



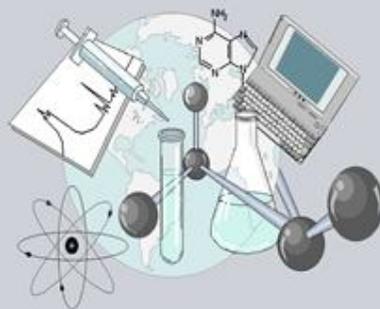
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E  
ANTIPROTOZOÁRIA DE DERIVADOS 1-SUBSTITUÍDO-  
 $\beta$ -CARBOLÍNICOS CONTENDO GRUPOS IMIDO-CARBOXAMIDA  
NA POSIÇÃO-3.

Dissertação apresentada por  
**Manuela Ribeiro Panice** ao Programa de  
Pós-Graduação em Química do  
Departamento de Química do Centro de  
Ciências Exatas da Universidade Estadual  
de Maringá como parte dos requisitos para  
a obtenção do título de Mestre em  
Química.

CCE



Centro de  
Ciências Exatas

MARINGÁ, ABRIL/2012.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E  
ANTIPROTOZOÁRIA DE DERIVADOS 1-SUBSTITUÍDO- $\beta$ -CARBOLÍNICOS  
CONTENDO GRUPOS IMIDO-CARBOXAMIDA NA POSIÇÃO-3.**

**Mestranda: Manuela Ribeiro Panice**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Helena Sarragiotto**

**Maringá, Abril/2012.**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central - UEM, Maringá – PR., Brasil)

P192s Panice, Manuela Ribeiro  
Síntese e avaliação da atividade antitumoral e antiprotozoária de derivados 1-substituído- $\beta$ -carbolínicos contendo grupos imido-carboxamida na posição-3 / Manuela Ribeiro Panice. -- Maringá, 2012.  
99 f. : il. col., tabs., gráficos, esquemas - anexos

Orientadora: Prof.a Dr.a Maria Helena Sarragiotto.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2012

1.  $\beta$ -carbolinas - Síntese de alcalóides. 2. Atividade antitumoral. 3. Atividade antileishmania. 4. Atividade antitripanossoma. 5. Ftalimida. 6. Maleimida. 7. Succinimida. I. Sarragiotto, Maria Helena, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD 21.ed. 547.2

MN

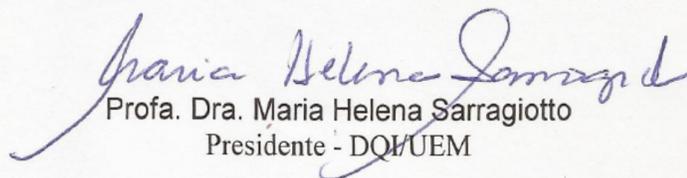


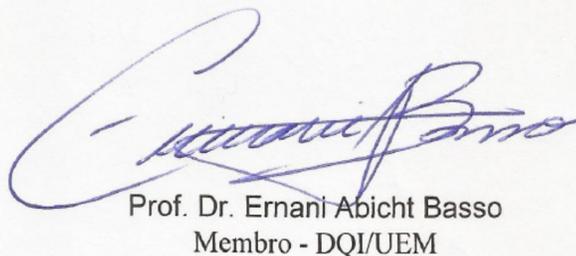
**Universidade Estadual de Maringá**

Centro de Ciências Exatas  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Manuela Ribeiro Panice**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 26 de abril de 2012.

**COMISSÃO JULGADORA:**

  
Profa. Dra. Maria Helena Sarragiotto  
Presidente - DQI/UEM

  
Prof. Dr. Ernani Abicht Basso  
Membro - DQI/UEM

  
Prof. Dr. Lilian Tatiani Düsman Tonin  
Membro - UTFPR

Dedico este trabalho aos meus pais Luís  
Antônio e Cleuza, que sempre me  
incentivavam e me deram apoio. A minha  
irmã, Natália, por estar sempre  
comigo em todas as horas. E ao meu  
querido Bruno, pela compreensão,  
companheirismo e infinita paciência.  
Amo vocês!

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por sempre proporcionar momentos únicos e por me dar ânimo e força de vontade para continuar.

Aos meus pais, Luís Antônio e Cleuza, pelo esforço, apoio, incentivo, amor, carinho. E agradeço por tudo o que fizeram e vão fazer por mim. A minha irmã, Natália, pelo apoio de sempre.

Ao meu querido Bruno, por ser tão paciente e compreensivo. Pela amizade, carinho, amor, companheirismo, por tudo! Você é único e muito especial!

À prof. Dra. Maria Helena Sarragiotto, minha querida orientadora, por toda dedicação e apoio durante anos. Agradeço pela amizade, paciência (às vezes, muita paciência), empenho ao ensinar e pela constante colaboração, que sempre me ajudaram a continuar com mais entusiasmo.

Ao Prof. Dr. Emerson Meyer, pela colaboração e por sempre compartilhar seu conhecimento.

Aos meus grandes amigos Bruno, Lalá, Bibis, Heve, Drica, Camis, Cris, Aline, Letícia, Fran, Thaís, Maria Gabriela, Nathália, Diogo, pelo carinho, companheirismo, pelas brincadeiras, amizade e por todos os momentos que fazem a nossa amizade valer à pena.

À Val, Camilinha, Fran, Camis, Jú, Lígia, Carla, Eduardo, George, Marcos pela convivência e momentos de diversão no laboratório. À Lili, pelo incentivo e amizade, mesmo estando longe.

À Ivânia, grande companheira, pela ajuda, ensinamentos, e realização dos espectros de RMN.

À Ana e ao Edson pelos espectros de IV e de massa. Ao Moacir pela colaboração.

A CAPES pela bolsa de estudo.

Ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá, pela disponibilidade para concretização deste trabalho.

*“Há homens que lutam um dia e são bons.  
Há outros que lutam um ano e são melhores.  
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.  
Porém, há os que lutam toda a vida.  
Esses são os imprescindíveis.”*

*Bertolt Brecht*

## SUMÁRIO

RESUMO .....	i
ABSTRACT .....	iii
LISTA DE TABELAS .....	v
LISTA DE GRÁFICOS .....	vi
LISTA DE ESQUEMAS .....	vii
LISTA DE ANEXOS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS .....	x
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1. Atividade farmacológica de compostos $\beta$ -carbolínicos .....	1
1.2. Atividade farmacológica de imidas .....	6
1.3. Métodos utilizados na síntese de $\beta$ -carbolinas e tetraidro- $\beta$ -carbolinas .....	9
1.3.1. Condensação de Pictet-Spengler .....	9
1.3.2. Reação de Mannich viníloga .....	10
1.3.3. Condensação de Bischler-Napieralski .....	11
1.3.4. Eletrociclicização de intermediários do tipo azatrieno .....	12
1.3.5. Indolização de Fischer .....	12
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
3.1. Preparação e caracterização dos derivados $\beta$ -carbolínicos .....	14
3.2. Avaliação das Atividades Farmacológicas .....	20
3.2.1. Avaliação da Atividade Antitumoral .....	20
3.2.2. Avaliação da atividade antitripanossoma e antileishmania .....	24
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>26</b>
4.1. Instrumentação .....	26
4.2. Materiais e métodos .....	26
4.3. Síntese dos compostos .....	26
4.3.1. Síntese do triptofano metil éster (55) .....	26

4.3.2. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carbometóxi-tetraidro- $\beta$ -carbolinas ( <b>56a-h</b> )	27
4.3.3. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carbometóxi- $\beta$ -carbolinas ( <b>57a-h</b> )	27
4.3.4. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carboidrazil- $\beta$ -carbolinas ( <b>58a-h</b> )	27
4.3.5. Síntese dos derivados N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas ( <b>59a-h</b> )	28
4.3.6. Síntese dos derivados N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas ( <b>60a,b,d,e,h</b> )	28
4.3.7. Síntese dos derivados N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas ( <b>61a,b,d-g</b> )	29
4.3.8. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antitumoral dos compostos	29
4.3.9. Diluição das amostras	30
4.3.10. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB)	30
4.3.11. Análise dos resultados	30
4.3.12. Procedimento dos ensaios para a determinação atividade frente ao <i>Trypanosoma cruzi</i> e a <i>Leshmania amazonensis</i>	31
<b>5. CONCLUSÕES</b>	<b>32</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>39</b>

## RESUMO

*Palavras chaves:  $\beta$ -carbolinas, ftalimida, maleimida, succinimida, atividade antitumoral, antitripanossoma e antileishmania.*

Alcalóides  $\beta$ -carbolínicos podem ser obtidos tanto pela síntese ou pelo isolamento a partir de produtos naturais e apresentam uma gama de propriedades farmacológicas, dentre elas, atividade antimicrobiana, antitripanossoma, antileishmania, antiviral e antitumoral. Estudos de relação estrutura-atividade tem demonstrado que diferentes substituintes, principalmente nas posições-1 e 3 do anel  $\beta$ -carbolínico, resultam em um aumento da atividade destes derivados.

Devido a este potencial desses alcalóides, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo trabalhos enfocando a síntese, avaliação da atividade farmacológica e estudos de relação estrutura-atividade de compostos  $\beta$ -carbolínicos 1,3-dissubstituídos. Em continuidade aos nossos estudos e visando a obtenção de compostos com maior atividade, no presente trabalho realizamos a síntese e avaliação da atividade antitumoral, antitripanossoma e antileishmania de uma série de derivados  $\beta$ -carbolínicos-1-fenilssubstituídos contendo os grupos N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il), N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-2-il) e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida na posição-3.

Compostos contendo as unidades ftalimida, maleimida e succinimida pertencem à classe das imidas e podem ser isolados de produtos naturais ou serem obtidos sinteticamente e apresentam diversas atividades farmacológicas, entre elas: anticonvulsivante, analgésica, anti-inflamatória, antifúngica, antibacteriana, inseticida, antiespasmódica.

Para a obtenção dos derivados propostos utilizou-se como intermediários-chave as  $\beta$ -carbolinas-3-carboidrazidas **58(a-h)**, as quais foram obtidas a partir da reação de esterificação do L-triptofano comercial **54**, com ácido sulfúrico, em metanol, seguida da reação de condensação de Pictet-Spengler, sob catálise ácida, em diclorometano, do L-triptofano esterificado **55** com aldeídos aromáticos contendo grupos retiradores ou doadores de elétrons para fornecer os derivados tetraidro- $\beta$ -carbolínicos **56(a-h)**. A aromatização de **56(a-h)** com o enxofre, em xileno, seguido do tratamento das  $\beta$ -carbolinas **57(a-h)** com hidrazina hidratada, em etanol, forneceu **58(a-h)**.

A preparação dos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo na posição-3 o grupo N-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-carboxamida **59(a-h)** foi realizada pela reação de adição nucleofílica de **58(a-h)** com anidrido ftálico, em xileno. Os derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo 3-N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-2-il)-carboxamida **60(a,b,d,e)** foram obtidos pela reação de adição nucleofílica de **58(a,b,d,e)** com anidrido maleico, acetato de sódio, em ácido acético. A obtenção dos compostos contendo a unidade 3-N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida **61(a,b,d-g)** foi possível pela reação de **58(a,b,d-g)** com anidrido succínico, em tolueno, com a utilização de ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador.

A formação dos compostos sintetizados foi confirmada com base na análise dos dados espectroscópicos de massas, IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  e de técnicas bidimensionais de RMN (COSY e HSQC).

Os compostos sintetizados foram submetidos à avaliação da atividade antitumoral frente a cultura de células tumorais humanas de glioma (U251), mama (MCF-7), ovário resistente (NCI/ADR-RES) (linhagem com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), ovário (OVCAR-03), cólon (HT29), HaCaT (queratinócito humano). Estes compostos+ também foram avaliados frente às formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* e promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Os resultados dos ensaios apontaram compostos com significativa atividade antitumoral, antitripanossômica e antileishmania, principalmente, para derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrolil)-carboxamida na posição-3.

## ABSTRACT

*Keywords:  $\beta$ -carbolines, phthalimide, maleimide, succinimide, antitumor activity, antitrypanosomal and antileishmanial activities.*

Synthetic and naturally occurring  $\beta$ -carboline alkaloids present a large spectrum of pharmacological properties, including antimicrobial, antitrypanosomal, antileishmanial, antiviral and antitumor activities. Structure-activity relationships studies have demonstrated that presence of appropriated substituents, mainly at positions-1 and -3 of  $\beta$ -carboline nucleus led to compounds with higher activity.

Due to potential of these alkaloids, our research group has been developing works focusing on the synthesis, evaluation of pharmacological activity and structure-activity relationship studies of 1,3-disubstituted-  $\beta$ -carbolines.

In order to obtain compounds with higher activity, in the present work we carried out the synthesis and antitumor, antitrypanosomal and antileishmanial activity evaluation of a series of 1-substituted  $\beta$ -carboline derivatives containing the N- (1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl), N-(2,5-dioxo-2,5-dihdropirrol-2-yl) and N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-yl)-carboxamide groups at position-3. Compounds containing phthalimide, maleimide and succinimide belong to the class of imides and can be isolated from natural products or be obtained synthetically. These compounds present several pharmacological activities, such as anticonvulsant, analgesic, anti-inflammatory, antifungal, antibacterial, insecticidal and antispasmodic.

For preparation of the proposed derivatives, the  $\beta$ -carbolines-3-carboidrazidas **58(a-h)** were used as key intermediates. These intermediates were obtained from the esterification of L-tryptophan **54** with methanol and sulfuric acid, followed by Pictet-Spengler condensation of L-tryptophan methyl ester **55** with aromatic aldehydes containing electron-withdrawing or donating groups to provide the 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolines **56(a-h)**. The aromatization of **56(a-h)** with sulfur, in xylene, followed by the treatment of  $\beta$ -carbolines **57(a-h)** with hydrazine hydrate, in ethanol, provided **58(a-h)**.

The synthesis of  $\beta$ -carboline-3-N-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-carboxamides **59(a-h)** was performed by the reaction of **58(a-h)** with phthalic anhydride, in xylene. The  $\beta$ -carboline-3-N-(2,5-dioxo-2,5-dihdropirrol-2-yl)-carboxamides **60(a,b,d,e)** were obtained by the reaction of **58(a,b,d,e,f,h)** with maleic anhydride, sodium acetate, in acetic acid.

Compounds containing the N-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-carboxamide **61(a,b,d-g)** were obtained by the reaction of **58(a,b, d-g)** with succinic anhydride in toluene, with the use of *p*-toluenesulphonic acid as catalyst.

The compounds synthesized were characterized by the analysis of their IR, <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C/DEPT, including two-dimensional NMR techniques of COSY and HSQC, spectroscopic data.

The synthesized compounds were evaluated for their antitumor activity against human tumor cell lines of glioma (U251), breast cancer (MCF-7), ovary resistant (NCI-ADR/RES), kidney (786-0), lung (NCI-H460), prostate (PC-3), ovary (OVCAR-03), colon (HT29), HaCaT (human keratinocyte). These compounds were also evaluated against epimastigote forms of *Trypanosoma cruzi* and promastigote forms of *Leishmania amazonensis*. The bioassay results pointed compounds with significant antitumor, antitrypanosomal and antileishmanial activities, mainly for those  $\beta$ -carboline derivatives containing the group N-(2,5-dioxo-2,5-dihidropirrol-2-yl)-carboxamide in position-3.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Avaliação da atividade antitumoral dos compostos $\beta$ -carbolínicos-1-fenilsubstituídos contendo as unidades ftalimida <b>59(a-h)</b> , maleimida <b>60(a,d,e)</b> e succinimida-3-carboxamida <b>61(a,b,d-g)</b> . Valores de IC <sub>50</sub> $\mu$ M. ....	<b>22</b>
<b>Tabela 2.</b> Pontos de fusão (°C) dos compostos <b>59(a-h)</b> .....	<b>28</b>
<b>Tabela 3.</b> Pontos de fusão (°C) para os compostos <b>60(a,b,d,e)</b> .....	<b>29</b>
<b>Tabela 4.</b> Pontos de fusão (°C) dos compostos <b>61(a,b,d-g)</b> .....	<b>29</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

**Gráfico 1.** Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto **59c** ... **21**

**Gráfico 2.** Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto **60a** ... **23**

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Rota sintética para obtenção de tetraidro- $\beta$ -carbolinas via condensação de Pictet-Spengler .....	<b>9</b>
<b>Esquema 2.</b> Rota sintética proposta por Fantauzzi e Yager . .....	<b>10</b>
<b>Esquema 3.</b> Rota sintética proposta por Martin e colaboradores .....	<b>11</b>
<b>Esquema 4.</b> Rota sintética proposta por Bonjoch e colaboradores via condensação de Bischler-Napieralski .....	<b>12</b>
<b>Esquema 5.</b> Rota sintética proposta por Kusurkar e colaboradores . .....	<b>12</b>
<b>Esquema 6.</b> Rota sintética proposta por Suzuki e colaboradores .....	<b>13</b>
<b>Esquema 7.</b> Rota geral para a síntese dos compostos $\beta$ -carbolínicos-1-fenilssubstituídos contendo os grupos 3-ftalimida-carboxamida <b>59(a-h)</b> , 3-maleimida-carboxamida <b>60(a,b,d,e)</b> e 3-succinimida-carboxamida <b>61(a,b,d-g)</b> .....	<b>15</b>
<b>Esquema 8.</b> Mecanismo proposto para síntese das tetraidro- $\beta$ -carbolinas via reação de Pictet-Spengler .....	<b>16</b>
<b>Esquema 9.</b> Mecanismo proposto para a formação dos compostos contendo o grupo 1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il <b>59(a-h)</b> .....	<b>17</b>
<b>Esquema 10.</b> Rota para síntese dos compostos <b>62(a;d)</b> .....	<b>19</b>

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO 1:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(fenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59a</b>	<b>40</b>
<b>ANEXO 2:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(4-metóxifenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59b</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 3:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(4-hidróxifenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59c</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO 4:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(2-clorofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59d</b>	<b>49</b>
<b>ANEXO 5:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(4-flúorfenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59e</b>	<b>52</b>
<b>ANEXO 6:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(3-nitrofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59f</b>	<b>55</b>
<b>ANEXO 7:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(4-dimetilaminofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59g</b>	<b>58</b>
<b>ANEXO 8:</b> N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(3-metóxi-4-hidróxi-fenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>59h</b>	<b>61</b>
<b>ANEXO 9:</b> N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(fenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>60a</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 10:</b> N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(4-metóxifenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>60b</b>	<b>67</b>
<b>ANEXO 11:</b> N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(2-clorofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>60d</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 12:</b> N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(4-flúorfenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>60e</b>	<b>73</b>
<b>ANEXO 13:</b> Ácido <b>60f</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 14:</b> Ácido <b>60h</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO 15:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(fenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>61a</b>	<b>82</b>

<b>ANEXO 16:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-metóxifenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida <b>61b</b> .....	<b>85</b>
<b>ANEXO 17:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(2-clorofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida .....	<b>61d</b> <b>88</b>
<b>ANEXO 18:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-fluorfenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida .....	<b>61e</b> <b>91</b>
<b>ANEXO 19:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(3-nitrofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3-carboxamida .....	<b>61f</b> <b>94</b>
<b>ANEXO 20:</b> N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-dimetilaminofenil)-9 <i>H</i> - $\beta$ -carbolina-3- carboxamida <b>61g</b> .....	<b>97</b>

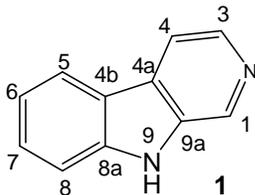
## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>AcONa</b>	Acetato de sódio
<b>CCDA</b>	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
<b>COSY</b>	H-H correlation spectroscopy
<b><i>d</i></b>	Dupleto
<b><i>dd</i></b>	Duplo Dupleto
<b>DEPT</b>	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração do fármaco que causa a inibição de 50% do crescimento celular
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamento
<b><i>m</i></b>	Multiplete
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<b><i>s</i></b>	Simpleto
<b><i>sl</i></b>	Simpleto Largo
<b><i>t</i></b>	Triplete
<b>TFA</b>	Ácido Trifluoroacético
<b>TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b><math>\delta</math></b>	Deslocamento Químico
<b><math>\delta_H</math></b>	Deslocamento Químico de Hidrogênio
<b><math>\delta_C</math></b>	Deslocamento Químico de Carbono-13

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Atividade farmacológica de compostos $\beta$ -carbolínicos

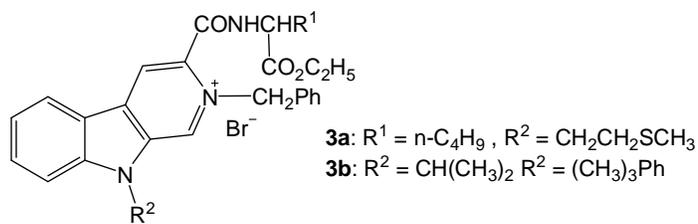
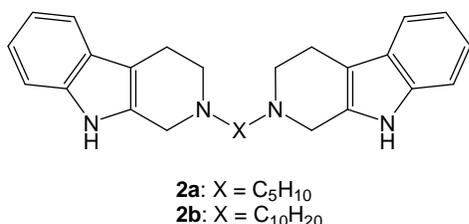
Alcalóides  $\beta$ -carbolínicos **1** podem ser obtidos tanto pela síntese ou pelo isolamento a partir de produtos naturais. Primeiramente isolados de uma planta norte africana, *Peganum harmala* da família *Zygophyllaceae*, a qual era tradicionalmente usada como fitoterápico, estes alcalóides foram também encontrados em outros produtos naturais, invertebrados marinhos, tecidos humanos e fluidos corporais<sup>1,2</sup>. Muitos dos trabalhos envolvendo esta classe situam-se na área de Química Medicinal, tendo como enfoque principal a preparação e a avaliação da atividade farmacológica de derivados  $\beta$ -carbolínicos.



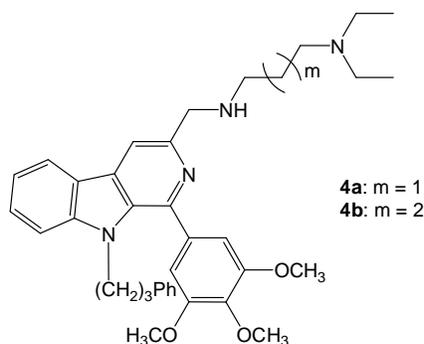
O grande interesse pelo estudo desta classe de compostos deve-se à sua importância farmacológica. Dentre as propriedades farmacológicas apresentadas, destacam-se suas ações antibacteriana<sup>3</sup>, antiséptica<sup>4</sup>, intercaladores de DNA<sup>1,2,5</sup>, antiviral<sup>6</sup>, além de atuarem como agentes antiprotozoários<sup>7</sup> e antitumorais<sup>1,8,9</sup>.

Trabalhos recentes demonstraram que os compostos **2a** e **2b** apresentam uma potente inibição das enzimas AchE (acetilcolinesterase) e BchE (butirilcolinesterase), que estão associadas a disfunção neurológica causada pela doença de Alzheimer<sup>10</sup>.

Ma e colaboradores<sup>11</sup> testaram a atividade citotóxica *in vitro* de  $\beta$ -carbolicinas frente células tumorais humanas. Os compostos **3a** e **3b** exibiram significativa atividade citotóxica frente às células de carcinoma renal e melanoma com valores de IC<sub>50</sub> iguais a 1,7 e 4,0  $\mu$ M e 8,2  $\mu$ M e 10,4  $\mu$ M, respectivamente, mostrando potente atividade em relação ao controle, a cisplatina (IC<sub>50</sub> = 4,9  $\mu$ M e 9,4  $\mu$ M).



Estudos realizados por Chen e colaboradores<sup>12</sup> demonstraram que substituintes nas posições-1, -3 e -9 do núcleo  $\beta$ -carbólico aumentam a atividade antitumoral. Introduzindo os substituintes alquil ou benzil na posição-9 foi observado um aumento significativo na atividade antitumoral. Os compostos **4a** e **4b** foram os mais potentes com IC<sub>50</sub> menores que 10  $\mu$ M contra as linhagens de células tumorais humanas testadas.

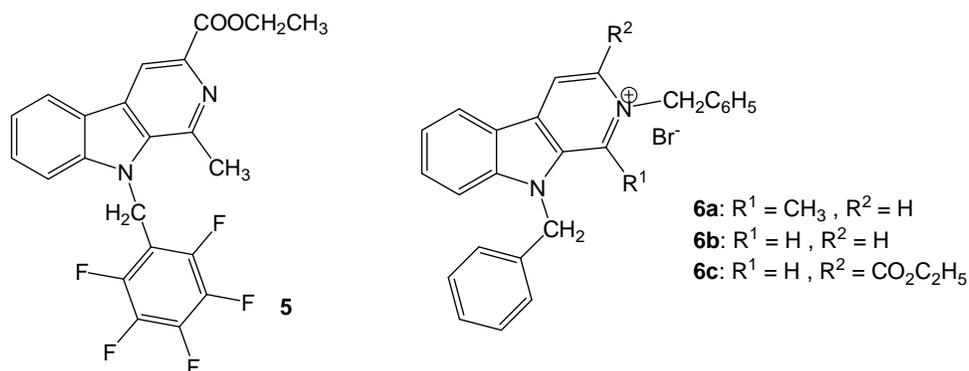


Uma série de novos derivados  $\beta$ -carbólicos 1,3-dissubstituídos e 1,3,9-trissubstituídos foram sintetizados e sua atividade citotóxica *in vitro* foi investigada. Os resultados mostraram que os derivados 1,3,9-trissubstituídos tiveram maior atividade citotóxica *in vitro* que os correspondentes 1,3-dissubstituídos. O composto **5** foi o mais ativo da série com IC<sub>50</sub> = 4  $\mu$ M frente à linhagem de células tumorais de carcinoma gástrico<sup>13</sup>. Os resultados deste estudo sugerem que a citotoxicidade dos derivados  $\beta$ -carbólicos aumenta com a introdução de substituintes apropriados nas posições-1 e -9 do esqueleto  $\beta$ -carbólico.

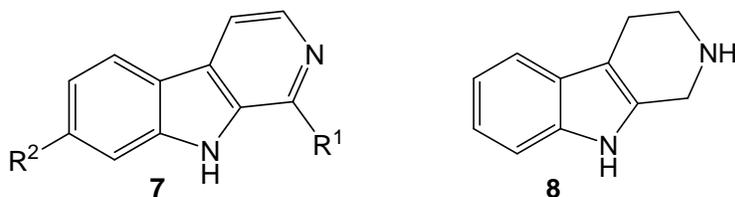
Algumas  $\beta$ -carbólicas com diferentes substituintes foram sintetizadas por Cao e colaboradores<sup>14</sup> e avaliadas quanto às suas atividades citotóxicas *in vitro*. Os compostos **6a**, **6b** e **6c**, tendo o benzil como substituinte nas posições-2 e -9 foram os mais potentes com valores de IC<sub>50</sub> menores que 50  $\mu$ M frente às células tumorais humanas testadas (pulmão, fígado, gástrico, cervical e cólon). Nestes estudos foi demonstrado ainda que a introdução de substituintes apropriados nas posições-2 e -9 aumenta a atividade

antitumoral e que a natureza do substituinte nas posições-1 e -3 contribui significativamente para diminuir a toxicidade das  $\beta$ -carbolinas.

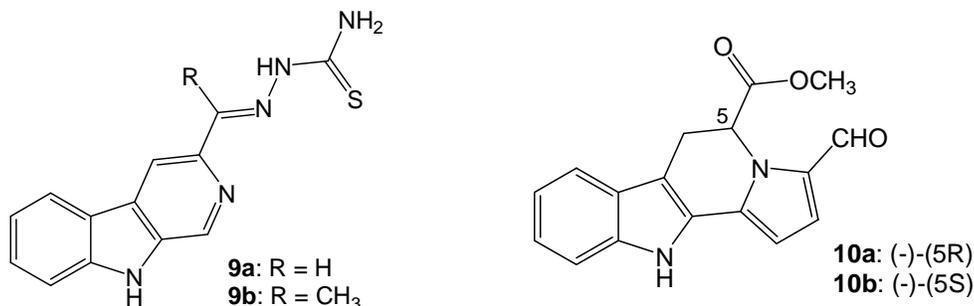
A partir destes exemplos conclui-se que a atividade antitumoral e a toxicidade de compostos  $\beta$ -carbolínicos depende da introdução de substituintes apropriados nas posições-1, -2, -3 e -9.



Rivas e colaboradores<sup>15</sup> avaliaram a atividade tripanocida frente às formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* para derivados do harmano (**7**) e 1,2,3,4-tetraidro- $\beta$ -carbolina (**8**). Os resultados obtidos em 1987, por Cavin e colaboradores<sup>16</sup> sugerem que a insaturação do anel piridínico e a substituição no C-7 aumentam a atividade tripanocida. Os estudos de Rivas e colaboradores<sup>15</sup> confirmam esta sugestão, e defendem que isso estaria associado com a planaridade da molécula, com seu comportamento redox ou com sua distribuição de densidade eletrônica. A presença de um grupo metil no C-1 aumenta a atividade, possivelmente pelo incremento da lipofilicidade total da molécula ou por uma interação específica com um sítio hidrofóbico no alvo macromolecular. A substituição no C-7 com um grupo metóxi também leva ao aumento da atividade, mas se o substituinte nesta posição for um grupo hidróxi, a atividade tende a diminuir. Isso pode ser explicado pela presença de um centro hidrofóbico perto do local onde  $\beta$ -carbolinas exercem sua ação, no qual um grupo metóxi se encaixaria melhor que um grupo hidróxi ou por diminuição da lipofilicidade.



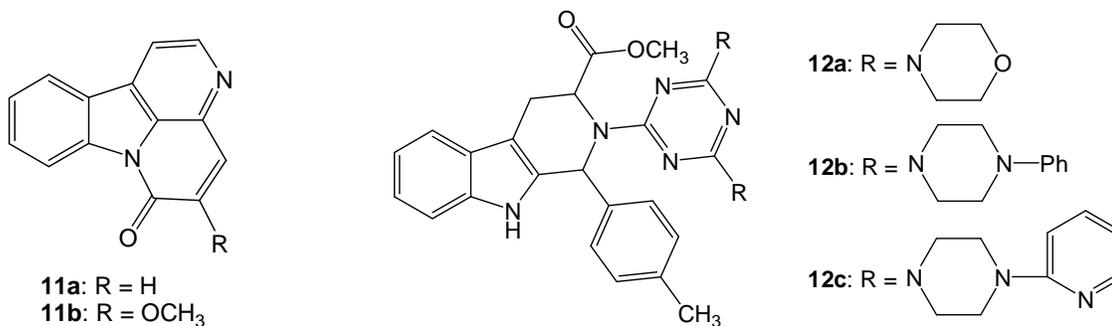
Dodd e colaboradores<sup>17</sup> reportaram que as tiosemicarbazonas da  $\beta$ -carbolina-3-carboxaldeído (**9a**) e do 3-acetil- $\beta$ -carbolina (**9b**) são altamente tóxicas para as formas promastigotas de *Leishmania donovani*.



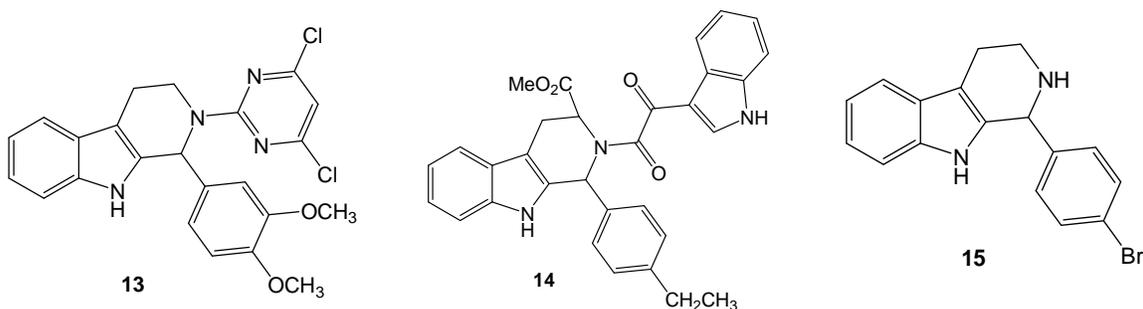
Os isômeros **10a** e **10b** foram testados frente o parasita *Leishmania donovani*, e o resultado observado por Jaisankar e colaboradores<sup>18</sup> foi que o isômero **10a** mostrou-se ativo *in vivo* e *in vitro* frente o parasita, enquanto o seu isômero **10b** não apresentou atividade.

Os alcalóides isolados de *Zanthoxylum chiloperone*, cantin-6-ona (**11a**) e 5-metóxi-cantin-6-ona (**11b**) foram testados frente *Leishmania amazonensis*. Os compostos testados não apresentaram uma significativa atividade leishmanicida, mas a administração intralesional de **11a** mostrou um interessante efeito leishmanicida, e baixa toxicidade<sup>19</sup>.

Uma série de derivados de tetraidro- $\beta$ -carbolinas foi sintetizada e testada frente a *L. donovani*. Os compostos **12a**, **12b** e **12c** apresentaram 78,0%, 78,6% e 68%, de inibição *in vivo* frente *L. donovani*, respectivamente<sup>20</sup>.



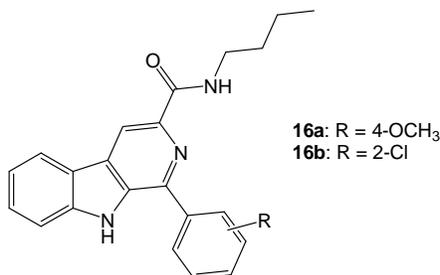
Uma série de 2-(pirimidin-2-il)-1-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H- $\beta$ -carbolinas (**13**)<sup>21</sup> e de indolilgloxilamida  $\beta$ -carbolinas (**14**)<sup>22</sup> foram sintetizados e avaliados em formas amastigotas de *L. donovani*. Os compostos **13** e **14** foram os mais ativos das respectivas séries, com IC<sub>50</sub> de 1,93  $\mu$ g/mL e 5,17  $\mu$ M, sendo ambos várias vezes mais ativos que os padrões estibogluconato de sódio (IC<sub>50</sub> = 53,62  $\mu$ g/mL) e pentamidina (IC<sub>50</sub> = 20,43  $\mu$ M).



Gellis e colaboradores<sup>23</sup> sintetizaram uma série de tetraidro- $\beta$ -carbolinas com o intuito de encontrar um agente efetivo e menos tóxico para o tratamento da leishmaniose. O composto **15** exibiu uma significativa atividade leishmanicida frente a *L. donovani* com IC<sub>50</sub> igual 6,10  $\mu$ M, e baixa toxicidade, quando comparado a droga de referência pentamidina (IC<sub>50</sub> = 6,30  $\mu$ M), que é muito ativa e tóxica.

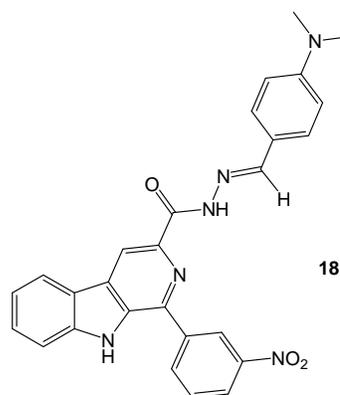
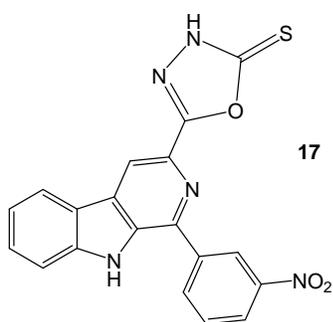
Vários trabalhos realizados por nosso grupo de pesquisa, enfocando a síntese, avaliação da atividade farmacológica e estudos de relação estrutura-atividade de compostos  $\beta$ -carbolínicos, demonstraram a influência de substituintes nas posições-1 e -3 do núcleo  $\beta$ -carbolínico sobre a atividade<sup>24,25,26</sup>.

Tonin e colaboradores<sup>24</sup> realizaram a síntese e a avaliação das atividades anti-tripanosoma frente à *Trypanosoma cruzi* e anti-leishmania frente a *Leishmania amazonensis*, de derivados  $\beta$ -carbolínicos-1-fenilsubstituídos contendo na posição-3 o núcleo *N*-alquilcarboxamida. Entre todos os compostos sintetizados, os derivados **16a** e **16b** apresentaram potente atividade contra ambos os parasitas.



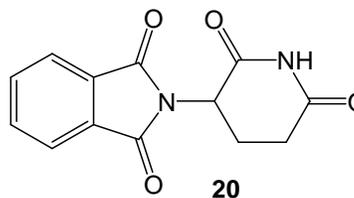
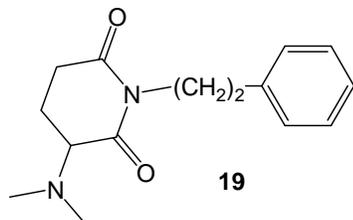
Outra série de compostos  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo 3-(2-tioxo-1,3,4-oxadiazolil) foi sintetizada e a atividade antimicrobiana foi avaliada. O derivado **17** foi o mais ativo entre todos os compostos testados demonstrando uma potente atividade contra *Candida albicans*<sup>25</sup>.

Barbosa e colaboradores<sup>26</sup> sintetizaram e avaliaram a atividade antitumoral dos compostos contendo o grupo benzilidenocarboidrazida na posição-3 da  $\beta$ -carbolina. O composto **18** mostrou potente atividade antitumoral com valores de concentração inibitória de 50% do crescimento das células tumorais (IC<sub>50</sub>) igual a 0,04  $\mu$ M, frente a linhagem de célula tumoral de rim.



## 1.2. Atividade farmacológica de imidas

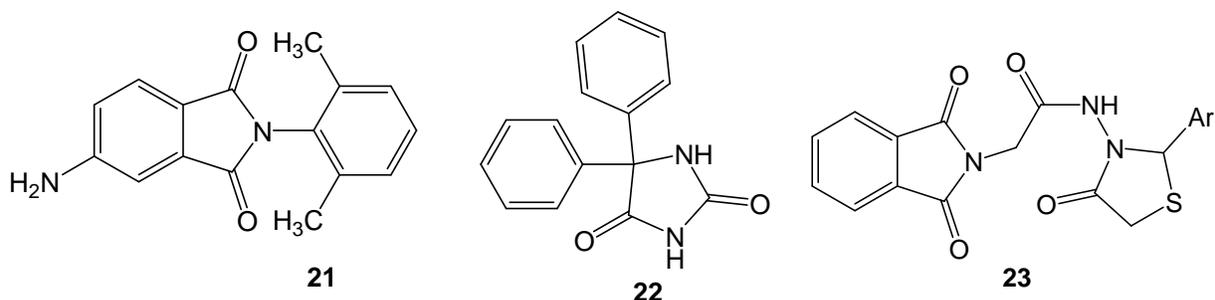
As imidas também podem ser encontradas em plantas, como por exemplo, a filantimida **19**, proveniente da planta *Phyllanthus sellowianus* ou serem obtidas sinteticamente<sup>27</sup>. Estes compostos podem ser divididos em subclasses, tais como: ftalimidas, maleimidas, succinimidas e seus derivados. As pesquisas relacionadas a esta classe de compostos começaram muito cedo, mas, em 1970, Hargreaves e colaboradores<sup>28</sup> publicaram um artigo de revisão tendo como foco os aspectos químicos e as atividades biológicas das mesmas.



A talidomida **20** é um grande exemplo desta classe de substâncias e foi inicialmente utilizada para combater náuseas das gestantes, causando um efeito colateral grave, a teratogenicidade. Este grande fatalidade ocorreu pela administração do fármaco na sua forma racêmica, onde o uso do enantiômero de configuração absoluta (*S*) causava este efeito, enquanto que o outro enantiômero (*R*), não apresentava esta ação teratogênica. Mas, foi comprovado que ambos os enantiômeros possuem esta propriedade teratogênica, por ocorrer a epimerização *in vivo* do centro quiral<sup>29,30</sup>.

Mesmo apresentando esse efeito colateral (teratogenicidade), existe grande probabilidade de ser utilizada no tratamento de outras patologias, inclusive o câncer<sup>31</sup>. O composto **20**, também apresenta ação anti-inflamatória, antiproliferativa e antiangiogênica<sup>32</sup>.

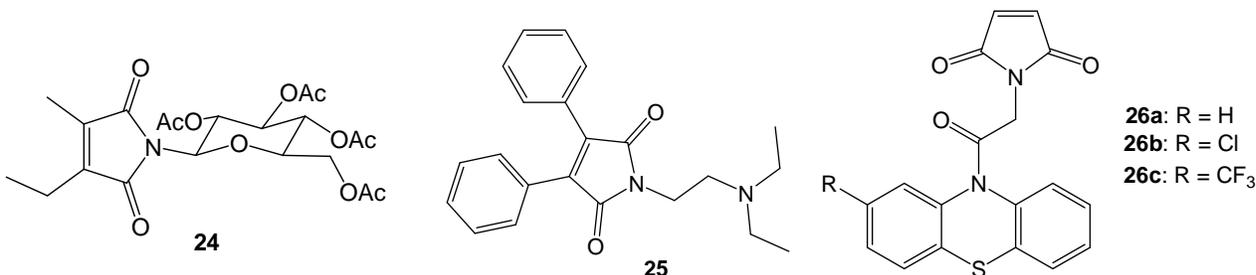
Os derivados da talidomida **20**, as ftalimidas, têm uma gama de propriedades farmacológicas, entre elas: anticonvulsivante<sup>33,34</sup>, analgésica<sup>33</sup> e anti-inflamatória<sup>34</sup>. A atuação potencial das ftalimidas no sistema nervoso central (SNC) é relevante. Alguns compostos foram testados, como o composto **21**, comprovando a atuação no SNC, com atividades anticonvulsivantes similares a fenitoína **22**<sup>33</sup>.



Nikalje e colaboradores<sup>35</sup> sintetizaram uma série de derivados contendo o grupo ftalimida e testaram a atividade anticonvulsivante e a neurotoxicidade. O composto **23** apresentou baixa neurotoxicidade e demonstrou uma promissora atividade comparada ao medicamento clinicamente eficaz.

Já as meleimidias raramente são encontradas na natureza. O composto 2-etil-3-metil-maleimido-*N*-β-D-glucopiranosídeo **24**, isolado das folhas de *Garcinia mangostana*, é um dos poucos exemplos de maleimidias naturais<sup>36</sup>. Estes derivados podem ser obtidos sinteticamente e, posteriormente, a avaliação frente a diversas atividades farmacológicas pode ser realizada.

Hargreaves e colaboradores<sup>28</sup> testaram algumas atividades farmacológicas de maleimidas, entre elas, antifúngica, antibacteriana e inseticida. Por exemplo, a substância N-(2-dietilaminoetil)difenilmaleimida **25** e seus derivados mostraram-se bons anestésicos locais e apresentaram baixa toxicidade.

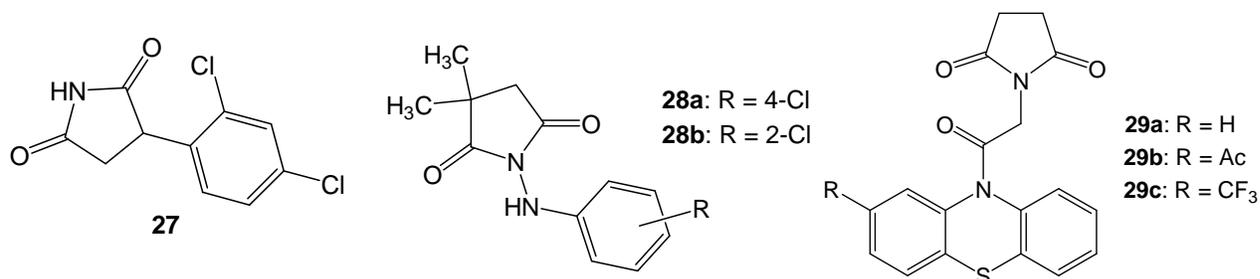


Bansode e colaboradores<sup>37</sup> realizaram a síntese e avaliaram a atividade antimicrobiana dos compostos **26a**, **26b** e **26c**, que mostraram boa inibição bacteriana com concentração de 10 mg/mL contra *Escherichia coli* e **26a** e **26c** foram ativos com 15 mg/mL contra *Bacillus subtilis*.

A outra subclasse das imidas são as succinimidas. Estes compostos podem ser usados para auxiliar no crescimento de plantas durante o estágio inicial de crescimento. Como exemplo, tem-se a 2,4-diclorofenilsuccinimida **27** que estimula o crescimento de mudas de trigo e rabanete<sup>28</sup>.

As succinimidas apresentam atividade antimicrobiana, antiespasmódica e analgésica<sup>21</sup> e anticonvulsivante. Kaminski e colaboradores<sup>38</sup> sintetizaram uma série de compostos e avaliaram sua atividade anticonvulsivante e notaram que as moléculas que continham átomos eletronegativos, no caso o cloro, nas posições-2 e -4 eram as mais ativas, por exemplo, as substâncias **28a** e **28b**.

Os derivados **29a**, **29b** e **29c**, sintetizados por Bansode e colaboradores<sup>37</sup> foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana. Os compostos **29a** e **29b** foram ativos na concentração 10 mg/mL contra *Escherichia coli* e, também, **29a** e **29c** demonstraram atividade na concentração 15 mg/mL frente a espécie *Bacillus subtilis*.

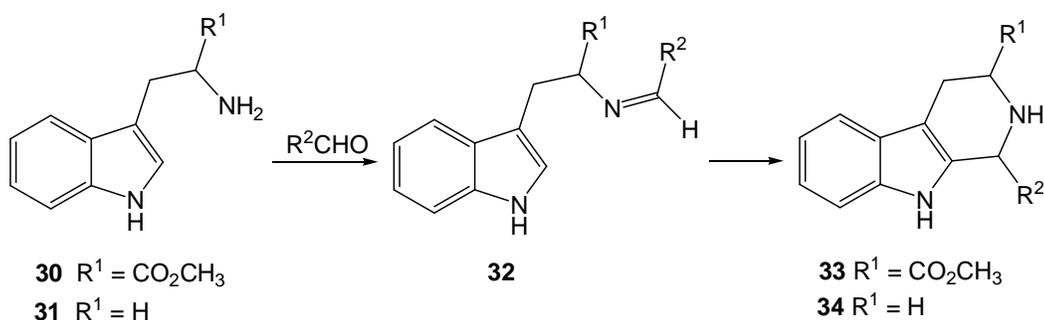


### 1.3. Métodos utilizados na síntese de $\beta$ -carbolinas e tetraidro- $\beta$ -carbolinas

#### 1.3.1. Condensação de Pictet-Spengler

O método mais utilizado para a síntese de compostos  $\beta$ -carbolínicos é a reação de Pictet-Spengler, a qual envolve a condensação do triptofano metil éster **30** ou da triptamina **31** com aldeídos, originando tetraidro- $\beta$ -carbolinas do tipo **33** ou **34**, respectivamente (**Esquema 1**).

Experimentalmente, a condensação ocorre de duas maneiras distintas: em benzeno ou tolueno sob refluxo ou conduzida a 0°C em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e ácido trifluoroacético<sup>39</sup>. No caso do emprego do triptofano metil éster **30**, é obtida uma mistura de diastereoisômeros de **33**, via a formação de uma imina **32** como intermediário da reação<sup>40</sup>.



**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção de tetraidro- $\beta$ -carbolinas via condensação de Pictet-Spengler.

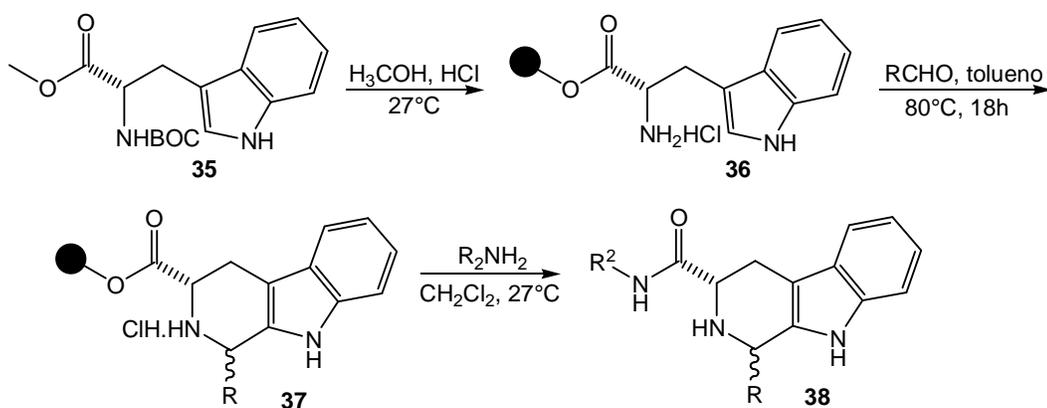
Jackson e colaboradores<sup>41</sup> realizaram estudos mecanísticos para a reação de Pictet-Spengler entre derivados da triptamina **31** e compostos carbonílicos **33** e mostraram que a natureza eletrofílica da dupla ligação da imina **32** é a guia da força de ciclização. Por exemplo, o intermediário imínico, tendo como substituinte R<sup>1</sup> o grupo carbometóxi, é mais eletrofílico que a imina formada a partir da triptamina.

Srinivasan e Ganesan<sup>42</sup> demonstraram que a ciclização de Pictet-Spengler para tetraidro- $\beta$ -carbolinas pode ser catalisada por uma variedade de ácidos de Lewis, obtendo-se bons rendimentos tanto para aldeídos aromáticos com substituintes

doadores como captadores de elétrons. Observaram ainda que a reação de ciclização ocorre mais rapidamente sob irradiação de micro-ondas.

Siwicka e colaboradores<sup>43</sup> reportaram que os aminoácidos L-alanina, L-valina, L-fenilalanina e L-prolina podem ser usados na reação de condensação de Pictet-Spengler para a síntese diastereosseletiva de derivados tetraidro- $\beta$ -carbolínicos sob condições brandas.

A reação de Pictet-Spengler já foi também empregada na síntese em fase sólida de compostos tetraidro- $\beta$ -carbolínicos. Fantauzzi e Yager<sup>44</sup> sintetizaram diversas tetraidro- $\beta$ -carbolinas-3-carboxamidas **38** e 2,3-bis-lactamas utilizando a resina de Merrifield. Como mostrado no **Esquema 2**, primeiramente fez-se a acilação da resina com L-BOC-triptofano, seguida pela desproteção e ciclização de Pictet-Spengler com uma variedade de aldeídos. A clivagem da resina com aminas primárias forneceu as amidas na posição-3.



**Esquema 2.** Rota sintética proposta por Fantauzzi e Yager.

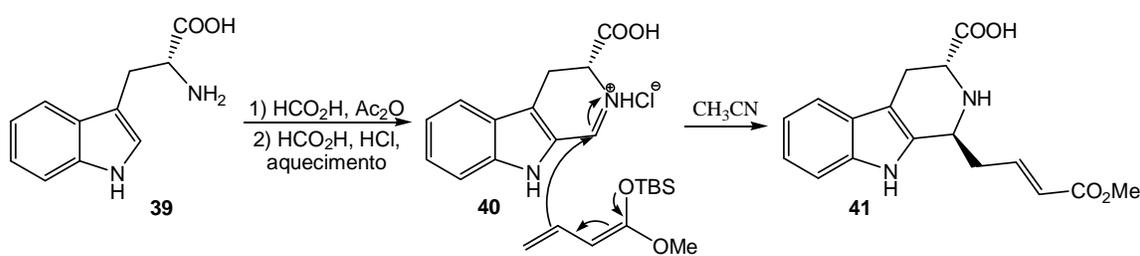
### 1.3.2. Reação de Mannich viníloga

A reação de Mannich viníloga tem sido usada na síntese estereosseletiva de vários alcalóides contendo o núcleo tetraidro- $\beta$ -carbolínico-1-substituído e consiste na formação de um íon imínio (a partir do triptofano), seguido da adição de um silil enol éter insaturado ao C-1 (**Esquema 3**).

A formação do íon imínio **40** ocorre em apenas uma etapa de reação, e segundo a metodologia de Previero e colaboradores<sup>45</sup> a reação se dá inicialmente pelo tratamento

do D-triptofano **39** com anidrido acético em ácido fórmico, seguido pela adição de uma solução de ácido fórmico com 10% de HCl (v/v) e aquecimento e separação do produto na forma de sal.

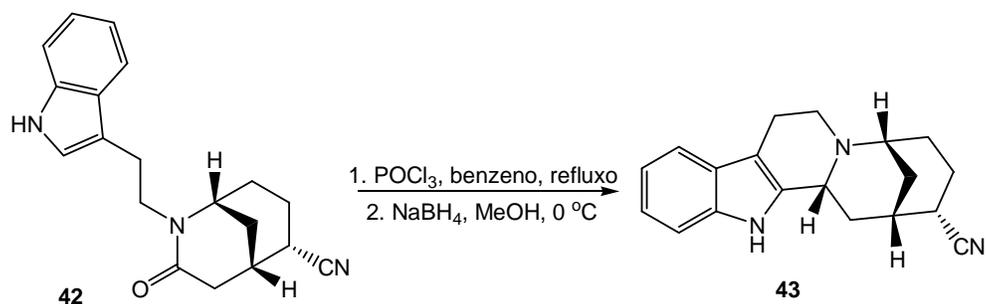
A vantagem de se formar o íon imínio na síntese de alcalóides tetraidro- $\beta$ -carbolínicos é a alta diastereosseletividade da etapa de adição do substituinte ao C-1, onde apenas o diastereoisômero *trans* é obtido. Martin e colaboradores<sup>46</sup> utilizaram esta estratégia sintética para a síntese enantiosseletiva do alcalóide (+)-geissoschizina **41**, na qual o ataque do vinil cetenoacetal ao C-1 se dá pela face oposta ao grupo ácido carboxílico do C-3 (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Rota sintética proposta por Martin e colaboradores.

### 1.3.3. Condensação de Bischler-Napieralski

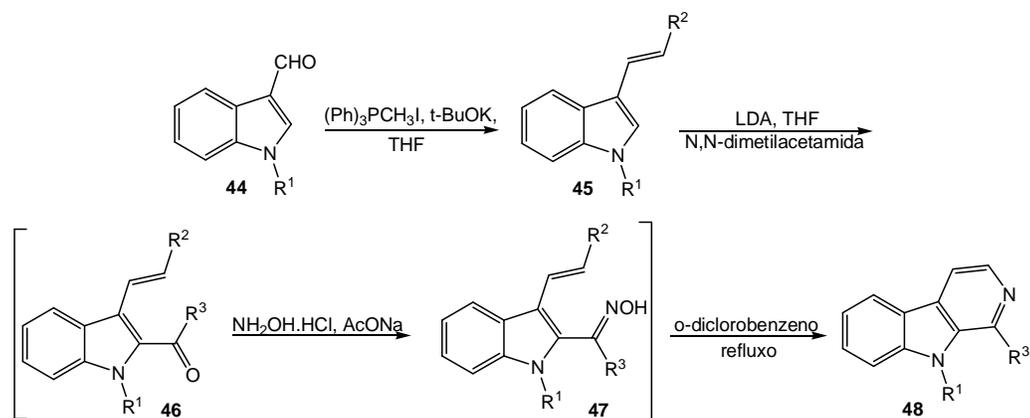
A condensação de Bischler-Napieralski também é outro método utilizado para a síntese de alcalóides  $\beta$ -carbolínicos. Quirante e colaboradores<sup>47</sup> utilizaram esta metodologia para formar a tetraidro- $\beta$ -carbolina **43**, fazendo o tratamento da lactama **42** com  $\text{POCl}_3$ , seguido por redução com  $\text{NaBH}_4$ , conforme ilustrado no **Esquema 4**. O uso de radiação de microondas para catalisar este tipo de reação tem sido reportado<sup>48</sup> para a síntese de alcalóides  $\beta$ -carbolínicos diméricos.



**Esquema 4.** Rota sintética proposta por Bonjoch e colaboradores via condensação de Bischler-Napieralski.

### 1.3.4. Eletrociclização de intermediários do tipo azatrieno

Recentemente algumas rotas têm usado a reação de eletrociclização de intermediários do tipo azatrieno **47** para a síntese de alcalóides  $\beta$ -carbolínicos<sup>49</sup> (**Esquema 5**). Esta metodologia envolve inicialmente a funcionalização do indol na posição-3, o qual é convertido no 3-vinil indol **45**, via reação de Wittig, utilizando-se (Ph)<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>/t-BuOK/THF. A subsequente funcionalização da posição-2 foi realizada a acetilação pelo tratamento de **45** com LDA/THF e N,N-dimetilacetamida fornecendo **46**; este por sua vez foi tratado com NH<sub>2</sub>OH.HCl/AcONa e refluxado com *o*-diclorobenzeno para fornecer a  $\beta$ -carbolina **48**.

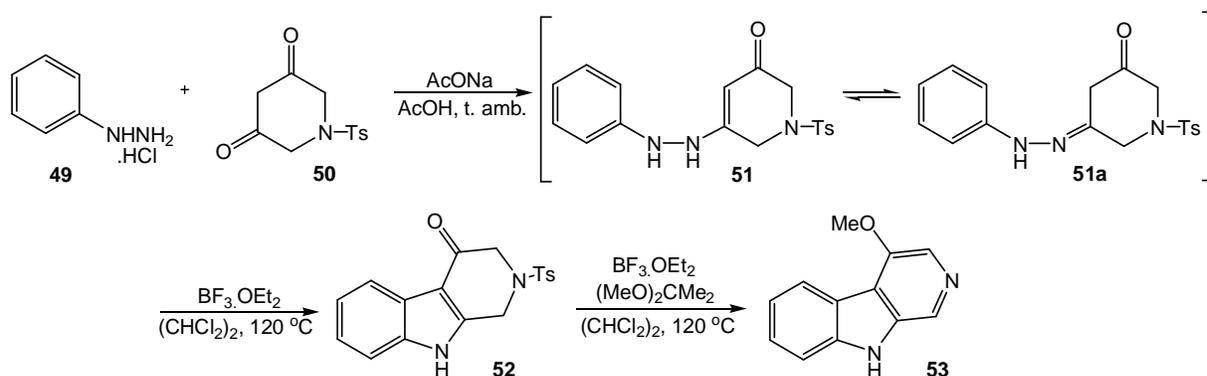


**Esquema 5.** Rota sintética proposta por Kusurkar e colaboradores.

### 1.3.5. Indolização de Fischer

Segundo Suzuki e colaboradores<sup>50</sup>, a indolização de Fischer é um método mais eficiente para a obtenção das  $\beta$ -carbolinas 4-substituídas, comparado aos de Pictet-Spengler e Bischler-Napieralski. Um exemplo do emprego desta metodologia está mostrado no **Esquema 6** e utiliza a condensação da fenilhidrazina **49** com a dicetona **50**, resultando em **51**, que existe, também, na sua correspondente forma tautomérica **51a**.

A reação de **51** com excesso de trifluoreto de boro eterato ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), em 1,1,2,2-tetracloroetano, fornece o intermediário **52**, via indolização de Fischer modificada. O composto **52** foi tratado com dimetoxipropano e excesso  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , em 1,1,2,2-tetracloroetano, resultando diretamente na 4-metoxi- $\beta$ -carbolina (**53**), com remoção inesperada do grupo N-tosil.



**Esquema 6.** Rota sintética proposta por Suzuki e colaboradores.

## 2. OBJETIVOS

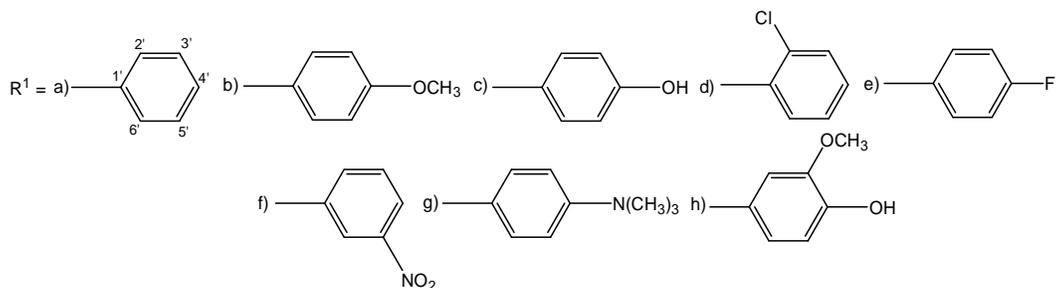
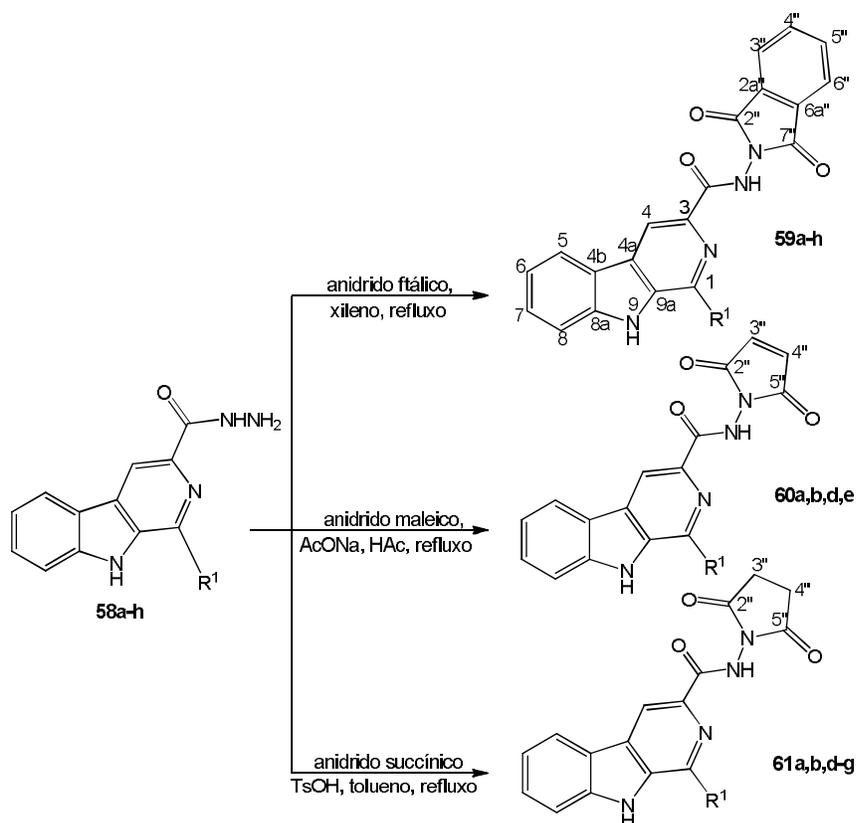
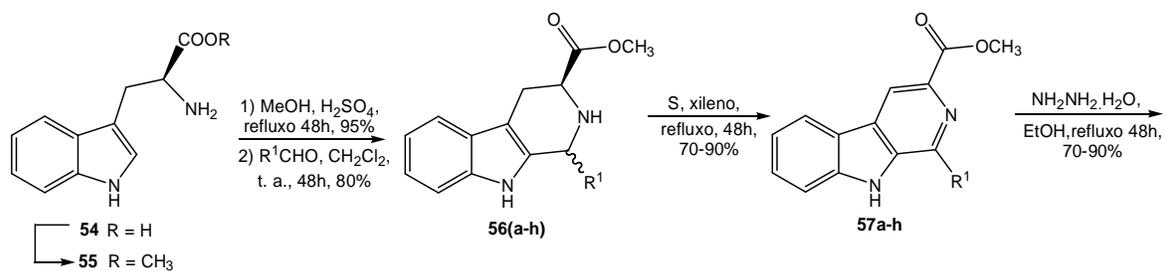
- Preparar e caracterizar uma série de derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo os grupos N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-carboxamida, N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-2-il)-carboxamida e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida na posição-3;
- Realizar ensaios biológicos para avaliar a atividade antitumoral, antileishmania e antitripanossômica dos compostos sintetizados.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. Preparação e caracterização dos derivados $\beta$ -carbolínicos

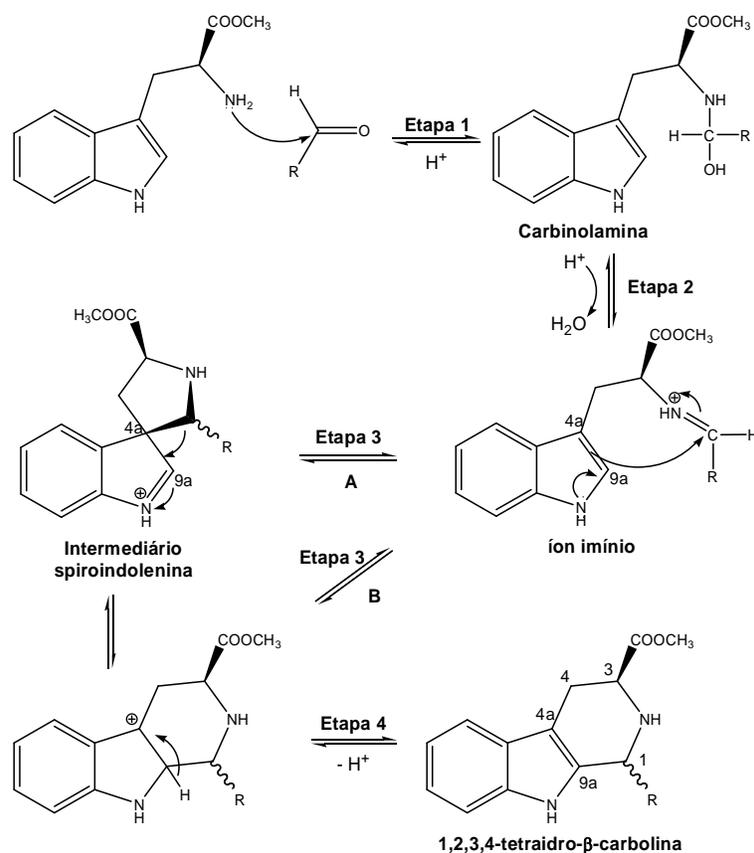
A rota sintética inicialmente proposta para a preparação dos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo os grupos N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-carboxamida **59(a-h)**, N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-carboxamida **60(a,b,d,e,f,h)** e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida **61(a,b,d-g)** na posição-3 está mostrada no **Esquema 7** abaixo.

Para a síntese dos derivados  $\beta$ -carbolínicos, preparou-se o L-triptofano metil éster **55**, a partir da reação de esterificação do L-triptofano comercial **54** em metanol e ácido sulfúrico. Na segunda etapa da reação, o L-triptofano metil éster **55** foi condensado com aldeídos aromáticos contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons, via reação de Pictet-Spengler<sup>51-53</sup>, na presença de ácido trifluoracético, em diclorometano, para obtenção dos derivados tetraidro- $\beta$ -carbolínicos **56(a-h)** como uma mistura de diastereoisômeros (*cis*; 1S, 3S) e (*trans*; 1R, 3S).



**Esquema 7.** Rota geral para a síntese dos compostos  $\beta$ -carbólicos-1-fenilsubstituídos contendo os grupos 3-ftalimida-carboxamida **59(a-h)**, 3-maleimida-carboxamida **60(a,b,d,e)** e 3-succinimida-carboxamida **61(a,b,d-g)**.

O mecanismo da reação de condensação de Pictet-Spengler<sup>51-53</sup> está bem descrito na literatura. Nas publicações mais recentes, o mecanismo é proposto por dois caminhos distintos. Segundo Kusurkar<sup>52</sup> este envolve um intermediário do tipo spiroindolenina como apresentado no **caminho A (Esquema 8)**. Maresh<sup>53</sup>, utilizando cálculos computacionais demonstrou que a ciclização ocorre preferencialmente por ataque direto do C-9a do indol ao carbono imínico (**caminho B**). Ambos os caminhos propõe a formação de um íon imínio como intermediário.



**Esquema 8.** Mecanismo proposto para síntese das tetraidro-β-carbolinas via reação de Pictet-Spengler.

Em seguida, para a aromatização das tetraidro-β-carbolinas **56(a-h)** foi utilizado como agente oxidante o enxofre, em xileno, resultando nas β-carbolinas **57(a-h)**.

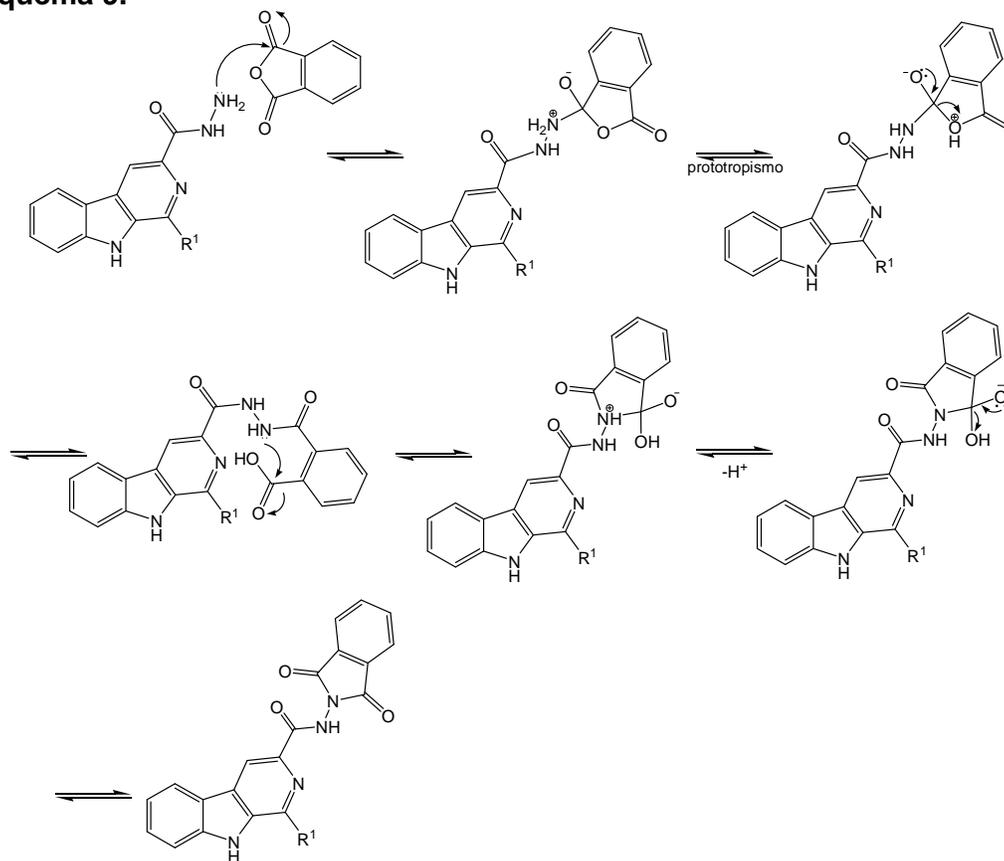
A formação do núcleo β-carbolínico nos compostos **57(a-h)** foi confirmada, principalmente, pelo *simpleto* na região de  $\delta_{\text{H}}$  8,89, correspondente ao hidrogênio metínico H-4, no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Os dados espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT confirmaram a aromatização do anel, pela presença dos sinais na região de  $\delta_{\text{C}}$  114,2 (CH), 140,7 ( $\text{C}_0$ ) e 143,4 ( $\text{C}_0$ ), correspondentes aos carbonos C-4, C-3 e C-1,

respectivamente. Estes dados foram comparados e estão de acordo com os publicados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa<sup>54</sup>.

A preparação das  $\beta$ -carbolinas-3-carboidrazidas **58(a-h)** foi realizada por meio de uma reação de adição-eliminação à carbonila dos derivados 1-fenilsubstituídos-3-carbometóxi- $\beta$ -carbolínicos **57(a-h)** com hidrazina hidratada, em etanol, sob refluxo por 72 horas. A introdução do grupo carboidrazida foi evidenciada, no espectro de RMN <sup>1</sup>H pelo *simpleto largo* na região de  $\delta_H$  4,70 que foi atribuído ao NH<sub>2</sub> livre do grupo carboidrazida e pela ausência do sinal na região de  $\delta_H$  4,00 referente à metoxila do éster<sup>55</sup>.

A síntese dos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo 1,3-dioxo-1,3-diidroisindolil **59(a-h)** foi baseada na metodologia utilizada por Roston<sup>56</sup> (**Esquema 9**). Desta forma, a reação de adição nucleofílica das carboidrazidas **58(a-h)** com anidrido ftálico, em xileno, seguida de ciclização intramolecular levou a obtenção dos derivados  $\beta$ -carbolínicos **59(a-h)**.

A proposta do mecanismo para a preparação de **59(a-h)** está apresentada abaixo no **Esquema 9**.



**Esquema 9.** Mecanismo proposto para a formação dos compostos contendo o grupo 1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il **59(a-h)**.

A caracterização dos compostos sintetizados foi confirmada com base na análise de seus dados espectroscópicos de IV, RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT e HSQC.

Os espectros no IV dos derivados **59(a-h)** apresentam bandas de absorção na faixa de 1670-1706 e 1735-1745  $\text{cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos da carbonila da amida e imida, respectivamente. Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foi observada a ausência do sinal em  $\delta_{\text{H}}$  4,70 referente ao  $\text{NH}_2$  da carboidrazida e a presença do *multipeto* em  $\delta_{\text{H}}$  7,75-8,07 atribuídos aos hidrogênios aromáticos do núcleo 1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il. Já nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , os sinais adicionais na região de  $\delta_{\text{C}}$  129,4-129,5 e 123,8-123,9; 135,3-135,5 foram atribuídos aos carbonos C-2a"/C-6a" e C-3"/C-6"; C-4"/C-5", respectivamente, confirmando a introdução do grupo 1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il. Do mesmo modo, a presença dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  165,3-165,5 (C=O imida) confirmaram a formação dos compostos desejados. Os espectros encontram-se nos **Anexos 1-8**.

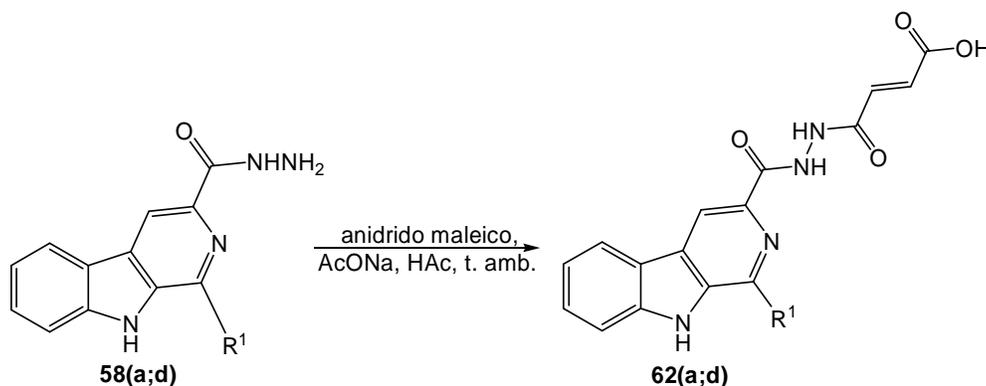
Para a preparação dos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo o grupo 2,5-dioxo-2,5-diidropirrolil **60(a,b,d,e)** foi realizada pela reação de adição nucleofílica das carboidrazidas **58(a,b,d,e)** com anidrido maleico, empregando-se meio básico (acetato de sódio), em ácido acético, sob refluxo, conforme metodologia descrita por Roston<sup>56</sup>.

A análise dos dados de RMN dos produtos formados, pelo emprego da metodologia descrita, mostrou a formação de produtos distintos, dependendo do substituinte na posição-1 do núcleo  $\beta$ -carbolínico. Os produtos contendo os substituintes fenil, 2-clorofenil e 4-flúorfenil apresentaram, no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , a presença de um *simpleto* em torno de  $\delta_{\text{H}}$  7,23-7,27 para os hidrogênios H-3" e H-4". No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  foi observada a presença do sinal em  $\delta_{\text{C}}$  133,8 para os carbonos C-3" e C-4" e em  $\delta_{\text{C}}$  164,1 e 168,2, relativos às carbonilas da amida e imida, nesta ordem. (**Anexos 9-14**)

Empregando-se as mesmas condições, nos casos dos produtos com os substituintes 4-metóxfenil e 3-metóxi-4-hidróxifenil, na posição-1, o espectro de RMN  $^1\text{H}$ , mostrou a presença de dois *dupletos* ( $J=12,3$  Hz) na região de  $\delta_{\text{H}}$  6,39-6,42 e 6,45 atribuídos aos correspondentes hidrogênios H-3" e H-4". No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , foi observada a presença dos sinais dos carbonos C-3" ( $\delta_{\text{C}}$  126,8), C-4" (133,4), da carbonila da amida ( $\delta_{\text{C}}$  166,8), além dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  162,5 e 163,0. (**Anexos 9-15**)

Assim, para elucidar as discrepâncias observadas, a reação das carboidrazidas com os grupos 1-fenil **62a** e 2-clorofenil **62d** com anidrido maleico foram desenvolvidas à temperatura ambiente, ao invés de refluxo. A reação foi acompanhada por CCDA,

observando-se a formação de um produto mais polar que o material de partida, a carboidrazida, com o consumo total da mesma. Os produtos obtidos apresentaram dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  similares aos dos produtos com substituintes doadores de elétrons no C-1 (4-metóxi-fenil e 3-metóxi-4-hidróxi-fenil), o que nos levou a propor que se tratavam dos intermediários não-ciclizados (**62a**:  $\text{R}^1 = \text{fenil}$ ; **62d**:  $\text{R}^1 = 2\text{-clorofenil}$ ) (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Rota para síntese dos compostos **62(a,d)**

Isto foi confirmado pelo aquecimento (refluxo) de **62a** e **62d**, em ácido acético e acetato de sódio, observando-se em CCDA a formação de outro produto, menos polar. Pela análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se a ausência dos dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  6,36 - 6,47 e 6,42-6,47 (*dupleto*, 1H,  $H=12,3$  Hz) e a presença de um *simpleto* na região de  $\delta_{\text{H}}$  7,22-7,27. Então, conclui-se que o composto que apresentava o *simpleto* na região de  $\delta_{\text{H}}$  7,22-7,27 era o produto e que **62(a,d)** era um intermediário reacional.

Para a obtenção dos compostos **61(a,b,d-g)** testou-se inicialmente a metodologia de Brosse e colaboradores<sup>57</sup> que utiliza a hidrazina ou carbazato e anidrido ftálico, em tolueno, com a remoção da água formada por um sistema Dean-Stark.

As carboidrazidas **58(a,b,d-g)** foram submetidas à reação com anidrido succínico, em tolueno, conforme a metodologia descrita. No entanto, nas condições empregadas observou-se somente a formação do intermediário não-ciclizado polar, como o observado anteriormente para as reações com anidrido maleico.

A obtenção dos compostos desejados **61(a,b,d-g)** somente foi possível com a adição do ácido *p*-toluenossulfônico (catalítico) à reação das carboidrazidas **58(a,b,d-g)** com anidrido succínico, ocorrendo assim, a ciclização, que foi confirmada pelos dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  e HSQC. O mecanismo da reação é similar

ao da formação dos compostos **59(a-h)**, sendo o que o ácido p-toluenossulfônico atua como catalisador e que o uso do Dean-Stark auxilia na remoção de água, para que a ciclização ocorra.

A obtenção dos compostos foi confirmada pela análise dos espectros no IV dos derivados **61(a,b,d-g)**, onde se observou bandas de absorção na região 1623-1699  $\text{cm}^{-1}$  e 1730-1784  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento das carbonilas da amida e imida, respectivamente. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi observado a presença de um *simpleto largo* na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  2,84-2,89 referente aos hidrogênios H-3'' e H-4'' e a ausência do sinal em  $\delta_{\text{H}}$  4,70 referente ao  $\text{NH}_2$  presente em seus precursores **58(a,b,d-g)**. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , observou-se os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  26,3 atribuídos aos C-3'' e C-4'', além dos sinais em  $\delta_{\text{C}}$  174,3-174,4 referentes às carbonilas da imida. (**Anexos 15-20**)

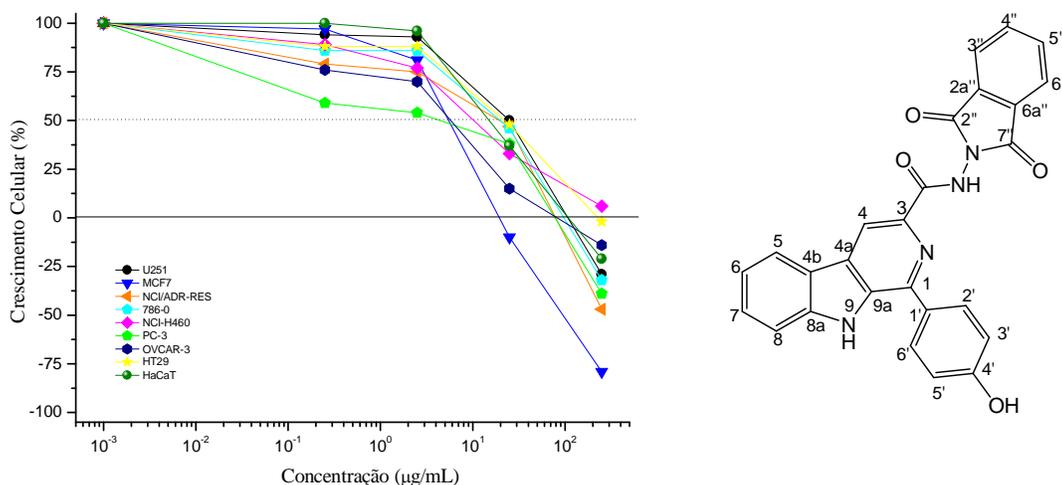
## 3.2. Avaliação das Atividades Farmacológicas

### 3.2.1. Avaliação da Atividade Antitumoral

A avaliação da atividade antitumoral dos derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo os grupos N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-carboxamida **59(a-h)**, N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-carboxamida **60(a,d,e)** e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida **61(a,b,d-g)** na posição-3, foi realizada no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob responsabilidade dos professores Dr. João Ernesto de Carvalho e Dra. Mary Ann Foglio. As linhagens de células utilizadas na avaliação da atividade anticâncer foram cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA). Todos os procedimentos foram realizados segundo metodologia descrita por Monks e col<sup>58</sup>. As culturas de células tumorais humanas utilizadas foram: glioma (U251), mama (MCF-7), ovário resistente (NCI-ADR/RES) (linhagem com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), ovário (OVCAR-03), cólon (HT29), HaCat (queratinócito humano) sendo que todos os tipos de culturas são aderidas. Compostos com valores de  $\text{IC}_{50}$  iguais ou superiores a 100  $\mu\text{M}$  foram considerados inativos.

Na **Tabela 1** encontram-se os dados de  $\text{IC}_{50}$  dos derivados N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **59(a-h)**.

Dentro desta série de derivados **59(a-h)**, o composto **59c**, contendo o grupo 4-hidróxifenil na posição-1, foi ativo para as células de mama, próstata e ovário com  $IC_{50}$  menor que 10  $\mu M$  (**Gráfico 1**), não apresentando citotoxicidade para a célula normal HaCaT, comparando com o valor referente de  $IC_{50}$  igual a 52,17  $\mu M$ .



**Gráfico 1.** Gráfico da concentração *versus* crescimento celular para o composto **59c**.

Os compostos **59b** e **59f**, apresentaram seletividade para as células de próstata e ovário com  $IC_{50}$  igual a 14,97 e 5,99  $\mu M$ , respectivamente, sem apresentar toxicidade para a célula normal HaCaT.

O composto **59h**, contendo o grupo 3-metóxi-4-hidróxi na posição-1, apresentou um  $IC_{50}$  de 6,13 para a célula de ovário resistente, com moderada citotoxicidade para a célula normal HaCaT ( $IC_{50} = 48,68$ ).

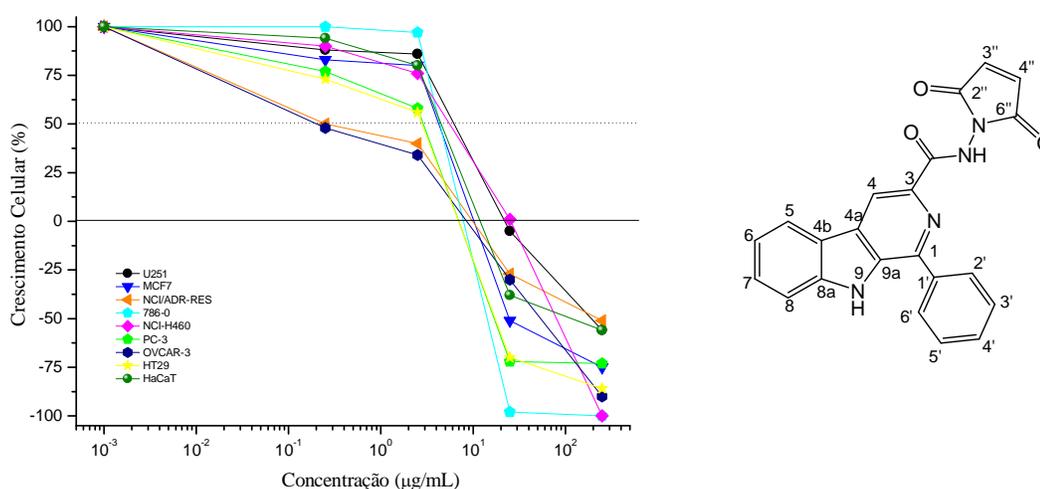
Os demais compostos desta série, **59a** e **59d**, não foram ativos, exibindo valores de  $IC_{50}$  maiores que 51,55  $\mu M$ .

**Tabela 1.** Avaliação da atividade antitumoral dos compostos  $\beta$ -carbólicos-1-fenilsubstituídos contendo as unidades ftalimida **59(a-h)**, maleimida **60(a,d,e)** e succinimida-3-carboxamida **61(a,b,d-g)**. Valores de IC<sub>50</sub>  $\mu$ M.

	<b>Glioma (U251)</b>	<b>Mama (MCF7)</b>	<b>Ovário Resistente (NCI/ADR-RES)</b>	<b>Rim (786-0)</b>	<b>Pulmão (NCI-H460)</b>	<b>Próstata (PC-3)</b>	<b>Ovário (OVCAR-3)</b>	<b>Cólon (HT29)</b>	<b>Queratinócito Humano (HaCaT)</b>
Doxorrubicina	0,05	0,04	0,006	0,15	0,04	0,25	0,05	0,41	0,04
<b>59a</b>	>100	>100	>100	>100	>100	72,15	56,46	>100	>100
<b>59b</b>	>100	>100	>100	>100	>100	14,97	51,69	>100	>100
<b>59c</b>	55,78	8,76	54,93	54,68	22,54	3,46	9,71	46,39	52,17
<b>59d</b>	>100	61,04	>100	57,09	51,55	91,29	>100	59,29	>100
<b>59e</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>59f</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	5,99	>100	>100
<b>59g</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>59h</b>	37,56	18,28	6,13	55,47	18,11	45,77	>100	35,26	48,68
<b>60a</b>	8,32	7,74	0,94	9,36	10,52	6,80	0,75	6,72	7,74
<b>60d</b>	7,25	6,41	2,93	7,71	6,65	6,10	0,45	5,93	6,84
<b>60e</b>	56,44	11,75	6,50	7,45	16,65	6,30	6,40	7,85	8,60
<b>61a</b>	82,31	73,38	38,39	>100	79,66	76,38	36,16	>100	>100
<b>61b</b>	>100	>100	73,23	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>61d</b>	>100	65,84	5,40	>100	>100	>100	16,55	>100	64,50
<b>61e</b>	>100	85,12	11,14	>100	85,99	>100	66,17	>100	>100
<b>61f</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	69,84	>100	>100
<b>61g</b>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100,00	>100	>100

Para série das N-(2,5-dioxo-2,5-dihidropirrol-2-il)-1-(fenilsubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **60(a,d,e)**, os compostos **60a** e **60d** apresentaram significativa atividade frente todas as células tumorais humanas testadas com IC<sub>50</sub> na faixa de 0,45-10,52  $\mu$ M, mostrando que a substituição do grupo ftalimida pela maleimida resultou em aumento da atividade.

O composto **60a** foi ativo para as células tumorais humanas de ovário e ovário resistente, apresentando os respectivos valores de IC<sub>50</sub> iguais a 0,75 e 0,94  $\mu$ M (**Gráfico 2**), sem demonstrar citotoxicidade para a célula normal (HaCaT).



**Gráfico 2.** Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto **60a**.

O composto **60d** também foi ativo com valores de IC<sub>50</sub> iguais a 0,45 e 2,93  $\mu$ M frente as linhagens de células tumorais humanas de ovário e ovário resistente, respectivamente, sendo, quinze vezes mais tóxico para a primeira linhagem mencionada do que para a linhagem de célula normal (HaCaT).

Já o composto **60e** foi ativo para todas as linhagens de células testadas com IC<sub>50</sub> entre 6,40 e 56,44  $\mu$ M, mas apresentou citotoxicidade para as células normais HaCaT com IC<sub>50</sub> igual a 8,60  $\mu$ M.

Analisando os resultados para a série dos compostos N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamidas (**61a,b,d-g**), observou-se que o composto **61a** apresentou moderada atividade frente a todas linhagens de células tumorais humanas testadas, com IC<sub>50</sub> na faixa de 36,16-82,31  $\mu$ M, com exceção das células de rim e cólon.

O composto **61d**, demonstrou significativa atividade com  $IC_{50}$  iguais a 5,40 e 16,55  $\mu\text{M}$  frente as linhagens de células tumorais de ovário resistente e ovário, nesta respectiva ordem, não apresentando toxicidade para a célula normal HaCaT ( $IC_{50}=64,50 \mu\text{M}$ ). O composto **61e** exibiu atividade frente à célula tumoral humana de ovário resistente ( $IC_{50}=11,14 \mu\text{M}$ ), sendo no mínimo nove vezes mais tóxico para esta linhagem do que para a célula normal HaCaT.

Os demais derivados **61b**, **61f** e **61g** não foram ativos, apresentando  $IC_{50}$  com valores maiores que 100  $\mu\text{M}$ .

### 3.2.2. Avaliação da atividade anti-tripanosoma e antileishmania

A avaliação das atividades anti-tripanosoma frente às formas epimastigotas de *T. cruzi* e antileishmania frente às formas promastigotas de *L. amazonensis* foi realizada no Departamento de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá sob responsabilidade dos Professores Doutores Celso Vataru Nakamura e Tânia Ueda Nakamura. Para cada composto testado foram obtidos os valores de  $IC_{50}$ , em  $\mu\text{M}$ , que corresponde à concentração do composto que inibe 50% do crescimento do parasita, sendo considerados inativos os compostos com  $IC_{50}$  superiores a 100  $\mu\text{M}$ .

Até o momento foram testadas as atividades tripanocida e leishmanicida dos derivados N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-carboxamida **59(a-h)**, N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-carboxamida **60(a,d,e)** e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamida **61(a,b,d-g)**. Os resultados de  $IC_{50}$  (em  $\mu\text{M}$ ) estão apresentados na **Tabela 2**.

Comparando-se os resultados para a série das N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisoindol-2-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **59(a-h)**, observou-se que todos os compostos desta série foram inativos frente ao parasita *Trypanosoma cruzi* com valores de  $IC_{50}$  maiores que 100  $\mu\text{M}$ . Para às formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, o composto **59h** apresentou moderada atividade anti-leishmanicida com  $IC_{50}$  igual a 39,74  $\mu\text{M}$ .

Na série das N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-2-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **60(a,d,e)**, os compostos **60a** e **60f** foram ativos frente ao parasita *T. cruzi* com  $IC_{50}$  menores que 21,00  $\mu\text{M}$ . Estes compostos também foram ativos frente a *L. amazonensis*, com valores de  $IC_{50}$  de 4,45, 19,23 e 5,50  $\mu\text{M}$ , para os compostos **60a**, **60d** e **60e**, respectivamente.

A análise dos resultados para a série das N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-carboxamidas (**61a,b,d-g**) mostrou que esses compostos foram inativos para as formas epimastigotas de *T. cruzi* com IC<sub>50</sub> maiores que 100,00 µM. O composto **61f** foi o mais ativo da série frente a forma promastigotas de *L. amazonensis* com IC<sub>50</sub> igual a 14,10 µM.

**Tabela 2.** Valores de IC<sub>50</sub> (µM) frente a *T. cruzi* e *L. amazonensis* para os compostos β-carbolínicos-1-fenilsubstituídos contendo as unidades ftalimida **59(a-h)**, maleimida **60(a,d,e)** e succinimida-3-carboxamida **61(a,b,d-g)**.

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)	IC <sub>50</sub> (µM)
	<i>T. cruzi</i>	<i>L. amazonensis</i>
<b>59a</b>	>100,00	64,80 ± 2,8
<b>59b</b>	>100,00	>100,00
<b>59c</b>	>100,00	68,06 ± 6,4
<b>59d</b>	nt	78,74 ± 8,0
<b>59e</b>	>100,00	57,76 ± 4,2
<b>59f</b>	nt	nt
<b>59g</b>	>100,00	>100,00
<b>59h</b>	>100,00	39,74 ± 0,0
<b>60a</b>	<b>17,32 ± 2,2</b>	<b>4,45 ± 0,1</b>
<b>60d</b>	51,82 ± 1,6	<b>19,23 ± 1,4</b>
<b>60e</b>	<b>20,69 ± 3,4</b>	<b>5,50 ± 0,3</b>
<b>61a</b>	>100,00	59,88 ± 5,6
<b>61b</b>	>100,00	49,98 ± 2,1
<b>61d</b>	>100,00	62,19 ± 5,6
<b>61e</b>	>100,00	55,95 ± 2,1
<b>61f</b>	>100,00	<b>14,10 ± 10,6</b>
<b>61g</b>	>100,00	>100,00

nt = não testado

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Instrumentação

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetro VARIAN modelo Mercury PlusBB, operando a 300,0 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,0 MHz para  $^{13}\text{C}$  tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram obtidos em ppm e os solventes utilizados foram  $\text{CD}_3\text{OD}$ , mistura de  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$  e DMSO. A interpretação dos dados foi realizada com ajuda da técnica de DEPT, em  $\text{CH}_3/\text{CH}$  = sinal positivo (+),  $\text{CH}_2$  = sinal negativo (-),  $\text{C}_0$  (não ligado a hidrogênio) = sinal de intensidade zero e técnicas bidimensionais de COSY e HSQC.

Os espectros de absorção na região do IV foram registrados em um espectrofotômetro BOMEN, modelo MB-séries, em pastilha de KBr, na região de 400 a  $4000\text{ cm}^{-1}$ . Utilizou-se absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno como referência.

### 4.2. Materiais e métodos

As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em placas de vidro, utilizando-se sílica gel 60 (GF 254) da Merck. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366nm, iodo ressublimado e reagente de Dragendorf.

### 4.3. Síntese dos compostos

#### 4.3.1. Síntese do L-triptofano metil éster 55.

À uma solução de L-triptofano comercial (14,68 mmol) em metanol (40 mL) foram adicionadas gotas de ácido sulfúrico concentrado até a solubilização do L-triptofano. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 48h, seguida por neutralização com uma solução de carbonato de sódio a 10% e extração com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante,

o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto foi obtido puro com um rendimento de 95%.

#### **4.3.2. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carbometóxi-tetraidro- $\beta$ -carbolinas 56(a-h).**

À uma solução de L-triptofano metil éster (4,60 mmol), em diclorometano (10 mL), foi adicionado diversos aldeídos aromáticos (6,90 mmol; 1,5 equivalentes) e ácido trifluoroacético (10,08 mmol; 2,2 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 48h, seguida pela adição de água destilada (30 mL) e neutralização com uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10%. Posteriormente, realizou-se a extração com diclorometano (1 x 30mL) e com acetato de etila (2 x 30 mL). O solvente foi removido em evaporador rotativo. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotativo. O produto foi recristalizado em metanol e obtido como mistura de produtos *cis* e *trans* com rendimentos na faixa de 80%.

#### **4.3.3. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carbometóxi- $\beta$ -carbolinas 57(a-h).**

Em um balão equipado com um agitador magnético e um condensador, foram adicionados 3,26 mmol dos derivados **56(a-h)** dissolvido em 25 mL de xileno e 9,78 mmol de enxofre em pó (3,0 equivalentes). A solução foi mantida sob refluxo e agitação por 48 horas e posteriormente por 2 horas à 0 °C sob agitação, para a precipitação. O precipitado formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com éter de petróleo. Os rendimentos obtidos estão entre 70-90%.

#### **4.3.4. Síntese das 1-fenilssubstituídas-3-carboidrazil- $\beta$ -carbolinas 58(a-h).**

À uma solução dos derivados **57(a-h)** (3,31 mmol), em etanol (50 mL), adicionou-se hidrazina hidratada 51% (52,96 mmol, 16,0 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 72 horas e posteriormente, por 2 horas à 0 °C sob agitação. O precipitado formado foi filtrado em funil de Büchner e lavado com

etanol, para fornecer os derivados  $\beta$ -carbolínicos **58(a-h)** com rendimentos na faixa de 70-90%.

#### 4.3.5. Síntese dos derivados N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **59(a-h)**.

Uma mistura dos derivados **58(a-h)** (2,00 mmol) e anidrido ftálico (3,00 mmol) em xileno (20 mL) foi mantida em refluxo por 24h, sob agitação. Em seguida, foi resfriada e o sólido obtido foi filtrado e lavado com etanol gelado para fornecer os derivados  $\beta$ -carbolínicos **59(a-h)** com rendimentos na faixa de 80-90%.

**Tabela 2.** Pontos de fusão (°C) dos compostos **59(a-h)**.

Composto	Ponto de fusão °C
<b>59a</b>	262,4-265,3
<b>59b</b>	>280,0
<b>59c</b>	>280,0
<b>59d</b>	194,9-196,3
<b>59e</b>	>280,0
<b>59f</b>	>280,0
<b>59g</b>	297,6-299,8
<b>59h</b>	210,8-212,4

#### 4.3.6. Síntese dos derivados N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **60(a,b,d,e)**.

Uma mistura de **58(a,b,d,e)** (2,00 mmol), anidrido maleico (2,00 mmol) e acetato de sódio anidro (2,5 mmol), em ácido acético (20 mL) foi mantida sob refluxo por 24h. Após resfriamento, adicionou-se água gelada e o precipitado obtido foi filtrado e lavado com água gelada e seco para fornecer as 2,5-dioxo-2,5-diidro-pirrol-1-il- $\beta$ -carbolinas **60(a,b,d,e)** com rendimentos 50-80%.

**Tabela 3.** Pontos de fusão (°C) para os compostos **60(a,b,d,e)**.

Composto	Ponto de fusão °C
<b>60a</b>	187,5-189,2
<b>60b</b>	236,2-238,4
<b>60d</b>	181,8-183,4
<b>60e</b>	182,5-184,4

#### 4.3.7. Síntese dos derivados N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(fenilssubstituídos)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamidas **61(a,b,d-g)**.

Uma mistura de **58(a,b,d-g)** (2,00 mmol), anidrido succínico (2,00 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (cat.), em tolueno, foi mantida sob refluxo por 48h, sendo que a água formada durante o processo reacional foi removida com o auxílio de um Dean-Stark. Após resfriamento da mistura reacional, ocorreu formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com solução básica de carbonato de sódio a 15%, seguida pela lavagem com água para fornecer as 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il- $\beta$ -carbolinas **61(a,b,d-g)** com rendimentos em torno de 30-75%.

**Tabela 4.** Pontos de fusão (°C) dos compostos **61(a,b,d-g)**.

Composto	Ponto de fusão °C
<b>61a</b>	185,3-186,9
<b>61b</b>	241,9-243,4
<b>61d</b>	209,2-210,2
<b>61e</b>	281,3-283,6
<b>61f</b>	199,6-199,5
<b>61g</b>	211,6-213,5

#### 4.3.8. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antitumoral dos compostos.

As células são mantidas em meio de cultura RPMI-1640 suplementando com 5% de soro fetal bovino inativo (SFB) e penicilina: estreptomicina (meio RPMI/SFB/pen:strep).

Foram plaqueados 100  $\mu$ L das células tumorais, nas suas respectivas densidades de inoculação, nos compartimento das placas de 96 compartimentos. Estas placas foram incubadas por 24 horas, a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e 100% de umidade. Para cada linhagem foi utilizado um número estipulado de placas, além da placa T<sub>0</sub> (placa controle), dependendo da quantidade de células obtidas na contagem.

#### **4.3.9. Diluição das amostras.**

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 0,1g/ml resultando em soluções estoques. Estas soluções foram diluídas 40 vezes em RPMI/SFB/pen:strep. Foram adicionadas 100  $\mu$ L da solução dos compostos nos compartimento das placas de 96 compartimentos, exceto na T<sub>0</sub>, nas doses de 0,25; 2,5; 25; 250  $\mu$ g/ml. Neste mesmo momento foi realizada a fixação da placa T<sub>0</sub>, determinando-se assim a quantidade de células presentes no momento em que os compostos foram colocados. As demais placas foram incubadas por 48 horas. Após este período, foram realizadas as leituras pelo ensaio do SRB.

#### **4.3.10. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB).**

As placas de 96 compartimentos foram fixadas com 50  $\mu$ L de ácido tricloroacético a 50% (TCA) em cada compartimento. Para completar a fixação celular, as placas foram incubadas por 1 hora a 4 °C. Após esse tempo, foram submetidas a quatro lavagens consecutivas com água destilada para a remoção dos resíduos de TCA, meio, SFB e metabólitos secundários. Estas placas foram mantidas a temperatura ambiente até a secagem completa. Em seguida, as placas foram coradas pela adição de 50  $\mu$ L/compartimento de SRB a 0,4% (peso/volume), dissolvido em ácido acético a 1%. Estas foram incubadas a 40C, durante 30 minutos. Após esse período, as placas foram lavadas por 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas foram novamente secas à temperatura ambiente. O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com uma solução de Trizma Base, na concentração de 10  $\mu$ L e pH 10,5, por 5 minutos em ultra-som. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 560 nm em um leitor de microplacas.

#### 4.3.11. Análise dos resultados.

Foram calculadas as médias das absorbâncias descontadas de seus respectivos brancos e através das seguintes fórmulas, foi determinado o crescimento celular.

Se  $T > C$  a substância estimulou o crescimento.

Se  $C > T \geq T_0$ , a substância foi citostática,  $\text{Cresc.}(\%) = 100 * [(T - T_0) / (C - T_0)]$ .

Se  $T < T_0$  a substância foi citocida,  $\text{Cresc.}(\%) = 100 * [(T - T_0) / (T_0)]$ ;

Onde: T é a média da absorbância da célula tratada;

C é o controle de célula;

T<sub>0</sub> é o controle das células no dia da adição das substâncias.

#### 4.3.12. Procedimento dos ensaios para a determinação atividade frente ao *Trypanosoma cruzi* e a *Leishmania amazonensis*.

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade frente à *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis* foram realizados no Departamento de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, sob a responsabilidade dos Professores Doutores Celso Vataru Nakamura e Tânia Ueda Nakamura. Cepas Y de formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* foram cultivadas em meio LIT<sup>59</sup> suplementado com 10% de soro bovino fetal (Gibco Invitrogen Corporation, New York, USA) a 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub> e, ensaiadas com os compostos sintetizados dissolvidos em DMSO, em diferentes concentrações (5, 10, 50, e 100 mg/ml). A padronização do inóculo em 1x10<sup>6</sup> células/mL foi feita através da contagem em câmara hematocitométrica de Neubauer (Improved Double Neubauer). Os protozoários (1x10<sup>6</sup> protozoário/mL) foram introduzidos em uma placa de 24 poços, contendo 1 mL dos compostos diluídos em cada poço.

Para avaliação da atividade frente à *Leishmania amazonensis*, foram utilizadas cepas de formas promastigotas (WHOM/BR/75/JOSEFA strain) mantidas em meio Warren, em pH=7.0, suplementado com 10% de soro bovino fetal e 5 ml de gentamicina a 28 °C. Para os experimentos, cepas de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* foram incubadas em meio Warren suplementado com 10% de soro bovino fetal na presença de diferentes concentrações dos compostos testados (5, 10, 50, e 100

mg/ml) ou no meio sem a presença dos compostos. O crescimento das células foi feito em uma placa de 24 poços com cada poço contendo 1 mL do meio.

A padronização dos inóculos em  $1 \times 10^6$  células/mL foi feita através da contagem em câmara hematocimétrica de Neubauer (Improved Double Neubauer). A sobrevivência dos parasitas foi estimada contando-se as formas viáveis em uma câmara hematocimétrica de Neubauer. Em todos os testes, os compostos foram dissolvidos em DMSO, de forma que a concentração final de DMSO não excedeu a 1%. Todos os experimentos foram realizados em duplicata e os resultados expressos em porcentagem de inibição do crescimento.

## 5. CONCLUSÕES

Os derivados  $\beta$ -carbolínicos contendo os grupos ftalimida-carboxamida e maleimida-carboxamida na posição-3 foram obtidos com rendimentos na faixa de 80-90%, 50-80%, respectivamente, utilizando a metodologia de Roston.

A metodologia de Brosse e colaboradores não foi eficiente para a síntese dos compostos  $\beta$ -carbolínicos contendo a unidade 3-succinimida-carboxamida. A obtenção dos compostos, com rendimento na faixa de 30-75%, só foi possível com a adição de ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador.

Os resultados dos ensaios de atividade antitumoral mostraram que:

Compostos contendo a unidade 3-ftalimida-carboxamida **59(a-h)** foram os mais ativos, destacando-se o composto **59c** que foi ativo para as células de mama, próstata e ovário com  $IC_{50}$  menor que 10  $\mu$ M.

Para série das 3-maleimida-carboxamidas **60(a,d,e)**, os compostos **60a** e **60d** apresentaram potente atividade para as células tumorais humanas de ovário e ovário resistente, apresentando os valores de  $IC_{50}$  na faixa de 0,45-2,93  $\mu$ M.

Compostos da série das 3-succinimidias-carboxamidas **61(a,b,d-g)**, foram inativos ou apresentaram moderada atividade frente as linhagens de células tumorais humanas testadas.

Comparando-se os resultados para a série 3-ftalimida-carboxamidas **59(a-h)**, observou-se que todos os compostos desta série foram inativos frente ao parasita *Trypanosoma cruzi* e para o parasita *Leishmania amazonensis*, o composto **59h** apresentou moderada atividade anti-leishmanicida com  $IC_{50}$  igual a 39,74  $\mu$ M.

-Na série das 3-maleimida-carboxamida **60(a,d,e)**, os compostos **60a** e **60e** foram ativos frente ao parasita *T. cruzi* com IC<sub>50</sub> menores que 21,00 µM. Estes compostos também foram ativos frente a *L. amazonensis*, com valores de IC<sub>50</sub> de 4,45, 19,23 e 5,50 µM para os compostos **60a**, **60d**, **60e**, respectivamente.

Analisando os resultados para a série 3-succinimidias-carboxamidas **61(a,b,d-g)**, notou-se que esses compostos foram inativos para as formas epimastigotas de *T. cruzi* e que o composto **61f** foi o mais ativo da série frente a forma promastigotas de *L. amazonensis* com IC<sub>50</sub> igual a 14,10 µM.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Cao, R., Peng, W., Wang, Z., Xu, A., *β-carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions*, **Curr. Med. Chem.**, 14, 2007, 479-500.
2. Ikeda, R., Iwaki, T., Iida, T., Okabayashi, T., Nishi, E., Kurosawa, M., Sakai, Konakahara, N., *3-Benzylamino-β-carboline derivatives induce apoptosis through G<sub>2</sub>/M arrest in human carcinoma cells HeLa S-3*, **Eur. J. Med. Chem.**, 46, 2011, 636-646.
3. Wu, S., Fu, Y., Yan, R., Wu, Y., Lei, X., Ye, X., *Synthesis of neamine-carboline conjugates for RNA binding and their antibacterial activities*, **Tetrahedron**, 66, 2010, 3433-3440.
4. Nenaah, G., *Antibacterial and antifungal activities of β-carboline alkaloids of Peganum harmala (L) seeds and their combination effects*, **Fitoterapia**, 81, 2010, 779-782.
5. Wu, J., Li, C., Zhao, M., Wang, W. Y., Peng, S., *A class of novel carboline intercalators: Their synthesis, in vitro anti-proliferation, in vivo anti-tumor action, and 3D QSAR analysis*, **Bioorg. Med. Chem.**, 18, 2010, 6220-6229.
6. Formagio, A. S. N., Santos, P. R., Zanolli, K., Ueda-Nakamura, T., Tonin, L. T. D., Nakamura, C. V., Sarragiotto, M. H., *Synthesis and antiviral activity of β-carboline derivatives bearing a substituted carbonylhydrazide at C-3 against poliovirus and herpes simplex virus (HSV-1)*, **Eur. J. Med. Chem.**, 44, 2009, 4695-4701.
7. Kumar, R., Khan, S., Verma, A., Srivastava, S., Viswakarma, P., Gupta, S., Meena, S., Singh, N., Sarkar, J., Chauhan, P. M. S., *Synthesis of 2-(pyrimidin-2-yl)-1-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-β-carbolines as antileishmanial agents*, **Eur. J. Med. Chem.**, 45, 2010, 3274-3280.

8. Formagio, A. S. N., Tonin, L. T. D., Foglio, M. A., Madjarof, C., Carvalho, J. E., Costa, W. F., Cardoso, F. P., Sarragiotto, M., *Synthesis and antitumoral activity of novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol-5-yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl)  $\beta$ -carboline derivatives*, **Bioorg. Med. Chem.**, 16, 2008, 9660-9666.
9. Baruah, B., Dasu, K., Vaitilingam, B., Mamnoor, P., Venkata, P. P., Rajagopal, S., Yeleswarapu, K. R., *Synthesis and cytotoxic activity of novel quinazolino- $\beta$ -carboline-5-one derivatives*, **Bioorg. Med. Chem.**, 12, 2004, 1991-1994.
10. Rook, Y., Schmidtke, K. U., Gaube, F., Schepmann, D., Wunsch, B., Heilmann, J., Lehmann, J., Winckler, T.,  *$\beta$ -carbolines as potential multi target anti-Alzheimer agents*, **J. Med. Chem.**, 53, 2010, 3611-3617.
11. Ma, C., Cao, R., Shi, B. Li, S., Chen, Z. Yi W., Peng, W. Ren, Z., S. H., *Synthesis and cytotoxic evaluation of  $N^2$ -benzylated quaternary  $\beta$ -carboline amino acid ester conjugates*, **Eur. J. Med. Chem.**, 45, 2010, 1515-1523.
12. Chen, Z., Cao, R., Yu, L. Shi, B., Sun, J. Guo, L., Ma, Q., Yi, W., Song, X. Song, H., *Synthesis, cytotoxic activities and DNA binding properties of  $\beta$ -carboline derivatives*, **Eur. J. Med. Chem.**, 45, 2010, 4740-4745.
13. Cao, R.; Peng, W.; Chen, H.; Hou, X.; Guan, H.; Chen, Q.; Ma, Y.; Xu, A., *Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of 1,3-bisubstituted and 1,3,9-trisubstituted  $\beta$ -carboline derivatives*, **Eur. J. Med. Chem.**, 40, 2005, 249-257.
14. Cao, R.; Chen, H.; Peng, W.; Ma, Y.; Hou, X.; Guan, H.; Liu, X.; Xu, A., *Design, synthesis and in vitro and in vivo antitumor activities of novel  $\beta$ -carboline derivatives*, **Eur. J. Med. Chem.**, 40, 2005, 991-1001.
15. Rivas, P.; Cassels, B. K.; Morello, A.; Repetto, Y., *Effects of some  $\beta$ -carboline alkaloids on intact *Trypanosoma cruzi* epimastigotes*, **Comp. Biochem. Physiol. C**, 122, 1999, 27-31.
16. Cavin, J. C.; Krassner, S. M.; Rodriguez, E., *Plant-derived alkaloids active against *Trypanosoma cruzi**, **J. Ethnopharmacol.**, 19, 1987, 89-84.
17. Dodd, R. H.; Ouannes, C.; Robert-Géro, M.; Potier, P., *Hybrid Molecules: Growth inhibition of *Leishmania donovani* promastigotes by thiosemicarbazones of 3-carboxy- $\beta$ -carbolines*, **J. Med. Chem.**, 32, 1989, 1272-1276.

18. Jaisankar, P.; Pal, B.; Manna, R. K.; Pradhan, P. K.; Medda, S.; Basu, M. K.; Giri, V. S., *Synthesis of antileishmanial (5R)-(-)-5-carbomethoxy-3-formyl-5,6-dihydroindolo-[2,3-a]-indolizine*, **Arkivoc**, ix, 2003,150-157.
19. Ferreira, M. E.; Arias, A. R. de; Ortiz, S. T. de; Inchausti, A.; Nakayama, H.; Thouvenel, C.; Hocquemiller, R.; Fournet, A., *Leishmanicidal activity of two canthin-6-one alkaloids, two major constituents of *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium**, **J. Ethnopharmacol.**, 80, 2002,199-202.
20. Kumar, A.; Katiyar, S. B.; Gupta, S.; Chauhan, P. M. S.; *Synthesis of new substituted triazino tetrahydroisoquinolines and  $\beta$ -carboline as novel antileishmanial agents*, **Eur. J. Med. Chem.**, 41, 2006, 106-113.
21. Kumar, R.; Khan, S.; Verma. A.; Srivastava, S.; Viswakarma, R.; Gupta. S.; Meena, S.; Singh, N.; Sarkar, J.;Chauhan, P.M.S., *Synthesis of new substituted triazino tetrahydroisoquinolines and  $\beta$ -carboline as novel antileishmanial agents*, **Eur. J. Med. Chem.**, 45, 2010, 3274-3280.
22. Chauhan, S. S.; Gupta, L.; Mittal, M.; Vishwakarma, P.; Gupta, S.; Chauhan, P. M. S., *Synthesis of new substituted triazino tetrahydroisoquinolines and  $\beta$ -carboline as novel antileishmanial agents*, **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 20, 2010, 6191-6194.
23. Gellis, A.; Dumètre, A.; Lazanda, G.; Hutter, S.; Ollivier, E.; Vanelle, P.; Azas, N., *Preparation and antiprotozoal evaluation of promising  $\beta$ -carboline alkaloids*, **Biomed. Pharmacother.**, 2012, *in press*.
24. Tonin, L. T. D.; Panice, M. R.; Nakamura, C. V.; Rocha, K. J. P.; Santos, A. O. dos; Ueda-Nakamura, T.; Costa, W. F. da; Sarragiotto, M. H., *Antitrypanosomal and antileishmanial activities of novel N-alkyl-(1-phenylsubstituted- $\beta$ -carboline)-3-carboxamides*, **Biomed. Pharmacother.**, 64, 2010, 386-389.
25. Savariz, F. C.; Formagio, A. S. N.; Barbosa, V. A.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E. de; Duarte, M. C. T.; Filho Dias, B. P.; Sarragiotto, M. H., *Synthesis, antitumor and antimicrobial activity of novel 1-substituted-phenyl-3-[3-alkylamino(methyl)-2-thioxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl]  $\beta$ -carboline derivatives*, **J. Braz. Chem. Soc.**, 21, 2010, 288-298.
26. Barbosa, V. A.; Formagio, A. S.; Savariz, F. C.; Foglio, M. A.; Spindola, H. M.; Carvalho, J. E. de; Meyer, E.; Sarragiotto, M. H., *Synthesis and antitumor activity of  $\beta$ -carboline 3-(substituted-carbohydrazide) derivatives*, **Bioorg. Med. Chem.**, 19, 2011, 6400-6408.

27. Andricopulo, A. D.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J.; Savi, A. O. S.; Corrêa, R.; Cruz, A/ B.; Filho, V. C., *Síntese e atividade antibacteriana de imidas cíclicas: 3,4-dicloromaleimidias e 3-cloro-4-substituída-maleimida*, **Quim. Nova**, 21, 1998, 573-577.
28. Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R., *Cyclic carboxylic monoimides*, **Chem. Rev.**, 70, 1970, 439-469.
29. Barreiro, E. J.; Ferreira, V. F.; Costa, P. R. R., *Substâncias enantiomericamente puras (SEP): a questão dos fármacos quirais*, **Quím. Nova**, 20, 1997, 647-656.
30. Shoji, A.; Kuwahara, M.; Ozaki, H.; Sawai, H.; *Modified DNA aptamer that binds the (R)-isomer of a thalidomide derivative with high enantioselectivity*, **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 2007, 1456-1464.
31. Lima, L. M.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J., *O renascimento de um fármaco: talidomida*, **Quim. Nova**, 24, 2001, 683-688.
32. Badamtseren, B.; Odkhuu, E.; Koide, N.; Haque, A.; Naiki, Y.; Hashimoto, S.; Komatsu, T.; Yoshida, T.; Yokochi, T., *Thalidomide inhibits interferon- $\gamma$ -mediated nitric oxide production in mouse vascular endothelial cells*, **Cell. Immunol.**, 270, 2011, 19-24.
33. Filho, V. C.; Campos, F.; Corrêa, R.; Yunes, R. A.; Nunes, R. J., *Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura*, **Quim. Nova**, 26, 2003, 230-241.
34. Pluempanupat, W.; Adisakwattana, S.; Yibchok-Anun, S.; Chavasiri, W., *Synthesis of N-phenylphthalimide derivatives as  $\alpha$ -glucosidase inhibitors*, **Arch. Pharm. Res.**, 30, 2007, 1501-1506.
35. Nikalje, A. P.; Khan, F. K.; Ghodke, M., *Design and synthesis of 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-N-(4-oxo-2-substitutedthiazolidin-3-yl) acetamide derivatives as potencial anticonvulsant agents*, **Eur. J. Med. Chem.**, 46, 2011, 5448-5455.
36. Krajewskis, D.; Tóth, G.; Schreier, P., *2-ethyl-3-methylmaleimide N- $\beta$ -D-glucopyranoside from the leaves of Mangosteen (*Garcinia mangostana*)*, **Phytochemistry**, 43, 1996, 141-143.
37. Bansode, T. N.; Shelke, J. V.; Dongre, V.G., *Synthesis and antimicrobial activity of some new N-acyl substituted phenothiazines*, **Eur. J. Med. Chem.**, 44, 2009, 5094-5098.
38. Kaminski, K. Obniska, J., *Design, synthesis, and anticonvulsant activity of N-phenylamino derivatives of 3,3-dialkyl-pyrrolidine-2,5-diones and hexahydro-isindole-1,3-diones*, **Bioorg. Med. Chem.**, 16, 2008, 4921-4931.

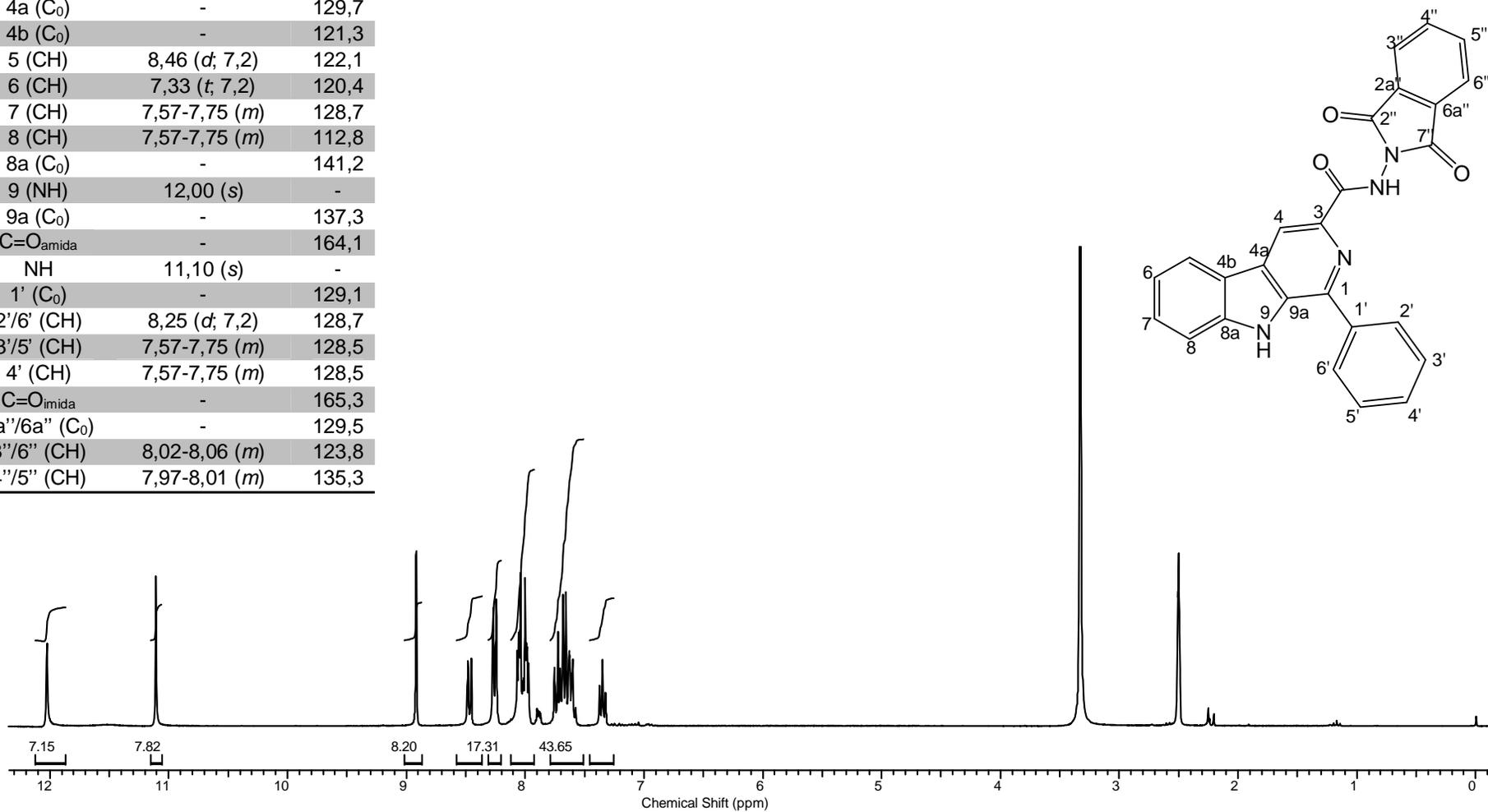
39. Bailey, P. D.; Hollinshead, S.; McLay, N. R., *Exceptional stereochemical control in the Pictet-Spengler reaction*, **Tetrahedron Lett.**, 28, 1987, 5177-5180.
40. Cox, E. D.; Cook, J. M., *The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction*, **Chem. Rev.**, 16, 1995, 1797-1842.
41. Jackson, A. H.; Smith, A. E., *Electrophilic substitution in indoles-II – the formation of 3,3-spirocyclic indole derivatives from tryptamines and their rearrangement to  $\beta$ -carbolines*, **Tetrahedron**, 24, 1968, 403-413.
42. Srinivasan, N.; Ganesan, A., *Highly efficient Lewis acid-catalysed Pictet-Spengler reactions discovered by parallel screening*, **Chem. Commun.** 2003, 916-917.
43. Siwicka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z., *Diastereoselective synthesis of some  $\beta$ -carboline derivatives from L-amino acids*, **Tetrahedron Asymmetry**, 13, 2002, 2295-2297.
44. Fantauzzi, P. P.; Yager, K. M., *Synthesis of diverse tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxamides and 2,3-bis-lactams on a versatile 4-hydroxythiophenol-linked solid support*, **Tetrahedron Lett.**, 39, 1998, 1291-1294.
45. Previero, A.; Previero, M-A. C.; Barry, L-G., *Synthesis of abnormal peptides: cyclization of  $N^{\alpha}$ -formyltryptophyl residue to 3,4-dihydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid residue in acidic media*, **Can. J. Chem.**, 46, 1968, 3404-3407
46. Martin, S. F.; Chen, K. X.; Eary, T., *An Enantioselective total synthesis of (+)-geissoschizine*, **Organic Lett.**, 1, 1999, 79-81.
47. Quirante, J.; Escolano, C.; Merino, A.; Bonjoch, J., *First total synthesis of ( $\pm$ )-melinonine-E and ( $\pm$ )-strychnoxanthine using a radical cyclization process as the core ring-forming step*, **J. Org. Chem.**, 63, 1998, 968-976.
48. Pal, B.; Jaisankar, P.; Giri, V. S.; Mondal, S.; Mukherjee, M., *Unusual formation of  $\beta$ -carboline dimers under Bischler-Napieralski reaction conditions: an old reaction with a new direction*, **Tetrahedron Lett.**, 45, 2004, 6489-6492.
49. Kusurkar, R. S.; Goswami, S. K.; Vyas, S. M., *Efficient one-pot synthesis of anti-HIV and antitumor compounds: harman and substituted harmans*, **Tetrahedron Lett.**, 44, 2003, 4761-4763.
50. Suzuki, H.; Tsukakoshi, Y.; Tachikawa, T.; Miura, Y.; Adachi, M.; Murakami, Y., *A new synthesis of 4-oxygenated  $\beta$ -carboline derivatives*, **Tetrahedron Lett.**, 46, 2005, 3831-3834.

51. Bailey, P. D.; Cochrane, P. J.; Forster, A. H.; Morgana, K. M.; Pearson D. P.J., *Synthesis of Polycyclic Indolic Structures*. **Tetrahedron Lett.**, 1999, 40, 4597-4600.
52. Kusurkar, R. S.; Alkobati, N. A. H.; Gokule, A. S.; Puranik. G. V., *Use of the Pictet Spengler reaction for the synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolines and 1,4-disubstituted- $\beta$ -carbolines: formation of  $\gamma$ -carbolines*. **Tetrahedron**, 2008, 64, 1654-1662.
53. Maresh, J. J.; Giddings, Lesley-A.; Friedrich, A.; Loris, E. A.; Panjikar, S.; Trout, B. L.; Stockigt, J.; Peters, B.; O'Connor, S. E., *Strictosidine Synthase: Mechanism of a Pictet-Spengler Catalyzing Enzyme*. **J. Am. Chem. Soc.**, 2008, 130, 710-723.
54. Düsman, L. T., *Síntese, estudos conformacionais e avaliação da atividade biológica frente trypanosoma cruzi e artemia salina de tetraidro- $\beta$ -carbolinas-3- carbometóxi e 3-amido-1-benzossobstituídas*. **Dissertação de mestrado**. Universidade Estadual de Maringá, Brasil, Mar., 2005.
55. Formagio, A. S. N., *Síntese e avaliação da atividade antitumoral, antiviral, antibacteriana e antifúngica de  $\beta$ -carbolinas contendo diferentes substituintes nas posições-1 e -3*. **Tese de doutorado**. Universidade Estadual de Maringá, Brasil, Mar., 2008.
56. Roston, S. A. F., *Polysubstituted pyrazolesm part 6. Synthesis of some 1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrazol-3-carbonyl derivatives linked to nitrogenous heterocyclic ring systems as potencial antitumor agents*, **Bioorg. Med. Chem.**, 18, 2010, 2767-2776.
57. Brosse, N. Pinto, M-F., Jamart-Grégoire, B., *Preparation of multiply protected alkyl hydrazine dereivatives by Mitsunobu and PTC approaches*, **Eur. J. Org. Chem.**, 2003, 4757-4764.
58. Monks, A.; Scudiero, D.; SKehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M., *Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines*, **J. Nat. Cancer Inst.**, 83, 1991, 757-766.
59. Yong, V.; Schmitz, V.; Vannier-Santos, M. A.; Lima, A. P. C. A.; Lalmanach, G.; Juliano, L.; Gauthier, F.; Scharfstein, J., *Altered expression of cruzipain and a cathepsin B-like target in a Trypanosoma cruzi cell line displaying resistance to synthetic inhibitors of cysteine-proteinases*, **Biochem. Parasitol.**, 109, 2000, 47.

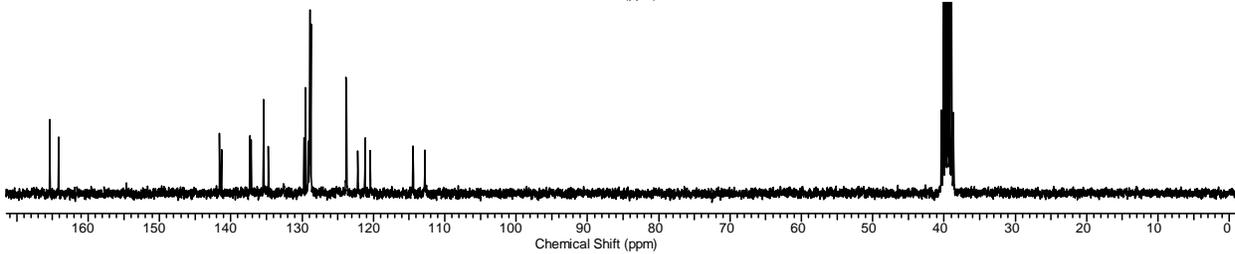
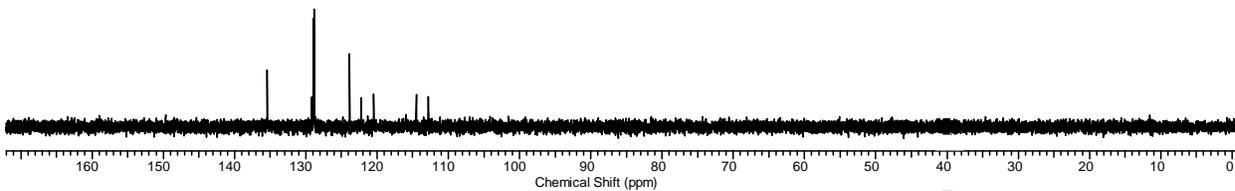
# **ANEXOS**

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,7
4 (CH)	8,91 (s)	114,4
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,7
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,3
5 (CH)	8,46 (d, 7,2)	122,1
6 (CH)	7,33 (t, 7,2)	120,4
7 (CH)	7,57-7,75 (m)	128,7
8 (CH)	7,57-7,75 (m)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,2
9 (NH)	12,00 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,3
C=O <sub>amida</sub>	-	164,1
NH	11,10 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,1
2'/6' (CH)	8,25 (d, 7,2)	128,7
3'/5' (CH)	7,57-7,75 (m)	128,5
4' (CH)	7,57-7,75 (m)	128,5
C=O <sub>imida</sub>	-	165,3
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	8,02-8,06 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,97-8,01 (m)	135,3

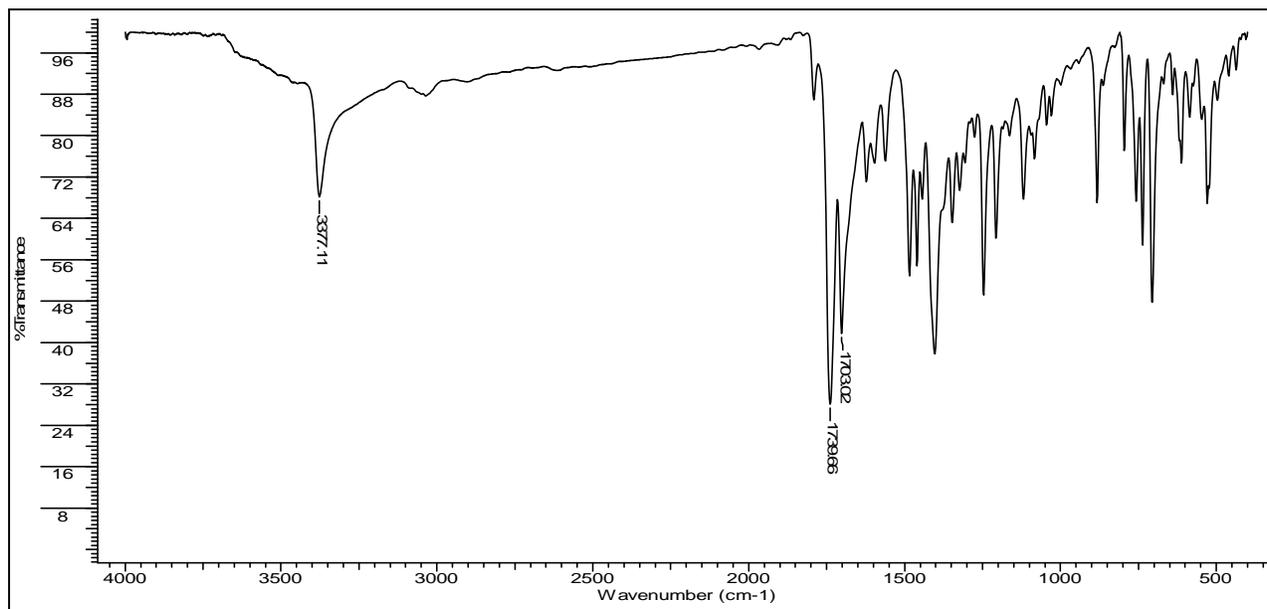
**ANEXO 1: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(fenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (59a)**



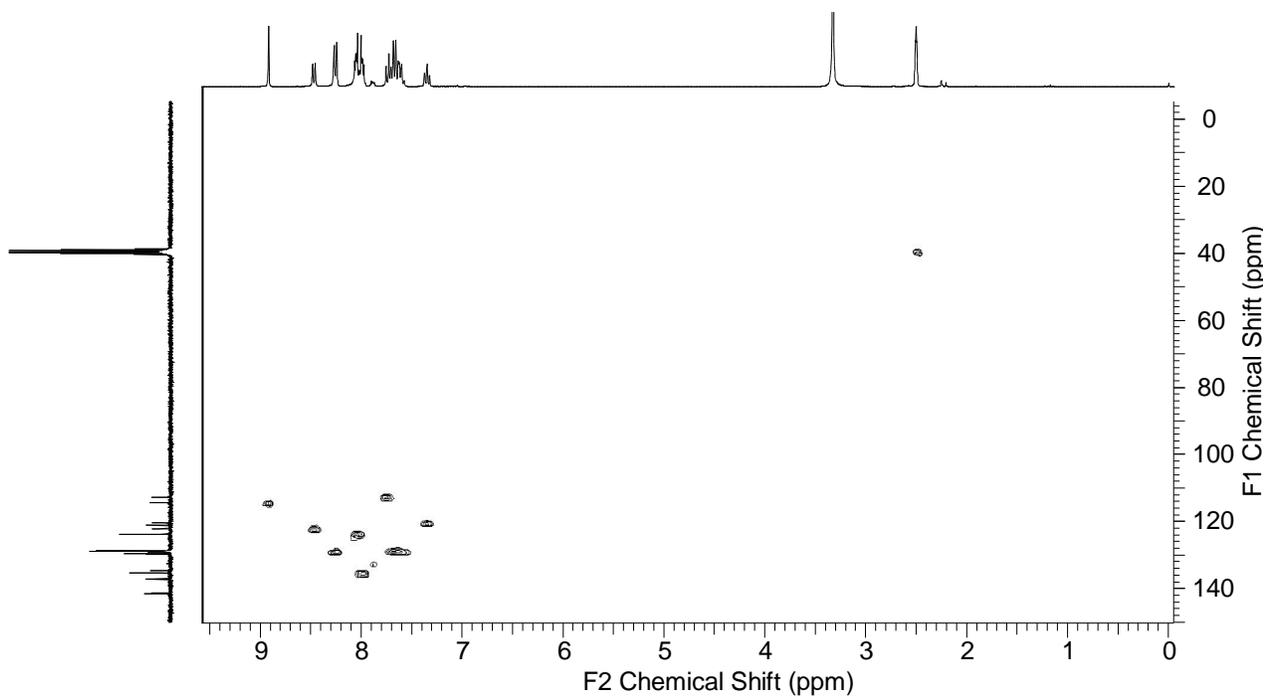
ER <sup>1</sup>H-1: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59a**.



ER <sup>13</sup>C-1: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **48a**.



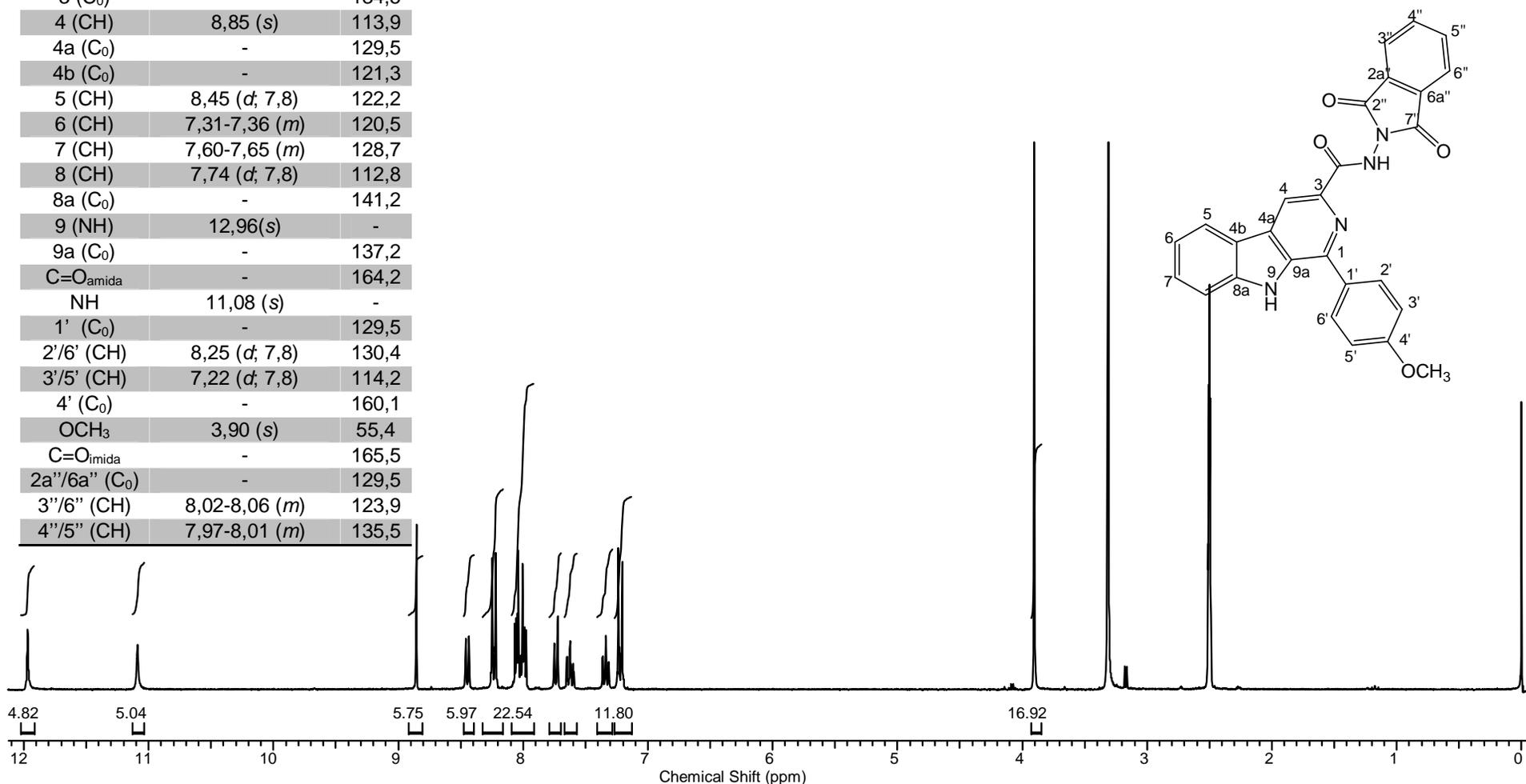
EIV-1: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **48a**.



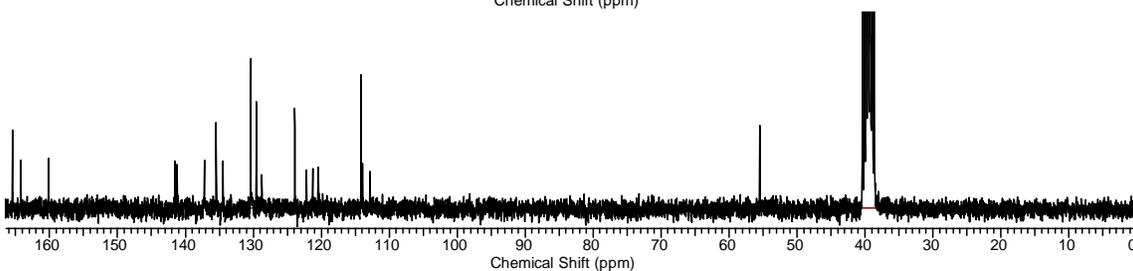
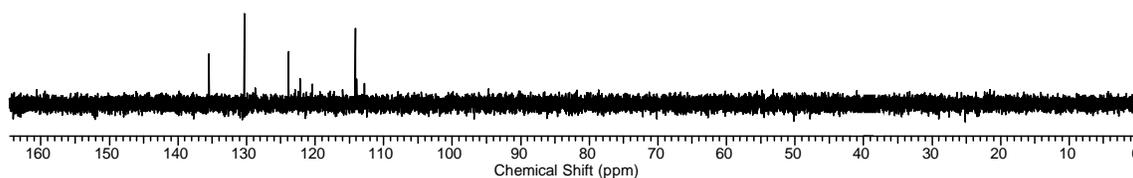
ER  $^{13}\text{C}$ -1: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **59a**.

**ANEXO 2: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(4-metóxifenil)-9H-β-carbolina-3-carboxamida (59b)**

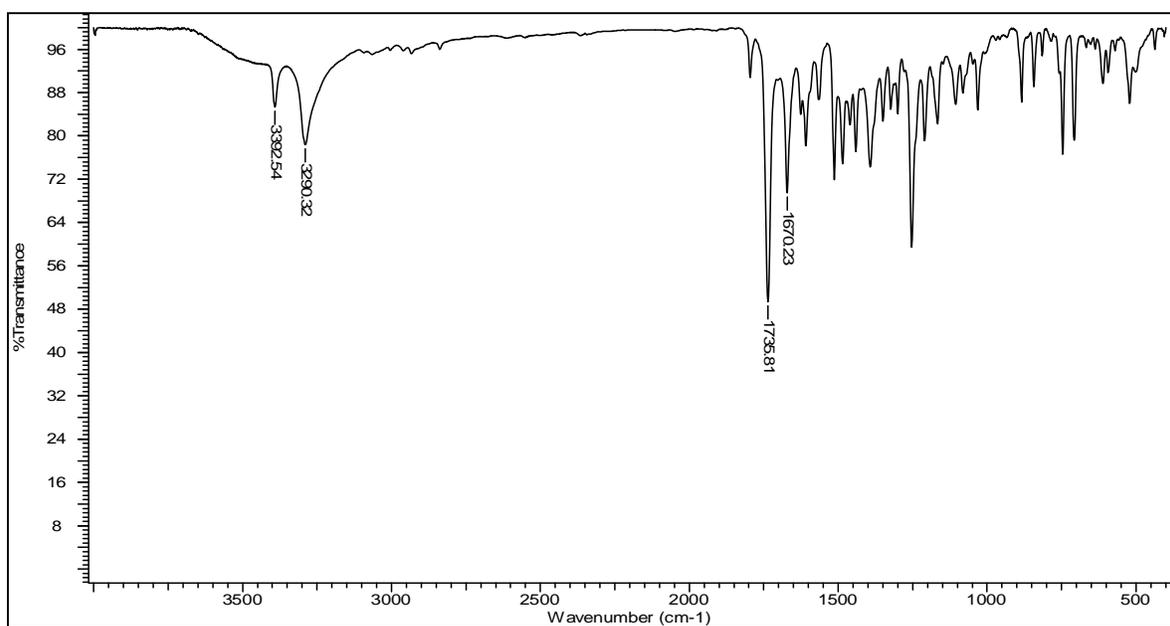
C/H	δ <sub>H</sub> (multipl.; J = Hz)	δ <sub>C</sub>
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,5
4 (CH)	8,85 (s)	113,9
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,5
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,3
5 (CH)	8,45 (d; 7,8)	122,2
6 (CH)	7,31-7,36 (m)	120,5
7 (CH)	7,60-7,65 (m)	128,7
8 (CH)	7,74 (d; 7,8)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,2
9 (NH)	12,96(s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,2
C=O <sub>amida</sub>	-	164,2
NH	11,08 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
2'/6' (CH)	8,25 (d; 7,8)	130,4
3'/5' (CH)	7,22 (d; 7,8)	114,2
4' (C <sub>0</sub> )	-	160,1
OCH <sub>3</sub>	3,90 (s)	55,4
C=O <sub>imida</sub>	-	165,5
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	8,02-8,06 (m)	123,9
4''/5'' (CH)	7,97-8,01 (m)	135,5



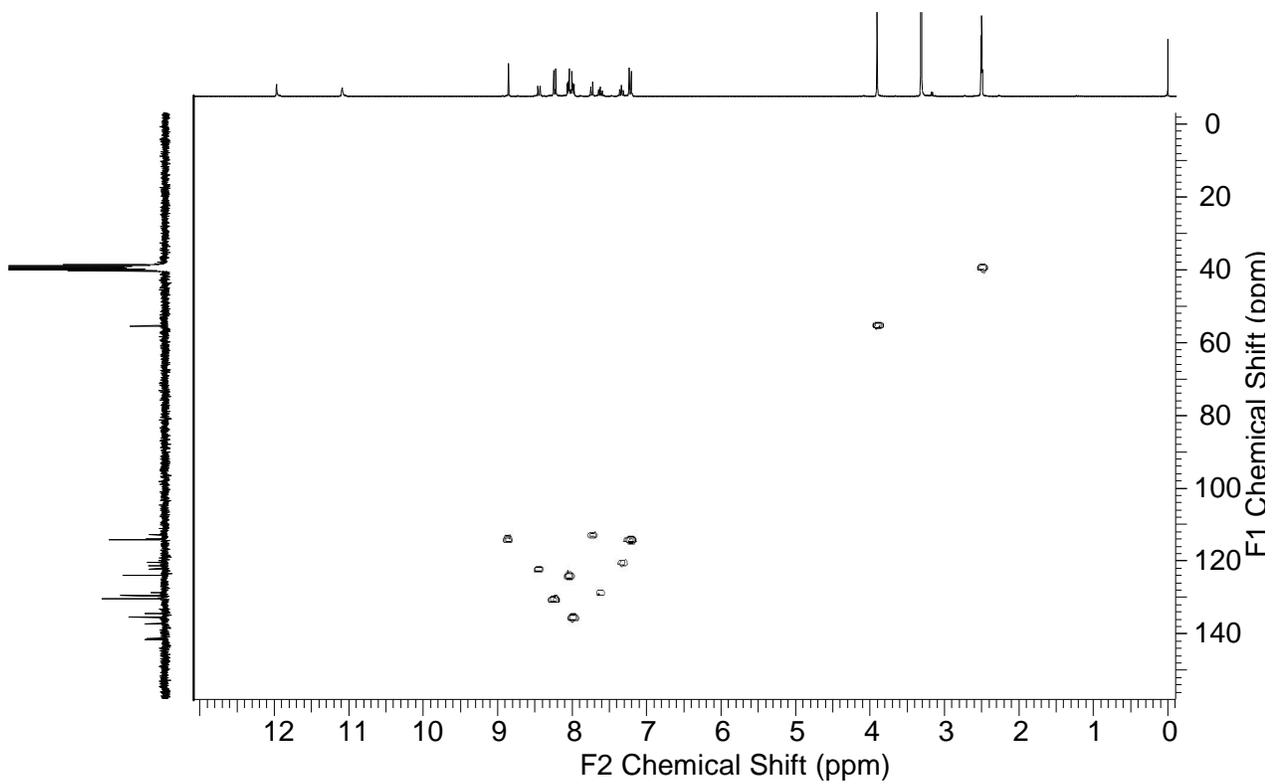
ER <sup>1</sup>H-2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59b**.



ER  $^{13}\text{C}$ -2: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **59b**.



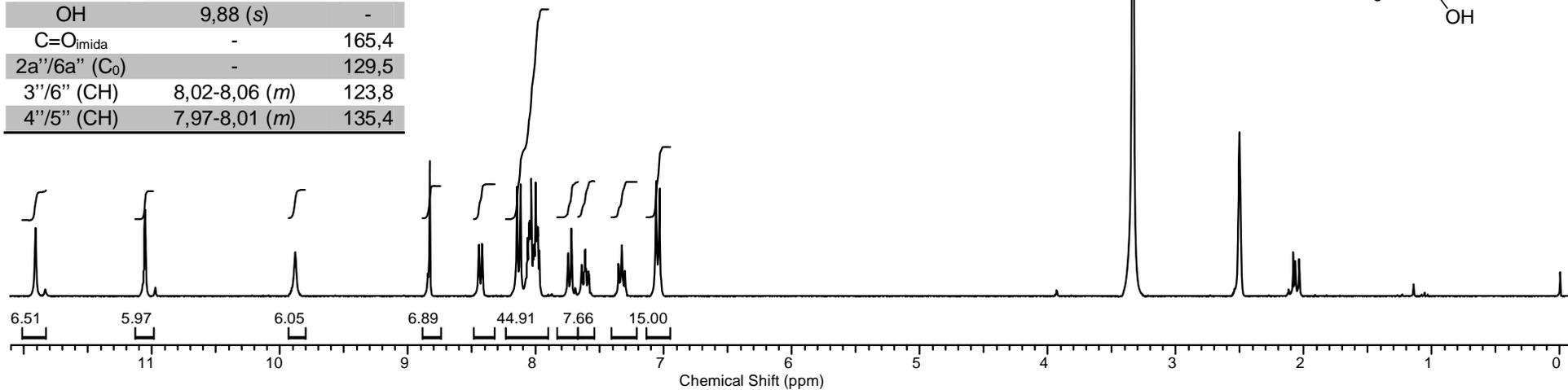
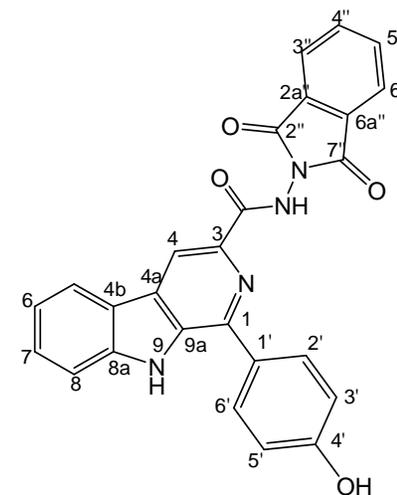
EIV-2: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59b**.



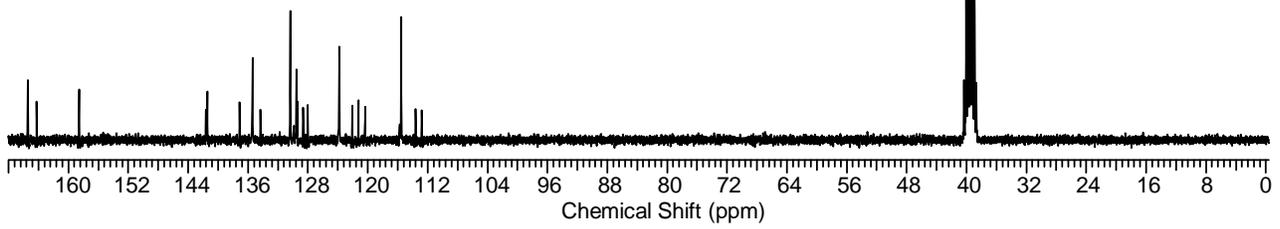
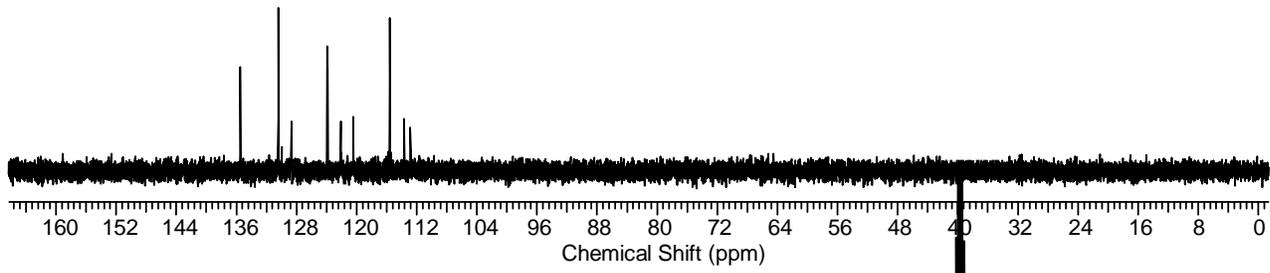
ER <sup>13</sup>C-2: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59b**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,3
4 (CH)	8,84 (s)	113,6
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,4
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,2
5 (CH)	8,43 (d; 7,8)	122,0
6 (CH)	7,33 (t; 7,8)	120,3
7 (CH)	7,61 (t; 7,8)	128,7
8 (CH)	7,73 (d; 7,8)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,6
9 (NH)	12,91(s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,1
C=O <sub>amida</sub>	-	164,2
NH	11,05 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	128,0
2'/6' (CH)	8,13 (d; 7,8)	130,3
3'/5' (CH)	7,05 (d; 7,8)	115,5
4' (C <sub>0</sub> )	-	158,5
OH	9,88 (s)	-
C=O <sub>imida</sub>	-	165,4
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	8,02-8,06 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,97-8,01 (m)	135,4

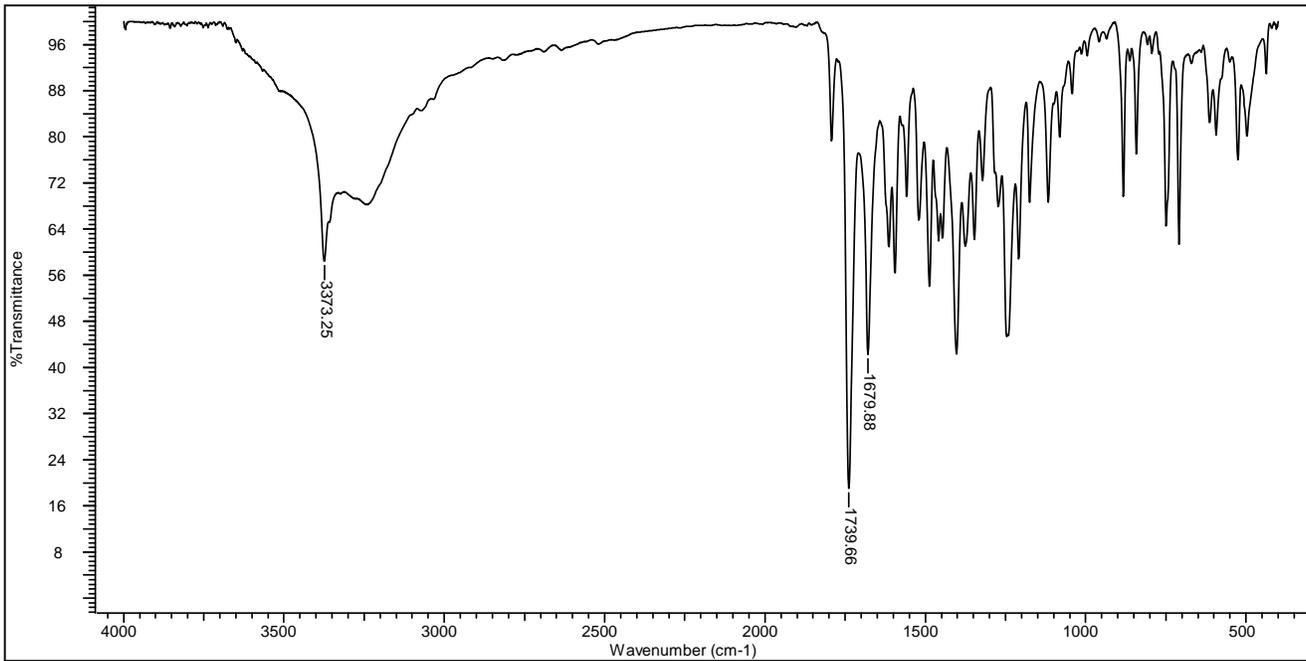
**ANEXO 3: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(4-hidróxifenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (59c)**



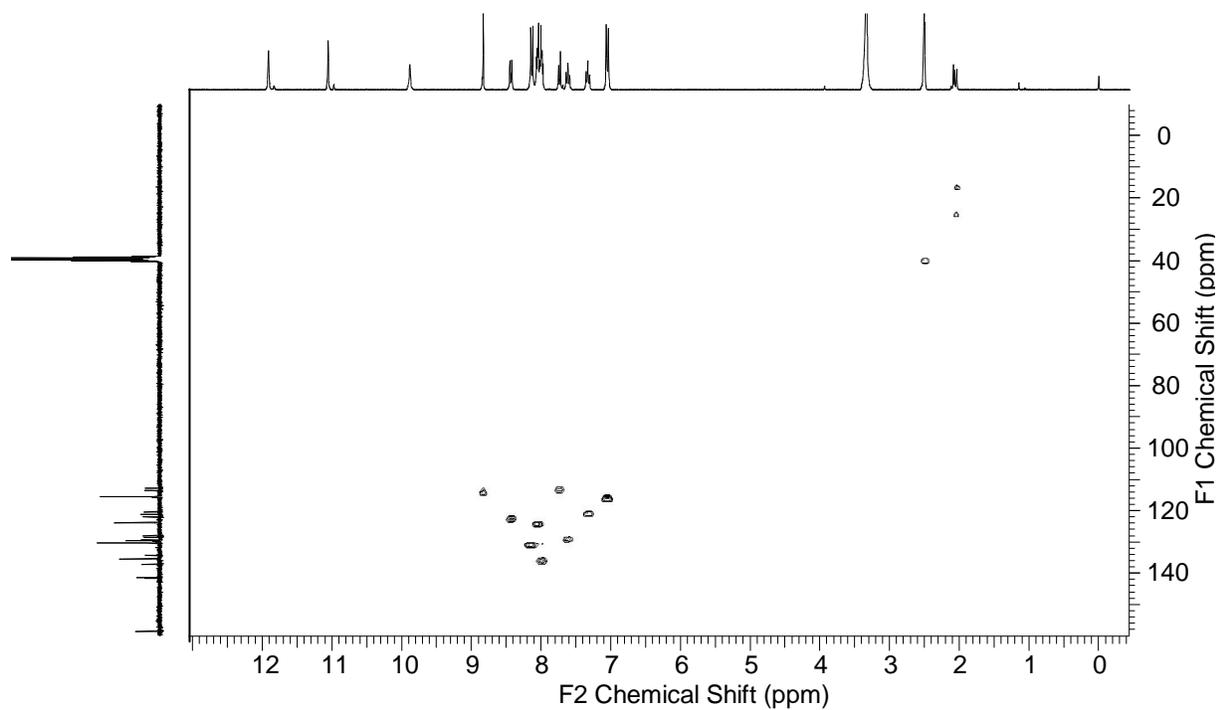
**ER 1H-3:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59c**.



ER <sup>13</sup>C-3: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **59c**.



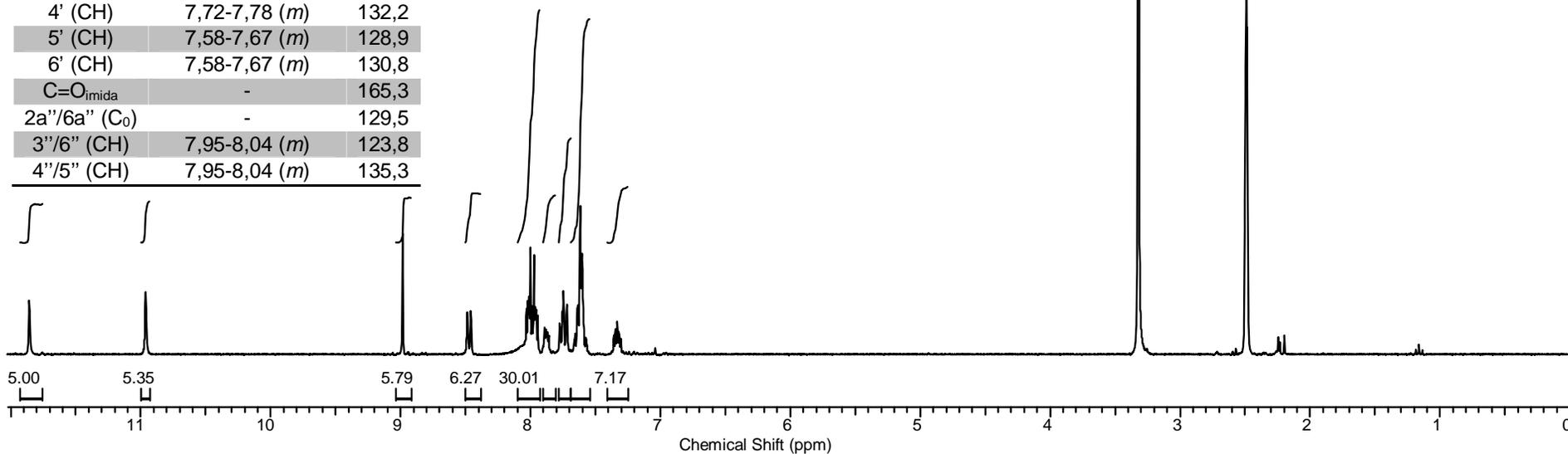
EIV-3: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59c**.



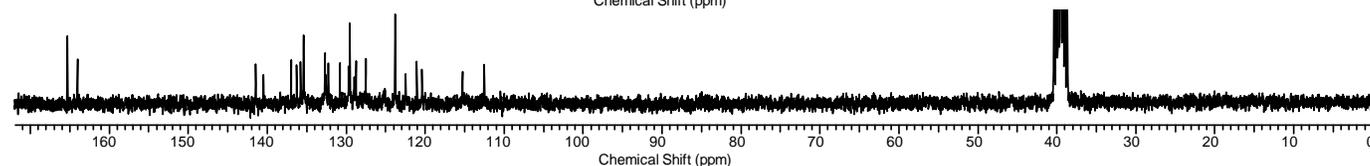
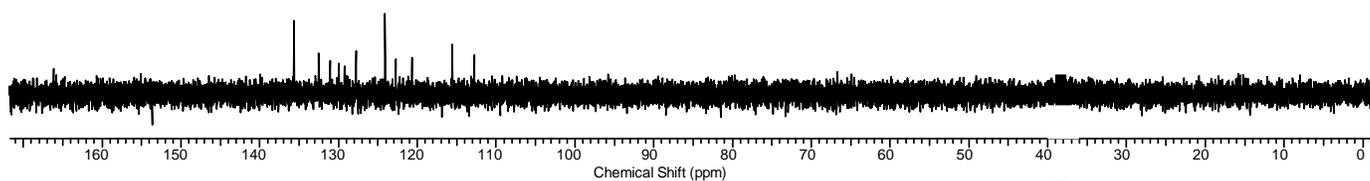
ER <sup>13</sup>C-3: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59c**.

**ANEXO 4: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(2-clorofenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (59d)**

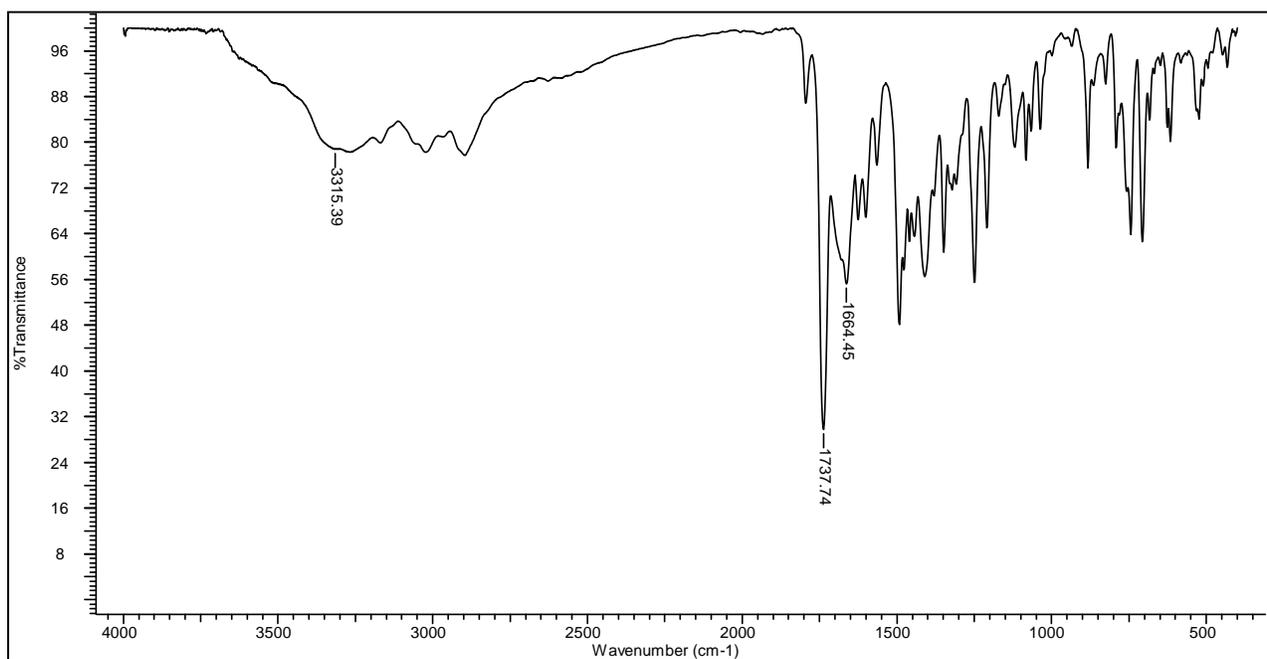
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	136,2
4 (CH)	8,98 (s)	115,2
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,5
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,0
5 (CH)	8,48 (d; 7,8)	122,4
6 (CH)	7,31-7,37 (m)	120,4
7 (CH)	7,58-7,67 (m)	127,5
8 (CH)	7,58-7,67 (m)	112,5
8a (C <sub>0</sub> )	-	140,5
9 (NH)	11,85 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	136,9
C=O <sub>amida</sub>	-	164,0
NH	10,95 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	132,6
2' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3' (CH)	7,72-7,78 (m)	129,6
4' (CH)	7,72-7,78 (m)	132,2
5' (CH)	7,58-7,67 (m)	128,9
6' (CH)	7,58-7,67 (m)	130,8
C=O <sub>imida</sub>	-	165,3
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	7,95-8,04 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,95-8,04 (m)	135,3



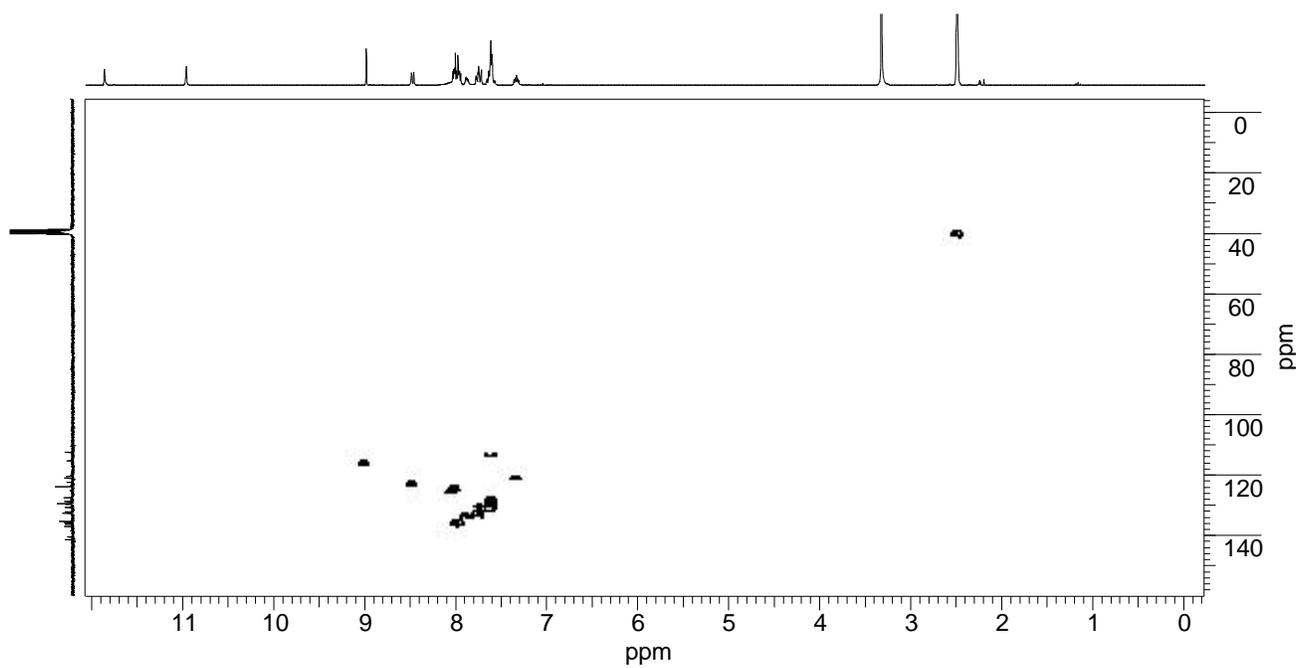
ER <sup>1</sup>H-4: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59d**.



ER  $^{13}\text{C}$ -4: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **59d**.



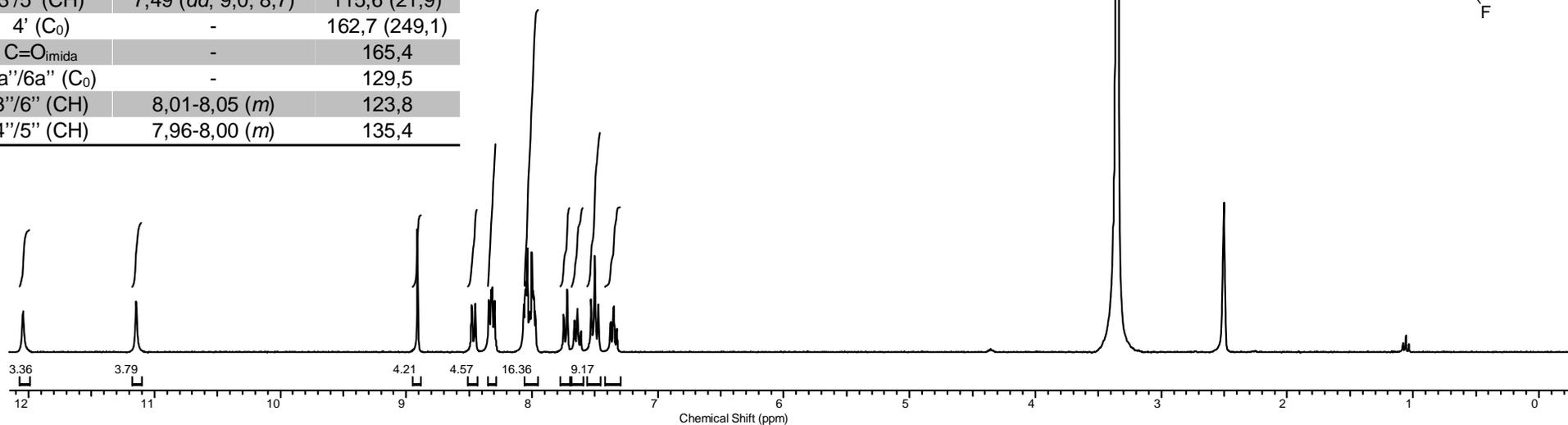
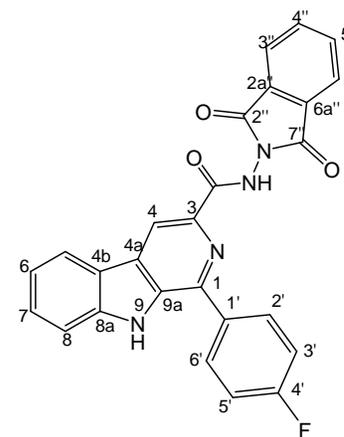
EIV-4: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59d**.



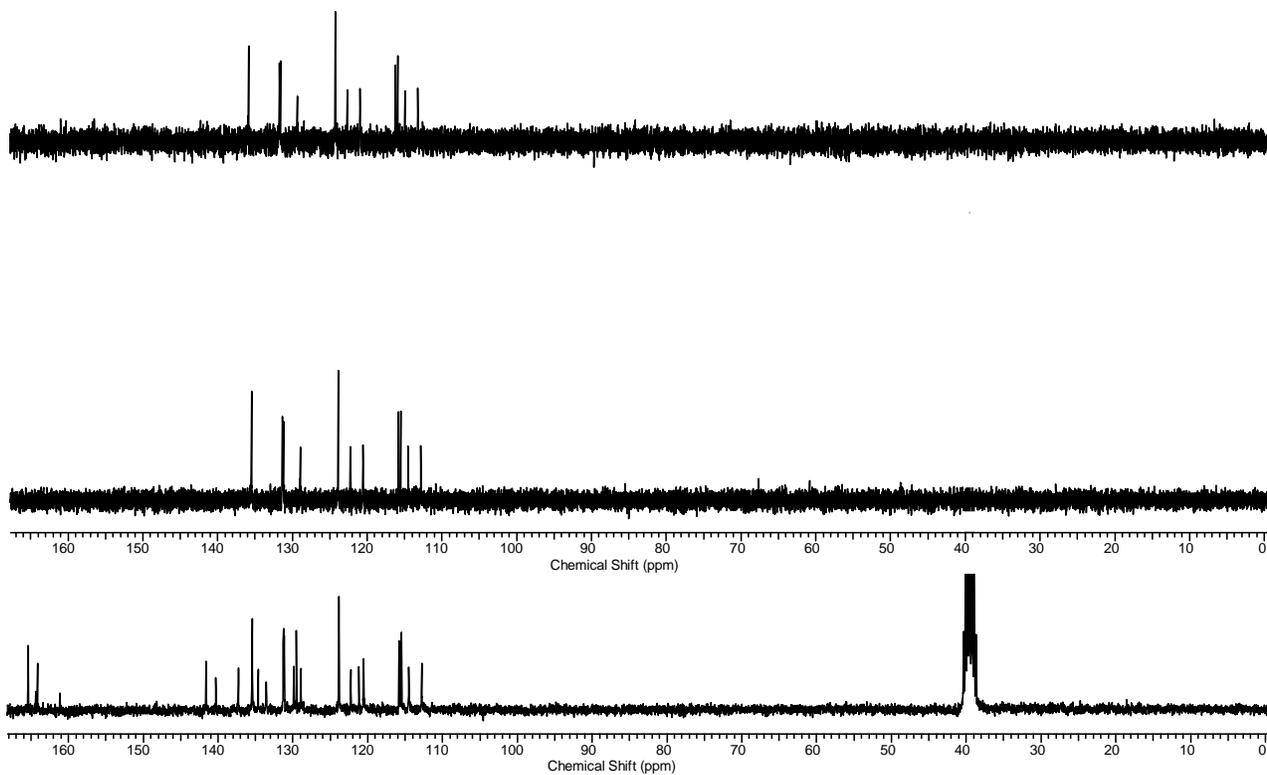
ER  $^{13}\text{C}$ -4: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **59d**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$ ( $J_{C-F}$ = Hz)
1 (C <sub>O</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>O</sub> )	-	137,3
4 (CH)	8,89 (s)	114,5
4a (C <sub>O</sub> )	-	129,8
4b (C <sub>O</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,45 (d; 7,8)	122,2
6 (CH)	7,33 (t; 7,8)	120,5
7 (CH)	7,62 (t; 7,8)	128,9
8 (CH)	7,72 (d; 7,8)	112,7
8a (C <sub>O</sub> )	-	140,2
9 (NH)	12,03(s)	-
9a (C <sub>O</sub> )	-	-
C=O <sub>amida</sub>	-	164,1
NH	11,13 (s)	-
1' (C <sub>O</sub> )	-	133,6 (3,0)
2'/6' (CH)	8,30 (dd; 9,0; 8,7)	131,2 (8,8)
3'/5' (CH)	7,49 (dd; 9,0; 8,7)	115,6 (21,9)
4' (C <sub>O</sub> )	-	162,7 (249,1)
C=O <sub>imida</sub>	-	165,4
2a''/6a'' (C <sub>O</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	8,01-8,05 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,96-8,00 (m)	135,4

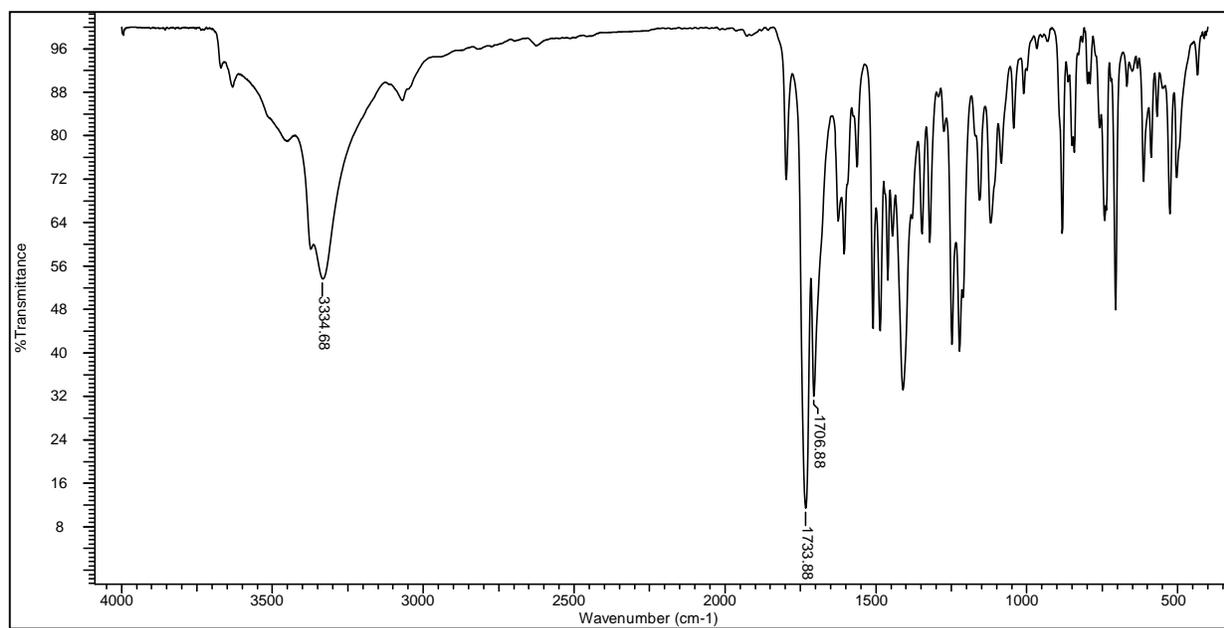
**ANEXO 5: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(4-flúorfenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (59e)**



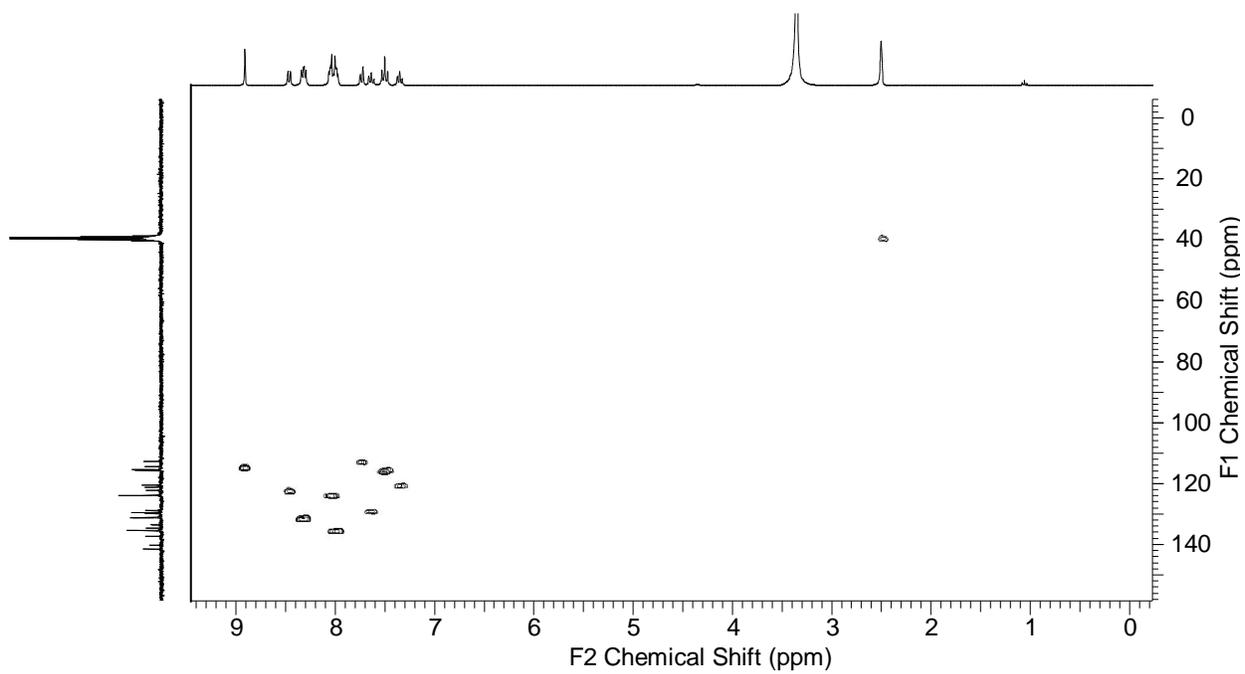
**ER 1H-5:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59e**.



ER  $^{13}\text{C}$ -5: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **59e**.



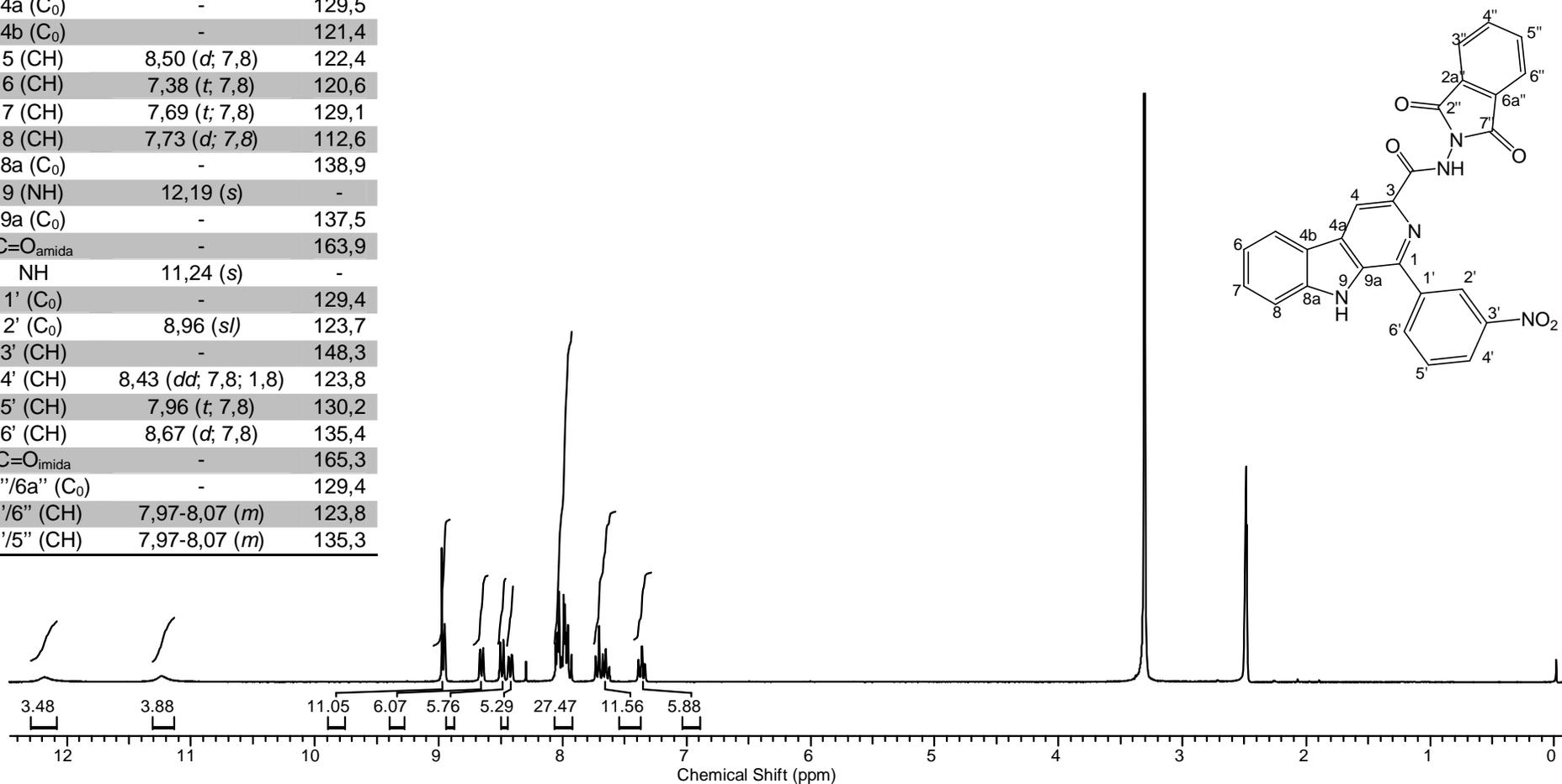
EIV-5: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59e**.



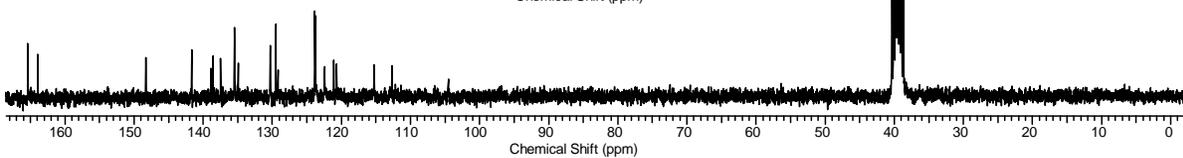
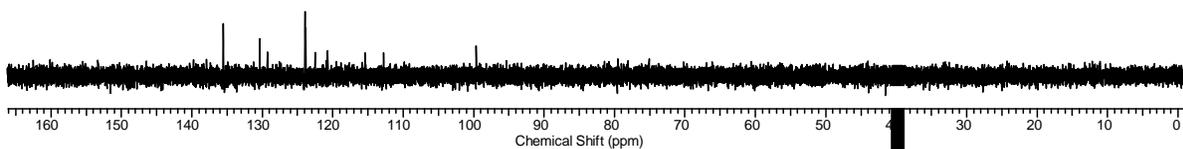
ER <sup>13</sup>C-5: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59e**.

**ANEXO 6: N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(3-nitrofenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (59f)**

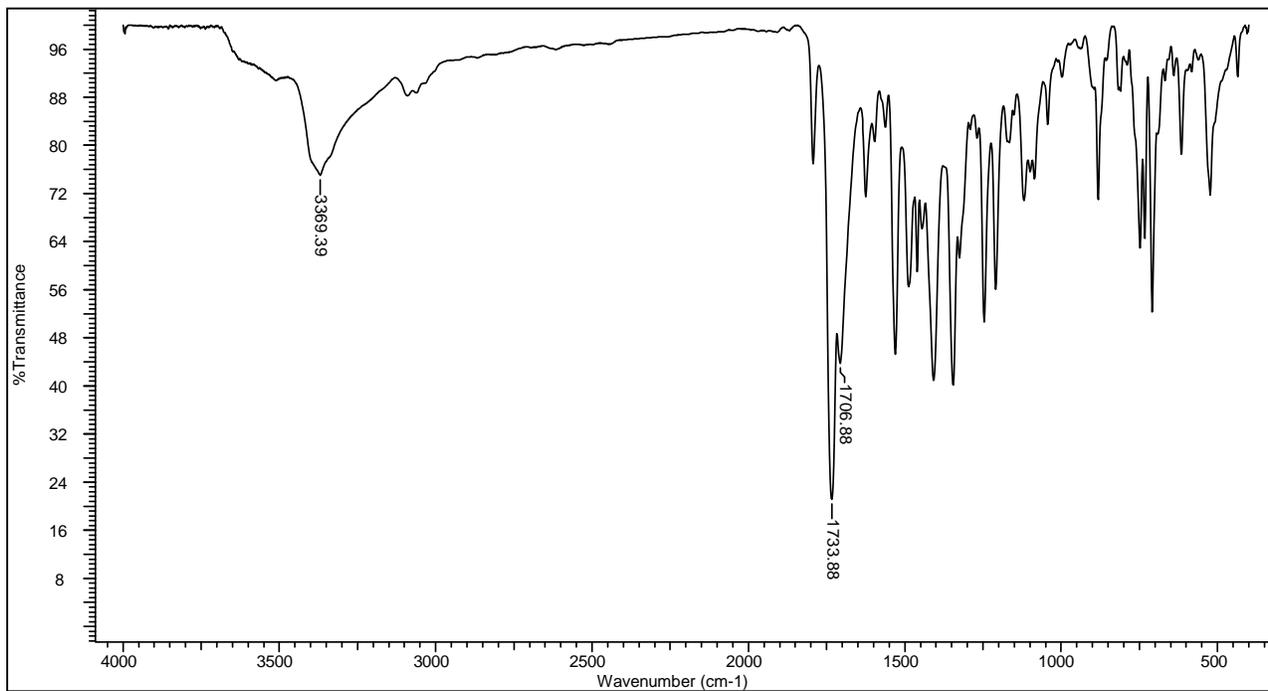
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,6
3 (C <sub>0</sub> )	-	138,5
4 (CH)	8,99 (s)	115,3
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,5
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,4
5 (CH)	8,50 (d; 7,8)	122,4
6 (CH)	7,38 (t; 7,8)	120,6
7 (CH)	7,69 (t; 7,8)	129,1
8 (CH)	7,73 (d; 7,8)	112,6
8a (C <sub>0</sub> )	-	138,9
9 (NH)	12,19 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,5
C=O <sub>amida</sub>	-	163,9
NH	11,24 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,4
2' (C <sub>0</sub> )	8,96 (sl)	123,7
3' (CH)	-	148,3
4' (CH)	8,43 (dd; 7,8; 1,8)	123,8
5' (CH)	7,96 (t; 7,8)	130,2
6' (CH)	8,67 (d; 7,8)	135,4
C=O <sub>imida</sub>	-	165,3
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,4
3''/6'' (CH)	7,97-8,07 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,97-8,07 (m)	135,3



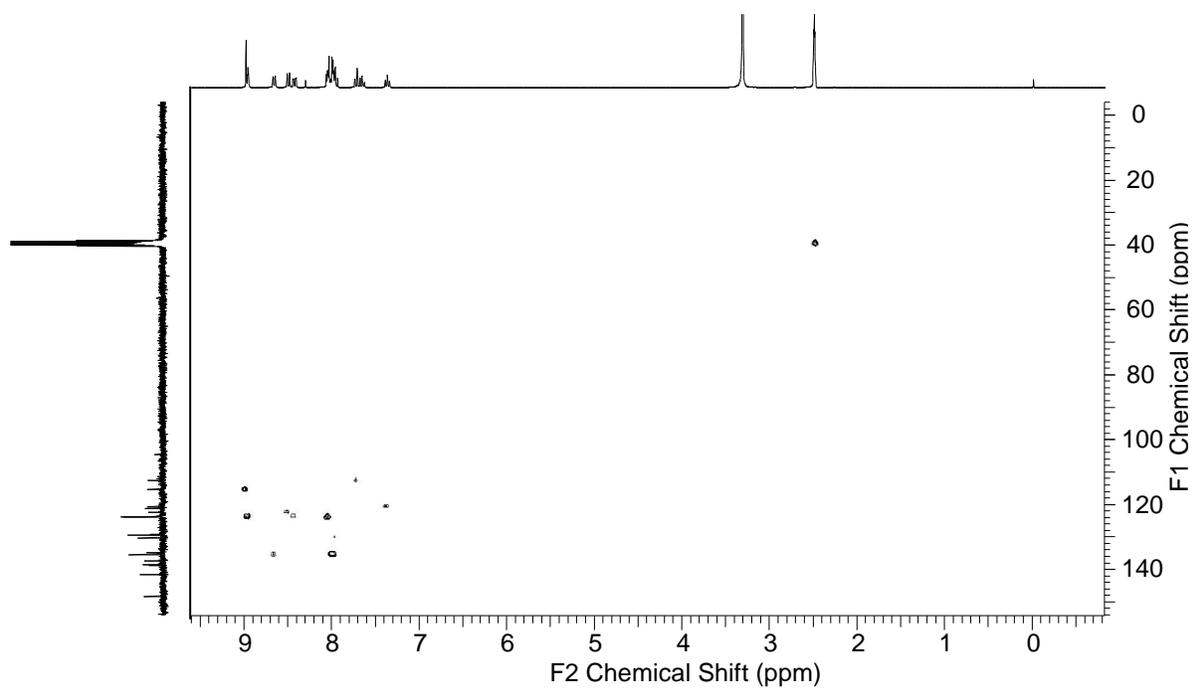
**ER 1H-6:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59f**.



ER <sup>13</sup>C-6: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **59f**.



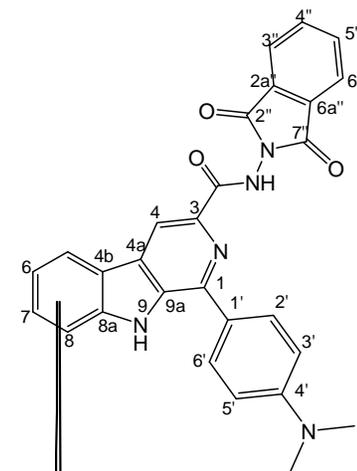
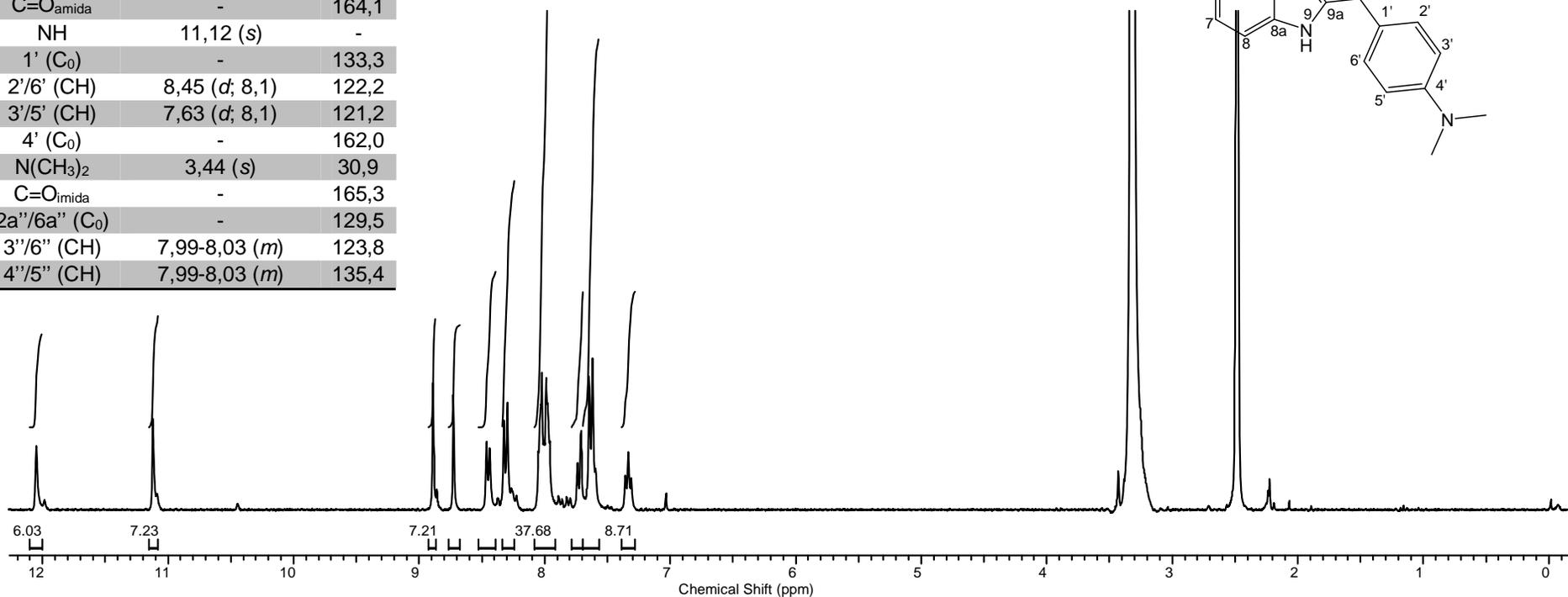
EIV-6: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59f**.



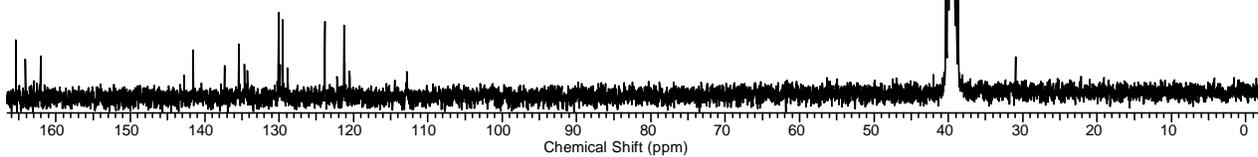
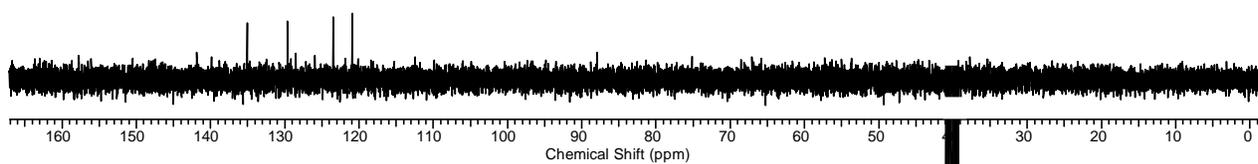
ER <sup>13</sup>C-6: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59f**.

**ANEXO 7:** N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(4-dimetilaminofenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (**59g**)

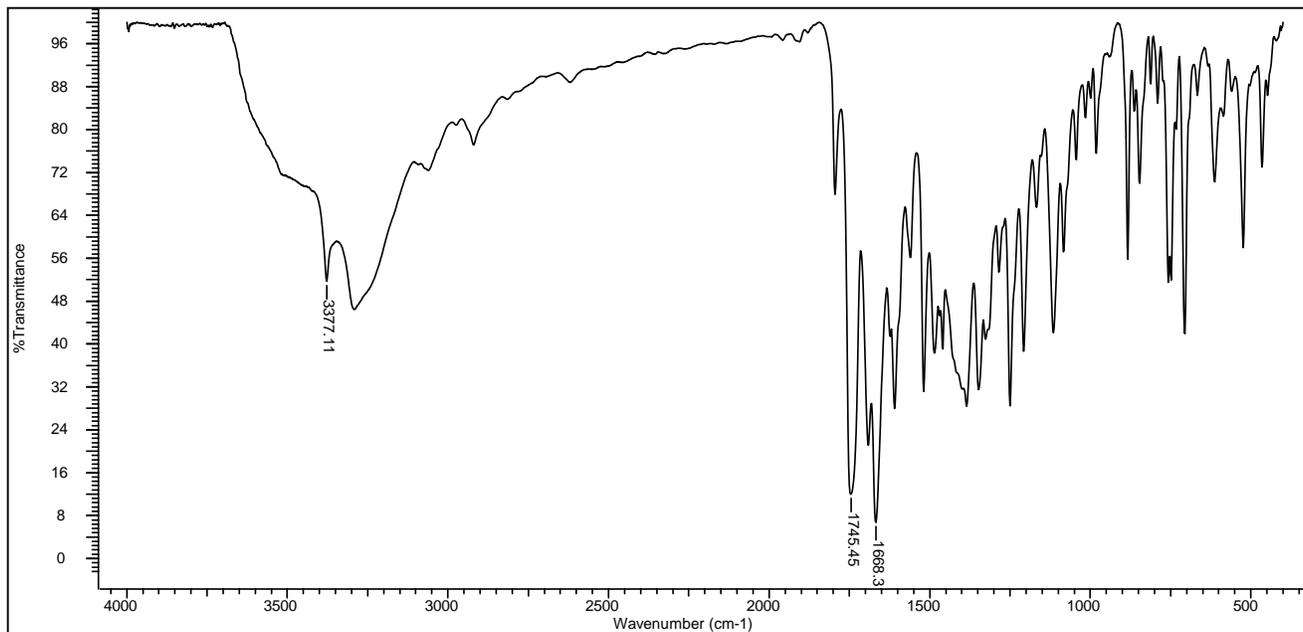
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	137,3
4 (CH)	8,89 (s)	114,4
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,8
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,31 (d; 8,1)	130,0
6 (CH)	7,34 (t; 8,1)	120,5
7 (CH)	8,31 (d; 8,1)	130,0
8 (CH)	7,72 (d; 8,1)	112,7
8a (C <sub>0</sub> )	-	142,7
9 (NH)	12,05(s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	134,7
C=O <sub>amida</sub>	-	164,1
NH	11,12 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	133,3
2'/6' (CH)	8,45 (d; 8,1)	122,2
3'/5' (CH)	7,63 (d; 8,1)	121,2
4' (C <sub>0</sub> )	-	162,0
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,44 (s)	30,9
C=O <sub>imida</sub>	-	165,3
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	7,99-8,03 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,99-8,03 (m)	135,4



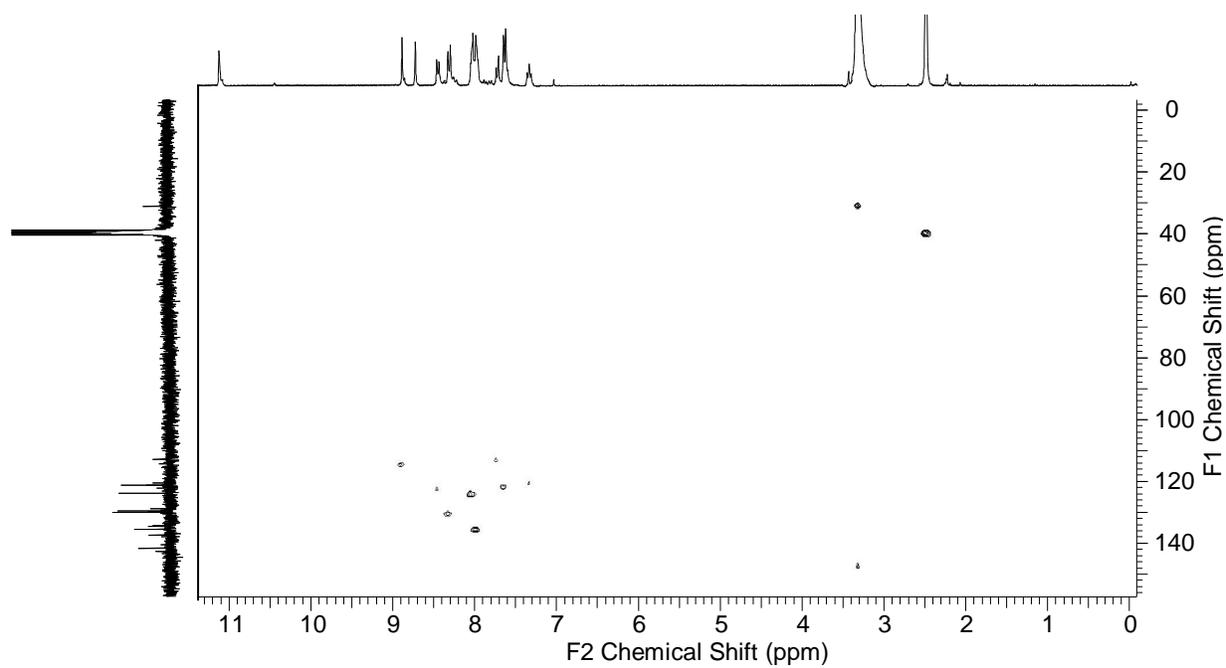
**ER 1H-7:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59g**.



ER <sup>13</sup>C-7: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59g**.



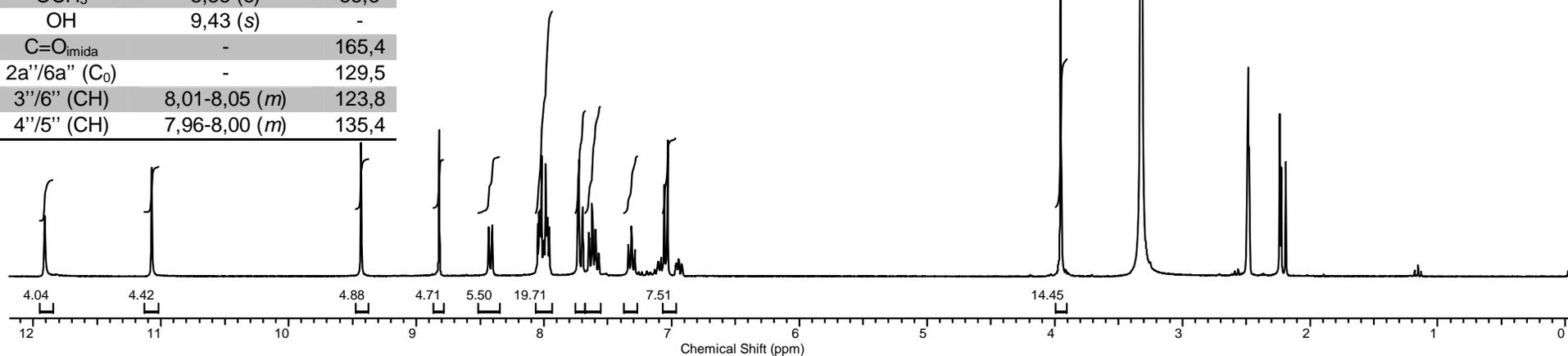
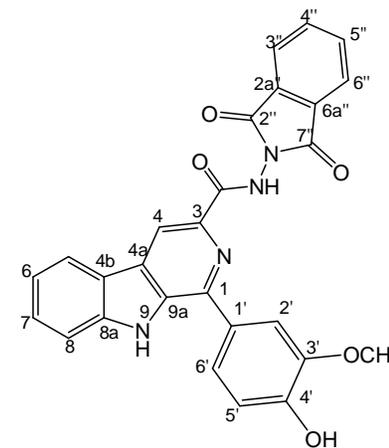
EIV-7: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **59g**.



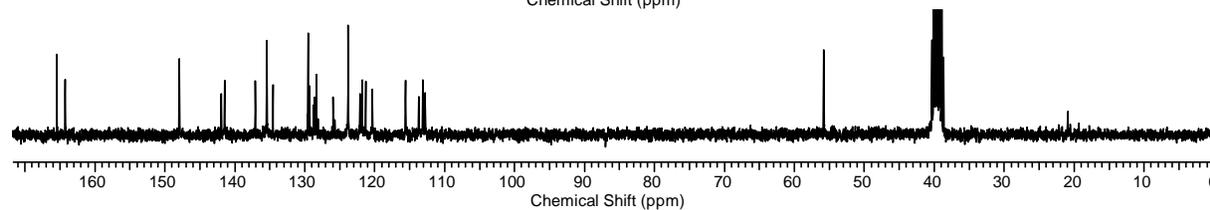
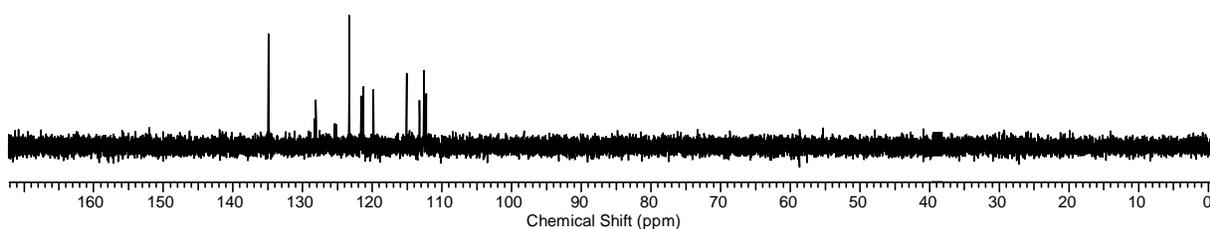
ER <sup>13</sup>C-7: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59g**.

**ANEXO 8:** N-(1,3-dioxo-1,3-diidroisindol-2-il)-1-(3-metóxi-4-hidróxi-fenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (**59h**)

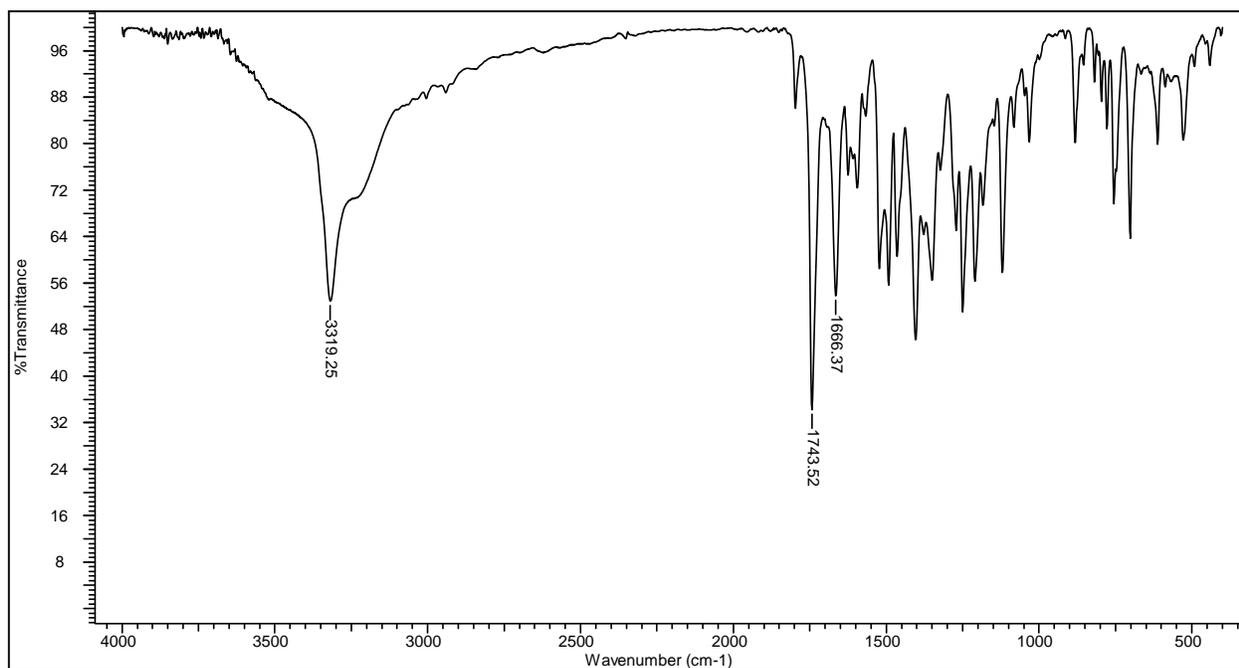
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,5
4 (CH)	8,82 (s)	113,7
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,3
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,3
5 (CH)	8,42 (d; 7,8)	122,0
6 (CH)	7,32 (t; 7,8)	120,3
7 (CH)	7,62 (t; 7,8)	128,7
8 (CH)	7,70-7,73 (m)	112,7
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,4
9 (NH)	11,90 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	141,9
C=O <sub>amida</sub>	-	164,2
NH	11,08 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	128,5
2' (CH)	7,04 (d; 7,8)	115,5
3' (CH)	-	147,9
4' (C <sub>0</sub> )	-	147,8
5' (CH)	7,70-7,73 (m)	113,1
6' (CH)	7,63 (d; 7,8)	121,7
OCH <sub>3</sub>	3,85 (s)	55,8
OH	9,43 (s)	-
C=O <sub>imida</sub>	-	165,4
2a''/6a'' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
3''/6'' (CH)	8,01-8,05 (m)	123,8
4''/5'' (CH)	7,96-8,00 (m)	135,4



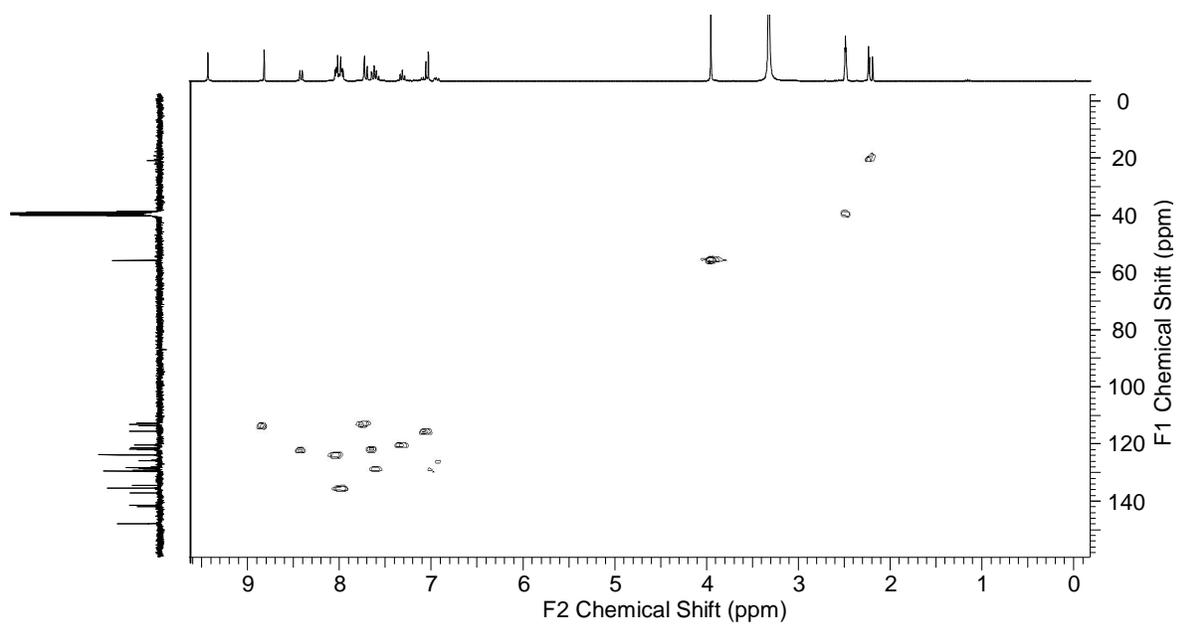
**ER 1H-8:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59h**.



ER  $^{13}\text{C}$ -8: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 59h.



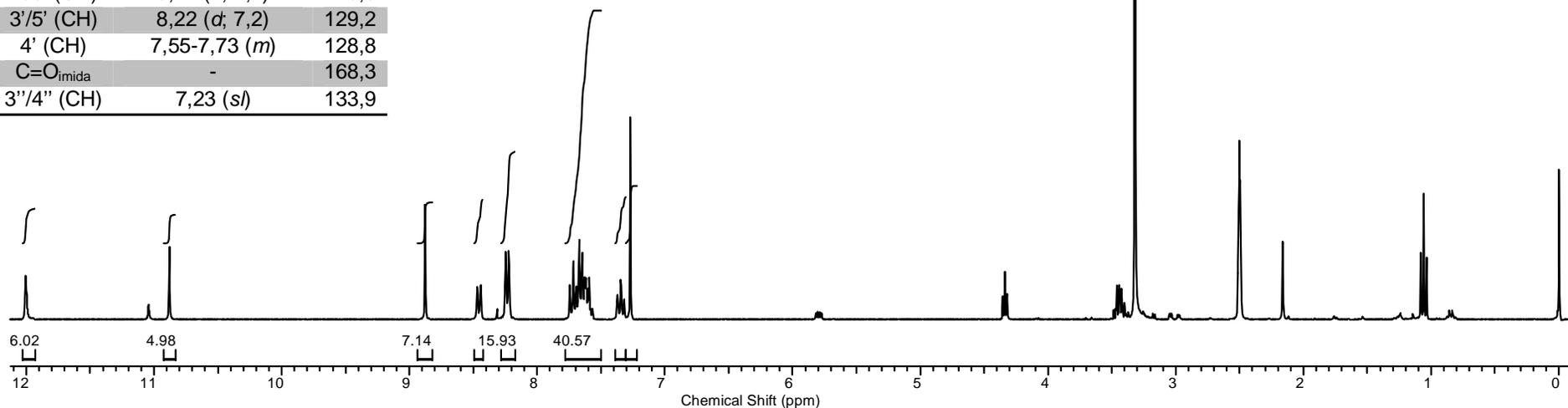
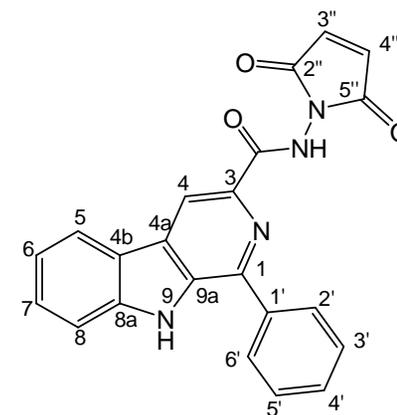
EIV-8: Espectro de IV (filme/KBr) do composto 59h.



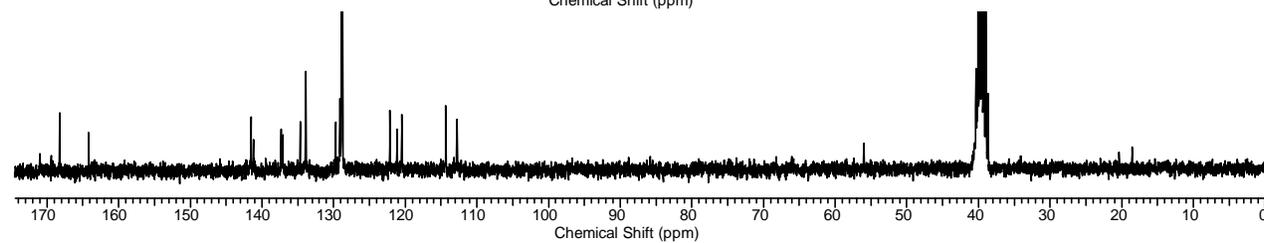
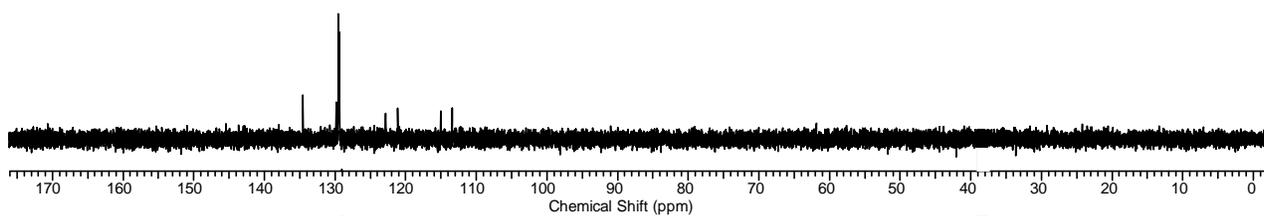
ER <sup>13</sup>C-8: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **59h**.

**ANEXO 9: N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(fenil)-9H-β-carbolina-3-carboxamida (60a)**

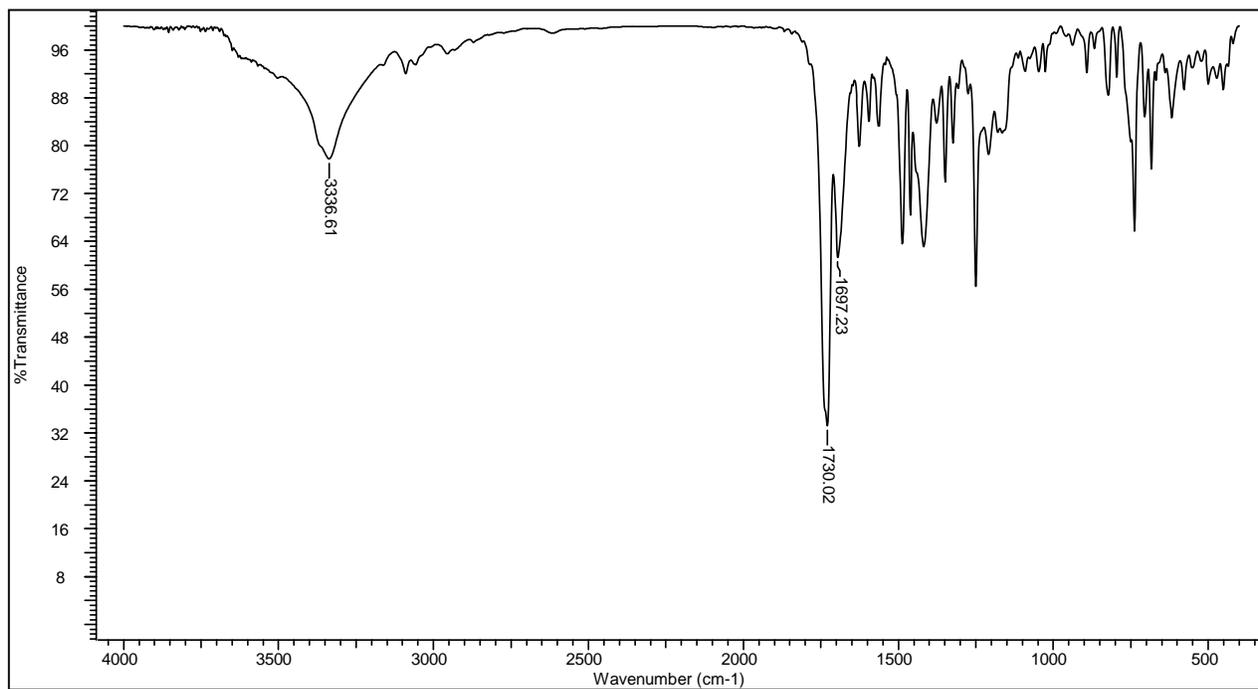
C/H	δ <sub>H</sub> (multipl.; J = Hz)	δ <sub>C</sub>
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,6
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,7
4 (CH)	8,87 (s)	114,4
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,7
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,2
5 (CH)	8,45 (d; 7,5)	122,2
6 (CH)	7,33 (t; 7,5)	120,5
7 (CH)	7,55-7,73 (m)	128,8
8 (CH)	7,55-7,73 (m)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,2
9 (NH)	12,00 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,1
C=O <sub>amida</sub>	-	164,2
NH	10,90 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,1
2'/6' (CH)	8,22 (d; 7,2)	128,9
3'/5' (CH)	8,22 (d; 7,2)	129,2
4' (CH)	7,55-7,73 (m)	128,8
C=O <sub>imida</sub>	-	168,3
3''/4'' (CH)	7,23 (s)	133,9



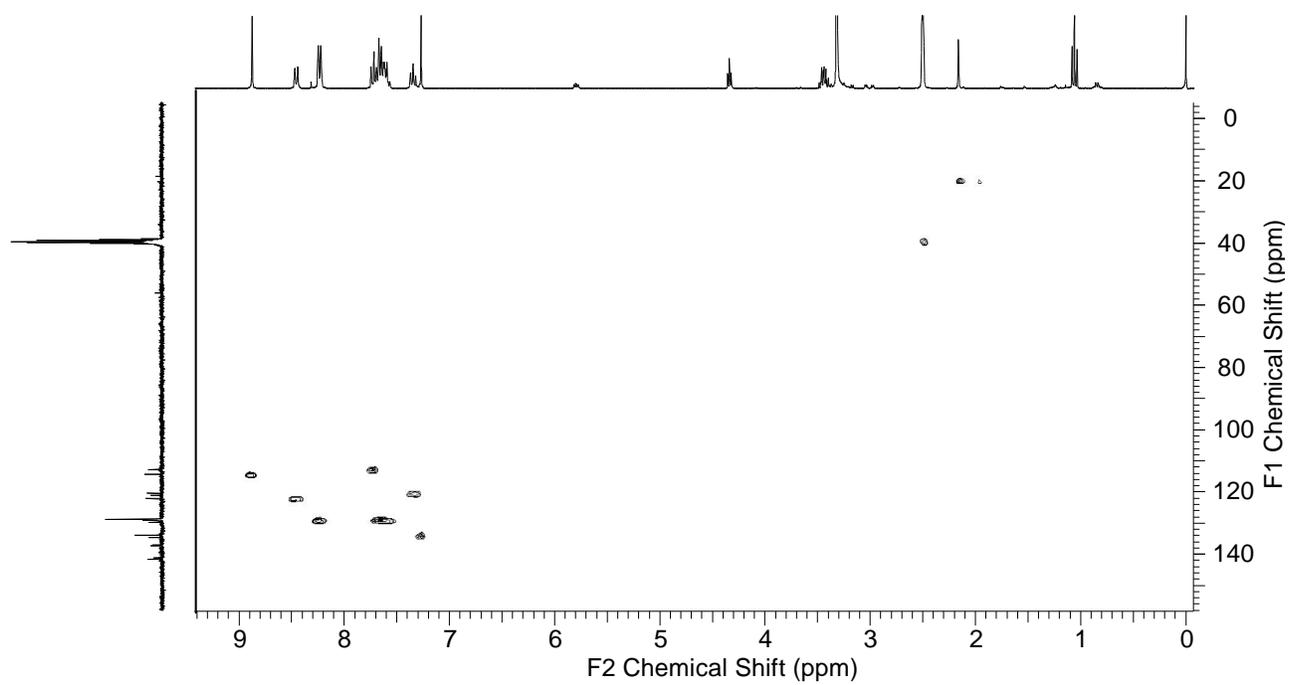
**ER 1H-9: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 60a.**



ER  $^{13}\text{C}$ -9: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 60a.



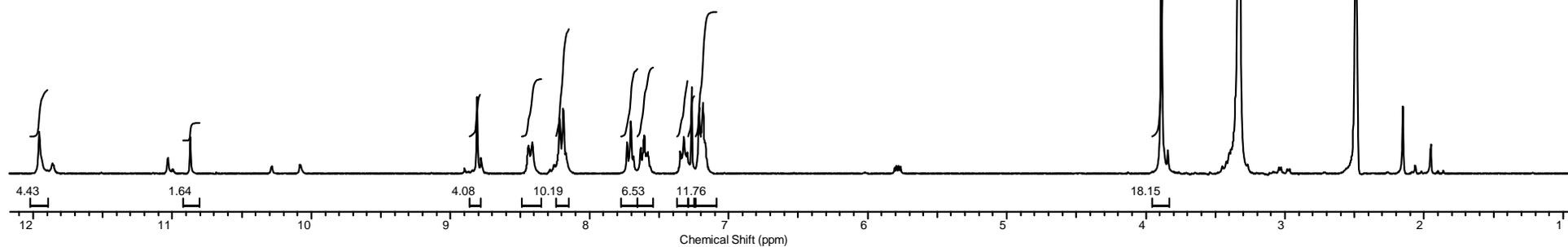
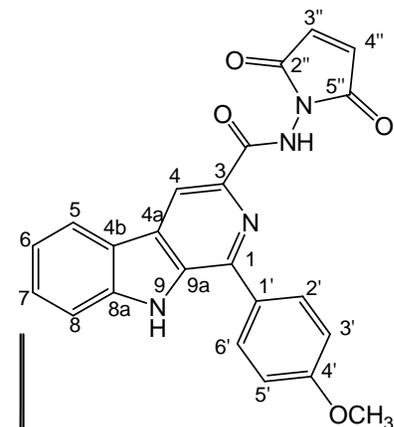
EIV-9: Espectro de IV (filme/KBr) do composto 60a.



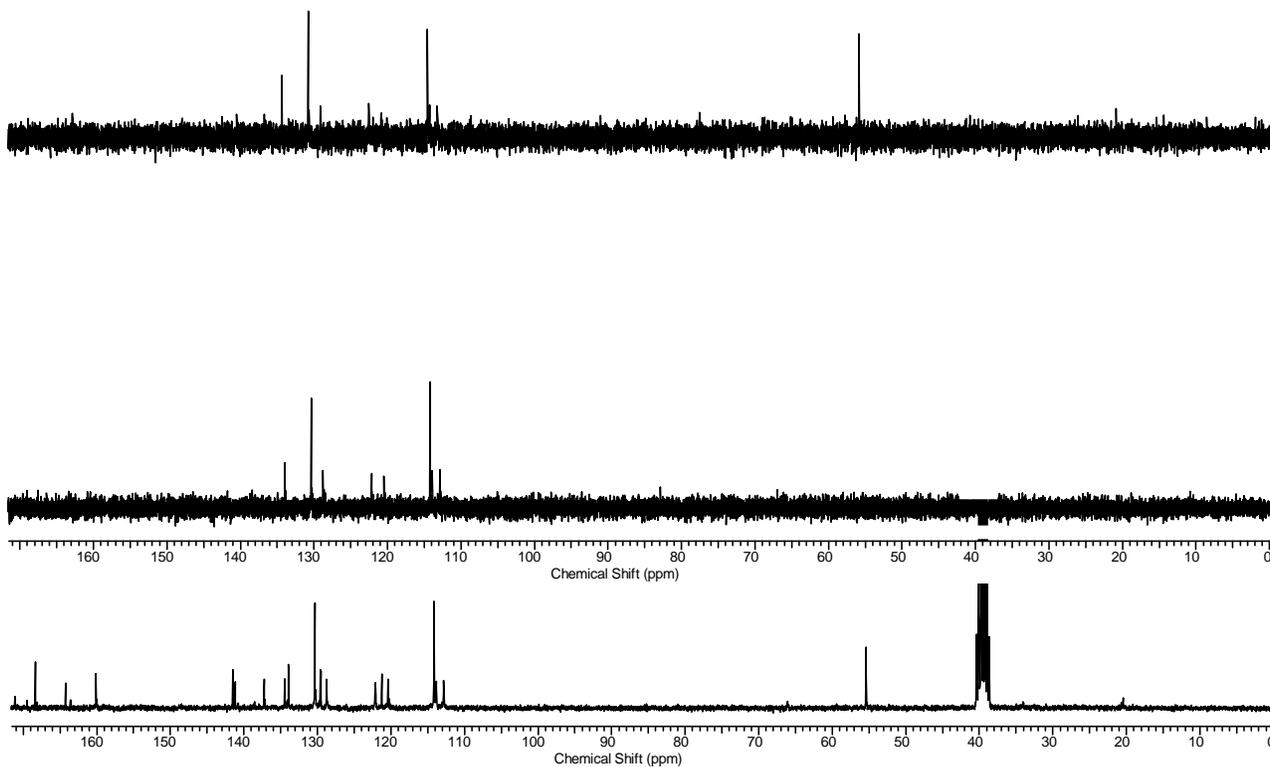
ER <sup>13</sup>C-9: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60a**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,4
4 (CH)	8,81 (s)	113,9
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,6
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,43 (d; 8,0)	122,1
6 (CH)	7,32 (t; 8,0)	120,4
7 (CH)	7,61 (t; 8,0)	128,7
8 (CH)	7,72 (d; 8,0)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,2
9 (NH)	12,88 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,2
C=O <sub>amida</sub>	-	164,3
NH	10,60 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
2'/6' (CH)	8,20 (d; 8,0)	134,4
3'/5' (CH)	7,19 (d; 8,0)	114,5
4' (C <sub>0</sub> )	-	160,1
OCH <sub>3</sub>	3,90 (s)	55,4
C=O <sub>imida</sub>	-	168,4
3''/4'' (CH)	7,26 (sl)	113,9

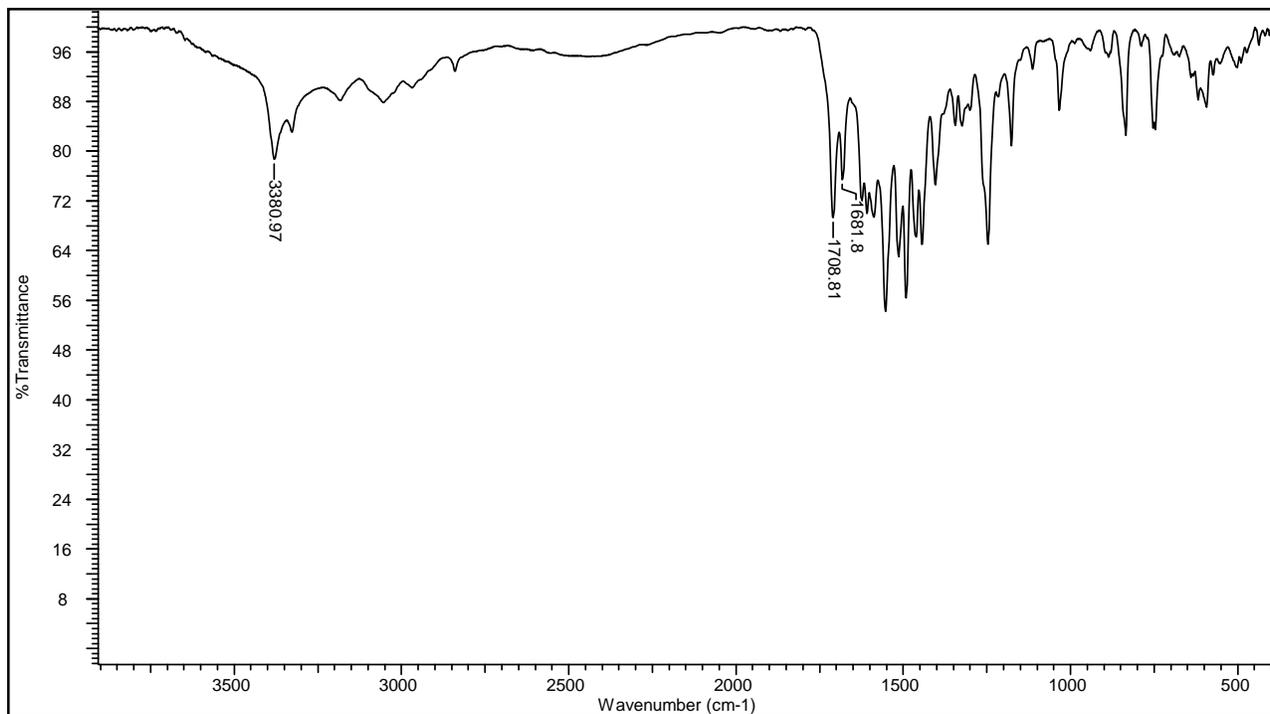
**ANEXO 10:** N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(4-metóxfenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (**60b**)



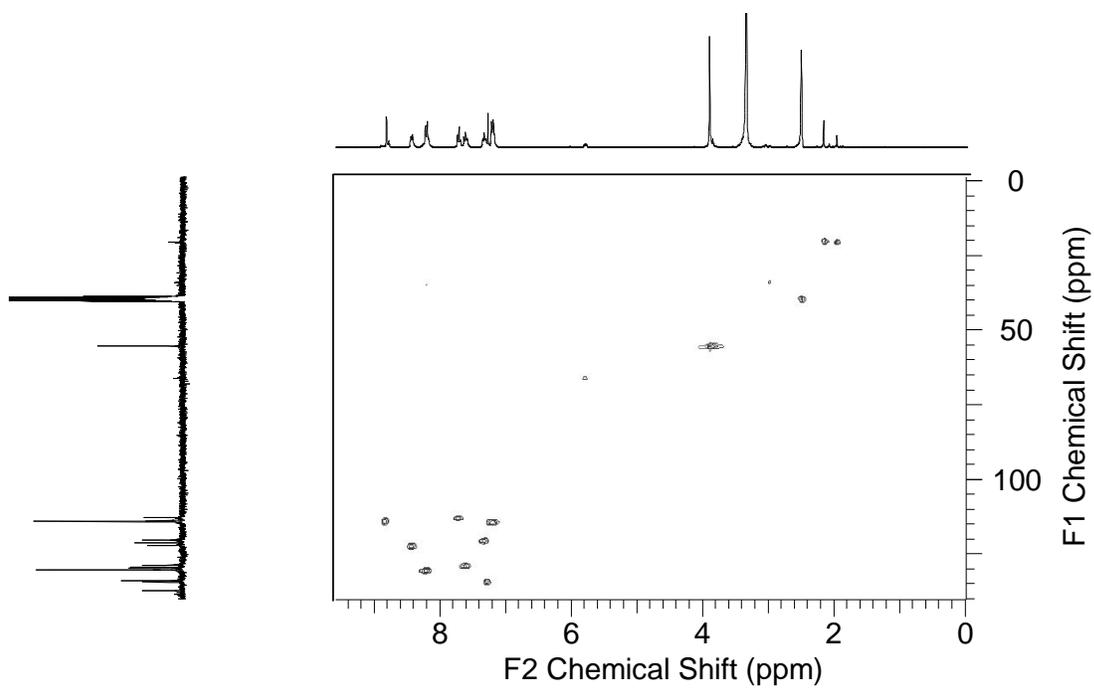
**ER 1H-10:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60b**.



ER  $^{13}\text{C}$ -10: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **60b**.



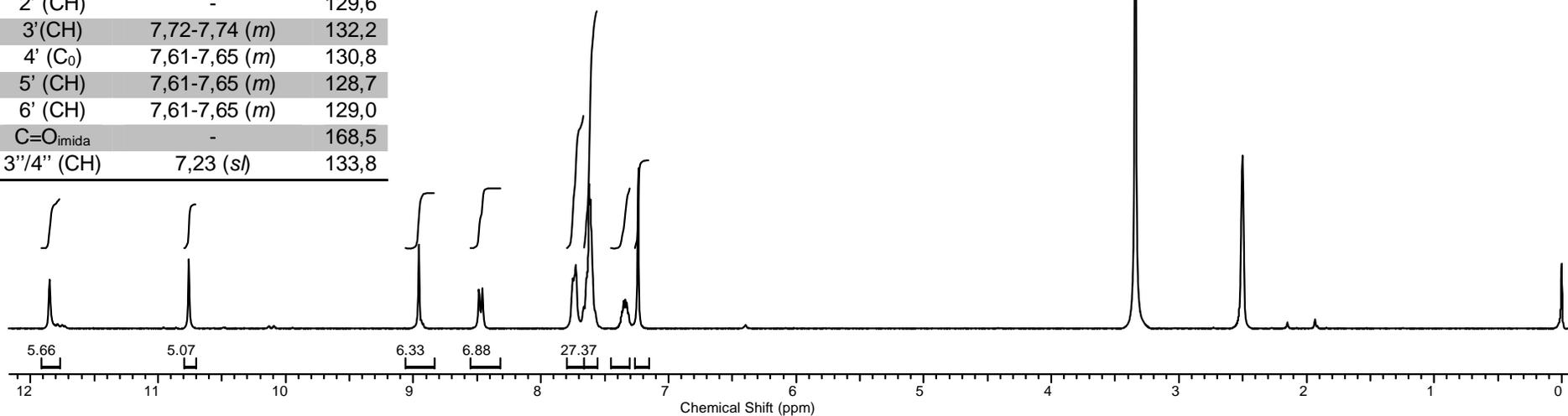
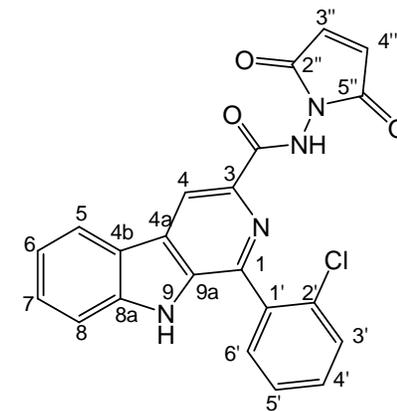
EIV-10: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **60b**.



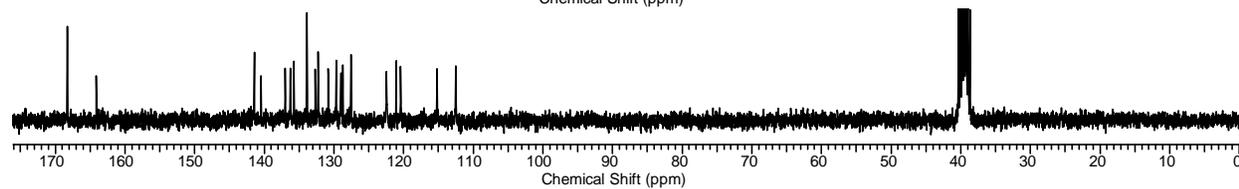
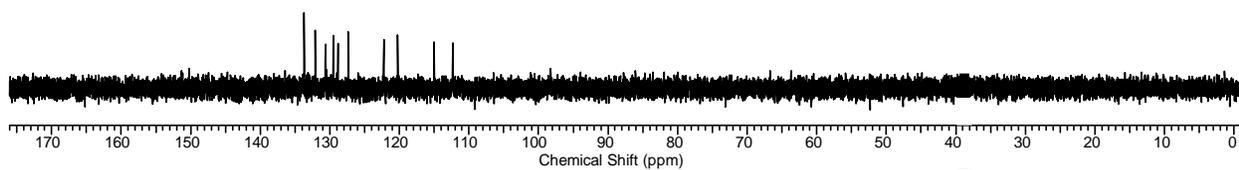
ER  $^{13}\text{C}$ -10: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **60b**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	136,2
4 (CH)	8,95 (s)	115,1
4a (C <sub>0</sub> )	-	135,7
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,0
5 (CH)	8,47 (d; 7,8)	122,0
6 (CH)	7,31-7,36 (m)	120,0
7 (CH)	7,61-7,65 (m)	127,5
8 (CH)	7,72-7,74 (m)	112,5
8a (C <sub>0</sub> )	-	137,0
9 (NH)	11,90 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	140,4
C=O <sub>amida</sub>	-	164,1
NH	11,08 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	132,6
2' (CH)	-	129,6
3' (CH)	7,72-7,74 (m)	132,2
4' (C <sub>0</sub> )	7,61-7,65 (m)	130,8
5' (CH)	7,61-7,65 (m)	128,7
6' (CH)	7,61-7,65 (m)	129,0
C=O <sub>imida</sub>	-	168,5
3''/4'' (CH)	7,23 (s)	133,8

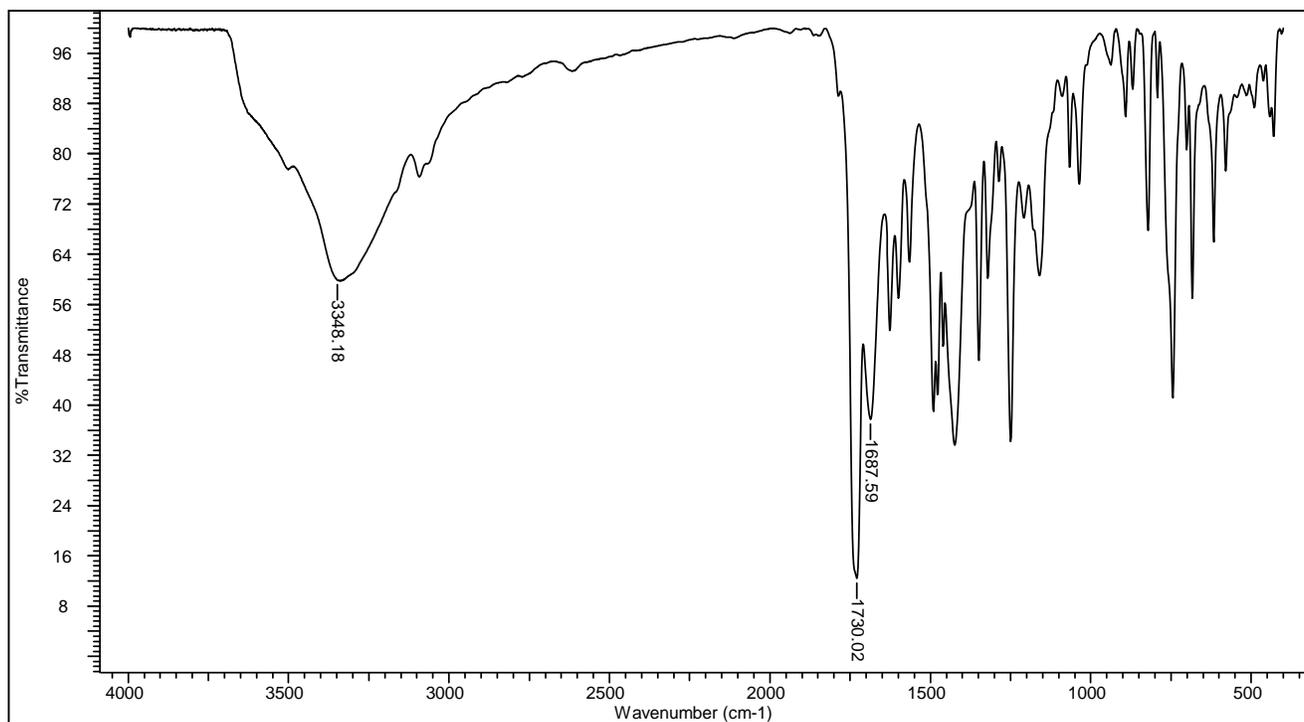
**ANEXO 11: N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(2-clorofenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (60d)**



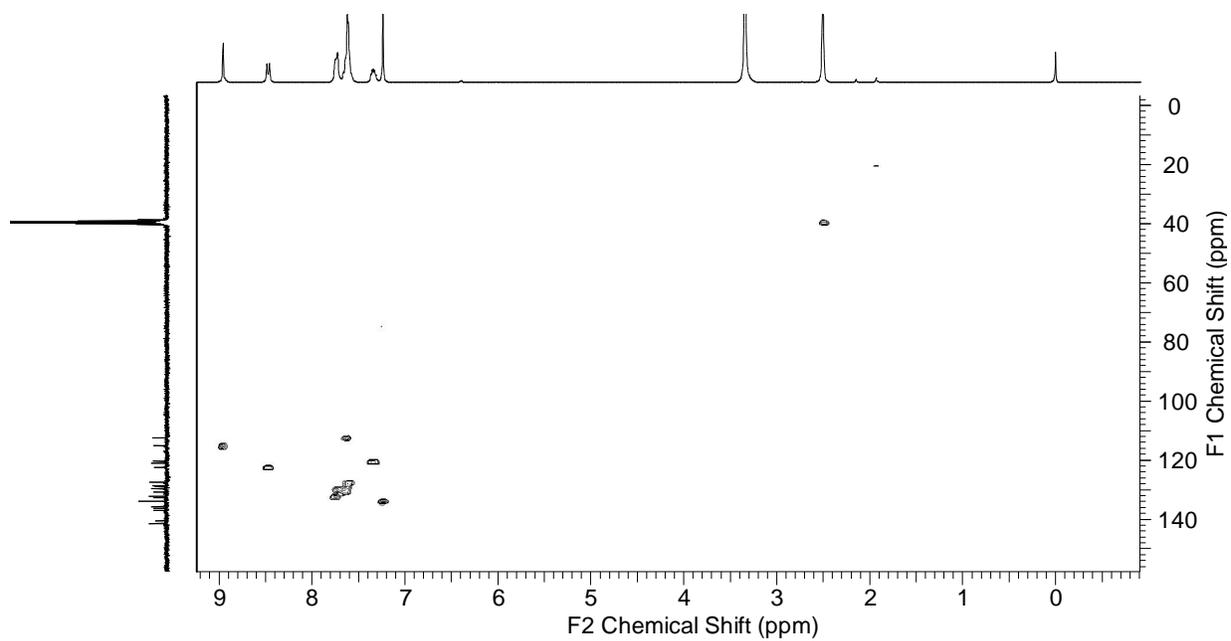
ER <sup>1</sup>H-11: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60d**.



ER <sup>13</sup>C-11: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60d**.



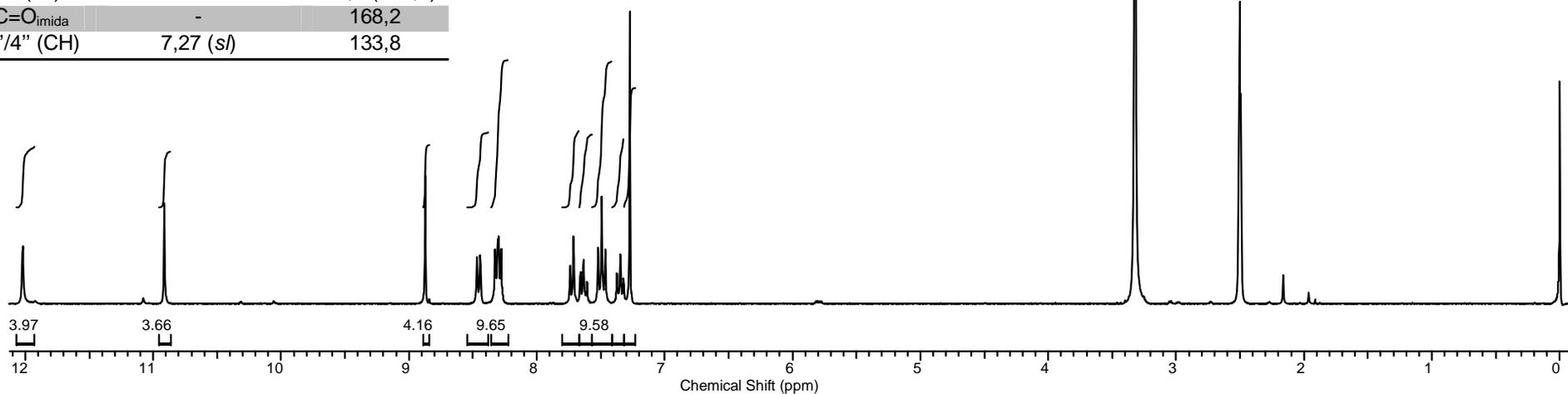
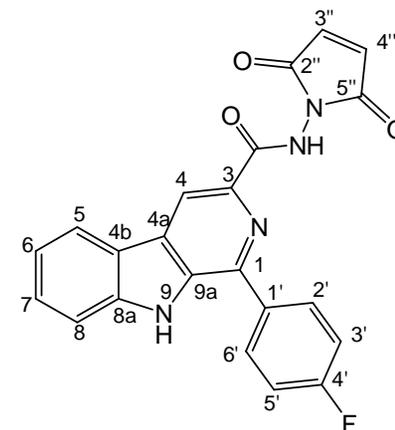
EIV-11: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **60d**.



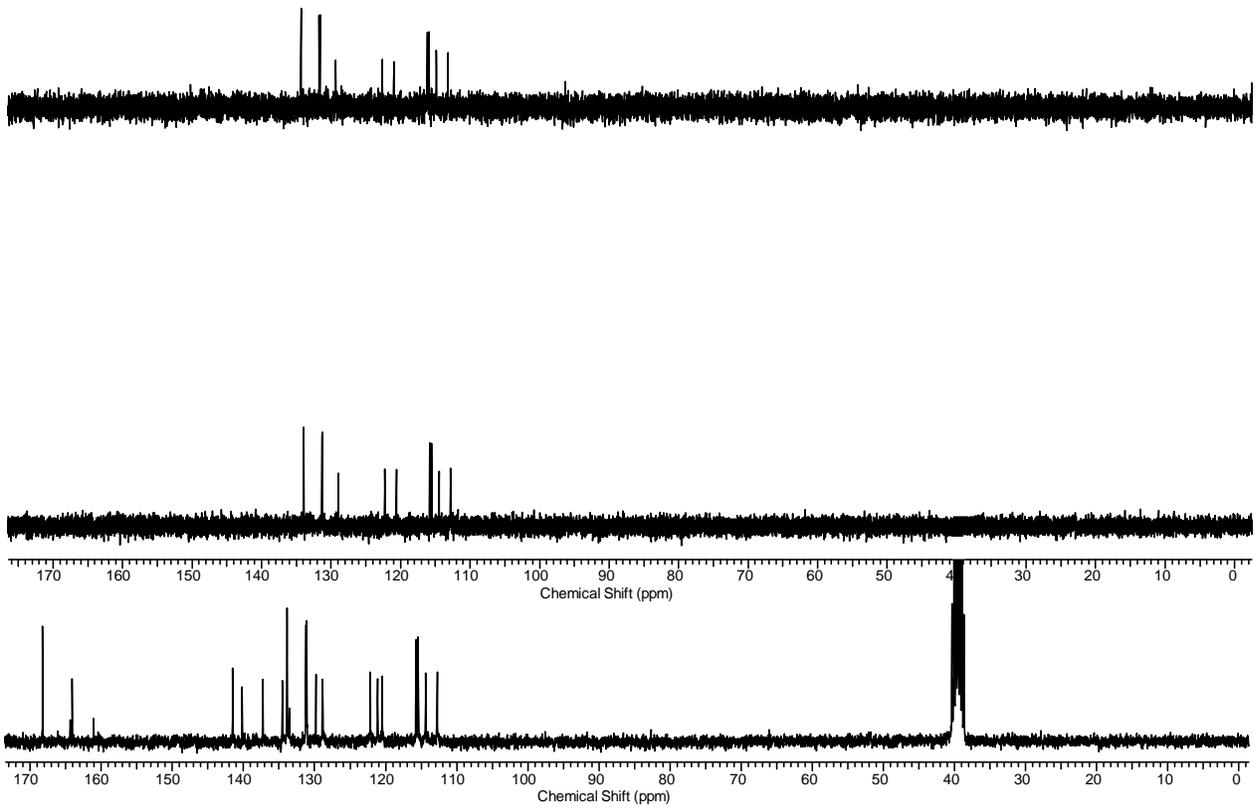
ER <sup>13</sup>C-11: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60d**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$ ( $J_{C-F}$ = Hz)
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,5
4 (CH)	8,87 (s)	114,3
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,8
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,45 (d; 8,0)	122,1
6 (CH)	7,34 (t; 8,0)	120,5
7 (CH)	7,63 (t; 8,0)	128,8
8 (CH)	7,72 (d; 8,0)	112,7
8a (C <sub>0</sub> )	-	140,1
9 (NH)	12,01 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,2
C=O <sub>amida</sub>	-	164,1
NH	10,91 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	133,5 (2,9)
2'/6' (CH)	8,30 (dd; 8,7; 8,4)	131,2 (8,3)
3'/5' (CH)	7,49 (dd; 9,0; 8,7)	115,5 (21,9)
4' (C <sub>0</sub> )	-	162,7 (246,9)
C=O <sub>imida</sub>	-	168,2
3''/4'' (CH)	7,27 (s)	133,8

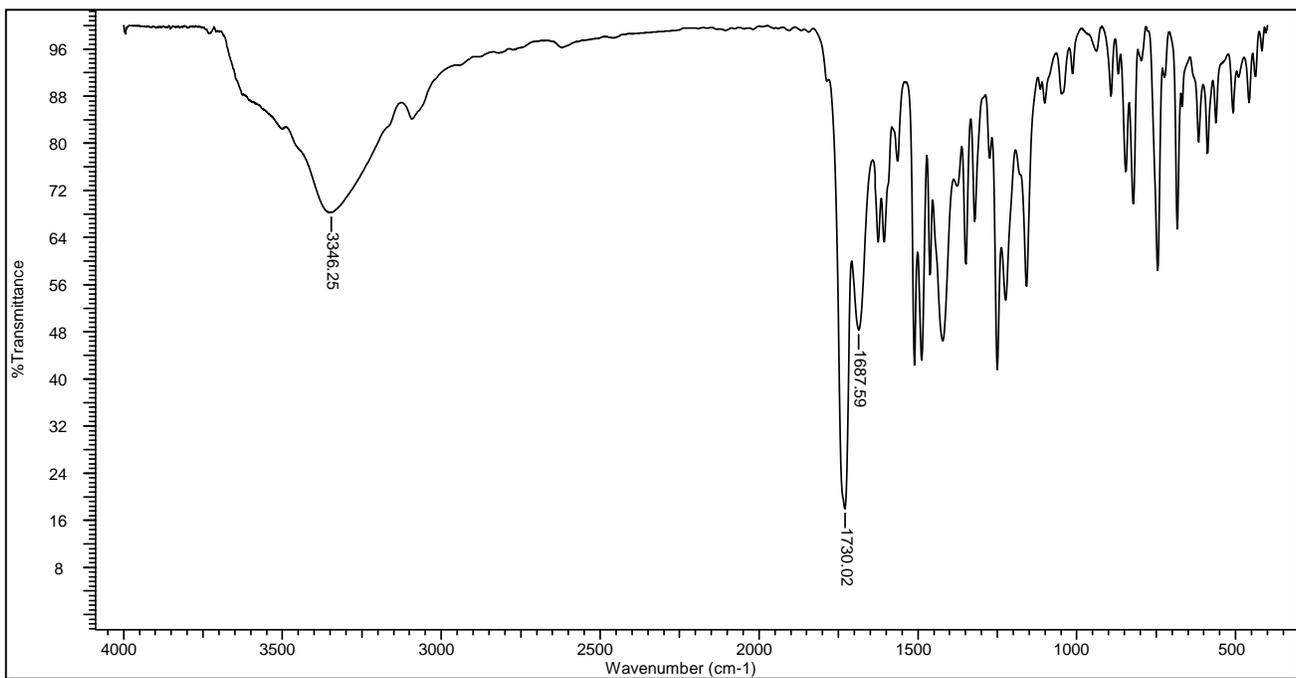
**ANEXO 12: N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-1-(4-flúorfenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (60e)**



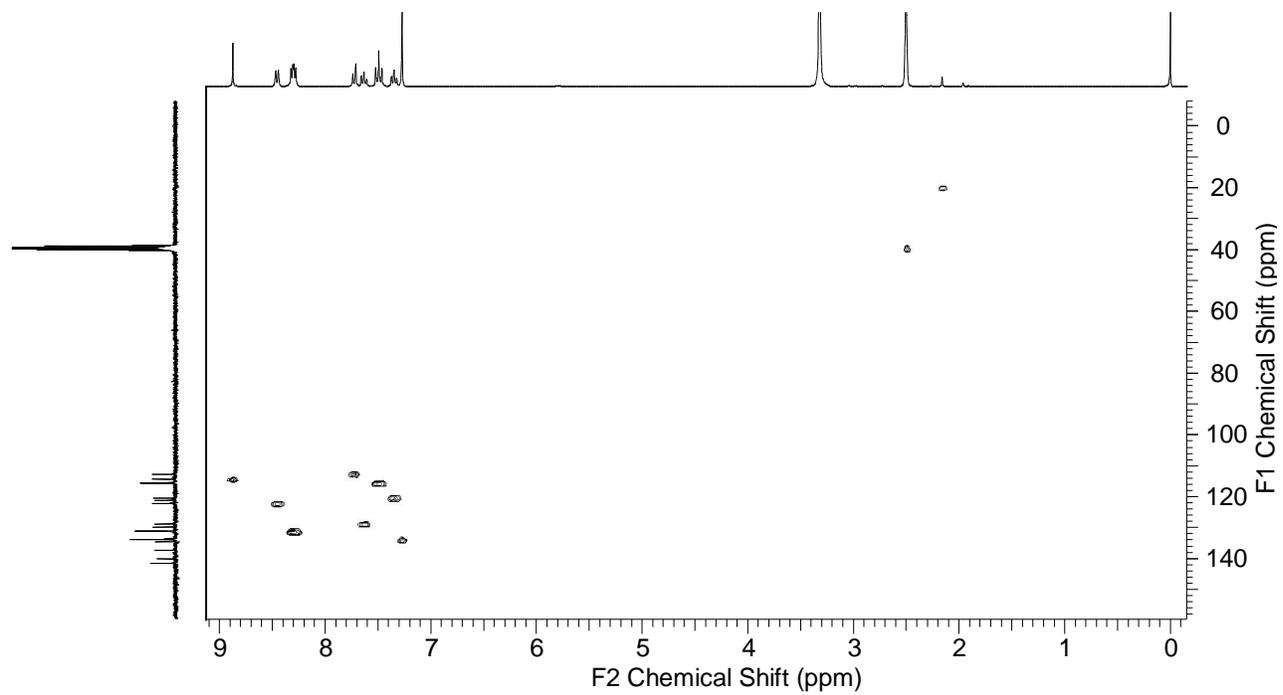
ER <sup>1</sup>H-12: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60e**.



ER  $^{13}\text{C}$ -12: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **60e**.



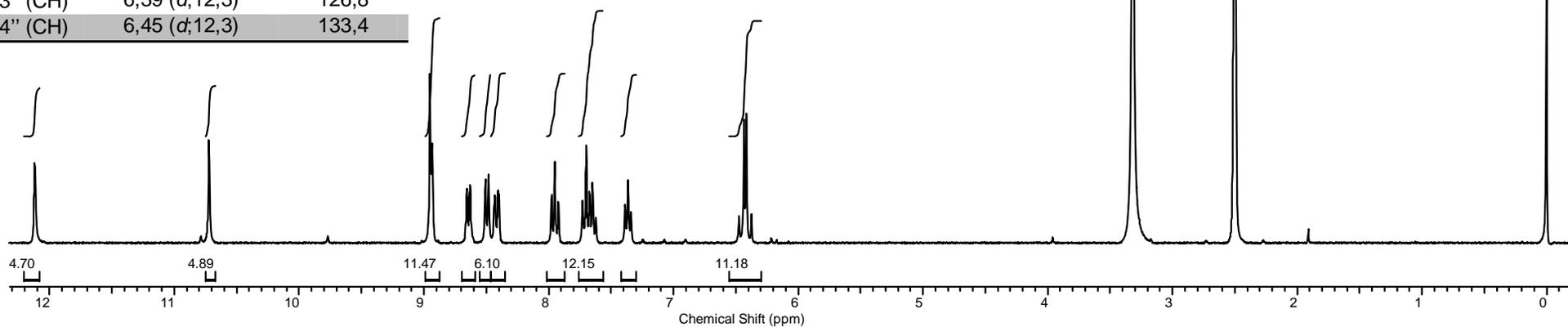
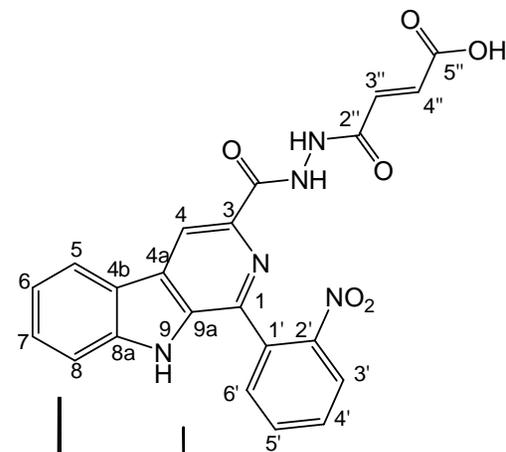
EIV-12: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **60e**.



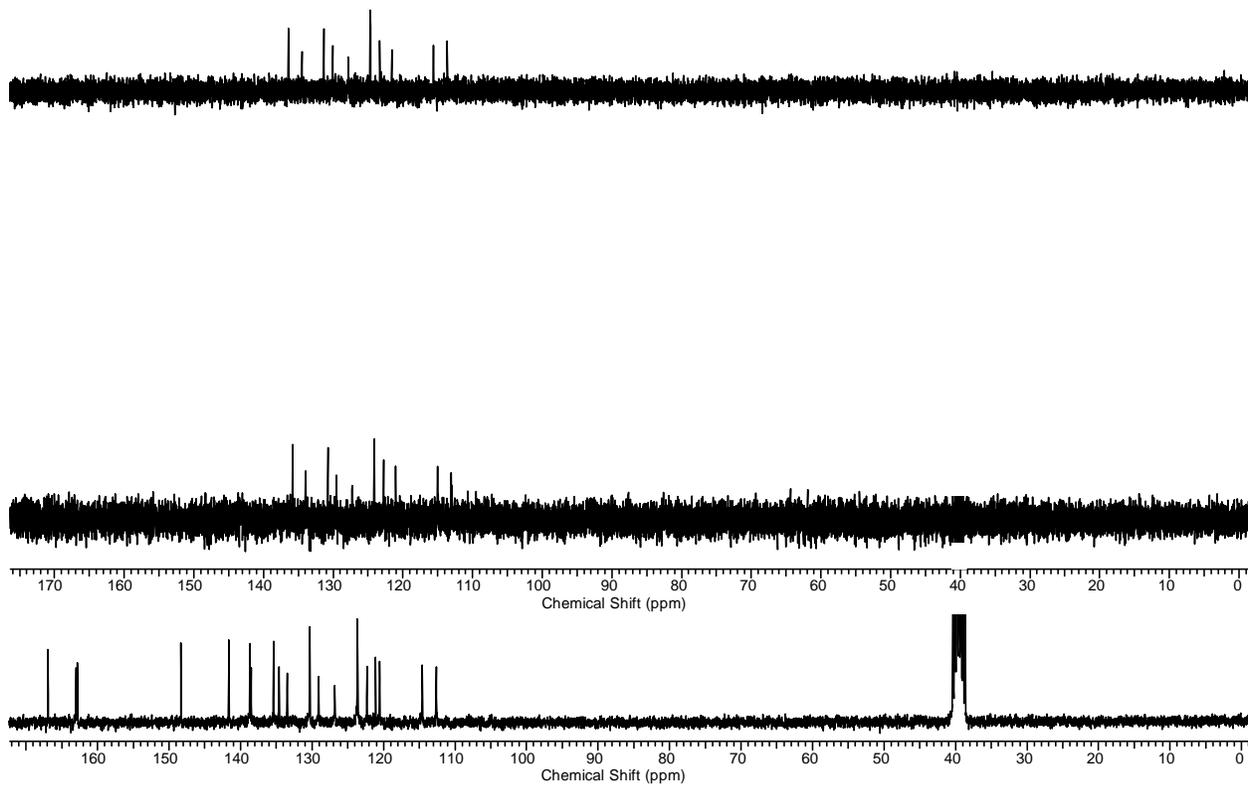
ER <sup>13</sup>C-12: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60e**.

**ANEXO 13: Ácido (60f)**

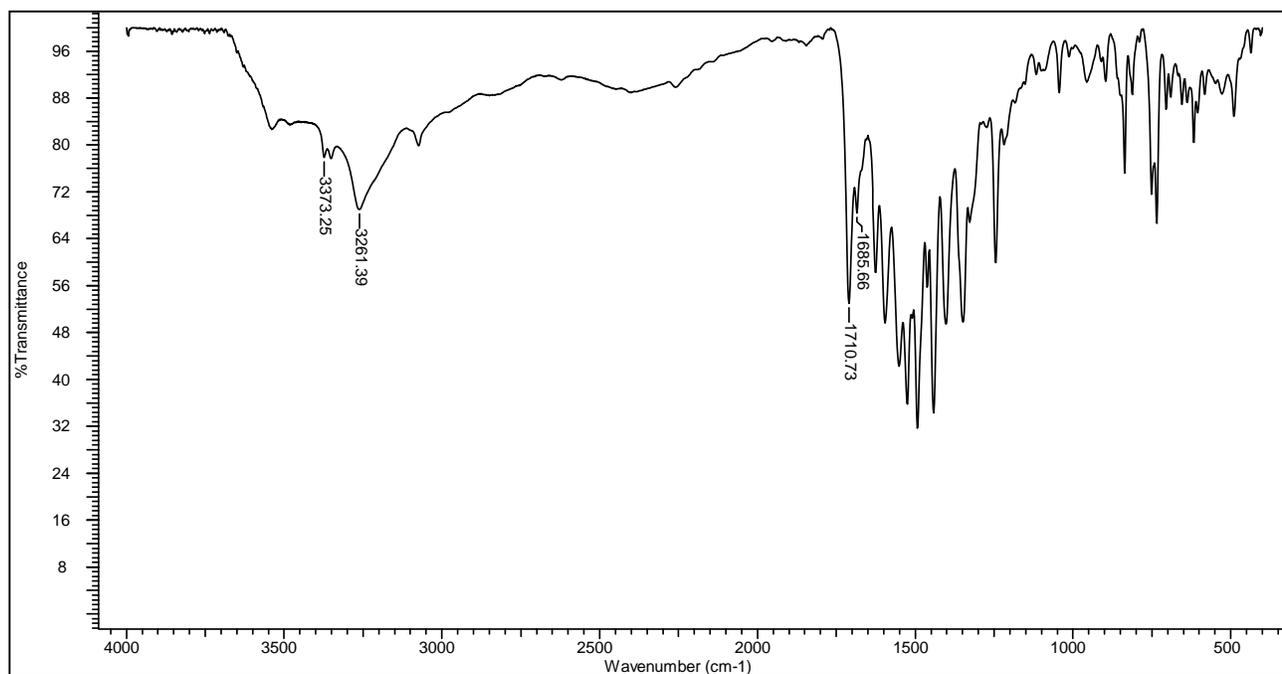
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,6
3 (C <sub>0</sub> )	-	138,6
4 (CH)	8,95 (s)	114,6
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,0
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,50 (d; 7,9)	122,3
6 (CH)	7,36 (t; 7,9)	120,5
7 (CH)	7,65 (t; 7,9)	130,3
8 (CH)	7,71 (d; 7,9)	112,6
8a (C <sub>0</sub> )	-	138,7
9 (NH)	12,11 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	138,5
C=O <sub>amida</sub>	-	166,9
NH	10,72 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	130,3
2' (CH)	8,93 (s)	123,6
3' (CH)	-	148,3
4' (C <sub>0</sub> )	8,41 (dd; 7,9)	123,7
5' (CH)	7,90 (t; 7,9)	130,3
6' (CH)	8,64 (d; 7,9)	135,3
C=O <sub>imida</sub>	-	162,8/163,0
3'' (CH)	6,39 (d; 12,3)	126,8
4'' (CH)	6,45 (d; 12,3)	133,4



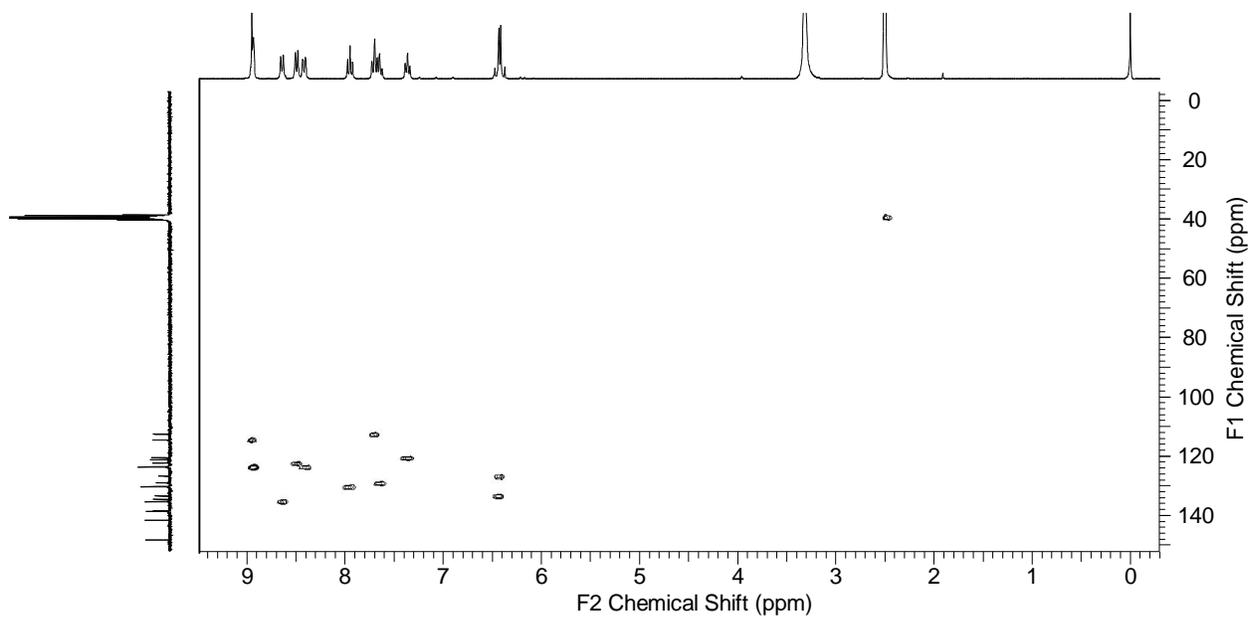
ER <sup>1</sup>H-13: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60f**.



ER <sup>13</sup>C-13: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60f**.



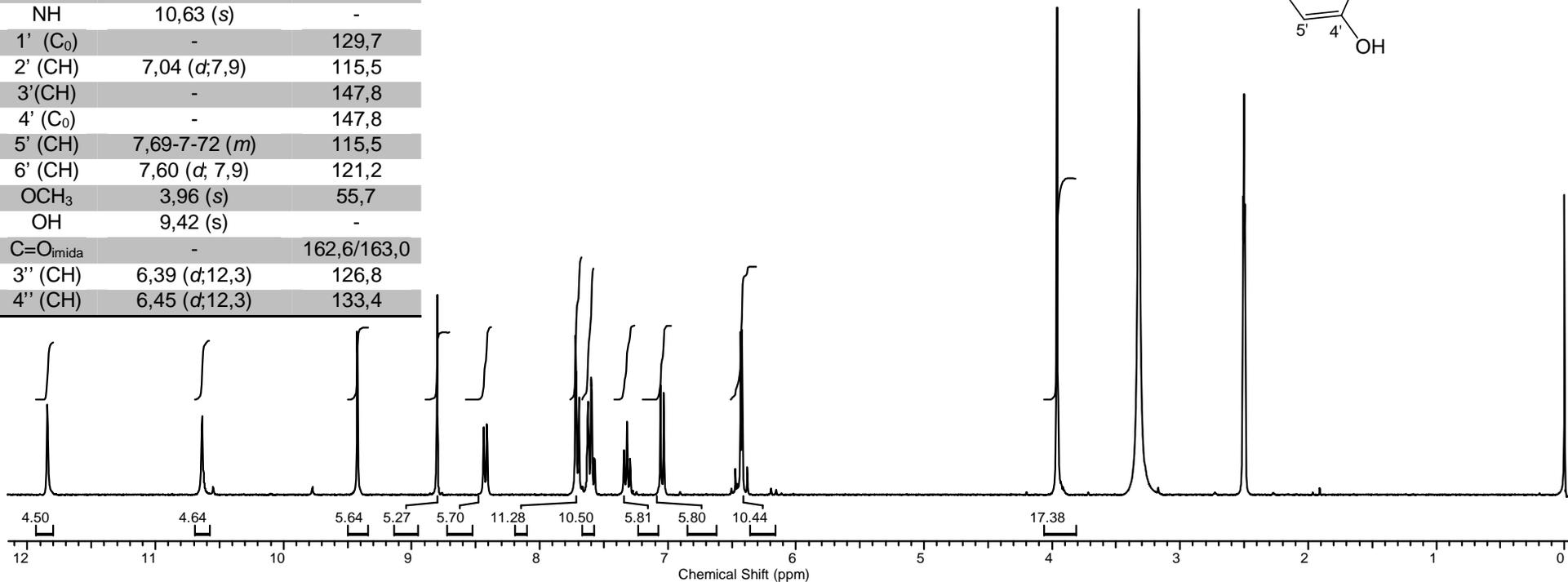
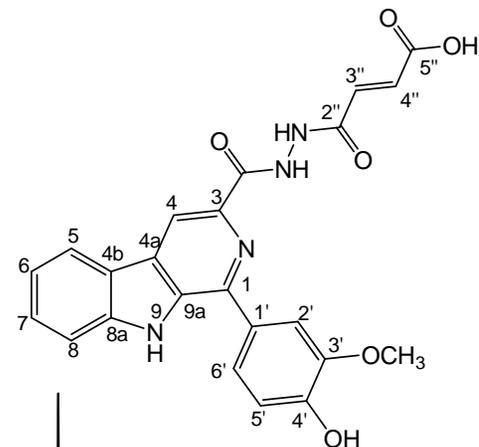
EIV-13: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **60f**.



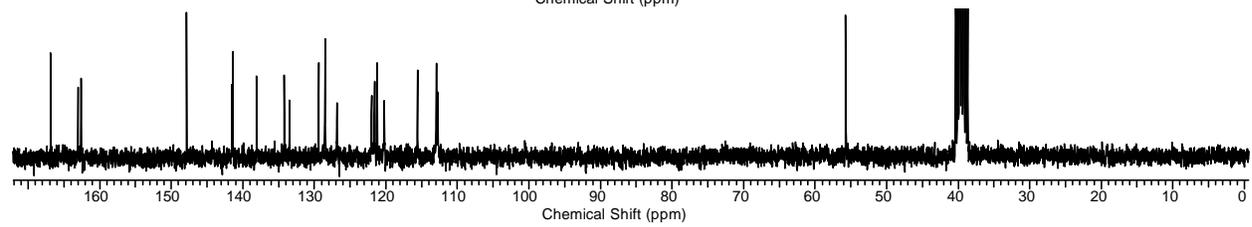
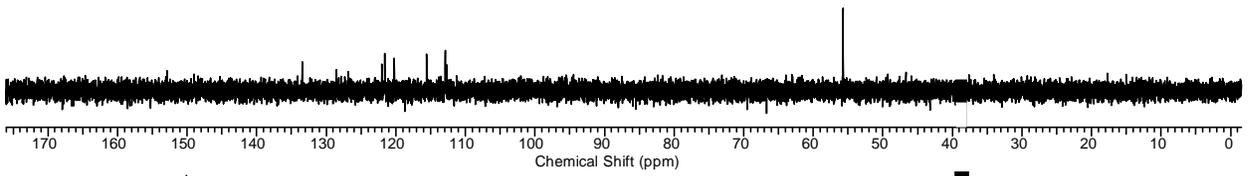
ER <sup>13</sup>C-13: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60f**.

ANEXO 14: Ácido (60h)

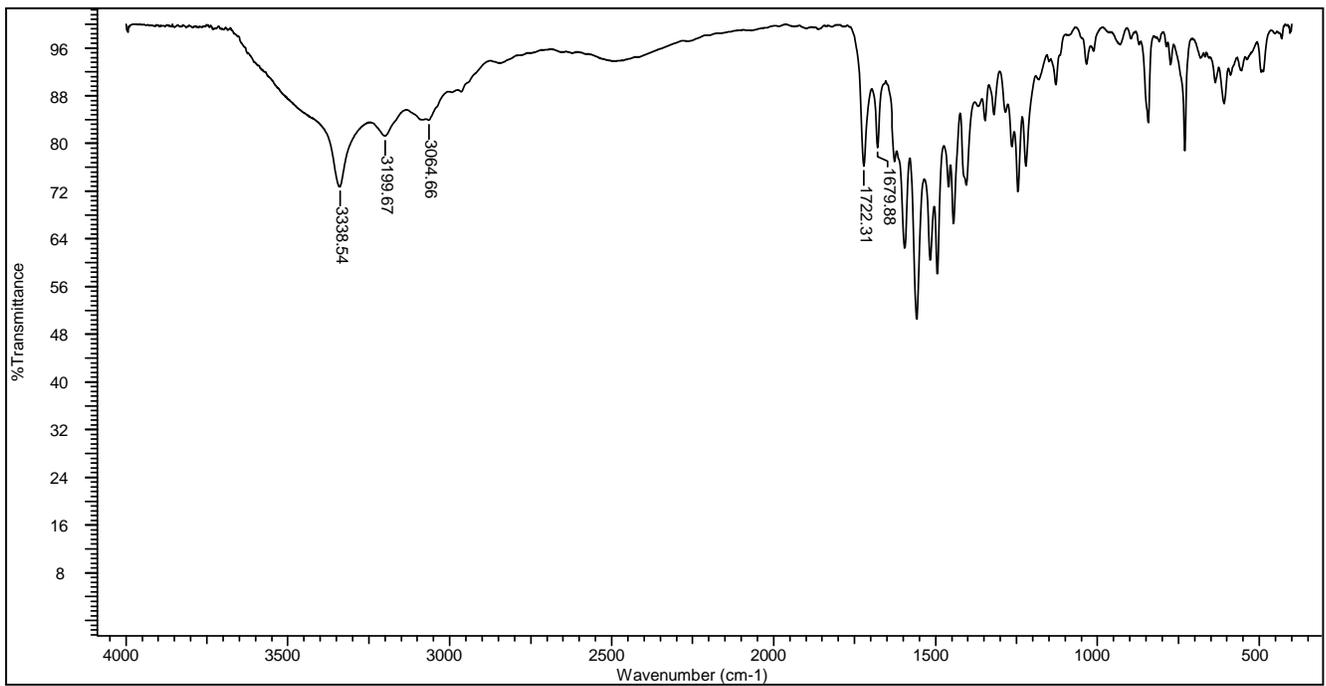
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	138,8
4 (CH)	8,80 (s)	115,5
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,0
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,2
5 (CH)	8,42 (d; 7,9)	122,0
6 (CH)	7,31 (t; 7,9)	120,2
7 (CH)	7,60 (t; 7,9)	128,5
8 (CH)	7,69-7,72 (m)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,4
9 (NH)	11,84 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	134,1
C=O <sub>amida</sub>	-	166,8
NH	10,63 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,7
2' (CH)	7,04 (d; 7,9)	115,5
3' (CH)	-	147,8
4' (C <sub>0</sub> )	-	147,8
5' (CH)	7,69-7,72 (m)	115,5
6' (CH)	7,60 (d; 7,9)	121,2
OCH <sub>3</sub>	3,96 (s)	55,7
OH	9,42 (s)	-
C=O <sub>imida</sub>	-	162,6/163,0
3'' (CH)	6,39 (d; 12,3)	126,8
4'' (CH)	6,45 (d; 12,3)	133,4



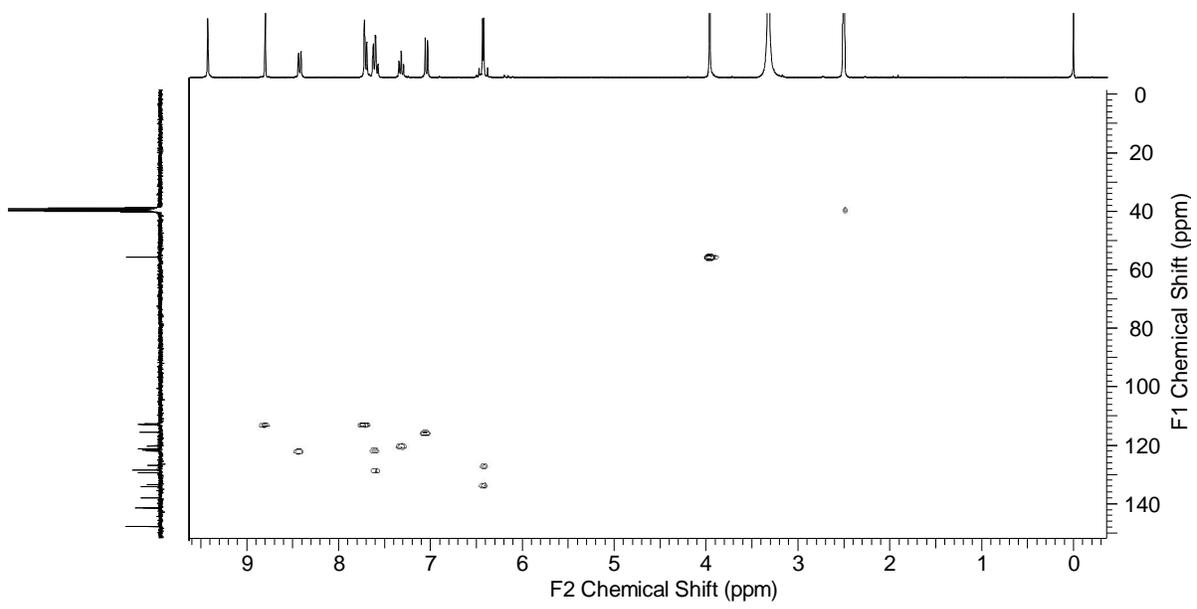
ER <sup>1</sup>H-14: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto 60h.



ER  $^{13}\text{C}$ -14: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 60h.



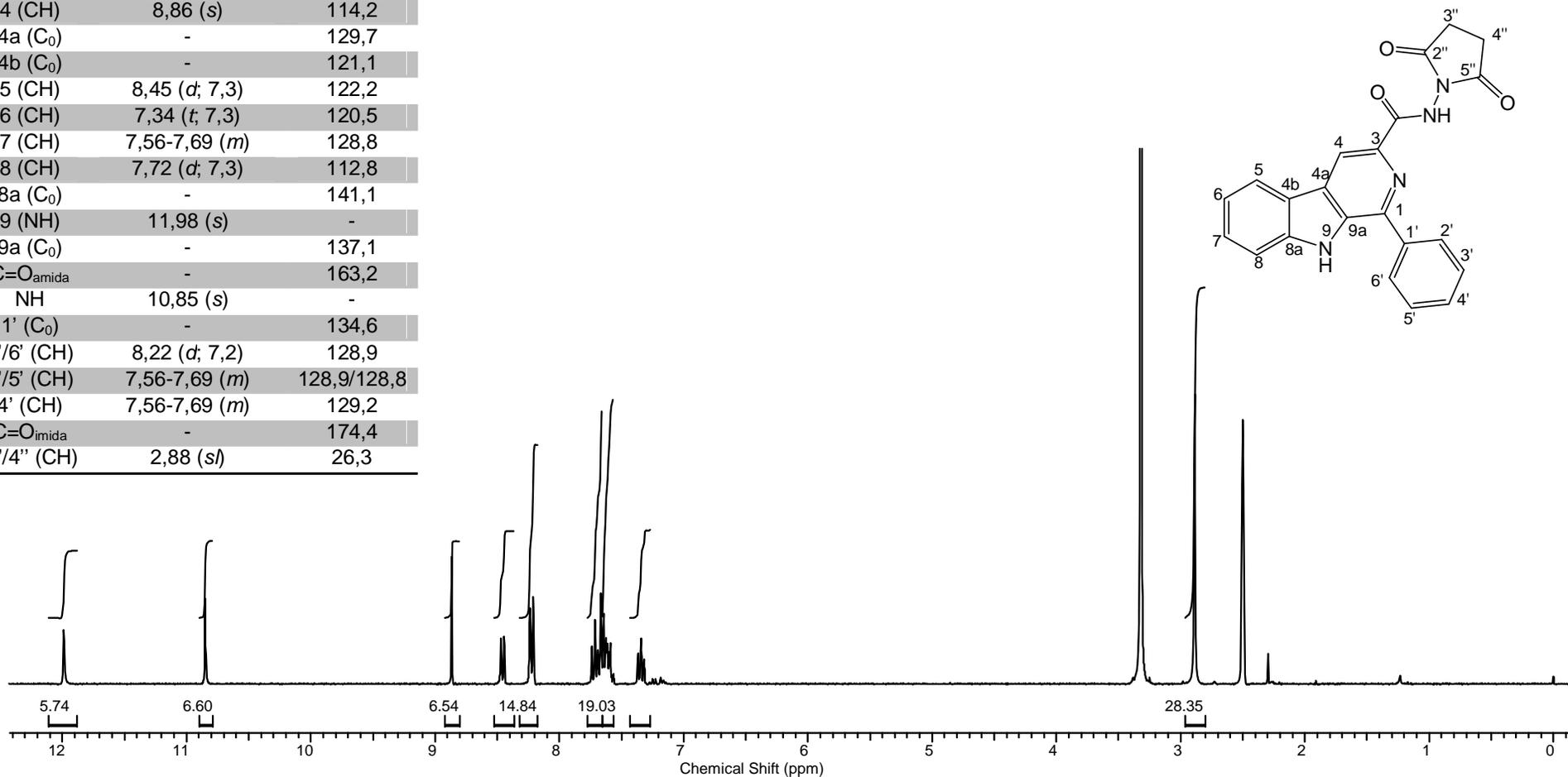
EIV-14: Espectro de IV (filme/KBr) do composto 60h.



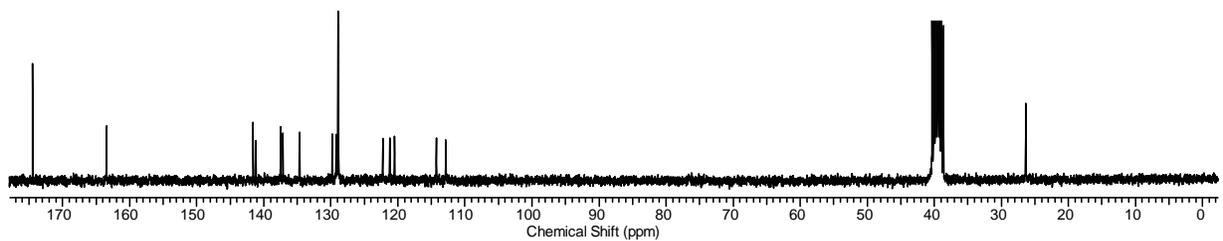
ER <sup>13</sup>C-14: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **60h**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,5
4 (CH)	8,86 (s)	114,2
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,7
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,45 (d; 7,3)	122,2
6 (CH)	7,34 (t; 7,3)	120,5
7 (CH)	7,56-7,69 (m)	128,8
8 (CH)	7,72 (d; 7,3)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,1
9 (NH)	11,98 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,1
C=O <sub>amida</sub>	-	163,2
NH	10,85 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	134,6
2'/6' (CH)	8,22 (d; 7,2)	128,9
3'/5' (CH)	7,56-7,69 (m)	128,9/128,8
4' (CH)	7,56-7,69 (m)	129,2
C=O <sub>imida</sub>	-	174,4
3''/4'' (CH)	2,88 (s)	26,3

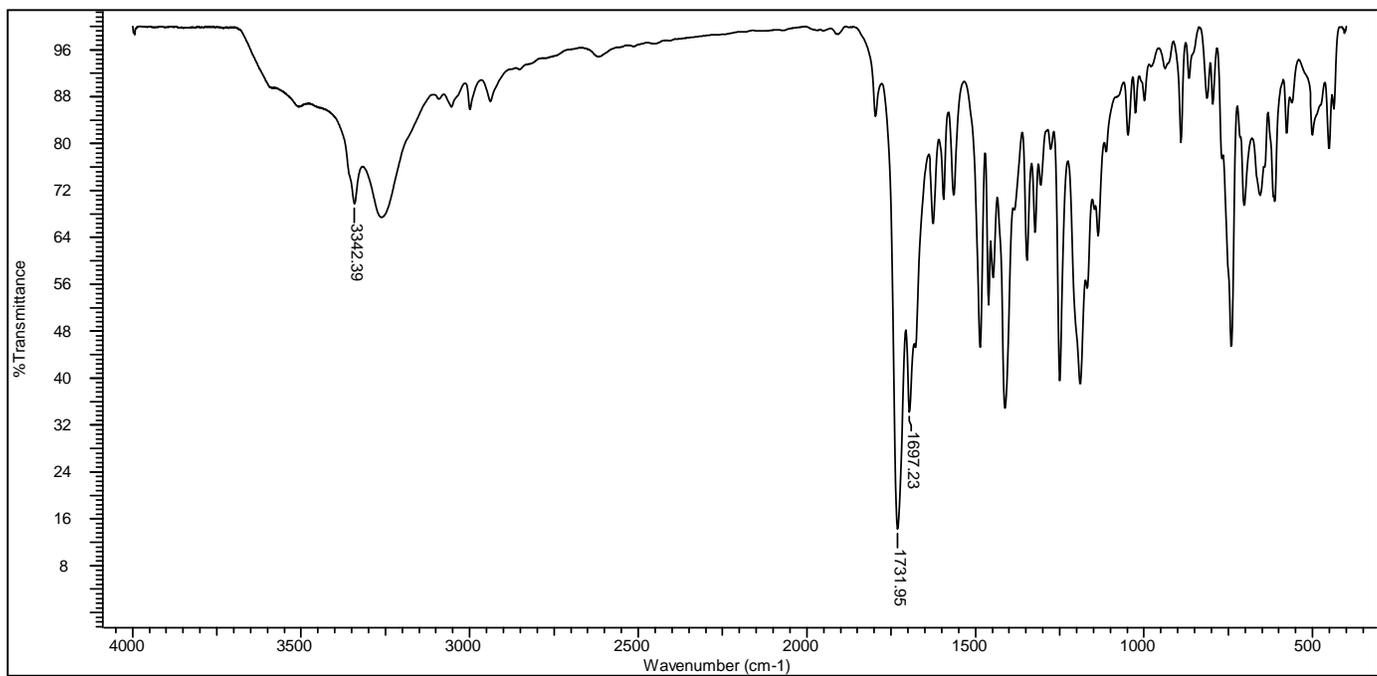
**ANEXO 15: N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(fenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (61a)**



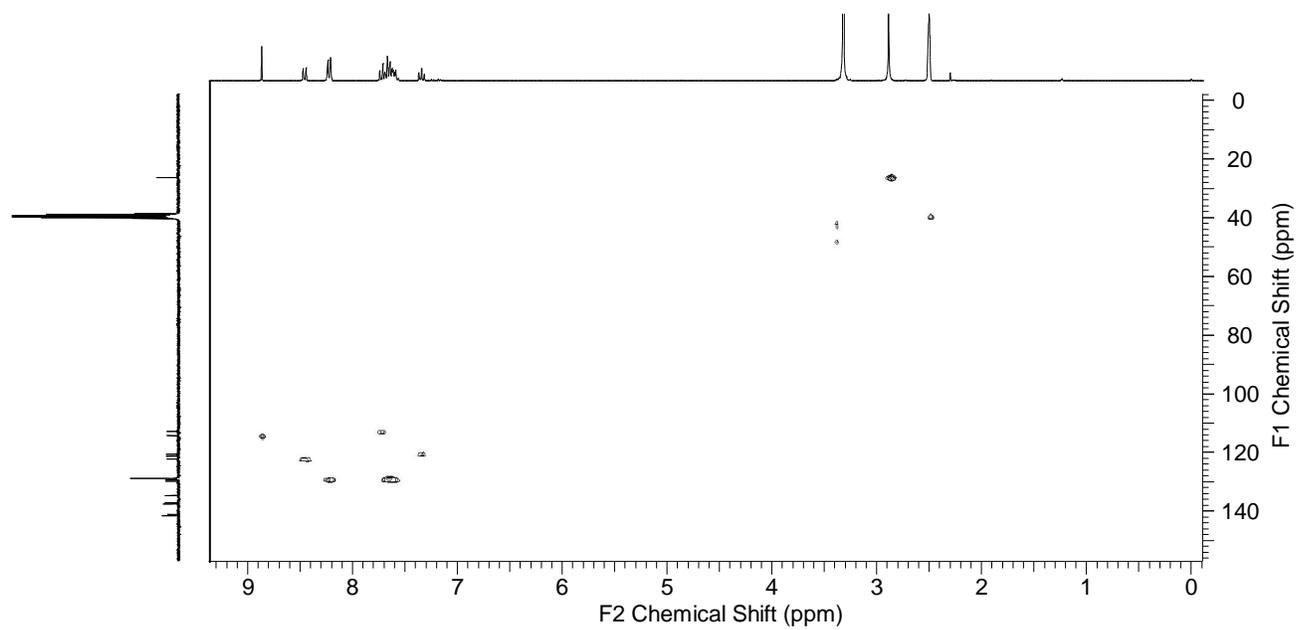
**R<sup>1</sup>H-15:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61a**.



ER  $^{13}\text{C}$ -15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **61a**.



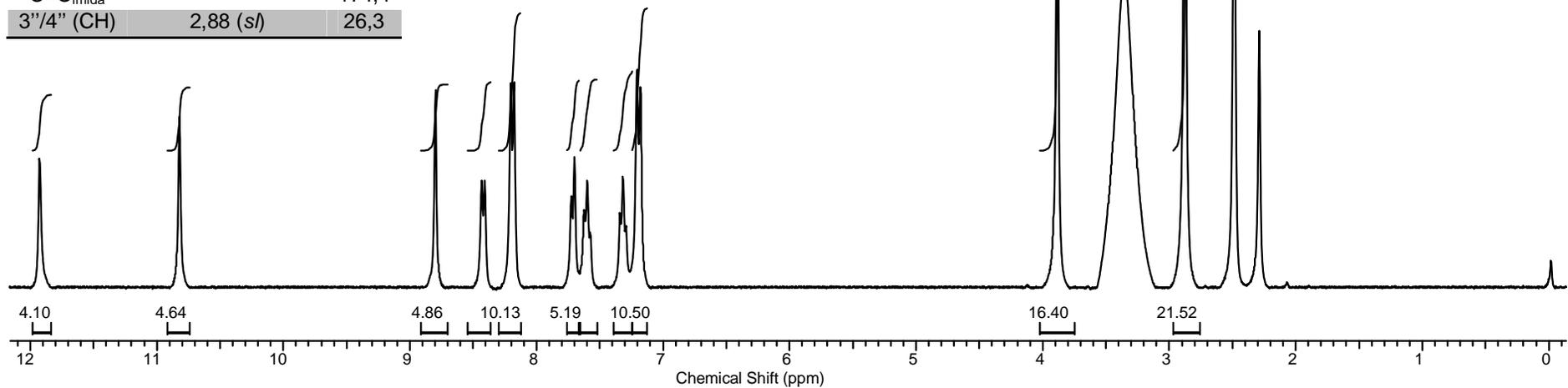
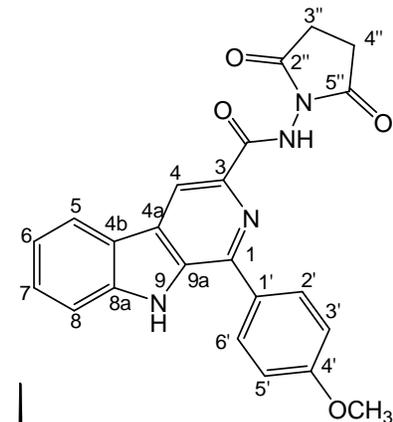
EIV-15: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61a**.



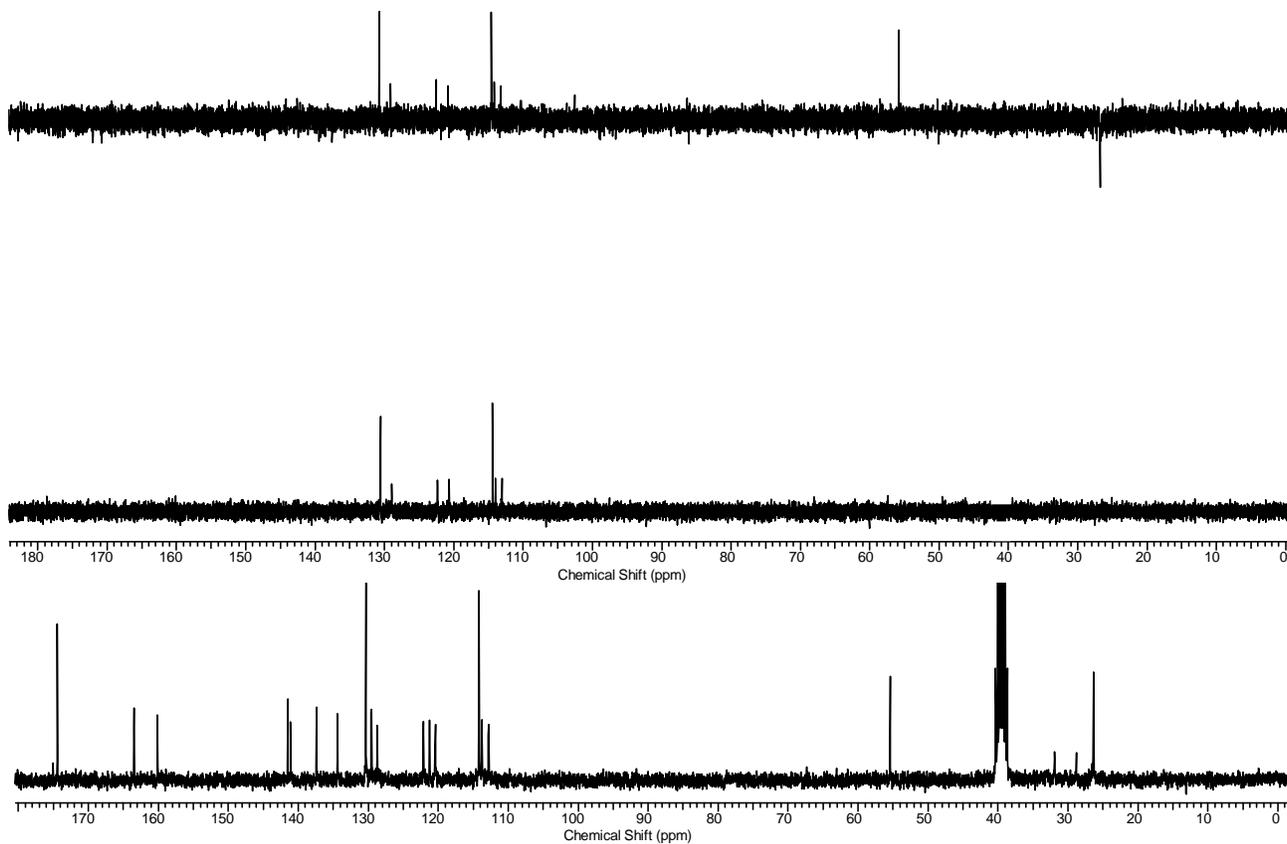
ER <sup>13</sup>C-15: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61a**.

**ANEXO 16: N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-metóxfenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (**61b**)**

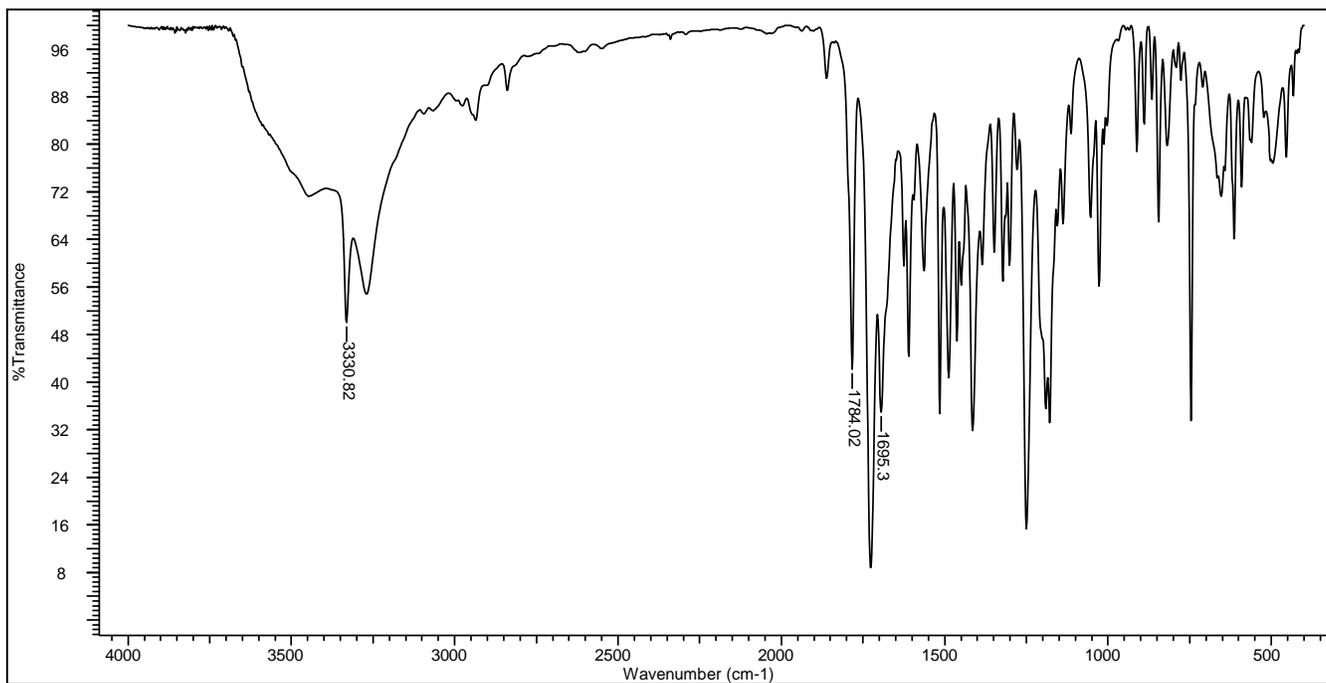
C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,8
4 (CH)	8,81 (s)	113,7
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,6
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,43 (d; 7,3)	122,1
6 (CH)	7,33 (t; 7,3)	120,2
7 (CH)	7,61 (t; 7,3)	128,7
8 (CH)	7,72 (d; 7,3)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,1
9 (NH)	11,94 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,4
C=O <sub>amida</sub>	-	163,4
NH	10,83 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,5
2'/6' (CH)	8,20 (d; 7,3)	130,3
3'/5' (CH)	7,20 (d; 7,3)	114,1
4' (C <sub>0</sub> )	-	160,1
OCH <sub>3</sub>	3,90 (s)	55,4
C=O <sub>imida</sub>	-	174,4
3''/4'' (CH)	2,88 (s)	26,3



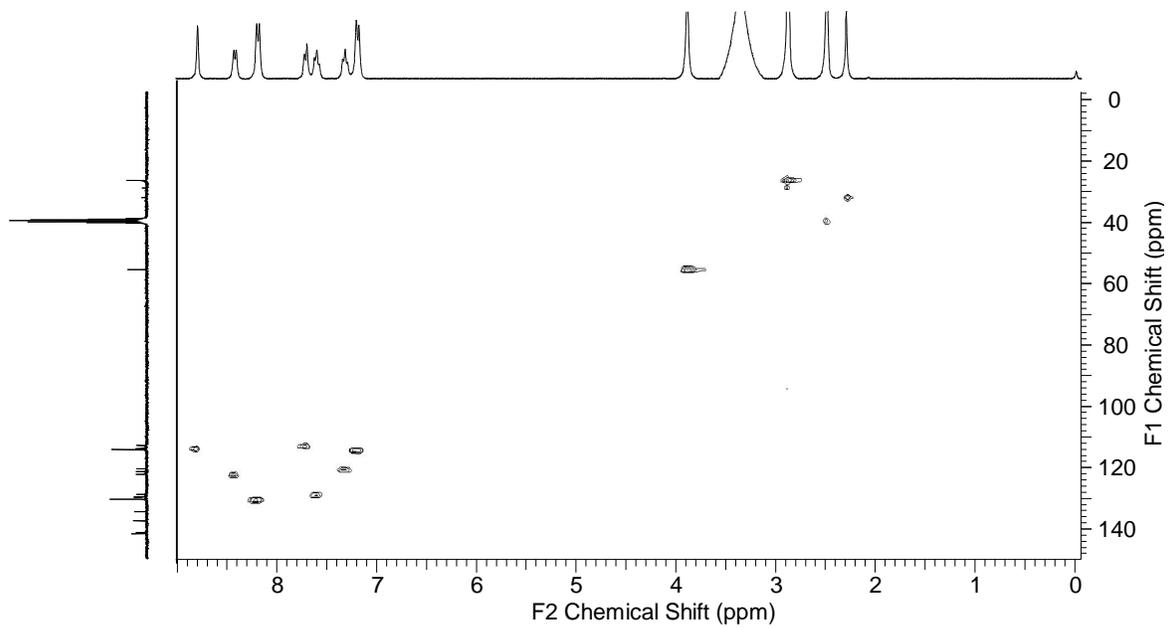
ER <sup>1</sup>H-16: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61b**.



ER <sup>13</sup>C-16: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61b**.



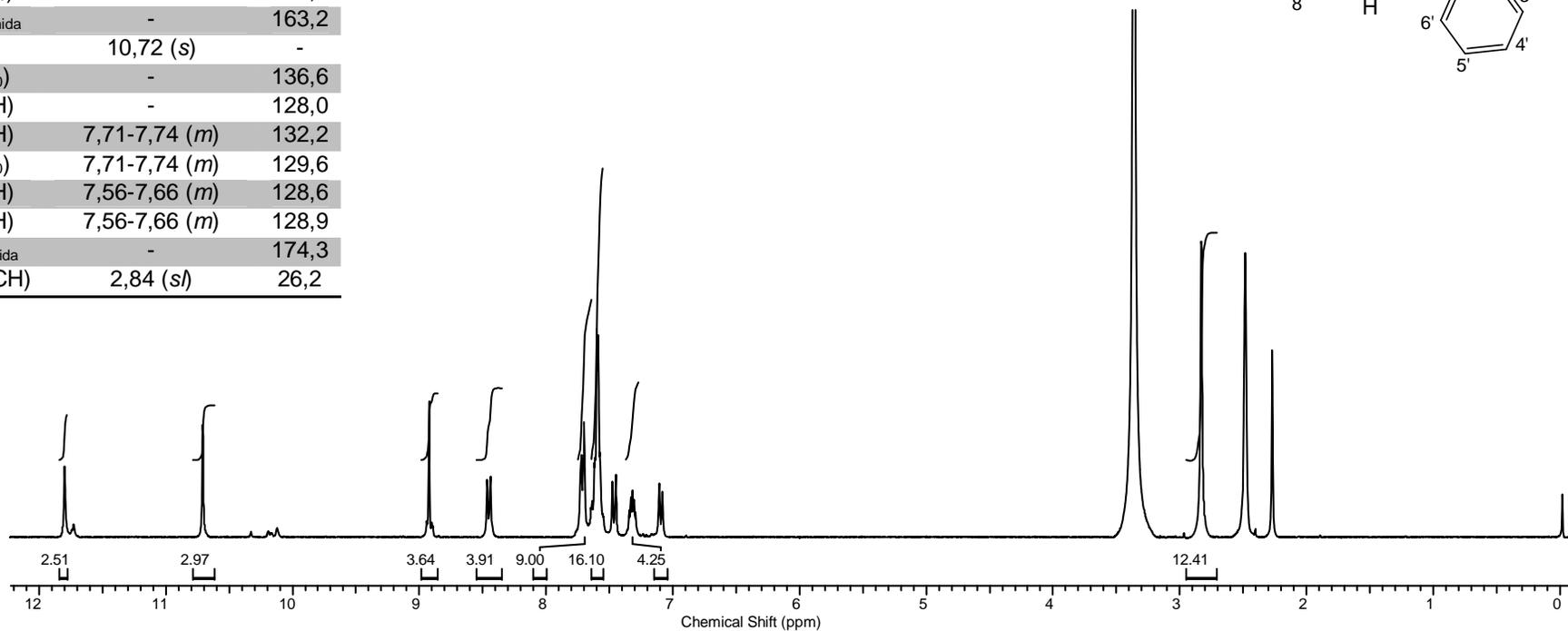
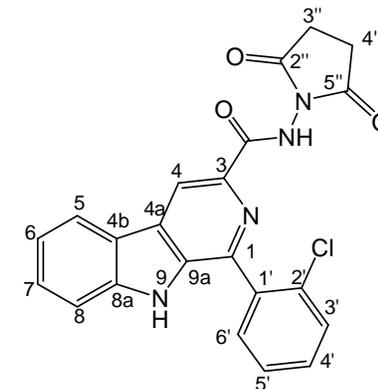
EIV-16: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61b**.



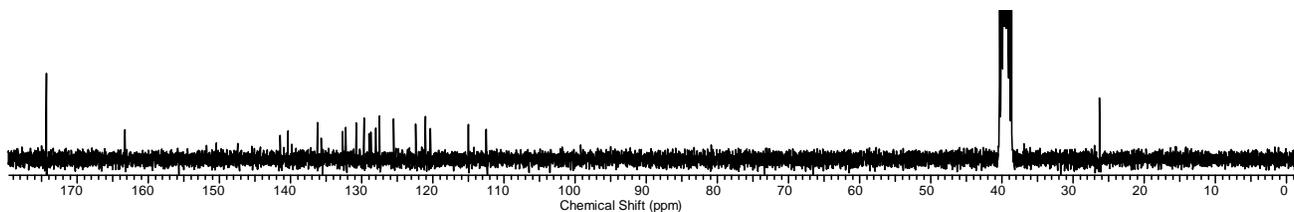
ER <sup>13</sup>C-16: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61b**.

**ANEXO 17: N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(2-clorofenil)-9H-β-carbolina-3-carboxamida (61d)**

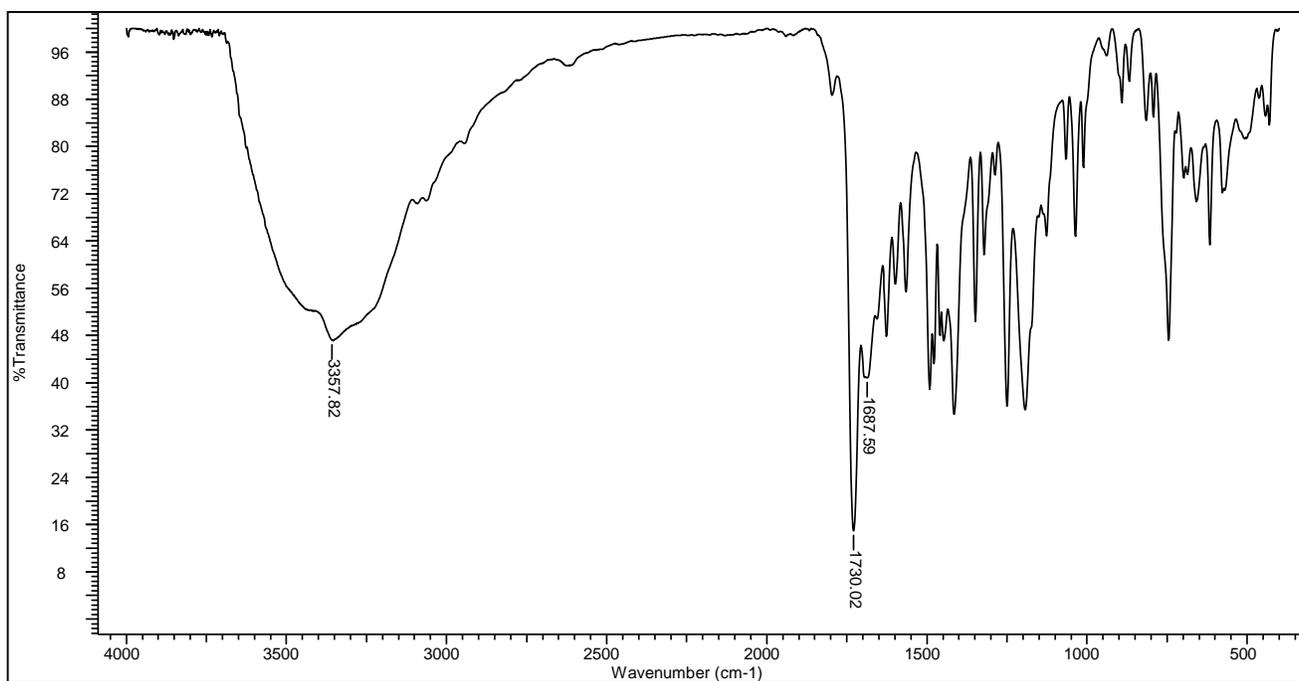
C/H	δ <sub>H</sub> (multipl.; J = Hz)	δ <sub>C</sub>
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	136,2
4 (CH)	8,93 (s)	115,0
4a (C <sub>0</sub> )	-	135,6
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,0
5 (CH)	8,47 (d; 8,1)	122,4
6 (CH)	7,30-7,36 (m)	120,3
7 (CH)	7,56-7,66 (m)	127,4
8 (CH)	7,56-7,66 (m)	112,4
8a (C <sub>0</sub> )	-	136,2
9 (NH)	12,11 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	140,3
C=O <sub>amida</sub>	-	163,2
NH	10,72 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	136,6
2' (CH)	-	128,0
3' (CH)	7,71-7,74 (m)	132,2
4' (C <sub>0</sub> )	7,71-7,74 (m)	129,6
5' (CH)	7,56-7,66 (m)	128,6
6' (CH)	7,56-7,66 (m)	128,9
C=O <sub>imida</sub>	-	174,3
3''/4'' (CH)	2,84 (s)	26,2



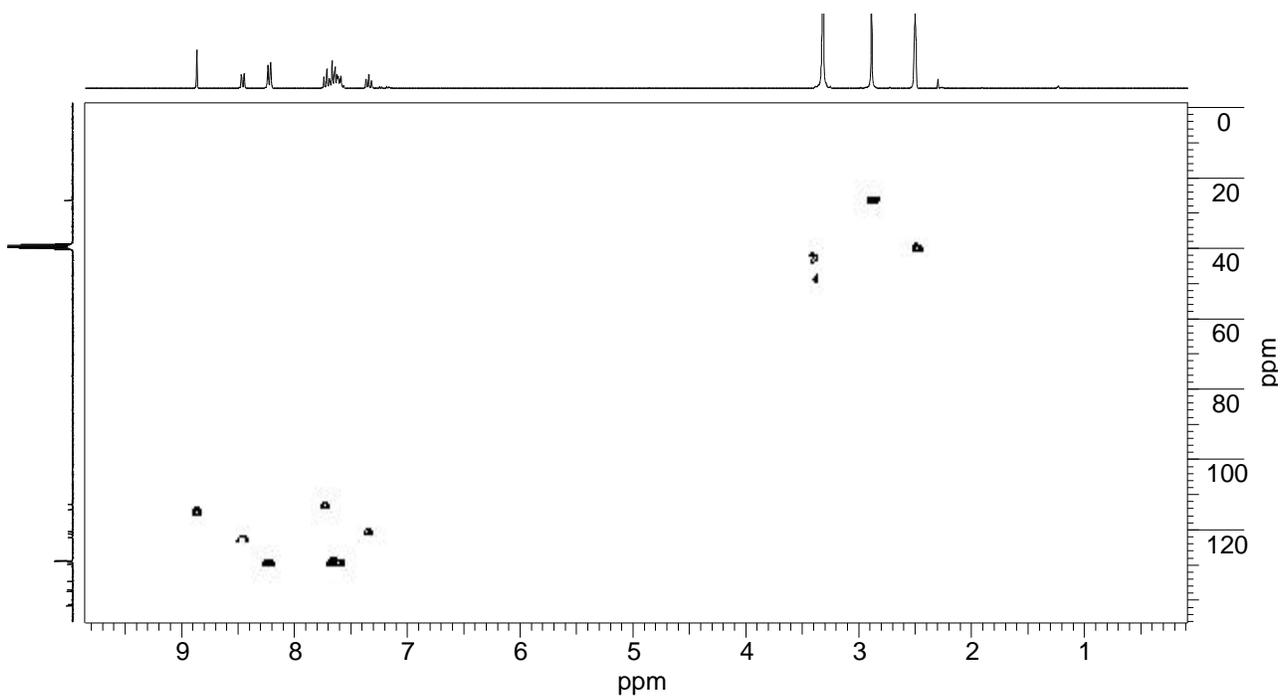
**ER 1H-17:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61d**.



ER <sup>13</sup>C-17: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61d**.



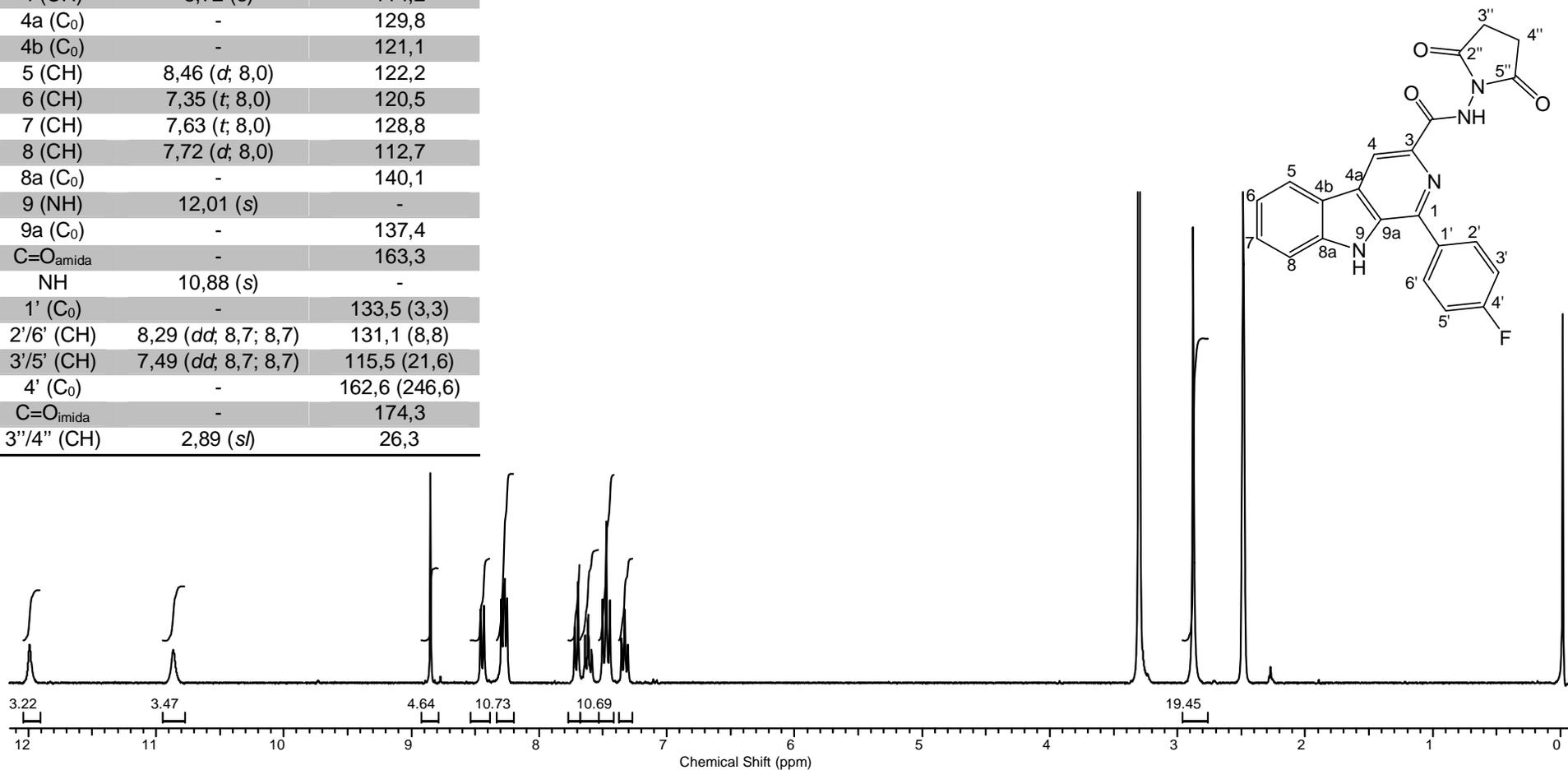
EIV-17: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61d**.



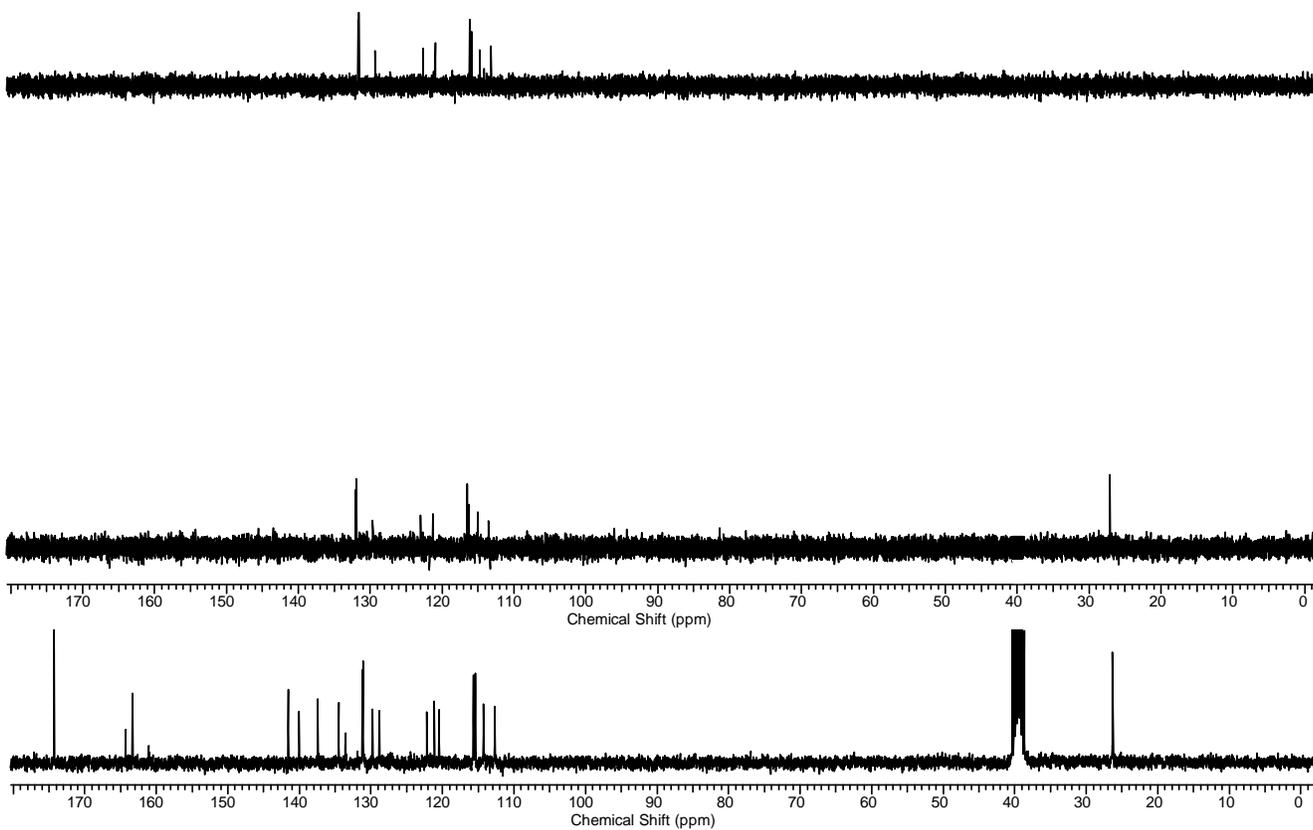
**ER  $^{13}\text{C}$ -17:** Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **61d**.

**ANEXO 18:** N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-fluorfenil)-9H-β-carbolina-3-carboxamida (**61e**)

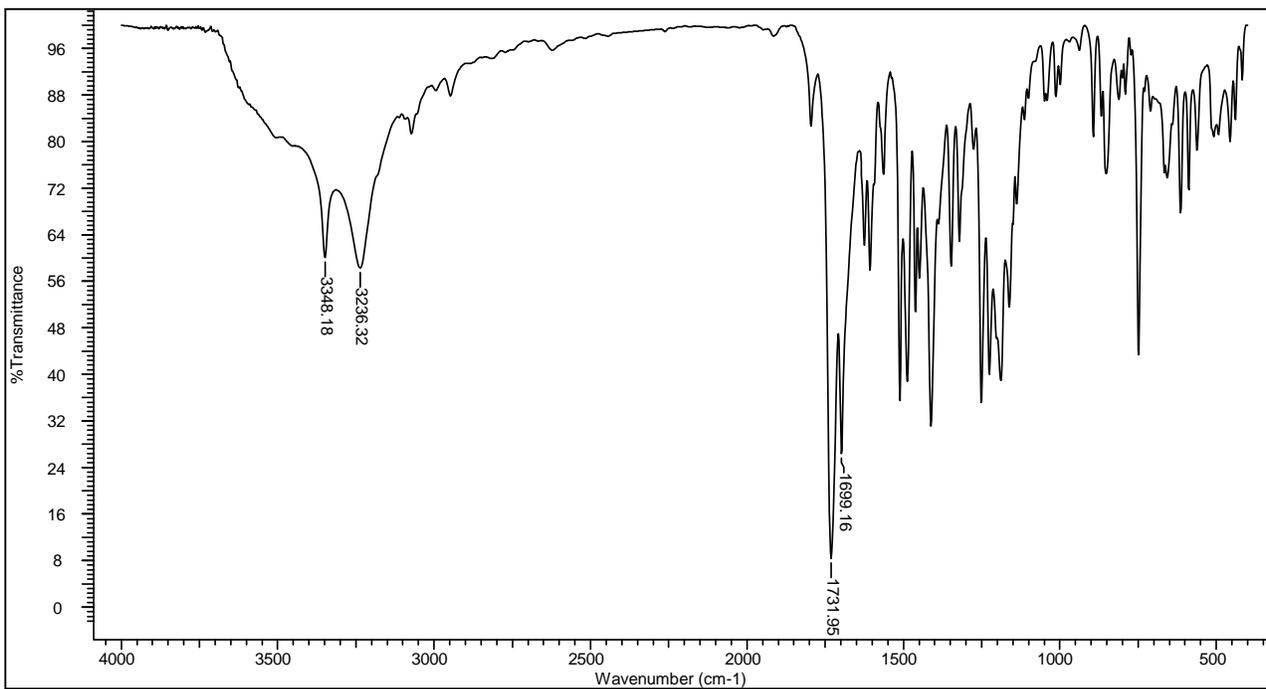
C/H	δ <sub>H</sub> (multipl.; J = Hz)	δ <sub>C</sub> (J = Hz)
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,5
3 (C <sub>0</sub> )	-	134,5
4 (CH)	8,72 (s)	114,2
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,8
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,46 (d; 8,0)	122,2
6 (CH)	7,35 (t; 8,0)	120,5
7 (CH)	7,63 (t; 8,0)	128,8
8 (CH)	7,72 (d; 8,0)	112,7
8a (C <sub>0</sub> )	-	140,1
9 (NH)	12,01 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	137,4
C=O <sub>amida</sub>	-	163,3
NH	10,88 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	133,5 (3,3)
2'/6' (CH)	8,29 (dd; 8,7; 8,7)	131,1 (8,8)
3'/5' (CH)	7,49 (dd; 8,7; 8,7)	115,5 (21,6)
4' (C <sub>0</sub> )	-	162,6 (246,6)
C=O <sub>imida</sub>	-	174,3
3''/4'' (CH)	2,89 (s)	26,3



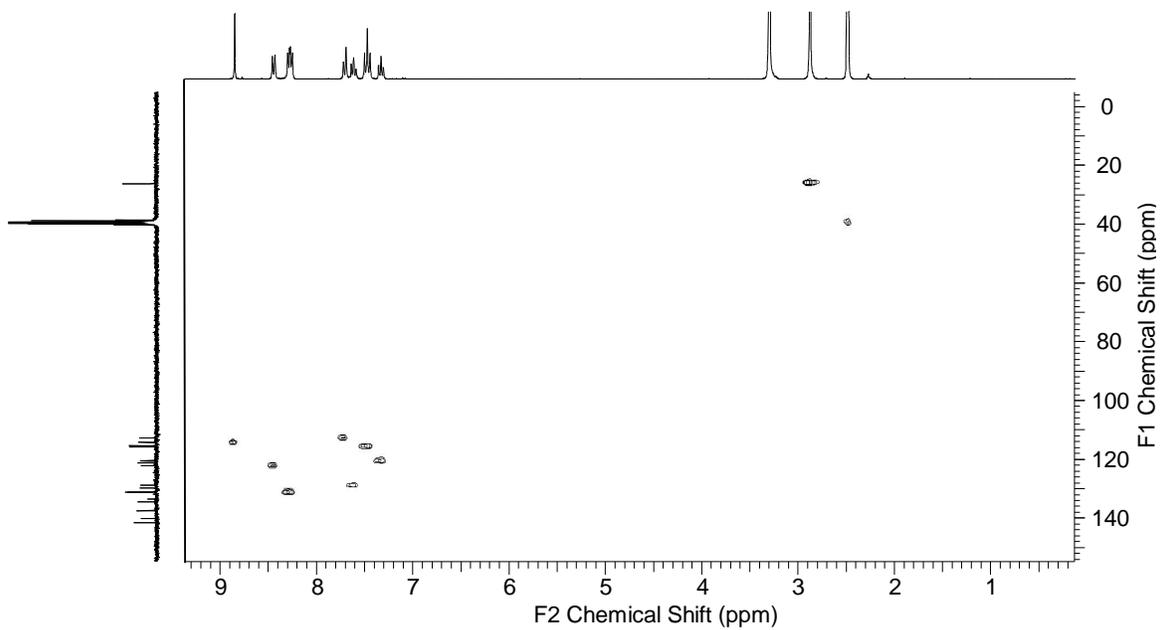
ER <sup>1</sup>H-18: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61e**.



ER <sup>13</sup>C-18: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61e**.



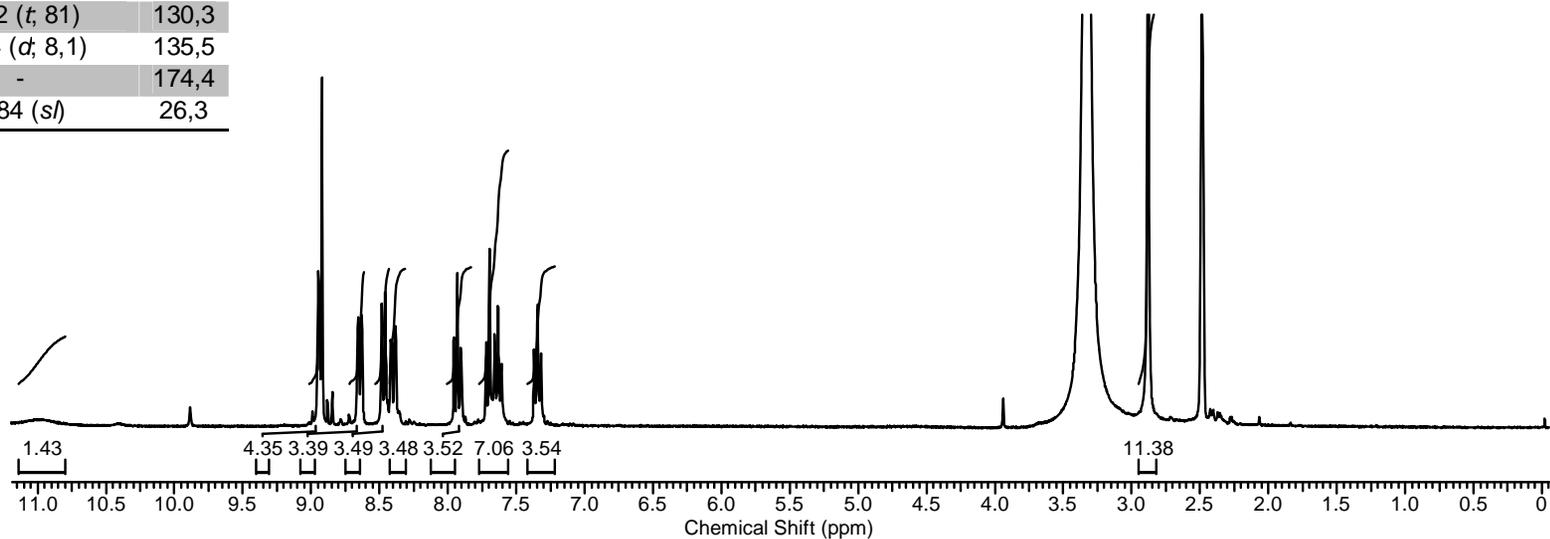
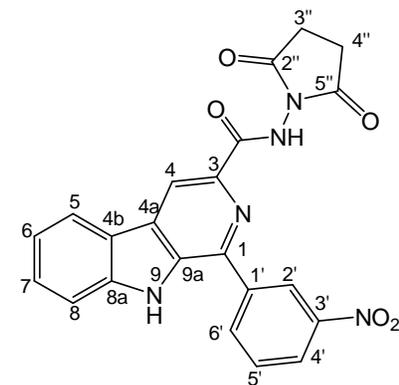
EIV-18: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61e**.



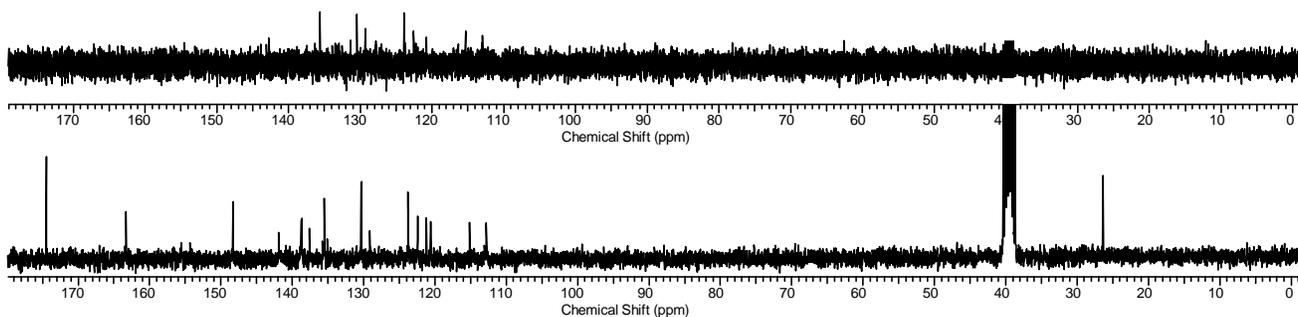
ER <sup>13</sup>C-18: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61e**.

**ANEXO 19: N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(3-nitrofenil)-9H-β-carbolina-3-carboxamida (61f)**

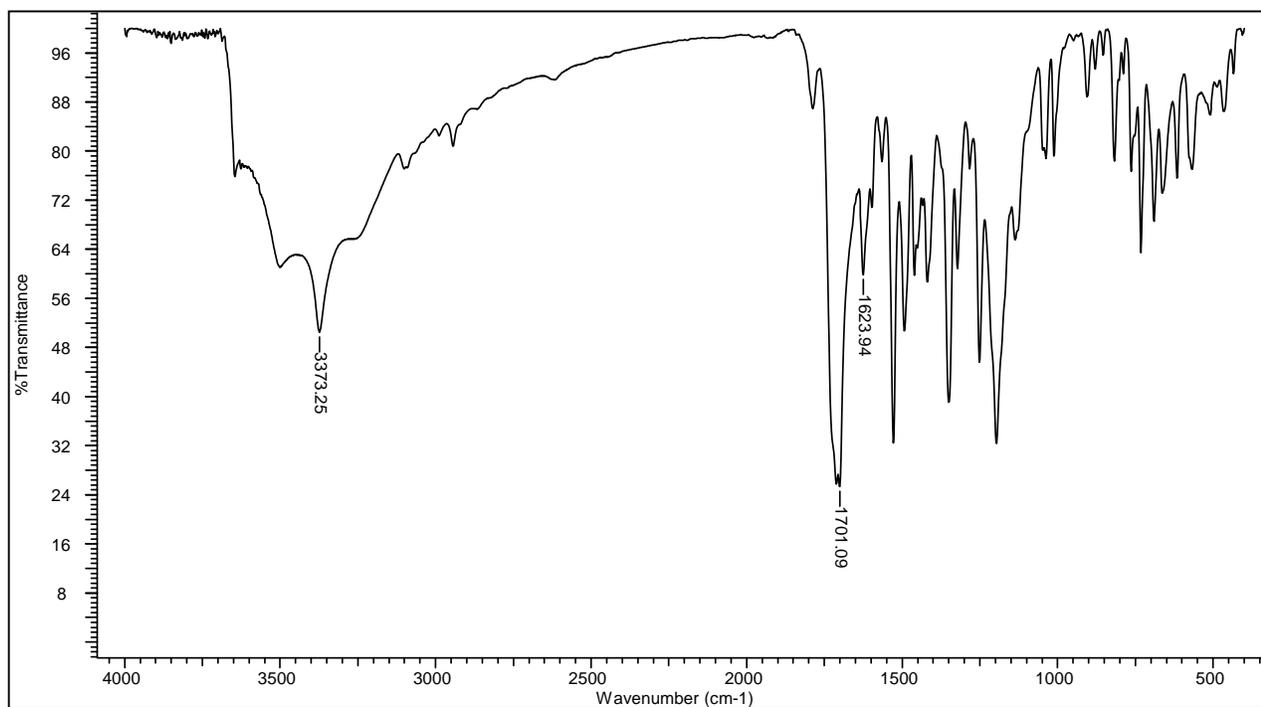
C/H	δ <sub>H</sub> (multipl.; J = Hz)	δ <sub>C</sub>
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,6
3 (C <sub>0</sub> )	-	137,5
4 (CH)	8,93 (s)	115,1
4a (C <sub>0</sub> )	-	130,3
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,1
5 (CH)	8,46 (d; 8,1)	122,4
6 (CH)	7,34 (t; 8,1)	120,6
7 (CH)	7,63 (t; 8,1)	129,1
8 (CH)	7,70 (d; 8,1)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	138,7
9 (NH)	-	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	138,6
C=O <sub>amida</sub>	-	163,3
NH	11,00 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	135,5
2' (CH)	8,94 (s)	123,7
3'(CH)	-	148,3
4' (C <sub>0</sub> )	8,40 (dd; 8,1; 2,1)	123,7
5' (CH)	7,92 (t; 81)	130,3
6' (CH)	8,64 (d; 8,1)	135,5
C=O <sub>imida</sub>	-	174,4
3''/4'' (CH)	2,84 (s)	26,3



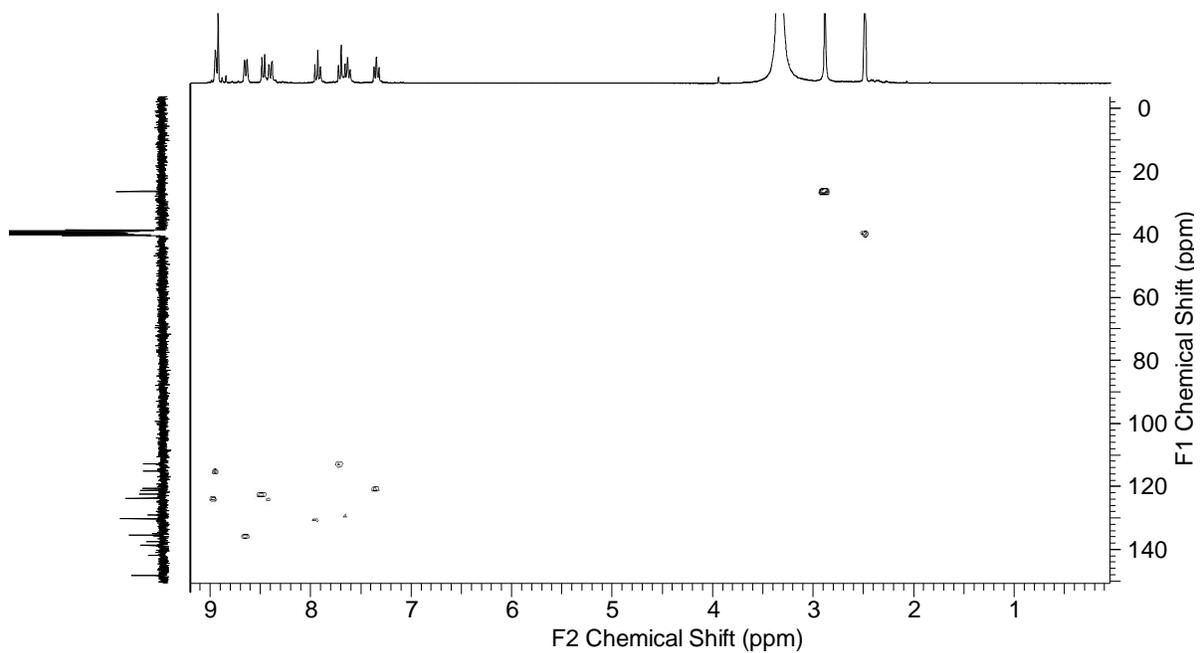
ER <sup>1</sup>H-19: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61f**.



ER <sup>13</sup>C-19: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61f**.



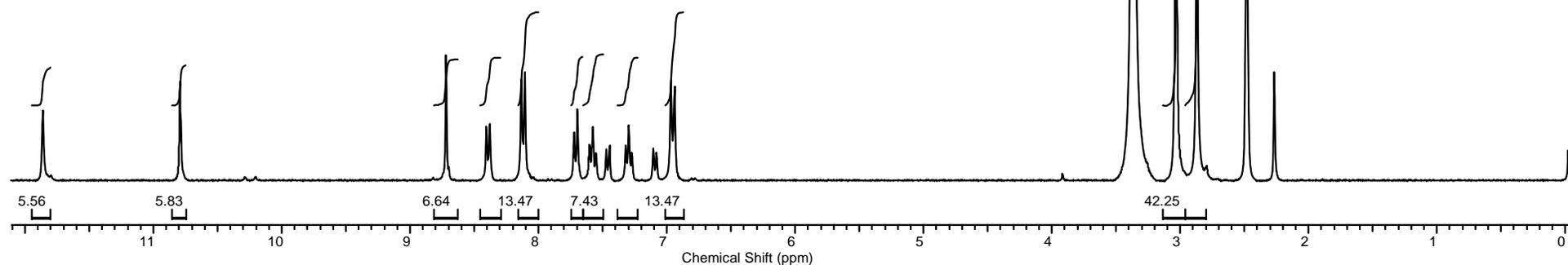
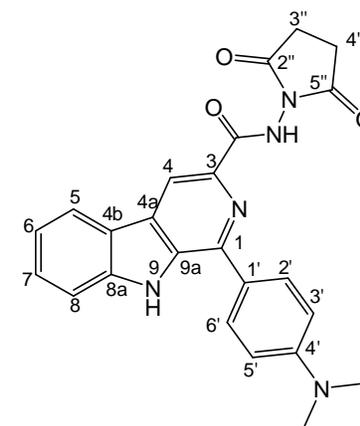
EIV-19: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61f**.



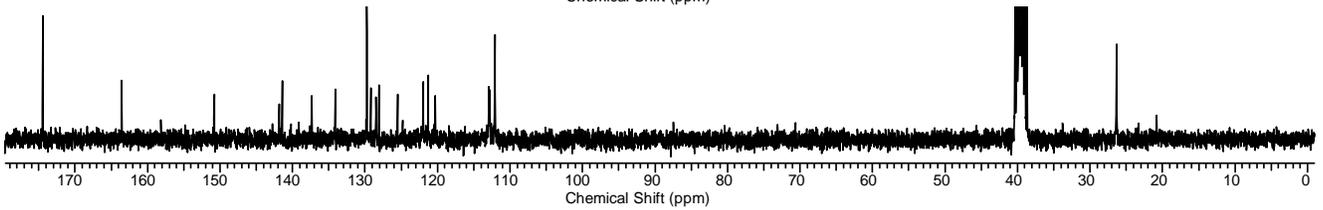
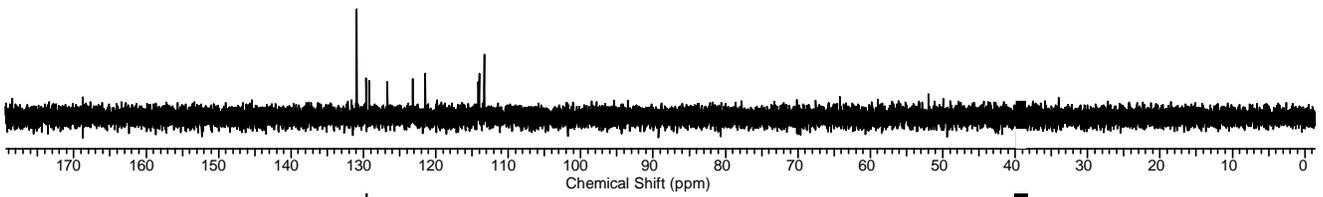
ER <sup>13</sup>C-19: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61f**.

C/H	$\delta_H$ (multipl.; J = Hz)	$\delta_C$
1 (C <sub>0</sub> )	-	141,4
3 (C <sub>0</sub> )	-	137,3
4 (CH)	8,74 (s)	112,9
4a (C <sub>0</sub> )	-	129,2
4b (C <sub>0</sub> )	-	121,2
5 (CH)	8,41 (d; 8,0)	122,0
6 (CH)	7,32 (t; 8,0)	120,2
7 (CH)	7,58 (t; 8,0)	128,4
8 (CH)	7,73 (d; 8,0)	112,8
8a (C <sub>0</sub> )	-	141,8
9 (NH)	11,85 (s)	-
9a (C <sub>0</sub> )	-	134,1
C=O <sub>amida</sub>	-	163,5
NH	10,81 (s)	-
1' (C <sub>0</sub> )	-	129,7
2'/6' (CH)	8,14 (d; 8,0)	129,7
3'/5' (CH)	6,97 (d; 8,0)	112,1
4' (C <sub>0</sub> )	-	150,7
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3,05 (s)	40,0
C=O <sub>imida</sub>	-	174,4
3''/4'' (CH)	2,88 (s)	26,3

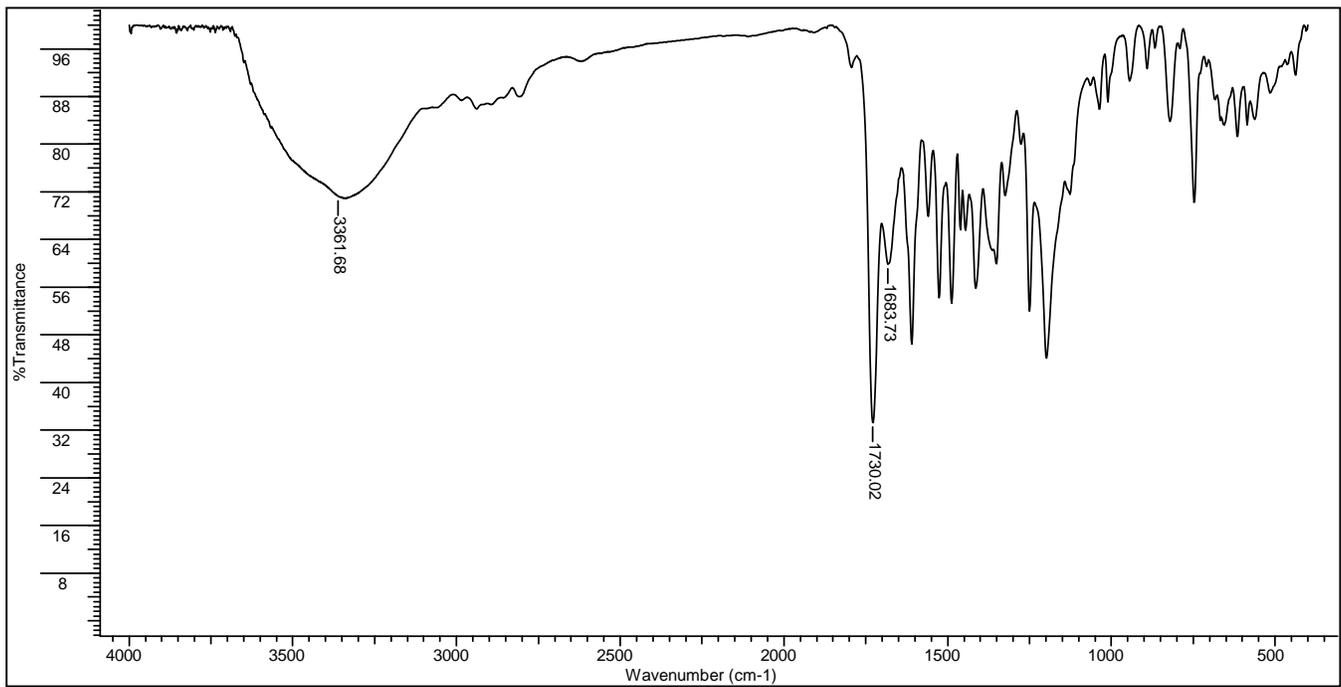
**ANEXO 20: N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-1-(4-dimetilaminofenil)-9H- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (61g)**



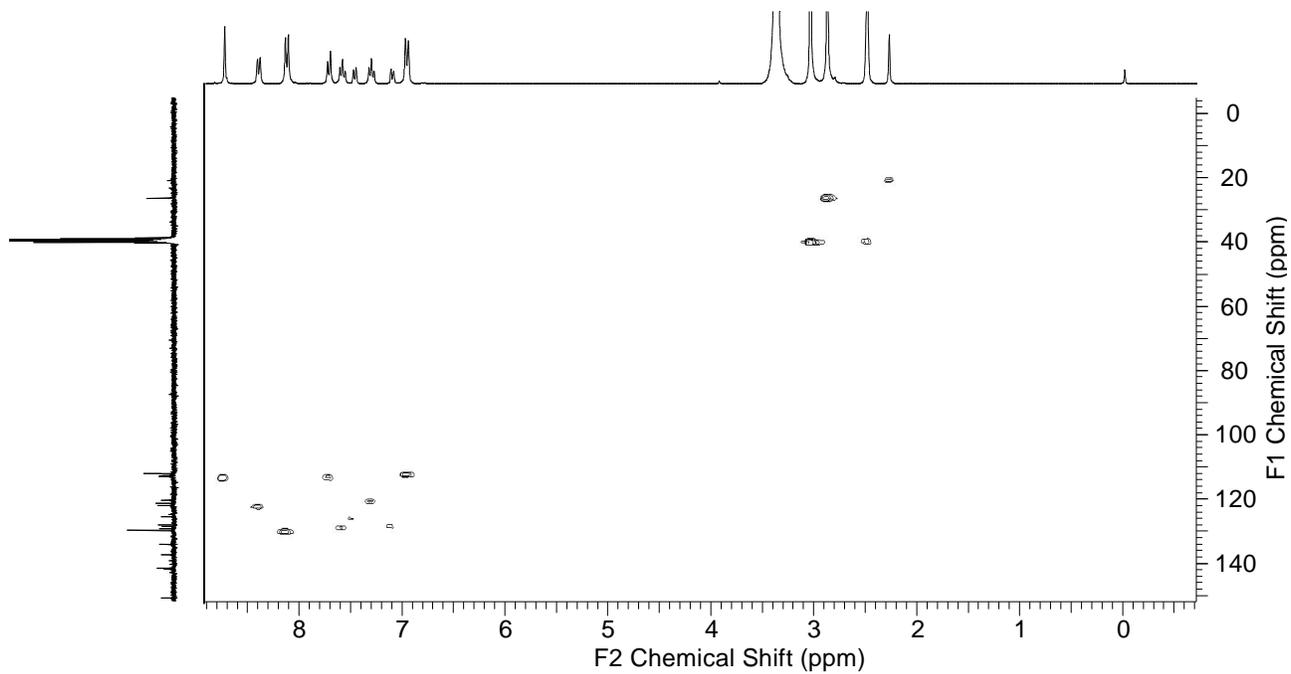
**ER 1H-20:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,0 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **61g**.



ER  $^{13}\text{C}$ -20: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **61g**.



EIV-20: Espectro de IV (filme/KBr) do composto **61g**.



ER  $^{13}\text{C}$ -20: Espectro de HSQC (300,0 MHz/75,5 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **61g**.