

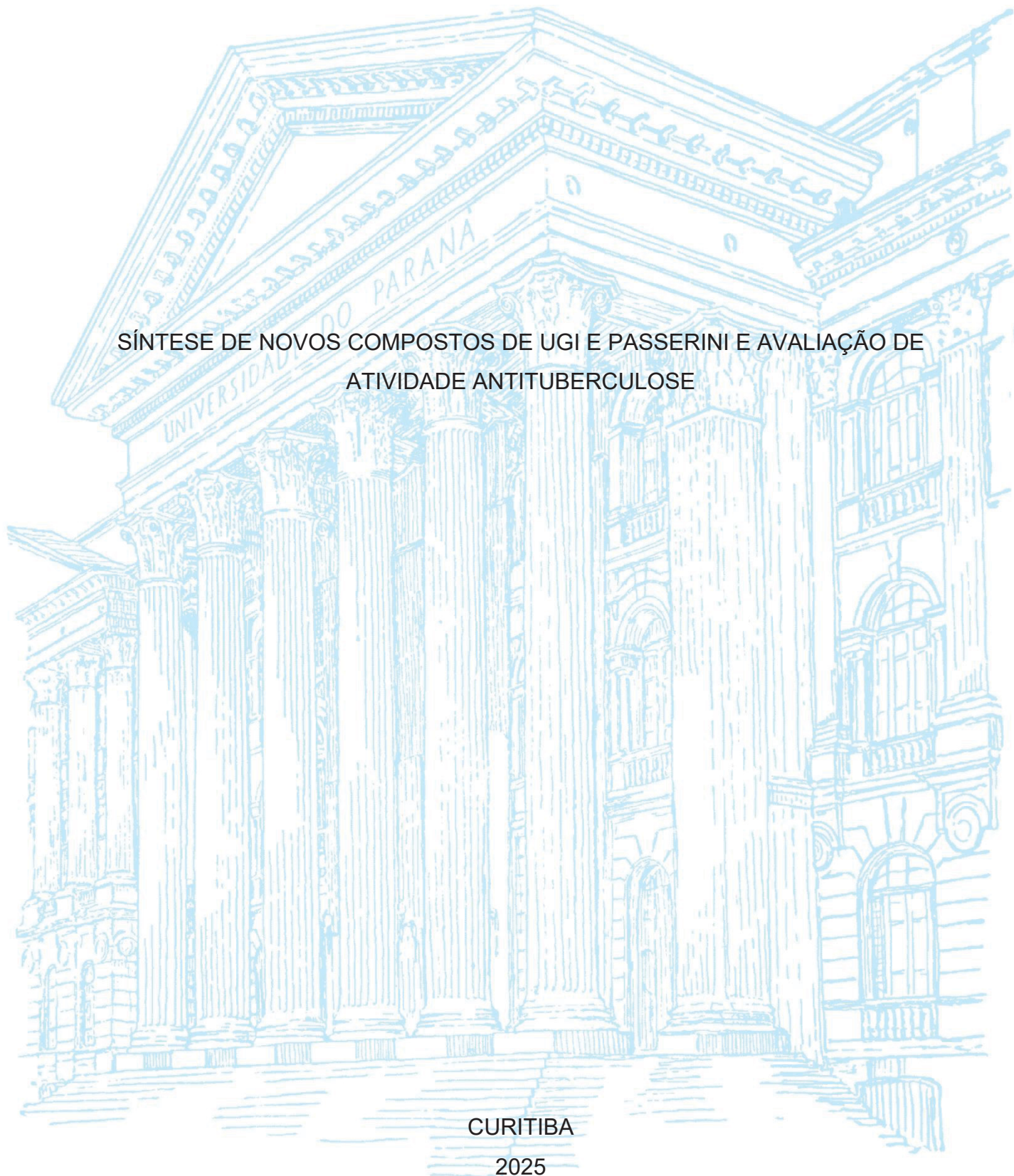
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MYLLENA SOUZA PEREIRA

SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS DE UGI E PASSERINI E AVALIAÇÃO DE
ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE

CURITIBA

2025



MYLLENA SOUZA PEREIRA

SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS DE UGI E PASSERINI E AVALIAÇÃO DE
ATIVIDADE ANTITUBERCULOSE

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Caroline Da Ros Montes D'Oca

CURITIBA

2025

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA CIÊNCIA E TECNOLOGIA

Pereira, Myllena Souza

Síntese de novos compostos de Ugi e Passerini e avaliação de atividade antituberculose. / Myllena Souza Pereira. – Curitiba, 2025.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Caroline Da Ros Montes D'Oca

1. Isoniazida. 2. Hibridização. 3. Química -Reações. I. Universidade Federal do Paraná. II. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Montes D'Oca, Caroline Da Ros. IV. Título.

Bibliotecária: Roseny Rivelini Morciani CRB-9/1585



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS EXATAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO QUÍMICA -
40001016026P2

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MYLLENA SOUZA PEREIRA** intitulada: **Síntese de novos compostos de UGI e Passerini e avaliação de atividade antituberculose.**, sob orientação da Profa. Dra. **CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA**, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 31 de Julho de 2024.

Assinatura Eletrônica

05/08/2024 14:36:07.0

CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

07/08/2024 15:49:48.0

ANGELICA VENTURINI Mouro

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL)

Assinatura Eletrônica

08/08/2024 17:25:23.0

KAHLIL SCHWANKA SALOME

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Claudete e Daniel (*in memoriam*), ao meu irmão Diego e ao meu namorado Wagner. Obrigada por tudo! Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Chegou o momento mais difícil, o de escrever os agradecimentos. Primeiramente, gostaria de agradecer à minha família. À minha mãe, Claudete, obrigada por todo apoio que você me deu e têm me dado todo esse tempo. Desde a minha primeira graduação você sempre esteve ao meu lado, dando conselhos, me ouvindo, me incentivando e nunca me deixando desistir. Ao meu pai, Daniel, por ter me ensinado tanto em tão pouco tempo, você sempre estará comigo. Obrigada por tudo. Ao meu irmão, Diego, maninho, obrigada pela paciência e por entender quando eu falava que não poderia ir porque ia ter que fazer experimento na Federal haha. Obrigada pelas conversas reflexivas sobre o sentido das coisas, pelas perguntas sobre “química” e por sempre me incentivar nessa jornada. Ao meu namorado Wagner, por toda parceria, obrigada por ser paciente, pelo apoio incondicional e por compartilhar essa caminhada comigo.

À professora Dr^a Caroline Da Ros Montes D’Oca por prontamente ter aceitado me orientar, pela paciência e pelos ensinamentos muito além da bancada. Obrigada.

À professora Dr^a Angélica Venturini Moro e ao professor Dr. Kahlil Schwanka Salome por aceitarem participar da banca avaliadora.

Aos professores e professoras que tive oportunidade de conhecer durante esse período. Obrigada por compartilharem o conhecimento de vocês.

Aos amigos do LAPOCA, Diego e Gabriel, vocês me ajudaram muito quando entrei no laboratório, obrigada por tudo. Aos amigos do SOMA, Elise, Giuliana, Jéssica, Cecília, Eron e Camila, pela parceria e apoio.

Aos meus amigos e amigas do Instituto Senai de Inovação em Eletroquímica, em especial à Bruna Maske, Caroline Mariano, Giovana Jacon e Sara de Simas, obrigada pelo apoio, pelas conversas, pela empatia e paciência. Vocês alegram os meus dias. Obrigada.

À Andreia e Isabela, amigas de longa data que espero que me perdoem pela ausência hahaha.

Ao Eduardo Iwaya pela ajuda e insistência na caracterização do cristal hahaha.

À Grazielli Rocha pela análise de DRX de monocristal.

Ao Centro de Ressonância Magnética Nuclear da UFPR.

Ao Laboratório Multiusuário de Cristalografia Química e Macromolecular.

Ao professor Dr. Pedro Almeida da Silva pela colaboração nos testes antimicrobianos das moléculas sintetizadas.

*“E no meio de um inverno eu finalmente aprendi que
havia dentro de mim um verão invencível.”*

Albert Camus

RESUMO

A tuberculose (TB) continua sendo uma das principais causas de mortalidade por doenças infecciosas no mundo. Um dos maiores desafios no tratamento da TB é a resistência a medicamentos, particularmente à isoniazida (INH), que é um dos principais fármacos utilizados para a terapia da doença. A resistência à INH dificulta o tratamento, tornando essencial o desenvolvimento de novos compostos com eficácia aumentada, somado ao potencial de superar essa resistência. Este trabalho teve como objetivo sintetizar híbridos moleculares derivados da INH utilizando reações multicomponentes de Ugi e Passerini, visando desenvolver híbridos moleculares com potencial atividade antituberculose. A rota sintética utilizada partiu de aminas graxas disponíveis comercialmente para obtenção dos respectivos isocianetos, alcançados em rendimentos superiores a 70 %, que foram subsequentemente empregados nos protocolos experimentais de Ugi e Passerini descritos na literatura. A obtenção do isocianeto derivado do fármaco INH foi investigada por duas metodologias, uma empregando a trifetilfosfina e outra o POCl_3 . Embora o insucesso da obtenção do produto desejado, o composto 2-(Piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol foi isolado na forma de monocristal e caracterizado pelas técnicas espectroscópicas adequadas, fornecendo dados cristalográficos inéditos na literatura. O uso do ácido nicotínico como ácido carboxílico de partida nas reações multicomponentes foi investigado. A baixa solubilidade do composto foi contornada pela combinação de DMSO e DCM, permitindo a síntese de 12 (doze) compostos inéditos de Passerini e Ugi, em rendimentos de 35% a 84%. Os novos híbridos moleculares sintetizados foram devidamente caracterizados enviados para avaliação da atividade biológica como agentes antituberculostáticos frente a cepas resistentes e sensíveis à INH, em colaboração com grupo de pesquisa parceiro.

Palavras-chave: isoniazida; hibridização molecular; reação multicomponente; Passerini; Ugi.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of mortality from infectious diseases worldwide. One of the major challenges in TB treatment is drug resistance, particularly to isoniazid (INH), a key drug used in anti-tuberculosis therapy. INH resistance complicates treatment, making it essential to develop new compounds with increased efficacy, capable of overcoming this resistance. This study aimed to synthesize molecular hybrids derived from INH using multicomponent Ugi and Passerini reactions to develop molecular hybrids with anti-tuberculosis potential. The synthetic route employed started from commercially available fatty amines to obtain the respective isocyanates, achieved in yields higher than 70%, which were subsequently used in the experimental protocols of Ugi and Passerini described in the literature. The synthesis of the isocyanate derived from the drug INH was investigated using two methodologies: one employing triphenylphosphine and the other POCl_3 . Although the desired product was not successfully obtained, the compound 2-(Pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole was isolated as a single crystal and characterized using appropriate spectroscopic techniques, providing novel crystallographic data not previously reported in the literature. The use of nicotinic acid as the starting carboxylic acid in multicomponent reactions was investigated. The compound's low solubility was overcome by combining DMSO and DCM, enabling the synthesis of 12 (twelve) novel Passerini and Ugi compounds with yields ranging from 35% to 84%. The newly synthesized molecular hybrids were properly characterized and submitted for biological activity evaluation as antituberculostatic agents against INH-resistant and -sensitive strains, in collaboration with a partner research group.

Keywords: isoniazid; molecular hybridization; multicomponent reaction; Passerini reaction; Ugi reaction.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Reações de Passerini e Ugi.	30
Esquema 2 - Mecanismo para a reação de Passerini.	31
Esquema 3 - Mecanismo pseudo tetra-componente da reação de Passerini.	32
Esquema 4 - Mecanismo reacional treça-componente da reação de Passerini.	33
Esquema 5 - Mecanismos envolvidos na reação de Ugi.	34
Esquema 6 - Mecanismo proposto para a reação de Ugi utilizando como solvente metanol.	35
Esquema 7 - Rearranjo de Mumm envolvido na reação de Passerini (a) e na reação de Ugi (b).	36
Esquema 8 – Síntese das formamidas.	42
Esquema 9 – Síntese dos isocianetos graxos.	42
Esquema 10 - Síntese da formamida 23d a partir de 1	43
Esquema 11 - Síntese do isocianeto aromático 24d a partir da formamida 23d	43
Esquema 12 - Síntese do ácido isonicotínico 25 a partir da isoniazida 1	44
Esquema 13 – Síntese dos compostos de Passerini 26a-c a partir dos isocianetos 24a-c	45
Esquema 14 - Síntese dos compostos de Ugi 28-30a-c a partir do isocianeto graxo 24a-c	46
Esquema 15 - (a) Síntese da formamida 23a-c , (b) Mecanismo reacional da formamida utilizando formiato de etila.	47
Esquema 16 - Conômeros <i>syn</i> e <i>anti</i> presentes em formamidas.	49
Esquema 17 – Equilíbrios conformacionais de amidas (a) e formamidas (b) descritos na literatura.	50
Esquema 18 - Procedimento reacional para obtenção do isocianeto utilizando POCl ₃	54
Esquema 19 - Síntese da formamida 23d	58
Esquema 20 - Rotâmeros da molécula 23d	59
Esquema 21 - Síntese do isocianeto 24d a partir da formamida 23d	62
Esquema 22 - Síntese do 24e a partir da formamida 23d	63
Esquema 23 – Mecanismo reacional proposto para síntese do composto 24e	64
Esquema 24 – Síntese do ácido isonicotínico 25 e mecanismo reacional.	66
Esquema 25 - – Síntese multicomponente de Passerini.	68
Esquema 26 – Mecanismo para a reação de Passerini.	69
Esquema 27 - Síntese do composto 28a através reação de Ugi 4C.	74
Esquema 28 - Mecanismos envolvidos na reação de Ugi.	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fármacos antituberculose de primeira e segunda linha.....	16
Figura 2 - Derivados graxos de INH sintetizados pelo grupo de pesquisa.....	16
Figura 3 – Moléculas bioativas obtidas por reações de Ugi e Passerini.	18
Figura 4 – Reação de Ugi e Passerini.	18
Figura 5 - Fármacos empregados no tratamento da tuberculose.	21
Figura 6 - Representação do mecanismo de ação da INH no bacilo de Mtb.	22
Figura 7 – Derivados lipofílicos da INH (1).	23
Figura 8 – Derivados de INH e atividades antimicobacterianas.....	24
Figura 9 – Derivados lipofílicos de INH estudados frente a Mtb, katG S315T (resistente ao tratamento com INH) e respectiva CC ₅₀ (citotoxicidade).....	24
Figura 10 – Compostos de Ugi sintetizados a partir da INH com promissora atividade antituberculose.	26
Figura 11 – Esquema representativo de Sínteses Divergentes e Convergentes contendo 4 componentes.....	27
Figura 12 – Compostos bioativos contendo a unidade Cumarina como centro molecular ativo.....	28
Figura 13 - Exemplo de híbrido molecular contendo as unidades bioativas da quinolina e da INH.	29
Figura 14 – Exemplo de peptídeo e de peptidomiméticos lineares obtidos através da reação de Passerini e Ugi.	37
Figura 15 – Exemplos de fármacos obtidos a partir de Reações Multicomponentes (RMC).	38
Figura 16 - Novos compostos lipofílicos de Ugi (A e C) e Passerini (B e D) propostos.	39
Figura 17 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto 23b	48
Figura 18 – a) Esquema da relação entre a sobreposição dos orbitais sp ³ com o ângulo diedro e b) Curva de Karplus.....	51
Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 23b	51
Figura 20 - Espectro de FTIR (KBr) do composto 23c e da amina precursora 22c	52
Figura 21 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto 24b	55
Figura 22 - Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 24b	56
Figura 23 - Espectro de FTIR (KBr) do composto 24c e da formamida precursora 23c	57
Figura 24 -Espectro de RMN de ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) do composto 23d	58
Figura 25 – a) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação ¹ H – ¹³ C (HSQC) em DMSO-d ₆ do 23d b) Mapa de correlação de heteronuclear de uma ligação ¹ H – ¹³ C (HSQC) em DMSO-d ₆ ampliado do 23d	60
Figura 26 - a) Mapa de correlação heteronuclear de múltiplas ligações ¹ H – ¹³ C (HMBC) em DMSO-d ₆ do 23d ; b) Mapa de correlação de heteronuclear de múltiplas ligações ¹ H – ¹³ C (HMBC) em DMSO-d ₆ ampliado do 23d	61
Figura 27 – a) Vista do fragmento da molécula 24e (C ₇ H ₅ N ₃ O). Nível de probabilidade de 50% e b) Empacotamento das moléculas 24e, vista ao longo do eixo axial, nível de probabilidade de 50%.....	63
Figura 28 – Isocianetos sintetizados por Patil e colaboradores.	65
Figura 29 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, DMSO - d ₆) do ácido isonicotínico (25). .	67
Figura 30 - Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, DMSO - d ₆) do ácido isonicotínico (25). ..	68
Figura 31 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) do composto 26b	71
Figura 32 - Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) do composto 26b	72
Figura 33 - Espectro de Infravermelho (KBr, 4000 - 400 cm ⁻¹) do composto 26b	73

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 28a	77
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 28a	78
Figura 36 - Espectro de FTIR (KBr, 4000 - 400 cm^{-1}) da molécula 28a	79
Figura 37 - – Espectros comparativos de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos composto 28b, 29b e 30b	80
Figura 38 – (a) Espectros comparativos de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos composto 28b, 29b e 30b com ampliação entre 6,5 a 9,1 ppm e em (b) 2,3 a 5,9 ppm.	81
Figura 39 - Espectro de RMN - ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 23a	92
Figura 40 - Espectro de RMN – ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 23a	92
Figura 41 – Espectro de FTIR (KBr) do composto 23a e da amina precursora 22a	93
Figura 42 - Espectro de FTIR (KBr) do composto 23b e da amina precursora 22b	94
Figura 43 - Espectro de RMN - ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 23c	95
Figura 44 - Espectro de RMN – ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 23c	95
Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 24a	97
Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 24a	97
Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 24c	98
Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 24c	99
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 24e	100
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 24e	100
Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 26a	101
Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (50 MHz, CDCl_3) do composto 26a	102
Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 26c	103
Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H (50 MHz, CDCl_3) do composto 26c	103
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 28b	105
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 28b	105
Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 28c	106
Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 28c	107
Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 29a	108
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 29b	109
Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 30a	110
Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 30b	111
Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 30c	112
Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 30c	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Derivados <i>N</i> -acilados graxos de INH e valores de Concentração Mínima Inibitória (CMI) frente às linhagens: ATCC 27294 H3Rv e ATCC 35822: mutação no gene katG 315; 1896-HF: cepa resistente a INH com mutação no gene inhA C (-35)T; ATCC 35338: mutação no gene rpoB His-526-Tir.	25
Tabela 2 – Dados de correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC do composto 23d .(continua)	61
Tabela 3 – Esquema geral das moléculas obtidas pela reação de Passerini, com os respectivos isocianetos e rendimentos alcançados.	70
Tabela 4 - Esquema geral das moléculas obtidas pela reação de Ugi, com os respectivos isocianetos e rendimentos alcançados.	75
Tabela 5 – Dados obtidos através da técnica de DRXm do composto 24e	99

LISTA DE ABREVIATURAS, SIBLAS E SÍMBOLOS

CCD – Cromatografia de camada delgada
CDCl₃ – Clorofórmio Deuterado
CMI – Concentração Mínima Inibitória
DCM – Diclorometano
DMSO d₆ – Dimetilsulfóxido deuterado
DRXm – Difractometria de Raios X de monocristal
EtOH – Etanol
FTIR - Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HMBC – Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações
HSQC – Correlação Heteronuclear a uma Ligação
INH – Isoniazida
InhA – Proteína carreadora enoil-acil redutase
KatG – Enzima multifuncional catalase-peroxidase
MeOH – Metanol
MgSO₄ – Sulfato de magnésio
NaHCO₃ – Bicarbonato de sódio
NEt₃ – Trietilamina
OMS – Organização Mundial da Saúde
POCl₃ – Cloreto de fosforila
RMC – Reação Multicomponente
RMCI – Reação Multicomponente baseadas em Isocianeto
RMN – Ressonância Magnética nuclear
RMP – Rifampicina
TB – Tuberculose
TMS – Tretametilsilano

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1	Tuberculose	20
2.2	Reações Multicomponentes	26
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.2	Objetivos específicos	40
4	MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1	Materiais	41
4.2	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	41
4.3	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	41
4.4	Difratometria de Raios X de monocristal (DRXm)	41
4.4.1	Síntese dos Isocianetos 24a-c	42
4.4.2	Síntese do Isocianeto aromático 24d	43
4.4.3	Síntese do ácido isonicotínico 25	44
4.4.4	Procedimento geral para a reação multicomponente de Passerini via isocianetos 24a-c	44
4.4.5	Procedimento geral para a reação multicomponente de Ugi via isocianetos 28 – 30a-c	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1	Sínteses dos materiais de partida	47
5.1.1	Síntese dos Isocianetos graxos 24a-c	47
5.1.2	Síntese do isocianeto aromático 24d	57
5.1.3	Síntese ácido isonicotínico 25	65
5.2	Reação multicomponente de Passerini via isocianetos 24a-d	68
5.2.1	Síntese multicomponente de Passerini	68
5.2.2	Reação multicomponente de Ugi via isocianeto graxo	74
6	CONCLUSÕES	83
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
	ANEXO 1 – Dados espectroscópicos	92

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete normalmente os pulmões, porém outras partes do corpo podem ser afetadas, como os ossos e a pele (DA SILVA LIMA; ÇÃ FERREIRA BISPO; DE SOUZA, 2011; DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007; WHO, 2021). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente um quarto da população mundial já foi contaminada pela bactéria. Felizmente, trata-se de uma doença passível de cura, sendo que 85% das pessoas que já desenvolveram a patologia foram tratados e estão recuperadas (WHO, 2023).

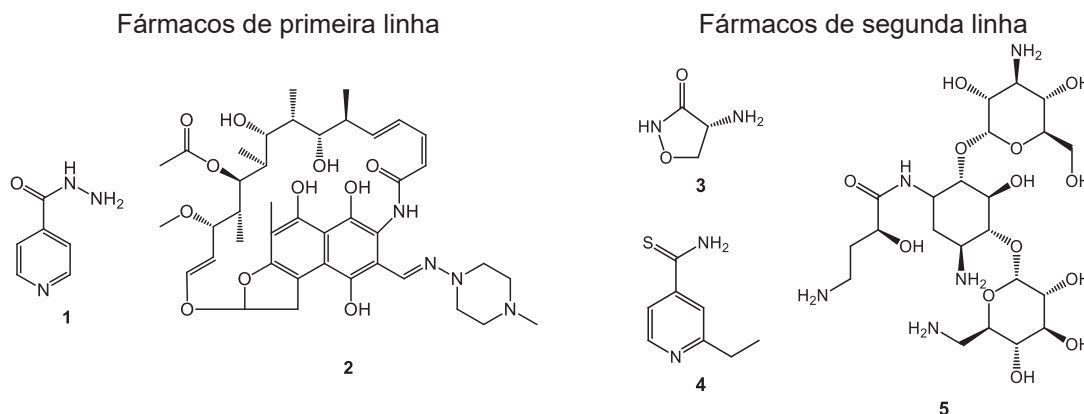
A OMS estabeleceu como meta para 2030 acabar com a tuberculose como pandemia, reduzindo 90% da mortalidade e 80% da incidência da doença. Para alcançar esses objetivos várias estratégias estão sendo implementadas em diversos países, porém o número de mortes causadas pela TB ainda é elevado, com cerca de 1,30 milhões de mortes em 2020 (WHO, 2021). Um dos fatores que contribuiu para esses números foi a pandemia da COVID-19. Durante este período, vários casos não foram diagnosticados e acompanhados, resultando na ausência do devido tratamento. Nesse contexto, o número de mortes causadas pela TB pode ser ainda maior do que o registrado (MARQUÊS *et al.*, 2022; WHO, 2021).

Um grande desafio para atingir essa meta é a tuberculose resistente a multifármacos. Por causa da falta de tratamentos eficientes contra as cepas resistentes aos medicamentos mais prescritos, como por exemplo, a Isoniazida (INH, **1**) e a Rifampicina (RMP, **2**) (Figura 1), essas linhagens com mutações se proliferam, aumentando a incidência da doença. Nos casos de cepas resistentes as chamadas drogas de primeira linha (como INH e RMP) não são eficazes para o tratamento, sendo necessário adotar os fármacos classificados como de segunda linha, como a Cicloserina (**3**), a Etionamida (**4**) e a Amicacina (**5**) (Figura 1). Estes, por sua vez, são muito mais tóxicos para os pacientes, causando inúmeros efeitos adversos, e por conta disso, muitas vezes os indivíduos não levam a frente o tratamento (CHOI *et al.*, 2018; NGUYEN, 2018).

A INH é um dos medicamentos mais importantes para o tratamento da TB, ela atua na inibição da síntese dos ácidos micólicos, moléculas compostas por 70 a 90 átomos de carbono. Essas estruturas desempenham papel crucial na manutenção estrutural da parede celular da micobactéria. A parede celular micobacteriana é composta de três moléculas interligadas por ligações covalentes, sendo elas o peptidoglicano, arabinogalactan e o ácido micólico. Sem a síntese dessas estruturas, o invólucro externo fica fragilizado causando a morte da bactéria (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020). Em cepas resistentes ao tratamento com a INH, observa-se a mutação em alguns genes,

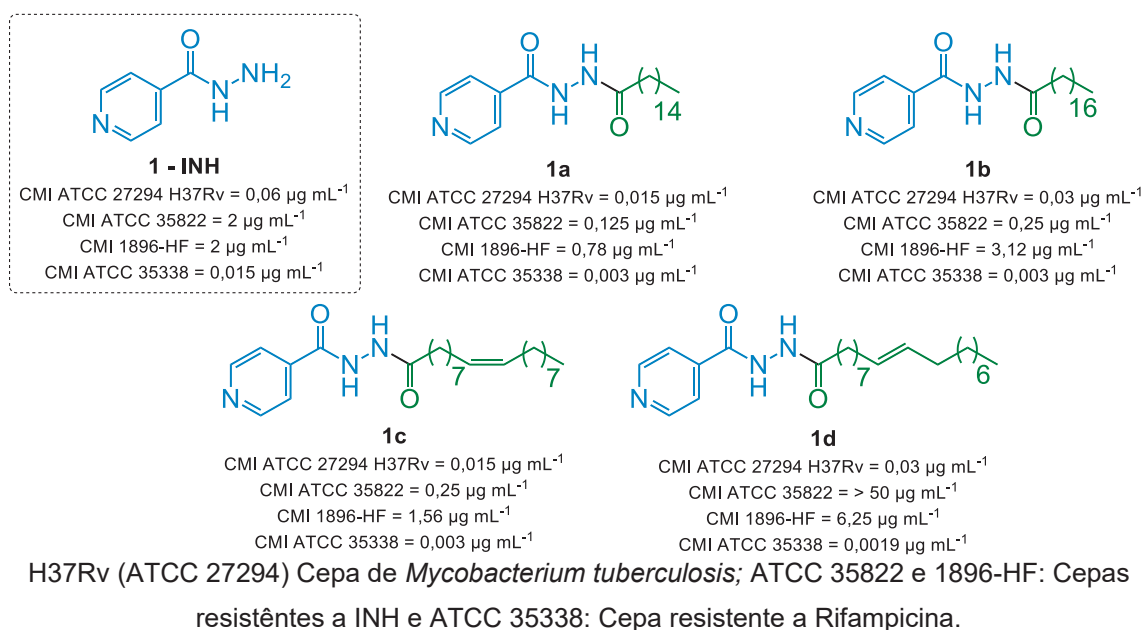
fazendo com que o fármaco não tenha mais atividade antimicrobiana. Devido a isso, tem-se buscado maneiras de contornar a inatividade dos medicamentos de primeira linha, como a INH, e de melhorar as propriedades de absorção do fármaco pela micobactéria (CHOI *et al.*, 2019).

Figura 1 – Fármacos antituberculose de primeira e segunda linha.



Com esse objetivo, pesquisadores avaliaram a inserção de cadeias lipofílicas na molécula da INH, visando melhorar a interação parede celular/fármaco. A modificação das propriedades físico-químicas promovida pela inserção de cadeias graxas foi explorada no nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores (RODRIGUES *et al.*, 2013). Neste estudo, os autores investigaram os efeitos sobre a Concentração Mínima Inibitória (CMI) de derivados graxos contendo o grupo farmacofórico da INH. Os resultados obtidos se mostraram promissores quando comparado com a CMI da INH (1, controle positivo) com as moléculas sintetizadas, tanto para cepas sensíveis a INH (H37Rv (ATCC 27294)) quanto para linhagens resistentes (ATCC 35822 e 1896-HF) (Figura 2).

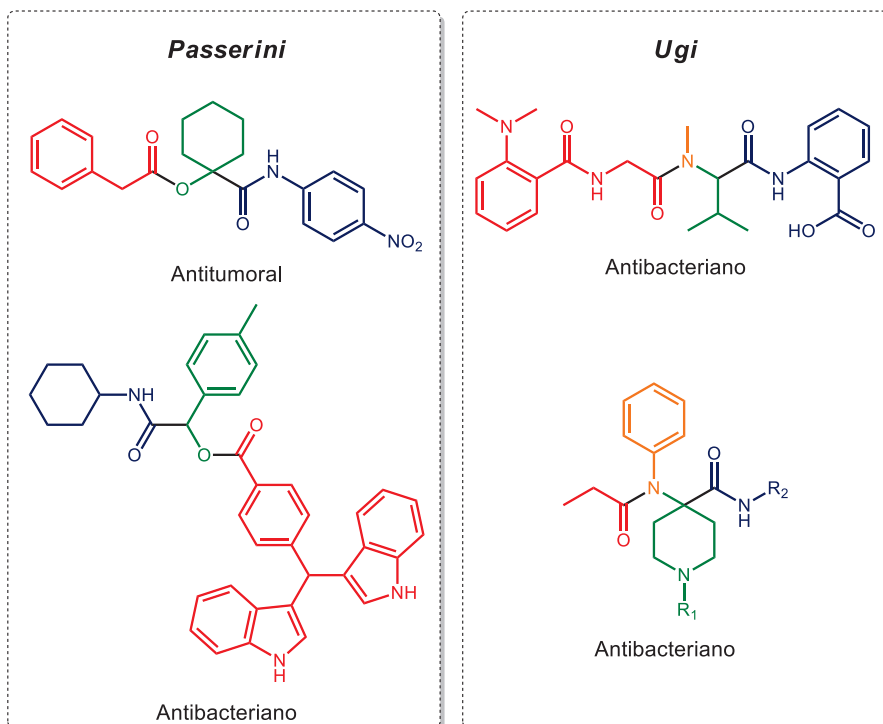
Figura 2 - Derivados graxos de INH sintetizados pelo grupo de pesquisa.



A busca por novas entidades químicas relacionadas a uma possível atividade biológica é alvo de pesquisa em Química Medicinal. Neste âmbito a síntese orgânica ocupa um papel indispensável para a proposição de compostos com diversidade molecular. Para alcançar esse objetivo, inúmeras rotas sintéticas podem ser exploradas, uma delas são as reações multicomponentes. As Reações do tipo Multicomponentes (RMC) são processos reacionais onde três ou mais compostos são adicionados, no mesmo frasco reacional, para a obtenção de um produto que agregue em sua estrutura todos, ou a maioria dos átomos contidos nos materiais de partida. Essas reações são consideradas muito vantajosas, pois a partir de materiais de partida simples é possível sintetizar moléculas com elevada complexidade molecular em uma única etapa, além disso, são rotas sintéticas rápidas e operacionalmente simples. Por se tratar de reação com menos etapas envolvidas, há uma redução da geração de resíduos. Devido a estes motivos, as RMC são as reações orgânicas consideradas o mais próximo das chamadas “reações ideais” (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007).

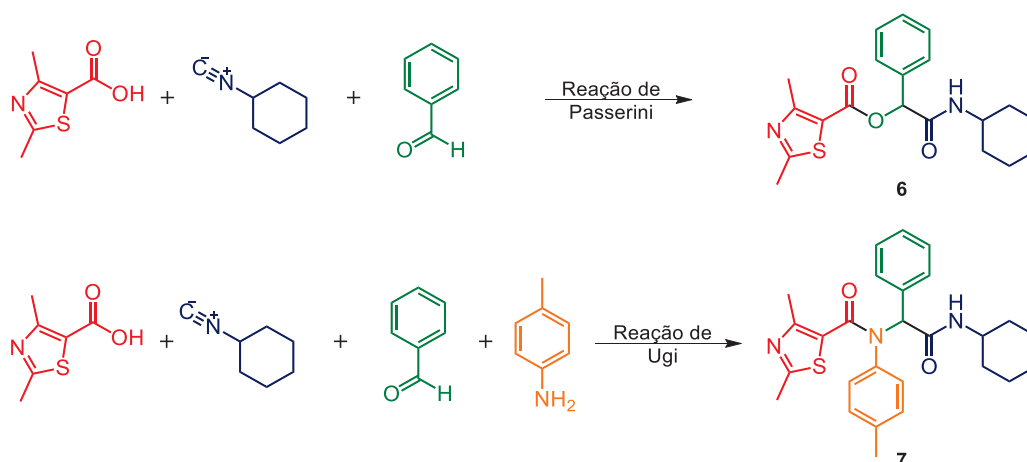
Esta praticidade e economicidade vem sendo explorada com frequência na Química Medicinal. No ano de 1921, o químico italiano Mario Passerini descobriu a primeira reação multicomponente utilizando isocianetos ($-N^+ \equiv C^-$), onde combinando um ácido carboxílico, uma isonitrila e uma cetona, obteve um produto α -aciloxicarboxamida. Essa reação multicomponente ficou conhecida como Reação de Passerini (BANFI *et al.*, 2021). As α -aciloxicarboxamidas são importantes estruturas moleculares bioativas, estando presentes em vários grupos farmacofóricos e em compostos naturais. Anos após a descoberta de Passerini, Ivar Ugi iniciou em 1959 um novo capítulo para a química do isocianetos, quando combinou um ácido carboxílico, um aldeído (ou cetona), uma amina primária e um isocianeto, formando ao final um produto α -acilaminoamida. Estas reações tetracomponentes ficaram conhecidas como reações de Ugi. A estrutura molecular da α -acilaminoamida exibe propriedades farmacológicas promissoras, possibilitando que inúmeras moléculas bioativas possam ser obtidas, como analgésicos, compostos antitumorais, antifúngicos e outros (DÖMLING; UGI, 2000). Para ilustrar a diversidade de compostos que podem ser obtidos por meio das reações de Passerini e Ugi, na Figura 3 são mostrados alguns exemplos de moléculas sintetizadas a partir destas RMC e suas respectivas atividades biológicas.

Figura 3 – Moléculas bioativas obtidas por reações de Ugi e Passerini.



Explorando as reações multicomponentes de Ugi e Passerini para a obtenção de moléculas bioativas anti-TB, Makane e coautores (MAKANE *et al.*, 2019) sintetizaram compostos contendo α -acilaminoamidas e avaliaram a atividade antimicobacteriana. Algumas estruturas sintetizadas estão apresentadas na Figura 4. A molécula **6** (produto de Passerini) exibiu uma CMI > 100 μ M, concentração que os autores consideraram inativa para a *M. tuberculosis*. Entretanto, o composto **7** (produto de Ugi) apresentou concentração mínima inibitória de 1,56 μ M, sendo considerado um excelente resultado pelos autores.

Figura 4 – Reação de Ugi e Passerini.



Fonte: Makane e coautores (MAKANE *et al.*, 2019).

Considerando as vantagens das RMC na área de Química Medicinal, a problemática associada à tuberculose, e à necessidade de pesquisas sobre novas entidades químicas capazes de atuar no combate ao *M. tuberculosis*, a síntese multicomponente de novos compostos voltados a esta temática se apresenta como um interessante campo de pesquisa. Neste sentido, ampliar os resultados pregressos observados no grupo através da síntese de derivados graxos do fármaco Isoniazida, incorporando este grupo farmacofórico em compostos obtidos a partir de reações multicomponentes, se mostra como um objeto de estudo promissor.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

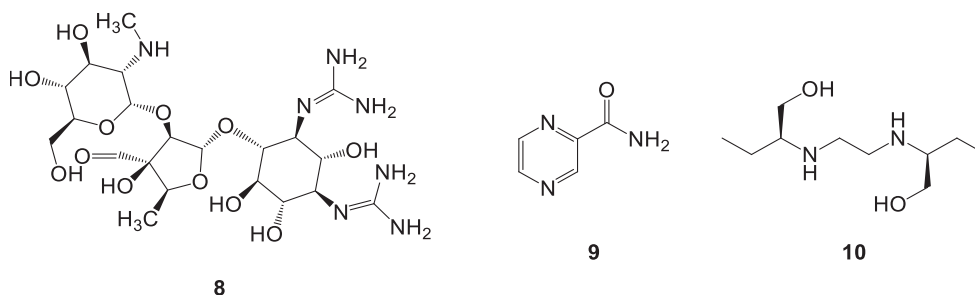
2.1 Tuberculose

A tuberculose é uma doença causada em humanos por diferentes cepas de micobactéria, incluindo *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium bovis*, porém a *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) é a mais incidente das variedades (BROSCH *et al.*, 2002). A Mtb, também conhecida como bacilo de Koch, foi descoberta pelo biólogo alemão Robert Koch em 1882.

A transmissão da TB ocorre quando um indivíduo contaminado com a forma ativa da bactéria libera gotículas, através da tosse ou espirros, e estas são inaladas por outra pessoa. Indivíduos imunocompetentes podem fazer a eliminação do microrganismo patológico de forma rápida, não havendo o desenvolvimento da doença, porém em alguns casos a doença pode ficar em sua forma latente (ZUMA *et al.*, 2020). Nesta forma, a Mtb se mantém no estado dormente, sendo possível ficar por um longo tempo no organismo do hospedeiro. Neste quadro, os medicamentos são ineficientes para o tratamento da doença (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020). Em pessoas com o sistema imunológico comprometido, pode-se haver o desenvolvendo da doença na sua forma ativa, ou a reativação da patologia no indivíduo (ZUMA *et al.*, 2020).

No ano de 1944, Schatz, Bugie e Maksman descobriram o primeiro composto ativo para o tratamento da bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, a Estreptomicina (**8**, Figura 5). Com essa descoberta, vários pacientes foram tratados melhorando assim a sobrevivência dos indivíduos (MA *et al.*, 2007). Apesar do grande avanço que foi alcançado com a descoberta da estreptomicina, grandes empresas farmacêuticas buscaram outros princípios ativos para o tratamento e em 1950 foram relatadas a Isoniazida (INH, **1**) e a Rifampicina (RMP, **2**), sendo até hoje estes os medicamentos mais empregados para o tratamento da doença. Estes fármacos são prescritos de maneira combinada para o tratamento da TB ativa, que pode contar ainda com a administração dos fármacos Pirazinamida (**9**, Figura 5) e Etambutol (**10**, Figura 5), receitados de forma conjunta nos primeiros dois meses, fase considerada de tratamento intensivo. Além deste período, a administração da INH em conjunto com o RMP é mantida por mais quatro meses (TRIGGLE; TAYLOR, 2006), totalizando seis meses de tratamento (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020).

Figura 5 - Fármacos empregados no tratamento da tuberculose.



Apesar do tratamento da tuberculose estar estabelecido desde década de 50, ela ainda é uma doença muito comum em países como Índia, África e Brasil, sendo considerada pela OMS uma doença negligenciada (MS, 2022; WHO, 2021). Segundo o relatório Global da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022 a TB foi a segunda principal causa morte no mundo, originada por um único agente infeccioso, ficando atrás apenas da COVID-19. Com relação aos indivíduos recém diagnosticados com a TB, em 2022 foram registrados 7,5 milhões casos, sendo este o maior número desde o início do monitoramento global da TB pela OMS em 1996. Esse aumento considerável nos diagnósticos provavelmente é reflexo da pandemia da COVID – 19, durante a pandemia houve uma mobilização do sistema de saúde para a emergência sanitária, o que ocasionou uma lentidão no diagnóstico e tratamento da TB (WHO, 2023).

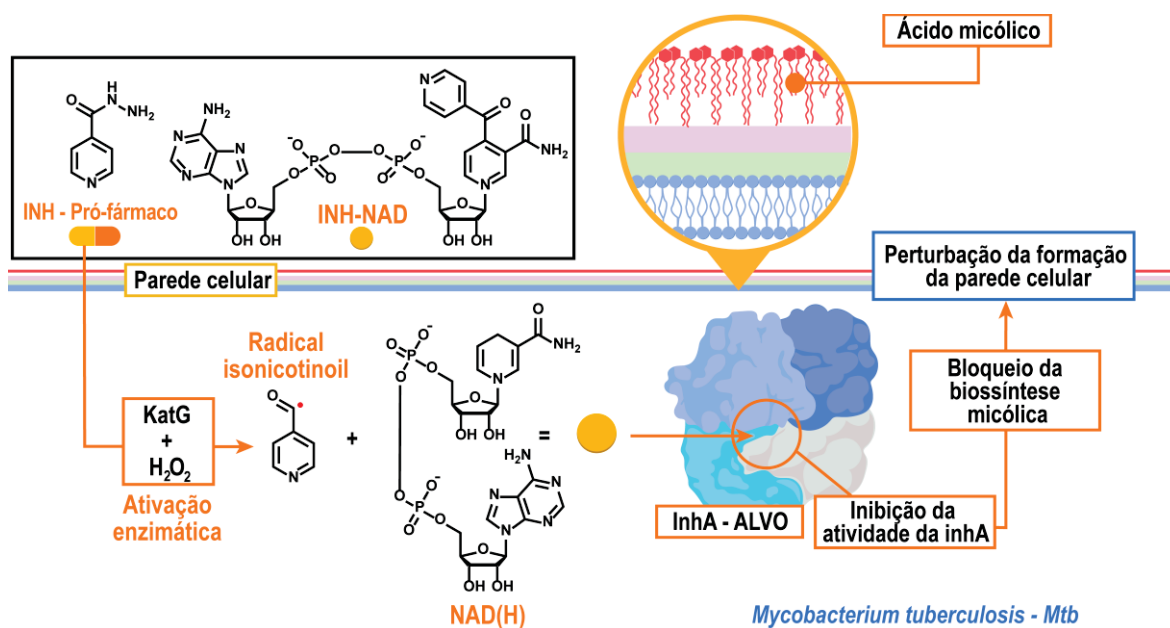
Em cepas que apresentam resistência aos fármacos empregados para o tratamento da doença, o desafio para a erradicação da doença é ainda maior (VIANA; REDNER; RAMOS, 2018). A resistência das cepas aos medicamentos pode ser atribuída a vários fatores, como a prescrição indevida dos fármacos anti-TB, a escassez de fornecimento das drogas, descontinuidade do tratamento e a qualidade baixa dos remédios (TRIGGLE; TAYLOR, 2004). Nestes casos, os chamados fármacos de segunda linha são empregados para o tratamento, porém a alta toxicidade e o tratamento prolongado desmotivam o paciente a dar continuidade a terapia.

Outro desafio na gestão de saúde relacionada a tuberculose é a coinfeção da doença em pessoas HIV positivo. O sistema imunológico comprometido desses indivíduos o torna mais predispostos a co-infecções causadas por micobactérias (TRIGGLE; TAYLOR, 2004). Outra problemática é a dificuldade de tratamento usando os medicamentos de primeira linha para o tratamento da TB, em virtude da interferência entre as drogas do coquetel anti-HIV com as anti-TB, resultando na redução da eficiência das terapias combinados (TRIGGLE; TAYLOR, 2004). Apesar dos números de casos incidentes de TB em pessoas vivendo com HIV estarem reduzindo anualmente, chegando a 6,3% em 2022, estes índices ainda são muito elevados no continente Africano, podendo alcançar índices de até 50% (WHO, 2023).

A isoniazida é um dos principais medicamentos prescritos para os pacientes diagnosticados com tuberculose, fazendo parte dos chamados agentes antituberculose de primeira linha (PARUMASIVAM *et al.*, 2013). A primeira síntese da INH ocorreu em 1912, porém a descoberta como agente anti-TB ocorreu apenas na década de 1950, por três empresas farmacêuticas, inserindo seu uso para esta finalidade desde então (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020). Entretanto, devido a seu grande uso tem-se verificado o aumento de cepas resistentes a INH (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020), ocasionada pela mutação de alguns genes importantes para ativação da INH como fármaco anti-TB (JHUN; KOH, 2020).

A INH atua principalmente na parede celular da micobactéria, inibindo a síntese dos ácidos micólicos, constituintes da parede celular bacteriana, e, conseqüentemente, ocasionando a morte celular (PARUMASIVAM *et al.*, 2013). Na Figura 6 é representada a parede celular da *M. tuberculosis* e mecanismo de ativação e ação da INH.

Figura 6 - Representação do mecanismo de ação da INH no bacilo de Mtb.



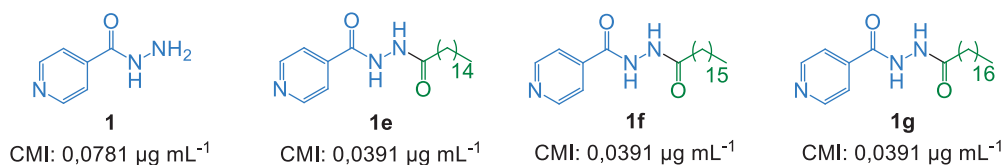
Fonte: Adaptado de Lopes e colaboradores (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020).

A isoniazida é um pró-fármaco, ou seja, ela precisa ser convertida para a sua forma ativa para exercer a sua função inibitória. Para tanto, a INH entra na célula de Mtb através da difusão passiva e o mecanismo de ação inicia-se com a oxidação da INH pela enzima multifuncional catalase-peroxidase – KatG, sendo essa a forma ativa do fármaco. Após a sua ativação, a INH forma um radical isonicotinóil, que se liga à coenzima NAD (Dinucleótido de nicotinamida e adenina) formando o aduto INH-NAD. O aduto INH-NAD interage com a proteína carreadora enoil-acil redutase (InhA) e a desativa, inibindo assim a produção do ácido graxo tipo II, precursores sintéticos dos ácidos micólicos (LOPES; CARVALHO; SOUSA, 2020; MAMADOU DAFFÉ, 2008).

Estudos realizados indicaram que a camada de peptidoglicano, a qual é altamente hidrofóbica, tem importante papel na interação entre os compostos e o alvo de ação (MARQUÊS *et al.*, 2022). Neste sentido, modificar este tipo de propriedade se mostra um fator de extrema relevância para o planejamento de moléculas voltadas a atividade biológica em geral, especialmente em atividade antimicobacteriana (PARUMASIVAM *et al.*, 2013; VOSÁTKA *et al.*, 2018).

Em estudo realizado por Parumasivam e colaboradores (PARUMASIVAM *et al.*, 2013) derivados de INH contendo cadeias lipofílicas foram sintetizados e submetidos à avaliação da atividade antimicobacteriana contra a *M. tuberculosis* cepa H37Rv - ATCC 25618 (sensível a todas as drogas). Os resultados obtidos são apresentados na Figura 7. Os pesquisadores concluíram que a adição da cadeia alquílica longa levou a observação de melhores resultados contra a *M. tuberculosis* H37Rv, quando comparado com a INH não modificada. Além disso, fatores como tamanho da molécula e a presença de ramificações aumentaram a miscibilidade do fármaco através da camada celular bacteriana. Assim, segundo os autores, ao adicionar a cadeia lipofílica, os novos derivados conseguiram penetrar mais facilmente na parede micobacteriana e, consequentemente, inibir de maneira mais eficaz a síntese dos ácidos micólicos.

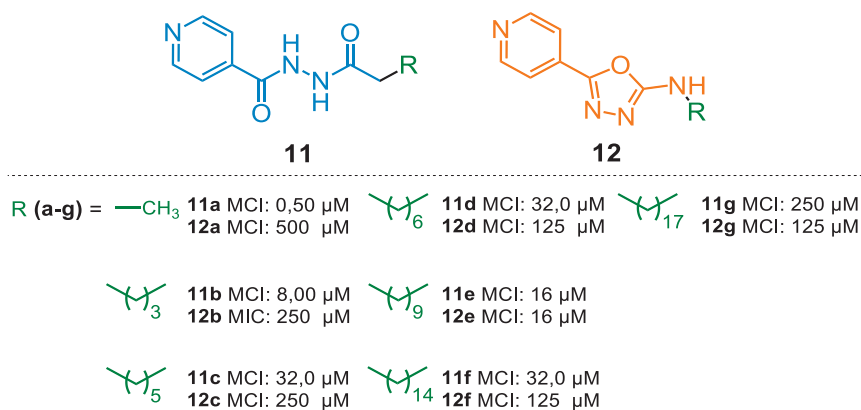
Figura 7 – Derivados lipofílicos da INH (**1**).



Fonte: Parumasivam e colaboradores (PARUMASIVAM *et al.*, 2013).

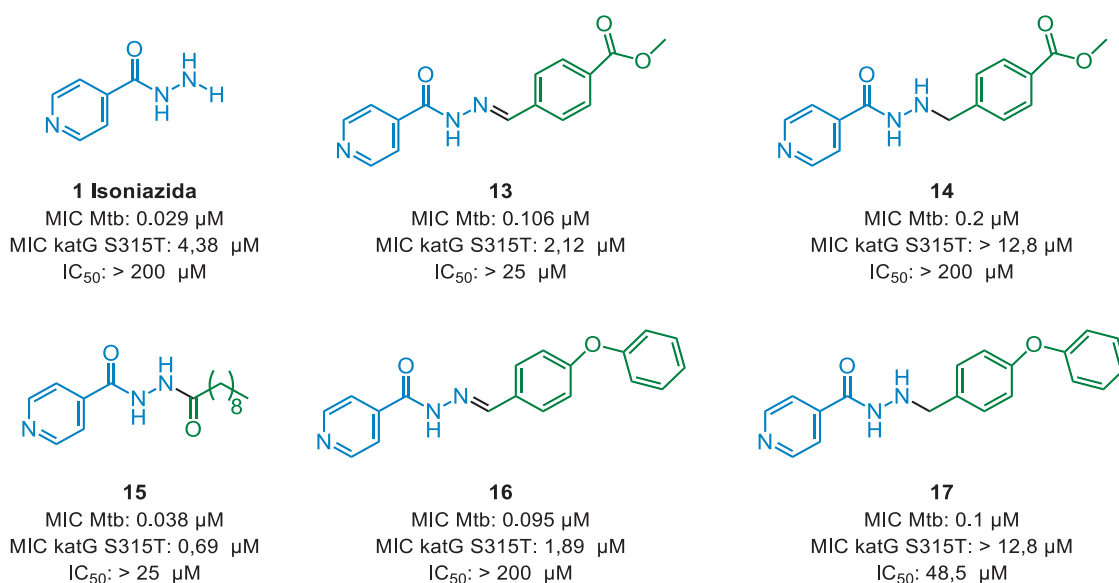
Em estudo mais recente, Vosátka e colaboradores (VOSÁTKA *et al.*, 2018) avaliaram diferentes derivados de INH para o tratamento da *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Os pesquisadores avaliaram a influência da adição de cadeias lipofílicas na molécula de INH e da presença da unidade de 1,3,4 - oxadiazol, investigando como as modificações interferem no aumento da resposta biológica. Algumas das moléculas sintetizadas estão apresentadas na Figura 8 com as respectivas CMI's. Os autores concluíram que os híbridos que mantiveram a unidade farmacofórica da INH (**11a-g**) apresentaram valores de CMI melhores do que as moléculas derivadas da 1,3,4 - oxadiazol (**12a-g**).

Figura 8 – Derivados de INH e atividades antimicobacterianas.



Fonte: Vosátka e colaboradores (VOSÁTKA *et al.*, 2018)

Marquês e colaboradores (MARQUÊS *et al.*, 2022) desenvolveram uma pesquisa para avaliar a influência da cadeia lipofílica na bioatividade, frente a Mtb ATCC 27294 – H37Rv, cepa sensível a INH, e a linhagem resistente (com mutação na katG S315T). Ainda, foi estudada a citotoxicidade das moléculas em relação às células da linhagem do hepatocarcinoma humano HepG2. A escolha de conduzir o estudo de citotoxicidade em células HepG2 se fez devido a elevada toxicidade da INH em células hepáticas (DONATO; TOLOSA; GÓMEZ-LECHÓN, 2015). Estudos mostram que a exposição da célula HepG2 ao medicamento ocasiona a apoptose da célula hepática (BHADAURIA *et al.*, 2010; SCHWAB; TUSCHL, [s. d.]). As moléculas sintetizadas pelos pesquisadores, assim como os valores de CMI para a Mtb e katG S315T e a citotoxicidade estão apresentadas na Figura 9.

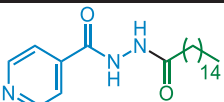
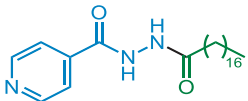
Figura 9 – Derivados lipofílicos de INH estudados frente a Mtb, katG S315T (resistente ao tratamento com INH) e respectiva CC₅₀ (citotoxicidade).

Fonte: Marquês e colaboradores (MARQUÊS *et al.*, 2022).

De acordo com os resultados apresentados no estudo, pode-se notar que a molécula **15**, que possui substituição com a cadeia lipofílica, apresentou o valor de CMI para a Mtb mais próximo da INH (**1**), sendo de 0,038 μM e 0,029 μM respectivamente. Além disso, a CMI obtida para o híbrido **15** frente a cepa com mutação no gene *katG* se mostrou mais efetiva quando comparado com a INH (**1**), obtendo um valor de 0,69 μM , enquanto a INH apresentou CMI de 4,38 μM . Os resultados do ensaio de citotoxicidade foram expressos em concentração citotóxica 50% (CC_{50}), sendo essa a concentração da substância avaliada (ex. fármaco) necessária para inibir 50% da viabilidade celular. Portanto, quanto maior a CC_{50} , menos tóxica a substância é para a célula HepG2. Sabendo disso, as moléculas **16** e **14** obtiveram citotoxicidade maior que 200 μM , valor igual a INH. Os autores concluíram que os resultados observados ocorreram por causa da mudança do arranjo espacial e a afinidade com o sítio ativo da KatG.

A inserção de cadeias lipofílicas a partir de cadeias graxas provenientes de fonte renováveis, como ácido palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (cis C18:1) e elaídico (trans C18:1) também é reportada na literatura. O uso de ácidos graxos para a *N*-acilação da INH foi avaliada por D'Oca e colaboradores (RODRIGUES *et al.*, 2013), frente às cepas: ATCC 27294 - H3Rv (sensível a INH e Rifampicina), ATCC 35822 (resistente a INH com mutação no gene *katG* 315), 1896-HF (cepa resistente a INH com mutação no gene *inhA* C (-35)T) e ATCC 35338 (resistente a Rifampicina com mutação no gene *rpoB* His-526-Tir). Algumas das moléculas sintetizadas e as respectivas CMI's estão apresentadas na Tabela 1. Os autores concluíram que a inserção de cadeias graxas se mostrou eficiente para a melhora da resposta biológica, tanto para as linhagens sensíveis quanto às cepas com resistência à INH. Além disso, o composto **1h**, derivado do ácido palmítico (C16:0), apresentou resultados promissores para todas as cepas avaliadas.

Tabela 1 – Derivados *N*-acilados graxos de INH e valores de Concentração Mínima Inibitória (CMI) frente às linhagens: ATCC 27294 H3Rv e ATCC 35822: mutação no gene *katG* 315; 1896-HF: cepa resistente a INH com mutação no gene *inhA* C (-35)T; ATCC 35338: mutação no gene *rpoB* His-526-Tir.

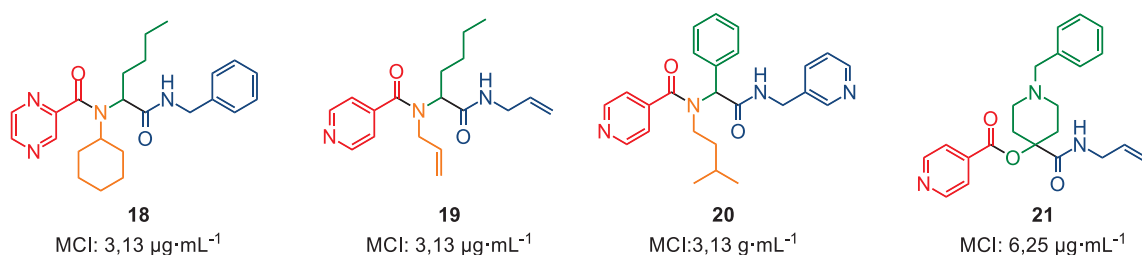
	Molécula	log P	CMI ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			
			ATCC 27294	ATCC 35822	1896-HF INHr	ATCC 35338
1h		6,964	0,015	0,125	0,78	0,003
1i		8,022	0,03	0,25	3,12	0,003

1j		7,538	0,015	0,25	1,56	0,003
1k		7,538	0,03	> 50	6,25	0,0019
1	INH	-0,668	0,06	2	2	0,015

Fonte: RODRIGUES et al., 2013.

Estudos envolvendo reações multicomponentes de Ugi para síntese de novos derivados de INH também são descritos na literatura (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007). Dömling e colaboradores reportaram a síntese de uma biblioteca de compostos derivados da INH e da pirazinamida, totalizando cerca de 190 moléculas. Os compostos cujas atividades biológicas se mostraram mais promissoras são apresentados na Figura 10. Os resultados obtidos para a concentração mínima inibitória ficaram entre 3,13 – 6,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$, abrindo a possibilidade de aplicação como fármaco.

Figura 10 – Compostos de Ugi sintetizados a partir da INH com promissora atividade antituberculose.



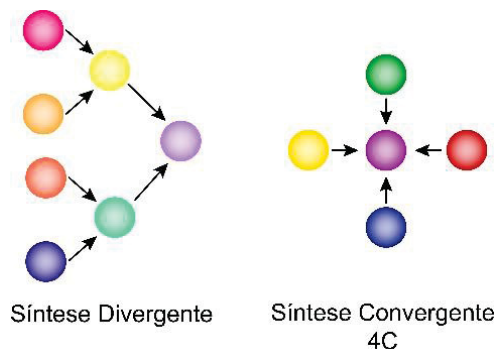
Fonte: Dömling e colaboradores (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007).

2.2 Reações Multicomponentes

As reações multicomponentes (RMC) são definidas como reações químicas realizadas a partir da mistura de três ou mais reagentes, em um mesmo frasco reacional (*one-pot*), para a formação de um produto de maneira convergente (Figura 11) (KUMAR, Banty *et al.*, 2021; ZHU; WANG; WANG, 2015). A definição de RMC ainda é muito ampla, pois elas são conhecidas como reações *one-pot*, porém não é claro se são reações que podem ser entendidas como a adição sequencial dos reagentes com o decorrer da reação, ou se apenas englobam reações onde todos os reagentes estão presentes desde a mistura inicial. Nas RMC as diferentes moléculas usadas como reagentes de partida podem ser chamadas de componentes, portanto quando se fala de uma reação tetra-componente entende-se como a mistura de quatro moléculas diferentes de partida (FAN *et al.*, 2020). Os componentes irão se combinar para formar um produto convergente contendo todos os átomos de partida, ou pelo menos a maioria deles. As RMC são ferramentas importantes

para a síntese rápida de novas estruturas com alta complexidade e com ampla diversidade (KUMAR, Banty *et al.*, 2021; MALINAKOVA, 2019).

Figura 11 – Esquema representativo de Sínteses Divergentes e Convergentes contendo 4 componentes.



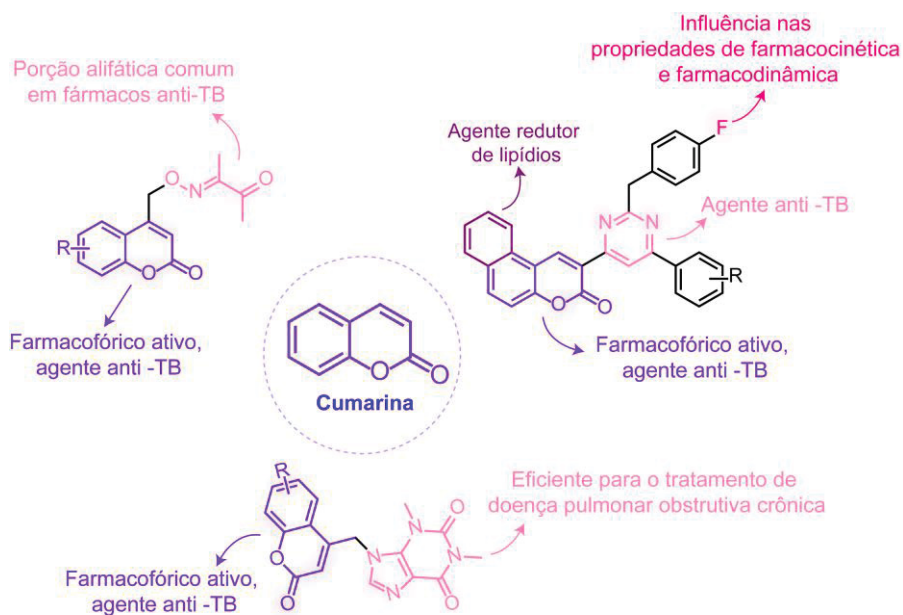
As RMC possuem inúmeras vantagens em relação às reações clássicas, as quais também são conhecidas como reações lineares ou sínteses divergentes (Figura 11) (ZHU; BIENAYMÉ, 2006). Dentre estas vantagens temos a economia de átomos, de recursos, como por exemplo, reagentes, solventes e energia, visando a obtenção do produto desejado. O processo passa a ser executado em uma única etapa, permitindo a redução na geração de resíduos e consequentemente a diminuição dos impactos ambientais (KUMAR, Banty *et al.*, 2021; ZHU; WANG; WANG, 2015). Outra vantagem do uso das RMC é que elas apresentam um índice de formação de ligação muito elevado. Isso significa que várias ligações entre átomos são formadas em apenas uma transformação sintética. São de forma geral, sínteses mais rápidas e práticas quando comparadas às sequenciais, tendo em vista a redução das etapas de síntese e dos processos de purificação envolvidos no isolamento dos compostos de interesse (KUMAR, Banty *et al.*, 2021; ZHU; WANG; WANG, 2015). A conjunção destes fatores tem trazido aos processos reacionais, que ocorrem de forma multicomponente, a vantagem de aproximar-se de reações orgânicas consideradas como ideais, em consonância com os desafios do desenvolvimento de uma química mais sustentável (DÖMLING; UGI, 2000; ZHU; BIENAYMÉ, 2006).

A descoberta das RMC contribuiu para a síntese de moléculas com diversidade e complexidade estrutural, uma vez que a modificação dos materiais de partida permite acessar diferentes estruturas químicas que compartilham um mesmo “*scaffold*” (ZHU; BIENAYMÉ, 2006). *Scaffold*, que é chamado de fragmento ou centro molecular, pode ser entendido como uma estrutura central a qual grupos funcionais estão ligados, que se mantém comum em uma mesma RMC ou reação (HU; STUMPFE; BAJORATH, 2016). O conceito teórico do *scaffold* é muito importante para a Química Medicinal, pois auxilia no entendimento das relações estrutura-atividade (HU; BAJORATH, 2014). Além disso, eles contribuem para a elucidação da estrutura central e dos grupos ligados a ela, sendo,

geralmente, responsáveis pela atividade biológica observada por determinada molécula (HU; STUMPF; BAJORATH, 2016; MISHRA; TIWARI; SCHMIDT, 2020; ZHU; BIENAYMÉ, 2006). Neste sentido, as RMC são extremamente úteis para a construção de bibliotecas de compostos, as quais são obtidas a partir da variação dos componentes empregados, e que fornecem informações valiosas acerca da relação entre as variações estruturais e a atividade biológica estudada (ZHU; BIENAYMÉ, 2006).

Para ilustrar a relevância destas porções moleculares e demonstrar como modificações na estrutura podem influenciar positivamente na melhoria de propriedades desejadas de um medicamento, alguns *scaffolds* ou grupos farmacofóricos com atividade anti TB podem ser citados. A unidade cumarínica, por exemplo, está presente em vários medicamentos anticoagulantes e antibióticos. Porém, visando a aplicação como ativo anti-TB, pesquisadores avaliaram modificações estruturais na molécula para promover a combinação do tratamento de outras enfermidades em apenas um composto (REDDY; KONGOT; KUMAR, 2021). Na Figura 12 estão apresentadas algumas moléculas com atividade anti-TB contendo o Cumarina como centro molecular ativo.

Figura 12 – Compostos bioativos contendo a unidade Cumarina como centro molecular ativo.

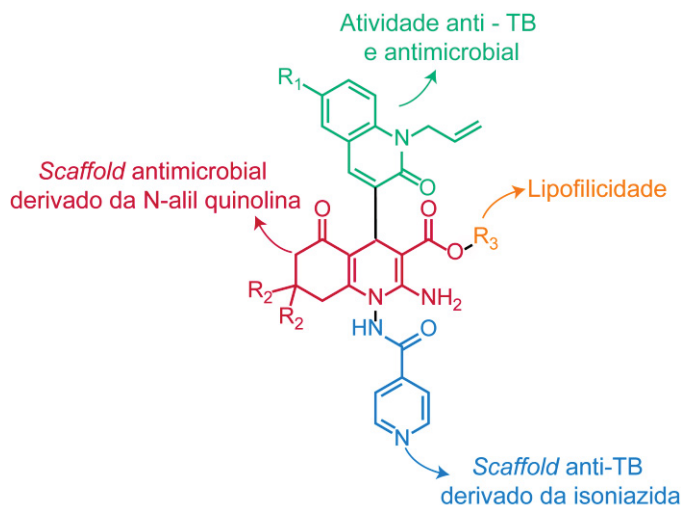


Fonte: Adaptada de Reddy e colaboradores (REDDY; KONGOT; KUMAR, 2021).

Ainda, explorando unidades bioativas para o tratamento da TB, Jardosh e colaboradores (JARDOSH; PATEL, 2013) avaliaram a combinação de diferentes grupos farmacofóricos com a quinolina e INH, para obtenção de um híbrido molecular. A união de diferentes porções moleculares com atividades biológicas distintas em uma única estrutura química é o conceito central da síntese de híbridos moleculares, que busca avaliar os

efeitos desta combinação nas atividades biológicas (BÉRUBÉ, 2016). A Figura 13 ilustra este tipo de estratégia sintética.

Figura 13 - Exemplo de híbrido molecular contendo as unidades bioativas da quinolina e da INH.



Fonte: Adaptada de Jardosh e Patel (JARDOSH; PATEL, 2013).

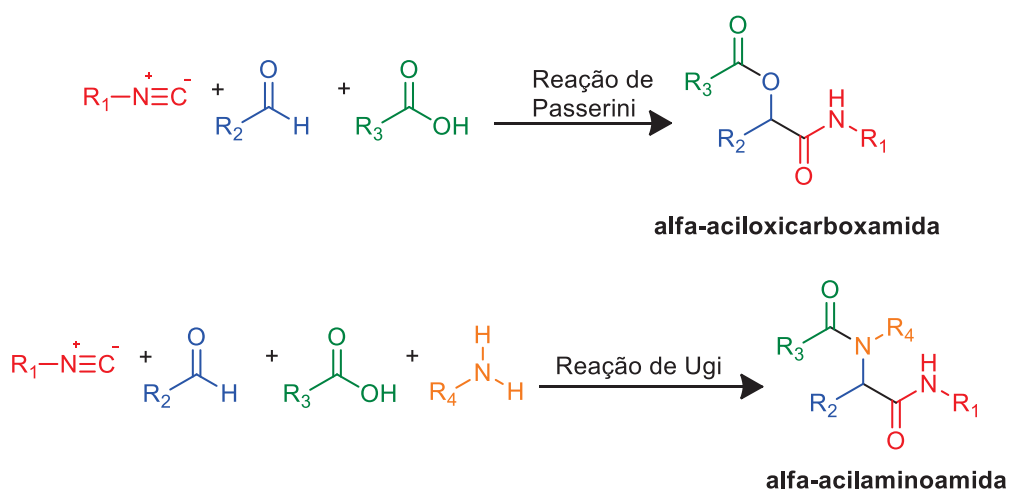
No exemplo mostrado, evidencia-se a combinação dos fragmentos moleculares de quinolina e do fármaco INH como unidades farmacofóricas, que são mantidas na estrutura dos novos compostos sintetizados, com potencial de promover a atividade anti-TB, além de ampliar o alcance do tratamento antibacteriano, fazendo com que com apenas um medicamento seja possível atingir outros alvos, ou ainda melhorar propriedades de absorção e a farmacocinética. Conhecendo essa importante ferramenta dos centros moleculares e aliando com as RMC, é possível obter rapidamente uma biblioteca de compostos, através da variação dos componentes reacionais empregados, proporcionando assim a obtenção de informações valiosas de como a variação estrutural influencia nas propriedades biológicas investigadas.

Dentre as várias RMC descritas na literatura, a classe das reações multicomponentes baseadas em isocianeto (RMCI) (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007) tem recebido grande destaque, sendo amplamente exploradas devido às várias possibilidades de aplicação, como na síntese de fármacos, na ciência de polímeros, na agroindústria e outras (WAIBEL *et al.*, 2020; ZHU; WANG; WANG, 2015). Esse destaque das RMCI é observado por conta da excepcional reatividade e versatilidade que o isocianeto, $-N^+ \equiv C^-$, apresenta (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007). Isso se deve ao comportamento da isonitrila, onde o átomo de carbono atua como espécie nucleofílica no meio reacional, enquanto a carga positiva do átomo de nitrogênio torna este mesmo átomo de carbono um sítio eletrofílico (AGARWAL *et al.*, 2023a). Os isocianetos (isonitrilas ou carbilaminas) foram descobertos pelo químico Lieke em 1859, quando reagiu iodeto de alila com cianeto de prata, porém estes compostos ficaram esquecidos por um longo

período e foi apenas em 1921 que receberam a devida atenção, agora relacionado as reações multicomponentes (DÖMLING; UGI, 2000; VÁRADI *et al.*, 2016).

As RMCI foram primeiramente relatadas no ano de 1921 pelo químico italiano Mario Passerini. As reações de Passerini (Esquema 1), como ficaram conhecidas, consistem na reação entre um componente carbonílico, um isocianeto e um ácido carboxílico, obtendo como produto final uma α -aciloxicarboxamida (VÁRADI *et al.*, 2016). Apesar de sua descoberta, as reações multicomponentes com isocianeto só ganharam notoriedade na comunidade científica mais de 30 anos depois, graças ao trabalho do químico austríaco Ivar Ugi. Em 1959, Ugi relatou a síntese da α -acilaminoamidas através da reação entre uma amina primária, um aldeído ou cetona, um isocianeto e um ácido carboxílico, ficando conhecida como a reação de Ugi em sua homenagem (Esquema 1). Atribui-se ao trabalho de Ugi o reconhecimento do grande potencial das reações multicomponentes de isocianetos para a síntese orgânica (DÖMLING; ACHATZ; BECK, 2007).

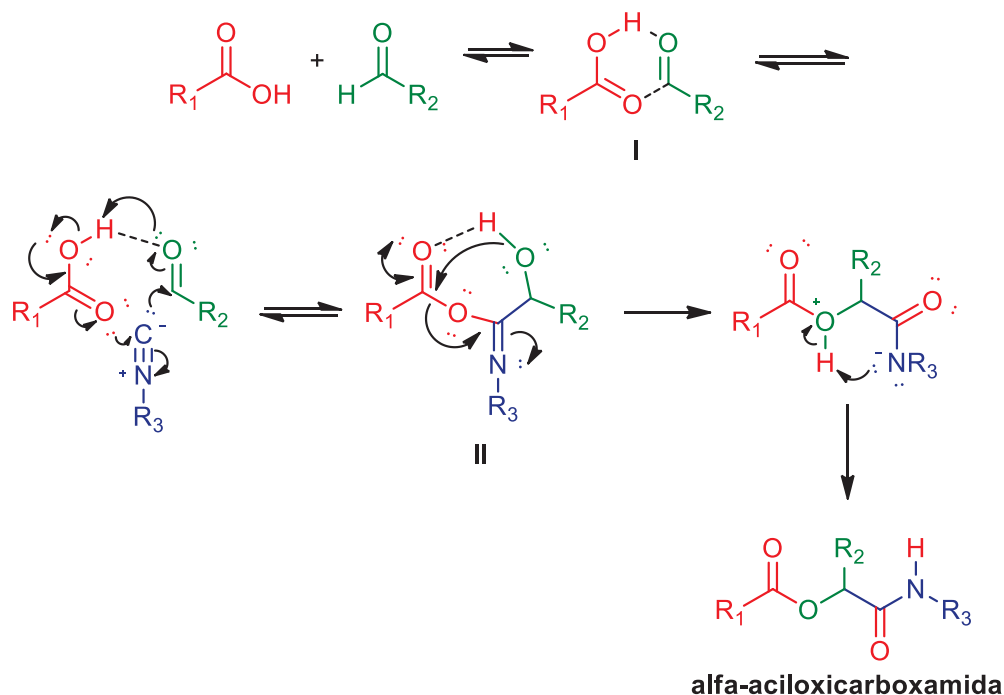
Esquema 1 - Reações de Passerini e Ugi.



Fonte: Autoria própria (2024).

Os mecanismos que envolvem as RMC ainda são alvo de estudo por vários grupos de pesquisa (AGARWAL *et al.*, 2023b; BANFI *et al.*, 2021). Estudos mostram que a reação de Passerini é favorecida em solventes apróticos, como por exemplo, diclorometano, acetonitrila, etc, sendo esse um indicativo que as espécies formadas durante a transformação não são iônicas. O mecanismo da reação de Passerini mais aceito foi proposto por Ugi e Domling (DÖMLING; UGI, 2000) e está apresentado no Esquema 2.

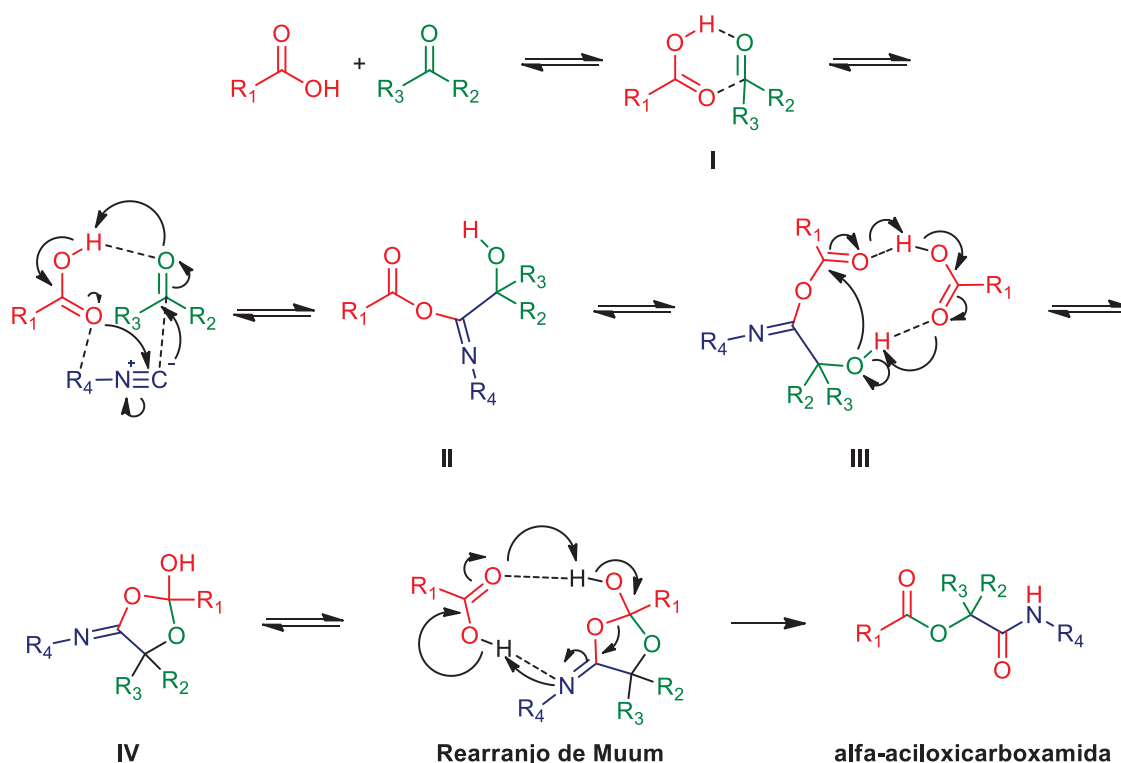
Esquema 2 - Mecanismo para a reação de Passerini.



Fonte: Adaptado de Ugi e Domling (DÖMLING; UGI, 2000).

O mecanismo inicia-se com a interação do componente carbonilado (aldeído ou cetona) com o ácido carboxílico através de ligações de hidrogênio formando um oxo-componente **I**. Em seguida ocorre a adição nucleofílica do carbono da isonitrila ao componente carbonílico, seguido pelo ataque do par de elétrons livre do oxigênio do ácido carboxílico ao carbono do isocianeto, formando o aduto **II**/estado de transição cíclico **II**. O aduto **II**, por sua vez, sofre um rearranjo intramolecular gerando o produto α -aciloxicarboxamida (DÖMLING; UGI, 2000). Entretanto, em uma abordagem teórica utilizando cálculos em fase gasosa conduzido por Maeda e colaboradores (MAEDA *et al.*, 2011), foi proposto que no mecanismo da reação de Passerini têm a participação de mais uma molécula de ácido carboxílico, sendo, portanto, uma reação pseudo tetra-componente (Esquema 3). Primeiramente, acontece a formação do oxo-componente (**I**) entre o ácido carboxílico e a cetona. O componente **I** sofre o ataque do par de elétrons do carbono do isocianeto, enquanto ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do oxigênio ao carbono da isonitrila, formando assim a espécie **II**. O aduto **II** interage com uma molécula de ácido carboxílico (**III**), em seguida o heterociclo **IV** é formado. A interação do heterociclo com outra molécula carboxilada favorece o rearranjo de Mumm, que por fim, forma o composto α -aciloxicarboxamida. Os autores verificaram a necessidade de mais uma molécula de ácido carboxílico envolvida no mecanismo devido a elevada barreira energética do rearranjo do composto **IV** para o produto final. Portanto, segundo os autores, a molécula de ácido carboxílico atua diminuindo a barreira energética do rearranjo favorecendo a formação do composto α -aciloxicarboxamida.

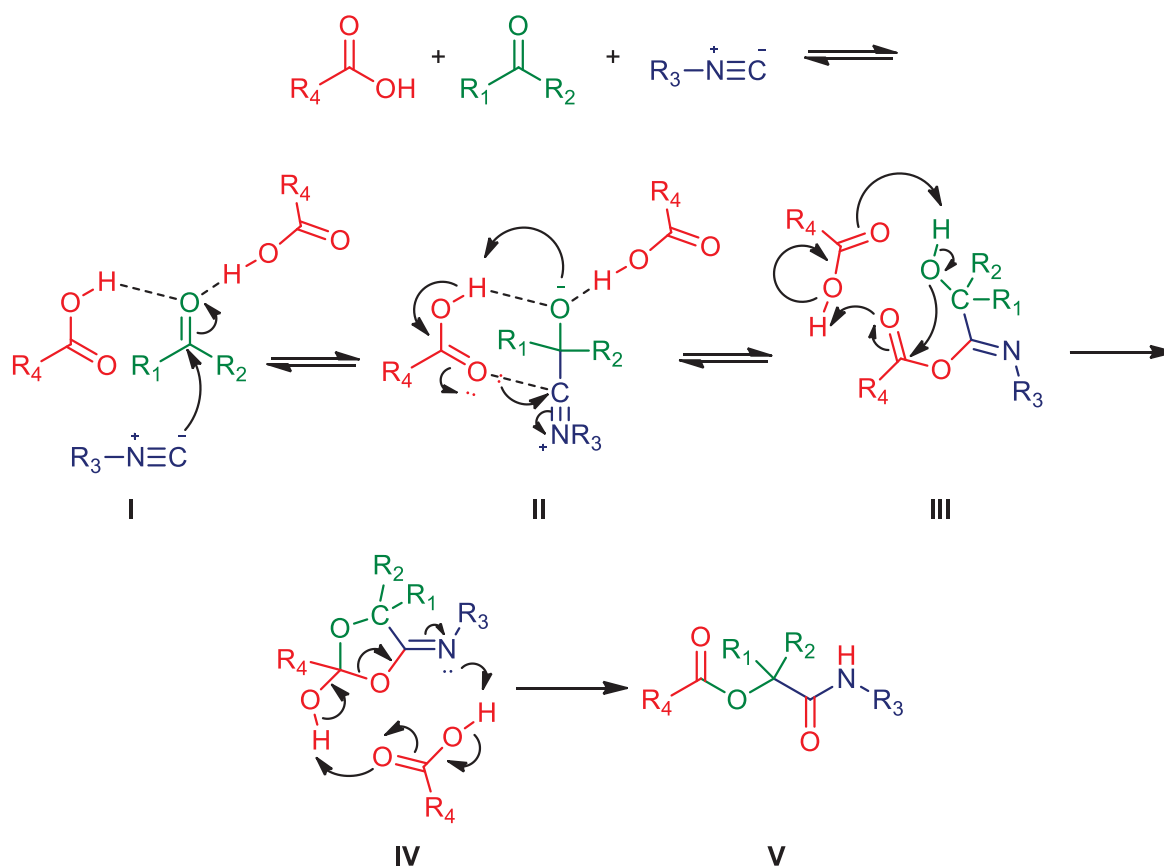
Esquema 3 - Mecanismo pseudo tetra-componente da reação de Passerini.



Fonte: Maeda e colaboradores (MAEDA *et al.*, 2011)

Em estudo teórico mais recente realizado por Ramozzi e colaboradores (RAMOZZI; MOROKUMA, 2015) foram investigadas as etapas mecanísticas da reação de Passerini, analisando tanto a interferência do solvente como a verificação da existência de um intermediário íon nitrilo na reação. O mecanismo proposto pelos autores para a reação de Passerini está apresentado no Esquema 4. Primeiramente, duas moléculas de ácido carboxílico interagem com o aldeído, resultando na estabilização do componente carbonilado. Em seguida, o ataque nucleofílico do isocianeto (I) leva à formação do nitrílio, II. O componente carboxílico ataca o carbono do nitrílio, formando o imidato (III), o qual sofre o rearranjo de Mumm (IV) obtendo ao final o produto de Passerini (V). Os autores também concluíram que as RMC de Passerini são favorecidas por solventes apróticos, pois o átomo de carbono do aldeído exibe um caráter mais eletrofílico nesses solventes, enquanto o carbono do isocianeto se torna mais nucleofílico em DCM do que em MeOH. Além disso, solventes próticos como metanol interferem na simetria da estrutura formada na etapa II, isso ocorre porque as moléculas de ácidos carboxílicos interagem através ligações de hidrogênio com o metanol, fazendo com que a interação ácido carboxílico – aldeído seja comprometida, e consequente a reação se torna menos favorável neste solvente (RAMOZZI; MOROKUMA, 2015).

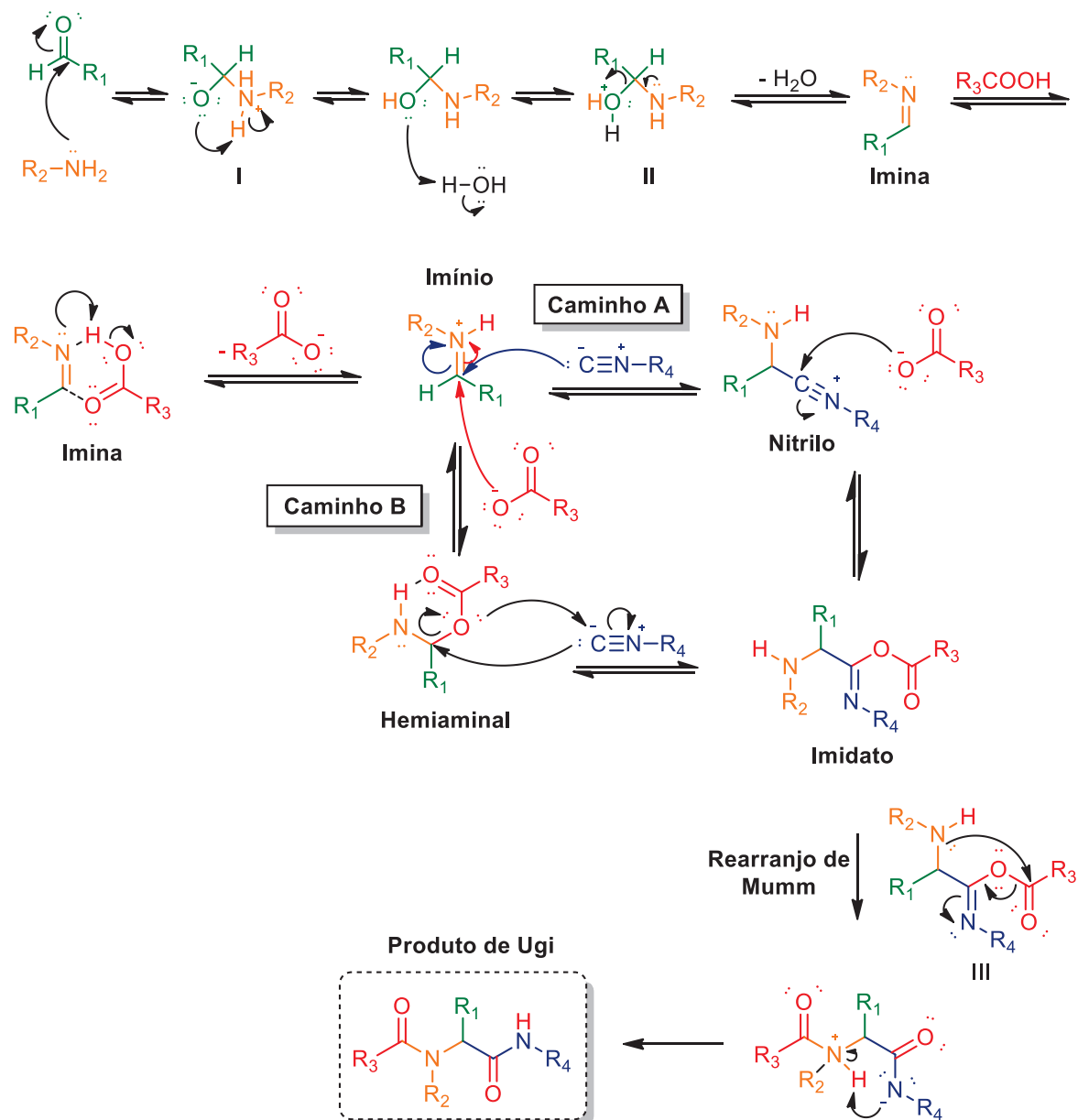
Esquema 4 - Mecanismo reacional treta-componente da reação de Passerini.



Fonte: Ramozzi e colaboradores (RAMOZZI; MOROKUMA, 2015).

A primeira proposta mecanística para a reação de Ugi foi sugerida pelo próprio Ivar Ugi em 1963 (Esquema 5, Caminho A) (UGI; OFFERMANN, 1963). A transformação inicia-se com o ataque nucleofílico da amina ao carbono do aldeído, formando o intermediário tetraédrico I, em seguida ocorre o prototropismo, gerando a espécie II. Em seguida, a imina formada *in situ* interage com o componente carboxilado, formando o íon imínio, que atua como sítio eletrofílico para o ataque nucleofílico da isonitrila, formando o íon nitrilo. Este, por sua vez, sofre o ataque nucleofílico do carboxilato gerando o imidato, que irá sofrer o rearranjo de Mumm (III), convertendo o grupamento acila para amida. Por fim, ocorre o prototropismo e o produto de Ugi é formado. Apesar de ser o mecanismo mais aceito nos últimos anos, um caminho alternativo foi sugerido, onde ocorre a formação do hemiaminal, representado na Esquema 5 – Caminho B. Nesta rota, o carboxilato ataca o íon imínio gerando o hemiaminal. O carbono do isocianeto ataca o carbono hemiaminal e o imidato é formado, o qual sofre o rearranjo de Mumm e o produto é formado (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Esquema 5 - Mecanismos envolvidos na reação de Ugi.

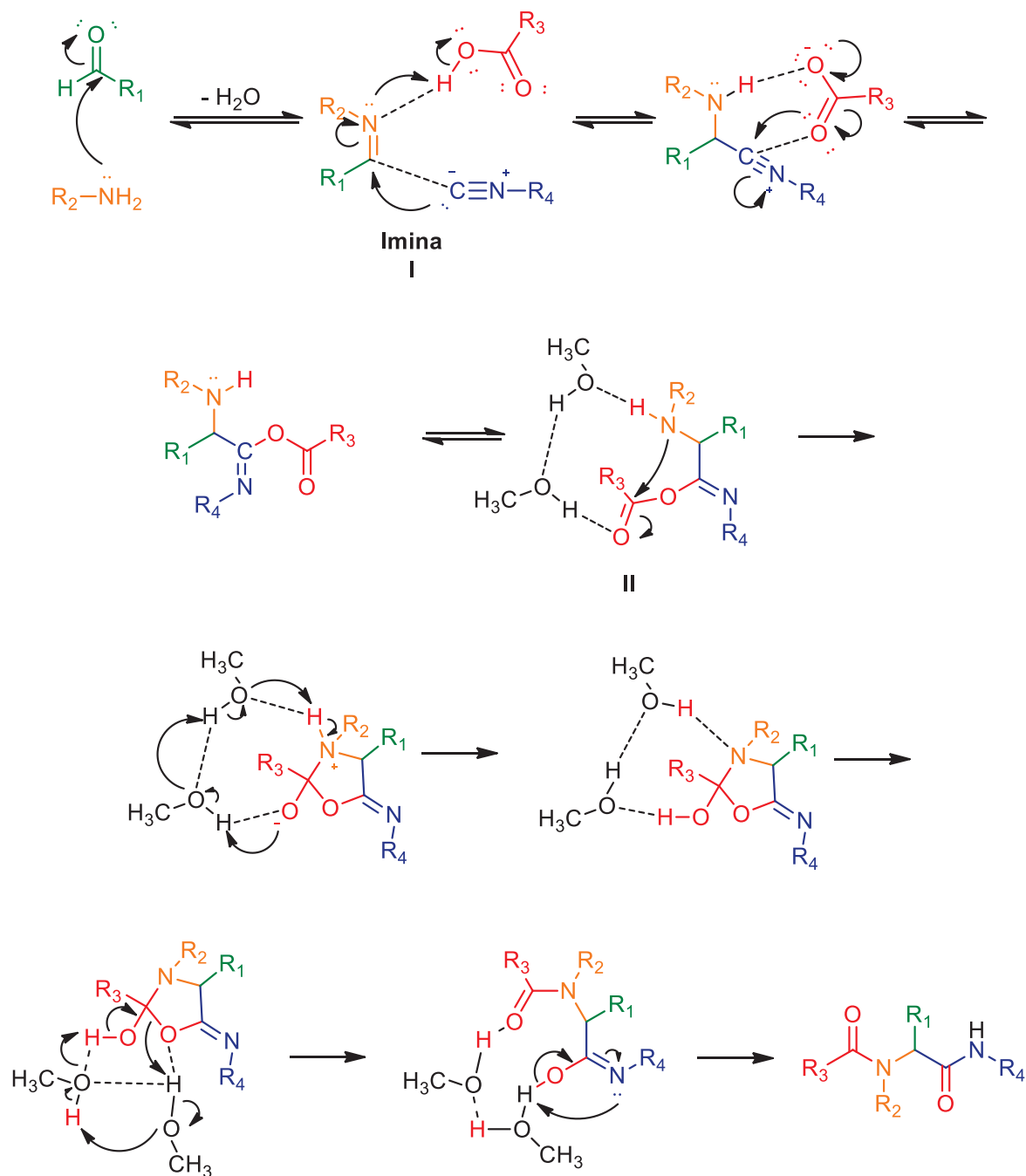


Fonte: Adaptado de Ugi (UGI; OFFERMANN, 1963) e Rocha (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Os solventes que normalmente são utilizados nas reações de Ugi são solventes próticos polares, como por exemplo, metanol (MeOH) e etanol (EtOH), porém, bons rendimentos foram alcançados aplicando solventes apróticos polares como dioxano, diclorometano (DCM), tetrahydrofurano (THF) e dimetilformamida (DMF). Estudos teóricos das etapas envolvidas na reação de Ugi justificaram a preferência de solventes próticos polares para a obtenção de melhores rendimentos reacionais, sendo atribuída a presença dos estados de transição iônicos, como por exemplo o íon imínio e nitrilo. Essas espécies formadas são mais bem estabilizadas em solventes polares próticos, pois é possível a formação de ligações de hidrogênio entre o íon e o solvente. Em solventes apróticos

polares essa estabilização também existe, porém menos extensa (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Esquema 6 - Mecanismo proposto para a reação de Ugi utilizando como solvente metanol.



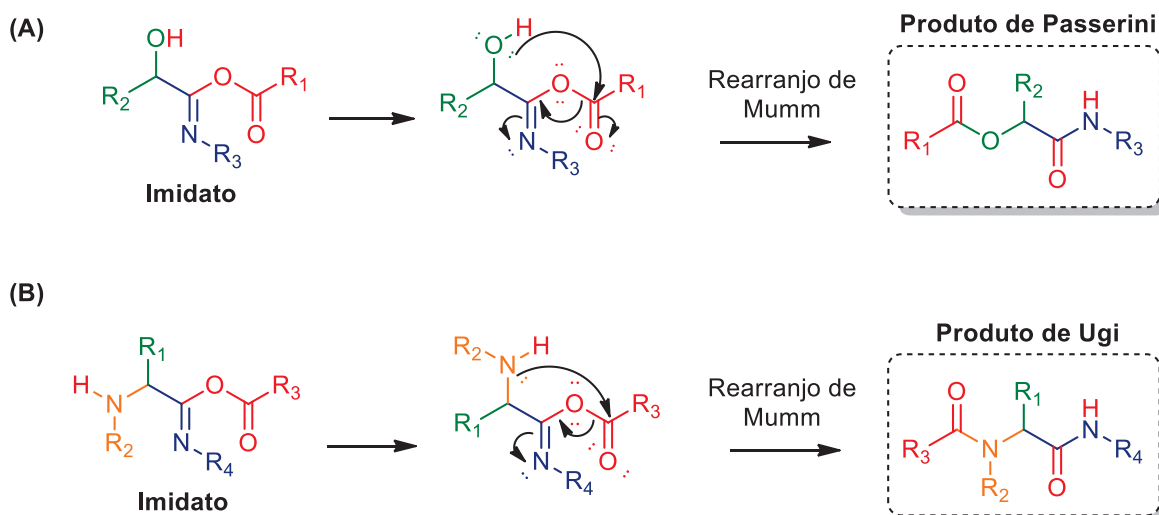
Fonte: Chéron e colaboradores (CHÉRON *et al.*, 2012)

Em estudos teóricos conduzidos por Chéron e colaboradores (CHÉRON *et al.*, 2012) foi avaliado o mecanismo envolvido na reação de Ugi. Os autores concluíram que diferentemente do mecanismo proposto por Ugi (Esquema 5 – Caminho A), o qual a ativação da imina ocorre através da transferência de um próton, o mecanismo teórico proposto pelos autores não envolve a formação do intermediário íon imínio. Sendo que

essa ativação, nesse caso, ocorre através das ligações de hidrogênio com o componente carboxilado. Esse mecanismo foi proposto devido as barreiras energéticas envolvidas nas transformações, sendo mais vantajoso o sistema ácido carboxílico – imina (Esquema 6) do que a formação do carboxilato e o íon imínio (Esquema 5 – Caminho B). Além disso, os pesquisadores também avaliaram a influência do solvente nas energias envolvidas no rearranjo de Mumm. Os autores concluíram que as duas moléculas de metanol solvatam o imidato **II**, tornando o rearranjo mais favorável energeticamente. Por fim, a etapa determinante da velocidade, segundo os autores, é a adição do isocianeto à imina (**I**).

O rearranjo de Mumm é a etapa final que ocorre tanto na reação de Ugi como de Passerini (IACOBUCCI *et al.*, 2018; KUMAR, Sumit *et al.*, 2023). O rearranjo de Mumm foi descoberto por Otto Mumm em 1910, e desde a sua primeira detecção vem sendo amplamente estudado, o qual é baseado na transformação de um imidato em uma amida, também conhecido como um rearranjo [1,3] O, N acila. Entretanto, o termo foi expandido para transferência de acilas e de tioacilas (IACOBUCCI *et al.*, 2018; ROUHANI, 2020). Na Esquema 7 está apresentado tanto o rearranjo de Mumm para a reação de Passerini (a) como para de Ugi (b). Em estudos utilizando cálculos computacionais, foi verificado que o rearranjo de Mumm não é a etapa determinante da reação, sendo necessária uma pequena energia para favorecer a transformação, além de ser fortemente exotérmica (IACOBUCCI *et al.*, 2018; ROUHANI, 2020).

Esquema 7 - Rearranjo de Mumm envolvido na reação de Passerini (a) e na reação de Ugi (b).

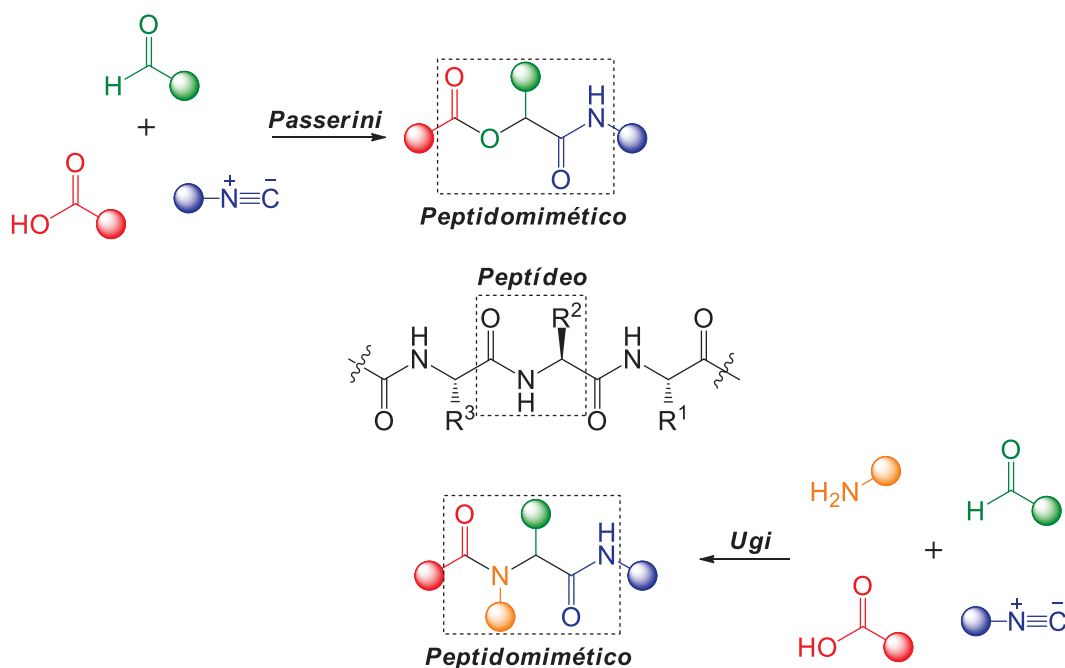


Fonte: Autoria própria (2024).

As RMCI têm um importante papel na síntese de novas moléculas bioativas, isso porque através dessas reações é possível acessar os chamados produtos

peptidomiméticos lineares. Compostos peptidomiméticos são moléculas que mimetizam peptídeos ou proteínas naturais, tendo grande importância para o desenvolvimento de novas drogas, pois essas estruturas apresentam atividades biológicas, como por exemplo, antimalária, antituberculose, antibacteriano e outros. Peptídeos e proteínas desempenham papéis essenciais para a manutenção das funções do corpo humano, agindo por exemplo como hormônios, inibidores de doenças e neurotransmissores. Devido a isso, o uso de peptídeos e proteínas naturais como terapias tem sido explorado pelas indústrias farmacêuticas, porém alguns fatores não se mostram muito vantajosos o uso dessas moléculas. Proteínas naturais e peptídeos podem apresentar uma conformação variável, fazendo que não seja uma estrutura específica e seletiva a determinado alvo, causando efeitos adversos, além da presença da ligação amida a qual é clivada com facilidade por proteases, além disso baixa permeabilidade devido ao caráter hidrofílico, somado com fatores como rápida absorção e excreção, mostram que existem algumas problemáticas relacionadas a sua aplicação como medicamento. Pensando nisso, os peptidomiméticos são uma alternativa promissora a ser avaliada, pois nessas estruturas é possível inserir restrições conformacionais, tornando a interação alvo-receptor mais seletiva enquanto se mantém as propriedades biológicas do composto. Na Figura 14 estão apresentadas um exemplo de peptídeo e de produtos de peptidomiméticos lineares que podem ser obtidos pelas reações de Passerini e Ugi (KOOPMANSCHAP; RUIJTER; ORRU, 2014).

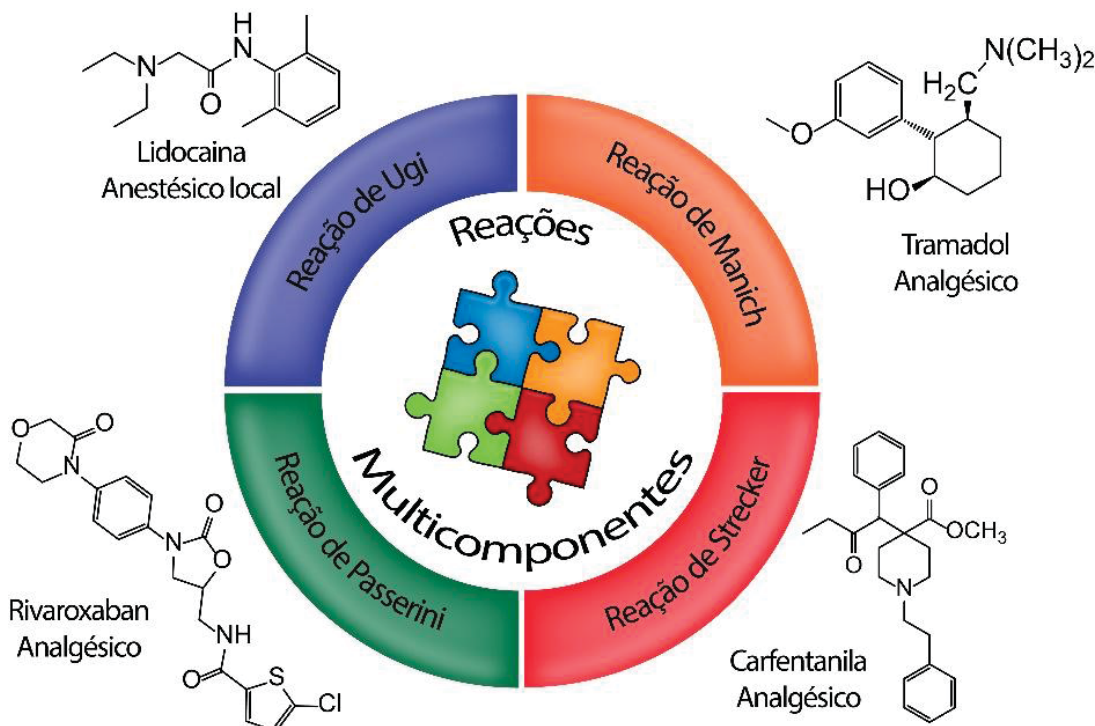
Figura 14 – Exemplo de peptídeo e de peptidomiméticos lineares obtidos através da reação de Passerini e Ugi.



Fonte: Adaptado de Koopmanschap e colaboradores (KOOPMANSCHAP; RUIJTER; ORRU, 2014).

Além das RMCI, outras RMC clássicas são conhecidas, variando os componentes envolvidos e o tipo de composto obtido como produto final. A Figura 15 a seguir exemplifica alguns fármacos obtidos através das RMC e a respectiva reação envolvida (GRAEBIN *et al.*, 2019).

Figura 15 – Exemplos de fármacos obtidos a partir de Reações Multicomponentes (RMC).



Fonte: Autoria própria (2024).

Tendo em vista a relevância da busca por novos compostos ativos no tratamento da Tuberculose, as vantagens das reações multicomponentes e a lacuna encontrada na literatura acerca de reações de Ugi e Passerini para obtenção de compostos lipofílicos direcionados à TB, bem como a importância da lipofilicidade no planejamento destas moléculas, este trabalho tem como objetivo investigar a síntese de novos compostos lipofílicos derivados da INH, a partir de reações multicomponentes de Passerini e Ugi.

Este trabalho teve como objetivo principal investigar a síntese de novos compostos com potencial atividade biológica como agentes antituberculostáticos, empregando reações multicomponentes de Ugi e Passerini. Para tanto, a Isoniazida, principal fármaco utilizado no tratamento da TB foi usada como um dos componentes nas RMC's, explorando a inserção de substituintes lipofílicos através da incorporação de cadeias alquílicas oriundas de ácidos graxos comuns em óleos vegetais (Figura 16).

The figure illustrates the synthesis of 2,6-pyridine dicarbonyl derivatives through two main reaction pathways: Ugi and Passerini reactions.

A) Reação de Ugi: This scheme shows the Ugi reaction between a 2-pyridinecarboxylic acid derivative (with substituent R_2) and an aldehyde (with substituent R_1). The reagents are R_2-NH_2 and $R_1-N\equiv C^-$. The product is a 2,6-pyridine dicarbonyl derivative where the R_1 group is attached to the 2-position and the R_2 group is attached to the 6-position.

B) Reação de Passerini: This scheme shows the Passerini reaction between an aldehyde (with substituent R_1) and a 2-pyridinecarboxylic acid derivative (with substituent R_2). The reagents are $R_1-N\equiv C^-$ and R_2-NH_2 . The product is a 2,6-pyridine dicarbonyl derivative where the R_1 group is attached to the 2-position and the R_2 group is attached to the 6-position.

C) Reação de Ugi: This scheme shows the Ugi reaction between a 2-pyridinecarboxylic acid derivative (with substituent R_2) and an aldehyde (with substituent R_1). The reagents are R_2-NH_2 and $R_1-N\equiv C^-$. The product is a 2,6-pyridine dicarbonyl derivative where the R_1 group is attached to the 2-position and the R_2 group is attached to the 6-position.

D) Reação de Passerini: This scheme shows the Passerini reaction between an aldehyde (with substituent R_1) and a 2-pyridinecarboxylic acid derivative (with substituent R_2). The reagents are $R_1-N\equiv C^-$ and R_2-NH_2 . The product is a 2,6-pyridine dicarbonyl derivative where the R_1 group is attached to the 2-position and the R_2 group is attached to the 6-position.

The structures of R_1 and R_2 are defined as follows:

R_1 = $\text{---}(\text{CH}_2)_{14}$ (a), $\text{---}(\text{CH}_2)_{16}$ (b), $\text{---}(\text{CH}_2)_7\text{---CH=CH---}(\text{CH}_2)_7$ (c)

R_2 = $\text{---}(\text{CH}_2)_4$ (a), $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---C}_6\text{H}_5$ (b), $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---OH}$ (c)

3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar, empregando metodologias estabelecidas no grupo de pesquisa, os isocianetos graxos precursores para as reações de Ugi e Passerini;
- Investigar, a partir de metodologias descritas, a síntese do isocianeto aromático, obtido a partir da Isoniazida (INH);
- Desenvolver metodologia para a síntese multicomponente de Ugi e Passerini a partir do ácido carboxílico análogo estrutural à INH (Figura 16 – **A** e Figura 16 – **B**, respectivamente) em combinação com os isocianetos graxos;
- Desenvolver metodologia para a síntese multicomponente de Ugi e Passerini a partir do isocianeto derivados da INH, (Figura 16 – **C**; Figura 16 – **D**, respectivamente) em combinação com os ácidos carboxílicos graxos;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Os reagentes necessários para as sínteses propostas foram obtidos comercialmente e utilizados conforme recebido. Quando aplicável, foram purificados empregando metodologias estabelecidas na literatura.

4.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando o espectrômetro da marca Bruker, modelo DPX 200 de campo magnético de 4,7 Tesla, operando em uma frequência de 200 MHz para hidrogênio e 50 MHz para carbono. Os mapas de correlação heteronuclear de Singlete Quântico (HSQC do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações (HMBC do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foram obtidos utilizando o espectrômetro da marca Bruker, modelo Ascent 600 operando em uma frequência de 600 MHz para hidrogênio e 150 MHz para carbono. As amostras foram solubilizadas em CDCl_3 contendo TMS ou DMSO-d_6 , neste caso o sinal do solvente foi utilizado como referência. Os deslocamentos químicos estão expressos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hertz (Hz). Os sinais estão descritos de acordo com sua multiplicidade, indicada entre parênteses, sendo: s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, quint = quintuplete, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto e td = triplo duplete.

4.3 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos utilizando o espectrômetro de Infravermelho da marca Bruker modelo Vertex 70. As amostras foram analisadas utilizando pastilha de KBr na faixa de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ e resolução de 2 cm^{-1} .

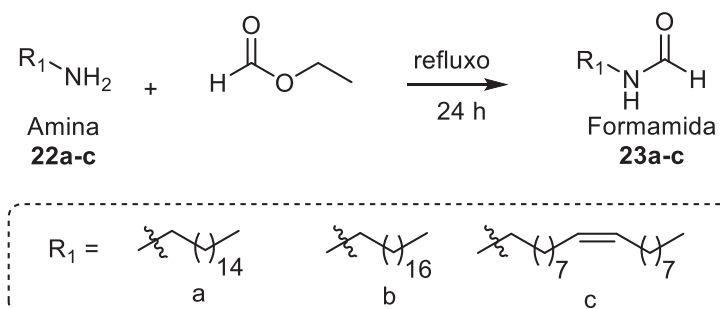
4.4 Difratometria de Raios X de monocristal (DRXm)

A análise de DRXm foi realizada em um difratômetro Bruker D8 Venture do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, utilizando como detector CMOS Photon 100, radiação $\text{Mo-K}\alpha$ e monocromador de grafite. Para a obtenção dos

cristais analisados, foi realizada a solubilização em acetonitrila do composto, seguida da evaporação lenta do solvente.

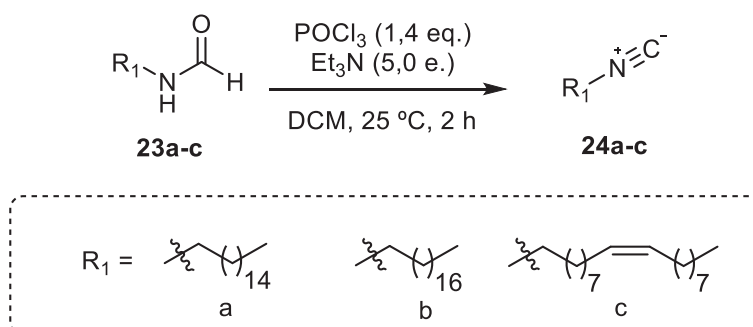
4.4.1 Síntese dos Isocianetos **24a-c**

Esquema 8 – Síntese das formamidas.



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 123,8 mmol (10 mL) de formiato de etila e 5 mmol da amina **22a-c**, submetendo a mistura à agitação magnética por 24 h em refluxo (Esquema 8). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) até o consumo total da amina precursora. Após o término da reação, os voláteis foram removidos por evaporação a pressão reduzida, fornecendo as formamidas **23a-c** em rendimentos superiores a 99 %, sem necessidade de purificação (DELGADO *et al.*, 2021).

Esquema 9 – Síntese dos isocianetos graxos.

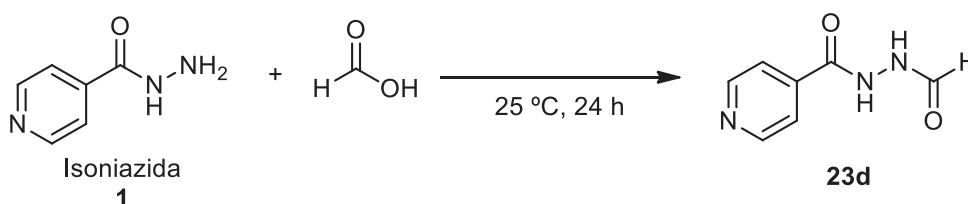


A partir das formamidas graxas **23a-c**, a metodologia descrita por Sehlinger e colaboradores (SEHLINGER *et al.*, 2017) foi utilizada para obtenção dos respectivos isocianetos graxos **24a-c** (Esquema 9). Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 5 mmol da formamida graxa **23a-c**, dissolvidos em 5,0 mL de DCM (diclorometano), seguida da adição de 5 eq. de trietilamina (Et_3N). O meio reacional foi resfriado a 0 °C para a adição de 1,4 eq. de cloreto de fosforila (POCl_3). Após o término da adição, o sistema foi aquecido até a temperatura ambiente e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas. A

reação foi acompanhada por CCD. Após o consumo do material de partida, adicionou-se 5,0 mL de solução aquosa de NaHCO_3 20% (m/m) e agitada por mais 30 minutos. A fração orgânica foi extraída com DCM, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente removido através de evaporação sob pressão reduzida. A purificação dos compostos foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila (80:20 v/v) como fase móvel e sílica gel 230 - 400 Mesh como fase estacionária, levando ao isolamento dos isocianetos **24a-c** em rendimentos de 75-88 %.

4.4.2 Síntese do Isocianeto aromático **24d**

Esquema 10 - Síntese da formamida **23d** a partir de **1**.

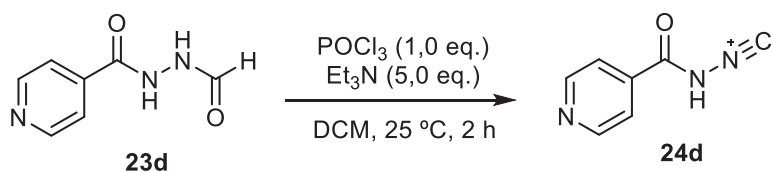


Inicialmente, a formamida **23d** foi sintetizada empregando a metodologia adaptada de Hearn e colaboradores (HEARN; KANG; THAI, 1997) (Esquema 10).

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10 mmol da isoniazida (**1**) e 2,26 mL (60 mmol) de ácido fórmico. O meio reacional foi submetido a agitação magnética na temperatura de 25 °C por 24 horas. Após o período, a reação foi gotejada em éter dietílico P.A. levando à precipitação do composto **23d** na forma de um sólido branco, isolado no meio reacional por filtração, fornecendo a formamida em rendimento de 95%.

A partir da formamida **23d**, a metodologia descrita por Sehlinger e colaboradores (SEHLINGER *et al.*, 2017) foi utilizada para obtenção do isocianeto aromático **24d** (Esquema 11).

Esquema 11 - Síntese do isocianeto aromático **24d** a partir da formamida **23d**.



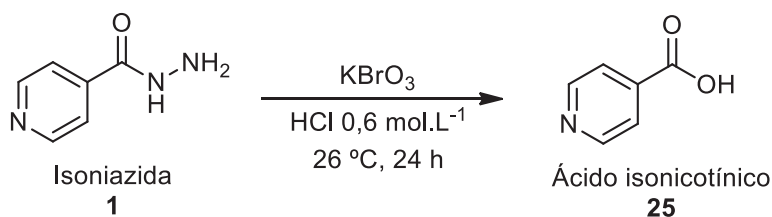
Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 5 mmol da formamida aromática **23d**, dissolvidos em 5,0 mL de DCM (diclorometano), seguida da adição de 5 eq. de trietilamina (Et_3N). O meio reacional foi resfriado a 0 °C para a adição de 1,0 eq. de POCl_3 . Após o término da adição, o sistema foi aquecido até a temperatura ambiente e a mistura foi mantida sob agitação por 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD. Após o

consumo do material de partida, adicionou-se 5,0 mL de solução aquosa de NaHCO_3 20% (m/m) e a reação foi agitada por mais 30 minutos. A fração orgânica foi extraída com DCM, seca com MgSO_4 anidro, filtrada e o solvente removido através de evaporação sob pressão reduzida. O composto **24d** foi purificado através de cromatografia em coluna, empregando como fase móvel uma mistura isocrática de acetato de etila e hexano (70:30 v/v) e sílica gel 230 - 400 Mesh como fase estacionária, levando ao isolamento do composto alvo com rendimento de 45%.

4.4.3 Síntese do ácido isonicotínico **25**

Para a síntese do ácido isonicotínico **25**, optou-se pelo emprego da metodologia descrita por Yalgure e colaboradores (YALGUDRE; GOKAVI, 2012), utilizando a INH (**1**) como material de partida (Esquema 12).

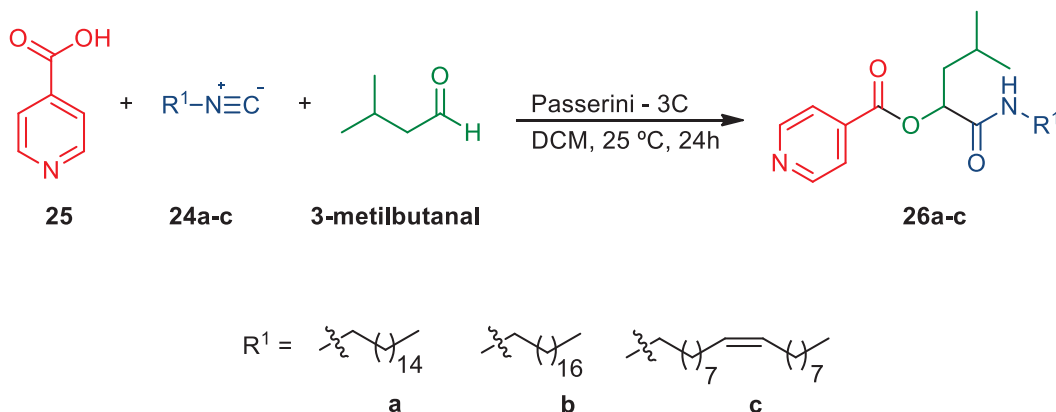
Esquema 12 - Síntese do ácido isonicotínico **25** a partir da isoniazida **1**.



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 10 mmol da isoniazida (**1**) e 5 mL de uma solução 0,6 mol L⁻¹ de HCl, em seguida foram adicionados 5 mmol de KBrO_3 e a mistura foi submetida a agitação magnética por 24 horas na temperatura controlada de 26 °C. Após o tempo decorrido, foi realizada a filtração do precipitado formado obtendo ao fim o composto **25** como um sólido amarelo, em rendimento de 37%.

4.4.4 Procedimento geral para a reação multicomponente de Passerini via isocianetos **24a-c**

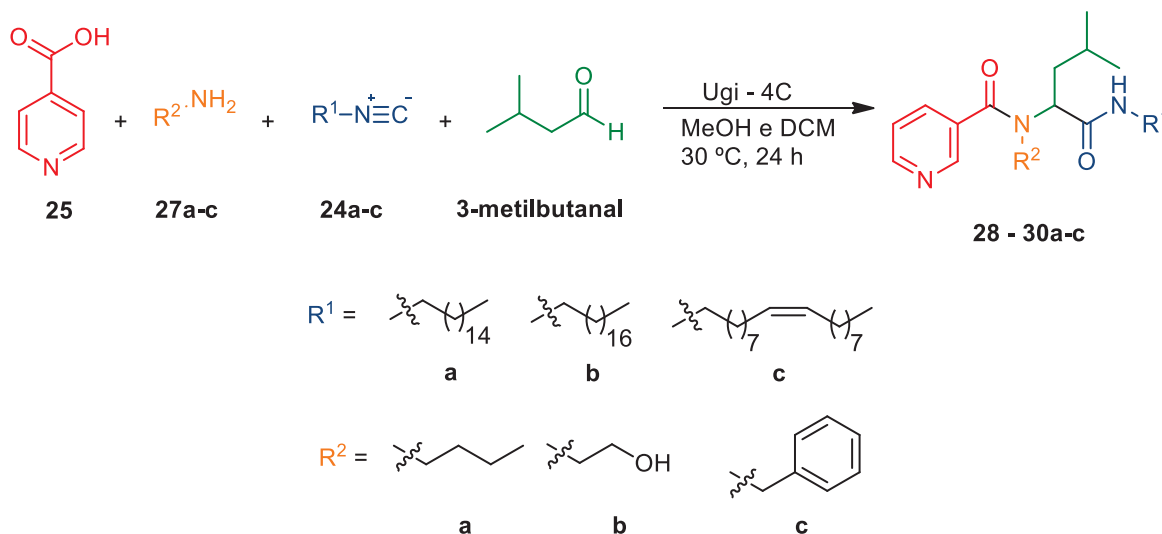
A síntese dos compostos **26a-c** (Esquema 13) foi prevista explorando o uso do ácido isonicotínico **25** como componente carboxílico, inserindo as cadeias lipofílicas a partir dos isocianetos graxos **24a-c**, seguindo o procedimento experimental descrito por Boukis e colaboradores (BOUKIS; MONNEY; MEIER, 2017).

Esquema 13 – Síntese dos compostos de Passerini **26a-c** a partir dos isocianetos **24a-c**.

Em um frasco reacional foram adicionados 1,4 mmol do isocianeto **24a-c**, 1,4 mmol do 3-metilbutanal, dissolvidos em 1 mL de DCM (diclorometano). A mistura foi submetida a agitação magnética a temperatura ambiente por 30 minutos. Após o tempo decorrido, adicionou-se 1 mmol do ácido carboxílico **25** dissolvido em 0,3 mL de DMSO, mantendo a agitação em temperatura ambiente por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCD. Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob evaporação em pressão reduzida e a mistura foi purificada utilizando cromatografia em coluna com fase móvel hexano/acetato de etila, em diferentes proporções dependendo do composto a ser purificado e sílica gel (230 - 400 Mesh) como fase estacionária. Os rendimentos das moléculas **26a-c** variaram de 42 a 56%.

4.4.5 Procedimento geral para a reação multicomponente de Ugi via isocianetos **28 - 30a-c**

Para as sínteses dos compostos de Ugi **28-30a-c** utilizando como fonte de isocianeto as moléculas alifáticas **24a-c**, seguiu-se a metodologia descrita por Labrada e colaboradores (PÉREZ-LABRADA *et al.*, 2012) foi utilizada (Esquema 14).

Esquema 14 - Síntese dos compostos de Ugi **28-30a-c** a partir do isocianeto graxo **24a-c**.

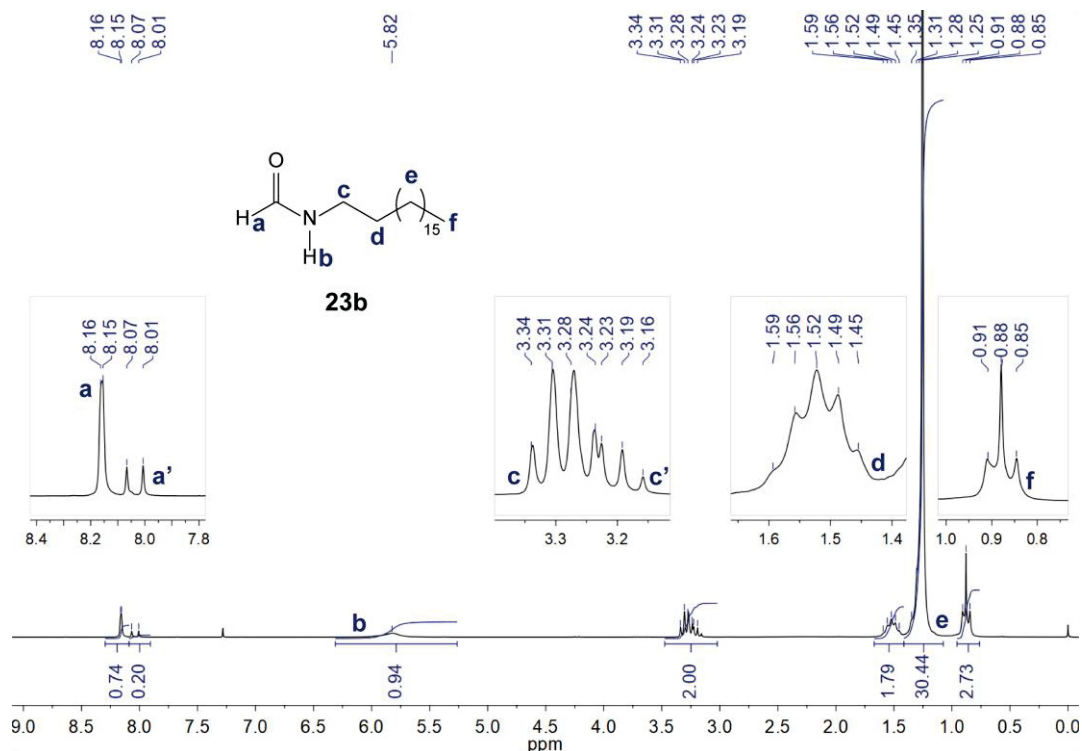
Em um frasco reacional foram adicionados 1 mmol do 3-metilbutanal e 1 mmol da amina de interesse **27a-c**, dissolvidos em 1,5 mL de MeOH. Após 1 hora de reação e observado o consumo dos materiais de partida, foram sequencialmente adicionados 1 mmol do ácido carboxílico **25** e 1 mmol do isocianeto graxo (**24a-c**). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura de 30 °C por 24 horas. Após o término da reação, os voláteis foram removidos por evaporação a pressão reduzida e o material obtido purificado por cromatografia em coluna, utilizando como fase móvel uma mistura de hexano/acetato de etila em diferentes proporções a depender do composto a ser isolado. Os rendimentos obtidos para os compostos **28-30a-c** variaram de 29 a 84%.

O mecanismo reacional inicia-se com o ataque nucleofílico da amina à carbonila do formiato de etila, formando assim o intermediário tetraédrico I, que após migração de

próton (prototropismo) leva ao intermediário tetraédrico **II**. A regeneração da carbonila, com a eliminação do etanol, promove subsequentemente a formação da formamida desejada.

As formamidas graxas foram caracterizadas através das técnicas de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C e Absorção na Região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR). Na Figura 17 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto **23b**, como exemplo ilustrativo desta classe de compostos.

Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **23b**.

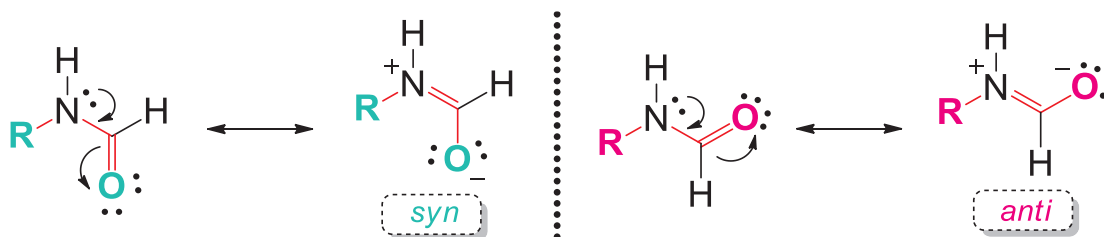


Ao analisarmos o espectro apresentado, podemos observar a presença do sinal em 0,88 ppm, na forma de um triplete ($^3J = 6,6$ Hz), atribuído aos três hidrogênios metílicos (H_f , 3H). Os hidrogênios metilênicos da cadeia alifática (H_e , 30H) aparecem como um multiplete na região entre 1,25 a 1,35 ppm. A seguir, um sinal na forma de multiplete, entre 1,45 a 1,59 ppm é observado, atribuído aos dois hidrogênios beta ao átomo de nitrogênio (H_d , 2H), seguido de dois quartetos entre 3,16 a 3,34 ppm, referentes aos hidrogênios vizinhos ao átomo de N (H_c e $\text{H}_{c'}$, 2H). A duplicação deste sinal é observada no espectro devido à restrição rotacional em torno da ligação C-N promovida pelo grupamento formamida, resultando na presença dos confômeros *syn* e *anti* em solução. O sinal alargado em 5,74 ppm é atribuído ao átomo de hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio (H_b , 1H). O sinal se mostra alargado devido ao efeito quadruplar que usualmente afeta os núcleos ligados ao N. Este efeito é observado geralmente em núcleos que possuem uma distribuição de carga elipsoidal em virtude do seu número de spin nuclear $I > \frac{1}{2}$. A magnitude do momento é determinada pela simetria do núcleo. Núcleos assimétricos e

com grande momento de quadrupolo são mais sensíveis a perturbações no campo magnético, ou seja, em análises de RMN há alteração do campo magnético causando mudanças na nuvem eletrônica ou no ambiente da molécula, fazendo com que essas perturbações ocorram. Núcleos com grandes momentos de quadrupolo possuem taxas de transição de spin nuclear muito rápidas, fazendo com que os desdobramentos dos sinais não sejam observados no tempo de aquisição da medida. Átomos de N tem um momento de quadrupolo moderado, e o seu efeito vai variar com relação a molécula, solvente e até mesmo da temperatura (PAVIA, D *et al.*, 2015).

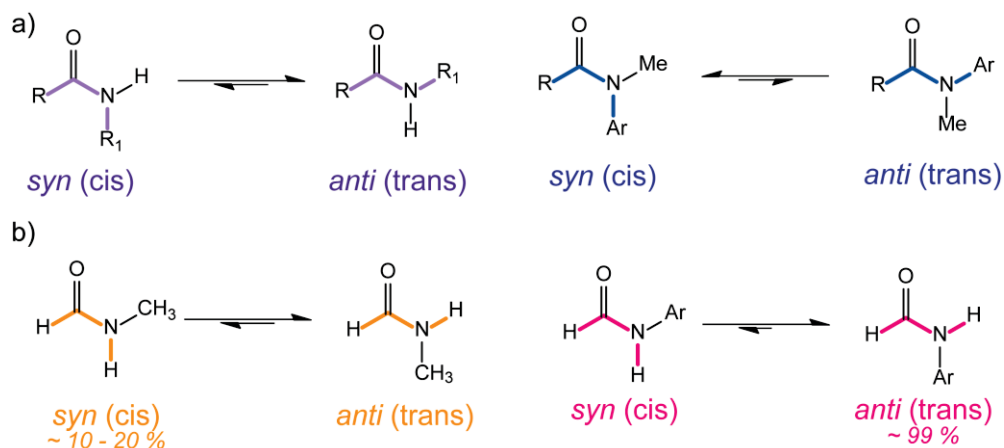
Quando analisamos os sinais localizados em regiões de maior frequência no espectro, pode-se observar ainda a presença de dois sinais, um duplete ($^3J = 2,0$ Hz) centralizado em 8,16 ppm e um duplete ($^3J = 12,2$ Hz) em 8,04 ppm. Estes sinais são atribuídos ao hidrogênio do grupo formamida, cuja duplicação é igualmente explicada em virtude da presença dos confôrmeros *syn* e *anti*, em virtude da restrição de giro presente no grupo funcional amida. No Esquema 16 é mostrado esses isômeros conformacionais para uma formamida genérica (GOTTLIEB; KOTLYAR; NUDELMAN, 1997).

Esquema 16 - Confôrmeros *syn* e *anti* presentes em formamidas.



A distribuição destes confôrmeros no equilíbrio pode variar com relação ao solvente, pH, temperatura, do volume dos substituintes, da presença de interações intra e/ou intermoleculares e outros fatores (TROGANIS *et al.*, 2005). No Esquema 17 ilustra alguns exemplos de amidas e formamidas, juntamente com o equilíbrio conformacional existente entre elas segundo a literatura.

Esquema 17 – Equilíbrios conformacionais de amidas (a) e formamidas (b) descritos na literatura.

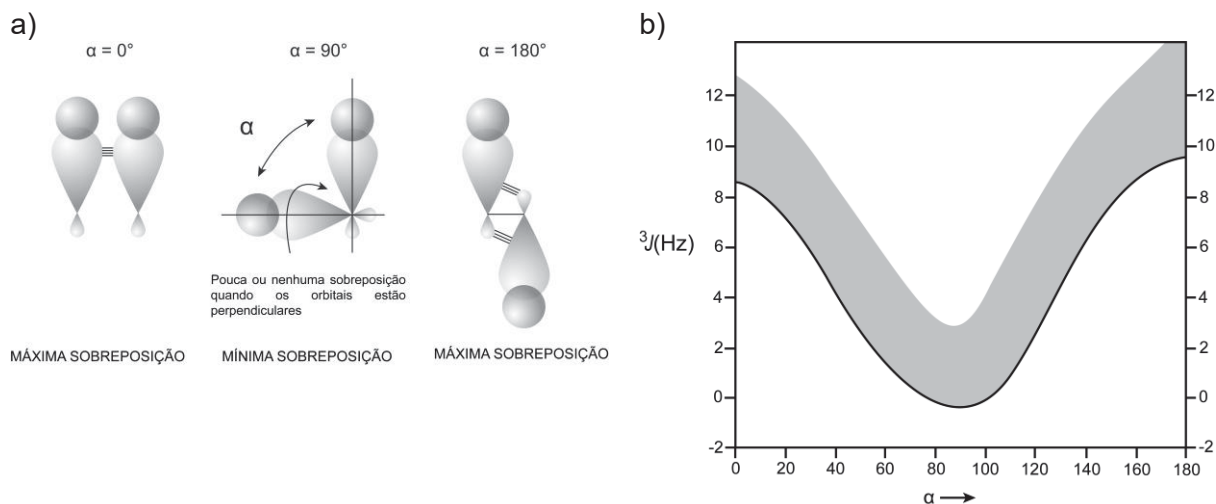


Estudos computacionais mostraram que as amidas, em geral, apresentam o confôrmero *anti* (trans) como predominante no equilíbrio (Esquema 17, a) (MENG *et al.*, 2018). Entretanto, a natureza dos substituintes presentes na estrutura do composto pode levar a uma modificação desta distribuição, conforme o ilustrado para o exemplo contendo um grupamento metila e um grupo arila como substituintes ligados ao Nitrogênio na amida terciária. Neste caso, a repulsão estérica entre o grupo $-\text{CH}_3$ e o substituinte R faz com que a forma *syn* (cis) se torna o isômero majoritário (MENG *et al.*, 2018). No caso das formamidas (Esquema 17, b) a forma *anti* (trans) da *N*-metil formamida é majoritária em solução, representando cerca de 80 a 90% da população. No caso da fenilformamida, a forma *trans* é ainda mais favorecida, pois nesta conformação o efeito de repulsão estérica entre a arila e o oxigênio da carbonila é reduzido (HEADLEY; NAM, 2002).

Ao observarmos o espectro obtido para a formamida **23b**, dois sinais atribuídos ao H da formamida estão presentes: um duplete centrado em 8,99 ppm, com $^3J = 2,0$ Hz e duplete em 8,04 ppm, com constante de acoplamento $^3J = 12,2$ Hz, com distribuição relativa de 79% e 21%, respectivamente. A magnitude do acoplamento está relacionada com o ângulo diedro (α) entre duas ligações, sendo que esse ângulo é definido pela projeção de Newman. Se o α é 0° ou 180° temos a sobreposição máxima dos orbitais, o que gera uma constante de acoplamento grande (10 a 14 Hz), se o $\alpha = 60^\circ$ tem uma sobreposição ruim dos orbitais, isso faz com o J seja pequeno de 2 a 5 Hz (PAVIA *et al.*, 2015). Na Figura 18 está um exemplo da sobreposição dos orbitais moleculares sp^3 , e em b está a curva de Karplus, com ela é possível relacionar o ângulo diedro com o acoplamento (PAVIA *et al.*, 2015). Portanto, podemos concluir que o sinal centralizado em 8,99 ppm que apresenta $^3J = 2,0$ Hz é referente ao confôrmero *syn*, enquanto o duplete em 8,04 com $^3J = 12,2$ Hz é atribuído ao confôrmero *anti*. Desta forma, para as condições em que o experimento de RMN de ^1H foi executado (temperatura ambiente, solução de CDCl_3 em concentração de $0,155 \text{ mol L}^{-1}$), temos que a distribuição dos confôrmeros em solução é

de aproximadamente 3:1 *syn:anti*. Estudos de cálculos teóricos estão em andamento para melhor compreender o comportamento destes compostos em solução.

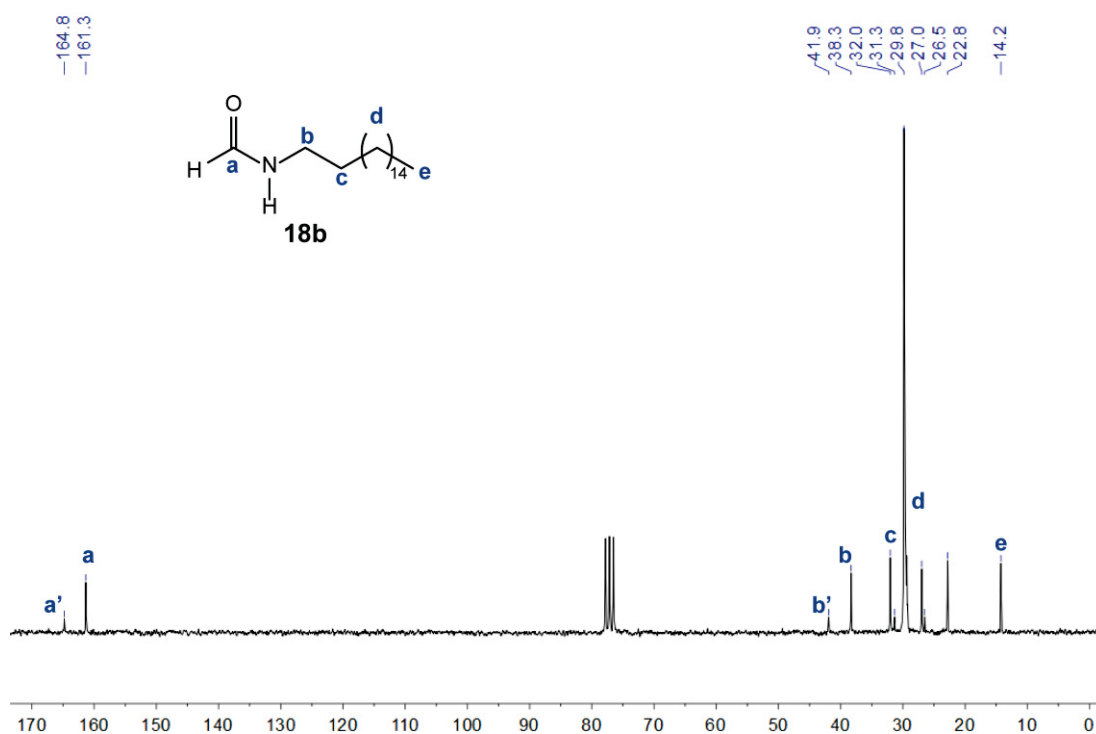
Figura 18 – a) Esquema da relação entre a sobreposição dos orbitais sp^3 com o ângulo diedro e b) Curva de Karplus.



Fonte: Pavia (PAVIA, D *et al.*, 2015).

Na Figura 19 é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C do composto **23b**, discutido a seguir como exemplo das demais formamidas sintetizadas.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **23b**.

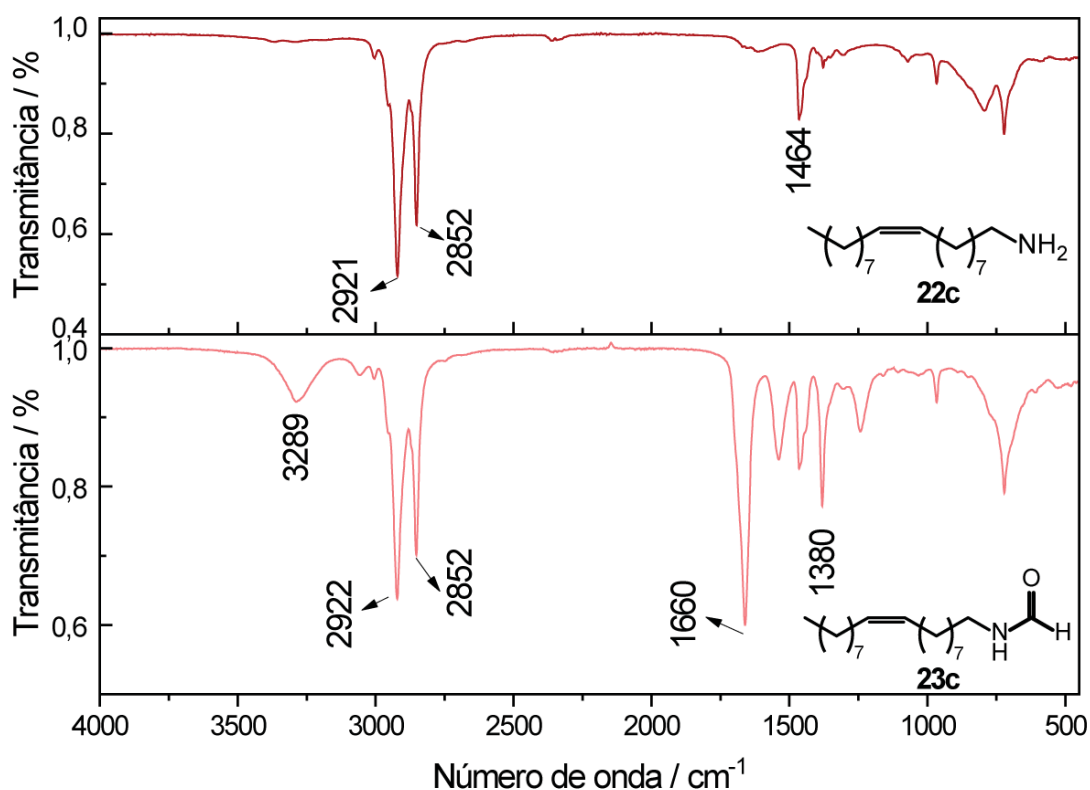


Ao analisar o espectro da Figura 19, é possível observar a presença dos sinais em 14,2 ppm (C_e) atribuído ao grupo metílico, um sinal em 29,8 ppm, referente aos carbonos metilênicos da cadeia alquílica (C_d), em 32,0 ppm e 38,3 ppm, os sinais atribuídos aos carbonos beta (C_c) e alfa (C_b) ao átomo de nitrogênio, respectivamente. Em 161,3 ppm, observa-se a presença de um sinal atribuído ao grupamento carbonílico de amidas (C_a), confirmando a formação da formamida de interesse.

Assim como observado no espectro de RMN de 1H , a análise de RMN de ^{13}C também permitiu observar a coexistência de rotâmeros em solução. De acordo com o espectro obtido, foi possível identificar a duplicação dos sinais em 41,9 ppm e 164,7 ppm, referentes aos carbonos alfa-*N* e carbonílico, respectivamente.

Os espectros de FTIR para a amina (**22c**) e formamida oleica (**23c**) foram escolhidos como exemplo das mudanças que são observadas no espectro.

Figura 20 - Espectro de FTIR (KBr) do composto **23c** e da amina precursora **22c**.

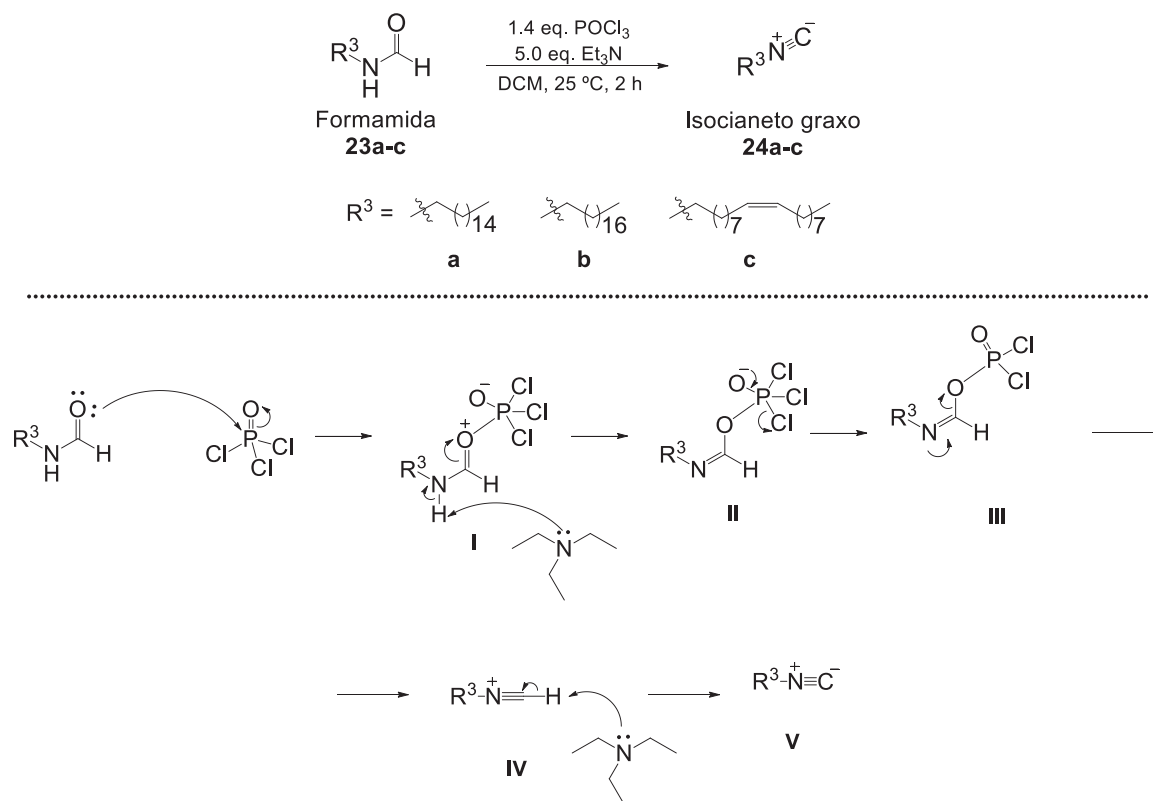


Na Figura 20 são apresentados os espectros de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) obtidos utilizando pastilha de KBr. Ao comparar os espectros, pode-se observar a presença de uma banda em 1660 cm^{-1} que é atribuída a absorção do estiramento da ligação $C=O$, enquanto no espectro da amina essa banda não é observada, confirmando que houve a obtenção do composto **23c**. Em 1467 cm^{-1} observa-se uma combinação de duas absorções, uma sendo da absorção angular da ligação $N-H$ e outra

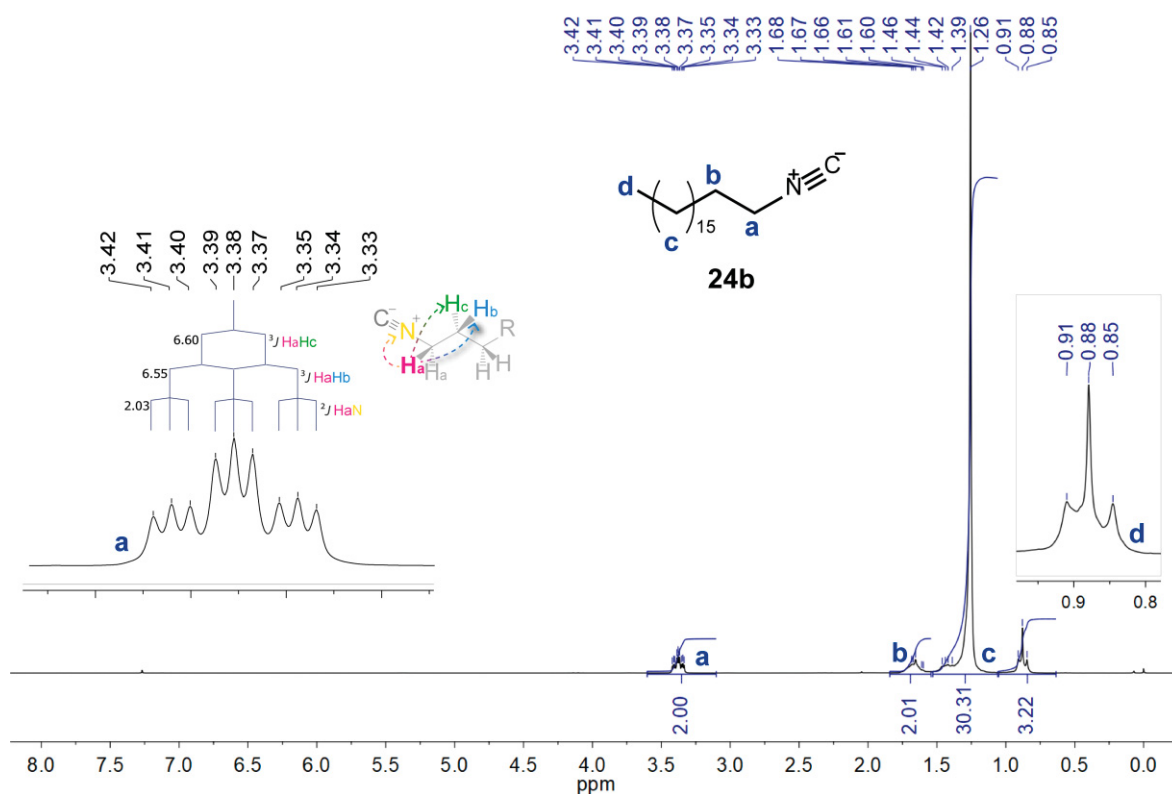
atribuída ao estiramento da ligação C-N. Os dados obtidos estão de acordo com o reportado na literatura (HOERTZ *et al.*, 2008). No Anexo 1 são apresentados (Figura 39 - 44) os dados espectroscópicos das formamidas **23a** e **23b**.

Após a obtenção das formamidas graxas **23a-c**, foi realizada a síntese dos respectivos isocianetos **24a-c**. Segundo a metodologia empregada (Esquema 18), a reação foi conduzida dissolvendo 5 mmol da formamida **23a-c** em 5 mL de DCM e 25 mmol de Et₃N, submetendo o sistema à agitação em temperatura ambiente. Após a verificação da dissolução a reação foi resfriada com banho de gelo, para a adição lenta de 7 mmol de POCl₃. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 2 horas. O consumo dos reagentes e a formação dos produtos foram acompanhados por CCD.

Após o consumo dos reagentes de partida foi realizado o *quenching* da reação com uma solução 20% NaHCO₃ (m/m) e mantida sob agitação por mais 30 minutos. Em seguida, a reação foi extraída utilizando DCM como solvente extrator, as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e hexano/acetato de etila 80:20 (v/v) como eluentes. O composto **24b** foi isolado como um sólido amarelo claro, em rendimento de 88 % e os compostos **24a** e **24c** foram obtidos em bons rendimentos, 84 % e 75 %, respectivamente.

Esquema 18 - Procedimento reacional para obtenção do isocianeto utilizando POCl₃.

Segundo a proposta mecanística, o par de elétrons do oxigênio da carbonila ataca o átomo de P, deficiente eletronicamente, levando à formação da espécie **I**. A Et₃N empregada como base no meio, atua abstraindo o hidrogênio da espécie **I**, levando à formação do imidato **II**. O par de elétrons localizado no átomo de oxigênio retornam, liberando o íon cloreto, gerando a espécie **III**. O par de elétrons do nitrogênio do imidato se delocalizam e a ligação carbono oxigênio se quebra, formando **IV**. Em seguida, a Et₃N abstrai o hidrogênio vizinho a tripla ligação formando o isocianeto **V**. Na Figura 21 está apresentado o espectro de RMN de ¹H do composto **24b**.

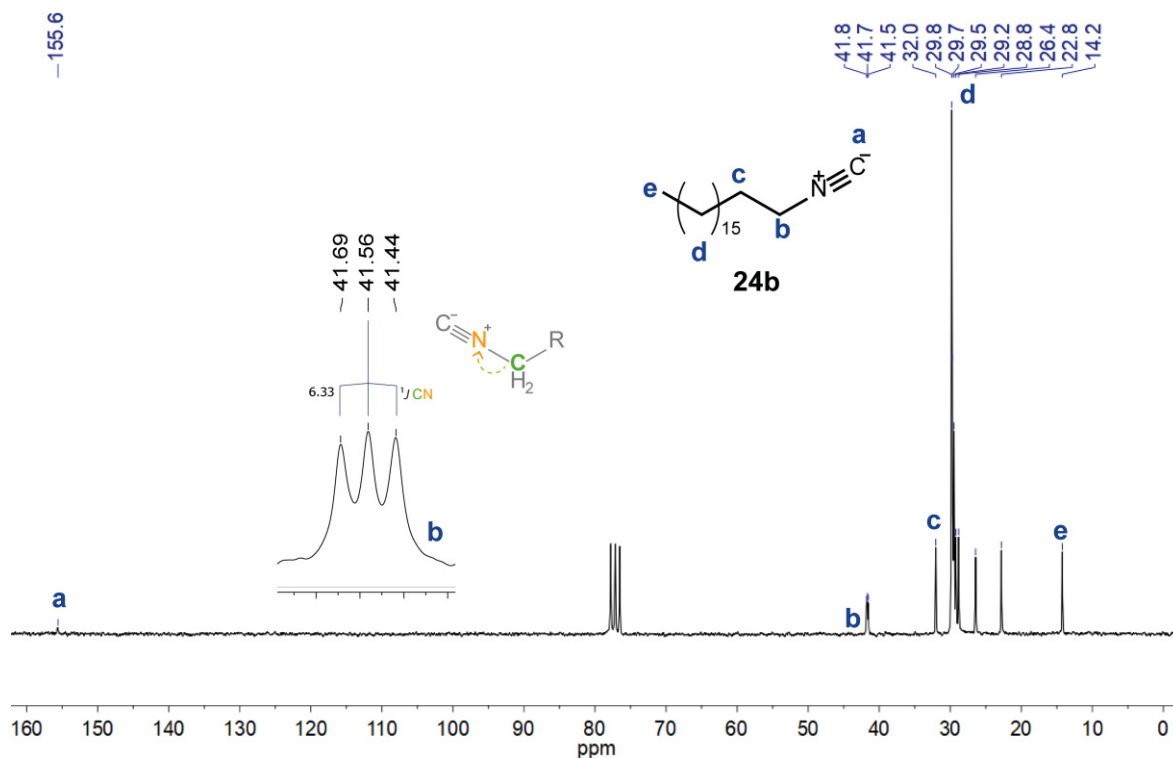
Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **24b**.

Analisando o espectro apresentado na Figura 21, é possível observar a presença de um sinal em 3,38 ppm, na forma de triplo triplete (tt, $^3J = 6,9$ Hz, $^3J = 6,5$ Hz e $^2J = 2,0$ Hz), característico dos hidrogênios vizinhos ao grupamento isocianeto (H_a , 2H). Esta multiplicidade é verificada em virtude da interação spin-spin que ocorre entre no núcleo de ^1H e o ^{14}N do isocianeto. O átomo de nitrogênio - 14 (I 1) possui três possíveis estados de spin nuclear, que podem interagir efetivamente com os sistemas de spins vizinhos, promovendo o desdobramento do sinal, o qual é característico dos isocianetos (MCCULLOUGH *et al.*, 2009; YAMAMOTO; YAMAZAKI, 1977).

De forma geral, podemos observar na ilustração os acoplamentos de $\text{H}_a\text{-H}_b$ ($^3J = 6,96$ Hz), de $\text{H}_a\text{-H}_c$ ($^3J = 6,55$ Hz) e, por fim, o acoplamento H_a com o núcleo de ^{14}N ($^2J = 2,03$ Hz) do isocianeto. Outro fator que também contribui para observar esse sinal como tt é a simetria desta porção da molécula. A linearidade presente entre o átomo de carbono vizinho ao nitrogênio favorece o acoplamento spin-spin.

O espectro de RMN de ^{13}C de **24b** também apresenta o desdobramento do sinal do carbono vizinho ao N, em virtude do acoplamento entre o átomo de ^{13}C com o ^{14}N , presente na molécula de isocianeto (Figura 22).

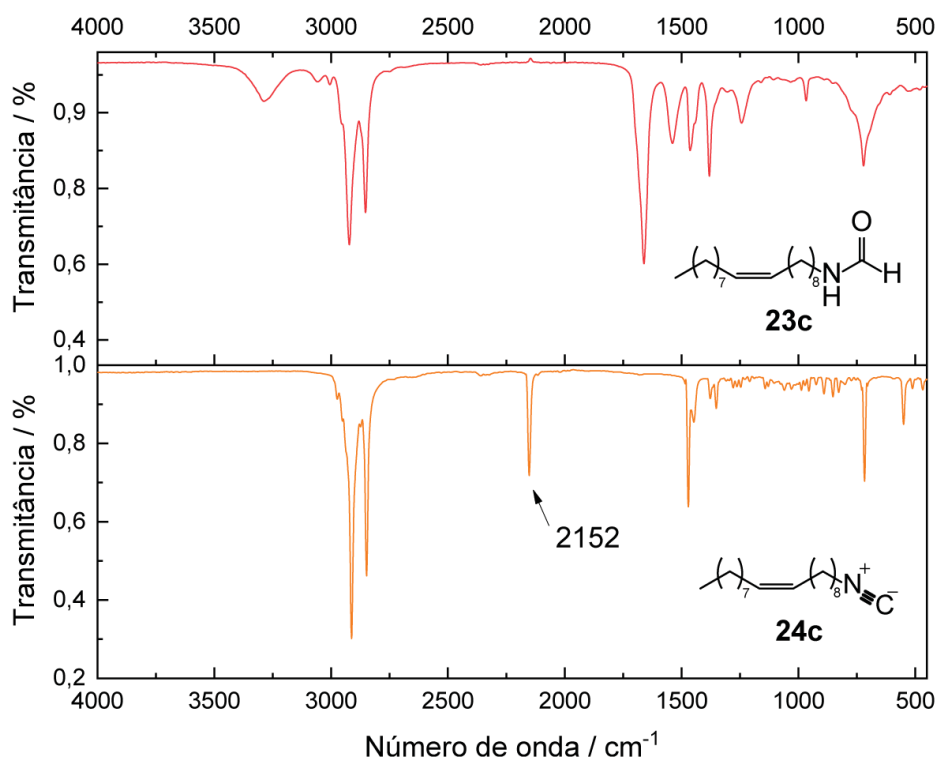
Figura 22 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **24b**.



Podemos observar um tripleto em 41,7 ppm, atribuído ao átomo de carbono (Cb) ligado diretamente ao N^+ . Além deste, o sinal em 155,6 ppm, atribuído ao carbono do grupamento isocianeto (Ca) corroboram com a estrutura esperada e estão em conformidade com dados da literatura (HOERTZ *et al.*, 2008).

A técnica de FTIR também pode ser utilizada para a caracterização das moléculas derivadas do isocianeto, pois a ligação $\text{N}^+\equiv\text{C}^-$ exibe o estiramento característico da ligação tripla entre o carbono e o nitrogênio em aproximadamente 2200 cm^{-1} . Na Figura 23 está apresentada a comparação dos espectros de FTIR da formamida oleica precursora **23c** com o isocianeto oleico **24c** sintetizado com a banda 2152 cm^{-1} destacada.

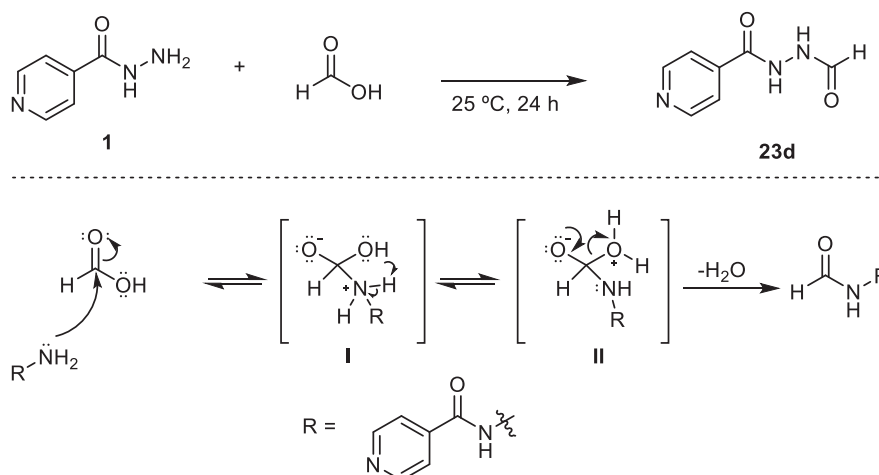
Figura 23 - Espectro de FTIR (KBr) do composto **24c** e da formamida precursora **23c**.



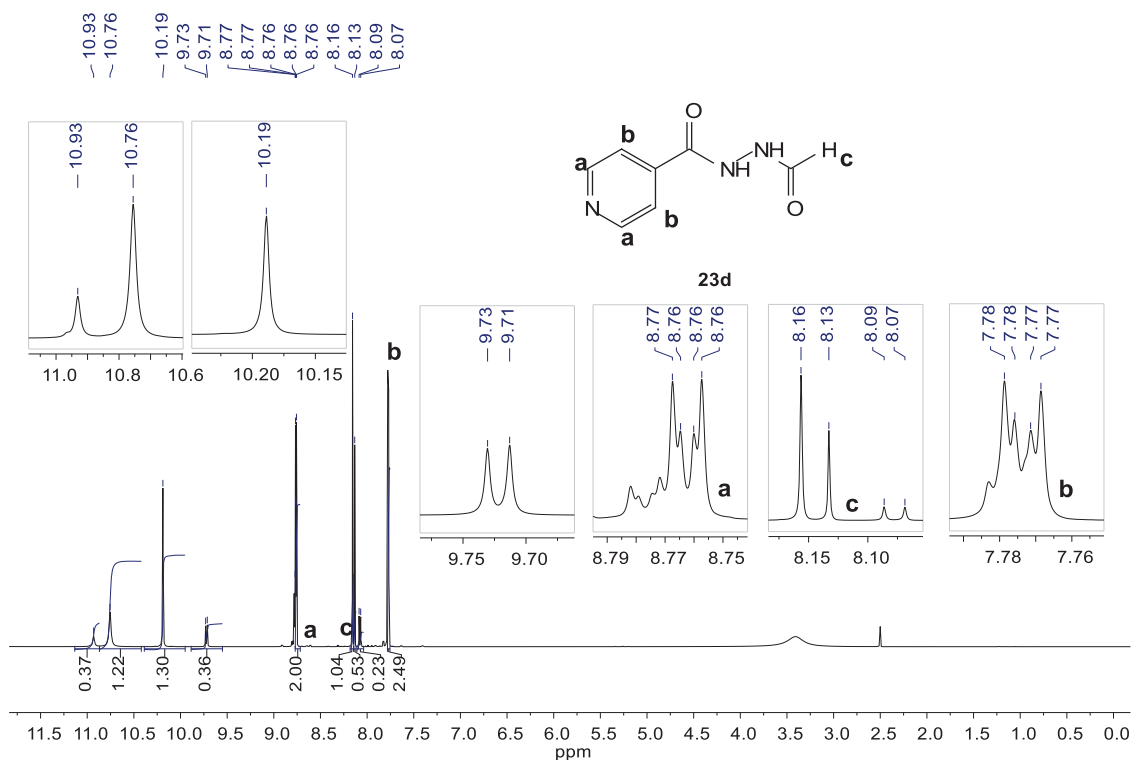
Uma vez confirmado o sucesso na obtenção do isocianeto, o mesmo procedimento reacional apresentado no Esquema 18, página 54 foi adotado para a síntese de **24a** e **24c**. O composto **24a** foi obtido como um sólido amarelo claro, em rendimento de 84 %, enquanto o **24c** foi isolado como um óleo amarelo claro, em rendimento de 75 %. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos **24a** e **24c** estão apresentados no Anexo 1, nas Figuras 45– 48.

5.1.2 Síntese do isocianeto aromático **24d**

Uma das propostas de síntese deste trabalho envolve a utilização da Isoniazida (INH) como um dos componentes das reações de Ugi e Passerini na forma de isocianeto. Primeiramente, para a síntese do isocianeto, foi realizada a obtenção da formamida correspondente, empregando ácido fórmico no meio reacional, conforme apresentado no Esquema 19 - a. Empregando a metodologia descrita por Hearn e colaboradores, (HEARN; KANG; THAI, 1997) a reação foi conduzida utilizando 10 mmol da isoniazida (**1**) e 60 mmol de ácido fórmico 85% e o meio reacional foi mantido em temperatura ambiente, sob agitação por 24 horas. Decorrido o tempo, o meio reacional foi gotejado em éter dietílico P.A. gelado sob agitação, levando à precipitação do produto **23d**, isolado por filtração. A formamida **23d** foi obtida como um sólido branco, em rendimento de 90%.

Esquema 19 - Síntese da formamida **23d**.

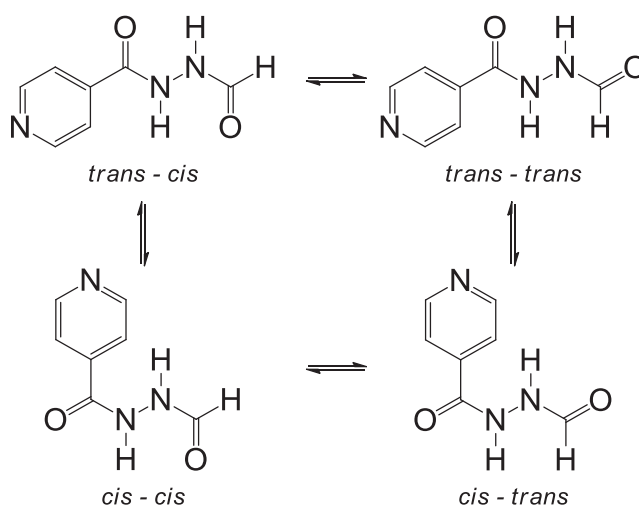
Apesar de ser esperado que ocorra uma reação ácido – base entre os materiais de partida, essa metodologia é amplamente empregada para a obtenção de formamidas aromáticas. Para a confirmação da obtenção do composto **23d**, novamente a técnica de RMN de ^1H e de ^{13}C foi empregada. Na Figura 24 está apresentado o espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) obtido a partir do composto **23d**.

Figura 24 -Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) do composto **23d**.

De acordo com o espectro obtido para o composto **23d**, são observados os sinais em 8,76 ppm atribuído aos dois hidrogênios aromáticos (Ha); o sinal em 7,77 ppm,

referente aos hidrogênios aromáticos Hb. Assim como nas formamidas sintetizadas previamente, o composto **23d** também apresenta rotâmeros, aumentando a complexidade na atribuição dos sinais, uma vez que duplicações estão presentes em virtude dos rotâmeros *syn* e *anti*. O composto **23d** pode apresentar 4 formas isoméricas diferentes, as quais estão apresentadas no Esquema 20. A população de cada um dos confôrmeros vai depender de fatores como temperatura, presença de efeitos estéricos ou de interações intramoleculares que possam ocorrer. Sarma e colaboradores (DEKA; SAHARIAH; SARMA, 2023) avaliaram o equilíbrio conformacional presente em algumas moléculas *NN* diacilhidrazidas similares a **23d**. Neste estudo, os autores concluíram o isômero *trans-trans* é o mais favorecido quando comparado ao *cis-trans*.

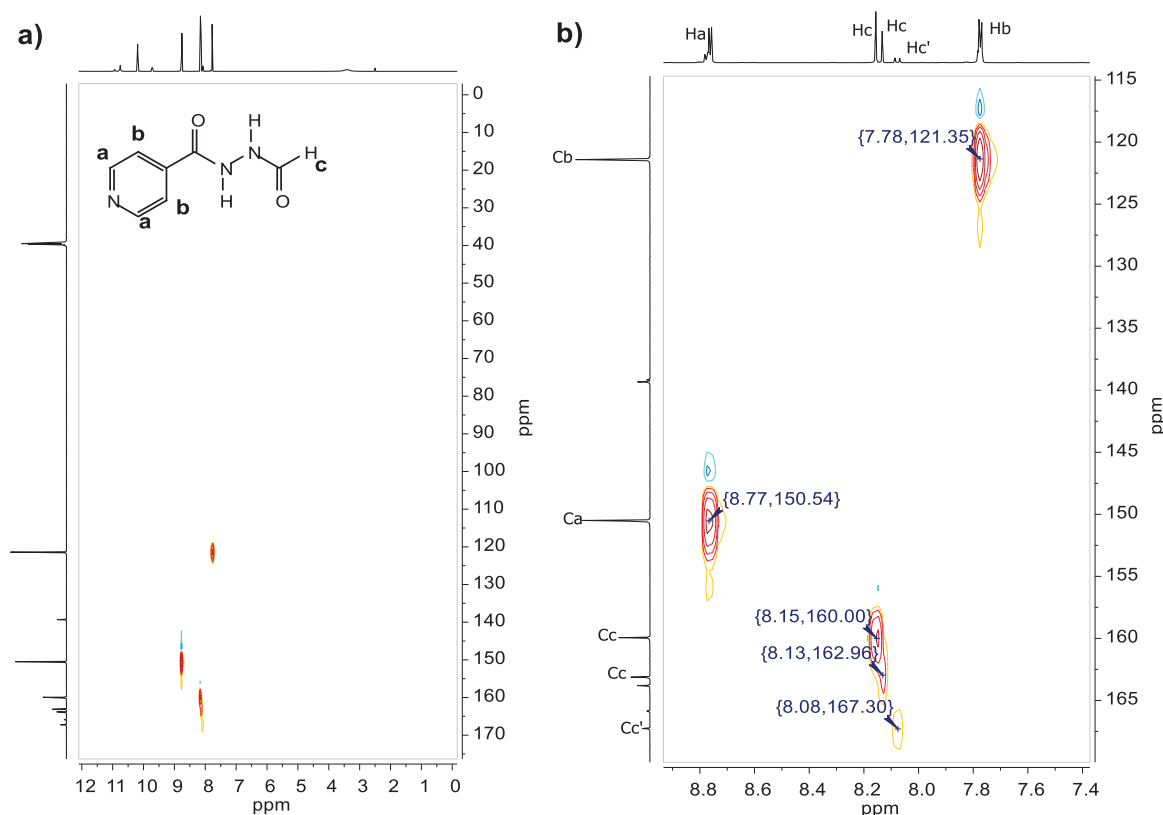
Esquema 20 - Rotâmeros da molécula **23d**.



Fonte: Autoria própria (2024).

Para auxiliar na atribuição dos demais sinais, os mapas de correlação heteronuclear de Singlete Quântico (HSQC do inglês *Heteronuclear Single Quantum Coherence*) e Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações (HMBC do inglês *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) foram obtidos, nas Figura 25 e 26 estão apresentados os mapas de correlação para a molécula **23d**, respectivamente.

Figura 25 – a) Mapa de correlação heteronuclear de uma ligação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HSQC) em DMSO- d_6 do **23d** b) Mapa de correlação de heteronuclear de uma ligação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HSQC) em DMSO- d_6 ampliado do **23d**.



No mapa de correlação HSQC do composto **23d** (Figura 25) podemos observar a correlação a uma ligação dos sinais em em 7,78 ppm e 8,77 ppm com os sinais no ^{13}C de 121,35 ppm e 150,54 ppm, respectivamente. Portanto, pode-se concluir que os sinais se referem aos carbonos Cb (121,25 ppm) e Ca (150,54 ppm). Além disso, observa-se uma correlação a uma ligação mais fraca em 8,08 ppm ($^3J = 10,5$ Hz) com o sinal no ^{13}C de 167,3 ppm e duas correlações mais fortes, em 8,15 ppm com o 160,0 ppm e 8,13 com 162,9 ppm. A duplicação desses sinais pode ocorrer devido a presença dos rotâmeros no composto **23d**. Portanto, as correlações entre 8,15 – 8,08 ppm com 160,0 – 167,3 ppm são atribuídos aos rotâmeros do Hc e carbono Cc. Na Figura 26 está apresentado o mapa de correlação a múltiplas ligações do composto **23d** e na

Tabela 2 estão dispostos os dados obtidos.

Figura 26 - a) Mapa de correlação heteronuclear de múltiplas ligações $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) em DMSO- d_6 do **23d**; b) Mapa de correlação de heteronuclear de múltiplas ligações $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ (HMBC) em DMSO- d_6 ampliado do **23d**.

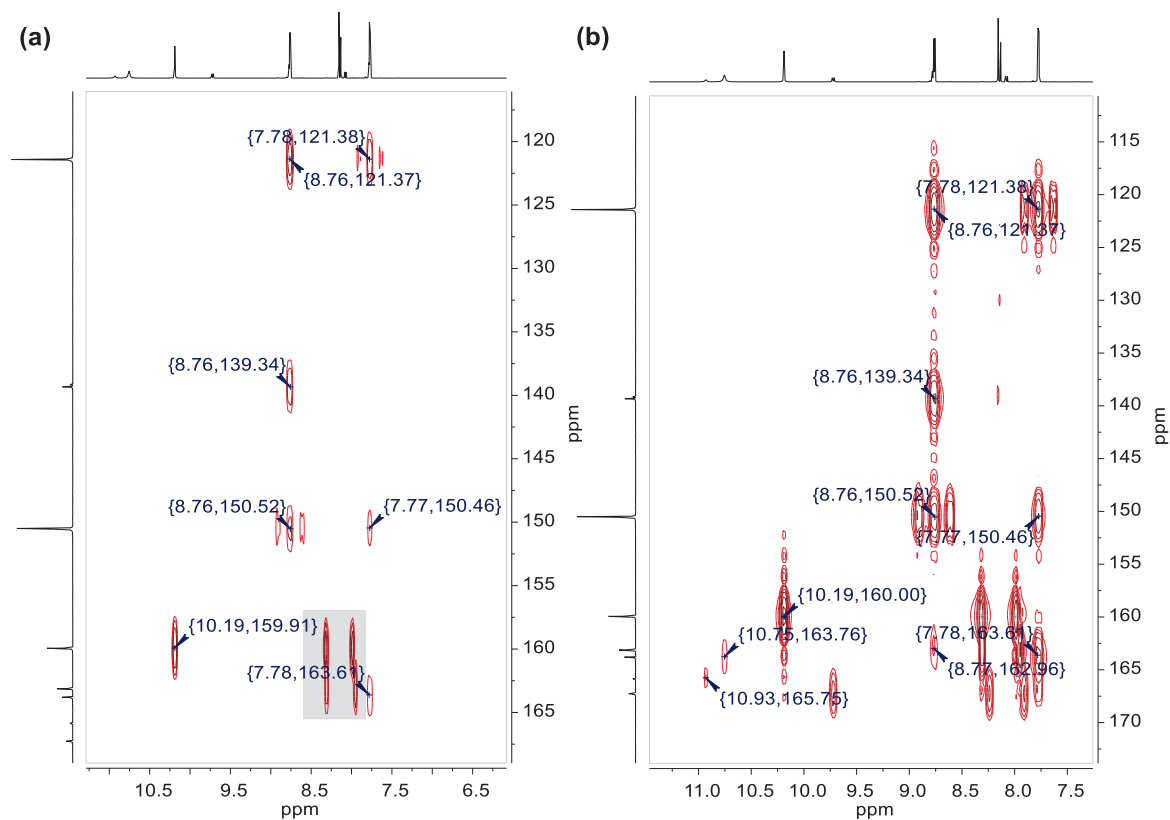
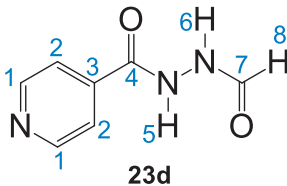


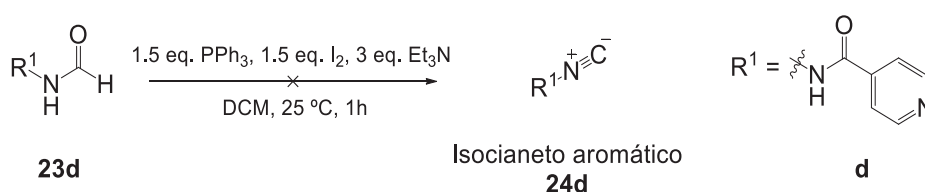
Tabela 2 – Dados de correlação $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HMBC do composto **23d**.(continua)

			
Posição	δ_{H} (mult., J, Hz)	δ_{C}	$J_{\text{H-C}}$ (HMBC)
1	8,76 (dd, 4,0 1,6)	154,5	121,3
			139,3
			150,5
			121,3
2	7,78 (dd, 4,0, 1,6)	121,3	150,4
			163,6
			(conclusão)

Posição	δ_H (mult., J, Hz)	δ_C	J_{H-C} (HMBC)
3	-	139,3	-
4	-	163,6	-
5	10,75 10,19	-	163,7 160,0
6	10,75	-	163,7
7	-	-	-
8 (rotâmeros)	8,15 8,13 8,08	160,0 162,9 167,3	-

Após da obtenção do composto **23d**, a síntese do isocianeto **24d** foi realizada. A primeira metodologia investigada empregou trifetilfosfina e iodo, seguindo procedimento da literatura (WAIBEL *et al.*, 2020). Para tanto, 1 mmol da formamida **23d** foi dissolvida em 3 mL de DCM seco, seguida da adição sequencial de 1,5 mmol de I_2 (dissolvido em 5 mL de DCM), 1,5 mmol de Ph_3P e 3 mmol de Et_3N (Esquema 21). A reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 1 hora, sendo acompanhada por CCD. Entretanto, o único produto isolado a partir dessa metodologia foi caracterizado como óxido de trifetilfosfina.

Esquema 21 - Síntese do isocianeto **24d** a partir da formamida **23d**.



A segunda metodologia testada faz uso de $POCl_3$ no meio reacional, assim como o procedimento empregado para a obtenção dos isocianetos alifáticos (SEHLINGER *et al.*, 2017). Para tanto, 1,00 mmol de **23d** foi dissolvido em 2 mL de DCM, em seguida foi adicionado 5 mmol de Et_3N e o meio reacional foi submetido a agitação magnética em temperatura ambiente para promover a solubilização do sólido. Posteriormente, o meio reacional foi resfriado a 0 °C para adição lenta de 1,4 mmol de $POCl_3$ sob agitação vigorosa. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido e o meio reacional foi mantido sob agitação magnética em temperatura ambiente por 2 horas. O consumo dos

reagentes foi acompanhado por CCD. A purificação do composto foi realizada através cromatografia em coluna de sílica gel sendo possível isolar um composto como um cristal amarelo claro com rendimento de 49%.

A obtenção de um composto cristalino possibilitou sua caracterização detalhada através da técnica de difratometria de raios X de monocristal (DRXm). Com essa análise, verificou-se que o composto **24d** não foi sintetizado com sucesso, em seu lugar, foi identificado o composto 2-(Piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol (**24e**) (Esquema 22). Na Figura 27 – a) está o fragmento molecular e em b) a vista axial do empacotamento molecular do **24e**. Os dados obtidos, assim como os valores de célula cúbica unitária calculados para o composto **24e** estão apresentados no Anexo 1 na Tabela 5. Os dados cristalográficos da molécula **24e** são inéditos.

Esquema 22 - Síntese do **24e** a partir da formamida **23d**.

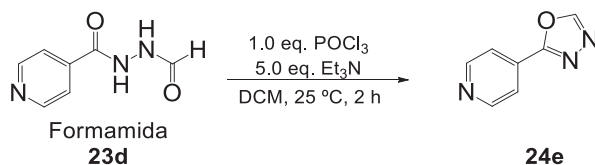
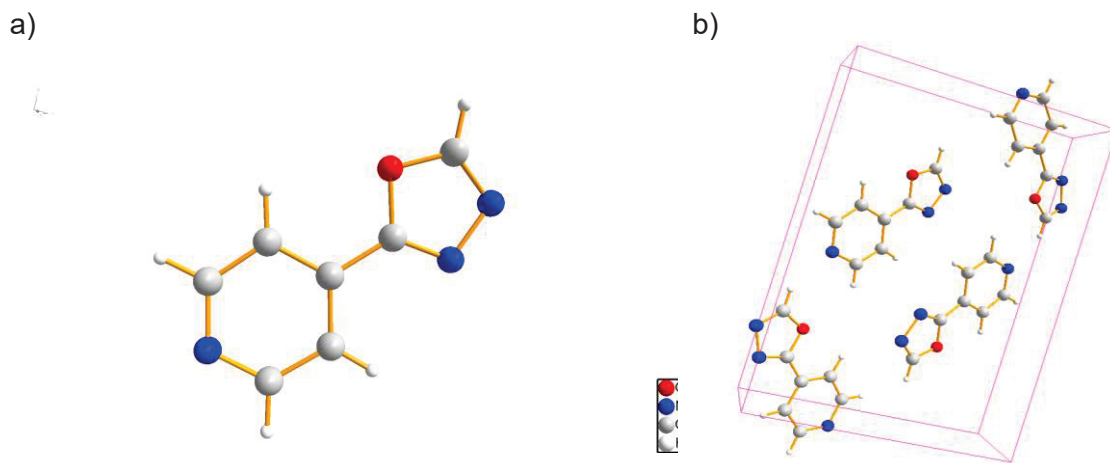
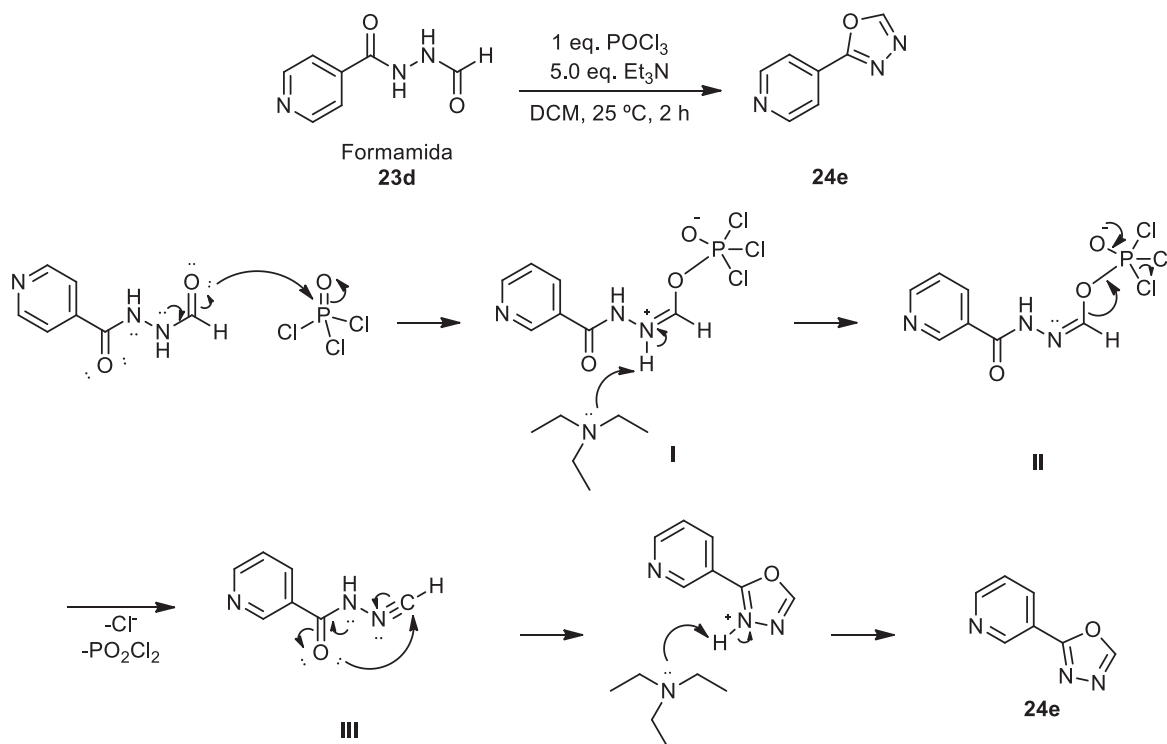


Figura 27 – a) Vista do fragmento da molécula 24e (C₇H₅N₃O). Nível de probabilidade de 50% e b) Empacotamento das moléculas 24e, vista ao longo do eixo axial, nível de probabilidade de 50%.



No Esquema 23 está apresentando o mecanismo proposto para a transformação.

Esquema 23 – Mecanismo reacional proposto para síntese do composto **24e**.

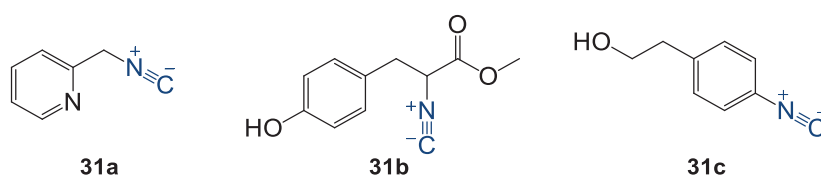
O mecanismo proposto apresentado no Esquema 23 inicia-se com o ataque nucleofílico do oxigênio da formamida no átomo de fósforo do $POCl_3$, formando o intermediário **I**. A NEt_3 abstrai o próton do nitrogênio, e em seguida o íon nitrilo é formado. Nesse momento o oxigênio da carbonila ataca o carbono eletrofílico (**II**). Por fim, a NEt_3 abstrai o hidrogênio ligado ao nitrogênio com carga formal positiva gerando **24e**. A reação descrita é conhecida como reação de Bischler-Napieralski a qual foi descrita primeiramente em 1893 por August Bischler e Bernard Napieralski e é amplamente empregada para síntese de isoquinolinas, a qual é caracterizada pela reação de substituição intramolecular eletrofílica aromática (HERAVI; KHAGHANINEJAD; NAZARI, 2014).

O composto **24e** também foi caracterizado por RMN de 1H e ^{13}C , os espectros obtidos juntamente com as atribuições estão apresentados no Anexo 1 Figuras 49 e 50, respectivamente.

Devido a essa observação algumas hipóteses podem ser levantadas como justificativa. Os isocianetos são moléculas que normalmente exibem alta instabilidade, esse comportamento se deve a natureza altamente reativa da ligação $-N\equiv C$. Além disso, outros fatores que também interferem nessa estabilidade, como a estrutura molecular do isocianeto, assim como os substituintes presentes na molécula. Em estudo realizado por Domling e colaboradores (PATIL; AHMADIAN-MOGHADDAM; DÖMLING, 2020) foram sintetizados isocianetos derivados da piridina e pirimidina, os quais são conhecidos por serem instáveis. Essa instabilidade, segundo os autores, acontece devido a presença de um heterociclo, especialmente quando o heteroátomo está na posição orto do anel, sendo

mais favorável a ciclização ou polimerização dos compostos. Uma estratégia encontrada pelos autores para contornar essa instabilidade foi o uso do composto logo em seguida da purificação. Entretanto, para algumas moléculas houve a degradação do produto antes mesmo de ser isolado. Nesses casos, os autores atribuíram que houve a formação do isocianeto apenas pelo odor característico e pela verificação do aparecimento de uma nova mancha na CCD. Na Figura 28 estão alguns exemplos de isocianetos sintetizados, porém não isolados, por Patil e colaboradores (PATIL; AHMADIAN-MOGHADDAM; DÖMLING, 2020).

Figura 28 – Isocianetos sintetizados por Patil e colaboradores.



Fonte: Domling e colaboradores (PATIL; AHMADIAN-MOGHADDAM; DÖMLING, 2020)

Muitos estudos estão sendo realizados para a síntese de diferentes isocianetos, porém nota-se uma escassez de compostos que sejam derivados de dihidrazidas. A presença do isocianeto na posição gama à carbonila, favorece a ciclização do composto. Tendo em vista todo o exposto, o isocianeto derivado da isoniazida (**24d**) não foi obtido com sucesso, portanto os híbridos derivados desta molécula não foram sintetizados.

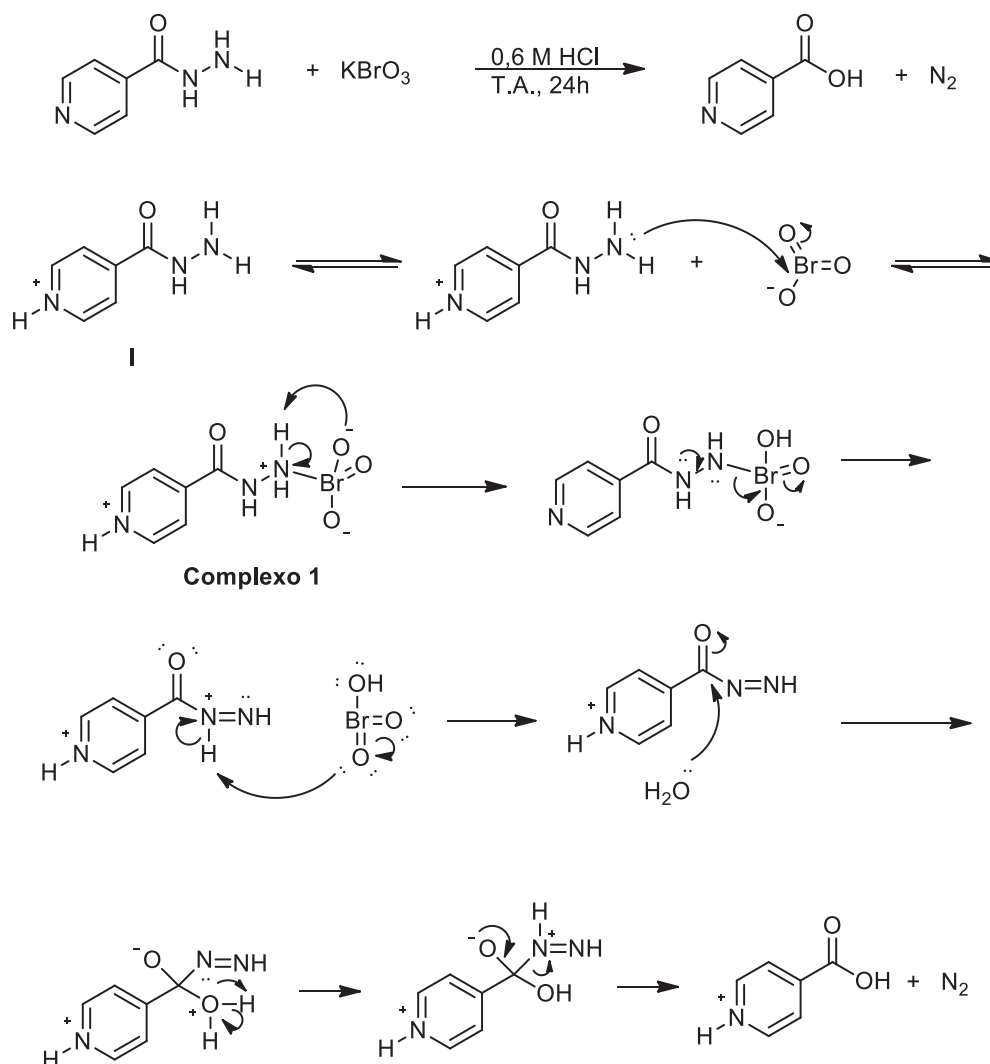
Apesar do produto **24e** desejado não ser obtido com sucesso, o emprego de derivados do 1,3,4 - oxadiazól vem sendo explorado devido apresentar ampla aplicação na indústria farmacêutica. Isso se deve a esse *scaffold* estar associado a moléculas que exibem atividade antibacteriana, fungicida, anti-inflamatória, analgésica, antitubercular, anticâncer, entre outras (GORBUNOV; FERSHTAT, 2024; MAGHARI *et al.*, 2013).

5.1.3 Síntese ácido isonicotínico 25

A síntese do ácido isonicotínico foi realizada utilizando KBrO₃ e ácido clorídrico, seguindo procedimento descrito na literatura (YALGUDRE; GOKAVI, 2012). A reação foi conduzida dissolvendo 10 mmol da INH em 10 mL de uma solução de 0,6 mol L⁻¹ de HCl, em seguida foram adicionados 10 mmol de KBrO₃ e a reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Durante o decorrer da reação foi observada a formação de um precipitado amarelo, sendo este o composto **25**. Após o término da reação foi realizada a filtração e a porção sólida foi seca em temperatura ambiente. O composto **25** foi obtido como um sólido amarelo, com rendimento de 37%. No Esquema 24 é

mostrada a reação de obtenção e mecanismo proposto, o qual foi adaptado de Takale e colaboradores (TAKALE; TELVEKAR, 2010) e Yalgudre e colaboradores (YALGUDRE; GOKAVI, 2012) para a formação do composto **25**.

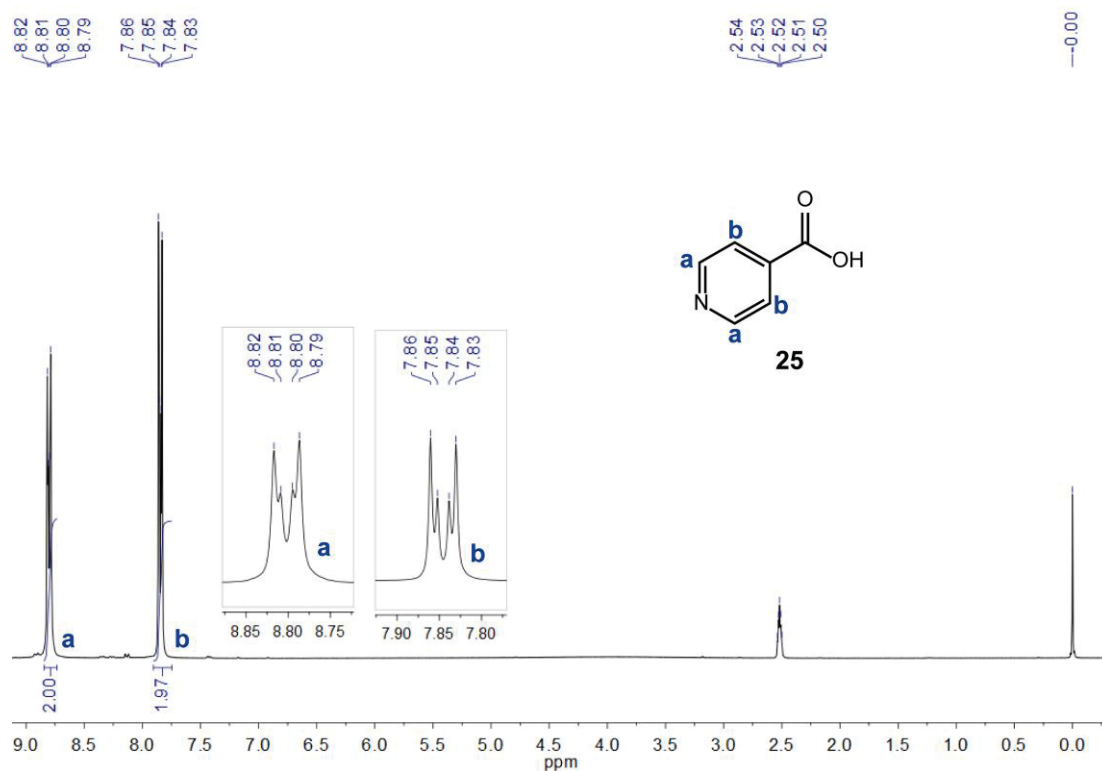
Esquema 24 – Síntese do ácido isonicotínico **25** e mecanismo reacional.



Em solução ácida o nitrogênio piridínico é protonado, formando a espécie **I**, em seguida o nitrogênio ataca o átomo de bromo formando o complexo 1. O complexo 1 irá se decompor formando um intermediário diimida protonado, o qual será atacado pelo oxigênio do composto contendo o bromo, formando a diimida. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico da água ao carbono da carbonila do composto diimida, formando o intermediário tetraédrico, que sofre um prototropismo, seguida da eliminação da diimina e posterior formação do N_2 e do ácido isonicotínico protonado (YALGUDRE; GOKAVI, 2012).

Para a confirmação da obtenção do composto **25** a RMN de ^1H e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ foi utilizada. Na Figura 29 é apresentado o espectro de RMN de ^1H obtido para o ácido isonicotínico.

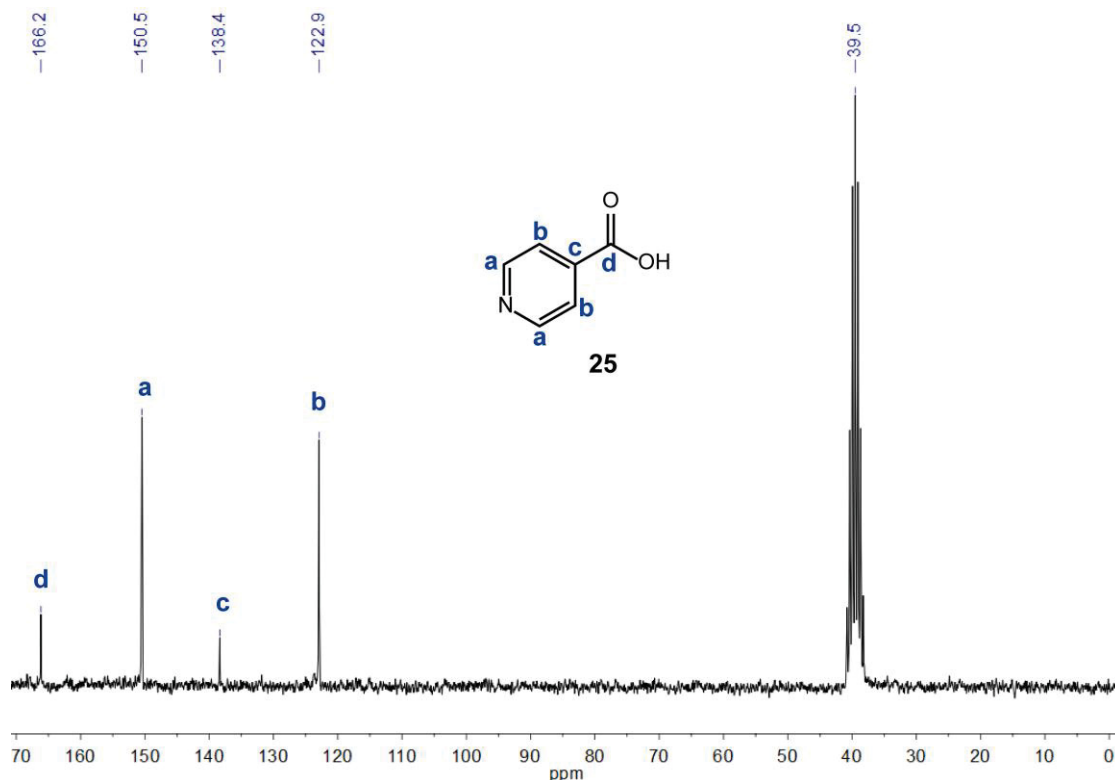
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO - d_6) do ácido isonicotínico (**25**).



De acordo com o espectro, pode-se observar o sinal em 8,80 ppm atribuído aos 2 hidrogênios aromáticos Ha. O sinal em 7,85 ppm é referente aos dois hidrogênios aromáticos Hb. Na Figura 30 está o espectro de RMN ^{13}C do composto **25**.

Analizando o espectro obtido a partir do composto **25**, é possível observar a presença do sinal em 166,5 ppm, atribuído ao carbono da carbonila, confirmando assim a obtenção do composto, em concordância com o reportado na literatura (LAHA *et al.*, 2022).

Figura 30 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO - d_6) do ácido isonicotínico (**25**).



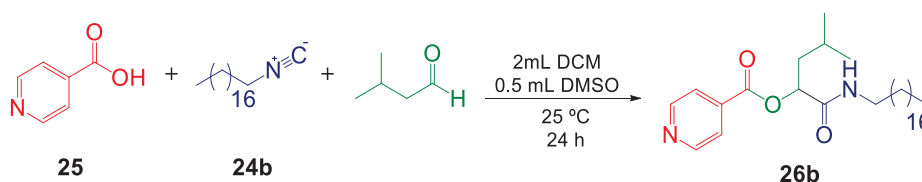
De posse dos precursores, a síntese multicomponente dos compostos alvo começou a ser investigada.

5.2 Reação multicomponente de Passerini via isocianetos **24a-d**

5.2.1 Síntese multicomponente de Passerini

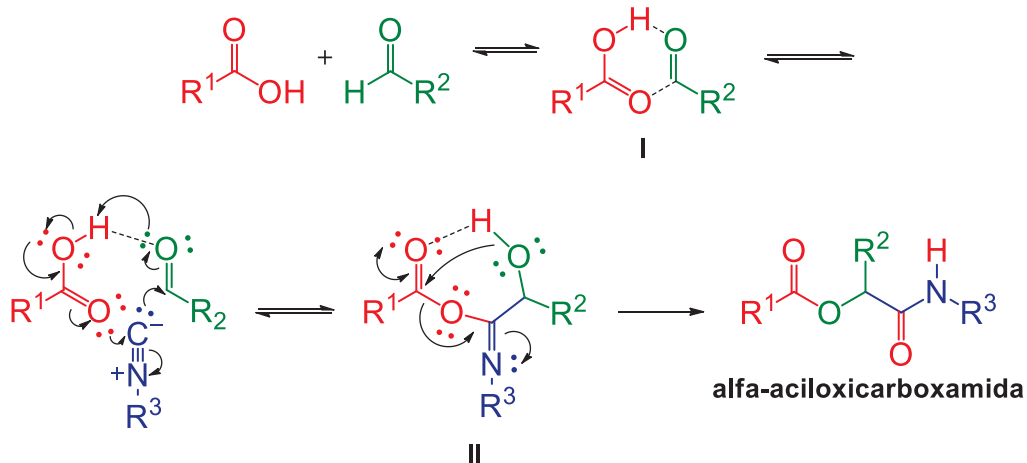
Após a confirmação da obtenção do isocianeto graxo **24b** e do ácido isonicotínico **25**, a reação tricomponente de Passerini foi conduzida, utilizando como aldeído o isovaleraldeído (Esquema 25). Para tanto, 1,4 mmol do aldeído e 1,0 mmol do ácido carboxílico foram solubilizados em 2 mL de DCM e 0,5 mL de DMSO como co-solvente, mantidos sob agitação por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, o isocianeto **24b** foi adicionado e a reação foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas.

Esquema 25 - Síntese multicomponente de Passerini.



A reação de Passerini normalmente é conduzida apenas utilizando um solvente, como por exemplo diclorometano, entretanto foi verificado que o ácido isonicotínico (**25**) possui uma baixa solubilidade neste solvente. O ácido isonicotínico possui boa solubilidade em DMSO, portanto foi adicionado um pequeno volume do solvente, sendo preparada uma mistura de 4:1 de DCM e DMSO. O andamento da reação foi acompanhado por CCD, utilizando como fase móvel uma mistura de Hexano e Acetato de etila 70:30 (v/v). O composto **26b** foi obtido como um sólido amarelo claro com rendimento de 42%. No Esquema 26 é apresentado o mecanismo proposto para a reação de Passerini com 3 componentes.

Esquema 26 – Mecanismo para a reação de Passerini.



Fonte: Adaptado de Ugi e Domling (DÖMLING; UGI, 2000).

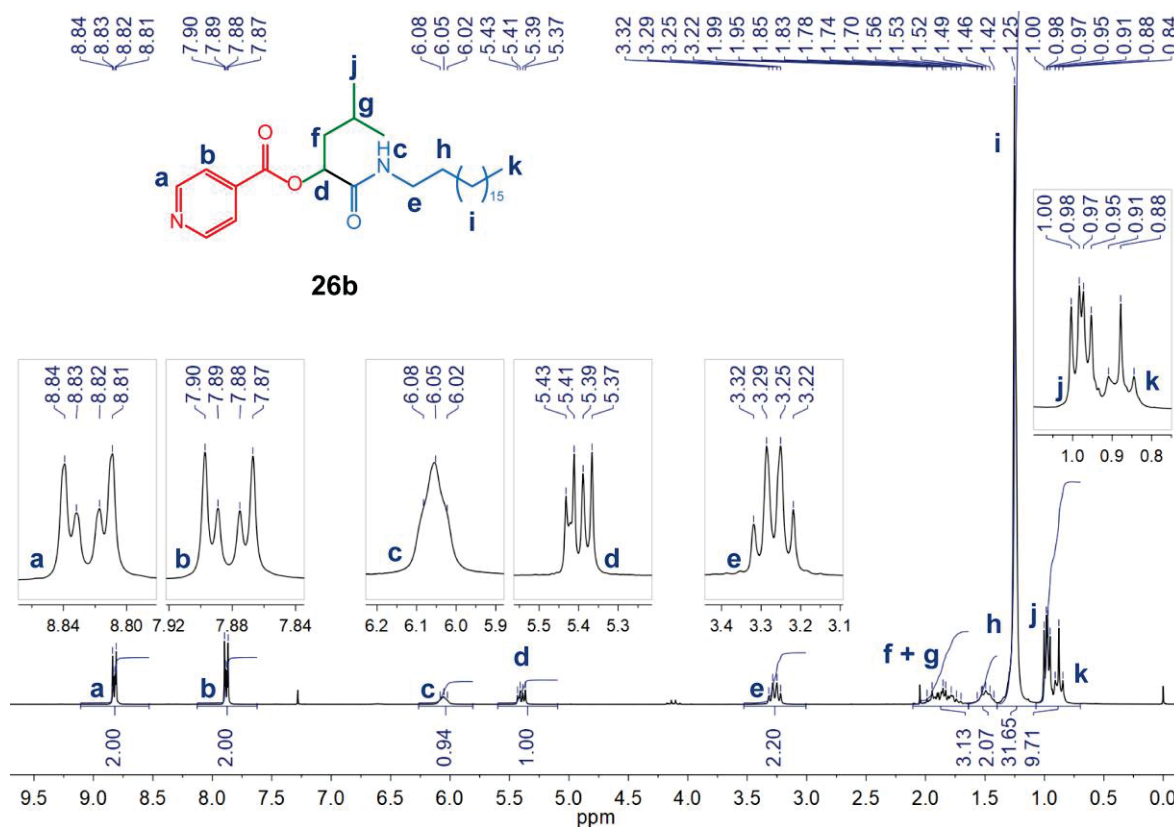
O mecanismo de Passerini foi discutido com mais detalhe na seção de Fundamentação Teórica, como as etapas mecanísticas mais aceitas foram propostos por Ugi e Domling (DÖMLING; UGI, 2000) esse mecanismo foi o adotado para descrever a transformação envolvida para obtenção do produto α -aciloxicarboxamida. Tendo isto em vista, o mecanismo inicia-se com a ativação da carbonila do aldeído com a formação de um aduto com ligações de hidrogênio com o ácido carboxílico (Esquema 26 – I). Após a ativação, o carbono nucleofílico do isocianeto ataca o oxo-componente levando à formação do intermediário II, que após o rearranjo intramolecular de transferência de acila, culmina na formação do produto (BANFI *et al.*, 2021; DÖMLING; UGI, 2000; SEHLINGER; MEIER, 2015).

Os produtos de Passerini sintetizados estão apresentados na Tabela 3, juntamente com o respectivo isocianeto, estrutura e rendimentos.

Tabela 3 – Esquema geral das moléculas obtidas pela reação de Passerini, com os respectivos isocianetos e rendimentos alcançados.

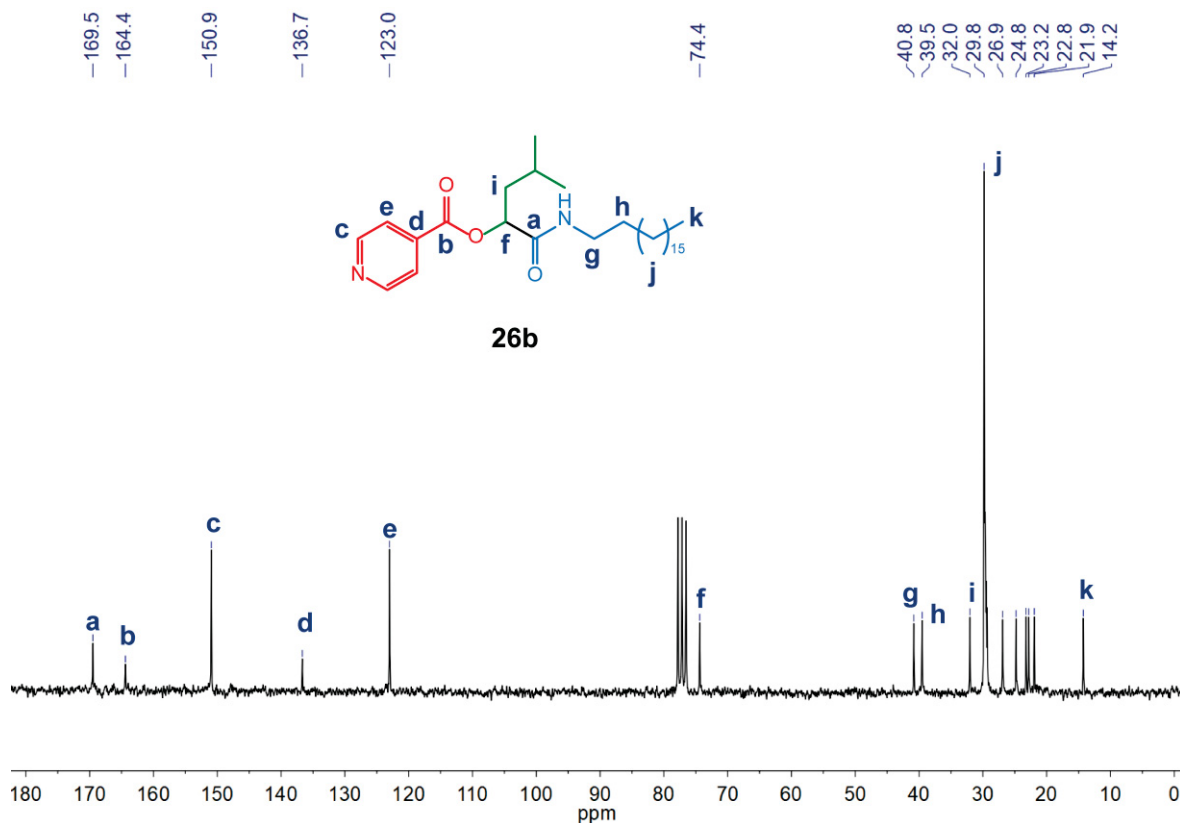
25	24a-c	26a-c	
Entrada	Isocianeto	Produto	Rendimento
1	 24a	 26a	47%
2	 24b	 26b	42%
3	 24c	 26c	56%

O composto **26b** foi utilizado como exemplo desta classe, portanto a confirmação da formação do **26b** se deu através da RMN de ^1H e de ^{13}C $\{^1\text{H}\}$. Na Figura 31 está apresentado o espectro de RMN de ^1H do composto **26b**.

Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **26b**.

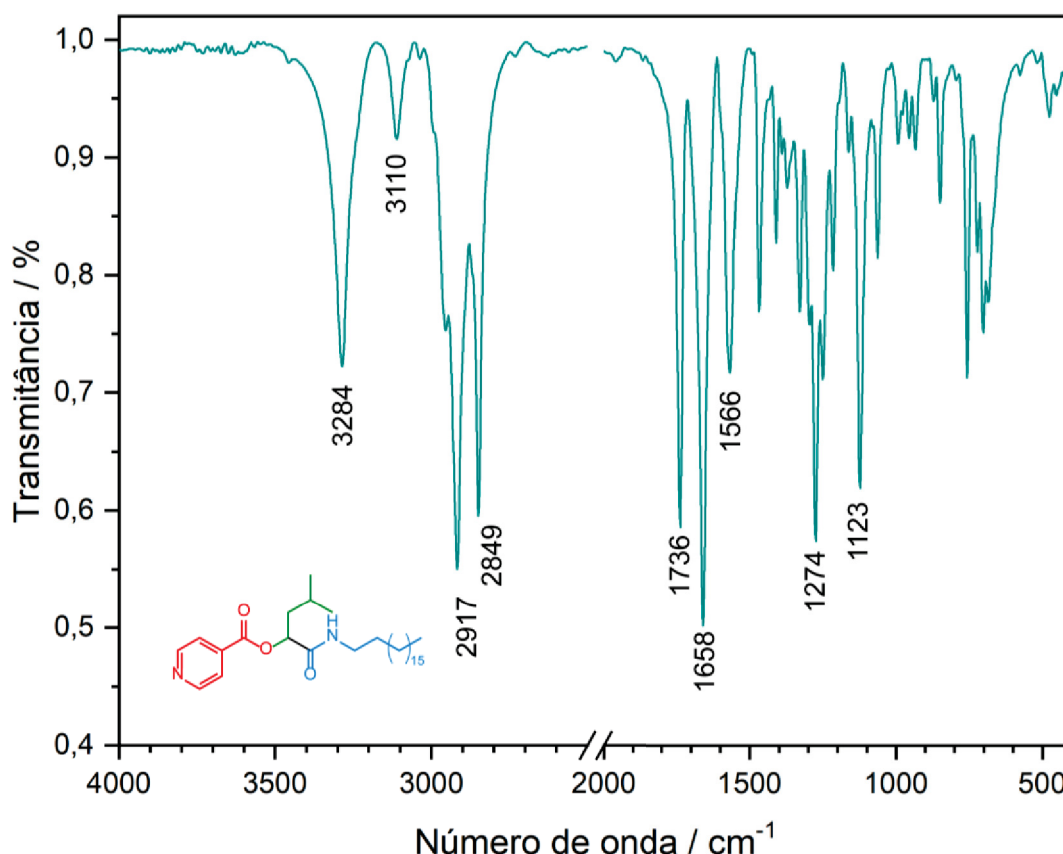
A partir do espectro apresentado na Figura 31, podemos observar, além de outros, a presença dos sinais em 0,88 ppm, na forma de um tripleto ($^3J = 6,1$ Hz), referente aos hidrogênios metílicos Hk (3H); em 0,98 ppm, um duplo duplete ($^3J = 6,2$ Hz e $^3J = 4,0$ Hz) referente aos 6H metílicos da isopropila (Hj). Os hidrogênios metilênicos da cadeia alifática (Hi, 30H) aparecem como um multiplete em 1,25 ppm. Entre 1,42 a 1,53 ppm é observado um multiplete atribuído aos dois hidrogênios beta ao átomo de nitrogênio (Hh). Os hidrogênios Hf e Hg aparecem como um multiplete entre 1,56 a 1,99 ppm, totalizando 3H. Em 3,27 ppm, é possível observar a presença de um quarteto ($^3J = 6,0$ Hz), atribuído aos dois hidrogênios He (2H), vizinhos ao nitrogênio da função amida. O hidrogênio Hd (1H) aparece em 5,40 ppm como um dd ($^3J = 6,2$ Hz e $^3J = 4,0$ Hz), seguido do sinal em 6,05 ppm, observado como um simpleto largo, atribuído ao N-H (Hc, 1H). Em 7,88 ppm e 8,82 ppm, são observados os sinais característicos de hidrogênios aromáticos, na forma de dd ($^3J = 4,2$ Hz e $^4J = 1,6$ Hz), referentes aos quatro hidrogênios aromáticos Hb e Ha (4H), respectivamente. Na Figura 32 está apresentado o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **26b**.

Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **26b**.



Ao analisar o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **26b** (Figura 32), pode-se observar a presença dos sinais em 169,5 ppm, atribuído à carbonila de amida (Ca); um sinal em 164,4 ppm, referente à carbonila de éster (Cb); um sinal em 74,4 ppm, atribuído ao carbono alfa amida e alfa éster, indicando, portanto, a formação do composto de interesse. Além da espectroscopia de RMN, também foi realizada a caracterização do composto por FTIR. Na Figura 33 está apresentado o espectro de FTIR obtido em pastilha de KBr a partir do composto **26b**.

Figura 33 - Espectro de Infravermelho (KBr, 4000 - 400 cm^{-1}) do composto **26b**.



Analisando o espectro da Figura 33, é possível observar a presença de uma banda de intensidade média em 3284 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação N-H presente na molécula. Em 3110 cm^{-1} tem-se a banda da ligação C-H sp^2 , que nesse caso ocorre devido a presença do anel piridínico. Entre 2917 e 2849 cm^{-1} são observadas as bandas referentes aos estiramentos C-H sp^3 de alcanos. As bandas em 1736 cm^{-1} , 1274 cm^{-1} e em 1123 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento da ligação C=O de éster, ao estiramento assimétrico das ligações C-C e C-O do carbono carbonílico e do estiramento assimétrico da ligação C-O, respectivamente. A banda em 1566 cm^{-1} é característica da deformação angular da ligação N-H de amidas secundárias. Em 1658 cm^{-1} , observa-se a presença da banda atribuída ao estiramento C=O de amida, confirmando a presença destes grupos funcionais no produto obtido.

O mesmo procedimento experimental foi seguido para a síntese dos compostos **26a** e **26c**. O composto **26a** foi obtido como um sólido amarelo claro com rendimento de 47%. O **26c** foi obtido como um óleo transparente com rendimento de 56%. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (200 MHz, CDCl_3) das moléculas **26a** e **26c** estão apresentados nas Figuras 51 - 54, respectivamente, no Anexo 1.

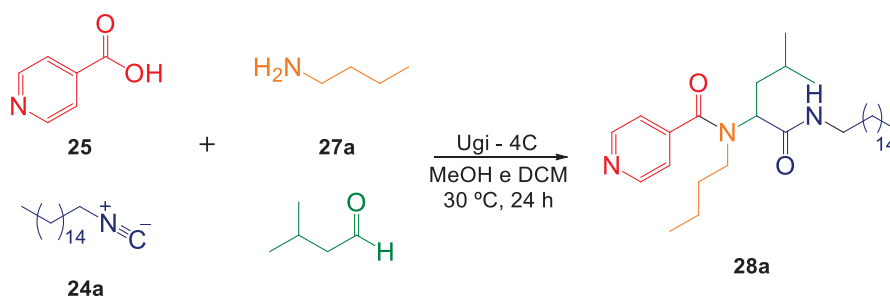
Os compostos sintetizados utilizando a reação de Passerini **26a-c** foram enviados para avaliação da atividade antituberculose na Faculdade de Medicina (FaMED) da

Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Os testes serão coordenados pelo professor Dr. Pedro Almeida da Silva. O estudo será realizado em frente a linhagens sensíveis e resistentes a isoniazida.

5.2.2 Reação multicomponente de Ugi via isocianeto graxo

Tendo em mãos os reagentes necessários para a síntese de tetracomponente de Ugi foi realizado um teste inicial. Para tanto foram utilizados o ácido isonicotínico **25**, a *N*-butilamina **27a**, o isocianeto **24a** e o isovaleraldeído, em proporção equimolar. O aldeído e a amina foram solubilizados em MeOH e DCM como co-solvente, submetidos a agitação por 1 hora na temperatura de 30 °C. Após, o ácido isonicotínico **25** e o isocianeto **24a** foram solubilizados em MeOH e DCM para a adição ao frasco reacional (Esquema 27). A reação foi mantida sob agitação na temperatura de 30 °C por 24 horas. O consumo dos reagentes e formação dos produtos foram monitorados por CCD. Após o término da reação, os voláteis foram removidos sob sistema de baixa pressão.

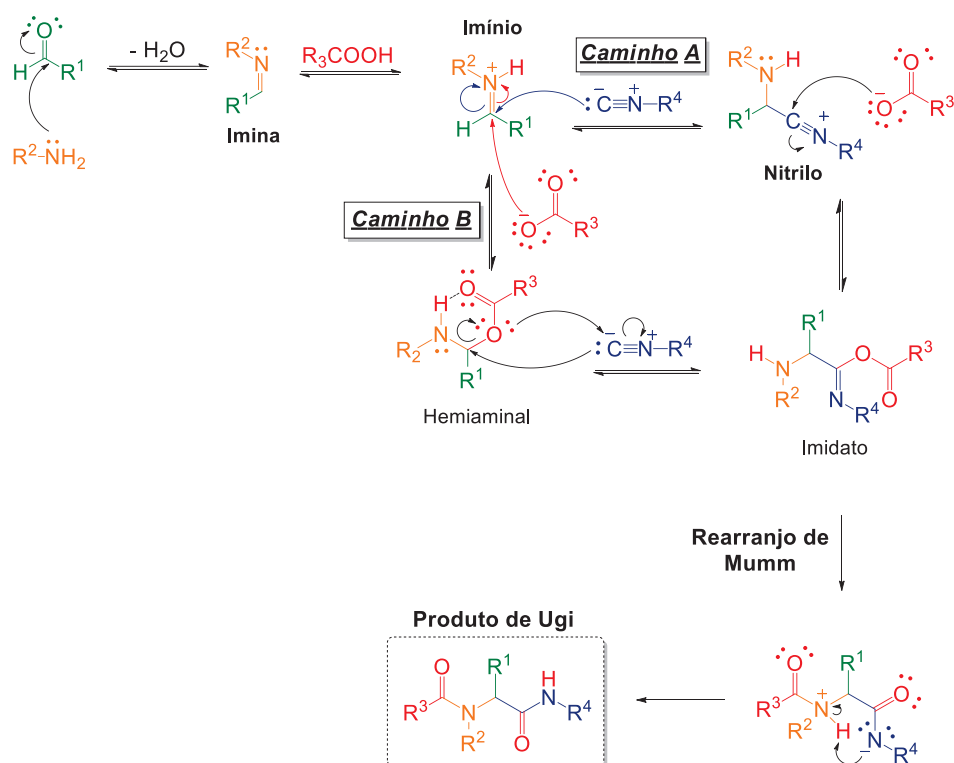
Esquema 27 - Síntese do composto **28a** através reação de Ugi 4C.



A purificação foi realizada através de coluna cromatográfica com sílica. O composto **28a** foi obtido como óleo amarelo translúcido com rendimento de 51%.

No Esquema 28 está apresentado o mecanismo proposto para a Reação de Ugi com 4 componentes. O mecanismo proposto para a reação de Ugi inicia-se com a reação entre o aldeído e a amina para a formação da imina e liberação de H₂O. Após a formação da imina, a reação pode seguir por duas rotas: o caminho B, consiste no ataque do oxigênio do ácido carboxílico à imina, para a formação do Hemiaminal e posterior ataque do isocianeto para a formação do imidato. Um segundo Caminho é o A que envolve o ataque do isocianeto à imina, formando o nitrilo, e em seguida, a reação com o ácido carboxílico para a formação do imidato, o qual sofrerá o rearranjo de Mumm para então formar o produto de Ugi (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020; UGI; OFFERMANN, 1963).

Esquema 28 - Mecanismos envolvidos na reação de Ugi.

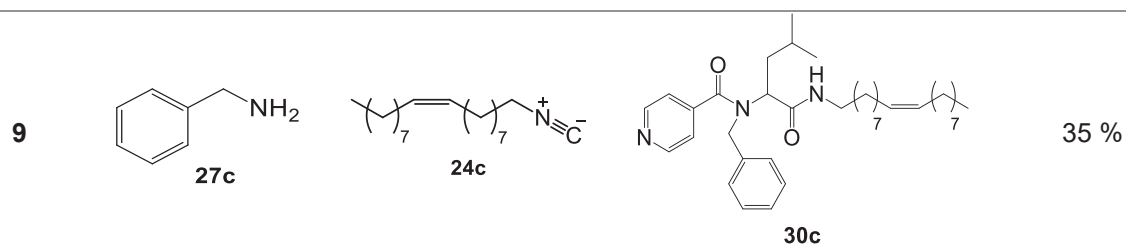


Fonte: Adaptado de Ugi (UGI; OFFERMANN, 1963) e Rocha (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Na Tabela 4 estão apresentadas todas as moléculas sintetizadas através da reação de Ugi utilizando a porção carboxilada do ácido isonicotínico, com os respectivos isocianetos, estruturas e rendimentos reacionais.

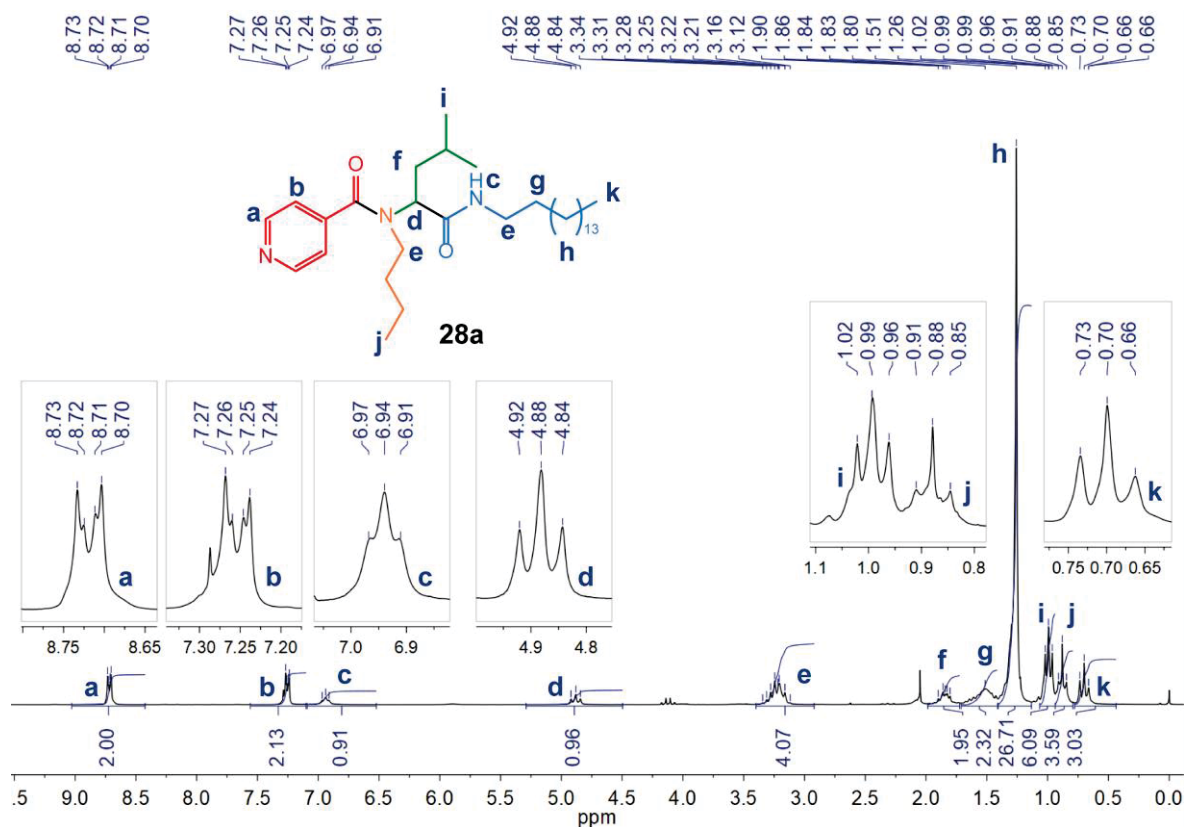
Tabela 4 - Esquema geral das moléculas obtidas pela reação de Ugi, com os respectivos isocianetos e rendimentos alcançados.

25	27a-c	24a-c	28-30a-c	
Entrada	Amina	Isocianeto	Produto	Rendimento
1	 27a	 24a	 28a	51 %



O composto **28a** foi escolhido como exemplo desta classe, o qual foi submetido à caracterização por RMN de ^1H e de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (200 MHz, CDCl_3). Na Figura 34 é apresentado o espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **28a** e suas respectivas atribuições.

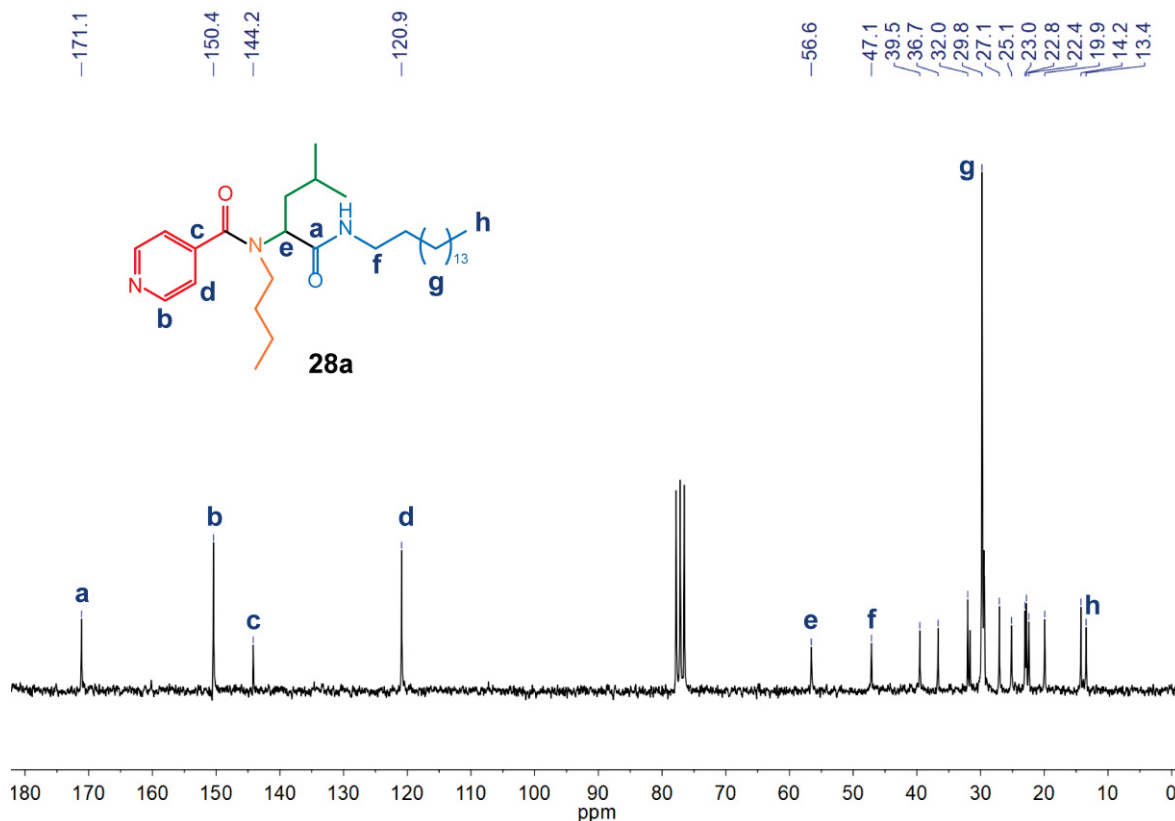
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **28a**



A partir do espectro apresentado na Figura 34, podemos observar a presença dos sinais em 0,70 ppm, na forma de um tripleto ($^3J = 7,1$ Hz), referente aos hidrogênios metílicos Hk; um tripleto ($^3J = 6,7$ Hz) em 0,88 ppm, atribuído aos hidrogênios metílicos Hj e um sinal em 0,99 ppm, referentes aos 6H das unidades metílicas da isoporpila (Hi). Em 3,23 ppm, pode ser observada a presença de um sinal na forma de multipletto, atribuído aos quatro hidrogênios (He) alfa-Nitrogênio das amidas presentes no composto de Ugi. Em 4,88 ppm é observada a presença de um tripleto ($^3J = 8,0$ Hz), relativo a 1 Hidrogênio (Hd) e atribuído como o hidrogênio do estereocentro. Além destes, podem ser destacados os sinais em 6,02 ppm, atribuído ao N-H da amida secundária (Hc); em 7,25 ppm, como um

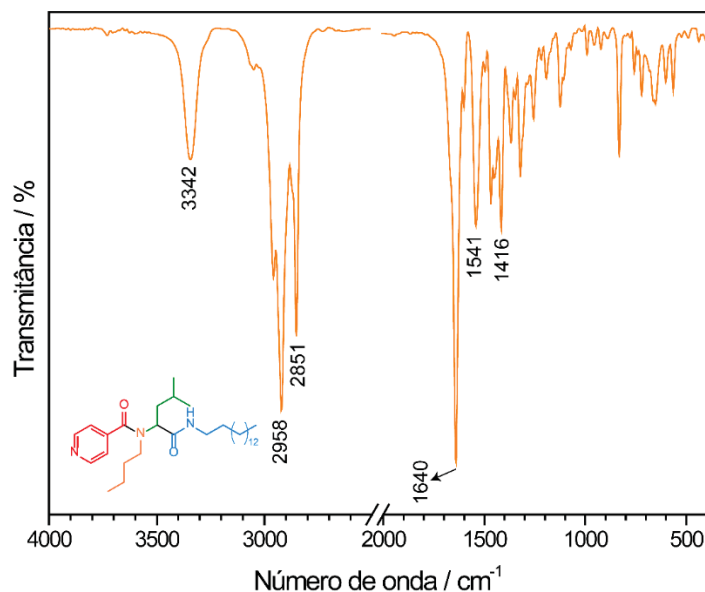
dd ($^3J = 4,0$ Hz e $^4J = 1,5$ Hz), referente aos dois hidrogênios aromáticos Hb do anel, seguido do dd em 8,72 ppm ($^3J = 3,9$ Hz e $^4J = 1,5$ Hz), atribuído aos dois hidrogênios aromáticos Ha. Na Figura 35 está o espectro de ^{13}C para o composto **28a** com as devidas atribuições.

Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **28a**.



A partir da análise do espectro obtido para o composto **28a**, é possível observar a presença dos sinais referentes aos carbonos do anel piridínico em 120,9 ppm e 150,4 ppm. Em 171,1 ppm tem o sinal do carbono da carbonila (Ca) e em 56,6 ppm o sinal do carbono do estereocentro (Ce). Na Figura 36 está apresentado o espectro de Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) obtido utilizando KBr do composto **28a**.

Figura 36 - Espectro de FTIR (KBr, 4000 - 400 cm^{-1}) da molécula **28a**.

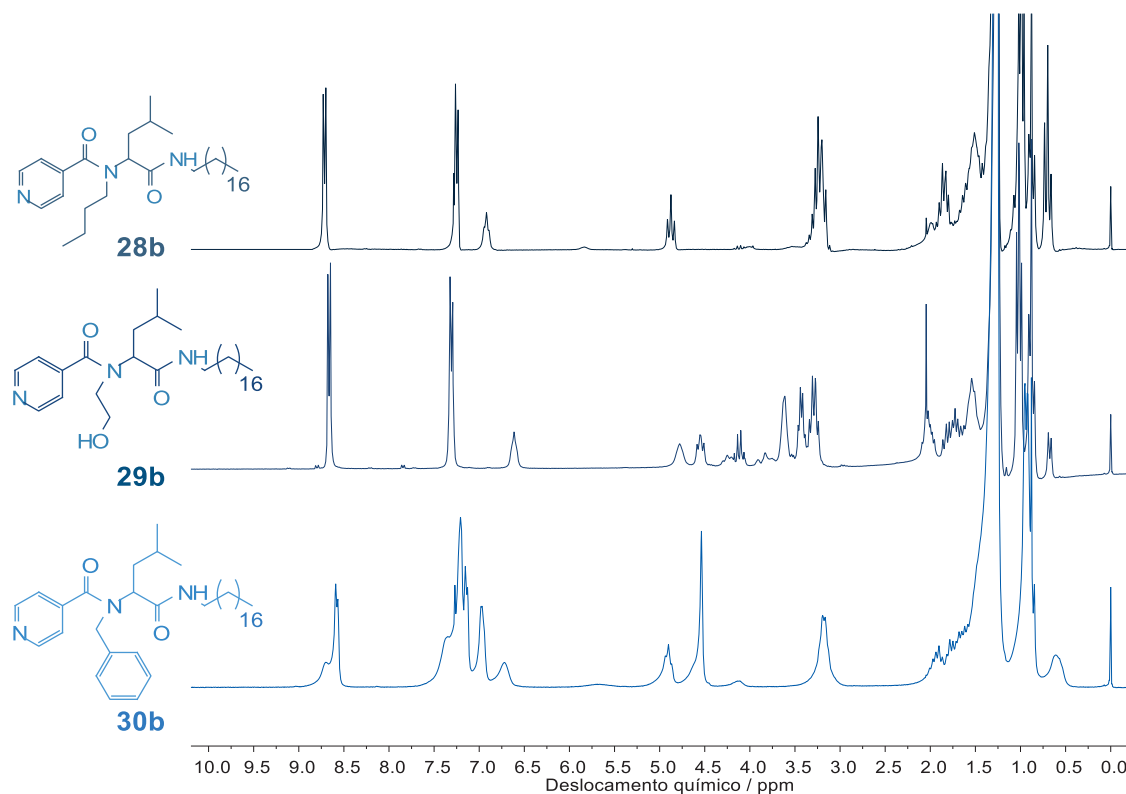


Analisando o espectro pode-se observar uma banda de média intensidade em 3342 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento da ligação N-H. As bandas em aproximadamente 2958 cm^{-1} são características do estiramento da ligação C-H de alcanos. A banda mais intensa em 1640 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C=O de amida. Em 1541 cm^{-1} é a banda atribuída a deformação angular no plano da ligação N-H de amidas secundárias. A banda em 1416 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação C-N de amida. Assim podemos confirmar a obtenção da molécula **28a**.

O mesmo procedimento experimental foi seguido para a síntese dos compostos **28b-c**, **29a-c** e **30a-c**. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C estão apresentados nas Figuras 55 - 64 Anexo 1. Os rendimentos variaram de 29% a 84%.

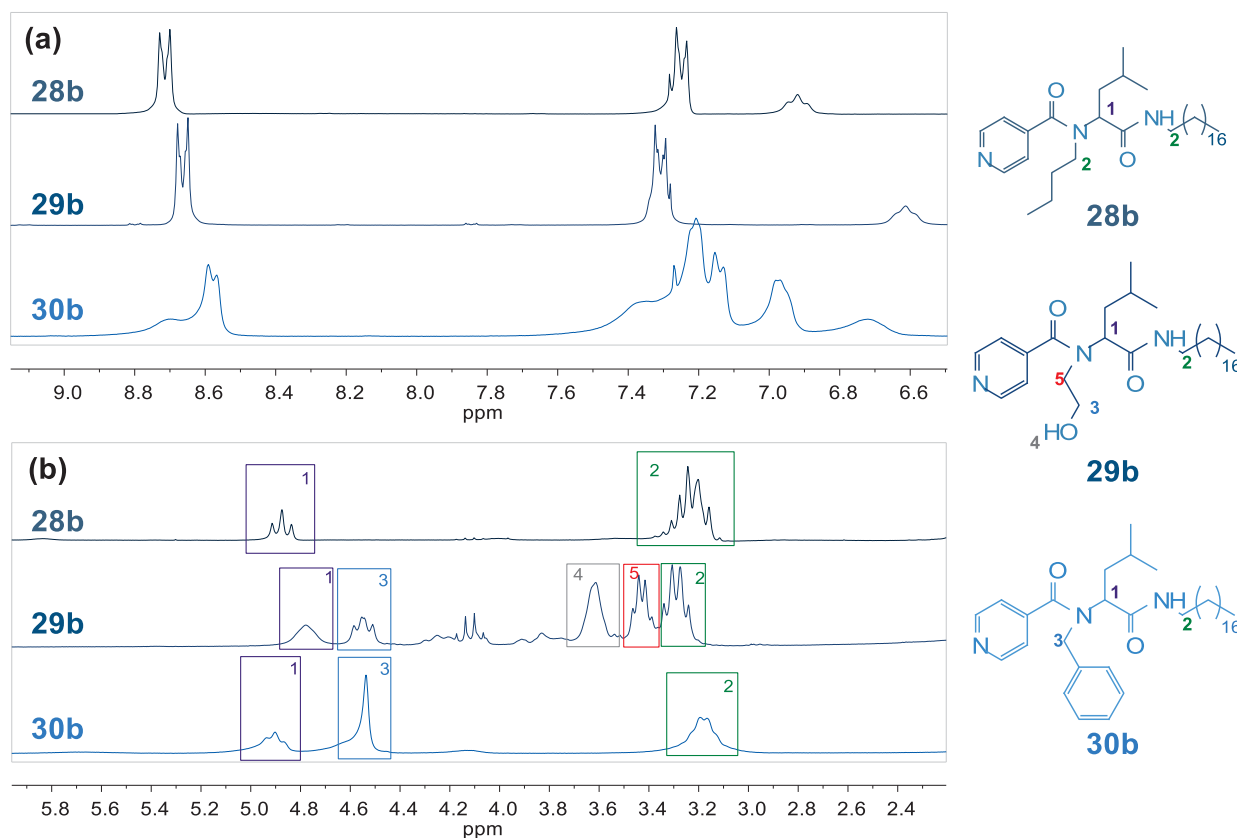
Para ilustrar as diferenças observadas nos espectros de RMN de ^1H na Figura 37 estão apresentados dos compostos **28b**, **29b** e **30b**, os quais a variação é a amina precursora.

Figura 37 - – Espectros comparativos de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos composto **28b**, **29b** e **30b**.



Ao analisar os espectros apresentados Figura 37 podemos observar diferenças entre os compostos **28b**, **29b** com o **30b**. Na Figura 38 – a e b estão apresentados os espectros de ^1H com ampliação entre a faixa de 6,5 a 9,1 ppm e 2,3 a 5,9 ppm. Os sinais do composto **30b** na região característica dos aromáticos não estão tão definidos quando comparado com os compostos **28b** e **29b** (Figura 38 – a). A caracterização do composto **30b** em um espectrômetro com maior frequência, como por exemplo, de 600 MHz, poderia auxiliar na definição dos sinais, facilitando assim as atribuições.

Figura 38 – (a) Espectros comparativos de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) dos composto **28b**, **29b** e **30b** com ampliação entre 6,5 a 9,1 ppm e em (b) 2,3 a 5,9 ppm.



Ao analisarmos os espectros da Figura 38 – b, podemos observar que a maior diferença se deve aos sinais dos hidrogênios vizinhos aos nitrogênios das aminas e amidas. No composto **28b** foi utilizada a *N*-butilamina. O sinal em aproximadamente 4,9 ppm atribuído ao hidrogênio do centro estereogênico (retângulo roxo, 1). Ao compararmos com os sinais dos hidrogênios dos centros estereogênicos das moléculas **29b** e **30b** com o **28b**, nota-se uma mudança considerável da definição do sinal. Analisando o sinal em 3,3 ppm (retângulo verde, 2) da molécula **28b**, ocorre uma sobreposição dos sinais atribuídos aos H vizinhos a amida, com os hidrogênios vizinhos ao nitrogênio da *N*-butilamina. Para a estrutura **29b** o sinal assinalado com 2 não está sobreposto a nenhum outro sinal, diferente do que é observado em **28b**. Isso acontece devido a presença do átomo de oxigênio na estrutura, fazendo com que o sinal dos H vizinhos a amina (retângulo vermelho, 5) estejam mais desprotegidos quando comparados com os hidrogênios da *N*-butilamina (**28b**) (PAVIA, D *et al.*, 2015).

Nos espectros das moléculas **29b** e **30b** (Figura 38 – b) também se observa os sinais dos hidrogênios assinalados com os retângulos azuis (3). No caso do composto **29b** o deslocamento do sinal, quando comparado com o **29a**, se deve a proximidade com o OH da etanolamina. Um comportamento similar é observado no composto **30b** com o simpleto em 4,5 ppm, pois como estes hidrogênios estão entre o anel benzênico e a um átomo de nitrogênio, fazem com que fiquem ainda mais desprotegidos. Essa desproteção, neste

caso, acontece devido ao campo anisotrópico do anel benzênico e a eletronegatividade do nitrogênio (PAVIA et al., 2015). Por fim, no espectro da molécula **29b** temos a presença do sinal alargado em aproximadamente 3,6 ppm (retângulo cinza, 4), atribuído ao hidrogênio do OH. Portanto, a síntese de diferentes moléculas com alteração da porção amina possibilitou a comparação dos espectros, e mostrou a complexidade que apenas uma alteração ocasionar no ambiente químico e consequentemente nos espectros das espécies analisadas.

Os compostos sintetizados utilizando a reação de Ugi **28-30a-c** foram enviados para avaliação da atividade antituberculose na Faculdade de Medicina (FaMED) da Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Os testes serão coordenados pelo professor Dr. Pedro Almeida da Silva. O estudo será realizado em frente a linhagens sensíveis e resistentes a isoniazida.

6 CONCLUSÕES

Foram realizadas as sínteses dos materiais de partida necessários para as reações de Ugi e Passerini propostas. As formamidas graxas foram obtidas com sucesso, alcançando altos rendimentos (acima de 90%). Com relação à síntese dos isocianetos graxos, os rendimentos foram superiores a 70%. A metodologia utilizando o ácido fórmico para a síntese da formamida derivada da INH se mostrou muito promissora, sendo alcançado rendimento superior a 90 %. A formamida INH foi caracterizada pelas técnicas de HSQC e HMBC, permitindo a elucidação da estrutura e a verificação da presença dos rotâmeros. A síntese do isocianeto derivado da INH foi objeto de estudo, foram avaliadas duas rotas sintéticas para obtenção dos isocianetos, sendo uma empregando a trifenilfosfina e outra o utilizando o oxicloreto de fósforo (POCl₃). Nas duas metodologias sintéticas avaliadas não foi possível obter o produto desejado. Porém, a rota sintética utilizando o POCl₃ permitiu o isolamento do composto **24e** (2-(Piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol). A caracterização usando as técnicas de DRXm permitiu a elucidação da estrutura química do composto, assim como os cálculos das dimensões da célula unitária do material, sendo esses dados cristalográficos inéditos na literatura. Apesar do insucesso para a obtenção do isocianeto aromático desejado, moléculas derivadas do 1,3,4-oxadiazol possuem propriedades bioativas, mostrando a possibilidade de explorar a aplicação de moléculas derivadas como componente *scaffold* das RMC nos campos de pesquisa desenvolvidos pelo grupo.

Ao aplicar o ácido isonicotínico, molécula derivada da isoniazida, como componente das RMC observou-se a baixa solubilidade do composto em solventes como DCM, THF e CHCl₃. Como alternativa, foi avaliado o emprego da combinação dos solventes (DMSO e DCM) tanto para a reação de Passerini, como para a de Ugi, que se mostrou uma estratégia promissora para contornar a baixa solubilidade observada. Foram obtidas três moléculas através da RMC de Passerini, utilizando os isocianetos palmítico (**26a**), esteárico (**26b**) e oleico (**26c**), os quais apresentaram rendimentos de 47 – 6%. A otimização da reação do **26c** foi realizada com sucesso, sendo alcançado rendimento superior a 56 %. Em relação às RMC de Ugi, foram realizadas oito reações variando entre elas o isocianeto graxo e a amina. Foram obtidos rendimentos que variaram de 35% a 84%, o que possibilitou o isolamento dos materiais e caracterização.

Neste trabalho foram sintetizados 11 híbridos moleculares derivados da isoniazida empregando reações multicomponentes de Ugi e Passerini, os quais podem possuir uma potencialidade de serem aplicados como ativos antituberculose. Nos trabalhos futuros serão avaliadas as atividades biológicas dos híbridos sintetizados em frente de cepas resistentes e sensíveis a INH.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGARWAL, M.; VERMA, K.; PATHAK, G.; PATHAK, S.; MATHUR, J.; KUMAR, M. Advances in Isocyanide-Based Multicomponent Synthesis of Quinoxaline Scaffolds. **ChemistrySelect**, vol. 8, n° 34, p. e202301448, 13 set. 2023a. <https://doi.org/10.1002/SLCT.202301448>.

AGARWAL, M.; VERMA, K.; PATHAK, G.; PATHAK, S.; MATHUR, J.; KUMAR, M. Advances in Isocyanide-Based Multicomponent Synthesis of Quinoxaline Scaffolds. **ChemistrySelect**, vol. 8, n° 34, p. e202301448, 13 set. 2023b. DOI 10.1002/SLCT.202301448. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/slct.202301448>. Acessado em: 29 jan. 2024.

BANFI, L.; BASSO, A.; LAMBRUSCHINI, C.; MONI, L.; RIVA, R. The 100 facets of the Passerini reaction. **Chemical Science**, vol. 12, n° 47, p. 15445–15472, 2021. <https://doi.org/10.1039/d1sc03810a>.

BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, vol. 11, n° 3, p. 281–305, 2016. <https://doi.org/10.1517/17460441.2016.1135125>.

BHADAURIA, S.; MISHRA, R.; KANCHAN, R.; TRIPATHI, C.; SRIVASTAVA, A.; TIWARI, A.; SHARMA, S. Isoniazid-induced apoptosis in HepG2 cells: Generation of oxidative stress and Bcl-2 down-regulation. **Toxicology Mechanisms and Methods**, vol. 20, n° 5, p. 242–251, jun. 2010. <https://doi.org/10.3109/15376511003793325>.

BOUKIS, A. C.; MONNEY, B.; MEIER, M. A. R. Synthesis of structurally diverse 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via sequential Biginelli and Passerini reactions. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, vol. 13, n° 1882, p. 54–62, 2017. <https://doi.org/10.3762/bjoc.13.7>.

BROSCH, R.; GORDON, S. V.; MARMIESSE, M.; BRODIN, P.; BUCHRIESER, C.; EIGLMEIER, K.; GARNIER, T.; GUTIERREZ, C.; HEWINSON, G.; KREMER, K.; PARSONS, L. M.; PYM, A. S.; SAMPER, S.; VAN SOOLINGEN, D.; COLE, S. T. A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 99, n° 6, p. 3684–3689, 2002. <https://doi.org/10.1073/pnas.052548299>.

CHÉRON, N.; RAMOZZI, R.; KAÏM, L. El; GRIMAUD, L.; FLEURAT-LESSARD, P. Challenging 50 years of established views on Ugi reaction: A theoretical approach. **Journal of Organic Chemistry**, vol. 77, n° 3, p. 1361–1366, 3 fev. 2012. <https://doi.org/10.1021/jo2021554>.

CHOI, S. B.; YAP, B. K.; CHOONG, Y. S.; WAHAB, H. Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery. **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics**, vol. 1–3, p. 652–665, 1 jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20154-4>.

CHOI, S. B.; YAP, B. K.; CHOONG, Y. S.; WAHAB, H. **Molecular dynamics simulations in drug discovery**. [S. l.]: Elsevier Ltd., 2018. vol. 1–3, . <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20154-4>.

DA SILVA LIMA, C. H.; ÇÃ FERREIRA BISPO, M. D. L.; DE SOUZA, M. V. N. Pyrazinamide: An essential drug in the tuberculosis treatment. **Revista Virtual de Quimica**, vol. 3, nº 3, p. 159–180, 2011. <https://doi.org/10.5935/1984-6835.20110021>.

DEKA, J. K. R.; SAHARIAH, B.; SARMA, B. K. Understanding the Cis–Trans Amide Bond Isomerization of N,N'-Diacylhydrazines to Develop Guidelines for A Priori Prediction of Their Most Stable Solution Conformers. **The Journal of Organic Chemistry**, 26 jan. 2023. DOI 10.1021/ACS.JOC.2C01891. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.joc.2c01891>. Acessado em: 18 jul. 2024.

DELGADO, J. A. C.; VICENTE, F. E. M.; DE LA TORRE, A. F.; FERNANDES, V. A.; CORRÊA, A. G.; PAIXÃO, M. W. Synthesis of N-alkylated lipopeptides and their application as organocatalysts in asymmetric Michael addition in aqueous environments. **New Journal of Chemistry**, vol. 45, nº 31, p. 14050–14057, 9 ago. 2021. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01112J>.

DHAKE, K. P.; TAMBADE, P. J.; SINGHAL, R. S.; BHANAGE, B. M. An efficient, catalyst- and solvent-free N-formylation of aromatic and aliphatic amines. **Green Chemistry Letters and Reviews**, vol. 4, nº 2, p. 151–157, jun. 2011. <https://doi.org/10.1080/17518253.2010.524168>.

DÖMLING, A.; ACHATZ, S.; BECK, B. Novel anti-tuberculosis agents from MCR libraries. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, vol. 17, nº 19, p. 5483–5486, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.066>.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie - International Edition**, vol. 39, nº 18, p. 3168–3210, 2000. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:18<3168::aid-anie3168>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::aid-anie3168>3.0.co;2-u).

DONATO, M. T.; TOLOSA, L.; GÓMEZ-LECHÓN, M. J. Culture and functional characterization of human hepatoma HepG2 cells. **Protocols in In Vitro Hepatocyte Research**, , p. 77–93, 23 jan. 2015. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2074-7_5/COVER.

FAN, W.; VERRIER, C.; WANG, L.; AHMAR, M.; TAN, J. N.; POPOWYCZ, F.; QUENEAU, Y. 5-(Hydroxymethyl)furfural and 5-(glucosyloxymethyl)furfural in multicomponent reactions. **Recent Trends in Carbohydrate Chemistry: Synthesis, Structure and Function of Carbohydrates**, , p. 73–100, 1 jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817467-8.00002-5>.

GORBUNOV, Y. K.; FERSHTAT, L. L. Recent chemistry and applications of 1,3,4-oxadiazoles. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, vol. 143, p. 1–26, 1 jan. 2024. <https://doi.org/10.1016/BS.AIHCH.2023.11.001>. Acessado em: 18 jul. 2024.

GOTTLIEB, H. E.; KOTLYAR, V.; NUDELMAN, A. NMR chemical shifts of common laboratory solvents as trace impurities. **Journal of Organic Chemistry**, vol. 62, nº 21, p. 7512–7515, 1997. <https://doi.org/10.1021/jo971176v>.

GRAEBIN, C. S.; RIBEIRO, F. V.; ROGÉRIO, K. R.; KÜMMERLE, A. E. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. **Current Organic Synthesis**, vol. 16, n° 6, p. 855–899, 2019. <https://doi.org/10.2174/1570179416666190718153703>.

HEADLEY, A. D.; NAM, J. A theoretical analysis of substituted formamide conformers. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, vol. 589–590, p. 423–429, ago. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(02\)00301-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(02)00301-9).

HEARN, M. J.; KANG, H. J. O.; THAI, M. ChemInform Abstract: A Convenient Method for the Preparation of Tuberculostatic Diacylhydrazines. **ChemInform**, vol. 28, n° 28, p. no-no, 8 jul. 1997. <https://doi.org/10.1002/CHIN.199728101>.

HERAVI, M. M.; KHAGHANINEJAD, S.; NAZARI, N. Bischler–Napieralski Reaction in the Syntheses of Isoquinolines. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, vol. 112, p. 183–234, 1 jan. 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800171-4.00005-6>. Acessado em: 18 jul. 2024.

HOERTZ, P. G.; NISKALA, J. R.; DAI, P.; BLACK, H. T.; YOU, W. Comprehensive investigation of self-assembled monolayer formation on ferromagnetic thin film surfaces. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 130, n° 30, p. 9763–9772, 2008. <https://doi.org/10.1021/ja800278a>.

HU, Y.; BAJORATH, J. Many drugs contain unique scaffolds with varying structural relationships to scaffolds of currently available bioactive compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 76, p. 427–434, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.040>.

HU, Y.; STUMPFE, D.; BAJORATH, J. Computational Exploration of Molecular Scaffolds in Medicinal Chemistry. **Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 59, n° 9, p. 4062–4076, 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01746>.

IACOBUCCI, C.; REALE, S.; ASCHI, M.; OOMENS, J.; BERDEN, G.; DE ANGELIS, F. An Unprecedented Retro-Mumm Rearrangement Revealed by ESI-MS/MS, IRMPD Spectroscopy, and DFT Calculations. **Chemistry - A European Journal**, vol. 24, n° 27, p. 7026–7032, 11 maio 2018. <https://doi.org/10.1002/chem.201800347>.

JARDOSH, H. H.; PATEL, M. P. Design and synthesis of biquinolone–isoniazid hybrids as a new class of antitubercular and antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 65, p. 348–359, 1 jul. 2013. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2013.05.003>.

JHUN, B. W.; KOH, W. J. Treatment of isoniazid-resistant pulmonary tuberculosis. **Tuberculosis and Respiratory Diseases**, vol. 83, n° 1, p. 20–30, 2020. <https://doi.org/10.4046/trd.2019.0065>.

KE, Z.; ZHANG, Y.; CUI, X.; SHI, F. Supported nano-gold-catalyzed N-formylation of amines with paraformaldehyde in water under ambient conditions. **Green Chemistry**, vol. 18, n° 3, p. 808–816, 2016. <https://doi.org/10.1039/c5gc01992c>.

KOOPMANSCHAP, G.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, vol. 10, p. 544–598, 4 mar. 2014. <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.50>.

KUMAR, B.; MAITY, J.; SHANKAR, B.; KUMAR, S.; KAVITA; PRASAD, A. K. Synthesis of D-glycopyranosyl depsipeptides using Passerini reaction. **Carbohydrate Research**, vol. 500, n° January, p. 108236, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108236>.

KUMAR, S.; ARORA, A.; KUMAR, S.; KUMAR, R.; MAITY, J.; SINGH, B. K. Passerini reaction: Synthesis and applications in polymer chemistry. **European Polymer Journal**, vol. 190, 25 maio 2023. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112004>.

LAHA, J. K.; GUPTA, A.; GULATI, U.; HUNJAN, M. K.; WEBER, J. P.; BREUGST, M. TBHP-mediated denitrogenative synthesis of pyridine carboxamides from pyridine carbohydrazides and amines in water. **Organic Chemistry Frontiers**, vol. 9, n° 24, p. 6902–6908, 6 dez. 2022. <https://doi.org/10.1039/D2QO01465C>.

LOPES, L. G. F.; CARVALHO, E. M.; SOUSA, E. H. S. A bioinorganic chemistry perspective on the roles of metals as drugs and targets against Mycobacterium tuberculosis – a journey of opportunities. **Dalton Transactions**, vol. 49, n° 45, p. 15988–16003, 25 nov. 2020. <https://doi.org/10.1039/D0DT01365J>.

MA, Z.; GINSBERG, A. M.; SPIGELMAN, M.; ALLIANCE, G.; DEVELOPMENT, D.; YORK, N. Antimycobacterium Agents. **Africa**, , p. 699–730, 2007. .

MAEDA, S.; KOMAGAWA, S.; UCHIYAMA, M.; MOROKUMA, K. Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions: The Passerini Reaction is a Four-Component Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 50, n° 3, p. 644–649, 17 jan. 2011. DOI 10.1002/ANIE.201005336. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201005336>. Acessado em: 18 jul. 2024.

MAGHARI, S.; RAMEZANPOUR, S.; DARVISH, F.; BALALAIE, S.; ROMINGER, F.; BIJANZADEH, H. R. A new and efficient synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives using TBTU. **Tetrahedron**, vol. 69, n° 8, p. 2075–2080, 25 fev. 2013. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2012.11.071>. Acessado em: 18 jul. 2024.

MAKANE, V. B.; KRISHNA, V. S.; KRISHNA, E. V.; SHUKLA, M.; MAHIZHAVENI, B.; MISRA, S.; CHOPRA, S.; SRIRAM, D.; DUSTHACKER, V. N. A.; RODE, H. B. Synthesis and evaluation of α -aminoacyl amides as antitubercular agents effective on drug resistant tuberculosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 164, p. 665–677, 15 fev. 2019. DOI 10.1016/j.ejmech.2019.01.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523419300029>.

MALINAKOVA, H. C. Multicomponent Reaction Sequences Using Palladacyclic Complexes. **Palladacycles**, , p. 263–295, 1 jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815505-9.00007-X>.

MAMADOU DAFFÉ, J.-M. R. **The Mycobacterial Cell Envelope**. Washington, DC, USA: ASM Press, 2008. <https://doi.org/10.1128/9781555815783>.

MARQUÊS, J. T.; FRAZÃO DE FARIA, C.; REIS, M.; MACHADO, D.; SANTOS, S.; SANTOS, M. da S.; VIVEIROS, M.; MARTINS, F.; DE ALMEIDA, R. F. M. In vitro Evaluation of Isoniazid Derivatives as Potential Agents Against Drug-Resistant Tuberculosis. **Frontiers in Pharmacology**, vol. 13, n° May, p. 1–17, 2022. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.868545>.

MCCULLOUGH, C. R.; PULLELA, P. K.; IM, S. C.; WASKELL, L.; SEM, D. S. ¹³C-Methyl isocyanide as an NMR probe for cytochrome P450 active sites. **Journal of Biomolecular NMR**, vol. 43, n° 3, p. 171–178, 2009. <https://doi.org/10.1007/s10858-009-9300-8>.

MENG, G.; SHI, S.; LALANCETTE, R.; SZOSTAK, R.; SZOSTAK, M. Reversible Twisting of Primary Amides via Ground State N-C(O) Destabilization: Highly Twisted Rotationally Inverted Acyclic Amides. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 140, n° 2, p. 727–734, 2018. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11309>.

MISHRA, N.; TIWARI, V. K.; SCHMIDT, R. R. **Recent trends and challenges on carbohydrate-based molecular scaffolding: General consideration toward impact of carbohydrates in drug discovery and development**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2020. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816675-8.00001-4>.

MOCCI, R.; MURGIA, S.; DE LUCA, L.; COLACINO, E.; DELOGU, F.; PORCHEDDU, A. Ball-milling and cheap reagents breathe green life into the one hundred-year-old Hofmann reaction. **Organic Chemistry Frontiers**, vol. 5, n° 4, p. 531–538, 2018. <https://doi.org/10.1039/c7qo01006k>.

MS. **Prevenção de doenças negligenciadas**. 1ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

NGUYEN, L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*. **Physiology & behavior**, vol. 176, n° 1, p. 139–148, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1727-6>.

PARUMASIVAM, T.; NAVEEN KUMAR, H. S.; IBRAHIM, P.; SADIKUN, A.; MOHAMAD, S. Anti-tuberculosis activity of lipophilic isoniazid derivatives and their interactions with first-line anti-tuberculosis drugs. **Journal of Pharmacy Research**, vol. 7, n° 4, p. 313–317, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2013.04.039>.

PATIL, P.; AHMADIAN-MOGHADDAM, M.; DÖMLING, A. Isocyanide 2.0. **Green Chemistry**, vol. 22, n° 20, p. 6902–6911, 19 out. 2020. DOI 10.1039/D0GC02722G. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2020/gc/d0gc02722g>. Acessado em: 18 jul. 2024.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. [S. l.]: Cengage Learning, 2010.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia**. [S. l.]: Cengage Learning, 2015.

PÉREZ-LABRADA, K.; BROUARD, I.; MÉNDEZ, I.; RIVERA, D. G. Multicomponent Synthesis of Ugi-Type Ceramide Analogues and Neoglycolipids from Lipidic

Isocyanides. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 77, n° 10, p. 4660–4670, 18 maio 2012. <https://doi.org/10.1021/jo300462m>.

RAMOZZI, R.; MOROKUMA, K. Revisiting the passerini reaction mechanism: Existence of the nitrilium, organocatalysis of its formation, and solvent effect. **Journal of Organic Chemistry**, vol. 80, n° 11, p. 5652–5657, 5 jun. 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00594>.

REDDY, D. S.; KONGOT, M.; KUMAR, A. Coumarin hybrid derivatives as promising leads to treat tuberculosis: Recent developments and critical aspects of structural design to exhibit anti-tubercular activity. **Tuberculosis**, vol. 127, p. 102050, 1 mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.TUBE.2020.102050>.

ROCHA, R. O.; RODRIGUES, M. O.; NETO, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **ACS Omega**, vol. 5, n° 2, p. 972–979, 21 jan. 2020. DOI 10.1021/ACSOMEGA.9B03684/ASSET/IMAGES/LARGE/AO9B03684_0002.JPEG. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.9b03684>. Acessado em: 19 jul. 2024.

RODRIGUES, M. O.; CANTOS, J. B.; D'OCA, C. R. M.; SOARES, K. L.; COELHO, T. S.; PIOVESAN, L. A.; RUSSOWSKY, D.; DA SILVA, P. A.; D'OCA, M. G. M. Synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid derivatives from renewable fatty acids. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, vol. 21, n° 22, p. 6910–6914, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.09.034>.

ROUHANI, M. A deeper computational look at Mumm rearrangement: Evaluation of substituent, solvent, and temperature effects. **Journal of Physical Organic Chemistry**, vol. 33, n° 11, 1 nov. 2020. <https://doi.org/10.1002/poc.4106>.

SCHWAB, C. E.; TUSCHL, H. In vitro studies on the toxicity of isoniazid in different cell lines. [s. d.]. <https://doi.org/10.1191/0960327103ht401oa>.

SEHLINGER, A.; BARTNICK, N.; GUNKEL, I.; MEIER, M. A. R.; MONTERO DE ESPINOSA, L. Phase Segregation in Supramolecular Polymers Based on Telechelics Synthesized via Multicomponent Reactions. **Macromolecular Chemistry and Physics**, vol. 218, n° 22, p. 1–8, 11 nov. 2017. <https://doi.org/10.1002/macp.201700302>.

SEHLINGER, A.; MEIER, M. A. R. Passerini and ugi multicomponent reactions in polymer science. **Advances in Polymer Science**, vol. 269, p. 61–86, 2015. https://doi.org/10.1007/12_2014_298.

TAKALE, B. S.; TELVEKAR, V. N. Selective Oxidation of Hydrazides Using o-Iodoxybenzoic Acid to Carboxylic Acids, Esters, and Aldehydes. **Chemistry Letters**, vol. 39, n° 6, p. 546–547, 5 jun. 2010. DOI 10.1246/CL.2010.546. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1246/cl.2010.546>. Acessado em: 18 jul. 2024.

TRIGGLE, D. J.; TAYLOR, J. B. **Comprehensive Medicinal Chemistry II**. [S. l.]: Elsevier, 2004. vol. 8, .

TRIGGLE, D. J.; TAYLOR, J. B. **Comprehensive {Medicinal} {Chemistry} {II}**. [S. l.]: Elsevier, 2006.

TROGANIS, A. N.; SICILIA, E.; BARBAROSSOU, K.; GEROTHANASSIS, I. P.; RUSSO, N. Solvation properties of N-substituted cis and trans amides are not identical: Significant enthalpy and entropy changes are revealed by the use of variable temperature ^1H NMR in aqueous and chloroform solutions and ab initio calculations. **Journal of Physical Chemistry A**, vol. 109, nº 51, p. 11878–11884, 2005. <https://doi.org/10.1021/jp0537557>.

UGI, I. P. D.; OFFERMANN, K. Asymmetrische 1,3-Induktion bei der α -Addition von Immonium-Ionen und Carboxylat-Anionen an Isonitrile. **Angewandte Chemie**, vol. 75, p. 917, 1963. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:97817402>.

VÁRADI, A.; PALMER, T. C.; DARDASHTI, R. N.; MAJUMDAR, S. Isocyanide-based multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles. **Molecules**, vol. 21, nº 1, 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules21010019>.

VIANA, P. V. de S.; REDNER, P.; RAMOS, J. P. Fatores associados ao abandono e ao óbito de casos de tuberculose drogaresistente (TBDR) atendidos em um centro de referência no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 34, nº 5, p. e00048217, 10 maio 2018. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00048217>.

VOSÁTKA, R.; KRÁTKÝ, M.; ŠVARCOVÁ, M.; JANOUŠEK, J.; STOLARÍKOVÁ, J.; MADACKI, J.; HUSZÁR, S.; MIKUŠOVÁ, K.; KORDULÁKOVÁ, J.; TREJTAR, F.; VINŠOVÁ, J. New lipophilic isoniazid derivatives and their 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, antimycobacterial activity and investigation of their mechanism of action. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 151, p. 824–835, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.017>.

WAIBEL, K. A.; NICKISCH, R.; MÖHL, N.; SEIM, R.; MEIER, M. A. R. A more sustainable and highly practicable synthesis of aliphatic isocyanides. **Green Chemistry**, vol. 22, nº 3, p. 933–941, 2020. <https://doi.org/10.1039/c9gc04070f>.

WHO. Global tuberculosis report 2023. 2023. .

WHO, W. H. O. Global tuberculosis report 2021. **Global tuberculosis report**, , p. 13–14, 2021. .

YALGUDRE, R. S.; GOKAVI, G. S. Mechanism of oxidation of the antituberculosis drug isoniazid by bromate in aqueous hydrochloric acid medium. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, vol. 51, nº 14, p. 5135–5140, 2012. <https://doi.org/10.1021/ie203058s>.

YAMAMOTO, Y.; YAMAZAKI, H. Short communication: The Long-range ^1H - ^{14}N Spin Coupling in Transition Metal Complexes of Alkyl Isocyanides. **Journal of Coordination Chemistry**, vol. 6, nº 4, p. 241–244, 1977. <https://doi.org/10.1080/00958977708073026>.

ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. **Multicomponent Reactions**. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2006.

ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M. X. Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. **Multicomponent Reactions in Organic Synthesis**, vol. 9783527332373, p. 1–493, 9 fev. 2015. <https://doi.org/10.1002/9783527678174>.

ZUMA, N. H.; SMIT, F. J.; SELDON, R.; AUCAMP, J.; JORDAAN, A.; WARNER, D. F.; N'DA, D. D. Single-step synthesis and in vitro anti-mycobacterial activity of novel nitrofurantoin analogues. **Bioorganic Chemistry**, vol. 96, n° October 2019, p. 103587, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103587>.

ANEXO 1 – Dados espectroscópicos

Composto **23a**

Figura 39 - Espectro de RMN - ^1H (200 MHz, CDCl_3) do **23a**.

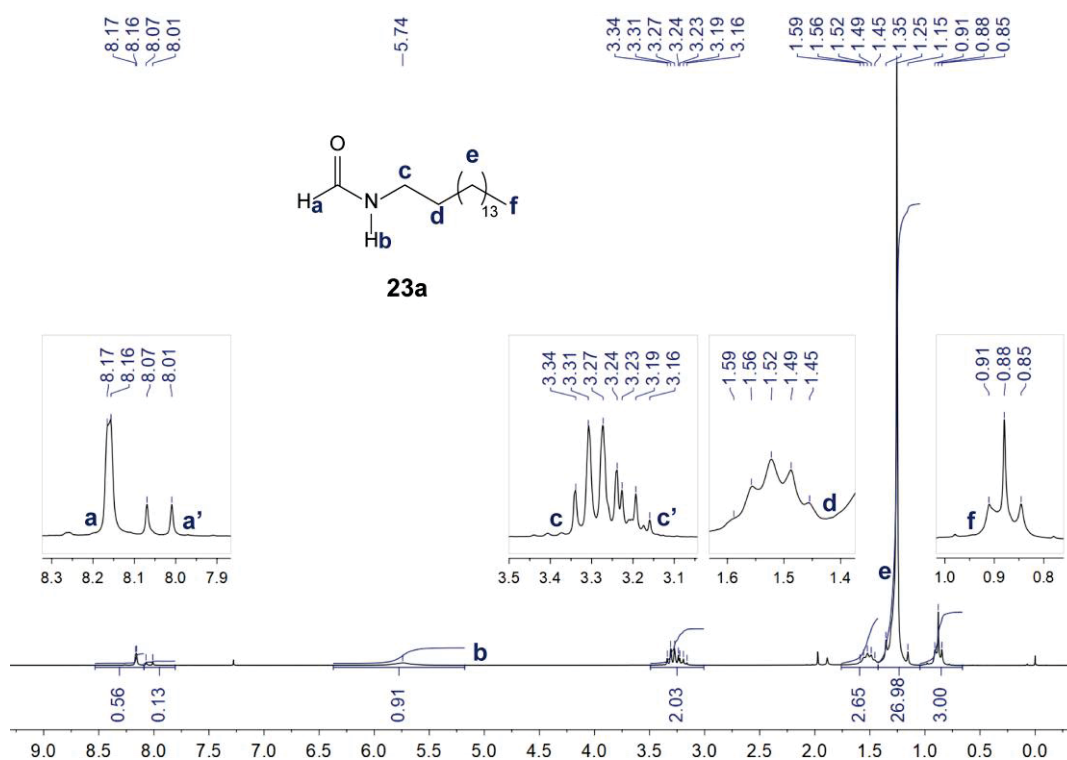


Figura 40 - Espectro de RMN - ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do **23a**.

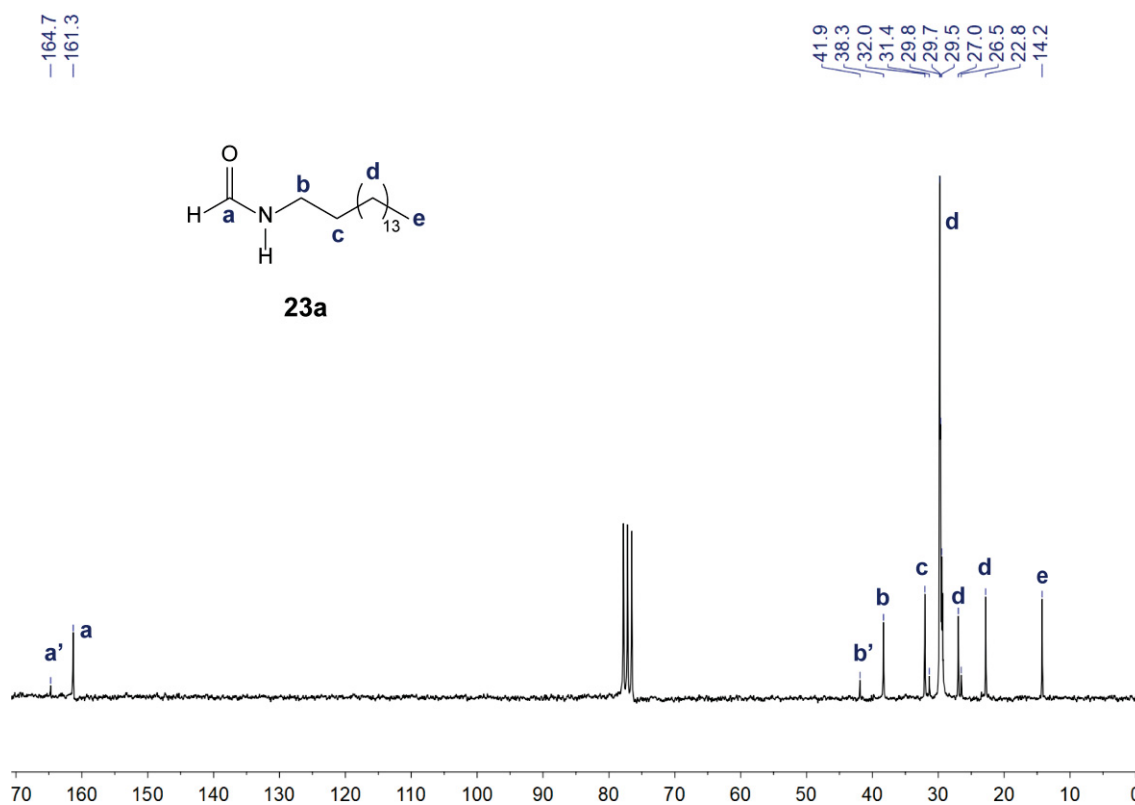
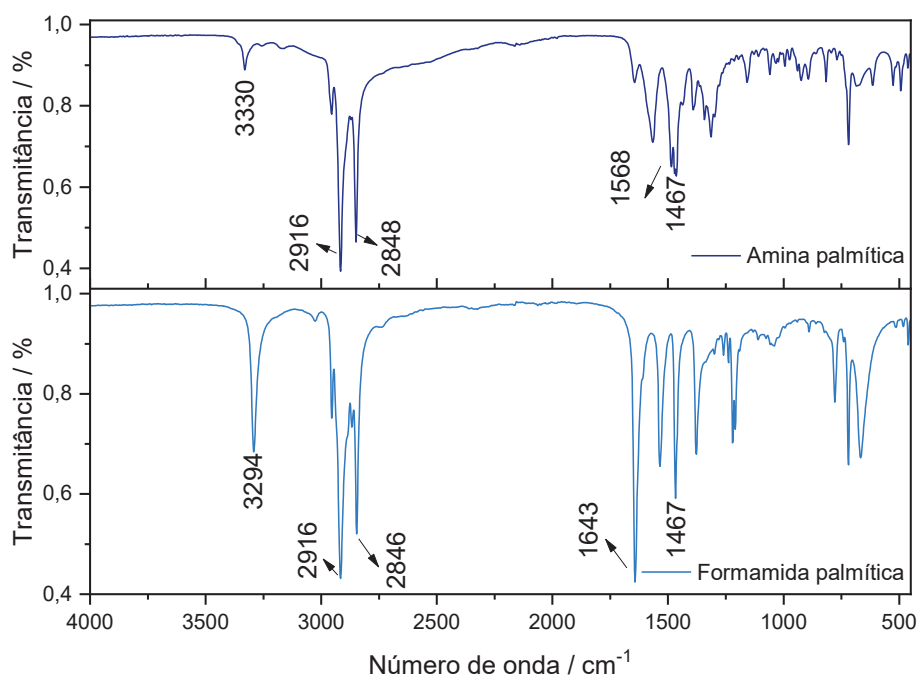
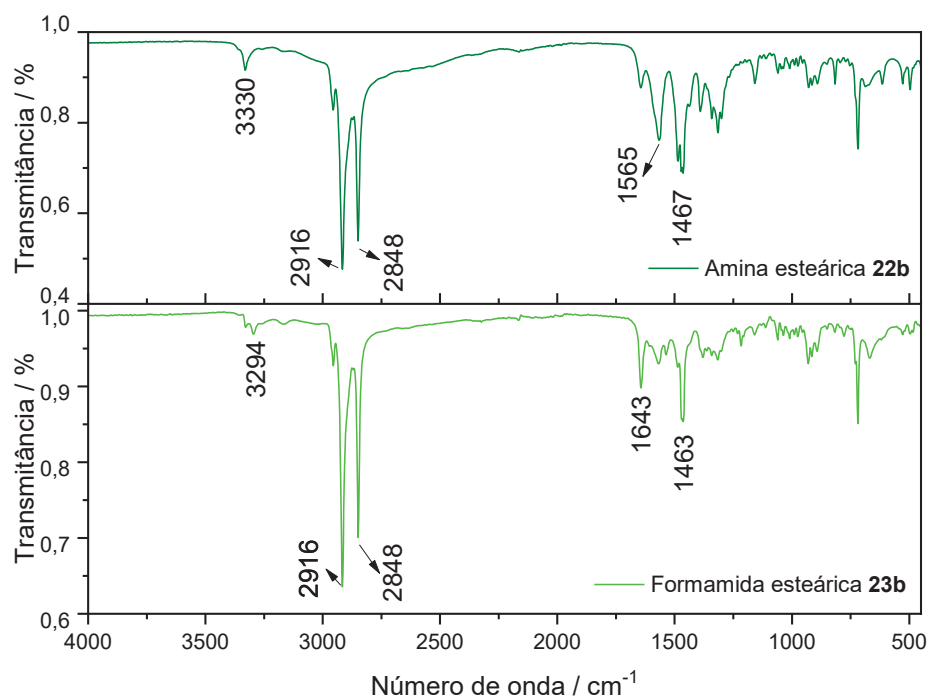


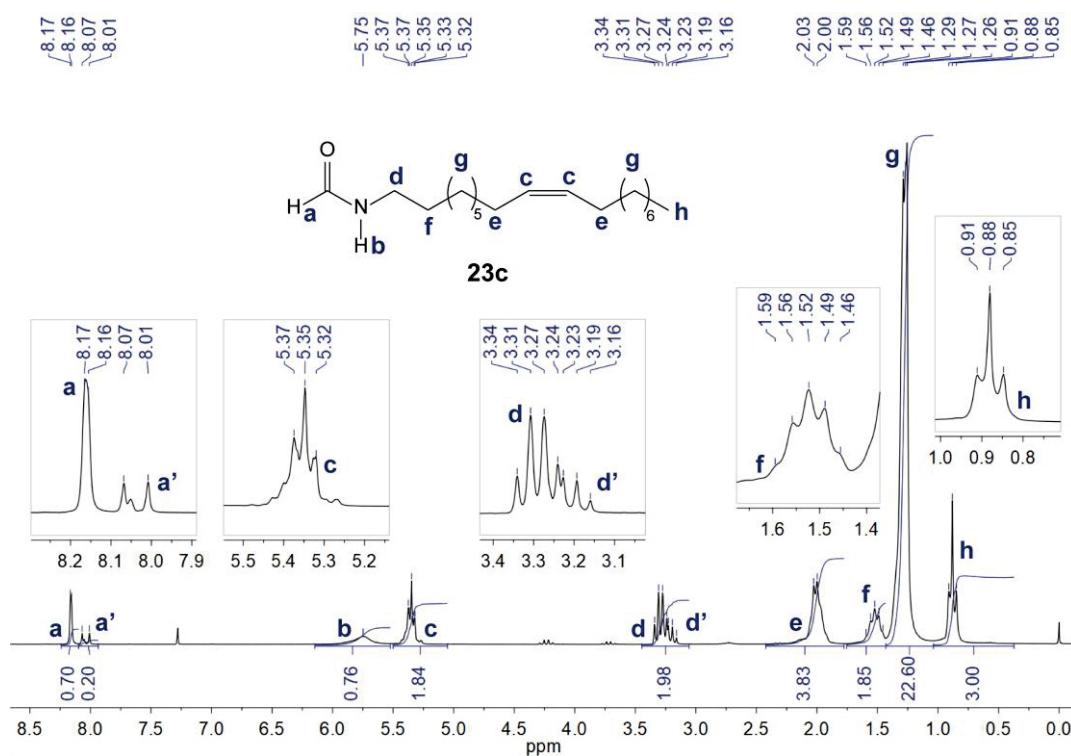
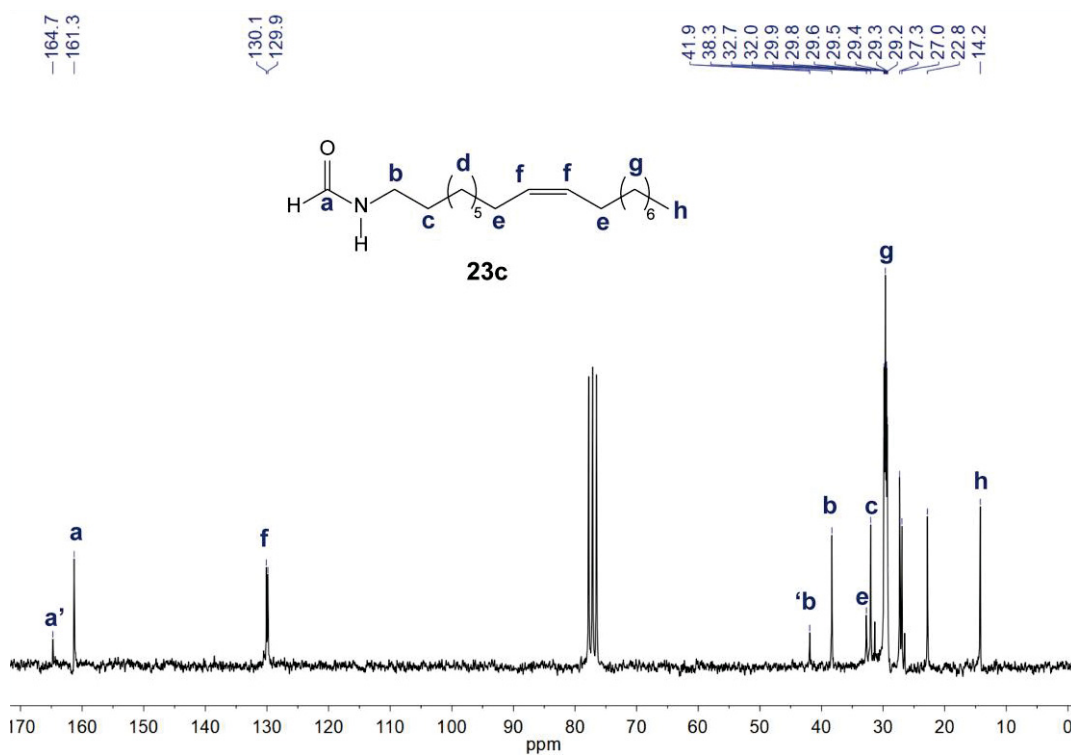
Figura 41 – Espectro de FTIR (KBr) do composto **23a** e da amina precursora **22a**.



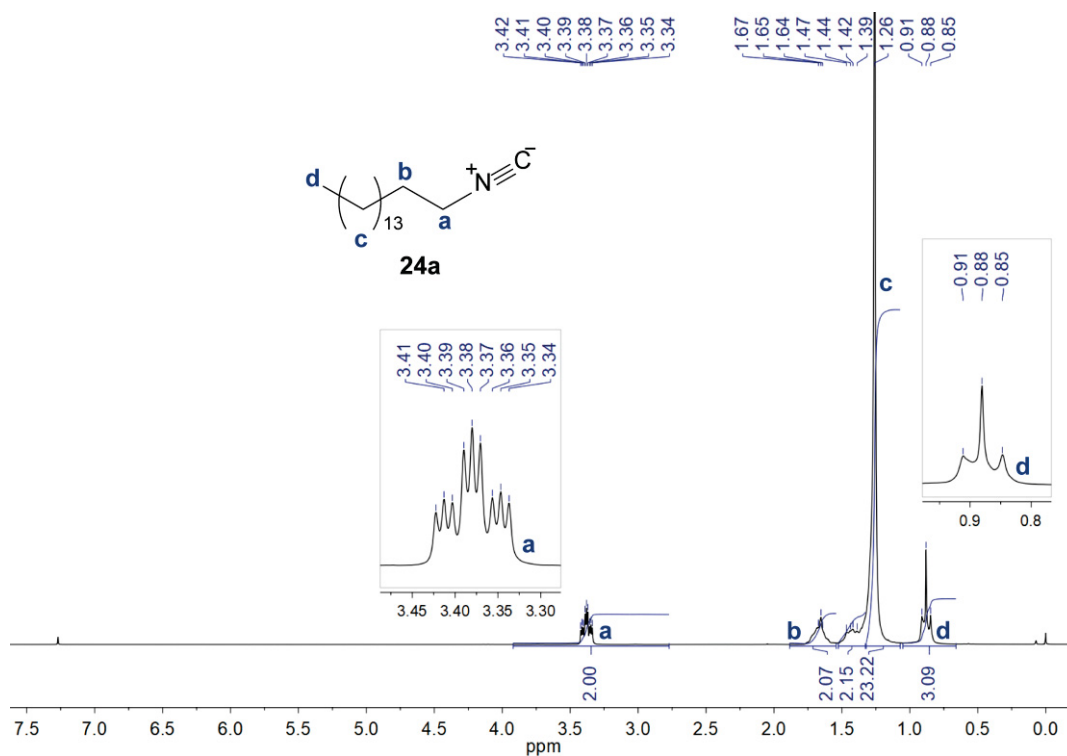
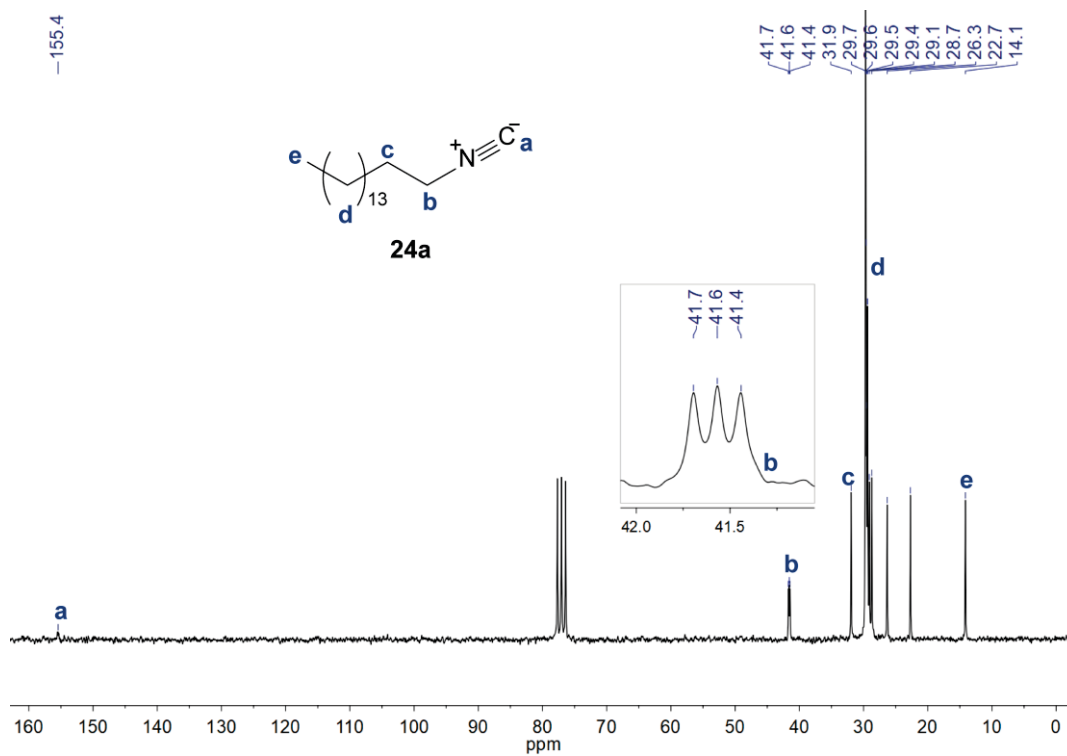
N – Hexadecilformamida (KE *et al.*, 2016): **23a** sólido branco com rendimento > 99 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, 3H, 3J = 6,0 Hz, Hf); 1,15 - 1,35 (m, 26H, He); 1,52 (quinteto, 2H, 3J = 6,5 Hz, 3J = 6,5 Hz, 3J = 6,4 Hz, 3J = 6,4 Hz, Hd); 3,16 – 3,23 (m, 2H, Hc'); 3,24 (quarteto, 3J = 14,8 Hz, 3J = 7,1 Hz, 3J = 6,6 Hz, 2H, Hc) 5,74 (s alargado, 1H, Hb); 8,04 (d, 3J = 11,9 Hz, 1H, Ha') 8,17 (s, 1H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,2 (Ce); 22,8; 26,5; 26,9; 29,4; 29,6; 29,8 (Cd); 32,0 (Cc); 38,3 (Cb); 41,9 (Cb'); 161.3 (Ca); 164.7 (Ca'). FTIR (KBr): 1643 cm^{-1} (C=O).

Composto **23b**Figura 42 - Espectro de FTIR (KBr) do composto **23b** e da amina precursora **22b**.

N-Octadecilformamida: **23b** FTIR (KBr): 1643 cm^{-1} (C=O).

Composto **23c**Figura 43 - Espectro de RMN - ^1H (200 MHz, CDCl_3) do **23c**.Figura 44 - Espectro de RMN - ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do **23c**.

***N*-9-octadecenil-(Z) - formamida: 23c** óleo amarelo claro com rendimento > 99 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, 3H, 3J = 6,1 Hz, Hh); 1,26 a 1,29 (m, 23H, He); 1,52 (quinteto, 2H, 3J = 6,9 Hz, 3J = 6,9 Hz, 3J = 6,6 Hz e 3J = 6,6 Hz, Hd); 2,00 – 2,03 (m, 2H, Hf); 3,20 (quarteto, 2H, 3J = 6,7 Hz, 3J = 7,2 Hz e 3J = 6,8 Hz, Hc') 3,29 (quarteto, 2H, 3J = 6,7 Hz, 3J = 6,6 Hz e 3J = 6,6 Hz, Hc) 5,32 – 5,37 (m, 2H, Hg) 5,75 (s, 1H, Hb); 8,12 (d, 1H, 3J = 11,9 Hz, Ha') 8,17 (s, 1H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,2 (Ch), 22,8; 26,9; 27,3; 29,2; 29,3; 29,4; 29,5; 29,6 (Cg); 29,8; 29,9 (Cc); 32,0 (Ce); 32,0 (Cc); 32,7 (Ce); 38,3 (Cb); 41,9 (Cb'); 129,8; 130,0 (Cf); 161,3 (Ca) 164,7 (Ca'). FTIR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O).

Composto **24a**Figura 45 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **24a**.Figura 46 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **24a**.

Isocianeto de hexadecila (PÉREZ-LABRADA *et al.*, 2012): **24a** Sólido branco com rendimento de 88 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, 3H, 3J = 6,2 Hz, Hd); 1,24 - 1,29 (m, 24H, Hc); 1,32 - 1,47 (m, 2H, Hb); 1,60 - 1,75 (m, 2H, Hb); 3,38 (tt, 3J = 7,0 Hz; 3J = 6,5 Hz; 2J = 1,9 Hz; 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,1 (Ce); 22,7; 26,3; 28,7; 29,1; 29,4; 29,5; 29,6; 29,7 (Cd); 31,9 (Cc); 41,6 (t, 1J = 6,0 Hz, Cb); 155,4 (Ca).

Composto **24c**

Figura 47 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **24c**.

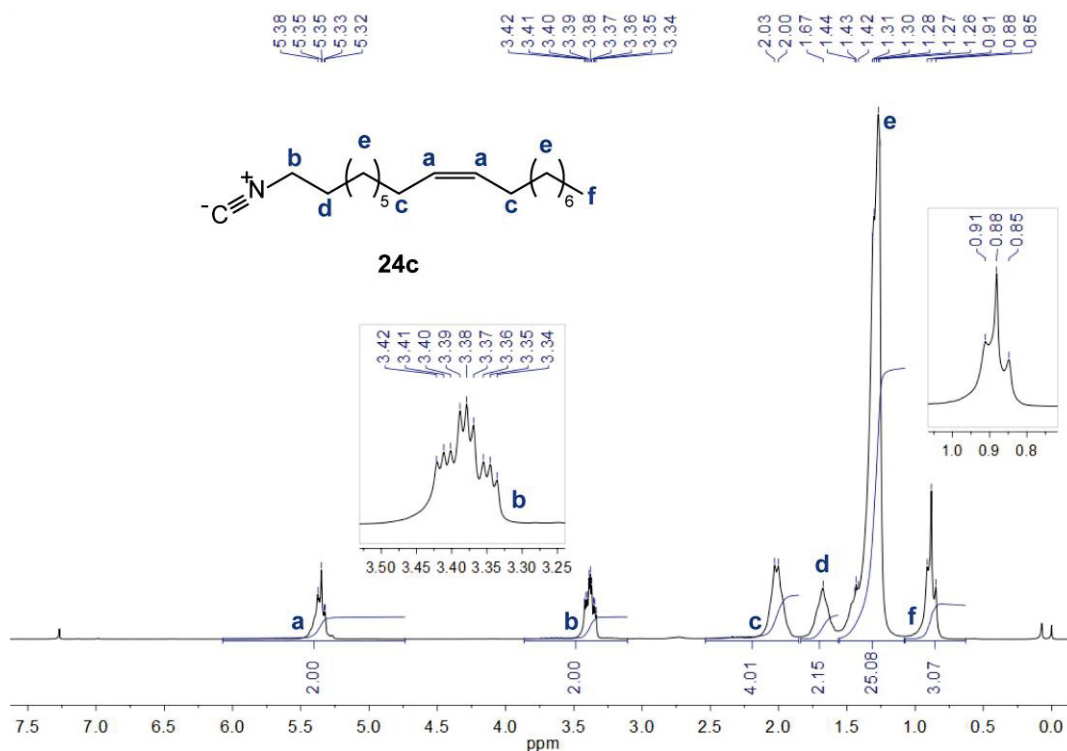
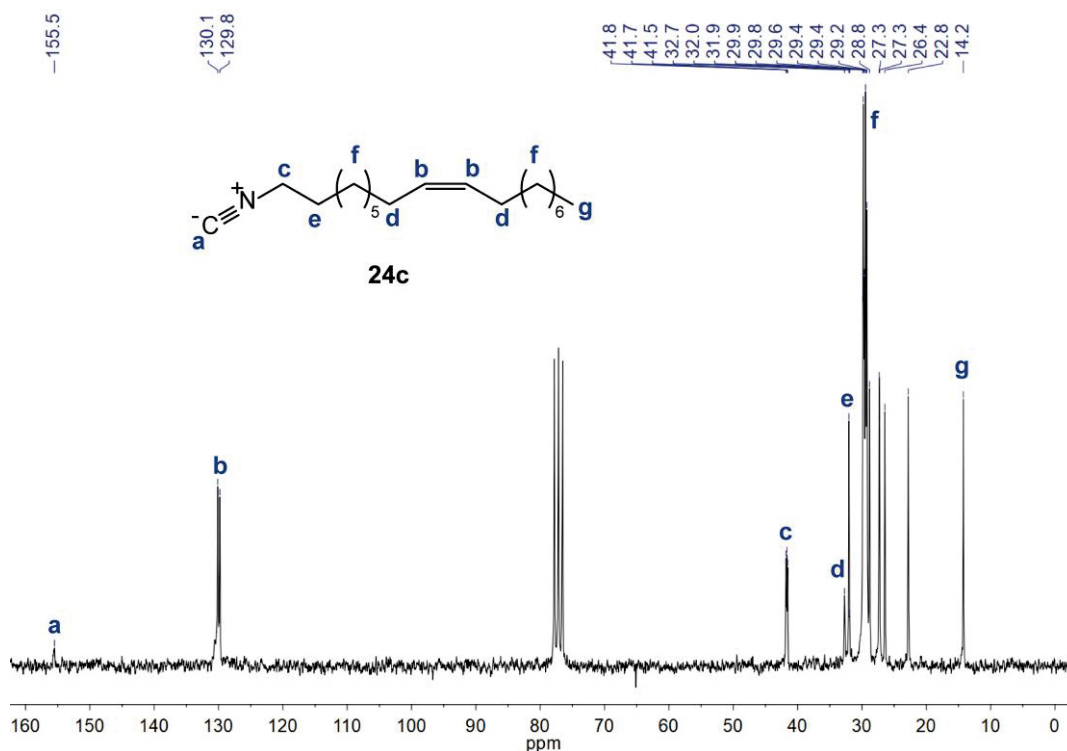
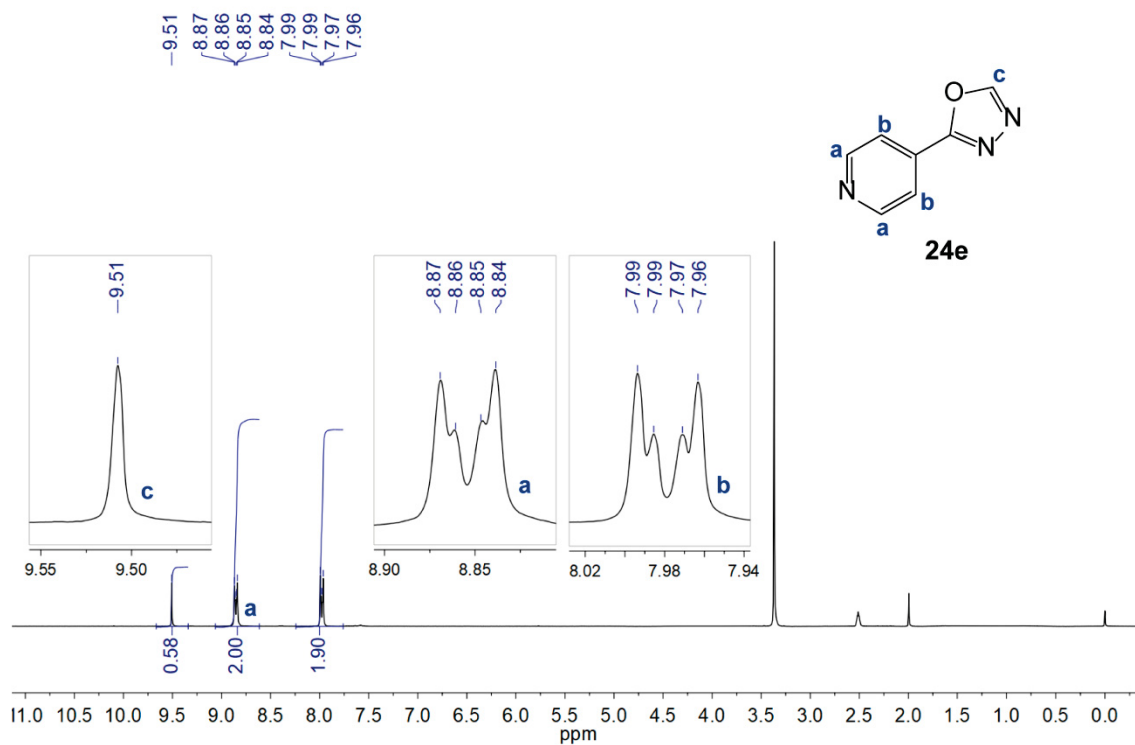
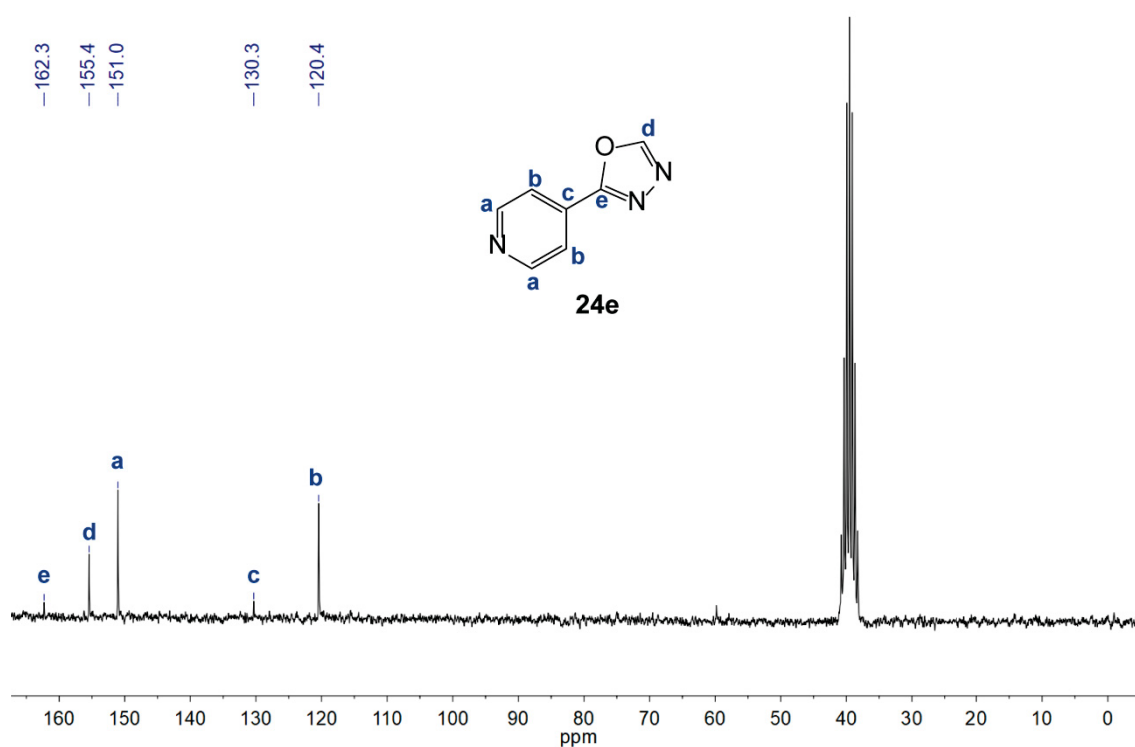


Figura 48 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **24c**.

9-octadeceno - (9Z) 1-isocianeto (MOCCI *et al.*, 2018): **24c** óleo amarelo claro com rendimento de 75 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, 3J = 6,0 Hz, 3H, Hf); 1,25 – 1,47 (m, 22H, He); 1,60 – 1,75 (m, 2H, Hd); 1,96 – 2,07 (m, 4H, Hc) 3,38 (tt, 3J = 7,0; 3J = 6,5; 2J = 1,8 Hz; 2H, Hb); 5,27 – 5,48 (m, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,2 (Cg); 22,8; 26,4; 27,3; 27,3; 28,8; 29,2; 29,4; 29,4; 29,6; 29,8; 29,9 (Cf); 31,9; 32,0 (Ce); 32,7 (Cd); 41,7 (t, 1J = 6,3 Hz, Cc); 129,8; 130,1 (Cb); 155,5 (Ca).

Tabela 5 – Dados obtidos através da técnica de DRXm do composto **24e**.

Fórmula estrutural	$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}$
Temperatura	100 (2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monocíclico, P 21/c
Dimensões da célula unitária	A = 3,7180 (5) Å α = 90° B = 15,9380(2) Å β = 93,9380(2) C = 11,1396 (14) Å γ = 90°
Volume	660,62(15) Å ³
Z, densidade calculada	4; 1,479 Mg/m ³
F (000)	304
Cor do cristal e estrutura	Sem cor, paralelepípedo

Composto **24e**Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO d_6) do composto **24e**.Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) do composto **24e**.

2-(Piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol: 24e cristais amarelo claro. Rendimento: 49%. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 7,98 (d, 3J = 4,2 Hz, 3J = 1,7 Hz; 2H, Hb); 8,85 (d, 4,0 Hz 1,6 Hz, 2H, Ha); 9,51 (s, 1H, Hc). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 120,4 (Cb); 130,3 (Cc); 151,0 (Ca); 155,4 (Cd), 162,3 (Ce).

Composto 26a

Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 26a.

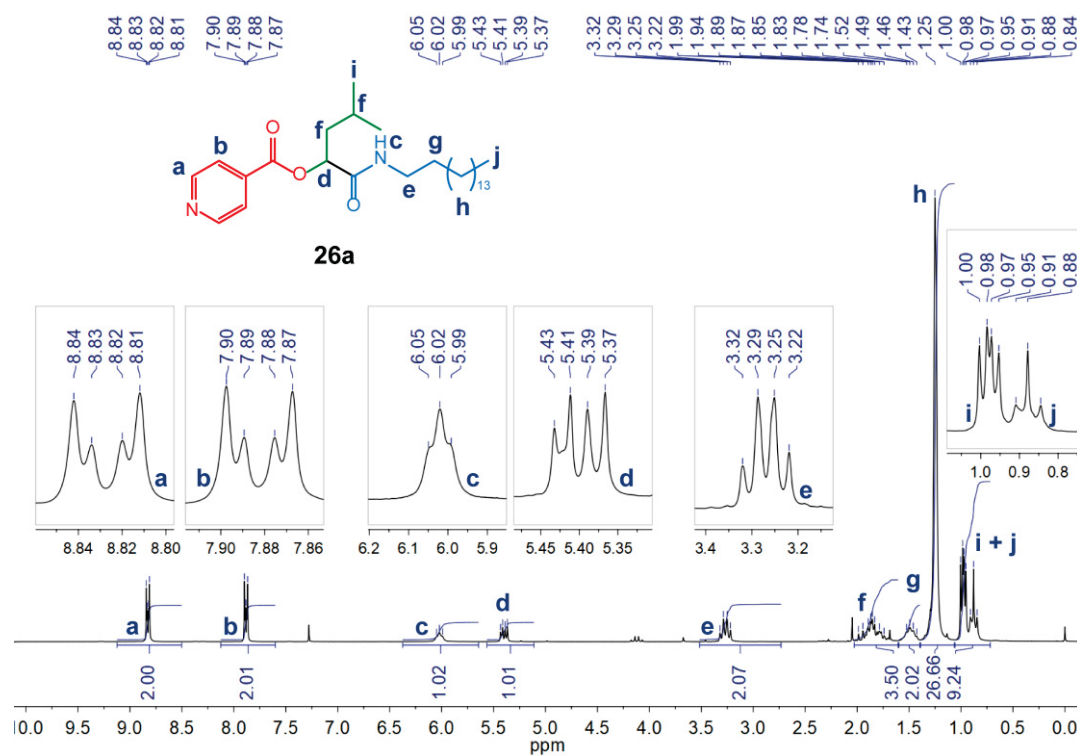
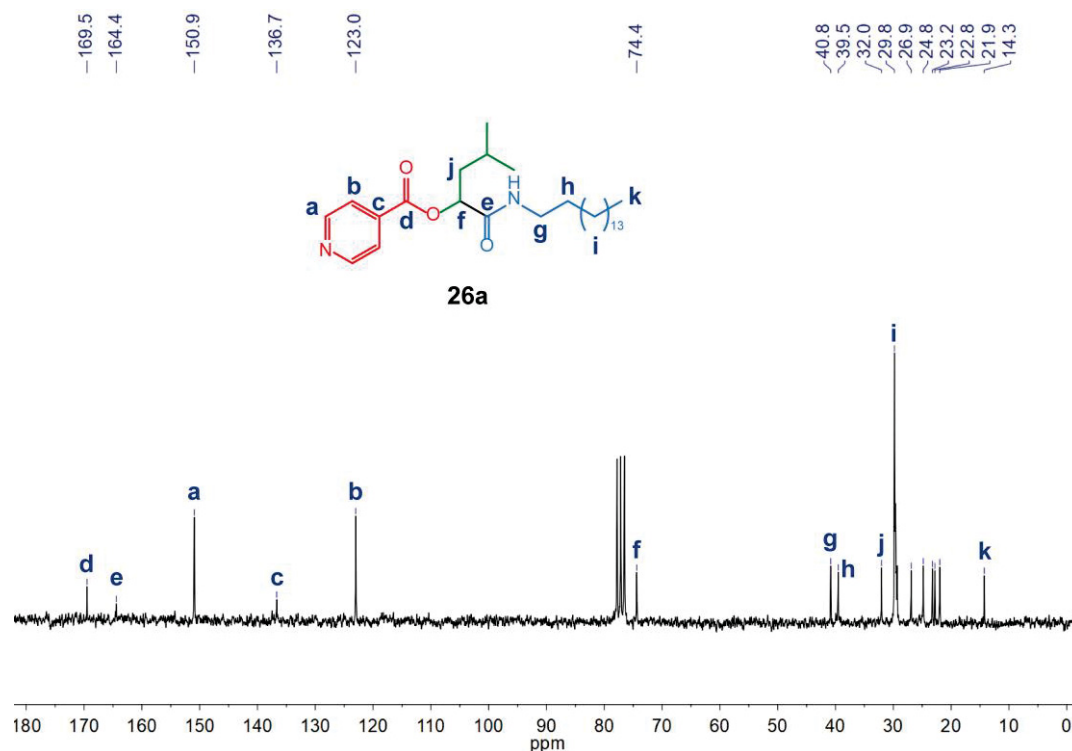


Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H (50 MHz, CDCl_3) do composto **26a**.

Composto **26a**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v). Sólido amarelo claro. R = 47 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (t, 3J = 6,0, 3H, Hj); 0,98 (dd, 3J = 6,1 Hz, 3J = 3,9 Hz; 6H, Hi); 1,19 – 1,31 (m, 26H, Hh); 1,43 – 1,57 (m, 2H, Hg); 1,64 – 2,01 (m, 3H, Hf); 3,27 (quarteto, 3J = 6,5 Hz, 3J = 6,5 Hz e 3J = 6,4 Hz, 2H, He); 5,37 – 5,43 (m, 1H, Hd); 6,02 (t, 3J = 5,7 Hz, 1H, Hc); 7,77 (dd, 3J = 4,3 Hz, 4J = 1,7 Hz, 2H, Hb); 8,83 (dd, 3J = 4,2 Hz, 4J = 1,6 Hz, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,3 (Ck); 29,80, 26,90, 24,82, 23,24, 22,81, 21,95 (Ci); 32,0 (Cj); 39,5 (Ch); 40,8 (Cg); 74,4 (Cf); 123,0 (Cb); 136,7 (Cc); 150,9 (Ca); 164,4 (Ce); 169,5 (Cd).

Composto **26c**:

Figura 53 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **26c**.

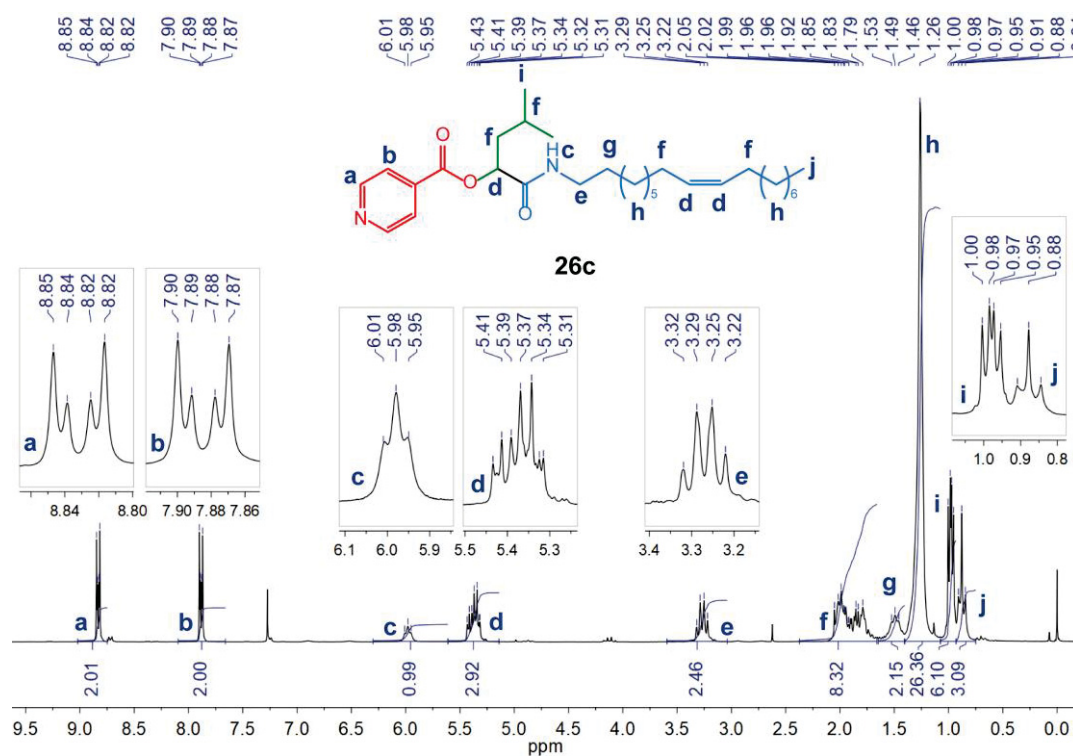
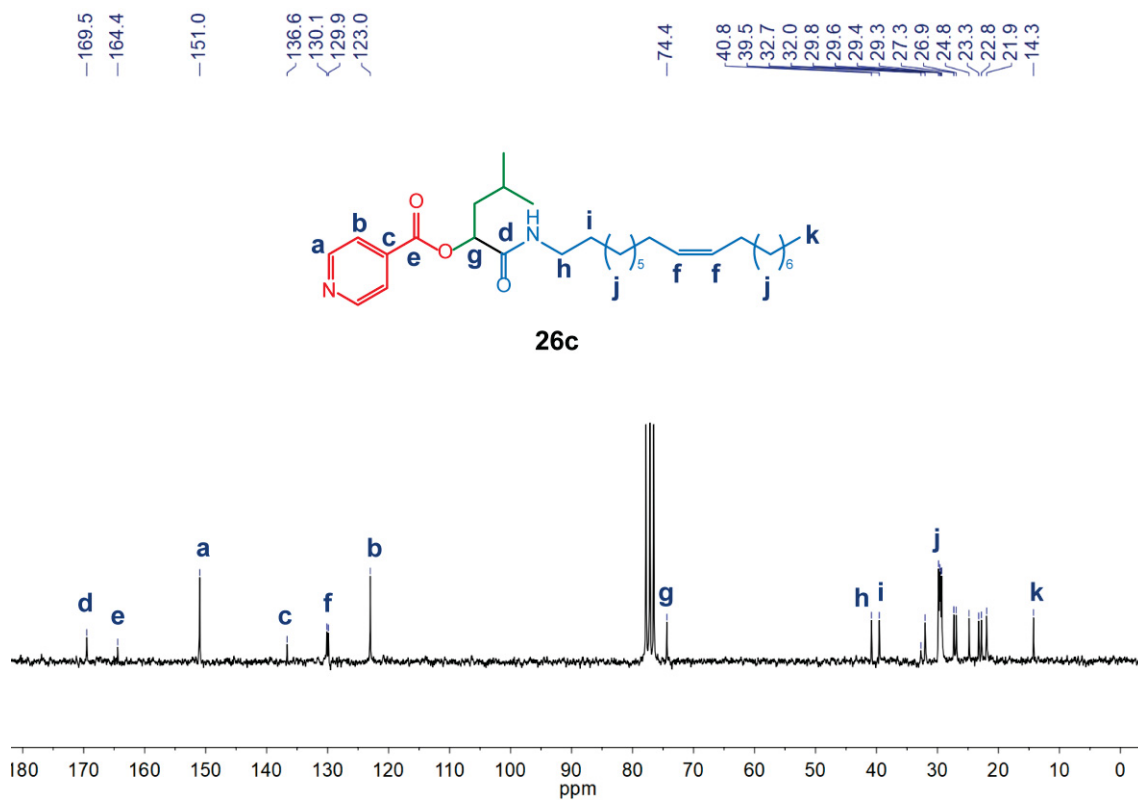
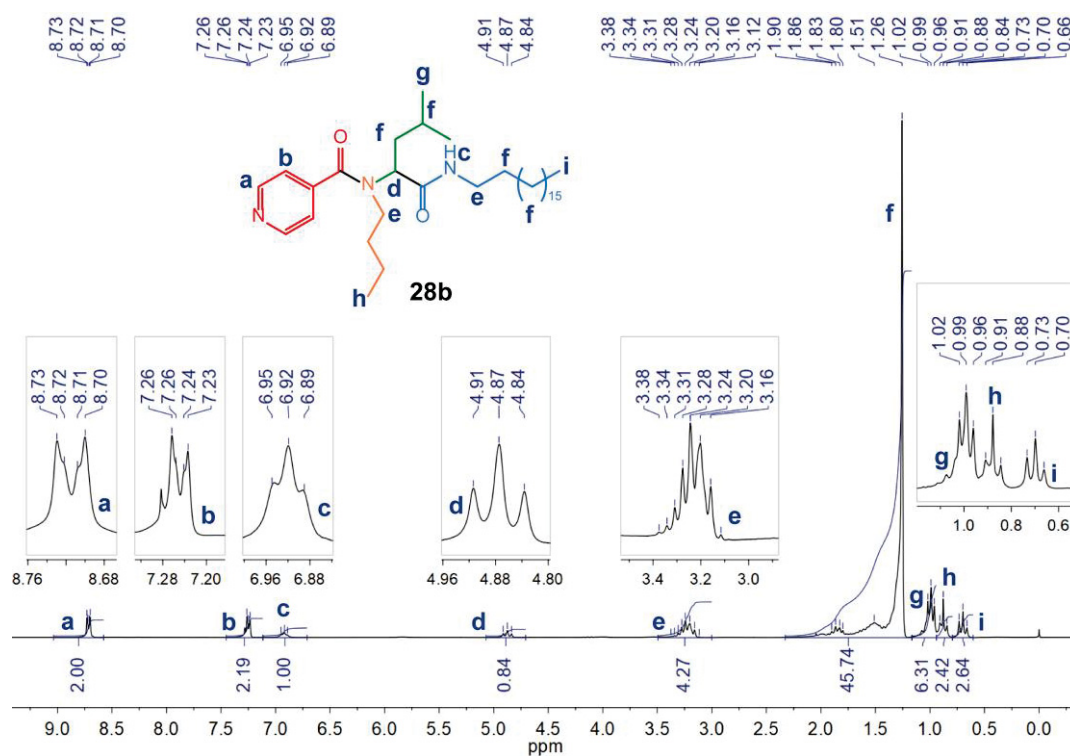
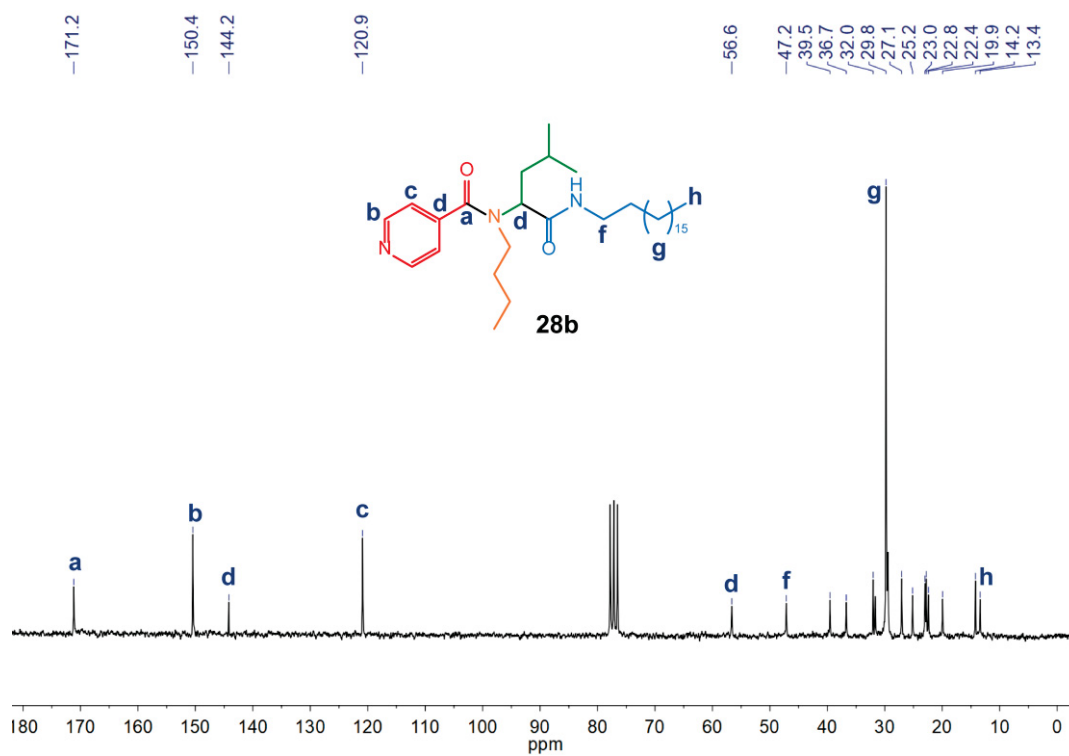


Figura 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **26c**.



Composto **26c**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v). Óleo transparente. R = 56 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,88 (3J = 6,0, 3H, Hj); 0,98 (dd, 3J = 6,1 Hz, 3J = 3,5 Hz; 6H, Hi); 1,23 – 1,34 (m, 26H, Hh); 1,43 – 1,64 (m, 2H, Hg); 1,67 – 2,04 (m, 8H, Hf); 3,27 (quarteto, 3J = 6,3 Hz, 3J = 6,2 Hz e 3J = 6,2 Hz, 2H, He); 5,26 – 5,43 (m, 1H, Hd); 5,98 (t, 3J = 5,8 Hz, 1H, Hc); 7,89 (dd, 3J = 4,2 Hz, 4J = 1,7 Hz, 2H, Hb); 8,83 (dd, 3J = 4,1 Hz, 4J = 1,7 Hz, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,3 (Ck); 21,9; 22,8; 23,3; 24,8; 26,9; 27,3; 29,3; 29,4; 29,6; 29,8 (Cj); 32,0; 32,7; 39,5 (Ci); 40,8 (Ch); 74,4 (Cg); 123,0 (Cb); 129,9; 130,1 (Cf); 136,6 (Cc); 151,0 (Ca); 164,4 (Ce); 169,5 (Cd).

Composto **28b**Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **28b**.Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **28b**.

Composto **28b**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v). Sólido amarelo claro. R = 84 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,70 (3J = 7,4, 3H, Hi); 0,88 (t, 3J = 6,8 Hz, 3H, Hh); 0,96 – 1,02 (m, 6H, Hg); 1,25 – 2,21 (m, 46H, Hf); 3,11 – 3,38 (m, 4H, He); 4,87 (t, 3J = 7,7 Hz, 1H, Hd); 6,92 (t, 3J = 5,6 Hz, 1H, Hc); 7,25 (dd, 3J = 4,0 Hz, 4J = 1,4 Hz, 2H, Hb); 8,71 (dd, 3J = 3,9 Hz, 4J = 1,4 Hz, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 13,4; 14,2 (Ch); 19,9; 22,4; 22,8; 23,0; 25,2; 27,1; 29,8 (Cg); 32,0; 36,7; 39,5; 47,2 (Cf); 56,6 (Cd); 120,9 (Cc); 144,2 (Cd); 150,4 (Cb); 171,2 (Ca).

Composto **28c**:

Figura 57 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **28c**.

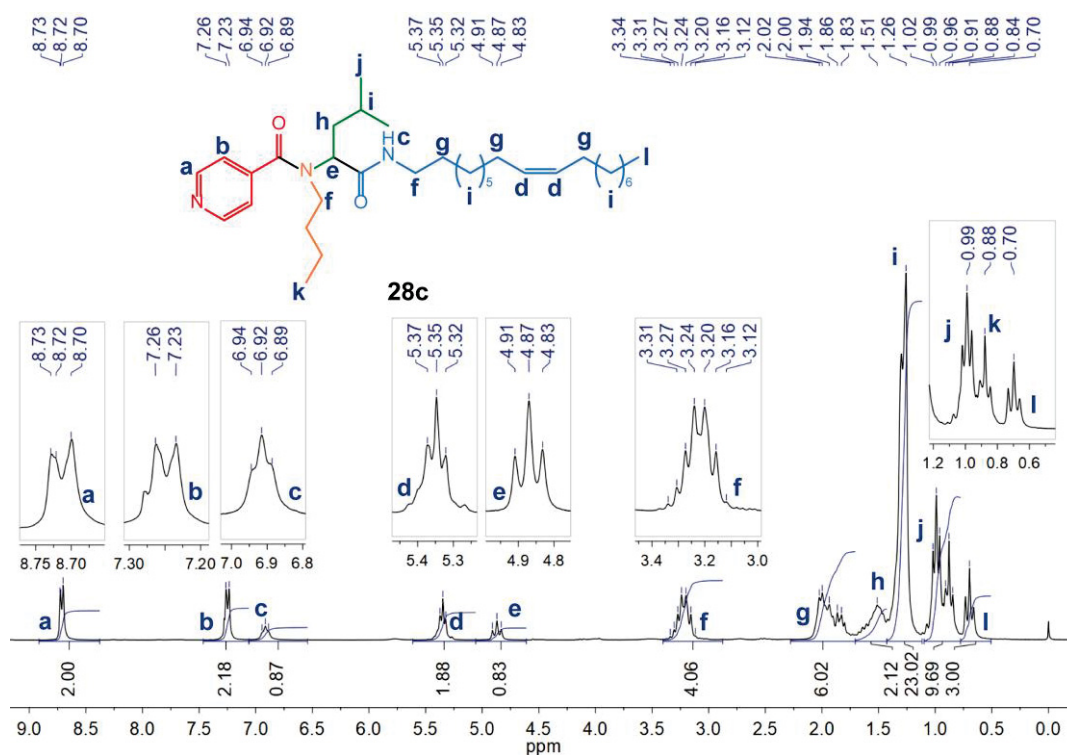
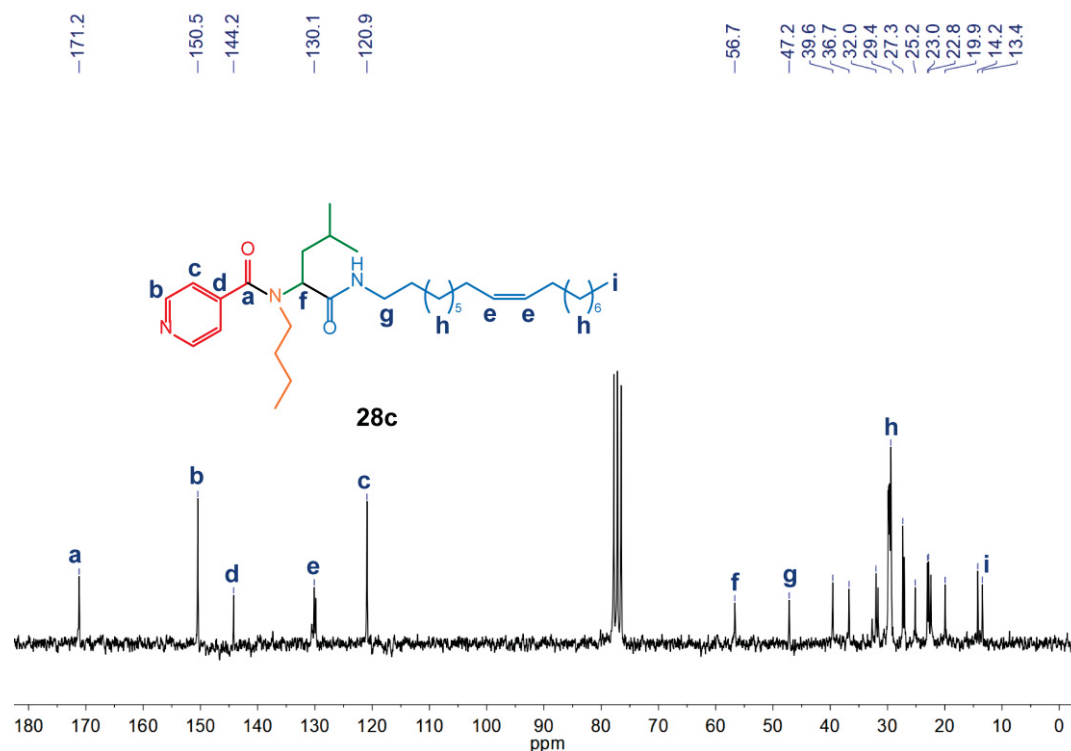
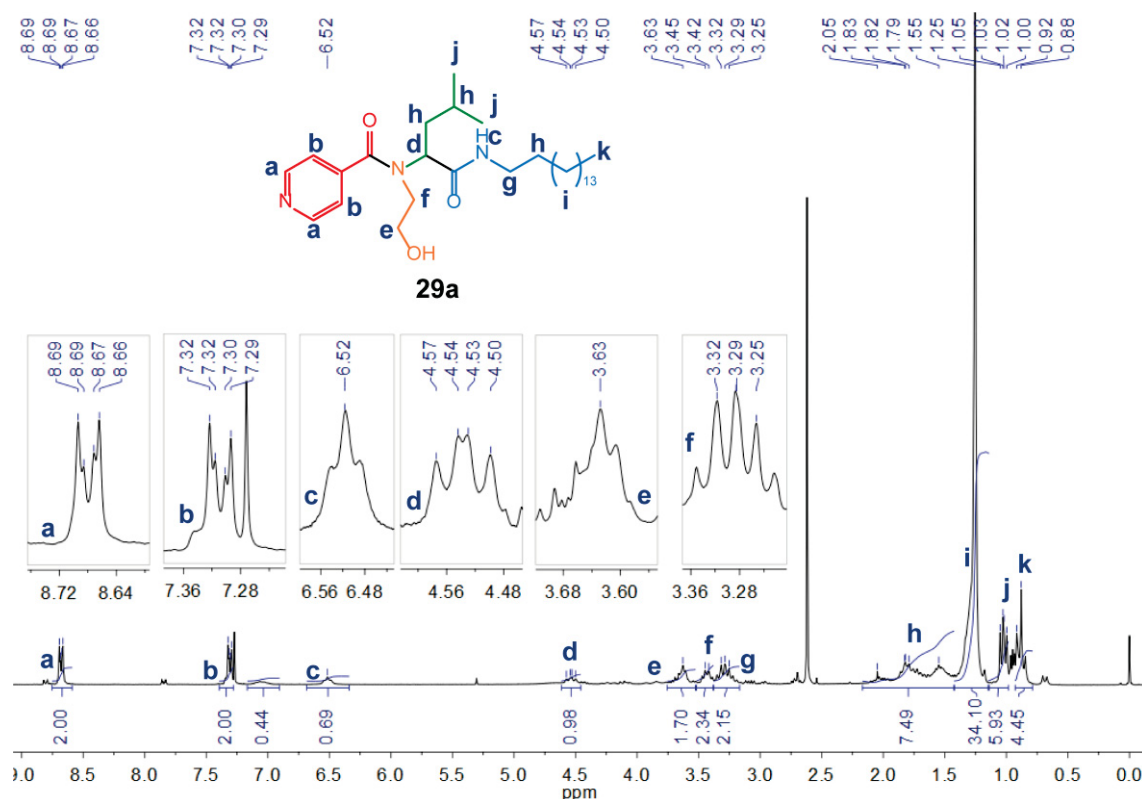
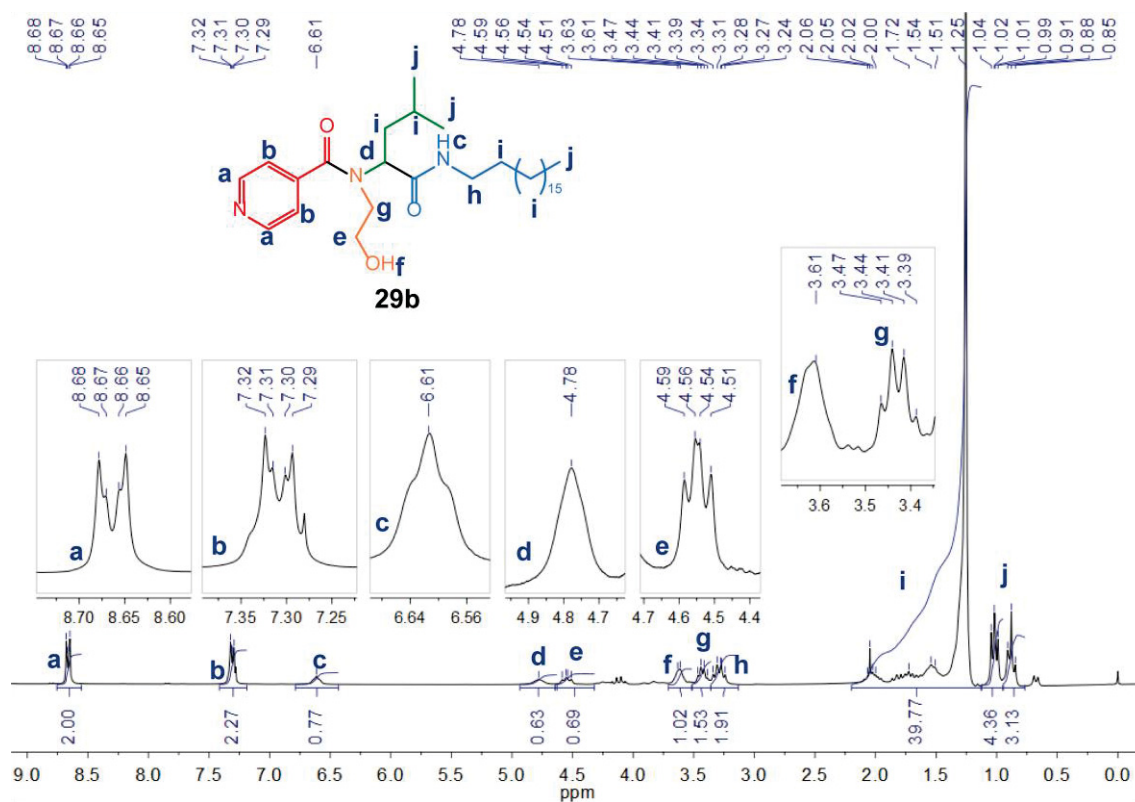


Figura 58 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **28c**.

Composto **28c**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v) até 70:30 acetato de etila/hexano (v/v). Óleo amarelado. R = 33 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,70 (^3J = 7,0; 3H, HI); 0,88 (t, ^3J = 6,7 Hz; 3H, Hk); 0,96 – 1,02 (m, 3H, Hj); 1,15 – 1,41 (m, 23H, Hi); 1,44 – 1,67 (m, 2H, Hh); 1,83 – 2,02 (m, 6H, Hg); 3,12 – 3,34 (m, 4H, Hf); 4,87 (t, ^3J = 7,7 Hz, 1H, He); 5,35 (m, 2H, Hd); 6,92 (t, ^3J = 5,4 Hz, 1H, Hc); 7,25 (dd, ^3J = 4,0 Hz, 4J = 1,1 Hz, 2H, Hb); 8,71 (dd, ^3J = 4,0 Hz, 4J = 1,0 Hz, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 13,4 (Ci); 14,2; 19,9; 22,8; 23,0; 25,2; 27,3; 29,4 (Ch); 32,0; 36,7; 39,6; 47,2 (Cg); 56,7 (Ch); 120,9 (Cc); 130,1 (Ce); 144,2 (Cd); 150,5 (Cb); 171,2 (Ca).

Composto **29a**:Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **29a**.

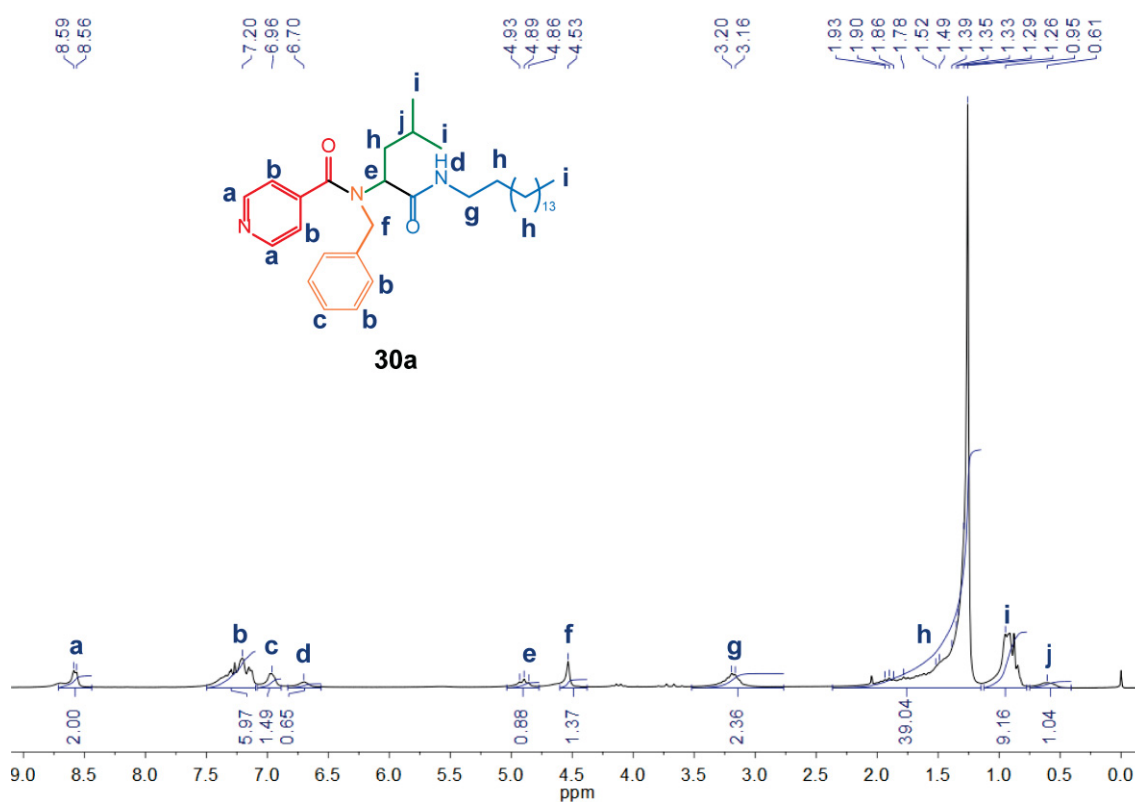
Composto **29 a**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v) e 50:50 (v/v). Óleo amarelo claro. R = 64 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,85 – 0,95 (m, 3H, Hk); 0,99 – 1,05 (m, 6H, Hj) 1,18 – 1,39 (m, 34H, Hi); 1,43 – 2,05 (m, 7H, Hh); 3,22- 3,35 (m, 2H, Hg); 3,39 – 3,47 (m, 2H, Hf); 3,58 – 3,71 (m, 2H, He); 4,54 (dd, 3J = 4,6; 3J = 6,3 Hz, 1H, Hd); 6,52 (t, 3J = 5,8 Hz, 1H, Hc); 7,29 – 7,32 (m, 2H, Hb); 8,66 – 8,69 (m, 2H, Ha).

Composto **29b**:Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **29b**.

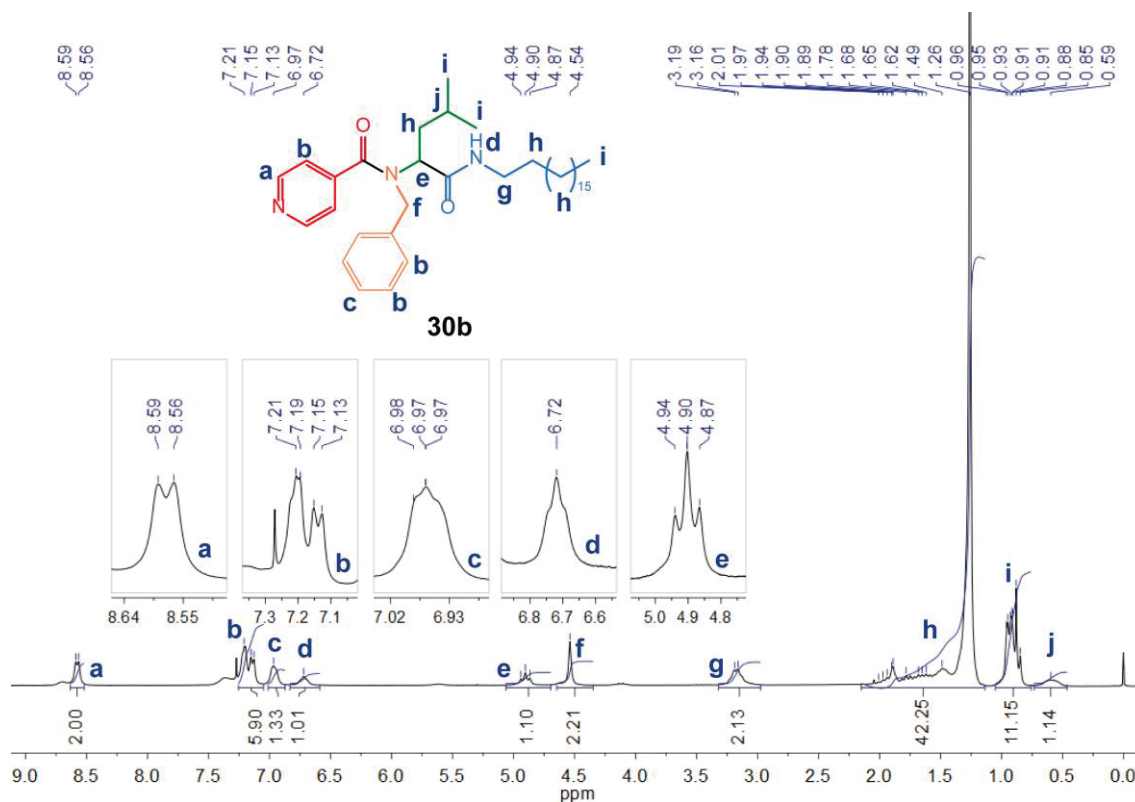
Composto **29 b**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v) e 50:50 (v/v). Óleo amarelo claro. R = 76 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,85 - 1,04 (m, 7H, H_j) 1,25 – 2,06 (m, 39H, H_i); 3,24 – 3,34 (m, 2H, H_h); 3,39- 3,47 (m, 2H, H_g) 3,61 – 3,63 (m, 1H, H_f); 4,55 (dd, 3J = 4,6; 3J = 6,3 Hz, 2H, H_e); 6,61 (t, 3J = 5,8 Hz, 1H, H_c); 7,29 – 7,32 (m, 2H, H_b); 8,65 – 8,68 (m, 2H, H_a).

Composto **30a**:

Figura 61 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **30a**.



Composto **30 a**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v) e 50:50 (v/v). Óleo amarelo claro. R = 29 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,54 – 0,73 (m, 1H, Hj); 0,85 – 0,95 (m, 9H, Hi) 1,26 – 1,93 (m, 39H, Hh); 3,12 – 3,25 (m, 2H, Hg); 4,53 (s, 2H, Hf); 4,89 (dd, 3J = 4,6; 3J = 6,3 Hz, 1H, He); 6,68 – 6,64 (m, 1H, Hd); 6,80 – 7,00 (m, 2H, Hc); 7,13 – 7,20 (m, 6H, Hb); 8,59 – 8,71 (m, 2H, Hc).

Composto **30b**:Figura 62 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **30b**.

Composto **30 b**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de acetato de etila/ hexano 70:30 (v/v). Óleo amarelo claro. R = 44 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,59 – 0,63 (m, 1H. Hj); 0,85 – 0,94 (m, 11H, Hi) 1,26 – 2,01 (m, 42H, Hh); 3,16 – 3,19 (m, 2H, Hg); 4,54 (s, 2H, Hf); 4,90 (t 3J = 4,6; 3J = 6,3 Hz, 1H, He); 6,97 – 6,98 (m, 1H, Hc); 7,13 – 7,21 (m, 6H, Hb); 8,56 – 8,70 (m, 2H, Ha).

Composto **30c**:

Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **30c**.

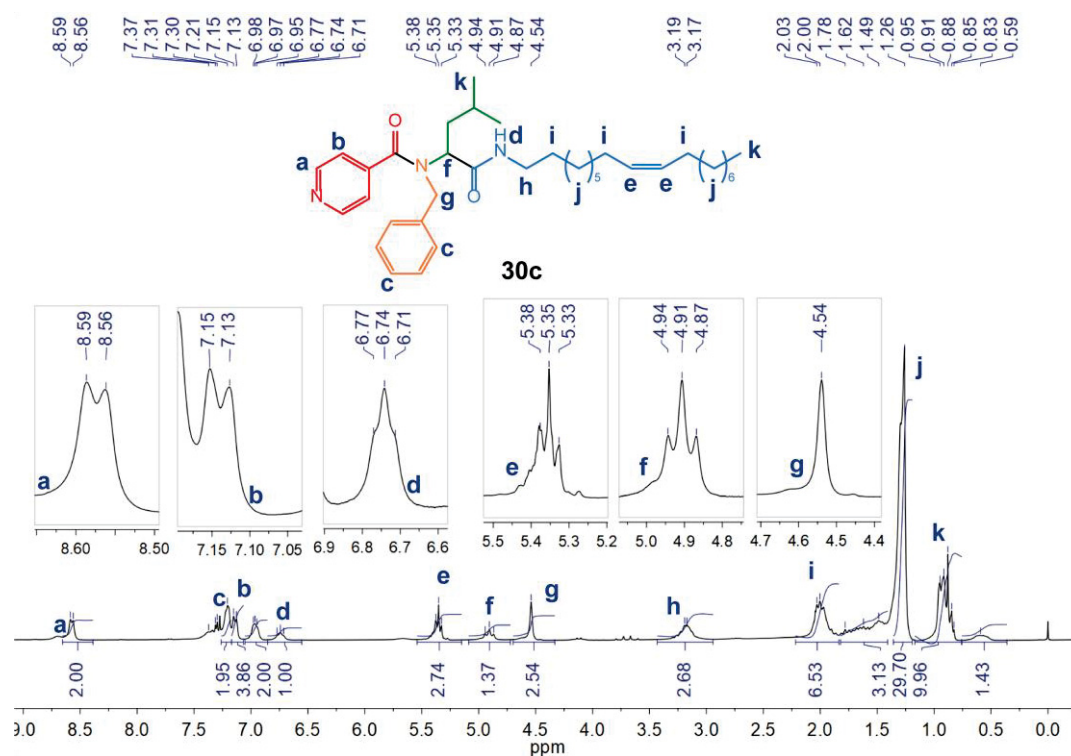
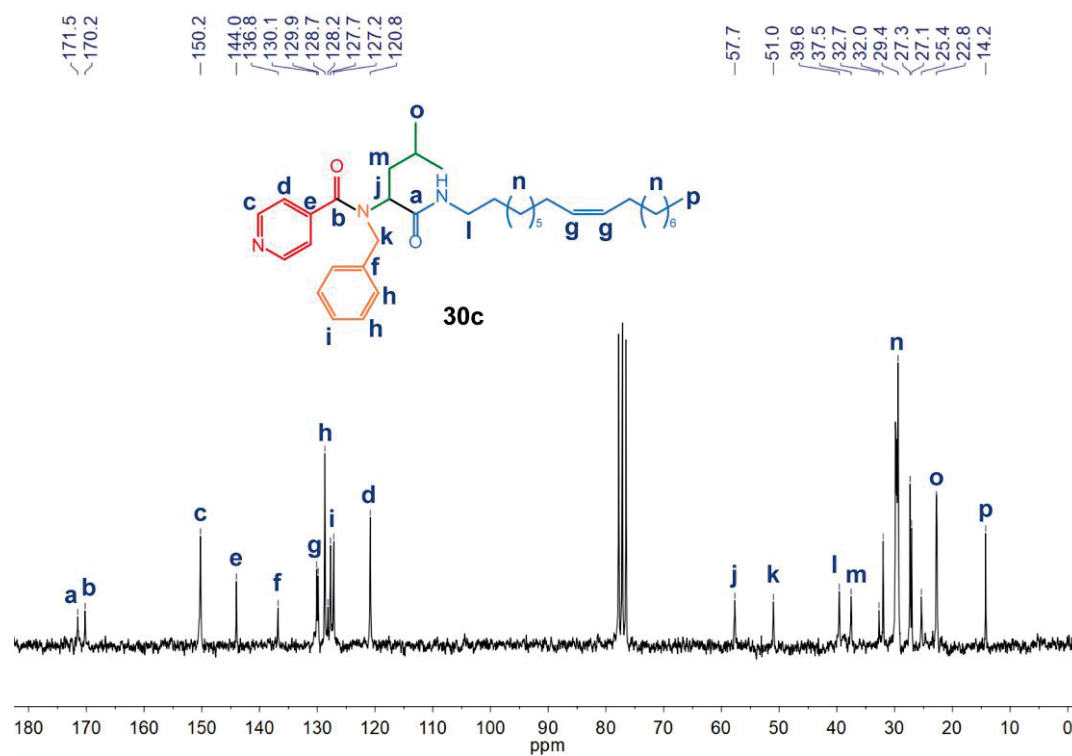


Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **30c**.



Composto **30c**: Purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (230 - 400 Mesh) com fase móvel de hexano/acetato de etila 70:30 (v/v) e 50:50 (v/v). Óleo amarelo claro. R = 35 %. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ = 0,83 – 0,95 (m, 9H, Hk); 1,24 – 1,81 (m, 29H, Hj); 1,86 – 2,07 (m, 6H, Hi); 3,08- 3,30 (m, 2H, Hh); 4,54 (s, 2H, Hg); 4,91 (t, 3J = 7,4 Hz, 1H, Hf); 5,28 – 5,43 (m, 2H, He); 6,74 (t, 3J = 5,8 Hz, 1H, Hd); 6,93 – 6,99 (m, 1H, Hc); 7,13 – 7,15 (m, 2H, Hb); 7,20 – 7,37 (m, 2H, Hc); 8,56 – 8,59 (m, 2H, Ha). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ = 14,2 (Cp); 22,8 (Co); 25,4; 27,1; 27,3; 29,4 (Cn); 32,0; 32,7; 37,5 (Cm); 39,6 (Cl); 51,0 (Ck); 57,7 (Cj); 120,8 (Cd); 127,2; 127,7; 128,2 (Ci); 128,7 (Ch); 129,9; 130,1 (Cg); 136,8 (Cf); 144,0 (Ce); 150,2 (Cc); 170,2 (Cb); 171,5 (Ca).