



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

DANIEL MEDEIROS DE LIMA

**CONVERSÕES ESTRUTURAIS DE FENITOÍNAS PARA FORMAÇÃO DE PRODUTOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

**Brasília - DF
2º/2022**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

DANIEL MEDEIROS DE LIMA

**CONVERSÕES ESTRUTURAIS DE FENITOÍNAS PARA FORMAÇÃO DE PRODUTOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE**

Trabalho de Conclusão de Curso em Química
apresentado ao Instituto de Química da Universidade
de Brasília, como requisito parcial para a obtenção
do título de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de
Andrade

Coorientador: Luan Alves Martinho

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO 2

**Brasília - DF
2º/2022**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daniel Medeiros de Lima

**CONVERSÕES ESTRUTURAIS DE FENITOÍNAS PARA FORMAÇÃO DE PRODUTOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICONVULSIVANTE**

Trabalho de Conclusão de Curso em Química apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química, sob orientação do professor Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade e coorientação de Luan Alves Martinho.

Aprovado em 17 de fevereiro de 2023.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade, Universidade de Brasília

Prof. Dr. Wender Alves da Silva, Universidade de Brasília

Prof. Dr. Mauro Vicentini Correia, Universidade de Brasília

RESUMO

A epilepsia é uma doença crônica não transmissível do cérebro que afeta pessoas de todas as idades. Cerca de 50 milhões de pessoas têm epilepsia, tornando-se uma das doenças neurológicas mais comuns em todo o mundo. Estima-se que até 70% das pessoas que vivem com epilepsia podem ficar livres de crises com o uso adequado de medicamentos anticonvulsivantes. Porém, grande parte dos medicamentos disponíveis para tratar epilepsia foram aprovados antes de 1985, e fornecem controle satisfatório das crises em aproximadamente 60% dos pacientes. No entanto, esses medicamentos estão associados a consideráveis efeitos colaterais adversos, assim como condições potencialmente fatais. À vista disto, a busca por novos medicamentos antiepilépticos mais seguros e eficazes é um desafio no campo da pesquisa de Química Medicinal e Farmacêutica, que podem ser alcançados por reações multicomponentes. Essas reações apresentam grandes vantagens na síntese de fármacos, que em comparação com os métodos sintéticos tradicionais, permitem a síntese de moléculas complexas com atividade biológica em menos etapas. Desta forma foi estudado e aplicado conversões estruturais de um fármaco antiepiléptico, a fenitoína, para formação de cinco compostos inéditos com potencial atividade anticonvulsivante, por meio das reações multicomponentes de Ugi, com rendimentos bons e moderados ainda não otimizados.

Palavras-chave: epilepsia, fenitoína, reações multicomponentes, reações de Ugi.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic non-communicable disease of the brain that affects people of all ages. About 50 million people have epilepsy, making it one of the most common neurological diseases worldwide. It is estimated that up to 70% of people living with epilepsy can become seizure-free with the appropriate use of anticonvulsant medications. However, much of the available medication for treating epilepsy was approved before 1985 and provides satisfactory seizure control in approximately 60% of patients. Nevertheless, these medications are associated with significant adverse side effects, as well as potentially fatal conditions. Thus, the search for safer and more effective antiepileptic drugs is a challenge in the field of medicinal and pharmaceutical chemistry, which can be achieved through multicomponent reactions. These reactions have great advantages in drug synthesis, which compared to traditional synthetic methods, allow the synthesis of complex biologically active molecules in fewer steps. In this way, the structural conversion of an antiepileptic drug, phenytoin, was studied and applied to form five new compounds with potential anticonvulsant activity, through Ugi multicomponent reactions, with good and moderate yields still not optimized.

Keywords: epilepsy, phenytoin, multicomponent reactions, Ugi reactions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmulas estruturais dos neurotransmissores i) glutamato e ii) GABA	3
Figura 2. Fórmulas estruturais dos compostos iii) iv) v) vi) e vii)	3
Figura 3. Fórmula estrutural de v) fenitoína e vi) fenobarbital.	5
Figura 4. Fórmula estrutural de iii) metetoína, iv) mefenitoína, v) etilfenilhidantoína e vi) norantoína	7
Figura 5. Comparação de uma estrutura de um peptídeo e um peptóide.	9
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) para a síntese do composto 3 via reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre 1 e 2	19
Figura 7. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 3	21
Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 4	23
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 4	24
Figura 10. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4	25
Figura 11. Produto 8e estabilizado por ligação de hidrogênio entre o grupo amina e a carbonila do grupo imida.....	27
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H para o composto 8a	27
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8a	28
Figura 14. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 8a	30
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H para o composto 8b	42
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8b	42
Figura 17. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 8b	43
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto 8c	43
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8c	44
Figura 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 8c	44
Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto 8d	45
Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8d	45
Figura 23. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 8d	46
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H para o composto 8e	46
Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto 8e	47
Figura 26. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 8e	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de Biltz para a fenitoína.	6
Esquema 2 - Síntese de Bucherer-Bergs	7
Esquema 3 - Síntese de rotas divergente e convergente.....	8
Esquema 4 - Esquema geral de uma RMCI do tipo Passerini (P3CR) e Ugi (U-4CR), respectivamente.	9
Esquema 5 - Síntese de Furanomicina utilizando RMC de Ugi, por Semple e colaboradores. ...	10
Esquema 6 - Síntese de (+)-desmetildissidenina e seu epímero utilizando RMC de Ugi (U-4CR), por Laszlo e Williard.	10
Esquema 7 - Síntese de (±)-ácido virídico, realizada por Filho e colaboradores.	11
Esquema 8 – Mecanismo proposto para a RMC de Ugi (U-4CR)	12
Esquema 9 - Síntese do componente ácido carboxílico a partir da fenitoína, e aplicação na U-4CR e P-3CR.	13
Esquema 10 - Resumo das principais etapas para formação dos produtos de Ugi.....	14
Esquema 11 - Síntese do composto 3	16
Esquema 12 - Hidrólise do composto 3	17
Esquema 13 – Síntese multicomponente a partir do composto 4	17
Esquema 14 - Síntese do componente acetal a partir da fenitoína, com variações de tempo reacional	18
Esquema 15 - Mecanismo S_N2 para síntese do composto 3	18
Esquema 16 - Hidrólise do composto 3 por HCl.....	21
Esquema 17 - Mecanismo de hidrólise do composto 3	22
Esquema 18 - Aplicação do aldeído 4 em reações de U-4CR.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) para a molécula 3	20
Tabela 2: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula 4	23
Tabela 3: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula 4	24
Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula 8a	28
Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula 8a	29
Tabela 6: Comparação entre os valores de m/z calculados e detectados para os produtos 8a-e ..	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AcOEt	Acetato de Etila
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EMAR	Espectro de Massa de Alta Resolução
GABA	Ácido gama-aminobutírico
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m/z</i>	Razão massa-carga
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
Me	Metila
MO	Micro-ondas
OMS	Organização Mundial da Saúde
P-3CR	Reação de Passerini de 3 componentes
Ph	Fenila
RMC	Reação Multicomponente
RMCI	Reações Multicomponentes de Isocianetos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TFE	2,2,2-trifluoretanol
THF	Tetrahidrofurano
U-4CR	Reação de Ugi 4 componentes
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 A Epilepsia	1
1.2. A Fenitoína.....	5
1.3. Reações Multicomponentes	8
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo Geral.....	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1. Materiais e equipamentos.....	15
3.2 Procedimentos experimentais	16
3.2.1 Reação de S _N 2 para a síntese do acetal (3).....	16
3.2.2 Reação de hidrólise do acetal (3) para síntese do aldeído (4)	17
3.2.3 Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de Ugi	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5. CONCLUSÃO	33
6. PERSPECTIVAS	18
REFERÊNCIAS	32
ANEXOS	38

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Epilepsia

A epilepsia é uma das principais doenças neurológicas que afetam pessoas de qualquer idade em todo o mundo, caracterizando-se pela ocorrência espontânea e recorrente de episódios curtos ou prolongados de atividade neuronal excessiva, devido a um estado de hiperexcitabilidade e hipersincronia neuronal. Esses sinais ou sintomas incluem fenômenos anormais súbitos e transitórios tais como alterações da consciência, ou eventos motores, sensitivos/sensoriais, autonômicos ou psíquicos involuntários percebidos pelo paciente ou por um observador (THURMAN *et al.*, 2011). Essas alterações nas descargas neuronais geram crises que podem ser localizadas, envolvendo um dos hemisférios cerebrais (crises parciais ou focais) ou difusas quando ambos os hemisférios são afetados (crises generalizadas) (CARVALHO *et al.*, 2017).

Em geral, o diagnóstico de epilepsia envolve uma anormalidade epileptogênica persistente do cérebro, provocando crises espontâneas e recorrentes. Acredita-se que seu modo de ação envolve alteração nos fluxos de íons através das membranas das células neuronais, resultando em uma inibição neuronal (BRODIE *et al.*, 1996).

Em contrapartida, pessoas sem epilepsia podem apresentar crise epilética provocada por atividade elétrica anormal, como resposta isolada do cérebro à perda de homeostase, ou a um ataque isêmico transitório (súbito déficit neurológico focal durando menos de 24 horas, de presumida origem vascular, e confinado a uma área cerebral ou ocular, perfundida por uma artéria específica) (GITAÍ, *et al.*, 2018.; OLIVEIRA, *et al.*, 2012).

A epilepsia é o segundo distúrbio mais comum do sistema nervoso central após o AVC, com uma taxa de incidência de 0,3%-0,5% da população em todo o mundo, o que equivale a aproximadamente 50 milhões de pessoas (OMS), e cerca de 30% dessas pessoas são resistentes ao tratamento farmacológico ideal (KWAN *et al.*, 2011).

Apesar do tênue aumento na quantidade de medicamentos antiepiléticos disponíveis, o impacto de novos fármacos tem sido modesto, possivelmente porque muitos funcionam através de mecanismos semelhantes aos tratamentos mais antigos (por exemplo, o modelo de choque elétrico máximo que seleciona fármacos atuantes em canais de sódio) (LÖSCHER; SCHMIDT, 2011; WALKER; SANDER, 1996). Parte considerável destes novos compostos falharam em fornecer controle satisfatório das crises em até 25% de pacientes e suas neurotoxicidades relacionadas à

dose são uma grande limitação em seu uso clínico. O resultado é um grande número de fármacos com um número limitado de alvos (KWAN *et al.*, 2011). Além disso, menos de 10% da população de pessoas com epilepsia farmacorresistente são adequadas para cirurgia curativa da epilepsia (LHATOO *et al.*, 2003). Assim, há uma necessidade cada vez maior de pesquisas sobre a fisiopatologia da epilepsia e para o desenvolvimento de novos fármacos no tratamento de crises epiléticas (SATHYANARAYANA; SUBBALAKSHMI, 2010).

Ainda que a epilepsia seja uma morbidade presente na lista brasileira de internações por causa sensível à atenção primária (BRASIL, 2019), a epilepsia causa forte impacto no sistema de saúde pública no Brasil. Entre 2010 e 2014, os internamentos registrados por esta condição passaram de 47.819 para 46.493, devido às tendências díspares de redução e incremento entre as macrorregiões brasileiras. Os custos para o SUS foram sempre superiores a vinte milhões de reais anuais, chegando a R\$ 23.143.583,81 ao fim desta série temporal. A prevalência hospitalar se concentrou nos pacientes entre um e quatro anos de idade, com novo pico entre 40 e 49 anos (LIMA; BRITO; FARIAS, 2018).

Cerca de 80% das pessoas com epilepsia vivem em países de baixa e média renda, e estima-se que até 70% destes pacientes poderiam viver sem crises se diagnosticadas e tratadas adequadamente, e em muitas partes do mundo, os pacientes e suas famílias sofrem estigma e discriminação, podendo desencorajar as pessoas a procurar tratamento, a fim de evitar que se identifiquem com a doença (OMS, 2022).

Aproximadamente 95% dos medicamentos disponíveis para tratar epilepsia foram aprovados antes de 1985, e fornecem controle satisfatório das crises em 60-70% dos pacientes. No entanto, esses fármacos estão associados tanto com efeitos colaterais adversos consideráveis, como sonolência, ataxia, distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e anemia megaloblástica, bem como potencial risco de morte. Portanto, a busca contínua por novas drogas antiepiléticas mais seguras e eficazes é um imperativo e um desafio para a área de pesquisa de Química Medicinal e Farmacêutica (SUN *et al.*, 2010; ICHAI *et al.*, 2003).

Dentre os medicamentos anticonvulsivantes disponíveis, destacam-se a fenitoína, a carbamazepina, o ácido valpróico, a lamotrigina e o topiramato. Com destaque, a fenitoína é amplamente utilizada no controle das crises convulsivas devido à sua eficácia comprovada e disponibilidade em formulações de baixo custo (KWAN *et al.*, 2011).

Como modo de comparação dos mecanismos de ação de cada medicamento citado, a carbamazepina também é um medicamento anticonvulsivante amplamente prescrito, que atua por meio da inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem em uma subpopulação diferente de neurônios daqueles inibidos pela fenitoína (que também atua pela inibição dos canais de sódio) (CRAWFORD *et al.*, 2012). O ácido valpróico, por sua vez, modula a atividade dos canais de cálcio e aumenta a síntese do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) (Figura 1) (MELDRUM, 1994).

A lamotrigina bloqueia a liberação do neurotransmissor excitatório glutamato (Figura 1) (Thompson *et al.*, 2000), enquanto o topiramato atua em diversas vias, incluindo a inibição dos canais de sódio e cálcio, além de aumentar a atividade do GABA (DEPONDY, 2004). As fórmulas estruturais dos fármacos citados anteriormente estão ilustrados na Figura 2.

Figura 1. Fórmulas estruturais dos neurotransmissores i) glutamato e ii) GABA

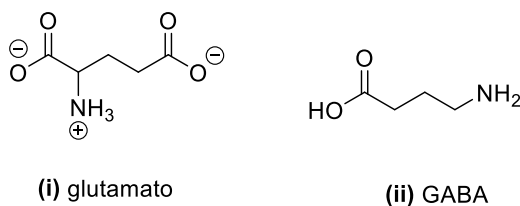
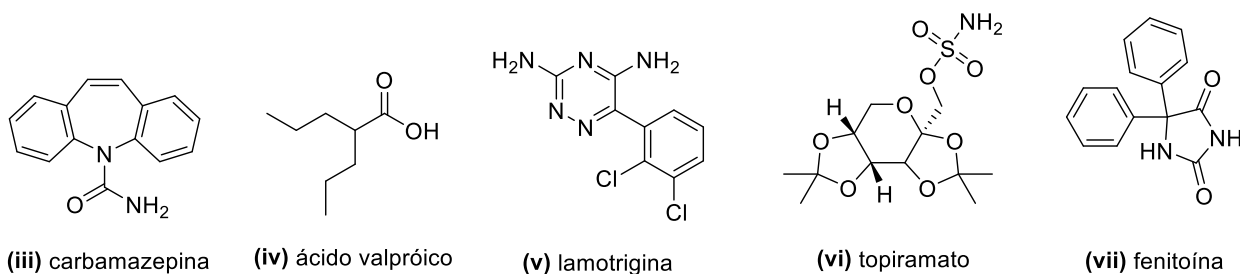


Figura 2. Fórmulas estruturais dos compostos iii) iv) v) vi) e vii)



Vale destacar que um neurotransmissor inibitório é uma substância química liberada pelos neurônios que diminui a atividade elétrica e a excitabilidade dos neurônios-alvo, impedindo ou reduzindo a transmissão do impulso nervoso (NINDS, 2023). Esses neurotransmissores se ligam a receptores específicos na membrana celular dos neurônios, resultando em uma diminuição na

liberação de neurotransmissores excitatórios ou em um aumento na saída de íons negativos, como o cloreto, que tornam a célula menos propensa a gerar um potencial de ação (SHERWOOD, 2016).

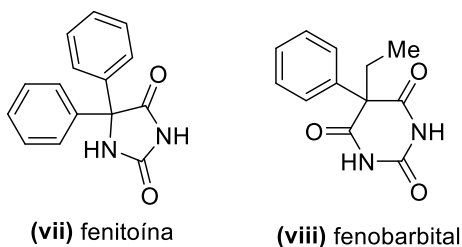
Dentre os efeitos adversos dos fármacos citados, em especial a fenitoína e carbamazepina, principalmente pela superdosagem, incluem náuseas, vômitos, tonturas, ataxia, confusão, coma e até morte (BARTOLI *et al.*, 2020). Além disso, a fenitoína pode causar problemas cardíacos, como a diminuição da frequência cardíaca e a diminuição da pressão arterial (NIH, 2021). O uso prolongado de carbamazepina pode levar a uma diminuição na densidade mineral óssea, o que pode aumentar o risco de fraturas ósseas (GÓMEZ-SALGADO *et al.*, 2020).

Em relação à gabapentina e pregabalina, estes medicamentos também podem ter efeitos colaterais graves, como sonolência, tontura, ataxia, edema periférico e ganho de peso (NIH, 2021). A superdosagem de gabapentina e pregabalina pode levar a sintomas como sonolência, confusão, letargia e coma (LAUER; PARK, 2020).

1.2. A Fenitoína

Em 1908, a fenitoína (5,5-difenilhidantoína) (Figura 3) foi sintetizada pela primeira vez na Alemanha como um derivado barbitúrico, pelo professor Heinrich Biltz (1865-1943) e posteriormente resintetizada pela empresa farmacêutica Parke-Davis, em 1923, em Detroit, EUA. A triagem da fenitoína não revelou efeitos colaterais sedativos comparáveis aos dos barbitúricos, como o fenobarbital (Figura 3), que são medicamentos clássicos utilizados para estes fins (sedativos hipnóticos). Portanto, a empresa Parke-Davis descartou esse composto como fármaco aproveitável, visto que buscava por efeitos sedativos (HESSELINK; KOPSKY, 2017).

Figura 3. Fórmula estrutural de (vii) fenitoína e (viii) fenobarbital.



Por muito tempo, os barbitúricos e seus derivados, como o fenobarbital, foram considerados entre os medicamentos mais eficazes para tratar a insônia. No entanto, na metade da década de 1960, houve aumento nas mortes por superdose devido à depressão respiratória e supressão cardíaca causadas por esses medicamentos. Com o tempo, esse aumento na incidência de mortes declinou, possivelmente devido à regulamentação na prescrição de barbitúricos e à introdução de fármacos mais seguros (MACDONALD, 1999; HONDEL *et al.*, 2020; HINTON, 1963).

A Fenitoína é um derivado barbitúrico e foi sintetizada com a perspectiva de encontrar novos barbitúricos com ação superior anticonvulsivante sedativa, uma vez que a comunidade científica afirmava que apenas compostos sedativos da classe de barbitúricos poderiam ser candidatos sérios como novos medicamentos anticonvulsivantes (HESSELINK; KOPSKY, 2017).

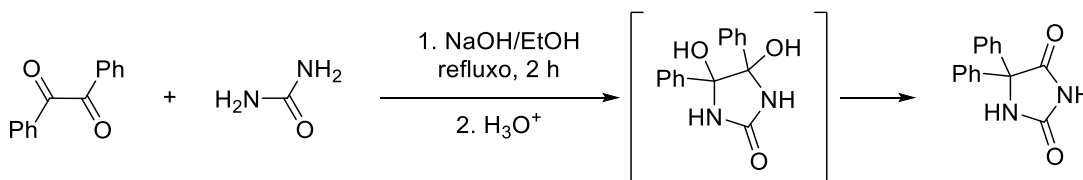
Em 1936, as propriedades anticonvulsivas da fenitoína foram identificadas por meio de um novo modelo animal para distúrbios convulsivos, desenvolvido por Putnam e Merritt, que também avaliaram seu valor clínico em vários pacientes, no período de 1937-1940. A identificação da fenitoína em 1936-1937 como um anticonvulsivante não sedativo foi um marco na história da triagem e desenvolvimento de novos fármacos. Foi a primeira vez que uma série de compostos foi rastreada de forma racional em um sistema de resposta animal adequado, onde a leitura biológica

tinha grandes semelhanças com os sintomas clínicos dos pacientes (convulsões) (HESSELINK; KOPSKY, 2017).

A fenitoína é um medicamento utilizado no manejo e tratamento da epilepsia, crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais complexas e estado de mal epiléptico. Tem sido usada como um medicamento antiarrítmico e se tornou um dos anticonvulsivantes mais usados no mundo, mencionado na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde. Nos mecanismos de ação, a fenitoína atua bloqueando os canais de sódio dependentes de tensão elétrica no tecido neuronal e cardíaco. No sistema nervoso central, tem como alvo neurônios com atividade de alta frequência (como observado em convulsões), com a maioria de suas ações no córtex motor. É relatado que o maior efeito antiepiléptico advém de sua capacidade de bloquear o recrutamento de células neuronais vizinhas à zona epileptogênica, evitando a propagação das descargas. No tecido cardíaco, a fenitoína encurta os potenciais de ação cardíacos e prolonga o período refratário entre eles (DASGUPTA, 2016; YACUBIAN *et al.*, 2014;).

Uma das formas clássicas de realizar a síntese da 5,5-difenilhidantoína (Esquema 1) é através de uma solução etanólica entre dibenzoíla e ureia, catalisada por NaOH. O mecanismo ocorre via ciclização intramolecular para formar um pinacol heterocíclico intermediário, que em meio ácido possibilita a formação da fenitoína, após o rearranjo de pinacol (FURNISS, *et al.*, 1989).

Esquema 1- Síntese de Biltz para a fenitoína.

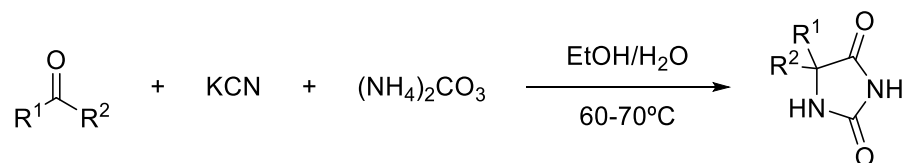


Fonte: O autor (2022) baseado em FURNISS (1989)

Apesar de o método relatado ser relativamente antigo, ainda possui forte frequência nas sínteses recentes de fenitoína, incluindo leves adaptações para uma maior abordagem em Química Verde (Esquema 2), utilizando quase todos os mesmos reagentes relatados por Vogel (1989) (SUBLETT, 2017).

Outro método para a formação do mesmo produto é a síntese multicomponente de Bucherer-Bergs (Esquema 2), na qual o aldeído ou cetona é aquecido a 60-70 °C na presença de KCN (ou NaCN) e $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, em uma solução aquosa de álcool etílico, funcionando bem para aldeídos ou cetonas aromáticas (KALNÍK *et al.*, 2021).

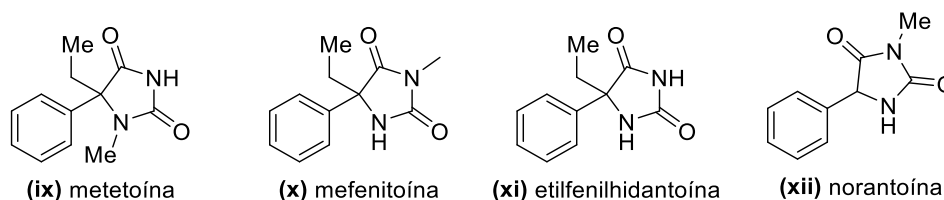
Esquema 2 - Síntese de Bucherer-Bergs



Fonte: O autor (2022) baseado em KALNÍK *et al.* (2021)

A partir do núcleo fenitoína, seus derivados formam um vasto campo de ampla aplicação medicinal e farmacêutica, como por exemplo: a metetoína (1-metil-5-etil-5-fenilhidantoína); a mefenitoína (3-metil-5-etil-5-fenilhidantoína); a etilfenilhidantoína (5-etil-5-fenilhidantoína); e a norantoína (5-fenil-3-metil-hidantoína), que têm sido valiosos precursores de considerável diversidade de compostos heterocíclicos (Figura 4). Estas substâncias complementam um extenso campo de eficácia biológica com a inclusão de atividades anticonvulsivantes, antiarrítmicas e antitumorais. (ELKANZI *et al.*, 2022). Desta forma, torna-se fundamental a síntese de novos compostos de estrutura similar, a fim de compor novas moléculas com o devido potencial anticonvulsivante, por meio de outros sítios de ação.

Figura 4. Fórmula estrutural de ix), x), xi) e xii)

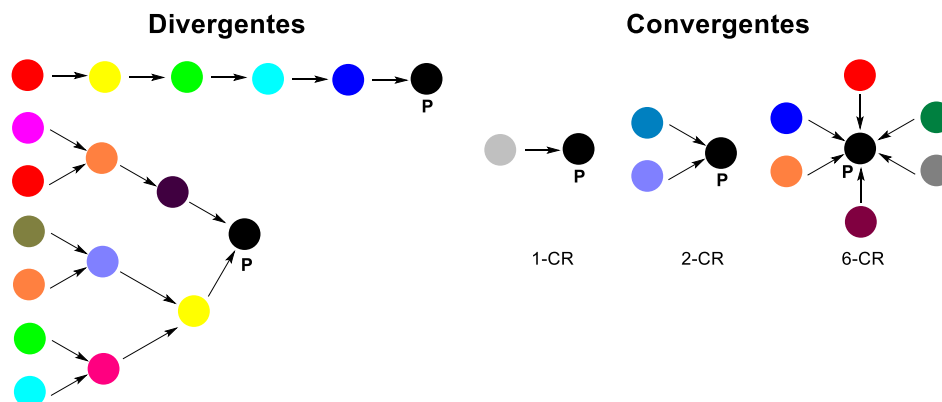


Estudos sugerem que a introdução de grupos alquila pode aumentar a lipofilicidade da fenitoína e, dessa forma, melhorar sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, tornando-a mais efetiva no controle das convulsões. Outra possibilidade é a substituição dos átomos de hidrogênio na cadeia lateral por grupos mais volumosos ou polarizáveis, aumentando a afinidade da substância pelos canais de sódio na membrana celular, o que resultaria em maior atividade anticonvulsivante. Ademais, a adição de grupos funcionais na molécula pode modificar a atividade biológica da fenitoína, tornando-a mais potente ou seletiva para certos tipos de convulsões (BIALER; WHITE, 2010; ROGAWSKI, 2006; NCI, 2022).

1.3. Reações Multicomponentes

As Reações Multicomponentes (RMCs) são processos convergentes em que três ou mais reagentes são unidos simultaneamente (Esquema 3), para produzir um novo produto que contém todos (ou quase) todos os átomos dos reagentes, com alta eficiência atômica no método "one pot", de forma menos laboriosa e com altos rendimentos. O desenvolvimento desta ferramenta da química combinatória, especialmente a partir do final da década de 1980, revelou seu enorme potencial e levou a uma renovação na química orgânica sintética (DÖMLING, 2012; UGI *et al.*, 1994; UGI, 2001). Porém, a principal desvantagem na produção de coleções combinatórias em solução, com pureza adequada para avaliação farmacológica posterior, é a purificação dos intermediários e produtos, que é especialmente difícil e requer considerável tempo adicional (AMARAL *et al.*, 2018).

Esquema 3 - Síntese de rotas divergente e convergente.



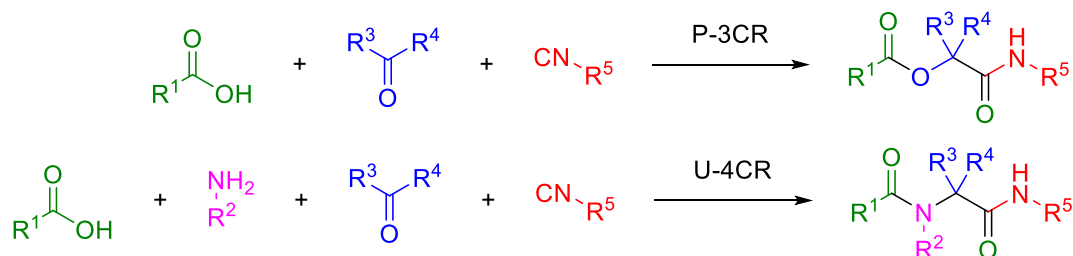
Fonte: O autor (2022), baseado em DÖMLING *et al.*, 2000.

Assim como em todas as RMCs, os materiais de partida podem ser moléculas individuais diferentes ou podem ser grupos funcionais diferentes do mesmo reagente. Esse tipo de reação tem grande vantagem sobre as sínteses de compostos orgânicos complexos usuais, em que são comumente efetuadas diversas etapas a partir de muitos materiais de partida (DÖMLING, 2012).

Algumas RMCs específicas fazem uso do grupo funcional isocianeto (RMCI), dentre elas as reações de Ugi e Passerini (Esquema 5). Essas reações beneficiam-se da reatividade distinta deste grupo funcional, em que o mesmo átomo de carbono terminal possui ambas as propriedades

de nucleófilo e eletrófilo, sendo estável como bivalente (DÖMLING, 2012; DÖMLING, UGI, 2000).

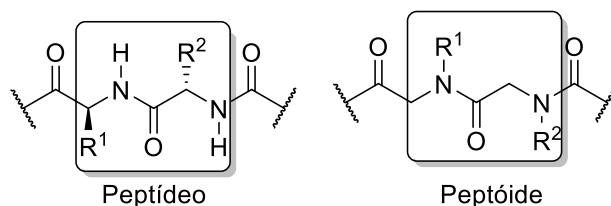
Esquema 4 - Esquema geral de uma RMCI do tipo Passerini (P3CR) e Ugi (U-4CR), respectivamente.



Fonte: O autor (2022), baseado em DÖMLING *et al*, 2012.

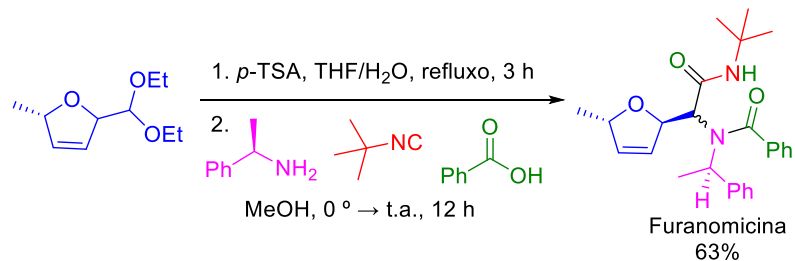
A reação de Ugi quatro componentes (U-4CR), nomeada em homenagem ao químico alemão Ivar Karl Ugi, é uma das reações multicomponentes mais proeminentes em síntese orgânica. Originalmente desenvolvida para sintetizar derivados de α -aminoacilamida, como peptídeos (Figura 5). A U-4CR fornece acesso a uma ampla gama de esqueletos carbônicos, empregando uma grande diversidade de substratos e até bifuncionais. A reação multicomponente à base de isocianeto desempenha um papel importante devido à eficiência do acoplamento, parte essencial da RMC de Ugi (DÖMLING, 2012).

Figura 5. Comparação de uma estrutura de um peptídeo e um peptóide.



A versatilidade da U-4CR e sua eficiência permitem a rápida preparação de uma multiplicidade de produtos bioativos de grandes potenciais em aplicações farmacêuticas (NAZERI, 2020). Por exemplo, o aminoácido com potente atividade antibiótica (+)-furanomicina II, isolado do grupo de bactérias *Streptomyces threomyticus*, foi sintetizado por Semple e colaboradores, usando uma reação de Ugi como a etapa principal (SEMPLÉ *et al*, 1980) (Esquema 5).

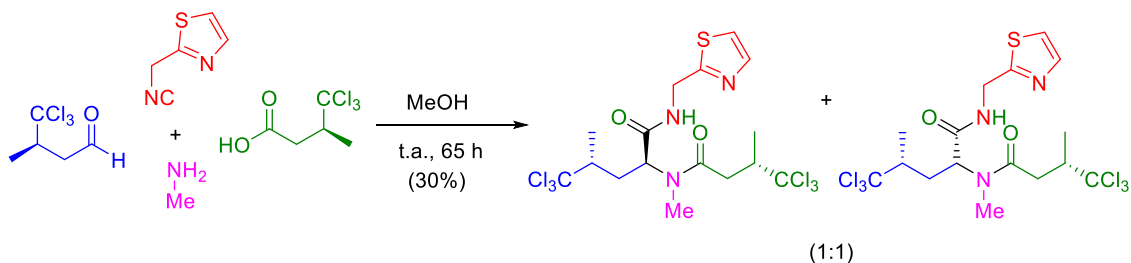
Esquema 5 - Síntese de Furanomicina utilizando RMC de Ugi, por Semple e colaboradores.



Fonte: O autor (2022), baseado em SEMPLE *et al* (1980)

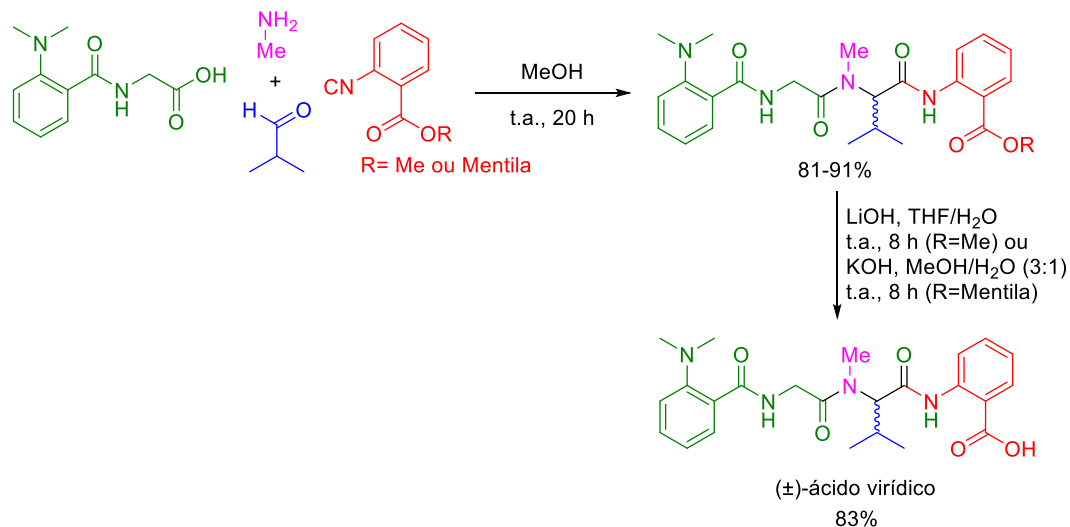
O produto natural (+)-desmetildissidenina III e seu epímero (-)-desmetilisdissidenina, que é um anti-hipertensivo, foi sintetizado através da condensação dos quatro componentes tradicionais, por Laszlo e colaboradores (LASZLO; WILLIARD, 1985) (Esquema 6).

Esquema 6 - Síntese de (+)-desmetildissidenina e seu epímero utilizando RMC de Ugi (U-4CR), por Laszlo e Williard.



Fonte: O autor (2022), baseado em LASZLO; WILLIARD (1985)

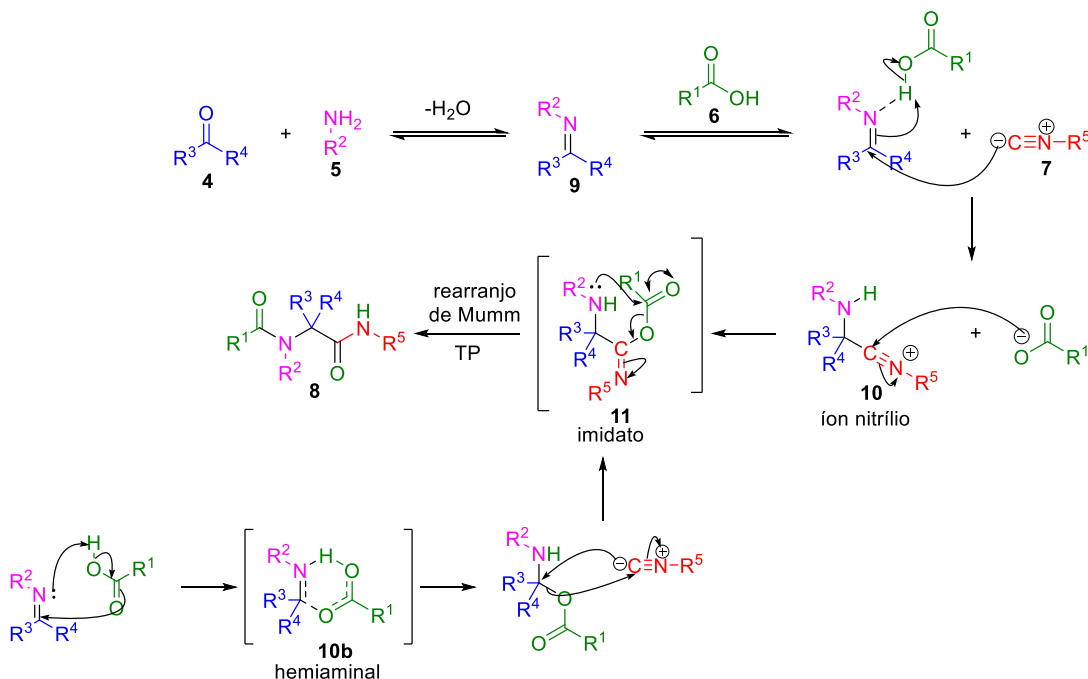
Outro exemplo relatado é da síntese do ácido (\pm)-virídico, que é um tetrapeptídeo produzido por fungos do grupo *Penicillium*, que foi isolado pela primeira vez de *P. viridicatum*. (ZIARANI *et al.*, 2019). Filho e colaboradores usaram a reação de Ugi para preparar a mistura racêmica do ácido virídico, a fim de encurtar a rota sintética decorrente de outros métodos convencionais (SEMPLE *et al.*, 1980; FOUAD *et al.*, 2020; FILHO, 2012) (Esquema 7).

Esquema 7 - Síntese de (±)-ácido virídico, realizada por Filho e colaboradores.

Fonte: O autor (2022), baseado em Filho *et al* (2020).

Duas possíveis vias de condensação foram propostas para explicar o mecanismo da RMC de Ugi (Esquema 8). A primeira é a via original introduzida por Ugi e colaboradores: aldeído **4** (ou uma cetona) e amina primária **5** se condensam para formar a imina **9**. Posteriormente, a imina, ativada pelo ácido carboxílico **6**, sofre ataque nucleofílico pelo isocianeto **7**. O íon nitrílio **10** assim formado reage com o ânion carboxilato para dar o intermediário imidato **11**, que se reorganiza por transferência do grupo acila (rearranjo de Mumm) no produto final **8**. A segunda via é uma proposta mais recente e, com o auxílio de cálculos computacionais, indica a possibilidade do acoplamento da imina inicial e ácido carboxílico para formar o hemiaminal **10b**, que é seguido pela inserção de isocianeto para fornecer o mesmo intermediário imidato, que finalmente sofre rearranjo de Mumm (NAZERI, 2020; CHÉRON *et al.*, 2012).

Esquema 8 – Mecanismo proposto para a RMC de Ugi (U-4CR)

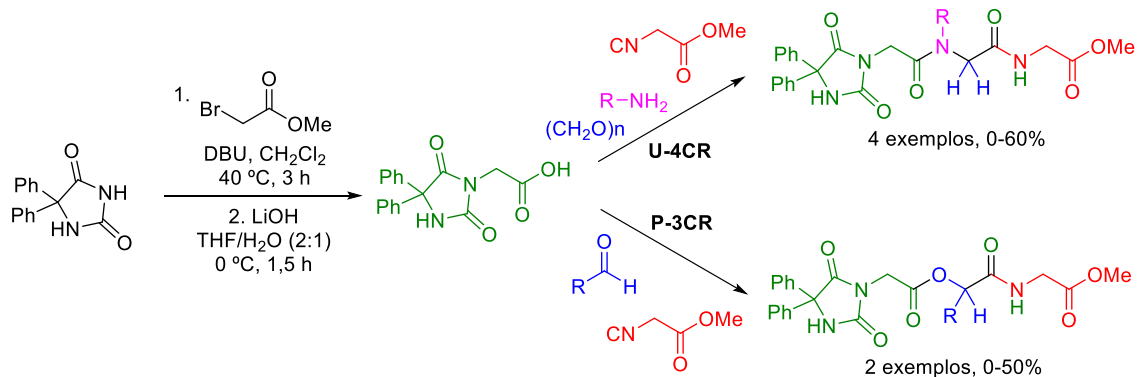


Fonte: O autor (2022), baseado em CHÈRON, *et al.* (2012).

Desde 2010, foi comprovada a existência do intermediário imidato. De fato, Faggi et al. isolou os adutos U-4CR de imidato estáveis antes de serem submetidos ao rearranjo de Mumm. Além disso, a alta eficiência alcançada por essa reação em solventes próticos polares, como o metanol, sugere que ela ocorra por meio de um mecanismo iônico (NAZERI, 2020).

Vale ressaltar que, no nosso grupo de pesquisa do LAQMOS - IQ/UnB, foi realizada uma síntese contendo os grupos fenitoína para posterior aplicação em RMCs de Ugi e P-3CR (Esquema 9), porém realizada com o grupo carboxílico acoplado no núcleo de fenitoína (MARAVILHA, 2021). O presente trabalho consiste na obtenção do grupo aldeído no mesmo núcleo, ao alquilar o grupo imida correspondente, para posterior aplicação em RMC de Ugi.

Esquema 9 - Síntese do componente ácido carboxílico a partir da fenitoína, e aplicação na U-4CR e P-3CR.



Fonte: O autor (2022), baseado em (MARAVILHA, 2021).

2. OBJETIVOS

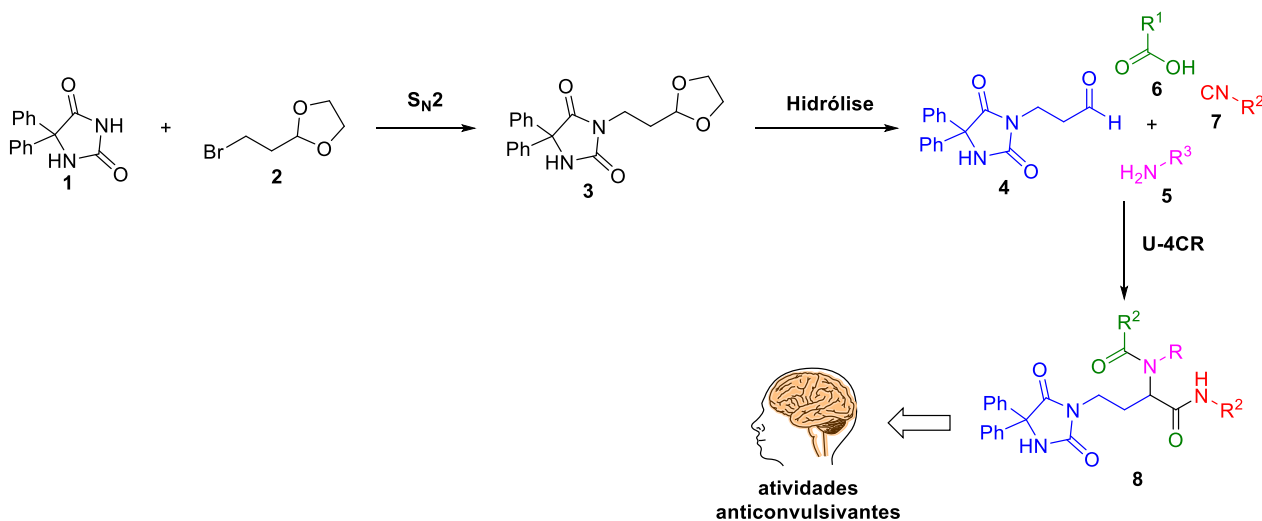
2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho propõe a síntese de novos compostos a partir de um derivado do núcleo fenitoína submetido a reações multicomponentes de Ugi (U-4CR), com o intuito de serem avaliadas, em um trabalho posterior, quanto às suas atividades anticonvulsivantes (Esquema 10).

2.2. Objetivos específicos

- Síntese do composto acetal **3** derivado da fenitoína, a partir de uma reação do tipo S_N2 .
- Realizar a hidrólise do acetal **3**, para a conversão da molécula ao aldeído **4**.
- Síntese dos derivados de fenitoína **8**, contendo o núcleo fenitoína via RMC de Ugi, utilizando o aldeído sintetizado **4** e variando os componentes de ácido carboxílico **6** e amina **5**.
- Caracterização dos compostos sintetizados por RMN de 1H e ^{13}C , Espectrometria de Massas (alta resolução com modo de ionização positivo).

Esquema 10 - Resumo das principais etapas para formação dos produtos de Ugi.



3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais e equipamentos

Os reagentes e solventes utilizados na síntese estão descritos abaixo e foram obtidos de fontes comerciais, sem purificação prévia:

- Fenitoína
- Bromidrato de 2-bromoetilamina
- 2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxolano
- DBU (1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno)
- Carbonato de potássio (K_2CO_3)
- Isocianeto de ciclohexila
- Ácido acético (CH_3COOH)
- Ácido benzoico
- Boc-*L*-Alanina-OH
- Ácido bromoacético
- Ácido Clorídrico (HCl)
- Ácido *p*-toluenossulfônico
- Tetrahidrofurano (THF)
- Acetonitrila (CH_3CN)
- Dimetilformamida (DMF)
- Etanol (EtOH)
- Metanol (MeOH)
- Diclorometano (CH_2Cl_2)
- Acetato de etila (AcOEt)
- Hexano
- Salmoura (solução saturada de NaCl)
- Água destilada
- Sulfato de sódio (Na_2SO_4)

No laboratório onde o projeto foi executado, LAQMOS – IQ/UnB, há quantidade suficiente de fenitoína, de modo que sua síntese não foi necessária para a realização do trabalho. Este composto foi sintetizado pela Profa. Geisa Aspesi, da Universidade Católica Dom Bosco (MS), em seu laboratório de pesquisa, através do método de Biltz (FURNISS, *et al.*, 1989).

As reações de micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Co., Discover, usando tubos selados, programa dinâmico, detecção de temperatura por sonda de fibra óptica interna, resfriamento simultâneo e agitação magnética. Os espectros de RMN foram feitos em um espectrômetro Bruker Avance 600 (RMN- 1H , 600 MHz, e ^{13}C -RMN, 75 MHz) a 25 °C com TMS como referência para clorofórmio deuterado ($CDCl_3$) e dimetilsulfóxido deuterado ($DMSO-d_6$) como solventes. Na descrição dos espectros, foram usadas as seguintes nomenclaturas: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios) e as abreviações das multiplicidades das bandas de absorção são indicadas segundo a convenção por: s (simpleto), d (duplete), t (tripleto), q (quadruplete), m (multiplete) e dd (duplo-duplete). Os

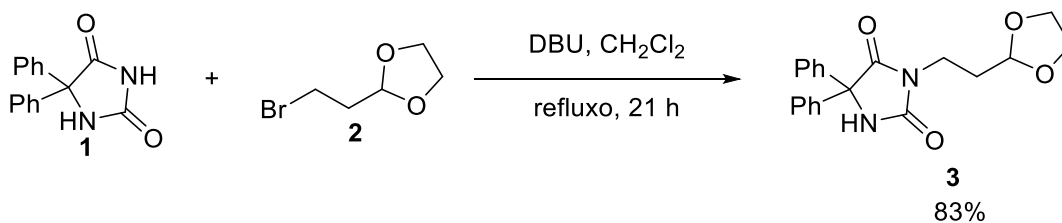
espectros de EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple ToF 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, definido para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi usada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50 - 1000 Da e 0,1% (v/v) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente.

As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) com placas de gel de sílica fluorescente UV Merck 60 F254 e foram reveladas em luz ultravioleta ou em solução 10% de ácido fosfomolibdico em etanol, com o objetivo de acompanhar o consumo dos materiais de partida. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna, quando necessário, utilizando sílica gel do tipo comum (70-230 mesh), empregando um sistema de acetato de etila em hexano como eluente.

3.2 Procedimentos experimentais

3.2.1 Reação de S_N2 para a síntese do acetal (3)

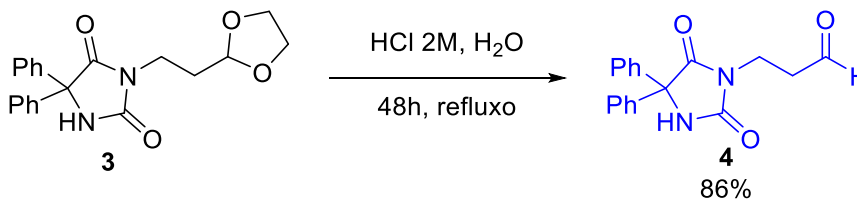
Esquema 11 - Síntese do composto 3



Para a alquilação do composto **1**, o seguinte procedimento foi realizado: Fenitoína (1,500 g; 5,90 mmol) foi adicionada a 2,0 mL de CH₂Cl₂ e DBU (0,89 mL; 1,00 mmol), gota a gota, sob agitação em temperatura ambiente por 30 min. Em seguida, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano **2** (1,450 mL; 12,4 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida sob refluxo por 21 h. Para a extração, 2,0 mL de CH₂Cl₂ foram adicionados ao meio reacional e a fase orgânica foi lavada com 5 mL de água, 5 mL de salmoura, seca com Na₂SO₄ e evaporada a vácuo. O produto bruto **3** foi usado na reação seguinte sem nenhuma purificação adicional.

3.2.2 Reação de hidrólise do acetal (3) para síntese do aldeído (4)

Esquema 12 - Hidrólise do composto 3

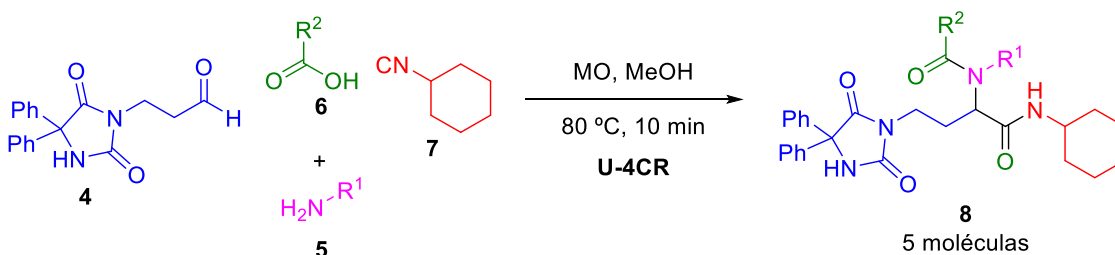


O produto **3** (0,100 g; 2,83 mmol) foi adicionado a 5,0 mL de HCl (2,0 mol/L) e a reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 48 h. Após esse tempo, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x de 10 mL), lavada com 5 mL de salmoura, seca com Na₂SO₄ e evaporada a vácuo. O produto bruto **4** foi usado na reação seguinte sem nenhuma purificação adicional.

3.2.3 Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de Ugi

Para a síntese de um escopo de 5 moléculas, variando os componentes de amina **5** e ácido carboxílico **6**, foi utilizado uma metodologia semelhante nas cinco sínteses, ilustrado genericamente no Esquema 13: Em um tubo de micro-ondas, 0,25 mmol de aldeído **4** foi adicionado a 0,5 mL de MeOH, seguido de 0,25 mmol de amina **5**, sob agitação, em temperatura ambiente, por 30 min. Posteriormente, 0,25 mmol do ácido carboxílico **6** foi adicionado, assim como 0,5 mmol de isocianeto de ciclohexila **7**. O meio reacional foi submetido a aquecimento em micro-ondas por 10 min, a 80 °C, sob agitação. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica, usando como eluente uma mistura de AcOEt/Hexano.

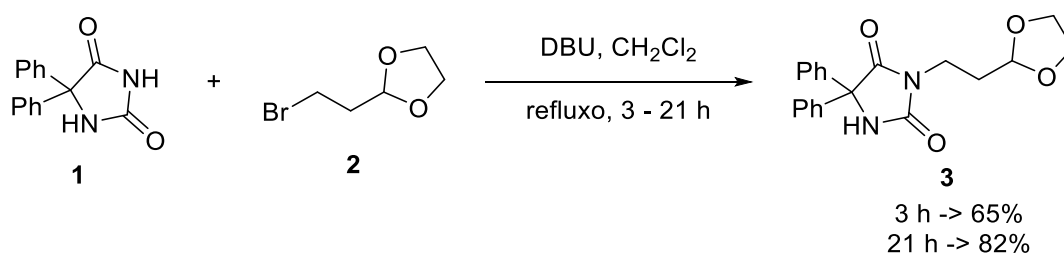
Esquema 13 – Síntese multicomponente a partir do composto 4.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de transformar o núcleo reacional disponível para uma das principais RMCIs (de Ugi ou de Passerini), a alquilação do composto **1** foi realizada na presença do alquilante **2**, a partir de uma reação do tipo Substituição Nucleofílica bimolecular S_N2 (Esquema 14). Desta forma, a reação foi realizada com uma boa eficiência, em 82% de rendimento (1,155 g) com aparência do produto de um líquido amarelado.

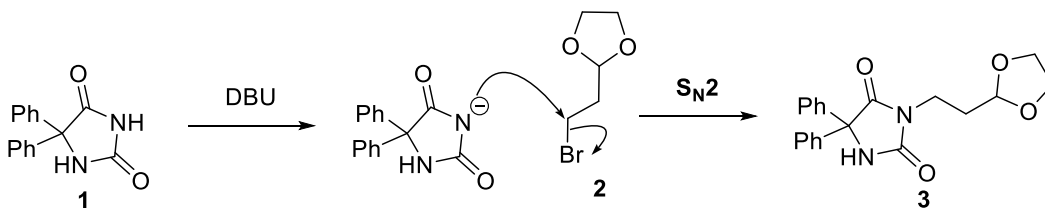
Esquema 14 - Síntese do componente acetal a partir da fenitoína, com variações de tempo reacional



Com a finalidade de aprimorar o rendimento inicial de 65% em 3 h de refluxo, o experimento foi refeito submetido a 21 h, mantendo as demais condições reacionais, propiciando um rendimento de 82%.

O sucesso desta substituição nucleofílica depende da estabilidade do grupo abandonador (Br no composto **2**, que atua como um bom grupo de saída), e da natureza do nucleófilo **1** (Esquema 15). Este caráter nucleofílico é intensificado pela presença de DBU, que remove o hidrogênio do grupo imida, formando um equivalente do íon imida, o qual realiza a S_N2 .

Esquema 15 - Mecanismo S_N2 para síntese do composto **3**

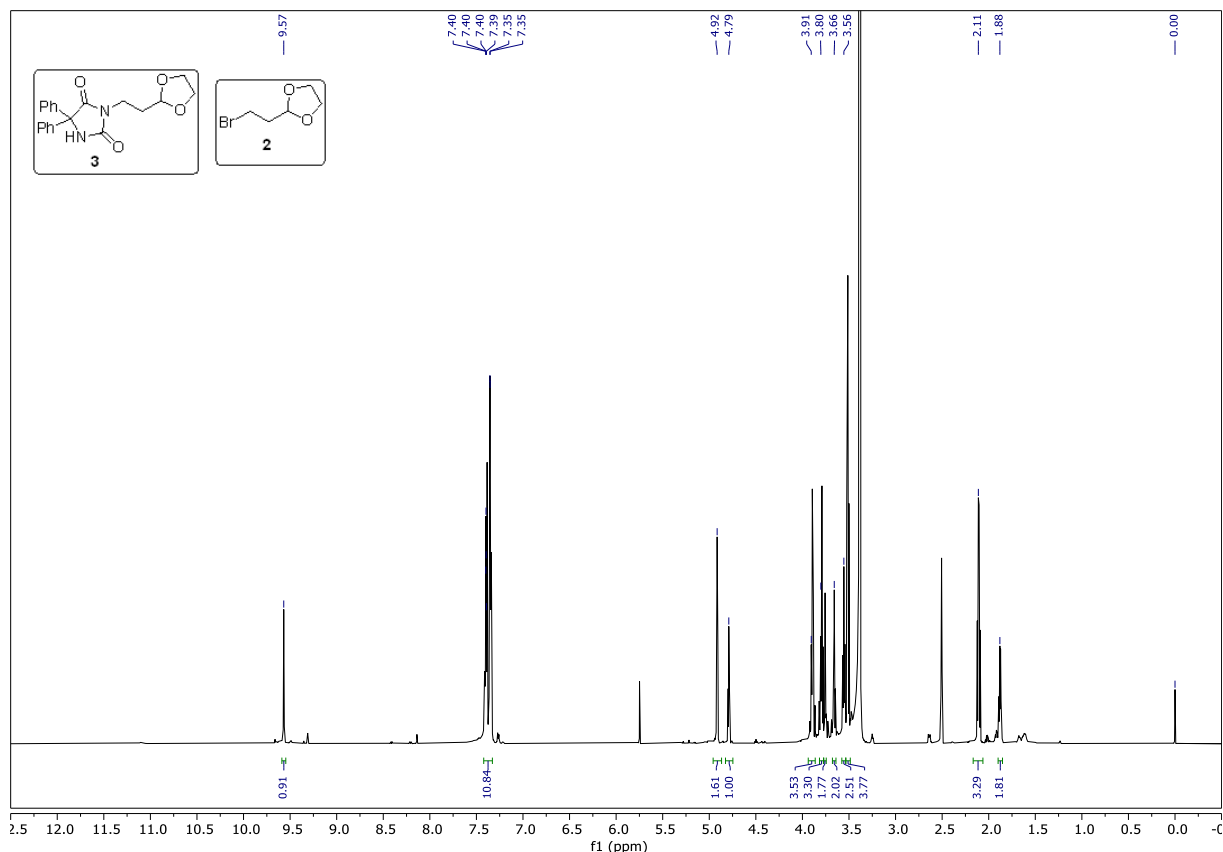


A partir da análise do espectro de RMN de ^1H do produto bruto da reação (Figura 6), indica-se a presença do composto **3** de interesse, assim como o material de partida **2**, que foi utilizado em excesso no meio reacional, com o intuito de garantir a eficiência da reação.

Dentre os sinais que confirmam a estrutura de (**3**), incluem:

- A ausência do sinal acima de 10 ppm, indicando perda de hidrogênio do grupo imida por alquilação.
- O tripleto em 3,56 ppm ($J = 6,9$ Hz) correspondente aos hidrogênios do grupo NCH_2 , que acoplam com o triplo duplete em 1,88 ppm ($J = 6,9$ Hz, $4,3$ Hz) do único CH_2 não vizinho a um heteroátomo.
- O grupo CH_2 acopla com o hidrogênio do grupo $(\text{O})_2\text{CH}$, que apresenta $J = 4,3$ Hz.
- Próximos a esses sinais, há outros semelhantes com mesma multiplicidade e constantes de acoplamento entre si, indicando a presença do material alquilante **2** no produto bruto. Esses sinais são:
 - $\text{BrCH}_2 = 3,51$ ppm; $7,0$ Hz
 - $\text{CH}_2 = 2,11$ ppm; $7,0$ Hz e $4,7$ Hz
 - $(\text{O})_2\text{CH} = 4,92$ ppm; $4,7$ Hz

Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a síntese do composto **3** via reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre **1** e **2**



A Tabela 1, apresentada a seguir, resume as atribuições dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H para o composto **3**.

Tabela 1: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) para a molécula **3**.

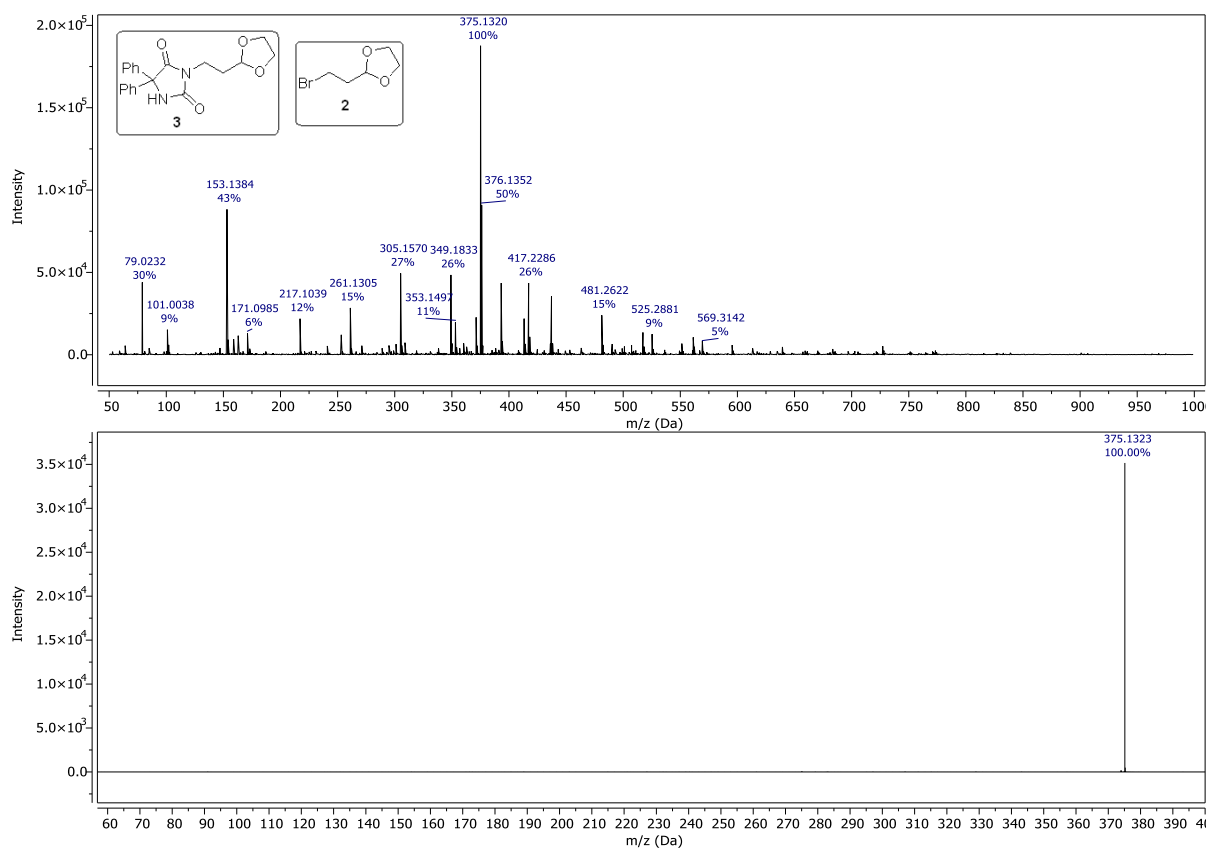
The chemical structure of compound **3** is shown with the following labels: 1 (NH), 2 (O), 3 (C=O), 4 (N), 5 (C), 6 (O), 7 (O), 8 (CH₂), 9 (CH₂), 10 (CH), 11 (O), 12 (CH₂), 12' (CH₂), 13 (C), 14 (C), 15 (C), 16 (C), 17 (C), 18 (C), 13' (NH), 14' (C), 15' (C), 16' (C), 17' (C), 18' (C).

Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), n° de H	Atribuição
2	9,57 (s, 1H)	NH
14-18 e 14'-18'	7,42–7,33 (m, 10H)	ArH
10	4,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H)	(O) ₂ CH
12	3,77–3,74 (m, 2H)	OCH ₂
12'	3,68–3,64 (m, 2H)	OCH ₂
8	3,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	NCH ₂
9	1,88 (td, $J = 6,9, 4,3$ Hz, 2H)	CH ₂

Tentativas de remoção do acetal **2** do produto bruto não foram realizadas por considerarmos que o grupo acetal não seria estável sob condições padrão de uma purificação através de coluna em sílica-gel.

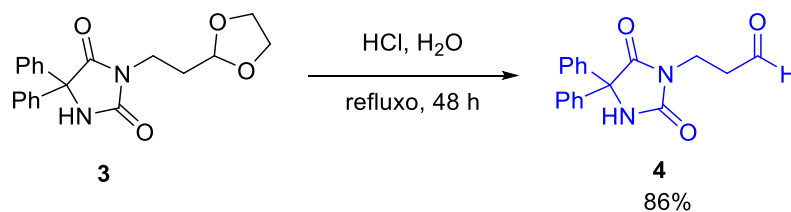
Para confirmar a eficiência da reação, foi feito um espectro de massas que condiz com a massa do produto **3** esperado ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$), dado que a razão m/z calculado corresponde a 375,1315, enquanto o detectado foi de 375,1323, conforme a Figura 7.

Figura 7. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 3



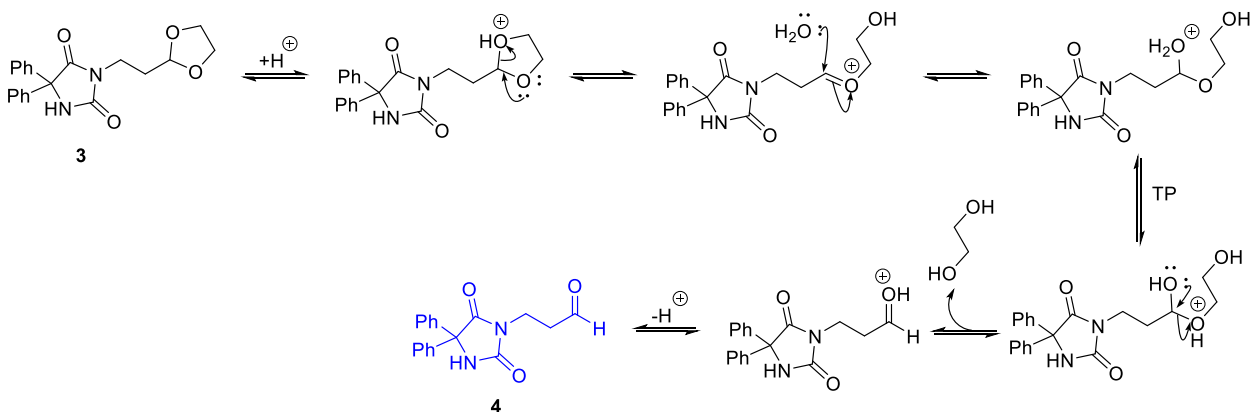
Após a síntese do composto **3**, a hidrólise do grupo acetal foi realizada utilizando-se HCl 2 M em refluxo por 48 h, fornecendo o produto em 86% de rendimento, como um óleo amarelado, conforme Esquema 16. O tempo excessivo utilizado nesta reação foi utilizado como forma de otimização, uma vez que havia sido testada uma metodologia utilizando *p*-TSA em THF/H₂O, submetido a refluxo por 21 h, seguido de uma purificação por coluna cromatográfica. Todo o procedimento anterior não demonstrou eficiência na reação de hidrólise.

Esquema 16 - Hidrólise do composto 3 por HCl



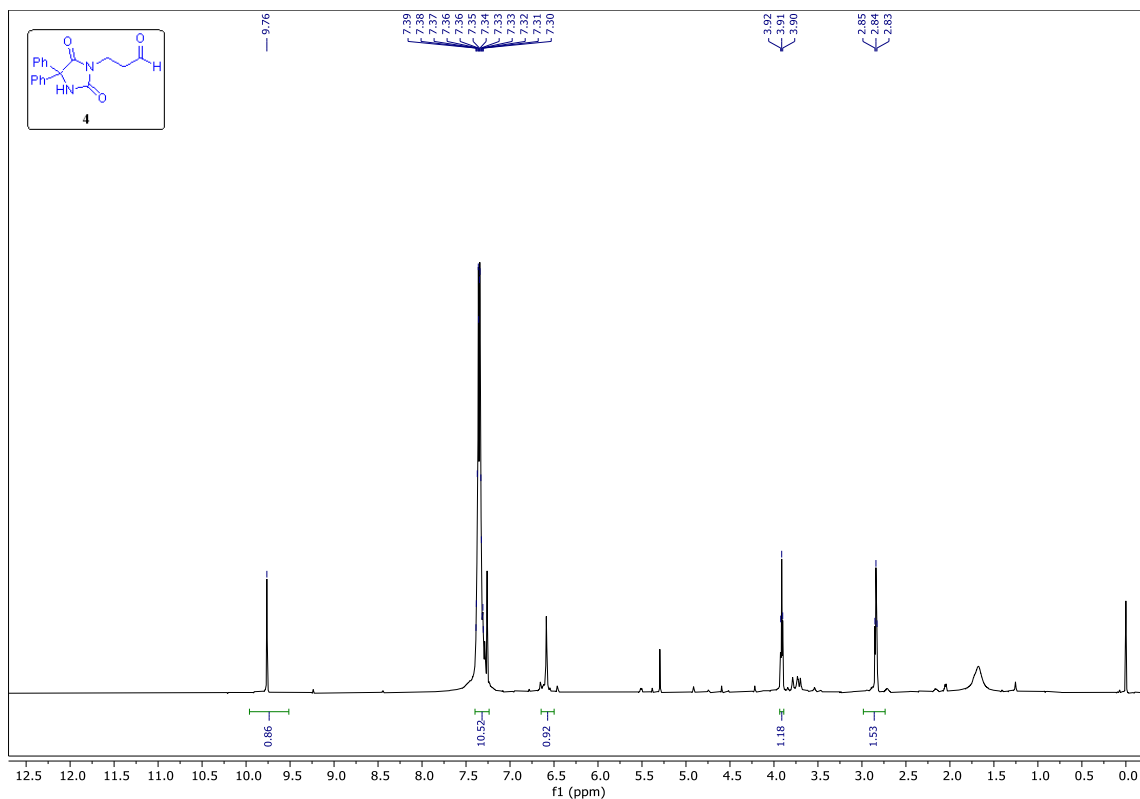
Estima-se que a efetividade desta reação (Esquema 17) ocorreu pelo aumento da temperatura, pelo maior tempo reacional, e pelo uso do HCl ($pK_a = -7$), em contrapartida ao ácido *p*-TSA ($pK_a = -1,34$), que possui menor poder de ionização. O mecanismo da reação de hidrólise do composto **3** está ilustrado no Esquema 17 a seguir:

Esquema 17 - Mecanismo de hidrólise do composto **3**



Após esta síntese e sua sequente extração, verificou-se que o composto alquilante **2** estava ausente no produto bruto, conforme os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 8 e 9), indicando a provável remoção do aldeído resultante de sua hidrólise no evaporador rotatório, devido à sua volatilidade.

Para caracterização e avaliação da pureza do composto **4**, foi feita a análise de seu espectro de RMN de ^1H (Figura 8). O principal sinal que indica a eficiência da reação de hidrólise é a presença do singlete em 9,7 ppm, característico de um hidrogênio de aldeído (-CHO). Outro fator importante é a ausência dos dois grupos CH_2 anteriormente presentes no acetal cíclico em torno de 3,7 ppm. As demais atribuições do composto **4** estão resumidas na Tabela 2.

Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **4****Tabela 2:** Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula **4**.

Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), n° de H	Atribuição
11	9,76 (s, 1H)	CHO
14-18	7,40–7,29 (m, 10H)	ArH
2	7,40–7,29 (m, 1H)	NH
8	3,91 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	NCH ₂
9	2,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	CH ₂

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **4**, um dos principais sinais que indica a eficiência da hidrólise aparece em 199,1 ppm, característico de um carbono de aldeído (-CHO) (Figura 9 e Tabela 3). O EMAR também trouxe a confirmação da reação de hidrólise, ao apresentar a razão massa/carga m/z do produto **4** esperado ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3^+$), dado que a razão m/z calculada corresponde a 331,1053, enquanto o detectado foi de 331,1058, conforme a Figura 10.

Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto **4**

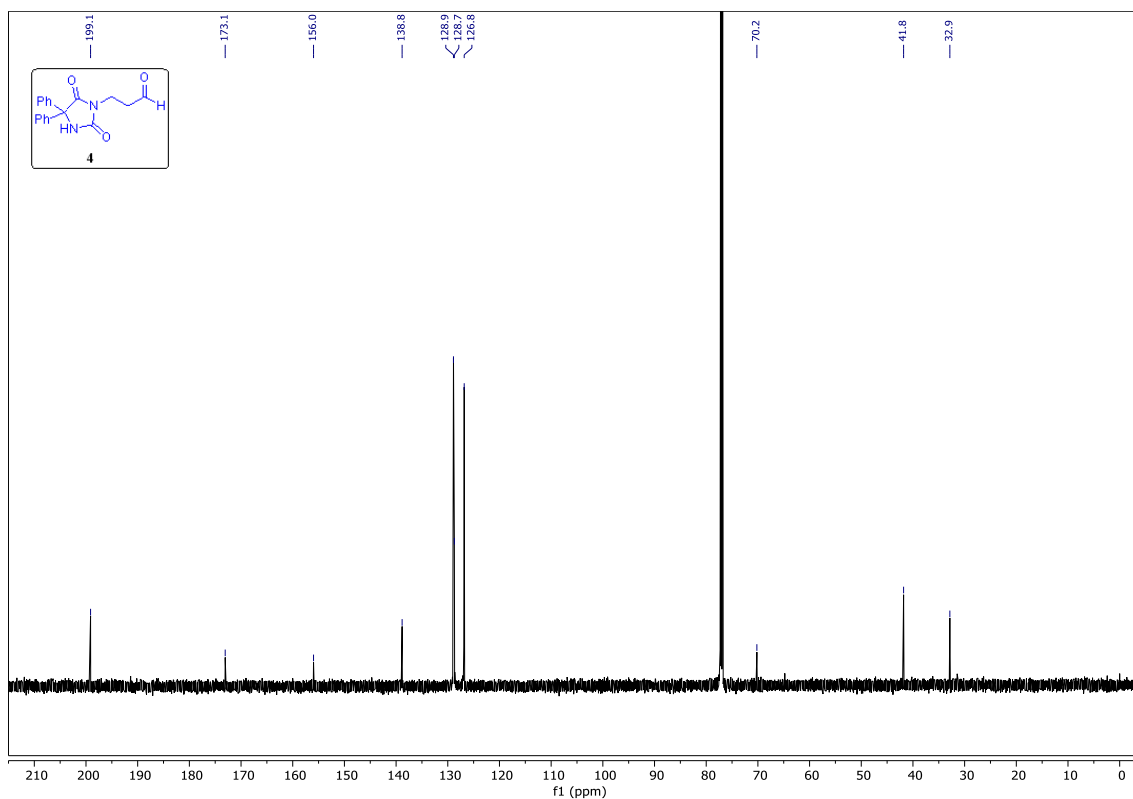
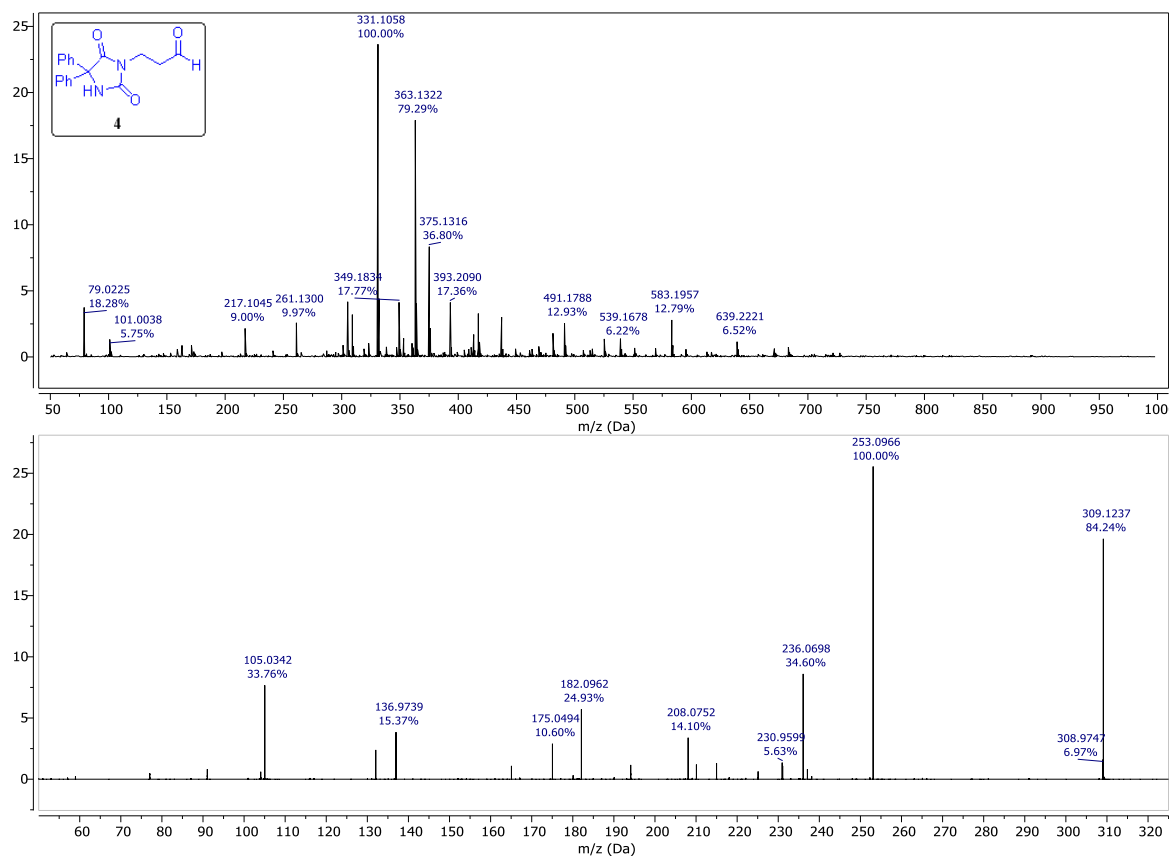


Tabela 3: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula **4**.

Núcleo	^{13}C δ (ppm)	Atribuição
10	199,1	CHO
3	173,1	C=O

5	156,0	C=O
13	138,8	NCH ₂
14,18	128,9	ArC
16	128,7	ArC
15,17	126,8	ArC
1	70,2	CNH
8	41,8	NCH ₂
9	32,9	CH ₂

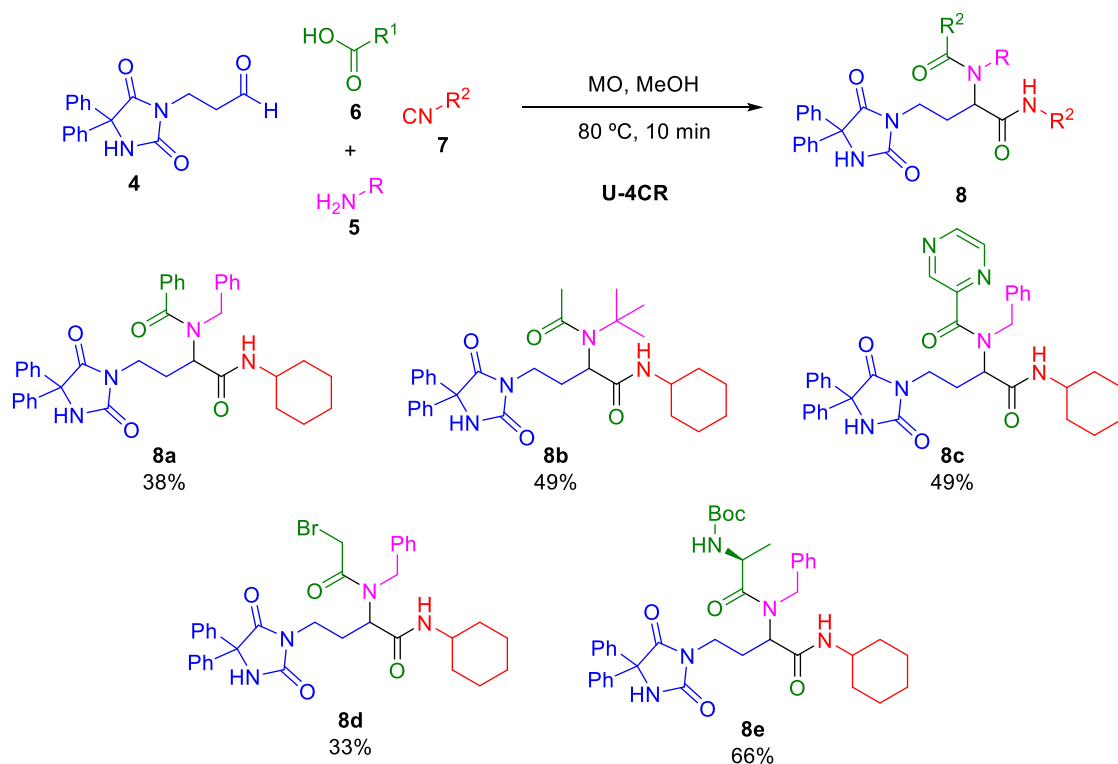
Figura 10. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4



Após a síntese do aldeído **4**, a aplicação deste nas RMCs de Ugi ocorreu utilizando-se compostos seguintes ácidos carboxílicos: ácido benzóico (**6a**); ácido acético (**6b**); ácido pirazinóico (**6c**); ácido bromoacético (**6d**); e Boc-*L*-Ala-OH (**6e**). A variação do composto amina ocorreu nas

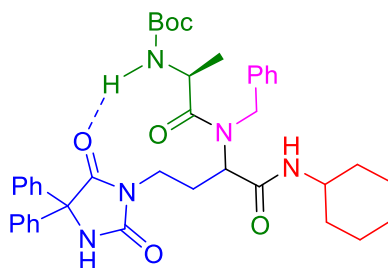
formas de *tert*-butilamina (**5a**) e benzilamina (**5b**). O componente isocianeto usado foi o isocianeto de ciclohexila, por conta de sua disponibilidade no laboratório. Todos os produtos desta etapa estão ilustrados no Esquema 18.

Esquema 18 - Aplicação do aldeído **4** em reações de U-4CR.



Notou-se que, particularmente, o composto **8d** apresentou o menor rendimento. Estima-se que a presença do átomo de bromo, em posição α à carbonila do composto **6d**, dificulte o procedimento do Rearranjo de Mumm por efeito estérico, conforme Esquema 8. Em contrapartida, o composto **8e** demonstra maior rendimento, possivelmente pela presença do aminoácido em posição α à carbonila do composto **6e**, que é estabilizado por uma interação de hidrogênio intramolecular entre o grupo aminoácido e a carbonila do grupo imina, presente no aldeído (**4**), conforme ilustrado na Figura 11, além de ser um grupo espacialmente flexível que permite melhor aproximação dos demais grupos funcionais no Rearranjo de Mumm.

Figura 11. Produto **8e** estabilizado por ligação de hidrogênio entre o grupo amina e a carbonila do grupo imida.



Os sinais referentes aos espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos composto **8a-e** estão mencionados na seção Anexos deste trabalho, assim como os espectros de EMAR. Como modelo, as atribuições para os sinais dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (Figuras 12 e 13) para o composto **8a** estão descritos na tabela 4. No geral, para as atribuições dos produtos de Ugi, a ausência do sinal em 9,6 ppm no RMN de ^1H indica o consumo do componente aldeído, assim como a presença de diversos outros sinais dos demais componentes que formam o produto da RMC, como o sinal NH, próximo a 7 ppm, e a presença de mais duas carbonilas conforme espectros de RMN de ^{13}C , em posições acima de 150 ppm (ou três carbonilas excedentes, conforme produto **8e**).

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H para o composto **8a**

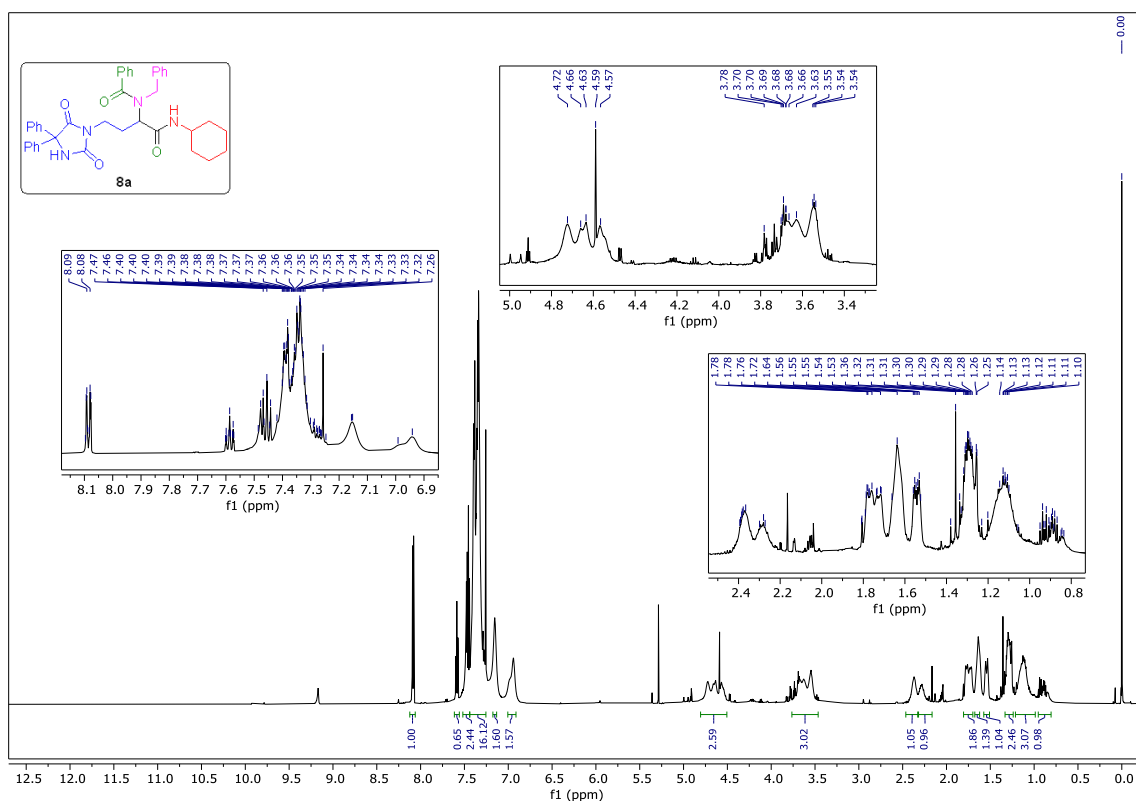


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8a**

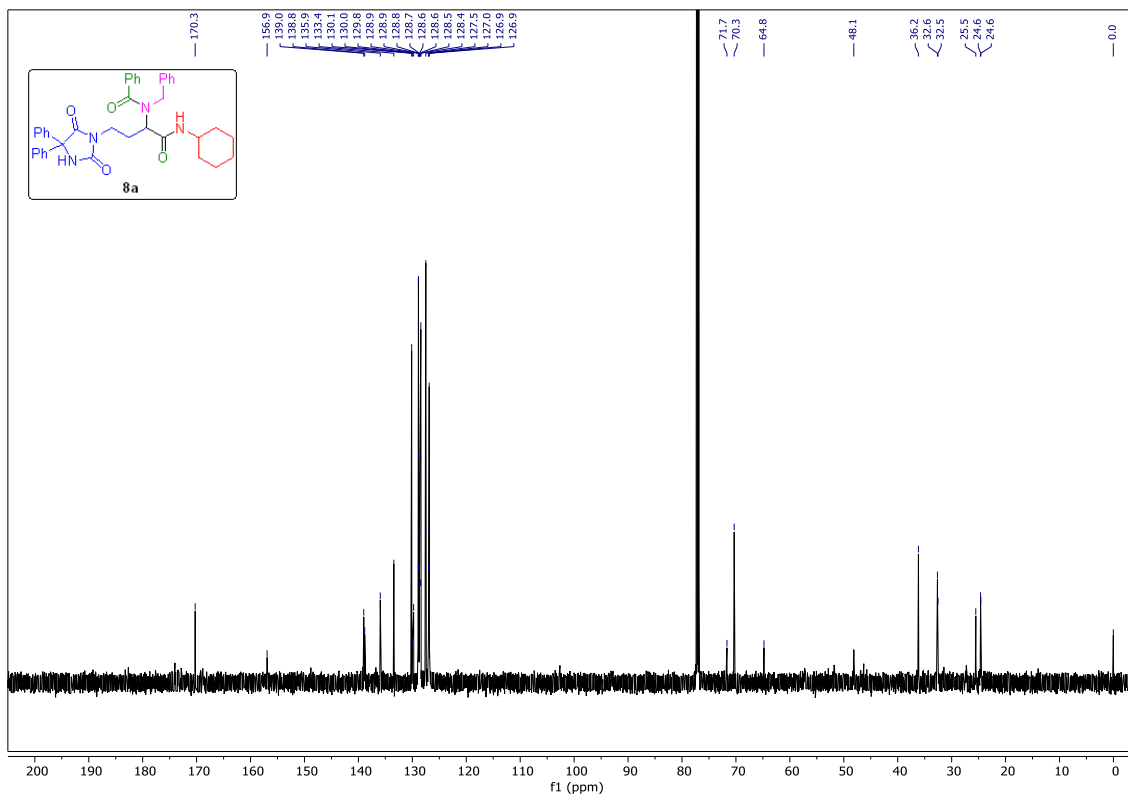
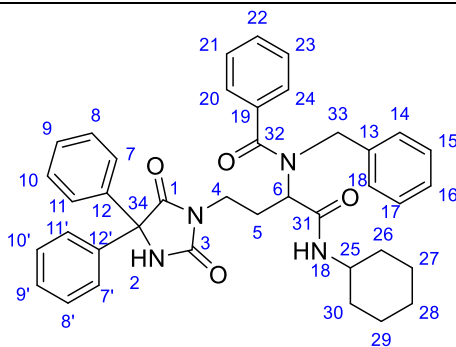
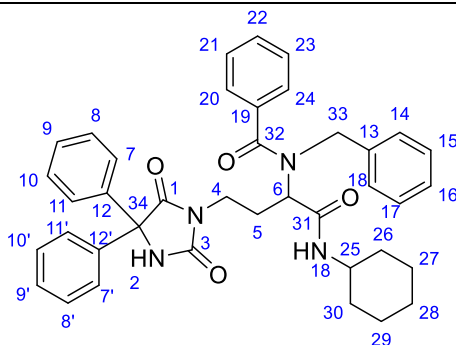


Tabela 4: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para a molécula **8a**.



Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), n° de H	Atribuição
7-24	8,12–7,28 (m, 20H)	ArH
2 ou 18	7,20–7,09 (m, 1H)	NH
2 ou 18	7,06–6,89 (m, 1H)	NH
6, 33	4,81–4,51 (m, 3H)	NCH
4, 25	3,76–3,46 (m, 3H)	NCH
5, 26-30	2,46–0,78 (m, 12H)	CH

Tabela 5: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para a molécula **8a**.

Núcleo	^{13}C δ (ppm)	Atribuição
31, 32	170,3	C=O
3, 1	156,9	C=O
12, 12'	139	ArC
19	138,8	ArC
13	135,9	ArC
7-11, 14-18, 20-24	133,4–126,9	ArC
34	71,7	CN
6	70,3	CN
33	64,8	CN
25	48,1	CN
26-30	36,2-25,5	CH_2
5	24,6	CH_2

Destaca-se que, em geral, as análises dos espectros de RMN mostraram uma dificuldade na atribuição dos sinais referentes às estruturas dos produtos, dada a presença de sinais não esperados. Este fato pode estar sendo decorrente de uma possível degradação dessas novas moléculas, pois foi notada a presença de um subproduto mais polar pela CCD. Com isso, tornou-se necessária a repurificação por coluna cromatográfica de alguns produtos, resultando em perda considerável na massa obtida para o produto em torno de ~50%. Portanto, estudos de estabilidade e degradação para estas novas moléculas se tornam necessários para seu uso em testes anticonvulsivantes.

Para os Espectros de Massa de Alta Resolução, estes indicaram ótimos resultados ao apresentar as massas dos produtos analisados satisfatoriamente equivalentes aos produtos sintetizados. Como ilustrado na Figura 14, o composto **8a** apresentou razão m/z de 651,2942

(calculado para $C_{39}H_{40}N_4NaO_4^+$), enquanto o detectado foi registrado como 651,2946. Os demais valores comparativos para as razões m/z dos produtos 8b-e estão apresentados na tabela 6, enquanto os demais EMAR estão ilustrados na seção Anexos deste trabalho (compostos **8b-e**).

Figura 14. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **8a**

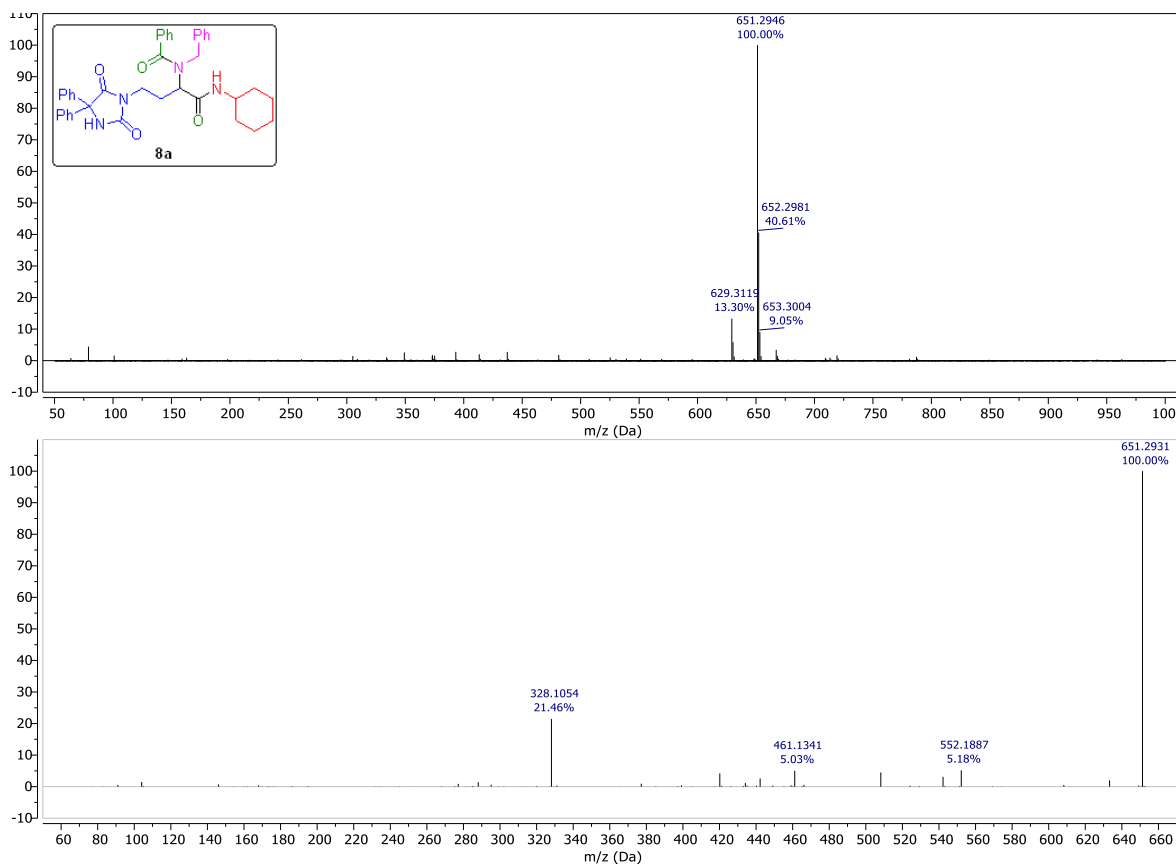


Tabela 6: Comparação entre os valores de m/z calculados e detectados para os produtos **8a-e**

Produtos Ugi 8a-e	Razão m/z calculada	Razão m/z detectada
8a	651,2942	651,2946
8b	555,2942	555,2941
8c	653,2847	653,2847
8d	667,1890	667,1886
8e	718,3575	718,3578.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, o estudo sobre a conversão estrutural de fenitoínas por meio de reações multicomponentes de Ugi apresentou resultados positivos e promissores para o desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade anticonvulsivante, permitindo a síntese de cinco compostos inéditos. Apesar de o rendimento das reações finais não terem sido muito satisfatórios, há ainda espaço para aprimoramento, em um trabalho futuro. A síntese destes novos compostos sintetizados foi possível devido a uma reação S_N2 seguida de uma hidrólise, que permitiram que o composto formado participasse das reações multicomponentes de Ugi.

Embora o rendimento da reação S_N2 e da hidrólise tenham sido bons, o alto tempo necessário para a eficiência das reações ainda é uma questão a ser otimizada. O objetivo permanece em criar compostos anticonvulsivantes que sejam menos tóxicos e mais eficientes em comparação com as opções atuais no mercado.

7. PERSPECTIVAS

- ✓ Otimizar as condições reacionais para a reação de Ugi-4CR com o aldeído **4** a fim de melhorar a eficiência da reação;
- ✓ Verificar a estabilidade dos produtos **8** através de testes de degradação;
- ✓ Aplicação do aldeído **4** em reações de Passerini para sínteses de derivados de α -aciloxiamida;
- ✓ Encaminhar as novas moléculas baseadas na fenitoína para realização de testes biológicos, a fim de avaliar seu potencial efeito como anticonvulsivante.

REFERÊNCIAS

AMARAL, P. D. A.; NEVES, G., FARIAS, F.; EIFLER-LIMA, V. L. Química combinatória: moderna ferramenta para a obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39, 351-363, 2003.

BIALER, M.; WHITE, H. S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov.*, v. 9, n. 7, p. 68-82, 2010.

BRODIE, M. J.; DICHTER, M. A. Antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, v. 334, p. 168-175, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

CARVALHO, C. R., Franco, P. L. C., Eidt, I., Hoeller, A. A., & Walz, R. Canabinoides e Epilepsia: potencial terapêutico do canabidiol. *VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde*, 29(1), 54-63. 2017.

CHÉRON, N.; RAMOZZI, R.; KAÏM, L.; GRIMAUD, L.; LESSARD-FLEURAT, P. J. Challenging 50 Years of Established Views on Ugi Reaction: A Theoretical Approach. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 77, n. 3, p. 1361–1366, 2012.

DASGUPTA, A. Monitoring Free Drug Concentration. *Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring*, p. 71–100, 2016.

DEPOND, C. Targeting Ion Channels for the Treatment of Epilepsy. In: ROGAWSKI, M. A.; DELGADO-ESCUETA, A. L. (Eds.). *Current Treatment Options in Neurology*. 2nd ed. Philadelphia: F. A. Davis Company. p. 89-103. 2004

DÖMLING, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chemical Reviews*, v. 106, n. 1, p. 17–89, 2005.

DÖMLING, A., WANG, W., WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. *Chemical Reviews*, 112(6), 3083-3135, 2012.

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

ELKANZI, N. A. A.; ABDELHAMID, A. A.; ALI, A. M. Designing and Anti-Inflammatory Effectiveness of Novel Phenytoin Derivatives via One Pot Multicomponent Reaction. *ChemistrySelect*, v. 7, n. 21, 2022.

FILHO, R. A. N., STARK, S., WESTERMANN, B., WESSJOHANN, L. The multicomponent approach to N-methyl peptides: Total synthesis of antibacterial (-)-viridic acid and analogues, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 8(1), 2085-2090, 2012.

FOUAD, M. A.; ABDEL-HAMID, H.; AYOUP, M. S. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications. *RSC Advances*, v. 10, n. 70, p. 42644–42681, 2020

FURNISS, B. S., HANNAFORD, A. J., SMITH, P. W. G., TATCHELL, A. R., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry; Fifth Edition*, p. 1153, 1989.

GÓMEZ-SALGADO, J., DOMÍNGUEZ-SALAS, S., CANOREA-MILLÁN, A., SÁNCHEZ-GÓMEZ, M. B., ROMERO-MARTÍN, M. Adverse effects of antiepileptic drugs: A systematic review. *Neuroscience Letters*. 2020

GITAÍ, D. L., ROMCY-PEREIRA, R. N., GITAÍ, L. L., LEITE, J. P., GARCIA-CAIRASCO, N., PAÇO-LARSON, M. L. (2008). Genes e epilepsia I: epilepsia e alterações genéticas. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 54, 272-278.

HESSELINK, J.M. K., KOPSKY, D.J. Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. *Journal of Neurology* 264, p. 1617–1621, 2017.

HINTON, J. A. Comparison of the Effects of Six Barbiturates and a Placebo on Insomnia and Motility in Psychiatric Patients, *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 20(2), 319-325, 1963.

HONDEL, K. E., PUNT, P., DORN, T., CEELLEN, M., REIJNDERS, U. The rise of suicides using a deadly dose of barbiturates in Amsterdam and Rotterdam, the Netherlands, between 2006 and 2017. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 70, 101916, 2020.

ICHAH, P., HUGUET, E., GUETTIER, C., AZOULAY, D., GONZALEZ, M.E., FROMENTY, B., MASNOU, P., SALIBA, F., ROCHE, B., ZEITOUN, F., CASTAING, D., SAMUEL, D. Fulminant hepatitis after grand mal seizures: mechanisms and role of liver transplantation. *Hepatology*. 38, 443-451, 2003.

KALNÍK, M.; GABKO, P.; BELLA, M.; KOÓŠ, M. The Bucherer–Bergs Multicomponent Synthesis of Hydantoins - Excellence in Simplicity. *Molecules*, 26, 4024, 2021.

KWAN, P., SCHACHTER, S.C., BRODIE, M.J. Drug-resistant epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 365, 919–926, 2011.

LASZLO, S. E., WILLIARD, P. G. Total synthesis of (+)-demethyldysidenin and (-)-demethylisodysidenin, hexachlorinated amino acids from the marine sponge *Dysidea herbacea*. Assignment of absolute stereochemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 107(1), 199-203, 1985.

LAUER, E.; PARK, D. Gabapentin and Pregabalin Toxicity. StatPearls Publishing, Treasure Island, 2020.

LHATOO, S.D., SOLOMON, J.K., MCEVOY, A.W., KITCHEN, N.D., SHORVON, S.D., SANDER, J.W., A prospective study of the requirement for and the provision of epilepsy surgery in the United Kingdom. *Epilepsia* 44, 673–676, 2003.

LIMA, L. J.; BRITO, R. C.; FARIAS, M. C. A. D. Morbimortalidade hospitalar por epilepsia: análise de dados oficiais. *Revista de Pesquisa Interdisciplinar*, [S. l.], v. 3, n. 1, p.120-130, 2018.

LÖSCHER, W., SCHMIDT, D., Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 52, 657–678, 2011.

MACDONALD, S., WELLS, S., GIESBRECHT, N., & CHERPITEL, C. Demographic and substance use factors related to violent and accidental injuries: Results from an emergency room study. *Drug and Alcohol Dependence*, 55(1), 53-61, 1999.

MARAVILHA, Marcela Cristina Pereira Lima Siqueira. Síntese de peptidomiméticos contendo núcleo Fenitoína via reações multicomponentes de Ugi e Passerini. 2021. 58 f., il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Química) — Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

MELDRUM, B. S. Sodium Valproate: the Best Choice for Many Forms of Epilepsy. *Epilepsia*, v. 35, Suppl 2, p. S19-26, 1994.

NAZERI, M. T. et al. Cyclic Imines in Ugi and Ugi-Type Reactions. *ACS Combinatorial Science*, v. 22, n. 8, p. 361–400, 2020.

NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE. (2022). Epilepsy and Seizures. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/epilepsy-and-seizures>. Acesso em: 07 mar. 2023.

OLIVEIRA, S. M., SILVA, J. A., LUCAS, I. C. R. N., FREITAS, A. F., SANTOS, V. M. (2012). Ataque isquêmico transitório-uma questão de tempo?. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*, 1(1). 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [World Health Organization], World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: OMS, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [World Health Organization] Health topics: Epilepsy. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Acesso em: 29 jan. 2023.

ROGAWSKI, M. A. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.*, v. 69, n. 2, p. 273-294, 2006.

SAFARI, J.; JAVADIAN, L. 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.

SEMPLE, J. E., WANG, P. C.; LYSENKO, Z., JOULLIÉ, M. M. Total synthesis of (±)-furanomycin and stereoisomers. *Journal of the American Chemical Society*, 102, 7505, 1980.

SHERWOOD, Lauralee. *Human Physiology: From Cells to Systems*. Cengage Learning, 2016.

SUBLETT, V. Synthesis of Dilantin Using the Principles of Green Chemistry, 177. (Order No. 10269735) - Tennessee Technological University, Ann Arbor, 2017.

SUN, X.Y.; WEI, C.X.; DENG, X.Q.; SUN, Z.G.; QUAN, Z.S. (2010). Evaluation of the anticonvulsant activity of 6-(4-chlorophenoxy)-tetrazolo[5,1-a]phthalazine in various experimental seizure models in mice. *Pharmacol. Rep.* 2: 273-277, 2010.

THURMAN, D.J, *et al.*, ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 7:2-26. 2011.

TOURÉ, B. B.; HALL, D. G. Natural Product Synthesis Using Multicomponent Reaction Strategies. *Chemical Reviews*, v. 109, n. 9, p. 4439–4486, 2009.

UGI, I. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *Pure and Applied Chemistry*, v. 73, n. 1, p. 187–191, 2001.

UGI, I.; DÖMLING, A.; HÖRL, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour*, v. 18, n. 3, p. 115–122, 1994.

WALKER, M.C., SANDER, J.W., The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 46, 912–914. 1996.

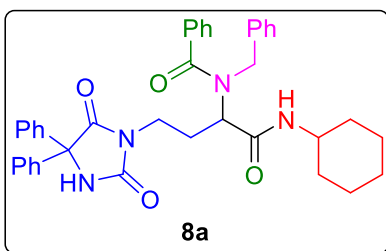
YACUBIAN, E. M. T.; CAICEDO, G. C., POHL, L. R. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Leitura Médica. 2014.

ZIARANI, G. M.; MORADI, R.; MAHAMMADKHANI, L. Application of multicomponent reactions in the total synthesis of natural peptides. *Arkivoc*, n. 1, p. 18–40, 2019.

ANEXOS

Procedimento individual e Dados Espectroscópicos para o escopo dos produtos de Ugi:

N-benzil-*N*-(1-(ciclohexilamino)-4-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)benzamida (**8a**)



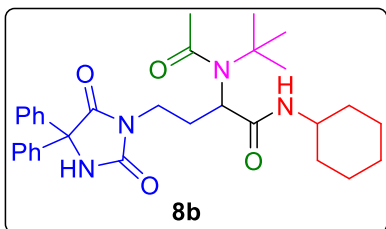
8a foi obtido a partir de aldeído **4** (0,077 g; 0,25 mmol), benzilamina (0,028 mL; 0,25 mmol), ácido benzóico (0,030 g; 0,25 mmol), e isocianeto de ciclohexila (0,032 mL; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3**, em 38% de rendimento (0,060 g) como um óleo amarelado.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, com presença de rotâmeros): δ 8,12–8,06 (m, 1H, ArH), 7,62–7,56 (m, 1H, ArH), 7,50–7,42 (m, 2H, ArH), 7,39–7,28 (m, 16H, ArH), 7,20–7,09 (m, 1H, NH), 7,06–6,89 (m, 1H, NH), 4,81–4,51 (m, 3H, NCH), 3,76–3,46 (m, 3H, NCH), 2,46–2,32 (m, 1H, CH), 2,33–2,16 (m, 1H, CH), 1,81–1,70 (m, 2H, CH), 1,68–1,62 (m, 1H, CH), 1,54 (dt, *J* = 13,2, 4,0 Hz, 1H, CH), 1,33–1,24 (m, 2H, CH), 1,21–0,99 (m, 3H, CH), 0,96–0,78 (m, 1H, CH) ppm.

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 170,3, 156,9, 139,0, 138,8, 135,9, 133,4, 130,1, 130,0, 129,8, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 127,5, 127,0, 126,9, 71,7, 70,3, 64,8, 48,1, 36,2, 32,6, 32,5, 25,5, 24,6 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+Na]⁺ calculado para C₃₉H₄₀N₄NaO₄⁺, 651,2942; encontrado: 651,2946.

2-(*N*-(*tert*-butil)acetamido)-*N*-ciclohexil-4-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)butanamida (**8b**)



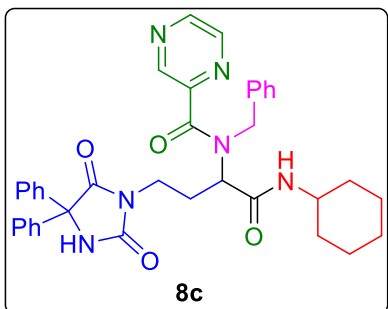
8b foi obtido a partir de aldeído **4** (0,077 g; 0,25 mmol), *tert*-butilamina (0,027 mL; 0,25 mmol), ácido acético (0,015 mL; 0,25 mmol), e isocianeto de ciclohexila (0,032 mL; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3**, em 49% de rendimento (0,065 g) como um óleo amarelado.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , com presença de rotâmeros): δ 8.10 (s, 1H, NH), 7,45–7,28 (m, 10H, ArH), 5,49 (s, 1H, NH), 3,91–3,82 (m, 2H, NCH), 3,79–3,65 (m, 2H, NCH) ppm, sinais < 1,98 (região complexa, valor das integrais excedente ao n° esperado de hidrogênios, possivelmente com sinais de rotâmeros).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 172,9, 167,7, 160,3, 156,0, 148,3, 147,8, 147,4, 145,9, 145,2, 142,4, 140,8, 139,0, 138,8, 137,3, 137,1, 128,8, 128,6, 128,4, 127,0, 126,7, 69,9, 58,8, 46,8, 46,3, 35,7, 33,1, 27,7, 25,4, 24,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{NaO}_4^+$, 555,2942; encontrado: 555,2941.

N-benzil-*N*-(1-(ciclohexilamino)-4-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)pirazina-2-carboxamida (**8c**)



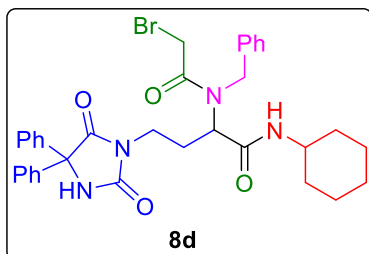
8c foi obtido a partir de aldeído **4** (0,077 g; 0,25 mmol), benzilamina (0,028 mL; 0,25 mmol), ácido pirazinóico (0,031 g; 0,25 mmol), e isocianeto de ciclohexila (0,032 mL; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3**, em 49% de rendimento (0,077 g) como um óleo amarelado.

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3 , com presença de rotâmeros): δ 8,67–8,41 (m, 1H, ArH), 8,23–7,90 (m, 2H, ArH), 7,48–7,30 (m, 10H, ArH), 7,29–7,19 (m, 5H, ArH), 7,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, NH), 7,00–6,92 (m, 1H, NH), 4,81–4,73 (m, 1H, NCH), 4,71–4,64 (m, 1H, NCH), 2,36–2,20 (m, 1H, CH), 1,98–1,78 (m, 3H, CH), 1,74–1,64 (m, 2H, CH), 1,64–1,53 (m, 2H, CH), 1,43–1,28 (m, 2H, CH), 1,27–1,12 (m, 2H, CH) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 172,9, 167,7, 160,3, 156,0, 147,8, 147,4, 145,9, 142,4, 140,8, 139,0, 137,3, 128,8, 128,6, 128,4, 127,0, 126,7, 69,9, 58,8, 46,8, 46,3, 35,7, 33,1, 27,7, 25,4, 24,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{NaO}_4^+$, 653,2847; encontrado: 653,2847.

2-(*N*-benzil-2-bromoacetamido)-*N*-ciclohexil-4-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)butanamida (**8d**)



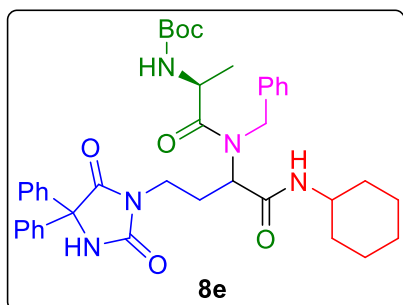
8d foi obtido a partir de aldeído **4** (0,077 g; 0,25 mmol), benzilamina (0,028 mL; 0,25 mmol), ácido bromoacético (0,034 g; 0,25 mmol), e isocianeto de ciclohexila (0,032 mL; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3**, em 33% de rendimento (0,053 g) como um óleo incolor.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, com presença de rotâmeros): δ 7,45–7,21 (m, 17H, ArH e NH), 4,92 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H, NCH), 3,98–3,86 (m, 1H, NCH), 3,88–3,65 (m, 3H, NCH), 3,70–3,49 (m, 2H, NCH), 2,12–2,00 (m, 1H, CH), 1,90–1,72 (m, 4H, CH), 1,70–1,61 (m, 2H, CH), 1,59–1,52 (m, 1H, CH), 1,35–1,21 (m, 2H, CH), 1,25–1,00 (m, 2H, CH) ppm.

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃): δ 139,3, 138,9, 136,9, 128,8, 128,7, 126,9, 70,2, 66,1, 64,8, 61,2, 53,4, 34,3, 32,6, 31,5, 28,3, 25,7 ppm.

EMAR (ESI-QTOF): *m/z* [M+Na]⁺ calculado para C₃₄H₃₇BrN₄NaO₄⁺, 667,1890; encontrado: 667,1886.

tert-Butil((2*S*)-1-(benzil(1-(ciclohexilamino)-4-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)-1-oxobutan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (**8e**)



8e foi obtido a partir de aldeído **4** (0,077 g; 0,25 mmol), benzilamina (0,028 mL; 0,25 mmol), Boc-*L*-Ala-OH (0,047 g; 0,25 mmol), e isocianeto de ciclohexila (0,032 mL; 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3**, em 66% de rendimento (0,059 g) como um óleo amarelado.

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃, com presença de rotâmeros): δ 7,61–6,93 (m, 18H, ArH e NH), 5,24–4,18 (região complexa), 3,84–3,75 (m, 1H, NCH), 3,75–3,65 (m, 1H, NCH), 3,61–3,52 (m, 1H, NCH), 2,23–2,02 (m, 1H, CH), 1,98–1,52 (m, 7H, CH), 1,50–1,33 (m, 7H, CH), 1,32–1,15 (m, 3H, CH), 1,17–1,06 (m, 3H, CH), 1,06–1,00 (m, 1H, CH), 0,99–0,78 (m, 1H, CH) ppm,

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 139,3, 136,9, 128,9, 128,8, 128,7, 126,9, 70,2, 69,6, 66,1, 64,8, 61,2, 53,4, 34,3, 32,6, 31,5, 28,3, 25,7, 24,7, 22,1, 18,1 ppm,

EMAR (ESI-QTOF): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{NaO}_6^+$, 718,3575; encontrado: 718,3578.

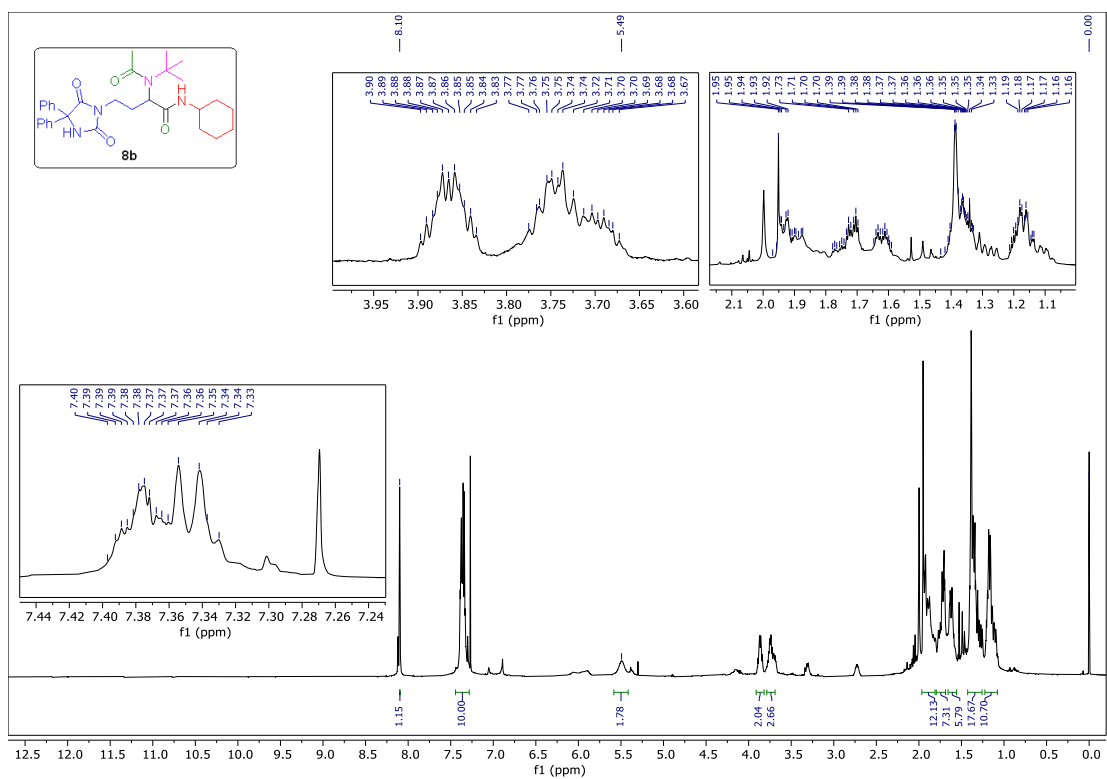
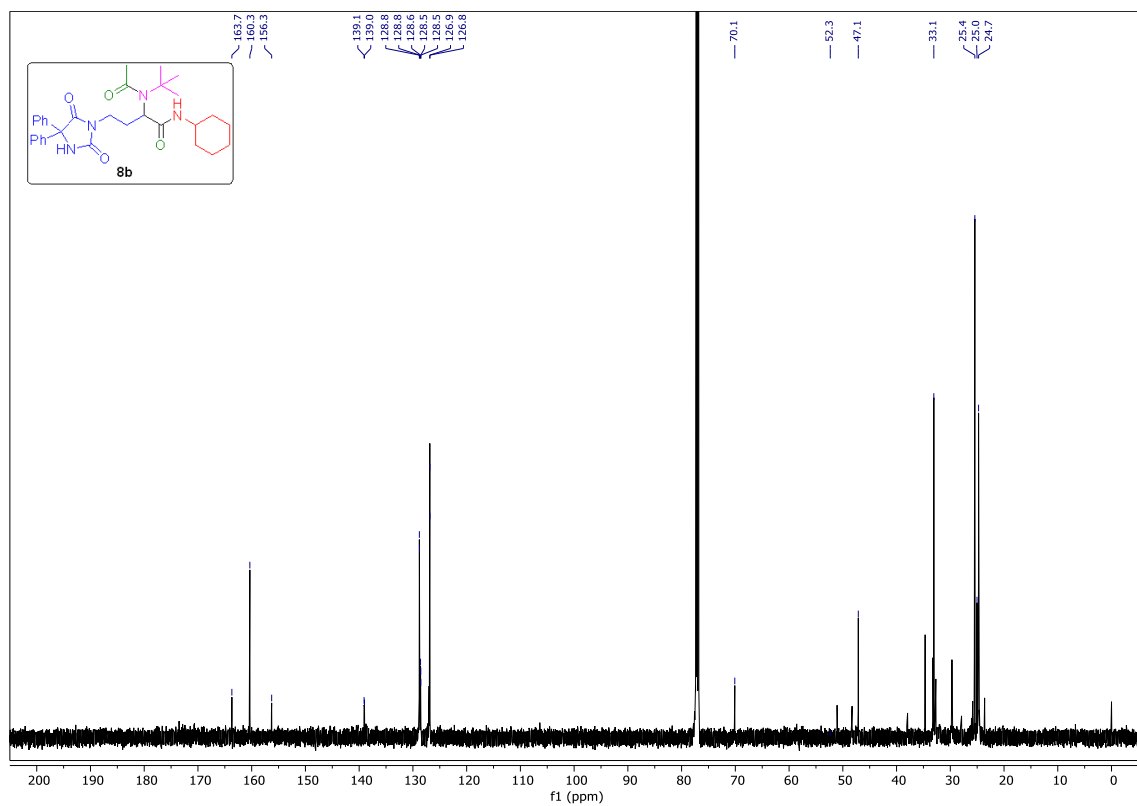
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H para o composto **8b**Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8b**

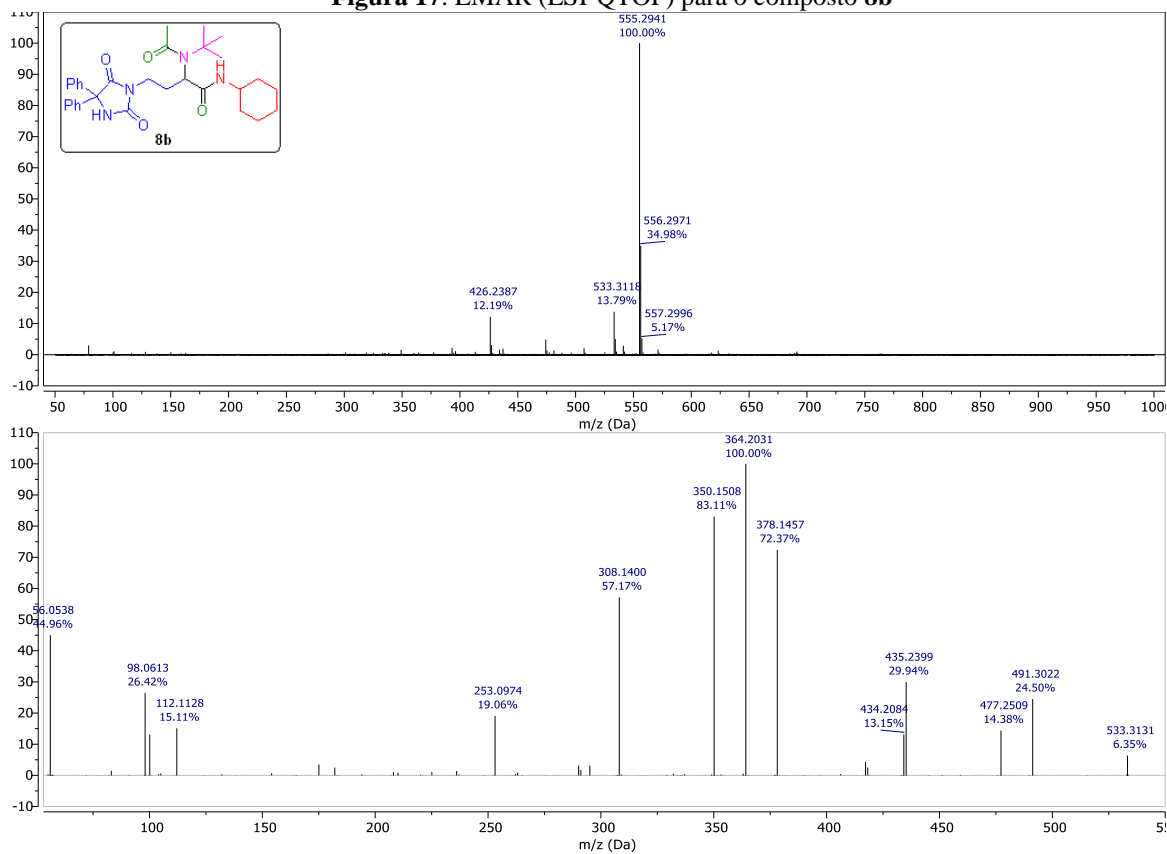
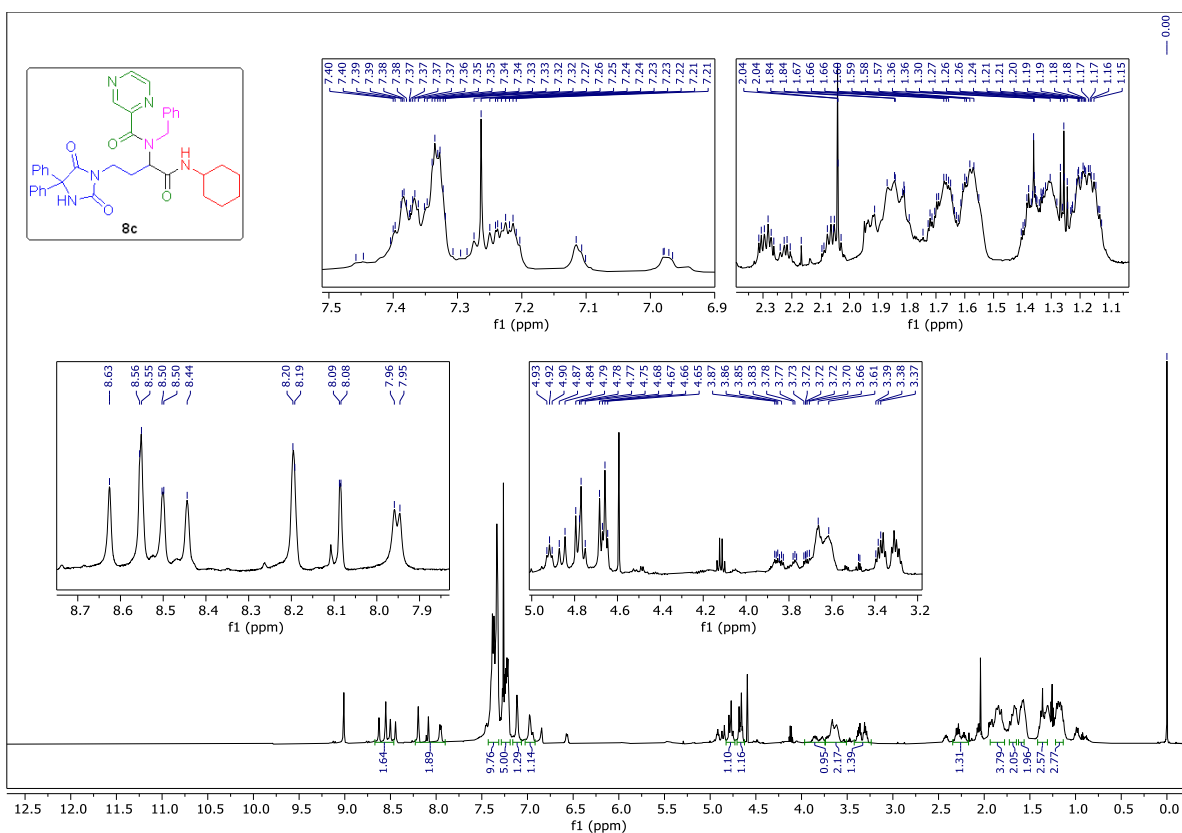
Figura 17. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **8b**Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do composto **8c**

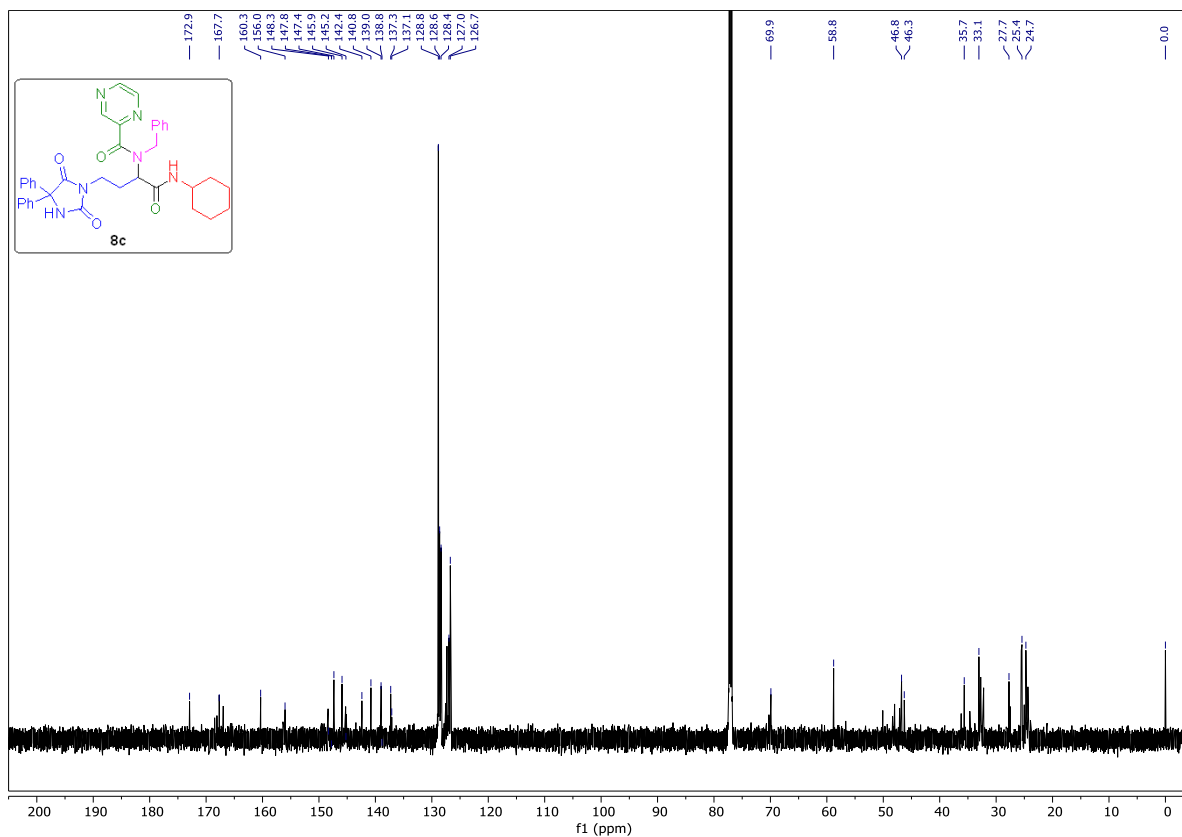
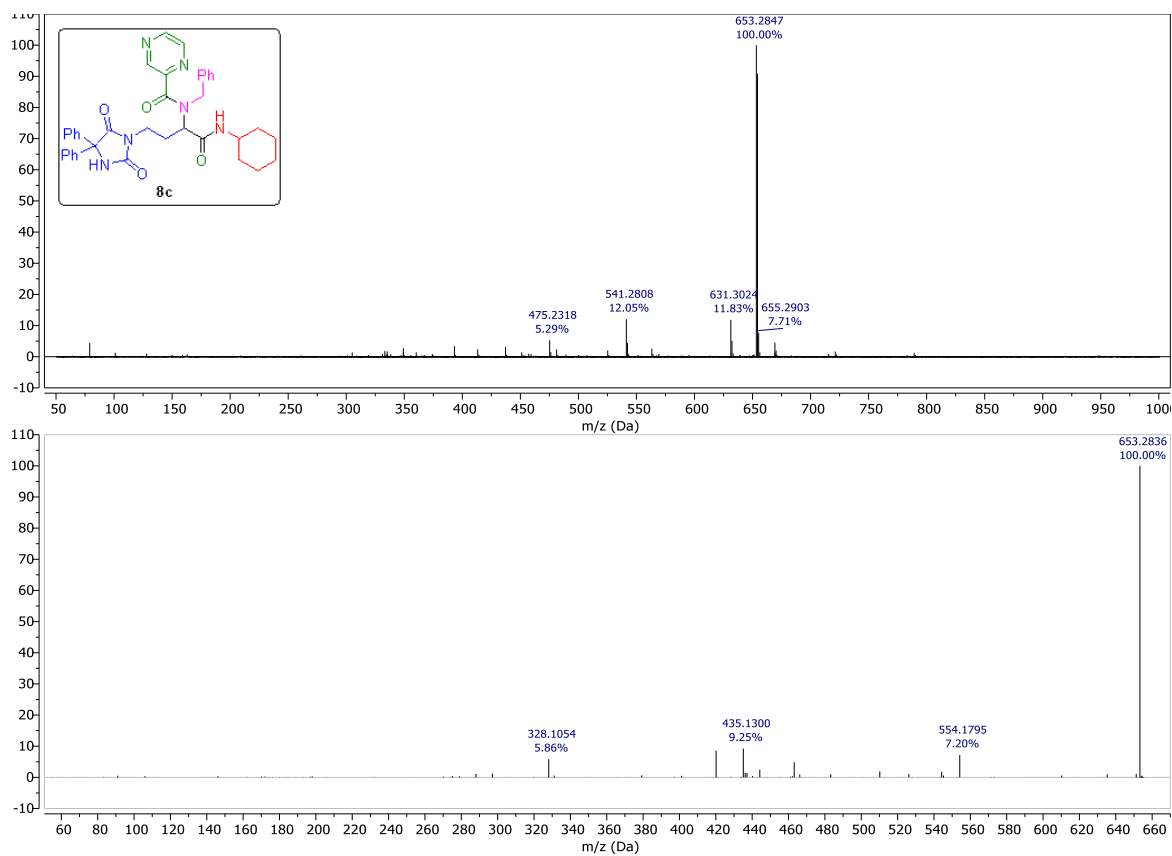
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8c**Figura 20. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **8c**

Figura 21. Espectro de RMN de ^1H do composto **8d**

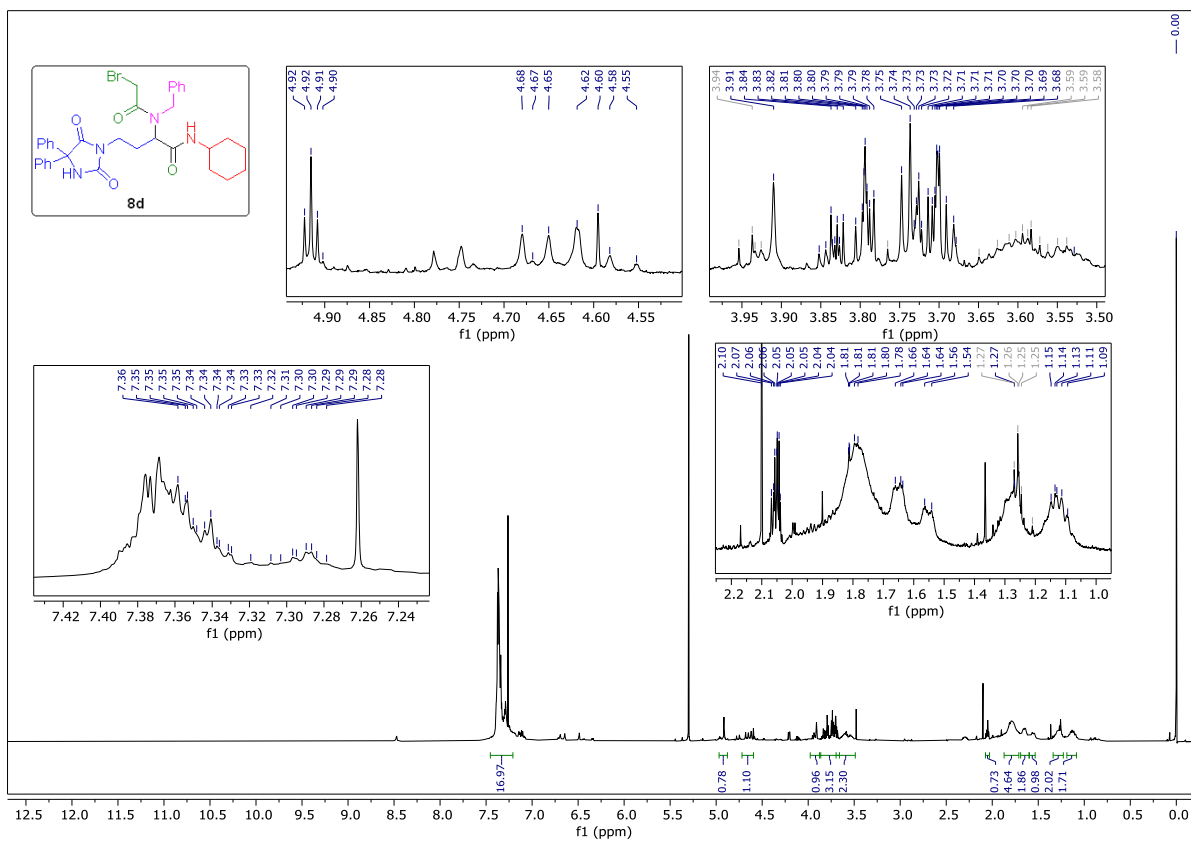


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8d**

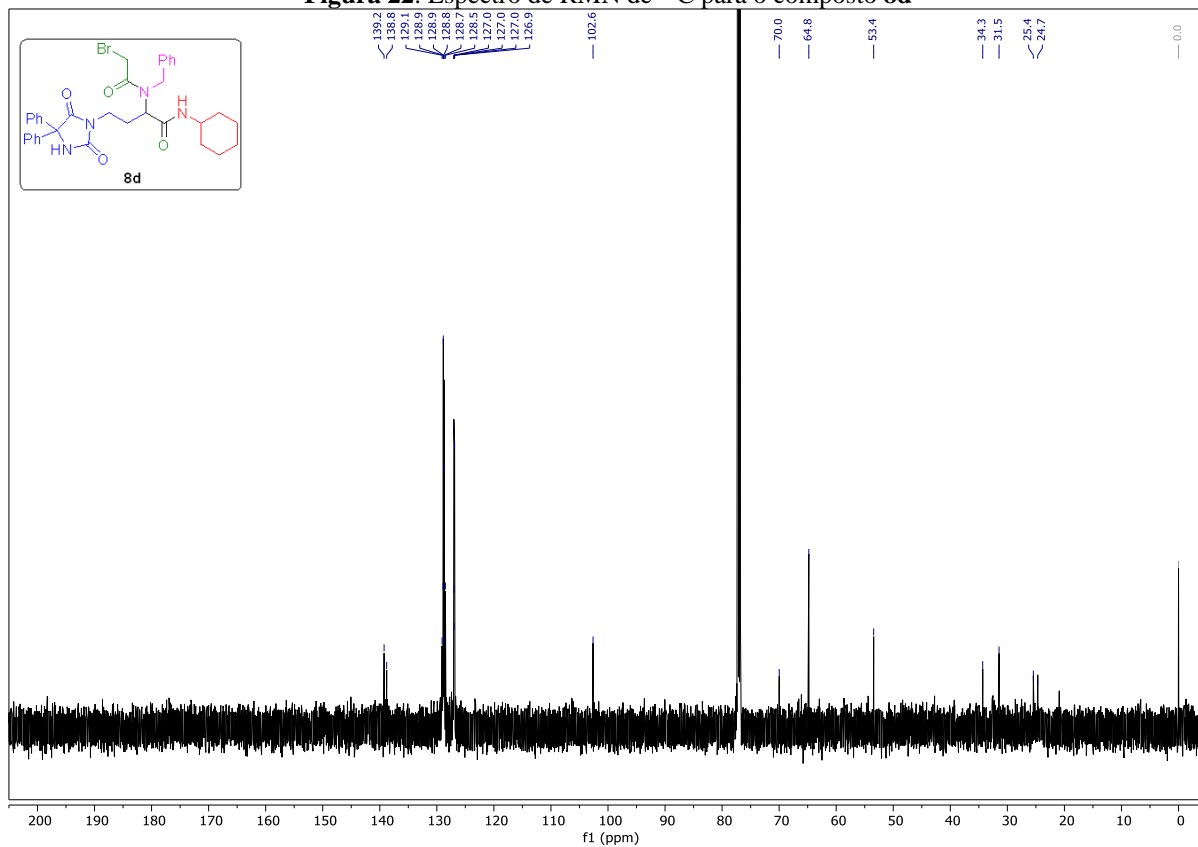


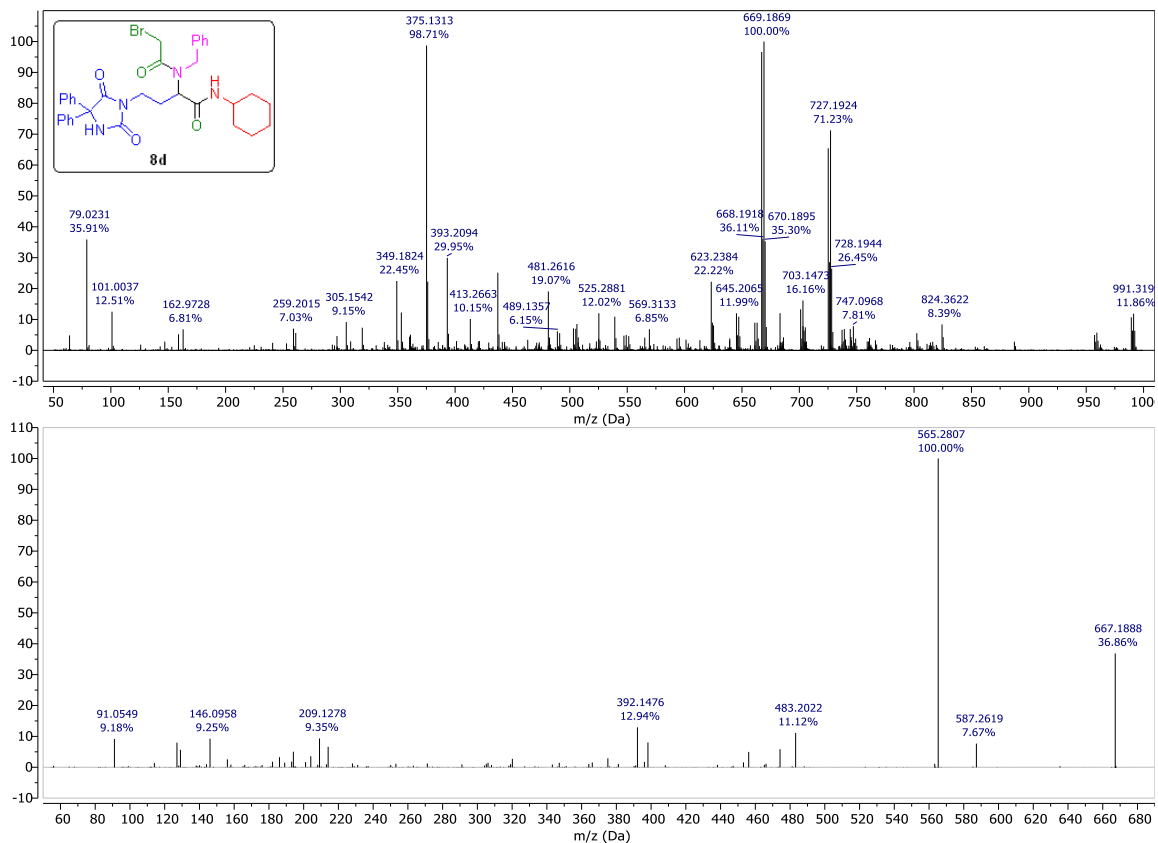
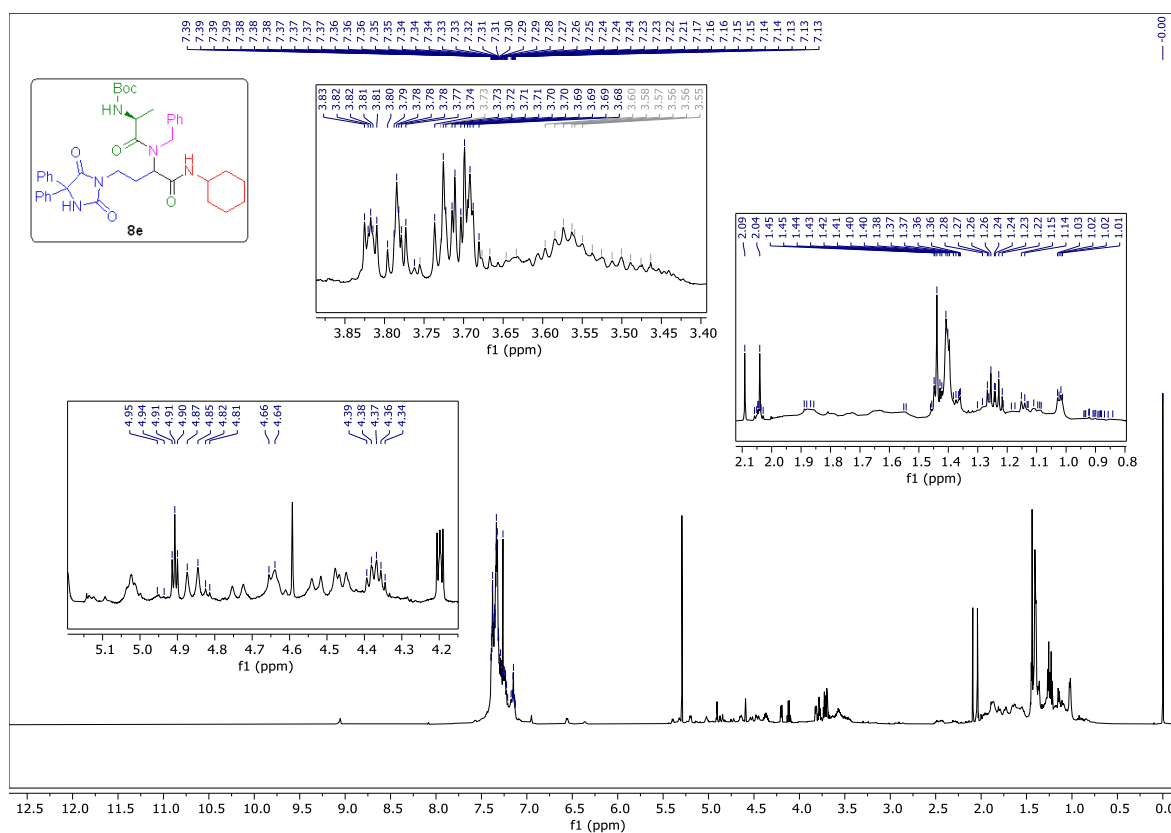
Figura 23. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **8d**Figura 24. Espectro de RMN de ^1H para o composto **8e**

Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C para o composto **8e**

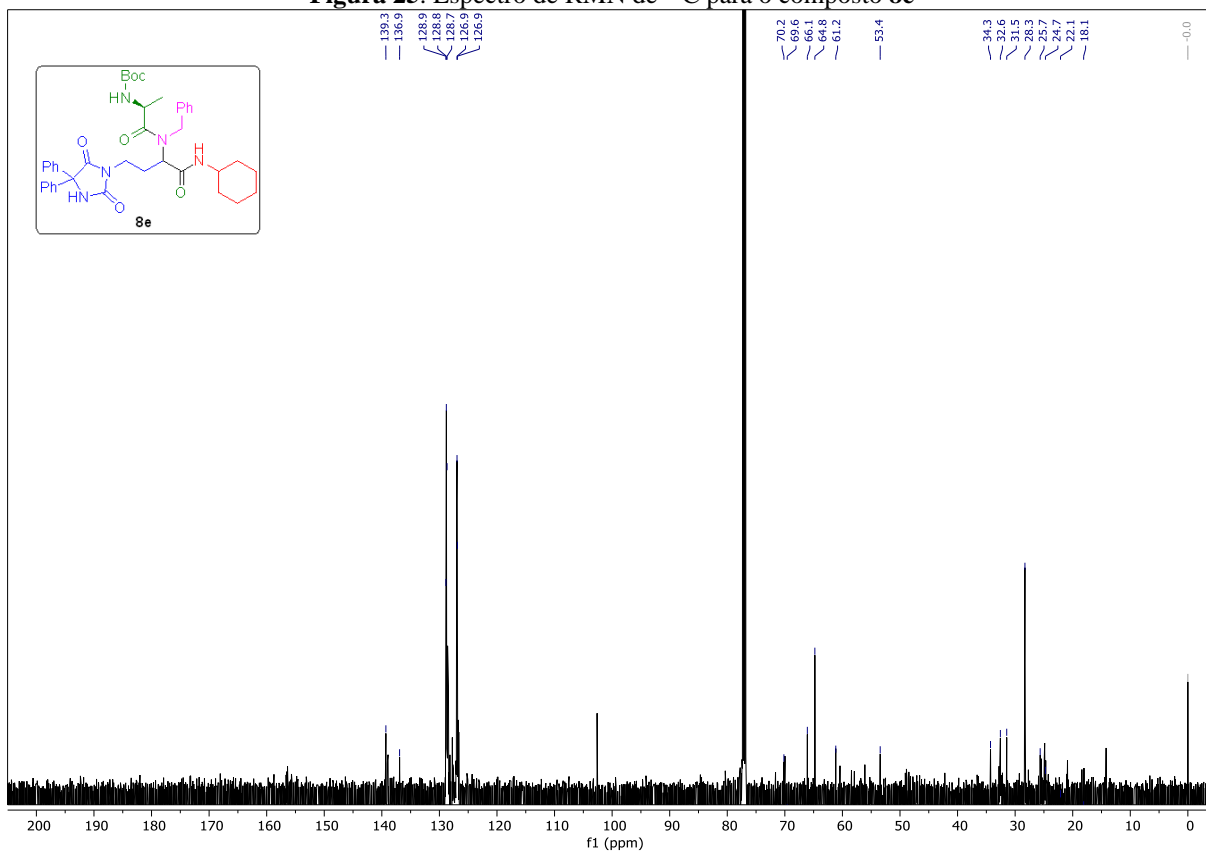


Figura 26. EMAR (ESI-QTOF) para o composto **8e**

