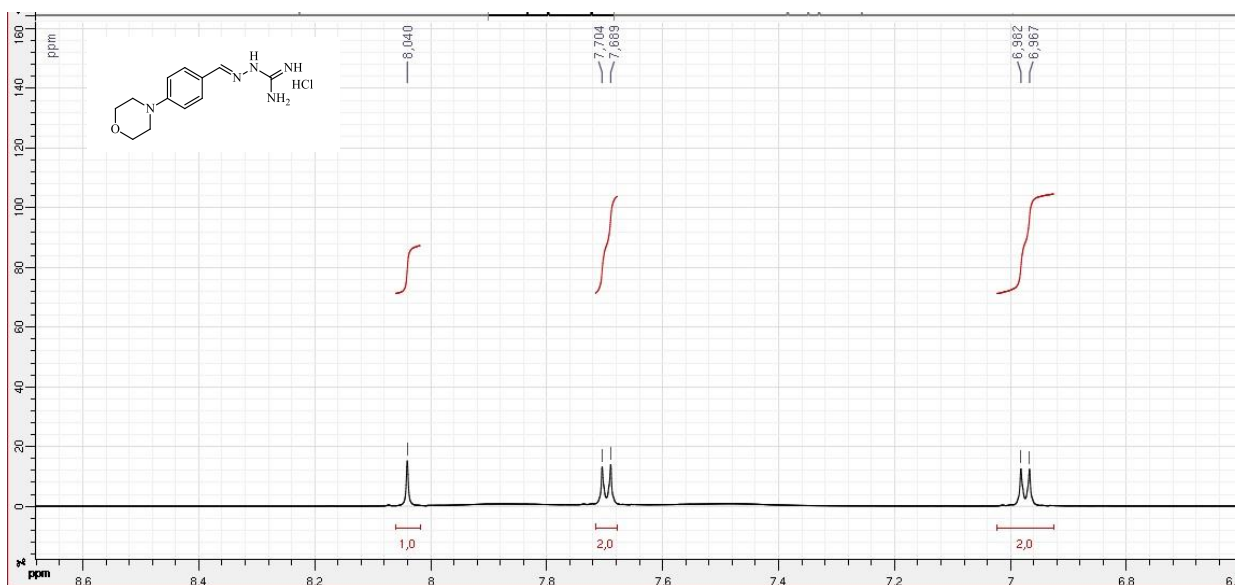


Figura 101- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ (100 MHz) do composto LQM 242.

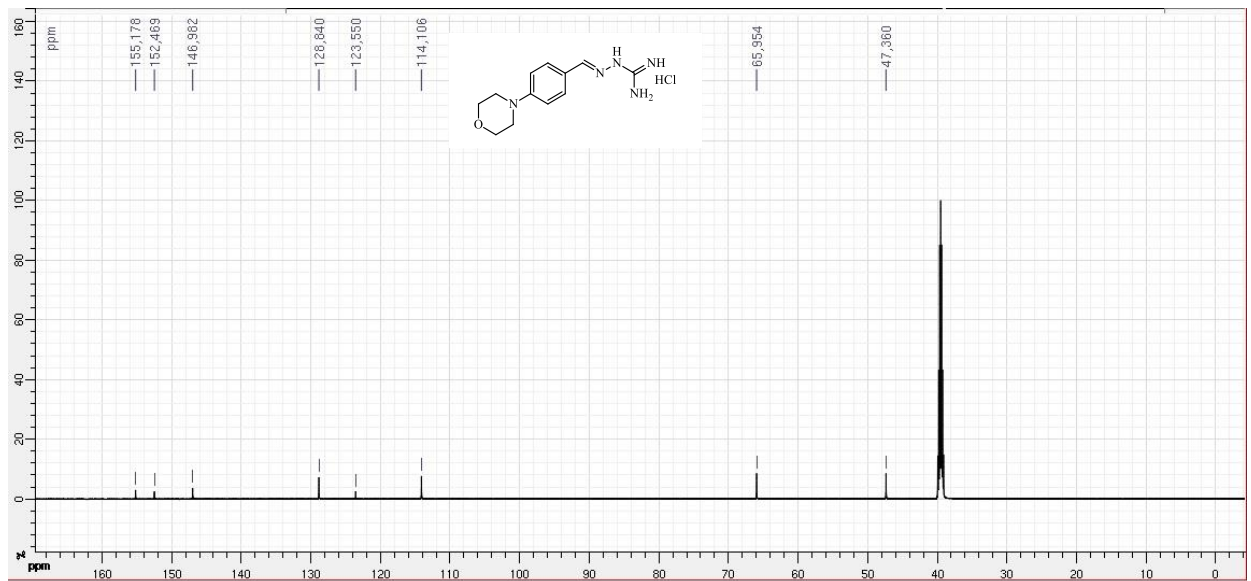
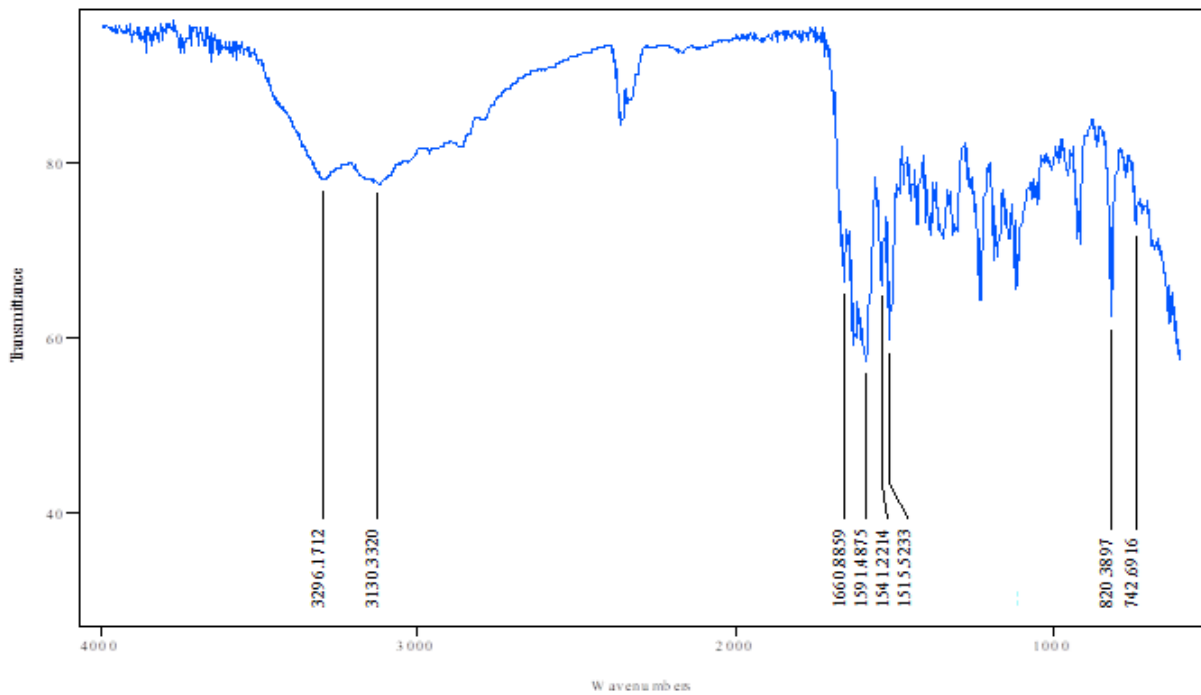


Figura 102- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 242.



APÊNDICE N- Caracterização estrutural do composto LQM 243.

Figura 103- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 243.

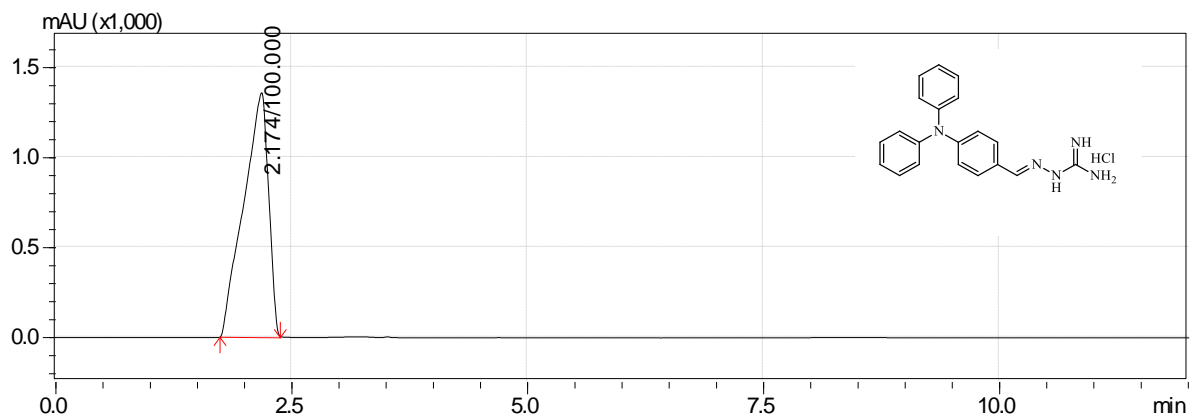


Figura 104- Espectro de RMN ¹H em DMSO-d₆ (600MHz) do composto LQM 243.

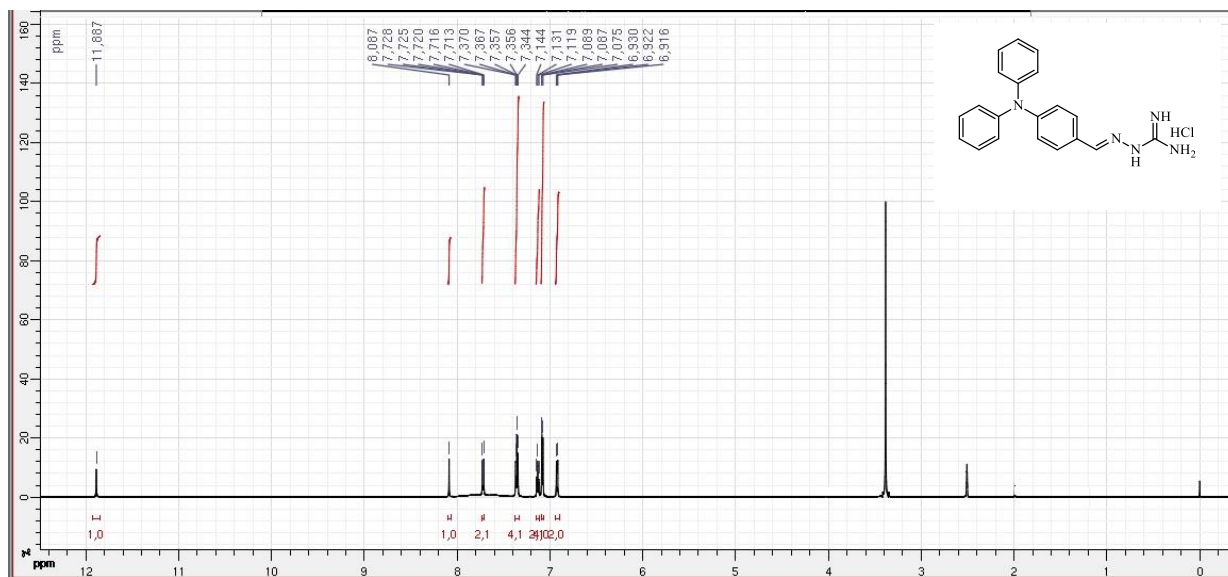


Figura 105- Ampliação do espectro de RMN ^1H na região de 6,80-8,20 ppm do composto LQM 243.

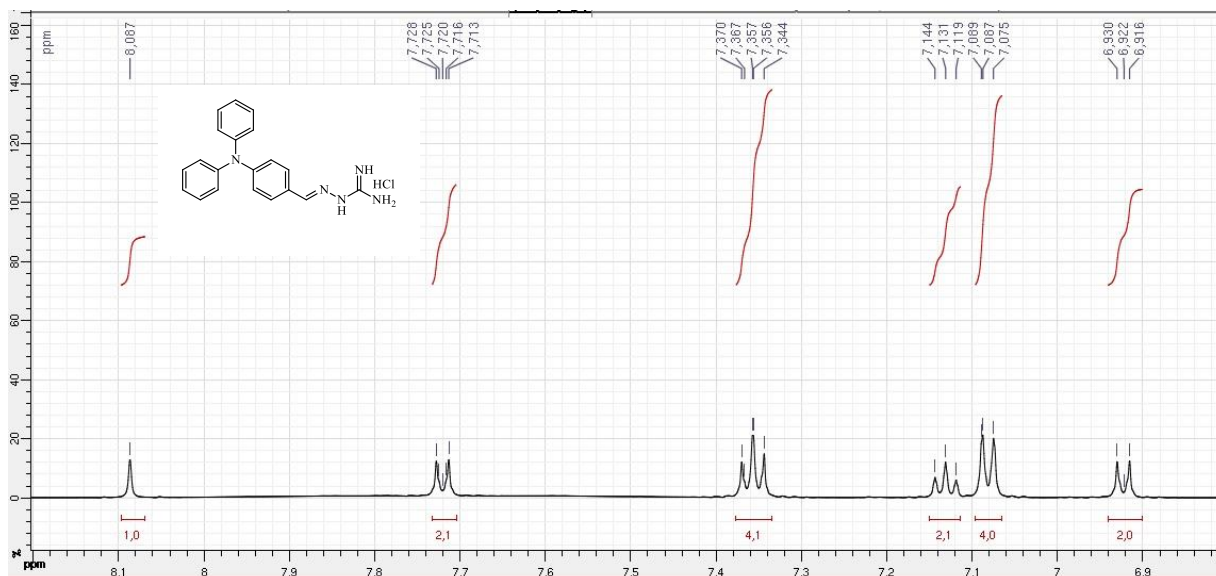


Figura 106- Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto LQM 243.

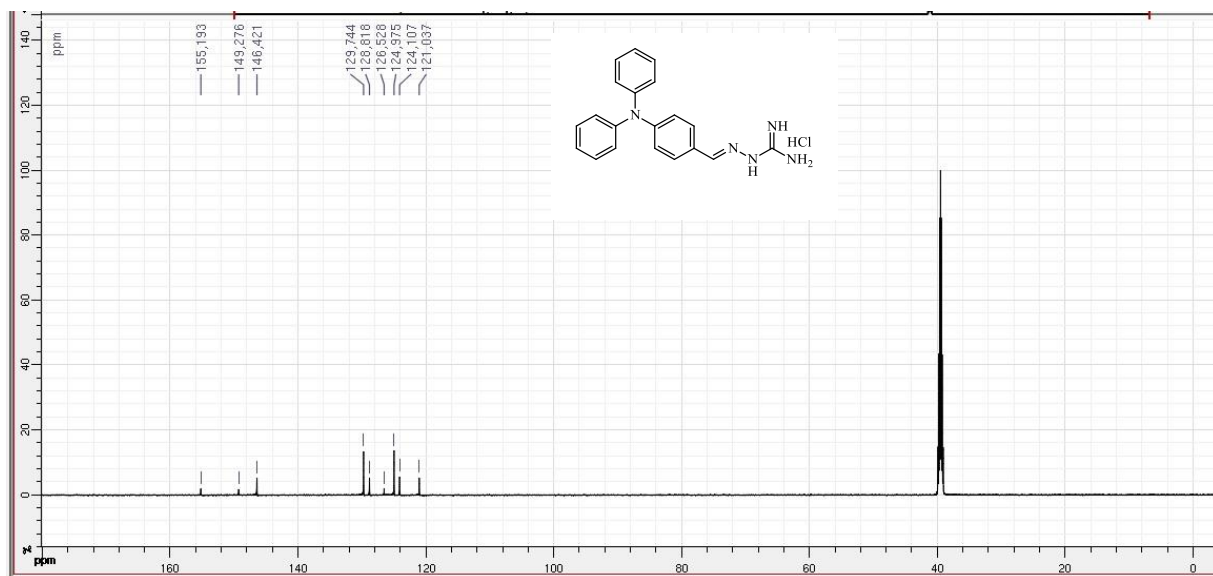
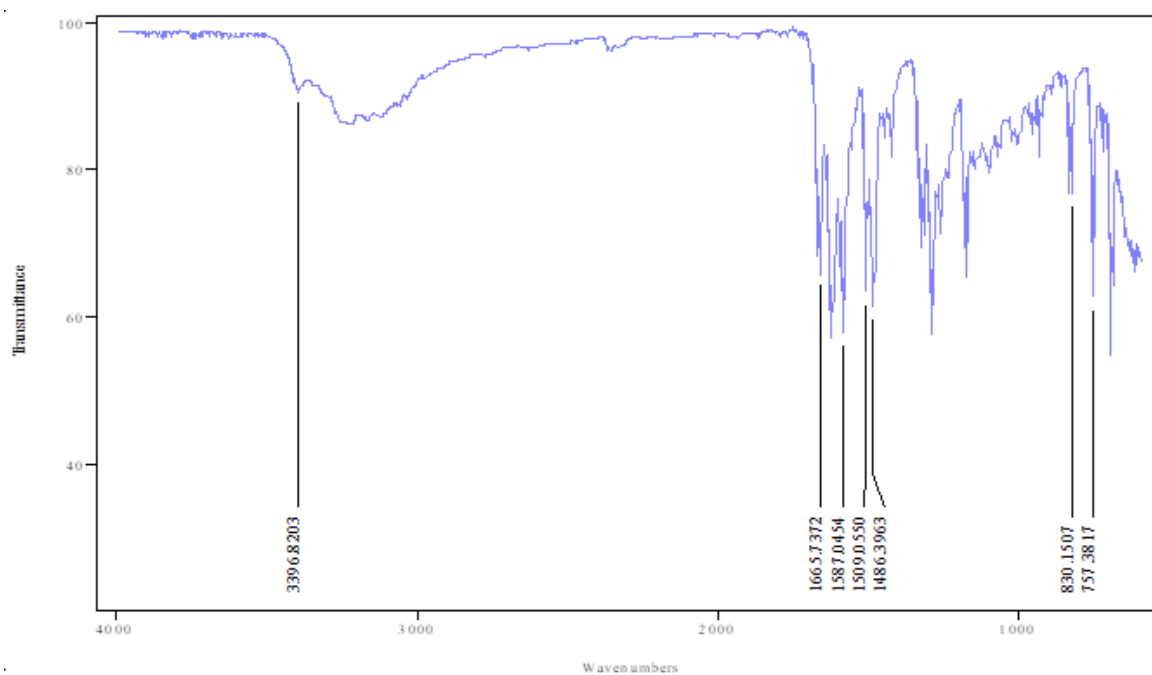


Figura 107- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 243.



APÊNDICE O- Caracterização estrutural do composto LQM 244

Figura 108- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 244.

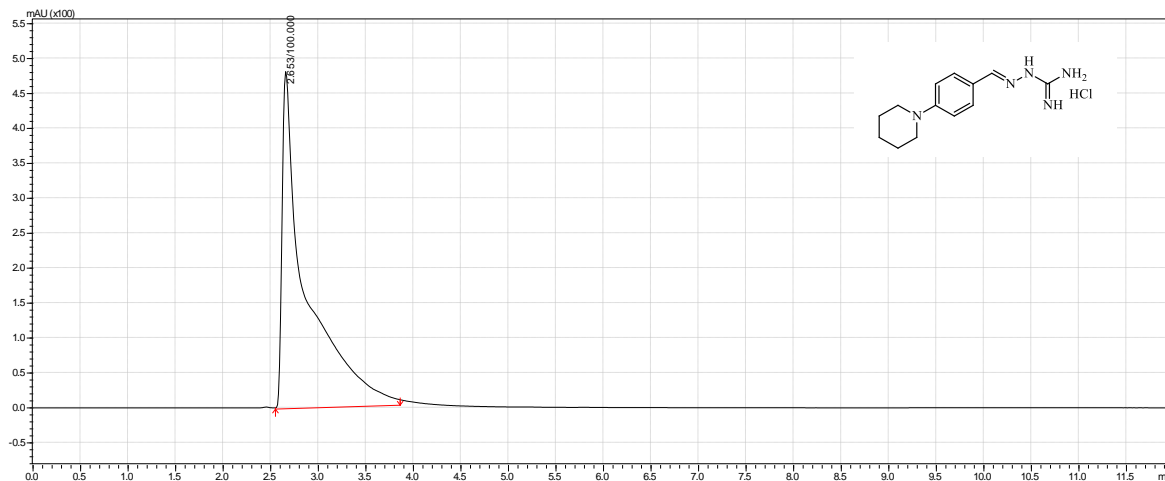


Figura 109- Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (600MHz) do composto LQM 244.

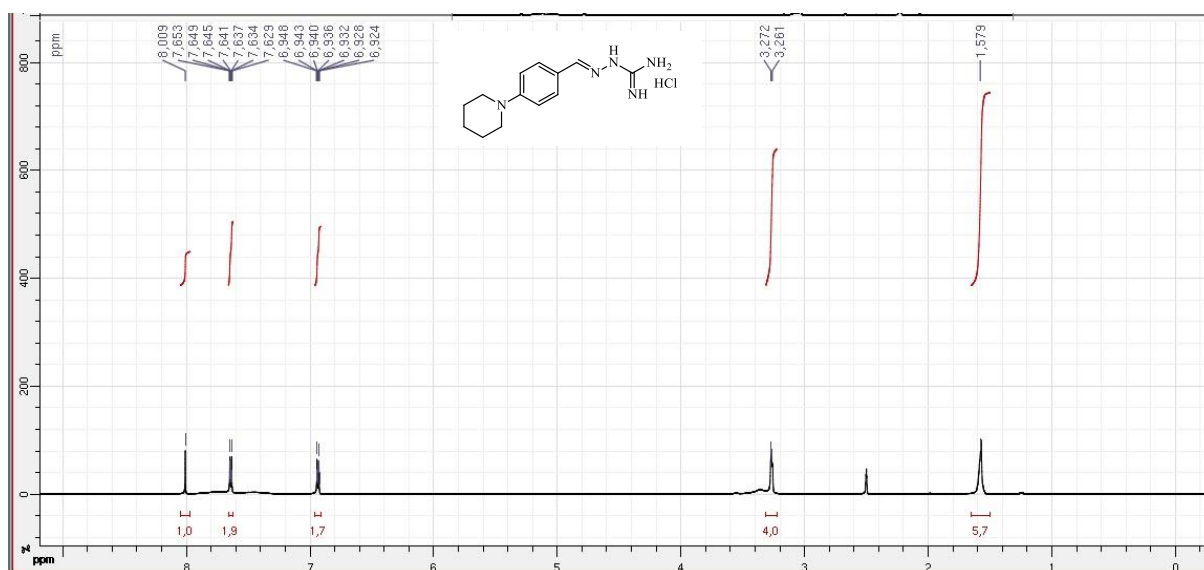


Figura 110- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 1,32-3,48 ppm do composto LQM 244.

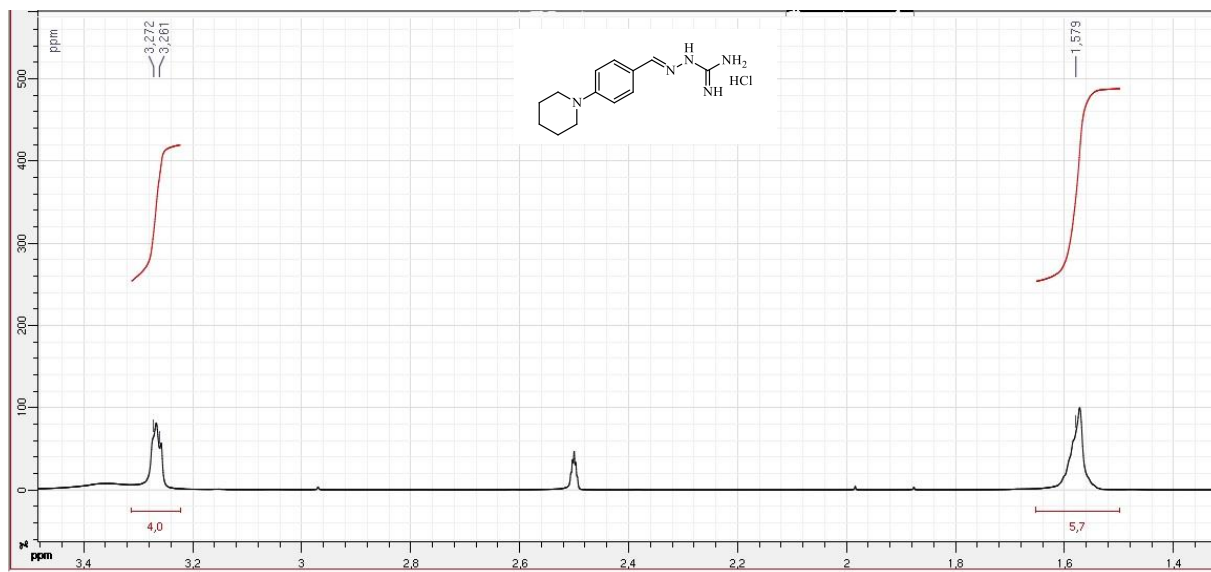


Figura 111- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 6,5-8,5 ppm do composto LQM 244.

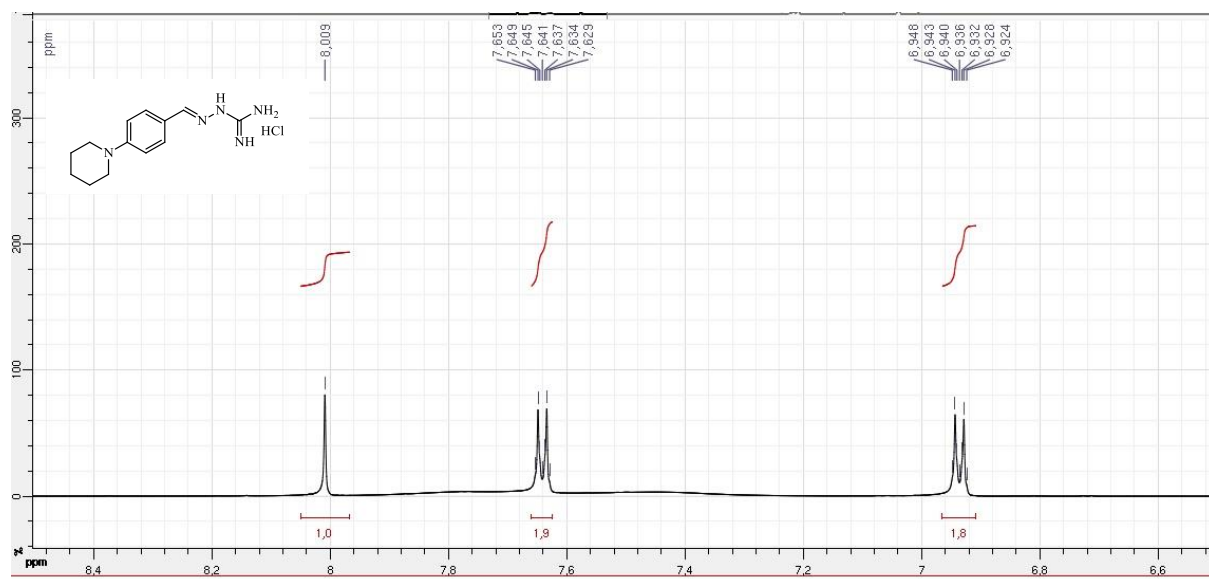


Figura 112- Espectro de RMN ^{13}C em DMSO- d_6 (100 MHz) do composto LQM 244.

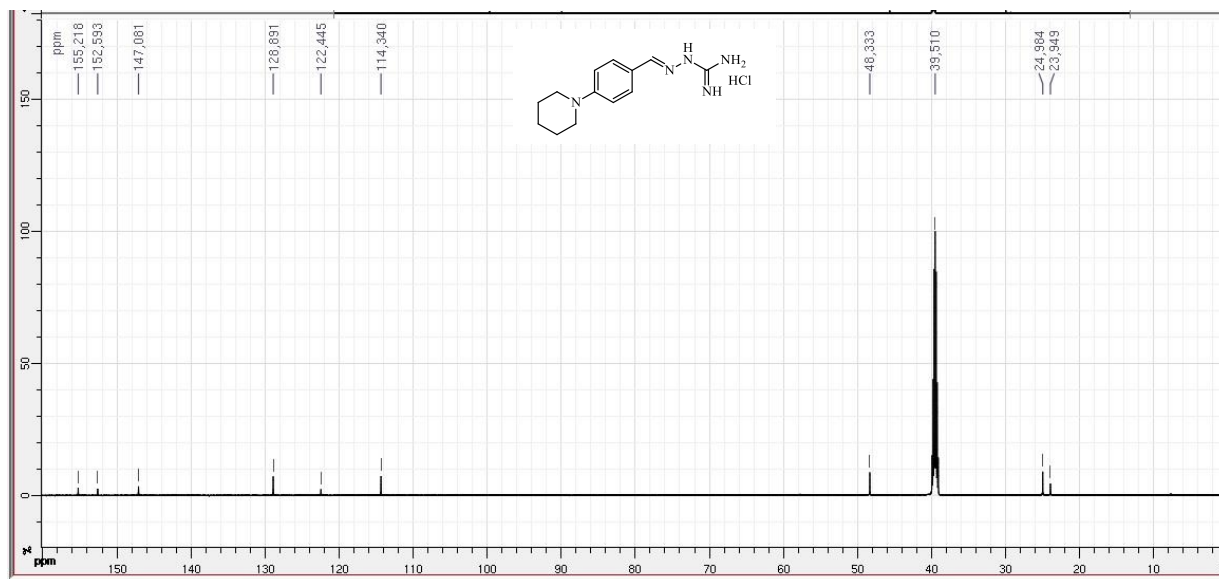
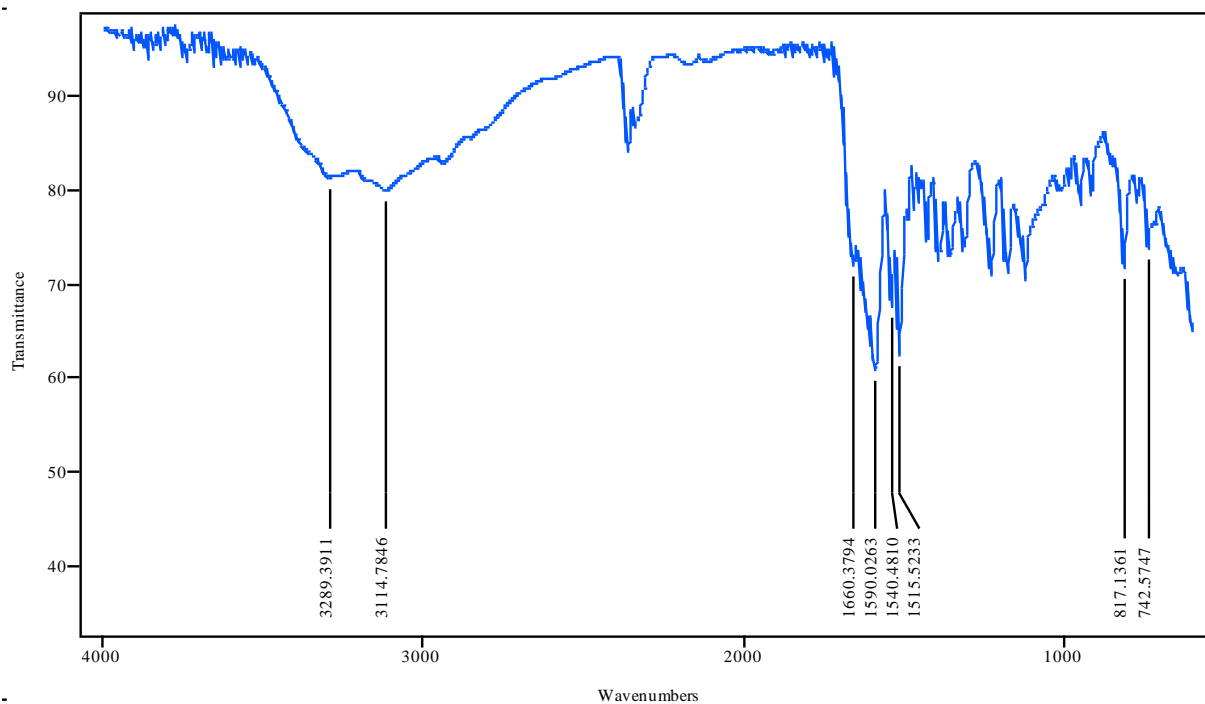


Figura 113- Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 244.



APÊNDICE P- Caracterização estrutural do composto LQM 245.

Figura 114- Cromatograma de HPLC-UV em MeOH 100% do Composto LQM 245.

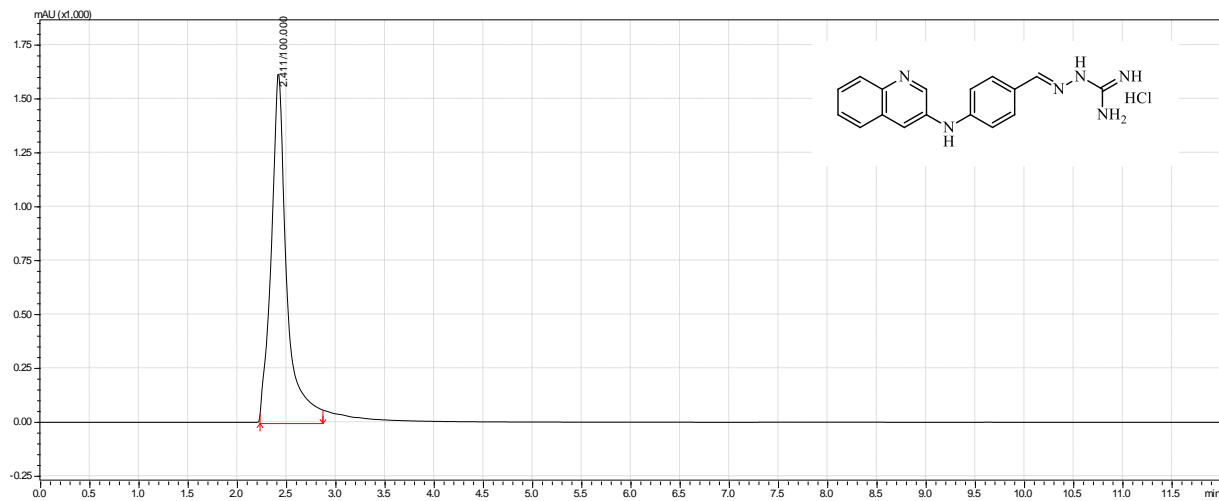


Figura 115- Espectro de RMN ^1H em DMSO- d_6 (600MHz) do composto LQM 245.

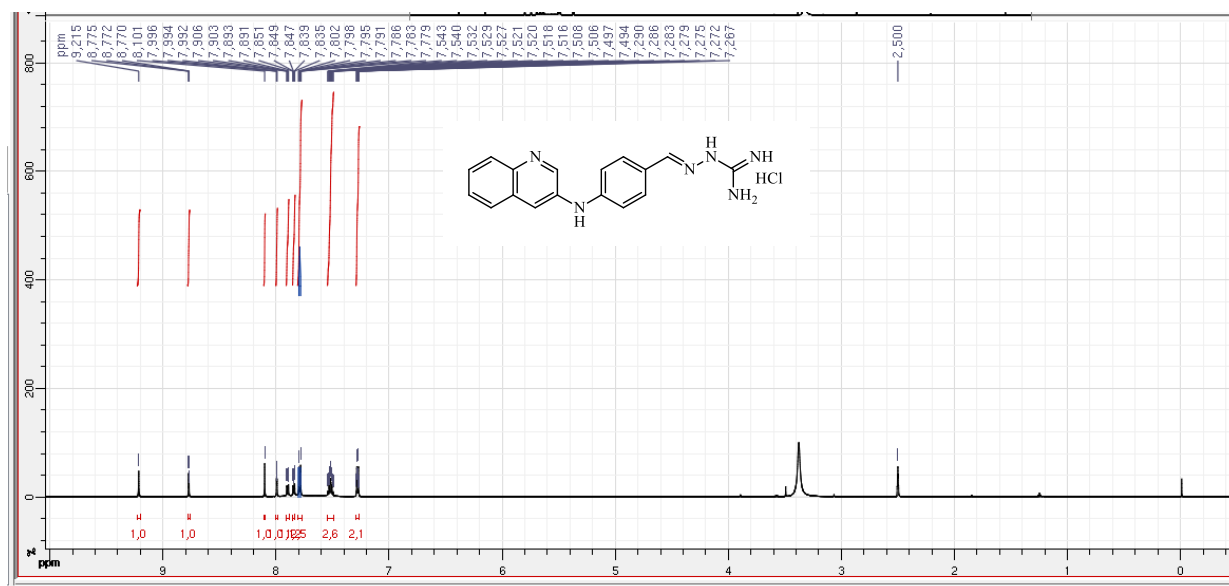


Figura 116- Ampliação do espectro de RMN ¹H na região de 7,15-9,10 ppm do composto LQM 245.

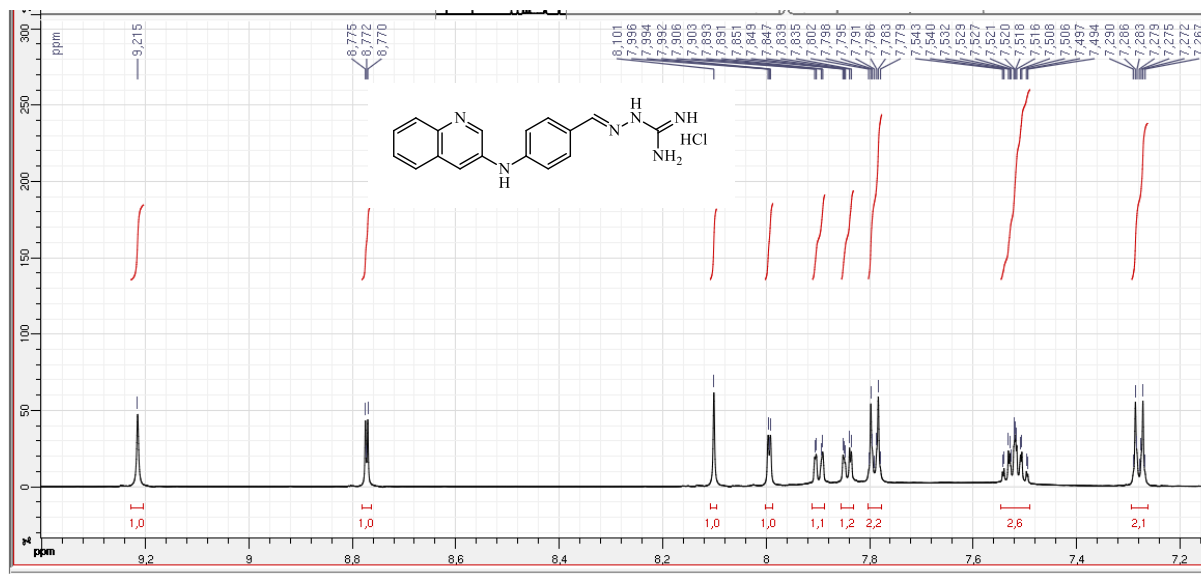


Figura 117- Espectro de RMN ¹³C em DMSO-d₆ (100 MHz) do composto LQM 245.

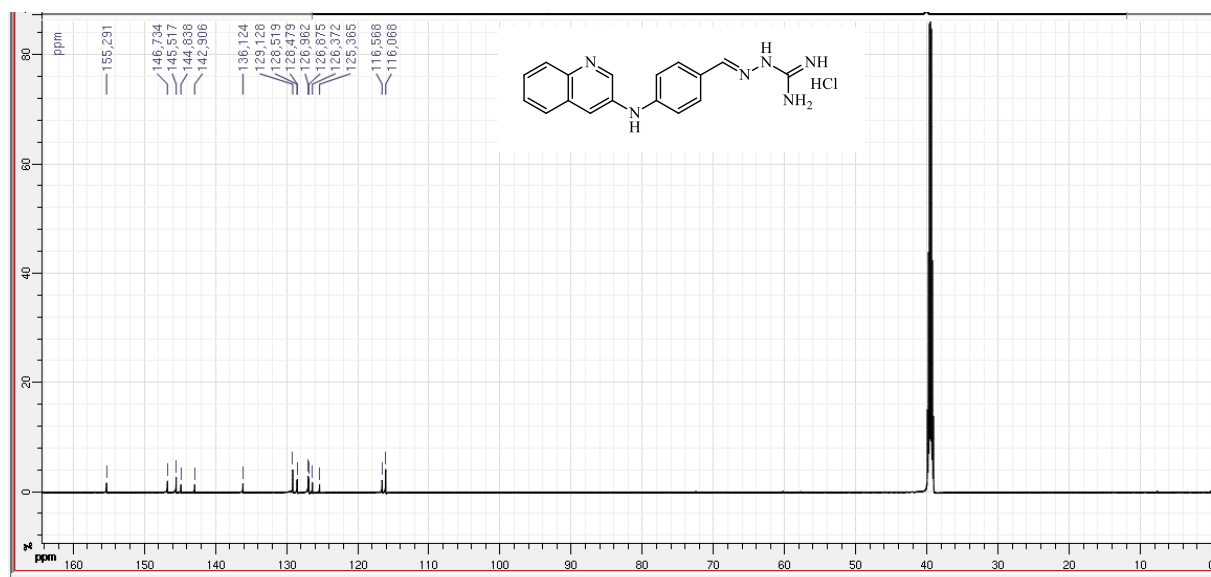


Figura 118-Espectro de Infravermelho em Transmitância do Composto LQM 245.

