



Tese de Doutorado

SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE FURAN-3-CARBOXAMIDAS, 3-AMINOMETILENODIIDROFURAN-2-ONAS E CARBAMATOS DE ETILA TRIALOMETILADOS

Helena Sebastiany Coelho

PPGQ

SANTA MARIA, RS, BRASIL.

2007

Síntese e Atividade Biológica de Furan-3-carboxamidas, 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas e Carbamatos de etila trialometilados

Por

Helena Sebastiany Coelho

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química – área de concentração em Química Orgânica – da Universidade Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **DOUTOR EM QUÍMICA**.

Santa Maria, RS – Brasil

2007

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a tese

Síntese e Atividade Biológica de Furan-3-carboxamidas, 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas e Carbamatos de etila trialometilados

Elaborada por

HELENA SEBASTIANY COELHO

Como requisito parcial para a obtenção do grau de

DOUTOR EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Nilo Zanatta – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Sydney Hartz Alves – Coorientador – UFSM

Prof. Dr. Hélio G. Bonacorso – UFSM

Prof. Dr. Rosemarino Barichello – UDESC

Prof. Dr. Pedro Eduardo Almeida da Silva – FURG

Santa Maria, 02 de março de 2007.

Aos meus pais Alice e Mário (in memória)
que me deram a vida,
e tudo que sou devo a vocês
Aos meus irmãos e sobrinhos;
E a Deus que permitiu tudo isso!

A Juarez, meu esposo, pelo amor,
apoio e paciência dedicados
nos momentos mais difíceis.
Obrigada.

A meus filhos,
Henrique e João Pedro,
razão da minha vida.

Ao Prof. Dr. Nilo Zanatta
Meu agradecimento especial pela oportunidade,
orientação e amizade
no decorrer destes anos.
Obrigada.

Ao Prof. Dr. Sydney H. Alves,
pela oportunidade que me concedeu
em trabalhar em seu grupo.
Além disso, agradeço a orientação e
amizade construída durante estes anos.
Obrigada.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos de laboratório, pelos ensinamentos, pela amizade, apoio e convivência durante estes anos. Ana, Patrícia, Juliana, Darlene, Louíse, Mauro, Tiago, Josiane, meus sinceros agradecimentos. Em especial à Simone, Leonardo, Liana e Gabriela, pela paciência e dedicação nos ensinamentos. Deise, pela ajuda nos artigos e tese, congressos realizados. A minha colega Adriana.

Aos professores que ministraram as disciplinas e contribuíram para o acréscimo de novos conhecimentos. Em especial aos professores Dr. Nilo Zanatta, Dr. Hélio Bonacorso, Dr. Marcos Martins, Dr. Sydney H. Alves e Dr. Ademir Morel.

Aos Professores Dr. Pedro E. A. da Silva, Dr. Sydney H. Alves, Dr. Hélio Bonacorso e Dr. Rosemario Barichello pela colaboração nos processos de qualificação e defesa desta tese.

Aos alunos de iniciação científica, Fábio, Kelen e Tatiana, pelo auxílio durante a elaboração deste trabalho.

Ao LAPEMI (Laboratório de Pesquisas Micológicas) pela oportunidade de realização do trabalho, pelos ensinamentos, em especial aos professores Dr. Sydney H. Alves e Dr. Jânio M. Santurio.

Aos funcionários do departamento de química, Valéria Velasquez e Ademir Sartori pela eficiência, presteza, educação e amizade.

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química e órgãos fomentadores CNPq, CAPES, FAPERGS e FATEC.

RESUMO

SÍNTESE E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE FURAN-3-CARBOXAMIDAS, 3-AMINOMETILENODIIDROFURAN-2-ONAS E CARBAMATOS DE ETILA TRIALOMETILADOS

Autora: Helena Sebastiany Coelho

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Coorientador: Prof. Dr. Sydney Hartz Alves

Este trabalho apresenta a síntese de furan-3-carboxamidas e 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas, duas séries de compostos obtidos com bons rendimentos (63-98%) e inéditos na literatura.

A síntese das furan-3-carboxamidas, iniciou com a aromatização de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano a 3-tricloroacetil furano seguido por substituição do grupo triclorometil ou do correspondente cloreto de ácido carboxílico por grupos amino substituídos.

As 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas foram obtidas, através de uma metodologia simples, em um único passo reacional, a partir da reação entre aminas e 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano em quantidades equimolares.

Os compostos sintetizados foram avaliados para atividade antimicrobiana *in vitro* frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes, fungos filamentosos, bactérias e uma espécie de alga. Alguns furan-3-carboxamidas e carbamatos de etila derivados de enamionas trialometiladas exibiram significativa atividade antimicrobiana.

A toxicidade *in vivo*, foi avaliada para uma série de aminometilenodiidrofuran-2-onas frente à *Artemia salina*. Os resultados evidenciaram significativa atividade citotóxica para os compostos 3-*N*-2-1-benzil-piperidin-4-iletiaminometilenodiidrofuran-2-ona e ácido-6-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-1,7-diidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico, quando comparados aos padrões.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Santa Maria, 02 de março de 2007

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF FURAN-3-CARBOXAMIDES, 3-AMINOMETHYLENEDIHYDRO-FURAN-2-ONES AND TRIHALOMETHYLATED ETHYL CARBAMATES

Author: Helena Sebastiany Coelho

Adviser: Prof. Dr. Nilo Zanatta

Co-adviser: Sydney Hartz Alves

The present work describes the synthesis of a new series of furan-3-carboxamides and 3-aminomethylenedihydrofuran-2-ones, through the reactions of 3-trichloroacetyl furan or furan-3-carbonyl chloride, and 3-trichloroacetyl-4,5-dihydrofuran respectively, with benzamidine, primary and secondary amines, in good yields (63-98%).

The synthesis of furan-3-carboxamides, begins from the aromatization of 3-trichloroacetyl-4,5-dihydrofuran to 3-trichloroacetyl furan followed by the nucleophilic displacement of the trichloromethyl group or the corresponding carboxylic acid chloride by nitrogen-containing compounds.

The 3-aminomethylenedihydro-furan-2-ones were obtained, from a simple methodology, in a single reaction step, by the addition reaction of amines to 3-trichloroacetyl-4,5-dihydrofuran, in the same molar quantities.

The compounds were evaluated for their *in vitro* antimicrobial activity against a panel of microorganisms including yeasts, filamentous fungi, bacteria and alga. Some of the furan-3-carboxamides and trihalomethylated ethyl carbamates exhibited significant antimicrobial activity.

The *in vivo* toxicity of a series of aminomethylenedihydrofuran-2-ones against *Artemia salina* was evaluated. The results exhibited significant activity for the compounds 3-*N*-2-1-benzyl-piperidin-4-ylethylaminemethylenedihydrofuran-2-one and 6-(2-hydroxy-ethyl)-7-oxo-1,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-2-carboxylic acid, when compared with controls.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY

Santa Maria, March 2, 2007

Sumário

Agradecimentos.....	ix
Resumo.....	x
Abstract.....	xii
Lista de Figuras.....	xviii
Lista de Tabelas.....	xxii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xxiv
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1. Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas.....	10
2.2. Síntese de Furanos 3-substituídos.....	12
2.3. Síntese de α -Aminometileno- γ -Lactonas a Partir de Precursores Cíclicos.....	16
2.4. Microrganismos Patogênicos de Interesse Clínico.....	19
2.5. Testes de Atividade Antimicrobiana <i>In Vitro</i>	26
2.6. Determinação da Toxicidade <i>In Vivo</i>	27
2.6.1. Teste de letalidade com <i>Artemia salina</i>	27
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS QUÍMICOS.....	29
3.1. Apresentação dos Compostos.....	30
3.1.1. Numeração dos Compostos.....	30
3.1.2. Nomenclatura dos Compostos.....	32
3.2. Síntese de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano.....	33
3.3. Obtenção de 3-tricloroacetilfurano.....	33
3.4. Obtenção de furan-3-carboxamidas	36
3.5. Obtenção de furan-3-carboxamidas (6j-o).....	39
3.6. Identificação dos Compostos 6a-o	43
3.7. Mecanismo Proposto para a Síntese de furan-3-carboxamidas (6a-o)....	53

3.8. Estrutura do Composto 6k obtida Através de Difração de Raios-X.....	54
3.9. Obtenção de Aminometilenodihidrofuran-2-onas.....	55
3.10. Obtenção de Carbamatos de Etila Trialometilados.....	69
4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS BIOLÓGICOS..	71
4.1. Atividade Antimicrobiana de furan-3-carboxamidas.....	72
4.2. Atividade Antimicrobiana de Aminometilenodihidrofuran-2-onas	80
4.3. Atividade Antimicrobiana de Carbamatos de Etila Trialometilados.....	81
4.4. Determinação de Toxicidade “ <i>In Vivo</i> ” de Aminometilenodihidrofuran-2-ona.....	86
4.4.1. Teste de letalidade por <i>Artemia salina</i>	86
5.CONCLUSÕES.....	88
6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	93
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	95
7.1. Seção de Procedimentos Químicos.....	96
7.1.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza.....	96
7.1.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	96
7.1.1.2. Espectroscopia de Massas/Cromatografia (HP)-CG/MS.....	96
7.1.1.3. Ponto de Fusão.....	97
7.1.1.4. Análise de Raios-X.....	97
7.1.2. Reagentes e Solventes.....	97
7.1.3. Procedimentos Experimentais.....	97
7.1.3.1. Síntese de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano	97
7.1.3.2. Síntese de 3-tricloroacetilfurano	98
7.1.3.3. Procedimento Geral para Síntese de Furan-3-carboxamidas (6a-i)...	98
7.1.3.4. Síntese do Ácido Furan-3-carboxílico	102
7.1.3.5. Síntese de Cloreto de 3-furila	103
7.1.3.6. Procedimento Geral para Síntese de Furan-3-carboxamidas (6j-o)..	103

7.1.3.7. Procedimento Geral para a Síntese de Aminometilenodihidrofuran-2-onas.....	105
7.2. Seção de Procedimentos Biológicos.....	109
7.2.1. Atividade Antimicrobiana	109
7.2.2. Microrganismos	109
7.2.3. Meios de cultura.....	111
7.2.4. Avaliação da Atividade Antimicrobiana.....	112
7.2.4.1. Técnica M27-A2 (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) frente a fungos leveduriformes.....	112
7.2.4.1.1. Preparação do inóculo.....	113
7.2.4.1.2. Inoculação no meio de cultura.....	113
7.2.4.2. Técnica M7-A4 ¹²¹ (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados frente a bactérias patogênicas.....	113
7.2.4.3. Técnica M-38 A (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da CIM dos compostos sintetizados para fungos filamentosos.....	114
7.2.4.4. Preparação do inóculo.....	114
7.2.4.5. Preparação dos compostos sintetizados para a avaliação da atividade antimicrobiana.....	115
7.2.4.6. Inoculação no meio de cultura.....	115
7.2.4.7. Incubação.....	115
7.2.4.8. Leitura do teste.....	116
7.2.4.9. Determinação da concentração bactericida ou concentração fungicida.....	116
7.2.5. Determinação de toxicidade “ <i>in vivo</i> ”.....	117
7.2.5.1. Teste de letalidade frente a <i>Artemia salina</i>	117
7.2.5.2. Protocolo de teste de letalidade frente a <i>Artemia salina</i>	117
7.2.5.2.1. Material utilizado.....	117
7.2.5.2.2. Preparo de soluções.....	118

7.2.5.2.3. Eclosão dos ovos.....	118
7.2.5.2.4. Diluição das amostras.....	119
7.2.5.2.5. Padrões.....	119
7.2.5.2.6. Procedimento.....	119
7.2.5.2.7. Resultados.....	120
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
9. ANEXOS.....	130
Anexo I: Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos Compostos Sintetizados.....	131
Anexo II: Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados.....	176
Anexo III: Dados de Raios-X do Composto 6k	186

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura de furanos com atividade biológica.....	3
Figura 2: Estrutura da α -metileno- γ -lactona.....	4
Figura 3: Numeração dos compostos sintetizados.....	30
Figura 4: Espectro de ^1H RMN a 200MHz do composto 6c em DMSO- d_6	43
Figura 5: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6c em DMSO- d_6	44
Figura 6: Espectro de Massas (IE, 70, eV) do composto 6c	53
Figura 7: ORTEP obtido por difração de raios-X do <i>N</i> -(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida (6k).....	55
Figura 8: Numeração adotada para os isômeros dos compostos 7b , 7f-g , 7i , 7o-p para atribuição dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C	59
Figura 9: Espectro de ^1H RMN a 200MHz do composto 7o em DMSO- d_6	60
Figura 10: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 7o em DMSO- d_6	61
Figura 11: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto 7o	67
Figura 12: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6a em DMSO- d_6	132
Figura 13: Espectro de ^{13}C $\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6a em DMSO- d_6	133
Figura 14: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6b em DMSO- d_6	134
Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C $\{\text{H}\}$ a 100 MHz do composto 6b em DMSO- d_6	135
Figura 16: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6c em DMSO- d_6	136
Figura 17: Espectro de ^{13}C $\{\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto 6c em DMSO- d_6	137

Figura 18: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6d em DMSO- d_6	138
Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto 6d em DMSO- d_6	139
Figura 20: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6e em DMSO- d_6	140
Figura 21: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6e em DMSO- d_6	141
Figura 22: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6f em DMSO- d_6	142
Figura 23: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6f em DMSO- d_6	143
Figura 24: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6g em DMSO- d_6	142
Figura 25: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6g em DMSO- d_6	145
Figura 26: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6h em CDCl_3	146
Figura 27: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6h em CDCl_3	147
Figura 28: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6i em DMSO- d_6	148
Figura 29: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6i em CDCl_3	149
Figura 30: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6j em DMSO- d_6	150
Figura 31: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6j em DMSO- d_6	151
Figura 32: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6k em DMSO- d_6	152
Figura 33: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6k em	

DMSO.....	153
Figura 34: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6l em DMSO.....	154
Figura 35: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6l em DMSO	155
Figura 36: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6m em DMSO.....	156
Figura 37: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6m em DMSO.....	157
Figura 38: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6n em DMSO.....	158
Figura 39: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6n em DMSO.....	159
Figura 40: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 6o em DMSO.....	160
Figura 41: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 6o em DMSO.....	161
Figura 42: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7b em DMSO.....	162
Figura 43: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7b em DMSO.....	163
Figura 44: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7f em CDCl_3	164
Figura 45: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7f em DMSO-d_6	165
Figura 46: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7g em DMSO-d_6	166
Figura 47: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7g em DMSO-d_6	167
Figura 48: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7i em CDCl_3	168
Figura 49: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7i em DMSO-d_6	169
Figura 50: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7o em DMSO-d_6	170
Figura 51: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7o em DMSO-d_6	171

Figura 52: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto **7p** em DMSO-
d₆..... 172

Figura 53: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7p em CDCl_3	173
Figura 54: Espectro de ^1H RMN a 200 MHz do composto 7q em DMSO-d_6	174
Figura 55: Espectro de ^{13}C {H} RMN a 100 MHz do composto 7q em DMSO-d_6	175
Figura 56: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6b	177
Figura 57: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6c	177
Figura 58: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6d	178
Figura 59: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6e	178
Figura 60: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6f	179
Figura 61: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6g	179
Figura 62: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6h	180
Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6i	180
Figura 64: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6j	181
Figura 65: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6k	181
Figura 66: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6l	182
Figura 67: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6m	182
Figura 68: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 6o	183
Figura 69: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 7b	183
Figura 70: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 7f	184
Figura 71: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 7i	184
Figura 72: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 7o	185
Figura 73: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto 7p	185
Figura 74 : ORTEP obtido por difração de raios-X do <i>N</i> -(4-Sulfamoilfenil) furan-3-carboxamida (6k).....	187

Índice de Tabelas

Tabela 1: Identificação dos substituintes R e R ¹ para os compostos sintetizados neste trabalho.....	7
Tabela 2: Identificação dos substituintes R e R ¹ para os compostos sintetizados neste trabalho.....	31
Tabela 3: Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	32
Tabela 4: Otimização das condições reacionais para a obtenção de 3-tricloroacetilfurano	35
Tabela 5: Condições reacionais para a síntese dos compostos furan-3-carboxamidas 6^a-i	37
Tabela 6: Condições reacionais para a síntese dos compostos furan-3-carboxamidas 6j-o	42
Tabela 7: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 6a-o	45
Tabela 8: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos 6a-o	47
Tabela 9: Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos da série 7b, 7f-g, 7i, 7o-q	57
Tabela 10: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos 7b, 7f-g, 7i, 7o-q	62
Tabela 11: Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C dos compostos 7b, 7f-g, 7i, 7o-q	63
Tabela 12: Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de furan-3-carboxamidas (6a-o) frente a fungos leveduriformes, alga e bactérias patogênicas.....	78
Tabela 13: Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de furan-3-carboxamidas (6a-o) frente a fungos filamentosos patogênicos.....	79
Tabela 14: Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de carbamatos de etila trialometilados frente a bactérias patogênicas.....	84
Tabela 15: Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de carbamatos de etila trialometilados frente a fungos leveduriformes	85
Tabela 16: Concentração letal <i>in vivo</i> de aminometilenodihidrofuran-2-onas frente a <i>Artemia salina</i>	86

Tabela 17: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto 6k	189
Tabela 18: Coordenadas Atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6k	190
Tabela 19: Parâmetros de Substituição Anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto 6k	191
Tabela 20: Comprimento de ligações [\AA] e ângulos [$^\circ$] para o composto 6k ..	192
Tabela 21: Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição isotrópica para o composto 6k	193
Tabela 22: Ligações de hidrogênio para o composto 6k	194

Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos

AIDS – Acquire of Human Immunodeficiency Syndrome
ESBL - β lactamases de amplo espectro
LDA – Diisopropilamideto de lítio
DMF – *N,N*-dimetilformamida
NBS – *N*-bromosuccinimida
AMPB – Ácido *m*-cloroperbenzóico
CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute
CIM – Concentração inibitória mínima
CFM – Concentração fungicida mínima
CBM – Concentração bactericida mínima
CCD – Cromatografia em Camada Delgada
TAS – Toxicidade *Artemia salina*
TCCA – Ácido tricloroisocianúrico
DBU – 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
THF – Tetraidrofurano
TMS – Trimetil silano
DMSO- d_6 – Dimetil sulfóxido deuterado
 $CDCl_3$ – Clorofórmio deuterado
ATCC – American Type Culture Collection
SAR – Relação Estrutura Atividade
 CL_{50} – Concentração Letal capaz de matar 50% da população total de animais
Ts – Tosil
s – Singleto
d – Dupleto
t – Tripleto
q – Quarteto
m – Multipleto
br – Sinal alargado

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A necessidade de novos fármacos, efetivos contra patologias ainda sem tratamento adequado e que possam substituir os existentes, com menores custos e reduzidos efeitos adversos, tem impulsionado a comunidade científica a novas e importantes pesquisas nesta área. A síntese orgânica tem contribuído significativamente neste aspecto, sendo responsável por cerca de 75% dos fármacos existentes no mercado farmacêutico.^{1,2} Cabe ressaltar que muitos destes fármacos são oriundos de protótipos advindos de produtos naturais, especialmente de plantas, que têm, ao longo dos anos, possibilitado a descoberta de inúmeras moléculas bioativas.³⁻⁶

A obtenção de novos heterociclos potencialmente ativos a partir das β -alcoxivinil trialometil cetonas é uma das áreas de interesse do Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE). As β -alcoxivinil trialometil cetonas vêm sendo utilizadas como blocos precursores para a síntese de diversos heterociclos como pirazóis,⁷ pirazolinas,⁸ piridinas,⁹ pirimidinas,¹⁰⁻¹³ pirimidinonas,¹⁴ isoxazóis,¹⁵ isoxazolidinas,¹⁶ isoxazolonas,¹⁷ isoselenazóis,¹⁸ carboxisoxazóis,^{19a} carboxipirazóis,^{19b-c} benzodiazepinos,²⁰ ciclofosfamida,²¹ entre outros.

Nosso Grupo de Pesquisa continua desenvolvendo novas metodologias para obtenção de novos compostos heterociclos e de outros conhecidos a partir de β -alcoxivinil trialometil cetonas. Compostos heterociclos apresentando um anel de 5 membros, são bem conhecidos e importantes assim como os furanos²² e α -metileno- γ -lactonas.²³

Derivados de furanos têm despertado interesse devido a seu grande número de aplicações farmacêuticas. Os furanos podem ser obtidos de produtos naturais bem como através de síntese orgânica.²⁴⁻²⁵ Muitos furanos obtidos de forma natural têm evidenciado interessantes atividades biológicas, assim como propriedades citotóxicas e antitumorais,²⁶⁻²⁷ anti-espasmódica,²⁸ antimicrobiana,²⁹⁻³⁰ entre outras.³¹ Uma série de nitrofurano carboxamidas exibiram boa atividade antimicrobiana *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis*,³²⁻³³ especialmente o nitrofurano II (**Figura 1**) e o composto I comercialmente conhecido como Fenfuran

(Figura 1), o qual é também usado como fungicida em sementes de tempero, para o controle de insetos.³⁴ Os furanos também são encontrados em produtos comerciais como biorreguladores agroquímicos, tintas e fotosintetizantes, óleos essenciais, cosméticos, flavorizantes e fragrâncias.³⁵⁻³⁷

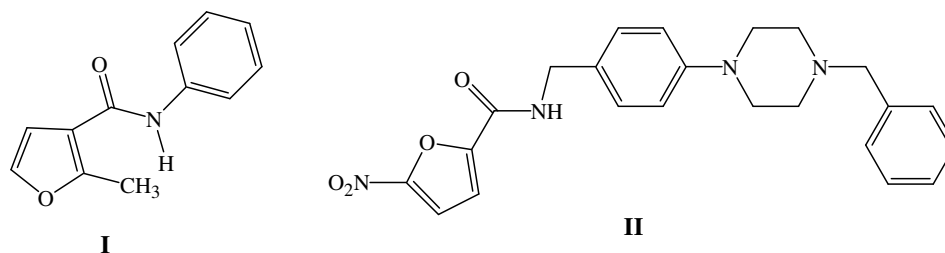


Figura 1: Estrutura de furanos com atividade biológica

O desenvolvimento de novas e convenientes estratégias para síntese dos furanos tem sido de grande importância.³⁸ Os furanos podem ser primeiramente sintetizados por ciclização de precursores acíclicos³⁹⁻⁴¹ ou através da derivatização na posição-2 do furano.⁴² A introdução do substituinte na posição 2 ou 5 do furano é relativamente simples e ocorre por substituição eletrofílica aromática.³⁷ No entanto, é necessária uma estratégia especial para obter uma substituição na posição-3 (ou 4) de furanos.⁴³ Poucas metodologias de funcionalização na posição-3 em furanos têm sido relatadas. Algumas envolvem múltiplos passos reacionais,⁴⁴⁻⁴⁶ modificações de derivados de butirolactonas,⁴⁷ ou a síntese é realizada com o uso de reagentes de alto custo.⁴⁸ Atualmente, encontram-se poucos relatos na literatura referentes à síntese de furanos contendo carboxamidas na posição-3.⁴⁹

Recentemente, nosso grupo de pesquisa publicou uma rota sintética simples e conveniente para produzir o ácido furan-3-carboxílico e respectivos ésteres e amidas através da aromatização de 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano⁵⁰ para 3-tricloroacetil furano seguido de substituição nucleofílica do grupo triclorometila, por hidroxila, alcóxilas e aminas, respectivamente.²² As furan-3-carboxamidas, recentemente sintetizadas, foram avaliadas frente a um grupo de

microrganismos incluindo fungos, bactéria e uma alga. Alguns destes compostos exibiram importante atividade antimicrobiana *in vitro*.⁵¹

As α -metileno- γ -lactonas, também são compostos heterocíclicos de cinco membros, as quais constituem uma importante classe de compostos devido a unidade estrutural fazer parte de produtos biologicamente ativos⁵² e também por fazer parte de produtos naturais (**Figura 2**).



Figura 2: Estrutura da α -metileno- γ -lactona

Diferentes metodologias têm sido desenvolvidas para a síntese de α -metileno- γ -lactonas. O método mais empregado para a construção da unidade estrutural das α -metilenolactonas envolve a reação de precursores acíclicos⁵³ (ácidos 2-metilbromo acrilatos, ésteres 2-metilbromo acrilatos e compostos carbonílicos) catalisados por metais. Nessas reações, do tipo Reformatsky, foram empregados com sucesso metais como zinco⁵⁴, cromo⁵⁵, estanho⁵⁶ e mais recentemente o índio⁵⁷ (reação realizada em meio aquoso). Com menos freqüência, são empregadas as metodologias de α -metilação⁵⁸ de γ -butirolactonas e reações de condensação aldólica⁵⁹ entre γ -butirolactonas e aldeídos aromáticos para a síntese de α -metileno- γ -lactonas.

Recentemente, foi publicada uma comunicação mostrando uma síntese simples e conveniente de α -aminometileno- γ -lactona a partir da reação de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano com aminas em um único passo reacional, sob condições brandas e obtendo-se bons rendimentos.²³

A atividade biológica da função carbamato presente em compostos orgânicos tem sido reportada recentemente.⁶⁰⁻⁶¹ A introdução de grupos

carbamatos em moléculas orgânicas tem evidenciado promissora atividade antimicrobiana.⁶² Além disso grupos carbamatos são frequentemente usados como versáteis blocos sintéticos.^{60,63} Os carbamatos são compostos atraentes por serem de fácil preparação e ainda pela sua estabilidade química.⁶⁴⁻⁶⁵ Enquanto que, os carbamatos cíclicos são descritos na literatura como compostos biologicamente ativos mostrando, por exemplo, atividade antitumoral.⁶⁶ Por outro lado, tem sido reportado que a introdução de um grupo trifluormetil em heterociclos, frequentemente, resulta em maior atividade quando comparado ao composto sem esse grupo. Este fato é, provavelmente, relatado devido a alta lipofilicidade do grupo trifluormetil.⁶⁷ Recentemente têm sido observado que heterociclos contendo grupos triclorometil são mais ativos que os análogos trifluormetilados⁶⁸ como, por exemplo, NTPDase a qual apresenta efeito inibitório em sinaptosomas de córtex cerebral de ratos,^{68a} efeito antinoceptivo em camundongos,^{68b} bem como efeito antitérmico e antipirético.^{68c}

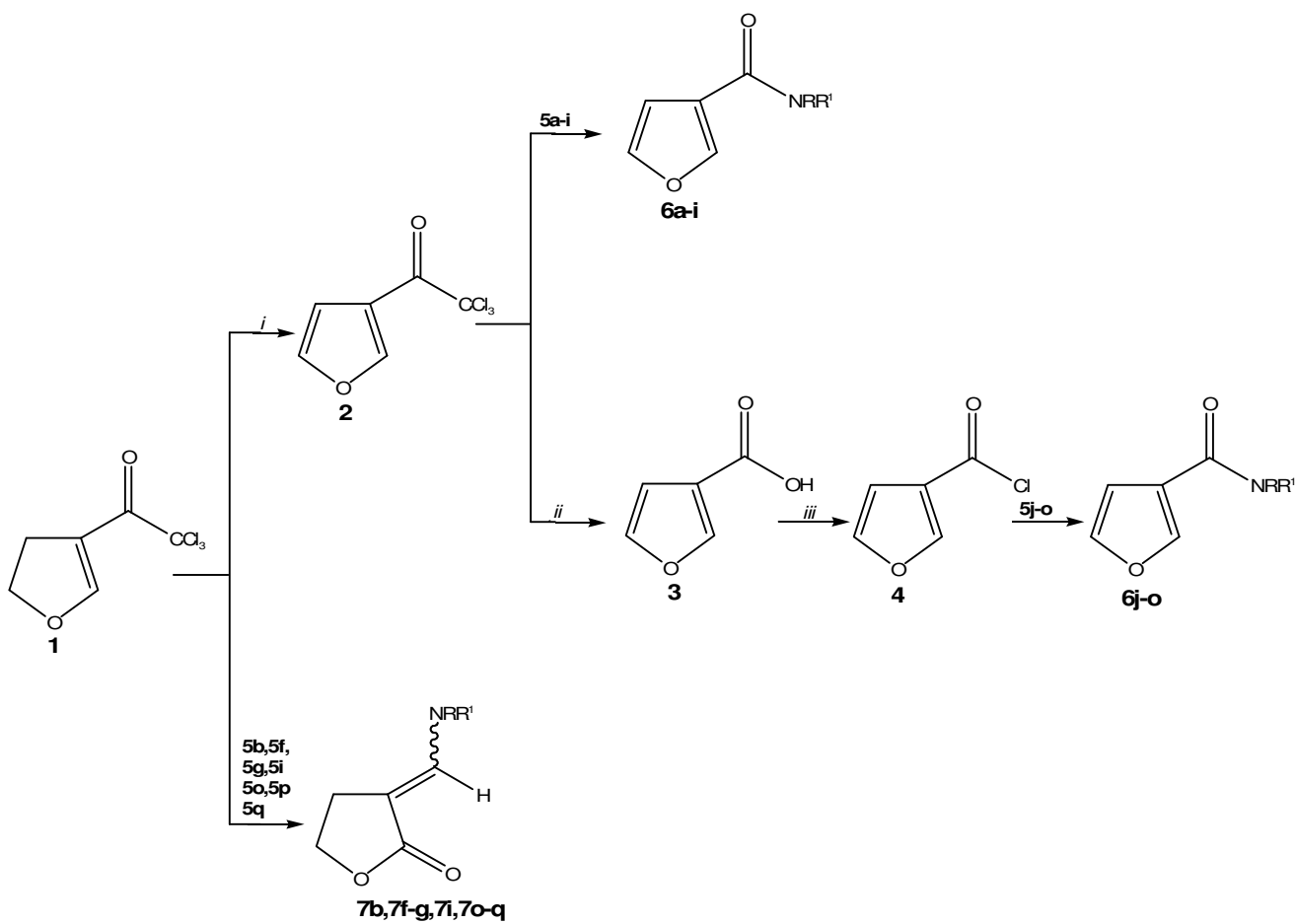
Assim, dando continuidade aos trabalhos desenvolvidos em nosso laboratório, diante da importância biológica e da complexidade em sintetizar furanos e lactonas através de rotas sintéticas clássicas geralmente empregadas, este trabalho tem como objetivo:

♦ Sintetizar, isolar e elucidar novas séries de furan-3-carboxamidas **(6)** e 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas **(7)** (α -aminometileno- γ -lactonas) **(Esquema 1 e Tabela 1)**.

♦ Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* de furan-3-carboxamidas, 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas e de carbamatos de etila trialometilados **(Esquema 2)** frente a um grupo de microrganismos como fungos leveduriformes, fungos filamentosos, bactérias e uma espécie de alga.

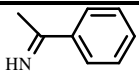
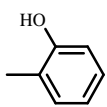
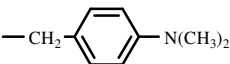
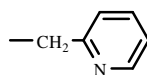
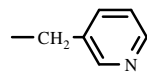
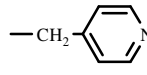
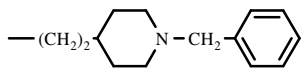

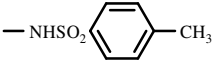
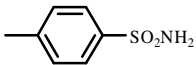
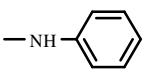
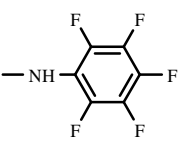
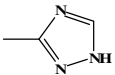

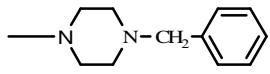

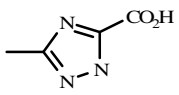
♦ Determinar a toxicidade *in vivo* de 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas.

Esquema 1:

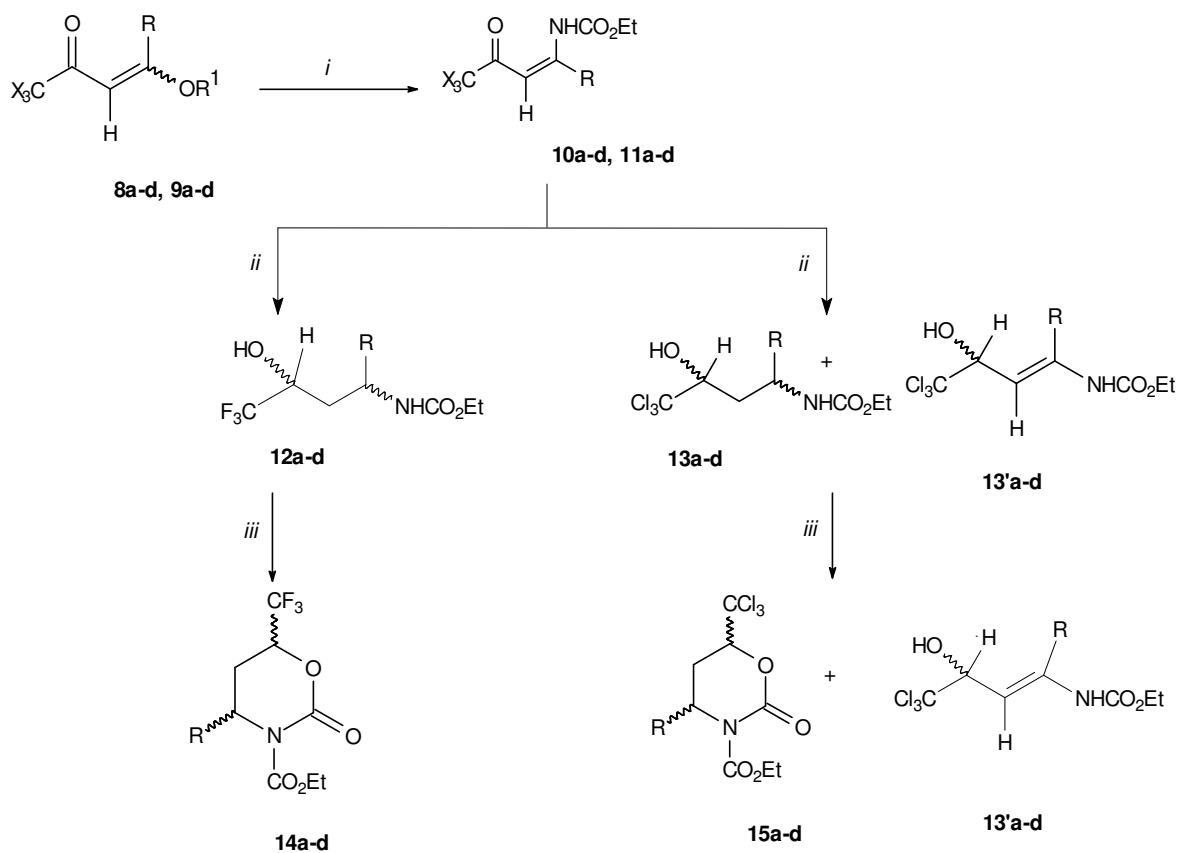


i: NBS, AMCPB, CCl_4 , Ref. 22
ii: KOH, benzeno, Ref. 22
iii: SOCl_2 , tolueno, DMF, Ref. 113-114
 R, R¹: Tabela 1

Tabela 1: Identificação dos substituintes R e R¹ para os compostos sintetizados neste trabalho.

Composto	R	R ¹
6a	H	
6b, 7b	H	—(CH ₂) ₃ OH
6c	CH ₃	CH ₃
6d	H	
6e	H	—CH ₂ —  N(CH ₃) ₂
6f, 7f	H	—CH ₂ — 
6g, 7g	H	—CH ₂ — 
6h	H	—CH ₂ — 
6i, 7i	H	—(CH ₂) ₂ —  N—CH ₂ — 
6j	H	—NHSO ₂ —  —CH ₃
6k	H	—  —SO ₂ NH ₂
6l	H	—NH— 
6m	H	—NH— 
6n	H	— 
6o, 7o	H	— 
7p	H	—  N—CH ₂ — 
7q	H	— 

Esquema 2:



Compostos	R	R ¹	X	Compostos
a	H	Et	F	8, 10, 12, 14
b	Me	Me	Cl	9, 11, 13, 15
c	Ph	Me		
d	4-Me-Ph	Me		

i: NH₂COOEt, CH₂Cl₂/CHCl₃, p-TsOH, ref. 117

ii: NaBH₄, EtOH, ref. 117

iii: (CCl₃O)₂CO, (CH₂)₂Cl₂, Et₃N, ref. 117

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar as principais referências relacionadas à síntese de furan-3-carboxamidas, 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas bem como suas atividades biológicas e a importância dos principais microrganismos de prevalência clínica. Primeiramente, serão abordados, resumidamente, os principais métodos de síntese das β -alcoxivinil trialometil cetonas.

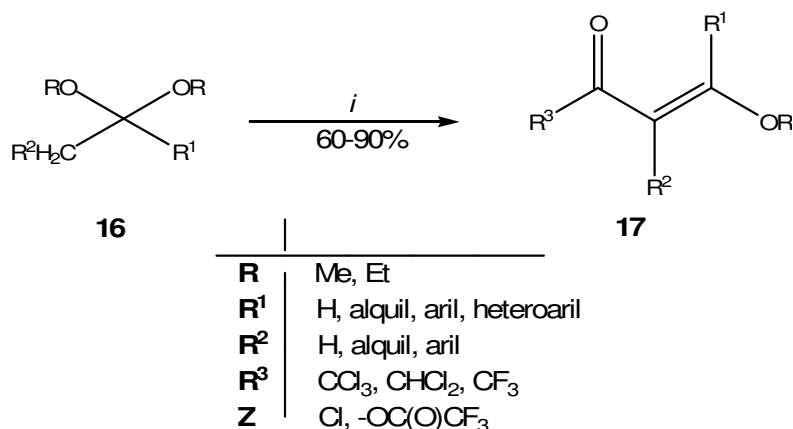
2.1. Síntese de β -Alcoxivinil Trialometil Cetonas

As β -alcoxivinil trialometil cetonas apresentam um elevado potencial sintético devido à semelhança de suas propriedades químicas aos sistemas 1,3-dicarbonílicos. A principal diferença está na distinta reatividade dos dois centros eletrofílicos, conduzindo, então, a reações mais regioseletivas.

A literatura sobre a preparação de β -alcoxivinil trialometil cetonas e a sua utilização como 1,3-dieletrófilos é muito ampla, tendo sido inicialmente publicada por Effenberger e colaboradores⁶⁹ e por Hojo e colaboradores.⁷⁰

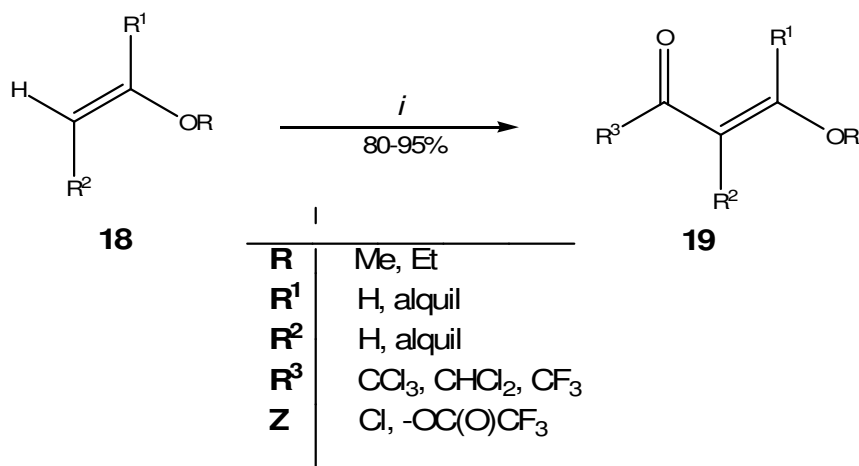
O NUQUIMHE, desde 1986, vem produzindo uma série de β -alcoxivinil trialometil cetonas, as quais são obtidas de maneira geral, a partir da acilação de acetais⁷¹ **16** (**Esquema 3**) ou enoléteres^{50,72} **18** com agentes acilantes halogenados (**Esquema 4**).

Esquema 3:



i: R³-C(O)Z, Py, CHCl₃, 60-70°C, 20h

Esquema 4:



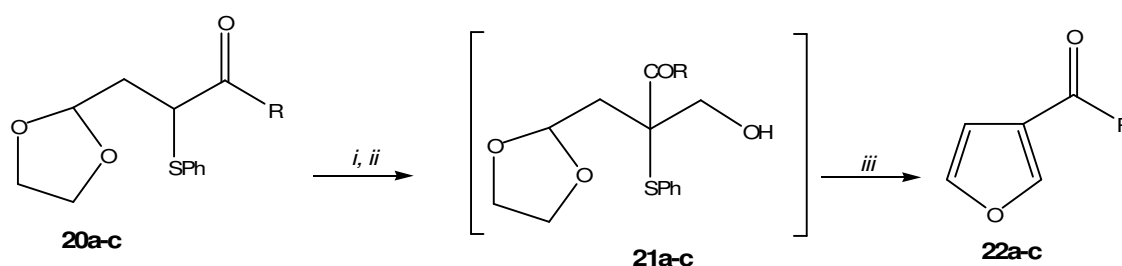
i: R³-C(O)Z, Py, CHCl₃, 0-25°C, 16h

As β-alcoxivinil trialometil cetonas vêm sendo utilizadas como blocos precursores para a síntese de diversos heterociclos como pirazóis,⁷ pirazolinas,⁸ piridinas,⁹ pirimidinas,¹⁰⁻¹³ pirimidinonas,¹⁴ isoxazóis,¹⁵ isoxazolinas,¹⁶ isoxazolonas,¹⁷ isoselenazóis,¹⁸ carboxisoxazóis,^{19a} carboxipirazóis,^{19b-c} benzodiazepinos,²⁰ ciclofosfamida,²¹ entre outros.

2.2. Síntese de Furanos 3-substituídos

Em 1979, Inomata e colaboradores⁴⁵, sintetizaram 3-acilfuranos (**22a-c**) a partir de 3-acil-3-(feniltio)-propanal etil acetal (**20**) o qual foi primeiramente tratado com diisopropilamideto de lítio (LDA) e formaldeído, resultando no cetó-álcool (**21**) (**Esquema 5**). Os compostos **21** foram dissolvidos em benzeno anidro e refluxados em presença de ácido *p*-toluenosulfônico. Posteriormente foi realizada a neutralização com solução de bicarbonato de sódio, o solvente foi removido dando origem ao composto 3-acilfurano (**22**).

Esquema 5:



Comp.	R
20a, 21b, 22a	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂
20a, 21b, 22b	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
20a, 21b, 22c	CH ₃ (CH ₂) ₇

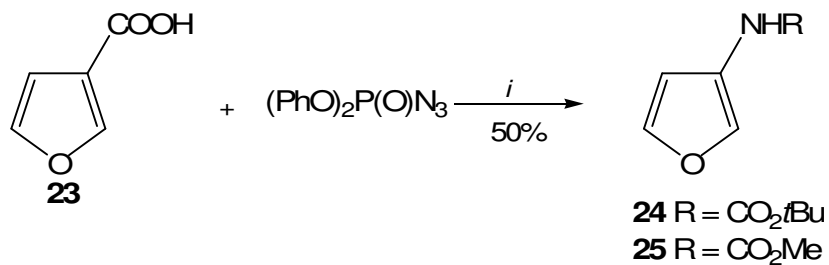
i: LDA, THF, t. a.

ii: HCHO

iii: 1) Benzeno anidro, *p*-TsOH, refluxo 1-2 horas; 2) NaHCO₃

Campbell e colaboradores⁷³, publicaram em 1982, a preparação de 3-alcóxicarbonilaminofuranos **24** e **25** (**Esquema 6**). Estes compostos podem ser facilmente preparados a partir do tratamento de ácido furanóico (**23**) com difenilfosforil azida em presença de trietilamina e um álcool apropriado.

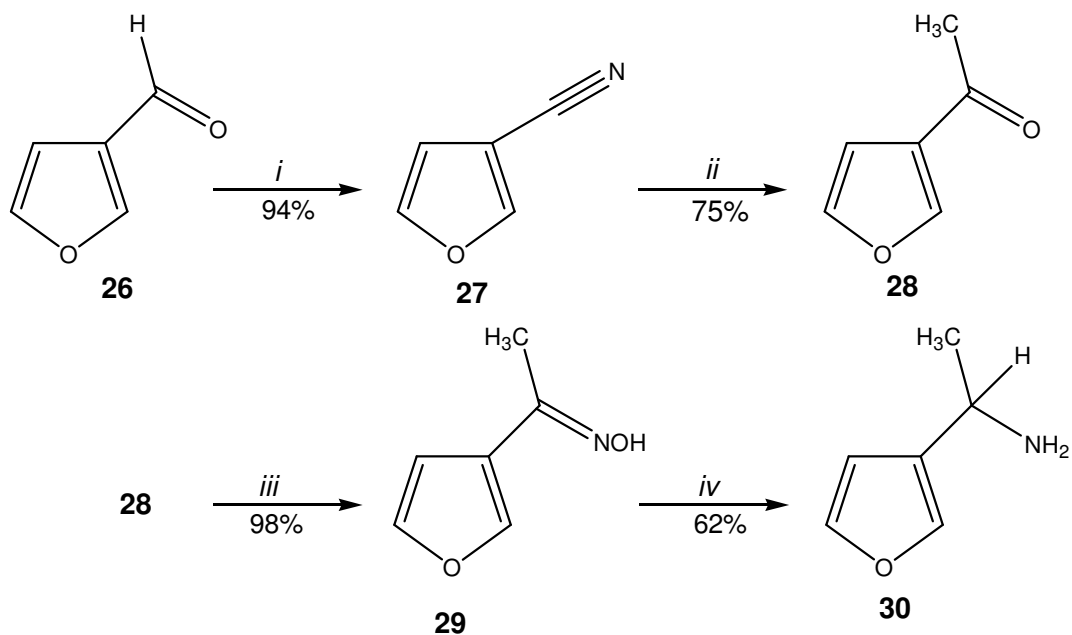
Esquema 6:



i. (CH₃)₃N, CH₃OH ou (CH₃)₃OH

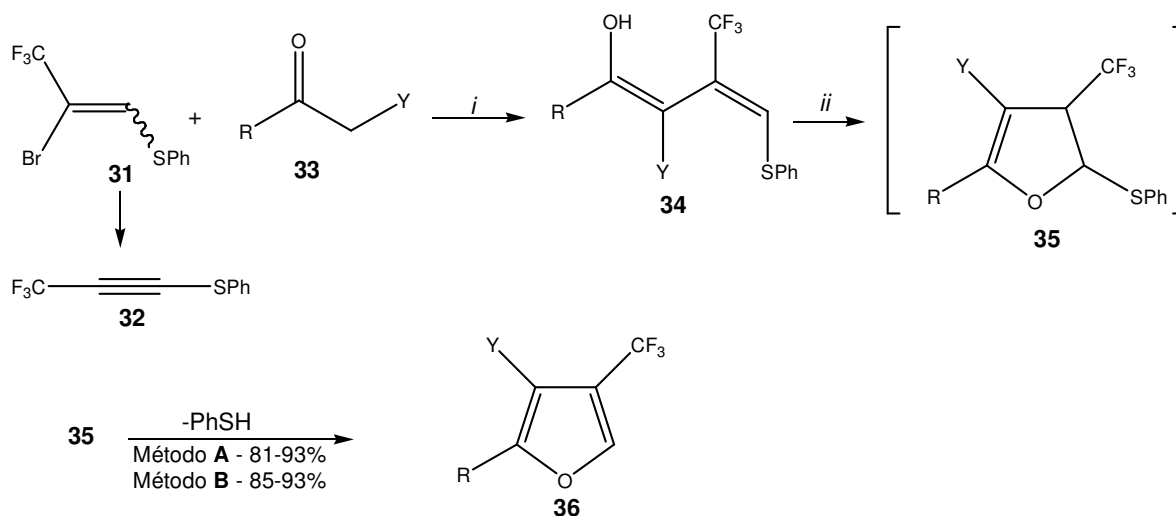
Em 1999, Shevchenko²⁴ realizou uma metodologia conveniente para a síntese de 1-(3-furil)etil-amina (**30**) a partir do 3-furil-carbaldeído (**26**). Neste trabalho, o autor adicionou o cloridrato de hidroxilamina ao 3-furil carbaldeído (**26**) conduzindo ao 3-ciano-furano (**27**) e subsequente adição de iodeto de metilmagnésio levando ao composto **28** (**Esquema 7**). O mesmo foi submetido novamente a reação com cloridrato de hidroxilamina, conduzindo ao composto **29**, que após reação com hidreto de alumínio forneceu a 1-(3-furil)etil-imina (**30**) desejada com bom rendimento.

Esquema 7:



Em 2002, Jiang e colaboradores,³⁹ desenvolveram um método conveniente de geração de trifluormetil fenilsulfonilacetileno (**32**) que foi realizado a partir de 2-bromo-1-fenilsulfonil-3,3,3-trifluorpropeno (**31**) (**Esquema 8**). O composto **31** reagiu com carbânions **33** que formaram o (1*E*, 3*E*)-2-trifluormetil butadienil fenilsulfeto (**34**) regio e estereoseletivamente, que sofre ciclização intramolecular com decalina à 190 °C (método **A**) ou com ácido acético e 1,4-benzoquinina (método **B**) e acetato de sódio que fornece os compostos 3-trifluormetilfuranona (**36**).

Esquema 8:



i: NaH, THF

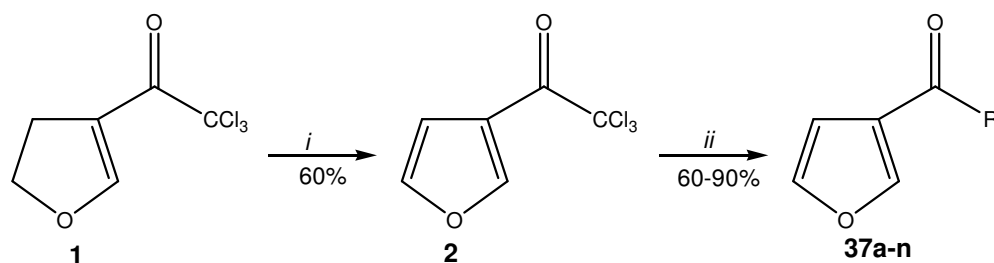
ii: Método A) Decalina, 190°C; Método B) CH₃CO₂H, NaOAc, 1,4-benzoquinona, refluxo

R	Y
CH ₃	CO ₂ Et
C ₂ H ₅	CO ₂ Et
<i>n</i> -C ₃ H ₇	CO ₂ Et
Ph	CO ₂ Et
Ph	CN
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CN
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CN
<i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	CN
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CN
<i>o</i> -PhC ₆ H ₄	CN

Zanatta e colaboradores,²² em 2004, realizaram uma síntese conveniente de 3-acilfuranos derivados. Esta síntese foi realizada em duas etapas, como evidenciado no **Esquema 9**. Em um primeiro passo, a reação de aromatização do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) foi realizada através da bromação deste composto com *N*-bromosuccinimida (NBS) em tetracloreto de carbono na presença de quantidade catalítica de ácido *m*-cloroperbenzóico. A seguir o 3-tricloro-acetil furano (**2**) foi tratado com solução de hidróxido de potássio dando origem ao ácido 3-furanóico (**37a**). A reação do composto **2** com álcoois em presença de trietilamina, em tubo selado, originou 3-furil ésteres (**37b-f**). E por

último as 3-furilamidas (**37g-n**) foram realizadas a partir da reação do composto **2** com uma série de aminas, em tubo selado.

Esquema 9:



i: NBS, CCl₄, refluxo, 2h

ii: R, tolueno, 100°C, 24h

Comp.	R	Comp.	R
37a	OH	37h	NHCH ₃
37b	OCH ₃	37i	NHCH ₂ CH=CH ₂
37c	OCH ₂ CH ₃	37j	NHNH ₂
37d	OCH ₂ CH=CH ₂	37k	Piperidinil
37e	OCH ₂ C≡CH	37l	Morfolinil
37f	OCH ₂ Ph	37m	NHPh
37g	NH ₂	37n	NHCH ₂ Ph

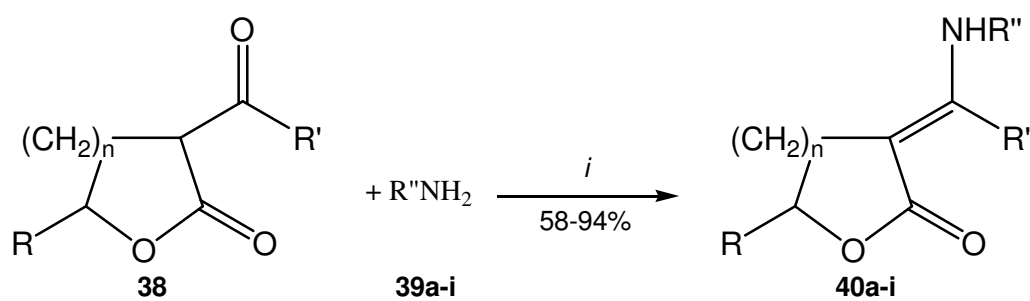
2.3. Síntese de α -Aminometileno- γ -Lactonas a Partir de Precursores Cíclicos

A síntese de α -alquilaminometileno γ - e δ -lactonas são raramente descritas na literatura, pois apenas quatro trabalhos^{74,75,76,23} referentes a estes compostos foram encontrados. Sendo que um dos trabalhos relata o estudo⁷⁴ de RMN de ¹H, mas não cita a metodologia para obtenção das mesmas.

O trabalho que descreve a síntese de α -aminometileno- γ -lactona foi desenvolvido por Korte⁷⁵ e colaboradores em 1967. Neste trabalho os autores sintetizaram α -aminometileno- γ -lactonas e α -aminometileno- δ -lactonas **40a-i** (Esquema 10) a partir da reação de aminas (alifáticas e aromáticas) **39a-i** com a 2-acetilbutirolactona **38** e α -hidroximetileno (acetil, etoxicarbonil)-caprolactonas

respectivamente na presença de CHCl_3 / 25°C por um tempo reacional de 24 horas, com rendimentos de 58-94%.

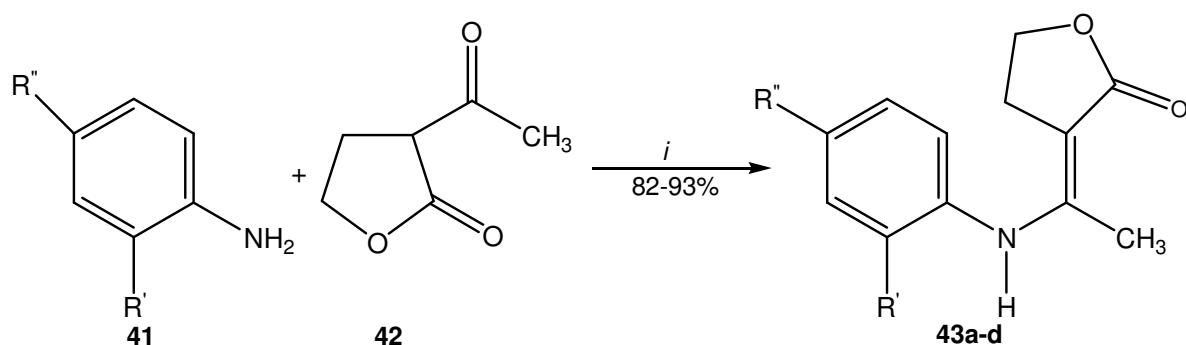
Esquema 10:



i: CHCl_3 , t.a., 24 h.

Comp.	R	R'	R''	Comp.	R	R'	R''
40a	H	CH_3	Ph	40f	H	CH_3	CH_2Ph
40b	CH_3	H	Ph	40g	CH_3	H	H
40c	CH_3	H	CH_2Ph	40h	CH_3	H	Morfolina
40d	CH_3	H	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$	40i	CH_3	CH_3	Ph
40e	CH_3	CO_2Et	Ph				

Em 1997, Badawey e colaboradores⁷⁶ basearam-se na metodologia desenvolvida por Korte e sintetizaram uma série de α -aminometileno- γ -lactonas (**Esquema 11**). Nesta metodologia, Badawey empregou a 2-acetilbutirolactona **42**, uma série de anilinas dissustituídas **41** sob refluxo em tolueno por um tempo reacional de 24 horas, obtendo rendimentos de 82-93%. As α -aminometileno- γ -lactonas **43a-d** foram empregadas na rota sintética para a obtenção das 4-cloro-3-(2-cloroetil)-2-metilquinolinas e derivados, os quais apresentam elevada citotoxicidade, principalmente antitumoral.

Esquema 11:

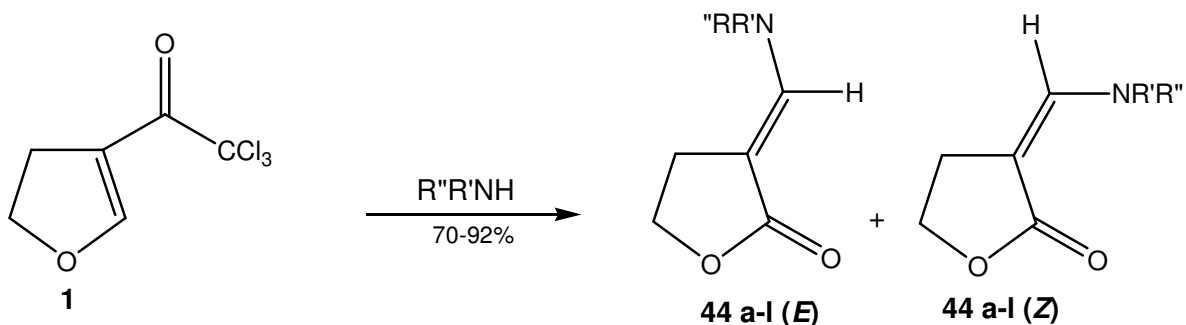
i:tolueno, refluxo, 24h

Comp.	R'	R''
43a	H	Cl
43b	H	F
43c	Cl	Cl
43d	OCH ₃	OCH ₃

Zanatta e colaboradores,²³ em 2003, desenvolveram uma nova e conveniente metodologia para a síntese de uma série de 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas. A série de 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas foi realizada a partir de reação de 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano (**1**) com aminas, como mostra o **Esquema 12**.

A metodologia empregada neste trabalho para a obtenção das 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas apresentou grandes vantagens sobre as metodologias encontradas na literatura. A primeira vantagem refere-se ao tempo de reação que variou de 45 minutos à uma hora à temperatura ambiente, enquanto que as metodologias encontradas na literatura empregavam um tempo de reação de 24 horas à temperatura ambiente⁷⁵ ou com temperatura de refluxo.⁷⁶ Em segundo lugar, permitiu o emprego de precursores em solução aquosa (como hidróxido de amônio e as aminas com metilamina, etilamina e dimetilamina). E por último, nas reações de 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano (**1**) com aminas, comprovou-se a versatilidade do grupo CCl₃, que ao ser eliminado possibilitou a obtenção das 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas **44**.

Esquema 12:



Comp.	R'	R''	Cond. Reacionais
44a	H	H	EtOH, t.a., 1h
44b	CH_3	H	EtOH, refl., 1h
44c	CH_3CH_2	H	EtOH, t. a., 1h
44d	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H	EtOH, refl., 1h
44e	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Hexano, t.a., 1h
44f	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	H	EtOH, refl., 1h
44g	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	EtOH, refl., 1h
44h	CH_3	CH_3	MeOH, t.a., 1h
44i	CH_2CH_3	CH_2CH_3	CH_2Cl_2 , t.a., 1h
44j		$-(\text{CH}_2)_4-$	CH_2Cl_2 , t.a., 1h
44k		$-(\text{CH}_2)_5-$	CH_2Cl_2 , t.a., 1h
44l		$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	CH_2Cl_2 , t.a., 1h

2.4. Microrganismos Patogênicos de Interesse Clínico

O aumento da incidência de infecções microbianas causadas por fungos, bactérias, algas e vírus tem sido documentado desde a década de 80 com paralela emergência de novos patógenos e de novos mecanismos de resistência¹. Neste preocupante contexto microbiano os fungos merecem atenção porque são emergentes como patógenos nosocomiais causando severa morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos. Os modernos tratamentos, o

aumento da sobrevivência devido a transplante de órgãos sólidos, medula óssea e a utilização de quimioterápicos mais agressivos resultaram em um número crescente de pacientes imunocomprometidos. Estas populações de pacientes sobrevivem mais, todavia tornam-se suscetíveis às infecções fúngicas de alto risco. Concomitante com a incidência de infecções fúngicas, houve significativo aumento no uso de antifúngicos para o tratamento de infecções micóticas tanto sistêmicas quanto localizadas.⁷⁷

Os últimos anos têm assistido ao acelerado desenvolvimento de resistência a drogas antifúngicas manifestado por freqüentes falhas terapêuticas e aumento das taxas de mortalidade.⁷⁸ Os antifúngicos disponíveis para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas são limitados e podem ser divididos em quatro classes: i) macrolídeos poliênicos; ii) derivados azólicos; iii) inibidores de DNA e RNA; iv) inibidores da 1,3- β -glucan sintase (equinocandinas).⁷⁹ No atual momento a infectologia humana requer grande demanda por novos agentes com espectro mais amplo de atividade e reduzida toxicidade.

Em diversas situações clínicas graves, os ensaios *in vitro* que informam a menor concentração da droga capaz de causar a morte do microrganismo são fundamentais. Assim infecções como meningites, endocardites, sepsis, pneumonia e implantes cronicamente infectados, quando em pacientes imunocomprometidos, requerem, obrigatoriamente, tratamento com base em concentrações bactericidas, fungicidas ou algicidas (conforme à natureza de sua etiologia).⁷⁹

Os microrganismos de elevada prevalência clínica incluem: *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Prototheca zopfii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Sporothrix schenckii*, *Rhizopus spp*, *Fusarium solani*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii*, entre outros.

Candida albicans é o fungo mais comumente associado a patologias micóticas, cujo espectro abrange desde onicomicoses até infecções sistêmicas

como as candidemias. Os índices de candidemia estão aumentando mundialmente e, atualmente, representam a quarta causa mais comum de infecção nosocomial de corrente sanguínea nos Estados Unidos. As candidíases sistêmicas estão associadas com alto índice de mortalidade (38%) e permanência prolongada em hospitais. Ainda, *C. albicans* é a causa de aproximadamente 50 a 60% de todas das infecções nosocomiais por *Candida*, embora tenha sido observado um incremento das infecções por espécies diferentes de *C. albicans*, o qual é importante devido a resistência antifúngica intrínseca ou adquirida em várias dessas espécies.⁸⁰

Uma outra apresentação clínica freqüente é a candidíase orofaríngea associada a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) cujos isolados podem ser resistentes aos azólicos.⁸¹ Mais recentemente, *C. dubliniensis* emergiu como um novo patógeno oportunista associado com candidíase orofaríngea em pacientes aidéticos evidenciando facilidade no desenvolvimento de resistência ao fluconazol.⁸²

Candida glabrata é uma levedura oportunista emergente que é especialmente problemática devido a sua reduzida suscetibilidade a azólicos. Além disso, *C. glabrata* pode, prontamente, sofrer mutação para facilitar a resistência a azólicos tanto *in vitro* como *in vivo*.⁸²

Cryptococcus neoformans é um fungo leveduriforme que se constitui em causa de meningoencefalites oportunistas; 75 a 90% de pacientes aidéticos infectados com *C. neoformans* desenvolvem meningites. A criptococose em pacientes com AIDS é de difícil tratamento onde o fluconazol é o azólico de escolha.⁸³ O prolongado uso de fluconazol para terapia das candidíases oral e esofágicas dos pacientes com AIDS tem sido responsável pelo desenvolvimento da resistência do *Cryptococcus neoformans* a azólicos.⁸⁴

Saccharomyces cerevisiae é a espécie mais comum do gênero *Saccharomyces*, considerada não-patogênica sendo frequentemente empregada em ensaios de atividade antifúngica com a espécie representativa do reino Fungi.⁸⁵

O gênero *Prototheca* compreende as algas aclorofiladas que vivem da decomposição da matéria orgânica e que causa doenças em humanos e animais. *P. zopffii* usualmente está associada a infecções em animais; a estratégia ideal de tratamento a esta infecção não foi ainda bem estabelecida.⁸⁶

Escherichia coli é uma bactéria gram-negativa, que pode causar infecções intestinais e extra-intestinais tais como: infecções no trato urinário, bacteremia, meningites e doenças diarréicas. A susceptibilidade de cepas de *E. coli* é muito variável; recentemente a resistência mediada pelas β lactamases de amplo espectro (ESBL) tem causado novos problemas para as escolhas dos antibióticos.⁸⁷

Klebsiella pneumoniae é um bacilo gram-negativo que pode causar pneumonia embora seja mais comum a sua implicação em infecções hospitalares, atingindo 29% das infecções nosocomiais. As infecções causadas por *K. pneumoniae* estão associadas a elevada morbidade e mortalidade e vem aumentando sua incidência em muitas instituições; preocupam por serem os bacilos onde, mais comumente, a resistência tipo ESBL se manifesta. Bactérias produtoras de betalactamase de amplo espectro (ESBL) como a *K. pneumoniae* e *E. coli* representam um dos mais importantes problemas de resistência bacteriana nos hospitais brasileiros. Atualmente as ESBLs representam o maior grupo de betalactamases estudado mundialmente e têm sido motivo de extensivas investigações microbiológicas, bioquímicas, genéticas e epidemiológicas.⁸⁸

O gênero *Salmonella* inclui os bacilos gram-negativos, anaeróbios facultativos, pertencentes a família *Enterobacteriaceae* que podem causar infecções intestinais e extra-intestinais como gastroenterites, bacteremias, febres entéricas como a salmonelose e febre tifóide, e ainda colonização assintomática. A Salmonelose é geralmente iniciada como uma intoxicação alimentar causada por sorovares de *Salmonella enterica*. Esta espécie coloniza quase todas as aves domésticas. Os ovos e carne de aves mal cozidos são as fontes mais comuns da infecção. As salmoneloses clinicamente podem se manifestar como gastroenterites, infecção extraintestinal localizada, como bacteremias, febre

tifóide. As formas mais graves são a febre tifóide e as formas bacterêmicas e septicêmicas.⁸⁹

Pseudomonas aeruginosa é um bacilo gram negativo do grupo dos não fermentadores de glicose com ampla distribuição e uma preferência por ambientes úmidos. O espectro das doenças causadas por este agente abrange desde infecções superficiais da pele até septicemias fulminantes. Os isolados de *P. aeruginosa*, nosocomialmente adquiridos, frequentemente exibem resistência a múltiplas classes de antibióticos; nos estágios finais da “fibrose cística” crônica a colonização dos pulmões, pela *P. aeruginosa* pode ser resistente a todos os agentes antimicrobianos disponíveis.⁹⁰

Staphylococcus aureus são cocos gram-positivos, patógeno primário ou oportunista que acomete o homem e animais. Infecções nosocomiais causadas por *S. aureus* têm sido grande causa de morbidade e mortalidade. Há muitos anos *S. aureus* tem evidenciado significativa capacidade para desenvolver resistência para a maioria dos agentes antibacterianos. Infecções nosocomiais causadas por *Staphylococcus* resistente a meticilina, constituem-se num sério problema para as instituições de saúde. Recentemente, espécies com reduzida suscetibilidade à vancomicina, última opção para cepas multiresistentes, têm sido descritas causando grande impacto em todo o mundo.⁹¹

Espécies do gênero *Micrococcus* são cocos gram-positivas sendo geralmente considerados saprófitos e suscetíveis para a maioria dos antibióticos.⁹¹

Enterococcus faecalis é um coco gram-positivo, responsável por grande parte das infecções em feridas cirúrgicas e no trato urinário. Estas bactérias geralmente penetram na corrente sanguínea por meio de procedimentos invasivos, como cateterismo. Nos últimos anos, se tornaram a principal causa de infecções nosocomiais, o que se deve não somente a sua elevada freqüência em infecções hospitalares, mas também a sua capacidade em desenvolver resistência aos antimicrobianos comumente utilizados. A pressão seletiva provocada pelo uso extensivo de cefalosporinas de amplo espectro, aminoglicosídeos e outros antimicrobianos com atividade limitada contra enterococos, tem permitido que esse patógeno sobreviva e prevaleça entre as bactérias que colonizam o trato

gastrointestinal de pacientes graves, imunocomprometidos e neutropênicos. Conseqüentemente, a ocorrência de infecções graves causadas por este patógeno é responsável por um número importante de infecções que apresentam elevada morbidade e mortalidade.⁹²

O gênero *Nocardia* é constituído de bacilos filamentosos gram-positivos, sendo patógeno primário ou oportunista. Os principais fatores de risco às infecções sistêmicas por *Nocardia* incluem disfunção da imunidade celular, transplante de órgãos e corticoterapia. A nocardiose tem sido associada a proteinase alveolar pulmonar, a doenças broncopulmonar obstrutiva crônica, alcoolismo e diabetes. A maioria das infecções causada por *Nocardia* são adquiridas por inalação ou por inoculação traumática direta. As infeções por *Nocardia*, clinicamente, são descritas como pneumonias e micetomas. Os micetomas são lesões deformantes subseqüentes a implantação traumática do agente (*N. brasiliensis*) no tecido subcutâneo; a dificuldade de tratamento é tão grave que a amputação de membros tem sido sugerida para alguns casos. As pneumonias por *Nocardia* são de difícil diagnóstico e tratamento; são raras no Brasil, mas bastante freqüentes na América do Norte. A terapia utiliza antibióticos como a sulfonamida como o tratamento de escolha. Entre as sulfonamidas as mais usadas para o tratamento são as combinações com trimetoprim.⁹³

O gênero *Fusarium spp.* compreende um grupo emergente de fungos hialinos, que causam infecções diversas em pacientes imunocomprometidos. *Fusarium spp.* tem emergido em algumas instituições como o segundo fungo filamentoso patogênico mais comum depois de *Aspergillus spp.* Os tratamentos são difíceis porque a suscetibilidade de *Fusarium* é restrita devido a emergência de resistência primária ou secundária à poliênicos e azólicos.^{94,95}

A aspergilose constitui-se nas infecções micóticas oportunistas, frequentemente acometendo pulmões com um poder devastador. A aspergilose tem manifestado alta morbidade e mortalidade entre pacientes imunocomprometidos. Hoje são reconhecidas cinco espécies como os principais responsáveis pela doença: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* e *Aspergillus nidulans*. Espécies de *Aspergillus* estão

amplamente distribuídas na natureza, se reproduzem com facilidade a temperaturas altas e são encontradas com freqüência em cereais, forragens e algodão. Os propágulos fúngicos se disseminam pelo ar, podendo ser inalados, o que explica as primeiras manifestações clínicas envolvem os pulmões e, daí disseminando-se para outros órgãos.⁹⁴ A susceptibilidade antifúngica das espécies de *Aspergillus* é decrescente: *A. fumigatus* > *A. flavus* > *A. niger* > *A. terreus*. *A. fumigatus* é o agente etiológico mais prevalente em aspergilose devido aos seus pequenos conídios; por outro lado, *A. terreus* é menos comum, mas, ao mesmo tempo, esta espécie é resistente a anfotericina B.⁹⁴⁻⁹⁶

Pseudallescheria boydii é um importante fungo filamentosos envolvido em hialohifomicoses. É o agente causador de diversas condições patológicas como pneumonias, sinusites, endocardites, doenças disseminadas, micetomas com severa morbidade e mortalidade. É naturalmente resistente a anfotericina B, requerendo por isso, correta identificação laboratorial e terapêutica com azólicos.⁹⁷

A esporotricose é causada pelo *Sporothrix schenckii*, fungo dimórfico, encontrado com sapróbio em vegetações, excretas de animais, solo e, mais raramente, em insetos. *Sporothrix schenckii* implanta-se no tecido subcutâneo do hospedeiro por traumatismo com gravetos ou espinhos vegetais e, ocasionalmente, por inalação de conídios. A transmissão através de mordedura ou arranhaduras de animais infectados, ou portadores assintomáticos, é também relatada por diversos pesquisadores. A esporotricose causa lesões ulcerativas e gomosas, sendo descritas manifestações pulmonares, ósseas, genitourinárias e do sistema nervoso central. Pacientes com neoplasias do sistema hematológico ou linforreticular, AIDS, diabéticos, alcoólatras ou sob uso intensivo de drogas imunodepressoras podem apresentar a forma disseminada da doença. *Sporothrix schenckii* pode manifestar problemas de suscetibilidade ao itraconazol, azólico indicado como tratamento padrão.⁹⁴

2.5. Teste de Atividade Antimicrobiana “*In Vitro*”

A metodologia utilizada para avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* de compostos orgânicos é um fator crucial para o teste. Alguns fatores devem ser levados em consideração em relação a esse aspecto: o método de ensaio, os microrganismos, o inóculo, o meio de crescimento, o tempo de leitura do teste.⁷⁷

De maneira geral, as técnicas empregadas para avaliação da atividade antimicrobiana de compostos orgânicos são difusão em ágar, diluição em caldo, diluição em ágar, como testes de susceptibilidade padronizados pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)⁹⁸; para compostos não solúveis ou disponíveis em pequenas quantidades, a Bioautografia é um recurso bastante usado.^{99,100} Os testes de susceptibilidade padronizados pelo CLSI⁹⁸, inclui testes quantitativos de microdiluição em caldo, e vieram tornar a execução e leitura mais fáceis, com maior praticidade e menor custo, tornando-se um método de referência. O resultado é indicado pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) que é a menor concentração capaz de inibir a multiplicação dos microrganismos.

O inóculo deve ser padronizado, de maneira a se obterem as mesmas concentrações de microrganismos (bactérias, leveduras, conídios) a cada teste e desta forma, serem obtidos resultados reprodutíveis.⁷⁷

O meio de crescimento deve ser levado em conta, não devendo conter substâncias antagonistas aos compostos sob avaliação. É sabido que as peptonas interferem na atividade dos azólicos. Muitos compostos orgânicos são oxigenados, e podem reagir com componentes do meio (por exemplo, com grupamentos sulfidríla de meios ricos em proteínas), tornando-se inativos.¹⁰¹ O caldo RPMI 1640 é o meio de escolha por ser um meio quimicamente definido que não tem evidenciado interação com antifúngicos, daí ser preconizado pelo CLSI.

O tempo de leitura deve ser adequado para cada microrganismo testado. Bactérias e leveduras requerem menos tempo para o seu crescimento, em geral 24 e 48 horas, respectivamente; fungos filamentosos, em geral, requerem maiores períodos de tempo, variando de 7 a 15 dias. O tempo de leitura do teste deve ser aquele preconizado para cada tipo de microrganismo, de acordo

com o método adotado: muitos compostos orgânicos apresentam apenas ação inibitória, não promovendo a morte do microrganismo; uma incubação prolongada permite novo crescimento da cepa testada.⁹⁸

A Bioautografia é um método qualitativo que combina Cromatografia em Camada Delgada (CCD) com bioensaio *in vitro*. Por esta técnica, são obtidas zonas de inibição bem definidas, que são visualizadas pela detecção da atividade da enzima desidrogenase com sal de tetrazólio (metiltiazol tetrazólio, MTT; p-iodo tetrazólio, INT; 2,3,5, trifenil tetrazólio, TTC). Os microrganismos metabolicamente ativos convertem o sal de tetrazólio em um complexo colorido, chamado de formazan.^{99,100}

2.6. Determinação de Toxicidade “In Vivo”

2.6.1. Teste de letalidade com *Artemia salina*

Muitos laboratórios de Síntese orgânica e de Produtos naturais tem inserido dentro de suas rotinas a síntese, elucidação estrutural, diversos ensaios biológicos simples, no intuito de selecionar substâncias bioativas. Dentre estes bioensaios, encontra-se a toxicidade frente a *Artemia salina* (TAS), que se caracteriza por ser simples, de baixo custo, rápido, eficiente e não exigir técnicas assépticas.

Artemia salina é um pequeno crustáceo que se desenvolve em habitat marinhos, com alta salinidade (25%). São extremamente abundantes em seu habitat natural, sendo bastante suscetíveis, durante o desenvolvimento, a poluição e toxinas no ambiente marinho tornando-se útil como indicador.¹⁰²

O ensaio de toxicidade sobre *Artemia salina* foi inicialmente proposto por Michael, et al. (1956)¹⁰², desenvolvido por Van Haecke, et al. (1981)¹⁰³ e Meyer, et al. (1982)¹⁰⁴. Tem como base a habilidade de uma substância em causar a morte de larvas de *Artemia salina*.

Este método é utilizado para avaliação preliminar de atividade farmacológica, sendo muito usado na avaliação da toxicidade de substâncias

puras¹⁰⁵, extratos de plantas, na detecção de toxinas fúngicas, metais pesados e pesticidas,¹⁰⁶ além de “*screening*” teratológicos e ecotoxicológicos¹⁰⁷. Uma boa correlação tem sido observada com teste de letalidade para *Artemia salina* na detecção de compostos antitumorais¹⁰⁸, anti-*Trypanossoma cruzi*¹⁰⁶ e antimaláricos¹⁰⁹.

O teste é realizado pela eclosão dos ovos de *Artemia salina* em solução salina e após a eclosão, as larvas são expostas a uma série de concentrações da amostra por um período de 24 h. Determina-se a CL₅₀, isto é, a concentração letal capaz de causar a morte de 50% da população total de animais, pelo método de Probits¹¹⁰ ou por métodos de regressão linear. As amostras são consideradas ativas quando CL₅₀ < 500 µg mL⁻¹.¹⁰⁴

**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS
QUÍMICOS**

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS QUÍMICOS

3.1. Apresentação dos Compostos

3.1.1. Numeração dos Compostos

Na **Figura 3**, está representada a numeração adotada para identificar cada série de compostos deste trabalho. Adotou-se a numeração de **1** para identificar o precursor. Já para identificar os compostos sintetizados neste trabalho, adotou-se a numeração de **2-7**. Na **Tabela 2**, estão descritos os substituintes R e R¹ para os compostos de cada série identificados pelas letras **a-q** sintetizados neste trabalho.

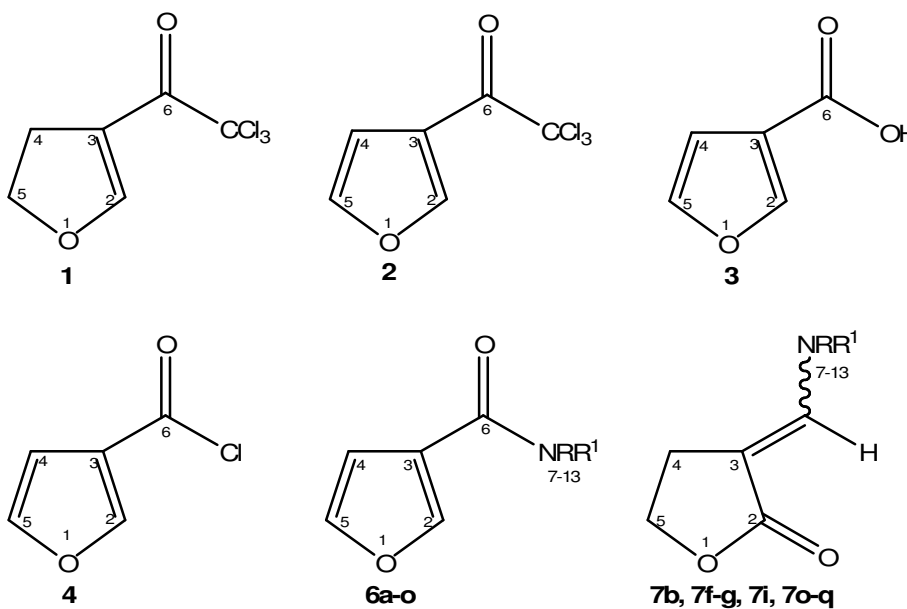
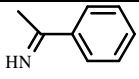
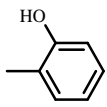
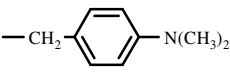
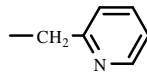
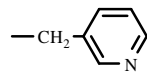
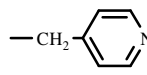
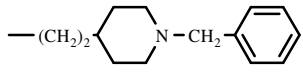
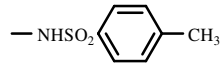
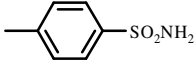
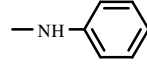
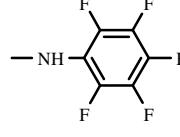
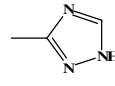

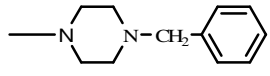
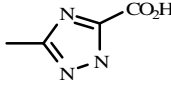


Figura 3: Numeração dos compostos sintetizados.

Tabela 2: Identificação dos substituintes R e R¹ para os compostos sintetizados neste trabalho.

Composto	R	R ¹
6a	H	
6b, 7b	H	—(CH ₂) ₃ OH
6c	CH ₃	CH ₃
6d	H	
6e	H	—CH ₂ — 
6f, 7f	H	—CH ₂ — 
6g, 7g	H	—CH ₂ — 
6h	H	—CH ₂ — 
6i, 7i	H	—(CH ₂) ₂ — 
6j	H	—NHSO ₂ — 
6k	H	— 
6l	H	—NH— 
6m	H	—NH— 
6n	H	— 
6o, 7o	H	— 
7p	H	— 
7q	H	— 

3.1.2. Nomenclatura dos Compostos Sintetizados

A nomenclatura dos compostos sintetizados nesta tese, baseada no Chemical Abstract, está descrita na **Tabela 3**.

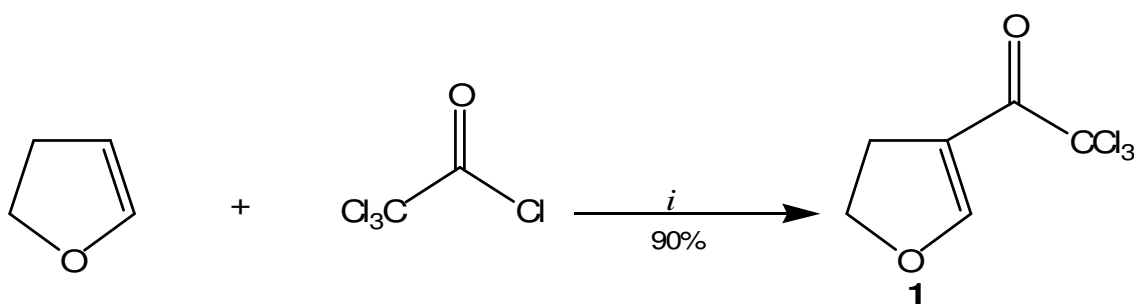
Tabela 3: Nomenclatura dos compostos sintetizados.

Composto	Nomenclatura
1	3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano
2	3-tricloroacetilfurano
3	Ácido furan-3-carboxílico
4	Cloreto de 3-furila
6a	<i>N</i> -[Imino(fenil)metil]furan-3-carboxamida
6b	<i>N</i> -(3-Hidroxi-propil)furan-3-carboxamida
6c	<i>N,N</i> -Dimetilfuran-3-carboxamida
6d	<i>N</i> -(2-Hidroxifenil)furan-3-carboxamida
6e	<i>N</i> -[4-(Dimetilamino) benzil]furan-3-carboxamida
6f	<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)furan-3-carboxamida
6g	<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)furan-3-carboxamida
6h	<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)furan-3-carboxamida
6i	<i>N</i> -[2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil]furan-3-carboxamida
6j	<i>N</i> -Tosilfuran-3-carboidrazida
6k	<i>N</i> -(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida
6l	<i>N</i> -Fenilfuran-3-carboidrazida
6m	<i>N</i> -(Pentafluorfenil)furan-3-carboidrazida
6n	<i>N</i> -(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)furan-3-carboxamida
6o	<i>N</i> -(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il)furan-3-carboxamida
7b	3- <i>N</i> -3-hidroxi-propilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7f	3- <i>N</i> - piridin-2-ilmetilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7g	3- <i>N</i> - piridin-3-ilmetilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7i	3- <i>N</i> - 2-1-benzil-piperidin-4-iletilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7o	3- <i>N</i> - 1,2,4-triazol-4-ilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7p	3- <i>N</i> - 4-benzil-piperazin-1-ilaminometilenodiidrofuran-2-ona
7q	Ácido-6-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-1,7-diidro-[1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i>]pirimidina-2-carboxílico

3.2. Síntese de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (1)

O 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**), utilizado como precursor neste trabalho, foi obtido em bons rendimentos e alto grau de pureza, através da acilação do 4,5-diidrofurano com cloreto de tricloroacetila (**Esquema 13**), como descrito por Hojo e colaboradores⁷⁰ e Colla e colaboradores.⁵⁰

Esquema 13:



i: Py, CHCl₃, a) 0 °C, b) t.a., 18h

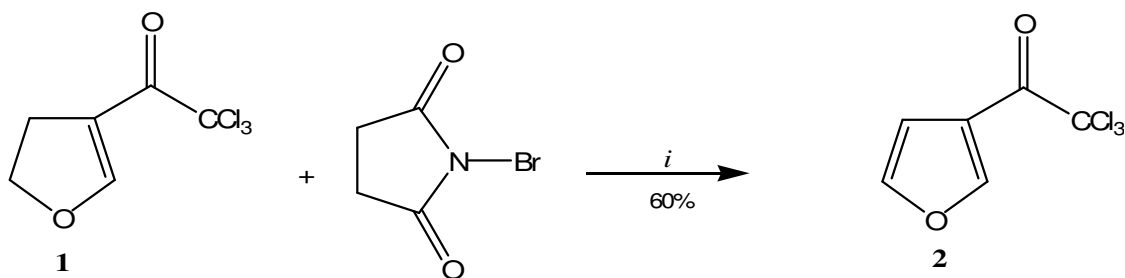
Para este procedimento devem ser observados alguns cuidados relacionados a umidade, traços ácidos, pois com o desenvolvimento da metodologia de acilação, a formação de produtos secundários não identificados foram evidenciados, diminuindo significativamente o rendimento do produto, segundo os autores.⁷⁰⁻⁷¹

3.3. Obtenção de 3-tricloroacetilfurano (2)

A reação de aromatização do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) foi realizada através da bromação deste composto com *N*-bromosuccinimida (NBS) em tetracloreto de carbono na presença de quantidade catalítica de ácido *m*-cloroperbenzóico (**Esquema 14**). A reação do diidro-furano (**1**), após a adição do NBS e do peróxido, foi refluxada por duas horas, após isolou-se o 3-

tricloroacetilfurano (**2**). O composto **2** foi obtido na forma de líquido incolor com bom rendimento e purificado por destilação à pressão reduzida.²²

Esquema 14:



i: AMCPB, CCl₄, 2 h, refluxo

A reação para obtenção do 3-tricloroacetilfurano (**2**) utiliza-se solvente altamente tóxico e de difícil aquisição. Por estes motivos, tentou-se otimizar a reação utilizando outros solventes visando ainda aumentar o rendimento. Durante o processo de otimização dessa reação os solventes utilizados foram variados de acordo com as condições reacionais descritas na **Tabela 4**.

Tabela 4: Otimização das condições reacionais para a obtenção de 3-tricloroacetilfurano (**2**).

Reação	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	CHCl ₃	48	Refluxo	- ^a
2	CH ₂ Cl ₂	48	Refluxo	- ^a
3	ClCH ₂ CH ₂ Cl	48	Refluxo	- ^b

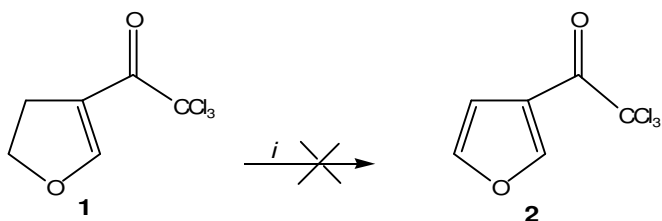
^a Recuperação dos materiais de partida.

^b Formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados.

Para a reação 1 utilizou-se clorofórmio como solvente, diclorometano para a reação 2 e 1,2-dicloroetano para a reação 3. As reações foram monitoradas com auxílio de cromatografia em camada delgada (CCD) onde permaneceram em refluxo por um tempo de 48 horas. Porém, estes solventes não se mostraram eficazes, pois em todos os experimentos os materiais de partida foram recuperados (reação 1 e 2), ou então houve a formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados (reação 3).

Em um segundo momento a reação de aromatização do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) foi realizada em presença de ácido tricloroisocianúrico (TCCA), 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno 98% (DBU) em acetonitrila a uma temperatura de -15°C (**Esquema 15**) seguindo procedimentos de aromatização do diidro-imidazol para imidazol, descrita por Baltork e colaboradores.¹¹¹ A mistura reacional foi agitada por 3 minutos e monitorada por CCD. Após a mistura foi agitada por mais 10 minutos até atingir temperatura ambiente.¹¹¹ Esta reação não se mostrou eficaz, pois neste experimento os materiais de partida foram recuperados.

Esquema 15:

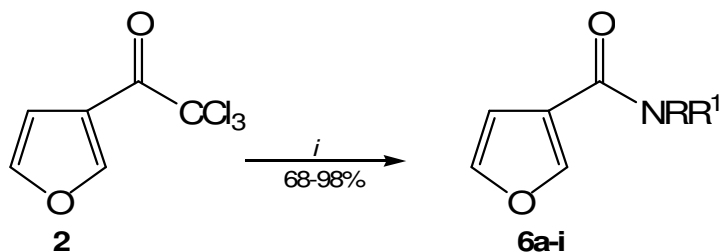


i: ácido tricloroisocianúrico, DBU (1 eq.), MeCN, -15°C, 3 min, t.a., 10 min

3.4. Obtenção de furan-3-carboxamidas (6a-o)

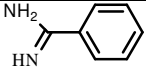
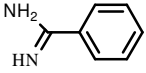
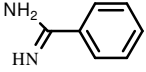
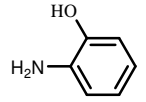
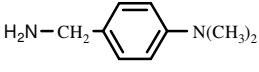
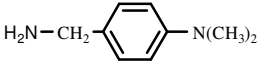
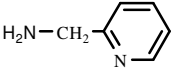
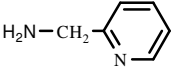
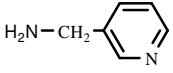
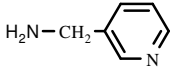
Para a síntese da série de compostos **6a-i** foram realizadas reações do composto **2** com benzamidina, aminas primárias e secundárias (**5a-i**), fornecendo uma série de furan-3-carboxamidas, com bons rendimentos, como mostra o **Esquema 16**. As aminas empregadas neste estudo e as condições reacionais estão descritas na **Tabela 5**.

Esquema 16:



i: Tabela 5

Tabela 5: Condições reacionais para a síntese dos compostos furan-3-carboxamidas **6a-i**.

	Aminas	Condições Reacionais	Produto
5a		CH ₂ Cl ₂ , NaOH 1M, t.a., 0.25h	6a
5a		MeOH, NaOH 1M, refluxo, 15h	- ^b
5a		EtOH, NaOH 1M, refluxo, 15h	- ^b
5b	H ₂ N-(CH ₂) ₃ OH	MeOH, t.a., 2h	6b
5c	NH(CH ₃) ₂	MeOH, refluxo, 15h	6c
5d		MeOH, refluxo, 15h	6d
5e		MeOH, refluxo, 48h	- ^b
5e		EtOH, refluxo, 24h	6e
5f		MeOH, refluxo, 15h	- ^b
5f		EtOH, refluxo, 15h	6f
5g		MeOH, refluxo, 48h	- ^b
5g		EtOH, refluxo, 15h	6g

^a Recuperação do material de partida.

^b Isolamento de uma mistura entre material de partida e o produto.

Tabela 5: Condições reacionais para a síntese dos compostos furan-3-carboxamidas **6a-i** (continuação).

	Aminas	Condições Reacionais	Produto
5h		MeOH, refluxo, 48h	- ^b
5h		EtOH, refluxo, 15h	6h
5i		CH ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, refluxo, 48h	- ^a
5i		MeOH, Et ₃ N, refluxo, 48h	- ^b
5i		EtOH, Et ₃ N, refluxo, 48h	- ^b
5i		Tolueno, Et ₃ N, refluxo, 15h	6i

^a Recuperação do material de partida.^b Isolamento de uma mistura entre material de partida e o produto.

É interessante ressaltar que devido ao alto ponto de ebulição das aminas não houve necessidade de realizar as reações em tubo selado.³⁷ A reação do composto **2** com aminas foi conduzida com solventes apropriados, utilizando quantidades equimolares dos reagentes, a temperatura ambiente (**6a,b**) ou refluxo (**6c-i**) por um tempo que variou de 0,25 a 24 horas. Para todos os compostos (**6a-i**) as reações foram testadas em metanol. Bons resultados para este solvente foram obtidos para os compostos **6b** a temperatura ambiente e para os compostos **6c-d** em refluxo.

Para reação do composto **2** com cloridrato de benzamida (**5a**), foi necessário o uso de um equivalente de solução de hidróxido de sódio para obter a amidina livre. Quando se empregou como solventes álcoois (metanol e etanol) não foi observado a formação do produto **6a**, então se utilizou diclorometano e o composto desejado foi obtido. Para os compostos **6e-h** a reação foi conduzida

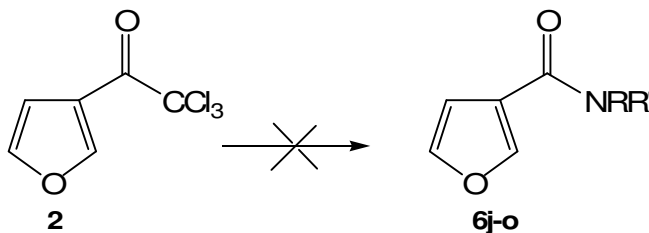
utilizando etanol como solvente em refluxo. O composto **6i** foi obtido com os solventes como metanol, etanol e diclorometano, mas os melhores resultados (rendimento e pureza) foram obtidos quando se empregou tolueno.

Os produtos **6a**, **6d-e**, obtidos na forma de sólido, foram purificados por recristalização em uma mistura de clorofórmio/metanol na proporção de 1:1. Para os demais compostos **6b-c**, **6f-i**, obtidos na forma de óleo, foi necessário extrair a fase aquosa com acetato de etila, então, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Para purificação dos compostos **6b-c**, **6f-i**, foram efetuadas algumas tentativas de purificação, utilizando-se coluna cromatográfica (com sílica gel). No entanto, houve total decomposição destes compostos, os quais geraram espectros de RMN de ^1H com ausência de vários sinais dos produtos, o que comprovou a degradação dos mesmos. Alternativamente, realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, sílica gel, carvão ativo e sílica gel novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **6b-c**, **6f-i**.

3.5. Obtenção de furan-3-carboxamidas (**6j-o**)

A reação do composto **2** com **5j-l** e triazóis derivados **5m** e **5o** não forneceram as furan-3-carboxamidas desejadas (**Esquema 17**). Provavelmente devido a baixa nucleofilicidade do átomo de nitrogênio, a reação não ocorreu e os materiais de partida foram recuperados.

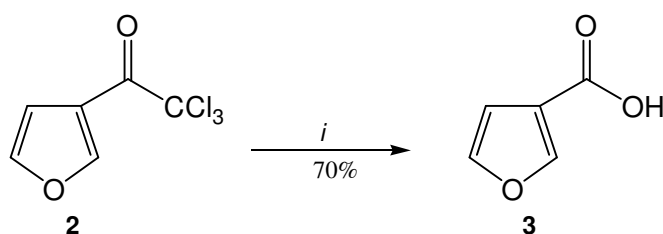
Esquema 17:



Portanto, nova metodologia foi empregada para obter os compostos desejados. Para síntese dos compostos **6j-o** foram necessários dois passos adicionais.

Em um primeiro passo foi obtido o ácido furan-3-carboxílico (**3**). A síntese do ácido furan-3-carboxílico (**3**), foi realizada reagindo-se o furano **2** com uma solução 1 M de hidróxido de potássio, em benzeno, sob refluxo por 16 horas. No final da reação observou-se a formação de um precipitado o qual foi separado por filtração e identificado como cloreto de potássio. A reação (filtrado) foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico 6 M até pH~3 e extraída com clorofórmio. Após evaporação do solvente de extração, o ácido 3-furanóico (**3**) apresentou-se como um sólido amarelo que foi purificado por recristalização, fornecendo 70% de rendimento (**Esquema 18**).²²

Esquema 18:



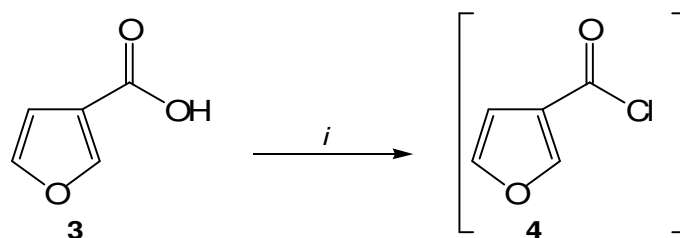
i: KOH, benzeno, refluxo, 16h

O procedimento acima está baseado nas reações halofórmicas, em que as metil cetonas são halogenadas na posição α -carbonila, em meio básico aquoso. O nucleófilo (HO^- , RO^- , NR^1R^2) ataca o carbono carbonílico da trialocetona formando um carbono tetraédrico e havendo, em seguida a eliminação do grupo trialometil e formação do ácido carboxílico, ésteres e amidas.¹¹²

Em um segundo passo o ácido furan-3-carboxílico (**3**) foi convertido no intermediário cloreto de 3-furila (**4**). A síntese de cloreto de 3-furila (**4**) foi realizada reagindo o composto **3** com cloreto de tionila em benzeno na presença

de quantidade catalítica de *N,N*-dimetilformamida (~10%), como mostra o **Esquema 19**.^{113,114}

Esquema 19:

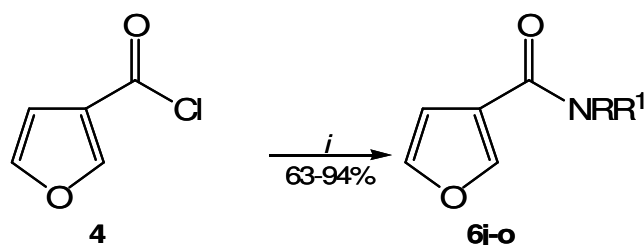


i: SOCl₂, DMF, benzeno, refluxo, 3h

A reação foi mantida em refluxo por 3 horas e após o solvente foi evaporado. O cloreto de 3-furila foi utilizado nas reações subseqüentes, sem purificação. Devido a alta reatividade do intermediário (**4**) logo após a evaporação do solvente a reação para obtenção da série **6j-o** foi prosseguida.

Para a síntese da série de compostos **6j-o** foram realizadas reações do cloreto de 3-furila **4** com hidrazinas, aminas primárias e triazóis, as quais forneceram uma série de furan-3-carboxamidas (**6j-o**), com bons rendimentos (**Esquema 20**).

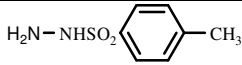
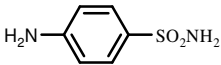
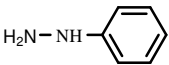
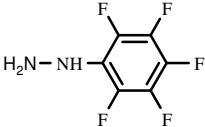
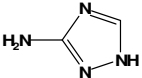
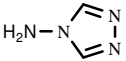
Esquema 20:



i: RNH₂, tolueno, Et₃N, t.a. ou refluxo, 0,25 - 15h.

Os solventes testados para otimizar a reação foram tetraidrofurano (THF) e tolueno, mas os produtos foram obtidos com maior rendimento e pureza com tolueno (**Tabela 6**). Quando utilizou-se THF como solvente houve recuperação dos materiais de partida. As reações foram conduzidas na presença de um equivalente de trietilamina a 30 °C para os compostos **6j-k** e refluxo para os compostos **6l-o**. As reações necessitaram de um tempo que variou entre 0,25 a 15 horas.

Tabela 6: Condições reacionais para a síntese dos compostos furan-3-carboxamidas **6j-o**.

	Aminas	Condições Reacionais	Produto
5j		Tolueno, Et ₃ N, 30 °C, 0.25h	6j
5k		Tolueno, Et ₃ N, 30 °C, 0.25h	6k
5l		Tolueno, Et ₃ N, refluxo, 4h	6l
5m		Tolueno, Et ₃ N refluxo, 4h	6m
5n		Tolueno, Et ₃ N refluxo, 15h	6n
5o		Tolueno, Et ₃ N refluxo, 15h	6o

3.6. Identificação dos Compostos 6a-o

Os compostos **6a-o** foram identificados através da espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C e de massas. Foram escolhidos os espectros de RMN ^1H , ^{13}C do composto **6c**, registrados em DMSO- d_6 utilizando tetrametil silano (TMS) como padrão de referência interna, a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN ^1H (**Figura 4**) observaram-se três singletos alargados com deslocamento de 8,00, 7,66 e 6,64 ppm referentes aos H-2, H-5 e H-4 respectivamente. Em 3,03 e 2,92 ppm foram observados dois singletos correspondente aos hidrogênios H-8 e H-8'.

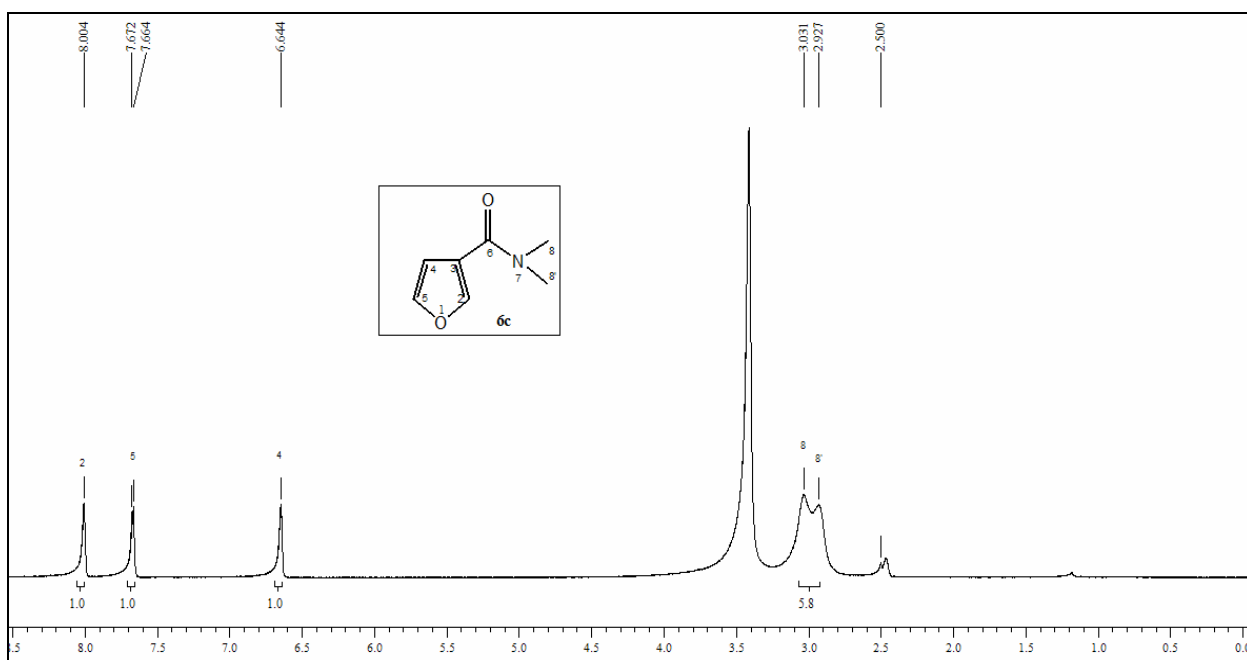


Figura 4: Espectro de RMN ^1H a 200MHz do composto **6c** em DMSO- d_6 .

No espectro de RMN ^{13}C (**Figura 5**) do composto **6c** foi observado um sinal em 163,5 ppm referente ao C-6. Os carbonos do anel furano apareceram em 143,9 (C-2); 143,1 (C-5); 121,2 (C-3) e 110,7ppm (C-4). Em 35,2 ppm observou-se os sinais relativos aos C-8 e C-8'.

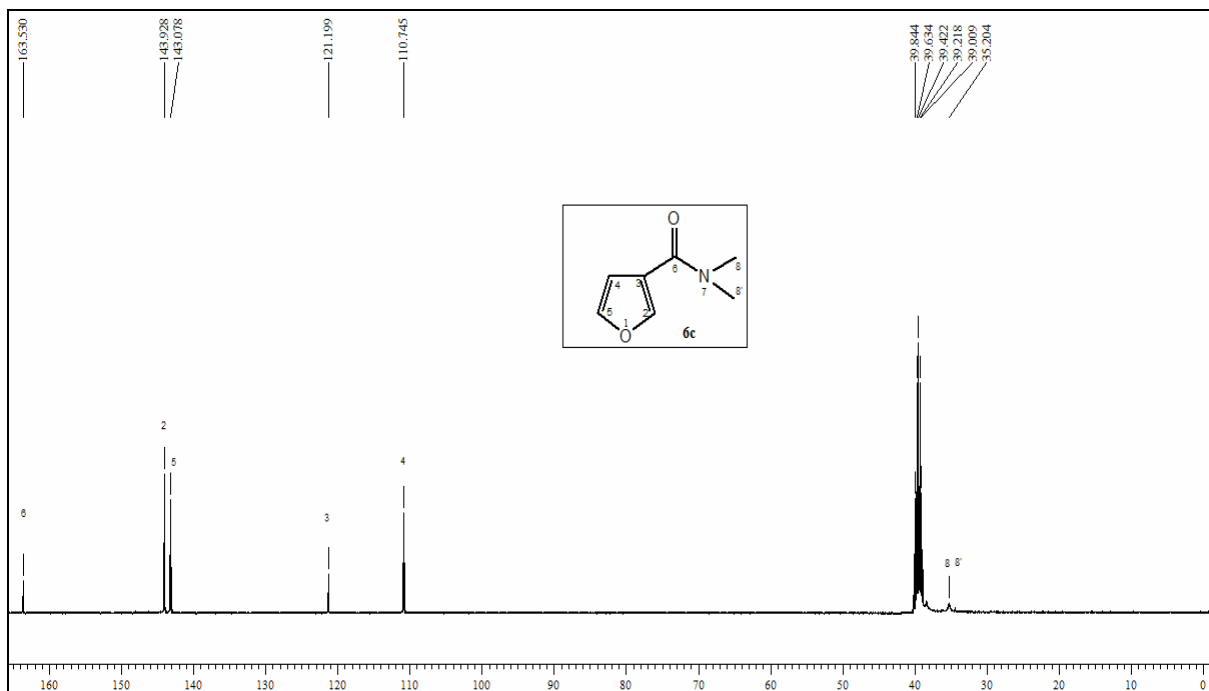


Figura 5: Espectro de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ RMN a 100 MHz do composto **6c** em DMSO-d_6 .

Na **Tabela 7** estão apresentadas às fórmulas moleculares, espectrometria de massas, rendimentos e ponto de fusão dos compostos **6a-o**.

Tabela 7: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6a-o**.

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) ^a	Característica física	CG-MS IE 70 e V [m/z(%)]	Ponto de Fusão ^c (°C)
6a	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ (214,07)	80	Sólido	- ^b	222-225
6b	C ₈ H ₁₁ NO ₃ (169,07)	70	Óleo	169 (M ⁺ , 5), 151 (4), 125 (9), 95 (100).	-
6c	C ₇ H ₉ NO ₂ (139,06)	68	Óleo	139 (M ⁺ , 16), 110 (42), 95 (100), 72 (6), 67 (8).	-
6d	C ₁₁ H ₉ NO ₃ (203,06)	80	Sólido	203 (M ⁺ , 24), 185 (6), 95 (100).	160-162
6e	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ (244,12)	71	Sólido	244 (M ⁺ , 73), 215 (7), 201 (3), 134 (100).	145-148
6f	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,07)	97	Óleo	202 (M ⁺ , 15), 107 (100), 95 (44).	-
6g	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,07)	92	Óleo	202 (M ⁺ , 25), 173 (50), 107 (12), 95 (100).	-
6h	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,07)	98	Óleo	202 (M ⁺ , 20), 173 (41), 107 (8), 95 (100).	-
6i	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ (312,18)	97	Óleo	312 (M ⁺⁺ , 8), 221 (65), 95 (35), 91 (100).	-

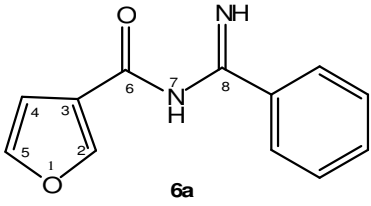
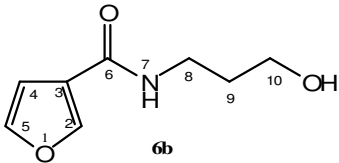
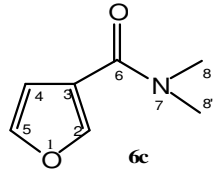
^a Rendimento do produto isolado.^b Decompõe no CG-MS.^c Pontos de fusão não corrigidos.

Tabela 7: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **6a-o** (continuação).

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend (%) ^a	Característica física	CG-MS IE 70 e V [m/z(%)]	Ponto de Fusão ^c (°C)
6j	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S (280,05)	94	Sólido	280 (M ⁺ , 5), 202 (7), 95 (100).	195-198
6k	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S (266,04)	91	Sólido	266 (M ⁺ , 14), 95 (100).	275-276
6l	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202,07)	93	Sólido	202 (27), 111 (7), 95 (100), 77 (3).	230-232
6m	C ₁₁ H ₅ F ₅ N ₂ O ₂ (292,03)	94	Sólido	292 (M ⁺ , 11), 197 (2), 95 (100).	183-185
6n	C ₇ H ₅ N ₄ O ₂ (177,04)	85	Sólido	- ^b	- ^d
6o	C ₇ H ₆ N ₄ O ₂ (178,05)	63	Sólido	178 (M ⁺ , 4), 95 (100).	- ^d

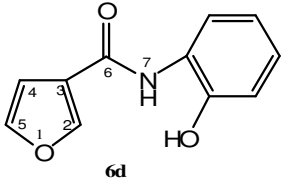
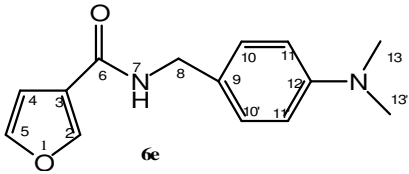
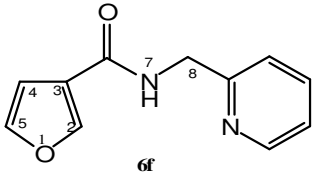
^a Rendimento do produto isolado.^b Decompõe no CG-MS.^c Pontos de fusão não corrigidos.^d Decompõe acima de 300°C.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6a-o**^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 <p>6a</p>	6,55 (s, 1H, H-4); 7,54 (s, 1H, H-5); 7,60 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz, Ph); 7,70 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, Ph); 7,81 (s, 1H, H-2); 7,82 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, Ph).	111,0 (C-4); 126,8 (C-3); 127,5; 128,8; 129,3; e 133,1 (Ph); 142,6 (C-5); 144,9 (C-2); 166,3 (C=N); 168,5 (C6).
 <p>6b</p>	1,49 – 1,67 (m, 2H, H-7); 2,65 (t, 1H, $J_{\text{H8-H9}} = 6,8$ Hz, H-8); 3,20 – 3,26 (m, 1H, H-8); 3,41 – 3,47 (m, 2H, H-10); 6,84 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-4); 7,70 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H-5); 8,15 (s, 1H, H-2).	32,5 (C-9); 35,9 (C-8); 58,5 (C-10); 108,9 (C-2); 122,9 (C-3); 143,9 (C-5); 145,0 (C-2); 161,7 (C-6).
 <p>6c</p>	2,92- 3,03 (sa, 6H, H-8 e H-8'); 6,64 (s, 1H, H-4); 7,66 (s, 1H, H-5); 8,00 (s, 1H, H-2).	35,2 (C-8 e C-8'); 110,7 (C-4); 121,2 (C-3); 143,1 (C-5); 143,9 (C-2); 163,5 (C-6).

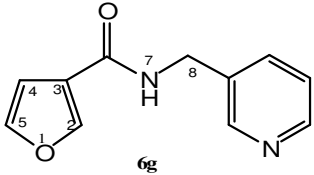
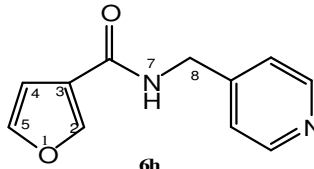
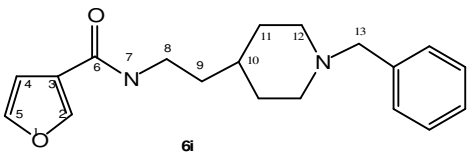
^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6a-o** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J _{C-F} (Hz)
 6d	6,85 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ph); 6,89-7,03 (m, 2H, Ph); 7,56 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-Ph); 6,95 (s, 1H, H-5); 8,40 (s, 1H, H-2); 9,31 (s, 1H, OH); 9,68 (s, 1H, NH).	109,1 (C-4); 116,1, 118,9, 122,5, 124,4, 125,3, 149,3 (Ph); 125,6 (C-3), 144,1 (C-5); 149,3 (C-2); 160,5 (C-6).
 6e	2,85 (s, 6H, H-13 e H-13'); 4,30 (d, 2H, $J = 6,0$, H-8); 6,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ph); 6,86 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-4); 7,12 (d, 2H, $J =$ 8,7Hz, Ph); 7,70 (d, 1H, J = 1,0Hz, H-5); 8,18 (s, 1H, H-2); 8,05 (sa, 1H, NH).	40,5 (C-13 e C-13'); 41,5 (C-8); 108,9 (C-4); 112,3, 126,9, 128,2, 143,8 (Ph); 122,8 (C-3); 144,9 (C-5); 149,5 (C-2); 161,2 (C-6).
 6f	4,52 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H- 8); 6,91 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-4); 7,24-7,33 (m, 3H, H- 12, H-10, H-11); 7,75 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-5); 8,24 (s, 1H, H-2); 8,51 (d, 1H, $J =$ 4,2 Hz, Py); 8,85 (sa, 1H, NH).	44,0 (C-8); 108,9 (C-4); 121,0, 122,0, 136,7, 143,9, 158,6 (Py); 122,5 (C-3); 145,2 (C-5); 148,6 (C-2); 161,7 (C-6).

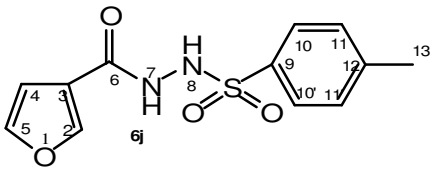
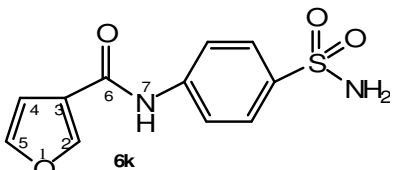
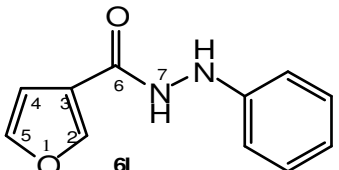
^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6a-o** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 6g	4,45 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, H-8); 6,90 (s, 1H, H-4); 7,36 (dd, 1H, $J = 8,0$; 4,7Hz, Py); 7,72 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-10); 7,74 (s, 1H, H-5); 8,25 (s, 1H, H-2); 8,46 (d, 1H, $J = 4,76$ Hz, Py); 8,54 (s, 1H, Py); 8,91 (br s, 1H, NH).	40,2 (C-8); 108,9 (C-4); 122,5; 135,0; 135,2; 144,1; 148,1 (Py); 123,5 (C-3); 145,3 (C-5); 148,8 (C-2); 161,8 (C-6).
 6h	4,55 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-8); 6,69 (s, 1H, H-4); 6,98 (br s, 1H, NH); 7,20 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, Py); 7,43 (s, 1H, H-5), 7,99 (s, 1H, H-2); 8,48 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, Py).	42,2 (C-8); 108,3 (C-4); 122,4 (Py); 143,9 (C-5); 145,1 (C-2); 147,9 (Py); 149,6 (Py); 162,9 (C-6).
 6i	1,22-1,29 (m, 1H, H-10); 1,51-1,71 (m, 2H, H-9); 1,89-2,03 (m, 4H, H-11 e H11'); 2,85-2,90 (m, 2H, H-12 e 12'); 3,40-3,50 (m, 2H, H-8); 3,49 (s, 2H, H-13); 5,85 (br s, 1H, NH); 6,59 (s, 1H, H-4); 7,26-7,29 (m, 5H, Ph); 7,42 (s, 1H, H-5); 7,91 (s, 1H, H-2).	32,0 (C-11); 33,5 (C-10); 36,3 (C-9); 37,3 (C-8); 53,5 (C-12); 63,2 (C-13); 108,3 (C-4); 122,7 (C-3); 127,0; 128,1; 129,3; 138,0 (Ph); 143,6 (C-5); 144,5 (C-2); 162,6 (C-6).

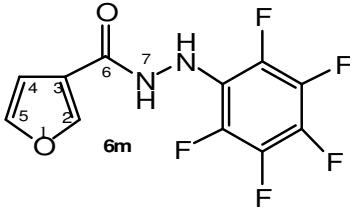
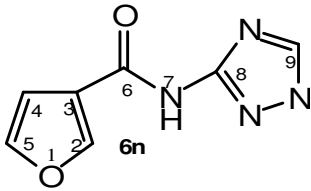
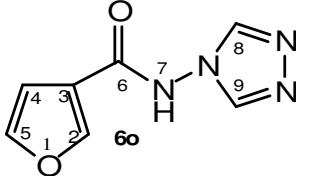
^a Espectros de RMN ¹H registrados a 200 MHz e de ¹³C{¹H} a 100 MHz, utilizando DMSO-d₆ como solvente.

Tabela 8: Dados de RMN de ¹H e ¹³C dos compostos **6a-o** (continuação)^a.

Composto	RMN ¹ H, δ (ppm), J (Hz)	RMN ¹³ C { ¹ H}, δ (ppm), J _{CF} (Hz)
	2,36 (s, 3H, H-13); 6,78 (s, 1H, H-4); 7,33 (d, 2H, J = 7,6 Hz, Ph); 7,70 (s, 1H, H-5); 7,71 (d, 2H, J = 7,6 Hz, Ph); 8,18 (s, 1H, H-2); 9,95 (br s, 1H, NH); 10,36 (s, 1H, NH).	20,9 (C-13); 108,7 (C-4); 119,8 (C-3); 127,5, 129,2, 136,3, 143,1 (Ph); 144,1 (C-5); 145,7 (C-2); 160,5 (C-6).
	7,01 (s, 1H, H-4); 7,25 (s, 2H, NH ₂); 7,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz, H-9); 7,81 (s, 1H, H-5); 7,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz, Ph); 8,42 (s, 1H, H-2); 10,21 (s, 1H, NH).	109,1 (C-4); 119,5, 126,5, 138,5, 141,7 (Ph); 122,6 (C-3); 144,3 (C-5); 146,1 (C-2); 160,7 (C-6).
	6,74 (m, 3H, Ph); 6,93 (d, 1H, J = 1,3 Hz, H-4); 7,14 (d, 2H, J = 7,8 Hz, Ph); 7,78 (t, 1H, J = 1,3 Hz, H-5); 7,89 (br s, 1H, NH); 8,29 (s, 1H, H-2); 10,08 (br s, 1H, NH).	108,7 (C-4); 112,1, 118,5, 128,6, 144,1 (Ph); 120,8 (C-3); 145,3 (C-5); 149,3 (C-2); 161,6 (C-6).

^a Espectros de RMN ¹H registrados a 200 MHz e de ¹³C{¹H} a 100 MHz, utilizando DMSO-d₆ como solvente.

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **6a-o** (continuação)^a.

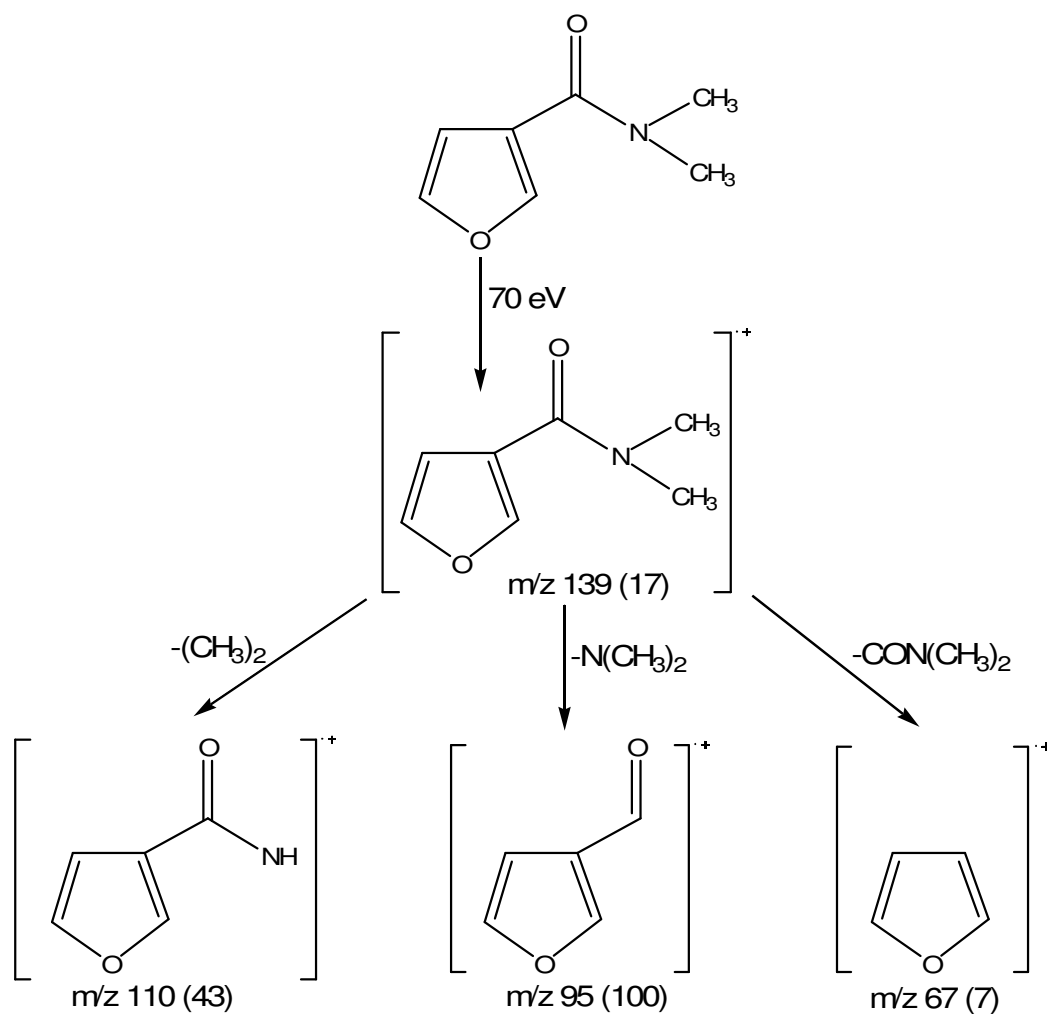
Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 6m	6,88 (s, 1H, H-4); 7,77 (s, 1H, H-5) 8,20 (br s, 1H, NH); 8,25 (s, 1H, H-2); 10,49 (sa, 1H, NH).	108,6 (C-4); 120,1 (C-3); 124,8 (m, 1C, Ph); 133,5 (d, m, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 244,5$ Hz, Ph); 137,4 (d, m, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 239,4$ Hz, Ph); 144,2 (C-5); 145,5 (C-2); 161,8 (C-6).
 6n	7,05 (s, 1H, H-4); 7,80 (s, 2H, H-5, H-9); 8,51 (s, 1H, H-2); 11,71 (br s, 1H, NH); 13,52 (s, 1H, NH).	109,2 (C-4); 121,2 (C-3); 144,5 (C-5); 146,9 (C-2); 148,5 (C-8, C-9); 160,3 (C-6).
 6o	6,97 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-4); 7,87 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-5), 8,45 (s, 1H, H-2); 8,79 (s, 2H, H-8, H-9); 12,07 (br s, 1H, NH).	108,6 (C-4); 119,2 (C-3); 143,8 (C-8, C-9); 144,8 (C-5); 146,9 (C-2); 161,2 (C-6).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 como solvente.

Os espectros de massas para os compostos **6a-o**, apresentaram uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: íon molecular, os picos da fragmentação da cadeia ligada ao nitrogênio, o pico da perda do grupo ligado ao nitrogênio e o pico de perda do grupamento NRR^1 . Os fragmentos mais prováveis e a intensidade

relativa, representada entre parênteses, estão apresentados no **Esquema 21**, tendo como exemplo o composto **6c** (**Figura 6**).

Esquema 21:



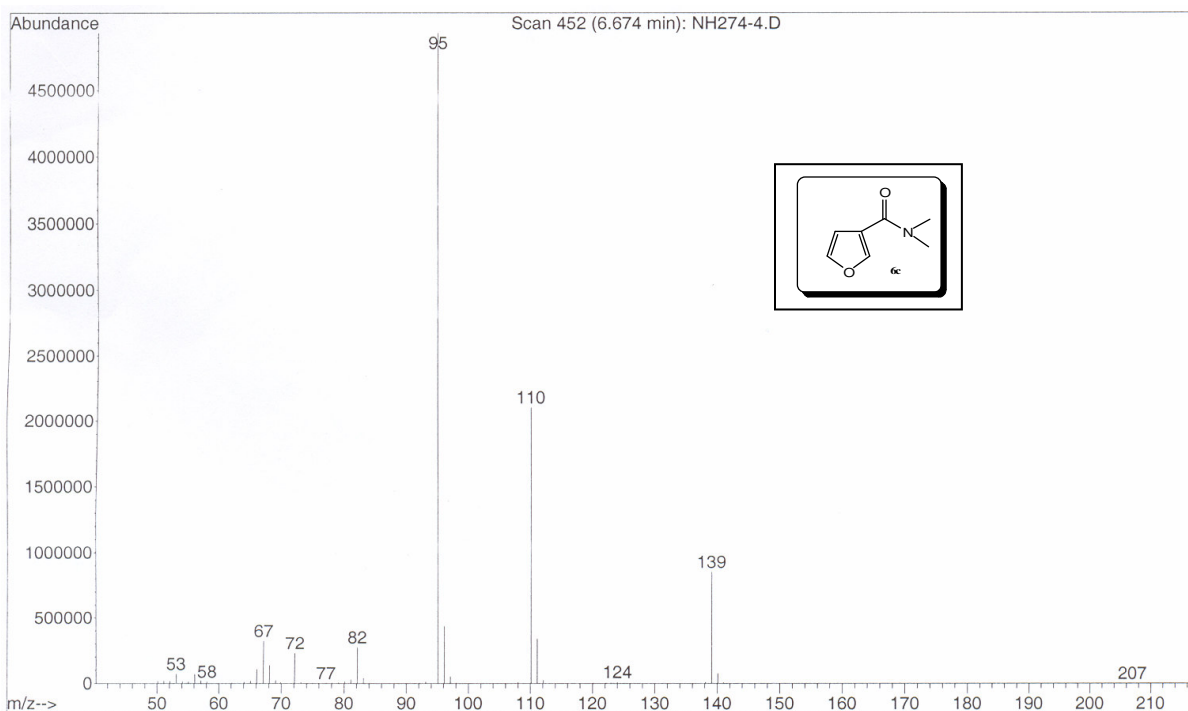
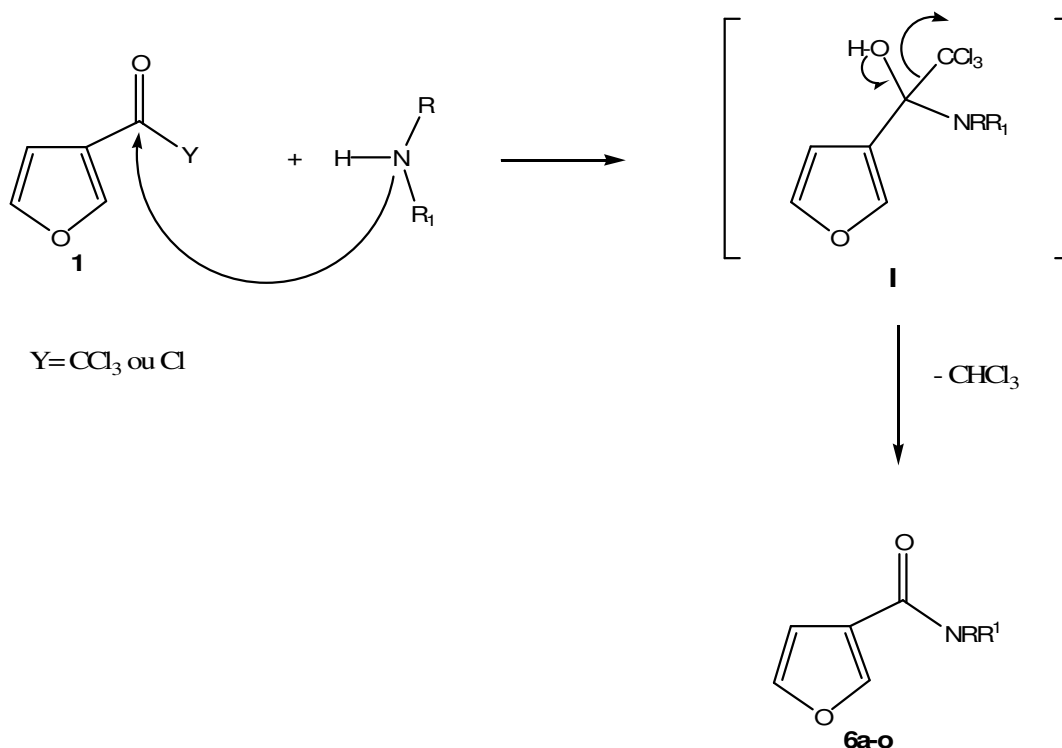


Figura 6: Espectro de Massas (IE, 70, eV) dos compostos **6c**.

3.7. Mecanismo Proposto para a Síntese de furan-3-carboxamidas (**6a-o**)

O mecanismo proposto para a síntese das 3-carboxamidas (**6a-o**) foi baseado na dissertação de mestrado de Silva (**Esquema 22**).^{22,115} Nessa reação, ocorre a adição nucleofílica do nitrogênio das aminas ao carbono carbonílico, formando o intermediário tetraédrico I, seguido de eliminação do grupo CCl_3 , na forma de clorofórmio, para formar os produtos **6**.

Esquema 22:**3.8. Estrutura do Composto 6k Obtida Através de Difração de Raios-X**

Para completa elucidação do composto **6k** foi realizada a análise pelo método de difração de raios-X. O composto **6k** foi obtido pela reação de cloreto de 3-furíla (**4**) com a amina **5k** a qual apresenta nitrogênio ligado a sulfona e ainda nitrogênio ligado a fenila. O composto **6k** foi obtido na forma de um cristal bem definido, o que permitiu sua identificação através da análise pelo método de difração de raios-X. A **Figura 7** mostra o ORTEP do composto **6k** obtida através da difração de raios-X no qual podemos verificar que a reação ocorreu entre o cloreto de 3-furíla (**4**) e o nitrogênio da anilina pertencente ao substituinte **5k**.

Os dados obtidos com a análise de difração de raios -X do composto **6k** encontram-se no **Anexo III**.

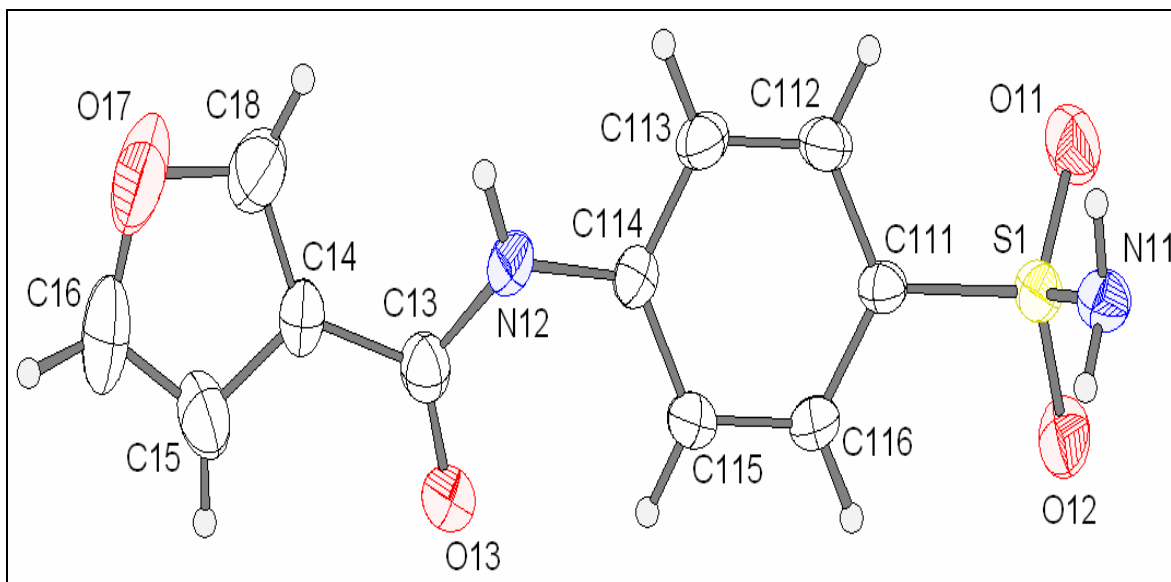


Figura 7: ORTEP obtido por difração de raios-X do *N*-(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida (**6k**).

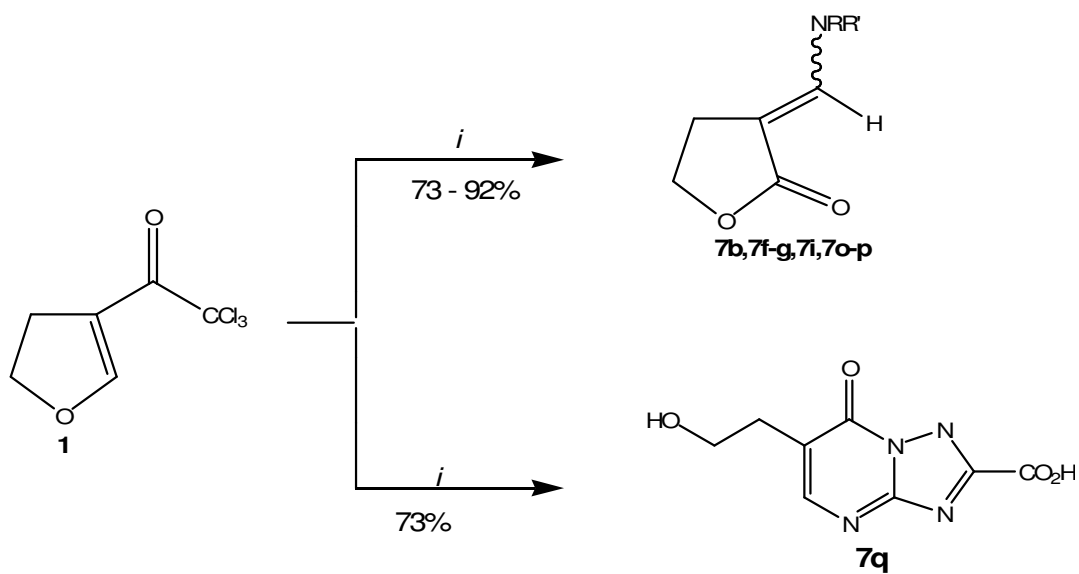
3.9. Obtenção de Aminometilenodiidrofuran-2-onas **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**

O desenvolvimento de uma metodologia para a obtenção de aminometilenodiidrofuran-2-onas foi otimizada por Zanatta e colaboradores.²³ Esta metodologia apresentou grandes vantagens sobre as metodologias encontradas na literatura. O tempo reacional variou de 45 minutos à uma hora a temperatura ambiente enquanto que para as metodologias descritas na literatura foi necessário um tempo de 24 horas à temperatura ambiente⁷⁵ ou com refluxo.⁷⁶ Esta metodologia ainda nos permite o emprego de precursores em solução aquosa.

Devido a estas vantagens, mostrou-se interesse em expandir a série de 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas para posteriormente avaliar seu potencial biológico.

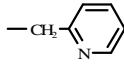
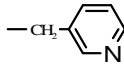
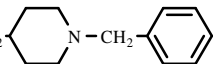

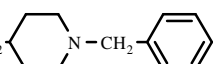

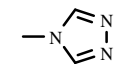
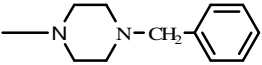

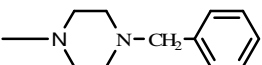

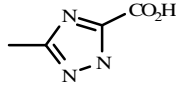
Para a síntese das 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** foram empregadas como precursoras a 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**) e aminas como agentes nucleofílicos, como mostra o **Esquema 23**.

Esquema 23:



i: a estrutura das aminas **5b, 5f-g, 5i, 5o-p** e condições reacionais, ver **Tabela 9**

Tabela 9: Condições reacionais testadas para a síntese dos compostos da série **7b, 7f-g, 7i, 7o-q.**

R ¹	Amina R	Condições Reacionais	Rend. (%)	Prod.
H	—(CH ₂) ₃ OH	MeOH, t.a., 2h	92	7b
H	—(CH ₂) ₃ OH	CH ₂ Cl ₂ , t.a., 24h	- ^a	7b
H	—CH ₂ - 	EtOH, refluxo, 15h	84	7f
H	—CH ₂ - 	EtOH, refluxo, 15h	91	7g
H	—(CH ₂) ₂ -  -CH ₂ - 	CH ₂ Cl ₂ , refluxo, 12h	80	7i
H	—(CH ₂) ₂ -  -CH ₂ - 	EtOH, refluxo, 24h	- ^b	7i
H	— 	THF, refluxo, 24h	79	7o
H	—  -CH ₂ - 	CHCl ₃ , refluxo, 15h	73	7p
H	—  -CH ₂ - 	EtOH, refluxo, 24h	- ^b	7p
H	— 	MeOH, Et ₃ N, refluxo, 48h	73	7q

^a Recuperação dos materiais de partida

^b Formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados

Durante o processo de otimização dessas reações a temperatura e tempo de reação e os solventes foram variados. A escolha dos solventes teve como base o trabalho de Barichello²³, desenvolvido em nossos laboratórios partindo de solventes que poderiam ser utilizados para promover a síntese destes compostos, e ainda com o estudo de solubilidades dos materiais de partida.

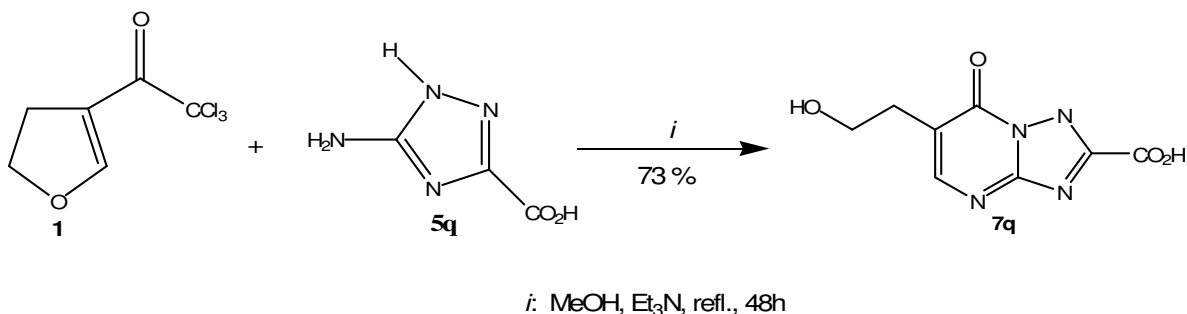
O composto **1** foi submetido a reações com diferentes aminas, utilizando quantidades equimolares dos reagentes conforme mostra a **Tabela 9**.

Como pode ser observado na **Tabela 9** os melhores resultados para a obtenção dos compostos **7b**, **7f-g**, **7o-p** foi utilizando álcoois (etanol e metanol) como solvente. Para o composto **7i**, **7o**, **7q** foi utilizado como solvente dicloroetano, tetraidrofurano e clorofórmio, respectivamente. As reações foram conduzidas em temperatura ambiente para o composto **7b** ou em refluxo para os demais compostos (**7f-g**, **7i**, **7o-q**) por um tempo que variou entre 2 e 48 horas. Quando utilizou-se outros solventes, houve recuperação do material de partida ou então formação de mistura entre o produto e subprodutos não identificados, os quais geraram espectros de hidrogênio de alta complexidade. As reações acima mencionadas foram monitoradas através de placas cromatográficas.

O tempo necessário para obtenção dos produtos foi semelhante ao descrito na literatura. As vantagens encontradas por Barichello e colaboradores, onde o tempo de reação variou de 45 minutos à uma hora, à temperatura ambiente para a síntese de 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas, não foram evidenciadas neste experimento, provavelmente devido à baixa reatividade das aminas.

O composto **7q** foi identificado através da espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, onde se obteve um composto não esperado na série. De acordo com o **Esquema 24**, observa-se a reação de ciclocondensação do precursor 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano **1** em presença da amina **5p**, resultando o ácido 6-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-4,7-diidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2 carboxílico **7p** em vez do ácido 5-[(oxo-diidrofuran-3(2H)-ilideno) metilamino]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, esperado.

Esquema 24 :



3.9.1. Identificação dos Compostos 7b, 7f-g, 7i, 7o-p

Os compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p** foram identificados através da espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C e de massas. Os espectros foram registrados em CDCl₃ ou DMSO-d₆, utilizando trimetilsilano (TMS) como padrão de referência interna. A numeração para atribuição dos sinais de hidrogênio e de carbono para o composto **7o** esta representada na **Figura 8**.

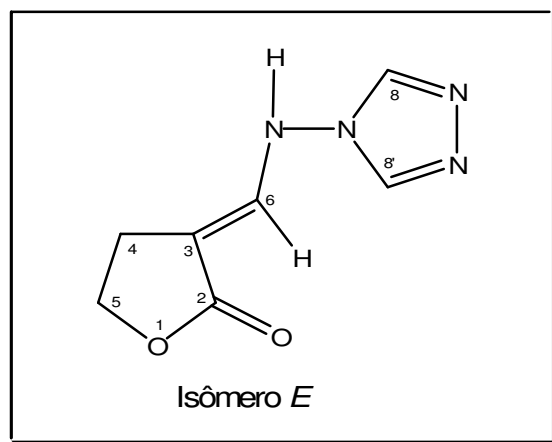


Figura 8: Numeração adotada para os isômeros do composto **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p** para atribuição dos sinais de RMN de ¹H e de ¹³C.

Foram escolhidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **7o** a fim de exemplificar o comportamento espectroscópico dessa classe de compostos. No espectro de RMN de ^1H (**Figura 9**) observou-se um singleto na região de 9,10 ppm correspondente aos hidrogênios (H-8, H-8'). Em 8,39 ppm foi observado um dubleto correspondente ao hidrogênio vinílico H-6. Na região de 7,91 ppm observou-se a presença de um singleto correspondente ao hidrogênio H-7. Observou-se um multiplete na região de 4,28 ppm correspondente ao hidrogênio H-5. O sinal referente ao H-5' apareceu como multiplete na região de 4,06 ppm. Na região de 3,74 ppm foi observado um multiplete correspondente ao hidrogênio H-4. Um multiplete referente ao H-4' foi observado na região de 2,42 ppm.

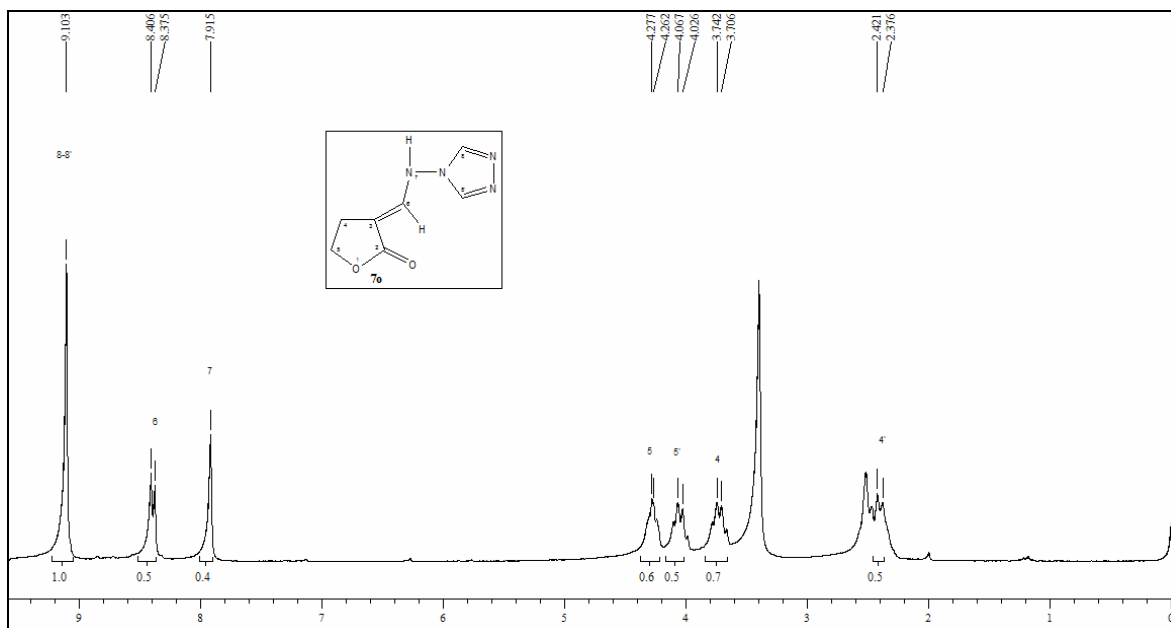


Figura 9: Espectro de RMN ^1H a 200MHz do composto **7o** em DMSO- d_6 .

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 10**) do composto **7o** foi observado um sinal em 160,6 ppm relativo ao C-2. Os carbonos vinílicos C-6 e C-3 apareceram na região de 138,6 ppm e 104,0 ppm, respectivamente. Em 108,7 ppm um sinal relativo aos C-8 e C-8' foi observado. Um sinal correspondente ao C-5 em 69,2 ppm e para o C-4 foi observado um sinal em 29,40 ppm.

A análise dos espectros (**Figura 9 e 10**) mostra a obtenção de um único isômero que, de acordo com estudos realizados no NUQUIMHE, é o isômero “*E*”.²³

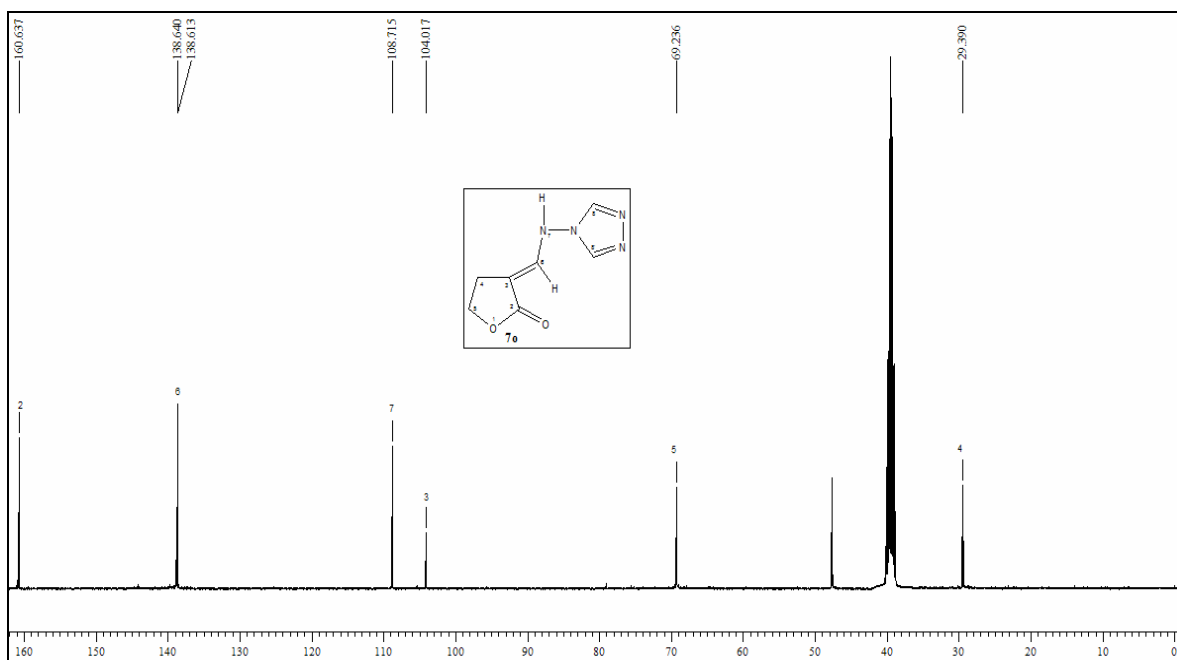


Figura 10: Espectro de ¹³C {¹H} RMN a 100 MHz do composto **7o** em DMSO-d₆.

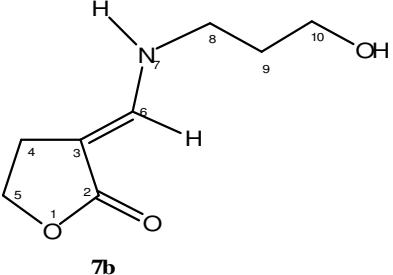
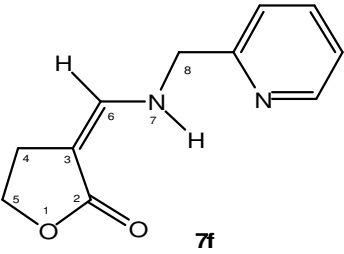
Na **Tabela 10** estão apresentadas as fórmulas moleculares, espectrometria de massas e rendimentos dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p**.

Tabela 10: Propriedades físicas e rendimentos dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**.

Comp.	Fórmula molecular (g/mol)	Rend. (%) ^a	Característica física	CG-MS IE 70 e V [m/z(%)]	Ponto de Fusão (°C) ^c
7b	C ₈ H ₁₃ NO ₃ (171,09)	91	Óleo	171 (M ⁺ , 40), 126 (100), 86 (43), 68 (41)	-
7f	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204,09)	84	Sólido	204 (13), 119 (53), 93 (100), 65 (23)	159-162
7g	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (204,09)	91	Óleo	- ^b	-
7i	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ (314,20)	80	Óleo	314 (13), 172 (20), 91 (100)	-
7o	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ (180,16)	79	Sólido	180 (14), 111 (9), 94 (4)	180-182
7p	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ (272,15)	73	Óleo	272 (11), 146 (51), 91 (100)	-
7q	C ₈ H ₈ N ₄ O ₄ (224,05)	73	Sólido	- ^b	190-192

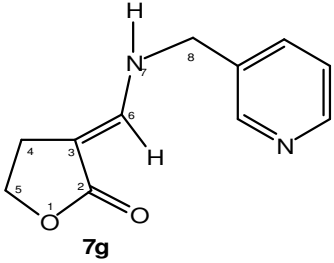
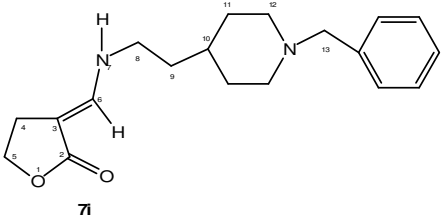
^a Rendimento do produto isolado.^b Decompõe no CG-MS.^c Pontos de fusão não corrigidos.

Tabela 11: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 <p>7b</p>	7,13 (s, 1H, H-6E); 6,79 (m, 1H, H-6Z); 4,16 (t, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, H-5); 3,43 (t, 2H, $J = 6,1\text{Hz}$, H-10); 3,21 (q, 2H, $J = 6,2\text{Hz}$, H-8); 2,64 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, H-4); 1,60 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-9).	173,6 (C=O); 145,3 (C-6); 87,3 (C-3); 64,2 (C-5); 57,8 (C-10); 44,7 (C-8); 34,0 (C-9); 24,6 (C-4).
 <p>7f</p>	8,57 (d, 1H, $J = 3,2\text{Hz}$, Py); 7,73-7,69 (m, 1H, Py); 7,35 (d, 1H, $J = 13,2\text{Hz}$, Py); 7,27 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, Py); 6,79 (d, 1H, $J = 12,4\text{Hz}$, H-6); 5,45 (s, 1H, NH); 4,53-4,46 (m, 2H, H-8); 4,35-4,31 (m, 2H, H-5); 2,84-2,78 (m, 2H, H-4).	173,1 (C=O); 158,9 (C-6); 149,9 (C-8); 148,1 (C-12); 137,6 (C-9); 136,0 (C-10); 123,2 (C-11); 88,7 (C-3); 65,6 (C-5Z); 64,1 (C-5E), 62,6 (C-7); 24,5 (C-4E); 23,1 (C-4Z).

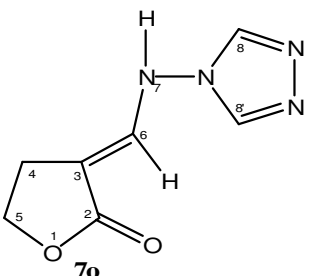
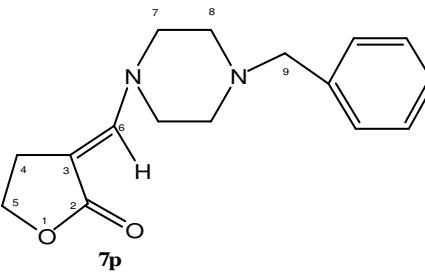
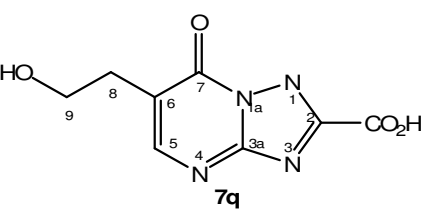
^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 e CDCl_3 como solvente.

Tabela 11: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
 7g	8,51 (m, 2H, Py); 7,71 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$, Py); 7,42-7,36 (m, 1H, Py); 7,25 (s, 1H, H-6E); 7,02 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$, H-6Z); 4,41 (s, 2H, H-8); 4, 41 (s, 2H, H-8); 4,18 (t, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, H-5); 2,67 (t, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, H-4).	173,0(C=O); 148,5; 124,1; 123,5; 123,1 (5C-Py); 135,2 (C-6E); 134,4 (C-6Z); 89,0 (C-3); 65,5 (C-5); 24,4 (C-4); 64,1 (C-7).
 7i	7,30 (m, 5H, Ph); 7,18 (s, 1H, H-6E); 6,66 (s, 1H, H-6Z); 4,44 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-5Z); 4,31 (t, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$, H-5E); 3,50 (s, 2H, H-14); 3,23 (q, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, H-8); 2,88 (d, 2H, $J = 11,0\text{Hz}$, H-9); 2,69 (t, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$, H-4); 1,96 (t, 2H, $J = 10,7\text{Hz}$, H-12); 1,63 (m, 2H, H-10); 1,50 (m, 2H, H-11).	174,4 (C=O); 147,0 (C-6E); 144,2 (C-6Z); 137,8; 129,2; 128,1; 127,0 (Ph); 89,5 (C-3E); 86,1 (C-3Z); 66,4 (C-5E); 64,8 (C-5Z); 63,2 (C-13); 53,41 (C-12); 45,8 (C-8); 37,8 (C-9); 32,7 (C-10); 31,9 (C-11); 25,7 (C-4E); 24,2 (C-4Z).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 e CDCl_3 como solvente.

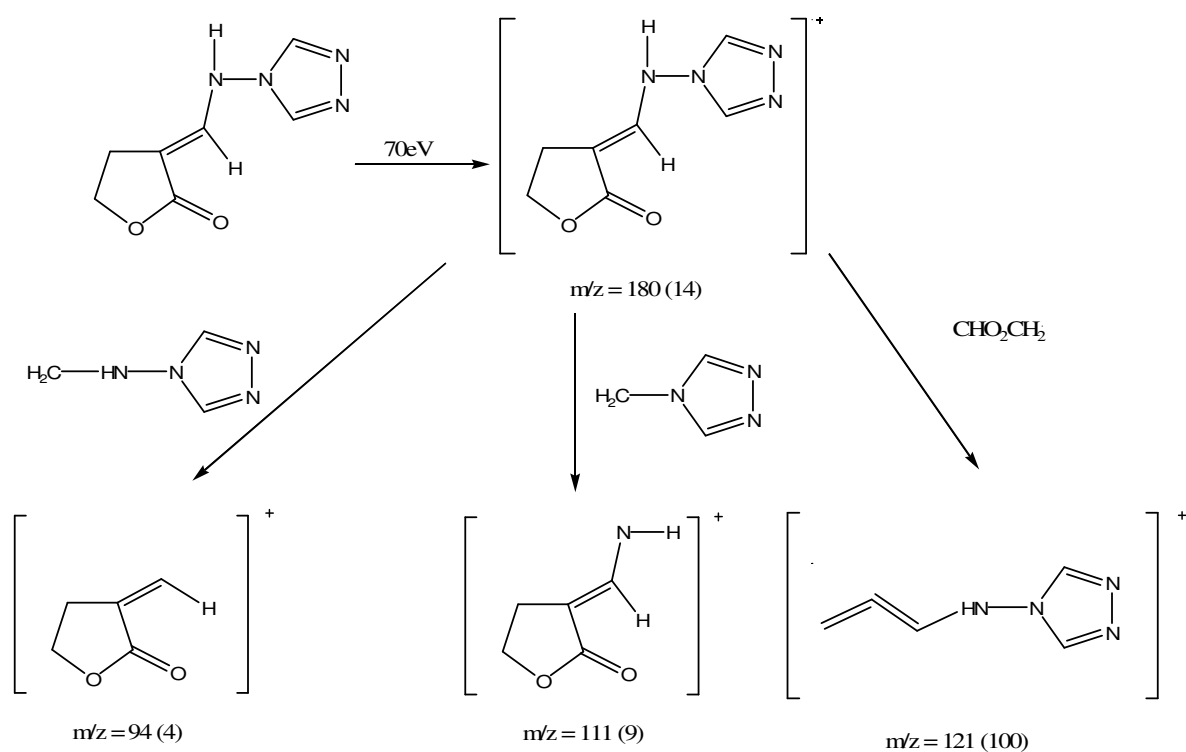
Tabela 11: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** (continuação)^a.

Composto	RMN ^1H , δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C { ^1H }, δ (ppm), J_{CF} (Hz)
	9,10 (s, 2H, H-8 e H-8'); 8,39 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H-6); 7,91 (sa, 1H, NH); 4,32-4,24 (m, 1H, H-5); 4,10-4,03 (m, 1H, H-5); 3,74 (m, 1H, H-4); 2,47-2,37 (m, 1H, H-4).	160,6 (C=O); 138,6 (C-6); 108,7 (C-8, C-8'); 104,0 (C-3); 69,2 (C-5); 29,4 (C-4).
	7,31 (m, 5H, Ph); 7,26 (s, 1H, H-6E); 7,13 (s, 1H, H-6Z); 4,26 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-5); 3,54 (s, 2H, H-9); 4 (t, 5H, $J = 4,8$ Hz, H-8 e H-8'); 2,99 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-4); 2,48 (t, 4H, $J = 5,0$ Hz, H-7 e H-7').	175,8 (C=O); 145,3 (C-6E); 137,2 (C-6Z); 129,9; 129,1; 128,3; 128,1; 127,4 (6C-Ph); 87,2 (C-3); 62,8 (C-5); 52,7 (C-9); 51,3 (C-7), 49,7 (C-8); 26,2 (C-4).
	7,94 (s, 1H, H-5); 3,57 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, H-9); 2,52 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz, H-8).	160,9 (CO ₂); 156,8 (C-7); 154,2 (C-3a); 150,6 (C-5); 138,4 (C-2); 109,2 (C-6); 59,1 (C-9); 30,2 (C-8).

^a Espectros de RMN ^1H registrados a 200 MHz e de ^{13}C { ^1H } a 100 MHz, utilizando DMSO- d_6 e CDCl_3 como solvente.

O espectro de massas para os compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p**, apresentou uma série de fragmentos ionizados, utilizando impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os principais fragmentos são: íon molecular, os picos da fragmentação da cadeia ligada ao nitrogênio, o pico da perda do grupo ligado ao nitrogênio e o pico de perda do grupamento NHR. Os fragmentos mais prováveis e a intensidade relativa, representada entre parênteses, estão apresentados no **Esquema 25**, tendo como exemplo o composto **7o** (**Figura 11**).

Esquema 25:



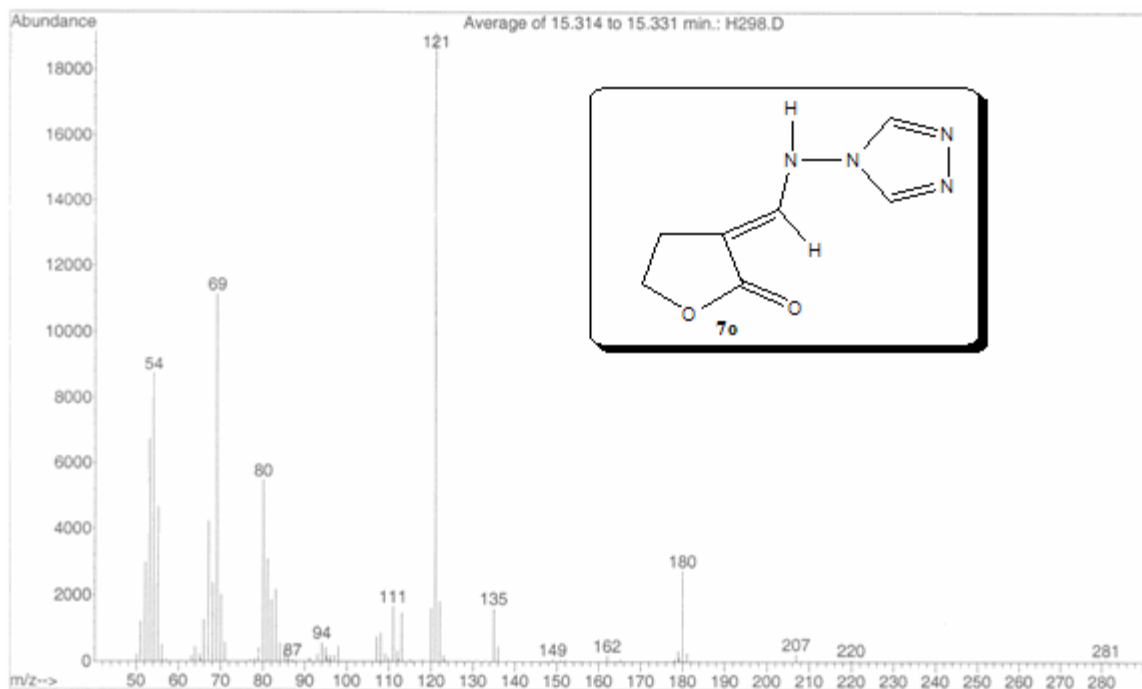
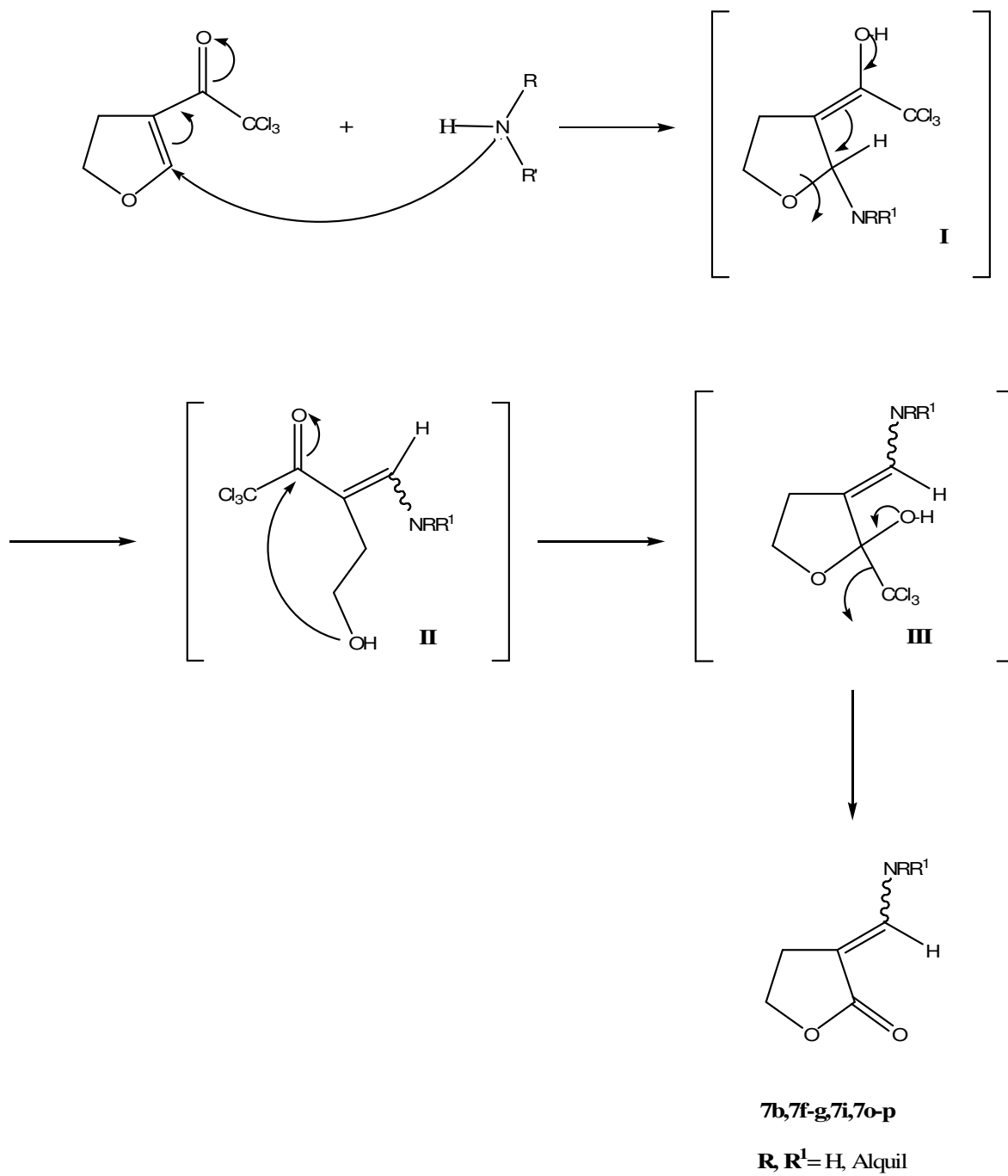


Figura 11: Espectro de Massas (IE, 70 eV) do composto **7o**.

3.9.2. Mecanismo Proposto para a Síntese de Aminometilenodiidrofuran-2-onas (**7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p**)

O mecanismo proposto para a síntese das 3-aminometilenodiidrofuran-2-onas (**7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p**) foi baseado na tese de doutorado de Barichello.^{23,116} Este mecanismo consiste em um ataque nucleofílico do nitrogênio das aminas ao carbono olefínico (C-2) do 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (**1**), conforme estrutura **I** (**Esquema 26**), com posterior abertura do anel formando o intermediário de cadeia aberta (estrutura **II**), o qual não foi isolado. Posteriormente, ocorre ataque intramolecular do oxigênio ao carbono carbonílico levando a formação do anel de cinco membros, conforme estrutura **III**, e com posterior eliminação do grupo CCl_3 ocorrendo à formação das aminometilenodiidrofuran-2-onas (**7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-p**).

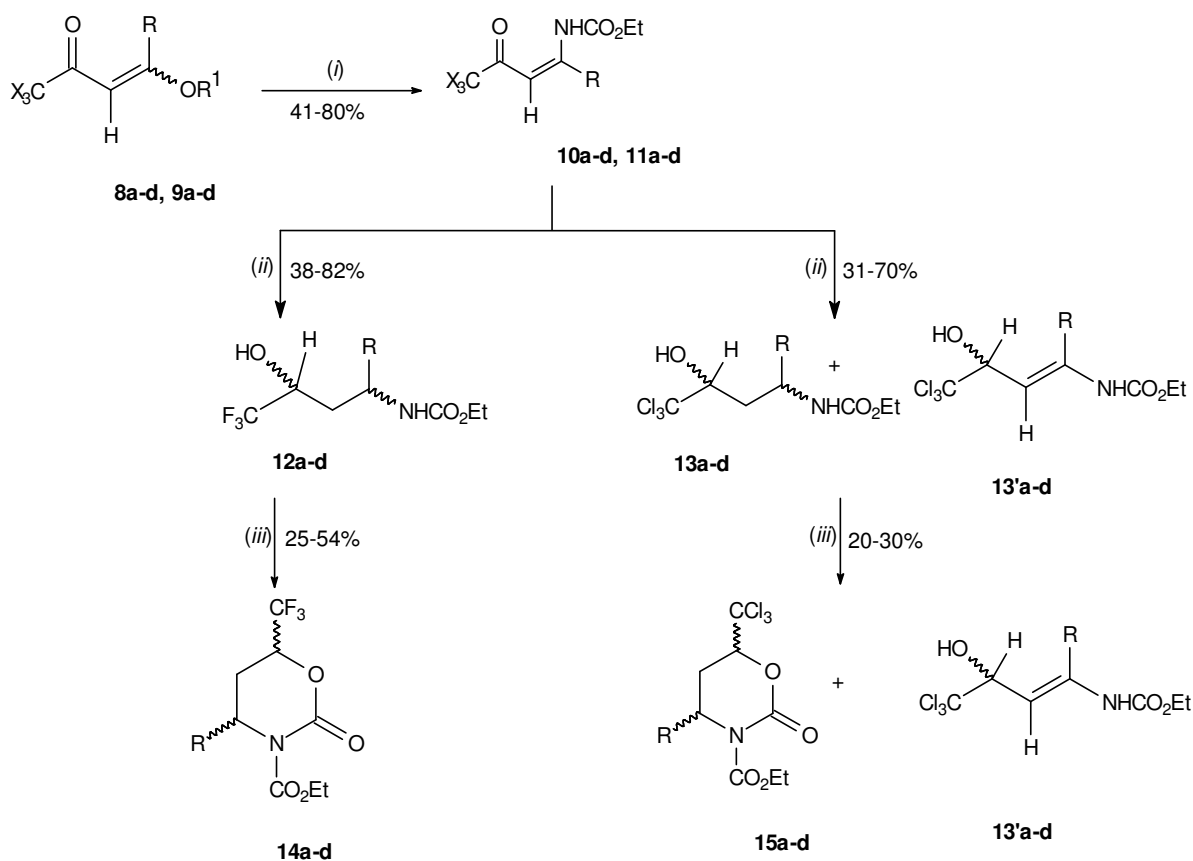
Esquema 26:



3.10. Obtenção de Carbamatos de Etila Trialometilados

A síntese de carbamatos de etila trialometiladas realizada por Zanatta e colaboradores¹¹⁷, em 2005 está demonstrada no **Esquema 27**. A reação das 4-alcoxi-1,1,1-trifluor-alkil-3-en-2-onas com carbamato de etila resultou em séries de (4,4,4-trialo-3-oxo-but-1-enil)-carbamatos de etila **10a-d** e **11a-d**. A redução dos compostos **10** e **11** com borohidreto de sódio em etanol à temperatura ambiente ou refluxo, forneceu os correspondentes 4,4,4-trialo-3-hidroxi-butil)-carbamatos de etila **12** e **13**, com rendimentos moderados. Os compostos [1,3]oxazinan-2-onas **14** e **15** foram obtidos pela ciclização de 3-hidroxi-butil carbamatos **12** e **13** com trifosgênio em presença de trietilamina, dicloroetano, atmosfera inerte e refluxo de 5 ou 22 horas.

Esquema 27:



Compostos	R	R ¹	X	Compostos
a	H	Et	F	8, 10, 12, 14
b	Me	Me	Cl	9, 11, 13, 15
c	Ph	Me		
d	4-Me-Ph	Me		

i: NH₂COOEt, CH₂Cl₂/CHCl₃, p-TsOH, 50 °C/70 °C, 24-48 h.

ii: NaBH₄, EtOH, r.t. /70 °C, 5-24 h.

iii: (CCl₃O)₂CO, (CH₂)₂Cl₂, Et₃N, 85 °C, 5-22 h.

**APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS
BIOLÓGICOS**

4. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS BIOLÓGICOS

Muitas classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissores efeitos biológicos e a literatura científica relata significativo crescimento de novas moléculas com potencial similar ou superior as hoje utilizadas como fármaco, sendo que muitas delas encontram-se em estudos pré-clínicos e clínicos avançados e pormenorizados.¹ Entre estas substâncias, pode-se inserir os furanos e lactonas, alvo deste estudo.

A pesquisa de novos agentes antimicrobianos capazes de inibir ou de promover a morte de microrganismos, obtidos a partir de compostos orgânicos ou de plantas, têm sido objeto de estudo de vários pesquisadores de diversos países. Microbiologistas clínicos, químicos medicinais e demais pesquisadores têm suas razões para buscar por este tipo de ação. Em primeiro lugar, existe a premência de se encontrar novos agentes que possam substituir antibióticos tradicionais que já não são efetivos devido ao fenômeno da resistência. Outro fator é a rápida taxa de extinção de muitas espécies vegetais, fato que está acarretando a provável perda definitiva de muitas estruturas promissoras.^{1,118}

4.1. Atividade Antimicrobiana de furan-3-carboxamidas (6a-o)

A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos furan-3-carboxamidas foi avaliada frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes como *Candida albicans* ATCC 44373, *Candida dubliniensis* CBS 7987, *Candida glabrata* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) ATCC 28952, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601. Os fungos filamentosos tais como *Rhizopus oryzae* (isolado clínico), *Sporothrix schenckii* ATCC 1146, e isolados clínicos de *Fusarium solani*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii* e *Prototheca zopfii*, uma alga de interesse clínico e veterinário, foram incluídos. Entre as bactérias incluídas neste estudo estão *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003, *Escherichia coli* ATCC 25922,

Salmonella setubal ATCC 19196, e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, e os isolados clínicos, *Micrococcus spp.* e *Nocardia brasiliensis*.

As concentrações inibitórias mínimas (CIMs) e as concentrações fungicida, bactericida e algicida mínimas foram determinadas com base nos métodos de microdiluição em caldo padronizados pelo CLSI.¹¹⁹⁻¹²¹ Os compostos foram dissolvidos em DMSO (1 mL) e as soluções foram diluídas no meio de cultura. Diluições ao dobro foram obtidas com meio de cultura para obter as concentrações 320; 160; 80; 40; 20; 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156 µg/mL. A atividade antimicrobiana foi avaliada baseando-se nas concentrações inibitórias mínimas (CIM) de acordo com procedimentos descritos pelo CLSI no documento M27-A2¹¹⁹ para fungos leveduriformes. Os fungos filamentosos foram avaliados também segundo a metodologia do CLSI, conforme o documento M38-A¹²⁰; para as bactérias foram empregados os procedimentos descritos no CLSI M7-A5¹²¹, e, considerando-se a morfologia das algas do gênero *Prototheca*, utilizou-se a técnica M27-A2¹¹⁹ para avaliação com estes microrganismos. As bactérias foram inicialmente inoculadas em ágar Mueller-Hinton e após 24 horas de incubação, quatro ou cinco colônias foram suspensas diretamente em solução salina até que a turbidez fosse semelhante ao tubo 0,5 da escala McFarland (aproximadamente 10⁸ ufc/mL). As suspensões foram diluídas 1:100 em salina seguidas por nova diluição 1:20 em caldo Mueller-Hinton, resultando em uma concentração final de 5x10⁴ ufc/mL. Os fungos leveduriformes e *P. zopfii* foram inoculados em ágar batata e os procedimentos de padronização do inóculo foram semelhantes; o meio utilizado para o teste foi caldo RPMI 1640. Os fungos filamentosos foram inicialmente inoculados em ágar batata; após o tempo necessário para cada espécie induzir a formação de conídios e esporângios, a padronização do inóculo foi realizada conforme descrito na metodologia M38-A¹²⁰. Os ensaios, em geral, consistiam em colocar em contato 100µL de composto diluído e 100µL de inóculo. As placas de microdiluição contendo 96 poços foram incubadas a 35°C/24 horas para bactérias e espécies de *Cândida*, *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhizopus oryzae*, 48 horas para *Cryptococcus neoformans* e *Prototheca zopfii*. Para fungos filamentosos a incubação se estendeu durante 72 horas. A leitura da atividade

dos compostos testados era determinada pela comparação com o crescimento controle, indicado pela turbidez. A menor concentração que inibia completamente o crescimento visível do microrganismo foi considerada como CIM. Todos os testes foram realizados em duplicata.

As concentrações fungicida, bactericida e algicida mínimas foram determinadas por subcultivos de 20 µL de poços onde não foi visível o crescimento para meios sólidos isentos de compostos inibidores. Os meios empregados foram Ágar Sabouraud para fungos e *P. zopfii*; e para bactérias empregou-se Ágar Muller-Hinton. As placas eram incubadas a 35°C e as concentrações cidas eram determinadas pela completa ausência de crescimento nos subcultivos.

A interpretação dos resultados foi baseada nos *breakpoints* do fluconazol e anfotericina B para fungos e no do imipenem para bactérias, todos de acordo com as técnicas M27-A2¹¹⁹, M38-A¹²⁰ e M7-A4¹²¹ respectivamente.

Quinze dos novos compostos sintetizados **6a-o** foram avaliados quanto a sua atividade antimicrobiana *in vitro* frente a um grupo de microrganismos incluindo, fungos leveduriformes, fungos filamentosos, bactérias e alga para determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e fungicida, bactericida e algicida mínimas pelos métodos de microdiluição em caldo segundo os padrões do CLSI.¹¹⁹⁻¹²¹ Nas avaliações das atividades, considerou-se que CIMs até 10 µg/mL como de “significativa atividade”; como atividade moderada considerou-se CIMs entre 20 a 40 µg/mL; acima destas concentrações, as atividades antimicrobianas não foram consideradas (**Tabela 12 e 13**).

Quando comparadas as CIMs com concentrações mínimas cidas (CMC), em 83 (57,64%) casos, as CIMs foram similares às CMCs e em 61 (42,36%) casos as CMCs foram uma ou mais concentrações superiores. Quando as CIMs ou CMCs foram 320 µg/mL, as comparações não foram estabelecidas. Esses resultados evidenciaram uma diferença significativa entre compostos somente inibitório e aqueles que inibem e matam os microrganismos patogênicos.

No contexto do perfil de suscetibilidade de fungos leveduriformes, o gênero *Candida* é o mais estudado porque as candidíases são as infecções

fúngicas mais prevalentes entre pacientes imunocomprometidos. A suscetibilidade de *Candida spp* frente ao furan-3-carboxamidas exibiu o mesmo padrão observado por agentes antifúngicos como azólicos: *C. dubliniensis* foi mais sensível que *C. albicans* e *C. glabrata*, embora atividade significativa desses compostos não foram detectadas (**Tabela 13**).

A atividade mais interessante frente a *Cryptococcus neoformans* foi observada com os compostos **6d** (CIM=5 µg/mL) e **6o** (CIM=10 µg/mL). O composto **6d** também evidenciou atividade moderada frente a bactérias patogênicas como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* e a alga *P. zopfii*. Em geral, o composto **6d** apresentou um amplo espectro de atividade antimicrobiana. A espécie *P. aeruginosa* é frequentemente descrita em infecções nosocomiais e as cepas multiresistentes são temíveis.⁹⁰ Os compostos **6i** e **6e** exibiram atividade antimicrobiana moderada, contudo, frente a *P. aeruginosa* não foram ativos.

A maioria dos compostos mostraram-se ativos frente a *Nocardia brasiliensis*, onde foram observados resultados significativos. *Nocardia spp* é considerada um patógeno oportunista, causando diversas doenças como pneumonia e uma variedade de infecções cutâneas tais como micetomas. Para os compostos **6h**, **6i**, **6k**, **6l**, **6n** e **6o** foram necessários 10 µg/mL a fim de inibir o crescimento de *N. brasiliensis*. Um importante resultado foi evidenciado para os compostos **6f**, **6g** e **6j** os quais apresentaram atividade restrita *Nocardia brasiliensis*. Podemos observar que para os compostos **6f** (R = 2-amino metil piridina), **6g** (R= 3-amino metil piridina) e **6h** (R = 4-amino metil piridina) os resultados foram diferentes. Dentre estes, o composto que exibiu maior atividade foi o **6f** (CIM = 0,312 µg/mL) seguido do composto **6g** (CIM = 1,25 µg/mL) e por último o composto **6h** (CIM = 10 µg/mL). Estes resultados evidenciaram que pequenas mudanças no substituinte causaram um acréscimo na atividade antibacteriana contra *Nocardia*. O composto **6j**, que apresenta como substituinte uma sulfa, exibiu importante atividade bacteriostática, necessitando o dobro da concentração do composto **6f** (CIM = 0,625 µg/mL) para inibir o crescimento de *N. brasiliensis*. Ainda podemos ressaltar a atividade bactericida do composto **6f**. Em

uma concentração de 2,5 µg/mL o composto é capaz de matar a espécie patogênica.

A anfotericina B é o agente antifúngico mais importante empregado em micoses sistêmicas. Todavia seus breakpoints para classificar fungos como sensíveis ou resistentes não estão bem estabelecidos. O documento M38-A¹²⁰ especifica um limite de 4,0 µg/mL para realização dos ensaios. Baseando-se nessas informações, a atividade antifúngica desta série de compostos não pôde ser, rigorosamente interpretada como sendo destituída de atividade. Assim as CIMs de 2,0 a 40 µg/mL obtidas para *Sporothrix schenckii* e *Pseudallescheria boydii*, respectivamente, devem ser valorizadas (**Tabela 13**).

Um resultado importante foi observado para o composto **6I** o qual exibiu as melhores atividades para fungos filamentosos. O crescimento de *F. solani* foi completamente inibido em concentrações de 2,5 µg/mL, ainda mostrou atividade significativa contra *S. schenckii*, *A. flavus* e *P. boydii* (CIM=10 µg/mL), e moderada atividade frente a *A. fumigatus*, *A. niger* (CIM=20 µg/mL) e *A. terreus* (CIM=40 µg/mL). A atividade fungicida do composto **6I** frente a *Fusarium* merece atenção. *Fusarium solani* e outras espécies do mesmo gênero causam hialohifomicoses em pacientes imunocomprometidos. Os tratamentos são difíceis porque a suscetibilidade de *Fusarium* é restrita devido a resistência primária ou secundária a poliênicos e azólicos. As falhas terapêuticas são frequentes evidenciando elevados índices de mortalidade.⁹⁴ A atividade do composto **6I** frente *P. boydii* é também significativa; muitos fungos filamentosos envolvidos em hialohifomicoses são naturalmente resistentes a anfotericina B.⁹⁶ O composto **6e** exibiu atividade moderada apenas para *P. boydii*.

A suscetibilidade das espécies de *Aspergillus* ao composto **6I** é decrescente: *A. flavus* > *A. niger* > *A. terreus*. Este padrão de suscetibilidade é semelhante ao observado com outros agentes antifúngicos. *A. fumigatus* é o agente etiológico mais prevalente em aspergiloses devido aos seus pequenos conídios; por outro lado, *A. terreus* é o menos comum, mas, ao mesmo tempo, esta espécie é frequentemente resistente a anfotericina B.⁹⁴ O composto **6I** evidenciou atividade bacteriostática e bactericida frente a *Micrococcus spp.* com

CIM de 10 µg/mL. Para todos os demais microrganismos, incluindo fungos, bactérias e alga o composto **6l** foi inativo. Entretanto estes compostos devem ser melhor investigados devido ao seu importante espectro de atividade que apresentam frente a fungos filamentosos.

Um outro aspecto a ser considerado é a ausência de atividade do composto **6m** frente a todos os fungos filamentosos estudados em comparação com o composto **6l**. A incorporação do substituinte flúor no anel aromático resultou na perda da atividade antifúngica. Esse resultado mostrou que o substituinte fenila incluído no anel aromático induz a diferenças significativas na atividade antimicrobiana. A importância desses resultados requer novos estudos que incluam um número maior de microrganismos bem como estudos de citotoxicidade.

Tabela 12. Atividade antimicrobiana *in vitro* de furan-3-carboxamidas (**6a-o**) frente a fungos leveduriformes, alga e bactérias patogênicas. (CIM/CFM (CBM), µg/mL):

Comp.	CIM ^a / CFM ^b (CBM ^c)												
	Fungos leveduriformes					Alga	Bact. Gram positivas			Bact. Gram negativas			
	C. a. ^d	C. d. ^e	C. g. ^f	C. n. ^g	S. c. ^h	P. z. ⁱ	S. a. ^j	M. spp. ^k	N. b. ^l	K. p. ^m	E. c. ⁿ	S. s. ^o	P. a. ^p
6a	— ^q	— ^q	— ^q	160/320	— ^q	160/320	320/— ^q	320/— ^q	80/80	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6b	80/160	160/160	160/160	40/80	320/— ^q	160/160	160/320	320/— ^q	80/80	320/— ^q	— ^q	— ^q	160/160
6c	— ^q	— ^q	— ^q	320/— ^q	— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	160/80	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6d	160/320	80/160	160/160	5/20	160/160	40/80	20/320	160/— ^q	80/80	20/320	160/320	160/320	10/160
6e	80/160	80/160	80/160	160/320	160/— ^q	320/— ^q	80/80	— ^q	80/160	160/160	160/— ^q	320/320	160/160
6f	— ^q	— ^q	— ^q	320/— ^q	— ^q	320/— ^q	320/— ^q	160/— ^q	0,312/2,5	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6g	— ^q	320/— ^q	— ^q	160/320	320/320	160/160	320/— ^q	320/— ^q	1,25/5	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6h	— ^q	320/320	— ^q	320/320	— ^q	160/160	80/320	320/— ^q	10/40	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6i	160/320	160/160	320/320	320/— ^q	80/160	320/320	40/160	160/— ^q	10/20	160/320	160/320	320/— ^q	20/— ^q
6j	— ^q	— ^q	— ^q	320/320	160/320	320/— ^q	320/— ^q	160/— ^q	0,625/10	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	160/320
6k	— ^q	— ^q	— ^q	— ^q	— ^q	— ^q	— ^q	— ^q	10/10	— ^q	— ^q	160/— ^q	— ^q
6l	320/320	320/320	320/— ^q	160/160	320/320	160/320	320/— ^q	10/80	10/10	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6m	320/320	160/320	320/— ^q	320/320	— ^q	80/320	320/— ^q	— ^q	80/80	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q	320/— ^q
6n	80/80	40/80	80/80	20/80	160/320	160/160	160/160	160/320	10/10	320/320	320/— ^q	320/— ^q	160/320
6o	40/40	40/40	40/80	10/40	80/160	80/320	320/320	320/— ^q	10/20	320/— ^q	160/320	160/320	40/160
F ^r	4,0	2,0	8,0	2,0	1,0								
A ^s						0,5							
I ^t							0,06	0,03		< 4,0	0,06	< 4,0	2,0
S ^u									0,1				

^a Concentração Inibitória Mínima ^b Concentração Fungicida Mínima ^c Concentração Bactericida Mínima
^d*Candida albicans* ATCC 44373, ^e*Candida dubliniensis* CBS 7987, ^f*Candida glabrata* ATCC 10231, ^g*Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) ATCC 28952, ^h*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601, ⁱ*Prototheca zopfii* (isolado clínico), ^j*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, ^k*Micrococcus spp.* (isolado clínico), ^l*Nocardia brasiliensis* (isolado clínico) , ^m*Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003, ⁿ*Escherichia coli* ATCC 25922, ^o*Salmonella setubal* ATCC 19196, ^p*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.
 Controle: ^rfluconazol; ^samfotericina B; ^timipenen, ^usulfonamida
^qNão ativo

Tabela 13. Atividade antimicrobiana *in vitro* de furan-3-carboxamidas (**6a-o**) frente a fungos filamentosos patogênicos (CIM/CFM, µg/mL):

Comp.	CIM ^a /CFM ^b							
	Fungos filamentosos							
	<i>R.o</i> ^c	<i>S.s.</i> ^d	<i>F.s.</i> ^e	<i>A.fl.</i> ^f	<i>A.f.</i> ^g	<i>A.n.</i> ^h	<i>A.t.</i> ⁱ	<i>P.b.</i> ^j
6a	320/320	320/320	320/— ^k	— ^k	320/320	320/— ^k	320/320	160/160
6b	320/320	320/320	320/320	— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/320	320/320
6c	320/320	160/320	—	— ^k	—	320/— ^k	—	160/320
6d	332/320	320/320	320/— ^k	320/— ^k	160/320	320/320	320/— ^k	160/160
6e	320/— ^k	320/— ^k	— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	— ^k	40/320
6f	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/320	— ^k	— ^k	320/— ^k	320/320
6g	320/320	320/320	320/— ^k	— ^k	320/320	320/320	320/— ^k	160/160
6h	320/320	320/320	320/— ^k	— ^k	320/— ^k	320/320	320/320	320/320
6i	320/— ^k	20/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	40/80
6j	320/— ^k	160/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	320/320	— ^k	320/— ^k	160/160
6k	— ^k	— ^k	— ^k	320/320	— ^k	320/320	— ^k	— ^k
6l	320/320	10/320	2.5/2.5	10/20	20/20	20/40	40/40	10/320
6m	320/320	320/320	80/80	— ^k	— ^k	320/320	320/320	— ^k
6n	320/— ^k	160/320	320/— ^k	— ^k	320/— ^k	320/— ^k	— ^k	320/320
6o	320/— ^k	320/— ^k	320/— ^k	— ^k	320/320	320/— ^k	320/320	— ^k
A^l	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	4.0

^a Concentração Inibitória Mínima ^b Concentração Fungicida Mínima

^c *Rhizopus oryzae* (isolado clínico), ^d *Sporothrix schenckii* ATCC 1146, ^e *Fusarium solani* (isolado clínico),

^f *Aspergillus flavus* (isolado clínico), ^g *Aspergillus fumigatus* (isolado clínico), ^h *Aspergillus niger* (isolado clínico),

ⁱ *Aspergillus terreus* (isolado clínico), ^j *Pseudallescheria boydii* (isolado clínico).

^k Não ativo

Controle: Anfotericina B

4.2. Atividade Antimicrobiana de Aminometilenodiidrofuran-2-onas (**7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**)

A atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos aminometilenodiidrofuran-2-onas foram avaliadas frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes como *Candida albicans* ATCC 44373, *Candida dubliniensis* CBS 7987, *Candida glabrata* ATCC 10231, *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) ATCC 28952, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601. Os fungos filamentosos *Rhizopus oryzae* (isolado clínico), *Sporothrix schenckii* ATCC 1146, e isolados clínicos de *Fusarium solani*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii* e *Prototheca zopfii*, uma alga de interesse clínico e veterinário, foram também incluídos. Entre as bactérias incluídas neste estudo estão *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 1003, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella setubal* ATCC 19196, e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Sete dos novos compostos sintetizados **7b,7f-g,7i,7o-q** foram avaliados de acordo com as metodologias preconizadas pelo CLSI.¹¹⁹⁻¹²¹ Os compostos avaliados não exibiram atividade *in vitro* para todos os microrganismos testados. As CIMs variaram entre 160 e 320 µg/mL.

Os compostos **7b**, **7f-g**, **7o**, **7q** apresentam os mesmos substituintes que os compostos **6b**, **6f-g**, **7o**, **7q** porém para os primeiros a estrutura básica é constituída por uma lactona, enquanto que para os compostos da série **6a-o** a estrutura básica é constituída por um furano aromático. Uma observação importante é que os compostos que apresentam o furano aromático evidenciaram significativa atividade antimicrobiana, enquanto que os compostos da série **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** com os mesmos substituintes não demonstraram atividade para os microrganismos testados. Esses resultados mostraram que mudanças na estrutura básica, de um furano aromático para uma lactona, induz a diferenças significativas quanto a atividade antimicrobiana.

4.3. Atividade Antimicrobiana de Carbamatos de Etila Trialometilados

A atividade antimicrobiana de carbamatos foi avaliada frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes assim como *C. albicans* ATCC 44373, *C. dubliniensis* CBS 7987, *C. glabrata* ATCC 10231, *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D) ATCC 28952, e *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601, bactérias como *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* ATCC 9341, *Staphylococcus haemolyticus* (isolado clínico), *Staphylococcus warneri* (isolado clínico), *Staphylococcus saprophyticus* (isolado clínico), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, e a alga a *P. zopfii* (isolado clínico). A suscetibilidade de todos os microrganismos foi também avaliada frente a fármacos controle como: fluconazol, imipinem e anfotericina B para fungos bactérias e alga, respectivamente. A concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima, bactericida e algicida foram determinados pelo método de microdiluição em caldo de acordo com CLSI. A interpretação dos resultados foi baseada nos breakpoints do fluconazol para fungos, anfotericina B para *Prototheca zopfii* e imipinem para bactéria patogênicas de acordo com o documento M27-A2 e M7-A4 respectivamente.^{119,121}

A atividade antimicrobiana de treze dos novos compostos sintetizados **10a**, **10d**, **11a**, **11d**, **12a-b**, **12d**, **14a**, **14c-d**, e **15c** foi avaliada frente ao grupo de microrganismos acima descritos. Determinou-se a concentração inibitória mínima (CIM) e concentração fungicida mínima, bactericida e algicida de acordo com as metodologias padronizadas pelo CLSI.⁹⁸

Alguns compostos exibiram atividade antimicrobiana *in vitro* significativa frente aos microrganismos testados, com CIMs variando de 0,5 a 8 µg/mL; uma atividade antifúngica moderada também foi observada com CIMs variando de 16 a 32 µg/mL (**Tabelas 14 e 15**). Quando foram consideradas as suscetibilidades dos microrganismos alguns pontos requerem atenção. Em geral, *C. albicans* foi similar ou mais resistente que *C. dubliniensis* o que está em conformidade com a literatura para agentes antifúngicos e substâncias como NaCl, álcool nitrato de prata, dentre outros.^{122,123} De modo geral, *C. glabrata*, *C.*

tropicalis e *C. krusei* apresentaram resultados similares a *C. albicans*. Com base nos “breakpoints” estabelecidos para o fluconazol (M27-A2), as três variedades de *C. neoformans* estudadas foram sensíveis para três compostos como **11b**, **11c** e **14d**.

Quando comparadas as CIMs com concentrações fungicidas, bactericidas e algicidas, em 160 (68,3%) casos, as CIMs foram similares e, em 74 (31,7%) casos as concentrações capazes de matar os microrganismos foram uma ou mais concentrações superiores. Quando as CIMs ou concentração capaz de causar a morte microbiana, foram $\geq 64 \mu\text{g/mL}$, as comparações não foram estabelecida. Os compostos com triclorometil como substituinte evidenciaram significativa atividade antimicrobiana para três microrganismos testados. Os compostos **11c** e **11b**, quando R = Ph e CH₃, respectivamente, exibiram significativa atividade antimicrobiana. Considerando os compostos contendo o substituinte triclorometil, o composto **11b** (R = CH₃) exibiu a melhor atividade bacteriostática da série de compostos testados frente a bactérias gram positivas (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis* e *M. luteus*). O composto **11b** evidenciou melhor atividade bacteriostática frente a outros microrganismos em comparação com **11a** (R = H). O **11a** apresentou atividade antifúngica moderada frente a *S. cerevisiae*. O composto **11c** (R = Ph) foi o composto mais ativo frente a *P. zopffii* com CIM semelhante ao obtido com anfotericina B. A atividade antimicrobiana do composto **11c** foi significativa frente a *P.aeruginosa* bem como para bactérias gram negativas e gram positivas. A atividade antifúngica do composto **11c** foi mais significativa frente a *C. neoformans* e *S. cerevisiae*, e apresentou atividade moderada frente a espécies de *Candida*. Em geral, **11c** exibiu um amplo espectro de atividade antimicrobiana.

Um importante resultado foi demonstrado para o composto **11d** (R = 4-Me-Ph), o qual apresentou atividade antimicrobiana moderada e restrita a *P. zopffii* e *M. luteus*. Entretanto, o composto **11d** apresenta apenas um substituinte metila ligado à fenila, sendo maior que o composto **11c**; por isto, exibiu menor atividade frente aos microrganismos estudados quando comparado ao composto **11c**. Esses resultados evidenciaram que pequenas mudanças nos substituintes

induzem a diferenças significativas na atividade antimicrobiana. Em adição, o composto cíclico **15c** também exibiu pequena atividade assim como o seu precursor **11c**. O composto **10a** apresentou fraca atividade fungicida frente a *C. neoformans* e inativo para espécies de *Candida*. A atividade bacteriostática para bactérias gram positivas e gram negativas como *E. coli* foram também observadas. Em contraste, o composto **10d** exibiu uma atividade anti-*Candida* específica cuja atividade frente a *C. dubliniensis*, pode ser destacada.

Os 3-hidroxi-butil carbamatos **12a** e **12d** evidenciaram resultados muito semelhantes ao seu precursor **10a** e **10d**. O 1,3-oxazinan-2-one **14a** exibiu atividade antimicrobiana semelhante ao seu precursor **12a** frente a *C. neoformans*, mas foi inativo aos demais microrganismos. O composto **14d** foi semelhante ao seu precursor **12b** onde a atividade anti-*Cryptococcus* foi mais pronunciada.

Tabela 14. Atividade antimicrobiana *in vitro* de carbamatos de etila trialometilados frente a bactérias patogênicas (CIM/CBM - µgml⁻¹):

Comp.	CIM ^a / CBM ^b						Bacteria gram-negativas	
	Bacteria gram-positivas						E. c. ⁱ	P. a. ^j
	S. a. ^c	S. h. ^d	S. w. ^e	S. s. ^f	M. l. ^g	E. f. ^h		
10a	16/64	16/32	16/64	32/64	16/64	16/64	16/64	32/64
10d	64/64	32/64	64/64	64/>64	64/64	64/64	64/64	64/64
11a	32/64	32/64	32/64	32/64	>64/>64	32/64	64/64	64/64
11b	1/1	1/2	1/1	2/2	1/1	1/1	16/32	64/64
11c	2/2	1/2	2/2	2 /2	2/2	2/2	4/4	2 /2
11d	32/>64	32/>64	32/64	32/>64	8/16	32/>64	32/32	32/32
12a	16/16	16/32	16/16	16/16	8/64	16/64	64/>64	32/>64
12b	64/64	64/>64	64/64	64/64	64 />64	64/64	64/64	64/64
12d	64/>64	64/>64	64/64	64/64	64/64	64/>64	64/>64	32/ >64
14a	32/64	32/64	32/32	32/64	64/64	32/64	64/>64	64/64
14c	>64	>64	64/>64	>64	>64	>64	64/>64	64/>64
14d	64/64	64/>64	64/64	64/64	64 />64	64/64	64/ >64	32/>64
15c	>64	>64	64/>64	>64	>64	>64	64/>64	64/>64
I^k	0,06	0,06	0,06	0,06	0,03	0,06	0,06	2,0

^a Concentração Inibitória Mínima ^b Concentração Bactericida Mínima
 Microrganismos: ^c*Staphylococcus aureus* ATCC 25923; ^d*Staphylococcus haemolyticus* (isolado clínico);
^e*Staphylococcus warneri* (isolado clínico); ^f*Staphylococcus saprophyticus* (isolado clínico); ^g*Micrococcus luteus*
 ATCC 9341; ^h*Enterococcus faecalis* ATCC 29212; ⁱ*Escherichia coli* ATCC 25922, ^j*Pseudomonas aeruginosa*
 ATCC 27853.

Controle:^kimipenen

Tabela 15. Atividade antimicrobiana *in vitro* de carbamatos de etila trialometilados frente a fungos leveduriformes (CIM/CFM - μgml^{-1}):

Comp.	CIM ^a / CFM ^b									
	Fungi									
	C. a. ^c	C. d. ^d	C. g. ^e	C.t. ^f	C.k. ^g	C. n. ^h	C.n. ⁱ	C.n. ^j	S. c. ^k	P. z. ^l
10a	64/64	64/64	64/>64	64/64	64/64	16/32	16/64	32/32	64/64	64/64
10d	16/64	8/32	16/32	16/32	16/64	>64	>64	>64	>64	>64
11a	32/32	64/64	32/32	32/32	32/32	32/32	32/64	32/32	16/16	64/64
11b	16/64	8/16	16/32	16/64	16/64	2/2	2/4	2/2	4/8	4/4
11c	32/64	16/16	32/32	32/64	32/64	4/4	4/4	2/4	4/4	0,5/0,5
11d	32/64	64/64	64/>64	32/64	32/64	32/32	32/64	32/32	32/64	8/8
12a	32/64	64/64	64/64	32/32	32/64	16/64	16/32	32/64	64/64	64/64
12b	64/64	64/64	64/64	64/64	64/64	64/64	64/>64	64/64	32/64	32/32
12d	64/64	64/64	64/64	64/64	64/64	16/16	16/16	16/32	32/64	64/64
14a	64/64	64/64	64/>64	64/64	64/64	16/32	16/64	16/32	64/64	64/64
14c	64/64	64/>64	64/>64	64/64	64/>64	32/32	32/32	32/64	64/>64	64/64
14d	32/32	32/32	64/64	32/64	32/32	8/32	8/32	8/16	32/64	64/64
15c	64/64	64/64	64/64	64/64	64/64	32/64	32/32	32/32	64/64	64/64
F^m	4,0	2,0	8,0	4,0	64	2,0	2,0	2,0	1,0	
Aⁿ										0,5

^a Concentração Inibitória Mínima ^b Concentração Fungicida Mínima

Microrganismos: ^c*Candida albicans* ATCC 44373; ^d*Candida dubliniensis* CBS 7987; ^e*Candida glabrata* ATCC 10231; ^f*Candida tropicalis* ATCC 750; ^g*Candida krusei* ATCC 6258; ^h*Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo B) ATCC 28952; ⁱ*Cryptococcus neoformans* var. gattii (sorotipo C) ATCC 24066; ^j*Cryptococcus neoformans* var. grubii (sorotipo A) ATCC 90012; ^k*Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601; ^l*Prototheca zopfii* (isolado clínico).

Controle: ^mfluconazole; ⁿanfotericina B

4.4. Determinação de Toxicidade “*In Vivo*” de Aminometilenodihidrofuran-2-onas (7b,7f-g,7i,7o-q)

4.4.1. Teste de letalidade por *Artemia salina*

Este método é utilizado para avaliação preliminar de atividade farmacológica. Diversos trabalhos tentam correlacionar a toxicidade à *Artemia salina* (TAS) com atividades como antifúngica, viruscida, antimicrobiana, parasiticida, tripanossomicida, antitumorais entre outras. As substâncias ativas são posteriormente testadas em diferentes culturas de células tumorais, obtendo-se uma boa correlação.¹²⁴

O teste foi realizado submetendo-se ovos recém-eclodidos de *Artemia salina* a uma solução contendo compostos em diversas concentrações. Após um período de 24 horas observa-se o número total de larvas. Determinou-se a CL₅₀, concentração letal capaz de promover a morte de 50% da população total, por métodos de regressão linear. Os compostos foram considerados ativos quando CL₅₀ < 500 µg mL⁻¹.¹⁰⁴ O padrão de toxicidade utilizado foi dicromato de potássio, sal de metal pesado usado para monitorar o desempenho do teste.¹⁰¹

A determinação de toxicidade “*in vivo*” para a série de aminometilenodihidrofuran-2-onas **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**, foi realizada em triplicata, obtendo-se uma média dos resultados, conforme a **Tabela 16**.

Tabela 16. Concentração letal *in vivo* de aminometilenodihidrofuran-2-onas frente a *Artemia salina*.

Compostos	LC ₅₀ (µg mL ⁻¹)
7b	184,19
7f	71,25
7g	74,60
7i	19,55
7o	69,71
7p	107,18
7q	26,77
K₂Cr₂O₇	14,2

Sete dos novos compostos sintetizados **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** foram avaliados quanto a toxicidade. Todos os compostos analisados apresentaram-se letais frente *A. salina*, com CL_{50} de 184,19 a 19,55 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Quando comparados ao padrão sulfato de quinina ($LC_{50} = 250 \mu\text{g mL}^{-1}$), os compostos testado evidenciaram-se mais ativos.

Um interessante resultado foi observado para os compostos **7i** e **7q**, os quais exibiram significativa atividade quando comparados ao padrão. O composto **7i** apresentou alta toxicidade frente a *Artemia salina*, com CL_{50} de 19,55 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Em segundo lugar, podemos destacar ainda a alta atividade do composto **7q** frente *A. salina*, com CL_{50} de 26,77 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Uma toxicidade moderada foi observada para os compostos **7o**, **7f** e **7g** com CL_{50} de 69,71; 71,25 e 74,61 $\mu\text{g mL}^{-1}$ respectivamente. Os compostos **7q** e **7b** apresentaram uma toxicidade mais baixa, em relação aos compostos anteriores, com CL_{50} de 107,18 e 184,19 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

O TSA, por ser um ensaio biológico rápido, de baixo custo e simples tem sido amplamente utilizado e demonstrado boa correlação com atividade antitumoral.¹⁰⁴

De acordo com os resultados obtidos para os compostos **7i** e **7q** seria conveniente submeter esses a bioensaios mais específicos para a atividade antitumoral, visto que o TSA é indicativo de atividade antitumoral.

CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Com base nos objetivos deste trabalho e análise da discussão dos resultados conclui-se que:

♦ As furan-3-carboxamidas **6a-o** sintetizadas neste trabalho, são inéditas na literatura. Os compostos sintetizados foram de grande interesse devido à metodologia empregada para preparar derivados furano-3-substituídos ser simples, ocorrendo de forma eficiente em um único passo reacional. Segundo relatos descritos na literatura é necessário uma estratégia especial para obter uma substituição na posição-3 de furanos com múltiplos passos.

♦ As furan-3-carboxamidas **6a-i** sintetizadas neste trabalho, foram obtidas com bons rendimentos (68-98%), a partir da reação de substituição nucleofílica do grupo triclorometil presente no precursor 3-tricloroacetilfurano (**2**) frente a aminas (**5a-i**) em quantidades equimolares.

♦ Para a obtenção da série de furan-3-carboxamidas **6j-o** foram necessários dois passos adicionais. Em um primeiro passo foi obtido o composto ácido furan-3-carboxílico (**3**) o qual foi convertido no intermediário cloreto de 3-furila (**4**) em presença das aminas (**5j-o**) forneceram os compostos desejados **6j-o** com bons rendimentos (63-94%). A reação do composto **2** com aminas **5j-o** não forneceram os compostos desejados provavelmente devido a baixa nucleofilicidade do átomo de nitrogênio.

♦ As 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas **7b, 7f-g, 7i, 7o-q**, inéditas na literatura, foram facilmente obtidas com bons rendimentos (73-92%), através de uma metodologia simples, em um único passo reacional, a partir da reação de adição entre aminas (**5b, 5f-g, 5i, 5o-q**) com o precursor 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano (**1**) em quantidades equimolares. O tempo necessário para obtenção dos produtos variou entre 2 a 48 horas, semelhante ao descrito na literatura. As

vantagens encontradas por Barichello e colaboradores onde o tempo reacional variou de 45 minutos à uma hora em temperatura ambiente para a síntese de 3-aminometilenodihidrofuran-2-onas não foi evidenciada neste experimento, provavelmente devido à baixa reatividade dos substituintes.

♦ Um importante resultado foi evidenciado para os compostos **6f**, **6j** e **6g** os quais apresentaram atividade restrita para *Nocardia spp* que é considerada um patógeno primário e também oportunista, causando diversas doenças como pneumonia e uma variedade de infecções cutâneas tais como micetomas. O composto que exibiu maior atividade foi o **6f** (CIM = 0,312 µg/mL) seguido do composto **6j** (CIM = 0,625 µg/mL) e por último o composto **6g** (CIM = 1,25 µg/mL).

♦ Um resultado interessante foi observado para o composto **6l** o qual exibiu as melhores atividades para fungos filamentosos. O crescimento de *Fusarium solani* foi completamente inibido em concentrações de 2,5 µg/mL. *Fusarium solani* causa hialohifomicoses em pacientes imunocomprometidos. Os tratamentos são difíceis porque a suscetibilidade de *Fusarium* é restrita devido a resistência primária ou secundária a poliênicos e azólicos. As falhas terapêuticas são freqüentes, evidenciando elevados índices de mortalidade.

♦ Quando os compostos foram testados na presença dos fungos leveduriformes, evidenciou-se a atividade do composto **6d** frente a *Cryptococcus neoformans* (CIM=5 µg/mL).

♦ A atividade antimicrobiana foi avaliada para a série de aminometilenodihidrofuran-2-onas **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**, os quais apresentam os mesmos substituintes que os compostos **6b**, **6f-g**, **6i** e **6o**, porém para os primeiros a estrutura básica é constituída por uma lactona, enquanto que para os compostos da série **6a-o** a estrutura básica é constituída por um furano aromático. Uma observação importante é que os compostos que apresentam o furano aromático evidenciaram significativa atividade antimicrobiana, enquanto que os

compostos da série **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** com os mesmos substituintes não demonstraram atividade para os microrganismos testados.

♦ Atividade antimicrobiana dos carbamatos de etila trialometilados foi avaliada frente a um grupo de microrganismos incluindo fungos leveduriformes, bactérias e alga. O composto **11b** o qual apresenta o substituinte triclorometil exibiu a melhor atividade bacteriostática da série de compostos testados frente a bactérias gram positivas (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis* e *M. luteus*).

♦ O composto **11c** foi o composto mais ativo frente a *P. zopfii* com CIM semelhante ao obtido com anfotericina B. A atividade antimicrobiana do composto **11c** foi significativa frente a *P. aeruginosa* bem como para bactérias gram negativas e gram positivas. A atividade antifúngica do composto **11c** foi mais significativa frente a *C. neoformans* e *S. cerevisiae*, e apresentou atividade moderada frente a espécies de *Candida*. Em geral, **11c** exibiu um amplo espectro de atividade antimicrobiana.

♦ Um importante resultado foi demonstrado para o composto **11d**, o qual apresentou atividade antimicrobiana moderada e restrita a *P. zopfii* e *M. luteus*. Entretanto, o composto **11d** apresenta apenas um substituinte metila ligado à fenila, sendo maior que o composto **11c**; por isto, exibiu menor atividade frente aos microrganismos estudados quando comparado ao composto **11c**.

♦ A determinação de toxicidade *in vivo* para a série de aminometilenodiidrofuran-2-onas **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q** também foi avaliada. Um interessante resultado foi observado para os compostos **7i** e **7q**, os quais exibiram significativa atividade quando comparados aos padrões. O composto **7i** apresentou alta toxicidade frente a *A. salina*, e em segundo lugar, podemos destacar ainda a alta atividade do composto **7q** e a toxicidade moderada

observada para os compostos **7o**, **7f** e **7g**. Os compostos **7p** e **7b** apresentaram uma toxicidade mais baixa, em relação aos compostos anteriores.

◆ Esses resultados mostraram que mudanças na estrutura básica, de um furano aromático para uma lactona ou no substituinte, induzem a diferenças significativas quanto a atividade biológica.

SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

6. SUGESTÕES PARA CONTINUIDADE DO TRABALHO

◆ Desenvolver uma nova metodologia sintética para a preparação de 3-tricloroacetilfurano (**2**) com o objetivo de otimizar a reação utilizando solventes que permitam o uso de solvente menos tóxico com aumento do rendimento.

◆ Desenvolver uma metodologia para inserir o grupamento NO₂ na posição-2 das furan-3-carboxamidas **6a-o** sintetizadas no presente trabalho, objetivando-se favorecer a atividade antibacteriana dos nitrofuranos.

◆ Ampliar a série das aminometilendiidrofuran-2-onas.

◆ Desenvolver uma metodologia visando aumentar a solubilidade dos compostos sintetizados, para favorecer os testes “*in vitro*” e “*in vivo*” para avaliação da atividade biológica.

◆ Avaliar a toxicidade das furan-3-carboxamidas **6a-o**.

◆ Avaliar os estudos de Relação Estrutura Atividade (SAR) dos compostos sintetizados neste trabalho a fim de auxiliar nos estudos biológicos.

◆ Realizar ensaios com o objetivo de comprovar a possível atividade antitumoral, do composto **7i**, o qual evidenciou os melhores resultados frente a *A. salina*.

PARTE EXPERIMENTAL

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Seção de Procedimentos Químicos

7.1.1. Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

7.1.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetros BRUKER DPX 200 ou BRUKER DPX 400 MHz (Departamento de Química – UFSM). Para a aquisição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram utilizados os solventes deuterados DMSO- d_6 e CDCl_3 , tendo como referência para $\delta=0$ ppm o trimetil silano (TMS), em tubos de 5mm.

Os parâmetros experimentais dos equipamentos para aquisição dos espectros dos compostos sintetizados, em geral foram:

Espectrômetro BRUKER DPX-200: 200,13 MHz para ^1H e 50,32 MHz para ^{13}C ; largura de pulso 90° , 9,0 μs para (^1H) e 19,5 μs (^{13}C); tempo de aquisição 3,9s (^1H) e 2,8s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto igual a 0,128875 (^1H) e 0,179994 (^{13}C); temperatura de 298K.

Espectrômetro BRUKER DPX-400: SF 400,13 MHz para ^1H e 100,62 MHz para ^{13}C ; largura de pulso 90° , 8.0 μs (^1H) e 13,7 μs (^{13}C); tempo de aquisição 6,5s (^1H) e 7,6s (^{13}C); janela espectral 965 Hz (^1H) e 5000 Hz (^{13}C); número de varreduras 8-32 para ^1H e 2000-20000 para ^{13}C , dependendo do composto; número de pontos 65536 com resolução digital Hz/ponto ^1H igual a 0,677065 (^1H) e 0,371260 (^{13}C); temperatura de 300K.

7.1.3.2. Espectroscopia de Massas/Cromatografia (HP)-CG/MS

As análises por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo HP 6890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5973 (CG/MS), com injetor automático HP 6890. Coluna HP-5MS (Crosslinked 5% de Ph Me Siloxane) _ Temperatura Máxima de 325°C -(30m x 0,30mm, 0.25 μm).

Fluxo de gás Hélio de 2mL/min, pressão de 5,0psi. Temperatura do injetor 250°C. Seringa de 10µL com injeção de 1µL. Temperatura inicial do forno 70°C por min. E após aquecimento de 12°C por min. Até 280°C. Para a fragmentação dos compostos foi utilizado 70eV no espectrômetro de massas.

7.1.3.3. Ponto de Fusão

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFLER REICHERT – THERMOVAR (termômetro onde os pontos de fusão não foram corrigidos) para temperaturas menores que 250°C.

7.1.3.4. Análise de Raios-X

As medidas cristalográficas do composto **6k** foram obtidas em um difratômetro BRUKER KAPPA APEX II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo K α ($\lambda=0,71073$ Å). A estrutura foi realizada usando métodos diretos (SHELXS-97), determinando todos os átomos de carbono, oxigênio e nitrogênio. A estrutura foi refinada nas F² (SHELXS-97). Os átomos de hidrogênio foram determinados no mapa de densidade diferencial (F_o-F_c) e refinados junto com os átomos os quais eles estão ligados.

7.1.4. Reagentes e Solventes

Os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos em estudo, foram de qualidade técnica ou para análise (P.A.) e, quando necessário, purificados ou secos segundo os procedimentos usuais.¹²⁵ reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário.

7.1.5. Procedimentos Experimentais

7.1.3.1. Síntese de 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano (1)^{70,50}

Em um balão de duas bocas, provido de funil de adição, sistema de linha de gás, com argônio, e agitação magnética, foram adicionados o cloreto de

tricloroacetila anidro (26,8 mL, 60 mmol) em diclorometano anidro (70 mL). A solução resfriada a 0°C foram adicionados juntamente, através de funil de adição, o 2,3-diidrofurano (19,96 mL, 66 mmol) e a piridina anidra (19,4 mL; 240 mmol).

Para evitar a formação de vapores ácidos que induzem a polimerização do enoléter, todo o material utilizado foi previamente flambado.

Após o término da adição, a mistura reacional ficou sob agitação por 16 horas. Decorrido o tempo reacional, a reação foi lavada com água destilada (4x de 30mL). A fase aquosa gerada foi extraída com diclorometano, e adicionada à fase orgânica restante, a qual foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O solvente orgânico foi removido com o auxílio de um rotaevaporador e o produto obtido foi purificado sob destilação à pressão reduzida. O composto **1** foi obtido sob a forma de líquido incolor com rendimento de 95 % .

7.1.3.2. Síntese de 3-tricloroacetilfurano (**2**)²²

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados 3-tricloroacetil-4,5-diidrofurano **1** (2,16g, 10 mmol), *N*-bromosuccinimida (1,78g, 10 mmol) e ácido *m*-cloroperbenzóico (0,47g, 2,72 mmol) em CCl₄ (20 mL). A reação foi mantida em refluxo por um tempo de 2 horas. Após filtrou-se a *N*-bromosuccinimida restante lavando-a com CCl₄ (2 x de 30mL). Em seguida, extraiu-se com solução 1M de carbonato de sódio (4 x de 30 mL) e então a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O óleo obtido foi purificado por destilação à pressão reduzida em um microdestilador (temperatura de 84°C e pressão de 6,2.10⁻¹mbar). O composto **2** foi obtido com alto grau de pureza e rendimento (60%).

7.1.3.3. Procedimento Geral para Síntese de Furan-3-carboxamidas (**6a-i**)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados o 3-tricloroacetilfurano **2** (0,43g, 2 mmol), solvente apropriado (15,0 mL) (diclorometano para o composto **6a**, metanol

para os compostos **6b-d**, etanol para os compostos **6e-h** e tolueno para o composto **6i**), e aminas **5a-i** (2mmol). Para o composto **6a**, 1M de solução de NaOH (2,0 mL, 2,0 mmol) foi adicionado para liberar amidina na sua forma de sal. A reação foi mantida em temperatura ambiente para os compostos **6a-b** ou em refluxo para os demais compostos por um tempo que variou entre 0,25 e 24 horas como indicado na **Tabela 5**. Após este tempo o solvente foi evaporado com auxílio de um rotaevaporador. Os produtos **6a**, **6d-e**, **6j-o** obtidos na forma de sólido foram purificados por recristalização através da mistura de clorofórmio/metanol na proporção de 1:1 ou então somente metanol. Para os demais compostos **6b-c**, **6f-i** obtidos na forma de óleos, foram necessários extrair a fase aquosa com acetato de etila, então, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Os compostos foram purificados através de um sistema de filtração utilizando-se camadas alternadas de sulfato de sódio anidro, sílica gel, carvão ativo e por último, mais uma camada de sílica gel. Os compostos foram solubilizados com solventes apropriados (clorofórmio ou metanol) e posteriormente eluidos sob o sistema. Após este procedimento o solvente foi rotaevaporado.

N-[Imino(fenil)metil]furan-3-carboxamida (6a) – O produto foi obtido na forma de sólido branco. Rendimento do produto isolado: 80%. Ponto de Fusão: 222-225°C.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 6,55 (s, 1H, H-4); 7,54 (s, 1H, H-5); 7,60 (t, 2H, J = 8,0 Hz, Ph); 7,70 (t, 1H, J = 8,0 Hz, Ph); 7,81 (s, 1H, H-2); 7,82 (d, 2H, J = 7,2 Hz, Ph). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 111,0 (C-4); 126,8 (C-3); 127,5; 128,8; 129,3; e 133,1 (Ph); 142,6 (C-5); 144,9 (C-2); 166,3 (C=N); 168,5 (C6). Peso Molecular: 214,07. Fórmula Molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Análise Elementar: calc.: C, 67,28; H, 4,71; N, 13,08%. Exp.: C, 67,30; H, 4,22; N, 13,43%.

N-(3-Hidroxi-propil)furan-3-carboxamida (6b) – O produto foi obtido na forma de óleo amarelo claro. Rendimento do produto isolado: 70%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 169 (M^+ , 5), 151 (4), 125 (9), 95 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 1,49 – 1,67 (2H, H-9); 2,65 (t, 1H, $J_{\text{H8-H9}} = 6.8$ Hz, H-8); 3,20 – 3,26 (m, 1H, H-8); 3,41 – 3,47 (m, 2H, H-10); 6,84 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-4); 7,70 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H-5); 8,15 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 32,5 (C-9); 35,9 (C-8); 58,5 (C-10); 108,9 (C-2); 122,9 (C-3); 143,9 (C-5); 145,0 (C-2); 161,7 (C-6). Peso Molecular: 169,07. Fórmula Molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Análise elementar: calc.: C, 56,80; H, 6,55; N, 8,28%. Exp.: C, 56,40; H, 6,19; N, 8,04%.

***N,N*-Dimetilfuran-3-carboxamida (6c)** – O produto foi obtido na forma de óleo alaranjado. Rendimento do produto isolado: 68%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 139 (M^+ , 16), 110 (42), 95 (100), 72 (6), 67 (8). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2,92- 3,03 (s, 6H, H-8 e H-8'); 6,64 (s, 1H, H-4); 7,66 (s, 1H, H-5); 8,00 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 35,2 (C-8,C-8'); 110,7 (C-4); 121,2 (C-3); 143,1 (C-5); 143,9 (C-2); 163,5 (C-6). Peso Molecular: 139,06. Fórmula Molecular: $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$.

***N*-(2-hidroxifenil)furan-3-carboxamida (6d)** – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 80%. Ponto de Fusão: 160-162°C.

MS EI (70ev): m/z (%) = 203 (M^+ , 24), 185 (6), 95 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 6,85 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ph); 6,89-7,03 (m, 2H, Ph); 7,56 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-Ph); 6,95 (s, 1H, H-5); 8,40 (s, 1H, H-2); 9,31 (s, 1H, OH); 9,68 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 109,1 (C-4); 116,1; 118,9; 122,5; 124,4; 125,3; 149,3 (Ph); 126,4 (C-3), 145,1 (C-5); 152,0 (C-2); 176,5 (C-6). Peso Molecular: 203,06. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$. Análise elementar: calc.: C, 65,02; H, 4,46; N, 6,89. Exp: C, 65,32; H, 4,85; N, 7,03.

***N*-[4-(Dimetilamino) benzil]furan-3-carboxamida (6e)** – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 71%. Ponto de Fusão: 145-148°C.

MS EI (70ev): m/z (%) = 244 (M^+ , 73), 215 (7), 201 (3), 134 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2,85 (s, 6H, H-13 e H-13'); 4,30 (d, 2H, $J = 6,0$, H-8); 6,68 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ph); 6,86 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-4); 7,12 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, Ph); 7,70 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, H-5); 8,18 (s, 1H, H-2); 8,05 (sa, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 40,5 (C-13 e C-13'); 41,5 (C-8); 108,9 (C-4); 112,3; 126,9; 128,2; 143,8 (Ph); 122,8 (C-3); 144,9 (C-5); 149,5 (C-2); 161,2 (C-6). Peso Molecular: 244,12. Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Análise elementar: calc.: C, 68,83; H, 6,60; N, 11,47. Exp: C, 69,05; H, 6,20; N, 11,04.

***N*-(Piridin-2-ilmetil)furan-3-carboxamida (6f)** – O produto foi obtido na forma de óleo alaranjado. Rendimento do produto isolado: 97%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 202 (M^+ , 15), 107 (100), 95 (44). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 4,52 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-8); 6,91 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-4); 7,24-7,33 (m, 3H, H-12, H-10, H-11); 7,75 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz, H-5); 8,24 (s, 1H, H-2); 8,51 (d, 1H, $J = 4,2$ Hz, Py); 8,85 (sa, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 44,0 (C-8); 108,9 (C-4); 121,0; 122,0; 136,7; 143,9; 158,6 (Py); 122,5 (C-3); 145,2 (C-5); 148,6 (C-2); 161,7 (C-6). Peso Molecular: 202,07. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Análise elementar: calc.: C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85. Exp: C, 65,76; H, 4,63; N, 13,50.

***N*-(Piridin-3-ilmetil)furan-3-carboxamida (6g)** – O produto foi obtido na forma de óleo alaranjado. Rendimento do produto isolado: 92%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 202 (M^+ , 25), 173 (50), 107 (12), 95 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 4,45 (d, 2H, $J = 5,8$ Hz, NCH_2); 6,90 (s, 1H, H-4) 7,36 (dd, 1H, $J = 8,0$; 4,7Hz, Py); 7,72 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-10); 7,74 (s, 1H, H-5); 8,25 (s, 1H, H-2); 8,46 (d, 1H, $J = 4,76$ Hz, Py); 8,54 (s, 1H, Py); 8,91 (br s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 40,2 (NCH_2); 108,9 (C-4); 122,5; 135,0; 135,2; 144,1; 148,1 (Py); 123,5 (C-3); 145,3 (C-5); 148,8 (C-2); 161,8 (C-6). Peso Molecular: 202,07. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$.

***N*-(Piridin-4-ilmetil)furan-3-carboxamida (6h)** – O produto foi obtido na forma de óleo alaranjado. Rendimento do produto isolado: 98%.

MS EI (70ev): m/z (%)= 202 (M^+ , 20), 173 (41), 107 (8), 95 (100). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 4,55 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, H-8); 6,69 (s, 1H, H-4); 6,98 (br s, 1H, NH); 7,20 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz, Py); 7,43 (s, 1H, H-5), 7,99 (s, 1H, H-2); 8,48 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, Py). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 42,2 (C-8); 108,3 (C-4); 122,4 (Py); 143,9 (C-5); 145,1 (C-2); 147,9 (Py); 149,6 (Py); 162,9 (C-6). Peso Molecular: 202,07. Fórmula Molecular: $C_{11}H_{10}N_2O_2$.

***N*-[2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil]furan-3-carboxamida (6i)** – O produto foi obtido na forma de óleo marrom claro. Rendimento do produto isolado: 97%.

MS EI (70ev): m/z (%)= 312 (M^{++} , 8), 221 (65), 95 (35), 91 (100). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): 1,22-1,29 (m, 4H, H-10); 1,51-1,71 (m, 3H, H-9); 1,89-2,03 (m, 4H, H-11 e H11'); 2,85-2,90 (m, 2H, H-12); 3,40-3,50 (m, 2H, H-8); 3,49 (s, 2H, H-13); 5,85 (br s, 1H, NH); 6,59 (s, 1H, H-4); 7,26-7,29 (m, 5H, Ph); 7,42 (s, 1H, H-5); 7,91 (s, 1H, H-2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): 32,0 (C-8); 33,5 (C-10); 36,3 (C-9); 37,3 (C-8); 53,5 (C-12); 63,2 (C-13); 108,3 (C-4); 122,7 (C-3); 127,0; 128,1; 129,3; 138,0 (Ph); 143,6 (C-5); 144,5 (C-2); 162,6 (C-6). Peso Molecular: 312,18. Fórmula Molecular: $C_{19}H_{24}N_2O_2$.

7.1.3.4. Síntese do Ácido Furan-3-carboxílico (3)²²

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados o 3-tricloroacetilfurano **2** (0,53g, 2,5 mmol) e solução 1N de hidróxido de potássio (10 mL), a mistura foi refluxada por 16 horas. Foi adicionado a mistura reacional HCl 6M até obter pH ~ 3 e extraído com acetato de etila (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e depois o solvente foi evaporado. O produto obtido na forma de sólido foi purificado por recristalização usando uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 1:3. Rendimento do produto isolado: 70%.

7.1.3.5. Síntese de Cloreto de 3-furila (**4**)^{113,114}

Em um balão de três bocas, o ácido furan-3-carboxílico **3** (0,34g, 3 mmol), benzeno (10,0 mL), cloreto de tionila (0,42g, 3,5 mmol) e *N,N* dimetilformamida (0,07 mL, 1mmol) foram adicionados sob agitação, banho de gelo e atmosfera inerte. A reação foi mantida em refluxo por 3 horas e após o solvente foi evaporado. O produto **4** obtido não foi purificado devido a sua alta reatividade.

7.1.3.6. Procedimento Geral para Síntese de Furan-3-carboxamidas (**6j-o**)

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo foram adicionados ao intermediário cloreto de 3-furila **4** (0,26g, 2 mmol), tolueno (15,0 mL), trietilamina (2,0 mmol) e aminas **5j-o** (2mmol). A reação foi mantida em temperatura de 30°C para os compostos **6j-k** e refluxo para os demais compostos por um tempo que variou entre 0,25 e 15 horas como indicado na **Tabela 6**. Após este tempo o solvente foi evaporado com auxílio de um rotaevaporador. Os produtos **6j-o** obtidos na forma de sólidos foram purificados por recristalização através da uma mistura de clorofórmio/metanol na proporção de 2:8 ou então somente metanol.

***N*-Tosilfuran-3-carboxamida (**6j**)** – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 94%. Ponto de Fusão: 195-198°C. MS EI (70ev): m/z (%)= 280 (M^+ , 5), 202 (7), 95 (100). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2,36 (s, 3H, H-13); 6,78 (s, 1H, H-4); 7,33 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, Ph); 7,70 (s, 1H, H-5), 7,71 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, Ph); 8,18 (s, 1H, H-2); 9,95 (br s, 1H, NH); 10,36 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 20,9 (C-13); 108,7 (C-4); 119,8 (C-3); 127,5; 129,2; 136,3; 143,1 (Ph); 144,1 (C-5); 145,7 (C-2); 160,5 (C-6). Peso Molecular: 280,05. Fórmula Molecular: $C_{12}H_{12}N_2O_4S$. Análise elementar: calc.: C, 51,42; H, 4,32; N, 9,99. Exp: C, 51,27; H, 4,64; N, 10,24.

N-(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida (6k) – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 91%. Ponto de Fusão: 275-276°C.

MS EI (70ev): m/z (%) = 266 (M^+ , 14), 95 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,01 (s, 1H, H-4); 7,25 (s, 2H, NH_2); 7,80 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-9); 7,81 (s, 1H, H-5); 7,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, Ph); 8,42 (s, 1H, H-2); 10,21 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 109,1 (C-4); 119,5; 126,5; 138,5; 141,7 (Ph); 122,6 (C-3); 144,3 (C-5); 146,1 (C-2); 160,7 (C-6). Peso Molecular: 266,04. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Análise elementar: calc.: C, 49,62; H, 3,79; N, 10,52. Exp: C, 49,30; H, 3,35; N, 10,61.

N-Fenilfuran-3-carbohidrazida (6l) – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 93%. Ponto de Fusão: 230-232°C.

MS EI (70ev): m/z (%) = 202 (27), 111 (7), 95 (100), 77 (3). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 6,74 (m, 3H, Ph); 6,93 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, H-4); 7,14 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ph); 7,78 (t, 1H, $J = 1,3$ Hz, H-5); 7,89 (sa, 1H, NH); 8,29 (s, 1H, H-2); 10,08 (sa, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 108,7 (C-4); 112,1; 118,5; 128,6; 144,1 (Ph); 120,8 (C-3); 145,3 (C-5); 149,3 (C-2); 161,6 (C-6). Peso Molecular: 202,07. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Análise elementar: calc.: C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85. Exp: C, 65,00; H, 4,58; N, 13,94.

N-(Pentafluorfenil)furan-3-carbohidrazida (6m) – O produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 94%. Ponto de Fusão: 183-185°C.

MS EI (70ev): m/z (%) = 292 (M^+ , 11), 197 (2), 95 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 6,88 (s, 1H, H-4); 7,77 (s, 1H, H-5); 8,20 (br s, 1H, NH); 8,25 (s, 1H, H-2); 10,49 (br s, 1H, NH). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 108,6 (C-4); 120,1 (C-3); 124,8 (m, 1C, Ph); 133,5 (d, m, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 244,5$ Hz, Ph); 137,4 (d, m, 1C, $^1J_{\text{C-F}} = 239,4$ Hz, Ph); 144,2 (C-5); 145,5 (C-2); 161,8 (C-6). Peso Molecular: 292,03. Fórmula Molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$. Análise elementar: calc.: C, 45,22; H, 1,72; N, 9,59. Exp: C, 45,77; H, 1,70; N, 9,72.

***N*-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)furan-3-carboxamida (6n)** – O produto foi obtido na forma de um sólido branco. Rendimento do produto isolado: 85%. Ponto de Fusão: decompõe acima de 300 °C.

¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 7,05 (s, 1H, H-4); 7,80 (s, 2H, H-5, H-9); 8,51 (s, 1H, H-2); 11,71 (br s, 1H, NH); 13,52 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) 109,2 (C-4); 121,2 (C-3); 144,5 (C-5); 146,9 (C-2); 148,5 (C-8, C-9); 160,3 (C-6).

Peso Molecular: 177,04. Fórmula Molecular: C₇H₆N₄O₂. Análise elementar: calc.: C, 47,19; H, 3,39; N, 31,45. Exp: C, 47,70; H, 3,33; N, 31,06.

***N*-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)furan-3-carboxamida (6o)** – O produto foi obtido na forma de sólido branco. Rendimento do produto isolado: 63%. Ponto de Fusão: decompõe acima de 300 °C.

MS EI (70ev): *m/z* (%)= 178 (M⁺, 4), 95 (100). ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 6,97 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-4); 7,87 (d, 1H, *J* = 1,2 Hz, H-5), 8,45 (s, 1H, H-2); 8,79 (s, 2H, H-8, H-9); 12,07 (br s, 1H, NH). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100 MHz): 108,6 (C-4); 119,2 (C-3); 143,8 (C-8, C-9); 144,8 (C-5); 146,9 (C-2); 161,2 (C-6). Peso Molecular: 178,05. Fórmula Molecular: C₇H₆N₄O₂

7.1.3.7. Procedimento Geral para a Síntese de Aminometilenodihidrofuran-2-onas 7b, 7f-g, 7i, 7o-q

Em um balão de uma boca, provido de agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados o 3-tricloroacetil-4,5-dihidrofurano **1** (0,65g, 3 mmol) solvente apropriado (20 mL, ver **Tabela 9**) e amina (3 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por um tempo determinado (0,2h – 24h) (**Tabela 9**). Após o término do tempo de reação, o solvente foi removido com o auxílio de um rotaevaporador. Após a remoção do solvente os produtos obtidos foram submetidos a algumas tentativas de purificação, assim como os compostos **6a-o**,

com os quais realizou-se uma filtração em coluna alternando-se camadas de sulfato de sódio anidro, sílica gel (sílica gel 60, 0,04-0,063mm; 230-400 mesh), carvão ativo e sílica gel novamente. Este sistema promoveu a remoção das impurezas e a efetiva purificação dos compostos **7b**, **7f-g**, **7i**, **7o-q**. O solvente utilizado para eluir o composto na coluna de filtração (clorofórmio, metanol ou etanol) foi novamente evaporado e colocado na bomba de vácuo, para que ocorresse a total remoção do solvente.

3-*N*-3-hidroxi-propilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7b) – o produto foi obtido na forma de óleo amarelo. Rendimento do produto isolado: 92%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 171 (M^+ , 40), 126 (100), 86 (43), 68 (41). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 7,13 (s, 1H, H-6E); 6,79 (m, 1H, H-6Z); 4,16 (t, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, H-5); 3,43 (t, 2H, $J = 6,1\text{Hz}$, H-10); 3,21 (q, 2H, $J = 6,2\text{Hz}$, H-8); 2,64 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, H-4); 1,60 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-9). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 173,6 (C=O); 145,3 (C-6); 87,3 (C-3); 64,2 (C-5); 57,8 (C-10); 44,7 (C-8); 34,0 (C-9); 24,6 (C-4).
Peso Molecular: 171,09. Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_3$.

3-*N*- piridin-2-ilmetilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7f) – o produto foi obtido na forma de sólido marrom claro. Rendimento do produto isolado: 84%. Ponto de Fusão: 159-162 °C

MS EI (70ev): m/z (%) = 204 (13), 119 (53), 93 (100), 65 (23). ^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 8,57 (d, 1H, $J = 3,2\text{Hz}$, Py); 7,73-7,69 (m, 1H, Py); 7,35 (d, 1H, $J = 13,2\text{Hz}$, Py); 7,27 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, Py); 6,79 (d, 1H, $J = 12,4\text{Hz}$, H-6); 5,45 (s, 1H, NH); 4,53-4,46 (m, 2H, H-8); 4,35-4,31 (m, 2H, H-5); 2,84-2,78 (m, 2H, H-4). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 173,1 (C=O); 158,9 (C-6); 149,9 (C-8); 148,1 (C-12); 137,6 (C-9); 136,0 (C-10); 123,2 (C-11); 88,7 (C-3); 65,6 (C-5Z); 64,1 (C-5E); 62,6 (C-7); 24,5 (C-4E); 23,1 (C-4Z).
Peso Molecular: 204,09. Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$.

3-*N*- piridin-3-ilmetilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7g) – o produto foi obtido na forma de óleo marrom claro. Rendimento do produto isolado: 91%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 8,51 (m, 2H, Py); 7,71 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$, Py); 7,42-7,36 (m, 1H, Py); 7,25 (s, 1H, H-6E); 7,02 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$, H-6Z); 4,41 (s, 2H, H-8); 4,41 (s, 2H, H-8); 4,18 (t, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, H-5); 2,67 (t, 2H, $J = 7,7\text{Hz}$, H-4). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 173,0 (C=O); 148,5; 148,5; 124,1; 123,5; 123,1 (5C-Py); 135,2 (C-6E); 134,4 (C-6Z); 89,0 (C-3); 65,5 (C-5); 24,4 (C-4); 64,1 (C-7).
 Peso Molecular: 204,09. Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$.

3-N-2-1-benzil-piperidin-4-iletilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7i) – o produto foi obtido na forma de óleo marrom claro. Rendimento do produto isolado: 80%.

MS EI (70ev): m/z (%) = 314 (13), 172 (20), 91 (100). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 7,30 (m, 5H, Ph); 7,18 (s, 1H, H-6E); 6,66 (s, 1H, H-6Z); 4,44 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-5Z); 4,31 (t, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$, H-5E); 3,50 (s, 2H, H-14); 3,23 (q, 2H, $J = 7,6\text{Hz}$, H-8); 2,88 (d, 2H, $J = 11,0\text{Hz}$, H-9); 2,69 (t, 2H, $J = 7,8\text{Hz}$, H-4); 1,96 (t, 2H, $J = 10,7\text{Hz}$, H-12); 1,63 (m, 2H, H-10); 1,50 (m, 2H, H-11). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 174,4 (C=O); 147,0 (C-6E); 144,2 (C-6Z); 137,8; 129,2; 128,1; 127,0 (Ph); 89,5 (C-3E); 86,1 (C-3Z); 66,4 (C-5E); 64,8 (C-5Z); 63,2 (C-13); 53,41 (C-12); 45,8 (C-8); 37,8 (C-9); 32,7 (C-10); 31,9 (C-11); 25,7 (C-4E); 24,2 (C-4Z).
 Peso Molecular: 314,20. Fórmula molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$.

3-N-1,2,4-triazol-4-ilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7o) – o produto foi obtido na forma de sólido branco. Rendimento do produto isolado: 79%. Ponto de Fusão: 180-182 °C

MS EI (70ev): m/z (%) = 180 (14), 111 (9), 94 (4). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): 9,10 (s, 2H, H-8 e H-8'); 8,39 (d, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$, H-6); 7,91 (sa, 1H, NH); 4,32-4,24 (m, 1H, H-5); 4,10-4,03 (m, 1H, H-5); 3,74 (m, 1H, H-4); 2,47-2,37 (m, 1H, H-4). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz): 160,6 (C=O); 138,6 (C-6); 108,7 (C-8, C-8'); 104,0 (C-3); 69,2 (C-5); 29,4 (C-4).
 Peso Molecular: 180,16. Fórmula molecular: $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$.

3-N- 4-benzil-piperazin-1-ilaminometilenodiidrofuran-2-ona (7p) – o produto foi obtido na forma de óleo marrom claro. Rendimento do produto isolado: 73%.

MS EI (70ev): m/z (%)= 272 (11), 146 (51), 91 (100). ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 7,31 (m, 5H, Ph); 7,26 (s, 1H, H-6E); 7,13 (s, 1H, H-6Z); 4,26 (t, 2H, $J = 7,4\text{Hz}$, H-5); 3,54 (s, 2H, H-9); 4,00 (t, 5H, $J = 4,8\text{Hz}$, H-8 e H-8'); 2,99 (t, 2H, $J = 6,8\text{Hz}$, H-4); 2,48 (t, 4H, $J = 5,0\text{Hz}$, H-7 e H-7'). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 175,8 (C=O); 145,3 (C-6); 129,9; 129,1; 128,3; 128,1; 127,4 (6C-Ph); 87,2 (C-3); 62,8 (C-5); 52,7 (C-9); 51,3 (C-7), 49,7 (C-8); 26,2 (C-4). Peso Molecular: 272,15. Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$.

Ácido-6-(2-hidroxi-etil)-7-oxo-1,7-diidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico (7q) – o produto foi obtido na forma de sólido branco. Rendimento do produto isolado: 73%. Ponto de Fusão: 190-192 °C

^1H NMR (DMSO-d_6 , 200 MHz): 7,94 (s, 1H, H-5); 3,57 (t, 2H, $J = 6,3\text{Hz}$, H-9); 2,52 (t, 2H, $J = 6,4\text{Hz}$, H-8). NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz): 160,9 (CO_2); 156,8 (C-7); 154,2 (C-3a); 150,6 (C-5); 138,4 (C-2); 109,2 (C-6); 59,1 (C-9); 30,2 (C-8). Peso Molecular: 224,05. Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$.

7.2. Secção de Procedimentos Biológicos

7.2.1. Atividade Antimicrobiana

Os ensaios microbiológicos foram realizados no Laboratório de Pesquisas Micológicas (LAPEMI), Departamento de Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Santa Maria sob a responsabilidade do Prof Dr. Sydney H. Alves.

A concentração inibitória mínima (CIM) e as concentrações fungicida, bactericida e algicida mínimas foram determinadas pelo método de microdiluição em caldo padronizados (M27-A2; M7-A4; M38-A) pelo CLSI.¹¹⁹⁻¹²¹

7.2.2. Microrganismos

Os microrganismos utilizados nos ensaios microbiológicos são espécies catalogadas na coleção “American Type Culture Collection” (ATCC), incluindo bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos leveduriformes, fungos filamentosos e uma alga. Os microrganismos sem referência eram isolados clínicos, mantidos na coleção do LAPEMI.

MICRORGANISMOS GRAM-POSITIVOS

Staphylococcus aureus ATCC 25923

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus warneri

Staphylococcus saprophyticus

Micrococcus luteus ATCC 9341

Enterococcus faecalis ATCC 29212

Nocardia brasiliensis

MICROORGANISMOS GRAM-NEGATIVOS

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Klebsiella pneumoniae ATCC1003

Salmonella setubal ATCC19196

Escherichia coli ATCC 25922

FUNGOS LEVEDURIFORMES

Candida albicans ATCC 44373

Candida dubliniensis BRCD 12

Candida glabrata ATCC 10231

Candida tropicalis ATCC 750

Candida krusei ATCC 6258

Cryptococcus neoformans var. *grubii* (sorotipo A) ATCC 90012

Cryptococcus neoformans var. *gattii* (sorotipo B) ATCC 28952

Cryptococcus neoformans var. *gattii* (sorotipo C) ATCC 24066

Cryptococcus neoformans var. *neoformans* (sorotipo D) ATCC 28952

Saccharomyces cerevisiae ATCC 2601

FUNGOS FILAMENTOSOS

Sporothrix schenckii ATCC 1146

Rhizopus oryzae

Fusarium solani

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Aspergillus niger

Aspergillus terreus

Pseudallescheria boydii

ALGA

Prototheca zopfii

7.2.3. Meios de cultura

Os meios de cultura utilizados foram de procedência Merck ou Difco, sendo a composição dos mesmos descrita abaixo.

Ágar batata-dextrose

Infusão de batata (desidratada).....	4,0 g
Dextrose.....	20,0 g
Ágar.....	15,0 g
Água destilada q.s.p.	1000 mL

Os compostos foram solubilizados em H₂O e aquecidos até ebulição; a seguir foram esterilizados por autoclavação a 120°C por 15 minutos.

Ágar Müller-Hinton

Infuso de carne	300g
Caseína hidrolisada	17,5g
Amido	1,5g
Ágar-ágar	17,0g
Água destilada	1000,0mL

Preparado conforme as instruções do fabricante: reidratação 38,0g em água destilada, em seguida esterilização em autoclave por 15 minutos a 120 °C.

Ágar Sabouraud

Peptona	10,0g
Dextrose	40,0g
Ágar-ágar	15,0g
Água destilada	1000,0mL

Reidratou-se em 1000 mL de água destilada 65,0g do meio, com aquecimento até a fusão do ágar. Posteriormente, cerca de 5,0 mL foram distribuídos em tubos de ensaio 16X150mm e esterilizados em autoclave a 120°C por 20 minutos. Após a esterilização, os tubos foram mantidos inclinados até a sua solidificação.

Caldo Müller-Hinton

Infuso de carne	300g
Caseína hidrolisada	17,5g
Amido	1,5g
Água destilada	1000,0mL

Preparado conforme as instruções do fabricante: reidratação de 38,0g em água destilada, em seguida esterilização em autoclave por 15 minutos a 120 °C.

Caldo RPMI-1640

RPMI-1640 em pó.....	10,0 g
Carbonato de sódio.....	2,0 g
Tampão MOPS.....	34,53 g
Água destilada q.s.p.	1000 mL

Foi medido 5% menos de água destilada do que o volume final desejado. Os componentes foram adicionados entre 15° a 30°C na água, agitando-se suavemente; o carbonato de sódio e o restante do volume de água foram adicionados, agitando-se até completa dissolução. O pH foi ajustado até 7,0 pela adição de hidróxido de sódio 1N. O meio foi esterilizado imediatamente por filtração.

7.2.4. Avaliação da Atividade Antimicrobiana

7.2.4.1. Técnica M27-A2¹¹⁹(CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) frente a fungos leveduriformes

A técnica M27-A2¹¹⁹ foi utilizada na determinação da susceptibilidade fungos leveduriformes e alga a agentes antifúngicos; foi realizada em duplicata e utilizando-se como padrão um controle de crescimento positivo.

7.2.4.1.1. Preparação do inóculo

As leveduras foram incubadas em ágar Sabouraud a 30°C durante 24h. Após decorrido este período, foi preparada uma suspensão dos microrganismos em salina 0,85% estéril ajustando-se a turvação visualmente de acordo com o tubo nº 0,5 da escala MacFarland. A suspensão foi, então, diluída a 1:50 no meio RPMI-1640, pipetando-se 0,01mL da suspensão em 0,5 mL do meio, caracterizando um inóculo prévio. Esse inóculo prévio foi novamente diluído 1:20 no meio, utilizando-se 0,1mL do inóculo em 1,9mL do meio.

A preparação do inóculo das espécies bacterianas foi realizada da mesma forma, substituindo-se apenas os meios ágar Sabouraud e RPMI-1640 por ágar Müller-Hinton e caldo Müller-Hinton, respectivamente.

7.2.4.1.2. Inoculação no meio de cultura

Cada cavidade da placa de microdiluição já contendo 0,1 mL da concentração do antifúngico foi inoculada com 0,1 mL da suspensão preparada conforme acima descrito. Esta etapa diluía a concentração da droga, a densidade do inóculo e o diluente (quando usado) às concentrações finais desejadas para o teste. A cavidade do controle positivo deve conter 0,1 mL do inóculo e 0,1 mL do meio e do diluente na mesma proporção em que foi encontrado na cavidade contendo a maior concentração do agente antifúngico, mas sem a presença do mesmo.

7.2.4.2. Técnica M7-A4¹²¹ (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos sintetizados frente a bactérias patogênicas

A técnica M7-A4¹²¹ é utilizada na determinação da susceptibilidade de bactérias a agentes antibacterianos; os quais foram realizados em duplicata e utilizando-se como padrão um controle de crescimento positivo.

A técnica é semelhante a empregada para fungos leveduriformes, alterando-se apenas o meio de cultura usado - Müller-Hinton, e o tempo e a temperatura de incubação da placa - 24h a 35°C.

7.2.4.3. Técnica M-38 A¹²⁰ (CLSI) de microdiluição em caldo para avaliação da CIM dos compostos sintetizados para fungos filamentosos

A técnica M38-A¹²⁰ é preconizada para a determinação da susceptibilidade de fungos filamentosos a agentes antifúngicos; os quais foram realizados em duplicata, utilizando-se como padrão um controle de crescimento positivo.

7.2.4.4. Preparação do inóculo

Utilizou-se conídios e esporangiósporos como inóculos. Para induzir a formação de conídios e esporangiósporos, os fungos foram incubados em tubo com ágar batata-dextrose a 35°C por 7 dias. Decorrido esse período, as colônias foram cobertas com aproximadamente 1 mL de salina 0,85% estéril, agitando-se a superfície da colônia com cuidado com a ponta de uma pipeta de Pasteur; uma gota de TWEEN 20 foi adicionada para facilitar a preparação da suspensão. Esta etapa foi adaptada, utilizando-se uma solução salina com TWEEN 20 0,025% estéril no preparo da suspensão. A mistura resultante de conídios ou esporangiósporos e /ou fragmentos de hifas foi transferida para um tubo estéril, esperando-se de 3 a 5 minutos para que partículas mais pesadas sedimentassem. O sobrenadante foi recolhido e agitado num agitador mecânico por 15 segundos. A densidade foi então ajustada em espectrofotômetro a 530 nm, até atingir 80 a 82% de transmitância (0,09 a 0,11 de absorbância).

A suspensão foi diluída a 1:50 no meio de cultura, finalizando a etapa de preparação do inóculo.

7.2.4.5. Preparação dos compostos sintetizados para a avaliação da atividade antimicrobiana

Uma alíquota de cada composto foi dissolvida em 1 mL uma mistura de DMSO:MEIO (1:7) de maneira a se obter uma solução estoque a 5,12 mg/mL.

A solução estoque foi diluída no meio de cultura de modo a se obter as concentrações intermediárias de 640-320-160-80-40-20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,315 µg/mL, de maneira que as concentrações finais testadas fossem 320-160-80-40-20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,315-0,156 µg/mL.

7.2.4.6. Inoculação no meio de cultura

Cada cavidade da placa de microdiluição já contendo 0,1mL da concentração do antifúngico foi inoculada com 0,1mL da suspensão preparada conforme descrito acima. Esta etapa diluía a concentração da droga, a densidade do inóculo e o diluente (quando usado) às concentrações finais desejadas para o teste. A cavidade do controle positivo deve conter 0,1mL do inóculo e 0,1mL meio e do diluente na mesma proporção em que este foi encontrado na cavidade contendo a maior concentração do agente antifúngico, mas sem a presença do mesmo.

7.2.4.7. Incubação

As placas foram incubadas a 35°C/24 horas para bactérias e espécies de *Candida*; *Saccharomyces cerevisiae* e *Rhizopus oryzae*; 48 horas para *Cryptococcus neoformans* e *Prototheca zopfii*. Para fungos filamentosos a incubação se estendeu durante 72 horas.

7.2.4.8. Leitura do teste

A leitura do teste foi realizada após transcorrido o período de incubação preconizado por cada metodologia para cada tipo de microrganismo (bactérias, fungos leveduriformes, fungos filamentosos e alga). A leitura foi realizada mediante comparação visual com o controle de crescimento positivo, determinando-se como CIM a menor concentração da(s) substância(s) testada(s) onde não foi visualizado crescimento do microrganismo.

A interpretação dos resultados foi baseada nos *breakpoints* do fluconazol e anfotericina B para fungos enquanto imipenem foi utilizado para bactérias patogênicas, todos de acordo com as técnicas M27-A2¹¹⁹, M38-A¹²⁰ e M7-A4¹²¹ respectivamente.

7.2.4.9. Determinação da concentração bactericida ou concentração fungicida

Para se determinar a concentração bactericida (CBM) fungicida e algicida mínima (CFM) dos compostos, fez-se repiques das diluições em que não havia crescimento de microrganismos para placa de Petri contendo ágar Müller-Hinton para bactérias e ágar Sabouraud para fungos. As placas foram incubadas de acordo com o microrganismo em questão. Após o período de incubação, verificou-se qual a menor concentração capaz de causar a morte dos microrganismos, determinando assim a CBM, nos testes com bactérias e CFM, nos testes com fungos.

7.2.5. Determinação de toxicidade “*in vivo*”

7.2.5.1. Teste de letalidade frente a *Artemia salina*

Para realização do teste utilizou-se ovos de crustáceo, *Artemia salina* e o sal marinho (Ocean Water – Alcon). O teste de letalidade empregado foi adaptado do método descrito por Meyer e colaboradores.¹⁰⁴ Os ovos de *Artemia* foram eclodidos, em um período de 48 a 72 horas, em um aquário utilizando-se água do mar artificial obtidas de acordo com as especificações do fabricante. O sistema foi submetido a forte aeração e temperatura controlada (25 a 28 °C).

As amostras foram previamente dissolvidas em DMSO ou álcool etílico, sendo misturadas à água do mar artificial contendo 2% de surfactante Tween 80, para auxiliar a solubilização das mesmas. De 10 a 15 náuplios foram adicionados em placas contendo 96 poços, onde logo após, a solução das amostras foram aplicadas em concentrações finais de 100 a 1000 µg mL⁻¹.

Após um período de 24 horas observou-se o número total de camarões vivos e mortos, determinando-se CL₅₀, por métodos de regressão linear. As análises foram realizadas em triplicata, obtendo-se uma média dos resultados.

7.2.5.2. Protocolo de teste de letalidade frente a *Artemia salina*

7.2.5.2.1. Material utilizado:

- aquário pequeno
- termostato
- termômetro
- bomba de aquário
- pedra porosa
- sal marinho artificial
- ovos de *Artemia salina*

- pipeta de Pasteur
- placa de micropoços
- cotonetes
- tween 80
- solvente para diluição das amostras (DMSO, DMF, metanol, etanol)

7.2.5.2.2. Preparo de soluções:

Solução de água marinha artificial:

- Para eclosão no aquário: são necessários 4L de solução. A quantidade de sal marinho artificial a ser adicionada, segue as recomendações descritas na embalagem (por exemplo 31,8g/L) para o volume necessário e dilui-se com água recém destilada. Esta solução vai diretamente ao aquário, confere-se o pH que deve ser neutro e coloca-se sob aeração máxima.
- Para uso no teste e diluição das amostras: também utiliza-se a concentração indicada pelo fabricante adicionando 2% de Tween 80. A solução é autoclavada e armazenada para uso durante o teste.

7.2.5.2.3. Eclosão dos ovos:

- Deixa-se a solução de água marinha do aquário aerando por no mínimo 2 horas, verifica-se o pH (deve estar entre 6,0 – 7,0) e a temperatura que deve estar entre 26 – 28 °C;
- Adiciona-se de 5 a 10 mg de ovos de *Artemia salina*, deixando sob aeração e controle de temperatura por 48 horas;
- Para verificar a eclosão utiliza-se uma fonte de luz;
- Cuidar a fertilidade dos ovos: quando se depositam a maioria no fundo, estão velhos.

7.2.5.2.4. Diluição das amostras:

Realiza-se a diluição das amostras de acordo com a quantidade disponível de modo a obter-se uma concentração de 10 a 1000 μ g/mL da amostra no teste, sendo recomendado que o volume de adição no poço seja inferior a 150 μ L. Auxilia-se a diluição da amostra com 10% do volume total de etanol, metanol, DMSO ou DMF de acordo com a amostra. A diluição da mesma é realizada com solução salina contendo 2% de Tween 80. Auxilia-se a solubilização com ultra-som, caso se faça necessário.

7.2.5.2.5. Padrões:

Solução de K₂Cr₂O₇:

Solução estoque: pesa-se 87,5mg de K₂Cr₂O₇, dissolve-se em água destilada para 25mL em balão volumétrico. Armazenada por 6 meses e sob abrigo da luz desde que mantenha aparência normal.

Solução de trabalho: transfere-se 500 μ L da solução estoque para um balão volumétrico de 5mL e dilui-se com solução de água marinha artificial com Tween 2%. Pode ser armazenada sob refrigeração até 15 dias.

7.2.5.2.6. Procedimento:

- Transfere-se com pipeta de Pasteur 10 (\pm 2) náupleos – nunca número muito diferente destes – para cada micropoço da placa com o menor volume de salina possível (pode-se retirar o excesso com seringa);
- Colocam-se os náupleos na totalidade de poços necessários para o teste;
- Adiciona-se a solução da amostra com micropipetador de modo a ter as concentrações desejadas (em triplicata);
- Após a adição das concentrações de cada amostra, rapidamente, preenche-se o volume total do poço;
- Mantêm-se as placas tampadas sob temperatura controlada;
- Após 24 horas, conta-se o número de sobreviventes ou mortos e o número total de náupleos;

- Determina-se a LC_{50} por regressão linear;
- Efetua-se paralelamente análise de uma solução de $K_2Cr_2O_7$ e solução padrão de produto natural (cinconina, sulfato de quinona);
- Teste sempre em triplicata;

7.2.5.2.7. Resultados:

- Armazena-se a equação da reta obtida;
- Os resultados são válidos para $R > 0,9$
- São consideradas tóxicas amostras com $LC_{50} < 500 \mu\text{g/mL}$.¹⁰⁴

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barrero, E. *Quim. Nova* **1991**, 14, 179.
2. Ugaz, O. L.; *Investigação Fitoquímica*, 2^a ed., Pontifícia Universidade Católica de Peru, Fondo Editorial: Lima, **1994**.
3. Lozoya, X.; *Investigación y Ciência* **1997**, Nov., 4.
4. Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; *Quim. Nova* **1998**, 2, 99.
5. Pandey, R. C.; *Med Res. Rev.* **1998**, 18, 333.
6. Cechinel Filho, V.; *Quim. Nova* **2000**, 23, 680.
7. Flores, D. C.; Fiss, G. F.; Wbatuba, L. S.; Martins, A. P.; Burrow, R. A.; Flores, A. F. C. *Synthesis* **2006**, 14, 2349.
8. Bonacorso, H. G.; Watowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2000**, 30, 1457.
9. Zanatta, N.; Barichello, R.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Synthesis* **1999**, 765.
10. Madruga, C.C.; Clerici, E.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 735.
11. Zanatta, N.; Cortelini, M. F. M.; Carpe, M. J. S.; Martins, M. A. P. *J. Heterocycl. Chem* **1997**, 34, 509.
12. Zanatta, N.; Fagundes, M. B.; Ellenshon, R.; Marques, M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem* **1998**, 35, 451.
13. Zanatta, N.; Lopes, E. C. S.; Fantinel, L.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 943.
14. Bonacorso, H. G.; Lopes, I. S.; Wastowski, A. D.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 120, 29.
15. Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 41, 293.
16. Martins, M. A. P.; Beck, P.; Cunico, W.; Pereira, C. M. P.; Sinhrin, A. P.; Blanco, R. F.; Peres, R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7005.

17. Flores, A. F. C.; Martins, M. A. P.; Brondani, S.; Rosa, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5005.
18. Martins, M. A. P.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Zimmermann, N, E. K.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Synthesis* **2002**, 2220.
19. a) Martins, M. A. P.; Flores, A. F. C.; Bastos, G. P.; Sinhorin, A. P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 293., b) Martins M. A. P.; Flores, A. F. C.; Freitag, R.; Zanatta, N. *Synthesis* **1995**, 1491., c) Martins, M. A. P.; Freitag, R.; Rosa, A.; Flores, A.F. C.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 217.
20. Bonacorso, H. G.; Marques, L. M. L.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P. *Synth. Comm.* **2002**, 3233.
21. Mainard-Faure, P.; Gonser, C.; Vaime, V.; Bouchu, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2315.
22. Zanatta, N.; Faoro, D.; Silva, S. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5689.
23. Zanatta, N.; Barichello, R.; Pauletto, M. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 961.
24. Shevchenko, N. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 164.
25. Bastian, G.; Royer, R.; Cavier, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 21, 365.
26. Kupchan, S. M.; Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, 1147.
27. Bandurraga, M. M.; Fenical, W.; Donovan S. F.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6463.
28. Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Nakamura, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2113.
29. Hofnung, M.; Quillardet, V. M.; Touati, E. *Res. Microbiol.* **2002**, 153, 427.
30. Khan, M. W.; Alam, M. J.; Rashid, M. A. Chowdhury, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4796.
31. Keay, B. A.; Dibble, P. W. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. V., Eds.; **1996**, 9, 395-436.
32. Tangallapally, R. P.; Lee, R. E. B.; Lenaerts, A. J. M.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 16, 2584.

33. Tangallapally R. P.; Yendapally R.; Lee, R. E.; Lenaerts, A. J. M.; Lee R. E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8261.
34. Tomlin C. *The Pesticide Manual*. 10th Ed.; British Crop Protection Council and Royal Society of Chemistry: U K, **1994**, 295.
35. Wong, H. N. C. and Yang, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9583.
36. Gabriele, B.; Salerno, G.; Lauria, E. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7688.
37. Koguro, K.; Sugimora, T.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 509.
38. Bellur, E.; Freifeld, I.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2185.
39. Jiang, B.; Zang, F.; Xiong, W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 665.
40. Silva, G. V. J.; Pelisson, M. M. M.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7327.
41. Tius, M. A.; Savariar, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3638.
42. Bock, I; Bornowski, H.; Ranft, A.; Theis, H. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1199.
43. Jeevanandam, A.; Narkunan, K.; Ling, Y-C. *J. Org. Chem.* **2001**, 6014.
44. Oda, K.; Mashida, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4421.
45. Inomata, K.; Sumita, M.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1979**, 709.
46. Zamojski, A.; Turner, S. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1632.
47. Grieco, P. A.; Pogonowski, C. S.; Burke, S. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 542.
48. Bailey, T. R. *Synthesis* **1991**, 242.
49. Foot, J. S.; Kanno, H.; Giblin, G. M. P.; Taylor, R. J. K. *Synthesis* **2003**, 1055.
50. Colla, A.; Martins M. A. P.; Clar, G.; Krimmer, S.; fischer, P. *Synthesis* **1991**, 483.
51. Resultados não publicados: Benzilfuran-3-carboxamida exibiu atividade antimicrobiana frente a *Candida dubliniensis* (CIM = 8.0 µg/mL)
52. (a) Thebtaranonth, Y.; Lertvirachon, J.; Thongyoo, P.; Thongpanchang, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4692., (b) Sharma, R.; Lee, J.; Wang, S.; Milne, G. W. A.; Lewin, N. E.; Blunberg, P. M.; Marquez, V. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 19., (c) Lu, X.; Zhang, C.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1160., (d) Crews, C. M.; Eloffson, M.; Ndubuisi, M. I.; Koh, B.; Kwok, B. H. B. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 759.

53. Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1475.
54. Sidduri, A. R.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7579.
55. Wang, T-C.; Zhao, Y.-L.; Kuo, D.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 909.
56. Nokami, J.; Tamaoka, T.; Ogawa, H.; Wakabayashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 541.
57. Yus, M.; Foubelo, F.; Choudhury, P. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10779.
58. Danishefsky, S.; Scuda, P. F.; Kitahara, T.; Etheredge, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 99, 6066.
59. Zimmer, H.; Walter, R.; Genge, D. K. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 925.
60. Phan, L. T.; Clark, R. F.; Rupp, M.; Or, Y. S.; Chu, D. T. W.; Ma, Z. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2951.
61. Iriepa, I.; Gil-Alberdi, B.; Gálvez, E.; Villasante, F. J.; Bellanato, J.; Carmona, P. *J. Mol. Struct.* **1999**, 482, 437.
62. (a) Kim, H. S.; Kwon, K. C.; Kim, K. S.; Lee, C. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 3065., (b) Keyes, R. F.; Carter, J. J.; Englund, E. E.; Daly, M. M.; Stone, G. G.; Nilius, A. M.; Ma, Z. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1795.
63. (a) Sun, X.; Zeckner, D. J.; Current, W. L.; Boyer, R.; McMillian, C.; Yumibe, N.; Chen, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1875., (b) Henninger, T. C.; Xu, X.; Abbanat, D.; Baum, E. Z.; Foleno, B. D.; Hilliard, J. J.; Bush, K.; Hlasta, D. J.; Macielag, M. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4495.
64. Alexander, J.; Bindra, D. S.; Glass, J. D.; Holahan, M. A.; Reneyer, G. S.; Sitko, G. R.; Stranieri, M. T.; Stupienski, R. F.; Veerapanane, H.; Cook, J. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 480.
65. Adams, P.; Baron, F. A. *Chem. Rev.* **1965**, 65, 567.
66. Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Brickner, S. J.; Cynamon, M. H.; Kilburn, J. O.; Klemens, S. P.; Glickman, S. E.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 680.
67. (a) Lin, P.; Jiang, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3635., (b) Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3123.

68. (a) Cechin, S. R.; Schetinger, M. R. C.; Zanatta, N.; Madruga, C. C.; Pacholski, I. L.; Flores, D. C.; Bonacorso, H. G.; Martins, M. A. P.; Morsch, V. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, 16, 1433., (b) Godoy, M. C. M.; Figuera, M. R.; Flores, A. E.; Rubin, M. A.; Oliveira, M. R.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Bonacorso, H. G.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 496, 93; (c) Souza, F. R.; Souza, V. T.; Ratzlaff, V.; Borges, L.; Oliveira, M.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; Mello, C. F. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 451, 141.
69. (a) Effenberger, F.; Maier, R.; Schonwalder, K. H.; Ziegler, T. *Chem. Ber.* **1982**, 15, 2766., (b) Effenberger, F.; Schonwalder, K. H. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3270.
70. (a) Hojo, M.; Masuda, R.; Kokuryo, Y.; Shioda, H.; Matsu, S. *Chem Lett.* **1976**, 499; (b) Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Synthesis* **1986**, 1013; (c) Hojo, M.; Kamitori, R.; Masuda, R.; Fujitami, T.; Kobuch, T.; Nishigaki, T. *Synthesis* **1986**, 340.
71. Martins, M. A. P.; Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; *Química Nova* **1994**, 17(4), 24.
72. Wohl, R. A. *Synthesis* **1974**, 38.
73. Campbell, M. M.; Kaye, A. D. and Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1982**, 18, 2783.
74. Hansen, P. E.; Duus, F.; Bolvig, S.; Petrova, M. V.; Kaweck, R.; Krajewski, R.; Kozerski, L. *Magn. Reson. Chem.* **1995**, 33, 621.
75. Korte, F.; Dürbeck, H.; Weisgerber, G. *Chem. Ber.* **1967**, 100, 1305.
76. Badawey, E-S.; Kappe, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 815.
77. Espinel-Ingroff, A.; White, T.; Pfaller, M. A. Antifungal Agents and Susceptibility Tests. *In Manual of Clinical Microbiology*; Murray, P. R., Baron, E. J., Pfaller, M. A., Tenover, F. C., Eds., 7th ed.; ASM Press, **1999**; pp 1640–1652.
78. Dismukes, W. E. *J. Infect. Dis.* **1988**, 157.
79. Loeffler, J.; Stevens, D. A. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 30, 531.

80. Gudlaugsson, O.; Gillespie, S.; Lee, K.; Vande Berg, J.; Hu, J.; Messer, S.; Herwaldt, L.; Pfaller, M.; Diekema, D. *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 37, 1172.
81. Hostettman, K.; Ralyalinson, L.; Hamburger, M. *Phytochem. Anal.* **1991**, 2, 199.
82. Pfaller, M. A.; Diekema, D. J. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 4419.
83. Powderly, W.G.; Saag, M.S.; Cloud, G.A.; Robinson, P.; Meyer, R.D. *N. Engl. J. Med.* 1992, 326, 793.
84. Sanati, H.; Messer, S.A.; Pfaller, M.; Witt, M.; Espinel-Ingroff, A.; Ghannoum, M. *J. Clin. Microbiol.* 1996, 34, 1280.
85. Groll, A. H.; Walsh, T. *J. Clin. Microbiol. Infect.* **2001**, 7, 8.
86. Leimann, B.C.Q.; Monteiro, P.C.F.; Lazéra, M.; Candanoza, E.R.U.; Wanke, B. *Med. Mycol.* 2004, 42, 95.
87. Bopp, C.A.; Brenner, F.W.; Wells, J.G.; Strokbine, N.A. – Escherichia, Shigella and Salmonella. In: Murray, P.R.; Baron. E.J.; Pfaller, M.A.; tenover, F.C.; Tenover, R.H., eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 7ed; ASM; Washington, **1999**.
88. Pereira, A. S.; Filho, J. R. C.; Tognim, M. C. B.; Sader, H. S. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2003**, 39, 1.
89. Facklam, R. R.; Collins, M. D. *J. Clin. Microbiol.* **1989**, 27, 731.
90. Kiska, D.L.; Gilligan, P.H. – Pseudomonas. In: Murray, P.R.; Baron. E.J.; Pfaller, M.A.; tenover, F.C.; Tenover, R.H., eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 7ed; ASM; Washington, **1999**.
91. Kloos, W.E.; Bannerman, T.L. – Staphylococcus and Micrococcus. In: Murray, P.R.; Baron. E.J.; Pfaller, M.A.; tenover, F.C.; Tenover, R.H., eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 7ed; ASM; Washington, **1999**.
92. Azevedo, P. A.; Cantarelli, V.; Inamine, E.; Superti, S.; Dias, C. A. G. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2004**, 40(4), 1.
93. Cabrera, L.V.; Gonzalez, E.; Choi, S. H.; Welsh, O. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **2004**, 48, 602.
94. Walsh, T. J.; Groll, A.H. *Transpl. Infect Dis* **1999**, 1, 247.

95. Lass-Flörl, C.; Rath, P. M.; Niederwieser, D.; Kofler, G.; Würzener, R.; Krezy, A.; Dierich, M. P. *J. Hosp. Infect.* **2000**, 46, 31.
96. Lass-Flörl, C.; Kofler, G.; Kropshofer, G.; Kreczy, A.; Dierich, M. P. Niederwieser, D. *J. Hosp. Infect.* **1998**, 42, 247.
97. Zeng, J.; Kamei, K.; Zheng, Y.; Nishimura, K. *J. Med. Mycol.* **2004**, 45, 104.
98. National Committee for Clinical and Laboratory Standards (2000). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard; 5^o edition*. CLSI document M7-A5. Wayne, P.A.; National Committee for Clinical Laboratory Standards.
99. Hostettman, K.; Ralyalinson, L.; Hamburger, M. *Phytochem. Anal.* **1991**, 2, 199.
100. Hamburger, M.; Hostettmann, K. *Phytochemistry*, **1991**, 30(12), 3864.
101. Janssen, A. M.; Scheffer, J. J. C.; Svendsen, B. *Planta Medica* **1987**, 5, 395.
102. Michael, A. S.; Thompson, C. G.; Abramovitz, M. *Science* **1956**, 123, 464.
103. Van Haecke, P.; Persuune, G. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **1981**, 5, 352.
104. Meyer, B. N. et al. *Planta medica* **1982**, 45, 31.
105. Cadwell, G. S.; Matthew, G. B.; Peter, J. W. *Toxicon* **2003**, 12, 120.
106. Carcallo, J. L. et al. *CMC Biotechnology* **2002**, 2, 17.
107. Alves, T. M. A. et al. *Instituto Oswaldo Cruz* 2000, 95, 367.
108. Saizarbitoria, T.; Gu, Z-M.; Zhao, G-X.; Zeng, L.; Kozłowski, J. F.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 532.
109. Cheng, S-S., et al. *Bioresour. Technol.* **2003**, 89, 99.
110. Finney, D. J. *Probit Analysis: a statistical treatment of the sigmoid response curve*. University Press, Cambridge, **1974**, 55.
111. Baltork, I. -M.; Zolfigol, M. A.; Alibeik, M. -A. *Synlett* **2004**, 15, 2803.
112. Solomons, T. W., *Química Orgânica 2*, 6^a ed. LTC Livros Técnicos e Científicos, Editora S. A., **1996**, 58-59.
113. Mainard-Faure, P.; Gonser, C.; Voime, V.; Bouchu, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2315.
114. Qing, F. -L.; Gao, W. -Z.; Ying, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 63, 2003.

115. Silva, S. A. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Brasil, **2003**.
116. Barichello, R., *Tese de Doutorado*, UFSM, Brasil, **2003**.
117. Zanatta, N.; Borchhardt, D.; Alves, S. A.; Coelho, H. S.; Squizani, A. M. Marchi, T. M.; Bonacorso, H. G.; Martins, A. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3174.
118. Filho, V. C.; Yunes, R. A. *Quim. Nova* **1998**, *21*, 138.
119. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: approved standard. CLSI document M27-A2. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
120. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Reference methods for dilution antifungal susceptibility testing of conidium-forming filamentous fungi, Proposed standard M38-A, Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
121. National Committee for Clinical Laboratory Standards, **2002**. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard; 5th ed. CLSI document M7-A5, Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards.
122. Campanha, N. H.; Neppelenbroek, K. H.; Spolidoro, D. M. P.; Spolidoro, L. C.; Pavarina, A. C. *Oral Dis.* **2005**, *11*, 392.
123. Alves, S. H.; Milan, E. P.; Sant'Anna, P.; Oliveira, L. O.; Santurio, J. M.; Colombo, A. L. *Diag. Microbiol. Infect. Dis.* **2002**, *43*, 85.
124. Siqueira, J. M.; Bomm, M. D.; Pereira, N. F. G. *Quimica Nova* **1998**, *21*, 557.
125. Perrin, D. D. & Armarego, L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed. Pergamon Press, 3rd Edition, New York, N. Y., **1996**.

ANEXO I

Espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos Compostos Sintetizados

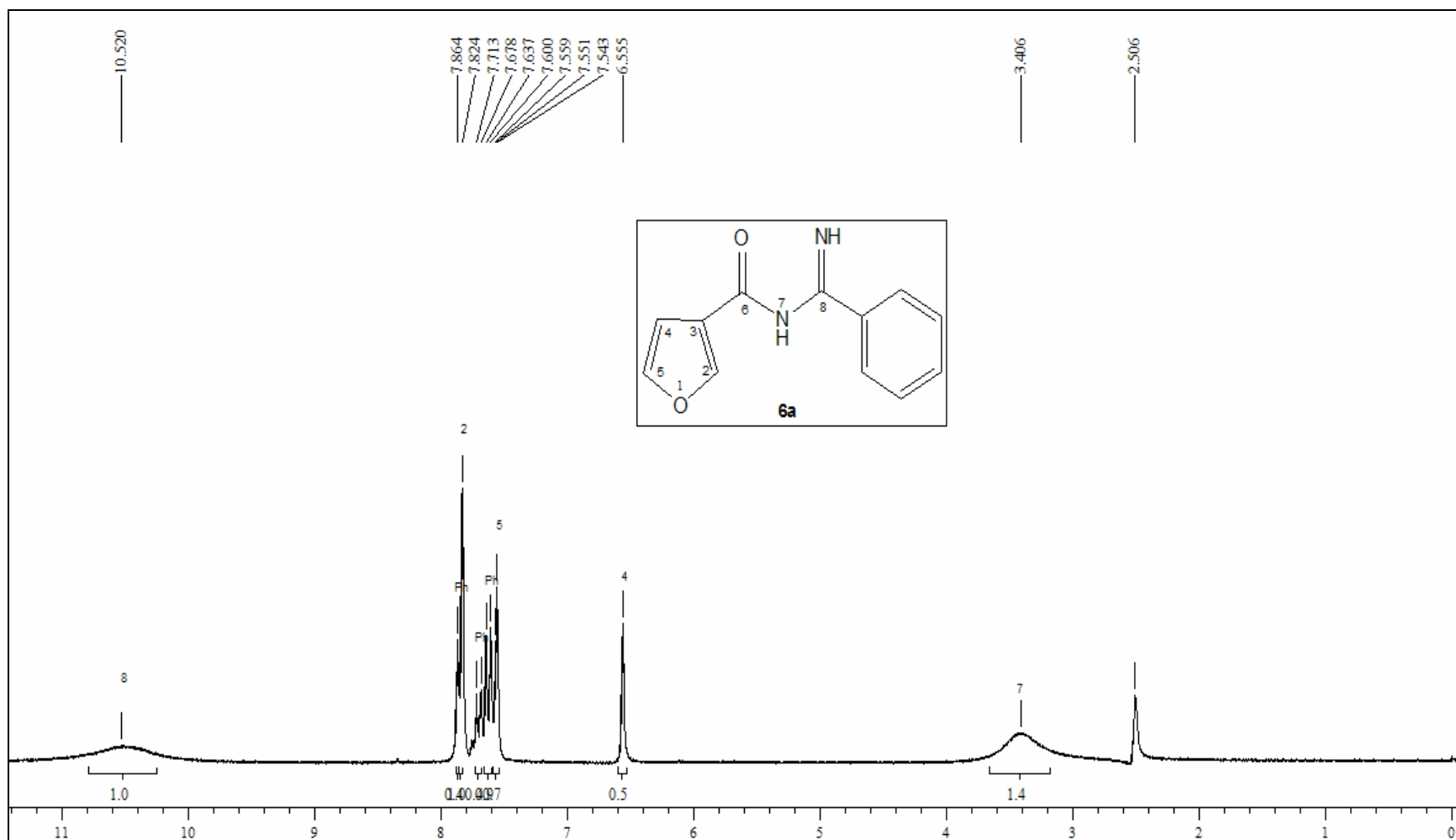


Figura 12: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6a** em DMSO-d_6 .

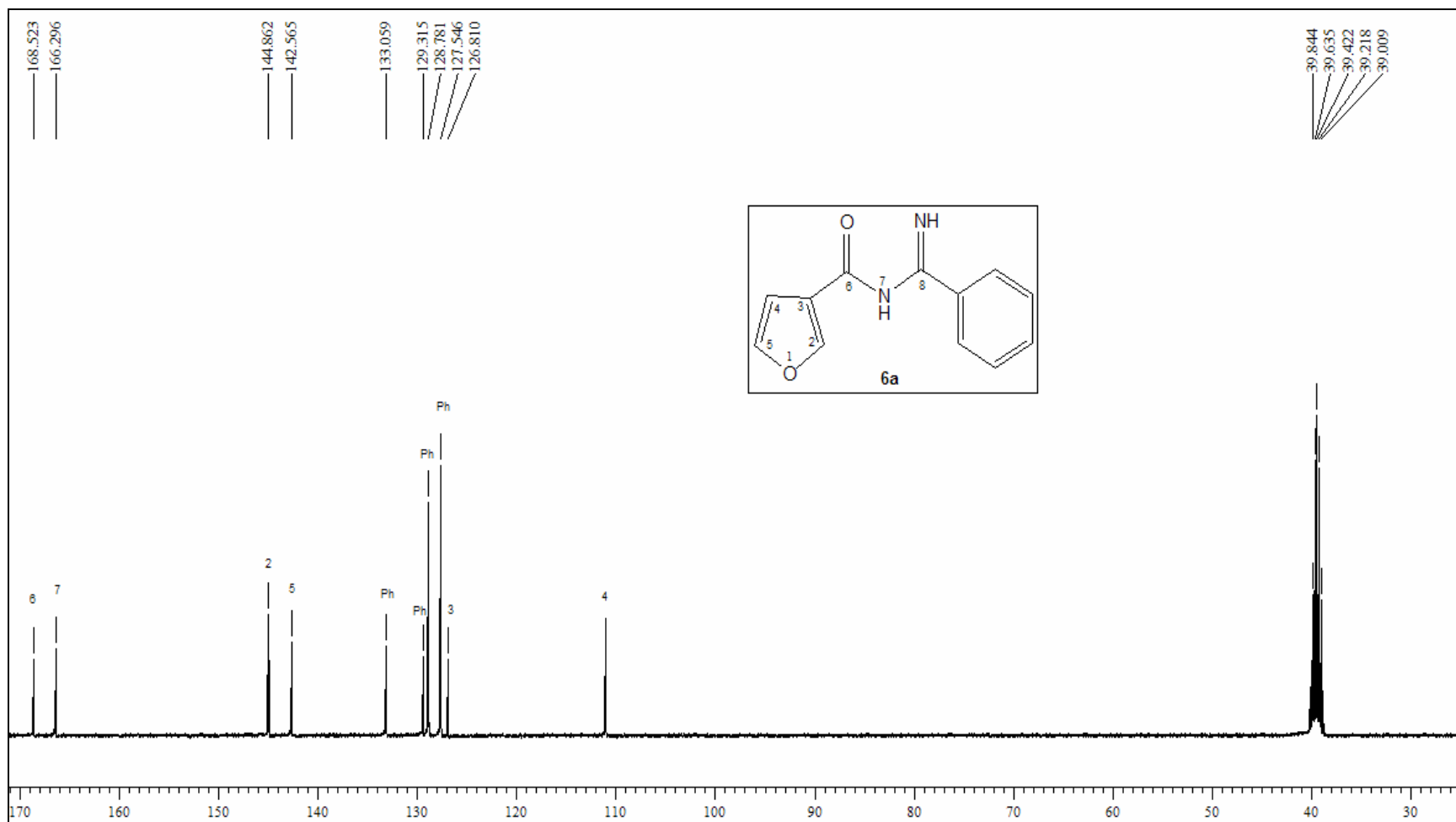


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6a** em DMSO-d_6 .

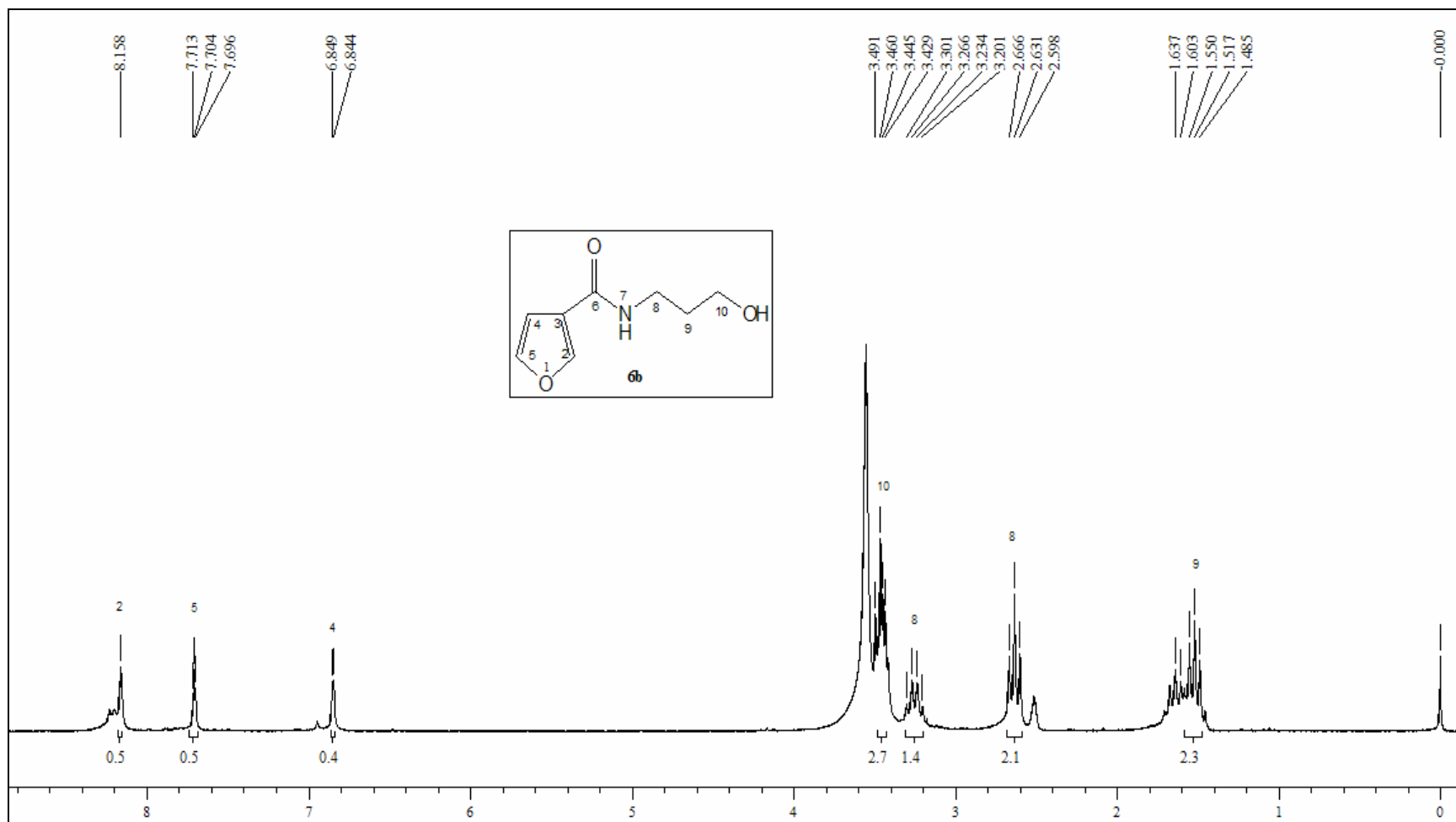


Figura 14: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6b** em DMSO-d_6 .

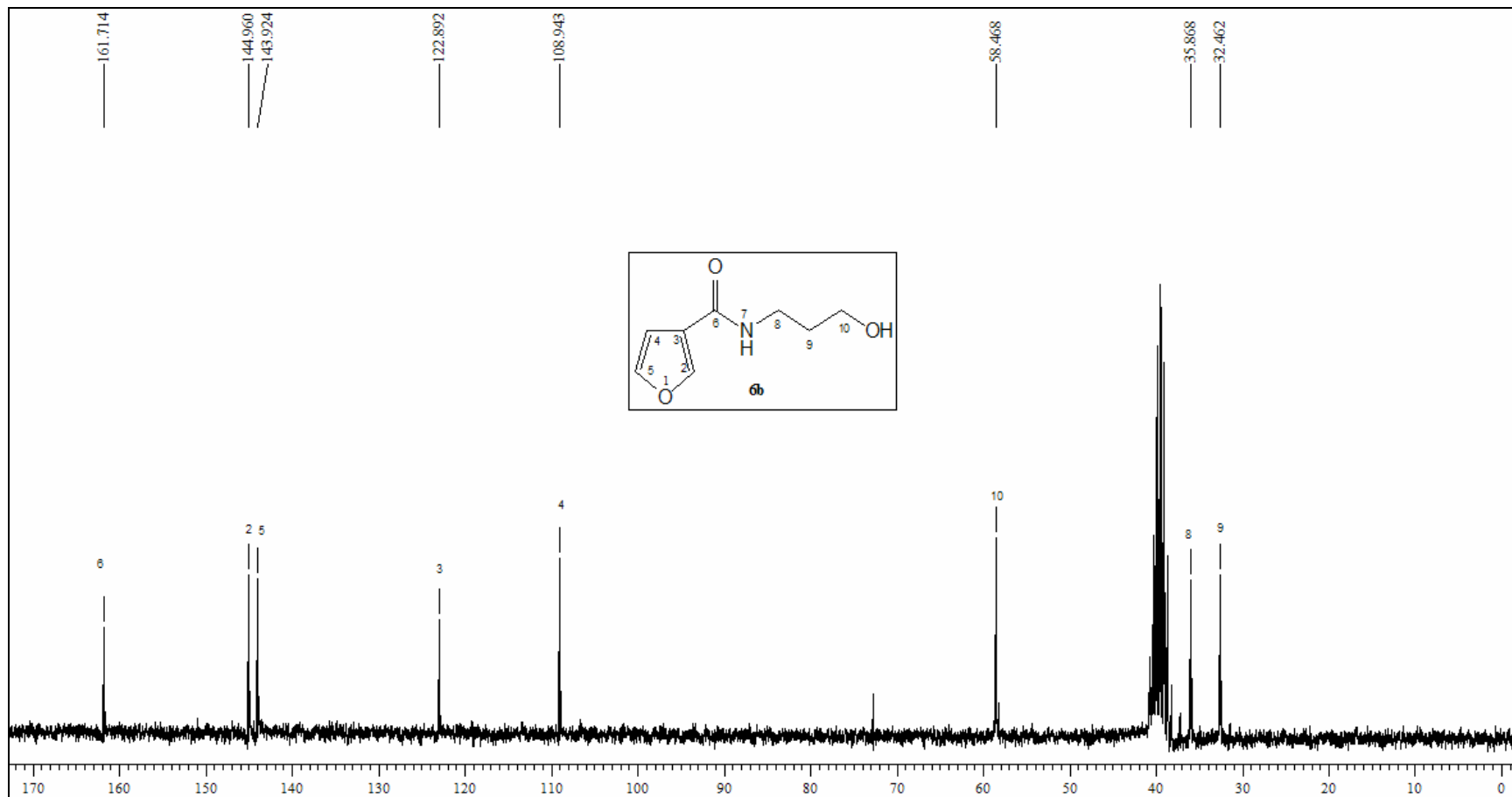


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6b** em DMSO-d_6 .

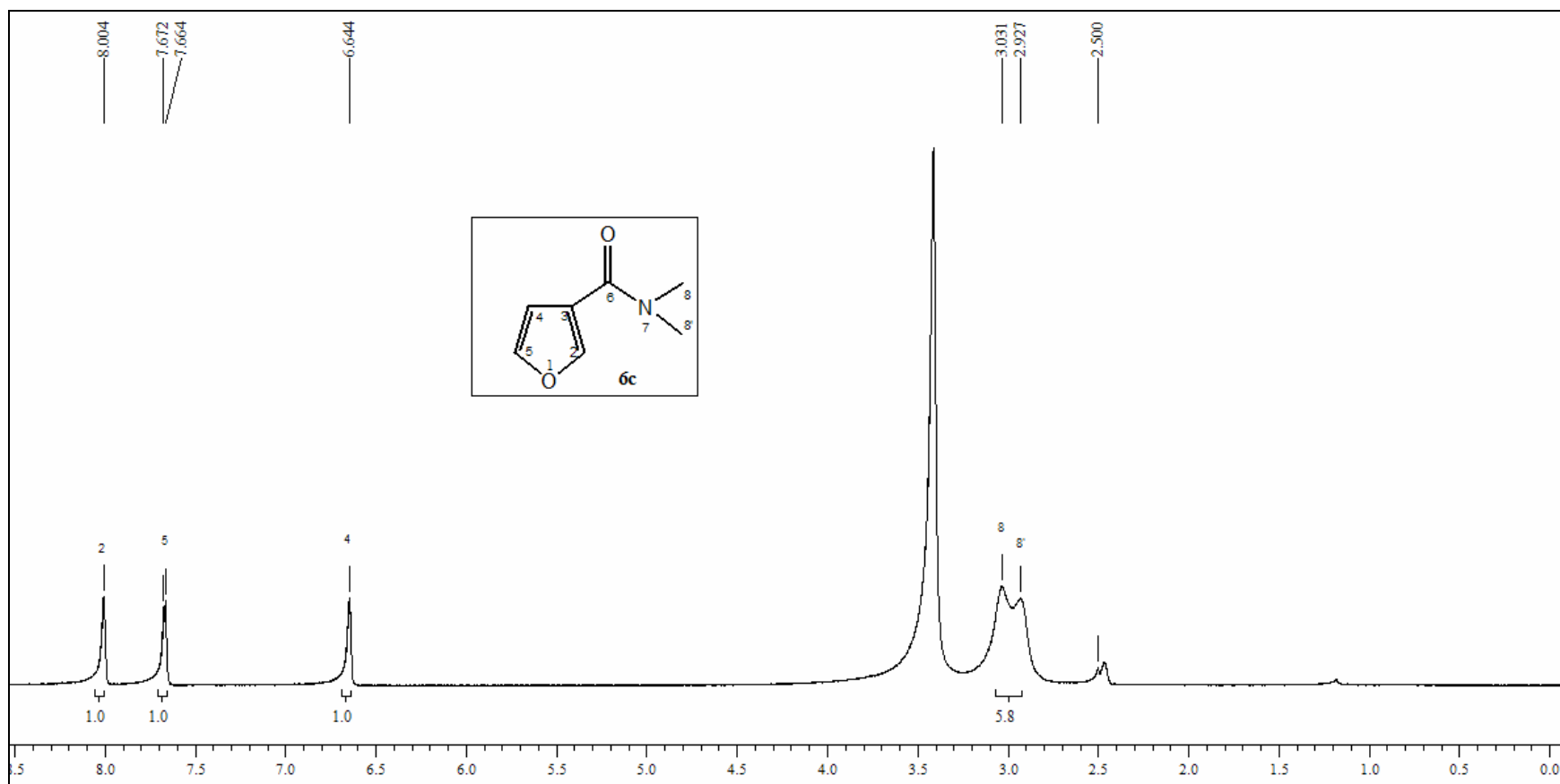


Figura 16: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6c** em DMSO-d_6 .

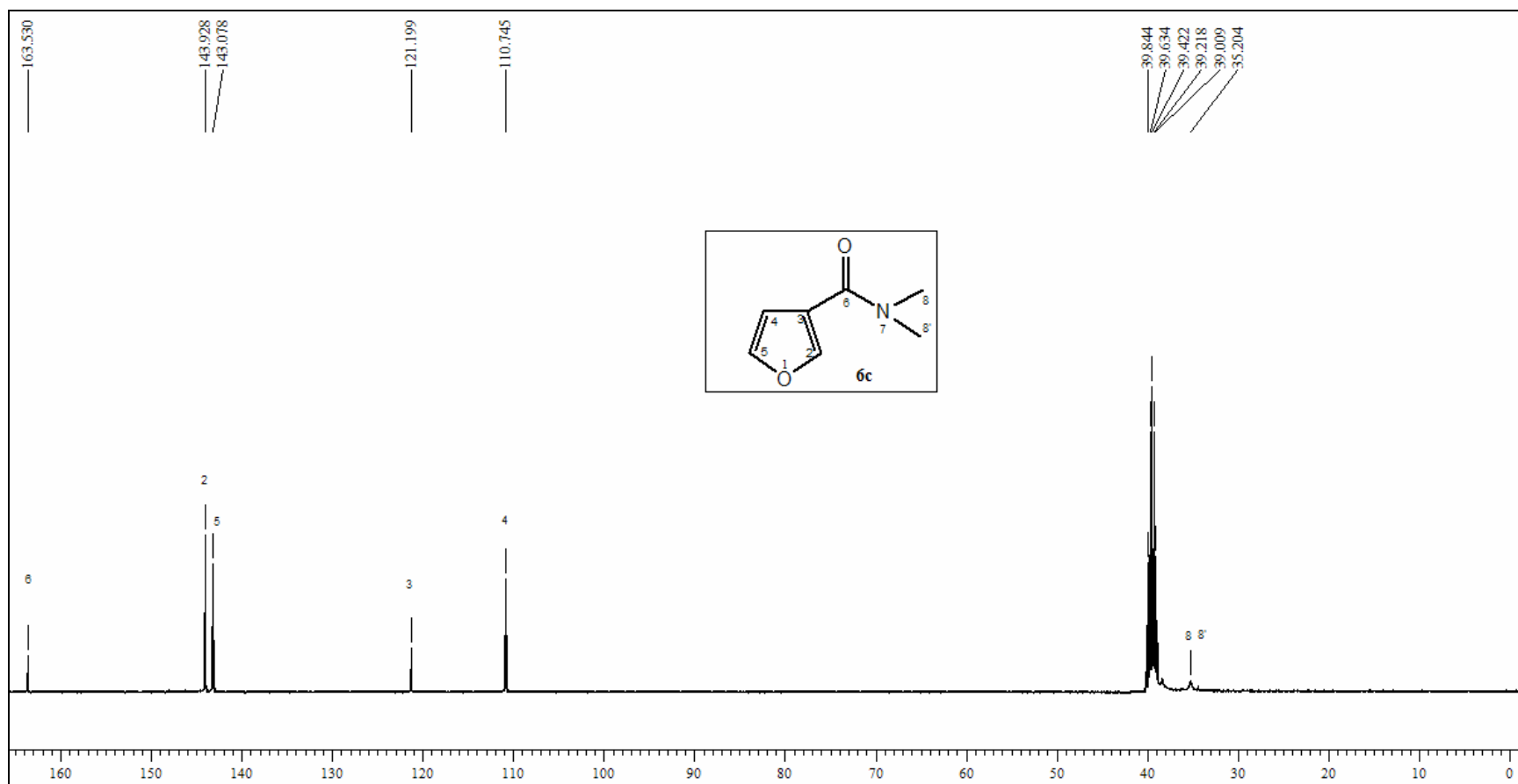


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **6c** em DMSO-d_6 .

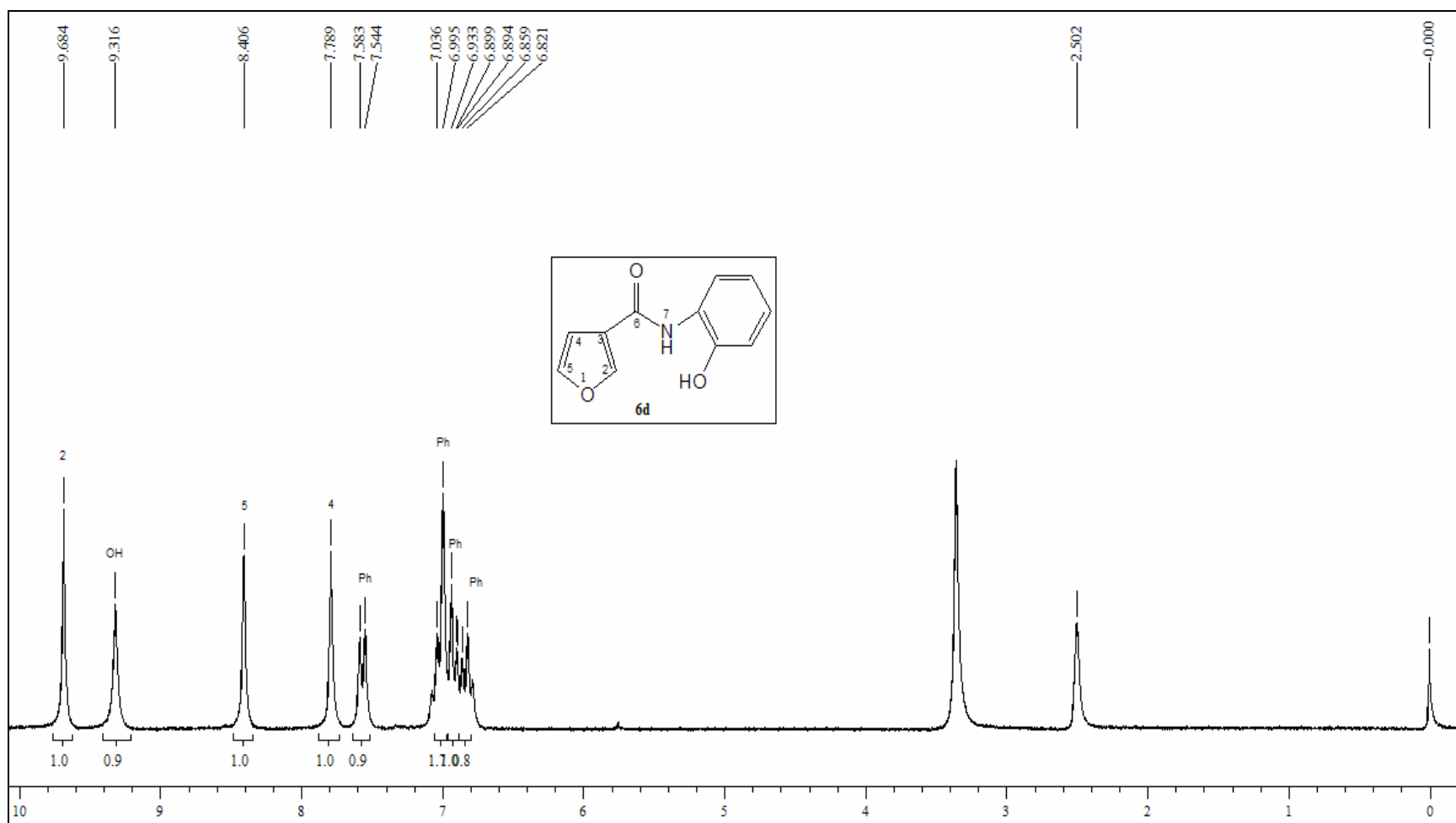


Figura 18: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6d** em DMSO-d_6 .

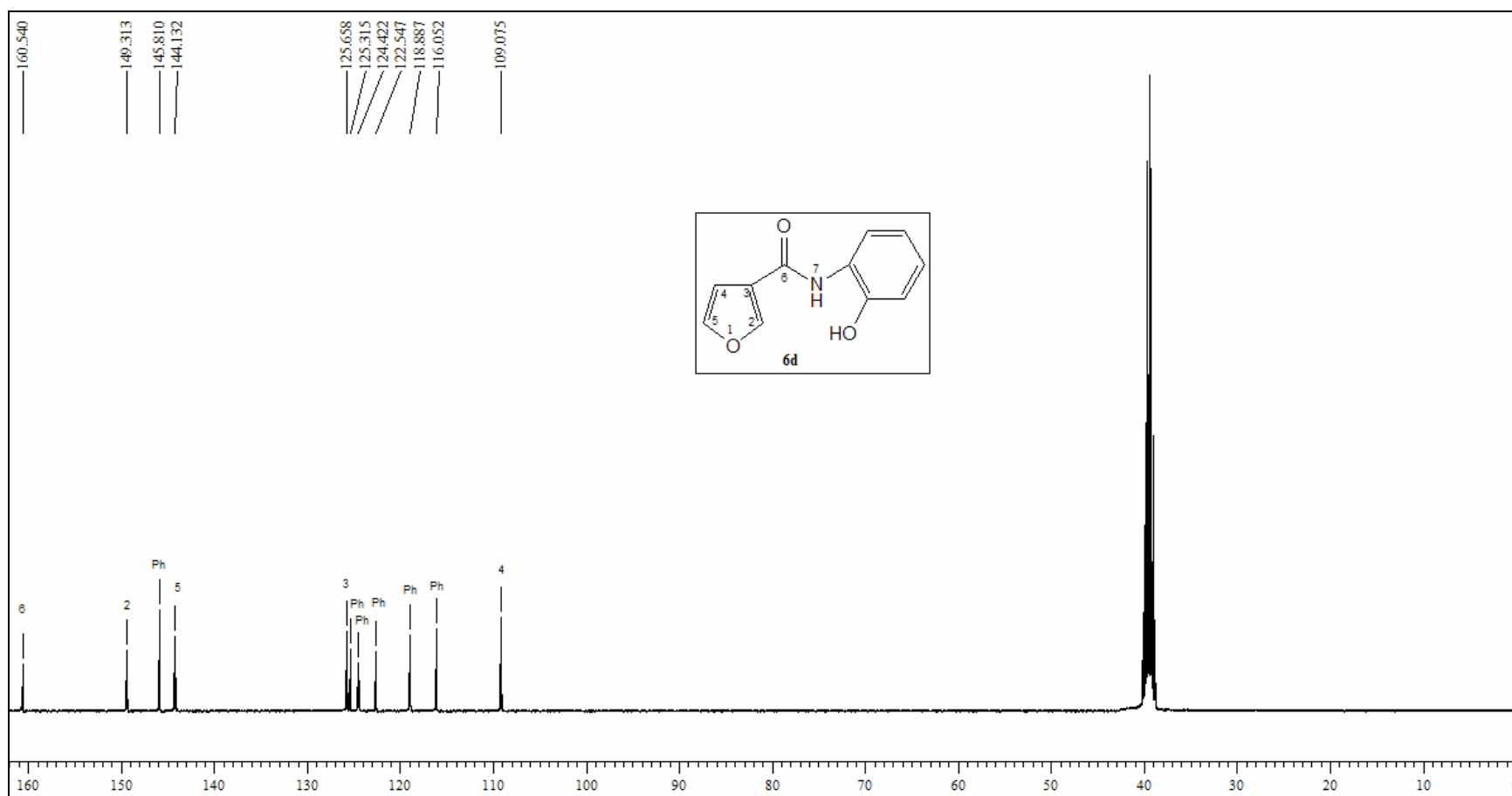


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6d** em DMSO-d_6 .

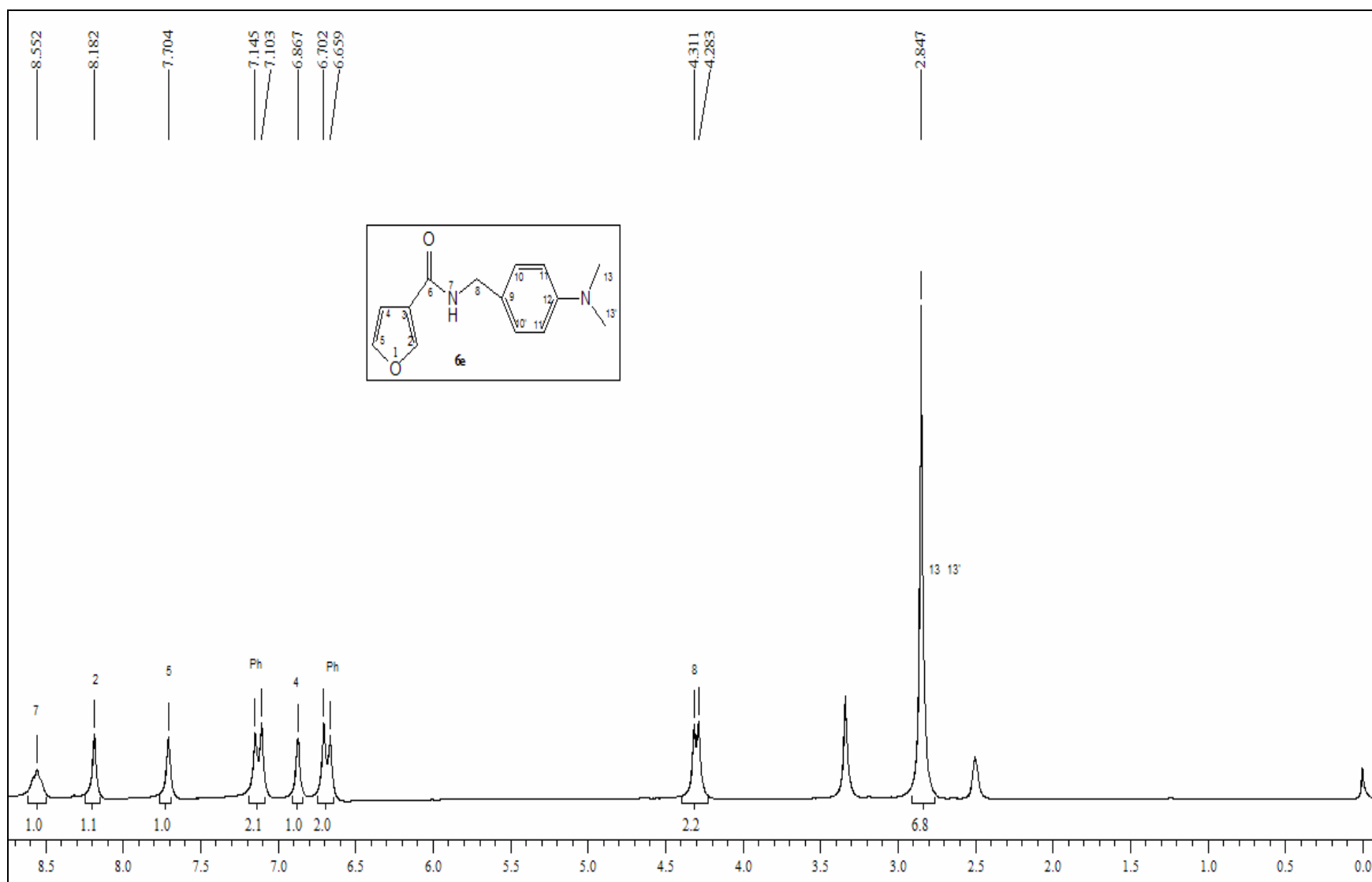


Figura 20: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6e** em DMSO-d_6 .

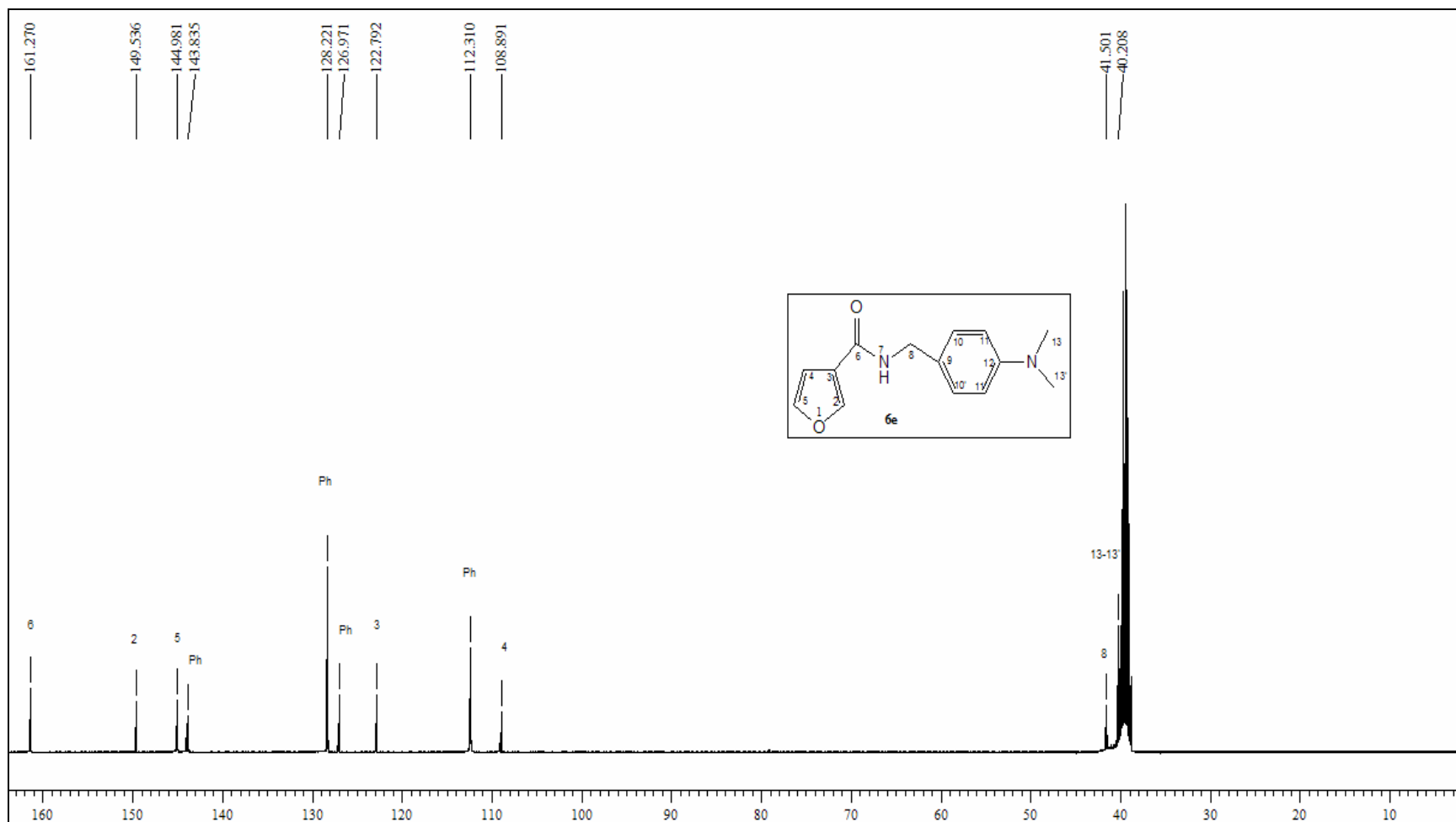


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6e** em DMSO-d_6 .

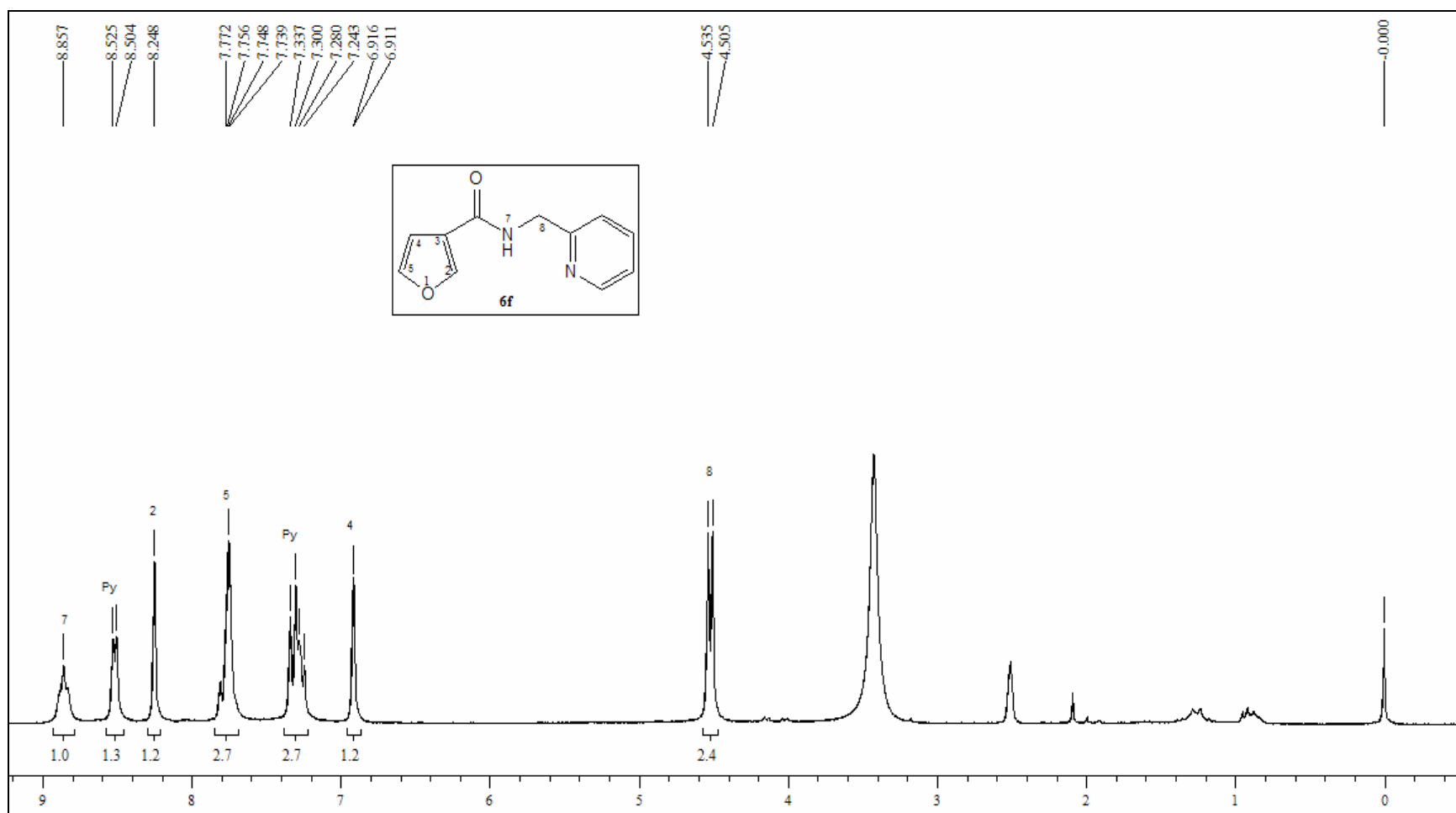


Figura 22: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6f** em DMSO-d_6 .

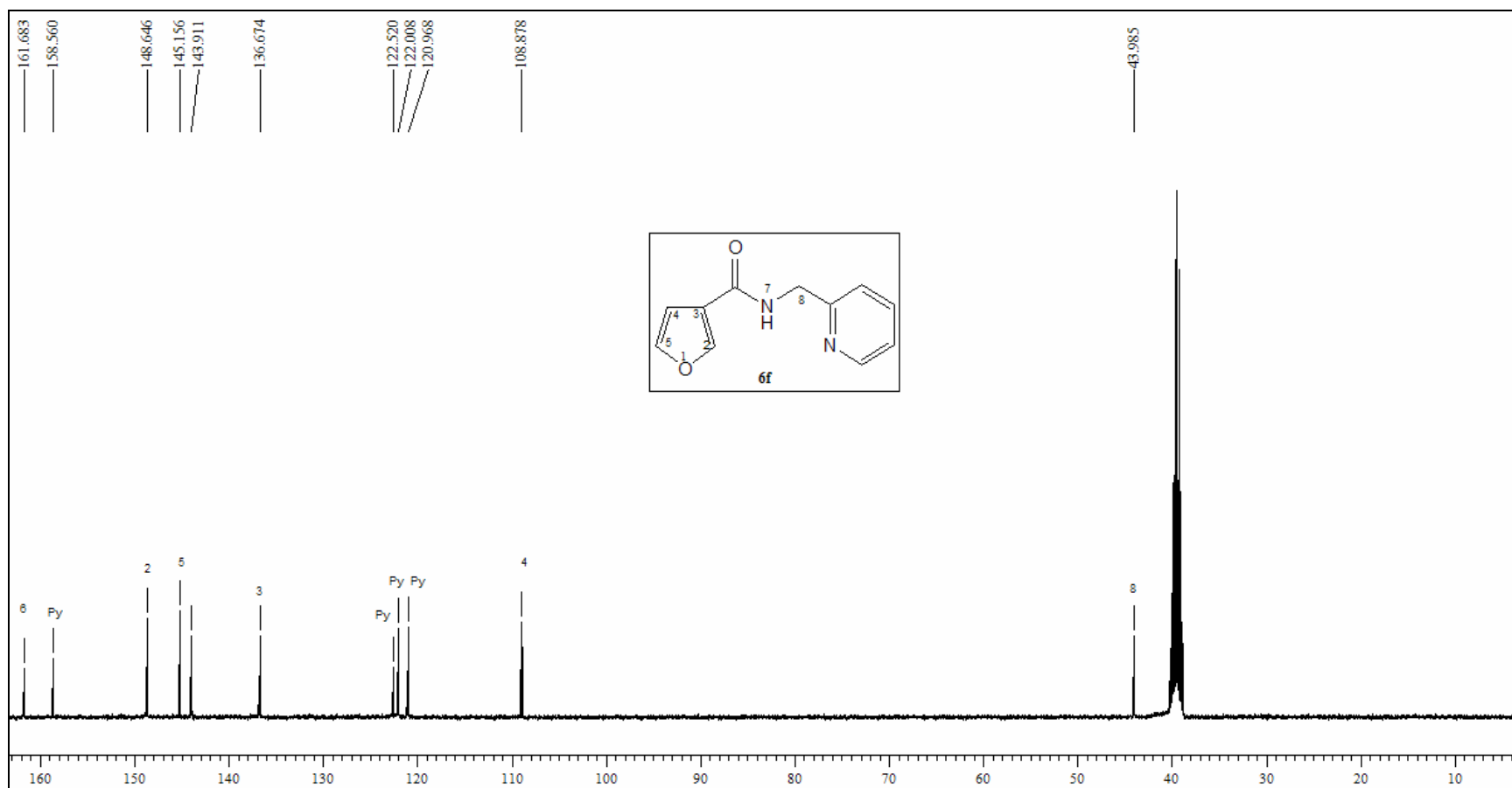


Figura 23: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6f** em DMSO-d_6 .

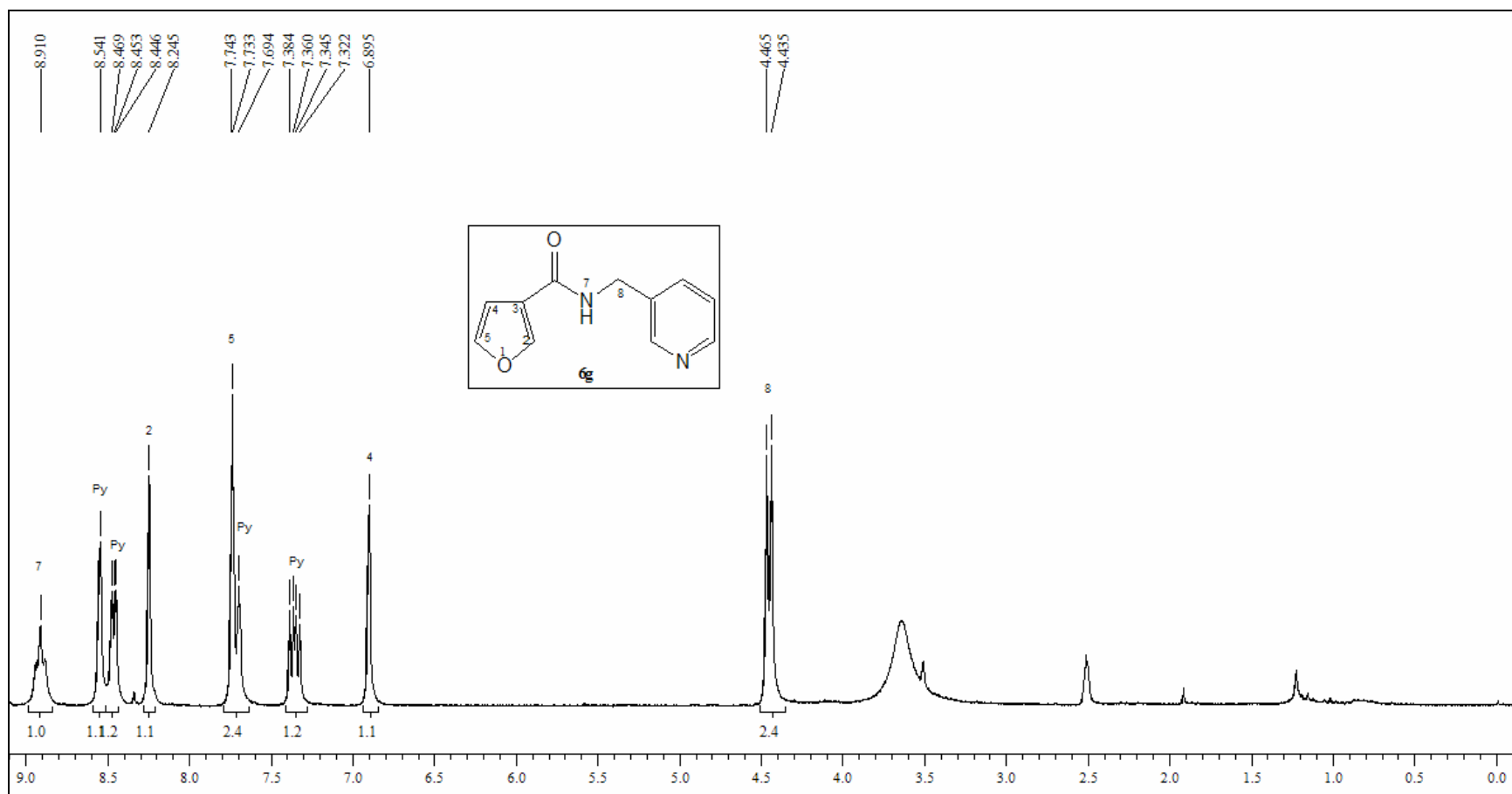


Figura 24: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6g** em DMSO-d_6 .

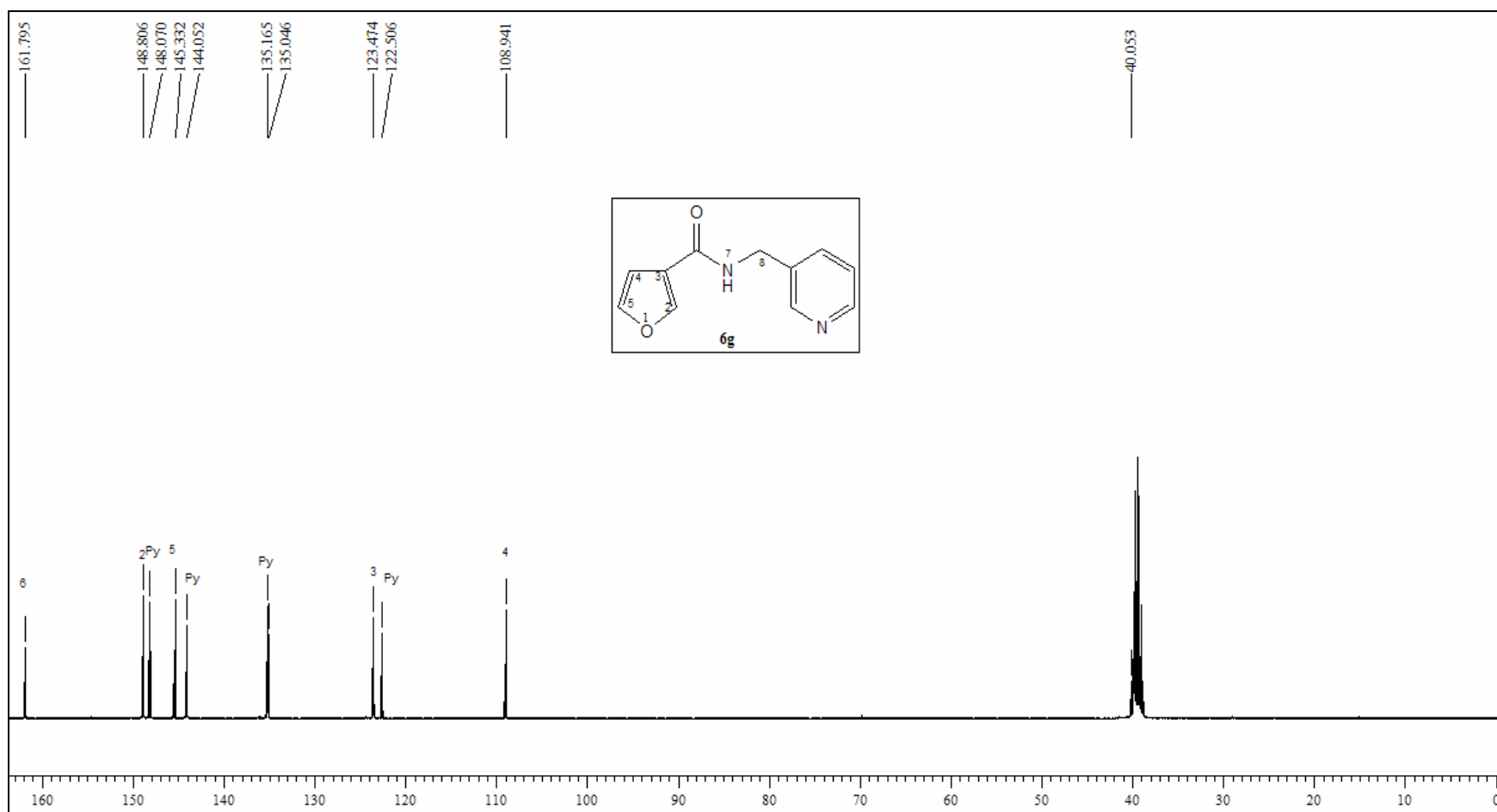


Figura 25: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6g** em DMSO-d_6 .

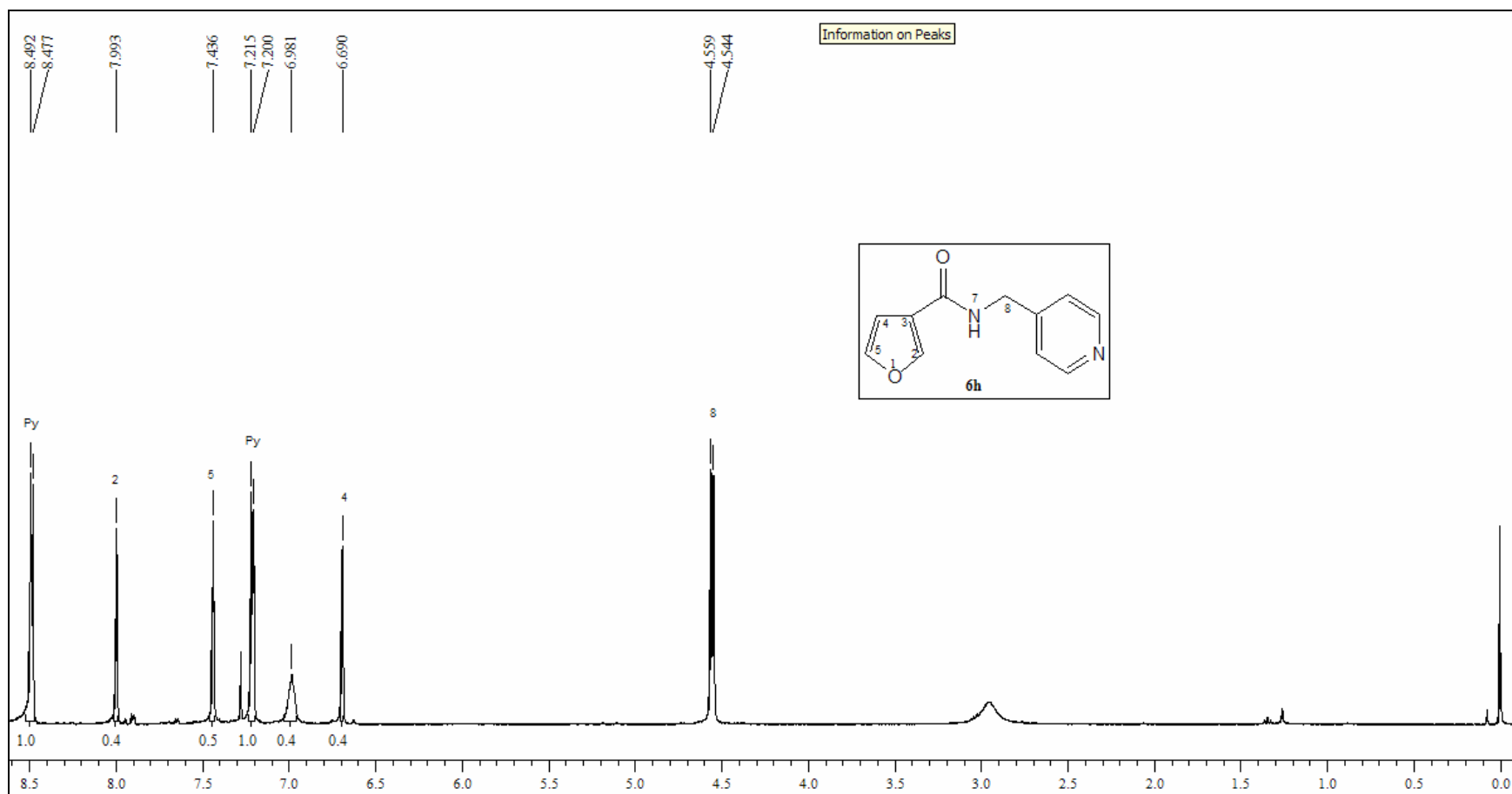


Figura 26: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6h** em CDCl_3 .

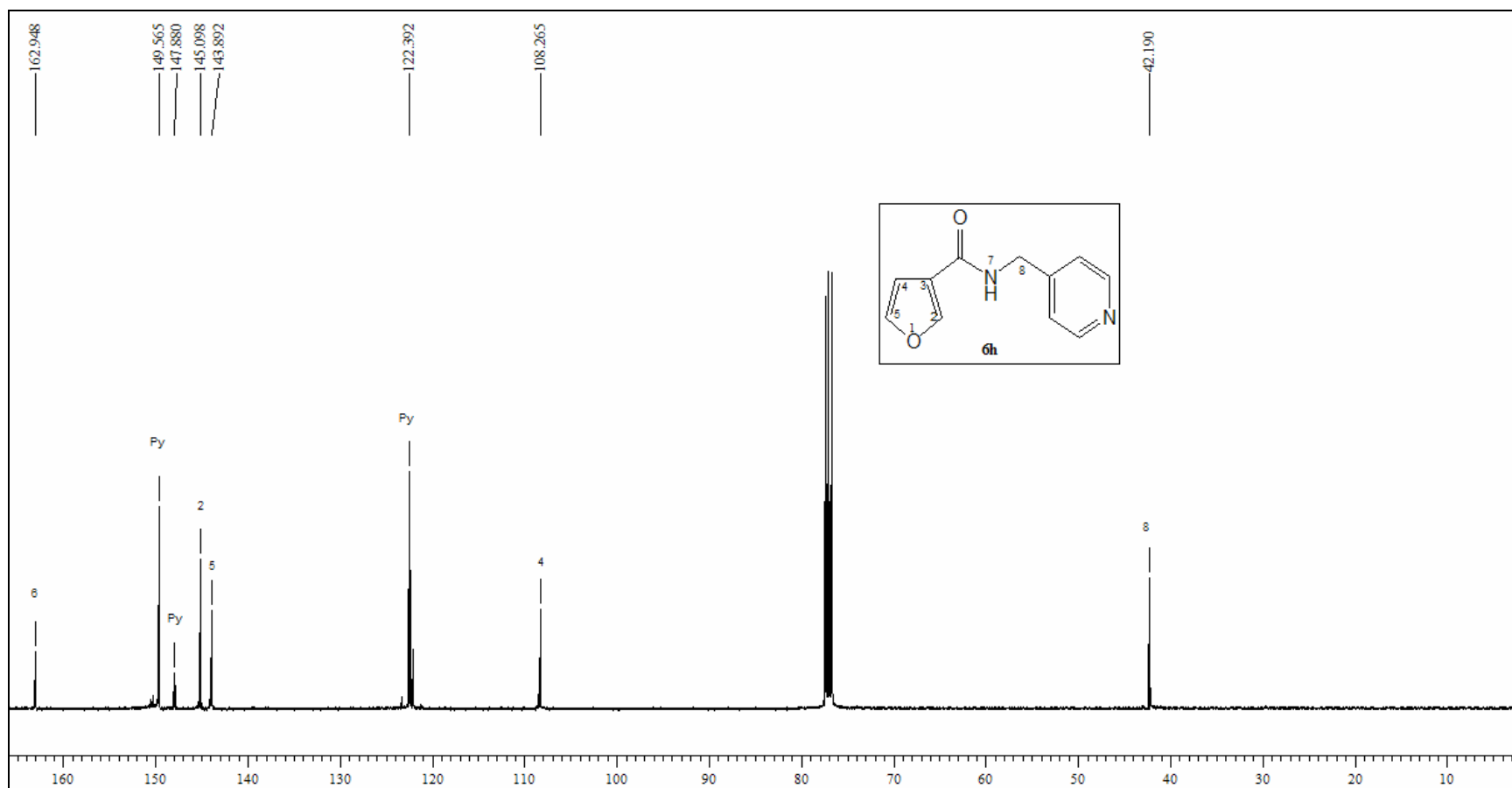


Figura 27: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6h** em CDCl_3 .

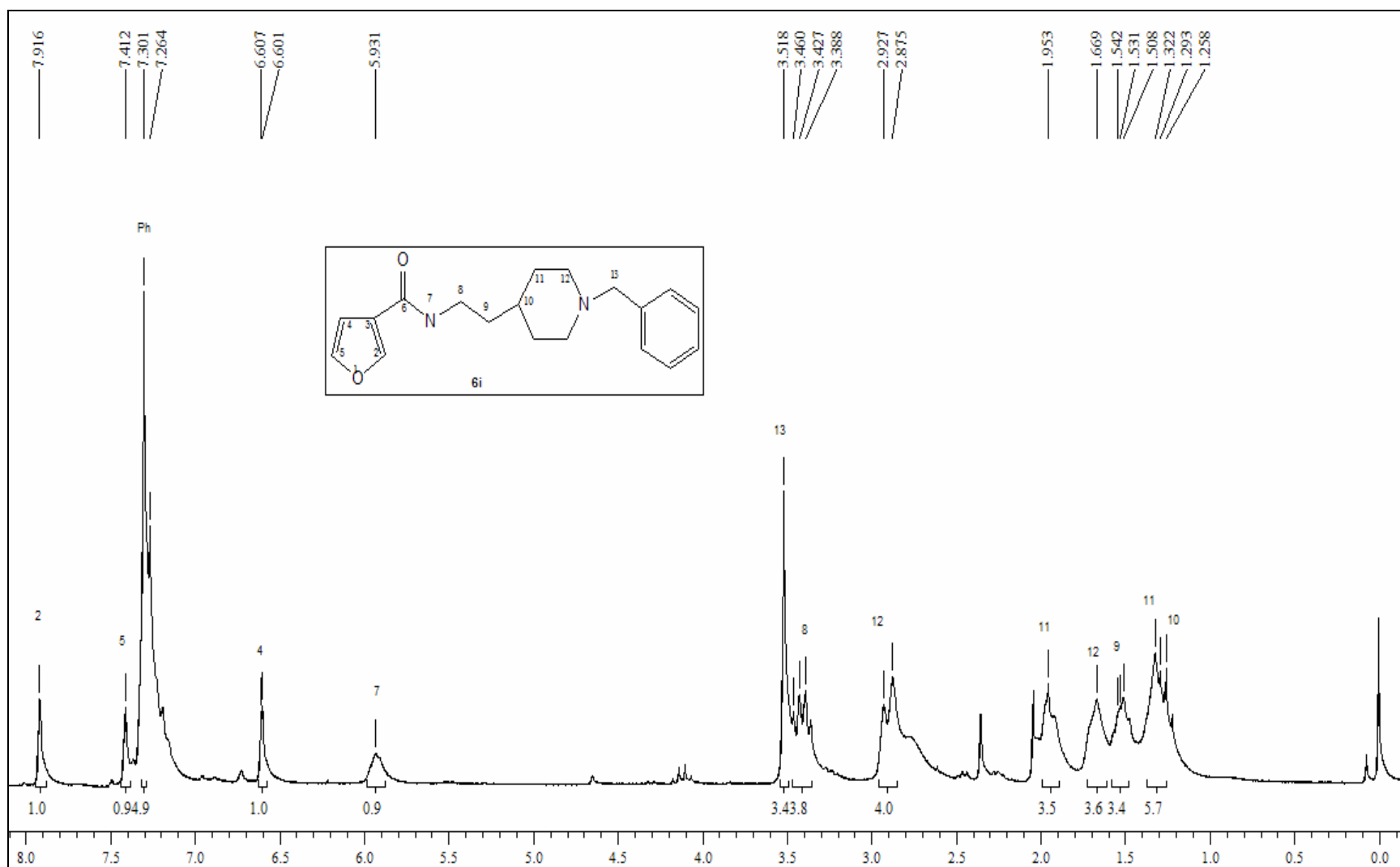


Figura 28: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6i** em DMSO-d_6 .

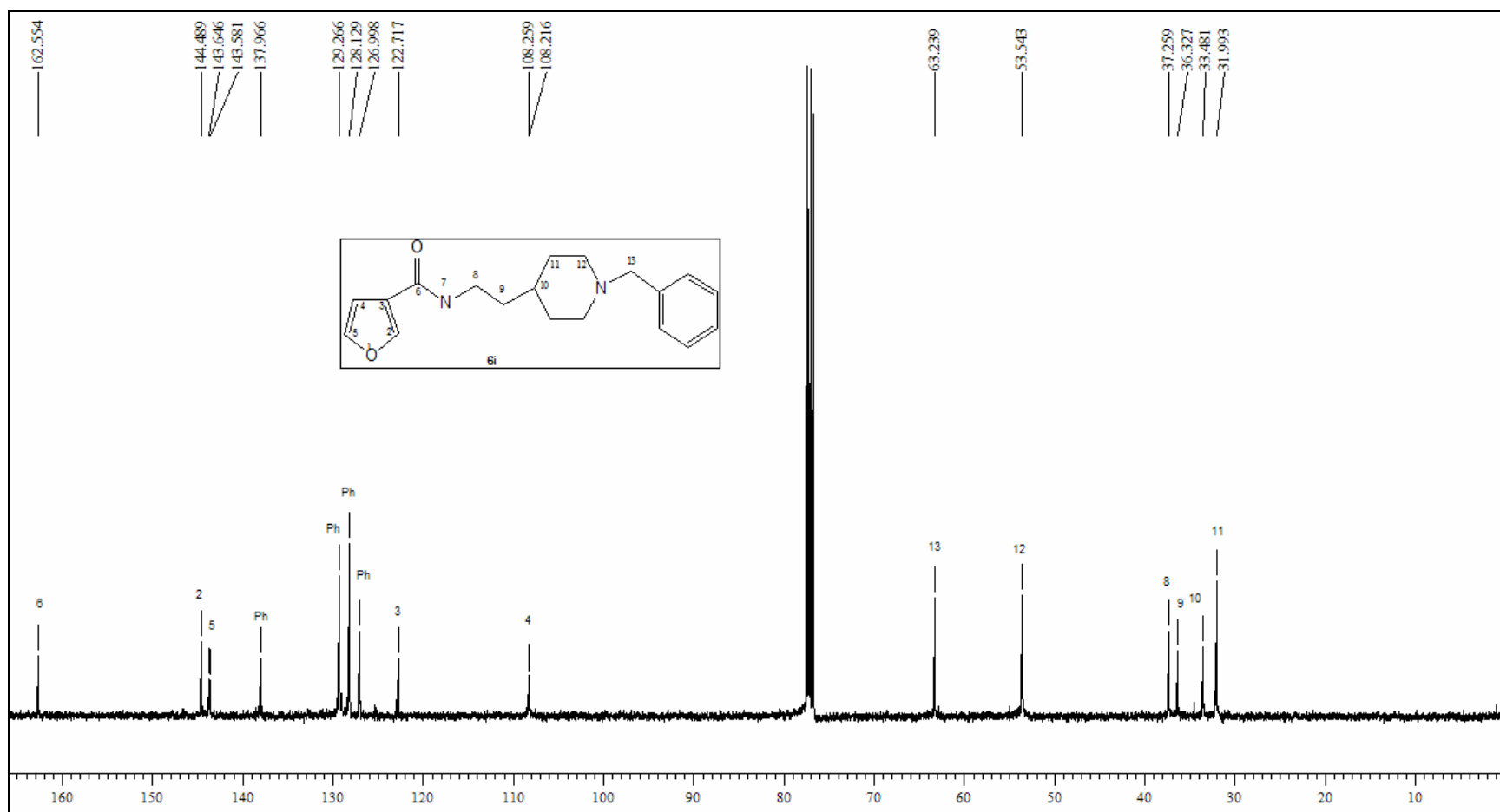


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6i** em CDCl_3 .

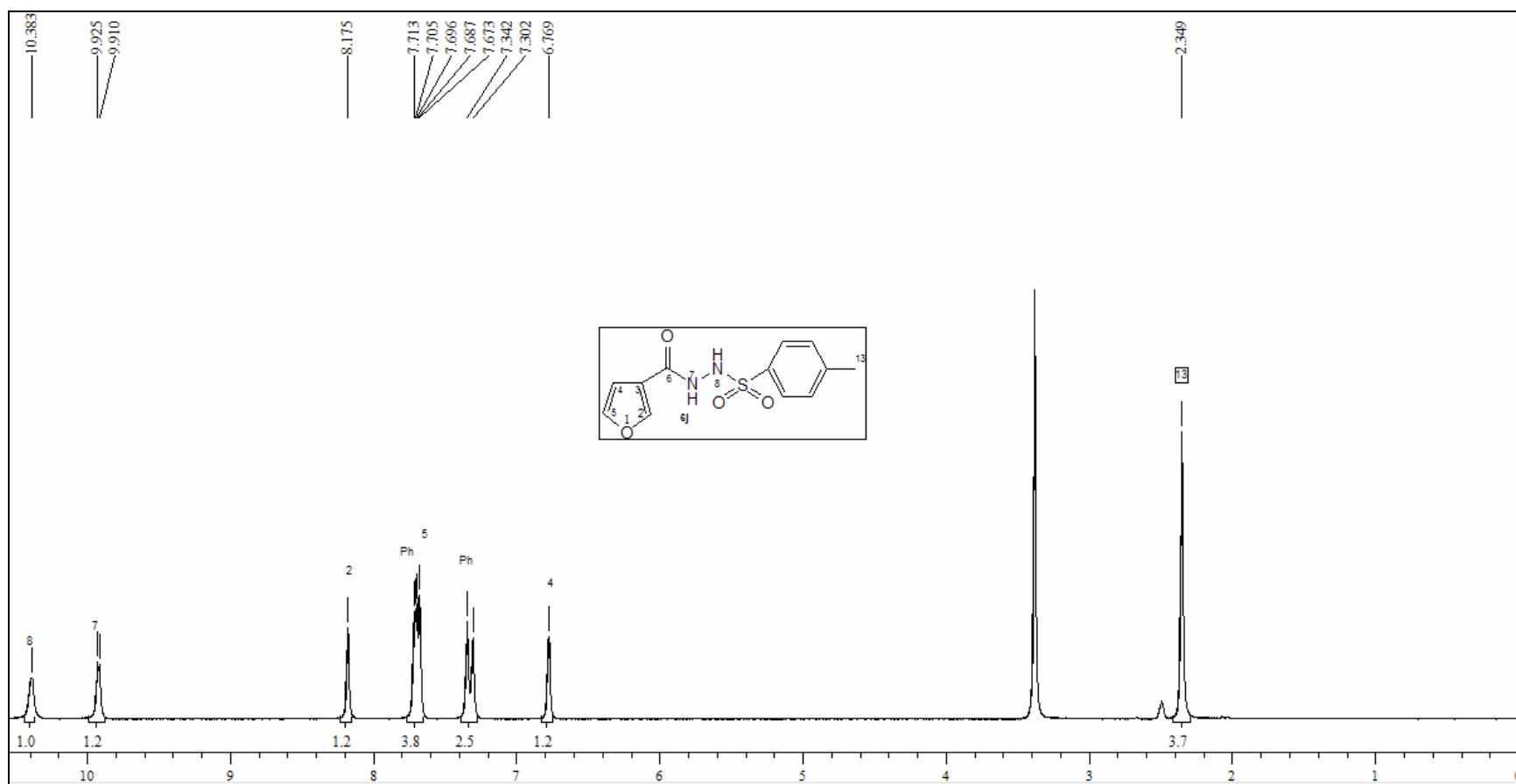


Figura 30: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6j** em DMSO-d_6 .

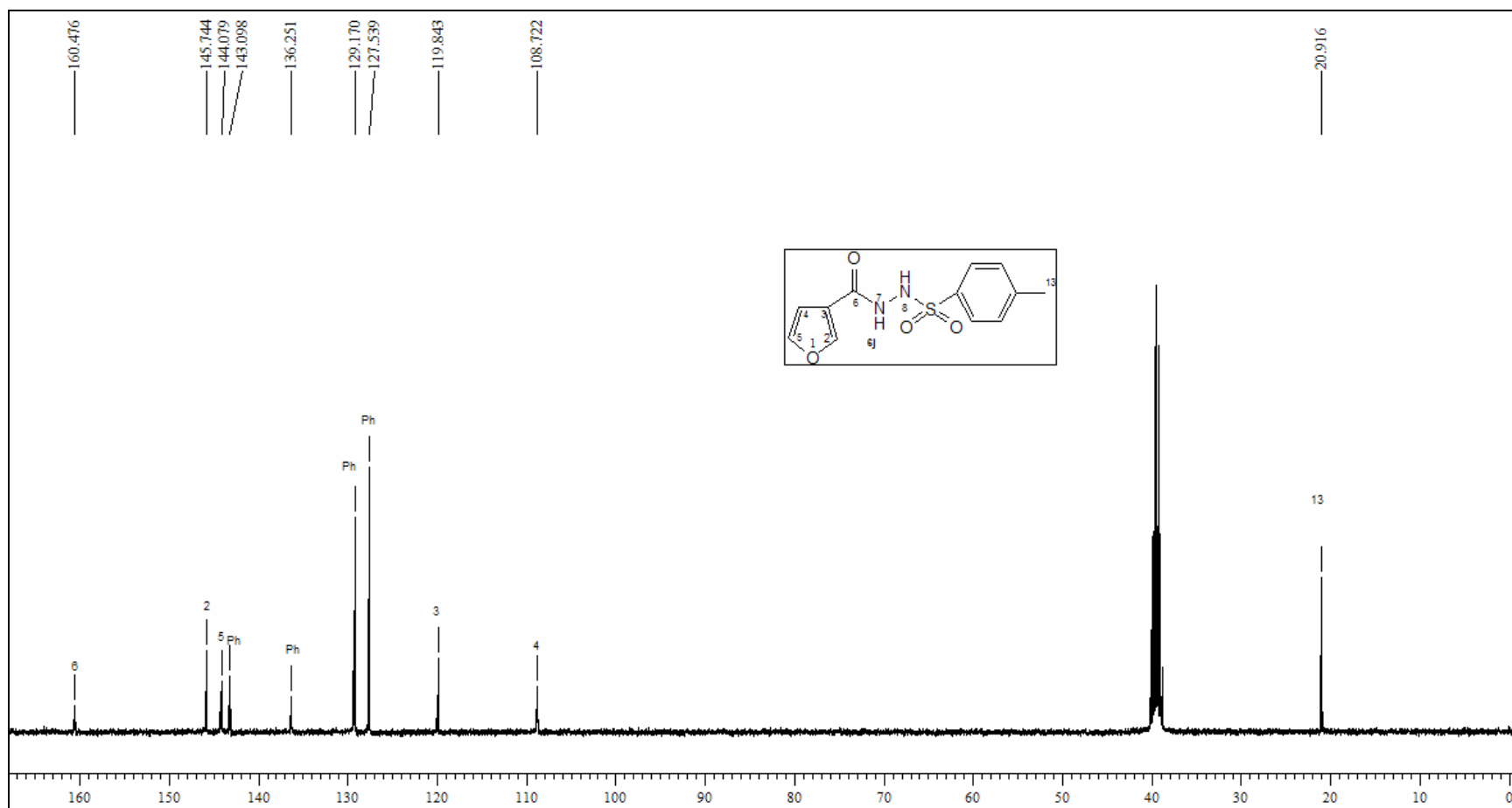


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6j** em DMSO-d_6 .

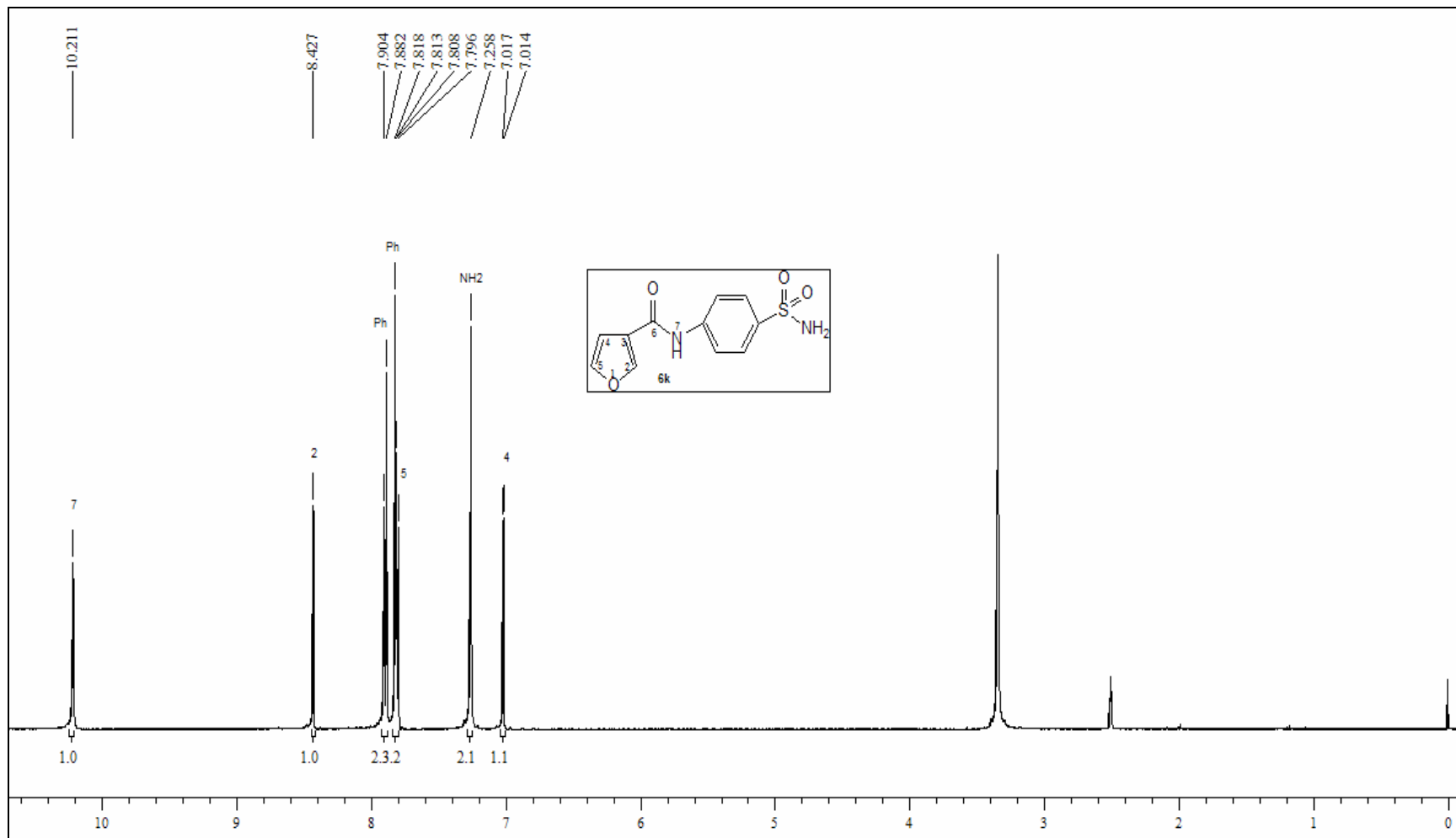


Figura 32: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6k** em DMSO-d_6 .

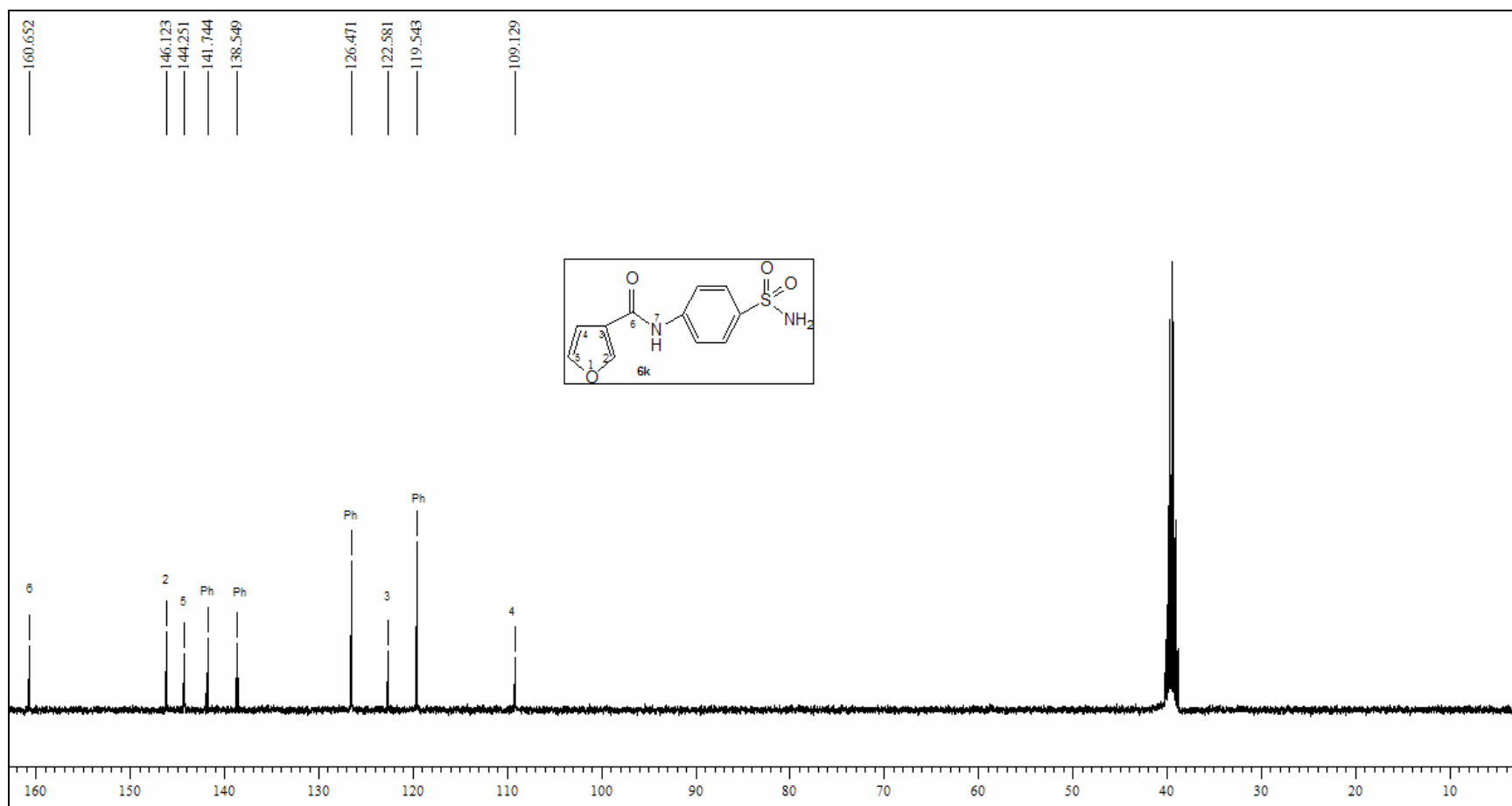


Figura 33: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6k** em DMSO-d_6 .

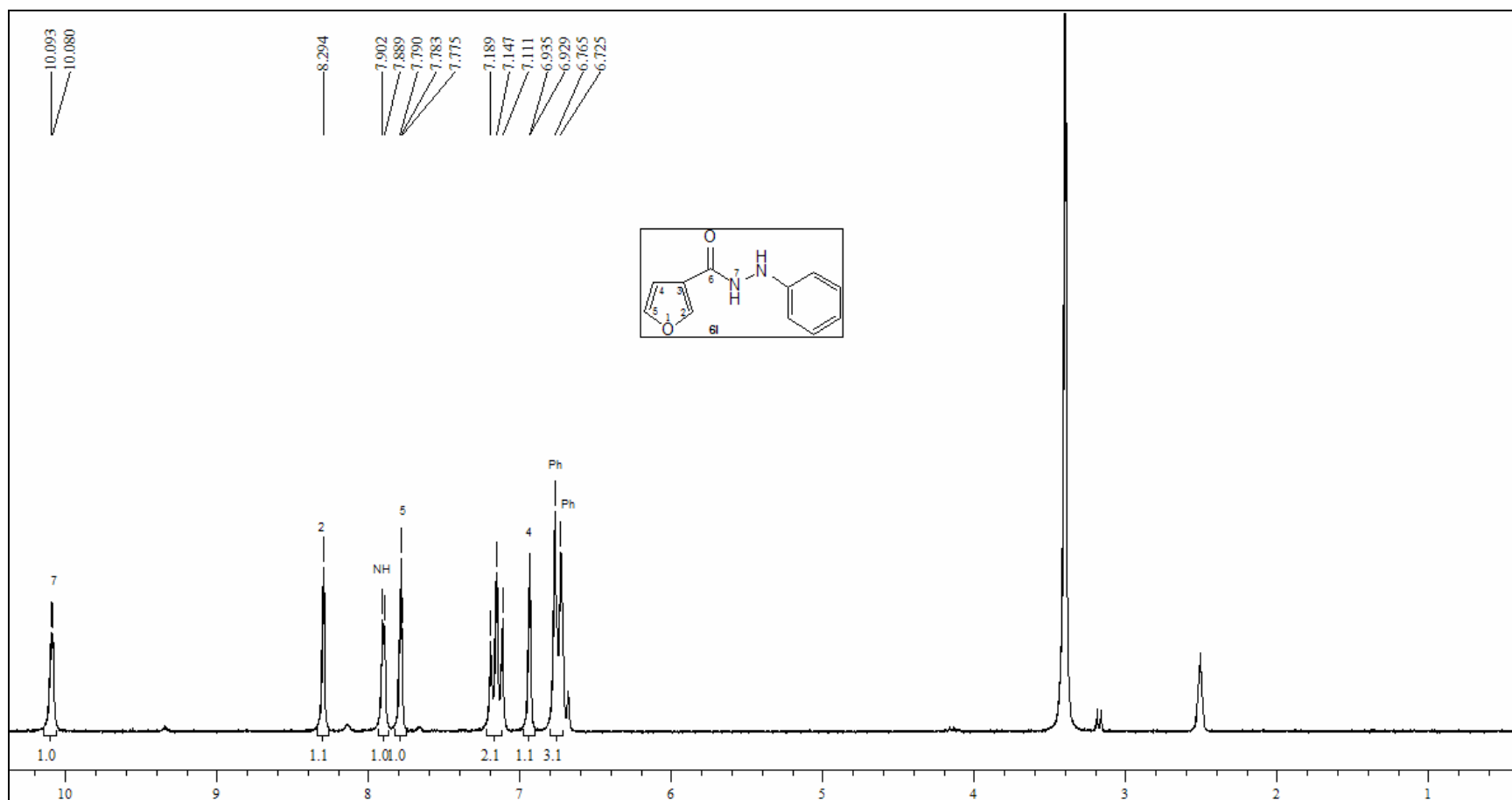


Figura 34: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6I** em DMSO-d_6 .

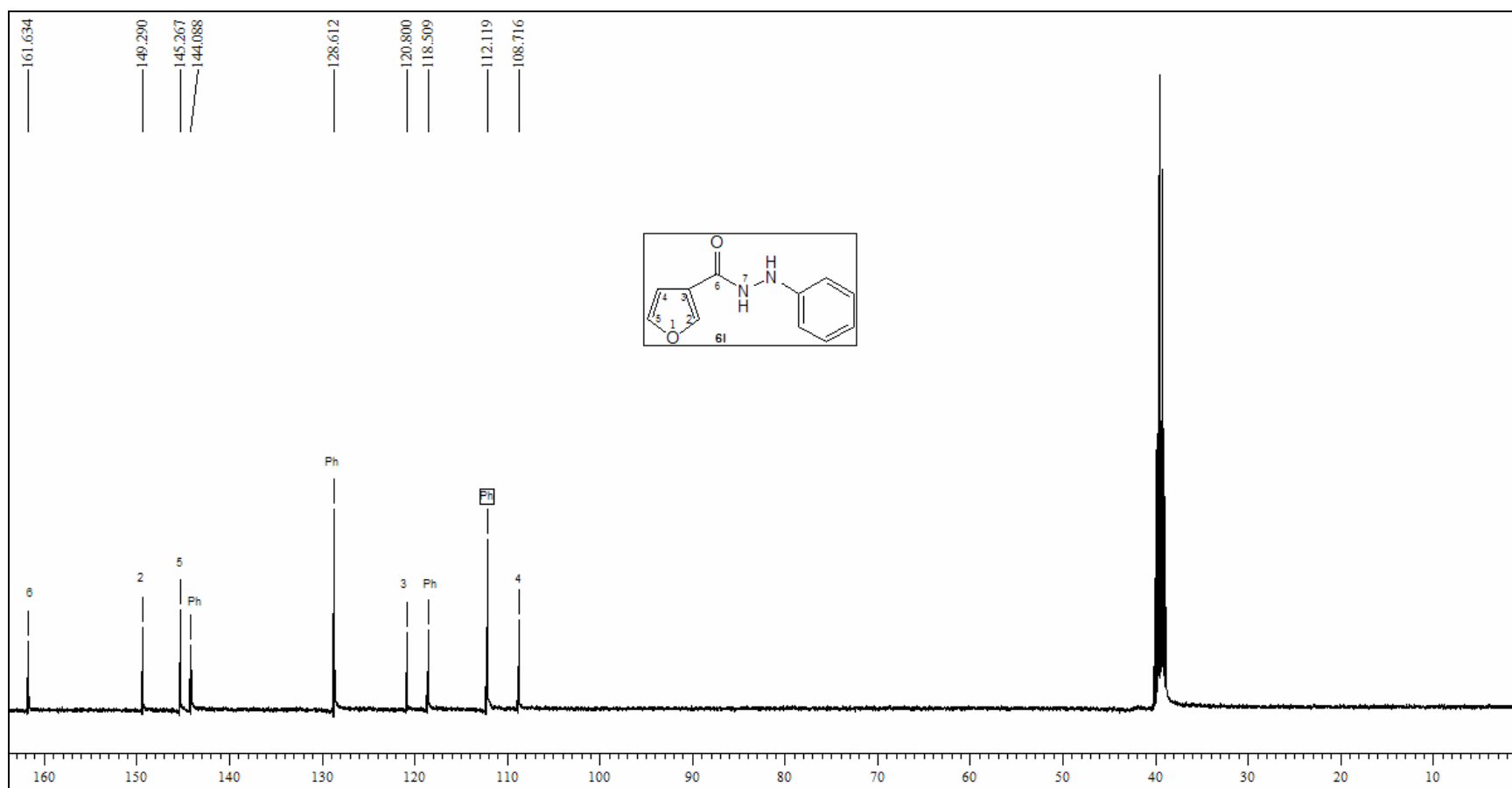


Figura 35: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6I** em DMSO-d_6 .

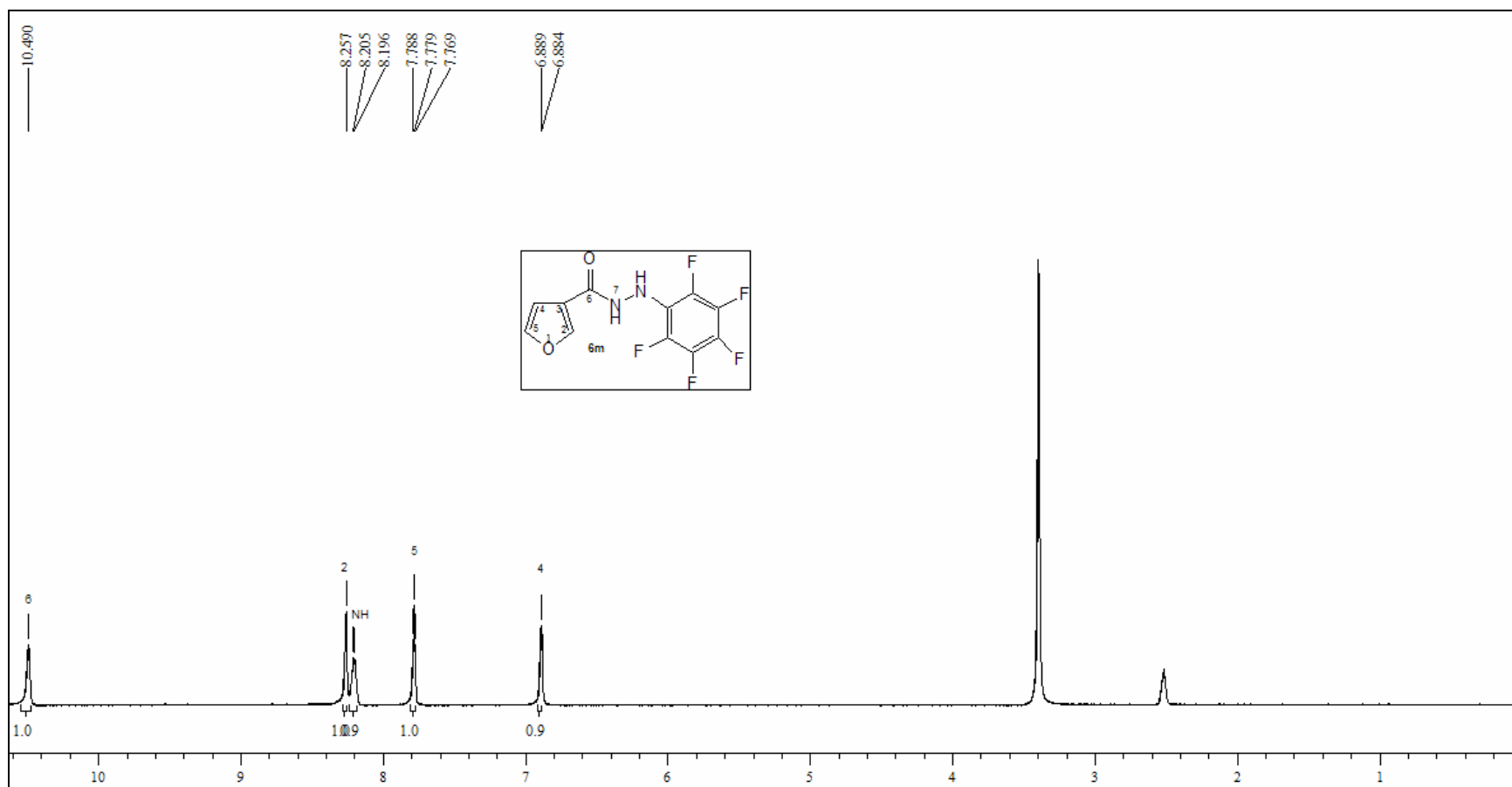


Figura 36: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6m** em DMSO-d_6 .

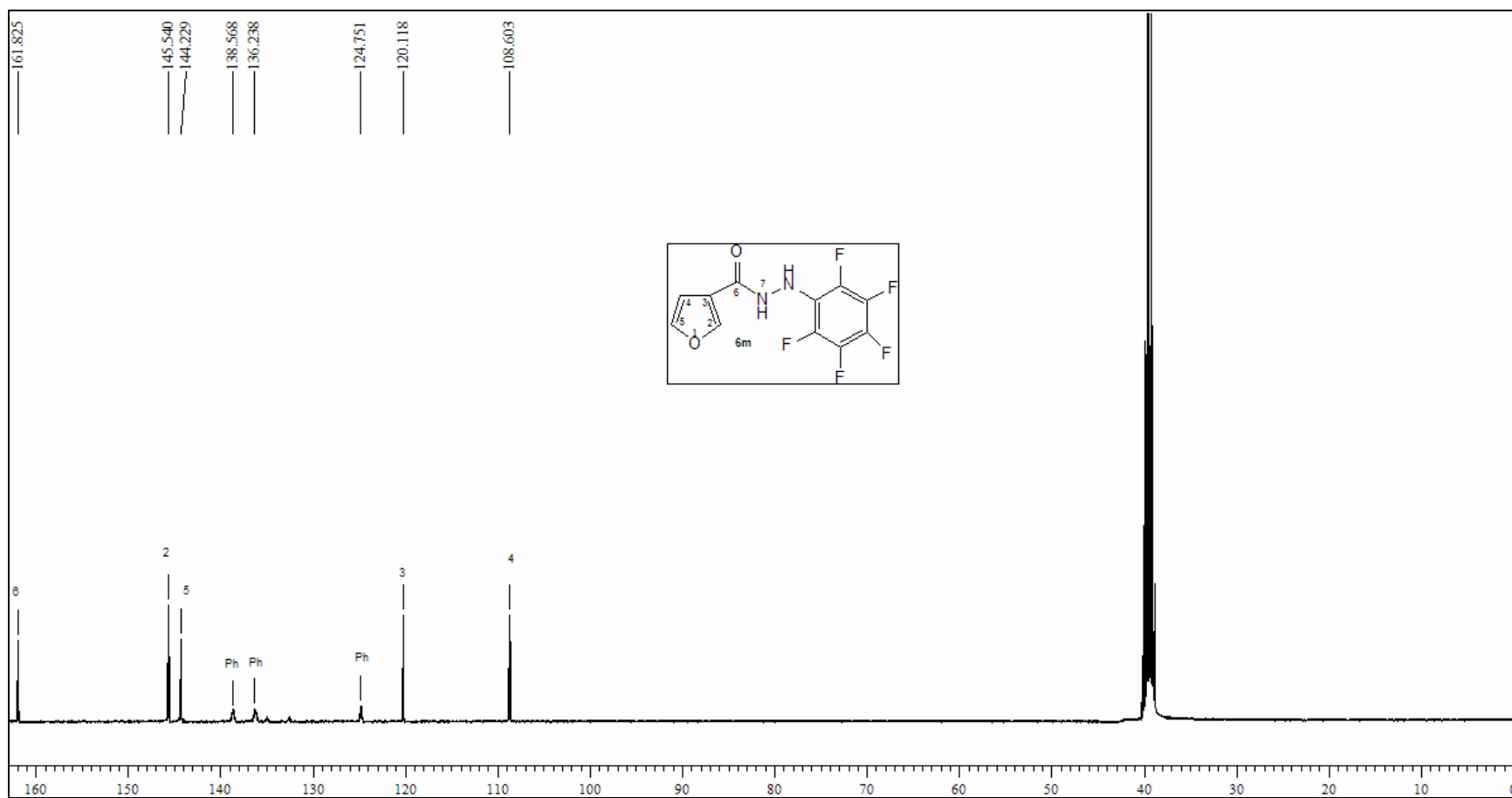


Figura 37: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6m** em DMSO-d_6 .

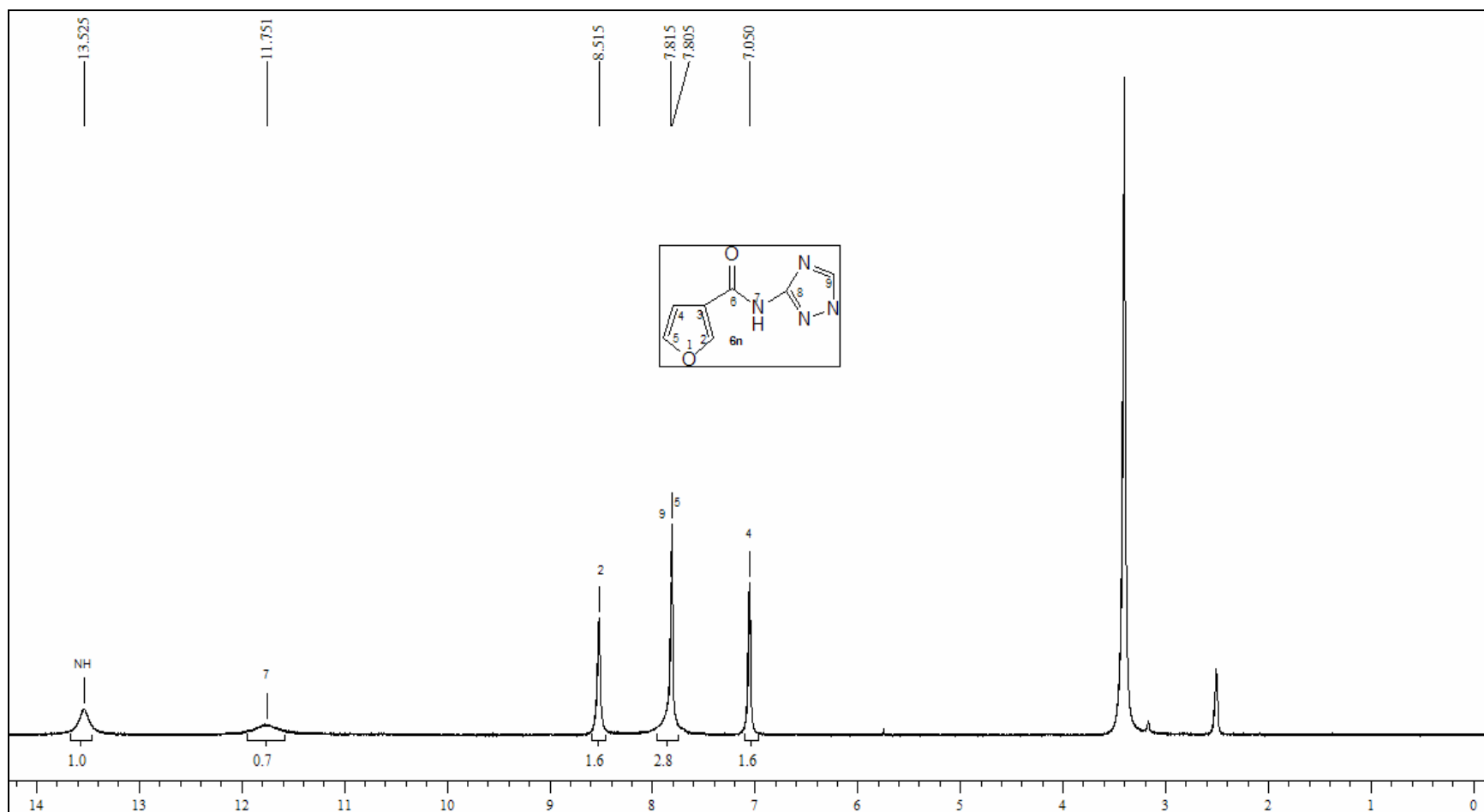


Figura 38: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6n** em DMSO-d_6 .

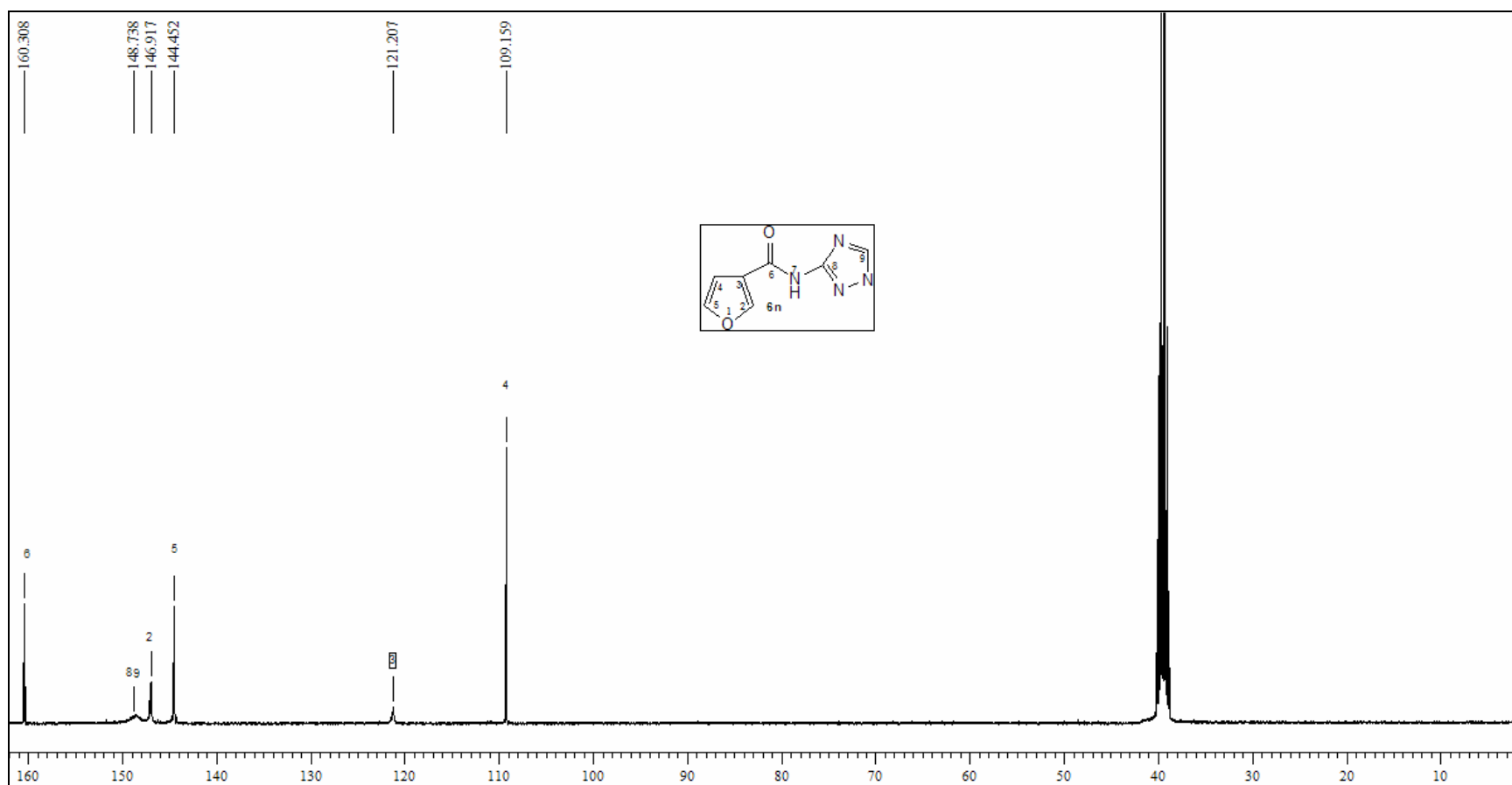


Figura 39: Espectro de RMN ^{13}C { ^1H } a 100 MHz do composto **6n** em DMSO-d_6 .

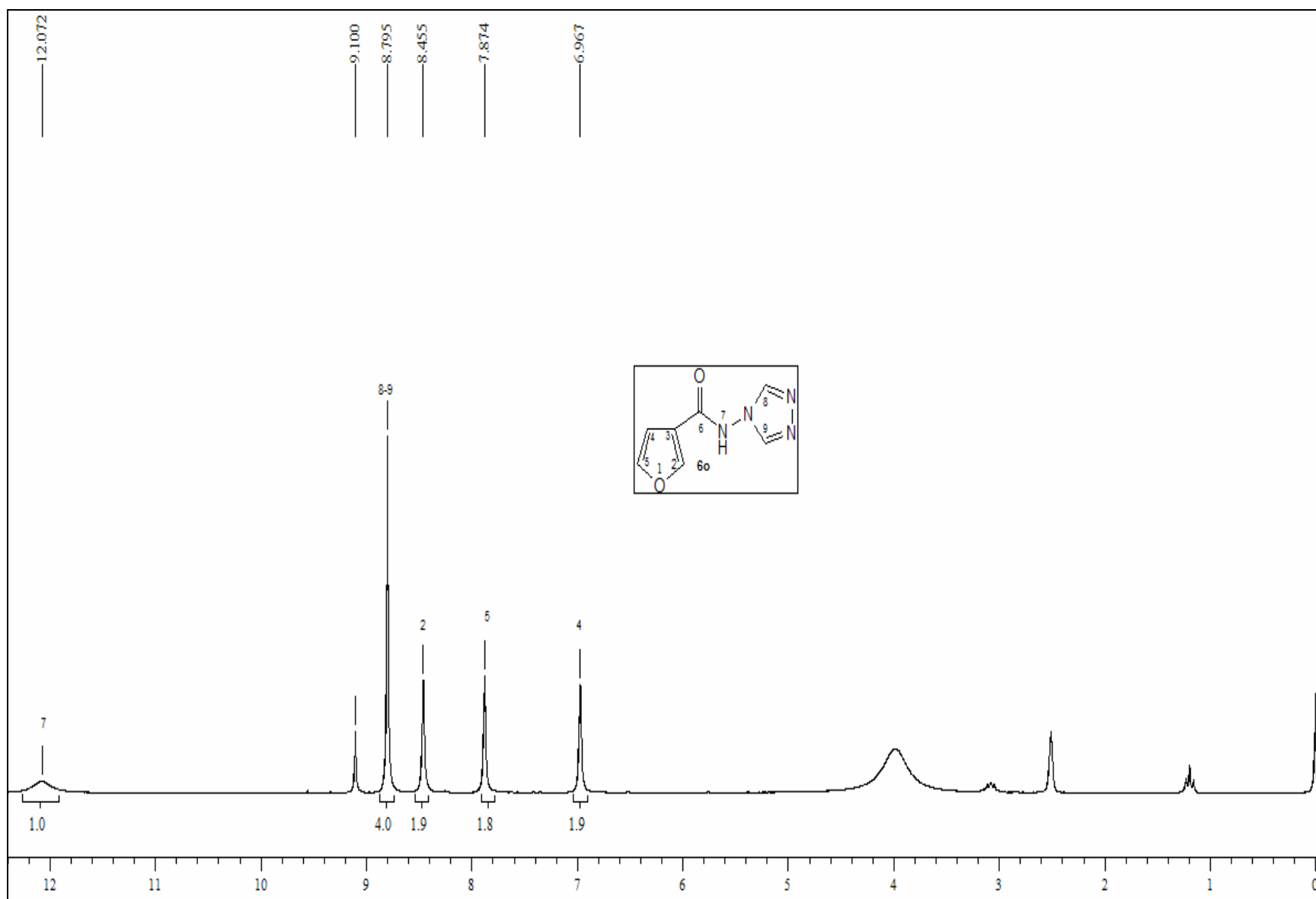


Figura 40: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **6o** em DMSO-d_6 .

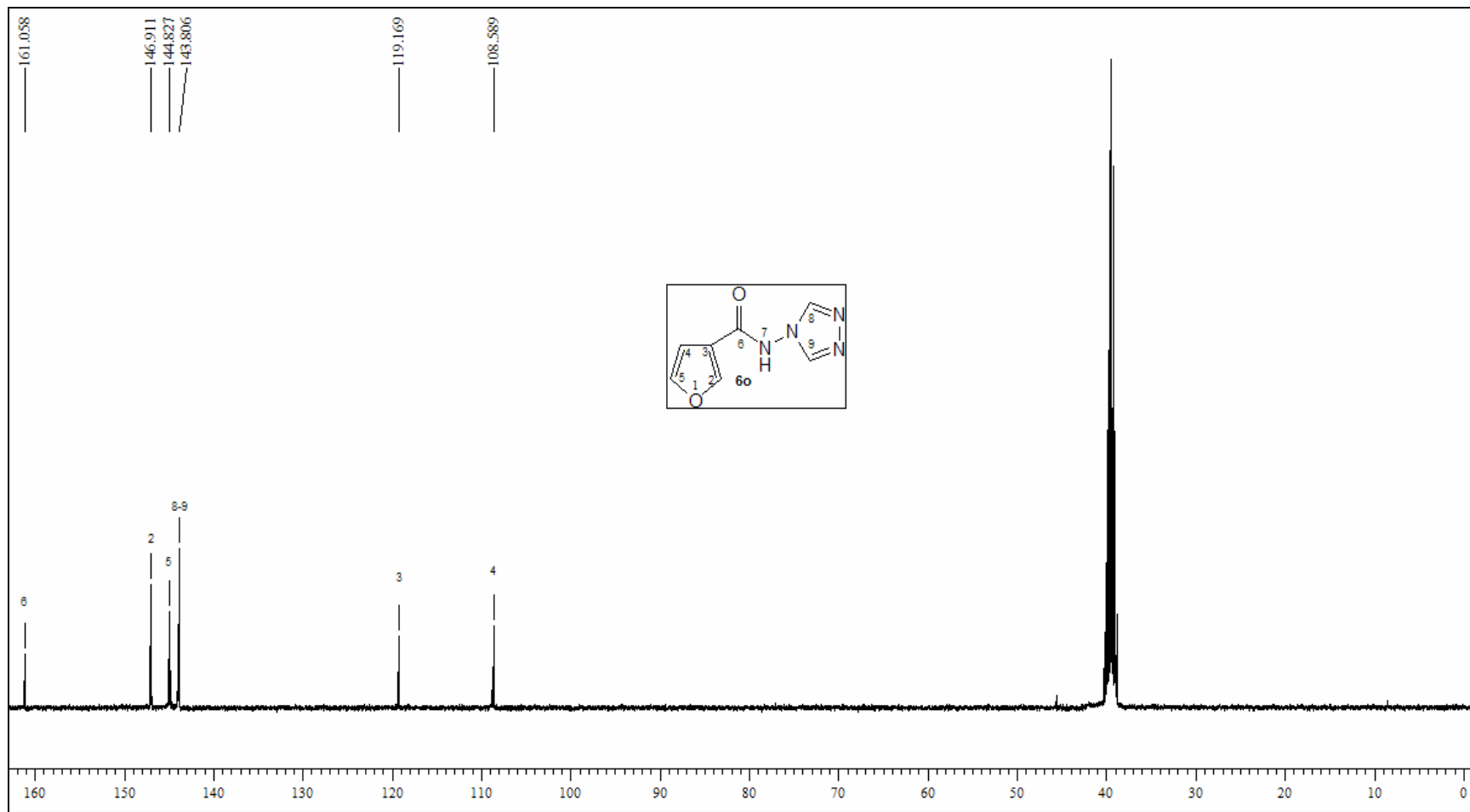


Figura 41: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **6o** em DMSO-d_6 .

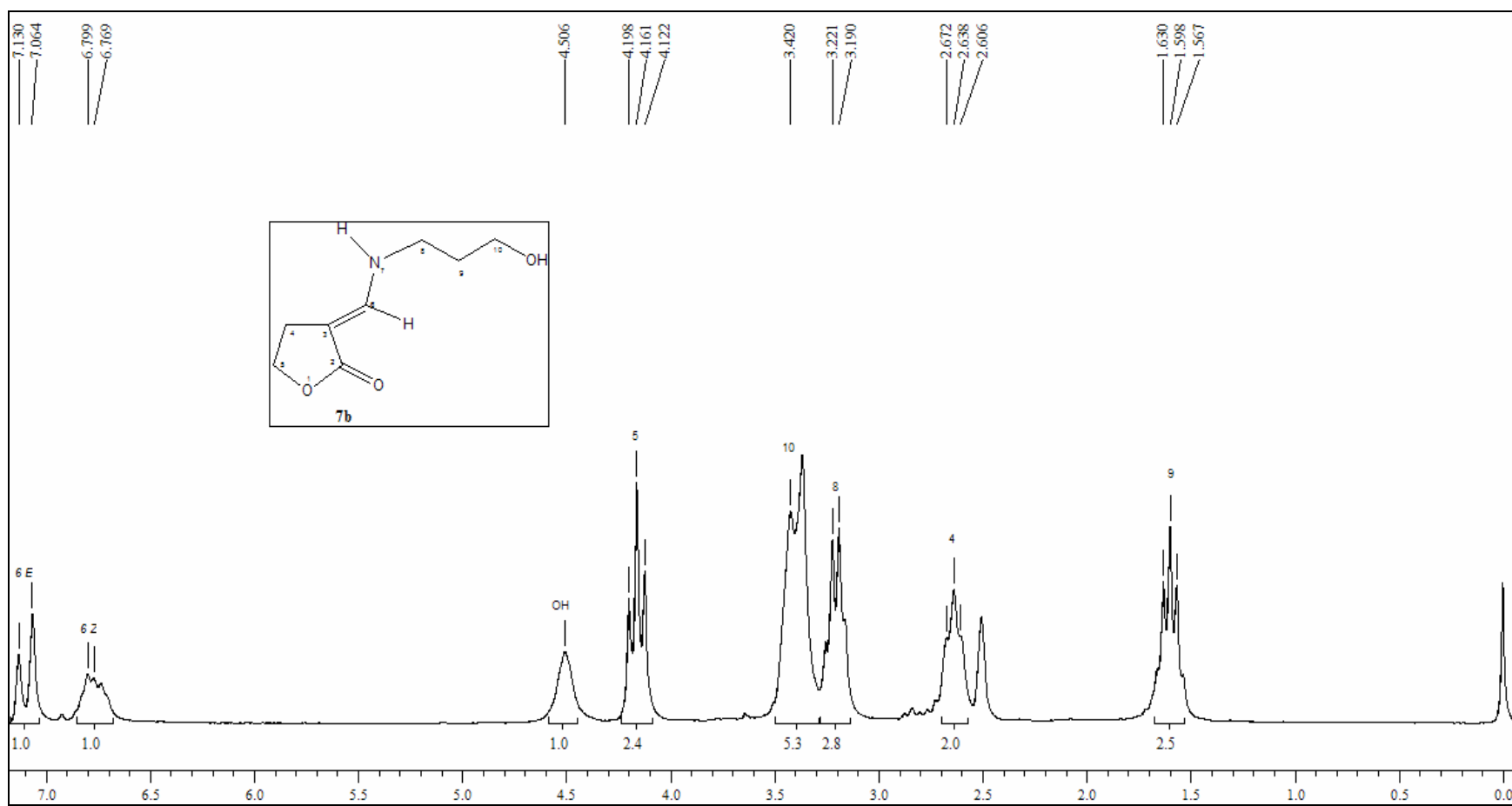


Figura 42: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7b** em DMSO-d_6 .

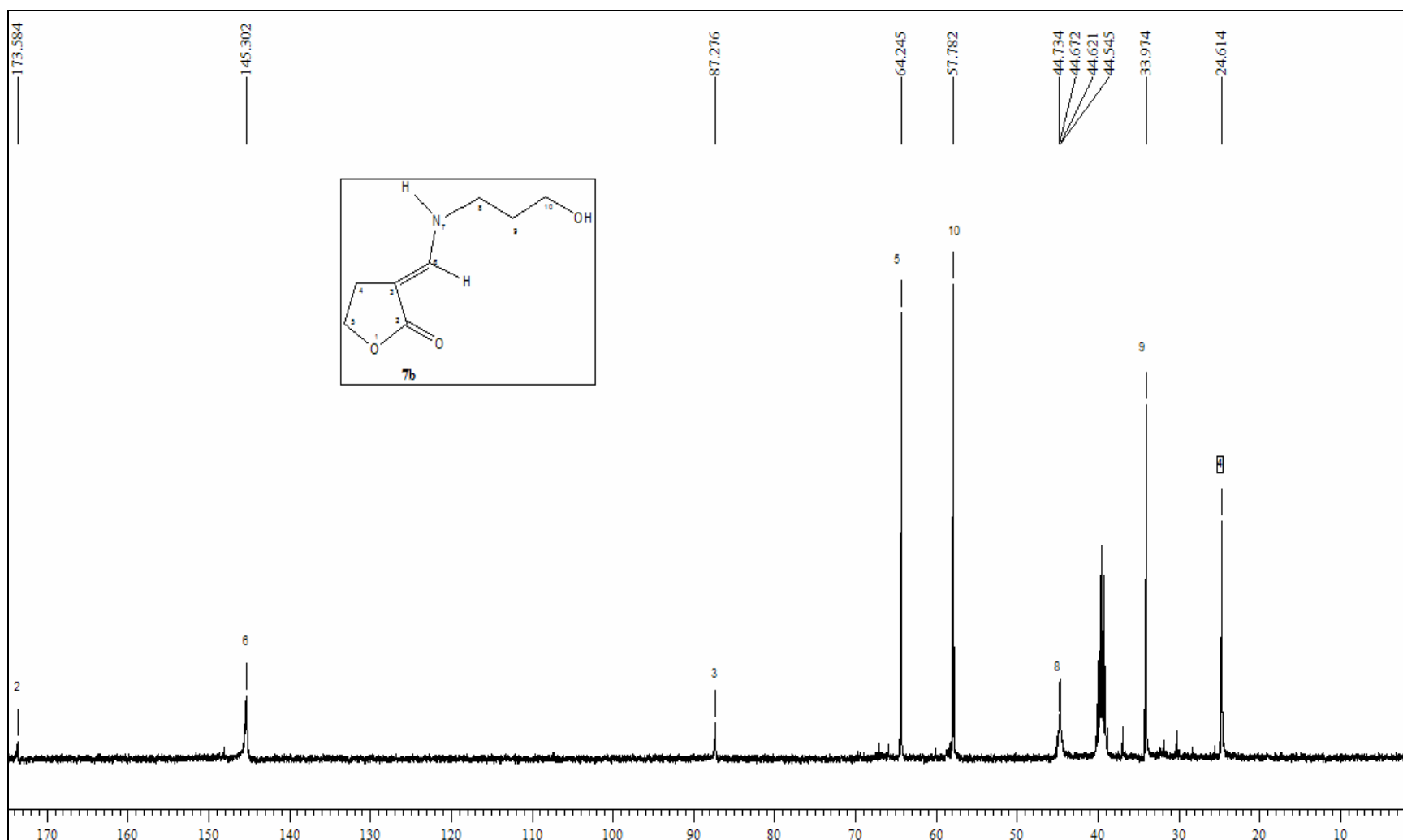


Figura 43: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7b** em DMSO-d_6 .

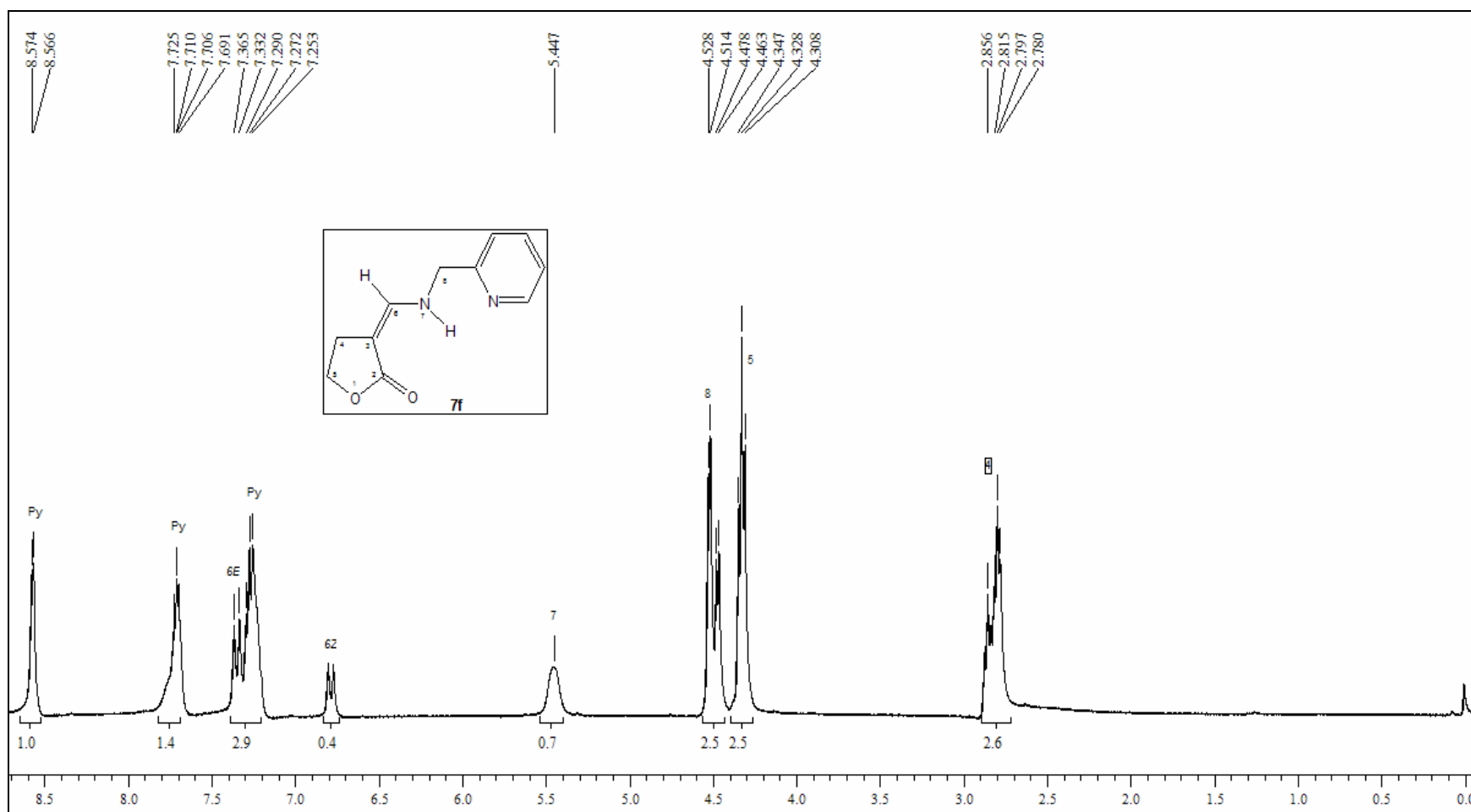


Figura 44: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7f** em CDCl_3 .

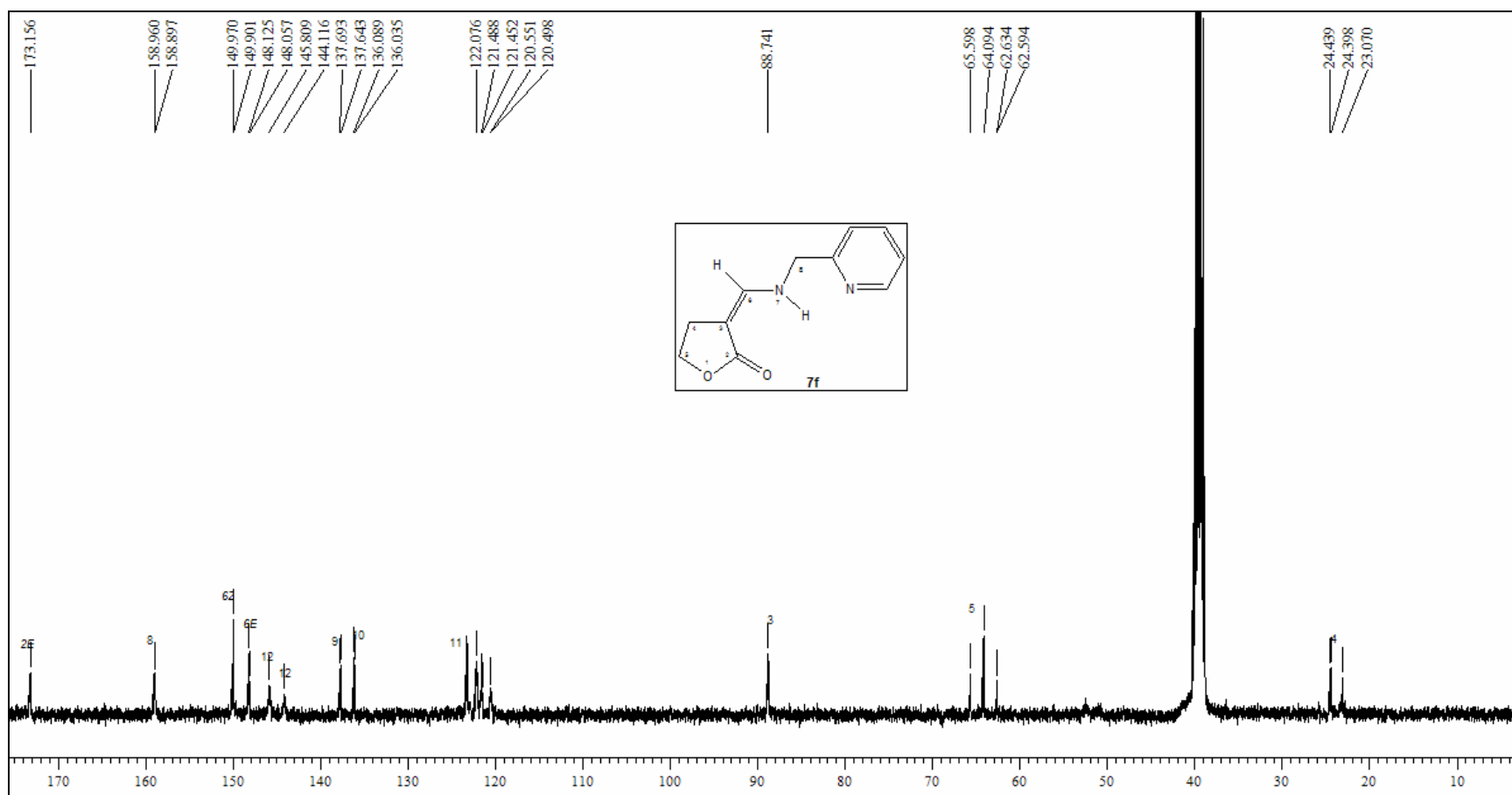


Figura 45: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7f** em DMSO-d_6 .

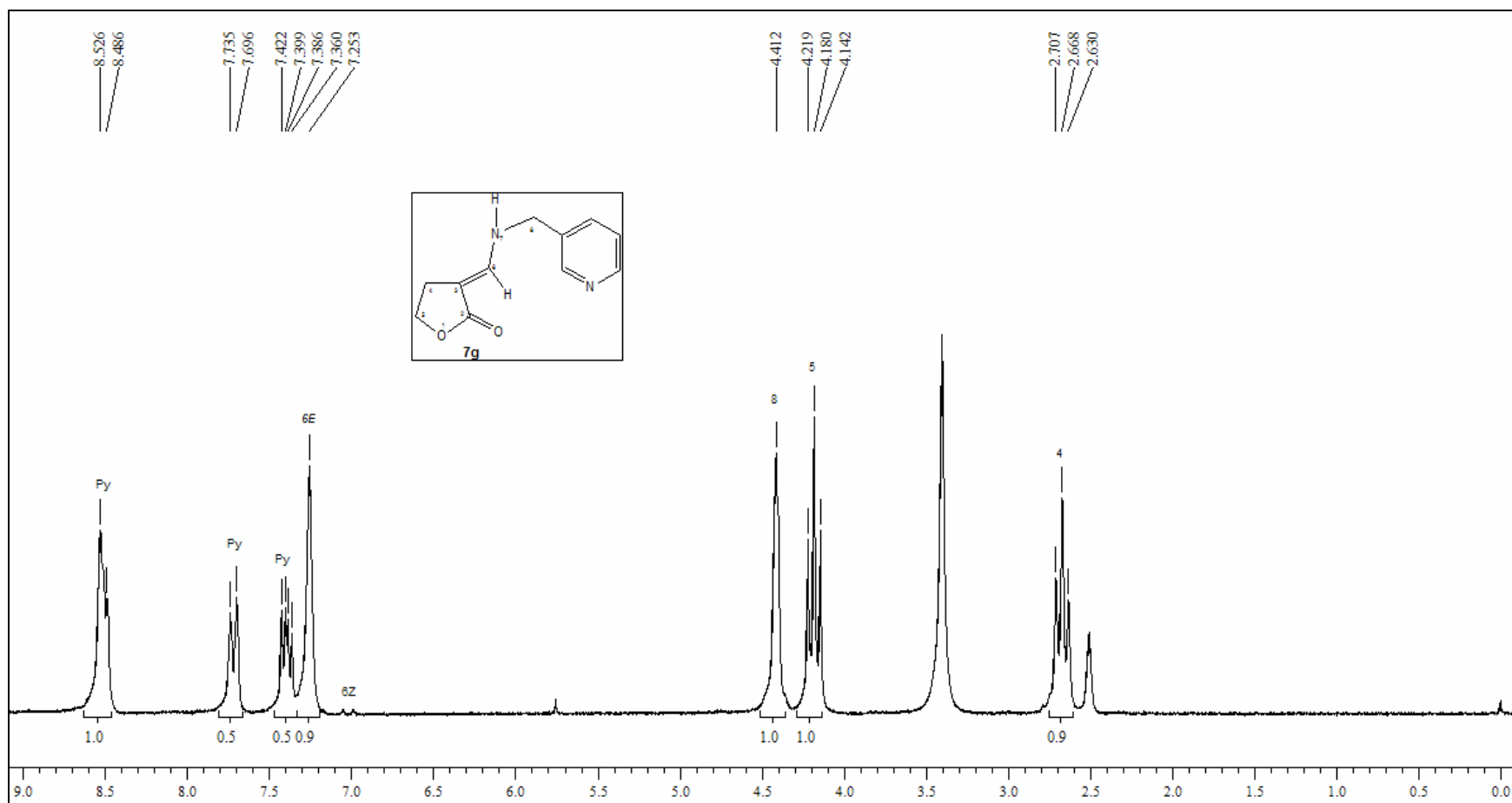


Figura 46: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7g** em DMSO-d_6 .

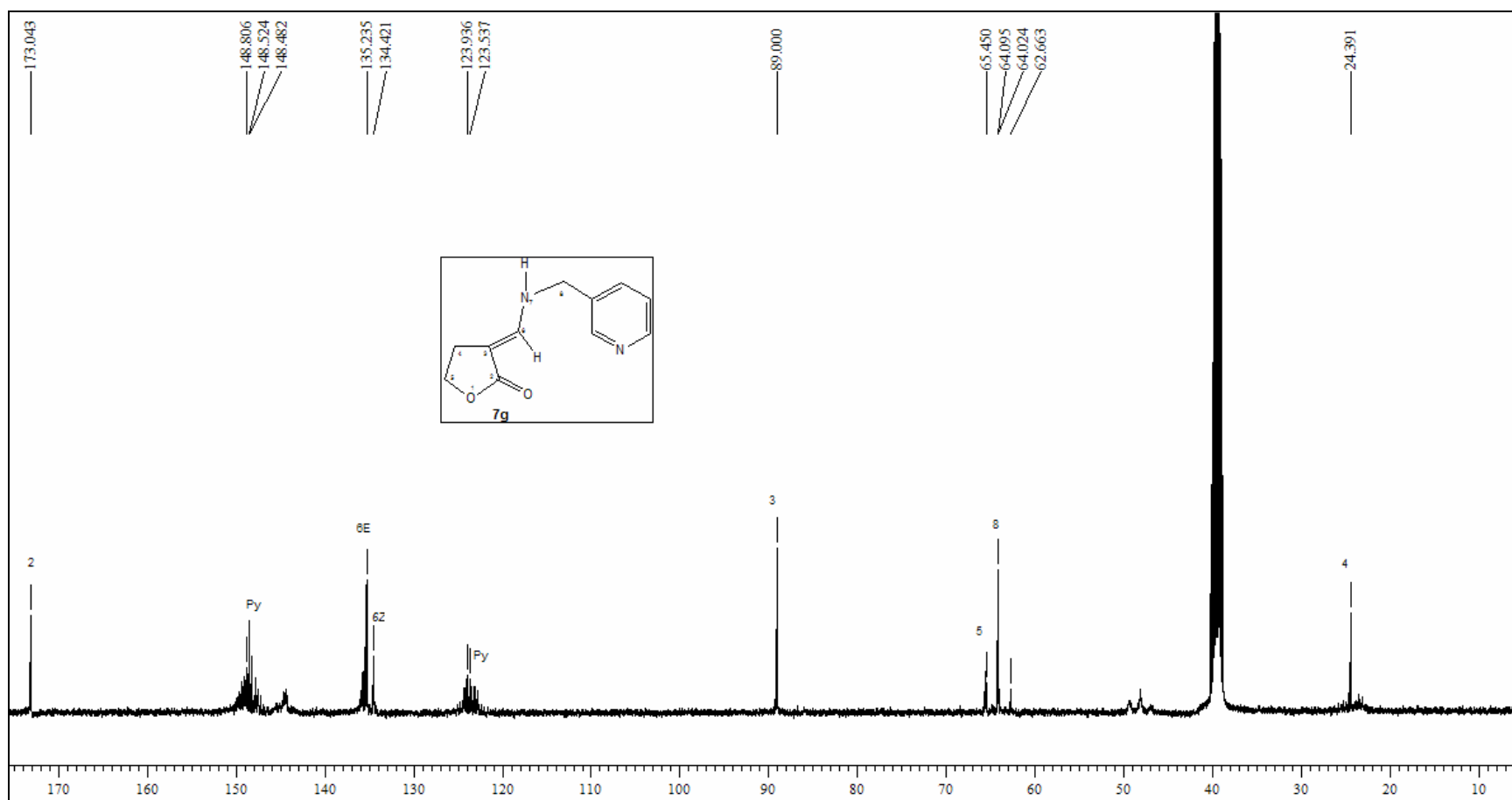


Figura 47: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7g** em DMSO-d_6 .

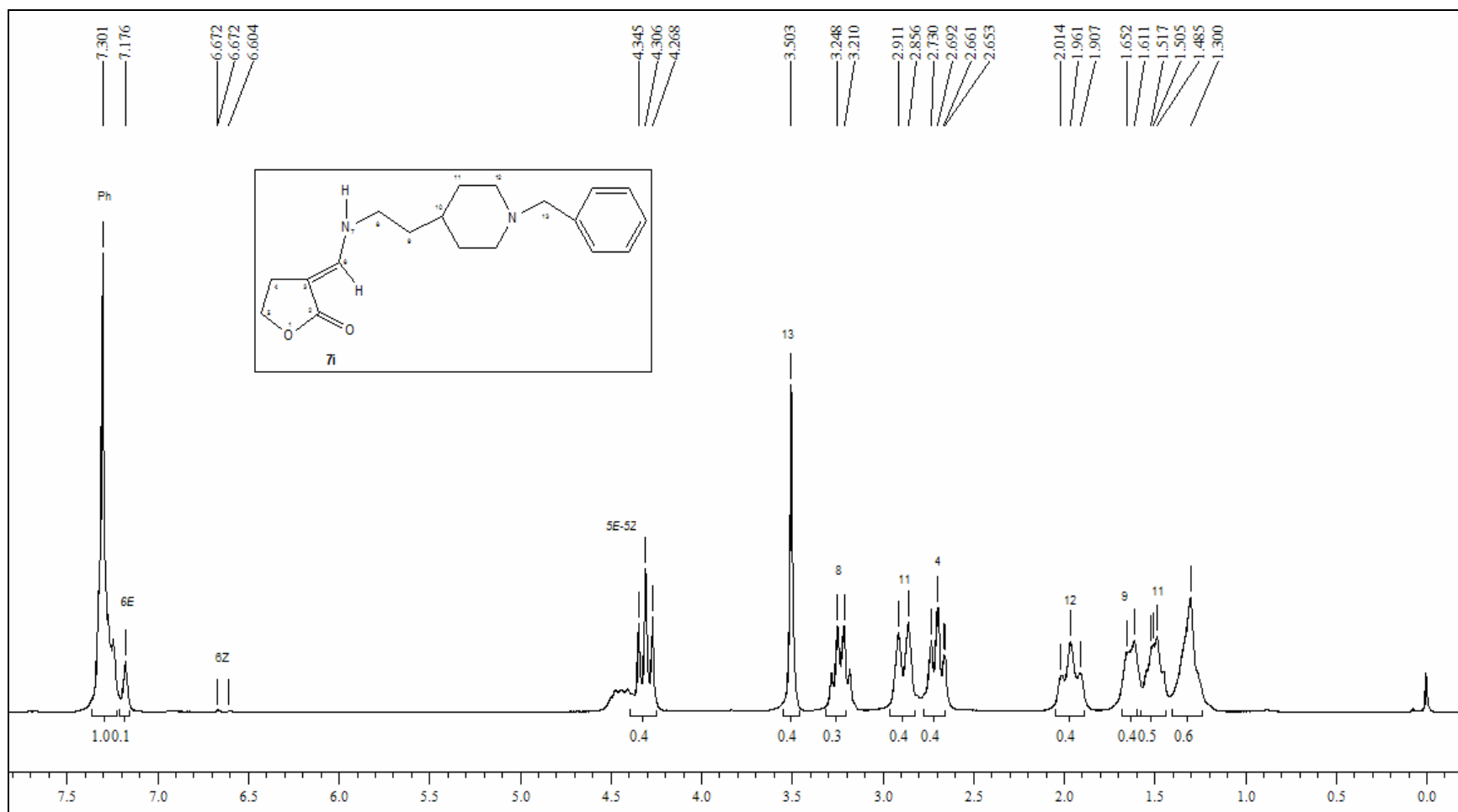


Figura 48: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7i** em CDCl_3 .

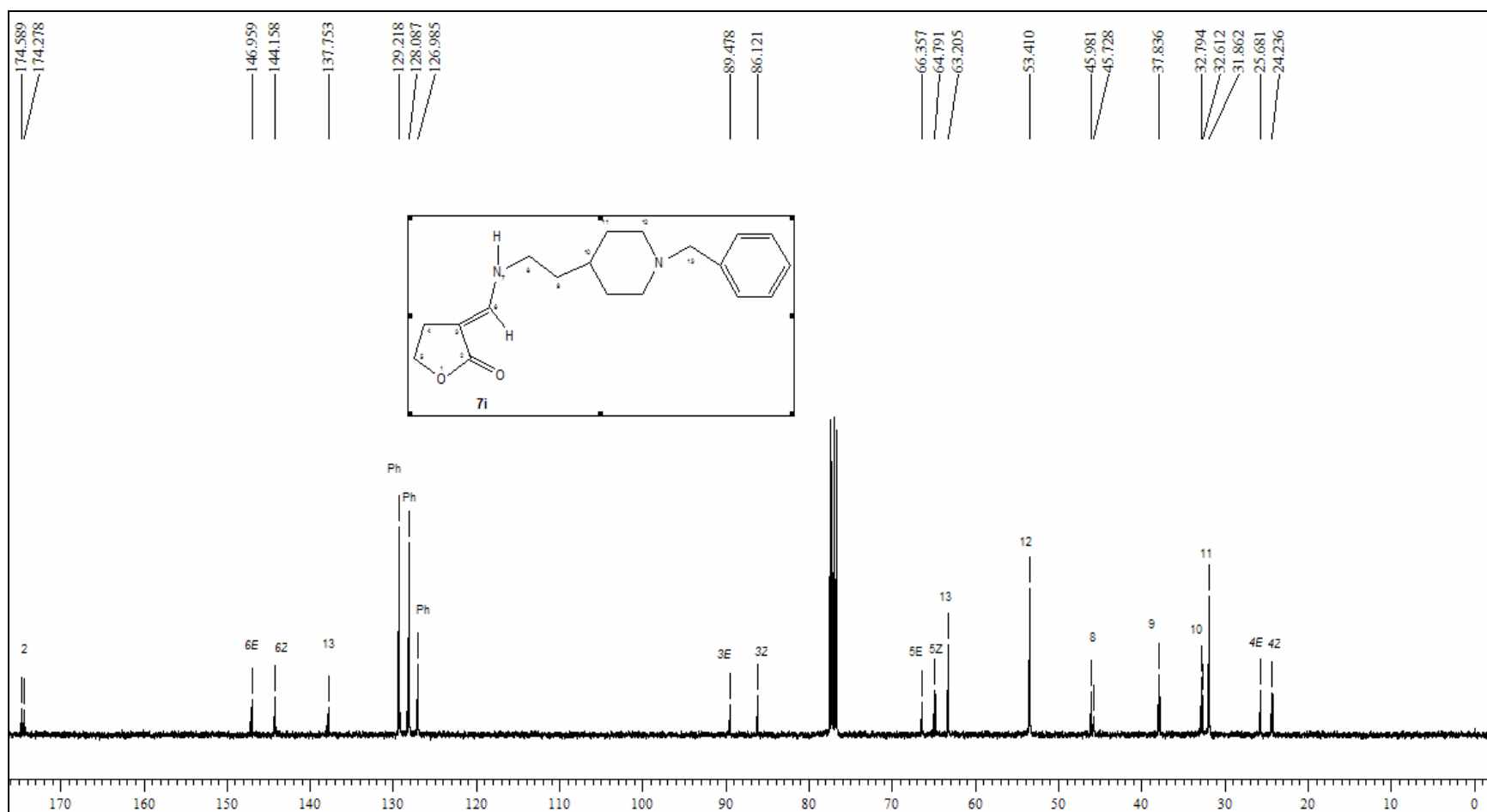


Figura 49: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7i** em DMSO- d_6 .

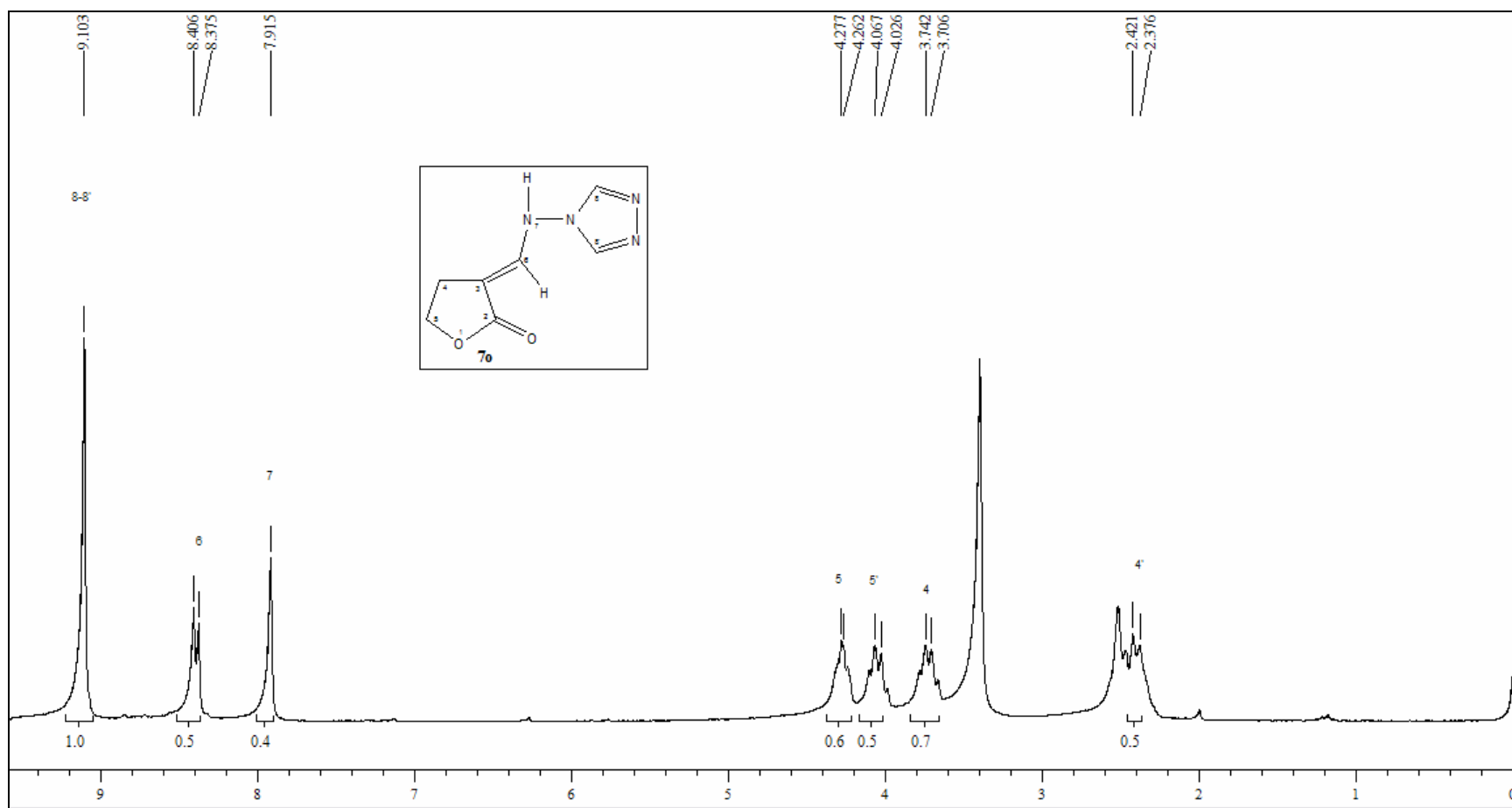


Figura 50: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7o** em DMSO-d_6 .

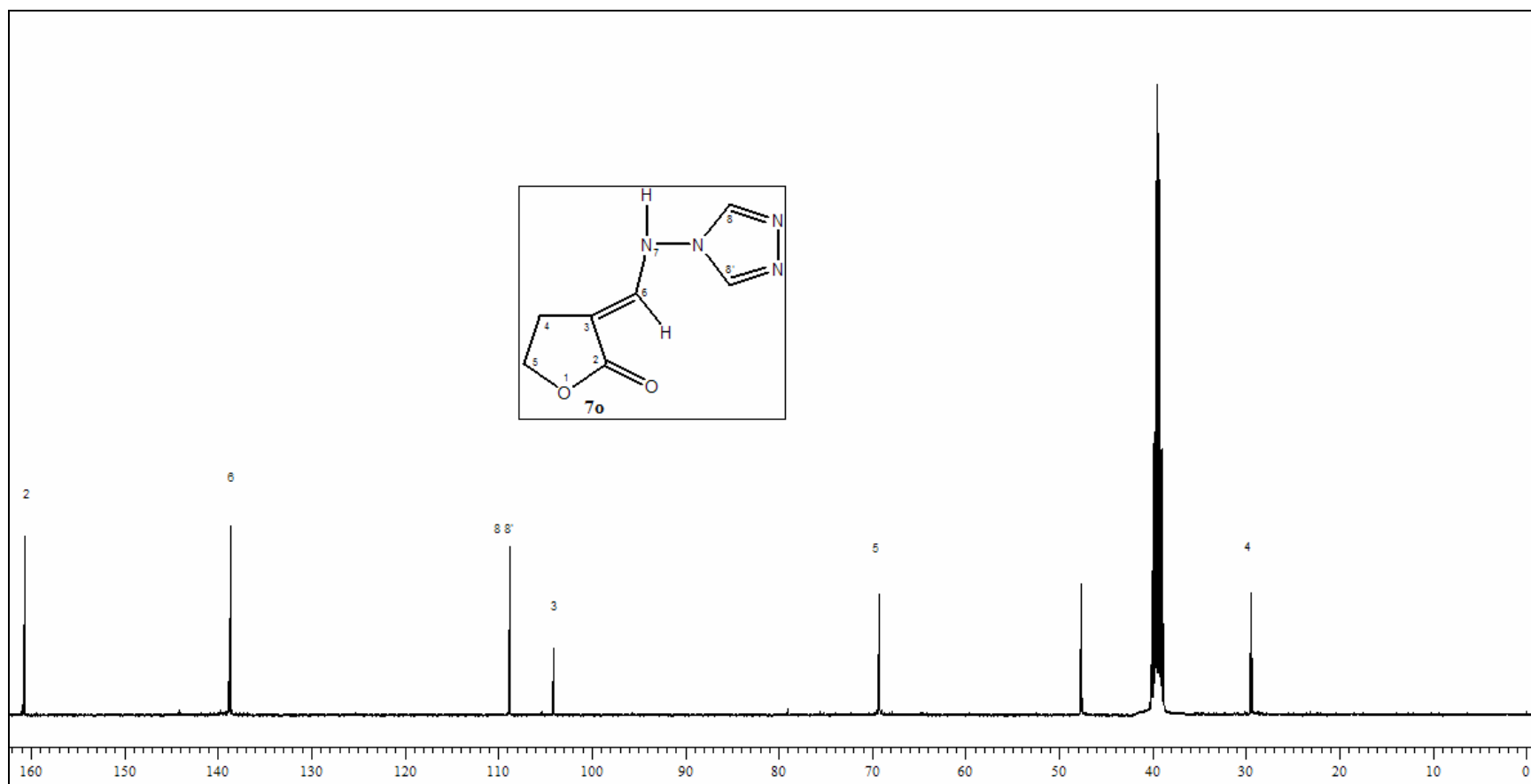


Figura 51: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7o** em DMSO-d_6 .

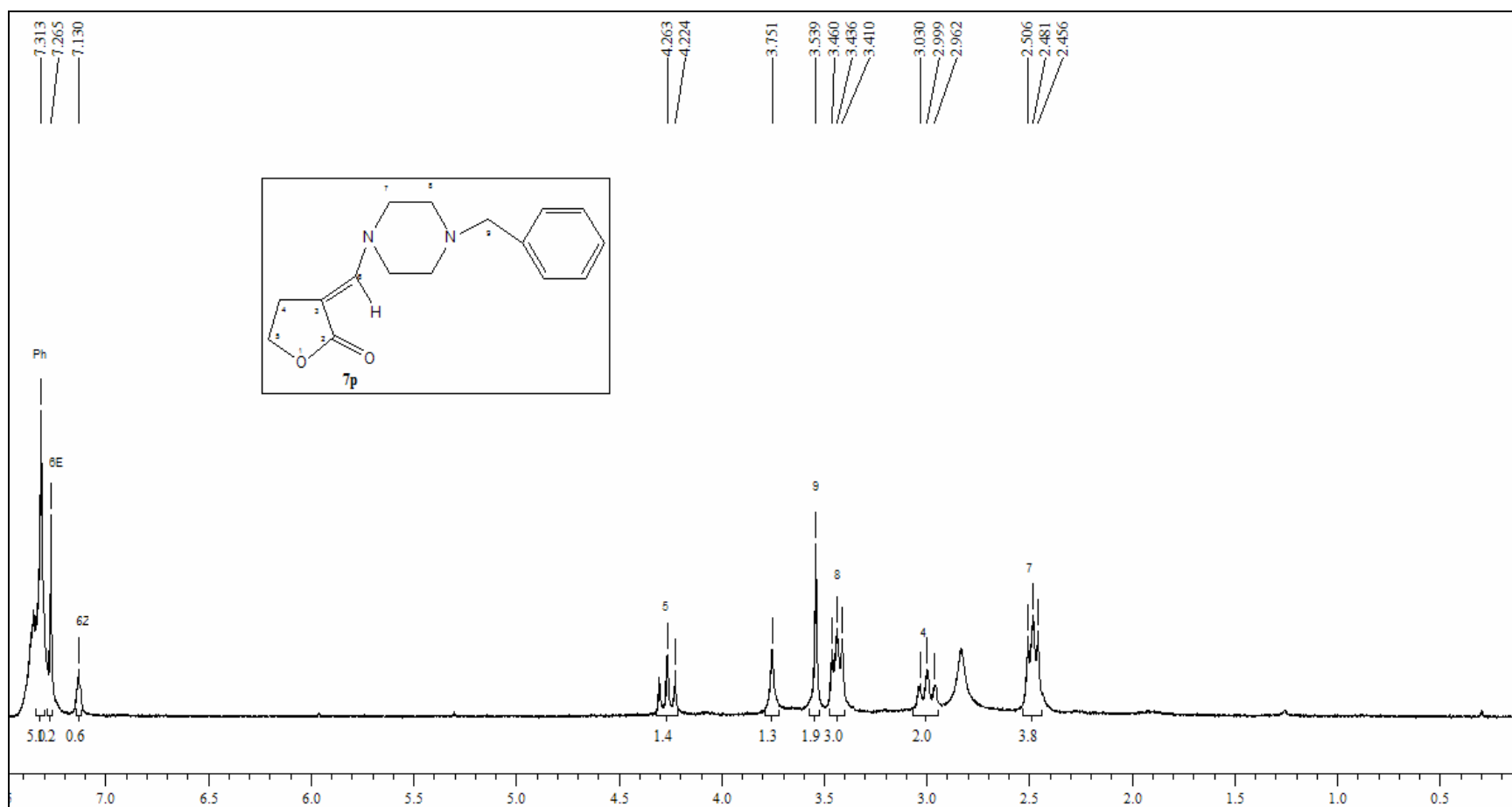


Figura 52: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7p** em DMSO-d_6 .

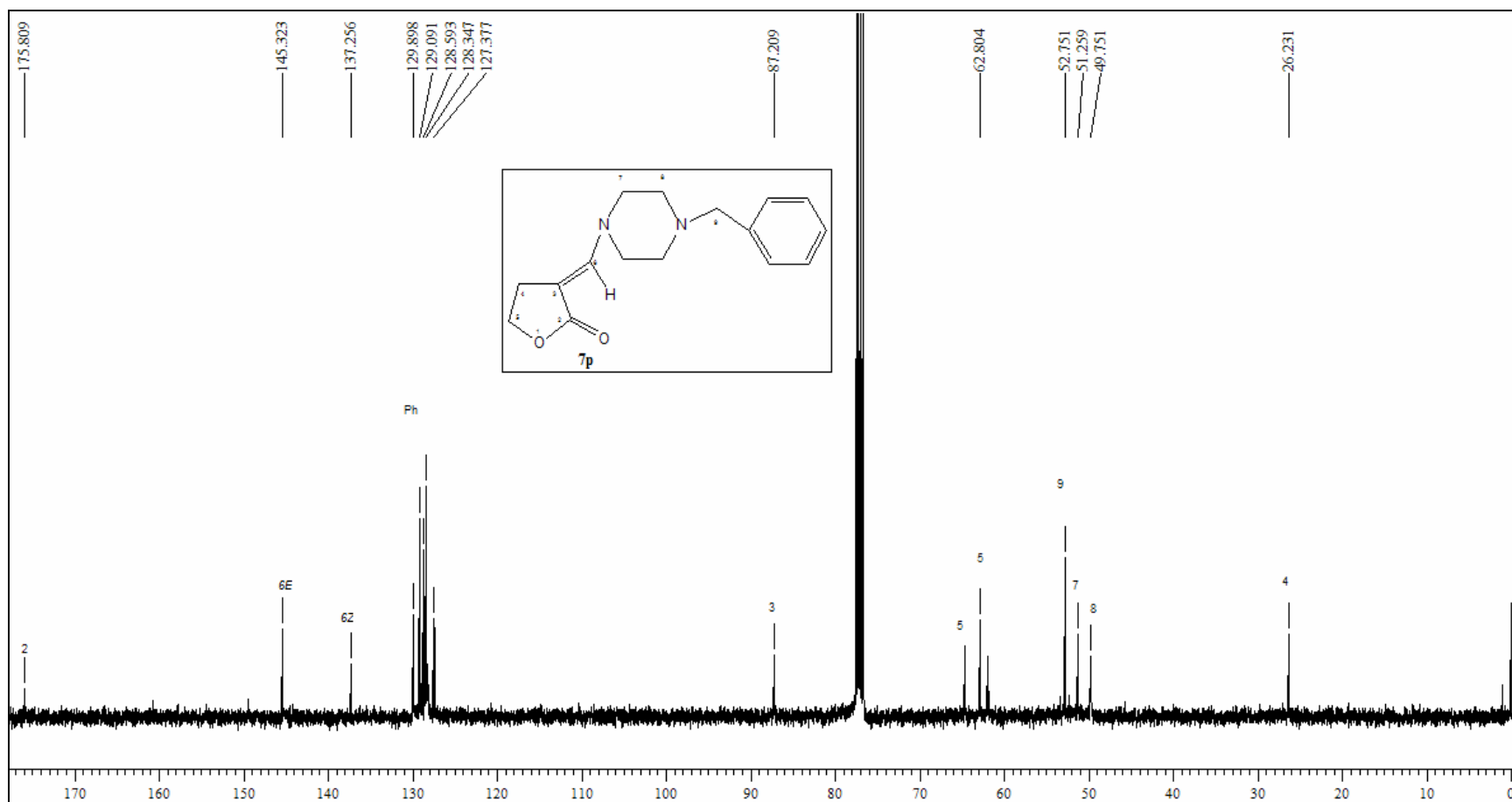


Figura 53: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7p** em CDCl_3 .

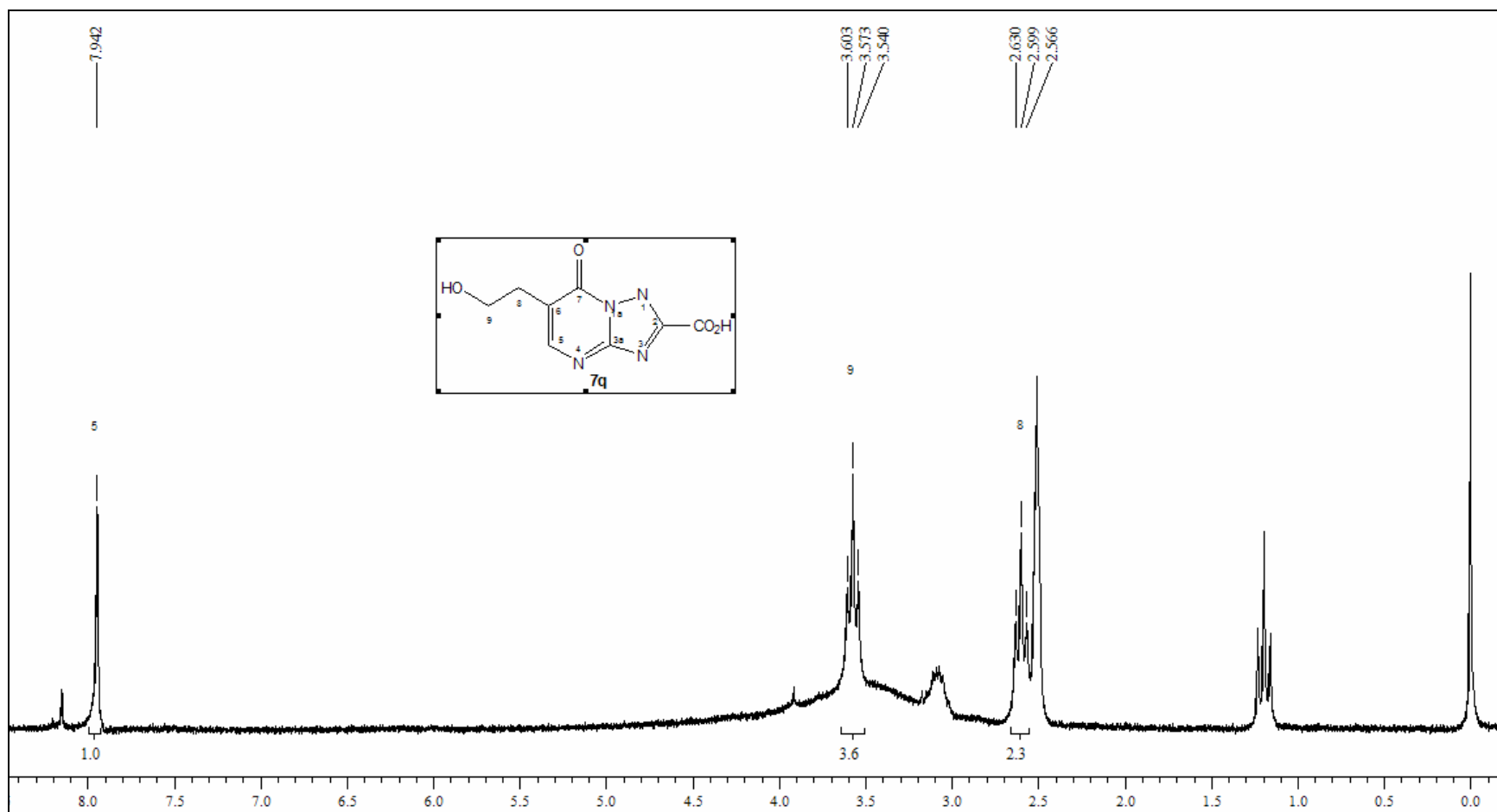


Figura 54: Espectro de RMN ^1H a 200 MHz do composto **7q** em DMSO-d_6 .

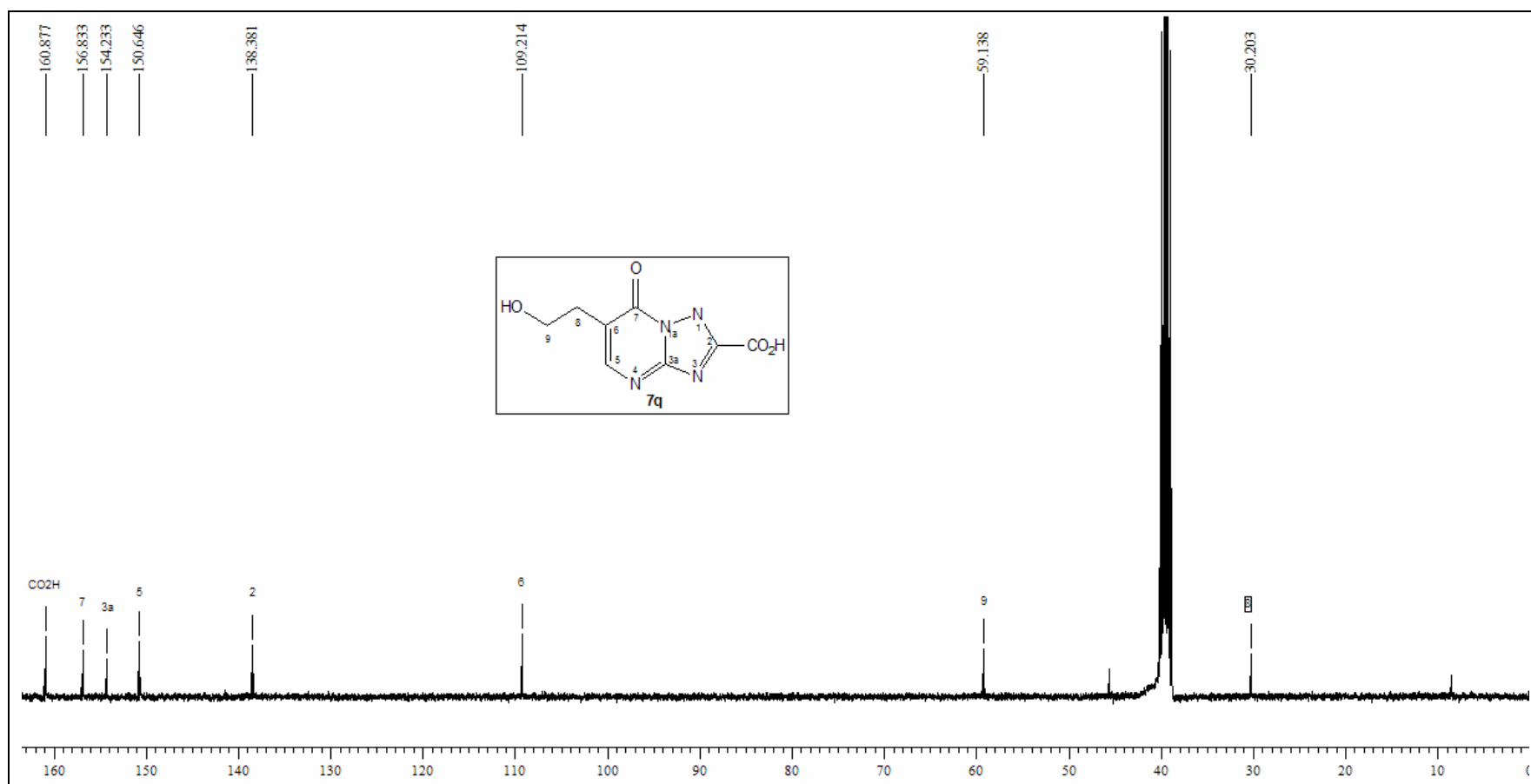


Figura 55: Espectro de RMN ^{13}C {H} a 100 MHz do composto **7q** em DMSO-d_6 .

ANEXO II

Espectros de Massa dos Compostos Sintetizados

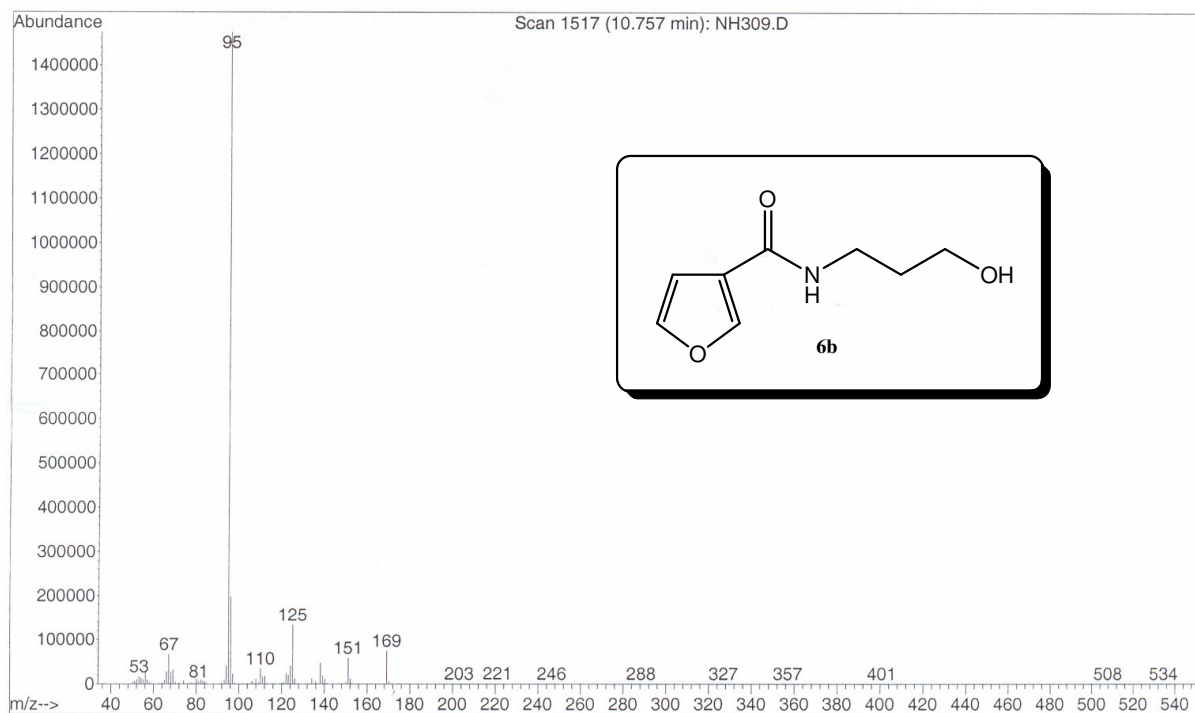


Figura 56: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6b**.

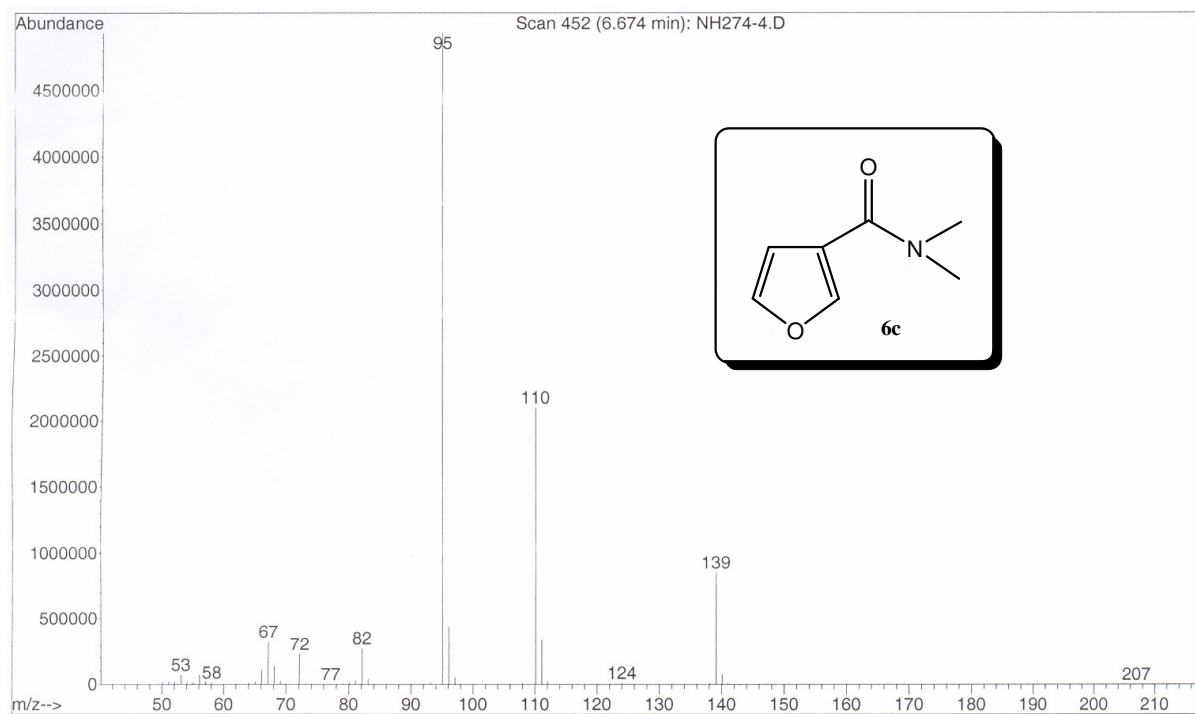


Figura 57: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6c**.

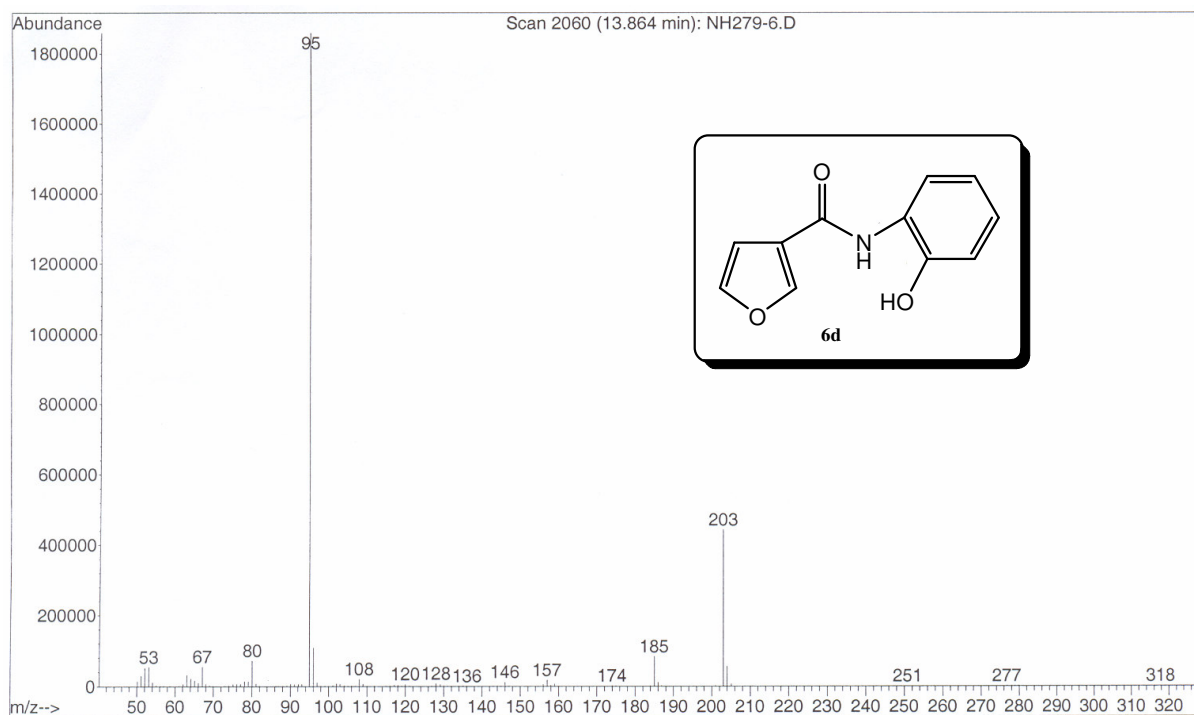


Figura 58: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6d**.

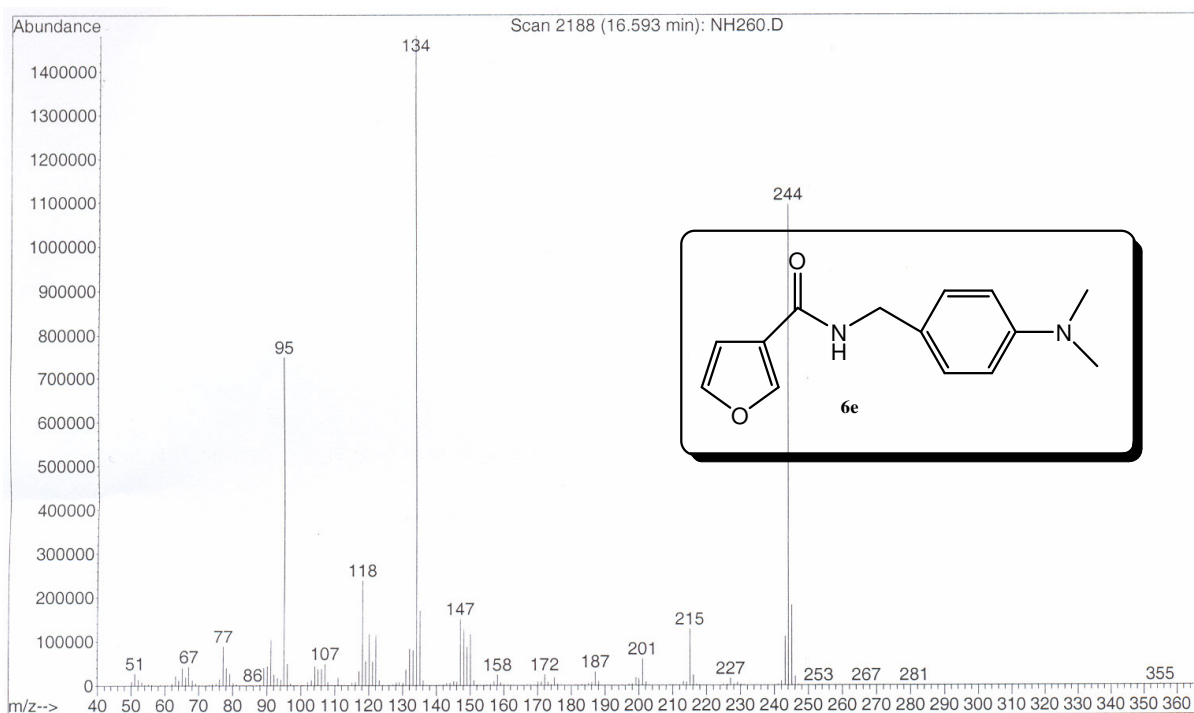


Figura 59: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6e**.

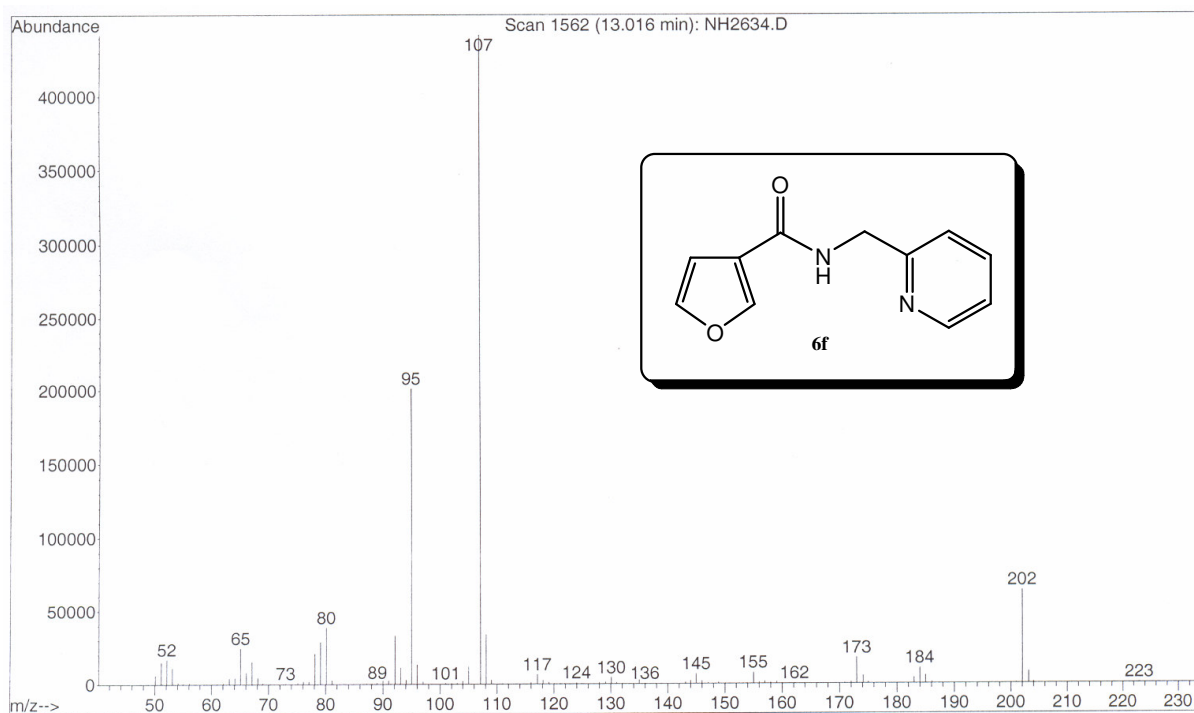


Figura 60: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6f**.

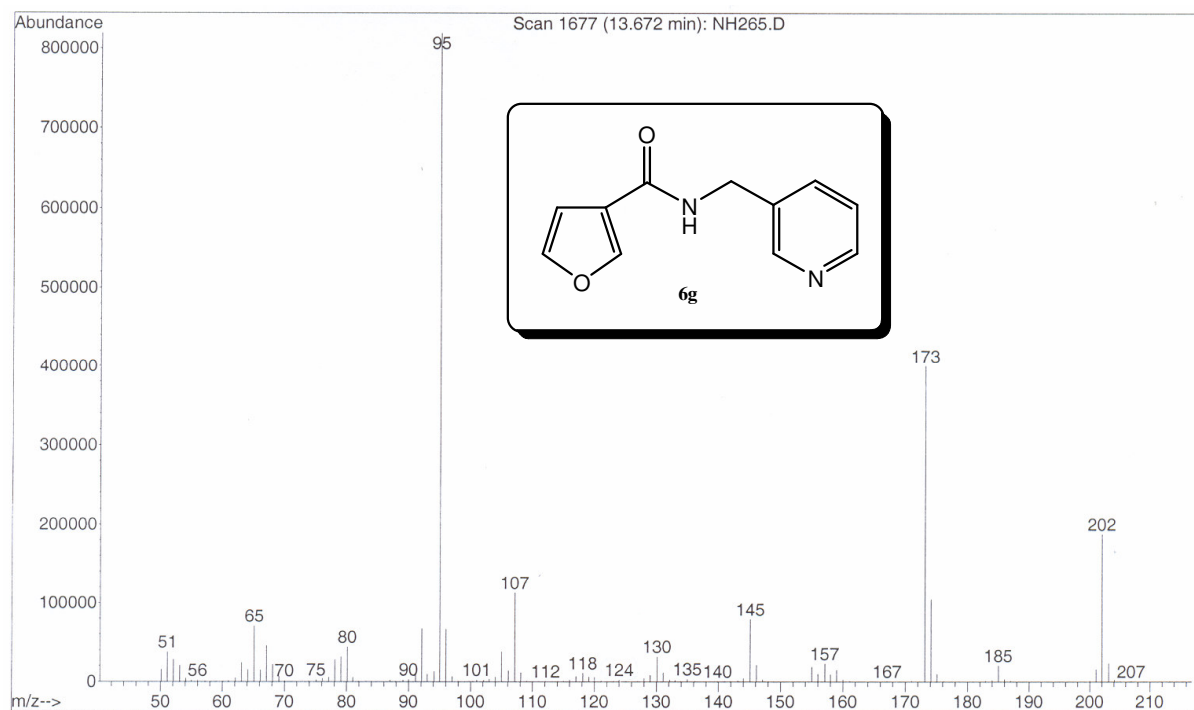


Figura 61: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6g**.

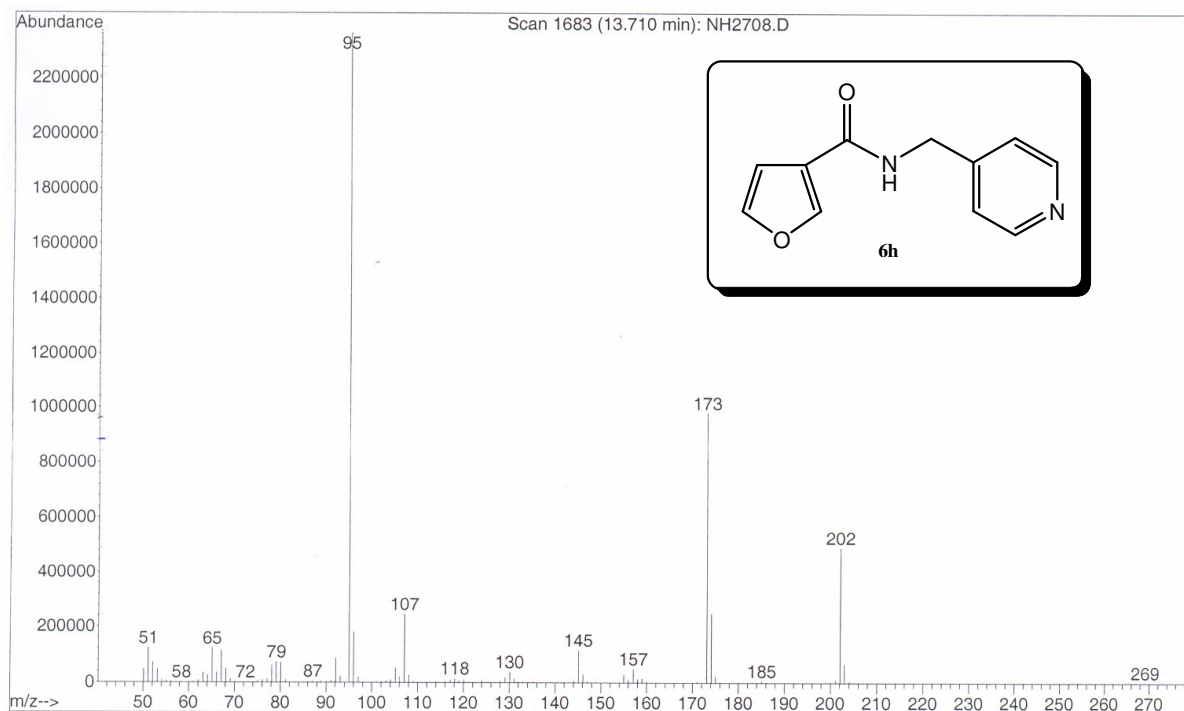


Figura 62: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6h**.

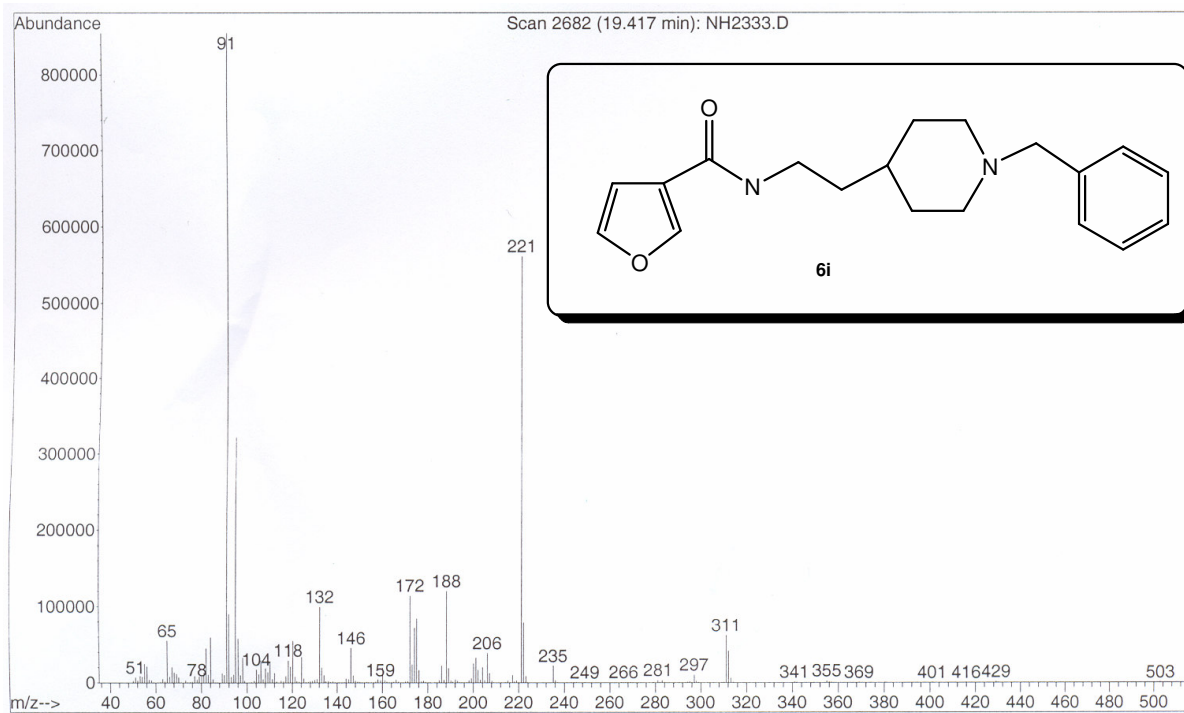


Figura 63: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6i**.

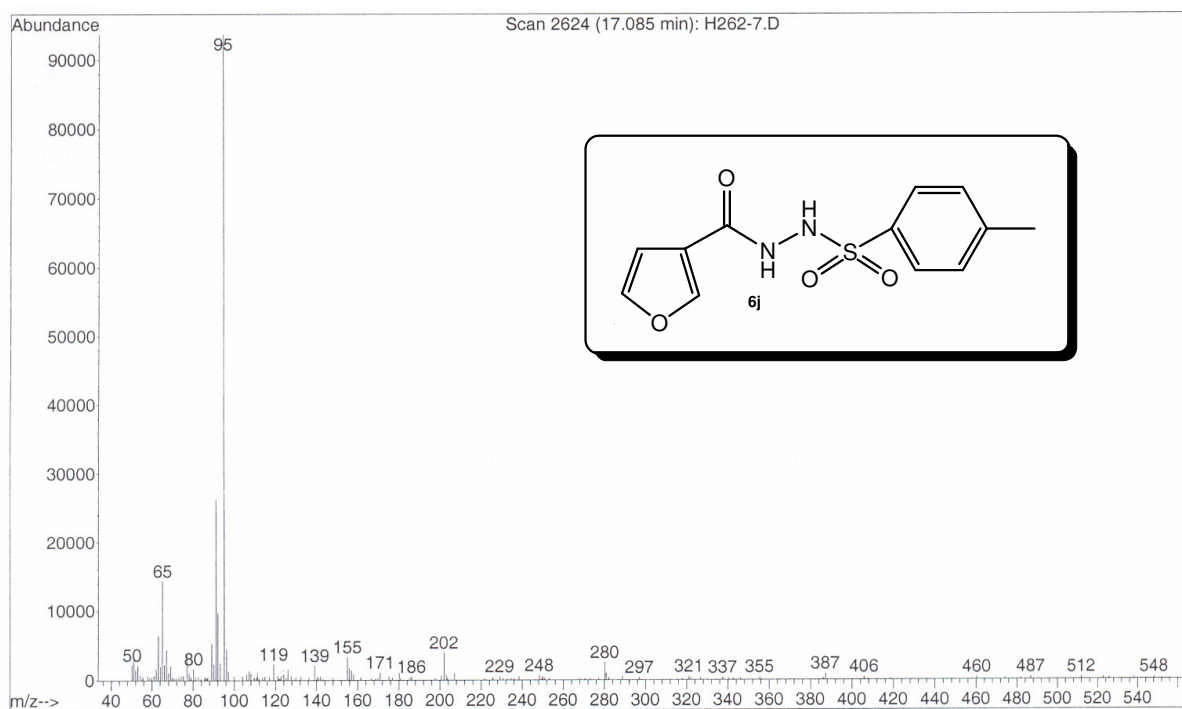


Figura 64: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6j**.

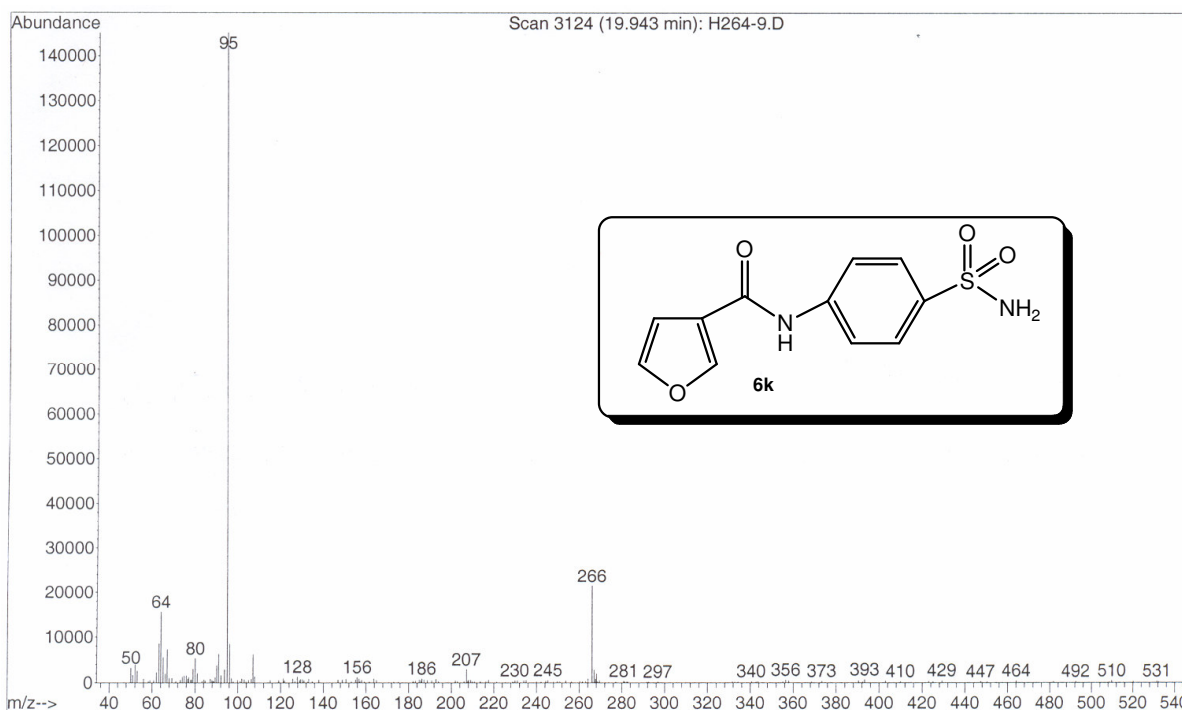


Figura 65: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6k**.

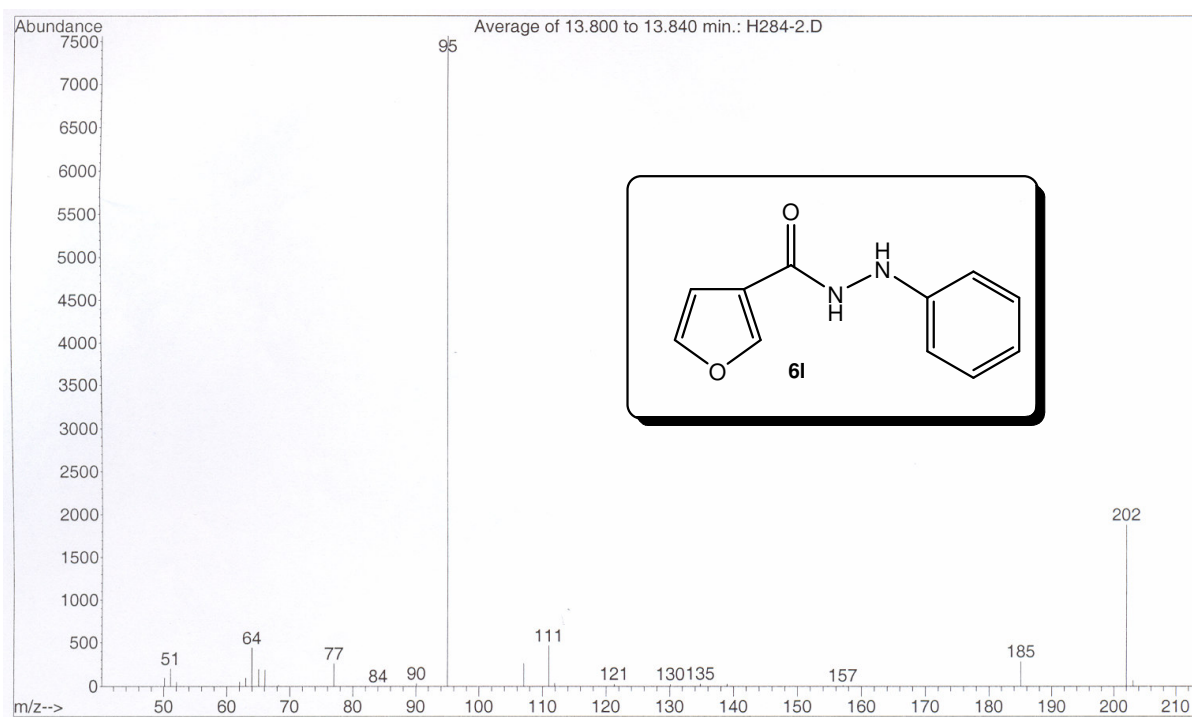


Figura 66: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6l**.

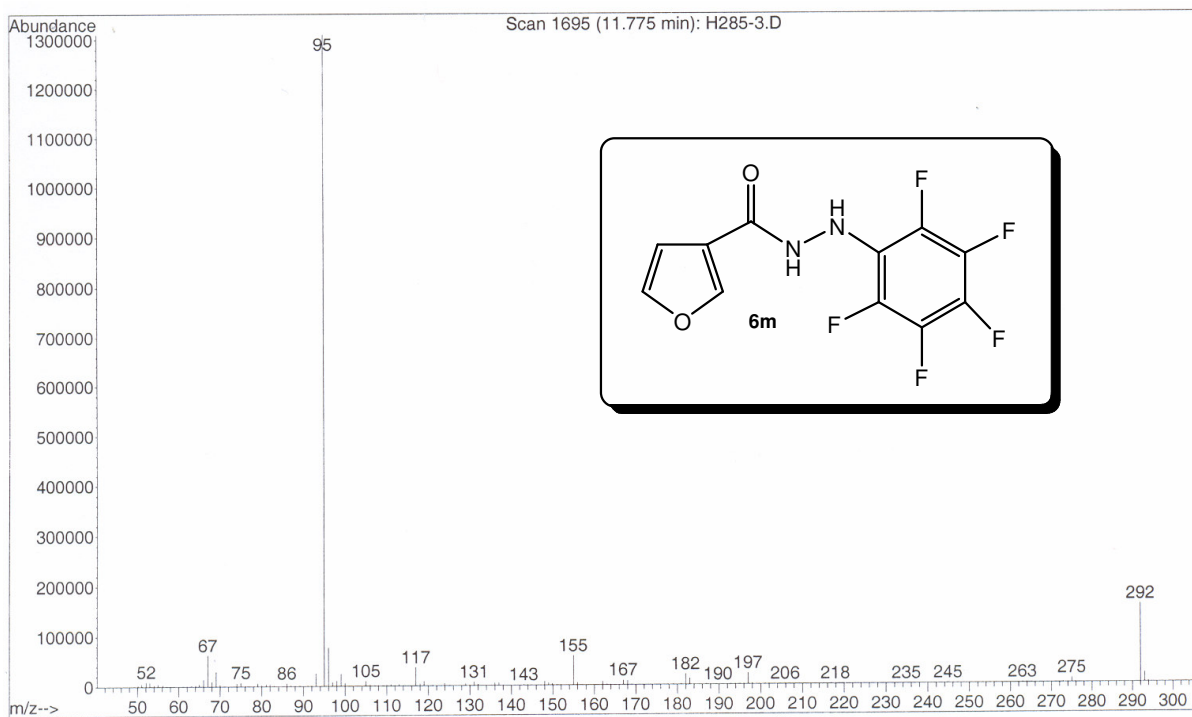


Figura 67: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6m**.

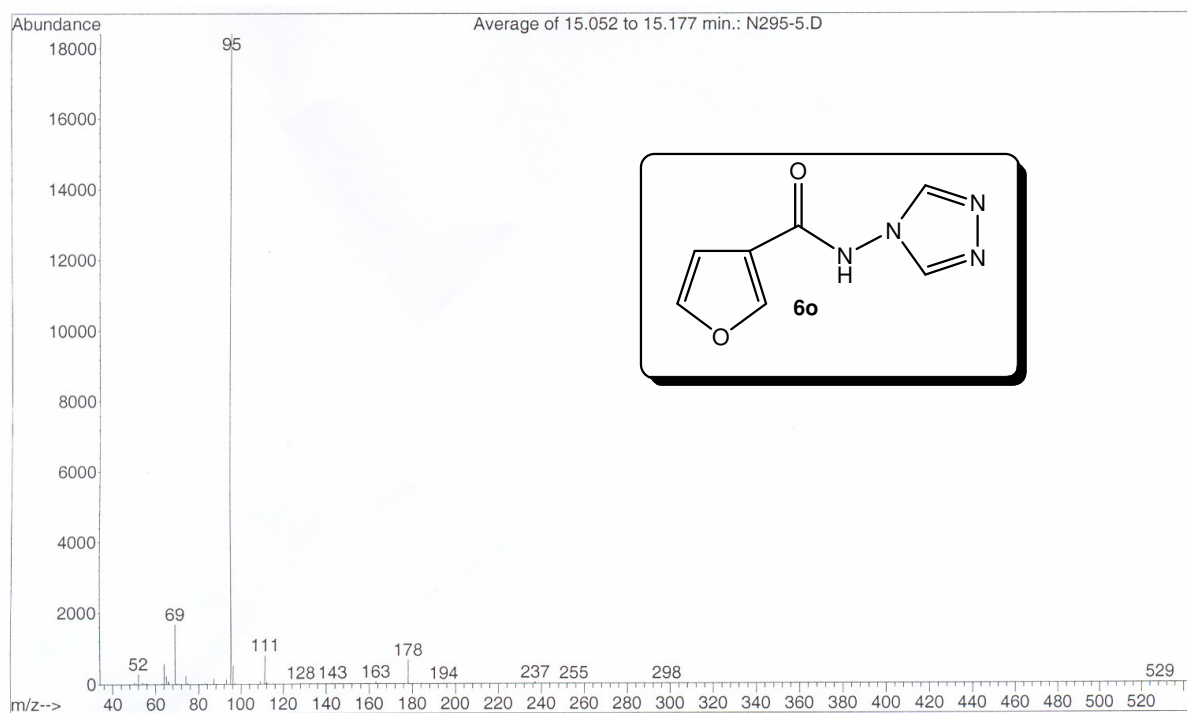


Figura 68: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **6o**.

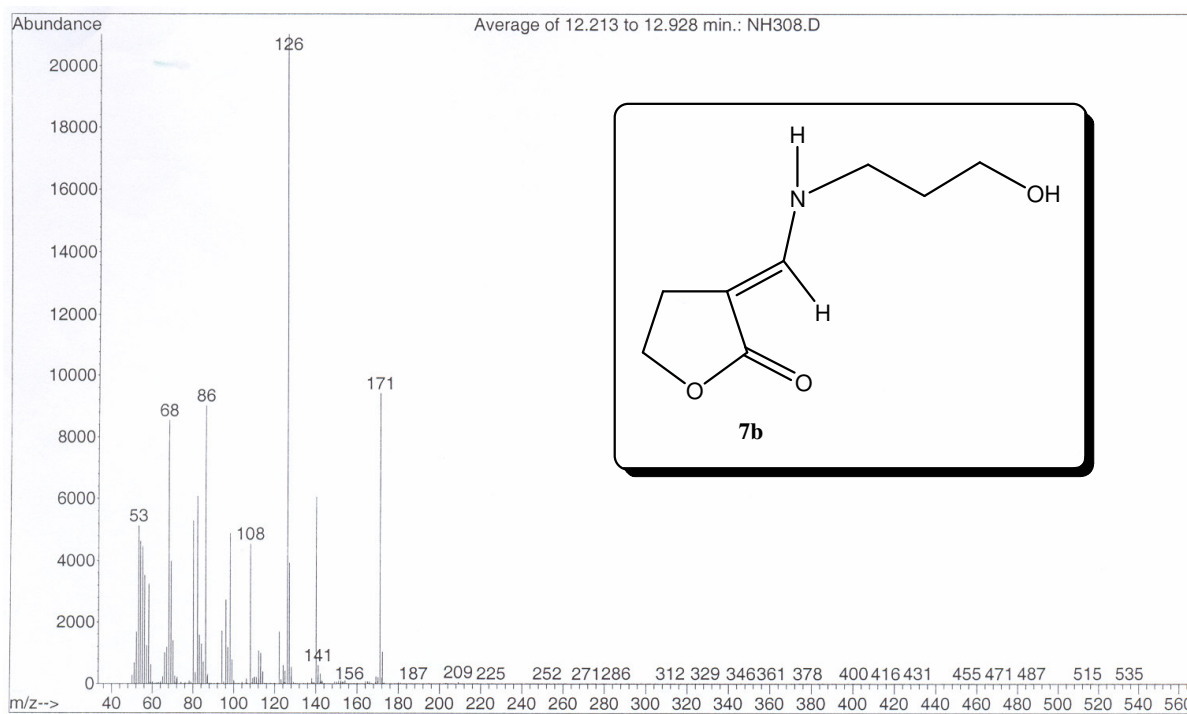


Figura 69: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **7b**.

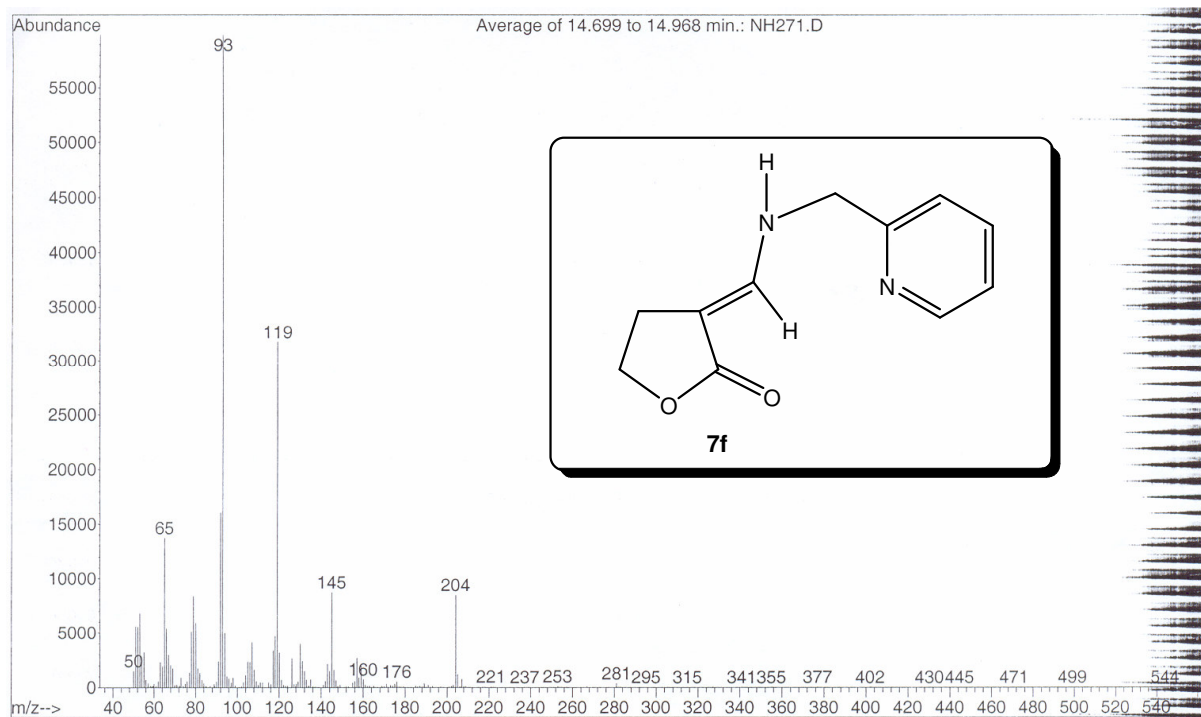


Figura 70: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **7f**.

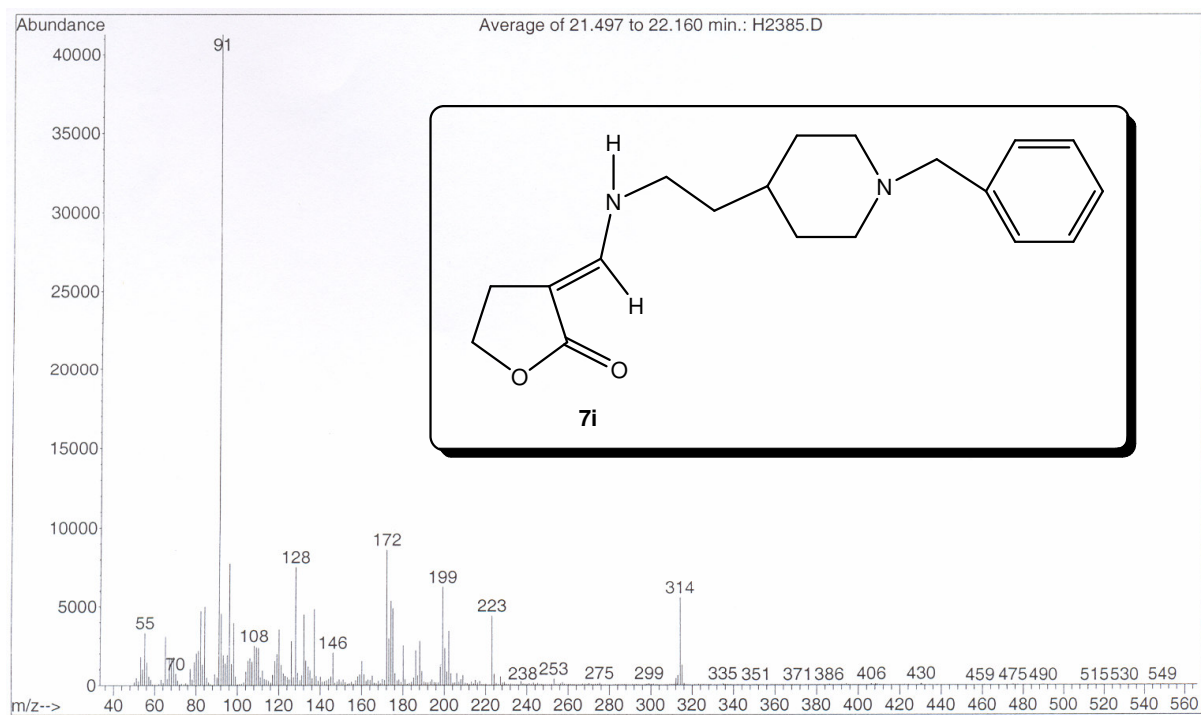


Figura 71: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **7i**.

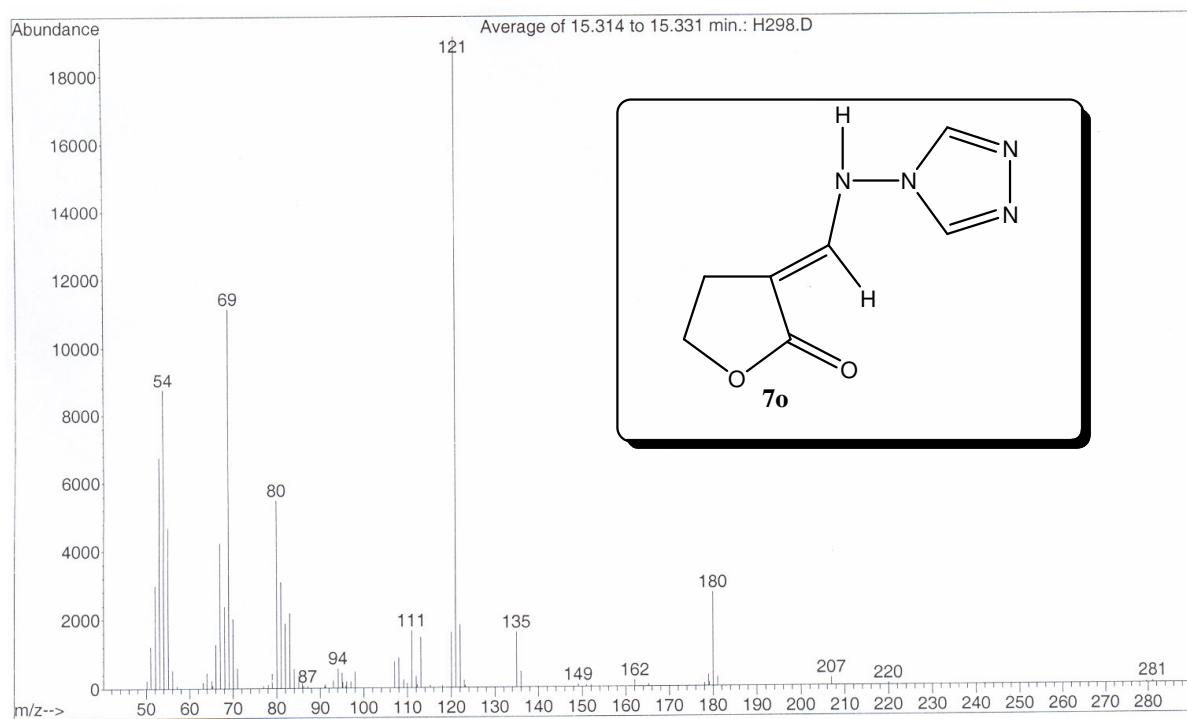


Figura 72: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **7o**.

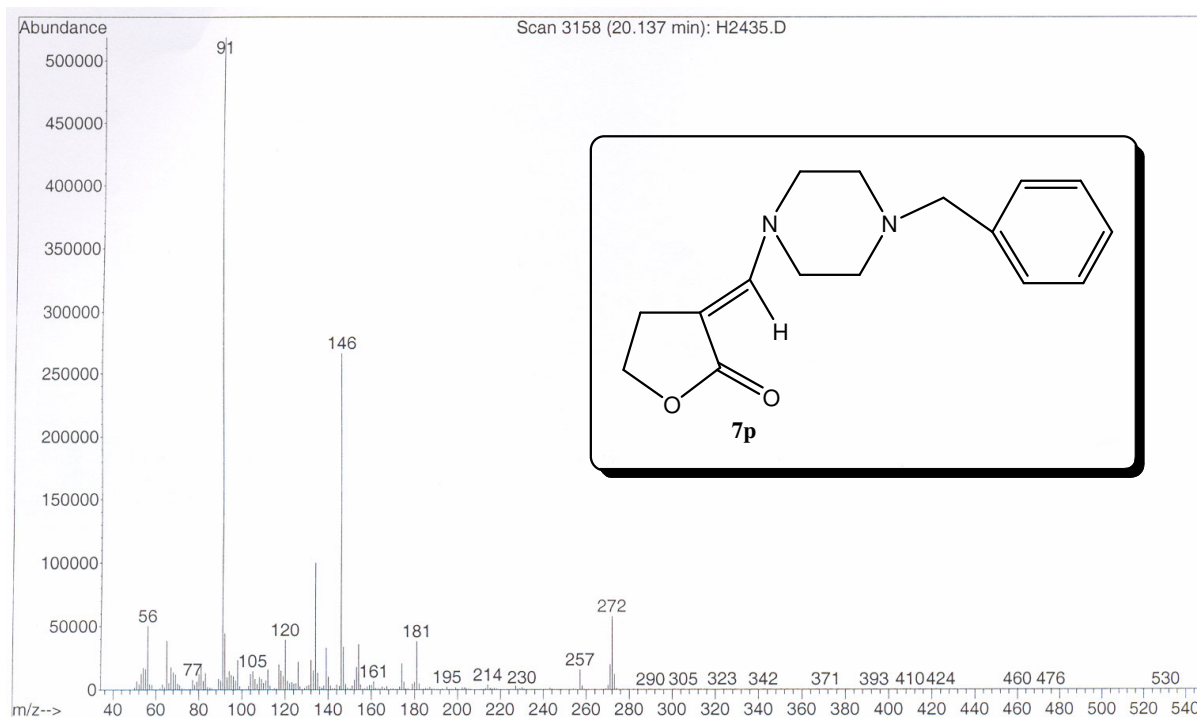


Figura 73: Espectro de massas (IE, 70 e V) do composto **7p**.

ANEXO III

Dados de Raios-X do Composto: *N*-(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida (6k)

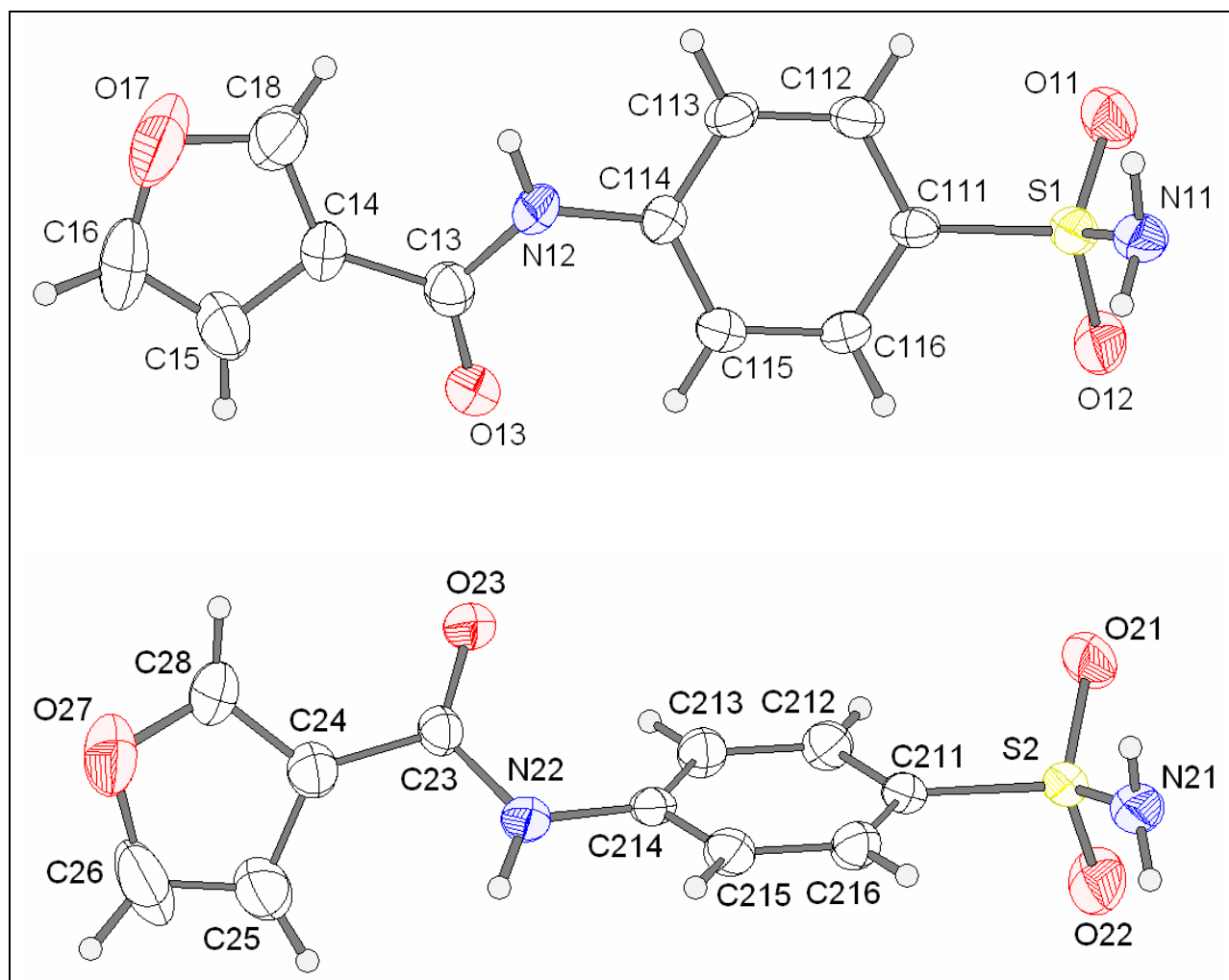


Figura 74 :ORTEP obtido por difração de raios-X do *N*-(4-Sulfamoilfenil)furan-3-carboxamida (**6k**).

Coleta dos dados de Raios-X

As medidas cristalográficas foram realizadas em um aparelho Bruker Kappa Apex II, equipado com um detector de área tipo CCD, usando radiação Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A estrutura foi resolvida utilizando métodos diretos (SHELXS-97), achando todos os átomos de C, N, O e F. A estrutura foi refinada nas F^2 (SHELXL-97). Os átomos de H foram achados no mapa de densidade diferencial ($F_o - F_c$). A unidade

assimétrica do **6k** tem duas moléculas cristalograficamente independentes as quais diferem pela rotação conformacional dos grupamentos benzeno e sulfonamida. A molécula 1 é pouco planar com um ângulo entre os anéis furano e fenil sendo $1.6(3)^\circ$ enquanto a molécula é consideravelmente curvada (semelhante a conformação em barco) com um ângulo de $67.01(11)^\circ$. Ambos os anéis furanos sofrem desordem rotacional. Os parâmetros cristalográficos e detalhes dos dados coletados e refinamento são mostrados na Tabela 1.

Tabela 17: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura cristalina do composto **6k**

Empirical formula	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	
Formula weight	266.27	
Temperature (K)	296(2)	
Wavelength (Å)	0.71073	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P 1	
Unit cell dimensions (Å)	$a = 5.1367(2)$	$\alpha = 79.954(2)^\circ$.
	$b = 8.0003(3)$	$\beta = 79.605(2)^\circ$.
	$c = 14.0988(6)$	$\gamma = 88.800(2)^\circ$.
Volume (Å ³)	V=561.11(4)	
Number of formula units	Z=2	
Density (calculated) (Mg/ m ³)	1.576	
Absorption coefficient (mm ⁻¹)	0.297	
F(000)	276	
Crystal size	0.55 x 0.25 x 0.05 mm ³	
Theta range for data collection	2.59 - 29.64°	
Index ranges	-7<=h<=7, -11<=k<=10, -19<=l<=19	
Reflections collected	12262	
Independent reflections	4932 [$R_{int} = 0.0244$]	
Completeness to theta = 29.64°	99.1 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1 and 0.8934	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	4932 / 7 / 344	
Goodness-of-fit on F^2	1.073	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0366$, $wR_2 = 0.0961$	
R indices (all data)	$R_1 = 0.0447$, $wR_2 = 0.1008$	
Absolute structure parameter	0.13(7)	
Largest diff. peak and hole	0.266 and -0.257 e.Å ⁻³	

Tabela 18: Coordenadas Atômicas ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição de equivalência isotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6k**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	4179(1)	2274(1)	7211(1)	32(1)
O(11)	3088(6)	3871(3)	7402(2)	49(1)
O(12)	6735(5)	1779(4)	7436(2)	48(1)
O(13)	9084(5)	1538(3)	2462(2)	47(1)
N(11)	2133(6)	830(4)	7834(2)	39(1)
N(12)	4945(6)	2483(4)	2930(2)	37(1)
C(111)	4375(6)	2249(4)	5958(2)	28(1)
C(112)	2495(5)	3113(3)	5453(2)	34(1)
C(113)	2723(5)	3151(3)	4462(2)	34(1)
C(114)	4822(7)	2353(4)	3953(2)	32(1)
C(115)	6664(5)	1462(3)	4452(2)	34(1)
C(116)	6421(5)	1430(3)	5446(2)	33(1)
C(13)	6973(7)	2093(4)	2251(3)	36(1)
C(14)	6466(8)	2355(5)	1239(3)	39(1)
C(15)	8021(11)	1745(6)	473(3)	63(1)
C(16)	7062(11)	2194(6)	-338(3)	77(2)
O(17)	4798(9)	3235(7)	-100(3)	89(2)
O(16)	7062(11)	2194(6)	-338(3)	77(2)
C(17)	4798(9)	3235(7)	-100(3)	89(2)
C(18)	4466(10)	3224(7)	840(3)	65(1)
S(2)	9907(1)	7172(1)	2595(1)	33(1)
O(21)	7311(5)	7602(4)	2392(2)	52(1)
O(22)	10915(6)	5548(3)	2435(2)	52(1)
O(23)	5014(4)	7820(3)	7270(2)	36(1)
N(21)	11946(6)	8580(4)	1934(2)	40(1)
N(22)	9391(5)	7244(4)	6835(2)	36(1)
C(211)	9779(7)	7268(4)	3853(2)	28(1)
C(212)	7678(5)	6450(3)	4515(2)	32(1)
C(213)	7506(5)	6443(3)	5504(2)	31(1)
C(214)	9433(7)	7271(4)	5833(2)	28(1)
C(215)	11523(5)	8104(3)	5161(2)	34(1)
C(216)	11709(5)	8109(3)	4173(2)	34(1)
C(23)	7161(6)	7451(4)	7508(2)	30(1)
C(24)	7590(7)	7235(5)	8521(3)	39(1)
C(25)	9593(9)	6357(6)	8953(3)	60(1)
C(26)	9181(10)	6470(7)	9889(3)	80(2)
O(27)	6893(9)	7477(6)	10102(2)	72(1)
O(26)	9181(10)	6470(7)	9889(3)	80(2)
C(27)	6893(9)	7477(6)	10102(2)	72(1)
C(28)	6034(9)	7896(6)	9268(3)	55(1)

Tabela 19: Parâmetros de Substituição Anisotrópica ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para o composto **6k**.

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for NZ H2649. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
S(1)	30(1)	37(1)	33(1)	-10(1)	-8(1)	2(1)
O(11)	64(2)	43(1)	41(1)	-17(1)	-5(1)	5(1)
O(12)	30(1)	82(2)	38(2)	-17(1)	-12(1)	2(1)
O(13)	48(2)	56(2)	39(1)	-11(1)	-9(1)	19(1)
N(11)	33(1)	42(2)	40(2)	-4(1)	-4(1)	5(1)
N(12)	35(1)	50(2)	29(1)	-6(1)	-13(1)	8(1)
C(111)	24(2)	29(2)	33(2)	-8(1)	-8(1)	2(1)
C(112)	27(1)	35(1)	41(1)	-10(1)	-6(1)	9(1)
C(113)	28(1)	38(1)	37(1)	-3(1)	-10(1)	6(1)
C(114)	33(2)	34(2)	29(2)	-4(1)	-8(1)	1(1)
C(115)	31(1)	38(1)	35(1)	-10(1)	-6(1)	10(1)
C(116)	28(1)	36(1)	35(1)	-4(1)	-10(1)	8(1)
C(13)	41(2)	34(2)	34(2)	-9(1)	-6(1)	1(1)
C(14)	47(2)	44(2)	27(2)	-5(1)	-7(1)	-4(1)
C(15)	82(3)	62(3)	43(2)	-20(2)	-3(2)	17(2)
C(16)	103(4)	101(3)	33(2)	-16(2)	-21(2)	-3(2)
O(17)	68(3)	146(4)	44(2)	12(2)	-18(2)	-1(3)
O(16)	103(4)	101(3)	33(2)	-16(2)	-21(2)	-3(2)
C(17)	68(3)	146(4)	44(2)	12(2)	-18(2)	-1(3)
C(18)	52(3)	97(4)	41(2)	1(2)	-10(2)	16(2)
S(2)	30(1)	42(1)	27(1)	-9(1)	-9(1)	8(1)
O(21)	31(1)	89(2)	38(2)	-9(1)	-15(1)	6(1)
O(22)	75(2)	42(1)	44(2)	-19(1)	-13(1)	13(1)
O(23)	29(1)	44(1)	37(1)	-11(1)	-7(1)	5(1)
N(21)	33(2)	48(2)	35(2)	-2(1)	-2(1)	7(1)
N(22)	26(1)	50(2)	33(1)	-10(1)	-8(1)	6(1)
C(211)	30(2)	31(2)	25(2)	-7(1)	-9(1)	9(1)
C(212)	28(1)	35(1)	35(1)	-12(1)	-8(1)	-1(1)
C(213)	27(1)	35(1)	32(1)	-7(1)	-4(1)	-2(1)
C(214)	25(1)	31(2)	31(2)	-10(1)	-8(1)	9(1)
C(215)	26(1)	43(1)	36(1)	-12(1)	-10(1)	1(1)
C(216)	26(1)	41(1)	34(1)	-9(1)	-4(1)	1(1)
C(23)	36(2)	28(1)	28(2)	-6(1)	-7(1)	1(1)
C(24)	39(2)	42(2)	35(2)	-7(1)	-6(1)	1(1)
C(25)	46(2)	85(3)	43(2)	7(2)	-7(2)	8(2)
C(26)	77(3)	124(4)	38(2)	13(2)	-31(2)	-19(3)
O(27)	82(3)	97(3)	39(2)	-20(2)	-11(2)	4(2)
O(26)	77(3)	124(4)	38(2)	13(2)	-31(2)	-19(3)
C(27)	82(3)	97(3)	39(2)	-20(2)	-11(2)	4(2)
C(28)	67(3)	70(3)	32(2)	-19(2)	-10(2)	18(2)

Tabela 20: Comprimento de ligações [Å] e ângulos [°] para o composto 6k.

S(1)-O(11)	1.433(2)	C(116)-C(111)-C(112)	118.9(3)
S(1)-O(12)	1.437(2)	C(116)-C(111)-S(1)	121.0(2)
S(1)-N(11)	1.604(3)	C(112)-C(111)-S(1)	120.1(2)
S(1)-C(111)	1.755(3)	C(113)-C(112)-C(111)	119.9(2)
O(13)-C(13)	1.229(4)	C(112)-C(113)-C(114)	120.6(2)
N(12)-C(13)	1.353(5)	C(115)-C(114)-C(113)	119.9(3)
N(12)-C(114)	1.417(5)	C(115)-C(114)-N(12)	123.0(3)
C(111)-C(116)	1.385(4)	C(113)-C(114)-N(12)	117.1(3)
C(111)-C(112)	1.402(4)	C(116)-C(115)-C(114)	119.1(2)
C(112)-C(113)	1.375(3)	C(115)-C(116)-C(111)	121.6(2)
C(113)-C(114)	1.392(4)	O(13)-C(13)-N(12)	122.4(3)
C(114)-C(115)	1.392(4)	O(13)-C(13)-C(14)	122.2(3)
C(115)-C(116)	1.380(3)	N(12)-C(13)-C(14)	115.4(3)
C(13)-C(14)	1.474(5)	C(18)-C(14)-C(15)	105.1(4)
C(14)-C(18)	1.377(6)	C(18)-C(14)-C(13)	129.9(4)
C(14)-C(15)	1.377(6)	C(15)-C(14)-C(13)	124.9(4)
C(15)-C(16)	1.316(6)	C(16)-C(15)-C(14)	110.6(5)
C(16)-O(17)	1.440(6)	C(15)-C(16)-O(17)	106.4(4)
O(17)-C(18)	1.304(7)	C(18)-O(17)-C(16)	106.6(4)
S(2)-O(22)	1.428(3)	O(17)-C(18)-C(14)	111.0(5)
S(2)-O(21)	1.436(2)	O(22)-S(2)-O(21)	117.75(18)
S(2)-N(21)	1.602(3)	O(22)-S(2)-N(21)	107.56(18)
S(2)-C(211)	1.778(3)	O(21)-S(2)-N(21)	107.94(16)
O(23)-C(23)	1.225(3)	O(22)-S(2)-C(211)	107.57(15)
N(22)-C(23)	1.377(4)	O(21)-S(2)-C(211)	106.31(16)
N(22)-C(214)	1.406(5)	N(21)-S(2)-C(211)	109.56(16)
C(211)-C(212)	1.384(4)	C(23)-N(22)-C(214)	124.8(3)
C(211)-C(216)	1.391(4)	C(212)-C(211)-C(216)	120.6(3)
C(212)-C(213)	1.379(3)	C(212)-C(211)-S(2)	117.3(2)
C(213)-C(214)	1.391(4)	C(216)-C(211)-S(2)	122.1(3)
C(214)-C(215)	1.391(4)	C(213)-C(212)-C(211)	120.0(2)
C(215)-C(216)	1.379(3)	C(212)-C(213)-C(214)	119.9(2)
C(23)-C(24)	1.465(5)	C(215)-C(214)-C(213)	119.7(3)
C(24)-C(28)	1.378(6)	C(215)-C(214)-N(22)	118.4(3)
C(24)-C(25)	1.403(5)	C(213)-C(214)-N(22)	121.8(3)
C(25)-C(26)	1.317(7)	C(216)-C(215)-C(214)	120.6(2)
C(26)-O(27)	1.428(6)	C(215)-C(216)-C(211)	119.2(2)
O(27)-C(28)	1.316(5)	O(23)-C(23)-N(22)	122.4(3)
O(11)-S(1)-O(12)	120.08(16)	O(23)-C(23)-C(24)	123.2(3)
O(11)-S(1)-N(11)	106.79(17)	N(22)-C(23)-C(24)	114.4(3)
O(12)-S(1)-N(11)	106.20(15)	C(28)-C(24)-C(25)	104.8(4)
O(11)-S(1)-C(111)	107.75(15)	C(28)-C(24)-C(23)	125.7(3)
O(12)-S(1)-C(111)	106.41(16)	C(25)-C(24)-C(23)	129.5(4)
N(11)-S(1)-C(111)	109.31(15)	C(26)-C(25)-C(24)	108.8(5)
C(13)-N(12)-C(114)	128.6(3)	C(25)-C(26)-O(27)	109.0(4)
		C(28)-O(27)-C(26)	105.3(3)
		O(27)-C(28)-C(24)	112.0(4)

Tabela21: Coordenadas de hidrogênio ($\times 10^4$) e parâmetros de substituição isotrópica para o composto 6k.

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for NZ H2649.

	x	y	z	U(eq)
H(12)	3546	2860	2713	44
H(112)	1098	3659	5787	41
H(113)	1463	3714	4130	41
H(115)	8039	895	4121	41
H(116)	7661	844	5780	39
H(15)	9538	1105	523	75
H(16)	7716	1898	-944	93
H(17)	3774	3804	-532	107
H(18)	3064	3735	1195	78
H(11A)	430(40)	1140(50)	7740(30)	59(12)
H(11B)	2600(80)	-240(30)	7720(30)	64(13)
H(21A)	13720(20)	8360(40)	1850(30)	44(10)
H(21B)	11400(70)	9680(20)	1930(30)	44(10)
H(22)	10867	7086	7043	43
H(212)	6383	5906	4294	38
H(213)	6104	5885	5949	37
H(215)	12806	8662	5381	41
H(216)	13107	8668	3726	40
H(25)	10984	5789	8631	72
H(26)	10214	5975	10338	96
H(27)	6163	7774	10702	86
H(28)	4553	8559	9192	66

Tabela 22: Ligações de hidrogênio para o composto 6k.

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(12)-H(12)...O(22)#1	0.86	2.53	3.240(4)	141
N(11)-H(11A)...O(12)#1	0.933(10)	2.053(11)	2.984(4)	176(3)
N(11)-H(11B)...O(23)#2	0.918(10)	2.08(2)	2.952(4)	158(4)
N(21)-H(21A)...O(21)#3	0.915(10)	2.157(19)	3.000(4)	153(3)
N(21)-H(21B)...O(13)#4	0.918(10)	2.05(2)	2.896(4)	154(3)
N(22)-H(22)...O(23)#3	0.86	2.31	3.119(4)	156.1

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1, y, z$ #2 $x, y-1, z$ #3 $x+1, y, z$ #4 $x, y+1, z$

ANEXO IV

Artigos Publicados

