



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

---



**REATIVIDADE DE ISATINAS COM 2-AMINONAFTOQUINONAS  
PROMOVIDA POR ÁCIDO BARBITÚRICO E DERIVADOS:  
SÍNTESE E AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE ANÁLOGOS DO  
ALCALOIDE PENTACÍCLICO ALPKINIDINA**

**Dissertação de Mestrado**

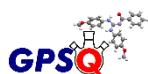
**ROMÁRIO DA SILVA RAMOS**

**Orientador: Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha**

Salvador, Abril de 2025



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA**



**GRUPO DE PESQUISA EM SÍNTESE QUÍMICA E  
SUSTENTÁVEL E APLICADA**

**REATIVIDADE DE ISATINAS COM 2-AMINONAFTOQUINONAS  
PROMOVIDA POR ÁCIDO BARBITÚRICO E DERIVADOS:  
SÍNTESE E AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE ANÁLOGOS DO  
ALCALOIDE PENTACÍCLICO ALPKINIDINA**

**ROMÁRIO DA SILVA RAMOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Universitária de  
Ciências e Tecnologias Prof. Omar Catunda, SIBI – UFBA.

R175 Ramos, Romário da Silva

Reatividade de isatinas com 2-aminonaftoquinonas promovida por ácido barbitúrico e derivados: síntese e avaliação *in silico* de análogos do alcaloide pentacíclico alpinidina/ Romário da Silva Ramos. – Salvador, 2025.

109 f.

Orientador: Prof. Dr Silvio do Desterro Cunha

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia.  
Instituto de Química, 2025.

1. Reação Cascata. 2. Isatina. 3. 2-Amino-Naftoquinona  
I. Cunha, Silvio do Desterro. II. Universidade Federal da  
Bahia. III. Título.

CDU: 547: 54.057



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



**TERMO DE APROVAÇÃO**  
**ROMÁRIO DA SILVA RAMOS**

Reatividade de isatinas com 2-aminonaftoquinonas promovida por ácido barbitúrico e derivados: síntese e avaliação in silico de análogos do alcaloide pentacíclico alpinidina

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química, Universidade Federal da Bahia, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha

Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP  
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Rodrigo De Paula

Doutorado em Química, Universidade de Aveiro, UA, Portugal  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Mauricio Moraes Victor

Doutorado em Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP  
Universidade Federal da Bahia

Salvador, 25 de abril de 2025.



“Todos aqueles que você conhece estão lutando uma batalha da qual você não sabe nada sobre. Seja gentil sempre!”

Ian Maclaren

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, em especial a minha mãe que sempre me incentivou a estudar e buscar conhecimento e que é, sempre foi e sempre será meu porto seguro e as minhas irmãs.

Agradeço também as professoras Dra. Milena Duarte Lima e Dra. Larissa Cavalcante de Rezende que foram responsáveis por me ensinar as bases da química orgânica ainda na graduação e por me apresentar a esse universo da pesquisa científica e por despertar em mim o amor pela química orgânica.

Agradeço a meu orientador o professor Dr. Silvio do Desterro Cunha por ter me aceitado como orientando e por ter me propiciado um ambiente estimulante para o aprendizado. E por todos os ensinamentos que vão para além do laboratório e da química orgânica.

Agradeço a minha equipe de pesquisa o GPSQ pela amizade, companheirismo, troca de experiências, apoio, entre tantas outras coisas. Em especial, quero destacar os nomes de Leonardo Antonelli, Larissa Soares, Igor Sande e Talita.

Agradeço a Deus por ter me dado força e coragem para enfrentar essa jornada.

Agrado ao CNPq pela bolsa a mim concedida e as demais agências de fomento pelo apoio fornecido a pesquisa.

Agradeço ao Instituto de Química da UFBA e aos seus funcionários.

## RESUMO

Neste trabalho foi realizado o desenvolvimento e otimização de uma nova rota sintética para o acesso a pentaciclos análogos do alcaloide alpinidina de forma simples em uma única etapa, sem necessidade de uso de coluna para a purificação nem do uso de metais como catalisadores. Uso de micro-ondas permitiu acessar os análogos da alpinidina contendo os anéis ABCD do alcaloide em um tempo reduzido e com rendimentos que variam de 23% a 89%, sendo considerados bons rendimentos devido à complexidade estrutural. Foram sintetizados nove análogos inéditos utilizando como reagentes isatinas substituídas na posição cinco e 2-amino-naftoquinonas N-substituídas e ácido tiobarbitúrico como promotor. Foi feita também a avaliação *in silico* das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) dos análogos sintetizados.

Palavras Chave: Reação cascata, isatina, 2-amino-naftoquinona

## ABSTRACT

In this work, we developed and optimized a new synthetic route to access analogs of the pentacyclic alkaloid alpinidine in a simple, one-step process. This method does not require column purification or the use of metal catalysts. The application of microwave irradiation allowed us to synthesize alpinidine analogs containing the ABCD rings more quickly, with yields ranging from 23% to 89%. These are considered good yields given the structural complexity of the compounds. Nine new, previously unreported analogs were synthesized using 5-substituted isatins and N-substituted 2-amino-naphthoquinones as reagents, with thiobarbituric acid serving as the promoter. Additionally, we performed an in-silico evaluation of the absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) properties of the synthesized analogs.

**Key Words:** Cascade reaction, isatin, 2-amino-naftoquinone

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1-</b> Síntese de análogos da criptolepina .....	17
<b>Esquema 2-</b> síntese da Triptantrina .....	17
<b>Esquema 3-</b> Síntese da Ammosamida <sup>7</sup> .....	18
<b>Esquema 4-</b> síntese de espiro-compostos usando isatina e ácido tiobarbitúrico <sup>8,9</sup> .....	19
<b>Esquema 5-</b> síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas usando L-prolina como catalisador <sup>10</sup> .....	19
<b>Esquema 6-</b> síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas utilizando catálise ácida. <sup>11</sup> .....	20
<b>Esquema 7-</b> Mecanismo da síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-ina por catálise ácida <sup>11</sup> .....	20
<b>Esquema 8-</b> Síntese de pirrolo[2,3,4-k] acridinonas <sup>12</sup> .....	20
<b>Esquema 9-</b> Reação de oxidação de pirrolo[2,3,4-k] acridininas a pirrolo[2,3,4-k] acridinonas <sup>12</sup> .....	21
<b>Esquema 10-</b> síntese de pirrolo[2,3,4-k] acridinonas <sup>133</sup> .....	21
<b>Esquema 11-</b> Síntese de piridazínofundidas di-hidro acridininas <sup>21</sup> .....	22
<b>Esquema 12-</b> Síntese de pirroloacridina .....	22
<b>Esquema 13-</b> primeira tentativa de síntese da alpinkidina .....	23
<b>Esquema 14-</b> primeira tentativa de síntese da alpinkidina .....	24
<b>Esquema 15-</b> Metodos para obtenção dos análogos relatados na literatura por Buccini .....	27
<b>Esquema 16-</b> Método para obtenção dos análogos relatado na literatura por Volvoikar <sup>30</sup> .....	28
<b>Esquema 17-</b> Reações realizados por Lima .....	28
<b>Esquema 18-</b> reação teste da síntese dos analogos .....	29
<b>Esquema 19-</b> equilíbrio tautomerico dos analogos da alpikinidina .....	33
<b>Esquema 20-</b> Teste para otimização do solvente .....	34
<b>Esquema 21-</b> Testes para otimização do promotor .....	35
<b>Esquema 22-</b> análogos da alpikinidina sintetizados com substituinte no anel A .....	37
<b>Esquema 23-</b> Ressonância presente no anión dos análogos em solução .....	42
<b>Esquema 24-</b> Análogos da alpikinidina sintetizado com grupo nitro no anel A e N-substituídos .....	45
<b>Esquema 25-</b> Proposta de mecanismo .....	50

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Esqueleto dos alcaloides das classes das piridoacridinas <b>1 e 2</b> .....	15
<b>Figura 2-</b> Alcaloides extraídos da Xestospongia carbonária.....	16
<b>Figura 3-</b> Sítio nucleofílicos, em vermelho, e eletrofílicos, em azul, da isatina	16
<b>Figura 4-</b> Placa de CCD ao término da reação: a esquerda 2-amino-naftoquinona, ao centro o bruto reacional e direita a isatina .....	29
<b>Figura 5-</b> espectro de infravermelho do análogo da alpkidinina sintetizado .....	30
<b>Figura 6-</b> espectro de RMN de $^1\text{H}$ em DMSO- $d_6$ (500 MHz) do ânion do análogo <b>79</b> .....	31
<b>Figura 7-</b> Espectro <b>A</b> de RMN de $^{13}\text{C}$ em DMSO- $d_6$ (125 MHz) expansão <b>B</b> do análogo <b>79</b> .....	32
<b>Figura 8-</b> Comparação entre a cor dos análogos <b>79</b> usando diferentes ácidos barbitúricos como promotor, a esquerda ácido dimetil-barbitúrico e a direita tiobarbitúrico. ....	33
<b>Figura 9-</b> pKa dos ácidos barbitúricos. <sup>33,34</sup> .....	34
<b>Figura 10-</b> espectro de FTIR do análogo .....	36
<b>Figura 11-</b> “ <b>A</b> ” Análogos (de cima para baixo respectivamente <b>79e</b> , <b>79b</b> e <b>79f</b> ) no estado sólido “ <b>B</b> ” fenolato dos análogos ( <b>79e</b> , <b>79b</b> e <b>79f</b> ) “ <b>C</b> ” teste de solubilidade dos análogos ( <b>79b</b> ) “ <b>D</b> ” teste de solubilidade dos fenolatos análogos ( <b>79f</b> ) .....	38
<b>Figura 12-</b> <b>A</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ do análogo <b>79e</b> em DMSO- $d_6$ (500 MHz), <b>B</b> ampliação do espectro. ....	39
<b>Figura 13-</b> comparação entre os deslocamentos químicos no espectro de RMN $^1\text{H}$ de análogos ( <b>79b</b> , <b>79e</b> e <b>79f</b> ) com diferentes substituintes.....	41
<b>Figura 14-</b> <b>A</b> espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do ânion do análogo <b>79e</b> em DMSO- $d_6$ (125 MHz).....	43
<b>Figura 15-</b> Espectro de FTIR do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama ( <b>79i</b> ).....	44
<b>Figura 16-</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do ânion do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama ( <b>79i</b> ) .....	45
<b>Figura 17-</b> - Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ na região alifática do ânion análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama ( <b>79i</b> ). Expansão do espectro de RMN $^1\text{H}$ na região aromática do ânion do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama ( <b>79i</b> ) .....	47
<b>Figura 18-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do fenolato <b>de 79i</b> em DMSO- $d_6$ e expansão na região dos carbonos aromáticos .....	48
<b>Figura 19-</b> Espectro de massas obtido experimentalmente e desejado abaixo do análogo <b>79i</b> .....	49
<b>Figura 20-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79a</b> .....	51
<b>Figura 21-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79d</b> .....	51
<b>Figura 22-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79b</b> .....	52
<b>Figura 23-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79c</b> .....	52
<b>Figura 24-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79f</b> .....	52
<b>Figura 25-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79e</b> .....	53
<b>Figura 26-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79g</b> .....	53
<b>Figura 27-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79h</b> .....	54
<b>Figura 28-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79i</b> .....	54
<b>Figura 29-</b> Gráfico Boiled-Egg do análogo <b>79g</b> .....	54

<b>Figura 30-</b> Gráfico Boiled-Egg da Alpinkidina .....	54
<b>Figura 31-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	62
<b>Figura 32-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	62
<b>Figura 33-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	63
<b>Figura 34-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	63
<b>Figura 35-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	63
<b>Figura 36-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	64
<b>Figura 37-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	64
<b>Figura 38-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	65
<b>Figura 39-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	65
<b>Figura 40-</b> Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH .....	65

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> otimização do solvente .....	34
<b>Tabela 2-</b> otimização do promotor .....	35
<b>Tabela 3-</b> Resultado da análise das propriedades de metabolismo dos análogos no SwissADME .....	55
<b>Tabela 4-</b> Resultado da análise de metabolismo .....	56
<b>Tabela 5-</b> Resultado das análises de duglikeness realizadas no ADMETlab2.0 .....	57
<b>Tabela 6-</b> Parâmetros de absorção calculados no ADMETlab2.0 .....	58
<b>Tabela 7-</b> Parâmetros de toxicidade calculados no ADMETlab2.0 .....	59
<b>Tabela 8-</b> Parâmetros de toxicidade calculados no ADMETlab2.0 .....	59
<b>Tabela 9-</b> Parâmetros de distribuição calculados no ADMETlab2.0 .....	60



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BBB- Barreira hematoencefálica

ADMET- Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.

RMN de  $^{13}\text{C}$  - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de  $^1\text{H}$  - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

$J$  - Constante de acoplamento (Hz)

s-Singlete

sl- Singlete largo

t- Tripleto

m – Multiplete

d - Dublete

dd - Duplo dublete

Mo- Micro-ondas

MC- Mistura complexa

## ÍNDICE

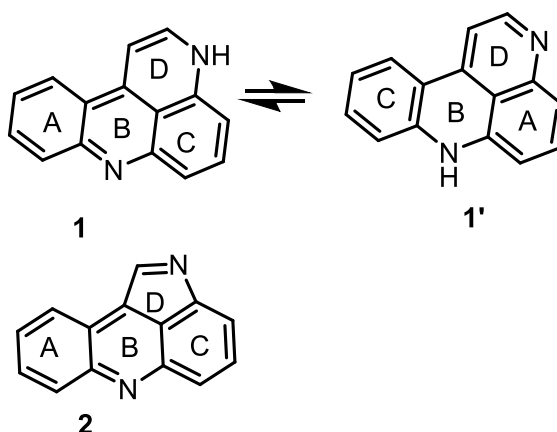
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. ALCALOIDES ZOOCRÔMICOS .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 REATIVIDADE DE ISATINAS.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3 TENTATIVAS DE SÍNTESE DA ALPKINIDINA .....</b>	<b>22</b>
<b>1.4ANALISE EM SÍLICO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS .....</b>	<b>25</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>	<b>27</b>
<b>4 CONCLUSÃO .....</b>	<b>66</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. ALCALOIDES ZOOCRÔMICOS

Em organismos marinhos são encontrados uma grande diversidade de substâncias com uma vasta diversidade estrutural e algumas delas se destacam por suas atividades biológicas.<sup>1</sup>

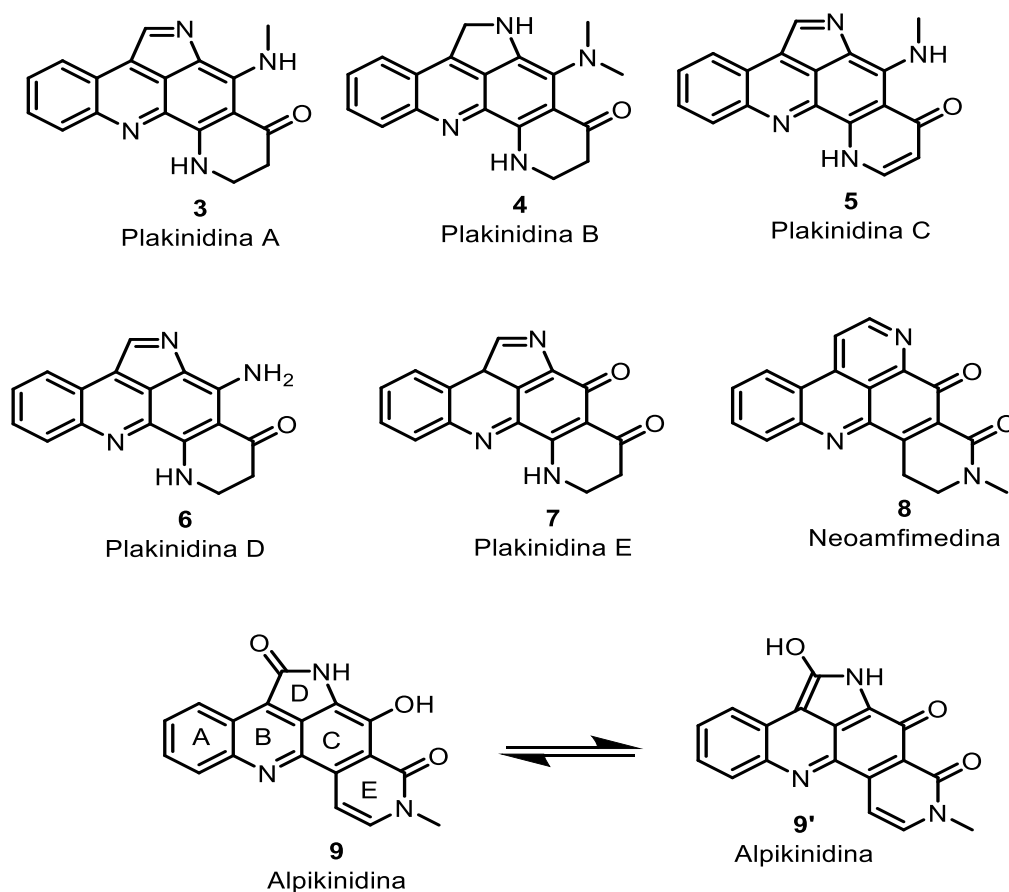
Alcaloides zoocrômicos são alcaloides que, em sua estrutura, apresentam uma acridina bisanelada e se destacam por apresentar uma ampla gama de atividades biológicas. Dentre eles, se destacam as subclasses piridoacridinas e pirroloacridinas que são obtidas principalmente de esponjas marinhas e de outras fontes marinhas. As piridoacridinas apresentam um anel D nitrogenado de seis membros ligado a acridina ABC como pode ser visto em **1** e **1'**, já pirroloacridinas apresentam um anel D nitrogenado de cinco membros como pode ser visto no composto **2** (Figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1-** Esqueleto dos alcaloides das classes das piridoacridinas **1** e **2**

A alpknidina é um alcaloide que, em 2002, foi isolado da esponja marinha *Xestospongia carbonária* e pertence à rara classe dos alcaloides pirroloacridínicos. Em estudos *in vitro* a alpknidina mostrou toxicidade seletiva para linhagens de células de tumores sólidos.<sup>2,3,4</sup> Outros alcaloides da mesma família demonstraram atividades biológicas diversas como antibiótica, antifúngica, antiviral, antiparasita, inseticida e antitumoral.<sup>2,4</sup> É o único alcaloide de sua família que apresenta o anel D oxigenado e apresenta o equilíbrio tautomérico

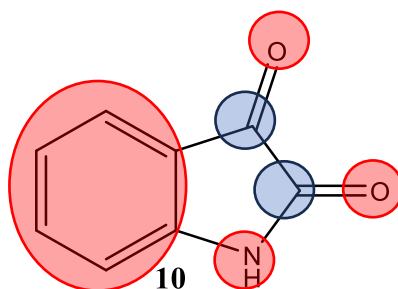
que pode ser visto em **9** e **9'** (Figura 2). Os demais alcaloides isolados na mesma esponja marinha encontram-se apresentados no Esquema 2.



**Figura 2-** Alcaloides extraídos da Xestospongia carbonária

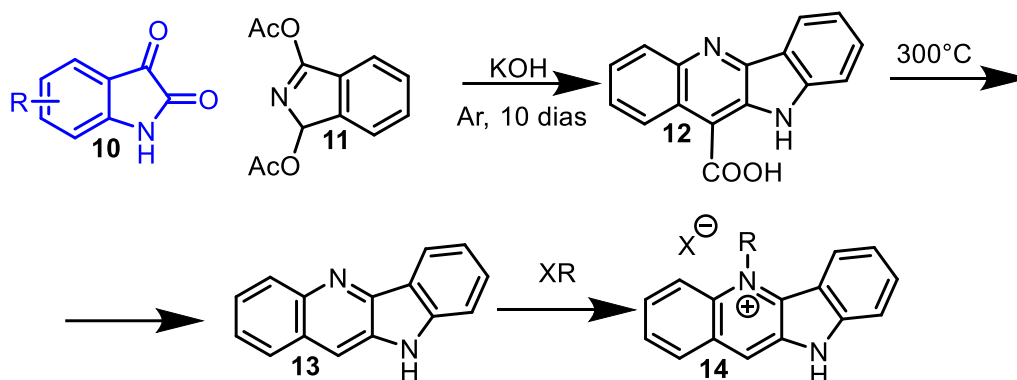
## 1.2 REATIVIDADE DE ISATINAS

A isatina é uma molécula pequena que apresenta em sua estrutura sítios eletrofílicos e sítios nucleofílicos, o que a torna uma interessante molécula para síntese orgânica (Figura 3). A isatina vem sendo utilizada como bloco de construção na síntese de diferentes produtos naturais e seus análogos.<sup>5,6</sup>



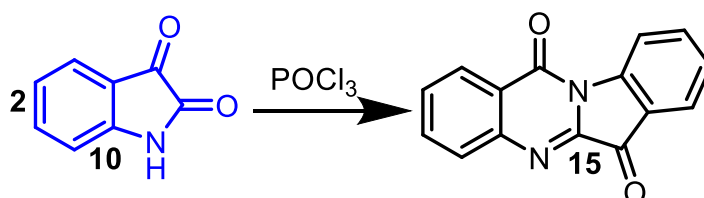
**Figura 3-** Sítio nucleofílico, em vermelho, e eletrofílico, em azul, da isatina

Desde a década de 1990 a isatina vem sendo utilizada na síntese de análogos de produtos naturais. Yang e colaboradores, em seu trabalho publicado em 1999, se debruçaram sobre a síntese de análogos da criptolepina, um alcaloide que foi isolado da floresta tropical do Suriname e que apresenta atividades biológicas interessantes, utilizando para isso a isatina como material de partida (Esquema 1). Após algumas etapas foi possível obter uma série de análogos.



**Esquema 1-** Síntese de análogos da criptolepina

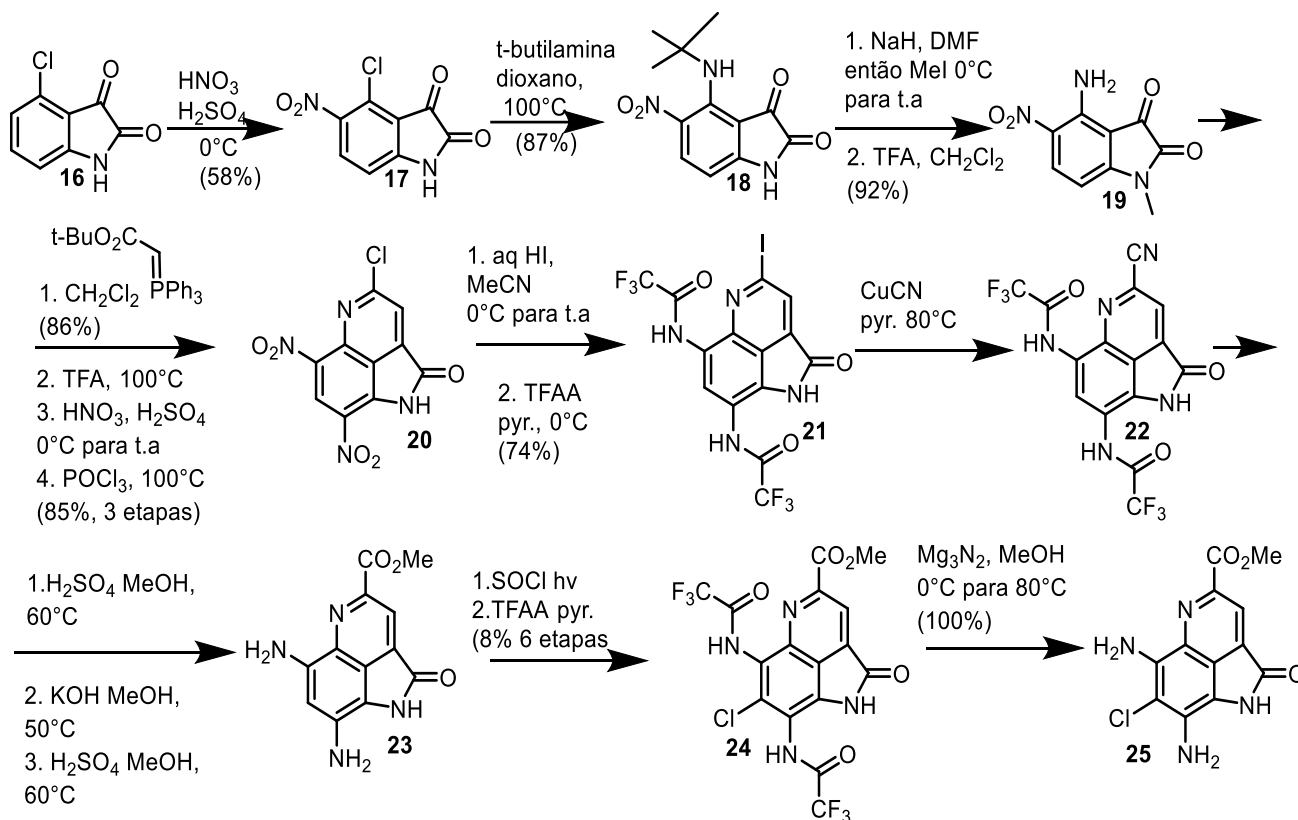
Jao e colaboradores, em seu trabalho publicado em 2008, utilizam a isatina como material de partida para a síntese da Triptantrina (indolo[2,1-b]quinazolino-6,12-diona) um alcaloide indoloquinazolina produzido em várias espécies de plantas que apresenta propriedades antibacterianas, antifúngicas e antileishmanial, e seus análogos.<sup>6</sup> A síntese foi feita em uma única etapa onde se reagiu dois equivalentes da isatina com oxicloreto de fósforo (Esquema 2).<sup>6</sup>



**Esquema 2-** síntese da Triptantrina

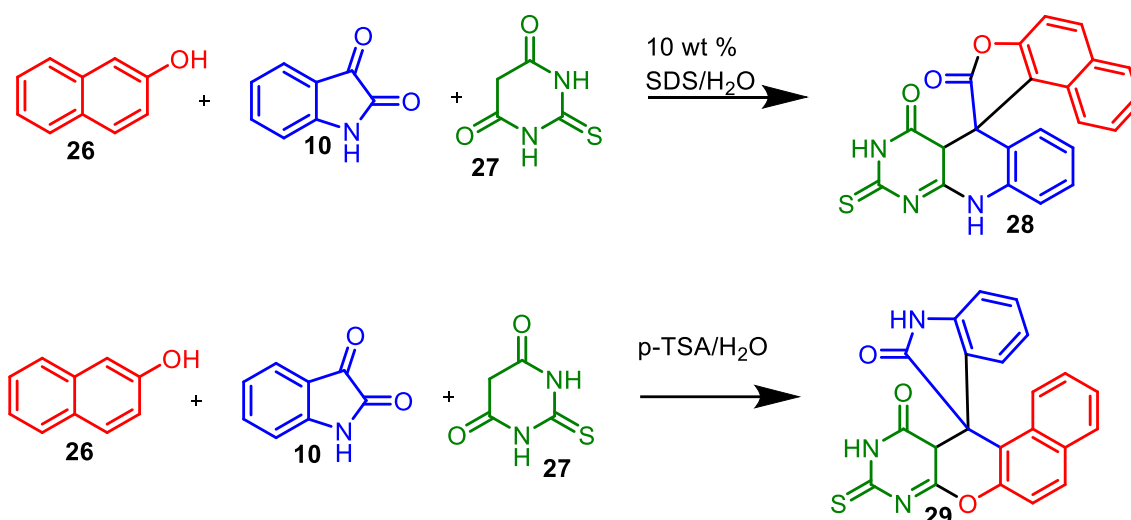
A isatina já foi utilizada anteriormente na síntese de alcaloides de origem marinha como na síntese da Ammosamida A, B e C realizada por Hughes e Fenical em seu trabalho publicado em 2010 (Esquema 3). Ammosamida A-C são

alcaloides, pirroloquinolinas tricíclicas, que foram isoladas de *Streptomyces* marinhas coletadas no mar das ilhas Bahamas.<sup>7</sup>



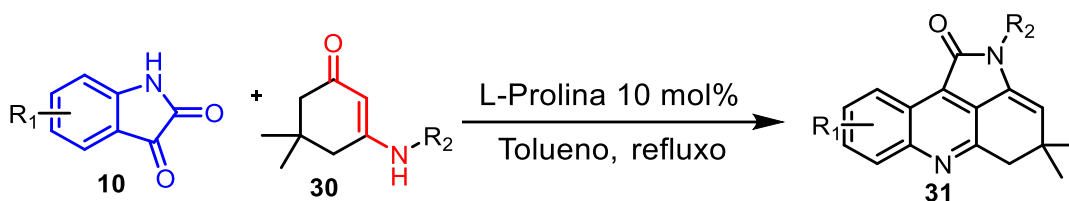
### Esquema 3- Síntese da Ammosamida<sup>7</sup>

Em 2017 foi relatado por Lu a reatividade da isatina na presença do ácido tiobarbitúrico frente a 2-naftóis sob “catálise micelar” do dodecilsulfato de sódio (SDS). Nesse estudo foi obtido como produto um espiro composto com a incorporação do ácido tiobarbitúrico na estrutura resultando em **28** apresentado no Esquema 4.<sup>8</sup> Em um trabalho (2010) similar, Ghahremanzadeh e colaboradores utilizaram os mesmos reagentes sob catálise ácida e obtiveram um padrão de reatividade diferente, onde não ocorre a abertura do anel de cinco membros da isatina resultando em um espiro composto diferente (**29**) apresentado no Esquema 4.<sup>9</sup>



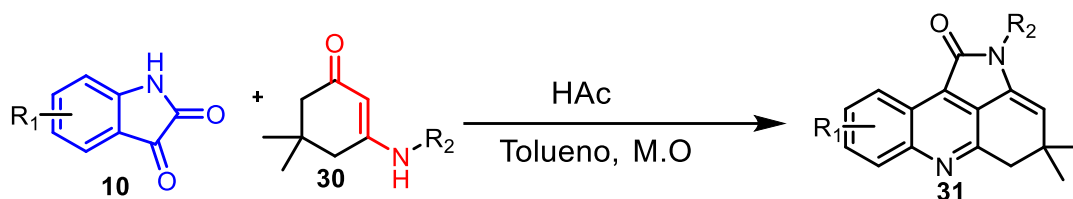
**Esquema 4-** síntese de espiro-compostos usando isatina e ácido tiobarbitúrico<sup>8,9</sup>

Na literatura existem relatos de síntese de acridinas e acridonas que utilizam como material de partida a isatina em reação de expansão de anel com a enaminona gerada a partir da dimedonas e aminas.<sup>10-23</sup> Wang e colaboradores realizaram a síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas através da reação da isatina com a enaminona derivada da dimedona utilizando como catalisador a L-prolina obtendo rendimentos que variam de 78 a 93% (Esquema 5).<sup>10</sup>

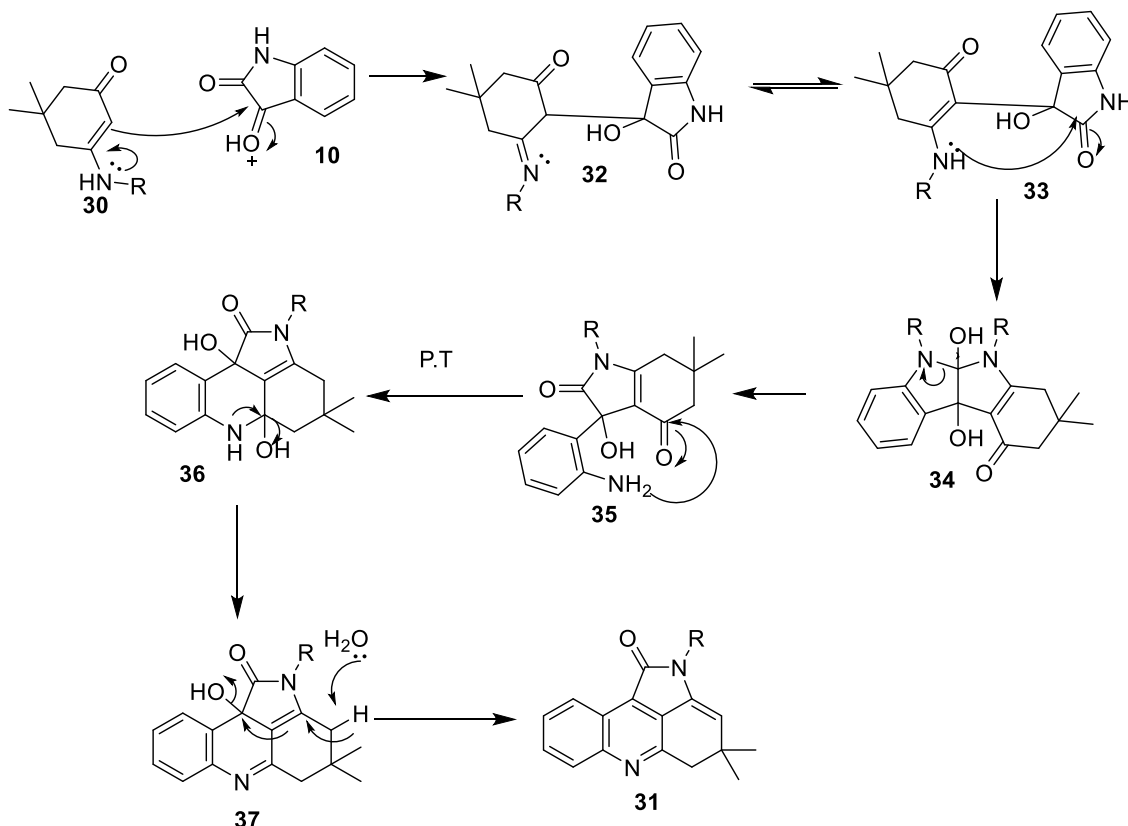


**Esquema 5-** síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas usando L-prolina como catalisador<sup>10</sup>

Utilizando catálise ácida foi novamente possível acessar as pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas a partir da reação da isatina com enaminas derivadas da dimetil-ciclohexano-1,3-diona, com alta regioseletividade obtendo rendimentos de entre 65 e 89% através de uma reação em cascata em uma única etapa (Esquema 6). A proposta mecanística para essa reação é apresentada pelos autores e é representada no Esquema 7.<sup>11</sup>

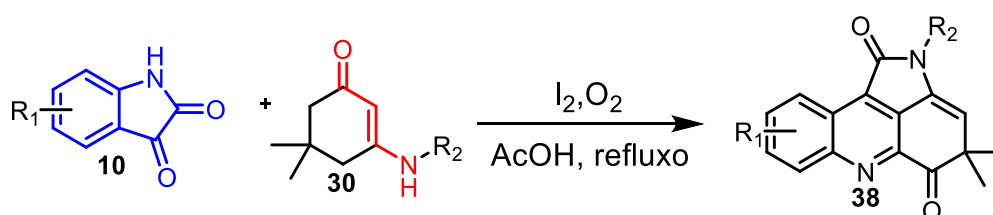


**Esquema 6-** síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-inas utilizando catálise ácida.<sup>11</sup>



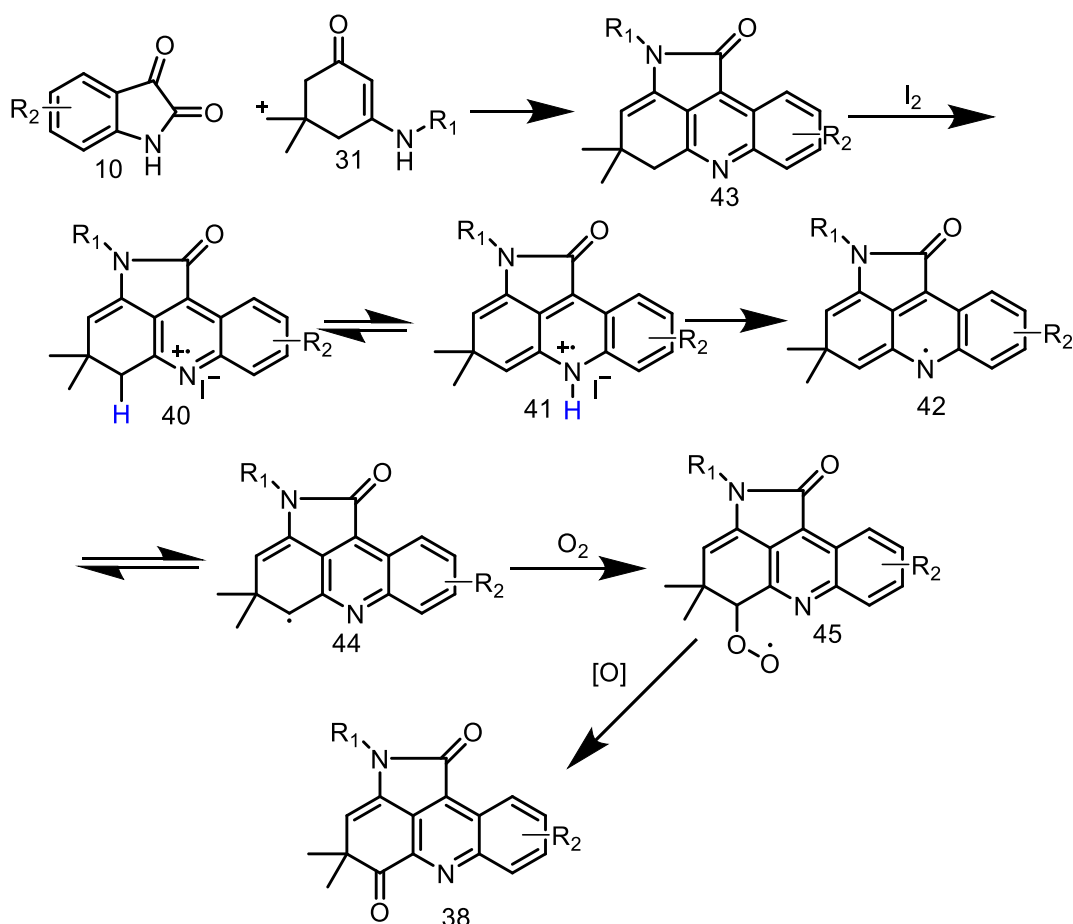
**Esquema 7-** Mecanismo da síntese de pirrolo[2,3,4-k]acridin-1-ina por catálise ácida<sup>11</sup>

Outro grupo de pesquisa reporta a síntese de pirrolo[2,3,4-k] acridinonas utilizando a isatina em reação com enaminonas na presença de iodo e em atmosfera de oxigênio os produtos obtidos em rendimentos que variam de 21 a 71% com 19 exemplos. Estes compostos sintetizados foram submetidos a uma série de testes biológicos sendo que um deles apresentou atividade anticâncer satisfatória (Esquema 8).<sup>12</sup>



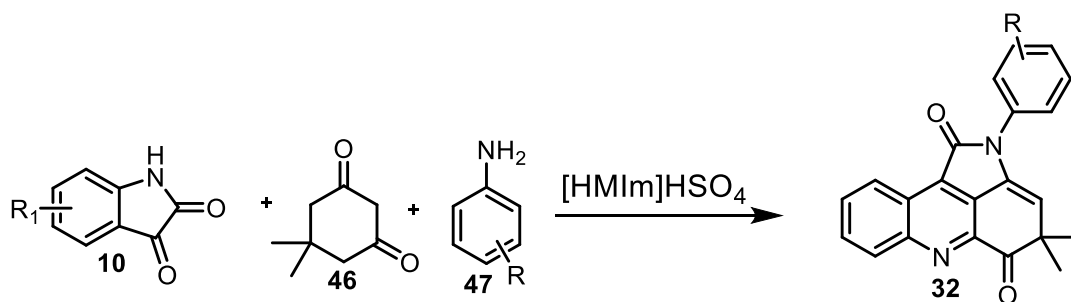
**Esquema 8-** Síntese de pirrolo[2,3,4-k] acridinonas<sup>12</sup>





**Esquema 9-** Reação de oxidação de pirrolo[2,3,4-k] acridininas a pirrolo[2,3,4-k] acridinonas<sup>12</sup>

Outros grupos optaram por explorar a síntese tricomponente de pirrolo[2,3,4-k]acridinonas, partindo da isatina em reação com a dimedona e aminas. O grupo de Kefayati e colaboradores, na tentativa de obter spiro[oxindol-acridina], realizou a reação da isatina com dimedona e anilinas. No entanto, o produto obtido foram as pirroloacridinas (Esquema 10).<sup>13</sup>

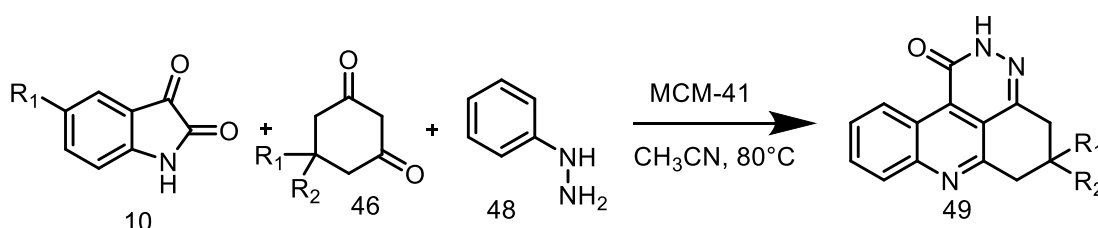


**Esquema 10-** síntese de pirrolo[2,3,4-k] acridinonas<sup>133</sup>

A síntese comum de pirroloacridinas é realizada convencionalmente pela reação da isatina, dimedona e anilinas com diferentes substituintes e uma

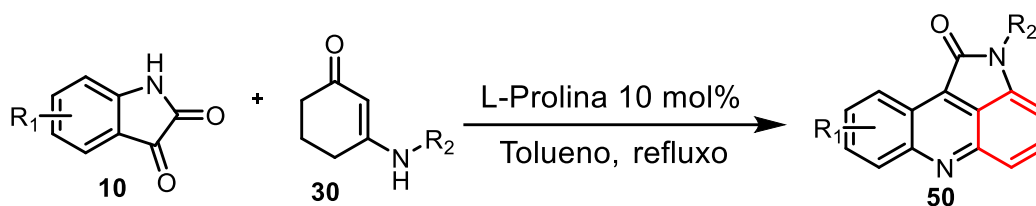
variedade de substâncias podem ser utilizadas para catalisar a reação, desde ácidos orgânicos a sílicas ácidas.<sup>22</sup>

Karmakar e seu grupo se debruçaram na síntese de um novo catalisador a base de sílica e sua aplicação na reação tricomponente entre a isatina, dimedonas e fenil-hidrazinas, obtendo como produto piridazinofundidas di-hidro acridininas com rendimentos que 82% a 90%.<sup>21</sup> Fatores como tamanho de poro e área superficial contribuem para a eficiência do catalizador ácido, sílica MCM-41, na reação em cascata multicomponente (Esquema 11).<sup>21</sup>



**Esquema 11-** Síntese de piridazinofundidas di-hidro acridininas<sup>21</sup>

O grupo de pesquisa de Wang, buscando expandir ainda mais o escopo de pirroloacridinas sintetizadas a partir da reação da isatina com enaminonas cíclicas catalisada pela L-prolina, substituiu a dimedona por 3-amino-clíclioex-2-enona e obteve surpreendentemente o produto com anel aromatizado (50) ao invés do produto 31 (Esquema 12).<sup>10</sup>

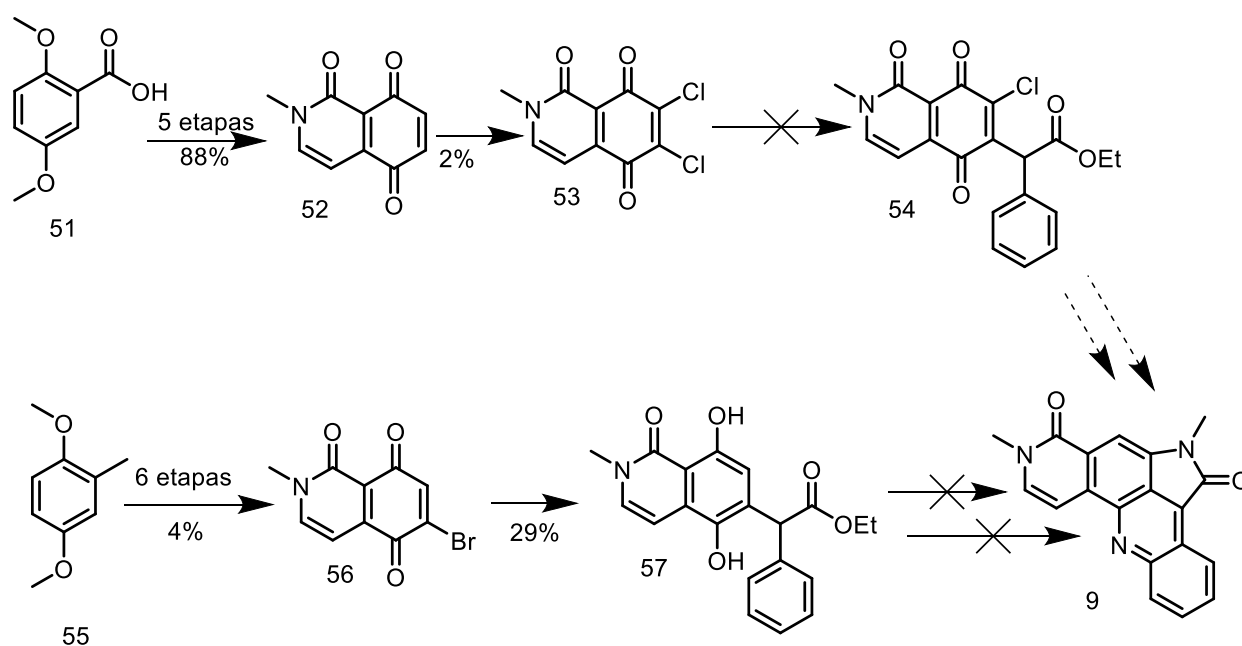


**Esquema 12-** Síntese de pirroloacriidina

### 1.3 ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DA ALPKINIDINA

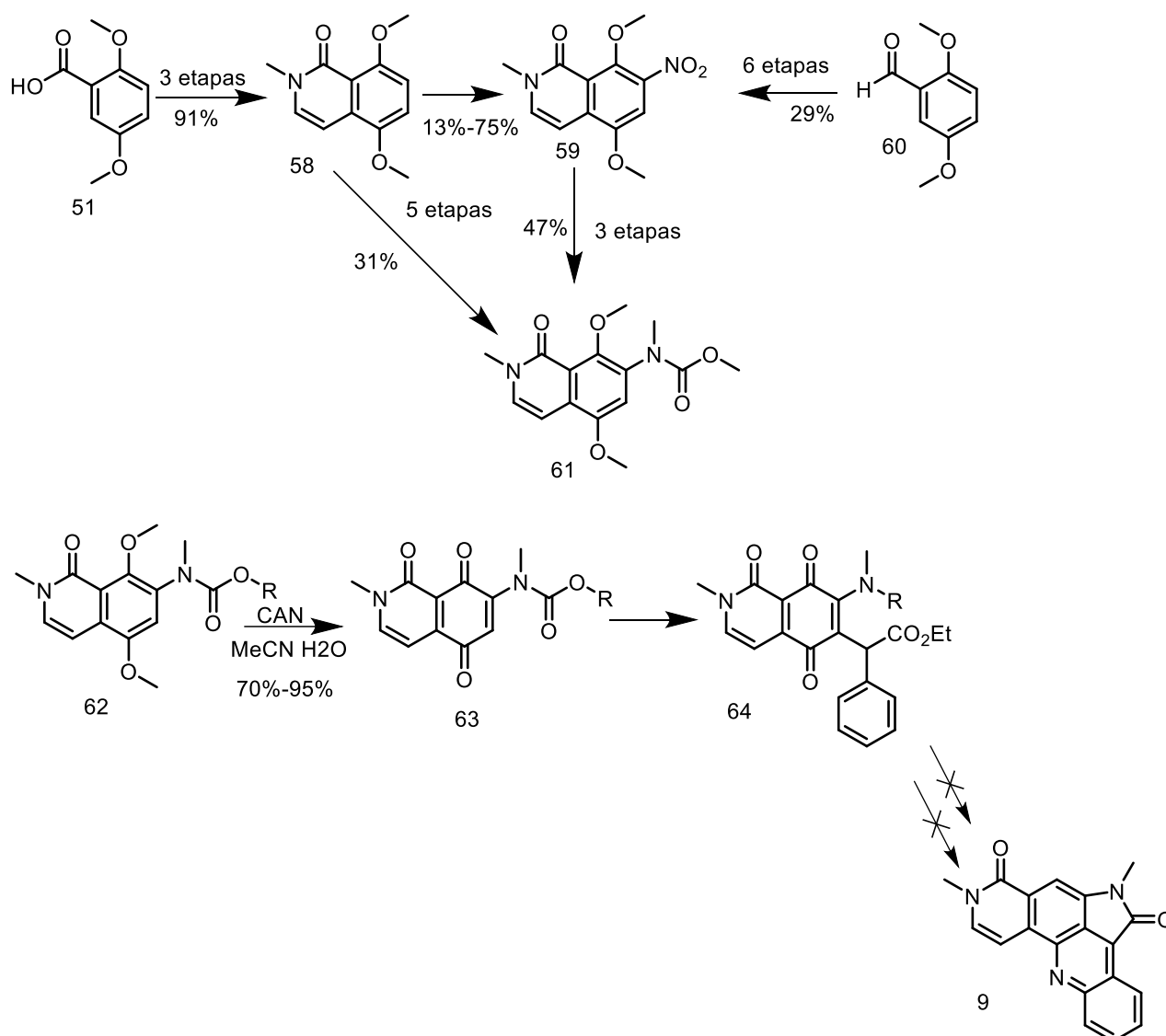
Até o momento, não há relatos na literatura de uma rota sintética bem-sucedida para a obtenção desse produto natural. No entanto, o grupo de Buccini e colaboradores tem se dedicado a esse desafio sintético, tendo publicado dois estudos nos quais descrevem suas tentativas de síntese.<sup>2,3</sup>

Na primeira tentativa, foi possível obter o análogo da naftoquinona di-halogenada após seis etapas, com o objetivo de utilizá-lo como intermediário na síntese total do produto natural. No entanto, a etapa subsequente para a obtenção do próximo intermediário avançado não teve sucesso. Ainda nesse estudo, uma segunda tentativa foi realizada para a síntese do produto natural, na qual foi obtido o análogo da naftoquinona monobromada, também após seis etapas reacionais e com baixo rendimento. Esse composto foi então submetido a uma nova reação, resultando na formação do intermediário **57**. Entretanto, as etapas subsequentes dessa rota sintética não foram bem-sucedidas (Esquema 13).<sup>2</sup>



**Esquema 13-** primeira tentativa de síntese da alpinkidina

No segundo trabalho Buccini e colaboradores tentam utilizar uma nova rota sintética onde as primeiras etapas objetivavam a síntese de um análogo da amino naftoquinona como intermediário. Este foi obtido através de 8 etapas pela rota mais curta. Em seguida foi submetido a uma reação de adição 1,4 a carbonila seguida de oxidação para obtenção do intermediário seguinte. Porém a rota sintética não teve sucesso na etapa seguinte que seria a etapa de ciclização (Esquema 14).<sup>3</sup>



**Esquema 14-** Segunda tentativa de síntese da alpinidina

Em ambas as rotas sintéticas propostas por Buccini e colaboradores, a etapa final de ciclização se apresenta como o maior desafio para o sucesso na síntese da alpinidina. Diante disso, são necessários estudos que busquem desenvolver novas metodologias para essa etapa.

Em resumo, apesar do esforço dedicado à busca por uma rota sintética para a obtenção deste produto natural, que se mostrou promissor como um possível candidato a fármaco no tratamento do câncer, ainda não houve sucesso neste desafio sintético.

#### 1.4ANALISE EM SÍLICO DE CANDIDATOS A FÁRMACOS

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo demorado e caro. Para que um fármaco chegue ao mercado, é necessário um investimento elevado, na ordem de 2 bilhões de dólares, com uma alta taxa de falha, o que reduz os lucros do setor. Portanto, faz-se necessário o uso de estratégias de triagem que permitam testar, de forma rápida, possíveis candidatos a fármacos.<sup>25</sup>

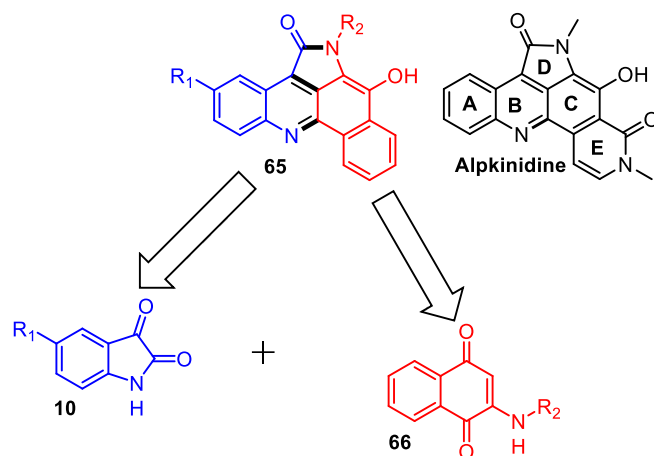
No processo de desenvolvimento de fármacos, cerca de metade dos candidatos falham devido a problemas de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade. Essas propriedades são conhecidas como propriedades ADMET. A lipofilicidade está diretamente relacionada às propriedades ADMET, uma vez que influencia a solubilidade e a permeabilidade das membranas *in vivo*. Uma boa lipofilicidade é essencial para um candidato a fármaco.<sup>26,27</sup>

Diante dessa realidade, foi desenvolvida uma plataforma online chamada ADMETlab, que permite realizar uma análise rápida das propriedades ADMET. A plataforma possibilita a avaliação gratuita das regras de *Drug-likeness*, além de fornecer informações sobre propriedades básicas, absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade.<sup>28</sup>

O modelo computacional BOILED-Egg foi desenvolvido analisando as propriedades de lipofilicidade e polaridade calculadas computacionalmente. Essas propriedades foram correlacionadas com dados de absorção gastrointestinal e penetração da barreira hematoencefálica (BBB) de substâncias disponíveis na literatura. O modelo gera um gráfico com formato semelhante a um ovo, originando seu nome. Esse gráfico permite prever a absorção gastrointestinal e a capacidade de atravessar a BBB.<sup>29</sup>

## 2 OBJETIVOS

I. Desenvolver uma metodologia para síntese de análogos da alpinkidina

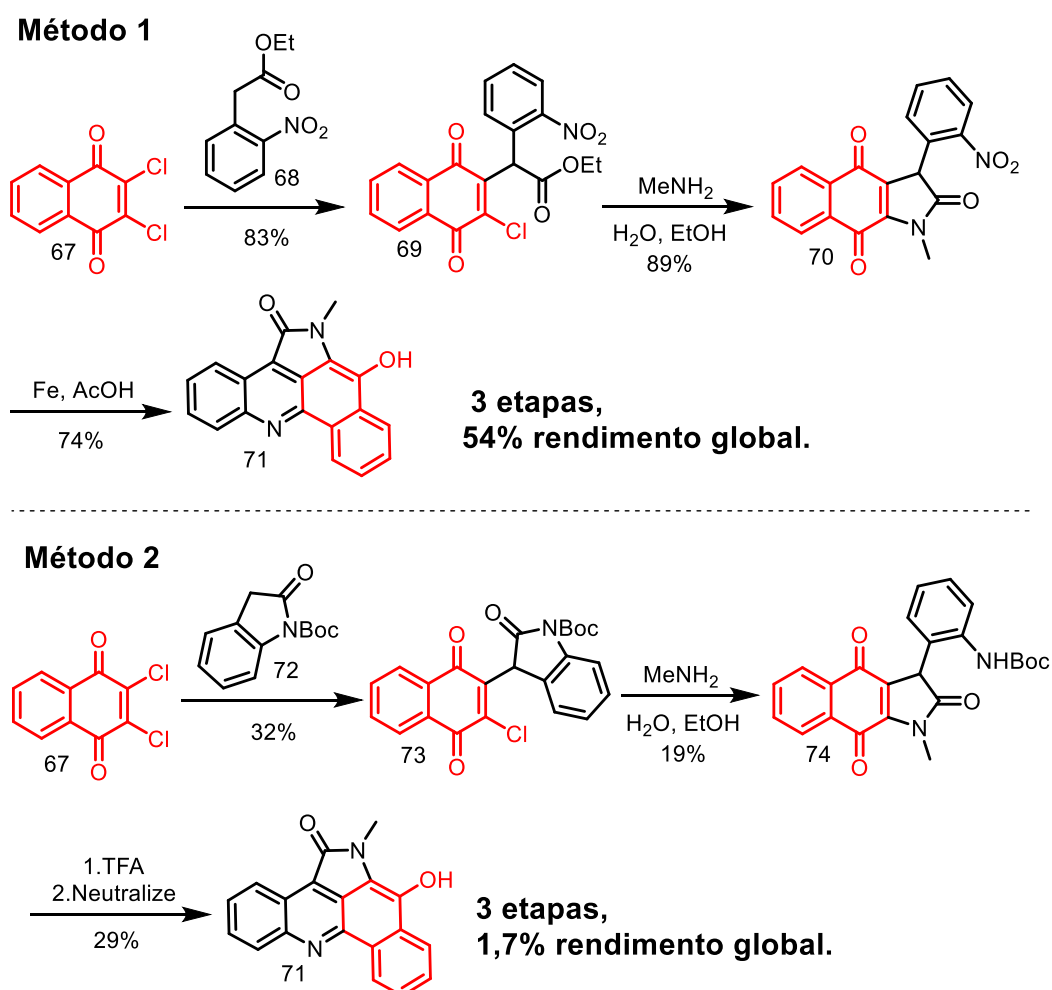


II. Obter novos análogos da alpinkidina utilizando a metodologia desenvolvida

III. Realizar o estudo *in silico* das propriedades ADMET dos análogos obtidos.

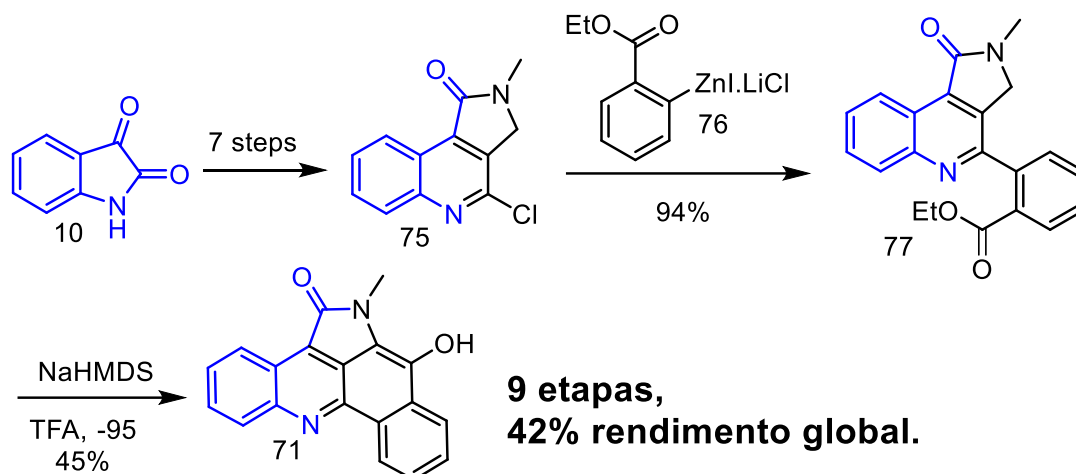
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura, até o momento, há apenas dois trabalhos publicados que buscam metodologias para a síntese de análogos da alpinkidina. O primeiro foi publicado em 2013 por Buccini e colaboradores, que utilizaram como material de partida a 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona para bisanulação com ácido o-nitrofenilacético, sendo necessárias três etapas para obter o análogo com um rendimento global de 54% na melhor das rotas (Esquema 15).<sup>4</sup>



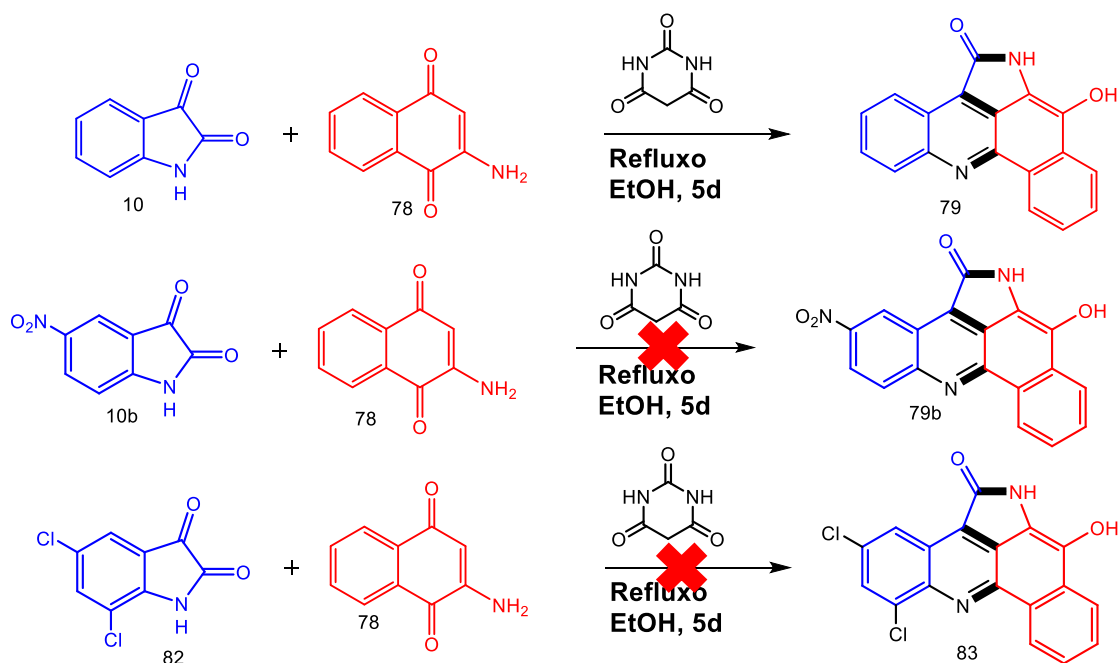
**Esquema 15-** Metodos para obtenção dos análogos relatados na literatura por Buccini

A segunda metodologia para a síntese de análogos foi publicada em 2019 por Volvoikar e utiliza como material de partida a isatina, sendo necessárias nove etapas para alcançar o análogo, das quais as sete primeiras já haviam sido descritas na literatura (Esquema 16).<sup>30</sup>



**Esquema 16-** Método para obtenção dos análogos relatado na literatura por Volvoikar<sup>30</sup>

Nosso grupo de pesquisa GPSQ, um análogo da alpinidina foi obtido previamente por Lima.<sup>31</sup> Em sua metodologia, foi realizada a reação da isatina com a 2-amino-naftoquinona, promovida pelo ácido barbitúrico em refluxo por cinco dias, obtendo-se o produto desejado com um rendimento de 53%.<sup>31</sup> Uma limitação dessa metodologia era o fato de não funcionar para isatinas substituídas com grupos retiradores de elétrons (Esquema 17).



**Esquema 17-** Reações realizados por Lima

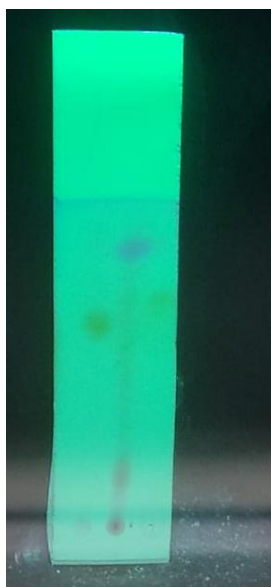
Neste trabalho, essa reação revisitada a fim de melhorá-la em dois aspectos principais: o tempo reacional e a limitação da reação de não funcionar



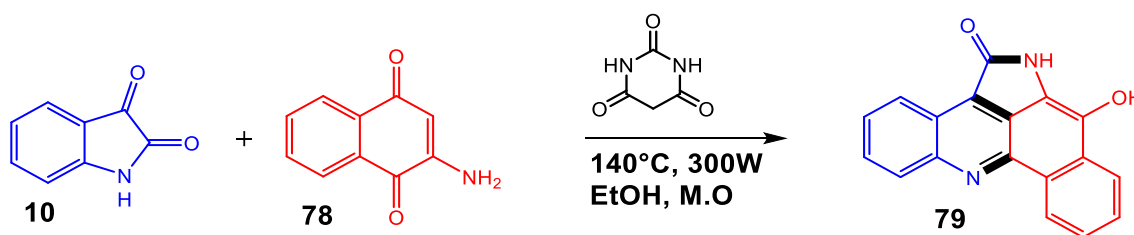
com isatinas contendo grupos retiradores de elétrons na posição 5, além de testar sua aplicabilidade para amino-naftoquinonas *N*-substituídas.

Tendo em vista o primeiro objetivo, de reduzir o tempo reacional, foi pensada a substituição do método de aquecimento convencional pelo uso de micro-ondas, uma vez que já existem relatos na literatura e no próprio grupo de pesquisa sobre seu uso em síntese orgânica, possibilitando a realização de reações em um tempo menor.<sup>32</sup>

Para testar essa metodologia, foi realizada uma reação controle em tubo de micro-ondas de 10 mL, utilizando uma proporção equimolar de reagentes e do promotor, numa escala de 0,5 mmol, monitorando o consumo dos reagentes por CCD a cada 30 minutos, com a finalidade de determinar o tempo reacional (Esquema 18). Decorridas 4 horas e 30 minutos do início da reação, notou-se o desaparecimento dos *spots* dos reagentes e o aparecimento de um novo *spot*, atribuído ao produto, indicando o fim da reação (Figura 4). O bruto reacional foi tratado, obtendo-se o produto com um rendimento de 56%.

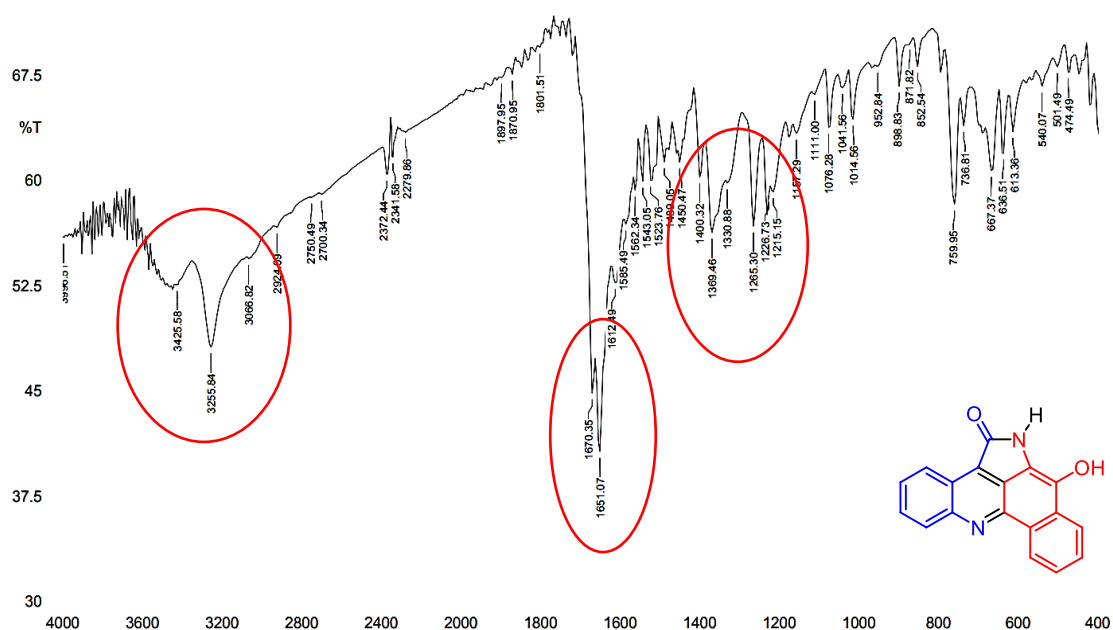


**Figura 4-** Placa de CCD ao término da reação: a esquerda 2-amino-naftoquinona, ao centro o bruto reacional e direita a isatina



**Esquema 18-** reação teste da síntese dos analogos

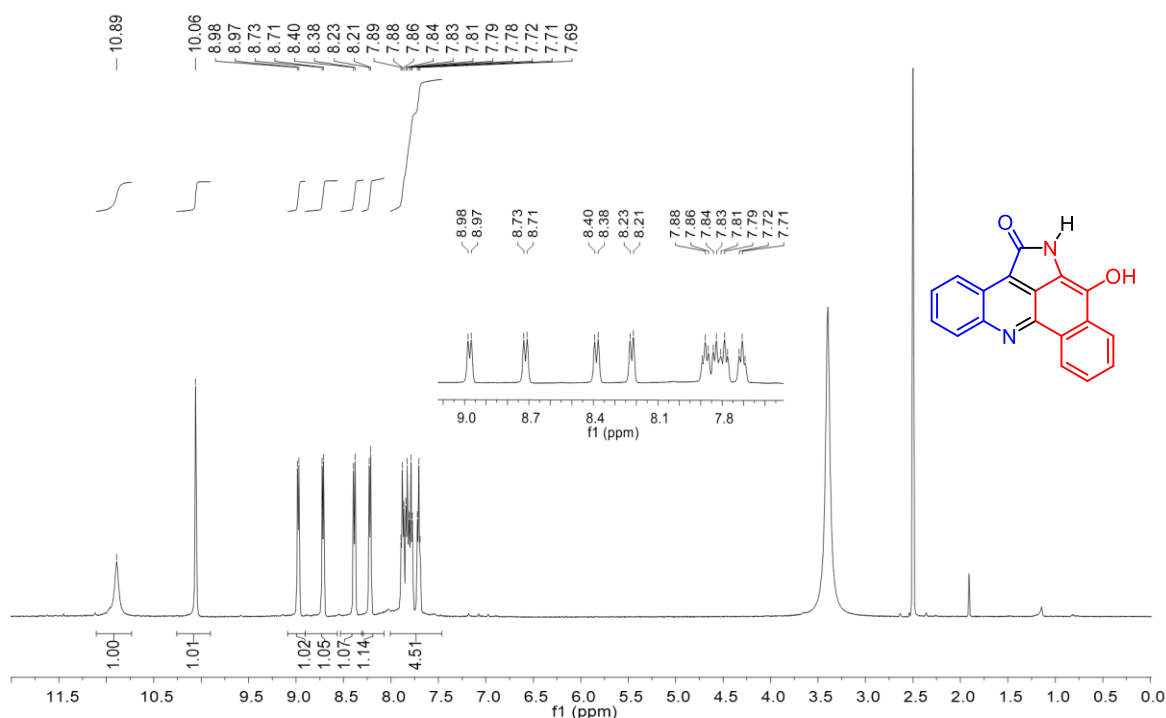
No espectro na região do infravermelho do produto desejado, sintetizado previamente no grupo de pesquisa utilizando a metodologia em refluxo, aparecem bandas intensas nos números de onda de 1651,07 e 1670,35  $\text{cm}^{-1}$ , que podem ser indicativas do estiramento da ligação C=O da lactama. Apresenta também bandas na região de 3255,55  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento da ligação O-H, indicando a presença de um grupamento fenol na molécula. As bandas em 1369,46 e 1265,30  $\text{cm}^{-1}$  são indicativas da presença de ligações C-N e C-O, respectivamente (Figura 5). A molécula obtida utilizando a metodologia desenvolvida neste trabalho apresentou espectro na região do infravermelho sobreponível; para uma confirmação inequívoca, foi adquirido também o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ , que também foram sobreponíveis.



**Figura 5-** espectro de infravermelho do análogo da alpinidina sintetizado

No espectro de RMN DE  $^1\text{H}$  (Figura 5), aparecem os sinais de dez hidrogênios, sendo um deles um singlete a 10,90 ppm com integral para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama de cinco membros; um singlete a 10,06 ppm com integral para um hidrogênio, atribuído ao hidrogênio fenólico. Apresenta também quatro dubletos, com integral para um hidrogênio cada, com constante de acoplamento variando de 7,6 a 8,2 Hz,

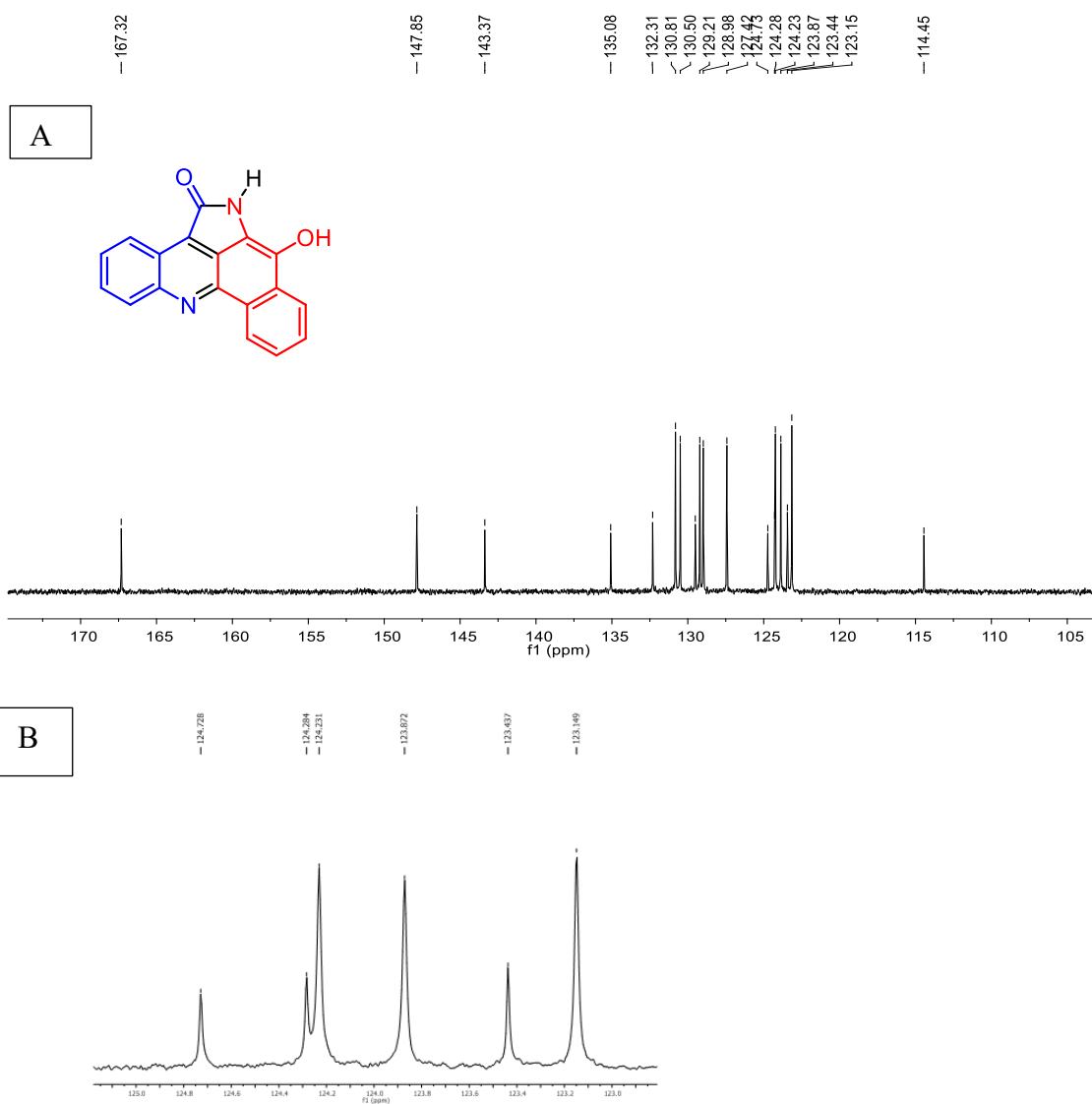
condizentes com acoplamento orto em um sistema aromático. Além disso, apresenta um sinal a 7,80 ppm com integral para quatro hidrogênios em forma de múltiplo. Assim, apresenta todos os sinais correspondentes à estrutura do análogo.



**Figura 6-** espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-d}_6$  (500 MHz) do ânion do análogo **79**

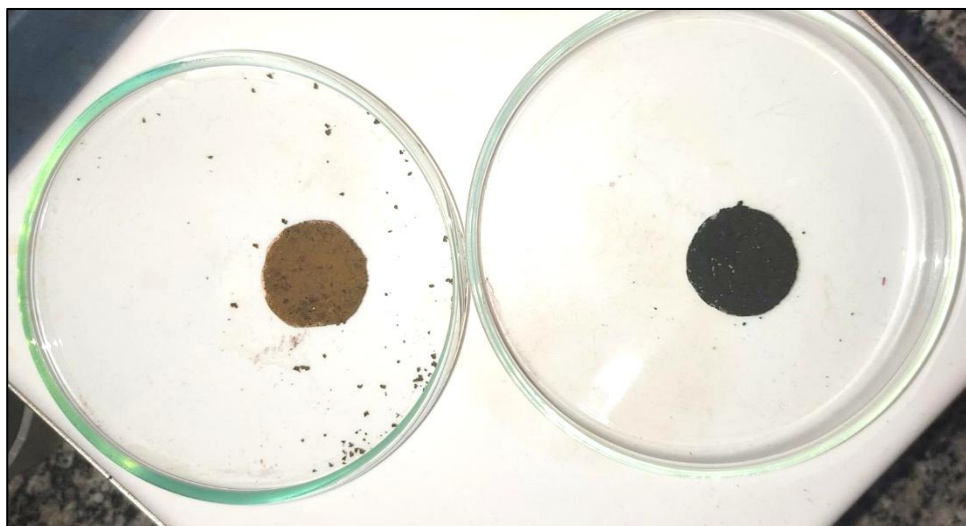
Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) apresentam todos os dezoito sinais dos carbonos presentes na estrutura, sendo 10 carbonos não hidrogenados e 8 carbonos hidrogenados. No espectro, o sinal presente a 167,3 ppm é atribuído ao carbono carbonílico da lactama. Os demais sinais aparecem na região de

114,45 a 147,85 ppm, região característica de carbonos aromáticos.



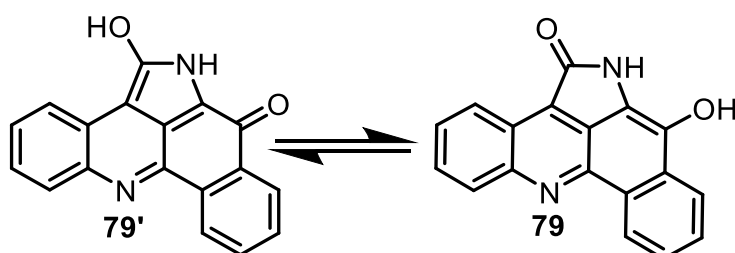
**Figura 7-** Espectro **A** de RMN de  $^{13}\text{C}$  em DMSO- $d_6$  (125 MHz) expansão **B** do análogo **79**

Lima descreve o análogo obtido por sua metodologia, empregando refluxo como método de aquecimento, como um sólido amarelo. Porém, o sólido obtido por meio da metodologia empregando micro-ondas apresentou uma cor marrom e, no processo de otimização da metodologia, quando empregado o ácido tiobarbitúrico, a cor do sólido ficou ainda mais escura (Figura 7). Apesar disso, na análise por CCD aparecia apenas um *spot* e seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  eram sobreponíveis, não indicando a presença de impurezas.



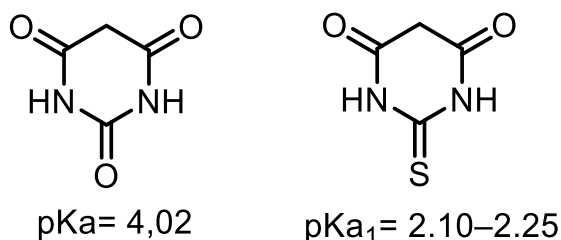
**Figura 8-** Comparação entre a cor dos análogos **79** usando diferentes ácidos barbitúricos como promotor, a esquerda ácido dimetil-barbitúrico e a direita tiobarbitúrico.

Uma possível explicação para essa observação experimental pode estar ligada ao fato de as moléculas do análogo possuírem um equilíbrio tautomérico (Esquema 21)



**Esquema 19-** equilíbrio tautomerico dos analogos da alpiknidina

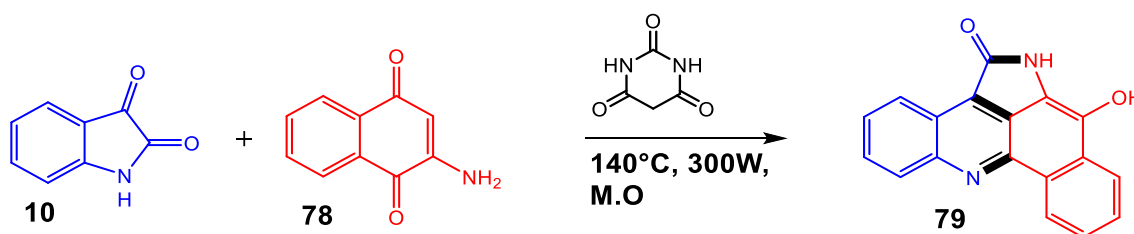
Ao alterar condições como a temperatura, ao utilizar o micro-ondas a 100°C, uma temperatura maior que os 78°C, que é a temperatura de ebulição do etanol, solvente empregado na metodologia de Lima no refluxo, e o pH do meio, ao utilizar um ácido mais forte como promotor, pode ter alterado a proporção dos tautômeros formados ao final da reação, sendo um dos tautômeros responsável pela alteração da cor do sólido obtido. Ao término da reação, o produto se encontra precipitado de forma que o equilíbrio não se altera.



**Figura 9-**  $pK_a$  dos ácidos barbitúricos.<sup>33,34</sup>

Com a confirmação de que a molécula desejada foi obtida partiu-se para um estudo das condições reacionais a fim de melhorá-las testando diferentes solventes, bem como diferentes concentrações promotor e deferente promotores. Como promotor foi testado a ureia, o ácido tiobarbitúrico, o ácido tiobarbitúrico e o ácido dimetil-barbitúrico (Tabela 1).

Foram testados diferentes solventes na reação, a fim de escolher o que melhor se adequa à reação (Tabela 1)



**Esquema 20-** Teste para otimização do solvente

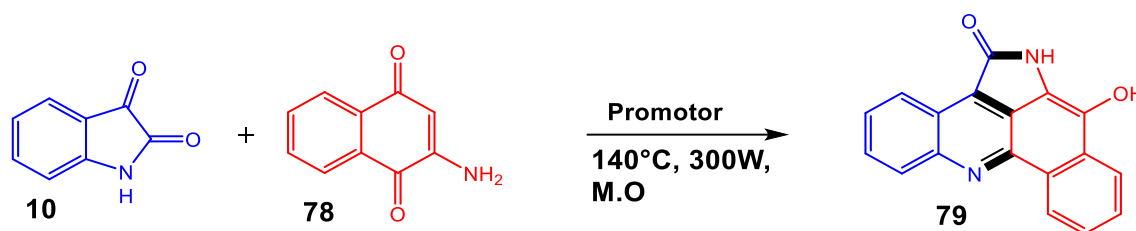
**Tabela 1-** otimização do solvente

Entrada	Volume	Solvente	Rendimento
1	5 mL	Etanol	56%
2	5 mL	Glicerina	48%
3	5 mL	Acetato de etila	M.C*
4	5 mL	Acetonitrila	M.C*
5	5 mL	Ácido acético	30%
6	3 mL	Etanol	65%

\*mistura complexa

Na otimização do solvente, foi possível perceber que, quando se utilizavam solventes apróticos, os reagentes não se consumiam totalmente, além de que, mesmo após o tratamento da reação, o produto ainda se encontrava impuro. Dentre os solventes testados, o que apresentou o melhor resultado foi o

etanol, e com ele foi feito um teste variando a quantidade do solvente de 5 para 3 mL, o que acarretou um aumento de rendimento para 65%.



**Esquema 21-** Testes para otimização do promotor

**Tabela 2-** otimização do promotor

Entrada	Concentração	Promotor	Rendimento
1	-	Sem promotor	Não houve reação
2	100 mol%	Ureia	Não houve reação
3	20 mol%	Ácido barbitúrico	15%
4	50 mol%	Ácido barbitúrico	30%
5	100 mol%	Ácido barbitúrico	65%
6	100 mol%	Ácido N, N-dimetil-barbitúrico	45%
7	100 mol%	Ácido tiobarbitúrico	84%

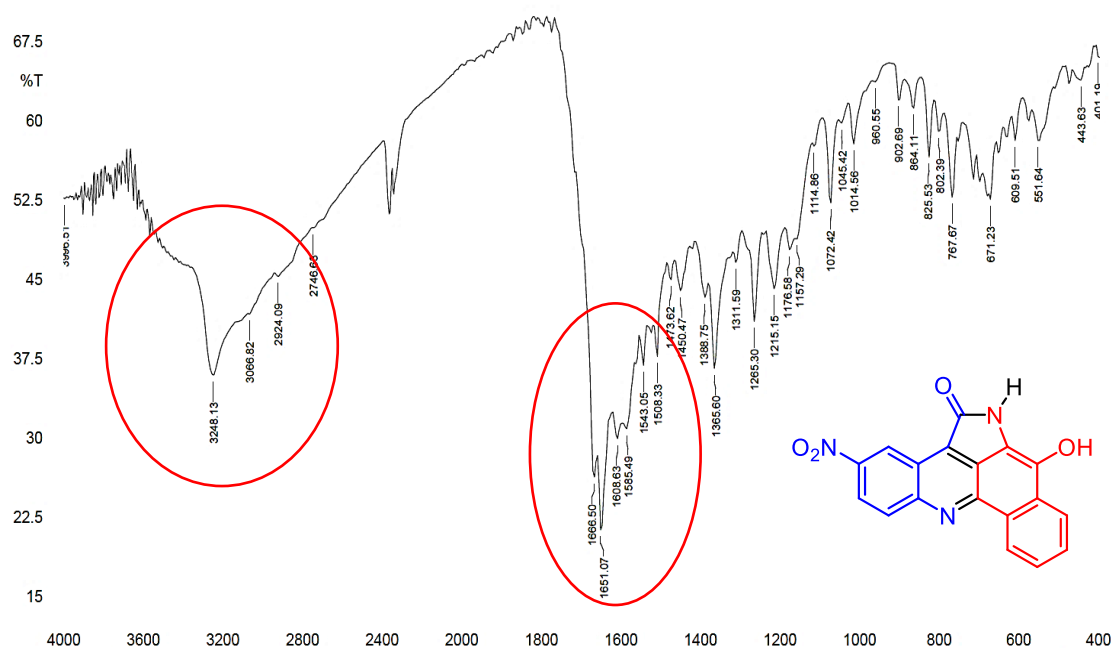
Com os resultados obtidos na otimização do promotor, foi possível perceber que ele era essencial para que a reação de fato ocorresse e que, para obtermos os melhores rendimentos, ele deveria estar em quantidade equimolar. Variando o ácido barbitúrico utilizado, foi possível obter diferentes rendimentos, sendo que o ácido tiobarbitúrico apresentou os melhores rendimentos. Uma possível explicação para o melhor resultado com o ácido tiobarbitúrico pode estar relacionada à sua maior acidez em comparação aos demais

Com as melhores condições encontradas, partiu-se para a ampliação do escopo, a fim de avaliar a aplicabilidade da metodologia em diferentes

substratos, incluindo isatinas com grupos doadores e retiradores de elétrons, e 2-amino-naftoquinonas *N*-substituídas.

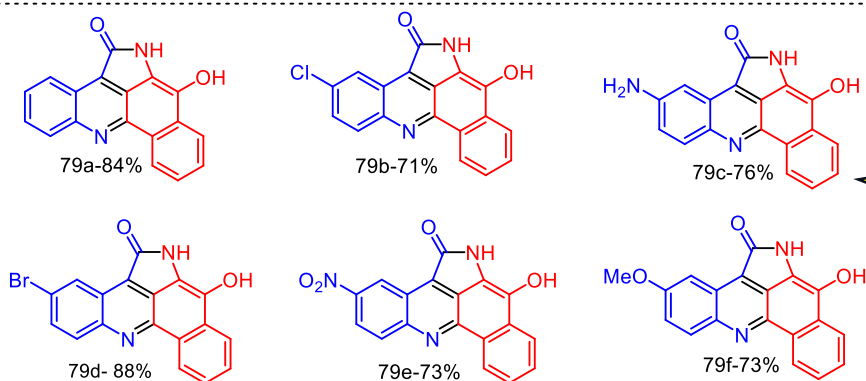
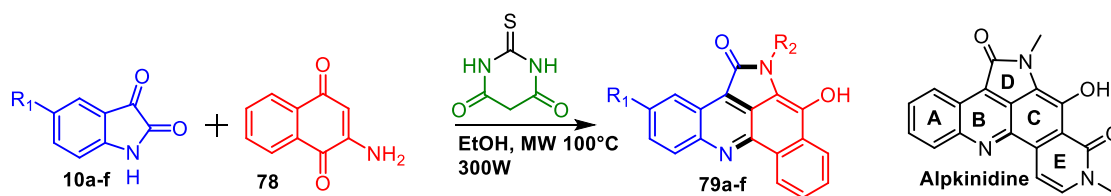
A princípio, foram preparadas isatinas substituídas na posição 5 por grupos cloro, bromo e nitro, por meio da reação de substituição eletrolítica aromática.

Em posse das isatinas substituídas, foi aplicada a metodologia desenvolvida neste projeto e, ao término do tempo reacional, a CCD indicava o consumo dos reagentes e o surgimento de um novo spot, indicando a formação de produtos. Os espectros de infravermelho (Figura 9) apresentavam bandas que indicavam que o produto desejado havia sido obtido, sendo essas bandas em  $3255\text{ cm}^{-1}$ , características do estiramento O-H do grupo funcional fenol, e bandas intensas na região de  $1666\text{ cm}^{-1}$  e  $1651\text{ cm}^{-1}$  atribuídas à carbonila da lactama, que, apesar de estar em um anel de cinco membros, o que normalmente faria a carbonila absorver na região próxima a  $1705\text{ cm}^{-1}$ , também está ligada a um sistema conjugado, o que justifica o deslocamento da absorção para números de onda menores. As bandas em  $1365\text{ cm}^{-1}$  e  $1265\text{ cm}^{-1}$  também se faziam presentes, assim como no primeiro análogo previamente sintetizado.



**Figura 10-** espectro de FTIR do análogo





**Inéditos**

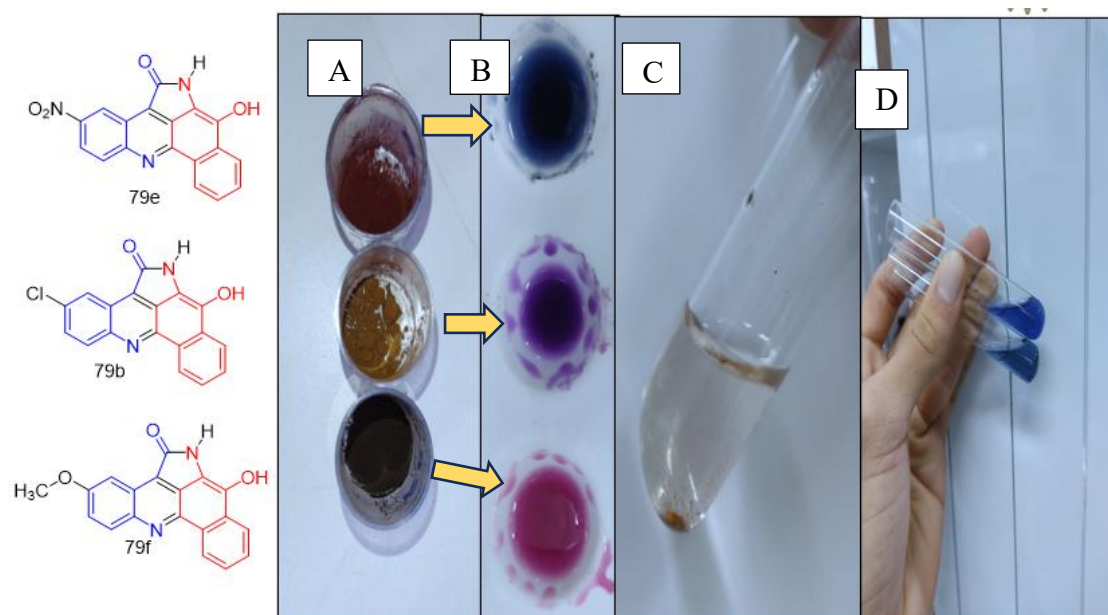
**Esquema 22**-análogos da alkinidina sintetizados com substituinte no anel A

As amostras dos produtos sintetizados foram enviadas para a aquisição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$  para confirmação das suas estruturas. No entanto, um dos grandes desafios enfrentados surgiu devido à insolubilidade dos compostos obtidos. Devido aos compostos apresentarem em sua estrutura apenas carbonos hibridizados  $\text{sp}^2$ , o que lhes confere uma grande planicidade, tornando suas interações intermoleculares mais fortes do que as interações presentes normalmente nos compostos orgânicos, justifica-se seu elevado ponto de fusão (superior a  $300^\circ\text{C}$ ) e sua baixa solubilidade.

A fim de melhorar a solubilidade dos compostos em solventes orgânicos foi feita a tentativa de alquilação utilizando brometo de benzila, porém não foi bem sucedida.

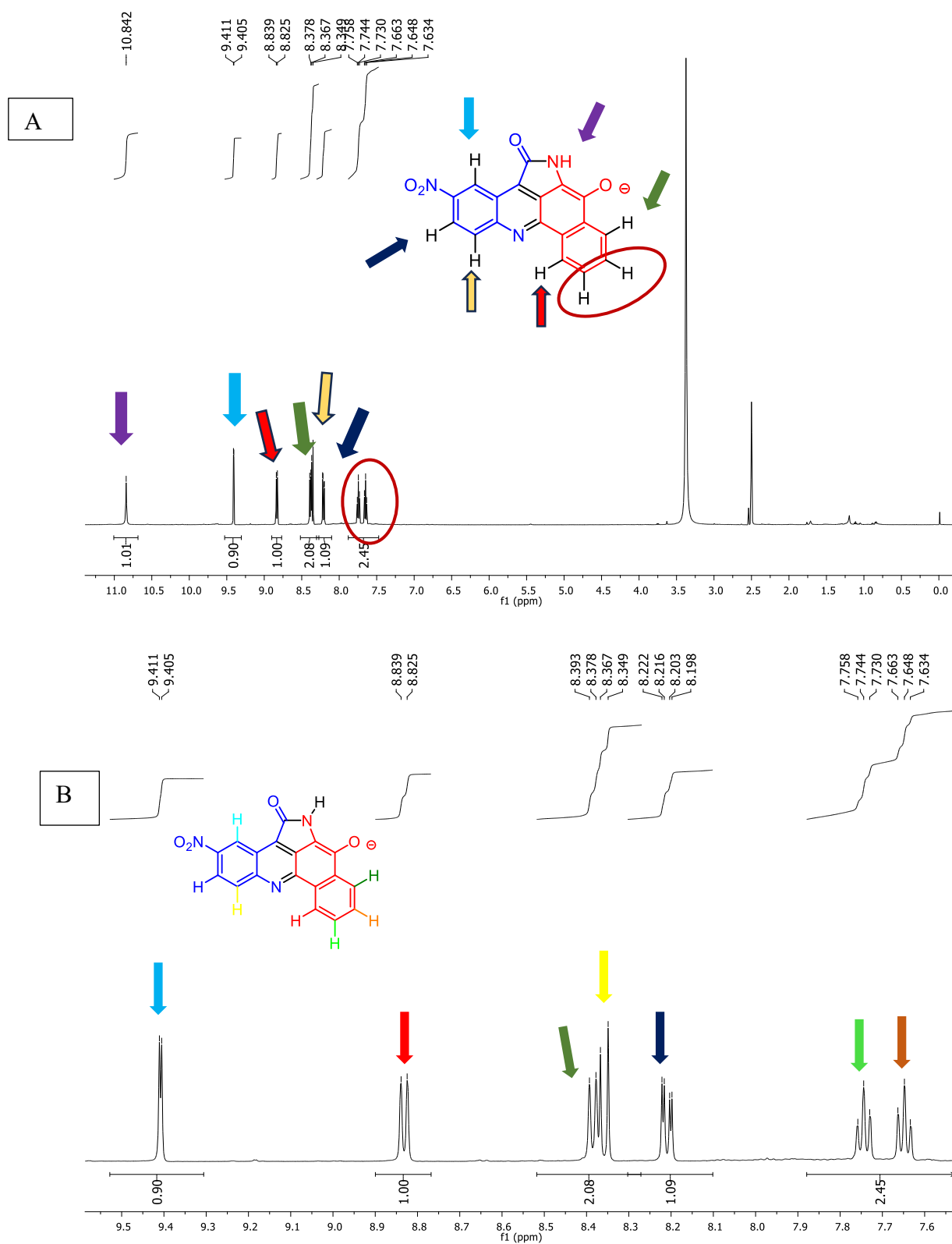
Diante desse desafio, voltou-se para a literatura em busca de uma solução. Buccini e colaboradores, em seu trabalho publicado em 2013, no qual também realizam a síntese de análogos da alkinidina, depararam-se com o mesmo problema e descrevem que a solução encontrada por eles para contorná-lo foi tratar o análogo da alkinidina com uma solução de carbonato de sódio para a obtenção do respectivo fenolato, promovendo um incremento na sua solubilidade. Diante dessa informação, resolveu-se aplicar uma estratégia similar para os compostos sintetizados neste trabalho, tratando-os com base. Para isso,

tratou-se com uma quantidade equimolar de solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%, e, como descrito por Buccini, houve uma mudança de cor na solução dos compostos, que variou de acordo com o grupo substituinte da isatina (Figura 10).



**Figura 11-** “A” Análogos (de cima para baixo respectivamente **79e**, **79b** e **79f**) no estado sólido “B” fenolato dos análogos (**79e**, **79b** e **79f**) “C” teste de solubilidade dos análogos (**79b**) “D” teste de solubilidade dos fenolatos análogos (**79f**)

Ao converter os compostos em seus respectivos sais, como esperado, houve um incremento em sua solubilidade, e assim foi possível obter os espectros dos compostos em DMSO-d<sub>6</sub>, o que permitiu confirmar que os produtos obtidos foram realmente os desejados. Com os sais dos compostos preparados, foram adquiridos os espectros de RMN DE <sup>1</sup>H (Figura 11) e RMN <sup>13</sup>C para a elucidação estrutural.



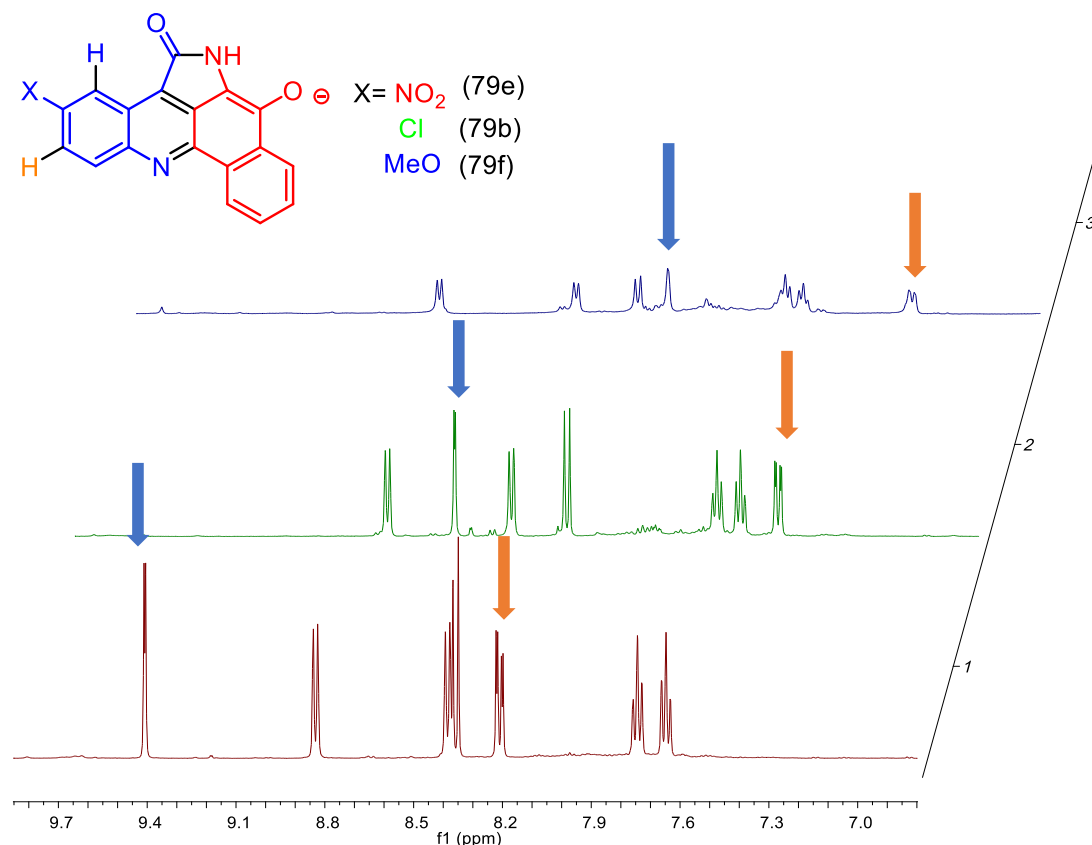
**Figura 12-** A Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do análogo **79e** em  $\text{DMSO-d}_6$  (500 MHz), B ampliação do espectro.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 11), aparecem os sinais referentes aos oito hidrogênios presentes no sal de sódio de 79b. Por se tratar do sal, o sinal do hidrogênio fenólico não aparece. Um sinal mais desprotegido, em 10,84 ppm, é um singleto atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da lactama. Já o sinal do hidrogênio, destacado pela seta azul claro na Figura 12, aparece como um dubleto, com constante de acoplamento de  $J = 2,7$  Hz, característica de acoplamento em J4 (meta), e aparece em 9,40 ppm. Esse é o hidrogênio ligado ao carbono mais deslocado da molécula, o que é justificado tanto pelo fato de estar vizinho ao grupo nitro, que é um grupo retirador de elétrons, quanto pelo fato de sofrer com o efeito anisotrópico da carbonila da lactama (Figura 12).

O hidrogênio destacado em azul escuro apresenta-se como um duplo-dubleto acoplando com o hidrogênio destacado em amarelo com uma constante de acoplamento de  $J = 9,1$  Hz sugerindo um acoplamento orto e com o hidrogênio destacado em azul claro com uma constante de acoplamento de  $J = 2,7$  Hz uma constante pequena que sugere um acoplamento em meta aparece com um deslocamento de 8,21 ppm bem mais protegido que o hidrogênio em azul claro pois apesar de estar vizinho ao grupo nitro não sofre efeito anisotrópico. A sinal do hidrogênio em amarelo que acopla com o hidrogênio azul escuro aparece em 8,36 ppm como um dubleto mais fino que demais e neste sinal é possível ver o efeito telhado (Figura 12).

O sinal para o hidrogênio destacado em vermelho aparece em 8,83 ppm, mais deslocado que os hidrogênios em verde e amarelo, uma vez que sofre o efeito anisotrópico da ligação  $\text{C}=\text{N}$ , o que faz com que ele seja mais desprotegido. Este sinal aparece mais largo que o dublet referente ao hidrogênio em amarelo, pois acopla com o hidrogênio destacado em amarelo com uma constante pequena o suficiente para não se desdobrar como um duplo dubleto.

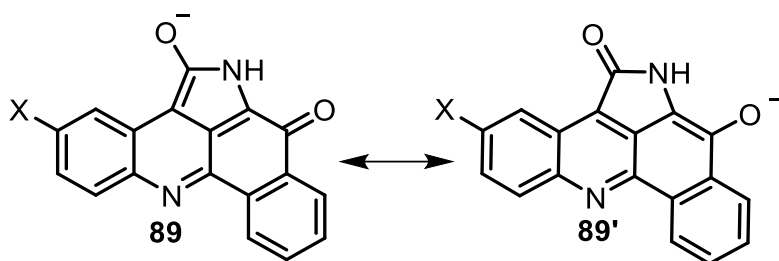
Fazendo um comparativo entre os espectros de RMN DE  $^1\text{H}$  dos análogos com diferentes substituintes, é possível inferir o efeito dos substituintes sobre os sinais, sendo que a maior diferença recai sobre os sinais dos hidrogênios orto em relação ao substituinte. O hidrogênio em meta também sofre pequenas variações (Figura 13).



**Figura 13-** comparação entre os deslocamentos químicos no espectro de RMN  $^1\text{H}$  de análogos (79b, 79e e 79f) com diferentes substituintes

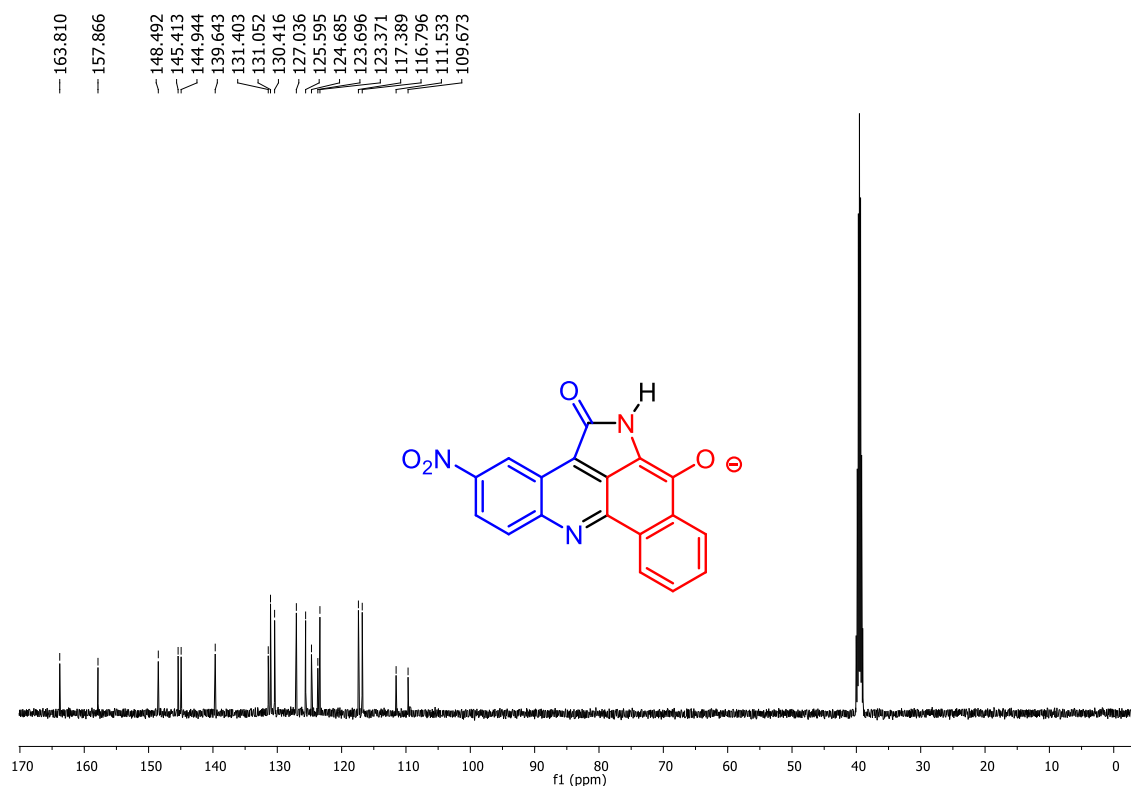
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos sais obtidos a partir do tratamento dos análogos que apresentam substituintes doadores de densidade eletrônica com base, aparecem sinais de baixa intensidade, mais evidentes em comparação com os sais de análogos contendo grupos fortemente retiradores de elétrons. Esses sinais podem ser atribuídos à presença da molécula neutra em solução, que é favorecido pela presença de grupos doadores de elétrons. Esta apresenta uma solubilidade menor, o que pode justificar a dificuldade de aquisição de espectros de  $^{13}\text{C}$  para esses compostos e a menor intensidade dos sinais nos respectivos espectros de  $^1\text{H}$ .

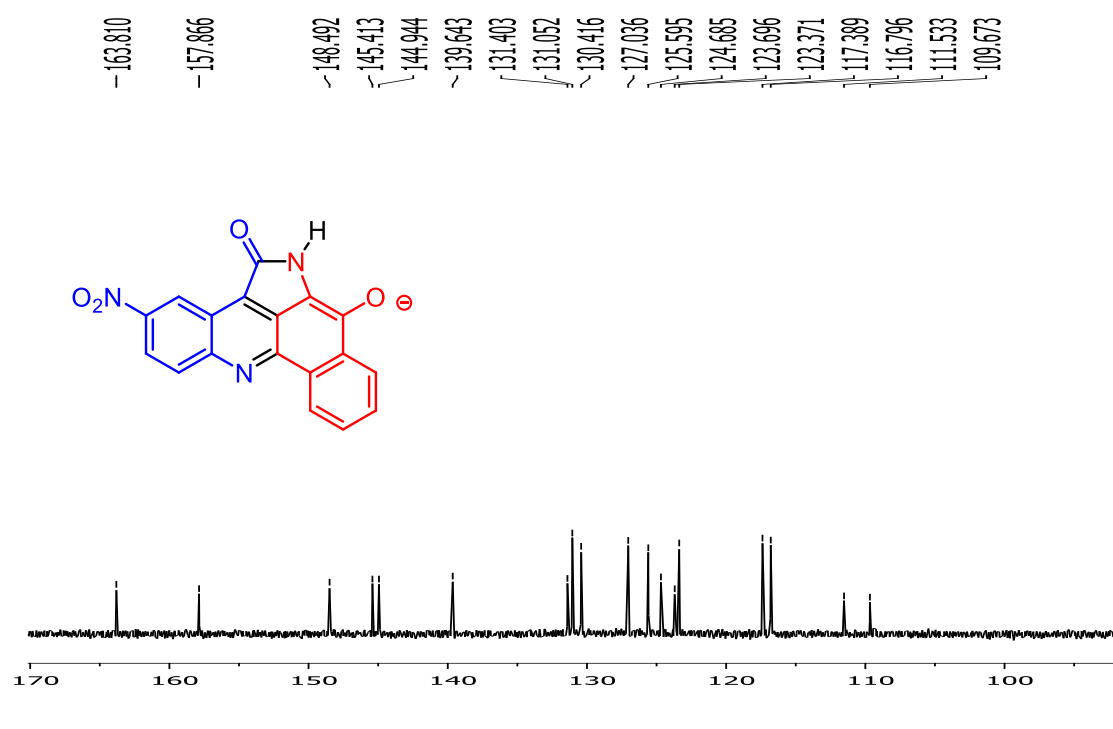
A deslocalização eletrônica promovida pela ressonância (Esquema 23) e a presença de grupos retiradores estabilizam a base conjugada, aumentando a acidez e justificando a ausência de sinais da molécula neutra no espectro de RMN  $^1\text{H}$ .



**Esquema 23-** Ressonância presente no anion dos análogos em solução

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , todos os dezoito sinais dos carbonos aparecem; destes, sete são sinais de carbonos hidrogenados. O sinal do carbono carbonílico aparece a 163 ppm. Os valores do deslocamento químico são condizentes com os valores dos sais análogos relatados na literatura<sup>30</sup> (Figuras 14 e 15).



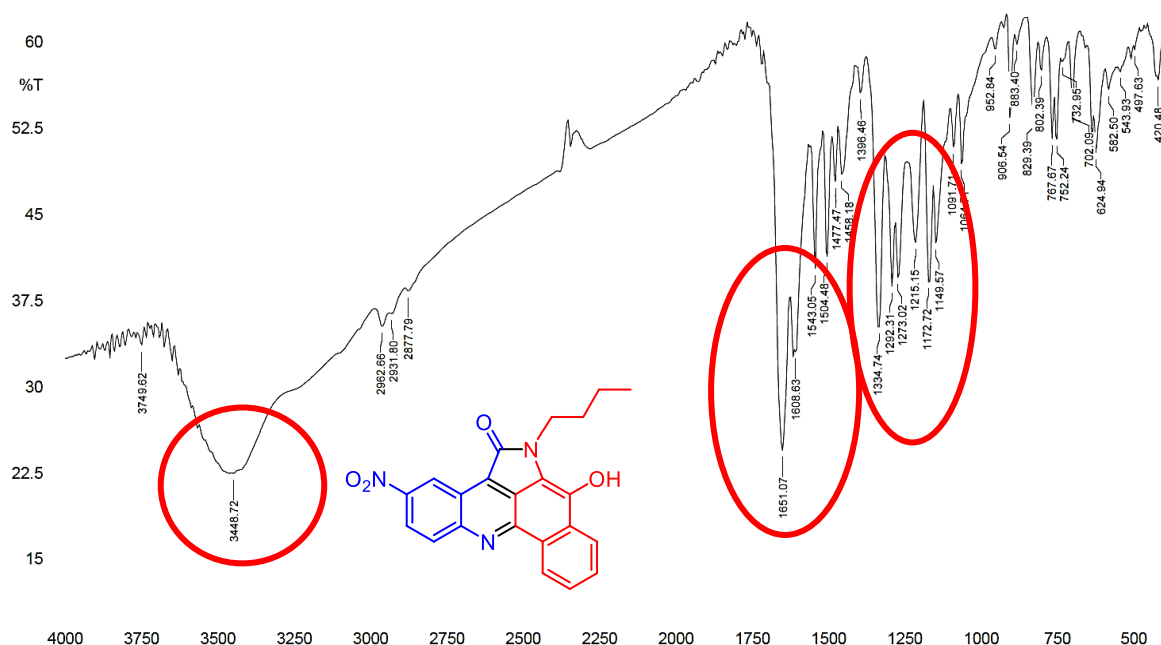


**Figura 14- A** espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo **79e** em DMSO- $\text{d}_6$  (125 MHz)

Após aplicar a metodologia para isatinas com diferentes substituintes e verificar sua eficácia, partiu-se para testes envolvendo 2-amino-naftoquinonas *N*-substituídas com grupos alquila e arila. A reação foi acompanhada por CCD, e houve o surgimento de um novo *spot*, porém não ocorreu o consumo total dos reagentes, diferentemente das reações em que a naftoquinona não era *N*-substituída. Testou-se empregar um tempo reacional maior, mas não se verificou modificação no consumo dos reagentes na CCD, nem incrementos nos rendimentos. Dessa forma, manteve-se o tempo reacional de quatro horas e meia para as demais reações.

O estudo da reatividade de naftoquinonas *N*-substituídas alquila (butila, benzila e cicloexila) e arila (fenila) frente à nova metodologia faz-se necessário para uma possível aplicação na síntese da alpinkidina, devido às suas importantes atividades biológicas.<sup>35</sup>

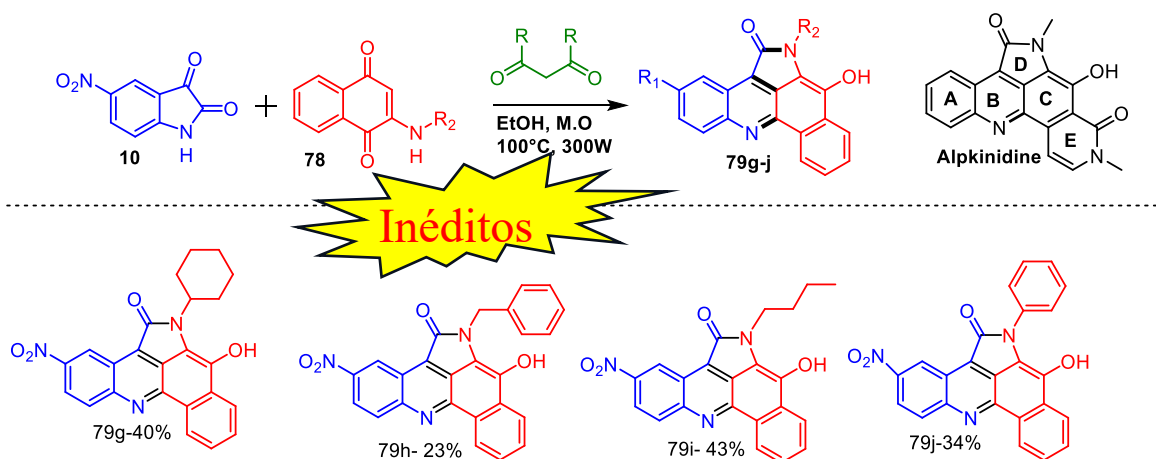
No espectro de infravermelho (Figura 16) dos compostos sintetizados, aparecem bandas características: uma banda na região de  $1651\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da carbonila da lactama; bandas referentes ao estiramento  $\text{C}=\text{C}$  aromático nas regiões de  $1543\text{ cm}^{-1}$  e  $1504\text{ cm}^{-1}$ ; uma banda em  $1334\text{ cm}^{-1}$ , advinda do estiramento da ligação  $\text{C}-\text{N}$ ; e bandas na região de  $1272\text{ cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento da ligação  $\text{C}-\text{O}$ . Tais bandas estão presentes nos análogos previamente sintetizados, sinalizando que a reação teve êxito na obtenção do produto desejado.



**Figura 15-** Espectro de FTIR do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama (**79i**)

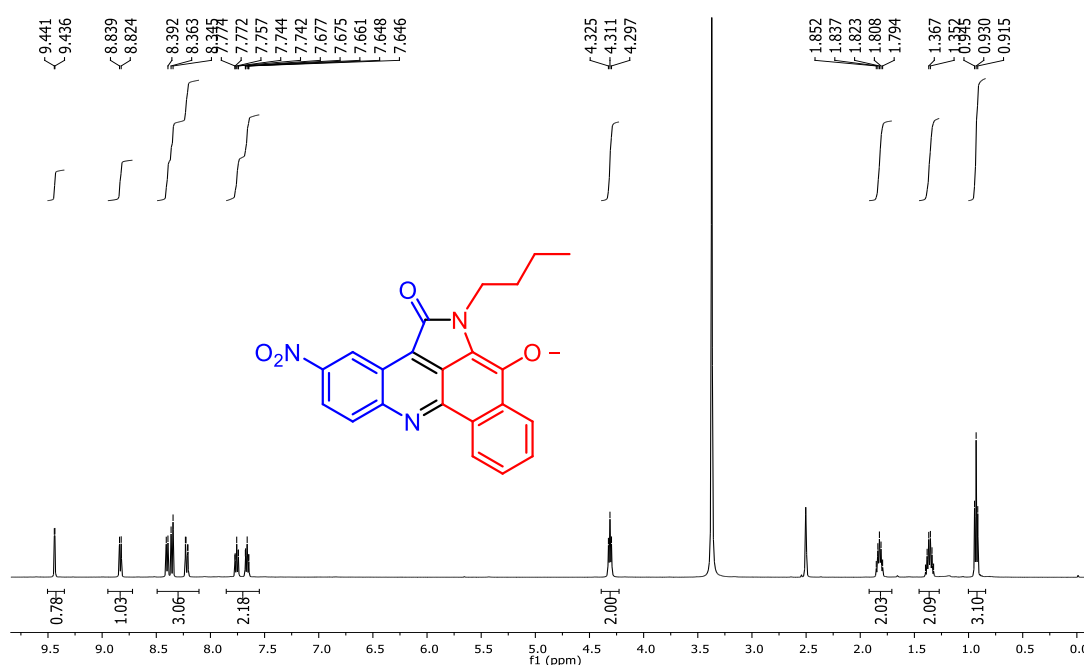
Quando os sais dos análogos *N*-substituídos foram preparados para a aquisição dos espectros de RMN, o problema da baixa solubilidade dos compostos ocorreu novamente. Mesmo na forma de sal, não foi possível adquirir os espectros, pois os compostos não foram solúveis no solvente deuterado, com exceção do análogo contendo, em sua estrutura, o grupo nitro **79g**. A partir dessa constatação sintética, foram preparados análogos contendo o grupo nitro, resultando na obtenção de quatro novos análogos *N*-substituídos, todos inéditos na literatura, com rendimentos variando de 43% a 23% (Esquema 24).





**Esquema 24-** Análogos da alpinkidina sintetizado com grupo nitro no anel A e N-substituídos

Com esses compostos que contêm o grupo nitro na forma de fenolato, foi possível solubilizá-los em solventes deuterados para a obtenção dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 17) e RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 20).

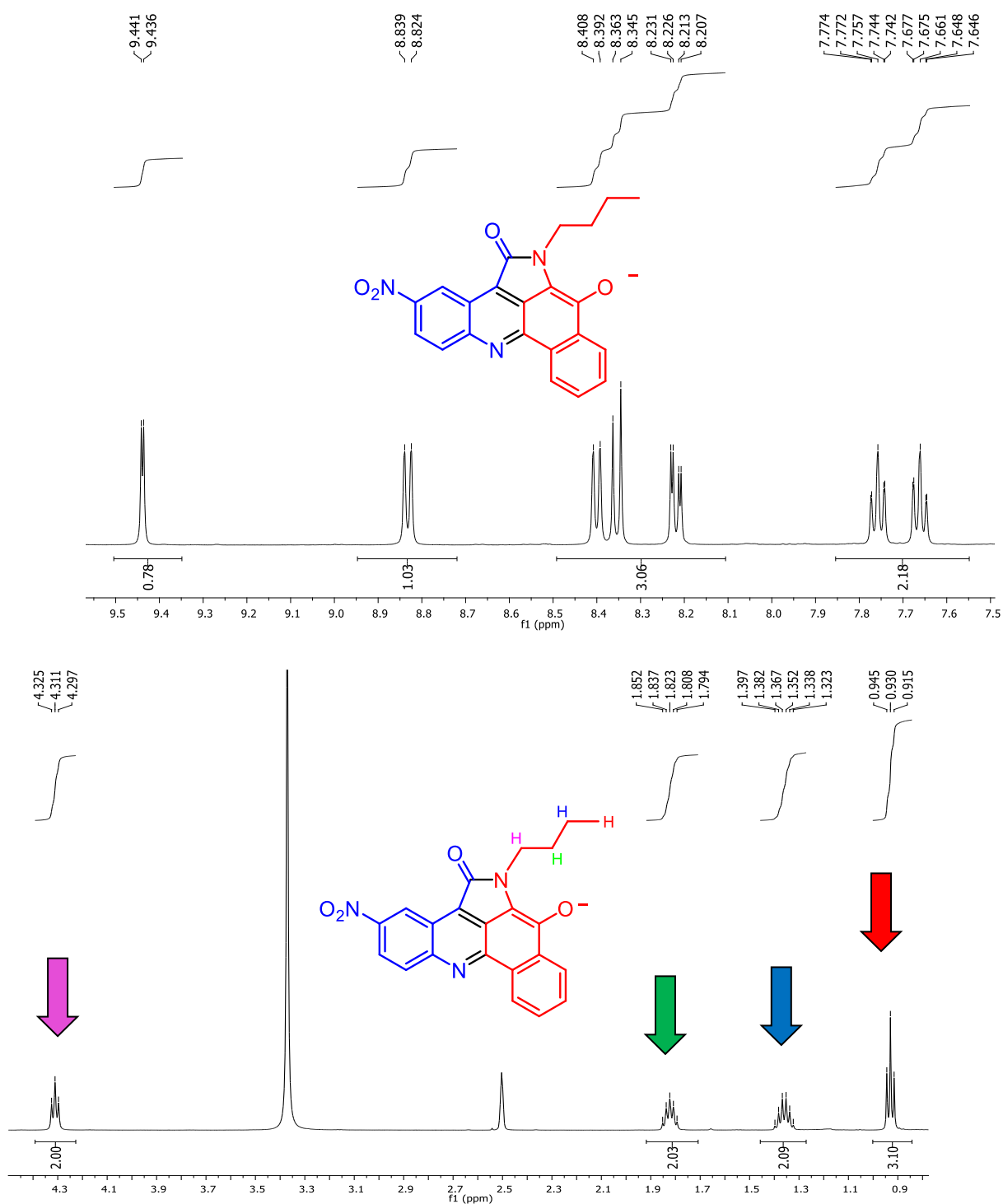


**Figura 16-** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ânion do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama (**79i**)

Ao analisar a porção aromática no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 17) é possível notar o mesmo padrão da molécula do análogo contendo o grupo nitro previamente preparado sem a presença do grupo alquila como substituinte do nitrogênio da lactama. Porém nota-se a ausência do sinal referente ao hidrogênio

ligado ao nitrogênio da lactama que nesta série de análogos foi substituído por um grupo alquila ou arila.

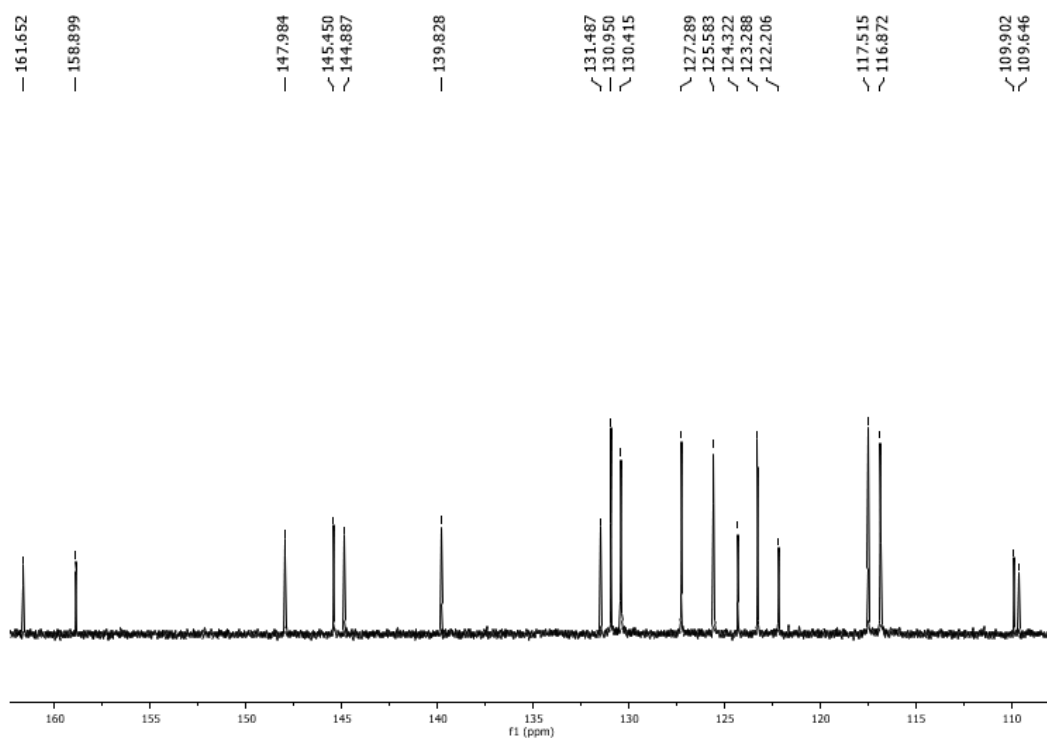
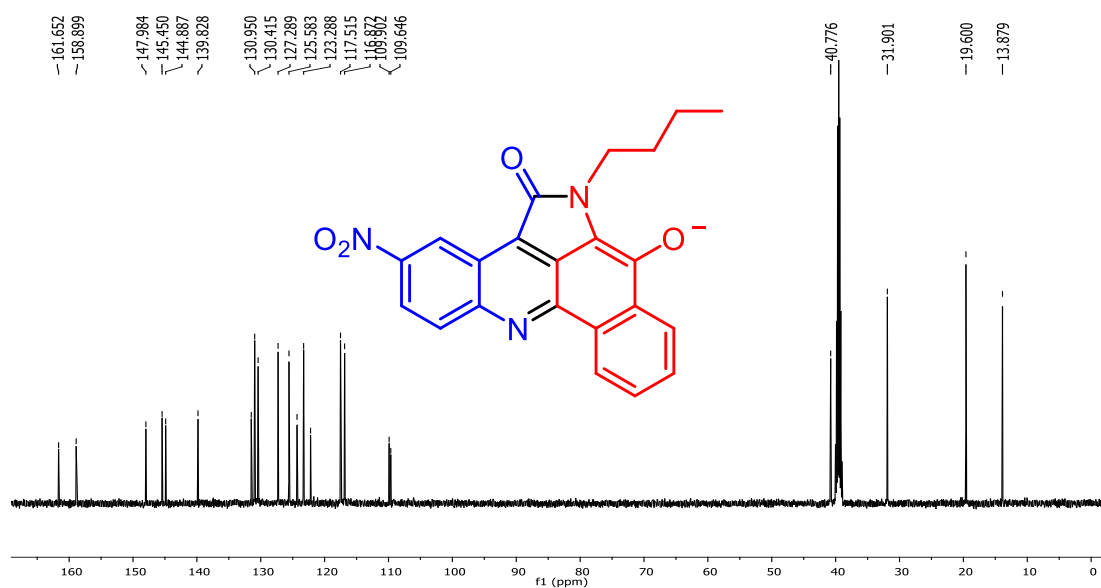
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do análogo com substituinte N-butil é possível ver que além dos sinais aromáticos aparecem mais quatro sinais na região alifática que correspondem aos hidrogênios do substituinte N-butil. O primeiro sinal em 0,93 ppm integrado para três hidrogênios aparece como um tripleto é atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono da extremidade do grupo butil. O próximo sinal em 1,36 ppm, integrado para dois hidrogênios com multiplicidade de sexteto, é atribuído aos hidrogênios do carbono vizinho ao carbono da extremidade. O sinal seguinte também aparece em 1,82 ppm é integrado para dois hidrogênios e tem multiplicidade de quinteto sendo atribuído aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao carbono ligado ao nitrogênio. Por fim o sinal referente aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao nitrogênio aparece como um tripleto em 4,31 ppm integrado para dois hidrogênios.



**Figura 17-** - Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região alifática do ânion análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama (**79i**). Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  na região aromática do ânion do análogo com substituinte no nitro no anel A e com substituinte butil no nitrogênio da lactama (**79i**)

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  além dos 18 carbonos na região aromática, sendo sete hidrogenados e os demais não hidrogenados, aparece o também

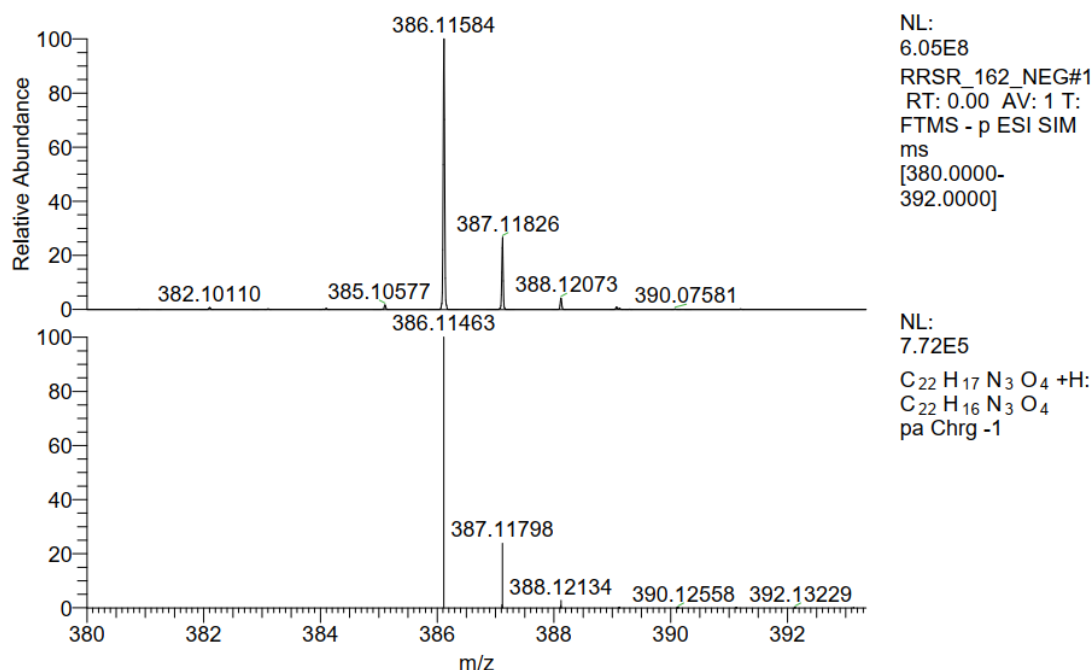
mais quatro sinais referentes aos carbonos do substituinte butil na região alifática sendo o sinal do carbono número um mais desprotegido por esta ligado ao nitrogênio aparecendo em 40,77 ppm, os sinais referentes aos carbonos dois, três e quatro aparecem respectivamente em 31,90 ppm, 19,60 ppm e 13,87 ppm.



**Figura 18-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do fenolato de **79i** em DMSO- $\text{d}_6$  e expansão na região dos carbonos aromáticos

Assim é possível concluir que apesar de serem menos reativas que as sem substituintes no nitrogênio as amino-naftoquinonas *N*-substituídas também reagem utilizando a metodologia desenvolvida para obtenção de análogos da alpkindina com rendimentos moderados, mas levando em conta a complexidade estrutura dos produtos obtidos esses rendimentos ainda assim são considerados interessantes.

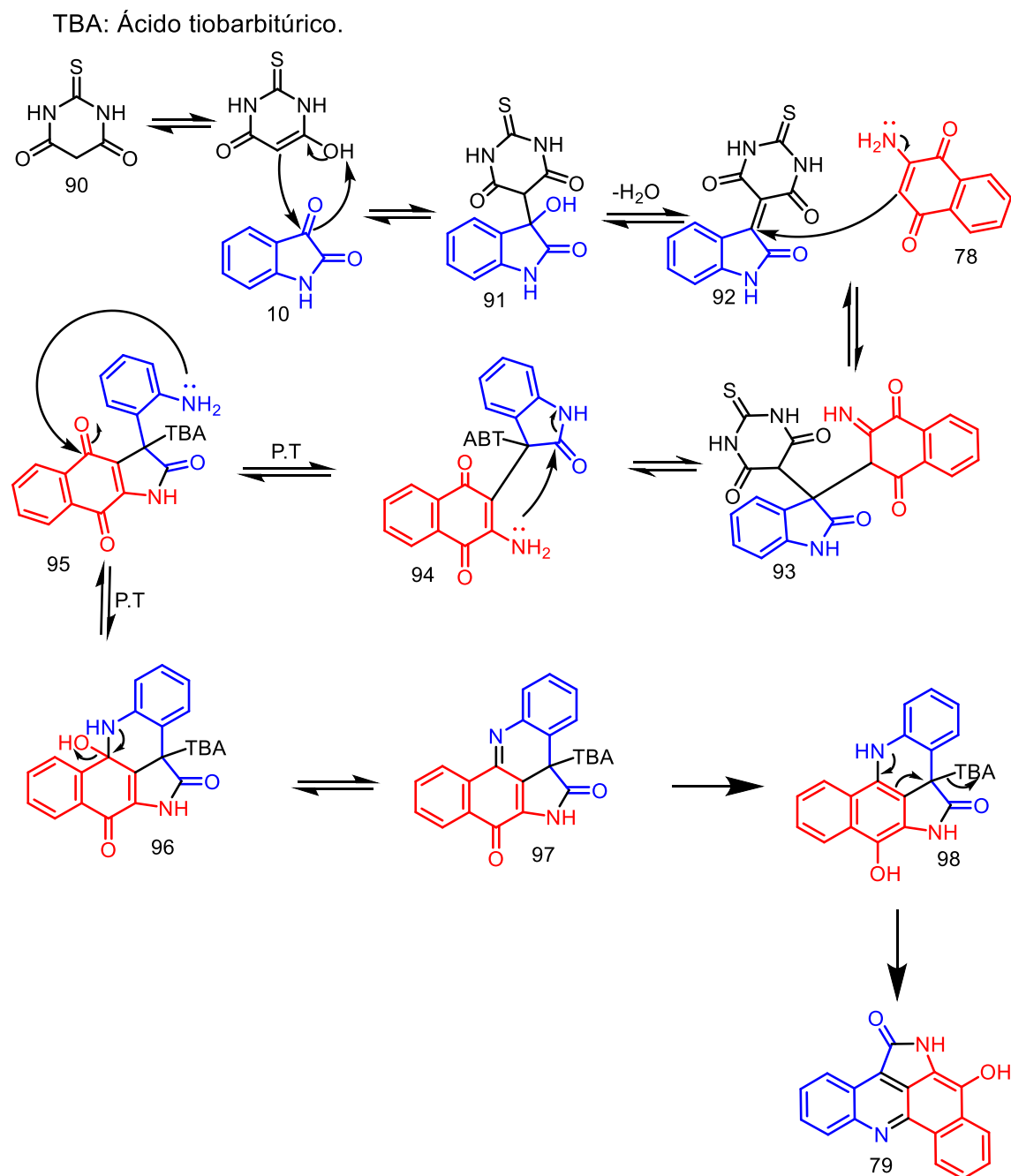
Espectros de massas de alta resolução adquiridos posteriormente corroboram que o produto obtido foi justamente o desejado (Figura 19).



**Figura 19-** Espectro de massas obtido experimentalmente e desejado abaixo do análogo **79i**

Foi elaborada uma proposta de mecanismo para tentar explicar a formação dos análogos da alpkindina (esquema 25), baseando-se nas propostas já existentes na literatura para reações de isatina com enaminononas provenientes da dimedona,<sup>10,11, 13</sup> onde primeiramente ocorre uma condensação de Knoevenagel do ácido tiobarbitúrico com a isatina seguida pelo ataque nucleofílico da 2-amino-naftoquinona ao adulto de Knoevenagel, posteriormente após um tautomerismo o nitrogênio da 2-amino-naftoquinona ataca a carbonila de lactama da isatina para uma abertura do anel de cinco membros da isatina. O par de eletrônico do nitrogênio vindo do anel de cinco membros da isatina ataca a carbonila da 2-amino-naftoquinona depois ocorre eliminação de água. Depois dessa etapa ocorre uma etapa redução que ainda não está totalmente

compreendida e por fim ocorre a eliminação do ácido tiobarbitúrico. Como não se recupera o ácido tiobarbitúrico ao fim da reação e é necessário seu uso equimolar uma proposta é que sua degradação esteja envolvida na etapa de redução.

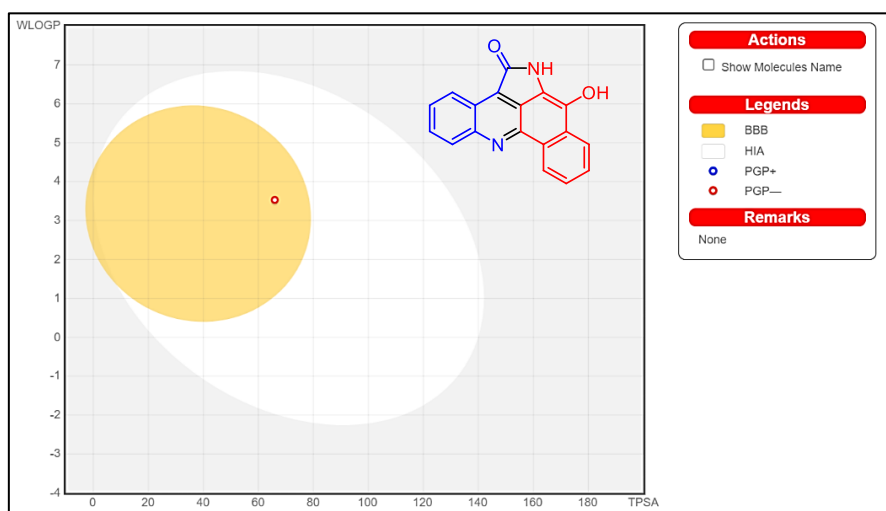


**Esquema 25-** Proposta de mecanismo

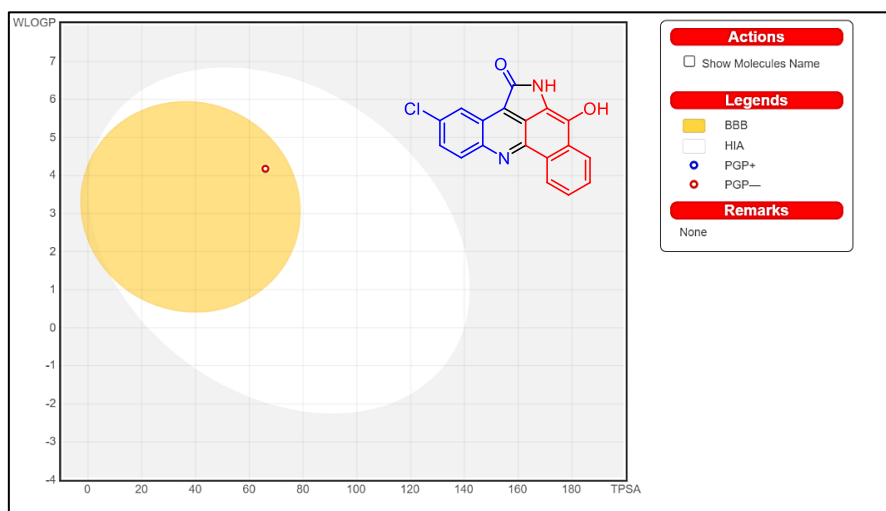
## Estudo *in silico* dos compostos sintetizados

Utilizando as plataformas online SwissADME e ADMETlab, foi realizada a análise *in silico* das propriedades ADMET dos compostos sintetizados e da alpinidina, com o objetivo de selecionar os compostos mais promissores como candidatos a fármacos e compreender a relação entre estrutura e atividade dos compostos sintetizados.

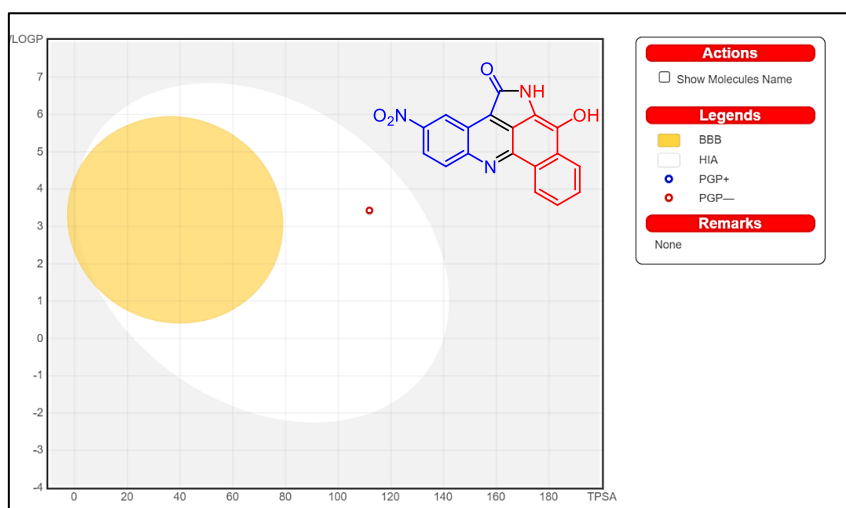
Na plataforma SwissADME, foi gerado o gráfico Boiled-Egg, que correlaciona o WlogP, um indicador de lipofilicidade, no eixo y, com a área da superfície polar topológica (TPSA), no eixo x. Esse gráfico permite fazer inferências sobre a absorção gastrointestinal passiva e a capacidade do fármaco de permeiar a barreira hematoencefálica.<sup>36</sup>



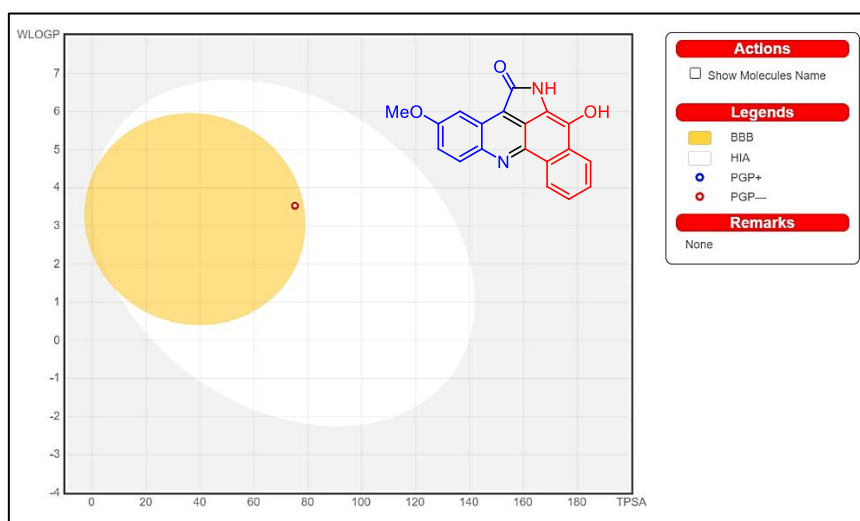
**Figura 20-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79a**



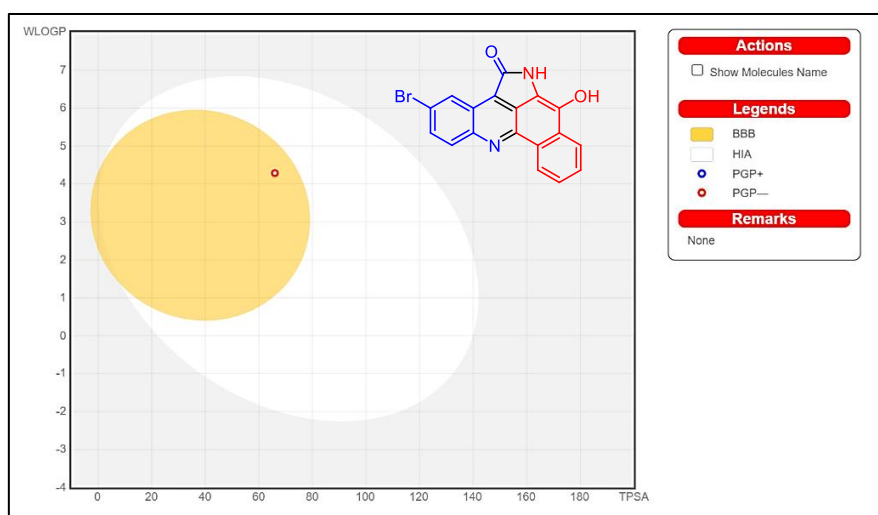
**Figura 21-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79d**



**Figura 22-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79b**

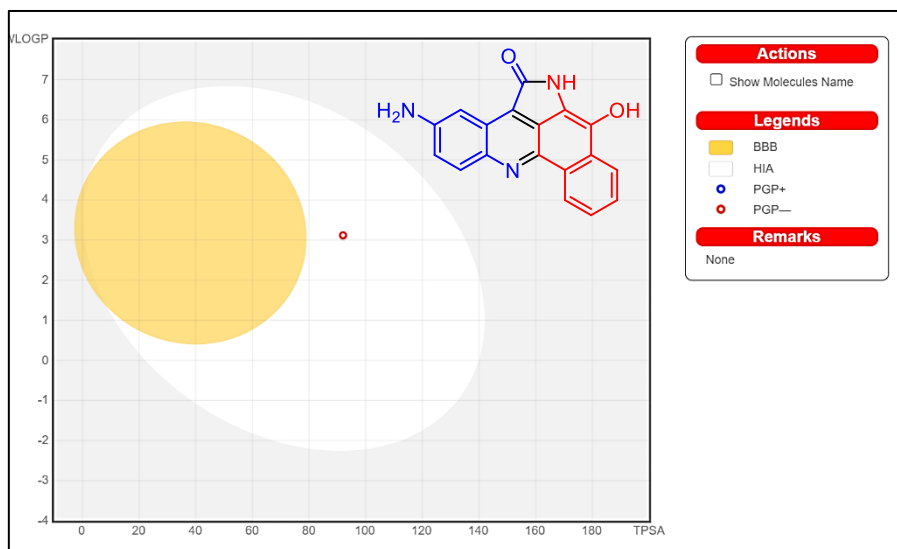


**Figura 23-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79c**

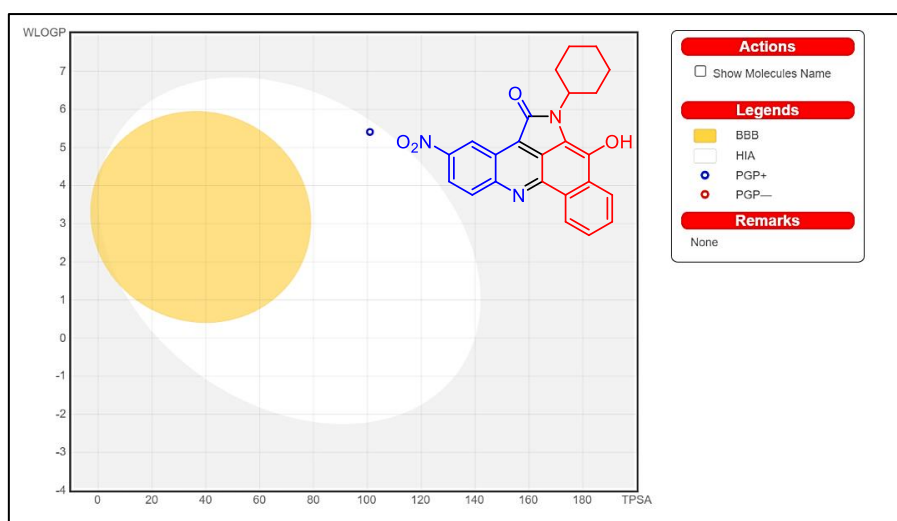


**Figura 24-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79f**

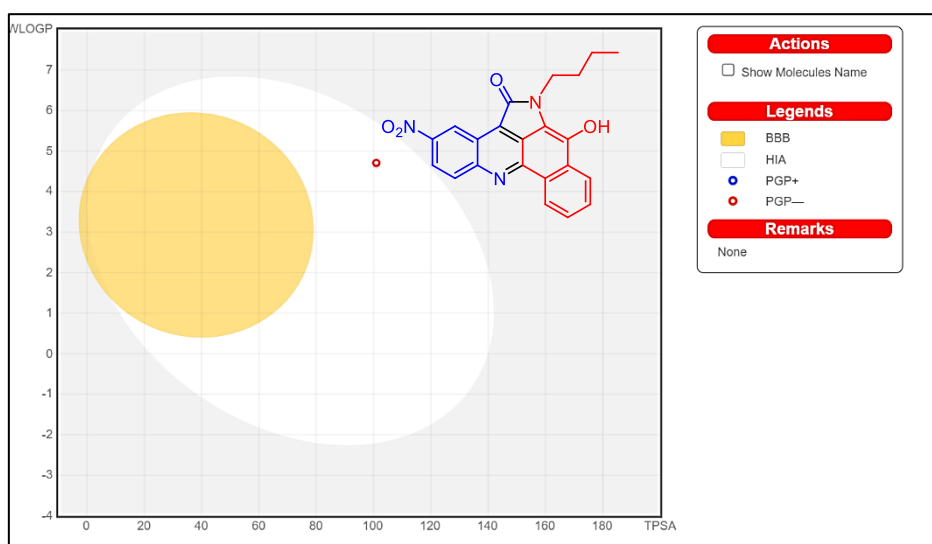


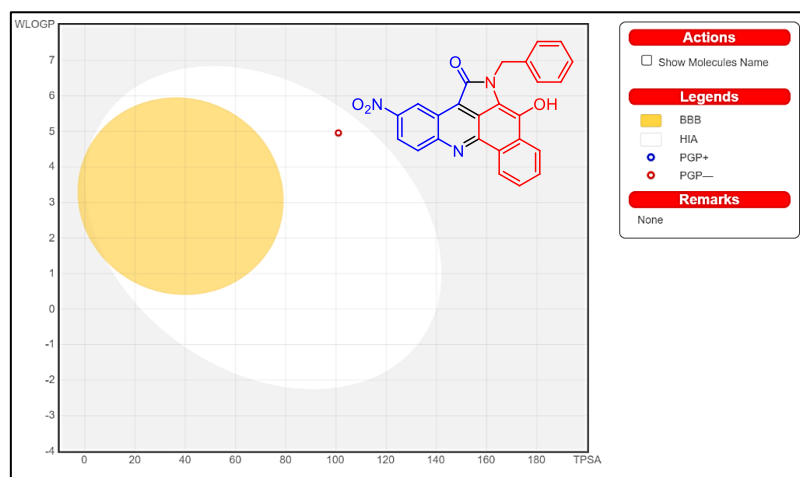
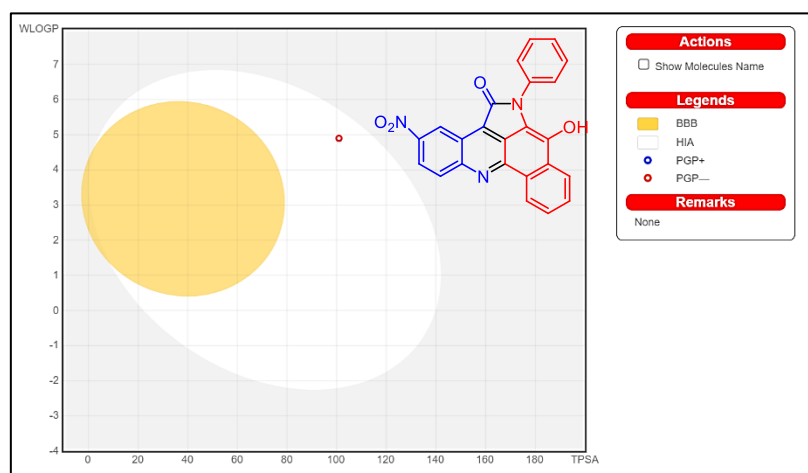
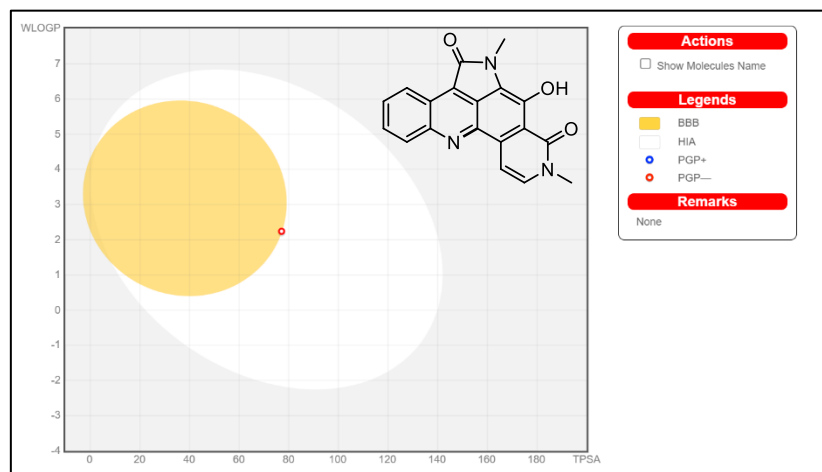


**Figura 25-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79e**



**Figura 26-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79g**



**Figura 27-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79h****Figura 28-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79i****Figura 29-** Gráfico Boiled-Egg do análogo **79g****Figura 30-** Gráfico Boiled-Egg da Alpinidina

Ao analisar os resultados obtidos no gráfico *Boiled-Egg* para os compostos sintetizados observamos que apenas os compostos com o grupo nitro ou amino em sua estrutura não se localizam na região amarela do gráfico, ou seja, apenas esses compostos não teriam a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e ter acesso ao cérebro. Estes compostos estão localizados na região branca do gráfico que indica que a absorção intestinal passiva é altamente provável. Os demais compostos se localizam na região amarela do gráfico o que indica que eles conseguem penetrar no cérebro. Nem um dos compostos ficaram localizados na região cinza do gráfico que indicaria baixa absorção.

O único composto que apresentou resultado positivo como substrato da glicoproteína P, principal meio de transporte ativo, foi o 79g, que contém o grupo cicloexil como substituinte do nitrogênio da lactama e o grupo nitro em sua estrutura.

Ao analisar essas informações, podemos inferir que o grupo nitro confere um aumento da polaridade aos compostos, o que dificulta sua penetração na barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, o acesso ao cérebro. Esse efeito é tão significativo que chega a compensar até mesmo a presença de cadeias carbônicas apolares ligadas ao nitrogênio da lactama.

Ainda na plataforma SwissADME, foi realizada a predição da capacidade das moléculas sintetizadas de inibir as principais isoformas das enzimas da superfamília do citocromo P450 (CYPs), responsáveis pelo metabolismo oxidativo de fármacos. Os resultados obtidos estão expressos na tabela abaixo (Tabela 3):

**Tabela 3-** Resultado da análise das propriedades de metabolismo dos análogos no SwissADME

<b>Composto</b>	<b>CYP1A2 inibidor</b>	<b>CYP2C19 inibidor</b>	<b>CYP2C9 inibidor</b>	<b>CYP2D6 inibidor</b>	<b>CYP3A4 inibidor</b>
<b>79a</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não
<b>79b</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não
<b>79c</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não
<b>79d</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não
<b>79e</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não

<b>79f</b>	Sim	Não	Não	Sim	Não
<b>79g</b>	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>79h</b>	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
<b>79i</b>	Sim	Sim	Não	Não	Não
<b>79j</b>	Não	Não	Não	Não	Não
<b>Alpkinidine</b>	Sim	Não	Sim	Não	Não

O análogo com o grupo fenil ligado ao nitrogênio da lactama foi o único que, segundo a previsão da plataforma, não atua como inibidor de nenhuma das isoformas da CYP. Por outro lado, todos os demais análogos e a alpkinidina atuaram como inibidores da isoforma CYP1A2. Além disso, todos os análogos que não apresentam substituinte no nitrogênio da lactama se mostraram inibidores da isoforma CYP2D6, enquanto os análogos N-substituídos e a alpkinidina não foram classificados como inibidores dessa isoforma. Os análogos N-substituídos, com exceção do que contém o grupo fenil, foram classificados como inibidores da CYP2C19. Dentre os análogos sintetizados, aquele que apresentou o maior número de inibições foi o que contém o grupo butil como substituinte do nitrogênio da lactama.

A predição das interações com as enzimas do citocromo P450 (CYPs) também foi realizada pela plataforma ADMETlab 2.0. Nessa análise, quanto mais próxima de 1 for a probabilidade, maior a chance de a substância testada atuar como inibidora (Tabela 4).<sup>37</sup>

**Tabela 4-** Resultado da análise de metabolismo

<b>Composto</b>	<b>CYP1A2 inibidor</b>	<b>CYP2C19 inibidor</b>	<b>CYP2C9 inibidor</b>	<b>CYP2D6 inibidor</b>	<b>CYP3A4 inibidor</b>
<b>79a</b>	0.983	0.257	0.686	0.591	0.285
<b>79b</b>	0.980	0.438	0.672	0.609	0.231
<b>79c</b>	0.973	0.264	0.690	0.551	0.266
<b>79d</b>	0.980	0.388	0.756	0.613	0.278
<b>79e</b>	0.980	0.513	0.664	0.570	0.224
<b>79f</b>	0.981	0.192	0.739	0.725	0.291

<b>79g</b>	0.777	0.900	0.900	0.486	0.208
<b>79h</b>	0.893	0.927	0.903	0.372	0.227
<b>79i</b>	0.928	0.852	0.898	0.451	0.197
<b>79j</b>	0.767	0.838	0.853	0.228	0.206
<b>Alpkinidine</b>	0.884	0.124	0.659	0.454	0.258

No programa ADMETlab 2.0, foi realizada uma análise das regras de Lipinski, Pfizer, GSK e Triângulo de Golden. Dentre os análogos testados, apenas o análogo contendo o grupo amino (NH<sub>2</sub>) foi aprovado em todas as regras. Todos os análogos atenderam à regra de Lipinski e ao Triângulo de Golden. No entanto, os análogos que não apresentavam os grupos nitro ou amino não atenderam às regras da Pfizer e da GSK (Tabela 5).

**Tabela 5-** Resultado das análises de duglikeness realizadas no ADMETlab2.0

<b>Analogo</b>	<b>Regra Lipinski</b>	<b>Regra Pfizer</b>	<b>Regra GSK</b>	<b>Triangulo de Ouro</b>
<b>alpkinidina</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>79a</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>79b</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>79c</b>	Sim	Sim	Sim	Sim
<b>79d</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>79e</b>	Sim	Sim	Não	Sim
<b>79f</b>	Sim	Não	Não	Sim
<b>79g</b>	Sim	Sim	Não	Sim
<b>79h</b>	Sim	Sim	Não	Sim
<b>79i</b>	Sim	Sim	Não	Sim
<b>79j</b>	Sim	Sim	Não	Sim

Através do ADMETlab 2.0, foram calculados os parâmetros de absorção, revelando que os análogos contendo bromo como substituinte, assim como aqueles com substituintes ligados ao nitrogênio da lactama, apresentaram tendência a atuar como inibidores da glicoproteína P (P-gp inibitor). Em relação ao parâmetro de biodisponibilidade oral de 30% (F30%), os resultados foram pouco promissores para os análogos (Tabela 6).

**Tabela 6-** Parâmetros de absorção calculados no ADMETlab2.0

Análogo	Caco-2 Permeabilidade	MDCK Permeabilidade	Pgp- inibidor	Pgp- substrato	HIA	F 20%	F 30%
alpinidina	-4.982	2.3e-05	0.014	0.001	0.064	0.02	0.01
79a	-4.99	1.5e-05	0.019	0.002	0.733	0.705	0.999
79b	-4.979	1.6e-05	0.04	0.002	0.041	0.086	0.998
79c	-5.104	6e-06	0.016	0.116	0.68	0.156	1
79d	-4.968	1.6e-05	0.865	0.0	0.32	0.004	0.973
79e	-4.988	1.3e-05	0.023	0.001	0.2	0.002	0.985
79f	-4.989	1.4e-05	0.036	0.004	0.113	0.035	0.998
79g	-4.807	1.5e-05	0.983	0.0	0.016	0.005	0.982
79h	4.93	3.5e-05	0.93	0.0	0.259	0.009	0.698
79i	-4.842	1.8e-05	0.935	0.0	0.009	0.003	0.409
79j	-4.925	2.7e-05	0.596	0.0	0.324	0.003	0.355

Os dados sobre toxicidade obtidos no ADMETlab 2.0 revelaram que os principais riscos estão relacionados à lesão hepática induzida por drogas (DILI), carcinogenicidade, sensibilização da pele e toxicidade respiratória (Tabela 7 e Tabela 8).

**Tabela 7-** Parâmetros de toxicidade calculados no ADMETlab2.0

	<b>hERG-Blockers</b>	<b>H-HT</b>	<b>DILI</b>	<b>AMES Toxicidade</b>	<b>Toxicidade aguda oral em ratos</b>
<b>alpinkidina</b>	0.017	0.481	0.972	0.438	0.028
<b>79a</b>	0.036	0.377	0.975	0.787	0.041
<b>79b</b>	0.069	0.551	0.977	0.837	0.047
<b>79c</b>	0.032	0.451	0.974	0.854	0.06
<b>79d</b>	0.048	0.257	0.974	0.873	0.082
<b>79e</b>	0.082	0.278	0.98	0.979	0.06
<b>79f</b>	0.063	0.631	0.973	0.85	0.044
<b>79g</b>	0.129	0.831	0.979	0.98	0.204
<b>79h</b>	0.213	0.327	0.977	0.933	0.075
<b>79i</b>	0.233	0.477	0.976	0.953	0.066
<b>79j</b>	0.13	0.809	0.986	0.947	0.069

**Tabela 8-** Parâmetros de toxicidade calculados no ADMETlab2.0

	<b>FDAMDD</b>	<b>Sensibilização da pele</b>	<b>Carcinogenicidade</b>	<b>Corrosão dos olhos</b>	<b>Irritação dos olhos</b>	<b>Toxicidade Respiratória</b>
<b>Alpinkidina</b>	0.066	0.349	0.925	0.003	0.044	0.684
<b>79a</b>	0.271	0.883	0.932	0.003	0.556	0.902
<b>79b</b>	0.653	0.843	0.926	0.003	0.335	0.883
<b>79c</b>	0.751	0.924	0.925	0.003	0.54	0.947

79d	0.622	0.83	0.902	0.003	0.534	0.79
79e	0.774	0.916	0.924	0.003	0.524	0.921
79f	0.792	0.857	0.935	0.003	0.367	0.899
79g	0.593	0.931	0.911	0.003	0.091	0.899
79h	0.527	0.921	0.887	0.003	0.104	0.865
79i	0.288	0.911	0.898	0.003	0.117	0.893
79j	0.512	0.887	0.891	0.003	0.071	0.915

Os cálculos para os parâmetros de distribuição realizados no programa ADMETlab 2.0 revelaram que a Alpinkidina e seus análogos apresentaram uma ligação a proteínas plasmáticas (PPB) de aproximadamente 90%, o que pode resultar em um baixo índice terapêutico. Todos os análogos e a Alpinkidina apresentam um volume de distribuição (VD) dentro do intervalo ideal. Segundo os cálculos realizados no ADMETlab 2.0, não há penetração da barreira hematoencefálica (BBB penetration). Os análogos apresentaram uma fração livre no plasma baixa, enquanto a Alpinkidina apresentou uma fração livre no plasma média (Tabela 9).

**Tabela 9-** Parâmetros de distribuição calculados no ADMETlab2.0

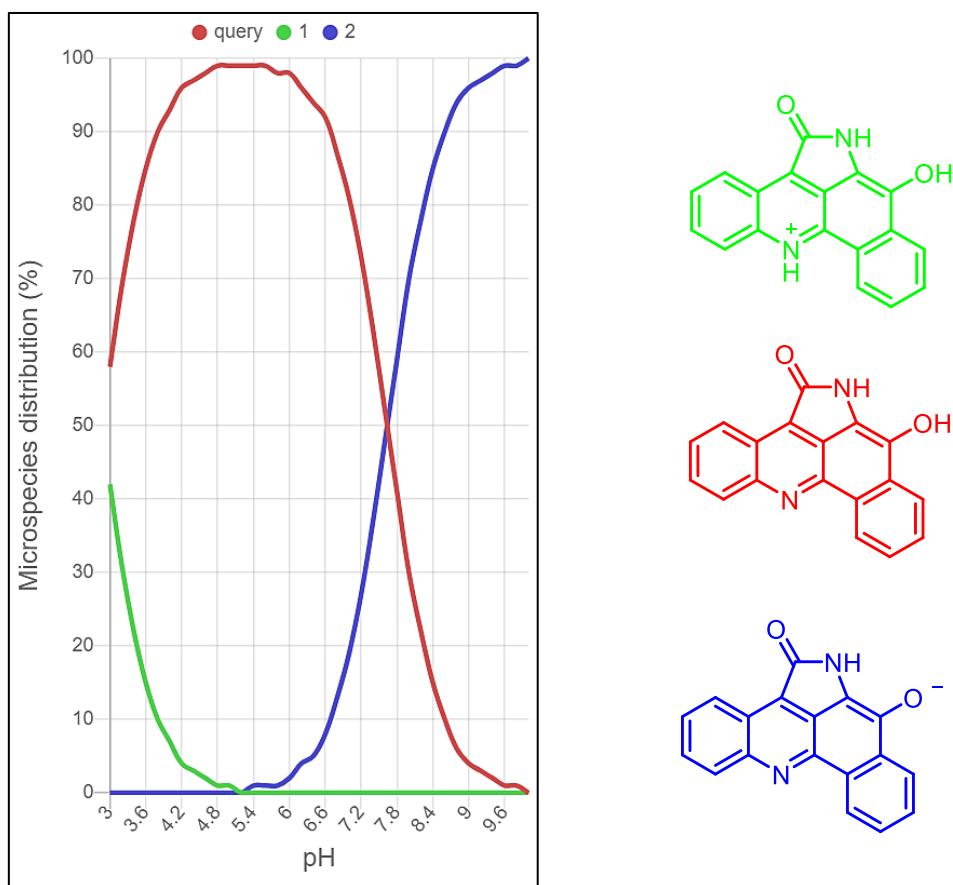
	PPB	VD	BBB Penetração	Fu
alpinkidina	90.78%	1.034	0.24	6.694 %
79a	97.39%	0.454	0.057	2.039%



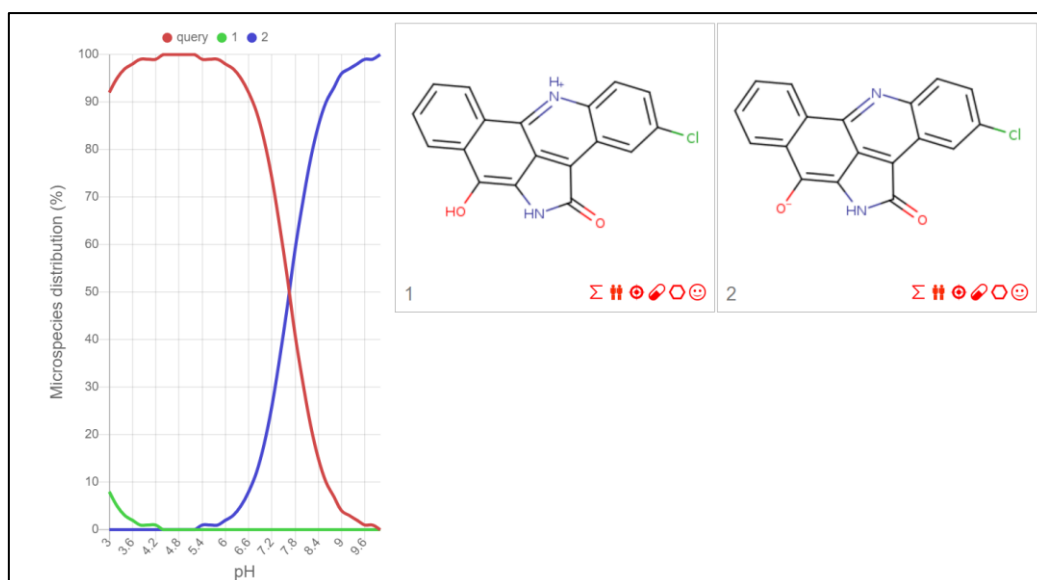
<b>79b</b>	<b>98.56%</b>	<b>0.429</b>	<b>0.024</b>	<b>1.471%</b>
<b>79c</b>	<b>96.55%</b>	<b>0.656</b>	<b>0.018</b>	<b>3.297%</b>
<b>79d</b>	<b>98.81%</b>	<b>0.424</b>	<b>0.047</b>	<b>0.939%</b>
<b>79e</b>	<b>98.42%</b>	<b>0.364</b>	<b>0.012</b>	<b>2.407%</b>
<b>79f</b>	<b>95.92%</b>	<b>0.503</b>	<b>0.018</b>	<b>3.788%</b>
<b>79g</b>	<b>99.60%</b>	<b>0.344</b>	<b>0.023</b>	<b>0.817%</b>
<b>79h</b>	<b>99.52%</b>	<b>0.341</b>	<b>0.011</b>	<b>0.998%</b>
<b>79i</b>	<b>99.00%</b>	<b>0.39</b>	<b>0.019</b>	<b>1.195%</b>
<b>79j</b>	<b>99.15%</b>	<b>0.351</b>	<b>0.019</b>	<b>1.413%</b>

O programa SwissADME também foi consultado quanto às regras de *druglikeness*. Todos os análogos e a alpinkidina atenderam às regras de Lipinski, Ghose, Veber, Egan e Muegge, além de obterem o mesmo escore de bioatividade de 0,55.

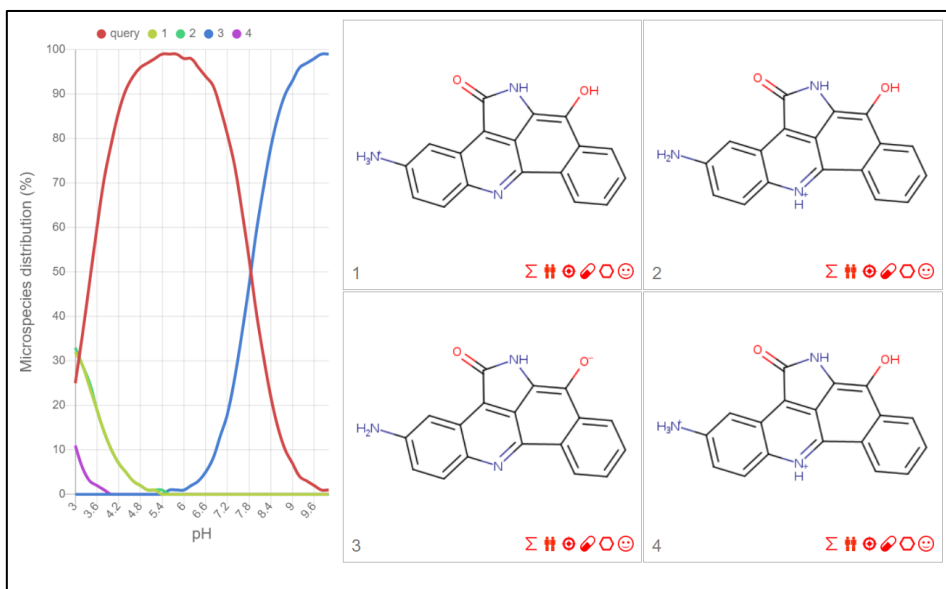
Utilizando o programa online SwissParam, foi calculado um gráfico que mostra a abundância relativa das espécies em função do pH do meio, permitindo uma estimativa do pKa. Compreender qual a espécie predominante em cada pH nos permite fazer aferições qualitativas sobre sua absorção no organismo. Os análogos apresentam baixa solubilidade em meio aquoso na forma neutra, em boa parte dos solventes testados. No entanto, quando desprotonados (ou seja, na forma aniônica), observa-se um grande incremento na solubilidade, tanto em meio aquoso quanto em solventes polares. Os gráficos estão apresentados abaixo (Figura 33 a 42):



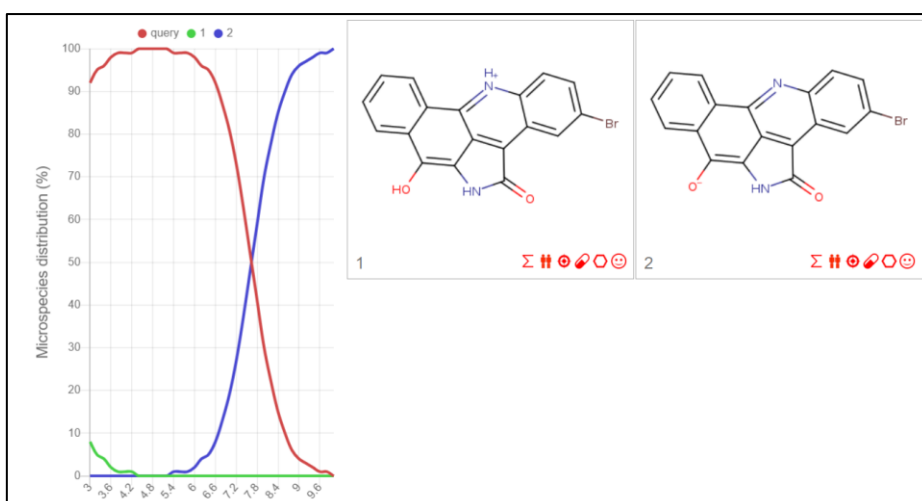
**Figura 31-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



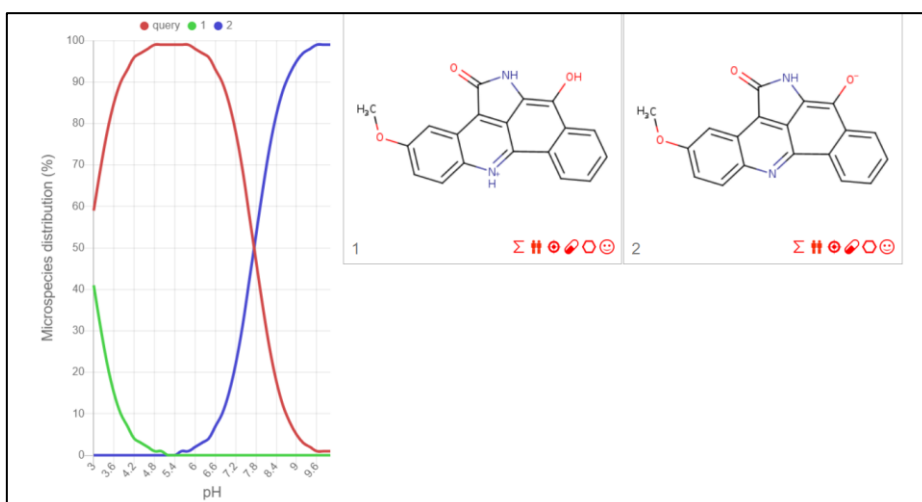
**Figura 32-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



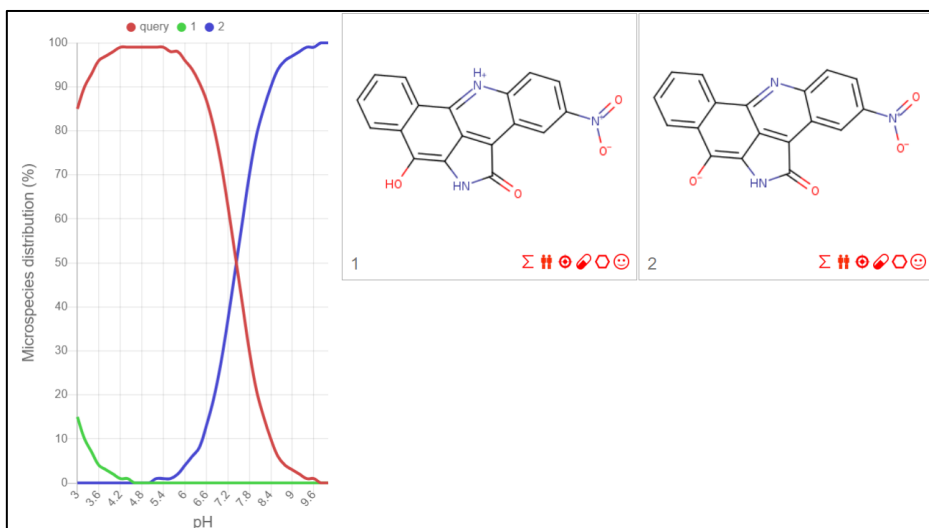
**Figura 33-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



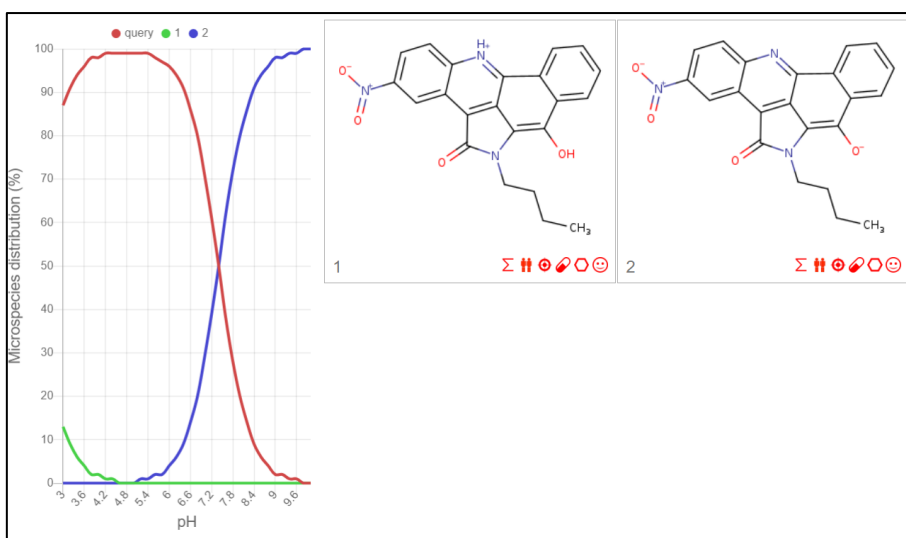
**Figura 34-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



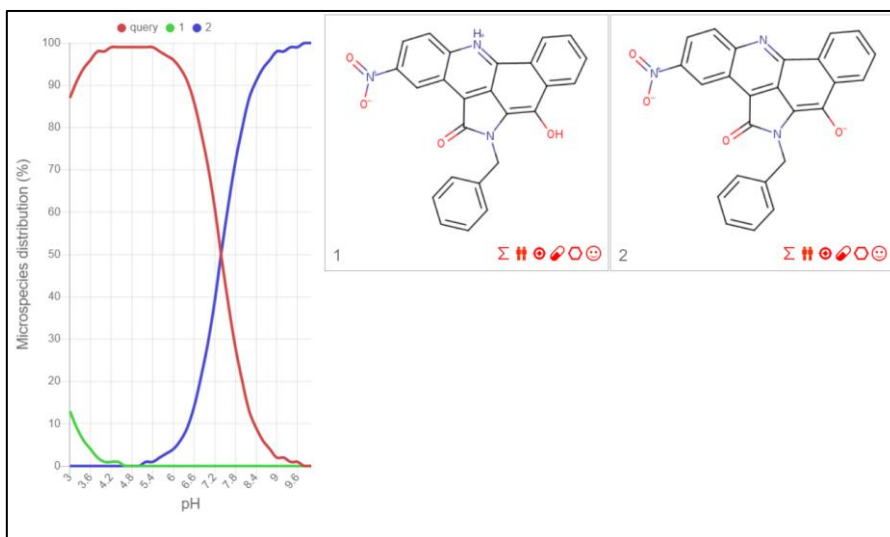
**Figura 35-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



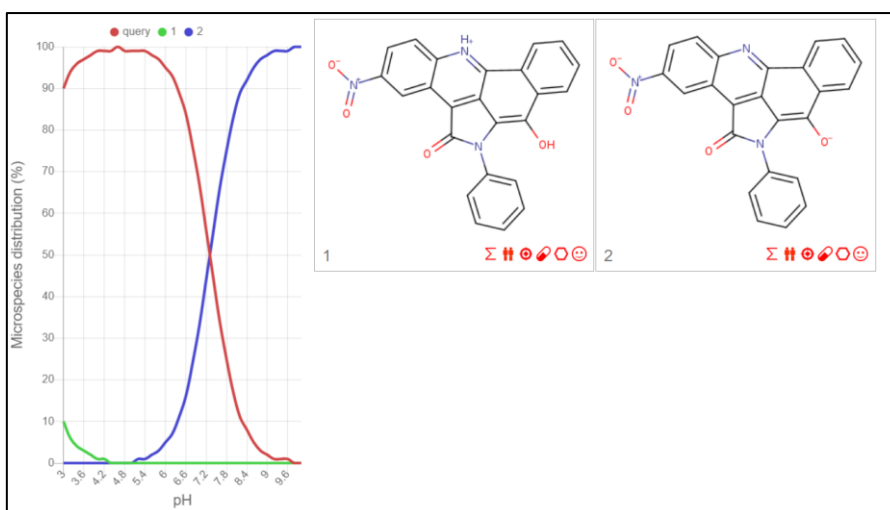
**Figura 36-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



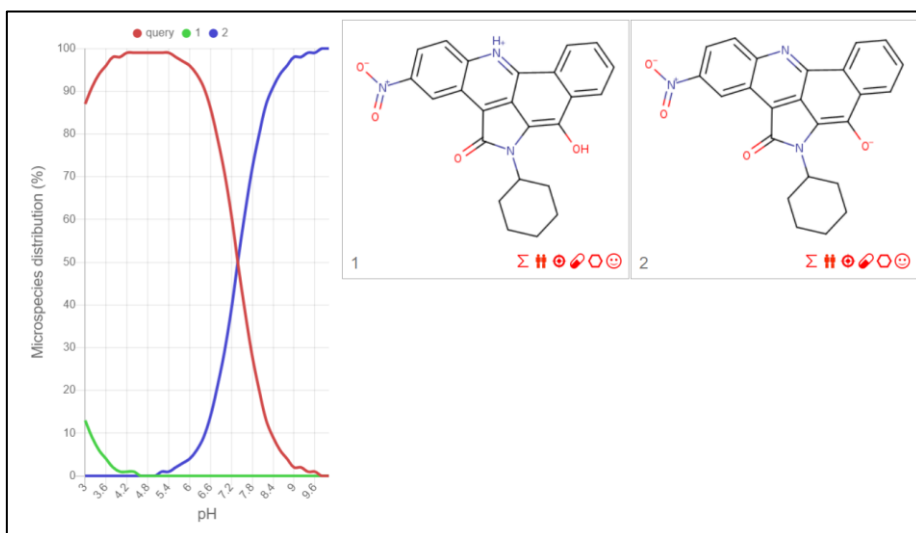
**Figura 37-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



**Figura 38-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



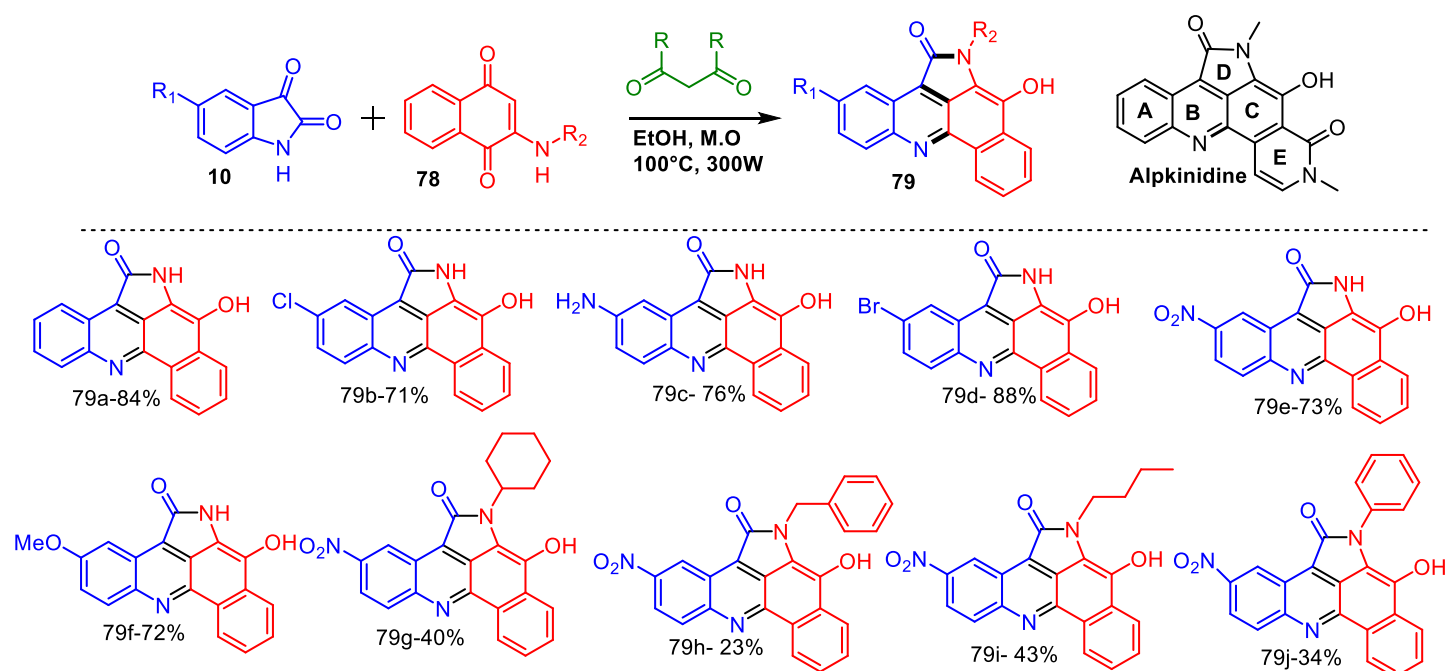
**Figura 39-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH



**Figura 40-** Gráfico de variação da concentração das espécies em função do pH

## 4 CONCLUSÃO

Neste estudo, desenvolvemos uma nova metodologia para a obtenção de análogos da alpinkidina em uma única etapa, com rendimentos moderados a bons, a partir dos reagentes de partida isatina e 2-amino-naftoquinona. A metodologia utiliza etanol, um solvente renovável e não tóxico, e dispensa o uso de coluna cromatográfica para a purificação dos produtos, facilitando o tratamento do bruto reacional. Com essa abordagem, foi possível acessar 10 análogos da alpinkidina, sendo que um já havia sido relatado no grupo de pesquisa e os demais são inéditos. A metodologia mostrou-se eficaz principalmente para isatinas com ou sem substituintes, bem como para 2-amino-naftoquinonas. Além disso foram realizados estudos das propriedades ADMET a fim de identificar possíveis candidatos a fármacos.



## 5. EXPERIMENTAL

### 5.1 Métodos e Equipamentos

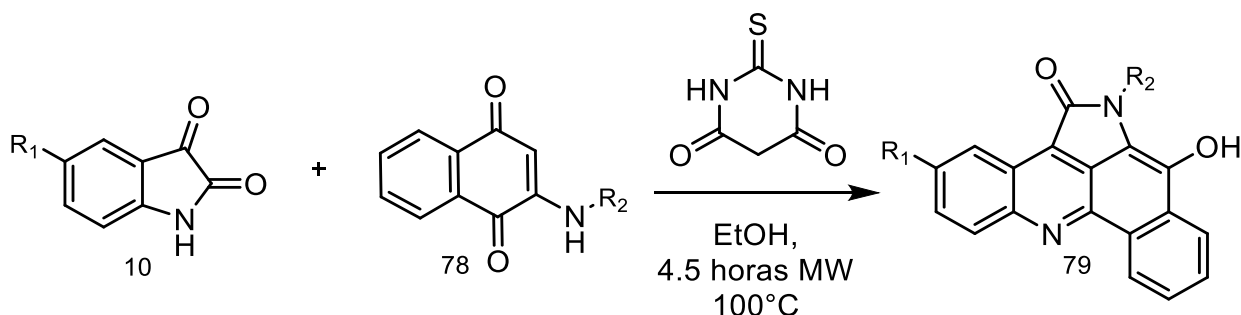
Os experimentos em micro-ondas, foram realizados no aparelho da marca CEM Discover SP monomode usando um tubo de 10 mL para reações fechadas e barra de agitação magnética apropriada (10 x 6 mm), as temperaturas foram ajustadas para cada caso reacional.

Os pontos de fusão foram realizados no aparelho microquímica MQAPF 301. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no equipamento FT-IR Modelo IRAffinity-1 da Marca Shimadzu, com números de onda em  $\text{cm}^{-1}$ . As amostras, por serem sólidas, foram preparadas em pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) DE  $^1\text{H}$  (500 Hz) e  $^{13}\text{C}$  (125 Hz) foram adquiridos no aparelho Bruker Avance III. Usou-se como solvente DMSO- $d_6$  ou  $\text{CDCl}_3$  e o trimetilsilano (TMS) ou sinal do solvente deuterado como referência interna nas análises. Os espectros são tabulados, na ordem do número de núcleos, multiplicidade (s, singlete; d, dubleto; t, tripleto; q, quarteto; m, multipletto) e a constante de acoplamento (J) em Hz. Os descolamentos químicos ( $\delta$ ) são expressos em ppm.

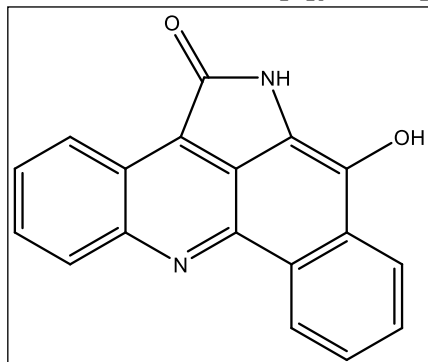
### 5.2 Moléculas Sintetizadas

#### Procedimento Geral para a síntese dos análogos da Alpiknidina



Em um tubo de micro-ondas de 10 mL foram adicionados 0,25 mmol da isatina e 0,25 mmol da 2-amino-1,2-naftoquinona e 0,25 mmol de ácido barbitúrico juntamente com 2 mL de etanol. Em seguida o tubo foi levado ao micro-ondas para reagir a uma temperatura de  $100^\circ\text{C}$ , com potência de 150W, Power Max desligado, por 4,5 horas para todas as reações. Ao término da reação o tubo de micro-ondas foi levado ao freezer por aproximadamente uma hora. Depois foi feita uma filtração a vácuo para obter o produto que foi lavado com aproximadamente 5 mL de acetato de etila. Os produtos obtidos foram secos ao ar e caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear.

### 7-hidróxibenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79a)



Seguindo o procedimento geral usando 0,0375g (0,255 mmol) de isatina, 0,0437g (0,252 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0358g (0,249 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0605g de 7-hidróxibenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona sólido de cor marrom **Rendimento:** 84%

**IV (KBr):** 3255.84, 3066.82, 1670.35, 1651.07,

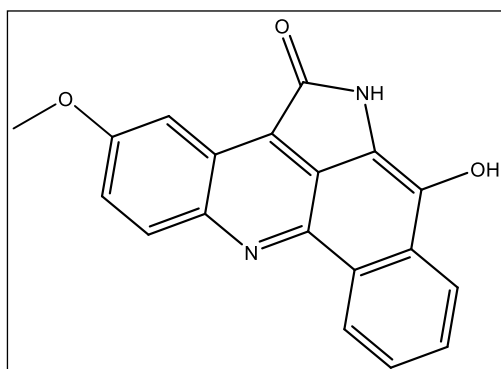
1612.49, 1369.46, 1265.30, 759.95, 667.37cm<sup>-1</sup>

**RMN DE <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO) δ:** 10.90 (s, 1H, N-H), 10.06 (s, 1H, O-H), 8.98 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.99-7.66 (m, 4H)

**RMN DE <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ:** 167.32 (C), 147.85 (C), 143.37 (C), 135.08 (C), 132.31 (C), 130.81 (C-H), 130.50 (C-H), 129.51 (C), 129.21 (C-H), 128.98 (C-H), 127.42 (C-H), 124.73 (C), 124.28 (C), 124.23 (C-H), 123.87 (C-H), 123.44 (C), 123.15 (C-H), 114.45 (C)

**PF:**

### 7-hidróxi-3-metóxibenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79b)



Seguindo o procedimento geral usando 0,0438g (0,247mmol) de 5-metóxi-indolino-2,3-diona, 0,0434g (0,251 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0329g (0,228 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0564g (0,178 mmol) de 7-hidróxi-3-metóxibenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-

5(6H)-ona, sólido verde musgo escuro quase preto. **Rendimento:** 72%

**IV (KBr):** 3290.56, 1647.21, 1616.35, 1543.05, 1523.76, 1365.60, 1242.16, 1211.30, 771.53 cm<sup>-1</sup>

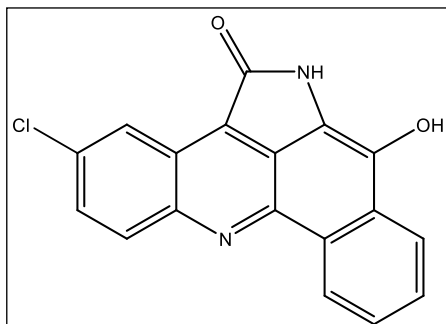
**RMN DE <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO) δ:** 10.53 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ:** Devido à baixa solubilidade não foi possível obter o espectro de RMN <sup>13</sup>C



PF:>300°C

**7-hidróxi-3-clorobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79c)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0456g (0,251mmol) de 5-cloro-indolino-2,3-diona, 0,0439g (0,253 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0329g (0,228 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0579g (0,181 mmol) de

7-hidróxi-3-clorobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona, sólido amarelo amarronzado.

Rendimento: 72 %

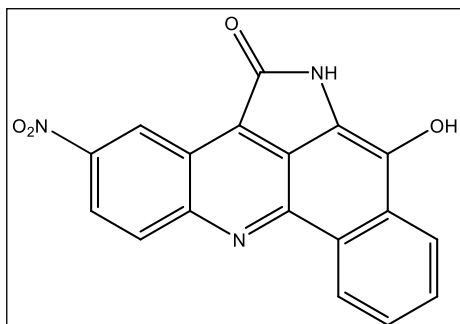
**IV (KBr):**3248.13, 3066.82, 1666.50, 1651.07, 1608.63, 1585.49, 1365.6, 1265.30, 1072.42, 767.67, 671.23 cm<sup>-1</sup>

**RMN DE <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO) δ:** 10.64 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ:**164.16(C), 157.19(C), 145.39(C), 141.27(C), 139.37(C), 131.67(C-H), 131.24(C), 129.38(C-H), 126.57(C-H), 126.32(C), 125.43(C-H), 123.71(C), 123.67(C-H), 122.83(C-H), 120.31(C-H), 110.64(C), 109.52 (C).

PF:>300°C

**7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79d)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0482g (0,251 mmol) de 5-nitro-indolino-2,3-diona, 0,0441g (0,254 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0325g (0,225 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0620g (0,187 mmol) de

7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona, sólido vermelho tijolo.

Rendimento: 75%

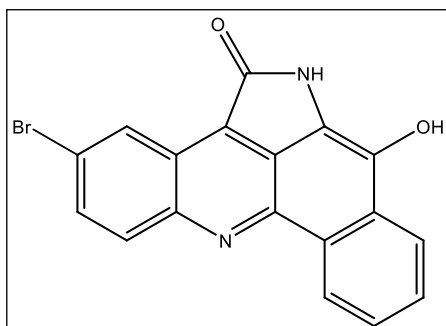
**IV (KBr):** 3255.84, 3109.25, 1666.50, 1647.21, 1616.35, 1543.05, 1512.19, 1346.31, 1261.45, 702.09, 671.23 cm<sup>-1</sup>

**RMN DE <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO) δ:** 10.84 (s, 1H), 9.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.65 (t J = 7.4 Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :**163.81(C), 157.87(C), 148.49(C), 145.41(C), 144.94(C), 139.64(C), 131.40(C), 131.05(C), 130.42(C), 127.04(C-H), 125.60(C-H), 124.68(C), 123.70(C), 123.37(C-H), 117.39(C-H), 116.80(C-H), 111.53(C), 109.67(C).

**PF:** >300°C

**7-hidróxi-3-bromobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79e)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0544g (0,242mmol) de 5-Bromo-indolino-2,3-diona, 0,0444g (0,256 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0334g (0,232 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0775g (0,213 mmol) de

7-hidróxi-3-bromobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona, sólido vermelho amarronzado. Rendimento: 88%

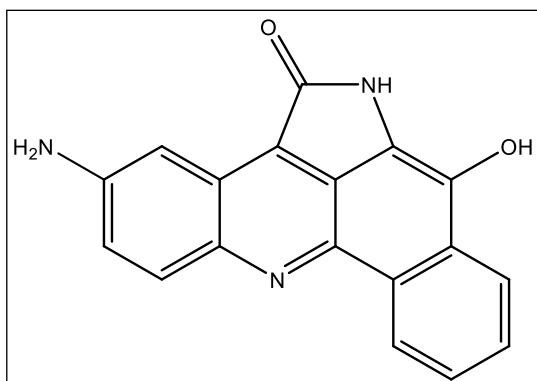
**IV (KBr):** 3255.84, 1666.50, 1647.21, 1608.83, 1543.05, 1361.74, 1265.30, 767.67, 702.09, 671.23  $\text{cm}^{-1}$

**RMN DE  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO)  $\delta$ :** 10.64 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 – 7.51 (m, 3H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :**Devido à baixa solubilidade não foi possível obter o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$

**PF:** >300°C

**3-amino-7-hidróxibenzo[c]pyrrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-one (79f)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0417g (0,257mmol) de 5-cloro-indolino-2,3-diona, 0,0430g (0,248 mmol) de 2-amino-1,4-naftoquinona e 0,0369g (0,256 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0567g (0,188 mmol) de

3-aminobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona, sólido preto; **Rendimento:** 76%

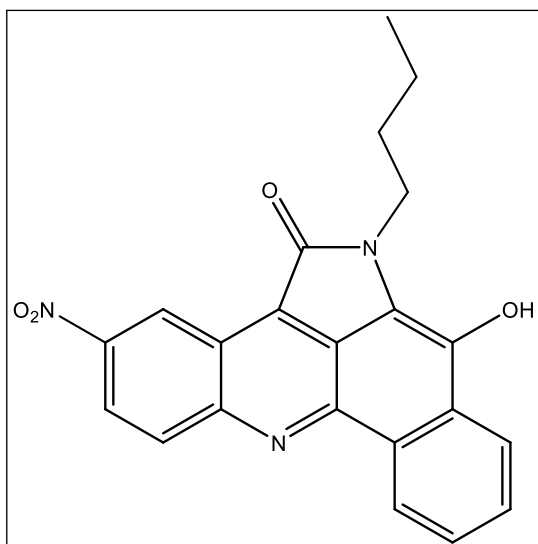
**IV (KBr):** 3421.72, 3259.70, 3244.27, 1701.22, 1685.79, 1620.21, 1543.05, 1523.76, 1508.33, 1458.18, 756.10  $\text{cm}^{-1}$

**RMN DE  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO)  $\delta$ :** 10.01 (s, 1H), 8.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.80 – 7.63 (m, 4H), 7.38 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :** Devido à baixa solubilidade não foi possível obter o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$

**PF:**  $>300^\circ\text{C}$

**6-butil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-ona (79g)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0487g (0,253mmol) de 5-nitro-indolino-2,3-diona, 0,0574g (0,250 mmol) de 2-(butilamino) -1,4-naftoquinona e 0,0329g (0,228) mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0422g (0,109 mmol) de 6-butil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-ona, sólido marrom escuro. **Rendimento 44%.**

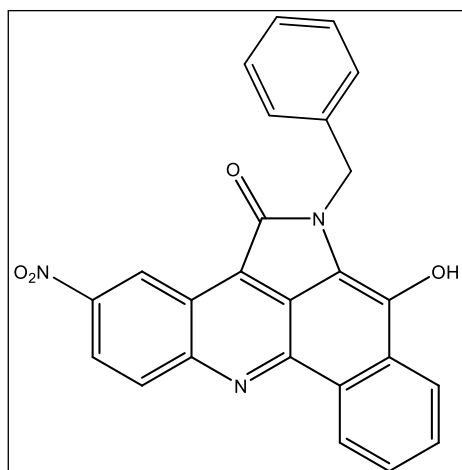
**IV (KBr):** 3448.42, 2962.66, 2931.80, 2877.79, 1651.07, 1608.63, 1543.05, 1504.48, 1334.74, 1292.31, 1273.02, 1172.72, 1149.57, 767.67, 752.24, 624.94  $\text{cm}^{-1}$

**RMN DE  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO)  $\delta$ :** 9.44 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 8.83 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 9.1, 2.7$  Hz, 1H), 7.78 – 7.74 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 4.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 3H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :** 161.65(C), 158.90(C), 147.98(C), 145.45(C), 144.89(C), 139.83(C), 131.49(C), 130.95(C-H), 130.42(C-H), 127.29(C-H), 125.58(C-H), 124.32(C), 123.29(C-H), 122.21(C), 117.52(C-H), 116.87(C-H), 109.90(C), 109.65(C), 40.78( $\text{CH}_2$ )., 31.90( $\text{CH}_2$ )., 19.60( $\text{CH}_2$ ), 13.88( $\text{CH}_3$ ).

**PF:**  $>300^\circ\text{C}$

**6-benzil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79h)**



Seguindo o procedimento geral usando 0,0484g (0,252mmol) de 5-nitro-indolino-2,3-diona, 0,0660g (0,264 mmol) de 2-(benzilamino) -1,4-naftoquinona e 0,0317g (0,232 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0238g (0,220 mmol) de 6-benzil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-ona sólido marrom avermelhado **Rendimento:** 23% **IV (KBr):** 3421., 3101.54, 3035.46, 1654.92, 1608.63, 1543.05, 1504.48, 1338.60, 1292.31, 1269.31,

1269.16, 1172.72, 1149.55, 756.10, 702.09 cm<sup>-1</sup>

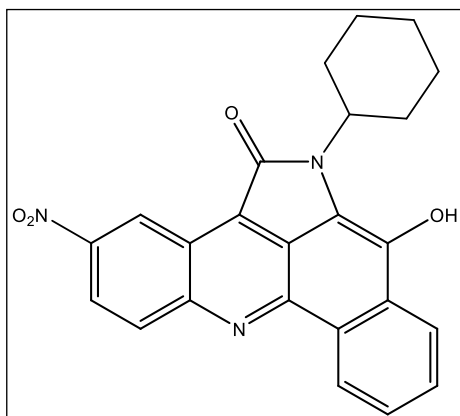
**RMN DE <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO) δ:** 9.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.56 (s, 3H).

**RMN DE <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO) δ:** 162.19(C), 159.64(C), 148.52(C), 145.93(C), 145.41(C), 140.40(C), 140.14(C), 131.89(C), 131.47(C-H), 130.94(C-H), 128.55(C-H), 128.37(C-H), 127.86(C-H), 127.10(C-H), 126.02(C-H), 124.75(C-H), 123.80(C), 122.79(C-H), 117.94(C-H), 117.46(C-H), 110.15(C), 109.72(C), 45.00(CH<sub>2</sub>).

**PF:** >300°C

**6-ciclohexil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79i)**

Seguindo o procedimento geral usando 0,0481g (0,250 mmol) de 5-nitro-indolino-2,3-diona, 0,0637g (0,249 mmol) de 2-(ciclohexilamino) -1,4-naftoquinona e 0,0330g (0,229 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0414g



(0,100 mmol) de 7-hidróxi-3-bromobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-ona, sólido vermelho **Rendimento:** 40%

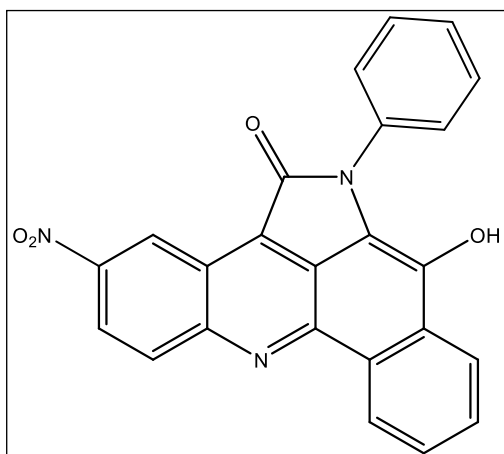
**IV (KBr):** 3549.02, 3232.79, 3101.54, 3032.10, 2924.09, 2854.65, 1654.92, 1639.49, 1616.35, 1543.05, 1508.33, 1342.45, 1296.16, 1172.72, 1091.7, 756.10  $\text{cm}^{-1}$

**RMN DE  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO)  $\delta$ :** 9.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 30.7, 9.8 Hz, 1H), 1.51 – 1.35 (m, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :** 161.63(C), 157.00(C), 147.79(C), 145.44(C), 144.90(C), 139.69(C), 131.27(C), 130.86(C-H), 130.43(C-H), 127.24(C-H), 125.80(C-H), 123.96(C), 123.20(C-H), 122.88(C), 117.64(C-H), 117.16(C-H), 111.12(C), 110.25(C), 51.14(C-H), 30.07( $\text{CH}_2$ ), 26.02( $\text{CH}_2$ ), 24.95( $\text{CH}_2$ ).

**PF:** Degradou a 223°C

#### 6-fenil-7-hidróxi-3-nitrobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn] acridin-5(6H)-ona (79j)



Seguindo o procedimen/to geral usando 0,0544g (0,242mmol) de 5-nitro-indolino-2,3-diona, 0,0444g (0,256 mmol) de 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona e 0,0334g (0,232 mmol) de ácido tiobarbitúrico obteve-se 0,0775g (0,213 mmol) de 7-hidróxi-3-bromobenzo[c]pirrolo[4,3,2-mn]acridin-5(6H)-ona, observação: foi necessário lavar 3 vezes para remover o

resíduo de 2-(fenilamino)-1,4-naftoquinona, sólido cor de vinho Massa de 1a: 0,0475g Massa de 2a: 0,0622g Massa do ácido tiobarbitúrico: 0,0343g Massa de 3a: 0,00342g **Rendimento:** 33%

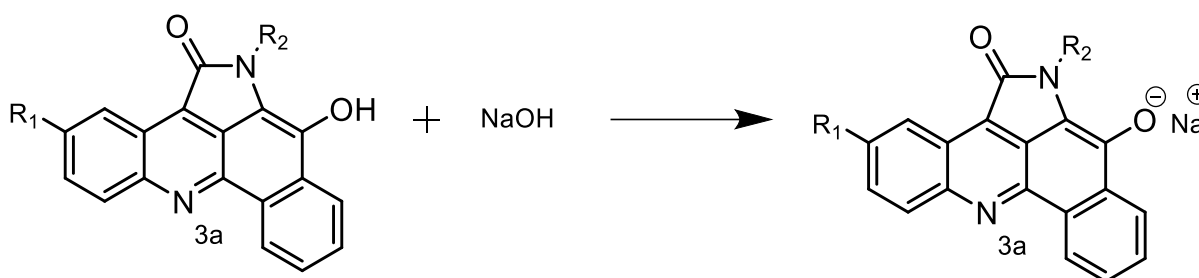
IV (KBr):3506.59, 3406.29, 3228.84, 3105.39, 3066.82, 1689.64, 1639.49, 1608.63 1508.33, 1338.60, 1261.45, 1211.30, 833.25, 775.32  $\text{cm}^{-1}$

**RMN DE  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO)  $\delta$ :** 9.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.86 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 9.1, 2.6$  Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.46 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 7.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H).

**RMN DE  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO)  $\delta$ :**Devido à baixa solubilidade não foi possível obter o espectro de RMN  $^{13}\text{C}$

**PF:** >300°C

#### Procedimento geral para o preparo dos sais de sódio/potássio para aquisição do RMN



Em um balão de fundo redondo de 10 mL adicionou-se aproximadamente 20 mg do análogo da alpinidina e 1 equivalente de hidróxido de sódio ou potássio na forma de solução aquosa 10%, em seguida adicionou-se aproximadamente 5 mL de etanol, deixou-se sobe agitação até a total dissolução, removeu-se o bastão magnético e levou-se ao evaporador rotatório a 45°C até a completa evaporação.

### 5.3 Análise *in silico*

A análise foi realizada em duas plataformas online SwessADMET e ADMETlab2.0. Primeiro foi gerado código SMILES para cada molécula na plataforma SweesADMET depois utilizando o código SMILES foi gerado o gráfico e calculadas as propriedades ADMET



## Referências

1. Thale, Z.; Johnson, T.; Tenney, K.; Wenzel, P. J.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Media, J.; Pietraszkiewicz, H.; Valeriote, F. A.; Crews, P. Structures and cytotoxic properties of sponge-derived bisannulated acridines. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9384–9391.
2. Buccini, M.; Tham, L.; Dhoro, F.; Skelton, B. W.; Williams, C. M.; Piggott, M. J. Towards the Total Synthesis of Alpinidine: Synthesis of Haloquinone CE Ring-System Synthons and Attempted Nucleophilic Bisannulation. *ACS Omega* **2022**, ACS Omega 2022, 7, 23, 19080–19092
3. Buccini, M.; Tham, L.; Dhoro, F.; Skelton, B. W.; Williams, C. M.; Piggott, M. J. Toward the Total Synthesis of Alpinidine: Michael Addition to Isoquinolinetriene CE Ring-System Synthons. *ACS Omega* **2022**, 7, 23, 19093–19105.
4. Buccini, M. Jeow, S. Y. Byrne, L. Skelton, B. W. Nguyen, T. M. Chai, C. L. L. Piggott, M. J. Bisannulation of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with o-Nitrophenylacetic Acid Derivatives: A Succinct Synthesis of the ABCD Ring System of Alpinidine. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 16, 3232-3240.
5. Yang, S. Abdel-Kader, M. Malone, S. Werkhoven, M. C. M. Wisse, J. H. Bursuker, I. Neddermann, K. Fairchild, C. Raventos-Suarez, C. Menendez, A. T. Lane, K. Kingston, D. G. I. Synthesis and Biological Evaluation of Analogues of Cryptolepine, an Alkaloid Isolated from the Suriname Rainforest. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 7, 976–983
6. Jao, C. Lin, W. Wu, Y. Wu, P. Isolation, Structure Elucidation, and Synthesis of Cytotoxic Tryptanthrin Analogues from *Phaius mishmensis* *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 7, 1275–1279
7. Hughes, C. C. Fenical, W. Total Synthesis of the Ammosamides *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8, 2528–2529
8. Kong, D. Lu, G. Wu, M. Shi, Z. Lin, Q. One-Pot, Catalyst-Free Synthesis of Spiro[dihydroquinolinenaphthofuranone] Compounds from Isatins in Water Triggered by Hydrogen Bonding Effects. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, 5, 4, 3465–3470
9. Ghahremanzadeh, R.; Amanpour, T.; Sayyafi, M.; Bazgir, A. One-pot, three-component synthesis of spironaphthopyrano[2,3-d]pyrimidine-5,3'-indolines in water *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, 47, 421–424
10. Wang, H. Li, L. Lin, W. Xu, P. Huang, Z. Shi, D. An Efficient Synthesis of Pyrrolo[2,3,4-kl]acridin-1-one Derivatives Catalyzed by L-Proline *Org. Lett.* **2012**, 14, 4598–4601.



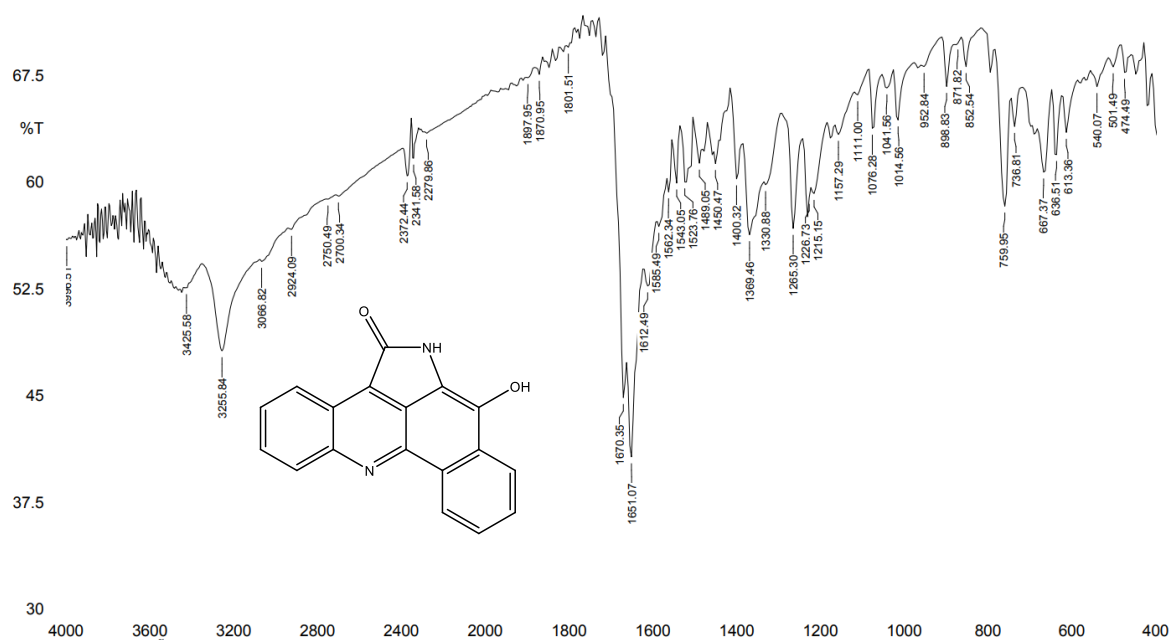
11. Jiang, B. Wang, X. Li, M. Y. Wu, Q. Ye, Q. Xu, H. W. Tu, S. J. A domino synthetic strategy leading to two-carbon-tethered fused acridine/indole pairs and fused acridine derivatives *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8533–8538.
12. Hao, W. J.; Wang, J. Q.; Xu, X. P.; Zhang, S. L. Wang, S. Y. Ji, S. J. I<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>-Promoted Domino Reactions of Isatins or 3-Hydroxyindolin-2-one Derivatives with Enaminones *J. Org. Chem.* **2013**, 24, 12362–12373.
13. Kefayati, H. Narchin, F. Rad-Moghadam, K. An unexpected multicomponent reaction leading to 2-arylpyrrolo[2,3,4-kl]acridin-1(2H)-ones. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4573–4575.
14. Dandia, A. Sharma, A. Parewa, V. Kumawat, B. Rathore, K. S. Amidic C–N bond cleavage of isatin: chemoselective synthesis of pyrrolo[2,3,4-kl]acridin-1-ones using Ag NPs decorated rGO composite as an efficient and recoverable catalyst under microwave irradiation *RSC Adv.* **2015**, 5, 91888–91902.
15. Rai, P. Mishra, A. Srivastava, M. Yadav, S. Tripathi, B. P. Singh, J. Singh, J. An Amino Sugar Promoted Green Protocol: A One-Pot, Meglumine-Catalyzed, Multicomponent Strategy for Synthesis of Multifaceted Pyrroloacridin-1(2H)-one Derivatives *ChemistrySelect* **2017**, 2, 2245–2250.
16. Ray, S. Manna, P. Mukhopadhyay, C. Simultaneous sonication assistance for the synthesis of pyrroloacridinones and its efficient catalyst HBF<sub>4</sub> supported on uniform spherical silica nanoparticles *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 22, 22–29.
17. Ghasemzadeh, M. A. Mirhosseini-Eshkevari, B. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@silica Sulfonic Acid Nanocomposite as a Magnetically Separable Catalyst for the Synthesis of 2-Arylpyrrolo[2,3,4-kl]Acridin-1(2H)-Ones *J. Chem. Res.* **2015**, 39, 380–386.
18. Sarkar, P. Sarkar, S. Ghosh, P. Beilstein J. A heteroditopic macrocycle as organocatalytic nanoreactor for pyrroloacridinone synthesis in Beilstein J. *Org. Chem.* **2019**, 15, 1505–1514.
19. Ray, S. Bhaumik, A. Pramanik, M. Mukhopadhyay, C. Covalently anchored carboxylic acid on uniform spherical silica nanoparticles with narrow slit like mesopores for the synthesis of pyrroloacridinones: CuI-catalyzed further C(sp<sup>3</sup>)–H oxyfunctionalization for C[double bond, length as m-dash]O formation *RSC Adv.* **2014**, 4, 15441–15450.
20. Faroughi Niya, H.; Fatahpour, M.; Hazeri, N. A One-pot Multicomponent Synthesis of Pyrroloacridine-1(2H)-one and 1,8-Dioxodecahydroacridine Derivatives Catalyzed by Salicylic Acid in Polyethylene Glycol. *Polycyclic Aromatic Compounds.* **2020**, 40(3), 774–783.

21. Karmakar, R. Bhaumik, A. Banerjee, B. Mukhopadhyay, C. Cascade synthesis of selective dihydro pyridazino fused acridinone derivatives via MCM-41 catalyzed ring-opening / ring-closure reaction. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 622–628.
22. Fatahpour, M., Hazeri, N., Maghsoodlou, M.T. and Lashkari, M. A Green Approach for the One-Pot, Three-Component Synthesis of 2-Arylpyrroloacridin-1(2H)-Ones using Lactic Acid as a Bio-based Catalyst under Solvent-Free Conditions. *Journal of the Chinese Chemical Society.* **2017**, 64: 1071-1078.
23. Chandramani, R. Nair, A R. Sreekumar, A. Jayakrishnan Aerathupalathu Janardhanan, Akhil Sivan, Single Step Upgradation of Isatin to Bioactive Fused Heterocycles via Ring Expansion Reactions, *European Journal of Organic Chemistry*, **2024**, 27(4)
24. Jiang, B.; Wang, X.; Xu, H.-W.; Tu, S.-J.; Li, G. Highly Selective Domino Multicyclizations for Forming Polycyclic Fused Acridines and Azaheterocyclic Skeletons. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1540– 1543, DOI: 10.1021/ol400322v
25. Yang, Z.-Y.; Yang, Z.-J.; Dong, J.; Wang, L.-L.; Zhang, L.-X.; Ding, J.-J.; Ding, X.-Q.; Lu, A.-P.; Hou, T.-J.; Cao, D.-S. Structural Analysis and Identification of Colloidal Aggregators in Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, 59, 3714– 3726, DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00541
26. Duan, Y.-J.; Fu, L.; Zhang, X.-C.; Long, T.-Z.; He, Y.-H.; Liu, Z.-Q.; Lu, A.-P.; Deng, Y.-F.; Hsieh, C.-Y.; Hou, T.-J. Improved GNNs for Log  $D_{7.4}$  Prediction by Transferring Knowledge from Low-Fidelity Data. *J. Chem. Inf. Model.* **2023**, 63, 2345– 2359, DOI: 10.1021/acs.jcim.2c01564
27. Roche, O.; Schneider, P.; Zuegge, J.; Guba, W.; Kansy, M.; Alanine, A.; Bleicher, K.; Danel, F.; Gutknecht, E. M.; Rogers-Evans, M.; Neidhart, W.; Stalder, H.; Dillon, M.; Sjögren, E.; Fotouhi, N.; Gillespie, P.; Goodnow, R.; Harris, W.; Jones, P.; Taniguchi, M.; Tsujii, S.; von der Saal, W.; Zimmermann, G.; Schneider, G. Development of a virtual screening method for identification of “frequent hitters” in compound libraries. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 137– 142, DOI: 10.1021/jm010934d
28. Dong, J., Wang, NN., Yao, ZJ. *et al.* ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *J Cheminform* **2018**, 10, 29.
29. Daina, A.; Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. *ChemMedChem* **2016**, 11(11), 1117-1121.

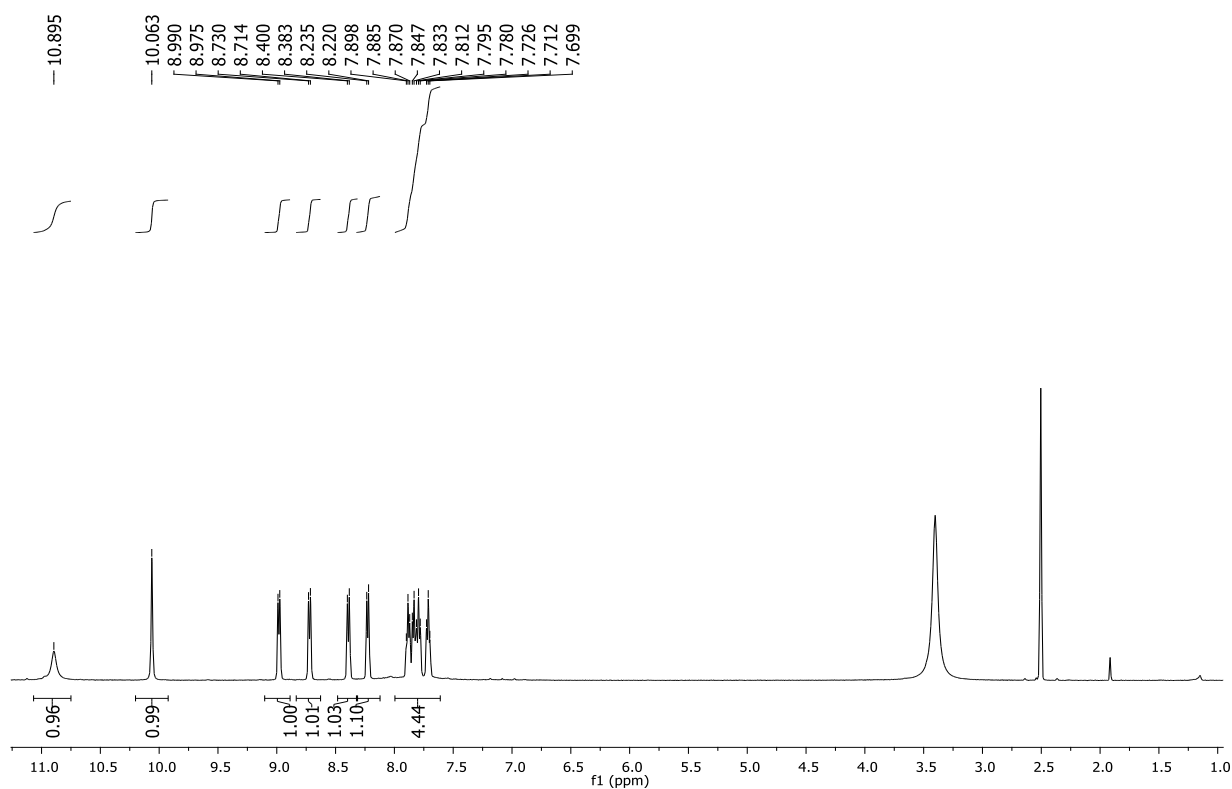
30. Volvoikar, P. S.; Tilve, S. G.; Zubkov, F. I. A Concise Approach for the Synthesis of the ABCD Ring System of Alpinidine. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 7187–7189.
31. Lima, S. R. Aza-Cicloadições Formais Da 2-Amino-1,4-Naftoquinona Frente A Aceptores De Michael Polifuncionalizados;; Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Bahia, p.141, Salvador **2016**.
32. Katia Martina, Giancarlo Cravotto, and Rajender S. Varma Impact of Microwaves on Organic Synthesis and Strategies toward Flow Processes and Scaling Up *The Journal of Organic Chemistry* **2021** 86 (20), 13857-13872  
DOI: 10.1021/acs.joc.1c00865
33. Appusamy, S.; Balakrishnan, P. D.; Rajendran, K.; Premkumar, T.; Kanchana, P. Exploring novel ethyl carbazate salts of 2-thiobarbituric acid: DFT-based reactivity, antimicrobial docking, toxicological evaluation and nitrophenol reduction catalysis. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2025**, <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2025.03.012>
34. Zuccarello, F.; Buemi, G.; Gandolfo, C.; Contino, A. Barbituric and thiobarbituric acids: a conformational and spectroscopic study. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2003**, 59(1), 139–151.
35. Miao, C.-B.; Qiang, X.-Q.; Xu, X.; Song, X.-Q.; Zhou, S.-Q.; Lyu, X.; Yang, H.-T. Synthesis of Stable N–H Imines with a Benzo[7,8]indolizine Core and Benzo[7,8]indolizino[1,2-c]quinolines via Copper-Catalyzed Annulation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated O-Acyl Ketoximes with Isoquinolinium N-Ylides. *Org. Lett.* **2022**, 24, 3828–3833, DOI: 10.1021/acs.orglett.2c01386
36. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017 Mar 3;7:42717. doi: 10.1038/srep42717. PMID: 28256516; PMCID: PMC5335600.
37. Jie Dong, Ning-Ning Wang, Zhi-Jiang Yao, Lin Zhang, Yan Cheng, Defang Ouyang, Ai-Ping Lu, Dong-Sheng Cao. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of Cheminformatics*, **2018**, 10,29.

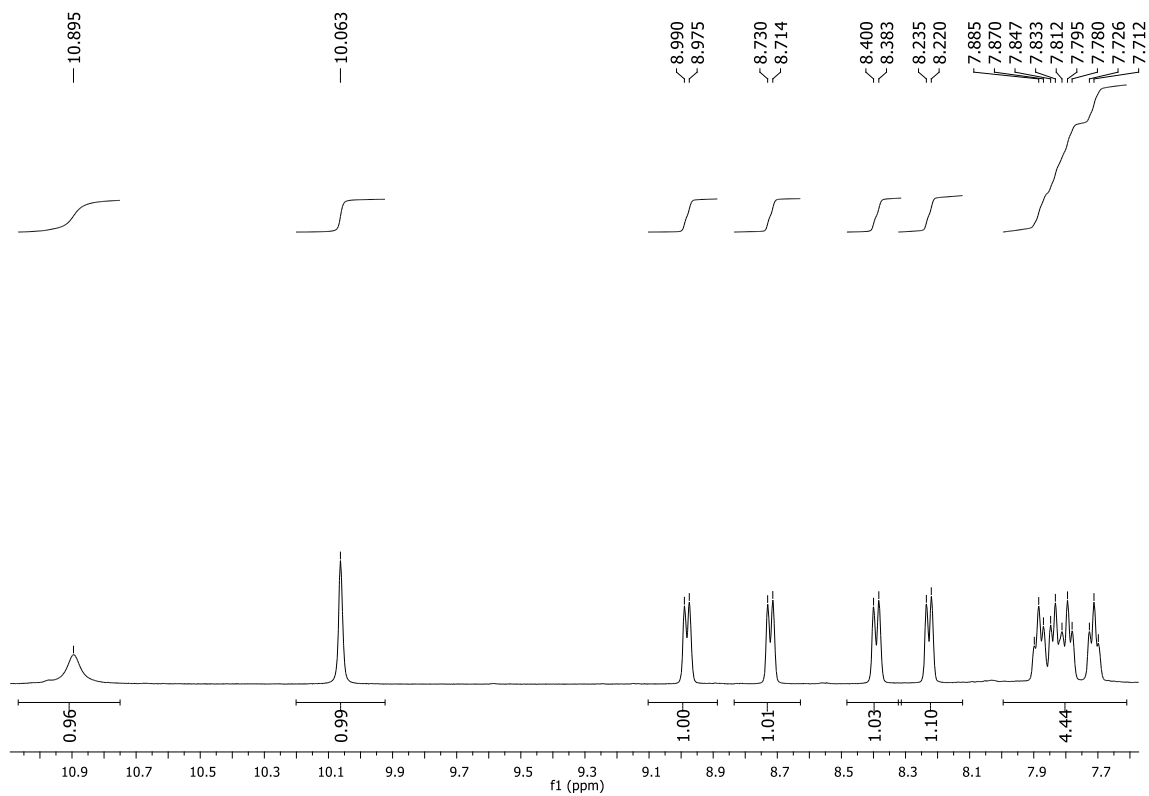


## Anexo I

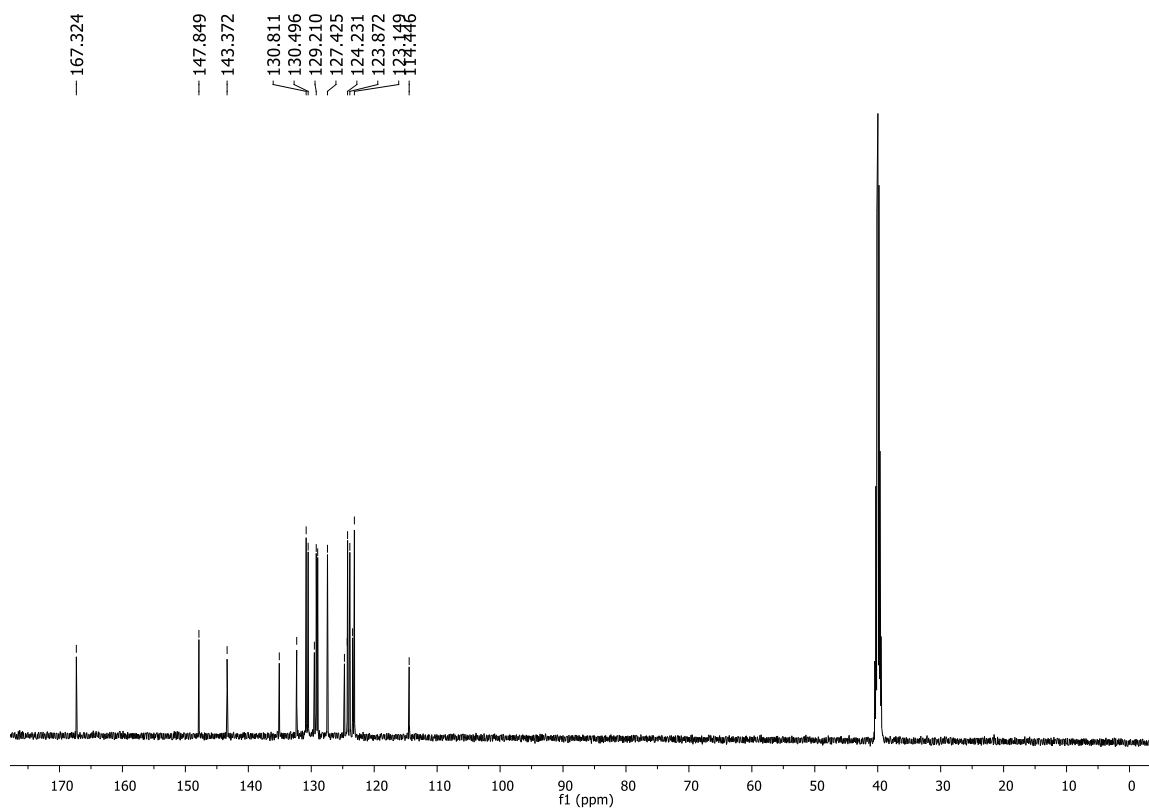


Espectro no infravermelho do análogo 79a

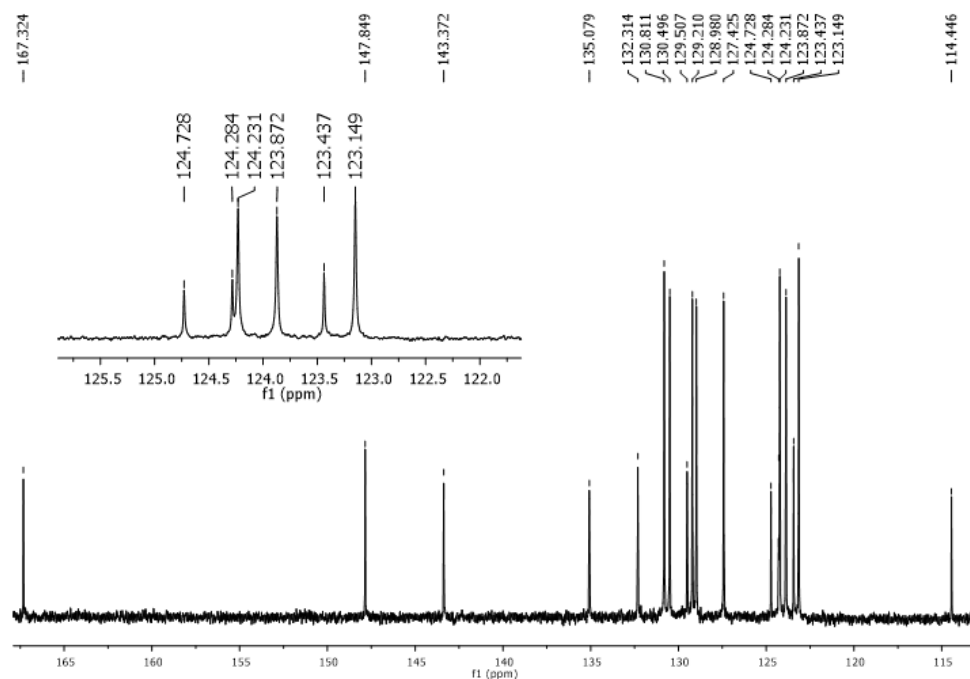
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do análogo 79<sup>a</sup> em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)



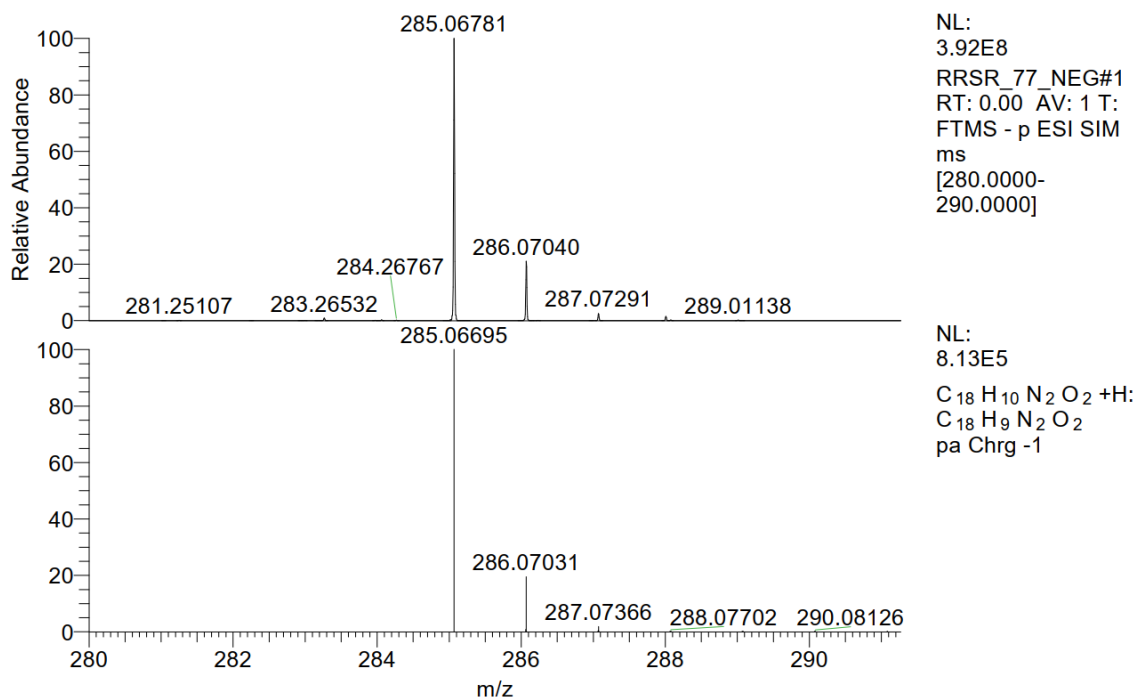
**Ampliação espectro de RMN  $^1\text{H}$  do análogo 79<sup>a</sup> em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**



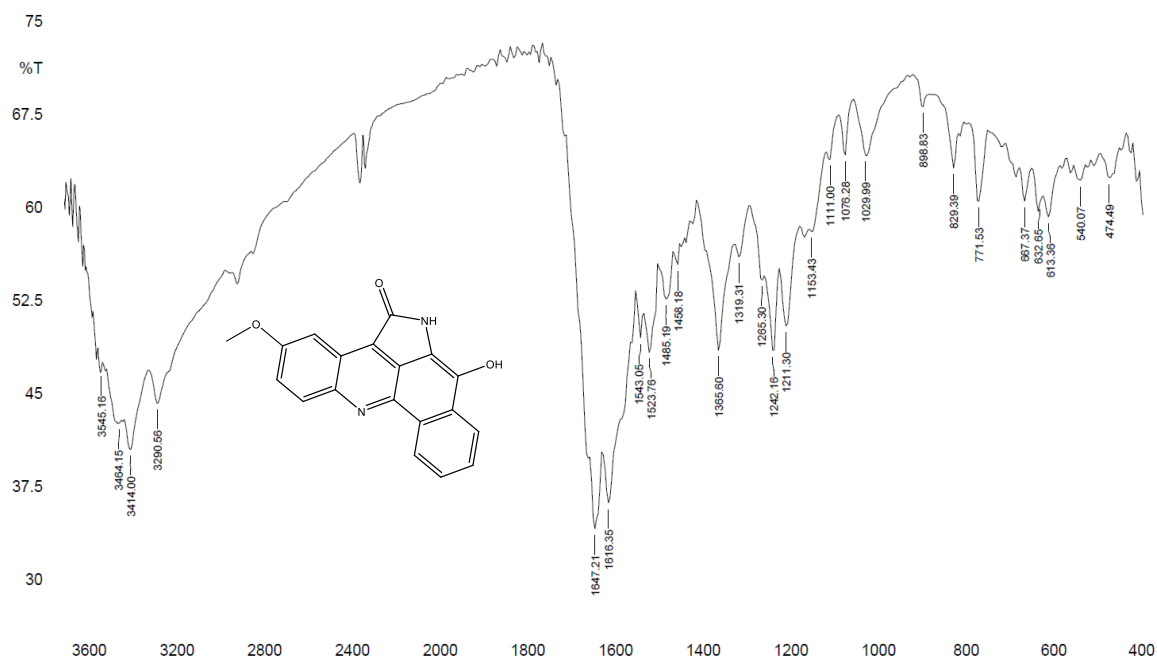
**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do análogo 79<sup>a</sup> em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz)**



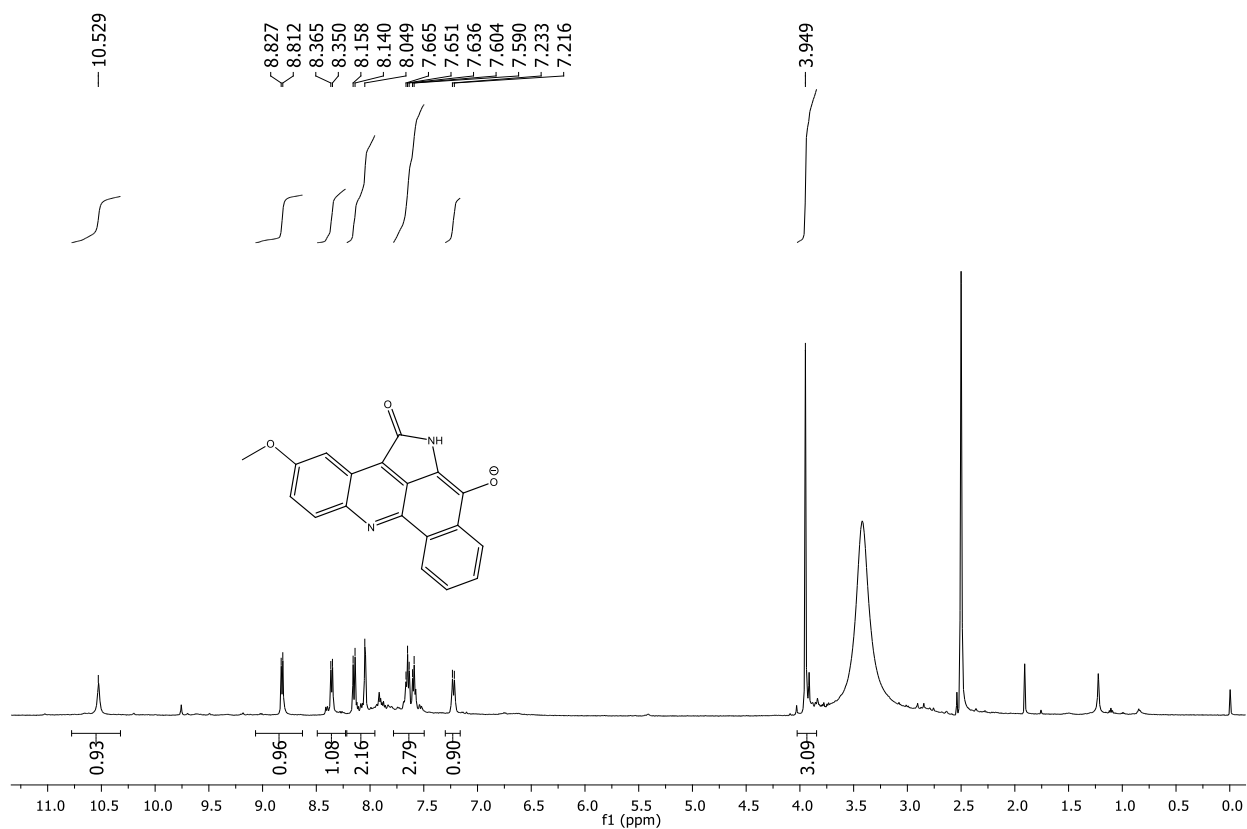
Ampliação de espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do análogo 79<sup>a</sup> em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz)



Espectro de Massas da 79a

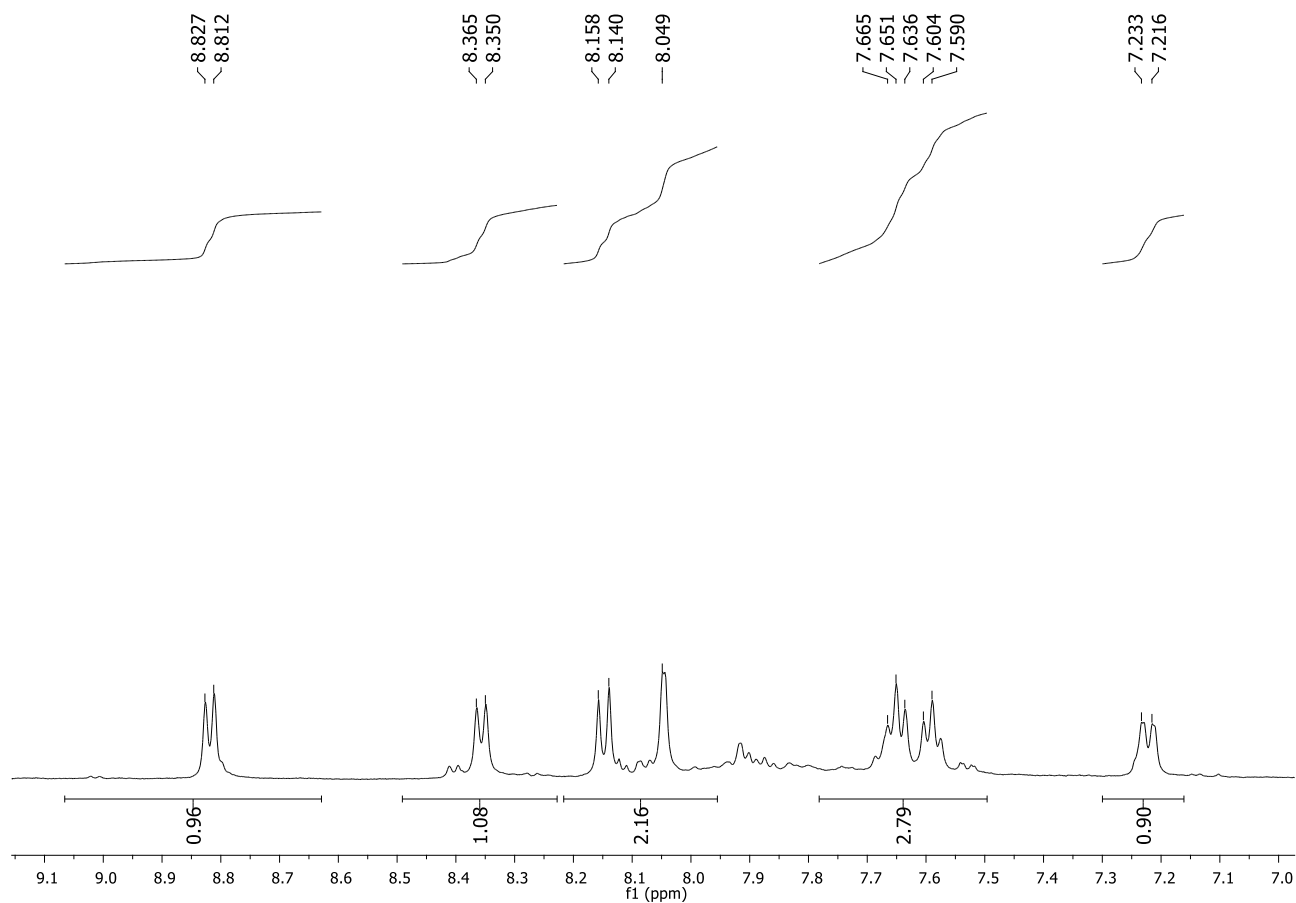


**Espectro no infravermelho do análogo 79f**

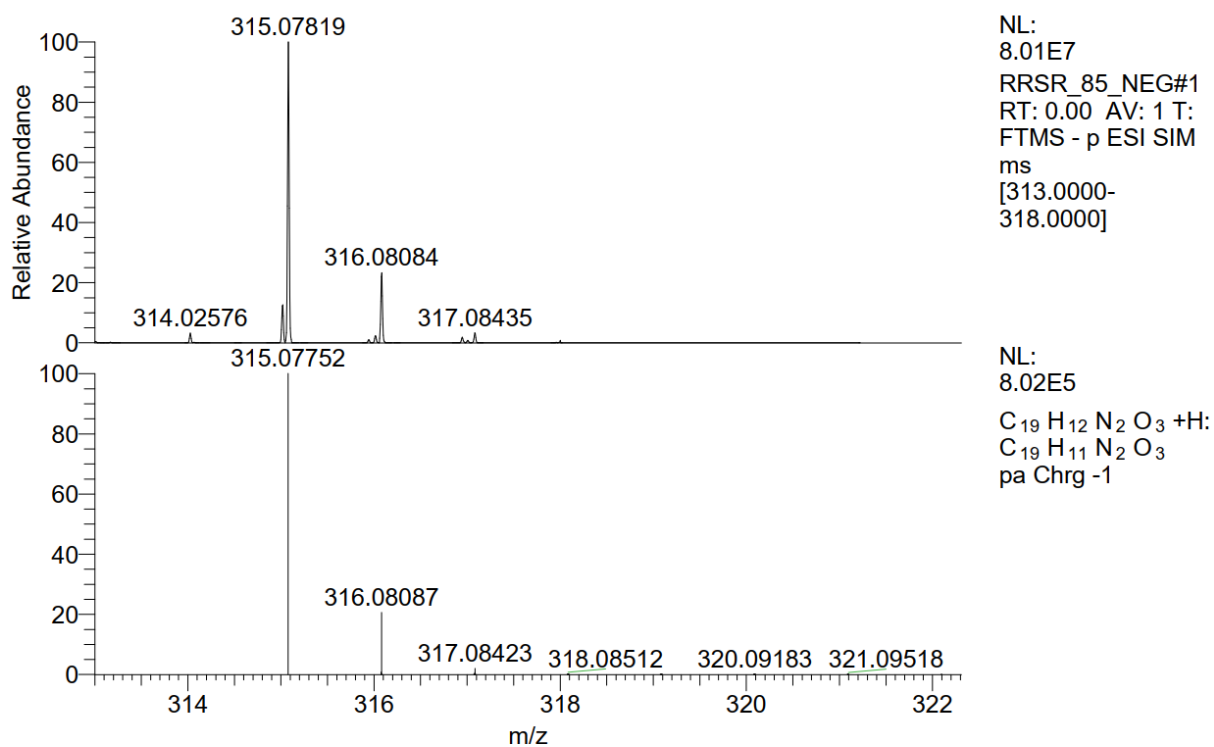


**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79f em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**

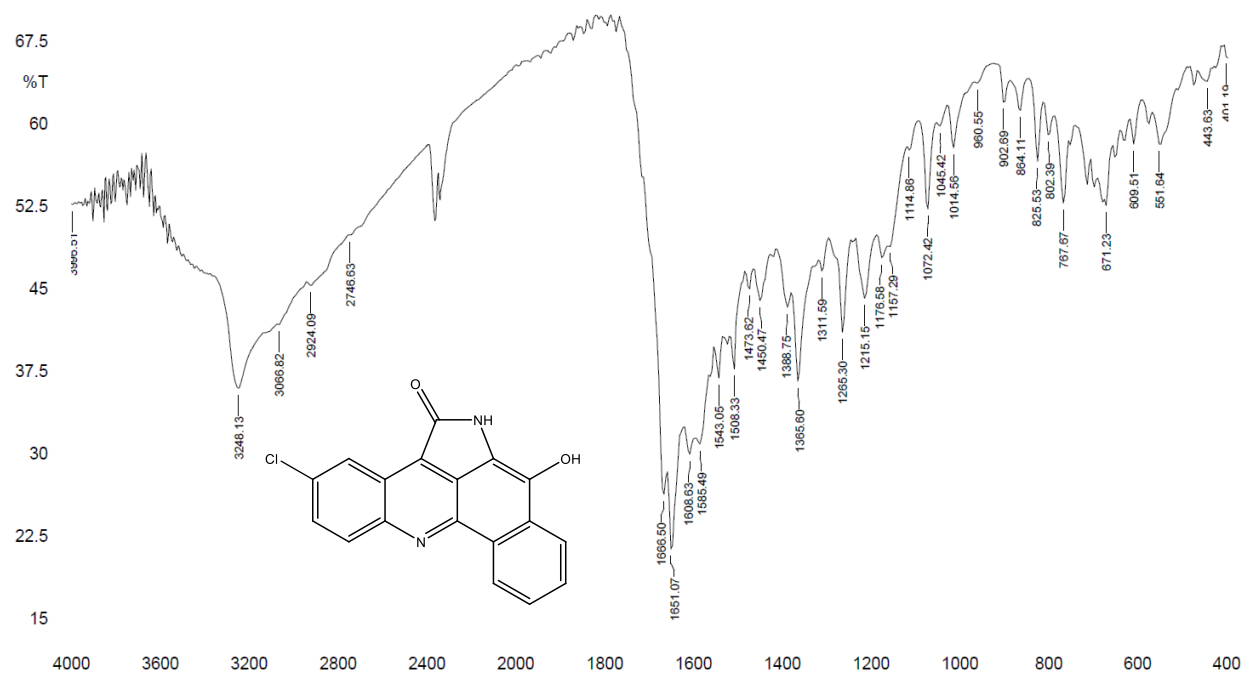




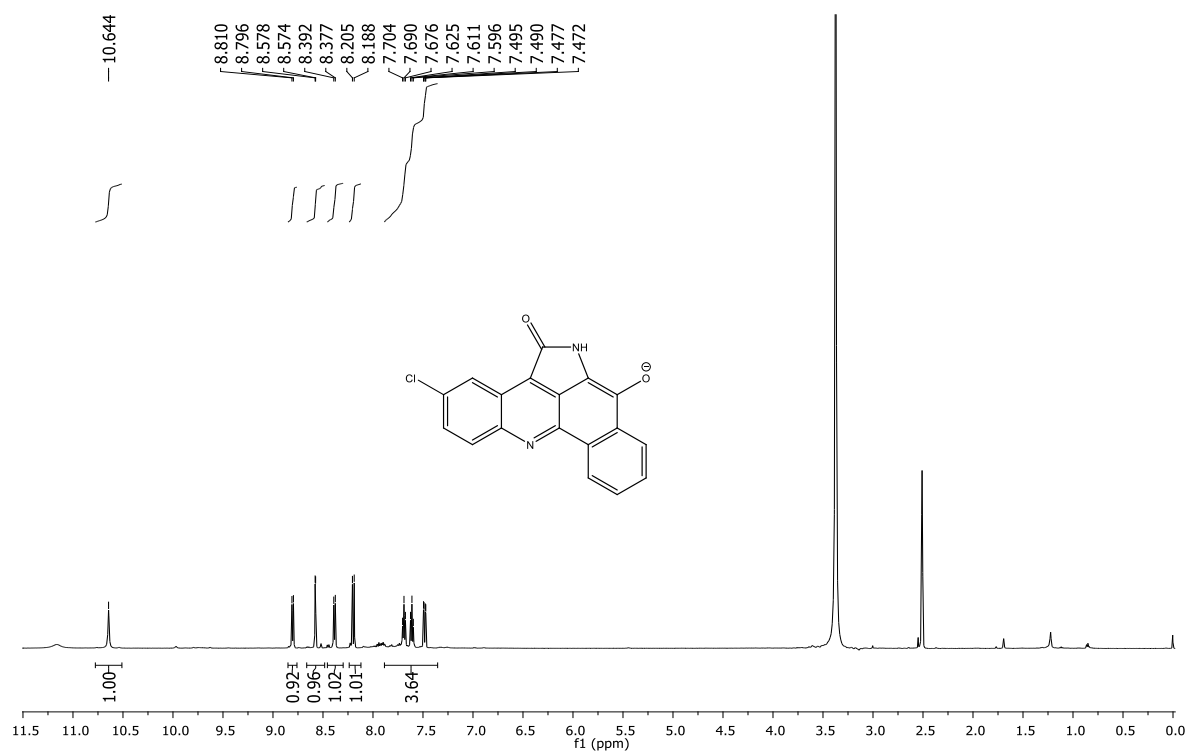
Ampliação espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ânion análogo 79f em DMSO- $d_6$  (500 MHz)

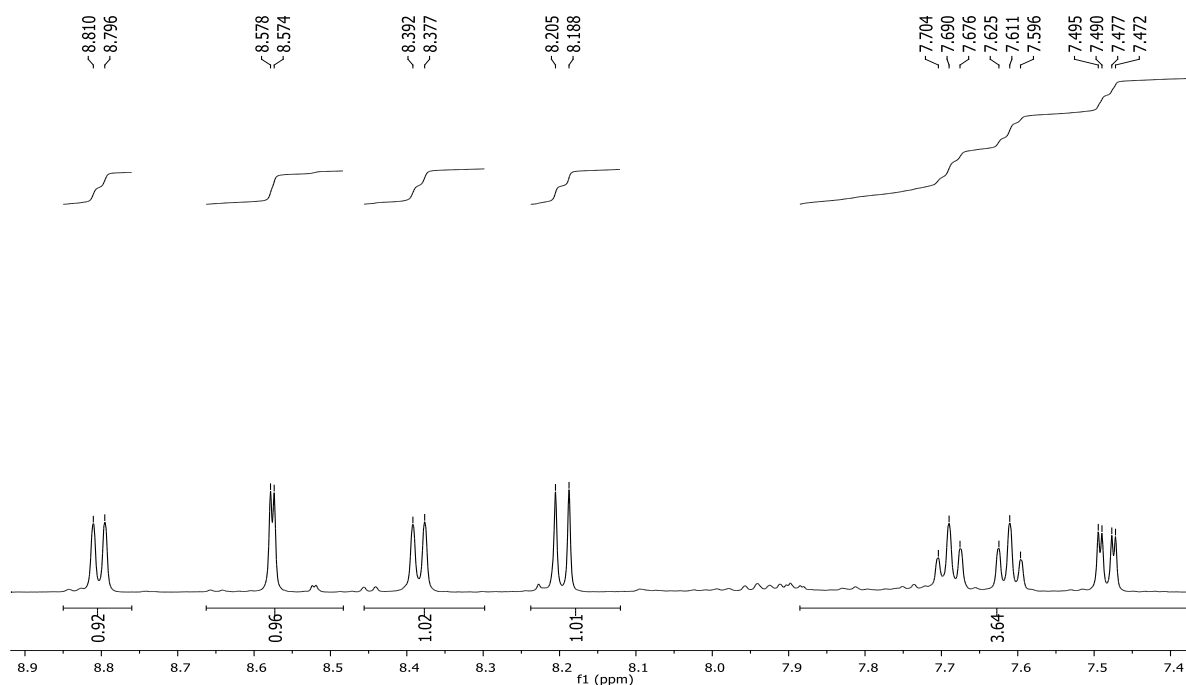


Espectro de Massas 79f, a cima o experimental e abaixo o esperado

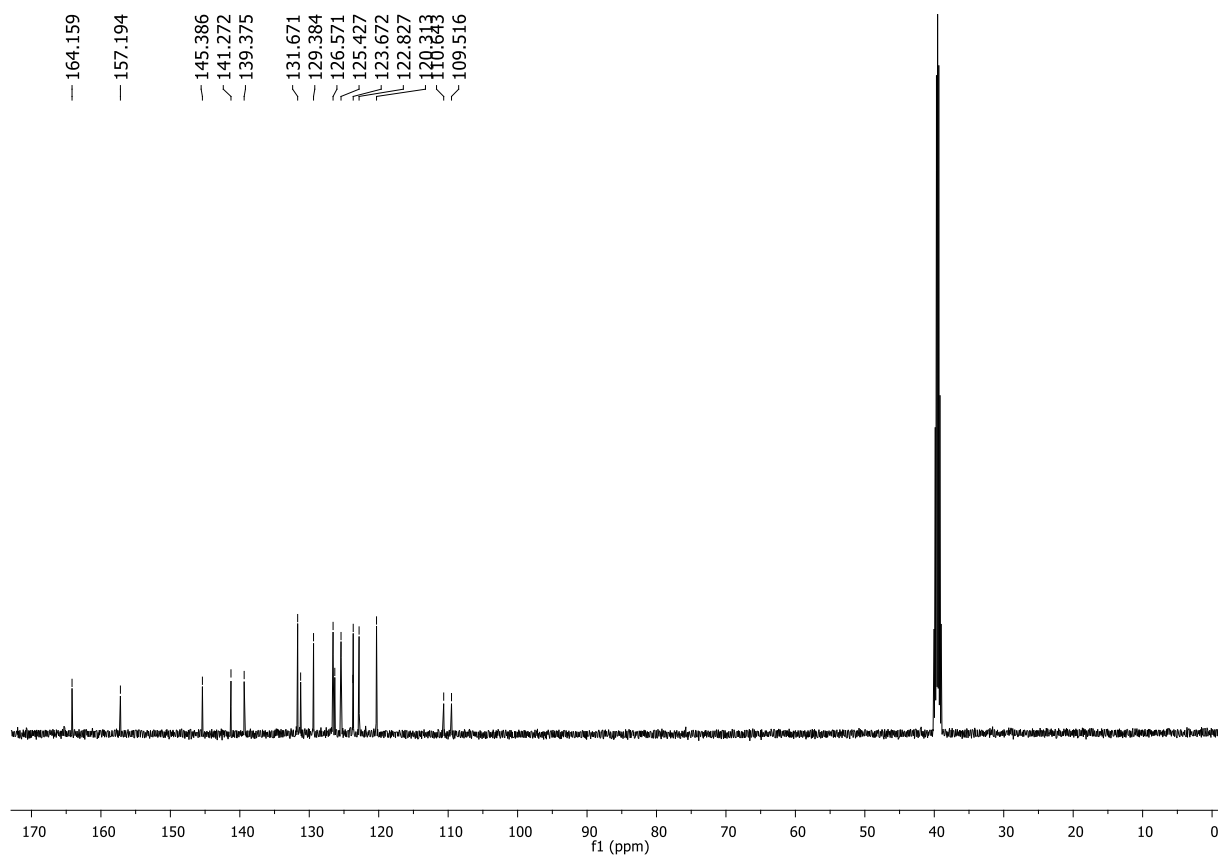


Espectro no infravermelho do análogo 79b

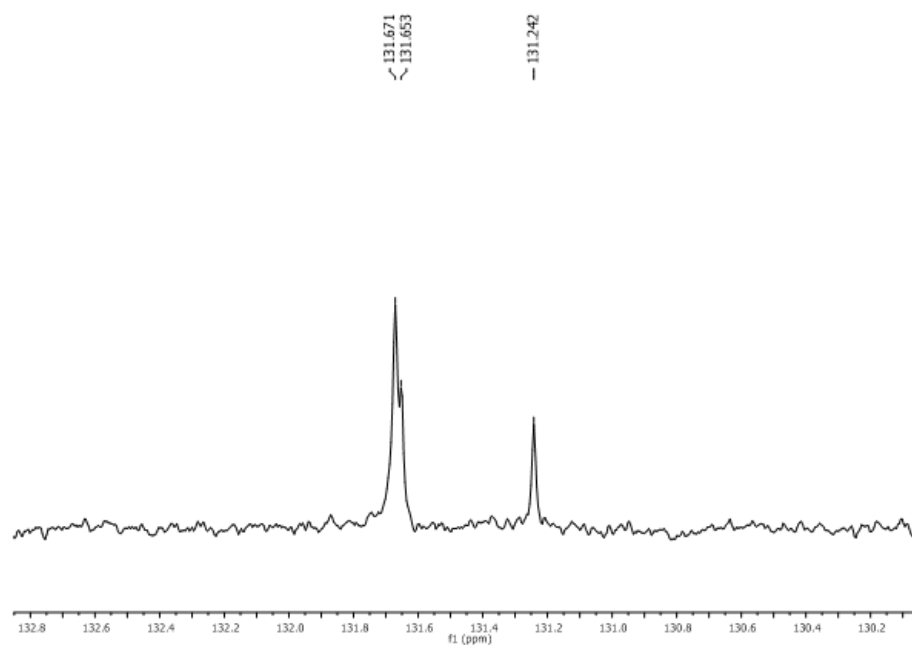
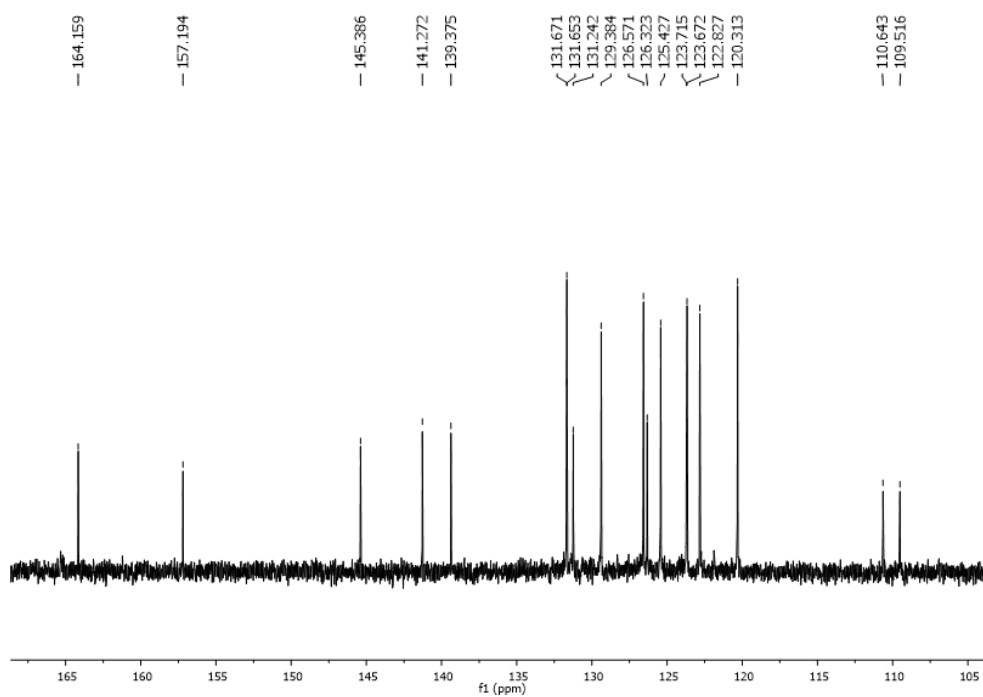
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion análogo 79b em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)

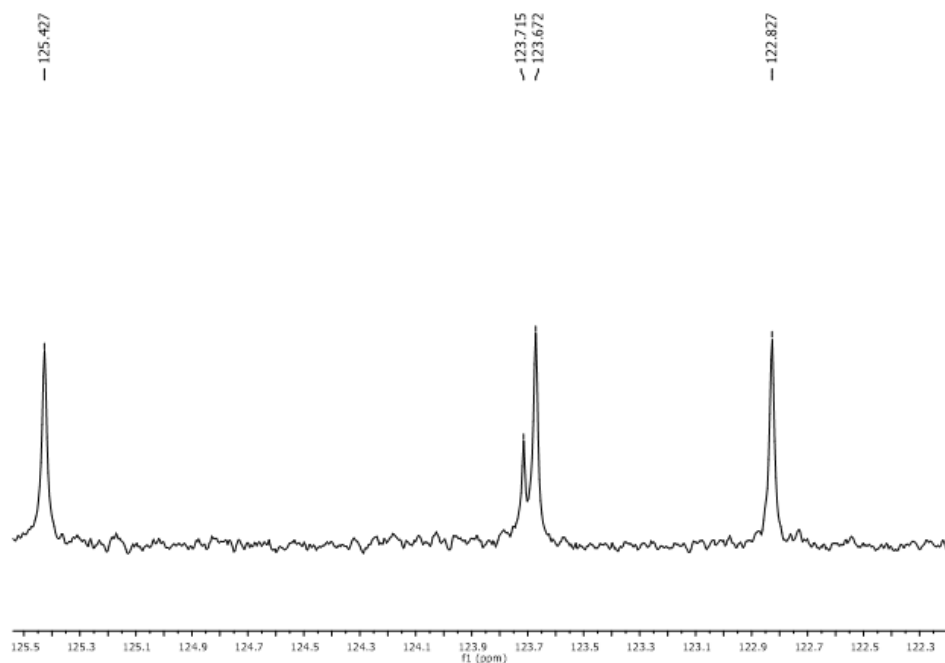


**Ampliação espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79b em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**

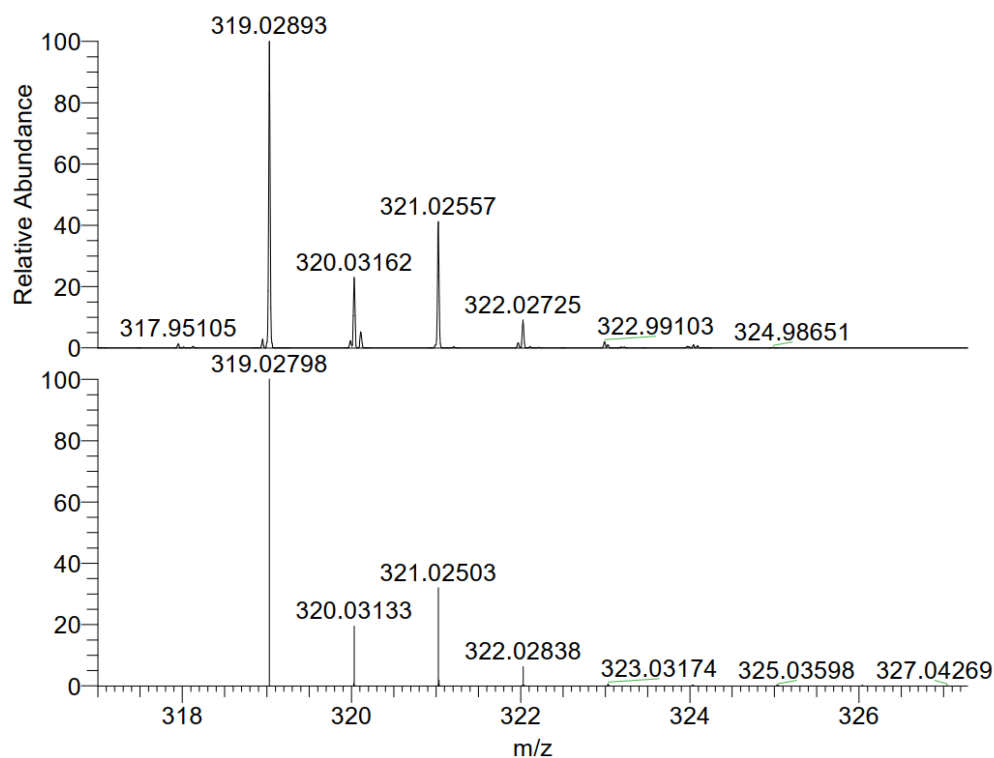


**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ânion do análogo 79b em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz)**





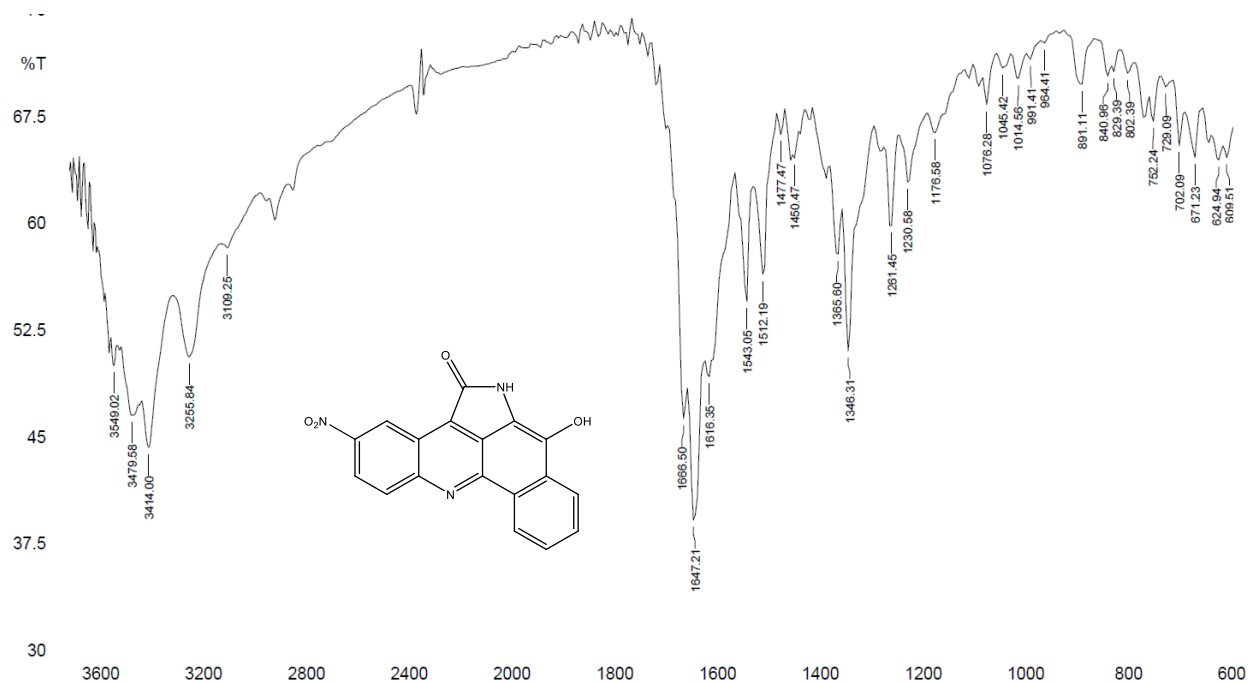
**Ampliações dos espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo 79b em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz)**



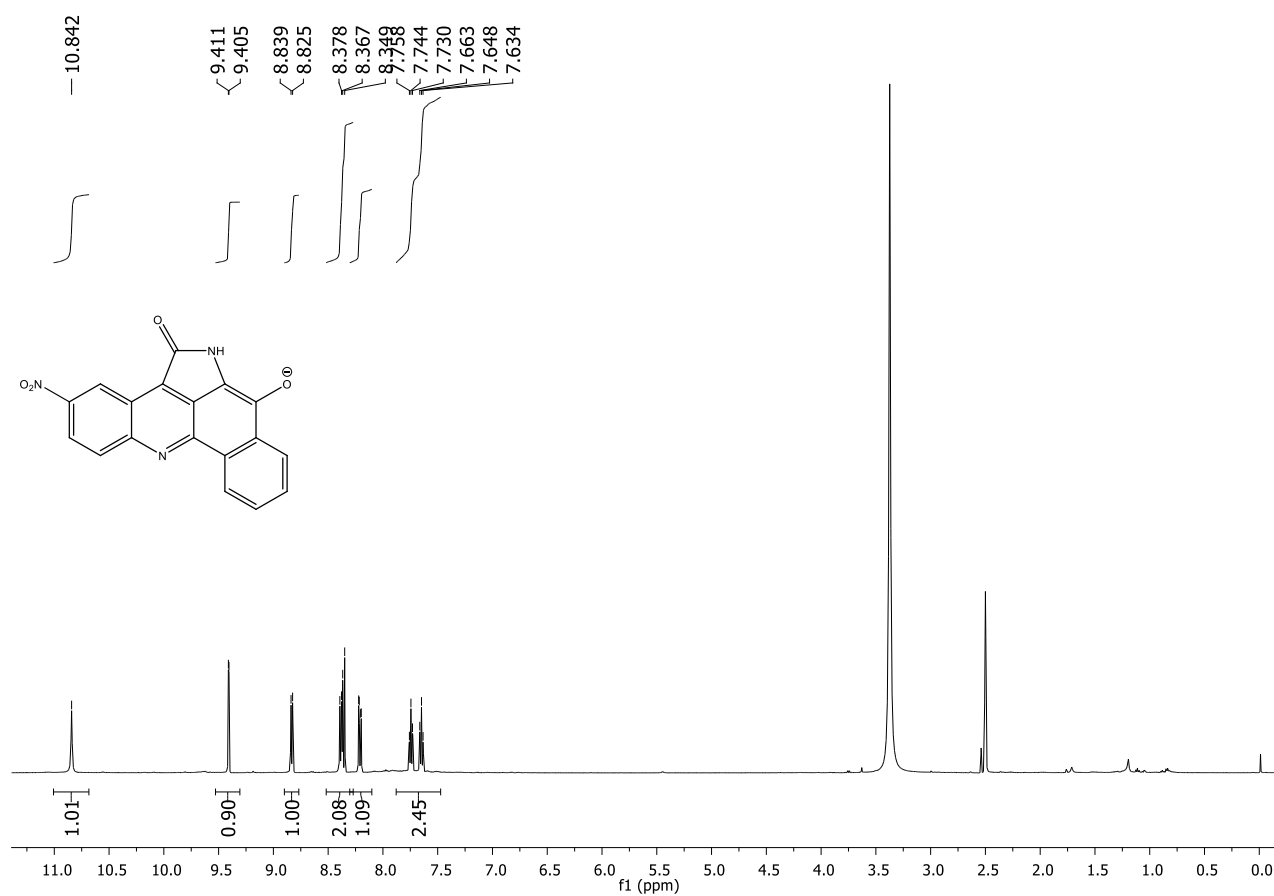
NL:  
7.51E7  
RRSR\_84\_NEG#1  
RT: 0.00 AV: 1 T:  
FTMS - p ESI SIM  
ms  
[317.0000-325.0000]

NL:  
6.16E5  
 $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$   
 $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_2$   
pa Chrg -1

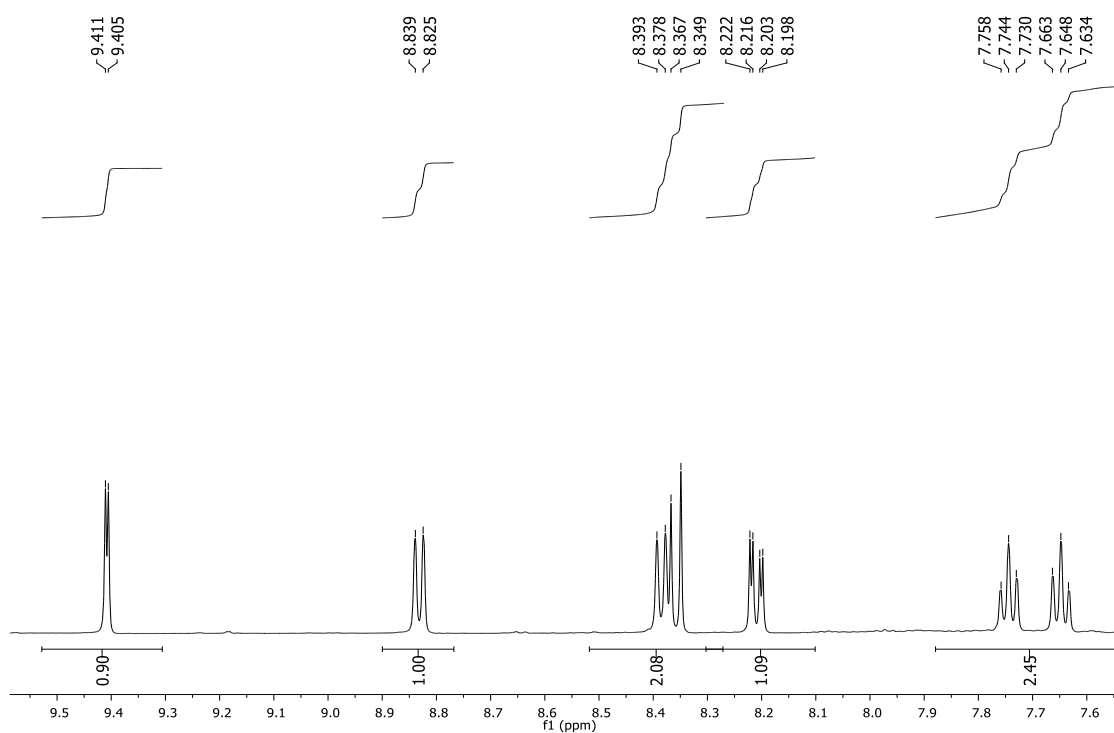
**Espectro de massas 79b**



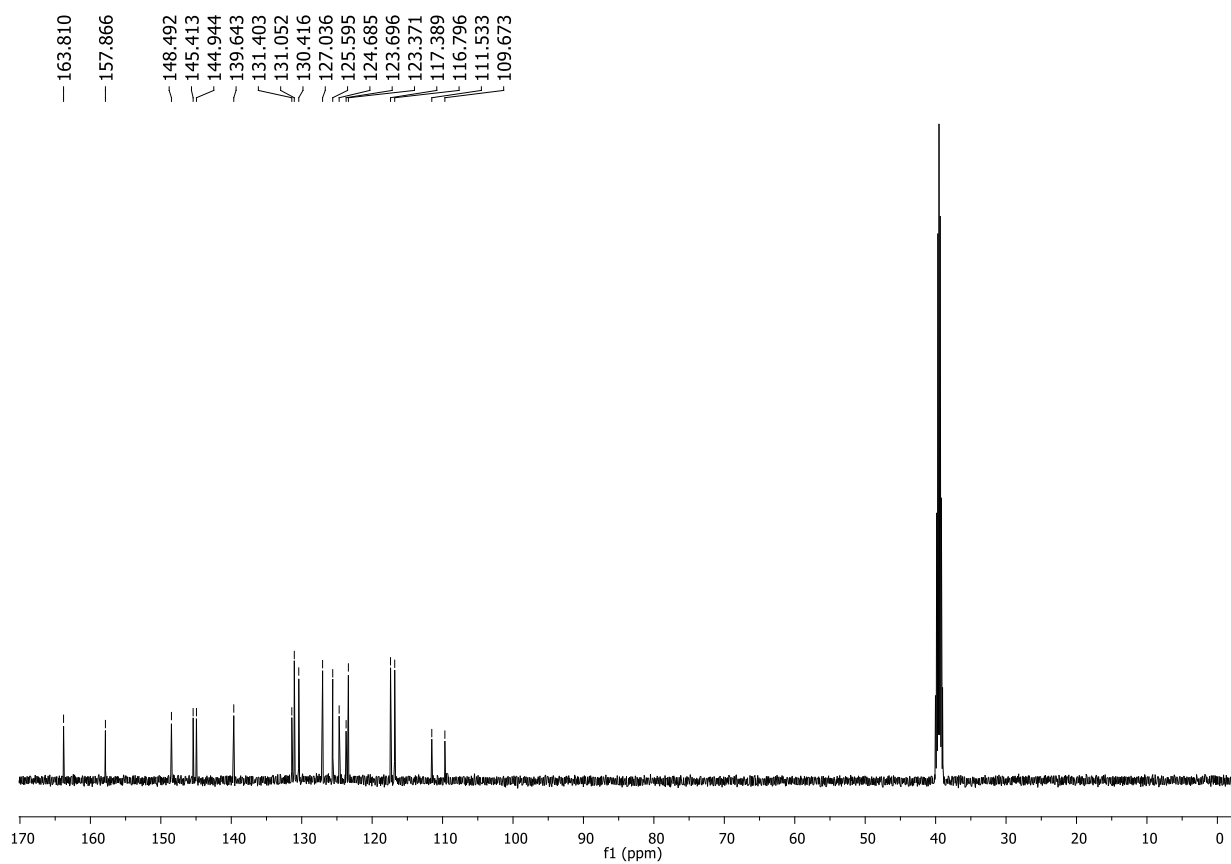
**Espectro no infravermelho do análogo 79e**



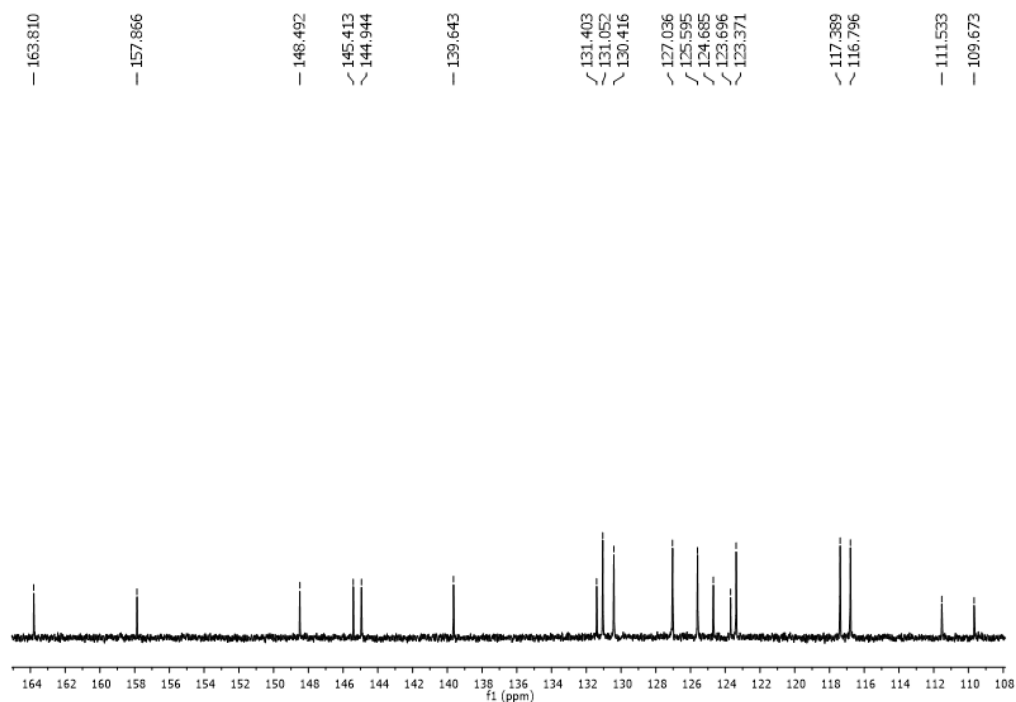
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion análogo 79e em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**



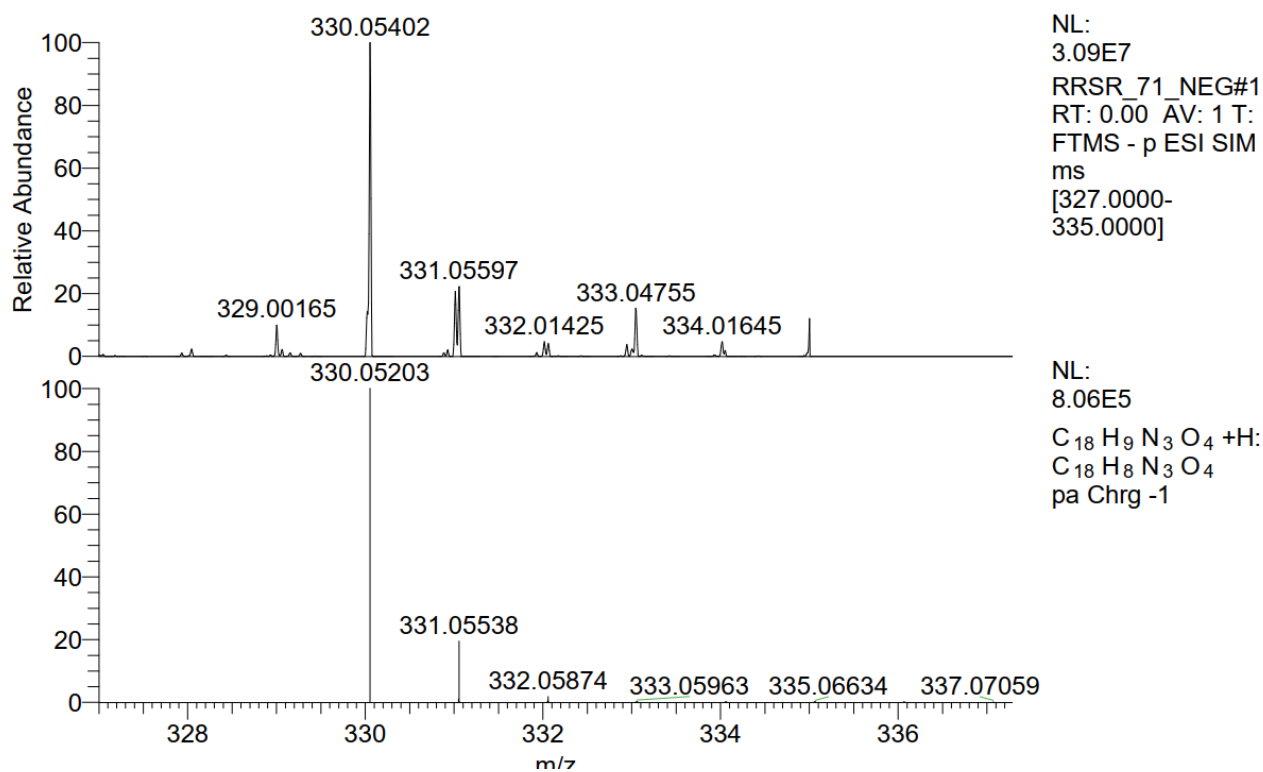
**Ampliação espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ânion análogo 79e em DMSO- $d_6$  (500 MHz)**



**Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion análogo 79e em DMSO- $d_6$  (125 MHz)**

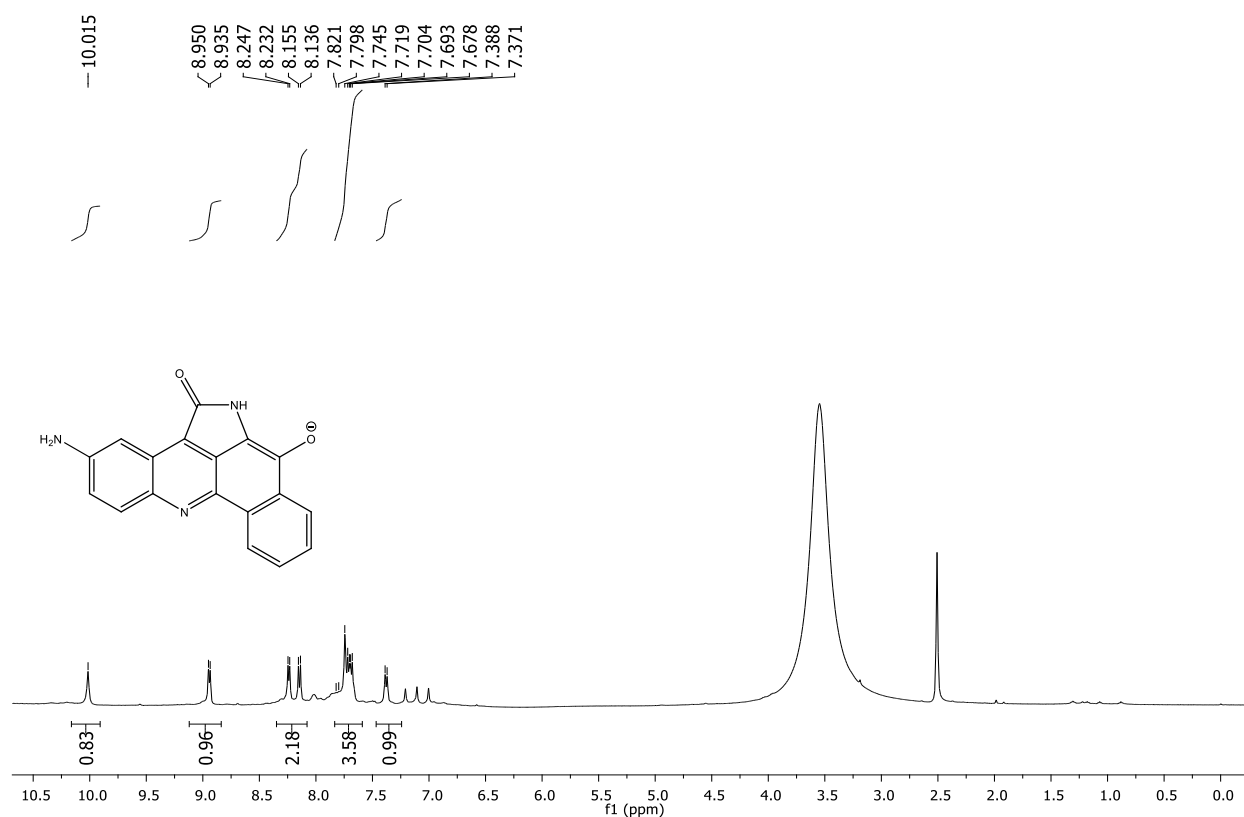
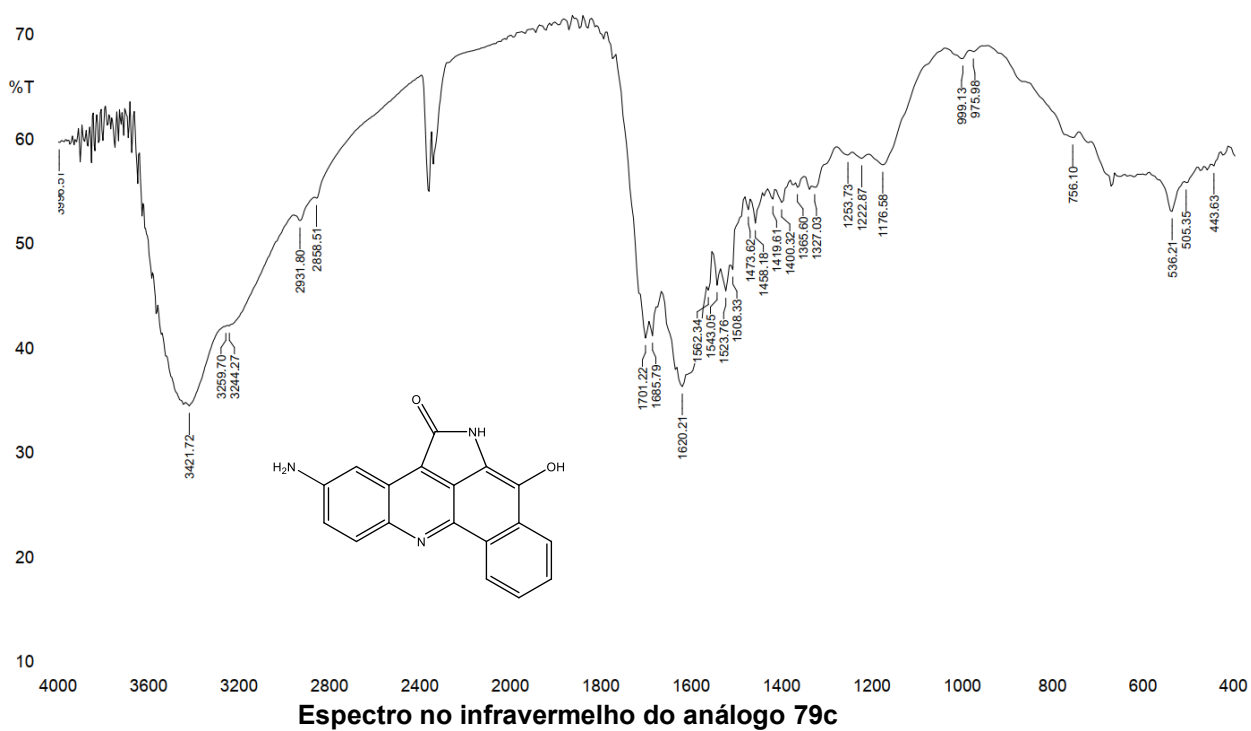


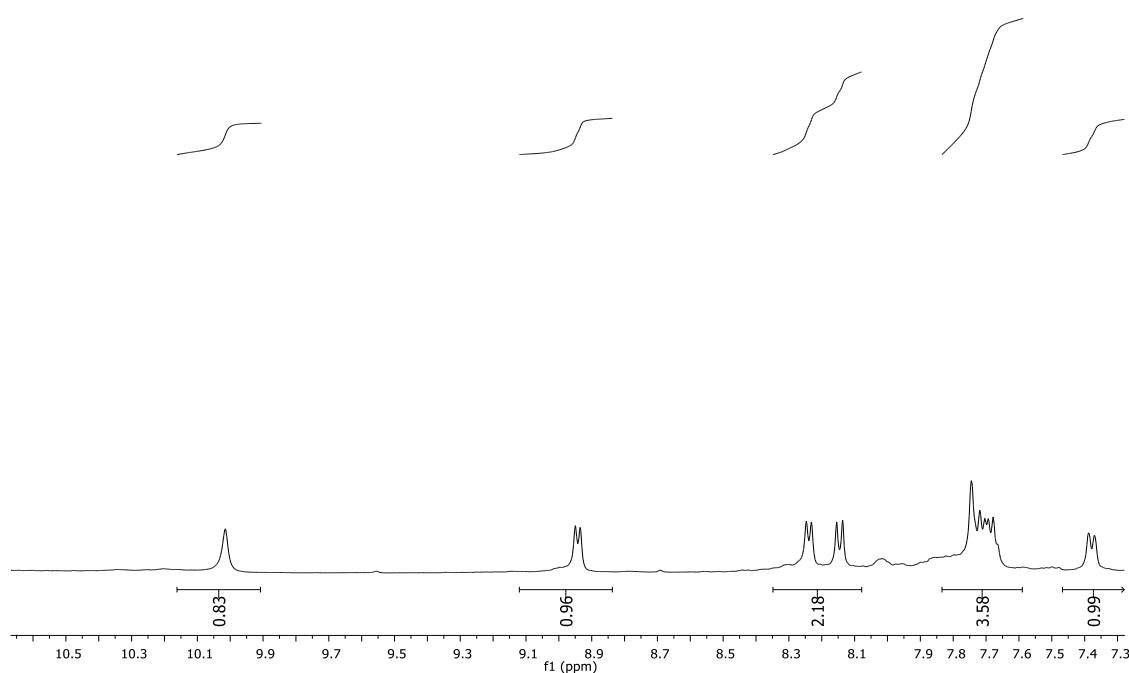
**Ampliação de espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion análogo 79e em DMSO- $d_6$  (125 MHz)**



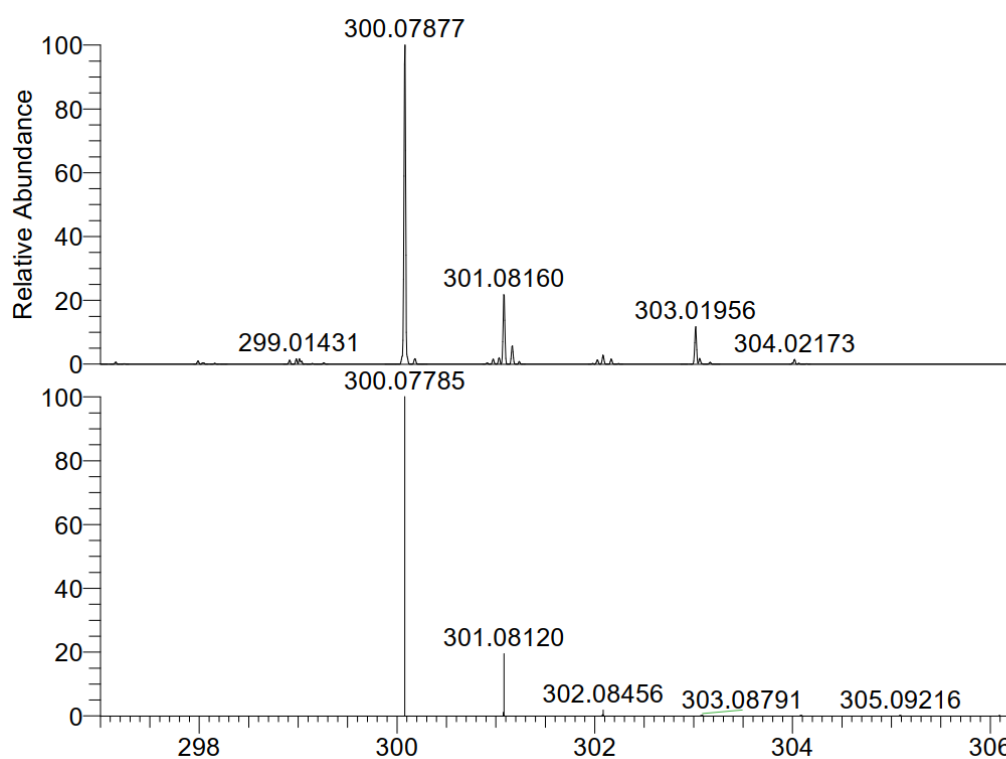
**Espectro de Massas 79e**







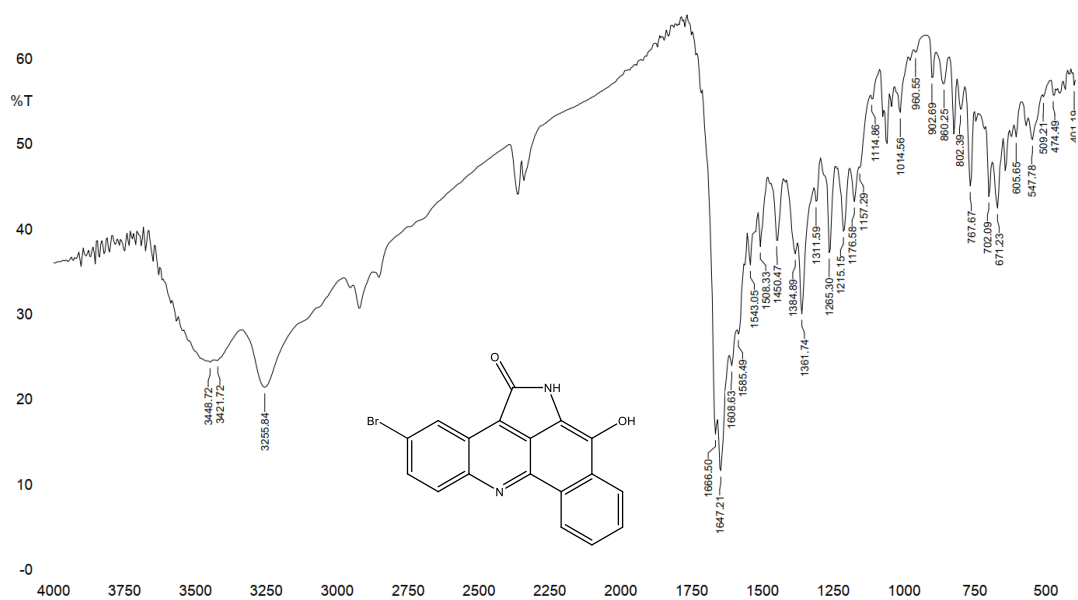
**Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ânion do análogo 79c em DMSO-d6 (500 MHz)**



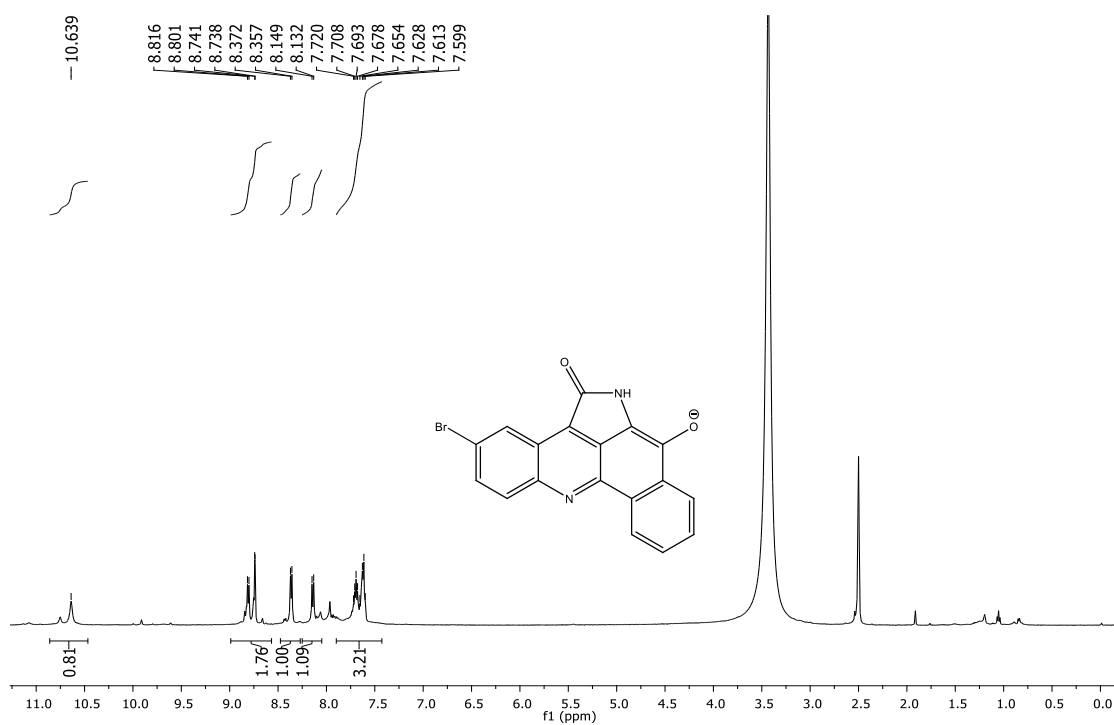
NL:  
5.26E7  
RRSR\_146\_NEG#1  
RT: 0.00 AV: 1 T:  
FTMS - p ESI SIM  
ms  
[297.0000-  
305.0000]

NL:  
8.10E5  
C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> +H:  
C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
pa Chrg -1

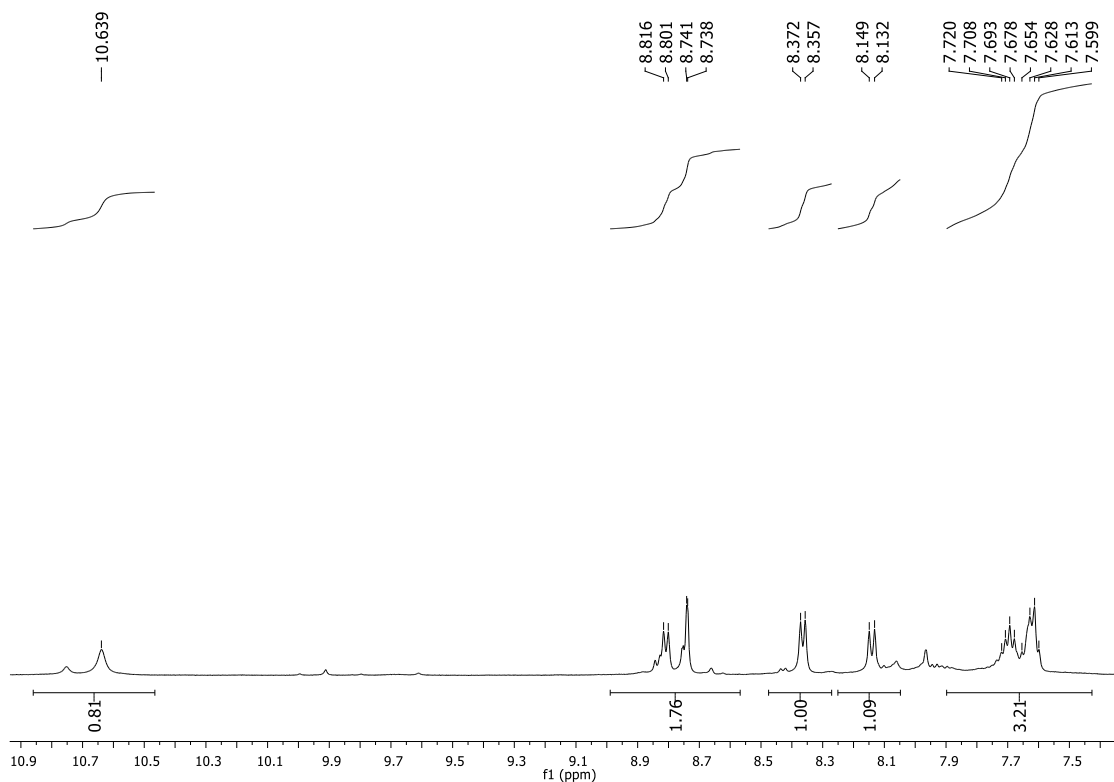
**Espectro de Massas 79c**



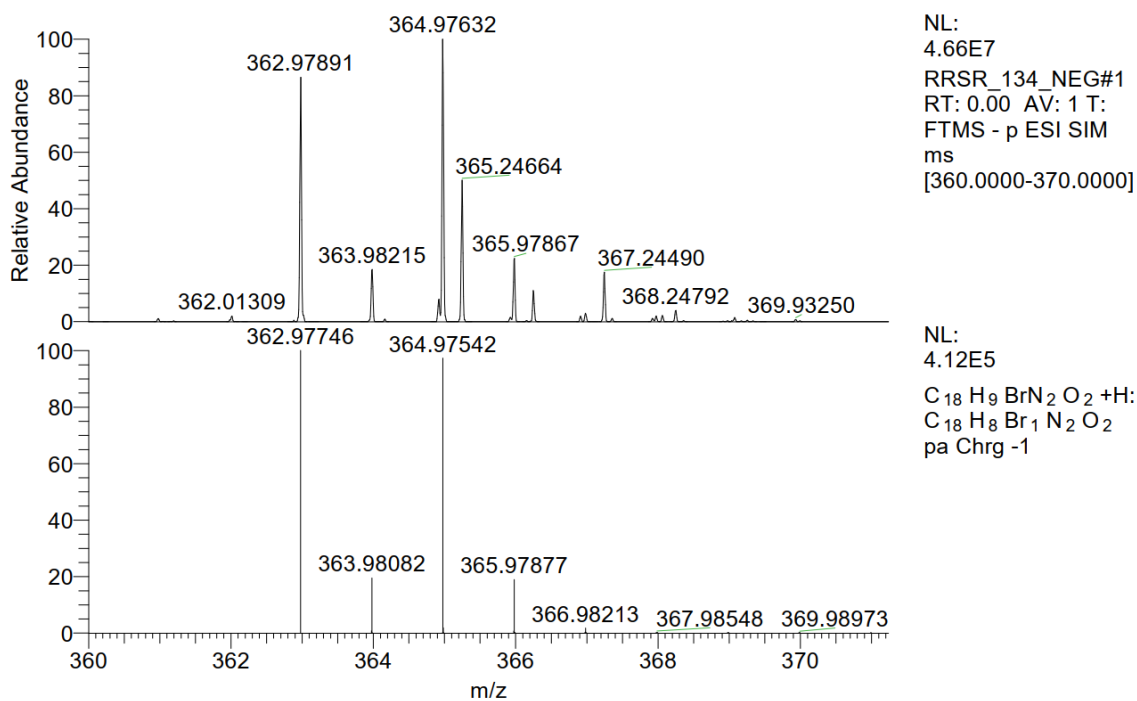
**Espectro no infravermelho do análogo 79d**



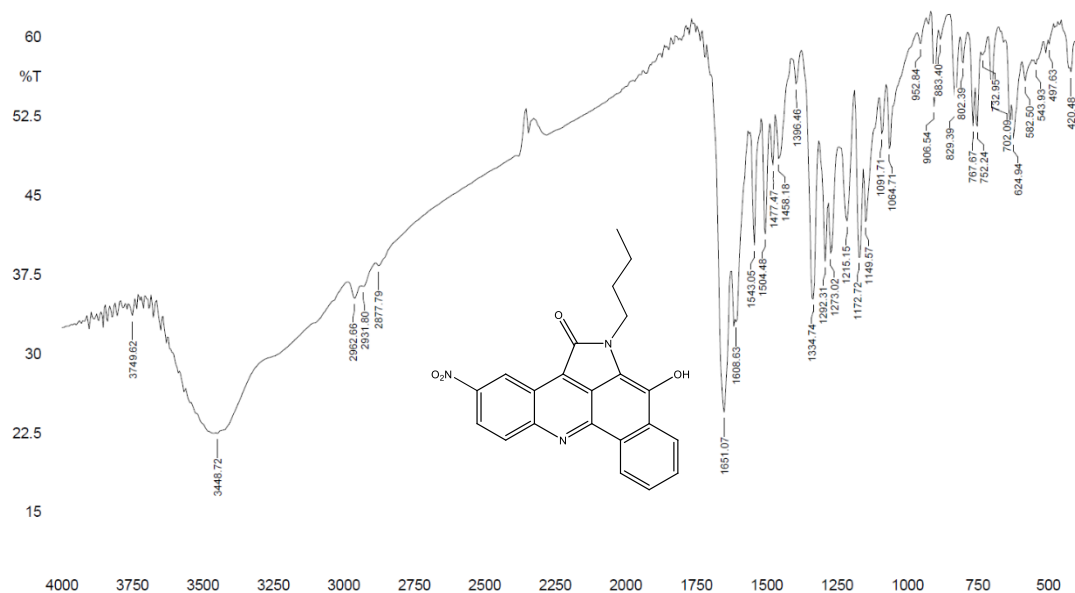
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79d em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**



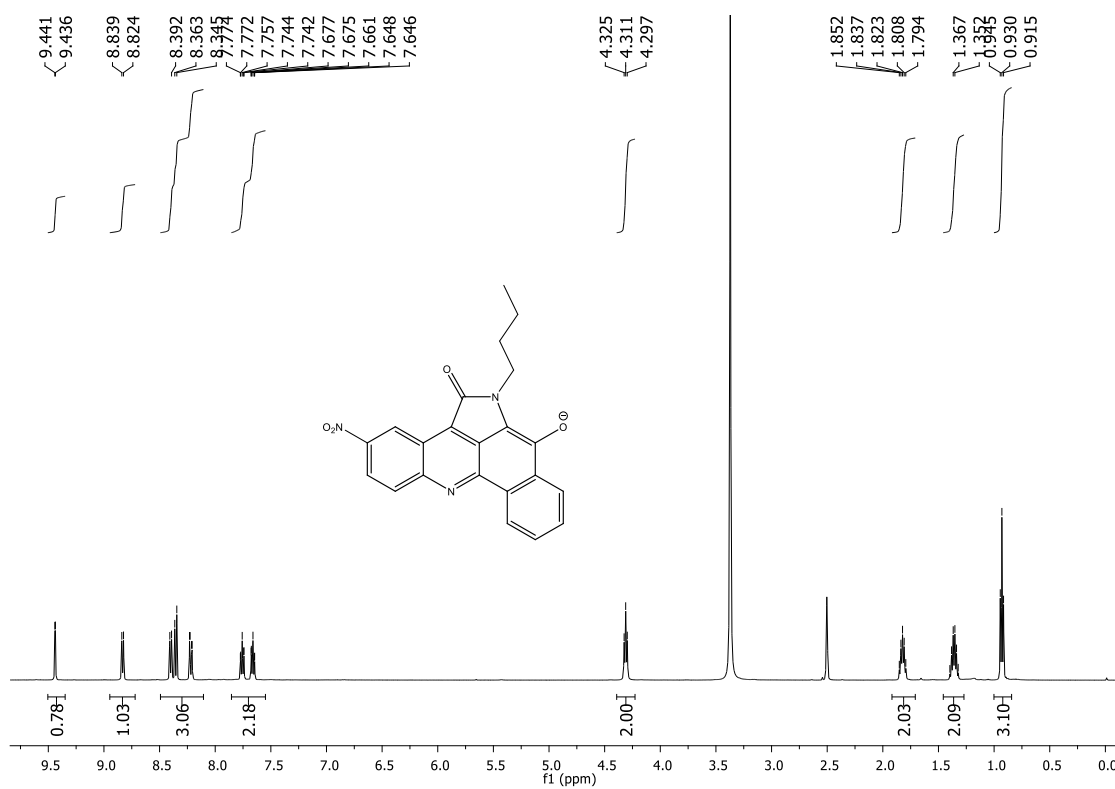
Ampliação espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ânion do análogo 79d



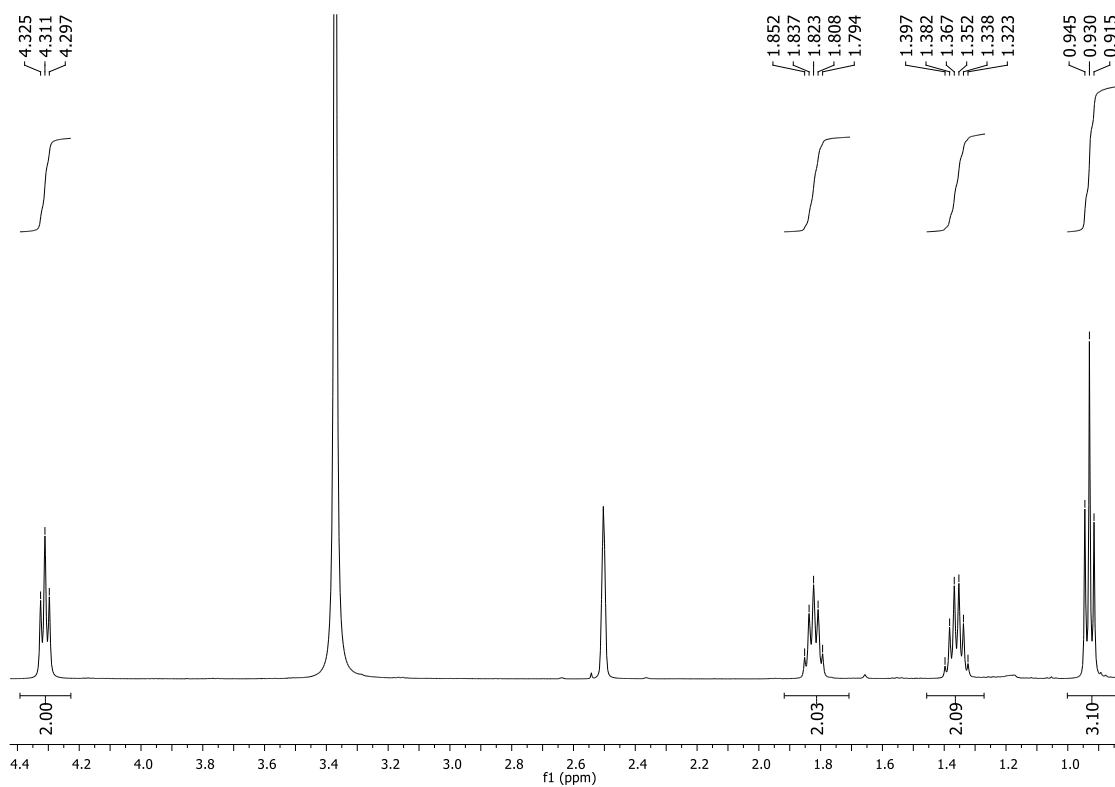
Ampliação espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ânion do análogo 79d



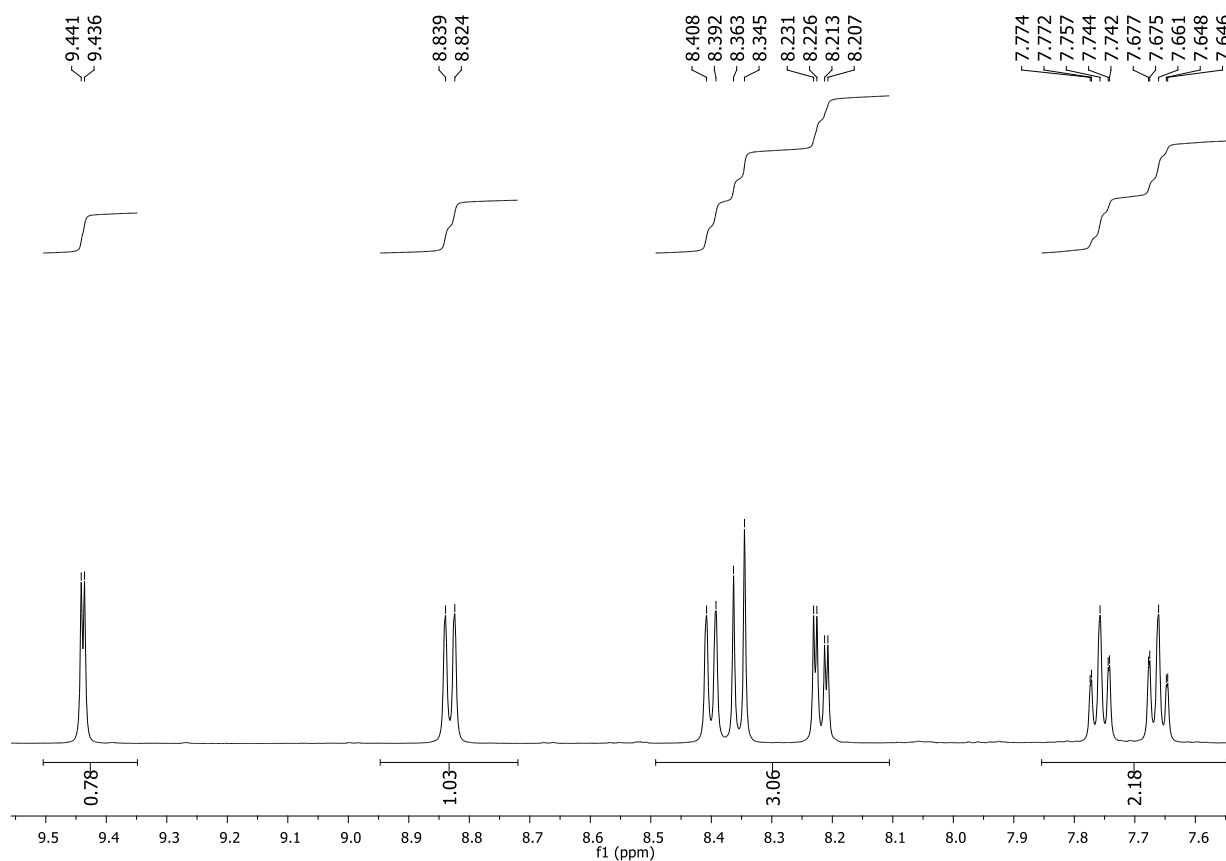
**Espectro no infravermelho do análogo 79i**



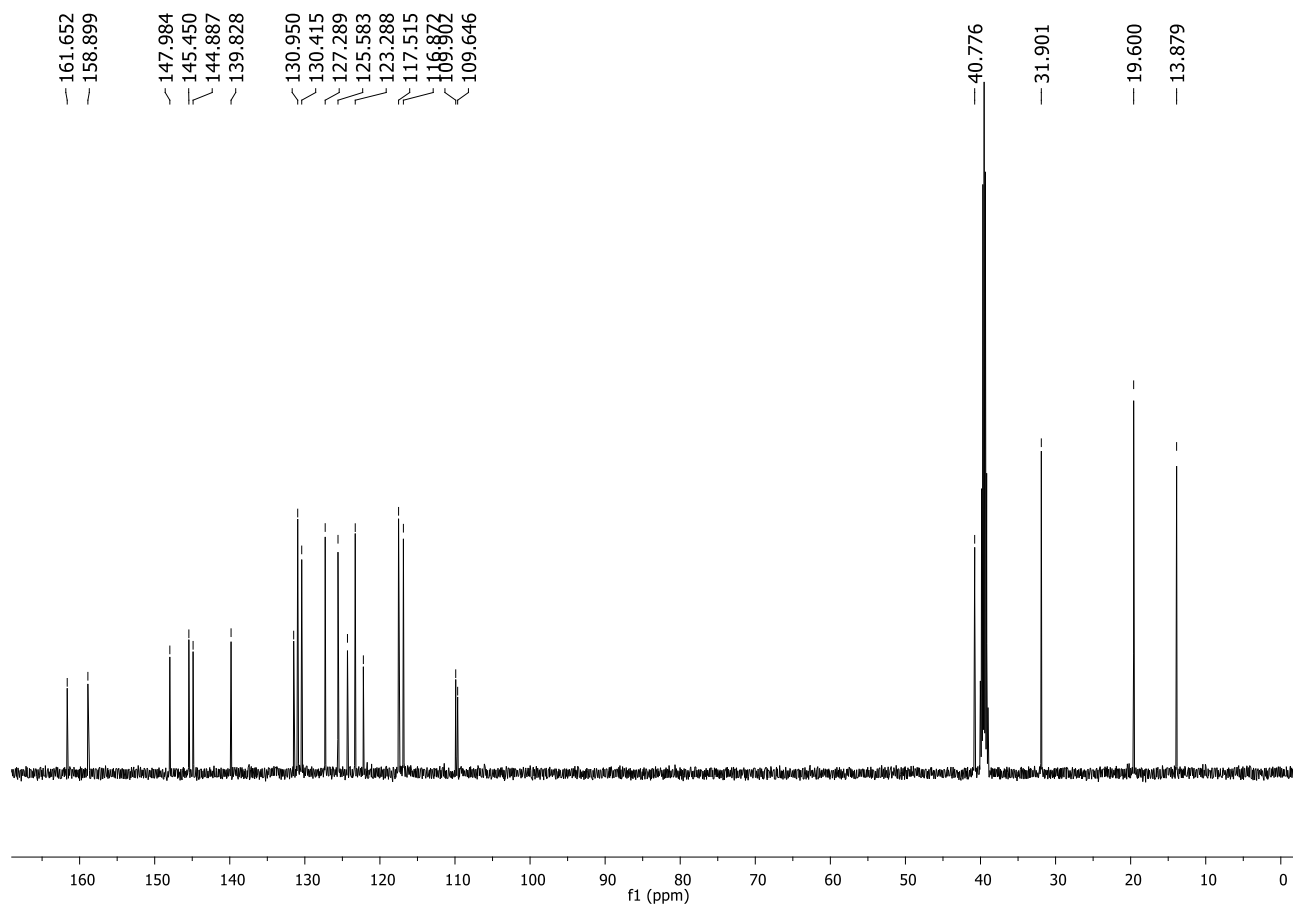
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79i**



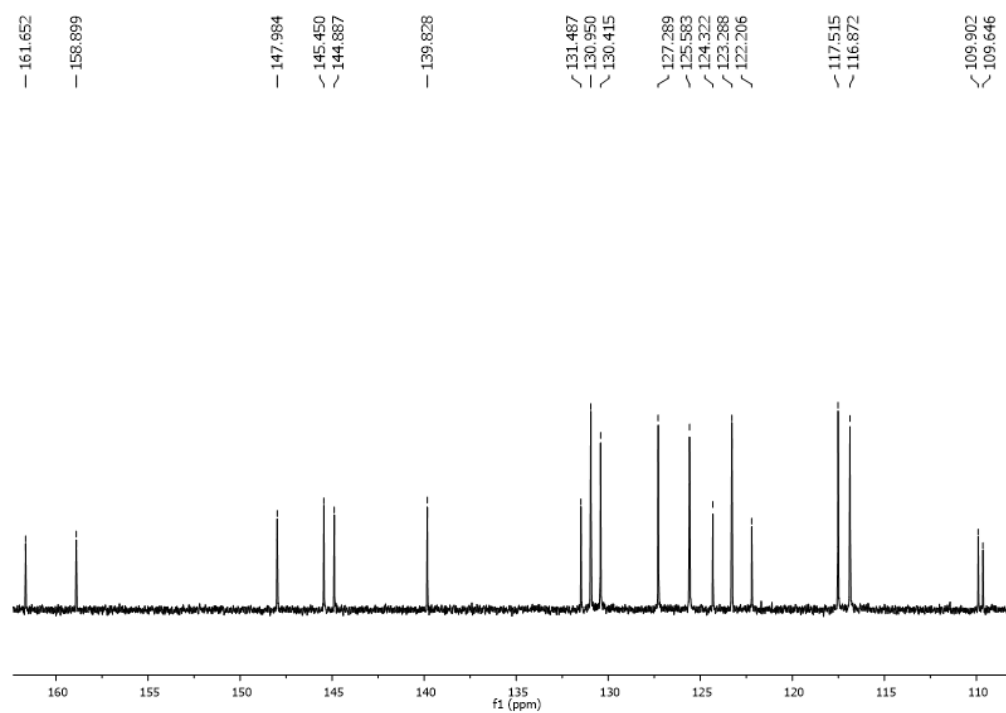
Ampliação espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79i em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)



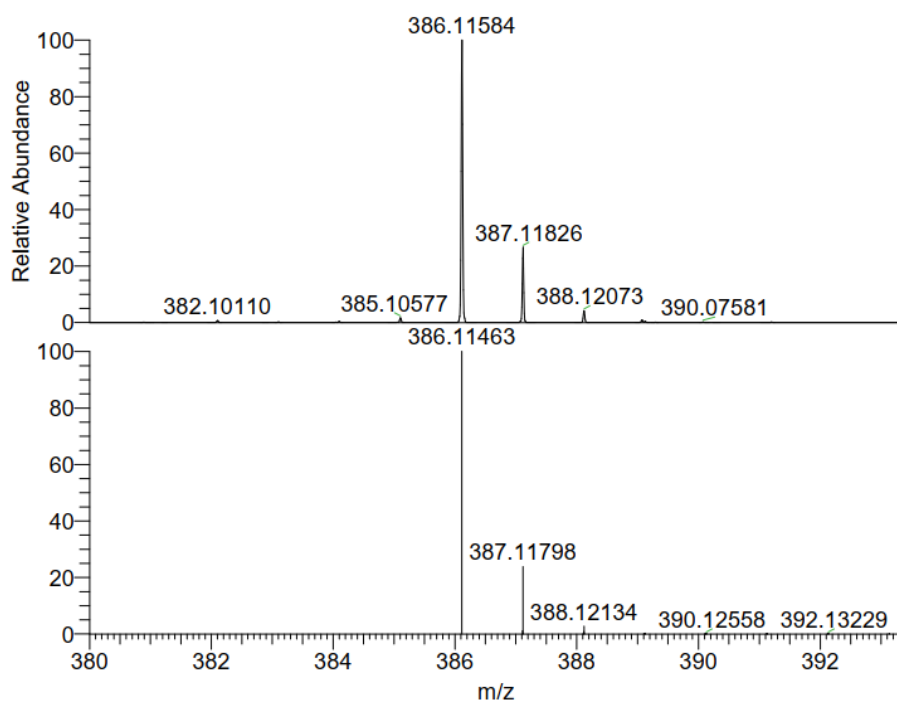
Ampliação espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79i em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo 79i em DMSO-d6 (125 MHz)



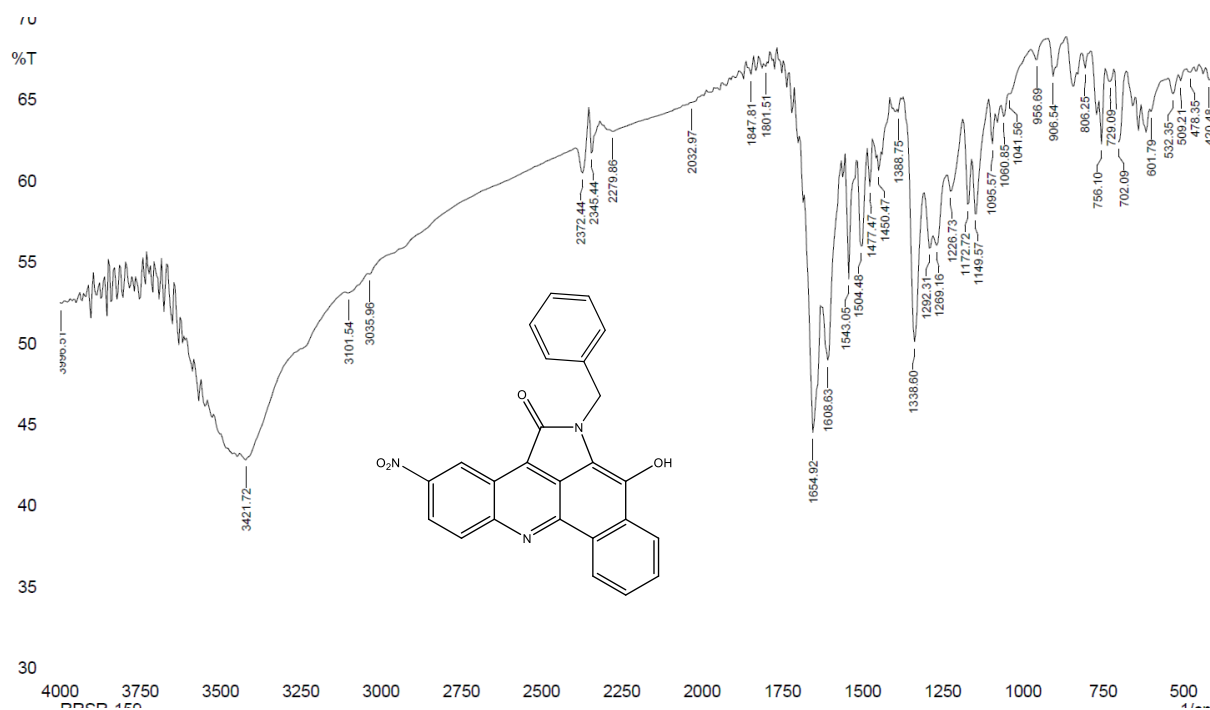
Ampliação de espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo 79i em DMSO-d6 (125 MHz)



NL:  
6.05E8  
RRSR\_162\_NEG#1  
RT: 0.00 AV: 1 T:  
FTMS - p ESI SIM  
ms  
[380.0000-  
392.0000]

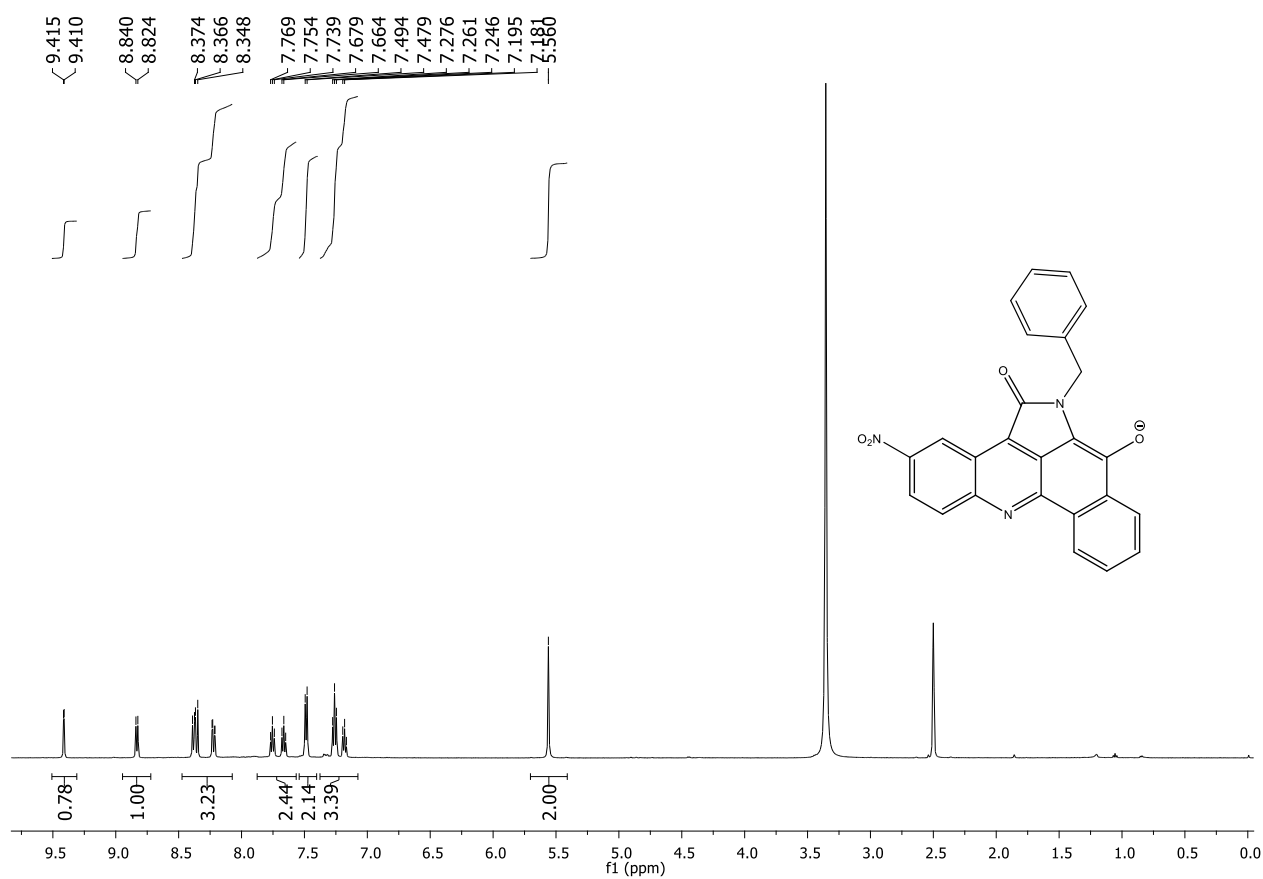
NL:  
7.72E5  
C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> +H:  
C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
pa Chrg -1

**Espectro de Massas 79i**

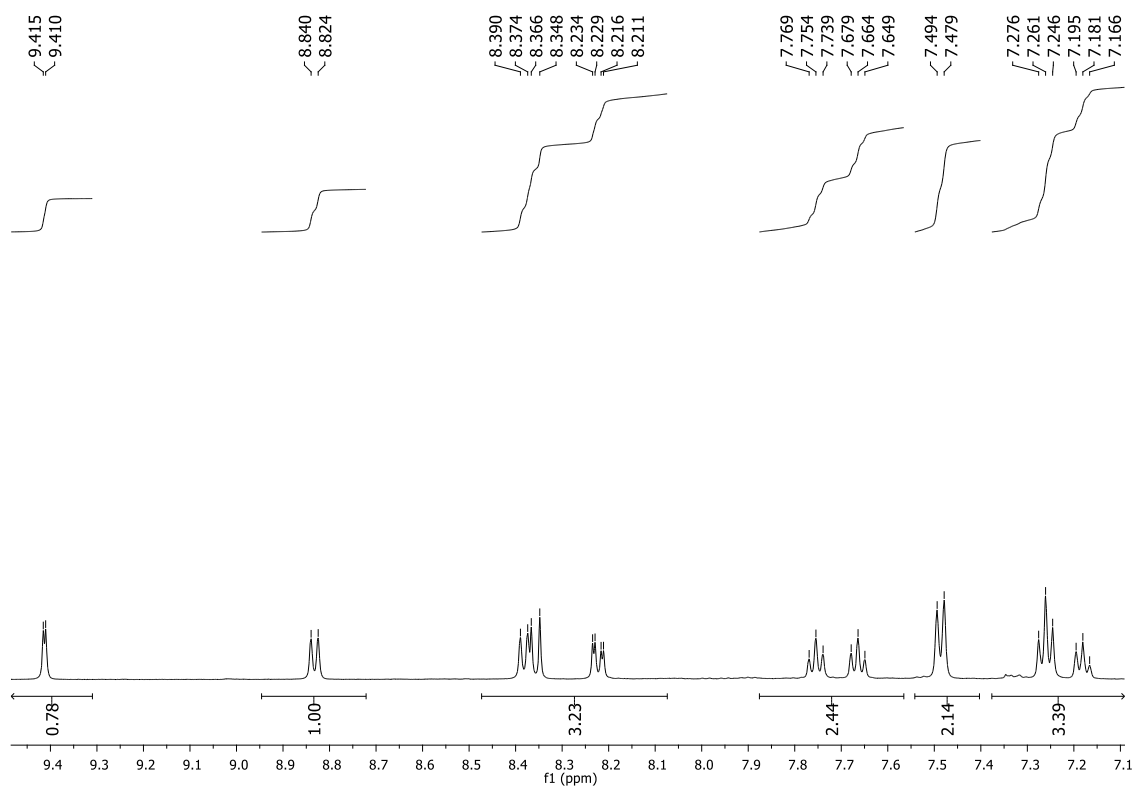


**Espectro no infravermelho do análogo 79h**

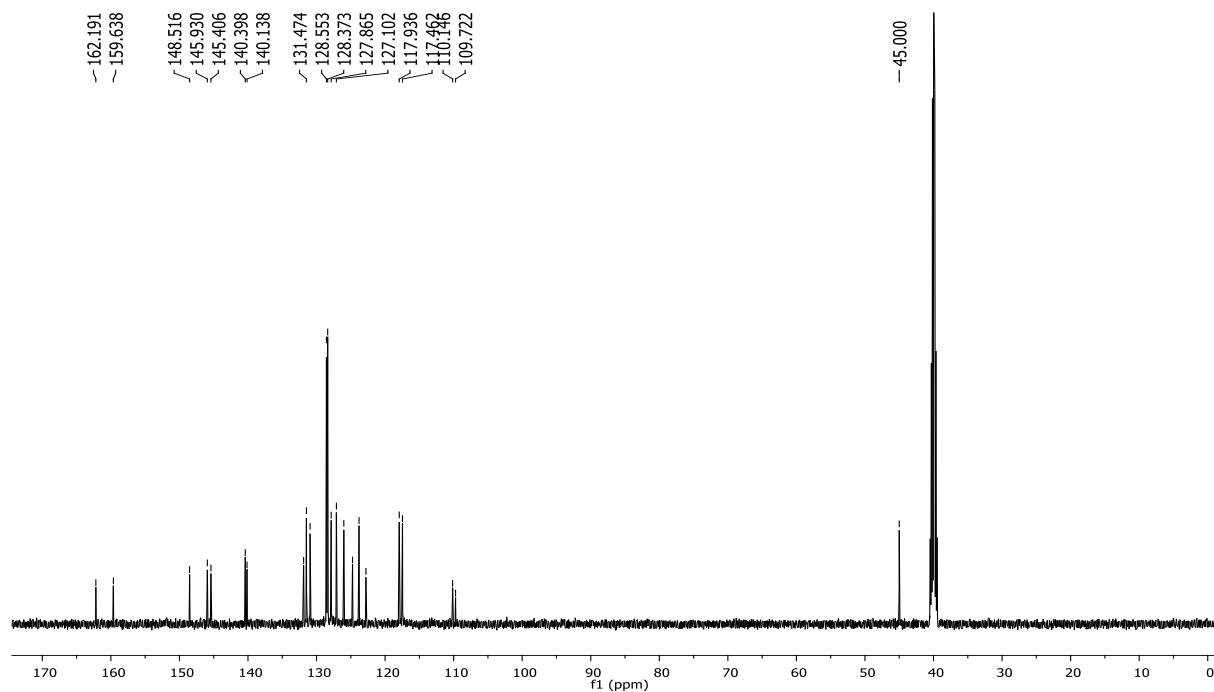




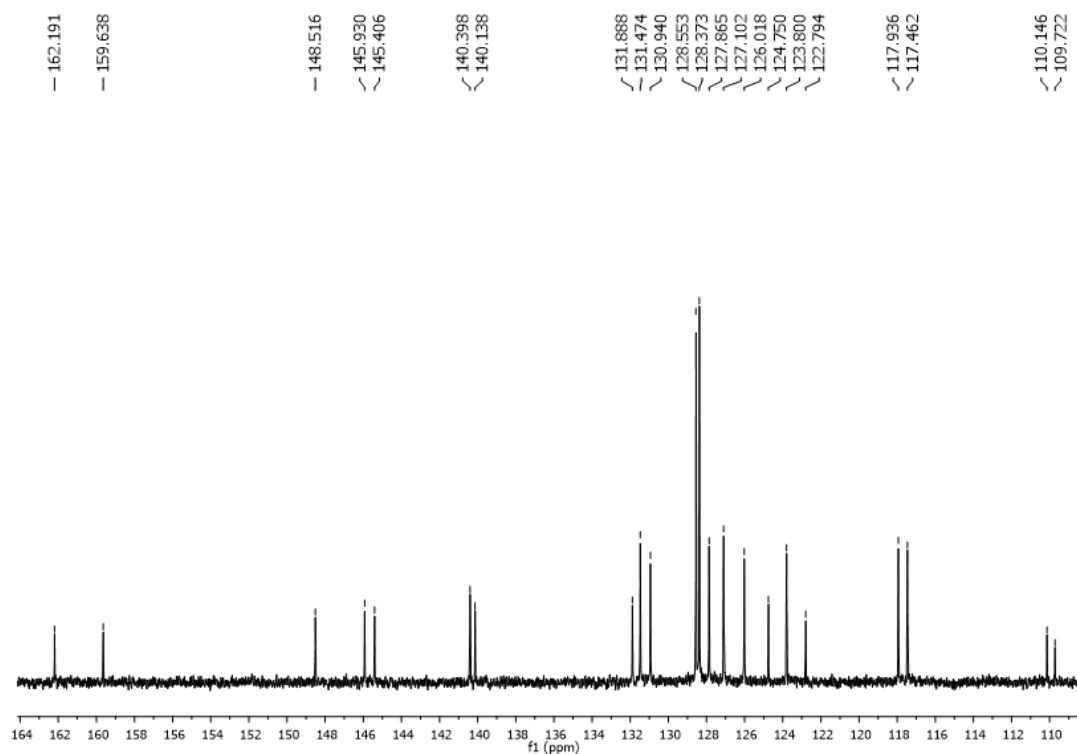
**Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79h em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**



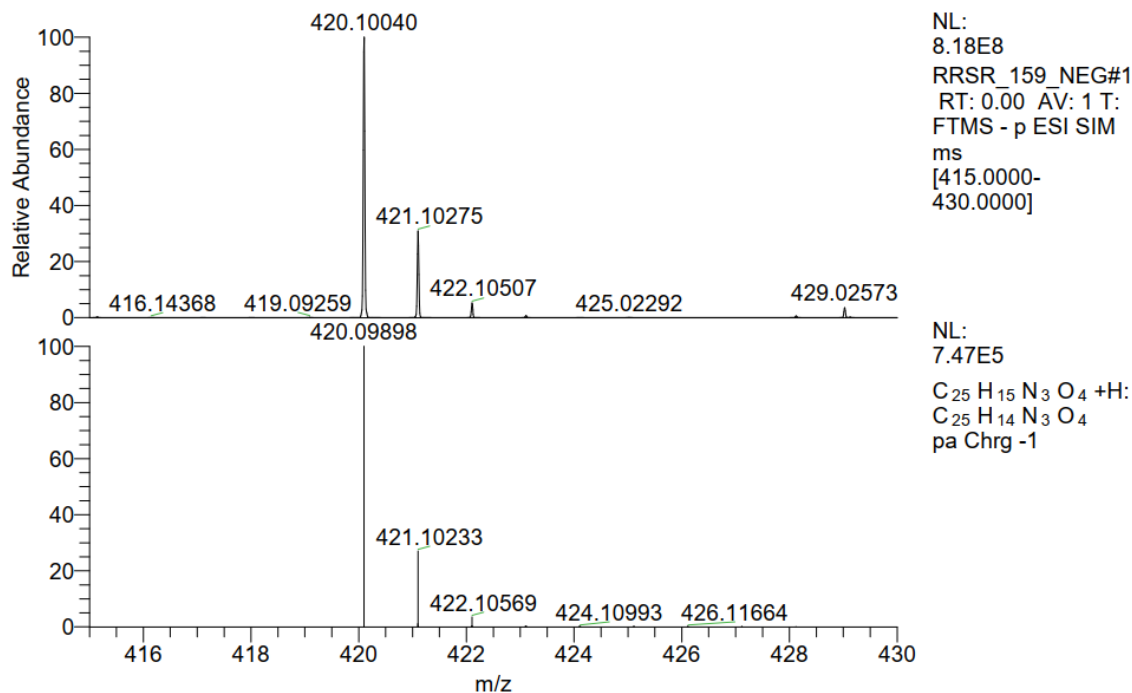
**Ampliação espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79h em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)**



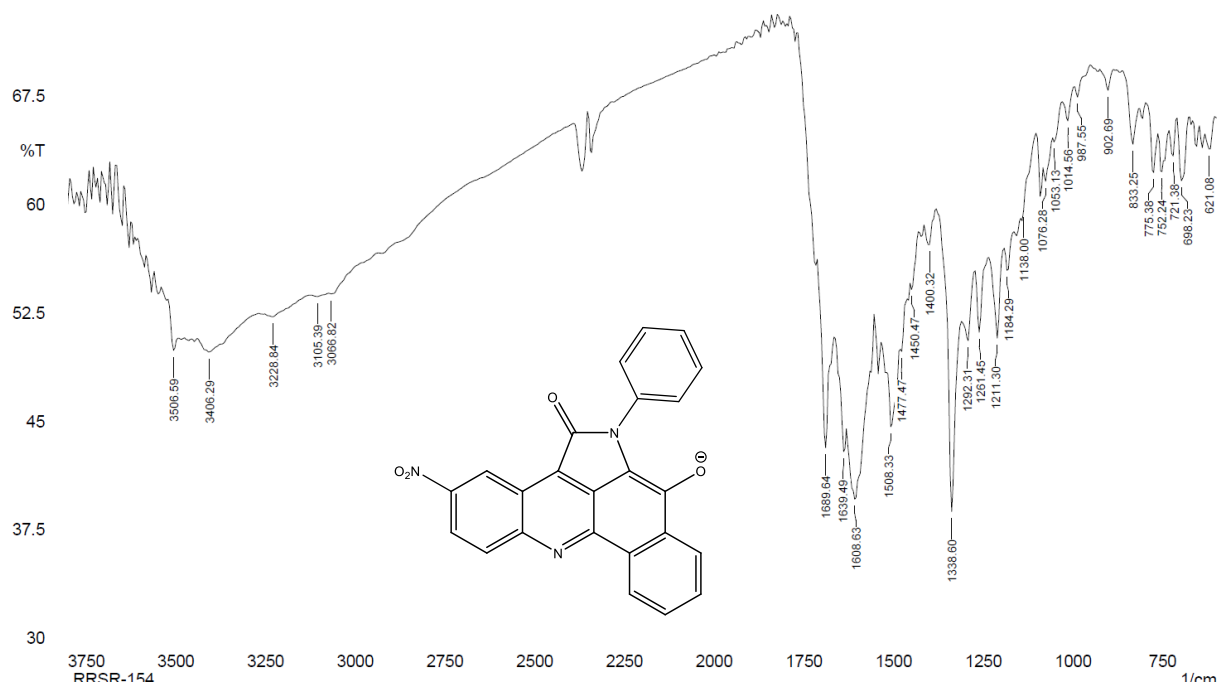
**Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do ânion do análogo 79h em DMSO-d<sub>6</sub> (125 MHz)**



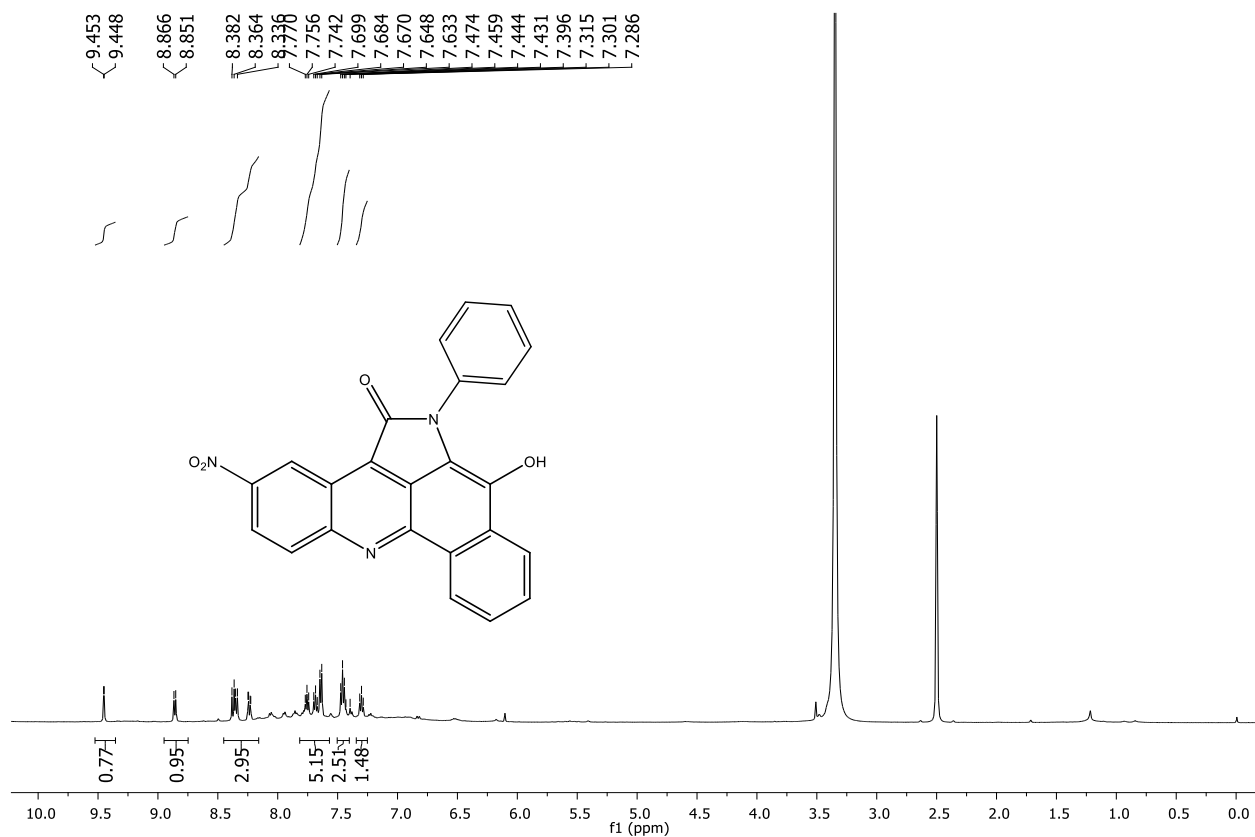
Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo 79h em DMSO- $d_6$  (125 MHz)

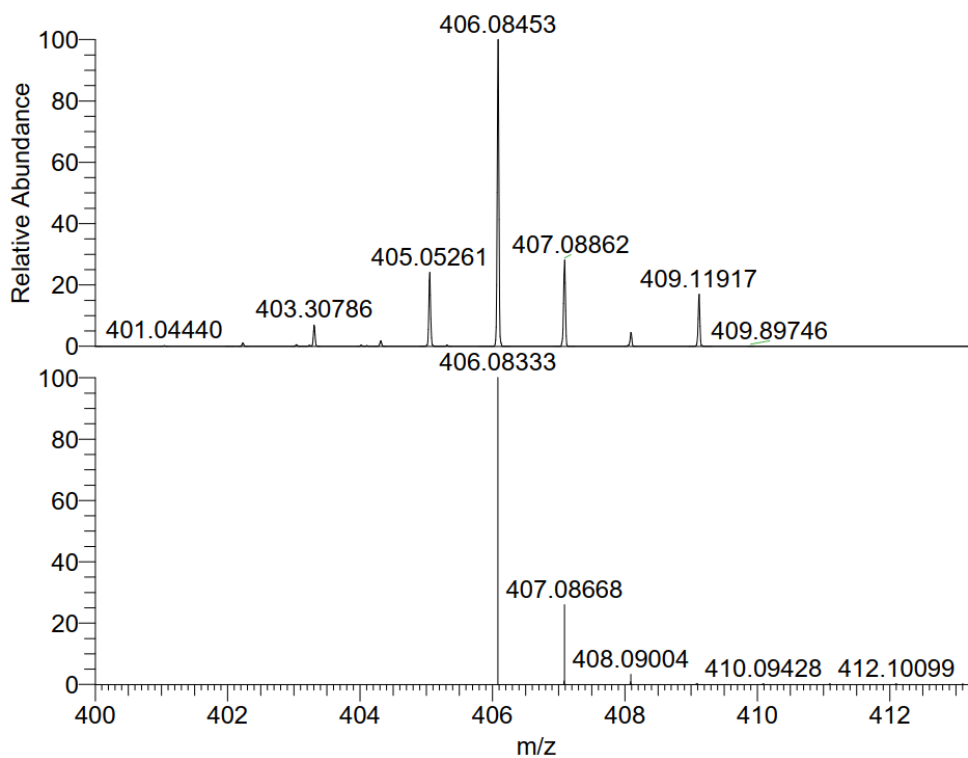


Espectro de Massas 79h



Espectro no infravermelho do análogo 79j

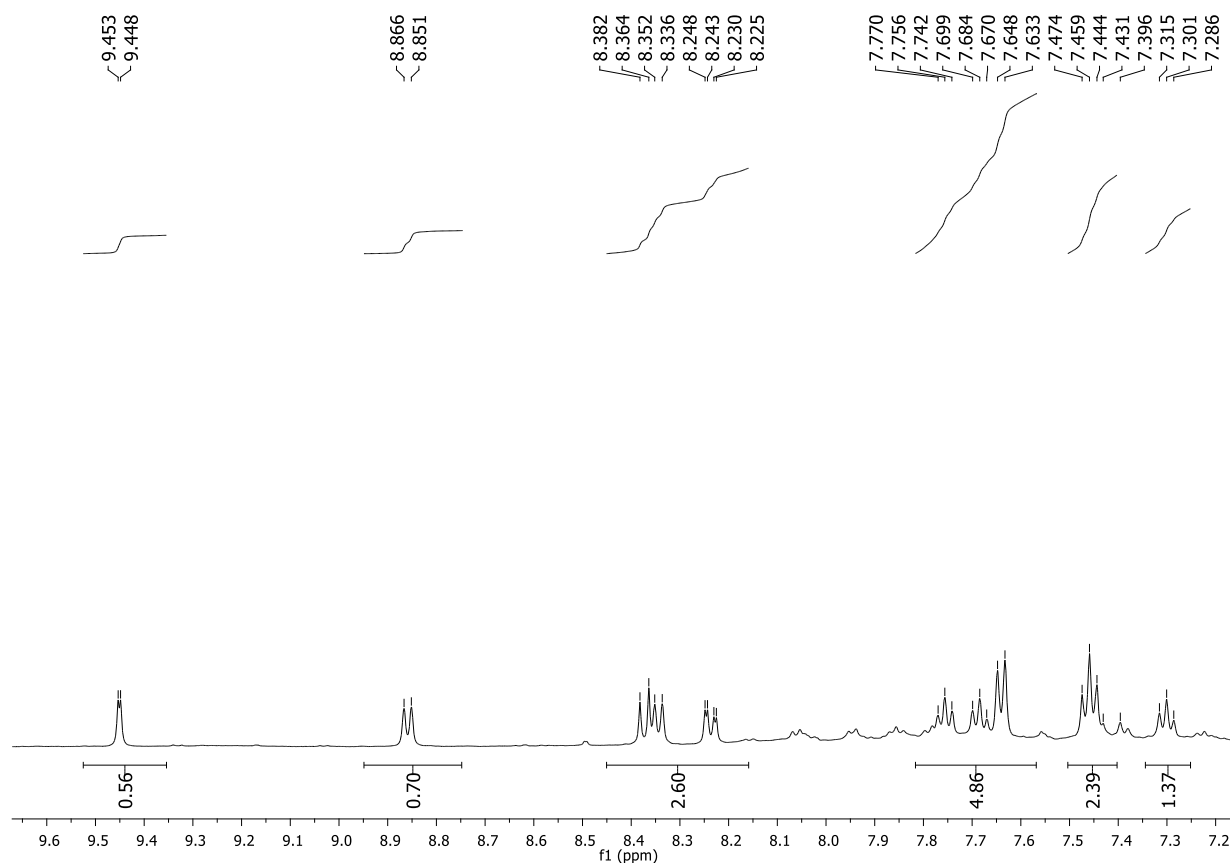
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79j em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)



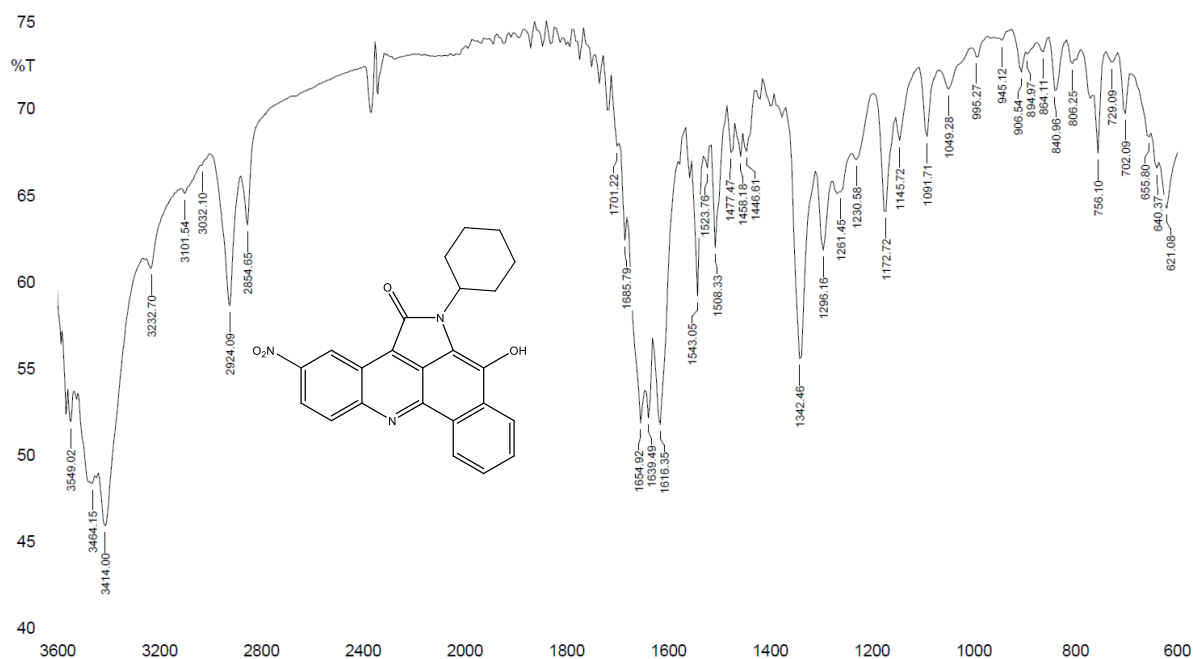
NL:  
2.52E8  
RLEO\_185\_NEG#1  
RT: 0.00 AV: 1 T:  
FTMS - p ESI SIM  
ms  
[400.0000-  
410.0000]

NL:  
7.56E5  
 $C_{24}H_{13}N_3O_4 + H$ :  
 $C_{24}H_{12}N_3O_4$   
pa Chrg -1

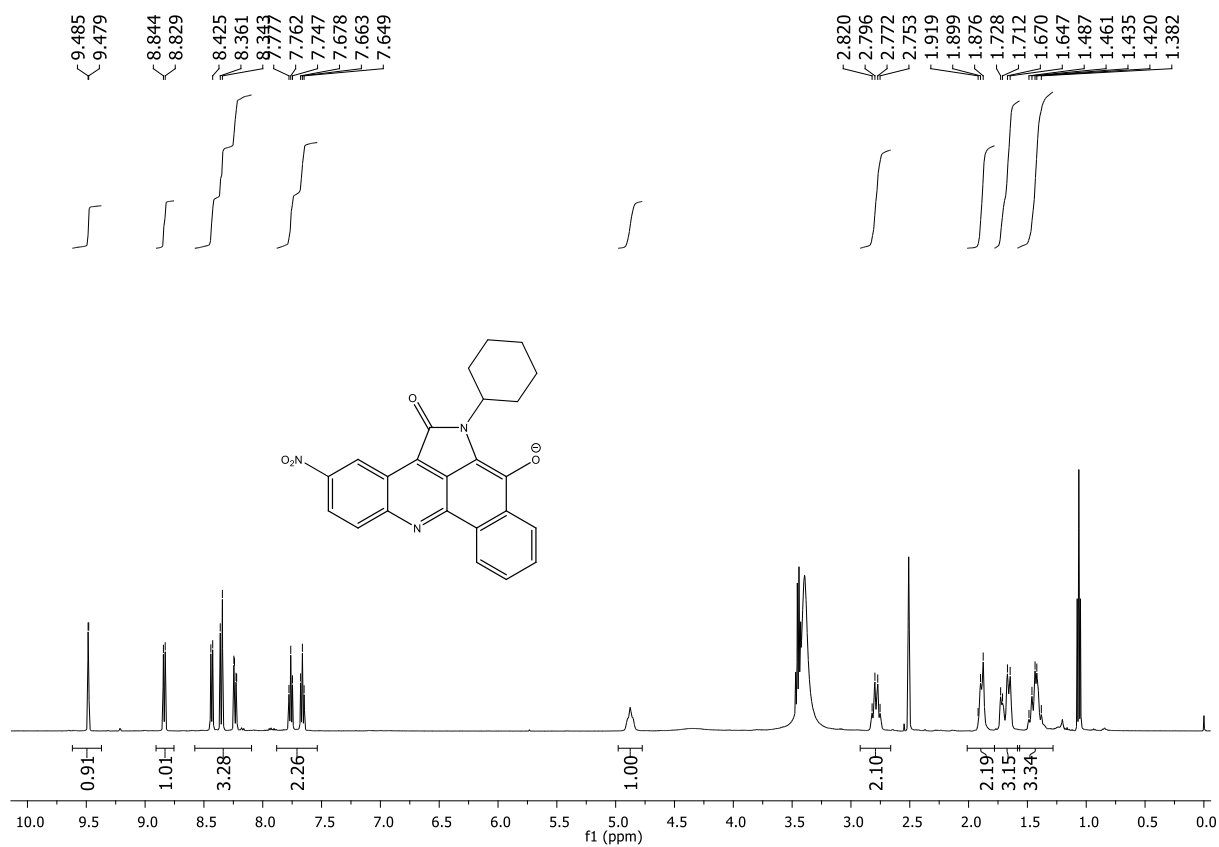
**Espectro de Massas 79j**

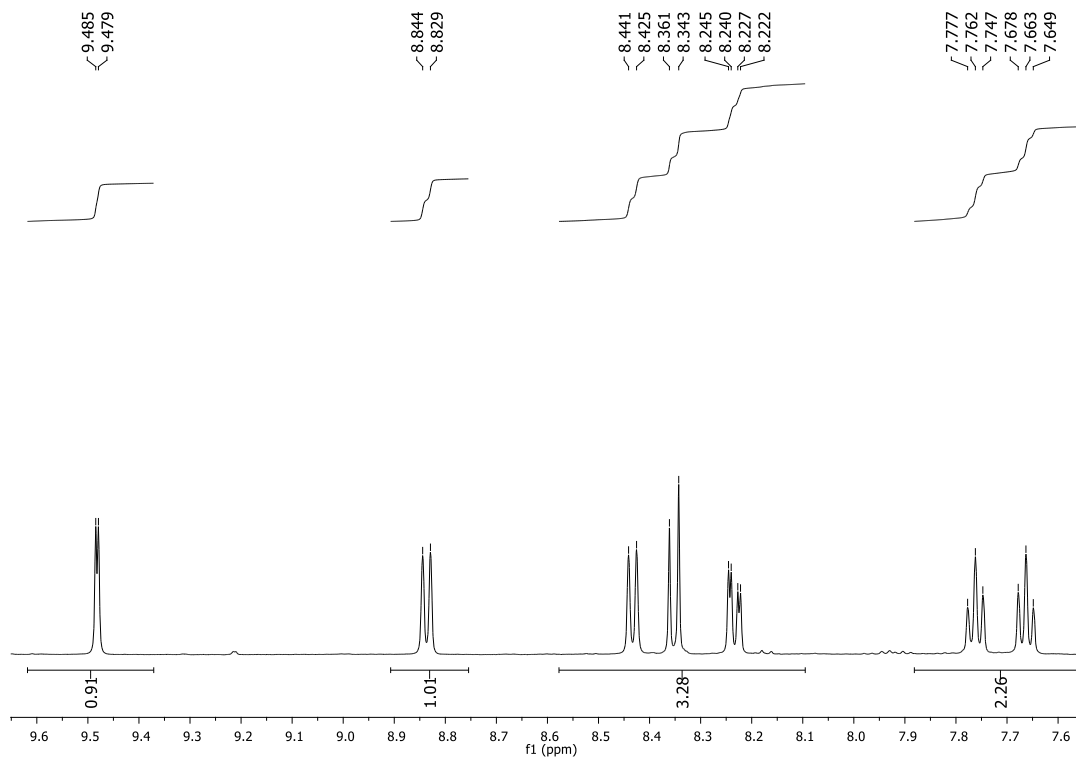


**Ampliação espectro de RMN de  $^1H$  do ânion análogo 79j em DMSO- $d_6$  (500 MHz)**

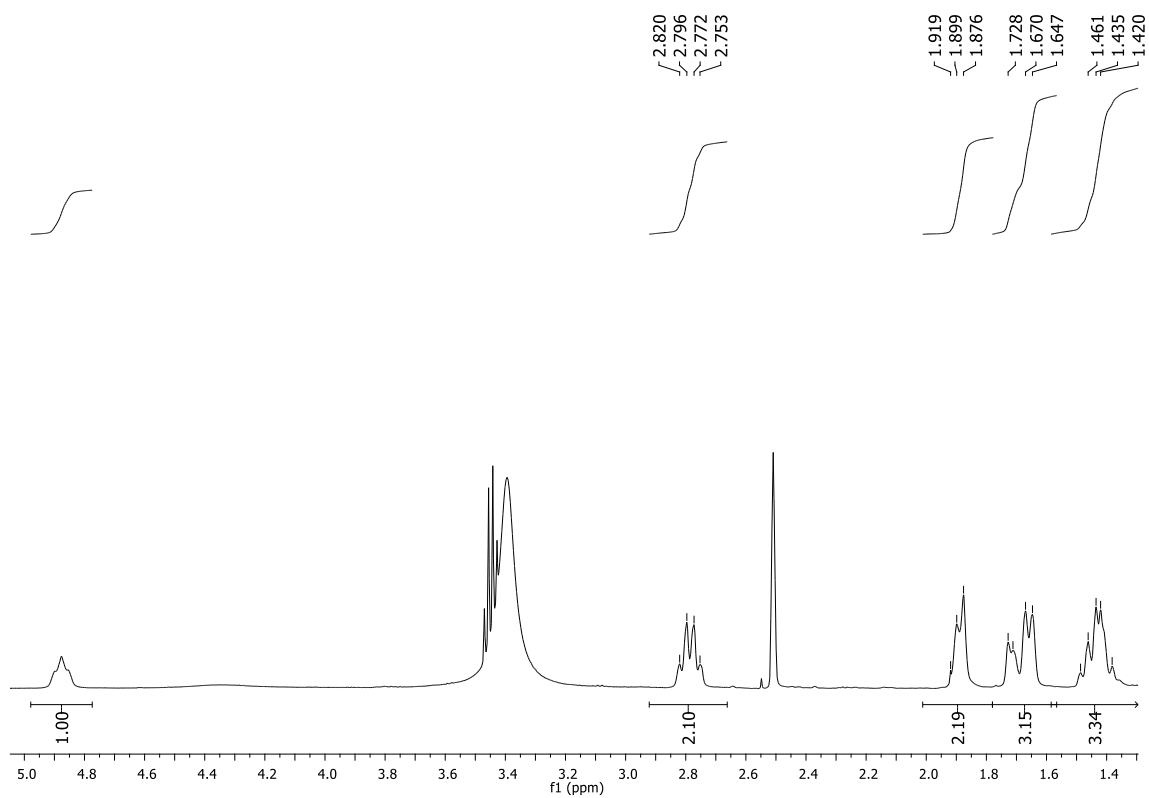


Espectro no infravermelho do análogo 79g

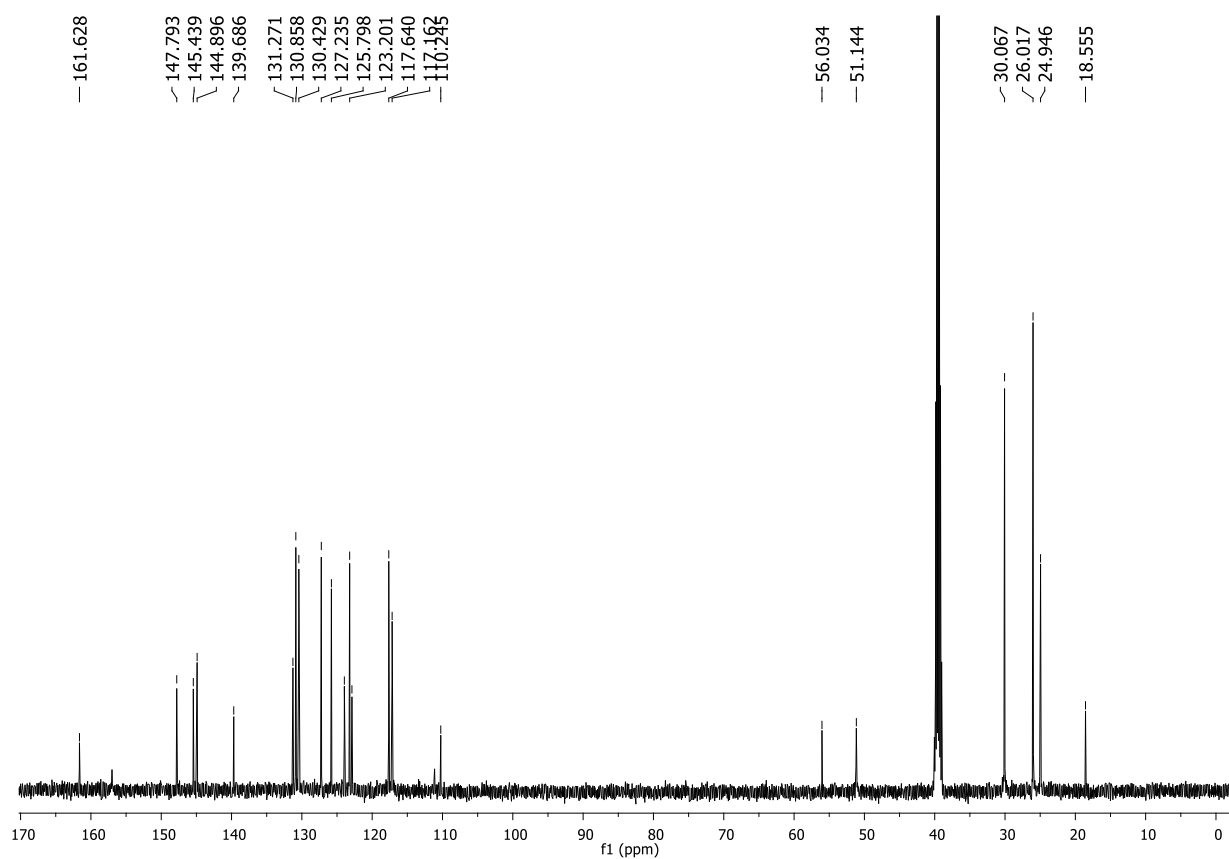
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ânion do análogo 79g em DMSO-d<sub>6</sub> (500 MHz)



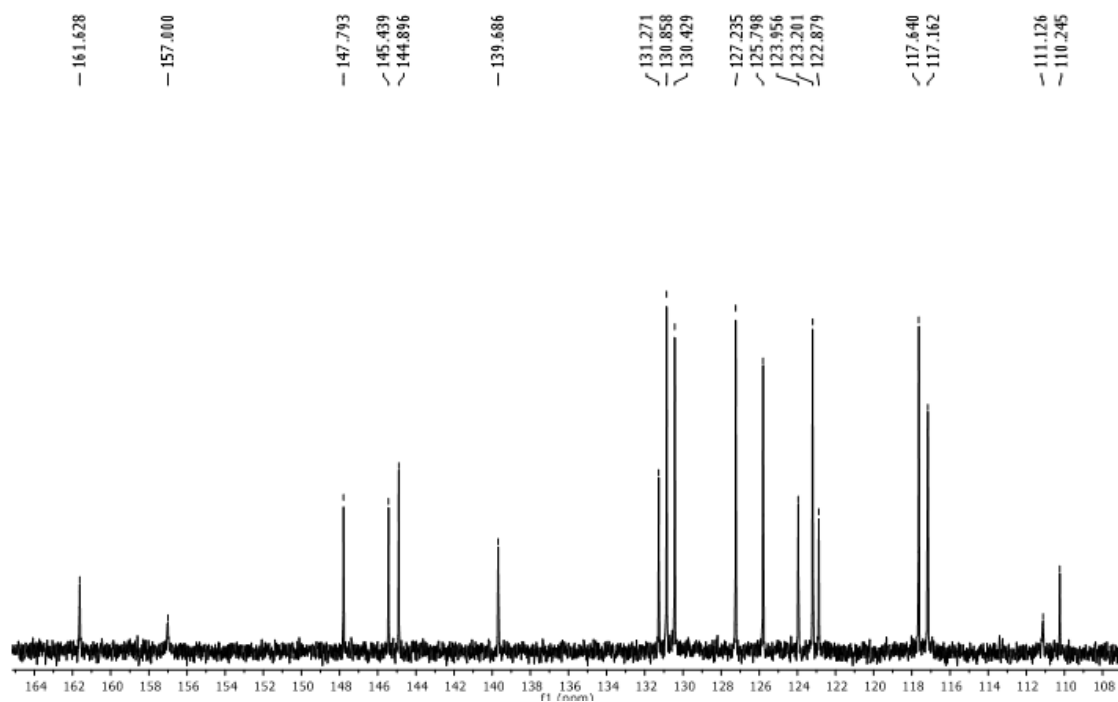
Ampliação espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ânion do análogo 79g



Ampliação espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do ânion do análogo 79g em DMSO- $\text{d}_6$  (500 MHz)

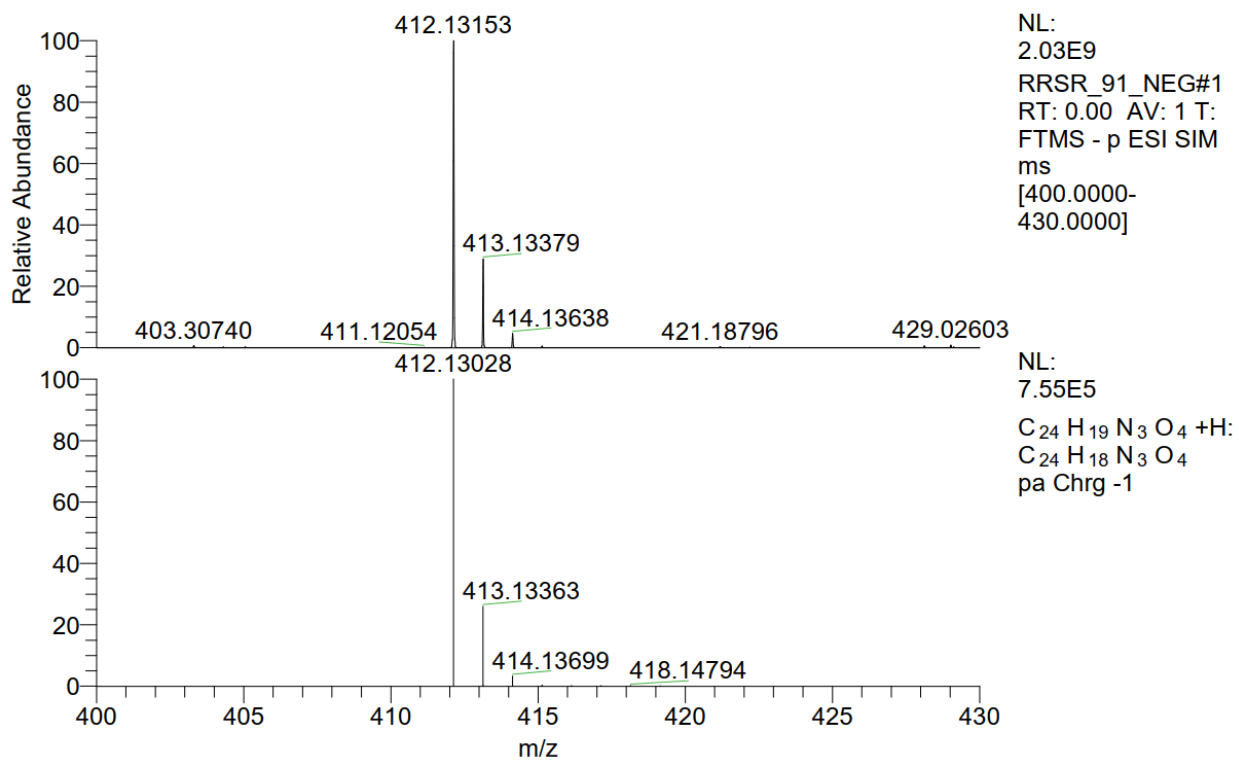


Espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  do ânion do análogo 79g em DMSO-d6 (125 MHz)



Ampliação do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  na região dos aromáticos do ânion do análogo 79g em DMSO-d6 (125 MHz)



**Espectro de Massas 79g**