



DANIEL MEDEIROS DE LIMA

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE
FENITOÍNA PARA A FORMAÇÃO DE PRODUTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTICONVULSIVANTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Brasília - DF
2º/2024**



DANIEL MEDEIROS DE LIMA

**REAÇÕES MULTICOMPONENTES NA SÍNTESE DE DERIVADOS DE FENITOÍNA
PARA A FORMAÇÃO DE PRODUTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTICONVULSIVANTE**

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora em cumprimento às exigências para a obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração “Química Orgânica” pelo Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade de Brasília – UnB.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

**Brasília - DF
2º/2024**

*Dedico este trabalho ao pequeno Daniel,
que adorava brincar de cientista*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Carlos Kleber pela oportunidade de me orientar neste mestrado, pelo apoio e pela confiança no meu potencial.

À Samia e ao Gabriel, que foram presenças incríveis, por serem pessoas que confio profundamente e por serem meus maiores amigos que um dia eu poderia ter.

Ao Luan e ao Victor, pela parceria dentro e fora do laboratório, pela amizade que deixou tudo mais leve e foi um incentivo constante.

Aos professores Wender, Silvio e Mauro, que aceitaram participar da minha banca e foram referências valiosas ao longo da minha formação.

À professora Amarélis, da disciplina de FQO, que despertou em mim uma paixão genuína pela química orgânica. Seu modo de ensinar abriu meus olhos para as possibilidades dessa área e deixou um impacto duradouro na minha trajetória acadêmica.

Ao professor Júlio Lemos, meu primeiro orientador de iniciação científica, por ser um educador excepcional, que aprofundou ainda mais minha paixão pela pesquisa.

À professora Aline, que me ensinou de maneira incrível a ter intuição para ler e atribuir espectros de RMN.

À professora Geisa Apesi, pela síntese em quantidade suficiente do meu principal material de partida, o que viabilizou toda a sequência reacional deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos Thata, Felipe, Amanda, Andrea, Adriana, Júlia e Vitor, por estarem presentes em diferentes momentos, a convivência e o apoio de cada um foram fundamentais para tornar essa etapa mais leve e enriquecedora. Especialmente à Amanda, por ser uma pessoa extremamente engraçada, por ser paciente, pelas conversas inquietantes sobre o futuro e por deixar meus pensamentos mais tranquilos quando não imaginava que conseguiria sozinho.

Às minhas irmãs, Mis e Gis, que sempre contribuíram para o meu crescimento pessoal e foram, desde a infância, uma fonte constante de apoio e inspiração.

Aos meus pais, que desde cedo me incentivaram a ser curioso e a investigar o mundo ao meu redor.

Ao meu companheiro Pedro, pelo apoio e por ser alguém que admiro profundamente.

À UnB e ao Instituto de Química.

Agradeço também aos órgãos e agências de fomento que apoiam o financiamento de pesquisas científicas, em especial ao CNPq, à CAPES e à FAPDF, que proporcionaram o suporte financeiro essencial para a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

RESUMO

A epilepsia é um dos transtornos neurológicos crônicos mais comuns, afetando milhões de pessoas ao redor do mundo e acarretando um impacto considerável na qualidade de vida dos pacientes. Embora existam diversos anticonvulsivantes disponíveis, a eficácia e segurança desses tratamentos permanecem insuficientes para aproximadamente 30% dos casos, além de serem frequentemente associados a efeitos adversos. A fenitoína, um dos fármacos amplamente usados para o controle de crises tônico-clônicas e de estado de mal epiléptico, apresenta propriedades terapêuticas bem estabelecidas, mas com limitações que reforçam a necessidade de novas abordagens e otimizações. O presente trabalho propõe a síntese de novos derivados da fenitoína através de reações multicomponentes (RMCs), particularmente a reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR), conduzida tanto sob condições de micro-ondas como de refluxo, com rendimentos elevados, atingindo até 99%. Foram sintetizados 8 diferentes produtos do tipo GBB. A escolha da GBB-3CR deve-se tanto à sua capacidade de gerar estruturas complexas e estáveis, como aos rendimentos altos e à versatilidade dos produtos, que apresentam ampla atividade biológica. Essas características tornam a metodologia especialmente promissora para a construção de um acervo de moléculas inéditas com potencial terapêutico, que pode se estender além do tratamento da epilepsia. Desse modo, este trabalho contribui não apenas para o desenvolvimento de novas opções anticonvulsivantes, mas também para a expansão do repertório de moléculas bioativas, que podem representar futuros candidatos terapêuticos em diferentes contextos da Química Medicinal.

Palavras-chave: epilepsia, fenitoína, reações multicomponentes, GBB-3CR.

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders, affecting millions of people worldwide and significantly impacting patients' quality of life. Although various anticonvulsants are available, the efficacy and safety of these treatments remain insufficient for approximately 30% of cases and are often associated with adverse effects. Phenytoin, a widely used drug for controlling tonic-clonic seizures and status epilepticus, has well-established therapeutic properties but also limitations that highlight the need for new approaches and optimizations. This study proposes the synthesis of new phenytoin derivatives via multicomponent reactions (MCRs), particularly the Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB-3CR) reaction, conducted either under microwave or reflux conditions, furnishing high yields of up to 99%. Eight different GBB-type products were synthesized. The choice of GBB-3CR is due to its ability to generate complex, stable structures with high yields and versatile products that exhibit broad biological activity. These characteristics make this methodology especially promising for building a library of novel molecules with therapeutic potential that may extend beyond epilepsy treatment. In this way, this work contributes not only to the development of new anticonvulsant options but also to the expansion of the repertoire of bioactive molecules, which may serve as potential therapeutic candidates in various contexts within Medicinal Chemistry.

Keywords: epilepsy, phenytoin, multicomponent reactions, GBB-3CR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural dos fármacos Hidantoína, Carbamazepina e Lamotrigina	2
Figura 2 - Fórmula estrutural dos fármacos Fenobarbital e Valproato	2
Figura 3 - Fórmulas estruturais da fenitoína e do fenobarbital.....	4
Figura 4 - Fórmula estrutural de derivados de fenitoína.....	6
Figura 5 - Fármacos sintetizados utilizando diferentes RMCs	9
Figura 6 - Fórmulas estruturais de diferentes medicamentos derivados do núcleo imidazo[1,2-a]piridina	10
Figura 7 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 3	24
Figura 8 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 3	25
Figura 9 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 3	26
Figura 10 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 4	30
Figura 11 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) para o composto 4	31
Figura 12 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4	32
Figura 13 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7g	38
Figura 14 - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7g	39
Figura 15 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7g	40
Figura 16 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7g	41
Figura 17 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7g	42
Figura 18 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7g	43
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7b	47
Figura 20 - Espectro de RMN de ¹³ C (151,0 MHz, CDCl ₃) para o composto 7b	48
Figura 21 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7b	49
Figura 22 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) do composto 7a	60
Figura 23 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) para o composto 7a	61
Figura 24 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7a	62
Figura 25 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7c	63
Figura 26 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) para o composto 7c	64
Figura 27 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7c	65
Figura 28 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7d	66
Figura 29 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz CDCl ₃) para o composto 7d	67
Figura 30 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7d	68
Figura 31 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7d	69
Figura 32 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7d	70
Figura 33 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, CDCl ₃) para o composto 7e	71
Figura 34 - Espectro de RMN de ¹³ C (151 MHz, CDCl ₃) para o composto 7e	72
Figura 35 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7e	73
Figura 36 - Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) para o composto 7f	74

Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) para o composto 7f	75
Figura 38 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7f	76
Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 7h	77
Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) para o composto 7h	78
Figura 41 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7h	79

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de Biltz para a fenitoína	5
Esquema 2 - Síntese de Bucherer-Bergs	5
Esquema 3 – Exemplos de síntese de rotas divergentes e convergentes. ²⁹	7
Esquema 4 - Visão geral das RMCIs mais comuns.....	8
Esquema 5 - Descrição geral da GBB-3CR usando amidinas, aldeídos e isocianetos. ^{35,36,37}	12
Esquema 6 - Mecanismo proposto para a reação de GBB-3CR, ^{30,49} com adaptações.....	13
Esquema 7 - Esquema geral de síntese dos derivados imidazo[1,2-a]piridina	14
Esquema 8 - Síntese do acetal 3	16
Esquema 9 - Hidrólise do composto 3	17
Esquema 10 - Síntese geral dos compostos 7	18
Esquema 11 - Síntese do composto 7a	18
Esquema 12 - Síntese do composto 7b	19
Esquema 13 - Síntese do composto 7c	19
Esquema 14 - Síntese dos compostos 7d - 7h	20
Esquema 15 - Síntese do componente acetal 3 a partir da fenitoína 1	22
Esquema 16 - Hidrólise do composto 3 por HCl.....	28
Esquema 17 - Mecanismo de hidrólise do composto 3	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Síntese dos compostos 7d - 7h	20
Tabela 2 – Otimização das sínteses do composto 3	22
Tabela 3 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) para o composto 3	27
Tabela 4 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) para o composto 3	27
Tabela 5 - Condições de hidrólise testadas para o composto 3	28
Tabela 6 : Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 4	33
Tabela 7 : Dados do espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) para o composto 4	33
Tabela 8 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) para o composto 7g	44
Tabela 9 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6) para o composto 7g	44
Tabela 10 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 7b	50
Tabela 11 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 7b	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	Cromatografia de Camada Delgada
COSY	<i>Correlation spectroscopy</i>
DBU	1,8-Diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno
d	duplet
dd	duplet of duplet
ddd	duplet of duplet of duplet
dt	duplet of triplet
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMAR	Espectro de Massa de Alta Resolução
Et	Etila
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GBB-3CR	Reação de 3 componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	multiplet
<i>m/z</i>	Razão massa-carga
Me	Metila
MO	Micro-ondas
OMS	Organização Mundial da Saúde
P-3CR	Reação de Passerini de 3 componentes
ppm	partes por milhão
P.F.	Ponto de Fusão
Ph	Fenila
QTOF	<i>Quadrupole-Time-of-flight</i>
RMC	Reação Multicomponente
RMCI	Reações Multicomponentes de Isocianetos
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN 2D	Ressonância magnética nuclear bidimensional
s	simplet
t	triplet

t.a.	Temperatura ambiente
td	triplo de duplo
TMS	Tetrametilsilano
U-4CR	Reação de Ugi de 4 componentes
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A Epilepsia.....	1
1.2. A Fenitoína.....	4
1.3. Reações Multicomponentes	7
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 GBB-3CR	17
3.2.3.1. Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto 7a.....	18
3.2.3.2. Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto 7b	18
3.2.3.3. Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto 7c.....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
REFERÊNCIAS.....	53
ANEXOS	56
Dados Espectroscópicos para o escopo dos produtos de GBB-3CR	56

1. INTRODUÇÃO

1.1 . A Epilepsia

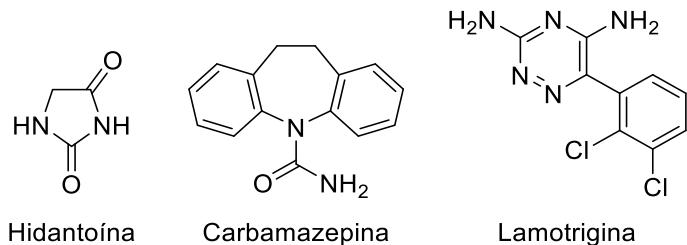
A epilepsia, documentada há mais de 4.000 anos, é o segundo distúrbio neurológico mais comum, afetando cerca de 70 milhões de pessoas no mundo e superada apenas pelo acidente vascular cerebral (AVC).¹ Esse transtorno afeta entre 0,3% e 0,5% da população mundial e se manifesta por crises epilépticas recorrentes e espontâneas, caracterizadas pela hiperexcitabilidade neuronal e pela sincronia anormal dos neurônios, resultando em atividades cerebrais desorganizadas e intensas.² Tais episódios se apresentam por alterações repentinas e transitórias de funções motoras, sensitivas, sensoriais, psíquicas e autonômicas, sendo acompanhadas de prejuízos na qualidade de vida e no funcionamento cognitivo e emocional.³ A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca a gravidade da condição, sendo a epilepsia uma das condições neurológicas crônicas mais incapacitantes.⁴

As manifestações das crises epilépticas variam conforme a área do cérebro envolvida, e podem ser divididas em focais, quando limitadas a um hemisfério cerebral, ou generalizadas, envolvendo ambos os hemisférios.¹ Entre os sintomas, crises focais podem incluir automatismos comportamentais, distúrbios de cognição, movimentos involuntários e alterações sensitivas, enquanto crises generalizadas envolvem uma atividade desorganizada em amplas áreas cerebrais, resultando em convulsões febris e outras manifestações.⁵ Importante destacar que um único episódio de crise generalizada pode ocorrer em indivíduos normais em resposta a fatores como estresse, privação de sono ou trauma crânioencefálico, enquanto que a epilepsia refratária persiste em 30% dos pacientes diagnosticados, sendo esta resistência ao tratamento farmacológico um fenômeno relevante no desenvolvimento de novos tratamentos.^{2,6}

A epilepsia é uma condição neurológica complexa caracterizada por um desequilíbrio entre excitação e inibição neuronal, que leva a um estado de hiperexcitabilidade. Em condições normais, mecanismos homeostáticos controlam a atividade elétrica neuronal, prevenindo descargas excessivas; contudo, mutações em canais iônicos, como os de sódio e potássio, interrompem esse equilíbrio.⁷ Anomalias nesses canais aumentam a excitabilidade neuronal, diminuindo o limiar de disparo e favorecendo a despolarização desordenada dos neurônios, o que contribui para o desenvolvimento de crises epilépticas.⁸

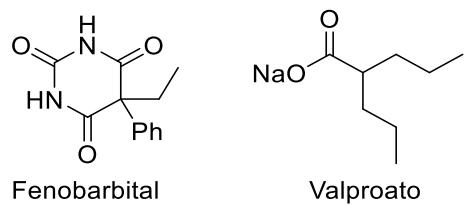
A teoria das canalopatias neurológicas, que relaciona alterações moleculares nos canais iônicos com epilepsias idiopáticas (caracterizadas por crises epilépticas recorrentes sem causa identificada), suporta essa relação, indicando a relevância dos canais iônicos voltagem-dependentes na patogênese da epilepsia.⁹ Tais descobertas direcionam terapias voltadas à regulação desses canais por fármacos antiepilépticos, como hidantoína, carbamazepina e lamotrigina (Figura 1), que atuam inibindo descargas epilépticas e reduzindo a despolarização anômala.⁸

Figura 1 - Fórmula estrutural dos fármacos Hidantoína, Carbamazepina e Lamotrigina



Os medicamentos antiepilépticos tiveram sua evolução dividida em três gerações distintas. A primeira, de 1857 a 1958, trouxe o brometo de potássio e o fenobarbital (Figura 2), que introduziram a possibilidade de tratamento prolongado. A segunda geração, surgida entre 1960 e 1975, trouxe inovações como a carbamazepina (Figura 1) e o valproato (Figura 2), que se mostraram eficazes nas crises focais e reduziram efeitos colaterais. A terceira geração, ainda que com um aumento modesto de novos fármacos, falhou em impactar significativamente a resistência ao tratamento, uma vez que muitos desses novos fármacos agem em alvos terapêuticos semelhantes aos mais antigos, limitando seu impacto na farmacorresistência dos pacientes.^{10ab,11,12}

Figura 2 - Fórmula estrutural dos fármacos Fenobarbital e Valproato



Apesar da ampla disponibilidade de medicamentos antiepilépticos, cerca de 25% dos pacientes não obtêm controle completo das crises. Isso torna imprescindível o desenvolvimento de

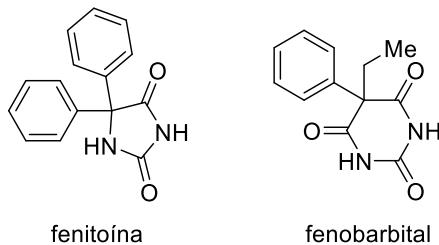
novas terapias. Menos de 10% dos pacientes com epilepsia refratária são elegíveis para cirurgia, reforçando a necessidade de pesquisas sobre a fisiopatologia da epilepsia e no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das crises epilépticas. Na saúde pública, a epilepsia gera um impacto financeiro elevado, ultrapassando anualmente 20 milhões de reais no SUS, com destaque para as internações de pacientes de 1 a 4 anos e de 40 a 49 anos.¹³

O contexto socioeconômico agrava ainda mais o tratamento da epilepsia, onde a condição afeta principalmente pessoas de baixa renda, devido a lacunas de acesso a medicamentos, exames e terapias.¹⁴ Cerca de 80% dos pacientes vivem em países de renda baixa e média, onde há falta de infraestrutura adequada, como ocorre em áreas rurais no Paquistão e Etiópia, onde até 98% das pessoas com epilepsia não recebem tratamento adequado.^{14,15} A estigmatização social e o medo de discriminação também dificultam o diagnóstico e o tratamento, comprometendo a adesão dos pacientes ao protocolo terapêutico e intensificando o quadro clínico.¹⁶

1.2. A Fenitoína

A fenitoína (5,5-difenilhidantoína) (Figura 3) foi sintetizada pela primeira vez na Alemanha, em 1908, como um derivado barbitúrico, pelo professor Heinrich Biltz. Em 1923, a empresa farmacêutica Parke-Davis, em Detroit, EUA, ressintetizou a fenitoína. No entanto, a triagem inicial não revelou efeitos sedativos comparáveis aos dos barbitúricos, como o fenobarbital (Figura 3), levando a Parke-Davis a descartar o composto como potencial fármaco sedativo.¹⁷

Figura 3 - Fórmulas estruturais da fenitoína e do fenobarbital.



Apesar disso, a busca por novos barbitúricos com ação anticonvulsivante superior persistiu, uma vez que a comunidade científica acreditava que apenas compostos sedativos dessa classe poderiam ser candidatos viáveis como anticonvulsivantes.¹⁸ Em 1936, através de um novo modelo animal para distúrbios convulsivos, Putnam e Merritt identificaram as propriedades anticonvulsivas da fenitoína, e entre 1937 e 1940, avaliaram seu valor clínico em diversos pacientes. Esta identificação marcou um ponto de virada na história do desenvolvimento de novos fármacos, sendo a primeira vez que uma série de compostos foi rastreada racionalmente em um sistema animal cuja resposta biológica era semelhante aos sintomas clínicos das convulsões humanas.¹⁷

A fenitoína tornou-se um dos medicamentos anticonvulsivantes mais utilizados no mundo, mencionada na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde. É amplamente utilizada no tratamento de epilepsia, crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais complexas e estado de mal epiléptico, além de seu uso como medicamento antiarrítmico.¹⁸

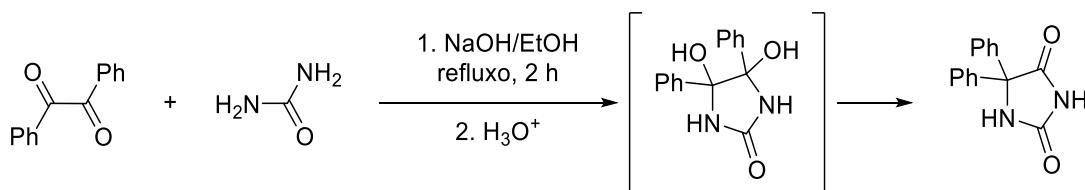
A ação da fenitoína se dá pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem no tecido neuronal e cardíaco. No sistema nervoso central, atua principalmente em neurônios com alta frequência de disparo, característica das convulsões, inibindo a propagação das descargas

neuronais ao bloquear o recrutamento de células adjacentes à zona epileptogênica. No tecido cardíaco, a fenitoína reduz a duração dos potenciais de ação e prolonga o período refratário.¹⁹

Goodman e Gilman (2015) destacam a fenitoína como um dos fármacos antiepilepticos de primeira escolha, eficaz no tratamento de diversos tipos de crises epilépticas parciais e tônico-clonais. Pertencente à classe das hidantoínas, a fenitoína estabiliza a membrana neuronal ao bloquear os canais de sódio e reduzir o potencial de ação através da diminuição do influxo de íons sódio. É também utilizada no controle emergencial de crises epilépticas em ambiente ambulatorial.^{20,21}

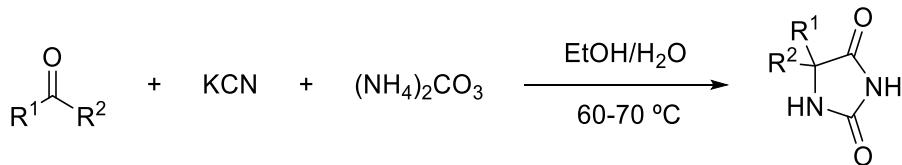
A síntese clássica da fenitoína pode ser realizada através da reação de dibenzofla com ureia em uma solução etanólica, catalisada por NaOH, seguida de ciclização intramolecular e rearranjo de pinacol (Esquema 1).^{22a} Mais recentemente, essa mesma síntese foi descrita em micro-ondas, utilizando uma mistura de KOH e EtOH.^{22b}

Esquema 1- Síntese de Biltz para a fenitoína.



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 (NH₄)₂CO₃, em uma solução aquosa de álcool etílico, funcionando bem para aldeídos ou cetonas aromáticas.²³

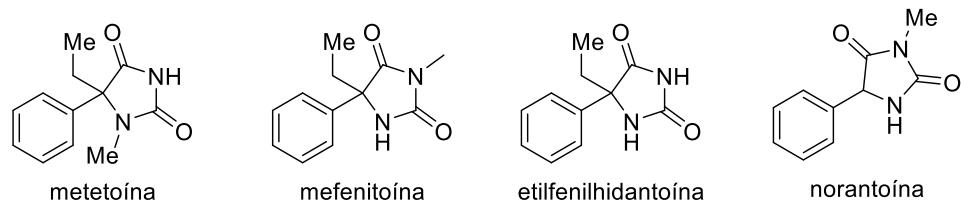
Esquema 2 - Síntese de Bucherer-Bergs



Derivados da fenitoína, como metetoína, mefenitoína, etilfenilhidantoína e norantoína (Figura 4), têm ampla aplicação medicinal, incluindo atividades anticonvulsivantes, antiarrítmicas e antitumorais.²⁴ A síntese de novos compostos estruturalmente similares é essencial para

desenvolver moléculas com potencial anticonvulsivante que, além de atuarem em diferentes sítios de ação, possam apresentar maior eficiência nos alvos moleculares onde já demonstram atividade.

Figura 4. Fórmula estrutural de derivados de fenitoína

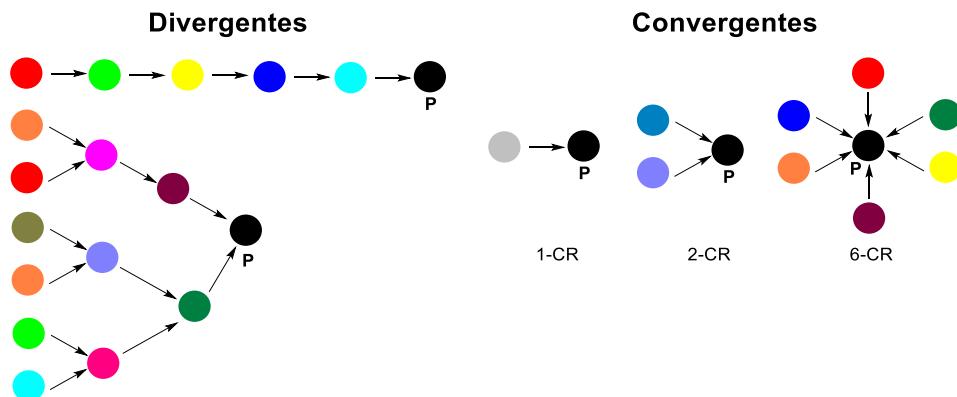


1.3. Reações Multicomponentes

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.^{25,26,27} 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.²⁸

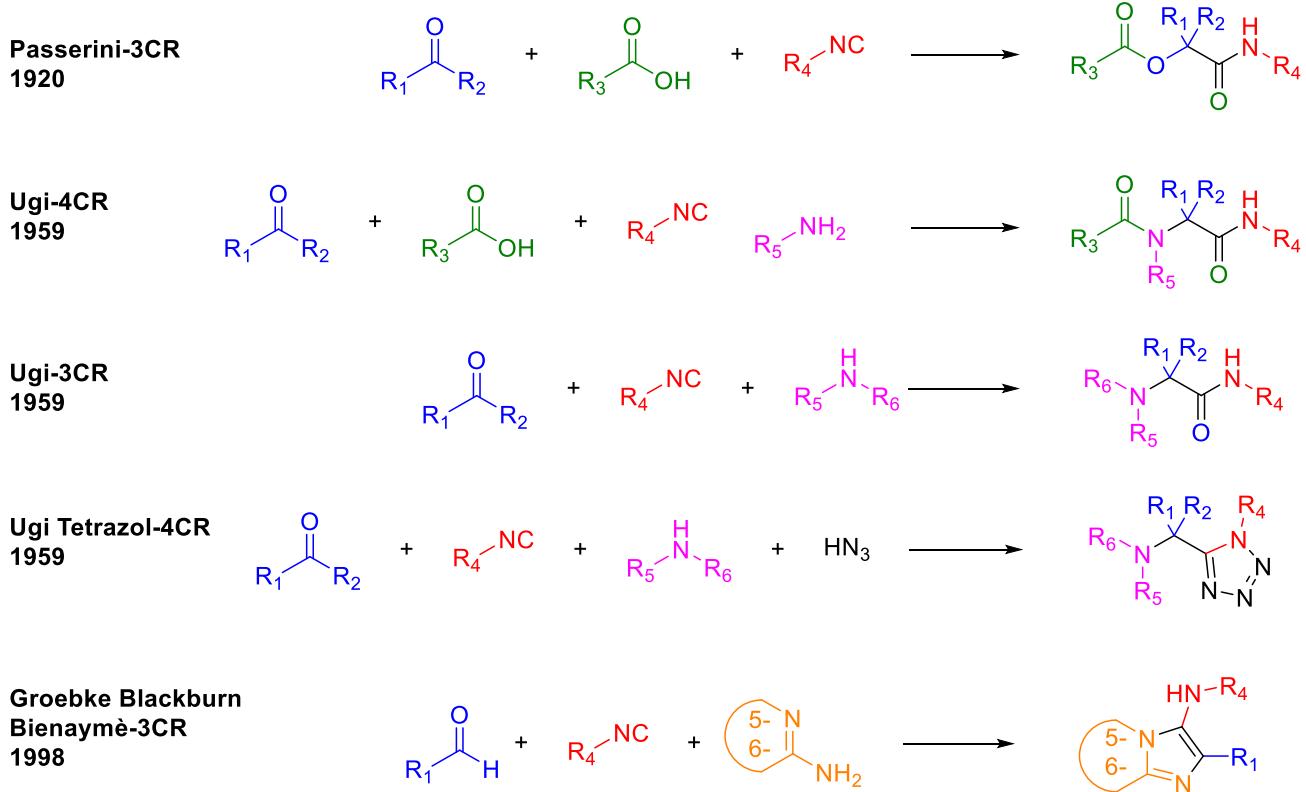
Assim como em todas as RMCs, os materiais de partida podem ser moléculas individuais diferentes ou podem ser grupos funcionais diferentes do mesmo reagente. Esse tipo de reação tem grande vantagem sobre as sínteses de compostos orgânicos complexos usuais, em que são comumente efetuadas diversas etapas a partir de muitos materiais de partida.²⁹

Esquema 3 – Exemplos de síntese de rotas divergentes e convergentes.²⁹



As reações multicomponentes baseadas em isocianeto (RMCI), como U-4CR, P-3CR, GBB-3CR e suas variações (Esquema 4) são atualmente os tipos mais populares de RMCs devido ao comportamento versátil dos isocianetos, incluindo reatividade do tipo carbênio, ânion α e radical, além da excelente economia atômica.³⁰

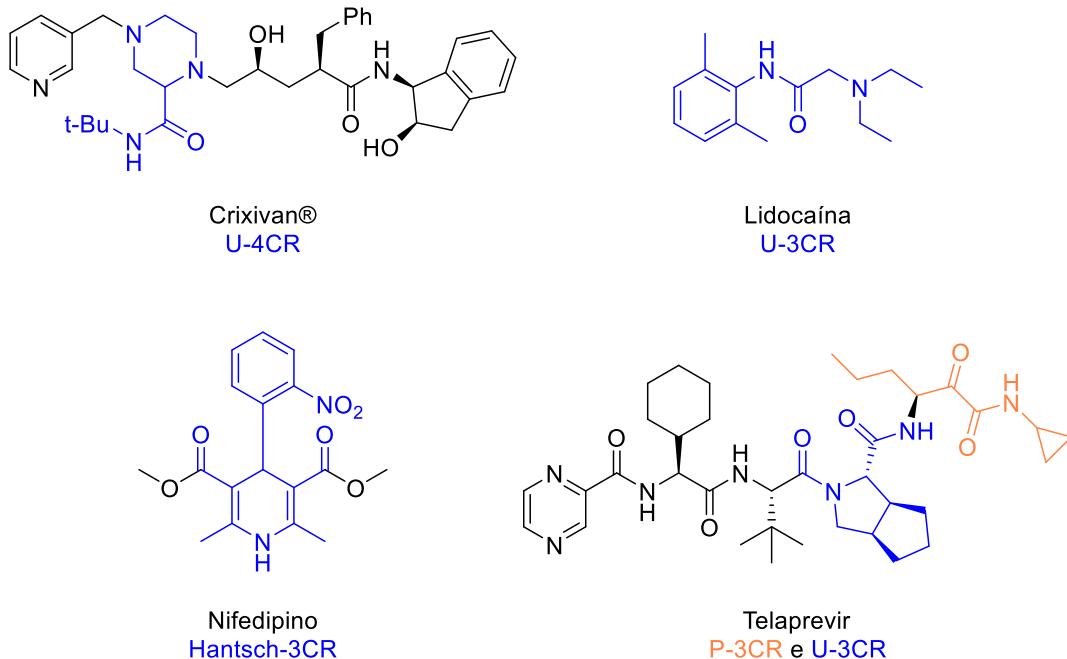
Esquema 4 - Visão geral das RMCIs mais comuns



Exemplos de fármacos no mercado e compostos líderes desenvolvidos por meio de uma abordagem RCM incluem Lidocaína (Ugi-3CR), Nifedipina (Hantzsch), Telaprevir (Passerini-3CR) e Crixivan® (Ugi-4CR) (Figura 5).³⁰

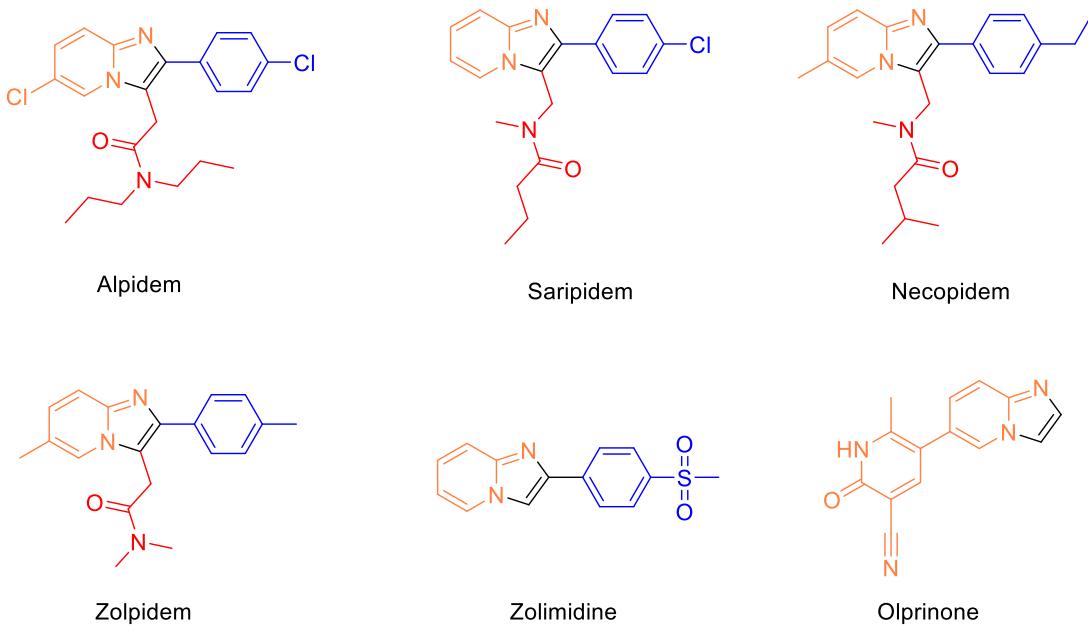
Na Figura 5, o esqueleto originado pela RMC está demarcado em azul ou laranja. O elemento central de piperazina do inibidor de protease do HIV Crixivan®³¹ foi sintetizado de forma enantiosseletiva por U-4CR; o anestésico local Lidocaína pode ser vantajosamente sintetizado em uma única etapa usando U-3CR;³² o importante fármaco cardiovascular Nifedipina, por uma Hantzsch-3CR,³³ e o complexo inibidor de protease do HCV, Telaprevir, por uma combinação de P-3CR (laranja) e U-3CR (azul).³⁴

Figura 5 - Fármacos sintetizados utilizando diferentes RMCs



Em 1998, três grupos de pesquisa diferentes, liderados por Katrin Groebke (Suíça), Christopher Blackburn (Estados Unidos) e Hugues Bienaymé (França), descreveram independentemente uma reação multicomponente envolvendo amidinas (aminoazóis), aldeídos e isocianetos para formar diferentes heterociclos à base de nitrogênio.³⁵⁻³⁷ Nas últimas duas décadas, a comunidade química presenciou muitas variações dessa reação, especialmente relacionadas ao componente aminoazol usado para acessar diferentes estruturas heterocíclicas, assim como nas condições experimentais (por exemplo, aquecimento por micro-ondas, ultrassom, etc.). Vários aspectos e aplicações importantes da chamada reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB) foram amplamente revisados em outras fontes.³⁸⁻⁴⁰ Entre todos os heterociclos à base de nitrogênio facilmente obtidos pela reação de GBB, a imidazo[1,2-a]piridina tem um papel central como esqueleto privilegiado com propriedades biológicas interessantes.⁴¹ Por exemplo, essa estrutura está presente em medicamentos de relevância comercial, como ansiolíticos (Alpidem), sedativos (Saripidem e Necopidem), hipnóticos (Zolpidem), antiúlcera (Zolimidine) e cardiotônicos (Olprinone), entre outros, ilustrados na Figura 6.⁴²

Figura 6 - Fórmulas estruturais de diferentes medicamentos derivados do núcleo imidazo[1,2-a]piridina



O desenvolvimento da reação foi iniciado por Groebke et al., publicada inicialmente como uma reação secundária da U-4CR. Ao estudar o efeito de diversos componentes amínicos, descobriu-se que aminas com uma subestrutura cílica $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}$ (2-aminoazinas ou amidinas), como 2-aminopiridina, 2-aminopirazina e 2-aminopirimidina, produziam os correspondentes 3-amino-substituídos imidazo[1,2-a]piridinas, -pirazinas e -pirimidinas, respectivamente.³⁵

No mesmo período, Blackburn et al., químicos da empresa Millennium Pharmaceuticals (EUA), publicaram seu trabalho. O valor adicional deste estudo foi o uso de triflato de escândio como catalisador ácido de Lewis. Essa descoberta complementa o trabalho de Groebke et al., que demonstraram que a presença de um ácido de Brønsted, como o ácido acético, resulta em rendimentos mais altos do que na ausência de catalisador. Essa dependência do pH decorre da necessidade de uma ativação assistida por prótons da base de Schiff para possibilitar o ataque do componente isocianeto.³⁷

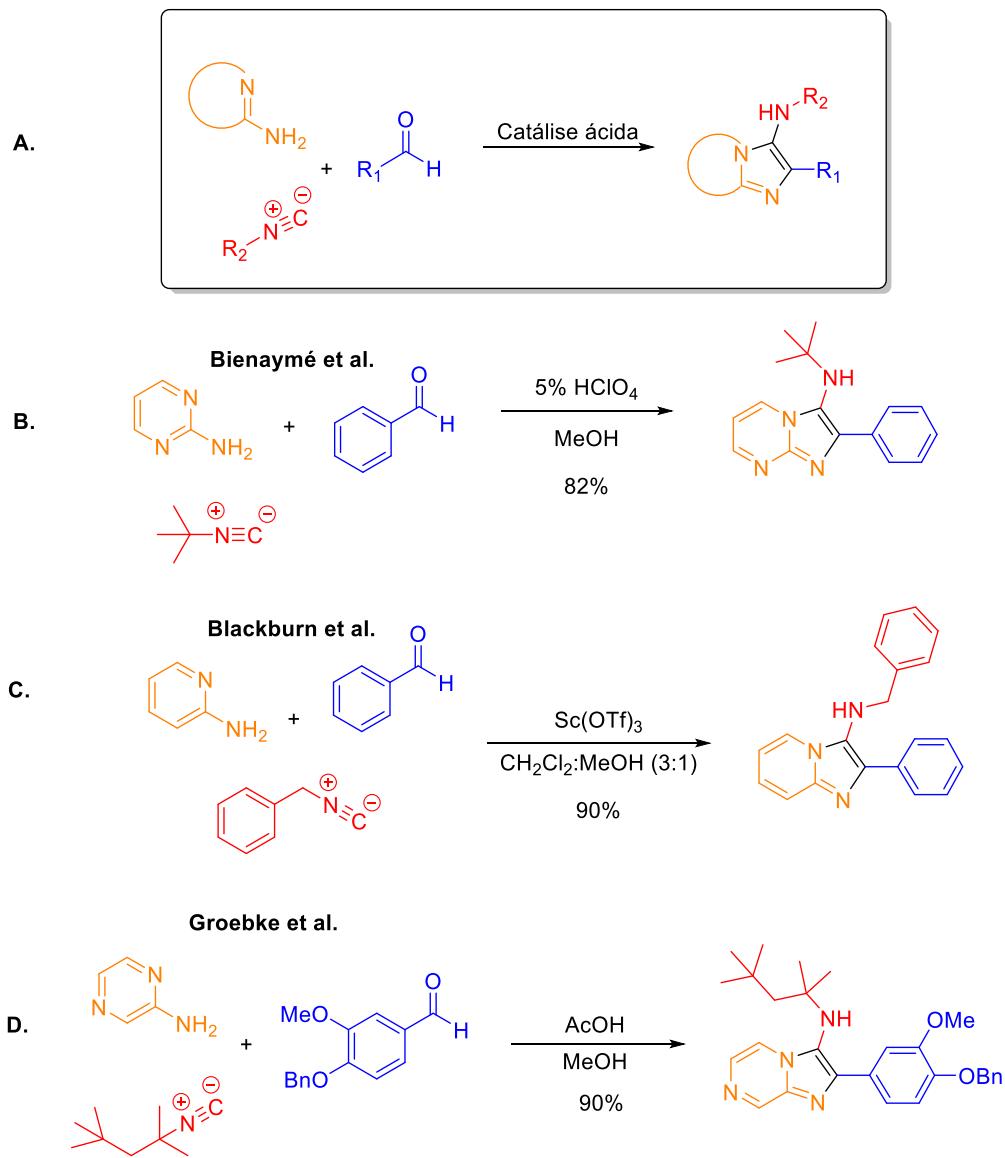
Como terceiro inventor da GBB-3CR, Bienaymé et al. (Rhône-Poulenc Technologies, França) reportaram, em busca de novas sínteses multicomponentes, uma abordagem envolvendo reagentes covalentemente ligados ou ligados por ponte e desenvolveram uma re ao de três componentes entre 2-aminopiridina ou pirimidina, aldeídos e isocianetos na pres ncia de uma quantidade catalítica de ácido perclórico em metanol (Esquema 5). Esta abordagem foi aplicada

para produzir 31 exemplos com variações nos três componentes e rendimentos entre 33 e 98%.⁴³

Devido às publicações quase simultâneas sobre a descoberta dessa reação de três componentes, esta foi posteriormente denominada reação de três componentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé, ou, de forma abreviada, GBB-3CR. Curiosamente, após sua descrição inicial, levou cerca de oito anos para que fosse observado um crescimento exponencial no número de estudos que aplicavam amplamente a metodologia GBB-3CR, o que também resultou em diversas patentes.³⁰

O Esquema 5 ilustra a descrição geral da GBB-3CR, utilizando amidinas, aldeídos e isocianetos como reagentes principais. Os subesquemas seguintes destacam variações notáveis da metodologia: B, um exemplo de Bienaymé, que utilizou 2-aminopirimidina, benzaldeído, isocianeto de *terc*-butila e ácido perclórico como catalisador, com a formação do produto confirmada por refinamento de estrutura via raios X (CCDC-101255); C, um trabalho de Blackburn et al., que introduziu o triflato de escândio como catalisador opcional; e D, uma variante de Groebke, empregando 2-aminopirazina e catalisada por ácido acético.³⁰

Esquema 5 - Descrição geral da GBB-3CR usando amidinas, aldeídos e isocianetos.^{35,36,37}

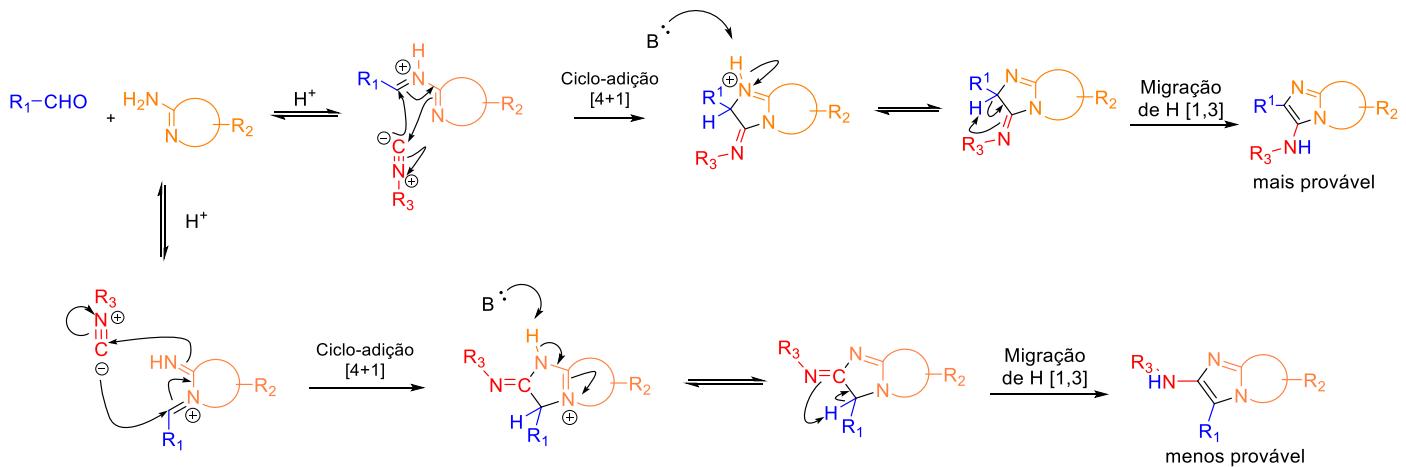


A reação GBB-3CR depende de catálise ácida, seja de Lewis ou de Br nsted, para aumentar a reatividade na formação da imina. Entre os catalisadores mais empregados estão sais de triflatos, como $\text{Sc}(\text{OTf})_3$,⁴⁴ e ácidos inorgânicos e orgânicos, como HClO_4 ,⁴⁵ ZrCl_4 ⁴⁶ e ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA),⁴⁷ que promovem a reação. No entanto, muitos desses ácidos apresentam limitações significativas, como custo elevado, riscos de oxidação, potencial explosivo e longos tempos de reação.⁴⁸

Em 1998, Bienaymé et al. propuseram um mecanismo para a reação, que envolve uma cicloadição [4+1] não-concertada entre a base de Schiff protonada (contendo o eletrófilo e o

nucleófilo) e o isocianeto, que atua como um carbenoide vinílico (Esquema 6). Após uma transferência de prótons, forma-se o 3-aminoimidazol aromático fusionado.⁴⁹ O intermediário imina é então ativado por um ácido de Lewis ou Brønsted, permitindo a cicloadição [4+1]. Em seguida, um rearranjo de hidrogênio 1,3-H leva à formação do anel de imidazo[1,2-a]pirimidina, com possibilidade de dois regioisômeros como produtos.³⁰

Esquema 6 - Mecanismo proposto para a reação de GBB-3CR,^{30,49} com adaptações.



2. OBJETIVOS

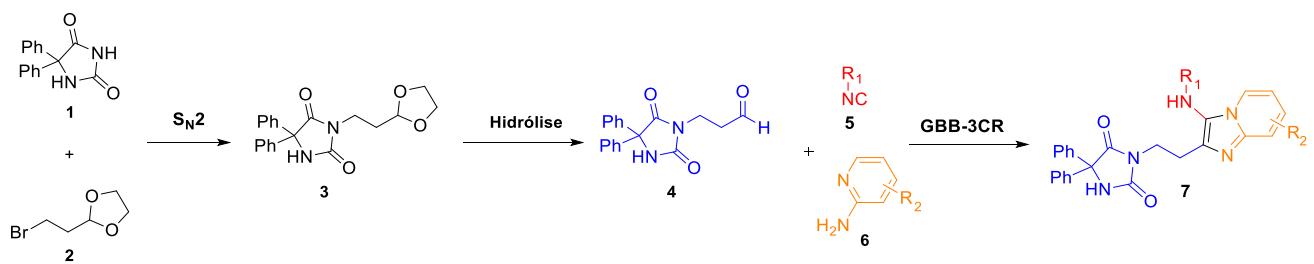
2.1. Objetivo Geral

O presente trabalho propõe a hibridização molecular do núcleo fenitoína com o sistema imidazo[1,2-a]piridina, obtido via reação multicomponente de GBB-3CR (Esquema 7). Os novos compostos sintetizados serão avaliados, em um estudo posterior, quanto às suas atividades anticonvulsivantes.

2.2. Objetivos específicos

- Síntese do composto acetal **3**, derivado da fenitoína, a partir de uma reação do tipo S_N2 .
- Hidrólise do acetal **3**, convertendo a molécula ao aldeído **4**.
- Síntese dos derivados de fenitoína **7**, contendo o núcleo fenitoína, via reação multicomponente (RMC) de GBB-3CR, utilizando o aldeído sintetizado **4** e variando os compostos isocianeto **5** e 2-aminopiridina **6**.
- Caracterização dos compostos sintetizados por RMN de 1H e ^{13}C , além de Espectrometria de Massas (alta resolução com modo de ionização positivo).

Esquema 7 - Esquema geral de síntese dos derivados imidazo[1,2-a]piridina



3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Materiais e equipamentos

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

- Fenitoína
- 2-(2-Bromoetil)-1,3-dioxolano
- DBU (1,8-Diazabiciclo [5.4.0] undec-7-eno)
- 2-aminopiridina
- 2-amino-4-cloropiridina
- 2-amino-5-cloropiridina
- Ácido 2-amino-nicotínico
- 2-Amino-3-bromopiridina
- Isocianeto de ciclohexila
- Isocianeto de *terc*-butila
- 1-bromo-2-isocianobenzeno
- Metil isocianoacetato
- Ácido fosfotungstico (HPW)
- Ácido Clorídrico (HCl)
- Ácido Sulfúrico (H₂SO₄)
- Acetonitrila (CH₃CN)
- Dimetilformamida (DMF)
- Etanol (EtOH)
- Metanol (MeOH)
- Diclorometano (CH₂Cl₂)
- Acetato de etila (AcOEt)
- Hexano
- Salmoura (solução saturada de NaCl)
- Água destilada
- Sulfato de sódio (Na₂SO₄)

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.⁵⁰

As reações em micro-ondas foram realizadas em um equipamento Biotage® Initiator+, utilizando viais selados de 0,5 – 20 mL, aquecimento por campo dinamicamente ajustado, detecção de temperatura por sensor IR, resfriamento por ar pressurizado e agitação magnética. Os espectros de RMN foram feitos em um espetrômetro Bruker Avance 600 (RMN ¹H, 600 MHz, e RMN ¹³C, 151 MHz) a 25 °C com tetrametilsilano (TMS) como referência para clorofórmio deuterado (CDCl₃) e dimetilssulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) como solventes. Os espectros de EMAR-ESI foram adquiridos em um Triple Tof 5600 Sciex por análise de injeção de fluxo, usando um

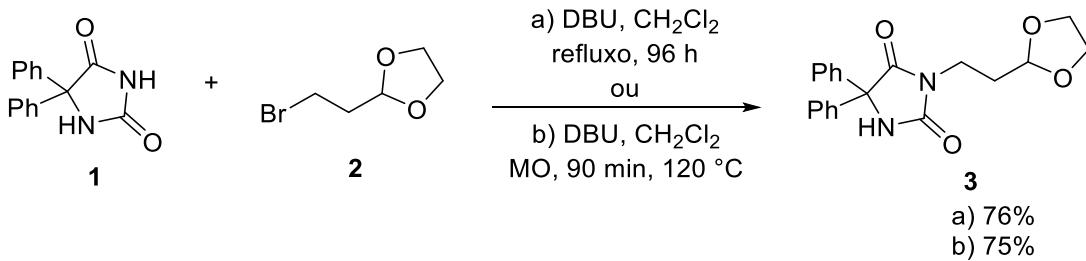
cromatógrafo Eksigent UltraLC 100 Sciex, definido para uma taxa de fluxo de 0,3 mL/min. Uma fonte de íons DuoSpray (ESI) foi usada, e os espectros de massas foram adquiridos em modo positivo, empregando calibração externa, na faixa de 50 - 1000 Da e 0,1% (v/v) de ácido fórmico em acetonitrila como solvente.

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 fosfomolibídico 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 uma mistura de acetato de etila em hexano como eluente. Os pontos de fusão foram determinados em capilar utilizando o equipamento LOGEN Scientific (LS III Plus), sem correção.

3.2 Procedimentos experimentais

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

Esquema 8 - Síntese do acetal 3

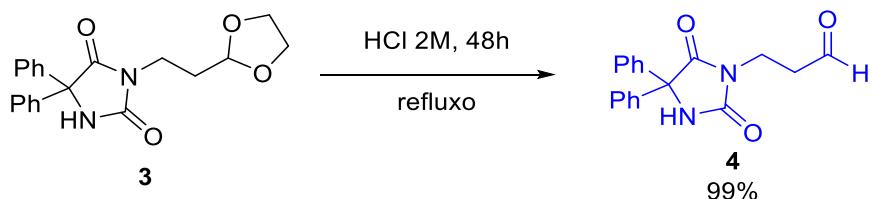


Para a alquilação do composto **1**, a fenitoína (0,828 g; 3,28 mmol) foi adicionada a 6 mL de CH_2Cl_2 em um balão de fundo redondo. Sob agitação, DBU (0,499 mL; 3,28 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano **2** (0,423 mL; 3,608 mmol) foi adicionado, e a reação foi submetida a refluxo por 96 h. O solvente foi removido por rotaevaporação, e o produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1), fornecendo 0,872 g do composto **3** (rendimento de 76%) como um sólido branco (P.F.: 158 – 160 °C).

Alternadamente, para reação em MO: fenitoína **1** (0,126 g, 0,50 mmol) foi adicionada a 1,5 mL de CH_2Cl_2 em um tubo de MO. Sob agitação, DBU (0,761 mL, 0,50 mmol) foi adicionado gota a gota, e a mistura foi mantida à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano **2** (0,059 mL; 0,55 mmol) foi adicionado, e a reação foi submetida à irradiação de MO por 90 min, a 120 °C. O solvente foi removido por rotaevaporação, e o produto bruto foi purificado por recristalização em uma mistura de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:1), fornecendo 0,132 g do composto **3** (rendimento de 75%) como um sólido branco.

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

Esquema 9 - Hidrólise do composto **3**



O acetal **3** (0,856 g; 2,42 mmol) foi submetido à hidrólise em 12 mL de HCl 2 M sob refluxo por 48 h. Após o término da reação, a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x 15 mL), lavada com salmoura (15 mL), seca com Na_2SO_4 e rotaevaporada a vácuo. O aldeído **4** foi obtido como um sólido branco em 90% de rendimento bruto (0,677 g; P.F.: 148 – 151 °C), e utilizado diretamente nas etapas subsequentes sem purificação adicional.

3.2.3 Aplicação do aldeído **4** nas RMCs de GBB-3CR

Para a síntese de oito derivados imidazo[1,2-a]piridina, variando os componentes isocianeto **5** e 2-aminopiridina **6** (Esquema 10), foram utilizadas diferentes metodologias descritas nos itens abaixo.

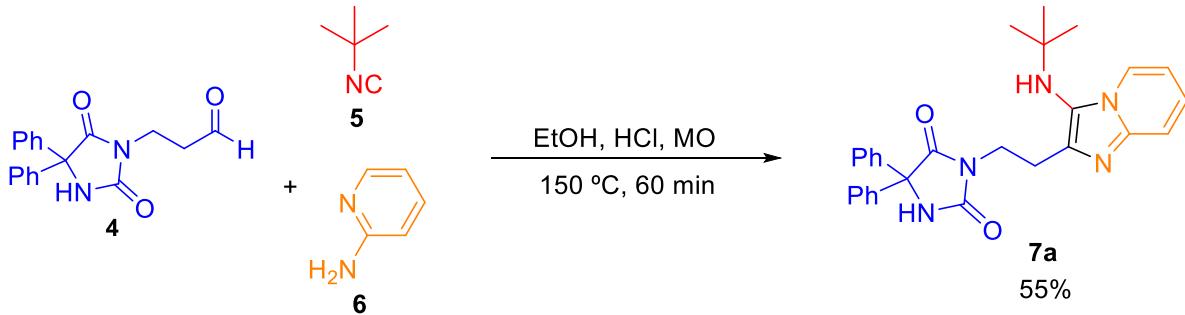
Esquema 10 - Síntese geral dos compostos 7



3.2.3.1 — Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto 7a

Para a síntese do composto **7a**, foi utilizada a seguinte metodologia: Em um tubo de MO, o aldeído **4** (0,110 g, 0,35 mmol) foi adicionado, seguido de 0,7 mL de EtOH, 2-aminopiridina (0,034 g, 0,35 mmol), 10 μ L de HCl (5M) e isocianeto de *terc*-butila (40 μ L, 0,35 mmol), respectivamente. O meio reacional foi submetido à irradiação de MO por 60 min, a 150 °C. Em seguida, o produto foi purificado por coluna cromatográfica, fornecendo um rendimento de 55% (0,091 g) de um sólido branco (P.F.: 220 – 222°C) conforme ilustrado no Esquema 11.

Esquema 11 - Síntese do composto 7a

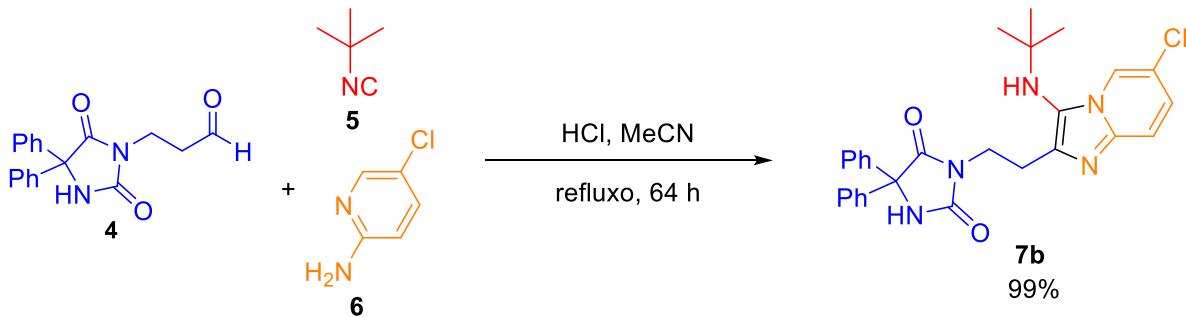


3.2.3.2 — Aplicação do aldeído 4 nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto 7b

Para a síntese de um novo derivado de imidazo[1,2-a]piridina, o aldeído **4** (0,173 g, 0,56 mmol) foi dissolvido em 2 mL de acetonitrila em um balão de fundo redondo. Em seguida, foram adicionados sequencialmente, 2-amino-5-cloropiridina (0,033 g, 0,25 mmol), 10 μ L de HCl 5 M e isocianeto de *terc*-butila (28 μ L, 0,25 mmol). A mistura reacional foi mantida sob refluxo por 64

h. Após esse período, o produto foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se o composto **7b** (0,121 g) com rendimento quantitativo, na forma de um sólido branco (P.F.: 226 – 228 °C), conforme ilustrado no Esquema 12.

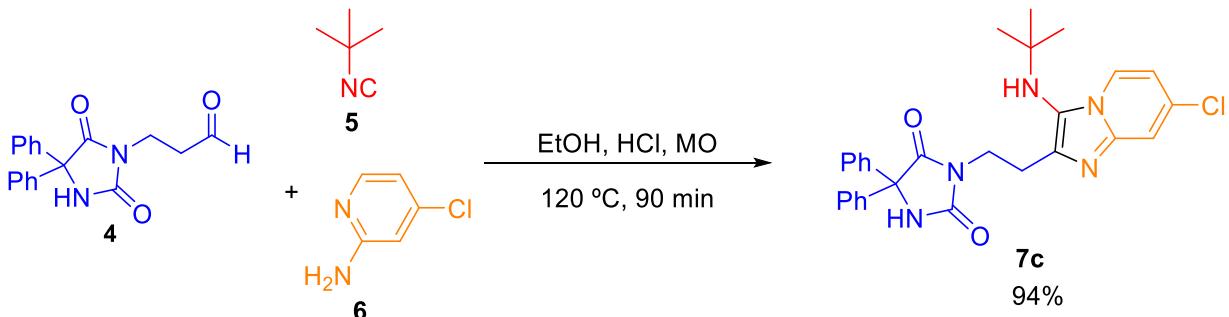
Esquema 12 - Síntese do composto **7b**



3.2.3.3 — Aplicação do aldeído **4** nas RMCs de GBB-3CR: síntese do composto **7c**

Prosseguindo com a síntese de um novo produto da GBB-3CR, conforme Esquema 13, o seguinte procedimento foi realizado: em um tubo de MO, o aldeído **4** (0,154 g, 0,50 mmol) foi adicionado, seguido de 0,5 mL de EtOH, 2-amino-4-cloropiridina (0,033 g, 0,25 mmol), 10 µL de HCl 5M, e isocianeto de *terc*-butila (29 µL, 0,25 mmol). O meio reacional foi submetido à irradiação de MO por 90 min. Em seguida, o produto foi isolado por coluna cromatográfica, fornecendo um rendimento de 94% (0,057 g) como um sólido branco de **7c** (P.F.: 226 – 228 °C).

Esquema 13 - Síntese do composto **7c**



Diante do desempenho superior da síntese do composto **7c** (Esquema 13), que, entre as três rotas anteriores avaliadas, combinou alto rendimento e baixo tempo de reação, os cinco análogos

subsequentes foram obtidos aplicando-se o mesmo conjunto de condições reacionais e, posteriormente, isolados por recristalização em MeOH (Esquema 14 e Tabela 1).

Esquema 14 - Síntese dos compostos 7d - 7h

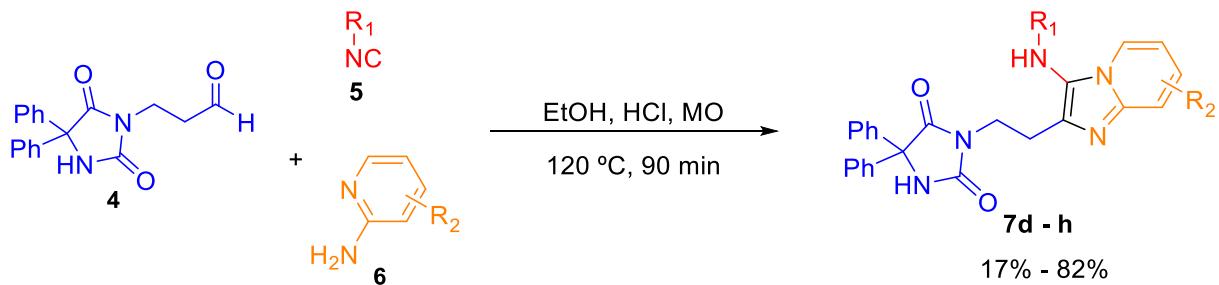
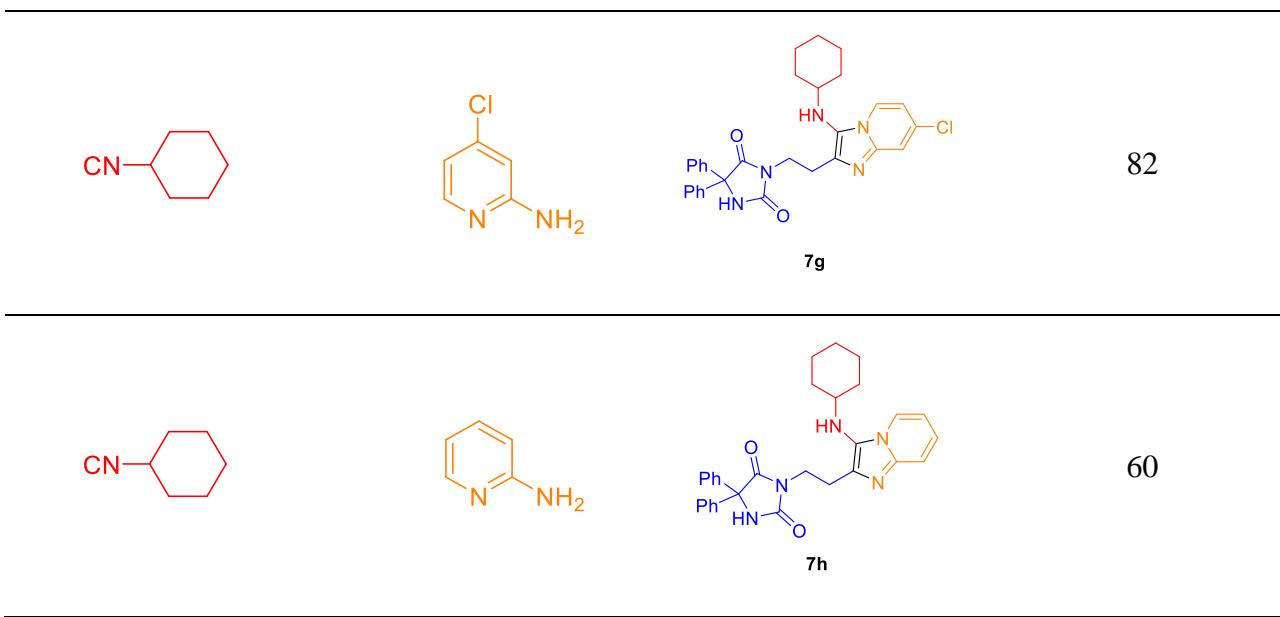


Tabela 1 - Síntese dos compostos **7d - 7h**

Isocianeto	2-aminopiridina	Produto GBB-3CR	Rendimento (%)
			61
			71
			17



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de transformar o núcleo reacional disponível para uma das RMCI (preferencialmente a GBB-3CR), 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 15). Desta forma, as reações foram realizadas, no geral, com uma moderada eficiência, em 76% de rendimento máximo (0,87 g) (Tabela 2), com aparência do produto **3** de um sólido branco.

Esquema 15 - Síntese do componente acetal **3** a partir da fenitoína **1**

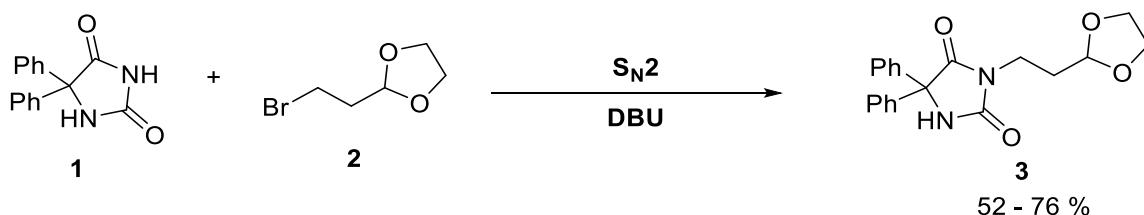


Tabela 2 – Otimização da síntese do composto **3**

Entrada	T (°C)	t (h)	Aquecimento	Solvente	Rend. (%)
1	40	41	Refluxo	CH ₂ Cl ₂	55
2	40	72	Refluxo	CH ₂ Cl ₂	57
3	40	96	Refluxo	CH ₂ Cl ₂	76
4	100	40 min	MO	CH ₂ Cl ₂	58
5	100	1	MO	CH ₂ Cl ₂	62
6	100	1,5	MO	CH ₂ Cl ₂	65
7	100	1,5	MO	(CH ₃) ₂ CO	52
8	120	1,5	MO	CH ₂ Cl ₂	75
9	120	24	Banho de óleo	DMSO	-

Um aspecto curioso observado na otimização desta etapa foi o desempenho superior do CH_2Cl_2 como solvente. Apesar de solventes polares apróticos, como acetona e DMSO, serem tipicamente preferidos para reações $\text{S}_{\text{N}}2$, o CH_2Cl_2 mostrou-se notavelmente mais eficiente.

Conforme os dados da Tabela 2, os rendimentos mais elevados (75–76%) foram obtidos sob duas condições distintas: aquecimento por micro-ondas a 120 °C por 90 minutos em CH_2Cl_2 , ou sob refluxo por 96 h no mesmo solvente. Esse comportamento sugere uma relação de compensação entre temperatura e tempo de reação para a obtenção de rendimentos satisfatórios. Condições intermediárias, como 100 °C em MO por 40 a 90 minutos, resultaram em rendimentos moderados (59 – 62%), reforçando a influência do tempo mesmo em temperaturas elevadas.

A reatividade seletiva da fenitoína (**1**), que possui dois grupos NH mas apenas um sofre alquilação, é explicada por fatores eletrônicos e estéricos. O NH do grupo imida, localizado entre duas carbonilas, é estabilizado por efeitos eletrônicos após a desprotonação pela base DBU. Em contraste, o outro grupo NH possui apenas uma carbonila adjacente e está cercado por grupos fenila volumosos, cujo impedimento estérico dificulta a ação da base e o subsequente ataque nucleofílico, direcionando a reação preferencialmente para o primeiro sítio.

Analizando o espectro de RMN de ^1H do produto (Figura 7), este apresentou sinais consistentes com a estrutura do composto de interesse **3**, confirmando sua obtenção bem-sucedida. O espectro apresenta um triplôto em 3,56 ppm ($J = 6,9$ Hz), que corresponde aos hidrogênios do grupo NCH_2 . Esse sinal acopla com um triplo duploto em 1,88 ppm ($J = 6,9$ Hz, 4,4 Hz), atribuído ao único CH_2 não vizinho a um heteroátomo. Outro acoplamento importante ocorre entre esse grupo CH_2 e o hidrogênio do grupo $(\text{O})_2\text{CH}$ (4,79 ppm), com um valor de $J = 4,4$ Hz. Nota-se também que os hidrogênios do grupo acetal (3,76 – 3,66 ppm) são diastereotópicos com um sistema de spins a,a' e b,b'. Estas e demais atribuições estão descritas na Tabela 3.

Para o espectro de RMN de ^{13}C do produto **3** (Figura 8), confirma-se sua formação com a presença da nova ligação C-N em 34,1 ppm, assim como os sinais característicos de C-O de um acetal cíclico (102,3 e 64,7 ppm). Estas e demais atribuições encontram-se na Tabela 4. Também foi realizado um espectro de massas que condiz com a massa do produto **3** esperado ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4^+$), dado que a razão m/z calculada corresponde a 353,1496, enquanto o detectado foi de 353,1501, conforme a Figura 9.

Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **3**

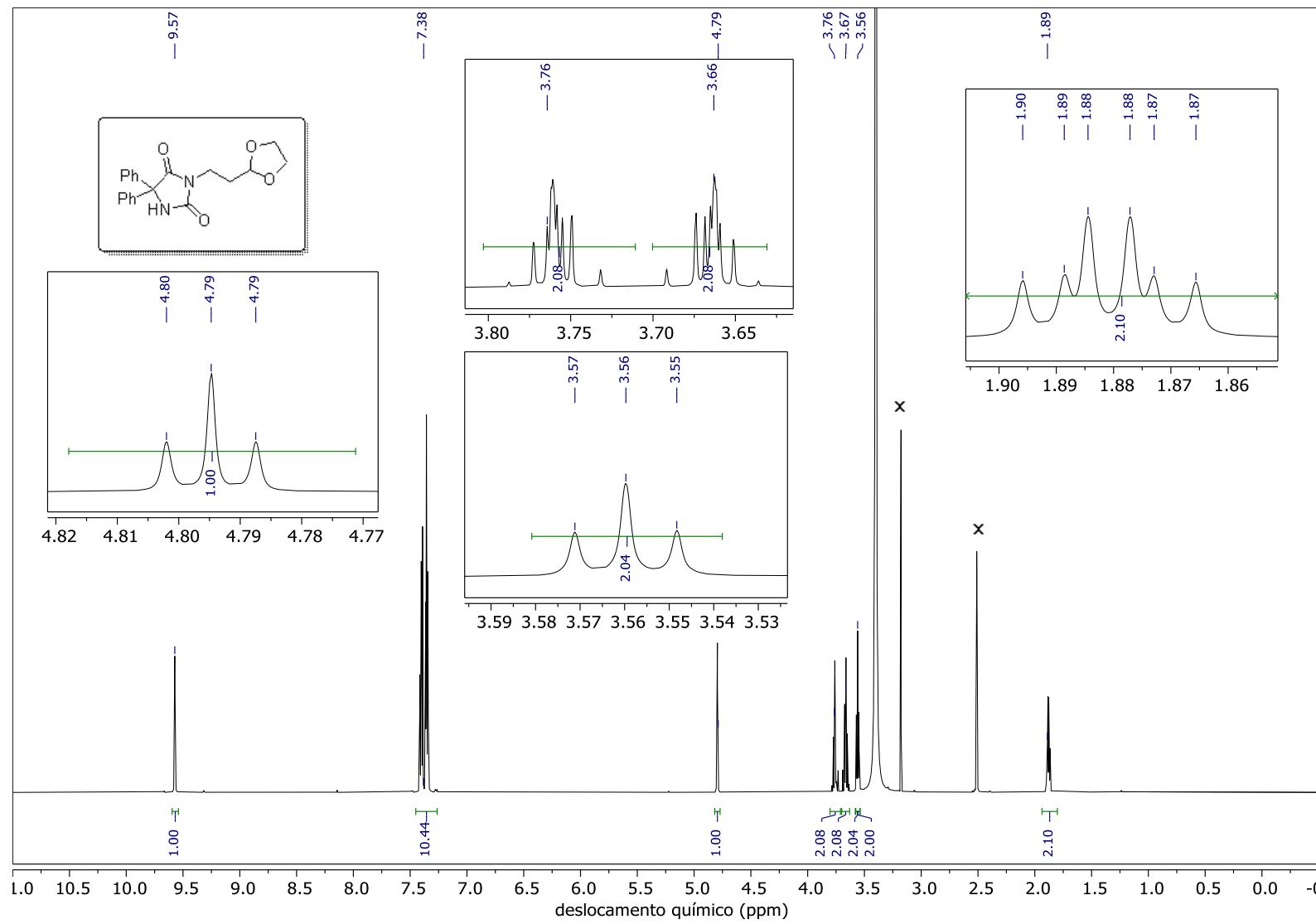


Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto 3

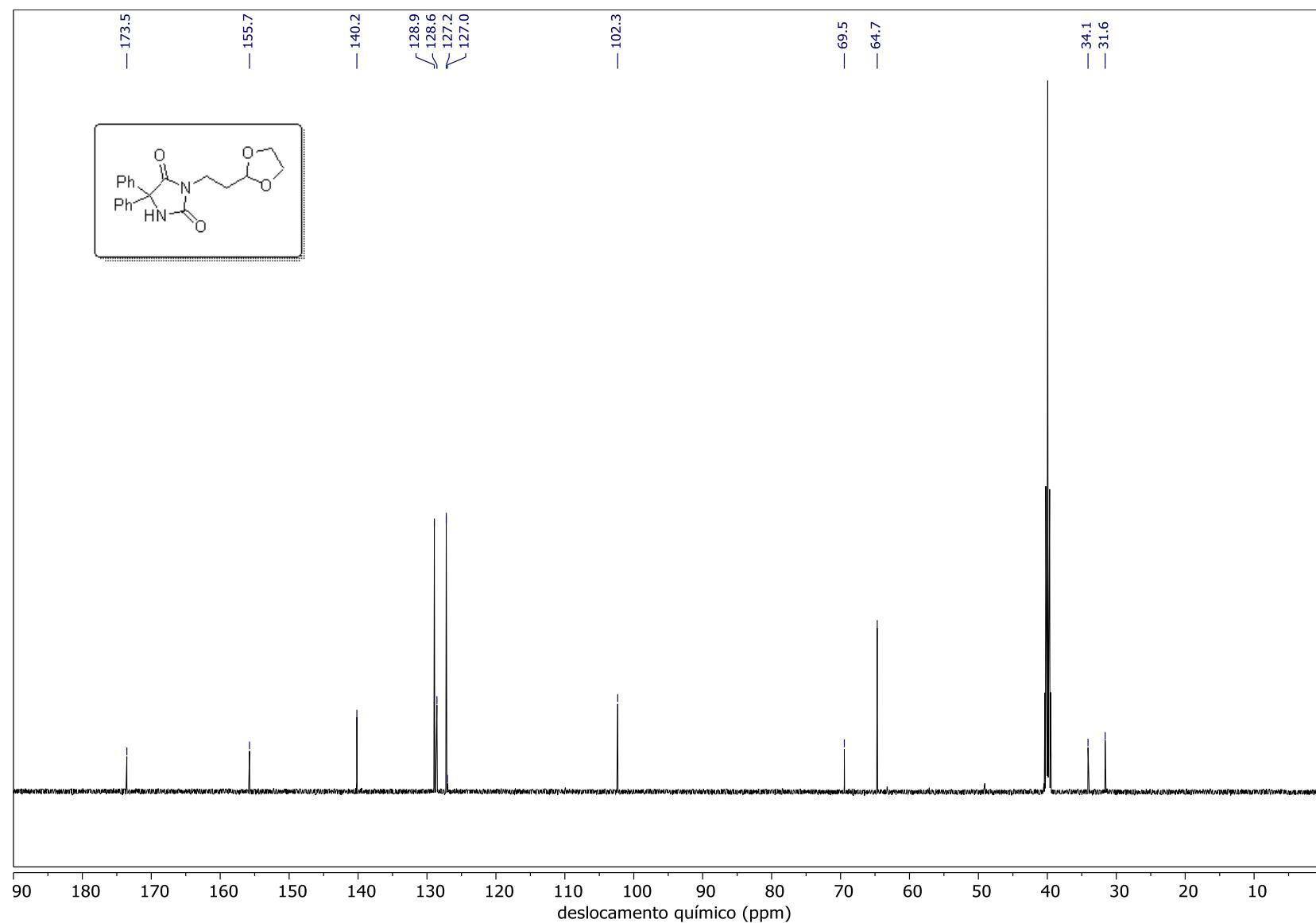


Figura 9. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 3

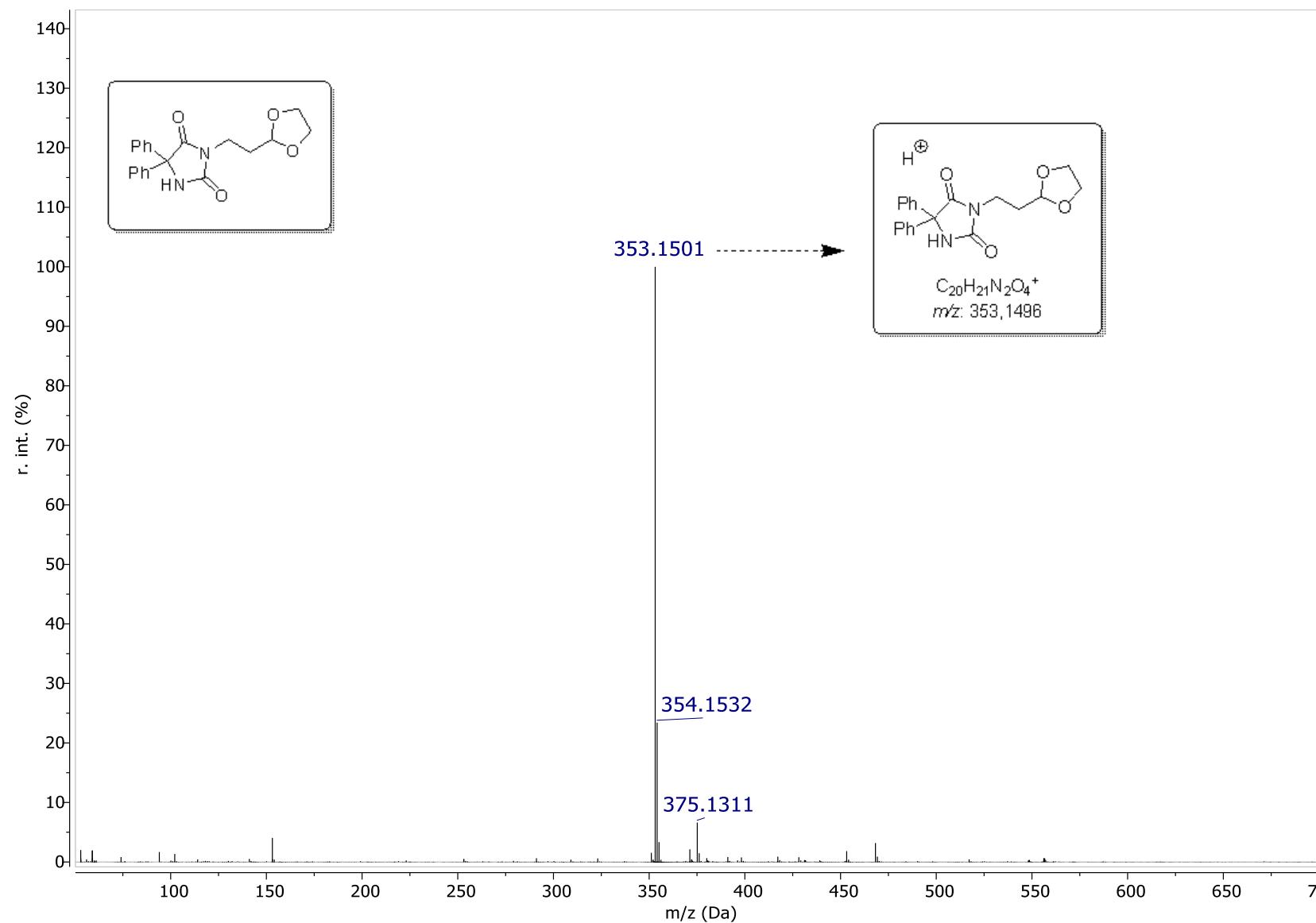


Tabela 3 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto 3.

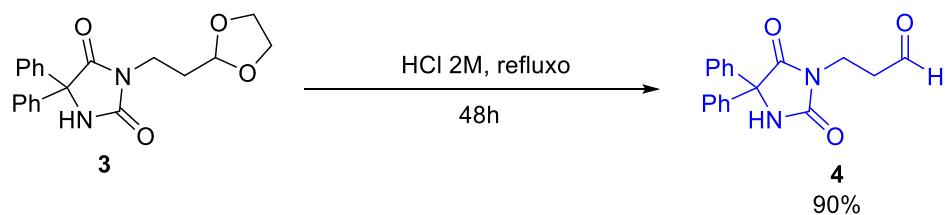
Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), nº de H	Atribuição
2	9,57 (s, 1H)	NH
14-16 , 14' -16'	7,45–7,30 (m, 10H)	ArH
10	4,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$(\text{O})_2\text{CH}$
12	3,79–3,72 (m, 2H)	OCH_2
12'	3,70–3,63 (m, 2H)	OCH_2
8	3,56 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	NCH_2
9	1,88 (td, $J = 6,9, 4,4$ Hz, 2H)	CH_2

Tabela 4 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto 3.

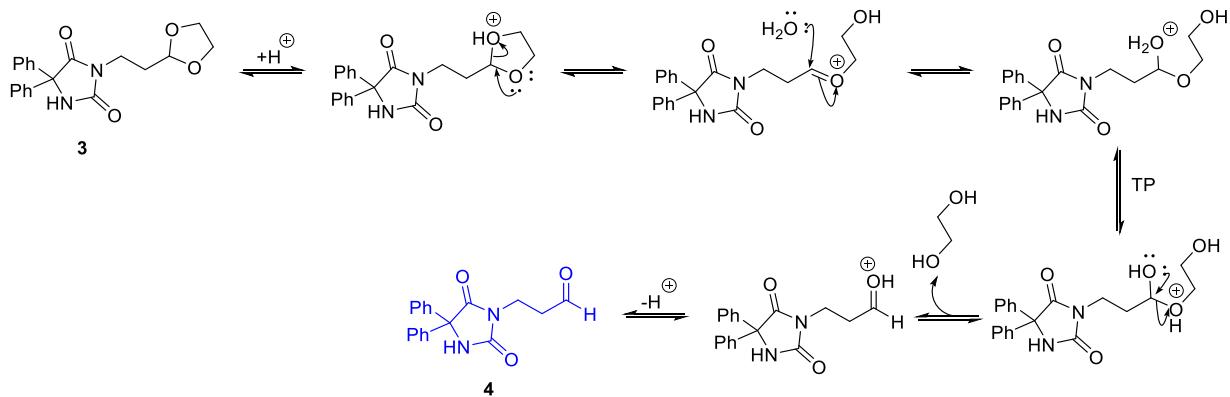
Núcleo	^{13}C δ (ppm)	Atribuição
5	173,5	$\text{C}=\text{O}$
3	155,7	$\text{C}=\text{O}$
13, 16 – 13' 16'	140,2–127,0	ArC
10	102,3	$\text{C}-\text{O}$
1	69,5	$\text{C}-\text{Ph}$
12, 12'	64,7	$\text{C}-\text{O}$
8	34,1	NCH_2
9	31,6	CH_2

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 **4** em 90% de rendimento, como um sólido branco, conforme Esquema 16, e mecanismo ilustrado no Esquema 17.

Esquema 16 - Hidrólise do composto **3** por HCl



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



Outras tentativas de hidrólise foram realizadas, porém sem eficiência, ilustradas a seguir na Tabela 5.

Tabela 5 - Condições de hidrólise testadas para o composto **3**

T (°C)	Aquecimento	T (h)	Ácido	Solvente	Rend. (%)
82	Refluxo	48	Resina Sulfônica Amberlyst	MeCN	-
56	Refluxo	18	Resina Sulfônica Amberlyst	(CH ₃) ₂ CO	-
116	MO	45 min	HCl	(CH ₃) ₂ CO	-
t.a.	-	96	HCl	(CH ₃) ₂ CO	-

t.a.	-	7 d	HCl	(CH ₃) ₂ CO	-
160	MO	45 min	HCl	EtOH	-
100	Refluxo	48	HCl	H ₂ O	90

A ausência de reação observada nos experimentos de hidrólise que utilizaram acetona como solvente, sob condições ácidas, sugere a ocorrência de reações laterais que podem consumir o produto de interesse, o aldeído. Essa hipótese é corroborada pela aparência do meio reacional, que apresentava um líquido viscoso e de coloração muito escura, consistente com a formação de produtos de decomposição ou polimerização.

Quanto à ausência de conversão com a resina sulfônica Amberlyst em acetonitrila ou acetona, esta pode ser atribuída principalmente à natureza sólida do catalisador, que restringe a difusão dos reagentes até os sítios ácidos, tornando o processo mais lento em comparação com ácidos em meio homogêneo. Adicionalmente, é plausível que o bloqueio dos poros por impurezas tenha comprometido ainda mais a eficiência catalítica.

No caso do etanol, a ausência de conversão pode ser atribuída a uma reação lateral: em meio ácido, o solvente pode reagir com o aldeído formado, convertendo-o em um acetal. Esse derivado pode não reverter facilmente ao aldeído durante a purificação, impedindo o isolamento do produto.

Para caracterização e avaliação da pureza do composto **4**, foi feita a análise de seu espectro de RMN de ¹H (Figura 10). O principal sinal que indica a eficiência da reação de hidrólise é a presença do singuleto em 9,78 ppm, característico de um hidrogênio de aldeído (-CHO). Outro fator importante é a ausência dos dois grupos CH₂ anteriormente presentes no acetal cílico em torno de 3,7 ppm. As demais atribuições do composto **4** estão resumidas na Tabela 6.

No espectro de RMN de ¹³C do composto **4** (Figura 11), um dos principais sinais que indicam a eficiência da hidrólise aparece em 199,1 ppm, característico de um carbono de aldeído (-CHO) (Figura 11 e Tabela 7). O EMAR também trouxe a confirmação da reação de hidrólise, ao apresentar a razão massa/carga *m/z* do produto **4** esperado (C₁₈H₁₇N₂O₃⁺), dado que a razão *m/z* calculada corresponde a 309,1234, enquanto o detectado foi de 309,1248, conforme a Figura 12.

Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 4

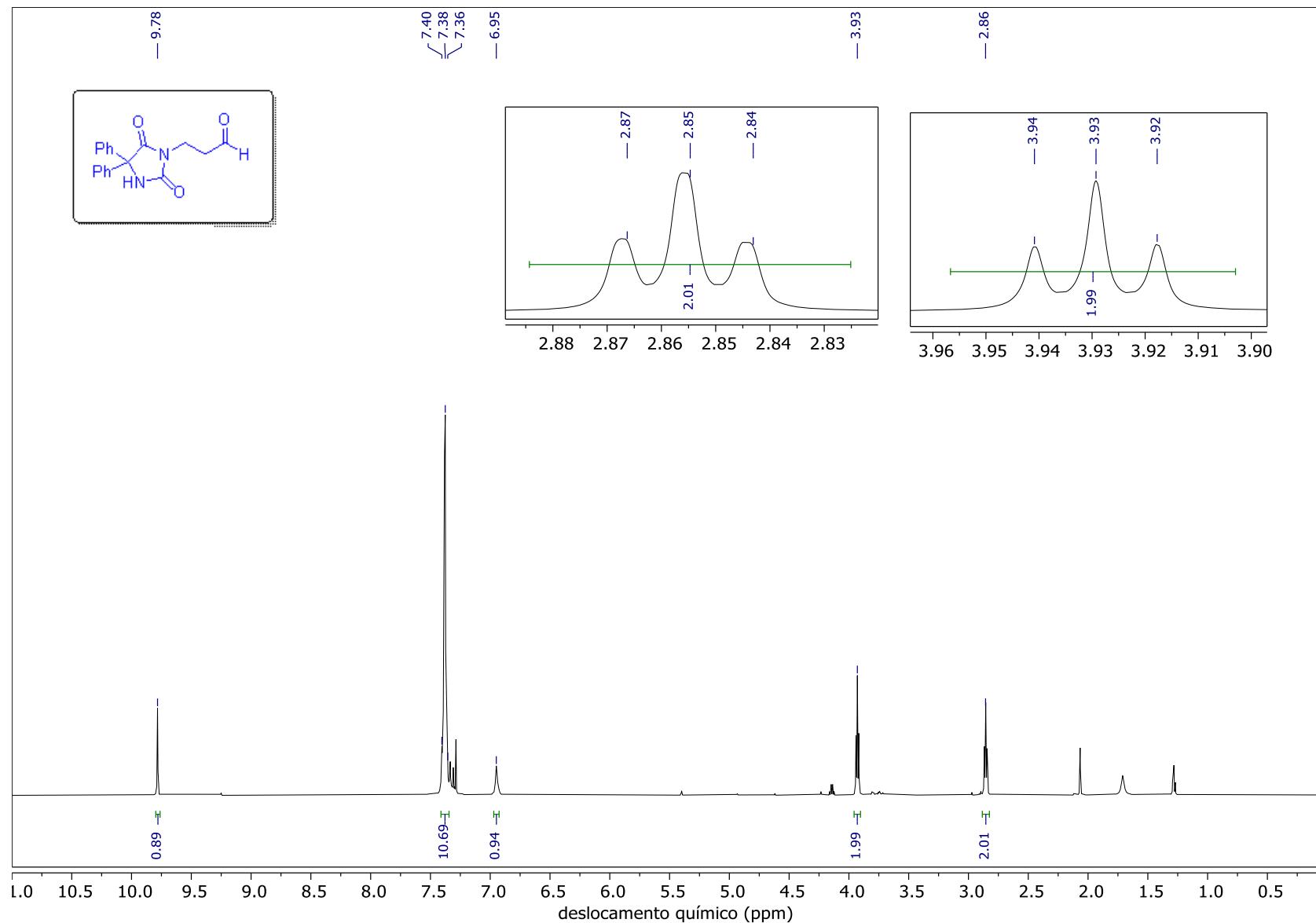


Figura 11. Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 4

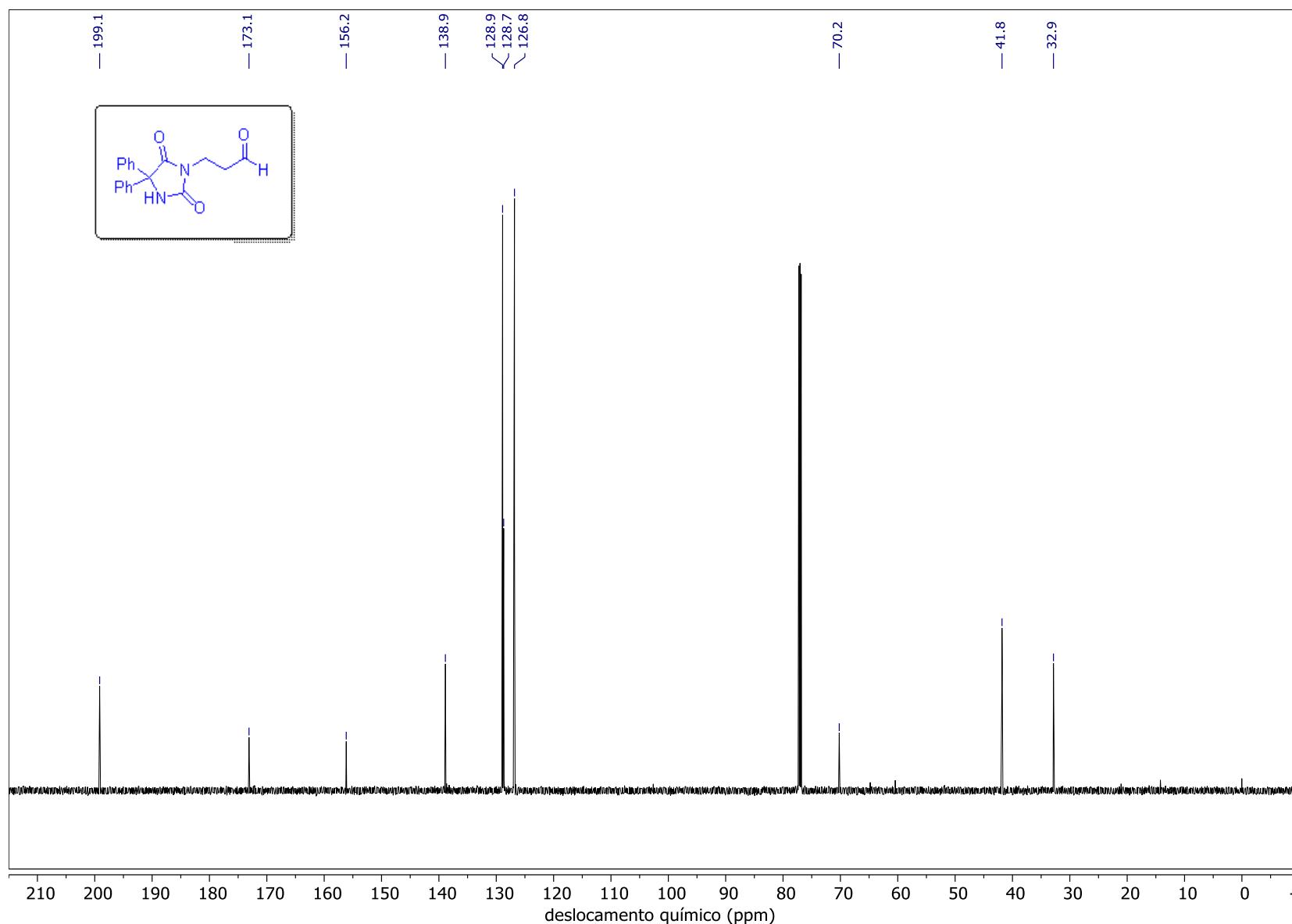


Figura 12. EMAR (ESI-QTOF) para o composto 4

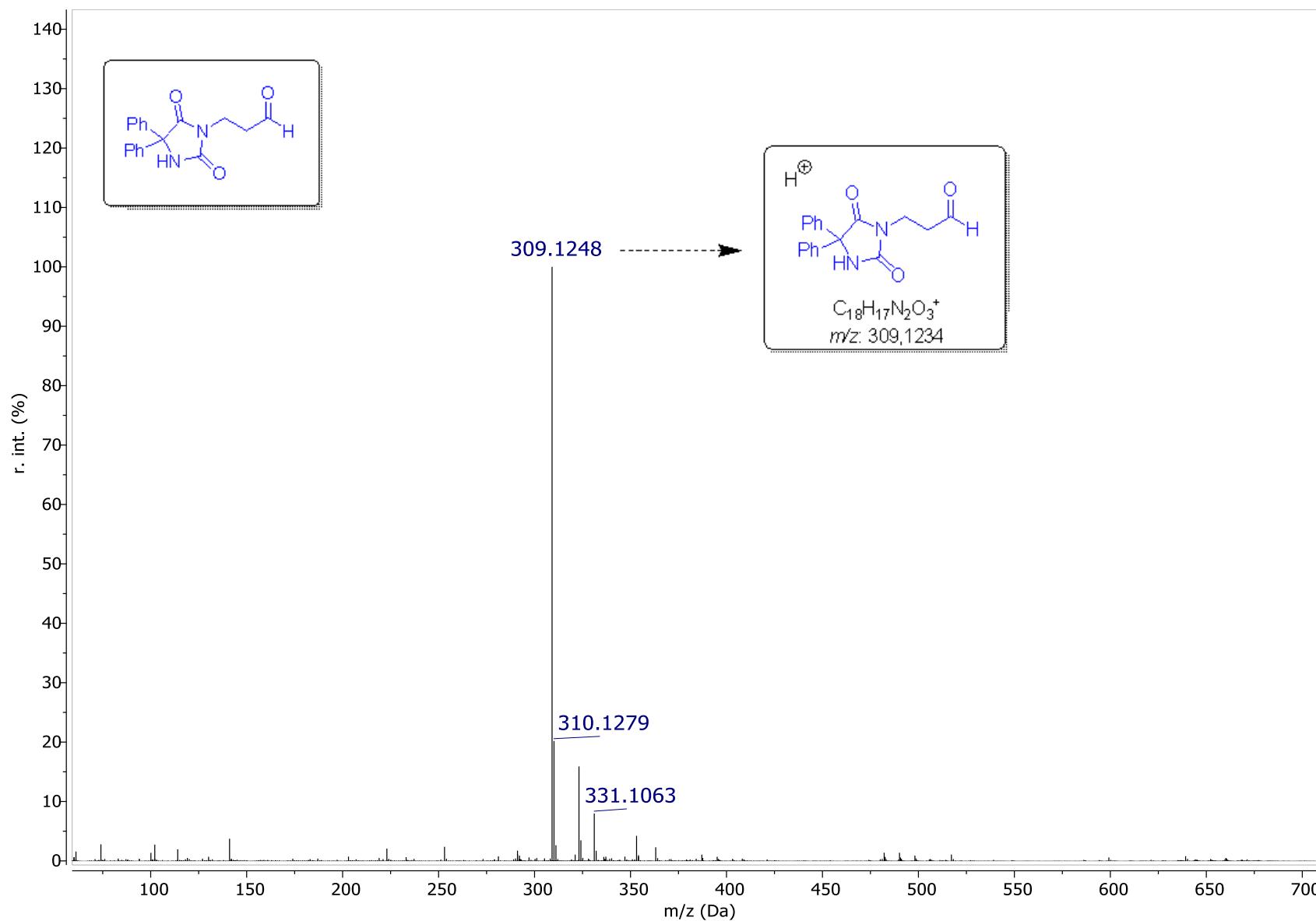


Tabela 6: Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **4**.

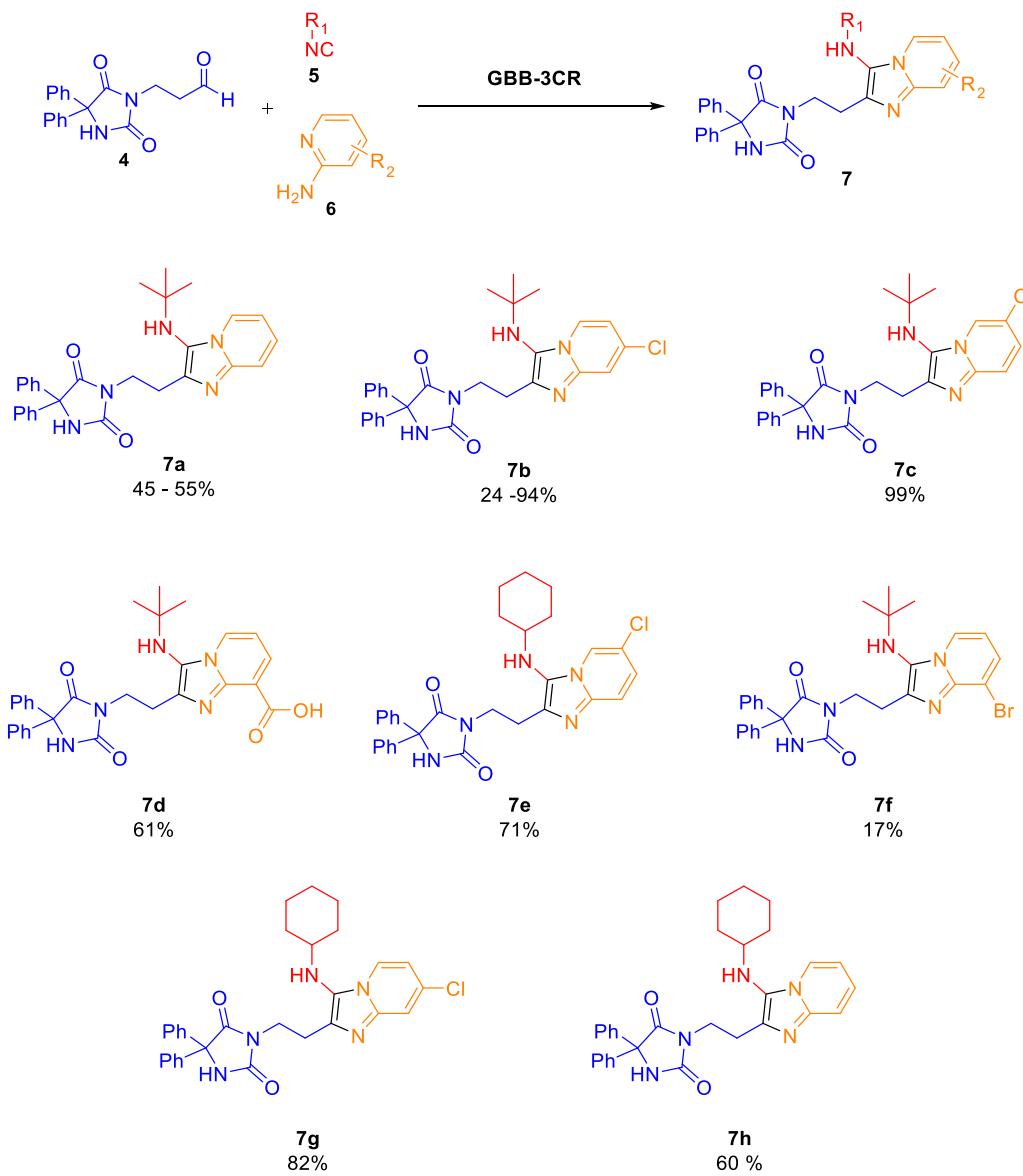
Núcleo	$^1\text{H} \delta$ (ppm), mult, J (Hz), nº de H	Atribuição
11	9,78 (s, 1H)	CHO
14-18, 14'-18'	7,40–7,36 (m, 10H)	ArH
2	6,95 (s, 1H)	NH
8	3,93 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	NCH ₂
9	2,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H)	CH ₂

Tabela 7: Dados do espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) para o composto **4**.

Núcleo	$^{13}\text{C} \delta$ (ppm)	Atribuição
10	199,1	CHO
5	173,1	C=O
3	156,2	C=O
13	138,9	ArC ₀
14-18, 14'-18'	128,9–126,8	ArC
1	70,2	CNH
8	41,8	NCH ₂
9	32,9	CH ₂

Após a síntese, o aldeído **4** foi utilizado diretamente em reações de GBB-3CR sem etapas adicionais de purificação. Foram empregadas como aminopiridinas os compostos **6a** – **6e**: 2-aminopiridina (**6a**), 2-amino-4-cloropiridina (**6b**), 2-amino-5-cloropiridina (**6c**), ácido 2-amino-nicotínico (**6d**) e 2-amino-3-bromopiridina (**6e**). Como isocianetos, utilizaram-se isocianeto de *terc*-butila (**5a**) e isocianeto de ciclohexila (**5b**), selecionados em função de sua maior disponibilidade no laboratório. Os produtos obtidos nesta etapa encontram-se representados no Esquema 18.

Esquema 18 - Síntese dos derivados imidazo[1,2-a]piridina (RG = Rendimento Global).

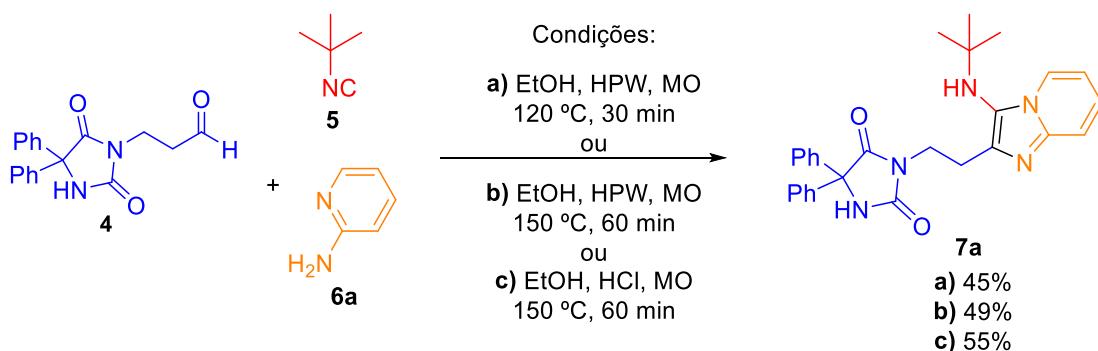


Para a primeira síntese, conforme descrito no Esquema 19 a seguir, foi utilizada uma metodologia com HPW como agente ácido inorgânico, descrito na literatura como uma boa eficiência reacional,⁴⁸ porém fornecendo um rendimento de 45%.

Com o objetivo de aumentar o rendimento anterior, as condições reacionais foram otimizadas mediante o aumento do tempo (de 30 para 60 min) e da temperatura (de 120 °C para 150 °C), mantendo-se o HPW como catalisador. Essa modificação resultou em um rendimento ligeiramente superior de 49%.

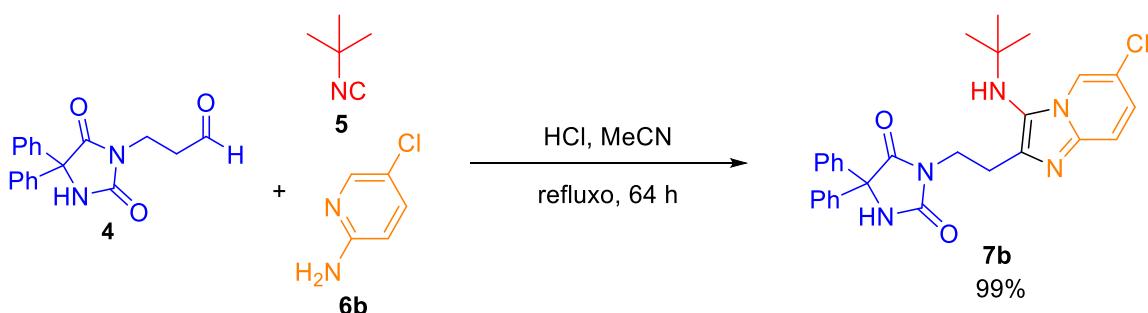
Posteriormente, substituiu-se o catalisador por HCl, mantendo-se as condições de 60 min e 150 °C. Essa alteração permitiu alcançar um rendimento de 55% (0,091 g) de um sólido branco (P.F.: 220 – 222°C), representando uma melhora em relação às condições anteriores.

Esquema 19 – Comparação das sínteses do composto **7a**



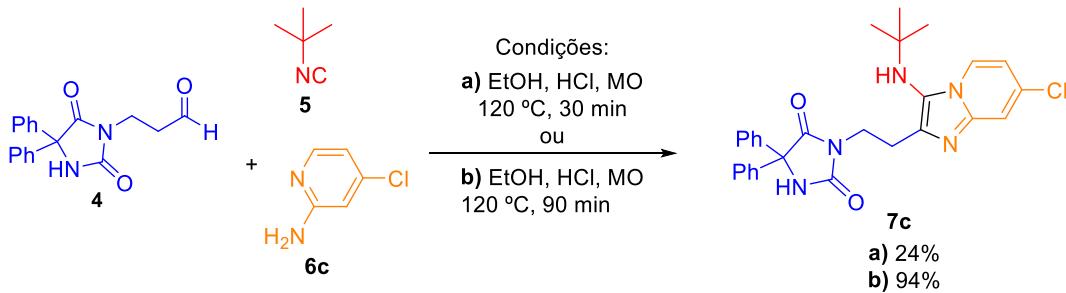
Para a formação de um novo derivado imidazo[1,2-a]piridina, foi testada, em outras condições reacionais, a síntese do composto **7b** como demonstrado no Esquema 20, fornecendo uma síntese de altíssimo rendimento.

Esquema 20 - Síntese do composto **7b**



Para avaliar uma nova metodologia, utilizando MO como fonte de calor em substituição à reação em refluxo ilustrada no Esquema 20, e visando reduzir o tempo reacional, foi realizada a síntese descrita no Esquema 21, sob duas condições reacionais:

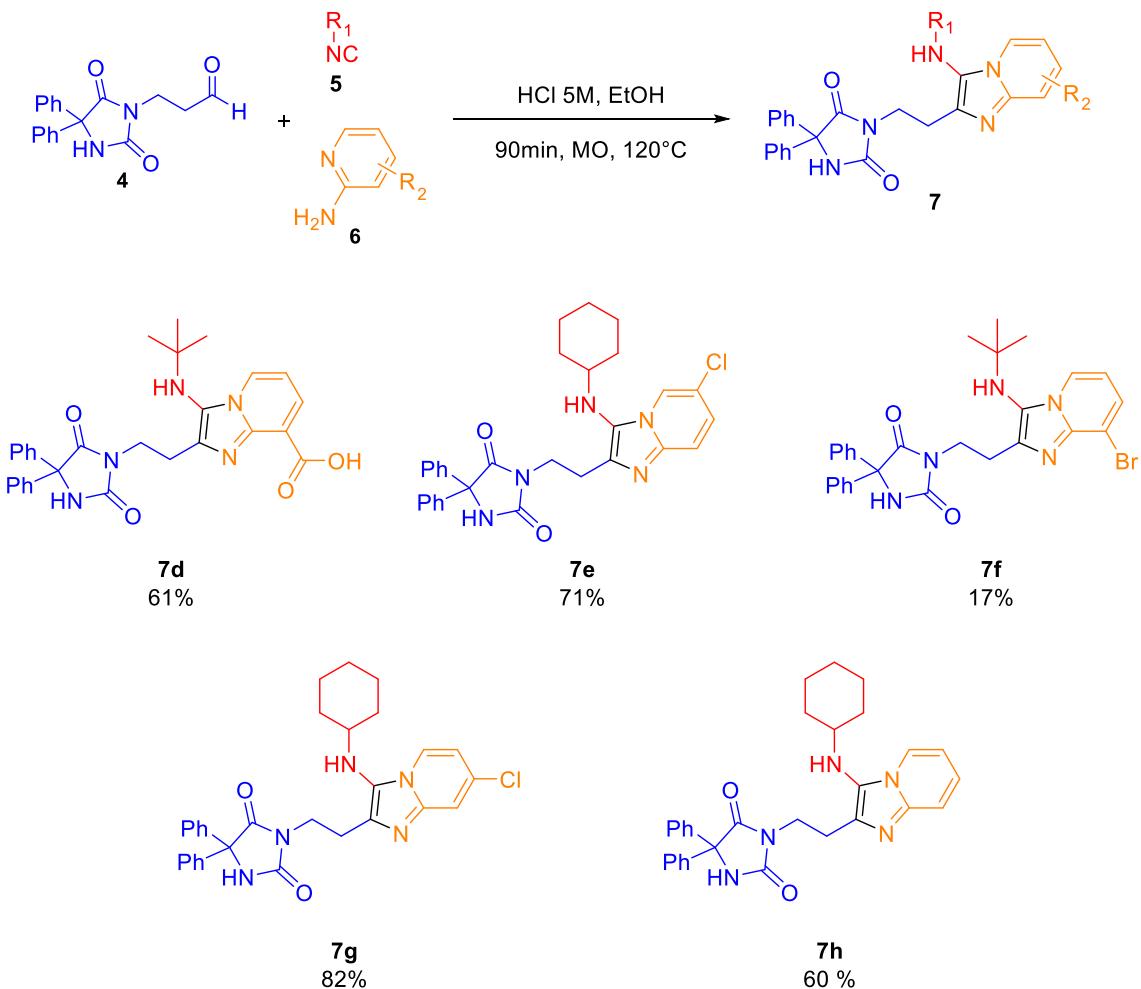
Esquema 21 - Comparação das sínteses do composto **7c**



Inicialmente, a reação foi conduzida nas condições especificadas no Esquema 21 em **i**), resultando em um produto com baixo rendimento (24%). Com o objetivo de aumentar esse rendimento, a reação foi repetida nas mesmas condições, alterando apenas o tempo reacional de 30 para 90 minutos, o que levou a um rendimento do produto **14c** significativamente maior, de 94%.

Diante do desempenho superior da síntese do composto **7c** (Esquema 21), que combinou alto rendimento e tempo de reação reduzido em relação às demais rotas avaliadas, os cinco análogos subsequentes foram preparados sob as mesmas condições (Esquema 22) e purificados por recristalização em MeOH.

Esquema 22 - Síntese dos compostos 7d - 7h



Para a caracterização estrutural e avaliação de pureza dos compostos sintetizados via GBB-3CR, os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC e HMBC do composto 7g foram analisados em detalhe (Figuras 13 a 17). As atribuições espectroscópicas correspondentes encontram-se sumarizadas nas Tabelas 8 e 9, e o EMAR está apresentado na Figura 18. Os demais dados espectroscópicos (RMN de ^1H , ^{13}C e EMAR) dos compostos sintetizados ilustrados no Esquema 22 estão disponíveis na seção Anexos deste trabalho.

Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**

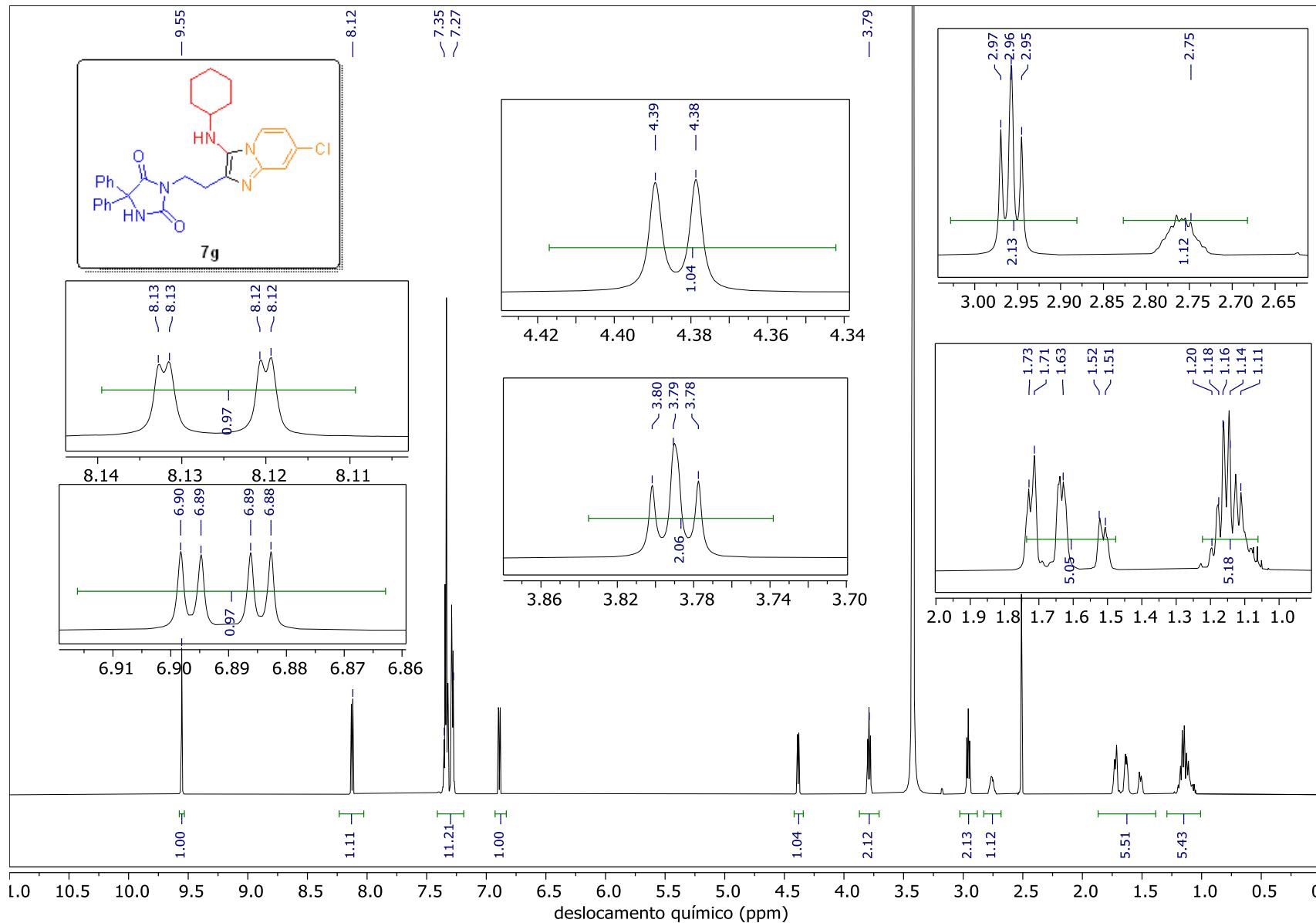


Figura 14 - Espectro de RMN 2D COSY (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**.

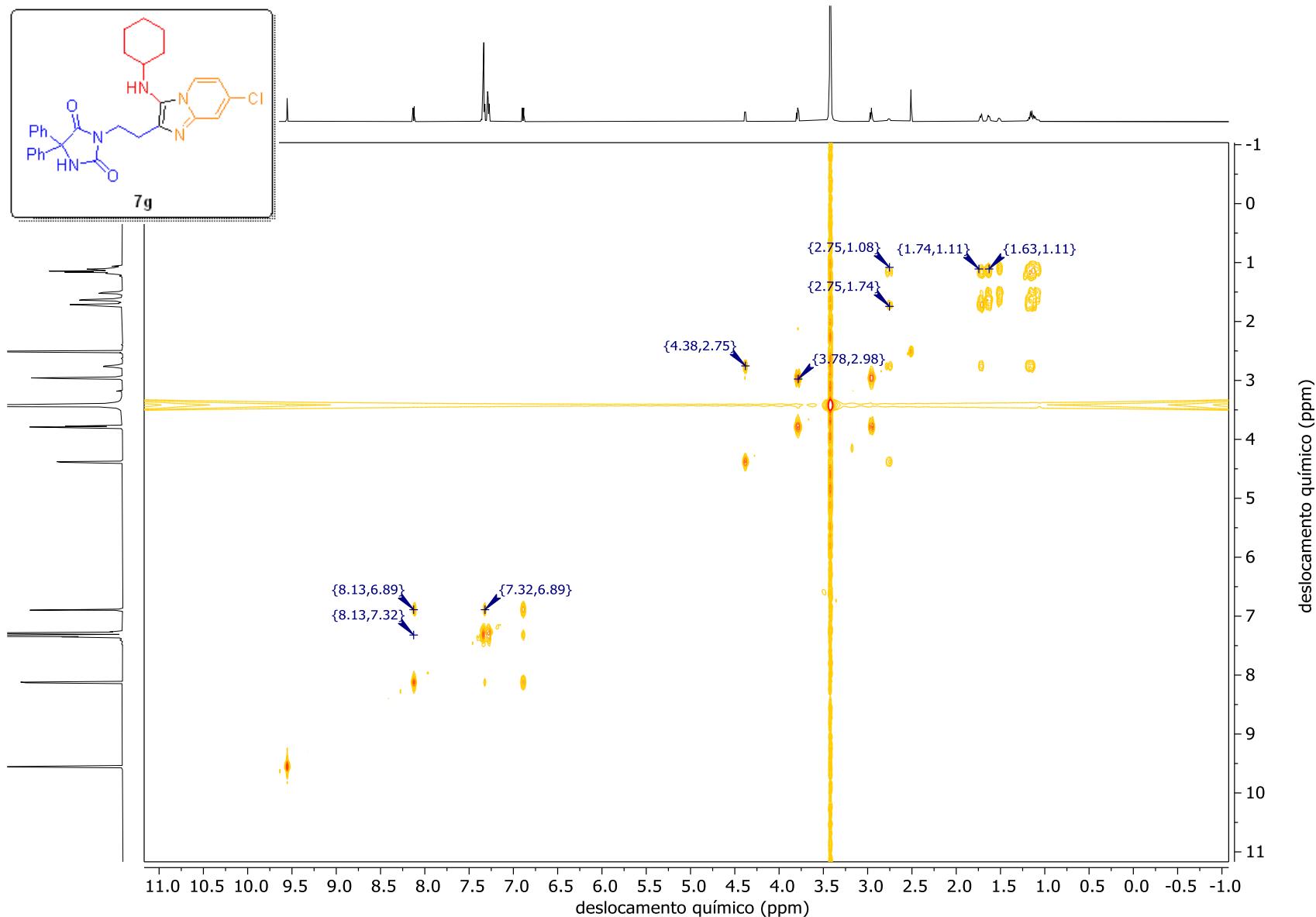


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**

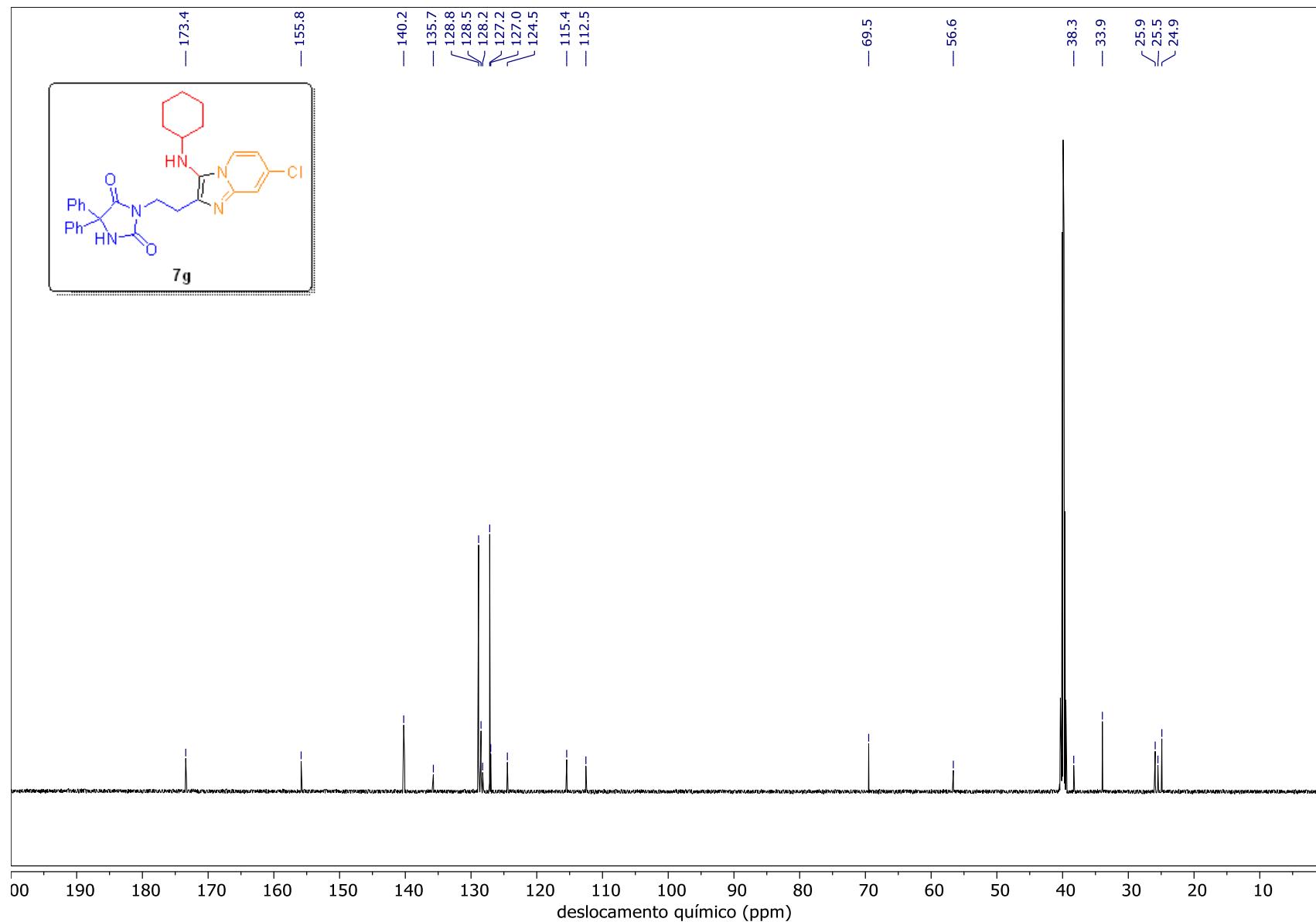


Figura 16 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**

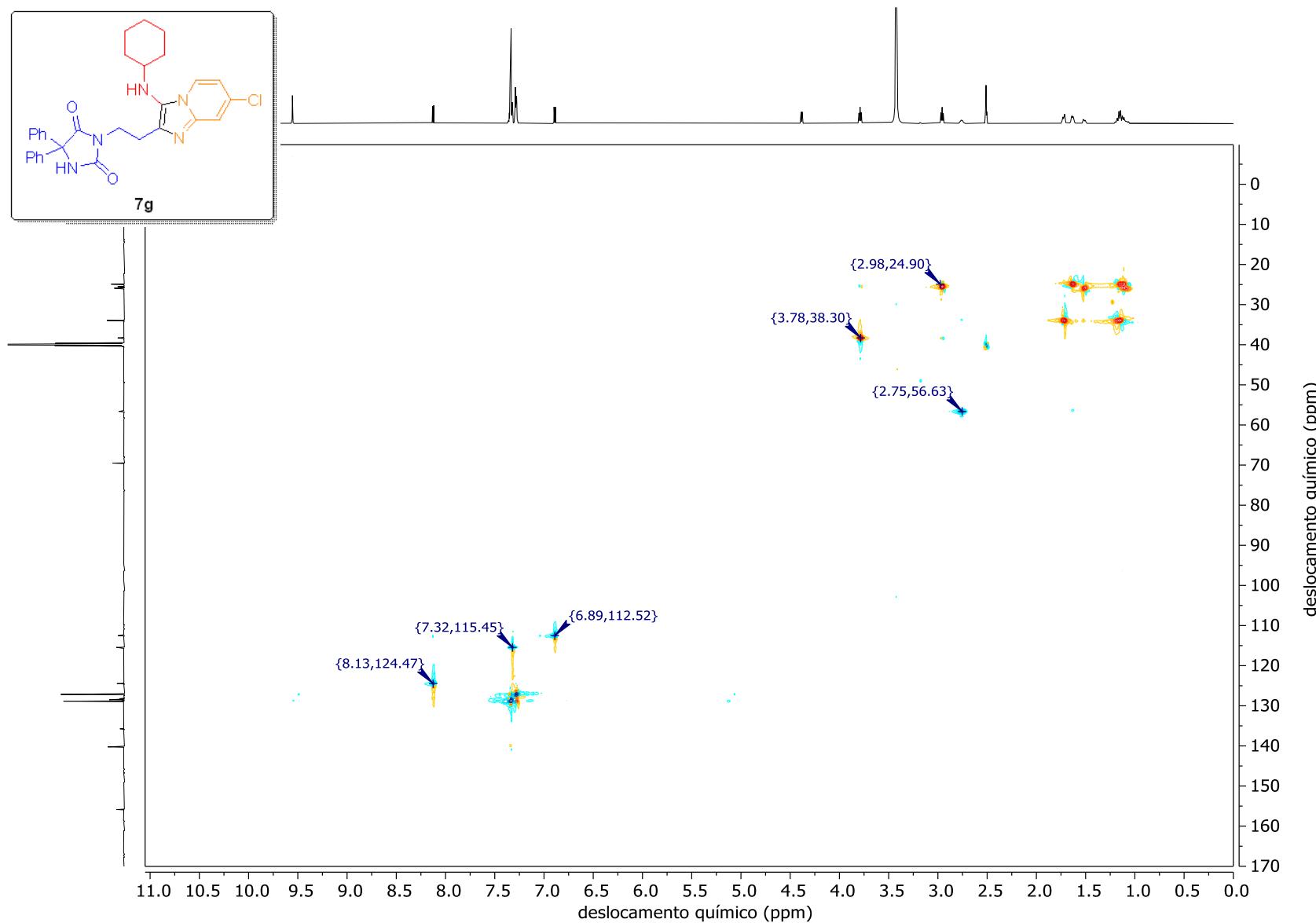


Figura 17 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**.

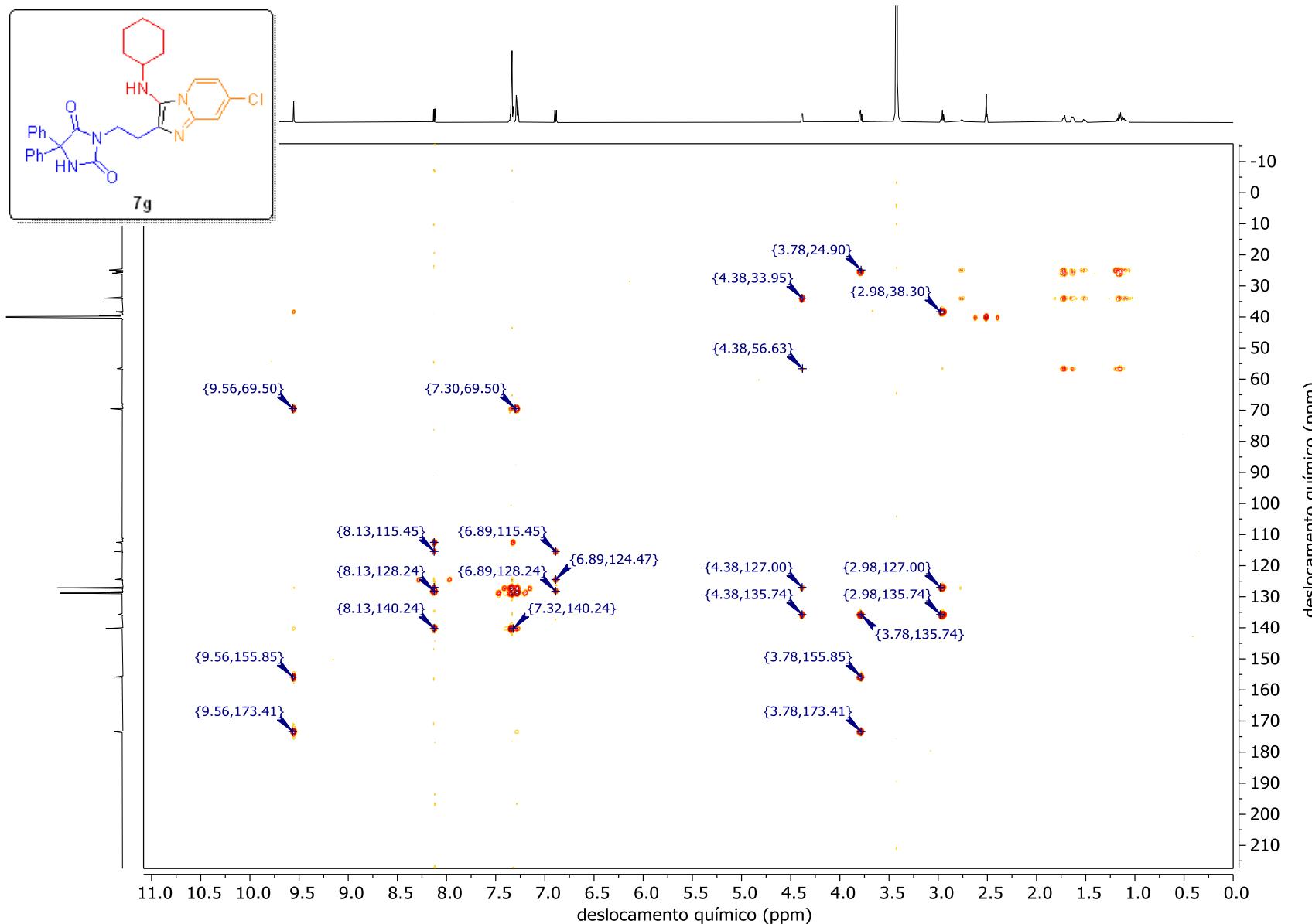


Figura 18 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto **7g**

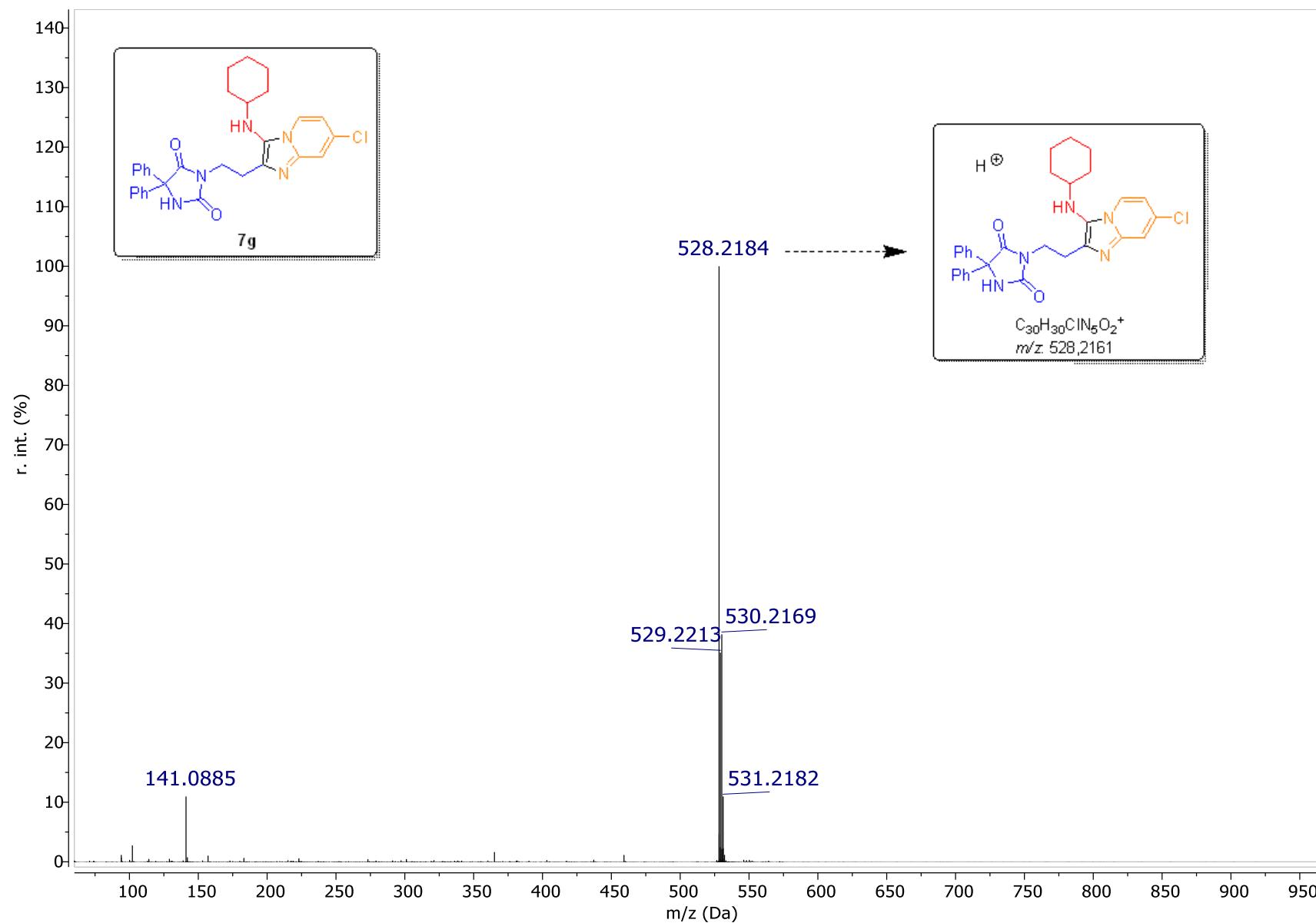


Tabela 8 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**

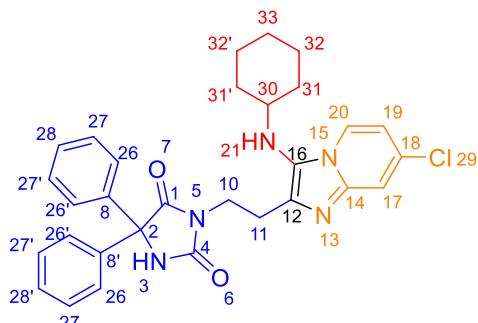
Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), nº de H	Atribuição
3	9,55 (s, 1H)	NH
20	8,13 (dd, $J = 7,3, 0,8$ Hz, 1H)	N-CH
17, 26 – 28, 26' – 28'	7,35 – 7,27 (m, 11H)	H-Ar
19	6,89 (dd, $J = 7,3, 2,1$ Hz, 1H)	H-Ar
21	4,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H)	NH
10	3,79 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	CH_2
11	2,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H)	CH_2
30	2,77 (m, 1H)	CH
31 – 33	1,73 – 1,11 (m, 10H)	CH_2

Tabela 9 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7g**

Núcleo	^{13}C δ (ppm)	Atribuição
1, 4	173,4; 155,8	$\text{C}=\text{O}$
14	140,2	$\text{C}=\text{N}$
12	135,7	$\text{C}-\text{N}$

8	128,8	C-Ar
18	128,2	C-Cl
26 – 28, 26' – 28'	128,5 – 127,2	C-Ar
20	124,5	C=C
17	115,4	C=C
19	112,5	C=C
2	69,5	C-Ph
30	56,6	C-N
10	38,3	C-N
31, 31'	33,9	CH ₂
32, 32'	25,9	CH ₂
33	25,5	CH ₂
11	24,9	CH ₂

Descrevendo os sinais mais relevantes que corroboram com a estrutura de **7g**, temos:



O sinal em 135,7 ppm (núcleo nº **12**), não apresenta correlação no HSQC, confirmando a ausência de hidrogênio ligado diretamente a ele. No espectro HMBC, este carbono **12** mostra correlações de longo alcance com os núcleos **11** e **10** (δ C 38,3 e 24,9 ppm), bem como com o hidrogênio do grupo amina **21** (δ H 4,38 ppm). Em

seguida, o carbono **16** (δ C 127,0 ppm) também apresenta correlações relevantes no HMBC, interagindo com o núcleo **11** (δ C 24,9 ppm), mas não com o núcleo **10**, acopla também ao hidrogênio **21** (δ H 4,38 ppm) e com o hidrogênio aromático **20** (δ H 8,13 ppm). Essas correlações confirmam a conectividade estrutural entre três unidades fundamentais da molécula: o grupo amina (derivado do isocianeto, em vermelho), os grupos CH₂ (originados do aldeído, em azul) e o sistema aromático (proveniente da aminopiridina, em laranja).

Com base na caracterização estrutural detalhada previamente realizada para o composto **7g**, as atribuições espectroscópicas do análogo **7b** foram determinadas a partir de seus espectros de RMN de ¹H (Figura 19) e ¹³C (Figura 20), bem como do espectro de massas por EMAR (Figura

21). As atribuições correspondentes estão disponíveis nas Tabelas 10 e 11. Os espectros dos demais compostos podem ser encontrados na seção de anexos deste trabalho.

Entre os sinais que confirmam a estrutura do composto **7b**, destaca-se o singlet em 1,14 ppm, com integral correspondente a 9H, característico dos hidrogênios do grupo *terc*-butila incorporado à molécula. A presença deste sinal corrobora a efetiva incorporação do grupo, uma vez que o reagente de partida, o isocianeto de *terc*-butila, é consideravelmente volátil e seria removido durante as etapas de purificação caso não tivesse reagido com eficiência. Assim, a observação deste singleto confirma que o grupo está efetivamente ligado à estrutura de **7b**, e não se trata de reagente residual. Além disso, observa-se o surgimento de novos hidrogênios aromáticos com deslocamentos químicos maiores que os do grupo fenílico da fenitoína original, assim como ocorreu nos espectros de RMN do composto **7g** analisados anteriormente, o que indica a presença do novo anel derivado do grupo imidazo[1,2-a]piridina, destacado em laranja na Tabela 10.

O EMAR também trouxe a confirmação da estrutura proposta, ao apresentar a razão massa/carga (*m/z*) do produto **7b** esperado ($C_{28}H_{29}ClN_5O_2^+$), dado que a razão *m/z* calculada corresponde a 502,2004 enquanto o valor detectado foi de 502,2023, conforme a Figura 21.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7b**.

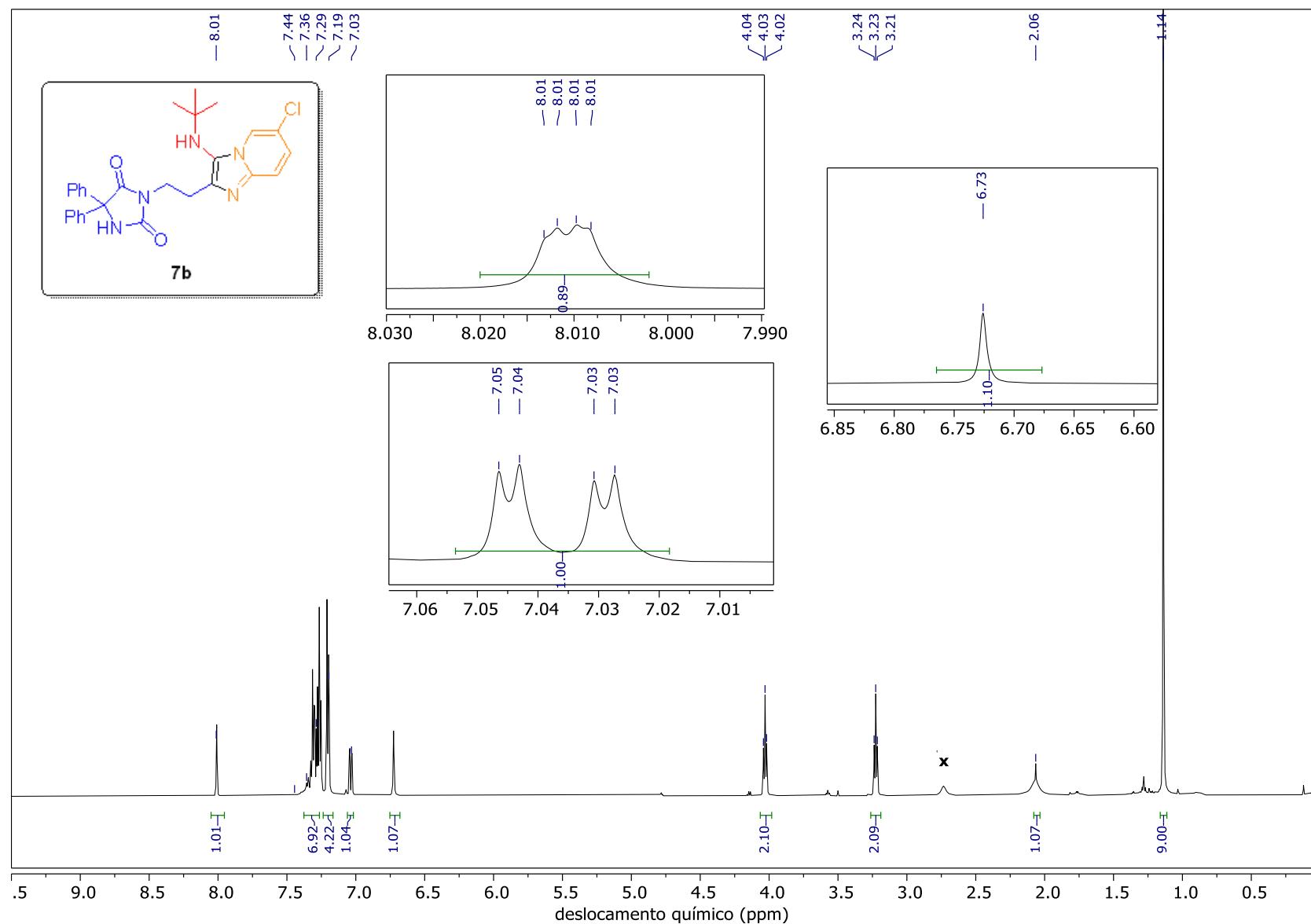


Figura 20 -Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 7b

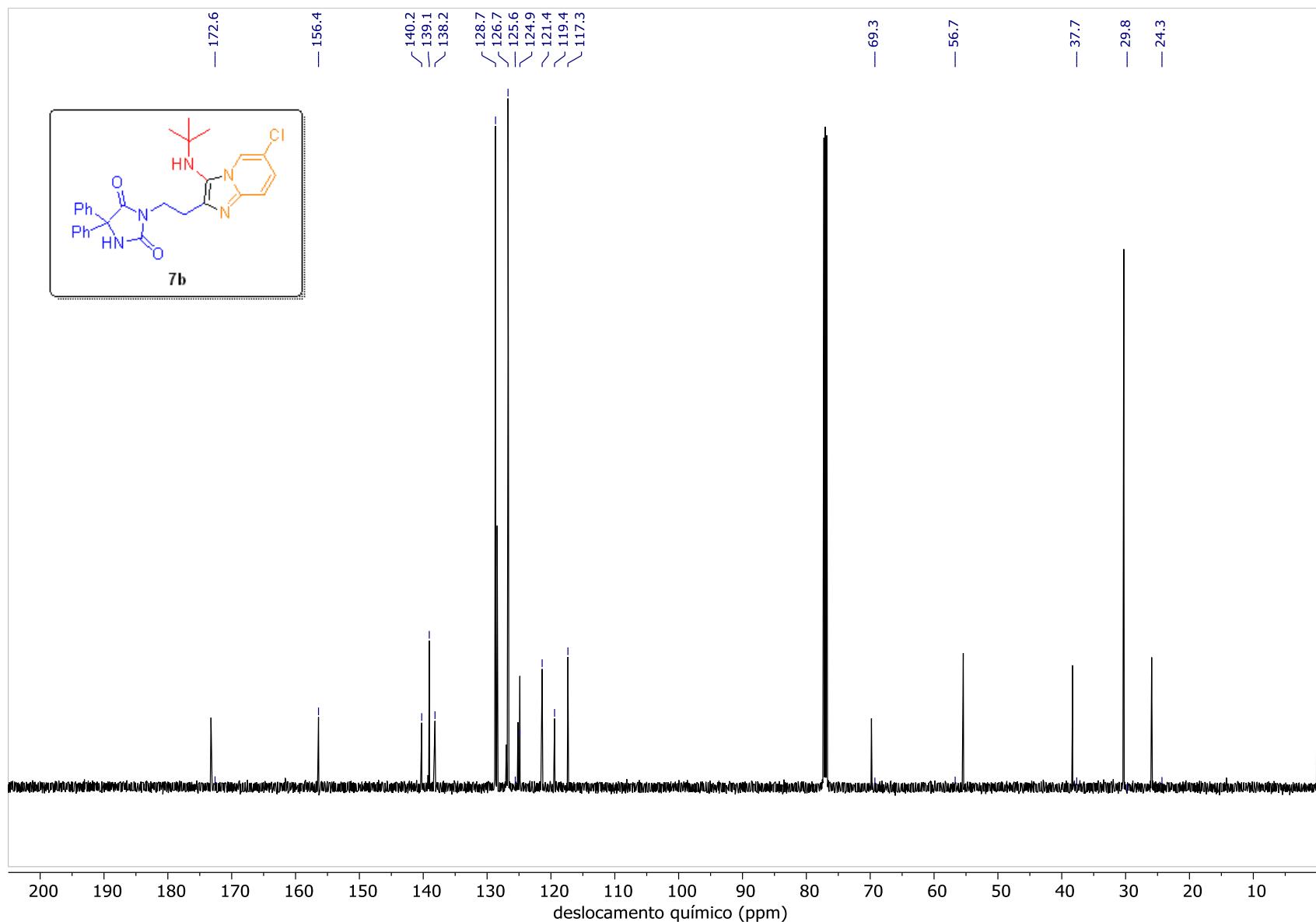


Figura 21 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto **7b**

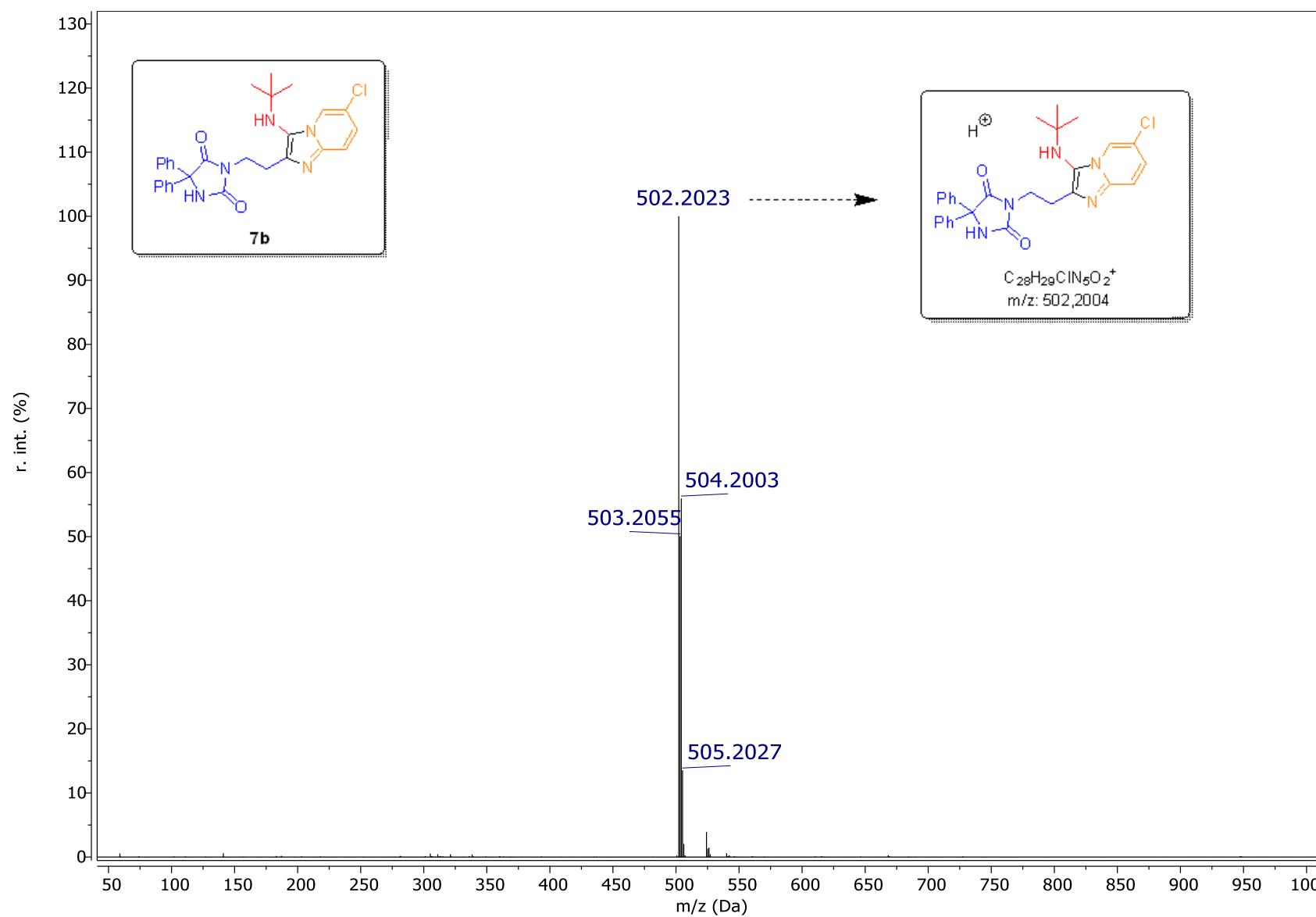


Tabela 10 - Dados do espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7b**

Núcleo	^1H δ (ppm), mult, J (Hz), nº de H	Atribuição
20	8,01 (dd, $J = 2,0, 0,9$ Hz, 1H)	ArH
17, 26-28, 26'-28'	7,36 – 7,20 (m, 11 H)	ArH
18	7,04 (dd, $J = 9,4, 2,0$ Hz, 1H)	ArH
3	6,73 (s, 1H)	NH
10	4,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	N- CH_2
11	3,23 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H)	CH_2
21	2,73 (s, 1H)	NH
23-25	1,14 (s, 9H)	CH_3

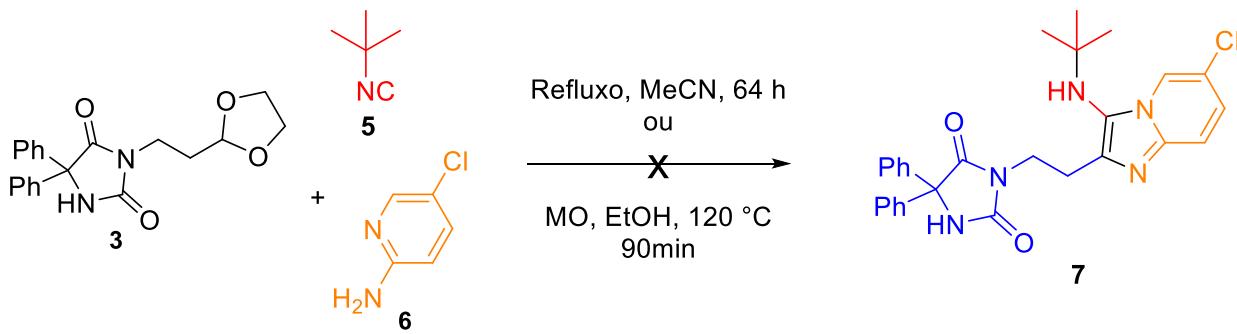
Tabela 11 - Dados do espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto **7b**

Núcleo	^{13}C δ (ppm)	Atribuição
1	172,6	$\text{C}=\text{O}$
4	156,4	$\text{C}=\text{O}$
14	140,2	$\text{C}=\text{N}$
8,8'	139,1	C-Ar
16	138,2	C-N
26 - 28, 26' – 28'	128,7 – 125,6	C-Ar

18	124,9	C=C
19	121,4	C-Cl
20	119,4	C=C
17	117,3	C=C
2	69,3	C-Ph
22	56,7	C-N
10	37,7	C-N
23-25	29,8	CH ₃
11	24,3	CH ₂

Após a realização das sínteses anteriores, foram conduzidas tentativas mais desafiadoras para a obtenção de derivados imidazo[1,2-a]piridina. Observou-se que tanto a desproteção do grupo acetal cíclico do composto **3** quanto as reações de GBB-3CR exigem um meio ácido catalítico. Assim, para evitar o isolamento do aldeído alifático **4**, um composto consideravelmente instável, o composto **3** foi diretamente utilizado nas reações de GBB-3CR, utilizando HCl como catalisador (Esquema 23). No entanto, todas as tentativas não resultaram na formação dos produtos desejados. Em todas as reações realizadas, foi notada a presença de diversas reações laterais, mas não foi possível identificar quais produtos foram formados.

Esquema 23 - Tentativa de síntese direta de derivados imidazo[1,2-a]piridina a partir do acetal **3**



6. CONCLUSÃO

A hibridização molecular entre o núcleo da fenitoína e o produto da reação GBB-3CR mostrou-se uma estratégia eficaz para gerar novos análogos com diversidade estrutural. A metodologia, que empregou tanto micro-ondas quanto refluxo, proporcionou rendimentos elevados sob condições experimentais controladas. Esse trabalho não apenas valida a aplicabilidade das RMCs no acesso a compostos com potencial atividade biológica, mas também amplia o acervo molecular para o desenvolvimento de futuras terapias. Dessa forma, a abordagem contribui para a busca por alternativas farmacológicas mais eficazes no tratamento da epilepsia, uma área que ainda demanda significativos avanços terapêuticos.

7. PERSPECTIVAS

- ✓ Expandir a síntese de novos derivados utilizando a metodologia eficiente de reações multicomponentes (GBB-3CR) desenvolvida neste trabalho, explorando variações estruturais com diferentes isocianetos, por exemplo.
- ✓ Realizar testes anticonvulsivantes com as moléculas sintetizadas, enviando-as para avaliação de eficácia e segurança no tratamento de crises epilépticas no IB-UnB.

REFERÊNCIAS

1. Gitaí, D. L.; Romcy-Pereira, R. N.; Gitaí, L. L.; Leite, J. P.; Garcia-Cairasco, N.; Paço-Larson, M. L. Rev. Assoc. Med. Bras. 2008, 54 (3), 272–278.
2. Thurman, D. J.; ILAE Commission on Epidemiology. Epilepsia 2011, 52, 2–26.
3. Espinosa-Jovel, C. Neurología 2020, 38, 49-55.
4. Kale, R. Epilepsia 2002, 43, 31–33.
5. Carvalho, C. R.; Franco, P. L. C.; Eidt, I.; Hoeller, A. A.; Walz, R. Vittalle - Rev. Ciências Saúde 2017, 29 (1), 54–63.
6. Kwan, P.; Schachter, S. C.; Brodie, M. J. N. Engl. J. Med. 2011, 365, 919–926.
7. Silva, A. V.; Cabral, F. R. J. Epilepsy Clin. Neurophysiol. 2008, 14, 39–45.
8. Porto, L. A.; Siqueira, J. S.; Seixas, L. N.; Almeida, J. R. G. S.; Quintans-Júnior, L. J. Rev. Bras. Farmacogn. 2007, 13 (4), 169–175.
9. Grippo, J.; Grippo, T. Rev. Neurol. 2001, 33 (7), 643–647.
10. a) Mattson, R. H. Semin. Neurol. 1990, 10 (4), 406–413. b) Löscher, W.; Schmidt, D. Epilepsia 2011, 52, 657–678.
11. Löscher, W.; Schmidt, D. Epilepsy Res. 2002, 50, 3–16.
12. Lima, L. J.; Brito, R. C.; Farias, M. C. A. D. RPI 2018, 3 (1), 120–130.
13. Kroner, B. L.; Fahimi, M.; Gaillard, W. D.; Kenyon, A.; Thurman, D. J. Epilepsy Behav. 2016, 62, 214–217.
14. Aziz, H.; et al. Epilepsia 1994, 35 (5), 950–958.
15. Tekle-Haimanot, R.; Forsgreen, L.; Ekstedt, J. Epilepsia 1997, 38 (5), 541–546.
16. Jacoby, A.; Austin, J. K. Epilepsia 2007, 48, 6–9.
17. Hesselink, J. M. K.; Kopsky, D. J. J. Neurol. 2017, 264, 1617–1621.
18. Anderson, R. J. Mol. Interv. 2009, 9, 208–214.
19. Yacubian, E. M. T.; Caicedo, G. C.; Pohl, L. R. Tratamento Medicamentoso das Epilepsias; Leitura Médica: São Paulo, 2014.
20. Hilal-Dandan, R.; Brunton, L. Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman; AMGH Editora, 2015.
21. Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Epilepsia; Ministério da Saúde: Brasília, 2019.

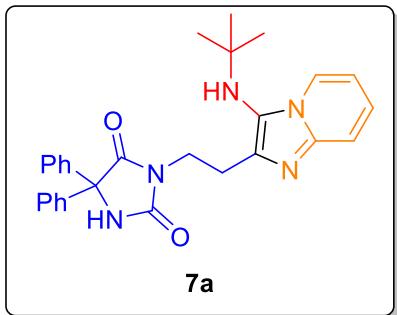
22. a)Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed.; Longman Scientific & Technical: New York, 1989. b) Konrath, E. L.; Piedade, M.; Eifler-Lima, V. L. *Quim. Nova* ,2012, 35 (9), 1887–1890.
23. Kalník, M.; Gabko, P.; Bella, M.; Koóš, M. *Molecules* 2021, 26, 4024.
24. Elkanzi, N. A. A.; Abdelhamid, A. A.; Ali, A. M. *ChemistrySelect* 2022, 7, 21.
25. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* 2012, 112 (6), 3083–3135.
26. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* 1994, 18 (3), 115–122.
27. Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* 2001, 73 (1), 187–191.
28. Amaral, P. D. A.; Neves, G.; Farias, F.; Eifler-Lima, V. L. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 2003, 39, 351–363.
29. Dömling, A. Ugi, I. *Angewandte Chemie*, , 2000, 39 (18), 3168-3210.
30. Boltjes, A.; Dömling, A. *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 7007–7049.
31. Rossen, K.; Sager, J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3183–3186.
32. Ugi, I.; Steinbrückner, C. *DE-B1* 1959, 103, 337.
33. Mulder, P.; Litwinienko, G.; Lin, S.; MacLean, P. D.; Barclay, L. R. C.; Ingold, K. U. *Chem. Res. Toxicol.* 2006, 19, 79–85.
34. Moni, L.; Banfi, L.; Basso, A.; Carcone, L.; Rasparini, M.; Riva, R. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 3411–3428.
35. Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. *Synlett* 1998, 661.
36. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2234.
37. Blackburn, C.; Guan, B.; Fleming, P.; Shiosaki, K.; Tsai, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 3635.
38. Kaur, T.; Wadhwa, P.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* 2016, 52, 6958.
39. Abdel-wahab, S. S. B. *F. Mol. Diversity* 2016, 20, 233.
40. Liu, Z.-Q. *Mini.-Rev. Org. Chem.* 2016, 13, 166.
41. Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* 2015, 47, 887.
42. Santos, G. F. D.; Anjos, N. S.; Gibeli, M. M.; Silva, G. A.; Fernandes, P. C. S.; Fiorentino, E. S. C.; Longo Jr., L. S. *J. Braz. Chem. Soc.* 2020, 31 (7), 1434–1444.
43. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2234–2237; *Angew. Chem.* 1998, 110, 2349.
44. Burchak, O. N.; Mugherli, L.; Ostuni, M.; Lacapère, J. J.; Balakirev, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 10058–10061.

45. Arnould, M.; Hiebel, M.-A.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Chem. – Eur. J.* 2013, 19, 12249–12253.
46. Rousseau, A. L.; Matlaba, P.; Parkinson, C. J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4079–4082.
47. Jalani, H. B.; Jeong, J.-H. *J. Heterocycl. Chem.* 2022, 59, 1266–1271.
48. Martinho, L. A.; Andrade, C. K. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* 2024, 20, 628–637.
49. Bienaymé, H.; Bouzid, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1998, 37, 2234.
50. Mendes, G.; Aspesi, G. H.; Arruda, A. L. A.; Romanos, M. T. V.; Andrade, C.K.Z, 2016, 27, 2-9.

ANEXOS

Dados Espectroscópicos para o escopo dos produtos de GBB-3CR

- 3-(2-(3-(*terc*-butilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (**7a**)



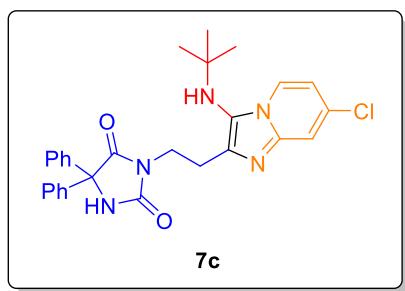
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (m, 1H, NCH), 7,44 – 6,30 (m, 13H, ArH), 4,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, NCH₂), 4,08 (m, 2H, NCH₂), 3,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₂), 2,79 (s, 1H, NH), 2,06 (s, 1H, NH), 1,16 (s, 9H, CH₃) ppm.

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 173,3, 156,6, 142,0, 139,2, 137,0, 128,7, 128,4, 126,8, 124,6, 123,4, 117,0, 110,9, 69,9, 55,4, 38,5, 30,3, 26,1.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2^+$, 468,2394; encontrado: 468,2422.

P.F.: 220 – 223°C

- 3-(2-(3-(*terc*-butilamino)-7-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (**7c**)



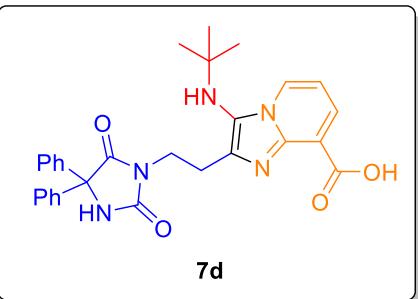
RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (dd, $J = 7,3$ Hz, 0.8 Hz, H-Ar, 7,31 – 7,29 (m, 11H, ArH), 7,09 (s, 1H, NH), 4,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, NCH₂), 3,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H, CH₂), 2,74 (s, 1H, NH), 1,14 (s, 9H, CH₃).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 173,3, 156,5, 141,5, 139,1, 137,8, 130,1, 128,7, 126,8, 124,9, 123,7, 115,7, 112,5, 69,8, 55,4, 38,3, 30,3, 28,7, 25,9.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$, 502,2004; encontrado: 502,2029.

P.F.: 226 – 229 °C

- Ácido 3-(*terc*-butilamino)-2-(2-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxílico (**7d**)



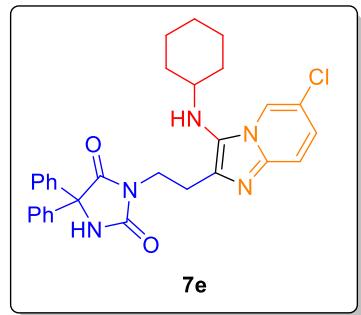
7d foi obtido a partir de aldeído **4** (0,123 g, 0,40 mmol), ácido 2-aminonicotínico (0,045 g, 0,324 mmol) e isocianeto de *terc*-butila (0,037 mL, 0,324 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3.3**, em 61% de rendimento (0,102 g), como um sólido amarelado (P.F. > 250 °C).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (dd, $J = 7,1, 1,2$ Hz, 1H, H-Ar), 8,11 (dd, $J = 7,1, 1,2$ Hz 1H, H-Ar), 7,28 – 7,19 (m , 10H, H-Ar), 6,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H-Ar), 6,27 (s, 1H, NH), 4.11 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, CH_2), 3.30 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, CH_2), 1,19 (s, 9H, CH_3).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 173,3, 164,9, 156,0, 140,4, 138,8, 136,1, 129,4, 128,7, 128,6, 126,6, 125,7, 111,9, 69,9, 55,7, 37,7, 30,4, 25,5.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀ClN₅O₄⁺, 512,2292; encontrado: 501,2484.

- 3-(2-(6-cloro-3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (**7e**)



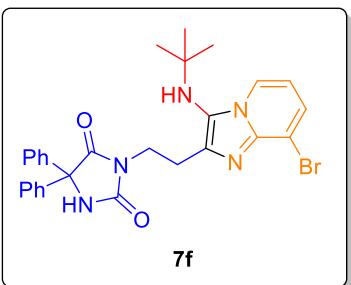
7e foi obtido a partir de aldeído **4** (0,123 g, 0,40 mmol), 2-amino-5-cloropiridina (0,042 g, 0,32 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,05 mL, 0,40 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3.3**, em 71% de rendimento (0,122 g), como um sólido branco (P.F.: 245 – 247 °C).

7e RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (m, 1H, H-Ar), 7,36 – 7,26 (m, 11H, H-Ar), 7,04 (dd, J = 9,4, 2,1 Hz, 1H, H-Ar), 5,78 (s, 1H, NH), 5,32 (s, 1H, NH), 4,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 3,2 (t, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,83 (m, 1H, NCH), 1,80 – 1,72 (m, 4H, CH_2), 1,31 – 1,22 (m, 6H, CH_2).

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 173,1, 156,4, 139,1, 136,5, 128,7, 128,4, 126,8, 126,4, 124,4, 120,6, 119,6, 117,5, 69,9, 56,8, 38,3, 34,1, 25,7, 25,6, 24,8.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₃₀H₃₁ClN₅O₂⁺, 528,2161; encontrado: 528,2351.

- 3-(2-(8-bromo-3-((terc-butil)amino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (**7f**)



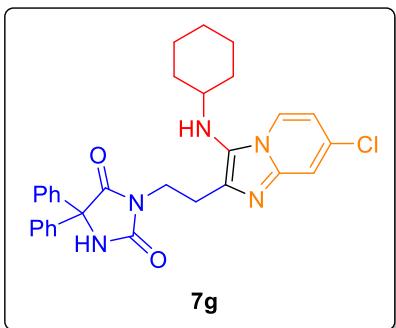
7f foi obtido a partir de aldeído **4** (0,08 g, 0,26 mmol), 2-amina-3-bromopiridina (0,043 g, 0,25 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,029 mL, 0,25 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3.2**, em 17% de rendimento (0,023 g), como um sólido marrom (P.F.: > 250°C).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,61 (s, 1H, NH), 8,30 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 1H, H-Ar), 7,49 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 1H, H-Ar), 7,47 – 7,31 (m, 10H, H-Ar), 6,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-Ar) 4,28 (s, 1H, NH), 3,87 (m, 2H, CH₂), 3,01 (m, 2H, CH₂), 1,11 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173,6, 155,8, 140,1, 138,8, 138,1, 129,0, 128,6, 127,1, 126,2, 124,1, 111,5, 110,5, 69,5, 55,4, 38,2, 30,4, 26,4.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H]⁺ calculado para C₂₈H₂₉BrN₅O₂⁺, 546,1499; encontrado: 546,1516.

- 3-(2-(7-cloro-3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (**7g**)



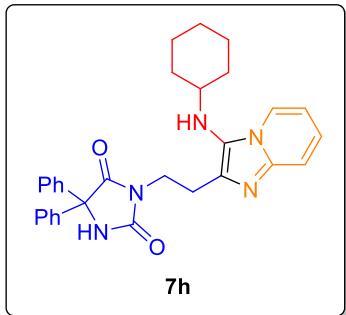
7g foi obtido a partir de aldeído **4** (0,116 g, 0,38 mmol), 2-amina-5-cloropiridina (0,042 g, 0,32 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,05 mL, 0,04 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3.3**, em 82% de rendimento (0,141 g), como um sólido amarelado °C. (P.F.: 246 – 248 °C).

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,55 (s, 1H, NH), 8,13 (dd, *J* = 7,3, 0,8 Hz, H-Ar), 7,35 – 7,27 (m, 11H, ArH), 6,89 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H, HAr), 4,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H, NH), 3,79 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂), 2,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂) 2,77 (m, 1H, CH), 1,73 – 1,11 (m, 10H, CH₂).

RMN ^{13}C (151 MHz, DMSO- d_6): δ 173,4, 155,8, 140,2, 135,7, 128,8, 128,5, 128,2, 127,2, 127,0, 124,5, 115,4, 112,5, 69,5, 56,6, 38,3, 33,9, 25,9, 25,5, 24,9.

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{O}_2^+$, 528,2184; encontrado: 528,2161.

- 3-(2-(3-(ciclohexilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (7h)



7h foi obtido a partir de aldeído **4** (0,111 g, 0,36 mmol), 2-aminopiridina (0,324 g, 0,03 mmol) e isocianeto de ciclohexila (0,05 mL, 0,40 mmol), seguindo o procedimento **3.2.3.3**, em 60% de rendimento (0,094 g), como um sólido alaranjado (P.F.: 222 – 224 °C).

RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (dt, J = 6,9, 1,1 Hz, 1H, H-Ar), 7,42 (dt, J = 9,1, 1,1 Hz, 1H, H-Ar), 7,31 – 7,21 (m, 10H, H-Ar), 7,09 (ddd, J = 9,1, 6,6, 1,1 Hz, 1H, H-Ar), 6,83 (s, 1H, NH), 6,75 (td, J = 6,6, 1,1 Hz, 1H, H-Ar) 4,0 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 3,2 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH_2), 2,9 (m, 1H, NH) 1,80-1,19 (m, 10H, CH_2)

RMN ^{13}C (151 MHz, CDCl_3): δ 173,2, 156,5, 141,5, 139,2, 135,1, 128,7, 128,4, 126,9, 117,1, 111,1, 70,0, 56,9, 38,5, 34,1, 25,8, 25,7, 24,8,

EMAR (ESI-QTOF): m/z [M+H] $^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2^+$, 494,2551; encontrado: 494,2739.

Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) do composto **7a**

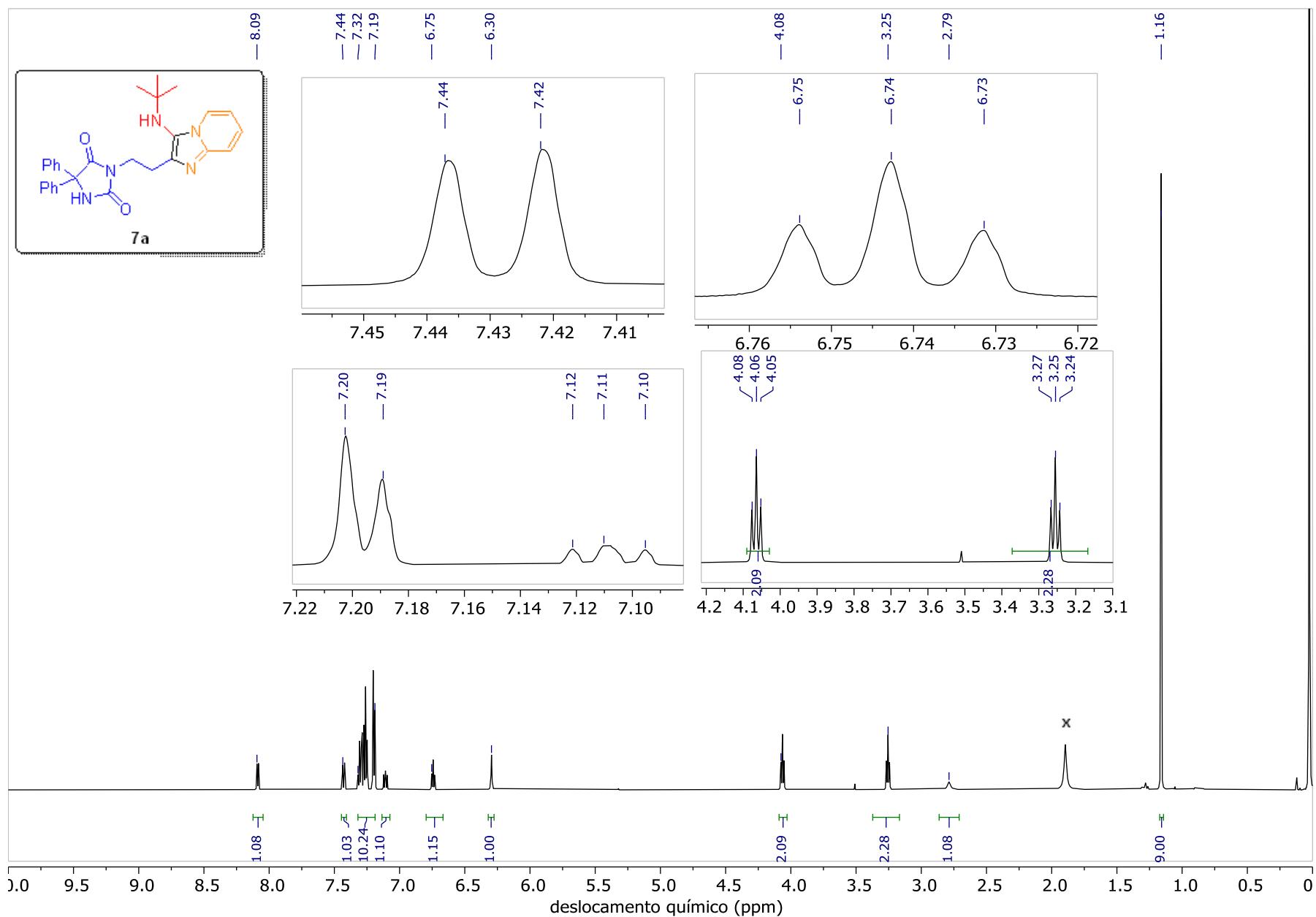


Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 7a

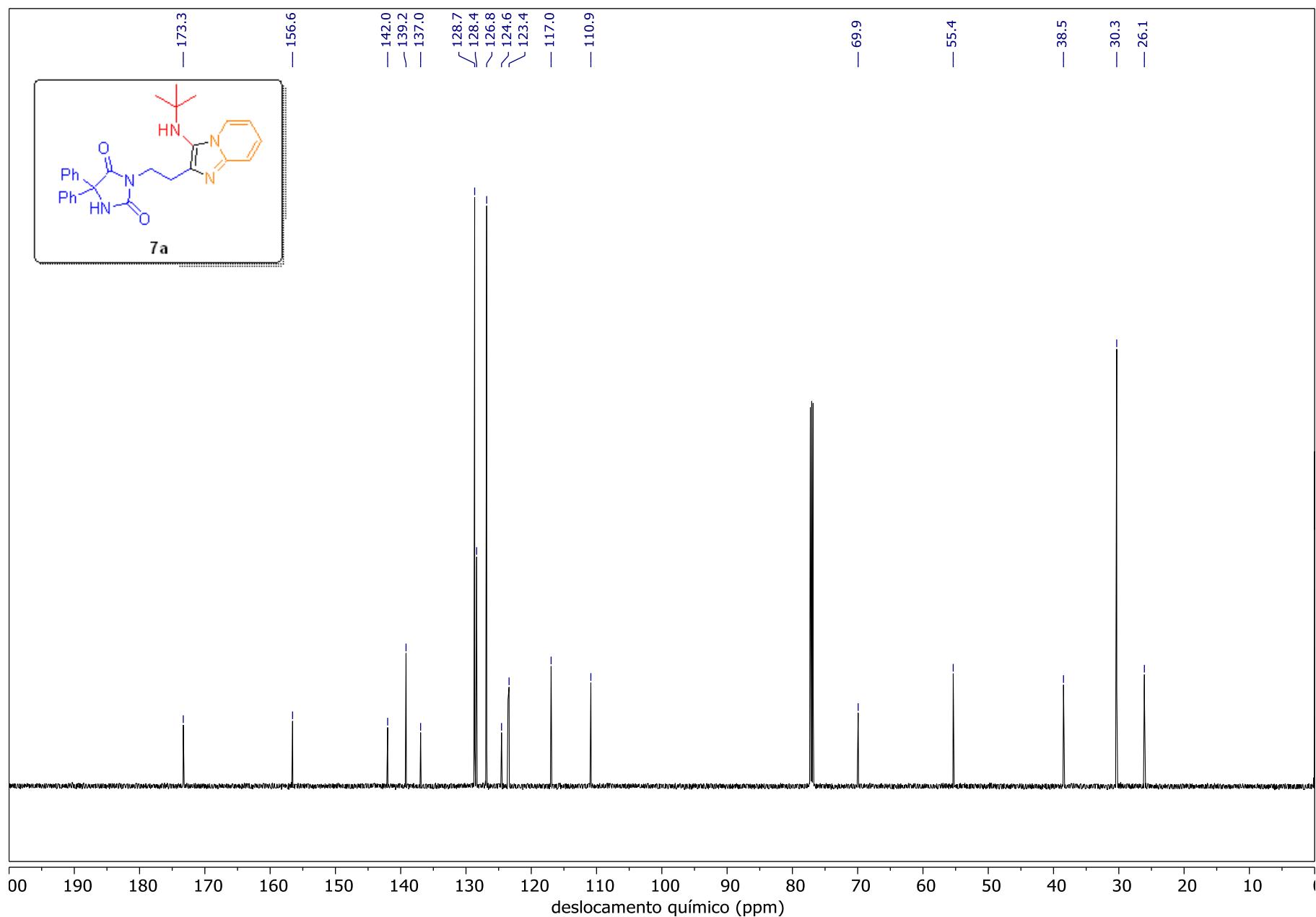


Figura 24 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7a

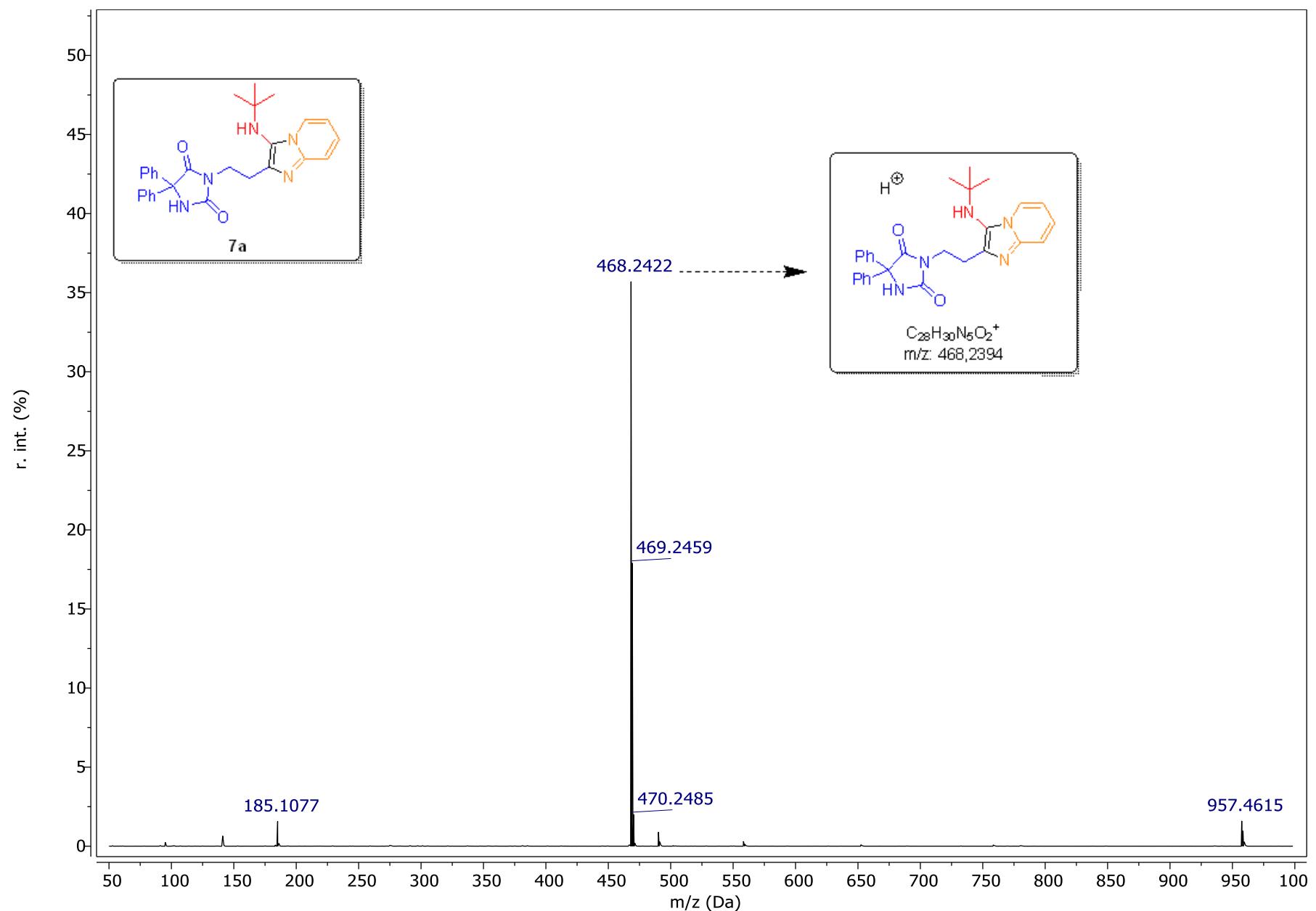


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7c**

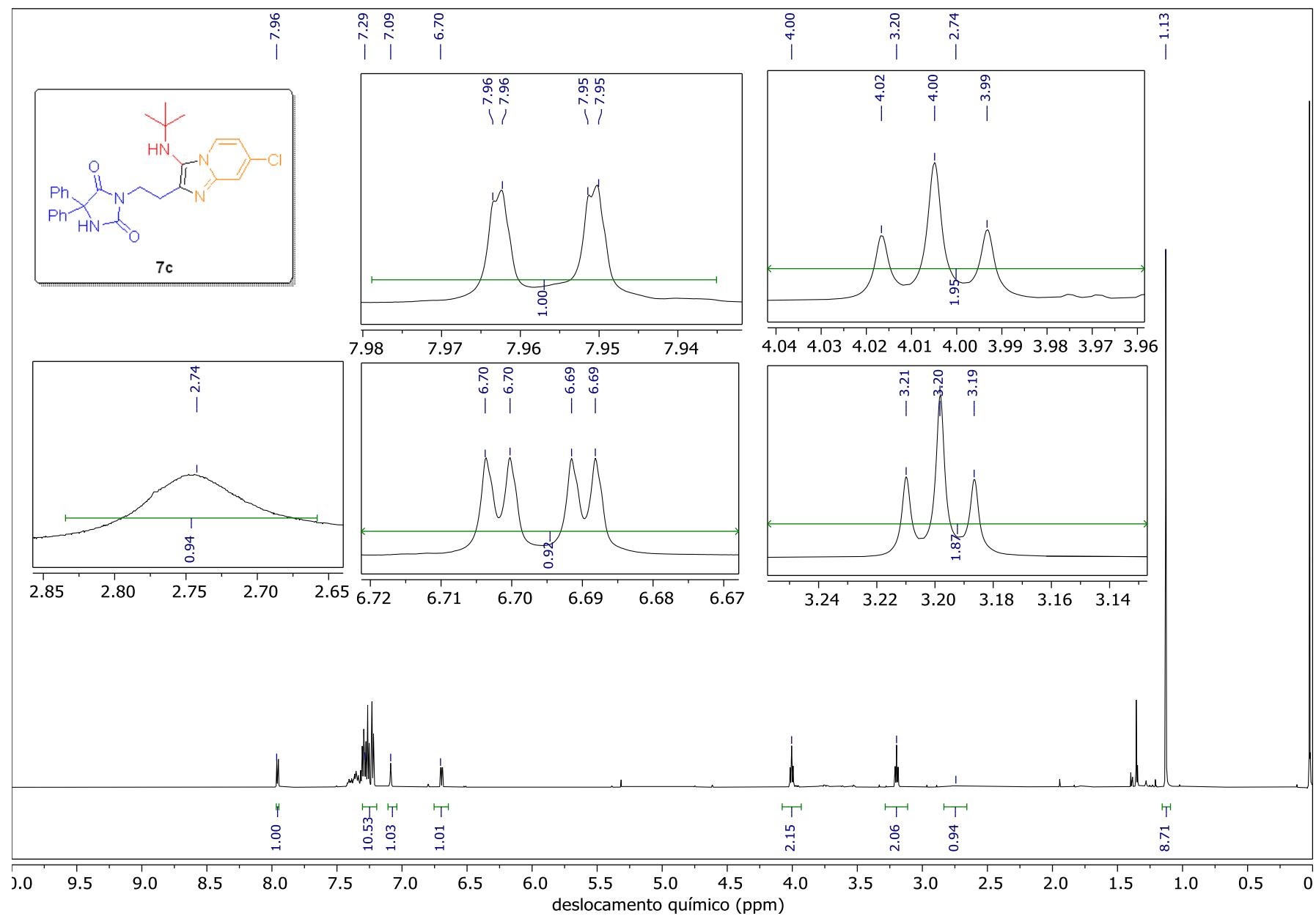


Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto **7c**

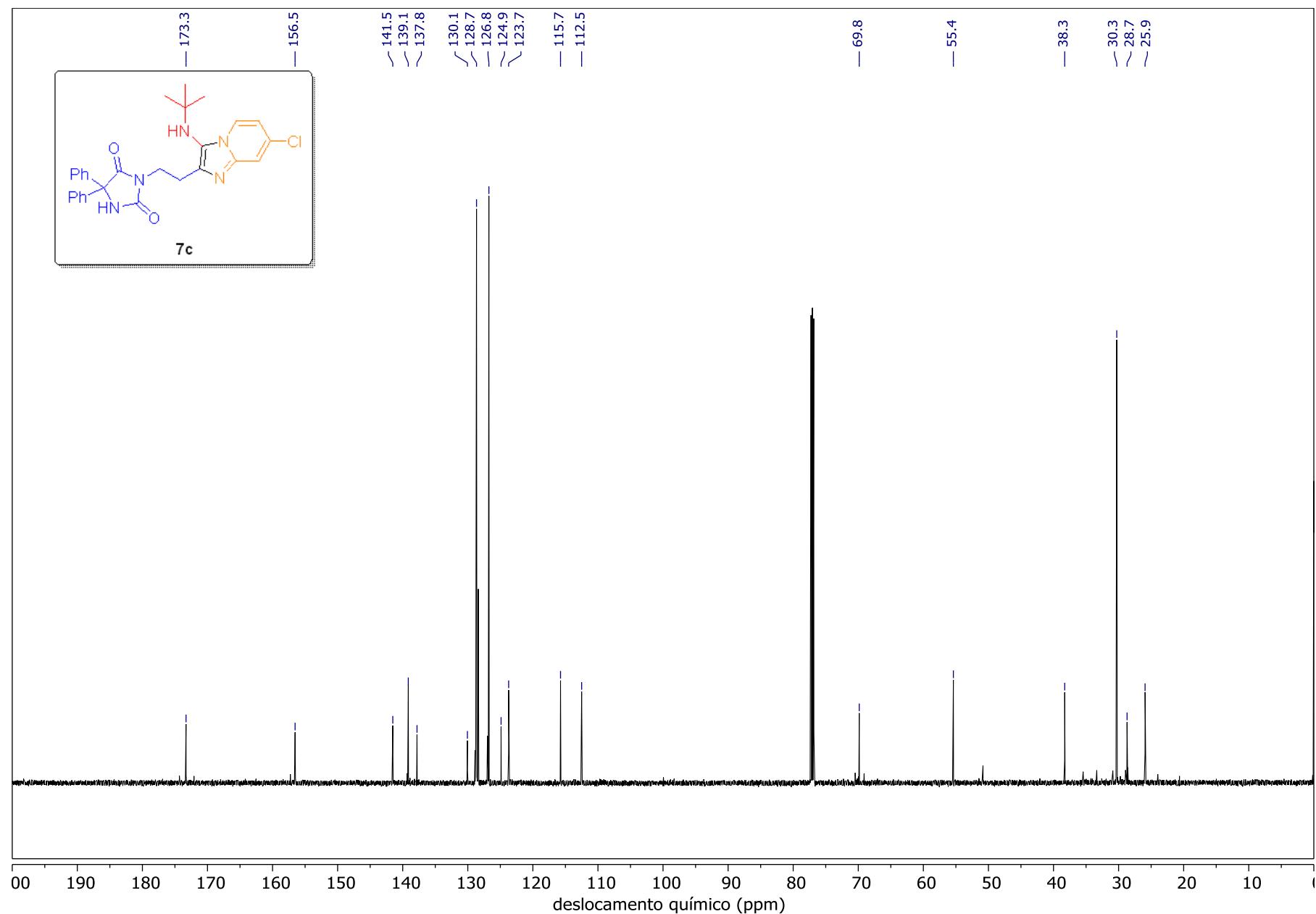


Figura 27 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7c

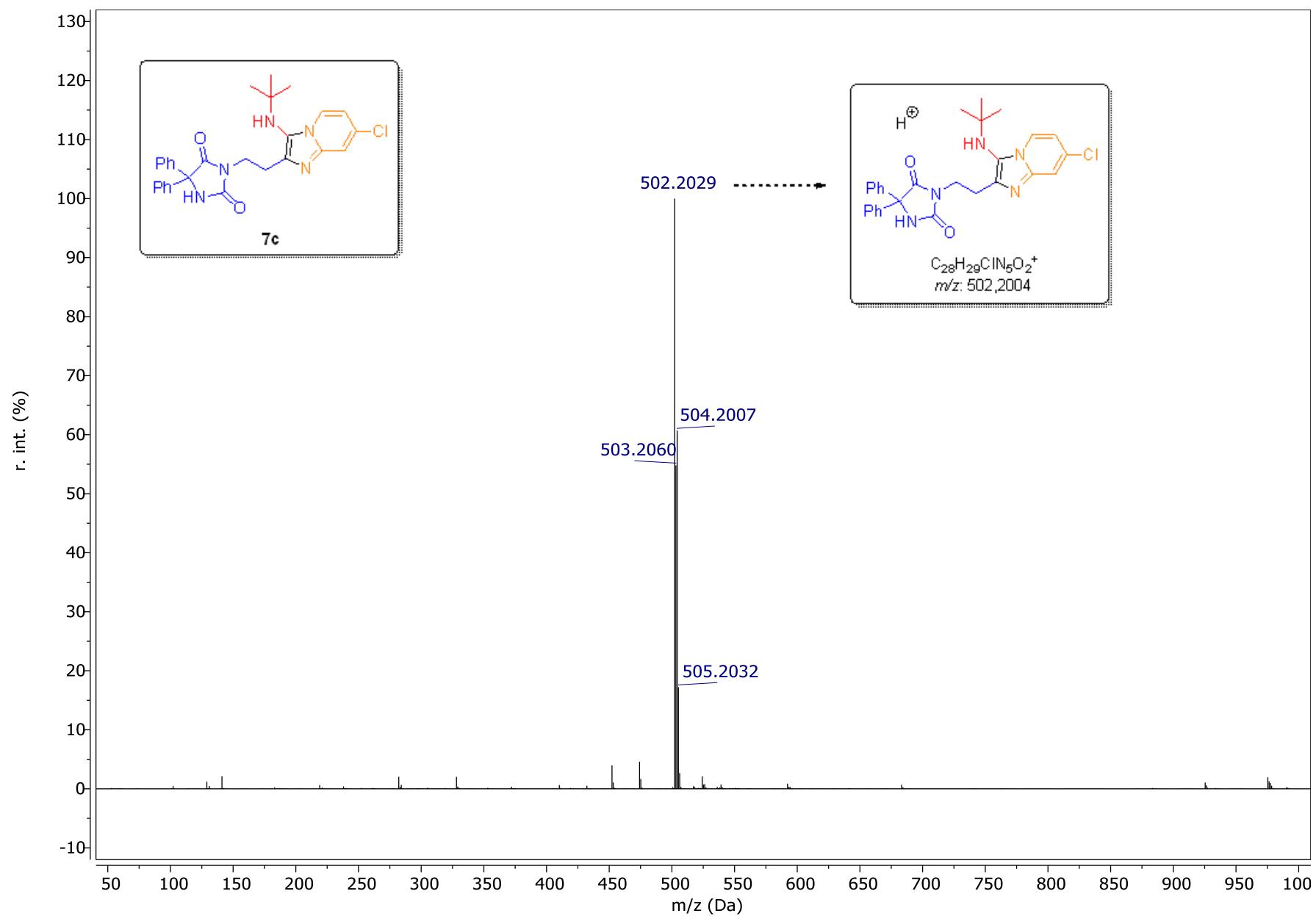


Figura 28 -Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7d**.

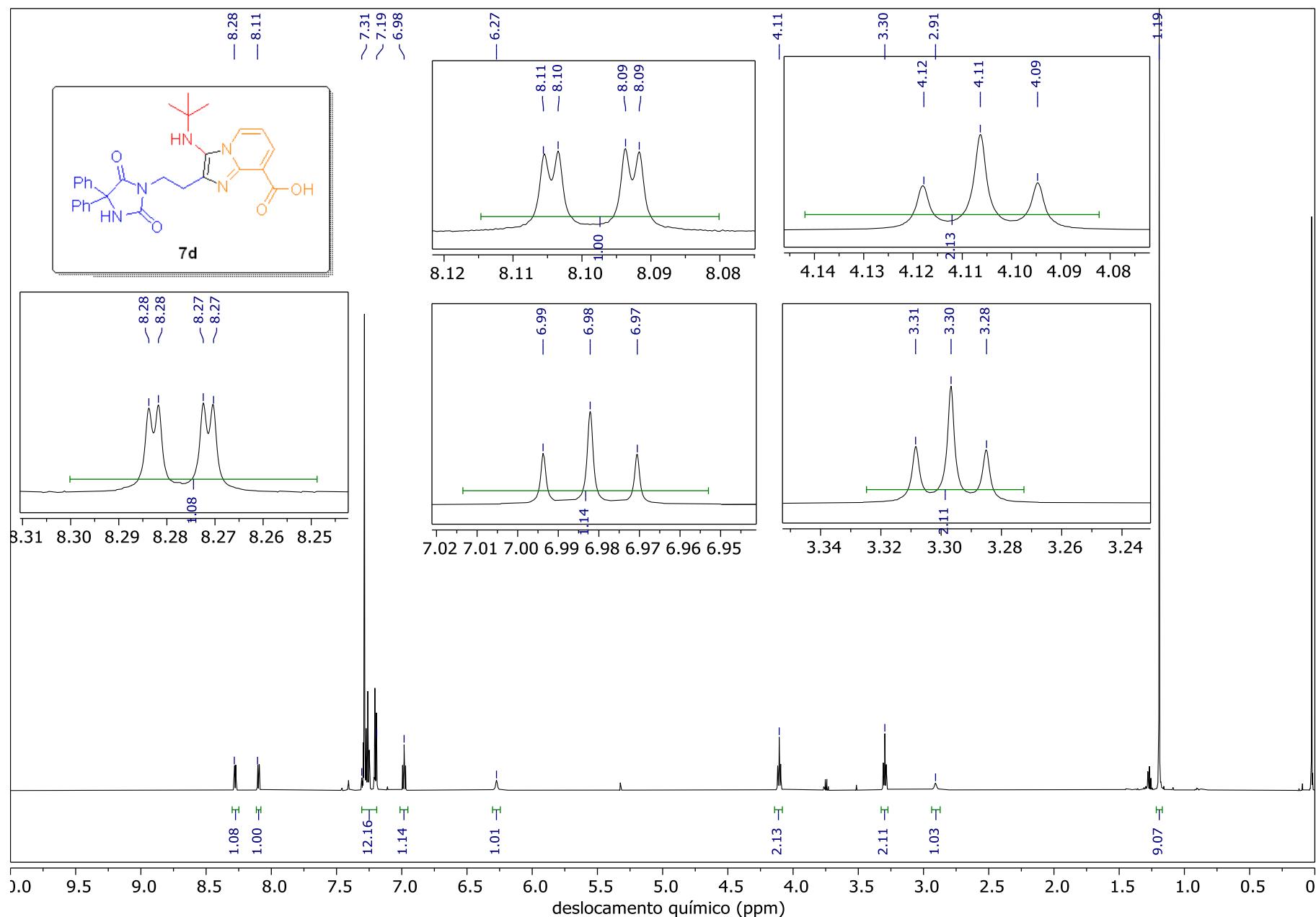


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz CDCl_3) para o composto **7d**.

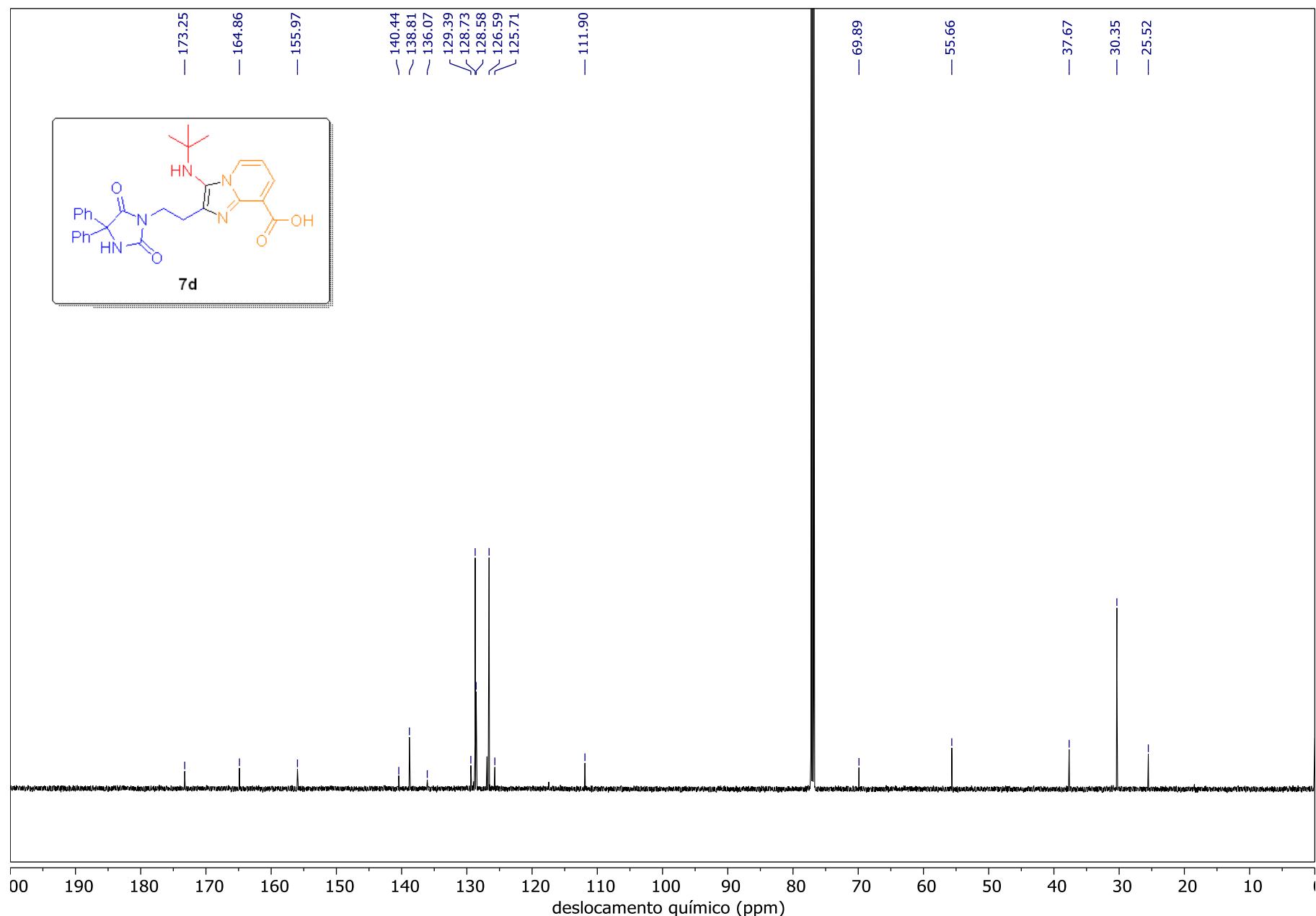


Figura 30 - Espectro de RMN 2D HSQC (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7d**

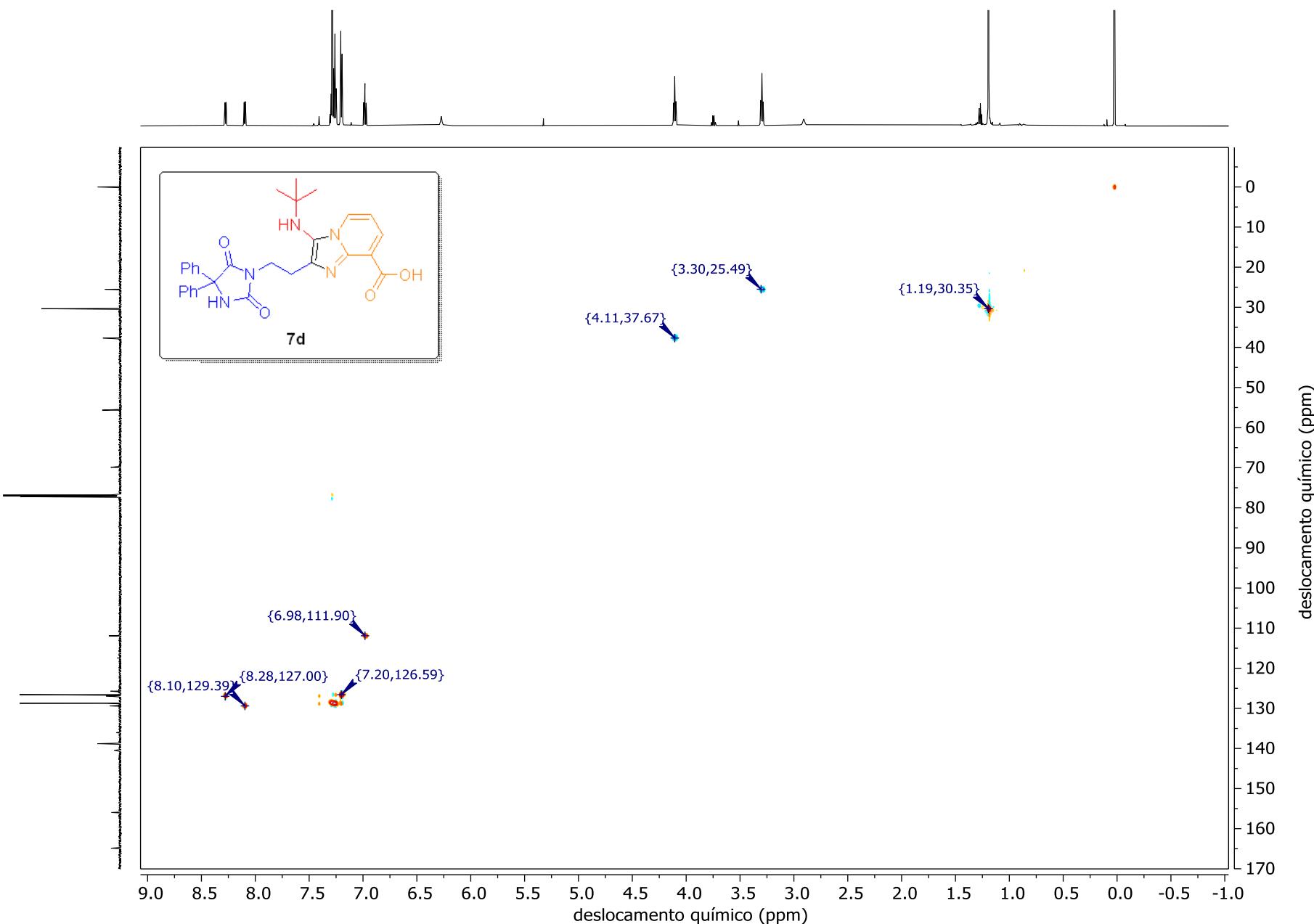


Figura 31 - Espectro de RMN 2D HMBC (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7d**

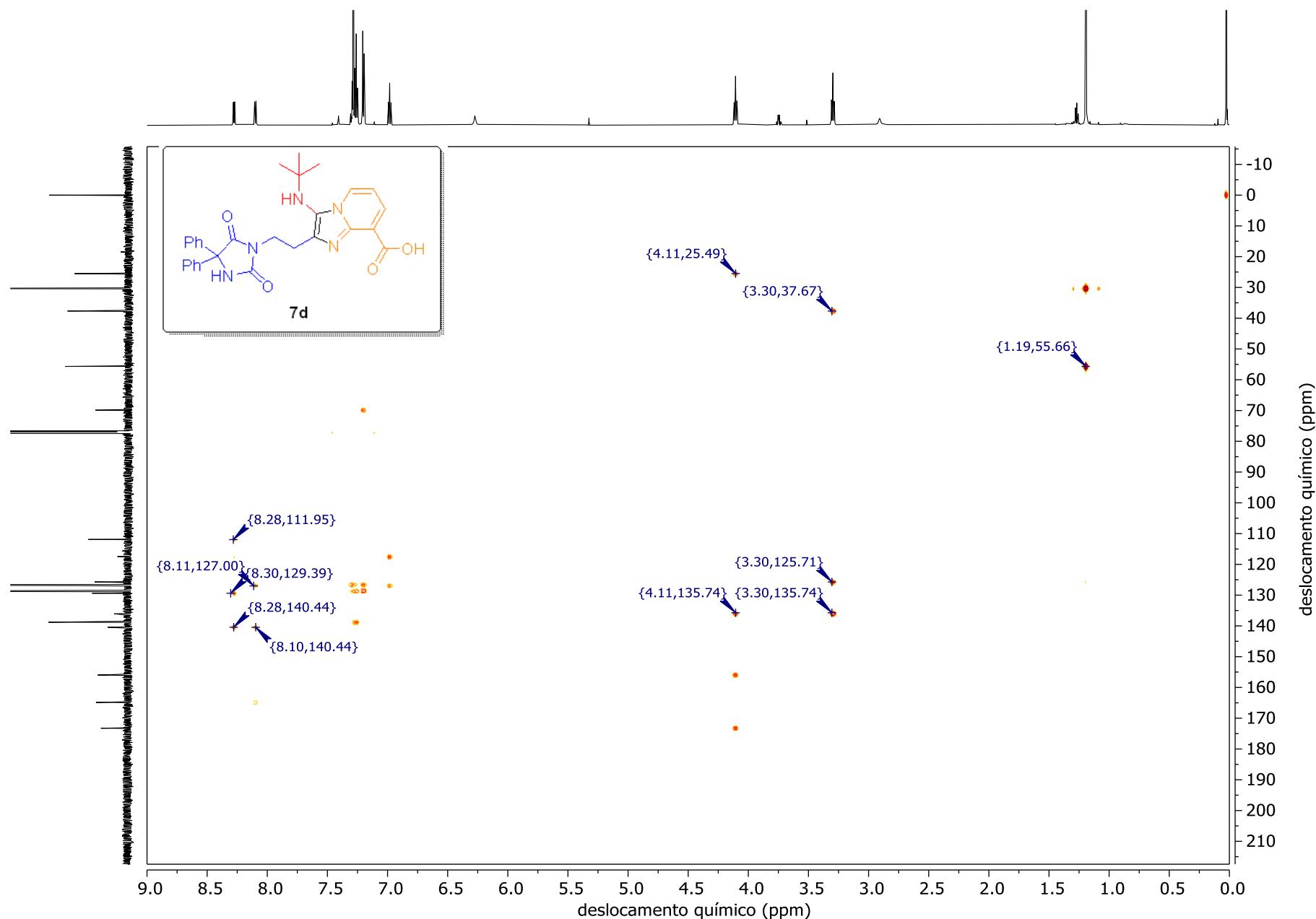


Figura 32- EMAR (ESI-QTOF) para o composto **7d**

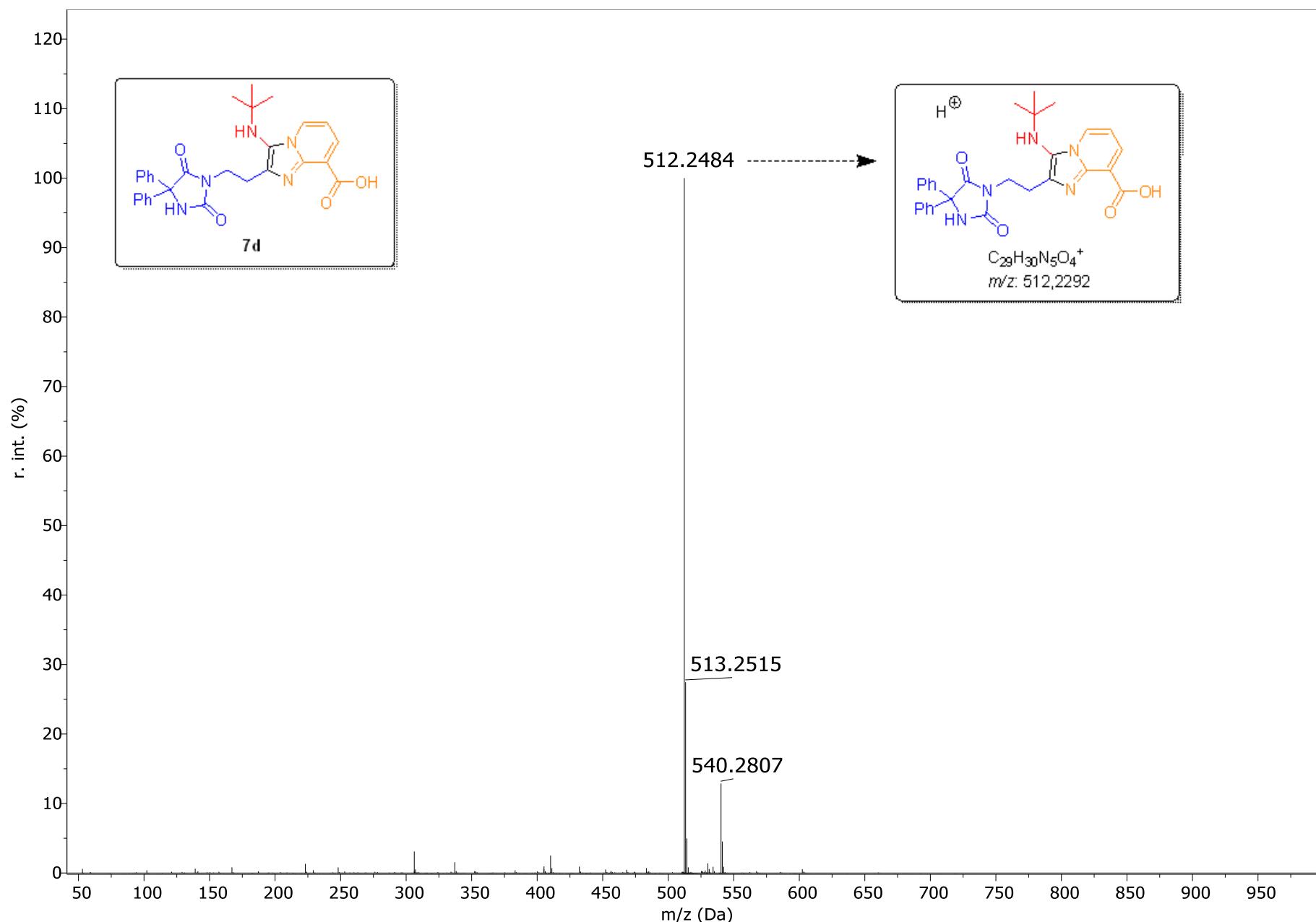


Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto 7e

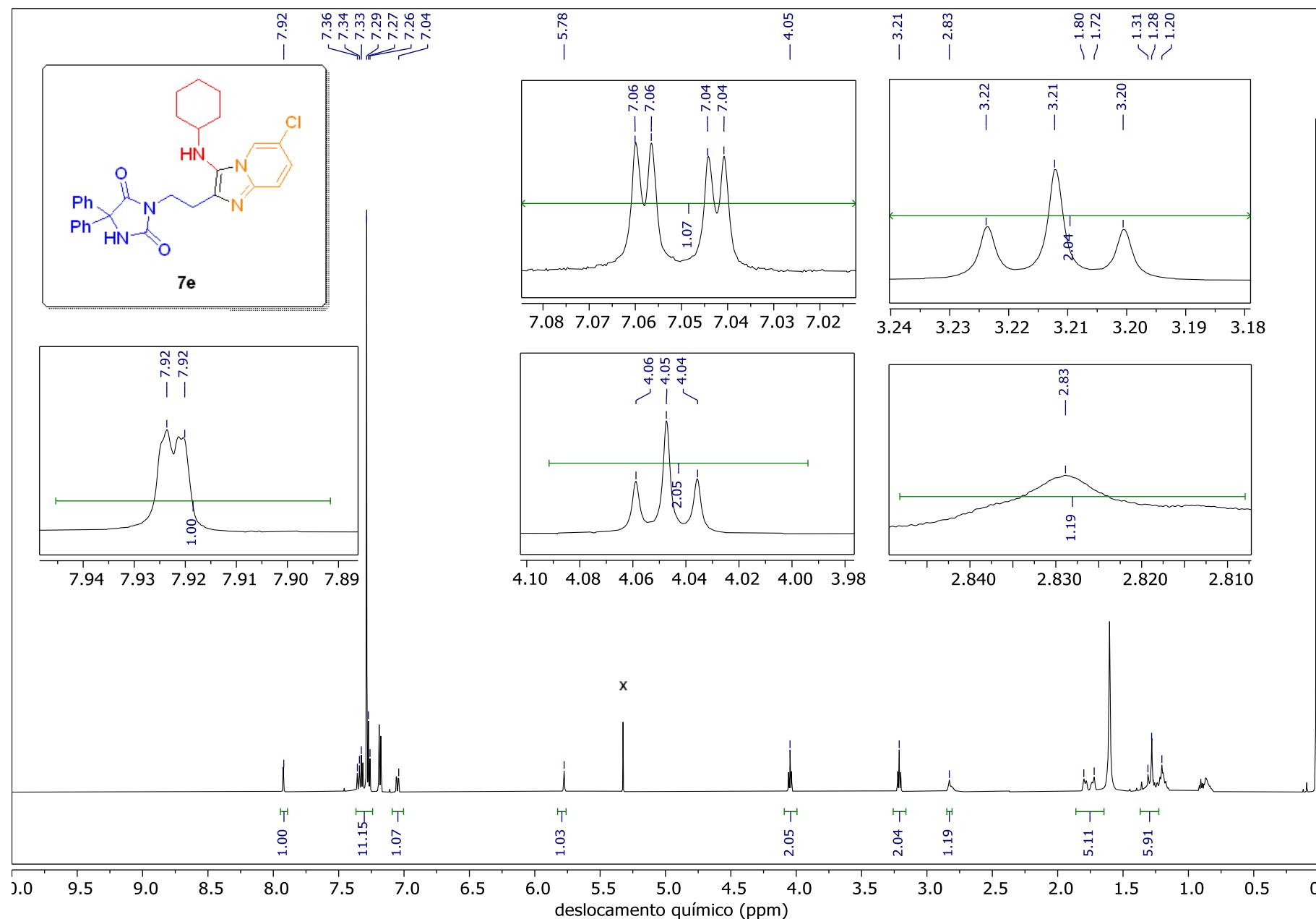


Figura 34 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) para o composto 7e

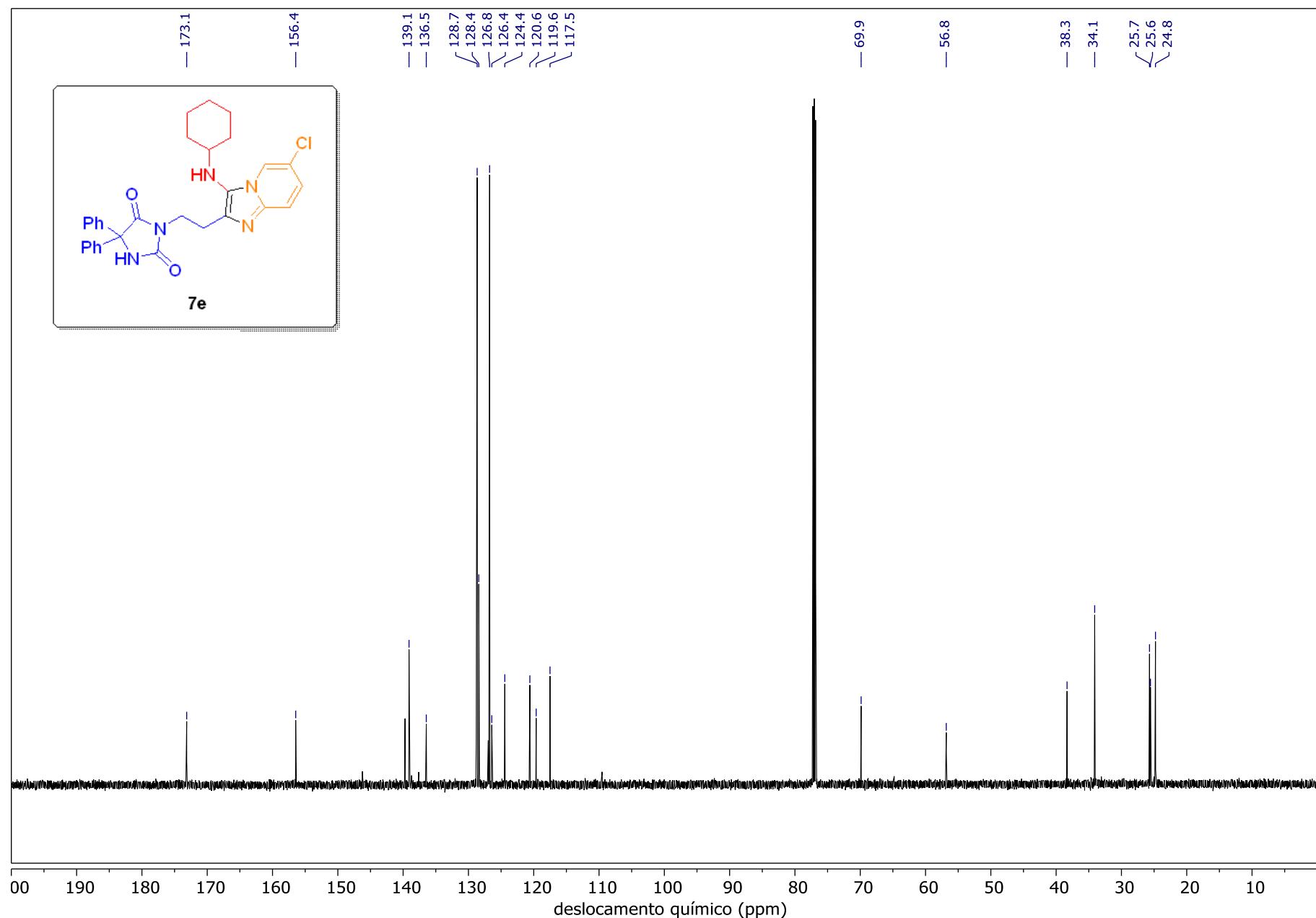


Figura 35- EMAR (ESI-QTOF) para o composto **7e**

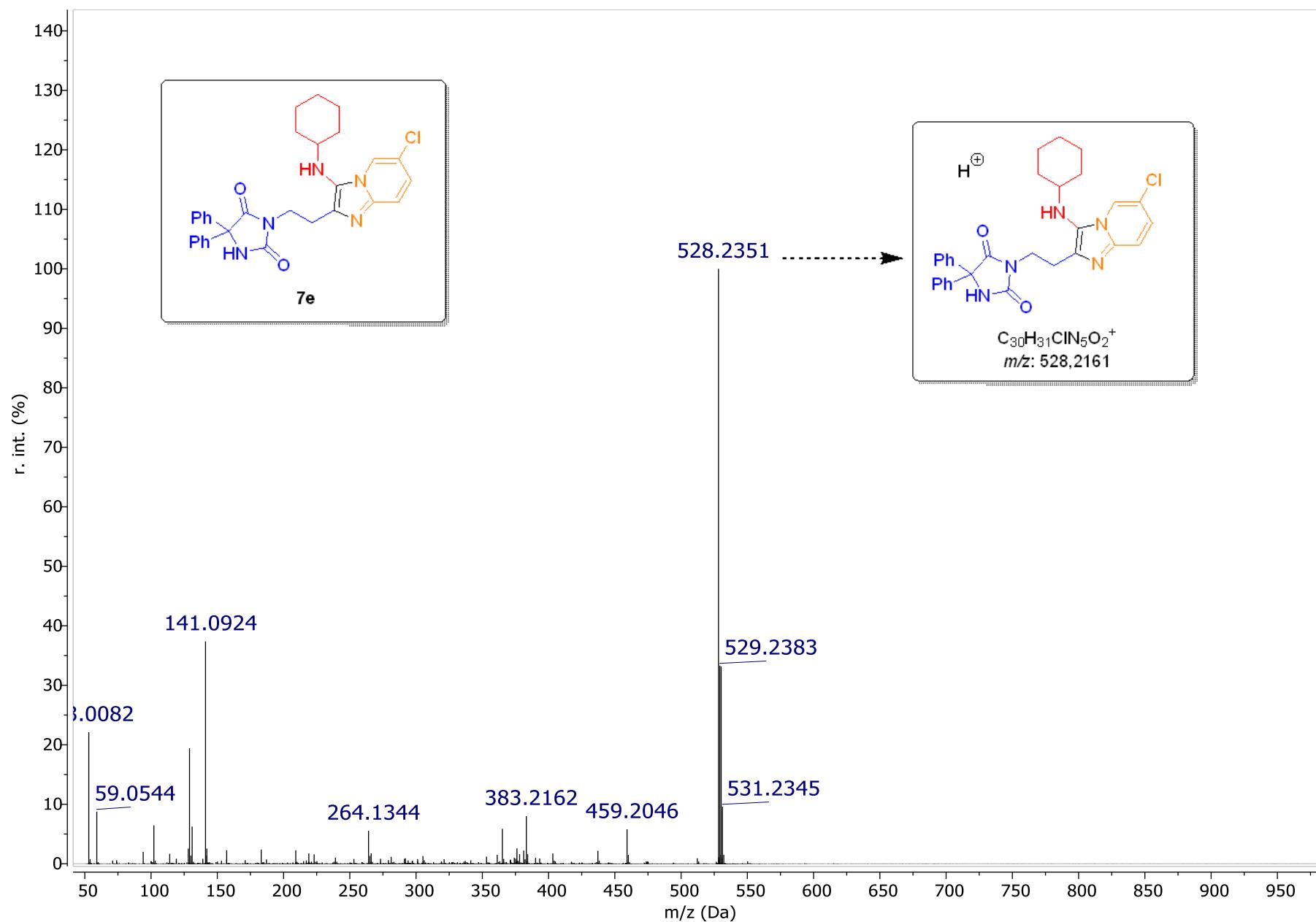


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7f**

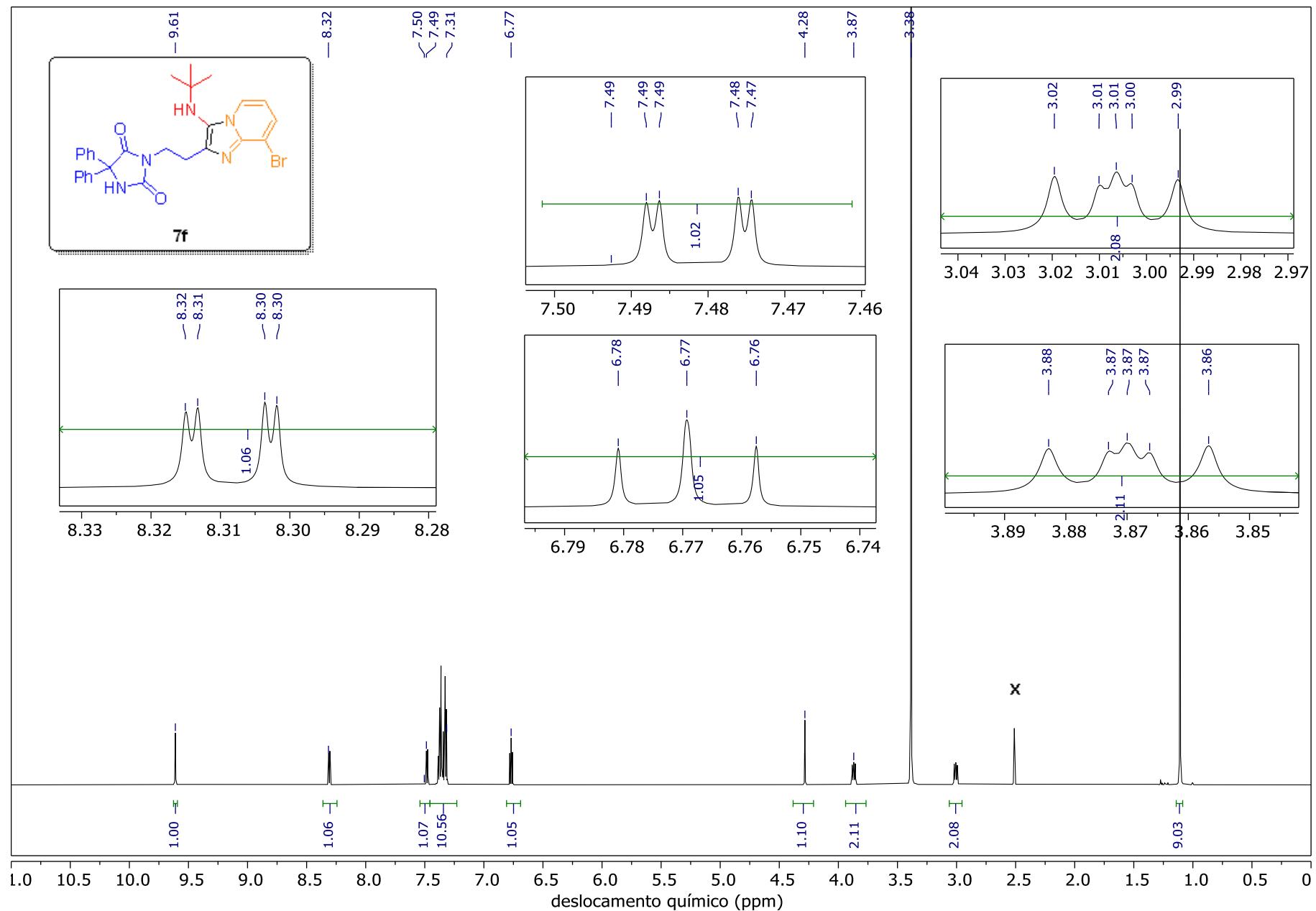


Figura 37 - Espectro de RMN de ^{13}C (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para o composto **7f**

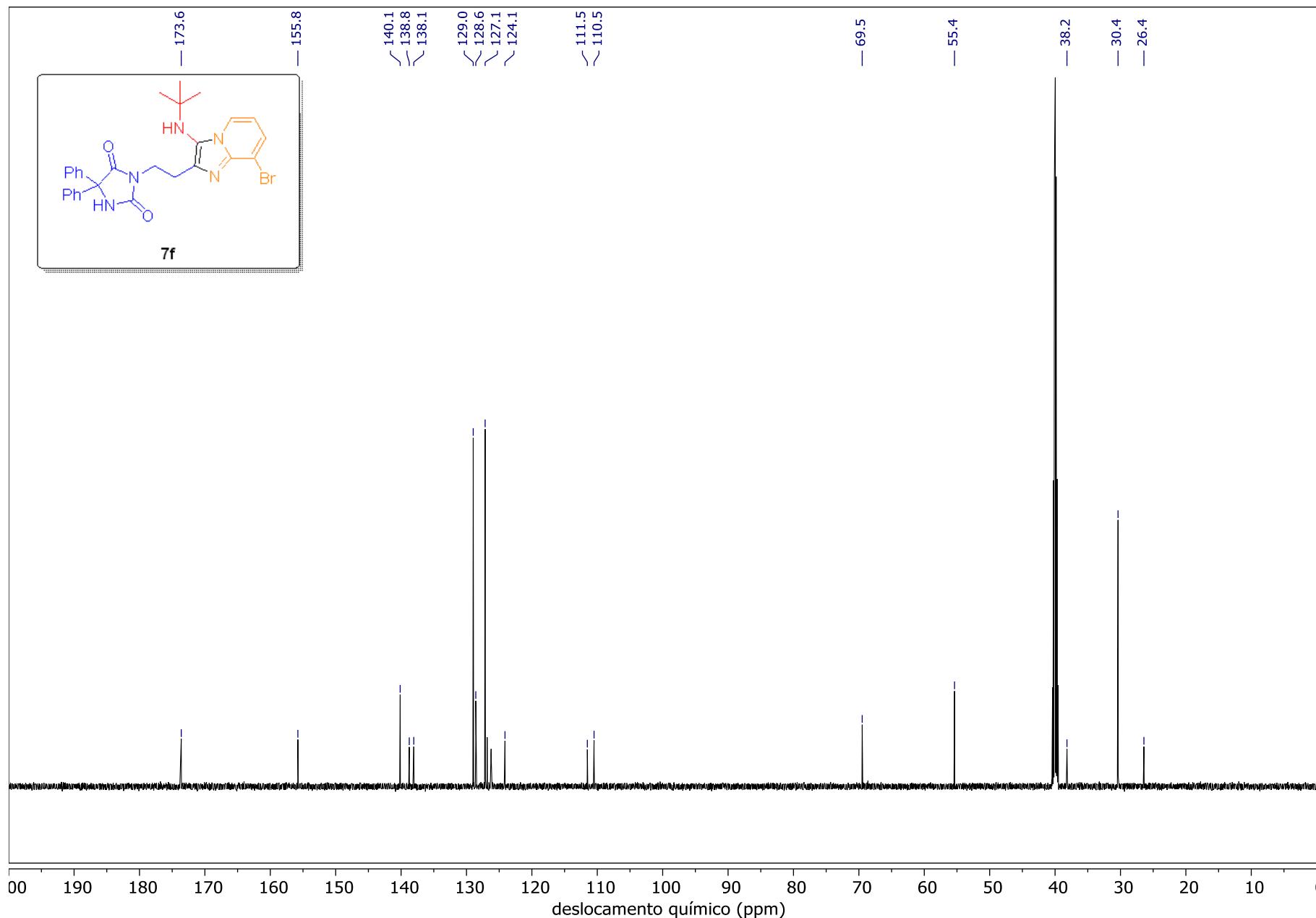


Figura 38 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7f

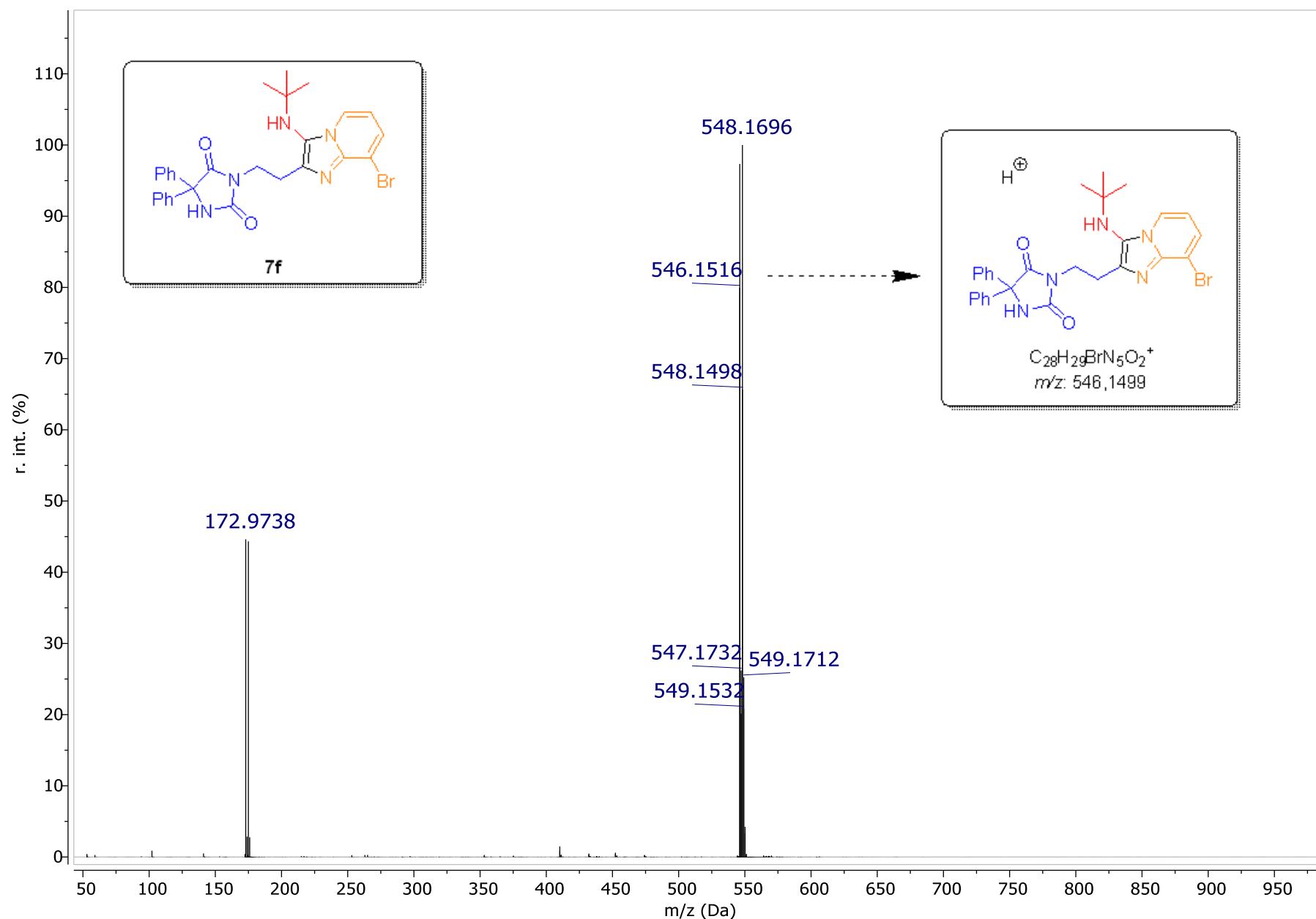


Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7h**

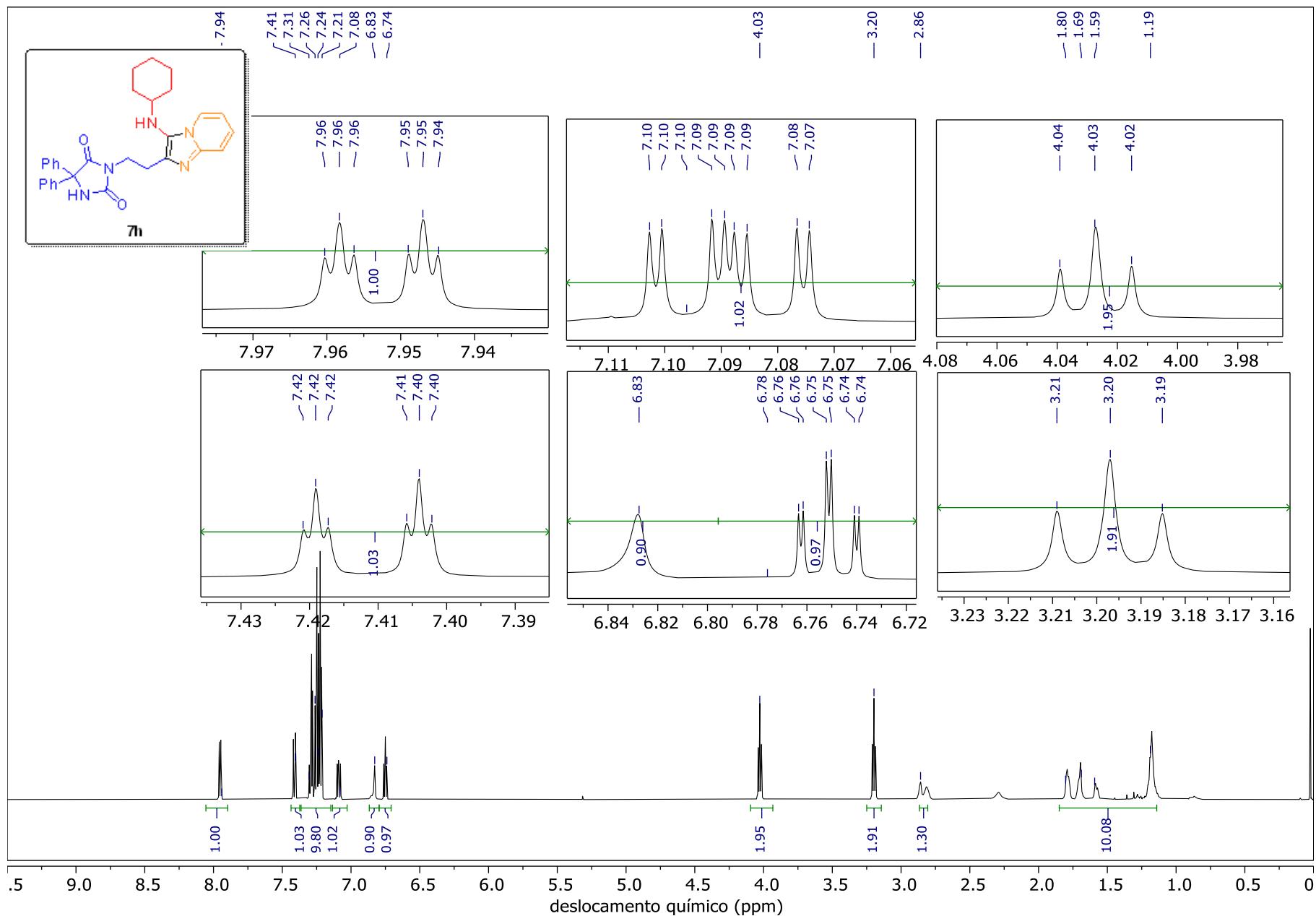


Figura 40 - Espectro de RMN de ^{13}C (600 MHz, CDCl_3) para o composto **7h**

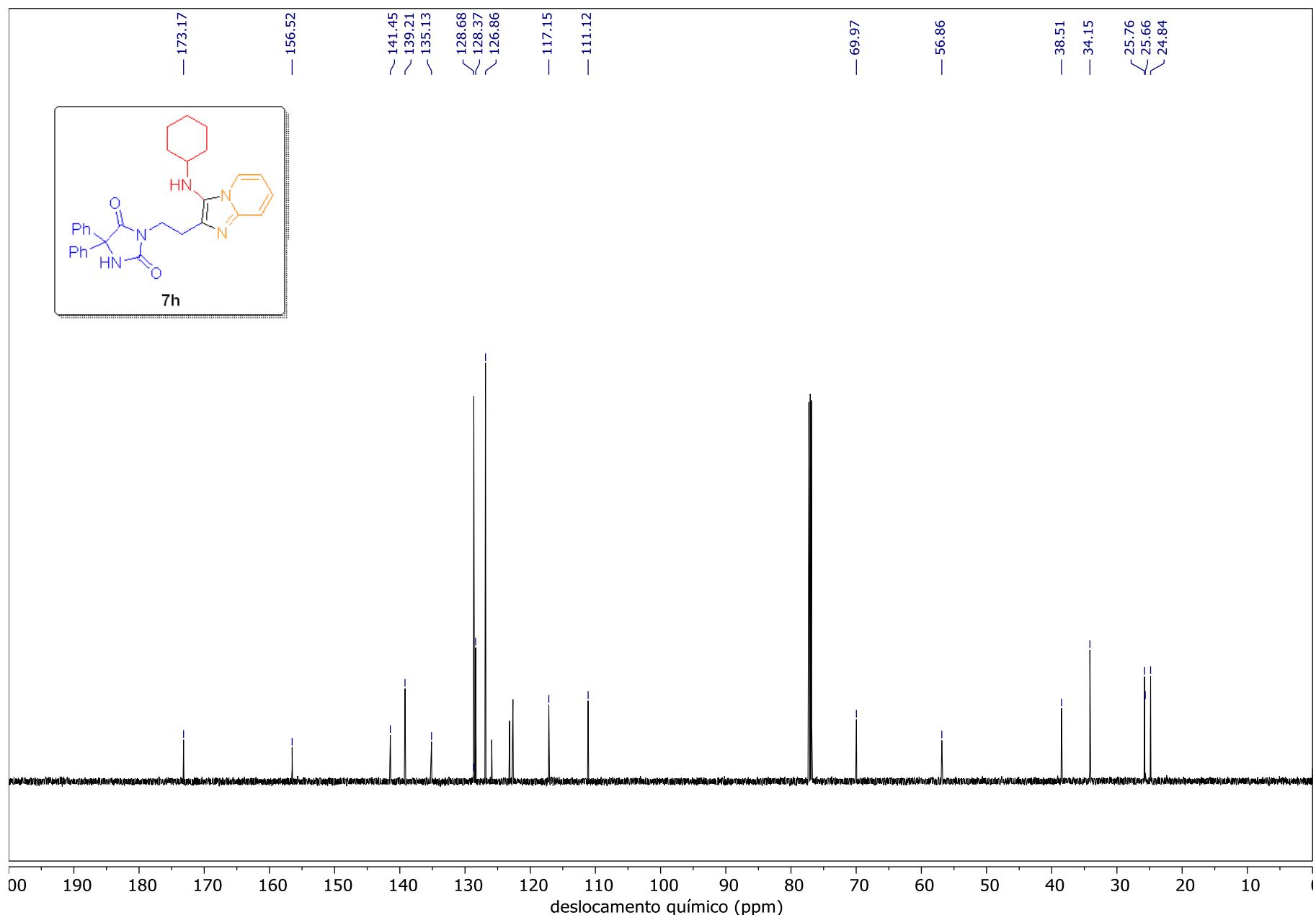
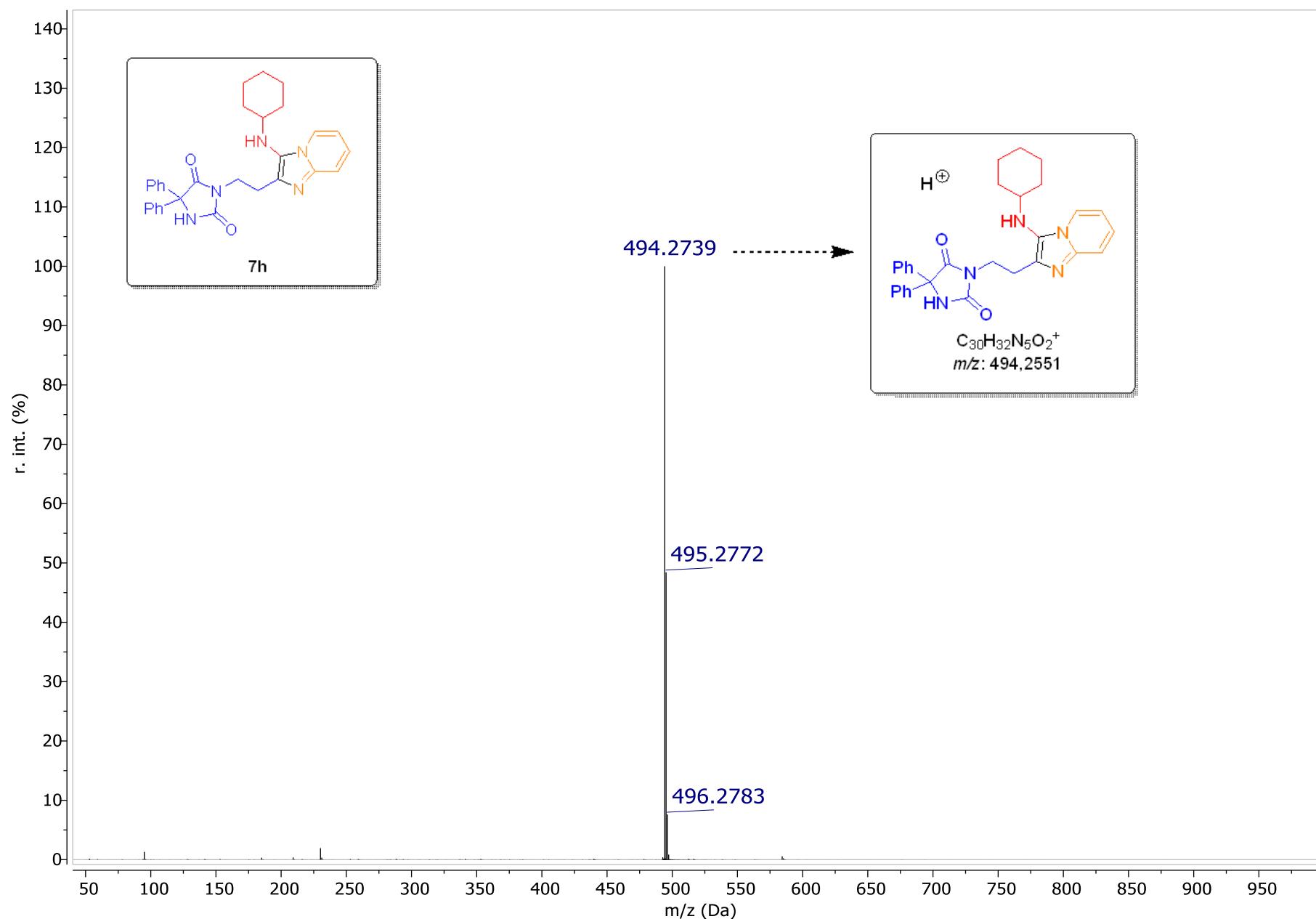


Figura 41 - EMAR (ESI-QTOF) para o composto 7h



**DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO OU TESE DE
DOUTORADO**

Declaro que a presente dissertação/tese é original, elaborada especialmente para este fim, não tendo sido apresentada para obtenção de qualquer título e que identifico e cito devidamente todas as autoras e todos os autores que contribuíram para o trabalho, bem como as contribuições oriundas de outras publicações de minha autoria.

Declaro estar ciente de que a cópia ou o plágio podem gerar responsabilidade civil, criminal e disciplinar, consistindo em grave violação à ética acadêmica.

Brasília, 26 de Novembro de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br
DANIEL MEDEIROS DE LIMA
Data: 26/11/2025 13:42:35-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Assinatura do/a discente:

Programa: Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ)

Nome completo: Daniel Medeiros de Lima

Título do Trabalho: Reações Multicomponentes na Síntese de Derivados de Fenitoína para a Formação de Produtos com Potencial Atividade Anticonvulsivante

Nível: (X) Mestrado () Doutorado

Orientador/a: Carlos Kleber Zago de Andrade