



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS TRINDADE
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Igor Vivan Roberto

**Síntese de derivados β -carbolínicos e investigação dos seus potenciais efeitos
frente a *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*.**

Florianópolis
2026

Igor Vivan Roberto

Síntese de derivados β -carbolínicos e investigação dos seus potenciais efeitos frente a *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química Orgânica.

Orientador: Prof. Louis Pergaud Sandjo, Dr.

Florianópolis

2026

Roberto, Igor Vivan

Síntese de derivados β -carbolínicos e investigação dos seus potenciais efeitos frente a *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*. / Igor Vivan Roberto ; orientador, Louis Pergaud Sandjo, 2026.

210 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2026.

Inclui referências.

1. Química. 2. beta-carbolinas. 3. tetrahydro-beta-carbolinas. 4. *Mycobacterium tuberculosis*. 5. *Acanthamoeba castellanii*. I. Sandjo, Louis Pergaud. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

Igor Vivan Roberto

Síntese de derivados β -carbolínicos e investigação dos seus potenciais efeitos frente a *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*.

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 30 de março de 2026, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof^a. Lílían Sibelle Campos Bernardes, Dr^a.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Marcus Cesar Mandolesi Sá, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Tiago Elias Allievi Frizon, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Química.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Louis Pergaud Sandjo, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2026.

À vida,
em sua precariedade e potência.

AGRADECIMENTOS

A mim, pelo esforço, paciência e companhia ao longo de dois anos e meio de intensos desafios emocionais, interpessoais e profissionais, que contribuíram decisivamente para o meu amadurecimento. Reconhecer a própria jornada permite reconhecer o próprio valor — e é a essa consciência que dedico este trabalho.

À minha família, especialmente aos meus avós, pelo acolhimento e apoio durante esse período, onde, mesmo afastados, se encontram presentes virtualmente nas minhas decisões. As lembranças de momentos, ações e palavras felizes me motivam a continuar seguindo, não só por mim, mas por vocês e por todo o bem que vocês demonstram.

Às minhas amigas e amigos, com especial carinho à Letícia, Geovana e Mariane. Vocês foram fundamentais do início ao fim, com todo o apoio e amor que amigos podem dar uns aos outros. Nossa amizade mostra a importância de estar sempre do lado das pessoas certas, que moldam quem somos e o que fazemos.

Ao amor e àqueles que amo, que transcendem o tempo, a existência, dando valor aos momentos vividos.

Ao meu orientador, professor Louis Pergaud Sandjo, pela oportunidade de desenvolver este trabalho em seu laboratório e pelo acompanhamento durante essa jornada. Suas ideias e seu olhar fora da caixa mudaram minha percepção sobre a pesquisa acadêmica, inspirando-me a explorar novas possibilidades dentro e fora da academia.

Ao Laboratório de Química de Produtos Naturais e seus integrantes (e ex-integrantes) desejo que desenvolvam seus projetos com a mesma consciência que adquiri ao longo desses anos dentro do laboratório. Um agradecimento especial à doutora Gabriela, que me acolheu desde o primeiro instante e fez com que me sentisse em casa, mesmo durante momentos de dúvida. Agradeço à doutora Geovanna que, por mais que tenhamos tido pouco tempo juntos, ampliou meus conhecimentos profissionais e analíticos. Uma saudação aos parceiros estrangeiros e intercambistas pela troca de conhecimento e possibilidade de aperfeiçoamento da língua inglesa. Aos demais colegas, e aos que estão para vir, façam do laboratório um lar para o seu conhecimento e avancem com a ciência brasileira na química de produtos naturais.

Aos laboratórios associados ao Departamento de Química, Central de Análises e Central Cromatográfica (CentralCROM), meus sinceros agradecimentos pelos serviços oferecidos e que permitiram que esse trabalho se completasse. Agradeço especialmente aos técnicos Paulo, Laís e Glauber pelas trocas de conhecimento e auxílio analítico quando mais precisava, e à técnica Mariane, a qual se tornou amiga ao longo da jornada.

Um agradecimento ao meu ex-coorientador e agora técnico da empresa Shimadzu, Luiz Pollo, por toda a ajuda com meus questionamentos científicos.

À empresa Essentia Pharma (e a todo o Essentia Group) por propiciar a minha bolsa de mestrado e pela oportunidade de participar de discussões farmacotécnicas e analíticas dentro da empresa, juntamente com profissionais competentes na área. A integração entre demandas do setor privado e o conhecimento acadêmico no setor público devem ser estimuladas. Isso pode ser obtido não somente por meio de bolsas, as quais possibilitam o surgimento de novos cientistas, mas também por investimentos no setor público, o qual retribui com serviços de qualidade à toda a comunidade.

À ciência brasileira, que faz o impossível com tão pouco. Agradeço à CAPES e CNPq pelo suporte financeiro e institucional que permitiram que esse trabalho fosse desenvolvido, bem como por auxiliar outros milhares de cientistas em todo o território nacional. Cooperações internacionais permitiram que o presente trabalho se concretizasse, como a Chamada CNPq/MCTI/BRICS-STI Nº 04/2022, que destinou o recurso financeiro para a pesquisa (número de processo 440044-2022-7).

À Universidade Federal de Santa Catarina, minha casa durante 8 anos, e a todos os órgãos públicos que sustentam a pesquisa científica no Brasil. Em uma época em que o conhecimento ainda é privilégio para poucos, a ciência deve ser uma ferramenta de transformação coletiva, capaz de gerar políticas públicas inclusivas, como o Sistema Único de Saúde. É fundamental que o investimento em pesquisa e educação seja reconhecido como essencial por toda a população brasileira. Só assim poderemos construir uma sociedade justa, crítica e igualitária.

Às minhas plantas, que me observaram (e que eu observei) crescer, com toda a paciência e constância.

A ironia da condição do homem está em que a mais profunda necessidade é livrar-se da angústia da morte e do aniquilamento; mas é a própria vida que a desperta e, por isso, temos que nos recusar a ser plenamente vivos. (pg. 92)

Não queremos admitir que somos fundamentalmente desonestos no que se refere à realidade, que não controlamos realmente nossas vidas. (...) Todos nós somos levados à sobreviver de uma maneira desinteressada, ignorando quais as energias que realmente consumimos e que tipo de mentira criamos a fim de viver segura e serenamente. (pg. 80)

BECKER, Ernest. *A Negação da Morte*.

RESUMO

Os alcaloides compreendem uma classe ampla de moléculas nitrogenadas naturais e bioativas, dentre as quais os alcaloides indólicos se destacam pelos seus efeitos farmacológicos comercialmente relevantes, como no caso dos alcaloides da vinca no tratamento de diversos tipos de câncer. As tetrahydro-beta-carbolinas (THBCs) e beta-carbolinas pertencem ao grupo dos alcaloides indólicos e são essencialmente constituídas por um sistema tricíclico formado por um grupo indólico e um terceiro anel conjugado (anel C), o qual se apresenta na forma reduzida (THBCs) ou totalmente oxidada (beta-carbolinas). Esses compostos são gerados majoritariamente pela reação de Pictet-Spengler com aldeídos ou ceto-ácidos naturais, sendo ubíquos na natureza, assim como nos seres humanos. Pela sua relevância biológica, com efeitos relatados em microrganismos de importância clínica (*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania amazonensis*, entre outros), essas classes podem ser avaliadas em outros sistemas patogênicos nos quais foram pouco exploradas, como *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*. A tuberculose afeta milhões de indivíduos por ano em todo o mundo, e seu tratamento se baseia em fármacos eficazes que, no entanto, estão relacionados a elevada toxicidade, reforçando a necessidade de novas alternativas terapêuticas. Já em relação à *A. castellanii*, apesar da doença mais comum possuir bom prognóstico e tratamentos, a forma grave da doença chamada encefalite amebiana granulomatosa não possui tratamentos eficazes, levando os indivíduos ao óbito, e por isso novos fármacos devem ser desenvolvidos. Nesse contexto, o presente trabalho busca sintetizar THBCs e beta-carbolinas e testá-las em *M. tuberculosis* e *A. castellanii*, visando a identificação de compostos promissores para posterior otimização molecular guiada pela atividade biológica. Dessa maneira, foi utilizada a reação de Pictet-Spengler em ácido acético sob aquecimento para obter as THBCs, enquanto as beta-carbolinas foram preparadas pela oxidação das THBCs em dimetilsulfóxido, juntamente com iodo e ácido clorídrico. Ao todo, 25 compostos foram obtidos e elucidados: 11 THBCs, 8 beta-carbolinas carboxiladas (BCCs) e 6 beta-carbolinas descarboxiladas (BCDs) na forma de sais de trifluoroacetato, os quais foram submetidos aos ensaios contra *M. tuberculosis* e *A. castellanii*. Nenhuma THBC foi ativa nos ensaios de viabilidade contra os dois microrganismos. Quanto às beta-carbolinas, os compostos “2i”, “3g”, “3i”, “3j” foram ativos contra *M. tuberculosis*, com

concentração inibitória mínima (CIM) de 50, 25, 25 e 12,5 µg/mL, respectivamente. Além disso, os compostos “2i” e “3g” apresentaram efeito bactericida na concentração avaliada. Nos ensaios em *A. castellanii* foram observados 5 BCCs ativas, nas quais as concentrações inibitórias de 50% da atividade (IC₅₀) variaram entre 38,32 e 180,10 µM para os compostos “2a”, “2b”, “2c”, “2h” e “2k”. Observou-se que, para ambos os microrganismos, o grau de oxidação influenciou a atividade, sendo as beta-carbolinas mais ativas que as THBCs e que a descarboxilação favoreceu a atividade em *M. tuberculosis*, porém o contrário foi observado para *A. castellanii*.

Palavras-chave: beta-carbolinas; tetrahydro-beta-carbolinas; Pictet-Spengler; bioatividade; *Mycobacterium tuberculosis*; *Acanthamoeba castellanii*.

ABSTRACT

Alkaloids comprise a broad class of naturally occurring, bioactive nitrogen-containing molecules, among which indole alkaloids stand out due to their commercially relevant pharmacological effects, as exemplified by the vinca alkaloids used in the treatment of various types of cancer. Tetrahydro-beta-carbolines (THBCs) and beta-carbolines belong to the group of indole alkaloids and are essentially composed of a tricyclic system formed by an indole moiety and a third conjugated ring (ring C), which appears either in a reduced form (THBCs) or in a fully oxidized form (beta-carbolines). These compounds are mainly generated through the Pictet-Spengler reaction with natural aldehydes or keto acids and are ubiquitous in nature, including in humans. Due to their biological relevance, with reported effects against clinically important microorganisms (*Trypanosoma cruzi*, *Leishmania amazonensis*, among others), these classes may be evaluated in other pathogenic systems in which they have been little explored, such as *Mycobacterium tuberculosis* and *Acanthamoeba castellanii*. Tuberculosis affects millions of individuals worldwide each year, and its treatment relies on effective drugs that are, however, associated with significant toxicity, reinforcing the need for new therapeutic alternatives. Regarding *A. castellanii*, although the most common form of infection presents a good prognosis and treatments, the severe manifestation known as granulomatous amoebic encephalitis lacks effective therapy and is frequently fatal, highlighting the need for new drug development. In this context, the present work aimed to synthesize THBCs and beta-carbolines and evaluate them against *M. tuberculosis* and *A. castellanii*, seeking to identify promising compounds for subsequent molecular optimization guided by biological activity. The Pictet-Spengler reaction in acetic acid under heating was employed to obtain the THBCs, while the beta-carbolines were prepared by oxidation of the THBCs in dimethyl sulfoxide using iodine and hydrochloric acid. In total, 25 compounds were obtained and structurally elucidated: 11 THBCs, 8 carboxylated beta-carbolines (BCCs), and 6 decarboxylated beta-carbolines (BCDs) in the form of trifluoroacetate salts, which were evaluated against *M. tuberculosis* and *A. castellanii*. None of the THBCs exhibited activity in viability assays against either microorganism. Regarding the beta-carbolines, compounds 2i, 3g, 3i, and 3j were active against *M. tuberculosis*, with minimum inhibitory concentration (MIC) values of 50, 25, 25, and 12.5 µg/mL, respectively. In

addition, compounds 2i and 3g displayed bactericidal effects at the evaluated concentration. In the assays against *A. castellanii*, five BCCs were found to be active, with half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) values ranging from 38.32 to 180.10 μ M for compounds 2a, 2b, 2c, 2h, and 2k. It was observed that, for both microorganisms, the degree of oxidation influenced biological activity, with beta-carbolines being more active than THBCs, and that decarboxylation favored activity against *M. tuberculosis*, whereas the opposite trend was observed for *A. castellanii*.

Keywords: beta-carbolines; tetrahydro-beta-carbolines; Pictet-Spengler; bioactivity; *Mycobacterium tuberculosis*; *Acanthamoeba castellanii*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 – Exemplos de alcalóides e suas classes	27
Figura 02 – Estrutura dos alcaloides Alstorupina e Oleraindol A e B	28
Figura 03 – Estrutura dos alcaloides isolados por Kubota e colaboradores	29
Figura 04 – Estrutura dos alcaloides isolados por Robertson e colaboradores	29
Figura 05 – Estruturas dos alcaloides Manzamina A e Deoxitubulosina	30
Figura 06 – Alcaloides vinblastina e vincristina	31
Figura 07 – Classificação das carbolinas	31
Figura 08 – Carbolinas encontradas em <i>Cryptolepis sanguinolenta</i>	32
Figura 09 – Classificação das beta-carbolinas	33
Figura 10 – Carbolinas encontradas em <i>P. harmala</i>	34
Figura 11 – Beta-carbolinas encontradas em <i>A. cordigera</i> e <i>S. seoulensis</i>	35
Figura 12 – Mecanismo da reação de Pictet-Spengler	36
Figura 13 – Biossíntese dos alcaloides de <i>P. harmala</i> e MIAs	36
Figura 14 – Biossíntese das Marinacarbolinas	39
Figura 15 – Epimerização por cisão entre as posições 1 e 2 de THBCs	43
Figura 16 – Exemplos de catálise ácida da reação de Pictet-Spengler	44
Figura 17 – Ciclização de ácido glicóxico com triptamina dissubstituída	45
Figura 18 – Ciclização de nitrilas aromáticas com triptamina	45
Figura 19 – Ciclização de aminoácidos com derivados de triptofano	46
Figura 20 – Ciclização mediada por microondas	46
Figura 21 – Exemplos de oxidação de THBCs	47
Figura 22 – Reação de Bischler-Napieralski utilizada por Liew et al	47
Figura 23 – Síntese de beta-carbolinas por meio de DDA	48
Figura 24 – Síntese de beta-carbolinas descrita por Li et al	48
Figura 25 – Síntese de beta-carbolinas descrita por Hung et al	49
Figura 26 – Beta-carbolinas sintetizadas por Cao et al, 2004	50
Figura 27 – Beta-carbolinas diméricas sintetizadas por Shi e colegas, 2013	51
Figura 28 – THBCs sintetizadas por Valdez e colegas, 2009	52
Figura 29 – Beta-carbolinas sintetizadas por Tonin et al., 2009	53
Figura 30 – Beta-carbolinas sintetizadas por Baréa e colegas, 2018	54
Figura 31 – THBCs sintetizadas por Jaromin et al., 2021	54

Figura 32 – Beta-carbolinas contra HIV-2 sintetizadas por Penta et al., 2015	55
Figura 33 – Beta-carbolinas contra <i>M. tuberculosis</i> sintetizadas por Penta et al., 2015	58
Figura 34 – Etapas sintéticas para a obtenção das THBCs e beta-carbolinas	62
Figura 35 – Proporção de isômeros de acordo com o substituinte	82
Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica “1a”	84
Figura 37 – Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica “1a”	85
Figura 38 – Mecanismo de oxidação de THBCs proposto por Gaikwad (2020)	86
Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H para o composto “2a”	90
Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C para o composto “2a”	91
Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H para o composto “3a”	92
Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C para o composto “3a”	93
Figura 43 – Beta-carbolinas com atividade frente a <i>M. tuberculosis</i> e valores de CIM	94
Figura 44 – Quantificação de UFCs de <i>M. tuberculosis</i> por microlitro de inóculo	95
Figura 45 – Avaliação da viabilidade de <i>A. castellanii</i> frente à série de BCCs	98
Figura 46 – BCCs com atividade frente a <i>A. castellanii</i>	99
Figura 47 – Curvas dose-resposta das BCCs contra <i>A. castellanii</i>	99
Figura 48 – Avaliação da viabilidade de <i>A. castellanii</i> frente à série de BCDs	100
Figura A1 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1a	136
Figura A2 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1a	137
Figura A3 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1b	138
Figura A4 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1b	139
Figura A5 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1c	140
Figura A6 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1c	141
Figura A7 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1d	142

Figura A8 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1d	143
Figura A9 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1e	144
Figura A10 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1e	145
Figura A11 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1f	146
Figura A12 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1f	147
Figura A13 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1g	148
Figura A14 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1g	149
Figura A15 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1h	150
Figura A16 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1h	151
Figura A17 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1i	152
Figura A18 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1i	153
Figura A19 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1j	154
Figura A20 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1j	155
Figura A21 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1k	156
Figura A22 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica 1k	157
Figura A23 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2a	158
Figura A24 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2a	159

Figura A25 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2b	160
Figura A26 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2b	161
Figura A27 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2c	162
Figura A28 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2c	163
Figura A29 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2g	164
Figura A30 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2g	165
Figura A31 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2h	166
Figura A32 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2h	167
Figura A33 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2i	168
Figura A34 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2i	169
Figura A35 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2j	170
Figura A36 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2j	171
Figura A37 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2k	172
Figura A38 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 2k	173
Figura A39 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3a	174
Figura A40 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3a	175
Figura A41 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3b	176

Figura A42 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3b	177
Figura A43 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3g	178
Figura A44 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3g	179
Figura A45 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3i	180
Figura A46 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3i	181
Figura A47 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3j	182
Figura A48 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3j	183
Figura A49 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3k	184
Figura A50 – Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto 3k	185
Figura B1 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1a	186
Figura B2 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1b	186
Figura B3 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1c	187
Figura B4 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1d	187
Figura B5 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1e	188
Figura B6 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1f	188
Figura B7 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1g	189
Figura B8 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1h	189

Figura B9 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1i	190
Figura B10 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1j	190
Figura B11 – Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica 1k	191
Figura B12 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2a	191
Figura B13 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2b	192
Figura B14 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2c	192
Figura B15 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2g	193
Figura B16 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2h	193
Figura B17 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2i	194
Figura B18 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2j	194
Figura B19 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 2k	195
Figura B20 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3a	195
Figura B21 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3b	196
Figura B22 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3g	196
Figura B23 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3i	197
Figura B24 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3j	197
Figura B25 – Espectro no infravermelho em KBr do composto 3k	198
Figura C1 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1a	199
Figura C2 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1d	199
Figura C3 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1e	200
Figura C4 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1f	200
Figura C5 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1g	201
Figura C6 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1h	201
Figura C7 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1i	202
Figura C8 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1j	202
Figura C9 – Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica 1k	203
Figura C10 – Espectro no ultravioleta do composto 2a	203
Figura C11 – Espectro no ultravioleta do composto 2b	204
Figura C12 – Espectro no ultravioleta do composto 2c	204
Figura C13 – Espectro no ultravioleta do composto 2g	205
Figura C14 – Espectro no ultravioleta do composto 2h	205

Figura C15 – Espectro no ultravioleta do composto 2k	206
Figura C16 – Espectro no ultravioleta do composto 3a	206
Figura C17 – Espectro no ultravioleta do composto 3b	207
Figura C18 – Espectro no ultravioleta do composto 3g	207
Figura C19 – Espectro no ultravioleta do composto 3i.	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Dados sintéticos das THBCs	80
Tabela 02 – Valores de deslocamento químico para os diastereoisômeros “1a”	86
Tabela 03 – Dados sintéticos das BCCs	89
Tabela 04 – Dados sintéticos das BCDs	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOH	Ácido acético glacial
BCC(s)	Beta-carbolina(s) carboxilada(s)
BCD(s)	Beta-carbolina(s) descarboxilada(s)
CA	Ceratite amebiana
CBM	Concentração bactericida mínima
CC ₅₀	Concentração citotóxica onde há 50% de redução da viabilidade celular
CCD	Cromatografia em camada delgada
CIM	Concentração inibitória mínima
CIM ₉₉	Concentração inibitória mínima para a inibição de 99% do crescimento bacteriano
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus 2019 (do inglês, <i>coronavirus disease 2019</i>)
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DDA	Anelação desidrogenativa direta (do inglês, <i>direct-dehydrogenative annulation</i>)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico (do inglês, <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EAG	Encefalite amebiana granulomatosa
eq.	Equivalentes
EtOAc	Acetato de Etila
EtOH	Etanol
FM	Fase móvel
HCl	Ácido clorídrico
HSQC	Coerência quântica simples heteronuclear (do inglês, <i>heteronuclear single-quantum coherence</i>)
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50% da atividade avaliada
INH	Isoniazida
McA/B/C	Marinacarbolina sintase A/B/C (do inglês, <i>marinacarboline synthase</i>)
MCB	Marinacarbolina

MeOH	Metanol
MIA	Alcaloides indólicos monoterpênicos (do inglês, <i>monoterpene indole alkaloids</i>)
MptpB2	Fosfatase B2 de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (do inglês, <i>Mycobacterium tuberculosis phosphatase B2</i>)
MS	Peneira molecular
MtSK	Quinase de Chiquimato de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (do inglês, <i>Mycobacterium tuberculosis shikimate kinase</i>)
MW	Microondas
OMS	Organização Mundial da Saúde
p-TSA	Ácido p-toluenosulfônico
P.A	Padrão analítico
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SerB2	Fosfatase de fosfoserina B2 (do inglês, <i>phosphoserine phosphatase B2</i>)
STR	Estrictosidina sintase (do inglês, <i>strictosidine synthase</i>)
t.a.	Temperatura ambiente
TB	Tuberculose
TB-MDR	Tuberculose resistente a múltiplas drogas (do inglês, <i>multiple drugs resistant tuberculosis</i>)
TFA	Ácido trifluoroacético
THBC(s)	Tetrahydro-beta-carbolina(s)
THF	Tetrahidrofurano
UFC(s)	Unidade(s) formadora(s) de colônia

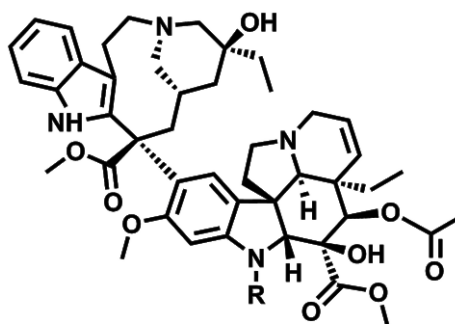
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
2 DESENVOLVIMENTO	26
2.1 ALCALOIDES E SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS	26
2.2 ALCALOIDES INDÓLICOS	27
2.3 CARBOLINAS E BETA-CARBOLINAS	31
2.4 TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS	35
2.5 BIOSÍNTESE DE BETA-CARBOLINAS	36
2.6 DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS A PARTIR DE ALCALOIDES	39
2.7 TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS E BETA-CARBOLINAS NO CONTEXTO DA QUÍMICA MEDICINAL	41
2.7.1 Reação de Pictet-Spengler e estereoquímica	41
2.7.2 Métodos sintéticos para a obtenção de THBCs e beta-carbolinas pela reação de Pictet-Spengler	44
2.7.3 Métodos sintéticos para a obtenção de THBCs e beta-carbolinas por outros mecanismos	47
2.7.4 Atividades biológicas de THBCs e beta-carbolinas sintéticas	49
2.8 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	55
2.9 ACANTHAMOEBA CASTELLANII	58
3 OBJETIVOS	60
3.1 OBJETIVO GERAL	60
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	60
4 MATERIAIS E MÉTODOS	61
4.1 REAGENTES E MATERIAIS	61
4.2 SÍNTESE	61
4.2.1 Síntese de tetrahydro-beta-carbolinas	62
4.2.1 Síntese de beta-carbolinas	63
4.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL	63
4.3.1 Dados experimentais e de elucidação estrutural	65
4.3.1.1 Tetrahydro-beta-carbolinas	65
4.3.1.2 Beta-carbolinas carboxiladas	72
4.3.1.3 Beta-carbolinas descarboxiladas	74
4.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS	77
4.4.1 Determinação da atividade contra Mycobacterium tuberculosis in vitro	77
4.4.1.1 Triagem dos compostos	77
4.4.1.2 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)	78
4.4.1.3 Determinação da concentração bactericida mínima (CBM)	78
4.4.2 Determinação da atividade contra Acanthamoeba castellanii in vitro	79
4.4.2.1 Triagem dos compostos	79

4.4.2.2 Determinação da concentração inibitória de 50% da atividade (IC ₅₀)	79
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	80
5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS	80
5.1.1 Síntese das tetrahydro-beta-carbolinas	80
5.1.2 Estereoquímica reacional das tetrahydro-beta-carbolinas	82
5.1.3 Elucidação estrutural das tetrahydro-beta-carbolinas	83
5.1.4 Síntese das beta-carbolinas	87
5.1.5 Elucidação das beta-carbolinas	90
5.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS	93
5.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS BETA-CARBOLINAS	93
5.3.1 Atividade contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	94
5.3.2 Atividade contra <i>Acanthamoeba castellanii</i>	97
6 CONCLUSÃO	102
REFERÊNCIAS	103
APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	136
APÊNDICE B - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO	186
APÊNDICE C - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA	199
APÊNDICE D - Atividades desenvolvidas em parceria com o Essentia Group	209

1 INTRODUÇÃO

Os alcaloides representam uma importante classe de metabólitos secundários amplamente distribuídos em organismos terrestres e marinhos, demonstrando efeitos biológicos de interesse clínico e ambiental. Sua relevância é evidenciada pela aprovação de várias dessas moléculas para uso terapêutico, destacando-se, por exemplo, os alcaloides da vinca vincristina e vimblastina em tratamentos antineoplásicos (NEWMAN e CRAGG, 2020; BHAMBHANI, KONDHARE e GIRI, 2021).



Vimblastina: R = CH₃

Vincristina: R = CHO

Uma subclasse promissora é a dos alcaloides indólicos, da qual as beta-carbolinas e as tetrahydro-beta-carbolinas fazem parte. Essas estruturas são compostas por um sistema tricíclico originado classicamente pela condensação de triptofano ou triptaminas com aldeídos ou cetoácidos, por meio da reação de Pictet-Spengler. As beta-carbolinas são encontradas em diversos organismos, como por exemplo a Harmina, Harmalina e Harmano presentes em *Peganum harmala*, com várias atividades reportadas para esses alcaloides, incluindo antitumoral e antimicrobiana (PICTET E SPENGLER, 1911; AKABI, TOUFIK e LAMCHOURI, 2021).

Nesse contexto, uma estratégia empregada no descobrimento de novos fármacos é o aprimoramento estrutural de moléculas já conhecidas por ter algum potencial bioativo, em estudos de relação estrutura-atividade, nos quais se correlacionam modificações estruturais de séries de análogos com a intensidade da atividade biológica. A síntese das beta-carbolinas é frequentemente relacionada com a própria biossíntese, como principal via utilizando o mecanismo de Pictet-Spengler. As aplicações desses alcaloides, por sua vez, estão em constante ampliação, com

diversos derivados sintetizados e testados nos mais diversos sistemas biológicos (FORMAGIO et al., 2008; MAJHI e DAS, 2021).

A tuberculose, causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, tem elevada relevância sanitária por estar entre as principais causas de morte por um único organismo, com baixo controle em diversas regiões mundiais. O tratamento preconizado é longo e possui efeitos adversos significativos, como hepatotoxicidade e neuropatias, levando à baixa adesão dos indivíduos. Por isso, torna-se urgente a necessidade de busca de novas terapias que substituam ou complementam as atuais (WHO, 2025; WARNER et al., 2025).

O gênero *Acanthamoeba* spp. corresponde a um grupo de amebas de vida livre com potencial patogênico, podendo levar à encefalite amebiana granulomatosa (EAG) em pacientes imunocomprometidos ou à ceratite amebiana em pacientes imunocompetentes, sendo a última a forma mais comum de infecção. Apesar dos tratamentos de ceratite amebiana por *Acanthamoeba* spp. possuírem bons resultados, os casos mais graves da infecção, como a EAG, carecem de terapias eficazes (SARINK et al., 2022).

As beta-carbolinas sintéticas são reconhecidas pelas suas atividades antitumoral, antiprotozoárias, antimicrobianas, antioxidantes, entre outras. Os efeitos de beta-carbolinas naturais e sintéticas em *Mycobacterium tuberculosis* também são relatados, porém em uma reduzida quantidade de estudos. Já para o protozoário *Acanthamoeba castellanii*, ou para o gênero *Acanthamoeba* spp., esses estudos são inexistentes, até mesmo para beta-carbolinas naturais. Dessa forma, o presente trabalho visa ampliar o número de estruturas testadas nesses microrganismos, utilizando como núcleo o sistema beta-carbolínico.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 ALCALOIDES E SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

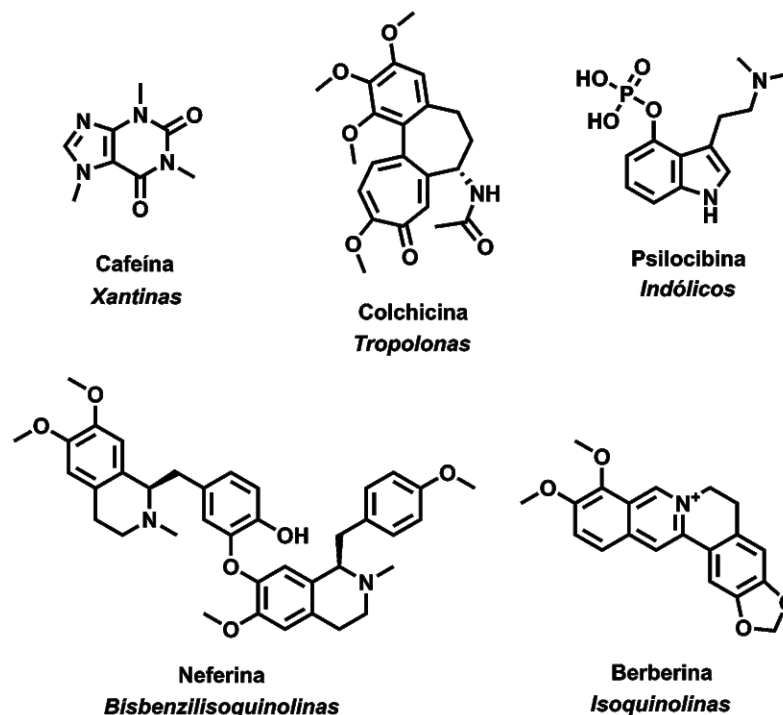
Dentre todas as classes de metabólitos secundários, os alcaloides se destacam pela complexidade de suas estruturas e a capacidade de gerar respostas em sistemas fisiológicos e patológicos. Essas características se devem ao fato da classe ser marcada pela presença de pelo menos 1 átomo de nitrogênio em sua estrutura, seja ele inserido na forma de heterociclos ou em cadeias alifáticas, sendo originários de aminoácidos ou pela inclusão posterior em cadeias carbônicas (BHAMBHANI, KONDHARE e GIRI, 2021).

Os alcaloides possuem diversas atividades farmacológicas importantes, como antiinflamatória (GEORGAKIS et al., 2025; XIE et al., 2022; LI et al., 2020; BARCELOS et al., 2020), antioxidante (GARCÍA-MUÑOZ et al., 2024; REN et al., 2023; SLIMEN, NAJAR e ABDERRABBA, 2017), antitumoral (REN et al., 2023; RAMPOGU, BALASUBRAMANIAM e LEE, 2022; KE et al., 2021), antiviral (JAYAWARDENA et al., 2024; ZHANG et al., 2021), antiprotozoário (KILICASLAN et al., 2022; KOOLEN et al., 2017; SANTOS et al., 2012), anti-Alzheimer (FRIEDLI e INESTROSA, 2021; SINGH et al., 2019), cardiovasculares (GEORGAKIS et al., 2025; MARCINEK, LUZAK e ROZALSKI, 2021), hepáticas (WANG et al., 2023; LI et al., 2020), neurológicas (LING et al., 2022; KRSTENANSKY, 2017), entre outras. Não obstante, eles também têm sua relevância em diversas terapias, como a colchicina, extraída da planta *Colchicum autumnale* L. e utilizada na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e gota; os alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e derivados sintéticos), presentes em *Catharanthus roseus* L. e *Vinca minor* L. como antineoplásicos; morfina e seus análogos sintéticos no manejo da dor, sendo encontrada em *Papaver somniferum* L.; e o antiespasmódico atropina, derivada de *Atropa belladonna* L. (HEINRICH et al., 2021)

De modo geral, os alcaloides podem ser divididos em pelo menos 16 grupos com base no seu núcleo central, sendo eles: tetrahydroisoquinolinas, indólicos, pirrolizidinas, tropanos, piperidinas, quinolizidinas, indolizidinas, piridinas, piridinonas, quinolinas, quinazolininas, xantinas/purinas, alcaloides esteroidais, alcaloides terpenoides, cromonas e flavoalcaloides. Alguns exemplos de estruturas de alcaloides

e suas classes estão apresentados na Figura 01 (BHAMBHANI KONDHARE e GIRI, 2021).

Figura 01: Exemplos de alcalóides e suas classes.



Fonte: Elaborado pelo autor.

2.2 ALCALOIDES INDÓLICOS

O núcleo indólico é formado por um anel benzênico conjugado com um anel heterocíclico pirrol, fornecendo um caráter básico à estrutura pela presença do nitrogênio secundário. Esse tipo de anel é encontrado na natureza após biotransformações no aminoácido triptofano, cuja distribuição ocorre em todos os tipos de organismos, desde plantas (pela via do ácido chiquímico) (YOKOYAMA, 2024), bactérias (ALKHALAF e RYAN, 2015), fungos (LENZ et al, 2021) e até organismos marinhos (ALMEIDA et al., 2020).

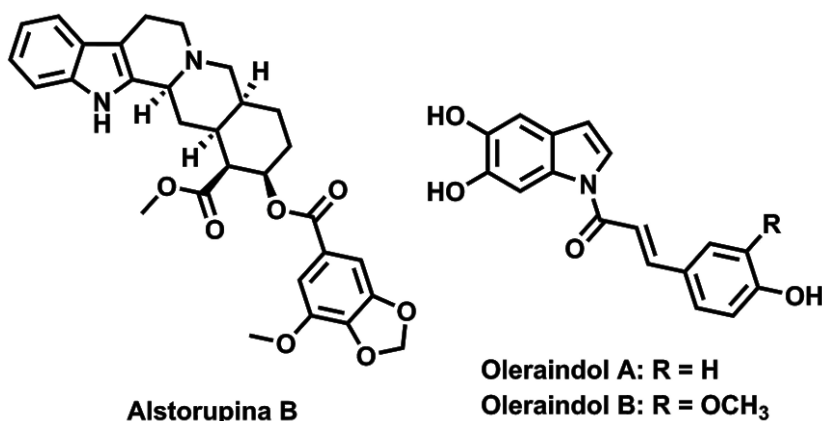
Uma gama de alcaloides indólicos já foram isolados a partir de organismos, possuindo estruturas diversificadas e com diferentes graus de complexidade, desde alcaloides simples com poucos grupos funcionais e baixa quantidade de carbonos, até moléculas poli e macrocíclicas altamente funcionalizadas. Essa heterogeneidade dentro da classe fornece possibilidades variadas de investigação de suas atividades biológicas para fins terapêuticos. Dentre as atividades já descritas na literatura estão:

antiinflamatória e analgésica (YUAN et al., 2020), antimalárica (LI et al., 2020), antimicrobianas (ALMEIDA et al., 2020), anticâncer (XU e XU, 2020), antidepressivo e ansiolítico (KOCHANOWSKA-KARAMYAN e HAMANN, 2010) psicoativas (PLAZAS e FARAONE, 2023), e participação em doenças respiratórias infecciosas ou não (MITRA et al., 2021), com exemplos sendo apresentados a seguir.

Entre os 16 alcaloides encontrados nas raízes de *Alstonia rupestris* por Wang et al. (2023), um alcaloide monoterpênico indólico (MIA) semelhante à ioimbina, a Alstorupina B, apresentou atividade antiinflamatória significativa em modelo de inibição de óxido nítrico induzido por lipopolissacarídeo. O composto teve IC_{50} de $4,2 \pm 1,3 \mu M$, se comparando com o controle dexametasona, com IC_{50} de $4.3 \pm 1,1 \mu M$.

Oleraindol A e oleraindol B foram encontrados pela primeira vez em *Portulaca oleracea* por Zhao et al. (2019), possuindo capacidade antioxidante em ensaio de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) com IC_{50} de $16,20 \pm 0,11 \mu M$ e $13,88 \pm 0,06 \mu M$, respectivamente. Os autores justificaram a atividade pela presença de fenóis na estrutura, diferentemente dos demais alcaloides também isolados na planta.

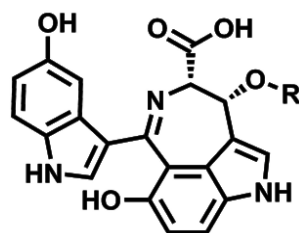
Figura 02: Estrutura dos alcaloides Alstorupina e Oleraindol A e B.



Fonte: Adaptado de Wang et al., 2023, e Zhao et al., 2019.

Kubota e colegas (2016), isolaram e caracterizaram dois alcaloides bisindólicos inéditos em esponjas marinhas do gênero *Hyrtios sp.*, Hirtinadinas C e D, com propriedades anti-*Aspergillus niger* para a Hirtinadina C ($IC_{50} = 32 \mu g/mL$) e antibacteriana para *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* ($IC_{50} = 16 \mu g/mL$ para ambos) no caso da Hirtinadina D.

Figura 03: Estrutura dos alcaloides isolados por Kubota e colaboradores.



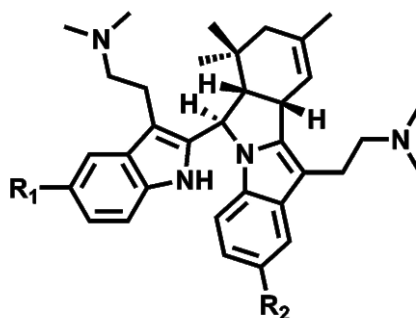
Hirtinadina C: R = H

Hirtinadina D: R = CH₃

Fonte: Adaptado de Kubota et al., 2016.

Os alcaloides bisindólicos 10,10'-dimetoxidimetilisoborreverina, 10-metoxidimetilisoborreverina e 10'-metoxidimetilisoborreverina foram extraídos da casca de *Flindersia pimenteliana* em misturas entre o primeiro composto com o segundo (mistura 1:2) e entre o primeiro com o terceiro (mistura 1:3), sendo testados contra *Plasmodium falciparum* por Robertson e colaboradores (2020). Ambas as misturas apresentaram inibição somente na cepa sensível à cloroquina 3D7 (CQS 3D7), com IC₅₀ de 0,959 (1:2) e 2,407 (1:3) µg/mL.

Figura 04: Estrutura dos alcaloides isolados por Robertson e colaboradores.



10,10'-dimetoxidimetilisoborreverina: R₁ = OCH₃; R₂ = OCH₃

10-metoxidimetilisoborreverina: R₁ = OCH₃; R₂ = H

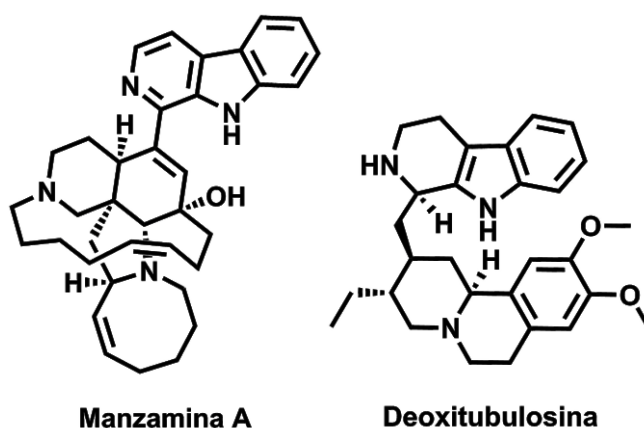
10'-metoxidimetilisoborreverina: R₁ = H; R₂ = OCH₃

Fonte: Adaptado de Robertson et al., 2020.

Ang et al. (2000), testaram *in vivo* o potencial antimalárico (*Plasmodium berghei*) da Manzamina A, um alcaloide indólico do tipo beta-carbolina encontrado em vários gêneros de esponjas marinhas. Foi observado um aumento na taxa de sobrevivência dos animais e redução da parasitemia em relação aos controles na mesma dose (100 µmol/kg), sendo um potencial composto para manejo da malária.

Diversos alcaloides são reconhecidos pela atividade antitumoral, podendo ser destacada a Deoxitubulosina, da classe das beta-carbolinabenzoquinolizidinas, com IC_{50} na faixa de nanomolar para citotoxicidade em linhagens de células humanas de câncer de mama (MCF-7; $IC_{50} = 2 \text{ nM}$) e de pulmão (A-549; $IC_{50} = 90 \text{ nM}$). A Deoxitubulosina foi extraída do tronco de *Tabernaemontana divaricata* por Cai e colegas (2018), além de outros quatro novos MIAs bisindólicos, com IC_{50} entre 1,2 e 8,1 μM para as duas linhagens de células.

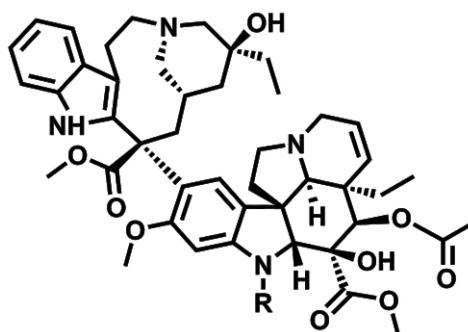
Figura 05: Estruturas dos alcaloides Manzamina A e Deoxitubulosina.



Fonte: Adaptado de Ang et al., 2000, e Cai et al., 2018.

Apesar de novos alcaloides serem identificados e estudados para seu uso em neoplasias, os quimioterápicos vincristina e vimblastina são classicamente lembrados como representantes da classe dos alcaloides indólicos. A vimblastina foi inicialmente isolada em *Catharanthus roseus* e avaliada por Noble, Beer e Cutts em 1958, onde se observou diversas alterações hematológicas, incluindo granulocitopenia e depleção de células medulares alguns dias após a administração intraperitoneal em ratos. Atualmente, a vimblastina é utilizada no tratamento de linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, leucemias, câncer de mama, câncer pulmonar de células não-pequenas, entre outros. A vincristina, por sua vez, tem seu uso no caso de linfoma de células B, melanoma metastático, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, e demais neoplasias (MARTINO et al., 2018).

Figura 06: Alcaloides vimblastina e vincristina.



Vimblastina: R = CH₃

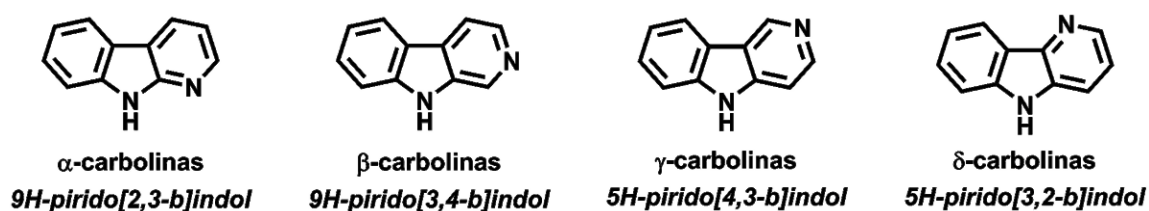
Vincristina: R = CHO

Fonte: Elaborado pelo autor.

2.3 CARBOLINAS E BETA-CARBOLINAS

Uma vez que a maior parte dos alcaloides indólicos são policíclicos, uma das classes mais conhecidas é a das carbolinas, que possuem um heterociclo nitrogenado de 6 membros conjugado ao anel pirrol do indol. As carbolinas são divididas conforme a posição do nitrogênio no heterociclo, podendo ser do tipo alfa-carbolinas, beta-carbolinas, gama-carbolinas e delta-carbolinas, com o nitrogênio nas posições 1, 2, 3 ou 4 do anel, respectivamente (ZHANG et al., 2021).

Figura 07: Classificação das carbolinas.



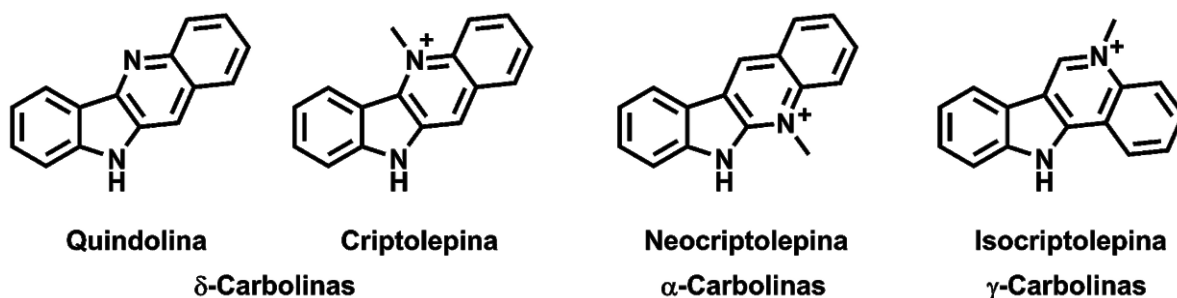
Fonte: Elaborado pelo autor.

De modo geral, as delta-carbolinas (5H-pirido[3,2-b]indol) são raras na natureza, com dois representantes principais: a Quindolina e Criptolepina, isoladas no século XX em *Cryptolepis spp.* (CLINQUART, 1929; DWUMA-BADU et al., 1978). Atualmente, poucos trabalhos apresentam isolamento ou síntese dessas estruturas, com avaliação da atividade biológica antiprotozoários e/ou citotóxica (SUBBARAJU et al., 2004; PAULO et al., 2000; VERMA et al., 2021; ARZEL et al., 2001).

Já as alfa-carbolinas (9H-pirido[2,3-b]indol) são mais abundantes que a forma delta, com vários metabólitos descritos contendo esse núcleo. Entre eles, se destacam a Grossularina 1 e 2, isolados da ascídia *Dendrodoa grossularia* e com atividade citotóxica em células de linhagem leucêmica e a Neocriptolepina, encontrada em *Cryptolepis sanguinolenta*, o qual apresentou um grau moderado de atividade contra *Plasmodium falciparum* em relação às demais carbolinas testadas (CIMANGA et al., 1997; MOQUIN-PATTEY e GUYOT, 1989).

As gama-carbolinas naturais (5H-pirido[4,3-b]indol) apresentam algumas atividades relatadas na literatura, como antiagregação plaquetária (TSUCHIYA, 2011) e antitumoral (IBRAHIM et al., 2015), porém seu núcleo é mais explorado de forma sintética (REN et al., 2022). Alguns exemplos da literatura são a Isocriptolepina, derivada das raízes de *C. sanguinolenta*, assim como a Criptolepina e Neocriptolepina, a qual possui atividade em *P. falciparum* semelhante à Criptolepina (POUSSET et al., 1995; CIMANGA et al., 1997). Outro exemplo é a Ingenina B presente na esponja *Acanthostrongylophora ingens*, com atividade contra células de linfoma ($ED_{50} = 9.1 \mu\text{g/mL}$) (IBRAHIM et al., 2015).

Figura 08: Carbolinas encontradas em *Cryptolepis sanguinolenta*.

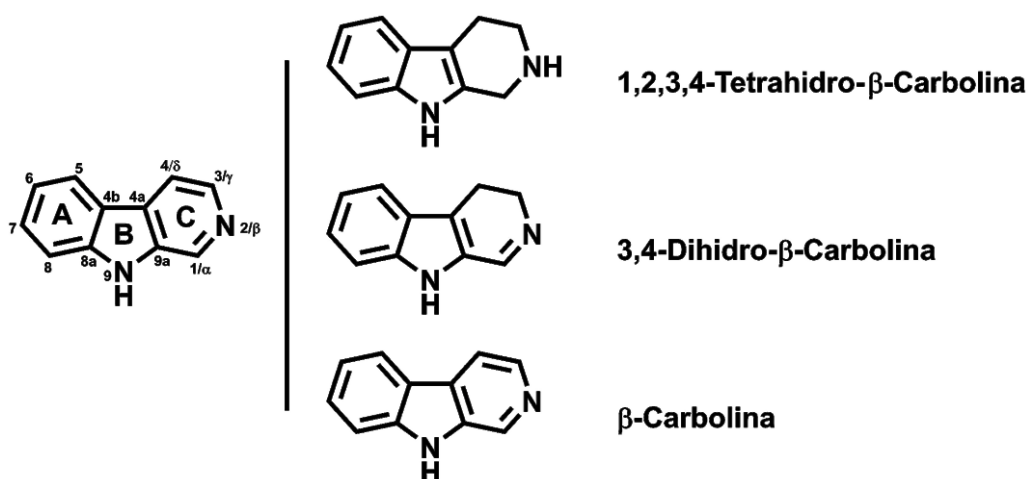


Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, as beta-carbolinas (9H-pirido[3,4-b]indol) representam a maior parte das moléculas com núcleo carbolínico encontradas na natureza. Elas foram primeiramente relatadas em 1841 por Goebel após isolamento em sementes e raízes de *Peganum harmala* (GOEBEL, 1841), sendo posteriormente identificadas em diversas outras matrizes, como fungos (YAO et al., 2022), bactérias (GLICK et al., 2024), alimentos (HERRAIZ e VERA, 2021), organismos marinhos (KLEKS et al., 2020) e até animais, incluindo tecidos e fluidos humanos (CAO et al., 2022).

Estruturalmente, as beta-carbolinas partem de um núcleo 9H-pirido[2,3-b]indol, um triciclo ABC que pode ser adicionalmente caracterizado pelo grau de insaturação no anel C. Nesse sentido, três classes de beta-carbolinas surgem: as 1,2,3,4-tetrahidro-beta-carbolinas, com uma única insaturação proveniente do anel indólico; as 3,4-dihidro-beta-carbolinas, com uma insaturação entre o carbono alfa e o nitrogênio beta (em relação ao indol) e a insaturação do anel B; e as beta-carbolinas propriamente ditas, com aromatização total do anel C. Não obstante, as alfa, gama e delta-carbolinas também podem ser encontradas nesses diferentes estados de oxidação.

Figura 09: Classificação das beta-carbolinas.

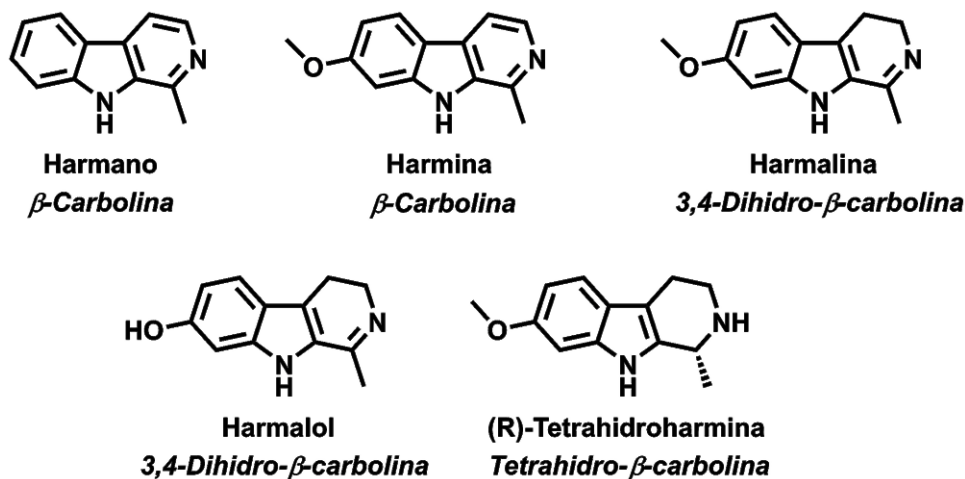


Fonte: Elaborado pelo autor.

Dentre os principais representantes da classe estão os alcaloides isolados de *Peganum harmala* L., Harmano, Harmina, Harmalina, Harmalol e Tetrahydroharmina, apresentados na Figura 10 e suas respectivas suas classes. Diversas atividades já foram documentadas para essas moléculas, incluindo antitumoral (AKABLI, TOUFIK e LAMCHOURI, 2025), antibacteriana e antifúngica (NENAAH, 2010), anti-*P. falciparum* (SHAHINAS et al., 2012), inibição de monoamina oxidases (JIANG et al., 2015), inibição de acetil e butirilcolinerterases (JIANG et al., 2019), inseticida (ZENG et al., 2010), entre outras. A beta-carbolina mais simples encontrada na natureza é o Norharmano, a forma demetilada do Harmano, correspondendo ao próprio núcleo das beta-carbolinas. O Norharmano, juntamente do Harmano, foram os primeiros alcaloides do tipo harmala (semelhantes aos encontrados em *P. harmala*) observados

durante a queima de cigarros de tabaco por Poindexter e Carpenter em 1962 (POINDEXTER e CARPENTER, 1962).

Figura 10: Carbolinas encontradas em *P. harmala*.



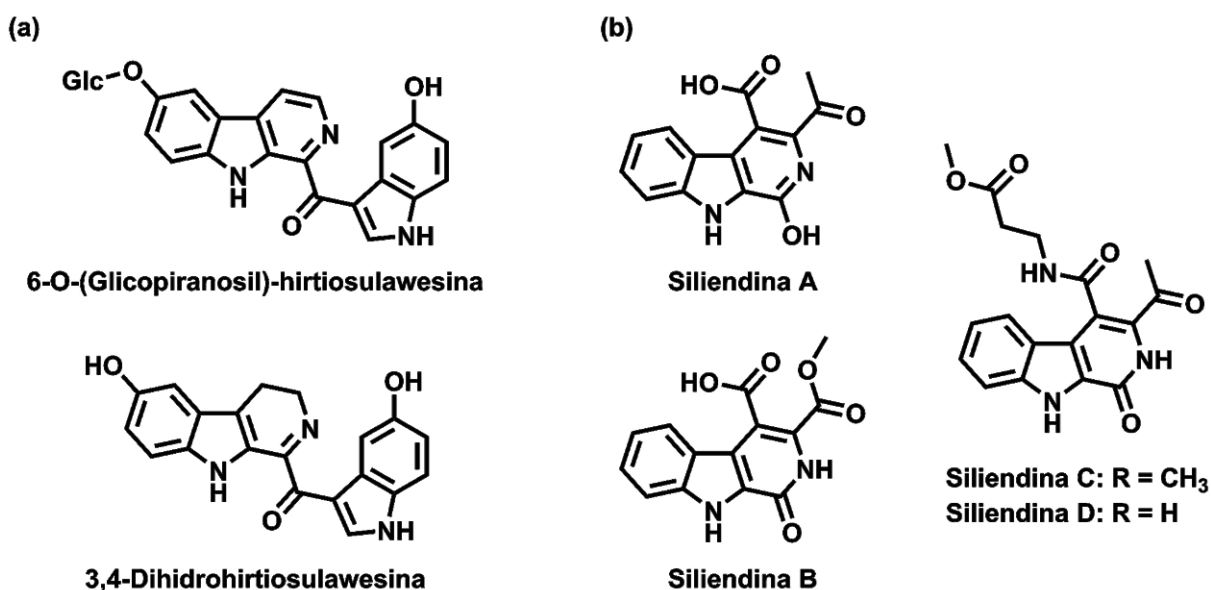
Fonte: Elaborado pelo autor.

Outra fonte de alcaloides do tipo harmala é a preparação chamada Ayahuasca, uma decocção do cipó de *Banisteriopsis caapi* e, por vezes, das folhas de *Psychotria viridis*, sendo importante em rituais de comunidades indígenas amazônicas. A composição de alcaloides presente em *B. caapi* é majoritariamente de beta-carbolinas, sendo elas a Harmina, Tetrahydroharmina e Harmalina (CALLAWAY, BRITO e NEVES, 2005). Nas preparações com *P. viridis* também é encontrado N,N-dimetiltriptamina, um alcaloide indólico cujas propriedades psicoativas são também exploradas na Ayahuasca (SOARES et al., 2016). As beta-carbolinas encontradas no chá de Ayahuasca podem estimular a neurogênese em adultos (MORALES-GARCÍA et al., 2017), realizar controle da parasitemia em infecção por *Trypanosoma cruzi* (KATCHBORIAN-NETO et al., 2022), ter efeitos ansiolítico e antidepressivo (SANTOS et al., 2016), modular a inflamação na microglia (VILLANOVA et al., 2025), dentre outras propriedades.

Atualmente, a classe das beta-carbolinas continua com sua relevância, com diversas moléculas sendo isoladas e apresentando ampla variedade estrutural. Podem ser citados os dois novos alcaloides indólicos, 3,4-Diidro-hirtiosulawesina e 6-O-(Glicopiranosil)-hirtiosulawesina, extraídos de folhas de *Aristolochia cordigera* por Pereira (2017), os quais foram testados contra *P. falciparum* e *Leishmania braziliensis*. A molécula glicosilada apresentou maior atividade que o outro derivado em *P.*

falciparum, com $IC_{50} = 5 \mu\text{g/mL}$, porém nenhuma apresentou atividade em *L. braziliensis* (PEREIRA et al, 2017). Outras quatro beta-carbolinas foram identificadas nas partes aéreas de *Silene seoulensis*, com diferentes grupos funcionais em suas estruturas (SEO et al., 2020). Ainda, esponjas da espécie *Plakortis nigra* conseguem biosintetizar beta-carbolinas diméricas e halogenadas, como a Plakortamina C, que apresenta atividade antitumoral (SANDLER et al., 2002).

Figura 11: Beta-carbolinas encontradas em *A. cordigera* e *S. seoulensis*.



Fonte: Alcaloides de *A. cordigera* (a) e de *S. seoulensis* (b). Elaborado pelo autor.

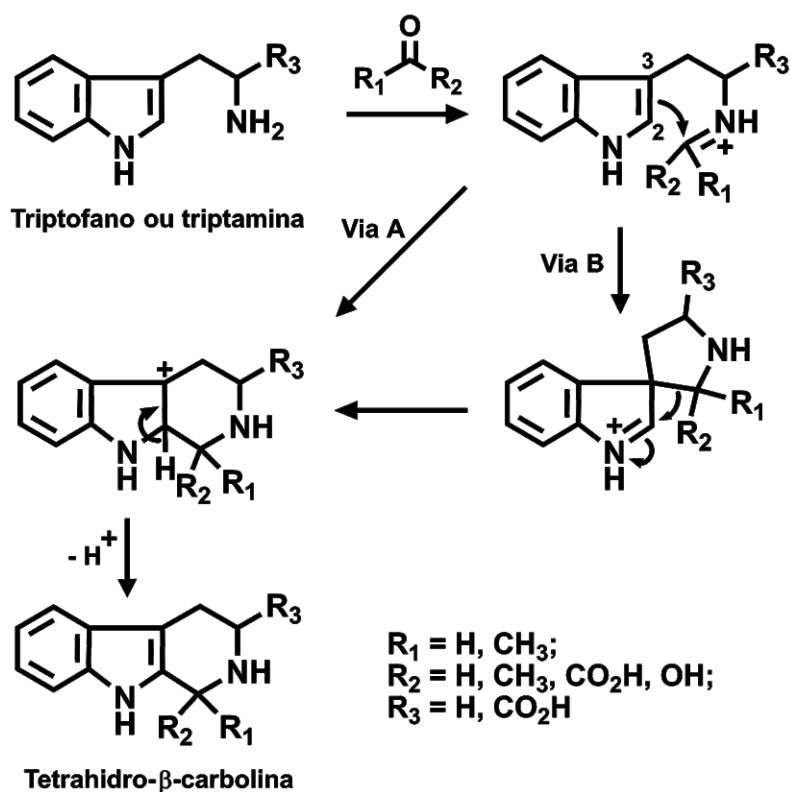
2.4 TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS

As tetrahydro-beta-carbolinas (1,2,3,4-tetrahydro-9H-pirido[3,4-b]indol ou 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol; THBC), também apresentam sua importância dentro da classe. Uma das primeiras fontes em que as THBCs foram identificadas é nas cascas de plantas da família Elaeagnaceae (*Elaeagnus spp.* e *Hippophae rhamnoides*). Nessas plantas são encontradas a N-metil-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolina, Tetrahydroharmol, N-metiltetrahydroharmol e Tetrahydroharmano, também conhecido por Eleagnina pelo seu isolamento em *E. angustifolia L.*, apesar de ter sido encontrado em outras plantas anteriormente (BADGER e BEECHAM, 1951). Outros alcaloides do tipo harmala também são encontrados, como Harmano e Dihidroharmano (SI et al., 2011; TOLKACHEV et al., 2009; NIKOLAEVA et al., 1970).

2.5 BIOSÍNTESE DE BETA-CARBOLINAS

A produção natural dessas moléculas, assim como a maioria dos alcaloides, se inicia a partir de aminoácidos. Para as beta-carbolinas e os demais alcaloides indólicos, o triptofano se torna o principal bloco de construção. De modo geral, o primeiro passo na síntese dessas estruturas é a descarboxilação do triptofano em triptamina. Posteriormente, duas vias podem ser seguidas: a primeira envolve a formação de N-acetiltriptamina (ou análogos) com ácidos orgânicos e a ciclização por meio da reação de Bischler-Napieralski com o anel indólico (SUSILO e ROMMELSPACHER, 1985). A segunda possibilidade, e que possui maior número de evidências, é a ocorrência de uma reação semelhante à de Mannich chamada de reação de Pictet-Spengler, caracterizada pela condensação de β -ariletilaminas com ácidos orgânicos ou aldeídos e posterior ciclização intramolecular (PICTET e SPENGLER, 1911).

Figura 12: Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.

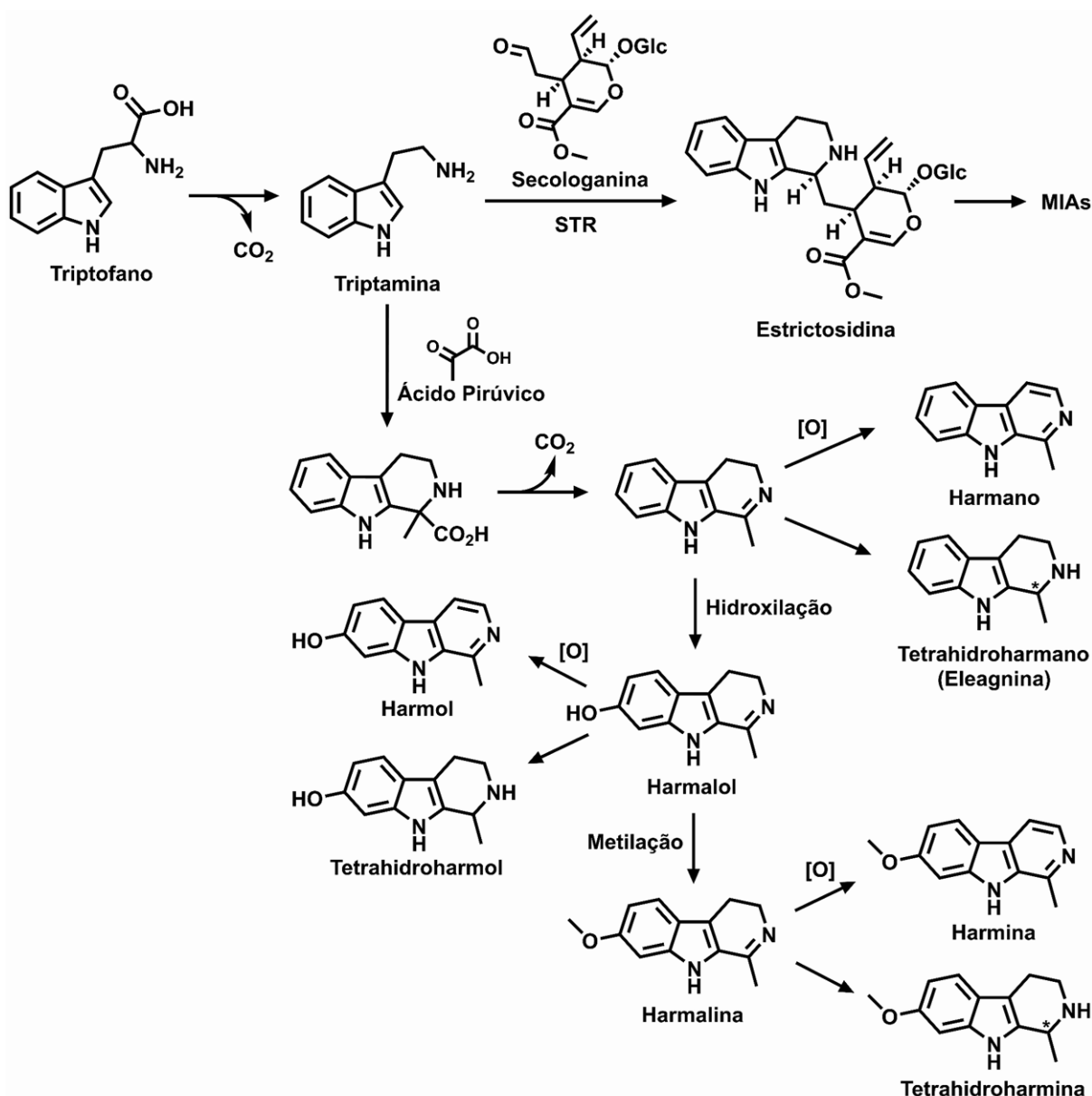


Fonte: Adaptado de Bailey et al., 1993. Elaborado pelo autor.

A reação de Pictet-Spengler se sucede pela formação de um imínio entre um aldeído, cetona ou ácido orgânico com o nitrogênio da β -ariletilamina, seja ela triptamina, triptofano, tirosina ou fenilalanina. O caráter eletrofílico do carbono do imínio favorece um ataque nucleofílico do carbono 2 ou 3 do anel indólico, levando à formação de um intermediário de 6 ou 5 membros, respectivamente. Em ambos os casos, os intermediários se rearranjam em um anel de 6 membros com um ou mais substituintes na posição 1 do anel C originário(s) do composto carbonílico utilizado (BAILEY et al., 1993; PICTET e SPENGLER, 1911). No caso da reação com triptofano ou triptamina, o produto imediato dessa reação é uma tetrahydro-beta-carbolina, que será modificada na sequência.

A biossíntese de beta-carbolinas e alcaloides monoterpênicos indólicos possuem as mesmas etapas iniciais, entretanto a síntese de MIAs se inicia pela reação de Pictet-Spengler entre a triptamina e o monoterpene secologanina, gerando a estrictosidina por ação da enzima estrictosidina sintase (STR) (BRACHER e KUTCHAN, 1992). A estrictosidina é considerada o precursor universal dos MIAs, os quais são caracterizados pela presença de pelo menos 1 anel fundido nas posições 1 e 2 do anel C. As beta-carbolinas, por sua vez, são consideradas beta-carbolinas “simples” por não apresentarem esse quarto anel (JAMIESON et al., 2021). A biossíntese dos alcaloides do tipo harmala está representada na Figura 13.

Figura 13: Biossíntese dos alcaloides de *P. harmala* e MIAs.

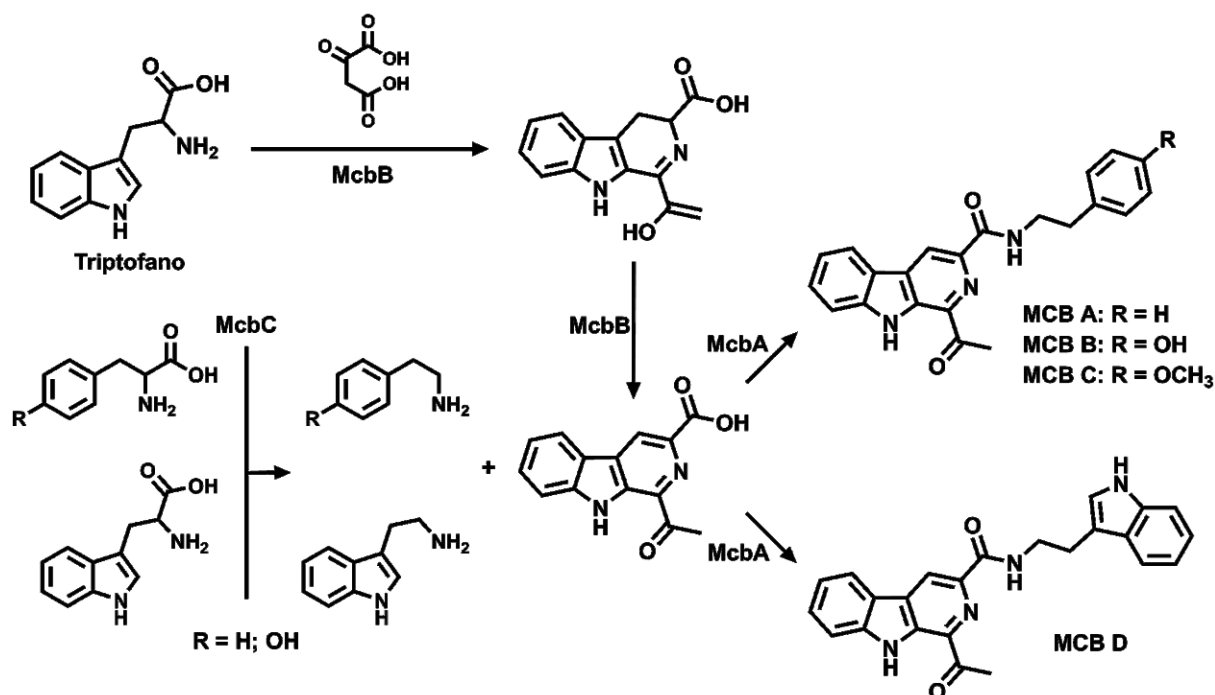


Fonte: Adaptado de Dewick, 2009, e Nettleship e Slaytor, 1974. Elaborado pelo autor.

Assim como a STR, outras enzimas também são conhecidas por catalisar a reação de Pictet-Spengler em meio biológico, sendo conhecidas como Pictet-Spenglerases e que possuem potencial industrial na produção de alcaloides de interesse farmacêutico, como a Norcoclaurina sintase para a síntese de benzilisoquinolinas (RODDAN et al., 2020). Outra Pictet-Spenglerase importante é a McbB, responsável pela síntese de Marinacarbolidinas (MCB), sendo encontradas no actinomiceto marinho *Marinactionospora thermotolerans*. Até então, 4 Marinacarbolidinas (A-D) foram identificadas e cuja biossíntese foi elucidada juntamente

com as enzimas responsáveis por ela (McbA, McbB e McbC). Inicialmente a McbB catalisa a condensação do triptofano com o ácido oxalacético proveniente do ciclo de Krebs em uma dihidro-beta-carbolina e a oxidação em beta-carbolina. Em seguida, a McbC promove a descarboxilação de aminoácidos, os quais serão incorporados na beta-carbolina pela enzima McbA, gerando as MCBs (CHEN et al., 2013).

Figura 14: Biossíntese das Marinacarbolinas.



Fonte: Adaptado de Chen et al., 2013. Elaborado pelo autor.

2.6 DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS A PARTIR DE ALCALOIDES

Observar como diferentes comunidades ao redor do mundo utilizam plantas e outros organismos instigou a busca por compreender as razões por trás desse uso, seja com fim alimentício, religioso, terapêutico ou outros. Para isso, diversas metodologias extrativas dessas matrizes orgânicas foram desenvolvidas, na tentativa de explorar e explicar quimicamente o motivo de um determinado organismo ser usado para determinada finalidade. Na área medicinal, essa investigação se converte em novos fármacos, por vezes apresentando a mesma aplicação que a fonte natural. Um exemplo é a Morfina, isolada em 1804 pelo farmacêutico Friedrich Sertürner a partir de *Papaver somniferum* e cujo uso do ópio já havia sido reportado desde a civilização suméria, próximo de 2100 a.C. Seus usos medicinais envolviam

principalmente o manejo da dor e indução de sono, sendo atualmente utilizado como analgésico (NORN, KRUSE e KRUSE, 2005; JURNA, 2003).

O trabalho de Sertürner foi pioneiro no estudo dos alcaloides, abrindo portas para diversas outras moléculas da classe serem isoladas, como a Quinina, Cafeína e Atropina. A partir de 1826, a Morfina e outros alcaloides descobertos na época já eram isolados em maior escala pela primeira indústria farmacêutica, a Engel (posteriormente nomeada como Merck) (KAISER, 2008). Apesar da sua importância histórica e industrial, os alcaloides propriamente ditos contam com 53 representantes que estão atualmente no mercado, sendo 52 deles derivados de plantas ou fungos de plantas (alcaloides do ergot) e a Trabectedina (Ecteinascidina 743), que representa o primeiro alcaloide marinho aprovado e que é utilizado no tratamento de sarcoma de tecidos-moles. Dos alcaloides encontrados em plantas, observa-se que 12 deles são indólicos do tipo MIA, pertencendo majoritariamente às classes de alcaloides do ergot, alcaloides da vinca e alcaloides da Rauwolfia (YANG, GUO e LIU, 2025; BANDAY et al., 2024; HEINRICH, MAH, AMIRKIA, 2021).

O desenvolvimento de moléculas terapêuticas a partir de metabólitos secundários muitas vezes não envolve somente o isolamento de compostos biologicamente ativos e que apresentam bons resultados clínicos. Grande parte dos alcaloides não chegam aos ensaios clínicos, ficando seus resultados mantidos em âmbito acadêmico. Para que haja novos candidatos a fármacos, faz-se necessário ferramentas que gerem estruturas com perfis farmacológicos e de segurança mais desejados, como por exemplo a síntese de análogos estruturais aos produtos naturais, tanto por síntese total quanto por semi-síntese, onde é possível explorar e melhorar esses parâmetros (MAJHI e DAS, 2021). Segundo o levantamento realizado por Newman e Cragg (2020), entre 1981 e 2019, cerca de 49,2% dos fármacos aprovados pela agência estadunidense *Food and Drug Administration* (FDA) tinham alguma relação com produtos naturais: 44,6% sendo derivados de produtos naturais sintéticos/semi-sintéticos ou que são semelhantes a um produto natural (ou seu farmacóforo) e 3,8% dos fármacos sendo a molécula original (obtidos por síntese total ou semi-síntese) (NEWMAN e CRAGG, 2020).

Apesar de não existirem fármacos baseados no núcleo beta-carbolínico, ou ainda mesmo carbolínico, isso não os desclassifica como potenciais estruturas. Devido a isso, diversos grupos de pesquisa estudam essas estruturas na área da

semi-síntese ou síntese total, com criação de novos análogos das beta-carbolinas simples que podem apresentar diferentes atividades farmacológicas.

2.7 TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS E BETA-CARBOLINAS NO CONTEXTO DA QUÍMICA MEDICINAL

2.7.1 Reação de Pictet-Spengler e estereoquímica

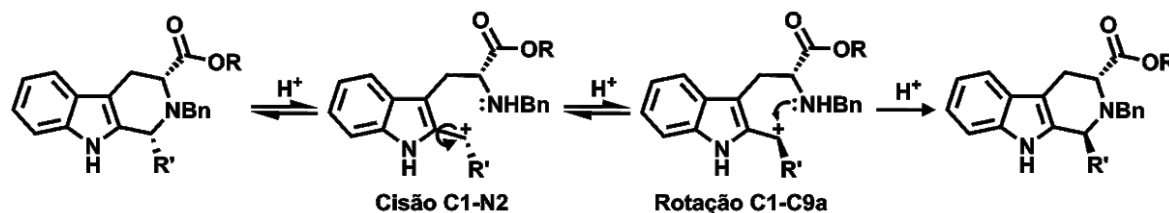
Para a obtenção do núcleo das beta-carbolinas, muitas metodologias caminham ao lado da biossíntese desses alcaloides, utilizando a reação de Pictet-Spengler como uma das etapas sintéticas. A reação descrita por Amé Pictet e Theodore Spengler foi reportada inicialmente para a formação de tetrahydroisoquinolinas a partir de feniletilamina, fenilalanina e tirosina com metilal em solução de ácido clorídrico concentrado, possibilitando a hipótese de condensação com aldeídos encontrados nas plantas, como vanilina, anisaldeído, piperonal, entre outros (PICKET e SPENGLER, 1911). Em 1928, Tatsui aplicou a reação de Pictet-Spengler para a triptamina e paraldeído em solução de ácido sulfúrico a 10%, gerando Tetrahydroharmano e outros derivados de beta-carbolinas (TATSUI, 1928). Por fim, Snyder discorre sobre a síntese de beta-carbolinas em 1948, com emprego de vários aldeídos em solução de ácido sulfúrico e abordagem de alguns aspectos práticos utilizados até hoje em trabalhos (SNYDER et al., 1948; FORMAGIO et al, 2008). Com isso, a reação de Pictet-Spengler se tornou uma das principais vias sintéticas no estudo das beta-carbolinas.

Apesar do mecanismo não ter alta complexidade, um dos principais problemas que surgem é a formação de isômeros das THBCs: para o caso da triptamina, os isômeros R e S no carbono 1 e, para o caso do triptofano e outros aminoácidos, a existência de dois centros quirais nos carbonos 1 e 3, gerando diastereoisômeros. Como apontado por Snyder, no caso das tetrahydro-beta-carbolinas derivadas de triptofano onde representam somente intermediários reacionais (como na síntese de beta-carbolinas), o isolamento dos isômeros não se faz necessário, visto que é um processo de difícil execução (SNYDER et al., 1948). Entretanto, sob a ótica da química medicinal e a crescente importância da classe das beta-carbolinas, a avaliação do controle estereoquímico se faz necessário, bem como o desenvolvimento de trabalhos na área da síntese assimétrica.

Muitos estudos foram desenvolvidos acerca da estereoquímica e caracterização dos diastereoisômeros da reação de Pictet-Spengler, sendo os principais desenvolvidos nas décadas de 80 e 90 por Cook e Bailey a partir do L-triptofano. Cook et al. (1991) observou a influência dos substituintes na razão cis/trans de THBCs 1,2,3-trissubstituídas, com resultados demonstrando que quanto mais volumosos são o aldeído, o grupo ligado ao nitrogênio 2 e/ou o éster na posição 3, mais favorecido é o isômero 1,3-trans quando em solução com benzeno ou tolueno sob refluxo (meio aprótico não-acídico). Em casos onde o grupo no nitrogênio 2 é muito grande (como o grupo difenilmetil), observou-se a não ocorrência da reação quando aldeídos volumosos foram empregados. Já algumas reações favoreceram unicamente um dos diastereoisômeros, podendo a metodologia ser considerada estereoespecífica nesse tipo de sistema trissubstituído e meio reacional. Não obstante, o isômero 1,3-trans é considerado o produto termodinâmico (DENG, CZERWINSKI e COOK, 1991). Um resultado semelhante foi obtido previamente por Massiot e Mulamba na síntese de alcaloides do tipo heteroioimbina a partir de triptofano 2,3-disubstituído e éster de triptofano (carbono 3), porém em solução de diclorometano e ácido trifluoroacético (TFA) (MASSIOT e MULAMBA, 1983).

No mesmo trabalho de Cook, os autores discorrem sobre a existência de um processo de epimerização quando as misturas diastereoméricas de THBCs são submetidas à solução diclorometano e ácido trifluoroacético em temperatura ambiente, considerado um meio de controle cinético da reação. Utilizando esse procedimento, foi observado o aumento da proporção do isômero 1,3-trans das misturas obtidas (DENG, CZERWINSKI e COOK, 1991). A epimerização cis/trans foi confirmada posteriormente, sendo essa conversão irreversível e que envolve a clivagem da ligação entre o carbono 1 e o nitrogênio 2 (COX et al. 1997; HAN et al., 2006). Com isso, confirmou-se que há a formação do isômero 1,3-trans sob controle termodinâmico e também cinético.

Figura 15: Epimerização por cisão entre as posições 1 e 2 de THBCs.



Fonte: Adaptado de Cox e Cook, 1995. Elaborado pelo autor.

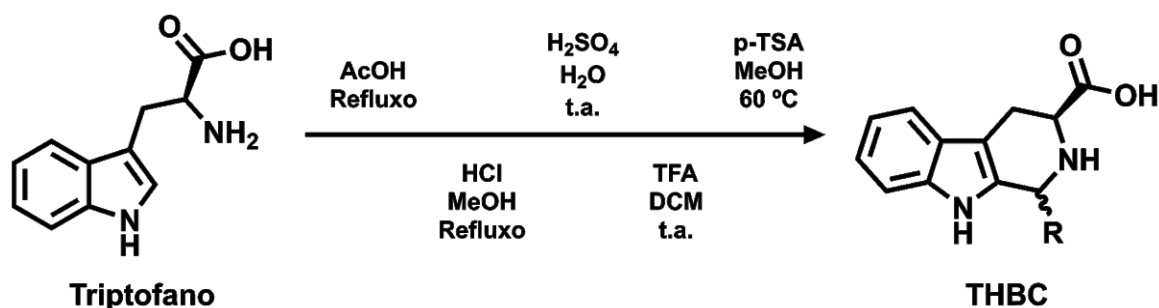
Os trabalhos de Bailey et al., em contrapartida, avaliaram o controle cinético da reação de Pictet-Spengler, onde o metil éster de L-triptofano foi ciclizado com benzaldeído e outros aldeídos alifáticos em tolueno, benzeno e diclorometano, com adição de TFA, e sob diferentes temperaturas. Observou-se que, em temperatura ambiente ou abaixo disso, independentemente do solvente, a razão cis/trans se deslocava em direção à formação do produto 1,3-cis derivado de benzaldeído. Ainda, quando comparada a metodologia de benzeno sob refluxo com a metodologia de diclorometano e TFA em temperatura ambiente, a primeira favorecia a racemização da mistura diastereomérica, enquanto a segunda favorecia a formação do produto 1,3-cis, apesar de um rendimento inferior (BAILEY, HOLLINSHEAD e MCLAY, 1987).

Em estudos posteriores, Bailey apresentou uma discussão com base nos dados conformacionais dessas estruturas, justificando alguns resultados até então. Para THBCs 1,3-disubstituídas, os substituintes preferem a posição equatorial em controle cinético, deslocando a razão cis/trans para o produto 1,3-cis. Já no caso das THBCs 1,2,3-trisubstituídas, o substituinte em 2 força a posição C1 a se manter axial, além de haver um aumento das interações 1,3-diaxiais, levando ao aumento do produto 1,3-trans em controle cinético e termodinâmico (BAILEY et al. 1993). Em 2004, porém, o mesmo autor apresentou uma metodologia com mais de 95% de estereoespecificidade para o isômero 1,3-cis, onde foi utilizado o éster de alila do triptofano em reação com aldeídos aromáticos, somando uma série de 10 compostos (ALBERCH et al., 2004). Vários trabalhos já exploraram a síntese enantioseletiva e/ou diastereoseletiva de THBCs (DALPOZZO, 2016; GLINSKY-OLIVIER e GUINCHARD, 2017; ASIF, LISA e QAIS, 2024).

2.7.2 Métodos sintéticos para a obtenção de THBCs e beta-carbolinas pela reação de Pictet-Spengler

A reação de Pictet-Spengler possui grande versatilidade em termos de reagentes para gerar a ciclização. De modo geral, a catálise da ciclização pode ser realizada de diversas formas, sendo a mais comum utilizando ácidos de Bronsted, como ácido acético (FORMAGGIO et al., 2008), ácido clorídrico (ZENG et al., 2010), ácido trifluoroacético (TFA) (KANG et al., 2025), ácido sulfúrico (SHENG et al., 2021) e ácido p-toluenosulfônico (p-TSA) (XU et al., 2019). Outros trabalhos apresentam o emprego de complexos metálicos na catálise da reação, como ouro (GLINSKY-OLIVIER et al., 2019), rutênio (NALIKEZHATHU, CHEREPAKHIN e WILLIAMS, 2020) e manganês (SHAO et al., 2023). A reação em meio básico ou neutro também já foi reportada na literatura (LIPPKE et al., 1983; DE LA FIGUERA et al., 2006; WU et al., 2024).

Figura 16: Exemplos de catálise ácida da reação de Pictet-Spengler.

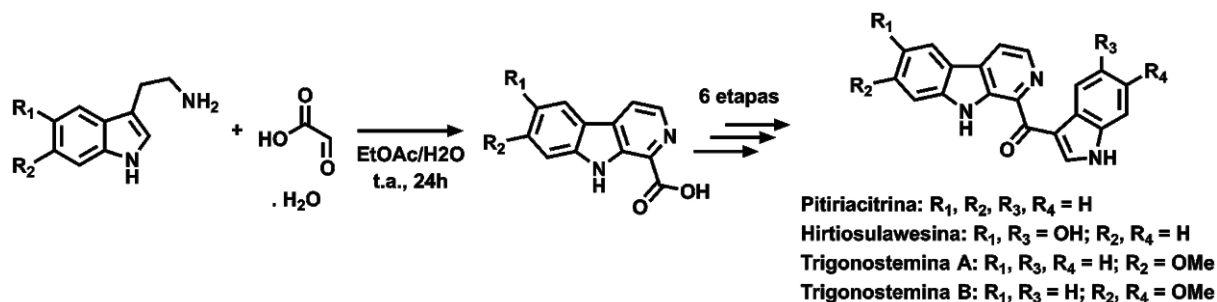


Legenda: Reações reportadas na literatura entre L-triptofano e aldeídos aromáticos ou alifáticos. AcOH: ácido acético; HCl: ácido clorídrico; MeOH: metanol; H₂SO₄: ácido sulfúrico; t.a.: temperatura ambiente; DCM: diclorometano; R: grupo proveniente do composto carbonílico utilizado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Apesar da reação com aldeídos simples ser a mais comum, outros compostos dicarbonílicos também podem ser ciclizados com o núcleo indólico. O ácido glicoxílico já foi empregado na síntese total da Hirtiosulawesina e de outras beta-carbolinas naturais por Szabó em 2019 (SZABÓ et al., 2019). Já Battini e colegas (2014) exploraram o uso de 2-oxoaldeídos como substrato para a síntese de outras beta-carbolinas marinhas, como as Marinacarbolinas A e B (BATTINI et al., 2014).

Figura 17: Ciclização de ácido glioílico com triptamina dissubstituída.

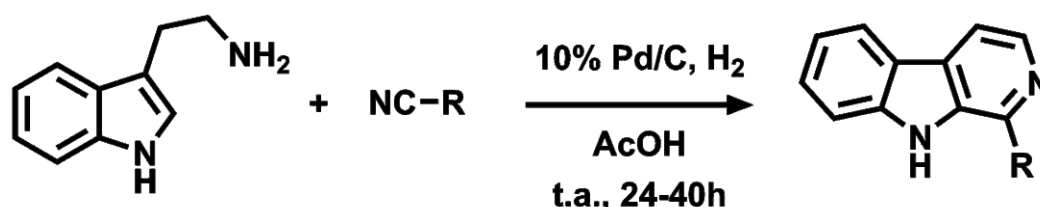


Legenda: EtOAc: acetato de etila; t.a.: temperatura ambiente.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Não somente grupos carbonílicos são descritos como substratos, mas também nitrilas quando submetidas à catálise por Pd/C em atmosfera de hidrogênio, conhecida também por ciclização reductiva de Pictet-Spengler. Pakhare e Kusurkar (2015) reportaram a síntese de THBCs a partir de diferentes nitrilas aromáticas e também dos alcaloides tetracíclicos Cantina e Harmicina por essa metodologia (DIKER et al., 1997; PAKHARE e KUSURKAR, 2015).

Figura 18: Ciclização de nitrilas aromáticas com triptamina.

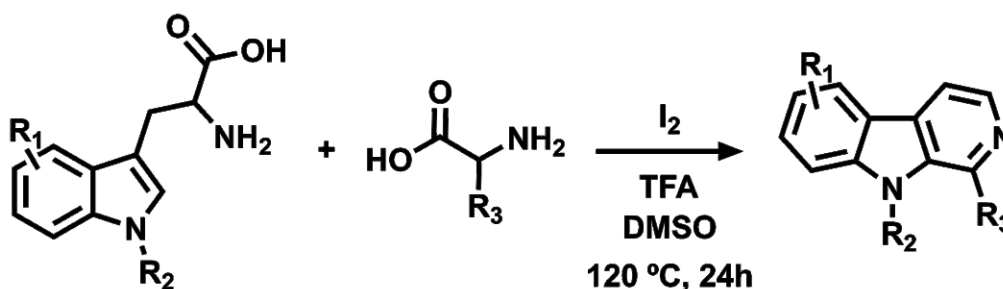


Legenda: Pd/C: paládio adsorvido em carvão ativado; AcOH: ácido acético; t.a.: temperatura ambiente. R: aril.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Já Wang (2018), reportou a síntese de uma série de beta-carbolinas a partir de triptofano e aminoácidos aromáticos e alifáticos sintéticos em um protocolo “one-pot”, porém com rendimentos abaixo de 56%. Dessa forma, a ciclização e a oxidação ocorrem simultaneamente, reduzindo a necessidade de etapas de tratamento da reação e purificação dos intermediários (WANG et al, 2018). Outros trabalhos também exploraram metodologias “one-pot” para a síntese de beta-carbolinas (LESMA et al., 2012; BATTINI et al., 2014; KAMAL et al., 2015).

Figura 19: Ciclização de aminoácidos com derivados de triptofano.

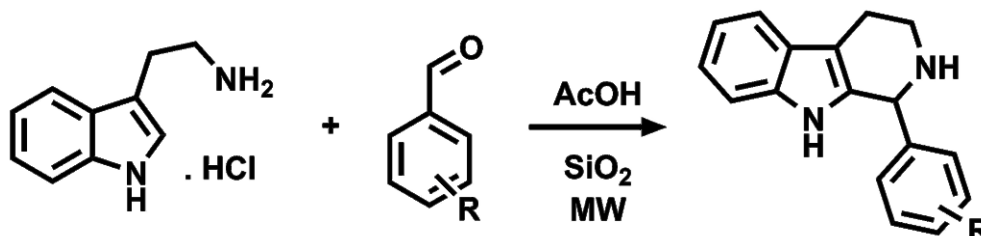


Legenda: I_2 : iodo molecular; TFA: ácido trifluoroacético; DMSO: dimetilsulfóxido. R_1 : hidroxila, metoxila ou cloro; R_2 : H, benzil ou BOC (di-tert-butil dicarbonato); R_3 : aril ou alquil.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ainda, metodologias por irradiação de microondas também são aplicadas, como reportado por Gellis et al., 2012, na síntese de tetrahydro-beta-carbolinas com atividades antiprotozoários. Para isso, uma mistura de triptamina, aldeídos aromáticos e ácido acético foi adsorvida em sílica gel e submetida à irradiação por 1 hora, gerando as THBCs em rendimentos de 70 a 95% (GELLIS et al., 2012).

Figura 20: Ciclização mediada por microondas.

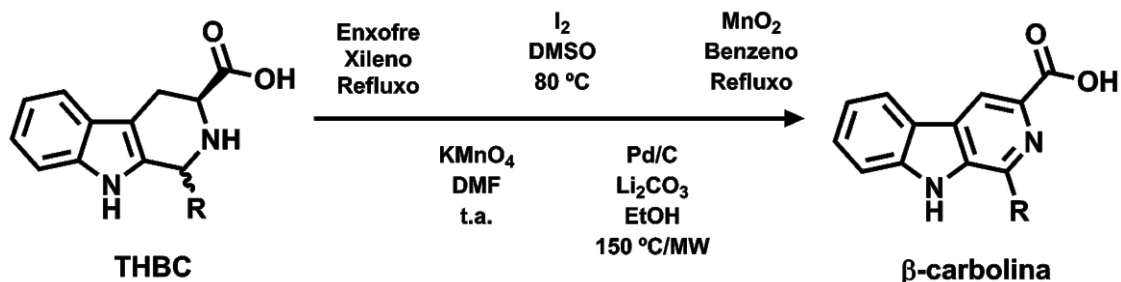


Legenda: AcOH: ácido acético; SiO_2 : dióxido de silício; MW: microondas. R : aril.

Fonte: Elaborado pelo autor.

As beta-carbolinas geralmente são obtidas após oxidação das THBCs ou por metodologias “one-pot”. Muitas formas de oxidação são encontradas na literatura para isso, incluindo: enxofre (FORMAGIO et al., 2008), permanganato de potássio (LIANG et al., 2024), iodo/dimetilsulfóxido (GAIKWAD et al., 2019), paládio em carvão ativado (EAGON e ANDERSON, 2014), óxido de manganês (YIN et al., 2010), entre outros. Uma das principais preocupações a respeito da oxidação de THBCs é a descarboxilação na posição 3 do anel C quando triptofano é utilizado como material de partida, sendo necessário metodologias mais brandas para tal, como a proposta por Gaikwad et al. (2019) utilizando iodo e dimetilsulfóxido.

Figura 21: Exemplos de oxidação de THBCs.



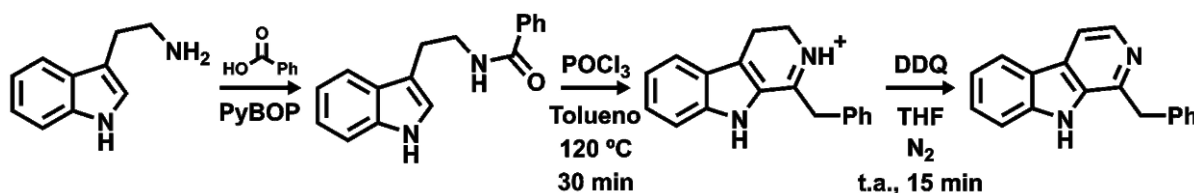
Legenda: Reações reportadas na literatura para oxidação de THBCs. KMnO_4 : permanganato de potássio; DMF: N,N-dimetilformamida; t.a.: temperatura ambiente; I_2 : iodo molecular; DMSO: dimetilsulfóxido; Pd/C: paládio adsorvido em carvão ativado; Li_2CO_3 : carbonato de lítio; EtOH: etanol; MnO_2 : óxido de manganês. R: grupo proveniente do composto carbonílico utilizado.

Fonte: Elaborado pelo autor.

2.7.3 Métodos sintéticos para a obtenção de THBCs e beta-carbolinas por outros mecanismos

Outra estratégia na síntese dessas estruturas é por meio da reação de Bischler-Napieralski, descrita pela primeira vez em 1893, na qual se sintetizou uma amida a partir de feniletilamina, seguida da ciclização utilizando pentóxido de fósforo ou cloreto de zinco. Ao final da reação, obtém-se uma dihidro-beta-carbolina, a qual pode ser reduzida em uma THBC ou oxidada em uma beta-carbolina. Metodologias atuais também relatam o emprego de oxicloreto de fósforo (LIEW et al., 2014), anidrido trifluorometanosulfônico (MOVASSAGHI e HILL, 2008) e trifosgênio (ROGGERO, GIULIETTI e MULCAHY, 2014) como dessecantes em solventes como diclorometano, tolueno e acetato de etila sob aquecimento. Entretanto, muitos grupos funcionais não suportam essa abordagem, limitando seu uso.

Figura 22: Reação de Bischler-Napieralski utilizada por Liew et al.

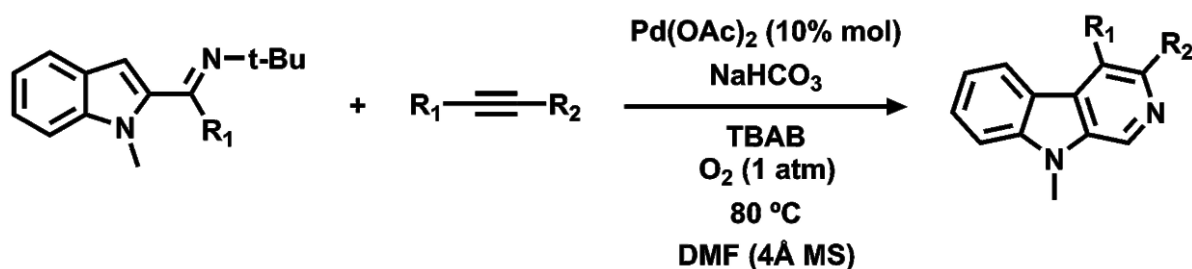


Legenda: POCl_3 : oxicloreto de fósforo; DDQ: 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona; THF: tetrahidrofurano; t.a.: temperatura ambiente; Ph: fenil.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Diversas ciclizações são relatadas na formação de beta-carbolinas, sendo uma delas as reações de anelação desidrogenativa direta (DDA) catalisadas por paládio. Nessas reações, iminas indólicas reagem com alcinos internos simétricos ou assimétricos, gerando substituições nas posições 3 e 4 do anel C das beta-carbolinas, sem passar pela formação de THBCs (ZHANG e LAROCK, 2001; DING, SHI e JIAO, 2010).

Figura 23: Síntese de beta-carbolinas por meio de DDA.

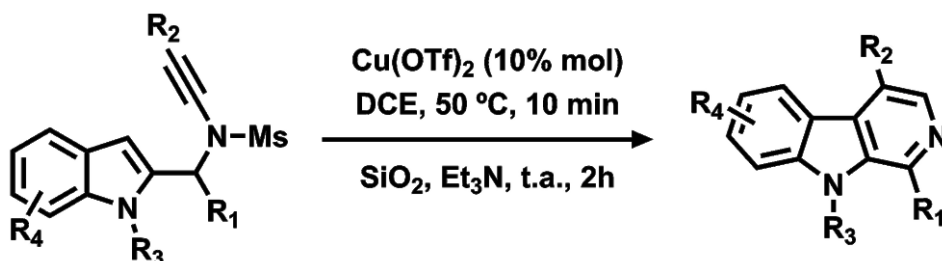


Legenda: Pd(OAc)₂: acetato de paládio (II); NaHCO₃: bicarbonato de sódio; TBAB: brometo de tetrabutilamônio; DMF: N,N-dimetilformamida; MS: peneira molecular. R₁: aril, alquil ou éster; R₂: aril, alquil, éster ou ciclopropil.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Ciclizações intramoleculares também são possíveis, como observado por Li et al. (2017), onde um anel indólico 2-substituído com um alcino interno ligado à um nitrogênio (do inglês, *ynamide*) é ciclizado por um mecanismo 6-endo-dig via catálise com cobre. Isso permite a funcionalização nas posições 1, 3 e 4 do anel C em altos rendimentos (LI et al., 2017).

Figura 24: Síntese de beta-carbolinas descrita por Li et al.

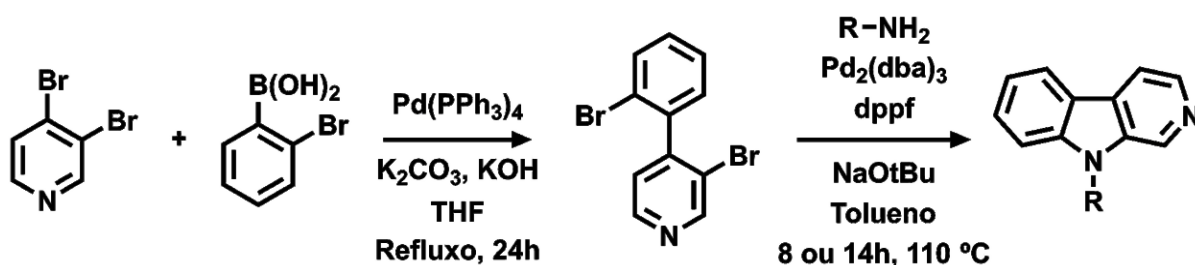


Legenda: Cu(OTf)₂: trifluorometanosulfonato de cobre (II); DCE: 1,2-dicloroetano; SiO₂: dióxido de silício; Et₃N: trietilamina; t.a.: temperatura ambiente. R₁: H ou metil; R₂: aril ou alquil; R₃: metil, benzil ou alil; R₄: metil, cloro ou bromo.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, outra abordagem é a construção do anel indólico a partir de diferentes materiais de partida. Uma das formas encontradas por Hung et al. (2019) é via acoplamento de Suzuki-Miyaura catalisado por paládio entre 3,4-dibromopiridina e ácido o-bromofenilborônico, seguido por acoplamento de Buchwald-Hartwig com arilaminas para a formação de um anel pirrólico substituído. Os produtos apresentaram rendimentos entre 60 e 95%, com possibilidade de funcionalização ampla nos dois anéis, além do uso de anéis aromáticos dissustituídos para a formação de dímeros de beta-carbolinas (HUNG et al., 2019).

Figura 25: Síntese de beta-carbolinas descrita por Hung et al.



Legenda: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: tetraqui(trifenilfosfina)paládio (0); K_2CO_3 : carbonato de potássio; KOH : hidróxido de potássio; THF: tetrahidrofurano; $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0); dppf: 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno; NaOtBu : tert-butóxido de sódio. R: grupos aril ou benzil substituídos, feniletil ou ciclopentil.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em termos de aplicabilidade, metodologias mais simples mas que forneçam as estruturas a serem estudadas possuem maior interesse acadêmico e industrial, com insumos mais acessíveis e minimamente tóxicos e procedimentos bem definidos na literatura.

2.7.4 Atividades biológicas de THBCs e beta-carbolinas sintéticas

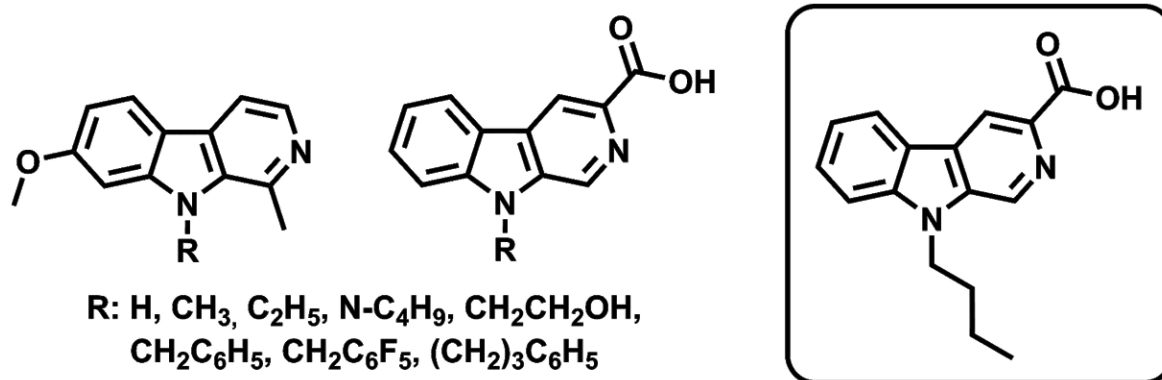
Para as tetrahydro-beta-carbolinas e beta-carbolinas sintéticas, diversas atividades são reportadas na literatura, como antiparasitária (*Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*, *Plasmodium falciparum* e *Toxoplasma gondii*) (VALDEZ et al., 2009; WALTON et al., 2009; GOHIL et al., 2012; MANDA et al., 2014; PENTA et al., 2016; HANEY et al., 2025), anti-helmíntica (CHEN et al., 2023), antibacteriana (SONG et al., 2024), antitumoral (SHI

et al., 2013), antifúngico (BUABAN et al., 2021), antiviral (FORMAGIO et al., 2009), inibidor de acetilcolinesterase (ARSHAD et al., 2020), inibidor de monoamina oxidase (RENIERS et al., 2011), entre outras.

Apesar da principal diferença do núcleo das beta-carbolinas se constituir no grau de oxidação do anel C, não há uma linearidade da atividade em relação à essa característica. Estudos com os alcaloides do tipo harmala mostraram uma maior capacidade de intercalação com o DNA para o Harmano (beta-carbolina) que a Harmalina (dihidro-beta-carbolina), visto que o primeiro apresenta uma planaridade maior que o segundo (DUPORTAIL e LAMI, 1975).

Nesse sentido, diversos estudos envolvendo a citotoxicidade dessas moléculas e de análogos estruturais se iniciaram, como por exemplo os trabalhos de Cao e colegas. Em 2004, Cao reportou a síntese e atividade de 4 séries de compostos substituídos no nitrogênio 9: derivados de Harmina, Norharmano, ésteres de Norharmano (posição 3) e ácidos de Norharmano (posição 3). Neste trabalho, a maioria dos compostos gerados teve maior citotoxicidade que o seu respectivo núcleo (com o nitrogênio 9 sem substituinte) em todas as linhagens testadas. De maneira geral, os derivados de Harmina apresentaram melhores valores de IC_{50} , enquanto os derivados de ésteres mostraram tendência de maior atividade quanto menor for a cadeia (butil < etil < metil). Para todas as séries, o tamanho da cadeia na posição 9 não mostrou uma clara diferenciação na atividade. Além disso, a presença de um substituinte em 3 (éster ou carboxila) reduziu a neurotoxicidade dos compostos. O derivado do ácido com um n-butil na posição 9 foi o mais ativo, com menor neurotoxicidade e melhores resultados *in vivo* (CAO et al., 2004).

Figura 26: Beta-carbolinas sintetizadas por Cao et al, 2004.

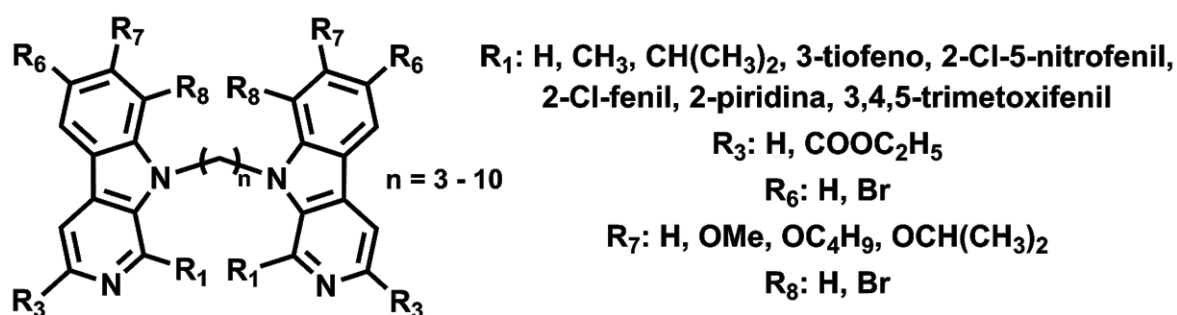


Fonte: Elaborado pelo autor.

Para os derivados de Harmina mais ativos, Cao (2005) explorou os potenciais mecanismos por trás dos resultados. Alguns deles apresentaram forte estabilização da dupla hélice de DNA, inibindo a sua replicação, além de apresentarem inibição da topoisomerase I (CAO et al., 2005). Já em 2006, seu grupo apresentou novos mecanismos citotóxicos aplicados à terapia fotodinâmica, além de iniciar seu trabalho com as beta-carbolinas diméricas. Nesse estudo, as beta-carbolinas diméricas apresentaram menor estabilização da dupla hélice, porém com clivagem de DNA induzida por luz mais intensa que as monoméricas, bem como citotoxicidade e fotocitotoxicidade maiores (GUAN et al., 2006).

Com base nesses resultados e no uso de intercaladores bifuncionais como estratégia antitumoral (GAUGAIN et al., 1978), o grupo sintetizou beta-carbolinas bivalentes (diméricas) inéditas, conectadas por *linkers* de 3 a 10 unidade metilênicas na posição 9 e avaliou suas atividades *in vitro* e *in vivo*. Os melhores resultados foram obtidos com *linkers* contendo 4 a 6 metilenos, onde 4 compostos apresentaram IC₅₀ menor que 20 µM para pelo menos 4 das 5 linhagens testadas (SHI et al., 2013). A partir disso, vários trabalhos foram desenvolvidos na área, com variações do tipo de *linker*, substituições nos anéis e possibilidade de formação de heterodímeros, além de novos mecanismos antitumorais serem observados, como a inibição da angiogênese (GUO et al., 2006; CHEN et al., 2019).

Figura 27: Beta-carbolinas diméricas sintetizadas por Shi e colegas, 2013.

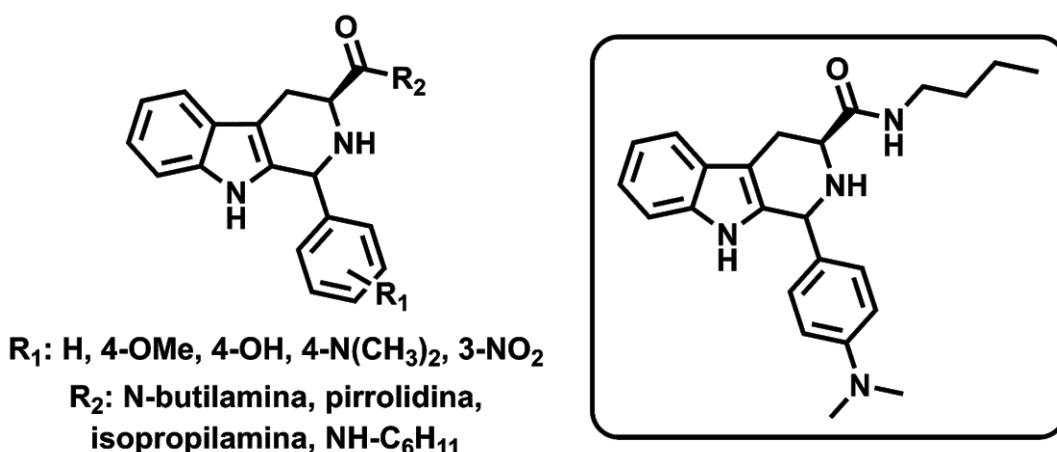


18c: R₁ = H; R₃ = H; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = H; n = 6;
21b: R₁ = CH₃; R₃ = H; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = H; n = 4;
25a: R₁ = CH₃; R₃ = H; R₆ = H; R₇ = OC₄H₉; R₈ = H; n = 4;
31b: R₁ = 2-piridina; R₃ = H; R₆ = H; R₇ = H; R₈ = H; n = 6

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na linha de atividades antiparasitárias, os efeitos contra *Trypanosoma cruzi* são bem documentadas pelo grupo de Sarragiotto. Em um dos trabalhos iniciais de 2009, uma série de THBCs 1,3-dissubstituídas foram sintetizadas e avaliadas pela sua atividade anti-*T. cruzi*, sendo observado que o IC₅₀ dessas estruturas foram maiores que 14,9 µM para a forma epimastigota. A substituição com os grupos 4-dimetilaminofenil na posição 1 e n-butilamida na posição 3 forneceu a melhor atividade (IC₅₀ = 14,9 µM), além de baixa citotoxicidade (462 µM) e hemólise (2,2% na IC₅₀) e efeitos dose-dependente nas formas tripomastigota e amastigota (VALDEZ, et al., 2009).

Figura 28: THBCs sintetizadas por Valdez e colegas, 2009.

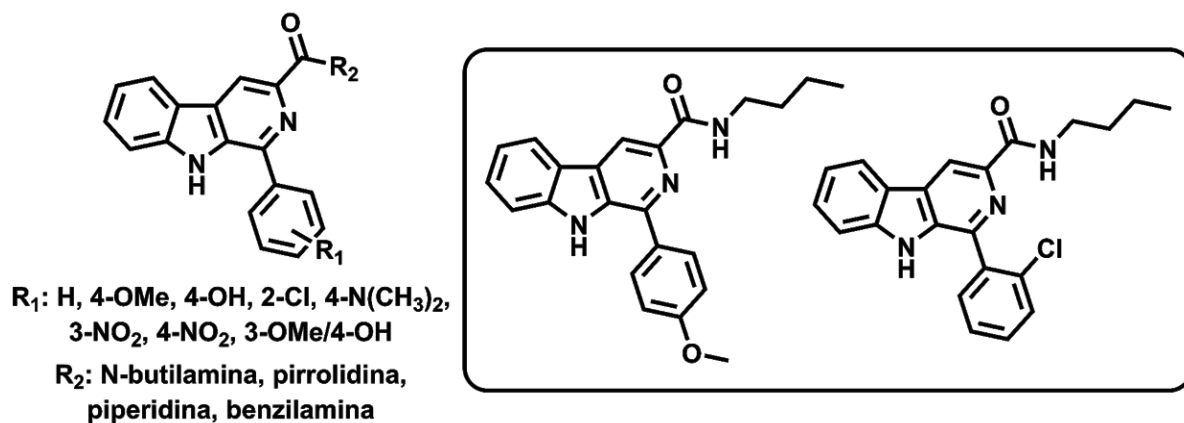


Fonte: Elaborado pelo autor.

Posteriormente, uma série com substituintes semelhantes foi avaliada, porém não mais na forma de THBC, mas sim na forma de beta-carbolinas, visto relatos de que a forma totalmente oxidada poderia apresentar efeitos mais intensos contra *T. cruzi* (RIVAS et al., 1999). Não obstante, os resultados foram promissores, com a maioria dos valores de IC₅₀ para a forma epimastigota abaixo de 19,2 µM. Dois compostos se destacaram, com os substituintes 4-metoxifenil (3,22 µM) e 2-clorofenil (5,20 µM) em 1 e n-butilcarboxamida na posição 3 para ambos, tendo a aromatização do anel C um papel importante para o primeiro em comparação à sua forma de THBC (79,6 µM). O composto observado no estudo anterior (4-dimetilfenil em 1) não apresentou um acréscimo na sua atividade, com IC₅₀ de 19,2 µM. Outros 3 derivados também tiveram sua atividade potencializada, sendo eles fenil, 4-hidroxifenil e 3-nitrofenil, com n-butilcarboxamida em 3. Os mesmos compostos foram testados para

Leishmania amazonensis, tendo maiores atividades os derivados 4-metoxifenil (0,25 μ M) e 2-clorofenil (2,45 μ M) (VALDEZ et al., 2009; TONIN et al., 2010).

Figura 29: Beta-carbolinas sintetizadas por Tonin et al., 2010.

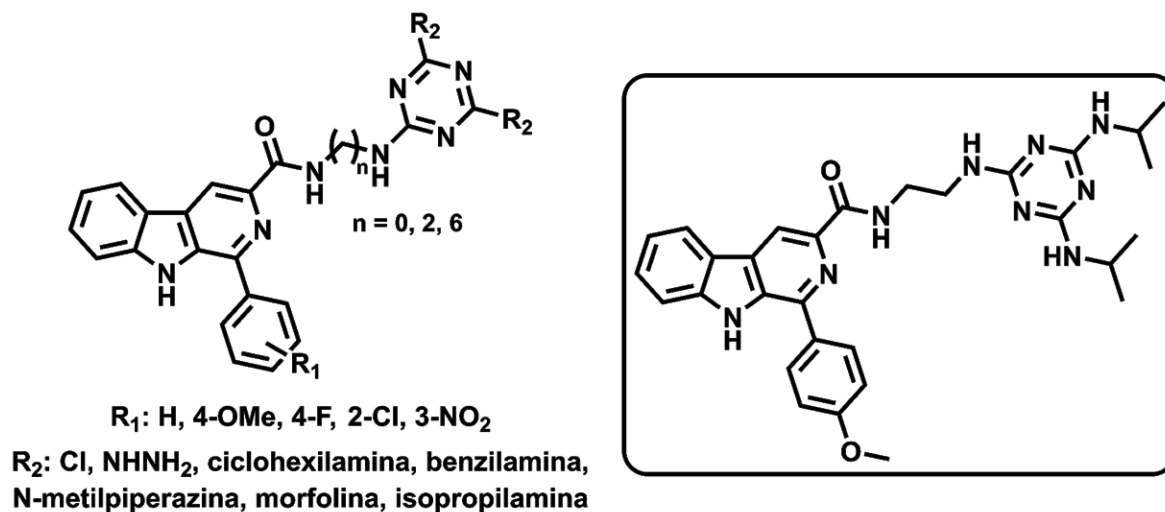


Fonte: Elaborado pelo autor.

Investigações com a THBC substituída com 4-dimetilaminofenil e n-butilamida mostraram efeitos sinérgicos com benznidazol *in vivo*, um dos fármacos utilizado no tratamento da Doença de Chagas, chegando a uma redução de quase 99% da parasitemia quando administrados juntos e taxa de sobrevivência dos animais de 100%, com redução das alterações morfológicas e histológicas cardíacas (VALDEZ et al., 2012). O principal mecanismo pelo qual essa molécula atua aparenta ser por meio de disfunção mitocondrial no parasita, tendo sido evidenciado o efeito em *T. cruzi* (VOLPATO et al., 2015) e em *L. amazonensis* (VOLPATO et al., 2013).

Em 2018, outro trabalho do grupo com híbridos de beta-carbolinas e 1,3,5-triazinas contra *L. amazonensis* foi apresentado, com o núcleo das beta-carbolinas substituído em 1 pelos anéis que apresentaram maior atividade no trabalho anterior e em 3 por um *linker* nitrogenado (0, 2 ou 6 metilenos) ligado à uma 1,3,5-triazina dissustituída com cloro ou grupos nitrogenados. O composto mais promissor encontrado foi o apresentado na figura abaixo, com o grupo 4-metoxifenil em 1, um *linker* de 2 metilenos e a triazina substituída com isopropilamina (IC₅₀ = 1,2 μ M para os amastigotas e 6,2 μ M para os promastigotas; CC₅₀ = 145,7 μ M). O possível mecanismo para isso envolve alterações no ciclo celular e acúmulo de vesículas lipídicas por estresse celular ou disfunção mitocondrial (BARÉA et al., 2018).

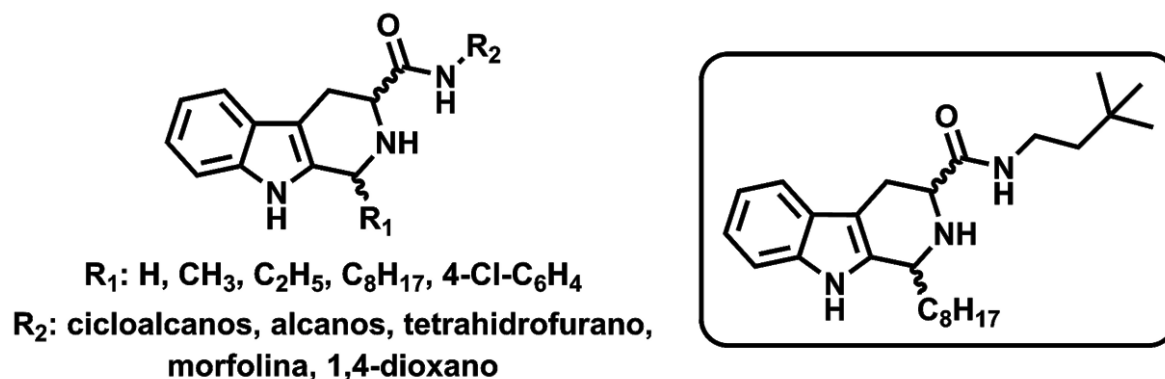
Figura 30: Beta-carbolinas sintetizadas por Baréa e colegas, 2018.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Outro exemplo de atividade é contra o *Plasmodium falciparum*. Jaromin e colegas (2021) sintetizaram 13 tetrahydro-beta-carbolinas a partir de uma mistura racêmica de triptofano e aldeídos alifáticos ou aromáticos, com posterior formação de uma amida na posição 3 com alcanos volumosos, gerando derivados em misturas (enantioméricas ou diastereoméricas) ou diastereoisômeros puros. Os produtos foram testados em cepas resistentes (W2) e sensíveis (D10) à cloroquina, com faixa média de IC₅₀ de 4,0 a 35,36 μM, onde o composto com uma cadeia de oito carbonos em 1 e 3,3-dimetilbutilcarboxamida em 3 teve melhor desempenho, com IC₅₀ de 4,45 μM (W2) e 4,00 μM (D10), citotoxicidade de 157,18 μM em células endoteliais e hemólise menor que 5% (JAROMIN et al., 2021).

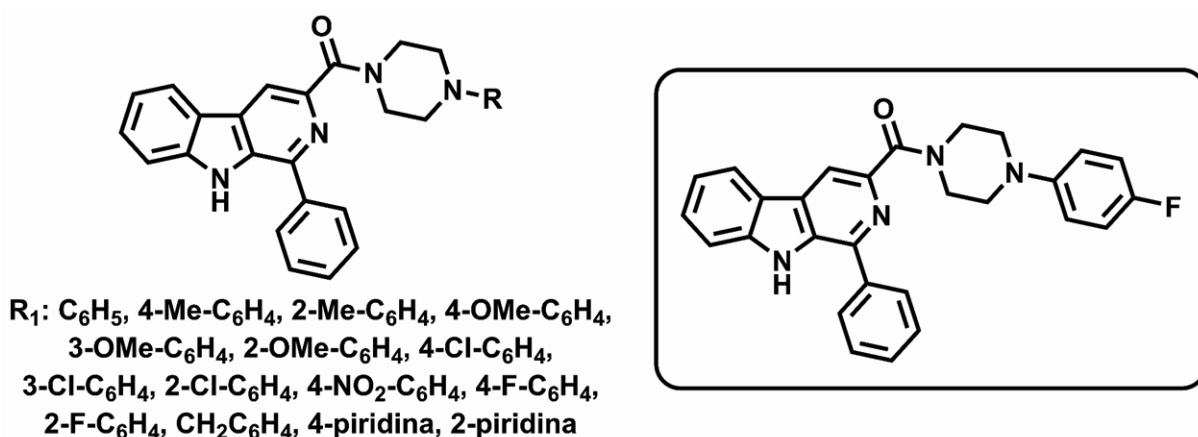
Figura 31: THBCs sintetizadas por Jaromin et al., 2021.



Fonte: Elaborado pelo autor.

É relatado, ainda, efeitos no vírus da imunodeficiência humana do tipo 2 (HIV-2) para beta-carbolinas substituídas com aril-piperazinas na posição 3. Foi observado que grupos doadores de elétrons em 2 ou 4 ou flúor na posição 4 da aril-piperazina potencializam a atividade dos derivados, com o melhor candidato sendo o derivado com a substituição do flúor em 4 ($EC_{50} = 2,6 \mu M$; $CC_{50} > 189 \mu M$) (PENTA et al., 2015^a).

Figura 32: Beta-carbolinas contra HIV-2 sintetizadas por Penta et al., 2015.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Estudos de relação estrutura–atividade são fundamentais para o desenvolvimento de novas moléculas, especialmente quando aplicados a organismos de relevância clínica, como os previamente mencionados. Outros microrganismos importantes no contexto atual incluem *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*, para os quais derivados de beta-carbolinas podem ser investigados como potenciais candidatos no controle das doenças causadas por eles.

2.8 MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Isolado pela primeira vez em 1882 por Robert Koch (GRANGE e BISHOP, 1982), o agente causador da tuberculose (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacilo de Koch), é classicamente distinguido das demais bactérias pela presença de ácidos micólicos em sua parede celular, os quais estão covalentemente ligados a uma camada de arabinogalactanas e peptidoglicanas. Essas particularidades estruturais e a presença de uma camada externa rica em lipídeos, glicolipídeos e polissacarídeos,

reduzem a permeabilidade de muitas moléculas, incluindo fármacos (KALSCHEUER et al., 2019).

O desenvolvimento da TB, assim como de outras doenças pulmonares, inicia-se com a inalação de *M. tuberculosis* aerossolizado e seu direcionamento aos alvéolos, onde adentra o tecido intersticial pulmonar e é fagocitado por macrófagos. A partir disso, caso o sistema imune não resolva a infecção, há o desenvolvimento de granulomas no local e até mesmo a disseminação da bactéria via sistema linfático na forma de TB extrapulmonar. Os granulomas formados abrigam as bactérias no seu interior, dando caráter latente à infecção, sendo imunologicamente controlada. Em casos onde os granulomas cedem, como durante a evolução em tecido necrótico ou caseoso, as bactérias se disseminam no tecido e se tornam detectáveis. Nesse momento, o indivíduo se mantém assintomático ou com poucos sintomas em um quadro subclínico, porém com baixa transmissibilidade. No prolongamento dessa infecção, agora considerada ativa, a TB gera sinais e sintomas respiratórios clássicos, com alta transmissibilidade. O ciclo se renova com a transmissão para indivíduos com ou sem histórico prévio de contato com a bactéria (WARNER et al., 2025).

A tuberculose é uma das doenças infecciosas mais letais da atualidade, ao lado da COVID-19, causada pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), com uma estimativa mundial de 1,23 milhão de mortes em 2024, correspondente a uma letalidade de 11,5% entre os casos notificados. Apesar dos esforços atuais da Organização Mundial da Saúde (OMS) em erradicar a doença até 2035 (WHO, 2015), algumas regiões ainda possuem dificuldade nesse controle, como as Américas, onde a incidência se mantém próxima de 30 casos a cada 100.000 pessoas desde 2010. O maior número de pessoas com a doença se concentra na região do mediterrâneo oriental, pacífico ocidental e sudeste asiático, com incidências entre 100 e 200 casos a cada 100.000 pessoas em 2024. Ainda, estima-se que cerca de 10,7 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose em 2024 (WHO, 2025).

Atualmente, a terapêutica é estruturada em duas etapas distintas: a fase intensiva (ou de ataque), cujo objetivo é promover a rápida redução da carga bacilar, incluindo subpopulações bacilares com perfis de resistência a fármacos, e a fase de manutenção (ou continuação), destinada à eliminação gradual de bacilos persistentes e à prevenção de recidivas. Em adultos e adolescentes (acima de 10 anos), o Ministério da Saúde do Brasil e a OMS preconizam um esquema terapêutico padrão com duração total de seis meses, no qual, durante os dois primeiros meses da fase

de ataque, são administrados de forma combinada os fármacos rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (esquema RHZE). Na sequência, ao longo dos quatro meses correspondentes à fase de manutenção, o tratamento é mantido com rifampicina e isoniazida (esquema RH). Para crianças (menores de 10 anos), a fase intensiva é reduzida a um esquema triplo, sem a administração de etambutol (Brasil, 2019; PAHO e OMS, 2024).

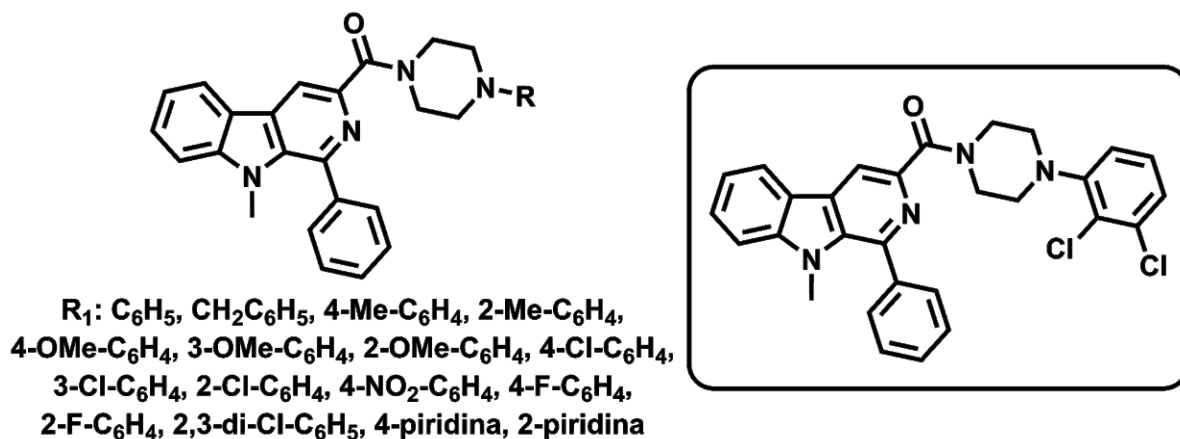
Como estratégia complementar no combate à TB, é utilizada a vacina BCG (bacilo de Calmette e Guérin) há mais de um século, com administração preferencialmente ao nascimento (WHO, 2018). A vacina protege contra as formas graves extrapulmonares da doença, porém com eficácia variável (COLDITZ et al., 1994; CHO et al., 2021; MARTINEZ et al., 2022). Em 2011 foi reportado que 157 países possuíam um programa universal de vacinação com a BCG, além de 33 países que alteraram sua política de vacinação nos últimos 20 anos anteriores ao levantamento. A principal mudança é em relação à revacinação, para a qual não há evidências que sustentem sua eficácia e necessidade. No Brasil, a política de revacinação foi alterada em 2006, sendo preconizado o esquema de dose única administrada ao nascimento (ZWERLING et al., 2011; ROSSI et al., 2025).

A tuberculose continua como um desafio global, não somente pelas elevadas taxas de infecção, mas também em função das limitações e desvantagens dos tratamentos atuais. O tratamento de primeira linha (esquema RHZE-RH), com destaque à isoniazida, causa reações adversas importantes como hepatotoxicidade e neuropatia periférica. Outro fator que impacta o tratamento é o avanço de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a múltiplas drogas (TB-MDR), para as quais fármacos de segunda linha são necessários, como linezolida, clofazimina, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, os quais são reconhecidos por sua alta toxicidade (PRASAD, SINGH e GUPTA, 2021). Essas reações adversas levam a um controle inadequado da doença e baixa adesão dos pacientes aos esquemas terapêuticos (RIBEIRO et al., 2023).

Dentre os esforços na descoberta de novas moléculas para o tratamento da TB, foi observado que MIAs, como a Estrictosidina, possuem atividade contra *M. tuberculosis*, bem como a classe das Manzaminas (beta-carbolinas) (RAO et al., 2006; DE CARVALHO JUNIOR et al., 2019). Alguns trabalhos avaliaram derivados sintéticos de beta-carbolinas *in vitro* contra a bactéria, como o desenvolvido por Penta et al. (2015) com arilpiperazinas substituídas na posição 3. Dos 16 análogos, 11

apresentaram concentração inibitória mínima (CIM) abaixo de 6,25 μM , em que a estrutura mais promissora possuía um anel 2,3-diclorofenil substituído na piperazina (CIM = 2,9 μM) (PENTA et al., 2015^b).

Figura 33: Beta-carbolinas contra *M. tuberculosis* sintetizadas por Penta et al., 2015.



Fonte: Elaborado pelo autor.

2.9 ACANTHAMOEBA CASTELLANII

Uma das amebas de vida livre de importância clínica é a *Acanthamoeba castellanii*, responsável, juntamente com outras espécies do gênero *Acanthamoeba*, pelo desenvolvimento de ceratite amebiana (CA) e encefalite amebiana granulomatosa (EAG). O gênero *Acanthamoeba* compreende 23 genótipos conhecidos (T1 - T23), sendo que o genótipo T4 é o mais frequentemente isolado em amostras ambientais e também associado a infecções humanas (GONÇALVES, FERREIRA e GUIMARÃES, 2019; PUTAPORNTIP et al., 2021). Essas amebas são encontradas em solo, corpos d'água naturais ou artificiais, água tratada, produtos oftálmicos e lentes de contato (FRITSCHÉ et al., 1993; THOMAS e ASHBOLT, 2010).

A doença mais comum causada por *Acanthamoeba castellanii* e demais amebas do genótipo T4 é a ceratite amebiana, acometendo indivíduos geralmente imunocompetentes em um processo gradual de destruição da córnea. O trofozoíto da ameba, ou seja, sua forma ativa, adere à superfície da córnea e expressa enzimas capazes de destruir o epitélio local. A formação de lesões permite a entrada da ameba no estroma corneano, onde ela degrada as células do tecido estromal levando à inflamação e, em casos mais avançados, necrose. Os principais fatores de risco para

a infecção são traumas oculares e o mal uso de lentes de contato (BAO et al., 2024). A primeira linha de tratamento para a CA é o uso tópico de biguanidas, como a clorexidina, principalmente em casos de diagnóstico precoce, sendo associada a bons prognósticos. É estimada uma incidência global de 2.9 casos a cada 1 milhão de indivíduos, com mais de 23 mil casos relatados na literatura (ZHANG et al., 2023).

Já em indivíduos imunocomprometidos, a EAG representa uma condição de alta gravidade clínica. A entrada do trofozoíto se dá por meio da inalação ou por meio de traumas cutâneos, de forma a permitir destruição do epitélio local e entrada na corrente sanguínea. Com isso, o trofozoíto se dirige ao sistema nervoso central, visto o tropismo que esse organismo possui para o tecido nervoso, onde ele é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e adentrar o encéfalo. Nesse contexto, a resposta imune do hospedeiro causa um processo inflamatório local que pode levar à formação de granulomas encefálicos, com desfechos clínicos geralmente desfavoráveis (SARINK et al., 2022).

Apesar de esforços serem feitos na área, poucos estudos investigam a atividade de alcaloides no controle de *Acanthamoeba spp.* Dentre eles, destaca-se um estudo referente ao indolocarbazol Estaurosporina, isolada de *Streptomyces sanyensis*, e avaliada frente a trofozoítos de *A. castellanii*, no qual foram observados valores de IC₅₀ de 0,26 µg/mL e IC₉₀ de 1,27 µg/mL (CARTUCHE et al., 2019). Até o momento não há relatos de beta-carbolinas e THBCs contra esse tipo de microorganismo, tornando-se relevante explorar novos núcleos de modo a ampliar futuros estudos de química medicinal.

Nesse contexto, o presente trabalho propõe a avaliação do núcleo beta-carbolínico frente a *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii* (genótipo T4) por meio de tetrahydro-beta-carbolinas e beta-carbolinas simples sintetizadas via reação de Pictet-Spengler, com foco em posterior otimização da atividade biológica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a síntese de tetrahydro-beta-carbolinas e beta-carbolinas e avaliar os seus efeitos em *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar e isolar uma série de derivados de tetrahydro-beta-carbolinas e beta-carbolinas;

Caracterizar as moléculas sintetizadas por meio de espectroscopia de ressonância magnética nuclear, espectroscopia de absorção nas regiões do infravermelho e do ultravioleta e ponto de fusão;

Avaliar e discutir os efeitos biológicos dos derivados em *Mycobacterium tuberculosis*;

Avaliar e discutir os efeitos biológicos dos derivados em *Acanthamoeba castellanii*.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

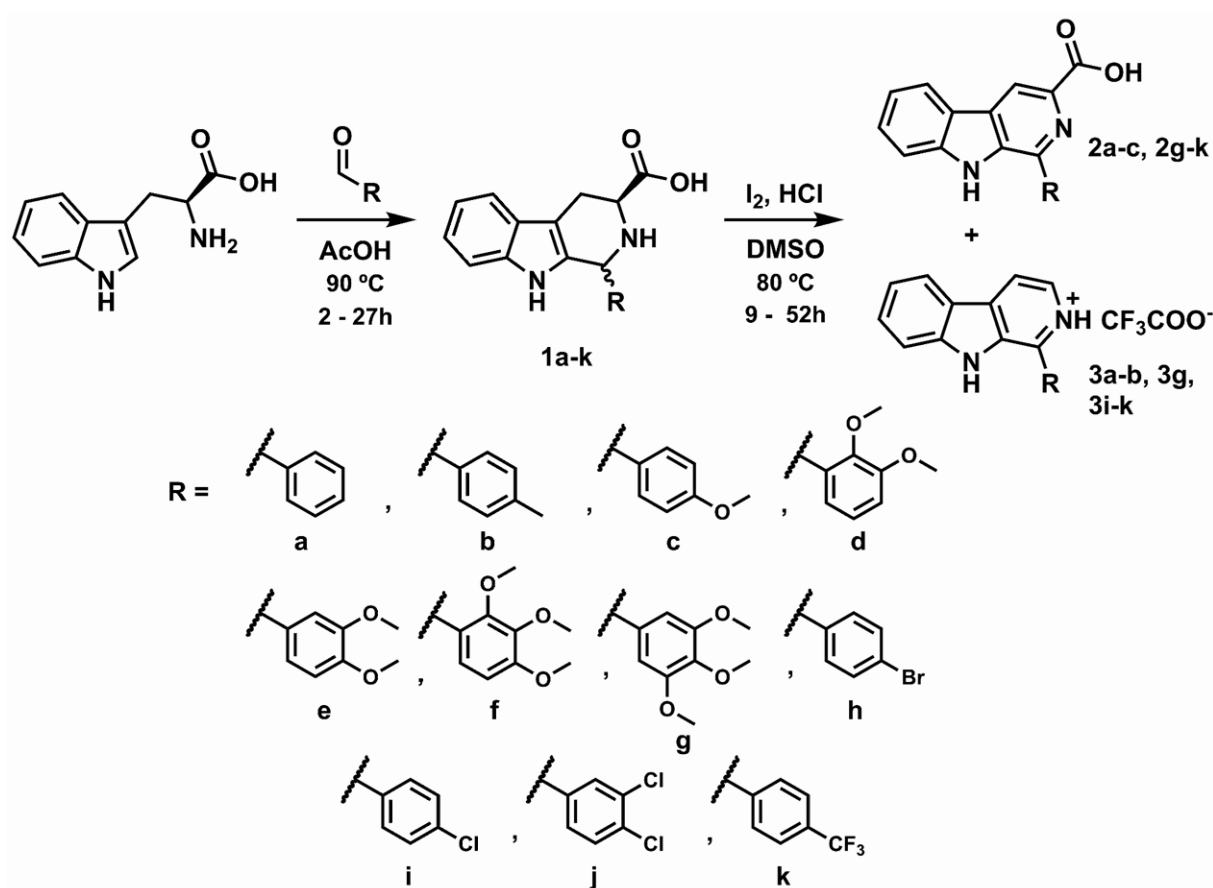
4.1 REAGENTES E MATERIAIS

Todos os solventes orgânicos utilizados passaram por destilação previamente ao seu uso, sendo adquiridos dos fornecedores Quimidrol e Rauter Química. Os reagentes L-triptofano P.A e dimetilsulfóxido P.A foram adquiridos do laboratório Synth, enquanto o iodo molecular P.A, ácido acético glacial P.A e ácido clorídrico P.A foram obtidos do laboratório Dinâmica. Os aldeídos e cromatoplacas foram adquiridos por meio da Sigma-Aldrich. Para as análises de caracterização e ensaios biológicos, os materiais e reagentes ficaram, em sua maioria, sob responsabilidade dos laboratórios parceiros que os realizaram.

4.2 SÍNTESE

A rota sintética consistiu em duas etapas, conforme proposto por Gaikwad et al, 2019, e apresentado na Figura 34. Inicialmente, o L-triptofano foi condensado com uma série de aldeídos aromáticos via mecanismo de Pictet-Spengler gerando tetrahydro-beta-carbolinas (1a-k). Em seguida, as moléculas foram convertidas a beta-carbolinas carboxiladas (2a-c, 2g-k) e descarboxiladas (3a-b, 3g, 3i-k) em um ambiente oxidativo contendo iodo, dimetilsulfóxido e ácido clorídrico. Todas as reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD), em placas de sílica de fase normal (60 Å, F254) suportadas em alumínio. A revelação das placas cromatográficas se deu por visualização em câmara de absorção na região do UV (365 e 254 nm), vanilina sulfúrica, vapor de iodo e/ou reagente de Dragendorff.

Figura 34: Etapas sintéticas para a obtenção das THBCs e beta-carbolinas.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.2.1 Síntese de tetrahydro-beta-carbolinas

Em um balão de 50 mL (três bocas), foi adicionado 1,0 eq. de L-triptofano (1,0 g, 4,89 mmol) e então 1,2 eq. de aldeído (5,76 mmol). O balão foi acondicionado em um agitador magnético previamente aquecido à 90 °C em banho de areia, sendo adicionado 2,0 - 3,0 mL de ácido acético glacial na mistura reacional. Para o acompanhamento por CCD, a fase móvel consistiu em uma mistura de diclorometano e metanol em uma proporção média de 12,5% de metanol. Após o consumo total do aminoácido, o material é precipitado com água deionizada gelada e o pH ajustado entre 5,0 e 6,0 com hidróxido de amônio concentrado. A mistura é mantida em geladeira por cerca de 1 hora e então filtrada e lavada sob vácuo com água gelada. Para a purificação dos precipitados, foi realizada cromatografia em coluna com sílica gel de fase normal (70-230 mesh) e fase móvel sendo diclorometano:metanol, variando de 5 a 100% do metanol.

4.2.1 Síntese de beta-carbolinas

Em uma balão de 50 mL (três bocas), 1 eq. de tetrahydro-beta-carbolina (0,2 g) foi solubilizado em dimetilsulfóxido seco em peneira molecular na concentração de 0,1 g/mL, sob agitação magnética à temperatura ambiente. Após a total ou quase total solubilização, 0,25 eq. de iodo molecular foi adicionado até sua completa dissolução. Na sequência, 2 a 4 gotas de ácido clorídrico concentrado foram pipetadas na mistura e, após isso, dado início ao aquecimento em banho de areia até 80 °C. Para o acompanhamento por CCD, a fase móvel consistiu em uma mistura de diclorometano e metanol em uma proporção média de 12,5% de metanol. Após a finalização da reação, adicionou-se uma solução saturada de tiosulfato de sódio gelado e, se necessário, corrigiu-se o pH para 6,0 - 7,0 com uma solução de bicarbonato de sódio saturado. A mistura foi mantida em geladeira por cerca de 3 horas antes de ser filtrada e lavada sob vácuo com solução saturada de tiosulfato de sódio e água deionizada geladas. Os compostos carboxilados e descarboxilados foram purificados por meio de cromatografia em coluna com sílica gel de fase normal (70-230 mesh) e fase móvel sendo hexano:acetato de etila:metanol 45:50:5 e aditivo de ácido trifluoracético à 0,312%, iniciando com 5% de metanol até 20% ou até 100% em casos específicos.

4.3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

A elucidação estrutural dos compostos se deu por meio de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e de Carbono em equipamento Bruker Avance III 600, com frequência de operação de 600 MHz (150 MHz para RMN de ^{13}C), localizado na Universidade Johannes Gutenberg (JGU) de Mainz na Alemanha. Quando necessário, espectros bidimensionais de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Coherence*), HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) e NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*) foram realizados em equipamento Bruker DRX Avance 400, com frequência operacional de 400 MHz, disponível na Central de Análises do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), ou em equipamento Bruker Avance III 600, com frequência operacional de 600 MHz, pertencente ao Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Os deslocamentos químicos (δ) observados foram relatados em partes por milhão (ppm) e referenciados com base no sinal do solvente residual de dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- d_6). As multiplicidades encontradas foram apresentadas nas siglas: *s* (simpleto), *d* (duplete), *t* (triplete), *dd* (duplo duplete), *pseudo-s* (pseudo simpleto), *pseudo-d* (pseudo duplete), *pseudo-t* (pseudo triplete) e *m* (multiplete). A razão entre os diastereoisômeros *cis* e *trans* dos derivados de tetrahydro-beta-carbolinas deu-se por meio da integração da área relacionada ao carbono 1 de cada um dos isômeros em cada espectro. Abaixo estão representadas as equações utilizadas para definir a proporção dos isômeros:

$$A_C = I_C / (I_C + I_T) * 100 \quad (1)$$

$$A_T = I_T / (I_C + I_T) * 100 \quad (2)$$

Onde A_C é a proporção do isômero *cis*; A_T é a proporção do isômero *trans*; I_C é a área integrada do isômero *cis*; I_T é a área integrada do isômero *trans*. A razão é expressa em termos absolutos de $A_C:A_T$. A diferenciação entre os isômeros foi feita com base nos valores de deslocamento químico no espectro de RMN de carbono presentes no trabalho de Ungemach et al, 1980, visto a dificuldade de interpretação dos espectros de RMN de hidrogênio devido à sobreposição de sinais.

O ponto de fusão dos compostos isolados ou em mistura diastereoisomérica foram determinados em equipamento de ponto de fusão da marca Microquímica, modelo MQAPF-301, localizado no Laboratório de Química de Produtos Naturais, do Departamento de Química da UFSC.

Para as análises de absorção na região do infravermelho (IV), foi utilizado um espectrômetro Bruker Alpha com suporte em pastilha de brometo de potássio (KBr). Já as análises de absorção na região do ultravioleta (UV) foram realizadas em HPLC com detecção por arranjo de fotodiodos (HPLC-PDA, Shimadzu), em solução de metanol, com fase móvel sendo ácido fórmico 0,1% e metanol (20% B) e coluna de fase reversa Hypersil Gold C18 (Thermo Fisher Scientific). Ambos os equipamentos estão localizados na Central de Análises do Departamento de Química da UFSC.

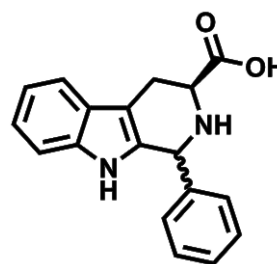
4.3.1 Dados experimentais e de elucidação estrutural

4.3.1.1 Tetrahidro-beta-carbolinas

Todas as tetrahidro-beta-carbolinas foram obtidas sob a forma de misturas diastereoisoméricas, onde a configuração absoluta do centro quiral na posição 1 e a configuração relativa (cis ou trans) foram definidas com base no trabalho de Ungemach et al. (1980) pelos valores de deslocamento químico no RMN de ^{13}C .

1a. Sólido amarelo. Rendimento: 41%. Razão cis/trans: 82:18. Ponto de fusão: 184-188 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3427, 2932, 1642, 1380, 738. UV (nm): 219, 268. **Ácido 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico** (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.43 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.74 (pseudo- d , 1H), 3.12 (dd, $J = 15.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.85 (pseudo- t , $J = 12.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.6, 139.9, 136.6, 133.6, 129.3, 128.4, 128.3, 126.4, 121.0, 118.6, 117.8, 111.3, 108.0, 57.8, 57.2, 24.6.

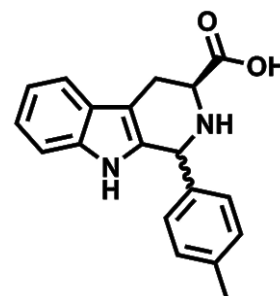


Ácido 1-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 173.4, 141.0, 136.3, 132.7, 128.9, 128.8, 127.9, 126.4, 121.1, 118.6, 117.9, 111.2, 107.4, 54.2, 52.1, 24.3.

1b. Sólido amarelo. Rendimento: 77%. Razão cis/trans: 40:60. Ponto de fusão: 180-185 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3427, 3030, 1628, 1392, 738. **Ácido 1-(p-toluil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico** (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.72 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.8$), 5.47 (s, 1H), 3.62 (dd, $J = 7.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.6, 5.7$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.9, 137.4, 137.3, 136.3, 132.5, 129.3, 128.9, 126.4, 121.1, 118.5, 117.9, 111.2, 107.4, 53.9, 52.1, 24.1, 20.8.

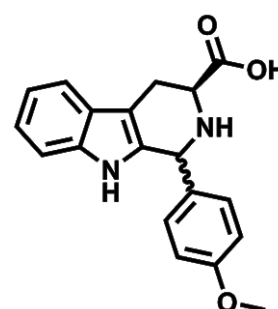


Ácido 1-(p-toluil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.2, 137.7, 136.6, 136.3, 133.4, 129.4, 128.9, 126.4, 121.0, 118.6, 117.8, 111.4, 107.9, 57.5, 57.3, 24.4, 20.9.

1c. Sólido amarelo. Rendimento: 65%. Razão cis/trans: 82:18. Ponto de fusão: 175-180 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3393, 2934, 1643, 1390, 1250, 743. **Ácido 1-(4-metoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico** (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.43 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.3, 4.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 15.5, 3.44$ Hz, 1H), 2.87 (pseudo-t, $J = 13.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 171.8, 159.5, 136.6, 133.1, 130.8, 130.8, 126.3, 121.1, 118.6, 117.9, 113.7, 111.4, 108.0, 57.4, 57.2, 55.2, 24.3.

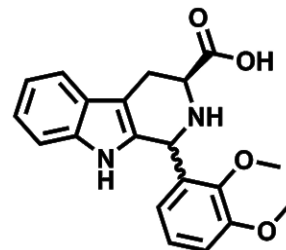


1-(4-metoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.5, 159.2, 136.4, 132.3, 131.9, 130.3, 126.3, 121.2, 118.6, 117.9, 113.7, 111.2, 107.4, 55.2, 53.7, 52.1, 23.9.

1d. Sólido amarelo. Rendimento: 49%. Razão cis/trans: 13:87. Ponto de fusão: 185-188 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3410, 3240, 2937, 1643, 1372, 1278, 752. UV (nm): 222, 274. **Ácido 1-(2,3-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).**

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.70 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.58 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 14.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 15.0, 8.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 173.7, 152.6, 146.8, 136.2, 134.8, 132.9, 126.4, 123.4, 121.0, 121.0, 118.4, 117.7, 112.6, 111.1, 107.9, 60.7, 55.8, 51.9, 48.7, 24.4.

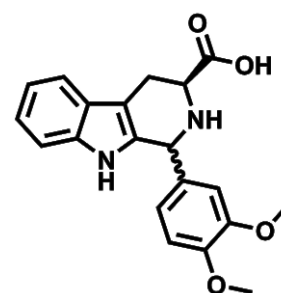


Ácido 1-(2,3-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 173.4, 152.5, 147.2, 136.4, 134.4, 133.8, 126.5, 124.1, 121.0, 120.8, 118.5, 117.6, 112.4, 111.3, 107.6, 60.7, 55.8, 55.7, 55.0, 25.0.

1e. Sólido amarelo. Rendimento: 48%. Razão cis/trans: 35:65. Ponto de fusão: 179-183 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3358, 2936, 1631, 1396, 1259, 748. UV (nm): 222, 274. **Ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).**

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.74 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (pseudo-d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 7.4, 5.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 15.3, 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.4, 148.8, 148.6, 136.4, 132.1, 132.0, 126.3, 121.2, 121.2, 118.6, 118.0, 113.0, 111.3, 111.2, 107.4, 55.6, 55.5, 54.1, 52.3, 23.8.

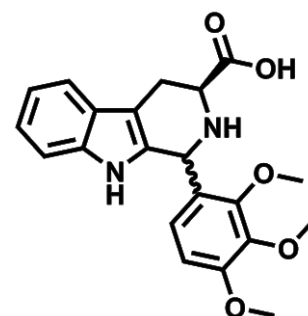


Ácido 1-(3,4-dimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 171.6, 149.1, 148.5, 136.6, 132.9, 130.5, 126.4, 122.0, 121.1, 118.6, 117.9, 112.8, 111.4, 111.3, 108.0, 57.7, 55.6, 55.5, 55.4, 24.1.

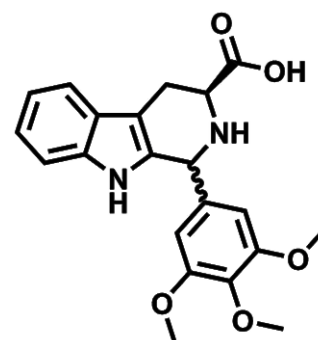
1f. Sólido marrom. Rendimento: 29%. Razão cis/trans: 5:95. Ponto de fusão: 233-235 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3415, 3200, 2930, 1637, 1398, 1280, 1093, 748. UV (nm): 222, 273. **Ácido 1-(2,3,4-trimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).**

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 10.71 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3 H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (dd, $J = 8.6$, 4.3 Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 15.1$, 4.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.1$, 9.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 173.6, 153.3, 151.5, 141.8, 136.3, 132.7, 126.6, 126.5, 123.8, 120.9, 118.4, 117.7, 111.1, 108.4, 107.0, 61.3, 60.4, 55.9, 51.9, 48.8, 24.5.



1g. Sólido bege. Rendimento: 61%. Razão cis/trans: 31:69. Ponto de fusão: 177-180 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3330, 3055, 2939, 1643, 1392, 1235, 1127, 747. UV (nm): 211, 273. **Ácido 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).**

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 10.64 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (pseudo-t, $J = 7.5$, 0.7 Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 3.70 (s, 6 H), 3.64 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 15.3$, 5.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 15.3$, 6.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 173.5, 152.8, 137.1, 136.6, 136.3, 132.7, 126.5, 121.1, 118.5, 117.9, 111.2, 107.2, 106.0, 60.0, 55.9, 54.4, 52.7, 24.0.



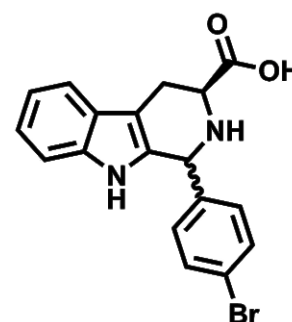
Ácido 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 172.2, 152.78, 137.36, 136.81, 136.56, 133.26, 126.5, 121.1, 118.6, 117.9, 111.4, 107.9, 106.4, 60.0, 58.3, 57.6, 55.9, 24.4.

1h. Sólido amarelo. Rendimento: 67%. Razão cis/trans: 78:22. Ponto de fusão: 180-183 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3424, 3055, 2923, 1635, 1396, 743. UV (nm): 221, 272.

Ácido 1-(4-bromofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 10.38 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.68 (pseudo-s, 1H), 3.08 (pseudo-d, 1H), 2.81 (pseudo-t, $J = 12.4$, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 173.3, 140.0, 136.6, 133.9, 131.2, 131.1, 126.5, 121.3, 121.0, 118.6, 117.8, 111.3, 108.1, 57.3, 57.2, 24.9.



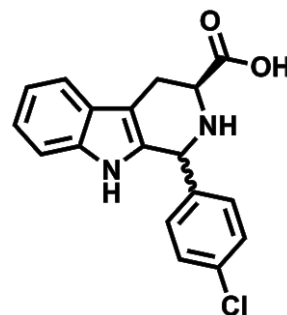
Ácido 1-(4-bromofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 174.3, 141.4, 136.2, 133.0, 131.4, 130.9, 126.5, 121.1, 120.8, 118.5, 117.8, 111.2, 107.5, 53.5, 52.0, 24.5.

1i. Sólido amarelo. Rendimento: 85%. Razão cis/trans: 87:13. Ponto de fusão: 174-178 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3406, 3055, 2928, 1635, 1392, 742. UV (nm): 222, 272.

Ácido 1-(4-clorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.41 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.73 (pseudo- d , $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.08 (pseudo- d , $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.83 (pseudo- t , $J = 12.7$, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 172.9, 139.4, 136.6, 133.7, 132.8, 131.1, 128.3, 126.4, 121.0, 118.6, 117.9, 111.3, 108.0, 57.1, 57.0, 24.8.



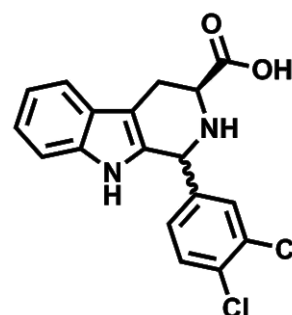
Ácido 1-(4-clorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 174.0, 140.9, 136.3, 133.0, 132.2, 130.6, 128.4, 126.5, 121.1, 118.5, 117.9, 111.2, 107.4, 53.4, 52.0, 24.4.

1j. Sólido amarelo. Rendimento: 76%. Razão cis/trans: 59:41. Ponto de fusão: 175-180 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3440, 3057, 2934, 1629, 1396, 743. UV (nm): 220, 273.

Ácido 1-(3,4-diclorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).

^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 10.41 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.70 (pseudo- d , 1H), 3.06 (pseudo- d , 1H), 2.82 (pseudo- t , $J = 13.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 174.6, 143.8, 136.5, 133.0, 131.0, 130.8, 130.5, 130.4, 129.4, 126.4, 121.1, 118.6, 117.9, 111.3, 108.1, 56.8, 56.8, 24.9.

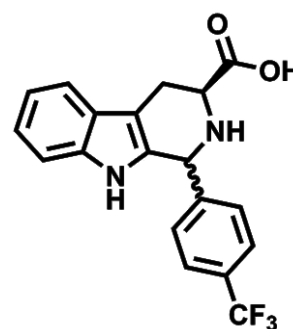


Ácido 1-(3,4-diclorofenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 173.4, 142.3, 136.3, 133.9, 131.0, 130.8, 130.4, 129.9, 128.8, 126.5, 121.2, 118.6, 117.9, 111.2, 107.5, 53.1, 52.1, 24.5.

1k. Sólido branco levemente amarelado. Rendimento: 48%. Razão cis/trans: 81:19. Ponto de fusão: 180-183 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3406, 3059, 2941, 1645, 1398, 1327, 1123, 747. UV (nm): 219, 271. **Ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero cis, conforme proposto por Ungemach et al.).**

^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 10.38 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.72 (pseudo-s, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.82 (pseudo-t, $J = 12.8$, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 173.5, 146.0, 136.5, 134.1, 129.9, 128.5 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 126.5, 125.2 (q), 124.4 (d, $J^1_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 121.0, 118.6, 117.8, 111.3, 108.0, 57.4, 56.8, 25.1.



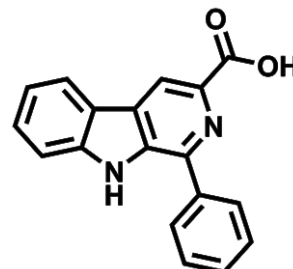
Ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (isômero trans, conforme proposto por Ungemach et al.).

^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 174.6, 147.3, 136.3, 133.1, 129.4, 128.0 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 126.5, 125.6 (q), 124.4 (d, $J^1_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 121.1, 118.5, 117.8, 111.2, 107.5, 53.7, 52.0, 24.6.

4.3.1.2 Beta-carbolinas carboxiladas

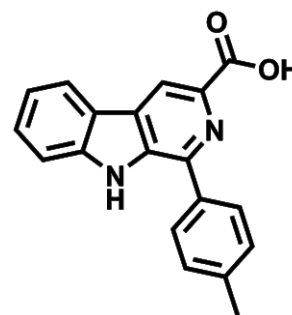
Ácido 1-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2a).

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 28%. Ponto de fusão: 254-256 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3432, 3293, 1741, 1386, 1364, 727. UV (nm): 279. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 11.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz 1H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 166.9, 141.7, 141.6, 137.4, 137.3, 134.6, 129.5, 129.1, 128.8, 128.8, 128.7, 122.1, 121.2, 120.4, 116.4, 112.8.



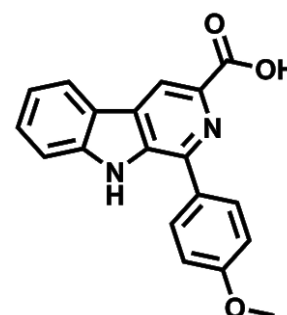
Ácido 1-(p-toluil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2b).

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 38%. Ponto de fusão: 244-247 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3426, 3293, 1737, 1682, 1366, 1208, 736. UV (nm): 279. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 11.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 166.9, 141.8, 141.5, 138.6, 137.2, 134.7, 134.5, 129.4, 129.3, 128.6, 128.6, 122.0, 121.2, 120.4, 116.2, 112.8, 21.0.



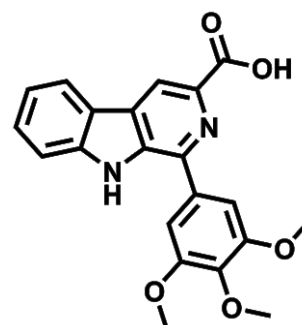
Ácido 1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2c).

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 50%. Ponto de fusão: 183-186 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3422, 3293, 1676, 1606, 1518, 1382, 1184.. UV (nm): 272. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 11.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 166.89, 160.0, 141.6, 141.6, 137.1, 134.4, 130.2, 129.9, 129.3, 128.6, 122.0, 121.2, 120.4, 115.9, 114.3, 112.8, 55.4.

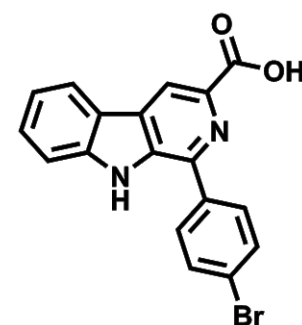


Ácido 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2g).

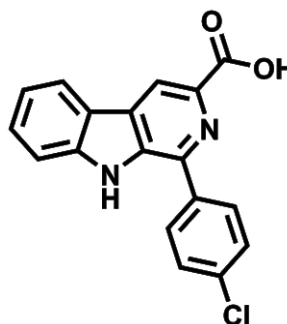
Sólido amorfo amarronzado. Rendimento: 40%. Ponto de fusão: 172-174 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3418, 3251, 1679, 1502, 1388, 1207, 1129. UV (nm): 249, 272. ^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 11.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.78 (s, 3H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 166.8, 153.1, 142.0, 141.5, 138.1, 137.0, 134.6, 132.9, 129.3, 128.7, 122.1, 121.2, 120.4, 116.3, 112.8, 106.1, 60.1, 56.0.

**Ácido 1-(4-bromofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2h).**

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 31%. Ponto de fusão: 156-160 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3430, 3289, 1680, 1368, 1207, 1138, 730. UV (nm): 249, 282. ^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 11.99 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 166.8, 141.6, 140.5, 137.4, 136.6, 134.5, 131.7, 130.9, 129.7, 128.9, 122.5, 122.2, 121.1, 120.5, 116.7, 112.8.

**Ácido 1-(4-clorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2i).**

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 36%. Ponto de fusão: 260-263 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3442, 3300, 1737, 1362, 737. ^1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6): 12.00 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO- d_6): 166.8, 141.6, 140.4, 137.3, 136.2, 134.5, 133.8, 130.6, 129.7, 128.8, 128.8, 122.2, 121.1, 120.5, 116.7, 112.8.



Ácido 1-(3,4-diclorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2j).

Sólido amorfo amarelado. Rendimento: 11%. Ponto de fusão:

262-265 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3442, 3287, 1735, 1682, 1362,

744. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 12.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H),

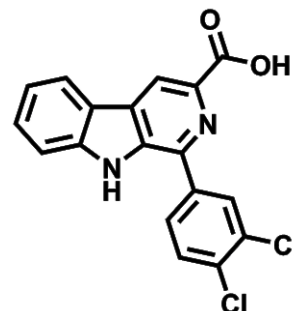
8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J =$

8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz,

1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR

150 MHz (DMSO-d_6): 166.7, 141.6, 138.9, 138.0, 137.4, 134.6,

131.7, 131.6, 130.9, 130.6, 129.0, 128.9, 122.2, 121.1, 120.6, 117.0, 112.7.

**Ácido 1-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (2k).**

Sólido amorfo avermelhado. Rendimento: 21%. Ponto de fusão:

270-273 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3446, 3299, 1735, 1322, 745. UV

(nm): 219, 282. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 12.07 (s, 1H),

8.98 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H),

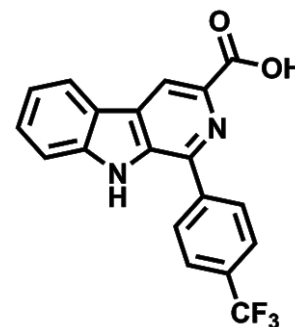
8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$

Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6):

166.7, 141.7, 141.3, 140.0, 137.5, 134.8, 129.9, 129.7, 129.2 (q,

$J = 32.0$ Hz), 129.0, 125.7 (q, $J^2_{\text{CF}} = 2.7$ Hz), 124.4 (d, $J^1_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 122.3, 121.1,

120.6, 117.2, 112.8.

**4.3.1.3 Beta-carbolinas descarboxiladas****Trifluoroacetato de 1-fenil-9H-pirido[3,4-b]indol (3a).**

Sólido bege. Rendimento: 40%. Ponto de fusão: 172-

175. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3430, 3177, 1684, 1199, 1138,

726. UV (nm): 264, 312. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6):

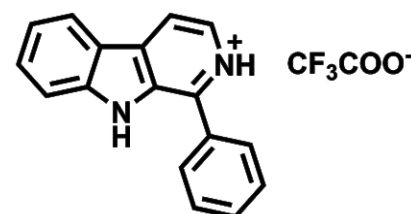
12.56 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 6.0$

Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.9, 2.0$

Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 5H), 7.47-7.44 (m, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 158.1

(q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 143.9, 138.2, 133.3, 132.7, 131.3, 131.0, 130.6, 129.6, 129.4,

129.4, 123.3, 121.4, 120.0, 116.7 (q, $J^1_{\text{CF}} = 300.0$ Hz), 116.1, 113.1.



Trifluoroacetato de 1-(p-toluil)-9H-pirido[3,4-b]indol (3b).

Sólido amarelado. Rendimento: 14%. Ponto de fusão:

184-187. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3440, 3145, 3096, 1674,

1671, 1182, 1139, 749. UV (nm): 216, 263, 315. ^1H NMR

400 MHz (DMSO-d_6): 12.23 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.7$ Hz,

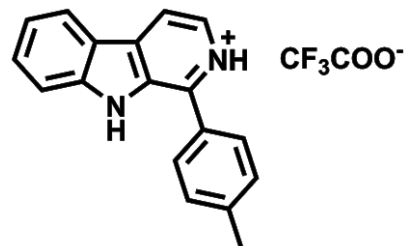
1H), 8.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),

7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.52 ($J =$

8.0 Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H). ^{13}C NMR 100 MHz (DMSO-d_6): 158.0

(q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 142.8, 140.2, 139.7, 133.4, 132.7, 131.7, 130.1, 129.7, 129.0,

122.6, 120.6, 120.3, 117.2 (q, $J^1_{\text{CF}} = 300.0$ Hz), 115.0, 112.9, 21.0.


Trifluoroacetato de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol (3g).

Sólido amarronzado. Rendimento: 22%. Ponto de

fusão: 187-190. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3440, 3228, 1675,

1504, 1409, 1195, 1127. UV (nm): 216, 266, 296. ^1H

NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 12.51 (s, 1H), 8.68 (d, $J =$

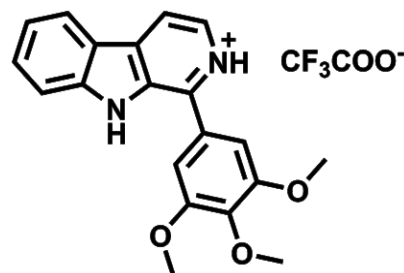
5.4 Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.33 (s, 2H),

3.94 (s, 6H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 158.0 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz),

153.4, 143.6, 139.5, 138.4, 132.9, 132.6, 131.2, 131.2, 131.1, 123.2, 121.2, 120.0,

116.9 (q, $J^1_{\text{CF}} = 300.0$ Hz), 115.8, 113.1, 107.0, 60.2, 56.2.


Trifluoroacetato de 1-(4-clorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol (3i).

Sólido amarelado. Rendimento: 30%. Ponto de fusão:

167-171 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3440, 3169, 1658, 1631,

1201, 3293, 833. UV (nm): 235, 282. ^1H NMR 600 MHz

(DMSO-d_6): 12.23 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.55

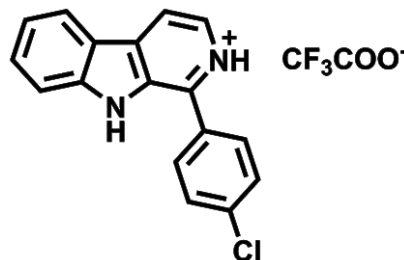
(s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),

7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.72-7.69 (m, 7.2 Hz, 1H), 7.41-

7.38 (m, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 158.0 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 143.0, 138.3,

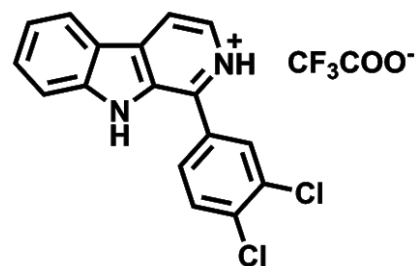
135.2, 132.9, 132.1, 131.1, 130.4, 129.2, 129.2, 122.8, 120.8, 120.2, 116.8 (q, $J^1_{\text{CF}} =$

300.0 Hz), 115.7, 112.9.



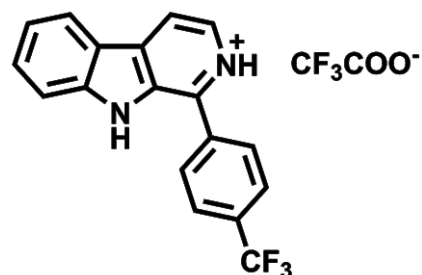
Trifluoroacetato de 1-(3,4-diclorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indol (3j).

Sólido amarronzado. Rendimento: 19%. Ponto de fusão: 163-165. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3442, 3249, 1649, 1192, 1013, 606. ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d_6): 12.34 (s, 1H), 8.63-8.59 (s, 2H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H). ^{13}C NMR 100 MHz (DMSO-d_6): 143.0, 136.7, 133.5, 133.1, 133.0, 132.3, 131.9, 131.2, 131.2, 130.5, 129.5, 122.8, 120.9, 120.1, 116.0, 112.8.

**Trifluoroacetato de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-9H-pirido[3,4-b]indol (3k).**

Sólido avermelhado. Rendimento: 8%. Ponto de fusão:

150-153 °C. IV (ν , cm^{-1} ; KBr): 3250, 3102, 1676, 1327, 1203, 1129. ^1H NMR 600 MHz (DMSO-d_6): 12.37 (s, 1H), 8.66-8.64 (m, 2H), 8.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H). ^{13}C NMR 150 MHz (DMSO-d_6): 158.2 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 143.2, 137.6, 136.7, 133.3, 133.1, 132.6, 130.7, 130.4 (q, $J^2_{\text{CF}} = 32.0$ Hz), 130.4, 126 (q, $J^3_{\text{CF}} = 3.6$ Hz), 124.1 (q, $J^1_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 123.0, 121.0, 120.1, 116.3 (q, $J^1_{\text{CF}} = 300.0$ Hz), 116.2, 112.9.



4.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os ensaios contra *Mycobacterium tuberculosis* foram realizados em parceria com o Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia (LBMMS), enquanto os ensaios contra *Acanthamoeba castellanii* foram realizados em parceria com o Laboratório de Investigação Aplicada a Protozoários Emergentes (LADIPE) da UFSC.

4.4.1 Determinação da atividade contra *Mycobacterium tuberculosis in vitro*

4.4.1.1 Triagem dos compostos

Os compostos foram solubilizados inicialmente em dimetilsulfóxido (DMSO) à 10 mg/mL e diluídos às concentrações de trabalho de 100 µg/mL e 200 µg/mL utilizando meio líquido Middlebrook 7H9 suplementado com OADC (Ácido Oleico, Albumina, Dextrose e Catalase). A suspensão de *Mycobacterium tuberculosis* da cepa H37Ra foi preparada em meio Middlebrook 7H9 OADC, com turbidez correspondente ao tubo 1.0 na escala de MacFarland, e sendo posteriormente diluída na proporção de 1:20. Para a triagem, uma placa de 96 poços de fundo plano foi preenchida com 100 µL da solução dos compostos e posteriormente inoculados com 100 µL de suspensão bacteriana. Aos poços que não foram utilizados, 200 µL de água estéril foram adicionados. Como controle positivo, foi preparado poços contendo o inóculo bacteriano e o veículo (meio líquido), e para o controle negativo, poços com o meio líquido sem a adição do inóculo. Ainda, isoniazida (INH) nas concentrações de 2,0, 1,0, 0,5, 0,25, 0,125 e 0,0625 mg/mL foi utilizada para fins comparativos. As placas foram seladas e incubadas à 37 °C em estufa bacteriológica durante 7 dias. Ao final do período, 30 µL de uma solução de resazurina 0,01% foi adicionada em cada poço, sendo realizada a leitura visual após 24 horas dessa adição. A interpretação se baseou na coloração dos poços, onde a coloração rosada ou arroxeadada representa multiplicação bacteriana, com ausência de atividade inibitória, e coloração azulada representa redução ou ausência de crescimento bacteriano, indicando inibição parcial ou total do inóculo. Todos os testes foram realizados em triplicata técnica e biológica.

4.4.1.2 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Para a definição da concentração inibitória mínima (CIM), foram testados somente os compostos que apresentaram atividade inibitória significativa na triagem. Uma diluição seriada dos compostos foi preparada nas concentrações de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 e 1,56 µg/mL com o meio líquido Middlebrook 7H9 OADC. As placas de 96 poços e a suspensão bacteriana foram preparadas pela mesma metodologia do ensaio de triagem, bem como os controle positivo, negativo e o teste com isoniazida. As placas foram seladas e incubadas à 37 °C durante 7 dias e, ao final, adicionado 30 µL de solução 0,01% de resazurina. A leitura foi feita 24 horas após a adição de resazurina, com interpretação visual dos resultados. A CIM foi definida como sendo a menor concentração testada onde houve inibição do crescimento bacteriano. Todos os testes foram realizados em triplicata técnica e biológica.

4.4.1.3 Determinação da concentração bactericida mínima (CBM)

A partir das placas utilizadas no ensaio de CIM, foram selecionados os poços onde foi observado inibição para cada composto e o poço na sequência de diluição em que não houve inibição para a determinação da concentração bactericida mínima (CBM). 50 µL da suspensão presente nesses poços foi diluído em 450 µL de tampão fosfato-salino (PBS) para preparar uma diluição seriada em 7 concentrações, na ordem de 10^{-1} à 10^{-7} . Cada uma das concentrações foi inoculada, juntamente do inóculo puro, em placas contendo meio sólido Middlebrook 7H10, suplementado com OADC e glicerol. Uma placa de meio sólido sem inóculo ou composto foi preparada para avaliação da esterilidade. Todas as placas foram incubadas em estufa bacteriológica à 37 °C por um período de 28 dias. A leitura das placas foi efetuada por meio da contagem das colônias. A CBM foi definida como a menor concentração do composto em que houve redução do crescimento bacteriano maior ou igual a 99,9%. Para os compostos onde observou-se uma razão $CBM/CIM < 4$ foi atribuído caráter bactericida para a sua atividade. Os testes foram realizados em duplicata técnica e biológica.

4.4.2 Determinação da atividade contra *Acanthamoeba castellanii* *in vitro*

4.4.2.1 Triagem dos compostos

Os trofozoítos de *Acanthamoeba castellanii* (ATCC 50492), genótipo T4, foram cultivados durante 96 horas em meio PYG suplementado com 1% de antibiótico (penicilina/estreptomicina 400 UI/mL). Em uma placa de 96 poços, 50 µL de uma suspensão de amebas na concentração de 1×10^6 trofozoítos/mL foi inoculada, seguida de 50 µL dos compostos solubilizados no meio PYG com antibiótico nas concentrações de 100 e 200 µM. Clorexidina 12,5 µM (Riohex®) e Voriconazol 50 µM (Sigma Aldrich) foram utilizados como controle positivo. Como controle negativo foi utilizada uma solução de DMSO 0,1%. As placas foram incubadas a 30 °C por 96 horas, com adição de 10 µL do reagente de viabilidade resazurina (Alamar Blue, Invitrogen) 8 horas antes de completar o tempo de incubação. As leituras de fluorescência foram realizadas nos comprimentos de onda de 530 nm para emissão e de 615 nm para excitação em um leitor de microplacas Infinite M200® Tecan®. Os testes foram realizados em triplicata técnica.

4.4.2.2 Determinação da concentração inibitória de 50% da atividade (IC₅₀)

Para a determinação da IC₅₀ frente à *A. castellanii*, os compostos mais ativos, ou seja, que apresentaram redução maior que 50% da viabilidade celular foram testados. Os procedimentos para a obtenção da atividade foram as mesmas realizadas para a triagem, onde uma suspensão de 1×10^6 trofozoítos/mL foi inoculada em uma placa de 96 poços, seguida por 50 µL dos compostos solubilizados no meio PYG nas concentrações de 10, 25, 50, 100, 200 e 300 µM para o delineamento da curva dose-resposta em relação à viabilidade da ameba. Para o controle positivo, foi utilizada clorexidina à 12,5 µM (Riohex®) e como controle negativo uma solução de DMSO à 0,1%. As placas foram incubadas a 30°C por 96 horas, com adição de 10 µL do reagente de viabilidade resazurina (Alamar Blue, Invitrogen) 8 horas antes de completar o tempo de incubação. As leituras de fluorescência foram realizadas nos comprimentos de onda de 530 nm para emissão e de 615 nm para excitação em um leitor de microplacas Infinite M200® Tecan®. Os testes foram realizados em triplicata técnica.

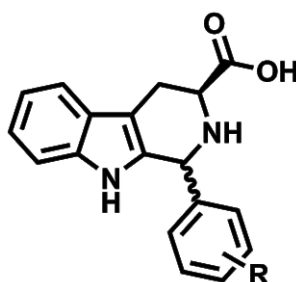
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

5.1.1 Síntese das tetrahidro-beta-carbolinas

Primeiramente, as tetrahidro-beta-carbolinas (THBCs) foram obtidas a partir da condensação de 11 aldeídos aromáticos com L-triptofano pela condensação de Pictet-Spengler em ácido acético à 90 °C. A Tabela 01 resume os dados de rendimento, ponto de fusão e razão cis/trans de cada estrutura.

Tabela 01: Dados sintéticos das THBCs.



Estrutura	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)	Razão Cis/Trans ^a
1a	H	41	184-188	82:18
1b	4-CH ₃	77	180-185	40:60
1c	4-OCH ₃	65	175-180	82:18
1d	2,3-OCH ₃	49	185-188	13:87
1e	3,4-OCH ₃	48	179-183	35:65
1f	2,3,4-OCH ₃	29	233-235	5:95
1g	3,4,5-OCH ₃	61	177-180	31:69
1h	4-Br	67	180-183	78:22
1i	4-Cl	85	174-178	87:13
1j	3,4-Cl	76	175-180	59:41
1k	4-CF ₃	48	180-183	81:19

^a Determinado por ¹H RMN entre os hidrogênio do carbono 1.

As informações apresentadas da síntese de 1-aril-THBCs na sua forma de ácido carboxílico livre (não esterificado) são escassas na literatura, visto que muitas vezes os trabalhos partem do metil éster de L-triptofano ou não purificam o sólido obtido após precipitação da reação por meios cromatográficos, dando sequência na via sintética. Em alguns casos, não há detalhamento e discussão desses dados.

O rendimento da série de THBCs foi de modo geral moderado à bom, variando entre 48 e 85%. Isso pode ser explicado por alguns motivos, dentre eles: formação de beta-carbolinas carboxiladas e descarboxiladas, evidenciadas em CCD; potenciais espécies ionizadas perdidas durante o tratamento da reação com água e base, também evidenciada por CCD; aplicação de uma nova metodologia de separação e purificação dos compostos por sílica de fase normal, podendo uma parte ter ficado aderido ou ter degradado na sílica; reatividade dos aldeídos; ou pureza de alguns aldeídos utilizados, visto que não foram purificados previamente à síntese. Entretanto, a metodologia cromatográfica proposta permitiu a purificação dos compostos em escala de gramas, sendo interessante em nível industrial.

Uma vez que todas as moléculas foram obtidas na forma de misturas diastereoisoméricas, o ponto de fusão para 10 das 11 misturas foi aproximadamente de 175 a 180 °C. Cabe ressaltar que, independente da proporção entre os isômeros, não houve variação significativa das faixas de ponto de fusão. Observa-se que, para a mistura "1f" do derivado 1-(2,3,4-trimetoxifenil), cuja proporção diastereoisomérica foi de 5:95 cis:trans, obteve-se um ponto de fusão de 233 a 235 °C, sendo racionalizado pelo maior nível de pureza da mistura em relação a um dos isômeros.

Além das THBCs propostas, 4 aldeídos heteroaromáticos também foram testados na síntese, sendo eles 2-tiofenocarboxaldeído, furfural, 3-piridinacarboxaldeído e 2-indolcarboxaldeído. Apesar das tentativas de isolamento pela metodologia cromatográfica proposta, não foi possível obter as respectivas THBCs, visto a presença de diversas impurezas na CCD para todos esses derivados, bem como a baixa estabilidade e consequente pureza desses aldeídos. Outro fator relevante, considerando a metodologia de purificação, é o comportamento observado na CCD para esses compostos, onde fases móveis de alta polaridade não possuem afinidade suficiente para mobilizar as moléculas ao longo da fase estacionária.

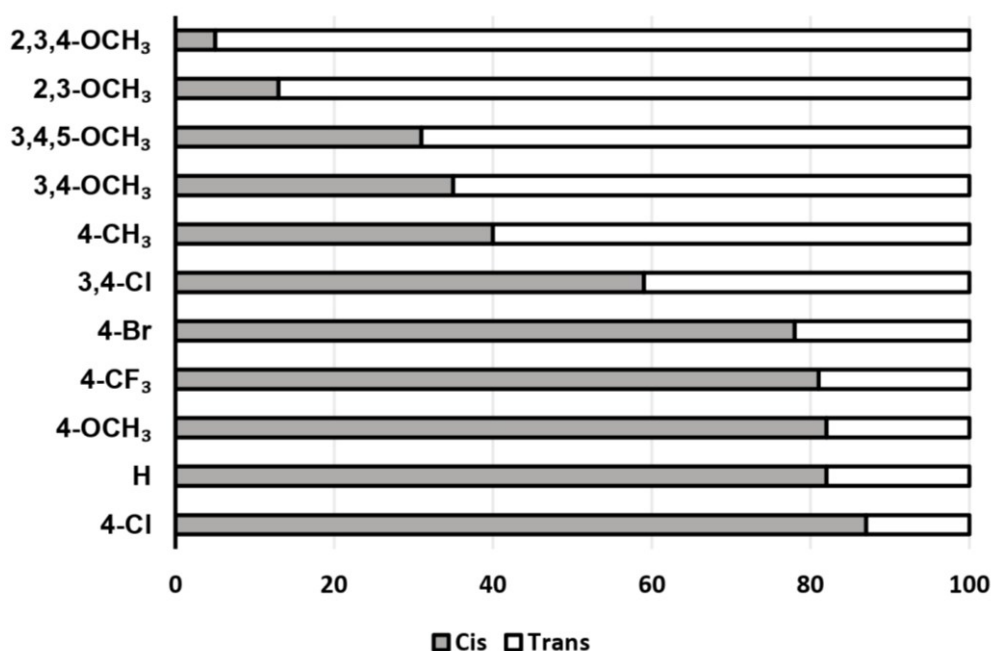
Nenhuma das estruturas de tetrahydro-beta-carbolinas sintetizada é inédita, porém os dados de caracterização não são encontrados na literatura.

5.1.2 Estereoquímica reacional das tetrahydro-beta-carbolinas

Como observado na Tabela 01, diferentes proporções entre os diastereoisômeros cis e trans foram obtidos. Das 11 misturas, em 6 houveram favorecimento do isômero cis, enquanto em 5 delas o isômero trans esteve em maior quantidade. Algumas explicações com base nos estudos de Cook e Bailey podem justificar, de maneira geral, a estereoquímica obtida nas condições reacionais utilizadas. Até o momento, nenhum trabalho apresentou esse tipo de análise para a forma não esterificada na posição 3 do anel C das THBCs, e também levando em conta as condições reacionais.

A Figura 35 apresenta a ordem de distribuição dos substituintes em função da proporção dos diastereoisômeros. A tendência evidenciada entre os compostos é uma influência direta da posição e volume dos substituintes no anel adicionado na posição 1, sem aparente efeito eletrônico envolvido.

Figura 35: Proporção de isômeros de acordo com o substituinte.



Com exceção da metila para-substituída, todos os demais anéis com substituição única na posição 4 apresentaram favorecimento do isômero cis. Entretanto, quanto mais próximo da posição 2, mais favorecido foi o isômero trans, possuindo diastereoseletividade no caso do grupo 2,3,4-trimetoxifenil (95%).

Uma vez que o acompanhamento da reação foi realizado por meio do consumo completo do L-triptofano, diferenças nos tempos reacionais foram registradas. No caso das reações utilizando benzaldeído e aldeídos para-substituídos as reações se procederam em curta duração, entre 2 e 4 horas. Já para as demais, o tempo variou de 4 a 27 horas. Em tempos mais longos, espera-se que o produto termodinâmico prevaleça em relação ao cinético, particularmente quando há a possibilidade de epimerização em meio ácido, podendo explicar, em parte, os resultados obtidos.

Outro fator importante, em comparação com as metodologias de Cook e Bailey, é o uso do éster metílico da THBC no estudo do mecanismo. Uma vez que o éster gera impedimento estérico na posição cis em condições termodinâmicas, é esperado um efeito menos pronunciado na ausência da metila desse grupo, levando à uma perda da seletividade no meio reacional. Apesar disso, o volume do grupo aril do aldeído aparenta ser um fator limitante da estereoquímica, podendo ser notado pela diastereosseletividade do produto "1f" (2,3,4-trimetoxifenil) e a redução dela ao passo que os substituintes ficam mais distantes do ponto de conexão com o anel C.

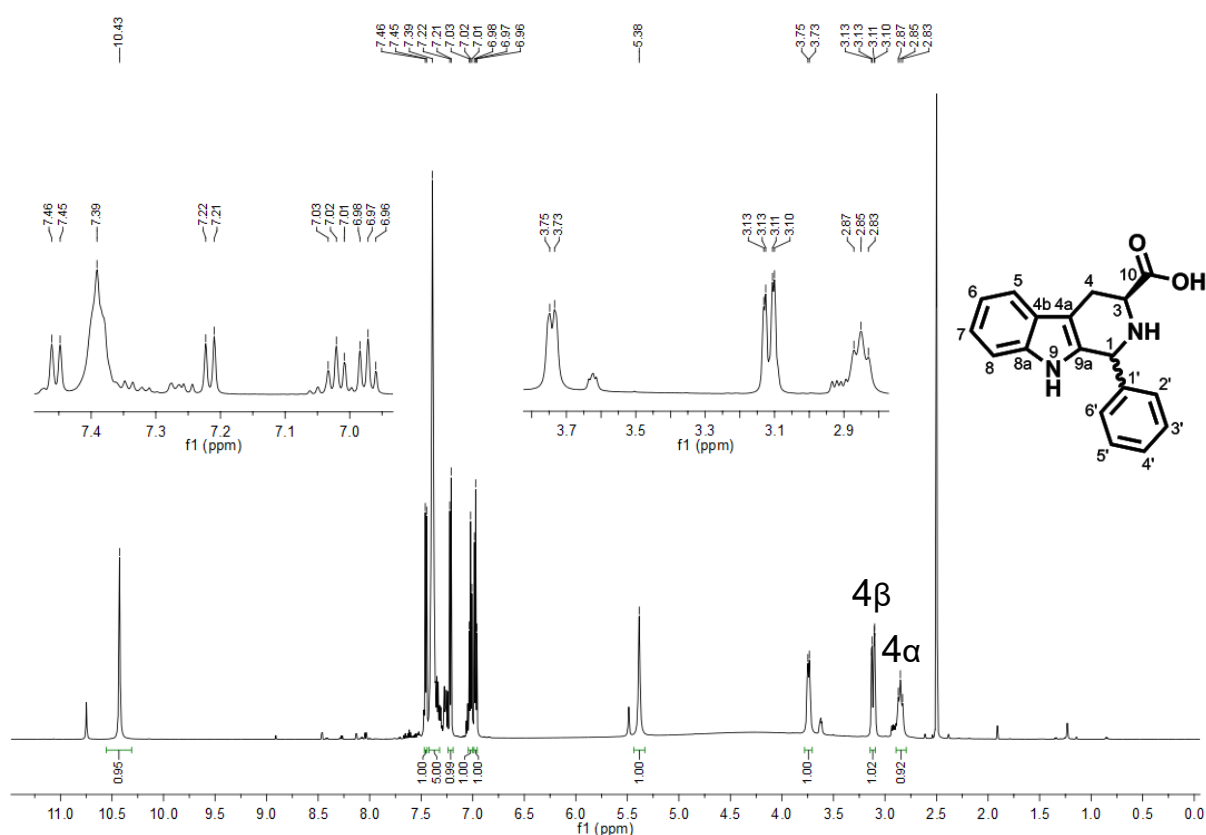
Estudos aprofundados, variando parâmetros reacionais (temperatura, tempo e concentração) no meio de ácido acético e ampliando a série de derivados, são necessários para efetivamente avaliar o comportamento estereoquímico da reação com o triptofano não esterificado.

5.1.3 Elucidação estrutural das tetrahidro-beta-carbolinas

A conversão do L-triptofano em THBC é perceptível na ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) pela formação do anel C e a incorporação de um grupo aril derivado do aldeído na posição 1 desse anel. Ademais, o anel C apresenta dois centros quirais, um sendo um centro com configuração fixa "R" do L-triptofano no carbono 3 e outro de configuração variável no carbono 1 originado pelo ataque do indol na imina durante o mecanismo de Pictet-Spengler. O resultado do fechamento do anel é o desdobramento dos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos 3 e 4 em duplos dupletos acoplados entre si e o aparecimento do sinal do hidrogênio ligado ao carbono na posição 1. Ainda, é notável pelo RMN de ^1H a presença de ambos os diastereoisômeros, apresentando diferentes valores de acoplamento nas posições 3 e 4 e de deslocamentos químicos.

Na Figura 36, é apresentado o espectro de RMN de ^1H para a mistura de isômeros do produto “1a” (1-fenil-THBC) em DMSO deuterado. Para a presente mistura, a razão diastereoisomérica foi de 82:18 cis/trans, logo os sinais de hidrogênio de maior intensidade foram relacionados ao isômero majoritário (cis), enquanto os de menor intensidade foram relacionados ao isômero minoritário (trans). Em todas as misturas de produtos, somente o isômero majoritário teve sua atribuição realizada de forma completa, visto a dificuldade de definição dos sinais sobrepostos.

Figura 36: Espectro de RMN de ^1H da mistura diastereoisomérica “1a”.

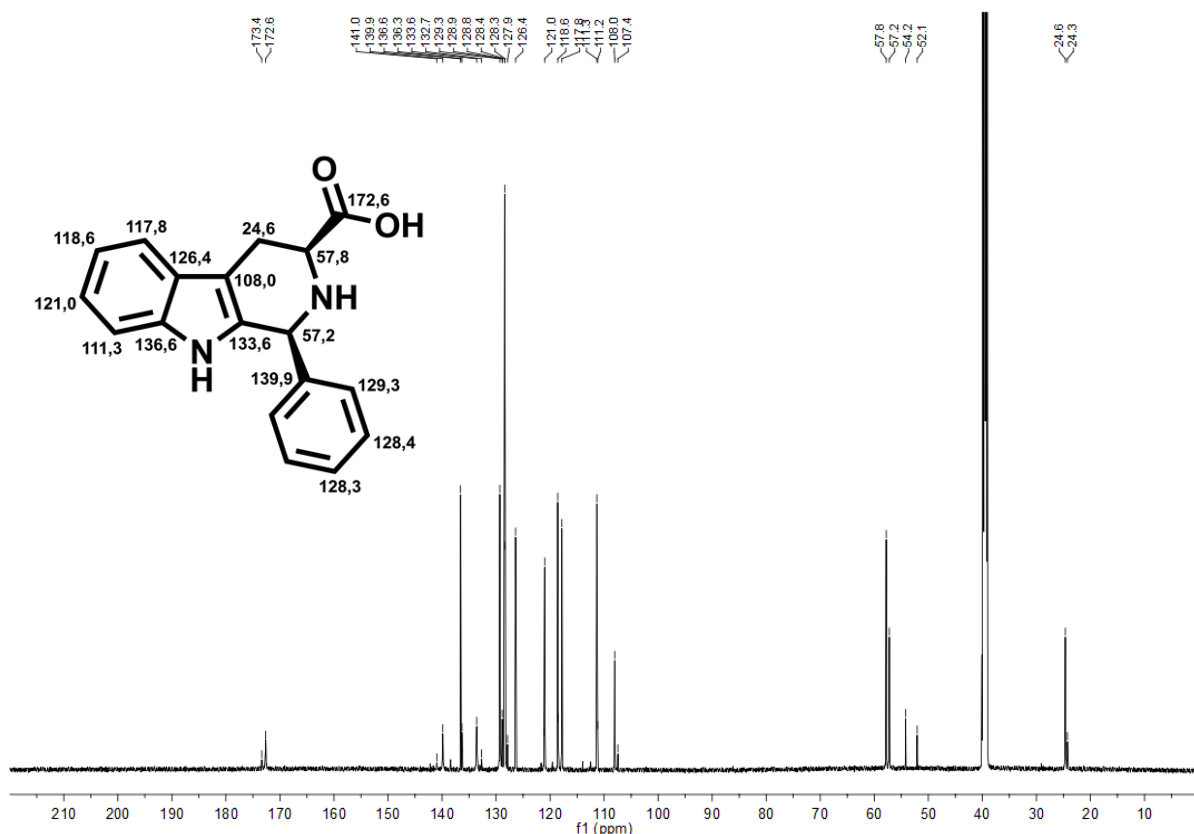


Como observado no espectro, os sinais em 2,85, 3,12 e 3,74 ppm correspondem aos hidrogênios ligados aos carbonos sp^3 do anel C, sendo, respectivamente, os hidrogênios H4 α (trans em relação ao 3), H4 β (cis em relação ao 3) e H3. Os valores de constante de acoplamento geminal diastereotópico ($^2J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$) entre os hidrogênios na posição 4 foi de 11,3 a 15,1 Hz, enquanto o acoplamento trans entre os sinais de H4 α e H3 foi de 6,7 a 9,7 Hz e de acoplamento cis entre os sinais H4 β e H3 foi de 2,5 a 5,7 Hz.

Em sequência, o hidrogênio ligado ao carbono 1 é observado a 5,38 ppm. Esse valor é esperado, visto o efeito de desblindagem dos grupos ligados ao carbono 1. Na região de campo baixo estão os hidrogênios aromáticos do grupo aril e do indol, com um duplete em 7,45 ppm relacionado ao hidrogênio 5, um tripleto em 6,97 ppm pertencente ao hidrogênio 6, outro tripleto em 7,02 ppm do hidrogênio 7 e um duplete em 7,22 ppm do hidrogênio 8, todos pertencentes ao grupo indólico. Ainda, é observado um simpleto em 10,43 ppm referente ao hidrogênio da amina do indol (NH; H9). O conjunto de 2 dupletos, 2 tripletos e simpleto é observado para todos os derivados da série de THBCs. O grupo fenil da mistura “1a” é observado como um multiplete entre 7,43 e 7,35 ppm, com integração de 5 hidrogênios. Os demais grupos substituintes são observados na mesma região de hidrogênios aromáticos, de acordo com a multiplicidade esperada para cada anel.

O espectro de RMN de ^{13}C para a mistura “1a” é apresentado na Figura 37, bem como a representação esquemática das atribuições dos valores de deslocamento químico para o isômero majoritário (cis). Assim como no espectro de RMN de hidrogênio, os sinais se apresentam duplicados.

Figura 37: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura diastereoisomérica “1a”.



Apesar do RMN de hidrogênio não permitir uma atribuição concisa dos isômeros, no caso do espectro de RMN de carbono essa atribuição é facilitada. Na Tabela 02 é apresentada a atribuição completa dos dois isômeros e comparação dos valores de deslocamento químico para cada carbono.

Tabela 02: Valores de deslocamento químico para os diastereoisômeros “1a”.

Carbono	δ (ppm) Isômero Cis	δ (ppm) Isômero Trans
1	57,2	52,1
3	57,8	54,2
4	24,6	24,3
4a	108,0	107,4
4b	126,4	126,4
5	117,8	117,9
6	118,6	118,6
7	121,0	121,1
8	111,3	111,2
8a	136,6	136,3
9a	133,6	132,7
10	172,6	173,4
1'	139,9	141,0
2'/6'	129,3	128,9
3'/5'	128,4	128,8
4'	128,3	127,9

A definição da configuração absoluta das THBCs com base nos valores de deslocamento químico dos carbonos 1 e 3 são bem documentadas para THBCs 1,3-dissubstituídas nos trabalhos de Cook e, mais recentemente, Cagašová, que também utiliza as constantes de acoplamento observadas para os hidrogênios 4 α , 4 β e 3 nessa atribuição. Esses e outros trabalhos confirmam o método de atribuição por meio de dados cristalográficos e espectroscópicos de RMN bidimensional. Sabe-se que há uma tendência dos valores de deslocamento químico dos carbonos 1 e 3 serem

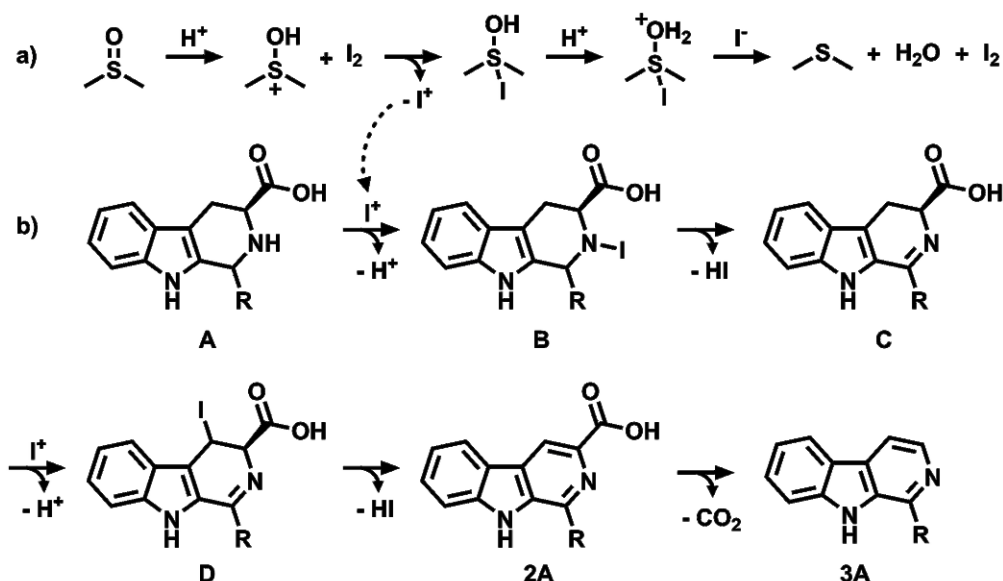
maiores nos isômeros cis quando comparados com o seu par trans, sendo isso observado na Tabela 2, onde o isômero cis possui valores de 57,2 e 57,8 ppm para C1 e C3 (1R, 3R) e o isômero trans possui valores de 52,1 e 54,2 ppm nos mesmos carbonos (1S, 3R). Ressalta-se que a definição do conjunto C1/C3 de cada isômero levou também em consideração a intensidade dos pares de sinais (CAGAŠOVÁ et al., 2020; MOHAMED et al., 2010).

Por fim, o hidrogênio H1 apresentou correlação com o carbono C1 no mapa de correlação de HSQC, permitindo a diferenciação entre os isômeros: quando o deslocamento químico de H1 assume o menor valor observado, o composto corresponde ao isômero cis ($5,36 \pm 0,03$ ppm), enquanto que deslocamentos químicos mais elevados são atribuídos ao isômero trans ($5,57 \pm 0,12$ ppm).

5.1.4 Síntese das beta-carbolinas

A mistura de diastereoisômeros foi submetida à uma reação de oxidação completa do anel tetrahidropiridínico, gerando uma série de 8 beta-carbolinas 1,3-dissubstituídas e 6 sais de beta-carbolinas 1-substituídas. Para isso, foi utilizada a metodologia de Gaikwad et al. (2019), com uma oxidação branda que permite menor taxa de descarboxilação da THBC. O mecanismo proposto está representado na Figura 38, onde é utilizado iodo molecular e ácido clorídrico em DMSO.

Figura 38: Mecanismo de oxidação de THBCs proposto por Gaikwad (2020).



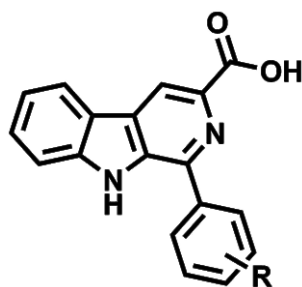
Fonte: Adaptado de Gaikwad et al., 2020.

Inicialmente há a formação de um cátion iodônio (I^+) a partir da iodação do DMSO em meio ácido e posterior regeneração do iodo molecular (reação “a”). Em seguida, o cátion iodônio ataca o par de elétrons livres do nitrogênio do anel C da THBC, formando o produto B. Na sequência, ocorre eliminação do iodo na forma de ácido iodídrico (HI), gerando a dihidro-beta-carbolina C. As etapas de iodação e eliminação do iodo na forma de HI ocorrem mais uma vez, resultando na beta-carbolina 1,3-dissubstituída 2A. A formação de 2A é rápida, enquanto que a descarboxilação no produto 3A se processa de maneira mais lenta, existindo ambas formas no meio reacional (GAIKWAD et al., 2019).

Para a purificação dessas moléculas, uma metodologia cromatográfica adaptada da de Gaikwad foi realizada. Originalmente, a fase móvel (FM) utilizada é composta por hexano e acetato de etila, com gotas de metanol, porém não foi possível o isolamento de nenhum dos compostos utilizando essa FM, visto sua baixa polaridade. Após alguns testes, chegou-se na mistura acetato de etila:hexano:metanol 50:45:5 com adição de 0,312% de ácido trifluoroacético. Nessa FM, foi observada uma separação em placa cromatográfica adequada dos dois compostos com o produto carboxilado apresentando maior retenção e o produto descarboxilado com menor retenção em sílica gel de fase normal. Entretanto, quando aplicada na coluna cromatográfica, a mistura alterou a polaridade dos compostos por conta da diferença na ionização dos dois produtos: as beta-carbolinas carboxiladas (BCC), de caráter ácido, saíram nos volumes iniciais da corrida, enquanto as beta-carbolinas descarboxiladas (BCD), de caráter básico, saíram nos volumes finais. Dessa forma, foram obtidas as duas séries de compostos na mesma coluna cromatográfica: as BCCs na forma protonada e as BCDs na forma de sal de ácido trifluoroacético, cujos dados sintéticos estão resumidos nas Tabela 3 e 4. Somente o composto “3j” (3,4-diclorofenil-BCD) é inédito na literatura.

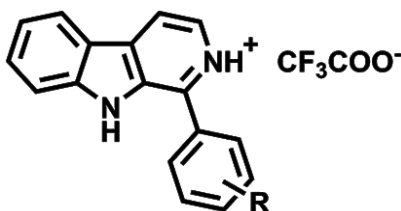
Como observado na Tabela 03, não foi possível obter as BCCs correspondentes aos produtos metoxilados 2,3-dimetoxifenil, 3,4-dimetoxifenil e 2,3,4-trimetoxifenil, visto a alta afinidade pela fase estacionária, bem como a formação de diversos subprodutos não identificados que não permitiram o isolamento completo dos produtos na metodologia aplicada. Já no caso das BCDs (Tabela 04), além dos compostos metoxilados descritos acima, também não houve isolamento dos produtos contendo 4-metoxifenil e 4-bromofenil, visto a formação de subprodutos que dificultaram a separação.

Tabela 04: Dados sintéticos das BCDs.



Estrutura	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
2a	H	28	254-256
2b	4-CH ₃	38	244-247
2c	4-OCH ₃	50	183-186
2g	3,4,5-OCH ₃	40	172-174
2h	4-Br	31	156-160
2i	4-Cl	36	260-263
2j	3,4-Cl	11	262-265
2k	4-CF ₃	21	270-273

Tabela 04: Dados sintéticos das BCDs.



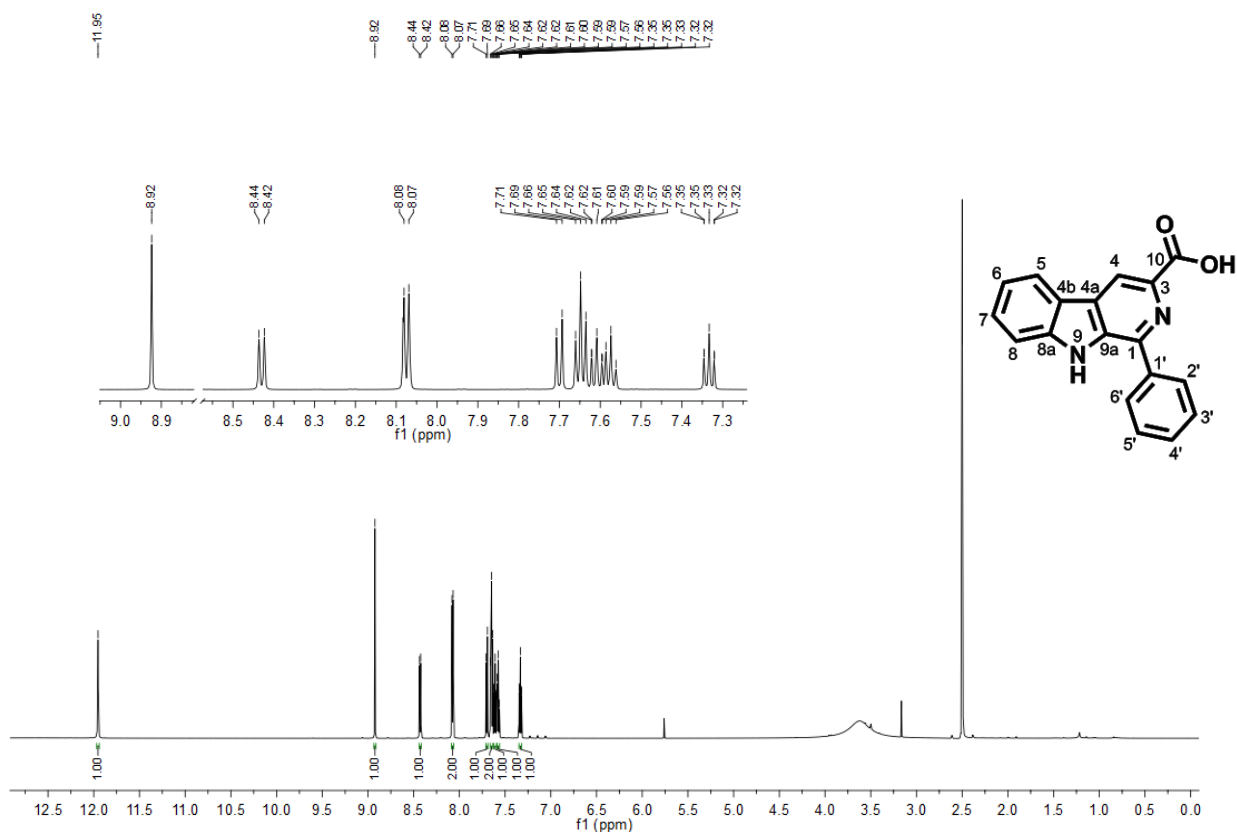
Estrutura	R	Rendimento (%)	Ponto de Fusão (°C)
3a	H	40	172-175
3b	4-CH ₃	14	184-187
3g	3,4,5-OCH ₃	22	187-190
3i	4-Cl	30	167-171
3j	3,4-Cl	19	163-165
3k	4-CF ₃	8	150-153

5.1.5 Elucidação das beta-carbolinas

Com a oxidação das tetrahidro-beta-carbolinas, a caracterização se baseou na ausência dos sinais de H3, H4 α e H4 β em campo alto (blindados) e aparecimento de um único sinal de H4 para as BCCs e dois sinais de H3 e H4 para as BCDs em campo baixo (desblindados), uma vez que ocorre a extensão da conjugação das ligações π no anel piridínico (anel C).

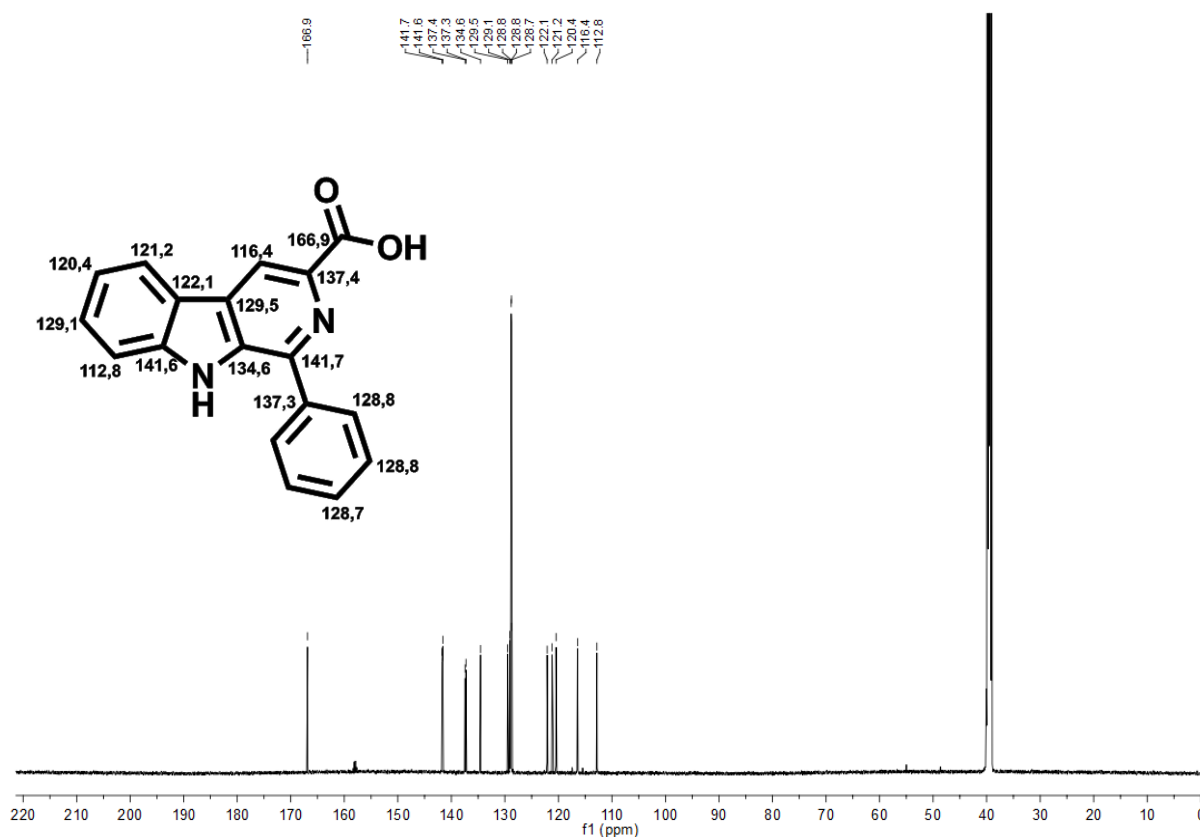
Como exemplo das BCCs, o espectro de RMN de ^1H para o composto “2a”, derivado de 1-fenil, é apresentado na Figura 39. Observa-se nesse espectro a ausência dos sinais em campo alto dos carbonos sp^3 do anel tetrahidropiridínico, a presença de um sinal com multiplicidade de simpleto em 8,92 ppm, correspondente ao H4, os sinais do grupo indol em 8,43 (H5, duplete), 7,70 (H8, duplete), 7,33 (H6, tripleto), 7,61 (H7, tripleto) e 11,95 (NH, simpleto) ppm. O grupo fenil, em comparação com sua THBC correspondente, tem todos os seus ambiente químicos separados e não na forma de um único multiplete, com H2’/H6’ em 8,07 (duplete), H3’/H5’ em 7,65 (triplete) e H4’ em 7,57 (duplete) ppm.

Figura 39: Espectro de RMN de ^1H para o composto “2a”.

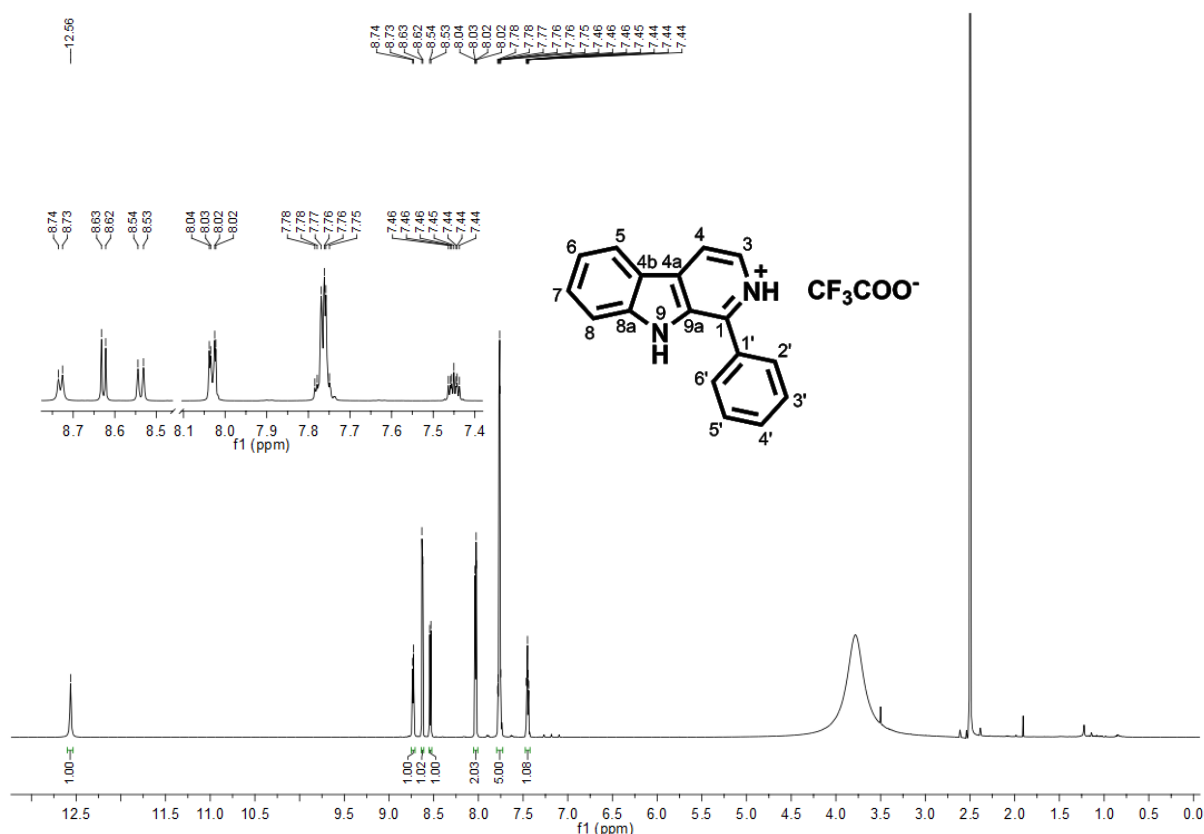


Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C para o composto “2a”, apresentado na Figura 40, não há duplicação de sinais como no caso das THBCs. Há apenas um sinal relacionado à impureza, derivado do ácido trifluoracético em ~ 158 ppm e presente em todos os espectros de RMN de ^{13}C por conta da cromatografia aplicada. Os sinais de carbono, em comparação aos sinais da THBC “1a”, se encontram mais desblindados, visto o aumento da nuvem eletrônica entre os 4 anéis conjugados da BCC.

Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C para o composto “2a”.



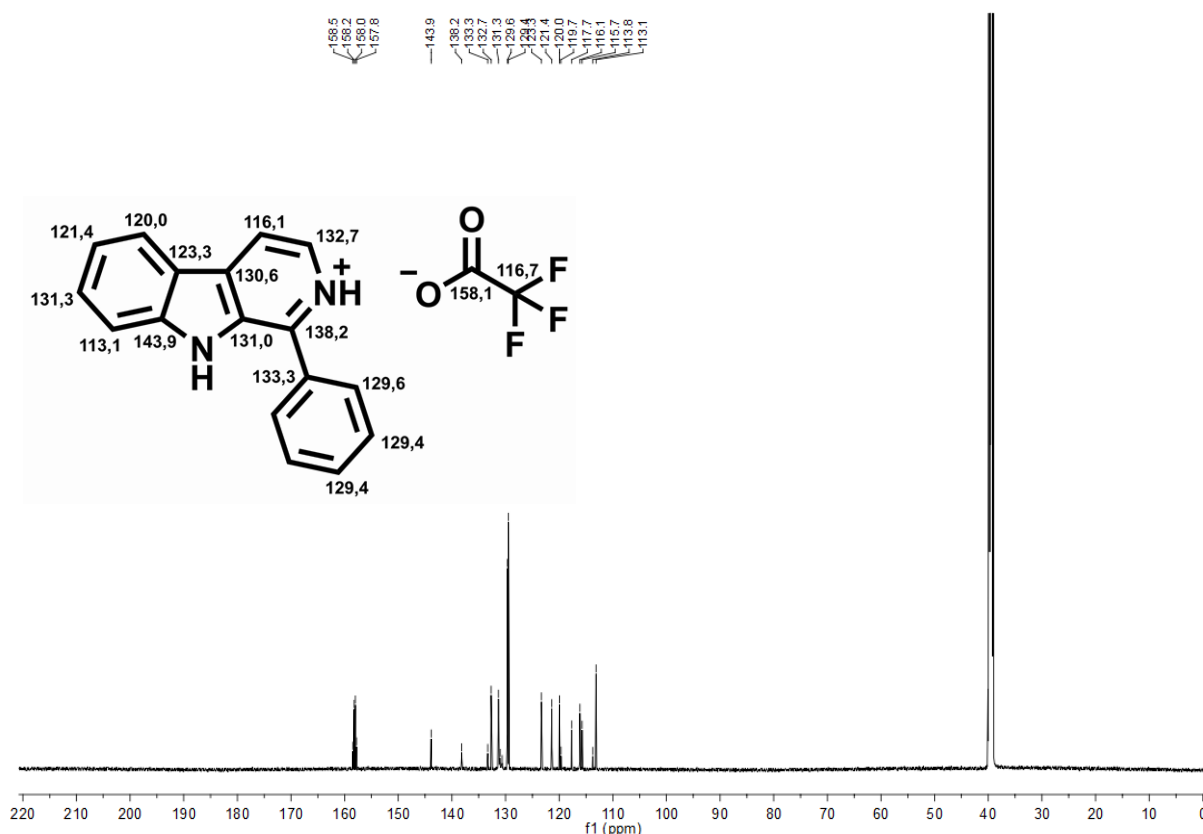
Para a série das BCDs, o espectro de RMN de hidrogênio do composto “3a” (1-fenil-BCC) é apresentado na Figura 41. A diferença para a série de BCCs é a ausência de um ácido carboxílico na posição 3, o aparecimento de um sinal de hidrogênio desblindado com constante de acoplamento entre 5,0 e 6,0 Hz relativo ao H3, característico de hidrogênios de anel piridínico, e desdobramento do sinal de H4 em um duplete com mesmo valor de acoplamento. Essa característica é observada para os sinais em 8,73 e 8,62 ppm, onde há um acoplamento de $\sim 5,9$ Hz entre eles e a multiplicidade de dupletos.

Figura 41: Espectro de RMN de ^1H para o composto “3a”.

Uma característica observada nessas estruturas é a presença de um multipeto, semelhante à um duplo duplo dupeto (*ddd*), entre 7,4 e 7,5 ppm, que corresponde ao H6, e um multipeto onde os sinais de H7 e H8 se encontram. Possivelmente, isso se deve aos efeitos eletrônicos decorrentes do fluxo de elétrons nos anéis, os quais sofrem interferência pela presença do íon piridínio, levando à diferenças nos padrões de acoplamento e, conseqüentemente, nos desdobramentos de sinais.

Por fim, o espectro de RMN de ^{13}C dessa estrutura está representado na Figura 42, junto da atribuição dos valores de deslocamento químico. É notada a ausência do sinal do carbono do ácido carboxílico próximo de 166 ppm em comparação às BCCs. Ainda, os sinais do íon trifluoroacetato se encontram próximo de 116 ppm, com acoplamento J^1_{CF} igual a 300 Hz, para o sinal do carbono do grupo trifluorometil (CF_3) e próximo de 158 ppm, com acoplamento J^2_{CF} igual a 32 Hz, para o carbono do grupo carboxilato. A formação do sal se deve à presença do ácido no processo de purificação por coluna cromatográfica sem neutralização posterior do produto.

Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C para o composto “3a”.



5.2 ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS TETRAHIDRO-BETA-CARBOLINAS

As tetrahidro-beta-carbolinas em misturas diastereoisoméricas foram submetidas aos ensaios contra *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*, entretanto nenhuma das 11 misturas teve atividade nas concentrações testadas. Não obstante, as THBCs foram também testadas em outros sistemas biológicos (microrganismos e enzimas), sendo eles: *Trypanosoma cruzi*, tripanotona redutase, Mpro (*Main protease*, encontrada em SARS-CoV-2), acetilcolinesterase, butirilcolinesterase, catepsinas L e B, rodesaína e ZIKV NS2B/NS3 (protease de zika vírus). Apesar disso, nenhuma mistura apresentou efeitos inibitórios contra as enzimas ou efeitos contra *T. cruzi*.

5.3 ATIVIDADE BIOLÓGICA DAS BETA-CARBOLINAS

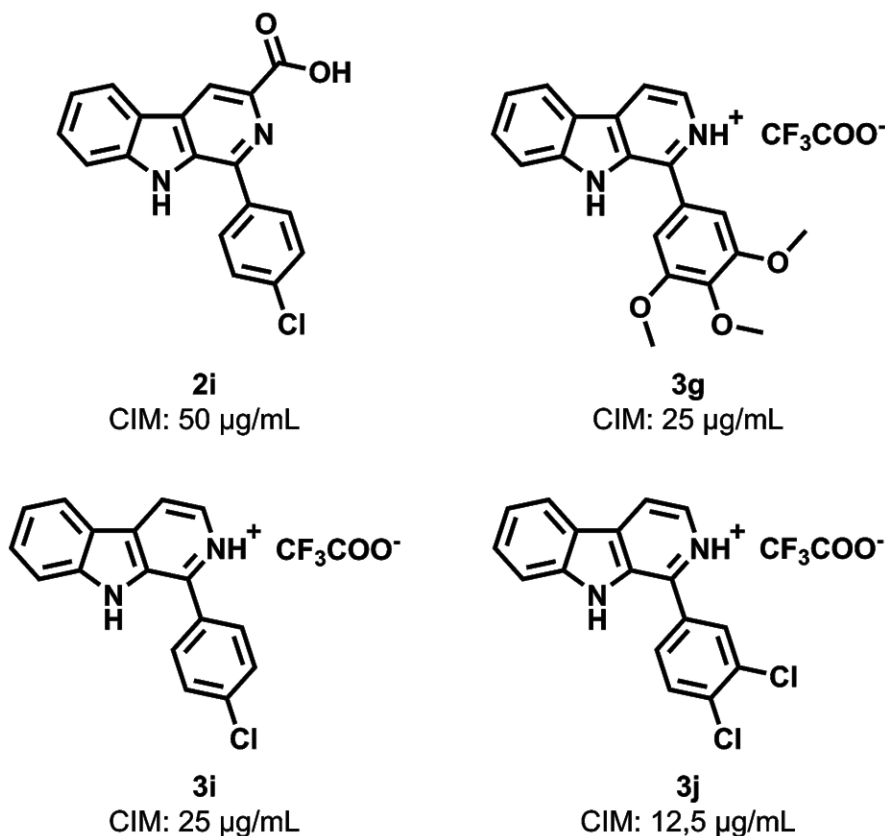
Após a avaliação inicial das THBCs, as beta-carbolinas sintetizadas foram avaliadas pelas mesmas metodologias *in vitro*, sendo 8 BCCs e 6 BCDs testadas.

5.3.1 Atividade contra *Mycobacterium tuberculosis*

Inicialmente, foi realizada a triagem de 13 dos 14 compostos sintetizados, com a finalidade de investigar a ocorrência e a intensidade de possíveis interferências na viabilidade das células de *Mycobacterium tuberculosis* da cepa H37Ra. Somente o composto “3b” (4-metilfenil-BCD) não foi avaliado. Dentre as 13 moléculas, quatro delas apresentaram atividade na concentração de 100 µg/mL: 2i, 3g, 3i e 3j, sendo uma delas BCC (2i) e 3 delas BCDs (3g, 3i e 3j).

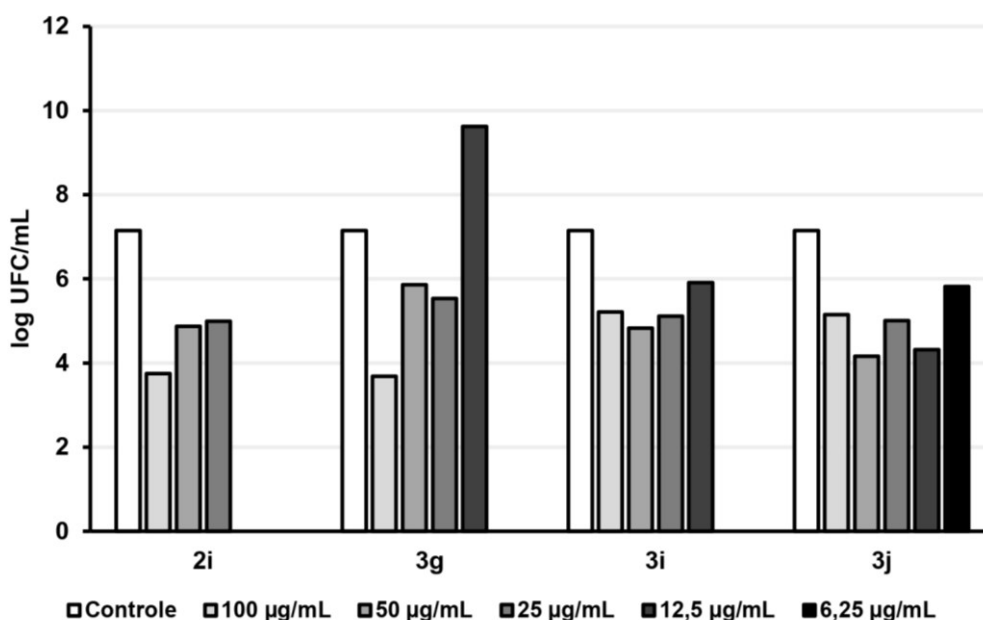
Após a triagem, as moléculas mais ativas foram submetidas à determinação da concentração inibitória mínima (CIM) em diferentes concentrações, sendo a CIM definida como a menor concentração na qual o composto é capaz de inibir o crescimento do microrganismo, ou seja, quanto menor a CIM, mais ativa é a molécula. Na Figura 43, as estruturas dos quatro compostos e seus valores de CIM estão representados. Em caráter comparativo, o valor da concentração inibitória encontrado para a isoniazida (INH) foi de 0,5 µg/mL.

Figura 43: Beta-carbolinas com atividade frente a *M. tuberculosis* e valores de CIM.



Com as concentrações inibitórias mínimas definidas, os poços do ensaio de CIM correspondentes à própria CIM e das concentrações superiores foram cultivados em placas contendo meio Middlebrook 7H10 para definição da concentração bactericida mínima (CBM). A CBM refere-se à menor concentração na qual é verificada a redução da carga bacteriana em 99,9%. A quantificação das unidades formadoras de colônia (UFC) por microlitro de inóculo foi realizada e convertida em escala logarítmica, sendo apresentada para todas as concentrações dos compostos na Figura 44. Como comparativo, o controle positivo (sem inóculo) apresentou crescimento na ordem de 7,15 ($1,41 \times 10^7$ UFC/mL).

Figura 44: Quantificação de UFCs de *M. tuberculosis* por microlitro de inóculo.



Uma vez que o controle representa o crescimento máximo de UFCs no ensaio, para determinar a concentração onde há a redução de 99,9% das bactérias deve-se calcular o valor limite em que se observa o crescimento de 0,1% dos organismos, ou seja, 0,1% de $1,41 \times 10^7$ (controle), resultando no valor de $1,41 \times 10^4$ ou 4,15 em escala logarítmica. Nota-se que somente nas concentrações de 100 µg/mL para os compostos “2i” e “3g” foi observado o crescimento de menos de 0,1% das bactérias, sendo a razão CBM/CIM de 2 e 4, respectivamente. Isso indica que os dois compostos apresentaram atividade bactericida, enquanto os demais foram bacteriostáticos.

Os resultados de atividade frente ao *Mycobacterium tuberculosis* demonstraram uma possível relevância do átomo de cloro na molécula, evidenciado

por 3 moléculas contendo esse substituinte (2i, 3i e 3j). Para o composto “3g” (3,4,5-trimetoxifenil), somente sua forma descarboxilada e aromatizada teve atividade, diferentemente dos seus correspondentes carboxilados aromatizados (2g) ou não (1g). Com base nos resultados de CIM, observa-se que as três BCD apresentaram menor valor de concentração inibitória que a BCC “2i”, podendo ser relacionado à ausência do grupo carboxila na posição 3. Em suma, foi observado o aumento da atividade das THBCs quando o anel tetrahidropiridínico é aromatizado, bem como quando a carboxila está ausente na forma de beta-carbolina.

Sabe-se que vários alcaloides indólicos naturais, em especial os MIAs, apresentam atividade frente *Mycobacterium tuberculosis*, com a classe das Manzaminas sendo uma das mais conhecidas (DE CARVALHO JUNIOR et al., 2019; LIU et al., 2020; TEWARI et al., 2021). Mesmo alcaloides indólicos do tipo carbazol, onde há ausência de um nitrogênio no terceiro anel quando comparados com as carbolinas, também têm relatos de atividade antimicobacteriana (SCHMIDT et al., 2018).

Para as beta-carbolinas, alguns estudos envolvendo síntese são encontrados na literatura. Dentre eles, o trabalho de Lopez-Ortiz com diferentes imidas cíclicas substituídas na posição 3 do anel C de beta-carbolinas mostraram atividade na cepa H37Rv com CIM de 125 µg/mL para 5 delas, as quais foram testadas em cepas resistentes chegando a 31,25 µg/mL em algumas delas (LOPEZ-ORTIZ et al., 2020).

De maneira comparativa, o trabalho previamente apresentado de Penta et al., com diarilpiperazinas substituídas na posição 3, traz como resultado principal o composto contendo 3,4-dicloro como substituintes no anel ligado à piperazina apresentando menor valor de CIM e maior índice de seletividade para a cepa H37Rv de *M. tuberculosis*. Nesse mesmo trabalho, as posições orto, meta e para substituídas com cloro foram também testadas, porém somente a posição em orto teve melhor atividade (PENTA et al., 2015^b).

Outro trabalho, realizado por Nören-Muller et al., explorou a síntese de cicloocta[b]indóis contendo núcleo de beta-carbolina e avaliou sua capacidade inibitória na enzima MptpB2, uma fosfatase de tirosina importante em *M. tuberculosis*. Alguns dos compostos mais ativos possuíam átomos de cloro em sistemas aromáticos, sendo um deles o 3,4-diclorofenil substituído em N2 e um ácido carboxílico ligado no biciclo, com IC₅₀ de 6,91 ± 2,39 µM, e o mais ativo possuindo um

grupo 2H-cromeno dissustituído com cloro em N2, apresentando IC₅₀ de $4,71 \pm 1,14$ μ M (NÖREN-MULLER et al., 2008).

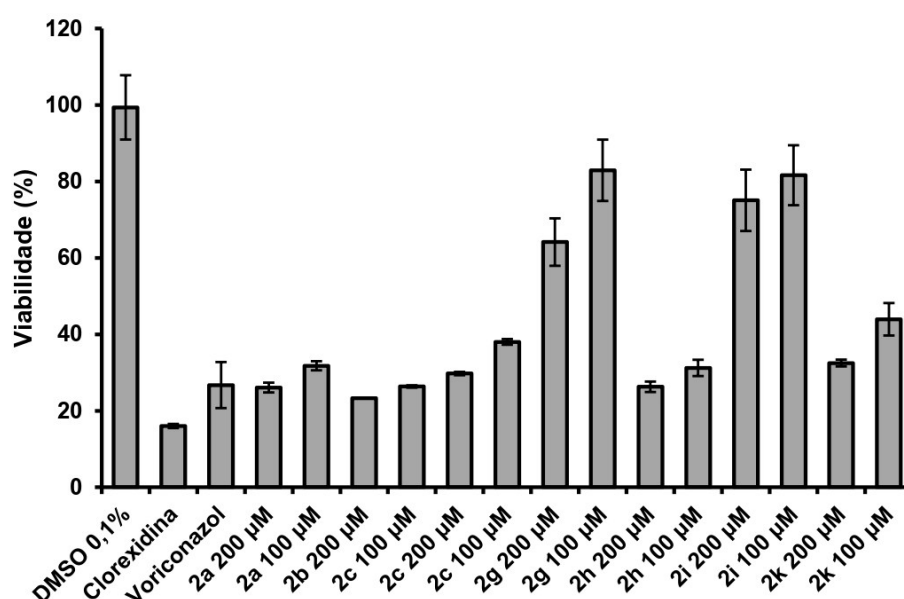
Poucos trabalhos exploram o mecanismo pelo qual as beta-carbolinas interferem nas vias metabólicas de *Mycobacterium tuberculosis*, como o apresentado por Nören-Muller na inibição da MptpB2. Outra enzima encontrada como alvo das beta-carbolinas é a fosfatase de fosfoserina (SerB2), investigada por Pierson et al. em 2020, onde derivados de Harmina 2,7,9-trissustituídos foram avaliados quanto à sua atividade e modo de ligação com a enzima. Quatro compostos se demonstraram promissores, com valores de CIM₉₉ (concentração inibitória mínima para a inibição de 99% do crescimento da bactéria) contra a cepa H37Rv na faixa de 0,8 a 6,3 μ M, sendo que todos foram bactericidas nas concentrações testadas. Um detalhe interessante é que 3 dos 4 compostos se apresentavam como sal de brometo, uma vez que o nitrogênio 2 era quaternário (PIERSON et al., 2020).

Evidentemente que observar vias metabólicas onde há semelhança estrutural entre os metabólitos envolvidos e os compostos ativos permite que novas enzimas sejam estudadas como potenciais alvos contra microorganismos. No contexto da tuberculose, a bactéria produz o próprio triptofano para uso na síntese proteica, sendo necessário diversas enzimas nesse processo. Uma das primeiras enzimas envolvidas nessa via é a quinase de chiquimato (MtSK), que fosforila o chiquimato em chiquimato-3-fosfato, podendo ser inibida por Manzaminas naturais ou semissintéticas (SIMITHY et al., 2018). Uma revisão de 2020 por Lott, apresenta que o triptofano é essencial para o estabelecimento da infecção por *M. tuberculosis* e que inibidores da sua síntese têm alta eficácia contra o microorganismo, porém pouco tem sido explorado com relação às beta-carbolinas nesse sentido (LOTT, 2020).

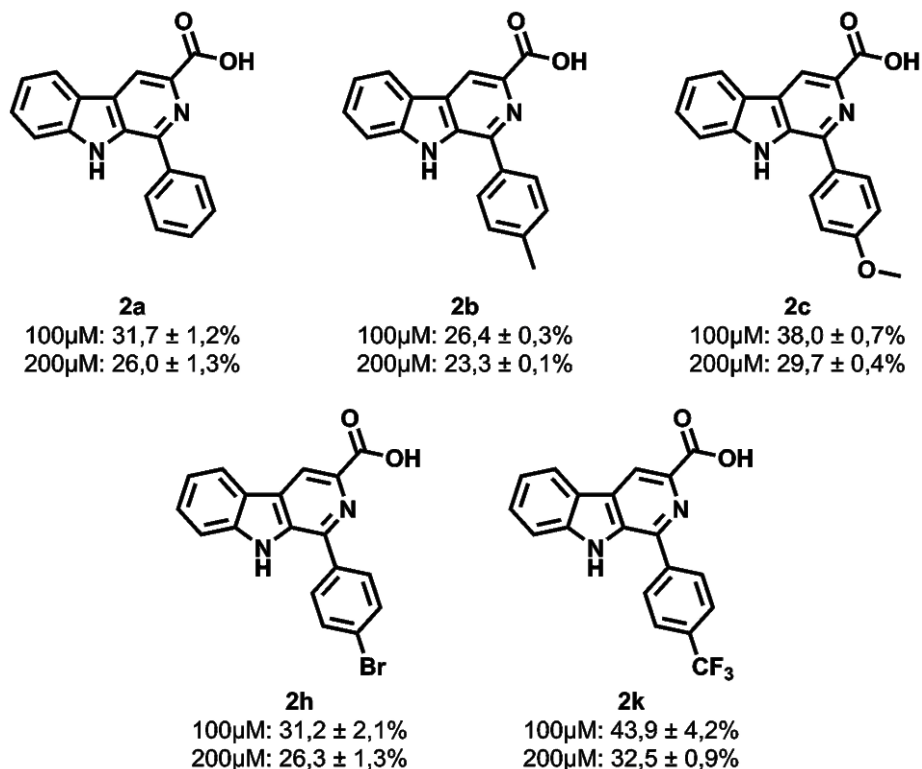
5.3.2 Atividade contra *Acanthamoeba castellanii*

Dentre as beta-carbolinas sintetizadas, 12 das 14 foram submetidas a uma triagem nos ensaios de viabilidade por resazurina nas concentrações de 200 e 100 μM . Somente os compostos “2j” (3,4-diclorofenil-BCC) e “3b” (4-metilfenil-BCD) não foram avaliados nos ensaios. Os resultados para a série de beta-carbolinas carboxiladas são apresentados na Figura 45.

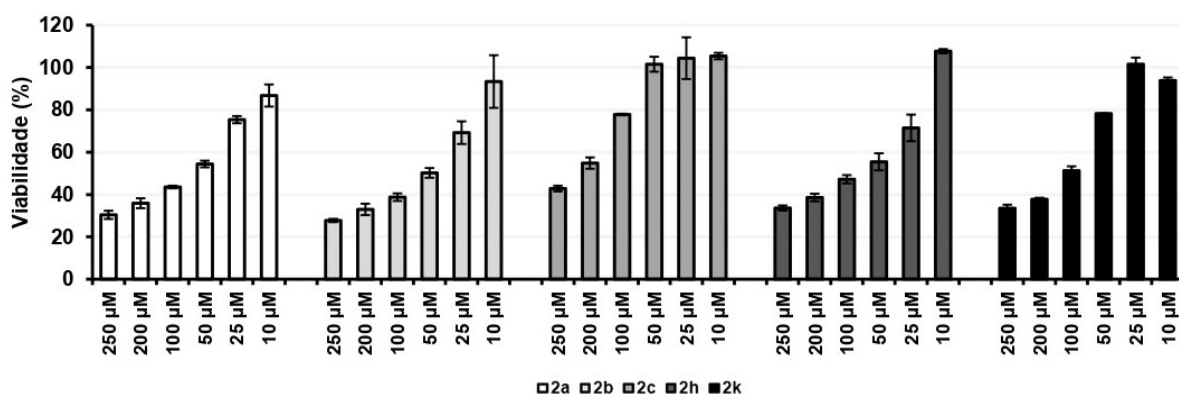
Figura 45: Avaliação da viabilidade de *A. castellanii* frente à série de BCCs.



O controle negativo, onde a viabilidade da ameba não sofre interferências, é representada pela solução de DMSO a 0,1%, enquanto que os controles positivos, ou seja, onde a viabilidade é afetada pela presença de um composto conhecido como ativo contra o organismo, são as soluções de clorexidina a 12,5 μM e voriconazol a 50 μM . Para o controle negativo, a viabilidade é próxima de 100%, enquanto os dois controles positivos reduzem a viabilidade a $16,0 \pm 0,5\%$ e $26,7 \pm 6,0\%$. Das 7 BCCs testadas, 5 delas reduziram a viabilidade a menos de 50% nas concentrações de 200 e 100 μM , sendo elas: 2a, 2b, 2c, 2h e 2k, com suas estruturas e valores de viabilidade esquematizadas na Figura 46. Esses compostos apresentaram efeito na viabilidade na mesma ordem que o controle voriconazol. Para os compostos “2g” e “2i” os valores de viabilidade na concentração de 200 μM foram de $64,1 \pm 6,2\%$ e $75,1 \pm 8,0\%$, respectivamente.

Figura 46: BCCs com atividade frente a *A. castellanii*.

Após a observação dos compostos mais ativos, foi determinada a concentração inibitória de 50% da atividade frente à *A. castellanii* utilizando uma curva dose-resposta para cada uma das cinco BCCs ativas, as quais estão apresentadas na Figura 47.

Figura 47: Curvas dose-resposta das BCCs contra *A. castellanii*.

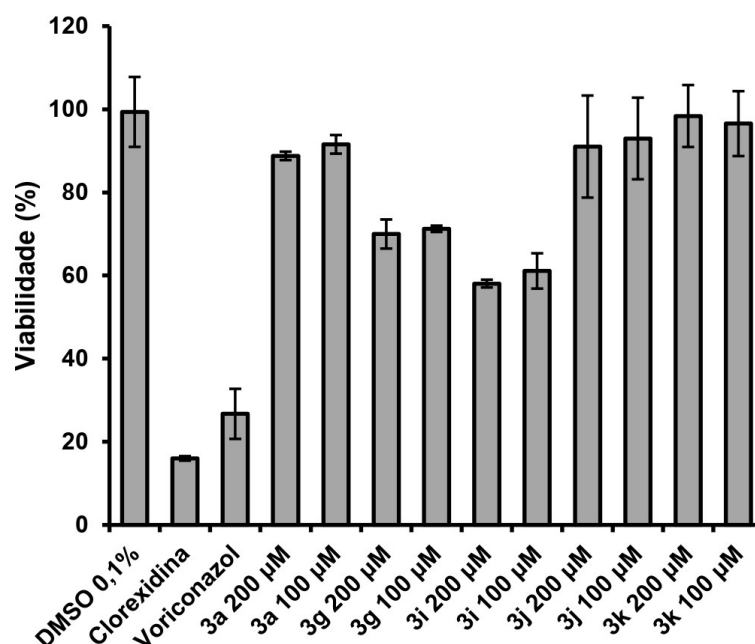
Os valores de IC_{50} calculados a partir das curvas foram de 45,68 μ M para o composto “2a”, 38,32 μ M para o composto “2b”, 180,10 μ M para o composto “2c”, 55,22 μ M para o composto “2h” e 90,64 μ M para o composto “2k”.

Observa-se a ausência de tendência entre o grupo funcional presente no anel ligado na posição 1 e a atividade, uma vez que tanto grupos retiradores quanto doadores de elétrons demonstram atividade. Um exemplo é a baixa atividade encontrada para o derivado “3g” (3,4,5-trimetoxifenil), o qual tem efeito doador de elétrons para o anel, e uma melhora na atividade quando o anel se encontra substituído com metila (“2b”) ou metoxila (“2c”), também doadores. Ainda, observa-se viabilidade abaixo de 50% com o derivado substituído com bromo (“2h”), mas não com cloro (“2i”), sendo ambos retiradores de elétrons.

O tamanho do grupo funcional também não aparentam influenciar na atividade, visto que o cloro presente no derivado “2i” (4-cloro) possui menos volume que o bromo (“2h”) ou o grupo trifluorometil (“2k”), os quais apresentaram atividade.

Já em relação à atividade da série de sais de beta-carbolinas descarboxiladas, os resultados estão apresentados na Figura 48.

Figura 48: Avaliação da viabilidade de *A. castellani* frente à série de BCDs.



A viabilidade de *A. castellanii* não foi reduzida a menos de 50% em nenhuma das concentrações avaliadas das BCDs, sendo notado que somente os compostos “3g” (3,4,5-trimetoxifenil) e “3i” (4-cloro) demonstraram efeito mais pronunciado (“3g”: $69,9 \pm 3,5\%$ e “3i”: $58,0 \pm 0,9\%$, ambos na concentração de 200 µM).

Um ponto importante, observado durante a análise das beta-carbolinas, é a ausência de granulações e rompimento da membrana plasmática, indicativos de morte celular. Por conta disso, os efeitos gerados pelas beta-carbolinas possivelmente são de caráter metabólico, onde vias essenciais para a sobrevivência do microrganismo foram afetadas, levando à menor viabilidade celular.

Em suma, os resultados da atividade frente a *Acanthamoeba castellanii* demonstraram uma clara dependência da aromatização do anel C na atividade, uma vez que nenhuma tetrahydro-beta-carbolina apresentou efeito no microorganismo. Da mesma forma, a presença do ácido carboxílico na posição 3 se mostrou essencial na atividade, uma vez que as beta-carbolinas descarboxiladas na forma de sal não geraram redução da viabilidade a menos que 50%. Todos os dados apresentados de atividade de beta-carbolinas contra *Acanthamoeba castellanii* são inéditos na literatura, não sendo possível compará-los diretamente com artigos que investigaram a mesma classe.

6 CONCLUSÃO

No presente trabalho foram sintetizadas ao todo 25 moléculas, sendo 11 tetrahydro-beta-carbolinas em misturas diastereoisoméricas, 8 beta-carbolinas 1,3-dissubstituídas e 6 beta-carbolinas 1-substituídas na forma de sal de trifluoroacetato. As estruturas foram caracterizadas por RMN de ^1H e de ^{13}C . Além disso, também foi aferido o ponto de fusão e absorção na região do infravermelho para todos os compostos e absorção na região do ultravioleta para a maioria deles.

As tetrahydro-beta-carbolinas foram sintetizadas com rendimento entre 29 e 85% por meio da reação de Pictet-Spengler, onde observou-se a influência dos substituintes na razão cis/trans dos diastereoisômeros sintetizados. Verificou-se que, em geral, grupos fenil substituídos em 2 e/ou 3 aumentaram a proporção trans, enquanto substituintes na posição 4 favoreceram o isômero cis. Todos os isômeros foram caracterizados por RMN de ^{13}C , com o majoritário também por RMN de ^1H .

Já as beta-carbolinas foram obtidas em menores rendimentos, sendo aplicada uma metodologia cromatográfica não descrita antes na literatura para esses compostos, que permitiu o isolamento de ambas as estruturas carboxiladas e descarboxiladas, essa última na forma de sal de trifluoroacetato. Dos 25 compostos obtidos no total, somente o composto “3j” é inédito na literatura.

Os ensaios biológicos indicaram que as tetrahydro-beta-carbolinas não exibiram efeito nas concentrações testadas para *Mycobacterium tuberculosis* e *Acanthamoeba castellanii*. Para as beta-carbolinas, observou-se quatro compostos promissores contra *M. tuberculosis*, “2i”, “3g”, “3i”, “3j”, com valores de CIM de 50, 25, 25 e 12,5 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Além disso, os compostos “2i” e “3g” apresentaram efeito bactericida na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$.

Em relação aos ensaios em *A. castellanii*, 5 beta-carbolinas foram ativas na concentração de 100 μM , sendo todas elas beta-carbolinas 1,3-dissubstituídas. Os valores de IC_{50} variaram entre 38,32 μM e 180,10 μM para os compostos “2a”, “2b”, “2c”, “2h” e “2k”. Nenhuma beta-carbolina 1-substituída foi ativa, assim como os compostos “2i” e “2g”.

Por fim, é relatada a influência na atividade quando as tetrahydro-beta-carbolinas foram oxidadas em beta-carbolinas, sendo vantajosa a descarboxilação no caso do *M. tuberculosis*, porém não no caso da *A. castellanii*.

REFERÊNCIAS

AKABLI, Taoufik; TOUFIK, Hamid; LAMCHOURI, Fatima. Harmine and its derivatives: an in-depth review of antitumor mechanisms and structure-activity relationship. *Medicinal Chemistry Research*, v. 34, p. 114-133, 2025. DOI: 10.1007/s00044-024-03333-w.

ALBERCH, Laura; BAILEY, Patrick D.; CLINGAN, Paul D.; MILLS, Timothy J.; PRICE, Richard A.; PRITCHARD, Robin G. The cis-specific Pictet-Spengler reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, n. 9, p. 1887-1890, 2004. DOI: 10.1002/ejoc.200400017.

ALKHALAF, Lona M.; RYAN, Katherine S. Biosynthetic manipulation of tryptophan in bacteria: pathways and mechanisms. *Chemistry & Biology*, v. 22, n. 3, p. 317-328, 2015. DOI: 10.1016/j.chembiol.2015.02.005.

ALMEIDA, Mariana Clara; RESENDE, Diana Isabel Soares Pereira; DA COSTA, Paulo Martins; PINTO, Madalena Magalhães; SOUSA, Emília. Tryptophan derived natural marine alkaloids and synthetic derivatives as promising antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 209, art. 112945, 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112945.

ANG, Kenny K. H.; HOLMES, Michael J.; HIGA, Tatsuo; HAMANN, Mark T.; KARA, Ursula A. K. *In vivo* antimalarial activity of the beta-carboline alkaloid manzamine A. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 44, n. 6, p. 1645-1649, 2000. DOI: 10.1128/AAC.44.6.1645-1649.2000.

ARZEL, Erwan; ROCCA, Patrick; GRELLIER, Philippe; LABAEÏD, Mehdi; FRAPPIER, François; GUÉRITTE, Françoise; GASPARD, Christiane; MARSAIS, François; GODARD, Alain; QUÉGUINER, Guy. New synthesis of benzo- δ -carbolines, cryptolepines, and their salts: *in vitro* cytotoxic, antiplasmodial, and antitrypanosomal activities of δ -carbolines, benzo- δ -carbolines, and cryptolepines. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, n. 6, p. 949-960, 2001. DOI: 10.1021/jm0010419.

ASIF, Md. Moaz Ahmed; LISA, Susmita Roy; QAIS, Nazmul. Synthetic pathways to create asymmetric center at C1 position of 1-substituted-tetrahydro- β -carbolines – a review. *RSC Advances*, v. 14, p. 29827-29847, 2024. DOI: 10.1039/D4RA05961A.

BADGER, George; BEECHAM, Anthony. Isolation of tetrahydroharman from *Petalostyles labicheoides*. *Nature*, v. 168, p. 517-518, 1951. DOI: 10.1038/168517b0.

BAILEY, Patrick D.; HOLLINSHEAD, Sean P.; MCLAY, Neil R. Exceptional stereochemical control in the Pictet-Spengler reaction. *Tetrahedron Letters*, v. 28, n. 43, p. 5177-5180, 1987. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)95622-3.

BAILEY, Patrick D.; HOLLINSHEAD, Sean P.; MCLAY, Neil R.; MORGAN, Keith; PALMER, Sarah J.; PRINCE, Stephen N.; REYNOLDS, Colin D.; WOOD, Stephen D. Diastereo- and enantio-selectivity in the Pictet–Spengler reaction. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, p. 431-439, 1993. DOI: 10.1039/P19930000431.

BANDAY, Abid H.; AZHA, Noor ul; FAROOQ, Rehana; SHEIKH, Sourab A.; GANIE, Muzafar A.; PARRAY, Mohammad N.; MUSHTAQ, Hina; HAMEED, Iqra; LONE, Muzaffar A. Exploring the potential of marine natural products in drug development: a comprehensive review. *Phytochemistry Letters*, v. 59, p. 124-135, 2024. DOI: 10.1016/j.phytol.2024.01.001.

BAO, Mingliang; BAO, Hai; WANG, Shuqing; ZHOU, Hongyan. The pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment of Acanthamoeba keratitis. *Frontiers in Medicine*, v. 12, p. 1559224, 24 jul. 2025. DOI: 10.3389/fmed.2025.1559224.

BARCELOS, Rômulo P.; LIMA, Frederico D.; CARVALHO, Nelson R.; BRESCIANI, Guilherme; ROYES, Luiz F. F. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. *Nutrition Research*, v. 80, p. 1-17, 2020. DOI: 10.1016/j.nutres.2020.05.005.

BARÉA, Paula; BARBOSA, Valéria Aquilino; BIDÓIA, Danielle Lazarin; PAULA, Jéssica Carreira de; STEFANELLO, Talitha Fernandes; COSTA, Willian Ferreira da; NAKAMURA, Celso Vataru; SARRAGIOTTO, Maria Helena. Synthesis, antileishmanial activity and mechanism of action studies of novel β -carboline-1,3,5-triazine hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 150, p. 579–590, 25 abr. 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.03.014.

BATTINI, Narsaiah; PADALA, Anil K.; MUPPARAPU, Nagaraju; VISHWAKARMA, Ram A.; AHMED, Qazi Naveed. Unexplored reactivity of 2-oxoaldehydes towards Pictet–Spengler conditions: concise approach to β -carboline based marine natural products. *RSC Advances*, v. 4, p. 26258-26263, 2014. DOI: 10.1039/C4RA01387E.

BECKER, Ernest. *A negação da morte*. 21. ed. Tradução de Luiz Carlos do Nascimento Silva. Rio de Janeiro: Record, 2025. ISBN 978-85-01-03417-5

BHAMBHANI, Sweta; KONDHARE, Kirtikumar R.; GIRI, Ashok P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. *Molecules*, Basel, v. 26, n. 11, p. 3374, 2021. DOI: 10.3390/molecules26113374.

BISCHLER, August; NAPIERALSKY, Bernard. Zur Kenntnis einer neuen Isochinolinsynthese. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. v. 26, n. 2, p. 1903-1908, 1893.

BRACHER, Dieter; KUTCHAN, Trevor M. Strictosidine synthase from *Rauvolfia serpentina*: analysis of a gene involved in indole alkaloid biosynthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 294, n. 2, p. 717-723, 1992. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90746-J.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Manual de Recomendações e Controle da Tuberculose no Brasil. 2ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019. Atualizado em 29 maio 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de->

conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/manual-de-recomendacoes-e-controle-da-tuberculose-no-brasil-2a-ed.pdf/view. Acesso em: 03/12/2025.

BUABAN, Koonchira; PHUTDHAWONG, Weerachai; TAECHOWISAN, Thongchai; PHUTDHAWONG, Waya S. Synthesis and Investigation of Tetrahydro- β -carboline Derivatives as Inhibitors of Plant Pathogenic Fungi. *Molecules*, v. 26, n. 1, p. 207, 3 jan. 2021. DOI: 10.3390/molecules26010207.

CAGAŠOVÁ, Kristýna; GHAVAMI, Maryam; YAO, Zhong-Ke; CARLIER, Paul R. Questioning the γ -gauche effect: stereoassignment of 1,3-disubstituted-tetrahydro- β -carbolines using ^1H - ^1H coupling constants. *Organic & biomolecular chemistry*, v. 17, n. 27, p. 6687–6698, 21 jul. 2019. DOI: 10.1039/c9ob01139k.

CAI, You-Sheng; SAROTTI, Ariel M.; ZHOU, Ting-Lan; HUANG, Rong; QIU, Guofu; TIAN, Congkui; MIAO, Ze-Hong; MÁNDI, Attila; KURTÁN, Tibor; CAO, Shugeng; YANG, Sheng-Ping. Flabellipparicine, a flabelliformide-apparicine-type bisindole alkaloid from *Tabernaemontana divaricata*. *Journal of Natural Products*, v. 81, n. 9, p. 1976–1983, 2018. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00191.

CALLAWAY, James C.; BRITO, Glacus S.; NEVES, Edison S. Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*. *Journal of Psychoactive Drugs*, v. 37, n. 2, p. 145–150, 2005. DOI: 10.1080/02791072.2005.10399795.

CAO, Ning; LI, Shuping; XU, Aimin; ZOU, Xiaoguang; KE, Zunji; DENG, Gang; CHENG, Xuemei; WANG, Changhong. Dynamic changes of endogenic or exogenic β -carboline alkaloid harmine in different mammals and human *in vivo* at developmental and physiological states. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 13, 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2021.773638.

CAO, Rihui; CHEN, Qi; HOU, Xuerui; CHEN, Hongsheng; GUAN, Huaji; MA, Yan; PENG, Wenlie; XU, Anlong. Synthesis, acute toxicities, and antitumor effects of novel 9-substituted β -carboline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 12, n. 17, p. 4613–4623, 1 set. 2004. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.06.038.

CAO, Rihui; PENG, Wenlie; CHEN, Hongsheng; MA, Yan; LIU, Xiaodong; HOU, Xuerui; GUAN, Huaji; XU, Anlong. DNA binding properties of 9-substituted harmine derivatives. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 338, n. 3, p. 1557–1563, 23 dez. 2005. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.121.

CARTUCHE, Luis; SIFAOUÍ, Ines; CRUZ, Darío; REYES-BATLLE, María; LÓPEZ-ARENCIBIA, Atteneri; FERNÁNDEZ, José Javier; DÍAZ-MARRERO, Ana R.; PIÑERO, José E.; LORENZO-MORALES, Jacob. Staurosporine from *Streptomyces sanyensis* activates Programmed Cell Death in *Acanthamoeba* via the mitochondrial pathway and presents low in vitro cytotoxicity levels in a macrophage cell line. *Scientific Reports*, v. 9, p. 11651, 12 ago. 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-48261-7.

CHEN, Bei; WU, Jianbing; YAN, Zhengsheng; WU, Hongmei; GAO, Huijing; LIU, Yun; ZHAO, Jun; WANG, Jianhua; YANG, Jianhua; ZHANG, Yihua; PAN, Jingxuan; LING, Yong; WEN, Hao; HUANG, Zhangjian. 1,3-Substituted β -Carboline Derivatives as Potent Chemotherapy for the Treatment of Cystic Echinococcosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 66, n. 24, p. 16680–16693, 28 dez. 2023. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01326.

CHEN, Qi; JI, Changtao; SONG, Yongxiang; HUANG, Hongbo; MA, Junying; TIAN, Xinpeng; JU, Jianhua. Discovery of McbB, an enzyme catalyzing the β -carboline skeleton construction in the marinacarboline biosynthetic pathway. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 52, n. 38, p. 9980-9984, 2013. DOI: 10.1002/anie.201303449.

CHEN, Xiaofei; GUO, Liang; MA, Qin; CHEN, Wei; FAN, Wenxi; ZHANG, Jie. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel N-Acylhydrazone Bond Linked Heterobivalent β -Carbolines as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, v. 24, n. 16, p. 2950, 14 ago. 2019. DOI: 10.3390/molecules24162950.

CHO, Thomas; KHATCHADOURIAN, Christopher; NGUYEN, Huy; DARA, Yash; JUNG, Shuna; VENKETARAMAN, Vishwanath. A review of the BCG vaccine and other approaches toward tuberculosis eradication. *Human Vaccines &*

Immunotherapeutics, v. 17, n. 8, p. 2454–2470, 3 ago. 2021. DOI: 10.1080/21645515.2021.1885280.

CIMANGA, Kanyanga; DE BRUYNE, Tess; PIETERS, Luc; VLIETINCK, Arnold J.; TURGER, Caesar A. *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity of cryptolepine and related alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Journal of Natural Products*, v. 60, n. 7, p. 688-691, 1997. DOI: 10.1021/np9605246.

CLINQUART, E. D. Sur la composition chimique de *Cryptolepis triangularis*, plante congolaise. *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*, v. 12, p. 627-635, 1929.

COLDITZ, G. A.; BREWER, T. F.; BERKEY, C. S.; WILSON, M. E.; BURDICK, E.; FINEBERG, H. V.; MOSTELLER, F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*, v. 271, n. 9, p. 698–702, 2 mar. 1994. PMID: 8309034.

COX, Eric D.; COOK, James M. The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction. *Chemical Reviews*, v. 95, n. 6, p. 1797-1842, 1995. DOI: 10.1021/cr00038a004.

COX, Eric D.; HAMAKER, Linda K.; LI, Jin; YU, Peng; CZERWINSKI, Kevin M.; DENG, Li; BENNETT, Dennis W.; COOK, James M.; WATSON, William H.; KRAWIEC, Mariusz. Enantiospecific formation of trans-1,3-disubstituted tetrahydro- β -carbolines by the Pictet-Spengler reaction and conversion of cis diastereomers into their trans counterparts by scission of the C-1/N-2 bond. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 62, n. 1, p. 44-61, 1997. DOI: 10.1021/jo951170a.

DALPOZZO, Renato. The chiral pool in the Pictet–Spengler reaction for the synthesis of β -carbolines. *Molecules*, v. 21, n. 6, p. 699-715, 2016. DOI: 10.3390/molecules21060699.

DE CARVALHO JUNIOR, Almir Ribeiro; OLIVEIRA FERREIRA, Rafaela; DE SOUZA PASSOS, Michel; DA SILVA BOENO, Samyra Imad; GLÓRIA DAS VIRGENS, Lorena de Lima; VENTURA, Thatiana Lopes Biá; CALIXTO, Sanderson Dias; LASSOUNSKAIA, Elena; DE CARVALHO, Mário Geraldo; BRAZ-FILHO, Raimundo; CURCINO VIEIRA, Ieda J. Antimycobacterial and Nitric Oxide Production Inhibitory Activities of Triterpenes and Alkaloids from *Psychotria nuda* (Cham. & Schltdl.) Wawra. *Molecules*, v. 24, n. 6, p. 1026, 15 mar. 2019. DOI: 10.3390/molecules24061026.

DE LA FIGUERA, Natalia; FIOL, Sandra; FERNÁNDEZ, Joan-Carles; FORNS, Pilar; FERNÁNDEZ-FORNER, Dolors; ALBERICIO, Fernando. Role of the acid group in the Pictet-Spengler reaction of α -amino acids. *Synlett*, 2006(12):1903-1907, 2006. DOI: 10.1055/s-2006-948170.

DEWICK, Paul M. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. 3. ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2009. ISBN 978-0470741689.

DIKER, Khalid; EL BIACH, Khalid; DÖÉ DE MAINDREVILLE, Michèle; LÉVY, Jean. Reductive Pictet–Spengler cyclization of nitriles in the presence of tryptamine: synthesis of indolo[2,3-a]quinolizidine, nazlinine, and elaeocarpidine. *Journal of Natural Products*, v. 60, n. 8, p. 791-793, 1997. DOI: 10.1021/np970191s.

DING, Shengtao; SHI, Zhuangzhi; JIAO, Ning. Pd(II)-Catalyzed Synthesis of Carbolines by Iminoannulation of Internal Alkynes via Direct C–H Bond Cleavage Using Dioxxygen as Oxidant. *Organic Letters*, v. 12, n. 7, p. 1540–1543, 2 abr. 2010. DOI: 10.1021/ol100272s.

DUPORTAIL, Guy; LAMI, Hans. Studies of the interaction of the fluorophores harmine and harmaline with calf thymus DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis*, v. 402, n. 1, p. 20–30, 6 ago. 1975. DOI: 10.1016/0005-2787(75)90365-2.

DWUMA-BADU, Daniel; AYIM, Joseph S. K.; FIAGBE, Nana I. Y.; KNAPP, John E.; SCHIFF, Paul L. Jr.; SLATKIN, Daniel J. Constituents of West African medicinal

plants XX: quindoline from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 67, n. 3, p. 433-434, 1978. DOI: 10.1002/jps.2600670350.

EAGON, Scott; ANDERSON, Marc O. Microwave-Assisted Synthesis of Tetrahydro- β -carbolines and β -Carbolines. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2014, n. 8, p. 1653–1665, mar. 2014. DOI: 10.1002/ejoc.201301580.

EINRICH, Michael; MAH, Jeffrey; AMIRKIA, Vafa. Alkaloids used as medicines: structural phytochemistry meets biodiversity—an update and forward look. *Molecules*, v. 26, n. 7, p. 1836, 2021. DOI: 10.3390/molecules26071836.

FORMAGIO, Anelise Santos Nazari; TONIN, Lilian Teresa Düsman; FOGGLIO, Mary Ann; MADJAROF, Christiana; DE CARVALHO, João Ernesto; COSTA, Willian Ferreira da; CARDOSO, Flávia Pereira; SARRAGIOTTO, Maria Helena. 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) β -carboline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 16, p. 9660-9667, 2008. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.10.008.

FRIEDLI, Matthew J.; INESTROSA, Nibaldo C. Huperzine A and its neuroprotective molecular signaling in Alzheimer's disease. *Molecules*, Basel, v. 26, n. 21, art. 6531, 29 out. 2021. DOI: 10.3390/molecules26216531.

FRITSCHÉ, T. R.; GAUTOM, R. K.; SEYEDIRASHTI, S.; BERGERON, D. L.; LINDQUIST, T. D. Occurrence of bacterial endosymbionts in *Acanthamoeba* spp. isolated from corneal and environmental specimens and contact lenses. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 31, n. 5, p. 1122–1126, maio 1993. DOI: 10.1128/jcm.31.5.1122-1126.1993.

GAIKWAD, Sunil V.; NADIMETLA, Dinesh N.; AL KOBaisi, Mohammad; DEVKATE, Manisha; JOSHI, Rekha; SHINDE, Rohit G.; GAIKWAD, Milind V.; NIKALJE, Milind D.; BHOSALE, Sheshanath V.; LOKHANDE, Pradeep D. Iodine-DMSO-catalyzed chemoselective biomimetic aromatization of tetrahydro- β -carbolines-3-carboxylic acid: mechanism study with DFT-calculation. *ChemistrySelect*, v. 4, n. 34, p. 10054-10059, 2019. DOI: 10.1002/slct.201902419.

GARCÍA-MUÑOZ, Ana María; VICTORIA-MONTESINOS, Desirée; BALLESTER, Pura; CERDÁ, Begoña; ZAFRILLA, Pilar. A descriptive review of the antioxidant effects and mechanisms of action of berberine and silymarin. *Molecules*, Basel, v. 29, n. 19, art. 4576, 26 set. 2024. DOI: 10.3390/molecules29194576.

GAUGAIN, Bernard; BARBET, Jacques; CAPELLE, Nicole; ROQUES, Bernard P.; LE PECQ, Jean Bernard; LE BRET, Marc. DNA bifunctional intercalators. 2. Fluorescence properties and DNA binding interaction of an ethidium homodimer and an acridine ethidium heterodimer. Appendix: Numerical solution of McGhee and von Hippel equations for competing ligands. *Biochemistry*, v. 17, n. 24, p. 5078–5088, 1 nov. 1978. DOI: 10.1021/bi00617a002.

GELLIS, Armand; DUMÈTRE, Aurélien; LANZADA, Gilles; HUTTER, Sébastien; OLLIVIER, Evelyne; VANELLE, Patrice; AZAS, Nadine. Preparation and antiprotozoal evaluation of promising β -carboline alkaloids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 66, n. 5, p. 339–347, jul. 2012. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.12.006.

GEORGAKIS, Marios Kostas; MELTON, Peter; ŽIVKOVIĆ, Ljubica; KOPCZAK, Alexander; KATSANOS, Aristeidis H.; et al. Anti-inflammatory therapies for atherosclerotic stroke prevention. *Neurology*, v. 105, n. 9, e214214, 2025. DOI: 10.1212/WNL.00000000000214214.

GLICK, Virginia J.; WEBBER, Cecilia A.; SIMMONS, Lauren E.; MARTIN, Morgan C.; AHMAD, Maryam; KIM, Cecilia H.; ADAMS, Amanda N. D.; BANG, Sunghee; CHAO, Michael C.; HOWARD, Nicole C.; FORTUNE, Sarah M.; VERMA, Manasvi; JOST, Marco; BEURA, Lalit K.; JAMES, Michael J.; LEE, Seo Yoon; MITCHELL, Caroline M.; CLARDY, Jon; KIM, Ki Hyun; GOPINATH, Smita. Vaginal lactobacilli produce anti-inflammatory β -carboline compounds. *Cell Host & Microbe*, v. 32, n. 11, p. 1897-1909.e7, 2024. DOI: 10.1016/j.chom.2024.09.014.

GLINSKY-OLIVIER, Nicolas; YANG, Shengwen; RETAILLEAU, Pascal; GANDON, Vincent; GUINCHARD, Xavier. Enantioselective gold-catalyzed Pictet–Spengler

reaction. *Organic Letters*, v. 21, n. 23, p. 9446-9451, 2019. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03656.

GLINSKY-OLIVIER, Nicolas; GUINCHARD, Xavier. Enantioselective catalytic methods for the elaboration of chiral tetrahydro- β -carboline and related scaffolds. *Synthesis*, v. 49, n. 12, p. 2605-2620, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1589003.

GOEBEL, F. *Ueber das Harmalin*. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, v. 38, p. 363-366, 1841. DOI: 10.1002/jlac.18410380318.

GOHIL, Vikrantsinh M.; BRAHMBHATT, Keyur G.; LOISEAU, Philippe M.; BHUTANI, Kamlesh K. Synthesis and anti-leishmanial activity of 1-aryl- β -carboline derivatives against *Leishmania donovani*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 12, p. 3905–3907, 15 jun. 2012. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.115.

GONÇALVES, Diego de Souza; FERREIRA, Marina da Silva; GUIMARÃES, Allan J. Extracellular Vesicles from the Protozoa *Acanthamoeba castellanii*: Their Role in Pathogenesis, Environmental Adaptation and Potential Applications. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, v. 6, n. 1, p. 13, 1 fev. 2019. DOI: 10.3390/bioengineering6010013.

GRANGE, John M.; BISHOP, Patrick J. "Über Tuberkulose" A tribute to Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Tubercle*, v. 63, n. 1, p. 3–17, 1 mar. 1982. DOI: 10.1016/S0041-3879(82)80004-4.

GUAN, Huaji; LIU, Xiaodong; PENG, Wenlie; CAO, Rihui; MA, Yan; CHEN, Hongsheng; XU, Anlong. β -carboline derivatives: Novel photosensitizers that intercalate into DNA to cause direct DNA damage in photodynamic therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 342, n. 3, p. 894–901, 14 abr. 2006. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.02.035.

HAN, Dongmei; FÖRSTERLING, F. Holger; DESCHAMPS, Jeffrey R.; PARRISH, Damon; LIU, Xiaoxiang; YIN, Wenyan; HUANG, Shengming; COOK, James M. Conformational analysis of the cis- and trans-adducts of the Pictet-Spengler reaction: evidence for the structural basis for the C(1)-N(2) scission process in the cis- to

trans-isomerization. *Journal of Natural Products*, v. 70, n. 1, p. 75-82, 2007. DOI: 10.1021/np060391g.

HANEY, Reagan S; HANEY, Reagan S.; BUTLER, Joshua H.; WARDLAW, Lyric A.; MERINO, Emilio F.; MENDIOLA, Victoria; COOPER, Caitlin A.; MATHEW, Jopaul; TUMWEBAZE, Patrick K.; ROSENTHAL, Philip J.; COOPER, Roland A.; KYLE, Dennis E.; RIZOPOULOS, Zaira; BAUD, Delphine; BRAND, Stephen; TOTROV, Maxim; CARLIER, Paul R.; CASSERA, Maria Belen. Characterization of β -Carboline Derivatives Reveals a High Barrier to Resistance and Potent Activity against Ring-Stage and DHA-Induced Dormant Plasmodium falciparum. *ACS Infectious Diseases*, v. 11, n. 11, p. 3310–3322, 14 nov. 2025. DOI: 10.1021/acsinfecdis.5c00714.

HEINRICH, Michael; MAH, Jeffrey; AMIRKIA, Vafa. Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity — an update and forward look. *Molecules*, Basel, v. 26, n. 7, art. 1836, 2021. DOI: 10.3390/molecules26071836. HERRAIZ, Tomás; VERA, Fernando. Occurrence, formation from D-fructose and 3-deoxyglucosone, and activity of the carbohydrate-derived β -carbolines in foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 69, n. 23, p. 6650-6664, 2021. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c02281.

HUNG, Tran Quang; HIEU, Do Trung; TINH, Dinh Van; DO, Ha Nam; TIEN, Tuan Anh Nguyen; DO, Dang Van; SON, Le Thanh; TRAN, Ngoc Han; NGUYEN, Van Tuyen; TAN, Vu Minh; EHLERS, Peters; DANG, Tuan Thanh; LANGER, Peter. Efficient access to β - and γ -carbolines from a common starting material by sequential site-selective Pd-catalyzed C–C, C–N coupling reactions. *Tetrahedron*, v. 75, n. 40, p. 130569, 4 out. 2019. DOI: 10.1016/j.tet.2019.130569.

IBRAHIM, Sherif R. M.; MOHAMED, Gamal A.; ZAYED, Mohamed F.; SAYED, Hossam M. Ingenines A and B, two new alkaloids from the Indonesian sponge *Acanthostrongylophora ingens*. *Drug Research*, Stuttgart; New York, v. 65, n. 7, p. 361-365, 2015. DOI: 10.1055/s-0034-1384577.

JAMIESON, Cooper S.; MISA, Joshua; TANG, Yi; BILLINGSLEY, John M. Biosynthesis and synthetic biology of psychoactive natural products. *Chemical Society Reviews*, v. 50, p. 6950-7008, 2021. DOI: 10.1039/D1CS00065A.

JAROMIN, Anna; GRYZŁO, Beata; JAMROZIK, Marek; PARAPINI, Silvia; BASILICO, Nicoletta; CEGLA, Marek; TARAMELLI, Donatella; ZAGÓRSKA, Agnieszka. Synthesis, Molecular Docking and Antiplasmodial Activities of New Tetrahydro- β -Carbolines. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 24, p. 13569, 17 dez. 2021. DOI: 10.3390/ijms222413569.

JAYAWARDENA, Thilina U.; MERINDOL, Natacha; LIYANAGE, Nuwan Sameera; DESGAGNÉ-PENIX, Isabel. Unveiling *Amaryllidaceae* alkaloids: from biosynthesis to antiviral potential – a review. *Natural Product Reports*, v. 41, p. 721-747, 2024. DOI: 10.1039/D3NP00044C.

JIANG, Bo; LI, Shuping; LIU, Wei; YANG, Yadi; CHEN, Wenxia; HE, Dandan; CHENG, Xuemei; WANG, Zhengtao; CHEN, Wansheng; WANG, Changhong. Inhibitive activities detection of monoamine oxidases (MAO) A and B inhibitors in human liver MAO incubations by UPLC–ESI-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 115, p. 283-291, 2015. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.07.029.

JIANG, Bo; LI, Shuping; LIU, Wei; YANG, Yadi; CHEN, Wenxia; HE, Dandan; CHENG, Xuemei; WANG, Zhengtao; CHEN, Wansheng; WANG, Changhong. Mechanism-based pharmacokinetics-pharmacodynamics studies of harmine and harmaline as inhibitors of monoamine oxidase (MAO) A and B and acetylcholinesterase (AChE) in brain endothelial cells. *Phytomedicine*, v. 62, art. 152967, 2019. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152967.

JURNA, Ingo. Sertürner und Morphin – eine historische vignette. *Der Schmerz*, v. 17, n. 4, p. 280-283, 2003. DOI: 10.1007/s00482-003-0220-3.

KAISER, Hans. From the plant to chemistry — the early history of “rheumatic medication”. *Zeitschrift für Rheumatologie*, v. 67, n. 3, p. 252-262, 2008. DOI: 10.1007/s00393-008-0257-x.

KALSCHEUER, Rainer; PALACIOS, Ainhua; ANSO, Itxaso; CIFUENTE, Javier; ANGUITA, Juan; JACOBS JR, William R.; GUERIN, Marcelo E.; PRADOS-ROSALES, Rafael. The *Mycobacterium tuberculosis* capsule: a cell structure with key implications in pathogenesis. *The Biochemical Journal*, v. 476, n. 14, p. 1995–2016, 18 jul. 2019. DOI: 10.1042/BCJ20190324.

KAMAL, Ahmed; SATHISH, Manda; PRASANTHI, A. V. G.; CHETNA, Jadala; TANGELLA, Yellaiah; SRINIVASULU, Vunnam; SHANKARAIAH, N.; ALARIFI, Abdullah. An efficient one-pot decarboxylative aromatization of tetrahydro- β -carbolines by using N-chlorosuccinimide: total synthesis of norharmane, harmane and eudistomins. *RSC Advances*, v. 5, n. 109, p. 90121-90126, 2015. DOI: 10.1039/C5RA16221A.

KANG, Ke; WU, You; ZHANG, Xi; WANG, Shuqi; NI, Shaokai; SHAO, Jiaan; DU, Yushen; YU, Yongping; SHEN, Yong; CHEN, Yiding; CHEN, Wenteng. An endoplasmic reticulum and lipid droplets dual-localized strategy to develop small molecular photosensitizers that induce ferroptosis during photodynamic therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 286, art. 117306, 15 mar. 2025. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117306.

KATCHBORIAN-NETO, Albert; SANTOS, Mário Ferreira Conceição; VILAS-BOAS, Diego Fernandes; DOS SANTOS, Elda Gonçalves; VELOSO, Márcia Paranho; BUENO, Paula Carolina Pires; CALDAS, Ivo Santana; SOARES, Marisi Gomes; DIAS, Danielle Ferreira; CHAGAS-PAULA, Daniela Aparecida. Immunological modulation and control of parasitaemia by ayahuasca compounds: therapeutic potential for Chagas's disease. *Chemical Biodiversity*, v. 19, n. 10, art. e202200409, 2022. DOI: 10.1002/cbdv.202200409.

KE, Shaoyong; XU, Tingting; MIN, Yong; WAN, Zhongyi; YANG, Ziwen; WANG, Kaimei. Marine alkaloid pityriacitrin and its analogues: discovery, structures, synthetic methods and biological properties. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, v. 21, n. 2, p. 233-244, 16 nov. 2020. DOI: 10.2174/1389557520666201116144156.

KILICASLAN, Ozlem Sevik; CRETTON, Sylvian; QUIRÓS-GUERRERO, Luis; BELLA, Merveilles A.; KAISER, Marcel; MÄSER, Pascal; NDONGO, Joseph T.; CUENDET, Muriel. Isolation and structural elucidation of compounds from *Pleiocarpa bicarpellata* and their *in vitro* antiprotozoal activity. *Molecules*, Basel, v. 27, n. 7, art. 2200, 2022. DOI: 10.3390/molecules27072200.

KLEKS, Guy; DUFFY, Sandra; LUCANTONI, Leonardo; AVERY, Vicky M.; CARROLL, Anthony R. Orthoscuticellines A–E, β -carboline alkaloids from the bryozoan *Orthoscuticella ventricosa* collected in Australia. *Journal of Natural Products*, v. 83, n. 2, p. 422-428, 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00933.

KOCHANOWSKA-KARAMYAN, Aleksandra Joanna; HAMANN, Mark T. *Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety*. *Chemical Reviews*, Washington, DC, v. 110, n. 12, p. 4489-4497, 2010. DOI: 10.1021/cr900211p.

KOOLEN, Hector Henrique Ferreira; PRAL, Elizabeth Maria Ferreira; ALFIERI, Silvia Cristina; MARINHO, Jane Vasconcelos Neves; SERAIN, Alessandra Freitas; HERNÁNDEZ-TASCO, Álvaro José; ANDREAZZA, Nathalia Luiza; SALVADOR, Marcos José. Antiprotozoal and antioxidant alkaloids from *Alternanthera littoralis*. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 168, p. 284-289, 2017. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.008.

KRSTENANSKY, John Lee. Mesembrine alkaloids: review of their occurrence, chemistry, and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 195, p. 10-19, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2016.12.004.

KUBOTA, Takaaki; NAKAMURA, Kenta; SAKAI, Kanae; FROMONT, Jane; GONOI, Tohru; KOBAYASHI, Jun'ichi. Hyrtinadines C and D, new azepinoindole-type alkaloids from a marine sponge *Hyrtios* sp. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 64, n. 7, p. 975-978, 2016. DOI: 10.1248/cpb.c16-00201.

LENZ, Claudius; SHERWOOD, Alexander; KARGBO, Robert; HOFFMEISTER, Dirk. *Taking different roads: l-tryptophan as the origin of Psilocybe natural products*. *ChemPlusChem*, v. 85, n. 19, art. 202000581, 2020. DOI: 10.1002/cplu.202000581.

LESMA, Giordano; CECCHI, Roberto; CRIPPA, Sergio; GIOVANELLI, Paola; MENEGHETTI, Fiorella; MUSOLINO, Manuele; SACCHETTI, Alessandro; SILVANI, Alessandra. Ugi 4-CR/Pictet–Spengler reaction as a short route to tryptophan-derived peptidomimetics. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 10, n. 45, p. 9004–9012, 2012. DOI: 10.1039/C2OB26301G.

LI, Jie-Ying; SUN, Xiao-Feng; LI, Jing-Jing; YU, Fen; ZHANG, Yi; HUANG, Xiu-Juan; JIANG, Feng-Xia. The antimalarial activity of indole alkaloids and hybrids. *Archiv der Pharmazie*, Weinheim, v. 353, n. 11, e2000131, 2020. DOI: 10.1002/ardp.202000131.

LI, Long; CHEN, Xiu-Mei; WANG, Ze-Shu; ZHOU, Bo; LIU, Xin; LU, Xin; YE, Long-Wu. Reversal of Regioselectivity in Catalytic Arene-Ynamide Cyclization: Direct Synthesis of Valuable Azepino[4,5- b]indoles and β -Carbolines and DFT Calculations. *ACS Catalysis*, v. 7, n. 6, p. 4004–4010, 2 jun. 2017. DOI: 10.1021/acscatal.7b01038.

LI, Shuqin; LIU, Xiaoli; CHEN, Xiaofen; BI, Ling. Research progress on anti-inflammatory effects and mechanisms of alkaloids from Chinese medical herbs. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2020, art. 1303524, 2020. DOI: 10.1155/2020/1303524.

LI, Xiaojiaoyang; GE, Junde; ZHENG, Qi; ZHANG, Jiaxiang; SUN, Rong; LIU, Runping. Evodiamine and rutaecarpine from *Tetradium ruticarpum* in the treatment of liver diseases. *Phytomedicine*, v. 68, art. 153180, 2020. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153180.

LIANG, Chaowei; . Structure-Guided Discovery of Subtype Selective SIRT6 Inhibitors with a β -Carboline Skeleton for the Treatment of Breast Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 67, n. 24, p. 21975–22001, 26 dez. 2024.

LIANG, Chaowei; WANG, Siyu; FENG, Dongyan; WANG, Shenglin; ZHENG, Chao; QU, Ying; WANG, Weirenbo; MA, Yongzhi; LI, Haonan; YANG, Hangao; CAO, Hao; HUA, Huiming; CHENG, Maosheng; LI, Dahong. Structure-guided discovery of subtype selective SIRT6 inhibitors with a β -carboline skeleton for the treatment of breast cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 67, n. 24, p. 21975-22001, 26 dez. 2024. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c01921.

LIEW, Lydia P. P.; FLEMING, Jessica M.; LONGEON, Arlette; MOURAY, Elisabeth; FLORENT, Isabelle; BOURGUET-KONDRACKI, Marie-Lise; COPP, Brent R. Synthesis of 1-indolyl substituted β -carboline natural products and discovery of antimalarial and cytotoxic activities. *Tetrahedron*, v. 70, n. 33, p. 4910–4920, 19 ago. 2014. DOI: 10.1016/j.tet.2014.05.068.

LING, Susan; CEBAN, Felicia; LUI, Leanna M. W.; LEE, Yena; TEOPIZ, Kayla M.; RODRIGUES, Nelson B.; LIPSITZ, Orly; GILL, Hartej; SUBRAMANIAPILLAI, Mehala; MANSUR, Rodrigo B.; LIN, Kangguang; HO, Roger; ROSENBLAT, Joshua D.; CASTLE, David; MCINTYRE, Roger S. Molecular mechanisms of psilocybin and implications for the treatment of depression. *CNS Drugs*, v. 36, p. 17-30, 2022. DOI: 10.1007/s40263-021-00877-y.

LIPPKE, Klaus P.; SCHUNACK, Walter G.; WENNING, Wolfgang; MUELLER, Walter E. β -Carbolines as benzodiazepine receptor ligands. 1. Synthesis and benzodiazepine receptor interaction of esters of β -carboline-3-carboxylic acid. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 26, n. 4, p. 499-503, 1983. DOI: 10.1021/jm00358a008.

LIU, Yang; CUI, Ying; LU, Liyan; GONG, Yufeng; HAN, Wen; PIAO, Guishun. Natural indole-containing alkaloids and their antibacterial activities. *Archiv der Pharmazie*, v. 353, n. 10, p. 2000120, out. 2020. DOI: 10.1002/ardp.202000120.

LOPES-ORTIZ, Mariana Aparecida; PANICE, Manuela Ribeiro; MELO, Eduardo Borges de; MARTINS, João Paulo Ataíde; BALDIN, Vanessa Pietrowski; PIRES, Cláudia Terêncio Agostinho; CALEFFI-FERRACIOLI, Katiany Rizzieri; SIQUEIRA,

Vera Lúcia Dias; SCODRO, Regiane Bertin de Lima; SARRAGIOTTO, Maria Helena; CARDOSO, Rosilene Fressatti. Synthesis and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of imide- β -carboline and carbomethoxy- β -carboline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 187, p. 111935, fev. 2020. DOI: /10.1016/j.ejmech.2019.111935.

LOTT, J. Shaun. The tryptophan biosynthetic pathway is essential for *Mycobacterium tuberculosis* to cause disease. *Biochemical Society Transactions*, v. 48, n. 5, p. 2029–2037, 30 out. 2020. DOI: 10.1042/BST20200194.

MAJHI, Sasadhar; DAS, Debjit. Chemical derivatization of natural products: semisynthesis and pharmacological aspects-a decade update. *Tetrahedron*, v. 78, p. 131801, 2021. DOI: 10.1016/j.tet.2020.131801.

MANDA, Sudhakar; KHAN, Shabana I.; JAIN, Surendra K.; MOHAMMED, Shabber; TEKWANI, Babu L.; KHAN, Ikhlas A.; VISHWAKARMA, Ram A.; BHARATE, Sandip B. Synthesis, antileishmanial and antitrypanosomal activities of N-substituted tetrahydro- β -carbolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, n. 15, p. 3247–3250, 1 ago. 2014. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.06.030.

MARCINEK, Kinga; LUZAK, Bogusława; ROZALSKI, Marcin. The effects of caffeine on blood platelets and the cardiovascular system through adenosine receptors. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 25, n. 16, art. 8905, 15 ago. 2024. DOI: 10.3390/ijms25168905.

MARTINEZ, Leonardo et al. Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *The Lancet Global Health*, v. 10, n. 9, p. e1307–e1316, set. 2022. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00283-2.

MARTINO, Emanuela; CASAMASSIMA, Giuseppe; CASTIGLIONE, Sonia; CELLUPICA, Edoardo; PANTALONE, Serena; PAPAGNI, Francesca; RUI, Marta; SICILIANO, Angela Marika; COLLINA, Simona. Vinca alkaloids and analogues as

anti-cancer agents: looking back, peering ahead. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 28, n. 17, p. 2816-2826, 2018. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.06.044.

MASSIOT, Georges; MULAMBA, Tshilundu. Synthesis of the two enantiomers of a tetrahydro- β -carboline from L-(–)-tryptophan. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, p. 1147-1149, 1983. DOI: 10.1039/C39830001147.

MITRA, Saikat; PROVA, Shajuthi Rahman; SULTANA, Sifat Ara; DAS, Rajib; NAINU, Firzan; EMRAN, Talha Bin; TAREQ, Abu Montakim; UDDIN, Md Sahab; ALQAHTANI, Ali M.; DHAMA, Kuldeep; SIMAL-GANDARA, Jesus. *Therapeutic potential of indole alkaloids in respiratory diseases: a comprehensive review. Phytomedicine*, v. 90, art. 153649, 2021. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153649.

MOHAMAD ARSHAD, Ahmad Saifuddin; CHEAR, Nelson Jeng Yeou; EZZAT, Mohammed Oday; HANAPI, Nur Aziah; MEESALA, Ramu; ARSHAD, Suhana; MANSOR, Sharif Mahsufi; MORDI, Mohd Nizam. Synthesis, characterization and crystal structure of new tetrahydro- β -carboline as acetylcholinesterase inhibitor. *Journal of Molecular Structure*, v. 1200, p. 127070, 15 jan. 2020. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.127070.

MOHAMED, H. A.; GIRGIS, N. M. R.; WILCKEN, R.; BAUER, M. R.; TINSLEY, H. N.; GARY, B. D.; PIAZZA, G. A.; BOECKLER, F. M.; ABADI, A. H. Synthesis and Molecular Modeling of Novel Tetrahydro- β -carboline Derivatives with Phosphodiesterase 5 Inhibitory and Anticancer Properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, n. 2, p. 495–509, 27 jan. 2011. DOI: 10.1021/jm100842v.

MOQUIN-PATTEY, C.; GUYOT, M. Tetrahedron-45-3445–3450, grossularine-1 and grossularine-2, cytotoxic α -carbolines from the tunicate *Dendrodoa grossularia*. *Tetrahedron*, v. 45, n. 11, p. 3445-3450, 1989. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)81023-1.

MORALES-GARCÍA, José A.; DE LA FUENTE REVENGA, Mario; ALONSO-GIL, Sandra; RODRÍGUEZ-FRANCO, María Isabel; FEILDING, Amanda;

PEREZ-CASTILLO, Ana; RIBA, Jordi. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen ayahuasca, stimulate adult neurogenesis *in vitro*. *Scientific Reports*, v. 7, art. 5309, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-05407-9.

MOVASSAGHI, Mohammad; HILL, Matthew D. A Versatile Cyclodehydration Reaction for the Synthesis of Isoquinoline and β -Carboline Derivatives. *Organic Letters*, v. 10, n. 16, p. 3485–3488, 21 ago. 2008. DOI: 10.1021/ol801264u.

NALIKEZHATHU, Anju; CHEREPAKHIN, Valeriy; WILLIAMS, Travis J. Ruthenium catalyzed tandem Pictet-Spengler reaction. *Organic Letters*, v. 22, n. 13, p. 4979–4984, 19 jun. 2020. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01485.

NAZARI FORMAGIO, Anelise S.; SANTOS, Patricia R.; ZANOLI, Karine; UEDA-NAKAMURA, Tania; TONIN, Lilian T. D.; NAKAMURA, Celso V.; SARRAGIOTTO, Maria Helena. Synthesis and antiviral activity of β -carboline derivatives bearing a substituted carbonylhydrazide at C-3 against poliovirus and herpes simplex virus (HSV-1). *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 44, n. 11, p. 4695–4701, 1 nov. 2009. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.07.005.

NENAAH, Gomah. Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of *Peganum harmala* (L) seeds and their combination effects. *Fitoterapia*, v. 81, n. 7, p. 779–782, 2010. DOI: 10.1016/j.fitote.2010.04.004.

NETTLESHIP, Lesley; SLAYTOR, Michael. Limitations of feeding experiments in studying alkaloid biosynthesis in *Peganum harmala* callus cultures. *Phytochemistry*, v. 13, n. 4, p. 735–742, 1974. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)91406-7.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, Washington, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

NIKOLAEVA, A. G.; TEREENT'EVA, I. V.; KRIVENCHUK, P. E.; PROKOPENKO, A. P. Alkaloids of *Elaeagnus angustifolia*. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 6, p. 517, 1970. DOI: 10.1007/BF00564290.

NOBLE, Robert L.; BEER, Carl T.; CUTTS, John H. Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, New York, v. 76, n. 3, p. 882-894, 1958. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1958.tb54906.x.

NÖREN-MÜLLER, Andrea; WILK, Wolfram; SAXENA, Krishna; SCHWALBE, Harald; KAISER, Markus; WALDMANN, Herbert. Discovery of a New Class of Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Protein Tyrosine Phosphatase B by Biology-Oriented Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 47, n. 32, p. 5973–5977, 28 jul. 2008. DOI: 10.1002/anie.200801566.

NORN, Svend; KRUSE, Poul R.; KRUSE, Edith. History of opium poppy and morphine. *Dan Medicinhist Arbog*, v. 33, p. 171-184, 2005. PMID: 17152761. DOI: 10.1016/0003-9861(92)90746-J.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Manual operacional de tuberculose da OMS. Módulo 4: Tratamento — tratamento da tuberculose sensível. Brasília, D.F.: OPAS/OMS, 2024. ISBN 978-92-75-72736-2 (PDF). DOI: 10.37774/9789275727362. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275727362>. Acesso em: 03/12/2025.

PAKHARE, Deepali S.; KUSURKAR, Radhika S. Synthesis of tetrahydro- β -carboline, β -carboline, and natural products, ($\pm$)-harmicine, eudistomin U and canthine by reductive Pictet–Spengler cyclization. *Tetrahedron Letters*, v. 56, n. 44, p. 6012-6015, 2015. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.052.

PAULO, Alexandra; GOMES, Elsa T.; STEELE, Jonathan; WARHURST, Dave C.; HOUGHTON, Peter J. Antiplasmodial activity of *Cryptolepis sanguinolenta* alkaloids from leaves and roots. *Planta Medica*, Stuttgart; New York, v. 66, n. 1, p. 30-34, 2000. DOI: 10.1055/s-2000-11106.

PENTA, Ashok; CHANDER, Subhash; TEJERÍA, Ana; GARCÍA-CALVO, Laura; BALAÑA-FOUCE, Rafael; MURUGESAN, Sankaranarayanan. Synthesis and anti-leishmanial evaluation of 1-phenyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -carboline derivatives

against *Leishmania infantum*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 123, p. 814–821, 10 nov. 2016. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.014.

PENTA^a, Ashok; CHANDER, Subhash; BALZARINI, Jan; PANNECOUQUE, Christophe; MURUGESAN, Sankaranarayanan. Design, synthesis of new β -carboline derivatives and their selective anti-HIV-2 activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 25, n. 6, p. 1232–1235, 15 mar. 2015. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.058.

PENTA^b, Ashok; FRANZBLAU, Scott; WAN, Baojie; MURUGESAN, Sankaranarayanan. Design, synthesis and evaluation of diarylpiperazine derivatives as potent anti-tubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 105, p. 238–244, 13 nov. 2015. DOI: 10.1016/j.ejmech.2015.10.024.

PEREIRA, Marcos D. P.; DA SILVA, Tito; AGUIAR, Anna Caroline C.; OLIVA, Glaucius; GUIDO, Rafael V. C.; YOKOYAMA-YASUNAKA, Jenicer K. U.; ULIANA, Silvia R. B.; LOPES, Lucia M. X. Chemical composition, antiprotozoal and cytotoxic activities of indole alkaloids and benzofuran neolignan of *Aristolochia cordigera*. *Planta Medica*, v. 83, n. 11, p. 912–920, 2017. DOI: 10.1055/s-0043-104776.

PICTET, Amé; SPENGLER, Theod. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, v. 44, p. 2030–2036, 1911. DOI: 10.1002/cber.19110440309.

PIERSON, Elise; HAUFROID, Marie; GOSAIN, Tannu Priya; CHOPRA, Pankaj; SINGH, Ramandeep; WOUTERS, Johan. Identification and Repurposing of Trisubstituted Harmine Derivatives as Novel Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* Phosphoserine Phosphatase. *Molecules*, v. 25, n. 2, p. 415, 19 jan. 2020. DOI: 10.3390/molecules25020415.

PLAZAS, Erika; FARAONE, Nicoletta. Indole alkaloids from psychoactive mushrooms: chemical and pharmacological potential as psychotherapeutic agents. *Biomedicines*, Basel, v. 11, n. 2, art. 461, 5 fev. 2023. DOI: 10.3390/biomedicines11020461.

POINDEXTER, E. H.; CARPENTER, R. D. The isolation of harmane and norharmane from tobacco and cigarette smoke. *Phytochemistry*, v. 1, n. 3, p. 215-221, 1962. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)82825-3.

POUSSET, Jean-Luc; MARTIN, Marie-Thérèse; JOSSANG, Alain; BODO, Bernard. Isocryptolepine from *Cryptolepis sanguinolenta*. *Phytochemistry*, v. 39, n. 3, p. 735-736, 1995. DOI: 10.1016/0031-9422(94)00925-J.

PRASAD, Rajendra; SINGH, Abhijeet; GUPTA, Nikhil. Adverse Drug Reactions with First-Line and Second-Line Drugs in Treatment of Tuberculosis. *Annals of the National Academy of Medical Sciences (India)*, v. 57, p. 16–35, 14 fev. 2021. DOI:10.1055/s-0040-1722535.

PUTAPORNTIP, Chaturong; KUAMSAB, Napaporn; NUPRASERT, Warisa; ROJRUNG, Rattanaorn; PATTANAWONG, Urassaya; TIA, Taweesak; YANMANEE, Surasuk; JONGWUTIWES, Somchai. Analysis of *Acanthamoeba* genotypes from public freshwater sources in Thailand reveals a new genotype, T23 *Acanthamoeba bangkokensis* sp. nov. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 17290, 27 ago. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-96690-0.

RAMPOGU, Shailima; BALASUBRAMANIAM, Thananjeyan; LEE, Joon-Hwa. Phytotherapeutic applications of alkaloids in treating breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 155, art. 113760, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113760.

RAO, Karumanchi V.; DONIA, Marwa S.; PENG, Jiangnan; GARCIA-PALOMERO, Esther; ALONSO, Diana; MARTINEZ, Ana; MEDINA, Miguel; FRANZBLAU, Scott G.; TEKWANI, Babu L.; KHAN, Shabana I.; WAHYUONO, Subagus; WILLETT, Kristine L.; HAMANN, Mark T. Manzamine B and E and Ircinal A Related Alkaloids from an Indonesian *Acanthostrongylophora* Sponge and Their Activity against Infectious, Tropical Parasitic, and Alzheimer's Diseases. *Journal of Natural Products*, v. 69, n. 7, p. 1034–1040, 1 jul. 2006. DOI: 10.1021/np0601399.

REN, Rongguo; WANG, Xiaofang; LEAS, Derek A.; HÄBERLI, Cécile; CAL, Monica; DONG, Yuxiang; KAISER, Marcel; KEISER, Jennifer; VENNERTSTROM, Jonathan L. Antischistosomal tetrahydro- γ -carboline sulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 59, art. 128546, 2022. DOI: 10.1016/j.bmcl.2022.128546.

REN, Yulin; DeROSE, Kevin; LI, Leyan; GALLUCCI, Judith C.; YU, Jianhua; KINGHORN, Arthur Douglas. Vincamine, from an antioxidant and a cerebral vasodilator to its anticancer potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 92, art. 117439, 2023. DOI: 10.1016/j.bmc.2023.117439.

RENIERS, J.; ROBERT, S.; FREDERICK, R.; MASEREEL, B.; VINCENT, S.; WOUTERS, J. Synthesis and evaluation of β -carboline derivatives as potential monoamine oxidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 1, p. 134–144, 1 jan. 2011. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.11.041.

RIBEIRO, Christian Santana; NETO, Neemias Costa Duarte; SILVA, Isabelle Sampaio Gomes; MELO, Marenilde Alves de Souza; GOMES, Franco Celso da Silva; SOUSA, Maria do Socorro Marques; QUEIROZ, Patrícia Lima; LIMA, Fernanda Priscila da Silva; COSTA, Andrea Suzana Vieira; ARAGÃO, Francisca Bruna Arruda. Adesão e abandono ao tratamento da tuberculose: uma revisão de literatura. *Revista Uningá*, v. 60, p. eUJ4495–eUJ4495, 24 nov. 2023. DOI: 10.46311/2318-0579.60.eUJ4495.

RIVAS, Pilar; CASSELS, Bruce K.; MORELLO, Antonio; REPETTO, Yolanda. Effects of some β -carboline alkaloids on intact *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, v. 122, n. 1, p. 27–31, 1 jan. 1999. DOI: 10.1016/S0742-8413(98)10069-5.

ROBERTSON, Luke P.; LUCANTONI, Leonardo; AVERY, Vicky M.; CARROLL, Anthony R. Antiplasmodial bis-indole alkaloids from the bark of *Flindersia pimenteliana*. *Planta Medica*, Stuttgart; New York, v. 86, n. 1, p. 19-25, 2020. DOI: 10.1055/a-1028-7786.

RODDAN, Rebecca; HAILES, Helen C. Pictet–Spenglerases in alkaloid biosynthesis. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 55, p. 69-76, 2020. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.12.014.

ROGGERO, Chad M.; GIULIETTI, Jennifer M.; MULCAHY, Seann P. Efficient synthesis of eudistomin U and evaluation of its cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, n. 15, p. 3549–3551, 1 ago. 2014. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.05.049.

ROSSI, Yohanna Idsabella; BOLNER, Gabriel; OLIVEIRA, Fabiana Dolovitsch de; DALL'ACQUA, Jonathan Costa; JUNIOR, Vânio Antunes do Livramento; DIAS, Cícero Armídio Gomes. Efficacy of Bacillus Calmette–Guérin revaccination in preventing tuberculosis disease: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, v. 54, n. 6, p. dyaf186, 14 out. 2025. DOI: 10.1093/ije/dyaf186.

SANDLER, Joel S.; COLIN, Patrick L.; HOOPER, John N. A.; FAULKNER, D. John. Cytotoxic β -carboline and cyclic peroxides from the Palauan sponge *Plakortis nigra*. *Journal of Natural Products*, v. 65, n. 9, p. 1258-1261, 2002. DOI: 10.1021/np020228v.

SANTOS, Rafael G.; OSÓRIO, Flávia de Lima; CRIPPA, José Alexandre de Souza; HALLAK, Jaime Eduardo Cecílio. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 38, n. 1, p. 65-72, 2016. DOI: 10.1590/1516-4446-2015-1701.

SANTOS, Vânia Alves Figueiredo Figueiredo Monteiro; REGASINI, Luís Otávio; NOGUEIRA, Cláudio Roberto; PASSERINI, Gabriela Danielle; MARTINEZ, Isabel; BOLZANI, Vanderlan da Silva; GRAMINHA, Márcia Aparecida Silva; CICARELLI, Regina Maria Barreto; FURLAN, Maysa. Antiprotozoal sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*, Washington, DC, v. 75, n. 5, p. 991-995, 2012. DOI: 10.1021/np300077r.

SARINK, Maarten J.; MEIJS, Nadia L. van der; DENZER, Kristin; KOENDERMAN, Leo; TIELENS, Aloysius G. M.; HELLEMOND, Jaap J. van. Three encephalitis-causing amoebae and their distinct interactions with the host. *Trends in Parasitology*, v. 38, n. 3, p. 230–245, mar. 2022. DOI: 10.1016/j.pt.2021.10.004.

SARINK, Maarten Johan; VAN DER MEIJS, Nadia Lianne; DENZER, Kristin; KOENDERMAN, Leo; TIELENS, Aloysius Gerardus Maria; VAN HELLEMOND, Jaap J. Three encephalitis-causing amoebae and their distinct interactions with the host. *Trends in Parasitology*, Londres, v. 38, n. 3, p. 230-245, 2022. DOI: 10.1016/j.pt.2021.10.004.

SCHMIDT, Ulrike; THEUMER, Gabriele; JÄGER, Anne; KATAEVA, Olga; WAN, Baojie; FRANZBLAU, Scott G.; KNÖLKER, Hans-Joachim. Synthesis and Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of Olivacine and Oxygenated Derivatives. *Molecules*, v. 23, n. 6, p. 1402, 9 jun. 2018. DOI: 10.3390/molecules23061402.
SEO, Chang-Hwan; KIM, Young-Hwan; PARK, Ji-Eun; LEE, Sang-Kyu. Isolation and structure elucidation of siliendines A–D, new β -carboline alkaloids from *Silene seoulensis*. *Phytomedicine*, v. 69, p. 152975, 2020. DOI: 10.1016/S1874-3900(19)30677-9.

SHAHINAS, Dea; MACMULLIN, Gregory; BENEDICT, Christan; CRANDALL, Ian; PILLAI, Dylan R. Harmine is a potent antimalarial targeting Hsp90 and synergizes with chloroquine and artemisinin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 8, p. 4207-4213, 2012. DOI: 10.1128/AAC.00328-12.

SHAO, Zhihui; ZHANG, Xiaoyu; LI, Xinyan; WANG, Weilin; DING, Jiaqiao; CUI, Bing; ZHAO, Mingqin. Synthesis of tetrahydro- β -carbolines by a manganese-catalysed oxidative Pictet–Spengler reaction. *Chemistry – A European Journal*, v. 29, art. e202203758, 2023. DOI: 10.1002/chem.202203758.

SHENG, Ting; ZHANG, Wei; LIU, Qiang; LI, Xin; WANG, Xuehong; LI, Yuhui; CHEN, Jian; LIU, Li; YANG, Jing; ZHANG, Hongying. Discovery and preliminary mechanism of 1-carbamoyl β -carbolines exhibiting antifungal activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 221, p. 113563, 2021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113563.

SHI, Buxi; CAO, Rihui; FAN, Wenxi; GUO, Liang; MA, Qin; CHEN, Xuemei; ZHANG, Guoxian; QIU, Liqin; SONG, Huacan. Design, synthesis and in vitro and in vivo antitumor activities of novel bivalent β -carboline. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 60, p. 10–22, fev. 2013. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.11.033.

SI, Chuan Ling; QIN, Pan Pan; LU, Yi Yuan; WU, Lei; WANG, Hai Hua; HUI, Lan Feng; LIU, Zhong; NI, Yong Hao. GC-MS analysis of chemical composition and free radical scavenging activity of *Elaeagnus angustifolia* bark. *Advanced Materials Research*, v. 183-185, p. 854-858, 2011. DOI: 10.4028/AMR.183-185.854.

SIMITHY, Johayra; FUANTA, Ngolui Rene; ALTURKI, Mansour; HOBRATH, Judith V.; WAHBA, Amir E.; PINA, Ivett; RATH, Jnanendra; HAMANN, Mark T.; DERUITER, Jack; GOODWIN, Douglas C.; CALDERÓN, Angela I. Slow-Binding Inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* Shikimate Kinase by Manzamine Alkaloids. *Biochemistry*, v. 57, n. 32, p. 4923–4933, 14 ago. 2018. DOI: 10.1021/acs.biochem.8b00231.

SINGH, Anurag Kumar; SINGH, Santosh Kumar; NANDI, Manmath Kumar; MISHRA, Gaurav; MAURYA, Anand; RAI, Arati; RAI, Gopal Kumar; AWASTHI, Rajendra; SHARMA, Bhupesh; KULKARNI, Giriraj T. *Berberine*: a plant-derived alkaloid with therapeutic potential to combat Alzheimer's disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 3, p. 154-170, 2019. DOI: 10.2174/1871524919666190820160053.

SLIMEN, Imed Belhadj; NAJAR, Taoufik; ABDERRABBA, Mohamed. Chemical and antioxidant properties of betalains. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Washington, v. 65, n. 4, p. 675-689, 2017. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04208.

SNYDER, Harold R.; HANSCH, Corwin H.; KATZ, Leon; PARMETER, Stanley M.; SPAETH, Earl C. The synthesis of derivatives of β -carboline. II. Syntheses from dl-tryptophan and aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, v. 70, n. 1, p. 219-221, 1948. DOI: 10.1021/ja01181a063.

SOARES, Débora B. S.; DUARTE, Lucienir P.; CAVALCANTI, André D.; SILVA, Fernando C.; BRAGA, Ariadne D.; LOPES, Miriam T. P.; TAKAHASHI, Jacqueline A.; VIEIRA-FILHO, Sidney A. *Psychotria viridis*: chemical constituents from leaves and biological properties. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 89, n. 2, p. 927-938, 2017. DOI: 10.1590/0001-3765201720160411.

SONG, Yuan-Ze; ZHANG, Juan; SONG, Qing-Jiang; ZHU, Wen-Hao; YUAN, Chao; WANG, Kai-Ming; JIANG, Cheng-Shi. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline derivatives as potential antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 109, p. 129822, 1 set. 2024. DOI: 10.1016/j.bmcl.2024.129822.

SUBBARAJU, Gottumukkala Venkata; KAVITHA, Jakka; RAJASEKHAR, Dodda; JIMENEZ, Jorge I. Jusbetonin, the first indolo[3,2-b]quinoline alkaloid glycoside, from *Justicia betonica*. *Journal of Natural Products*, Washington, DC, v. 67, n. 2, p. 461-462, 2004. DOI: 10.1021/np030392y.

SUSILO, Rudy; ROMMELSPACHER, Hans. Biosynthesis of β -carbolines. In: BOULTON, A. A.; MAITRE, L.; BIECK, P. R.; RIEDERER, P. (eds.). *Neuropsychopharmacology of the Trace Amines*. New York, NY: Humana Press, 1985. p. 141-151. DOI: 10.1007/978-1-4612-5010-4_12.

SZABÓ, Tímea; HAZAI, Viktor; VOLK, Balázs; SIMIG, Gyula; MILEN, Mátyás. First total synthesis of the β -carboline alkaloids trigonostemine A, trigonostemine B and a new synthesis of pityriacitrin and hyrtiosulawesine. *Tetrahedron Letters*, v. 60, n. 22, p. 1471-1475, 2019. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.04.044.

TATSUI, G. Über die Synthese von *Carbolinderivaten*. *Yakugaku Zasshi*, v. 48, n. 5, p. 453-459, 1928. DOI: 10.1248/yakushi1881.48.5_453.

TEWARI, Upasana; SHARMA, Divya; SRIVASTAVA, Shrey; KUMAR, Banoth Karan; FAHEEM; MURUGESAN, Sankaranarayanan. Anti-Tubercular Insights of Carbolines – A Decade Critique. *ChemistrySelect*, v. 6, n. 9, p. 2428–2445, 5 mar. 2021. DOI:10.1002/slct.202100181.

THOMAS, Jacqueline M.; ASHBOLT, Nicholas J. Do Free-Living Amoebae in Treated Drinking Water Systems Present an Emerging Health Risk? *Environmental Science & Technology*, v. 45, n. 3, p. 860–869, 1 fev. 2011. DOI: 10.1021/es102876y.

TOLKACHEV, Oleg N.; ABIZOV, Evgenii A.; ABIZOVA, Elena V.; MAL'TSEV, Sergei D. Phytochemical study of the bark of some plants of the Elaeagnaceae family as a natural source of β -carboline indole alkaloids. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 42, p. 630-632, 2008/2009. DOI: 10.1007/s11094-009-0196-0.

TONIN, Lilian Tatiani Düsman; PANICE, Manuela Ribeiro; NAKAMURA, Celso Vataru; ROCHA, Karin Juliane Pelizzaro; SANTOS, Adriana Oliveira dos; UEDA-NAKAMURA, Tânia; COSTA, Willian Ferreira da; SARRAGIOTTO, Maria Helena. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of novel N-alkyl-(1-phenylsubstituted- β -carboline)-3-carboxamides. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 64, n. 6, p. 386–389, 1 jul. 2010. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.02.006.

TSUCHIYA, Hironori. Comparative effects of α -, β -, and γ -carbolines on platelet aggregation and lipid membranes. *Journal of Toxicology*, 2011:151596, 2011. DOI: 10.1155/2011/151596.

UNGEMACH, F.; SOERENS, D.; WEBER, R.; DIPIERRO, M.; CAMPOS, O.; MOKRY, P.; COOK, J. M.; SILVERTON, J. V. General method for the assignment of stereochemistry of 1,3-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolines by carbon-13 spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, v. 102, n. 23, p. 6976–6984, nov. 1980. DOI: 10.1021/ja00543a012.

VALDEZ, Rodrigo Hinojosa; TONIN, Lilian Tatiani Düsman; UEDA-NAKAMURA, Tânia; FILHO, Benedito Prado Dias; MORGADO-DÍAZ, José Andrés; SARRAGIOTTO, Maria Helena; NAKAMURA, Celso Vataru. Biological activity of 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxamides against *Trypanosoma cruzi*. *Acta Tropica*, v. 110, n. 1, p. 7–14, 1 abr. 2009. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.11.008.

VALDEZ, Rodrigo Hinojosa; TONIN, Lilian Tatiani Düsman; UEDA-NAKAMURA, Tânia; SILVA, Sueli Oliveira; FILHO, Benedito Prado Dias; KANESHIMA, Edilson Nobuyoshi; YAMADA-OGATTA, Sueli Fumie; YAMAUCHI, Lucy Megumi; SARRAGIOTTO, Maria Helena; NAKAMURA, Celso Vataru. *In Vitro and In Vivo* Trypanocidal Synergistic Activity of N-Butyl-1-(4-Dimethylamino)Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydro- β -Carboline-3-Carboxamide Associated with Benznidazole. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 1, p. 507–512, jan. 2012. DOI: 10.1128/aac.05575-11.

VERMA, Vaijinath A.; SAUDANE, Anand R.; METI, Rajkumar S.; VENNAPU, Dushyanth R. Synthesis of novel *indolo*[3,2-*c*]isoquinoline derivatives bearing pyrimidine, piperazine rings and their biological evaluation and docking studies against COVID-19 virus main protease. *Journal of Molecular Structure*, v. 1229, art. 129829, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129829.

VILLANOVA, Bianca; NOVAK ROSSI, Giordano; LOPES GUERRA, Lorena Terene; BOUSO, José Carlos; HALLAK, Jaime Eduardo Cecílio; DOS SANTOS, Rafael Guimarães. Ayahuasca, pain, and inflammation: a systematic review of preclinical studies. *Psychoactives*, v. 4, n. 3, art. 24, 2025. DOI: 10.3390/psychoactives4030024.

VOLPATO, Hélito; DESOTI, Vânia Cristina; COGO, Juliana; PANICE, Manuela Ribeiro; SARRAGIOTTO, Maria Helena; SILVA, Sueli de Oliveira; UEDA-NAKAMURA, Tânia; NAKAMURA, Celso Vataru. The Effects of N -Butyl-1-(4-dimethylamino)phenyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxamide against *Leishmania amazonensis* Are Mediated by Mitochondrial Dysfunction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, p. 1–7, 2013. DOI: 10.1155/2013/874367.

VOLPATO, Hélito; DESOTI, Vânia Cristina; VALDEZ, Rodrigo Hinojosa; UEDA-NAKAMURA, Tânia; SILVA, Sueli de Oliveira; SARRAGIOTTO, Maria Helena; NAKAMURA, Celso Vataru. Mitochondrial Dysfunction Induced by N-Butyl-1-(4-Dimethylamino)Phenyl-1,2,3,4-Tetrahydro- β -Carboline-3-Carboxamide Is Required for Cell Death of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS ONE*, v. 10, n. 6, p. e0130652, 18 jun. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0130652.

WALTON, Jeffrey G. A.; PATTERSON, Stephen; LIU, Gu; HARALDSEN, Jeralyn D.; HOLLICK, Jonathan J.; SLAWIN, Alexandra M. Z.; WARD, Gary E.; WESTWOOD, Nicholas J. Synthesis and biological evaluation of functionalised tetrahydro- β -carboline analogues as inhibitors of *Toxoplasma gondii* invasion. *Organic & Biomolecular Chemistry*, v. 7, n. 15, p. 3049–3060, 15 jul. 2009. DOI: 10.1039/B902319D.

WANG, Ming; LI, Xiaoyu; ZHANG, Lihong; LIU, Qiang; ZHANG, Rui; LI, Renjie; ZHAO, Yuhan. Neferine ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through regulating the AMPK pathway. *Phytomedicine*, v. 114, art. 154798, 2023. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154798.

WANG, Zhi-Wei; ZHANG, Jian-Pei; WEI, Qi-Hua; LU, Zhi-Ying; JIA, Xiao-Hong; ZHAO, Xiao-Dong; WANG, Xiao-Jun. Monoterpene indole alkaloids from the roots of *Alstonia rupestris* and their anti-inflammatory activity. *Fitoterapia*, v. 171, art. 105689, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.fitote.2023.105689.

WANG, Zi-Xuan; XIANG, Jia-Chen; CHENG, Yan; WU, An-Xin. Direct biomimetic synthesis of β -carboline alkaloids from two amino acids. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 83, n. 19, p. 12247-12254, 2018. DOI: 10.1021/acs.joc.8b01668.

WARNER, Digby Francis; BARCZAK, Amy Kathryn; GUTIERREZ, Maximiliano Gabriel; MIZRAHI, Valerie. *Mycobacterium tuberculosis* biology, pathogenicity and interaction with the host. *Nature Reviews Microbiology*, v. 23, p. 788-804, 30 jun. 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01201-x.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*, v. 36, n. 24, p. 3408–3410, 7 jun. 2018. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2025. *Genebra: Organização Mundial da Saúde*, 2025. 74 p. ISBN 978-92-4-011692-4. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924>. Acesso em: 03/12/2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The End TB strategy. *Geneva: World Health Organization, 2015*. WHO Reference Number: WHO/HTM/TB/2015.19. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-TB-2015.19>. Acesso em: 03/12/2025.

WU, Guiyun; WANG, Wenhong; LI, Fulian; XU, Chenlu; ZHOU, Yue; LI, Zhurui; LIU, Bingqian; SHAO, Lihui; CHEN, Danping; BAI, Song; WANG, Zhenchao. Design, synthesis and biological activity evaluation of β -carboline derivatives containing nitrogen heterocycles. *Molecules*, v. 29, n. 21, p. 5155, 2024. DOI: 10.3390/molecules29215155.

XIE, Tian-Zhen; ZHAO, Yun-Li; WANG, Huan; CHEN, Yi-Chi; WEI, Xin; WANG, Zhao-Jie; HE, Ying-Jie; ZHAO, Li-Xing. New steroidal alkaloids with anti-inflammatory and analgesic effects from *Veratrum grandiflorum*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 293, art. 115290, 2022. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115290.

XU, Dan; XU, Zhi. Indole alkaloids with potential anticancer activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 21, p. 1938-1949, 2020. DOI: 10.2174/1568026620666200622150325.

XU, Tian; LI, Wei; ZHANG, Xiaowei; LIU, Jun; ZHANG, Yongsheng; WANG, Xueqing; LI, Zhen; WANG, Hao; LI, Jianguo. Synthesis and biological evaluation of marine alkaloid derivatives with promising anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 168, p. 293-300, 15 abr. 2019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.019.

YANG, Yang; GUO, Ju; LIU, Yancheng. Recent advances in the total synthesis and structural modification of Ecteinascidin-743. *Bioorganic Chemistry*, v. 165, art. 109047, 2025. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.109047.

YAO, Lan; LV, Jian Hua; PAN, Mei Chen; XING, Lei; WANG, Lu Peng; LI, Chang-Tian; LIU, Shu-Yan; LI, Yu. Two new compounds from edible mushroom *Sarcomyxa edulis*. *Natural Product Research*, v. 37, n. 9, p. 1-7, 2022. DOI: 10.1080/14786419.2021.2023146.

YIN, Wenyuan; MAJUMDER, Samarpan; CLAYTON, Terry; PETROU, Steven; VANLINN, Michael L.; NAMJOSHI, Ojas A.; MA, Chunrong; CROMER, Brett A.; ROTH, Bryan L.; PLATT, Donna M.; COOK, James M. Design, synthesis, and subtype selectivity of 3,6-disubstituted β -carbolines at Bz/GABA(A)ergic receptors. SAR and studies directed toward agents for treatment of alcohol abuse. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, n. 21, p. 7548-7564, 1 nov. 2010. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.08.049.

YOKOYAMA, Ryo. Evolution of aromatic amino acid metabolism in plants: a key driving force behind plant chemical diversity in aromatic natural products. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 379, art. 20230352, 2024. DOI: 10.1098/rstb.2023.0352.

YUAN, Hai-Lian; ZHAO, Yun-Li; QIN, Xu-Jie; LIU, Ya-Ping; YU, Hao-Fei; ZHU, Pei-Feng; JIN, Qiong; YANG, Xing-Wei; LUO, Xiao-Dong. Anti-inflammatory and analgesic activities of *Neolamarckia cadamba* and its bioactive monoterpene indole alkaloids. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 260, p. 113103, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113103.

ZENG, Yong; ZHANG, Yaomou; WENG, Qunfang; HU, Meiyong; ZHONG, Guohua. Cytotoxic and insecticidal activities of derivatives of harmine, a natural insecticidal component isolated from *Peganum harmala*. *Molecules*, v. 15, n. 11, p. 7775-7791, 2010. DOI: 10.3390/molecules15117775.

ZENG, Yong; ZHANG, Yaomou; WENG, Qunfang; HU, Meiyong; ZHONG, Guohua. Cytotoxic and insecticidal activities of derivatives of harmine, a natural insecticidal component isolated from *Peganum harmala*. *Molecules*, v. 15, n. 11, p. 7775-7791, 2010. DOI: 10.3390/molecules15117775.

ZHANG, Haiming; LAROCK, Richard C. Synthesis of β - and γ -Carbolines by the Palladium-Catalyzed Iminoannulation of Internal Alkynes. *Organic Letters*, v. 3, n. 20, p. 3083–3086, 1 out. 2001. DOI: 10.1021/ol010124w.

ZHANG, Hong; ZHANG, Ronghong; WANG, Lixia; LI, Yongjun; LIAO, Shanggao; ZHOU, Meng. Synthesis strategies for α -, β -, γ - and δ -carbolines. *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 10, n. 4, p. 429-461, 2021. DOI: 10.1002/ajoc.202000690.

ZHANG, Yuheng; XU, Xizhan; WEI, Zhenyu; CAO, Kai; ZHANG, Zijun; LIANG, Qingfeng. The global epidemiology and clinical diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis. *Journal of Infection and Public Health*, v. 16, n. 6, p. 841–852, 1 jun. 2023. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.03.020.

ZHANG, Zhi-Jun; DONG, Shu-Wei; GAO, Dan-Dan; DU, Xin-Ye; XIE, Yan-Qing; XIA, Xue-Shan; LI, Rong-Tao. Unusual matrine-adenine hybrids isolated from *Sophora davidii* and their inhibitory effects on human cytomegalovirus. *Phytochemistry*, v. 190, art. 112842, out. 2021. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112842.

ZHAO, Chengcheng; ZHANG, Chungang; HE, Fan; ZHANG, Wen; LENG, Aijing; YING, Xixiang. Two new alkaloids from *Portulaca oleracea* L. and their bioactivities. *Fitoterapia*, v. 136, art. 104166, 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.05.005.

ZWERLING, Alice; BEHR, Marcel A.; VERMA, Aman; BREWER, Timothy F.; MENZIES, Dick; PAI, Madhukar. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. *PLOS Medicine*, v. 8, n. 3, p. e1001012, 22 mar. 2011. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001012.

APÊNDICE A - ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Figura A1 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1a**.

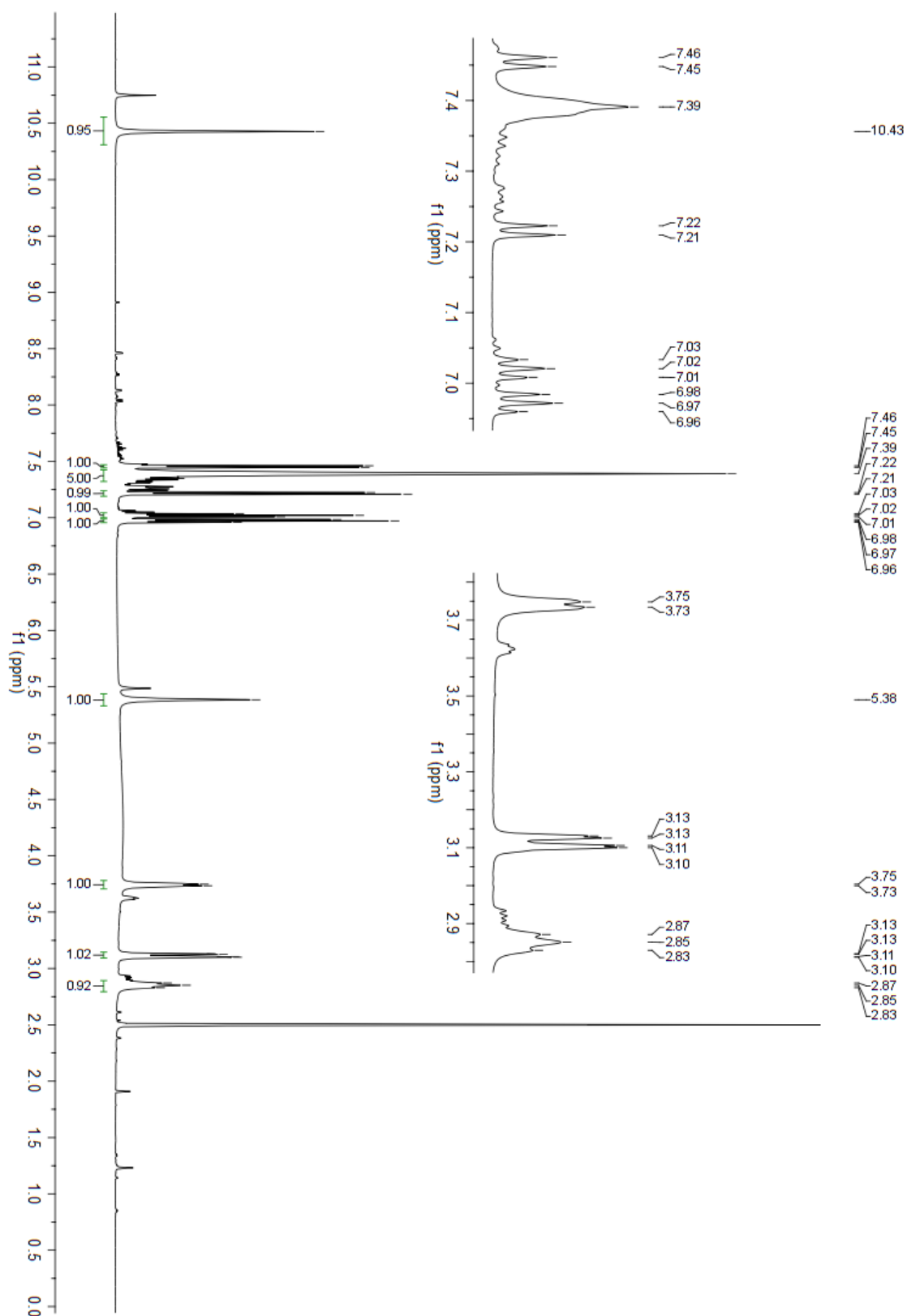


Figura A2 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1a**.

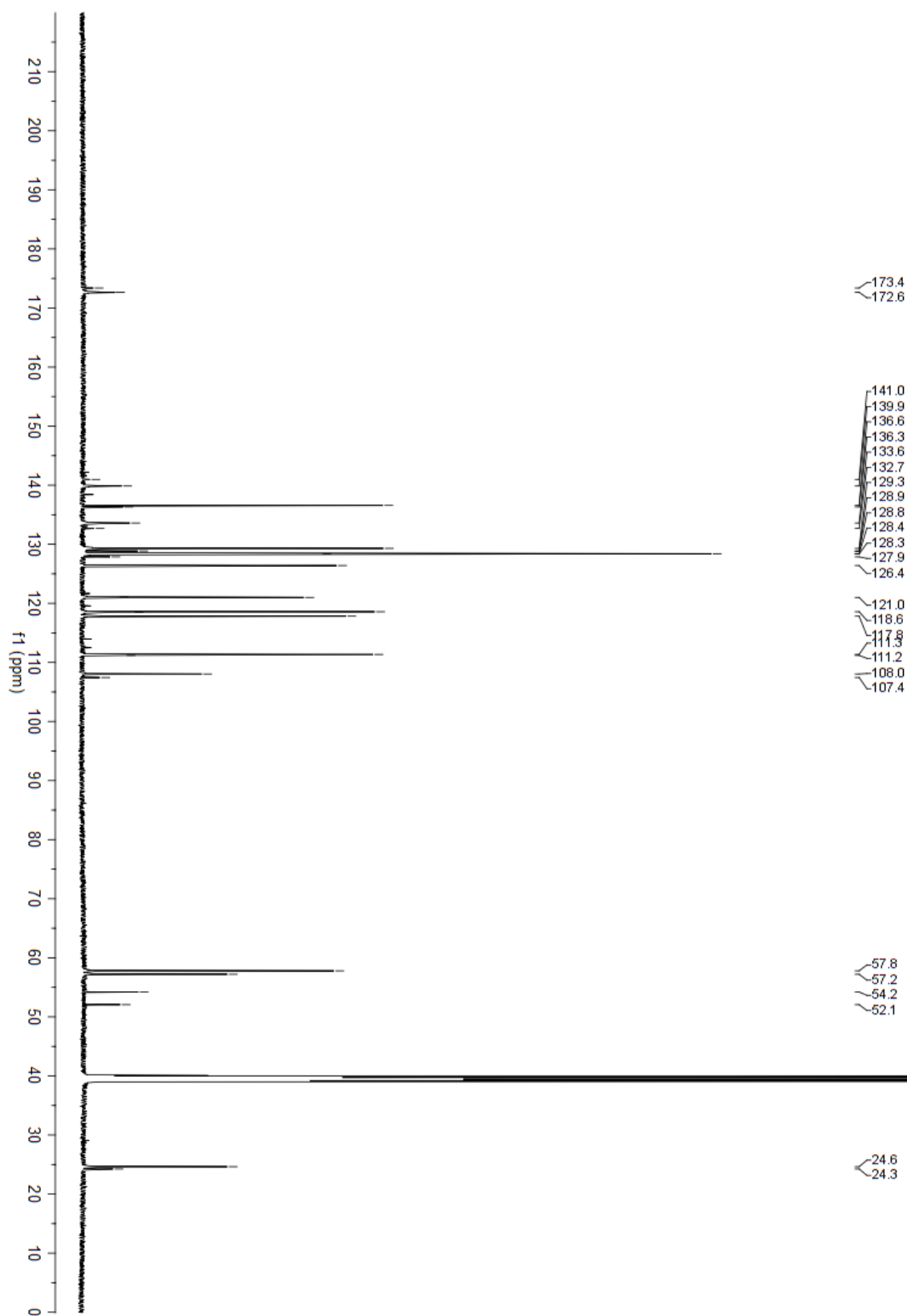


Figura A3 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1b**.

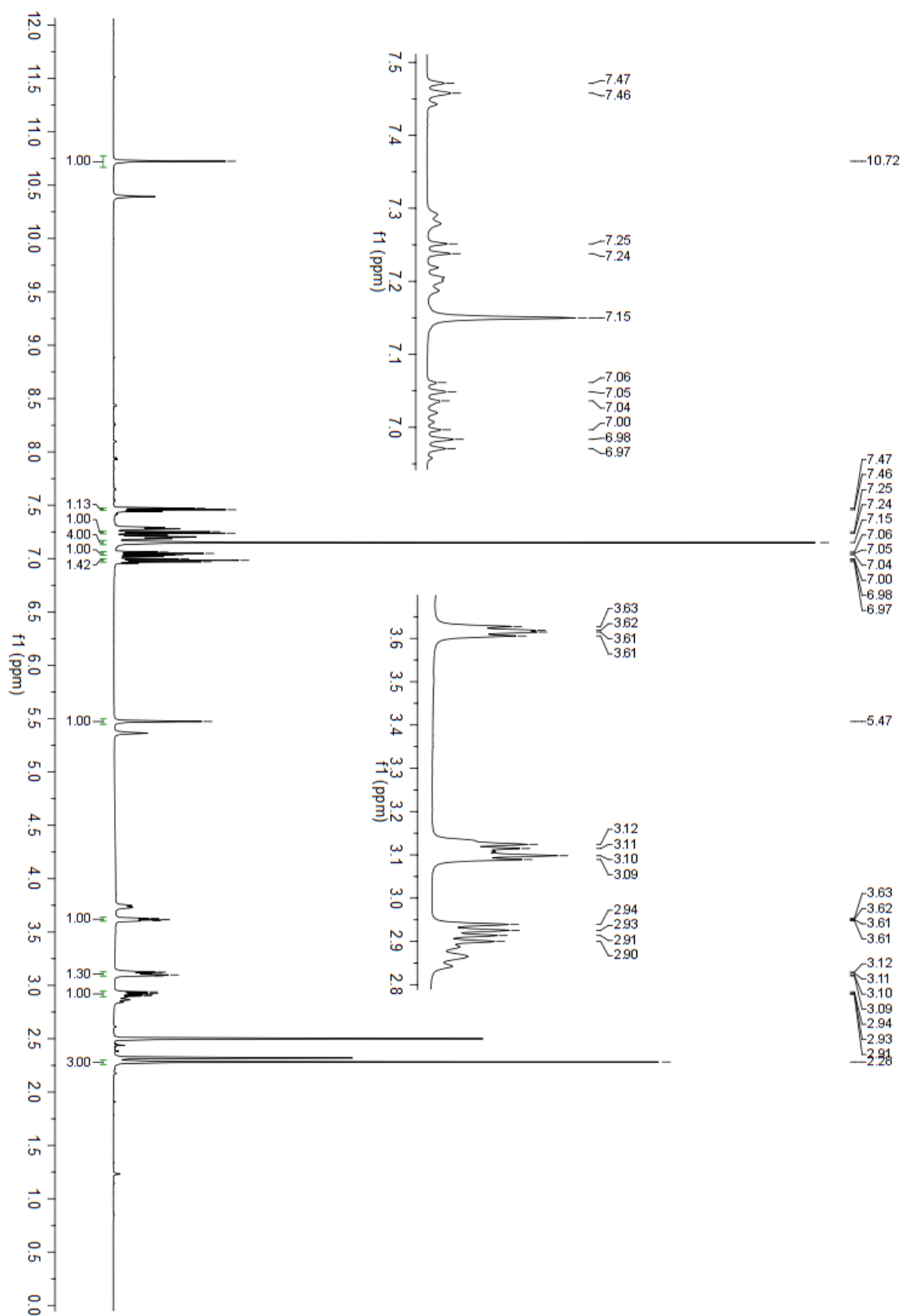


Figura A4 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1b**.

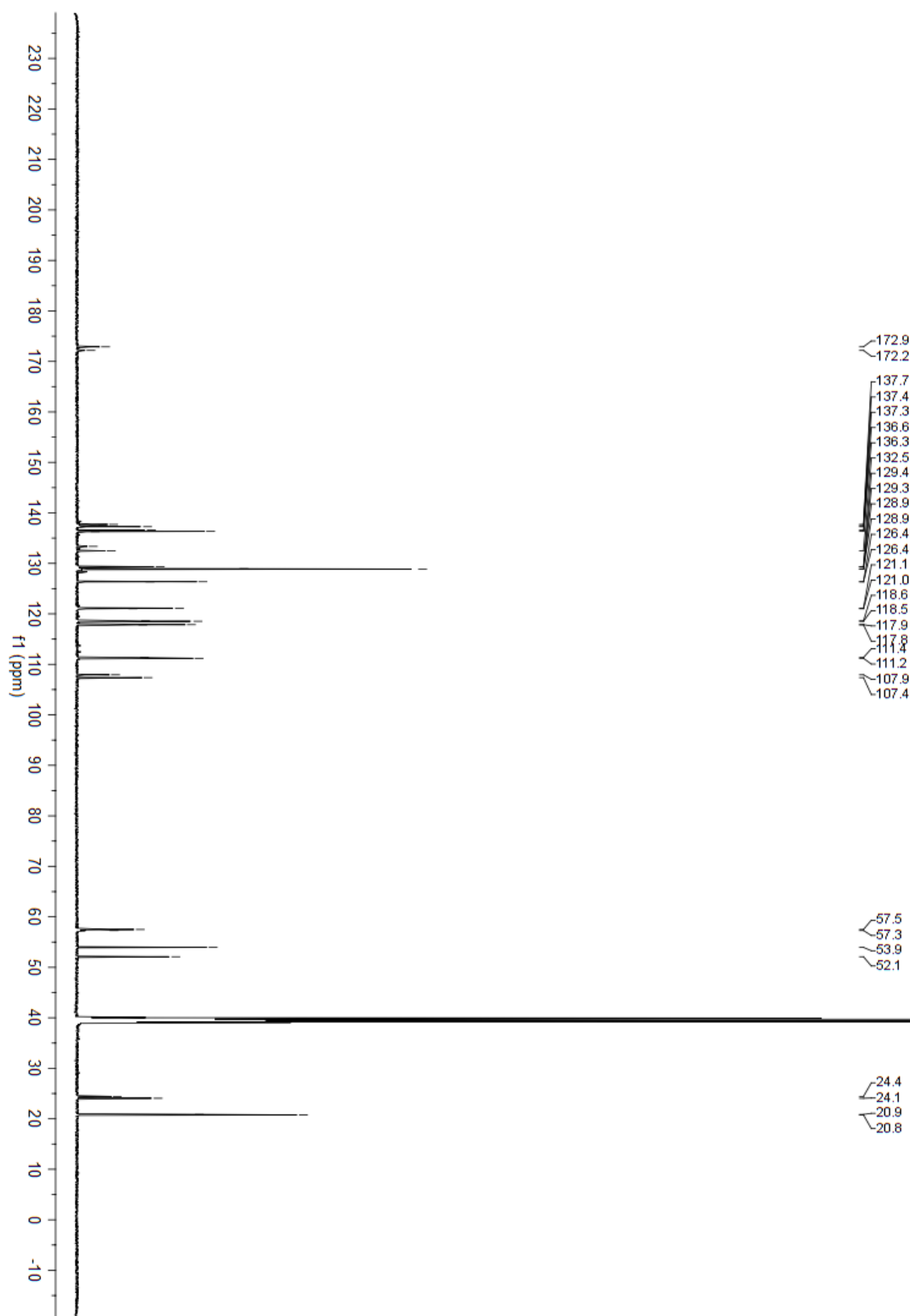


Figura A5 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1c**.

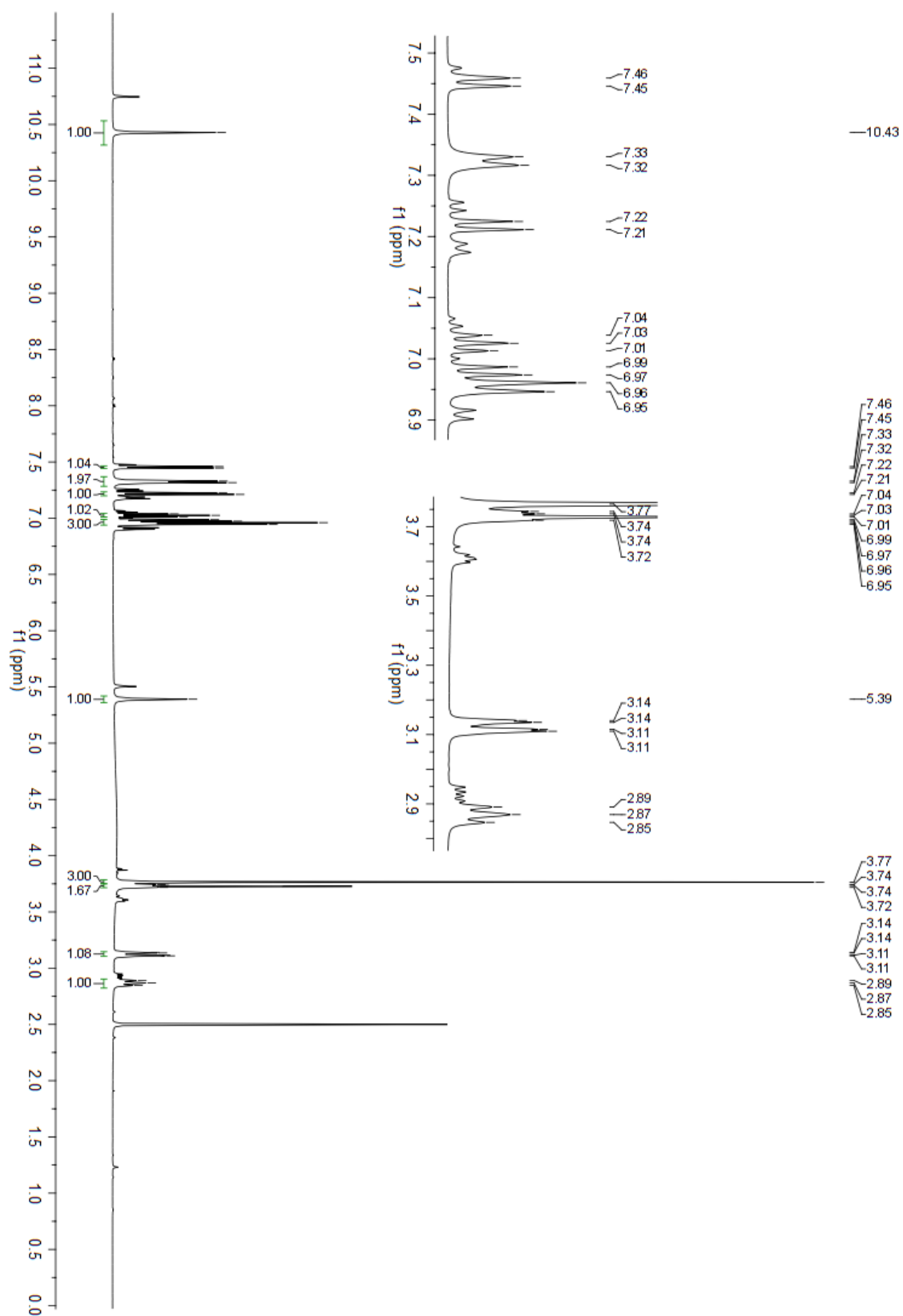


Figura A6 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1c**.

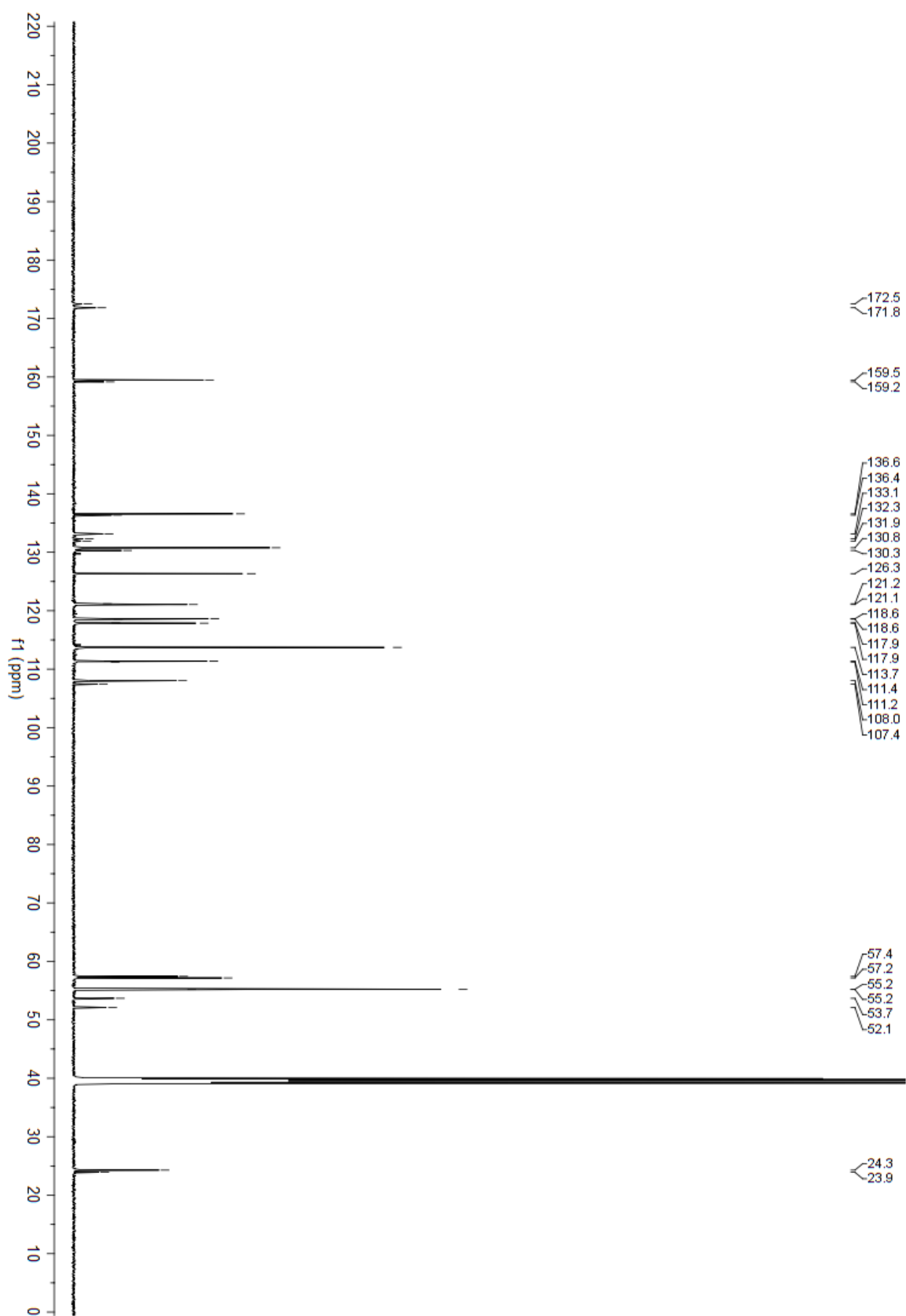


Figura A7 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1d**.

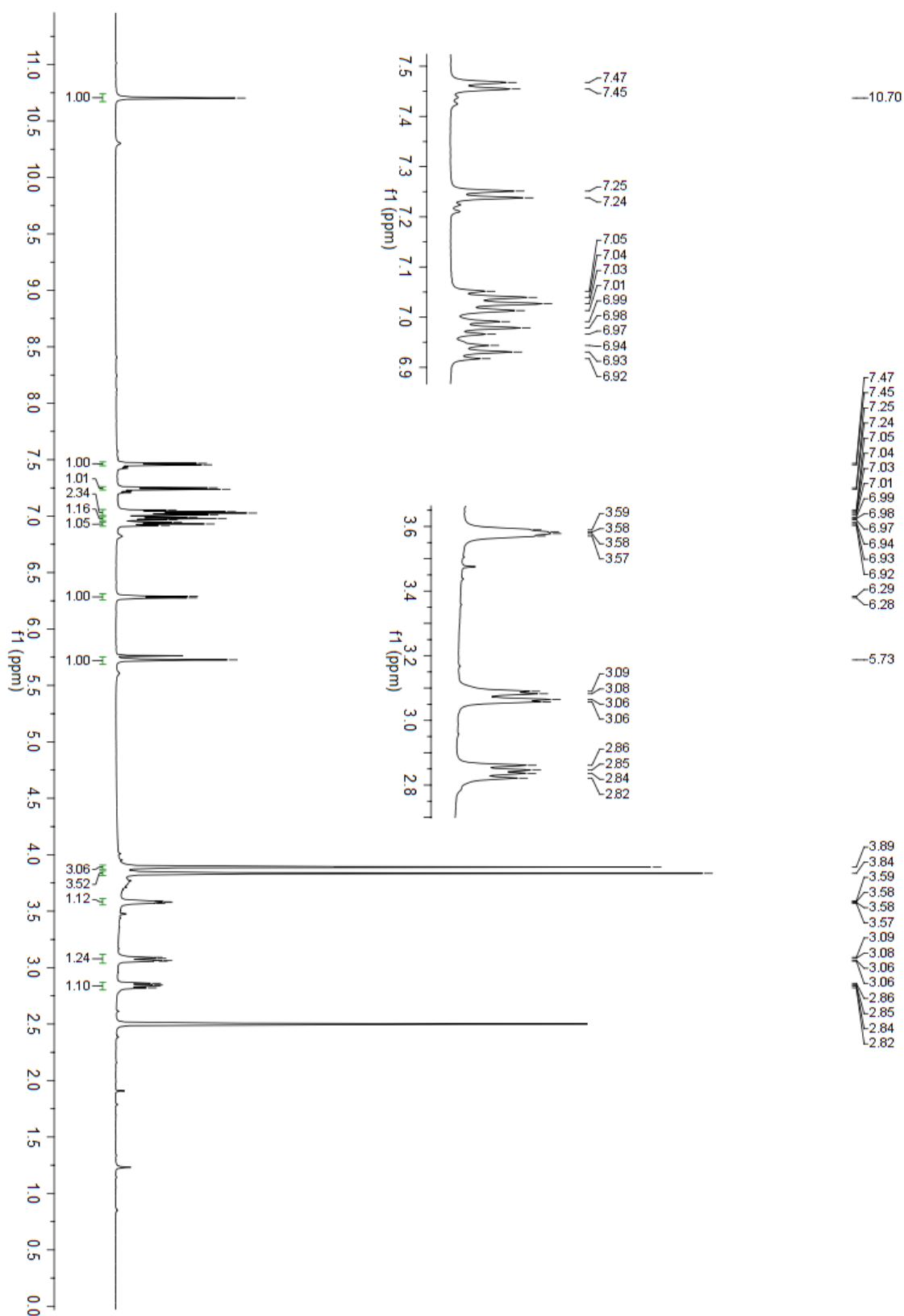


Figura A8 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1d**.

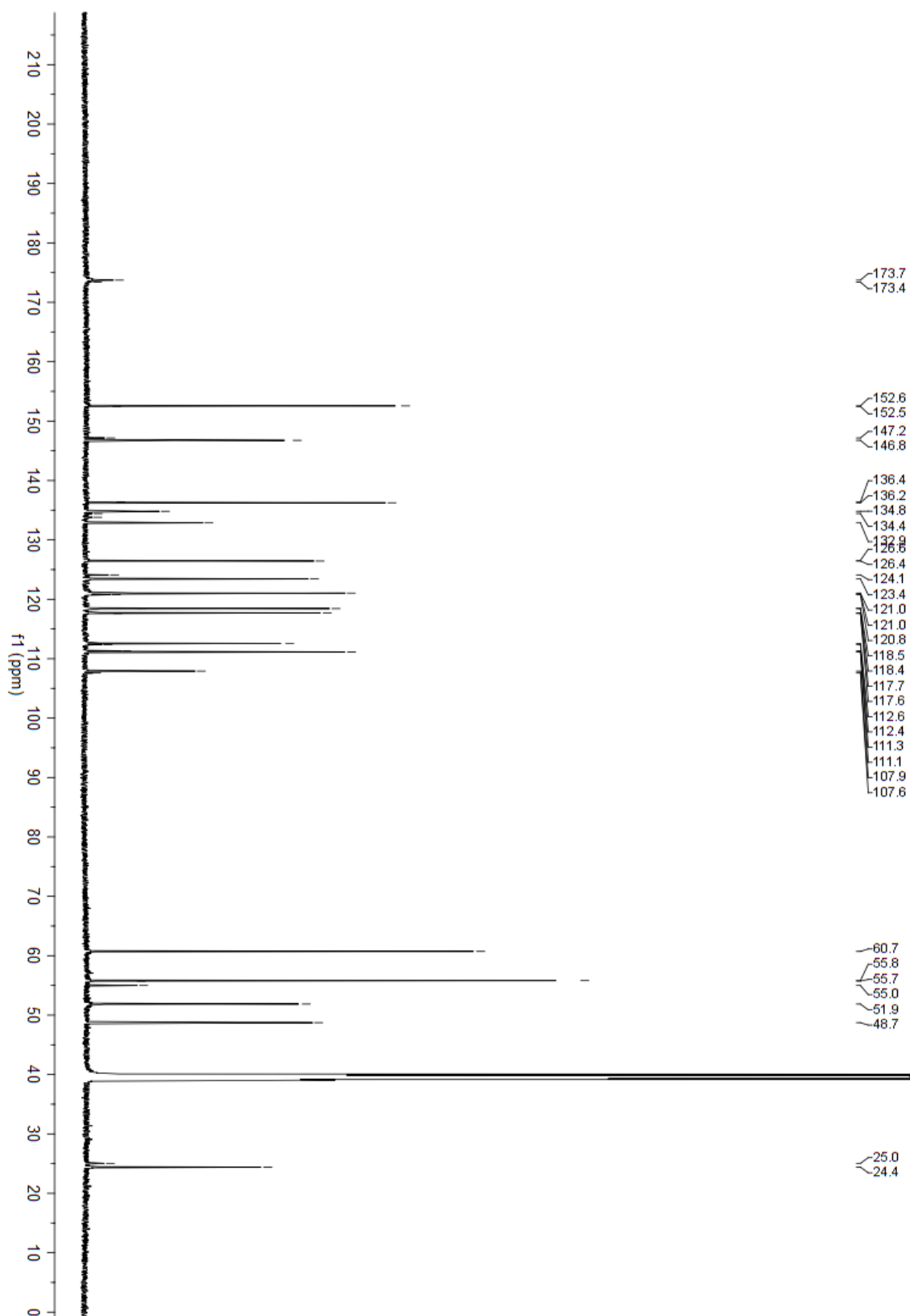


Figura A9 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1e**.

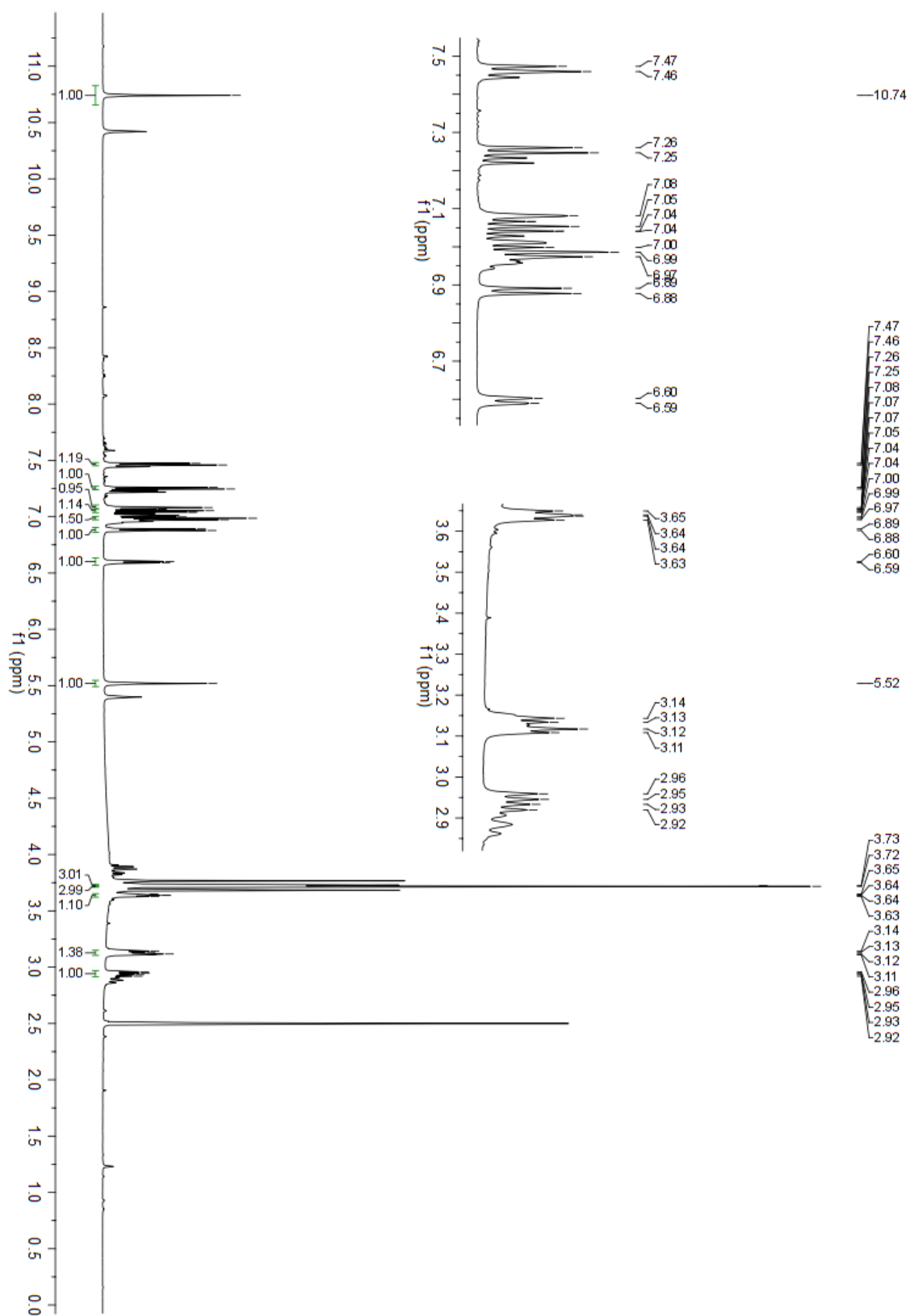


Figura A10 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1e**.

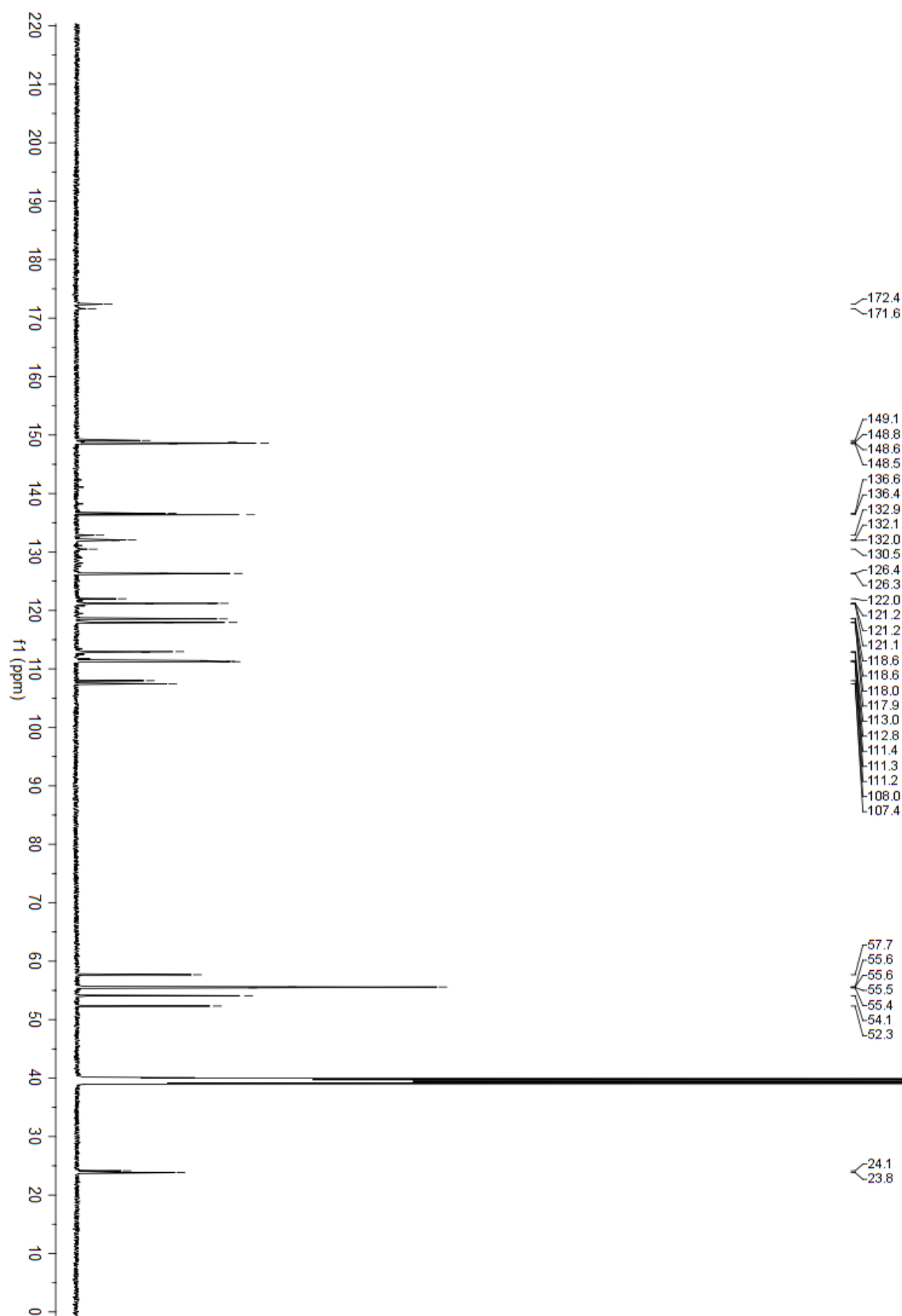


Figura A12 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1f**.

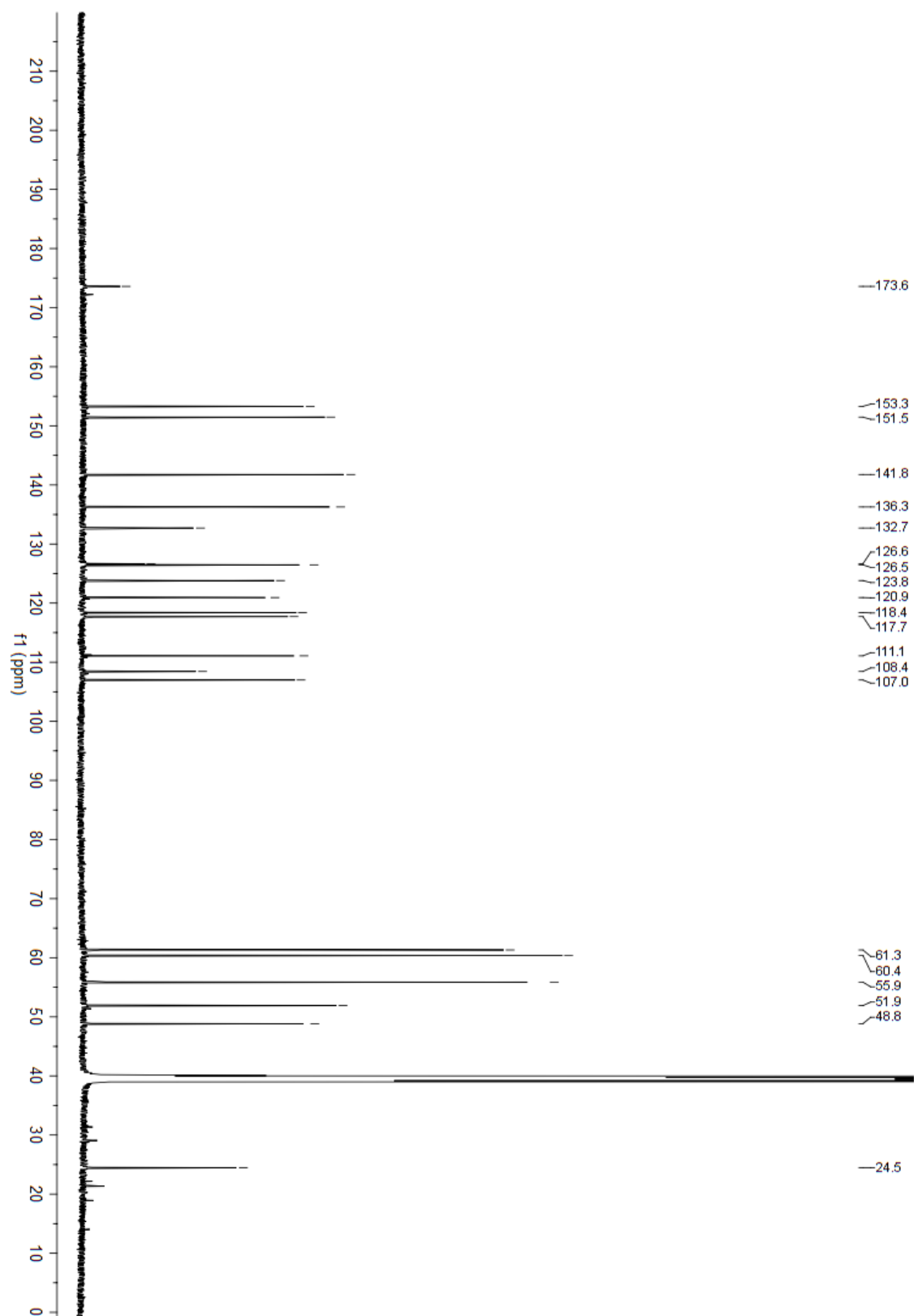


Figura A13 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1g**.

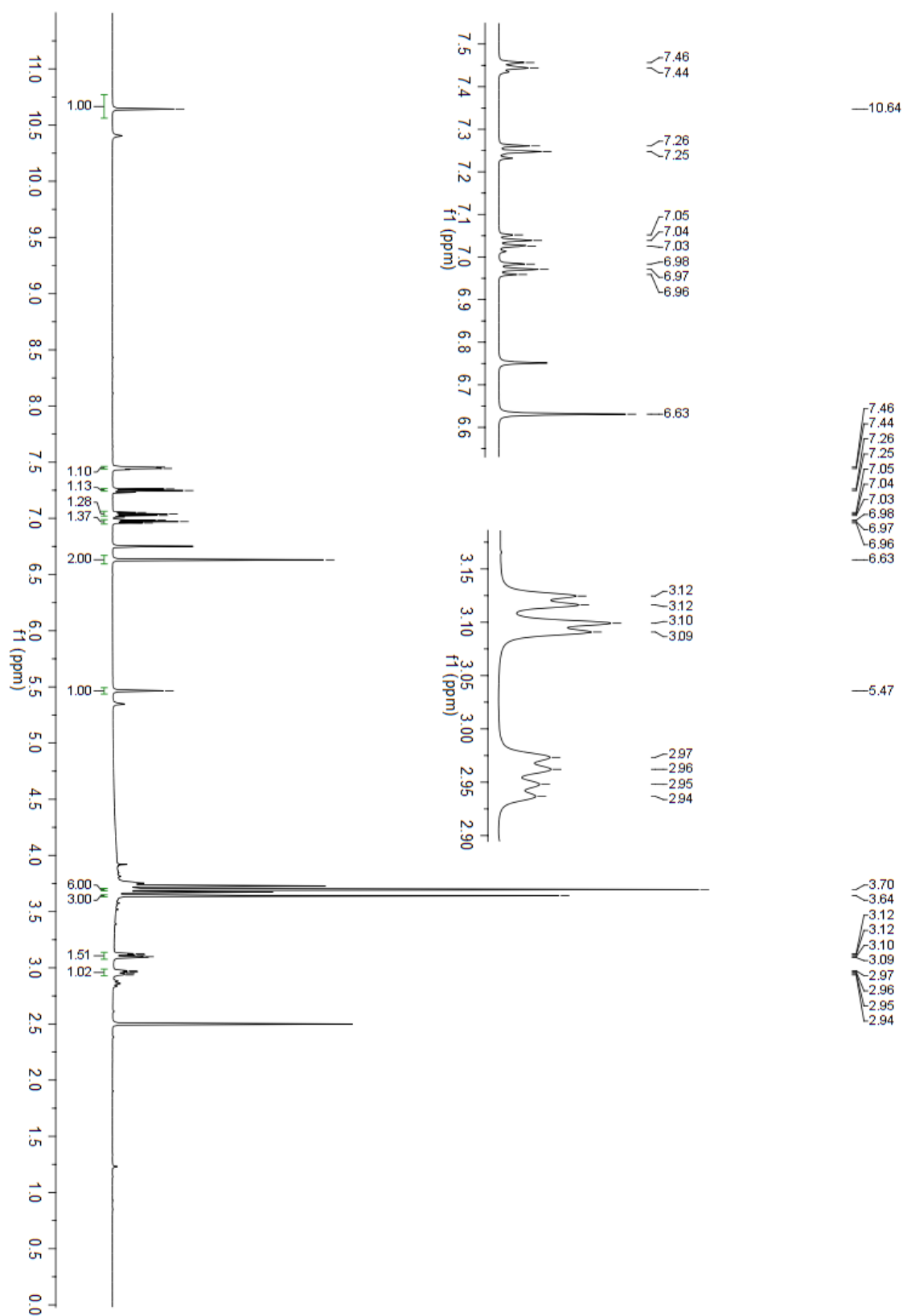


Figura A14 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1g**.

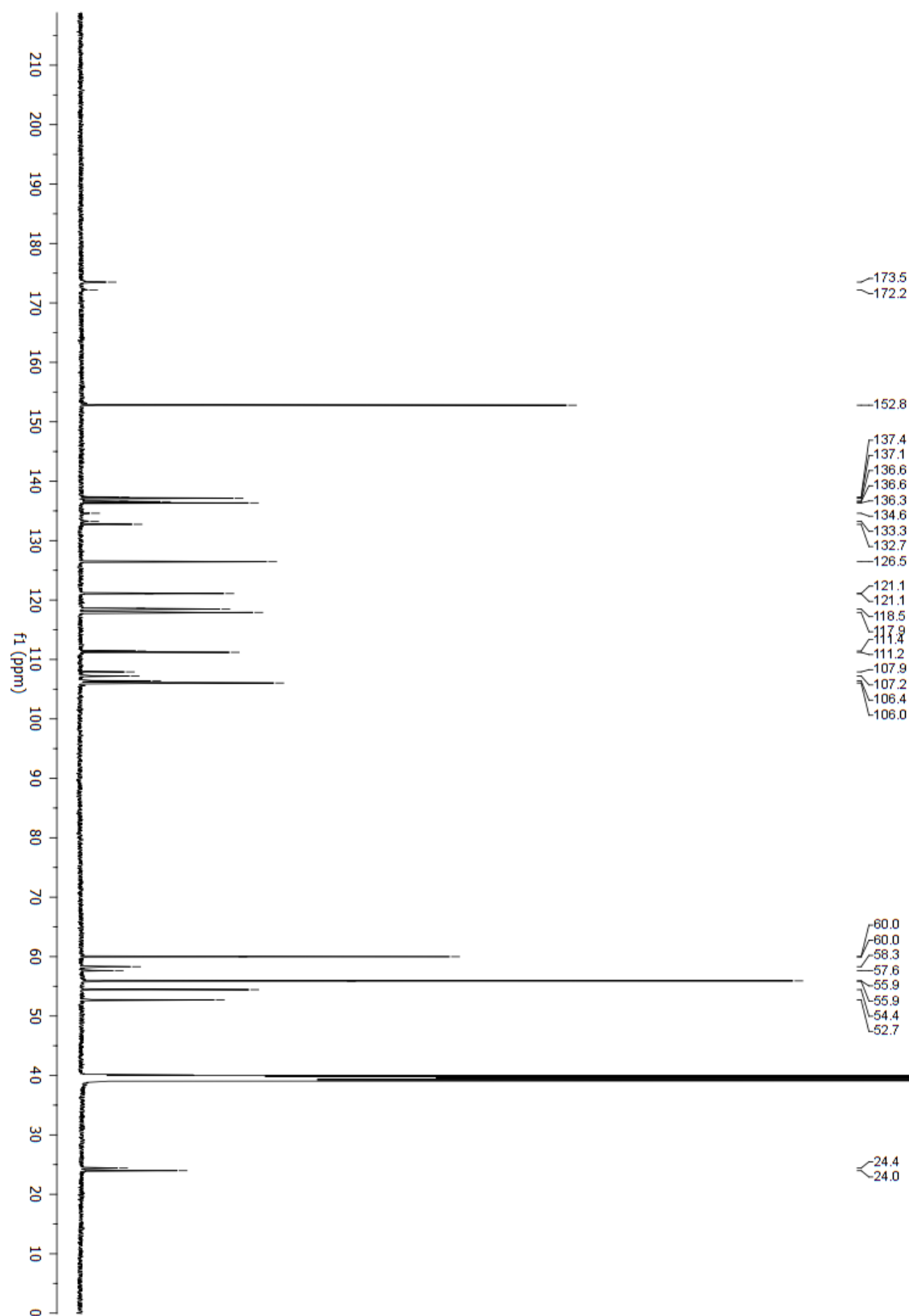


Figura A15 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1h**.

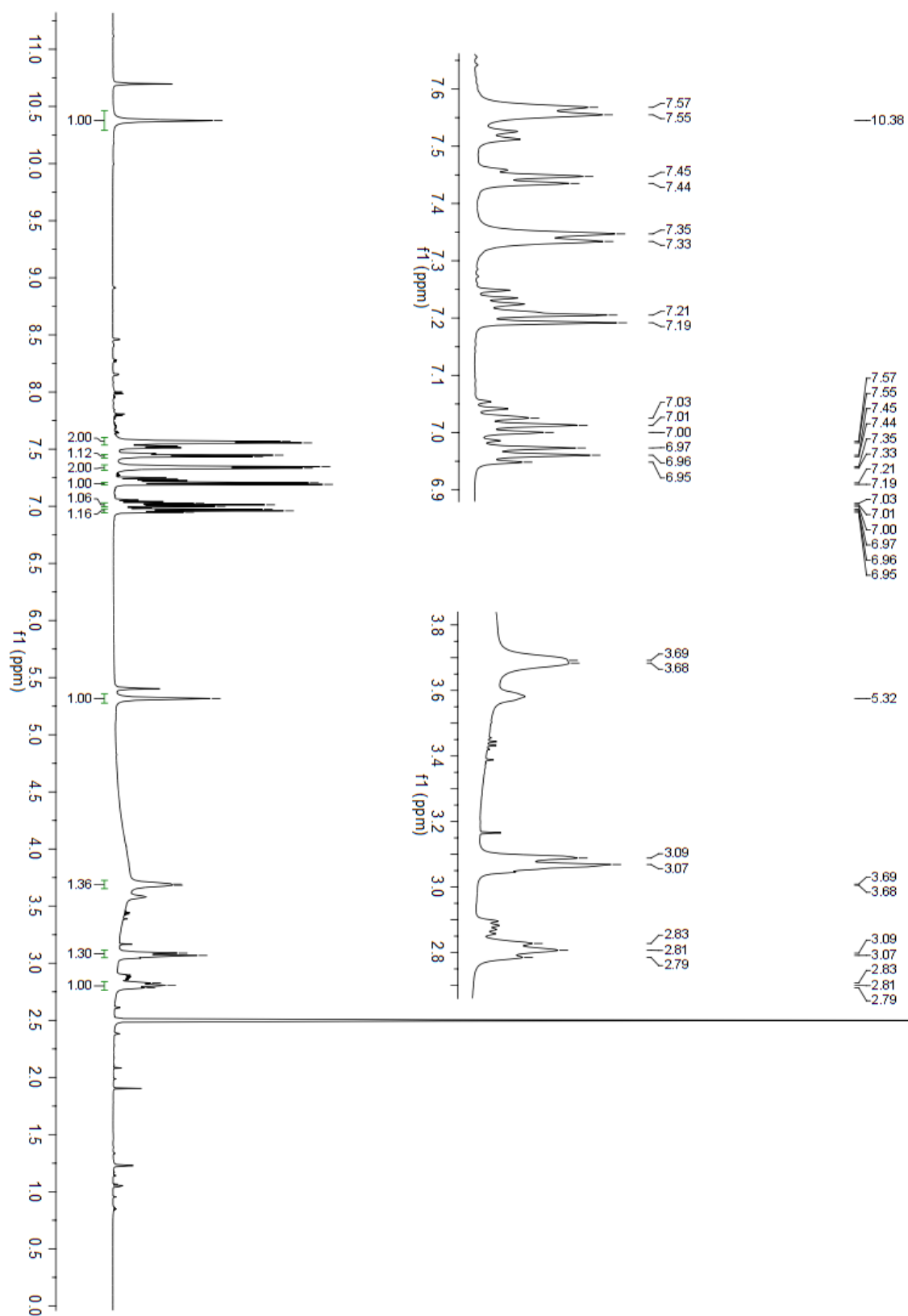


Figura A16 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1h**.

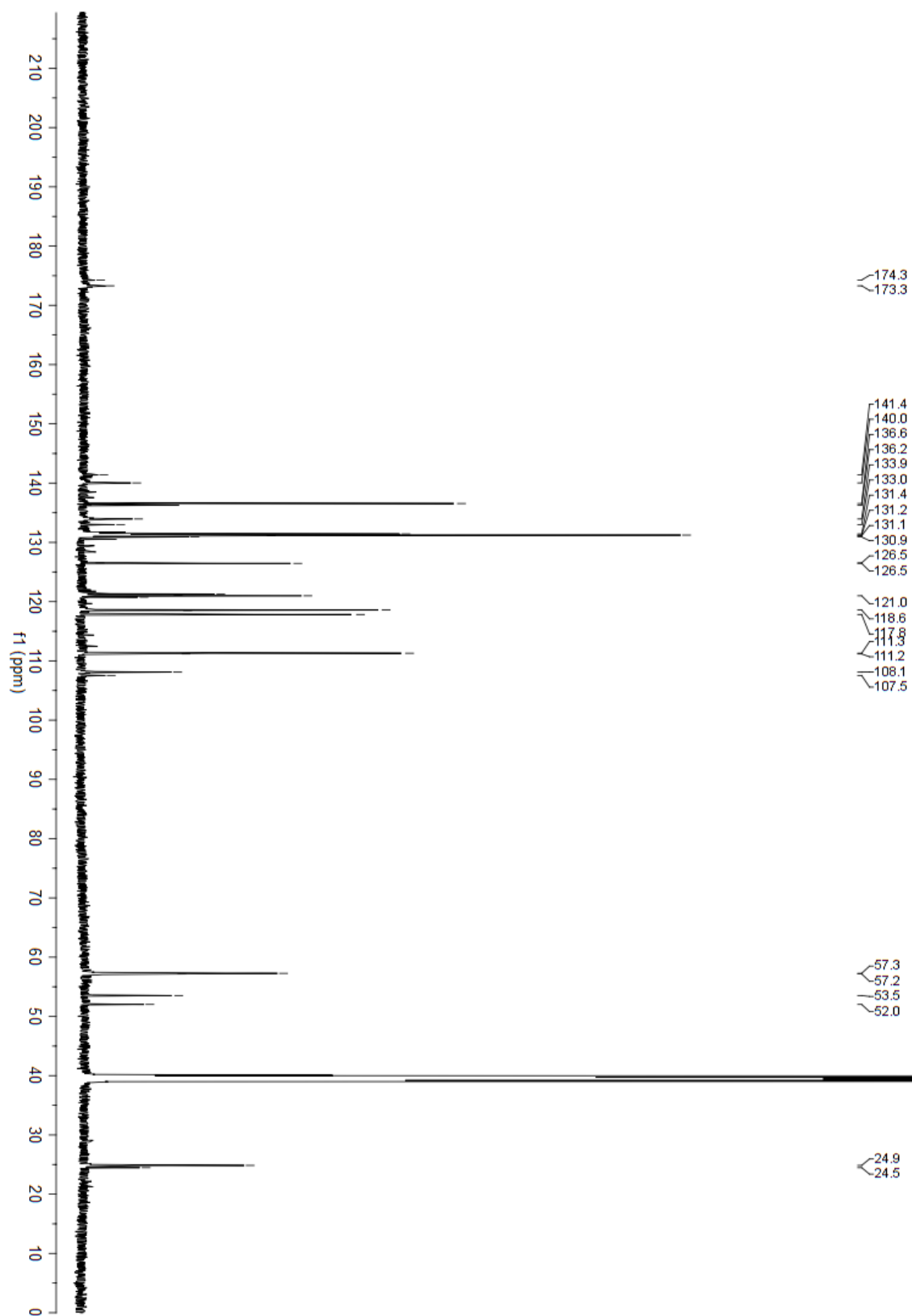


Figura A17 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1i**.

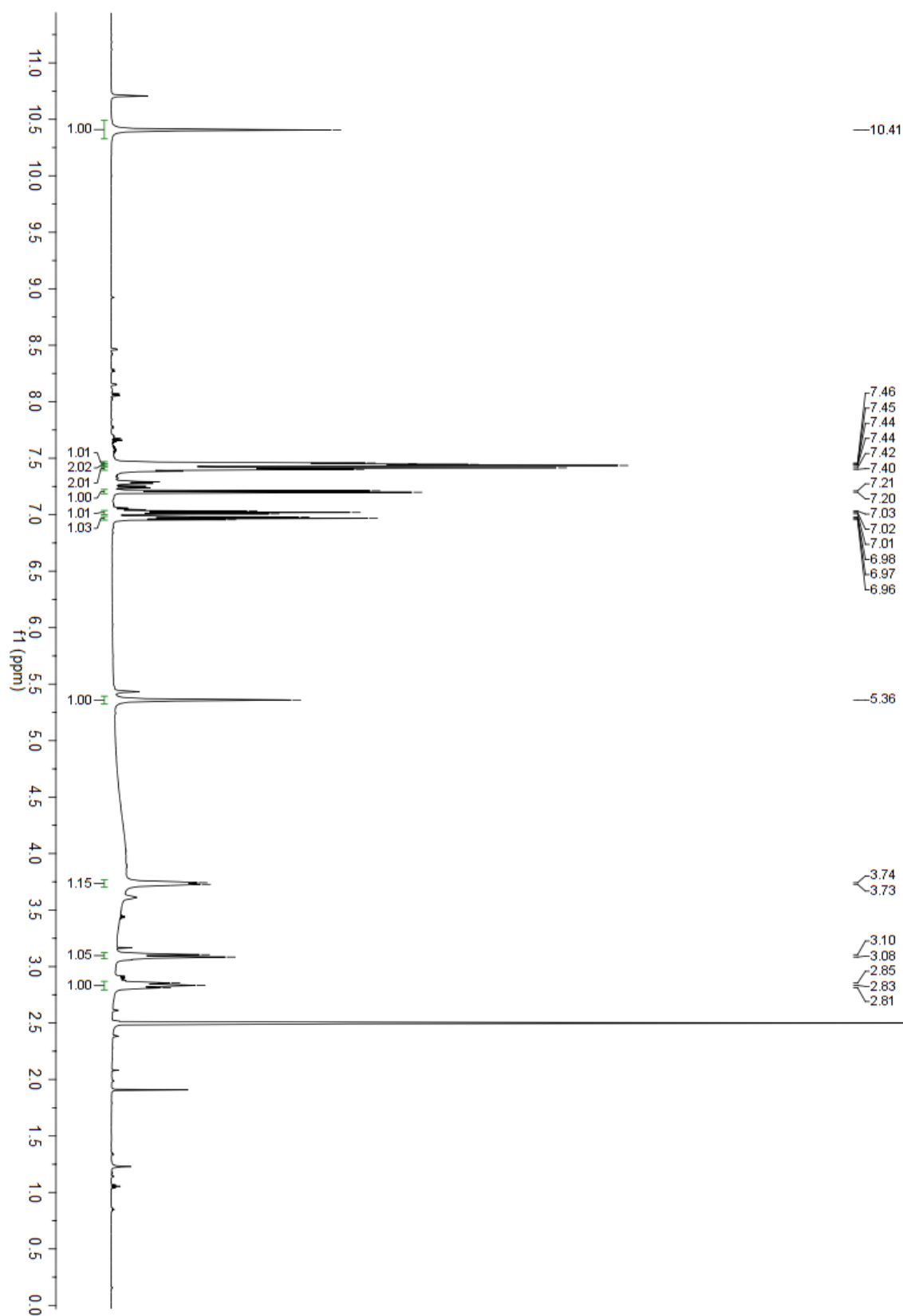


Figura A18 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1i**.

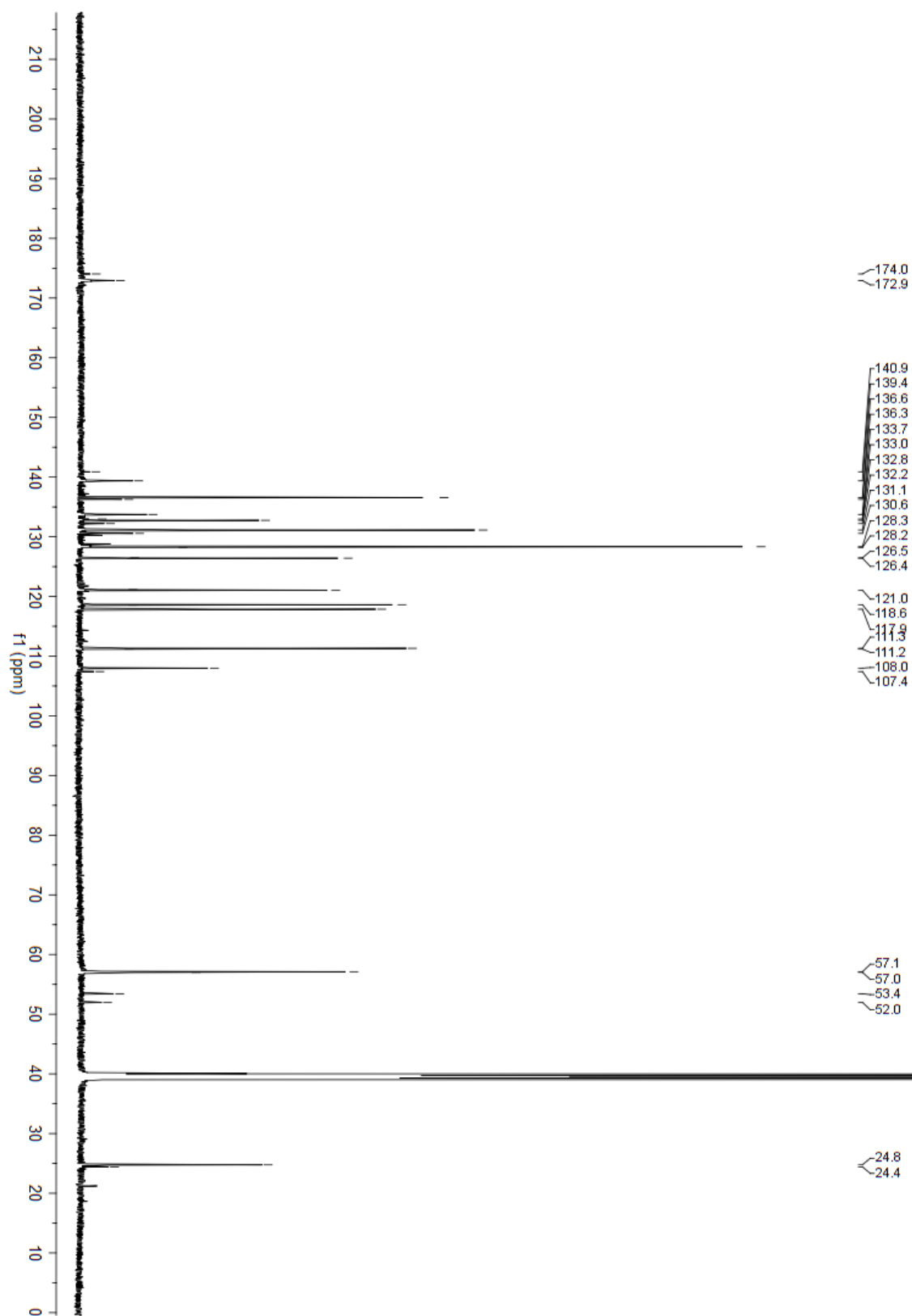


Figura A19 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1j**.

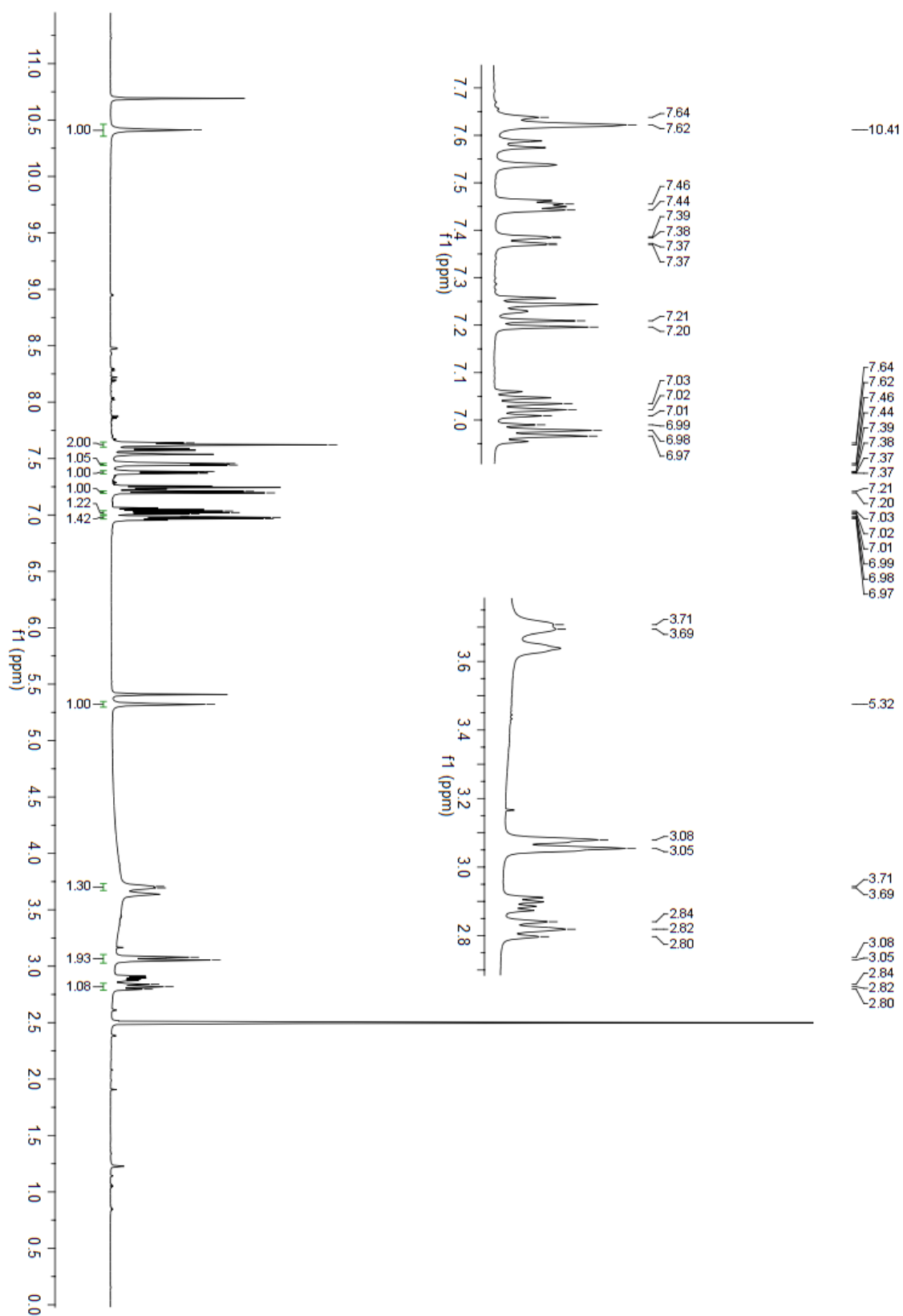


Figura A20 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1j**.

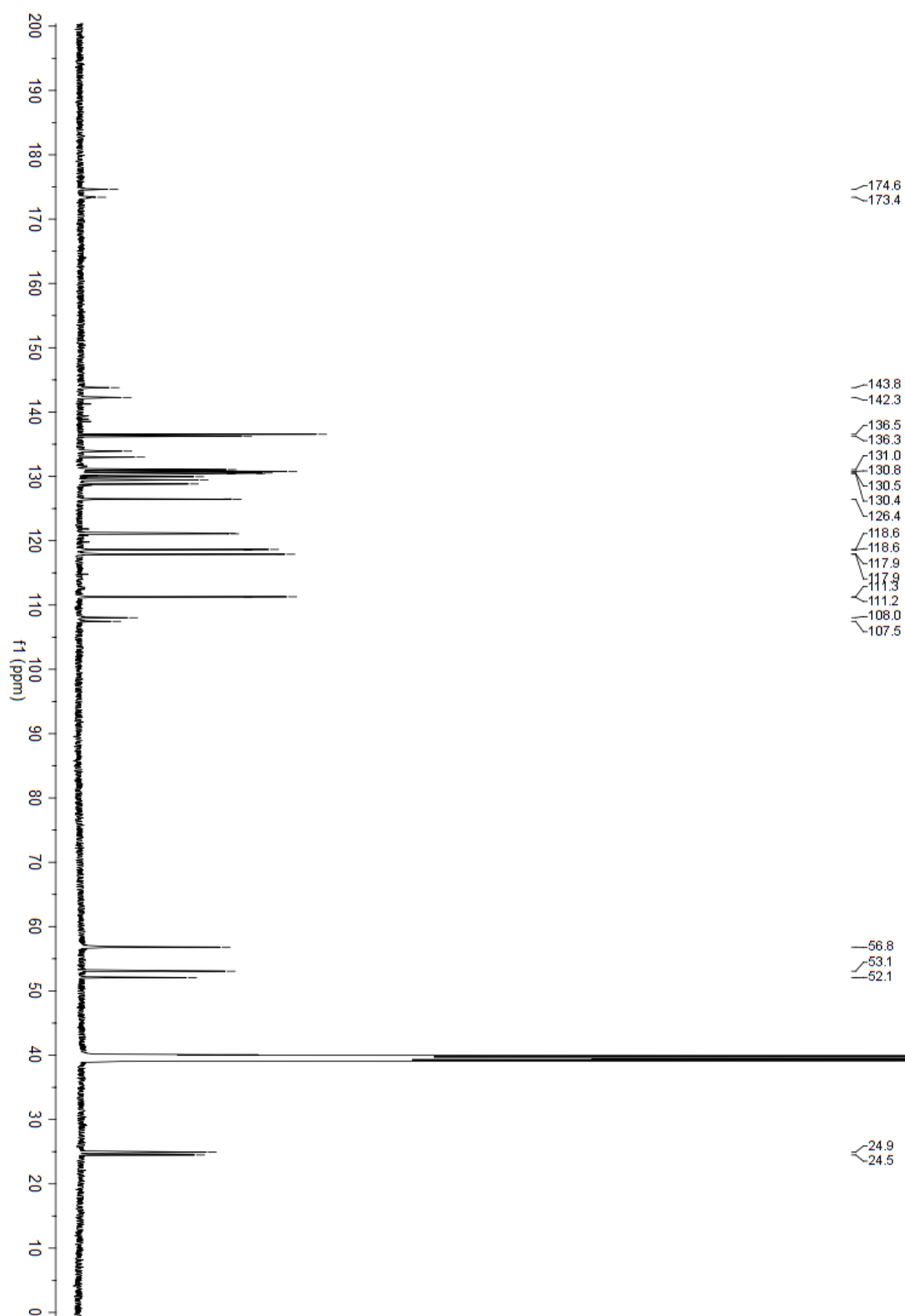


Figura A21 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 da mistura diastereoisomérica **1k**.

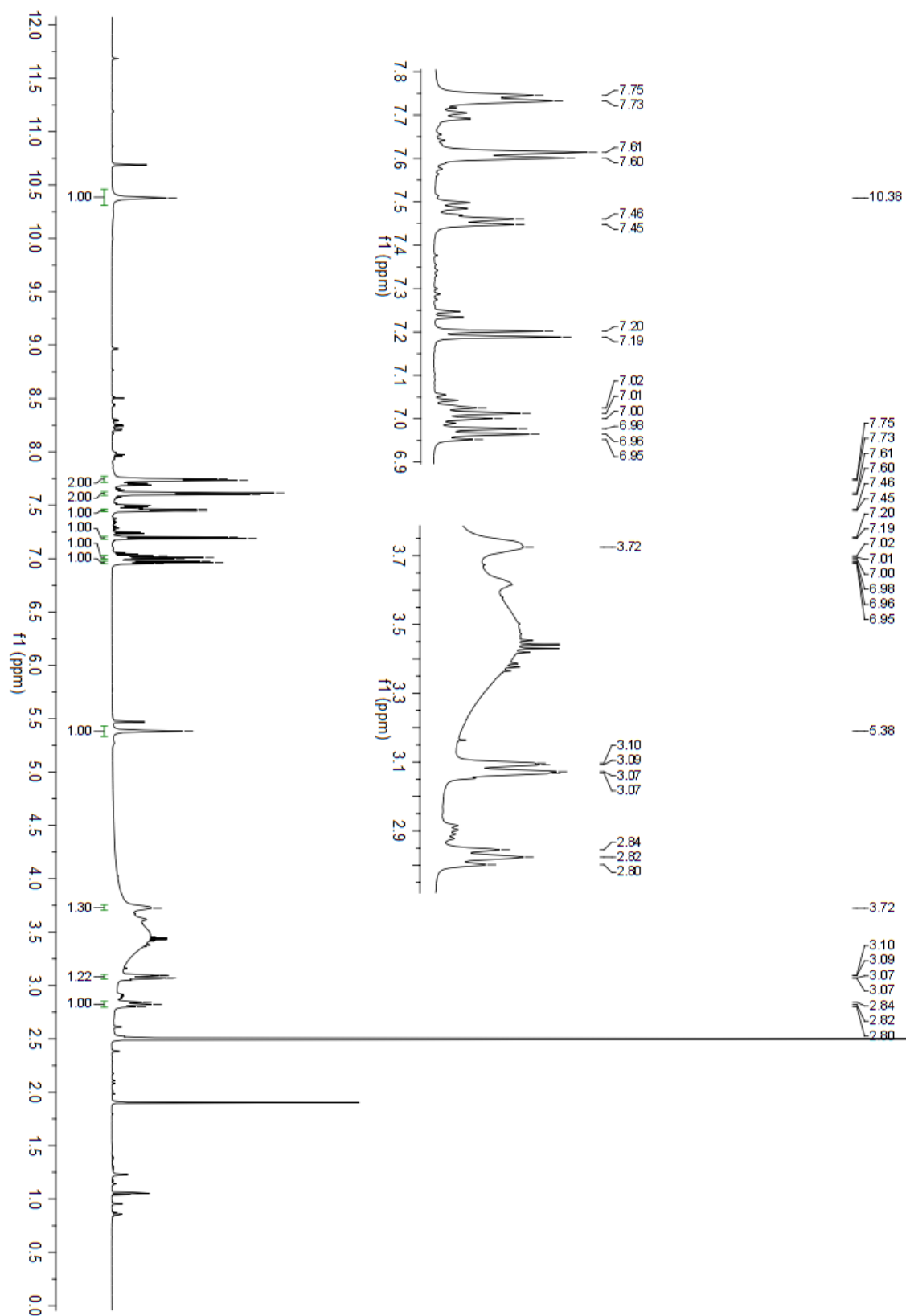


Figura A22 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 da mistura diastereoisomérica **1k**.

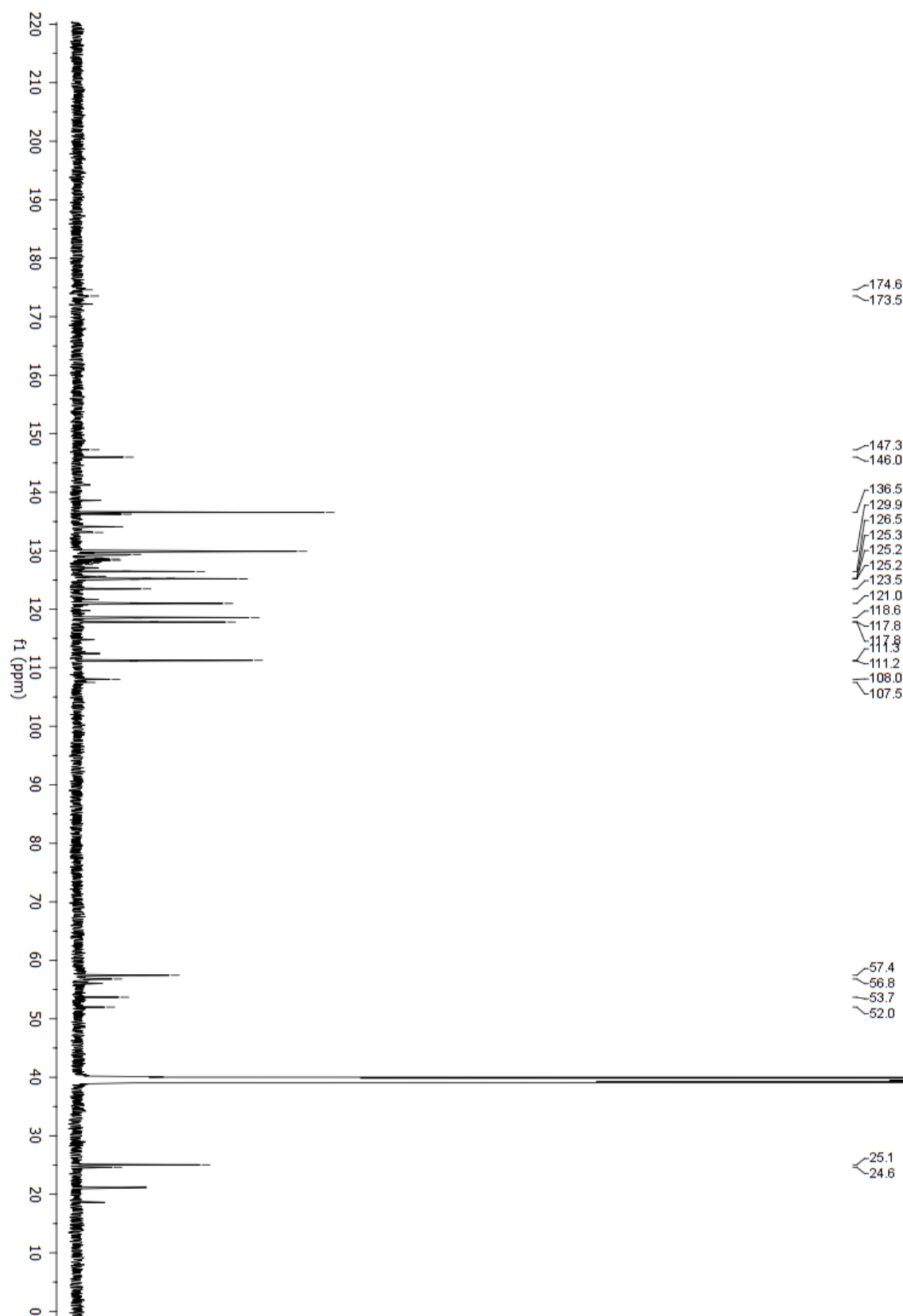


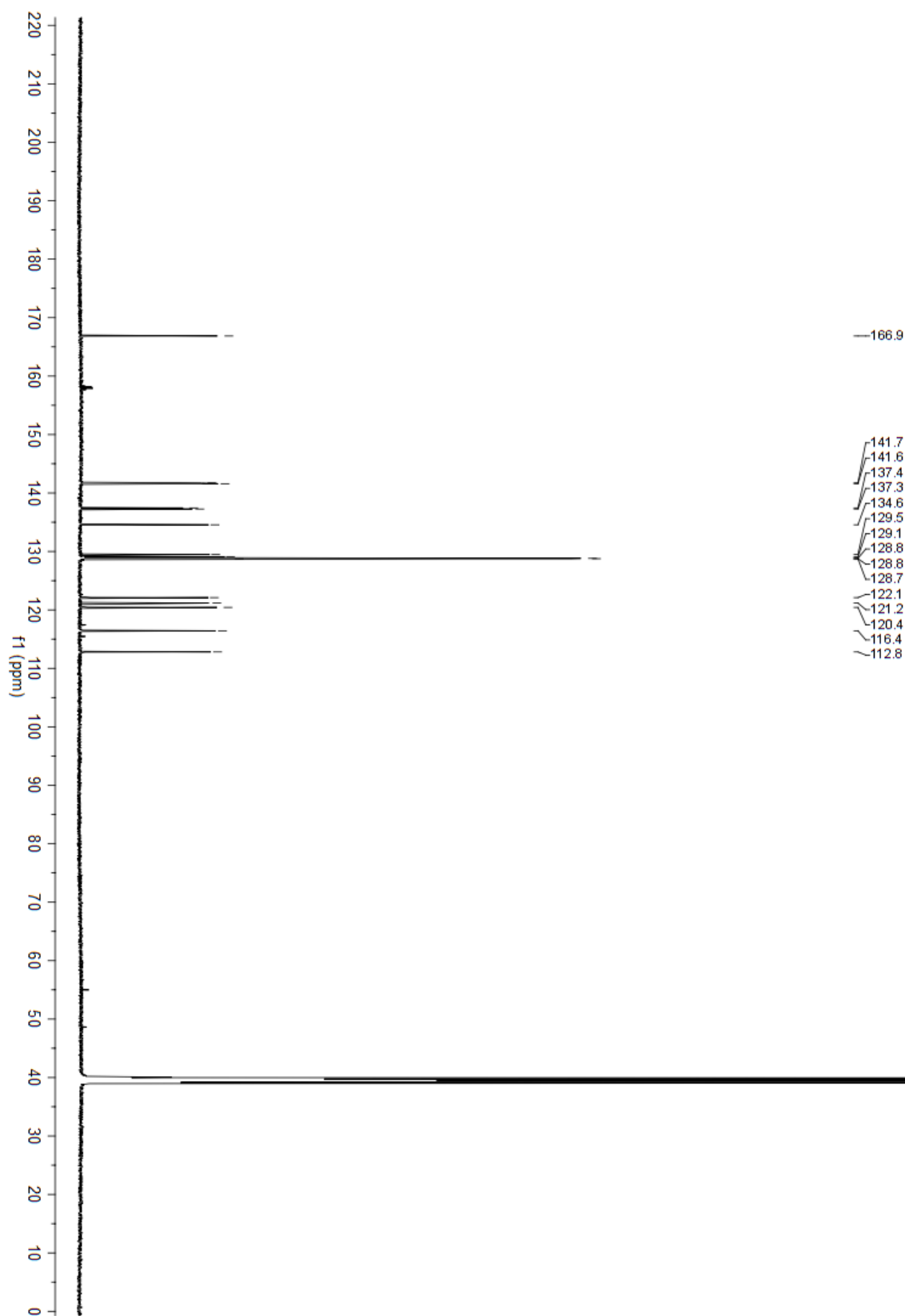
Figura A24 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO-d_6 do composto **2a**.

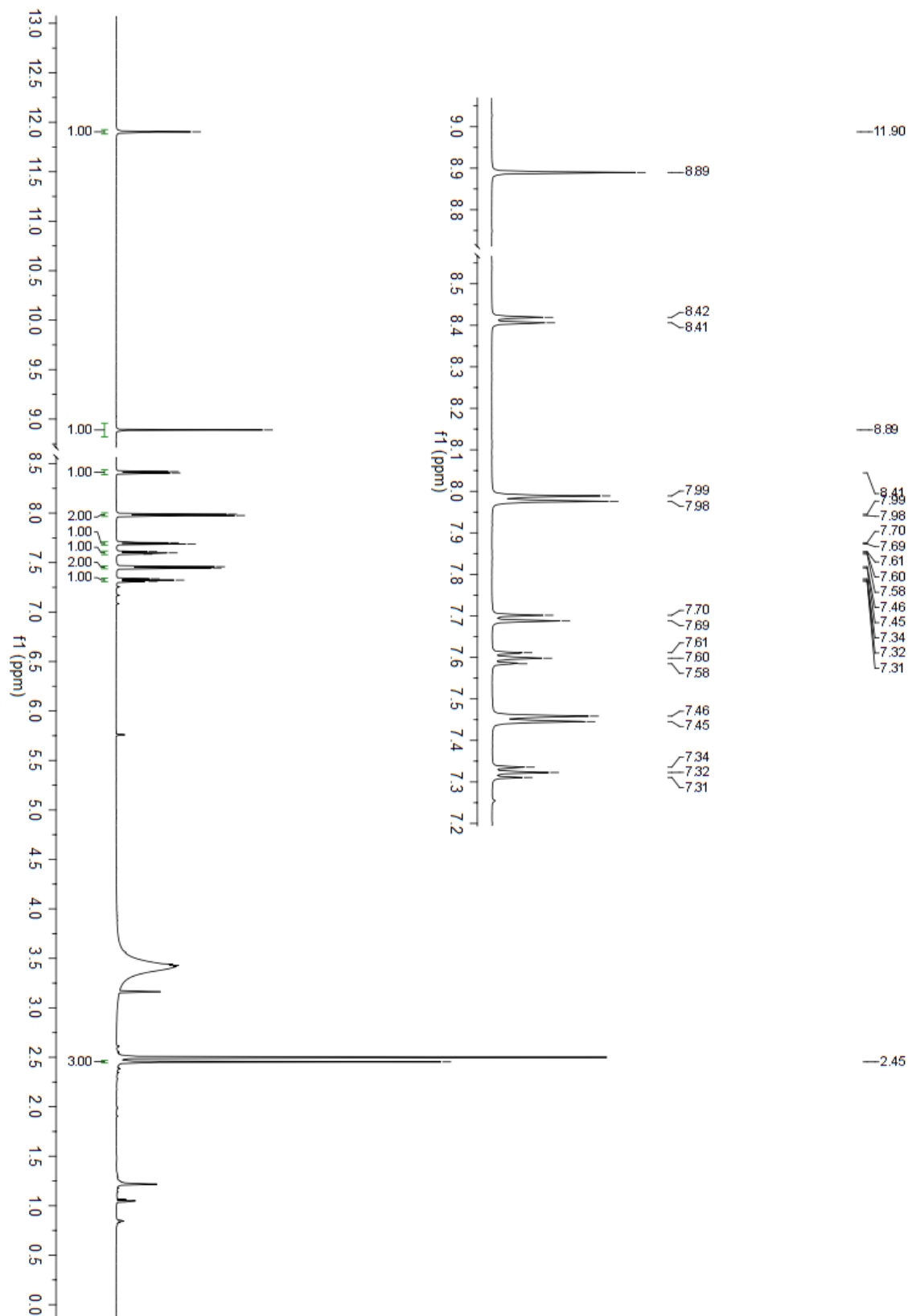
Figura A25 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **2b**.

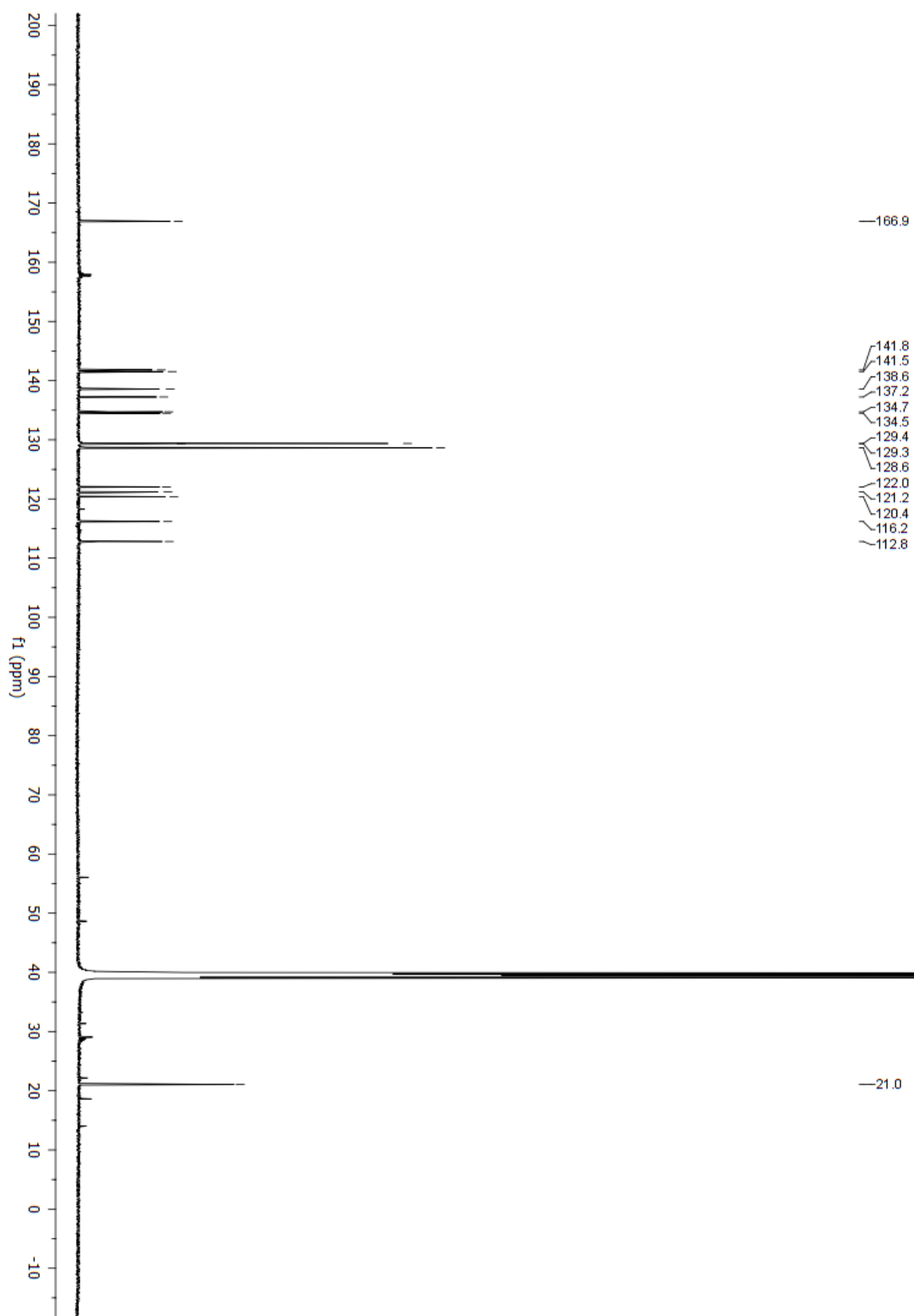
Figura A26 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2b**.

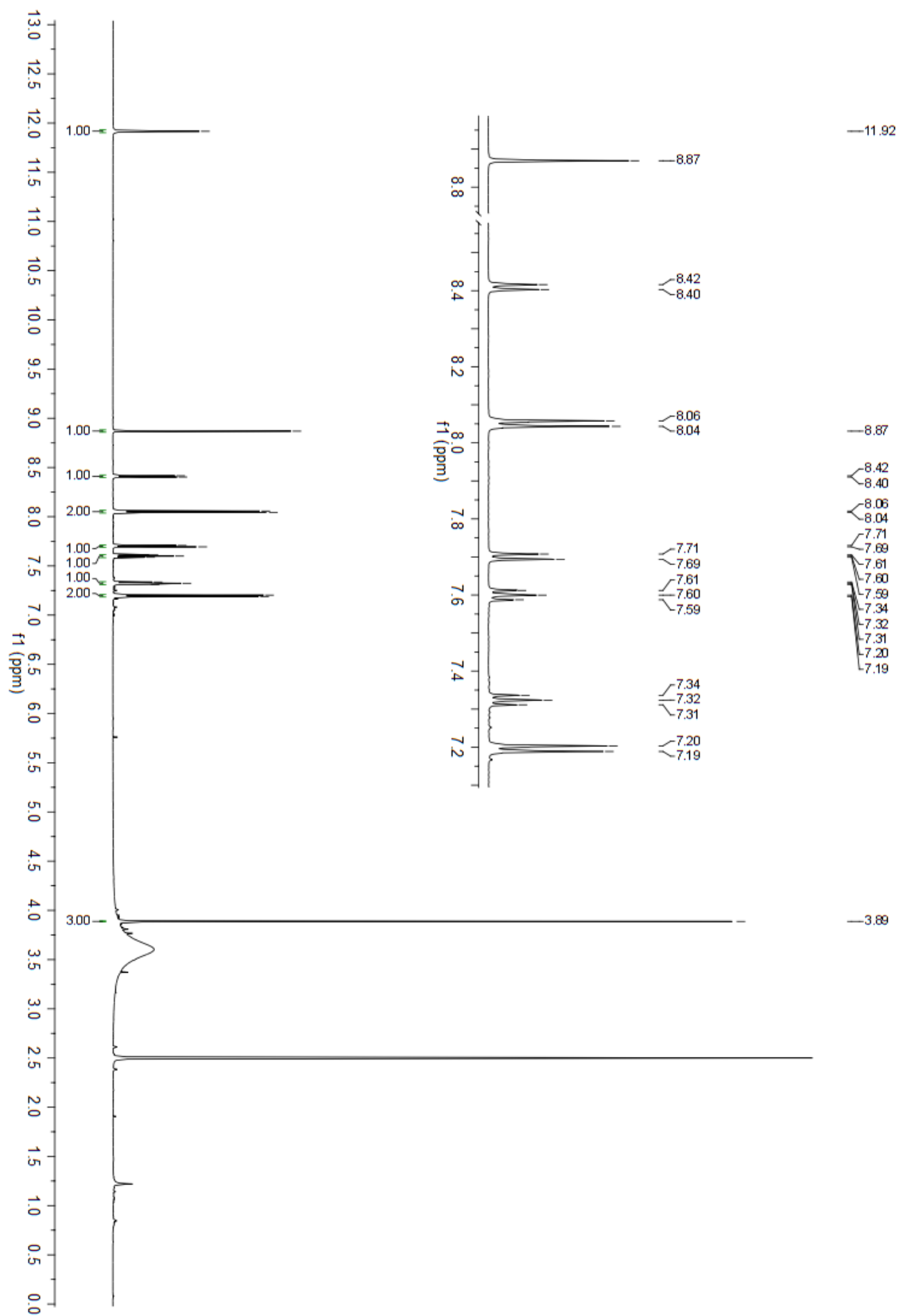
Figura A27 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2c**.

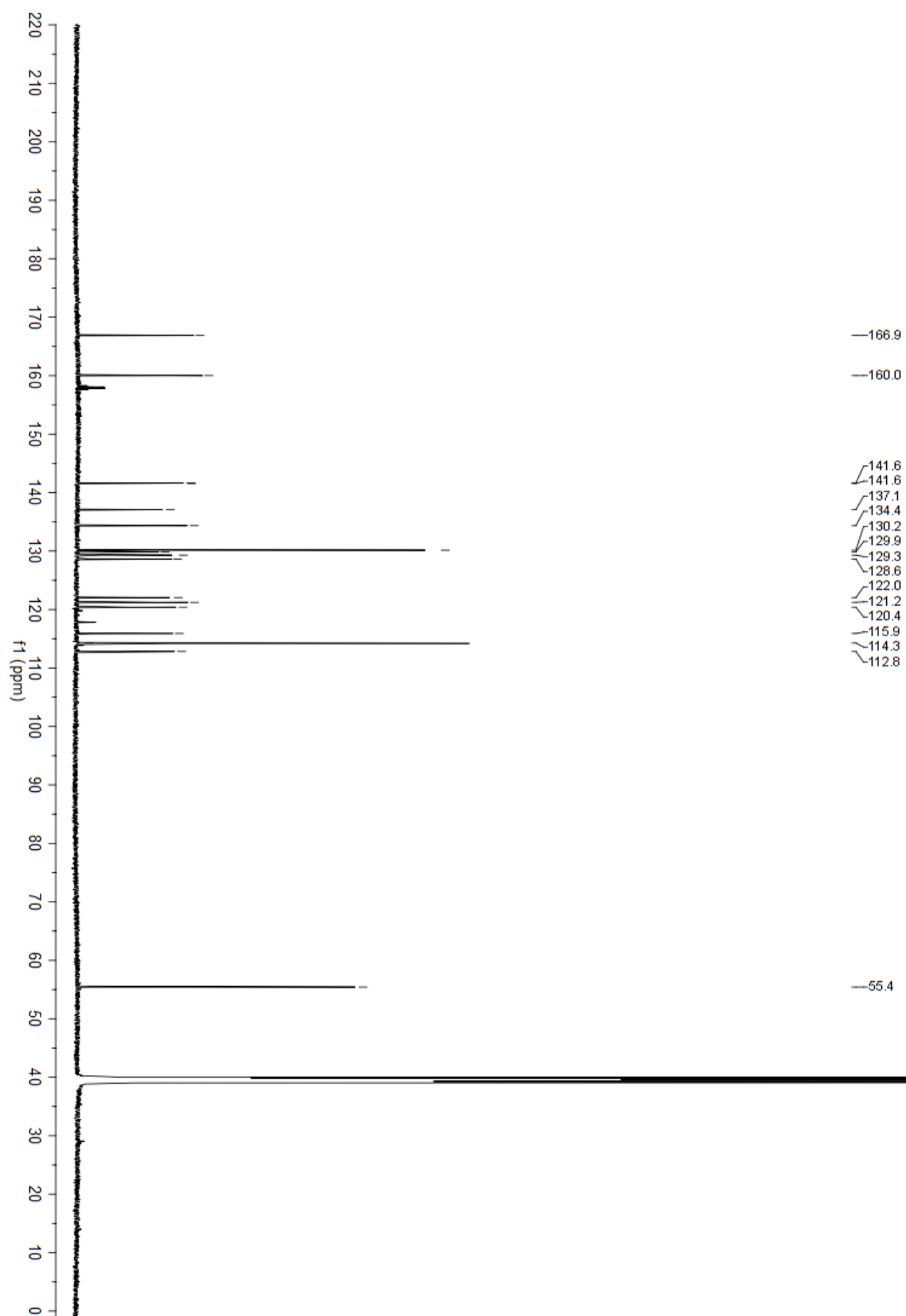
Figura A28 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2c**.

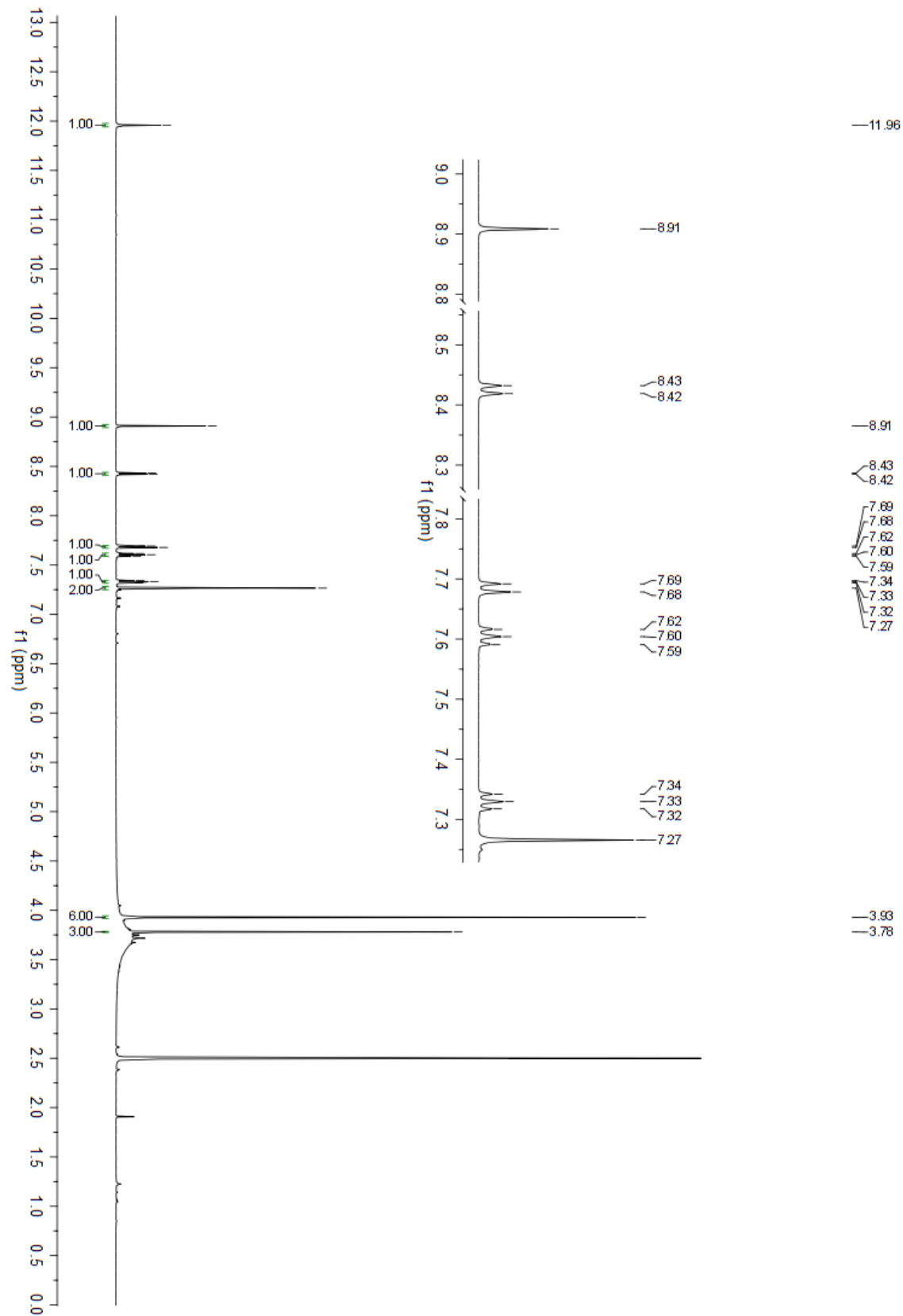
Figura A29 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2g**.

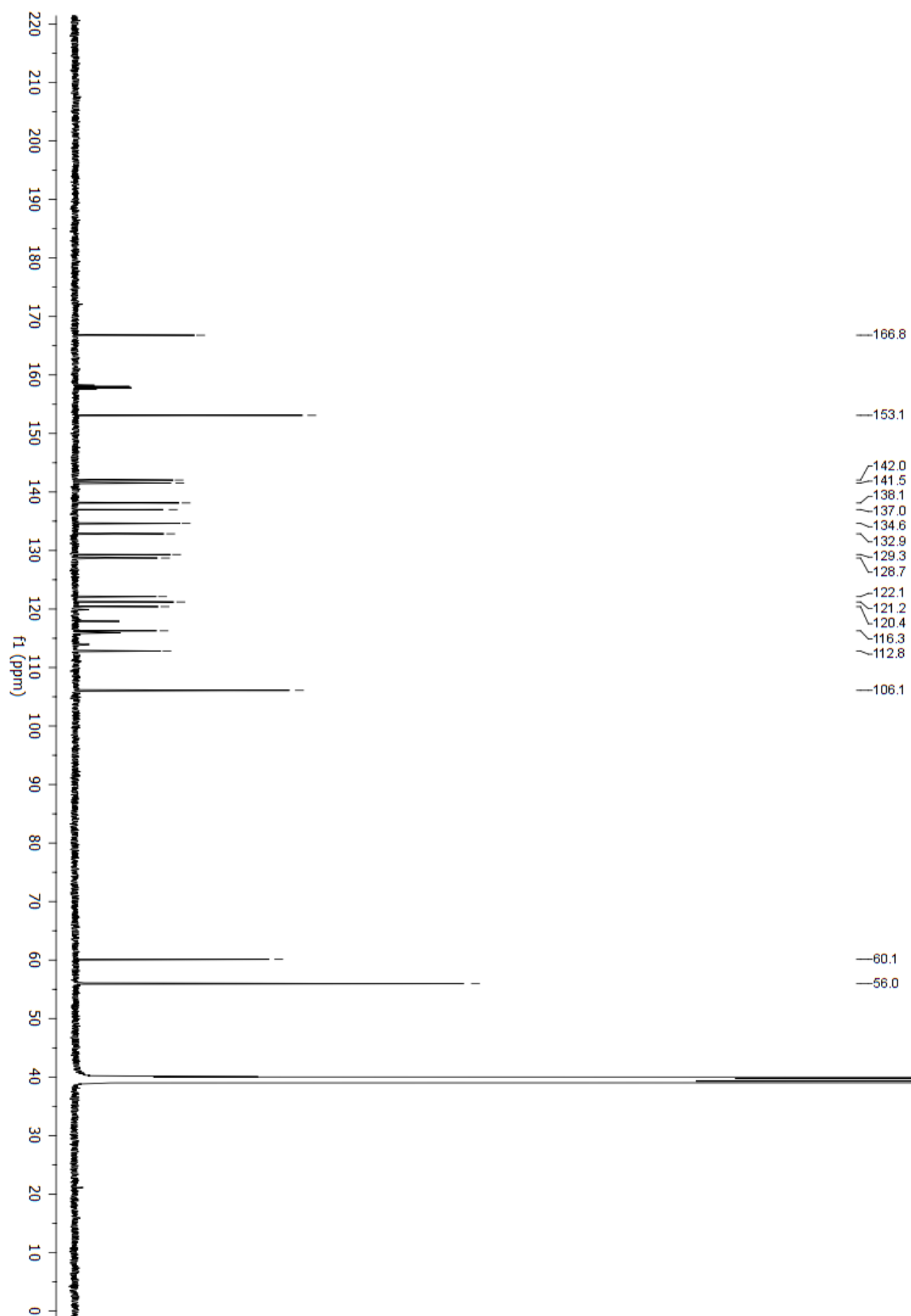
Figura A30 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2g**.

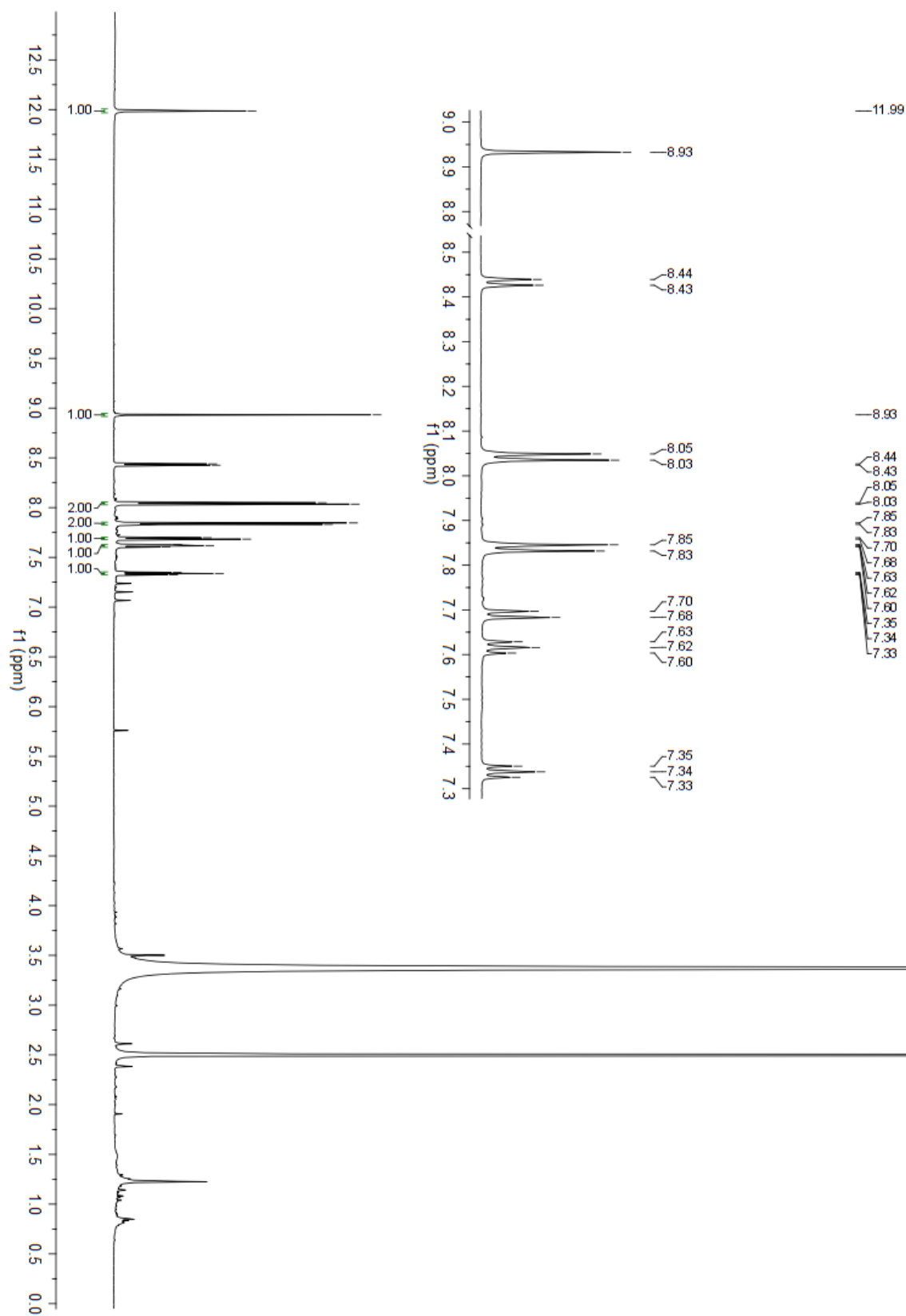
Figura A31 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2h**.

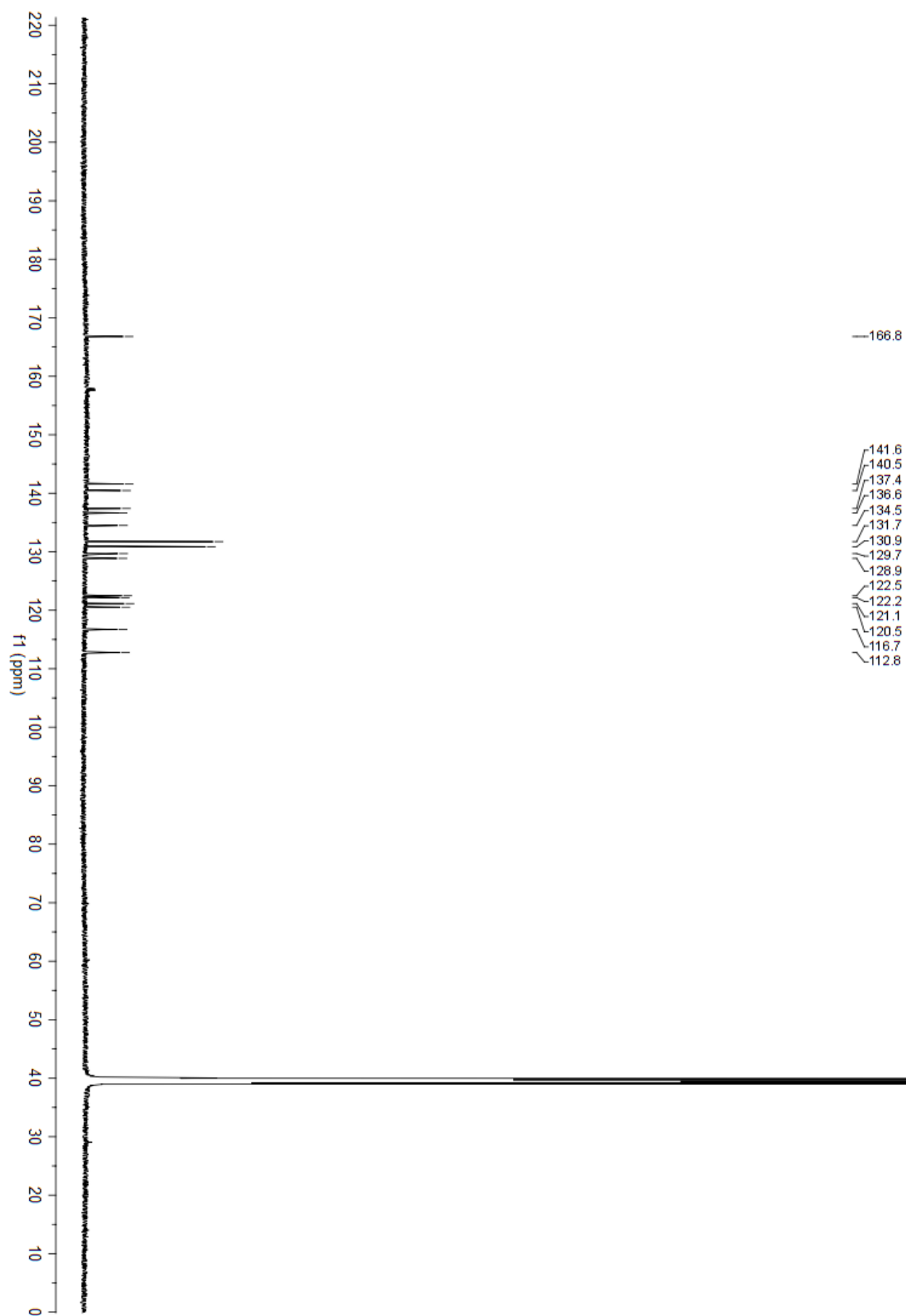
Figura A32 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2h**.

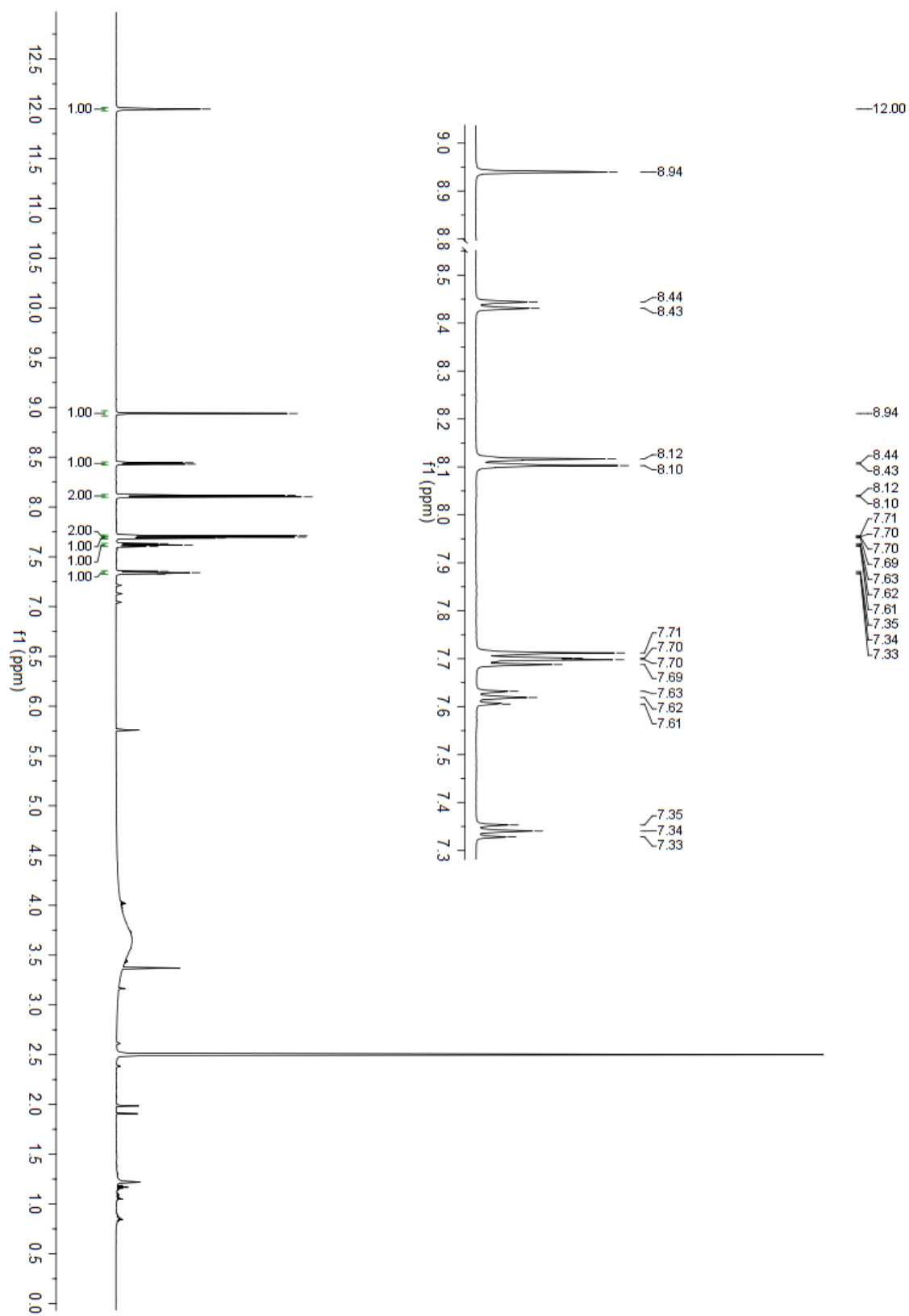
Figura A33 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **2i**.

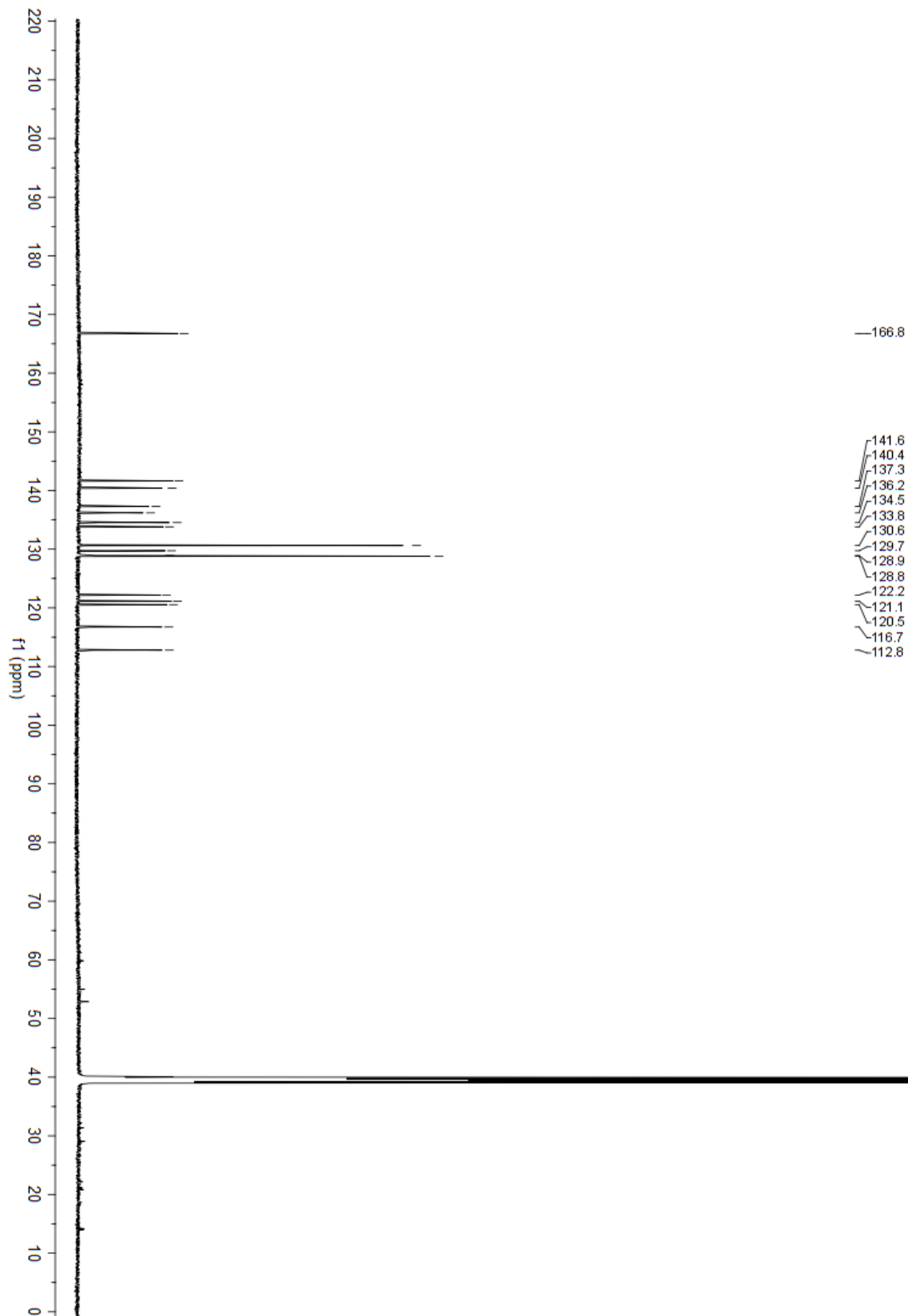
Figura A34 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2i**.

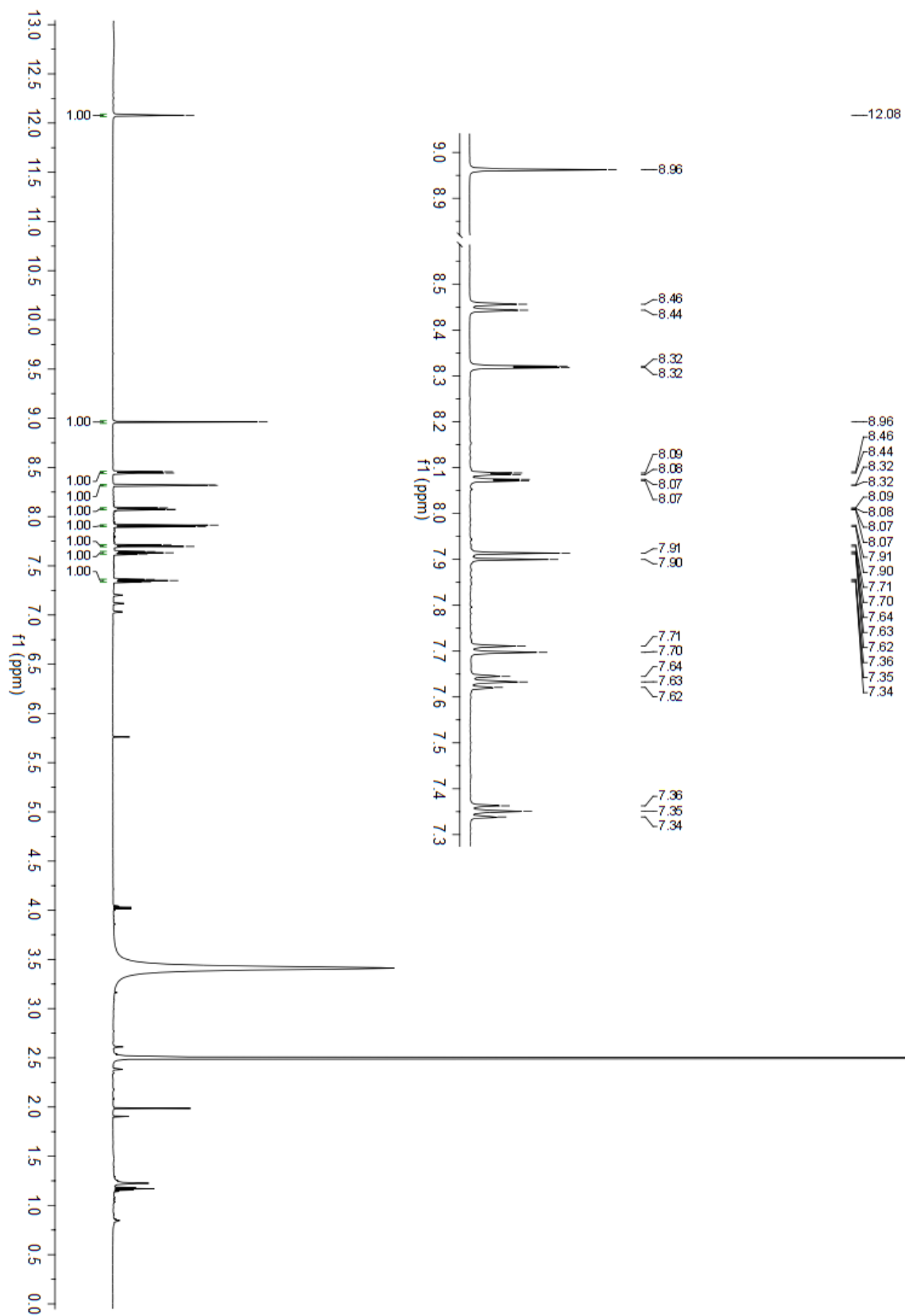
Figura A35 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2j**.

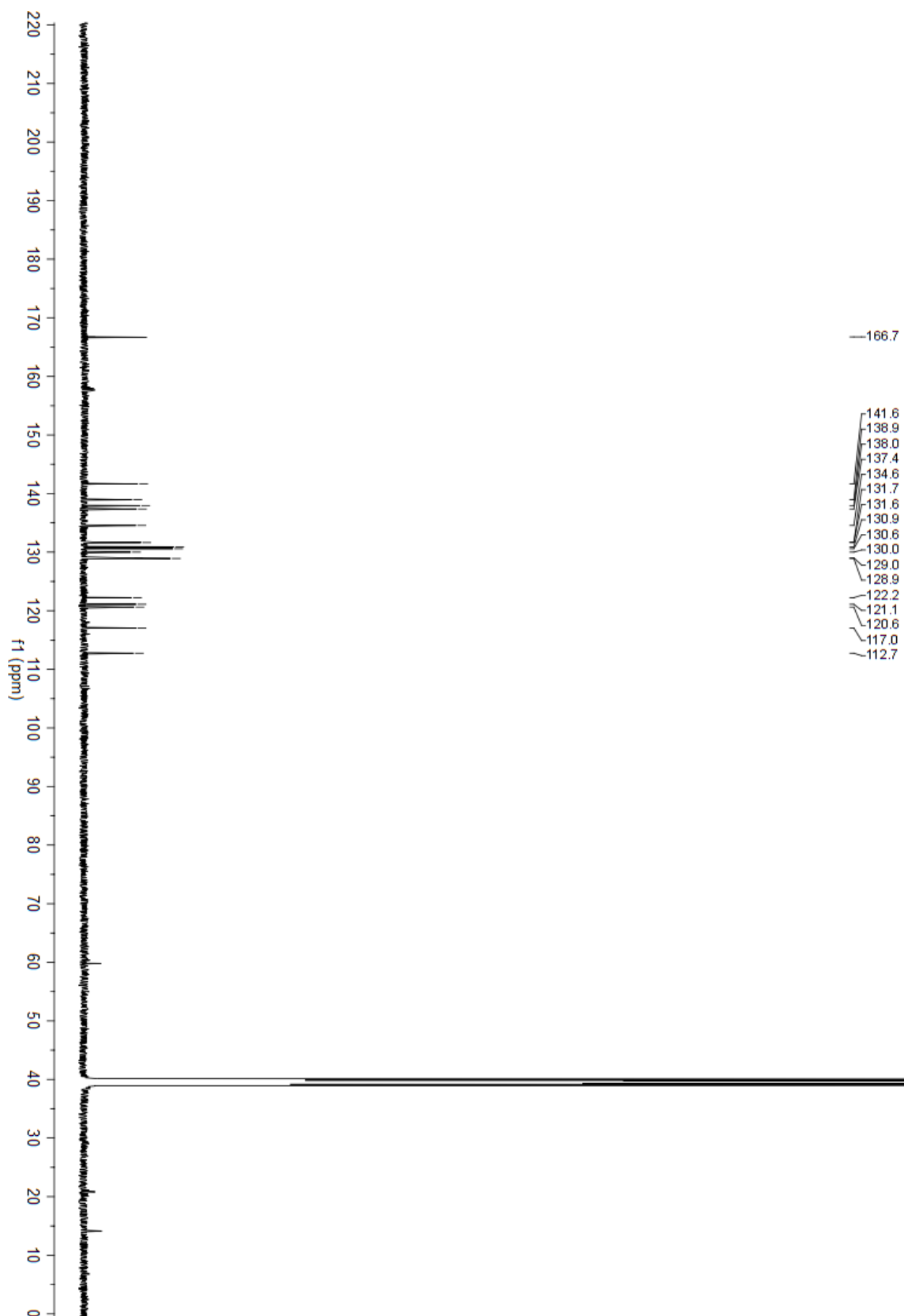
Figura A36 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2j**.

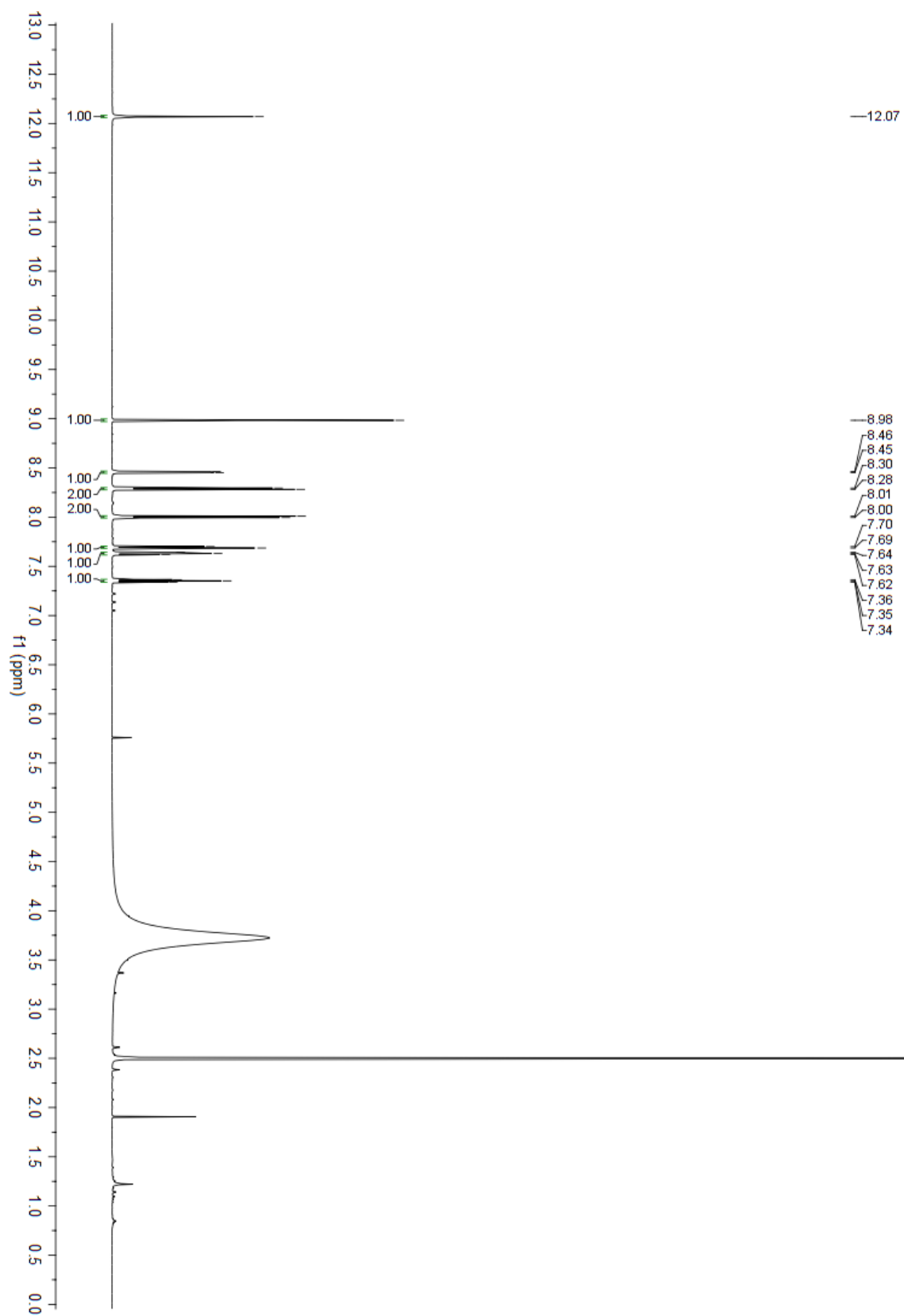
Figura A37 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **2k**.

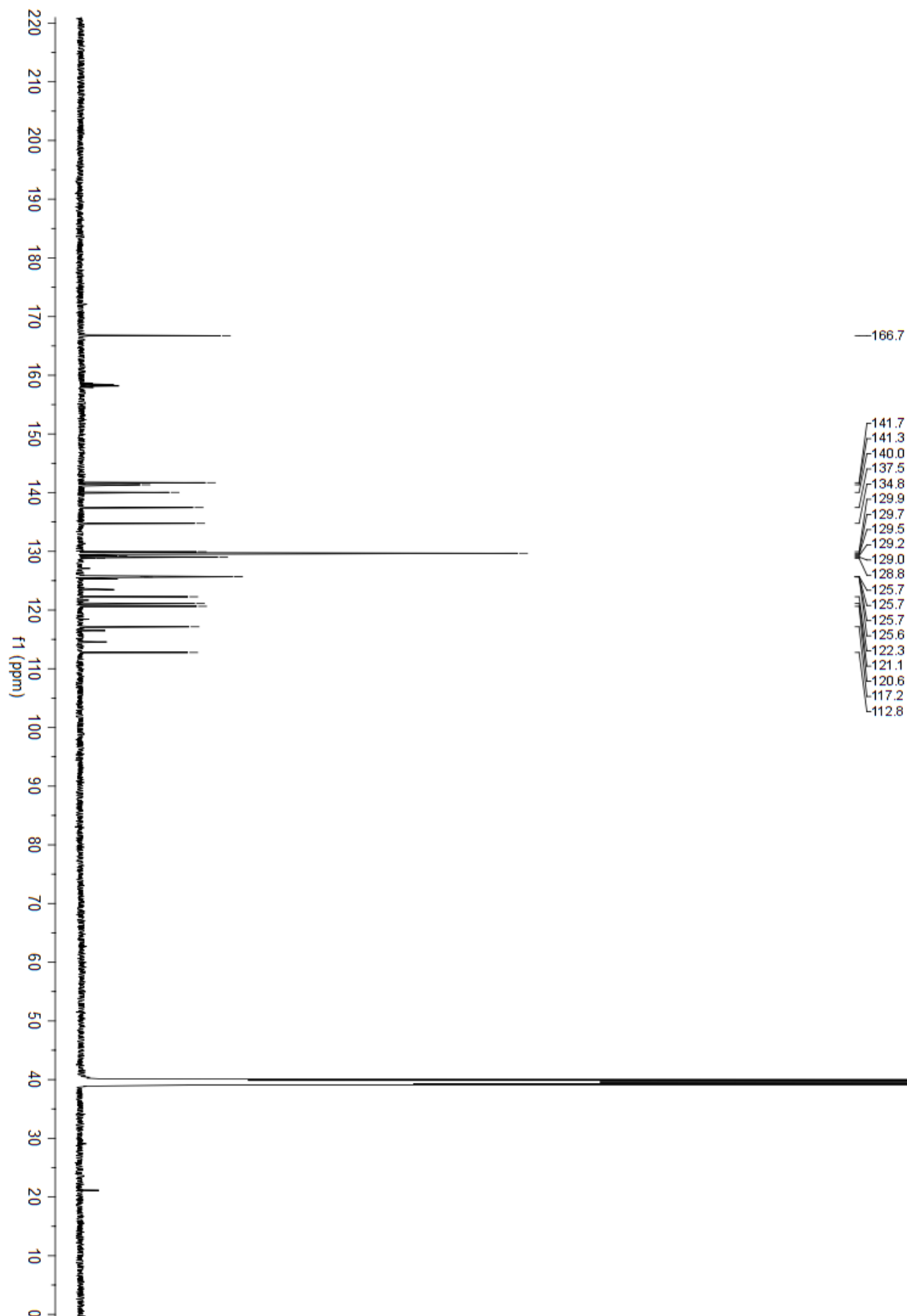
Figura A38 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **2k**.

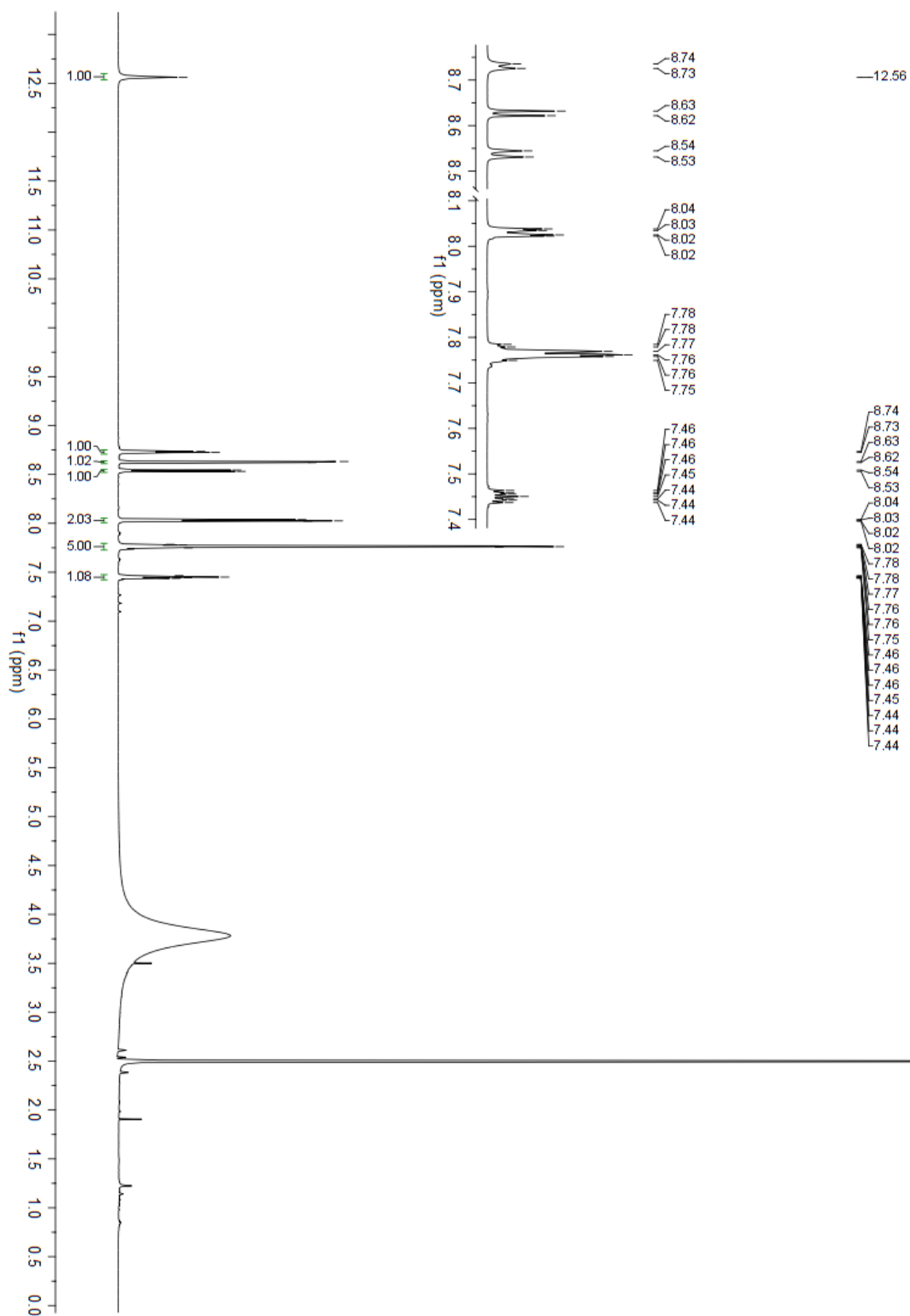
Figura A39 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **3a**.

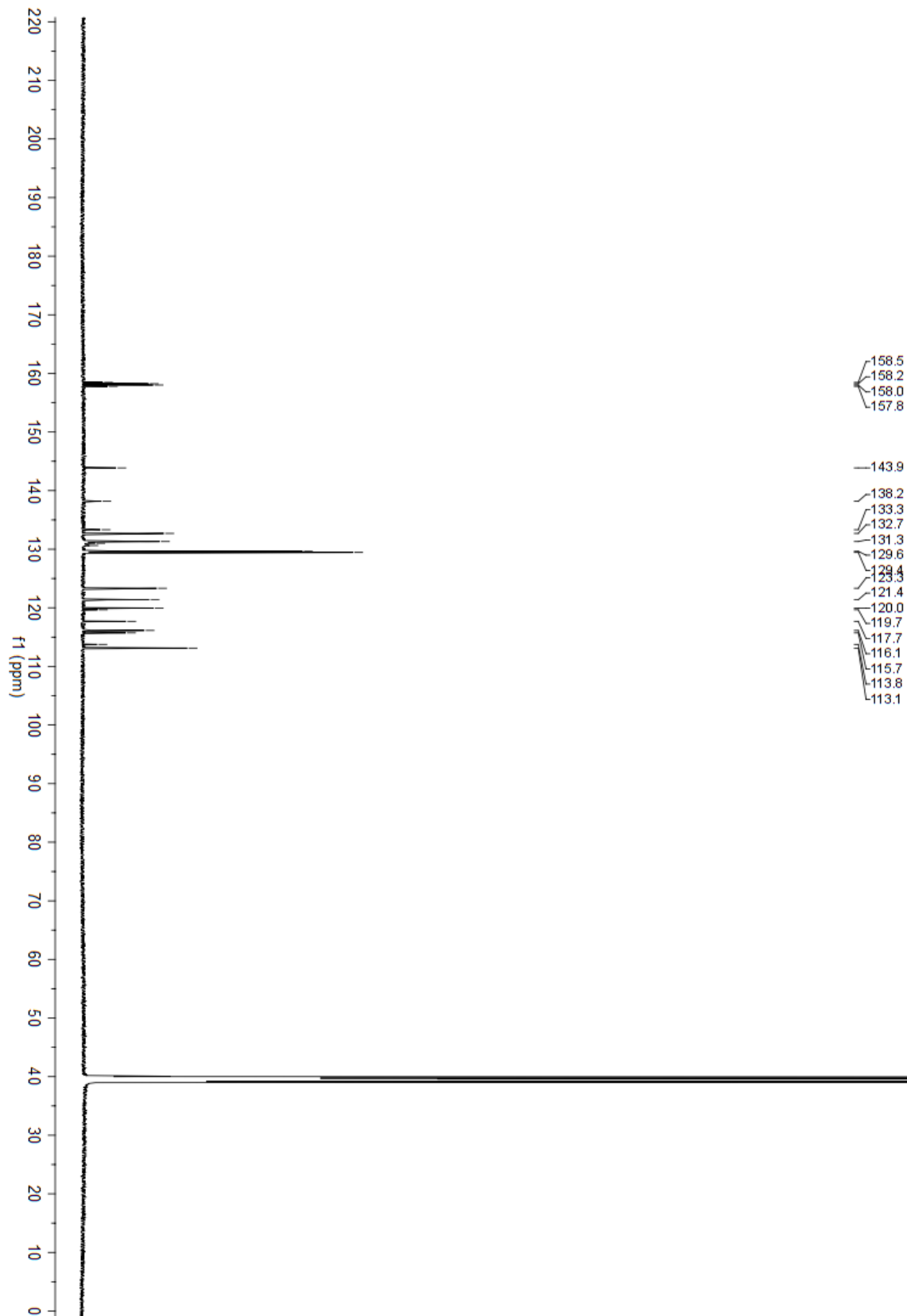
Figura A40 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3a**.

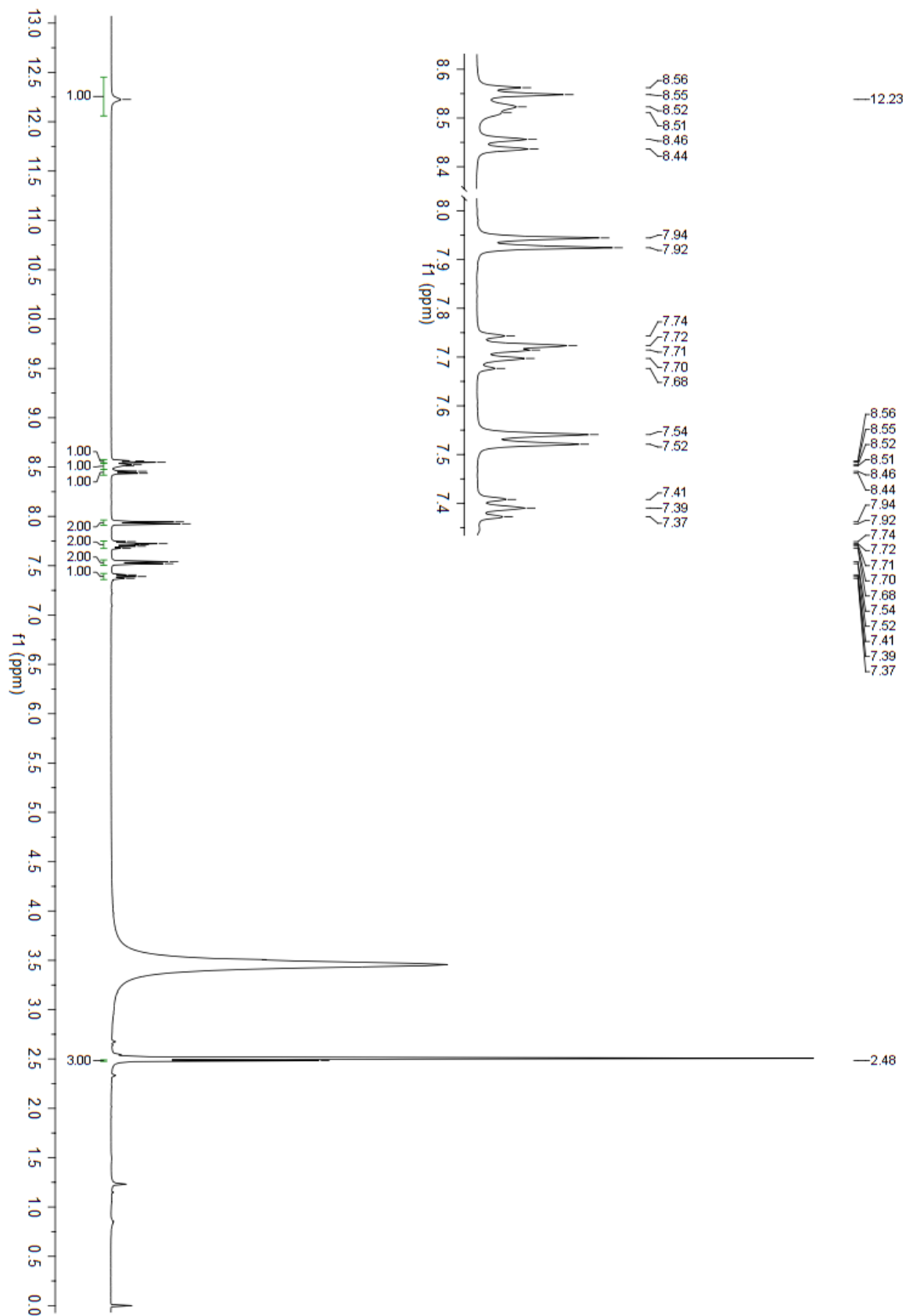
Figura A41 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3b**.

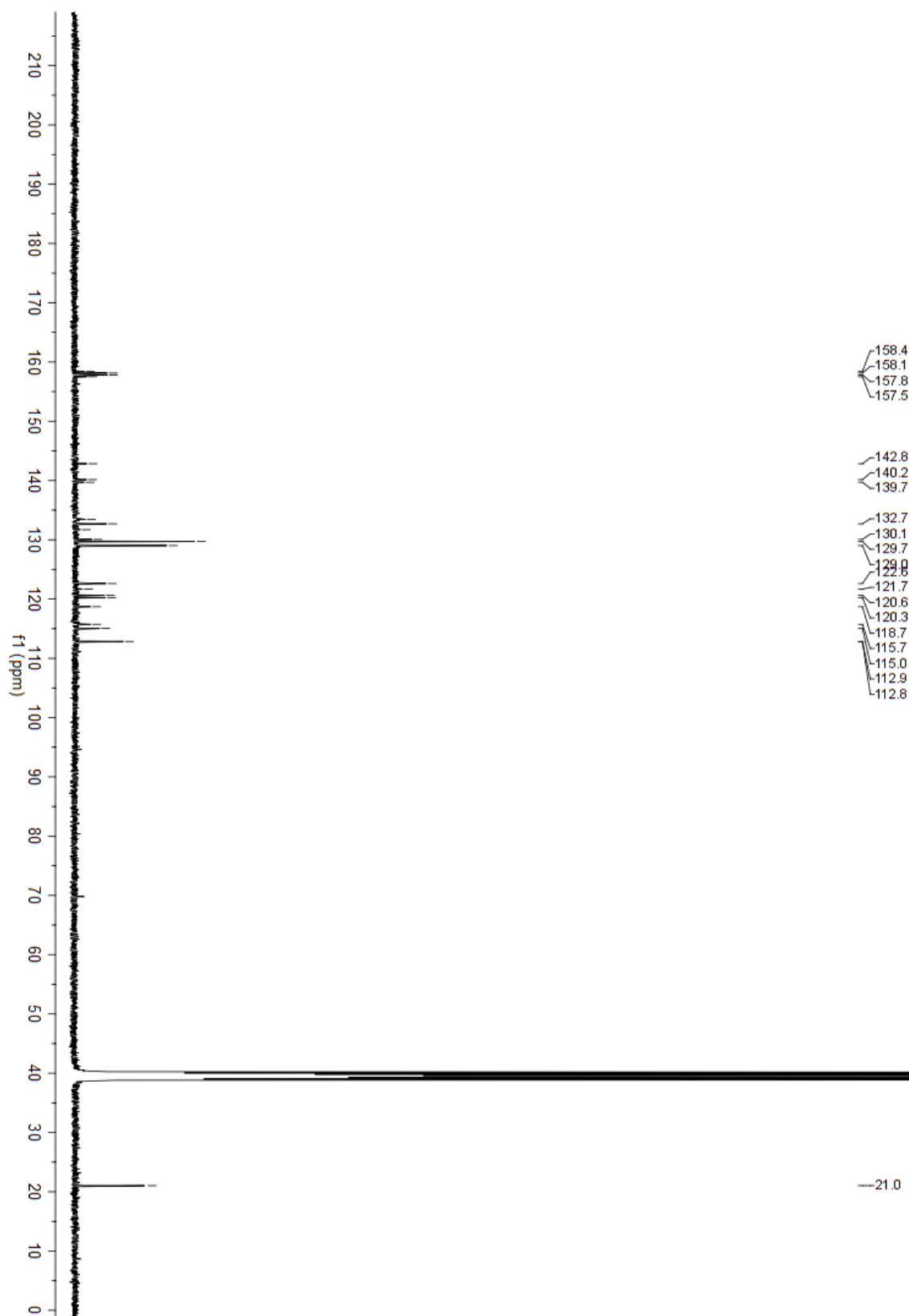
Figura A42 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3b**.

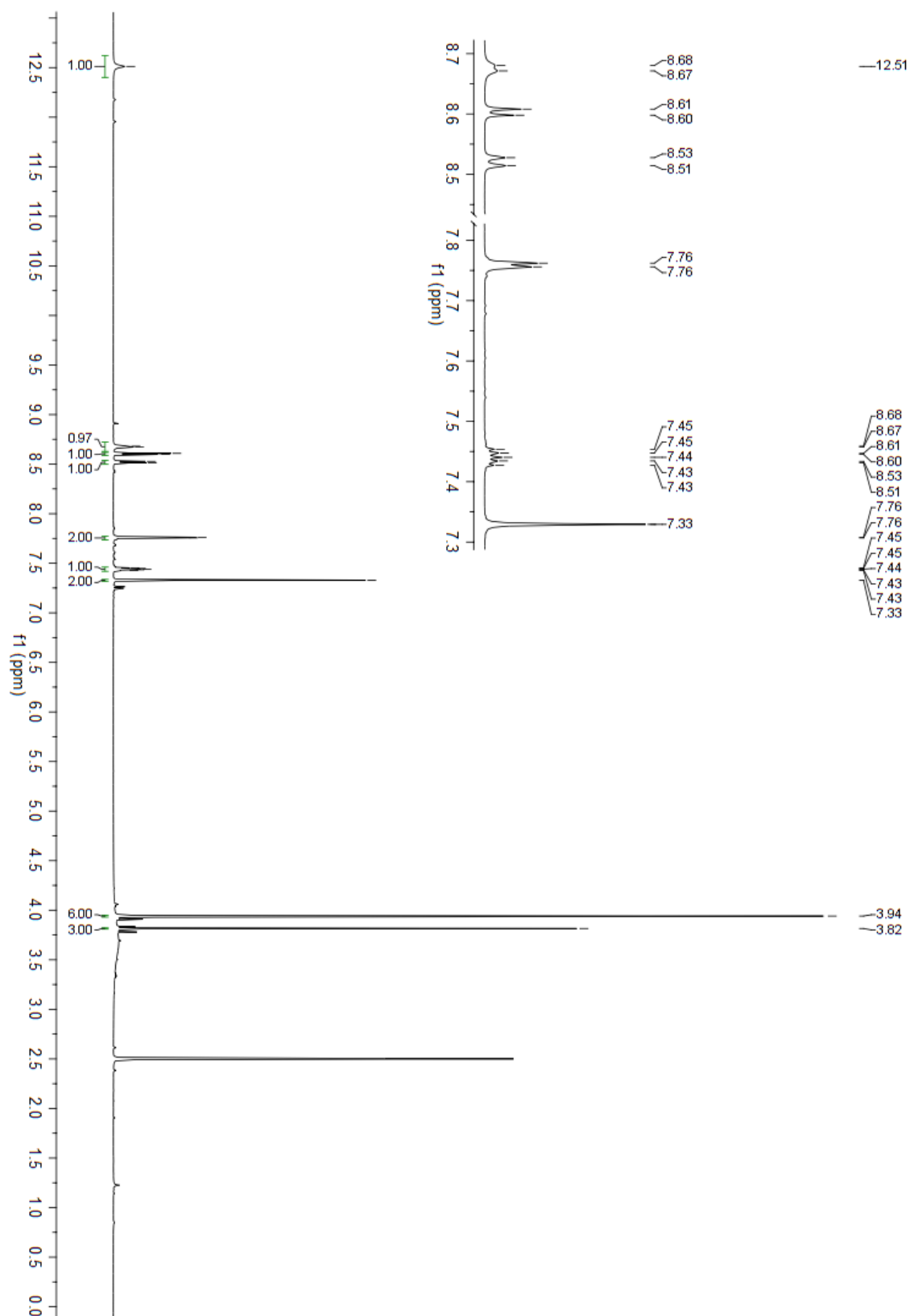
Figura A43 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3g**.

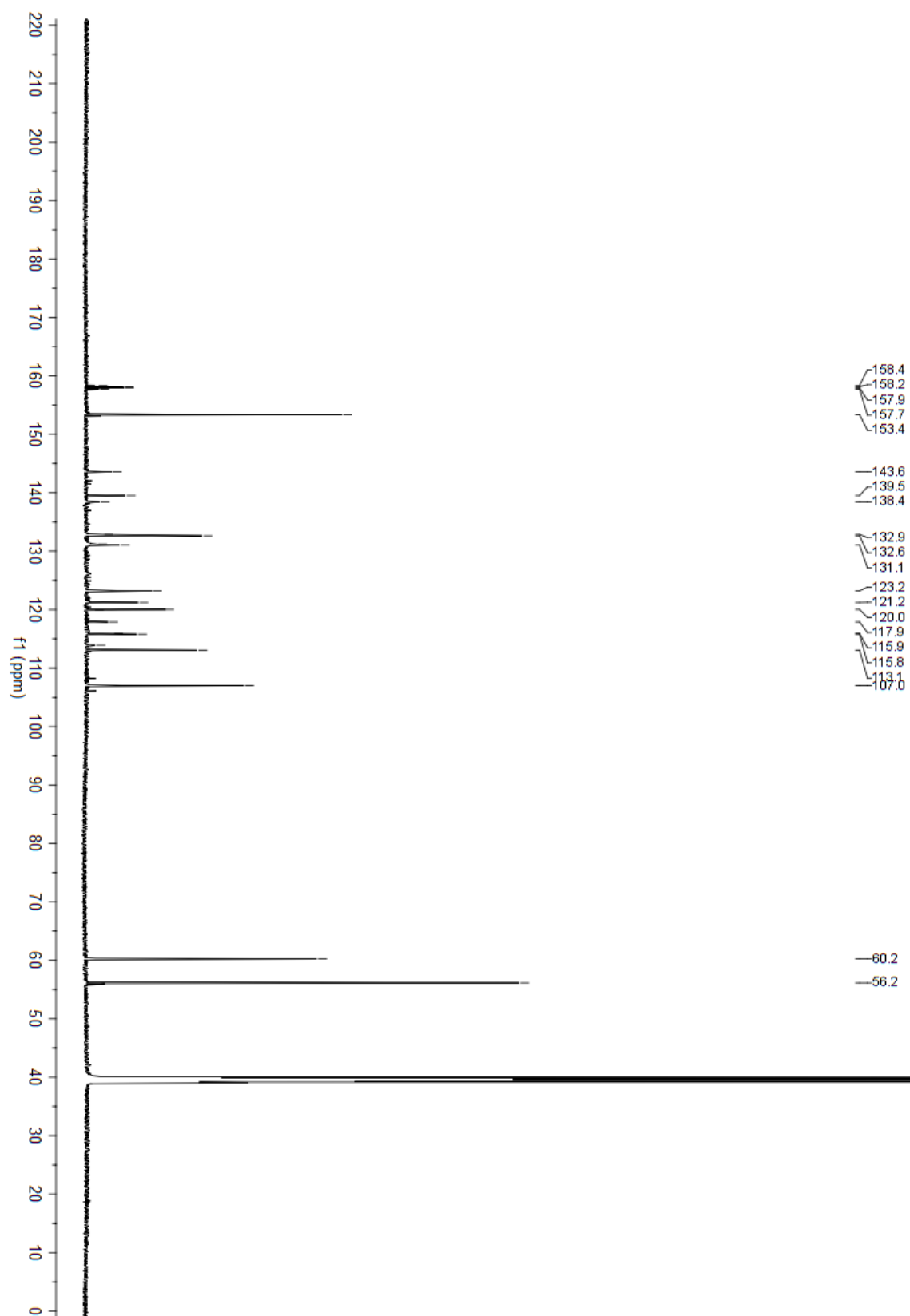
Figura A44 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3g**.

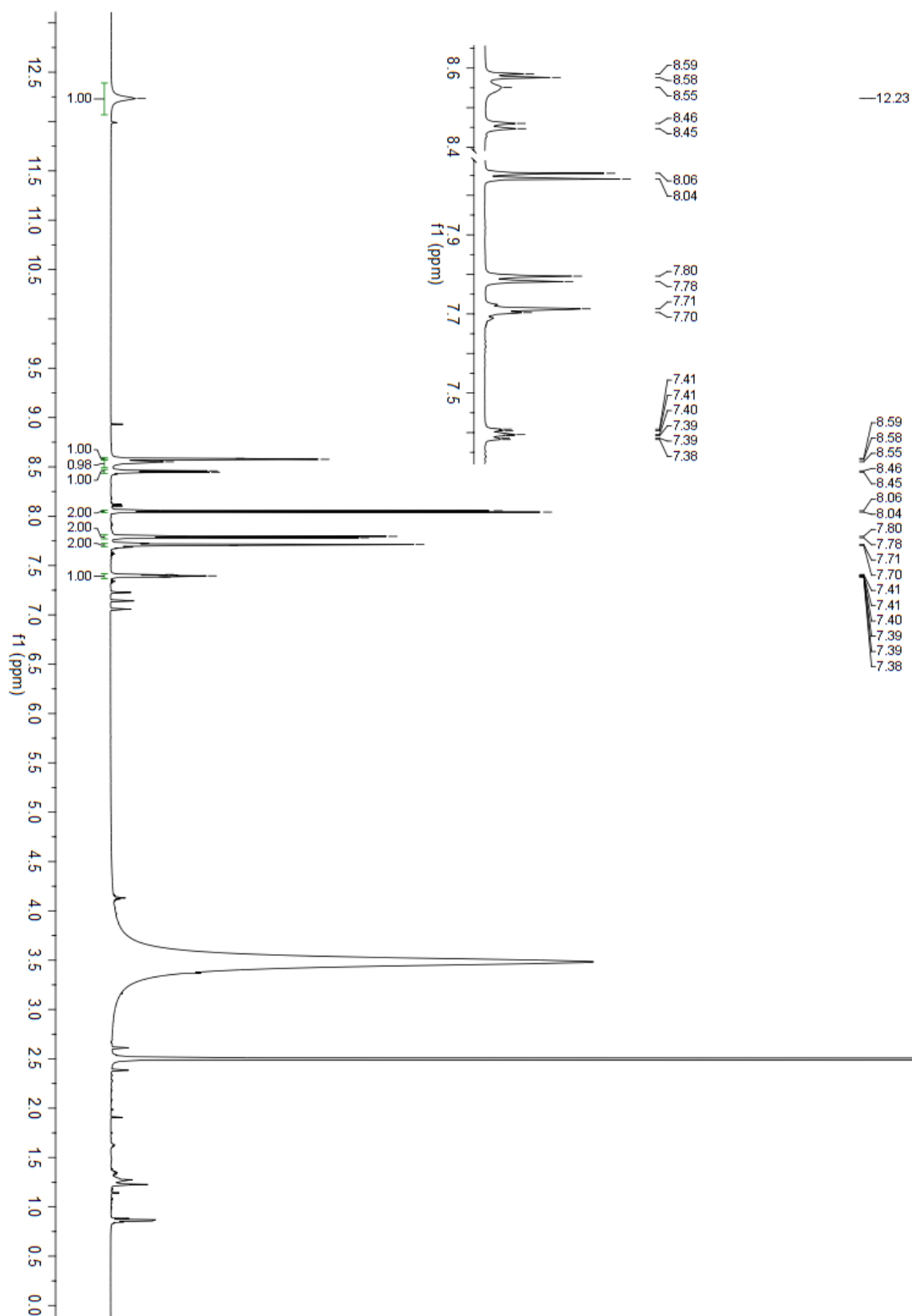
Figura A45 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **3i**.

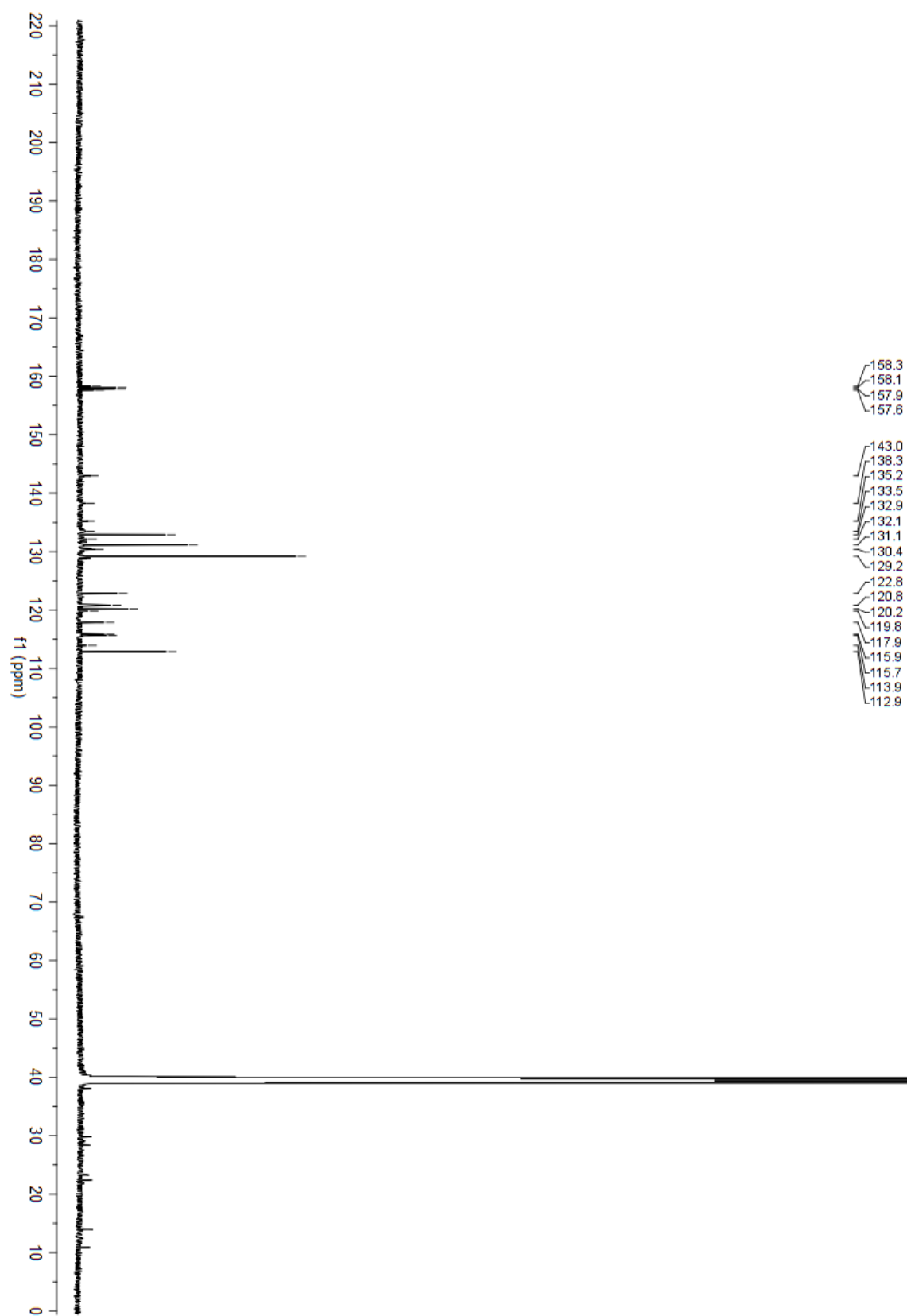
Figura A46 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3i**.

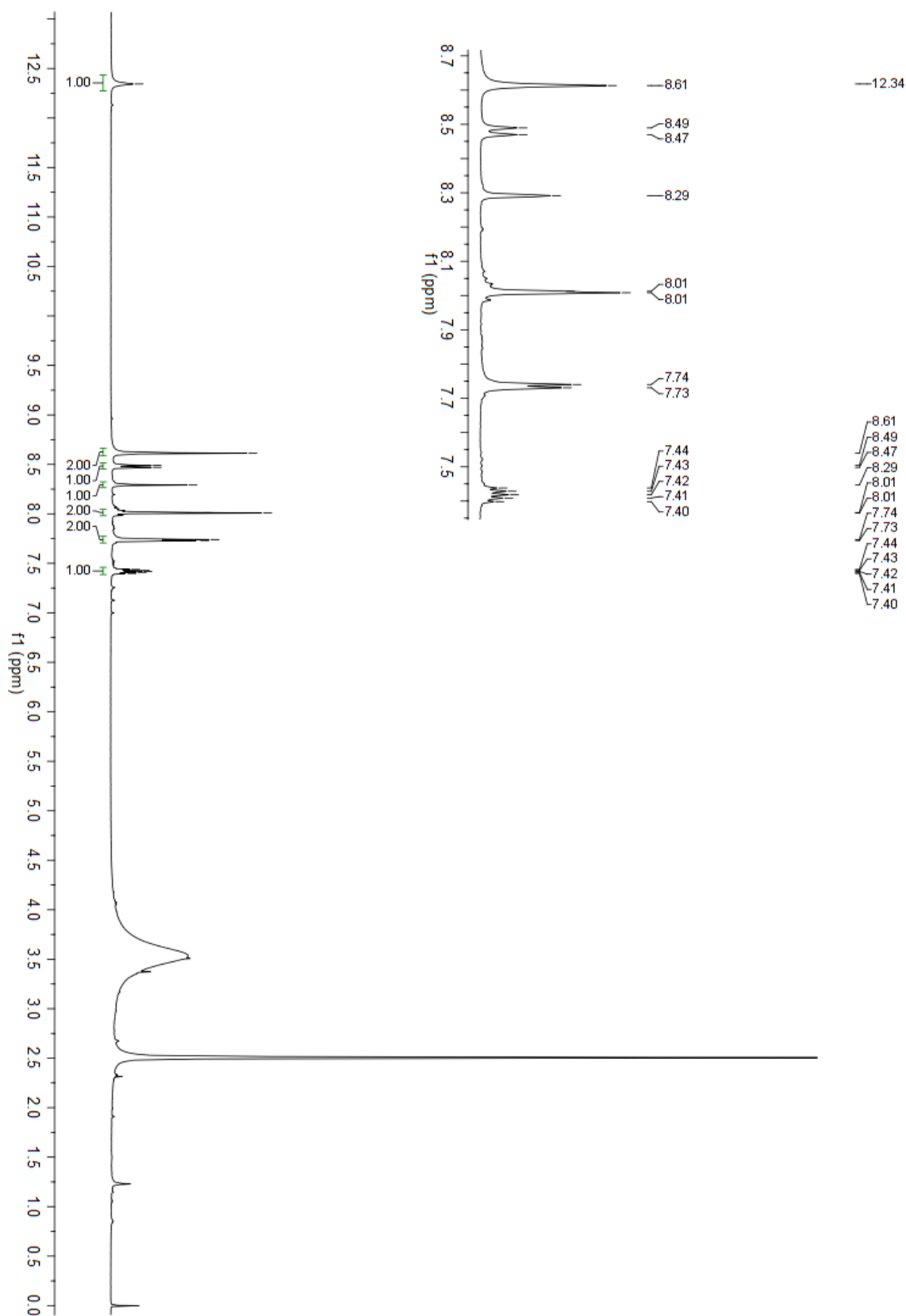
Figura A47 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz) em DMSO-d_6 do composto **3j**.

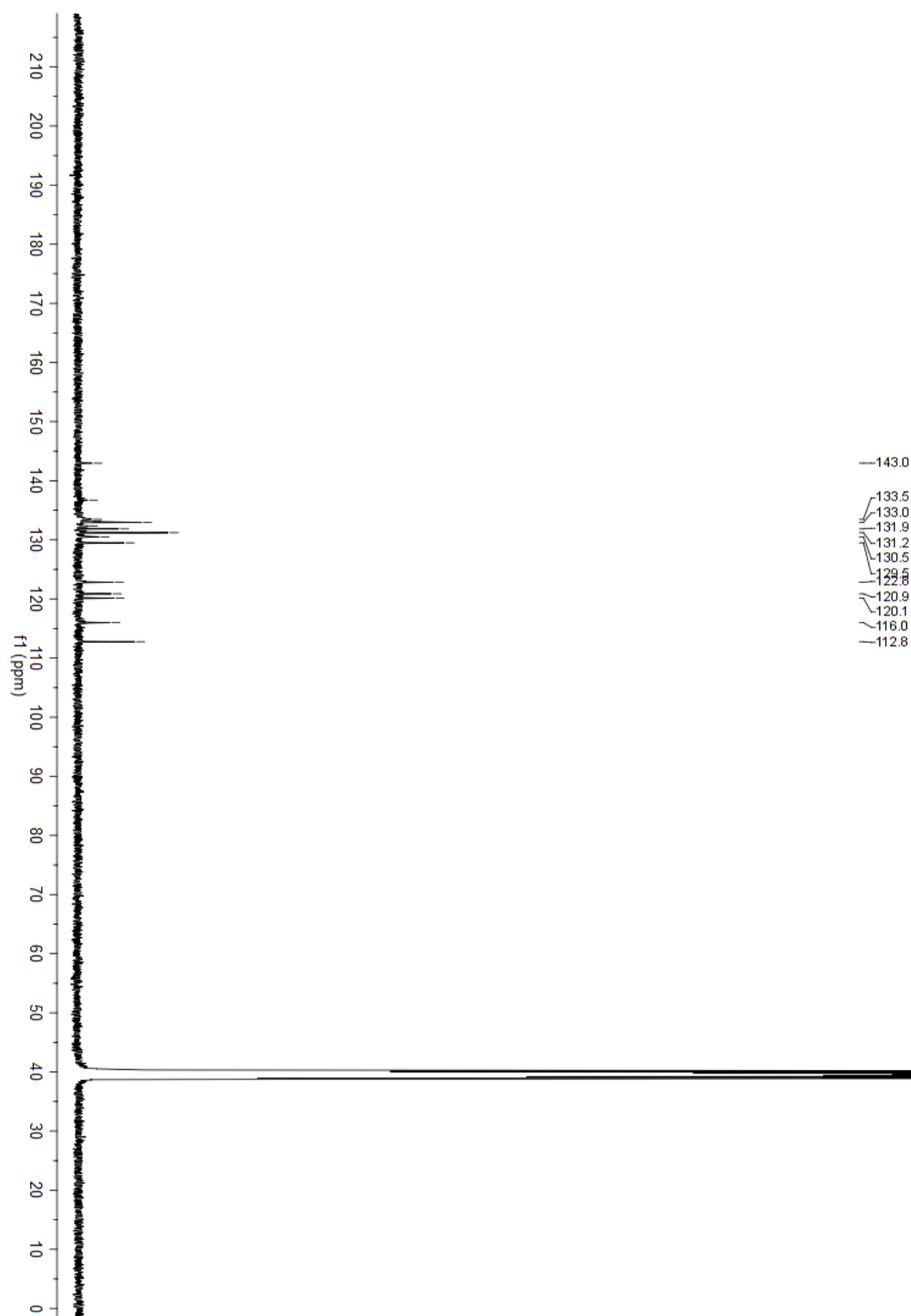
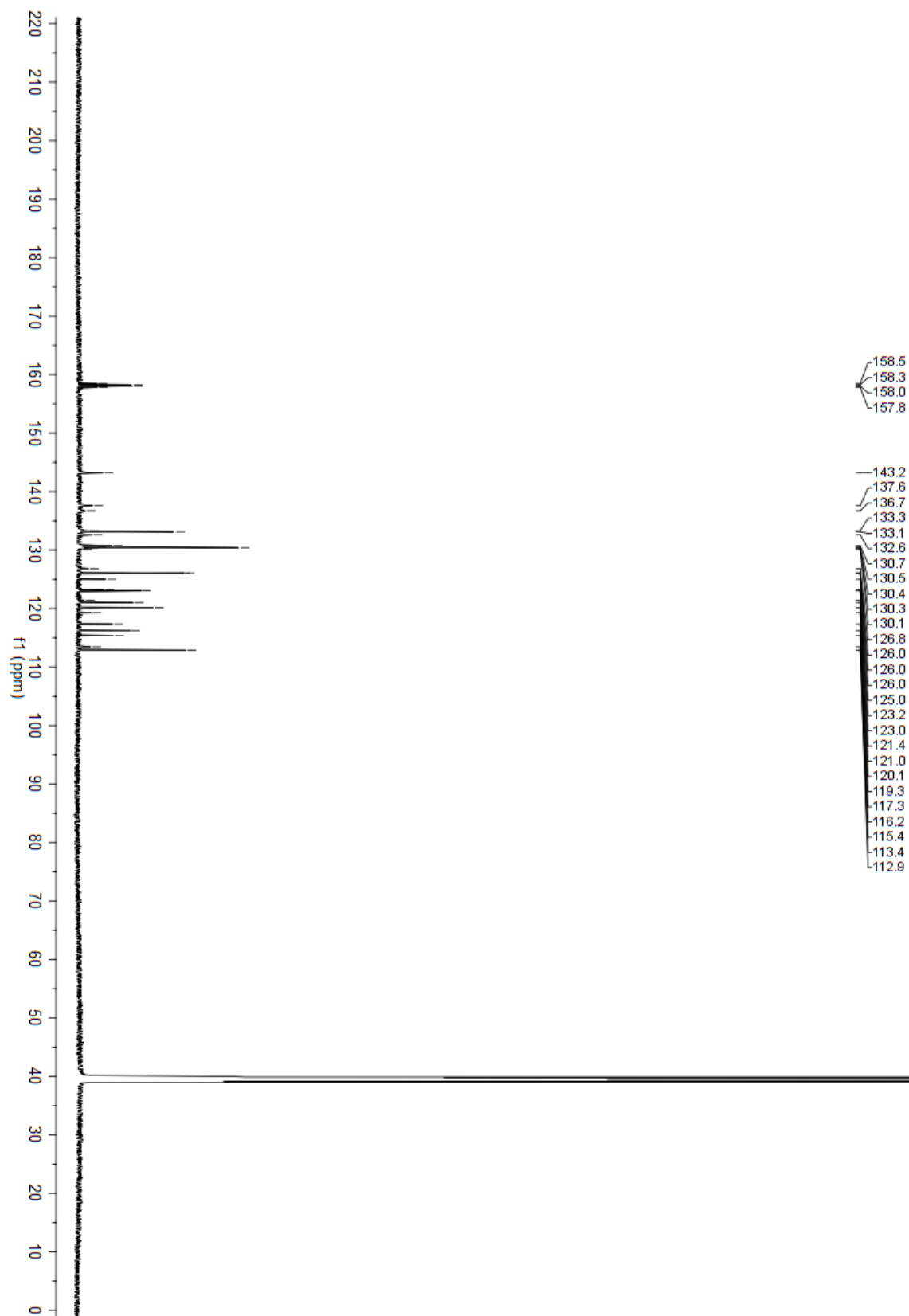
Figura A48 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3j**.

Figura A50 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz) em DMSO- d_6 do composto **3k**.

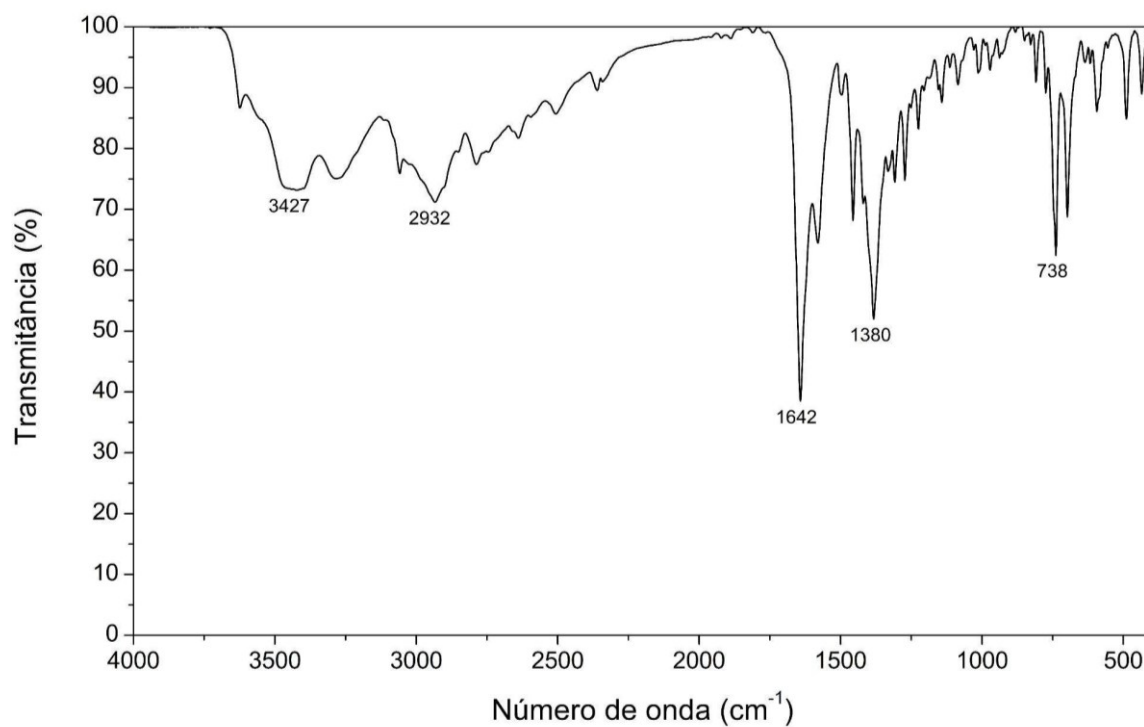
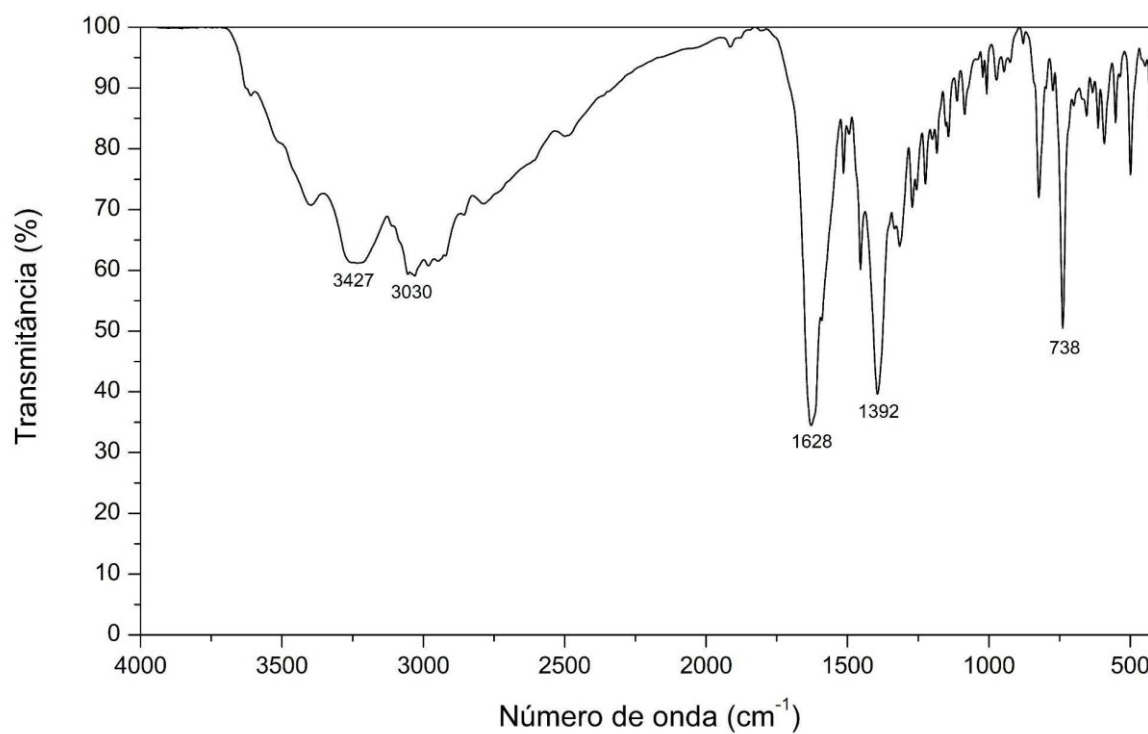
APÊNDICE B - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHOFigura B1 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1a**.Figura B2 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1b**.

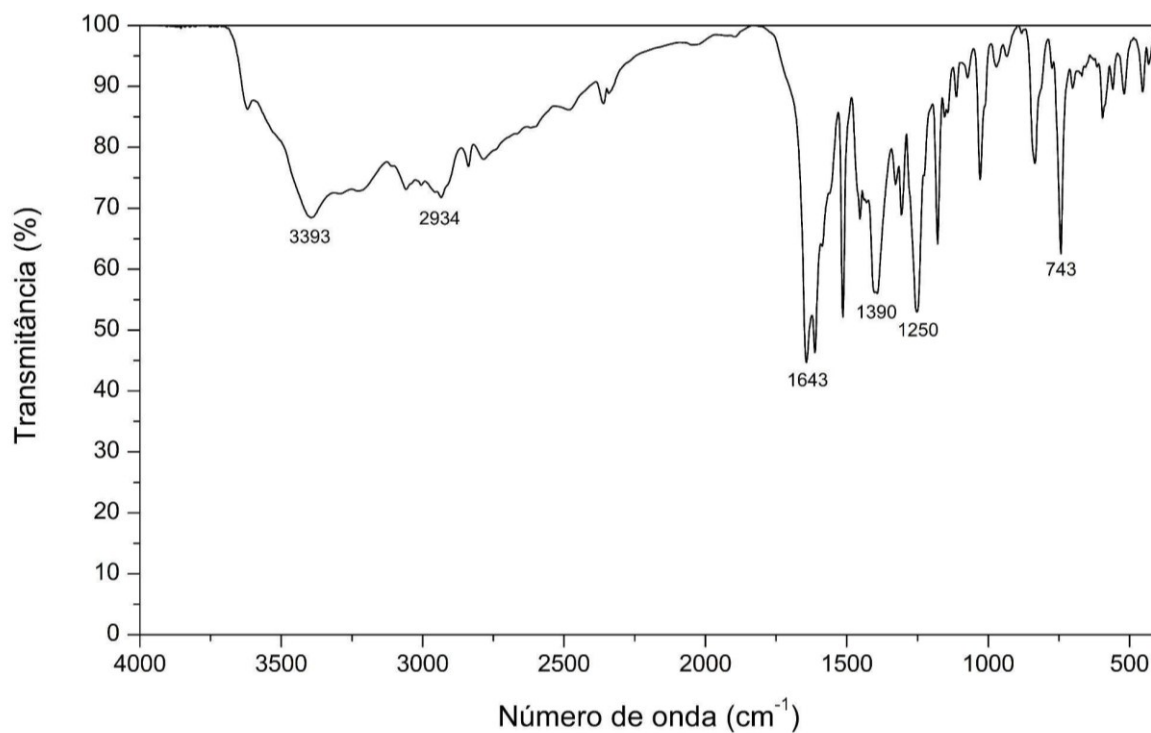
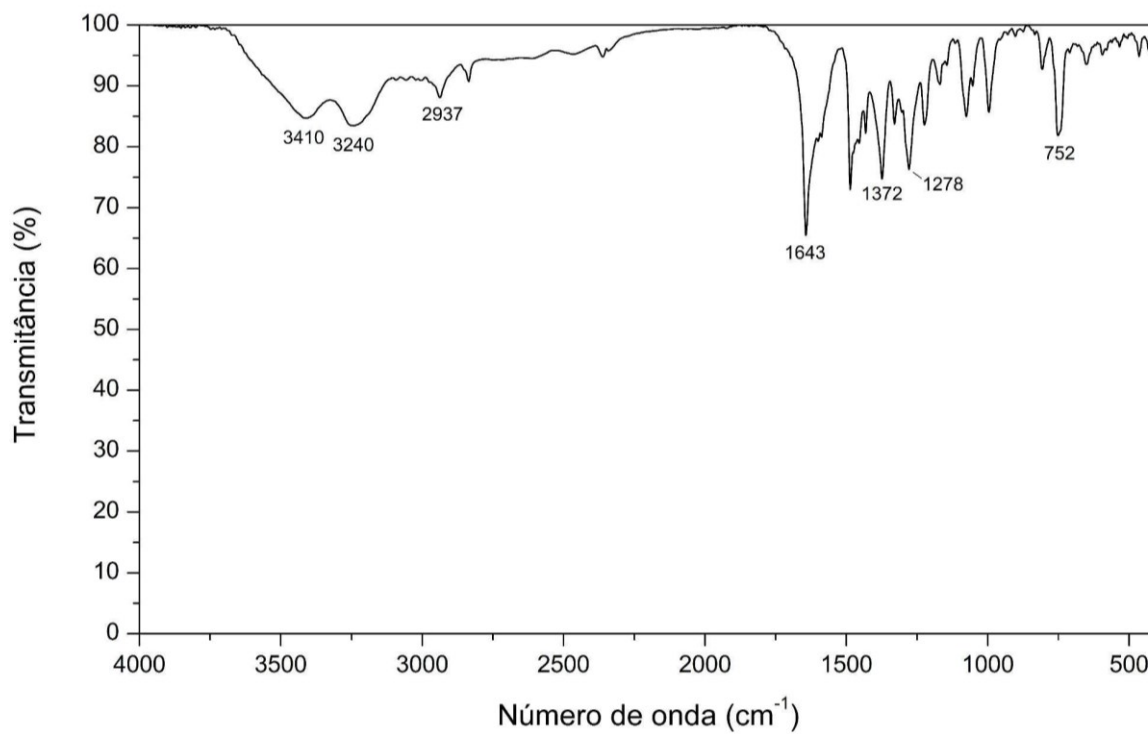
Figura B3 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1c**.Figura B4 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1d**.

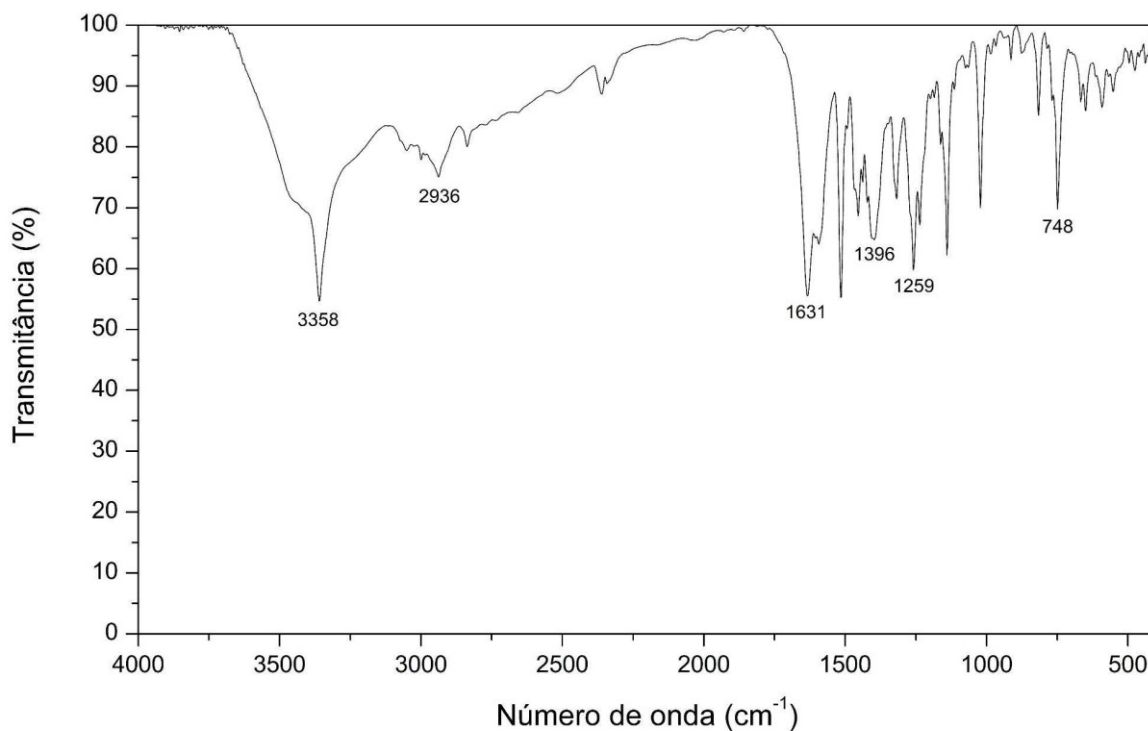
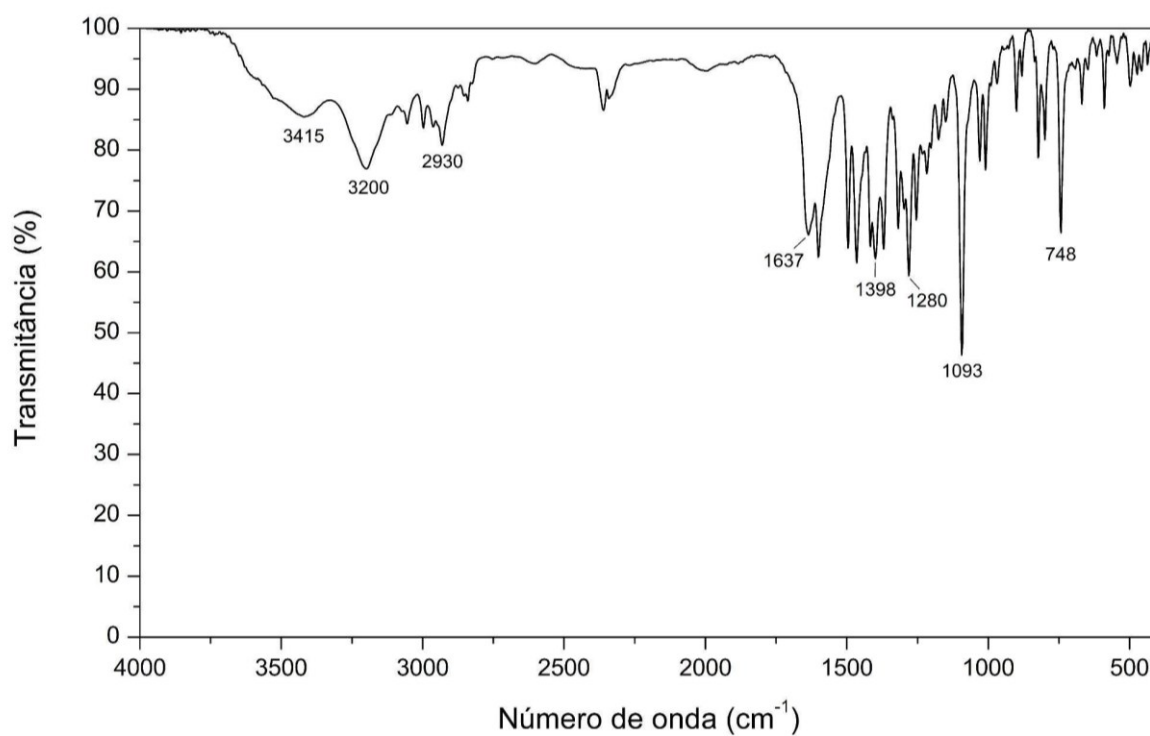
Figura B5 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1e**.Figura B6 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1f**.

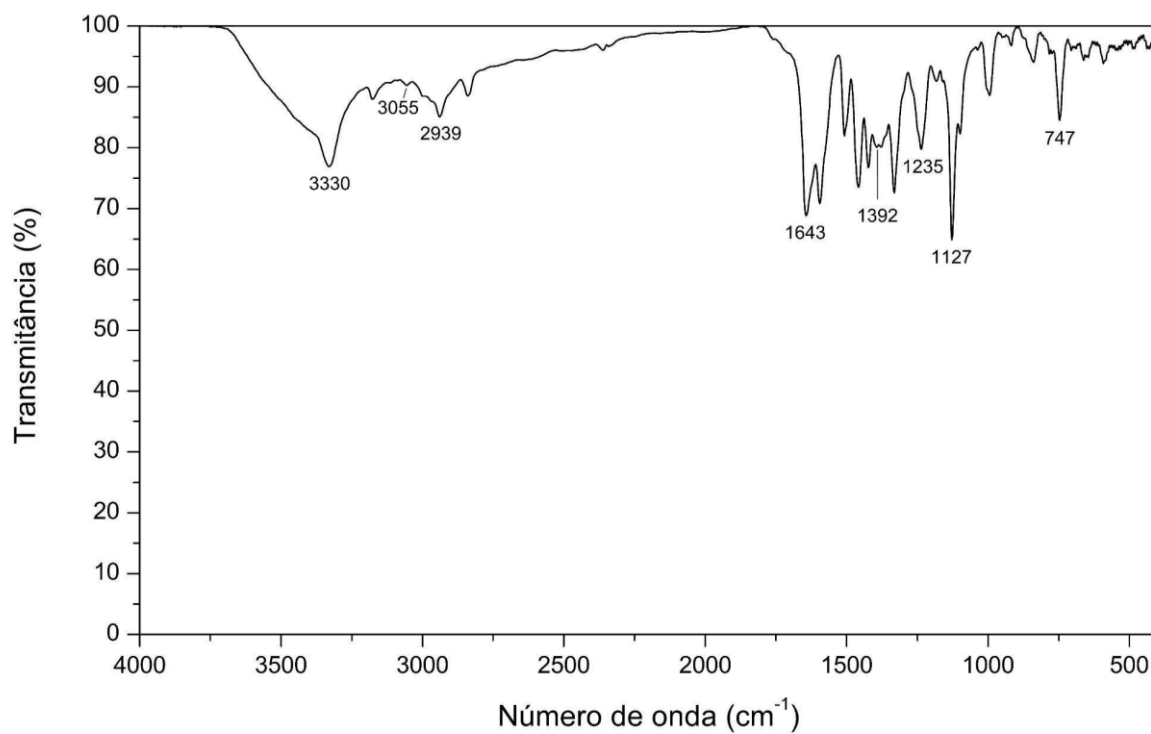
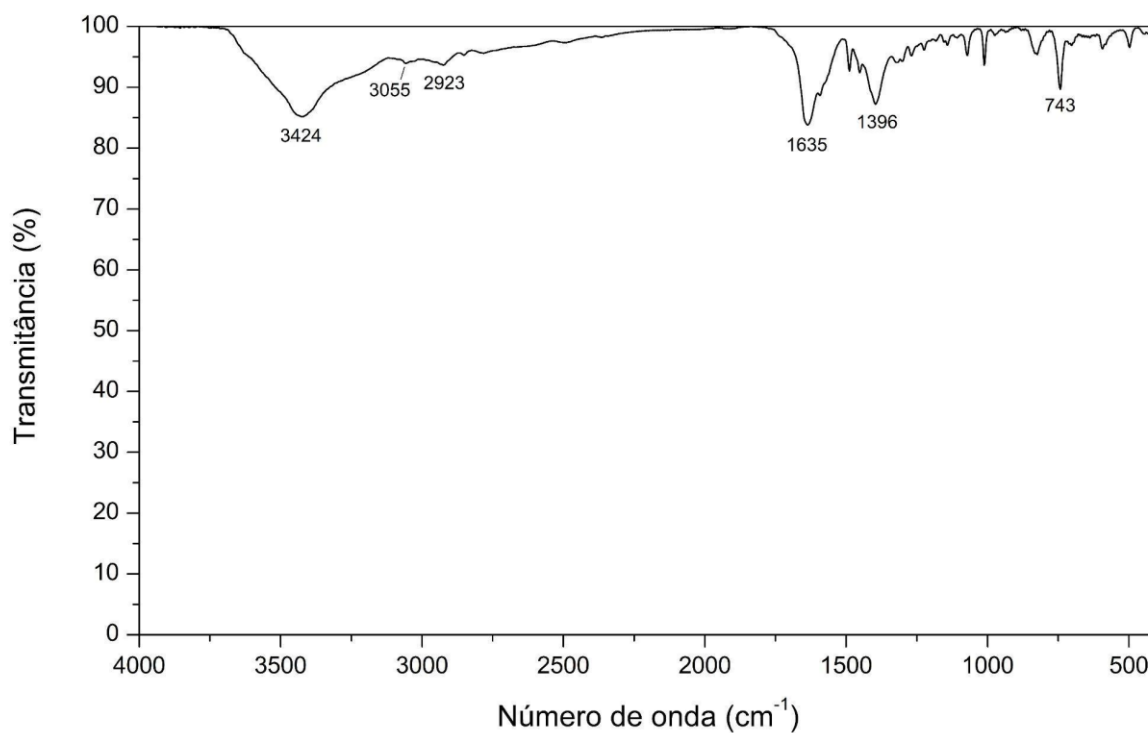
Figura B7 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1g**.Figura B8 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1h**.

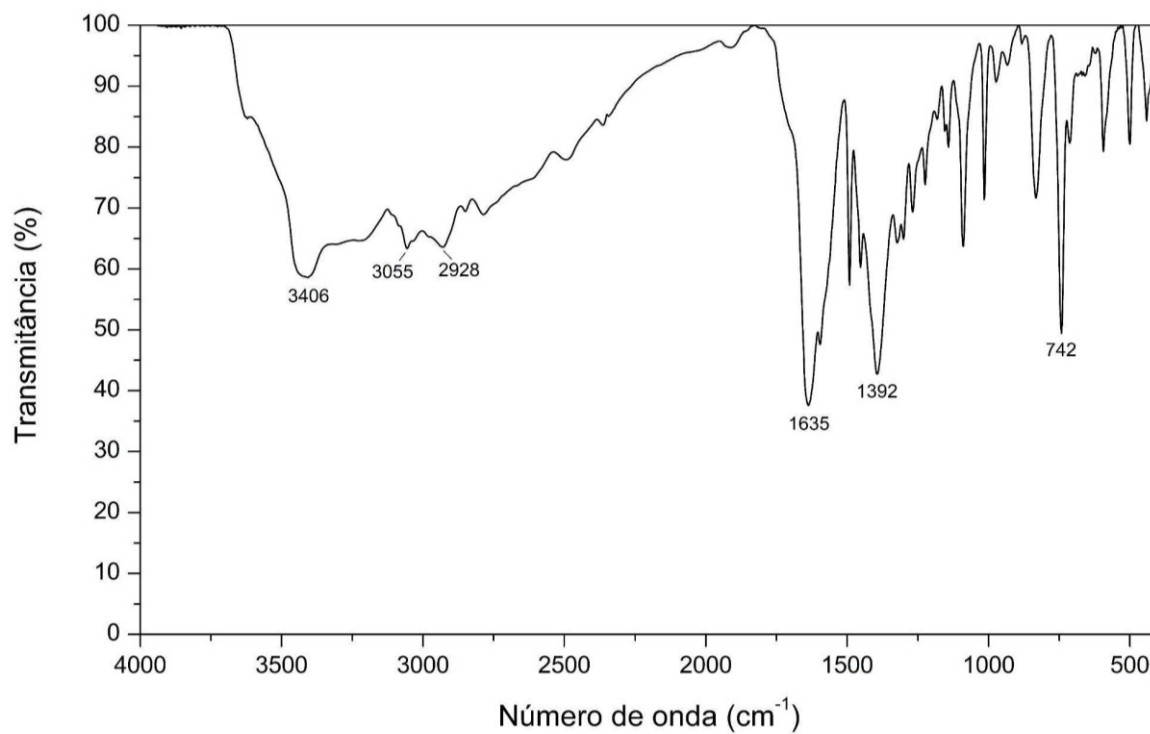
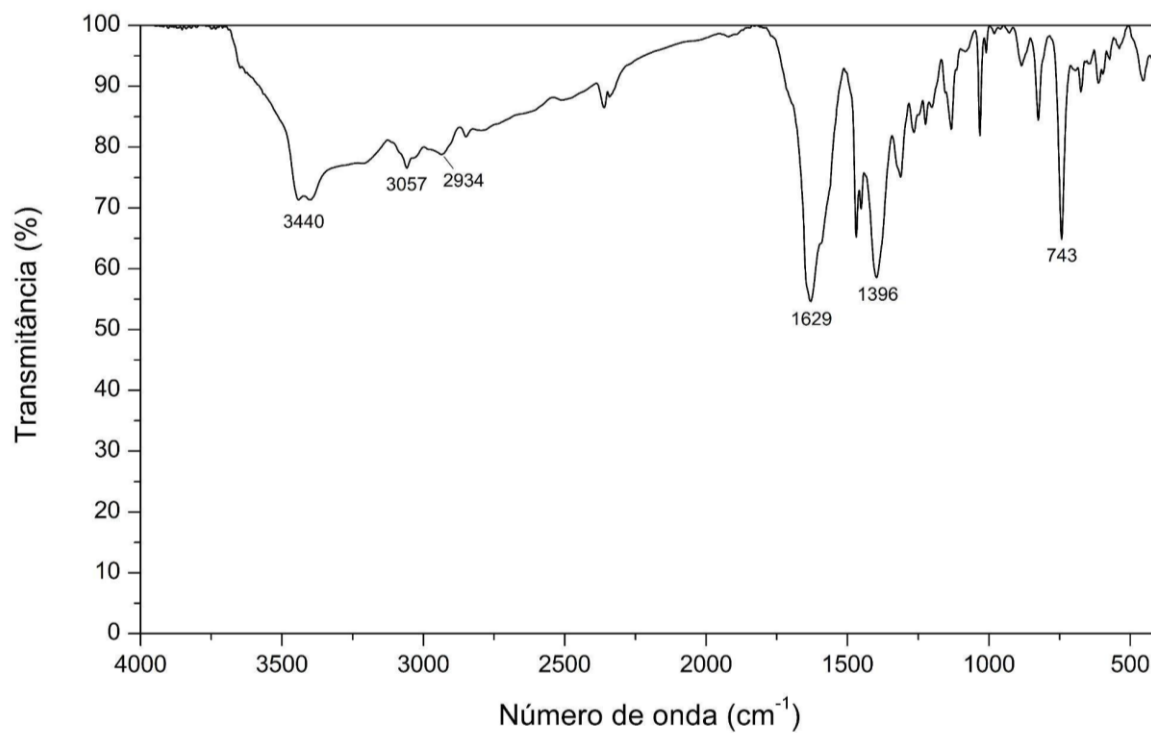
Figura B9 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1i**.Figura B10 - Espectro no infravermelho em KBr da mistura diastereoisomérica **1j**.

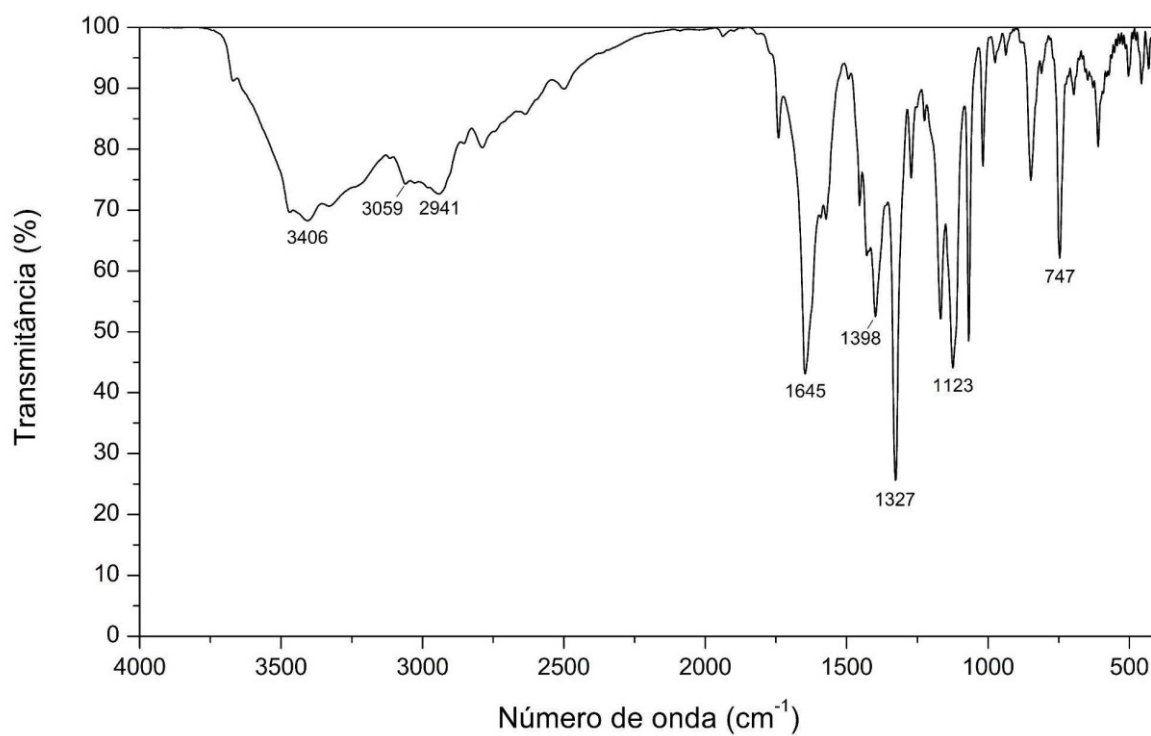
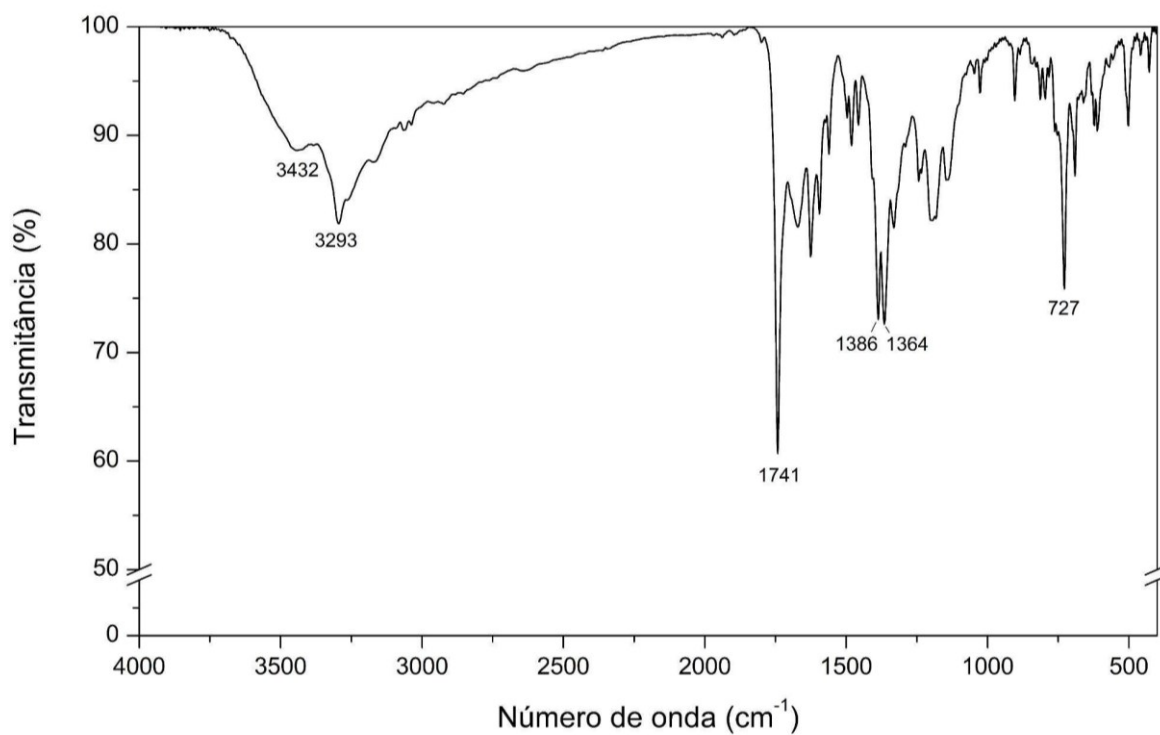
Figura B11 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **1k**.Figura B12 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2a**.

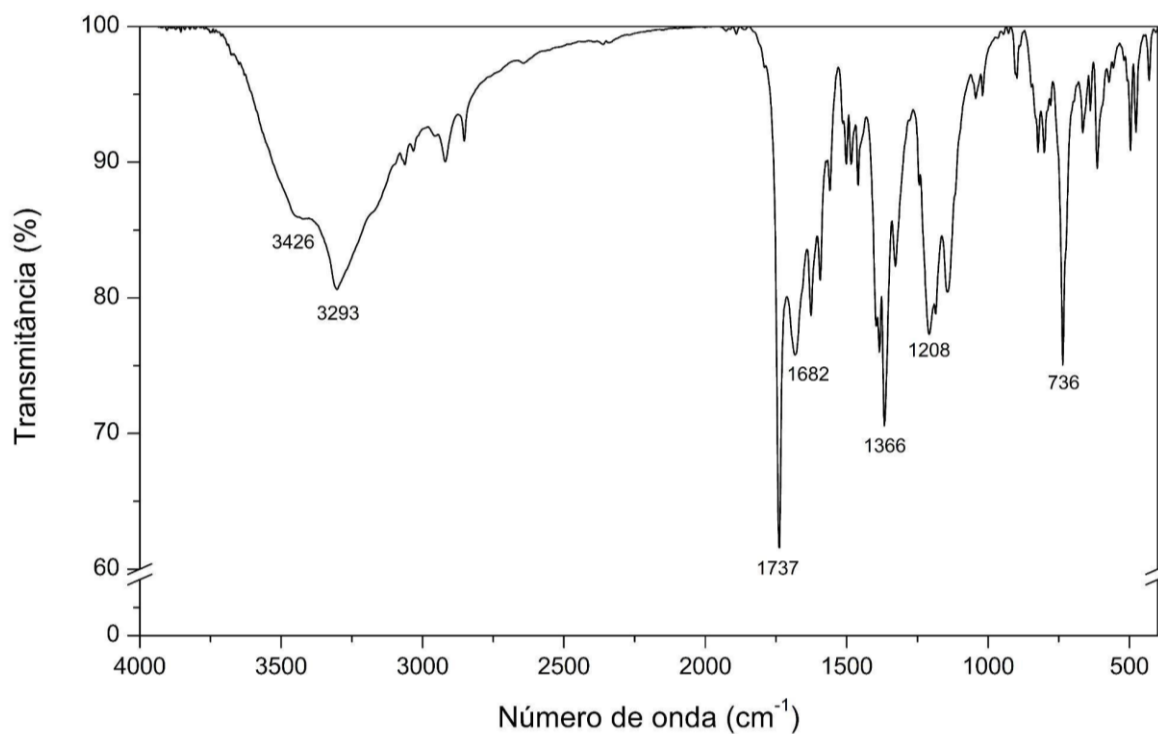
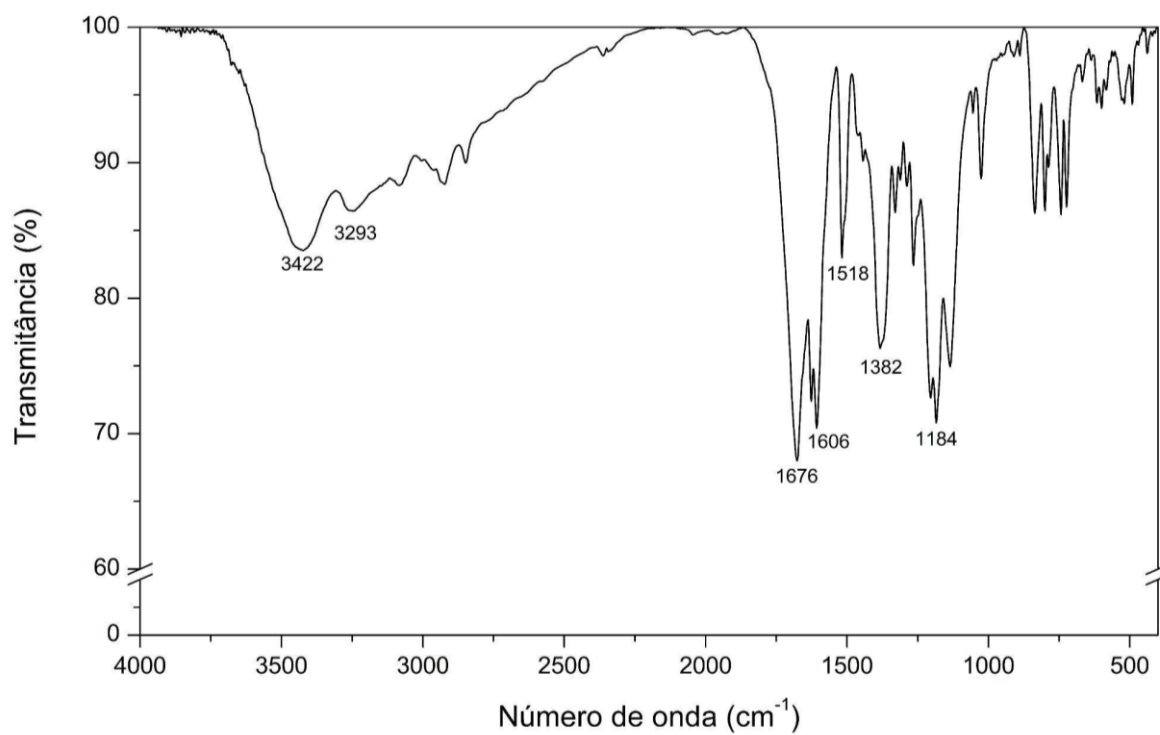
Figura B13 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2b**.Figura B14 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2c**.

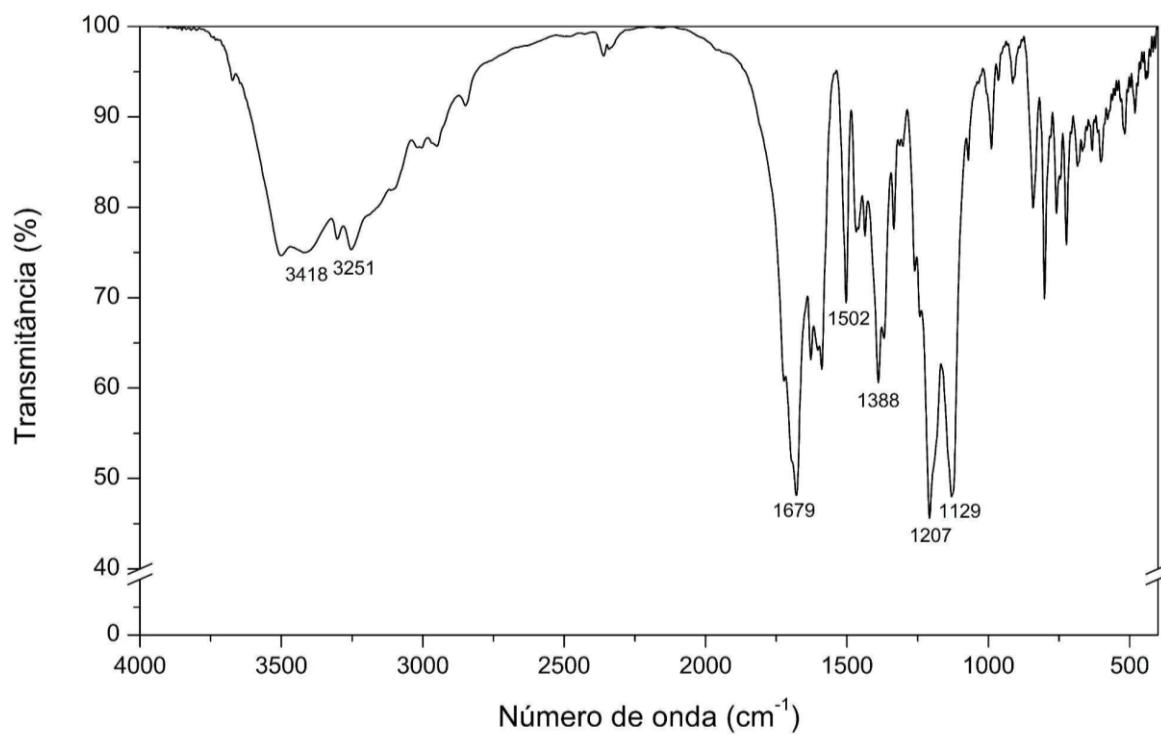
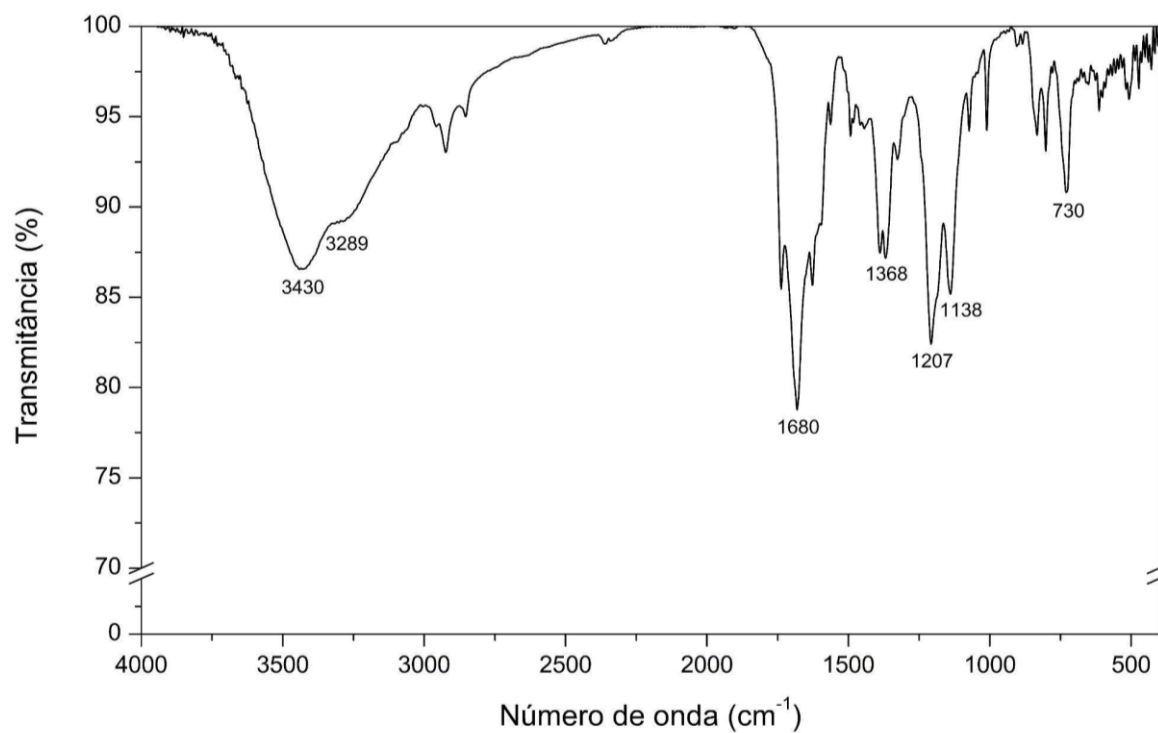
Figura B15 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2g**.Figura B16 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2h**.

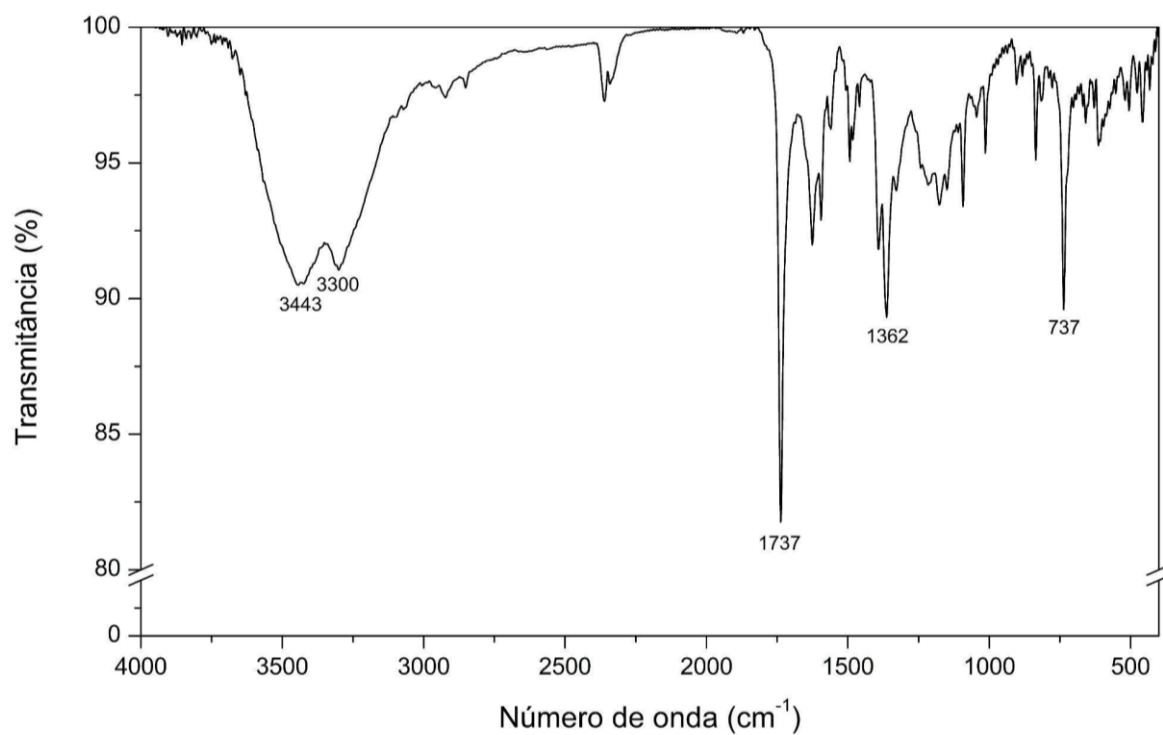
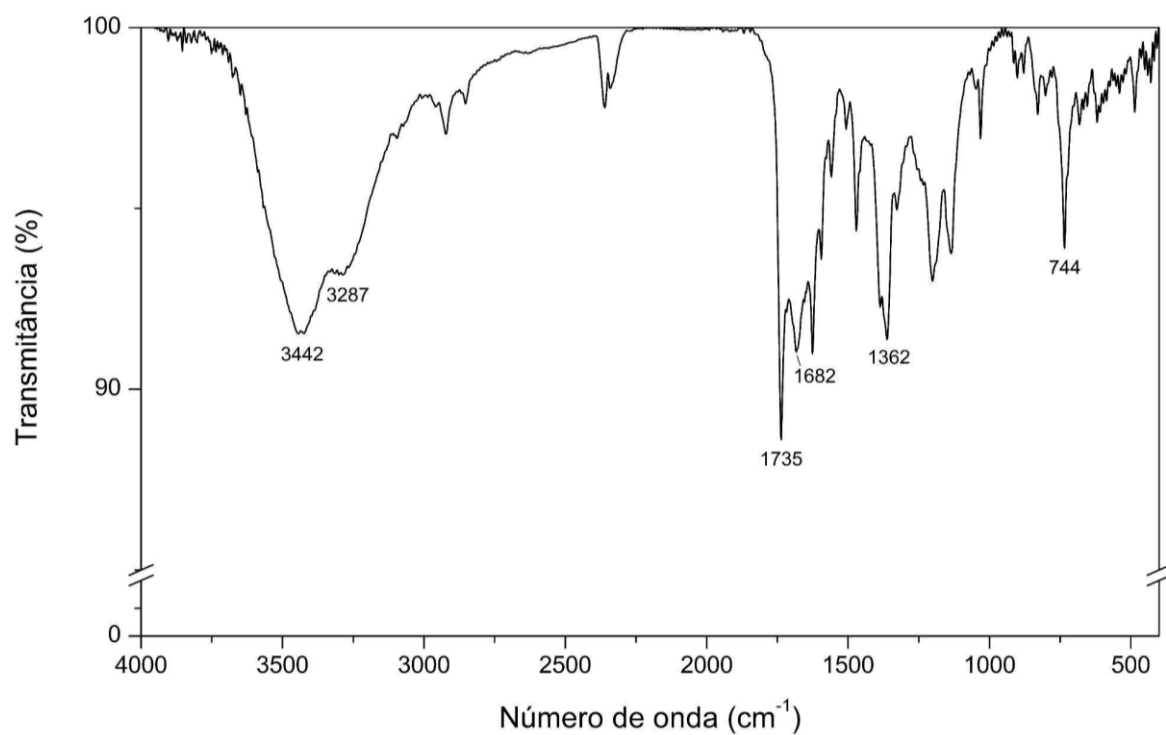
Figura B17 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2i**.Figura B18 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2j**.

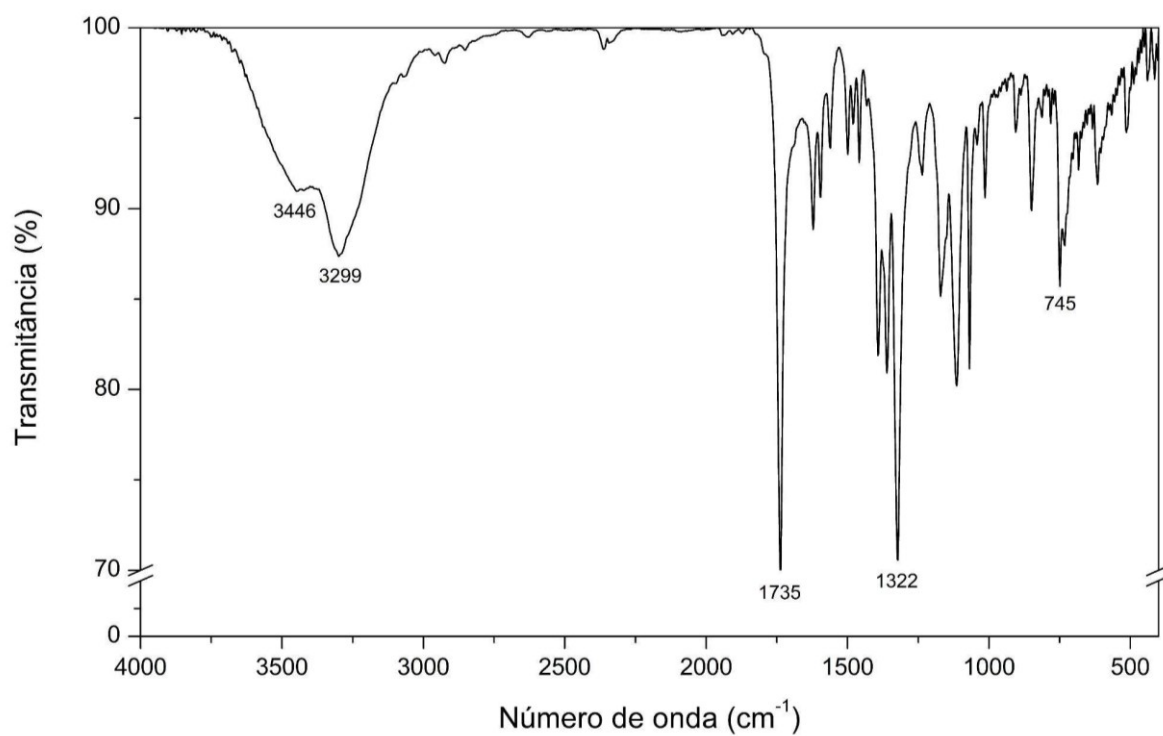
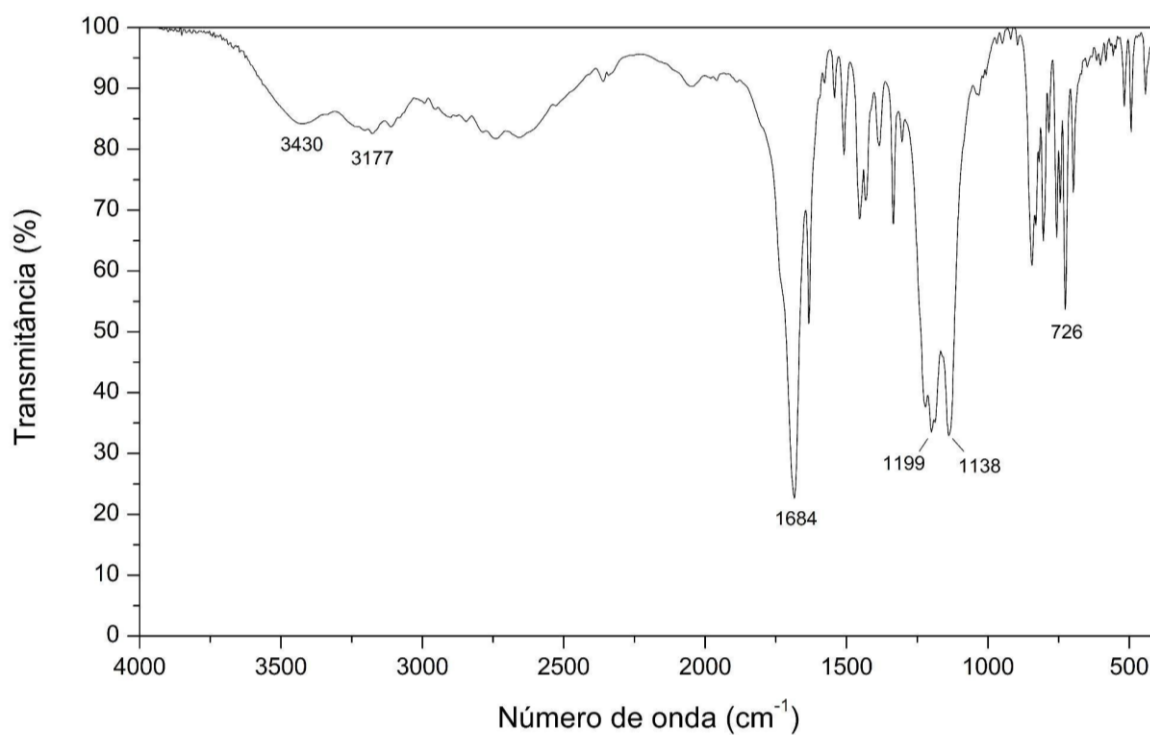
Figura B19 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **2k**.Figura B20 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3a**.

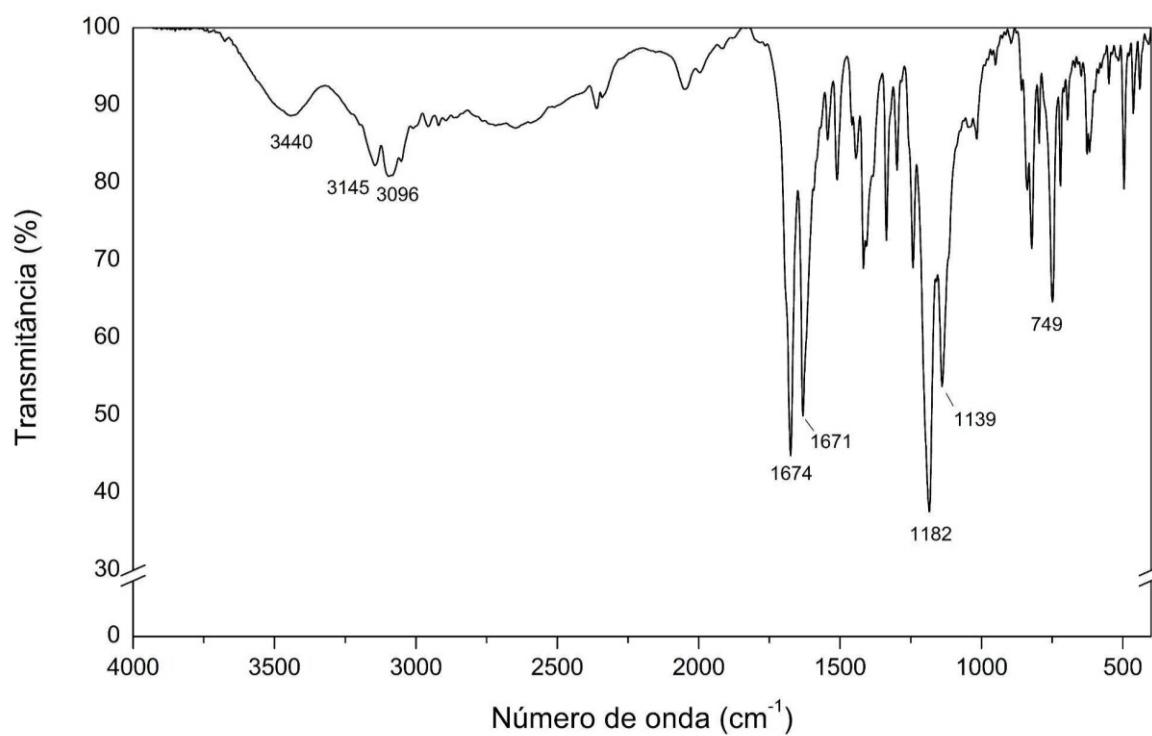
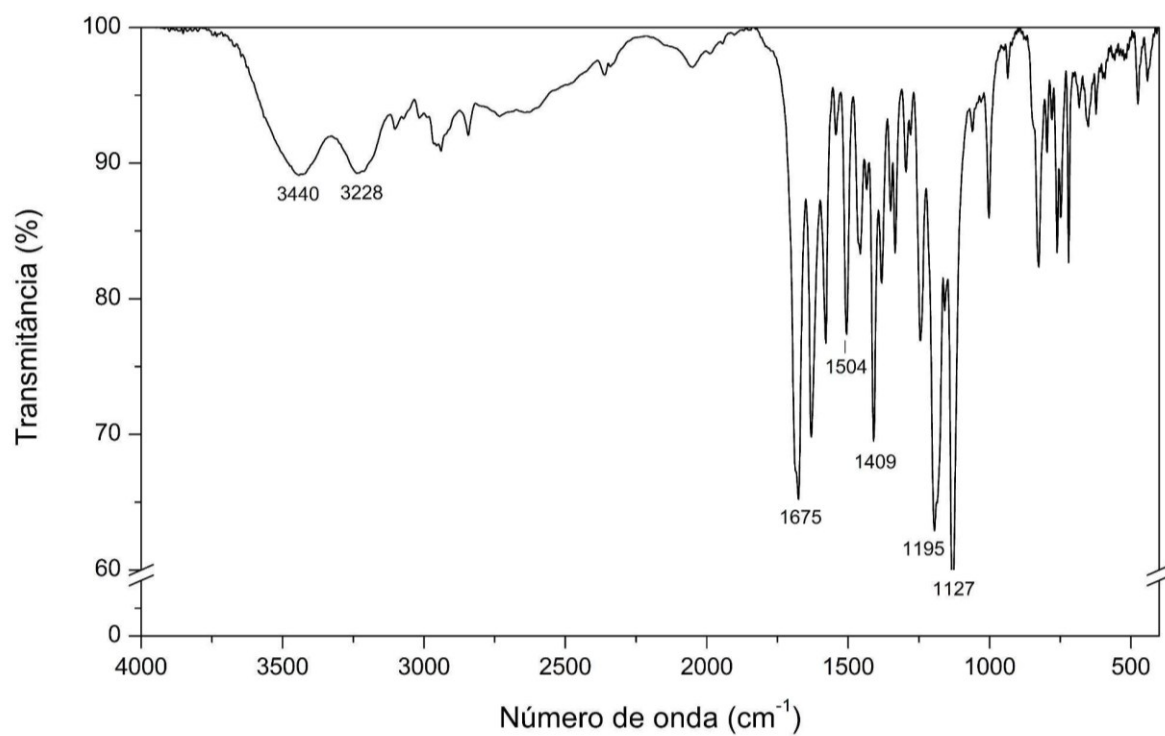
Figura B21 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3b**.Figura B22 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3g**.

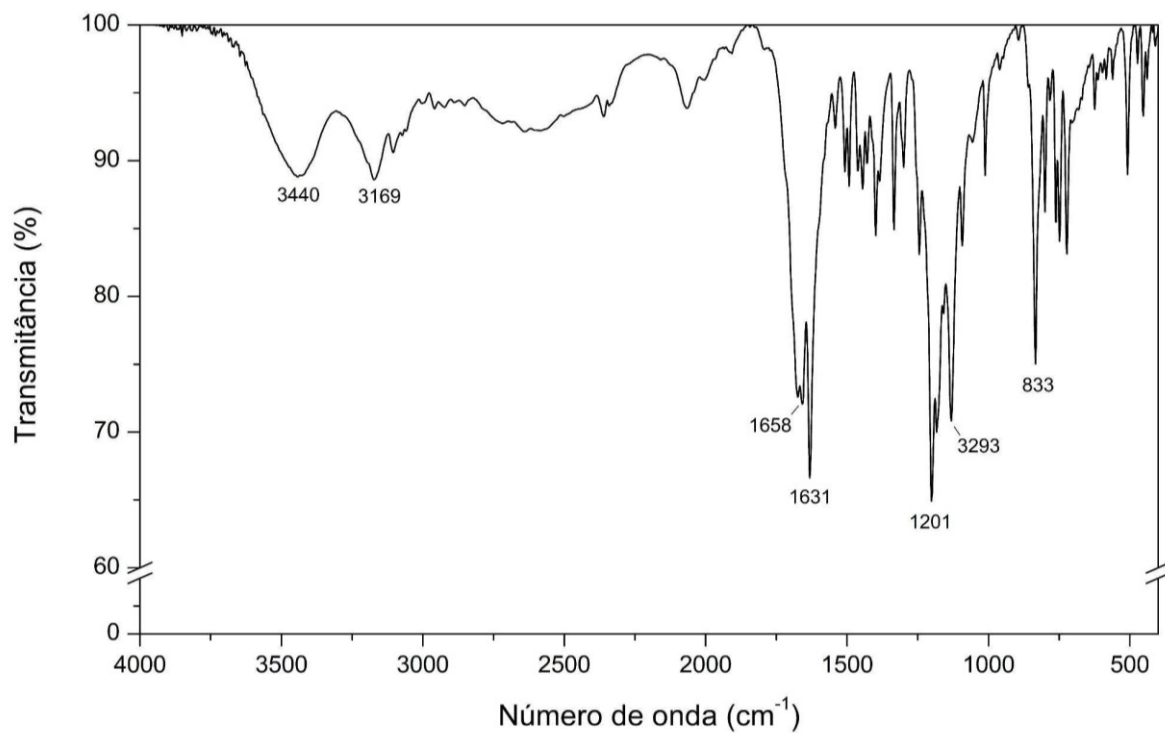
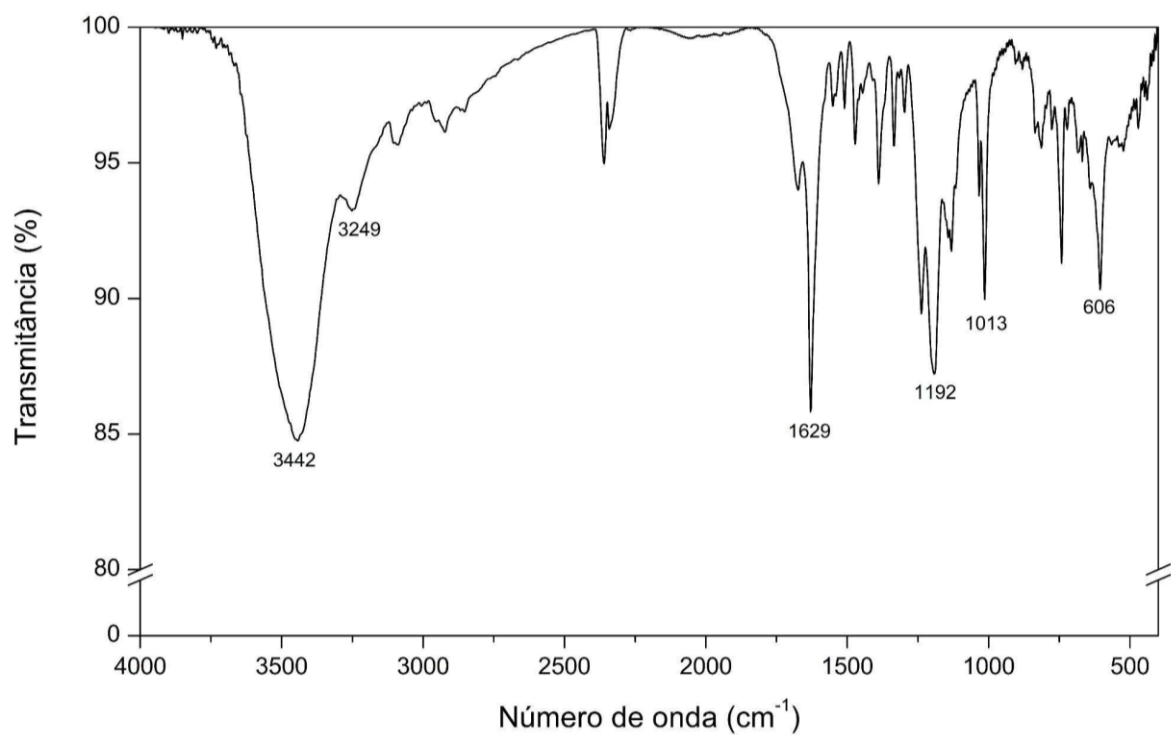
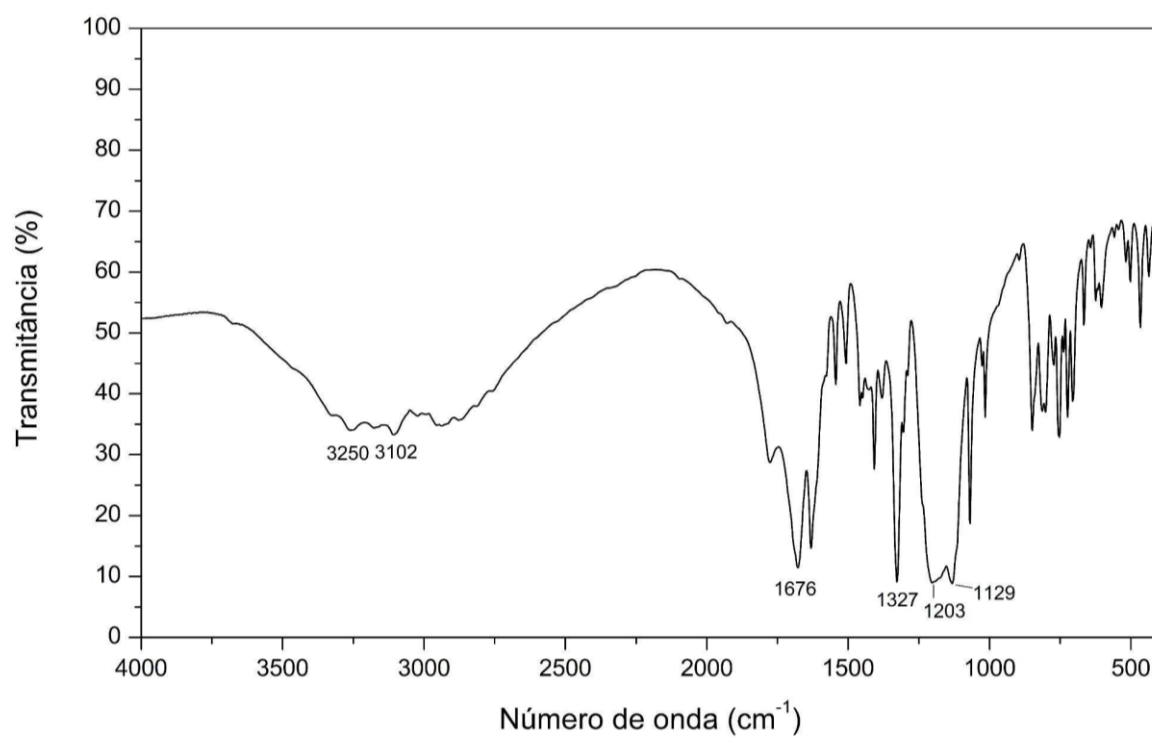
Figura B23 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3i**.Figura B24 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3j**.

Figura B25 - Espectro no infravermelho em KBr do composto **3k**.

APÊNDICE C - ESPECTROS DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA

Figura C1 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1a**.

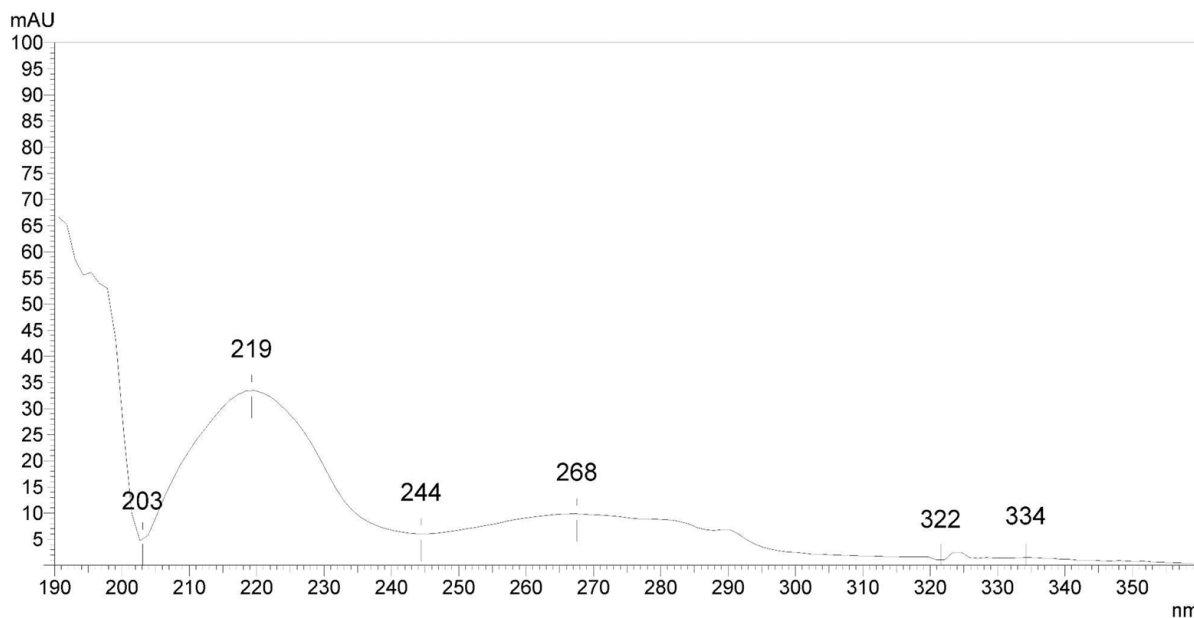


Figura C2 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1d**.

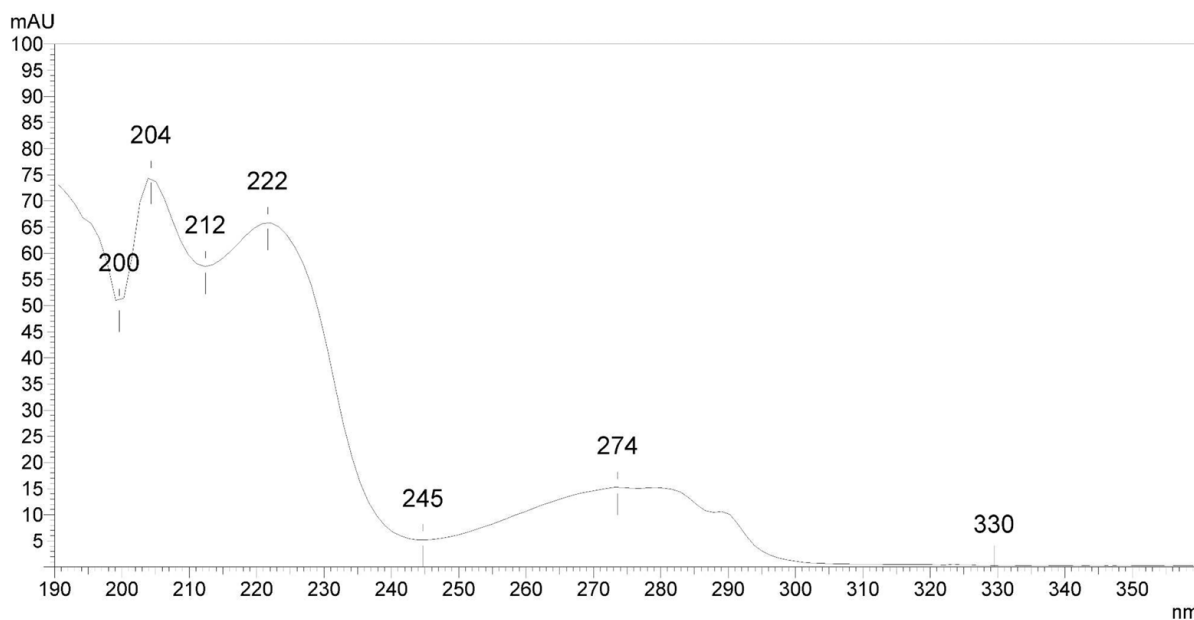


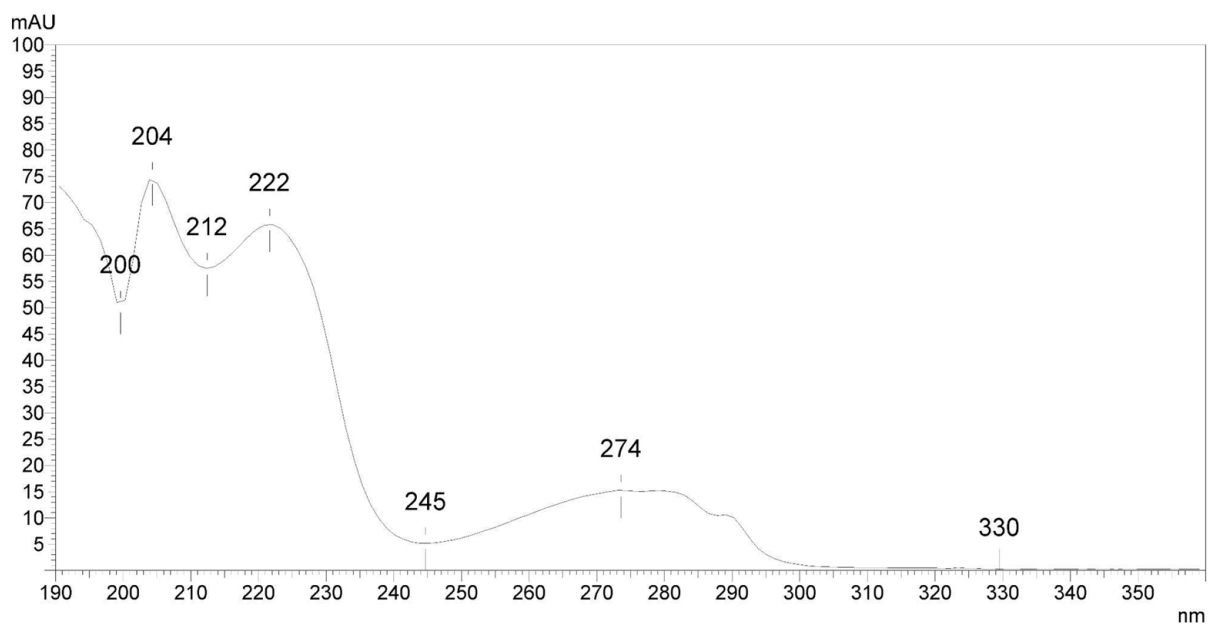
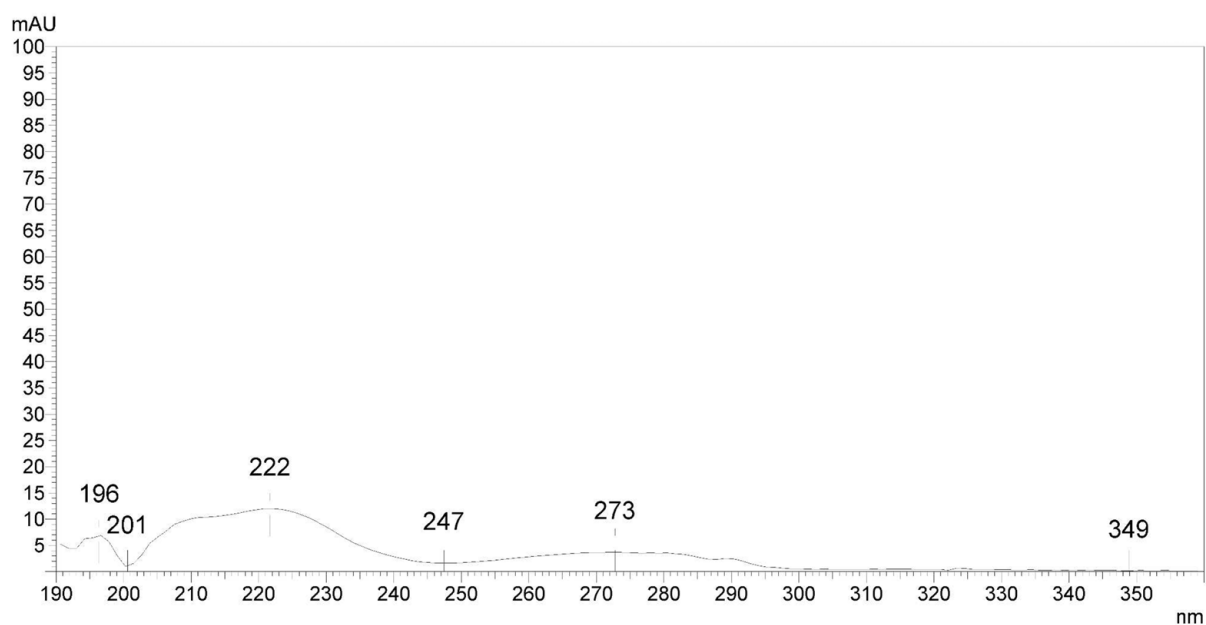
Figura C3 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1e**.Figura C4 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1f**.

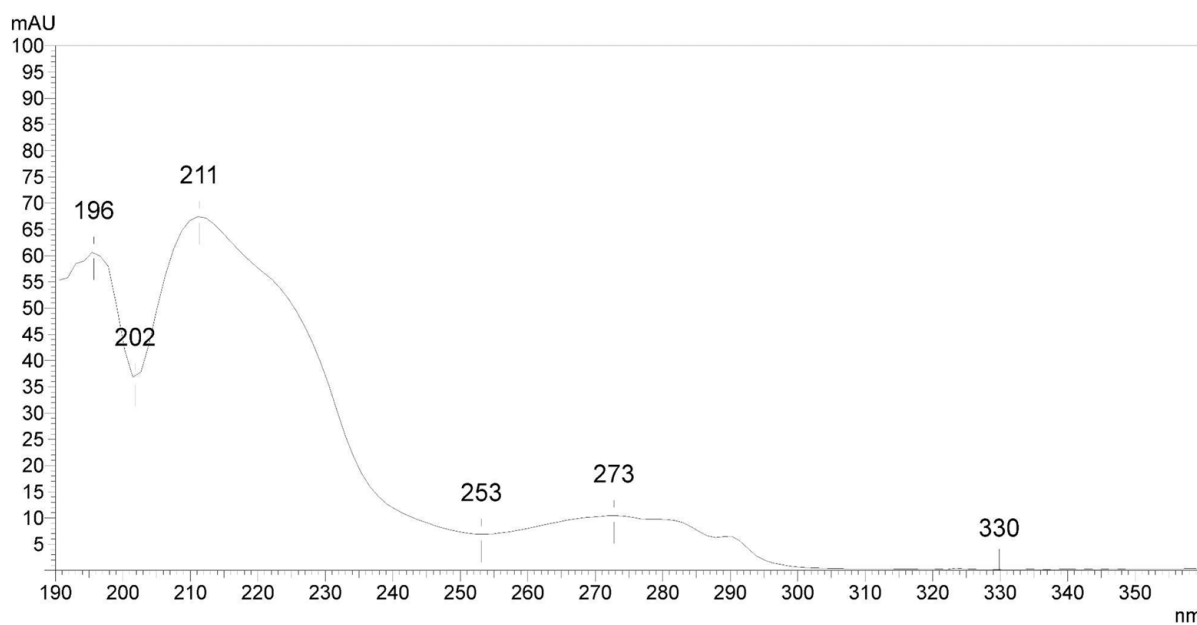
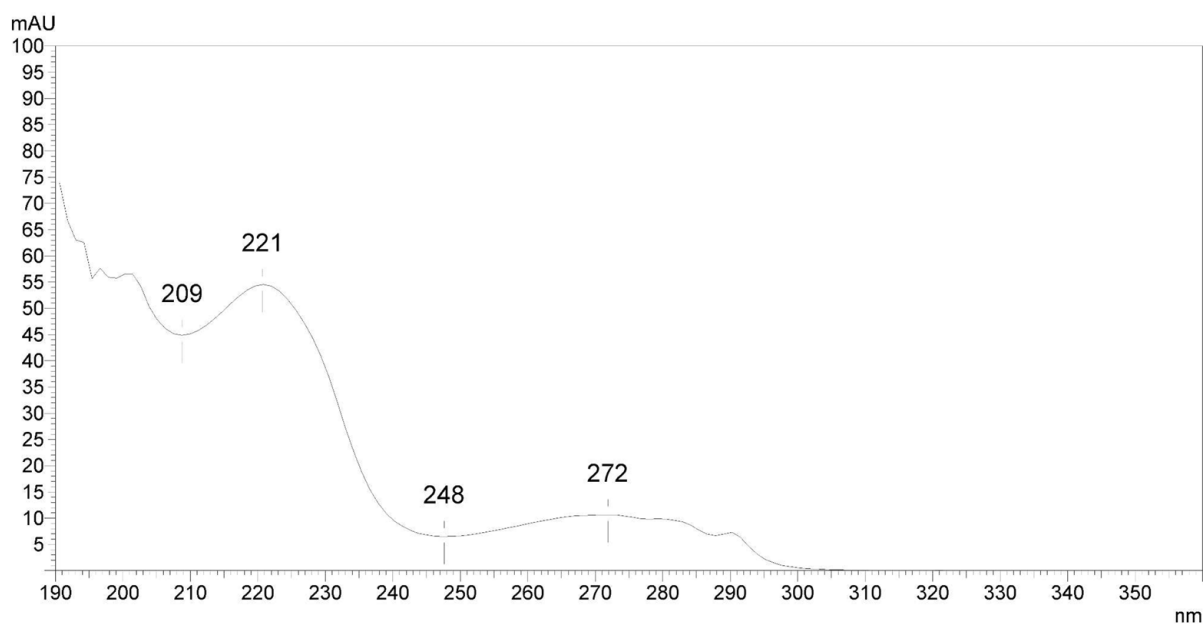
Figura C5 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1g**.Figura C6 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1h**.

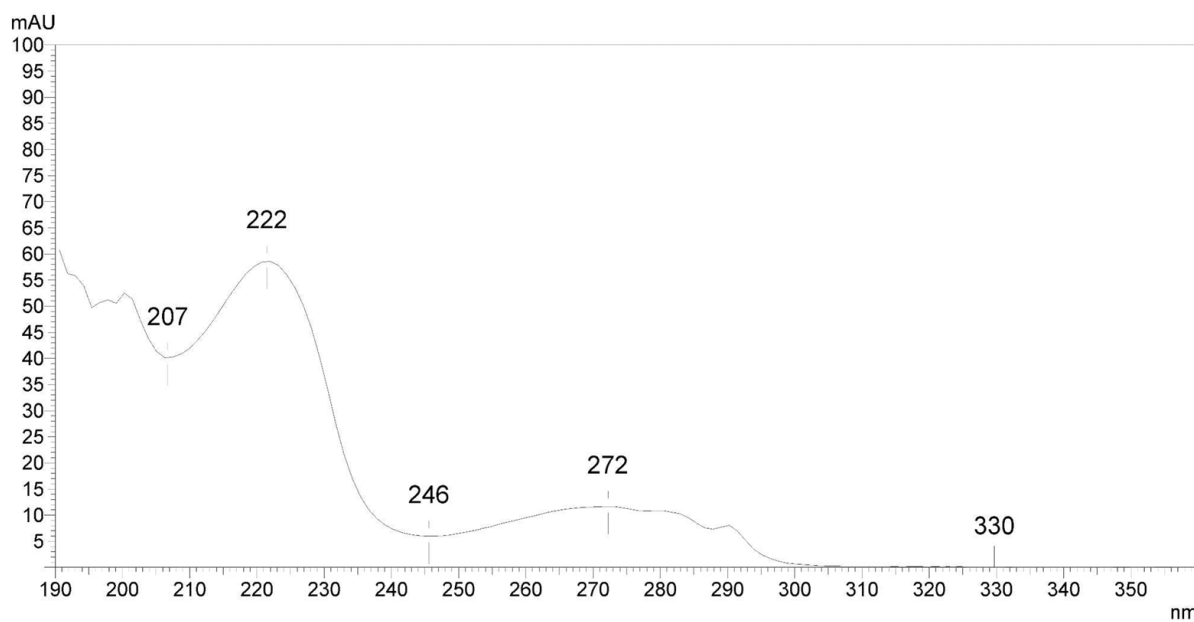
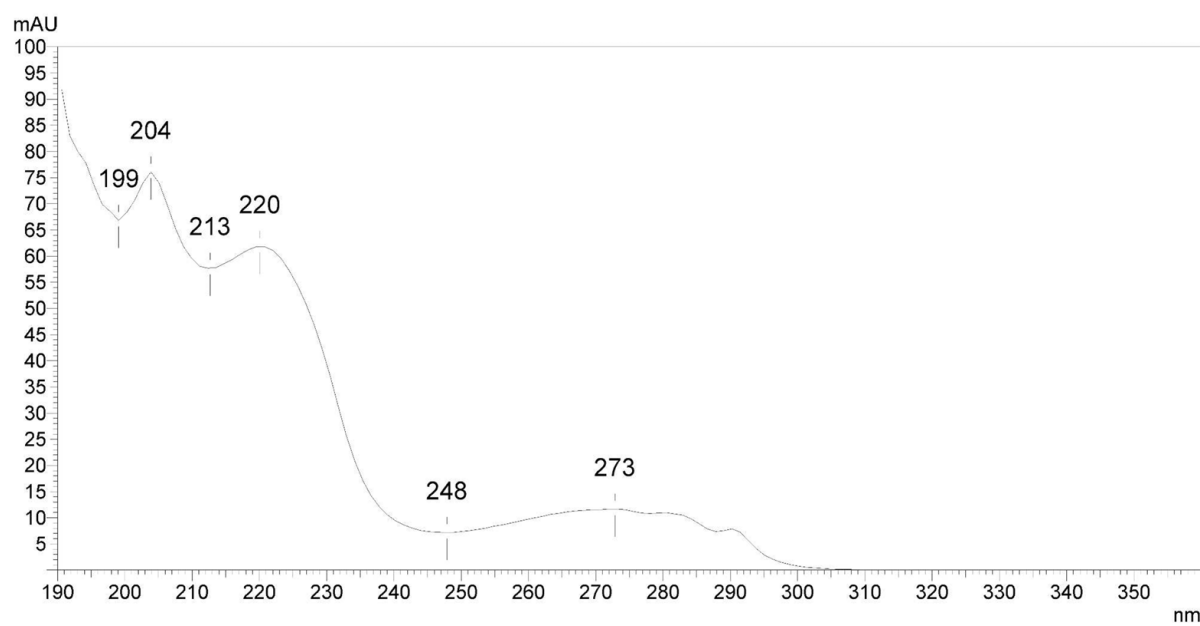
Figura C7 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1i**.Figura C8 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1j**.

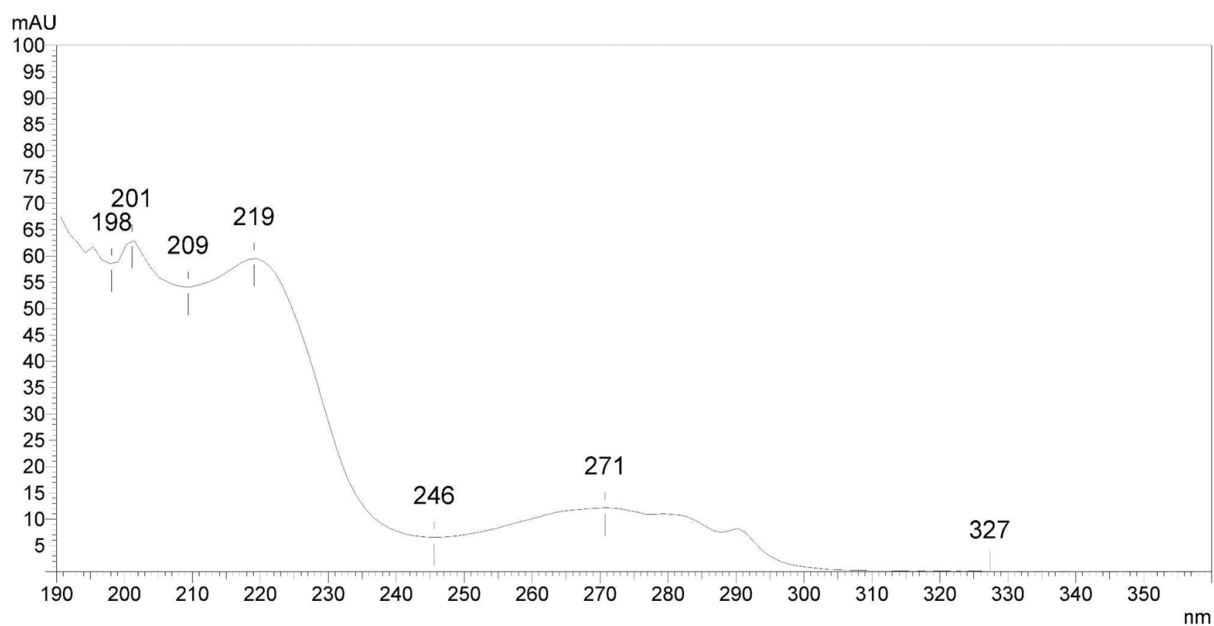
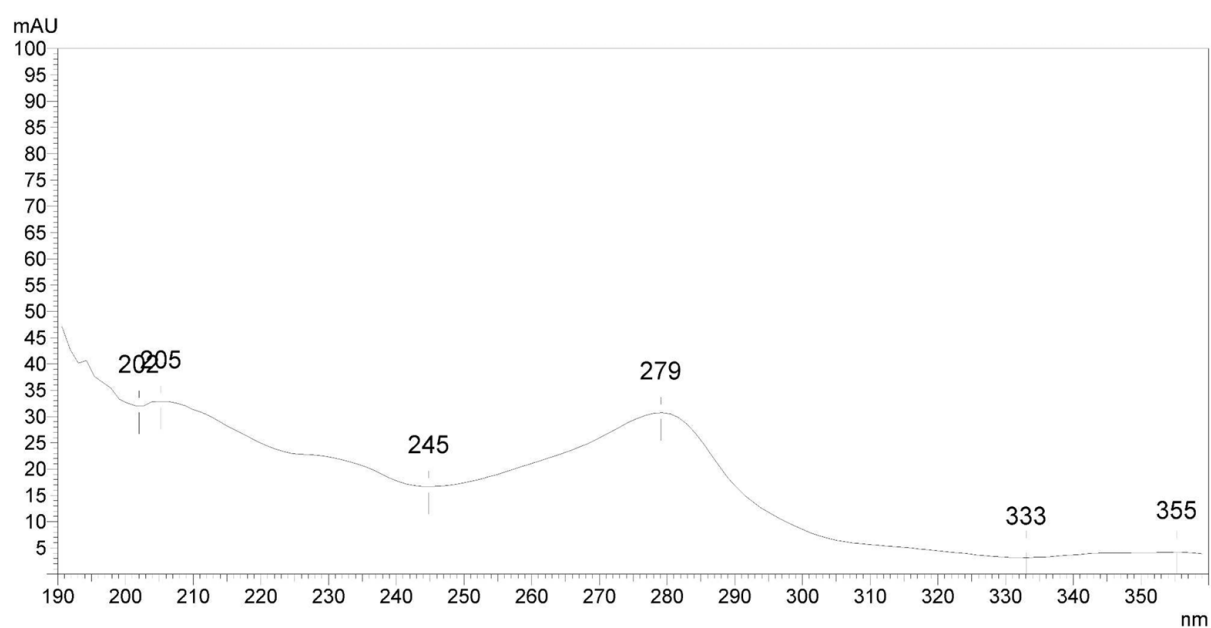
Figura C9 - Espectro no ultravioleta da mistura diastereoisomérica **1k**.Figura C10 - Espectro no ultravioleta do composto **2a**.

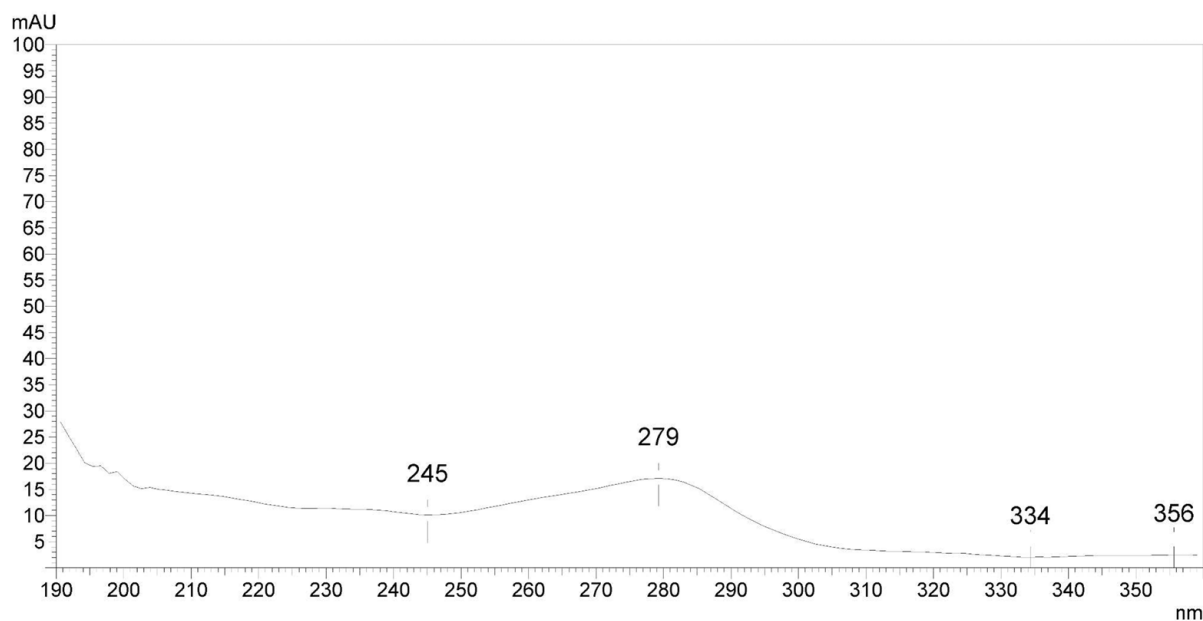
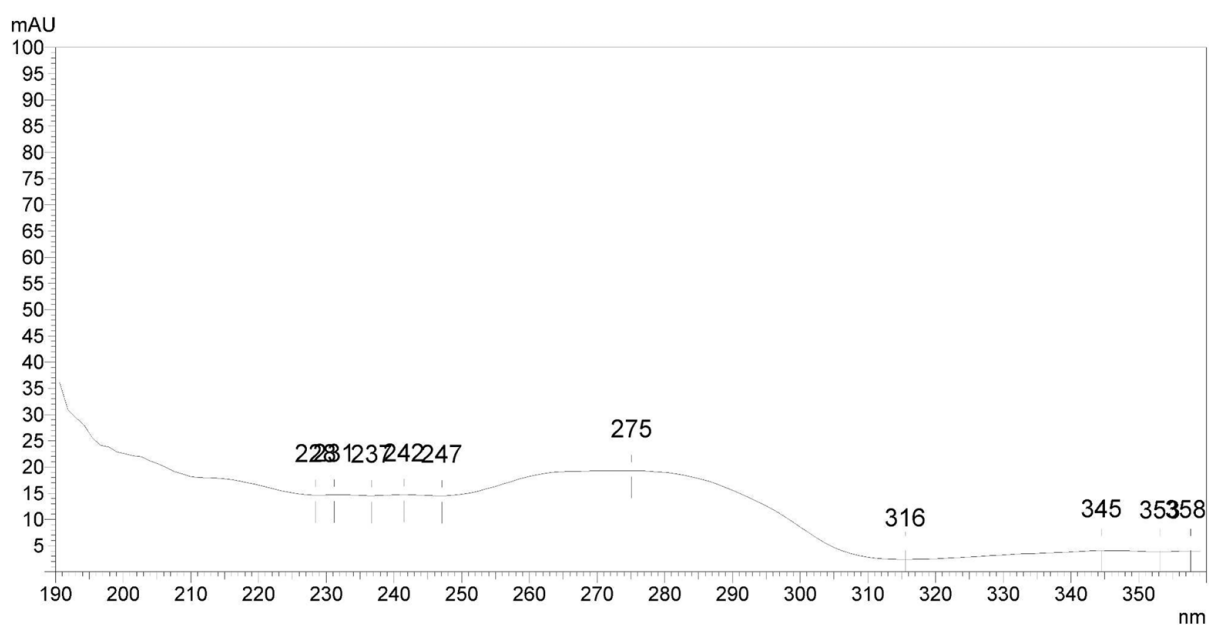
Figura C11 - Espectro no ultravioleta do composto **2b**.Figura C12 - Espectro no ultravioleta do composto **2c**.

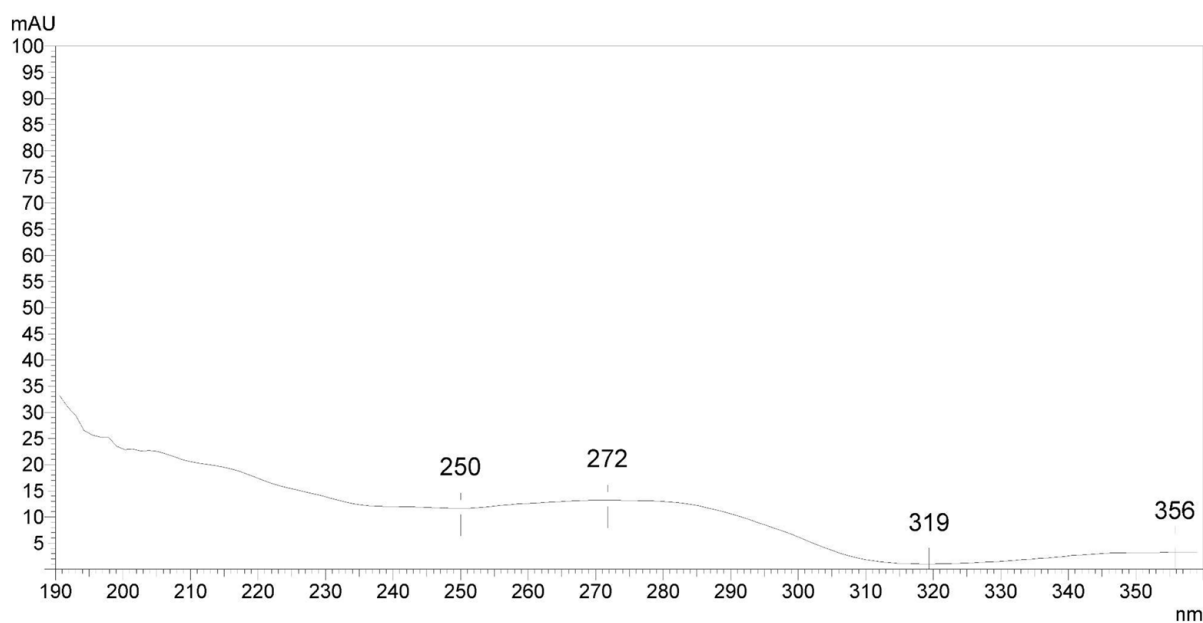
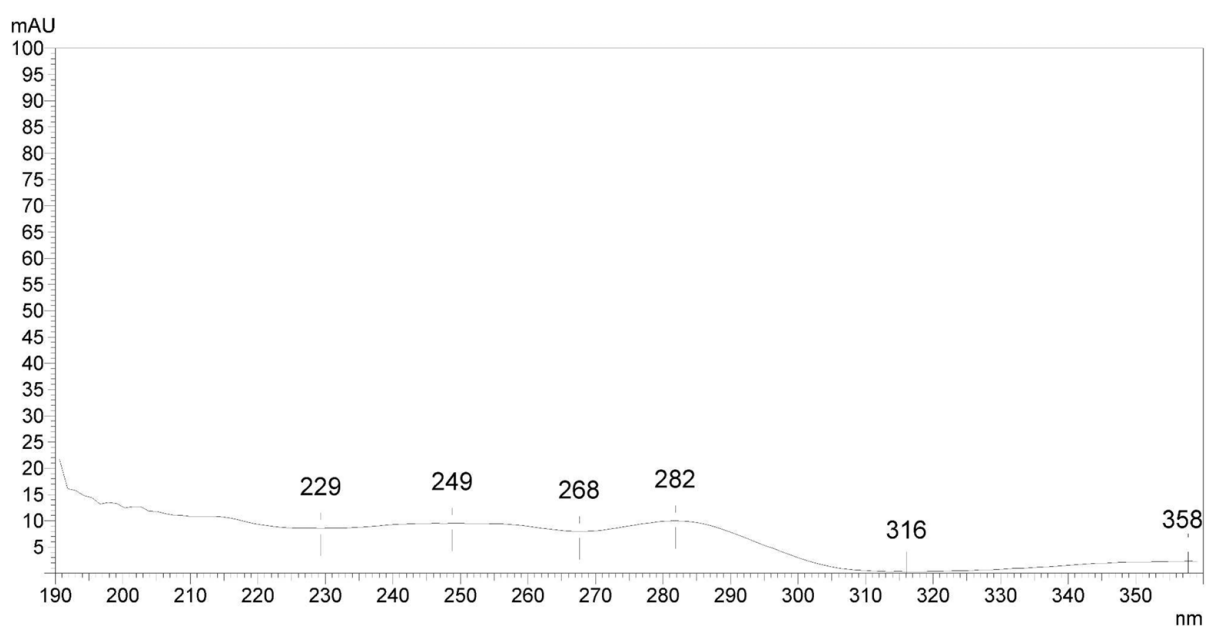
Figura C13 - Espectro no ultravioleta do composto **2g**.Figura C14 - Espectro no ultravioleta do composto **2h**.

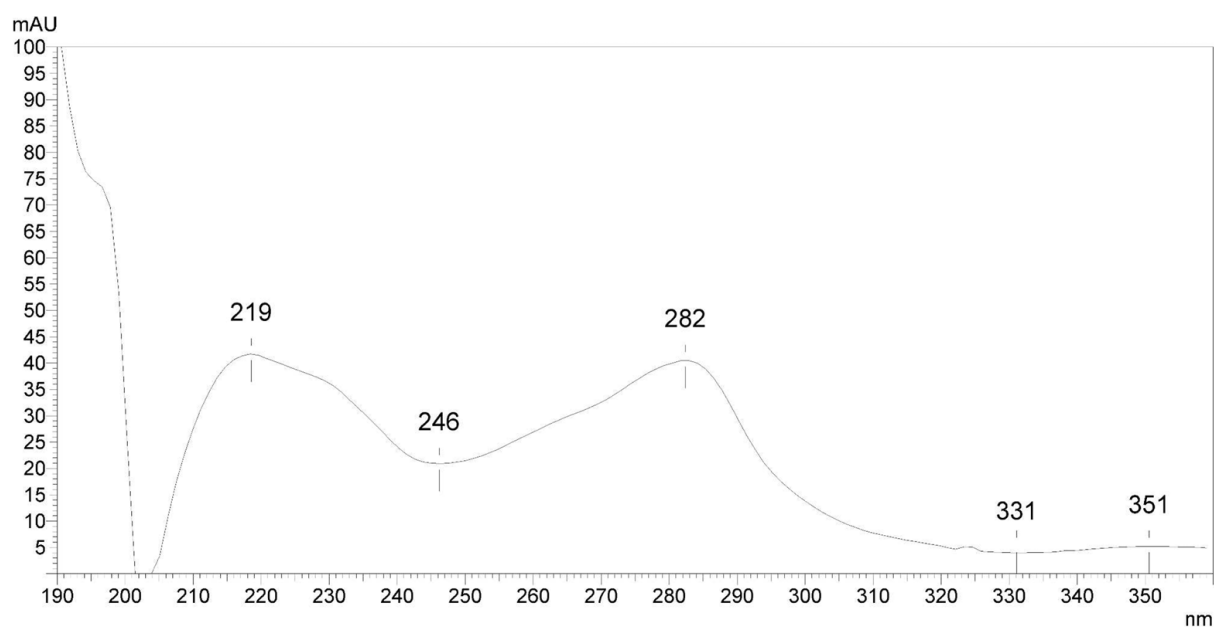
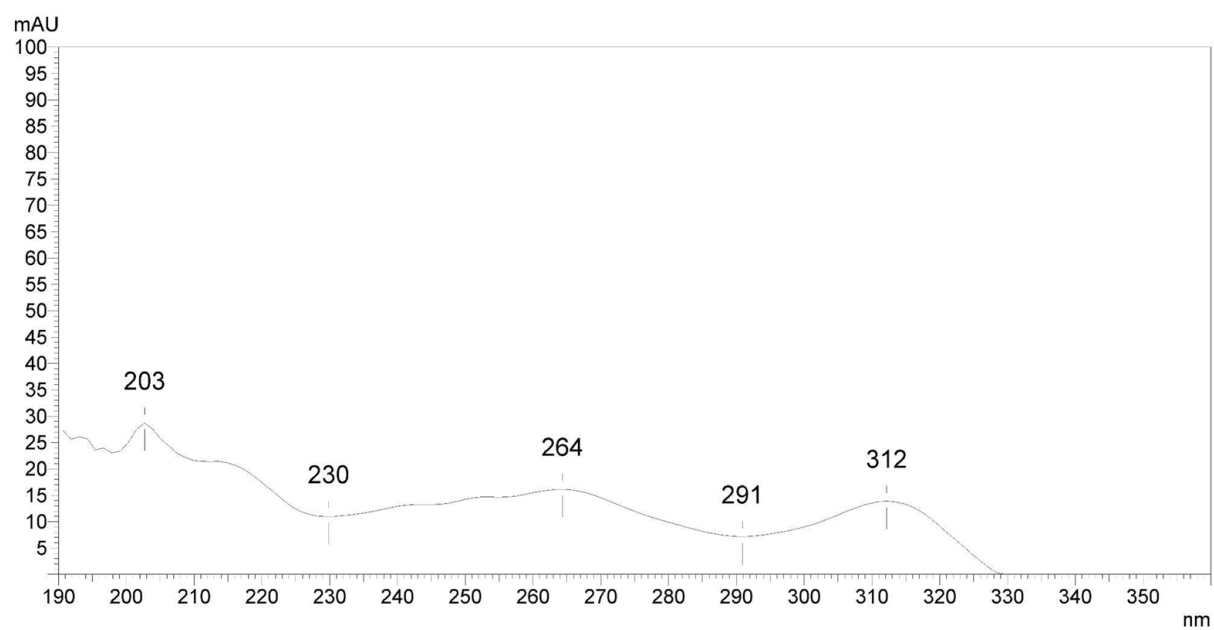
Figura C15 - Espectro no ultravioleta do composto **2k**.Figura C16 - Espectro no ultravioleta do composto **3a**.

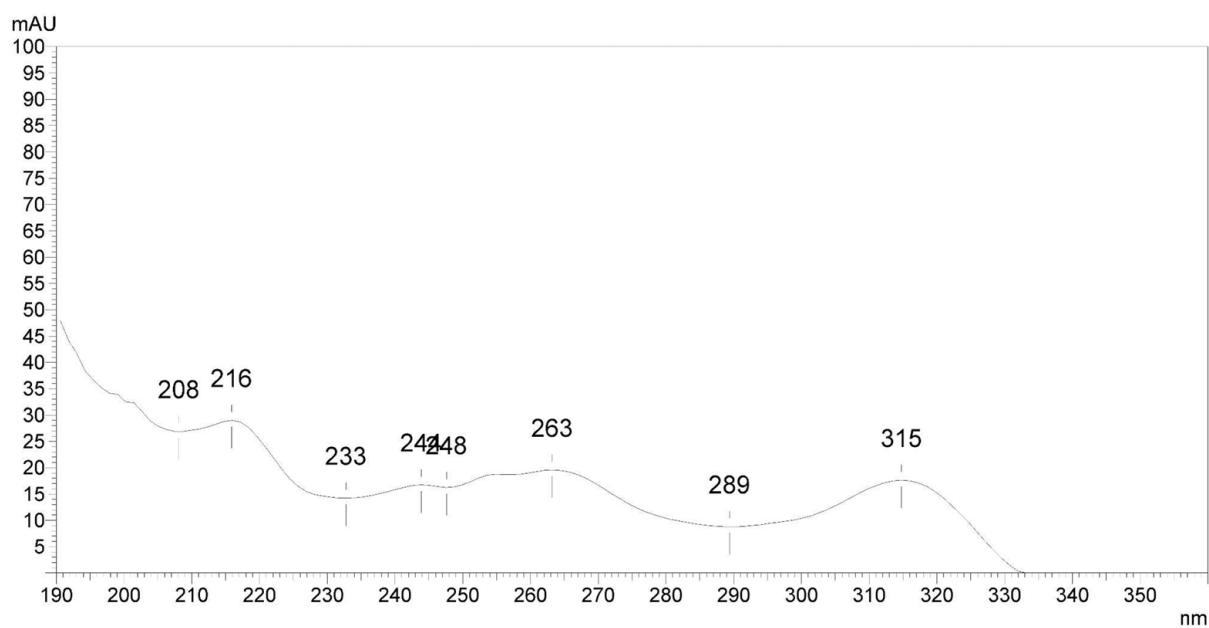
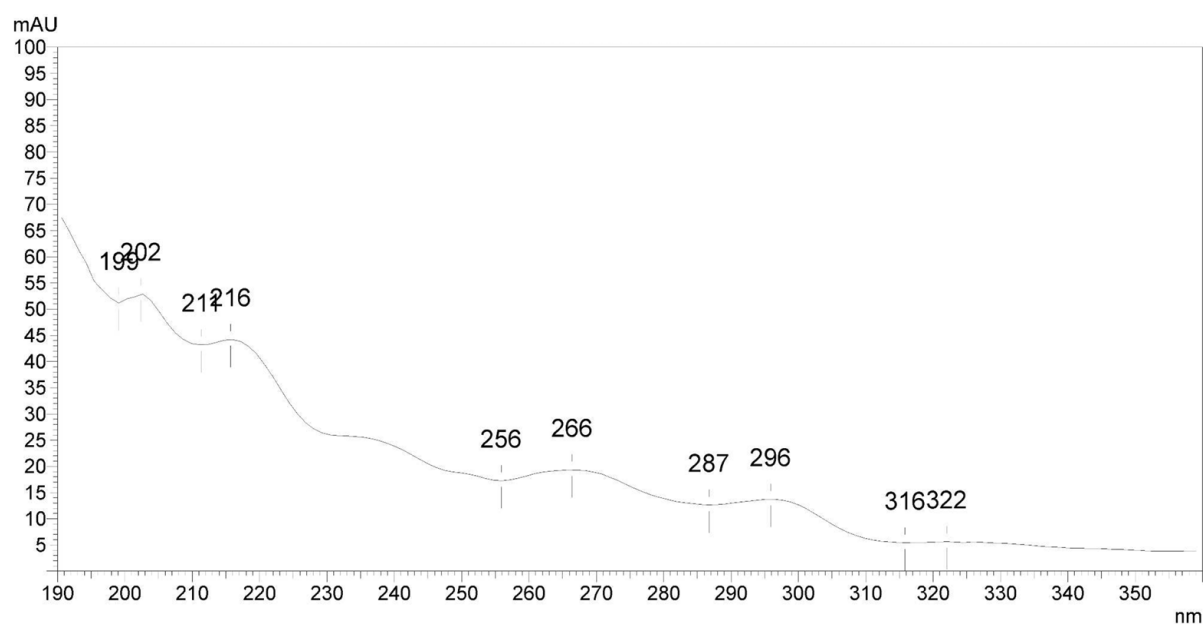
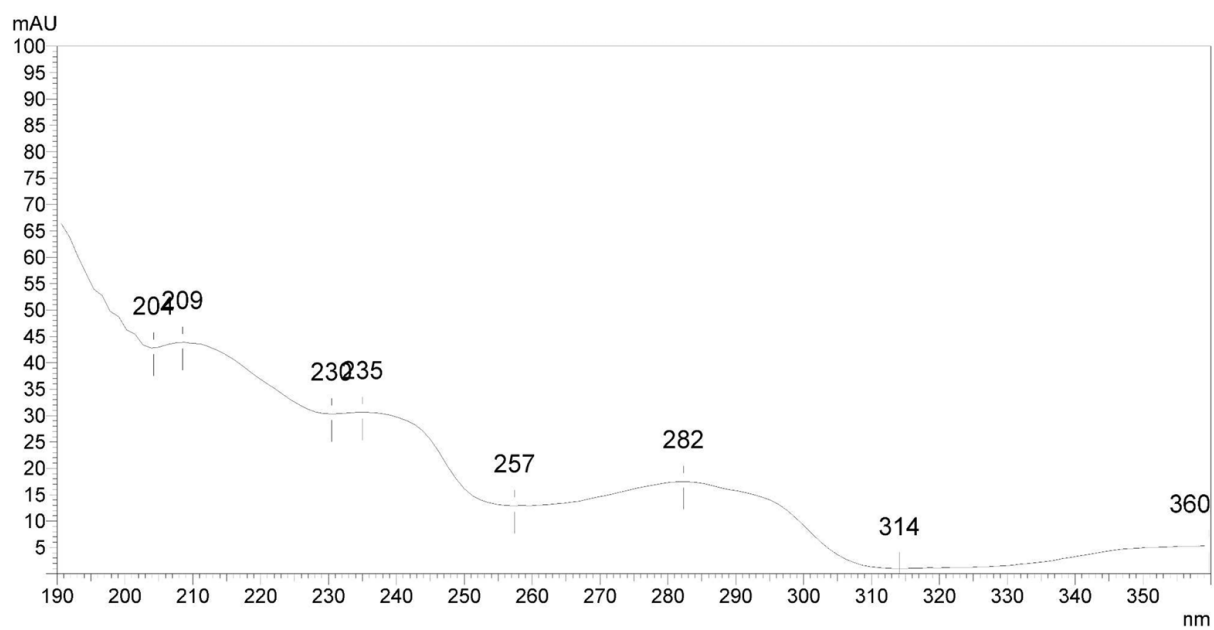
Figura C17 - Espectro no ultravioleta do composto **3b**.Figura C18 - Espectro no ultravioleta do composto **3g**.

Figura C19 - Espectro no ultravioleta do composto **3i**.

APÊNDICE D - Atividades desenvolvidas em parceria com o Essentia Group

O Essentia Group, em especial a Essentia Pharma, possibilitou não somente a execução deste trabalho de pesquisa pelo fornecimento da bolsa de Mestrado, mas também a participação nas discussões do setor de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da empresa, oferecendo suporte no desenvolvimento de metodologias analíticas aplicadas às suas matérias-primas e produtos.

Através dessa parceria pude aperfeiçoar minhas habilidades analíticas, bem como aprender técnicas fora da minha linha de pesquisa em síntese orgânica. Dentre as técnicas e abordagens utilizadas estão: ressonância magnética nuclear (RMN; mono e bidimensional), cromatografia líquida de ultra performance acoplada à espectrometria de massas (UPLC-MS), cromatografia líquida de alta performance acoplada à espectrometria de massas (HPLC-MS) ou arranjo de fotodiodos (HPLC-PDA), cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS), espectrometria de massas por ionização/dessorção à laser assistida por matriz - tempo do voo (MALDI-TOF MS), além do aprofundamento em métodos de preparo de amostras para todas técnicas descritas, uma vez que uma gama de diferentes moléculas foram recebidas para análise, envolvendo produtos naturais e peptídeos. As análises foram possíveis graças à estrutura dos laboratórios CentralCrom (CCS - UFSC) e LabCroms (CFM - UFSC) e pelo auxílio do seu corpo técnico.

Por fim, a parceria com a empresa permitiu o desenvolvimento de um trabalho na área de química medicinal e a capacitação e evolução pessoal pelo conhecimento analítico adquirido por esse tempo, facilitando a entrada em empresas que necessitem esse tipo de habilidade ou até mesmo a permanência na academia em diversos âmbitos da química ou farmácia.