



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

Marcela Cristina Pereira Lima Siqueira Maravilha

**SÍNTESE DE PEPTIDOMIMÉTICOS CONTENDO NÚCLEO FENITOÍNA VIA
REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE UGI E PASSERINI**

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2021



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA
GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Marcela Cristina Pereira Lima Siqueira Maravilha

**SÍNTESE DE PEPTIDOMIMÉTICOS CONTENDO NÚCLEO FENITOÍNA VIA
REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE UGI E PASSERINI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Química, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade.

BRASÍLIA – DF, BRASIL

2021

Marcela Cristina Pereira Lima Siqueira Maravilha

**SÍNTESE DE PEPTIDOMIMÉTICOS CONTENDO NÚCLEO FENITOÍNA VIA
REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE UGI E PASSERINI**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Química da Universidade de
Brasília como requisito para conclusão do
curso de Bacharelado em Química.

Aprovado em 21 de maio de 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Prof. Dr. Ângelo Henrique de Lira Machado

Prof. Dr. Wender Alves da Silva

RESUMO

A hibridização molecular é um método interessante para o planejamento de novos fármacos. Ela é definida como a junção de duas ou mais estruturas moleculares que apresentam bioatividade, formando uma molécula híbrida que pode ter os efeitos pré-existentes dessas estruturas potencializados. Neste trabalho, Fenitoína, um fármaco antiepiléptico não sedativo, foi hibridizada, utilizando as reações multicomponentes de Ugi e Passerini, com formação de compostos peptidomiméticos. Essas reações mostram grandes vantagens na síntese de fármacos, visto que elas seguem as diretrizes da Química Verde e são capazes de sintetizar moléculas complexas que apresentam bioatividade em um número reduzido de etapas, quando comparados a abordagens sintéticas tradicionais. Três moléculas híbridas contendo o núcleo Fenitoína foram obtidas em condições reacionais ainda não otimizadas.

ABSTRACT

Molecular hybridization is an interesting method for the design of new drugs. It is defined as the combination of two or more bioactive molecular structures to produce a hybrid molecule with improved pre-existing effects. In this work, the Phenytoin core, a non-sedative antiepileptic drug, was hybridized using the Ugi and Passerini multicomponent reactions with formation of peptidomimetic compounds. These reactions have shown many advantages for the synthesis of new drugs. They follow the guidelines of Green Chemistry and can afford bioactive complex molecules in few steps when compared to traditional synthetic approaches. Three hybrid molecules were obtained with the Phenytoin core, in yet non-optimized reaction conditions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diferenças estruturais entre a Hidantoína (a) e a Fenitoína (b)

Figura 2: Áreas essenciais dos derivados propostos da Fenitoína

Figura 3: Estrutura química dos isocianetos (a), carbenos (b) e monóxido de carbono (c)

Figura 4: Diferenças estruturais entre peptídeo (a) e peptoide (b)

Figura 5: Diferenças entre aquecimento por micro-ondas e por banho de óleo

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese de Biltz

Esquema 2: Síntese de Bucherer-Bergs catalisada por nanopartículas de Fe_3O_4

Esquema 3: Reação multicomponente de Ugi (U-4CR)

Esquema 4: Mecanismo da reação multicomponente de Ugi (U-4CR)

Esquema 5: Reação multicomponente de Passerini (P-3CR)

Esquema 6: Mecanismo da reação multicomponente de Passerini (P-3CR)

Esquema 7: Síntese proposta do componente ácido carboxílico (2)

Esquema 8: Síntese efetiva do componente ácido carboxílico (2)

Esquema 9: Proposta de síntese do derivado (3)

Esquema 10: Proposta de síntese do derivado (4)

Esquema 11: Proposta de síntese do derivado (5)

Esquema 12: Proposta de síntese do derivado (6)

Esquema 13: Proposta de síntese do derivado (7)

Esquema 14: Proposta de síntese do derivado (8)

Esquema 15: Proposta de síntese do derivado (9)

Esquema 16: Proposta de síntese do derivado (10)

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1. Química Medicinal e a Hibridização Molecular.....	1
1.2. A Fenitoína	1
1.3. Reações Multicomponentes com Isocianeto	5
2. Objetivos	12
2.1. Objetivos Gerais.....	12
2.2. Objetivos Específicos	12
3. Materiais e Métodos	13
3.1. Materiais.....	13
3.2. Síntese do Composto Ácido Carboxílico	14
3.3. Síntese dos Derivados via Reação Multicomponente de Ugi.....	15
3.3.1. Com Isopropilamina	16
3.3.2. Com Terc-butilamina	16
3.3.3. Com Ciclopropilamina	16
3.3.4. Com Anilina.....	16
3.3.5. Com Benzilamina.....	17
3.3.6. Com Amilamina	17
3.4. Síntese dos Derivados via Reação Multicomponente de Passerini	18
3.4.1. Com Paraformaldeído.....	18
3.4.2. Com Benzaldeído	18
4. Resultados e Discussão	20
4.1. Componente Ácido Carboxílico.....	20
4.2. Derivados de Ugi.....	22
4.3. Derivados de Passerini	27
5. Conclusões	29
6. Referências	30

7. Anexos.....	32
-----------------------	-----------

1. INTRODUÇÃO

1.1. Química Medicinal e a Hibridização Molecular

A Química Medicinal é a ciência que lida com o planejamento e descobrimento de novas moléculas com destacada atividade biológica e com o desenvolvimento destas em fármacos com valor terapêutico. É importante ressaltar que esses medicamentos não são descobertos. O que é mais provável em ser descoberto é um protótipo de uma molécula biologicamente ativa, porém que detenha efeitos adversos. O design de novas moléculas vem com o intuito de modificar o protótipo a fim de aprimorar o efeito terapêutico e diminuir os efeitos adversos (SILVERMAN, 1992).

O planejamento de novos protótipos sintéticos tem-se utilizado de diversos métodos de modificações estruturais que aprimoram as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. A hibridização molecular é uma estratégia de planejamento racional de novos fármacos. Ela é baseada na junção de duas ou mais estruturas moleculares, que apresentam bioatividade, em um composto híbrido que mantém essas características pré-selecionadas das estruturas originais. Simplificando, “a hibridização molecular trata de moléculas parentais bioativas que são modificadas estruturalmente com subunidades químicas, formando moléculas filhas” (VIEGAS *et al.*, 2007).

Esse método é capaz de gerar centenas ou milhares de moléculas híbridas homólogas, que constituem um acervo químico. Estas geram um grande nível de dados sobre os requerimentos estruturais necessários, o modo de interação entre ligantes e proteínas, as interações ligante-receptor e mostram de maneira quantitativa a relação de estrutura-atividade das moléculas. Essa característica faz com que o desenvolvimento de novos fármacos seja mais rápido e eficiente (VIEGAS *et al.*, 2007)

1.2. A Fenitoína

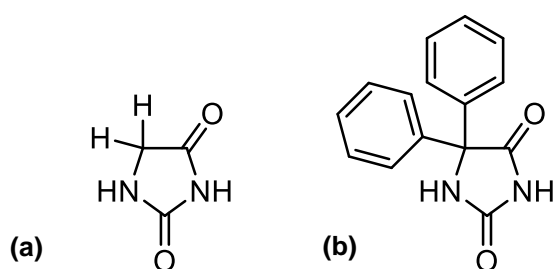
Utilizando dessas ideias, este trabalho vem com o propósito de propor novas moléculas que apresentam a Fenitoína como molécula parental. A Fenitoína é um dos fármacos antiepilépticos não sedativos mais antigos. É utilizada, principalmente, no controle de convulsões tônico-crônicas e convulsões parciais ou uma combinação das

duas (TRIŠOVIĆ *et al.*, 2012). Seu uso, porém, não se limita ao tratamento da epilepsia. Esta também é empregada para tratar arritmia cardíaca, enxaqueca, tontura, soluços e é igualmente usada para cicatrização de feridas e queimaduras. Para o tratamento de algumas doenças, a Fenitoína ainda está sob avaliação clínica, incluindo a cicatrização de feridas, o tratamento de bipolaridade e o de esclerose múltipla, porém ela já apresenta resultados promissores (PATOCKA *et al.*, 2020). Isso mostra sua versatilidade e como esse fármaco ainda pode ser explorado no contexto farmacêutico, com o propósito de potencializar seu efeito para seus variados usos.

Além disso, a Fenitoína apresenta efeitos adversos, que com o planejamento e desenvolvimento de novas moléculas filhas, podem vir a ser minimizados. Dentre esses efeitos estão irritação gastrointestinal, hiperplasia gengival, reações alérgicas, problemas de saúde mental, como o aumento de pensamentos suicidas, ataxia, nistagmo, tremor de mão e diplopia (PATOCKA *et al.*, 2020).

A Fenitoína apresenta sua estrutura molecular derivada das Hidantoínas, moléculas que têm um anel heterocíclico de cinco membros composto por duas carbonilas, dois nitrogênios e um carbono sp^3 . É neste carbono que a Fenitoína se difere da Hidantoína, pela presença de dois grupos fenila (Figura 1). Encontra-se como um sólido branco cristalino com ponto de fusão de 295-298 °C. É pouco solúvel em água, porém é solúvel em acetona, álcool, ácido acético e hidróxidos alcalinos. Apresenta solução aquosa amarela e é inodora e insípida (PATOCKA *et al.*, 2020).

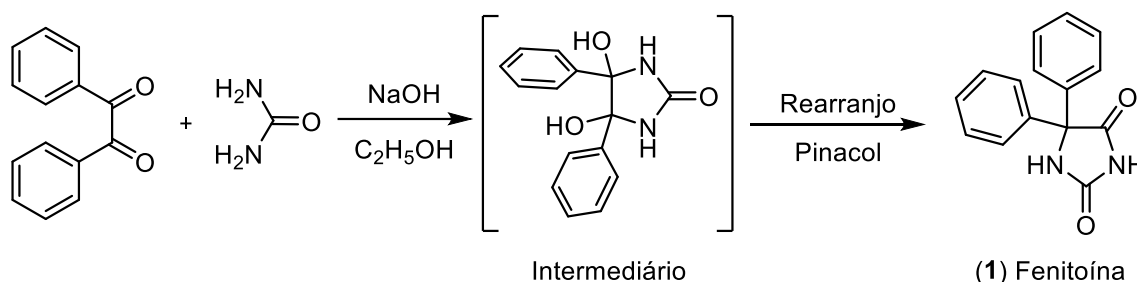
Figura 1: Diferenças estruturais entre a Hidantoína (a) e a Fenitoína (b)



A Hidantoína é um grupo farmacofórico presente em diversos derivados naturais e sintéticos. Dentre as atividades biológicas, já foram reportadas propriedades anticonvulsivantes, antiarrítmicas, antimicrobianas, antivirais, antitumorais, anti-úlceras, além de usos como herbicida e fungicida (SAFARI; JAVADIAN, 2013).

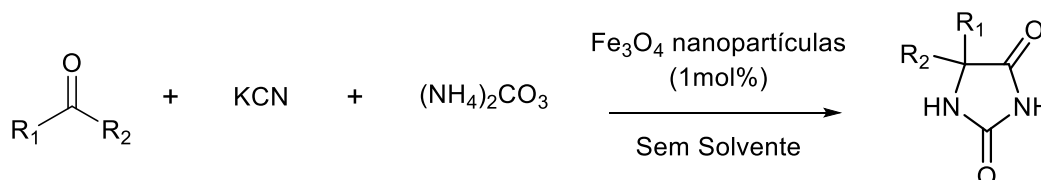
A síntese de Biltz é o primeiro método descrito para se obter a Fenitoína (Esquema 1). Ela consiste na reação entre ureia e benzil catalisada por base, que produz uma fenila que se rearranja formando a Fenitoína (PATOCKA *et al.*, 2020).

Esquema 1: Síntese de Biltz.



Além desse método, a síntese de Bucherer-Bergs é capaz de formar o anel da Fenitoína. É uma reação de condensação de três componentes que envolve um aldeído (ou cetona), KCN e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, realizada em apenas um frasco. Na presença de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 , sem utilizar solvente (Esquema 2), essa reação é capaz de sintetizar derivados da Hidantoína com bons rendimentos e seguindo algumas diretrizes da Química Verde. O uso das nanopartículas de Fe_3O_4 está aumentando cada vez, devido a suas propriedades como atividades paramagnéticas, alta superfície de contato, baixa toxicidade e simples separação usando um campo magnético externo. Além disso, o catalisador magnético de Fe_3O_4 pode ser reutilizado várias vezes, sem perda significativa de sua eficácia (SAFARI; JAVADIAN, 2013).

Esquema 2: Síntese de Bucherer-Bergs catalisada por nanopartículas de Fe_3O_4



Os fármacos antiepilépticos influenciam os mecanismos fundamentais de excitabilidade do cérebro, suprimindo a hiper excitabilidade anormal nos circuitos neurais. A Fenitoína é um bloqueador dos canais de sódio. Os canais de sódio são dependentes do potencial e podem estar em três estados conformacionais diferentes: em potenciais hiperpolarizados, o canal se encontra tipicamente fechado, em um estado de repouso; quando ocorre despolarização, o canal abre e é permitida a

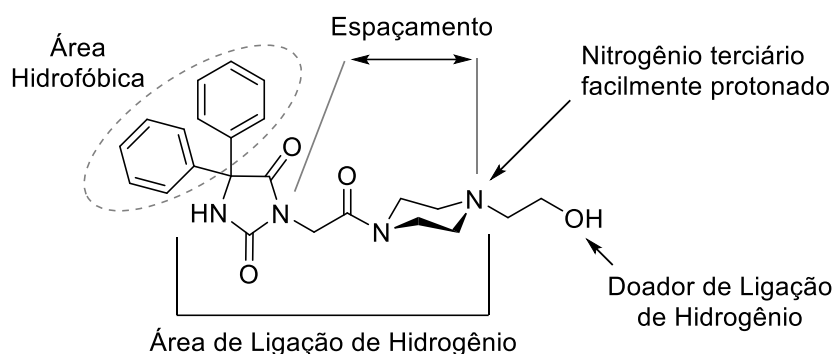
passagem de íons Na^+ ; depois da despolarização, o canal entra em um estado inativo, fechado e não-condutivo (SILLS; ROGAWSKI, 2020).

A Fenitoína é seletiva para o estado conformacional inativo dos canais de Na^+ . A interação fármaco-receptor atrasa o processo que o canal realiza para mudar da conformação inativa para seu estado de repouso (SILLS; ROGAWSKI, 2020). Por esse mecanismo de ação, a Fenitoína é capaz de inibir ou eliminar atividade elétrica anormal em células nervosas e musculares sem alterar a produção e a condução normal das atividades elétricas. Ela também apresenta uma maior afinidade para canais que apresentem alta frequência em descargas anormais, quando comparados com canais que têm descargas normais (PATOCKA *et al.*, 2020).

A estrutura molecular da Fenitoína apresenta sítios que são capazes de realizar ligação de hidrogênio, e grupos hidrofóbicos, como os anéis aromáticos. A hipótese é que essas características são responsáveis pela atividade anticonvulsivante. Primeiramente, seria necessária a passagem pela membrana plasmática, para que a molécula pudesse interagir com o canal de sódio, assim, grupos hidrofóbicos se mostram relevantes para a passagem por essas membranas e, conseqüentemente, para a interação fármaco-receptor. As ligações de hidrogênio contribuiriam ainda mais para esse reconhecimento molecular e conseqüente atividade anticonvulsivante (TRIŠOVIĆ *et al.*, 2012).

Em um estudo sobre a relação de estrutura e atividade de derivados da Fenitoína, como possíveis agentes antiarrítmicos, houve a conclusão de que para se ter atividade, a molécula precisaria conter um átomo de nitrogênio quaternário, um espaçamento de 4,62 - 6,47 Å, conter pelo menos um anel fenila ligado a Hidantoína, e a molécula deveria ser flexível. Além disso, a presença de grupos carbonilas e grupos contendo hidroxilas seriam relevantes para a atividade da molécula (Figura 2) (CIECHANOWICZ-RUTKOWSKA *et al.*, 2000).

Figura 2: Áreas essenciais dos derivados propostos da Fenitoína



Fonte: adaptado de CIECHANOWICZ-RUTKOWSKA et al, 2000.

1.3. Reações Multicomponentes com Isocianeto

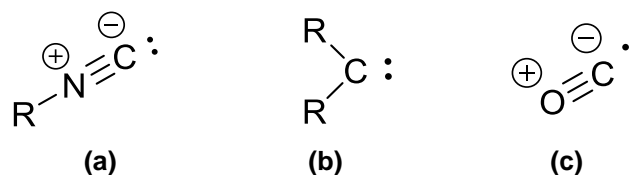
A indústria farmacêutica está sempre procurando otimizar os métodos e processos realizados para obtenção de fármacos. As Reações Multicomponentes (RMCs) têm se mostrado bastante relevantes nessa otimização, pois elas se aproximam do que seria uma síntese ideal. A RMC é definida como uma reação de três ou mais componentes que formam apenas um produto principal, que apresenta essencialmente todos os átomos do material de partida. Todas as etapas do processo são realizadas em um único frasco reacional. Portanto, oferece economia de átomos, simplificação das etapas reacionais, segurança, otimização do tempo, custo, rendimento da reação, diminui resíduos tóxicos e, portanto, é uma reação que satisfaz algumas diretrizes da Química Verde (DÖMLING; UGI, 2000).

Nesse trabalho serão utilizadas as reações multicomponentes de Ugi, mais especificamente a U-4CR, e as de Passerini, a P-3CR, para propor novas moléculas contendo o núcleo Fenitoína.

As reações de Ugi e Passerini fazem parte de uma classe de RMCs que utilizam isocianetos, também conhecidos como isonitrilas. Uma característica sintética muito interessante dos isocianetos é seu papel dual de agir como um nucleófilo e um eletrófilo no mesmo centro (átomo), o carbono. Característica que é compartilhada em estruturas orgânicas como os carbenos e o monóxido de carbono (Figura 3). Isso se deve pelo fato de o isocianeto apresentar um carbono divalente (C^{II}) estável que, em reações exotérmicas, é oxidado para C^{IV} . Essa oxidação irreversível confere uma

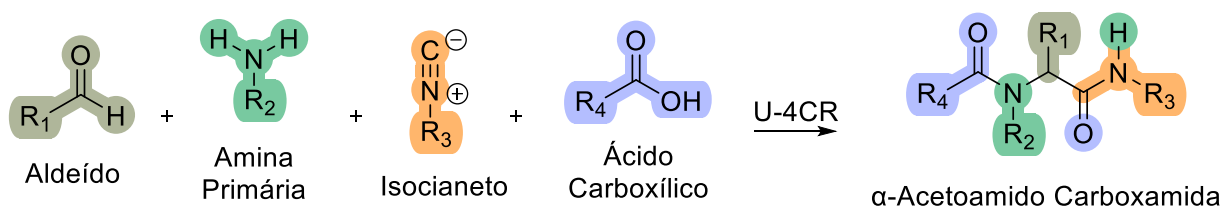
mudança positiva no equilíbrio reacional, favorecendo a formação do produto. Por isso, essa classe de RMCs têm se mostrado bastante popular (DÖMLING; UGI, 2000).

Figura 3: Estrutura química dos isocianetos (a), dos carbenos (b) e monóxido de carbono (c).



A U-4CR trata-se da reação entre um composto carbonílico (aldeído, cetona), uma amina primária, um isocianeto e um ácido carboxílico para formar um derivado de α -acetoamido carboxamida (Esquema 3) (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020). Quando o produto de Ugi tem $R_1 = H$, ele é chamado de peptídeo (DÖMLING; UGI, 2000).

Esquema 3: Reação multicomponente de Ugi (U-4CR)

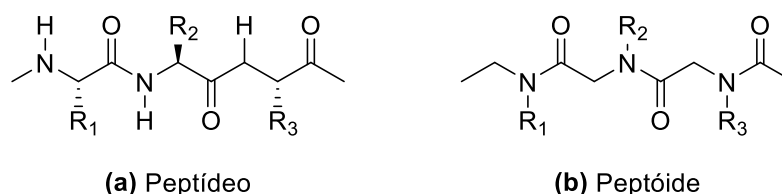


Os peptídeos são estruturas que se assemelham aos peptídeos, estruturas endógenas que possuem uma grande variedade de grupos funcionais. Os peptídeos são muito utilizados no planejamento de novos fármacos, visto que estas estruturas já são produzidas naturalmente, portanto elas já apresentam bioatividade, e a adição de novas estruturas que tenham ação farmacológica nesses peptídeos pode vir a potencializar o efeito desses fármacos (KESSLER; 1993).

Os peptídeos, porém, apresentam mais vantagens que os peptídeos. Eles se diferenciam pela mudança de substituintes que estão ligados no carbono α , nos peptídeos, para o nitrogênio (Figura 4). Conseqüentemente, os peptídeos perdem a quiralidade, antes presente no carbono α . Esse composto tem flexibilidade e um maior espaço conformacional, o que pode conferir muitos benefícios na passagem pela membrana plasmática. Além disso, apresenta estabilidade metabólica, visto que as proteases, enzimas que degradam os peptídeos, não conseguem clivar a ligação peptídica *N*-substituída. Portanto, os peptídeos são capazes de gerar uma estrutura

molecular flexível com propriedades necessárias para o reconhecimento molecular (KESSLER; 1993).

Figura 4: Diferenças estruturais entre peptídeo (a) e peptoide (b).

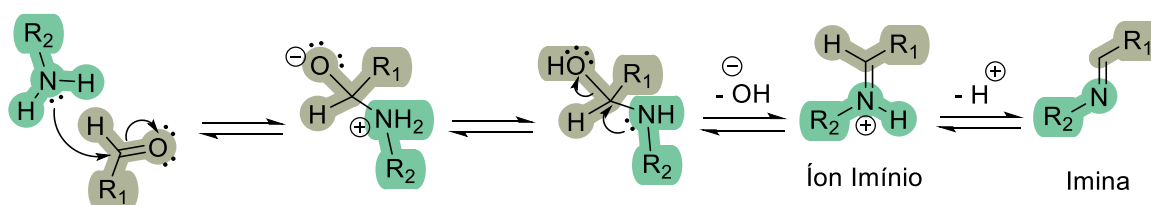


A hibridização de um peptoide com o fármaco antiepiléptico Fenitoína, portanto, pode formar moléculas filhas interessantes para o reconhecimento molecular devido as características já conhecidas dessas duas estruturas. Além disso, utilizar-se das reações multicomponentes para proporcionar essas moléculas exibe uma das grandes vantagens desse projeto.

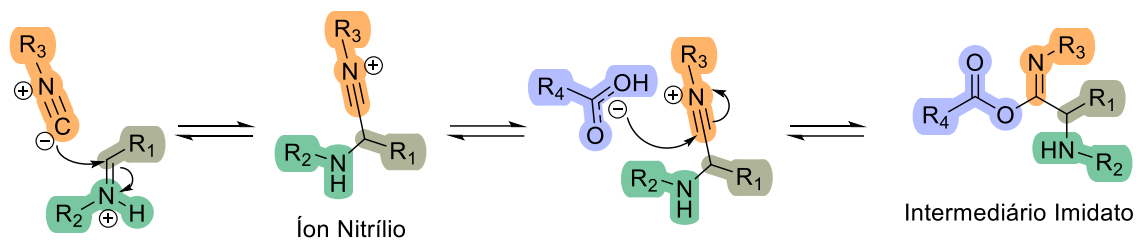
O mecanismo da reação de Ugi de 4 componentes pode ocorrer por meio de dois caminhos reacionais que acontecem ao mesmo tempo. Porém, eles convergem e o produto final é formado por caminhos diferentes (Esquema 4). Primeiramente, o aldeído reage com a amina primária formando uma imina (ou um íon imínio), como o primeiro intermediário. A imina tem duas possibilidades de reação: reagir com o isocianeto, formando um íon nitrílio ou reagir com o ácido carboxílico, levando ao intermediário hemi-aminal. Independentemente do intermediário formado, a reação converge para a formação do intermediário imidato, que sofre rearranjo de Mumm, formando o produto final da reação de Ugi. A formação do intermediário hemi-aminal ainda é controversa, assim, o mecanismo mais aceito para a reação multicomponente de Ugi de 4 componentes é pela formação do íon nitrílio (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Esquema 4: Mecanismo da reação multicomponente de Ugi (U-4CR)

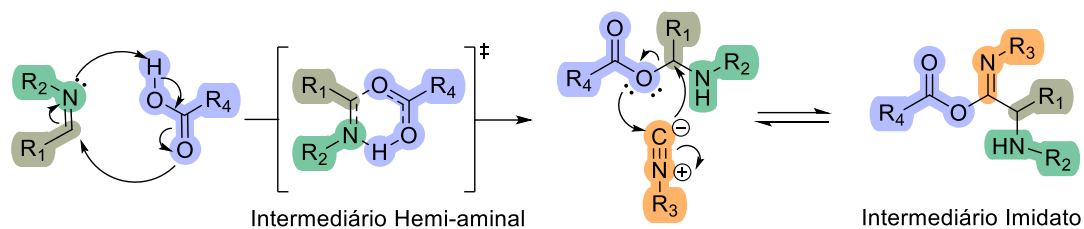
Formação da imina:



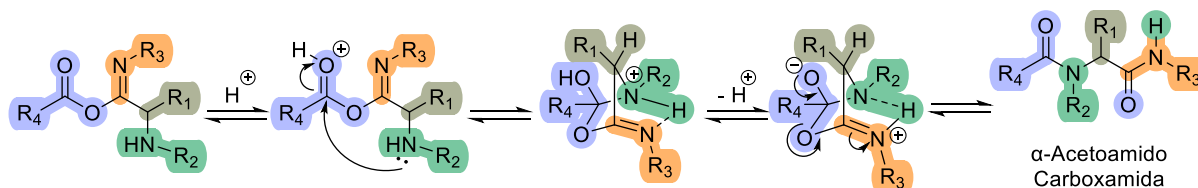
Formação do intermediário imidato a partir do íon nitrílo:



Formação do intermediário imidato a partir do intermediário hemi-aminal:

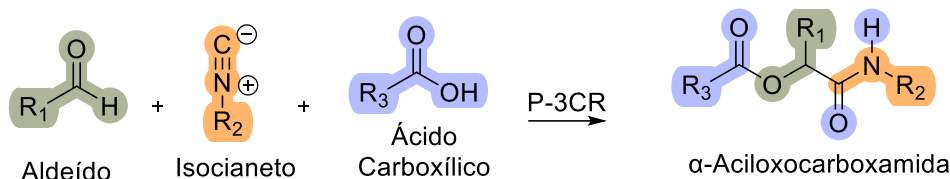


Rearranjo do Mumm:

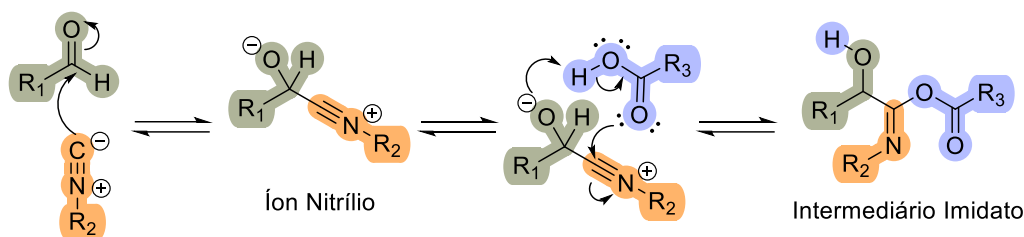


Os intermediários do mecanismo da reação de Ugi são derivados polares, tendendo a realizar ligação de hidrogênio. Assim, o melhor solvente a ser utilizado em reações de Ugi são solventes polares e próticos (ex., metanol, etanol), pois estes são capazes de estabilizar os intermediários da reação. Porém, já foram relatadas reações de Ugi-4CR utilizando solventes apolares e apróticos, além de reações utilizando água como solvente (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020)

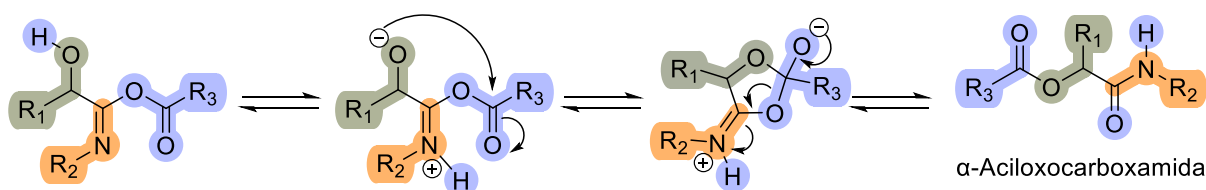
Já a reação de Passerini (P-3CR) envolve um aldeído, um ácido carboxílico e uma isonitrila que reagem formando uma α -aciloxicarboxamida (Esquema 5). O mecanismo da reação de Passerini começa com a formação de um íon nitrílo, a partir do ataque nucleofílico do isocianeto no aldeído. Depois, o íon nitrílo reage com um ácido carboxílico, formando o intermediário imidato, que sofre rearranjo de Mumm formando o produto de Passerini (Esquema 6) (RAMOZZI; MOROKUMA, 2015).

Esquema 5: Reação multicomponente de Passerini (P-3CR)**Esquema 6:** Mecanismo da reação multicomponente de Passerini (P-3CR)

Formação do íon nitrílio e do intermediário imidato:



Rearranjo de Mumm:



Diferentemente da reação de Ugi, a reação de Passerini é favorecida cineticamente pela utilização de solventes apróticos (ex., diclorometano, THF, acetonitrila), isso se deve pela ausência de ligações de hidrogênio dos reagentes com o solvente durante a formação do íon nitrílio. Além disso, o ácido carboxílico apresenta a possibilidade de realizar ligação de hidrogênio com o aldeído, tornando-o um melhor eletrófilo para o ataque do isocianeto e, subsequentemente, facilitando o ataque ao intermediário nitrílio, diminuindo o tempo de reação (RAMOZZI; MOROKUMA, 2015).

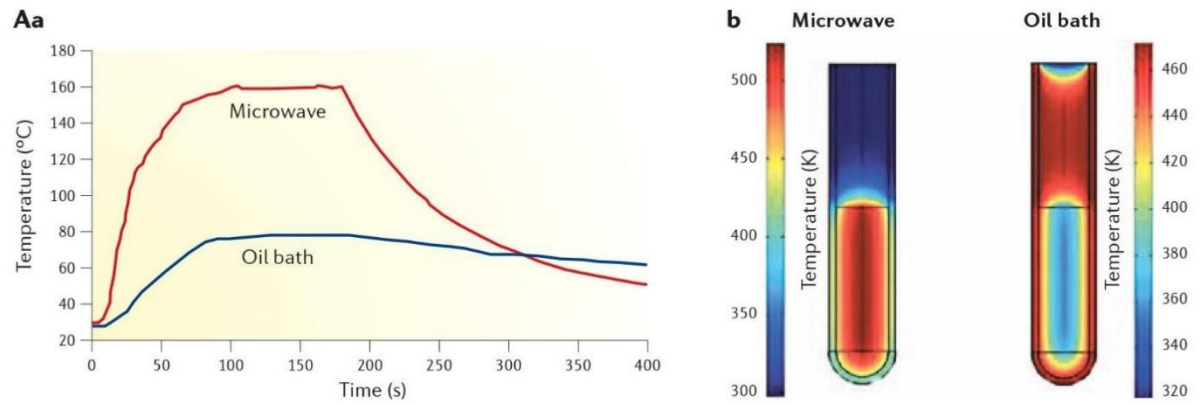
O aldeído presente nas duas reações pode ser substituído por uma cetona, visto que a carbonila é a estrutura relevante para o fluxo das reações. Os dois substituintes ligados a esse composto carbonílico (R_1 e R_2), quando diferentes, são capazes de proporcionar a formação de um centro quiral quaternário nos produtos das reações de Ugi e Passerini. Na ausência de um catalisador quiral, o produto é obtido como uma mistura racêmica (DÖMLING; UGI, 2000). Outro composto bastante relevante para essas reações é o ácido carboxílico. Esse grupo funcional apresenta muita influência na condução dessas reações, realizando ligação de hidrogênio e,

consequentemente, estabilizando vários intermediários dentro dos mecanismos de ambas as reações (DÖMLING; UGI, 2000).

A temperatura nas RMCs é um fator crucial para reduzir o tempo reacional. O aquecimento por micro-ondas é uma alternativa para substituir o método convencional de aquecimento por banho de óleo, que se mostra muito mais vantajosa. O aquecimento por micro-ondas é capaz de reduzir o tempo reacional de horas para minutos, a reação ocorre numa escala de miligramas com resultados reprodutíveis, há uma redução da quantidade de solvente, podendo até não utilizar solvente, além disso há uma melhora no rendimento e seletividade da reação. Portanto, esse método confere uma redução do total de resíduos produzidos, seguindo alguns parâmetros da Química Verde. Porém, assim como em condições normais de aquecimento, a purificação do produto pode ser um fator limitante da eficiência do processo. Cromatografia em coluna é a parte que gera grandes quantidades de resíduo de solvente em síntese orgânica, além de ser um passo que consome muito tempo (KADAM; ZHANG; ZHANG, 2011).

As micro-ondas são ondas eletromagnéticas com comprimentos de ondas entre 1 cm e 1 m. Moléculas que apresentam dipolos ou íons, quando irradiados com frequências de micro-ondas, alinham com o campo elétrico aplicado. Este campo oscila e o dipolo ou íon tentam se realinhar com o campo elétrico. Nesse processo, há perda de energia em forma de calor, devido à fricção das moléculas ou pela perda dielétrica. Assim, quando comparado com o banho de óleo, o material quando irradiado com micro-ondas estaria sendo aquecido de “dentro para fora”, enquanto no banho de óleo, seria ao contrário, “fora para dentro” (Figura 5) (KAPPE; DALLINGER, 2005). Esses e muitos outros aspectos das Reações Multicomponentes revelam a importância dessas reações no planejamento de novas moléculas e criação de acervos químicos.

Figura 5: Diferenças entre aquecimento por micro-ondas e por banho de óleo



Fonte: KAPPE, DALLINGER, 2005.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

O trabalho a ser realizado propõe que novas moléculas derivadas do composto parental Fenitoína, um fármaco antiepilético, sejam sintetizadas, utilizando as reações multicomponentes com isocianeto, especificamente, as reações multicomponentes de Ugi (U-4CR) e Passerini (P-3CR). O projeto proposto tem como intuito propor novas moléculas que podem ter atividade farmacológica e incorporar novas moléculas ao acervo químico de compostos contendo o núcleo Fenitoína.

2.2. Objetivos Específicos:

Para alcançar o objetivo geral, os seguintes objetivos específicos foram concretizados:

- Síntese do componente ácido carboxílico, utilizando a Fenitoína como reagente, com o propósito de incluir o fármaco como um dos componentes relevantes para o curso das reações multicomponentes de Ugi e Passerini;
- Síntese dos derivados contendo o núcleo Fenitoína via reação multicomponente de Ugi, utilizando o ácido carboxílico sintetizado anteriormente e variando o componente amina;
- Síntese dos derivados contendo o núcleo Fenitoína via reação multicomponente de Passerini, utilizando o composto ácido carboxílico sintetizado anteriormente;
- Caracterização dos compostos sintetizados por RMN de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massa (alta resolução com modo de ionização positivo).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais:

Os solventes e reagentes abaixo discriminados foram obtidos de fontes comerciais e utilizados diretamente do frasco, sem tratamento prévio:

- Fenitoína;
- Ácido cloroacético;
- Hidróxido de sódio;
- Bromoacetato de metila;
- DBU (1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno);
- Hidróxido de lítio;
- Bissulfato de sódio (NaHSO_4)
- Benzaldeído
- Paraformaldeído;
- Isocianoacetato de metila
- Ciclopropilamina;
- Anilina;
- Benzilamina;
- Isopropilamina;
- *Terc*-Butilamina
- Amilamina
- Trifluoroetanol (TFE)
- THF (tetraidrofurano)
- Água Destilada
- Acetonitrila
- Acetato de metila
- Hexano
- Diclorometano
- Salmoura
- Sulfato de sódio (Na_2SO_4)

No LaQMOS, laboratório onde foi realizado o projeto, há quantidade suficiente de Fenitoína pré-sintetizada pelo método de Biltz, por isso, não foi necessária sua síntese

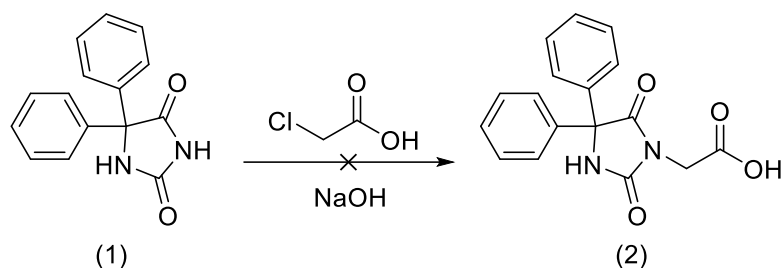
para a realização do trabalho. A síntese foi feita pela Profa. Geisa Aspesi, da Universidade Católica Dom Bosco de Mato Grosso do Sul, em seu laboratório de pesquisa.

3.2. Síntese do Composto Ácido Carboxílico:

A Fenitoína será o componente ácido carboxílico nas reações de Ugi e Passerini. Para que isso ocorra, porém, é necessária a adição da função ácido carboxílico na molécula. Os seguintes procedimentos (Esquemas 7 e 8) foram utilizados para esse fim:

- **Método A:**

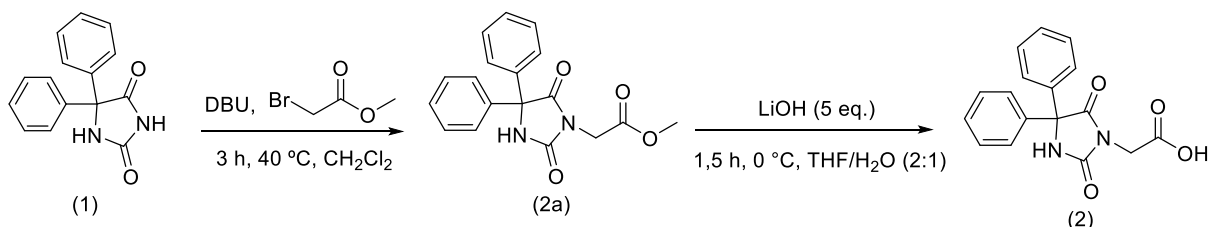
Esquema 7: Síntese proposta do componente ácido carboxílico (2)



Hidróxido de sódio (10,0 mmol) foi adicionado em 5 mL de etanol e depois essa solução foi adicionada em uma solução quente de Fenitoína (10,0 mmol) em 60 mL de etanol. Ácido cloroacético (15,0 mmol) foi adicionado à solução e ela foi mantida sob refluxo durante 3 horas. A solução foi filtrada e concentrada a vácuo em evaporador rotatório.

- **Método B:**

Esquema 8: Síntese efetiva do componente ácido carboxílico (2)



- **Etapa I: Síntese do éster 2a**

DBU (10,0 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de Fenitoína (10,0 mmol) em 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2). A reação foi agitada por 30 minutos em

temperatura ambiente. Depois desse tempo, bromoacetato de metila (20,0 mmol) foi adicionado e a reação foi refluxada por 3 h à 40 °C. Após isso, foi adicionado CH₂Cl₂ à mistura e esta foi filtrada a vácuo obtendo-se um líquido esverdeado. Este foi lavado com água, salmoura, seco com Na₂SO₄ e evaporado a vácuo, obtendo-se um sólido amarelado. Este sólido foi lavado com uma solução de NaOH (1 M) e água e filtrado a vácuo, obtendo-se o éster puro, um sólido branco.

○ **Etapa II: Hidrólise do éster 2a**

Hidróxido de lítio (13,9 mmol) foi adicionado em uma solução do éster **2a** (2,78 mmol) em 30 mL de THF/H₂O (2:1). A mistura foi agitada por 1,5 h à 0 °C. A solução foi acidificada a pH = 2 com uma solução de bissulfato de sódio (NaHSO₄) 2 mol/L e extraída com acetato de etila (3x). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo, fornecendo o ácido **2**. Em seguida, as moléculas obtidas foram caracterizadas utilizando RMN ¹H e ¹³C.

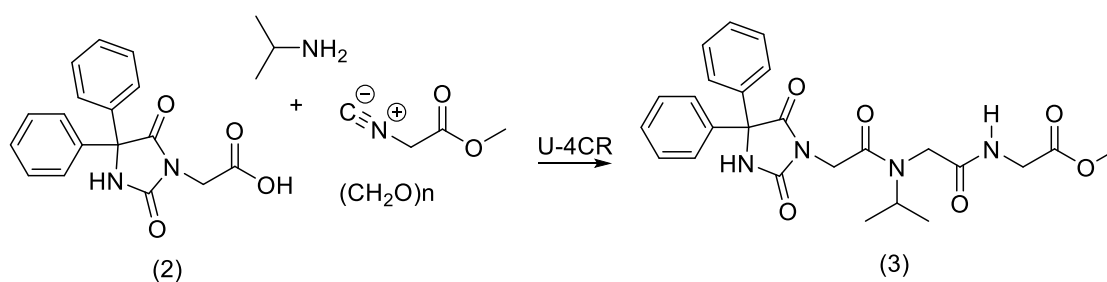
3.3. Síntese dos Derivados via Reação Multicomponente de Ugi:

As seguintes moléculas ainda não foram descritas na literatura. Os métodos utilizados durante o projeto são baseados nas teses dos participantes do grupo LaQMOS. Devido ao curto período para realização do projeto, o único composto carbonílico utilizado em todas as reações de Ugi foi o paraformaldeído, que apresenta uma boa reatividade e aumenta a velocidade da reação, além disso é a partir desse composto que é possível sintetizar os peptoides. Outro composto que não será alterado é o isocianeto (isocianoacetato de metila), visto que apresenta boa reatividade e é disponível no LaQMOS.

O composto ácido carboxílico utilizado para todas as reações de Ugi foi o composto obtido na síntese anterior. Para assim criar um pequeno acervo de derivados peptoides da Fenitoína, o componente amina foi alterado, utilizando aminas tais como isopropilamina, *terc*-butilamina, ciclopropilamina, anilina, benzilamina, e amilamina para formar, respectivamente, os derivados **3**, **4**, **5**, **6**, **7** e **8** (Esquemas 9 a 14)

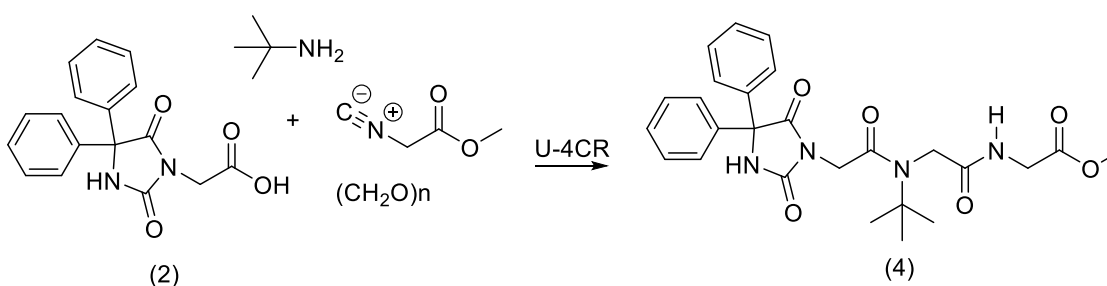
3.3.1. Com Isopropilamina:

Esquema 9: Proposta de síntese do derivado (3)



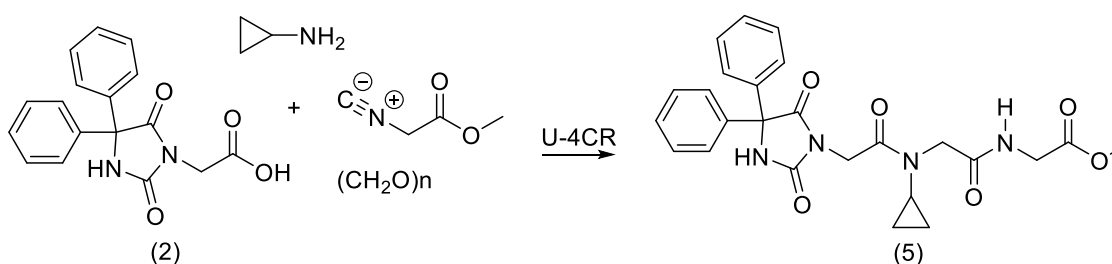
3.3.2. Com Terc-Butilamina:

Esquema 10: Proposta de síntese do derivado (4)



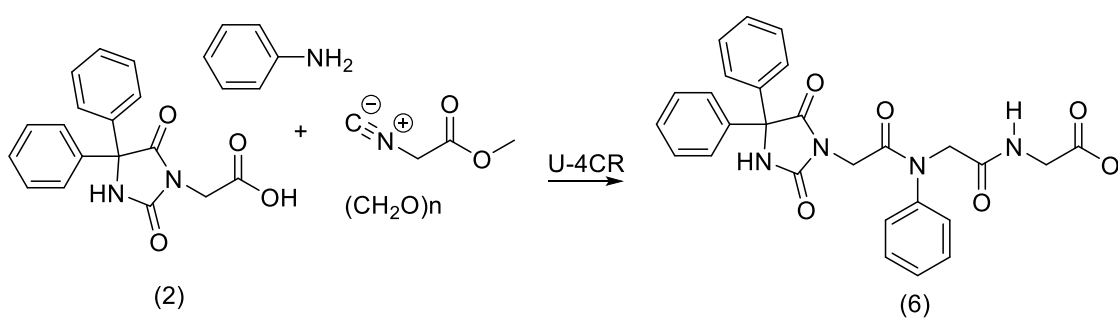
3.3.3. Com Ciclopropilamina:

Esquema 11: Proposta de síntese do derivado (5)



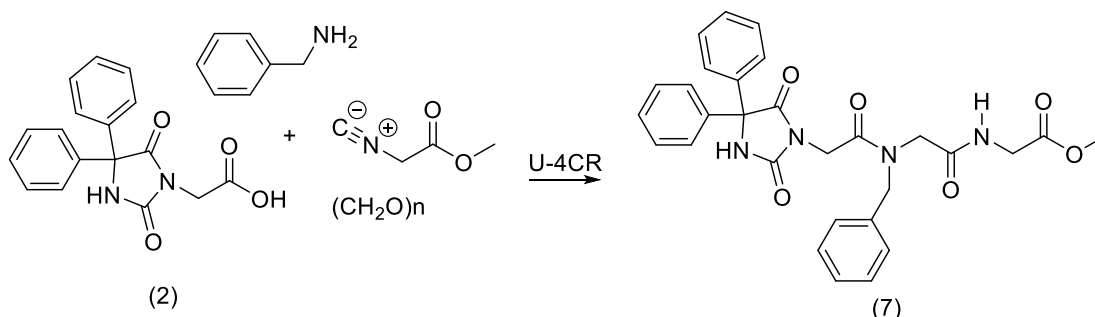
3.3.4. Com Anilina:

Esquema 12: Proposta de síntese do derivado (6)



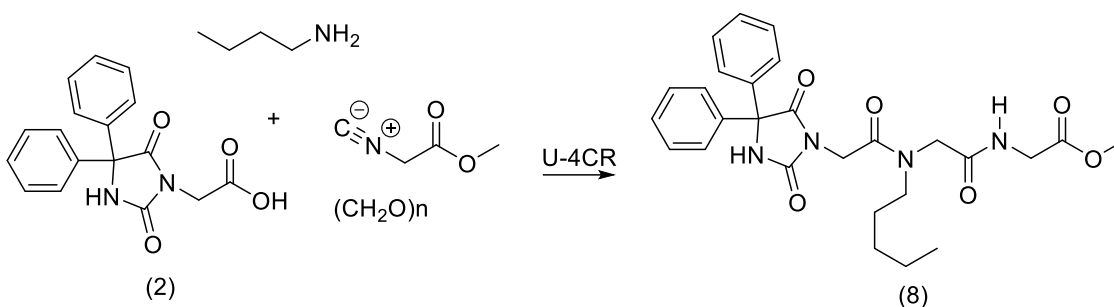
3.3.5. Com Benzilamina

Esquema 13: Proposta de síntese do derivado (7)



3.3.6. Com Amilamina:

Esquema 14: Proposta de síntese do derivado (8)



Os seguintes procedimentos foram utilizados para as reações de Ugi:

- **Método A:**

O ácido carboxílico (0,161 mmol), a amina (0,161 mmol), o aldeído (0,322 mmol) e o isocianeto (0,161 mmol), e 1,5 mL de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) foram adicionados a um tubo de micro-ondas, mantidos sob agitação magnética e submetidos a 10 minutos de irradiação micro-ondas a 80 °C. A reação foi finalizada evaporando o solvente à baixa pressão. O produto bruto obtido foi purificado usando uma coluna cromatográfica de sílica (AcOEt:Hex). No final, o produto obtido foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C e por Espectrometria de Massa (EM).

- **Método B:**

A reação de Ugi foi realizada em temperatura ambiente, como uma forma de testar se havia decomposição dos compostos sintetizados pelo método A. Os componentes da reação foram mantidos sob agitação magnética por um período de

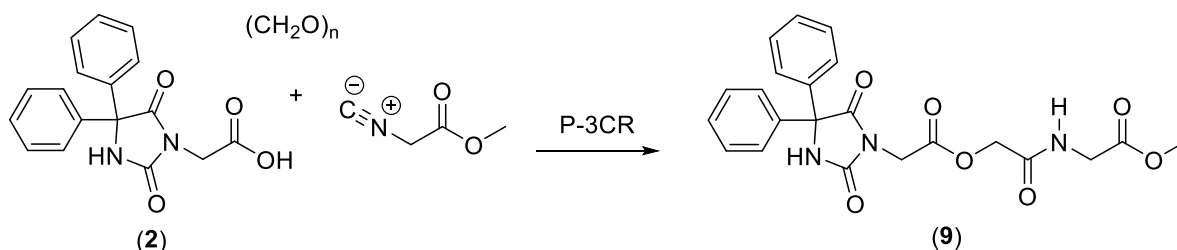
48 h a 72 h. Os mesmos procedimentos de purificação e caracterização foram utilizados.

3.4. Síntese dos Derivados via Reação Multicomponente de Passerini:

Essa síntese se mostra relevante para investigação do reconhecimento molecular desses possíveis fármacos, quando comparada aos outros derivados apresentados nesse projeto, como uma forma de verificar a relevância dos grupos substituintes ligados ao nitrogênio e do próprio nitrogênio. Além disso, o componente carbonílico da reação foi avaliado sendo utilizado o paraformaldeído e o benzaldeído, que formariam os derivados **9** e **10**, respectivamente (Esquemas 15 e 16).

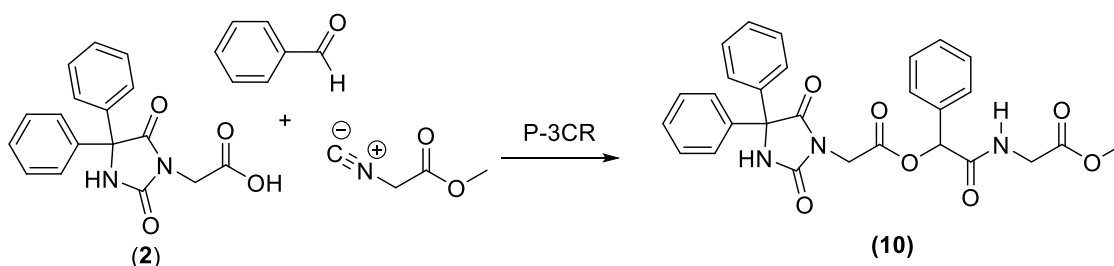
3.4.1. Com Paraformaldeído:

Esquema 15: Proposta de síntese do derivado (**9**)



3.4.2. Com Benzaldeído:

Esquema 16: Proposta de síntese do derivado (**10**)



Os seguintes procedimentos foram utilizados para as reações de Passerini:

- **Método A:**

O ácido carboxílico (0,161 mmol), o aldeído (0,322 mmol), o isocianeto (0,161 mmol), e 1,5 mL de acetronitrila foram adicionados a um tubo de micro-ondas, colocados sob agitação magnética e submetidos a 10 minutos de irradiação micro-ondas a 80 °C. A reação foi finalizada evaporando o solvente à baixa pressão.

- **Método B:**

A reação de Passerini foi realizada em temperatura ambiente, para verificar se a síntese ocorreria. Manteve-se os componentes da reação sob agitação magnética por um período de 48 h a 72 h.

- **Método C:**

Os componentes da reação de Passerini, o ácido carboxílico (0,161 mmol), o aldeído (0,161 mmol) e o isocianeto (0,161 mmol), foram adicionados a um tubo de micro-ondas, sem adição de solvente. A mistura reacional foi submetida a 4 minutos de irradiação micro-ondas a 60°C, sem agitação magnética.

- **Método D:**

Mesmo procedimento do Método C, porém a reação foi submetida a 2 minutos de irradiação micro-ondas à temperatura de 120 °C, sem solvente e sem agitação magnética.

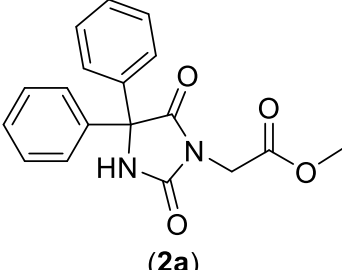
O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica (AcOEt:Hex). Ao final, o produto obtido foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C e por Espectrometria de Massa (EM).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

4.1. Composto Ácido Carboxílico:

O método A utilizado para sintetizar o composto ácido carboxílico não funcionou. A Fenitoína não dissolveu por completo no etanol, nem o hidróxido de sódio. Isso pode ter influenciado na formação do produto, mas o principal motivo foi a ausência de excesso de base. O que foi obtido dessa síntese foi uma mistura de todos os reagentes.

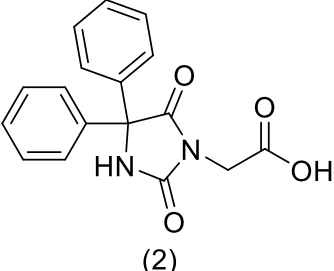
O método B foi capaz de produzir o composto ácido carboxílico **2**. Ele foi dividido em duas partes. Primeiramente, houve a formação do éster contendo o núcleo Fenitoína e, posteriormente, houve a hidrólise desse éster formando o composto ácido carboxílico (SANDBERG,1951). Na Etapa I, o éster **2a** foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (realizado em CDCl_3), obtendo os seguintes resultados (Anexos I e II):

RMN ^1H (Anexo I)		
 <p>(2a)</p>		
Atribuições	δ (ppm)	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,42	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,37	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,36	Multiplete
($-\text{CH}_2-$)	4,30	Simpleto
($\text{O} - \text{CH}_3$)	3,77	Simpleto
RMN ^{13}C (Anexo II)		
Atribuições	δ (ppm)	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	173,2	
($\text{O} - \text{C} = \text{O}$)	167,4	

(N – C = O)	155,5
(– C _{ipso} –)	138,7
(– C _{orto} –)	128,8
(– C _{meta} –)	128,7
(– C _{para} –)	127,1
(– C _o –)	70,8
(O – CH ₃)	52,7
(– CH ₂ –)	39,6

O rendimento para a síntese da molécula **2a** foi de 30%. Esse baixo rendimento obtido não foi otimizado e pode ser atribuído a erros cometidos durante a realização da síntese, em que foi adicionada água logo após a solução resfriar das três horas de refluxo, fazendo parte do éster precipitar e as duas fases entre o diclorometano e a água não separarem por completo. Além disso, houve perda de produto durante a filtração e purificação. Os espectros apresentaram vários pequenos picos atribuídos a resquícios de impurezas presentes no suposto produto puro.

Na Etapa II, o composto **2a** foi hidrolisado obtendo o ácido carboxílico **2** com rendimento de 87%. Esse produto não foi purificado, pois já aparentava estar puro no final da síntese, por isso os pequenos picos presentes no espectro estão associados à ausência de purificação. O ácido **2** foi caracterizado utilizando RMN ¹H e ¹³C (realizado em DMSO-d₆) e os seguintes resultados foram obtidos (Anexos III e IV):

RMN ¹ H (Anexo III)		
 <p>(2)</p>		
Atribuições	δ (ppm)	Multiplete
(O – H)	9,69	Simpleto
(C _{ar} – H)	7,42	Multiplete

(C _{ar} -H)	7,38	Multiplete
(C _{ar} -H)	7,35	Multiplete
(-CH ₂ -)	4,13	Simpleto
RMN ¹³ C (Anexo IV)		
Atribuições	δ (ppm)	
(N - C = O)	173,2	
(O - C = O)	168,8	
(N - C = O)	154,8	
(-C _{ipso} -)	139,6	
(-C _{orto} -)	128,6	
(-C _{meta} -)	128,3	
(-C _{para} -)	126,9	
(-C ₀ -)	69,6	
(-CH ₂ -)	39,9	

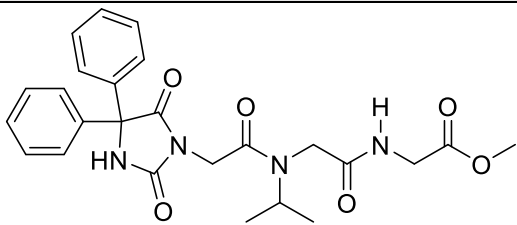
A ausência de um pico na faixa de 3,0 – 4,0 ppm no espectro de RMN ¹H, indica que a hidrólise realmente ocorreu, retirando o grupo metila característico dessa faixa de deslocamento. A presença do pico na região de 9 -10 ppm confirma que a hidrólise ocorreu, visto que esse pico é característico da ligação (O - H). No espectro de RMN ¹³C, a ausência do pico na faixa de 50 – 60 ppm confirma a formação do ácido carboxílico **2**, pois, nesta faixa, estaria o pico que corresponde ao carbono da metila ligada ao oxigênio (O - CH₃).

Devido ao curto período para realização do projeto, as dificuldades ocorridas durante essas sínteses não puderam ser revisitadas. Foi priorizada a formação dos derivados propostos nesse projeto.

4.2. Derivados de Ugi:

O método A para a síntese dos derivados de Ugi produziu um líquido viscoso preto para a maioria dos derivados, com exceção do derivado **4** que se apresentava como um sólido amarelado. Esse método funcionou bem para os derivados **3** e **4**. O derivado **3** depois de purificado se apresentou como um óleo incolor com rendimento

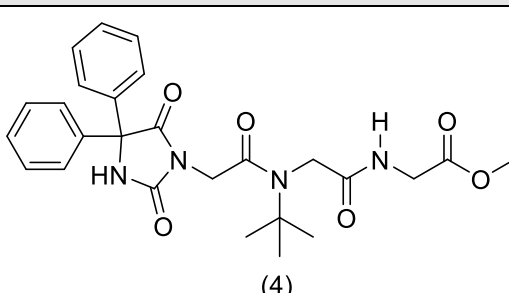
de 66%. Este foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (realizado em CDCl_3) e por Espectrometria de Massas (EM), com os seguintes resultados (Anexos V e VI):

RMN ^1H (Anexo V)		
 (3)		
Atribuições	δ (ppm)	Multiplete
($\text{C}_{ar} - \text{H}$)	7,42	Multiplete
($\text{C}_{ar} - \text{H}$)	7,33	Multiplete
($\text{C}_{ar} - \text{H}$)	7,27	Multiplete
($-\text{CH}_2-$)	4,43	Dupleto
($-\text{CH}_2-$)	4,00	Simpleto
($-\text{CH}_2-$)	3,92	Simpleto
($-\text{CH}-$)	3,74	Simpleto
($\text{O} - \text{CH}_3$)	3,65	Dupleto
($\text{R} - \text{CH}_3$)	1,36 – 1,11	Multiplete
RMN ^{13}C (Anexo VI)		
Atribuições	δ (ppm)	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	173,9	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	170,3	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	169,9	
($\text{O} - \text{C} = \text{O}$)	166,4	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	156,1	
($-\text{C}_{ipso}-$)	138,8	
($-\text{C}_{orto}-$)	128,7	
($-\text{C}_{meta}-$)	128,6	
($-\text{C}_{para}-$)	127,3	
($-\text{C}_0-$)	70,8	
($\text{O} - \text{CH}_3$)	52,2	

(- CH ₂ -)	48,8
(- CH ₂ -)	45,0
(- CH ₂ -)	41,0
(- CH-)	36,7
(R - CH ₃)	24,7
(R - CH ₃)	20,7

A formação do derivado **3** fica evidente com os espectros do ¹³C e ¹H, pois há a presença dos três picos do (- CH₂-), confirmando que a síntese ocorreu. Pelo espectro de massas (Anexo VII), há uma dificuldade em confirmar a formação do derivado **3**. Sua fórmula molecular é C₂₅H₂₈N₄O₆ que corresponde a uma massa exata (M) de 480,2009. No entanto, não foram detectados os picos de (M + 1) e (M + Na), no espectro de massas obtido. Se faz necessária, portanto, uma análise mais detalhada dos demais picos.

O derivado **4** depois da purificação se apresentou como um sólido branco com rendimento de 40%. Esse menor rendimento pode ter sido consequência do método utilizado para purificação, a coluna cromatográfica, além dos próprios erros na hora da execução da coluna. O composto **4** foi caracterizado por RMN ¹H e ¹³C (realizado em DMSO-d₆) e por Espectrometria de Massas (EM), com os seguintes resultados (Anexos VIII e IX):

RMN ¹ H (Anexo VIII)		
 <p>(4)</p>		
Atribuições	δ (ppm)	Multiplete
(C _{ar} - H)	7,41	Multiplete
(C _{ar} - H)	7,40	Multiplete
(C _{ar} - H)	7,36	Multiplete

(- CH ₂ -)	4,18	Simpleto
(- CH ₂ -)	4,07	Simpleto
(O - CH ₃)	3,66	Simpleto
(- CH ₂ -)	3,25	Simpleto
(R - CH ₃)	1,02	Simpleto
RMN ¹³ C (Anexo IX)		
Atribuições	δ (ppm)	
(N - C = O)	173,4	
(N - C = O)	170,9	
(N - C = O)	168,9	
(O - C = O)	166,5	
(N - C = O)	155,1	
(- C _{ipso} -)	139,8	
(- C _{orto} -)	128,4	
(- C _{meta} -)	128,1	
(- C _{para} -)	126,9	
(- C ₀ -)	69,4	
(- CH ₂ -)	63,9	
(O - CH ₃)	52,0	
(- CH ₂ -)	48,5	
(- CH ₂ -)	41,9	
(- C ₀ -)	27,9	
(R - CH ₃)	25,1	

Os picos dos grupos CH₂ presentes nas moléculas também evidenciam a formação do derivado **4**, sendo mais bem observados no espectro de RMN ¹³C. Fica inequivocamente confirmada a formação do derivado **4** pelo espectro de massas (Anexo X). Ele apresenta fórmula molecular C₂₆H₃₀N₄O₆, com correspondente massa exata (M) de 494,2165. Os picos de 495,2238 e 517,2061, correspondem, respectivamente, ao íon do derivado **4** mais 1 hidrogênio (M + 1) e da molécula associada ao sódio (M + 22,9898).

O método A não funcionou para a formação do derivado **5**. Houve o procedimento da purificação cromatográfica em AcOEt:Hex com obtenção de uma boa quantidade de um sólido cristalino. Nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (realizados em CDCl_3) e de massas, porém, fica evidente que não houve a formação do produto como esperado. Nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Anexos XI e XII), há ausência dos picos característicos das fenilas da Fenitoína, o que fortemente indica que não houve a formação do produto. Além disso, no espectro de massas (Anexo XIII), há ausência dos picos correspondentes à massa exata (M) da molécula **5**. O derivado **5** apresenta fórmula molecular $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ com massa exata de 478,1852.

O derivado **6** não foi obtido. O bruto da reação passou pelo processo de purificação cromatográfica, porém a massa obtida de um certo produto foi muito baixa e os espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Anexos XIV e XV) confirmam que não correspondia ao produto esperado. Foram testados os dois métodos (A e B) para obtenção da molécula **6**. Pelo método B, foi obtido o mesmo líquido viscoso preto do método A. O espectro de RMN ^{13}C confirma que não houve formação do produto pela ausência dos picos característicos das carbonilas presentes na região de 175 – 150 ppm (Anexo XV).

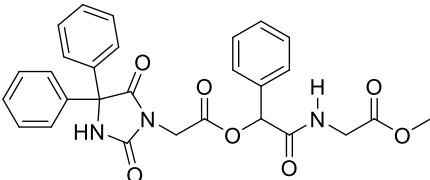
O método A utilizando a benzilamina como o componente amina formou uma mistura muito complexa de produtos, que devido ao curto período para a realização desse projeto, não pôde ser purificada. Assim, não foi possível determinar se houve formação do derivado **7**.

Como última tentativa para os derivados de Ugi, tentou-se obter o derivado **8**, porém durante a purificação por coluna cromatográfica de AcOEt:Hex, obteve-se baixíssima quantidade do suposto produto. Ao finalizar a coluna passando-se apenas acetato de etila, houve obtenção de um sólido branco amarelado, muito semelhante ao ácido carboxílico sintetizado anteriormente, evidenciando que a reação não ocorreu. Isso pode ter acontecido pelo fato do ácido **2** não se dissolver por completo em TFE, apenas quando se aumenta a temperatura.

4.3. Derivados de Passerini:

O derivado **9** não foi obtido. Porém, apenas os métodos A e B foram utilizados. Os métodos C e D precisariam de um maior tempo para investigação das condições reacionais, com o intuito de utilizar paraformaldeído nessas reações que não utilizam solvente.

O derivado **10** foi obtido utilizando o método D. Os métodos A, B e C foram utilizados para essa síntese, mas eles não foram capazes de formar a molécula **10**. Esse derivado foi purificado por coluna cromatográfica de AcOEt:Hex, obtendo-se um sólido branco com 50% de rendimento. Ele foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (realizado em CDCl_3) e por Espectrometria de Massas (EM), com os seguintes resultados (Anexos XVI e XVII):

RMN ^1H (Anexo XVI)		
 (10)		
Atribuições	δ (ppm)	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,40	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,36	Multiplete
($\text{C}_{\text{ar}} - \text{H}$)	7,29	Multiplete
($-\text{CH}-$)	6,23	Simpleto
($-\text{CH}_2-$)	4,58 – 4,55 4,39 – 4,36	2 Dupletos
($-\text{CH}_2-$)	4,11 – 4,08 3,93 – 3,90	2 Dupletos
($\text{O} - \text{CH}_3$)	3,70	Simpleto
RMN ^{13}C (Anexo XVII)		
Atribuições	δ (ppm)	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	173,1	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	169,9	
($\text{N} - \text{C} = \text{O}$)	168,2	

(O – C = O)	165,4
(N – C = O)	155,7
(– C _{ipso} – C ₀)	138,5
(– C _{orto} –)	129,3
(– C _{meta} –)	128,8
(– C _{para} –)	127,7
(– C _{ipso} – CH – O)	138,3
(– C _{orto} –)	134,2
(– C _{meta} –)	127,0
(– C _{para} –)	127,0
(– CH –)	76,6
(– C ₀ –)	70,9
(O – CH ₃)	52,3
(– CH ₂ –)	40,9
(– CH ₂ –)	39,9
(– CH ₂ –)	36,6
(– CH ₂ –)	24,7

Pelo espectro de RMN ¹H (Anexo XVI), há presença de quatro dupletos correspondentes aos dois CH₂ diastereotópicos da molécula **10**, dois em 4,58 – 4,36 ppm e outros dois na faixa de 4,11 - 3,90 ppm, confirmando que a síntese ocorreu. É importante notar também, no espectro de RMN do ¹³C, o aumento do número de picos na região 120 – 140 ppm, que indica a presença de mais um anel aromático na molécula. O derivado **10** tem fórmula molecular C₂₈H₂₅N₃O₇, com massa exata (M) de 515,1693. No espectro de massa (Anexo XVIII), os picos 516,1764 e 538,1585, correspondem, respectivamente ao íon do derivado **10** mais 1 hidrogênio (M + 1) e a molécula associado ao sódio (M + 22,9898).

5. CONCLUSÃO

Concluiu-se que é possível a síntese de derivados peptidomiméticos contendo o núcleo Fenitoína, a partir da reação de Ugi. O projeto evidenciou uma possível tendência de uma melhor formação dos produtos de Ugi, com o uso de aminas alifáticas, como a isopropilamina e a *tert*-butilamina, formando os derivados **3** e **4**, respectivamente. Porém, não se pôde confirmar essa tendência, pois os produtos com ciclopropilamina e amilamina não foram formados, nas condições investigadas.

A reação de Ugi com amina aromática (anilina) formou uma mistura muito complexa, que devido ao curto período disponível para realização do trabalho, não se pôde investir na sua purificação. Apesar da tentativa de purificar o produto bruto da reação com a anilina, houve erros durante a purificação em que se perdeu o possível produto, não tendo sido possível revisar esses erros.

A reação de Passerini não conseguiu formar o peptidomimético pela reação com paraformaldeído. Um possível método para a formação deste produto seria o método D descrito anteriormente, porém, como o paraformaldeído é um sólido, seria necessário um tempo maior para que se pudesse investigar melhor essas condições. O método D, contudo, foi capaz de sintetizar uma molécula com o núcleo Fenitoína, o derivado **10**, utilizando-se de um aldeído que é líquido à temperatura ambiente, o benzaldeído.

Esse trabalho, portanto, representa um início promissor do uso de reações multicomponentes para a síntese de derivados da Fenitoína. Devido ao curto período de realização do projeto, as características sintéticas para melhorar os rendimentos e condições reacionais não puderam ser extensivamente investigadas.

As perspectivas para esse projeto incluem a investigação das melhores condições reacionais das reações de Ugi e Passerini, uma melhor investigação sobre a formação dos derivados de Ugi contendo aminas aromáticas e a formação desses produtos com outras aminas alifáticas. Além disso, investigações sobre a síntese do derivado de Passerini utilizando o paraformaldeído, também seriam possibilidades, como também testar se esses derivados possuem algum efeito farmacológico.

6. REFERÊNCIAS

CIECHANOWICZ-RUTKOWSKA, Maria; STADNICKA, Katarzyna; KIEC-KONONOWICZ, Katarzyna; BYRTUS, Hanna; FILIPEK, Barbara; ZYGMUNT, Malgorzata; MACIAG, Dorota. Structure-Activity Relationship of Some New Anti-Arrhythmic Phenytoin Derivatives. **Archiv Der Pharmazie**, v. 333, n. 11, p. 357-364, 2000.

DÖMLING, Alexander; UGI, Ivar. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie**, v. 39, n. 18, p. 3168-3210, 2000.

KADAM, Asha; ZHANG, Zijuan; ZHANG, Wei. Microwave-Assisted Fluorous Multicomponent Reactions – A Combinatorial Chemistry Approach for Green Organic Synthesis. **Current Organic Synthesis**, [v. 8, n. 2, p. 295-309, 2011.

KAPPE, C. Oliver; DALLINGER, Doris. The impact of microwave synthesis on drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 5, n. 1, p. 51-63, 2005.

KESSLER, Horst. Peptoids—A New Approach to the Development of Pharmaceuticals. **Angewandte Chemie International Edition In English**, v. 32, n. 4, p. 543-544, 1993.

PATOCKA, Jiri; WU, Qinghua; NEPOVIMOVA, Eugenie; KUCA, Kamil. Phenytoin – An Anti-seizure Drug: Overview of its Chemistry, Pharmacology and Toxicology. **Food And Chemical Toxicology**, v. 142, p. 111393-111401, 2020.

RAMOZZI, Romain; MOROKUMA, Keiji. Revisiting the Passerini Reaction Mechanism: Existence of the Nitrilium, Organocatalysis of its Formation, and Solvent Effect. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 80, n. 11, p. 5652-5657, 2015.

ROCHA, Rafael O.; RODRIGUES, Marcelo O.; D. NETO, Brenno A.. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **American Chemical Society (ACS) Omega**, v. 5, n. 2, p. 972-979, 2020.

SAFARI, Javad; JAVADIAN, Leila. A one-pot synthesis of 5,5-disubstituted hydantoin derivatives using magnetic Fe₃O₄ nanoparticles as a reusable heterogeneous catalyst. **Comptes Rendus Chimie**, v. 16, n. 12, p. 1165-1171, 2013.

SANDBERG, Finn. A Comparative Study of the Anticonvulsant Effect of the N-substituted 5,5-Diallylbarbiturates and 5,5-Diphenylhydantoin. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 24, n. 2-3, p. 149-162, 1951.

SILLS, Graeme J.; ROGAWSKI, Michael A. Mechanisms of Action of Currently Used Antiseizure Drugs. **Neuropharmacology**, v. 168, p. 107966-107979, 2020.

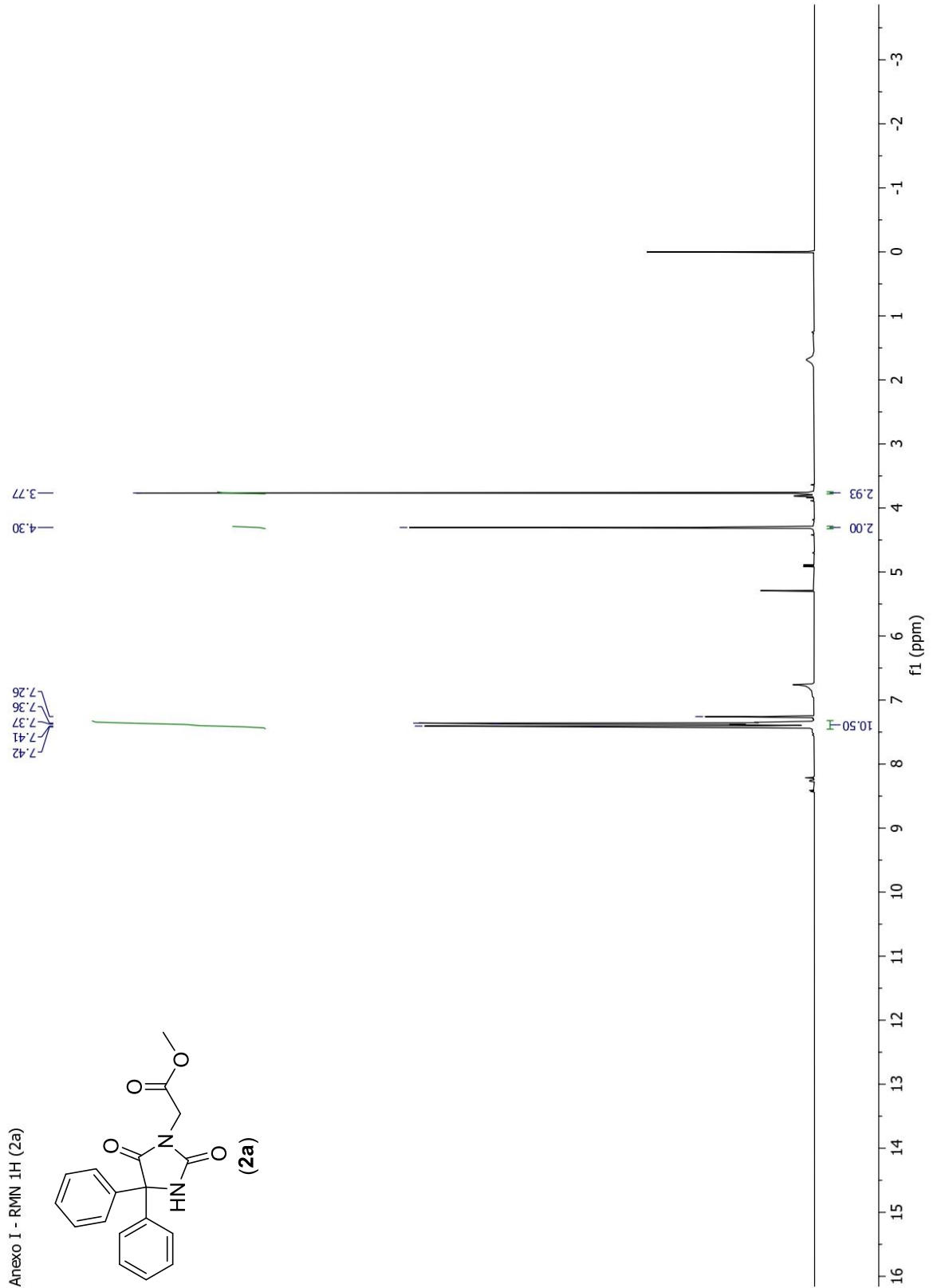
SILVERMAN, Richard. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. 3th ed. San Diego: Elsevier Inc, 1992.

TRILOVIĆ, Nemanja; TIMIĆ, Tamara; DIVLJAKOVIĆ, Jovana; ROGAN, Jelena; POLETI, Dejan; SAVIĆ, Miroslav M.; UĆUMLIĆ, Gordana. Synthesis, Structural and Biological Characterization of 5-Phenylhydantoin Derivatives as Potential Anticonvulsant Agents. **Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly**, v. 143, n. 10, p. 1451-1457, 2012.

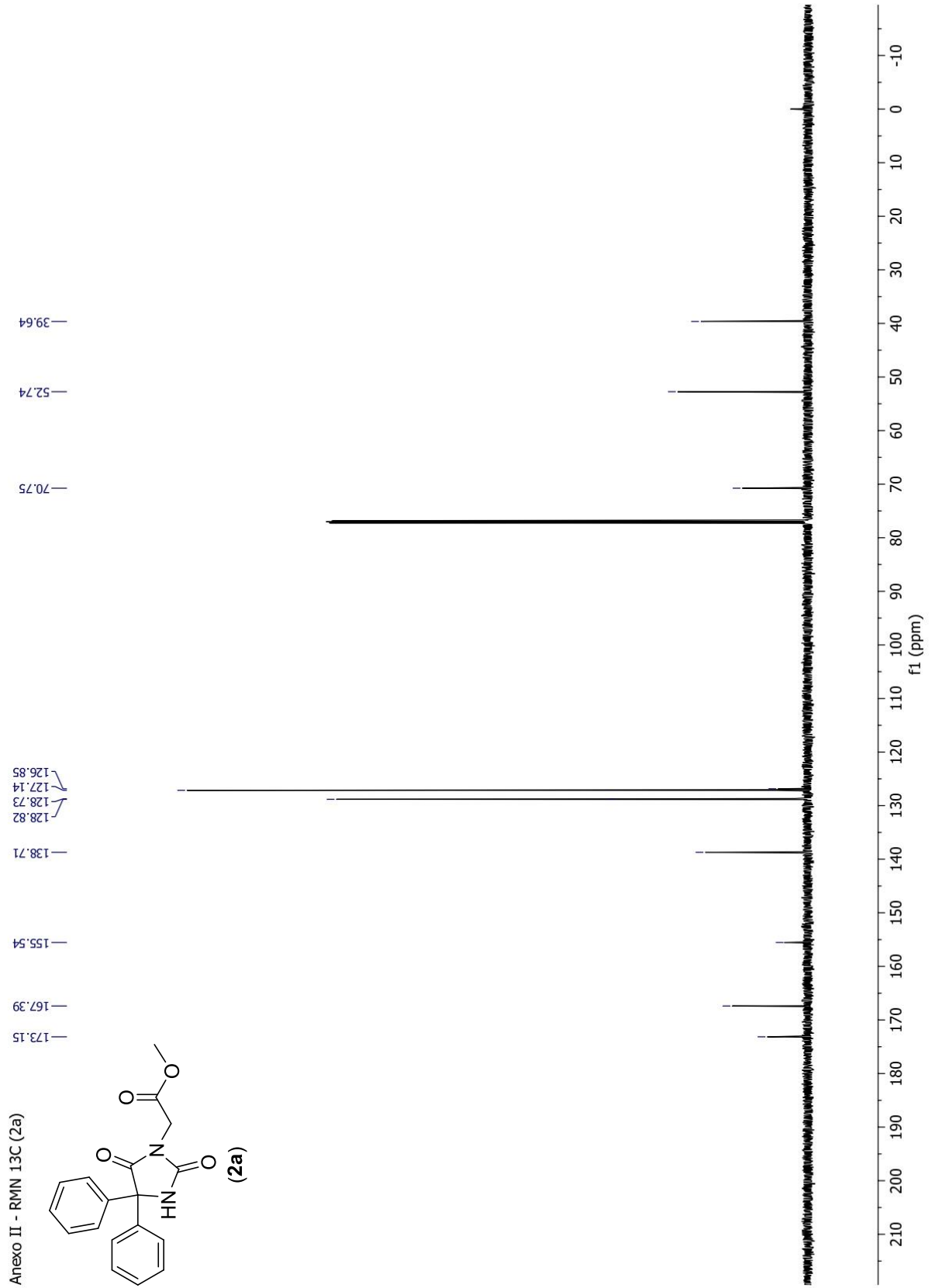
VIEGAS-JUNIOR, Claudio; BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829-1852, 2007.

7. ANEXOS

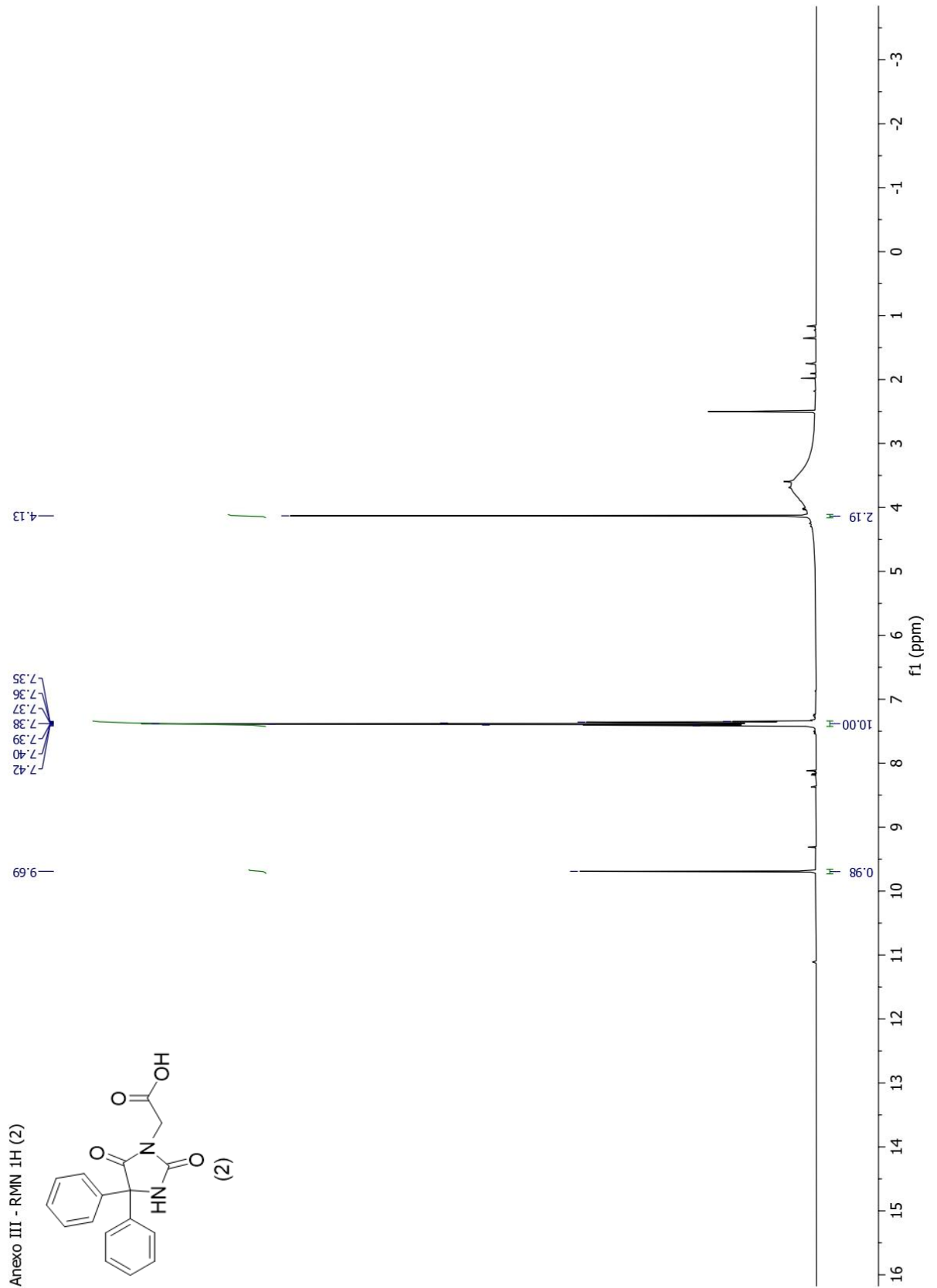
- **Anexo I:** espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do composto **2a**



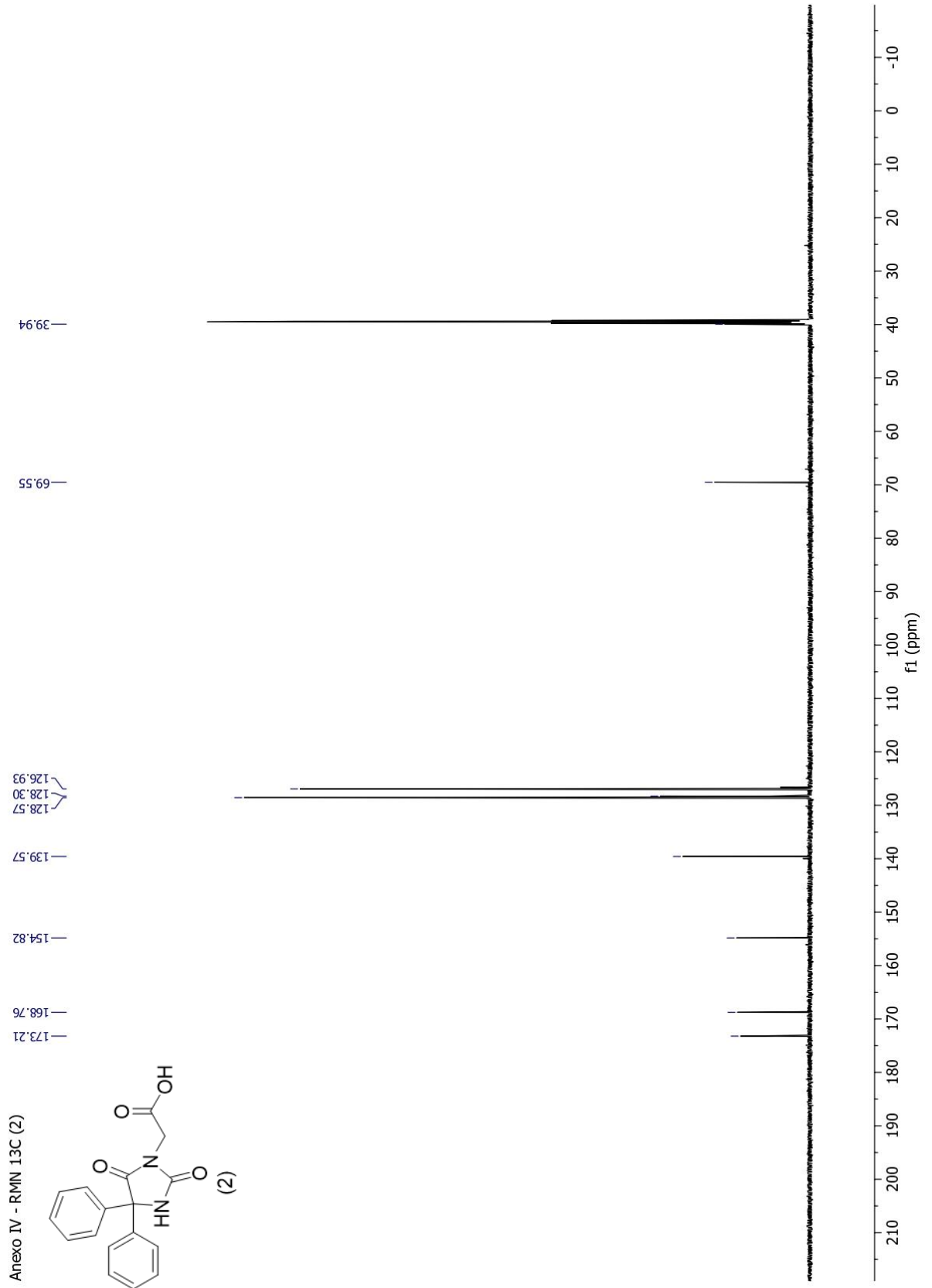
- **Anexo II:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **2a**



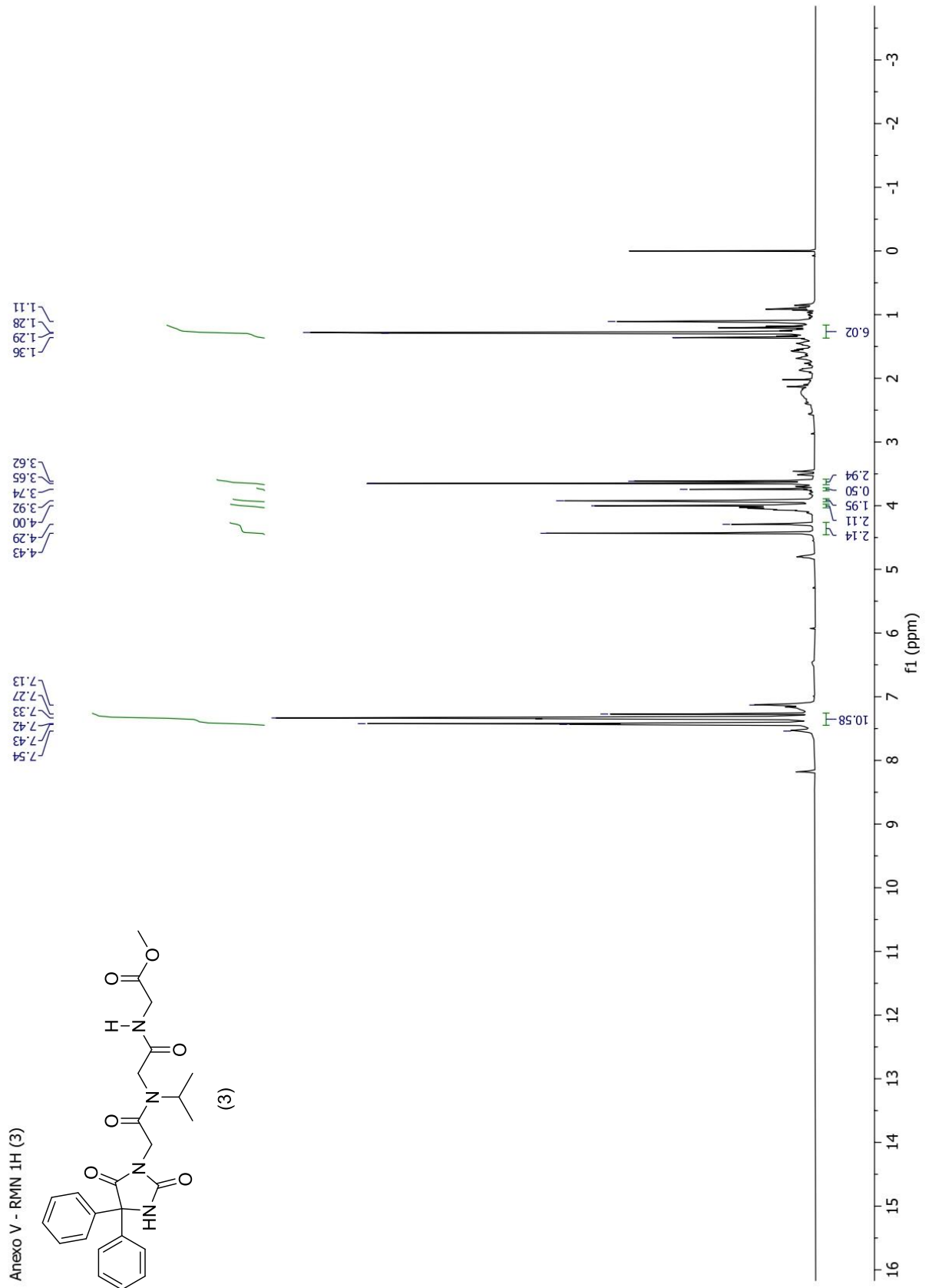
- **Anexo III:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) do composto **2**



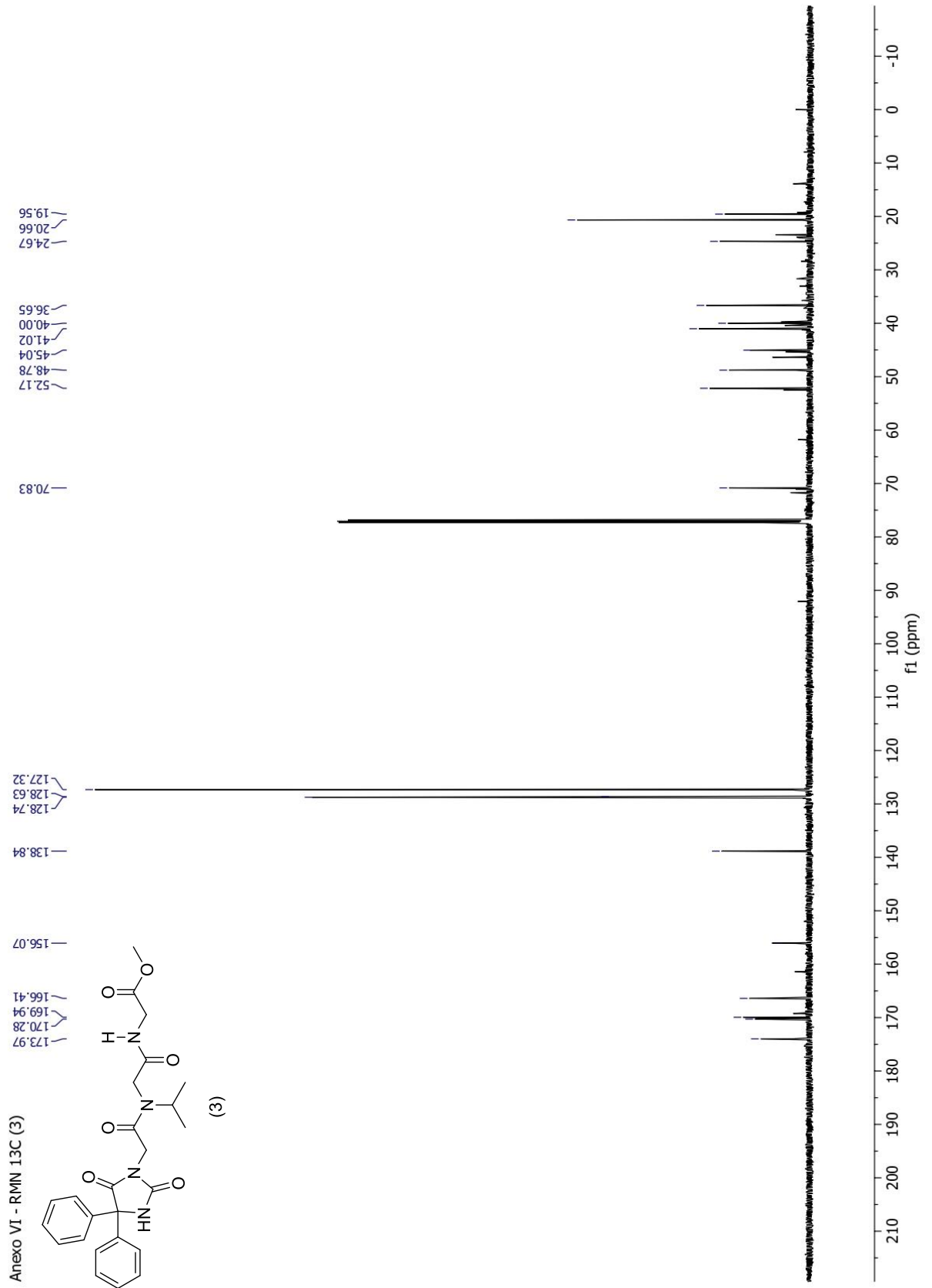
- **Anexo IV:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) do composto **2**



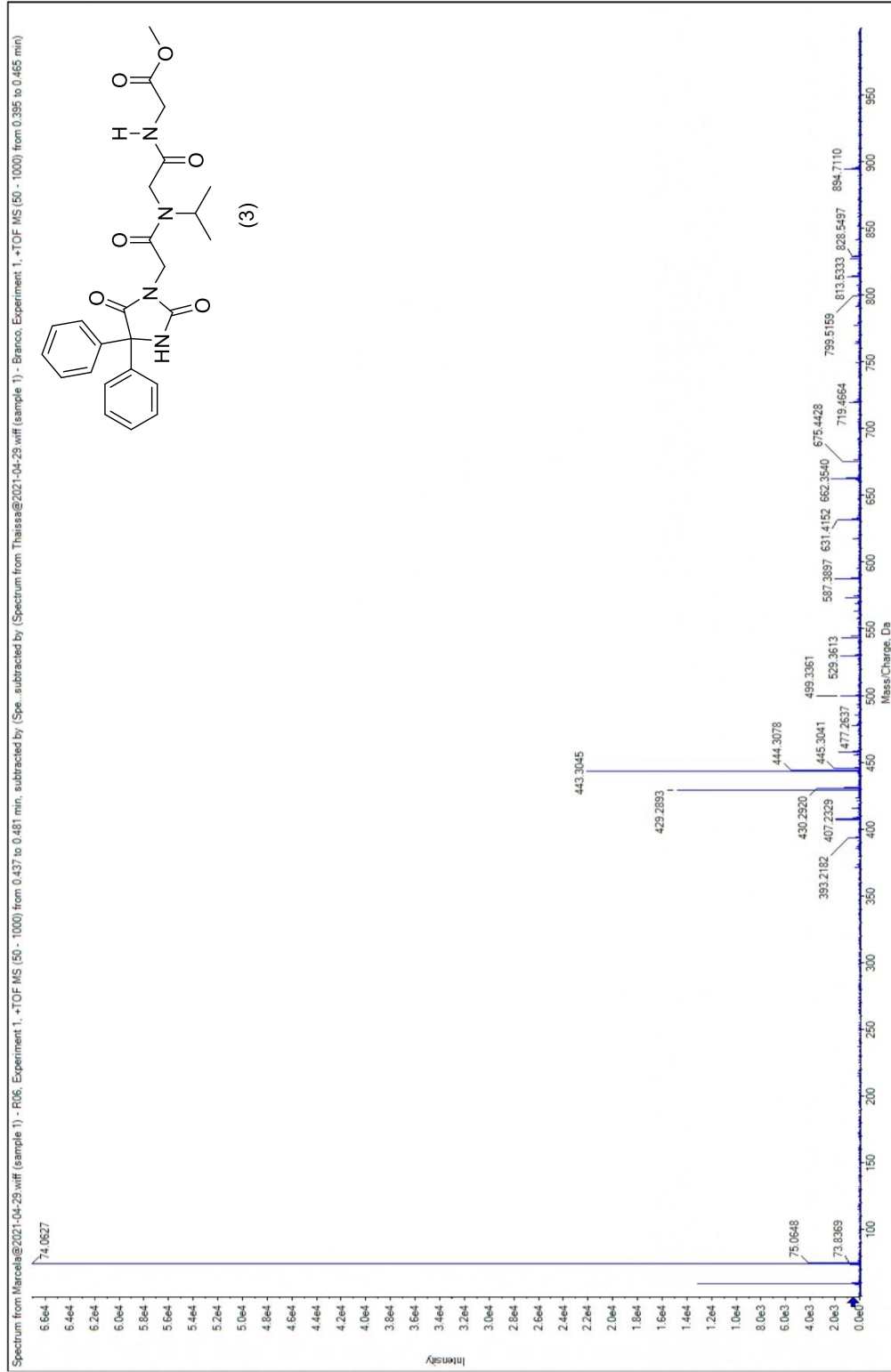
- **Anexo V:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d $_6$) do composto **3**



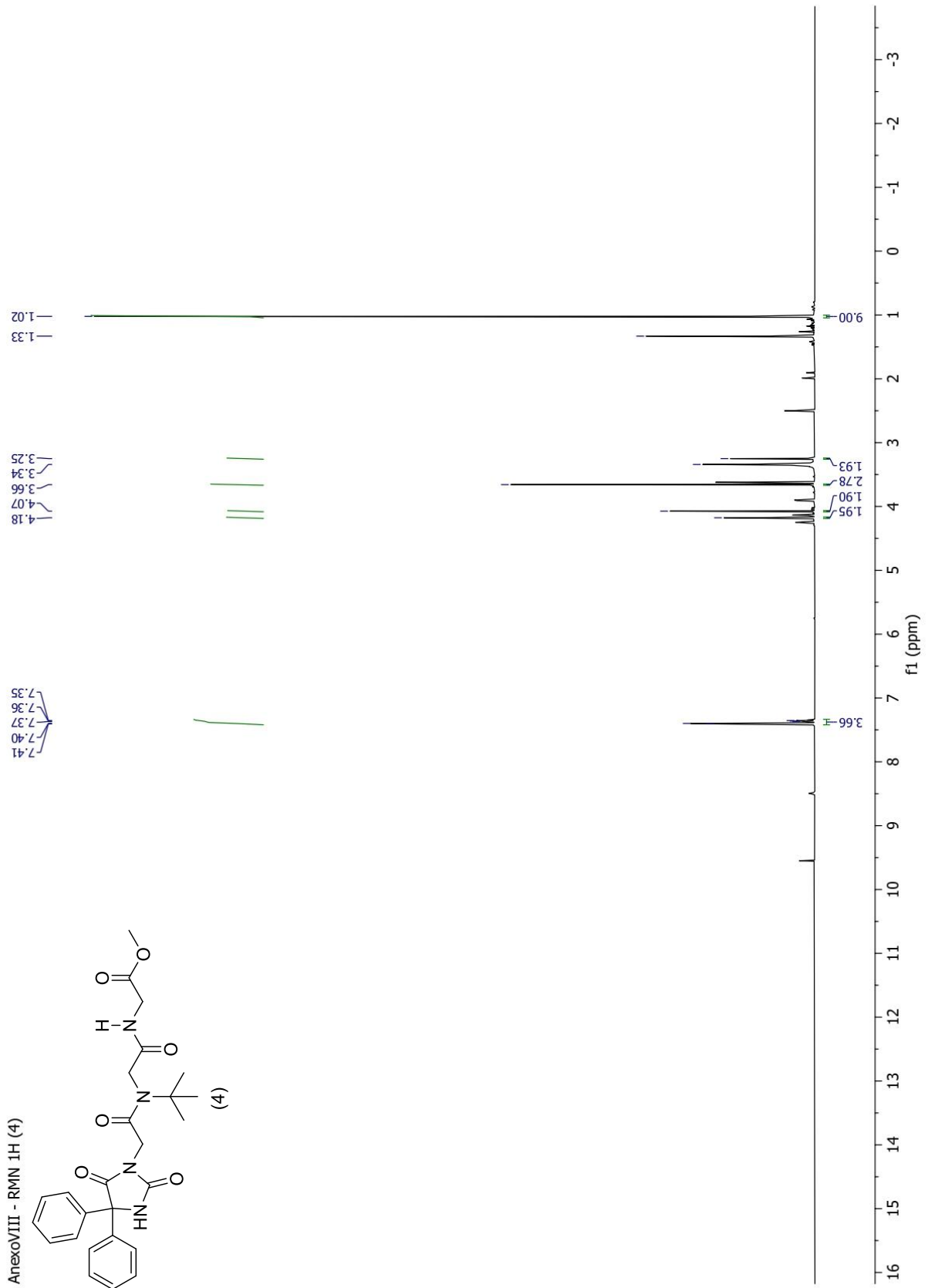
- **Anexo VI:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) do composto **3**



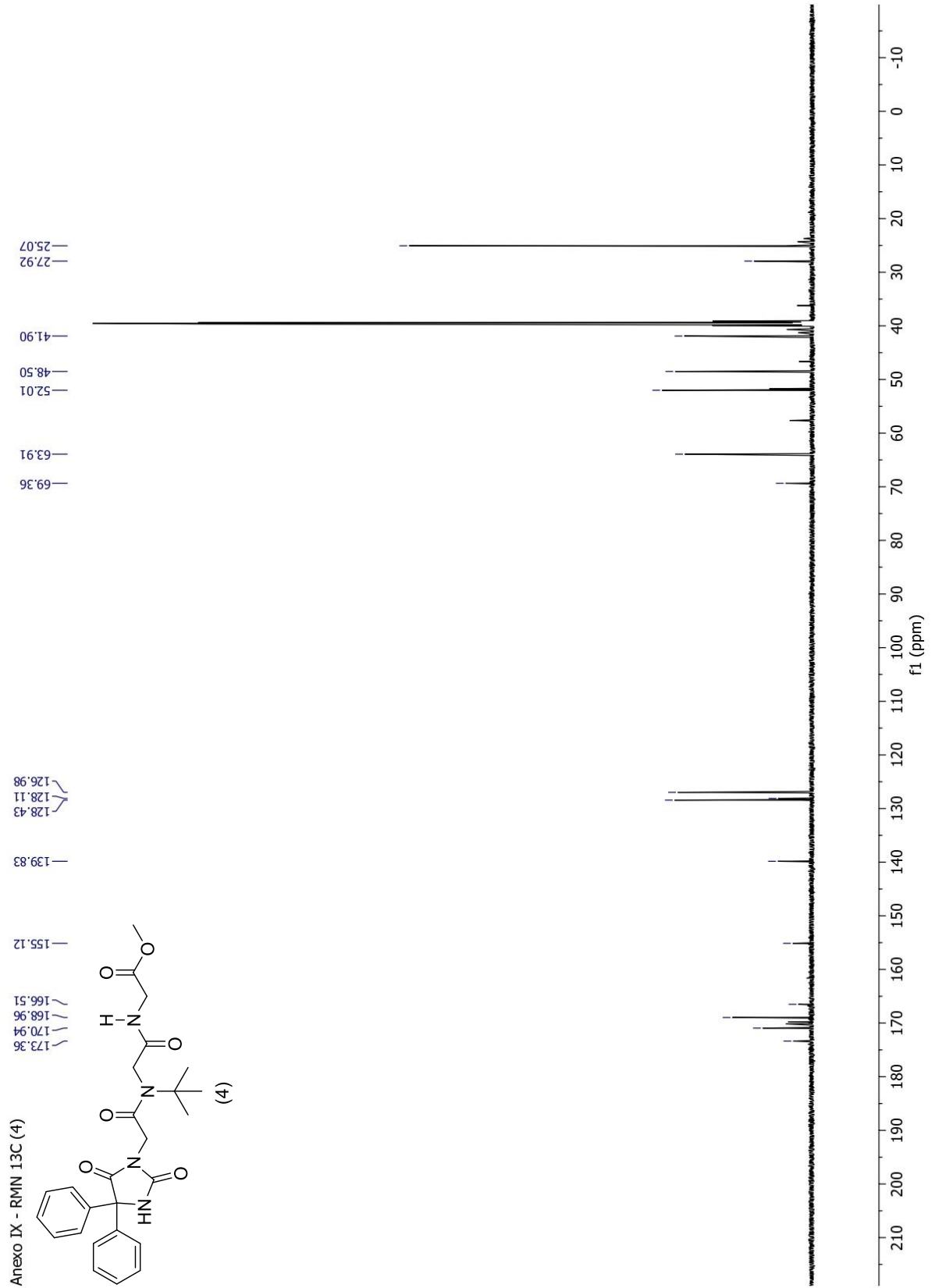
- **Anexo VII:** espectro de massas (modo positivo) do composto **3**



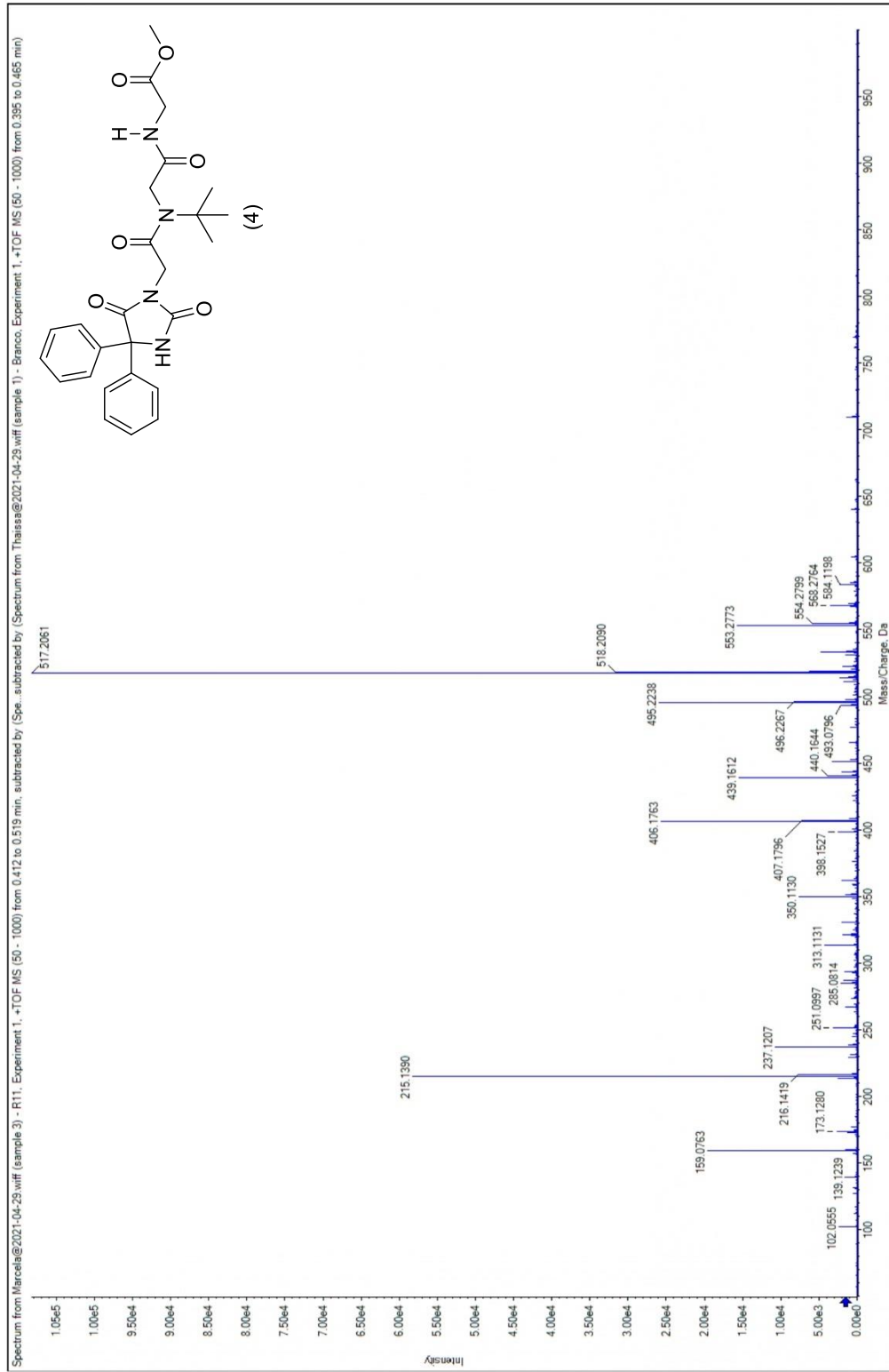
- **Anexo VIII:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto **4**



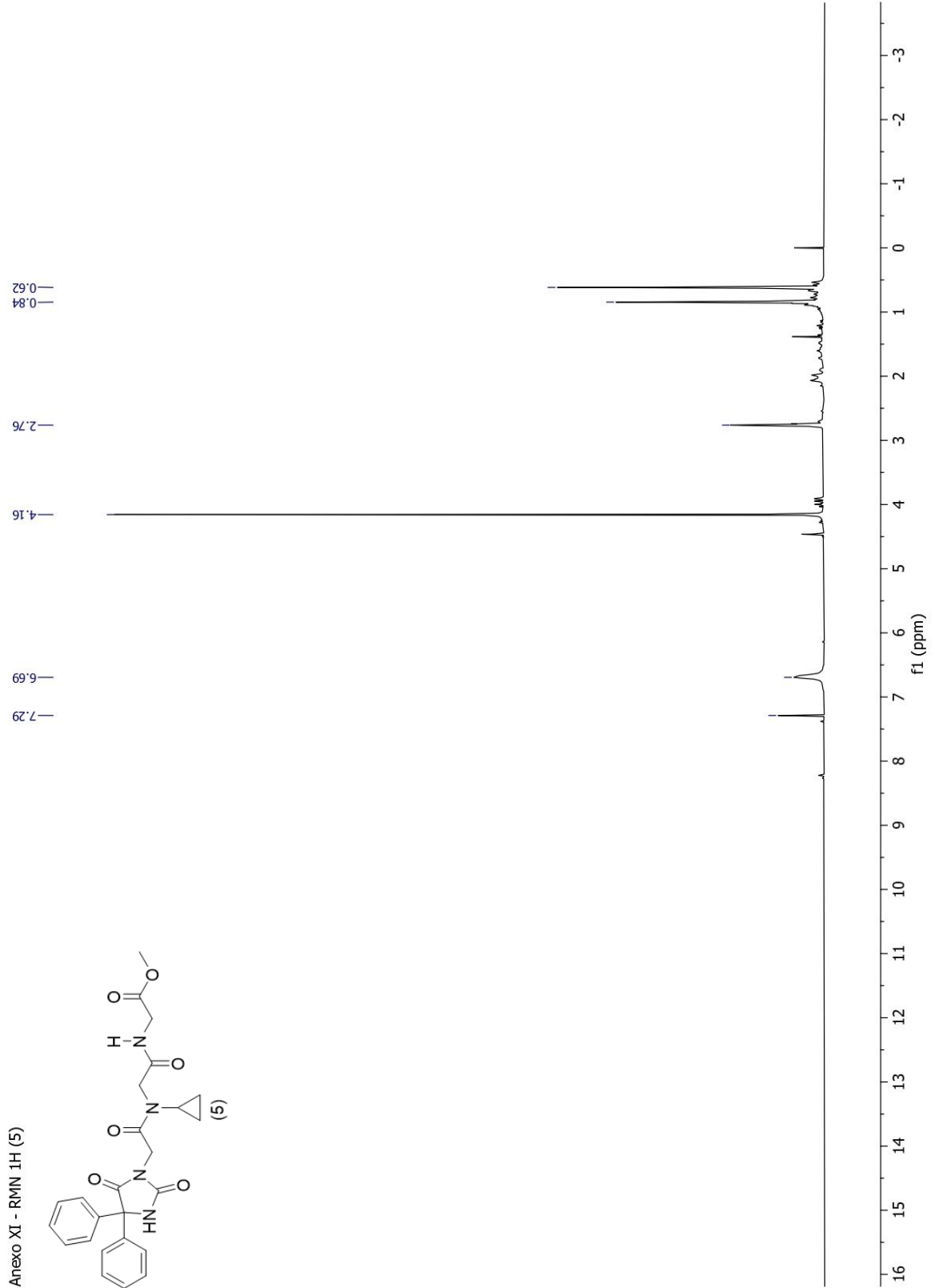
- **Anexo IX:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) do composto **4**



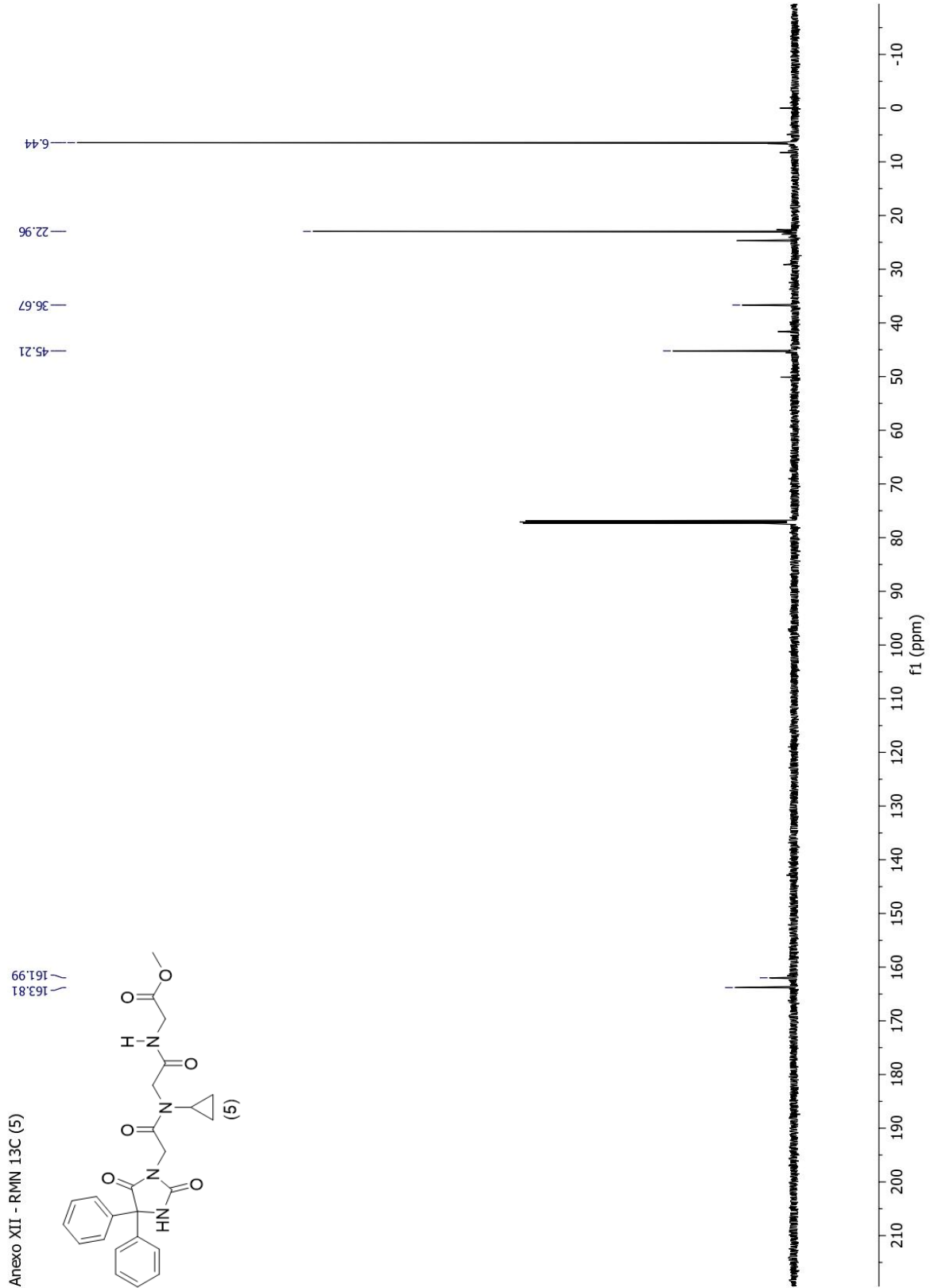
- **Anexo X:** espectro de massas (modo positivo) do composto **4**



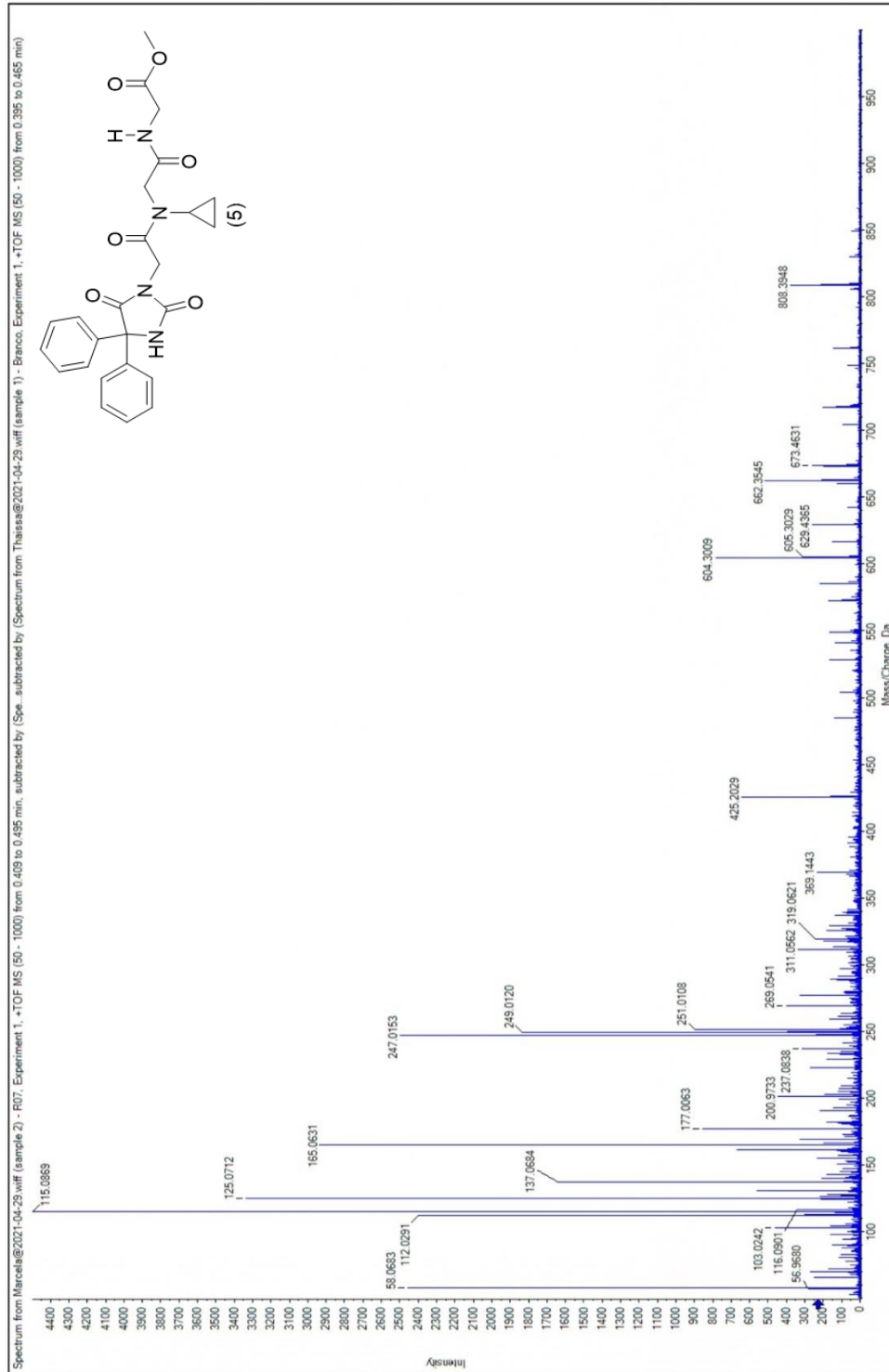
- **Anexo XI:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da tentativa de obtenção do composto **5**



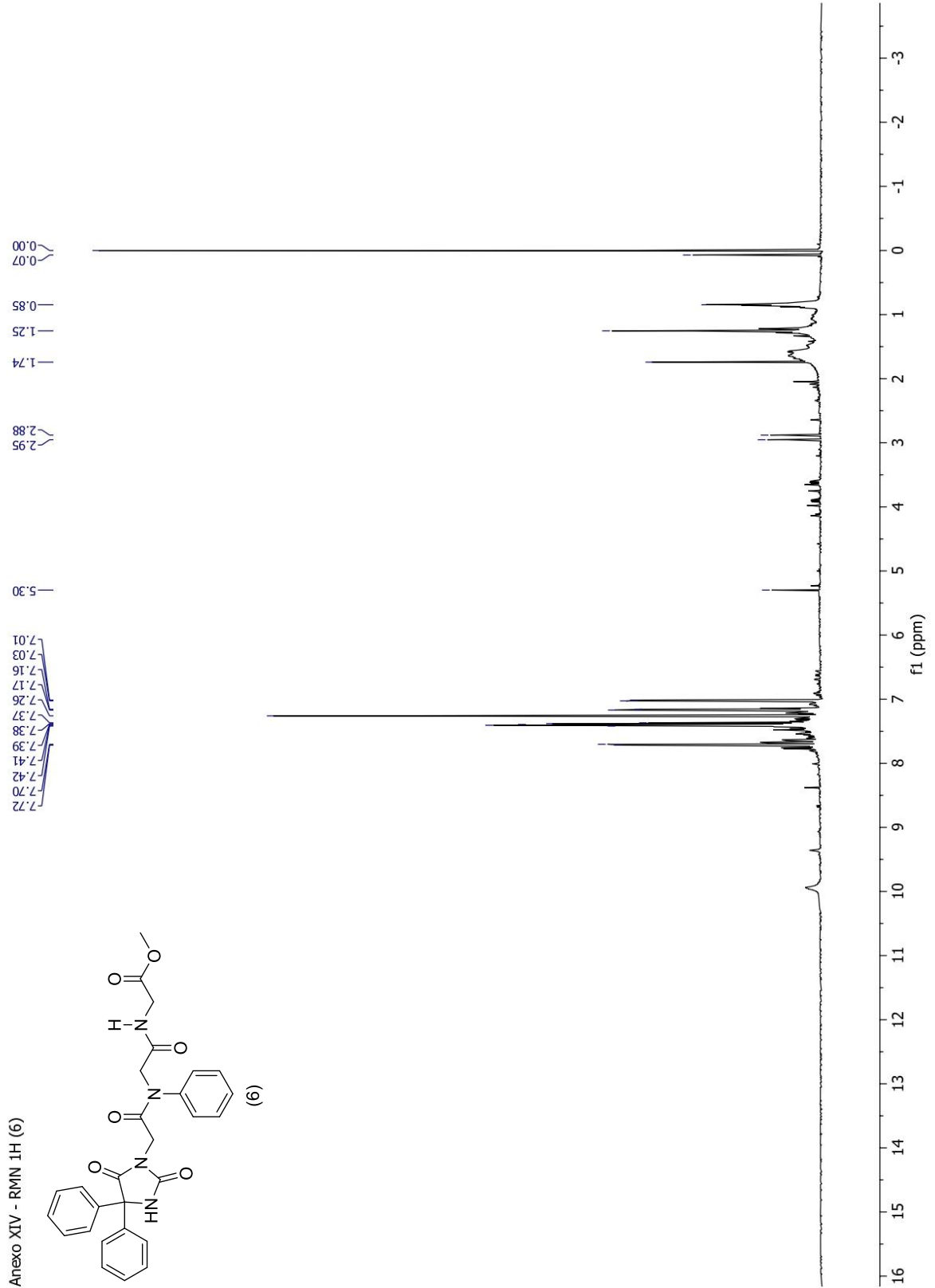
- **Anexo XII:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) da tentativa de obtenção do composto **5**



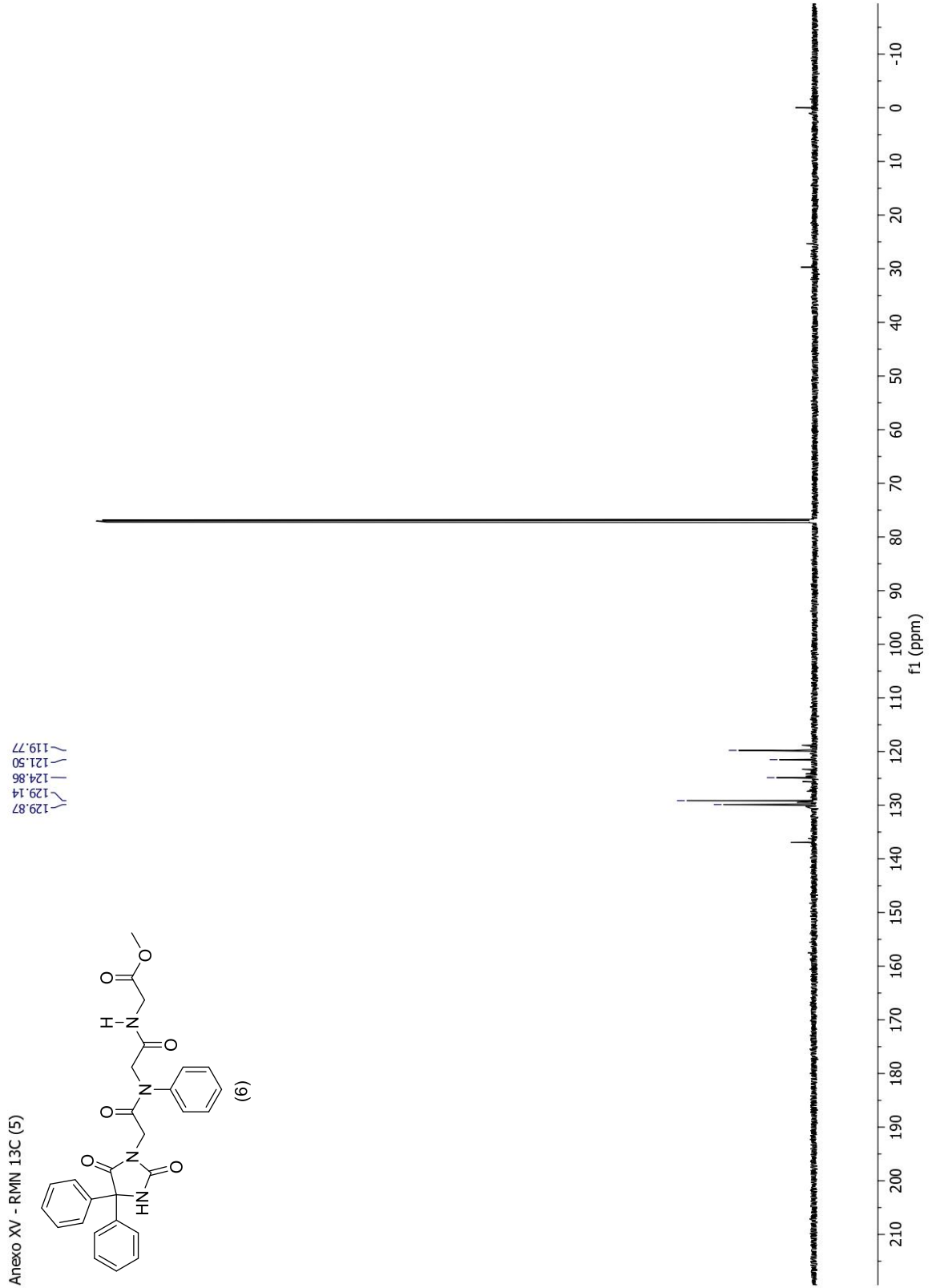
- **Anexo XIII:** espectro de massas (modo positivo) da tentativa de obtenção do composto **5**



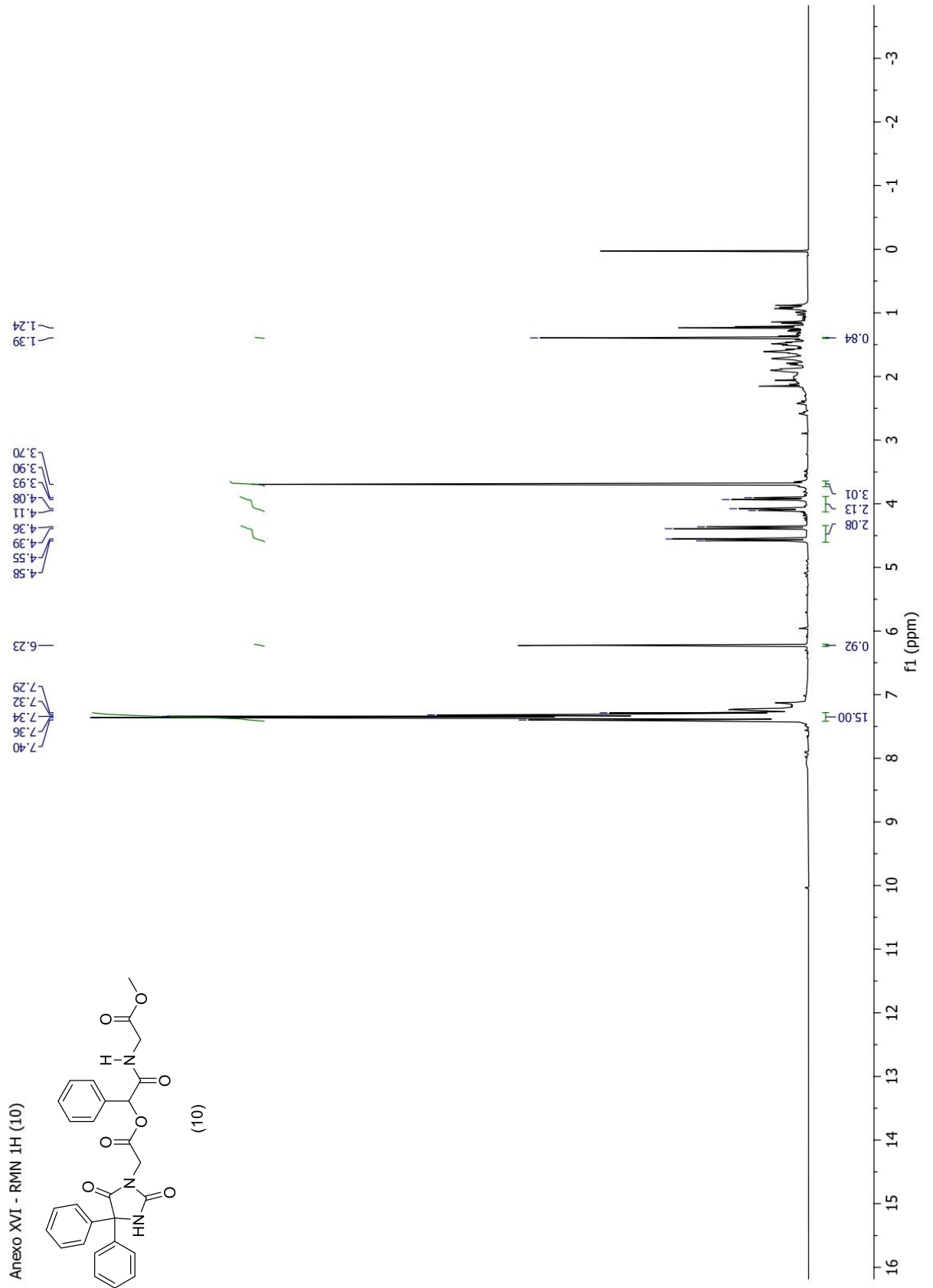
- **Anexo XIV:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) da tentativa de obtenção do composto **6**



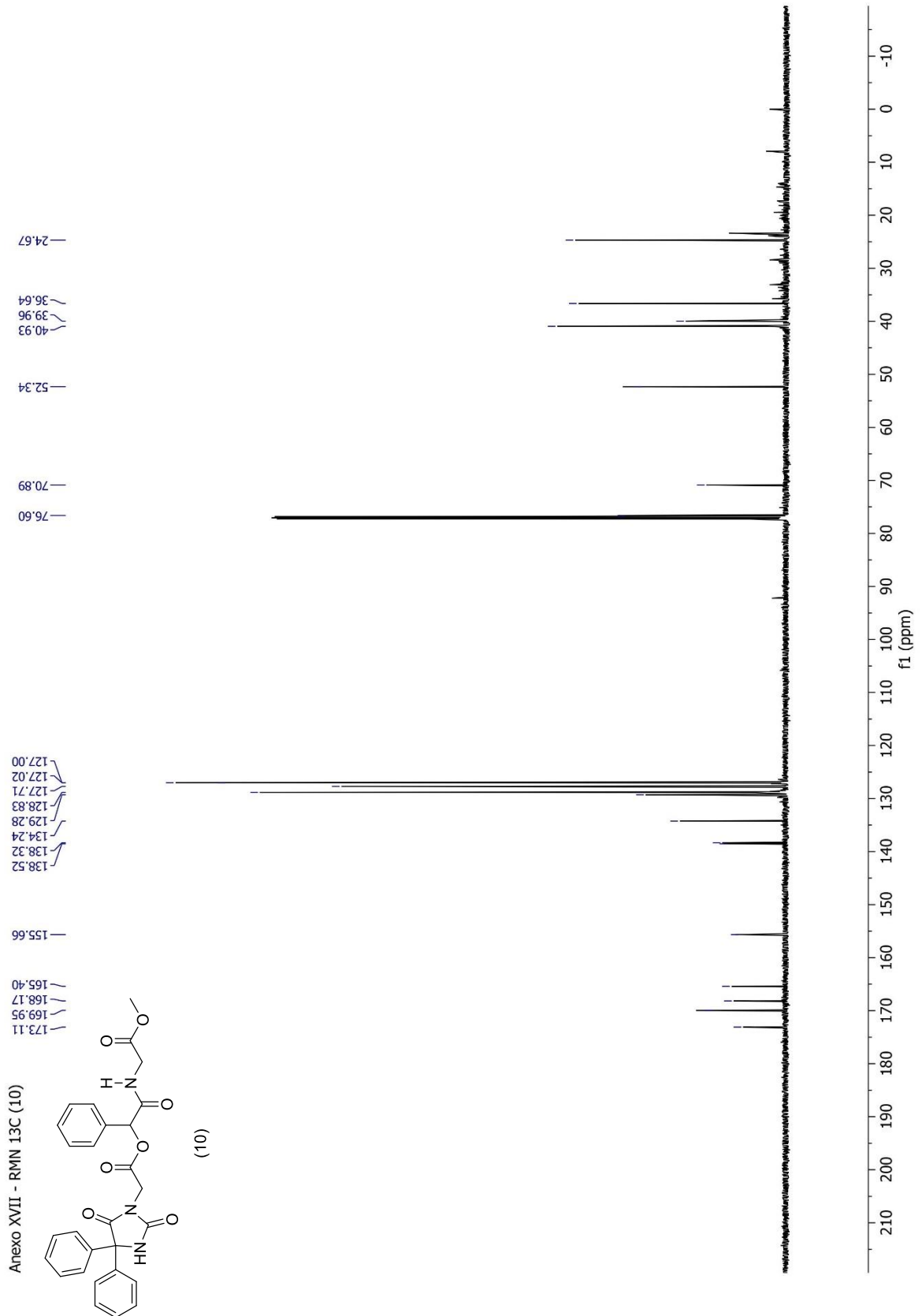
- **Anexo XV:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) da tentativa de obtenção do composto **6**



- **Anexo XVI:** espectro de RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **10**



- **Anexo XVII:** espectro de RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) do composto **10**



- **Anexo XVIII:** espectro de massas (modo positivo) do composto **10**

