



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**Síntese, funcionalização e prospecção biológica de  
fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos  
heteroaromáticos subexplorados**

**Fernando Fumagalli**

**Ribeirão Preto  
2019**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO**

**FERNANDO FUMAGALLI**

**Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos  
heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos  
subexplorados**

Ribeirão Preto  
2019

**FERNANDO FUMAGALLI**

**Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos subexplorados**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

**Orientado:** Fernando Fumagalli

**Orientador(a):** Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

**Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 18/01/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.**

Ribeirão Preto  
2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Fumagalli, F.  
Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseado em núcleos heteroaromáticos subexplorados. Ribeirão Preto, 2019.  
218 p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos  
Orientador: Prof. Dr. Flavio da Silva Emery

1. Núcleos heterocíclicos 2. Fragmentos 3. *N*-óxido 4. Piridona 5. Piridazinona 6. Furanopiridina

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Fernando Fumagalli

Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseado em núcleos heteroaromáticos subexplorados.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e sintéticos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

*Dedico este trabalho aos meus pais, exemplos de força, coragem, simplicidade e determinação.*

# Agradecimentos

*À minha família, por todo apoio e confiança depositados em mim.*

*Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery pelos ensinamentos e oportunidades que me ofereceu e pela enorme dedicação e entusiasmo durante o desenvolvimento deste projeto.*

*Aos meus amigos e colegas do laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal (QHETEM) pelos ensinamentos e pelo clima descontraído e agradável para desenvolver o trabalho.*

*As minhas amigas, Luciana, Shaiani e Estela que tornaram essa etapa mais leve e feliz.*

*À FAPESP pelas bolsas concedidas e financiamento dos projetos (Doutorado Regular e BEPE [Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior] (processo FAPESP/CAPES nº 2015/06588-5 e 2016/24448-9, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)/Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)).*

*À CAPES (O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001) e CNPQ (41896/2015-9) pelo financiamento de projetos no Laboratório de Química Heterocíclica e Medicinal.*

*Aos funcionários da secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Eleni Angeli Passos, Rafael Braga Poggi e Rosana dos Santos Florêncio, por toda a ajuda durante todo o doutorado.*

*A todos os professores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto e da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que de alguma forma contribuíram para a minha formação.*

*Ao Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan e suas orientandas Camila Maríngolo Ribeiro e Mariana Cristina Solcia pela realização e discussão dos experimentos de avaliação da atividade antituberculose dos compostos furanopiridínicos sintetizados e apresentados nesta tese.*

*Ao técnico Murilo Helder de Paula pela enorme contribuição durante os experimentos e análises de RMN.*

*Aos técnicos José Carlos Tomaz, Izabel Cristina Casanova Turatti e Jacqueline Nakau Mendonça Galiote Silva pela realização das análises espectrometria de massas.*

*Ao técnico Vinicius Palaretti e Clóvis Reis da Silva Junior pela paciência na realização das análises de RMN e Infravermelho, respectivamente.*

*A todos os que, de alguma forma, colaboraram para a concretização deste trabalho.*



*Success in research needs four Gs: Glück, Geduld, Geschick und Geld.*

*“Luck, patience, skill and money.”*

***Paul Ehrlich - Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908***

*Every story has an end*

*but in life*

*Every end is a new beginning*

***(Unknown)***

## RESUMO

FUMAGALLI, F. **Síntese, funcionalização e prospecção biológica de fragmentos heterocíclicos baseados em núcleos heteroaromáticos subexplorados**. 2018. 239 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

O aumento do conhecimento sobre os mecanismos macromoleculares de diversas doenças tem permitido a identificação de vários alvos terapêuticos, porém o desenvolvimento de fármacos para esses alvos não seguiu na mesma velocidade. Além disso, a presença de padrões estruturais inovadores nesses fármacos é baixa. Neste cenário, buscamos, ao mapear o espaço químico medicinal de compostos heteroaromáticos, introduzir novos fragmentos úteis no desenvolvimento de compostos bioativos inovadores. Para tanto, duas abordagens foram avaliadas: 1) Estudo da viabilidade de síntese de dois núcleos heteroaromáticos sem síntese descrita na literatura. 2) Estudo de uma nova rota sintética para obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, bem como a viabilidade de sua funcionalização e aplicação no desenvolvimento de compostos com atividade antituberculose. Em relação a primeira abordagem (Capítulo 1), para o núcleo 22 (piridazina-piridona) foi possível explorar uma rota sintética que, embora, ainda não tenha sido possível obter o composto desejado, o mesmo necessita apenas de uma etapa de aromatização para ser obtido. Já para o núcleo 20 (pirido-piridazinona), após o estudo de diversas estratégias sintéticas, foi possível obtê-lo, em baixos rendimentos, e, portanto, a otimização da rota sintética, bem como a completa caracterização dele, ainda serão necessários. Durante a exploração das diversas estratégias para a síntese do núcleo 20, foi possível, a partir de resultado inesperado em uma delas, verificar uma nova rota sintética para compostos furo[2-3-*b*]piridina substituídos nas posições C-2 e C-3, o que foi objeto de estudo da segunda abordagem descrita nesta tese (Capítulo 2). Utilizando condições brandas e livre de metais, foi possível obter diversas furanopiridinas com diferentes substituições em C-2 (arílico ou alquílico), utilizando diversos cloretos de ácidos ou anidridos. Além disso, foi verificado que o anel furânico do núcleo furanopiridínico é estável na reação de hidrólise do éster em C-3, porém quando na presença de hidrazina é formado um novo padrão estrutural com anel pirazolona, proveniente da abertura do anel furano. Em relação a reatividade química da porção piridínica desse núcleo, em reações de ativação da ligação C–H, foi possível realizar a borilação seguida de acoplamento cruzado de Suzuki na posição C-5. Já arilação radicalar ocorreu em C-4 e a fluorinação direta em C-6. Porém, os rendimentos destas reações não foram satisfatórios. Com isso, foi avaliado a reatividade do derivado *N*-óxido da furanopiridina com diferentes agentes ativantes e nucleófilos. Com o uso de anidrido triflico como agente ativante, foi possível a iodação em C-5, bromação em C-4 e hidroxilação em C-4 e C-6. Já utilizando PyBroP, como ativante, foi possível realizar reações de aminação nas posições C-4, C-5 e C-6. Esses compostos tiveram a atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis* avaliada, onde um dos compostos apresentou atividade promissora, tanto contra cepas laboratoriais, quanto cepas de isolados clínicos multirresistentes. Além disso, esse composto apresentou alto índice de seletividade, e por ser um fragmento, permitirá futuras otimizações estruturais.

Palavras-chave: Núcleos heterocíclicos; Fragmentos; *N*-óxido; Piridona; Piridazinona; Furanopiridina

## ABSTRACT

FUMAGALLI, F. **Synthesis, functionalization and bioprospection of heterocyclic fragments based on underexplored heteroaromatic cores**. 2018. 239 f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

The increasing knowledge about the macromolecular mechanisms of different diseases allowed the identification of several therapeutic targets over the years. However, the development of drugs to these targets did not follow the same rate. In addition, the introduction of innovative frameworks in new drugs is unsatisfactory. In this scenario, we aim to introduce new useful fragments for application in the development of innovative bioactive compounds, by charting the medicinal chemical space of heteroaromatic compounds. For this purpose, two approaches were evaluated: 1) Develop a feasible synthetic strategy to obtain two new heteroaromatic cores (Cores 20 and 22); 2) Develop a new synthetic route to obtain the furo[2,3-*b*]pyridine core, chemical elaborate it and screening it against *Mycobacterium tuberculosis*. For the first approach (Chapter 1), one aromatization step is needed to obtain core 22 (pyridazine-pyridone). On the other hand, after evaluating several synthetic strategies, it was possible to obtain core 20 (pyrido-pyridazinone) in low yields. Therefore, a synthetic route optimization and a complete characterization are still required for 20. An unexpected result in attempt to obtain core 20, resulted in a new synthetic route to furo[2-3-*b*]pyridine, C-2 and C-3 substituted, that was explored in the second approach (Chapter 2). Using mild and metal-free conditions, it was possible to obtain various furopyridines with different substitutions patterns at C-2 (aryl or alkyl) using either acyl chlorides or anhydrides. In addition, the furan moiety in this core, showed to be stable under the C-3-ester hydrolysis, however, in solution, hydrazine opens the furan ring to form a new pyrazolone ring. Regarding the chemical reactivity of the pyridine moiety in the furopyridine core, it was possible to perform the C–H borylation followed by Suzuki coupling reaction at the C-5 position. Furthermore, radical arylation at C-4 and direct fluorination at C-6 had not satisfactory yields. Therefore, the reactivity of the furopyridine *N*-oxide derivative with nucleophiles using different activating agents was studied. Using triflic anhydride, as an activating agent, it was possible to iodinate at C-5, brominated at C-4 and hydroxylated at C-4 and C-6. Using PyBroP, as an activator, it was possible to perform amination reactions at positions C-4, C-5 and C-6. In the end, our *in-house* library of furopyridines was screened against *Mycobacterium tuberculosis* and it was found a promising selective bioactive compound against different multidrug-resistant strains of this mycobacteria. Furthermore, this compound is a fragment, which will allow future structural optimization.

Keywords: Heterocycle core; Fragments; *N*-oxide; pyridone; pyridazinone; furopyridine

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1.</b> Fármacos desenvolvidos com estratégias de FBDD, com os fragmentos iniciais destacados. ....  | 3  |
| <b>Figura 2.</b> Fluxograma de FBDD, processos de seleção do alvo até a o ciclo de elaboração química de fragmentos. ....   | 4  |
| <b>Figura 3.</b> Núcleos heteroaromáticos com potencial aplicação na química medicinal descritos por Pitt e colaboradores (Pitt et al., 2009). ....   | 8  |
| <b>Figura 4.</b> Comparação da basicidade de ligação de hidrogênio dos núcleos <b>20</b> e <b>22</b> com outros anéis heterociclos conhecidos. ....   | 10 |
| <b>Figura 5.</b> Diferenças no padrão do tipo ftalizinona e cinolinona e fármacos que contém esses padrões estruturais ....   | 11 |
| <b>Figura 6.</b> Diferenças no padrão 2-quinolinona e isoquinolinona e fármacos que contém esses padrões estruturais ....   | 15 |
| <b>Figura 7.</b> Comparativo dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ de <b>43</b> e núcleo <b>20</b> com as principais atribuições de sinais com deslocamentos químicos na região de 6 a 9 ppm. ....   | 34 |
| <b>Figura 8.</b> Regioisômeros das furanopiridinas ....   | 50 |
| <b>Figura 9.</b> Produtos naturais como núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina ....  | 51 |
| <b>Figura 10.</b> Exemplos de compostos bioativos com o núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina ....  | 51 |
| <b>Figura 11.</b> Exemplos de fármacos ou candidato a fármaco contento o anel pirazolona. ....  | 72 |
| <b>Figura 12.</b> Comparativo entre espectros de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para reação entre <b>61a</b> + PyBroP em $\text{CD}_3\text{CN}$ (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de <b>64</b> e <b>30a</b> em $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linha 2: <b>73</b> em $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente ....         | 88 |
| <b>Figura 13.</b> Comparativo entre espectros de RMN de $^1\text{H}$ obtidos para reação entre <b>61a</b> + PyBroP + DIPEA em $\text{CD}_3\text{CN}$ (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de <b>64</b> e <b>30a</b> em $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linha 2: <b>73</b> em $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente..... | 89 |
| <b>Figura 14.</b> Principais fatores estruturais para atividade contra MTB. ....  | 93 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Esquema 1.</b> Técnicas que tiveram grande impacto, a partir da década de 60, no desenvolvimento de novos fármacos. ....             | 1  |
| <b>Esquema 2.</b> Formas tautoméricas dos núcleos <b>20</b> e <b>22</b> e estruturas dos compostos benzofundidos relacionados.....      | 10 |
| <b>Esquema 3.</b> Alternativas sintéticas para construção do anel piridazinona em padrões estruturais do tipo cinolinona.....           | 12 |
| <b>Esquema 4.</b> Formação do anel piridazinona por condensação à carbonila em compostos dicetônicos. ....                              | 13 |
| <b>Esquema 5.</b> Formação do anel piridazinona a partir de monofenilhidrazona utilizando ilida de fósforo. ....                        | 13 |
| <b>Esquema 6.</b> Formação do anel piridazinona pelo rearranjo de 1-amino-oxindol. ....   | 14 |
| <b>Esquema 7.</b> Formação do anel piridazinona a partir da ciclização de compostos dirail-diazo.....                                   | 14 |
| <b>Esquema 8.</b> Possíveis rotas para preparação do núcleo <b>20</b> baseados em metodologias já descritas.....                        | 15 |
| <b>Esquema 9.</b> Alternativas sintéticas para construção do anel piridona em padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona.....         | 16 |
| <b>Esquema 10.</b> Formação do anel piridona a partir da ciclização pela condensação de do grupamento amida a cetonas ou aldeídos ..... | 17 |
| <b>Esquema 11.</b> Formação do anel piridona a partir da ciclização a partir de compostos ciano.....                                    | 18 |
| <b>Esquema 12.</b> Formação do anel piridona a partir de reações do tipo Pomeranz–Fritsch. ....   | 18 |
| <b>Esquema 13.</b> Formação do anel piridona a partir de cicloadição .....  | 19 |
| <b>Esquema 14.</b> Formação do anel piridona a partir de reação de ciclização redutiva de Heck. ....                                    | 19 |
| <b>Esquema 15.</b> Formação do anel piridona explorando a reatividade de nitronas. ....   | 20 |
| <b>Esquema 16.</b> Formação do anel piridona através de ativação da ligação C–H.....  | 20 |
| <b>Esquema 17.</b> Possíveis rotas para preparação do núcleo <b>22</b> baseados em metodologias já descritas.....                       | 21 |
| <b>Esquema 18.</b> Retrossíntese proposta para o núcleo <b>20</b> .....   | 22 |
| <b>Esquema 19.</b> Retrossíntese proposta para o núcleo <b>22</b> .....   | 22 |
| <b>Esquema 20.</b> Estratégias de síntese do núcleo <b>20</b> .....   | 25 |
| <b>Esquema 21.</b> Estratégia de síntese do núcleo <b>22</b> .....  | 25 |
| <b>Esquema 22.</b> Estratégia de introdução do grupo amino em C-2 de <b>23</b> . ....   | 26 |
| <b>Esquema 23.</b> C–H fluorinação de <b>23a</b> .....  | 27 |
| <b>Esquema 24.</b> Estratégia sintética para obtenção de <b>29</b> . ....   | 28 |
| <b>Esquema 25.</b> Cloração do <i>N</i> -óxido <b>28</b> .....  | 28 |
| <b>Esquema 26.</b> Tentativas de aminação do composto <b>31a</b> . ....   | 29 |
| <b>Esquema 27.</b> Estratégia de heterociclização baseada na aminação direta na ligação C–H de derivados piridínicos.....               | 31 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 28.</b> Continuação da estratégia de heterociclização baseada na aminação direta da ligação C–H.....                            | 32 |
| <b>Esquema 29</b> Tentativa de rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 <b>41a</b> e <b>43</b> . ....                                       | 33 |
| <b>Esquema 30.</b> Propostas mecanísticas para o rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 <b>41a</b> e <b>43</b> .....                      | 34 |
| <b>Esquema 31.</b> Síntese do material de partida <b>24</b> .....  | 35 |
| <b>Esquema 32.</b> Estratégia inicial para obtenção do núcleo <b>22</b> . ....   | 36 |
| <b>Esquema 33.</b> Reações de descarboxilação e heterociclização no preparo de intermediário da síntese do núcleo <b>20</b> .....          | 37 |
| <b>Esquema 34.</b> Estratégias para a aromatização de <b>49</b> . ....   | 38 |
| <b>Esquema 35.</b> Estratégias de síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina a partir de derivados furânicos.....                      | 52 |
| <b>Esquema 36.</b> Estratégia sintética mais empregada para o preparo do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....                          | 53 |
| <b>Esquema 37.</b> Principais estratégias sintéticas para compostos furo[2,3- <i>b</i> ]piridínicos a partir de derivados piridínicos..... | 54 |
| <b>Esquema 38.</b> Tentativa de reação de Wittig-Horner com derivado do tipo Reissert fosfonado da furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....       | 55 |
| <b>Esquema 39.</b> Exploração da reatividade da porção piridínica de derivado <i>N</i> -óxido de furo[2,3- <i>b</i> ]piridina .....        | 56 |
| <b>Esquema 40.</b> Reação de bromação e nitração do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina. ....  | 57 |
| <b>Esquema 41.</b> Reação de litiação do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina seguida de adição eletrofílica. ....                          | 57 |
| <b>Esquema 42.</b> Reações de abertura da porção furânica do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina. ....                                     | 58 |
| <b>Esquema 43.</b> Estratégias para obtenção seletiva e eficiente de <b>30a</b> . ....   | 63 |
| <b>Esquema 44.</b> Estratégia para avaliar a estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina .....                  | 63 |
| <b>Esquema 45.</b> Estratégias de funcionalização direta ou com o derivado <i>N</i> -óxido do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....     | 64 |
| <b>Esquema 46.</b> Rota inicial de síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina .....  | 66 |
| <b>Esquema 47.</b> Equilíbrio entre DMAP e <i>N</i> -acetil DMAP.....  | 68 |
| <b>Esquema 48.</b> Mecanismo reacional proposto para a síntese do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....                                 | 69 |
| <b>Esquema 49.</b> Síntese de derivados piridina- <i>N</i> -óxidos .....   | 69 |
| <b>Esquema 50.</b> Escopo da reação de síntese do núcleo furanopiridínico .....  | 70 |
| <b>Esquema 51.</b> Estudo da reatividade da porção furânica do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina .....                                   | 71 |
| <b>Esquema 52.</b> Mecanismo proposto para reação de abertura do anel furânico .....   | 71 |
| <b>Esquema 53.</b> Formas tautoméricas do anel diidropirazolona .....  | 72 |
| <b>Esquema 54.</b> Reação de fluorinação e arilação radicalar em <b>30a</b> .....  | 74 |
| <b>Esquema 55.</b> Estratégia de borilação aplicada ao núcleo <b>30a</b> . ....  | 75 |
| <b>Esquema 56.</b> Mecanismo proposto para a borilação do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina ..   | 75 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 57.</b> Preparação do derivado <i>N</i> -óxido <b>61a</b> e tentativa de alquenação do núcleo furanopiridínico. ....                      | 77 |
| <b>Esquema 58.</b> Reações de adição nucleofílica à <b>61a</b> utilizando anidrido trifílico como ativante e sais de tetrabutilamônio. ....          | 78 |
| <b>Esquema 59.</b> Reação de adição nucleofílica de <b>61a</b> utilizando anidrido trifílico e amônia .....  | 79 |
| <b>Esquema 60.</b> Hidroxilação da porção piridínica do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina .....  | 80 |
| <b>Esquema 61.</b> Reação de aminação direta C–H em <b>61a</b> utilizando PyBroP como agente ativante.....   | 81 |
| <b>Esquema 62.</b> Preparação dos derivados <i>N</i> -óxido furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....  | 83 |
| <b>Esquema 63.</b> Escopo a reação de adição nucleofílica à <b>61</b> utilizando PyBroP como agente ativante.....                                    | 84 |
| <b>Esquema 64.</b> Propostas mecanísticas para formação dos produtos de adição nucleofílica à <b>61</b> utilizando PyBroP como agente ativante. .... | 86 |
| <b>Esquema 65.</b> Aminação de <b>61c</b> com pirrolidina .....  | 87 |
| <b>Esquema 66.</b> Reação de <b>61a</b> com PyBroP e DIPEA sem adição de nenhum nucleófilo .....   | 90 |
| <b>Esquema 67.</b> Tentativa de cicloadição com o núcleo furanopiridínico e o anel furano .....  | 90 |
| <b>Esquema 68.</b> Estratégia para a aplicação do núcleo furo[2,3- <i>b</i> ]piridina contra MTB.. ..  | 91 |
| <b>Esquema 69.</b> Síntese dos derivados amidas <b>76a</b> e <b>76b</b> .....  | 92 |

## **LISTA DE TABELAS**

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1.</b> Otimização das condições reacionais para a síntese do anel furo[2,3- <i>b</i> ]piridina.....  | 67 |
| <b>Tabela 2.</b> Otimização das condições reacionais para reação de aminação direta de <b>61a</b> .....  | 81 |
| <b>Tabela 3.</b> Nucleofilicidade e pKa dos nucleófilos utilizados na reação de aminação da furanopiridina <i>N</i> -óxido). .....   | 85 |
| <b>Tabela 4.</b> Concentração inibitória mínima (MIC <sub>90</sub> ) contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv, citotoxicidade (IC <sub>50</sub> ) contra macrófago (J774A.1) e fibroblasto pulmonar humano (MRC-5), e índice de seletividade (SI) dos compostos..... | 94 |
| <b>Tabela 5.</b> Concentração inibitória mínima (μM) dos compostos e antibióticos, utilizados no tratamento de tuberculose, contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv e isolados clínicos resistentes e suas classificações (média ± desvio padrão). .....            | 96 |



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

|                    |   |
|--------------------|---|
| ®                  | Marca registrada  |
| TOF                | " <i>time-of-flight</i> " (tempo de voo)  |
| JosiPhos           | ( <i>R</i> )-1-[( <i>S<sub>P</sub></i> )-2-(Diciclohexilfosfino)ferrocenil]etil <i>di</i> <i>terc</i> -butilfosfina |
| DBU                | 1,8-Diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno  |
| HOBt               | 1-hidroxibenzotriazol   |
| CyJohnPhos         | 2-(Diciclohexilfosfino)bifenil  |
| DDQ                | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona  |
| XPhos              | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil  |
| SPhos              | 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil   |
| <i>m</i> CPBA      | Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico   |
| TFSA               | Ácido triflico  |
| TFA                | Ácido trifluoracético   |
| Aquec.             | Aquecimento   |
| TPSA               | Área de superfície polar  |
| BEPE               | Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior   |
| TBAB               | Brometo de tetrabutilamônio   |
| cat.               | Catalisador   |
| COD                | Ciclooctadieno  |
| CYP <sub>450</sub> | Citocromo P450  |
| EDCI               | Cloridrato de <i>N</i> -(3-dimetil-aminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida   |
| DCP                | Clorofosfato de dietila   |
| MIC <sub>90</sub>  | Concentração Inibitória Mínima  |
| CNPq               | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico   |
| <i>J</i>           | Constante de Acoplamento  |
| pK <sub>BHX</sub>  | Constante de basicidade de ligação de hidrogênio  |
| pK <sub>a</sub>    | Constante de dissociação ácida  |
| CAPES              | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior   |
| COSY               | Correlação Espectroscópica  |
| HMBC               | Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação  |
| HSQC               | Correlação Heteronuclear Única Quântica   |
| CCD                | Cromatografia em Camada Delgada   |
| CG-EM              | Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas  |
| FBDD               | Desenvolvimento de Fármacos Baseado em Fragmentos   |
| SBDD               | Desenvolvimento de Fármacos baseado na Estrutura  |
| δ                  | Deslocamento Químico  |
| DCE                | Dicloroetano  |
| DCM                | Diclorometano   |
| DIPEA              | Diisopropiletilamina  |
| DMAc               | Dimetilacetamida  |
| DMAP               | Dimetilaminopiridina  |
| DMF                | Dimetilformamida  |
| DMSO               | Dimetilsulfóxido  |

|                  |  |
|------------------|--|
| DME              | Dimetoxietano  |
| d                | Dupleto  |
| dd               | duplo-dupleto  |
| REMA             | Ensaio de Microtitulação Resazurina                                  |
| eq.              | Equação  |
| equiv.           | Equivalente  |
| HRMS             | Espectrometria de massas de alta resolução                           |
| TBAF             | Fluoreto de tetrabutylamônio   |
| FAPESP           | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo                 |
| BRAF             | Gene humano que produz a proteína B-Raf                              |
| HBA              | Grupos Aceptores de Ligação de Hidrogênio                            |
| HBD              | Grupos Doadores de Ligação de Hidrogênio                             |
| Hal.             | Halogênio  |
| PyBOP            | Hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tripirrolidinofosfônio        |
| PyBroP           | Hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio                     |
| TBAOH            | Hidróxido de tetrabutylamônio  |
| IC <sub>50</sub> | Índice de Citotoxicidade   |
| SI               | Índice de Seletividade   |
| IV               | Infravermelho  |
| TBAI             | Iodeto de tetrabutylamônio   |
| ESI              | Ionização por eletron spray  |
| Bcl-2            | Linfoma de célula B 2  |
| LogP             | Logaritmo do coeficiente de partição óleo-água                       |
| LogS             | Logaritmo do coeficiente de solubilidade em água                     |
| m                | Multiplete   |
| MDR              | (Multidrug Resistance) Resistente a múltiplos fármacos               |
| MTB              | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                                    |
| NFSI             | <i>N</i> -fluorbenzenosulfonimida                                    |
| NFOBS            | <i>N</i> -Fluor- <i>o</i> -benzenodisulfonimida                      |
| NMP              | <i>N</i> -metilpirrolidina   |
| Nu               | Nucleófilo   |
| ppm              | Partes por milhão  |
| UHP              | Peróxido de carbamida  |
| Bpin             | Pinacol borana   |
| Pyr              | Pirrolidina  |
| p. f.            | Ponto de Fusão   |
| Vmin             | Potencial eletrostático molecular minimizado                         |
| q                | Quadrupleto  |
| LcK              | Quinase específica de linfócito                                      |
| CB1-R            | Receptor Canabinóide do tipo 1                                       |
| reflux.          | Refluxo  |
| RO3              | Regra dos 3  |
| m/z              | Relação massa/carga  |
| QSAR             | Relação Quantitativa entre a Estrutura química e Atividade biológica |

|                  |  |
|------------------|--|
| RMN              | Ressonância Magnética Nuclear          |
| s                | Simpleto                               |
| AIDS             | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| SN <sub>Ar</sub> | Substituição Nucleofílica Aromática    |
| t.a.             | Temperatura ambiente                   |
| Boc              | terc-butoxicarbonila                   |
| TFE              | Tetrafluoretileno                      |
| THF              | Tetraidorfurano                        |
| TMS              | Tetrametilsilano                       |
| HTS              | Triagem de alto desempenho             |
| TEA              | Trietilamina                           |
| Tf               | Triflato                               |
| t                | Tripleto                               |
| TB               | Tuberculose                            |
| HCV              | Vírus da Hepatite C                    |
| HIV              | Vírus da Imunodeficiência Humana       |

## SUMÁRIO

|  |             |
|--|-------------|
| <b>RESUMO</b> .....  | <b>I</b>    |
| <b>ABSTRACT</b> .....  | <b>II</b>   |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b> .....  | <b>III</b>  |
| <b>LISTA DE ESQUEMAS</b> .....   | <b>IV</b>   |
| <b>LISTA DE TABELAS</b> .....  | <b>VII</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS</b> .....  | <b>VIII</b> |
| <b>APRESENTAÇÃO</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>CAPÍTULO 1</b> .....  | <b>7</b>    |
| 1.1. INTRODUÇÃO .....  | 8           |
| 1.2. OBJETIVOS .....   | 22          |
| 1.2.1. <i>Objetivos Gerais</i> .....   | 22          |
| 1.2.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....  | 22          |
| 1.3. MATERIAS E PLANEJAMENTO .....   | 23          |
| 1.3.1. <i>Materiais</i> .....  | 23          |
| 1.3.2. <i>Planejamento Sintético</i> .....   | 24          |
| 1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 26          |
| 1.4.1. <i>Síntese do Núcleo 20</i> .....   | 26          |
| 1.4.2. <i>Síntese do Núcleo 22</i> .....   | 35          |
| 1.5. CONCLUSÕES .....  | 39          |
| 1.6. EXPERIMENTAL.....   | 41          |
| 1.6.1. <i>Metodologias sintéticas e dados espectrais</i> .....   | 41          |
| <b>CAPÍTULO 2</b> .....  | <b>49</b>   |
| 2.1 INTRODUÇÃO .....   | 50          |
| 2.2 OBJETIVOS .....  | 59          |
| 2.2.1. <i>Objetivos Gerais</i> .....   | 59          |
| 2.2.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....  | 59          |
| 2.3 MATERIAS E PLANEJAMENTO .....  | 61          |
| 2.3.1. <i>Materiais</i> .....  | 61          |
| 2.3.2. <i>Planejamento Sintético</i> .....   | 62          |
| 2.3.3. <i>Avaliação da atividade biológica contra Mycobacterium tuberculosis</i> ....  | 64          |
| 2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....   | 66          |
| 2.4.1. <i>Estudo da nova metodologia para a síntese do núcleo furo[2,3-b]piridina</i>  | 66          |
| 2.4.2. <i>Avaliação da estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3-b]piridina</i>   | 70          |
| 2.4.3. <i>Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3-b]piridina através da funcionalização direta</i> ..... | 73          |

|  |            |
|--|------------|
| 2.4.4. Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3-<br>b]piridina através da funcionalização direta do derivado N-óxido..... | 77         |
| 2.4.5. Avaliação da atividade biológica dos fragmentos com o núcleo furo[2,3-<br>b]piridina contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....         | 90         |
| 2.5 CONCLUSÕES.....  | 97         |
| 2.6. EXPERIMENTAL.....   | 99         |
| 2.6.1. Metodologias sintéticas e dados espectrais.....   | 99         |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>117</b> |
| <b>APÊNDICES .....</b>   | <b>141</b> |

## ***APRESENTAÇÃO***

---

O desenvolvimento de novos fármacos é uma necessidade bastante discutida na literatura (Kinch, Merkel, *et al.*, 2014). No entanto, o descobrimento de novas entidades químicas ou padrões estruturais inovadores, capazes de interagir seletivamente com um alvo molecular e possibilitar que esses compostos venham a se tornar um candidato a fármaco é um processo desafiador (O'connell *et al.*, 2012).

O processo evolutivo de descoberta de fármacos pode ter seu início definido na prospecção biológica de produtos naturais, sem envolvimento de planejamento teórico baseado em alvos moleculares. No entanto, com os avanços computacionais e tecnológicos, a abordagem se tornou mais racional e automatizada (Esquema 1) (Murray e Rees, 2009).



**Esquema 1.** Técnicas que tiveram grande impacto, a partir da década de 60, no desenvolvimento de novos fármacos. QSAR (relação quantitativa entre a estrutura química e atividade biológica), SBDD (Desenvolvimento de Fármacos baseado na estrutura), HTS (triagem de alto desempenho) e FBDD (Desenvolvimento de fármaco baseado em fragmento) (Murray e Rees, 2009).

Atualmente, a indústria farmacêutica utiliza diferentes abordagens para a descoberta de fármacos, usualmente, em paralelo. Por não existir uma abordagem ideal, a combinação de duas ou mais destas técnicas, como as acima apresentadas, aumenta a chance de obtenção de um novo composto líder. Neste contexto, compostos líderes – ou “*lead compounds*”, são compostos inovadores que apresentam atividade relevante em modelos vivos, e que tem mecanismo de ação, e propriedades farmacocinéticas e físico-químicas bem definidas (por exemplo: perfil de absorção, distribuição e metabolismo) (Murray e Rees, 2009; Hughes *et al.*, 2011; Katsuno *et al.*, 2015).

Ainda hoje, o desenvolvimento de compostos líderes é predominantemente baseado na otimização de compostos biologicamente ativos, descobertos em campanhas de bioprospecção de bibliotecas de origem natural ou sintética (Rees *et*

*al.*, 2015). O processo de otimização, em geral, envolve apenas o incremento de características físico-químicas ou pequenas modificações estruturais em estudo das relações entre a estrutura química e atividade biológica (SAR ou QSAR). Esta abordagem tem grandes chances de gerar novos compostos líderes, no entanto são pobres em inovação estrutural, uma das razões que justificam o baixo número de fármacos inovadores lançado no mercado nos últimos anos (Kinch, Haynesworth, *et al.*, 2014; Kesselheim *et al.*, 2015).

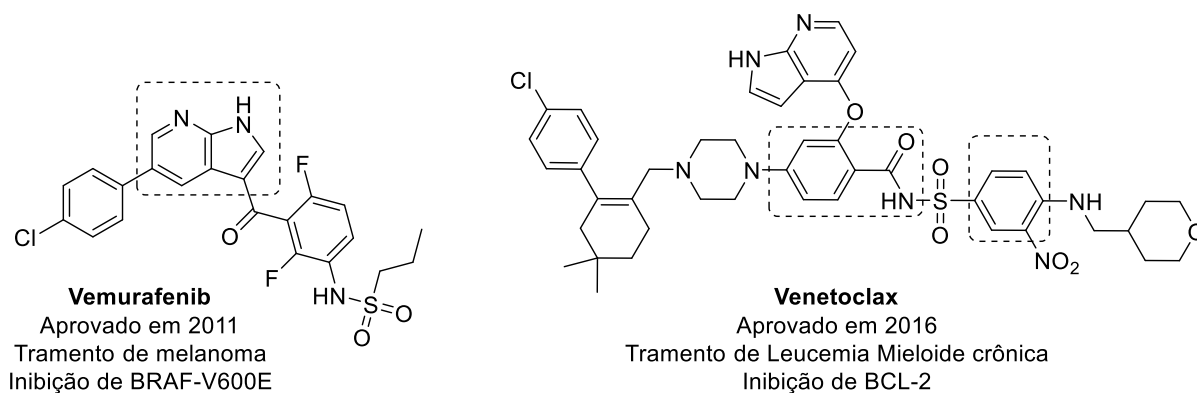
É de se ressaltar então, que a falta de inovação estrutural em fármacos é resultado também da utilização, durante a triagem de novos candidatos, de grandes bibliotecas de compostos estruturalmente similares, com a consequente diminuição do sucesso na descoberta de fármacos. Neste cenário, surge um consenso de que, o tamanho da biblioteca utilizada não é o mais fundamental, mas sim a diversidade química desta (Galloway *et al.*, 2010; Rees *et al.*, 2015; Keserú *et al.*, 2016).

Mesmo com o desenvolvimento de métodos computacionais e/ou automatizados, como o HTS (*High Throughput Screening*), para a melhoria na qualidade e eficiência no descobrimento de novos fármacos, é indiscutível que esse alto investimento não resultou em um significativo aumento de novas entidades químicas introduzidas no mercado (Chen *et al.*, 2015; Kinch e Griesenauer, 2018). Embora se defenda que ainda é cedo para avaliar a produtividade das técnicas mais recentes (já que um fármaco pode levar de 10-15 anos para chegar no mercado), ainda há a necessidade de desenvolvimento de abordagens alternativas que acelerem a descoberta de novos candidatos terapêuticos para os mais diversos alvos moleculares (Hajduk e Greer, 2007). Assim, em função da pressão comercial e da predisposição dos químicos medicinais à busca pelo padrão estrutural mínimo que mantém atividade biológica em uma determinada estrutura de composto bioativo (Drysdale, 2015), surgiu a abordagem de descoberta de fármaco baseado em fragmentos (FBDD), que por muitos é considerada a técnica dos anos 2000s (Murray e Rees, 2009; Erlanson *et al.*, 2016; Murray e Rees, 2016).

No ambiente da descoberta de pequenas moléculas como fármacos, FBDD é hoje considerada uma estratégia validada tanto na academia quanto nas grandes empresas farmacêuticas (Keserú e Hann, 2017). Após mais de 20 anos da utilização dessa abordagem (Erlanson *et al.*, 2016), mais de 30 candidatos à fármacos foram



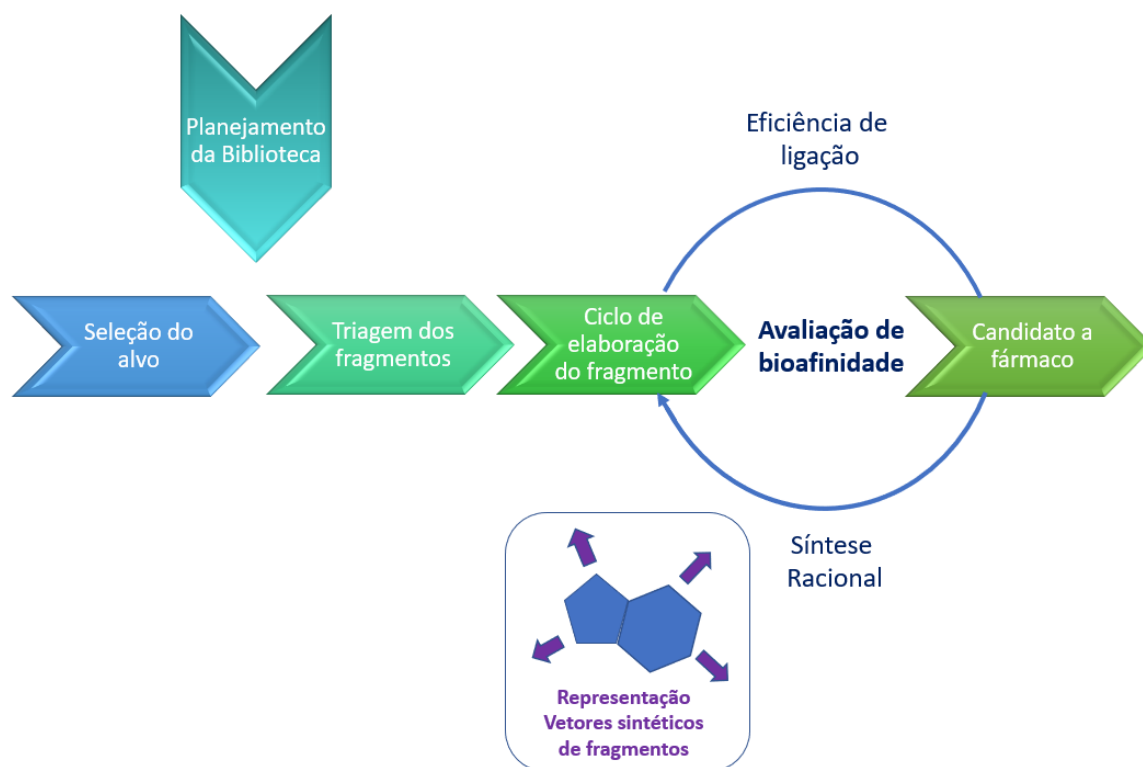
desenvolvidos e dois já chegaram ao mercado, Vemurafenib e Venetoclax (Figura 1) (Erlanson *et al.*, 2016).



**Figura 1.** Fármacos desenvolvidos com estratégias de FBDD, com os fragmentos iniciais destacados.

De forma resumida, fragmentos, em FBDD, apresentam tamanho e complexidade reduzidos, além de formar um número limitado de interações com o sítio ativo (Keserú e Hann, 2017). Podem também ser categorizados como compostos que possuem menos de 20 átomos (ideal 9–16) diferentes de hidrogênio (ou ‘átomos pesados’) (Erlanson *et al.*, 2016; Keserú *et al.*, 2016). Em geral, a estratégia de FBDD, utiliza fragmentos com baixa atividade, porém, tentando explorar a afinidade pelo alvo. De forma resumida, esta abordagem pode ser dividida em quatro etapas chave (Figura 2): 1) seleção do alvo de interesse; 2) desenvolvimento da biblioteca de fragmento; 3) triagem dos fragmentos e 4) elaboração do fragmento, orientado por uma combinação de informações estruturais, eficiência de ligação, concebidos *in silico* e por dados de bioafinidade (Scott *et al.*, 2012).

Um das principais e fundamentais etapas em FBDD, é o desenvolvimento da biblioteca de fragmentos. Normalmente, os compostos usados neste processo respeitam a regra dos três (RO3), possuindo peso molecular <300 (ideal ~140–230),  $\text{LogP} < 3$  (ideal ~0.0–2.0), número de aceptores de ligação de hidrogênio  $\leq 3$ , número doadores de ligação de hidrogênio  $\leq 3$  (Congreve *et al.*, 2003). O conceito RO3 é bem aceito e utilizado a mais de 10 anos para desenvolvimento de bibliotecas de fragmentos, tendo a incorporação de outros fatores com o passar dos anos, como, número de ligações rotacionáveis  $\leq 3$ , número de centros quirais (0-1, as vezes 2), área de superfície polar  $\leq 60 \text{ \AA}^3$ , solubilidade em água (de preferência  $\geq 5 \text{ mM}$  em 5% DMSO) e estabilidade em solução maior que 24 horas (Keserú *et al.*, 2016).



**Figura 2.** Fluxograma de FBDD, processos de seleção do alvo até a o ciclo de elaboração química de fragmentos.

Um outro fator a ser considerando na construção de bibliotecas de fragmentos, é a presença de  $^{19}\text{F}$  ou C–H aromáticos nos compostos, que facilitam o processo de triagem utilizando RMN (Ressonância Magnética Nuclear) (Keserű *et al.*, 2016; Skora e Jahnke, 2017), uma das principais técnicas utilizadas para determinação de afinidade entre ligante e alvo molecular (Harner *et al.*, 2013; Ma *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2018).

A outra etapa importante e que envolve diretamente químicos sintéticos e medicinais, é o processo de otimização estrutural. Para tanto, são possíveis diferentes abordagens, sendo o crescimento de fragmento a mais utilizada e que possibilita o aumento da atividade destes compostos até a obtenção de protótipo à fármaco (Warr, 2009; Boyd *et al.*, 2012). Para que seja possível esse crescimento, é ideal a viabilidade de elaboração do fragmento em 3 dimensões de diferentes pontos de crescimento (“vetores sintéticos” (Figura 2)), utilizando metodologias previamente desenvolvidas e viáveis para o padrão estrutural estudado (Murray e Rees, 2016; Palmer *et al.*, 2016).

Apesar de a maioria de fragmentos moleculares apresentarem baixa atividade biológica e necessitarem de um processo de otimização estrutural, alguns compostos

com peso molecular < 300 chegam a se tornar fármacos. Esses fármacos são considerados “*Lead-like Drugs*” (Raymer e Bhattacharya, 2018). Dos aproximadamente 1500 fármacos aprovados para o uso em humanos, cerca de 290 (~ 19%) podem ser assim categorizados (DrugBank.com). Considerando os fármacos aprovados entre 2011-2016, 17% deles possuem peso molecular menor que 300, e dos top 200 fármacos mais prescritos, 36% deles também possuem peso molecular menor que 300 (Raymer e Bhattacharya, 2018).

Portanto, considerando as aprovações históricas e recentes de fármacos que possuem peso molecular abaixo do 300, essa classe de compostos representa uma área frutífera de pesquisa de novos fármacos. Muitos destes fármacos recentemente aprovados, são análogos próximos de outros fármacos ou substratos naturais já conhecidos, desenvolvidos com um foco principal de otimização da química medicinal, com redução de toxicidade e melhora no perfil de absorção e eliminação. No entanto, a disponibilidade de fragmentos como ponto de partida para o desenvolvimento dessa classe de fármacos é limitada e, portanto, é necessário a introdução de mais compostos com peso molecular menor que 300 em bibliotecas para a triagem de atividade biológica (Raymer e Bhattacharya, 2018).

Neste cenário, é muito comum encontrar anéis heteroaromáticos em fármacos (Taylor *et al.*, 2014), pois, assim como os compostos aromáticos carbocilos, eles possuem baixa liberdade conformacional, o que geralmente leva a um aumento na energia de ligação entre o ligante e o receptor, e conseqüentemente a um aumento na potência do composto (Ritchie e Macdonald, 2009). Outro fator a favor dos núcleos heteroaromáticos para utilização no desenvolvimento de fármacos é que eles geralmente incrementam a hidrossolubilidade de um dado composto, em comparação aos carbociclos aromáticos. Embora, os núcleo heteroalifáticos aparentam ser mais aplicáveis que os heteroaromáticos, quando considerado solubilidade, ligação à proteínas e inibição de do complexo CYP450 (Ritchie *et al.*, 2012).

Considerando a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos, o sucesso do uso de FBDD nessa área, juntamente com a ampla e eficiente aplicabilidade de núcleos heterocíclicos para esse mesmo fim, nesse trabalho buscamos através da síntese e exploração química de núcleos heteroaromáticos

novos ou subexplorados quimicamente, gerar uma biblioteca diversificada de fragmentos para aplicação no desenvolvimento de novos compostos bioativos.

O trabalho está dividido em dois capítulos: em um está apresentado o estudo da viabilidade sintética de dois núcleos heteroaromáticos ainda sem síntese descrita na literatura e no segundo o estudo da viabilidade de síntese e exploração da reatividade do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, bem como a prospecção biológica destes compostos contra *Mycobacterium tuberculosis*.

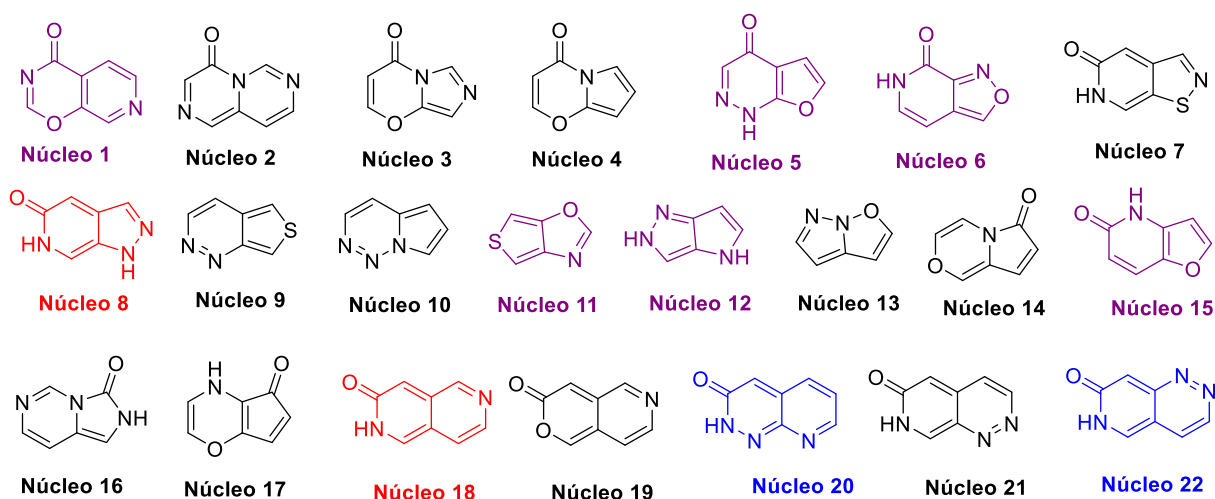
## **CAPÍTULO 1**

---

*Estudos da síntese de dois novos núcleos heteroaromáticos:  
pirido-piridazinona e piridazina-piridona*

## 1.1. INTRODUÇÃO

Considerando a necessidade de inovação nos sistemas de anéis utilizados para a construção de novos fármacos e a eficácia da utilização de núcleos heteroaromáticos para esse mesmo fim, o trabalho de Pitt e colaboradores (Pitt *et al.*, 2009) se apresenta como uma alternativa para esta questão. Neste trabalho, os pesquisadores descreveram uma biblioteca virtual de heterociclos (VEHICLE) que reúne um conjunto de sistemas distintos de fragmentos heteroaromáticos (Figura 3), que, se aplicados em programas de FBDD, podem resolver a falta de inovação em anéis verificada em novos fármacos (Taylor *et al.*, 2014).



**Figura 3.** Núcleos heteroaromáticos com potencial aplicação na química medicinal descritos por Pitt e colaboradores (Pitt *et al.*, 2009).

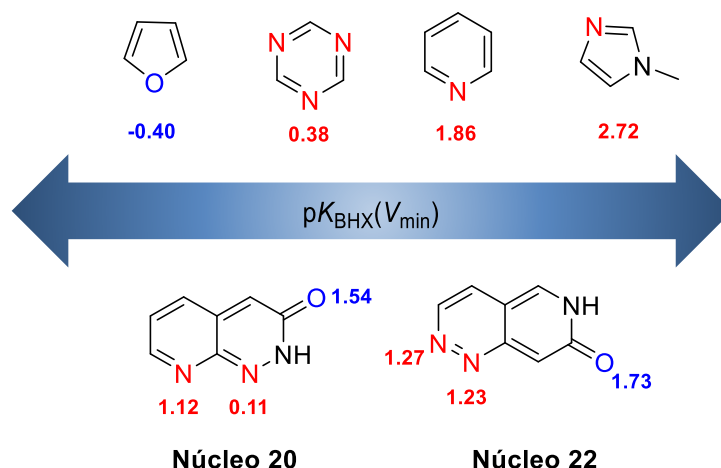
Além do perfil adequado para estudos em FBDD, as estruturas listadas acima não foram de todo descritas na literatura ou as metodologias sintéticas apresentadas são ineficientes. Dos 22 núcleos descritos por Pitt e colaboradores, há quase 10 anos atrás (Figura 1), somente 2 (**8** e **18**, destacados em vermelho) já tiveram a síntese da sua estrutura exata descrita na literatura (Tsikouris *et al.*, 2008; Silva Junior *et al.*, 2016), e outros 6 foram construídos já com algum substituinte no anel [**1** (Slowinski *et al.*, 2013; Le Falher *et al.*, 2015); **5** (Kelemen *et al.*, 2016); **6** (Csimbók *et al.*, 2016); **11** (Kondo *et al.*, 2011); **12** (Sparey *et al.*, 2008; Nayak *et al.*, 2012; Luise e Wyatt, 2018); **15** (Duplantier *et al.*, 2010)], mostrando o quão desafiador é o desenvolvimento ou aplicação de metodologias sintéticas para a construção desses núcleos heteroaromáticos.

Visando ampliar o mapeamento do espaço químico desses compostos heteroaromáticos, neste trabalho estudamos a viabilidade de síntese de dois núcleos descritos por Pitt e colaboradores (**20**, pirido-piridazinona e **22**, piridazina-piridona), que não possuem síntese descrita na literatura.

Esses núcleos apresentam em comum uma porção piridazina, que é considerada como estrutura privilegiada no desenvolvimento de compostos bioativos (Wermuth, 2011). Entende-se estruturas privilegiadas como estruturas moleculares com propriedades de ligação versáteis, de tal forma que, um único padrão molecular é útil no desenvolvimento de ligantes potentes e seletivos para uma variedade de alvos biológicos através da modificação de grupos funcionais (Desimone *et al.*, 2004; Schneider e Schneider, 2017). Além de sua afinidade por um grande número de proteínas de alvos biológicos (Jaballah *et al.*, 2017), a substituição do anel fenil por seu correspondente anel piridazina, reduz o LogP e esses anéis podem agir como substituintes de grupos funcionais (p. ex. aminopiridazinas podem ser utilizadas como carboxiamida) (Wermuth, 2011).

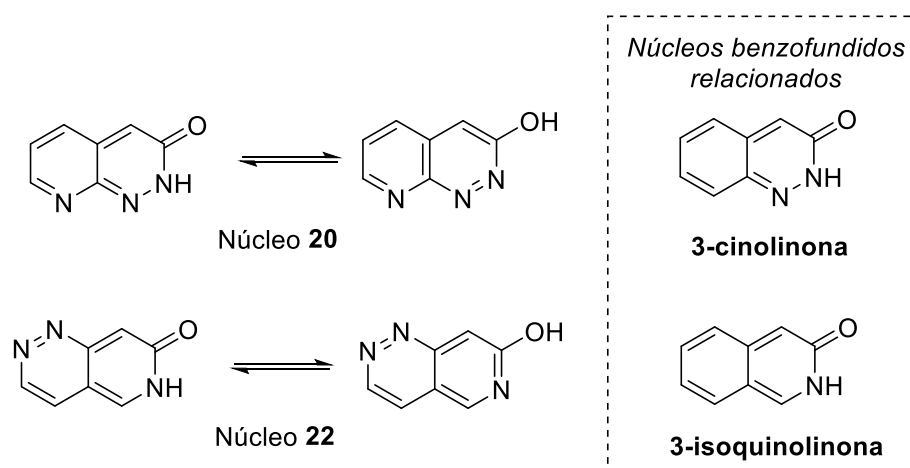
Apesar de não terem síntese descrita na literatura, os núcleos **20** e **22** já foram objeto de estudos teóricos para predição de inibição de proteínas do complexo citocromo P450 (CYP450) e a basicidade dos grupos funcionais presentes nesses compostos. Nenhum dos dois núcleos apresentou elevado risco de inibir CYP450 (Leach e Kidley, 2011), e, considerando que a eficácia e a tolerabilidade de um composto são afetadas pelas CYPs, os núcleos **20** e **22** se destacam para uso no desenvolvimento de novos compostos bioativos seguros e eficientes.

O outro estudo computacional avaliou o potencial eletrostático molecular minimizado ( $V_{\min}$ ) (Figura 4) para a predição da basicidade de ligação de hidrogênio ( $pK_{\text{BHX}}$ ) (Graton *et al.*, 2016). Quando comparado os valores  $pK_{\text{BHX}}$  dos núcleos em questão com o de outros heterociclos (Kenny *et al.*, 2016), verifica-se que possuem uma basicidade intermediária entre triazina e piridinas, com valores mais próximos a piridina, mas não tão alto como o do imidazol, que é um forte acceptor de ligação de hidrogênio. Estes dados são importantes para os químicos medicinais, pois demonstram a força com que a molécula pode realizar ligações do tipo hidrogênio, fundamentais para interação com o alvo molecular ao qual um fármaco atua.



**Figura 4.** Comparação da basicidade de ligação de hidrogênio dos núcleos **20** e **22** com outros anéis heterociclos conhecidos.

Uma outra característica importante dos núcleos, objeto de estudo deste trabalho, é a presença de tautomerismo da porção piridona e piridazinona (Esquema 2). Para tanto, entende-se o tautomerismo como um fenômeno de coexistência de isômeros constitucionais, resultantes da migração de uma porção de uma molécula para outra com redistribuição simultânea de carga de elétrons  $\pi$  de ligações insaturadas. A interconversão reversível de tautômeros pode ocorrer no estado gasoso, líquido, dissolvido ou sólido, pode ser intra ou intermolecular, e a porção migrante, geralmente o átomo de hidrogênio, pode ser carregada ou neutra (Raczyńska *et al.*, 2005; Graff e Dobrowolski, 2013).



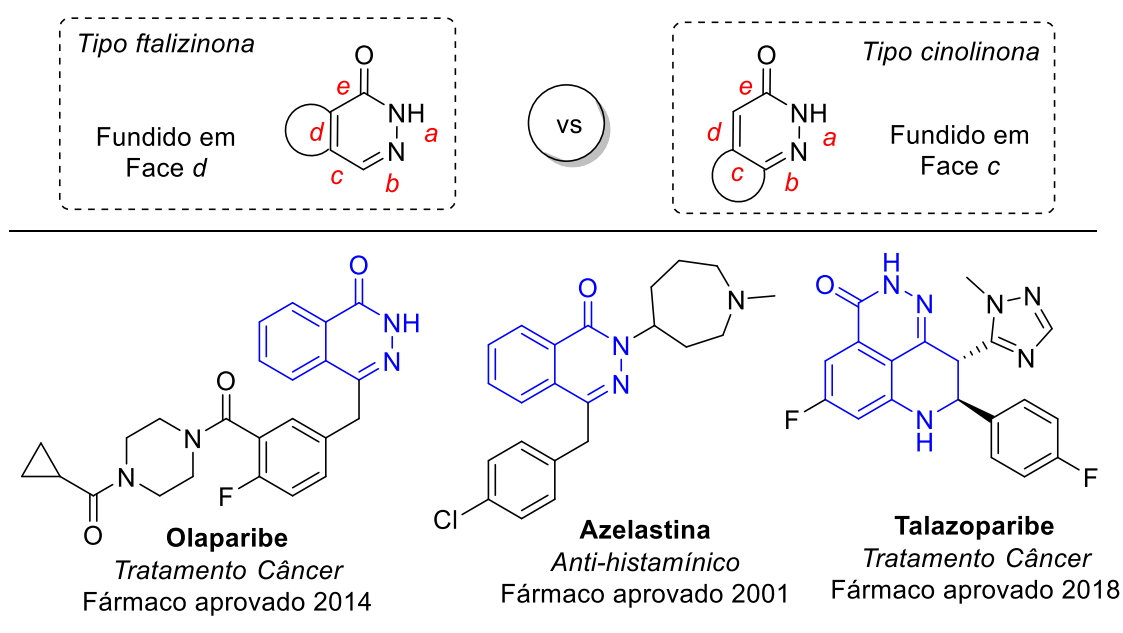
**Esquema 2.** Formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** e estruturas dos compostos benzofundidos relacionados.

Não há dados na literatura de quais das formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** é mais abundante. Quando se analisa os anéis piridona e piridazinona separadamente (que não estejam fundidos a outros anéis (hetero)aromáticos), a



forma hidoxi-piridina é mais abundante que a piridona (3:1) (Hatherley *et al.*, 1993), por ter característica mais aromática (Galvão *et al.*, 2013). No entanto, a posição de um nitrogênio extra no anel piridona, influência diretamente na forma tautomérica, sendo que, no caso da 3-piridazinona, a forma ceto é a única encontrada (Lapinski *et al.*, 1992; Graff e Dobrowolski, 2013).

Quando se analisa esses anéis piridona e piridazinona fundidos a um anel benzeno, para a 3-cinolinona a forma ceto é mais abundante (Baumgarten *et al.*, 1961; Katritzky e Lagowski, 1963), e no caso da 3-isoquinolinona, apenas a forma hidroxí é encontrada (Gerega *et al.*, 2007). Conforme observado, o anel fundido tem influência nas formas tautoméricas da piridona e piridazinona e, portanto, não é possível inferir quais das formas tautoméricas dos núcleos **20** e **22** é mais abundante sem dados experimentais.

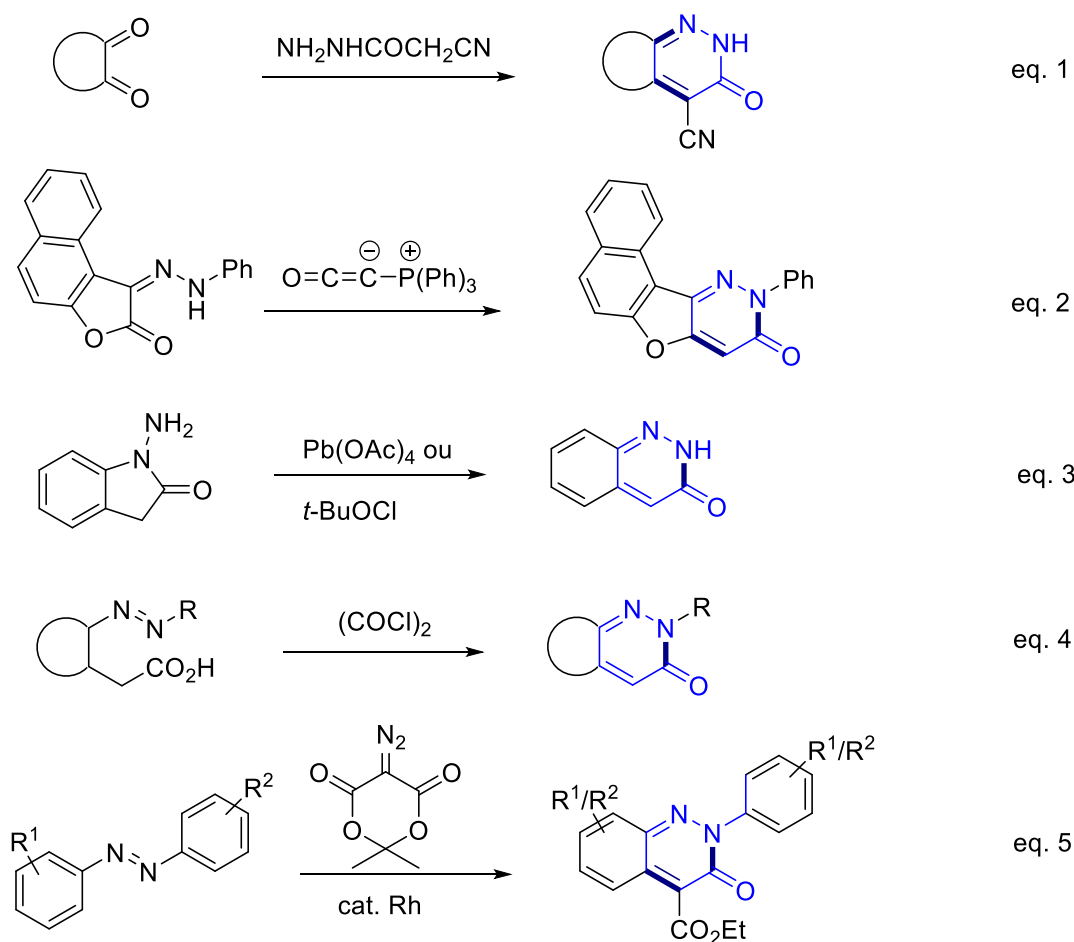


**Figura 5.** Diferenças no padrão do tipo ftalizinona e cinolinona e fármacos que contêm esses padrões estruturais.

Avaliando o potencial de aplicação desses compostos no desenvolvimento de compostos bioativos, é possível verificar a presença de fármacos no mercado com anel piridona ou piridazinona fundido a outros anéis (hetero)aromáticos (Figura 5). Uma busca por fármacos ou candidatos a fármacos realizada no banco de dados drugbank (<https://www.drugbank.ca/>), retornou 25 entradas para a porção piridazinona (ou hidroxipiridazina), sendo que nenhum dos compostos apresentava um sistema exclusivamente do tipo cinolinona (aril fundido na face *[c]*) (Figura 5). Três fármacos

foram encontrados com o anel piridazinona fundido à algum outro anel aromático (principalmente do tipo ftalizinona (Vila *et al.*, 2015)).

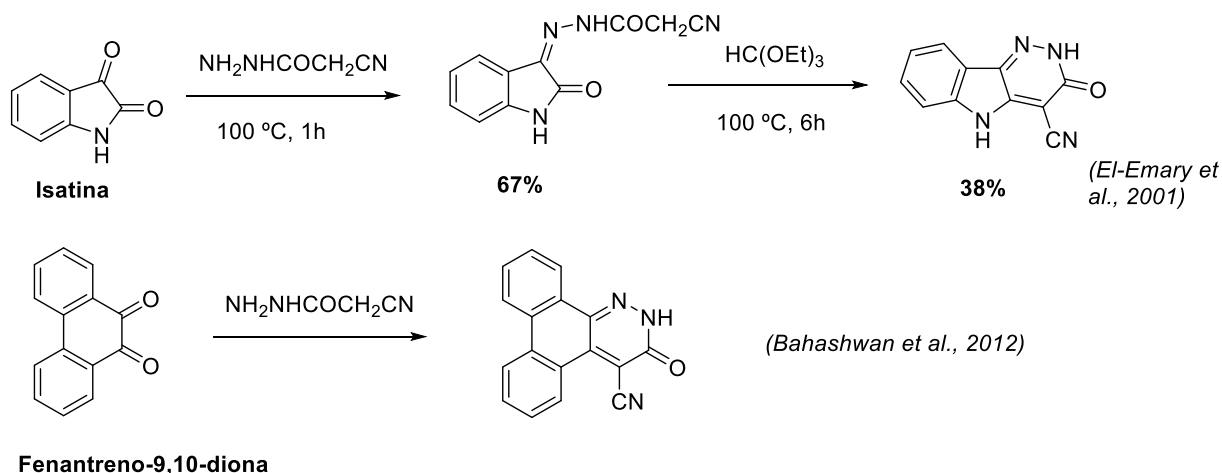
Esta maior aplicação do núcleo ftalizinona em relação à cinolinona, pode estar relacionado ao fato deste último ser subexplorado sinteticamente. As alternativas sintéticas desse padrão de fusão de anéis (hetero)aromáticos na face [c] da piridazinona, em geral são antigas, apenas com alguns avanços recentes (Esquema 3). Isto ressalta a necessidade de novas alternativas no preparo e funcionalização desses compostos para aplicação dos mesmos no desenvolvimento de novos compostos bioativos.



**Esquema 3.** Alternativas sintéticas para construção do anel piridazinona em padrões estruturais do tipo cinolinona. (Baumgarten *et al.*, 1969; Zey, 1972; Trofimov *et al.*, 1985; Zey, 1988; Hutchings e Devonald, 1989; Zey *et al.*, 1989; Soliman *et al.*, 1994; El-Emary *et al.*, 2001; Bahashwan *et al.*, 2012; Son *et al.*, 2015).

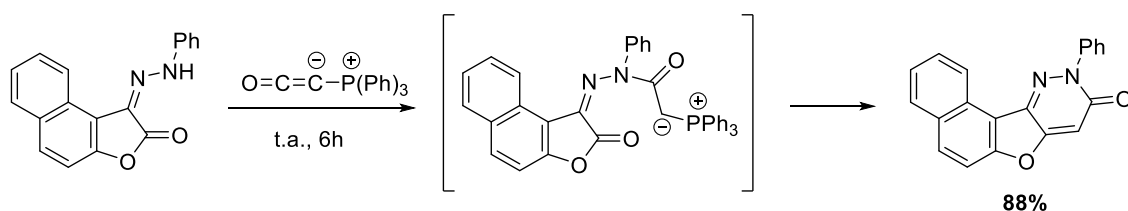
A equação 1 (Esquema 3) demonstra a estratégia sintética para obtenção do anel piridazinona a partir de compostos 1,2-dicetônicos (afla-dicetônicos) pela reação com 2-ciano-acetohidrazida. Neste contexto, El-Emary e colaboradores, utilizaram a

reatividade da isatina para obter seu derivado hidrazona (Curtius e Thun, 1891), que a partir de uma ciclização catalisada por ortformiato de etila forneceu o composto oxapiridazino indol (Esquema 4) (El-Emary *et al.*, 2001). Mais recentemente, em estratégia semelhante, Bahashwan e colaboradores reagiram fenantreno-9,10-diona com 2-ciano-acetohidrazida para a obtenção do composto correspondente cianopiridazinona (Esquema 4) (Bahashwan *et al.*, 2012).



**Esquema 4.** Formação do anel piridazinona por condensação à carbonila em compostos dicetônicos.

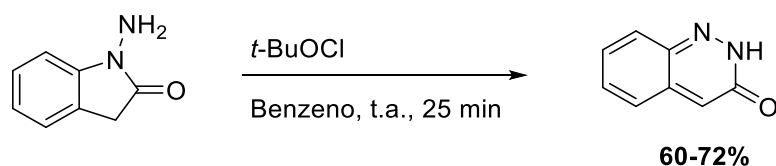
Utilizando estratégia similar (Equação 2, Esquema 3), Soliman e colaboradores, reagiram monofenilhidrazonas, provenientes de compostos 1,2-dicetônico, com uma ilida de fósforo para obter o anel piridazinona em ótimos rendimentos (Esquema 5) (Soliman *et al.*, 1994).



**Esquema 5.** Formação do anel piridazinona a partir de monofenilhidrazona utilizando ilida de fósforo.

Uma alternativa sintética para a obtenção do padrão 3-cinolinona sem substituição no anel (Equação 2, Esquema 3) é o rearranjo de 1-amino-oxindol, obtido da ciclização do ácido *orto*-hidrazino-fenilacético (Baumgarten *et al.*, 1960), pela ação de acetato de chumbo IV ou hipoclorito de *terc*-butila, em bons rendimentos (Esquema 6) (Baumgarten *et al.*, 1969; Zey, 1972; 1988; Zey *et al.*, 1989).

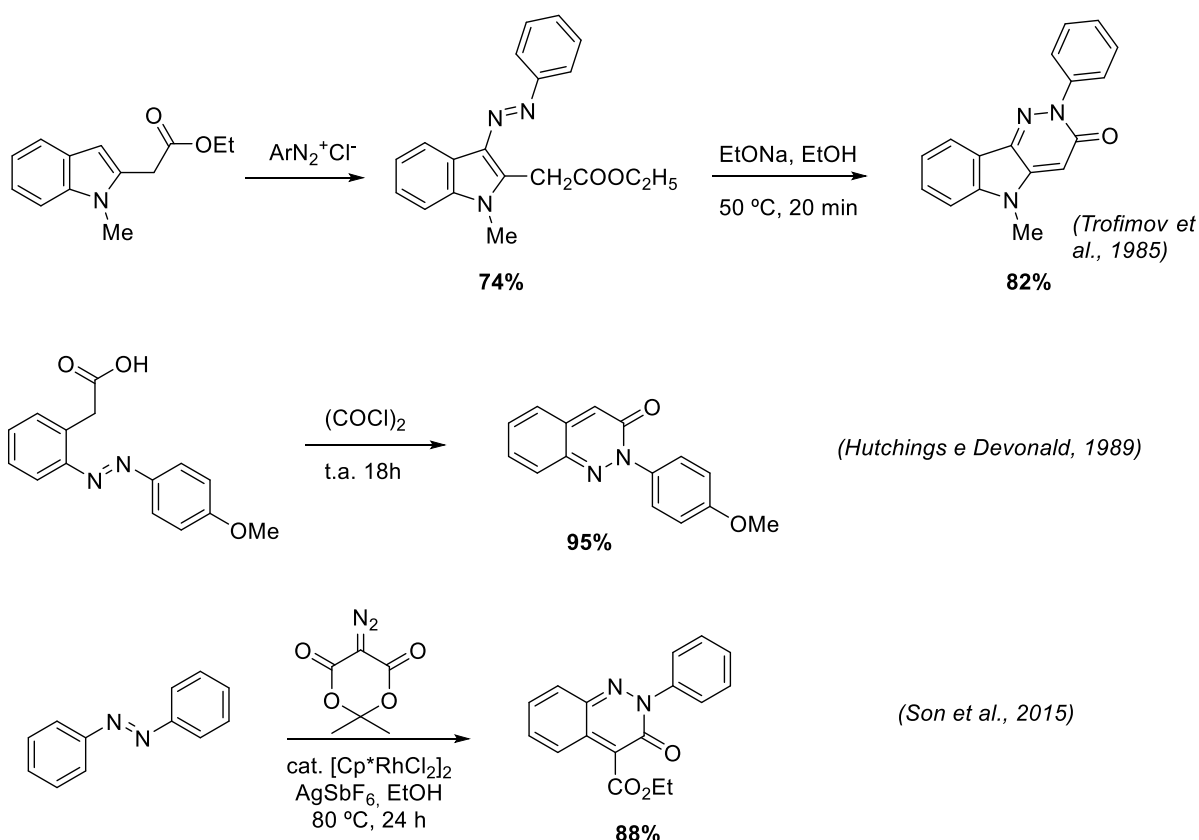
FUMAGALLI, F.



**Esquema 6.** Formação do anel piridazinona pelo rearranjo de 1-amino-oxindol.

Uma última estratégia envolve a ciclização de compostos diaril-diazo. Na década de 80 foram descritas duas estratégias semelhantes, onde os compostos diazo seguiam a ciclização com a porção ácido do ácido fenilacético (Hutchings e Devonald, 1989) ou com o acetato do indol 2-acetato (Trofimov *et al.*, 1985), utilizando cloreto de oxalila e etóxido de sódio, respectivamente (Esquema 7).

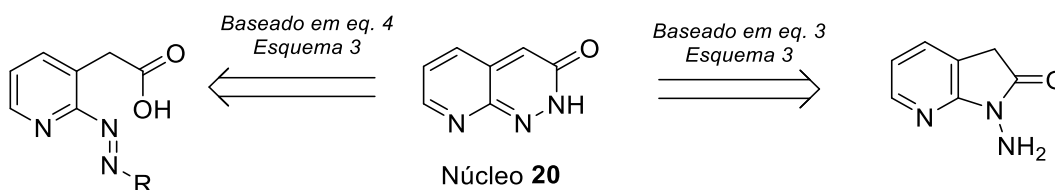
Mais recentemente, Son e colaboradores desenvolveram um método sintético para preparação de cinolinonas, a partir da reação de azobenzenos simétricos (bem como assimétricos), com ácido de Meldrum diazotizado, via alquilação C–H catalisada por ródio seguida de ciclização (Esquema 7) (Son *et al.*, 2015).



**Esquema 7.** Formação do anel piridazinona a partir da ciclização de compostos diaril-diazo.

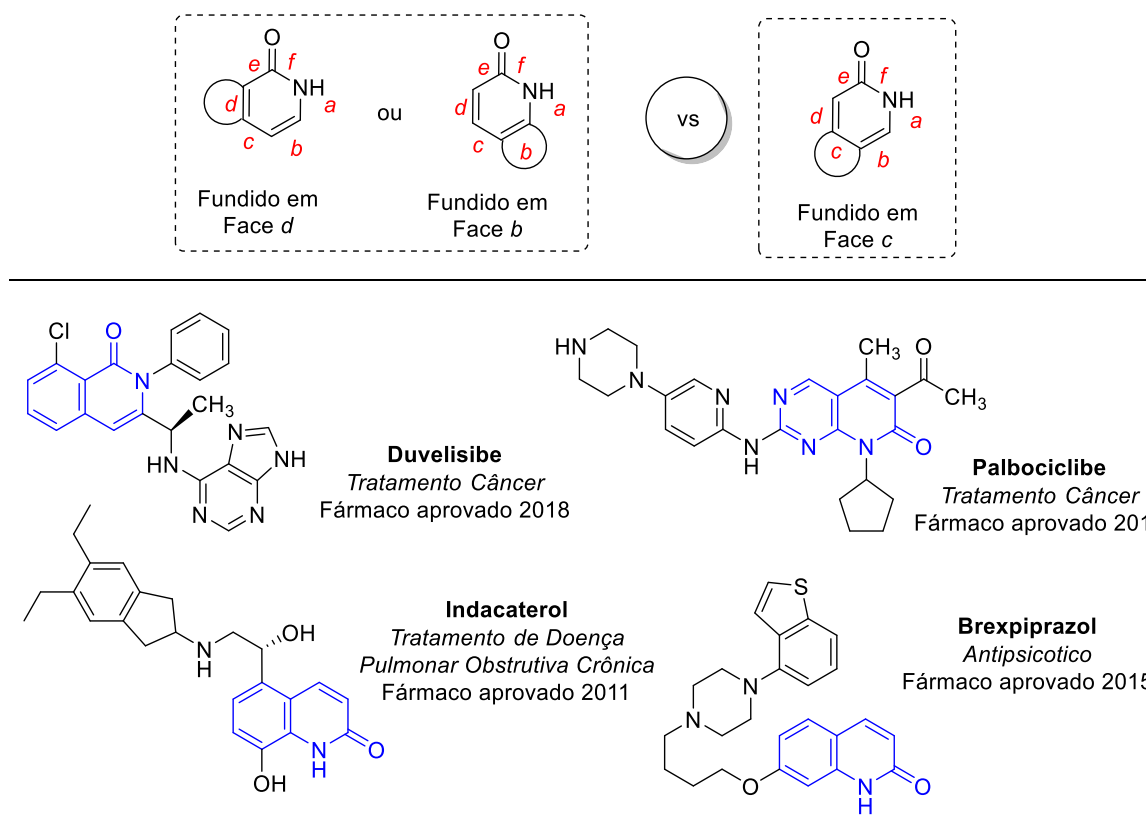
Analisando as alternativas sintéticas já descritas na literatura e discutidas acima, verifica-se a possibilidade de aplicação de pelo menos duas delas (Equações

3 e 4, Esquema 3) para a construção do núcleo **20** sem que apresente grupo substituinte em alguma das posições (Esquema 8).



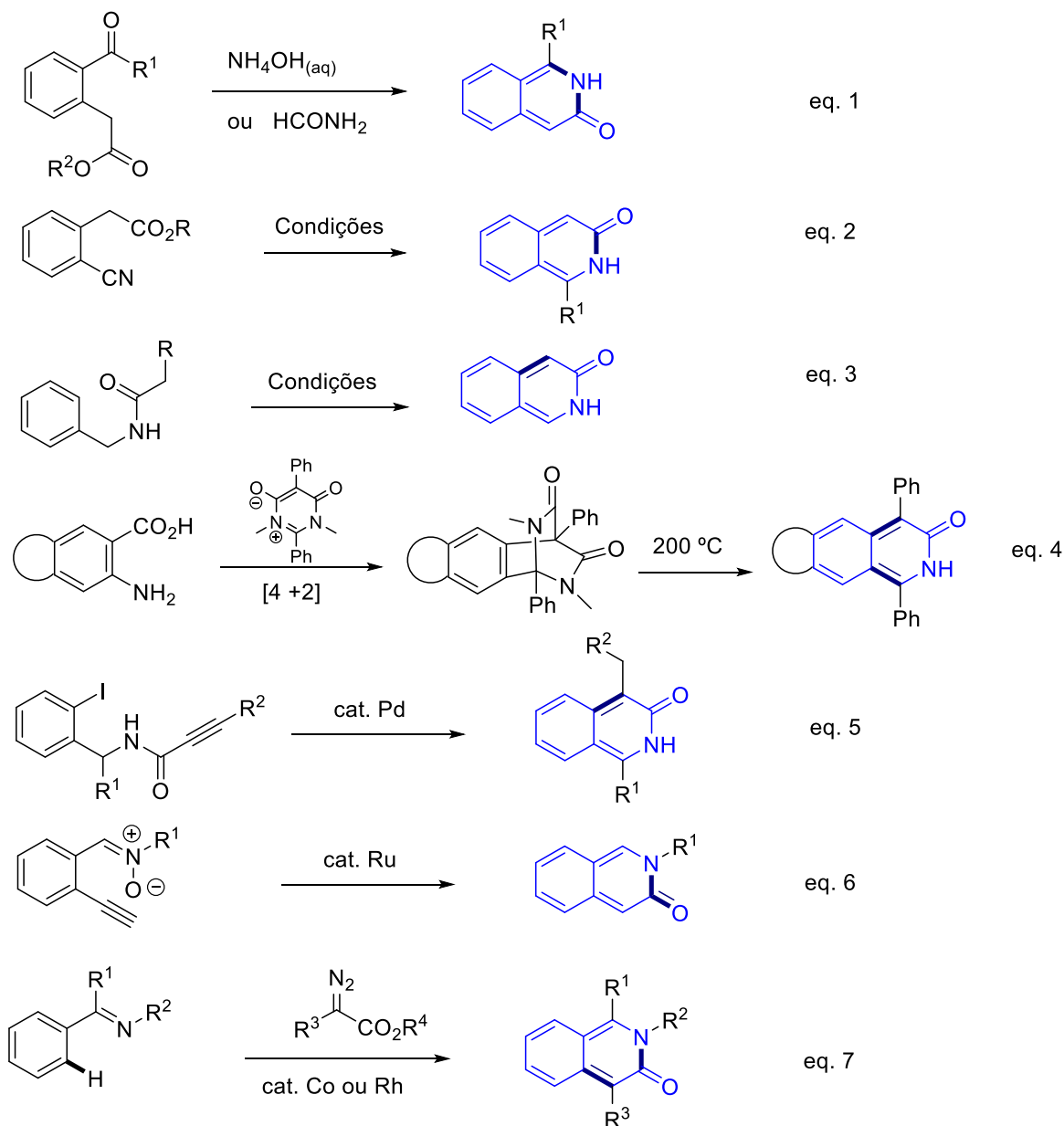
**Esquema 8.** Possíveis rotas para preparação do núcleo **20** baseados em metodologias já descritas.

O mesmo fato observado no comparativo dos padrões estruturais do tipo ftalizinona vs cinolinona é verificado quando se compara quinolinonas e isoquinolinonas. Neste caso, a busca por fármacos ou candidatos a fármacos com a porção piridona (ou hidroxipiridina) no banco de dados drugbank (<https://www.drugbank.ca/>), retornou aproximadamente 150 entradas, sendo que nenhum apresentava um sistema exclusivamente do tipo 3-isoquinolinona, apesar de um dos fármacos (Duvelisibe) apresentar uma porção 1-isoquinolinona (Figura 6).



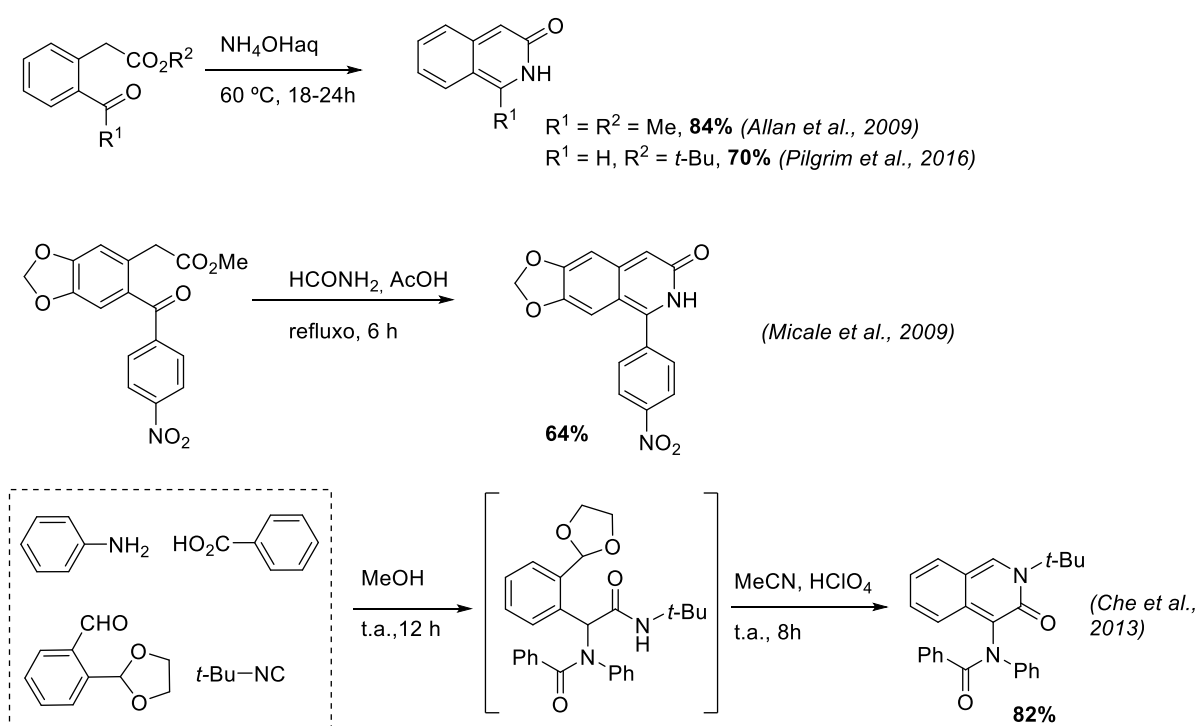
**Figura 6.** Diferenças no padrão 2-quinolinona e isoquinolinona e fármacos que contêm esses padrões estruturais.

Embora o sistema do tipo 3-isoquinolinona seja mais estudado que o tipo cinolinona, ele ainda é pouco explorado se comparado com as quinolinonas e a 1-isoquinolinona. Alternativas sintéticas diversas são descritas para esse padrão estrutural com fusão na face [c] da piridona com outros anéis aromáticos, destacando os vários avanços recentes, principalmente com reações de ativação da ligação C–H (Esquema 9).



**Esquema 9.** Alternativas sintéticas para construção do anel piridona em padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona. (Kanojia *et al.*, 1988; Durola *et al.*, 2006; Allan *et al.*, 2009; Micale *et al.*, 2009; Pati e Liu, 2009; Zheng *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2011; Che *et al.*, 2013; Fanté *et al.*, 2014; Moni *et al.*, 2015; Kim *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016; Moni *et al.*, 2016; Pilgrim *et al.*, 2016; Silva Junior *et al.*, 2016; Wang, J. *et al.*, 2016; Kaiser *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2018).

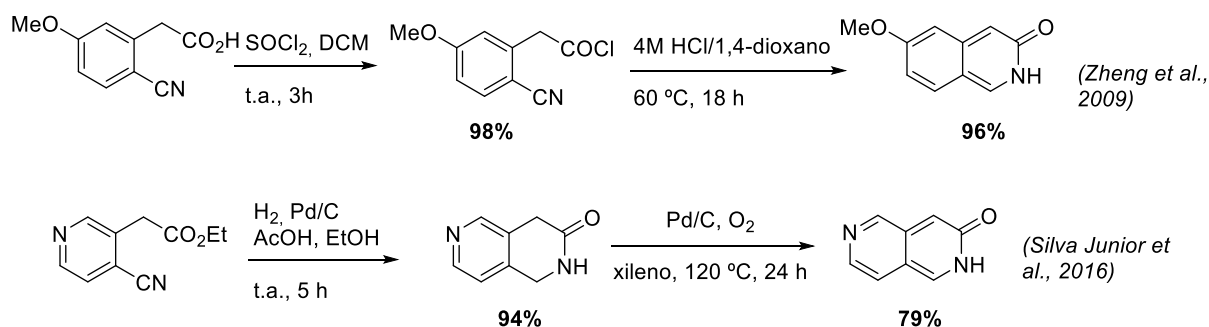
A equação 1 (Esquema 9) demonstra a estratégia sintética para obtenção do anel piridona a partir de compostos dicarbonílicos. Neste caso, a estratégia mais comum é o uso de compostos derivados de ácido fenilacético 2-ceto ou aldeído, que podem ser reagidos com hidróxido de amônio (Kanojia *et al.*, 1988; Allan *et al.*, 2009; Pilgrim *et al.*, 2016) ou formamida (Micale *et al.*, 2009) para a formação do anel piridona em bons rendimentos (Esquema 10). Em estratégia similar, Che e colaboradores descreveram esta ciclização, catalisada por ácido perclórico, a partir de um aldeído e o nitrogênio de uma amida, obtidos por uma reação multicomponente de Ugi (Esquema 10) (Che *et al.*, 2013).



**Esquema 10.** Formação do anel piridona a partir da ciclização pela condensação de do grupamento amida a cetonas ou aldeídos.

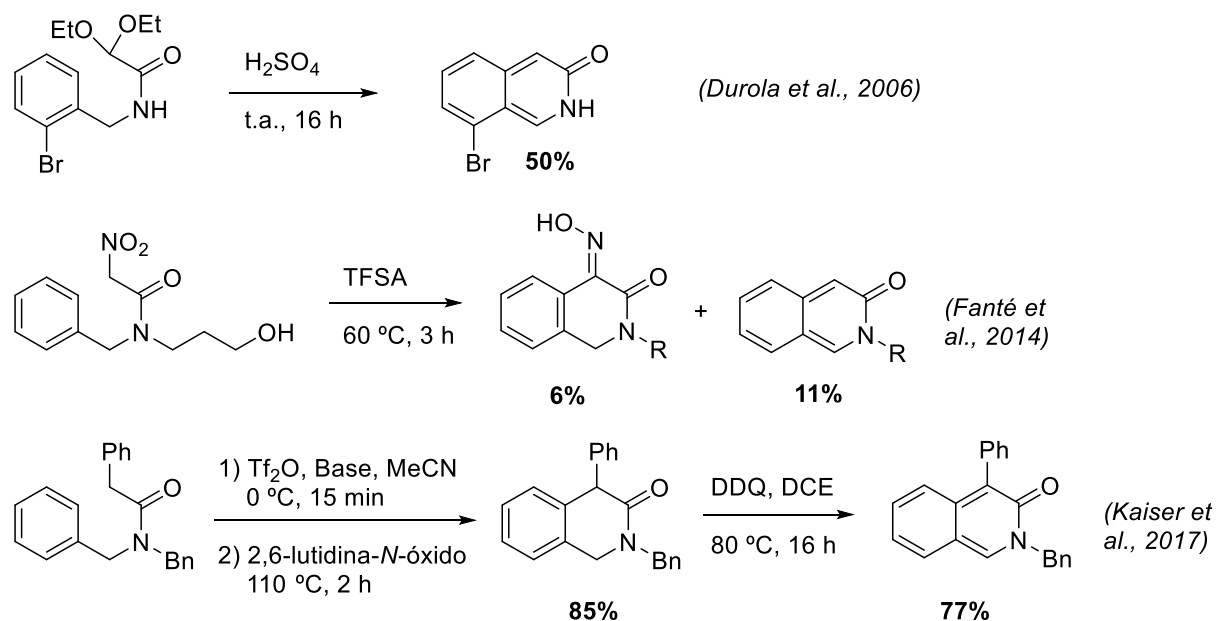
Outra estratégia utiliza a geração de um grupamento amina a partir de nitrilas, para ciclização com grupamento carboxílico vizinho. Pelo menos dois exemplos da literatura utilizam esta estratégia (Esquema 11). Um deles é resultado de um trabalho desenvolvido em nosso laboratório, onde foi abordado uma ciclização reductiva seguida de aromatização oxidativa (Silva Junior *et al.*, 2016). O outro, desenvolvido por Zheng e colaboradores, utiliza uma ciclização induzida por ácido utilizando o cloreto do ácido 2-ciano-5-metoxi-fenilacético (Zheng *et al.*, 2009).

FUMAGALLI, F.



**Esquema 11.** Formação do anel piridona a partir da ciclização a partir de compostos ciano.

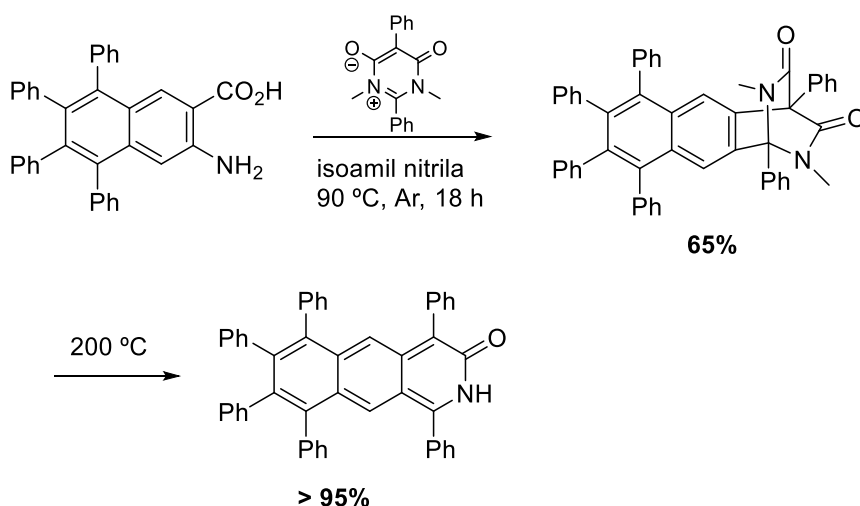
A utilização de reações do tipo Pomeranz–Fritsch também é uma estratégia para construção desse anel piridona (Esquema 12). Durola e colaboradores realizaram a ciclização do derivado dietoxiacetamida de 2-bromobenzilamina, utilizando ácido sulfúrico como indutor da ciclização para a obtenção do anel 3-isoquinolinona em rendimento razoável (Durola *et al.*, 2006). Em estratégia semelhante, Fanté e colaboradores realizaram a ciclização de nitroacetamidas utilizando ácido triflico (TfSA), porém o produto ciclizado foi obtido em baixo rendimento (Fanté *et al.*, 2014). Já Kaiser e colaboradores, utilizaram a reatividade de enolônios eletrofílicos (enolato com inversão de polaridade) para obtenção, inicialmente da lactama saturada, seguida de oxidação à forma aromática (Esquema 12) (Kaiser *et al.*, 2017).



**Esquema 12.** Formação do anel piridona a partir de reações do tipo Pomeranz–Fritsch.

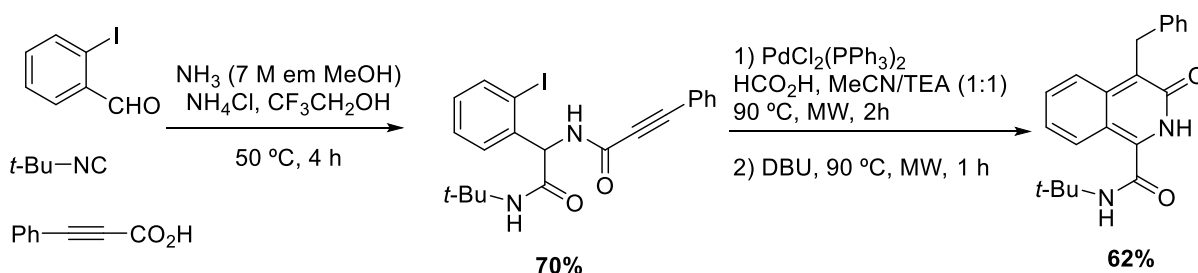


Outra estratégia que já foi descrita para a construção de padrões estruturais do tipo 3-isoquinolinona é através de reação de cicloadição [4 + 2] de um arino formado *in situ*, como dienófilo, uma pirimidina *meso*-iômica (Esquema 13). Zang e colaboradores utilizaram desta estratégia para a síntese de compostos heteroacenos fluorescentes (Zhang *et al.*, 2011).



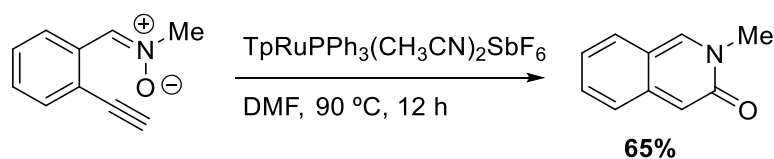
**Esquema 13.** Formação do anel piridona a partir de cicloadição.

Recentemente, diversas outras estratégias foram desenvolvidas para a construção do anel piridona utilizando catalisadores com metais de transição. Moni e colaboradores descreveram uma reação redutiva intramolecular de Heck utilizando catalisador de paládio, em compostos obtidos de uma prévia reação multicomponente de Ugi (Esquema 14) (Moni *et al.*, 2015; Moni *et al.*, 2016).



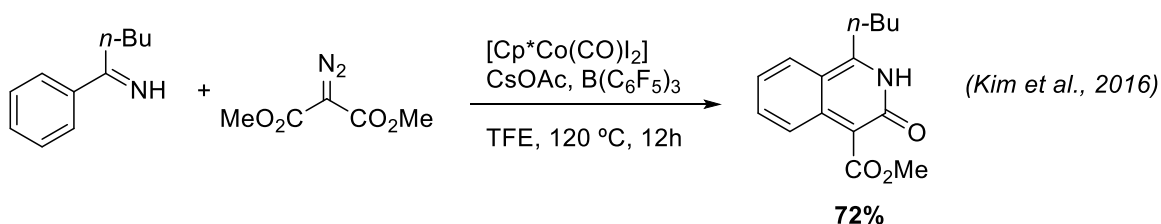
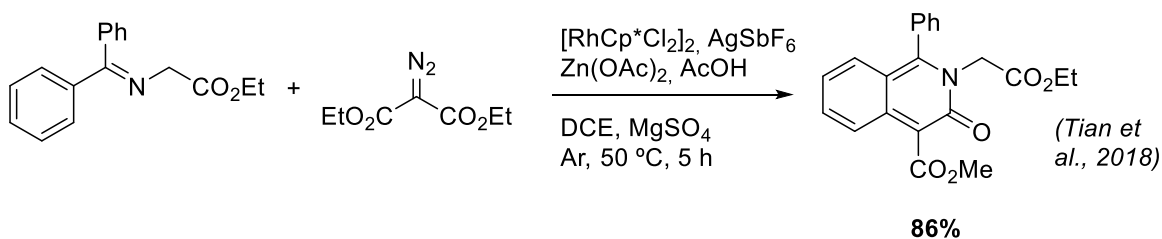
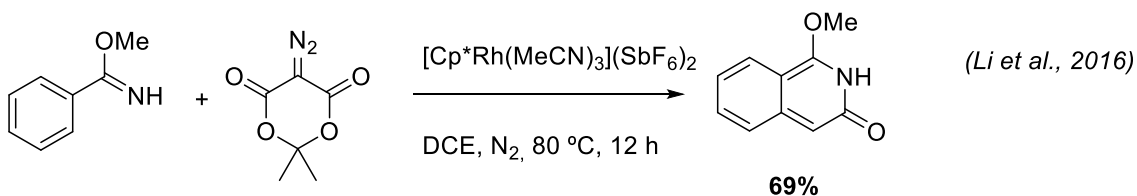
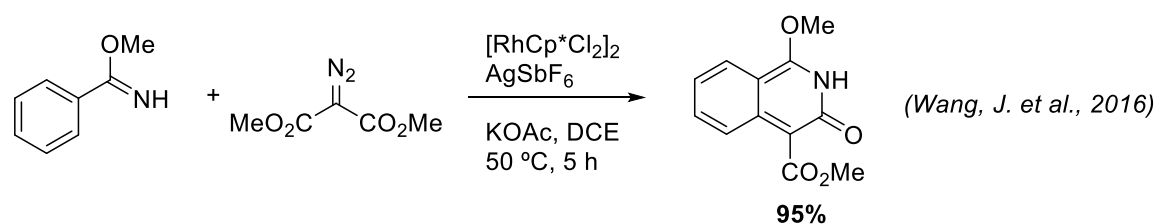
**Esquema 14.** Formação do anel piridona a partir de reação de ciclização redutiva de Heck.

A utilização de catalisador de rutênio para a ciclização de nitronas com alcinos terminais também permite a obtenção de 3-isoquinolinonas em bons rendimentos (Esquema 15) (Pati e Liu, 2009), se mostrando uma alternativa distinta das até então apresentadas.



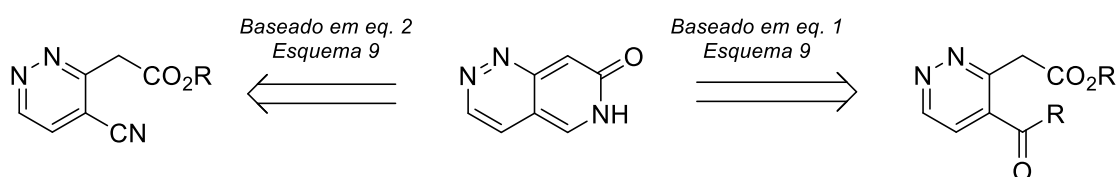
**Esquema 15.** Formação do anel piridona explorando a reatividade de nitronas.

Por último, estratégias modernas de ativação da ligação C–H, utilizando catalisadores de cobalto ou ródio, foram aplicadas na síntese de 3-isoquinolinonas. Nestes casos os grupos imidato ou imina atuam como dirigentes da reação e, o reagente diazocetoéster é a fonte dos carbonos C-1 e C-2 da estrutura da 3-isoquinolinona (Esquema 16). A utilização de catalisadores de ródio para essas reações é possível quando, imidato ou imina são utilizados como grupo dirigentes, bem como com o uso de diferentes diazocetoésteres (Li *et al.*, 2016; Wang, J. *et al.*, 2016; Tian *et al.*, 2018). No entanto, catálise com cobalto foi apenas descrita para obtenção de 3-isoquinolinonas a partir de aril iminas (Esquema 16) (Kim *et al.*, 2016).



**Esquema 16.** Formação do anel piridona através de ativação da ligação C–H.

Analisando as alternativas sintéticas descritas na literatura para preparo de 3-isoquinolinonas, conforme apresentado acima, verifica-se a possibilidade de aplicação de pelo menos duas delas na síntese do núcleo **22** sem substituição nos anéis (Esquema 17). As demais estratégias apresentam limitação para a síntese de **22**. Por exemplo, considerando que o anel piridazina é desativado, não seria possível utilizar a metodologia do tipo Pomeranz-Fritsch. Por outro lado, nas reações catalisadas por metais haveria competição entre as porções moleculares (p. ex. grupo dirigente imida vs nitrogênios da piridazina) que poderiam coordenar com o metal.



**Esquema 17.** Possíveis rotas para preparação do núcleo **22** baseados em metodologias já descritas.

Considerando o abordado acima, este trabalho teve o objetivo de estudar a viabilidade de síntese de dois novos núcleos heteroaromáticos, que possuem potencial aplicação na química medicinal, introduzindo padrões inovadores para a aplicação no desenvolvimento de compostos bioativos. Para tanto, as estratégias sintéticas empregadas foram baseadas nas já descritas na literatura e apresentadas nesta introdução. Restará para estudos futuros, a avaliação da reatividade desses núcleos, que como já mencionado anteriormente, é um fator importante que determina a aplicabilidade de um fragmento em FBDD.

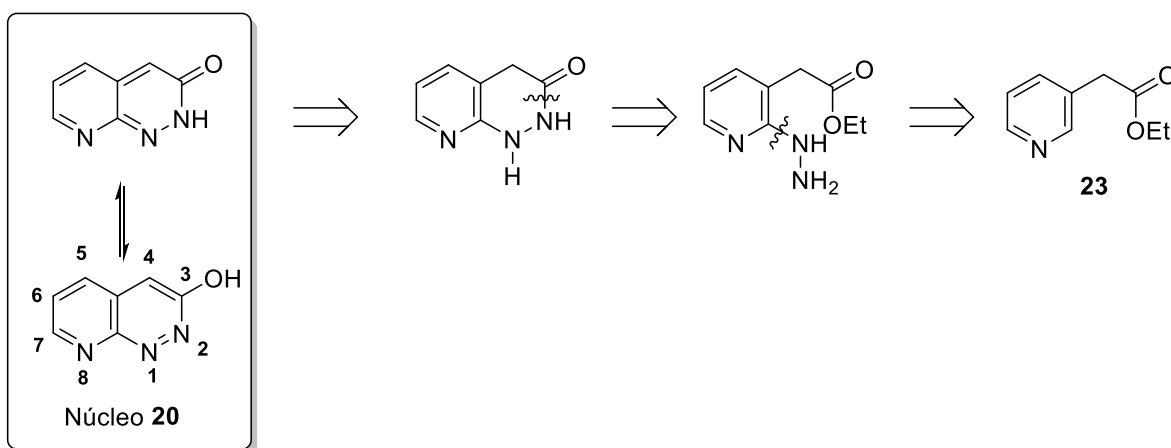
## 1.2. OBJETIVOS

### 1.2.1. Objetivos Gerais

Estudar a viabilidade sintética de dois núcleos heteroaromáticos sem síntese descrita na literatura

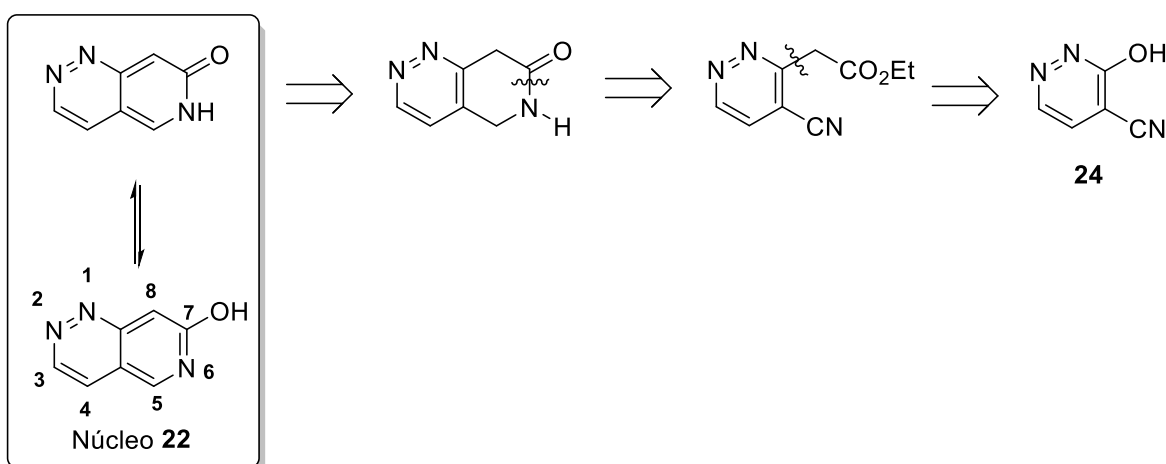
### 1.2.2. Objetivos Específicos

a) Explorar a reatividade da 3-piridilacetato de etila **23** visando a obtenção do núcleo **20**;



**Esquema 18.** Retrossíntese proposta para o núcleo **20**.

b) Explorar a reatividade da 2-hidroxi-3-ciano-piridazina **24** visando a obtenção do núcleo **22**;



**Esquema 19.** Retrossíntese proposta para o núcleo **22**.

## 1.3. MATERIAIS E PLANEJAMENTO

### 1.3.1. Materiais

#### 1.3.1.1. Equipamentos analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e os de Carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações: espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 500,13 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm<sup>-1</sup>); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 400 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm<sup>-1</sup>); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX300 - Ultra Shield (R), com magneto de 7,05 T e sonda dual de detecção direta ( $^1\text{H}$ : 300,83 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 75,48 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm<sup>-1</sup>). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, ou em relação ao solvente deuterado (ex., para  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  e  $77.16$ ) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=dupleto, t= tripleto, q= quadrupeto, quin= quintupeto, dd= duplo dupleto, ddd= duplo duplo dupleto, dt= duplo tripleto, hept = hepteto, m= multipeto), a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml (TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFQ - ESI-TOF Mass Spectrometer, da Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu\text{l/h}$ . O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de CG/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu\text{m}$ ).

As análises cromatográficas em camada delgada (C.C.D.) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em C.C.D., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

As análises de absorção no infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme).

#### 1.3.1.2. *Outros equipamentos*

Abaixo é apresentada a lista de equipamentos utilizados durante os procedimentos sintéticos, os quais são mais detalhados na sessão experimental.

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Evaporador rotatório: Büchi R-210
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Ponto de fusão: Büchi M-560

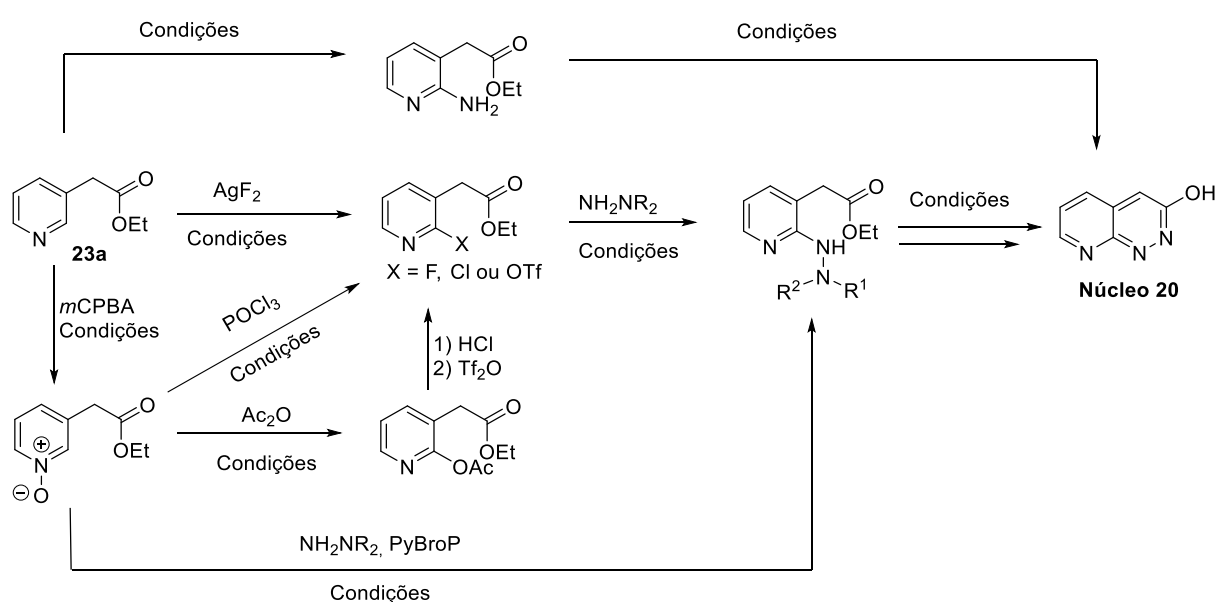
#### 1.3.1.3. *Solventes e Reagentes*

Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura (Armarego e Chai, 2009a; b; c; d). Os reagentes foram adquiridos das seguintes principais empresas: Merck (Sigma-Aldrich); Oakwood Chemical; Synth; Alfa Aesar; Astatech e Abblis.

### 1.3.2. **Planejamento Sintético**

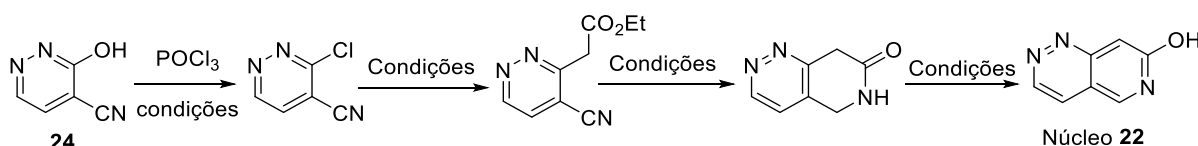
As rotas sintéticas para os núcleos **20** e **22**, propostas durante o trabalho, foram baseadas na viabilidade e no número reduzido de etapas, tendo como inspiração as propostas retrossintéticas que estão apresentadas nos objetivos.

Para a síntese do núcleo pirido-piridazinona **20**, a partir do composto piridínico **23a**, a etapa crucial é a adição seletiva do grupamento hidrazina na posição 2. Para isso, foi proposto realizar reação de aminação direta do tipo Chichibabin seguida de diazotação e ciclização ao núcleo desejado. Contudo, outra abordagem proposta foi a introdução de um grupo de saída nessa posição (p. ex. grupo Cloro, flúor ou triflato obtido a partir de uma hidroxila), para em seguida realizar uma aminação direta com hidrazina ou catalisada, com a utilização de outros derivados hidrazínicos. Neste caso, as últimas etapas compreenderiam a ciclização e aromatização oxidativa do anel formado.



**Esquema 20.** Estratégias de síntese do núcleo **20**.

Já para a síntese do núcleo piridazina-piridona **22** foi escolhido como produto de partida a hidroxi-piridazina **24**. Foi proposta a reação de cloração de **24**, seguida de substituição nucleofílica aromática ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) e ciclização redutiva. Como no caso anterior, a última etapa passaria por uma aromatização oxidativa do anel.



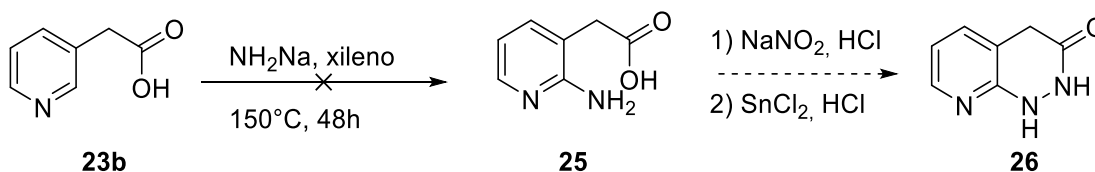
**Esquema 21.** Estratégia de síntese do núcleo **22**.

## 1.4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Essa sessão está apresentada conforme a divisão anteriormente descrita na seção 1.3.2. (“Planejamento sintético”). Sendo assim, o estudo da síntese do núcleo **20** é inicialmente apresentado, e em seguida, é descrito o estudo da síntese do núcleo **22**.

### 1.4.1. Síntese do Núcleo 20

Uma das primeiras alternativas sintéticas proposta para a síntese do núcleo **20**, apresentada anteriormente na seção 1.3.2. “Planejamento sintético”, leva em consideração a possibilidade de se obter o grupamento hidrazina em C-2 a partir de um composto piridínico amino substituído nessa posição (**25**, Esquema 22). Para isso seria necessário fazer uma diazotação com nitrito de sódio, seguido de uma redução com cloreto de estanho (Muralirajan *et al.*, 2015), levando a obtenção do produto já ciclizado **26**.



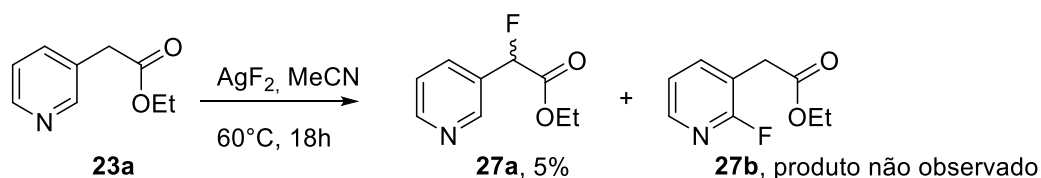
**Esquema 22.** Estratégia de introdução do grupo amino em C-2 de **23**.

Para esta estratégia foi explorada a reação de Chichibabin (Ikeda *et al.*, 2011) envolvendo o ácido piridinil acético **23b**, visando a obtenção do composto piridina aminado em C-2 **25**. No entanto, não houve formação do produto desejado e o material de partida foi recuperado. Considerando o fato de não ter ocorrido a reação, e visto que já é conhecido que sais de diazônio podem sofrer dediazotação em presença de piridina (Abramovitch e Saha, 1965b; Jakobson *et al.*, 2015), essa estratégia se mostrou inviável, e outras alternativas foram estudadas.

Retornando as estratégias sintéticas propostas para o núcleo **20** (Esquema 20), optamos pela tentativa de introduzir um grupo de saída na posição C-2 do material de partida escolhido, a piridina **23**. A primeira alternativa foi a fluorinação direta do piridinil acetato **23a**, baseado em metodologia recentemente descrita para compostos piridínicos utilizando fluoreto de prata (Fier e Hartwig, 2013). Tal estratégia permite a fluorinação direta de diferentes anéis do tipo piridínico, sem a necessidade de um



grupo ativante, como descrito em outros trabalhos que utilizaram Selectfluor® como agente fluorinante (Zhou *et al.*, 2018). No entanto, houve baixa conversão do material de partida e o produto obtido (**27a**) foi fluorinado na posição benzílica, em baixo rendimento (Esquema 23).



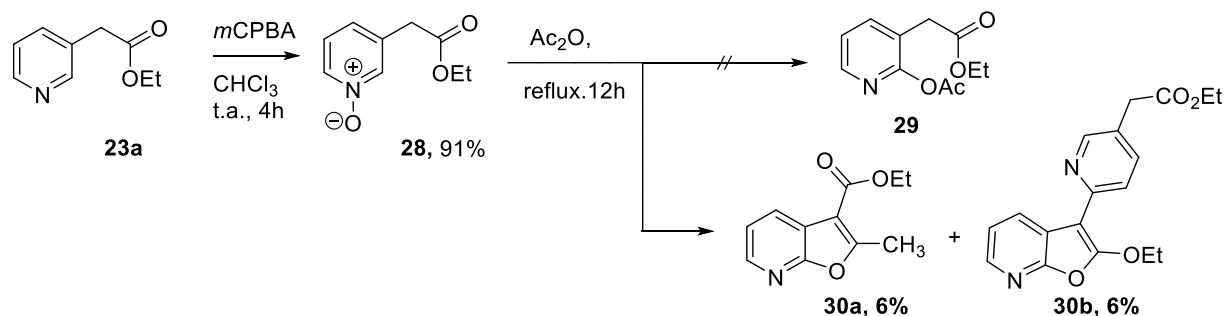
### Esquema 23. C–H fluorinação de **23a**.

Apesar de não ter sido obtido o composto desejado, essa estratégia revelou a possibilidade de utilização do fluoreto de prata II como agente fluorinante, em reações de mono-fluorinação da posição benzílica e alfa-carbonílica. A reação do Esquema 23 poderia, então, seguir via um mecanismo de fluorinação eletrofílica similar às estratégias já descritas de alfa-fluorinação desses compostos feniléster. Nesses casos é realizada a formação de um enolato seguido da reação com agente fluorinante eletrofílico [p. ex. Selectfluor® (Zhang e Song, 2006), *N*-fluorbenzenosulfonimida (NFSI) (Alvarado *et al.*, 2014), *N*-Fluor-*o*-benzenodisulfonimida (NFOBS) (Davis *et al.*, 1995), entre outros (Baudoux e Cahard, 2004; Kirk, 2008; Cahard *et al.*, 2010)]. Além disso, a reação poderia ocorrer via mecanismo radicalar (Koperniku *et al.*, 2016; Fang *et al.*, 2017; Lantaño e Postigo, 2017), devido ao alto poder oxidante do fluoreto de prata (Grochala *et al.*, 2003; Grochala e Mazej, 2015).

Considerando que não houve a fluorinação do anel piridínico e baseados nas reações clássicas descritas para derivados *N*-óxido de piridinas, foi tentado realizar a acetoxilação do derivado *N*-óxido de **23a** (Esquema 24). Desta forma, o composto acetoxilado em C-2 **29** poderia ser utilizado para uma reação de S<sub>N</sub>Ar, diretamente com hidrazina, ou ser hidrolisado ao respectivo derivado 2-hidroxi. Essa funcionalização possibilitaria a obtenção do derivado triflato, visando a introdução da hidrazina diretamente ou por meio de catálise (Shen *et al.*, 2005).

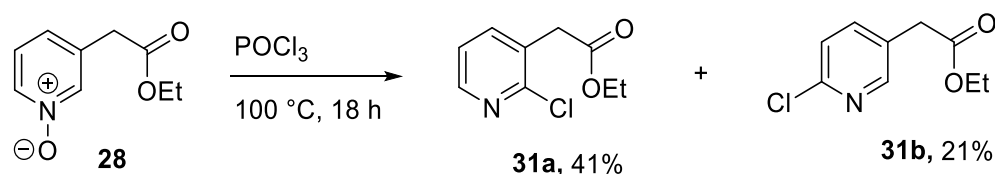
Para esta estratégia, o derivado piridínico *N*-óxido **28** foi obtido em bons rendimentos, utilizando ácido *meta*-cloro-perbenzóico, por meio de metodologia já descrita na literatura (Silva Junior *et al.*, 2016). Em seguida, foi realizada a reação acetoxilação de **28** visando a obtenção de **29**, no entanto, de forma inesperada foi

possível observar a formação dos derivados furo[2,3-*b*]piridínicos **30a** e **30b** (Esquema 24). Essa reação, nos levou a estudar o método de obtenção desse núcleo heteroaromático, importante no desenvolvimento de compostos bioativos (Sirakanyan *et al.*, 2015). Os dados desse estudo estão apresentados no capítulo 2 desta tese.



#### Esquema 24. Estratégia sintética para obtenção de **29**.

Considerando o insucesso da estratégia anterior para obtenção do derivado acetoxi **29**, uma terceira estratégia foi traçada. Neste caso foi realizada uma reação de cloração do *N*-óxido **28** (Esquema 25), que em seguida permitiu o estudo das reações de aminação deste composto com derivados hidrazínicos. Na reação do *N*-óxido **28** com cloreto de fosforila foram obtidos dois compostos clorados, nas posições C-2 (**31a**) e C-6 (**31b**), porém com preferência pela posição C-2, similarmente ao descrito na literatura (Alonso *et al.*, 2014), provavelmente devido ao auxílio do grupo éster em C-3 no processo de desprotonação e rearomatização.

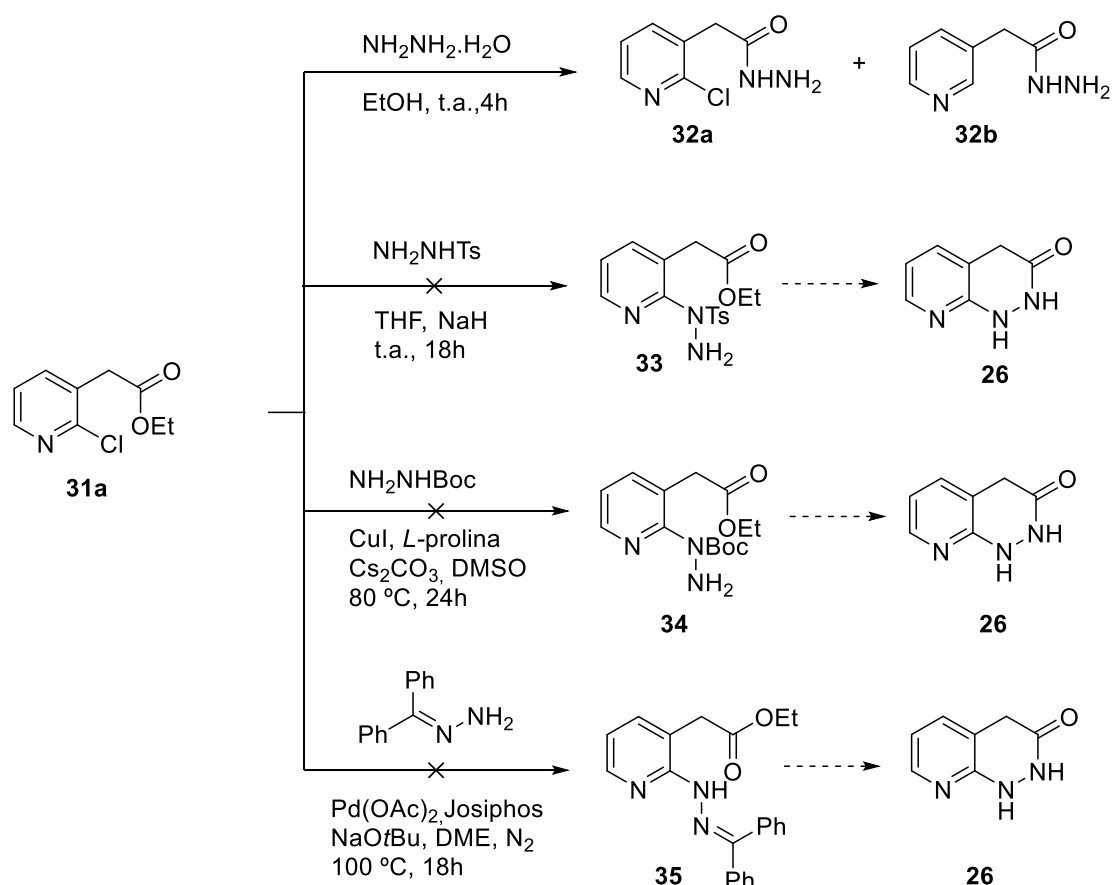


#### Esquema 25. Cloração do *N*-óxido **28**.

Obtido o composto clorado em C-2 (**31a**), foram realizadas tentativas de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  direta ou aminação catalisada, como por exemplo, as reações de aminação do tipo Buchwald-Hartwig ou aminação do tipo Ullmann. Na tentativa de aminação direta da piridina clorada em C-2 **31a** com hidrazina (Esquema 26), foi obtida uma mistura complexa de compostos, da qual não foi possível separar os produtos de interesse. Entretanto, a análise por espectrometria de massas da mistura reacional e do processo de fragmentação dos principais sinais do espectro, possibilitou sugerir que houve a formação dos compostos **32a** (formação da hidrazina e manutenção do

grupamento cloro em C-2) e **32b** (formação da hidrazina e perda do grupamento cloro em C-2) (Apêndices 13 – 15) (Morgan *et al.*, 2014). Além disso, nenhum produto com massa compatível com o produto desejado **26** (Esquema 26) foi observado, destacando a necessidade de condições mais severas, como a temperatura mais elevadas, para que a reação de substituição ocorresse (Anacona e Rincones, 2015; Pazinato *et al.*, 2018).

Com esse resultado acima, foi possível verificar que a hidrazina além de atuar como nucleófilo, promoveu uma dehalogenação reductiva a temperatura ambiente (Furst *et al.*, 1965; Li *et al.*, 2014). Portanto, outros derivados hidrazínicos foram utilizados em diferentes estratégias. A tosil-hidrazina, hidrazina *N*-Boc e benzofenona hidrazona foram obtidos por metodologias sintéticas previamente descritas na literatura (Bredihhin e Mäeorg, 2008; Schmitt *et al.*, 2015; Nie *et al.*, 2016).



**Esquema 26.** Tentativas de aminação do composto **31a**.

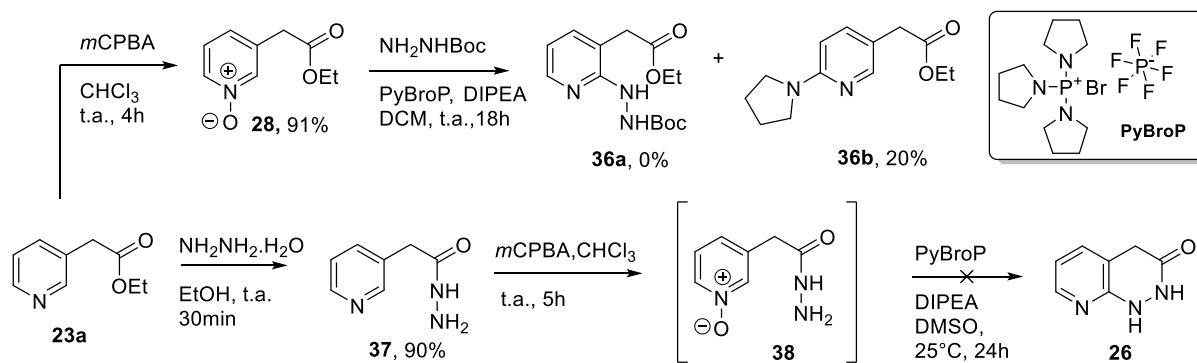
A tentativa de  $S_NAr$  de **31a** com a tosil-hidrazina, não formou **33** (Esquema 26), e o material de partida foi recuperado após a reação. Devido a esses resultados, foram realizadas tentativas de aminação via catálise. Neste caso, vale ressaltar que a

utilização de catalisadores de cobre para reações nucleófilas e haletos de arila vem sendo bastante descrita na literatura devido aos recentes avanços, principalmente em relação às condições reacionais mais amenas (Monnier e Taillefer, 2009). Portanto, baseados em um desses trabalhos (Jiang *et al.*, 2009), buscamos aplicar a metodologia descrita para reação de hidrazina *N*-Boc com brometos de arila para o composto **31a** (Esquema 26). No entanto, não foi obtido o produto desejado e o material de partida foi recuperado. O insucesso dessa tentativa de aminação de Ullmann pode estar ligada ao fato de termos utilizado um cloreto de heteroarila, que é conhecidamente menos reativo (Mondal, 2016).

Contudo, outras alternativas sintéticas foram estudadas, considerando a descrição prévia da reação de cloretos de arila com derivados hidrazínicos. As condições de uma reação de aminação do tipo Buchwald-Hartwig envolvendo benzofenona hidrazona e cloreto de arilas (Shen *et al.*, 2005) foi utilizada na tentativa de síntese de **35** (Esquema 26), no entanto não foi obtido o produto desejado e o material de partida foi recuperado. Para verificar se essa reação não ocorreu devido ao impedimento estérico do substituinte em C-3 de **31a**, a mesma reação foi realizada utilizando cloro piridina **31b** (Cl em C-6), que também não se mostrou eficiente na formação do produto aminado desejado.

Devido ao baixo rendimento na obtenção do composto **31a**, clorado em C-2, e ao insucesso nas tentativas de aminação do mesmo, foram buscadas alternativas onde a introdução do grupo amino ocorresse através de reação de ativação da ligação C–H vizinha ao nitrogênio piridínico. Neste caso, é possível explorar a reatividade inata dessa posição, utilizando piridina *N*-óxido juntamente com agente ativante apropriado (p. ex. PyBroP: Hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio), o que aumenta a característica eletrofílica da posição C-2 e permite adições nucleofílicas em condições relativamente brandas (Londregan *et al.*, 2010; 2011). Portanto, exploramos essas reações na tentativa de aminação direta em C-2 de derivados piridínicos *N*-óxidos, utilizando o sal de fosfônio PyBroP, como agente ativante (Esquema 27).

FUMAGALLI, F.



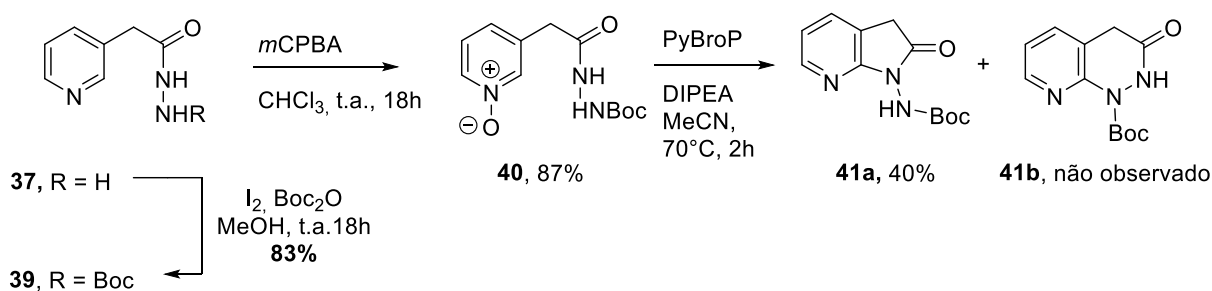
**Esquema 27.** Estratégia de heterociclização baseada na aminação direta na ligação C–H de derivados piridínicos.

O estudo desta reação foi iniciado com a tentativa de aminação direta do derivado piridínico *N*-óxido **28**, utilizando a hidrazina *N*-Boc como nucleófilos (Esquema 27). Entretanto, ao invés de fornecer o produto amino substituído em C-2 desejado **36a**, esta reação levou à formação de **36b**, com o grupo pirrolidina substituindo a posição C-6 do anel piridínico. A formação desse produto indesejado pode estar associado com a presença de pirrolidina como contaminante do reagente PyBroP ou até mesmo pela transferência de uma das pirrolidinas presentes na estrutura do mesmo (Alsina *et al.*, 1999).

Devido aos resultados descritos acima, optou-se por reagir inicialmente a hidrazina com o éster **23a** (Esquema 27), para em seguida realizar a ciclização pelo método de aminação direta na ligação C–H. Para seguir com este método foi necessário obter o derivado *N*-óxido de **37**, que de acordo com o planejado, ao reagir em sequência com PyBroP levaria à ciclização ao composto **26**. No entanto, houve uma formação de uma mistura complexa de compostos, dos quais não foi possível verificar a formação do produto desejado. A baixa solubilidade de **38** em solventes orgânicos comumente utilizado nessa reação (p. ex. DCM (Londregan *et al.*, 2010)), e a utilização de **38** sem prévia purificação, na tentativa de síntese de **26**, são fatores que podem ter influenciado no resultado da reação.

Devido à dificuldade de solubilização de **37** e **38** em solventes orgânicos de polaridade intermediária, foi proposta então a proteção da hidrazida **37** com grupamento Boc. O composto **39** foi obtido em bom rendimento (Esquema 28), utilizando iodo molecular como catalisador (Varala *et al.*, 2006). A proteção permitiu a síntese e purificação do derivado piridínico *N*-óxido **40**, que é menos polar que **38**, e

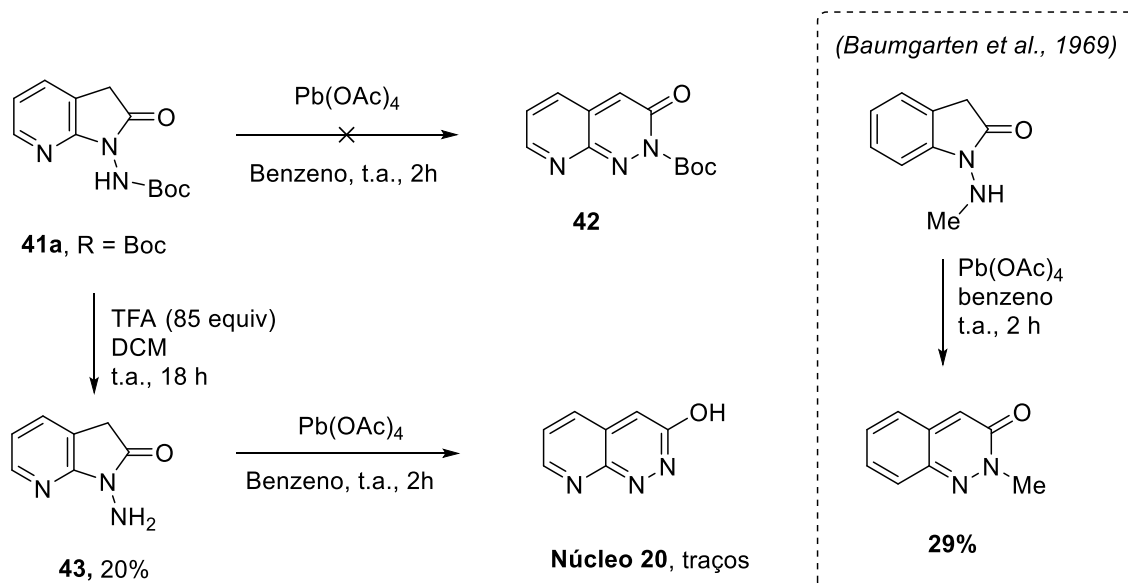
assim foi possível realizar a reação de aminação direta em C-2. No entanto, após finalização da reação, e isolamento do produto, não foi possível observar a formação do anel diidropiridazinona de **41b** esperada, mas sim, a síntese do composto majoritário **41a**, com anel *N*-amino-pirrolidinona fundido a piridina ao invés (Esquema 28). Essa constatação foi verificada no espectro de RMN bidimensional HMBC (Apêndices 24 - 26). Sendo assim, uma alternativa sintética foi estudada, na qual foi utilizado o anidrido trifílico como agente ativante. mas, também sem sucesso para a formação dos produtos desejados.



**Esquema 28.** Continuação da estratégia de heterociclicização baseada na aminação direta da ligação C–H.

Na reação acima descrita (Esquema 28), o óxido de fosfina formado na reação com PyBroP interfere na purificação, sendo necessárias duas colunas cromatográficas com diferentes misturas de solventes como eluente. Portanto, devido à complexidade na purificação, foi possível isolar apenas o produto majoritário **41a**, de ciclização ao anel de 5 membros, com rendimento de 40%.

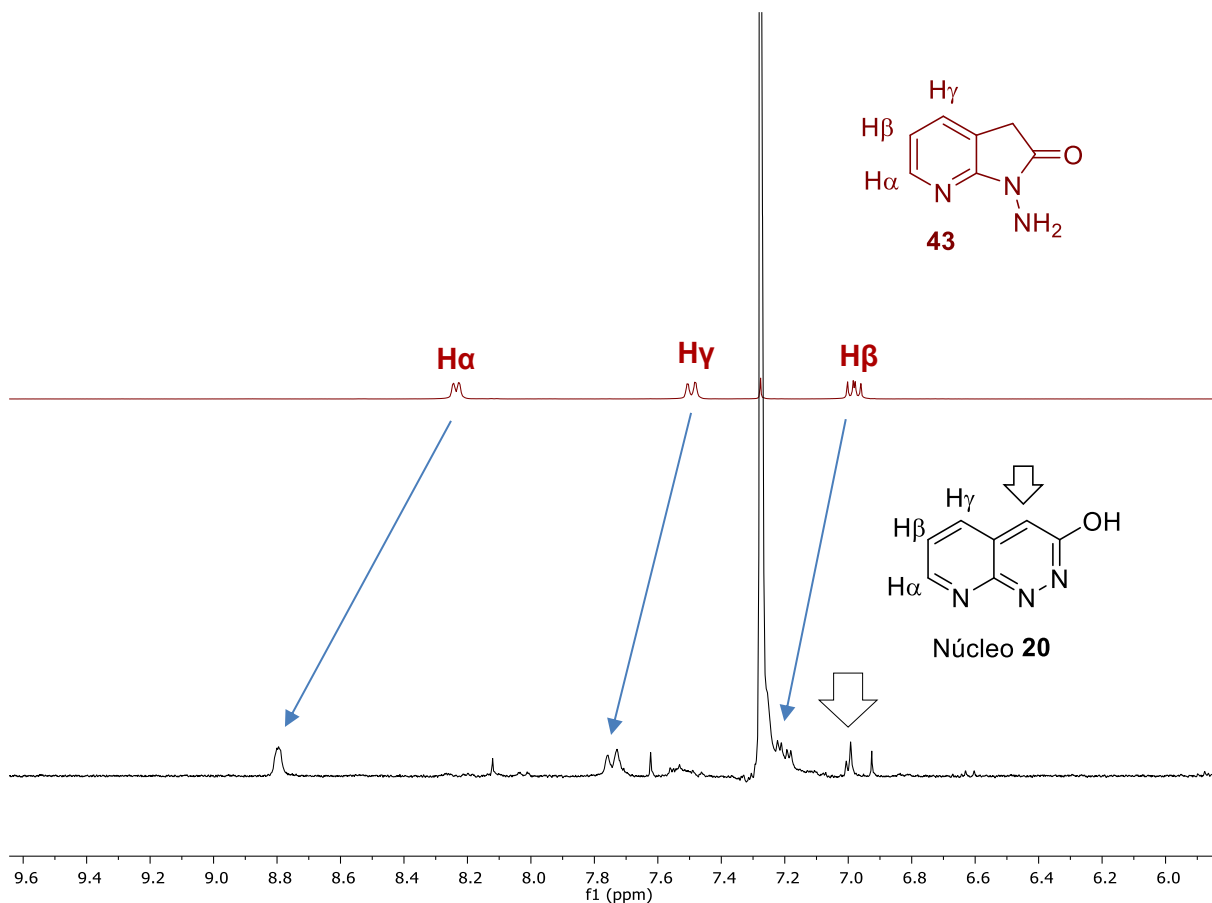
Com esse resultado, e baseados em metodologia descrita para a síntese de Cinnolin-3(2*H*)-ona (Zey, 1988), foi avaliada a reação de rearranjo da 1-amino-7-azaindolinona-2 **41a**, utilizando acetato de chumbo IV (Esquema 29). Embora na literatura seja descrito que essa reação ocorre com 1-*N*-metil-aminoindolinona-2 (Baumgarten *et al.*, 1969), a reação não ocorreu conforme o esperado com **41a** (Esquema 29). Aparentemente, o grupo Boc está impedindo essa reação, quer seja por questão estéricas ou por questões eletrônicas, uma vez que reduz a nucleofilicidade do nitrogênio ligado a ele, diminuindo a complexação com acetato de chumbo IV.



### Esquema 29 Tentativa de rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 **41a** e **43**.

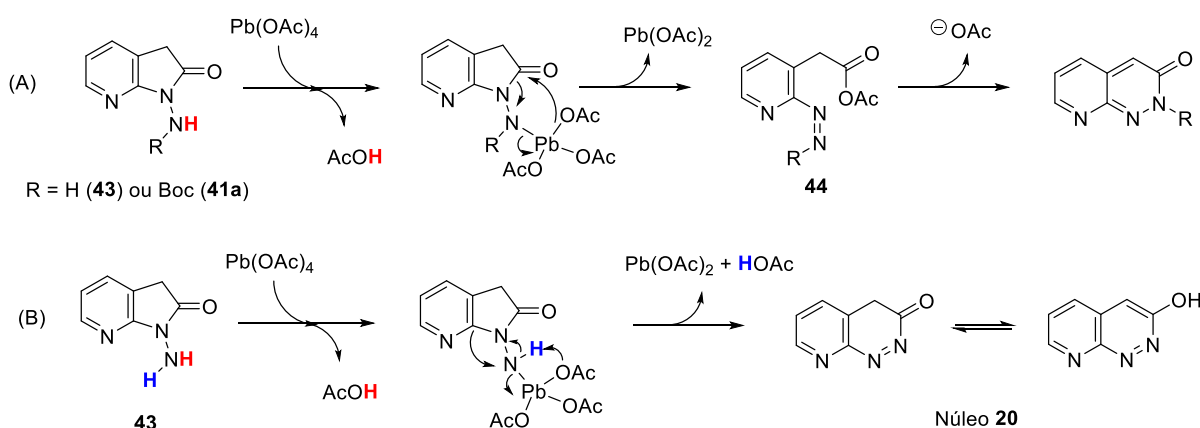
Portanto, foi decidido realizar inicialmente a desproteção de **41a**, para em seguida realizar o rearranjo. A desproteção de **41a** com ácido trifluoracético (TFA) (Miknis *et al.*, 2015) permitiu a obtenção de **43** com rendimento moderado (Esquema 29). Em seguida, foi realizada a tentativa de rearranjo de **43** utilizando acetato de chumbo IV, onde foi possível observar indícios da formação do núcleo **20**.

Como a escala reacional desta última etapa foi baixa, foi possível obter menos de 1 mg de produto de uma conversão de 50% do material de partida, e, portanto, a caracterização completa do núcleo **20**, ainda não foi possível. Mesmo assim fazendo uma análise comparativa entre os espectros de RMN de hidrogênio de **43** e do produto obtido de seu rearranjo (Figura 7), é possível verificar um desblindagem dos sinais de hidrogênio da porção piridínica que ocorre quando é formado um anel aromático piridazina fundido (Villa *et al.*, 1999), sugerindo a formação do produto de interesse. As multiplicidades e os acoplamentos dos sinais de hidrogênio (Apêndice 29) do produto obtido indicam a manutenção de um sistema piridínico alfa-beta substituído. Além disso a confirmação que o produto obtido é o núcleo **20** veio da espectrometria de massa de alta resolução desse composto (Apêndice 30). Contudo, uma quantidade maior de produto será necessária para a completa identificação e caracterização do núcleo **20**.



**Figura 7.** Comparativo dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **43** e núcleo **20** com as principais atribuições de sinais com deslocamentos químicos na região de 6 a 9 ppm.

O mecanismo desse rearranjo oxidativo já foi descrito e aborda dois possíveis caminhos (Esquema 30) (Baumgarten *et al.*, 1969; Zey, 1988).



**Esquema 30.** Propostas mecanísticas para o rearranjo das 1-amino-7-azaindolinona-2 **41a** e **43**

O caminho A (Esquema 30), é proposto com intuito de explicar o rearranjo dos compostos que tem a amina exocíclica substituída. Nesta proposta, é sugerida a



formação do composto diazo **44**, que passaria por ciclização para a formação do núcleo **20**. No entanto, essa última etapa de acilação do composto diazo com o éster não foi descrita (Baumgarten *et al.*, 1969), embora, a mesma reação com cloreto de acila no lugar do éster permita a ciclização (Trofimov *et al.*, 1985; Hutchings e Devonald, 1989) e, portanto, essa proposta mecanística não pode ser completamente descartada.

Com isso, e considerando o não rearranjo de **41a** (protegido com Boc), aparentemente o caminho B (Esquema 30) aparenta ser o mais provável, visto que com o composto **43** foi possível identificar a formação do núcleo **20**. Acredita-se que nesse caminho B, o rearranjo e eliminação de acetato de chumbo II ocorram simultaneamente após a primeira etapa de complexação. No entanto, não é descartada a formação de um intermediário nitreno antes de ocorrer o rearranjo (Baumgarten *et al.*, 1969).

Por fim, até o momento foi possível avaliar uma gama diversa de estratégias sintéticas para a obtenção do núcleo **20**. Ao que tudo indica, foi possível obter esse núcleo, porém otimizações serão necessárias, bem como a completa caracterização do mesmo.

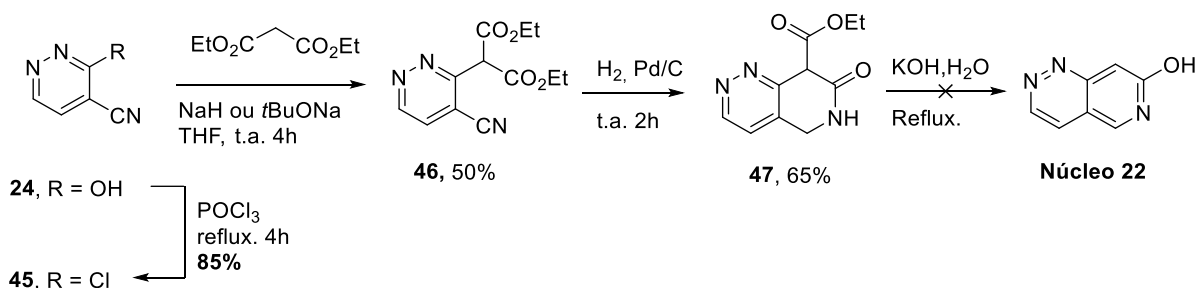
#### 1.4.2. Síntese do Núcleo 22

Como anteriormente descrito na seção 1.3.2. “Planejamento sintético”, o material de partida escolhido para a síntese do núcleo **22**, foi a hidroxipiridazina **24**. Considerando o custo elevado do material de partida, foi realizada uma tentativa de síntese do mesmo a partir glicoxal bisulfito de sódio e cianoacetohidrazida (Schmidt e Druey, 1954). Neste sentido, foi possível obter o produto **24** com 7% de rendimento (Esquema 31), cuja confirmação estrutural foi realizada por comparação com os dados espectroscópicos do produto comercial. No entanto, devido ao baixo rendimento e por ser um procedimento dispendioso, foi decidido trabalhar apenas com o composto **24** comercialmente disponível.



**Esquema 31.** Síntese do material de partida **24**.

Inicialmente, o composto clorado **45** foi obtido com sucesso ao reagir a hidropiridazina **24** com cloreto de fosforila (Esquema 32). Contudo, vale destacar que derivados piridazínicos não são muito estáveis a temperaturas elevadas (Ames e Byrne, 1976), por isso a reação foi mantida por apenas 4 horas. Além disso, devido a instabilidade de **45**, a etapa seguinte da síntese foi prontamente realizada logo após o composto clorado **45** ter sido isolado.

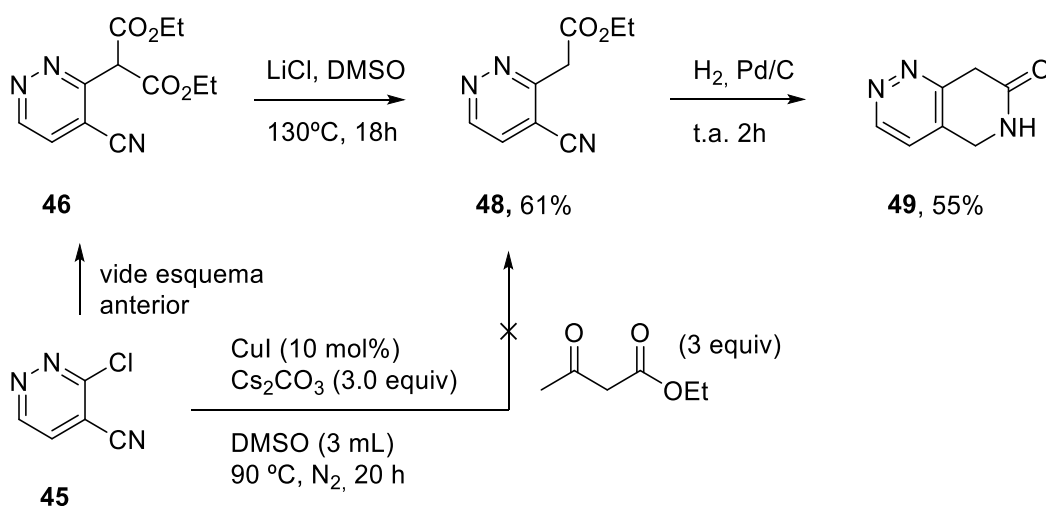


### Esquema 32. Estratégia inicial para obtenção do núcleo **22**.

Na sequência, o derivado piridazínico dietilmalonato **46** foi obtido em rendimentos moderados, pela reação da cloro piridazina **45** com o enolato formado a partir do malonato de dietila (Esquema 32). Tanto a utilização de hidreto de sódio quanto a de *tert*-butóxido de sódio levaram à formação do produto **46** com rendimentos moderados, possivelmente devido à instabilidade já mencionada do cloreto **45**. A escolha do malonato de dietila se deve, além das características ácidas dos hidrogênios da posição alfa à carboxila, a possibilidade de realizar uma reação de descarboxilação como última etapa para a aromatização ao núcleo **22** (Esquema 32).

Anteriormente à tentativa de descarboxilação, foi realizada uma ciclização redutiva de **46**, obtendo o composto **47** em bons rendimentos (Esquema 32). No entanto, a tentativa de hidrólise seguida pela descarboxilação de **47**, utilizando hidróxido de potássio, não levou à formação do produto desejado (Esquema 32). Optou-se então em realizar a descarboxilação de **46**, antes da ciclização, utilizando a reação de Krapcho (Krapcho *et al.*, 1974). Neste caso, foi obtido o composto **48** em bom rendimento (Esquema 33), cuja redução levou diretamente ao produto heterociclizado **49**.

FUMAGALLI, F.



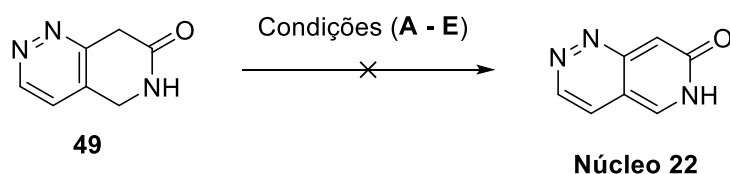
**Esquema 33.** Reações de descarboxilação e heterociclização no preparo de intermediário da síntese do núcleo **20**.

Além disso, visando a redução do número de etapas reacionais, foi realizada uma tentativa de preparo de **48** diretamente do composto clorado **45** (Esquema 33), por uma metodologia que explora a ativação da ligação C–C catalisada por cobre para a formação de alfa-aril-cetonas (He *et al.*, 2010). No entanto, essa estratégia não funcionou para o composto **45**, e por isso foi mantida a rota inicialmente apresentada para a preparação de **48**, o qual permitiu a obtenção de **49**, que, com mais uma etapa de aromatização permitiria a obtenção do núcleo **22**.

O biciclo **49** foi então submetido a diversas estratégias sintéticas para dehidrogenação, e conseqüente aromatização, do anel piperidona visando formar o núcleo heteroaromático **22** (Esquema 34). Inicialmente, dois agentes oxidantes foram testados, DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona) (Gurova e Wade, 2014) e óxido de manganês (Lima *et al.*, 2012), porém, em ambos os casos houve a formação de uma mistura complexa de compostos.

Em outro método testado, utilizando paládio sob carvão e carbogênio 80%, que já havia sido utilizado anteriormente, com sucesso em um substrato semelhante (Silva Junior *et al.*, 2016), não houve a conversão do material de partida **49**. Portanto, considerando ainda uma quarta abordagem, baseada em recente trabalho de utilização de iodo molecular para aromatização de tetrahydro- $\beta$ -carbolinas (Meesala *et al.*, 2016), também não foi obtido o núcleo **22**. Uma última estratégia foi ainda explorada, utilizando catálise de paládio e isopreno como o acceptor de hidreto (Liu *et*

*al.*, 2017), no entanto, novamente não houve formação do produto desejado, e o material de partida foi recuperado.



A) DDQ, DCE, 100°C, 24h

B) MnO<sub>2</sub>, DCE, 85°C, 24h

C) Pd/C, Carbogênio, xileno, 120°C, 48h

D) I<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, DMF, 100°C, 1h

E) Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), XPhos (10 mol%), Isopreno (2 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 equiv), tolueno, 120 °C, 36h

### Esquema 34. Estratégias para a aromatização de **49**.

Ao final, apesar dos esforços, não foi possível obter o núcleo heteroaromático **22**, porém podemos destacar o intermediário **49**, que pode ser útil como fragmento ou bloco de construção de novos compostos bioativos inovadores, pois além de não ser descrito na literatura, ele foge do grupo de compostos planares (“*flat rings*”), muitas vezes rejeitados durante o desenvolvimento de novos fármacos (Lovering *et al.*, 2009; Ritchie e Macdonald, 2009; Ritchie *et al.*, 2011; Ritchie *et al.*, 2012; Lovering, 2013; Ritchie *et al.*, 2013; Aldeghi *et al.*, 2014; Ritchie e Macdonald, 2014; Méndez-Lucio e Medina-Franco, 2017).

## 1.5. CONCLUSÕES

Diversas estratégias foram estudadas para obtenção dos núcleos heteroaromáticos **20** e **22**. Apenas o núcleo **20** foi obtido, porém para obtenção do núcleo **22** restou apenas a etapa final de aromatização. Essa etapa para obtenção de **22** se mostrou desafiadora, uma vez que vários métodos empregamos para a dehidrogenação de **49** não forneceu o produto aromatizado desejado.

No entanto, o composto **49** além de inédito na literatura, possui diversos atrativos do ponto de vista químico medicinal e pode ser aplicado em estratégias de desenvolvimento de novos fármacos inovadores, como em FBDD. Para obtenção de **49** foi realizada uma reação de substituição nucleofílica aromática entre o enolato do éster malônico e o derivado clorado da hidroxipiridazina **24**, seguida de reação de descarboxilação do tipo Krapcho e ciclização redutiva. Os rendimentos reacionais foram moderados em alguns casos, devido à baixa estabilidade dos compostos obtidos.

Além disso, o manuseio desses reagentes se mostrou desafiador, por serem muito polares, dificultando o processo de purificação e/ou solubilização. Do mesmo modo, esses problemas também foram enfrentados durante a exploração das estratégias de síntese do núcleo **20**, principalmente devido alta polaridade e reatividade da hidrazina e seus derivados.

Em relação às estratégias de síntese do núcleo **20**, a presença do substituinte etil-acetato em C-3 no material de partida **23** se mostrou reativo na porção benzílica tanto na reação de fluorinação quanto na reação de heterociclização para formação de um núcleo furanopiridínico, impedindo o avanço nestas duas primeiras estratégias exploradas. No entanto, foi possível introduzir o grupamento cloro na posição dois de **23**. Mesmo assim, nenhuma das reações de aminação direta ou catalisada realizadas na sequência com esse composto clorado forneceu os produtos desejados.

De modo geral, as reações diretas com hidrazina foram mais difíceis de ser realizadas pois, além de nucleófilo, a mesma pode atuar como agente redutor. Ainda os possíveis derivados hidrazínicos formados são bastante polares. Por isso foi necessário fazer reações de proteção, como por exemplo, com o grupamento Boc, o que permitiu desenvolvimento de uma estratégia de ciclização do *N*-óxido **40** ao

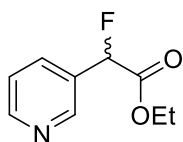
composto 1-amino-7-azaindolinona-2 **41a**. Apesar de não ter ciclizado à um anel de 6 membros desejado, foi possível rearranjar esse anel de 5 membros ao núcleo **20**, porém apenas após a desproteção do grupamento Boc. A caracterização completa do núcleo **20** ainda é necessária, no entanto foi possível obtê-lo em 6 etapas que ainda podem ser otimizadas e terem seus rendimentos melhorados.

Os resultados apresentados nesse capítulo 1, mostram o grande desafio que é trabalhar com esses núcleos que ainda não possuem síntese descrita na literatura. Porém, apesar das dificuldades, foi possível estudar melhor a reatividade, principalmente, do material de partida piridínico **23**, que levou a obtenção do núcleo **20** e ao desenvolvimento de uma nova estratégia sintética na síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, que será abordada com detalhes no capítulo 2 desta tese.

## 1.6. EXPERIMENTAL

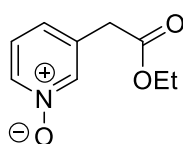
### 1.6.1. Metodologias sintéticas e dados espectrais

1.6.1.1. **Reação de fluorinação da posição benzílica de 23a:** fluoreto de prata (3 mmol) foi adicionado a uma solução de **23a** (1 mmol) em acetonitrila (2 mL) e a reação foi mantida em agitação a 60°C por 18 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em éter etílico e lavado com solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 6:4).



*etil 2-fluor-2-(piridin-3-il)acetato (27a):* 9 mg (5%); óleo amarelo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,72 – 8,63 (m, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 6,27 (d, *J*<sub>H-F</sub> = 46,3 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167,7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 27,0 Hz), 150,8 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2,4 Hz), 148,2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 6,0 Hz), 134,7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 5,0 Hz), 130,3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 20,1 Hz), 124,1, 86,9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 181,5 Hz), 61,8, 13,9.

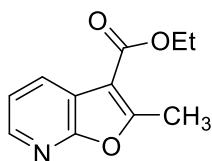
1.6.1.2. **Obtenção do derivado piridina-*N*-óxido de 23a:** uma solução de *m*CPBA (4,5 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (10 mL) foi adicionado gota a gota à uma solução de **23a** (3 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (10 mL). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio, lavado com solução aquosa 2M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, sendo obtido o produto desejado **28**.



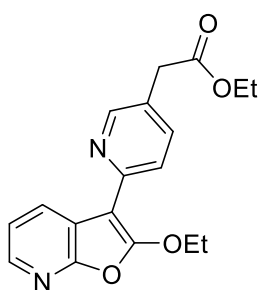
*3-(2-etoxi-2-oxoetil)piridina 1-óxido (28):* 494 mg (91%); sólido branco; p.f. 90-92 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170,0, 139,3, 137,2, 133,9, 126,6, 126,0, 60,7, 36,6, 14,0. HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 182,0812, encontrado 182,0814.

Os dados espectrais estão de acordo com os descritos na literatura (Silva Junior *et al.*, 2016).

1.6.1.3. **Síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina:** Uma solução de **28** (2 mmol) em anidrido acético (20 mL) foi mantida em agitação a 100°C por 24 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2), obtendo dois produtos **30a** e **30b**.



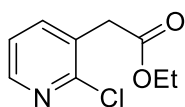
*etil 2-metilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (30a):* 25 mg (6%); sólido branco; p.f. 88-90°C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,30 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163,2, 162,8, 159,9, 144,1, 130,6, 120,8, 117,9, 107,8, 60,4, 14,1, 14,0; HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 206,0812; encontrado: 206,0828.



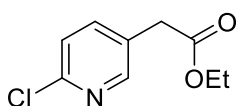
*etil 2-(6-(2-etoxifuro[2,3-*b*]piridin-3-il)piridin-3-il)acetato (30b):* 39 mg (6%); sólido amarelo; p.f. 62-64 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,04 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 9,4, 1,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,13 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170,8, 164,2, 142,3, 141,0, 138,7, 133,2, 129,5, 123,8, 121,7, 120,5, 119,1, 118,3, 91,8, 60,6, 59,2, 36,5, 14,5, 14,0; HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 327,1339; encontrado: 327,1364.

1.6.1.4. **Cloração do anel piridina-*N*-óxido:** Uma solução de **28** (2 mmol) em POCl<sub>3</sub> (0,6 mL) foi mantida em agitação a 100°C por 4 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em éter etílico e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1), obtendo dois produtos **31a** e **31b**.



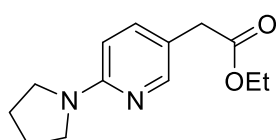


*etil 2-(2-cloropiridin-3-il)acetato (31a)*: 163 mg (41%); óleo amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (dd,  $J = 4,8, 1,9$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 7,5, 1,9$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 7,5, 4,8$  Hz, 1H), 4,11 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,6, 150,9, 148,5, 141,2, 129,7, 123,3, 60,7, 38,0, 14,1. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+$ : 200,0473, encontrado 200,0475.



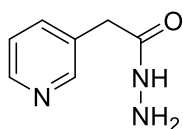
*etil 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato (31b)*: 84 mg (21%); óleo amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J = 8,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,09 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,5, 150,5, 148,8, 140,9, 130,0, 123,9, 60,6, 36,3, 14,1; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClNO}_2^+$ : 200,0473, encontrado 200,0478.

1.6.1.5. **Aminação direta de 28**: Acetonitrila (3 mL) foi adicionada a um vial contendo **28** (0.4 mmol, 1.0 equiv), PyBroP (1.3 equiv) e DIPEA (3 equiv). Na sequência foi adicionada a hidrazina *N*-Boc (1,3 equiv). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).



*etil 2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato (36b)*: 19 mg (20%); óleo amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 6,40 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,05 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 1,98 – 1,84 (m, 4H), 1,17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171,5, 156,0, 147,8, 138,0, 116,8, 106,0, 60,2, 46,4, 36,7, 25,0, 14,1.

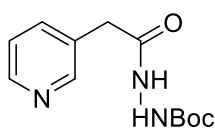
1.6.1.6. **Síntese de 2-(piridin-3-il)acetohidrazida (37)**: Hidrazina 50-60% em água (1mL) foi adicionada à uma solução de **23a** (1 mmol) em etanol (2 mL) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi lavado com éter etílico. O sólido precipitado foi recuperado por filtração.



2-(*piridin-3-il*)acetohidrazida (**37**), 136 mg (90%); sólido branco; p.f. 116-118°C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,29 (s, 1H), 8,45 (dd,  $J = 2,2, 0,7$  Hz, 1H), 8,43 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,66 (ddd,  $J = 7,8, 2,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,32 (ddd,  $J = 7,8, 4,8, 0,8$  Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 4,27 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,0, 149,9, 147,7, 136,4, 131,9, 123,3, 37,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}^+$ : 152,0818, encontrado 152,0826.

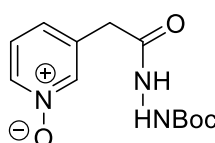
Os dados espectrais estão de acordo com os descritos na literatura (Uto *et al.*, 2010).

1.6.1.7. **Proteção de 35 com anidrido Boc:** Iodo molecular (10 mol%, 0,27 mmol, 70mg) foi adicionado à uma solução de **37** (2,7 mmol, 408 mg, 1 equiv) e  $\text{Boc}_2\text{O}$  (4,05 mmol, 884 mg, 1,5 equiv) em metanol (5 mL) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  98:2 a 95:5).



*tert*-butil-2-(2-(*piridin-3-il*)acetil)hidrazina-1-carboxilato (**39**): 564 mg (83%); óleo pastoso amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,47 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 8,44 (dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 6,7, 4,9$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 7,6, 4,9$  Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 1,38 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,3, 155,3, 150,0, 147,8, 136,7, 131,5, 123,5, 79,3, 37,1, 28,1. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 252,1343, encontrado 252,1351.

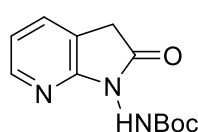
1.6.1.8. **Síntese do derivado N-óxido de 39:** uma solução de *m*CPBA (3 mmol, 520 mg, 1,5 equiv) em  $\text{CHCl}_3$  (10 mL) foi adicionado gota a gota à uma solução de **39** (2 mmol, 502 mg, 1 equiv) em  $\text{CHCl}_3$  (15 mL). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado em cromatografia em coluna de gel de sílica ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  95:5 a 90:10).



3-(2-(2-(*tert*-butoxicarbonil)hidrazinil)-2-oxoetil)piridina-1-óxido (**40**): 465 mg (87%); sólido amarelo pálido; p.f. 158-159 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (dd,  $J = 6,4, 0,9$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 7,5, 6,7$  Hz, 1H), 7,24 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 3,45 (s, 2H), 1,38 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5, 155,3, 139,0, 137,1, 135,0,

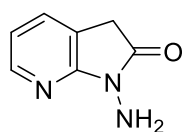
126,5, 126,2, 79,4, 36,6, 28,1. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{12}H_{18}N_3O_4^+$ : 268,1292, encontrado 268,1299.

1.6.1.9. **Heterociclização de 40:** Acetonitrila (3 mL) foi adicionada a um vial contendo **40** (0.15 mmol, 40 mg, 1.0 equiv), PyBroP (0.2 mmol, 90 mg, 1.3 equiv) e DIPEA (0.45 mmol, 80  $\mu$ L, 3 equiv) e a reação foi mantida sob agitação a 70 °C por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica duas vezes, (DCM/MeOH 99:1) e (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 99:1).



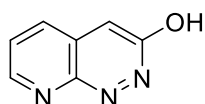
*tert*-butil-3-oxo-3,4-diidropirido[2,3-*c*]piridazina-1(2*H*)-carboxilato (**41a**): 15 mg (40%); óleo pastoso amarelo; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,76 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 7,07 (dd,  $J = 7,1, 5,3$  Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,43 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  172,4, 156,0, 154,0, 146,5, 132,7, 119,0, 117,6, 80,5, 32,8, 28,0. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{12}H_{16}N_3O_3^+$ : 250,1186, encontrado 250,1182.

1.6.1.10. **Reação de desproteção de 41a:** Ácido trifluoracético (34 mmol, 2,6 mL, 85 equiv) foi adicionado com cuidado à um vial contendo **41a** dissolvido em DCM (6 mL) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18h. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica clássica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 98:2 a 97:3).



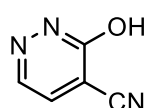
1-amino-1,3-diidro-2*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-one (**43**) 10 mg (20%); sólido marrom pálido; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,22 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 7,2, 1,4$  Hz 1H), 6,96 (dd,  $J = 7,2, 5,2$  Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,53 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  172,7, 157,1, 147,3, 132,1, 118,6, 117,3, 33,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_7H_8N_3O^+$ : 150,0662, encontrado 150,0663.

1.6.1.11. **Reação de rearranjo de 43:** Acetato de chumbo IV foi adicionado pouco a pouco à um vial contendo **43** (0.04 mmol, 1.0 equiv) dissolvido em benzeno (1 mL) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 2h. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica clássica (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 97:3).



*pirido[2,3-c]piridazin-3-ol (20)*: 1 mg (10%), óleo amarelo pálido.  
HRMS (+ESI)  $m/z$ .  $[M + H]^+$  calculado para  $C_7H_6N_3O^+$  148,0505, encontrado: 148,0500.

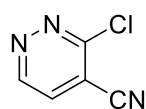
1.6.1.12. **Síntese de 24.** Em um balão 500 mL com solução etanólica (100 mL) de Cianoacetohidrazida (10 g, 0,1 mol, 1 equiv) foi adicionado lentamente a solução de glicoxal bissulfato de sódio (30g, 0,12 mol, 1.2 equiv) em água (100 mL). Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e foi adicionado aos poucos hidróxido de sódio (80g, 2 mol, 20 equiv). A mistura reacional foi então mantida em agitação a temperatura ambiente por 2 horas e em seguida mais uma hora a 60 °C. Após resfriado, o pH da mistura reacional foi reduzido a pH 3 utilizando ácido clorídrico concentrado. Em seguida a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo bruto obtido extraído com clorofórmio/MeOH (8:2). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, concentrada a vácuo e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica clássica ( $CHCl_3/MeOH$  95:5).



*3-hidroxipiridazina-4-carbonitrila (24)*: 800 mg (7%); sólido amarelo pálido;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,93 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H).  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  157,5, 139,5, 136,2, 113,97, 113,95.

Os dados espectrais estão de acordo com os descritos na literatura (Mecadon e Myrboh, 2011).

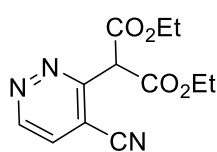
1.6.1.13. **Cloração da hidroxipiridazina 24:** em um balão foi adicionado a hidroxipiridazina **24** (3 mmol) e  $POCl_3$  (7 mL). A reação foi mantida sob agitação a 100°C por 18 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio, lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 7:3). O produto obtido foi prontamente usado na reação seguinte, devido a sua instabilidade.



*3-cloropiridazina-4-carbonitrila (45)*: 355 mg (85%), óleo laranja;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  154,2, 151,2, 132,8, 114,8, 113,2.

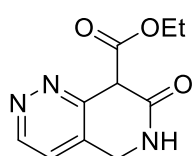
1.6.1.14. **Síntese de 46:** Uma solução de malonato de dietila (1,5 mmol, 2,4 equiv) em THF (1,5 mL) e uma segunda solução contendo cloro-piridazina **45** (0,65

mmol, 1 equiv) em THF (1,5 mL) foram adicionadas gota a gota, sob atmosfera de nitrogênio, à uma solução de *tert*-butóxido de sódio (1,3 mmol, 2 equiv) em THF (3 mL). A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).



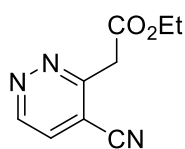
*diethyl 2-(4-cyanopyridazin-3-yl)malonate* (**46**): 85 mg (50%); óleo laranja;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,58 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,26 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,4, 155,1, 151,5, 130,7, 114,0, 113,9, 62,2, 57,6, 13,8. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4^+$ : 264,0979, encontrado 264,0979.

1.6.1.15. **Ciclização redutiva de 46**: Em vial fechado com solução de **46** (0,12 mmol) e Pd/C (2 equiv) em EtOH:AcOH 1:3 (3 mL) foi borbulhado hidrogênio gasoso com o auxílio de bexiga e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 2 horas em atmosfera de hidrogênio (1 atm). A mistura reacional foi então filtrada em celite. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 5:5 a 2:8)



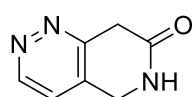
*etil 7-oxo-5,6,7,8-tetraidropirido[4,3-c]piridazina-8-carboxilato* (**47**): 17 mg (65%); sólido amarelo; p.f. 102-103 °C  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,18 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,48 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H), 4,14 (q, 7,1 Hz, 2H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,3, 165,2, 154,4, 150,3, 131,4, 123,8, 61,4, 54,0, 41,8, 13,9. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3^+$ : 222,0873, encontrado 222,0877.

1.6.1.16. **Reação de descarboxilação de 48**: DMSO (3 mL) foi adicionado a um vial fechado contendo **48** (0,4 mmol, 105 mg, 1 equiv) e cloreto de lítio (1,2 mmol, 50 mg, 3 equiv) e a reação foi mantida a 130 °C por 18 horas. Após resfriada, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2 a 7:3).



etil 2-(4-cianopiridazin-3-il)acetato (**48**): 47 mg (61%), óleo amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,50 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  168,7, 156,3, 150,9, 130,1, 114,6, 114,0, 61,4, 40,6, 14,0. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 192,0768, encontrado 192,0766.

1.6.1.17. **Ciclização redutiva de 48**: Em vial fechado com solução de **50** (0,2 mmol, 38 mg) e Pd/C (2 equiv, 40 mg) em EtOH:AcOH 1:3 (3 mL) foi borbulhado hidrogênio gasoso com o auxílio de bexiga e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 4 horas em atmosfera de hidrogênio (1 atm). A mistura reacional foi então filtrada em celite. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH 1:0 a 9:1).



5,8-diidropirido[4,3-c]piridazin-7(6H)-ona (**49**): 16 mg (55%); sólido amarelo p.f. 143-145 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,80 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  168,9, 156,2, 149,9, 132,1, 123,1, 42,0, 37,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}^+$ : 150,0662, encontrado 150,0661.

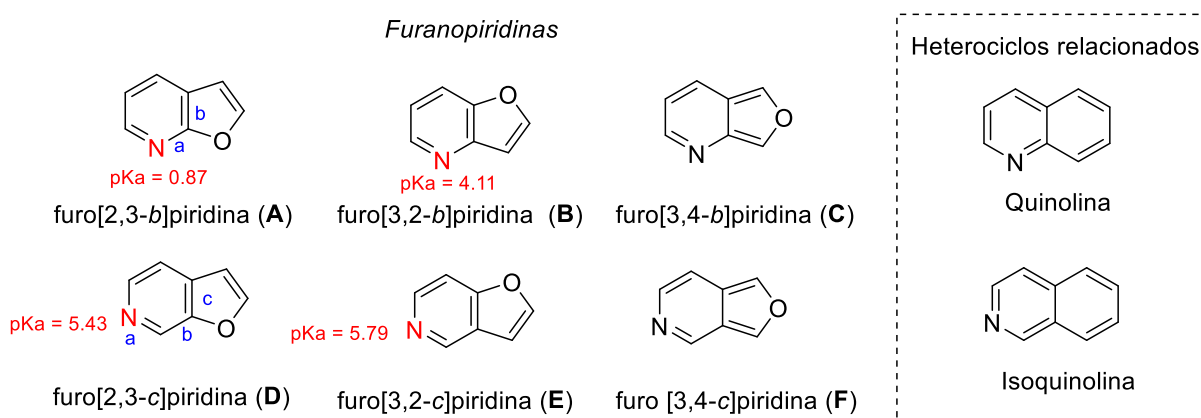
## **CAPÍTULO 2**

---

*Síntese, funcionalização e prospecção biológica do núcleo  
furo[2,3-b]piridina*

## 2.1 INTRODUÇÃO

A estrutura de furanopiridinas é caracterizada pela fusão de uma piridina  $\pi$ -deficiente com um anel furânico  $\pi$ -excessivo. Esta fusão dá origem a seis sistemas isoméricos possíveis, que se dividem em dois grupos (Figura 8): 1) aqueles que são estruturalmente relacionados com a quinolina (os sistemas [b] fundidos: furo[2,3-*b*]piridina (A), furo[3,2-*b*]piridina (B) e furo[3,4-*b*]piridina (C)) e 2) aqueles que são estruturalmente relacionados com a isoquinolina (os sistemas [c] fundidos, furo[2,3-*c*]piridina (D), furo[3,2-*c*]piridina (E) e furo [3,4-*c*]piridina (F)). Desses seis regioisômeros possíveis, apenas o núcleo C (Figura 8) ainda não possui síntese descrita na literatura (Shiotani, 1997; Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

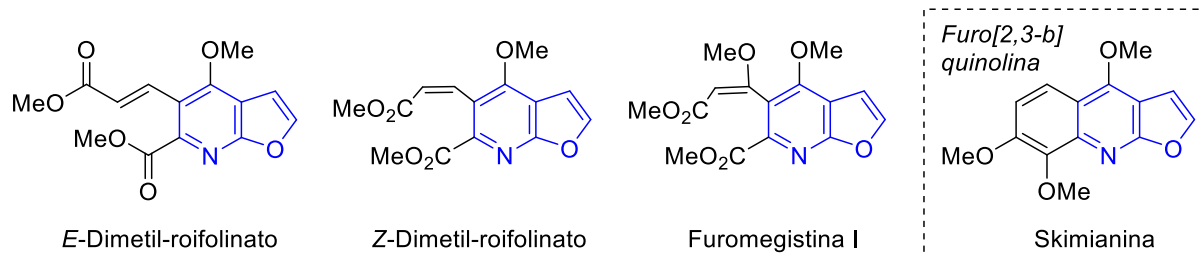


**Figura 8.** Regioisômeros das furanopiridinas.

Considerando os dados experimentais referentes às constantes de ionização das furanopiridinas, A e B são menos básicas que piridina e quinolina, e, D e E possuem uma basicidade maior (Figura 8). Além disso, o pKa do núcleo furo[2,3-*b*]piridina (pKa(20°C) = 0.87) é extremamente baixo, o que pode ser devido a repulsão estérica dos pares de elétrons livres do nitrogênio e do oxigênio e/ou devido à instabilidade do íon *N*-protonado em água (Shiotani, 1997).

Ao contrário da quinolina, isoquinolina e benzofurano, as furanopiridinas não ocorrem amplamente na natureza e, apenas 3 três furanopiridinas de fontes naturais foram descritas na literatura (Figura 9). Do ponto de vista biossintético estes alcaloides são provenientes da oxidação do anel benzeno da estrutura de alguma furo[2,3-*b*]quinolina (p. ex. Skimianina), e, portanto, também podem ser denominados secofuroquinolinas (Arruda *et al.*, 1992; Fokialakis *et al.*, 2001; Chen *et al.*, 2003).

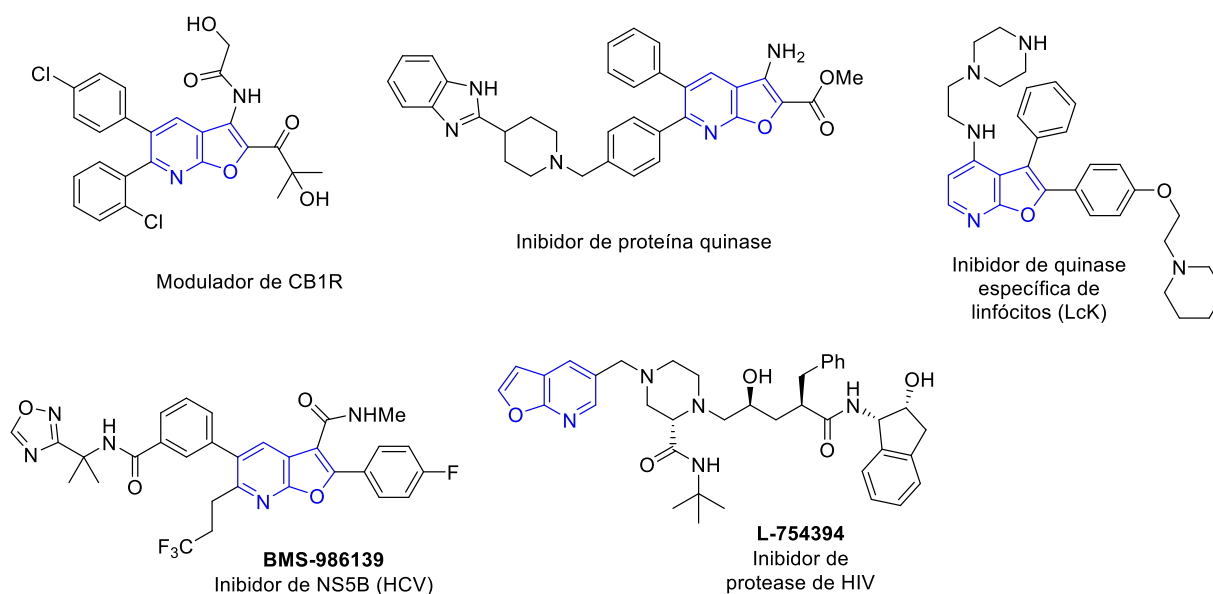




**Figura 9.** Produtos naturais como núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Devido ao nosso interesse principal no núcleo furo[2,3-*b*]piridina, depois de verificarmos uma nova rota sintética para construção do mesmo (apresentada no capítulo 1), os aspectos químicos relacionados à síntese e reatividade química deste núcleo será discutido com mais detalhes a seguir, neste capítulo. Informações detalhadas da síntese e reatividade dos outros regioisômeros furanopiridínicos podem ser encontrados em extensas revisões dessa classe de compostos (Shiotani, 1997; Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

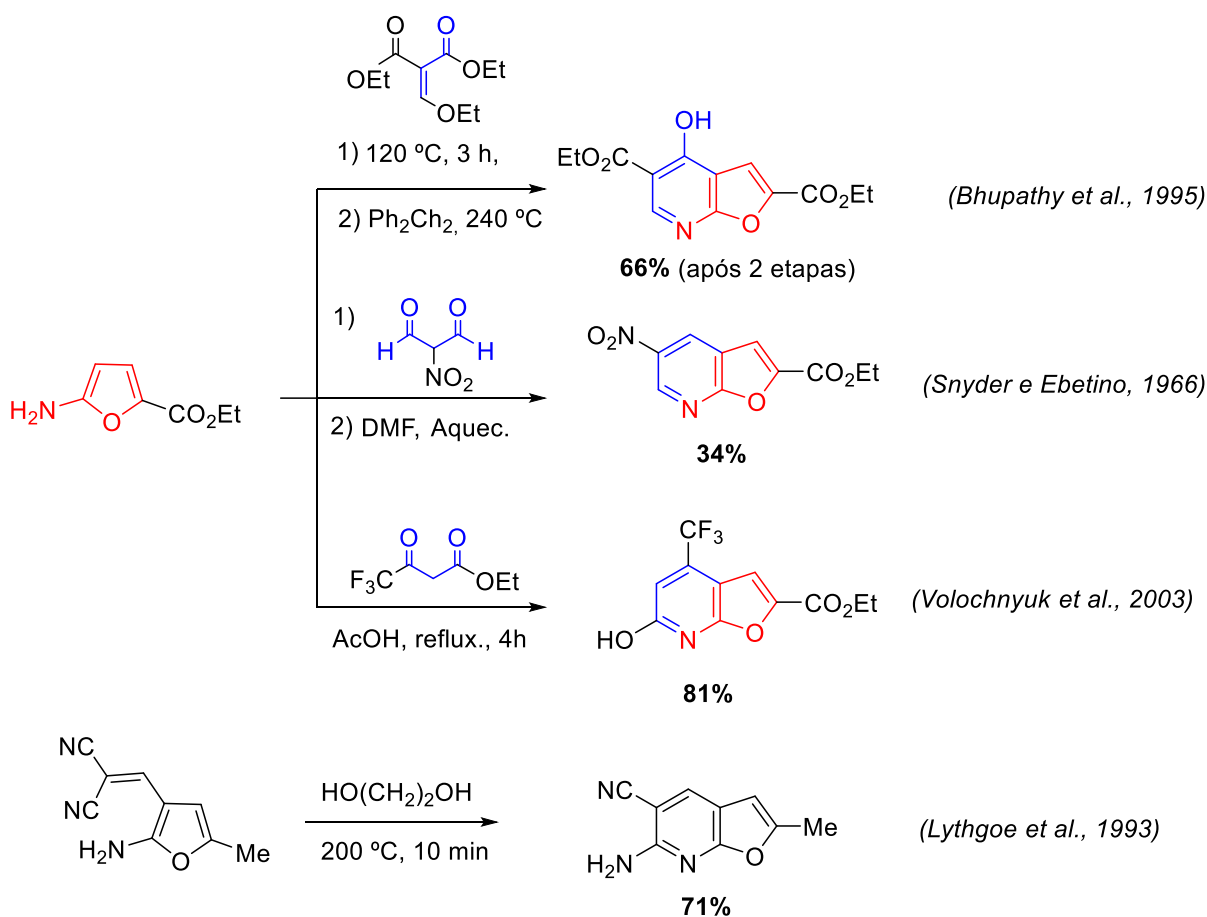
O núcleo furo[2,3-*b*]piridina vem sendo bastante aplicado no desenvolvimento de novos compostos bioativos (Sirakanyan *et al.*, 2015) para diversas áreas terapêuticas (Figura 10). Alguns exemplos são: para o tratamento da obesidade (Inibidor de receptor canabinoide CB1R (Debenham *et al.*, 2010)); de câncer (inibidores de proteína quinase (Wu *et al.*, 2008)); de AIDS (inibidor de protease de HIV (Lin *et al.*, 1995)); como imunossupressor (inibidor de quinase específica de linfócitos (Martin *et al.*, 2007)); ou com atividade antiviral no tratamento de hepatite C (inibição da proteína 5B – NS5B (Eastman *et al.*, 2017)).



**Figura 10.** Exemplos de compostos bioativos com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Apesar da importância desse núcleo, as metodologias sintéticas para sua obtenção são limitadas (Arcadi *et al.*, 2002), e exploram a formação do anel furano ou do anel piridínico (Jasselin-Hinschberger *et al.*, 2015).

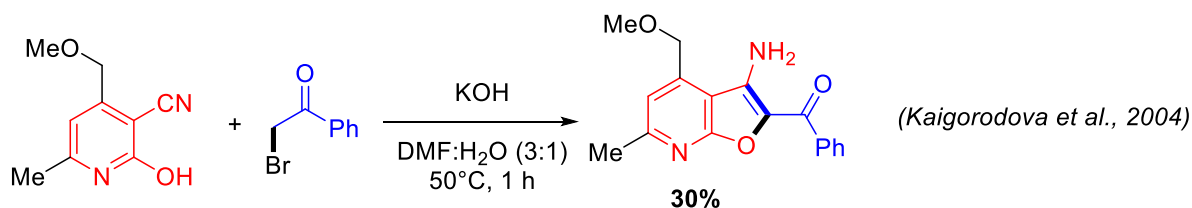
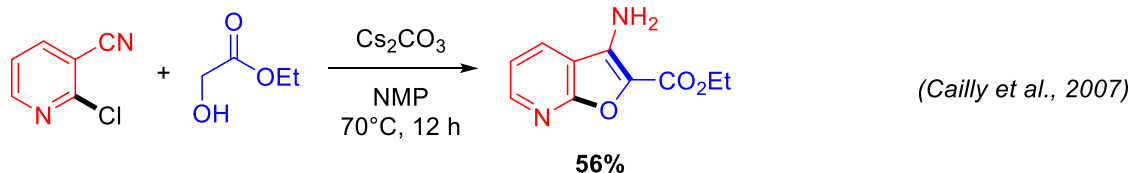
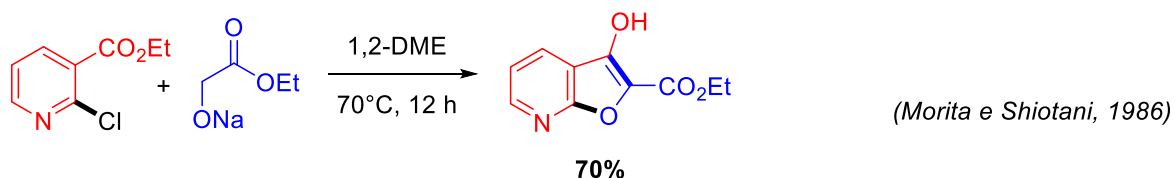
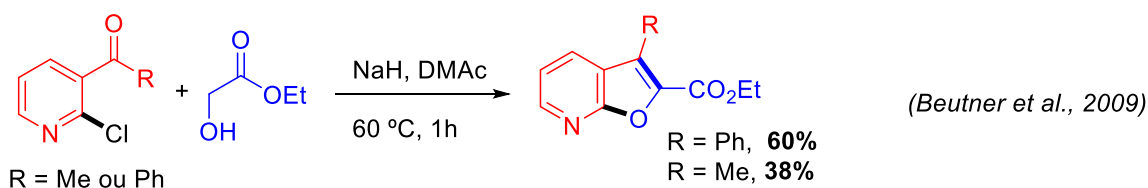
Para a obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina através da construção do anel piridínico, apenas poucos exemplos são descritos na literatura (Ramsden *et al.*, 2006). As estratégias (Esquema 35) exploram a reatividade de derivados amino furânicos com compostos dicarbonílicos (Snyder e Ebetino, 1966; Bhupathy *et al.*, 1995; Volochnyuk *et al.*, 2003) ou pela ciclização do grupamento amina, de um furano, com a porção malonitrila do mesmo, em altas temperaturas (Lythgoe *et al.*, 1993).



**Esquema 35.** Estratégias de síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina a partir de derivados furânicos.

Por outro lado, a obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina a partir de derivados piridínicos, se mostra mais viável na literatura. A maioria das estratégias utiliza uma abordagem principal (Esquema 36). Nesta abordagem, o composto piridínico de partida pode ser substituído em C-3 por nitrila (originará uma amina em C-2 da furanopiridina), éster (originará um álcool em C-2 da furanopiridina) ou ainda uma

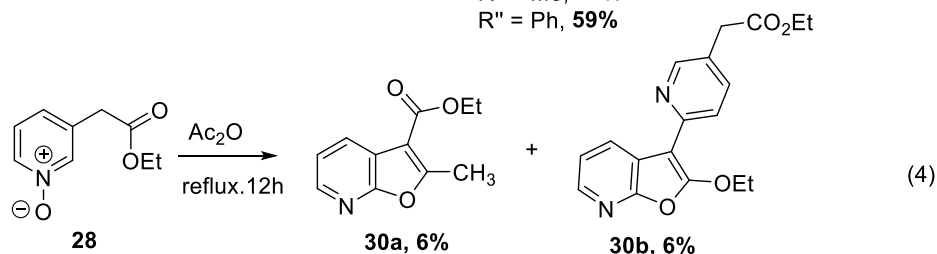
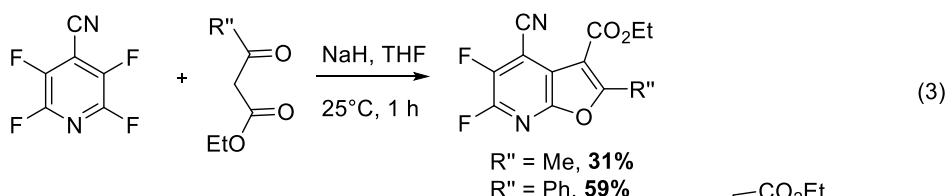
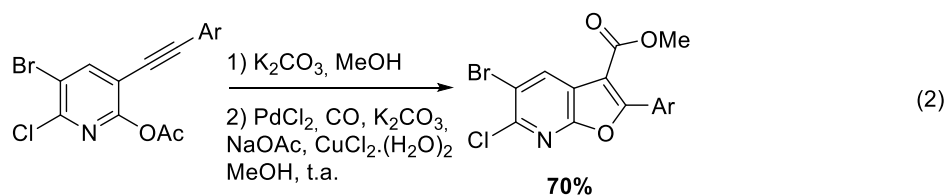
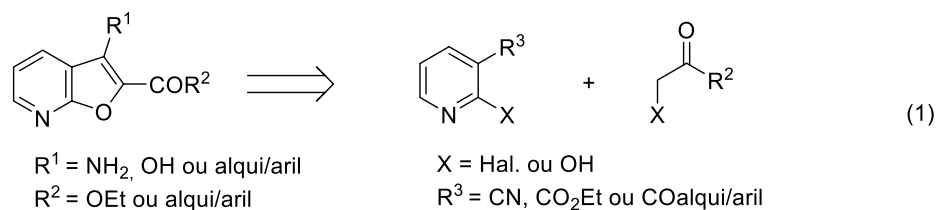
cetona. Já na posição 2 da piridina pode estar presente um halogênio (em geral cloro ou flúor) ou uma hidroxila. Esses compostos piridínicos são então reagidos com alfa-hidroxi-éster/cetona ou alfa-halo-éster/cetona (Esquema 36), sendo que para todos os casos é necessária a utilização de uma base para que os processos de substituição nucleofílica e condensação ocorram favoravelmente, apresentando rendimentos de moderados a bons (Morita e Shiotani, 1986; Kaigorodova *et al.*, 2004; Cailly *et al.*, 2007; Hayakawa *et al.*, 2007; Beutner *et al.*, 2009; Taltavull *et al.*, 2011; Ibrahim *et al.*, 2018).



**Esquema 36.** Estratégia sintética mais empregada para o preparo do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Uma visão geral de todas as estratégias descritas para obtenção de furo[2,3-*b*]piridina a partir de piridinas está apresentada no Esquema 37, sendo a equação 1, um resumo retrosintético das estratégias apresentadas anteriormente. As equações 2 e 3 apresentam algumas outras estratégias que também já foram descritas para esse núcleo furanopiridínico. Eastman e colaboradores exploraram o acoplamento Sonogashira, produzindo piridinas com hidroxila em C-2 e um alcino em C-3, e estas foram submetidas à ciclização catalisada por paládio para fornecer o anel de furano

(Equação 2, Esquema 37) (Eastman *et al.*, 2017). Esta estratégia de ciclização de alcinos já havia sido empregada previamente para outros compostos com acetileno protegido em C-3, utilizando cobre como catalisador (Houpis *et al.*, 1994). Já Cartwright e colaboradores descreveram a construção do núcleo furanopiridina pela anelação de piridinas perfluoradas utilizando derivados de 1,3-dicarbonílicos (Equação 3, Esquema 37) (Cartwright *et al.*, 2010).

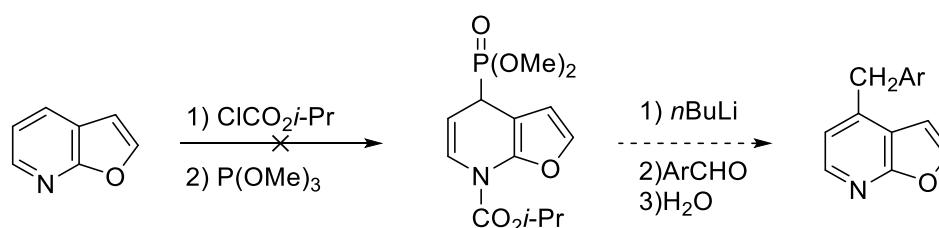


**Esquema 37.** Principais estratégias sintéticas para compostos furo[2,3-*b*]piridínicos a partir de derivados piridínicos.

Analisando os exemplos acima (Esquema 37), para todos os casos, os diferentes compostos piridínicos pré-funcionalizados são utilizados para obter o núcleo furanopiridínico através de reação de heterociclização. No entanto, na rota sintética descrita nesta tese, que levou de forma inesperada à formação deste núcleo, conforme apresentado no capítulo 1 (Equação 4, Esquema 37), essa heterociclização ocorre por uma reação de adição nucleofílica a uma ligação C–H de um derivado piridina *N*-óxido. Após a divulgação desta nova estratégia na literatura (Fumagalli e Da Silva Emery, 2016), onde os detalhes estão descritos mais adiante neste capítulo,

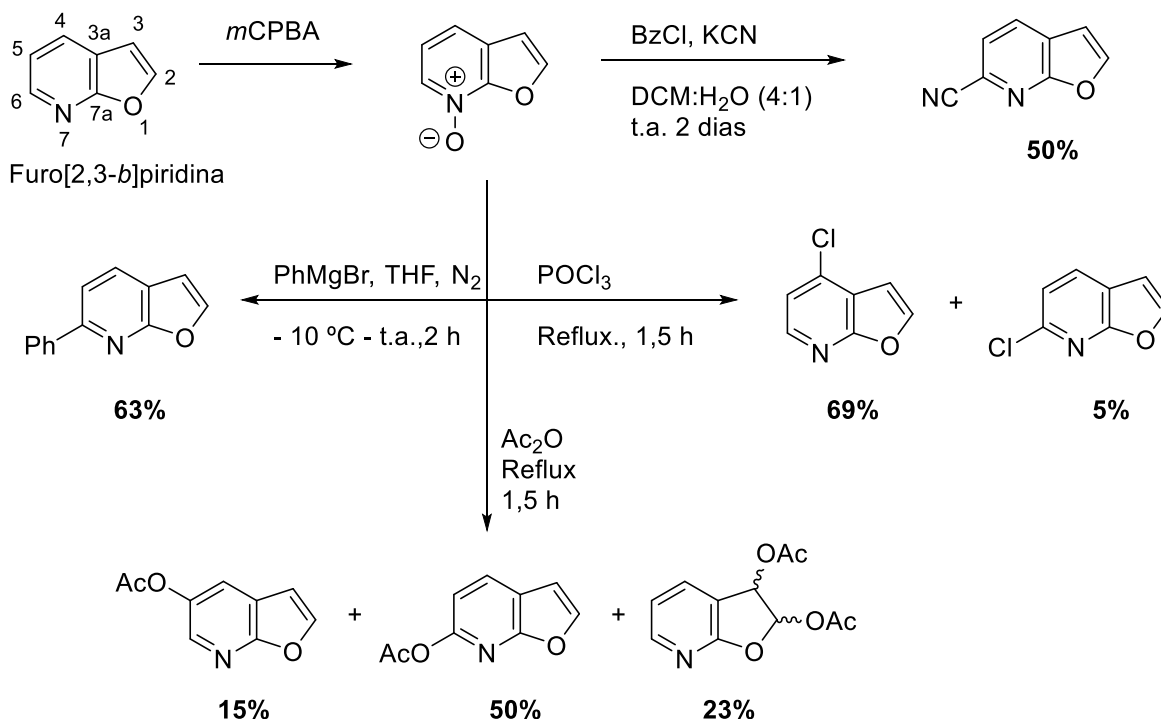
outras estratégias baseadas nessa metodologia foram recentemente descritas (Wang *et al.*, 2018).

Um outro campo pouco explorado para esses compostos furo[2,3-*b*]piridinas é a funcionalização desse núcleo (Shiotani, 1997; Sirakanyan *et al.*, 2015). Em relação a reatividade da porção piridínica, na maioria dos casos reportados na literatura é necessário obter o derivado *N*-óxido do núcleo para se ter sucesso na sua funcionalização. Por exemplo, uma tentativa de se obter um derivado do tipo Reissert fosfonado e, com este, realizar uma reação de Wittig-Horner, não foi possível com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina (Shiotani *et al.*, 1997).



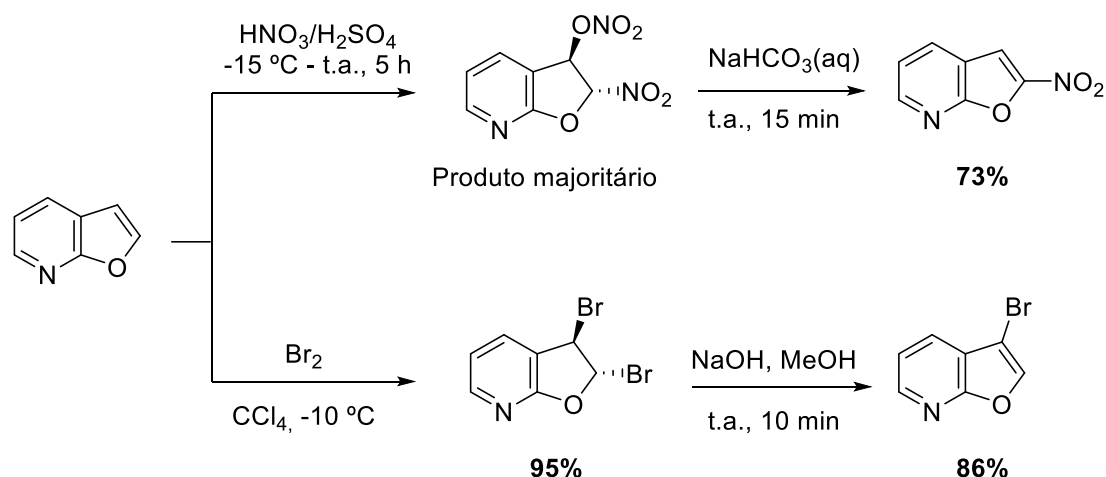
**Esquema 38.** Tentativa de reação de Wittig-Horner com derivado do tipo Reissert fosfonado da furo[2,3-*b*]piridina.

Por outro lado, com o derivado *N*-óxido da furo[2,3-*b*]piridina (Esquema 39) é possível realizar cianação (Shiotani e Taniguchi, 1997a) e arilação (Shiotani e Tanigochi, 1997), na posição C-6 em bons rendimentos. Já a cloração ocorre preferencialmente na posição C-4 em relação a C-6, quando é utilizando cloreto de fosforila (Shiotani e Taniguchi, 1997b). No entanto, na reação de acetoxilação uma variedade maior de produtos é formada, com preferência de acetoxilação na porção piridínica do núcleo (C-6 preferencial em relação a C-5), porém ainda é possível verificar produtos de acetoxilação na porção furânica (Esquema 39) (Shiotani *et al.*, 1996).



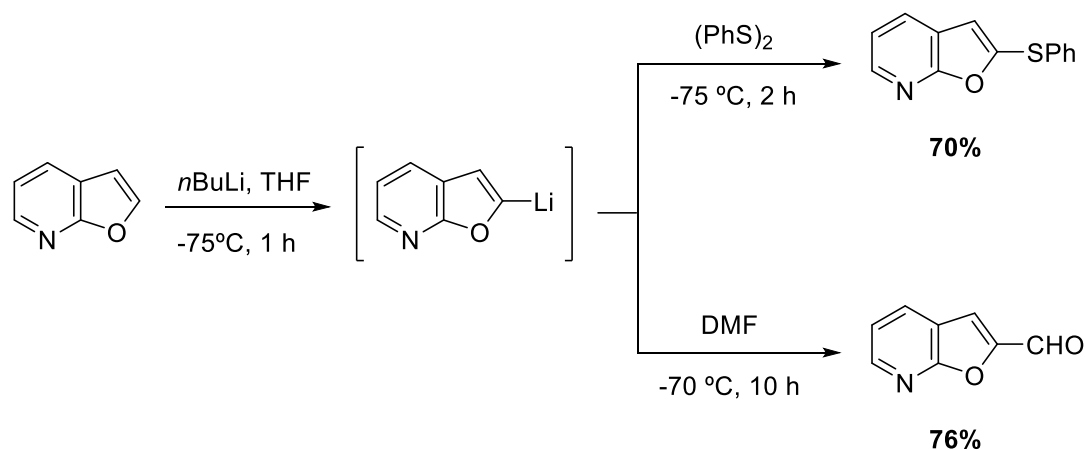
**Esquema 39.** Exploração da reatividade da porção piridínica de derivado *N*-óxido de furo[2,3-*b*]piridina.

Em relação a reatividade da porção furânica, algumas reações de substituição eletrofílica aromática já foram empregadas e descritas na literatura, como as reações de bromação e nitração, onde as posições C-2 e C-3 foram reativas (Esquema 40) (Shiotani *et al.*, 1984). Na reação de bromação com Br<sub>2</sub> é obtido a 2,3-diidro-furanopiridina 2,3-dibromada, porém, a consequente adição de base, em solução metanólica, fornece a furo[2,3-*b*]piridina monofuncionalizada por bromo em C-3. Já na reação de nitração, após a adição de solução aquosa básica é obtido o núcleo nitrado em C-2 a partir da 2-nitro-3-nitrato-2,3-furo[2,3-*b*]piridina previamente obtida (Esquema 40).



**Esquema 40.** Reação de bromação e nitração do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

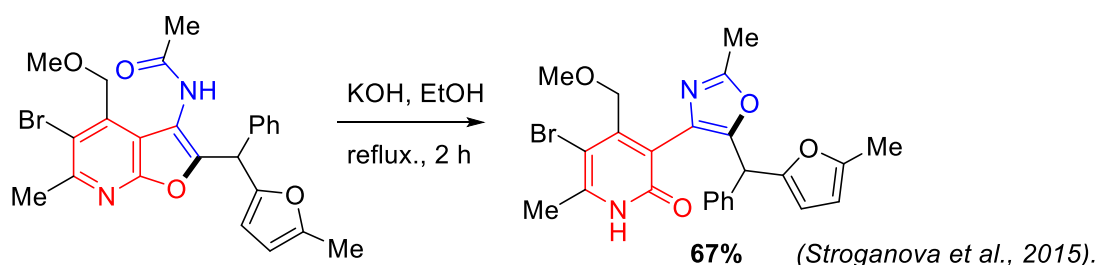
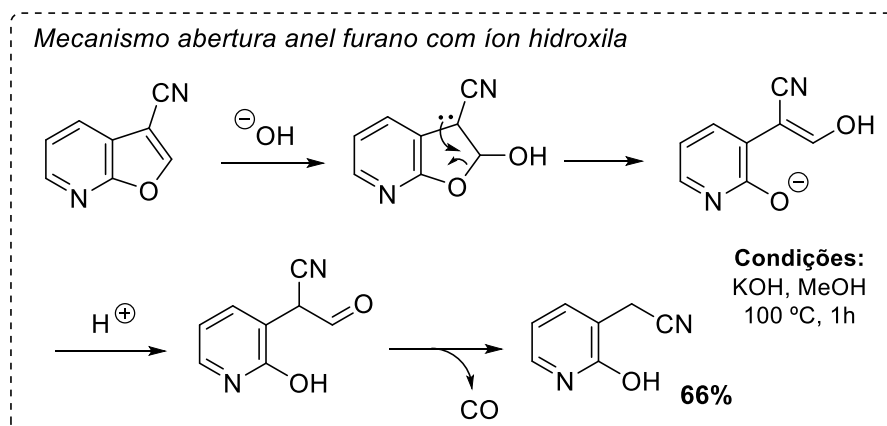
Na porção furânica da furo[2,3-*b*]piridina também é possível obter o composto litiado em C-2 (Esquema 41), e este, quando reagido com dissulfeto de difenila, permite a obtenção da tiofenilfuranopiridina (Shiotani e Morita, 1992). Já quando reagido com DMF é possível obter o produto formilado em C-2 em bons rendimentos (Morita e Shiotani, 1987). A estratégia de formilação de Vilsmeier também já foi avaliada para derivados desse núcleo furanopiridínico, porém com rendimento inferiores e formação de subprodutos indesejados (Shiotani *et al.*, 1988).



**Esquema 41.** Reação de litição do núcleo furo[2,3-*b*]piridina seguida de adição eletrofílica.

Uma característica peculiar das furanopiridinas é a possibilidade de abertura do anel furano por ação de uma base, como por exemplo, hidróxido de potássio (Esquema 42) (Morita e Shiotani, 1986). Em geral essa reação ocorre quando há um grupo retirador de elétrons em C-3. Baseados nisto, recentemente, Stroganova e colaboradores exploraram esta reatividade específica desta porção do núcleo para

realizar uma ciclicação intramolecular com abertura do anel furano, formando um anel oxazol (Esquema 42) (Stroganova *et al.*, 2015).



#### Esquema 42. Reações de abertura da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Considerando os dados apresentados acima, podemos considerar que o núcleo furo[2,3-*b*]piridina é subexplorado, tanto em relação a sua construção, quanto na sua funcionalização. Portanto, tomando como partida o resultado inesperado apresentado no capítulo 1, onde foi obtido esse núcleo a partir de um derivado piridínico *N*-óxido, umas das metas deste trabalho foi estudar a viabilidade dessa nova rota para o preparo deste núcleo furanopiridínico.

Foi possível também notar que poucos trabalhos descrevem a funcionalização desse núcleo e considerando os recentes avanços nesta área (Stephens e Larionov, 2015; Wang e Zhang, 2015; Murakami *et al.*, 2017), outro objetivo foi verificar a viabilidade aplicação dessas estratégias de funcionalização de azinas para o núcleo furo[2,3-*b*]piridina. Além disso, buscou-se estudar a estabilidade da porção furânica nos derivados furanopiridínicos obtidos neste trabalho. Por fim, a possibilidade de aplicação desse núcleo para o desenvolvimento de compostos bioativos foi verificada através da avaliação da atividade antituberculose de seus derivados.



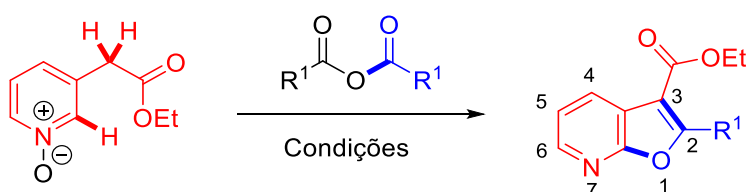
## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1. Objetivos Gerais

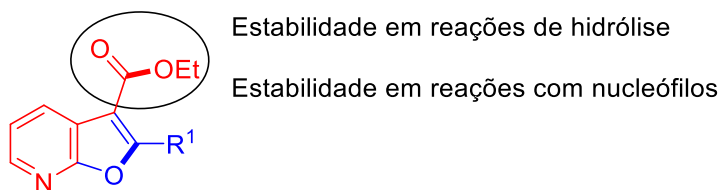
Estudar a viabilidade de síntese, funcionalização e prospecção biológica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina 2,3-dissubstituído

### 2.2.2. Objetivos Específicos

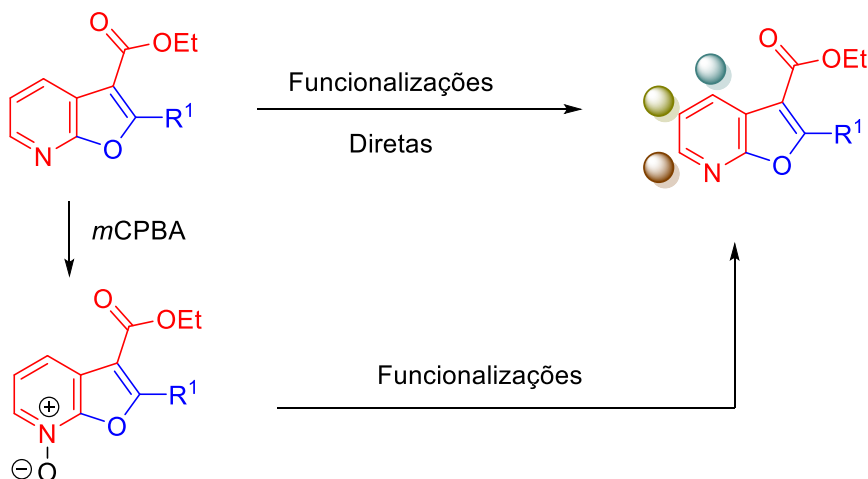
a) Estudo de nova metodologia sintética eficiente para obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina 2,3-dissubstituído a partir do derivado *N*-óxido **28**.



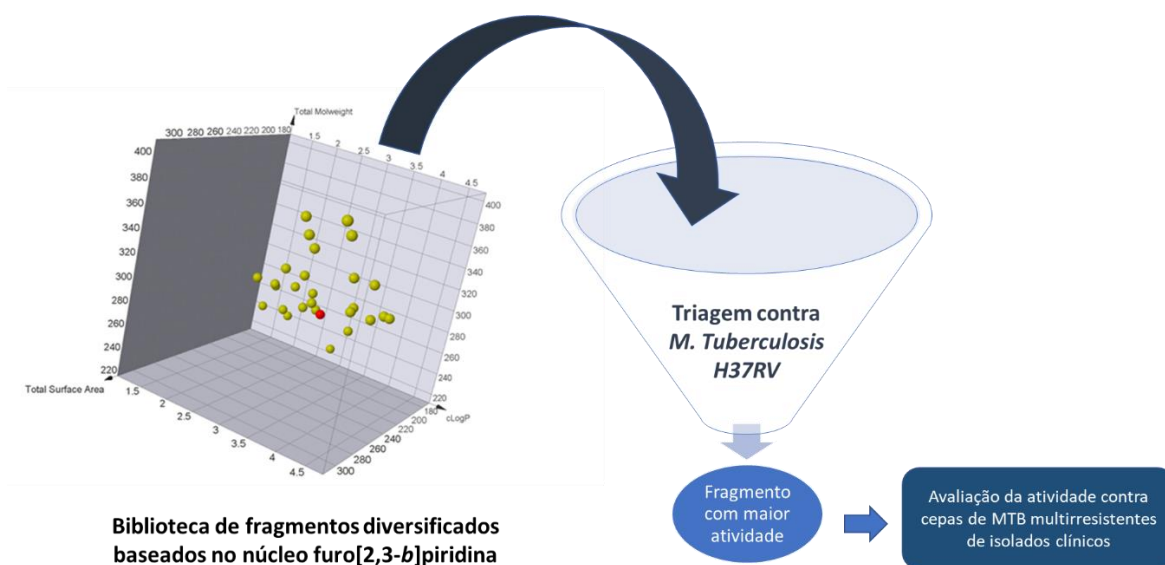
b) Estudo da estabilidade da porção furânica em reações com o grupamento éster da posição C-2 do núcleo furo[2,3-*b*]piridina



c) Estudar a reatividade química do núcleo furo[2,3-*b*]piridina a fim de obter funcionalizações diversificadas na porção piridínica



d) Avaliação da atividade biológica dos fragmentos obtidos com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina contra *Mycobacterium tuberculosis*.



## 2.3 MATERIAIS E PLANEJAMENTO

### 2.3.1. Materiais

#### 2.3.1.1. Equipamentos analíticos

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e os de Carbono-13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram registrados utilizando os seguintes equipamentos e especificações: espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX500 - Ultra Shield (R), com magneto de 11,74 T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 500,13 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX400 - Ultra Shield (R), com magneto de 9,4T e sonda multinuclear de detecção inversa ( $^1\text{H}$ : 400 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ); espectrômetro BRUKER(R) - Modelo DRX300 - Ultra Shield (R), com magneto de 7,05 T e sonda dual de detecção direta ( $^1\text{H}$ : 300,83 MHz e  $^{13}\text{C}$ : 75,48 MHz) para tubos de 3 e 5 mm de diâmetro, com sistema de "lock" de deutério e bobina geradora de gradiente de campo em z (campo máximo de 53,5 Gauss.cm $^{-1}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, ou em relação ao solvente deuterado (ex., para  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 7.26$  e  $77.16$ ) colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, sl= simpleto largo, d=dupleto, t= triplete, q= quadrupeto, quin= quintupeto, dd= duplo dupleto, ddd= duplo dupleto, dt= duplo triplete, hept = hepteto, m= multipeto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de alta resolução, necessitando de calibração interna, antes de realizar as análises. Usa-se para calibração interna uma solução de NA-TFA a 10mg/ml (TOF). O modelo utilizado foi um ultrOTOFG - ESI-TOF Mass Spectrometer, da Bruker Daltonics, Billerica, MA, EUA, sob essas condições: Bomba de Infusão, Fluxo 300 $\mu\text{l/h}$ . O modo de detecção foi positivo e negativo para as amostras. Também foram obtidos através de GC/EM, modelo QP-2010, Shimatsu, coluna DB-5MS (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu\text{m}$ ).

As análises cromatográficas em camada delgada (C.C.D.) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F254-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em C.C.D., foi utilizada uma lâmpada ultravioleta (254nm).

As análises de absorção no infravermelho foram realizadas em espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 1600-FT, em celas de KBr para líquidos (filme).

#### 2.3.1.2. *Outros equipamentos*

Abaixo é apresentada a lista de equipamentos utilizados durante os procedimentos sintéticos, os quais são mais detalhados na sessão experimental.

- Agitador magnético: Corning PC-320
- Balanças: Mettler PE 400/ Sartorius BP 121S
- Bomba de alto vácuo: Precision Model D 150
- Evaporador rotatório: Büchi R-210
- Luz ultravioleta: Spectroline CM-10
- Ponto de fusão: Büchi M-560

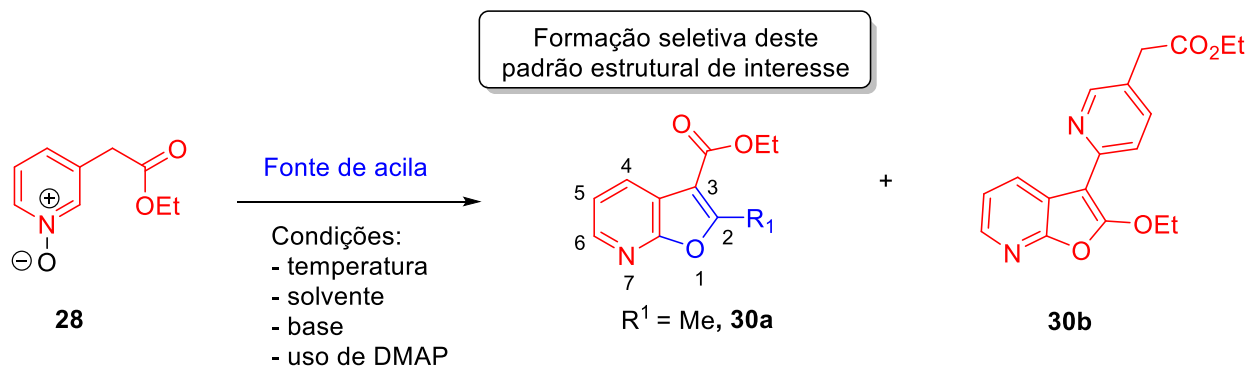
#### 2.3.1.3. *Solventes e Reagentes*

Os solventes utilizados nos processos de síntese, extração e purificação foram devidamente separados e encaminhados para o centro de tratamento de resíduos. Solventes e reagentes comerciais, quando necessário, foram convenientemente purificados, conforme métodos usuais descritos na literatura (Armarego e Chai, 2009a; b; c; d). Os reagentes foram adquiridos das seguintes principais empresas: Merck (Sigma-Aldrich); Oakwood Chemical; Synth e Alfa Aesar.

### 2.3.2. **Planejamento Sintético**

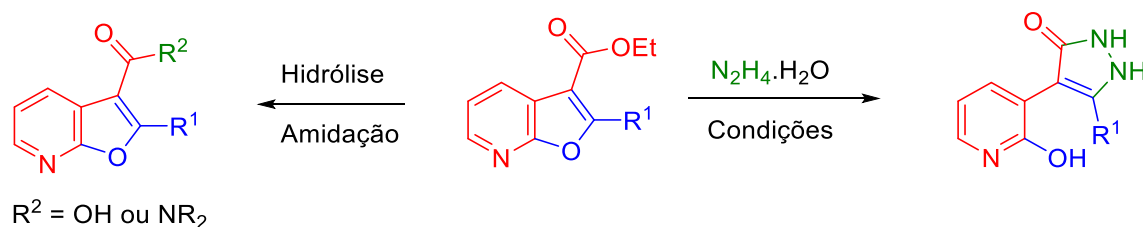
As rotas sintéticas para a síntese do núcleo furanopiridínico e a exploração de sua reatividade estão apresentadas abaixo. O processo se inicia com a otimização da nova rota sintética para obtenção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, descoberta através de um resultado inesperado apresentado no capítulo 1 desta tese. Para tanto, foram

avaliadas diferentes fontes de acila, solventes, bases e a adição de dimetilaminopiridina (DMAP) visando a seletividade na reação com bons rendimentos (Esquema 43).



#### Esquema 43. Estratégias para obtenção seletiva e eficiente de 30a.

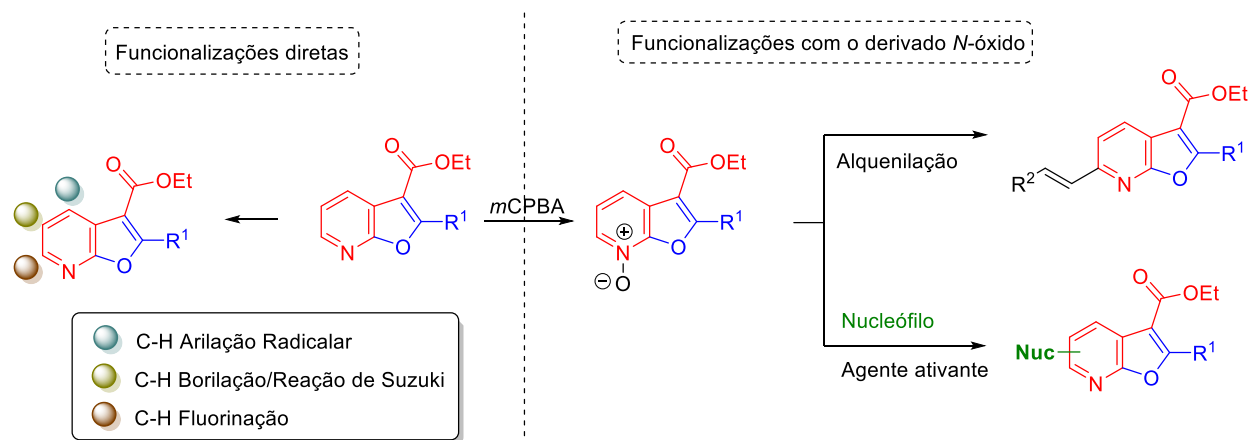
Após estabelecidas as condições ideais para síntese do padrão estrutural 30a, foi avaliada a estabilidade do núcleo furo[2,3-*b*]piridina durante a reação de hidrólise do grupo éster em C-3, necessária para a posterior síntese de amidas (Esquema 44). Além disso, foi avaliada a possibilidade de abertura do anel furano para a formação de novos padrões estruturais, visto que esta reatividade característica já foi descrita anteriormente na literatura (Stroganova *et al.*, 2015).



#### Esquema 44. Estratégia para avaliar a estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Outro objetivo deste trabalho visou estudar a reatividade da porção piridínica através de reações de ativação da ligação C–H, recentemente desenvolvidas para azinas (Murakami *et al.*, 2017), e que não foram anteriormente estudadas para esse núcleo (Shiotani, 1997; Sirakanyan *et al.*, 2015). Para isso, foram avaliadas duas estratégias distintas (Esquema 45). A primeira estratégia previa a funcionalização direta da porção piridínica, através de reações de fluorinação (Fier e Hartwig, 2013),

arilação radicalar (Abramovitch e Saha, 1965a; Verbelen *et al.*, 2015) ou borilação catalisada por irídio (Larsen e Hartwig, 2014).



**Esquema 45.** Estratégias de funcionalização direta ou com o derivado *N*-óxido do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

A outra estratégia previa a funcionalização do derivado *N*-óxido da furanopiridina (Esquema 45), através da adição nucleofílica ao anel, utilizando agentes ativantes (Londregan *et al.*, 2010; 2011; Lucas *et al.*, 2015; Lian *et al.*, 2016) ou ainda a alquenação na posição C-6 catalisada por iodo molecular (Zhang *et al.*, 2017) ou ácido (Crisenza *et al.*, 2016; Xia *et al.*, 2016).

### 2.3.3. Avaliação da atividade biológica contra *Mycobacterium tuberculosis*

Todos experimentos envolvendo a atividade contra *Mycobacterium tuberculosis* foram realizados sob supervisão do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan em seu laboratório no departamento de ciências biológicas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP-Araquara. Os experimentos foram realizados pelas suas orientandas Camila Maríngolo Ribeiro e Mariana Cristina Solcia, sendo que as metodologias utilizadas estão descritas abaixo.

**Determinação da concentração inibitória mínima (MIC<sub>90</sub>).** MIC<sub>90</sub> é a concentração mínima capaz de inibir 90% do crescimento bacteriano. A determinação do MIC<sub>90</sub> dos compostos contra a cepa laboratorial de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) e as cepas de isolados clínicos foram realizados utilizando ensaio de microtitulação de resazurina (REMA) (Palomino *et al.*, 2002; Dos Santos Fernandes *et al.*, 2017). A solução bacteriana foi previamente ajustada à 5x10<sup>5</sup> unidades formadoras de colônia por mL em caldo Middlebrook 7H9 broth (Difco®) suplementado

com ácido oleico, albumina, dextrose e catalase (OADC). 100µL da solução bacteriana foi adicionada em 100µL da solução do composto em teste em placas de 96 poços (Kasvi®). As concentrações dos compostos testados foram entre 0.098–25µg/mL. Rifampicina (Sigma-Aldrich®) é um antibiótico utilizado no tratamento de Tuberculose e foi utilizado como controle no experimento (Concentração inicial 1µg/mL). Após sete dias, 30µL de solução de resazurina (Sigma-Aldrich®) (0.01% em água) foi adicionada em cada poço da placa. Após 24 horas, a fluorescência foi lida em 530/590nm utilizando equipamento Cytation 3 (Biotek®). Os ensaios foram feitos em triplicatas.

A concentração crítica para determinar a resistência ao antibiótico foi obtida de acordo com o reportado na literatura (Heysell *et al.*, 2015). Os isolados clínicos foram coletados no Hospital Clemente Ferreira, um hospital de referência no tratamento de tuberculose, na cidade de São Paulo, entre os anos de 2007 e 2009. O perfil epidemiológico já foi previamente descrito (Mendes *et al.*, 2011), assim como o perfil e mecanismo de resistência à isoniazida e rifampicina (Miyata *et al.*, 2011).

**Análise de citotoxicidade (IC<sub>50</sub>).** O ensaio de citotoxicidade também foi realizado por microtitulação em placas 96 poços (Ekins *et al.*, 2013). A concentração celular foi de  $2,5 \times 10^5$  célula/mL para células MRC-5 (ATCC CCL-171) e o meio de cultura utilizado foi DMEM (Vitrocell®) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Vitrocell®). Para as células J774A.1 (ATCC TIB-67), a concentração foi de  $1 \times 10^6$  célula/mL e o meio de cultura foi RPMI (Vitrocell®) suplementado com 10% de soro bovino fetal. As células foram contadas na presença de azul de tripano para determinar a viabilidade celular utilizando câmera de Neubauer. 100µL da suspensão celular foram adicionadas em cada poço. Após 24 horas, as células formam um tapete, o meio foi removido e 100µL do tratamento foi adicionado. As células foram tratadas por 24 horas e a faixa de concentração dos compostos testado foi de 0.39-100µg/mL. O tratamento foi removido e 50µL de resazurina foi utilizada como indicador de viabilidade celular (0.01 do meio de cultura). Após três horas, a fluorescência foi lida em 530/590nm utilizando equipamento Cytation 3. Os ensaios foram feitos em triplicatas. O IC<sub>50</sub> determinado é relativo a concentração capaz de manter a viabilidade celular em 50%. O índice de seletividade (SI) foi calculado pela divisão dos valores IC<sub>50</sub>/ MIC<sub>90</sub>, o qual demonstra quanto o composto é mais seletivo em matar o microorganismo sem causar dano celular. Os compostos promissores são aqueles que apresentam MIC<sub>90</sub> < 10µg/mL e SI >10 (Pavan *et al.*, 2010).





**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais para a síntese do anel furo[2,3-*b*]piridina

| Entrada | Solvente                            | Fonte de Acila                  | DMAP           | Base<br>(1.2 equiv) | Temp        | Rendimento [%] <sup>a</sup><br>(30a:30b) |
|---------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------|---------------------|-------------|--|
| 1       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | -              | -                   | 120°C       | 12 (1:1)                                 |
| 2       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | -              | <i>t</i> BuONa      | 120°C       | 20 (1:1)                                 |
| 3       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | -              | DBU                 | 120°C       | 45 (8:2)                                 |
| 4       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | -              | DBU                 | t.a.        | 10 (1:0)                                 |
| 5       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | 2 equiv        | DBU                 | t.a.        | 75 (1:0)                                 |
| 6       | Ac <sub>2</sub> O                   | -                               | 2 equiv        | -                   | t.a.        | 83 (1:0)                                 |
| 7       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | Ac <sub>2</sub> O (4eq)         | 4 equiv        | DBU                 | t.a.        | 60 (1:0)                                 |
| 8       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | Ac <sub>2</sub> O (6eq)         | 6 equiv        | DBU                 | t.a.        | 80 (1:0)                                 |
| 9       | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | <b>Ac<sub>2</sub>O (6eq)</b>    | <b>2 equiv</b> | <b>DBU</b>          | <b>t.a.</b> | <b>78 (1:0)</b>                          |
| 10      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | Ac <sub>2</sub> O (6eq)         | 1 equiv        | DBU                 | t.a.        | 70 (1:0)                                 |
| 11      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub> COCl (4eq)      | 4 equiv        | DBU                 | t.a.        | 06 (1:0)                                 |
| 12      | <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b> | <b>CH<sub>3</sub>COCl (6eq)</b> | <b>6 equiv</b> | <b>DBU</b>          | <b>t.a.</b> | <b>50 (1:0)</b>                          |
| 13      | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | CH <sub>3</sub> COCl (6eq)      | 2 equiv        | DBU                 | t.a.        | 05 (1:0)                                 |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado após 18h de reação.

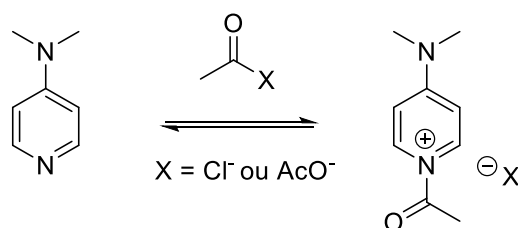
A síntese seletiva de **30a** só foi possível com a redução da temperatura (Tabela 1, entrada 4), destacando que a energia de ativação para a formação de **30b** é maior que para **30a**. Portanto, o método para a obtenção seletiva de **30b**, não objeto de estudo deste trabalho, só seria possível com a preparação prévia do derivado *N*-acetoxi piridínico de **28** a temperatura ambiente, para depois realizar a ciclização ao núcleo furanopiridínico com auxílio de uma base e em altas temperaturas.

Apesar de que, com a redução da temperatura tenha sido obtido **30a** seletivamente, este método ainda apresentou baixos rendimentos. Portanto, outras condições reacionais foram avaliadas, nestes casos o uso de DMAP possibilitou um aumento de eletrofilicidade da fonte de acila (Tabela 1, entradas 5-13), e consequentemente um aumento nos rendimentos reacionais na maioria dos casos.

Pelos resultados obtidos, é possível verificar que uma das etapas limitantes da reação é a acetoxilação do *N*-óxido **28**. Com esse estudo foi possível estabelecer que

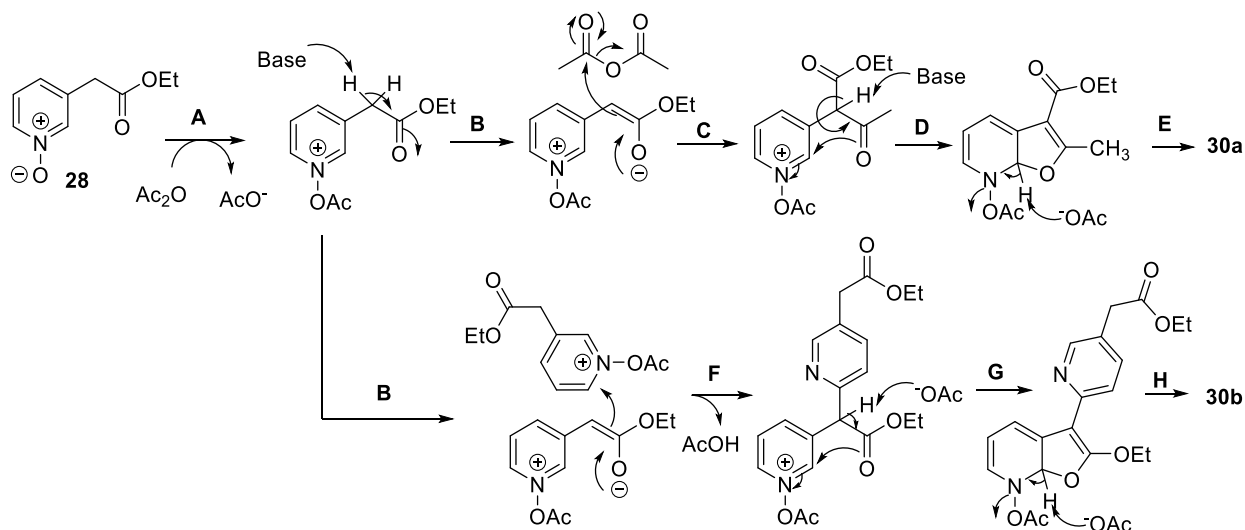
quando anidrido acético é usado em 6 equivalentes, são necessários 2 equivalentes de DMAP para que sejam obtidos bons rendimentos (Tabela 1, entrada 7), e, portanto, este foi o método escolhido para avaliar o escopo da reação. Por outro lado, quando cloreto de acila foi utilizado (Tabela 1, entradas 11-13), foram necessários 6 equivalentes de DMAP (Tabela 1, entrada 10) para que o rendimento se mantivesse bom e, portanto, este foi o método utilizado quando diferentes fontes de cloretos ácidos foram empregadas durante o estudo do escopo da reação.

Esta diferença de reatividade, entre anidrido acético e cloreto de acetila, pode estar relacionado com o par iônico do *N*-acetil piridínico formado com o DMAP (Höfle *et al.*, 1978). Nos solventes apolares a taxa de transferência do grupo acil dos sais de *N*-acilpiridínico (Esquema 47) depende mais da estrutura do par iônico do que da ativação do grupo carbonílico. O aumento da estabilização mesomérica entre o cátion e o ânion, no caso do sal de acetato, leva a um aumento da distância entre o par de íons que, por sua vez, facilita o ataque de um nucleófilo (p. ex. o *N*-óxido **28**) (Höfle *et al.*, 1978).



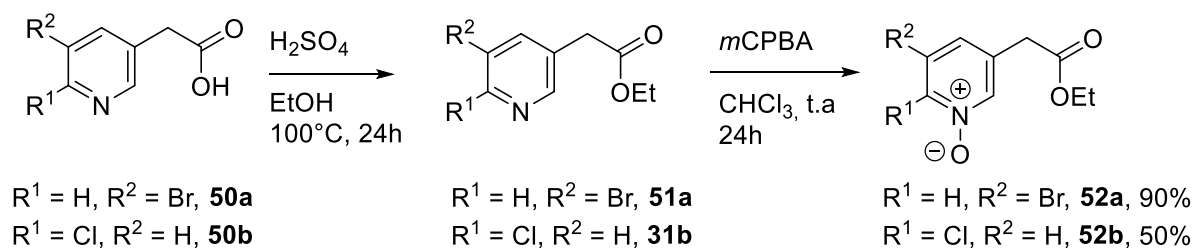
**Esquema 47.** Equilíbrio entre DMAP e *N*-acetil DMAP.

Com os resultados acima descritos foi possível estabelecer o provável mecanismo envolvido na síntese desses compostos furanopiridínicos (Esquema 48). Inicialmente, para os dois casos, é formado o derivado *N*-acetoxi piridínico (**A**). Na sequência, um enolato é formado com a desprotonação do hidrogênio da posição benzílica (**B**), que então reage com o anidrido acético (**C**, rota para formação de **30a**), ou com o derivado piridínico *N*-acetoxi (**F**, rota para formação **30b**). Em seguida, o hidrogênio alfa à carbonila é desprotonado e ocorre a heterociclização (**D** e **G**). A última etapa envolve um processo de desprotonação, seguida de aromatização ao núcleo furanopiridínico (**E** e **H**).



**Esquema 48.** Mecanismo reacional proposto para a síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

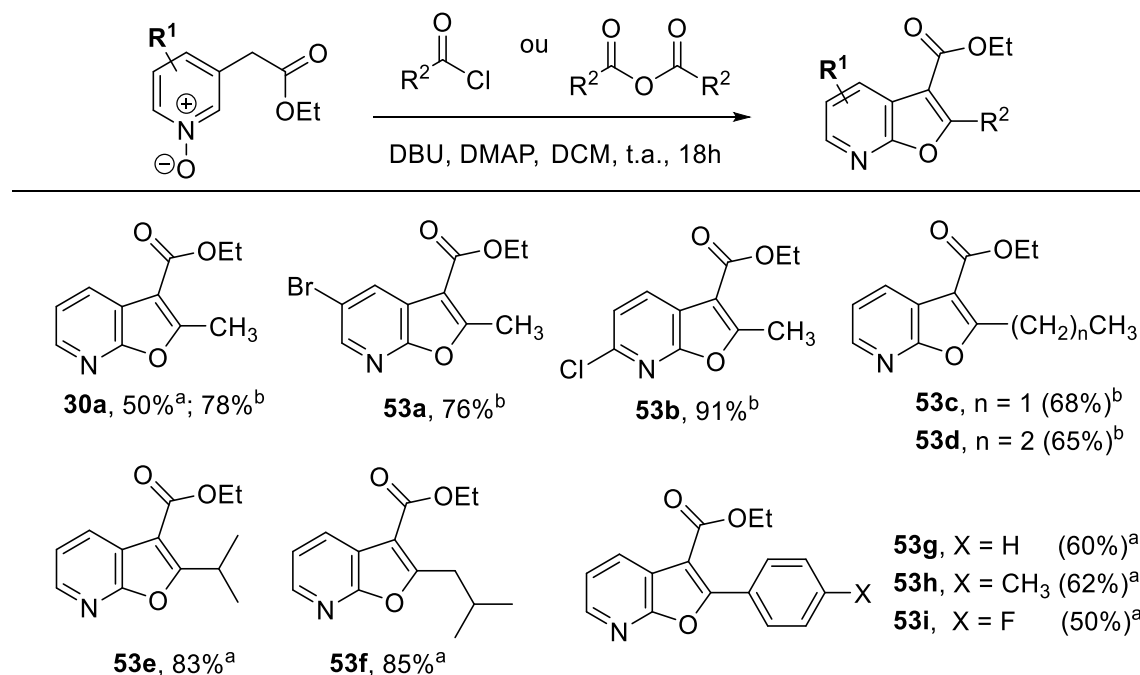
Levando em consideração os resultados obtidos e utilizando as condições otimizadas para a síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina (Tabela 1), o escopo dessa reação foi estudado, onde foi possível obter outros 9 compostos inéditos (Esquema 50). Para isso, inicialmente foram obtidos, em bons rendimentos, outros derivados piridina-*N*-óxidos com diferentes padrões de substituição (Esquema 49), cujos rendimentos são compatíveis com os resultados já descritos na literatura (Bremner *et al.*, 1997; Alonso *et al.*, 2014).



**Esquema 49.** Síntese de derivados piridina-*N*-óxidos.

Em seguida, diferentes anidridos e cloretos de ácido foram utilizados para avaliar o escopo da reação. Foi possível obter compostos furo[2,3-*b*]piridínicos substituídos na posição C-2 contendo diferentes grupamentos alquílicos ou arílicos provenientes dos anidridos e cloretos de ácidos utilizados (Esquema 50). No entanto, quando foi utilizado anidrido trifluoracético, anidridos cíclicos e cloroformatos não foi possível observar a formação de compostos furanopiridínicos desejados, nem o consumo do material de partida **28**. O estudo do escopo reacional permitiu obter

compostos diversos em rendimentos de bons a ótimos. Além disso, os compostos substituídos na posição C-2 por grupamentos alquílicos apresentaram melhores rendimentos que aqueles com substituintes arílicos. Por fim, as piridinas substituídas por haleto também apresentaram bons rendimentos (Esquema 50).



**Condições reacionais:** Piridina-*N*-óxido (1.0 equiv), fonte de acila (6 equiv), DBU (1.2 equiv), DMAP (6 equiv<sup>a</sup> ou 2 equiv<sup>a</sup>), DCM, t.a., 18h. <sup>a</sup>Reação realizada com cloretos de ácido, <sup>b</sup>Reações realizadas com anidridos.

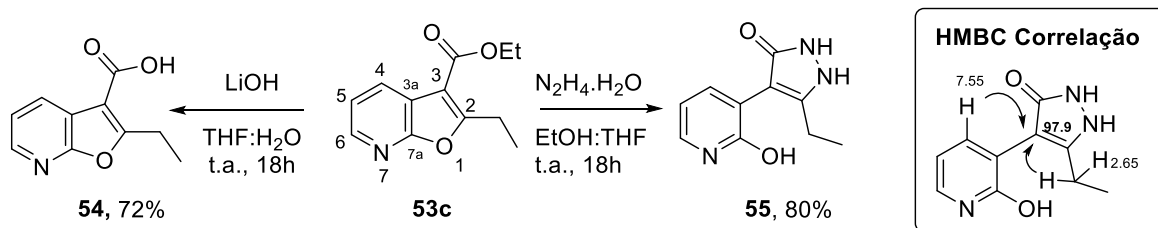
**Esquema 50.** Escopo da reação de síntese do núcleo furanopiridínico.

#### 2.4.2. Avaliação da estabilidade da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina

Após estabelecer as condições ideais para a construção do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, bem como avaliar o escopo dessa reação, o próximo passo foi estudar a reatividade desses compostos. Esse estudo permitiu estudar a reatividade química para determinar os vetores sintéticos. Como já mencionado na apresentação deste texto, vetores sintéticos é a denominação dada às posições reativas do núcleo, que possibilitam o crescimento do fragmento de forma regioseletiva, sendo um fator importante para estabelecer a utilidade de um fragmento molecular em FBDD (Murray e Rees, 2016).

Em relação a estabilidade do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, a presença de grupos retiradores de elétrons na posição C-3, favorece reações de abertura do anel furano (Shiotani, 1997). Para verificar essa reatividade inerente à porção furânica, o

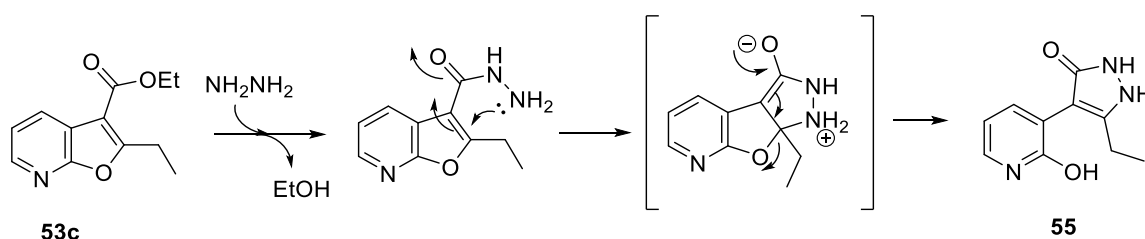
composto **53c** foi submetido a uma reação com hidróxido de lítio, e apenas o produto **54** de hidrólise do éster foi observado (Esquema 51), sem a abertura do anel furano. O hidróxido de lítio foi agente de hidrólise escolhido pelo fato de o lítio ser menor e mais eletrofílico que o sódio, e conseqüentemente coordena e ativa mais fortemente a carbonila para a reação de hidrólise. Essa reação foi útil no preparo de derivados amida, que por sua vez foram importantes para estabelecer a relação da estrutura química e atividade dos derivados furanopiridínicos frente *Mycobacterium tuberculosis*. Estes dados estão apresentados mais adiante no item 2.4.5.



**Esquema 51.** Estudo da reatividade da porção furânica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Embora não tenha havido abertura do anel furânico com a presença de hidróxido de lítio, quando **53c** foi reagido com hidrazina, ocorreu a formação de um composto contendo o anel diidropirazolona no composto **55**. Para a completa identificação do composto **55**, foram utilizadas técnicas de RMN bidimensionais, uma vez que os sinais dos carbonos do anel pirazolona apresentam baixa intensidade comparados com o anel piridínico (Apêndices 69 - 71). As principais correlações ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) que confirmam a obtenção do composto estão demonstradas no Esquema 51.

A formação do composto **55** provavelmente envolve um mecanismo onde, inicialmente ocorre a formação de uma hidrazida, seguida de uma adição conjugada na posição C-2, formando um intermediário tricíclico, seguido da abertura do anel furânico e formação de **55** (Esquema 52).



**Esquema 52.** Mecanismo proposto para reação de abertura do anel furânico.

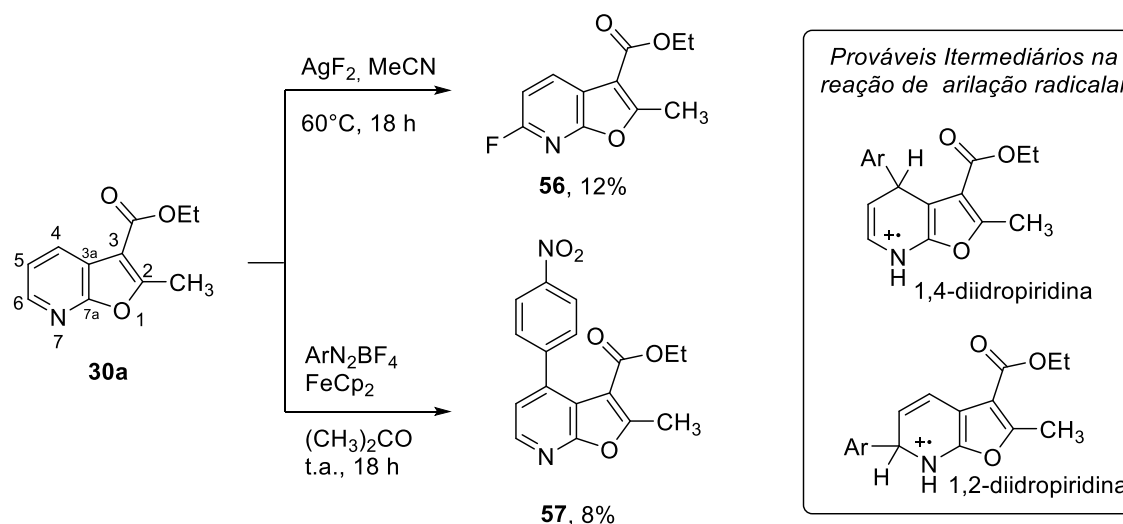


### 2.4.3. Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina através da funcionalização direta

Após o estudo de estabilidade da porção furânica, e considerando a importância da funcionalização química de fragmentos no processo de desenvolvimento de fármacos (Boyd *et al.*, 2012; Murray e Rees, 2016), foram aplicadas estratégias de reação de ativação da ligação C–H envolvendo o núcleo furanopiridínico. As estratégias avaliadas foram inspiradas na literatura existente sobre a reatividade de anéis heterocíclicos deficientes em elétrons (Yan *et al.*, 2014; Stephens e Larionov, 2015; Murakami *et al.*, 2017).

Dentre as reações propostas e descritas no planejamento sintético (item 2.3.2), a primeira a reação a ser avaliada foi a reação de fluorinação direta utilizando fluoreto de prata, uma vez que a presença compostos substituídos por flúor são importantes no processo de triagem de fragmentos em FBDD (Murray e Rees, 2016). A fluorinação ocorreu na posição C-6 do núcleo furanopiridina, como esperado devido a maior eletrofilicidade do carbono adjacente ao complexo *N*-AgF<sub>2</sub>, porém, somente funcionou quando a temperatura utilizada foi de 60°C, mesmo assim em baixo rendimento (Esquema 54).

Já a segunda reação a ser estudada foi a arilação radicalar, utilizando sais de diazônio, que são conhecidos por gerar radical arila através de uma dediazotação homolítica (Abramovitch e Saha, 1965a; Verbelen *et al.*, 2015). Neste caso, ferroceno foi utilizado como agente redutor para geração do radical arila e a reação ocorreu na posição C-4. Esta regioseletividade pode ser explicada pelo fato de que dentre os intermediários reacionais possíveis, os derivados 1,4-diidropiridínicos são mais estáveis devido as interações eletrônicas favoráveis, como a hiperconjugação do C–H em C-4 e os elétrons do nitrogênio (Bodor e Pearlman, 1978) (Esquema 54). No entanto, o rendimento desta reação também foi baixo e com isso, essas duas primeiras estratégias (arilação radicalar e fluorinação) não se mostraram eficientes e, portanto, não foi dada continuidade ao estudo destes métodos.

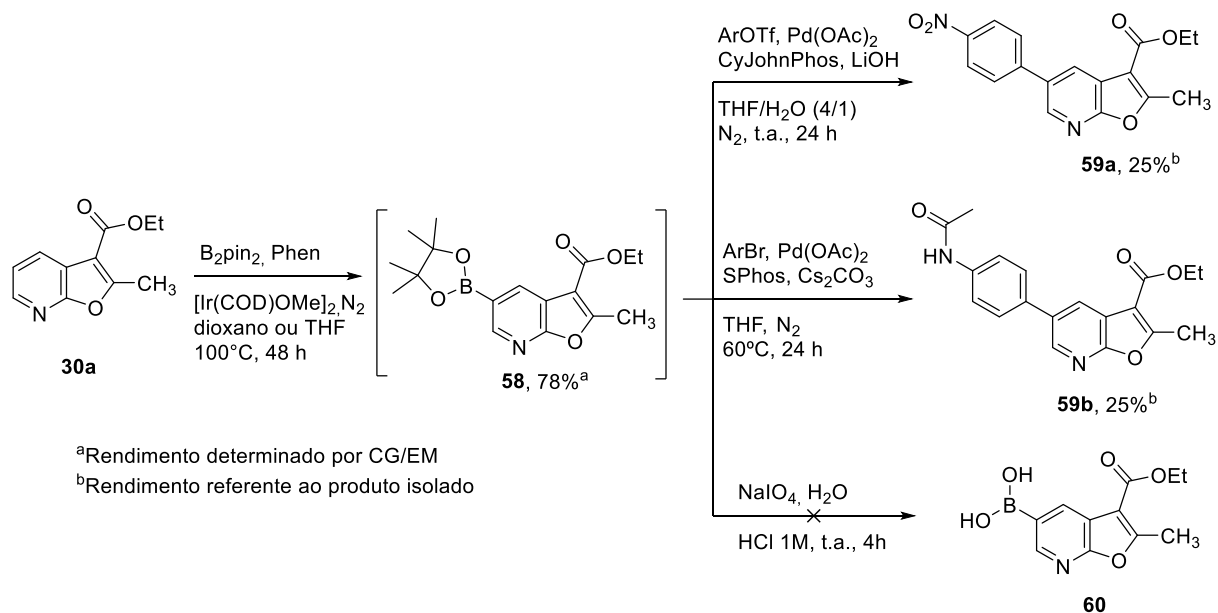


#### Esquema 54. Reação de fluorinação e arilação radicalar em **30a**.

Outra reação de ativação da ligação C–H estudada foi a borilação. Baseado em um trabalho recente do grupo do Professor Hartwig (Larsen e Hartwig, 2014), foi aplicada a metodologia por eles desenvolvida, que utiliza catalisador de irídio para ativação da ligação C–H *beta* ao nitrogênio piridínico. Embora tenha sido possível verificar, por CG/EM, na reação de borilação, que houve conversão acima de 95% e rendimento de 78%, não foi possível isolar este produto por cromatografia em coluna de gel de sílica. Esta instabilidade do composto em sílica também já foi descrita outros núcleos heterociclos (azaindóis) estruturalmente semelhantes às furanopiridinas. Com isso foi optado por realizar a borilação seguida de acoplamento de Suzuki. Utilizando brometo de arila ou triflato de arila (Esquema 55), foi possível obter os compostos **59a** e **59b**, arilados na posição C-5 com rendimento do produto isolado de 25% em ambos os casos, após as duas etapas reacionais

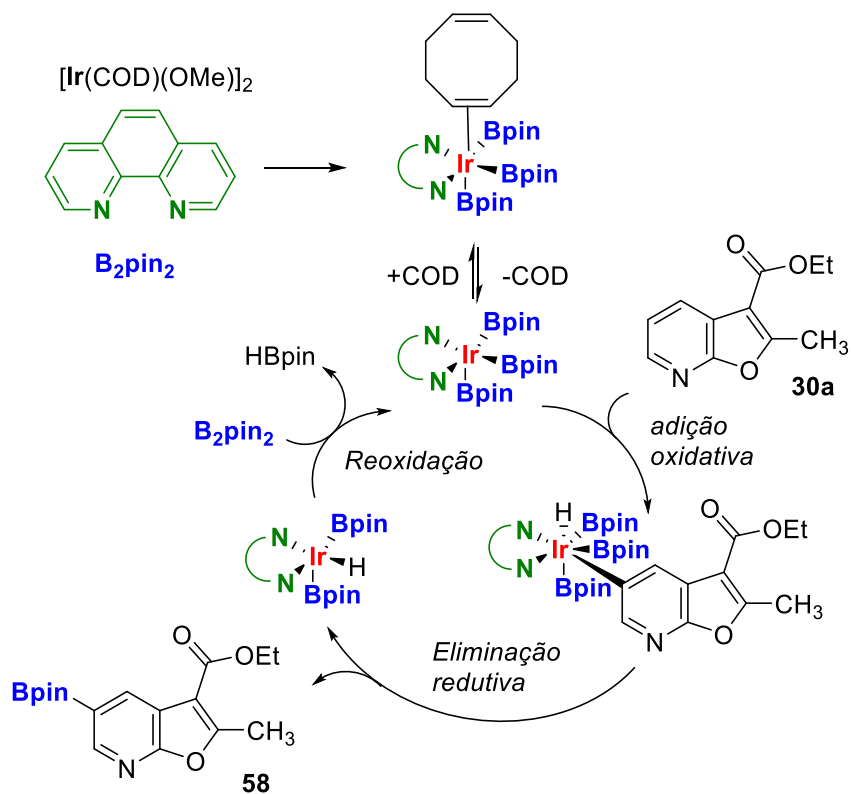
A recuperação de aproximadamente 40% do material de partida **30a** após a etapa de acoplamento cruzado de Suzuki, pode indicar que uma possível reação de protodeboronação tenha ocorrido (Larsen e Hartwig, 2014; Sadler *et al.*, 2014). Na tentativa de gerar um composto borilado em C-5 mais estável e passível de isolamento, foi tentada a hidrólise do éster borônico **58** (Esquema 55), porém após a reação não foi observada a formação de **60**, e praticamente todo o material de partida **30a** utilizado foi recuperado.





### Esquema 55. Estratégia de borilação aplicada ao núcleo **30a**.

Acredita-se que o mecanismo da reação de borilação ocorra primeiramente com a formação do complexo biperidina coordenada com Iridio (III) triboril (Esquema 56).



### Esquema 56. Mecanismo proposto para a borilação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina

Em seguida, esse catalisador ativo faz uma adição oxidativa na ligação C–H da porção piridínica, formando um complexo de Irídio (IV). Na sequência o processo de eliminação redutiva entre a porção heteroarila e o ligante de boro gera o heteroaril boronado e o complexo de hidreto de irídio (III), o qual pode ser regenerado ao catalisador ativo através de uma metátese hidreto-boril (Xu *et al.*, 2017).

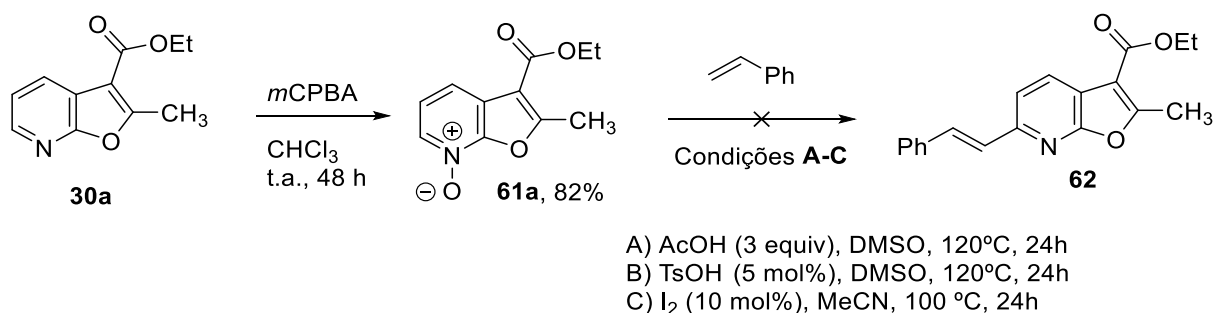
Na etapa de adição oxidativa, é possível ocorrer competição pela coordenação do catalisador de irídio com o nitrogênio, o que pode reduzir a velocidade de formação do produto desejado após a eliminação redutiva. Portanto, quanto menor a basicidade do nitrogênio piridínico, menor será esse efeito. No entanto, em relação a regioseletividade, já foi descrito que não há possibilidade da influência de uma eventual ligação de espécies de ácido de Lewis (p. ex. Bpin) com o nitrogênio piridínico para reduzir a densidade eletrônica de algumas posições, o que poderia explicar a regioseletividade. Porém, a seletividade pela posição C-5 se deve principalmente por efeitos estéricos e eletrônicos, sendo que em compostos piridínicos a reação ocorre nas posições *beta* e *gamma* ao nitrogênio piridínico. Isso se deve, principalmente, pelo fato de que para a formação do composto borilado em *alfa* há uma barreira energética maior que para as outras posições devido ao efeito dos pares de elétrons não compartilhados do nitrogênio do tipo piridínico. Além disso, o produto formado nessa posição *alfa* é instável nas condições reacionais, sofrendo facilmente protodeboronação (Larsen e Hartwig, 2014; Sadler *et al.*, 2014).

Embora bastante reportado na literatura, o processo de protodeboronação não tem um mecanismo muito bem estabelecido, porém acredita-se que ocorra a protonação do nitrogênio piridínico, seguido da eliminação do éster borônico, formando uma ilida que rapidamente retorna a sua forma piridínica (Fuller *et al.*, 2003; Sadler *et al.*, 2014). Além disso, a protodeboronação na posição *alfa* ao nitrogênio piridínico é mais rápida que nas demais, e é dependente do pH, sendo menos estável em pH entre 4 e 10 (Cox *et al.*, 2016). Acredita-se que reduzindo a basicidade do nitrogênio piridínico é possível reduzir também a protodeboronação (Sadler *et al.*, 2014) e, apesar de não ser uma regra, em alguns casos o uso de aditivos como ácido de Lewis também podem evitar esses problemas (Cox *et al.*, 2016).

#### 2.4.4. Exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina através da funcionalização direta do derivado *N*-óxido

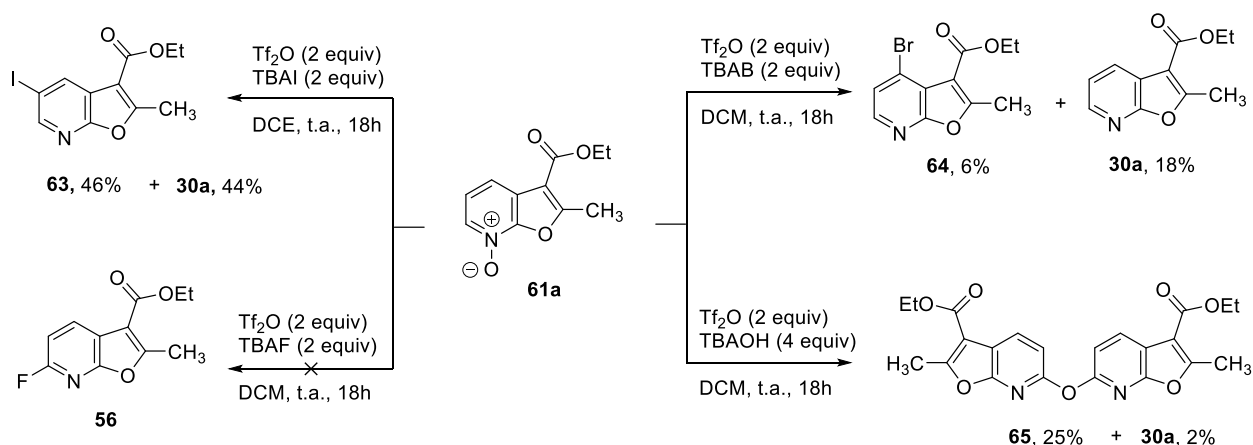
Considerando os resultados anteriormente apresentados, em que a funcionalização direta do núcleo em estudo não foi eficiente, uma outra estratégia foi abordada, onde foi utilizado o derivado *N*-óxido furanopiridínico para realizar as funcionalizações da porção piridínica do mesmo. O interesse principal, nesta etapa do estudo, envolvia as reações dos derivados *N*-óxidos com agentes ativantes que permitissem a adição nucleofílica sem o uso de metais (Shichiri *et al.*, 1980; Londregan *et al.*, 2010; 2011; Lucas *et al.*, 2015; Lian *et al.*, 2016; Wang, D. *et al.*, 2016; Igoe *et al.*, 2017). Esta estratégia teve inspiração em outras reações com azinas *N*-óxido, sem utilização de metais, como a alquenação de quinolinas-*N*-óxido (Crisenza *et al.*, 2016; Xia *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). Assim, buscamos explorar essa versatilidade de derivados *N*-óxidos na funcionalização da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Apesar de avanços recentes na ativação do anel piridínico sem a necessidade de preparo do seu derivado *N*-óxido, utilizando agentes ativantes como  $\alpha$ -cloroaldeído-*O*-sulfonil-oxima (Fier, 2017) ou anidrido trifílico (Elbert *et al.*, 2017), essas reações possuem uma aplicação limitada devido à baixa variedade de nucleófilos que são reativos nessas condições. Portanto, considerando a maior versatilidade dos derivados *N*-óxido de azina, foi realizada a síntese do *N*-óxido **61** em bons rendimentos (Esquema 57), e em seguida, este foi utilizado na tentativa de alquenação do núcleo furanopiridínico. Foram avaliadas três estratégias sintéticas para essa olefinação, porém sem sucesso quando utilizados dois diferentes ácidos, ou ainda com o uso de iodo molecular como catalisador (Esquema 57).



**Esquema 57.** Preparação do derivado *N*-óxido **61a** e tentativa de alquenação do núcleo furanopiridínico.

Na sequência foi avaliada a ação do anidrido trifílico como agente ativante em reações com diferentes nucleófilos. Inicialmente foi estudada a possibilidade de halogenação da porção piridínica de **61a**, baseados em trabalho de bromação seletiva de tieno[2,3-*b*]piridina (Lucas *et al.*, 2015). Foram utilizados diferentes sais de tetrabutilamônio, e em todos os casos foi possível observar alguma quantidade do produto deoxigenado **30a** (Esquema 58), fato este que será discutido mais adiante. Quando foi utilizado brometo de tetrabutilamônio (TBAB), foi observada apenas a bromação em C-4, como esperado, porém, o rendimento foi baixo e não foi possível obter o produto puro, mesmo após várias colunas cromatografias com diferentes sistemas eluentes, pois este composto apresenta polaridade muito semelhante ao **30a**.

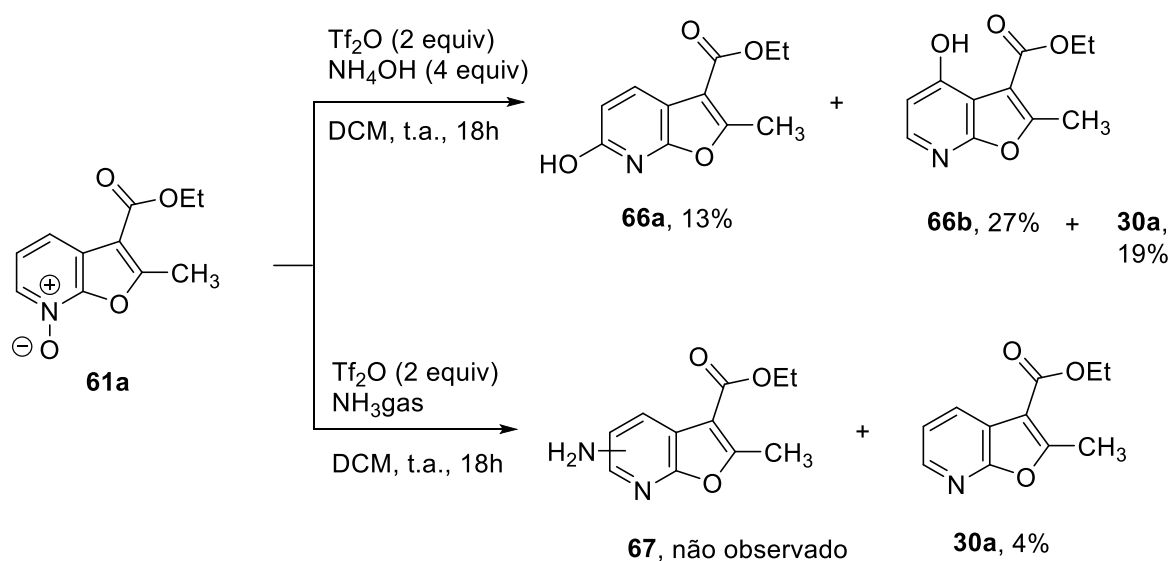


**Esquema 58.** Reações de adição nucleofílica à **61a** utilizando anidrido trifílico como ativante e sais de tetrabutilamônio.

Já com a utilização de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF), houve baixa conversão e não foi possível observar a formação de **56**, fluorinado na posição 6. Entretanto, quando iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) foi utilizado, o produto iodado em C-5 foi obtido com 46% de rendimento (Esquema 59). Nessa reação de iodação, alterando o solvente para DCM, não houve mudança no perfil reacional e a utilização de outro agente ativante (PyBOP) forneceu somente o produto iodado em C-5 com rendimento inferior a 5%. Essa reatividade seletiva em C-5 pode estar ligada a questões estéricas, que favorecem a reação nessa posição. Em contrapartida, a formação de **30a** em quantidades quase equivalentes à **63**, pode indicar um processo de deoxigenação (Saini *et al.*, 2006) com possível formação de peróxido trifílico seguido de sua decomposição (Nofhle e Cady, 1965; Khodaei *et al.*, 2008).

De maneira intrigante, quando hidróxido de tetrabutilamônio (TBAOH) foi utilizado (Esquema 58), ocorreu a formação do dímero **65**. Um dos possíveis motivos para essa reatividade é a acidez do hidrogênio da piridona formada, que pode ser facilmente desprotonada pelo TBAOH (Paul *et al.*, 2010), o que favoreceria a reação com uma nova unidade de *N*-óxido de furanopiridina ativado pelo anidrido trifílico. No entanto, a formação desse diaril éter pode ter sido formado por mecanismo radicalar, devido a presença de TBAOH (Chen *et al.*, 2018). Essa reação radicalar poderia ter ocorrido entre a 6-hidroxi-piridina formada e **30a** ativado com anidrido trifílico (Rudler *et al.*, 2010; Elbert *et al.*, 2017; Ouyang *et al.*, 2018), uma vez que, houve uma quantidade menor de **30a** formado nessa reação com TBAOH, quando comparado com as reações que utilizaram outros sais de tetrabutilamônio.

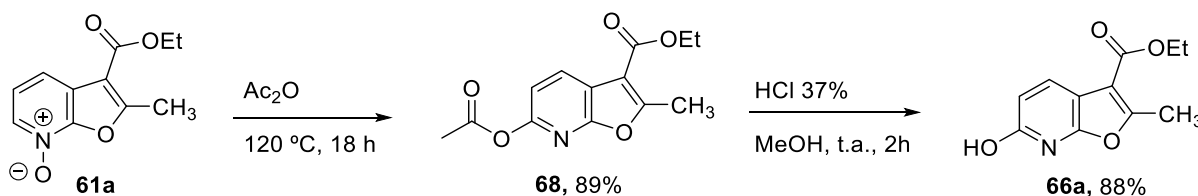
Essas possíveis razões ficam mais evidentes quando se compara com a reação onde foi utilizado anidrido trifílico como agente ativante e hidróxido de amônio como nucleófilo (pka inferior ao TBAOH) (Esquema 59). Neste caso, não há formação do dímero, mas sim os produtos hidroxilados em C-6 e C-4, mesmo com a presença de amônia que poderia fornecer um possível produto aminado. Além disso, aproximadamente 20% de produto deoxigenado **30a** foi observado. Uma tentativa de obter o produto aminado **67** utilizando amônia gasosa não teve formação do produto desejado e foi observado a formação de 4% de **30a**.



**Esquema 59.** Reação de adição nucleofílica de **61a** utilizando anidrido trifílico e amônia.

Considerando que métodos de hidroxilação da porção piridina utilizando água como nucleófilo foram, somente, recentemente explorados, com poucos exemplos e com outros agentes ativantes (Wang, D. *et al.*, 2016; Xie *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2018; Xie *et al.*, 2018), esta estratégia se mostra promissora para futura otimização e avaliação de escopo. Neste sentido, apenas testes preliminares foram realizados, onde foi verificado a necessidade da presença de amônia, uma vez que a reação somente com água ou com tampão acetato, no lugar de hidróxido de amônio, teve baixo rendimento. Por outro lado, quando foi adicionado uma base extra (DIPEA), houve redução do rendimento dos produtos hidroxilados e aumento da formação de **30a**, o produto deoxigenado.

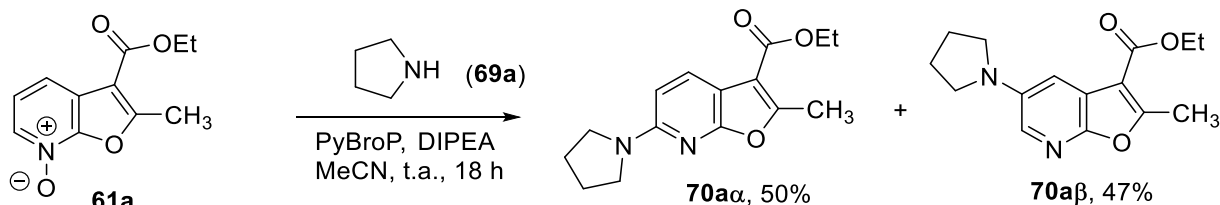
Com a finalidade de comparação com a metodologia clássica de preparo de hidroxipiridina, o composto **61a** foi reagido com anidrido acético formando o produto acetoxilado em C-6 **68** em bom rendimento, e, após a hidrólise do mesmo, o produto 6-hidroxi-furanopiridínico **66a** foi obtido também em bom rendimento (Esquema 60). Portanto comparando os métodos, a reação clássica permitiu a obtenção de apenas um regioisômero em bons rendimentos após duas etapas. Contudo, a estratégia descrita no Esquema 59, mesmo que tenha um rendimento inferior, é passível de otimização e permitiu a hidroxilação da posição C-4 além da C-6, que do ponto de vista químico medicinal é interessante pois gera variedade estrutural, o que permite explorar melhor a relação estrutura-atividade de compostos (Roughley e Jordan, 2011). Além disso, a partir dos compostos hidroxilados pode ser obtido os respectivos triflatos que são úteis para diversas reações de acoplamento, permitindo a junção deste fragmento à outras porções moleculares (Biajoli *et al.*, 2014; Ruiz-Castillo e Buchwald, 2016).



### Esquema 60. Hidroxilação da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina.

Seguindo em frente com a exploração da reatividade da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, foi estudada a reação de aminação direta na ligação C–H de acordo com metodologia já descrita para outros derivados piridina *N*-óxidos

(Londregan *et al.*, 2010). Após um breve estudo de otimização foi possível obter 97% de compostos aminados em duas posições C-6 e C-5, na proporção 1:1 (Esquema 16).



**Esquema 61.** Reação de aminação direta C–H em **61a** utilizando PyBroP como agente ativante.

O estudo de otimização desta reação está apresentado na Tabela 2, e em todos os casos a pirrolidina foi utilizada como nucleófilo.

**Tabela 2.** Otimização das condições reacionais para reação de aminação direta de **61a**

| Entrada  | Aditivo       | Pirrolidina    | Solvente    | Temperatura | Rendimento [%] <sup>a</sup><br>( <b>70aα</b> : <b>70aβ</b> ) |
|----------|---------------|----------------|-------------|-------------|--|
| 1        | PyBroP        | 3 equiv        | DCM         | t.a.        | 34 (1:2)   |
| 2        | PyBOP         | 3 equiv        | DCM         | t.a.        | 23 (1:2)   |
| 3        | DCP           | 3 equiv        | DCM         | t.a.        | - <sup>b</sup>   |
| 4        | PyBOP         | -              | DCM         | t.a.        | - <sup>b</sup>   |
| 5        | PyBOP         | 3 equiv        | MeCN        | t.a.        | 30 (1:1)   |
| 6        | PyBOP         | 6 equiv        | MeCN        | t.a.        | 87 (2:1)   |
| 7        | PyBOP         | 6 equiv        | DCM         | t.a.        | 54 (1:1)   |
| <b>8</b> | <b>PyBroP</b> | <b>6 equiv</b> | <b>MeCN</b> | <b>t.a.</b> | <b>97 (1:1)</b>  |
| 9        | PyBOP         | 3 equiv        | MeCN        | 70°C        | 53 (2:1)   |
| 10       | PyBOP         | 6 equiv        | MeCN        | 70°C        | 80 (2:1)   |

<sup>a</sup>Rendimento do produto isolado após 18h de reação. <sup>b</sup>Não foi observado conversão do material de partida.

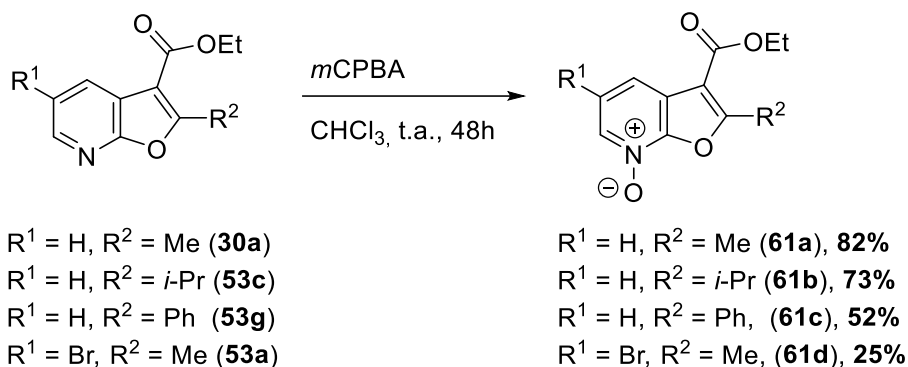
Inicialmente, foram aplicadas condições descritas na literatura (Tabela 2, entrada 1), e o rendimento foi baixo com a formação em maior quantidade do isômero substituído na posição C-5, em relação ao da posição C-6. Resultado semelhante foi obtido quando PyBOP foi utilizado no lugar de PyBroP (Tabela 2, entrada 2). No entanto, com o uso de clorofosfato de dietila (DCP) não houve conversão do material de partida (Tabela 2, entrada 4). Considerando que PyBOP é mais barato que PyBroP,

foi então escolhido o PyBOP para as seguintes reações de otimização. Inicialmente, foi realizado uma nova tentativa, sem adição de pirrolidina (Tabela 2, entrada 3), e com isso foi possível confirmar que a pirrolidina que faz a substituição não é proveniente do PyBOP.

Sabendo disso, foi então avaliada a influência da temperatura, solvente e da quantidade de pirrolidina adicionada nos rendimentos reacionais (Tabela 2, entradas 5-10). Se a temperatura da reação for reduzida à 0°C, o rendimento cai drasticamente e mesmo assim os dois isômeros são formados (resultados não apresentados na tabela). Com o aumento da temperatura ocorre o aumento do rendimento (Tabela 2, entradas 9 e 10) e também uma inversão da proporção do regioisômero formado, com preferência pela posição *alfa* ao nitrogênio (C-6). As condições contendo 6 equivalentes de pirrolidina foram as que apresentaram melhores rendimentos (Tabela 2, entradas 6 e 8), e o uso de PyBroP se mostrou melhor que PyBOP (Tabela 2, Entrada 8), bem como o uso de acetonitrila ao invés de DCM (Tabela 2, Entradas 6-8), sendo a condição da entrada 8 da Tabela 2 escolhida para avaliação do escopo reacional.

Para avaliação do escopo, inicialmente foi necessário o preparo de diferentes derivados *N*-óxido de furanopiridinas (Esquema 62), com rendimentos de razoável a bons. Porém, no caso da furanopiridina **53b** (Esquema 50), com cloro substituinte em C-6, não foi possível obter seu derivado *N*-óxido utilizando ácido *meta*-cloro-perbenzóico, como descrito para os outros exemplos, e nem com o uso de outros agentes oxidantes, como peróxido de carbamida (UHP). O derivado *N*-óxido **61d**, devido ao seu baixo rendimento e reatividade específica, só será apresentado mais adiante quando for abordado o mecanismo dessa reação de adição nucleofílica com furanopiridina *N*-óxido ativada com PyBroP.



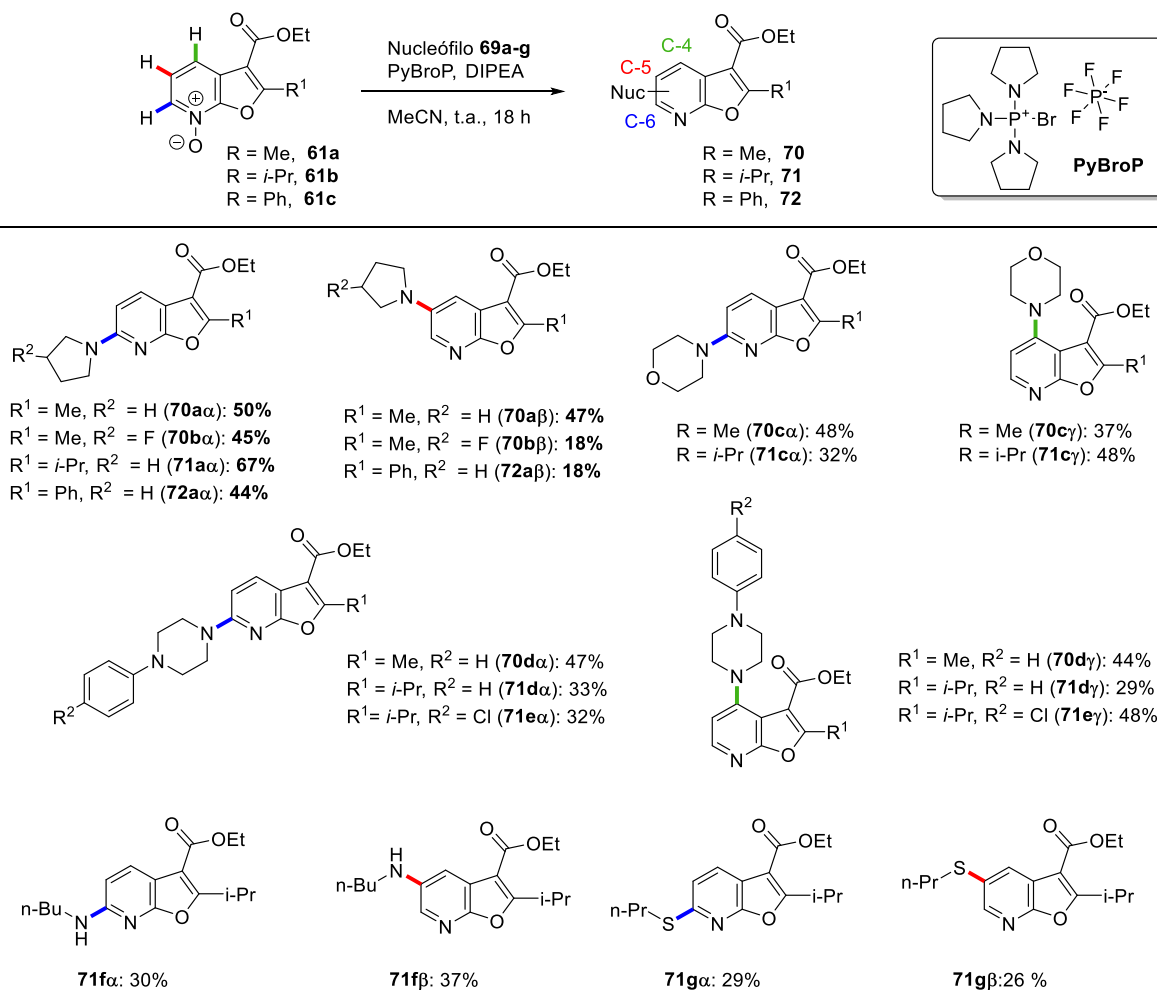


**Esquema 62.** Preparação dos derivados *N*-óxido furo[2,3-*b*]piridina.

Diferentes aminas primárias e secundárias (**69a-f**), bem como propanotiol (**69g**), foram aplicadas com sucesso nessa reação, com bons rendimentos (Esquema 63). A numeração dos compostos obtidos seguiu um padrão **XXyz** (onde **XX** diferencia os compostos pelos substituintes em C-2 [Me: **70**; *i*-Pr: **71** e Ph: **72**]; **y** se refere ao nucleófilo utilizado (**a-g**) e **z** a posição relativa da porção piridínica em que ocorreu a reação – *alfa*, *beta* ou *gama*).

Como já mostrado anteriormente (Esquema 61), quando pirrolidina foi reagida com **61a** (*N*-óxido com metil em C-2) dois regioisômeros são formados (**70a $\alpha$**  e **70a $\beta$** , funcionalizados em C-6 e C-5), similarmente quando **61c** (*N*-óxido com fenil em C-2) foi reagido com pirrolidina (**72a $\alpha$**  e **72a $\beta$** , funcionalizados em C-6 e C-5). De maneira particular, o composto **61b** (*N*-óxido com isopropil em C-2) quando reagido com pirrolidina forma apenas o regioisômero **71a $\alpha$**  na posição C-6 em bons rendimentos.

Quando a mesma metodologia foi aplicada utilizando morfolina e piperazinas, foi possível formar os produtos funcionalizados em C-6, no entanto, ao invés da obtenção do regioisômero em C-5, foi obtido o produto com a substituição em C-4 (Esquema 63). Além disso, quando butilamina e propanotiol foram utilizados como nucleófilos, os produtos funcionalizados em C-5 e C-6 foram obtidos. Infelizmente, quando nucleófilos oxigenados, como fenol e isobutanol, e heterociclos aromáticos contendo nitrogênio, como o imidazol, foram utilizados, nenhum dos produtos de adição nucleofílica desejados foram obtidos.



**Esquema 63.** Escopo a reação de adição nucleofílica à **61** utilizando PyBroP como agente ativante.

Esses resultados mostram que os derivados *N*-óxidos da furanopiridina apresentam uma reatividade diferente quando comparado com piridinas simples (Londregan *et al.*, 2010), o que destaca a influência do anel furano fundido sobre a reatividade da porção piridínica. Este aspecto será discutido mais adiante quando for tratado do mecanismo dessa reação. De forma geral, a regiosseletividade observada pode ser associada com a característica do nucleófilo utilizado (Tabela 3). Neste sentido, os nucleófilos podem ser divididos em dois grupos: 1) morfolina e piperazinas ( $pK_a < 10$ ), que reagem nas posições *alfa* e *gama*; 2) *n*-butilamina, propanotiol e pirrolidina ( $pK_a > 10$ ), que reagem nas posições *alfa* e *beta*.

**Tabela 3.** Nucleofilicidade e pKa dos nucleófilos utilizados na reação de aminação da furanopiridina *N*-óxido (Hall, 1957; Ogata e Kawasaki, 1975; Brotzel *et al.*, 2007; Kanzian *et al.*, 2009; Khalili *et al.*, 2009; Boncel *et al.*, 2011).

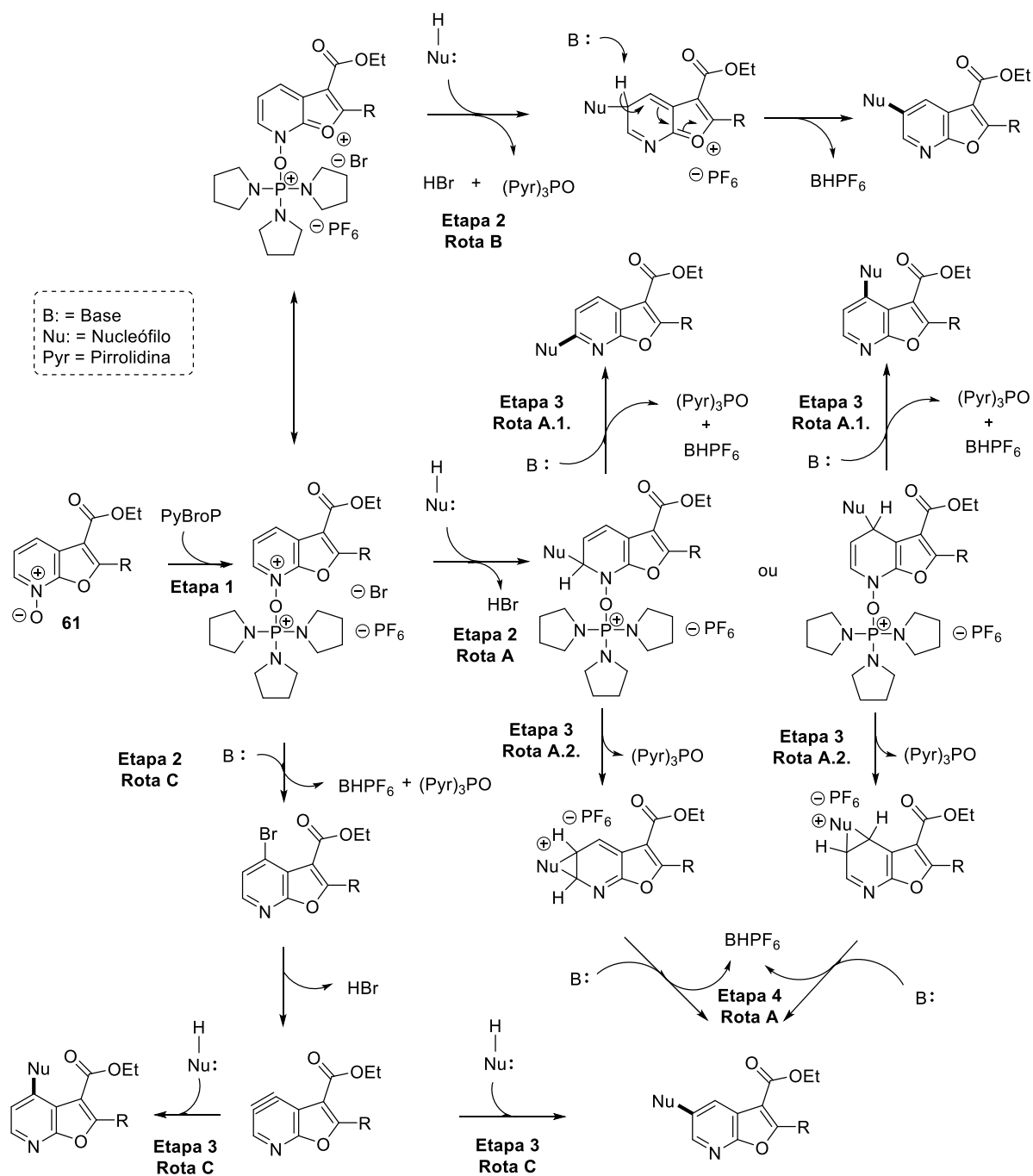
| Nucleófilo                          | pKa  | Nucleofilicidade                      |
|-------------------------------------|------|---------------------------------------|
| Pirrolidina ( <b>69a</b> )          | 11,2 | 18,6 <sup>a</sup> ; 17,2 <sup>b</sup> |
| Morfolina ( <b>69c</b> )            | 8,3  | 15,6 <sup>a</sup> ; 15,6 <sup>b</sup> |
| Piperazina                          | 9,7  | 17,2 <sup>b</sup>                     |
| <i>n</i> -Butilamina ( <b>69f</b> ) | 10,4 | 15,2 <sup>a</sup>                     |
| Propanotiol ( <b>69g</b> )          | 10,3 | ---                                   |
| DIPEA                               | 10,7 | ---                                   |

<sup>a</sup>em acetonitrila, <sup>b</sup>em água

Considerando os resultados acima, propomos algumas rotas mecanísticas para a formação dos produtos desejados (Esquema 64). Além disso, alguns experimentos foram realizados a fim de dar suporte a essas propostas.

Para todas as propostas mecanísticas, a primeira etapa envolve a complexação do composto *N*-óxido com o agente ativante PyBroP. Essa ligação reduz drasticamente a densidade eletrônica do anel o que permite a adição nucleofílica nas posições C-6 e C-4, que são as mais deficientes em elétrons (Etapa 2, Rota A). Na sequência, o mais provável é que esses intermediários formados passem por uma etapa de desprotonação, eliminando óxido de fosfina ((Pyr3)PO) e restabelecendo a aromaticidade do anel (Etapa 3, Rota A.1.).

Essa primeira proposta justificaria facilmente a regioseletividade das reações com morfolina e piperazinas, no entanto, a reatividade em C-5 não seria contemplada. Para explicar essa reatividade, um segundo ataque do mesmo nucleófilo formando um anel de três membros poderia ocorrer (Etapa 3, Rota A.2.), para que em seguida ocorra abertura do anel catalisada por base e esse intermediário possa sofrer rearomatização, levando ao composto substituído em C-5, como previamente descrito na literatura para alguns casos (Bauer e Hirsch, 1966; Prachayasittikul *et al.*, 1991). A preferência pelo Rota A.2. em detrimento da A.1., quando utilizado pirrolidina, butilamina e propanotiol se deve por estes nucleófilos estarem mais propensos a realizar um segundo ataque quando comparados com morfolina e piperazinas. Estes, por sua vez, possuem um segundo heteroátomo no anel que afetam a sua basicidade (Dewick, 2006), favorecendo assim, a adição nucleofílica seguida de eliminação comum em azinas, nessas condições reacionais (Londregan *et al.*, 2010).

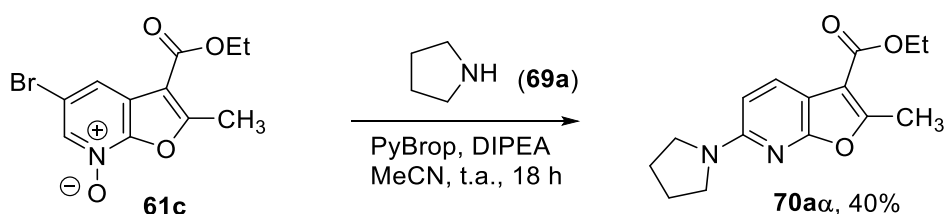


**Esquema 64.** Propostas mecânicas para formação dos produtos de adição nucleofílica à **61** utilizando PyBroP como agente ativante.

A reatividade na posição C-5 da furanopiridina, que não havia sido descrita anteriormente para outros derivados piridínicos (Londregan et al., 2010), pode estar relacionada também com a influência do anel furano sobre a estabilidade dos intermediários reacionais formados. Neste caso, após a ativação com PyBroP, o complexo poderia apresentar mais de uma forma de ressonância que estabilizaria a carga positiva inicialmente presente no nitrogênio do tipo piridínico, favorecendo um

ataque em C-5, quando essa carga positiva se encontrar no átomo de oxigênio do anel furano (Etapa 2, Rota B).

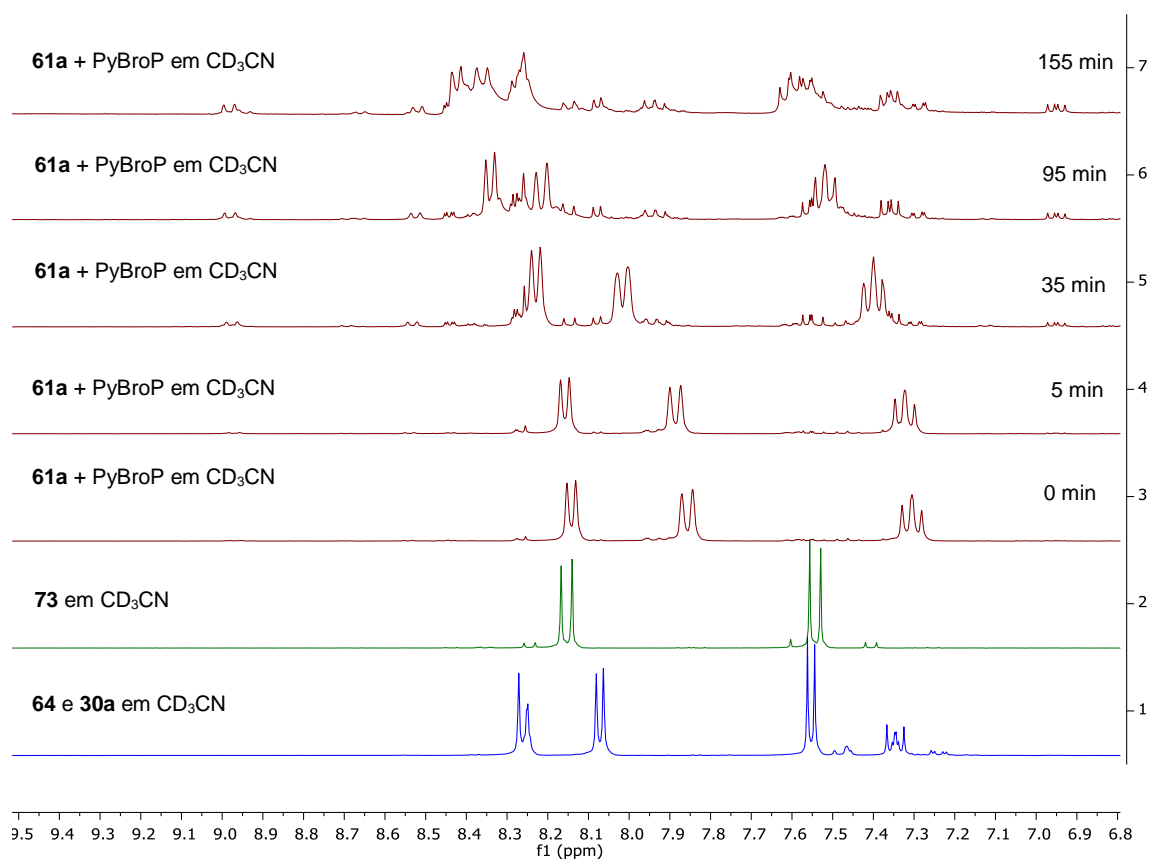
Uma outra possível explicação para essa reatividade, é a possibilidade de bromação do anel com PyBroP (González-Bobes et al., 2017) e esse passar por um processo de dehalogenação formando um heteroarino (Etapa 2, Rota C) que, em seguida, sofreria o ataque nucleofílico (Etapa 3, Rota C). Essa última proposta teve suporte experimental, após o estudo da reação realizada com o *N*-óxido **61d** e pirrolidina (Esquema 65). Neste caso houve a formação de **70a $\alpha$** , que demonstrou a eliminação do bromo, provavelmente catalisado por base, formando um heteroarino entre C-5 e C-6 (Reinecke, 1982).



**Esquema 65.** Aaminação de **61c** com pirrolidina

Portanto, considerando essa possibilidade, dois experimentos foram realizados em tubo de RMN de 5mm e acompanhados pelo espectro RMN de hidrogênio. Em um deles foi adicionado **61a**, PyBroP e CD<sub>3</sub>CN e em outro tubo, além dos reagentes mencionados, foi adicionado DIPEA. A aquisição dos espectros foi realizada em temperatura ambiente e em tempos diferentes, que estão especificados na legenda das figuras. Além disso, para identificação comparativa dos sinais verificados, foram adquiridos espectros dos compostos bromado em C-6 **73** em CD<sub>3</sub>CN e da mistura de **64** (composto bromado em C-4) e **30a** (Esquema 58) também em CD<sub>3</sub>CN. As figuras 12 e 13 mostram a comparação desses espectros de RMN de hidrogênio, apresentando os sinais de hidrogênios da região entre 6 e 9 ppm.

Quando analisado a reação sem a adição de DIPEA (Figura 12), as mudanças nos sinais começam a ser visíveis mais tardiamente (após 30 min) quando comparado com a reação com DIPEA (Figura 13), onde é visível modificações já nos primeiros minutos.

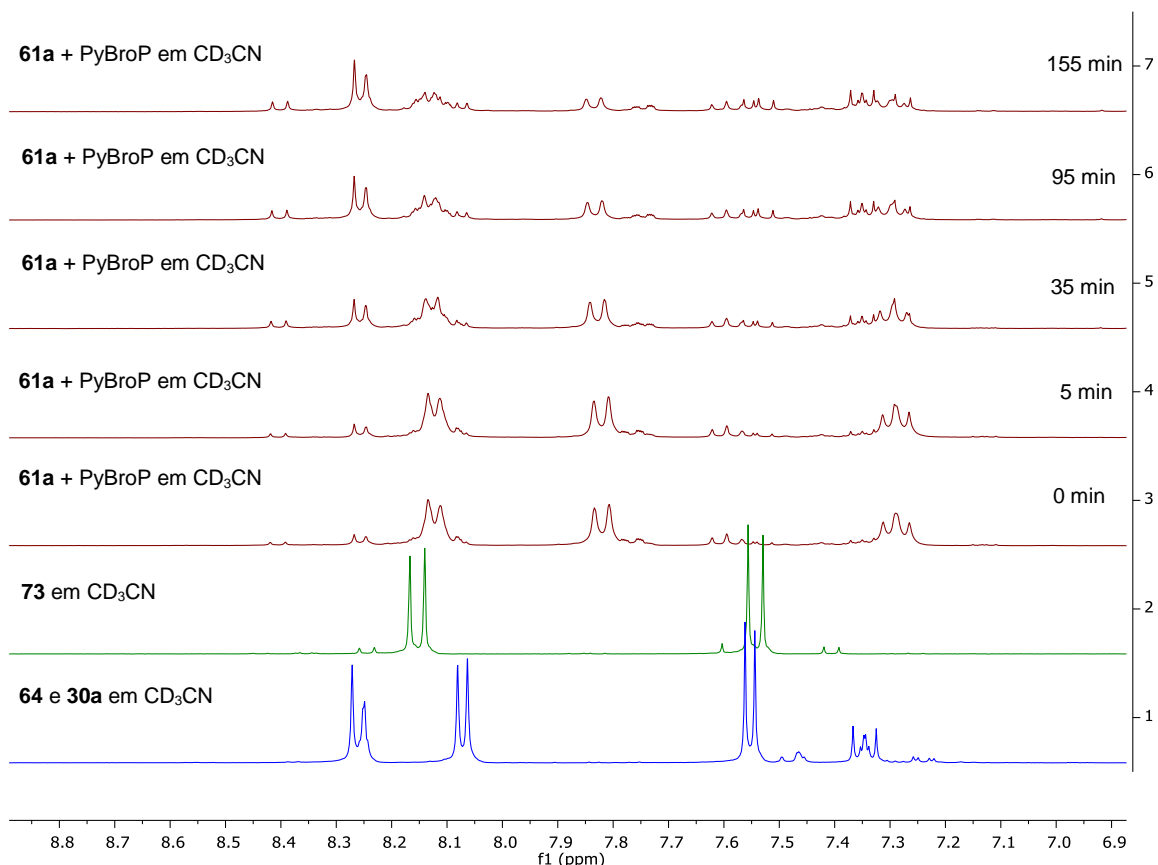


**Figura 12.** Comparativo entre espectros de RMN de <sup>1</sup>H obtidos para reação entre **61a** + PyBroP em CD<sub>3</sub>CN (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de **64** e **30a** em CD<sub>3</sub>CN; Linha 2: **73** em CD<sub>3</sub>CN; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente

Em ambos os casos, quando se faz uma análise comparativa com os espectros das linhas 1 e 2 (**73**, **64** e **30a**), é possível verificar a formação dos compostos bromados em C-4 e C-6, bem como o produto da deoxigenação **30a**. Analisando os sinais em aproximadamente 7.3 ppm e 8.3 ppm (Linha 1) referentes a furanopiridina **30a**, é possível constatar que a reação de deoxigenação é mais rápida e com maior formação de **30a** quando é usado DIPEA (Figura 13) do que quando não é utilizado esta base (Figura 12).

Quando não é adicionado DIPEA (Figura 12) é possível verificar uma manutenção dos padrões dos sinais da porção piridínica de **61a** (sinais inicialmente em aproximadamente 7.3, 7.85 e 8.15 ppm), porém com aumento da desblindagem conforme o tempo foi passando. Isso é um indício de que não houve reações significativas no anel, além é claro, da reação de ativação com PyBroP que desativa o anel e poderia explicar essa desblindagem observada. Esse fato não é verificado

quando há presença de DIPEA (Figura 13), pois nessas condições já houve formação de produtos desde os primeiros minutos.

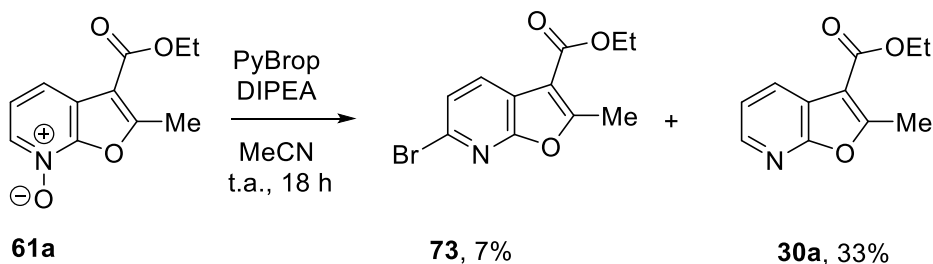


**Figura 13.** Comparativo entre espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos para reação entre **61a** + PyBroP + DIPEA em  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Linhas 3 a 7), com ampliação na região entre 6 e 9 ppm. Linha 1: mistura de **64** e **30a** em  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linha 2: **73** em  $\text{CD}_3\text{CN}$ ; Linhas 3 a 7, tempos de aquisição 0 min, 5 min, 35 min, 95 min, 155 min, respectivamente

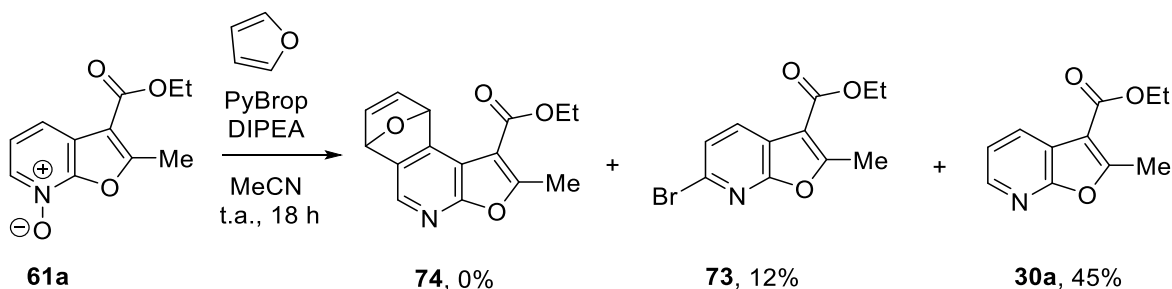
Quando analisado os produtos bromados em C-6 (dupletos em 7.55 e 8.15 ppm) e C-4 (dupletos em 7.56 e 8.08 ppm), ambos compostos são formados e, pelas intensidades dos sinais essa formação é em baixa quantidade. Após 18 horas, foi realizada a purificação dos produtos obtidos na reação com adição de DIPEA (Esquema 66). Foi possível isolar apenas o composto bromado em C-6 **73** e o compostos deoxigenado **30a**, o que seria mais um indício da formação de um heteroarino entre as posições C-4 e C-5, o que demonstra uma menor estabilidade do composto bromado em C-4 nessas condições reacionais.

Considerando esses fatos, foi realizado um experimento visando reagir o possível heteroarino por meio de uma reação de cicloadição [4 + 2] (Díaz *et al.*, 2001)

dele com furano (Esquema 67). No entanto, não houve a formação do produto de cicloadição **74**, mas sim foi isolado o composto bromado em C-6 **73**, além do produto deoxigenado **30a**. O fato de a reação de cicloadição não ter ocorrido, não exclui a possibilidade da formação do heteroarino, uma vez que as reações de Diels Alder em muitos casos necessitam de temperaturas mais elevadas para ocorrer (Chen *et al.*, 2014). Além disso, outros dienos mais reativos que o furano podem ser utilizados.



**Esquema 66.** Reação de **61a** com PyBroP e DIPEA sem adição de nenhum nucleófilo



**Esquema 67.** Tentativa de cicloadição com o núcleo furanopiridínico e o anel furano

Ao final desses estudos de funcionalização do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, a reação de adição nucleofílica direta no derivado *N*-óxido da furanopiridina se mostrou o método mais eficiente. Apesar da diversidade de nucleófilos que foram reativos nessas condições ter sido menor do que o descrito para outras azinas (Londregan *et al.*, 2010; 2011; Lian *et al.*, 2016), esta estratégia se mostrou bastante versátil quando comparado com métodos recentes que descrevem a aminação radicalar de azinas (Allen *et al.*, 2014; Foo *et al.*, 2014). Além disso, mesmo não tendo sido possível estabelecer o mecanismo de reação mais provável, os experimentos realizados com esse intuito, ajudaram a compreender melhor como essa reação se procede.

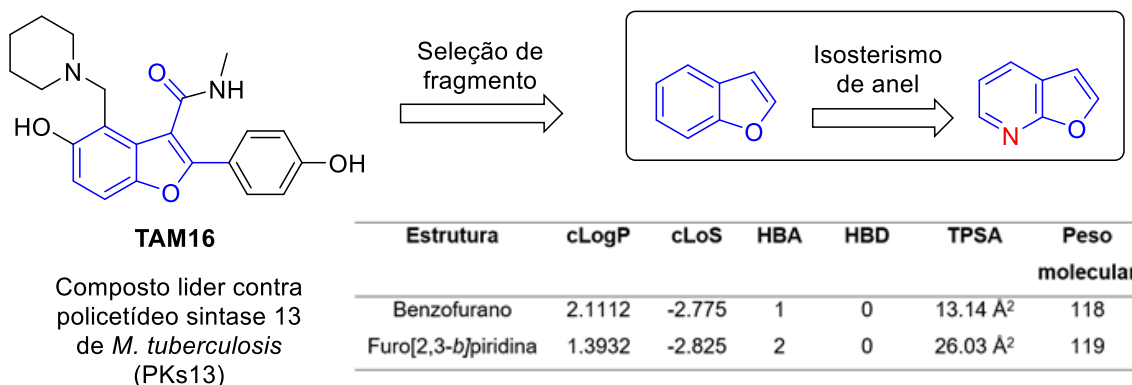
#### 2.4.5. Avaliação da atividade biológica dos fragmentos com o núcleo furo[2,3-*b*]piridina contra *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), é uma das doenças infecciosas transmissíveis mais letais. Devido à resistência que este



microrganismo vem adquirindo, bem como à falta de inovação terapêutica nessa área, há uma urgente necessidade de novos antimicrobianos contra MTB, principalmente contra cepas resistentes aos fármacos atualmente utilizados na clínica (Timothy e Yanis Ben, 2016; Scalacci *et al.*, 2017). Embora dois novos fármacos tenham sido aprovados recentemente (bedaquilina em 2012 e delamanide em 2014) para o tratamento de casos de TB multirresistentes, as informações limitadas sobre a segurança e eficácia desses dois fármacos é considerada a razão para a recomendação de cautela no uso desses agentes (Cox e Furin, 2017; Lessem *et al.*, 2017; Dheda *et al.*, 2018).

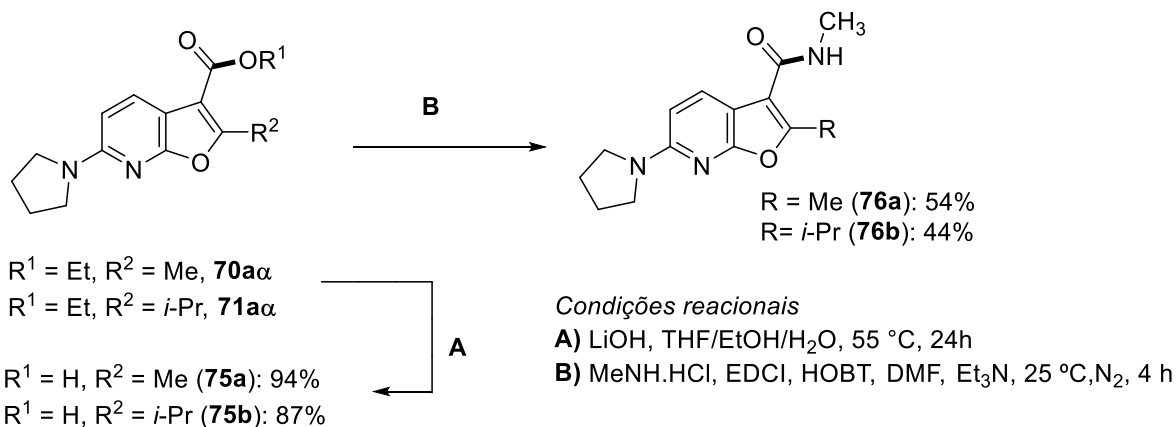
Nessa busca por novos fármacos, recentemente foi identificado um novo composto líder **TAM16** (Esquema 68), inibidor de poliketídeo sintase 13 de MTB (Pks 13) (Aggarwal *et al.*, 2017). Esse composto é uma pequena molécula com padrão estrutural muito semelhante às furanopiridinas apresentadas anteriormente, o que despertou interesse na triagem desses compostos contra MTB.



**Esquema 68.** Estratégia para a aplicação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina contra MTB. cLogP = log calculado (coeficiente de partição); cLogS = log calculado (solubilidade em água); HBA =ceptor de ligação de H; HBD = doador de ligação de hidrogênio; TPSA = área de superfície polar. Propriedades moleculares calculadas com DataWarrior 4.7.2 ([www.openmolecules.org/datawarrior](http://www.openmolecules.org/datawarrior)).

Portanto, considerando os fatos acima apresentados, nossa biblioteca de compostos furanopiridínicos foi enviada para o laboratório do Prof. Dr. Fernando Rogério Pavan (UNESP/Araraquara), onde foi realizada a avaliação da atividade desses compostos contra MTB. Além dos compostos mencionados, foi realizada a modificação do grupamento éster para amida em alguns compostos, visando uma maior estabilidade metabólica dos mesmos (Esquema 69).

FUMAGALLI, F.

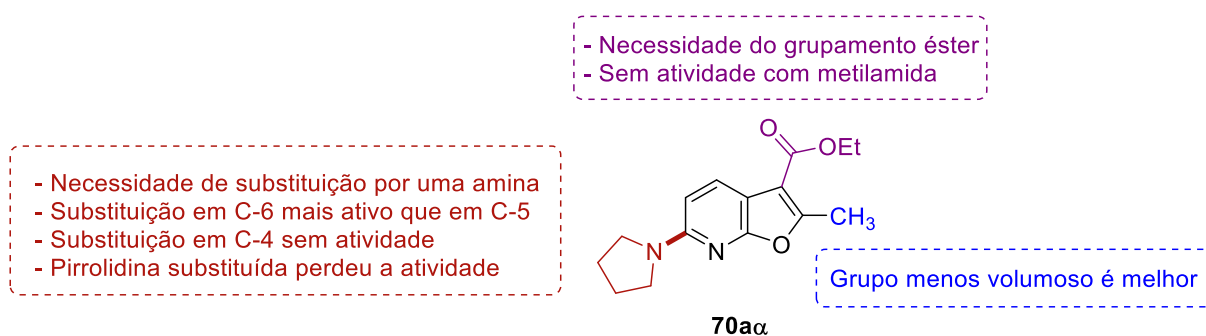


### Esquema 69. Síntese dos derivados amidas **76a** e **76b**

A avaliação da atividade biológica da biblioteca de compostos furanopiridínicos contra MTB foi avaliada considerando o MIC<sub>90</sub> (Tabela 4), que é a concentração mínima capaz de inibir o crescimento bacteriano em 90%. Além disso, foram determinados a citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) e o índice de seletividade (SI) para os compostos mais ativos (Tabela 4). O índice de seletividade foi calculado pela divisão dos valores IC<sub>50</sub>/SI, e demonstra quanto o composto é mais seletivo contra o microrganismo sem causar dano celular. Compostos promissores são aqueles que tem SI > 10 (Ekins *et al.*, 2013). Duas linhagens celulares foram escolhidas para a determinação da citotoxicidade MRC-5 (fibroblastos de tecido pulmonar humano [ATCC CCL-171]) e J774A.1 (macrófagos murinos [ATCC TIB-67]).

Dos 25 compostos testados e apresentados na Tabela 4, quatro apresentaram atividade anti-MTB (**70a $\alpha$** , **70a $\beta$** , **71a $\alpha$**  e **71f $\alpha$** ). Entre eles, os compostos **70a $\alpha$**  e **71f $\alpha$**  se destacaram por apresentar a melhor atividade e alto índice de seletividade (Entradas 1 e 22, Tabela 4) e também tiveram sua atividade biológica avaliada frente cepas de MTB multirresistentes de isolados clínicos (Tabela 5). O composto **70a $\alpha$** , além de seletivo em relação às células de mamíferos, se mostrou mais efetivo contra MTB, considerando tanto cepas padrões de MTB, quanto cepas multirresistentes de isolados clínicos. Portanto, este pode ser considerado um composto líder promissor para o tratamento de TB (Palomino *et al.*, 2002; Katsuno *et al.*, 2015), se enquadrando como um possível candidato a “*lead-like drug*” (Raymer e Bhattacharya, 2018) ou como fragmento para programas de FBDD (Congreve *et al.*, 2003; Erlanson *et al.*, 2004; Hajduk e Greer, 2007; Congreve *et al.*, 2008; Murray e Rees, 2009; Warr, 2009; Boyd *et al.*, 2012; Erlanson *et al.*, 2016; Murray e Rees, 2016).

Com esses resultados, foi possível realizar uma análise preliminar da relação entre a estrutura química e atividade biológica antituberculose (Figura 14). Os compostos *N*-óxido **61a-c** também foram testados, bem como seus precursores furanopiridínicos (**30a**, **53e** e **53g**) e não apresentaram atividade biológica satisfatória contra MTB (dados não apresentados na Tabela 4). O mesmo ocorreu com os compostos funcionalizados por morfolina, piperazinas e propanotiol (Entradas 12-21 e 24-25, Tabela 4).



**Figura 14.** Principais fatores estruturais para atividade contra MTB.

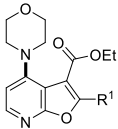
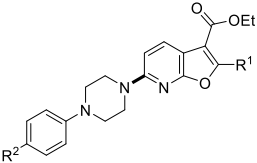
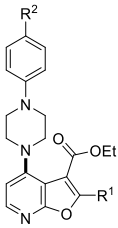
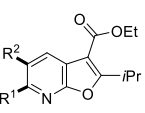
Entre os compostos mais ativos, o composto com a pirrolidina funcionalizada em C-6 (**70aα**) é 8 vezes mais potente que em C-5 (**70aβ**) (Entradas 1 e 9, Tabela 4). Além disso, **70aα** apresentou melhor atividade antituberculose comparada com furanopiridina C-6 substituída com *n*-butilamina (**70fα**) (Entradas 1 e 22, Tabela 4). No entanto, a introdução de um átomo de flúor na posição C-3 do anel pirrolidina levou a perda da atividade (Entradas 1 e 4, Tabela 4). Quando foi comparada a atividade biológica contra MTB dos compostos **70aα** e **71aα** (ambos com pirrolidina em C-6), o composto com grupo menos volumoso em C-2 (metil em **70aα**) apresentou melhor resultado que o composto **71aα** (isopropil em C-2). Além disso, os derivados ácidos (**75a** e **75b**) e amidas (**76a** e **76b**) não apresentaram atividade contra MTB, destacando a necessidade do grupo éster em C-3.

Por fim, o composto mais promissor foi **70aα**. Por ser uma pequena molécula, este composto é considerado um fragmento que permite uma futura otimização de sua estrutura visando um composto líder (*“Lead Compound”*). Para tanto, mais estudos, principalmente, em relação ao mecanismo de ação, serão futuramente necessários.

**Tabela 4.** Concentração inibitória mínima (MIC<sub>90</sub>) contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) contra macrófago (J774A.1) e fibroblasto pulmonar humano (MRC-5), e índice de seletividade (SI) dos compostos. Os dados apresentados são a média ± desvio padrão.

| Entrada | Composto   | MIC <sub>90</sub> (μM)<br>H37Rv | IC <sub>50</sub> (μM)<br>J774A.1 | SI      | IC <sub>50</sub> (μM)<br>MRC-5 | SI      |
|---------|--|---------------------------------|----------------------------------|---------|--------------------------------|---------|
| 1       | R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = OEt, <b>70aα</b>           | 10.51 ± 3.06                    | 196.42 ± 126.69                  | 18.68   | > 364.54                       | > 34.67 |
| 2       | R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = OH, <b>75a</b>             | > 101.51                        | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |
| 3       | R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = NHMe, <b>76a</b>           | > 96.41                         | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |
| 4       | R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = F; R <sup>3</sup> = OEt, <b>70bα</b>           | > 85.61                         | – [a]                            | – [a]   | > 342.46                       | – [a]   |
| 5       | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = OEt, <b>71aα</b> | 32.82 ± 6.28                    | > 330.72                         | > 10.08 | > 330.72                       | > 10.08 |
| 6       | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = OH, <b>75b</b>   | > 91.13                         | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |
| 7       | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = NHMe, <b>76b</b> | > 86.99                         | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |
| 8       | R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = H; R <sup>3</sup> = OEt, <b>72aα</b>           | > 74.37                         | – [a]                            | – [a]   | > 297.61                       | – [a]   |
| 9       | R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H, <b>70aβ</b>                                 | 82.30 ± 7.67                    | 259.88 ± 83.75                   | 3.16    | > 364,54                       | > 4.43  |
| 10      | R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = F, <b>71bβ</b>                                 | > 85.61                         | – [a]                            | – [a]   | > 342.46                       | – [a]   |
| 11      | R <sup>1</sup> = Ph, R <sup>2</sup> = H, <b>72aβ</b>                                 | > 74.37                         | – [a]                            | – [a]   | > 297.61                       | – [a]   |
| 12      | R <sup>1</sup> = Me, <b>70cα</b>   | > 86.11                         | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |
| 13      | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr, <b>71cα</b>   | > 78.52                         | – [a]                            | – [a]   | – [a]                          | – [a]   |

FUMAGALLI, F.

|    |  |   |                     |               |         |          |        |
|----|--|---|---------------------|---------------|---------|----------|--------|
| 14 |   | R <sup>1</sup> = Me, <b>70cy</b>                                  | > 86.11             | > 314.31      | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 15 |  | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr, <b>71cy</b>                        | > 78.52             | 215.24 ± 4.87 | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 16 |   | R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H, <b>70da</b>              | > 68.49             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 17 |  | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = H, <b>71da</b>    | > 63.61             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 18 |  | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = Cl, <b>71ea</b>   | > 58.54             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 19 |   | R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = H, <b>70dy</b>              | > 68.49             | 119.53 ± 0.33 | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 20 |  | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = H, <b>71dy</b>    | > 63.61             | 234.93 ± 2.59 | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 21 |  | R <sup>1</sup> = <i>i</i> -Pr; R <sup>2</sup> = Cl, <b>71ey</b>   | > 58.54             | > 234.19      | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 22 |  | R <sup>1</sup> = NH- <i>n</i> Bu, R <sup>2</sup> = H, <b>71fa</b> | 23.17 ± 5.30        | > 328.53      | > 14.18 | > 328.53 | >14.18 |
| 23 |  | R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> =NH- <i>n</i> Bu, <b>71fb</b> | > 82.13             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 24 |  | R <sup>1</sup> = S- <i>n</i> Pr, R <sup>2</sup> = H, <b>71ga</b>  | > 81.32             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 25 |  | R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = S- <i>n</i> Pr, <b>71gβ</b> | > 81.32             | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 26 |  | <b>TAM16</b>  | 0.09 <sup>[b]</sup> | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |
| 27 |  | <b>Rifampicina</b>  | 0.062 ± 0.028       | – [a]         | – [a]   | – [a]    | – [a]  |

[a] Não avaliado. [b] Dados descritos na literatura (Aggarwal *et al.*, 2017) .

**Tabela 5.** Concentração inibitória mínima ( $\mu\text{M}$ ) dos compostos e antibióticos, utilizados no tratamento de tuberculose, contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e isolados clínicos resistentes e suas classificações (média  $\pm$  desvio padrão).

| Entrada | Composto                      | H <sub>37</sub> Rv   | Isolado clínico 1                                | Isolado clínico 2            | Isolado clínico 3                          | Isolado clínico 4                          | Isolado clínico 5                          |
|---------|-------------------------------|----------------------|--|------------------------------|--|--|--|
| 1       | <b>70a<math>\alpha</math></b> | 10.51 $\pm$ 3.06     | 18.05 $\pm$ 3.14                                 | 20.20 $\pm$ 6.01             | 9.34 $\pm$ 6.42                            | 15.83 $\pm$ 2.52                           | 16.63 $\pm$ 8.46                           |
| 2       | <b>71f<math>\alpha</math></b> | 23.17 $\pm$ 5.30     | > 82.18  | > 82.18                      | > 82.18                                    | > 82.18                                    | > 82.18                                    |
| 3       | Rifampicina                   | < 0.12               | 0.24 $\pm$ 0.15                                  | > 30.37                      | > 30.37                                    | > 30.37                                    | > 30.37                                    |
| 4       | Isoniazida                    | 0.80 $\pm$ 0.07      | > 182.29   | > 182.29                     | > 182.29                                   | > 182.29                                   | > 182.29                                   |
| 5       | Moxifloxacino                 | < 0.24               | 0.34 $\pm$ 0.07                                  | 0.67 $\pm$ 0.39              | 0.49 $\pm$ 0.24                            | 1.42 $\pm$ 0.32                            | 0.42 $\pm$ 0.05                            |
| 6       | Amicacina                     | 0.43 $\pm$ 0.14      | 0.37 $\pm$ 0.20                                  | 1.55 $\pm$ 0.54              | 0.42 $\pm$ 0.15                            | 0.66 $\pm$ 0.20                            | 1.65 $\pm$ 1.65                            |
| 7       | Etambutol                     | 6.99 $\pm$ 0.59      | > 122.36   | > 122.36                     | > 122.36                                   | > 122.36                                   | > 122.36                                   |
| 8       | Cicloserina                   | 37.14 $\pm$ 10.68    | 241.35 $\pm$ 4.02                                | 120.87 $\pm$ 1.18            | > 245.07                                   | 169.98 $\pm$ 58.22                         | 196.45 $\pm$ 55.58                         |
|         | <b>Classificação</b>          | Cepa padrão sensível | Resistente a Isoniazida, Etambutol e Cicloserina | MDR e resistente a Etambutol | MDR e resistente a Etambutol e Cicloserina | MDR e resistente a Etambutol e Cicloserina | MDR e resistente a Etambutol e Cicloserina |

MDR = Resistente à múltiplas drogas (Multi-Drug-Resistant)

## 2.5 CONCLUSÕES

Ao final deste trabalho, foi possível estabelecer uma nova rota para a síntese do núcleo furo[2,3-*b*]piridina. Esta estratégia foi viável na preparação de compostos furo[2,3-*b*]piridina substituídos nas posições C-2 (Alquil ou aril) e C-3 através da exploração da reatividade de derivados piridínicos *N*-óxidos com diferentes fontes de acila (cloretos de ácidos e anidridos). Além disso, a estratégia apresenta a vantagem do uso de condições brandas sem o uso de metais e explora a ativação de ligação C–H de piridinas, que ainda não havia sido empregada anteriormente para o preparo desses compostos.

Apesar da possibilidade de o núcleo furo[2,3-*b*]piridina sofrer abertura do anel furânico na presença do íon hidróxido, os compostos furanopiridínicos obtidos neste trabalho se mostraram estáveis nessas condições. No entanto, em solução com hidrazina, ocorreu a abertura do anel furano com formação de um anel diidropirazolona em um padrão estrutural com promissora aplicação no desenvolvimento de compostos bioativos.

Em relação a elaboração química do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, na porção piridínica, foi possível funcionalizar as posições C-4, C-5 e C-6. Para tanto, a reação de fluorinação direta ocorreu em C-6, arilação radicalar em C-4, e a borilação na posição 5. Os rendimentos reacionais dessas funcionalizações diretas da ligação C–H foram baixos, demonstrando e ressaltando a dificuldade de explorar reações de ativação da ligação C–H em azinas.

Outra estratégia estudada para a funcionalização da porção piridínica do núcleo furo[2,3-*b*]piridina, foi através do preparo de seu derivado *N*-óxido. Esse derivado permitiu, como maior sucesso, a funcionalização nas três ligações C–H aromáticas reativamente disponíveis neste núcleo. Reações como, aminação (C-4, C-5 e C-6), iodação (C-5), bromação (C-4) e hidroxilação (C-4 e C-6) foram realizadas com sucesso através da ativação do derivado *N*-óxido com diferentes agentes ativantes, como PyBroP e anidrido trifílico. A regioseletividade dessas reações está relacionada tanto com as características eletrônicas, da porção piridínica ativada do núcleo, como com a nucleoflicidade e características estéricas dos nucleófilos.

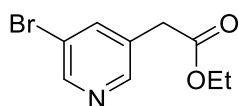
Ao final do trabalho foi possível utilizar a estrutura do núcleo furo[2,3-*b*]piridina no desenvolvimento de um composto com atividade antituberculose promissora e seletiva contra cepas multirresistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. Esses resultados, juntamente com a possibilidade de elaboração química desse núcleo, e com a rota sintética simples, eficiente, escalonável e com poucas etapas, desenvolvida neste trabalho, certificam o núcleo furo[2,3-*b*]piridina como um potencial fragmento para estratégias de desenvolvimento de fármacos, como no caso de FBDD.



## 2.6. EXPERIMENTAL

### 2.6.1. Metodologias sintéticas e dados espectrais

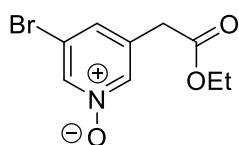
**2.6.1.1. Método geral para a síntese dos materiais de partida etilpiridinilacetatos a partir dos seus respectivos ácidos:** em uma solução do respectivo ácido (4 mmol) em etanol (30 mL) sobre atmosfera de nitrogênio foi adicionado H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (200 µL). A reação foi mantida sob agitação a 100°C por 24 horas. Após resfriada, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio, lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).



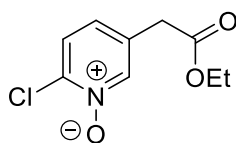
*etil 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato (51a)*: 923 mg (95%); óleo amarelo pálido; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 170,4, 149,1, 148,7, 139,7, 132,5, 119,8, 60,7, 36,5, 14,0; HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 243,9968, encontrado 243,9987.

*etil 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato (31b)*: 716 mg (90%), os dados espectrais deste composto já foram descritos anteriormente na parte experimental do capítulo 1.

**2.6.1.2. Obtenção dos derivados piridina-*N*-óxidos de 51a e 31b:** Seguiu-se o mesmo procedimento descrito para a síntese de **28** (item 1.6.1.2.), no entanto a reação foi conduzida por 24 horas e o resíduo sólido, obtido após a mistura reacional ser concentrada a pressão reduzida, foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM/MeOH 95:5).



*3-bromo-5-(2-etoxi-2-oxoetil)piridina 1-óxido (52a)*: 699 mg (90%); sólido amarelo pálido; p.f. 57-59 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169,8, 138,9, 138,3, 134,6, 129,7, 119,3, 60,9, 36,2, 14,0; HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 259,9917, encontrado 259,9924.

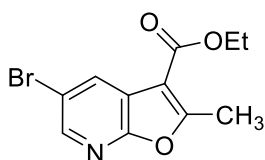


**2-cloro-5-(2-etoxi-2-oxoetil)piridina 1-óxido (52b):** 322 mg (50%); sólido amarelo pálido; p.f. 85-87 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169,9, 140,8, 138,6, 132,4, 127,6, 126,6, 60,7, 36,1, 14,0; HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>3</sub><sup>+</sup>:216,0422; encontrado 216,0437.

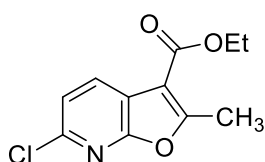
Os dados espectrais estão de acordo com os descritos na literatura (Bremner *et al.*, 1997).

**2.6.1.3. Método geral para a síntese dos compostos furo[2,3-*b*]piridina 2,3-substituídos:** DCM (3 mL) foi adicionado à um vial contendo o derivado piridina-*N*-óxido (0.5 mmol), DMAP (6 equiv [quando cloretos de acila foram usados] ou 2 equiv [quando anidridos foram usados]), DBU (1.2 equiv). Em seguida a fonte de acila (6 equiv) foi adicionado e a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio, lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).

*etil 2-metilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (30a):* quando utilizado anidrido acético: 80 mg (78%) e quando utilizado cloreto de acetila: 51 mg (50%). Os dados espectrais deste composto já foram descritos anteriormente na parte experimental do capítulo 1.

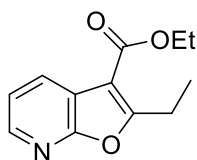


***etil 5-bromo-2-metilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53a):*** 108 mg (76%); sólido branco; p.f. 108-109 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,9, 163,3, 159,2, 144,9, 133,2, 120,7, 116,5, 108,4, 61,0, 14,7, 14,6. HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 283,9917; encontrado: 283,9931.

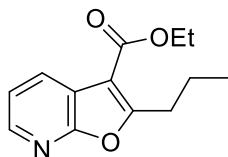


***etil 6-cloro-2-metilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53b):*** 109 mg (91%); sólido branco; p.f. 108-110 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,34 (q, *J*

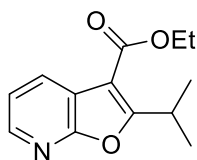
= 7,1 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  163,7, 162,4, 158,4, 144,4, 133,3, 121,0, 117,1, 107,9, 60,6, 14,1, 14,0; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_3^+$ : 240,0422; encontrado: 240,0426.



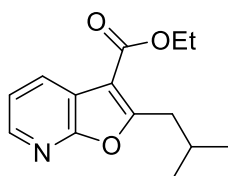
*etil 2-etilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53c)*: 75 mg (68%); sólido branco; p.f. 50-51 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,33 (dd,  $J = 4,9, 1,7$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,21 (q,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  167,3, 162,7, 159,9, 144,2, 130,8, 120,8, 117,9, 107,0, 60,4, 21,0, 14,1, 11,7; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3^+$ : 220,0968; encontrado: 220,0978.



*etil 2-propilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53d)*: 76 mg (65%); óleo amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,32 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,81 – 1,71 (dt,  $J = 7,4, 2\text{H}$ ), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  166,2, 162,8, 160,0, 144,2, 130,9, 120,8, 117,8, 107,8, 60,4, 29,1, 20,7, 14,1, 13,5; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ : 234,1125; encontrado: 234,1137.



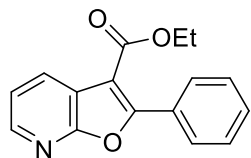
*etil 2-isopropilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53e)*: 99 mg (83%); sólido amarelo pálido, p.f. 39-41 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,32 (dd,  $J = 4,9, 1,7$  Hz, 1H), 8,26 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,96 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  170,1, 162,7, 159,8, 144,2, 131,0, 120,8, 117,9, 106,1, 60,4, 26,9, 20,2, 14,1; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ : 234,1125; encontrado: 234,1120.



*etil 2-isobutilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (53f)*: 105 mg (85%); óleo amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,32 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 8,27 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,45 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,08 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,15 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,95 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  165,6, 162,8, 160,0, 144,2, 130,9, 120,8, 117,8, 108,3, 60,4, 27,9, 22,2,

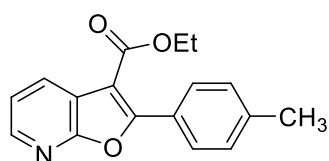
14,1; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{18}NO_3^+$ : 248.1281; encontrado: 248.1273.

*etil 2-phenilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (53g)*: 80 mg (60%); sólido branco; p.f. 46-



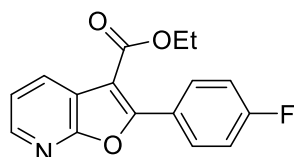
48 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,47 – 8,32 (m, 2H), 8,10 – 7,94 (m, 2H), 7,66 – 7,35 (m, 4H), 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  162,4, 159,9,

159,2, 145,3, 132,0, 131,1, 129,6, 128,4, 128,2, 121,2, 118,9, 107,9, 60,8, 14,0. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{14}NO_3^+$ : 268,0968; encontrado: 268,0989.



*etil 2-(p-toluil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (53h)*: 87 mg (62%); sólido branco; p.f. 64-66 °C;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,39 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 8,36 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,49 (dd,  $J = 7,8, 4,8$

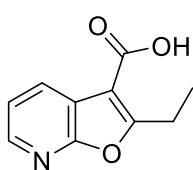
Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  164,5, 161,9, 161,4, 147,1, 143,3, 133,9, 131,5, 131,0, 127,4, 123,1, 121,1, 109,4, 62,8, 23,2, 16,1; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{16}NO_3^+$ : 282,1125; encontrado: 282,1152.



*etil 2-(4-flurfenil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (53i)*: 71 mg (50%); sólido branco; p.f. 80-82 °C;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,41 (dd,  $J = 4,8, 1,7$  Hz, 1H), 8,38 (dd,  $J = 7,8, 1,7$  Hz, 1H), 8,16 – 8,08 (m, 2H), 7,51 (dd,  $J = 7,8, 4,8$  Hz, 1H), 7,46 –

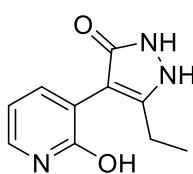
7,38 (m, 2H), 4,34 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  163,5 (d,  $^1J_{C-F} = 249,9$  Hz), 162,3, 159,8, 158,2, 145,2, 132,2 (d,  $^3J_{C-F} = 9,0$  Hz), 131,9, 124,8 (d,  $^4J_{C-F} = 3,2$  Hz), 121,2, 118,8, 115,5 (d,  $^2J_{C-F} = 22,0$  Hz), 107,8, 60,8, 13,9; HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{13}FNO_3^+$ : 286,0874; encontrado: 286,0884.

**2.6.1.4. Hidrólise do éster 53c:** 3 mL de THF:H<sub>2</sub>O (1:1) foi adicionado a um vial contendo **53c** (87.6 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv) e LiOH (14,4 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/MeOH/AcOH 98:1,5:0,5).



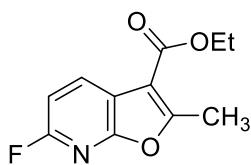
**Ácido 2-etilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxílico (61):** 55 mg (72%); sólido branco; p.f. 174-176 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,20 (s, 1H), 8,29 (dd,  $J = 4,9, 1,7$  Hz, 1H), 8,25 (dd,  $J = 7,7, 1,7$  Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J = 7,7, 4,9$  Hz, 1H), 3,19 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  167,0, 164,4, 160,0, 143,9, 130,9, 120,7, 118,5, 107,7, 20,9, 11,9; HRMS (+ESI)  $m/z$ .  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3^+$ : 192,0655, encontrado: 192,0600.

**2.6.1.5. Síntese de 55:** hidrato de hidrazina 50-60% (1 mL, ~18 equiv) foi adicionado a uma solução de **53c** (220 mg, 1 mmol, 1 equiv) em 3 mL de EtOH:THF (1:1) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi lavado com água (5 mL); THF (10 mL) e  $\text{CHCl}_3$  (10 mL).



**5-etil-4-(2-hidroxipiridin-3-il)-1,2-diidro-3H-pirazol-3-one (55):** 164 mg (80%); sólido branco; p.f. 236-238 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,59 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,2, 1,9$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 6,3, 1,9$  Hz, 1H), 6,49 (t,  $J = 6,74$  Hz, 1H), 2,65 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,6, 158,9, 144,0, 137,5, 131,9, 124,4, 108,2, 97,9, 19,6, 12,6; HRMS (+ESI)  $m/z$ .  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 206,0924, encontrado: 206,0919.

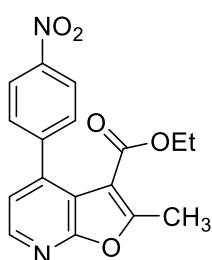
**2.6.1.6. Fluorinação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina:** fluoreto de prata (3 mmol) foi adicionado a uma solução de **30a** (0,25 mmol) em acetonitrila (3 mL) e a reação foi mantida em agitação a 60°C por 18 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em éter etílico e lavado com solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$ . A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).



**etil 6-fluor-2-metilfuro[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (56):** 8 mg (15%); sólido branco; p.f. 79-81 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (t,  $J = 7,95$ , 1H), 6,95 (dd,  $J = 8,3, 1,1$  Hz, 1H), 4,41 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,44 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,4, 162,9 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 4,2$  Hz), 160,3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 242,9$  Hz), 157,3, 134,9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8,7$  Hz), 116,0 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3,9$  Hz), 108,7, 105,7 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 36,3$  Hz),

60,7, 29,7, 14,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{11}H_{11}FNO_3^+$ : 224,0717, encontrado: 224,0710.

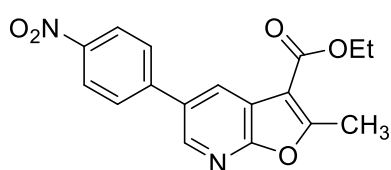
**2.6.1.7. Arilação radicalar do núcleo furo[2,3-*b*]piridina:** Uma solução de ferroceno (37 mg, 0.2 mmol, 0.5 equiv) em acetona (1 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução de **30a** (0.4 mmol, 1.0 equiv) em acetona (2 mL) durante 30 minutos. A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).



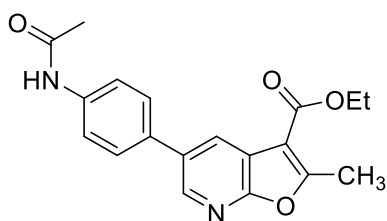
*etil 2-metil-4-(4-nitrofenil)furo[2,3-*b*]piridina-3-carboxilato (57)*: 10 mg (8%); sólido amarelo; p.f. 121-123 °C;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,45 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,77 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 0,75 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  162,5, 162,4, 160,5, 147,3, 145,1, 144,1, 142,0, 129,7, 123,3, 121,6, 114,8, 109,0, 60,4, 13,9, 13,3. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{15}N_2O_5^+$ : 327,0975, encontrado: 327,0980.

**2.6.1.8. Borilação do núcleo furo[2,3-*b*]piridina seguida da reação de Suzuki:** a reação contendo furo[2,3-*b*]piridina **30a** (102.5 mg, 0.5 mmol, 1 equiv),  $B_2pin_2$  (127 mg, 1 equiv), 2.0 mol% de  $[Ir(COD)OMe]_2$  (6.6 mg, 0.01 mmol), 4.0 mol% de fenantrolina (3.6 mg, 0.02 mmol) e dioxano (2.0 mL) foi deixada em agitação a 100 °C por 48 h. Após resfriado, a mistura reacional foi transferida para um vial em atmosfera de nitrogênio contendo: no caso da síntese de **59a**, 0.5 mmol de 4-nitro-aryltriflate (sintetizado de acordo com a literatura (Goossen *et al.*, 2009)),  $Pd(OAc)_2$  (5 mg, 4 mol%), CyJohnPhos (14 mg, 8 mol%) e LiOH (29 mg, 1,2 mmol, 2,4 equiv); e no caso da síntese de **59b**, *p*-bromoacetanilida (107 mg, 0,5 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (5mg, 4 mol%), SPhos (16 mg, 8 mol%) e  $Cs_2CO_3$  (244 mg, 0,75 mmol, 1.5 equiv). A reação foi mantida em agitação a 100°C por 24 horas. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi redissolvido em clorofórmio e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, o solvente destilado sob

pressão reduzida, e o resíduo sólido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).

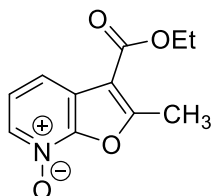


*etil 2-metil-5-(4-nitrofenil)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (59a)*; 24,5 mg (15%), sólido amarelo pálido; p.f. 149-151 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 4,45 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,46 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,7, 163,6, 160,9, 147,7, 144,9, 143,2, 132,1, 129,7, 128,4, 124,5, 119,4, 108,9, 61,0, 14,8, 146. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5^+$ : 327,0975, encontrado: 327,0975.

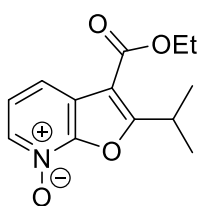


*etil 5-(4-acetamidofenil)-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (59b)*: sólido amarelo pálido, p.f. 182-183 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,54 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,64 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168,5, 163,9, 162,9, 159,4, 142,4, 139,3, 133,1, 131,6, 127,7, 127,5 (2), 119,5 (2), 118,0, 107,9, 60,5, 24,1, 14,2.

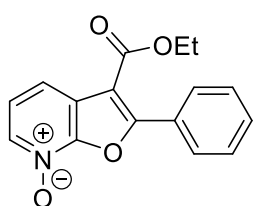
**2.6.1.9. Síntese dos derivado *N*-óxido de furanopiridina:** a reação foi realizada com mesmo procedimento utilizado na síntese dos derivados piridina-*N*-óxido apresentado na parte experimental do capítulo 1, item 1.6.1.2. A reação foi feita em escala de 1 mmol e o produto foi obtido após 48 horas de reação e a purificação foi realizada em cromatografia em coluna de gel de sílica (DCM:MeOH 95:5)



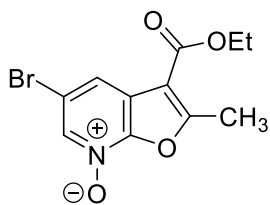
*3-(etoxicarbonil)-2-metilfuro[2,3-b]piridina 7-óxido (61a)*; 181 mg (82%); sólido branco; p.f. 132-134 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,30 (dd,  $J = 6,4, 0,9$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 7,9, 0,9$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 7,9, 6,4$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  163,7, 162,1, 150,3, 135,3, 122,7, 121,8, 119,6, 109,2, 60,8, 14,1, 14,0. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4^+$ : 222,0761, encontrado: 222,0754.



**3-(etoxicarbonil)-2-isopropilfuro[2,3-b]piridina 7-óxido (61b):** 182 mg (73%); sólido amarelo pálido; p.f. 60–63 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,9, 6,2 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,04 (hept, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 171,6, 163,1, 151,9, 136,3, 124,1, 122,3, 120,4, 108,9, 61,6, 28,3, 20,5, 14,4. HRMS (+ESI) *m/z*. [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> 250,1074, encontrado 250,1076.

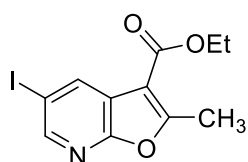


**3-(etoxicarbonil)-2-fenilfuro[2,3-b]piridina 7-óxido (61c):** 147 mg (52%); sólido amarelo pálido; p.f. 174–176 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,40 (dd, *J* = 6,4, 1,0 Hz, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 2H), 7,91 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 7,45 (dd, *J* = 8,0, 6,4 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 161,6, 159,6, 150,7, 135,9, 131,4, 129,6, 128,4, 127,3, 123,7, 121,9, 120,4, 109,1, 61,1, 13,8. HRMS (+ESI) *m/z*. [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup> 284,0917, encontrado 284,0918.



**5-bromo-3-(etoxicarbonil)-2-metilfuro[2,3-b]piridina 7-óxido (61d):** 95mg (32%) sólido amarelo pálido; p.f. 150–152 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,0, 162,1, 136,4 (2), 123,8, 123,8, 114,3, 109,7, 61,5, 14,5, 14,4.

**2.6.1.10. Reação de iodação de 61a com TBAI:** Em temperatura ambiente, anidrido trifílico (68 µL, 0,4 mmol, 2 equiv) foi adicionado lentamente à uma solução de **61a** (44,2 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) e TBAI (111 mg, 0,3 mmol, 1,5 equiv) em DCE (3 mL). A reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).

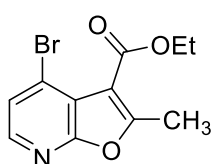


**etil 5-iodo-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxylato (63):** 35 mg (46%); sólido amarelo pálido; p.f. 105–107 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75



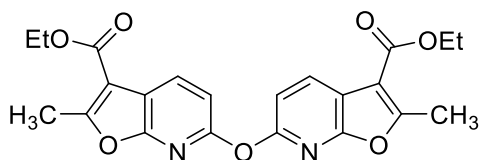
MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,4, 163,4, 159,6, 149,7, 138,9, 121,4, 108,1, 87,6, 61,0, 14,6, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>INO<sub>3</sub><sup>+</sup> 331,9778, encontrado 331,9775.

**2.6.1.11. Reação de bromação de 61a com TBAB:** Em temperatura ambiente, anidrido trifílico (102  $\mu$ L, 0,6 mmol, 2 equiv) foi adicionado lentamente à uma solução de **61a** (66.3 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) e TBAB (194 mg, 0,6 mmol, 2 equiv) em DCM (3 mL). A reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1). Após isolamento foi obtido 16 mg de uma mistura de **30a** (18%) e **64** (6%), em que a porcentagem foi definida pela integral relativa entre os dois compostos e abaixo é apresentado apenas a descrição dos sinais do composto **64**.



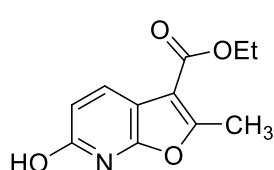
*etil 4-bromo-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (64)* <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,07 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 5,3 Hz, 1H), 4,45 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,43 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 3H). HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>3</sub><sup>+</sup> 283,9917, encontrado 283,9923.

**2.6.1.12. Reação de 61a com TF<sub>2</sub>O e TBAOH:** Em temperatura ambiente, anidrido trifílico (102  $\mu$ L, 0,6 mmol, 2 equiv) foi adicionado lentamente à uma solução de **61a** (66.3 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) em DCM (3 mL). Após 30 min foi adicionado TBAOH·30H<sub>2</sub>O (311 mg, 0,6 mmol, 2 equiv) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1).

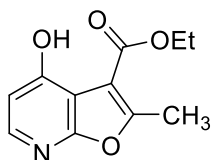


*diethyl 6,6'-oxibis(2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato) (65)*: 16 mg (25%); óleo amarelo pálido; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,30 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 4,42 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 4H), 2,76 (s, 6H), 1,45 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 6H). HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> 425,1343, encontrado 425,1405.

**2.6.1.13. Reação de hidroxilação de 61a:** Em temperatura ambiente, anidrido tríflico (102  $\mu$ L, 0,6 mmol, 2 equiv) foi adicionado lentamente à uma solução de **61a** (66.3 mg, 0,3 mmol, 1 equiv) em DCM (3 mL). Após 30 min foi adicionado hidróxido de amônio (150  $\mu$ L, 0,6 mmol, 2 equiv) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi então concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).

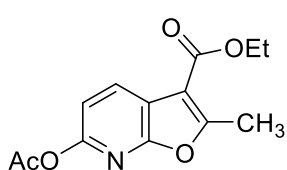


*etil 6-hidroxi-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (66a):* 9 mg (13%); óleo amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,17 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163,1, 161,2, 159,6, 158,5, 133,3, 109,6, 108,0, 106,8, 60,2, 14,2, 13,8. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4^+$  222,0761, encontrado 222,0756.



*etil 4-hidroxi-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (66b):* 18mg (27%); óleo amarelo pálido;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,08 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 6,73 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,46 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,4, 162,4, 160,8, 159,2, 146,6, 108,7, 108,2, 106,4, 62,7, 14,9, 14,3. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_4^+$  222,0761, encontrado 222,0778.

**2.6.1.14. Reações de acetoxilação com 61a:** Anidrido acético (2 mL) foi adicionado à um vial contendo **61a** (44 mg, 0,2 mmol, 1 equiv) e a reação foi mantida em agitação a 120  $^\circ\text{C}$  por 18 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2).

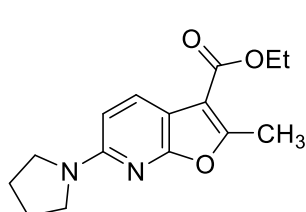


*etil 6-acetoxi-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (68):* 48 mg (89%); óleo amarelo;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,40 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN

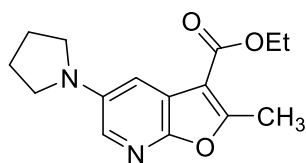
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  169,2, 163,6, 163,6, 158,5, 153,7, 133,7, 117,2, 112,9, 108,8, 60,8, 21,3, 14,5, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup> 264,0866, encontrado 264,0900.

**2.6.1.15. Reação de hidrólise de 68:** HCl 37% (30  $\mu$ L, 0,2 mmol, 2,5 equiv) foi adicionado com cuidado à um vial contendo **68** (21 mg, 0,08 mmol, 1 equiv) dissolvido em MeOH (3 mL) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida e o resíduo bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica, fase móvel Hexano:Acetato de etila (8:2). Foi obtido 15 mg (88%) de **66a** e os dados espectrais estavam de acordo com o apresentado anteriormente.

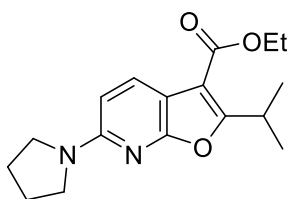
**2.6.1.16. Método geral para a reação de adição nucleofílica em 61:** Acetonitrila (3 mL) foi adicionada à um vial contendo **61** (0.3 mmol, 1.0 equiv), PyBroP (1.3 equiv) e DIPEA (3 equiv). Em seguida foi adicionado o nucleófilo (6 equiv) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18h. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 8:2-6:4).



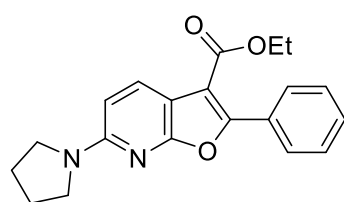
*etil 2-metil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato* (**70a $\alpha$** ): 44 mg (53%); sólido amarelo pálido, p.f. 81-83 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,93 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 4,36 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,51-3,46 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,06 – 1,95 (m, 4H), 1,41 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,6, 160,7, 158,0, 155,0, 131,9, 108,7, 106,3, 104,1, 60,3, 47,2, 25,6, 14,5, 14,2; HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 275,1390, encontrado: 275,1383.



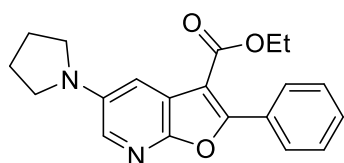
*etil 2-metil-5-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato* (**70a $\beta$** ): 22 mg (27%); sólido laranja pálido; p.f. 86-88 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,65 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 4,39 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,13 – 1,97 (m, 4H), 1,43 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164,3, 163,4, 153,9, 142,7, 129,2, 119,0, 112,2, 108,2, 60,4, 48,5, 25,5, 14,8, 14,5; HRMS (+ESI)  $m/z$ : [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>: 275,1390, encontrado: 275,372.



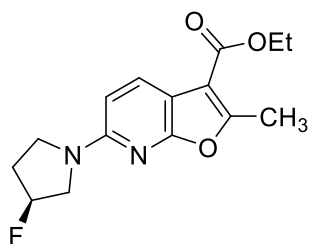
*Etil 2-isopropil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71aβ)*: 60 mg (67%); sólido branco; p.f. 78 – 82 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (hept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,49 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,04 – 1,96 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,1, 164,5, 160,7, 155,0, 132,2, 106,7, 106,2, 104,1, 60,2, 47,2, 27,4, 25,6, 20,8, 14,5. HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculada para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 303,1703, encontrado 303,1707.



*Etil 2-fenil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (72aα)*: 44 mg (44%); sólido amarelo; p.f. 140–106 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 – 8,07 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 6,42 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,09 – 1,97 (m, 4H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,2, 161,0, 155,5, 155,3, 155,1, 132,9, 129,7, 129,3, 128,1, 107,6, 104,9, 60,7, 47,3, 25,7, 14,4. HR-MS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 337,1547, encontrado 337,1548.

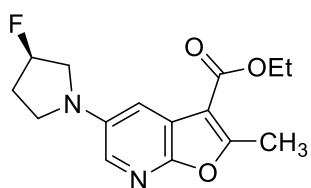


*etil 2-fenil-5-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (72aβ)*: 18 mg (18%); sólido amarelo pálido; p.f. 115 – 117°C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 4H), 4,39 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,36 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,9, 160,3, 154,1, 143,1, 130,6, 130,5, 129,8, 129,6, 128,2, 120,1, 112,5, 107,9, 60,7, 48,3, 25,6, 14,4. HRMS (+ESI) *m/z*: [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> 337,1547, encontrado 337,1549.

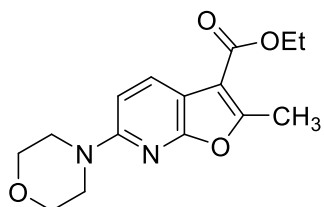


*Etil (R)-6-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70ba)*: 39 mg (45%); sólido amarelo pálido; p.f. 90 – 92 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,38 (dt, *J* = 53,1, 3,5 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,96 – 3,52 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,52 – 1,97 (m, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). <sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (-174,50) – (-180,74) (m). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,5, 160,6, 158,5, 154,7, 132,2, 108,8, 107,2, 104,0, 92,9 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 175,2 Hz), 60,4, 53,9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23,3 Hz), 44,9, 32,5 (d,

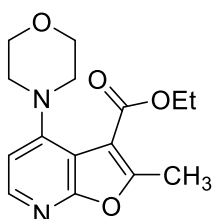
$^2J_{C-F} = 21.9$  Hz), 14,5, 14,2. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{18}FN_2O_3^+$  293,1296, encontrado 293,1296.



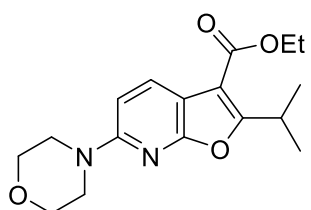
*Etil (R)-5-(3-fluoropirrolidin-1-il)-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70bβ)*: 16 mg (18%); sólido amarelo pálido; p.f. 99–101 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 5,41 (dt,  $J = 53,3, 3,8$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,74 – 3,44 (m, 4H), 2,50 – 2,07 (m, 3H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{19}F$  RMN (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (-172,45) – (-177,68) (m).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164,2, 163,6, 154,3, 142,2, 129,1, 119,2, 112,6, 108,3, 93,1 (d,  $^1J_{C-F} = 176,1$  Hz), 60,5, 55,3 (d,  $^2J_{C-F} = 23,3$  Hz), 46,2, 32,6 (d,  $^2J_{C-F} = 22,0$  Hz), 14,8, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{18}FN_2O_3^+$  293,1296, encontrado 293,1296.



*Etil 2-metil-6-morfolinafuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70cα)*: 42 mg (48%); sólido amarelo pálido; p.f. 97–99 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 4H), 3,64 – 3,43 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164,3, 160,1, 159,6, 157,0, 132,5, 108,9, 108,7, 104,2, 66,8, 60,4, 46,1, 14,5, 14,2. HR-MS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{19}N_2O_4^+$  291,1339, encontrado 291,1341.

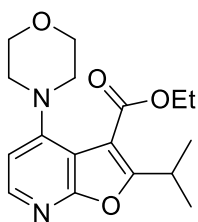


*Etil 2-metil-4-morfolinafuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70cγ)*: 32 mg (37%); óleo amarelo.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,94 – 3,82 (m, 4H), 3,21 – 3,05 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163,8, 162,5, 159,1, 154,0, 145,3, 110,0, 108,3, 107,9, 66,4, 61,3, 51,3, 14,7, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{19}N_2O_4^+$  291,1339, encontrado 291,1339.

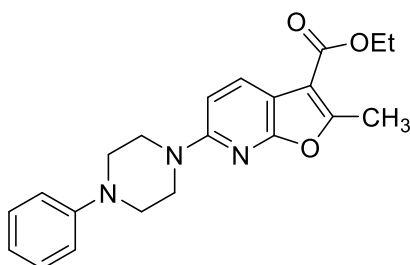


*Etil 2-isopropil-6-morfolinafuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71cα)*: 33 mg (31%); sólido branco; p.f. 93 – 96°C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,95 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 4H), 3,59 – 3,48 (m, 4H), 1,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,35 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  167,7, 164,2, 160,1, 157,0, 132,8, 109,0, 106,7,

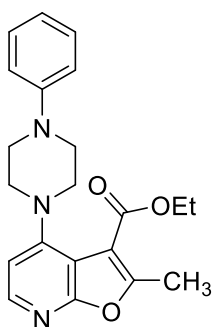
104,3, 66,8, 60,4, 46,2, 27,5, 20,8, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{23}N_2O_4^+$  319,1652, encontrado 319,1660.



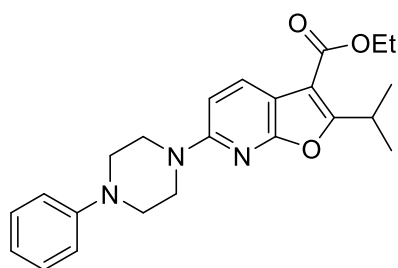
*Etil 2-isopropil-4-morfolinafuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71cy)*: 52 mg (40%); sólido amarelo; p.f. 73 – 78 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,35 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 4H), 3,61 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,19 – 2,89 (m, 4H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,9, 164,0, 162,4, 153,9, 145,1, 108,3, 108,1, 107,7, 66,3, 61,3, 51,2, 27,8, 20,9, 14,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_3O_3^+$  428,1735, encontrado 428,1735.



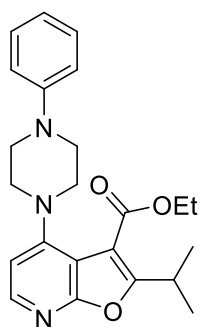
*Etil 2-metil-6-(4-fenilpiperazin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70da)*: 52 mg (47%); sólido amarelo pálido; p.f. 132–134 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 6,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,84 – 3,55 (m, 4H), 3,39 – 3,21 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  164,3, 160,1, 159,5, 156,8, 151,3, 132,5, 129,3, 120,3, 116,5, 108,7, 108,6, 104,5, 60,4, 49,2, 45,8, 14,5, 14,3. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_3^+$  366,1812, encontrado 366,1813.



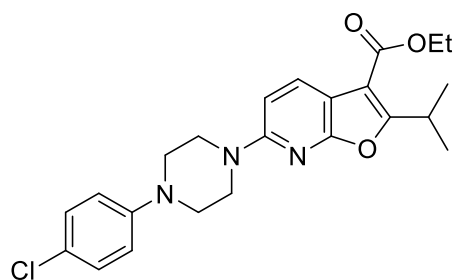
*Etil 2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (70db)*: 49 mg (44%); sólido amarelo pálido; p.f. 93 – 95 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,75 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,41 – 3,23 (m, 8H), 2,69 (s, 3H), 1,40 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  163,9, 162,6, 158,9, 153,9, 151,2, 145,2, 129,4, 120,5, 116,7, 110,1, 108,3, 108,2, 61,3, 50,9, 49,0, 14,6, 14,6. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{24}N_3O_3^+$  366,1812, encontrado 366,1813.



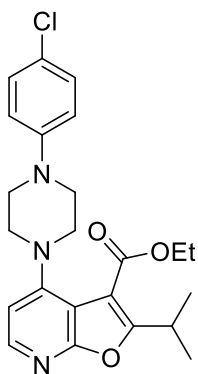
*Etil 2-isopropil-6-(4-fenilpiperazin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71da)*: 39 mg (33%); sólido amarelo; p.f. 116 – 120 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 7,9$ , 7,3 Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,97 (hept,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 4H), 3,44 – 3,23 (m, 4H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,37 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,5, 164,3, 160,1, 156,8, 151,3, 132,8, 129,3, 120,3, 116,6, 108,7, 106,7, 104,6, 60,4, 49,3, 45,9, 27,5, 20,8, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3^+$  394,2125, encontrado 394,2122.



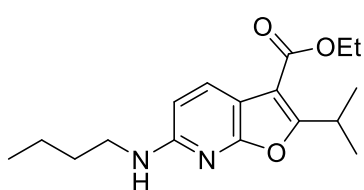
*Etil 2-isopropil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71dy)*: 35 mg (39%); sólido amarelo, p.f. 88 – 90 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,28 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,74 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,63 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,43 – 3,19 (m, 8H), 1,40 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,38 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,8, 164,1, 162,5, 153,9, 151,2, 145,1, 129,3, 120,4, 116,6, 108,4, 108,1, 108,1, 61,3, 50,9, 48,9, 27,8, 20,9, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3^+$  394,2125, encontrado 394,2127.



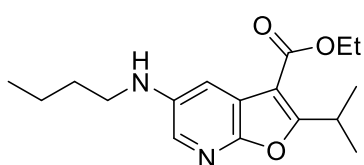
*Etil 6-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-isopropilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71ea)*: 41 mg (32%); sólido branco; p.f. 203 – 206 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,23 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,71 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,96 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,79 – 3,69 (m, 4H), 3,31 – 3,23 (m, 4H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,36 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,6, 164,3, 160,1, 156,7, 141,0, 132,8, 129,2, 125,1, 117,7, 108,9, 106,7, 104,6, 60,4, 49,3, 45,8, 29,8, 20,8, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3^+$  428,1735, encontrado 428,1734.



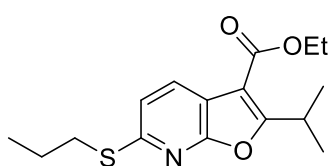
*Etil 4-(4-(4-clorofenil)piperazin-1-il)-2-isopropilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71ey)*: 52 mg (40%); sólido amarelo; p.f. 148 – 152 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,73 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 4,37 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,63 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,30 (s, 8H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,37 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,9, 164,0, 162,5, 153,8, 149,8, 145,2, 129,1, 125,1, 117,7, 108,5, 108,1, 108,0, 61,3, 50,7, 48,8, 27,9, 20,9, 14,5. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_3^+$  428,1735, encontrado 428,1735.



*Etil 6-(butilamino)-2-isopropilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71fa)*: 34 mg (37%); sólido amarelo; p.f. 59 – 61 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,93 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,35 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,67 – 1,57 (m, 4H), 1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,34 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 0,96 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,6, 164,4, 160,5, 156,5, 132,6, 107,7, 106,8, 104,7, 60,3, 42,2, 31,8, 27,4, 20,8, 20,3, 14,5, 14,0. HRMS (+ESI):  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$  305,1860, encontrado 305,1857.



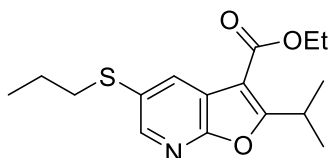
*Etil 5-(butilamino)-2-isopropilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71fb)*: 29 mg (30%); óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,98 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,16 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 4H), 1,43 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,36 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H), 0,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,4, 164,2, 154,6, 143,0, 131,1, 119,1, 113,1, 106,3, 60,5, 44,5, 31,6, 27,9, 20,6, 20,4, 14,5, 14,0. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3^+$  305,1860, encontrado 305,1861



*Etil 2-isopropil-6-(propiltio)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71ga)*: 27 mg (29%); óleo amarelo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,00 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,21 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,76 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,38 (d,  $J = 6,9$  Hz,

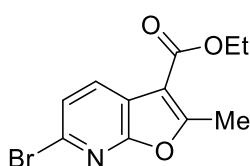


6H), 1,05 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 163,8, 160,6, 154,9, 131,1, 119,2, 114,5, 106,8, 60,6, 32,6, 27,6, 22,7, 20,6, 14,5, 13,6. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}^+$  308,1315, encontrado 308,1323.



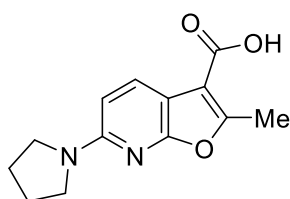
*Etil 2-isopropil-5-(propiltio)furo[2,3-b]piridina-3-carboxilato (71gβ)*: 24 mg (26%); óleo sem cor.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,31 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 4,42 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,02 (hept,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,89 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,64 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 1,45 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,39 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H), 1,01 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,1, 163,6, 159,7, 146,6, 134,1, 129,4, 119,3, 106,4, 60,8, 38,1, 27,8, 22,7, 20,6, 14,5, 13,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{S}^+$  308,1315, encontrado 308,1313.

**2.6.1.17. Tentativa de cicloadição de 61a com furano:** Acetonitrila (3 mL) foi adicionada à um vial contendo **61a** (0.3 mmol, 1.0 equiv), PyBroP (1.3 equiv) e DIPEA (3 equiv). Em seguida foi adicionado o furano (6 equiv) e a reação foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 18h. Após resfriado, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 9:1). Foram isolados **30a** (45%) e o composto bromado abaixo identificado



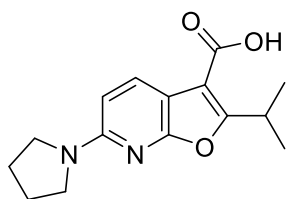
*etil 6-bromo-2-metilfuro[2,3-b]piridina-3-carboxilato (73)*: 10 mg (12%); sólido amarelo pálido;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,13 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,36 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrNO}_3^+$  289,9917, encontrado 289,9919.

**2.6.1.18. Hidrólise de 70aα e 71aα:** seguiu mesma metodologia apresentada no item 2.6.1.4.



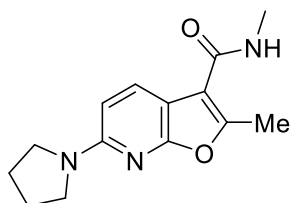
*2-metil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (75a)*: 92 mg (94%); sólido amarelo pálido, decompõe  $>278$  °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,53 – 3,48 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,18 – 1,87 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160,9, 159,8, 159,8, 155,1, 132,0, 106,1, 105,9,

104,3, 47,2, 25,7, 14,4. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{13}H_{15}N_2O_3^+$  247,1077, encontrado 247,1075.

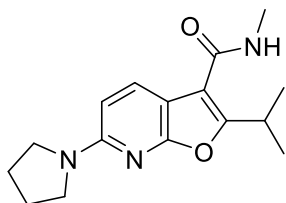


*2-isopropil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-ácido carboxílico (75b)*: 95 mg (87%); sólido amarelo pálido; decompõe > 216 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,37 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,99 (hept,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,51 (s, 4H), 2,03 (s, 4H), 1,37 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170,0, 167,8, 160,9, 155,2, 132,3, 106,2, 106,1, 104,4, 47,3, 27,6, 25,7, 20,9. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{19}N_2O_3^+$  275,1390, encontrado 275,1396.

**2.6.1.19. Método geral para a síntese das amidas 76.** Em uma solução de **75** (0,2 mmol, 1 equiv) em DMF seco foi adicionado EDCI (46 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv) e HOBT (46 mg, 0.3 mmol, 1.5 equiv). A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente por 2 horas e então foi adicionado  $Et_3N$  (60 mg, 0.6 mmol, 3 equiv) e  $MeNH_2 \cdot HCl$  (40 mg, 0.6 mmol, 3 equiv). Após mais duas horas, a mistura reacional foi concentrada a pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (Hexano/Acetato de Etila 7:3).



*N,2-dimetil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (76a)*: 29 mg (55%); sólido amarelo pálido; decompõe >150 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,50 – 3,45 (m, 4H), 3,01 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,07 – 1,93 (m, 4H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,1, 160,7, 154,8, 153,7, 129,8, 111,5, 105,6, 103,6, 47,2, 26,6, 25,6, 13,9. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{18}N_3O_2^+$  260,1394, encontrado 260,1395.



*2-isopropil-N-metil-6-(pirrolidin-1-il)furo[2,3-b]piridina-3-carboxamida (76b)*: 25 mg (44%); sólido branco; p.f. 171 – 173 °C.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,29 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,74 (hept,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,49 – 3,45 (m, 4H), 3,00 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 2,05 – 1,96 (m, 4H), 1,33 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).  $^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,0, 161,7, 160,8, 154,8, 129,9, 109,6, 105,6, 103,6, 47,2, 27,3, 26,5, 25,6, 21,2. HRMS (+ESI)  $m/z$ :  $[M + H]^+$  calculado para  $C_{16}H_{22}N_3O_2^+$  288,1707, encontrado 288,1707.

## ***REFERÊNCIAS***

---

ABRAMOVITCH, R. A.; SAHA, J. G. Arylations using diazonium tetrafluoroborate and pyridine. **Tetrahedron**, v. 21, n. 12, p. 3297-3303, 1965a.

\_\_\_\_\_. Arylations using diazonium tetrafluoroborate and pyridine: A convenient source of aryl radicals. **Tetrahedron**, v. 21, n. 12, p. 3297-3303, 1965b.

AGGARWAL, A. et al. Development of a Novel Lead that Targets M. tuberculosis Polyketide Synthase 13. **Cell**, v. 170, n. 2, p. 249-259.e25, 2017.

ALDEGHI, M. et al. Two- and Three-dimensional Rings in Drugs. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 83, n. 4, p. 450-461, 2014.

ALLAN, K. M.; HONG, B. D.; STOLTZ, B. M. Expedient synthesis of 3-hydroxyisoquinolines and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones via one-pot aryne acyl-alkylation/condensation. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 7, n. 23, p. 4960-4964, 2009. ISSN 1477-0520.

ALLEN, L. J. et al. N-Acyloxyphthalimides as Nitrogen Radical Precursors in the Visible Light Photocatalyzed Room Temperature C–H Amination of Arenes and Heteroarenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 15, p. 5607-5610, 2014.

ALONSO, J. A. et al. Structure–activity relationships (SAR) and structure–kinetic relationships (SKR) of bicyclic heteroaromatic acetic acids as potent CRTh2 antagonists I. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 21, p. 5118-5122, 2014.

ALSINA, J. et al. Pyrrolidide formation as a side reaction during activation of carboxylic acids by phosphonium salt coupling reagents. **Letters in Peptide Science**, v. 6, n. 4, p. 243-245, 1999.

ALVARADO, J.; HERRMANN, A. T.; ZAKARIAN, A. Stereoselective  $\alpha$ -Fluorination of N-Acyloxazolidinones at Room Temperature within 1 h. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 13, p. 6206-6220, 2014.

AMES, D. E.; BYRNE, C. J. A. Cinnolines. Part XVII. Reactions of 4-chlorocinnoline-3-carbonitrile and preparation of 2,3-dihydro-3-imino-1H-pyrazolo[4,3-c]cinnolines. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, n. 6, p. 592-594, 1976.

ANACONA, J. R.; RINCONES, M. Tridentate hydrazone metal complexes derived from cephalexin and 2-hydrazinopyridine: Synthesis, characterization and antibacterial activity. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 141, p. 169-175, 2015.

ARBAČIAUSKIENĖ, E. et al. On the Tautomerism of N-Substituted Pyrazolones: 1,2-Dihydro-3H-pyrazol-3-ones versus 1H-Pyrazol-3-ols. **Molecules**, v. 23, n. 1, p. 129, 2018.

ARCADI, A. et al. Electrophilic Cyclization of o-Acetoxy- and o-Benzyloxyalkynylpyridines: An Easy Entry into 2,3-Disubstituted Furopyridines. **Organic Letters**, v. 4, n. 14, p. 2409-2412, 2002.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. Chapter 1 - Common Physical Techniques Used in Purification. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009a. p.1-60. ISBN 978-1-85617-567-8.

\_\_\_\_\_. Chapter 2 - Chemical Methods Used in Purification. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009b. p.61-79. ISBN 978-1-85617-567-8.

\_\_\_\_\_. Chapter 4 - Purification of Organic Chemicals. In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009c. p.88-444. ISBN 978-1-85617-567-8.

\_\_\_\_\_. Chapter 5 - Purification of Inorganic and Metal-Organic Chemicals: (Including Organic compounds of B, Bi, P, Se, Si, and ammonium and metal salts of organic acids). In: (Ed.). **Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)**. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2009d. p.445-576. ISBN 978-1-85617-567-8.

ARRUDA, M. S. P. et al. Chemistry of Zanthoxylum rhoifolium: A new secofuroquinoline alkaloid. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 20, n. 2, p. 173-178, 1992.

BAHASHWAN, S. A. et al. Pharmacological activities of some new polycyclic triazolopyrazolopyridazine derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 51, n. 1, p. 7-17, 2012.

BAUDOUX, J.; CAHARD, D. Electrophilic Fluorination with N-F Reagents. In: (Ed.). **Organic Reactions**: John Wiley & Sons, Inc., 2004. ISBN 9780471264187.

BAUER, L.; HIRSCH, A. L. The Chemistry of Pyridine. V. Ring Substitution of Picoline and Methylpyrazine N-Oxides by Mercaptans<sup>1,2</sup>. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 1210-1214, 1966.

BAUMGARTEN, H. E.; CREGER, P. L.; ZEY, R. L. Cinnolines. VI. The Structure of Neber's Lactam. A New Synthesis of 3-Cinnolinol<sub>1,2</sub>. **Journal of the American Chemical Society**, v. 82, n. 15, p. 3977-3982, 1960.

BAUMGARTEN, H. E.; MURDOCK, W. F.; DIRKS, J. E. Cinnolines. VIII. The Reaction of 3-Aminocinnolines and 3-Aminoisoquinoline with Nitrous Acid<sub>1,2</sub>. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 3, p. 803-808, 1961.

BAUMGARTEN, H. E.; WITTMAN, W. F.; LEHMANN, G. J. Cinnolines. X. The oxidative-rearrangement of 1-aminooxindoles to 3-cinnolinols. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 333-338, 1969.

BECK, H. et al. Discovery of Molidustat (BAY 85-3934): A Small-Molecule Oral HIF-Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) Inhibitor for the Treatment of Renal Anemia. **ChemMedChem**, v. 13, n. 10, p. 988-1003, 2018.

BEUTNER, G. L.; KUETHE, J. T.; YASUDA, N. A facile synthesis of 2,3-disubstituted furo[2,3-b]pyridines. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 7, p. 781-784, 2009. ISSN 0040-4039.

BHUPATHY, M. et al. A practical synthesis of 5-(chloromethyl)furo[2,3-b]pyridine, a key intermediate for the HIV protease inhibitor, L-754,394. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 32, n. 4, p. 1283-1287, 1995.

BIAJOLI, A. F. P. et al. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, n. 12, p. 2186-2214, 2014.

BODOR, N.; PEARLMAN, R. Formation, stability, and protonation of dihydropyridines. A MINDO/3 study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 16, p. 4946-4953, 1978.

BONCEL, S. et al. Michael-type addition of azoles of broad-scale acidity to methyl acrylate. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 7, p. 173-178, 2011.

BOYD, S. M.; TURNBULL, A. P.; WALSE, B. Fragment library design considerations. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, n. 6, p. 868-885, 2012..

BREDIHHIN, A.; MÄEORG, U. Effective strategy for the systematic synthesis of hydrazine derivatives. **Tetrahedron**, v. 64, n. 28, p. 6788-6793, 2008.

BREMNER, D. H. et al. The Synthesis of Thienopyridines from ortho-Halogenated Pyridine Derivatives; Part 2. **Synthesis**, v. 1997, n. 08, p. 949-952, 1997.

BROTZEL, F.; CHU, Y. C.; MAYR, H. Nucleophilicities of Primary and Secondary Amines in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 10, p. 3679-3688, 2007.

CAHARD, D. et al. Fluorine & chirality: how to create a nonracemic stereogenic carbon-fluorine centre? **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 2, p. 558-568, 2010.

CAILLY, T. et al. Straightforward Access to Ethyl 3-Aminofuopyridine-2-carboxylates from 1-Chloro-2-cyano- or 1-Hydroxy-2-cyano-Substituted Pyridines. **Synthesis**, v. 2007, n. 20, p. 3247-3251, 2007.

CARTWRIGHT, M. W. et al. Annelation of perfluorinated heteroaromatic systems by 1,3-dicarbonyl derivatives. **Tetrahedron**, v. 66, n. 17, p. 3222-3227, 2010.

CHE, C. et al. One-Pot Syntheses of Isoquinolin-3-ones and Benzo-1,4-diazepin-2,5-diones Utilizing Ugi-4CR Post-Transformation Strategy. **ACS Combinatorial Science**, v. 15, n. 4, p. 202-207, 2013.

CHEN, H. et al. Evolutions in fragment-based drug design: the deconstruction-reconstruction approach. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 1, p. 105-113, 2015.

CHEN, J.; BAIRE, B.; HOYE, T. R. H. Cycloaddition reactions of azide, furan, and pyrrole units with benzynes generated by the hexadehydro-diels-alder (HDDA) reaction **Heterocycles**, v. 88, n. 2, p. 1191-1200, 2014.

CHEN, J.-J. et al. Furoquinoline Alkaloids and Cytotoxic Constituents from the Leaves of *Melicope semecarpifolia*. **Planta Med**, v. 69, n. 06, p. 542-546, 2003.

CHEN, X. et al. Cellulose Dissolution in a Mixed Solvent of Tetra(n-butyl)ammonium Hydroxide/Dimethyl Sulfoxide via Radical Reactions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 6, n. 3, p. 2898-2904, 2018.

CONGREVE, M. et al. A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 19, p. 876-877, 2003.

\_\_\_\_\_. Recent Developments in Fragment-Based Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 13, p. 3661-3680, 2008.

COX, P. A. et al. Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: pH–Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 138, n. 29, p. 9145-9157, 2016.

COX, V.; FURIN, J. World Health Organization recommendations for multidrug-resistant tuberculosis: should different standards be applied? **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 21, n. 12, p. 1211-1213, 2017.

CRISENZA, G. E. M.; DAUNCEY, E. M.; BOWER, J. F. C2-Alkenylation of N-heteroaromatic compounds via Bronsted acid catalysis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 24, p. 5820-5825, 2016.

CSIMBÓK, E. et al. The first synthesis of isoxazolo[3,4-c]pyridine-7-ones. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 39, p. 4401-4404, 2016.

CURTIUS, T.; THUN, K. Einwirkung von Hydrazinhydrat auf Isatin und auf Phenole. **Journal für Praktische Chemie**, v. 44, n. 1, p. 187-191, 1891.

DAVIS, F. A.; HAN, W.; MURPHY, C. K. Selective, Electrophilic Fluorinations Using N-Fluoro-o-benzenedisulfonimide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 15, p. 4730-4737, 1995.

DEBENHAM, J. S. et al. Furo[2,3-b]pyridine-based cannabinoid-1 receptor inverse agonists: Synthesis and biological evaluation. Part 1. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 4, p. 1448-1452, 2010.

DESIMONE, R. W. et al. Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 7, n. 5, p. 473-493, 2004.

DEWICK, P. M. **Essentials of Organic Chemistry: For Students of Pharmacy, Medicinal Chemistry and Biological Chemistry**. John Wiley & Sons, Ltd, 2006. 695 ISBN 978-1-118-68196-1.

DHEDA, K. et al. Recent controversies about MDR and XDR-TB: Global implementation of the WHO shorter MDR-TB regimen and bedaquiline for all with MDR-TB? **Respirology**, v. 23, n. 1, p. 36-45, 2018.

DOS SANTOS FERNANDES, G. F. et al. Design, Synthesis, and Characterization of N-Oxide-Containing Heterocycles with in Vivo Sterilizing Antitubercular Activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 20, p. 8647-8660, 2017.



DRYSDALE, M. J. Personal Essay: Adventures and Experiences in Fragment-Based Drug Discovery. In: (Ed.). **Fragment-Based Drug Discovery**: The Royal Society of Chemistry, 2015. p.P031-P050. ISBN 978-1-84973-908-5.

DUPLANTIER, A. J. et al. **HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ONES AND DERIVATIVES THEREOF**. WO/2010/058314, 2010.

DUROLA, F.; SAUVAGE, J.-P.; WENGER, O. S. Sterically non-hindering endocyclic ligands of the bi-isoquinoline family. **Chemical Communications**, n. 2, p. 171-173, 2006. ISSN 1359-7345.

DÍAZ, M. et al. Synthesis of Ellipticine by Hetaryne Cycloadditions – Control of Regioselectivity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 23, p. 4543-4549, 2001.

EASTMAN, K. J. et al. The discovery of a pan-genotypic, primer grip inhibitor of HCV NS5B polymerase. **MedChemComm**, v. 8, n. 4, p. 796-806, 2017.

EKINS, S. et al. Bayesian Models Leveraging Bioactivity and Cytotoxicity Information for Drug Discovery. **Chemistry & Biology**, v. 20, n. 3, p. 370-378, 2013.

EL-EMARY, T. I.; AHMED, R. A.; BAKHITE, E. A. Synthesis of Some New Spiro, Isolated and Fused Heterocycles Based on 1H-indole-2-One. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 48, n. 5, p. 921-927, 2001.

ELBERT, B. L. et al. C–H Cyanation of 6-Ring N-Containing Heteroaromatics. **Chemistry – A European Journal**, v. 23, n. 59, p. 14733-14737, 2017.

ERLANSON, D. A. et al. Twenty years on: the impact of fragments on drug discovery. **Nat Rev Drug Discov**, v. 15, n. 9, p. 605-619, 2016.

ERLANSON, D. A.; MCDOWELL, R. S.; O'BRIEN, T. Fragment-Based Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, n. 14, p. 3463-3482, 2015/01/14 2004.

FANG, G. et al. Silver-Based Radical Reactions: Development and Insights. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, n. 9, p. 1422-1502, 2017.

FANTÉ, B. et al. Cyclization of Nitroacetamide Derivatives with a Tethered Phenyl Ring in Triflic Acid. **Synlett**, v. 25, n. 07, p. 969-974, 2014.

FIER, P. S. A Bifunctional Reagent Designed for the Mild, Nucleophilic Functionalization of Pyridines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 28, p. 9499-9502, 2017.

FIER, P. S.; HARTWIG, J. F. Selective C-H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction. **Science**, v. 342, n. 6161, p. 956-960, 2013.

FOKIALAKIS, N. et al. Fuomegistines I and II, two furanopyridine alkaloids from the bark of *Sarcomelicope megistophylla*. **Phytochemistry**, v. 57, n. 4, p. 593-596, 2001.

FOO, K. et al. A Mild, Ferrocene-Catalyzed C-H Imidation of (Hetero)Arenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 14, p. 5279-5282, 2014.

FULLER, A. A. et al. In situ formation and reaction of 2-pyridylboronic esters. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 14, p. 2935-2938, 2003.

FUMAGALLI, F.; DA SILVA EMERY, F. Charting the Chemical Reactivity Space of 2,3-Substituted Furo[2,3-b]pyridines Synthesized via the Heterocyclization of Pyridine-N-oxide Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 21, p. 10339-10347, 2016.

FURST, A.; BERLO, R. C.; HOOTON, S. Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds (Catalytic Hydrazine Reductions). **Chemical Reviews**, v. 65, n. 1, p. 51-68, 1965.

GALLOWAY, W. R. J. D.; ISIDRO-LLOBET, A.; SPRING, D. R. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. **Nat Commun**, v. 1, p. 80, 2010.

GALVÃO, T. L. P. et al. From 2-Hydroxypyridine to 4(3H)-Pyrimidinone: Computational Study on the Control of the Tautomeric Equilibrium. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 117, n. 47, p. 12668-12674, 2013.

GEREGA, A. et al. Systematic Effect of Benzo-Annellation on Oxo-Hydroxy Tautomerism of Heterocyclic Compounds. Experimental Matrix-Isolation and Theoretical Study. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 111, n. 23, p. 4934-4943, 2007.

GONZÁLEZ-BOBES, F. et al. Preparation of the HIV Attachment Inhibitor BMS-663068. Part 5. Selective C-7 Bromination of the 6-Azaindole Core. **Organic Process Research & Development**, v. 21, n. 8, p. 1137-1144, 2017.

GOOSSEN, L. J. et al. Biaryl and Aryl Ketone Synthesis via Pd-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Carboxylate Salts with Aryl Triflates. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 37, p. 9336-9349, 2009.

GRAFF, M.; DOBROWOLSKI, J. C. On tautomerism of diazinones. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1026, p. 55-64, 2013.

GRATON, J. et al. Hydrogen-Bond Accepting Properties of New Heteroaromatic Ring Chemical Motifs: A Theoretical Study. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 56, n. 2, p. 322-334, 2016.

GROCHALA, W. et al. On the Covalency of Silver–Fluorine Bonds in Compounds of Silver(I), Silver(II) and Silver(III). **ChemPhysChem**, v. 4, n. 9, p. 997-1001, 2003.

GROCHALA, W.; MAZEJ, Z. Chemistry of silver(II): a cornucopia of peculiarities. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 373, n. 2037, 2015.

GUROVA, K.; WADE, W. **COMPOUNDS AND METHODS FOR TREATING CANCERS**: 33 p. WO/2014/153043, 2014.

HAJDUK, P. J.; GREER, J. A decade of fragment-based drug design: strategic advances and lessons learned. **Nat Rev Drug Discov**, v. 6, n. 3, p. 211-219, 2007.

HALL, H. K. Correlation of the Base Strengths of Amines<sup>1</sup>. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 20, p. 5441-5444, 1957.

HARNER, M. J.; FRANK, A. O.; FESIK, S. W. Fragment-based drug discovery using NMR spectroscopy. **Journal of Biomolecular NMR**, v. 56, n. 2, p. 65-75, June 01 2013.

HATHERLEY, L. D. et al. Gas-phase tautomeric equilibrium of 2-pyridinone and 2-hydroxypyridine by microwave spectroscopy. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 46-51, 1993.

HAYAKAWA, M. et al. Synthesis and biological evaluation of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel PI3 kinase p110 $\alpha$  inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 9, p. 2438-2442, 2007.

HE, C. et al. Copper Catalyzed Arylation/C–C Bond Activation: An Approach toward  $\alpha$ -Aryl Ketones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 24, p. 8273-8275, 2010.

HENDERSON, R. K. et al. Development of GSK's acid and base selection guides. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 945-949, 2015.

HEYSELL, S. K. et al. Sensititre MycoTB Plate Compared to Bactec MGIT 960 for First- and Second-Line Antituberculosis Drug Susceptibility Testing in Tanzania: a Call To Operationalize MICs. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 11, p. 7104-7108, 2015.

HOUPIIS, I. N. et al. Synthesis of functionalized furo[2,3-b]pyridines via the Pd-catalyzed coupling of acetylenes to iodopyridones. Preparation of a key intermediate to a new HIV protease inhibitor L-754,394. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 50, p. 9355-9358, 1994.

HUGHES, J. P. et al. Principles of early drug discovery. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, n. 6, p. 1239-1249, 2011.

HUTCHINGS, M. G.; DEVONALD, D. P. Syntheses of 2-aryl-3-cinnolinones by cyclisation of diarylazo compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 28, p. 3715-3718, 1989.

HÖFLE, G.; STEGLICH, W.; VORBRÜGGEN, H. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts. [New synthetic method (25)]. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 8, p. 569-583, 1978.

IAKOBSON, G. et al. Pyridine-promoted dediazonation of aryldiazonium tetrafluoroborates: Application to the synthesis of SF<sub>5</sub>-substituted phenylboronic esters and iodobenzenes. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 11, p. 1494-1502, 2015.

IBRAHIM, M. M. et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of new nicotinonitriles and their furo[2,3-b]pyridine derivatives. **Journal of the Iranian Chemical Society**, November 14 2018.

IGOE, N. et al. Design of a Biased Potent Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and PHD Finger-Containing (BRPF) Proteins Suitable for Cellular and in Vivo Studies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 2, p. 668-680, 2017.

IKEDA, R. et al. 3-(3-Phenoxybenzyl)amino- $\beta$ -carboline: A novel antitumor drug targeting  $\alpha$ -tubulin. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 16, p. 4784-4787, 2011.

JABALLAH, M. Y.; SERVA, R. T.; ABOUZID, K. Pyridazine Based Scaffolds as Privileged Structures in anti-Cancer Therapy. **Drug Res (Stuttg)**, v. 67, n. 03, p. 138-148, 2017.

JASSELIN-HINSCHBERGER, A. et al. Elaboration of Furopyridine Scaffolds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 11, p. 2321-2331, 2015.

JIANG, L. et al. CuI/4-Hydro-L-proline as a More Effective Catalytic System for Coupling of Aryl Bromides with N-Boc Hydrazine and Aqueous Ammonia. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 12, p. 4542-4546, 2009.

KAIGORODOVA, E. A. et al. Alkylation of 3-cyano-4-methoxymethyl-6-methyl-2(1H)-pyridone by active halomethylene compounds. The molecular structure of 3-amino-2-benzoyl-4-methoxymethyl-6-methylfuro[2,3-b]pyridine. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 40, n. 11, p. 1442-1453, 2004.

KAISER, D. et al. Metal-Free Formal Oxidative C-C Coupling by In Situ Generation of an Enolonium Species. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 21, p. 5921-5925, 2017.

KANOJIA, R. M. et al. Cardiotonic agents. Synthesis and inotropic activity of a series of isoquinolin-3-ol derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 7, p. 1363-1368, 1988.

KANZIAN, T. et al. Nucleophilic Reactivities of Primary and Secondary Amines in Acetonitrile. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2009, n. 36, p. 6379-6385, 2009. ISSN 1099-0690.

KATRITZKY, A. R.; LAGOWSKI, J. M. Prototropic Tautomerism of Heteroaromatic Compounds: II. Six-Membered Rings. In: (Ed.). **Advances in Heterocyclic Chemistry**: Academic Press, v.1, 1963. p.339-437.

KATSUNO, K. et al. Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, p. 751, 2015.

KELEMEN, Á. A. et al. The first synthesis of furo[2,3-c]pyridazin-4(1H)-one derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 1, p. 64-66, 2016.

KENNY, P. W. et al. Hydrogen Bond Basicity Prediction for Medicinal Chemistry Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 9, p. 4278-4288, 2016.

KESERÚ, G. M. et al. Design Principles for Fragment Libraries: Maximizing the Value of Learnings from Pharma Fragment-Based Drug Discovery (FBDD) Programs for Use in Academia. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, n. 18, p. 8189-8206, 2016.

KESERÚ, G. M.; HANN, M. M. What is the future for fragment-based drug discovery? **Future Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 13, p. 1457-1460, 2017.

KESSELHEIM, A. S. et al. Trends in utilization of FDA expedited drug development and approval programs, 1987-2014: cohort study. **BMJ**, v. 351, 2015.

KHALILI, F.; HENNI, A.; EAST, A. L. L. pKa Values of Some Piperazines at (298, 303, 313, and 323) K. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 54, n. 10, p. 2914-2917, 2009.

KHODAEI, M. M.; BAHRAMI, K.; KARIMI, A. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Tf<sub>2</sub>O System: An Efficient Oxidizing Reagent for Selective Oxidation of Sulfanes. **Synthesis**, v. 2008, n. 11, p. 1682-1684, 2008.

KIM, J. H.; GREßIES, S.; GLORIUS, F. Cooperative Lewis Acid/Cp\*CoIII Catalyzed C-H Bond Activation for the Synthesis of Isoquinolin-3-ones. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 18, p. 5577-5581, 2016.

KINCH, M. S.; GRIESENAUER, R. H. 2017 in review: FDA approvals of new molecular entities. **Drug Discovery Today**, v. 23, n. 8, p. 1469-1473, 2018.

KINCH, M. S. et al. An overview of FDA-approved new molecular entities: 1827–2013. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 8, p. 1033-1039, 2014.

KINCH, M. S.; MERKEL, J.; UMLAUF, S. Trends in pharmaceutical targeting of clinical indications: 1930–2013. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 11, p. 1682-1685, 2014.

KIRK, K. L. Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments. **Organic Process Research & Development**, v. 12, n. 2, p. 305-321, 2008.

KOLOMEITSEV, A. A. et al. Guanidinophosphazenes: Design, Synthesis, and Basicity in THF and in the Gas Phase. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 50, p. 17656-17666, 2005.

KONDO, Y.; OTAKE, T. X. K. Y.; TOMIAKI, O. **pi ELECTRON CONJUGATED COMPOUND AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME**. Japan. JP2011184353 (A) 2011.

KOPERNIKU, A.; LIU, H.; HURLEY, P. B. Mono- and Difluorination of Benz-yllic Carbon Atoms. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2016, n. 5, p. 871-886, 2016.

KRAPCHO, A. P. et al. Decarbalkoxylations of geminal diesters and  $\beta$ -keto esters in wet dimethyl sulfoxide. Effect of added sodium chloride on the decarbalkoxylation rates of mono- and di-substituted Malonate esters. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 13, p. 1091-1094, 1974.

LANTAÑO, B.; POSTIGO, A. Radical fluorination reactions by thermal and photoinduced methods. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 15, n. 47, p. 9954-9973, 2017.

LAPINSKI, L. et al. Relation between structure and tautomerism in diazinones and diazinethiones: an experimental matrix isolation and theoretical ab initio study. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 96, n. 15, p. 6250-6254, 1992.

LARSEN, M. A.; HARTWIG, J. F. Iridium-Catalyzed C–H Borylation of Heteroarenes: Scope, Regioselectivity, Application to Late-Stage Functionalization, and Mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 11, p. 4287-4299, 2014.

LE FALHER, L. et al. Preparation of Halogen-Containing 4H-Pyrido[e][1,3]oxazin-4-ones and Their Transformation into 2-Hydroxypyridinyl-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 17, p. 3830-3840, 2015.

LEACH, A. G.; KIDLEY, N. J. Quantitatively Interpreted Enhanced Inhibition of Cytochrome P450s by Heteroaromatic Rings Containing Nitrogen. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 5, p. 1048-1063, 2011.

LESSEM, E.; COX, V.; FURIN, J. Bedaquiline or delamanid for rifampin-resistant tuberculosis? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 5, n. 10, p. 772-774, 2018/01/11 2017.

LI, F.; FRETT, B.; LI, H.-Y. Selective Reduction of Halogenated Nitroarenes with Hydrazine Hydrate in the Presence of Pd/C. **Synlett**, v. 25, n. 10, p. 1403-1408, 2014.

LI, X. G. et al. Access to Isoquinolines and Isoquinolin-3-ols via Rh(III)-Catalyzed Coupling/Cyclization Cascade Reaction of Arylimidates and Diazo Compounds. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 9, p. 3901-3910, 2016.

LIAN, Y. et al. Preparation of Heteroaryl Ethers from Azine N-Oxides and Alcohols. **Organic Letters**, v. 18, n. 6, p. 1362-1365, 2016.

LIMA, H. M. et al. Total Synthesis of 7'-Desmethylkealiquinone. **Organic Letters**, v. 14, n. 9, p. 2274-2277, 2012.

LIN, J. H. et al. Time- and dose-dependent pharmacokinetics of L-754,394, an HIV protease inhibitor, in rats, dogs and monkeys. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 274, n. 1, p. 264-269, 1995.

LIU, X.-J. et al. Palladium-catalyzed dehydrogenation of dihydro-heterocycles using isoprene as the hydrogen acceptor without oxidants. **Catalysis Science & Technology**, v. 7, n. 3, p. 565-569, 2017.

LONDREGAN, A. T.; JENNINGS, S.; WEI, L. General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines. **Organic Letters**, v. 12, n. 22, p. 5254-5257, 2010.

\_\_\_\_\_. Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-N-Oxides. **Organic Letters**, v. 13, n. 7, p. 1840-1843, 2011.

LOVERING, F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity. **MedChemComm**, v. 4, n. 3, p. 515-519, 2013.

LOVERING, F.; BIKKER, J.; HUMBLET, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 6752-6756, 2009.

LUCAS, S. C. C. et al. Synthesis of 4-Arylthieno[2,3-b]pyridines and 4-Aminothieno[2,3-b]pyridines via a Regioselective Bromination of Thieno[2,3-b]pyridine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12594-12598, 2015.

LUISE, N.; WYATT, P. G. Generation of Polar Semi-Saturated Bicyclic Pyrazoles for Fragment-Based Drug-Discovery Campaigns. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 41, p. 10443-10451, 2018.

LYTHGOE, D. J.; MCCLENAGHAN, I.; RAMSDEN, C. A. A study of 2-aminofurans. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 30, n. 1, p. 113-117, 1993.

MA, R. et al. Process of Fragment-Based Lead Discovery—A Perspective from NMR. **Molecules**, v. 21, n. 7, p. 854, 2016.

MARTIN, M. W. et al. Discovery of novel 2,3-diarylfuro[2,3-b]pyridin-4-amines as potent and selective inhibitors of Lck: Synthesis, SAR, and pharmacokinetic properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 8, p. 2299-2304, 2007.



MECADON, H.; MYRBOH, B. Potassium Hydroxide Impregnated Alumina (KOH-Alumina) as a Recyclable Catalyst for the Solvent-Free Multicomponent Synthesis of Highly Functionalized Substituted Pyridazines and/or Substituted Pyridazin-3(2H)-ones under Microwave Irradiation. **ISRN Organic Chemistry**, v. 2011, p. 7, 2011.

MEESALA, R. et al. Iodine-catalyzed one-pot decarboxylative aromatization of tetrahydro- $\beta$ -carbolines. **Tetrahedron**, v. 72, n. 52, p. 8537-8541, 2016.

MENDES, N. H. et al. Characterization of the genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in São Paulo city, Brazil. **BMC Research Notes**, v. 4, n. 1, p. 269, July 29 2011.

MICALE, N. et al. Novel 2H-isoquinolin-3-ones as antiplasmodial falcipain-2 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 18, p. 6505-6511, 2009.

MIKNIS, G. F. et al. Development of novel Asf1-H3/H4 inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 4, p. 963-968, 2015.

MIYATA, M. et al. Drug resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Brazil: Phenotypic and genotypic methods. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 65, n. 6, p. 456-459, 2011.

MONDAL, S. Recent advancement of Ullmann-type coupling reactions in the formation of C-C bond. **ChemTexts**, v. 2, n. 4, p. 17, 2016.

MONI, L. et al. Diversity-Oriented Synthesis of Intensively Blue Emissive 3-Hydroxyisoquinolines by Sequential Ugi Four-Component Reaction/Reductive Heck Cyclization. **Chemistry – A European Journal**, v. 21, n. 2, p. 753-762, 2015. .

\_\_\_\_\_. Highly Convergent Synthesis of Intensively Blue Emissive Furo[2,3-c]isoquinolines by a Palladium-Catalyzed Cyclization Cascade of Unsaturated Ugi Products. **Chemistry – A European Journal**, v. 22, n. 6, p. 2020-2031, 2016.

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

MORGAN, K. M. et al. Electrospray Ionization (ESI) Fragmentations and Dimethyldioxirane Reactivities of Three Diverse Lactams Having Full, Half, and Zero Resonance Energies. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 2, p. 517-528, 2014..

MORITA, H.; SHIOTANI, S. Furopyridines. VI. Preparation and reactions of 2- and 3-substituted furo[2,3-b]pyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 23, n. 5, p. 1465-1469, 1986.

\_\_\_\_\_. Furopyridines. VII. Preparation and hydrolysis of 2-cyano and 3-cyano derivatives of furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 373-376, 1987.

MURAKAMI, K. et al. C–H Functionalization of Azines. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 13, p. 9302-9332, 2017.

MURALIRAJAN, K. et al. Rhodium(III)-Catalyzed in situ Oxidizing Directing Group-Assisted C–H Bond Activation and Olefination: A Route to 2-Vinylanilines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 4, p. 761-766, 2015.

MURRAY, C. W.; REES, D. C. The rise of fragment-based drug discovery. **Nat Chem**, v. 1, n. 3, p. 187-192, 2009.

\_\_\_\_\_. Opportunity Knocks: Organic Chemistry for Fragment-Based Drug Discovery (FBDD). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, n. 2, p. 488-492, 2016.

MÉNDEZ-LUCIO, O.; MEDINA-FRANCO, J. L. The many roles of molecular complexity in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 1, p. 120-126, 2017.

NAYAK, M.; BATCHU, H.; BATRA, S. Straightforward copper-catalyzed synthesis of pyrrolopyrazoles from halogenated pyrazolecarbaldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 32, p. 4206-4208, 2012.

NIE, Y. et al. Synthesis and potential anticonvulsant activity of new aryl sulfonyl semicarbazide derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, p. 1-8, 2016.

NOFTLE, R. E.; CADY, G. H. Preparation and Properties of Bis(trifluoromethylsulfuryl) Peroxide and Trifluoromethyl Trifluoromethanesulfonate. **Inorganic Chemistry**, v. 4, n. 7, p. 1010-1012, 1965.

O'CONNELL, K. M. G. et al. Chapter 4: Diversity-Oriented Synthesis. In: LAM, P. H. T. A. Y. (Ed.). **Solid-Phase Organic Synthesis: Concepts, Strategies, and Applications**. First Edition. USA: John Wiley & Sons, Inc., 2012. cap. 4,

OGATA, Y.; KAWASAKI, A. Equilibrium addition of nucleophiles to carbon-nitrogen double bonds. Kinetics of the addition of propanethiol to benzylideneanilines in non-

aqueous solutions. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 2, p. 134-139, 1975.

OUYANG, Y.; XU, X.-H.; QING, F.-L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 57, n. 23, p. 6926-6929, 2018.

PALMER, N. et al. Design and synthesis of dihydroisoquinolones for fragment-based drug discovery (FBDD). **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1599-1610, 2016.

PALOMINO, J.-C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PATI, K.; LIU, R.-S. Efficient syntheses of  $\alpha$ -pyridones and 3(2H)-isoquinolones through ruthenium-catalyzed cycloisomerization of 3-en-5-ynyl and o-alkynylphenyl nitrones. **Chemical Communications**, n. 35, p. 5233-5235, 2009.

PAUL, R.; ALI, M. A.; PUNNIYAMURTHY, T. Copper-Catalyzed Hydroxylation of Aryl Halides with Tetrabutylammonium Hydroxide: Synthesis of Substituted Phenols and Alkyl Aryl Ethers. **Synthesis**, v. 2010, n. 24, p. 4268-4272, 2010.

PAVAN, F. R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti – Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 1898-1905, 2010.

PAZINATO, J. et al. Cytotoxicity of  $\eta^6$ -areneruthenium-based molecules to glioblastoma cells and their recognition by multidrug ABC transporters. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 148, p. 165-177, 2018.

PENG, J.-B. et al. Palladium-catalyzed synthesis of quinolin-2(1H)-ones: the unexpected reactivity of azodicarboxylate. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 1632-1635, 2018.

PIERRE, S. C. et al. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 4, p. 494-503, 2007.

PILGRIM, B. S. et al. Palladium-catalyzed enolate arylation as a key C–C bond-forming reaction for the synthesis of isoquinolines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 1065-1090, 2016.

PITT, W. R. et al. Heteroaromatic Rings of the Future. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, n. 9, p. 2952-2963, 2013/10/26 2009.

PRACHAYASITTIKUL, S.; DOSS, G.; BAUER, L. Deoxydative substitution of pyridine 1-oxides by thiols. Part XX. Reactions of (2, 3, and 4-phenyl)-, 3-acetamido-, 3-bromo-, 3-acetoxy-, 3-ethoxypyridine 1-oxides with 1-adamantanethiol in acetic anhydride. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 28, n. 4, p. 1051-1060, 1991.

RACZYŃSKA, E. D. et al. Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 10, p. 3561-3612, 2005.

RAMSDEN, C. A.; MILATA, V.; KATRITZKY, A. R. 2-Aminofurans and 3-Aminofurans. In: (Ed.). **Advances in Heterocyclic Chemistry**: Academic Press, v.92, 2006. p.1-54.

RAYMER, B.; BHATTACHARYA, S. K. Lead-like Drugs: A Perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 23, p. 10375-10384, 2018.

REES, S. et al. Towards a hit for every target. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 15, p. 1, 2015.

REINECKE, M. G. Hetarynes. **Tetrahedron**, v. 38, n. 4, p. 427-498, 1982.

RITCHIE, T. J.; MACDONALD, S. J. F. The impact of aromatic ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design? **Drug Discovery Today**, v. 14, n. 21–22, p. 1011-1020, 2009.

\_\_\_\_\_. Physicochemical Descriptors of Aromatic Character and Their Use in Drug Discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 17, p. 7206-7215, 2014.

RITCHIE, T. J. et al. The developability of heteroaromatic and heteroaliphatic rings – do some have a better pedigree as potential drug molecules than others? **MedChemComm**, v. 3, n. 9, p. 1062-1069, 2012.

\_\_\_\_\_. Increasing small molecule drug developability in sub-optimal chemical space. **MedChemComm**, v. 4, n. 4, p. 673-680, 2013.

\_\_\_\_\_. The impact of aromatic ring count on compound developability: further insights by examining carbo- and hetero-aromatic and -aliphatic ring types. **Drug Discovery Today**, v. 16, n. 3–4, p. 164-171, 2011.

ROUGHLEY, S. D.; JORDAN, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 10, p. 3451-3479, 2011.

RUDLER, H. et al. CF<sub>3</sub> radicals from triflic anhydride and collidine: Their trapping by a trimethylsilylenoether. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 131, n. 6, p. 738-741, 2010.

RUIZ-CASTILLO, P.; BUCHWALD, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 19, p. 12564-12649, 2016.

SADLER, S. A. et al. Iridium-catalyzed C–H borylation of pyridines. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 37, p. 7318-7327, 2014.

SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. An Efficient and General Method for the Deoxygenation of Organic N-Oxides Using Zn(OTf)<sub>2</sub> and Cu(OTf)<sub>2</sub>. **Synlett**, v. 2006, n. 03, p. 0395-0398, 2006.

SCALACCI, N. et al. Synthesis and SAR evaluation of novel thioridazine derivatives active against drug-resistant tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, n. Supplement C, p. 147-158, 2017..

SCHMIDT, P.; DRUEY, J. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 5. Mitteilung. Pyridazine II. Eine neue Pyridazinsynthese. **Helvetica Chimica Acta**, v. 37, n. 1, p. 134-140, 1954.

SCHMITT, E. et al. A General Approach towards NH-Pyr-azoles That Bear Diverse Fluoroalkyl Groups by Means of Fluorinated Iminium Salts. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 27, p. 6052-6060, 2015.

SCHNEIDER, P.; SCHNEIDER, G. Privileged Structures Revisited. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 27, p. 7971-7974, 2017.

SCOTT, D. E. et al. Fragment-Based Approaches in Drug Discovery and Chemical Biology. **Biochemistry**, v. 51, n. 25, p. 4990-5003, 2012.

SHEN, Q. et al. Highly Reactive, General, and Long-Lived Catalysts for Coupling Heteroaryl and Aryl Chlorides with Primary Nitrogen Nucleophiles. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 9, p. 1371-1375, 2005.

SHICHIRI, K. et al. Studies of Tertiary Amine Oxides. LXV. Reaction of Quinoline 1-Oxide with Tosyl Chloride in the Presence of Triethylamine. **CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN**, v. 28, n. 2, p. 424-430, 1980.

SHIOTANI, S. Furopyridines. Synthesis and Properties. **Heterocycles**, v. 45, n. 5, p. 975-1011, 1997.

SHIOTANI, S.; MORITA, H. Furopyridines. XII. Reaction of 3-bromo, 2-phenylthio and 2-phenylthio-3-bromo derivatives of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine with several alkylolithiums. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 29, n. 2, p. 413-422, 1992.

SHIOTANI, S. et al. Furopyridines. II. Bromination and nitration of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 21, n. 3, p. 725-736, 1984.

\_\_\_\_\_. Furopyridines. IX. Syntheses and properties of 3-ethoxy derivatives of furo[2,3-b]-, furo[3,2-b]-, furo[2,3-c]- and furo[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 25, n. 4, p. 1205-1213, 1988.

SHIOTANI, S.; TANIGOCHI, K. Furopyridines. XXII. Elaboration of the C-substituents alpha to the heteronitrogen atom of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 901-907, 1997.

SHIOTANI, S.; TANIGUCHI, K. Furopyridines. XXI. Synthesis of cyano derivatives of furo-[2,3-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine and their conversion to derivatives having another carbon-substituent. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 493-499, 1997a.

\_\_\_\_\_. Furopyridines. XXIII. Synthesis and reactions of chloropyridine derivatives of furo[2,3-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 3, p. 925-929, 1997b.

SHIOTANI, S. et al. Furopyridines. XIX. Reaction of furo[2,3-b]-, -[3,2-b]-, -[2,3-c]- and -[3,2-c]pyridine with acetic anhydride. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 33, n. 3, p. 647-654, 1996.

SHIOTANI, S.; TSUKAMOTO, Y.; KITAGAWA, Y. Furopyridines. XX. Wittig-horner reaction of a phosphonate of reissert analogues of furo[3,2-c]-, -[2,3-c]- and -[3,2-b]pyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 129-141, 1997.

SILVA JUNIOR, P. E. et al. Synthesis of two 'heteroaromatic rings of the future' for applications in medicinal chemistry. **RSC Advances**, v. 6, n. 27, p. 22777-22780, 2016.

SINGH, M.; TAM, B.; AKABAYOV, B. NMR-Fragment Based Virtual Screening: A Brief Overview. **Molecules**, v. 23, n. 2, p. 233, 2018.

SIRAKANYAN, S. N.; HOVAKIMYAN, A. A.; NORAVYAN, A. S. Synthesis, transformations and biological properties of furo[2,3- b ]pyridines. **Russian Chemical Reviews**, v. 84, n. 4, p. 441, 2015.

SKORA, L.; JAHNKE, W. <sup>19</sup>F-NMR-Based Dual-Site Reporter Assay for the Discovery and Distinction of Catalytic and Allosteric Kinase Inhibitors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 8, n. 6, p. 632-635, 2017.

SLOWINSKI, F. et al. Expeditive Access to 2-Substituted 4H-Pyrido[1,3]oxazin-4-ones via an Intramolecular O-Arylation. **Organic Letters**, v. 15, n. 14, p. 3494-3497, 2015/01/15 2013.

SNYDER, H. R.; EBETINO, F. F. A new synthesis of furo[2,3-b]pyridine derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 3, n. 2, p. 202-205, 1966.

SOLIMAN, F. M.; YAKOUT, E.-S. M.; SAID, M. M. Chemistry of Phosphorus Ylides, 131 Reactions with Phosphacumulenes. VII: Novel Synthesis of Pyridazinones and Pyridazinethiones from the Reaction of Cumulated Phosphorus Ylides with Monohydrazones of  $\alpha$ -Diketones, Acenaphthenequinone, and Indantrione. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 67, n. 8, p. 2162-2166, 1994.

SON, J.-Y. et al. Synthesis of Cinnolin-3(2H)-one Derivatives from Rh-Catalyzed Reaction of Azobenzenes with Diazotized Meldrum's Acid. **Organic Letters**, v. 17, n. 10, p. 2518-2521, 2015.

SPAREY, T. et al. The discovery of fused pyrrole carboxylic acids as novel, potent d-amino acid oxidase (DAO) inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 11, p. 3386-3391, 2008.

STANTON, M. G.; GAGNÉ, M. R. A Mild Protocol for the Conversion of Simple Esters to tert-Butyl Esters. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 23, p. 8240-8242, 1997.

STEPHENS, D. E.; LARIONOV, O. V. Recent advances in the C–H-functionalization of the distal positions in pyridines and quinolines. **Tetrahedron**, v. 71, n. 46, p. 8683-8716, 2015.

STROGANOVA, T. A. et al. Novel Rearrangement of 3-Acylaminofuro[2,3-b]pyridines into 3-(oxazol-4-yl)pyridin-2-ones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 52, n. 1, p. 227-234, 2015.

TALTAVULL, J. et al. Synthesis and biological activity of pyrido[3',2':4,5]furo[3,2-d]pyrimidine derivatives as novel and potent phosphodiesterase type 4 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 10, p. 4946-4956, 2011.

TAYLOR, R. D.; MACCOSS, M.; LAWSON, A. D. G. Rings in Drugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 57, n. 14, p. 5845-5859, 2014.

TIAN, M. et al. Rhodium(III)-Catalyzed Redox-Neutral Synthesis of Isoquinolinium Salts via C–H Activation of Imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 12, p. 6477-6488, 2018.

TIMOTHY, S.; YANIS BEN, A. Global Introduction of New Multidrug-Resistant Tuberculosis Drugs—Balancing Regulation with Urgent Patient Needs. **Emerging Infectious Disease journal**, v. 22, n. 3, 2016.

TROFIMOV, F. A.; GARNOVA, V. I.; TSYSHKOVA, N. G. A study of the intramolecular cyclization of esters of 3-arylazoindol-2-ylacetic acids. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 21, n. 5, p. 538-541, 1985.

TSIKOURIS, O. et al. NMR study of 5-substituted pyrazolo[3,4-c]pyridine derivatives. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 643-649, 2008.

UTO, Y. et al. Synthesis and evaluation of novel stearyl-CoA desaturase 1 inhibitors: 1'-(6-[5-(pyridin-3-ylmethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]pyridazin-3-yl)-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine] analogs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 11, p. 4788-4796, 2010.

VARALA, R.; NUVULA, S.; ADAPA, S. R. Molecular Iodine-Catalyzed Facile Procedure for N-Boc Protection of Amines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 21, p. 8283-8286, 2006.

VERBELEN, B. et al. Radical C–H Arylation of the BODIPY Core with Aryldiazonium Salts: Synthesis of Highly Fluorescent Red-Shifted Dyes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 15, p. 4612-4616, 2015.

VILA, N. et al. Phthalazin-1(2H)-one as a remarkable scaffold in drug discovery. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 462-482, 2015.



VILLA, S. et al. Behaviour of 5,6-dihydrothieno[2,3-h]cinnolin-3(2H)-one and 5,6-dihydrothieno[3,2-h]cinnolin-3(2H)-one towards hydrazine. Synthesis of thienocinnolinones and of 4-aminothienocinnolinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 36, n. 5, p. 1253-1257, 1999.

VOLOCHNYUK, D. M. et al. Electron-Rich Amino Heterocycles for Regiospecific Synthesis of Trifluoro-methyl-Containing Fused Pyridines. **Synthesis**, v. 2003, n. 10, p. 1531-1540, 2003.

WANG, D. et al. Access to Furo[2,3-b]pyridines by Transition-Metal-Free Intramolecular Cyclization of C3-substituted Pyridine N-oxides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. 5, p. 879-882, 2018.

\_\_\_\_\_. A General and Efficient Synthesis of 2-Pyridones, 2-Quinolinones, and 1-Isoquinolinones from Azine N-Oxides. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 5, n. 12, p. 1442-1446, 2016.

WANG, J. et al. Synthesis of isoquinolines via Rh-catalyzed C–H activation/C–N cyclization with diazodiester or diazoketoester as a C2 source. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 21, p. 4848-4852, 2016.

WANG, Y.; ZHANG, L. Recent Developments in the Chemistry of Heteroaromatic N-Oxides. **Synthesis**, v. 47, n. 03, p. 289-305, 2015.

WARR, W. Fragment-based drug discovery. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 23, n. 8, p. 453-458, 2009.

WERMUTH, C. G. Are pyridazines privileged structures? **MedChemComm**, v. 2, n. 10, p. 935-941, 2011.

WU, Z. et al. Rapid assembly of diverse and potent allosteric Akt inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 6, p. 2211-2214, 2008.

XIA, H. et al. Synthesis of 2-Alkenylquinoline by Reductive Olefination of Quinoline N-Oxide under Metal-Free Conditions. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1796-1799, 2016.

XIE, L.-Y. et al. Fast, Base-Free and Aqueous Synthesis of Quinolin-2(1H)-ones under Ambient Conditions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 11, p. 10407-10412, 2017.

\_\_\_\_\_. Selectfluor-mediated regioselective nucleophilic functionalization of N-heterocycles under metal- and base-free conditions. **Green Chemistry**, v. 20, n. 3, p. 760-764, 2018.

XU, L. et al. Recent advances in catalytic C–H borylation reactions. **Tetrahedron**, v. 73, n. 51, p. 7123-7157, 2017.

YAN, G.; BORAH, A. J.; YANG, M. Recent Advances in Catalytic Functionalization of N-Oxide Compounds via C–H Bond Activation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 11-12, p. 2375-2394, 2014.

ZEY, R. L. A convenient preparation of 3-Cinnolinol. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1177-1177, 1972.

\_\_\_\_\_. The oxidative-rearrangement of nitrogen heterocycles with lead tetraacetate and t-butyl hypochlorite. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 25, n. 3, p. 847-849, 1988.

ZEY, R. L.; RICHTER, G.; RANDA, H. The oxidative-rearrangement of 1-amino-2-indolinones. A synthesis of 2-substituted-3(2H)-cinnolinones. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 5, p. 1437-1439, 1989.

ZHANG, F.; SONG, J. Z. A novel general method for preparation of  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -arylcarboxylic acid. Direct fluorination of silyl ketene acetals with Selectfluor®. **Tetrahedron Letters**, v. 47, n. 43, p. 7641-7644, 2006.

ZHANG, Q. et al. Synthesis, Characterization, and Physical Properties of a Conjugated Heteroacene: 2-Methyl-1,4,6,7,8,9-hexaphenylbenz(g)isoquinolin-3(2H)-one (BIQ). **Chemistry – An Asian Journal**, v. 6, n. 3, p. 856-862, 2011.

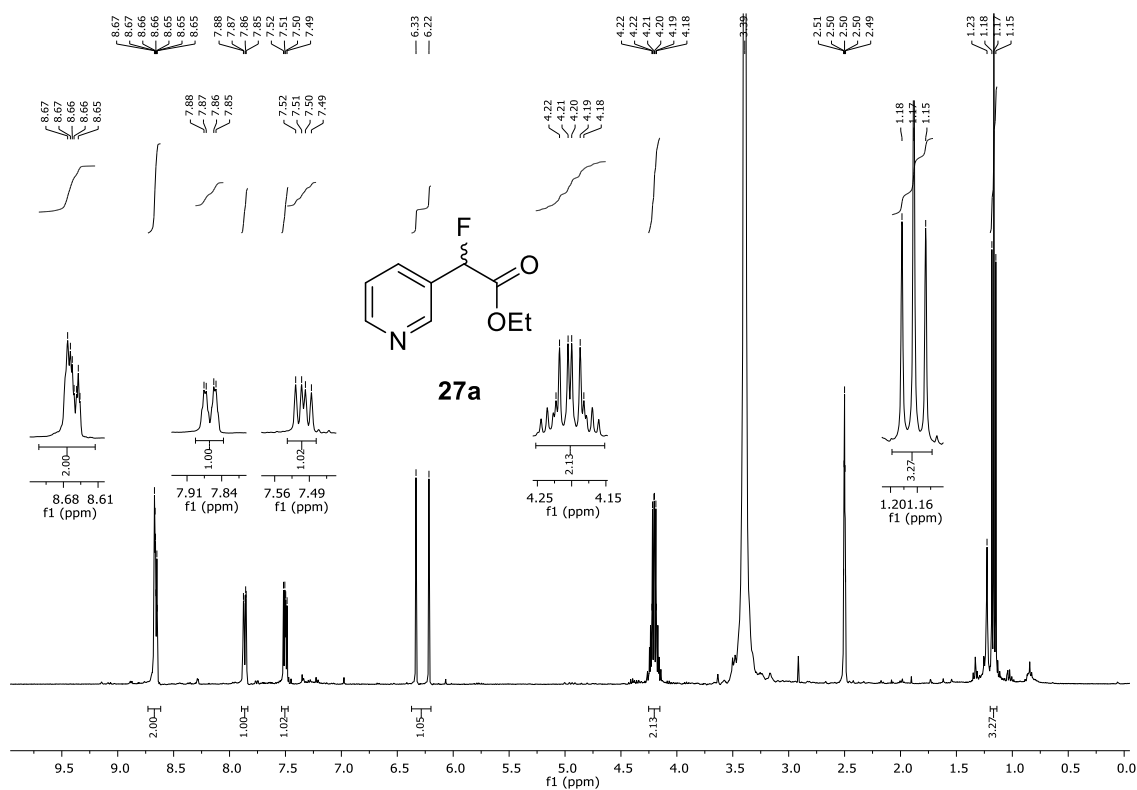
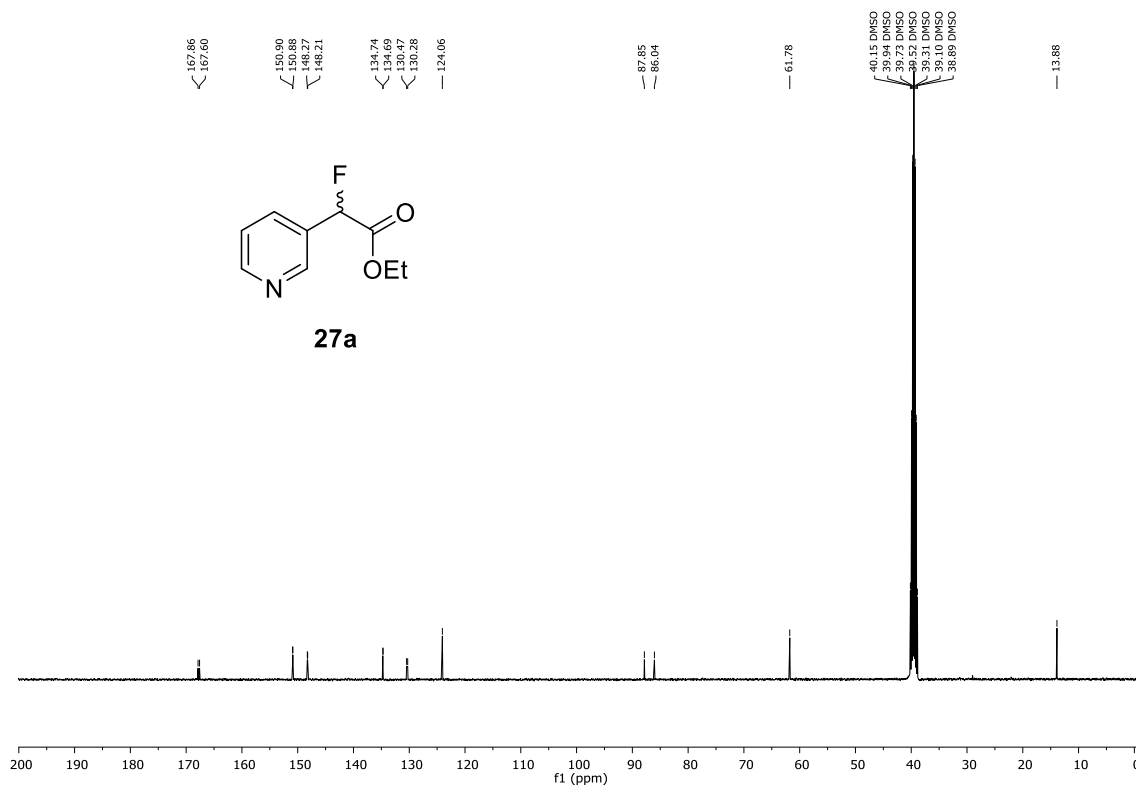
ZHANG, Z. et al. Iodine-Catalyzed Direct C–H Alkenylation of Azaheterocycle N-Oxides with Alkenes. **Organic Letters**, v. 19, n. 3, p. 440-443, 2017.

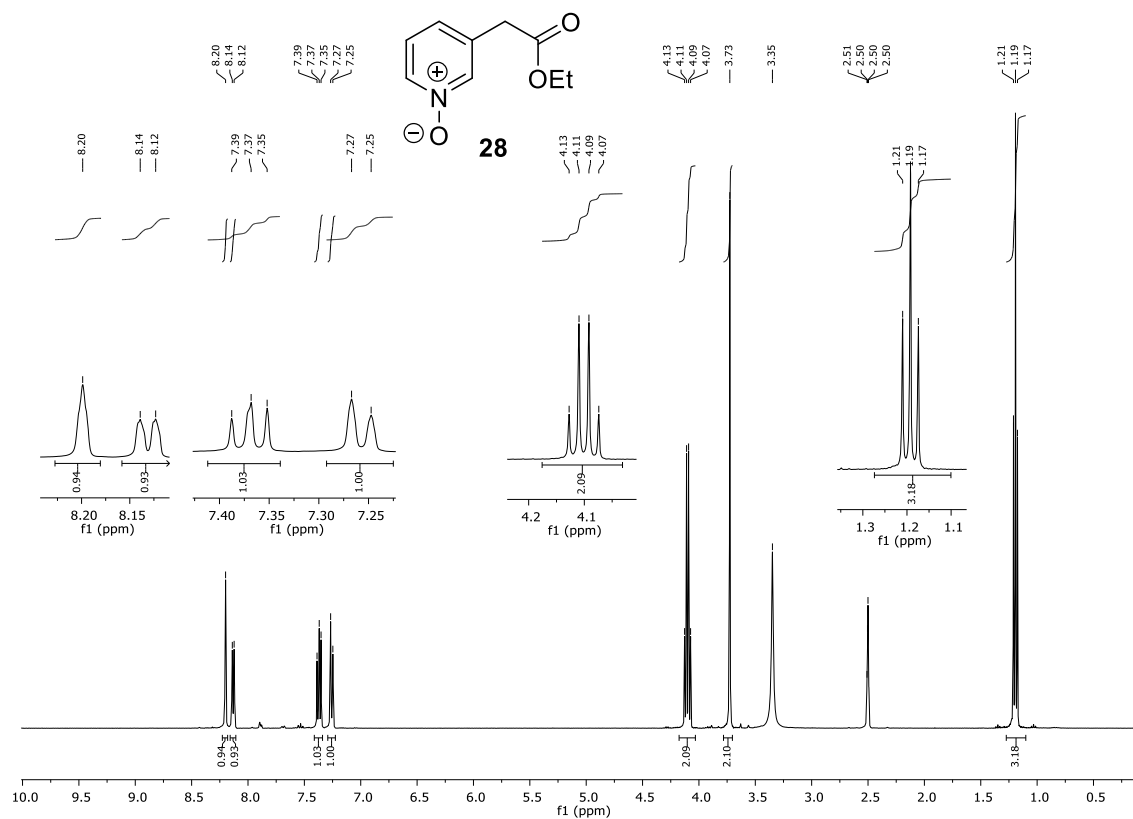
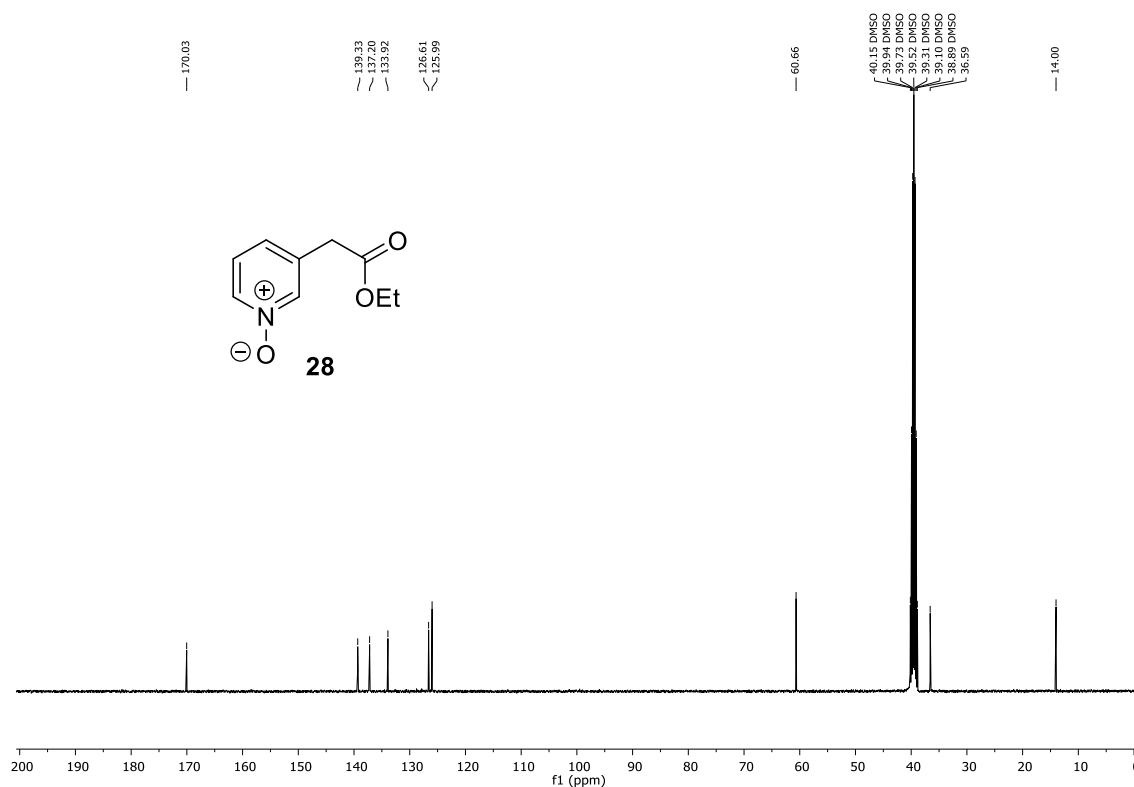
ZHENG, Z. B. et al. Improved Synthesis of 1-Chloro-6-methoxy-isoquinolin-3-ol and Its Derivatives. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 7, p. 1264-1272, 2009.

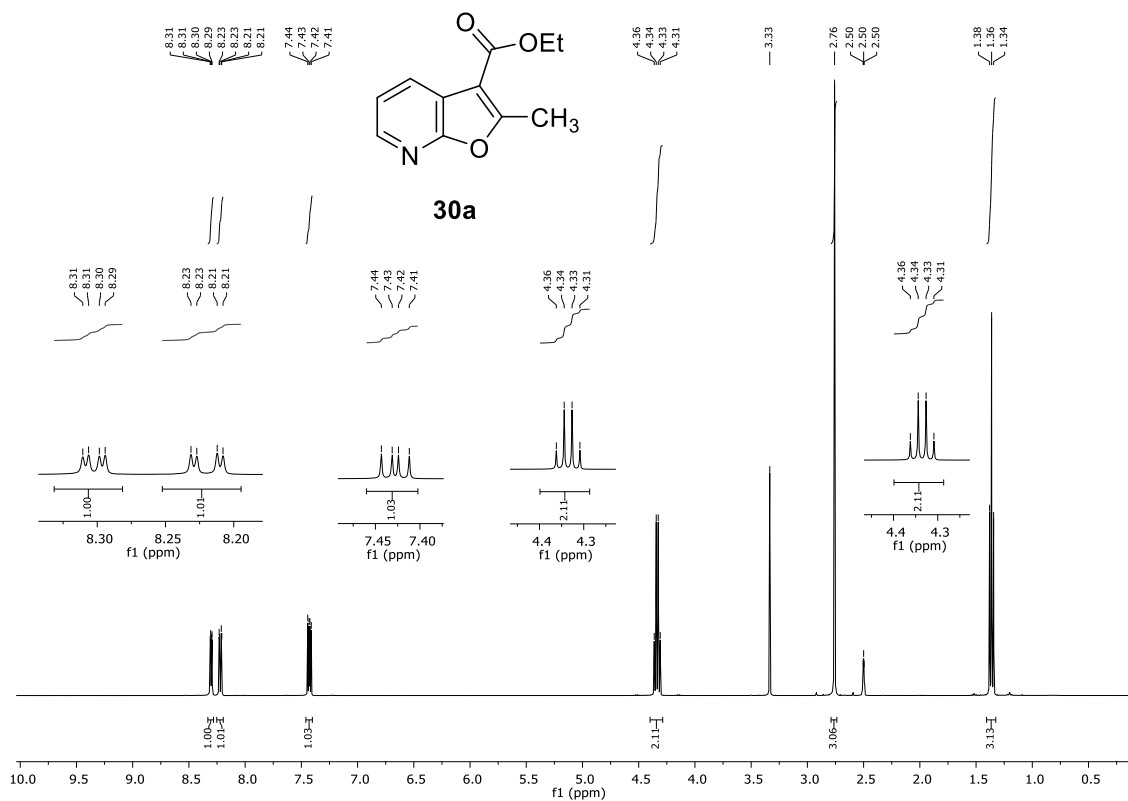
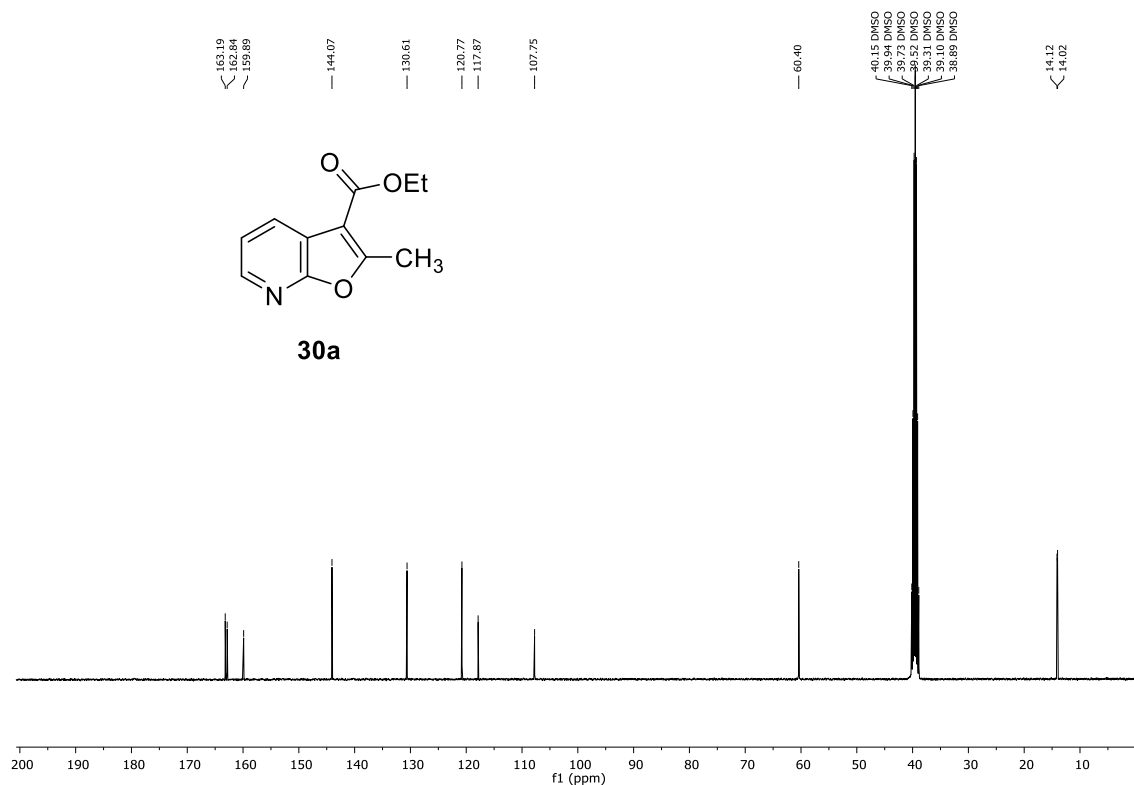
ZHOU, G. et al. Selective Fluorination of 4-Substituted 2-Aminopyridines and Pyridin-2(1H)-ones in Aqueous Solution. **Organic Letters**, v. 20, n. 16, p. 4858-4861, 2018.

***APÊNDICES***

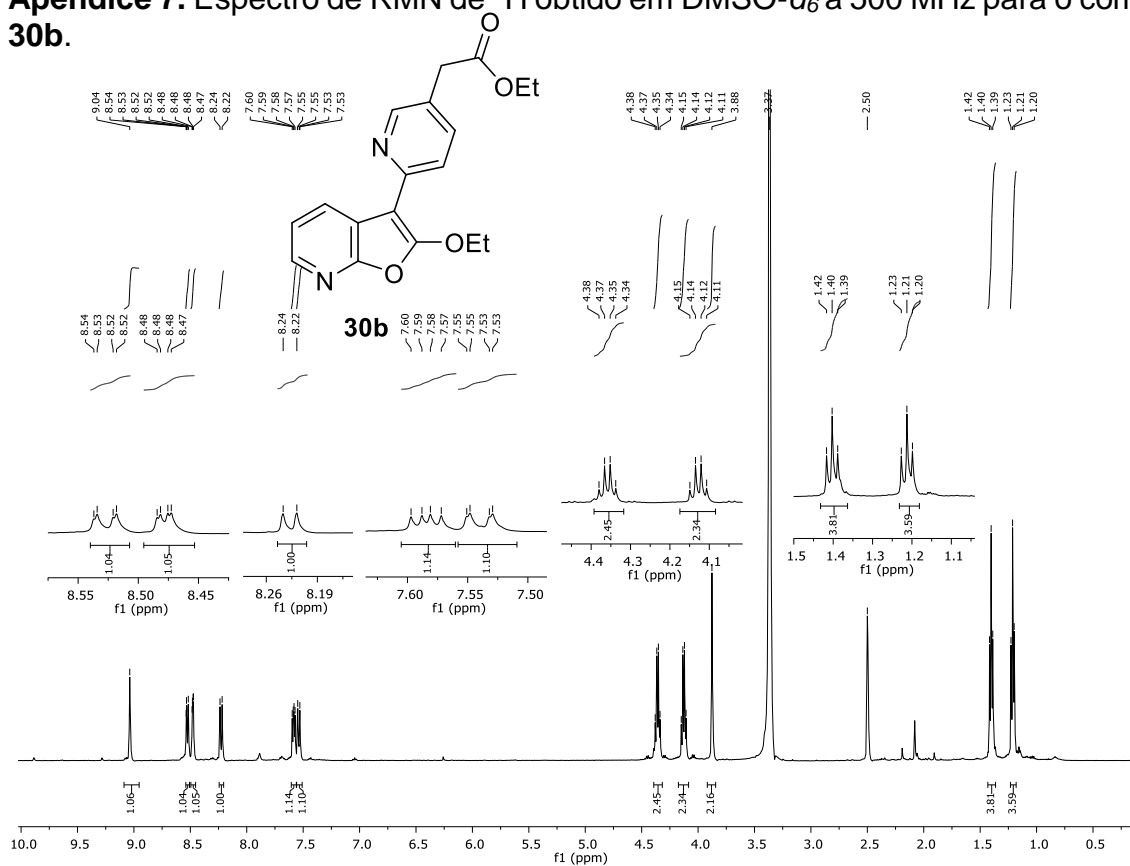
---

**Apêndice 1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **27a**.**Apêndice 2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **27a**.

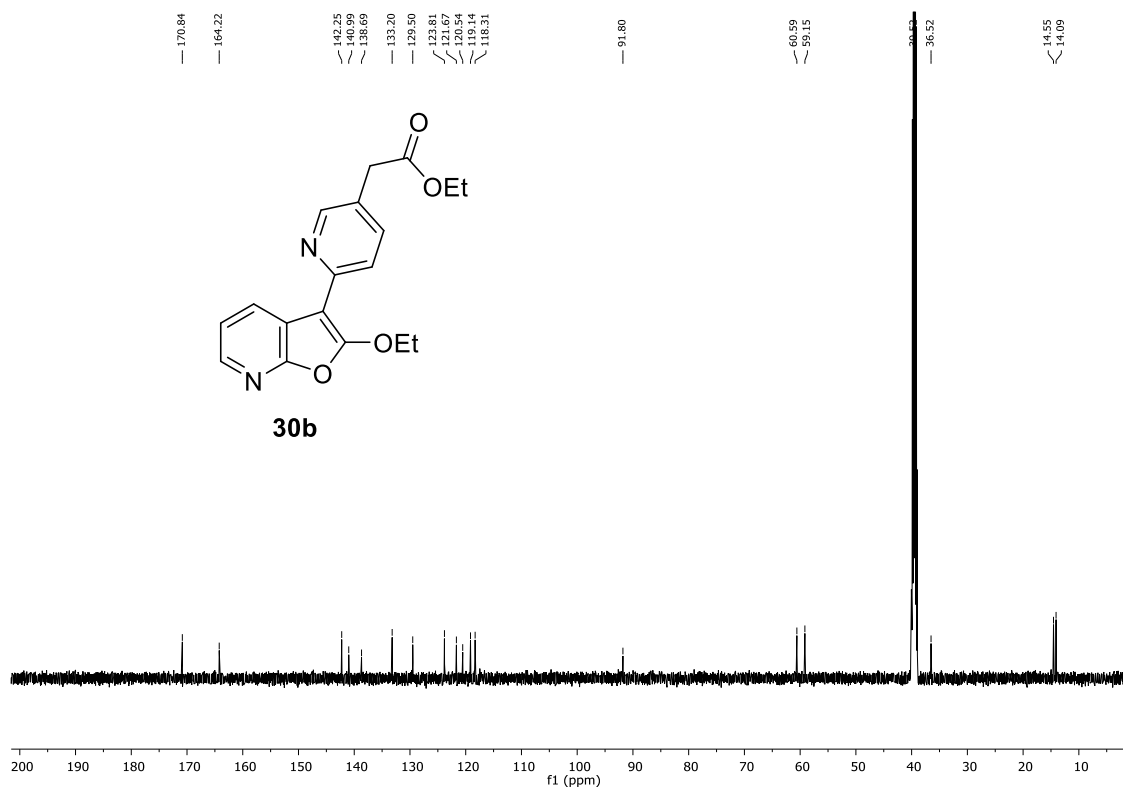
**Apêndice 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **28**.**Apêndice 4.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **28**.

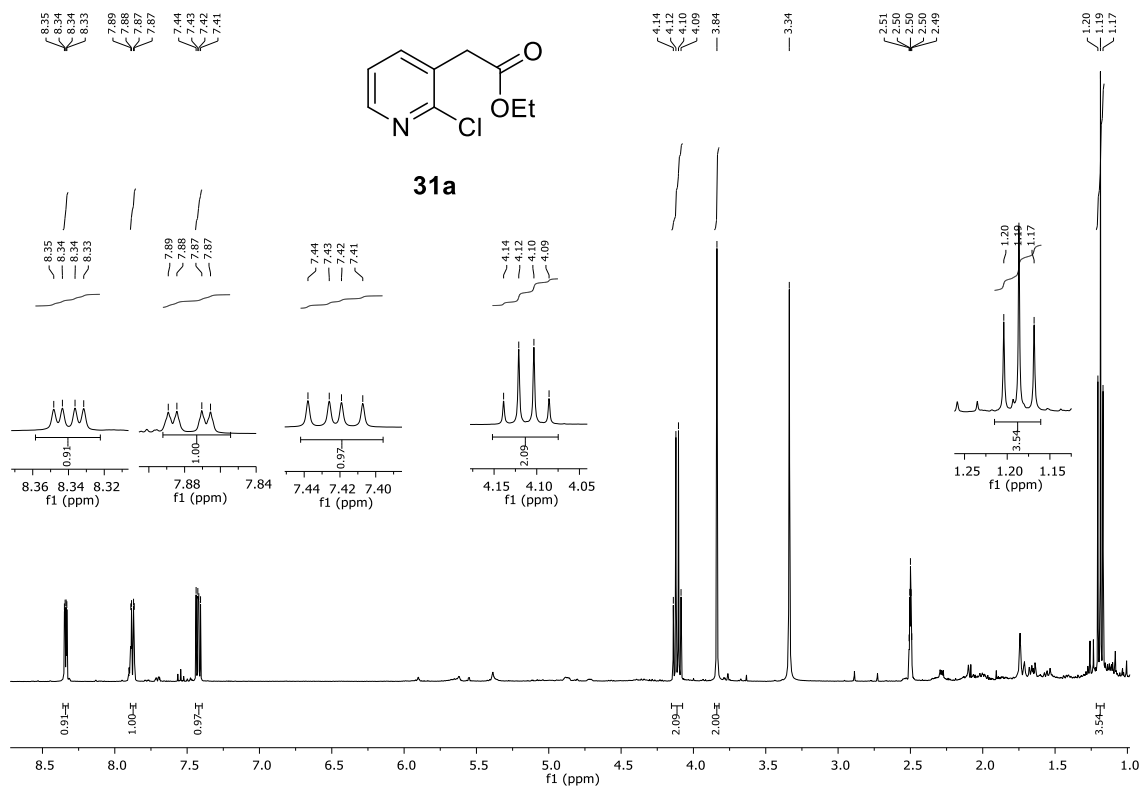
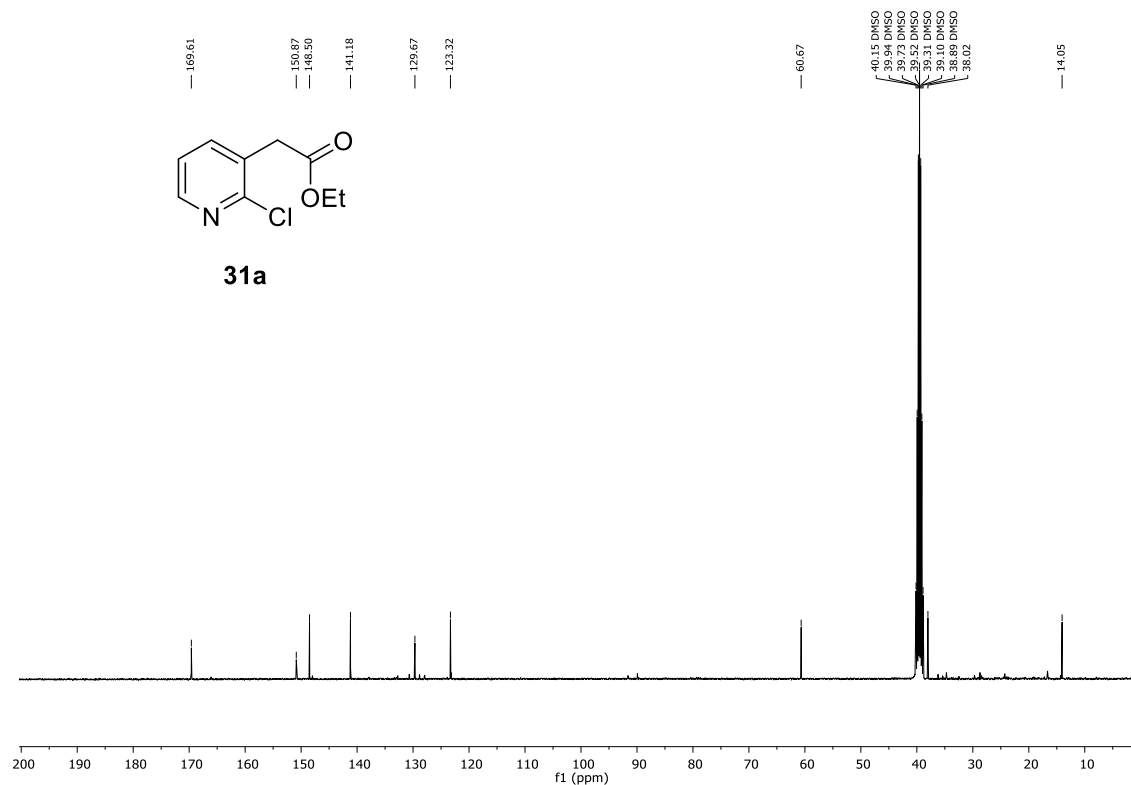
**Apêndice 5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **30a**.**Apêndice 6.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **30a**.

**Apêndice 7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 500 MHz para o composto **30b**.

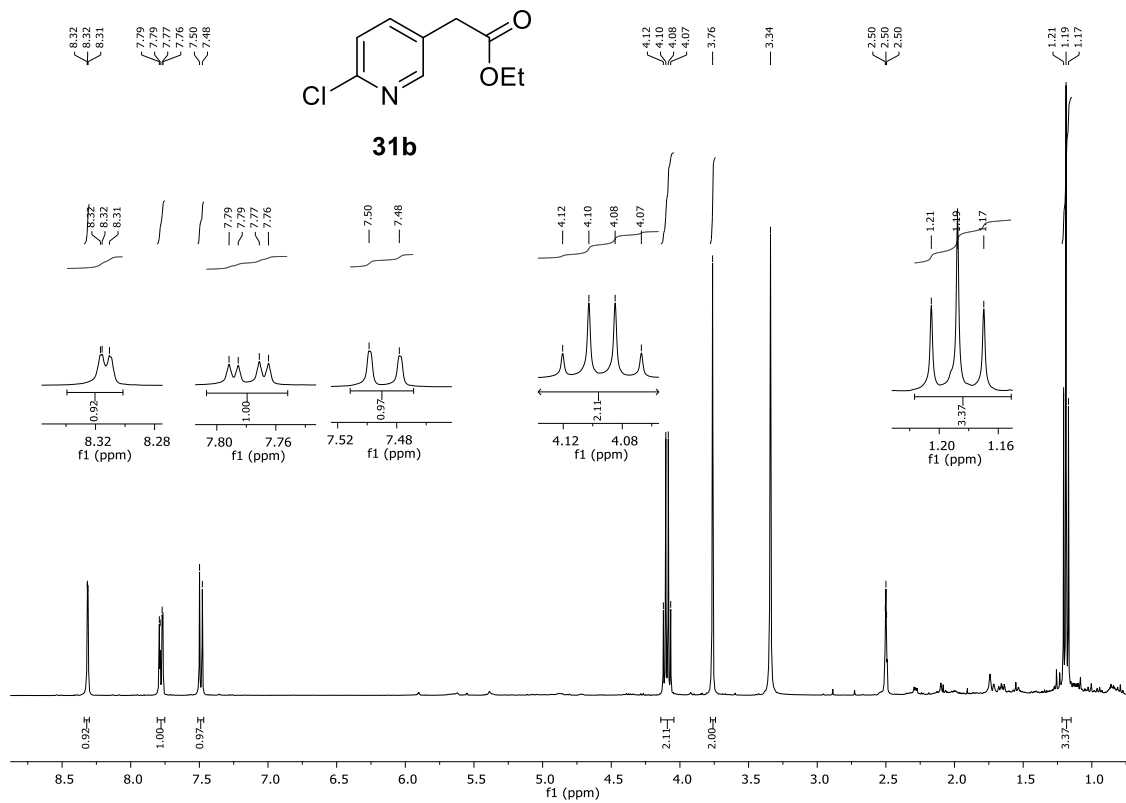
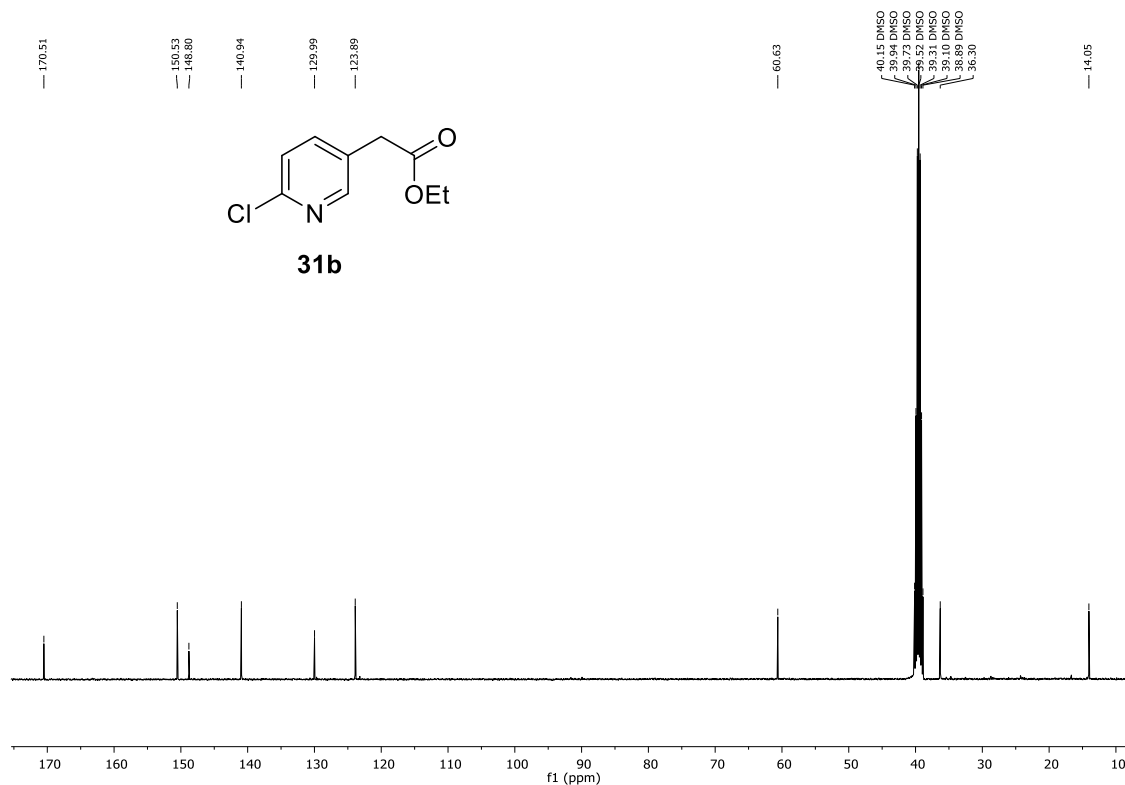


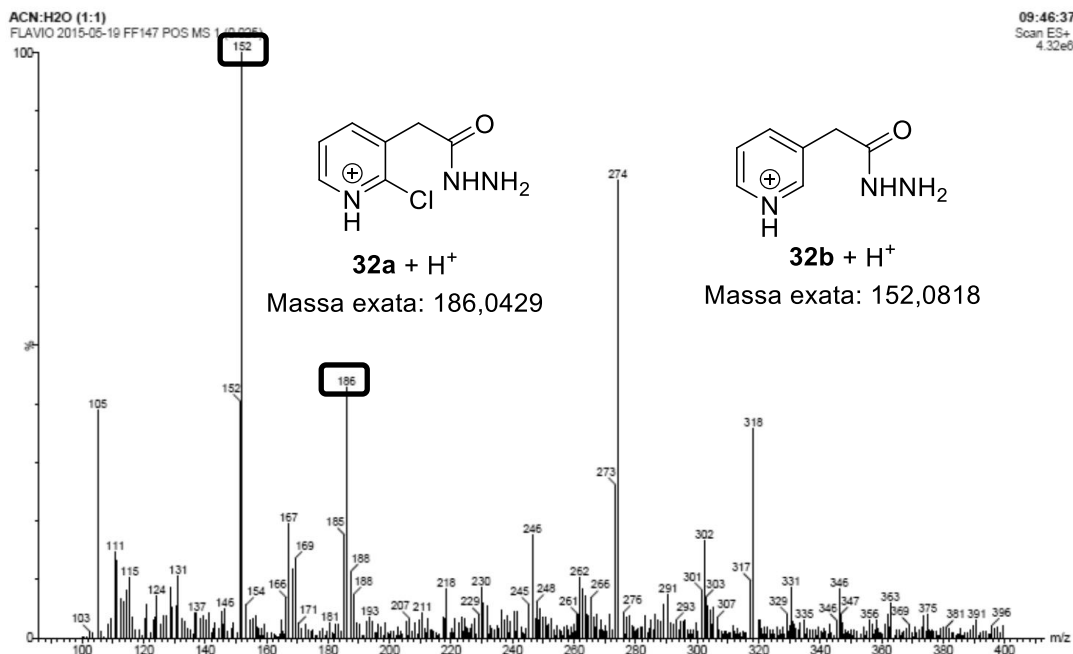
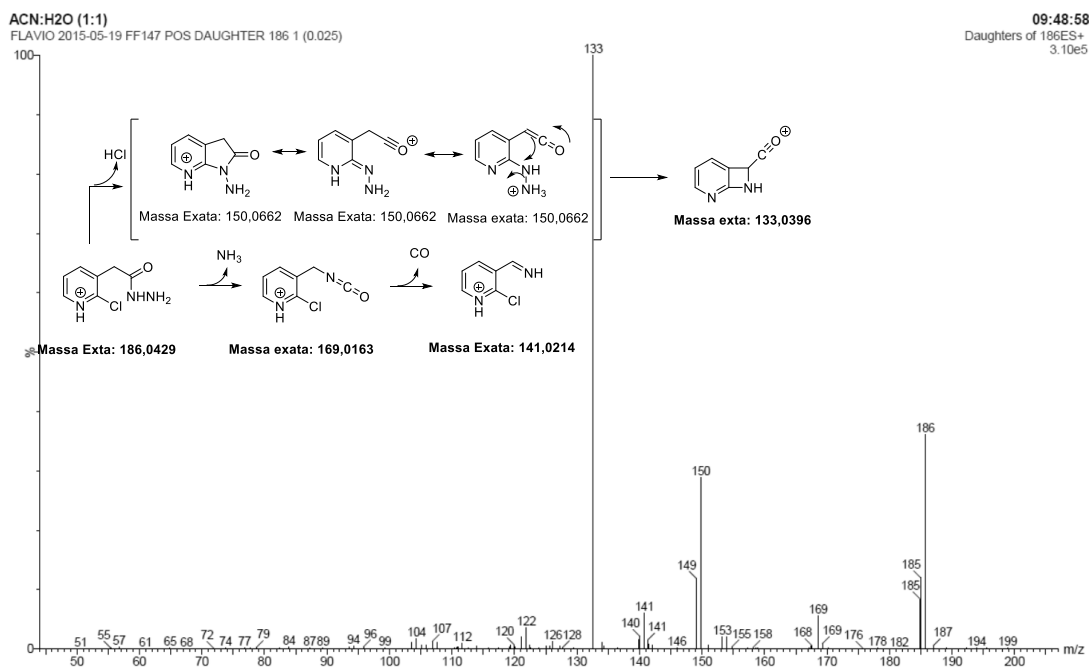
**Apêndice 8.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 126 MHz para o composto **30b**.



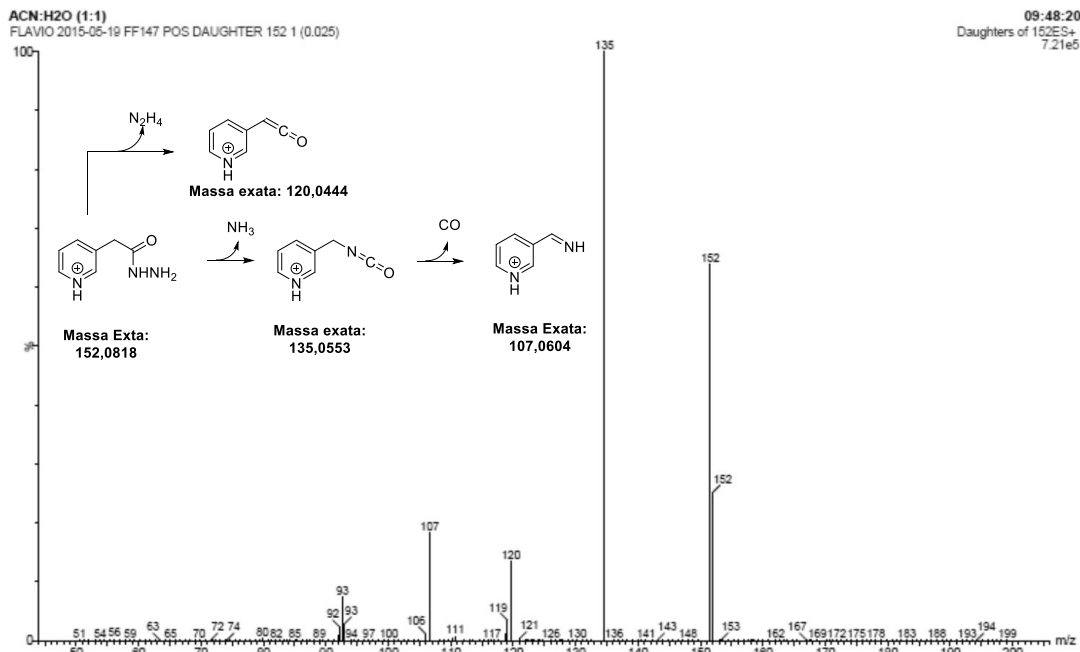
**Apêndice 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **31a**.**Apêndice 10.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **31a**.



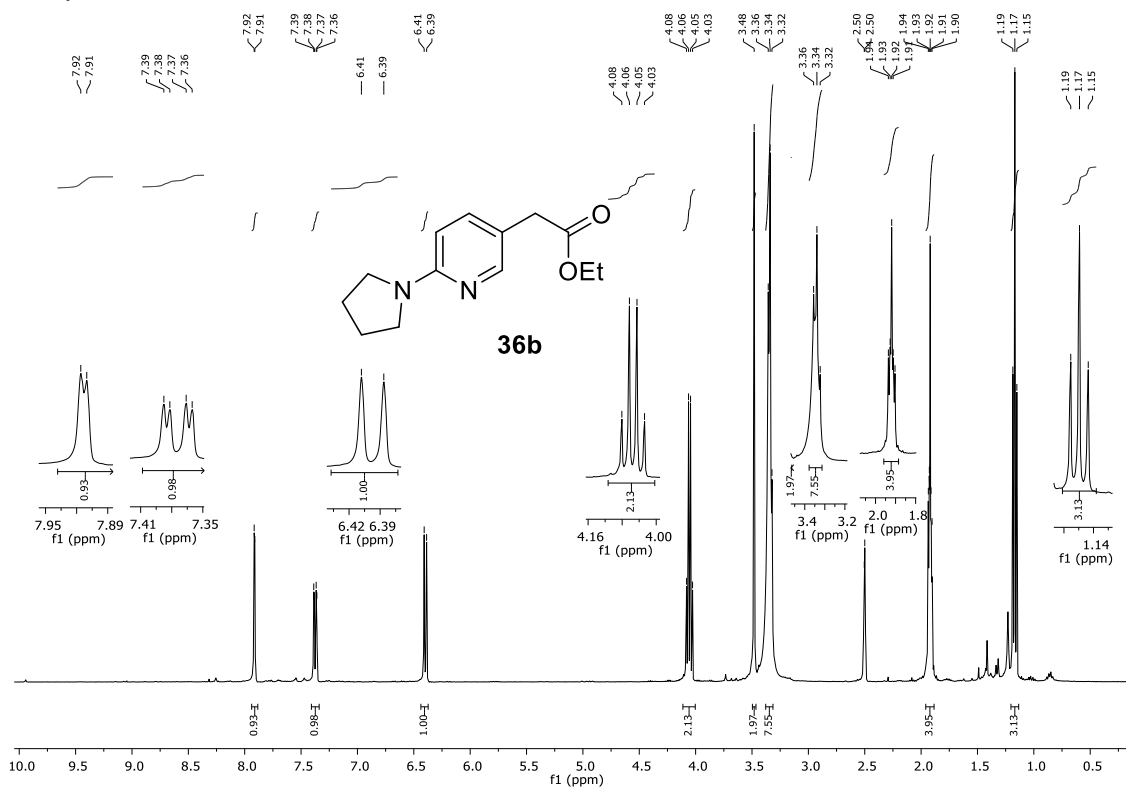
**Apêndice 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **31b**.**Apêndice 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **31b**.

**Apêndice 13.** Espectro de massas ESI da mistura reacional da reação entre hidrazina e **31a**.**Apêndice 14.** Espectro de fragmentação do íon  $[M+H]^+$  de  $m/z$  186 referente ao composto **32a**, e proposta de fragmentação.

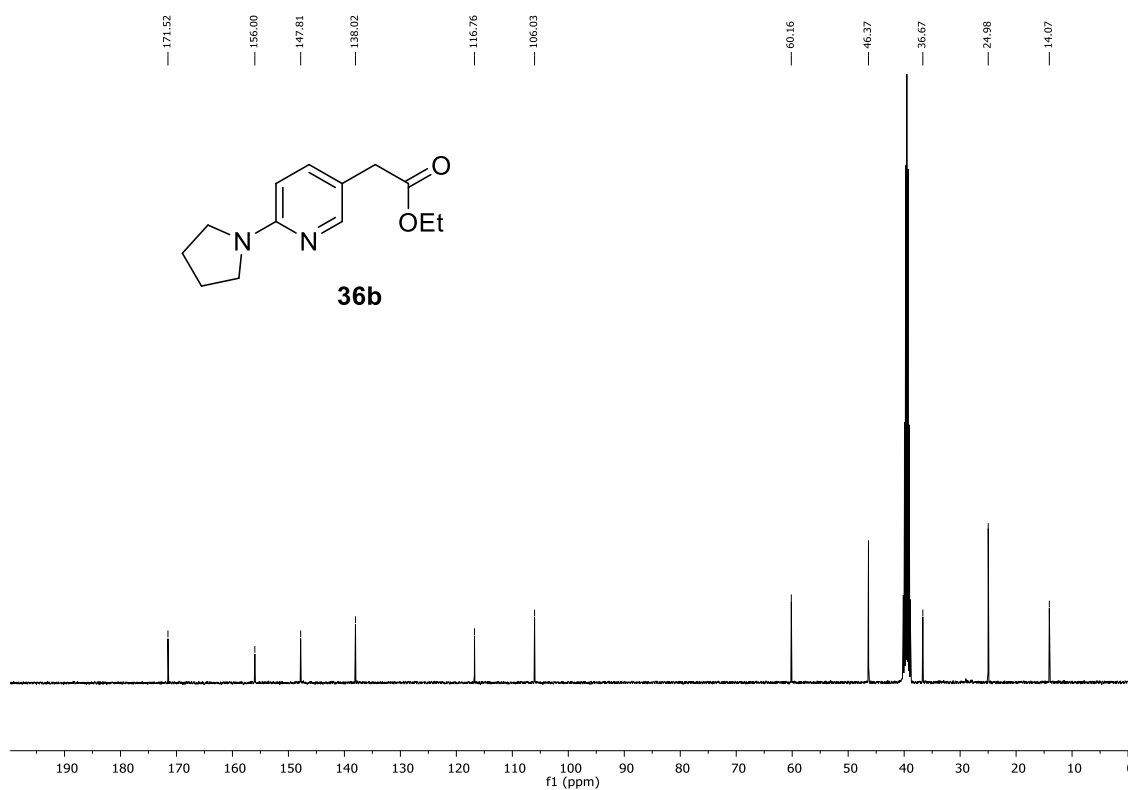
**Apêndice 15.** Espectro de fragmentação do íon  $[M+H]^+$  de  $m/z$  152 referente ao composto **32b**, e proposta de fragmentação.



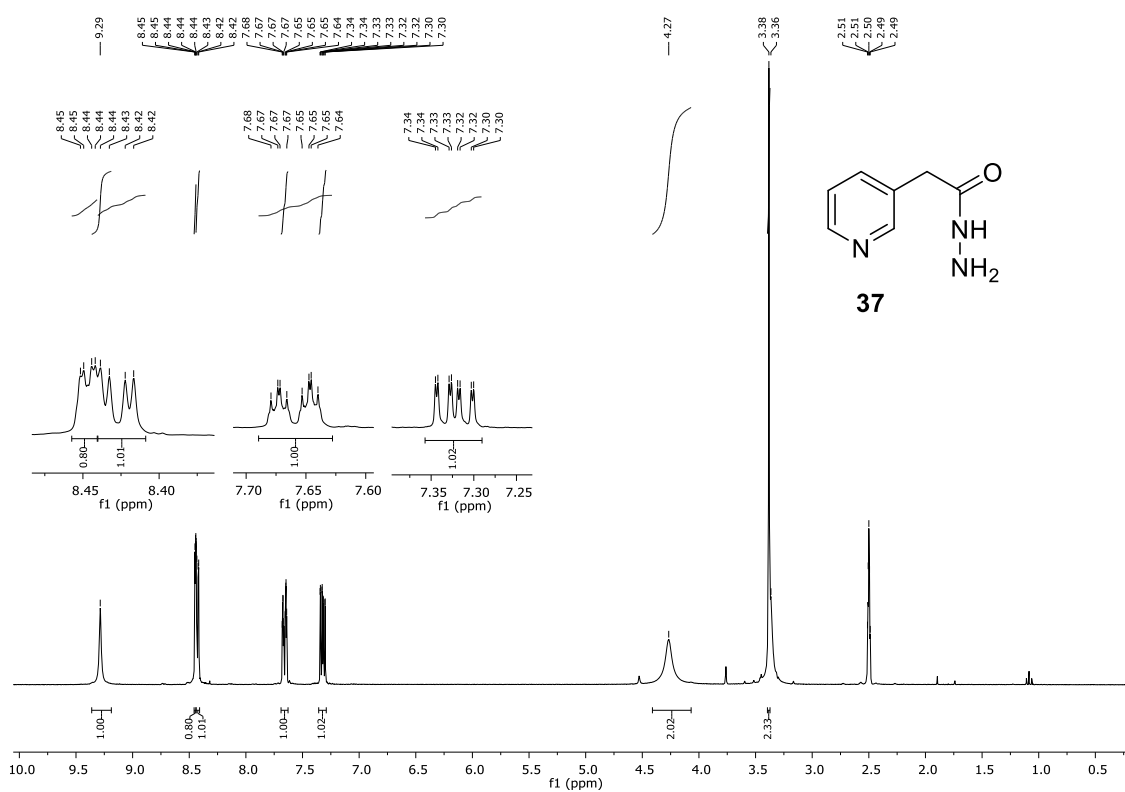
**Apêndice 16.** Espectro de RMN de  $^1H$  obtido em  $DMSO-d_6$  a 400 MHz para o composto **36b**.

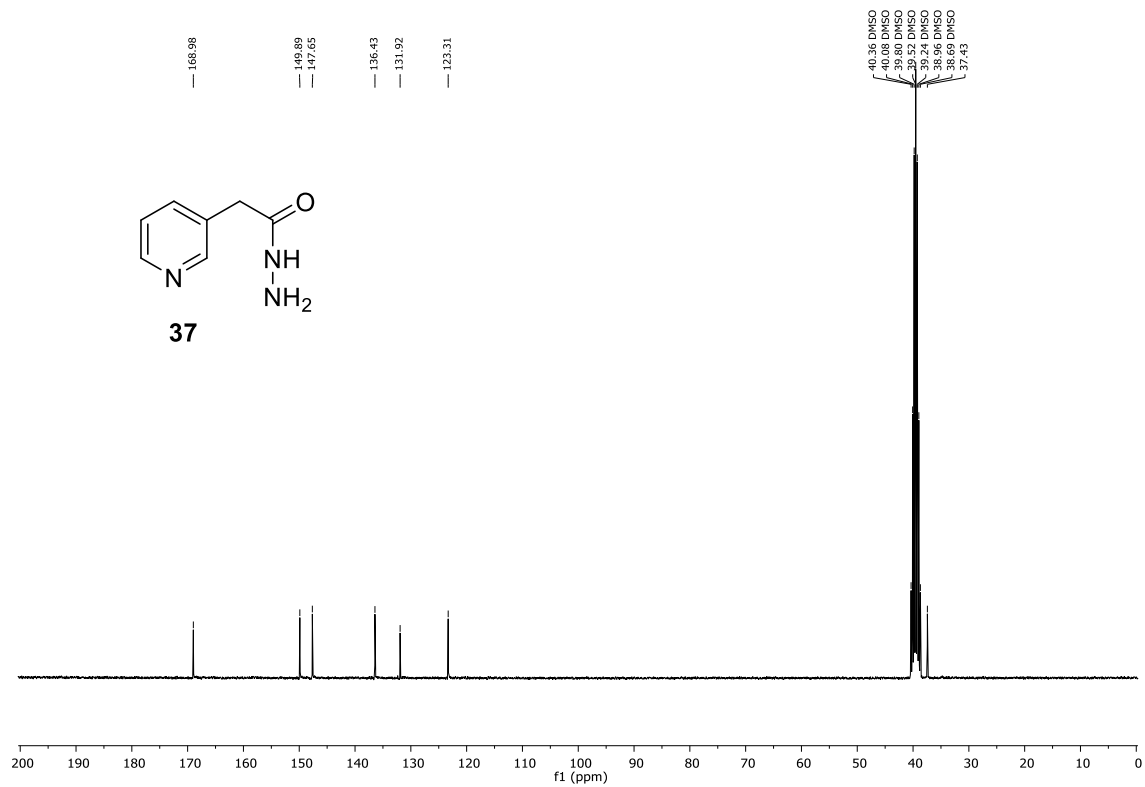
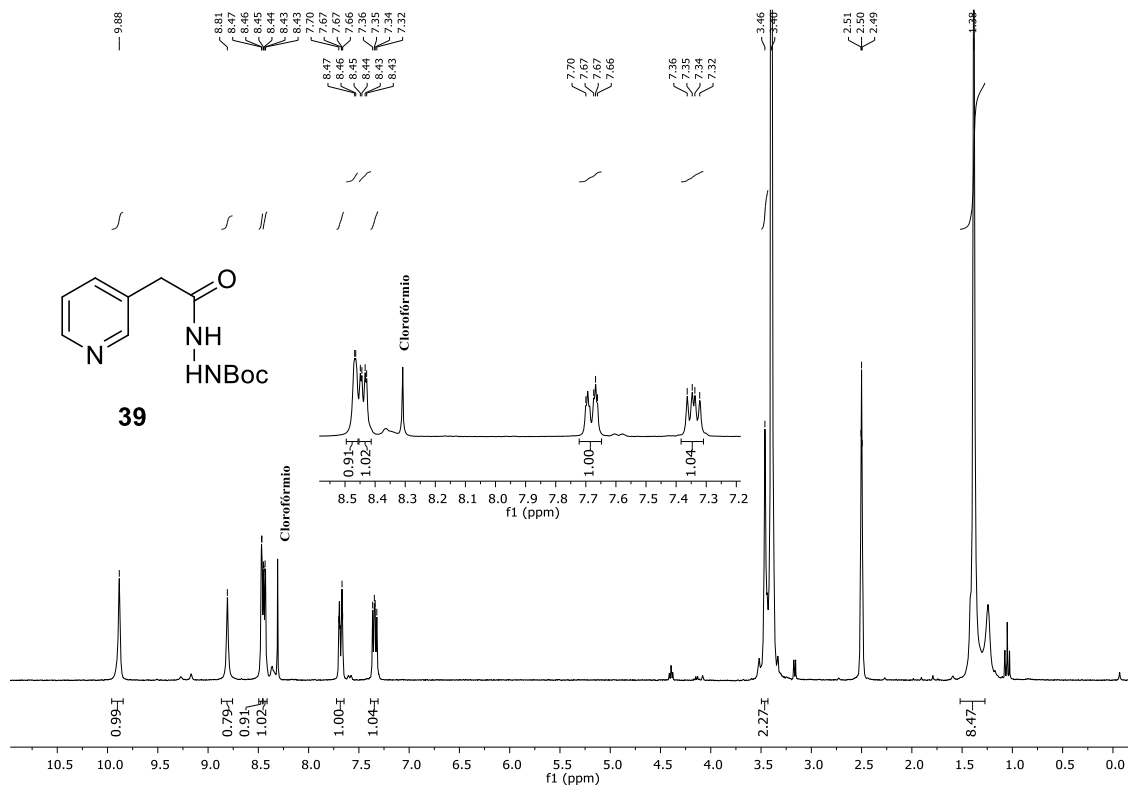


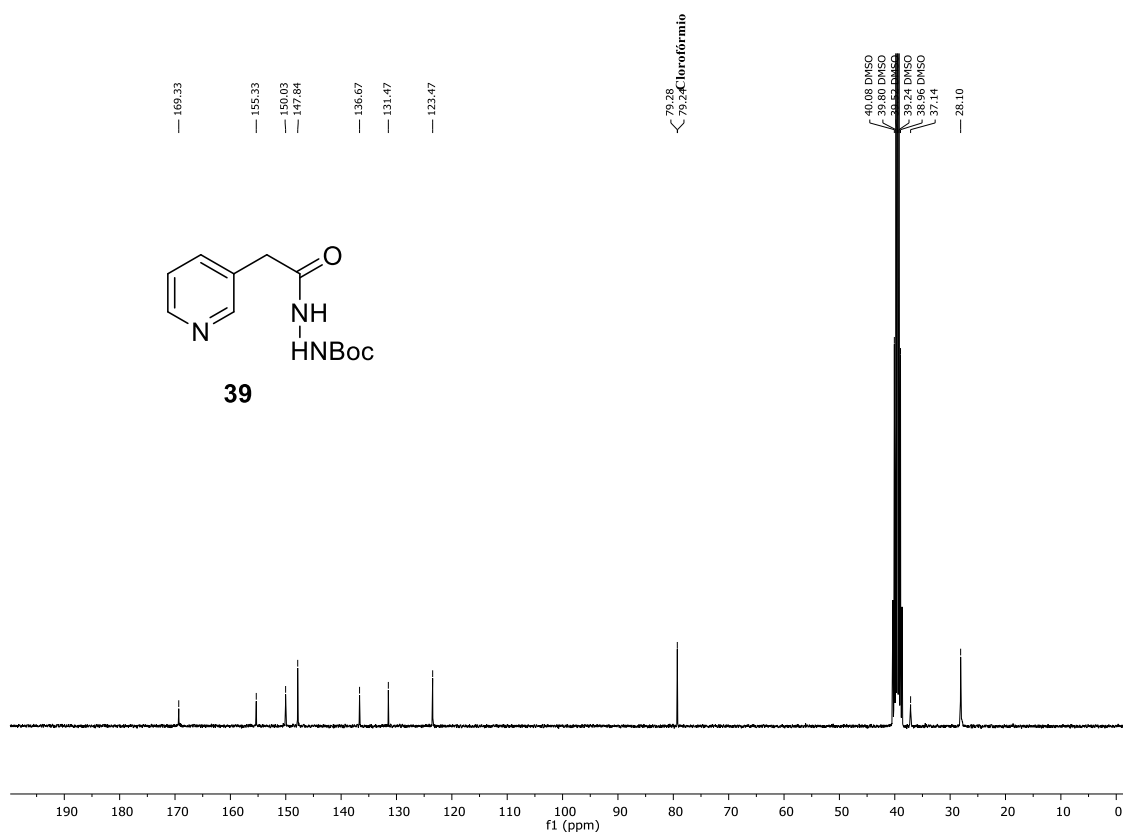
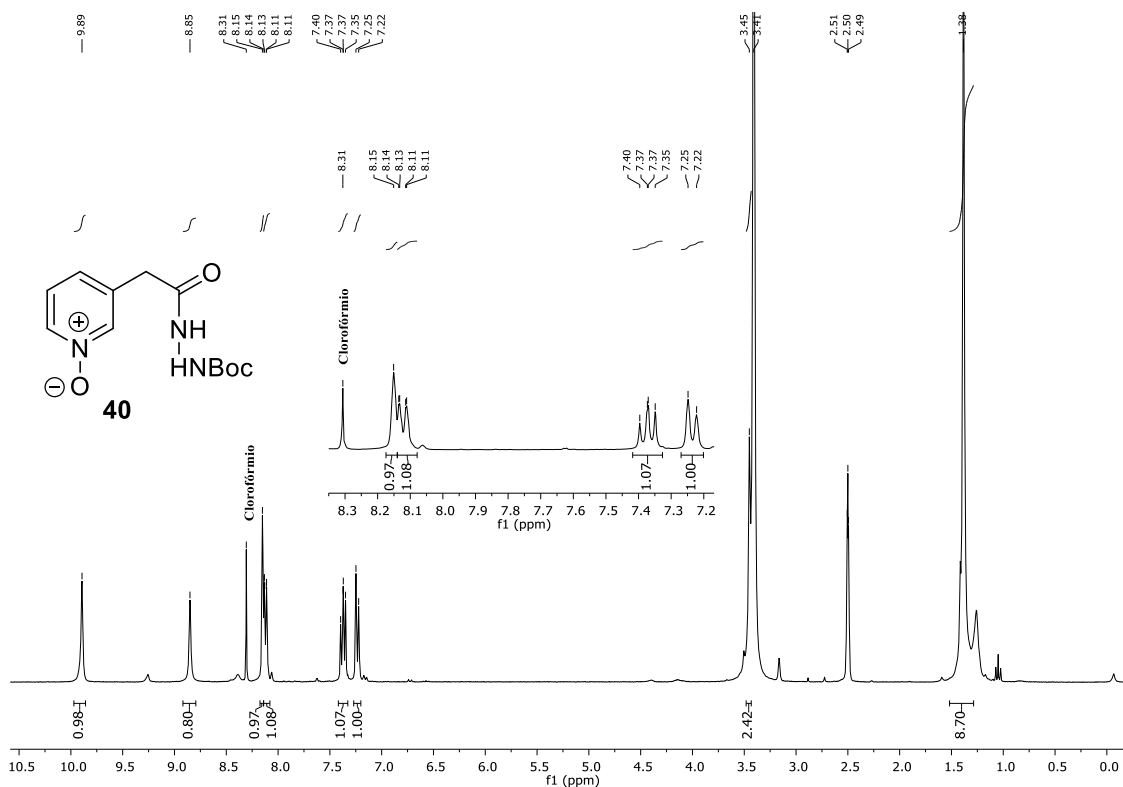
**Apêndice 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **36b**.



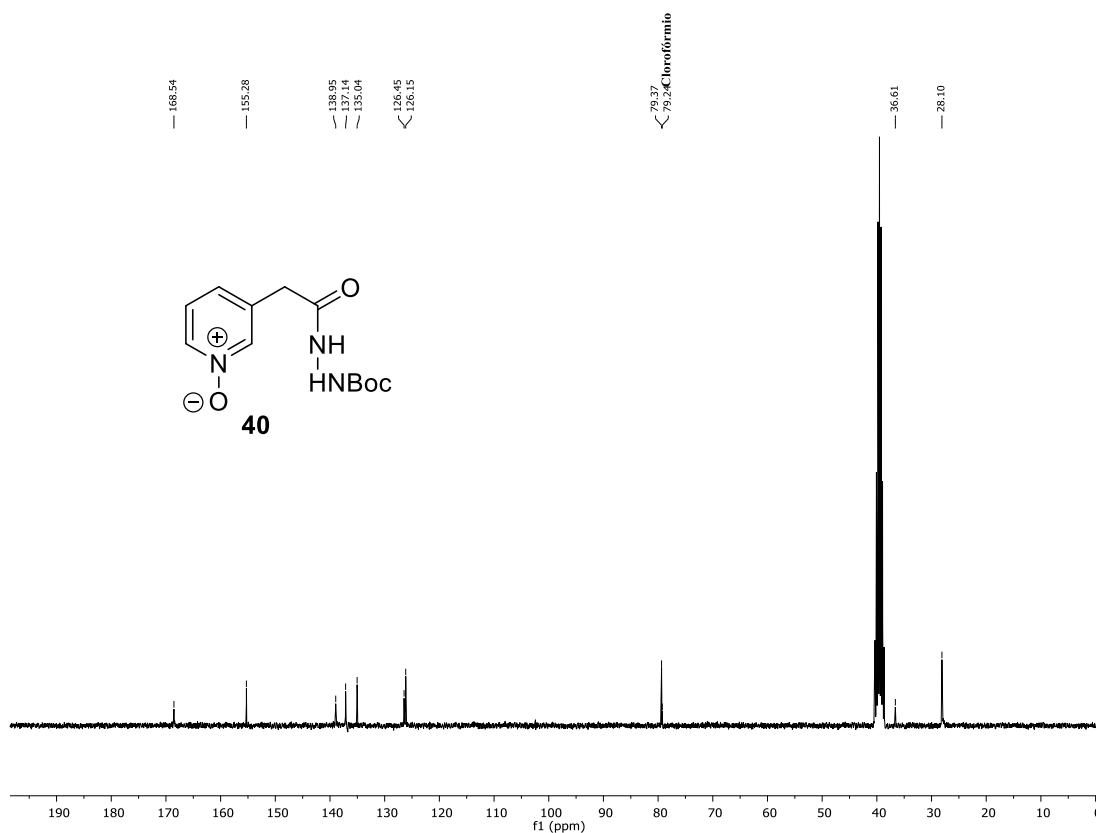
**Apêndice 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **37**.



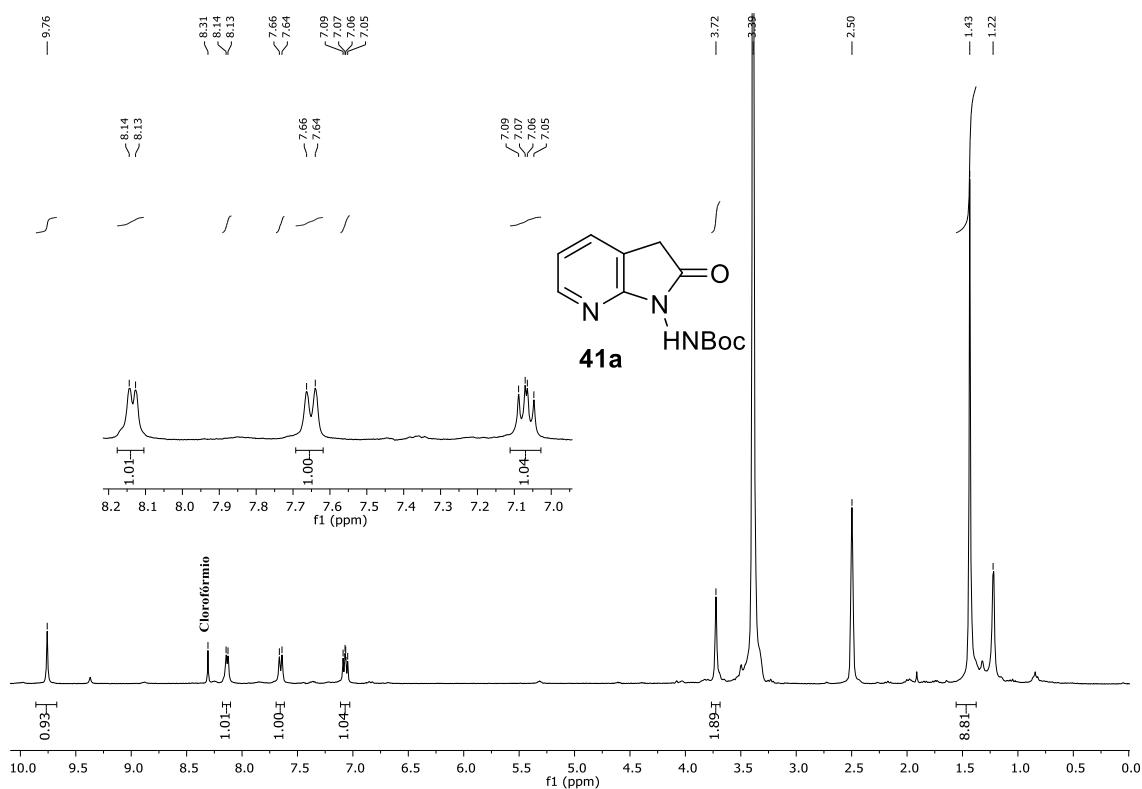
**Apêndice 19.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **37**.**Apêndice 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **39**.

**Apêndice 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **39**.**Apêndice 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **40**.

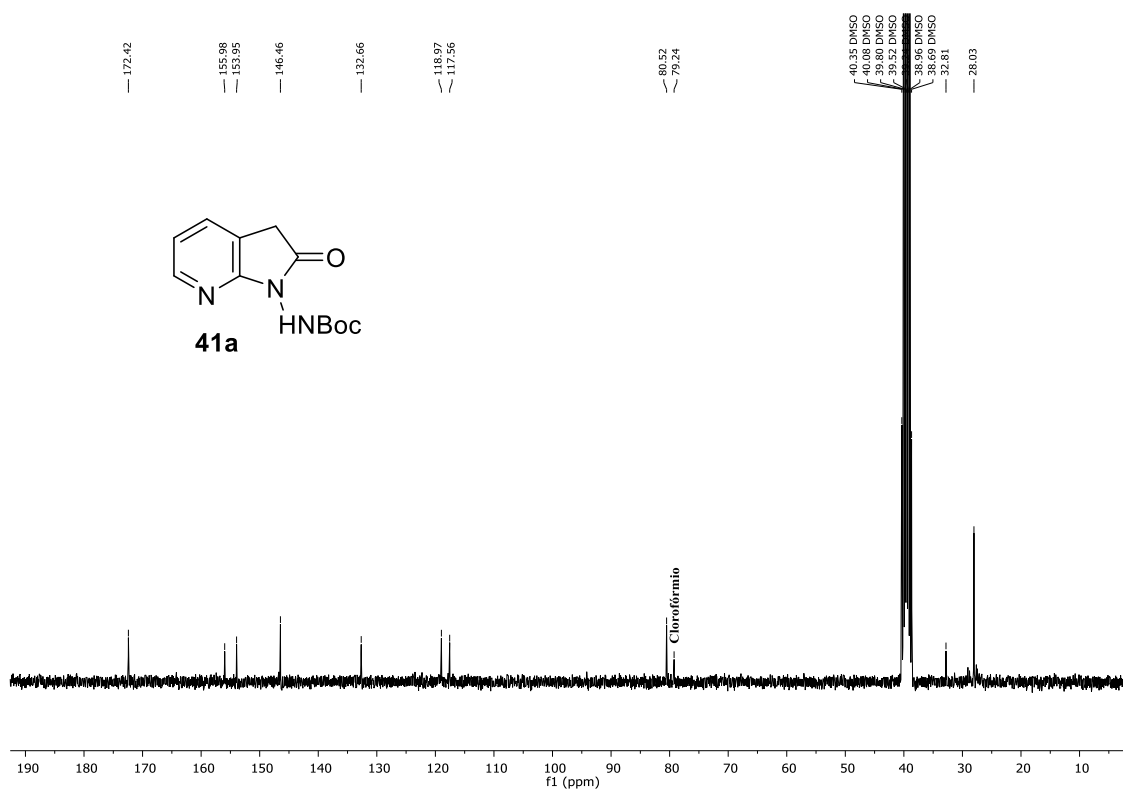
**Apêndice 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **40**.



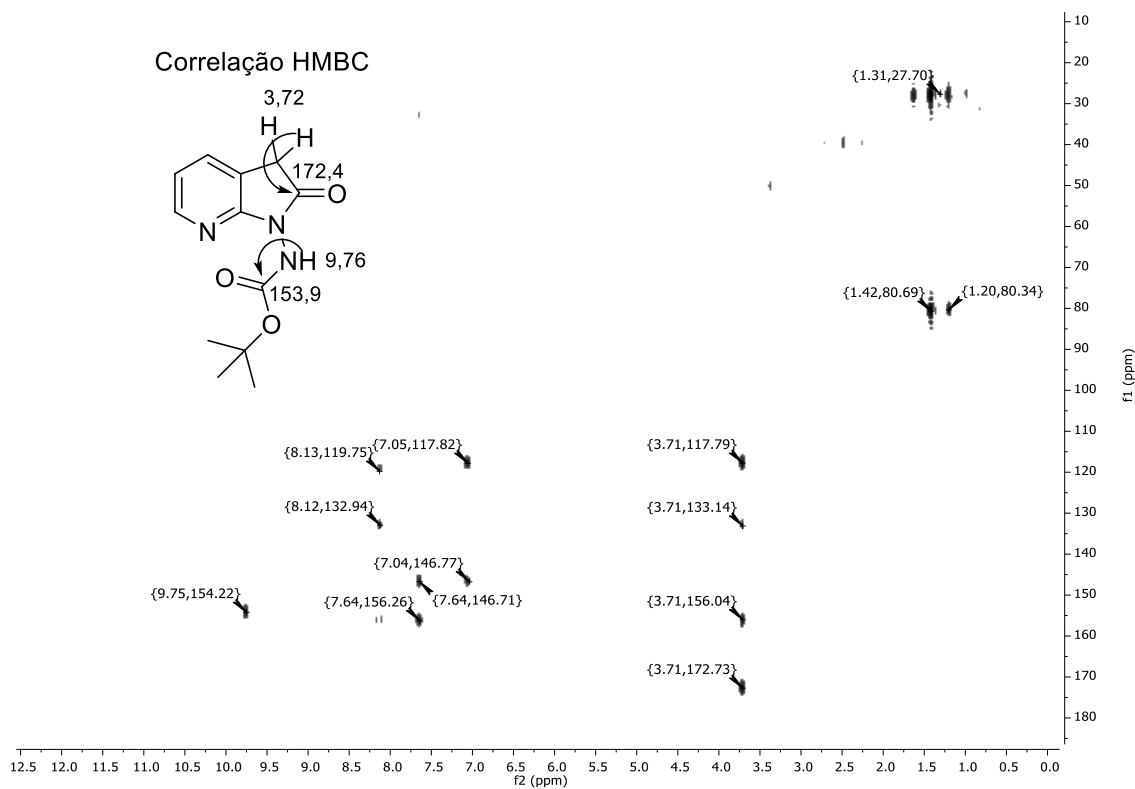
**Apêndice 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **41a**.



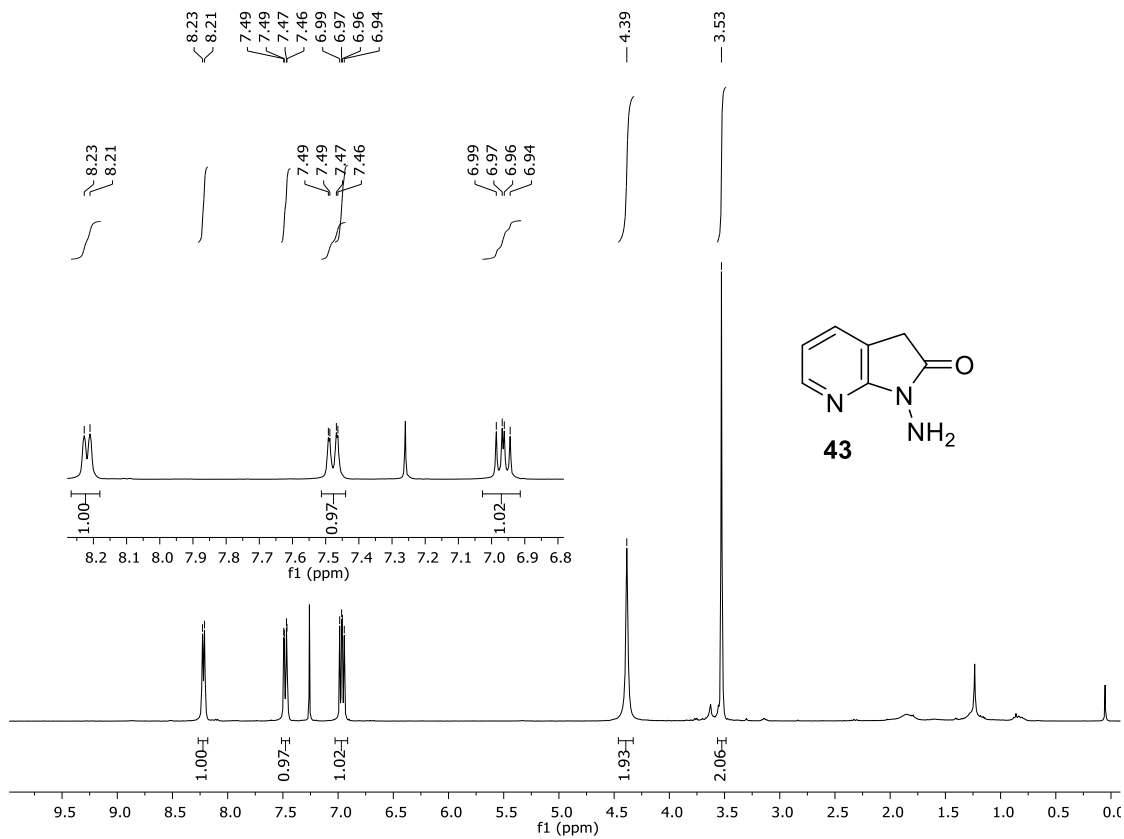
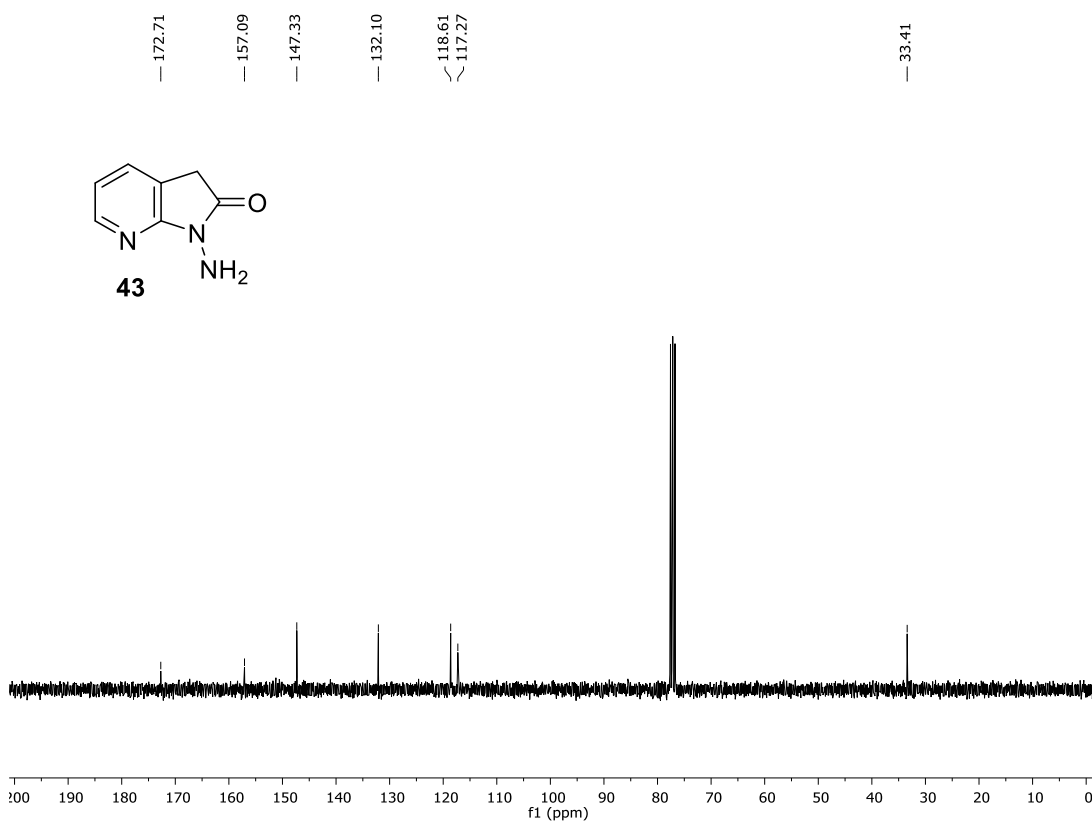
**Apêndice 25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **41a**.

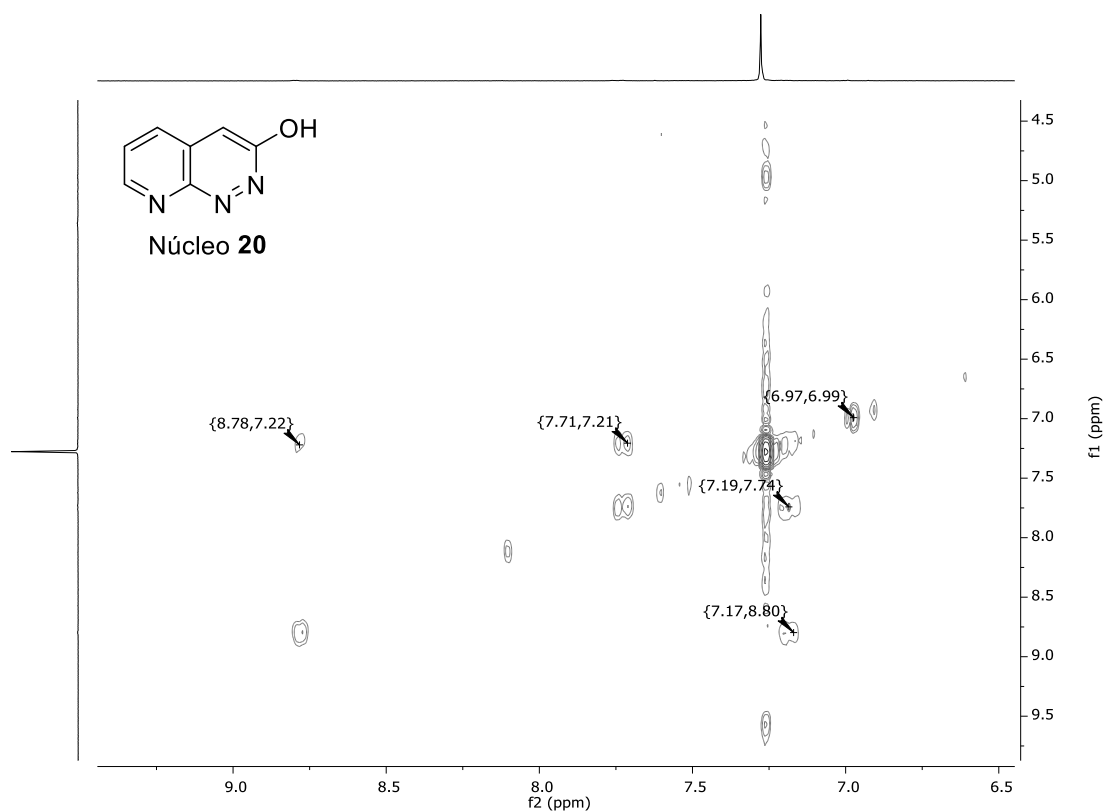
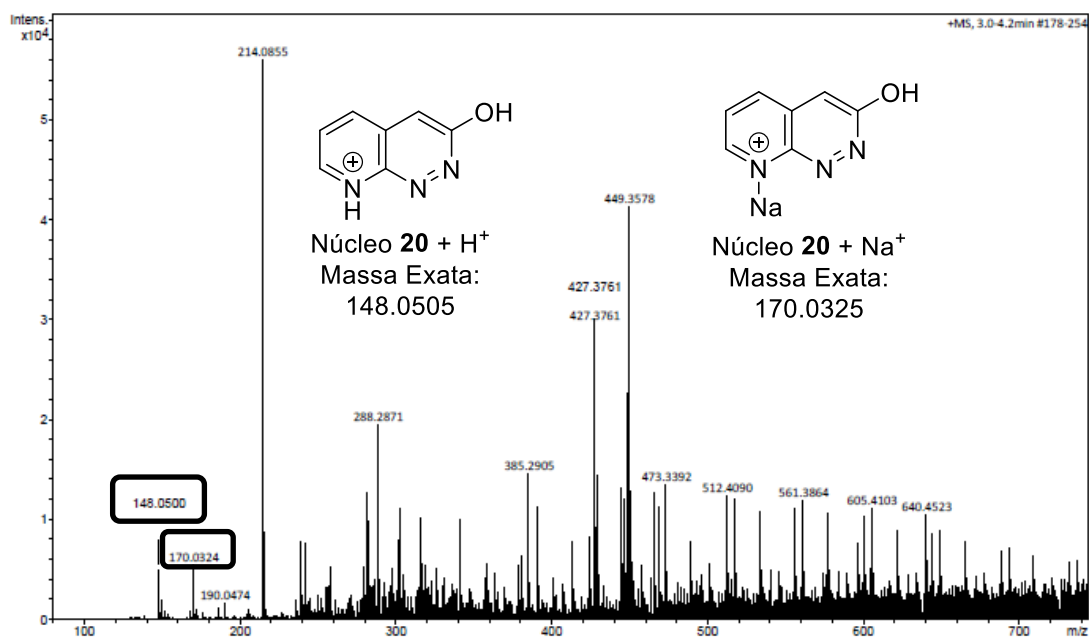


**Apêndice 26.** Mapa de contornos HMBC ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ ) obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **41a**.

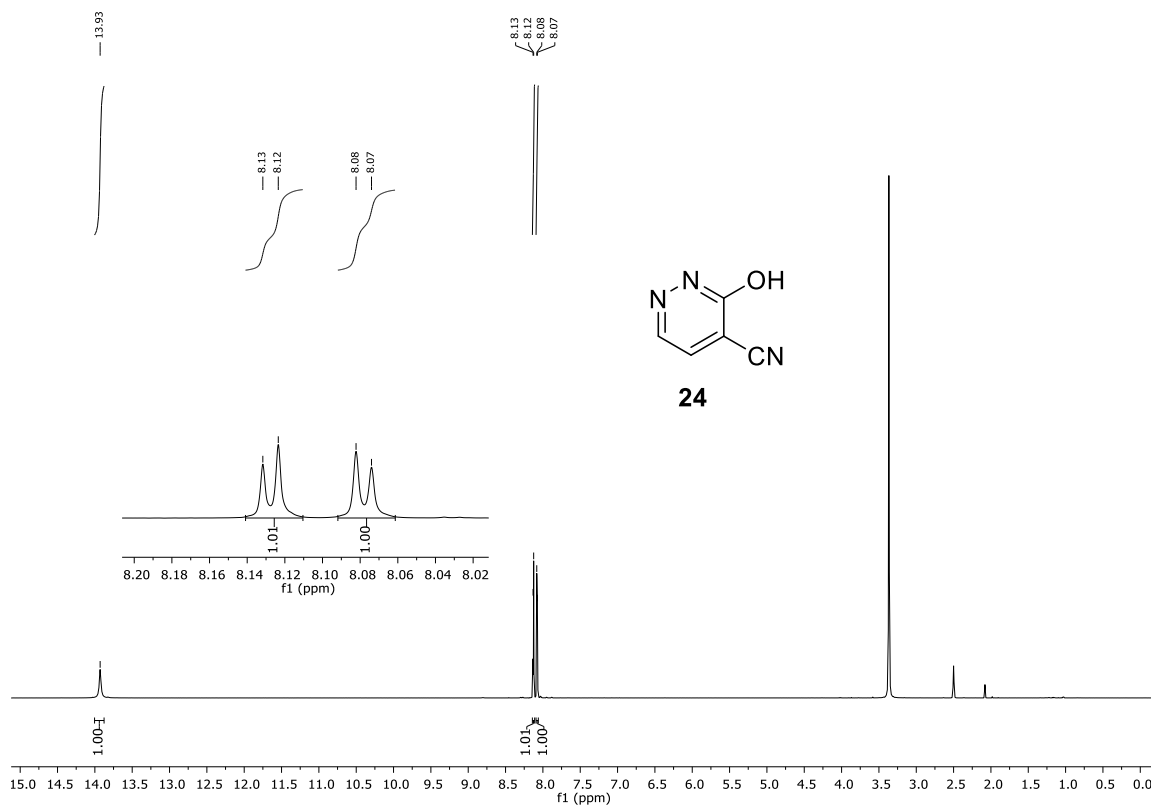




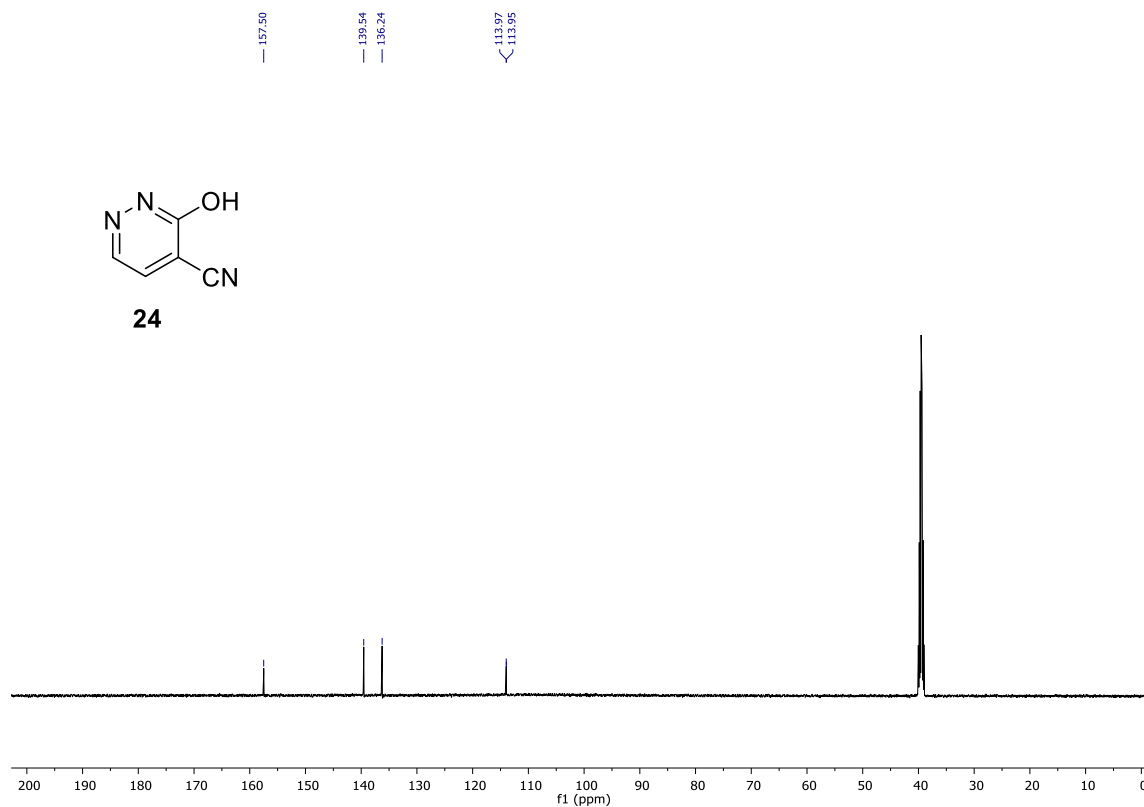
**Apêndice 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **43**.**Apêndice 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **43**.

**Apêndice 29.** Mapa de contornos COSY ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **20**.**Apêndice 30.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **20**.

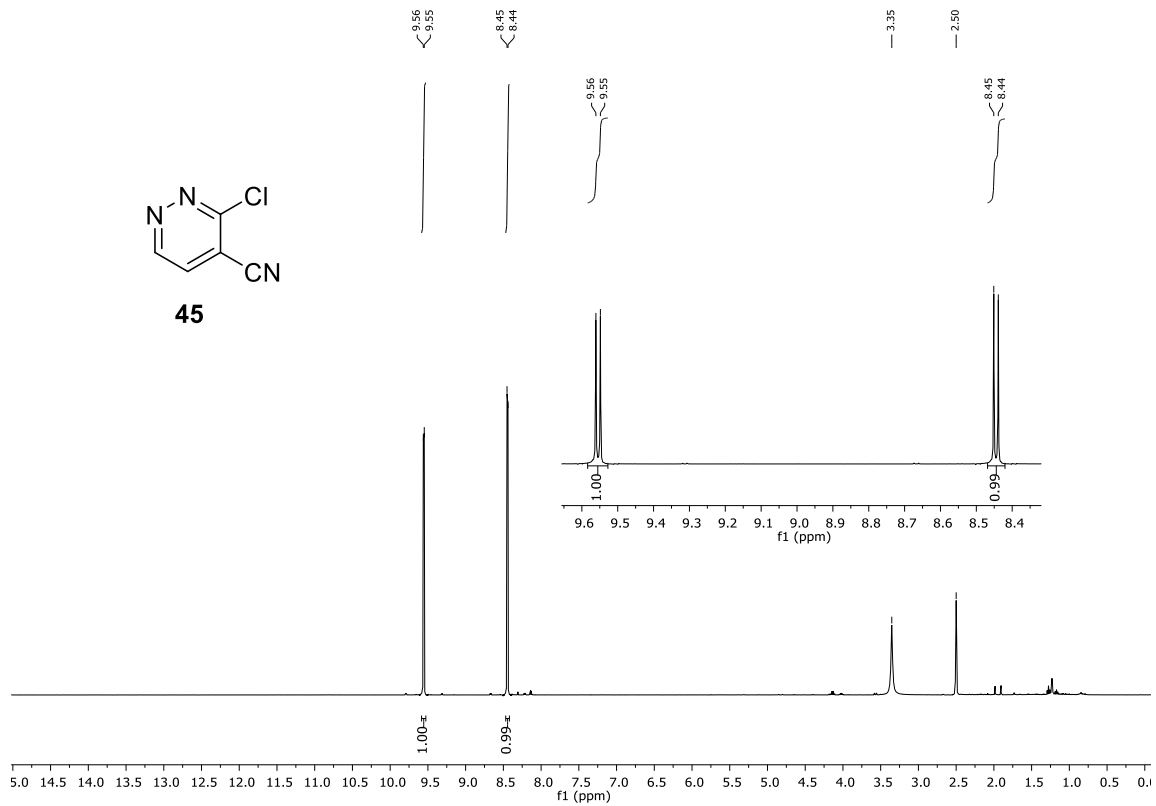
**Apêndice 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 500 MHz para o composto **24**.



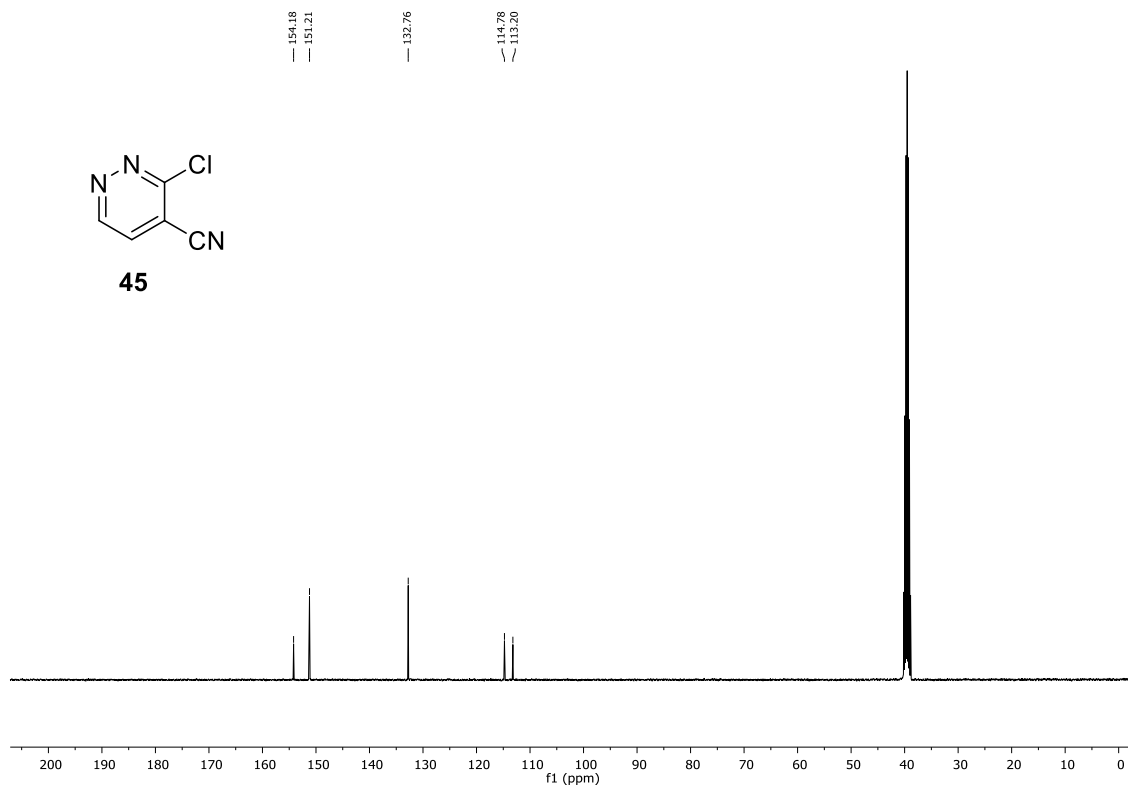
**Apêndice 32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 126 MHz para o composto **24**.

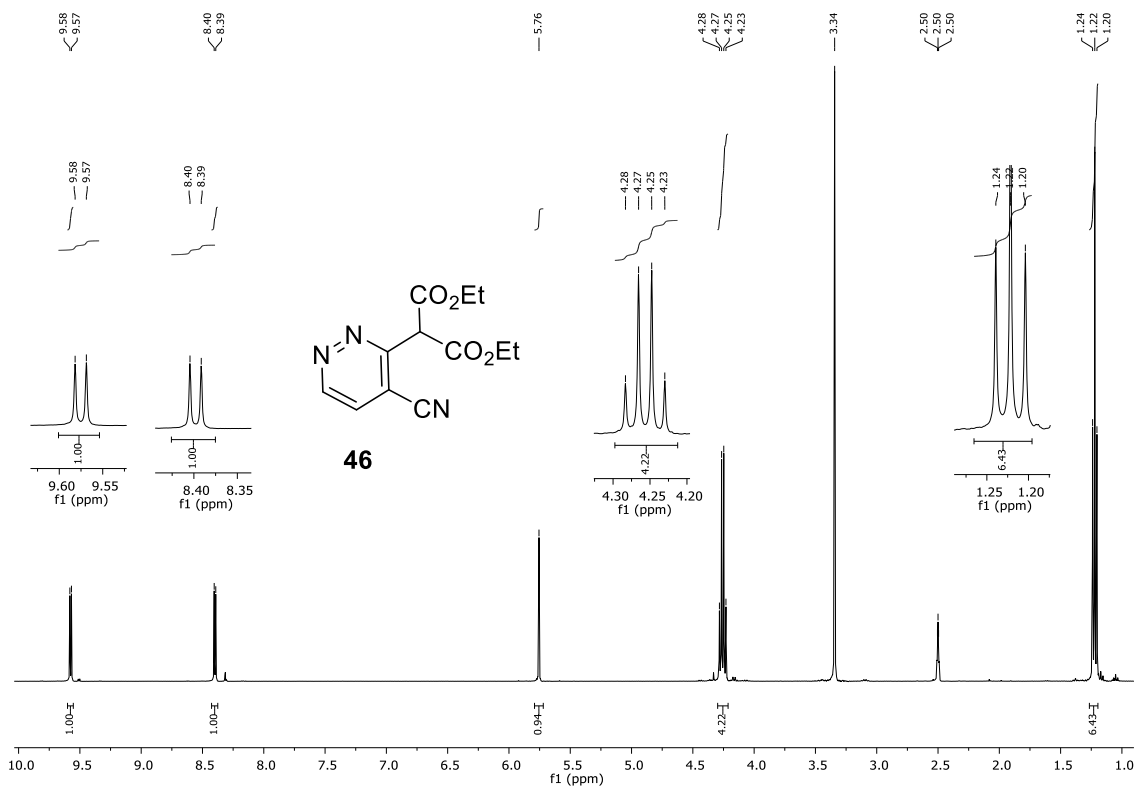
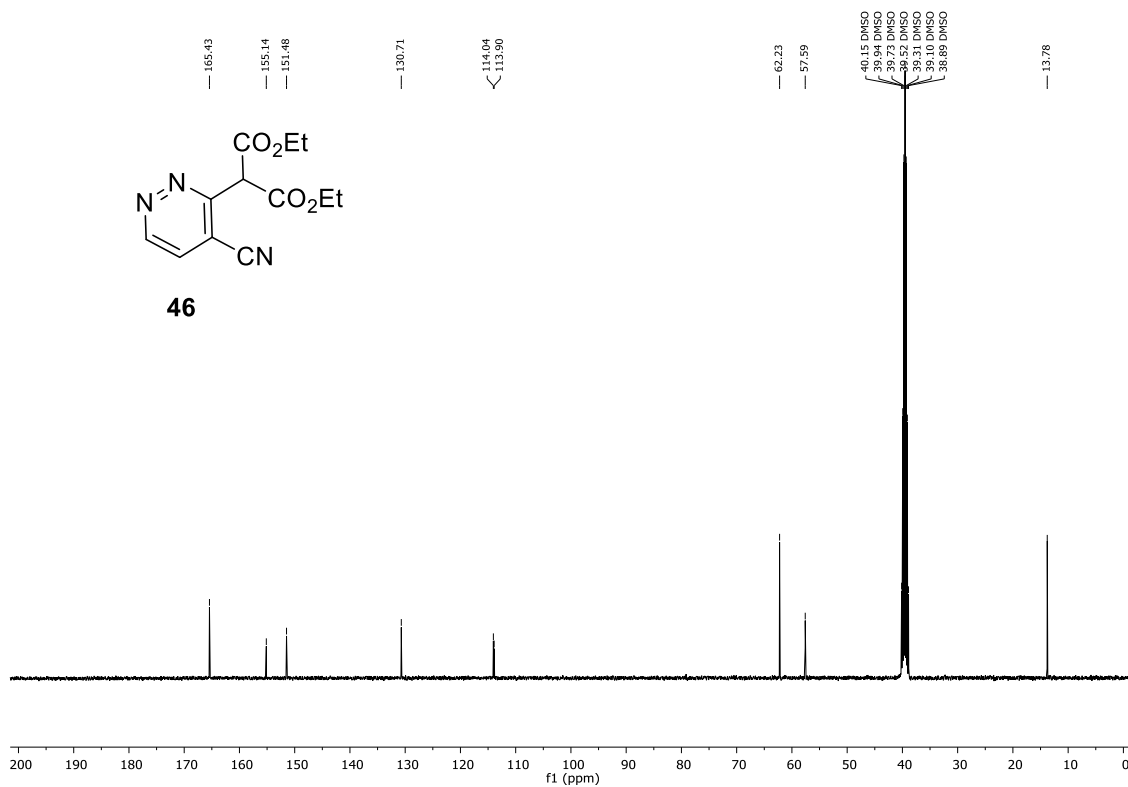


**Apêndice 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **45**.

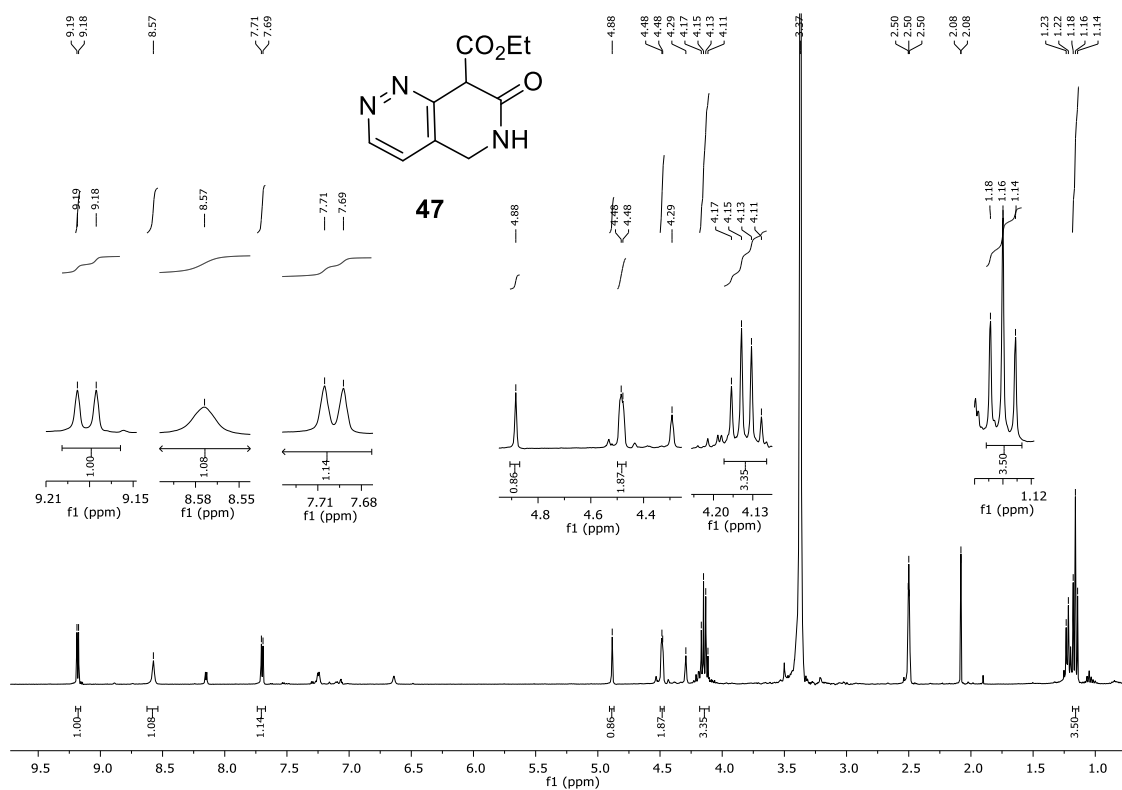


**Apêndice 34.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **45**.

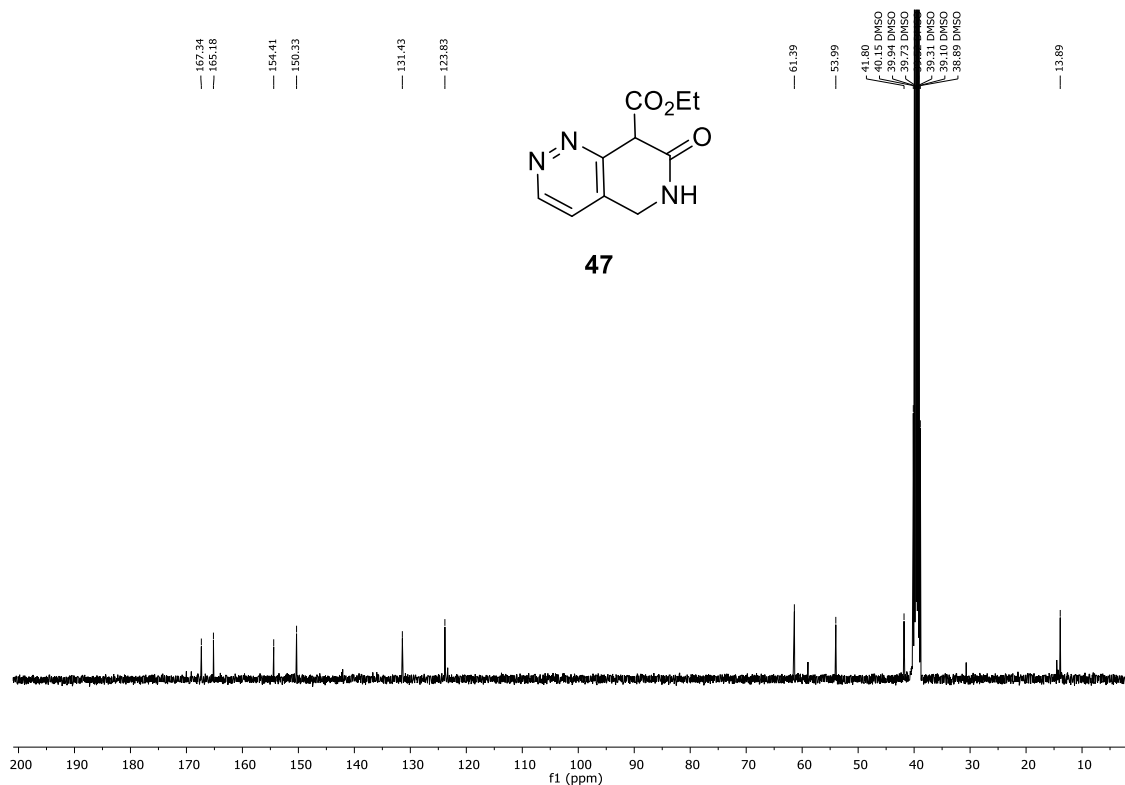


**Apêndice 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **46**.**Apêndice 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **46**.

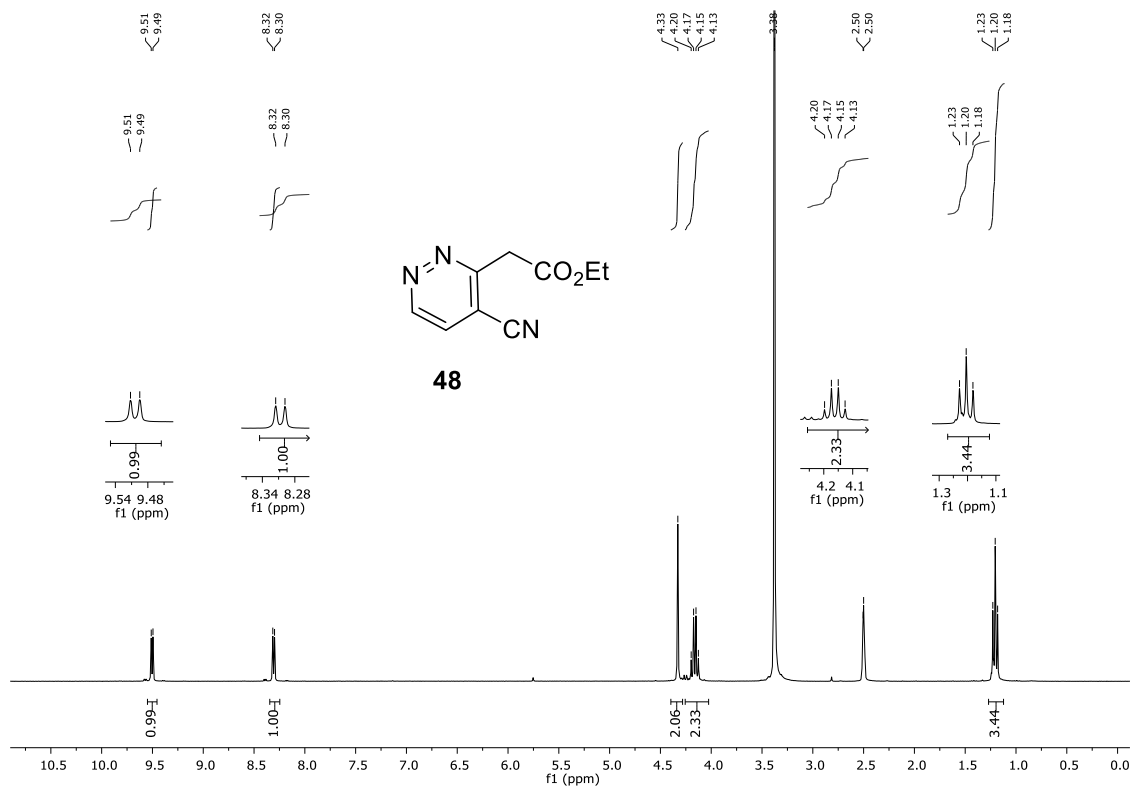
**Apêndice 37.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **47**.



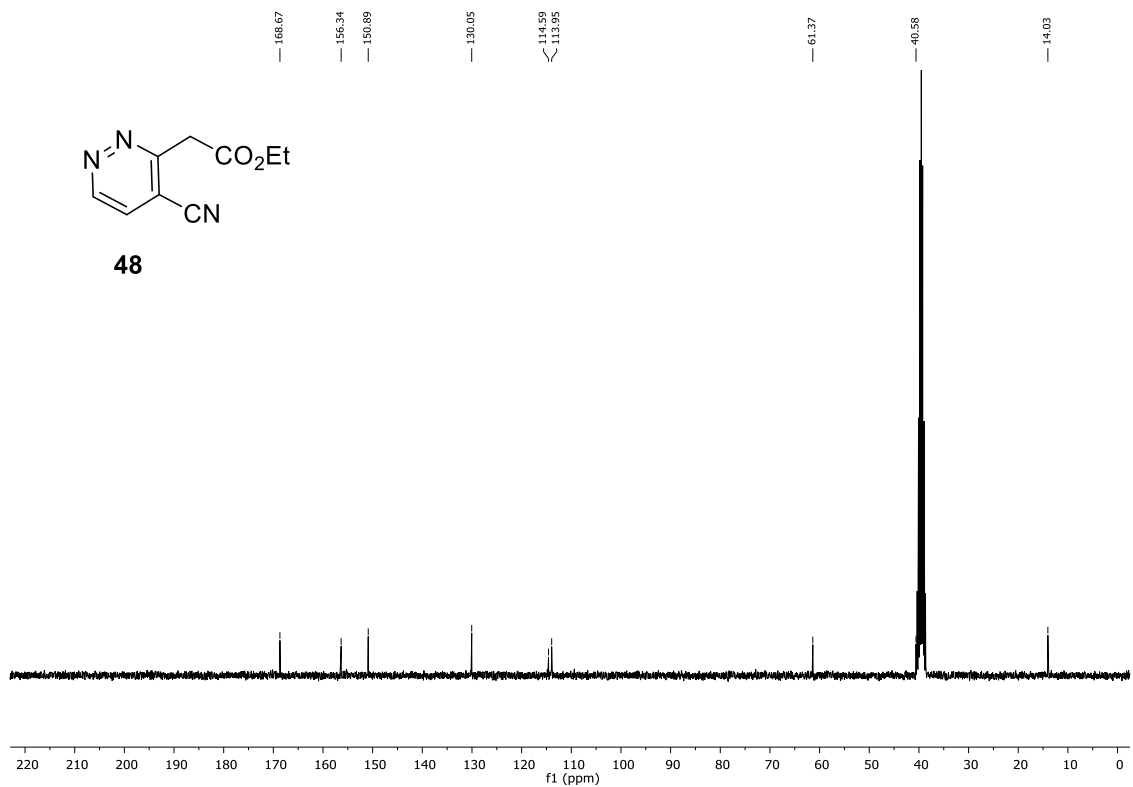
**Apêndice 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **47**.



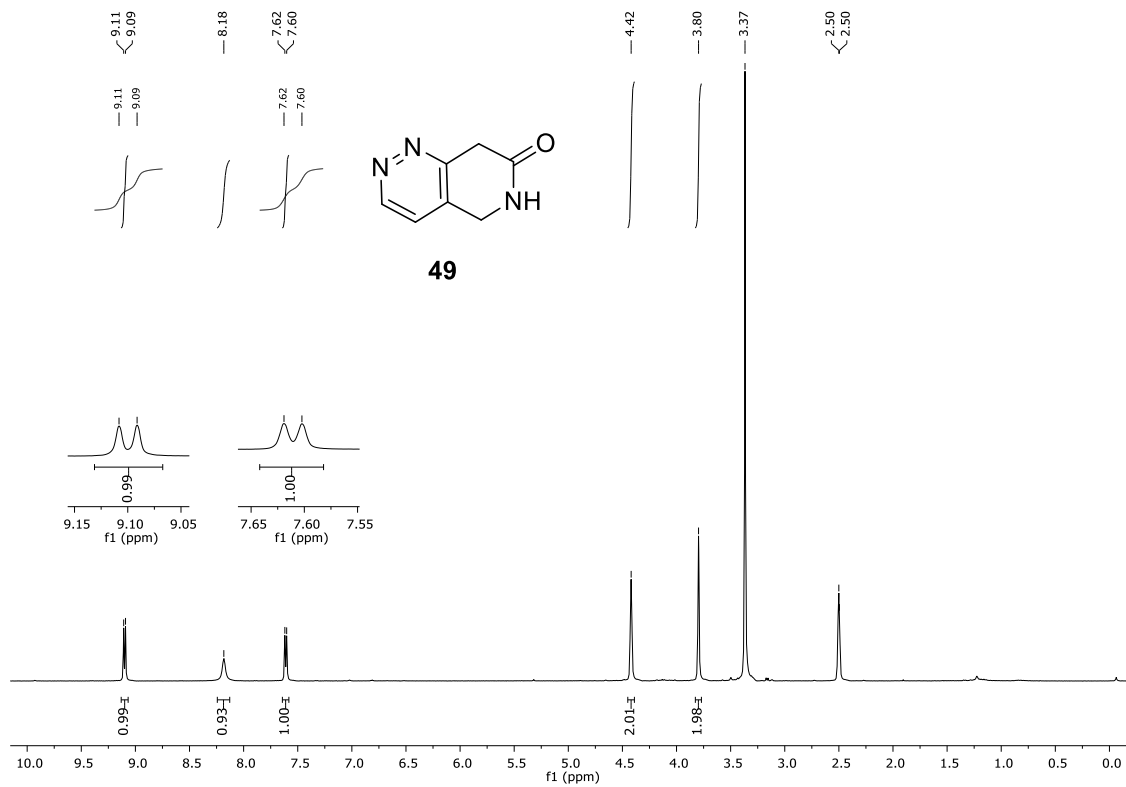
**Apêndice 39.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **48**.



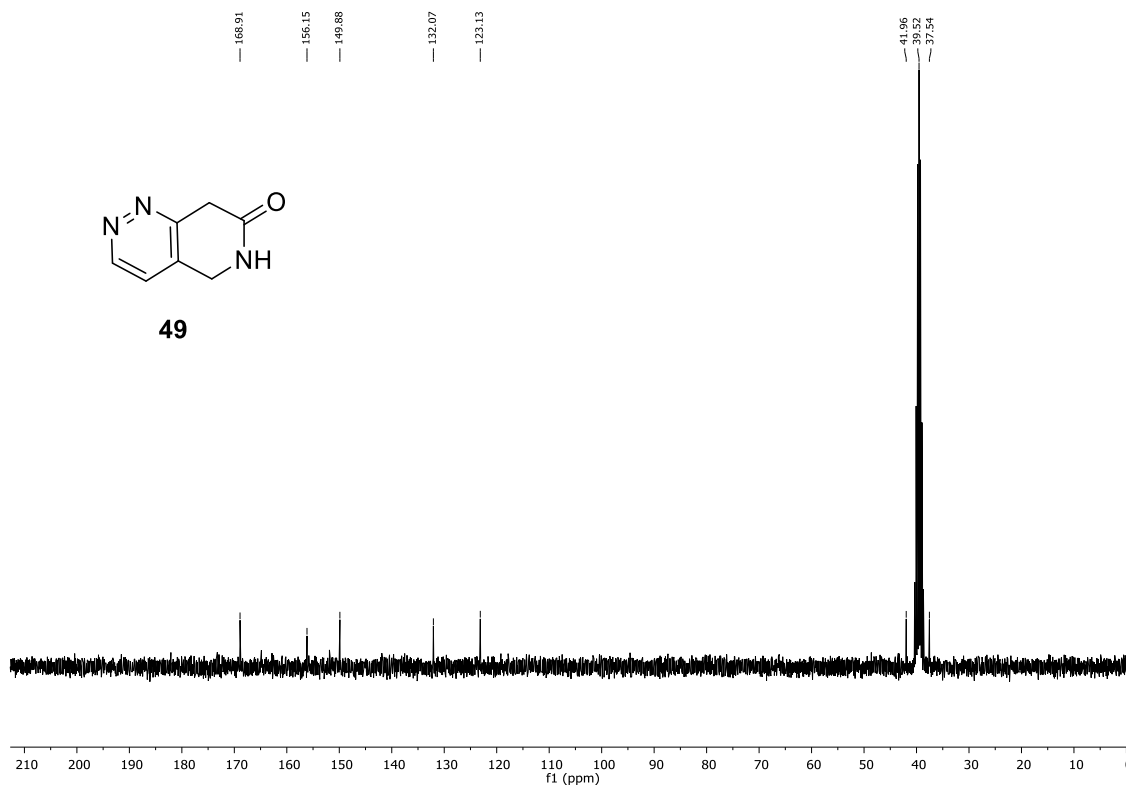
**Apêndice 40.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **48**.



**Apêndice 41.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **49**.

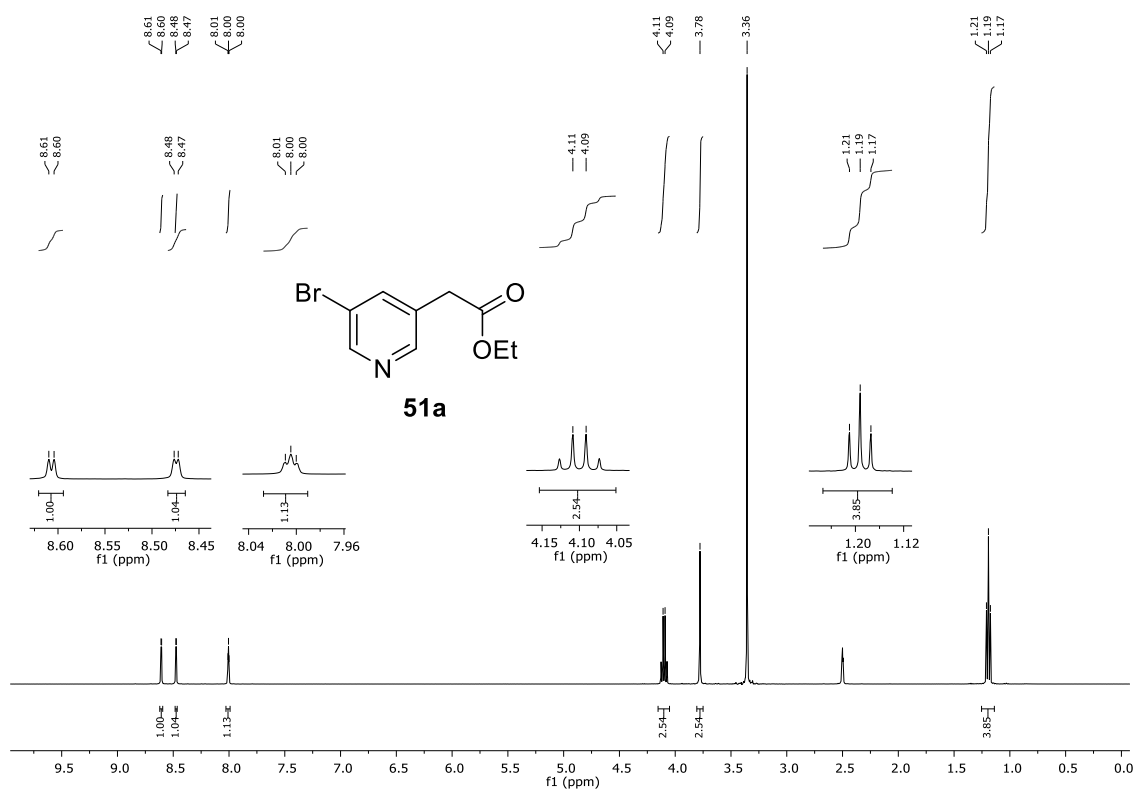


**Apêndice 42.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **49**.

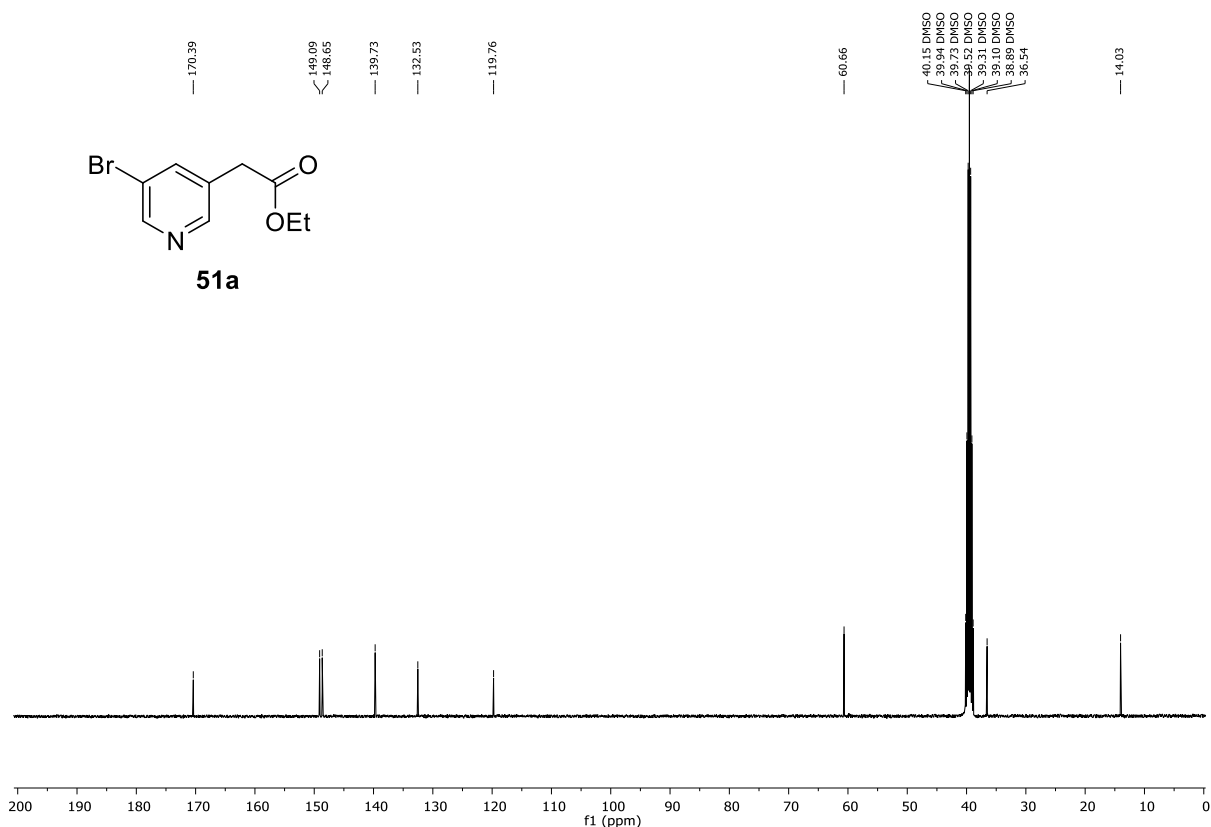


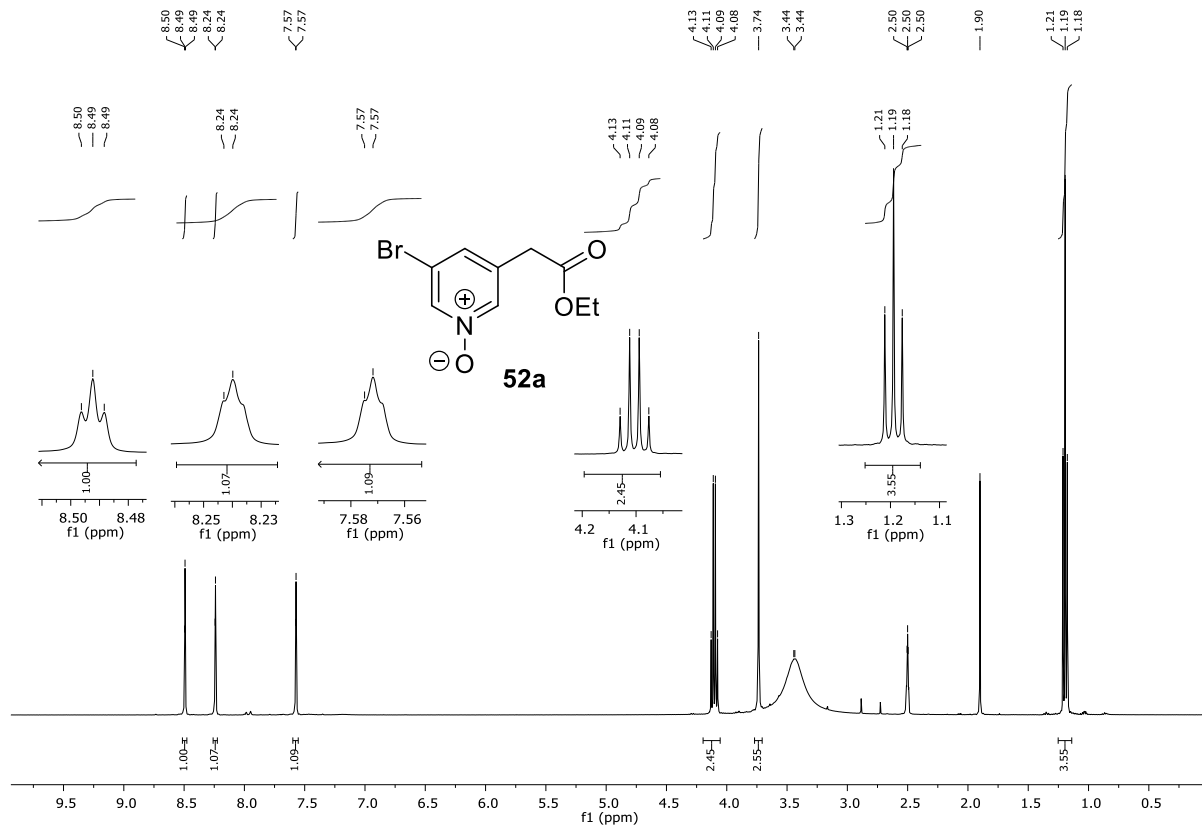
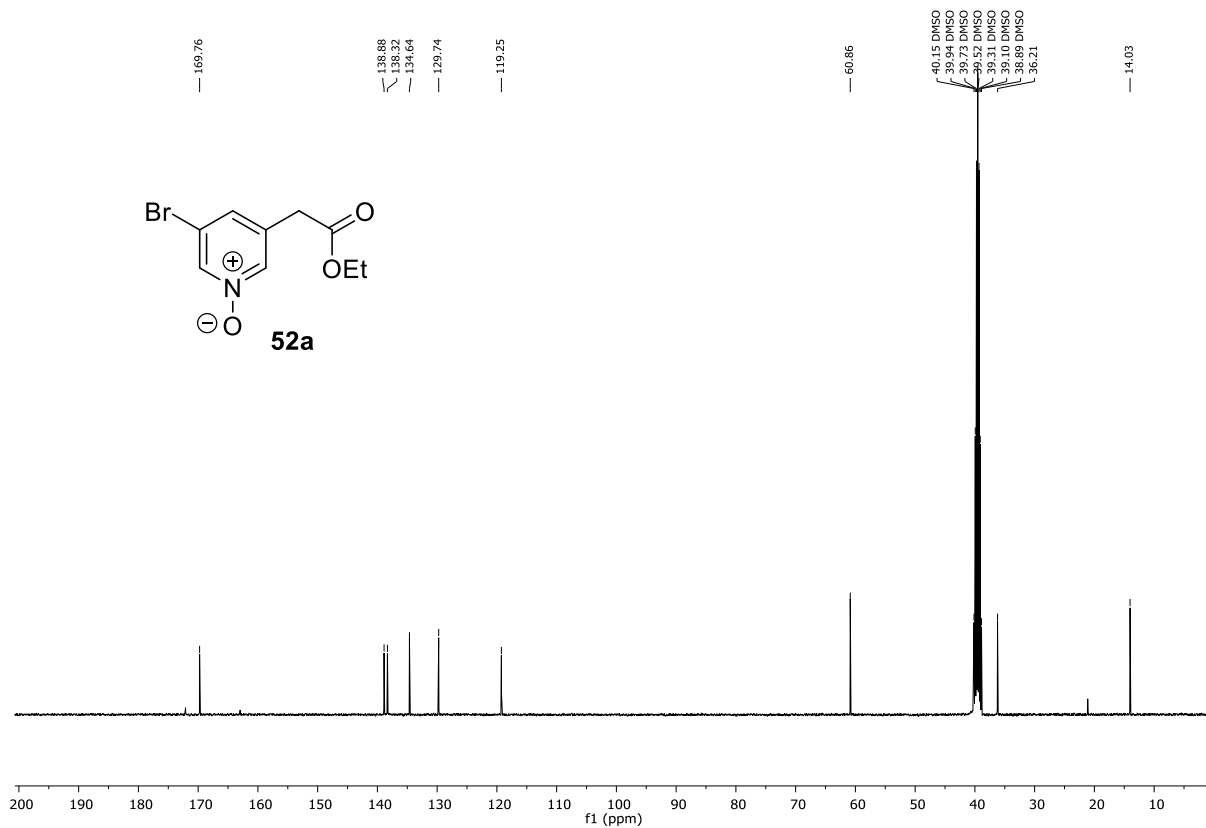


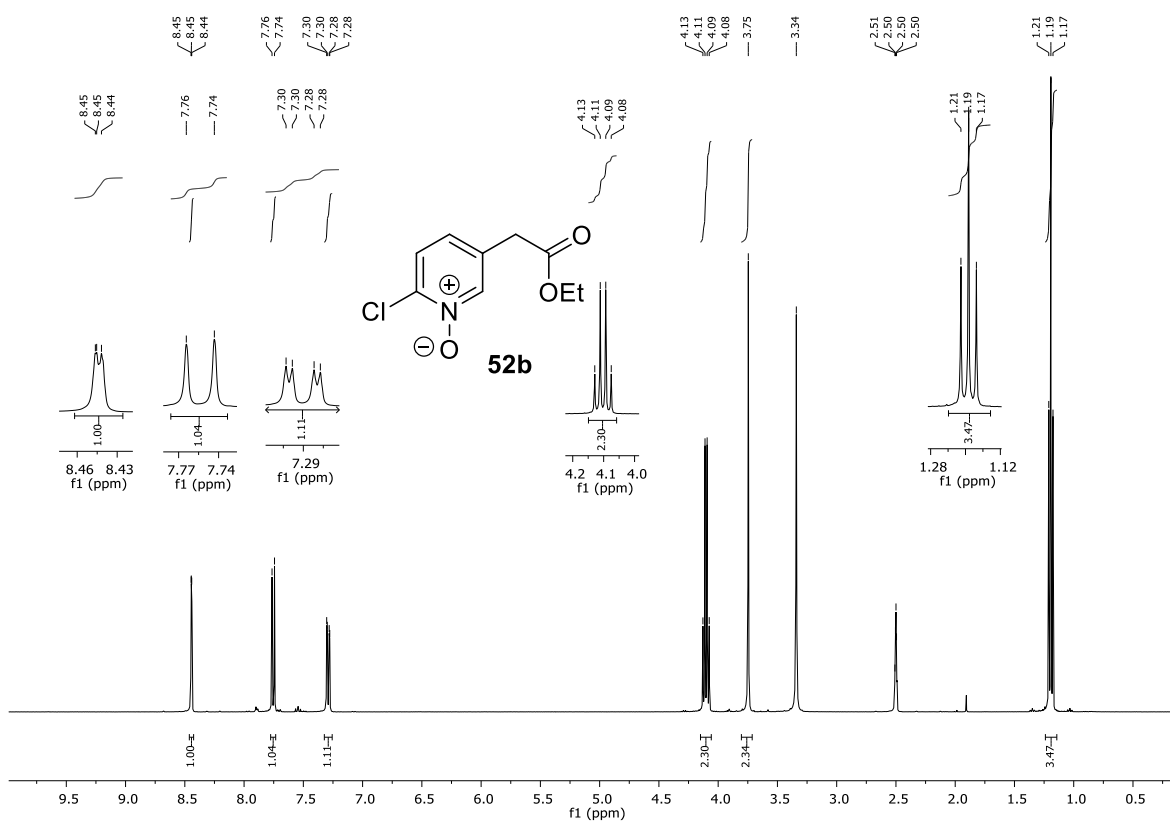
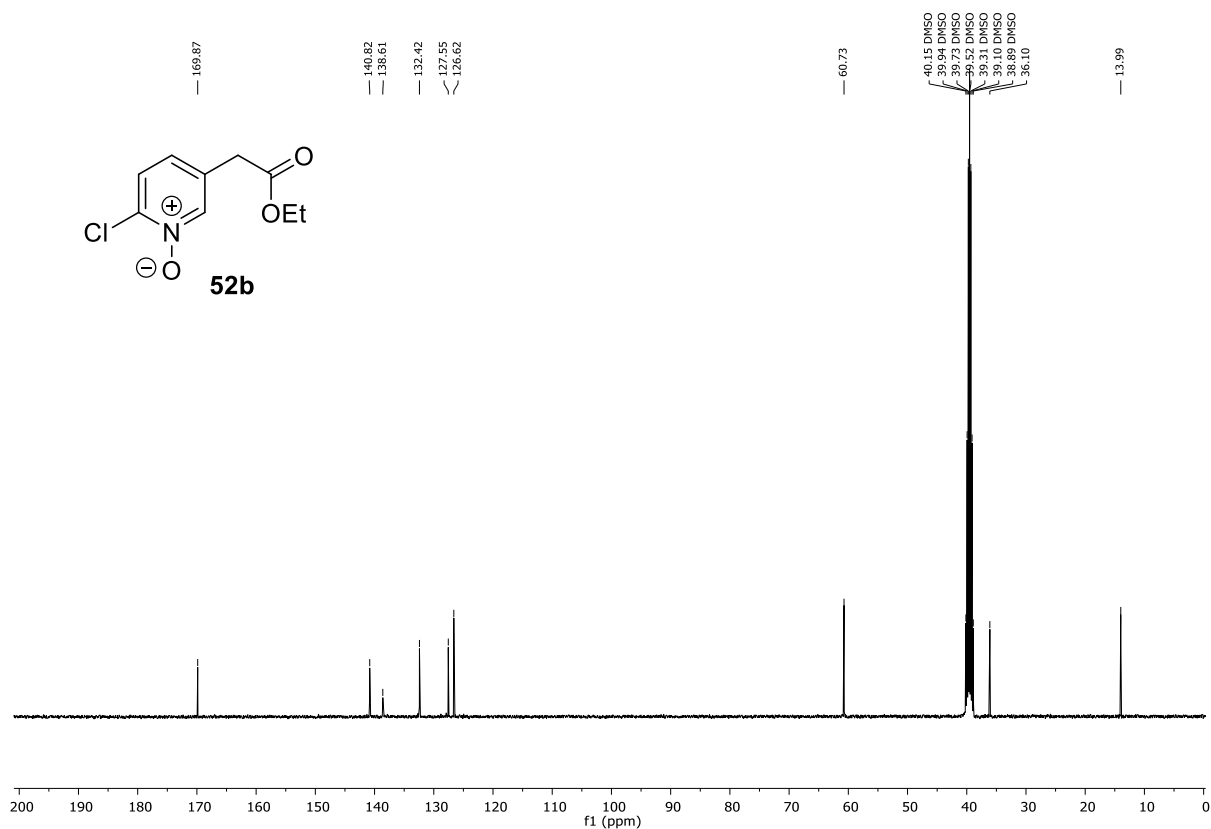
**Apêndice 43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **51a**.

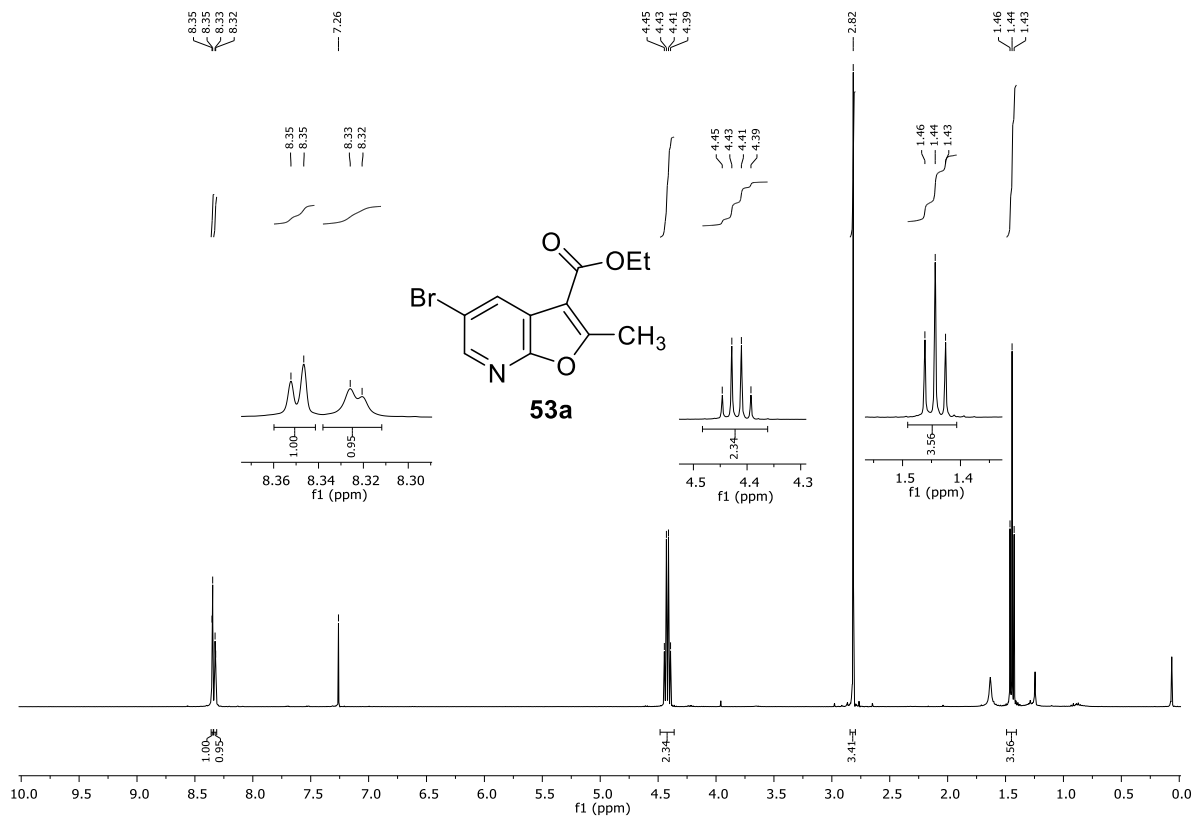
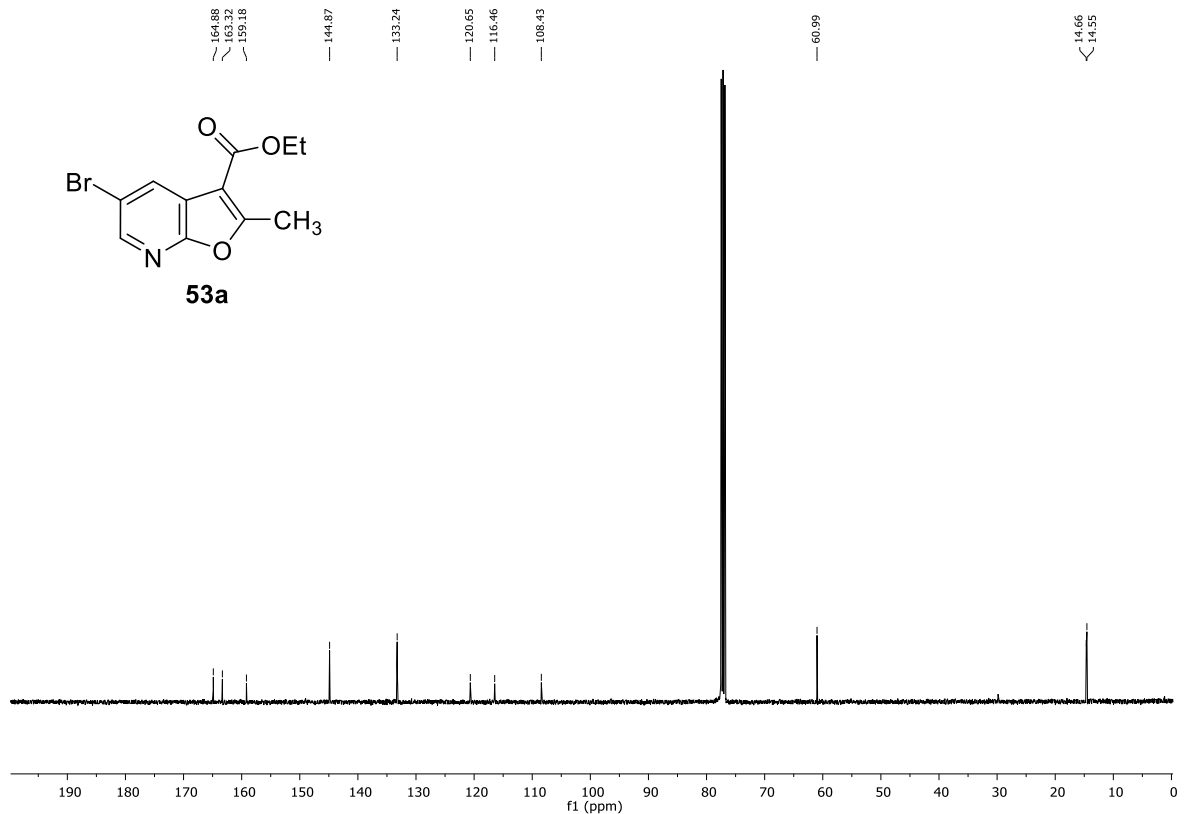


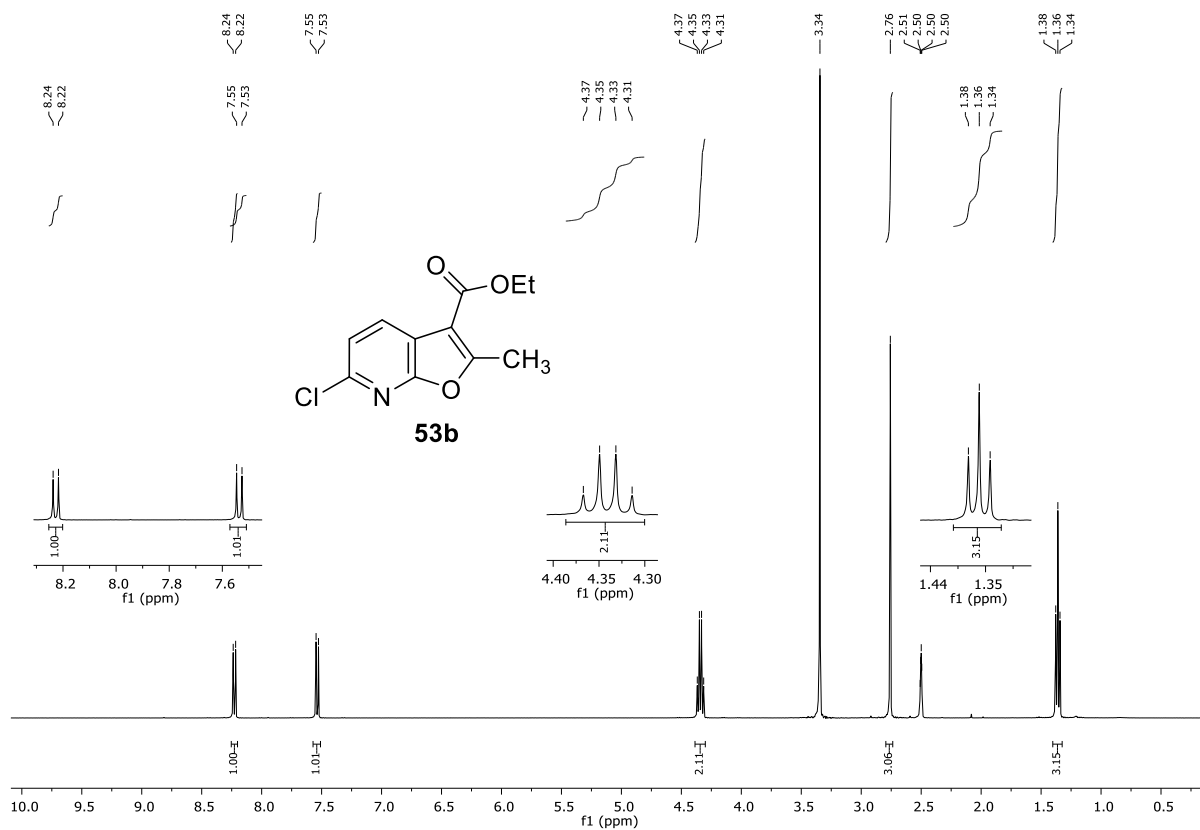
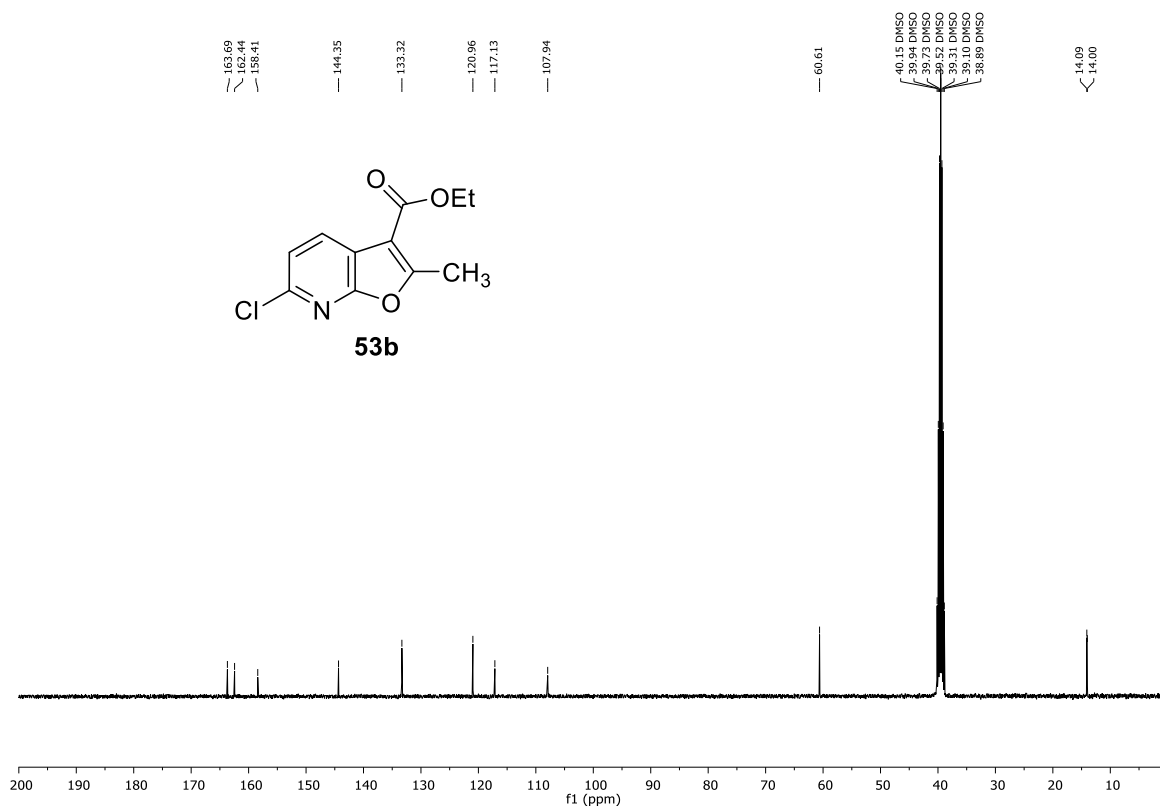
**Apêndice 44.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **51a**.

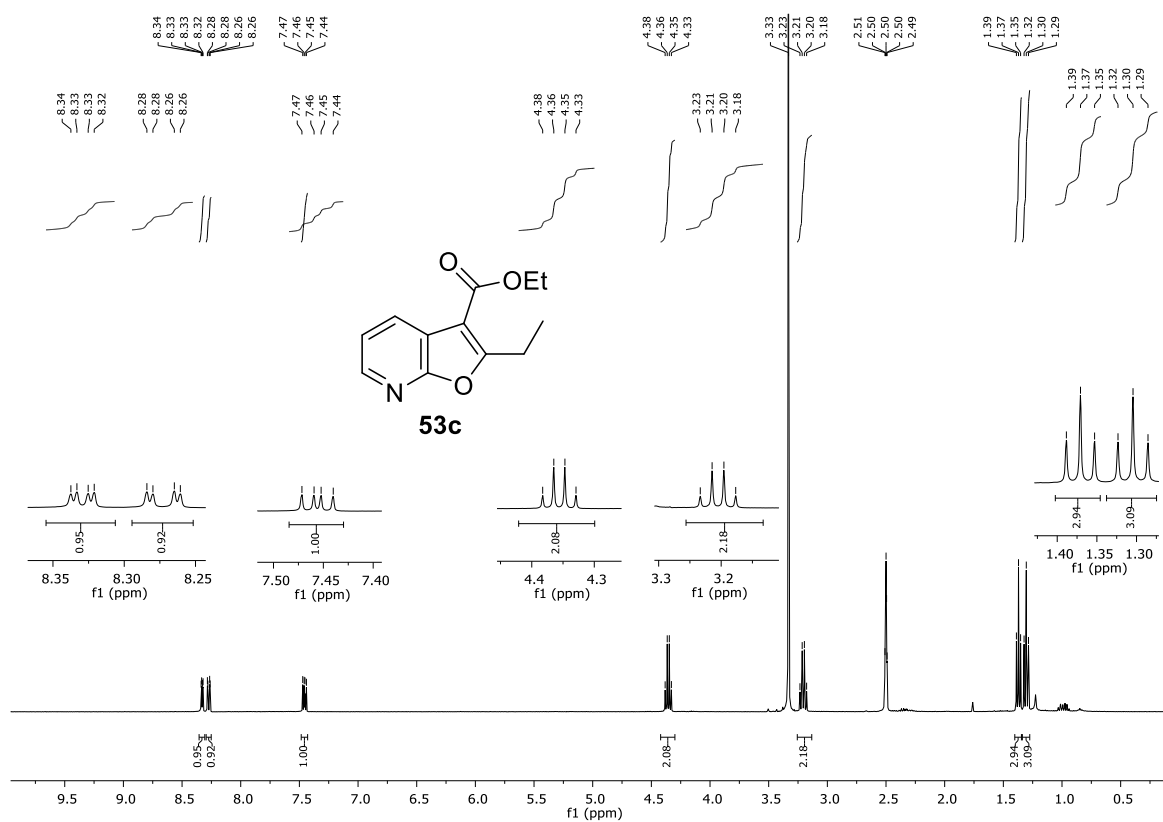
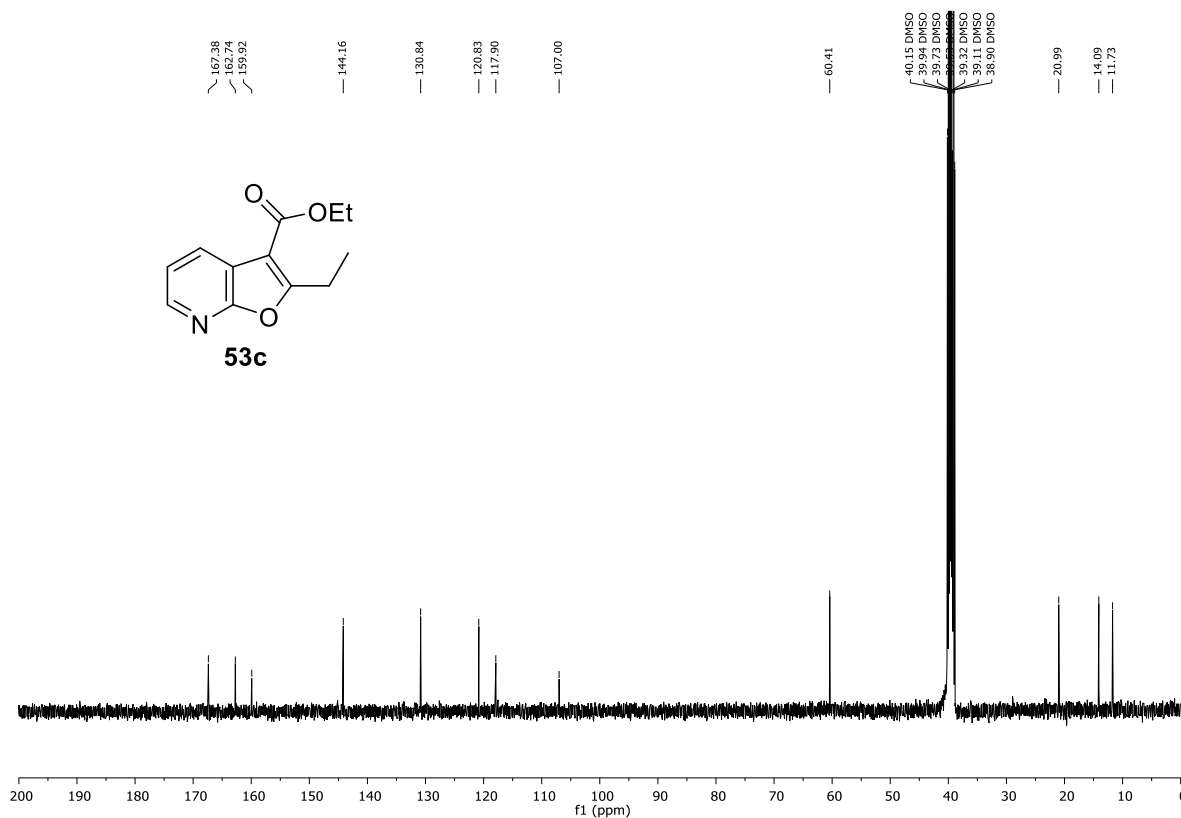


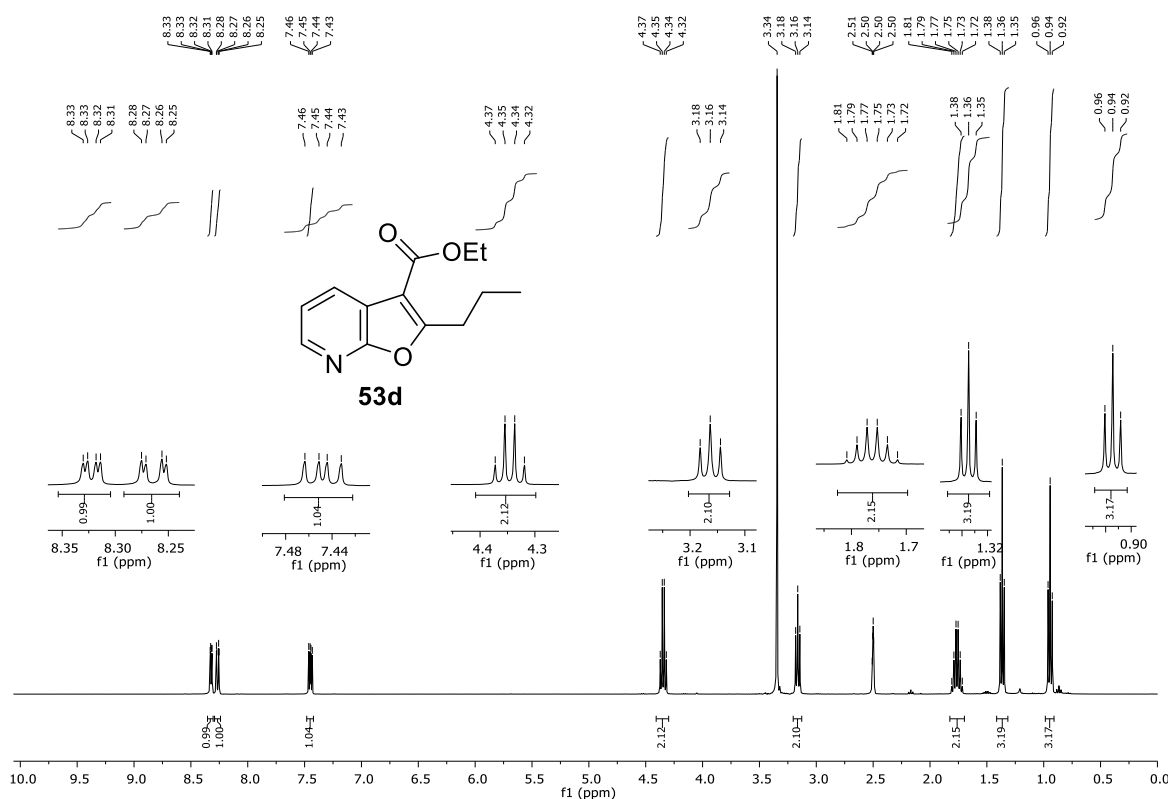
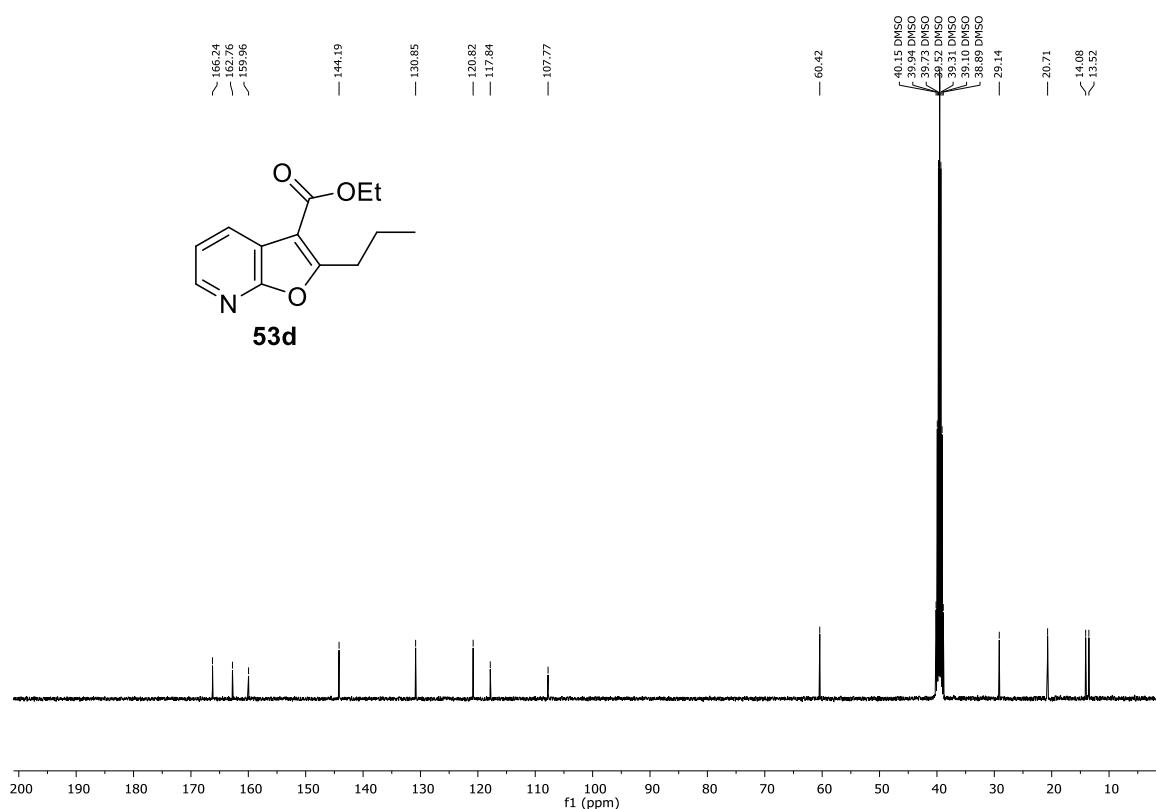
**Apêndice 45.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **52a**.**Apêndice 46.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **52a**

**Apêndice 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **52b**.**Apêndice 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **52a**

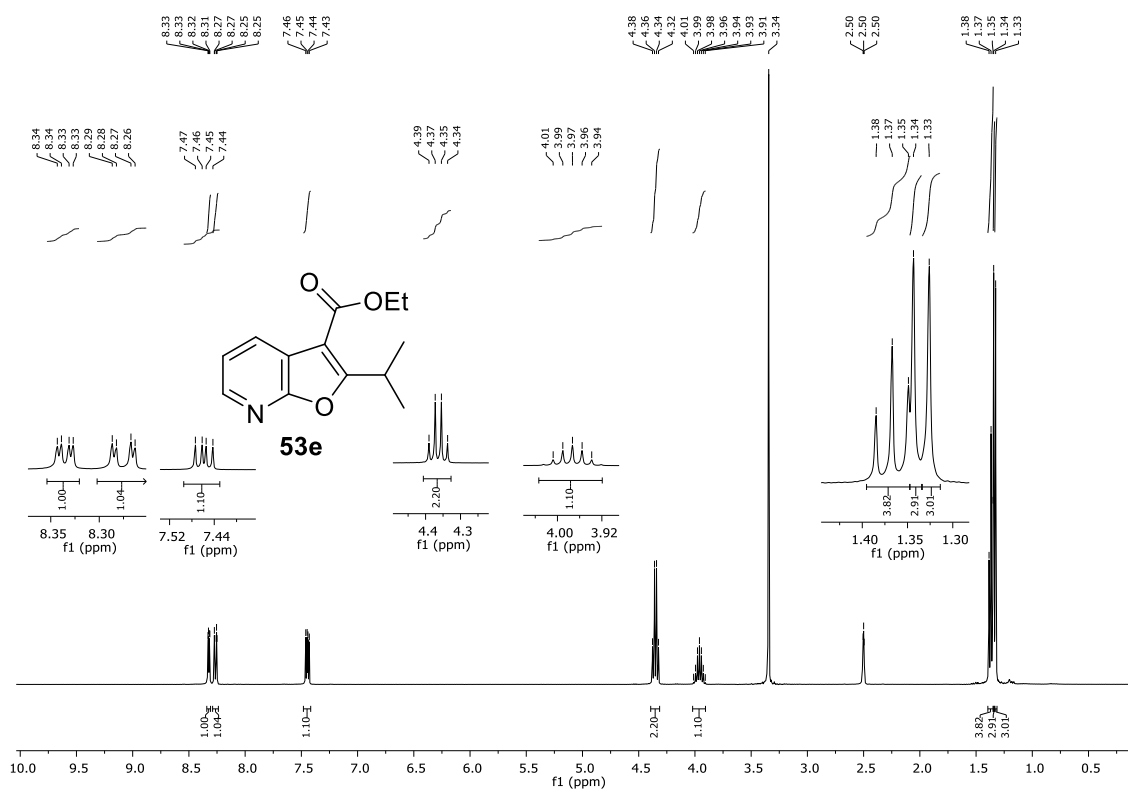
**Apêndice 49.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53a**.**Apêndice 50.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53a**

**Apêndice 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53b**.**Apêndice 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53b**

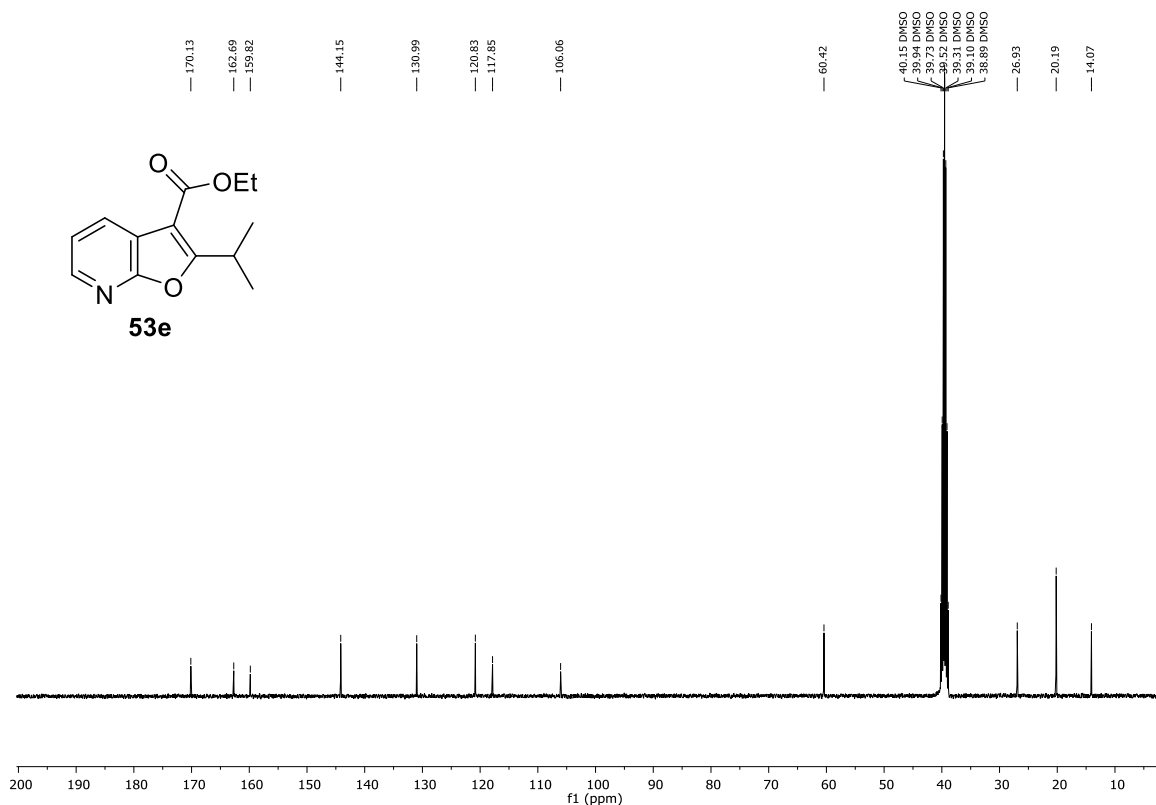
**Apêndice 53.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53c**.**Apêndice 54.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53c**.

**Apêndice 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53d**.**Apêndice 56.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53d**.

**Apêndice 57.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53e**.

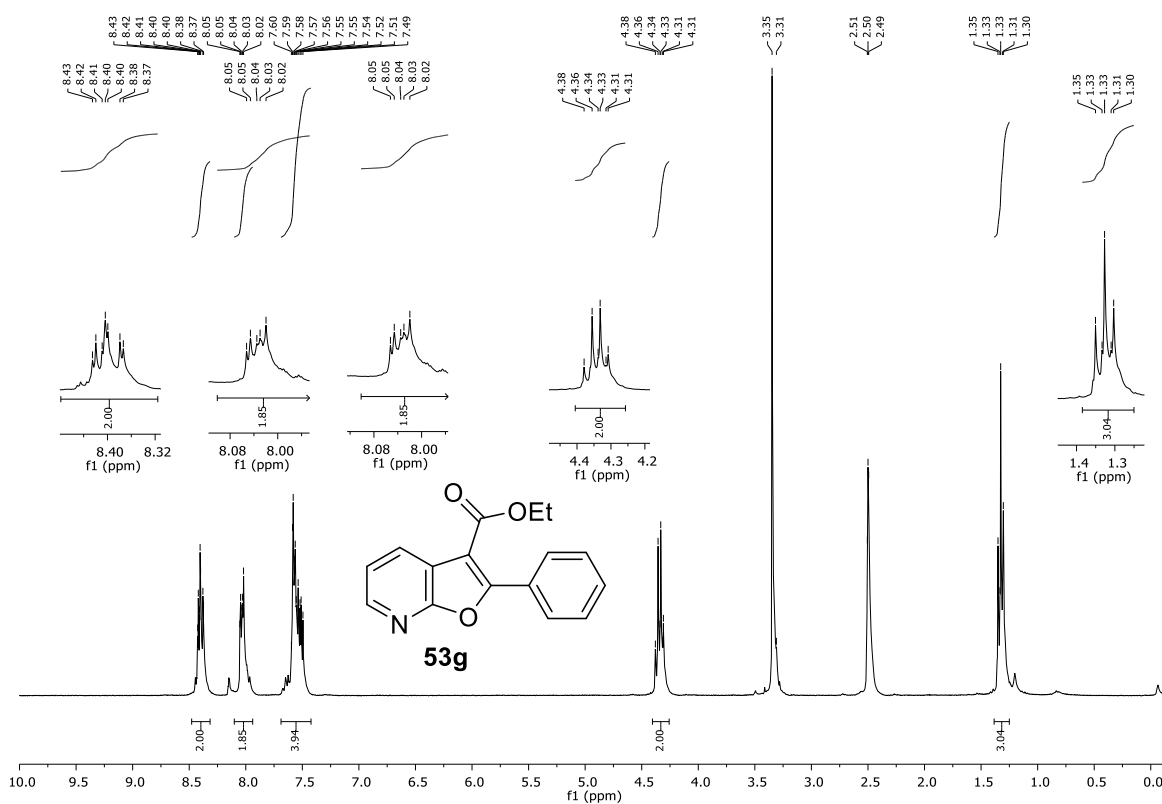
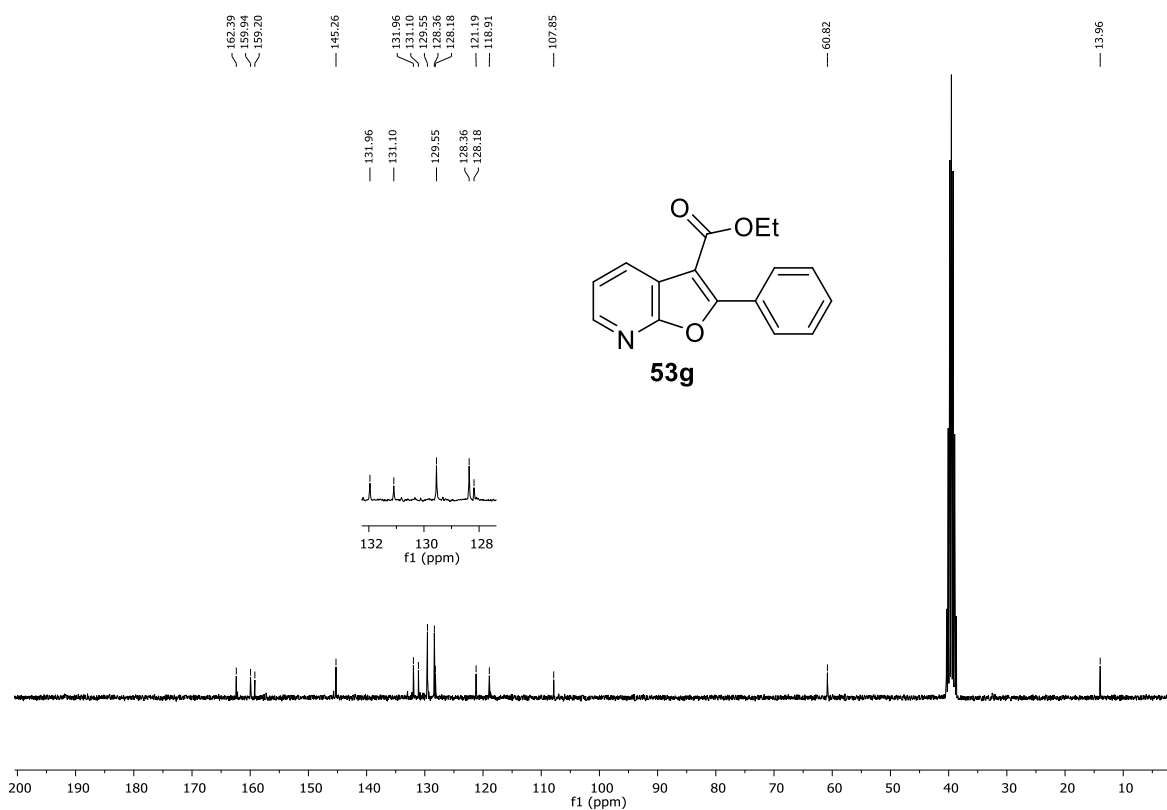


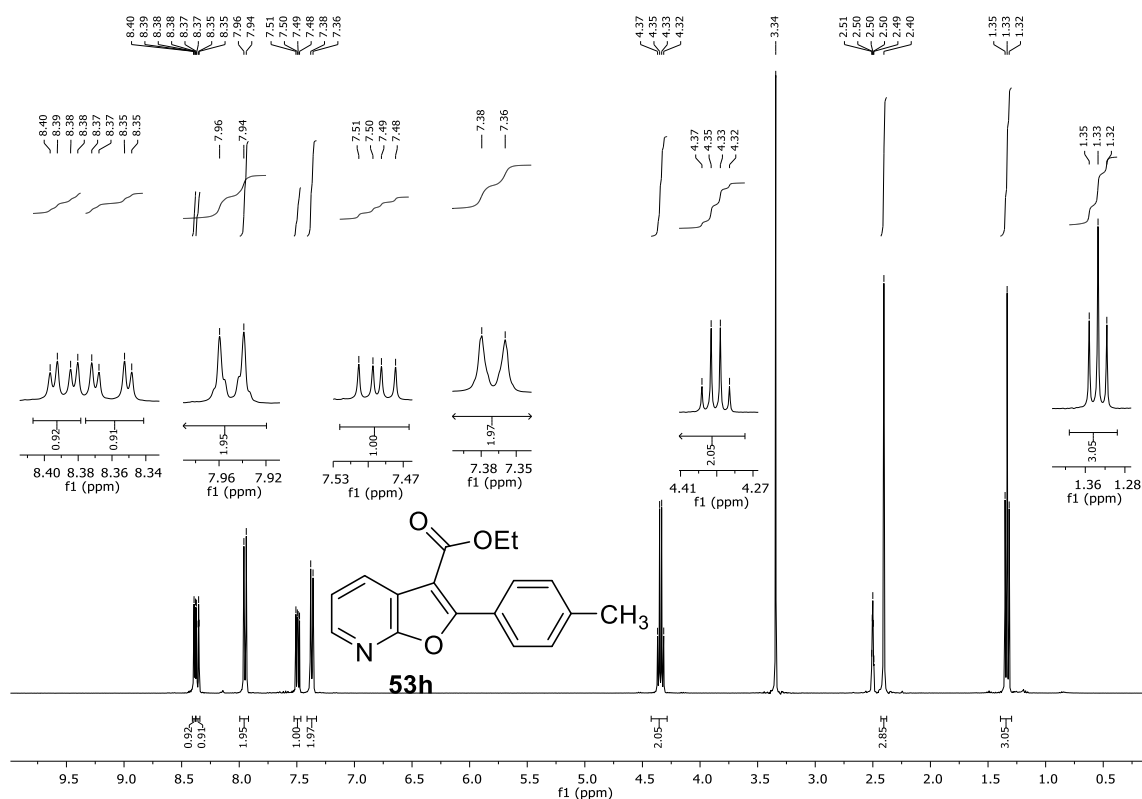
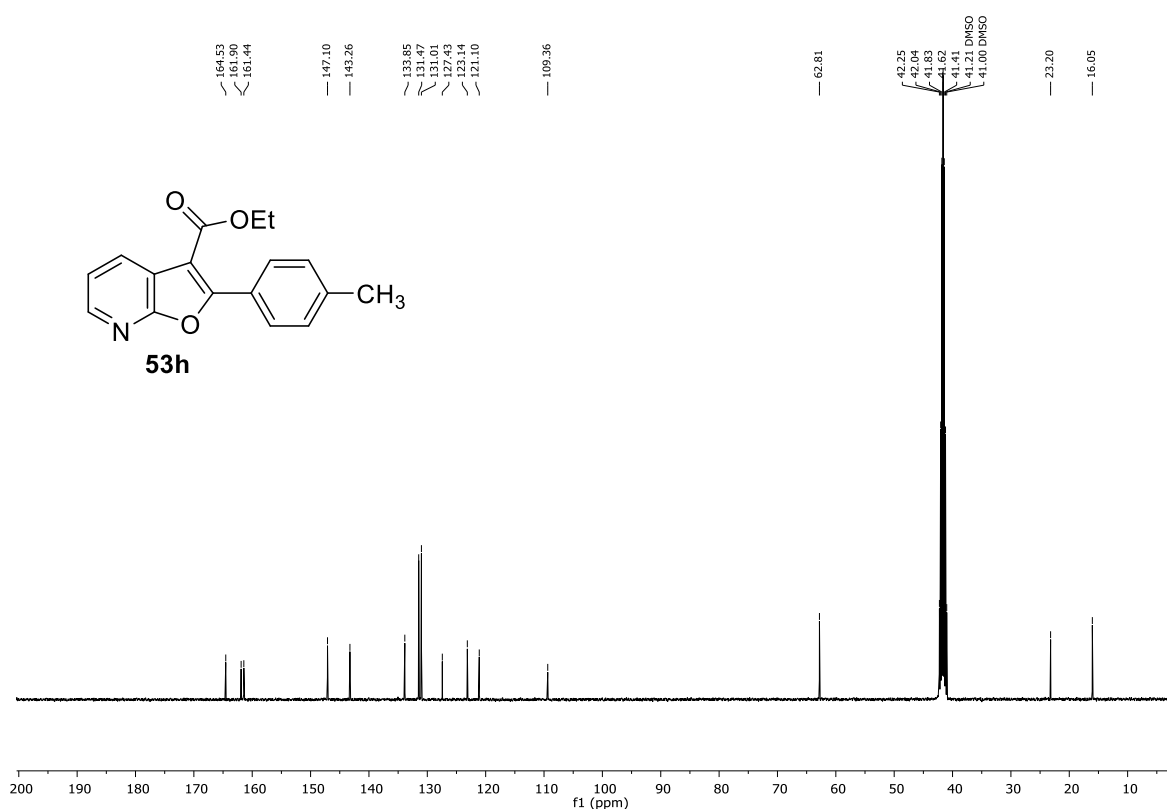
**Apêndice 58.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53e**.

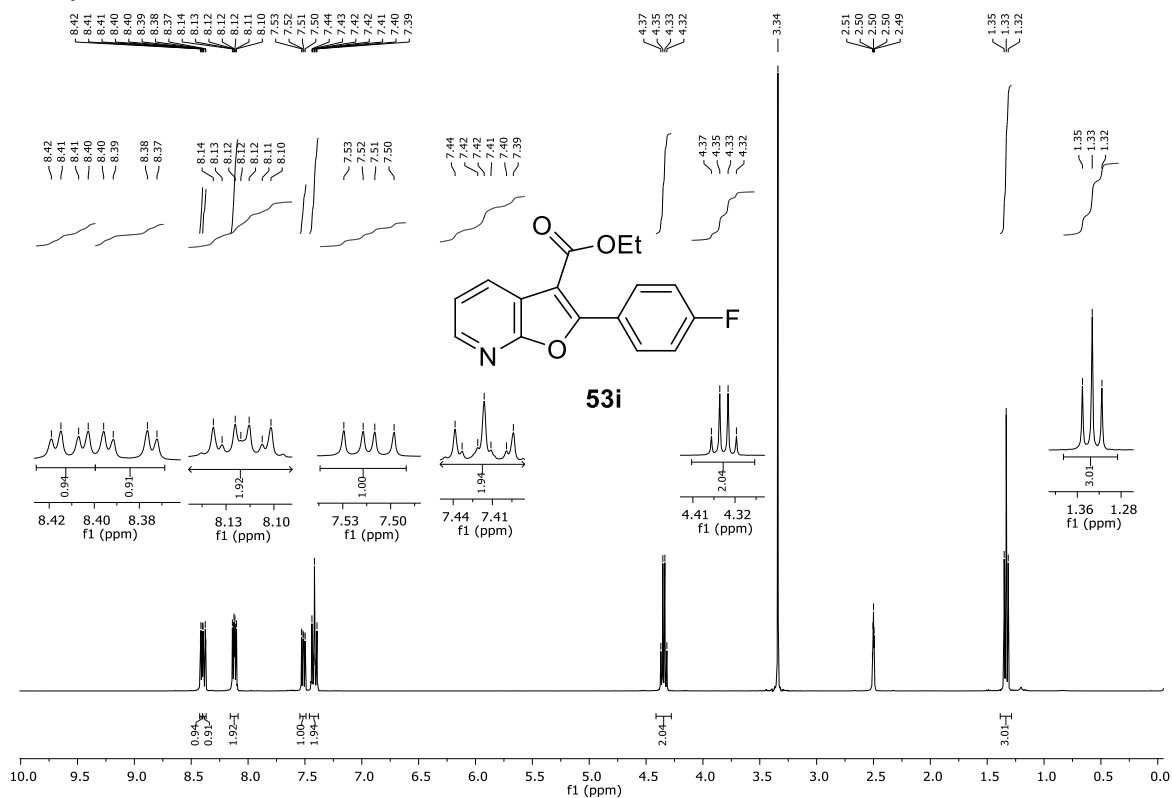
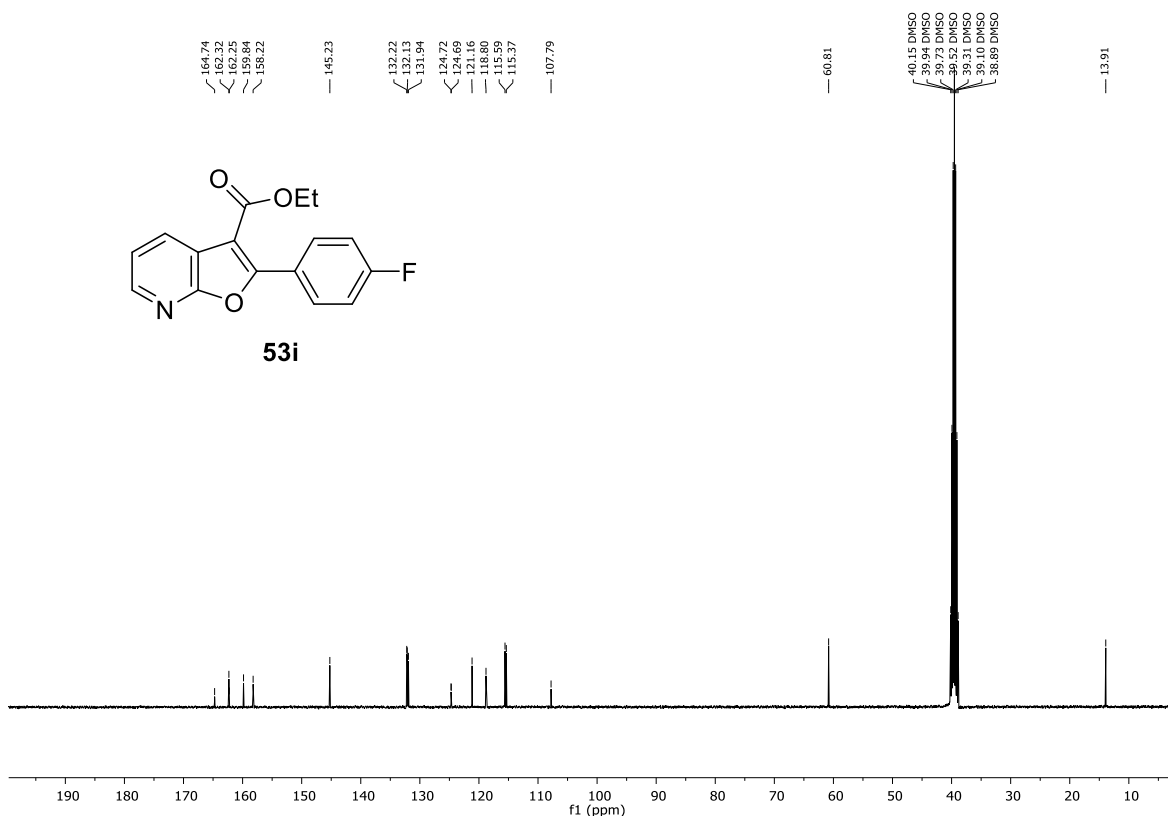


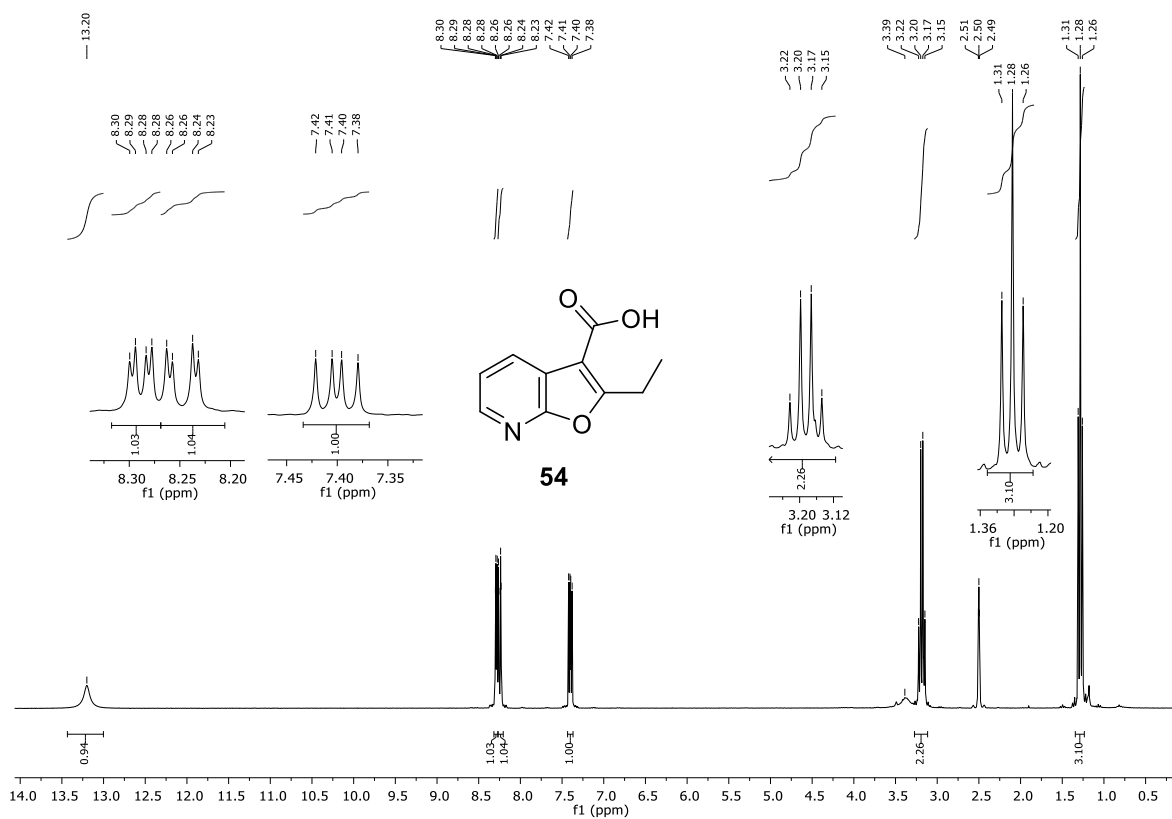
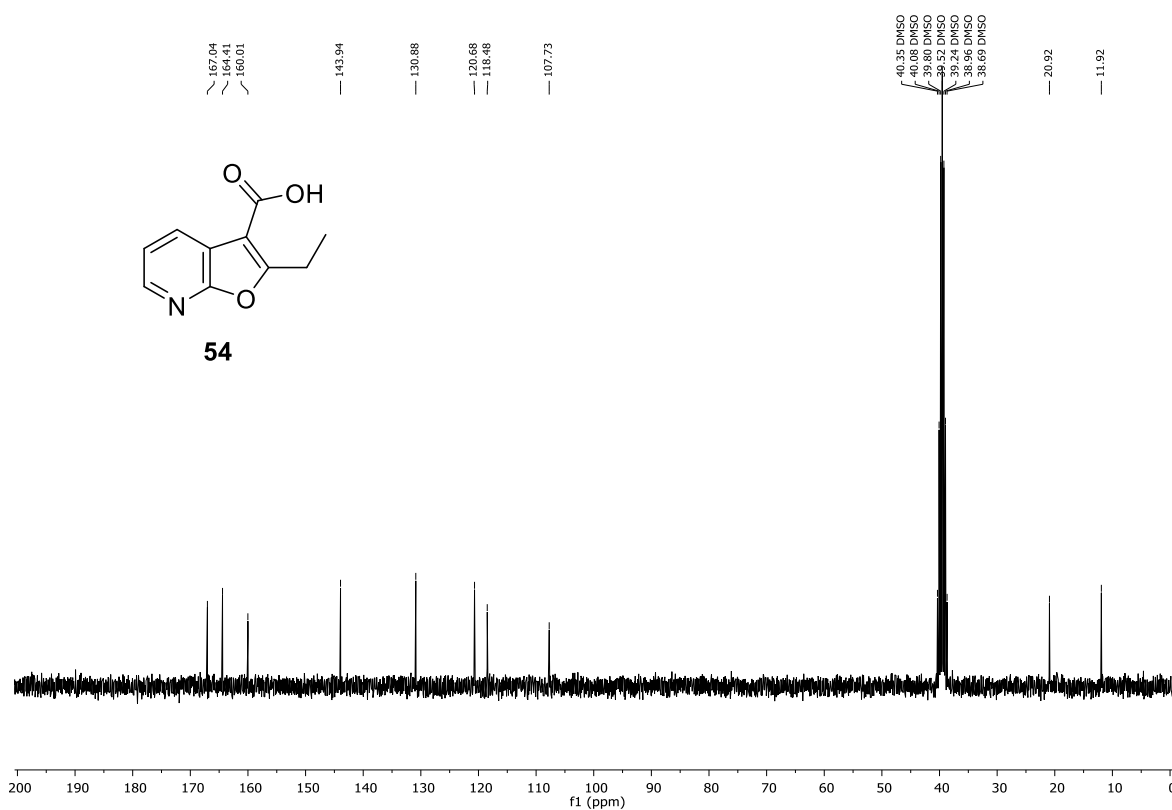


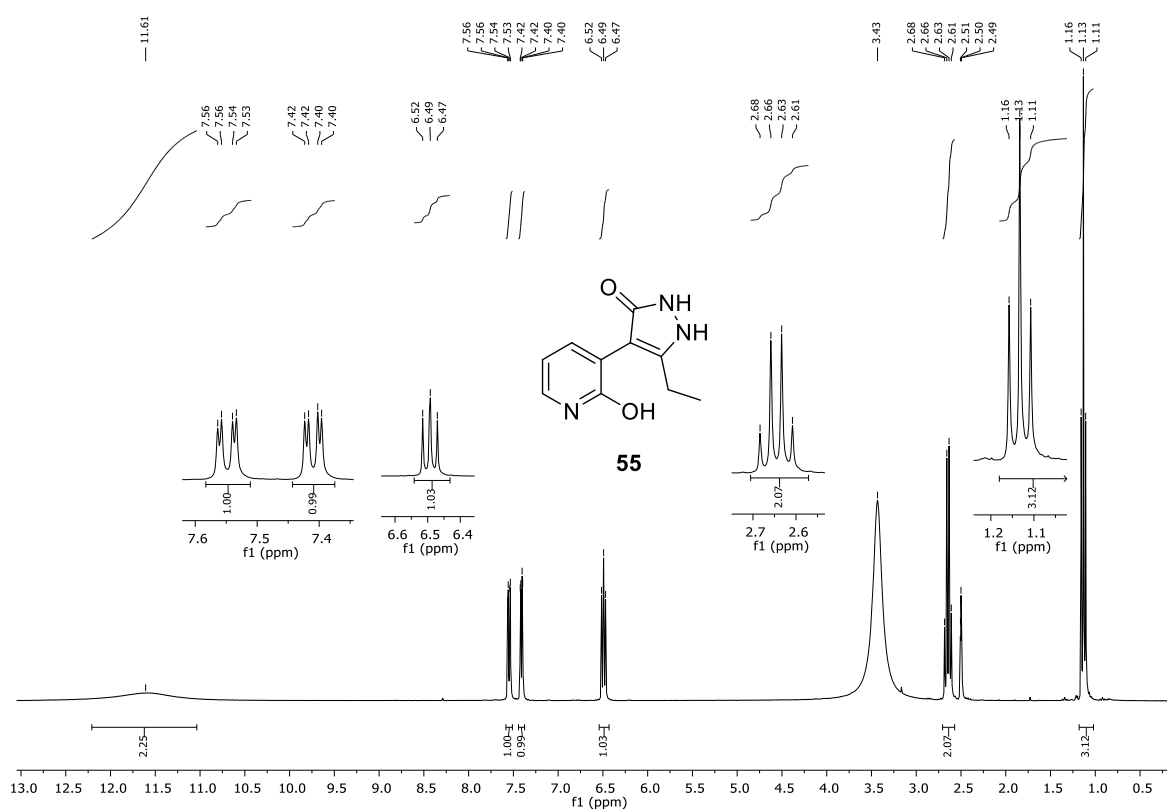
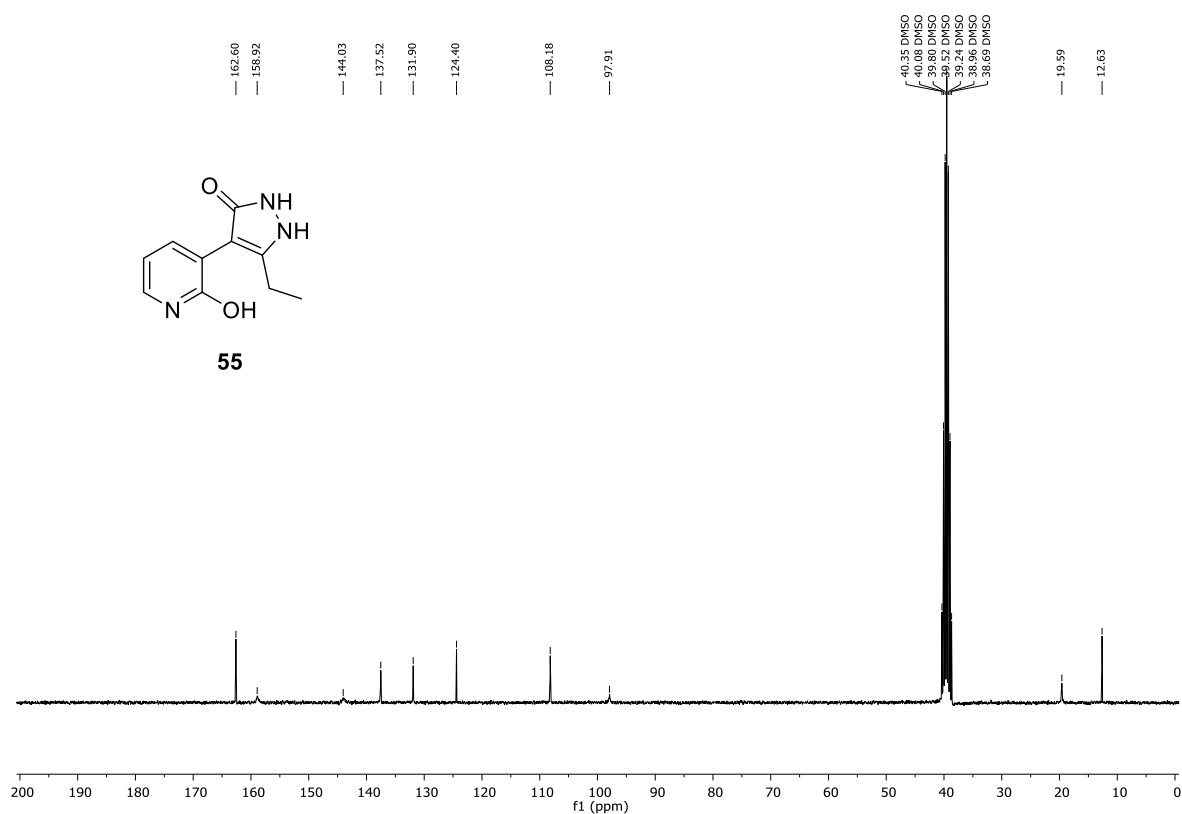


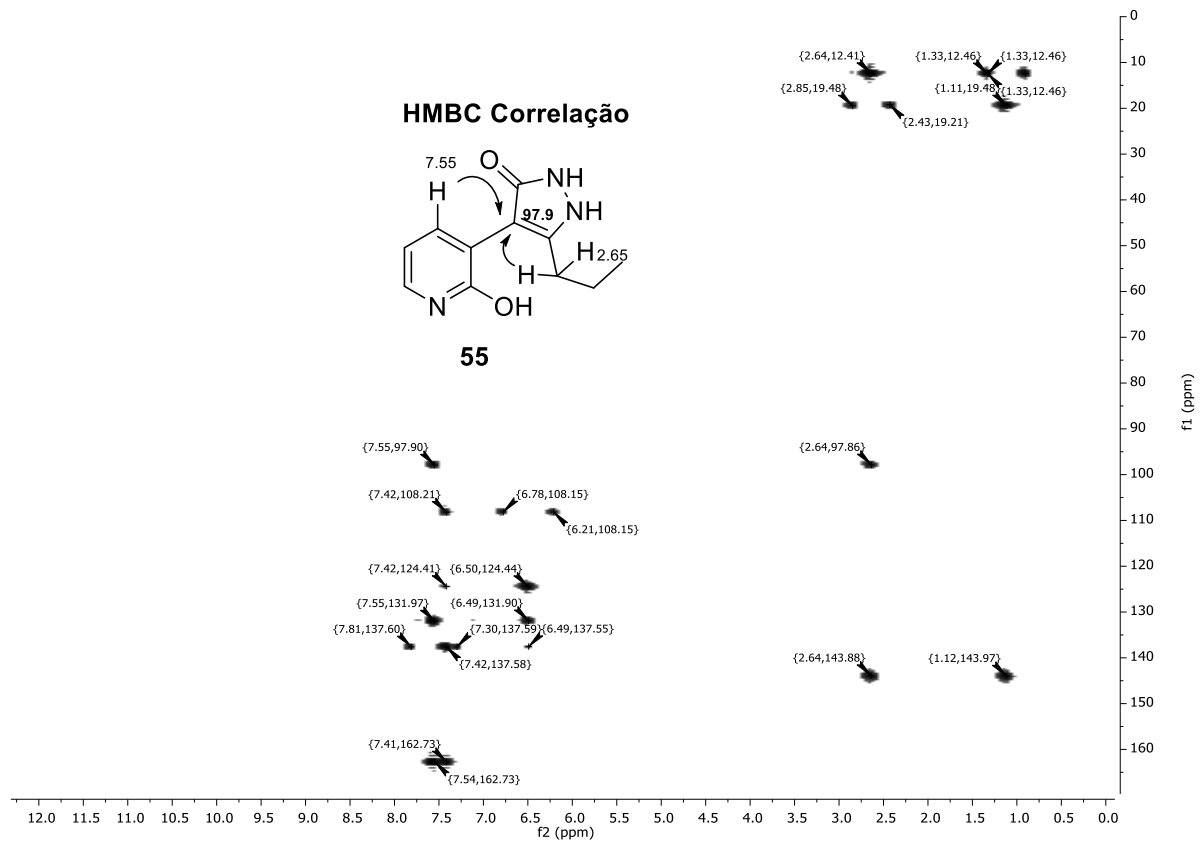
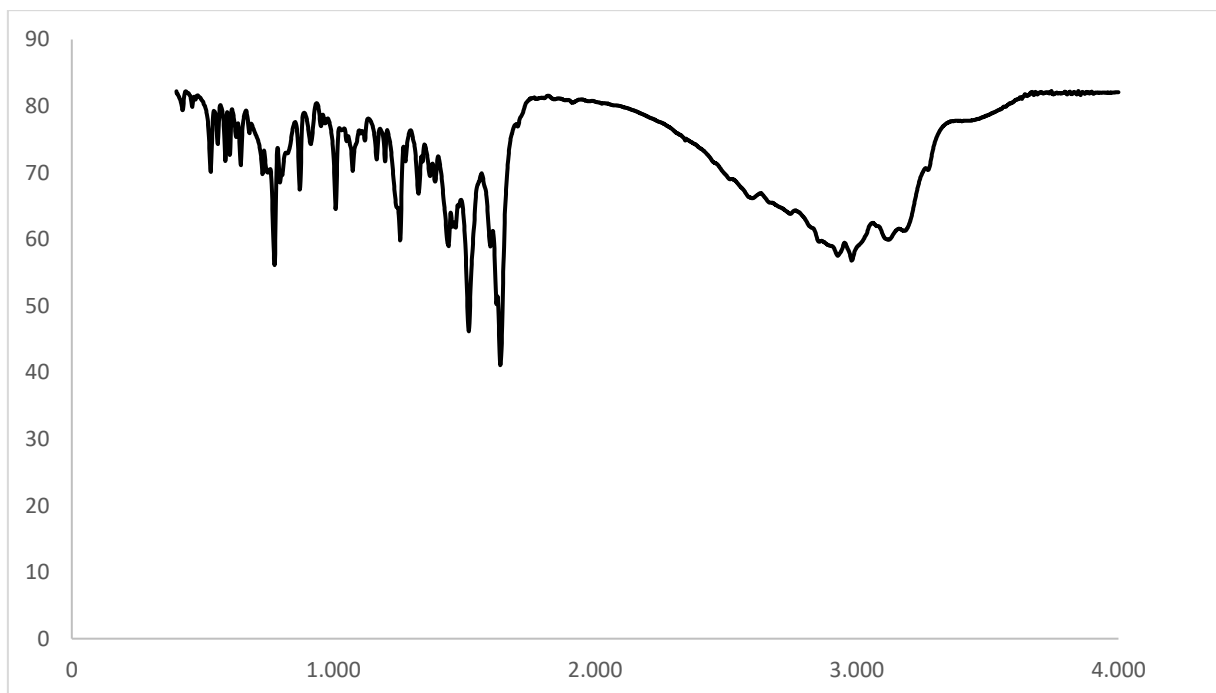
**Apêndice 61.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **53g**.**Apêndice 62.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **53g**.

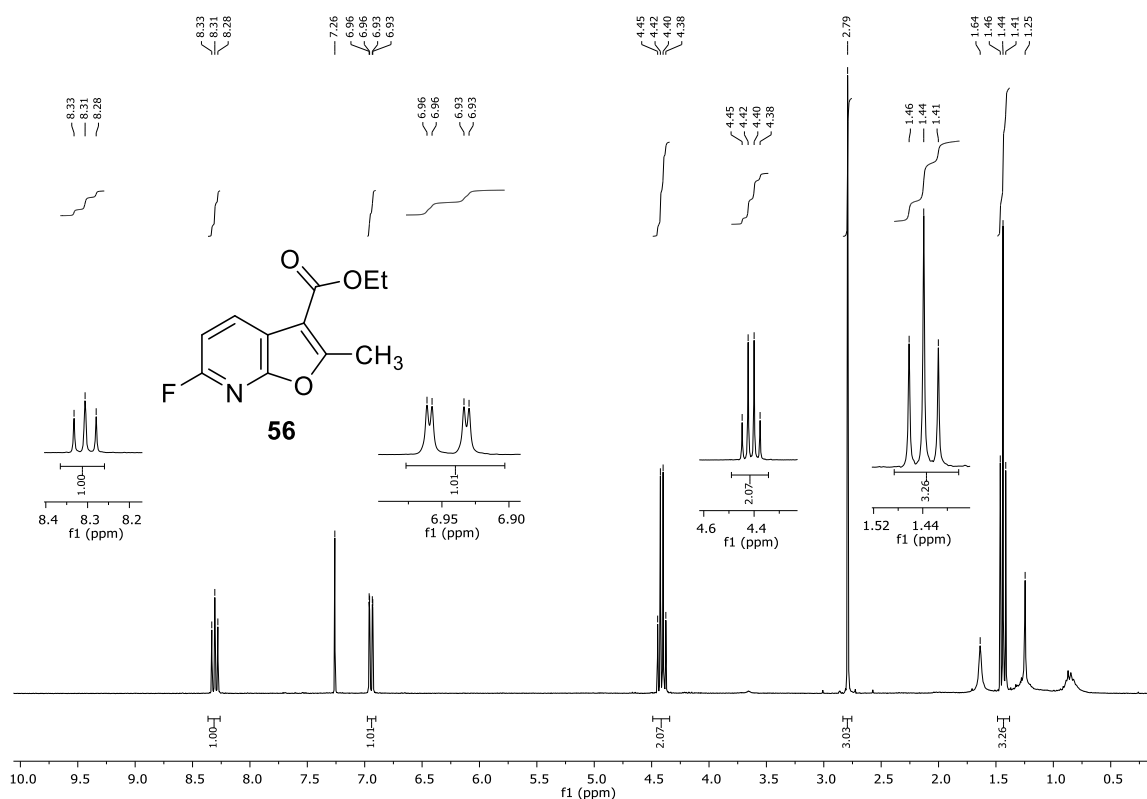
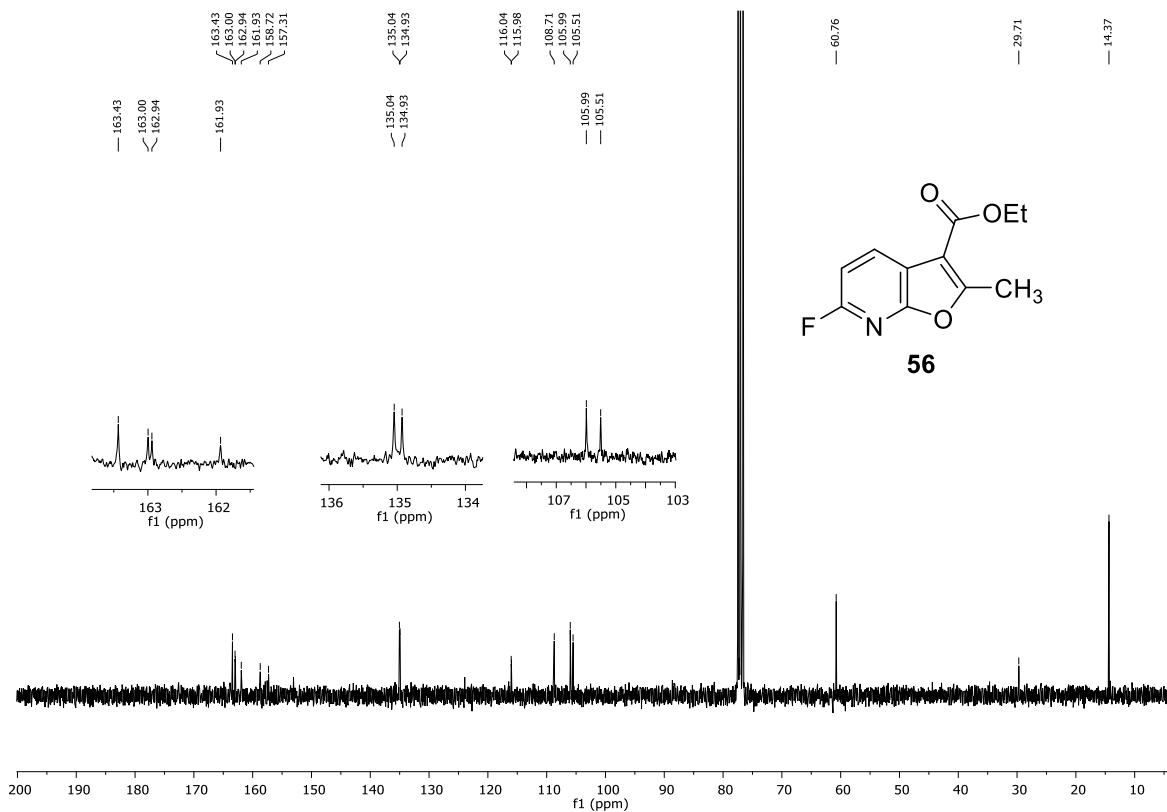
**Apêndice 63.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53h**.**Apêndice 64.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53h**.

**Apêndice 65.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **53i**.**Apêndice 66.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **53i**.

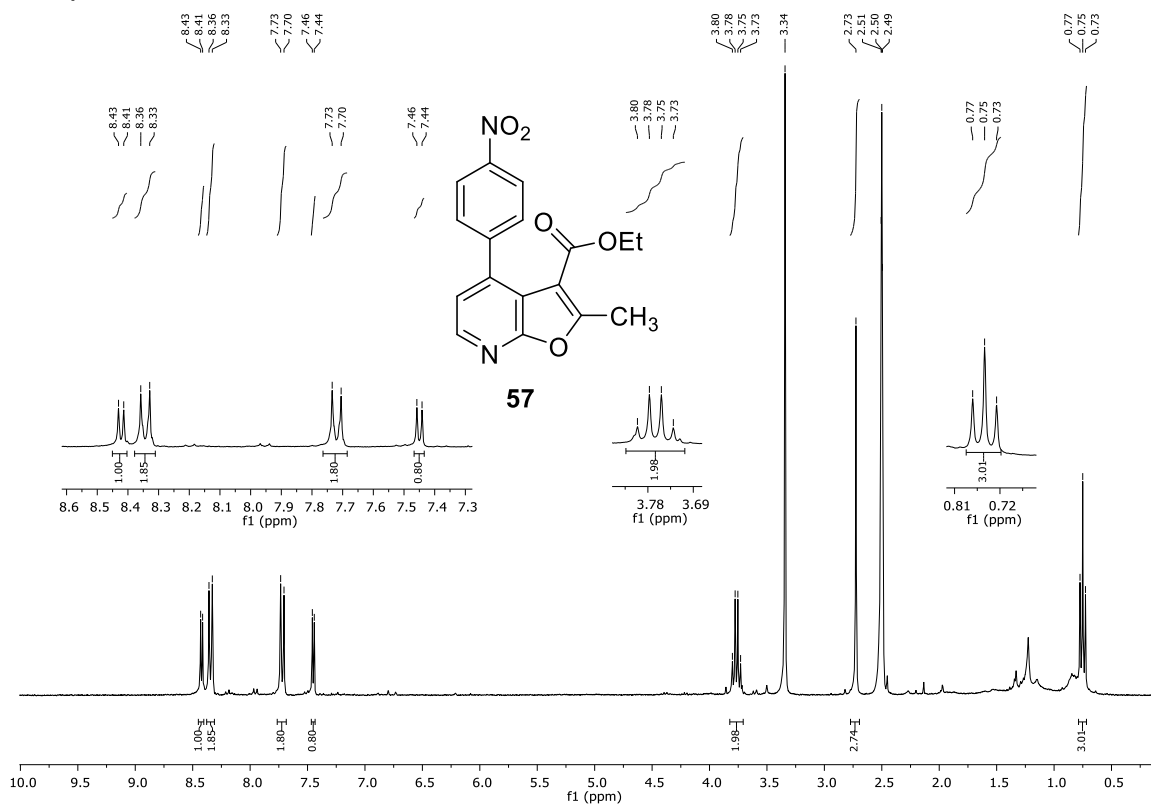
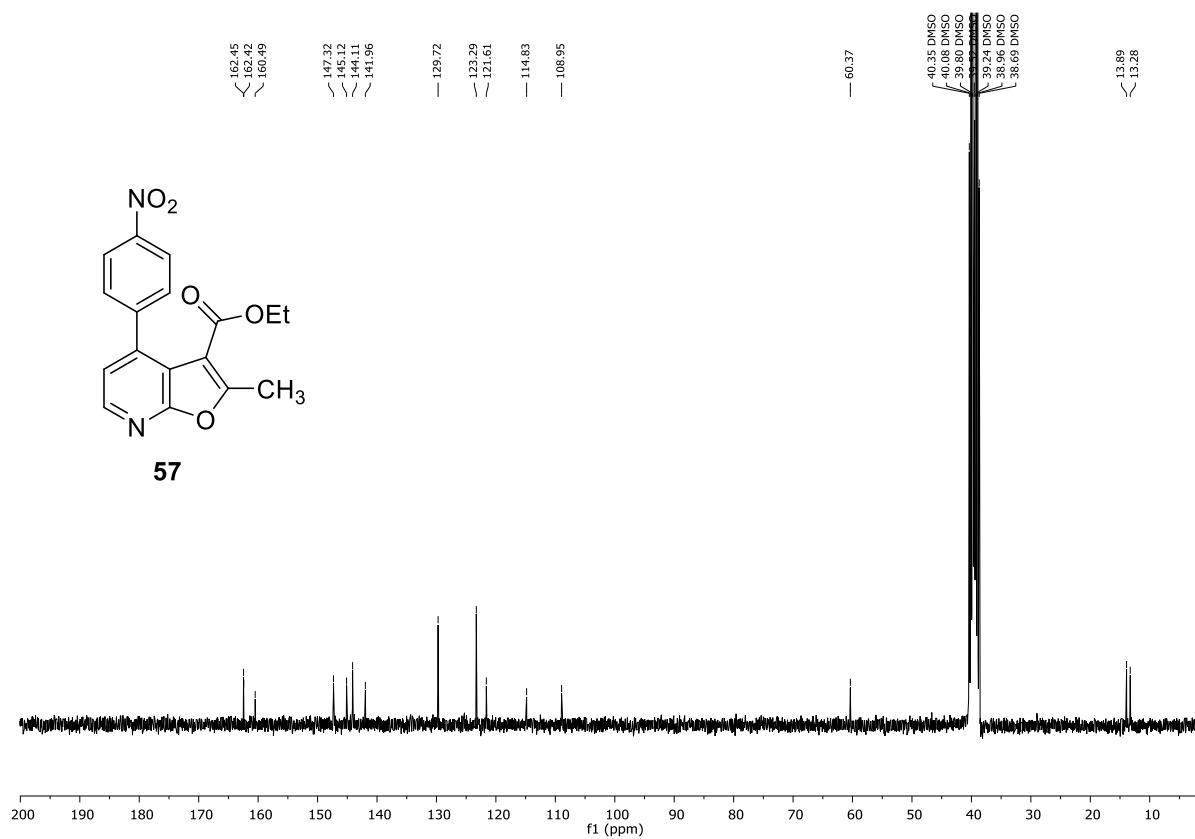
**Apêndice 67.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **54**.**Apêndice 68.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **54**.

**Apêndice 69.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **55**.**Apêndice 70.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **55**.

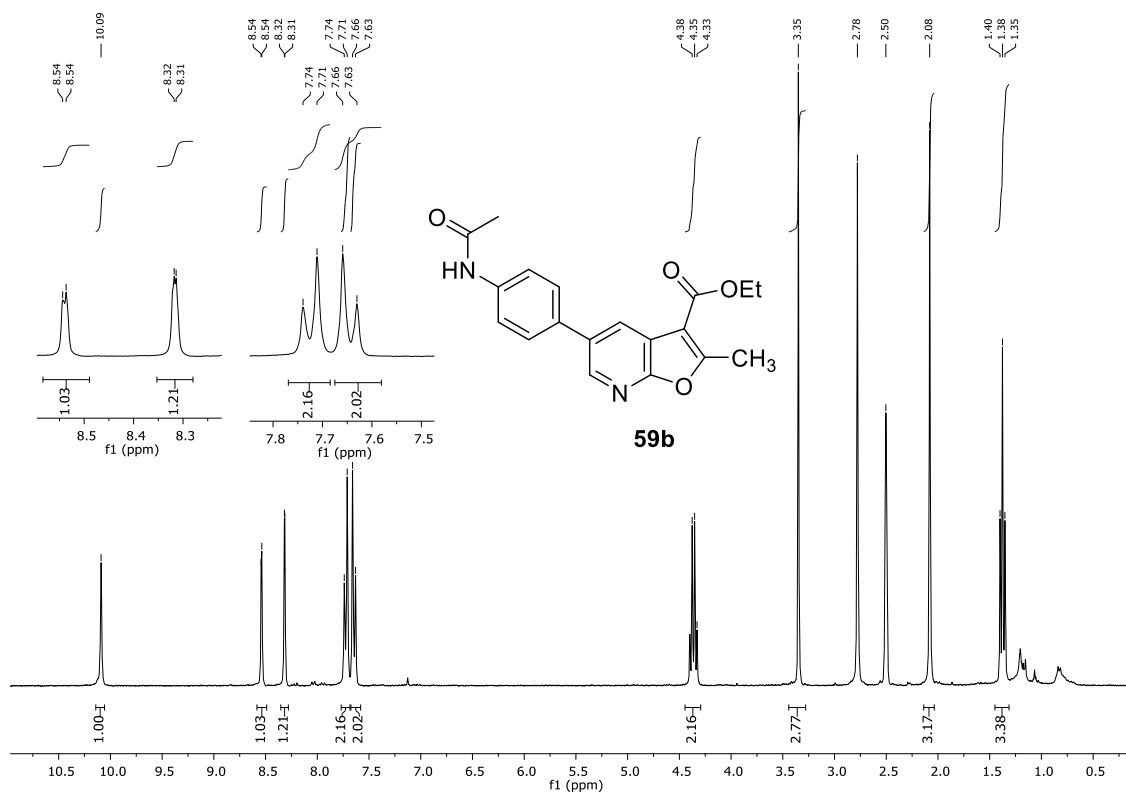
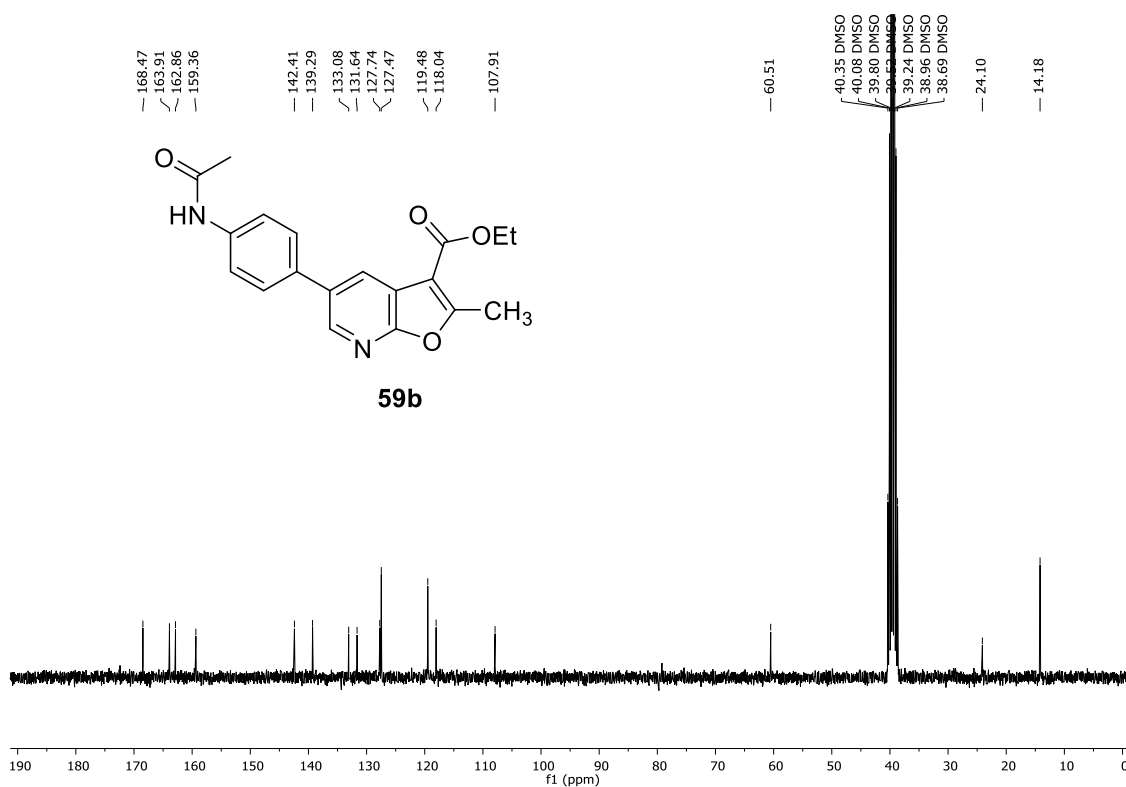
**Apêndice 71.** Mapa de contornos HMBC ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ) obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **55****Apêndice 72.** Espectro de infravermelho para o composto **55**

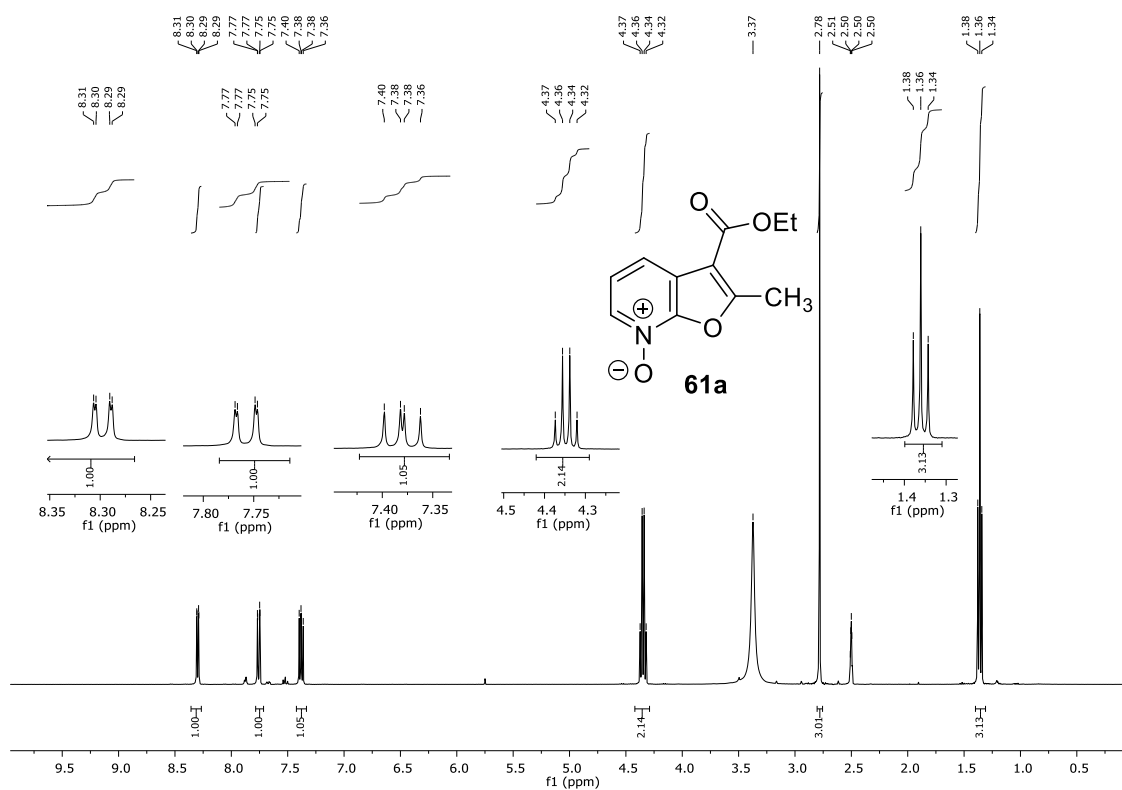
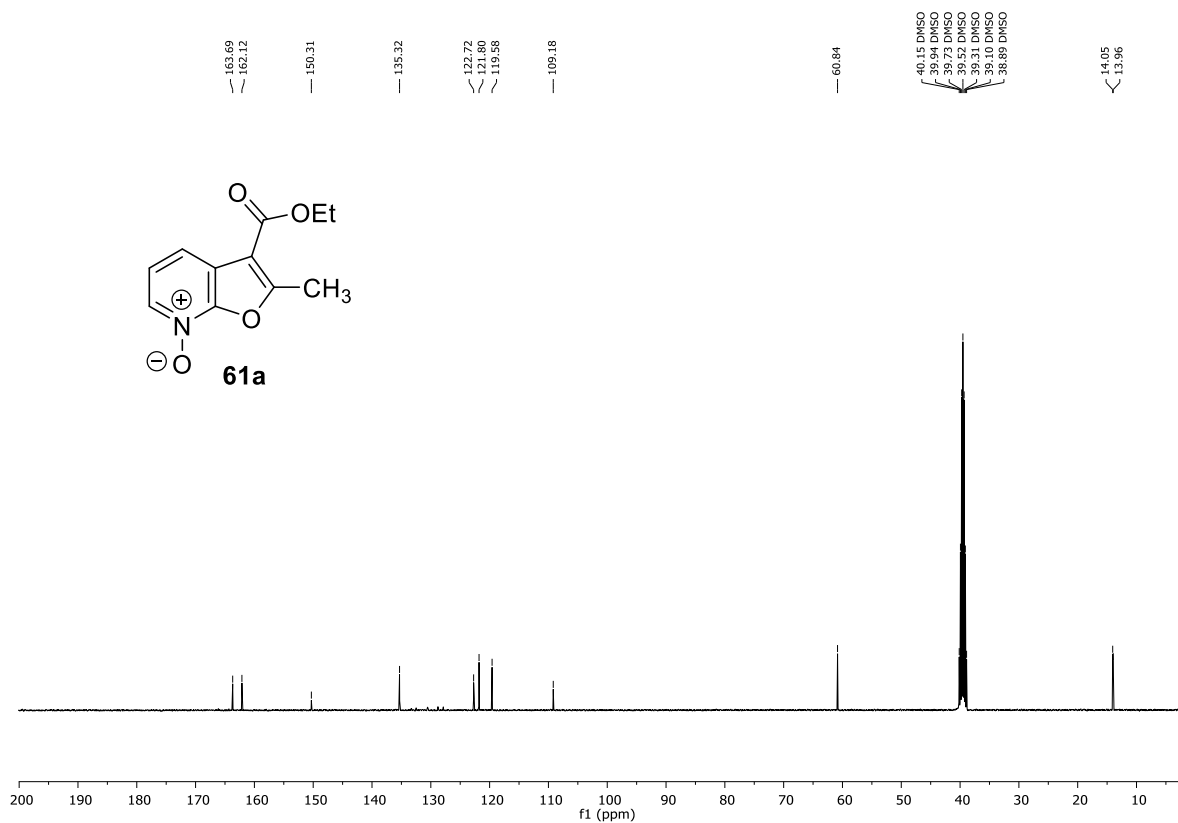
**Apêndice 73.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **56**.**Apêndice 74.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **56**.

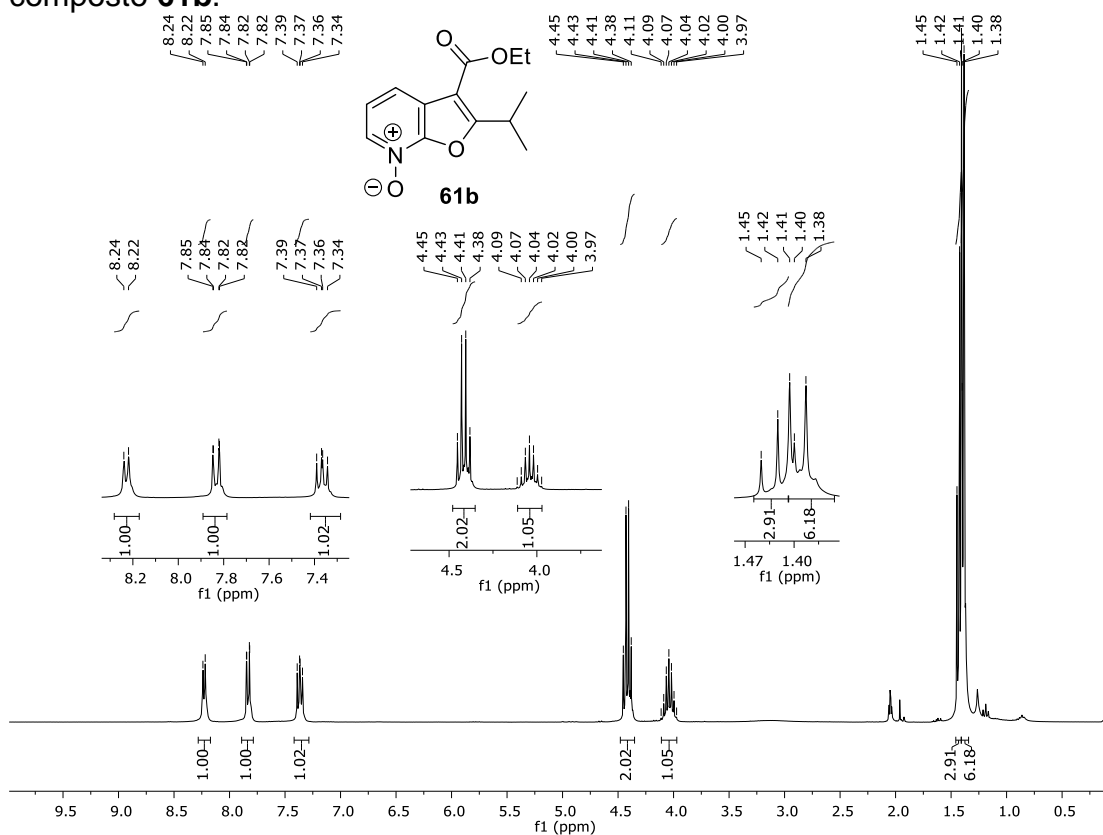
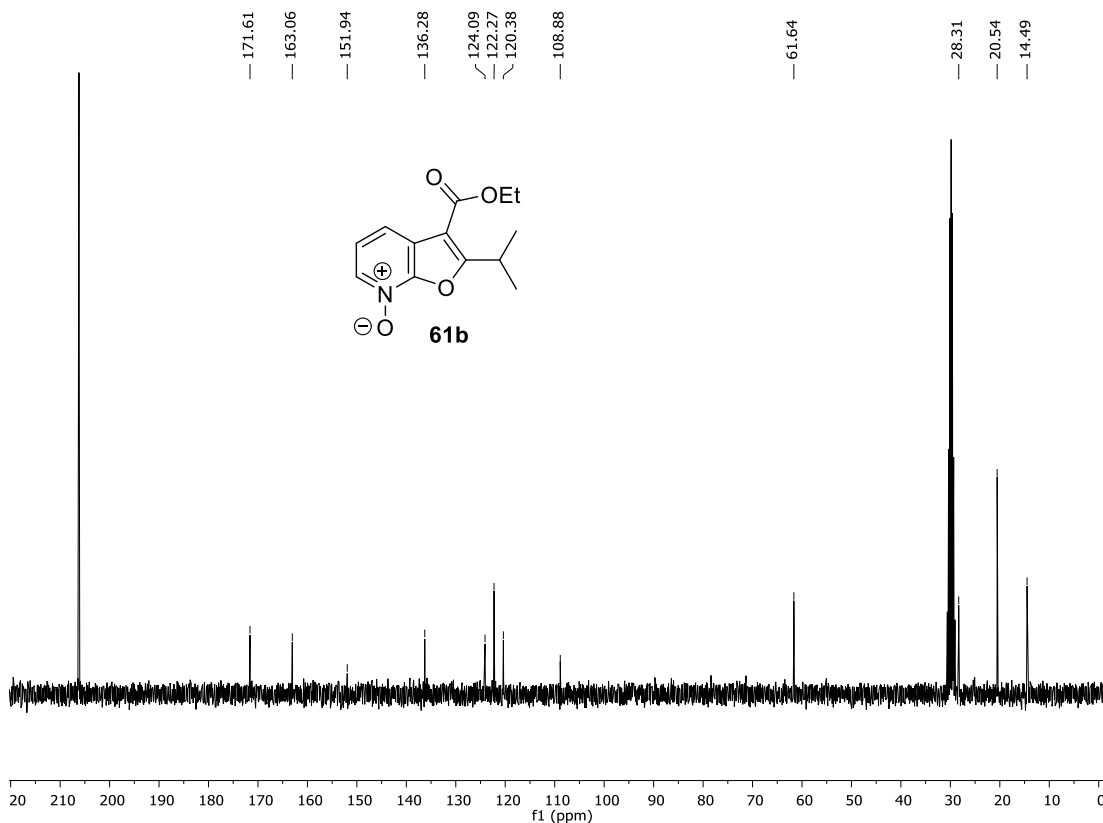


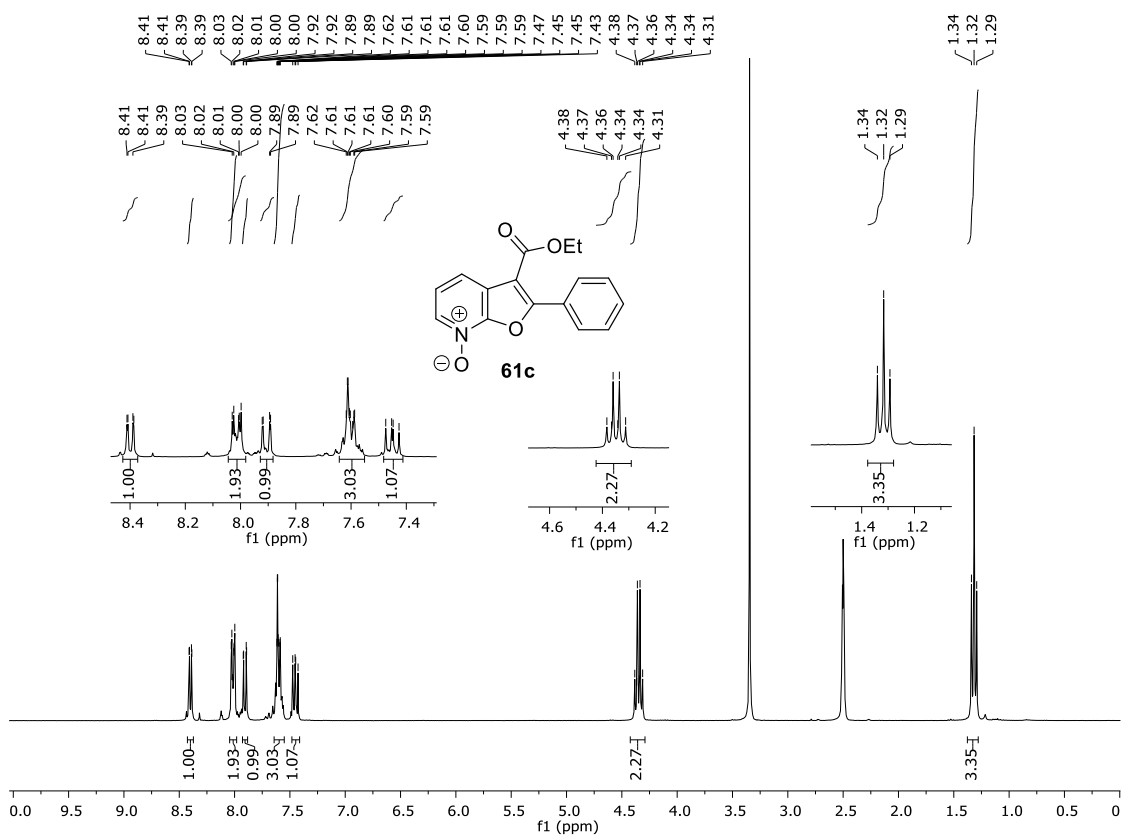
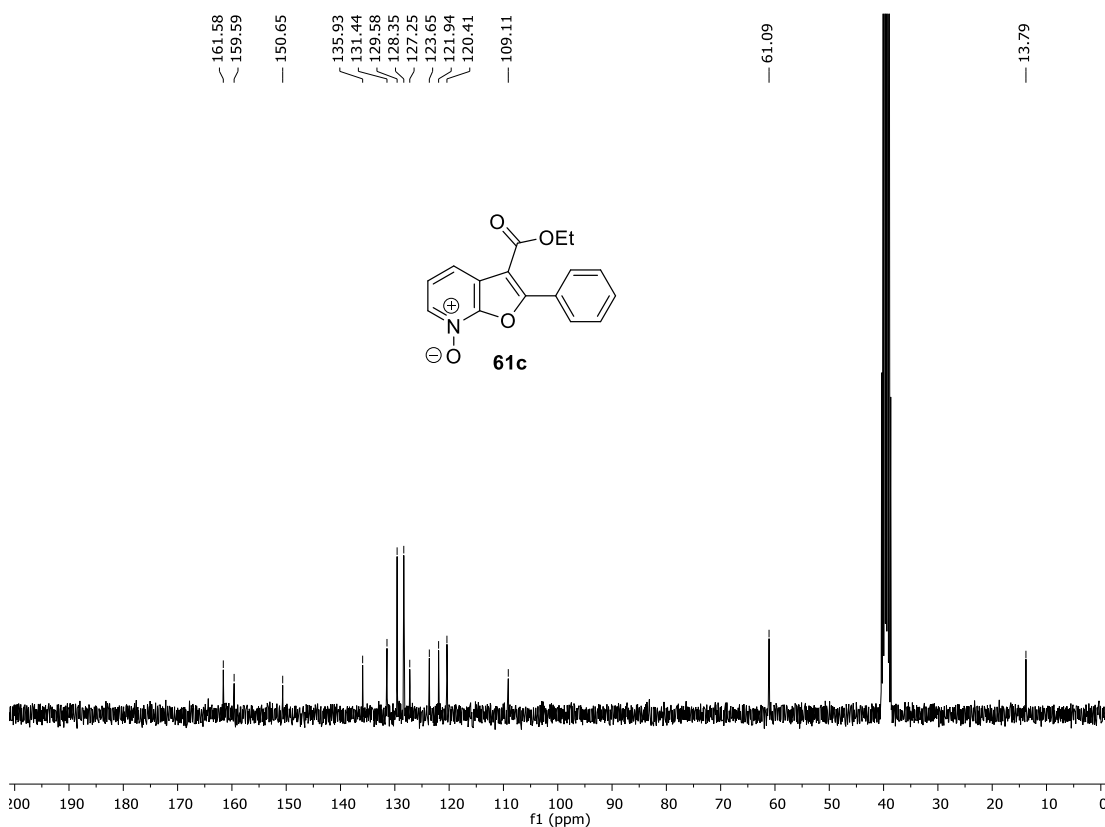
**Apêndice 75.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **57**.**Apêndice 76.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **57**.

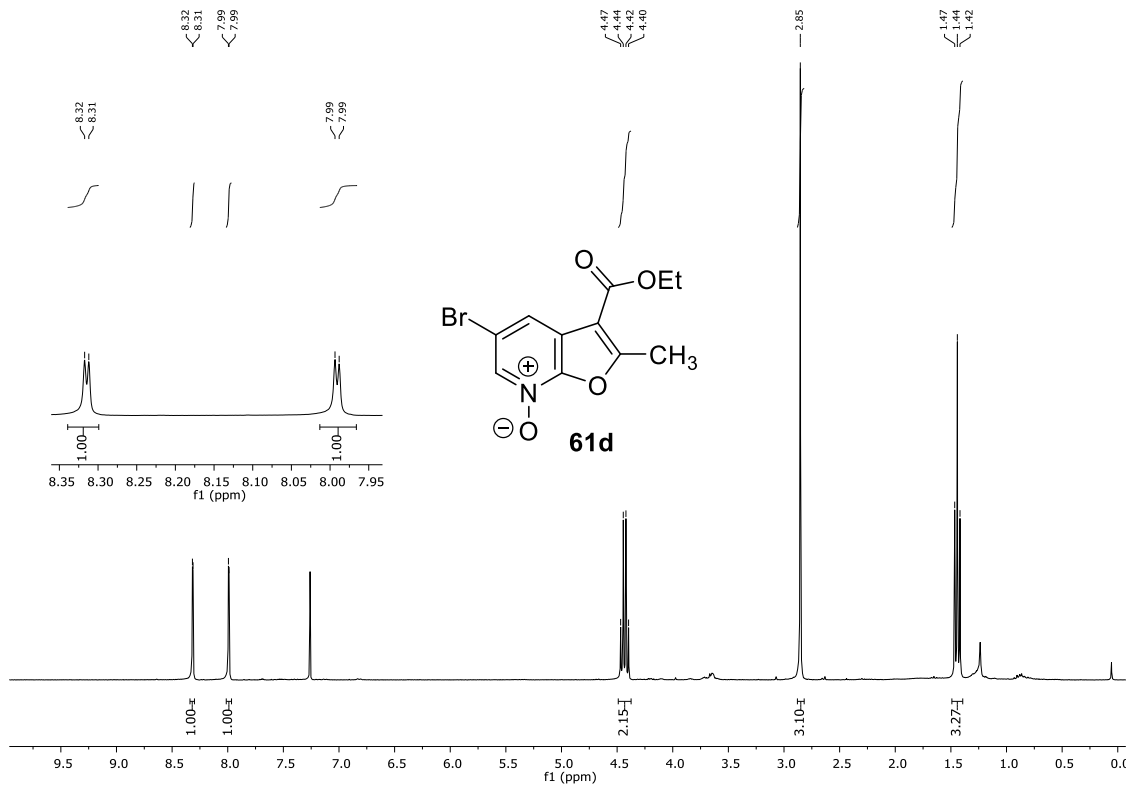
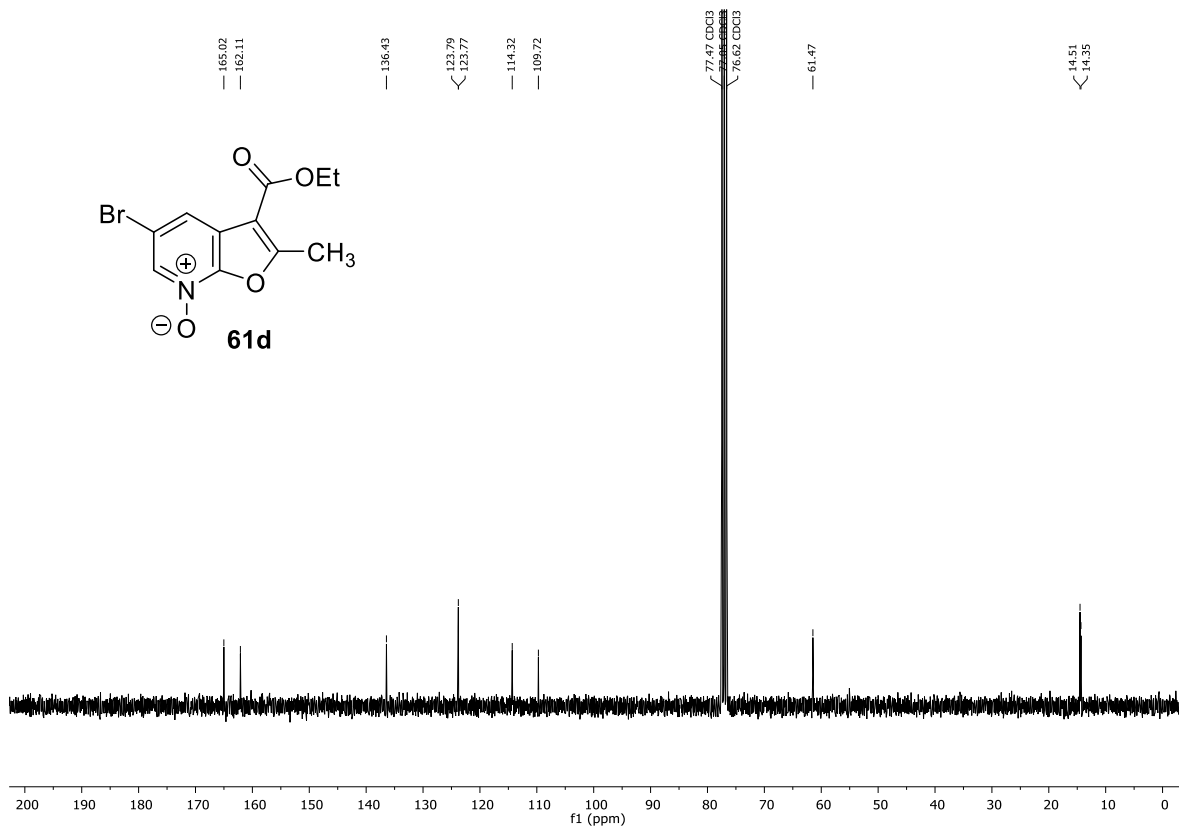


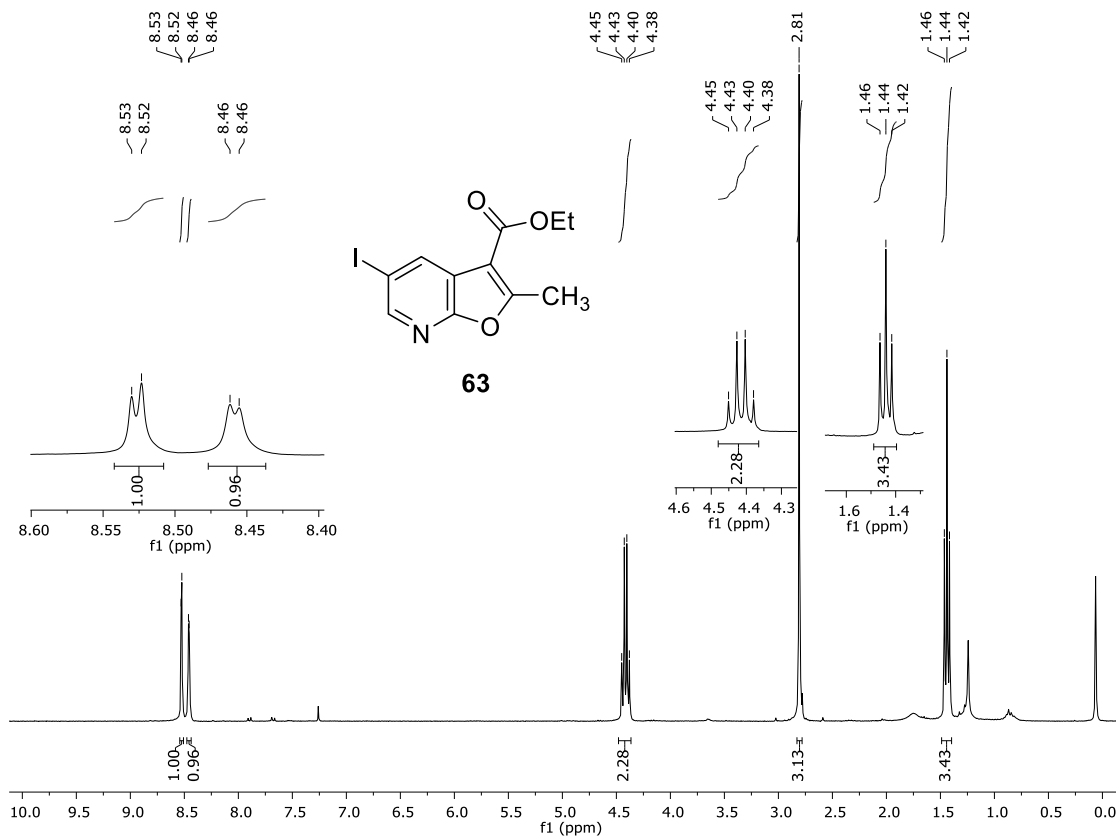
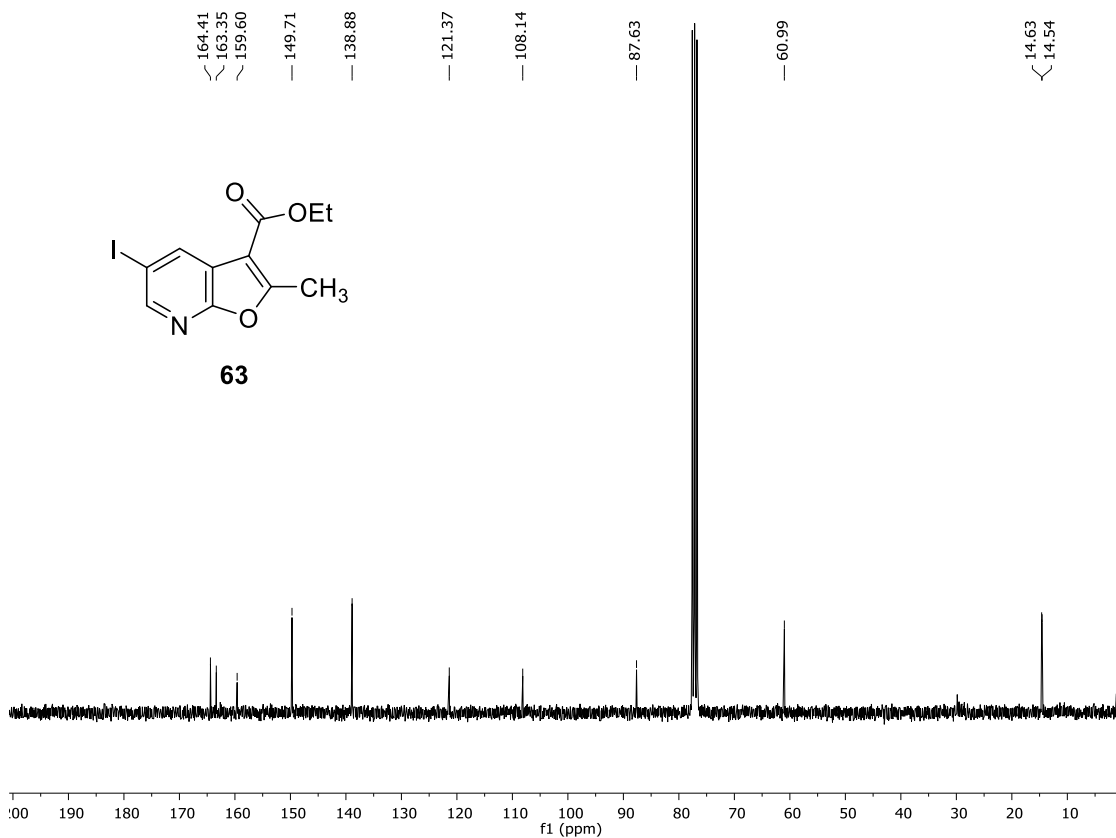
**Apêndice 79.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **59b**.**Apêndice 80.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **59b**.

**Apêndice 81.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz para o composto **61a**.**Apêndice 82.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 101 MHz para o composto **61a**.

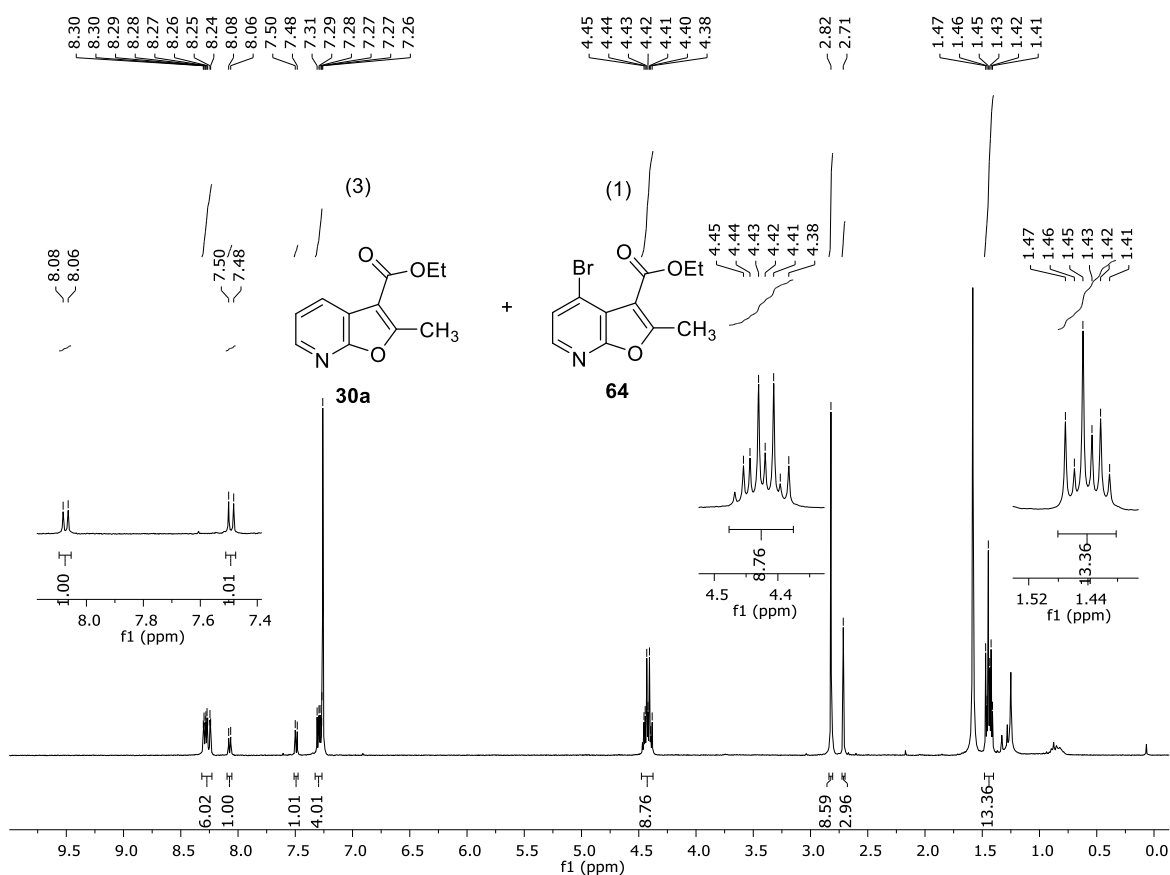
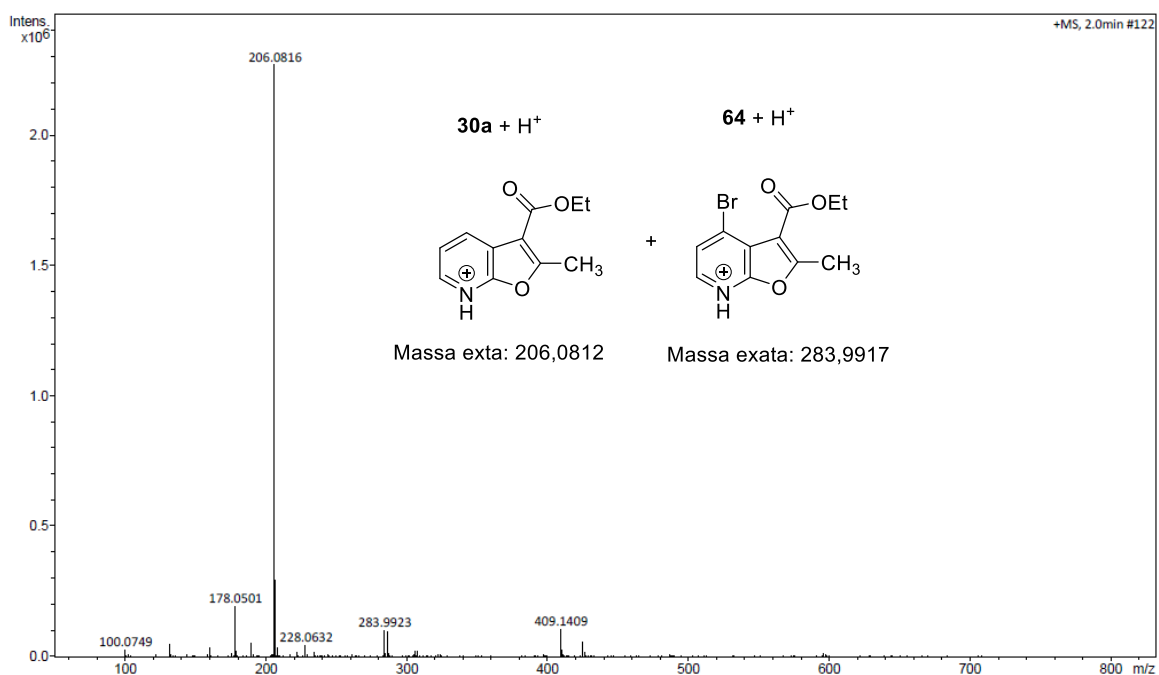
**Apêndice 83.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em Acetona- $d_6$  a 300 MHz para o composto **61b**.**Apêndice 84.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em Acetona- $d_6$  a 75 MHz para o composto **61b**.

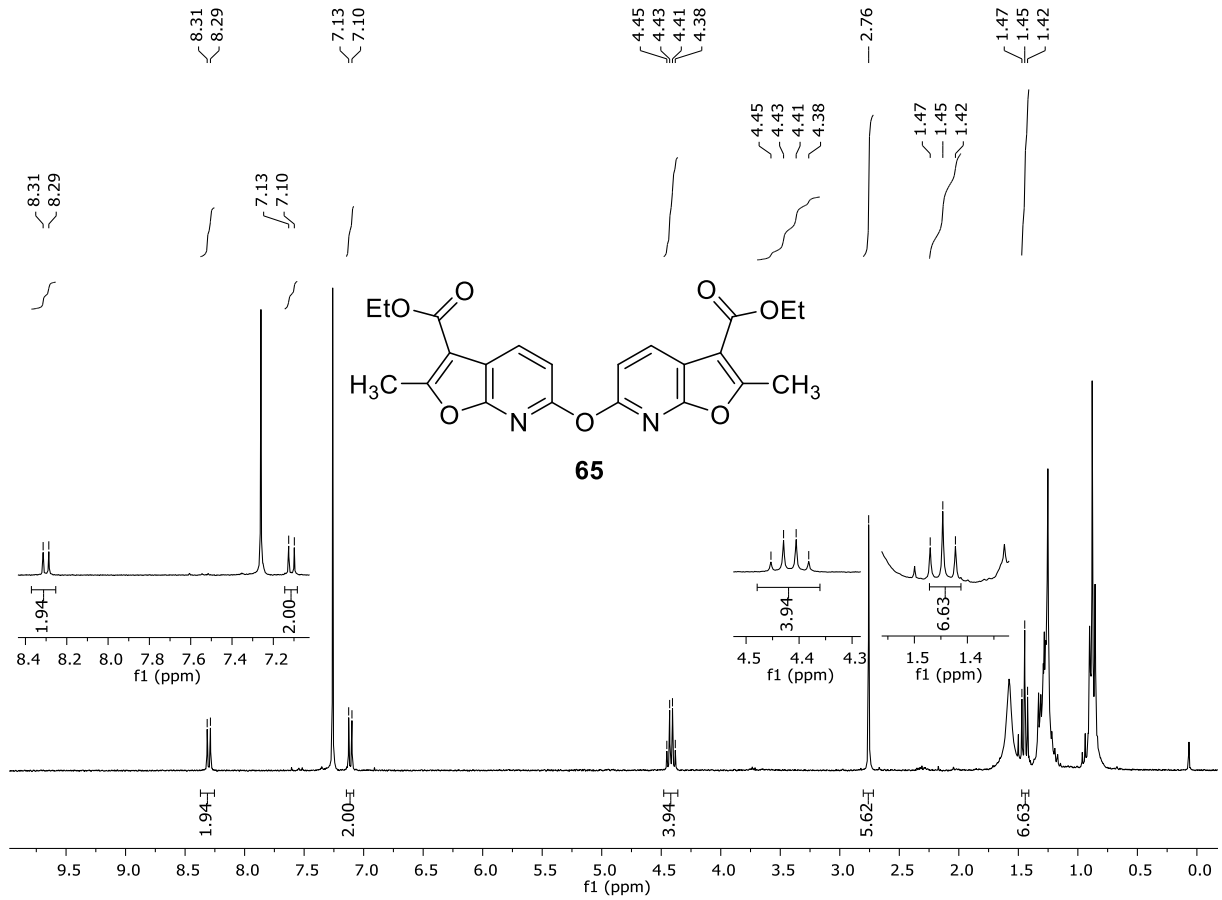
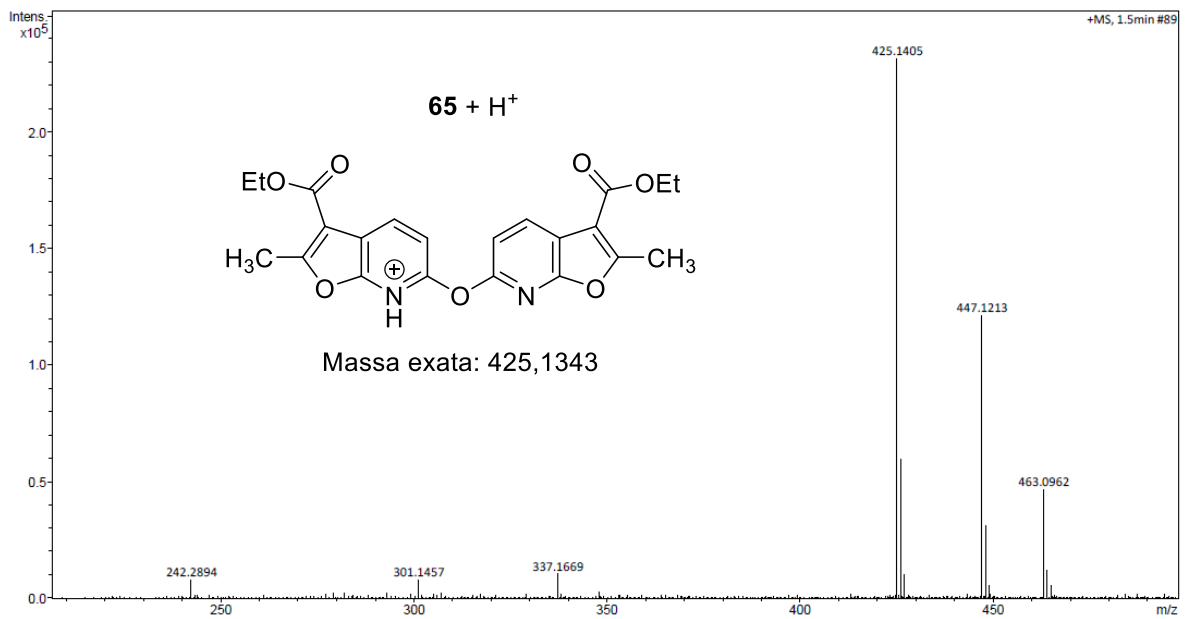
**Apêndice 85.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **61c**.**Apêndice 86.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **61c**.

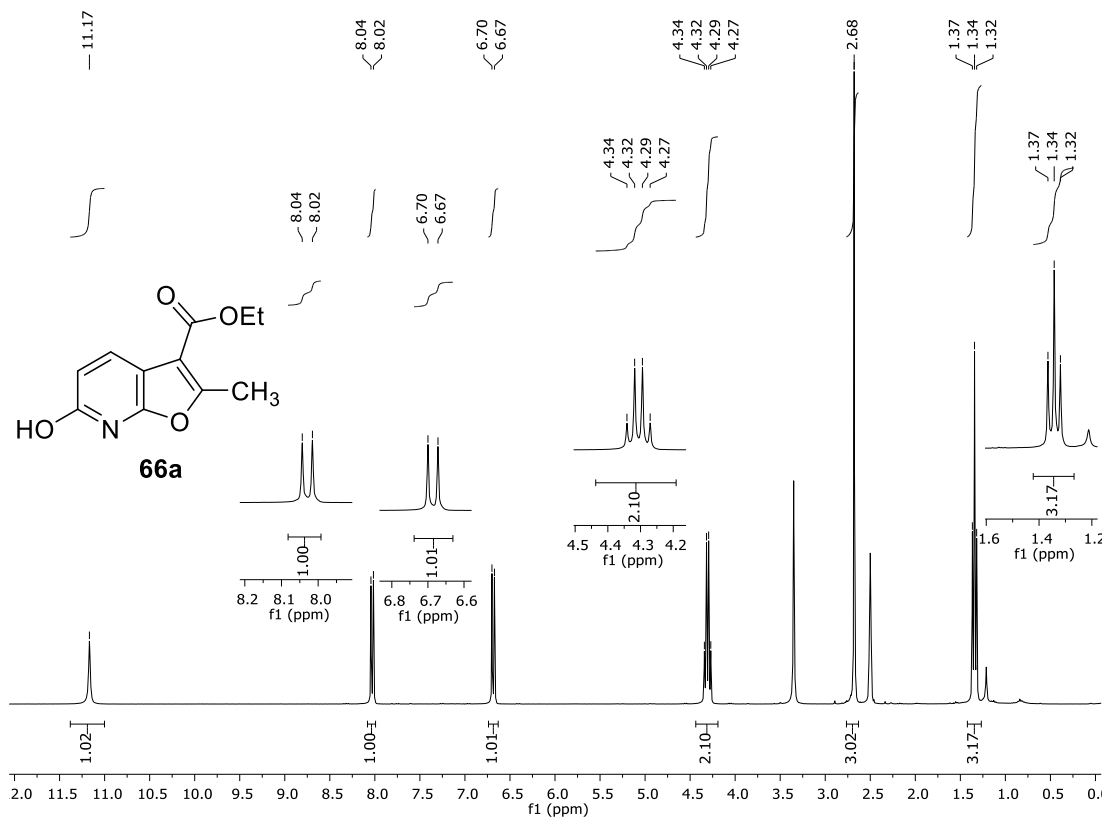
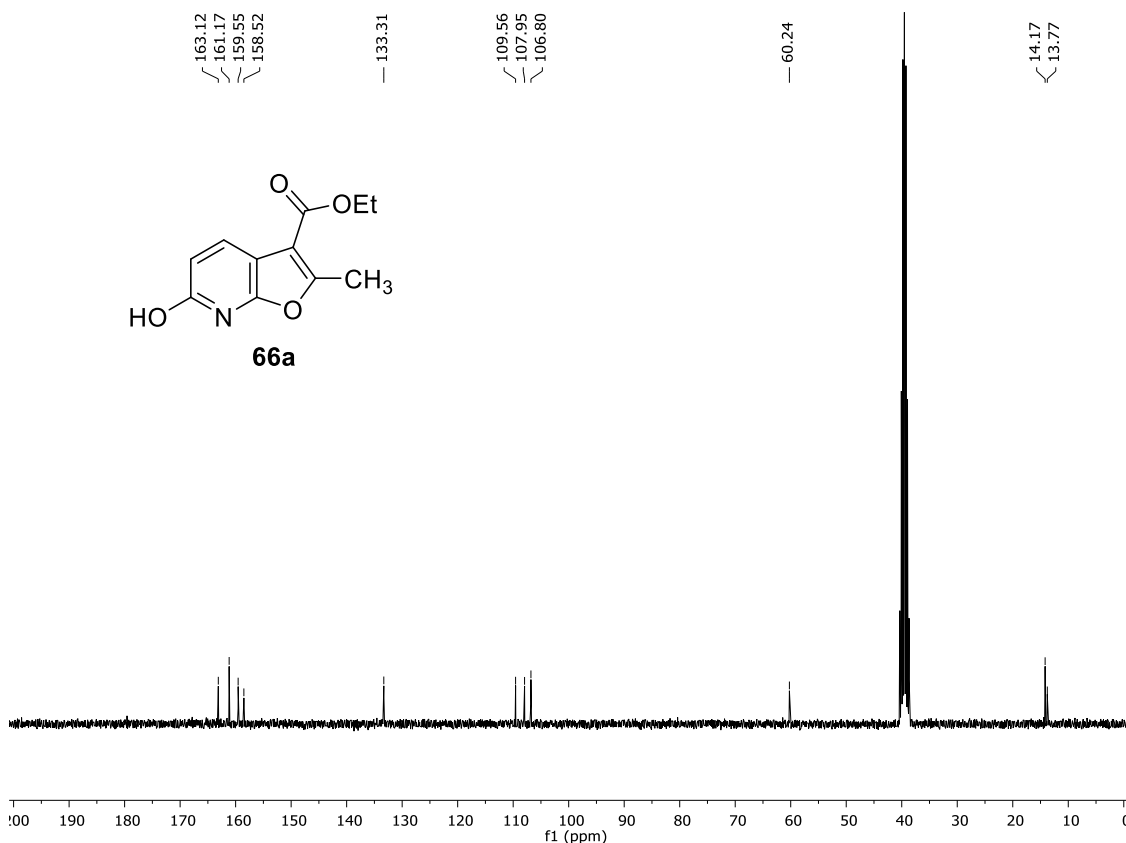
**Apêndice 87.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **61d**.**Apêndice 88.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **61d**.

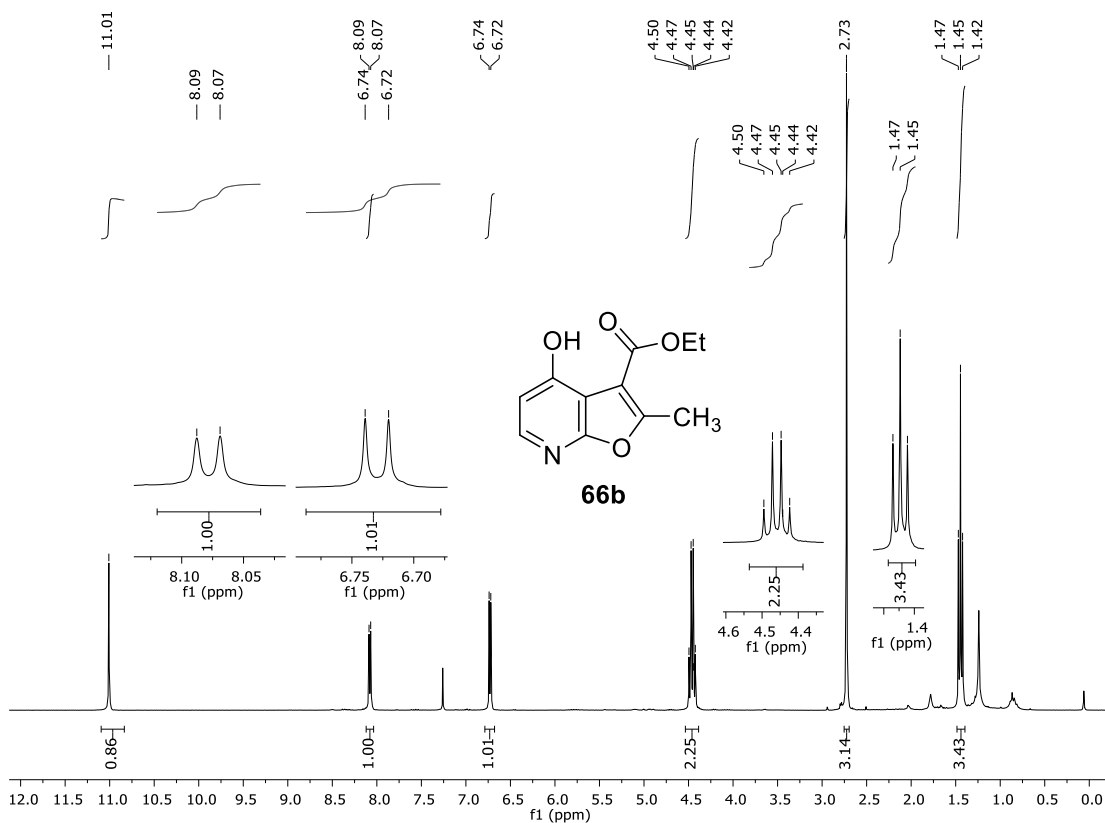
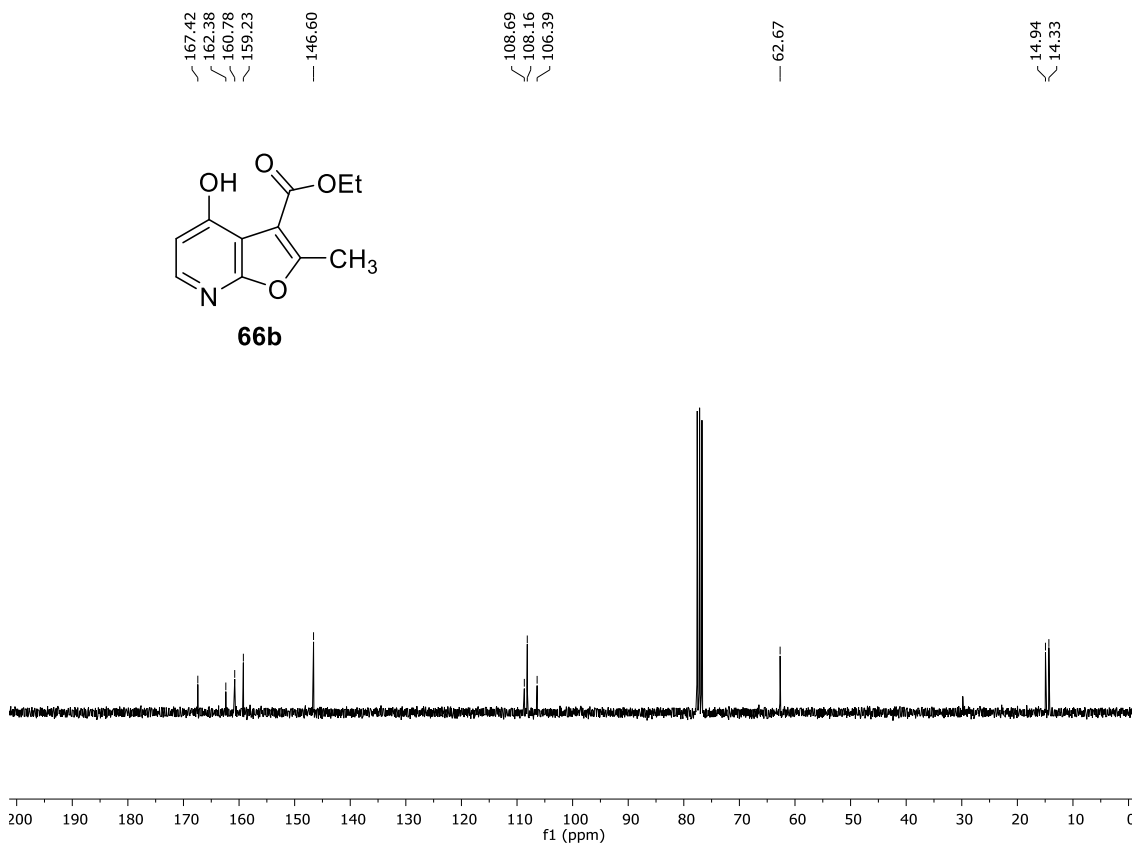
**Apêndice 89.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **63**.**Apêndice 90.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **63**.

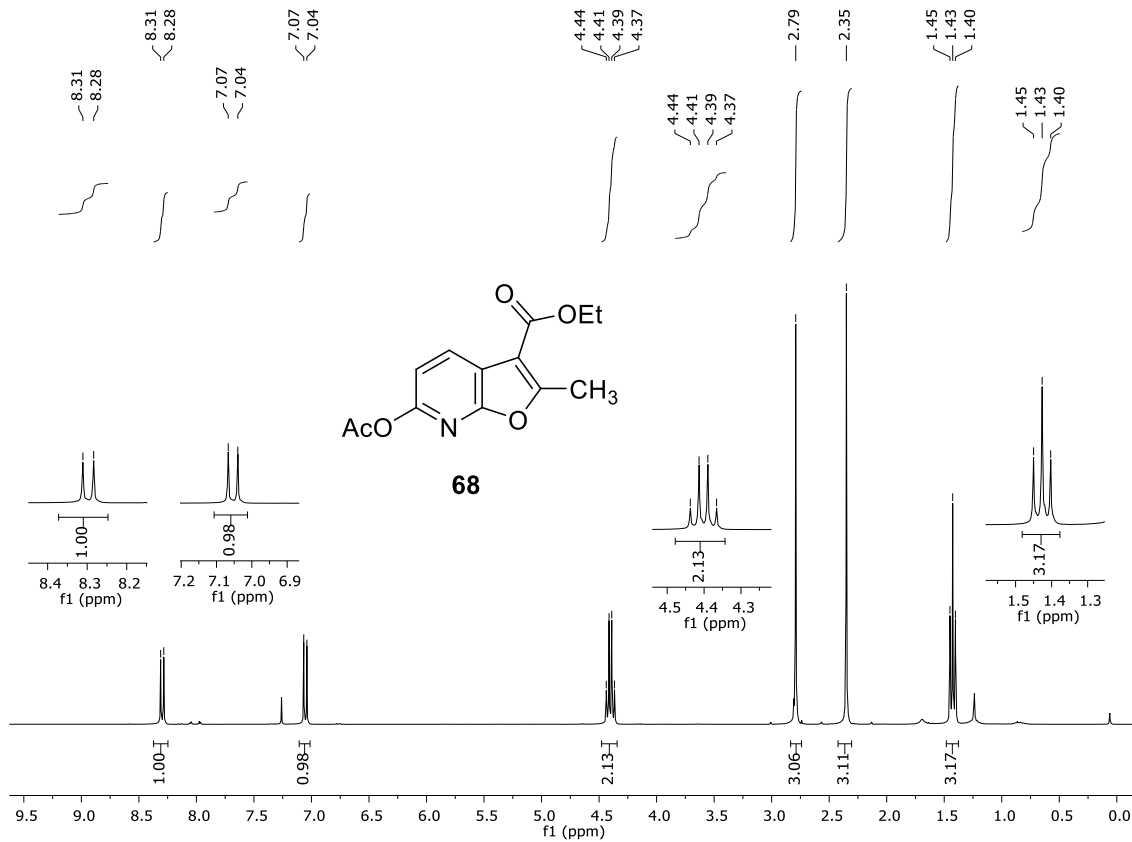
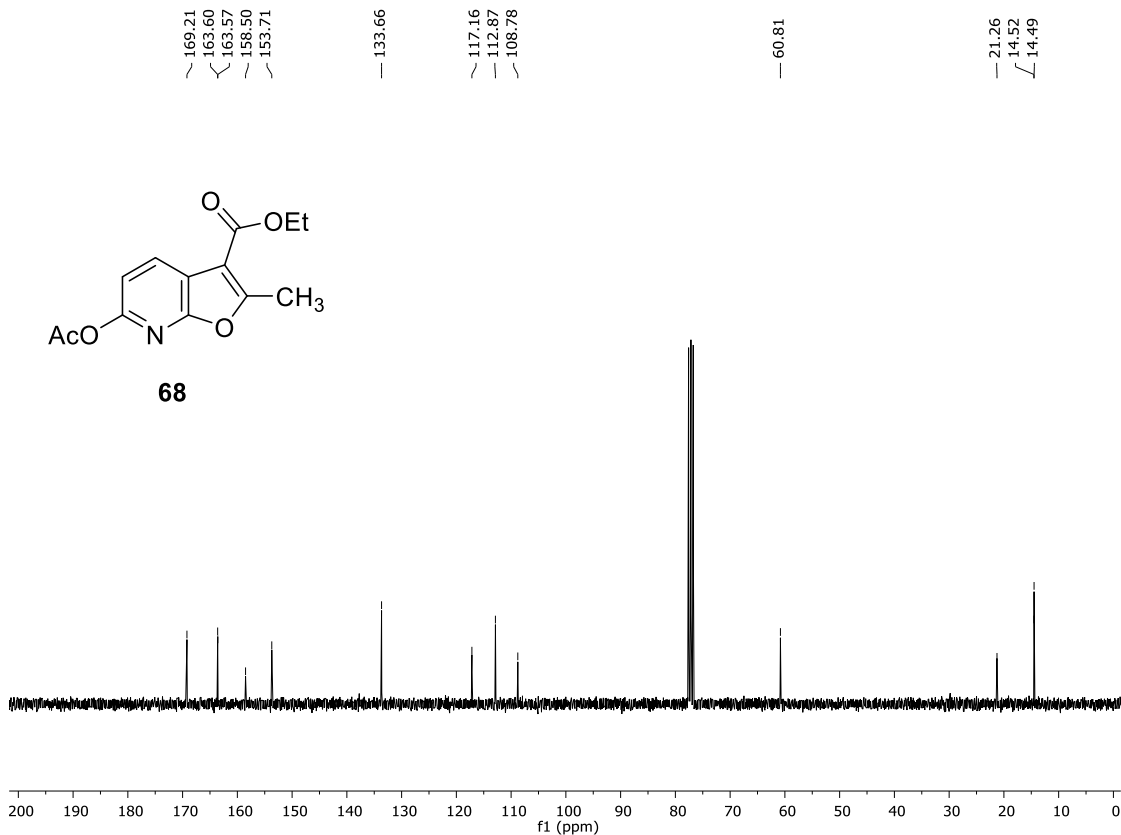


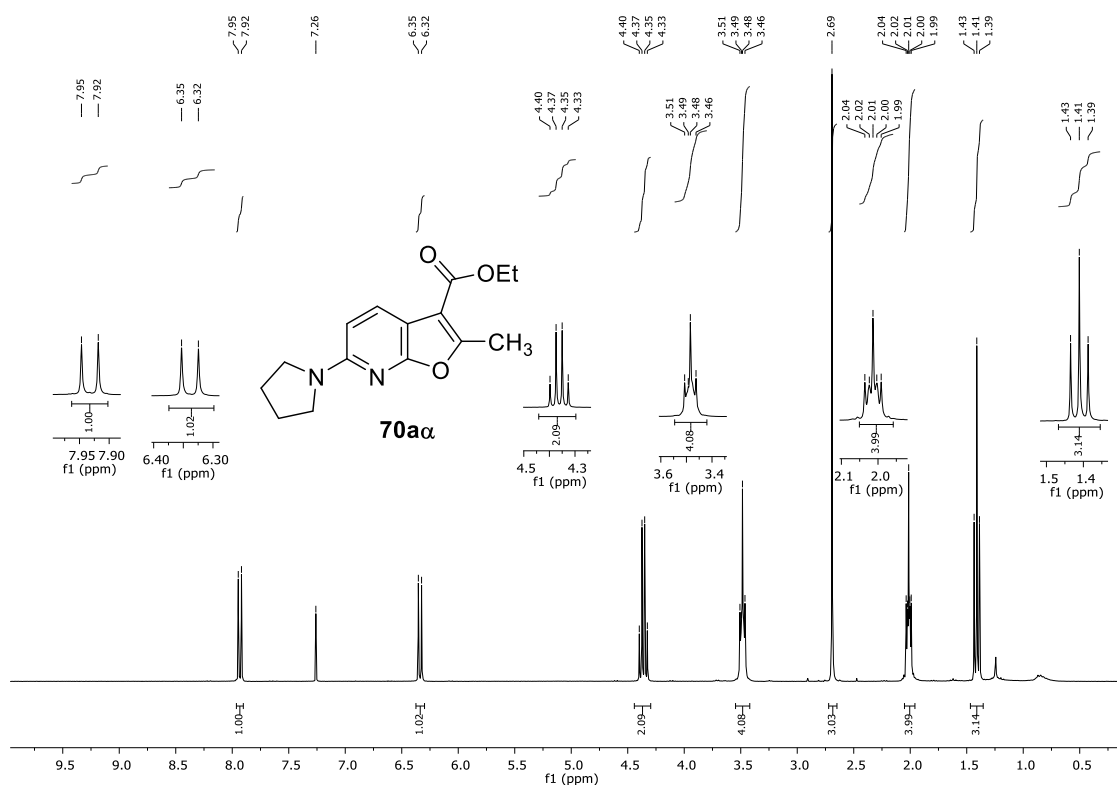
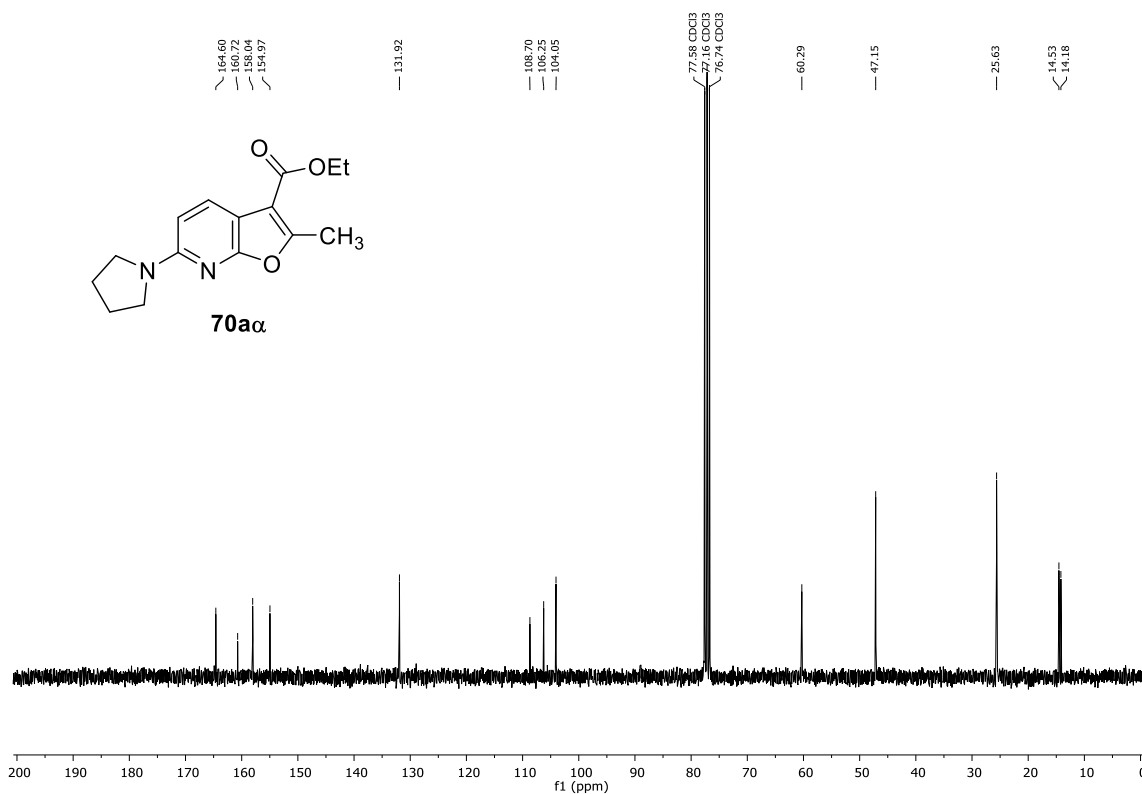
**Apêndice 91.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para a mistura de compostos (3:1) **30a** e **63**.**Apêndice 92.** Espectro de massas ESI de alta resolução para a mistura de compostos (3:1) **30a** e **63**.

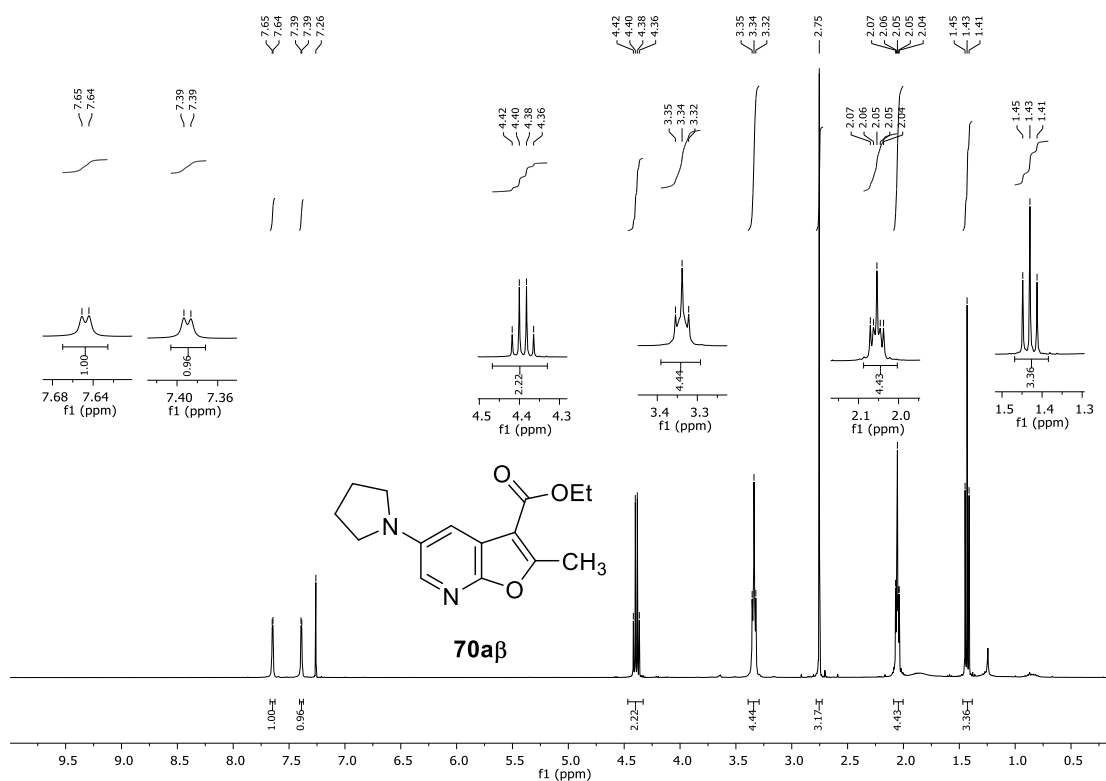
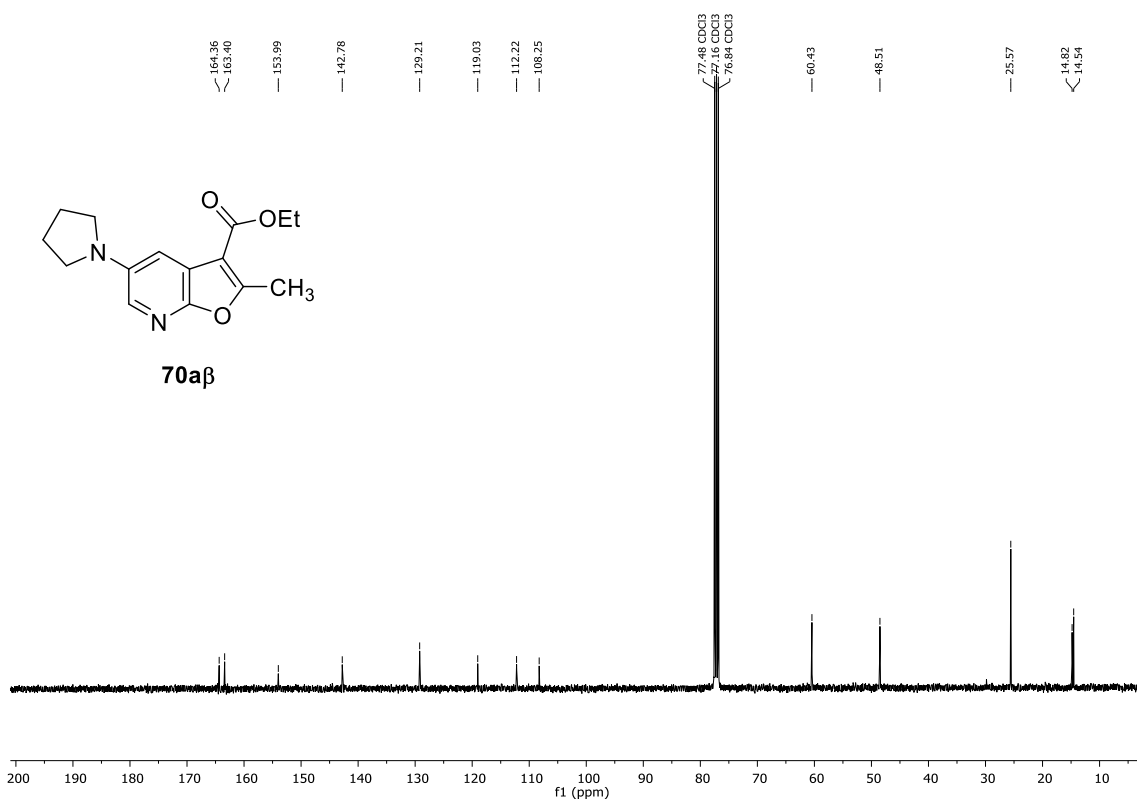
**Apêndice 93.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **65**.**Apêndice 94.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **65**.

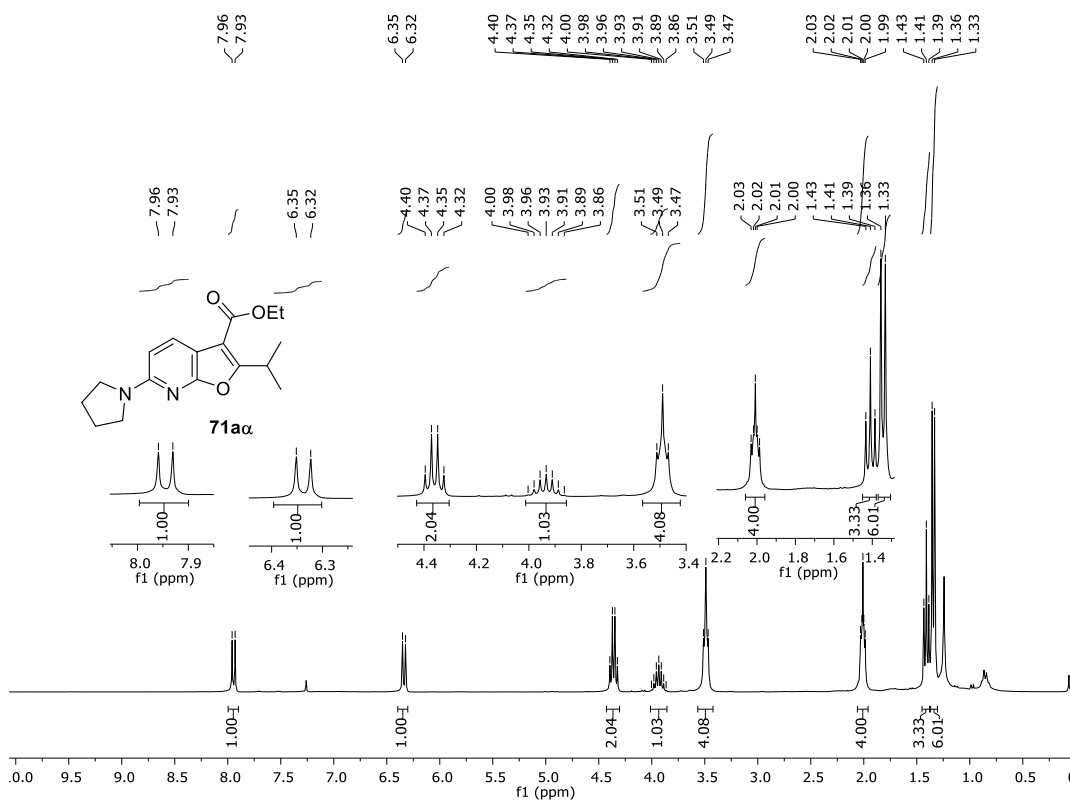
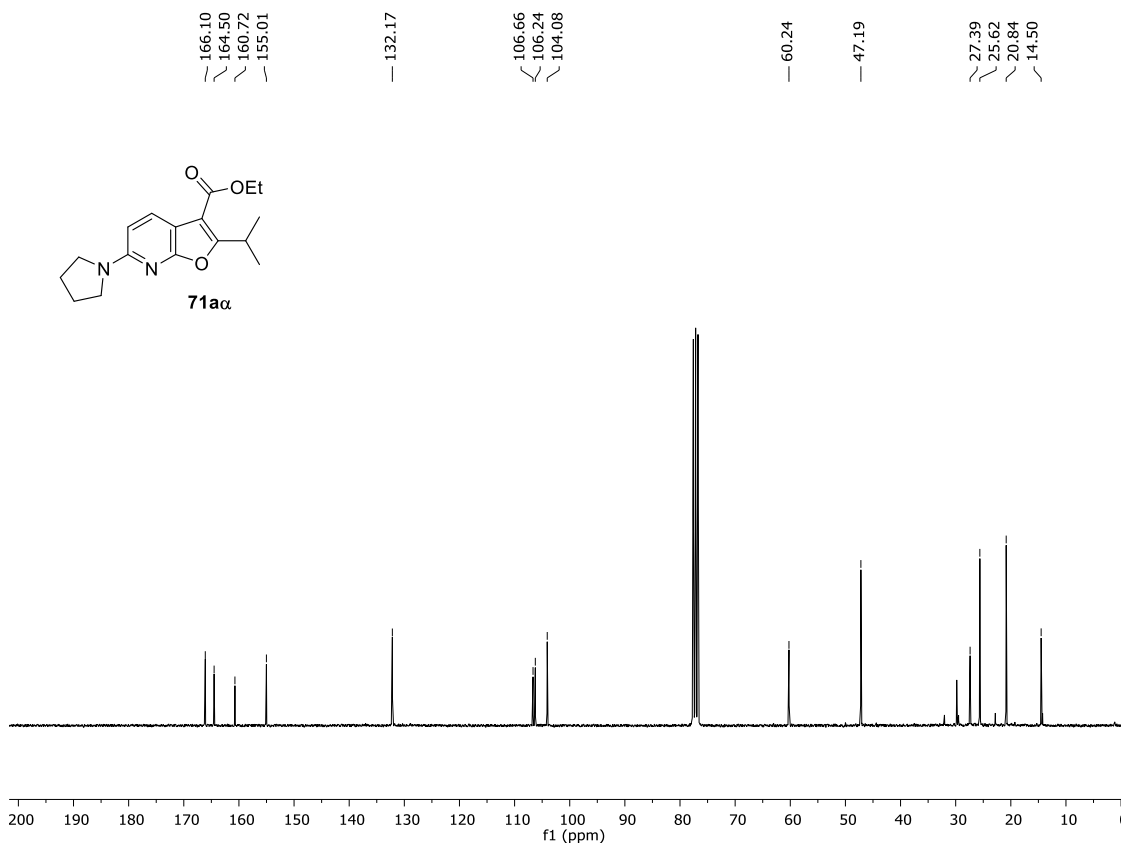
**Apêndice 95.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 300 MHz para o composto **66a**.**Apêndice 96.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{DMSO-}d_6$  a 75 MHz para o composto **66a**.

**Apêndice 97.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **66b**.**Apêndice 98.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **66b**.

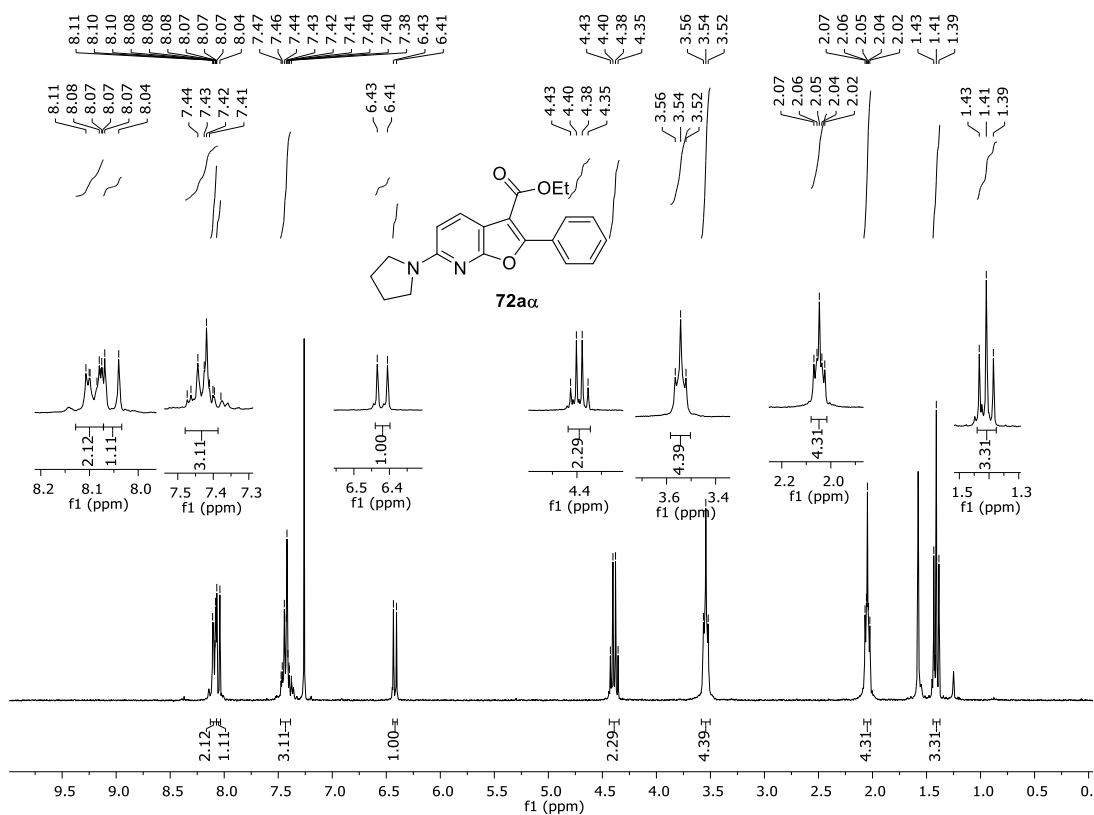
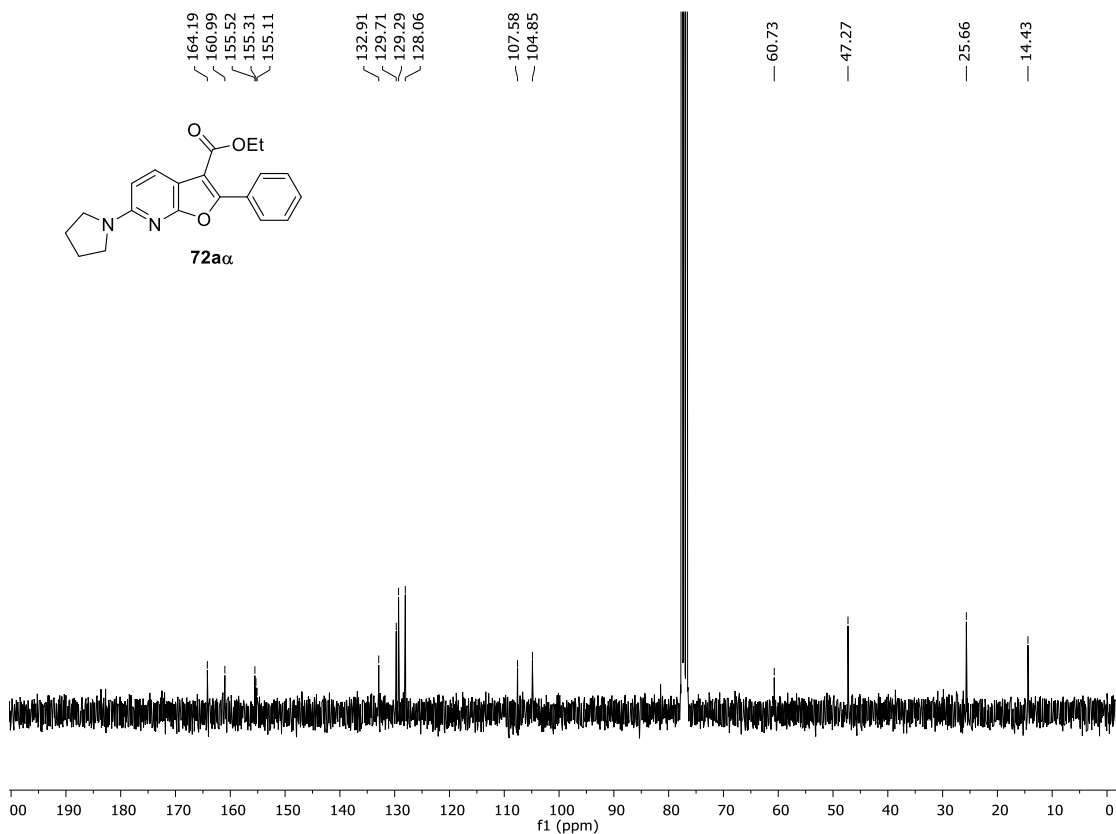
**Apêndice 99.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **68**.**Apêndice 100.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **68**.

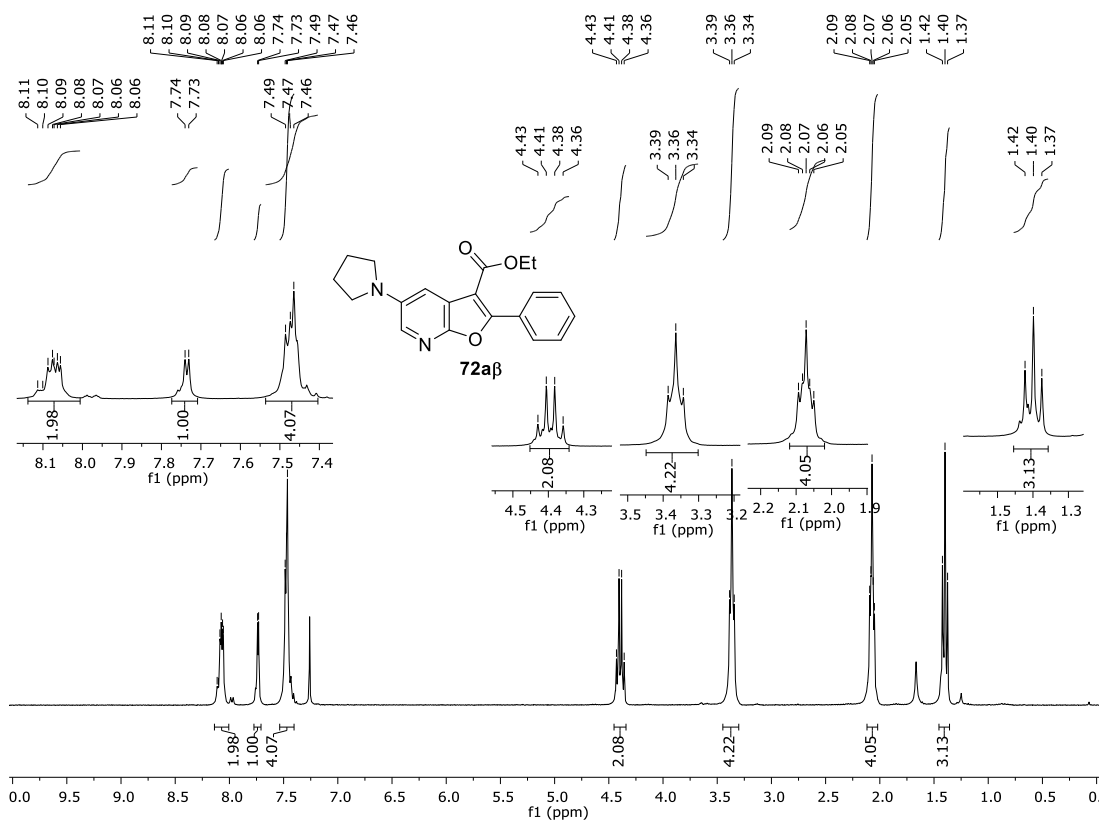
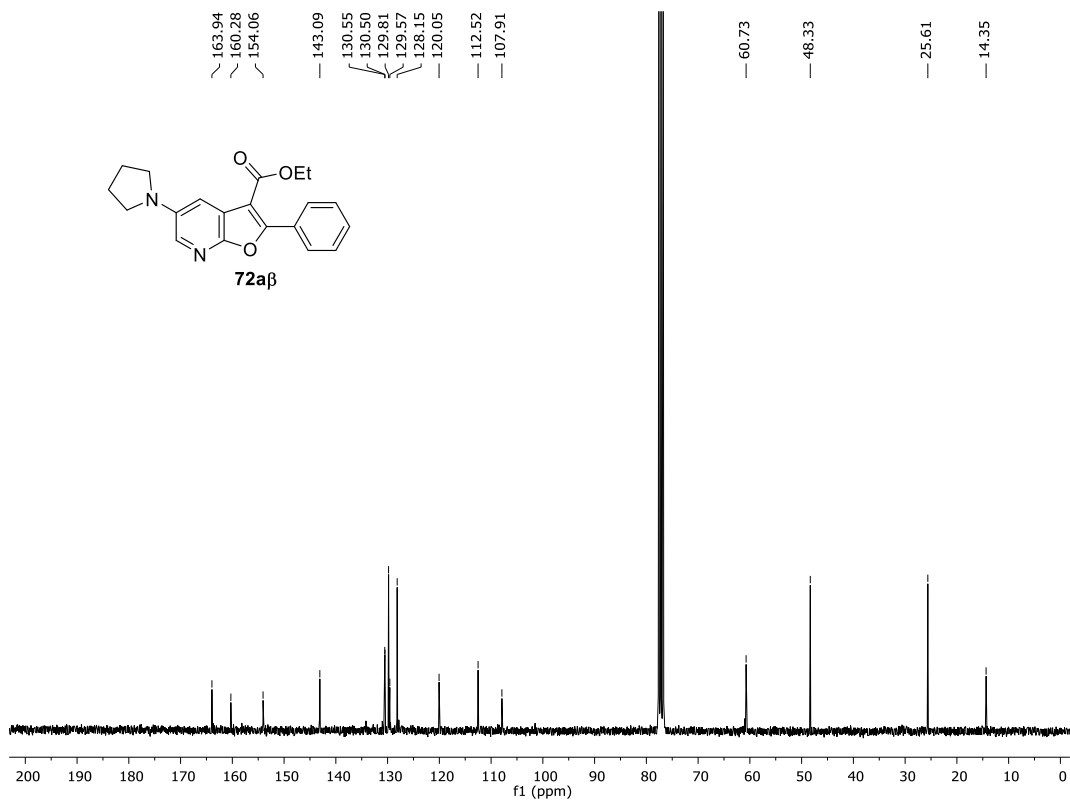
**Apêndice 101.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70a $\alpha$** .**Apêndice 102.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70a $\alpha$** .

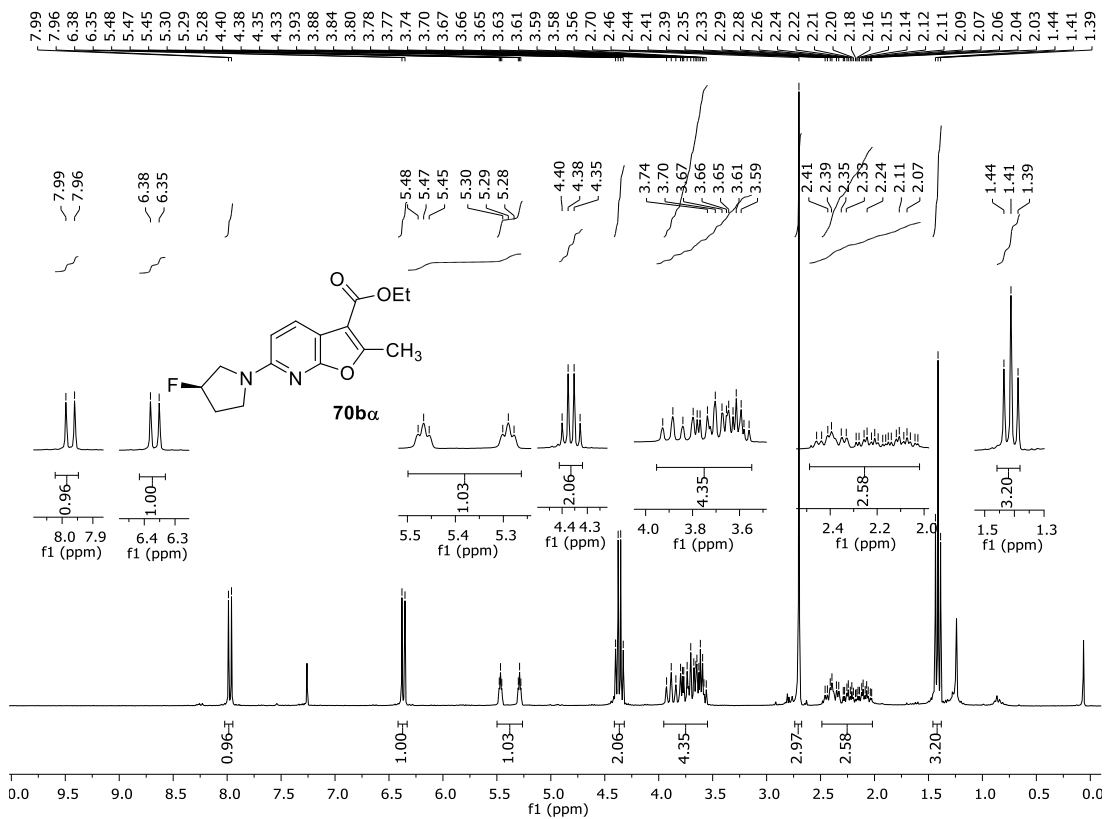
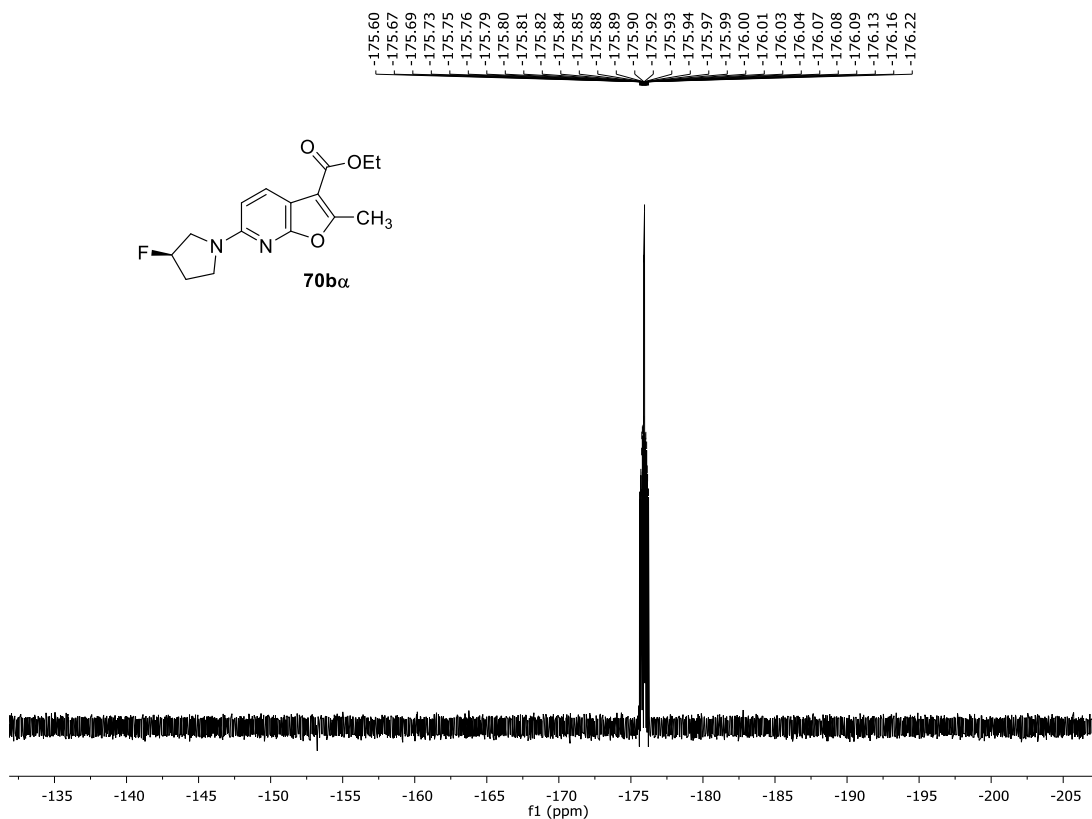
**Apêndice 103.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz para o composto **70a $\beta$** .**Apêndice 104.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz para o composto **70a $\beta$** .

**Apêndice 105.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71a $\alpha$** .**Apêndice 106.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71a $\alpha$** .

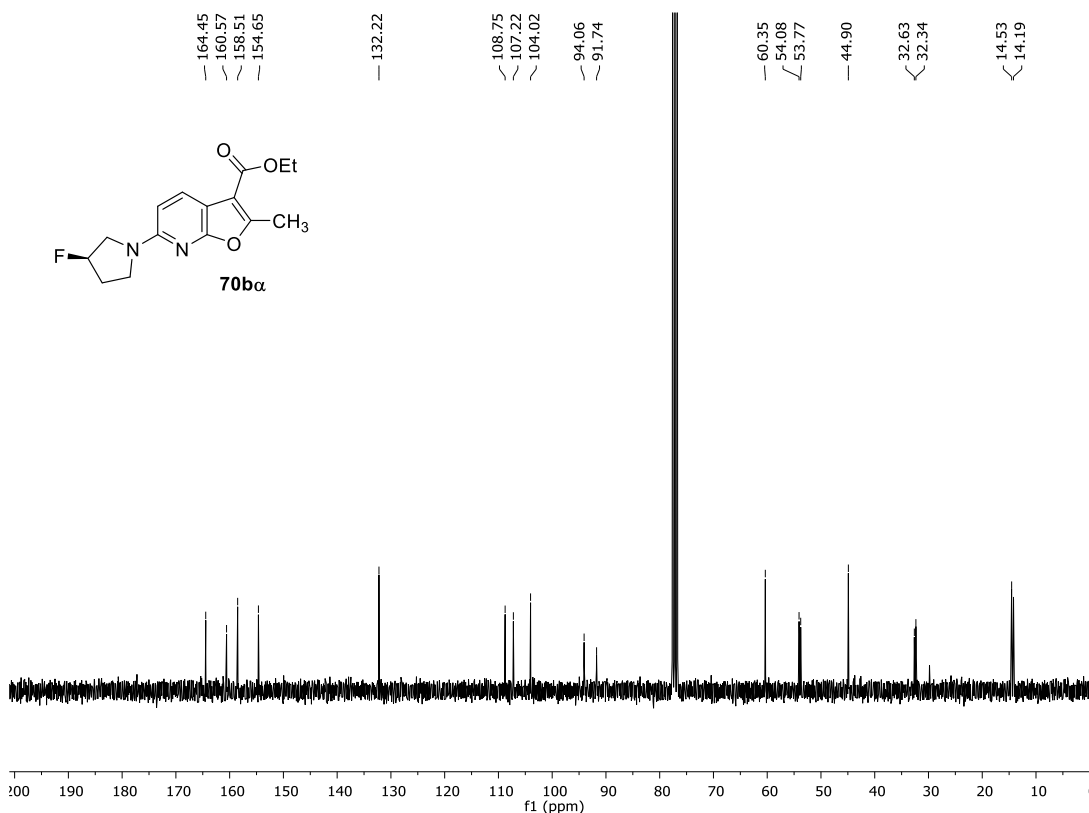


**Apêndice 107.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **72a $\alpha$** .**Apêndice 108.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **72a $\alpha$** .

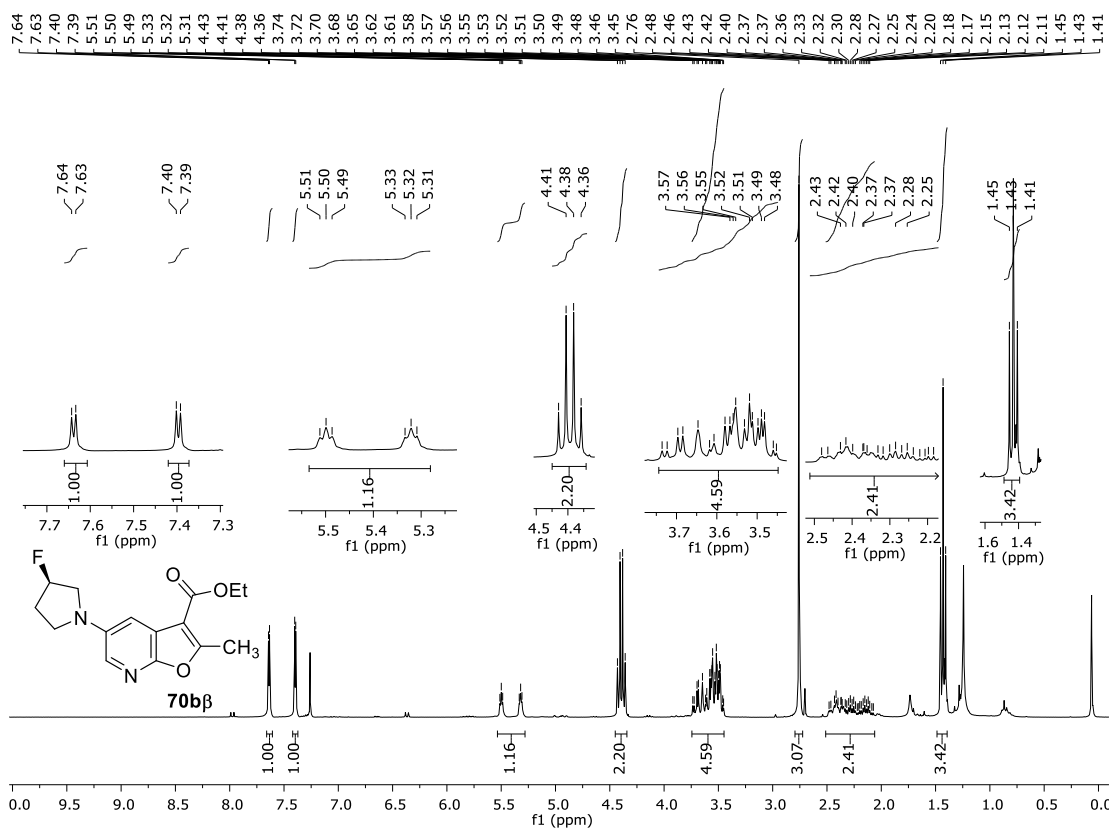
**Apêndice 109.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **72a $\beta$** .**Apêndice 110.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **72a $\beta$** .

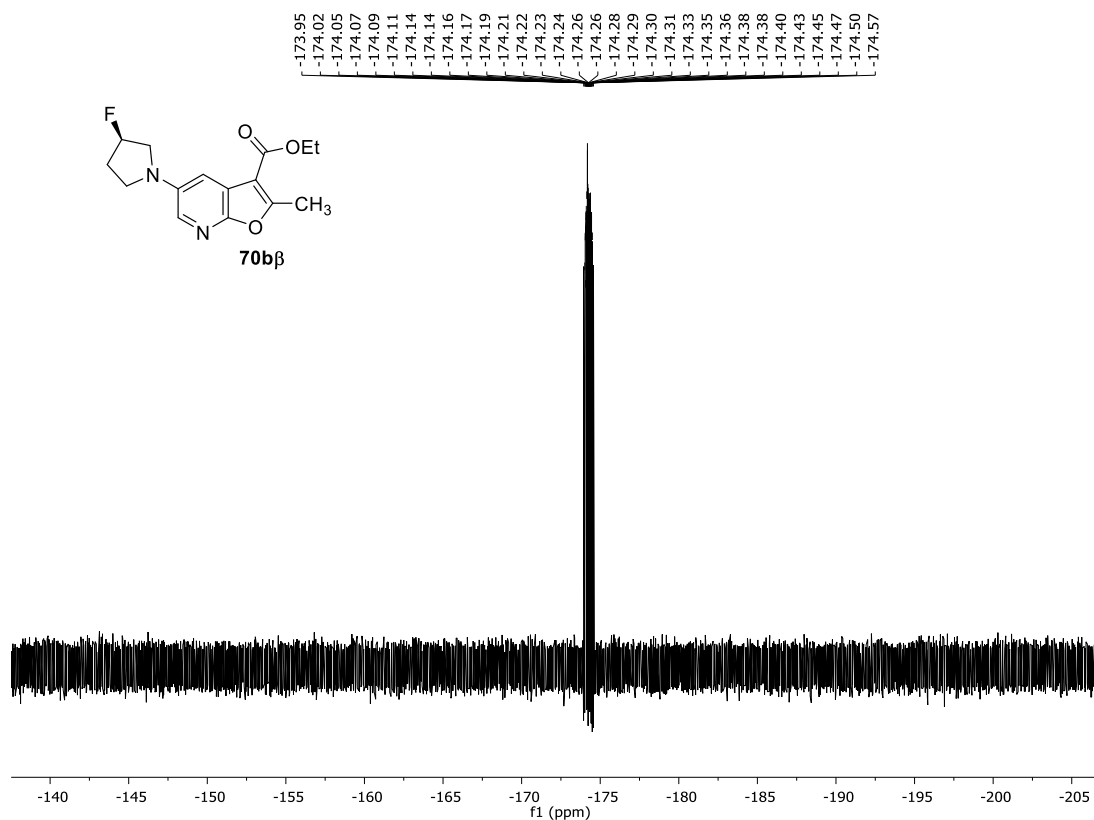
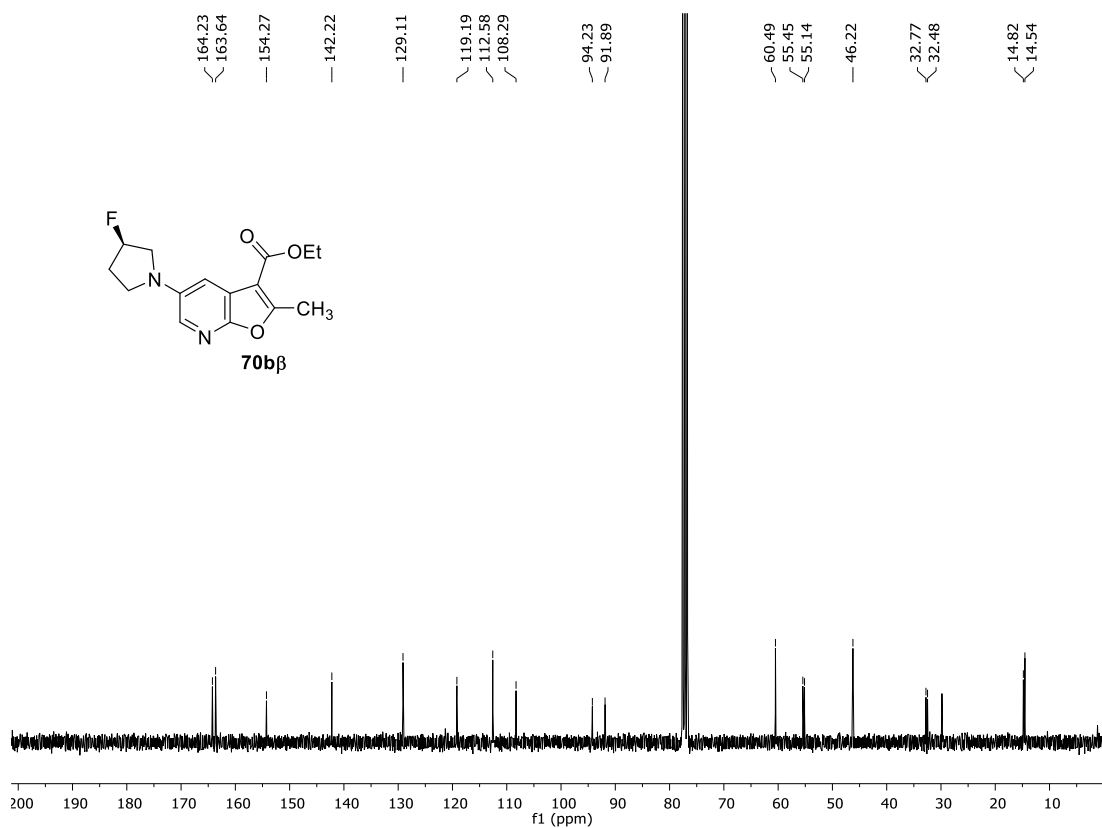
**Apêndice 111.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70b $\alpha$** .**Apêndice 112.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 282 MHz para o composto **70b $\alpha$** .

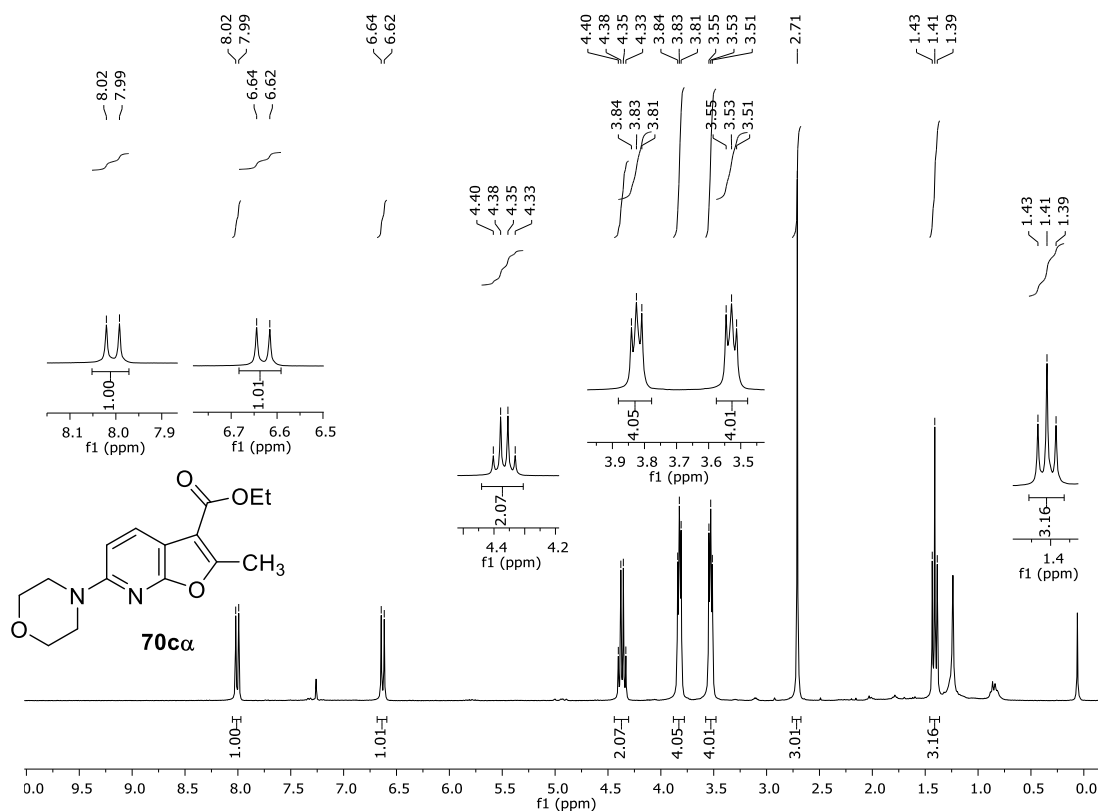
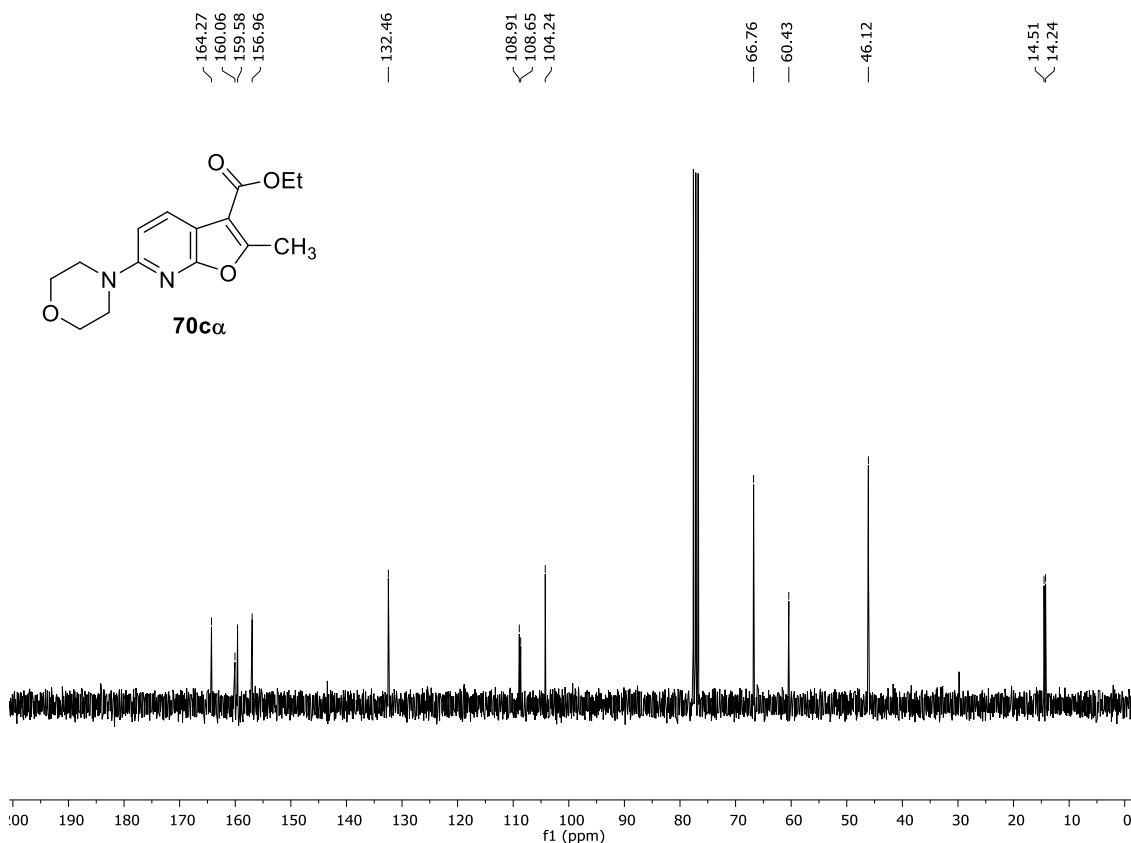
**Apêndice 113.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70b $\alpha$** .

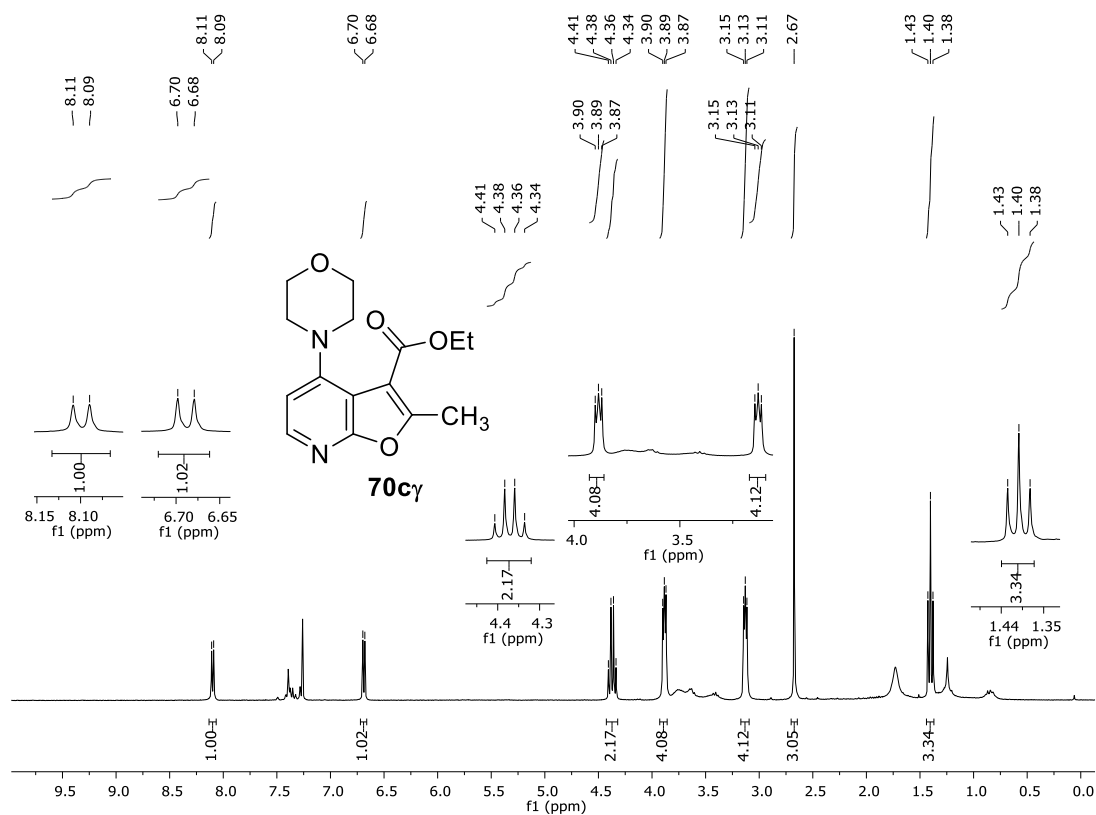
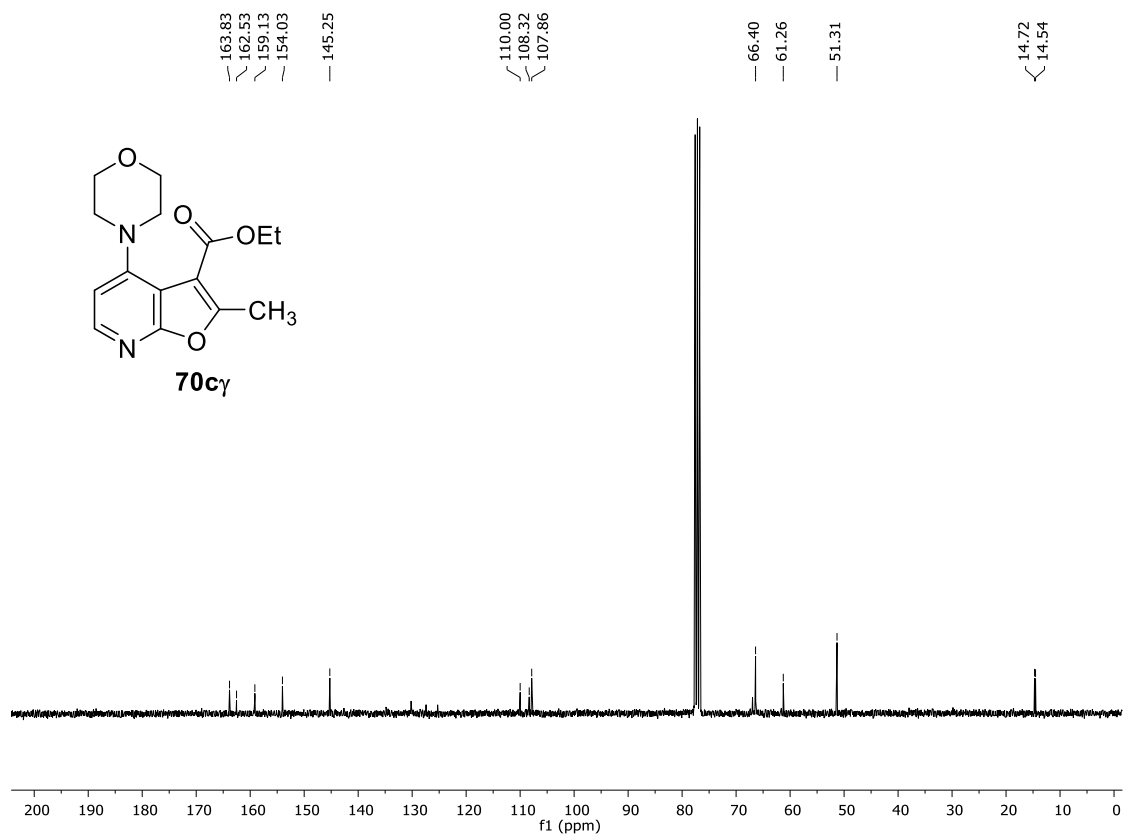


**Apêndice 114.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70b $\beta$** .

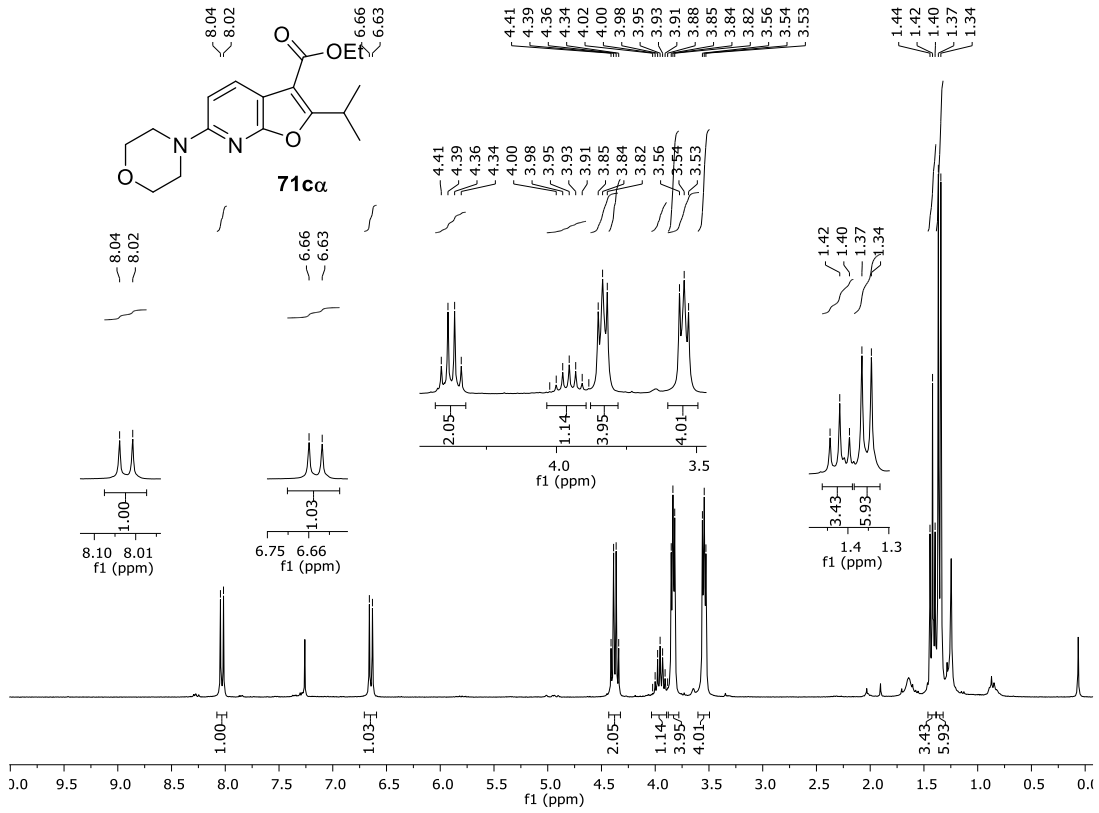


**Apêndice 115.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 282 MHz para o composto **70b $\beta$** .**Apêndice 116.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70b $\beta$** .

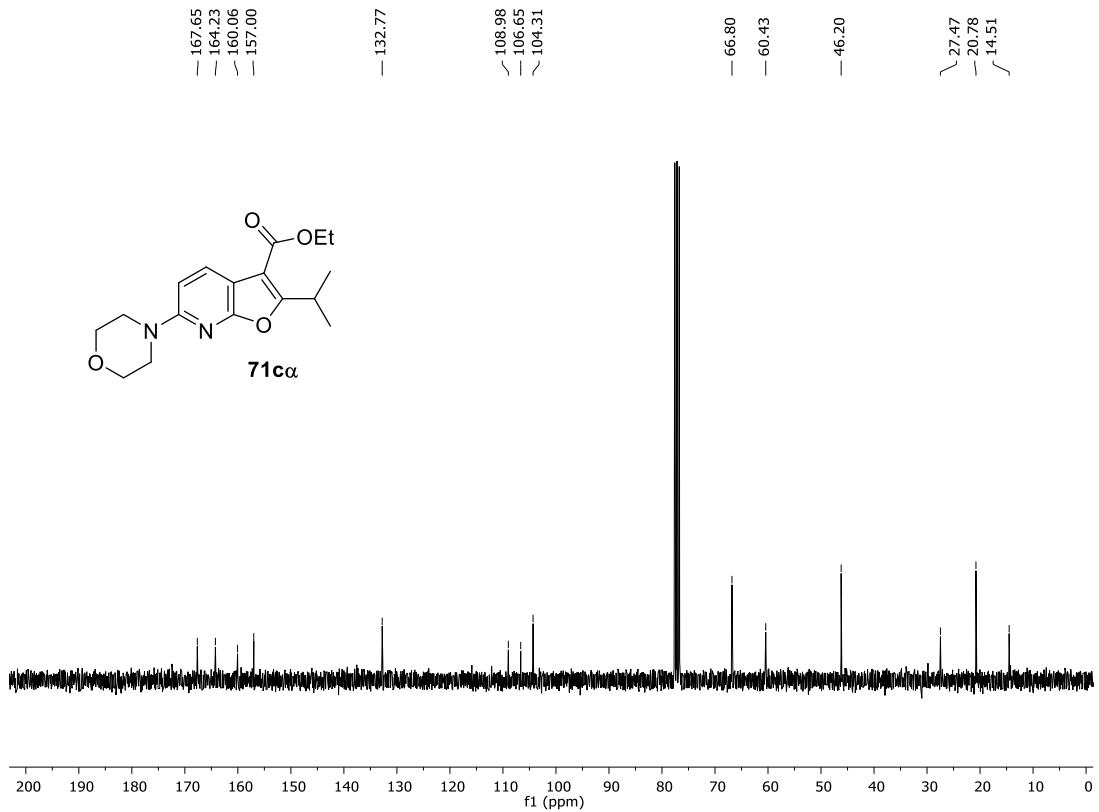
**Apêndice 117.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70c $\alpha$** .**Apêndice 118.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70c $\alpha$** .

**Apêndice 119.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70cy**.**Apêndice 120.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70cy**.

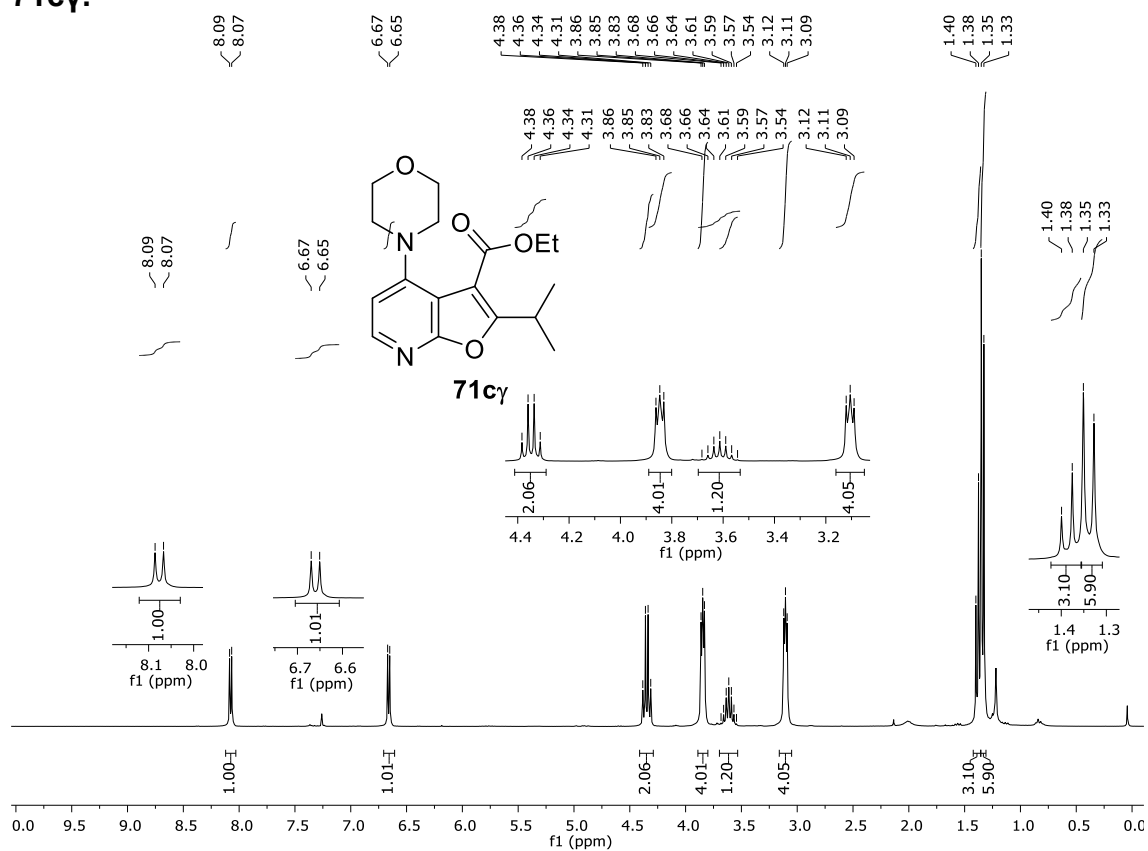
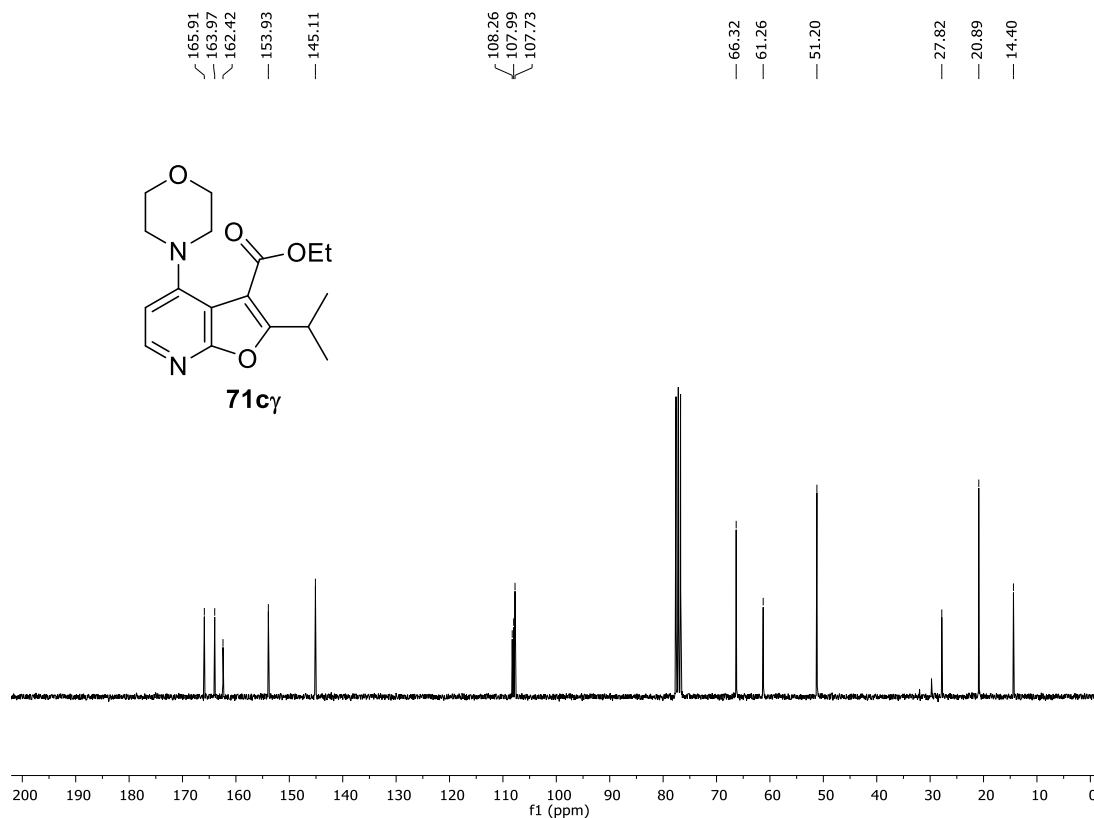
**Apêndice 121.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H obtido em CDCl<sub>3</sub> a 300 MHz para o composto **71ca**.

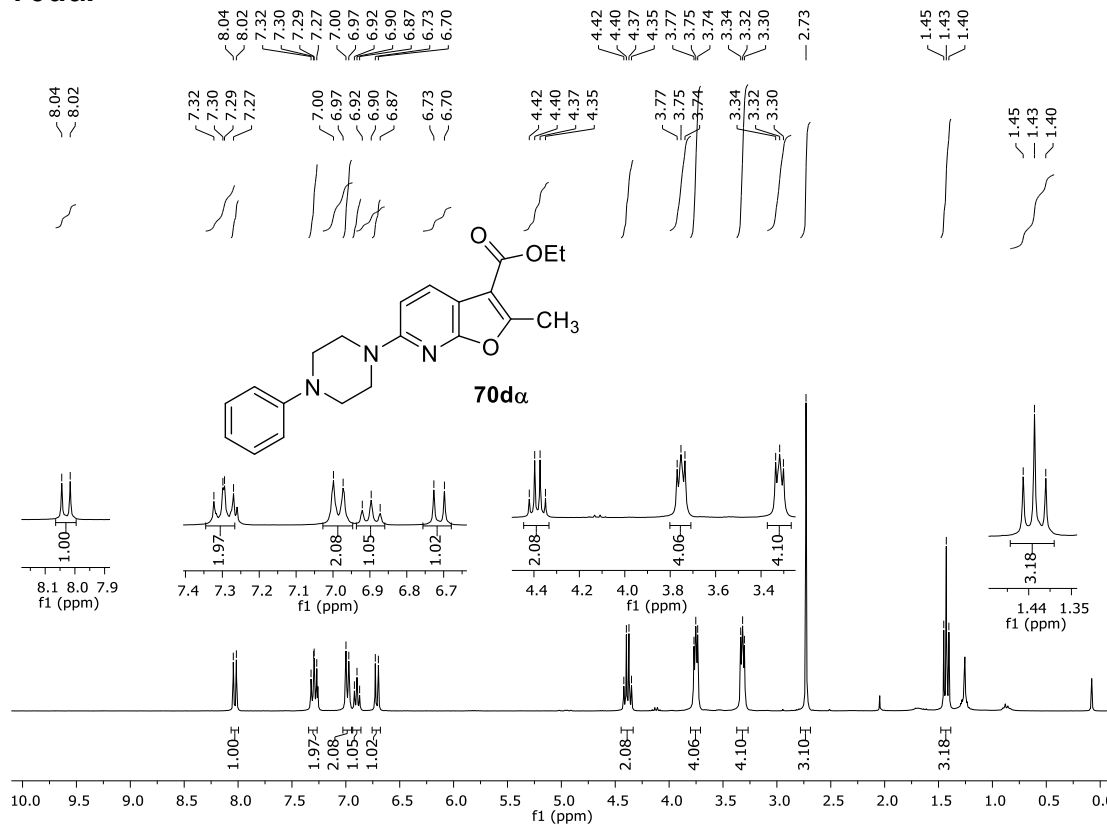
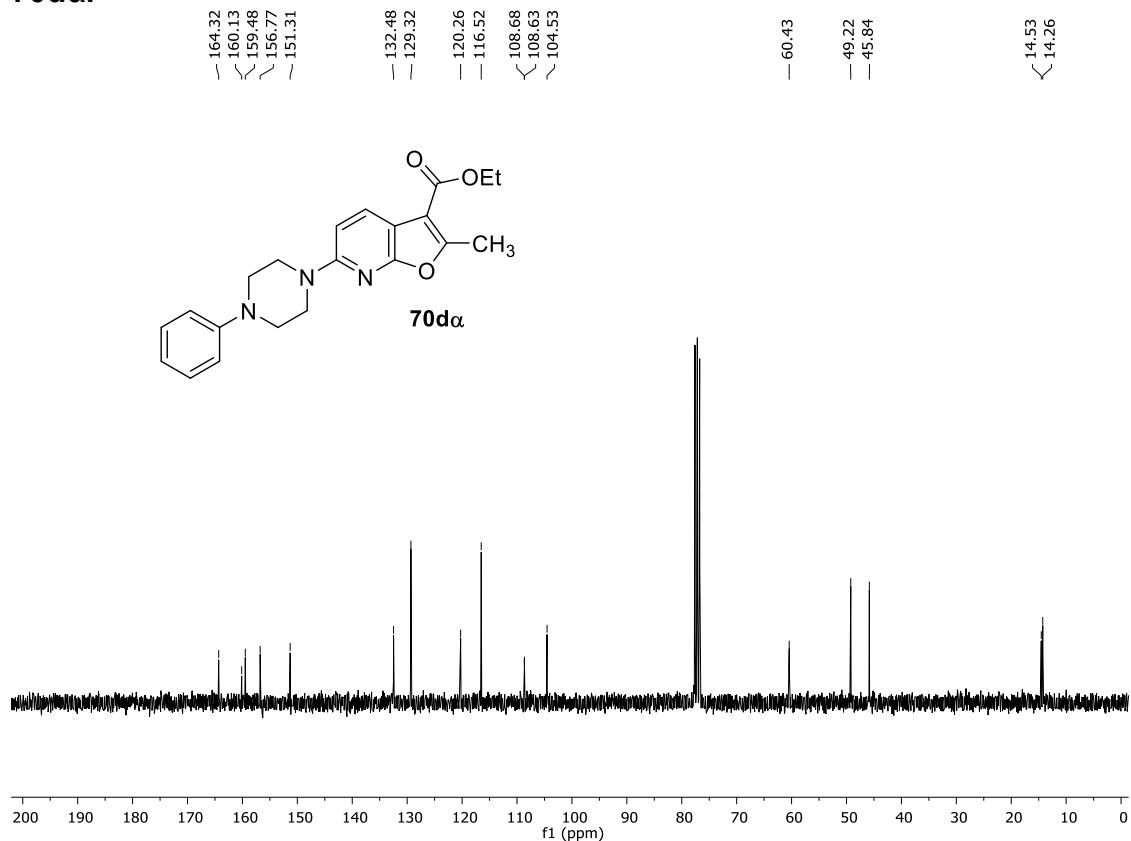


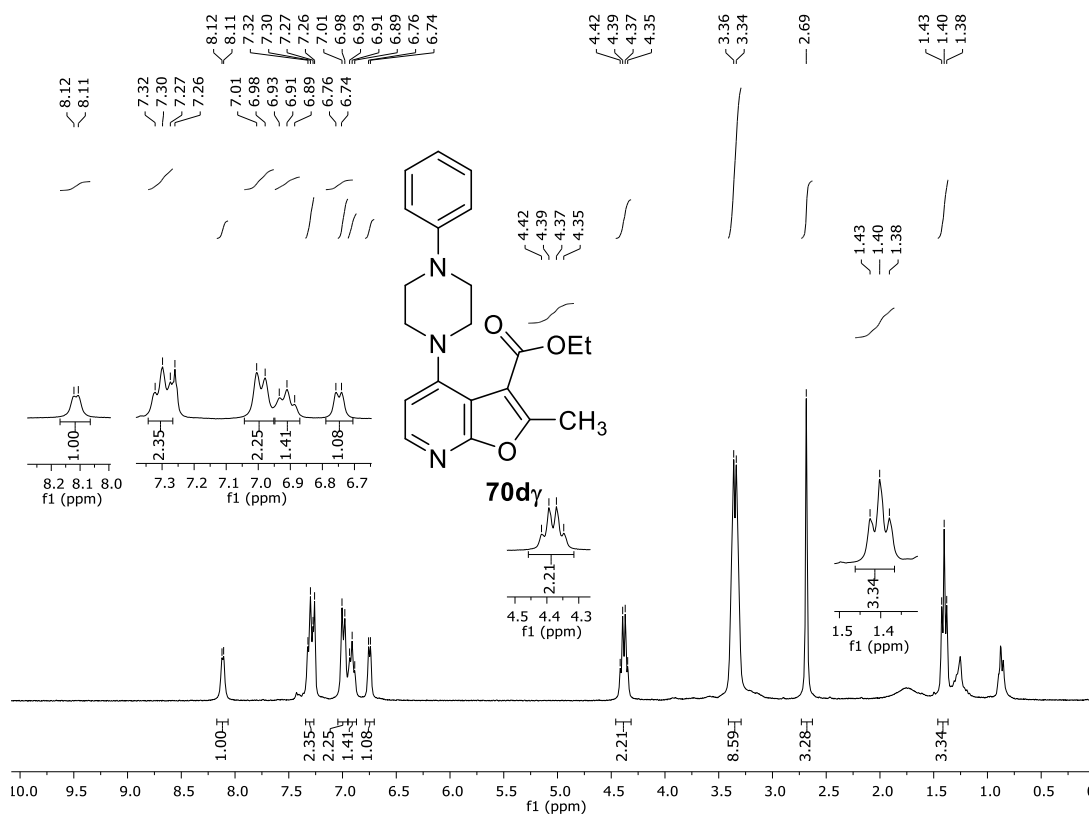
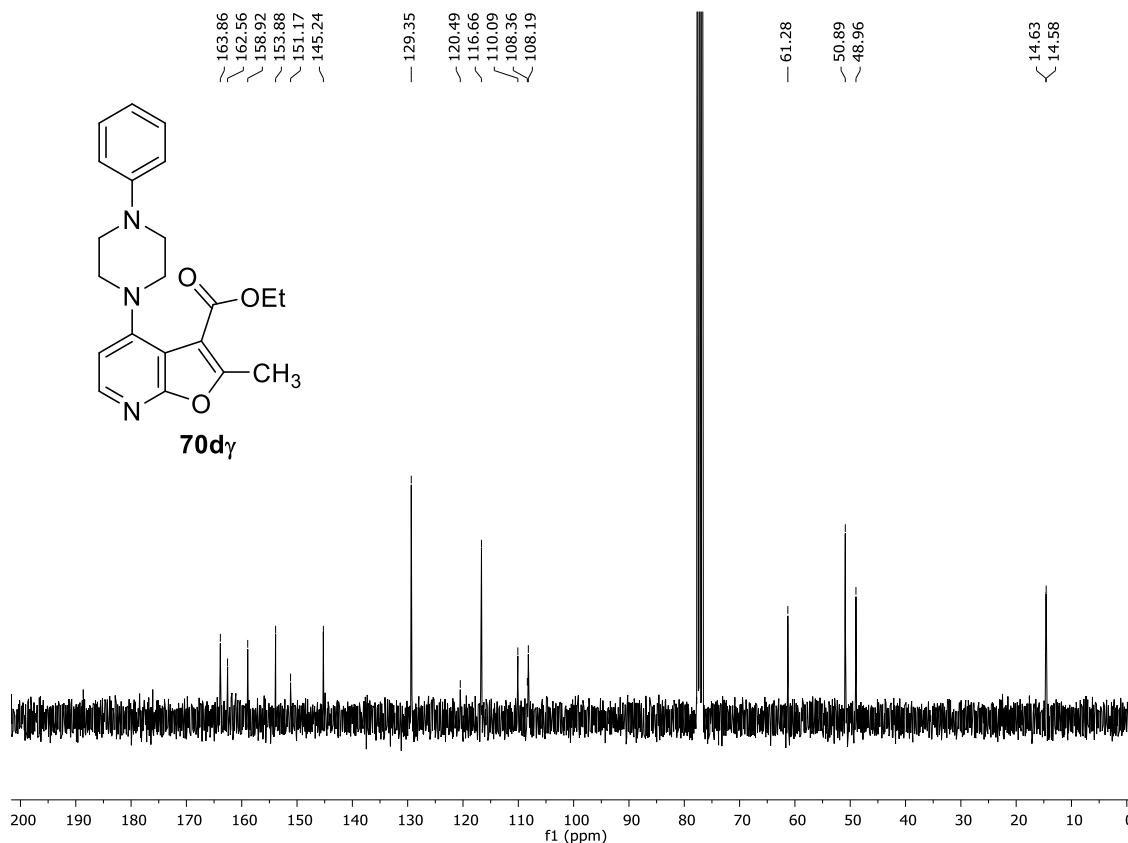
**Apêndice 122.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C obtido em CDCl<sub>3</sub> a 75 MHz para o composto **71ca**.

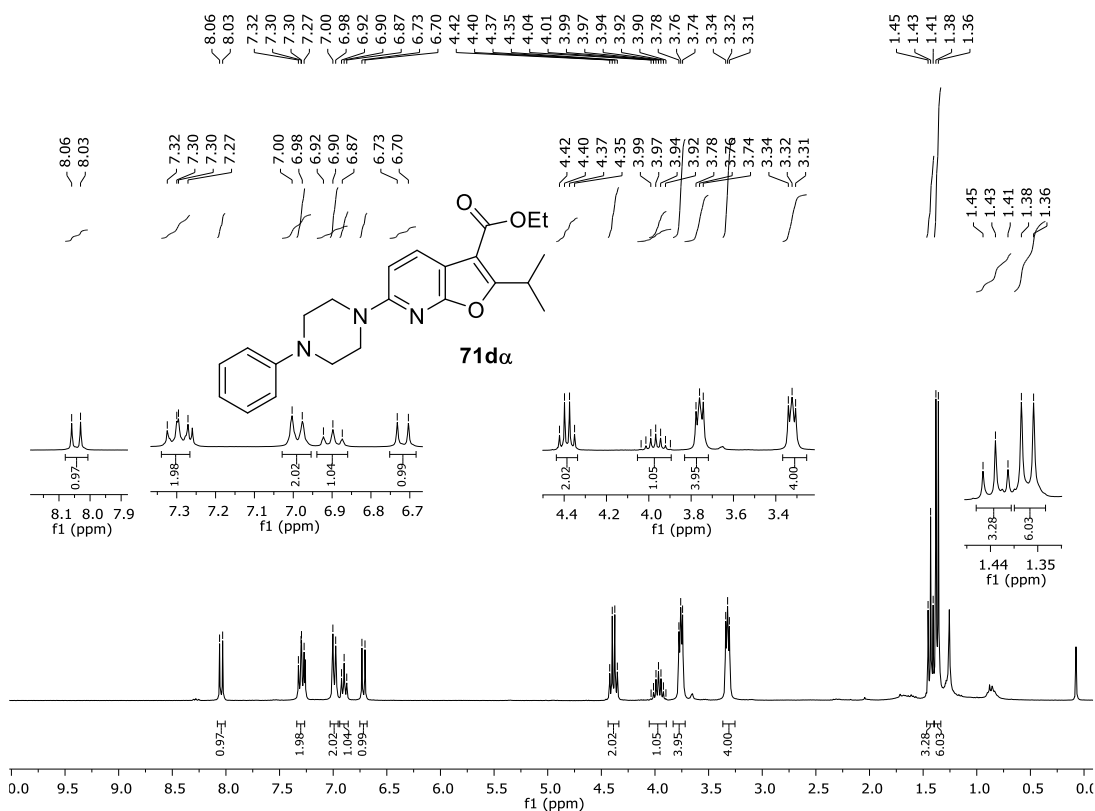
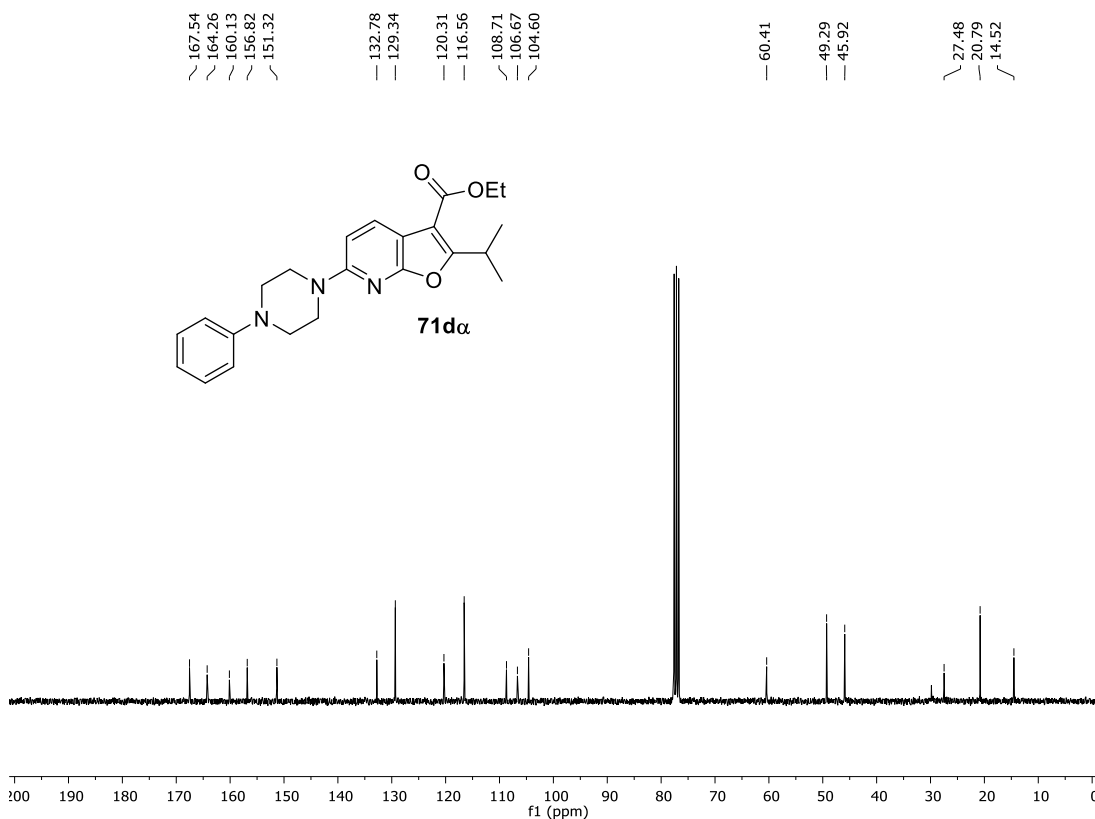


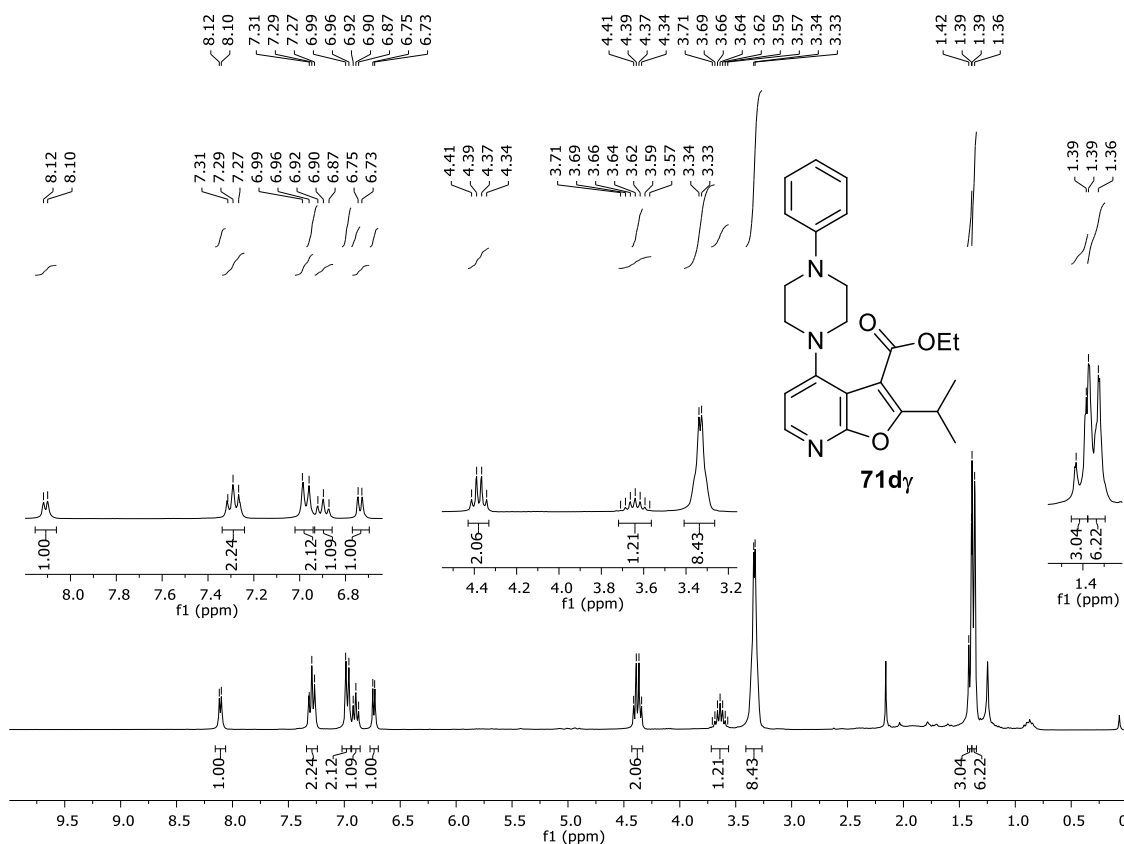
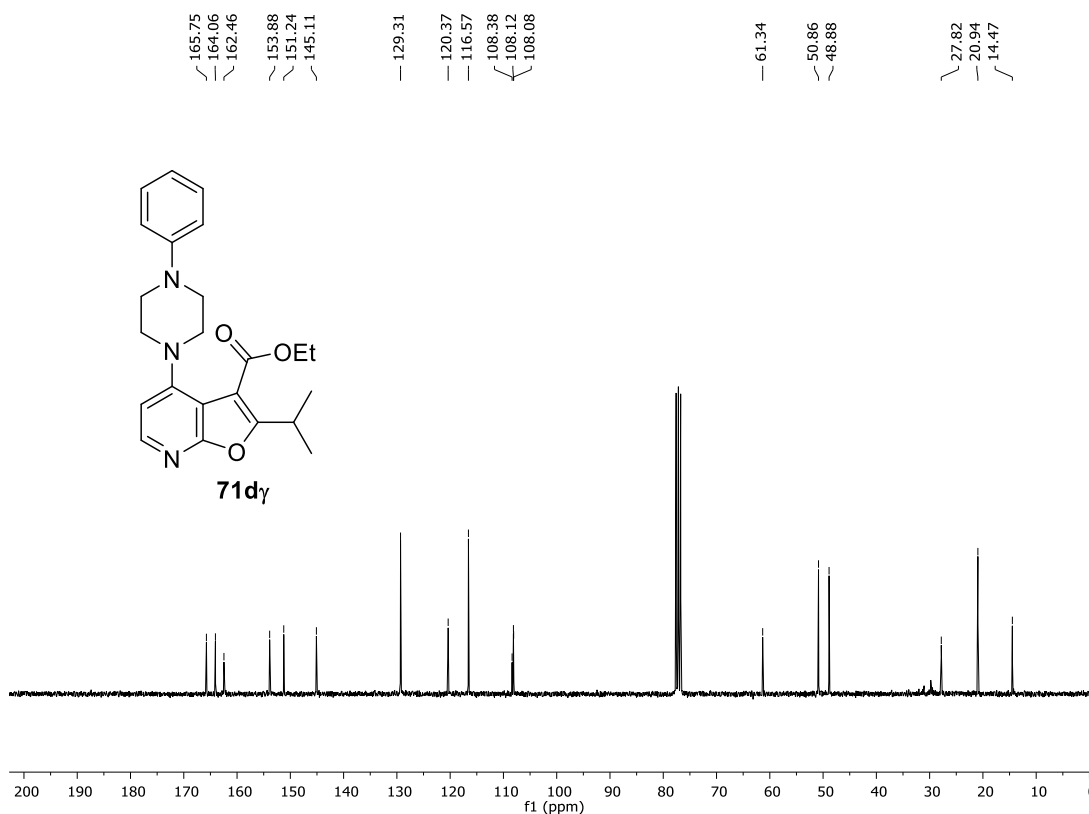


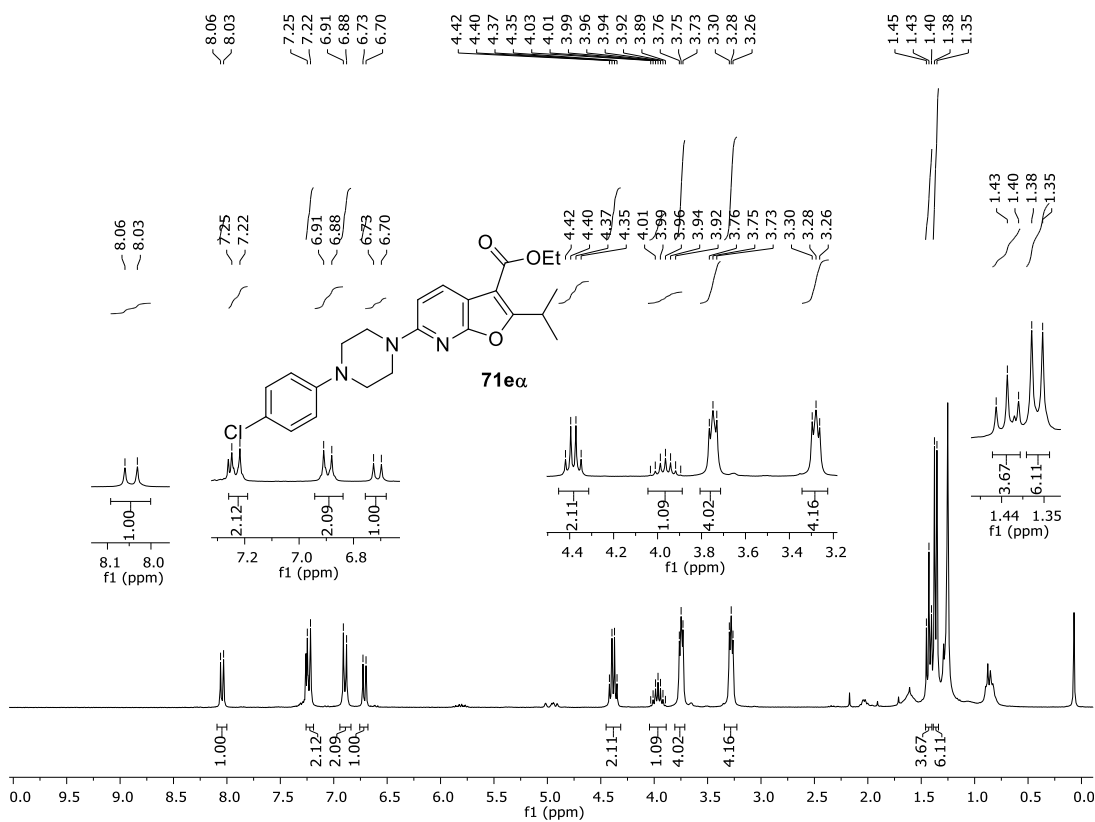
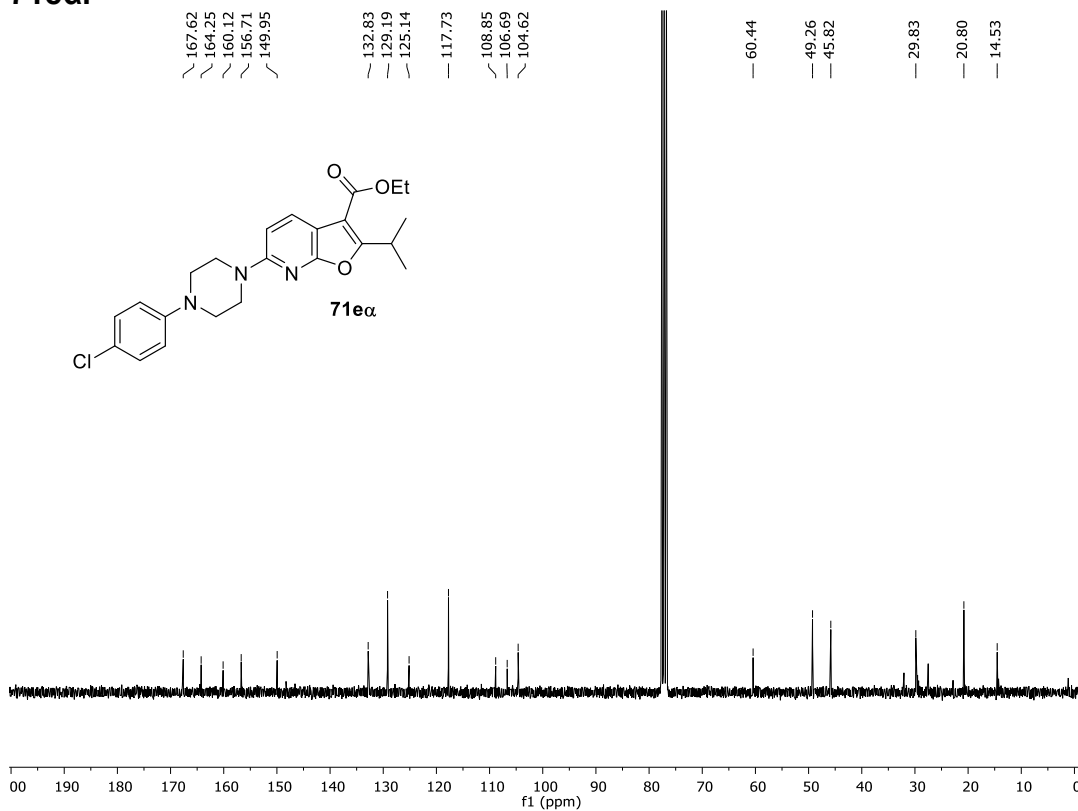
**Apêndice 123.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71cy**.**Apêndice 124.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71cy**.

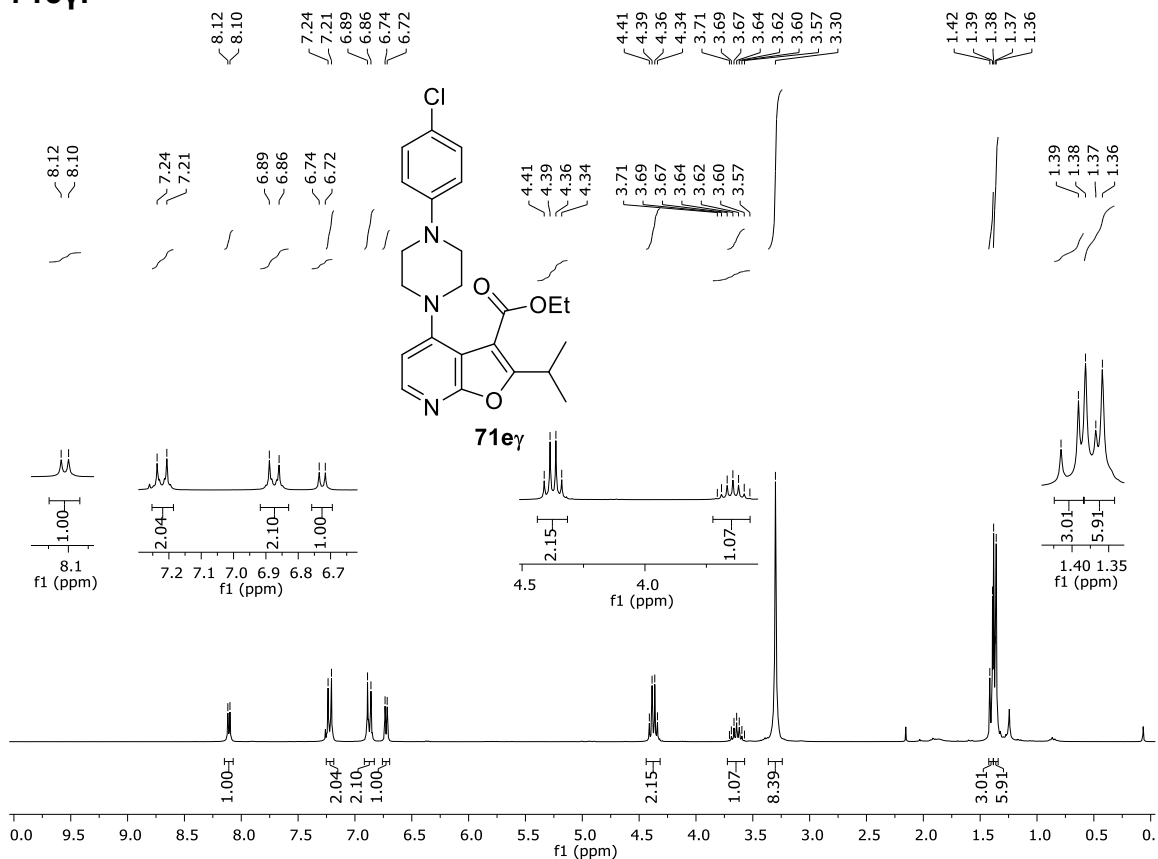
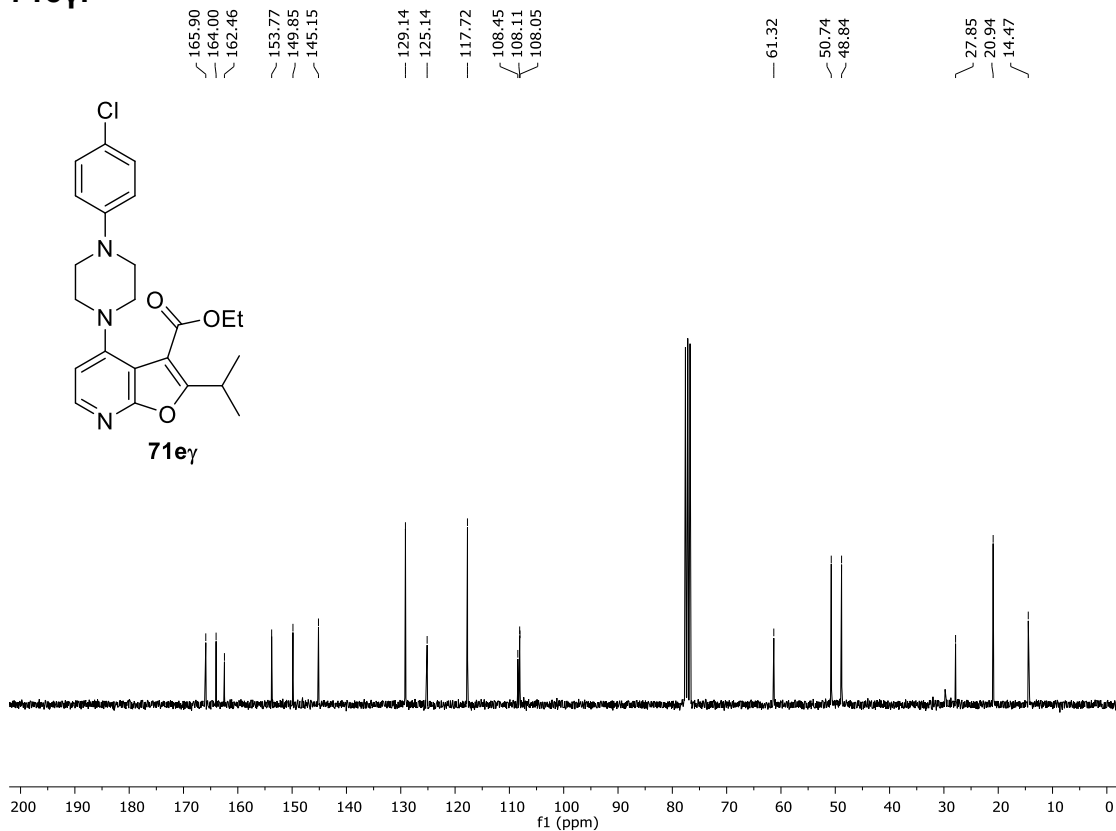
**Apêndice 125.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70d $\alpha$** .**Apêndice 126.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70d $\alpha$** .

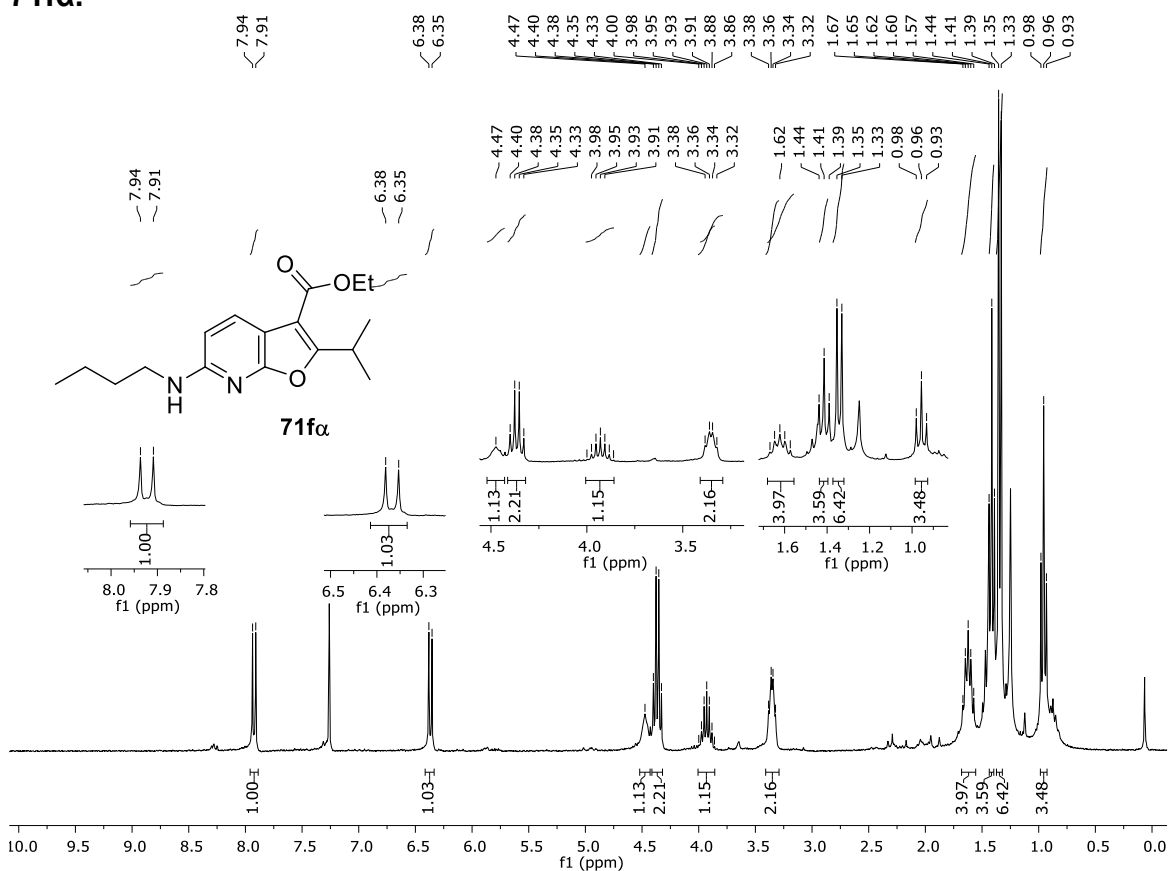
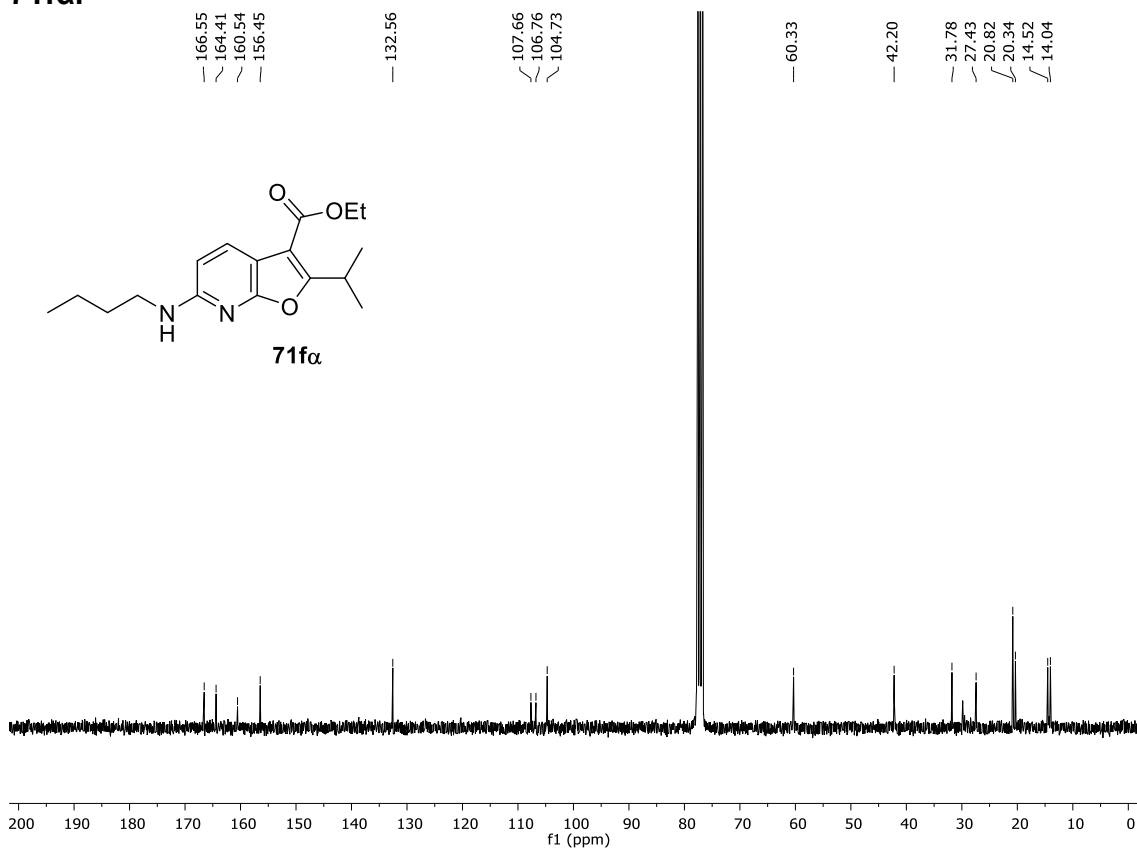
**Apêndice 127.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70dy**.**Apêndice 128.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70dy**.

**Apêndice 129.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **70d $\alpha$** .**Apêndice 130.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **70d $\alpha$** .

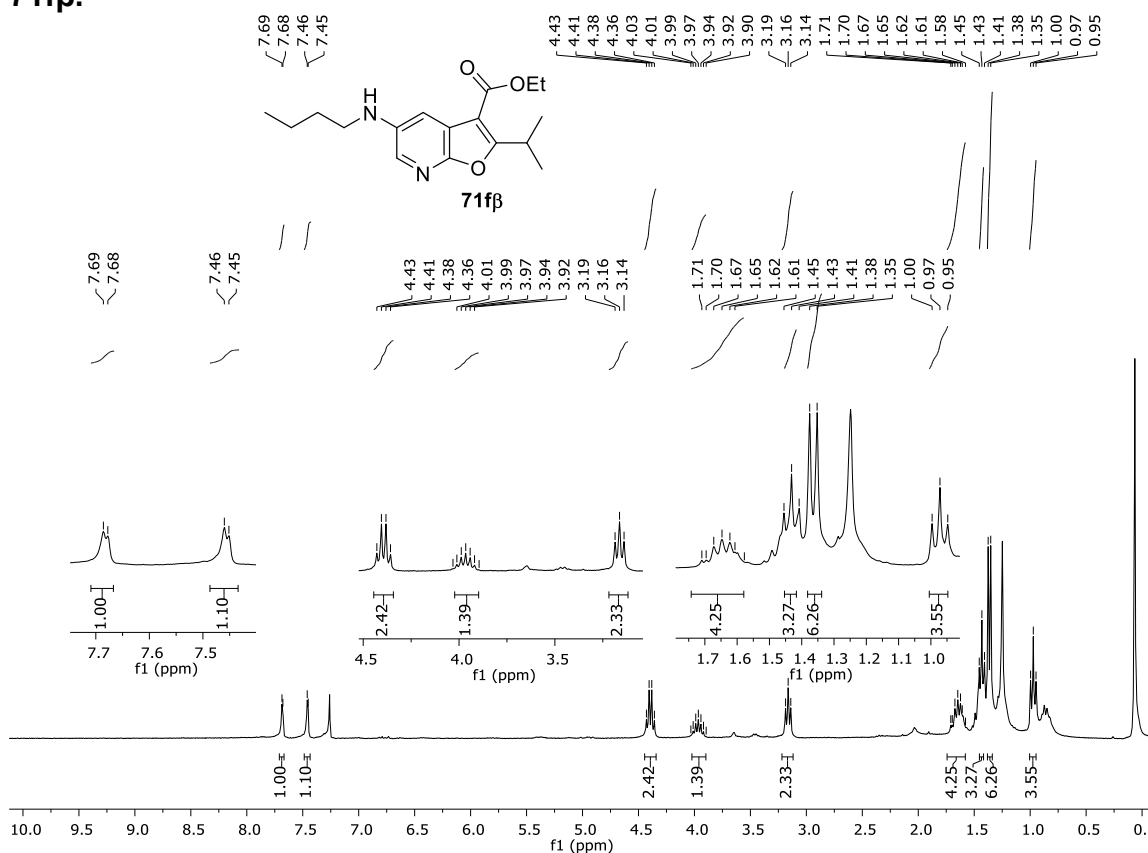
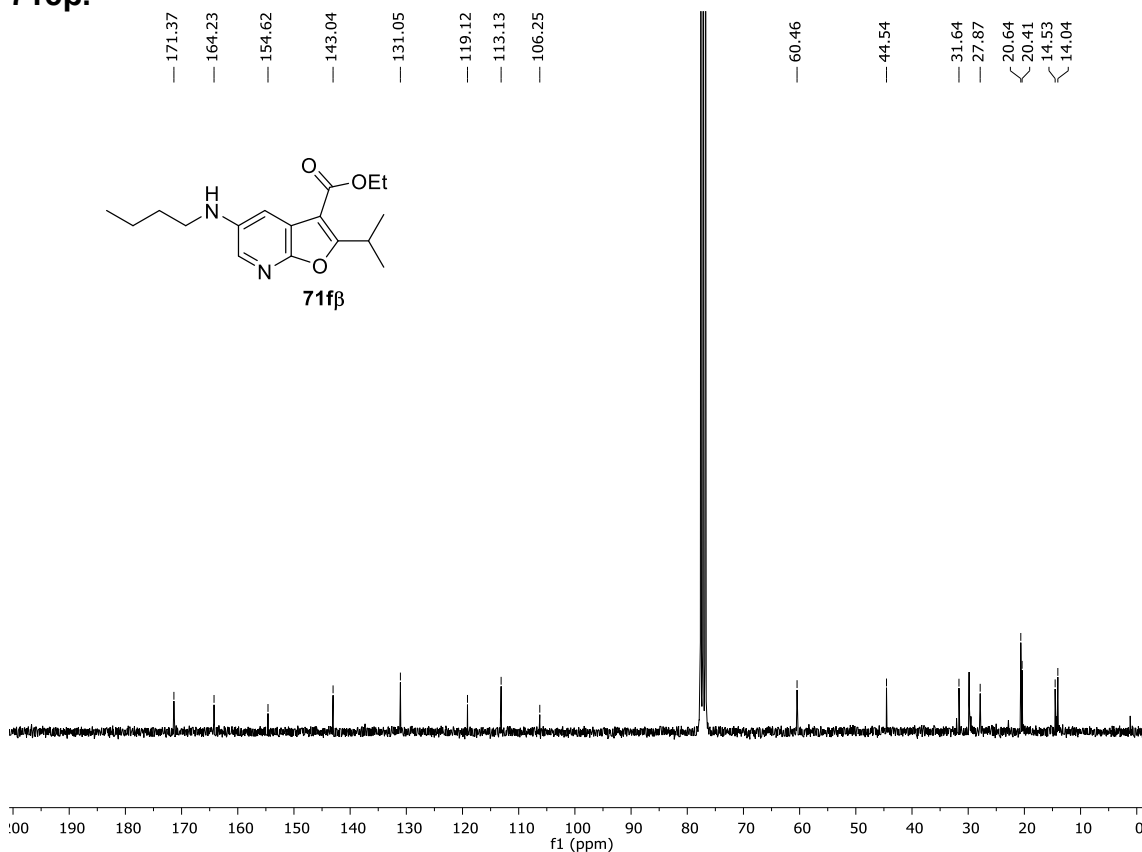
**Apêndice 131.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71dy**.**Apêndice 132.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71dy**.

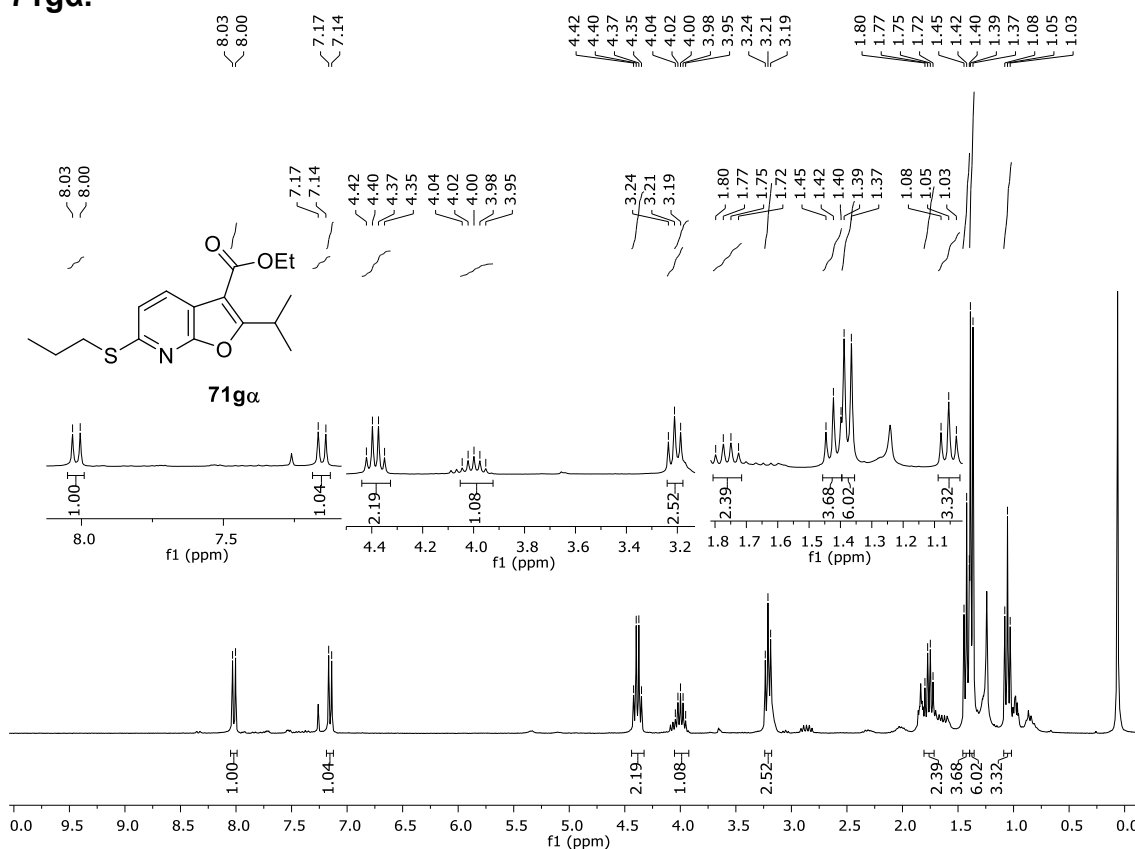
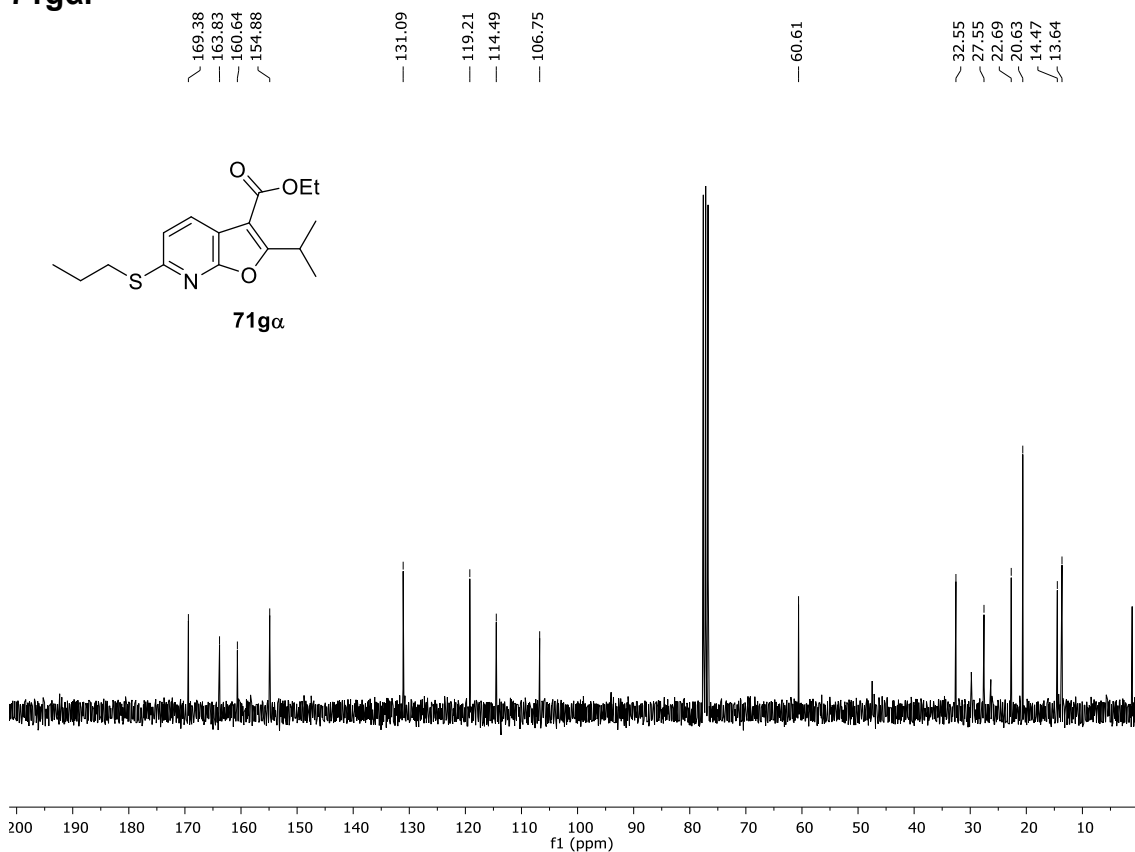
**Apêndice 133.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71e $\alpha$** .**Apêndice 134.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71e $\alpha$** .

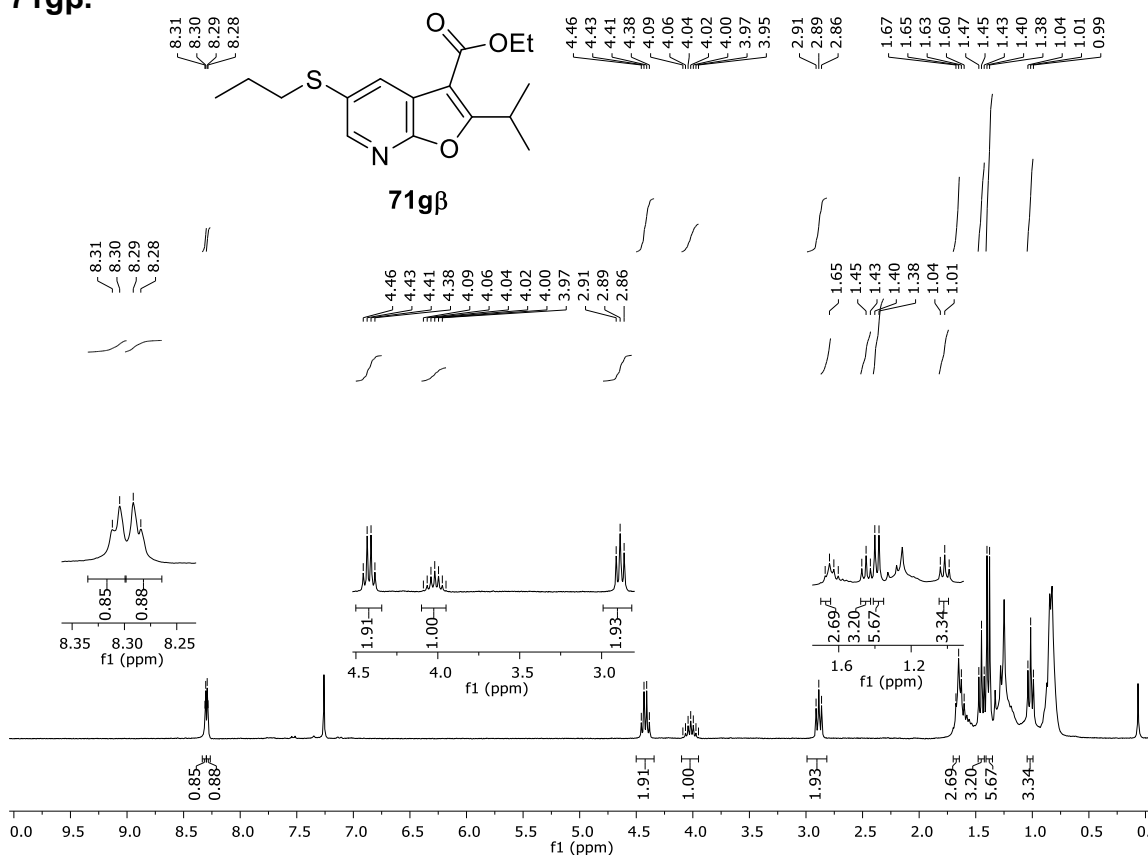
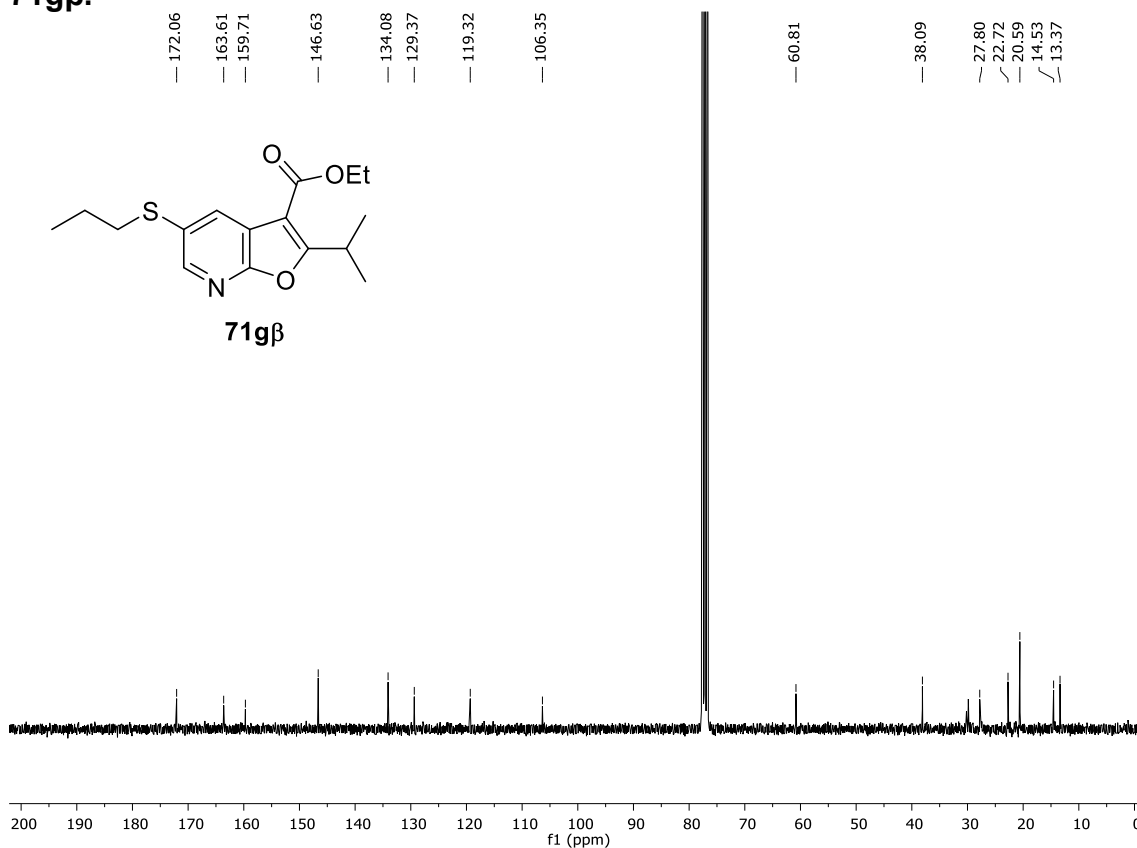
**Apêndice 135.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71ey**.**Apêndice 136.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71ey**.

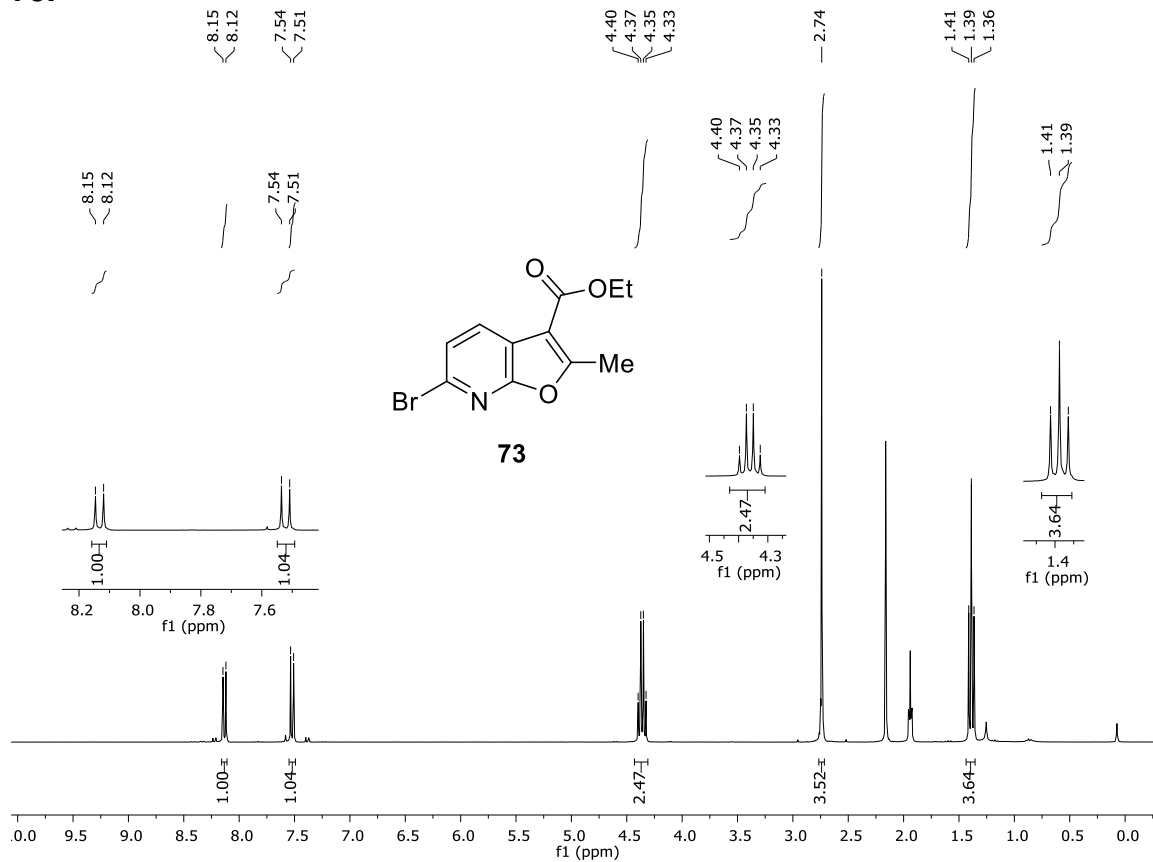
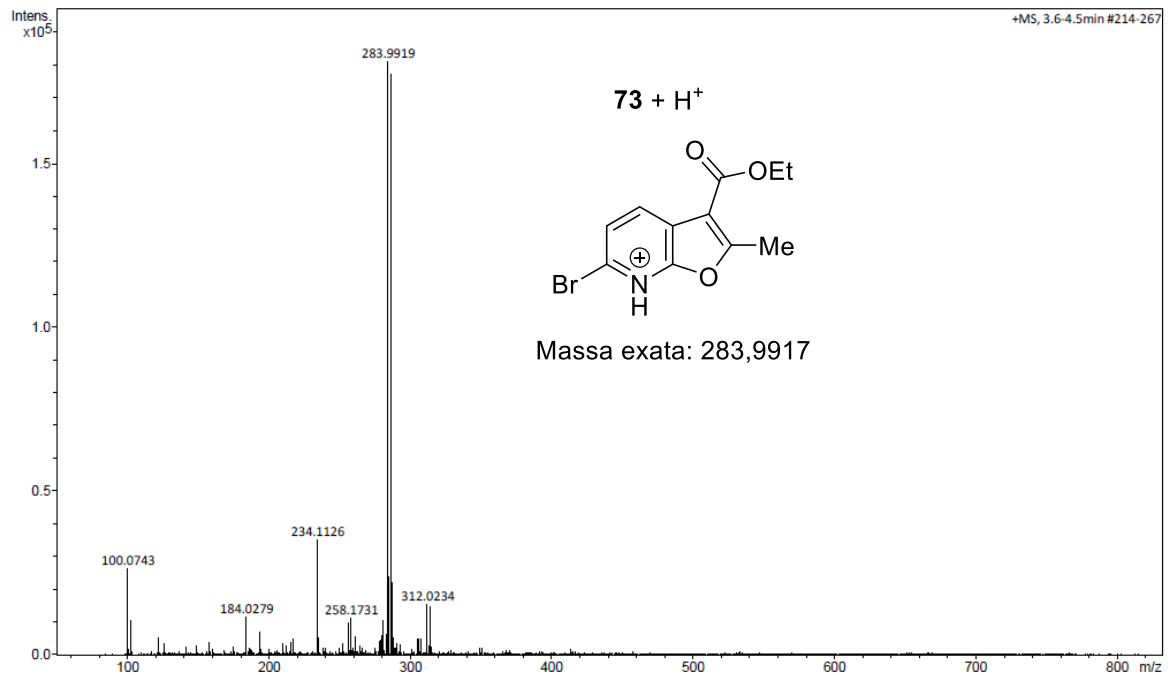
**Apêndice 137.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71fa**.**Apêndice 138.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71fa**.

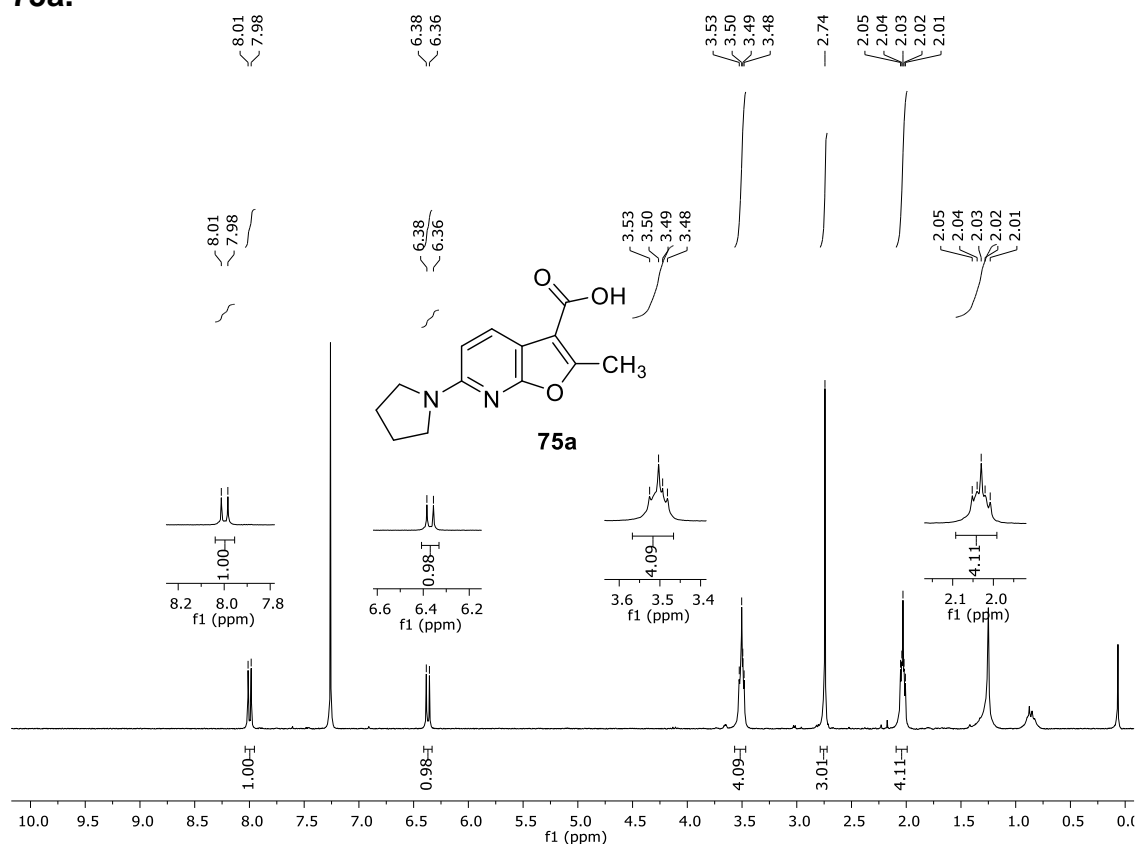
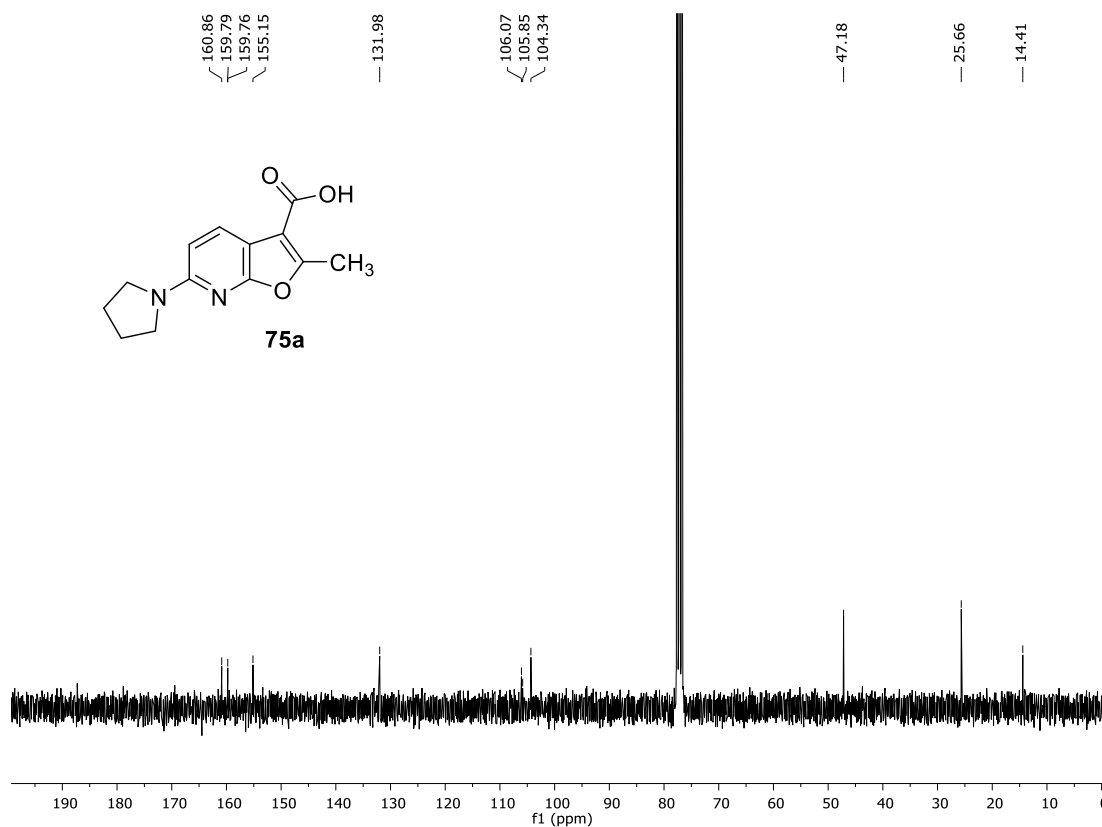


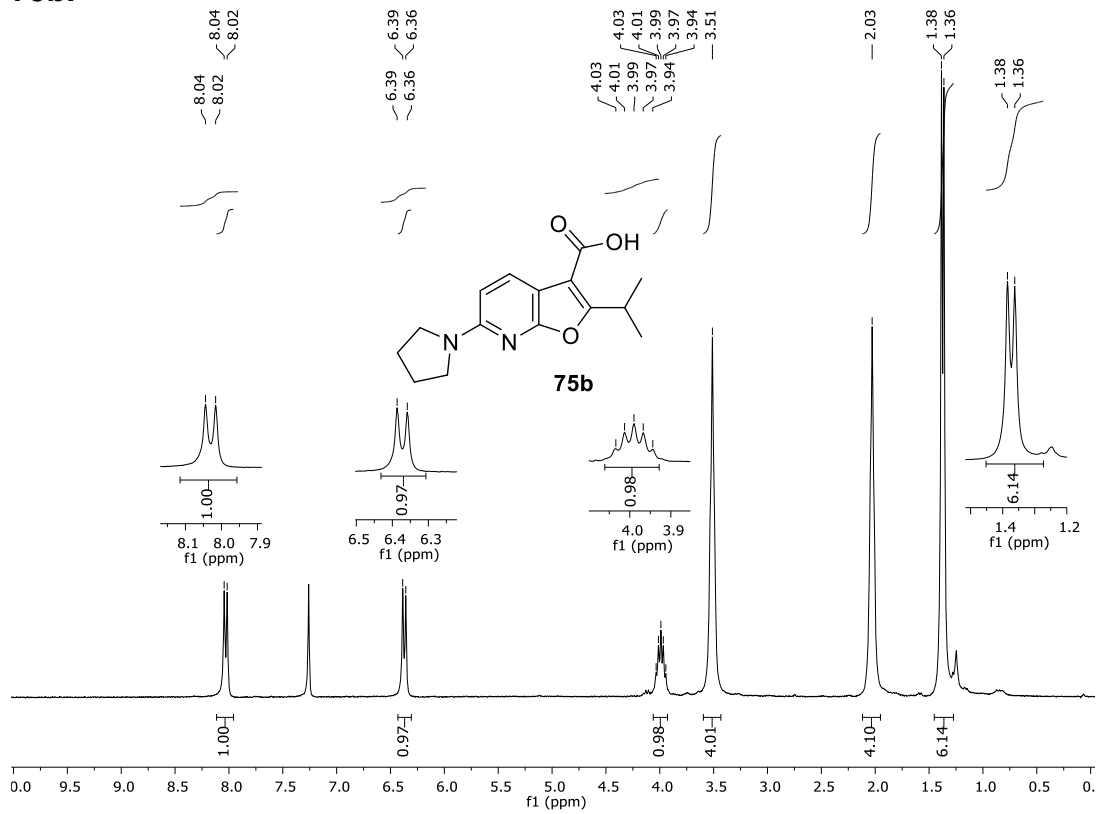
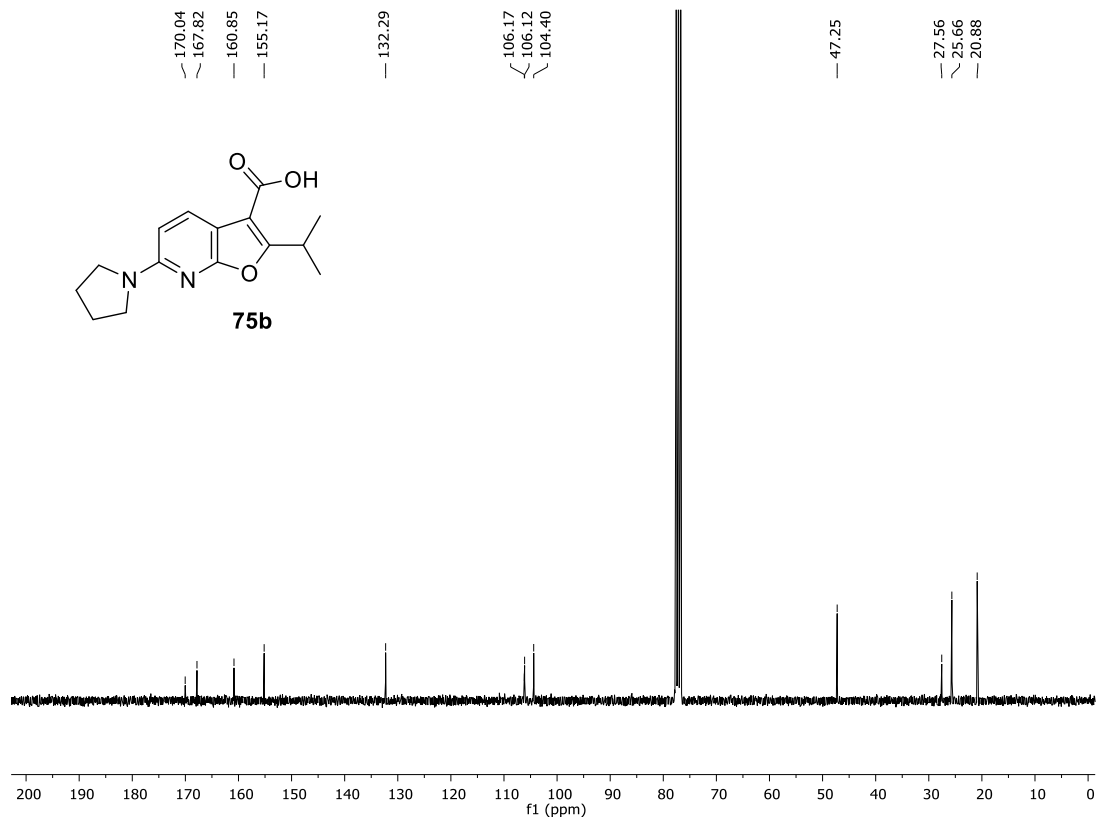
**Apêndice 139.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71f $\beta$** .**Apêndice 140** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71e $\beta$** .

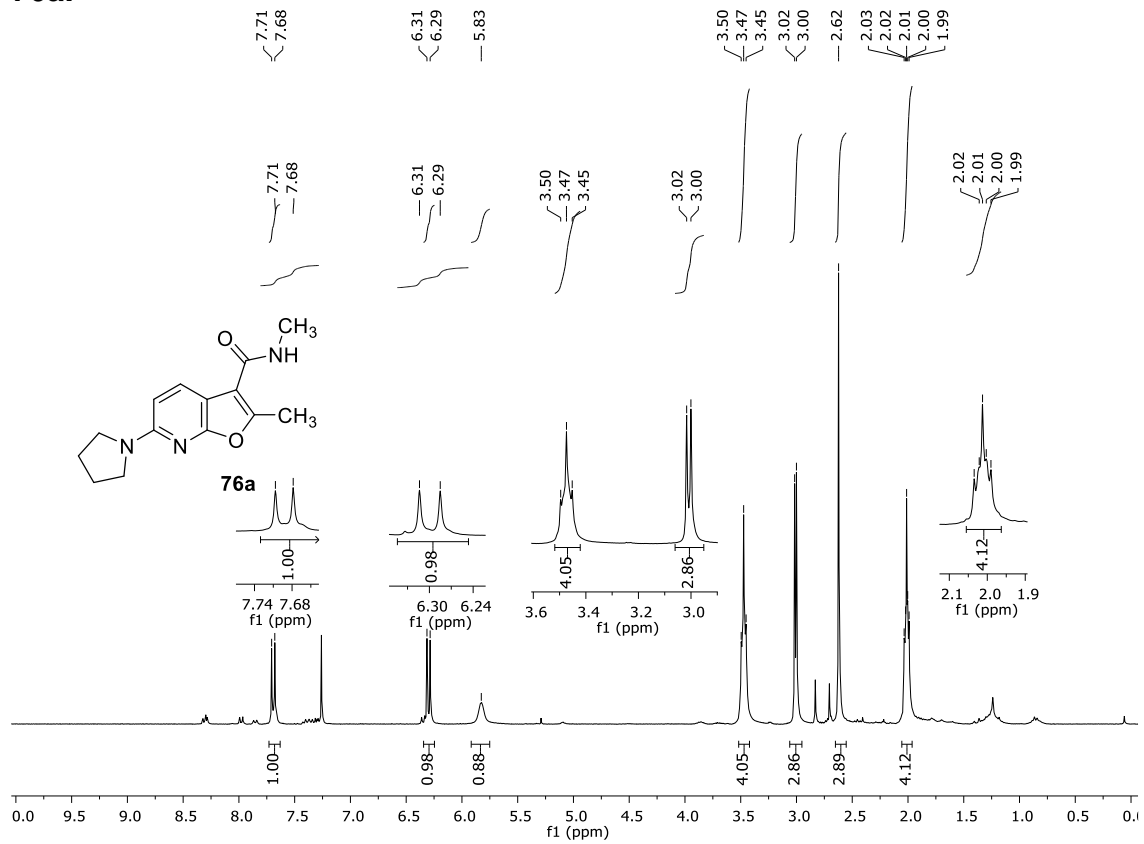
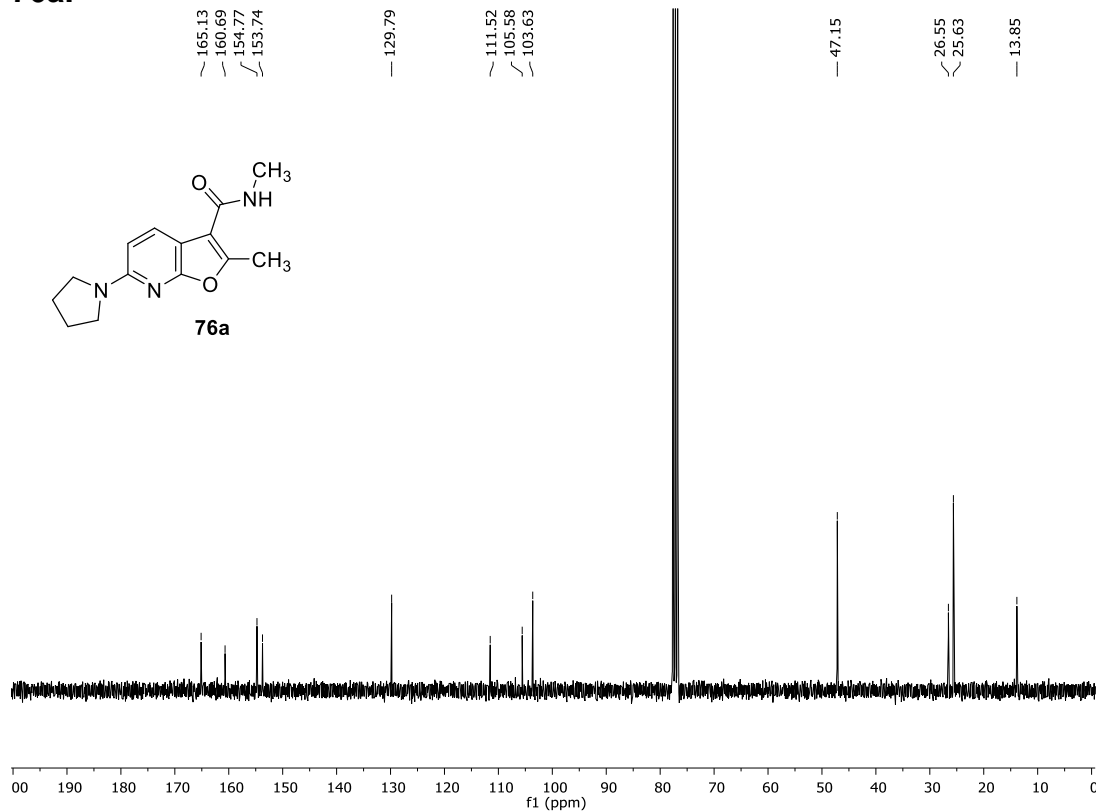
**Apêndice 141.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71g $\alpha$** .**Apêndice 142.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71g $\alpha$** .

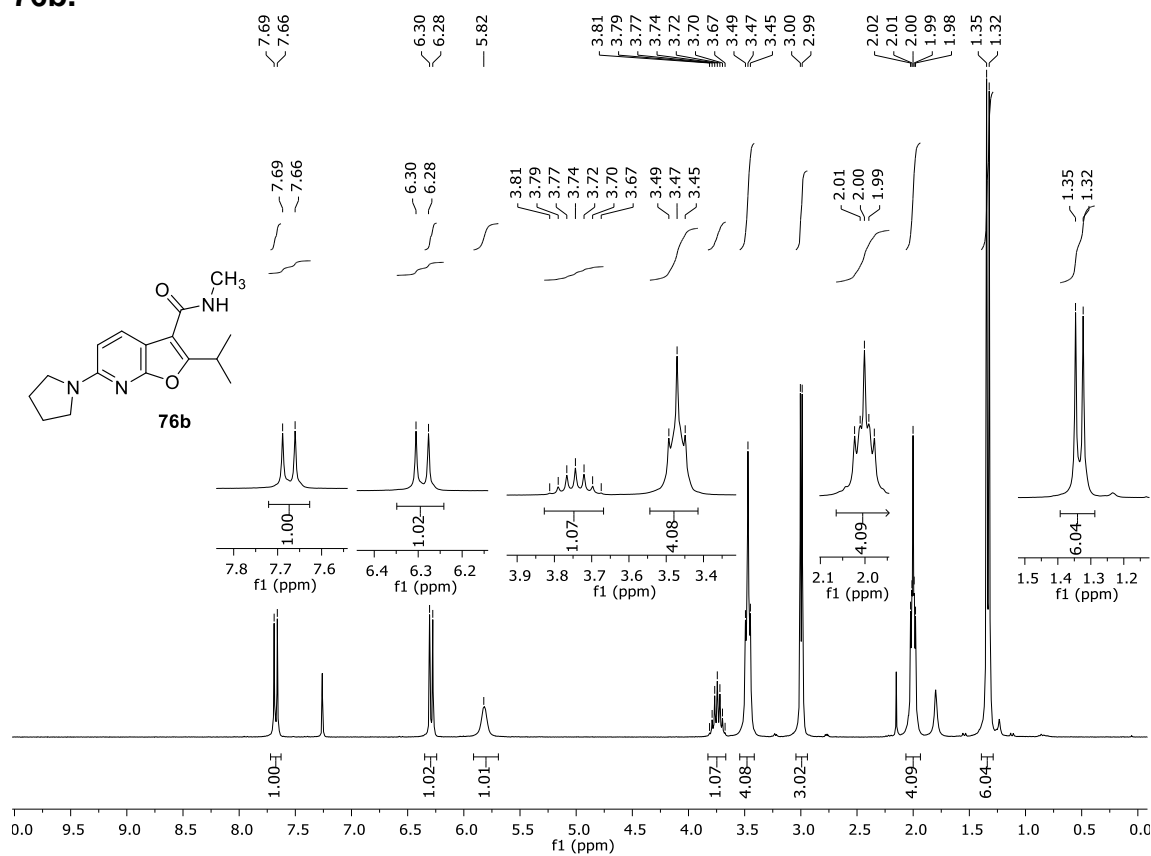
**Apêndice 143.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **71g $\beta$** .**Apêndice 144.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **71g $\beta$** .

**Apêndice 145.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CD}_3\text{CN}$  a 300 MHz para o composto **73**.**Apêndice 146.** Espectro de massas ESI de alta resolução para o composto **73**.

**Apêndice 147.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **75a**.**Apêndice 148.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **75a**.

**Apêndice 149.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **75b**.**Apêndice 150.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **75b**.

**Apêndice 151.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **76a**.**Apêndice 152.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **76a**.

**Apêndice 153.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 300 MHz para o composto **76b**.**Apêndice 154.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido em  $\text{CDCl}_3$  a 75 MHz para o composto **76b**.