UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS E CONSTRUÇÃO DE APARELHO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO

JOÃO PESSOA – PB

2024

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS E CONSTRUÇÃO DE APARELHO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS.

Área de concentração: DESENVOLVIMENTO DE PRODUTOS E PROCESSOS FARMACÊUTICOS

Orientador: Prof. Dr. Luís Cezar Rodrigues

JOÃO PESSOA – PB

2024

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S586d Silva, Luiz André de Araújo.
Desenvolvimento de derivados tetrahidroisoquinolínicos e construção de aparelho de eletrólise de baixo custo / Luiz André de Araújo Silva. - João Pessoa, 2024.
122 f. : il.

Orientação: Luis Cezar Rodriogues.
Tese (Doutorado) - UFPB/CCS.

1. Atividade antimicrobiana. 2. Derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos. 3. Síntese química. 4. Eletrólise de baixo custo. I. Rodrigues, Luis Cezar. II. Título.

UFPB/BC CDU 604.4:615.33(043)

Elaborado por RUSTON SAMMEVILLE ALEXANDRE MARQUES DA SILVA - CRB-15/0386

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS (UFRN/UFPB/UFRPE/UFC)

Ata da trigésima sétima defesa de tese de doutorado no Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos **Luiz André de Araújo Silva**, candidato ao Título de "**Doutor**" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos/UFPB.

Às nove horas (09:00) do dia trinta e um de janeiro do ano de dois mil e vinte quatro (31/01/2024), na sala virtual, reuniram-se em caráter de Solenidade pública os membros da Comissão designada para examinar o **Luiz André de Araújo Silva,** candidato ao Título de "**Doutor**" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Foram componentes da Banca Examinadora os Professores Doutores: Luis Cezar Rodrigues (orientador), Hilzeth de Luna Freire Pessoa (examinadora interna), Edson Luiz Folador (examinador interno), Deysiane Oliveira Brandão (examinadora externa) e Maria Denise Leite Ferreira (examinadora externa). Dando início aos trabalhos o presidente da banca, Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues, após declarar os objetivos da reunião, apresentou o candidato, **Luiz André de Araújo Silva,** a quem concedeu a palavra para que dissertasse oral e sucintamente sobre o tema apresentado e intitulado **"DESENVOLVIMENTO DE DERIVADOS TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS E CONSTRUÇÃO DE APARELHO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO".** Após discorrer sobre o referido tema durante cerca de cinquenta minutos, o candidato foi arguido pelos examinadores na forma Regimental. Em seguida passou a comissão, em caráter secreto, a proceder à avaliação e julgamento do trabalho, concluindo por atribuir-lhe o conceito APROVADO. Em face da aprovação declarou a presidente achar-se o examinado, **Luiz André de Araújo Silva**, legalmente habilitado a receber o Título de "Doutor" em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, área Farmácia, cabendo a Universidade Federal da Paraíba, providências, como de direito, a expedição do Diploma que o mesmo faz jus. Os trabalhos foram encerrados determinando a leitura para fins de aprovação e a lavratura da presente ata devidamente assinada por todos os membros da Banca Examinadora.

João Pessoa, em 31 de janeiro de 2024.

Documento assinado digitalmente
gov.br
LUIS CEZAR RODRIGUES
Data: 05/11/2024 16:17:53-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Luis Cezar Rodrigues (presidente)

Prof.ª Dr.ª Hilzeth de Luna Freire Pessoa (Examinadora Interna)

Documento assinado digitalmente
gov.br
EDSON LUIZ FOLADOR
Data: 18/02/2025 14:02:00-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof. Dr. Edson Luiz Folador (Examinador Interno)

Prof.ª Dr.ª Deysiane Oliveira Brandão (Examinadora Externa)

Documento assinado digitalmente
gov.br
MARIA DENISE LEITE FERREIRA
Data: 18/02/2025 12:17:11-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Prof.ª Dr.ª Maria Denise Leite Ferreira (Examinadora Externa)

RESUMO

Silva, Luiz André de Araújo Silva. **Desenvolvimento de Derivados Tetrahidroisoquinolínicos e Construção de Aparelho de Eletrólise de Baixo Custo**. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2024.

O desenvolvimento de metodologias sintéticas é uma área muito estudada por químicos orgânicos, encontrar novas rotas é ideal para melhorar custos e rendimentos reacionais, essas novas melhorias podem também estar relacionados a produção de ferramentas para servir de fonte de algum reagente ou procedimento. Sendo assim o objetivo desse trabalho desenvolver novos derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos avaliando suas potenciais atividades antimicrobianas e elucidar o processo de desenvolvimento e a eficácia de um aparelho de eletrólise de baixo custo para a síntese desses compostos. A metodologia da pesquisa envolveu uma abordagem multifacetada, foram exploradas três áreas principais: a síntese de derivados isoquinolínicos, ensaios antimicrobianos e a aplicação de um aparelho compacto de eletrólise. Na síntese, utilizando técnicas como a reação de Pictet-Spengler, foram desenvolvidos derivados bistetrahidroisoquinolinicos com estruturas confirmadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, análise da eficiência do aparelho de eletrolise medindo o rendimento termodinâmico, volume produzido e rendimento químico. Foi possível sintetizar 2 derivados isoquinolínicos (3,3’-dimetoxi-5,5’-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1’-bifenil]-2,2’-diol (DiMHTP) e 5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol) e 4 produtos hidrogenados utilizando o equipamento de eletrolise como fonte de hidrogênio, 2 dehidrochalconas (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona e 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona) e duas dehidroacrilamidas (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida e N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida). Nos ensaios antimicrobianos, os compostos MHTP e DiMHTP demonstraram atividade diferenciada, O estudo comparou a eficácia antimicrobiana de MHTP e DiMHTP contra cepas bacterianas e fúngicas, observando atividade mais ampla do MHTP, especialmente contra fungos, com destaque para as baixas CIMs em *Candida krusei e Cryptococcus neoformans*. Enquanto o DiMHTP mostrou atividade limitada, o MHTP destacou-se pela sua ação preferencial contra patógenos fúngicos, indicando seu potencial como agente antimicrobiano. Por fim, o aparelho compacto de eletrólise provou ser crucial na produção de hidrogênio gasoso para a hidrogenação de acrilamidas e chalconas, abrindo novas possibilidades para a síntese de compostos bioativos com propriedades farmacológicas melhoradas. Esta pesquisa representa um avanço significativo na farmacoquímica, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de medicamentos e tratamentos mais eficazes.

Palavras-chave: Derivados Bisfeniltetrahidroisoquinolínicos; Atividade Antimicrobiana; Síntese Química; Eletrólise de Baixo Custo.

ABSTRACT

Silva, Luiz André de Araújo Silva. **Development of Tetrahydroisoquinoline Derivatives and Construction of a Low-Cost Electrolysis Device**. Thesis (Doctorate in Development and Technological Innovation in Medicines) – Federal University of Paraíba, João Pessoa, 2024.

The development of synthetic methodologies is a highly studied area by organic chemists, as finding new routes is ideal for improving reaction costs and yields. These improvements can also be related to the production of tools to serve as a source of some reagent or procedure. Thus, the objective of this work is to synthesize bisphenyltetrahydroisoquinoline derivatives and evaluate their antimicrobial activity in bacterial and fungal strains, in addition to describing the production of a low-cost electrolysis apparatus. The research methodology involved a multifaceted approach, starting with the bromination of vanillin, followed by the Ullmann reaction to form the diphenyl ether. The research progressed with the synthesis of bisphenyltetrahydroisoquinoline and demethylated derivatives, using advanced purification techniques and characterization by nuclear magnetic resonance spectroscopy. In addition, significant antimicrobial tests were conducted on various bacterial and fungal strains, highlighting the efficacy of the MHTP and DiMHTP compounds. Concurrently, the study included the construction of a compact electrolysis apparatus, crucial for the production of hydrogen gas used in the hydrogenation of acrylamides, a vital step in modifying chemical properties and in the synthesis of bioactive compounds with potential pharmacological applications. Three main areas were explored: the synthesis of isoquinoline derivatives, antimicrobial assays, and the application of a compact electrolysis apparatus. In the synthesis, using techniques such as the Pictet-Spengler reaction, bistetrahydroisoquinoline derivatives were developed with structures confirmed by nuclear magnetic resonance spectroscopy. In the antimicrobial assays, the MHTP and DiMHTP compounds demonstrated differentiated activity, with MHTP showing greater efficacy against fungal strains, highlighting the potential of isoquinolines as antimicrobial agents. Finally, the compact electrolysis apparatus proved crucial in the production of hydrogen gas for the hydrogenation of acrylamides, opening new possibilities for the synthesis of bioactive compounds with improved pharmacological properties. This research represents a significant advancement in pharmacochemistry, offering new perspectives for the development of more effective drugs and treatments.

Keywords: Bisphenyltetrahydroisoquinoline Derivatives; Antimicrobial Activity; Chemical Synthesis; Low-Cost Electrolysis.

Lista de abreviaturas

RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

MRSA: Staphylococcus aureus Resistente à Meticilina.

MICs: Concentrações Inibitórias Mínimas.

SAR: Relação Estrutura Atividade.

THIQ: Tetrahidroisoquinolina.

MTCC: Microrganismos Tipo de Cultura Coleção.

OER: Eletrodos de Evolução de Oxigênio.

LTB4: Leucotrieno B4.

CBD: Canabidiol.

ADME: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção.

MAOA: Monoamina Oxidase A.

MAOB: Monoamina Oxidase B.

ppm: Partes por milhão.

CCDA: Ágar Clostridium difficile.

DMF: Dimetilformamida.

CDCl3: Clorofórmio.

ATCC: American Type Culture Collection.

O.D570: Densidade Óptica a 570 nm.

TPSA: Área de Superfície Polar Topológica.

ROTBs: Ligações Rotacionáveis Não Terminais.

Lista de tabelas

Tabela 1 - Dados espectrais comparados com uma referência. 69
Tabela 2 - Concentrações inibitórias mínimas das substâncias testadas (CIM). 85

Lista de figuras

Figura 1 - Estrutura básica das isoquinolinas. 16
Figura 2 - Isoquinolinas com atividades notáveis. 17
Figura 3 - Núcleos comuns para as isoquinolinas. 18
Figura 4 - Tipos de pontes formadas pelos grupos fenílicos. 19
Figura 5 - Reação de Pictet-Spengler. 20
Figura 6 - Mecanismos da reação de Pictet-spengler. 21
Figura 7 - Reação de Bischler-Napieralski. 22
Figura 8 - Mecanismo reacional. 22
Figura 9 - Tipos de acoplamentos. 23
Figura 10- Reação de Ullmann. 23
Figura 11 - Acoplamento oxidativo cruzado. 24
Figura 12 - Mecanismo da eletrolise da água alcalina. 31
Figura 13 - Uso do hidrogênio gasoso para tratamento de CO_2. 33
Figura 14 - Esquema da reação de hidrogenação de nitroestirenos. 35
Figura 15 - Aplicações possíveis para o hidrogênio produzido pelo aparelho compacto. 36
Figura 16 - Estrutura da (*E*)-N-(4-metoxifenotil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida (MFTA). 40
Figura 17 - Desenho expandido do aparelho de eletrólise mostrando seus elementos constitutivos. 54
Figura 18 – Detalhamento da parte inferior do aparelho de eletrólise. 56
Figura 19 - Diversos tipos de tubos, acrílico transparente, vidro e PVC negro. 57
Figura 20 - Tubo externo (**Te**) e interno (**Ti**) do corpo do aparelho. 57
Figura 21 - Disposição das espirais de aço inox, (**Ei**) interna e (**Ee**) externa. 59
Figura 22 - Vista superior (a) e inferior (b) das caps superiores, cap inferior (c) e anéis de vedação (d). 59
Figura 23 - Engates para passagem de fio (a) e (b) e conectores para engate rápido para tubos (c) e (d). 60
Figura 24 - Situação da solução tubo em vários momentos. 62
Figura 25 – MHTP (2-metoxi-4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-il)fenol) e DiMHTP (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) moléculas testadas frente a cepas microbianas. 63
Figura 26 - Análise retrossintética. 65
Figura 27 - Bromação da vanilina. 65
Figura 28 - Reação de Ullmann catalisada por metal. 66
Figura 29 - Reação de Ullmann modificada livre de metal. 67
Figura 30 - Adição a carbonila. 68
Figura 31 - Espectro de próton do derivado sulfinila. 70
Figura 32 - Acoplamento oxidativo da vanilina catalisada por cloreto de ferro ($FeCl_3$). 70
Figura 33 - Aplicação da reação de Pictet-Spengler na síntese do derivado tetrahidroisoquinolínico. . 71
Figura 34 - Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 mostrando os sinais característicos do anel isoquinolínico. 72
Figura 35 - Demonstração do fechamento do anel tetrahidroisoquinolínico. 73
Figura 36 – Expansão do espectro de HSQC mostrando a correlação direta do hidrogênio e carbono 1 e 1'. 73
Figura 37 - Comparação dos dois compostos mostrando a formação do produto desmetilado. 74
Figura 38 - Rendimento termodinâmico 76
Figura 39 - Volume produzidos no aparelho de eletrolise. 77
Figura 40 - Rendimento prático (**rend(μ)**) 77

Figura 41 - Produção das acrilamidas..... 79
Figura 42 - Reações realizadas usando o hidrogênio produzido pelo aparelho compacto. 79
Figura 43 - Montagem da reação de hidrogenação catalítica..... 80
Figura 44 - Tempo decorrido para encher esse volume de gás hidrogênio..... 82
Figura 45 - Mudança na estrutura..... 83
Figura 46- Sinais de carbono Sp3 característicos nos compostos hidrogenados..... 83
Figura 47 - Espectro de hidrogênio do derivado sulfinila. 102
Figura 48 - Espectro de carbono-13(3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol)..... 103
Figura 49 - Espectro de ressonância de próton (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) 103
Figura 50 Espectro bidimensional HSQC (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) 104
Figura 51 - Espectro bidimensional HMBC (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) 104
Figura 52 - Espectro de carbono-13 do 5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol. 105
Figura 53 - Espectro de hidrogênio do 5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol. 105
Figura 54 - Espectro de hidrogênio do ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico..... 106
Figura 55 -Espectro de Carbono do ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico..... 107
Figura 56 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 2 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona)..... 108
Figura 57 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 2 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona)..... 109
Figura 58 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da molécula 4 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona)..... 110
Figura 59 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da molécula 4 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona)..... 111
Figura 60 Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 6 (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)..... 112
Figura 61 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 6 (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)..... 113
Figura 62 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 8 (N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida) 114
Figura 63 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 8 (N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida) 115

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 REFERENCIAL TEÓRICO 16

2.1 Isoquinolinas 16

2.2 Métodos sintéticos para obtenção de Isoquinolinas 20

2.2.1 Pictet-spengler 20

2.2.2 Bischler−Napieralski ciclização/redução 21

2.2.3 Síntese de bisfeniltetrahidroisoquinolinas 23

2.3 A atividade antimicrobiana de isoquinolinas 24

2.4 Produção de hidrogênio e oxigênio através de reações de eletrolise 28

2.4.1 Aplicação do hidrogênio gasoso 32

2.4.2 Produção de hidrogênio na síntese de derivados isoquinolínicos e seus precursores 34

2.4.3 Importância da Hidrogenação para Propriedades ADME 41

3 OBJETIVOS 44

3.1 Gerais 44

3.2 Específicos 44

4 METODOLOGIA 45

Local de Trabalho 45

Procedimentos Gerais de Síntese e Purificação 45

Procedimentos Cromatográficos 45

Procedimentos Espectroscópicos 45

4.1 Bromação da Vanilina 46

4.2 Formação do éter difenílico através da reação de Ullmann 46

4.3 Reação de Ullmann 47

4.4 Formação da divanilina por acoplamento oxidativo catalisado por cloreto de ferro. 48

4.5 Síntese do derivado Bisfeniltetrahidroisoquinolínico (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) 48

4.6 Síntese do derivado desmetilado (5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol) 49

4.7 Procedimentos realizados nas reações utilizando o aparelho de eletrolise de baixo custo. 50

4.7.1 Síntese do ácido (*E*)-3-(tiofen-2-il) acrílico 50

4.7.2 Procedimento geral para hidrogenação catalítica das acrilamidas e chalconas. 51

4.8 APARELHO COMPACTO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO 54

4.8.1 Construção do Aparelho de eletrólise 54

4.8.2 Tubos 56

4.8.3 Eletrodos 58

4.8.4 Tampas e Caps 59

4.8.5 Conectores para os eletrodos e gases 60

4.8.6 Solução eletrolítica 60

4.8.7 Desníveis da solução eletrolítica 61

4.8.8 Patente depositada 62

4.9 Ensaio antimicrobiano 63

4.9.1 Seleção e Preparação das Cepas Microbianas 63

4.9.2 Substâncias Testadas e Preparação das Amostras 63

4.9.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) 63

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 65

5.1 Síntese dos derivados isoquinolínicos 65

5.2 Análise da eficiência da produção de hidrogênio pelo aparelho compacto de eletrolise. 75

5.3 Aplicação do aparelho compacto de eletrolise 78

5.4 Ensaio antimicrobiano 85

6 CONCLUSÕES 87

REFERÊNCIAS 88

ANEXOS 102

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa em síntese de compostos bioativos ocupa um papel central na química medicinal, impulsionando o desenvolvimento de novos fármacos e terapias. Um dos desafios contemporâneos nesta área é a resistência antimicrobiana, que demanda a síntese de novos agentes terapêuticos (CARBONE *et al.*, 2024). Neste contexto, os derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos emergem como uma classe promissora devido a seu potencial atividade antimicrobiana. Paralelamente, a eficiência e sustentabilidade dos processos sintéticos são de crescente preocupação, impulsionando a busca por inovações tecnológicas, como o desenvolvimento de aparelhos de eletrólise de baixo custo para a produção de hidrogênio, um reagente vital em muitas sínteses orgânicas. (BALEWSKI *et al.*, 2023) (LI *et al.*, 2024)

Os esforços para desenvolver drogas antibacterianas sintéticas não foram abandonados, mas agora estão mais focados na derivatização de moléculas naturais e na síntese de compostos semelhantes a produtos naturais usando andaimes de produtos naturais conhecidos (TIMCUSHNIEA; BENJAMARTCUSHNIEB; J.LAMB, 2014). Os alcaloides são um grande e estruturalmente diverso grupo de produtos naturais de origem microbiana, vegetal e animal, pode-se citar alguns exemplos de isoquinolínicos como a tetrandina e a fangchinolina que apresentaram efeito sinérgico positivos com outros antimicrobianos contra Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) (ZUO *et al.*, 2011).

A classe dos tetrahidroisoquinolínicos tem um papel importante na química medicinal devido a seu amplo espectro de atividade biológicas e essa classe também está presente como estrutura básica de metabolitos secundários, que são encontrados em alcaloides com atividades biológicas interessantes (LIU *et al.*, 2021). Uma dessas atividades é a antimicrobiana que encara um dilema contra a resistência medicamentosa que tornou os antibióticos do mercado ineficazes contra cepas como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e a *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente a medicamentos. (LIU *et al.*, 2014)

A descoberta e o uso medicinal dos antibióticos na década de 1950, sem dúvida, conferiram um dos maiores benefícios à humanidade. Nos 10 a 15 anos seguintes, a vida média da população humana aumentou significativamente, algumas doenças infecciosas quase desapareceram, enquanto várias doenças neoplásicas e virais tornaram-se controláveis (BÉRDY, 2012). Com efeito, a resistência aos medicamentos antimicrobianos tornou-se um problema crescente em todo o mundo. As infecções causadas por patógenos resistentes desencadeiam aumento da mortalidade e morbidade entre as populações humanas e animais.

Além disso, microrganismos patogênicos, incluindo *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae e Clostridium difficile*, contribuem para muitas infecções hospitalares.

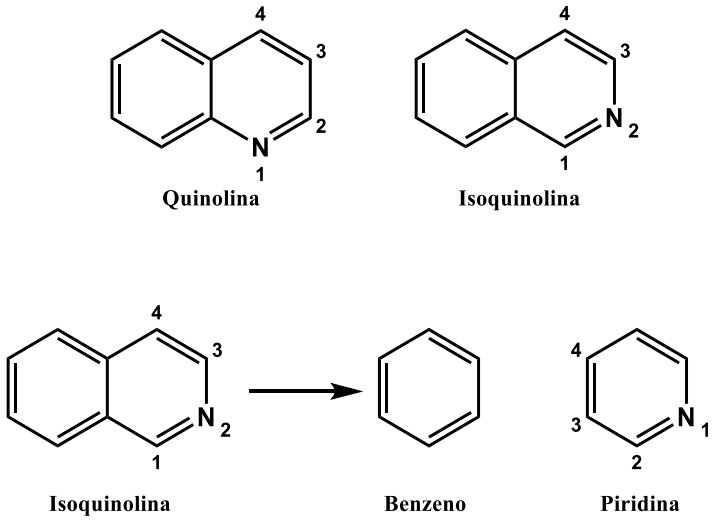
A seguinte tese tem como objetivo sintetizar derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos com o potencial atividade antimicrobiana contra 3 cepas bacterianas e 6 cepas fúngicas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Isoquinolinas

As isoquinolinas são compostos heterocíclicos nitrogenados isômeros estruturais da quinolina, de ocorrência natural como plantas, organismos marinhos e microrganismos. Estruturalmente as isoquinolinas são nomeadas como 2-azonaftaleno ou benzopiridina, essa bezopiridina é a fusão do anel benzênico com o anel piridínico nas posições 3 e 4 (Figura 1). (BENTLEY, 2009)

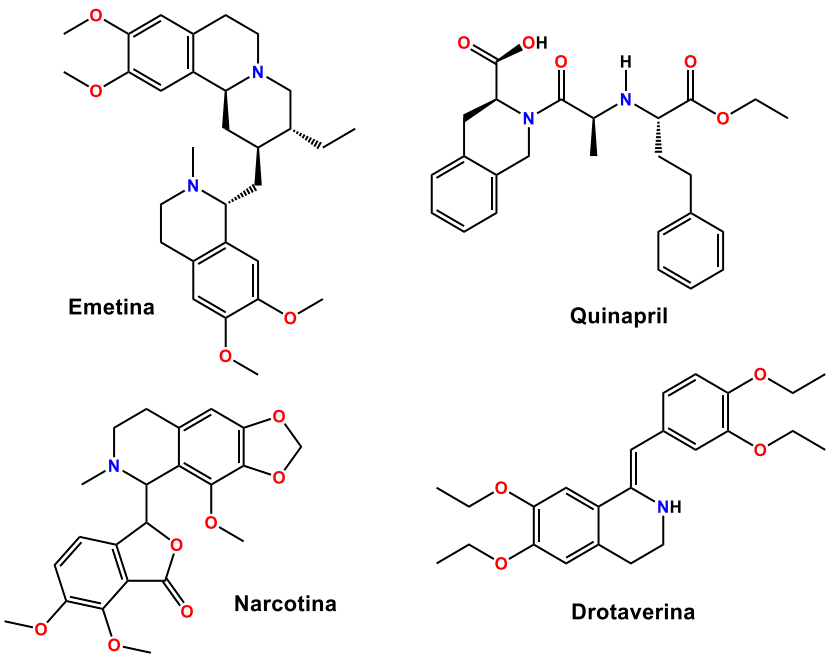
Figura 1 - Estrutura básica das isoquinolinas.



Fonte: (ANISZEWSKI, 2015)

As isoquinolinas de origem naturais são chamadas de alcaloides isoquinolínicos. São uma grande família de metabolitos secundários com diferentes atividades biológicas que incluem antitumoral, antimicrobiana, anti-inflamatório, antifúngico, vasodilatador. (Figura 2) (AVCI *et al.*, 2021) (IRANSHAHY; QUINN; IRANSHAHI, 2014) (LUO *et al.*, 2021). Como parte dessas atividades temos medicamentos no mercado que possuem o núcleo isoquinolínico como parte integrante da sua estrutura como mostrado na figura abaixo.

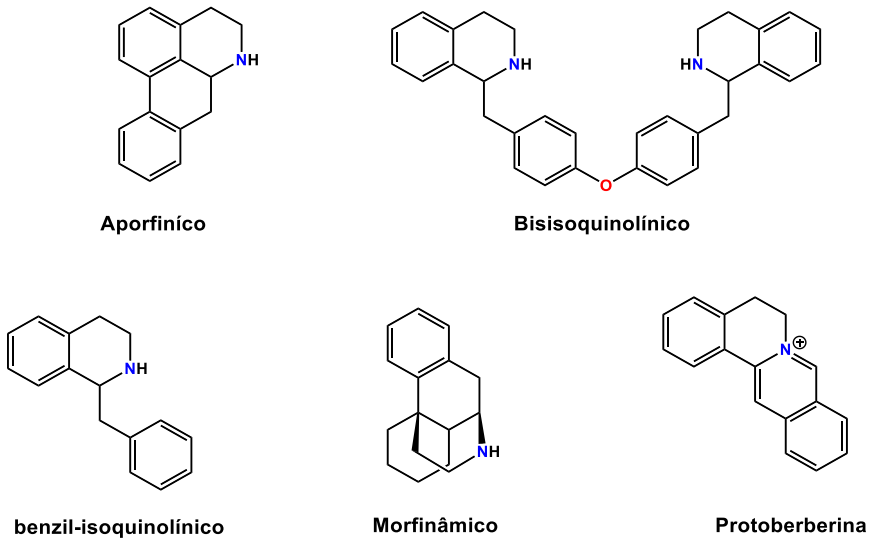
Figura 2 - Isoquinolinas com atividades notáveis.



Fonte: (AVCI *et al.*, 2021) (IRANSHAHY; QUINN; IRANSHAHI, 2014) (LUO *et al.*, 2021).

Este grupo de alcaloides é ainda classificado da seguinte forma: Alcaloides simples de isoquinolina (por exemplo, salsoquinolina, mimosamicina), alcaloides benzilisoquinolina (por exemplo, reticulina, imbricatina), alcaloides bisbenzilisoquinolina (por exemplo, fumaricine), alcaloides pseudobenzylisoquinoline (por exemplo, policarpina, ledecorina), alcaloides bisbenzilisoquinolina contendo um elo éter (por exemplo, dauricina), alcaloides bisbenzilisoquinolina contendo duas ligações de éter (por exemplo, berbamine), alcaloides bisbenzilisoquinolina contendo apenas elos aril (por exemplo, pisopowetine), alcaloides bisbenzilisoquinolina contendo um elo aromático e um ou dois elos de éter (por exemplo, rodiasina) (GARRIDO MONTALBAN, 2011) (BENTLEY, 2009) (BENTLEY, 2006) (THOMAS, 2004) (Figura 3).

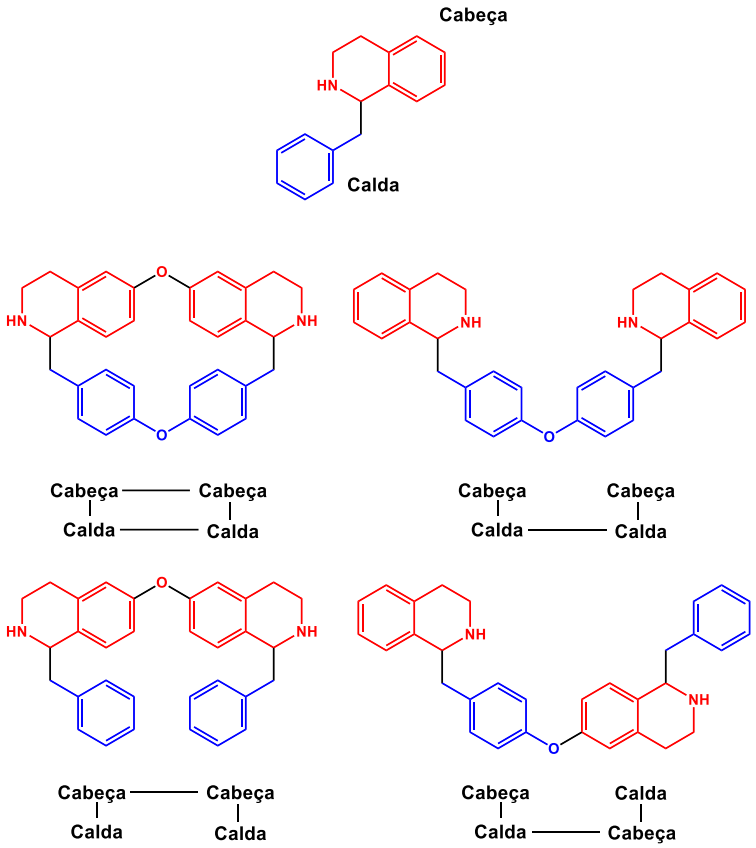
Figura 3 - Núcleos comuns para as isoquinolinas.



Fonte: (GARRIDO MONTALBAN, 2011). (BENTLEY, 2009) (BENTLEY, 2006) (THOMAS, 2004).

Bisisoquinolinas são dímeros ou formado por dois núcleos isoquinolinas fundidos por uma ponte difenil éter ou difenil C-C e podem ser divididos de acordo com o tipo de ligação onde a porção que contém o núcleo isoquinolínico é chamado de cabeça e a parte que que está ligada ao carbono 1 é a calda, podendo variar ligações entre Cabeça-Cabeça, Calda-Calda, Cabeça-Calda, apresentando variações e formando um macrociclo ou aberta. (PHILLIPSON; ROBERTS; ZENK, 2012) (Figura 4)

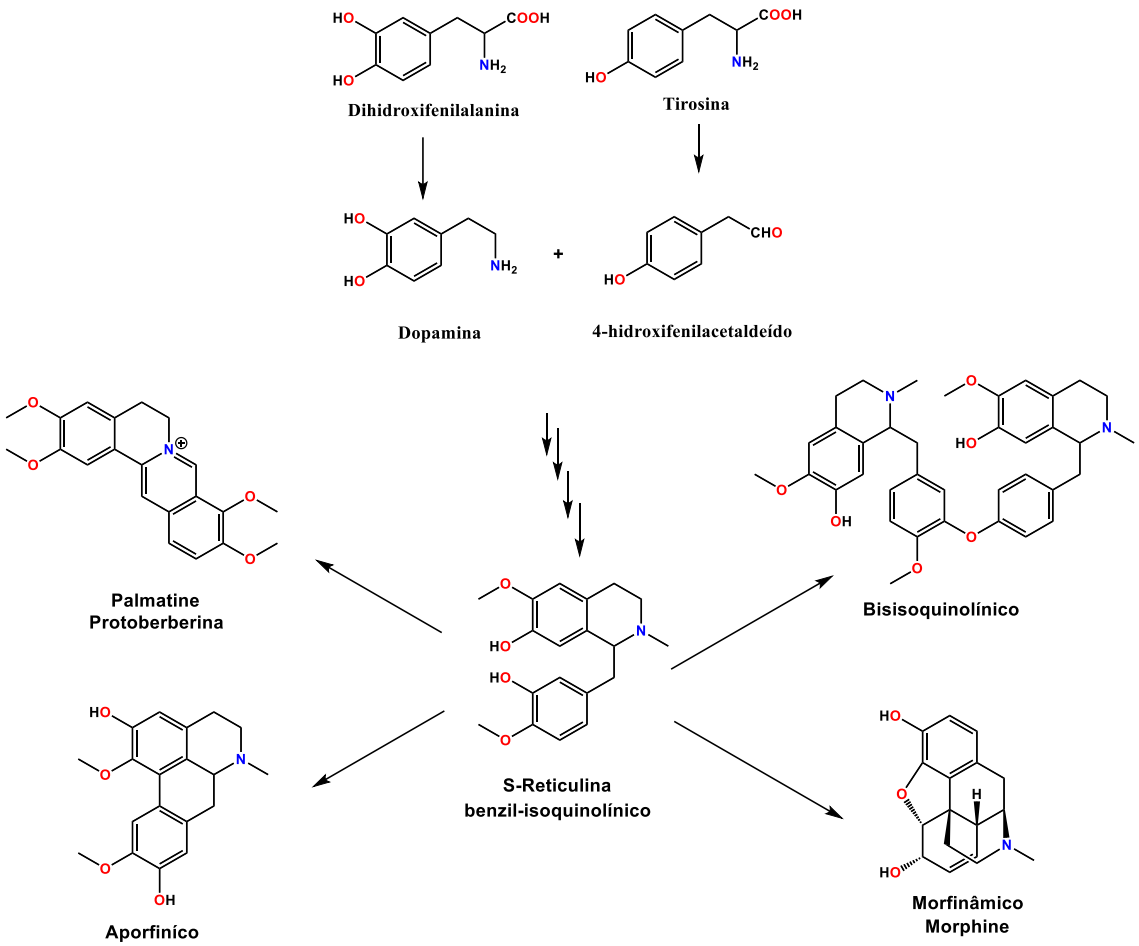
Figura 4 - Tipos de pontes formadas pelos grupos fenílicos.



Fonte : (PHILLIPSON; ROBERTS; ZENK, 2012)

Biossinteticamente as isoquinolinas são derivadas da condensação de dois derivados da tirosina começando pela descarboxilação da tirosina para tiramina e/ou da dihidroxidofenilalanina para dopamina pela enzima tirosina descarboxilase. (FACCHINI, 2001) A dopamina é precursora do núcleo isoquinolínico onde junto com 4 hidroxifenilacetaldeído é incorporado a dopamina através de uma condensação do tipo Pictet-Spengler que envolver dois passos condensação da amina com o aldeído e segundo a ciclização através de uma substituição eletrofílica aromática que é catalisada pela norcoclaurina sintase. (LISCOMBE, 2005). A S-Reticulina se apresenta como intermediário na síntese de outras benzilisoquinolina, através de reações de acoplamento oxidativo, formando os alcaloides protoberberinícos. Em outra via a S-reticulina é convertida no seu epímero R, em seguida passa por transformações até atingir o núcleo morfinâmico (Esquema 1).

Esquema 1 - Biossíntese das isoquinolinas



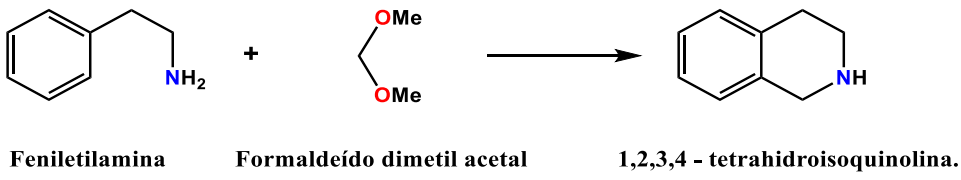
Fonte: (FACCHINI, 2001)

2.2 Métodos sintéticos para obtenção de Isoquinolinas

2.2.1 Pictet-spengler

Reação criada em 1911 por dois pesquisadores Amé Pictet e Theodor Spengler quando em meio ácido sob aquecimento uma amina (feniletilamina) e um acetal (formaldeído dimetil acetal) resultou em um composto cíclico, 1,2,3,4 – tetrahidroisoquinolina.(Figura 5)

Figura 5 - Reação de Pictet-Spengler.

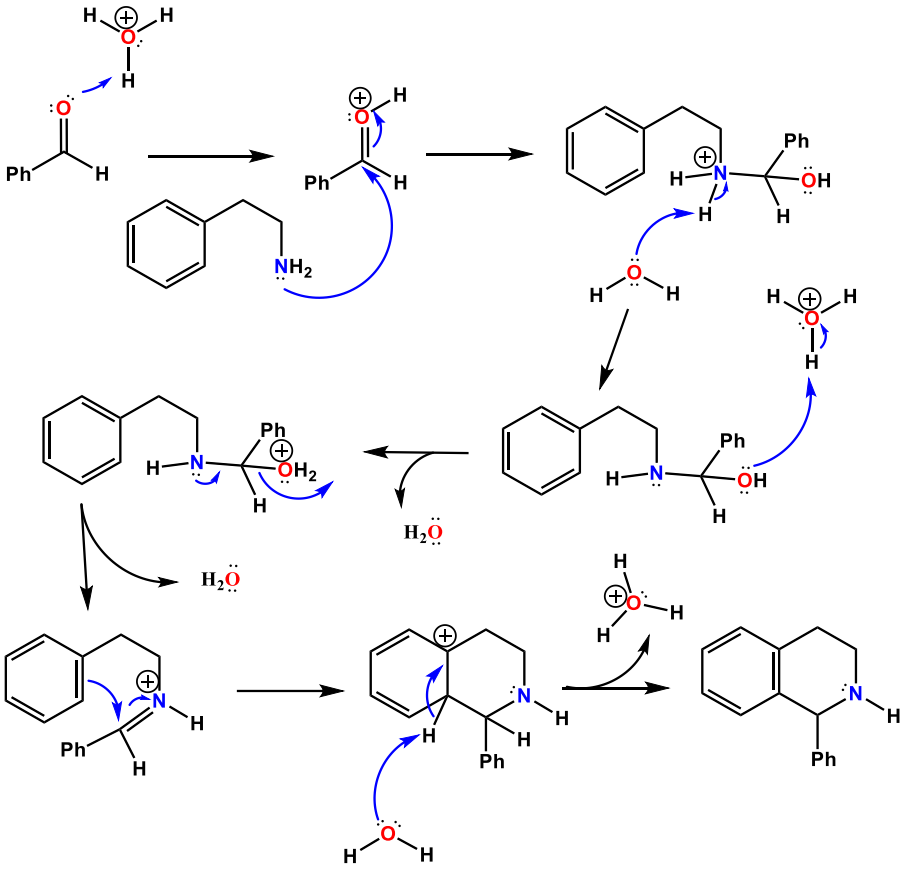


Fonte: (PICTET; SPENGLER, 1911)

Alguns produtos naturais como a reserpina e a tadalafila, entre outras substâncias foram sintetizadas utilizando a reação de Pictet-spengler como passo chave na obtenção desses

compostos. A respeito do mecanismo de reação baseia-se na catalise ácida que inicialmente vai protonar o oxigênio da carbonila do aldeído, em seguida ocorre o ataque nucleofílico da amina no carbono da carbonila formando uma imina, após a saída da água. Em sequência esta imina formada sofre um ataque nucleofílico do anel aromático da feniletilamina originando uma nova ligação carbono-carbono e assim resultando no núcleo tetrahidroisoquinolínico.(Figura 6)

Figura 6 - Mecanismos da reação de Pictet-spengler.

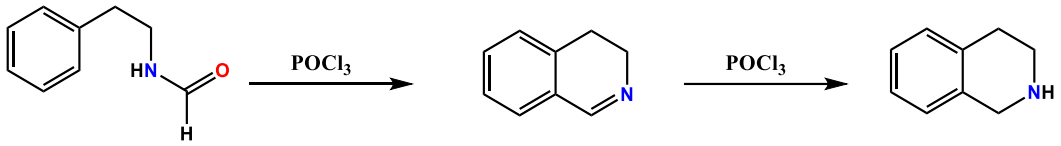


Fonte: (PICTET; SPENGLER, 1911)

2.2.2 Bischler−Napieralski ciclização/redução

É uma reação de grande significância sintética, foi um método primeiro reportado por August Bischler e Bernard Napieralski, é uma reação de ciclização intramolecular de uma ariletilamina, que consiste em uma substituição eletrofílica aromática usando um agente condensador como o cloreto de fosforila ($POCl_3$) obtendo uma dihidroisoquinolina e para obtenção de uma tetrahidroisoquinolina faz uso de agentes redutores como o boro hidreto de sódio (Figura 7)($NaBH_4$). (LOOD; KOSKINEN, 2015) (HERAVI; KHAGHANINEJAD; NAZARI, 2014)

Figura 7 - Reação de Bischler-Napieralski.

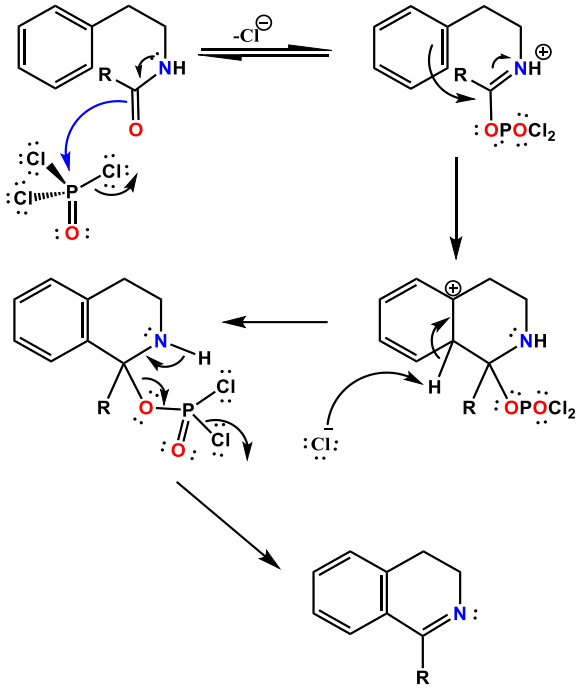


Feniletilamina **3,4-dihidroisoquinolina** **1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolina.**

Fonte: (LOOD; KOSKINEN, 2015) (HERAVI; KHAGHANINEJAD; NAZARI, 2014)

O mecanismo da reação Bischler–Napieralski envolve um ataque eletrofílico do átomo de carbono amida carbonílico do resíduo aminoetil, orto ao anel benzênico. Portanto, a realização da reação geralmente depende da densidade eletrônica no carbono benzenoide que sofre ciclização. O grupo presente nas outras posições como substituintes do anel benzênico tem influência no rendimento da reação e a própria reatividade. Grupos presentes na posição meta ao etil amino tem influência direta na ciclização, grupos desativadores, como o nitro, de anel dificultam o fechamento do anel assim diminuindo o rendimento e grupo ativadores, como hidroxila, favorecem a ciclização sendo assim aumentando o rendimento da reação (Figura 8). (LOOD; KOSKINEN, 2015) (HERAVI; KHAGHANINEJAD; NAZARI, 2014)

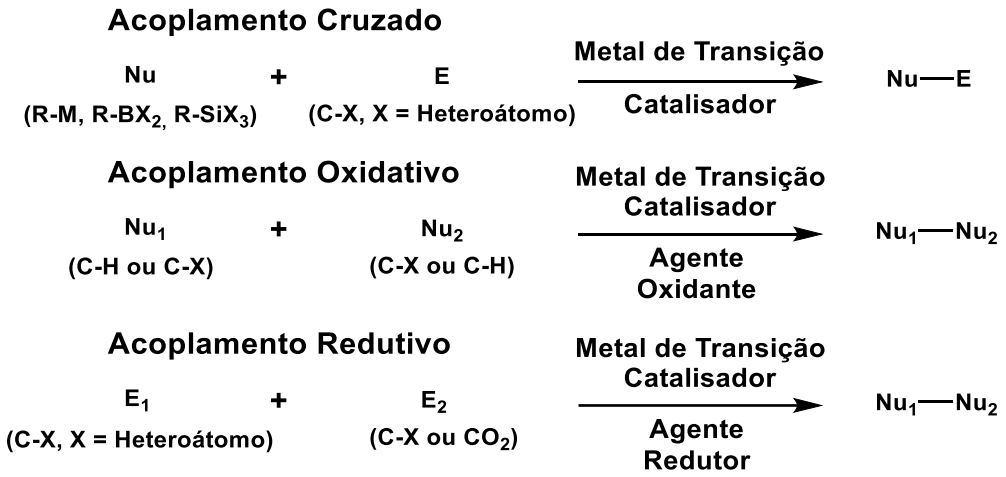
Figura 8 - Mecanismo reacional.



2.2.3 Síntese de bisfeniltetrahidroisoquinolinas

Para a produção de bisfeniltetrahidroisoquinolinas parte-se da estratégia de formar ligações bifenileter (Ar-O-Ar) ou pontes bifenil (Ar-Ar), usando como ponto de partida a própria isoquinolina ou fazendo a junção antes da formação do núcleo tetrahidroisoquinolínico (SCHÜTZ *et al.*, 2020) (BLANK; OPATZ, 2011). Vários métodos para obtenção dessas ligações se dão por usar acoplamento cruzado, acoplamento oxidativo ou o acoplamento redutivo (JIAN *et al.*, 2015) (Figura 9).

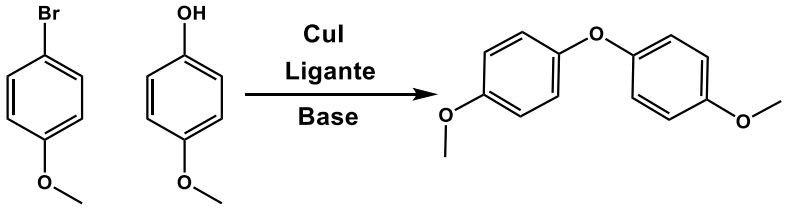
Figura 9 - Tipos de acoplamentos.



Fonte: (SCHÜTZ *et al.*, 2020) (BLANK; OPATZ, 2011)

Na síntese da bisisoquinolina usa-se várias metodologias como a reação de Ullmann, existem duas transformações diferentes referidas como a Reação de Ullmann. A Reação de Ullmann "clássica" é a síntese de biarilos simétricos via acoplamento catalisado por cobre. As Reações "tipo Ullmann" incluem Substituição Nucleofílica Aromática Catalisada por Cobre entre vários nucleofílos (por exemplo, fenóxidos substituídos) com haletos de arila. O mais comum deles é a síntese de éter de Ullmann (Figura 10). (OTTO; OPATZ, 2012)

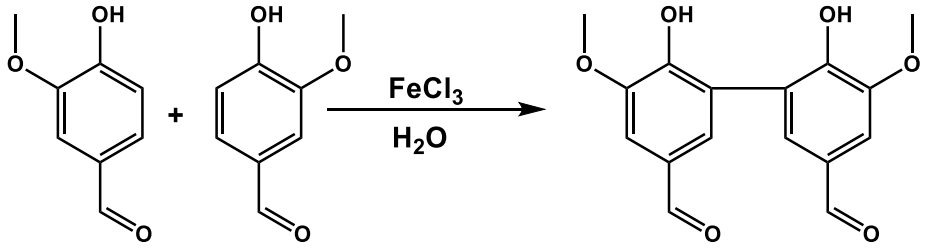
Figura 10- Reação de Ullmann.



Fonte: (OTTO; OPATZ, 2012)

Reações de arenos razoavelmente ricos em elétrons com oxidantes que levam à formação de biaril geralmente ocorrem através do mecanismo de cátion radical. A variante mais simples da reação de acoplamento oxidativo é o homo acoplamento oxidativo intermolecular, no qual duas moléculas de um composto aromático reagem para formar um biarilo. O acoplamento cruzado oxidativo de compostos aromáticos (a reação entre dois arenos diferentes) é muito mais difícil de alcançar. Isso se deve à baixa seletividade da reação, que depende fortemente de fatores estéricos, bem como da densidade eletrônica de ambas as moléculas aromáticas(Figura 11). (SHARMA *et al.*, 2018)

Figura 11 - Acoplamento oxidativo cruzado.



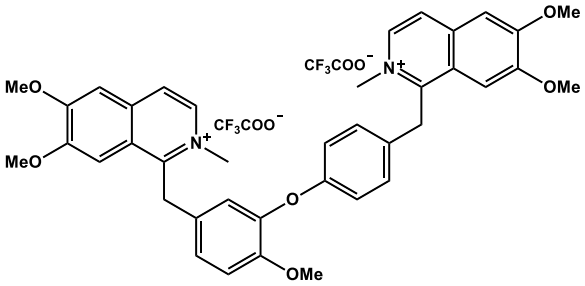
Fonte: (SHARMA *et al.*, 2018)

2.3 A atividade antimicrobiana de isoquinolinas

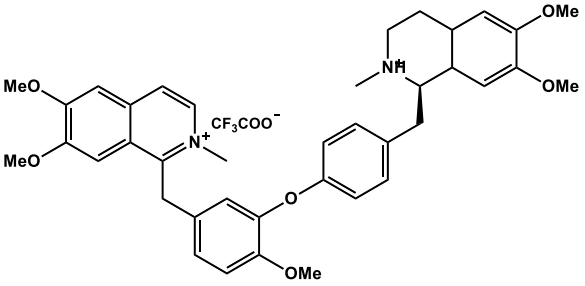
Os estudos sobre as propriedades farmacológicas das isoquinolinas demonstram uma gama diversificada de atividades biológicas e potenciais aplicações terapêuticas. Esses compostos, conhecidos por sua estrutura heterocíclica distintiva, têm sido alvo de intensas investigações para explorar suas funcionalidades em diversos contextos biológicos e suas interações moleculares específicas.

Um exemplo notável de avanço na compreensão das isoquinolinas pode ser visto no trabalho de Wang *et al.*, 2023 que discute a potencialidade de derivados de tetra-hidroisoquinolina como antivirais, contra infecção de SARS-CoV-2, destacando o mecanismo de ação pós-entrada que distingue esses compostos dos tratamentos convencionais, como a cloroquina. Essa descoberta abre caminho para novas aplicações antivirais de isoquinolinas, sugerindo um novo horizonte na luta contra vírus resistentes e emergentes.

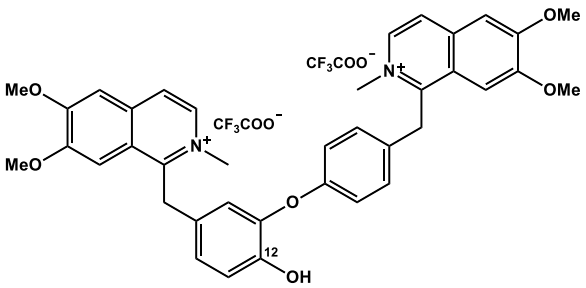
A descoberta e análise de novos alcaloides derivados de benziltetrahidroisoquinolina isolados das folhas da árvore da *Doryphora aromatica* identificou quatro novos alcaloides, incluindo (R)-nomimantharine trifluoroacetate (2) e 12-demethylphaeantharine trifluoroacetate (3), juntamente com o já conhecido phaeantharine trifluoroacetate (1) (LIU *et al.*, 2021).



Faeantarina



(R)-nomimantarina



12-demetilfaeantarina

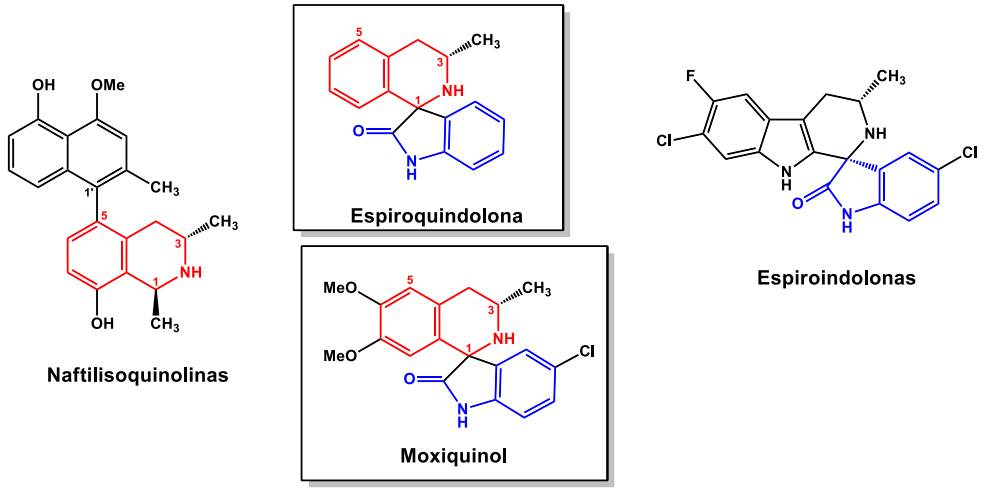
A estrutura desses compostos foi elucidada utilizando espectrometria de massa de alta resolução (HRMS) e dados de RMN 1D e 2D. Um destaque é o (R)- nomimantarina, que apresenta uma ligação éter inédita, conectando uma unidade benziltetrahidroisoquinolina a uma unidade tetrahidroisoquinolina, representando uma nova classe de alcaloide dímero.

Os compostos isolados foram submetidos a ensaios antimicrobianos in vitro contra um painel de microrganismos patogênicos, incluindo *Mycobacterium smegmatis*, M. tuberculosis, *Escherichia coli e Staphylococcus aureus*, além de cinco isolados clínicos de S. aureus resistente à oxacilina/metilcilina (MRSA). Faeantarina e (R)-nomimantarina demonstraram atividades inibitórias moderadas contra as cepas de micobactérias e MRSA. (LIU *et al.*, 2021).

Além disso, a investigação sobre o potencial das isoquinolinas no desenvolvimento de tratamentos antimaláricos demonstrado no estudo de Efange *et al.*, 2022, detalha a investigação sobre derivados de tetra-hidroisoquinolina-oxindol (spiroquindolonas) como agentes antimaláricos. Estes compostos são explorados por sua ação multitarget contra a malária, unindo características dos spiroindolonas e naphthylisoquinolinas, que são classes conhecidas de antimaláricos.

Os pesquisadores sintetizaram 12 análogos da moxiquindol (um composto prototípico da classe spiroquindolona) e avaliaram sua atividade antiplasmodial. O composto mais potente, mostrou atividade nanomolar contra a cepa 3D7 de P. falciparum e demonstrou eficácia contra

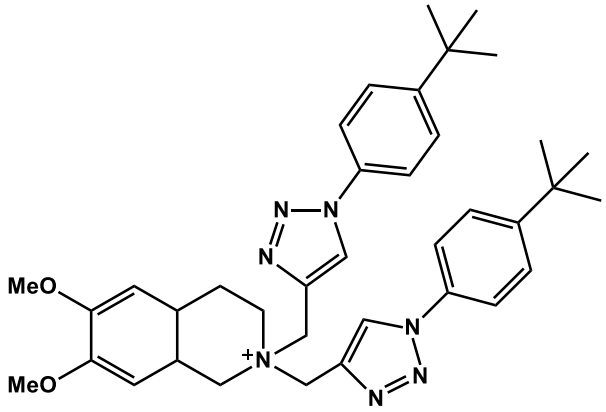
todas as etapas eritrocíticas do ciclo de vida do parasita, incluindo anel, trofozoíto e esquizonte. Além disso, o derivado mais potente inibiu o metabolismo da hemoglobina e causou vacuolização extensa nos parasitas, um fenômeno também observado com spiroindolonas (EFANGE *et al.*, 2022).



Essas pesquisas sublinham a versatilidade das isoquinolinas e seus derivados, revelando um espectro amplo de atividades farmacológicas que vão além das tradicionalmente conhecidas. À medida que novos estudos desvendam mecanismos de ação inovadores e aplicações terapêuticas inéditas, as isoquinolinas se firmam como uma classe promissora de compostos bioativos com potencial para gerar avanços significativos na farmacologia e terapêutica.

As isoquinolinas, com sua estrutura heterocíclica diversificada e capacidade de modificação química, emergiram como candidatos promissores na luta contra a resistência antimicrobiana, um dos desafios mais prementes da medicina moderna. A resistência antimicrobiana não apenas complica o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas, mas também ameaça os avanços significativos alcançados em várias áreas da saúde. Neste contexto, os derivados de isoquinolina têm mostrado potencial para atuar contra patógenos resistentes, oferecendo novas esperanças e estratégias para combater essa ameaça global

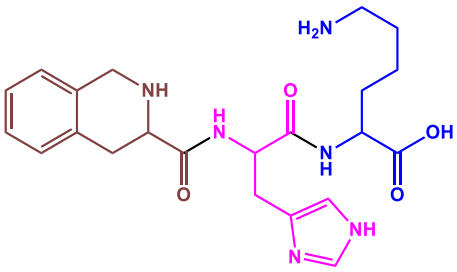
PAYNE *et al.*, 2022, em seu trabalho detalha a síntese e avaliação biológica de compostos antibacterianos derivados da tetra-hidroisoquinolina, visando o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos contra resistência microbiana. Os autores sintetizaram 18 novos compostos tetra-hidroisoquinolina-triazol cátions e testaram sua atividade antibacteriana, principalmente contra S. aureus, revelando que cinco moléculas exibiam atividade em baixas concentrações inibitórias mínimas (MICs).



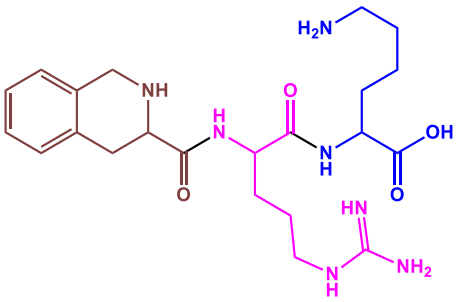
O estudo também abordou as relações estrutura-atividade (SAR) desses compostos, destacando como diferentes substituintes no núcleo de tetra-hidroisoquinolina influenciam a atividade antibacteriana. As investigações sobre o mecanismo de ação sugerem que o composto 4b (Figura acima) afeta a homeostase da parede celular ou da membrana, conforme evidenciado por alterações na morfologia celular de B. subtilis tratado.

A síntese e as modificações estruturais das isoquinolinas são etapas críticas no desenvolvimento de novos agentes com potencial farmacológico, especialmente no contexto da atividade antimicrobiana. A capacidade de alterar e otimizar as estruturas químicas desses compostos permite a investigação de suas relações estrutura-atividade (SAR) e a exploração de seus mecanismos de ação em níveis moleculares. Essas modificações estratégicas não apenas potencializam a atividade desejada, mas também podem reduzir a toxicidade e melhorar o perfil farmacocinético dos compostos (OZÇELIK *et al.*, 2013) (DEMBITSKY; GLORIOZOVA; POROIKOV, 2015).

Modificações mais evidentes envolvem a síntese de uma nova série de conjugados de tetraidroisoquinolina (THIQ) com derivados de dipeptídeos. A avaliação das atividades biológicas dos compostos sintetizados incluiu suas propriedades antimicrobianas, antibacterianas e antifúngicas, demonstrando atividades promissoras contra Escherichia coli e atividade antibacteriana potente contra as cepas MTCC 443 e MTCC 1688, além de exibir forte atividade antifúngica, superando os fármacos padrões existentes (TIVARI *et al.*, 2023) .



7b(Histidina-lisina)



7b(arginina-lisina)

Os conjugados catiônicos de THIQ dipeptídeo, particularmente os compostos 7c e 7e, mostraram atividades significativas contra todas as cepas microbianas testadas, devido à presença de aminoácidos catiônicos adicionais, Histidina (His) e Arginina (Arg), respectivamente. Essas descobertas sugerem que os conjugados de isoquinolina-di-peptídeo podem ser excelentes candidatos para o desenvolvimento de fármacos, com potenciais aplicações na luta contra infecções bacterianas e fúngicas . (TIVARI *et al.*, 2023).

2.4 Produção de hidrogênio e oxigênio através de reações de eletrolise

Quando se observa as opções comerciais para o fornecimento de hidrogênio, nos deparamos com uma série de inconveniências. Além do custo que pode chegar a R$ 13.000,00 por um pequeno equipamento, o armazenamento de H_2 representa um perigo inerente, considerando que se trata de um combustível altamente inflamável (DODDS; DEMOULLIN, 2013). Vários países possuem uma legislação rigorosa, exigindo que os cilindros sejam armazenados em locais afastados do edifício na forma de gás pressurizado, em instalações construídas especificamente para abrigar os cilindros, desta forma, os consumidores necessitam dispor de espaço suficiente e são forçados a construir infraestrutura adequada ademais da correspondente custosa manutenção. (LEE; LEE; SONG, 2020)

Algumas alternativas de armazenamento do hidrogênio têm sido desenvolvidas, como o uso de nanotubos de carbono e hidretos para tornar seu armazenamento mais seguro, mas ainda se encontram em fases experimentais (MBOYI *et al.*, 2021) (MOON *et al.*, 2021).

No caso específico da necessidade de hidrogênio para uso nos laboratórios de química, onde a demanda é ocasional e normalmente de pequeno volume, as alternativas para sua produção envolvem o uso de reações de ácidos com metais, que requerem montagens complexas, trabalhosas, fluxo irregular, de produção limitada, problemas de sobre pressão e/ou descompressão na linha, dificuldades em fornecer o gás sob pressão, além de requerer o

consumo de reagentes muitas vezes escassos. Uma destas montagens consiste em fazer gotejar uma solução de ácido clorídrico (HCl) sobre alumínio metálico, o hidrogênio que se desprende está contaminado com vapores de HCl que desprende da reação, para eliminar estes vapores é necessário tratar o gás com agentes básicos, o que requer a instalação de acessórios extras. (FERREIRA *et al.*, 2022)

Uma alternativa à produção química de hidrogênio é a produção por eletrólise da água, que hoje abrange cerca de 5% da produção total de hidrogênio (MAZLOOMI; GOMES, 2012). Neste sentido, várias opções comerciais estão disponíveis, por outro lado, muitos destes aparelhos demandam o uso concomitante de sistemas de refrigeração, além de compressores (BURTON *et al.*, 2021), o que faz com que o valor destes sistemas nem sempre estejam ao alcance do orçamento dos pequenos usuários.

Dentre as diferentes tecnologias de produção de hidrogênio citadas, a eletrólise da água vem ganhando destaque devido a sua simplicidade e trata-se de uma fonte de energia limpa e renovável quando de uma fonte de eletricidade ecológica e sustentável. (CHI; YU, 2018)

O hidrogênio, embora reconhecido como um portador de energia promissor para uma economia de baixo carbono, enfrenta desafios significativos que impedem seu uso generalizado. Um desses desafios é a produção eficiente de hidrogênio, que requer o uso de outras fontes de energia, tornando o processo complexo e potencialmente caro. Além disso, o armazenamento seguro e compacto do hidrogênio, especialmente para aplicações móveis, ainda é um obstáculo técnico. Materiais como hidretos metálicos e compostos orgânicos porosos são promissores, mas ainda apresentam limitações em termos de densidade prática de armazenamento, reversibilidade e custos (TURNER, 2004); (LAI *et al.*, 2015).

Outro aspecto crítico é o transporte e a distribuição do hidrogênio, que exigem sistemas de armazenamento eficientes e enfrentam desafios consideráveis em termos de segurança e custos operacionais. A segurança, em particular, é uma grande preocupação, pois o hidrogênio apresenta novos riscos e desafios que devem ser abordados para garantir a aceitação e implementação em larga escala de tecnologias baseadas em hidrogênio. Isso inclui a criação de práticas seguras e normas para produção, armazenamento, distribuição e uso (ZÜTTEL, 2007); (DAGDOUGUI; SACILE; C. BERSANI, 2018)

A eletrólise da água é uma forma eficiente de produzir hidrogênio e oxigênio de alta pureza. As fontes de energia renováveis, como solar ou eólica, podem fornecer a energia necessária para este processo, e o hidrogênio produzido pode ser utilizado diretamente como

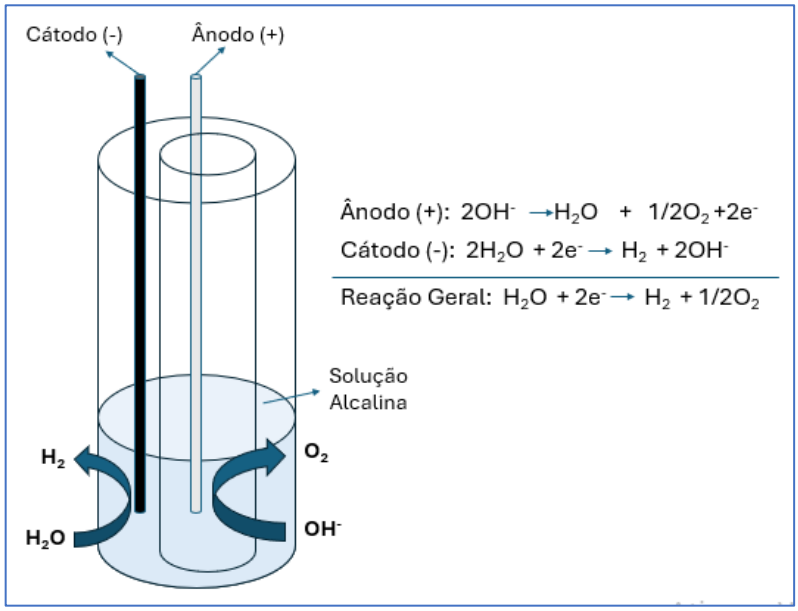
combustível ou como agente redutor em processos químicos. A eletrólise pode ocorrer em baixas temperaturas (abaixo de 100°C) ou em altas temperaturas (eletrólise de vapor de água a 500-1000°C), com diferentes agentes iônicos sendo transferidos durante o processo (OH^-, H^+, O^{2-}) (SAPOUNTZI *et al.*, 2017).

A produção de hidrogênio por eletrólise envolve várias tecnologias, incluindo eletrólise alcalina, eletrólise com membrana de troca de prótons e eletrólise de óxido sólido. Cada tecnologia tem suas vantagens e desvantagens, relacionadas à eficiência, durabilidade, segurança e materiais de construção.

O mecanismo da eletrólise alcalina na produção de hidrogênio envolve várias etapas e componentes chave. Em um ambiente alcalino, a água (H_2O) é decomposta em hidrogênio (H_2) e oxigênio (O_2) através de reações eletroquímicas, que são facilitadas por eletrocatalisadores.

Na eletrólise alcalina da água, a água é dividida em hidrogênio e oxigênio usando eletricidade. Isso acontece quando a corrente elétrica passa pela água contendo uma solução alcalina, como KOH ou NaOH, entre dois eletrodos. No ânodo, ocorre a liberação de oxigênio e no cátodo, forma-se gás hidrogênio. Eletrocatalisadores são usados para tornar esse processo mais eficiente, economizando energia. Durante a eletrólise, íons se movem na solução para manter o equilíbrio elétrico, enquanto as bolhas de hidrogênio e oxigênio são coletadas (SANTOS; SEQUEIRA; FIGUEIREDO, 2013)(Figura 12).

Figura 12 - Mecanismo da eletrolise da água alcalina.



Fonte: (MANABEA *et al.*, 2013) (KUMAR; HIMABINDU, 2019)

O desenvolvimento de dispositivos de eletrólise alcalina está na vanguarda da pesquisa de produção de hidrogênio, com vários estudos recentes destacando avanços significativos nesta área, como exemplo a produção de hidrogênio usando eletrólise alcalina da água, com ênfase em eletrocatalisadores à base de níquel ou ferro, destacando a busca por materiais mais eficientes e acessíveis para a eletrólise (ZHANG *et al.*, 2023) como também descrito no trabalho de SOLOVEY *et al.*, 2022 que descreve o desenvolvimento de um eletrolisador alcalino sem membrana de alta pressão. Este estudo sugere um design inovador que pode potencialmente superar algumas das limitações dos sistemas tradicionais de eletrólise, como a necessidade de membranas caras.

Adicionalmente, outros trabalhos focam no design de eletrocatalisadores para a reação de evolução do hidrogênio, essencial para a eletrólise alcalina para melhorar a sustentabilidade dos processos de eletrólise. O desenvolvimento de eletrodos OER alcalinos de alta eficiência para a geração eletrolítica de H_2 em sistemas híbridos ácido-alcalinos, abrindo novos caminhos para a otimização da eletrólise alcalina (WANG *et al.*, 2023) (XU *et al.*, 2023).

Os aparelhos de eletrólise da água se dividem em dois tipos gerais, conforme a presença ou não de uma membrana que separa os eletrodos, ela atua dividindo a solução eletrolítica em dois compartimentos, estas membranas quando usadas, devem ser permeáveis aos íons do eletrólito, mas impermeáveis aos gases H_2/O_2 produzidos para que não haja contaminação destes (SWIEGERS *et al.*, 2022). Entre as desvantagens do uso de membranas está a

resistividade elétrica, normalmente estas membranas possuem resistência à condução elétrica superior a do eletrólito, aumentando o consumo de energia, o que acaba por reduzir a eficiência do equipamento, além de contribuir para o aquecimento do aparelho. Outra desvantagem está na curta vida útil destas membranas, o que força sua reposição frequente, uma operação que muitas vezes exige mão de obra especializada. Algumas membranas são mais duráveis e eficientes, porém mais custosas e com poucos fornecedores disponíveis (HENKENSMEIER *et al.*, 2021).

2.4.1 Aplicação do hidrogênio gasoso

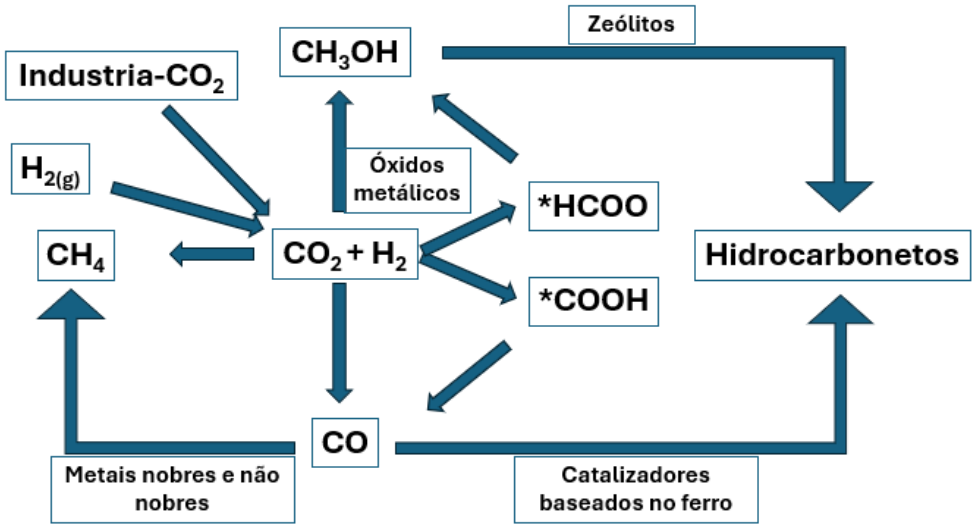
O consumo de oxigênio é comum em uma infinidade de aplicações, desde o uso hospitalar para humanos (NAKANE, 2020), passando pelas demandas das clínicas veterinárias (LEVITAN *et al.*, 2021), assim como o uso em pesquisas com animais (GOLE; BROWNING; ELTS, 1990), nas indústrias alimentícia (MARTÍN-RILO *et al.*, 2015) e de combustíveis (VERGNHANINI FILHO, 2001), também nos laboratórios de química (FENNER; ZIMMER; ZIMMER, 2020), entre outros. Da mesma forma o gás hidrogênio, além de ter despertado um forte interesse dos pesquisadores no seu uso como combustível não poluente, de baixo peso e elevado conteúdo energético (ATILHAN *et al.*, 2021), é muito usado em reações de hidrogenação e redução, nos detectores de chama dos aparelhos de cromatografia gasosa (SÁNCHEZ *et al.*, 2020), assim como em pesquisas com catalisadores nos laboratórios de química geral, orgânica e sintética (HAN *et al.*, 2018)

O hidrogênio é um dos elementos químicos mais abundantes da terra é amplamente reconhecido por suas diversas aplicações em vários campos. Notavelmente, seu uso em terapias médicas, particularmente como antioxidante e no tratamento de doenças, se destaca. Além disso, o hidrogênio é empregado como combustível em motores de combustão interna, destacando sua versatilidade e potencial em aplicações energéticas. Essas informações demonstram o papel multifacetado do hidrogênio tanto no setor de saúde quanto no de energia. (QIAN; SHEN; SUN, 2015)

Na indústria química o uso de hidrogênio gasoso está voltado para produzir substâncias químicas simples derivadas do CO_2 como metanol, ácido fórmico e metano, essa aplicação do hidrogênio na produção de composto simples pode ser utilizada para reduzir a quantidade de CO_2 da atmosfera produzido pela combustão. O método mais comumente usado para transformar CO_2 é por meio da hidrogenação catalítica, onde o CO_2 reage com o hidrogênio

para produzir vários produtos químicos. Catalisadores heterogêneos de metais de transição, como Cu, Fe e Pd, são frequentemente usados em reações de hidrogenação de CO_2.

Figura 13 - Uso do hidrogênio gasoso para tratamento de CO_2.



Adsorção de reagentes na superfície do catalisador, que pode envolver a interação do substrato com sítios ativos no catalisador. Ativação da molécula de hidrogênio, normalmente por meio da dissociação em hidrogênio atômico na superfície do catalisador. Difusão dos reagentes e intermediários na superfície do catalisador, permitindo que interações e reações ocorram. Reação entre os reagentes adsorvidos e os átomos de hidrogênio, levando à formação de novas ligações e à conversão de substratos insaturados em produtos saturados. Dessorção do produto da superfície do catalisador, permitindo que ele seja coletado e separado do catalisador. (PODROJKOVÁ *et al.*, 2020)

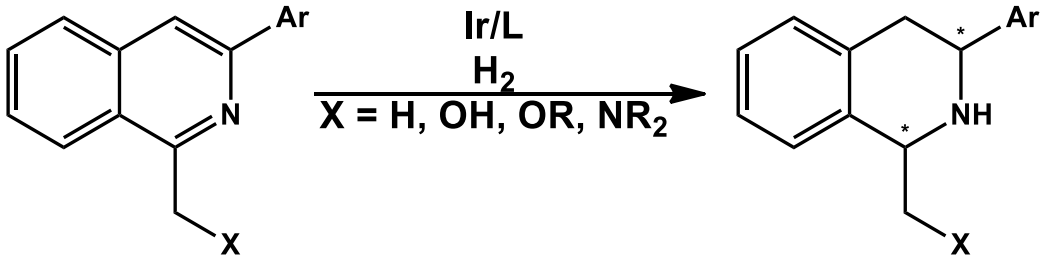
Na química orgânica, o hidrogênio gasoso é crucial, particularmente nas reações de redução. Sua capacidade de transformar eficazmente compostos orgânicos complexos, atuando como agente redutor, (CABRERO-ANTONINO *et al.*, 2020). Além disso, mesmo em quantidades mínimas, o hidrogênio prova ser eficiente na redução de compostos orgânicos, o que é fundamental para tornar os processos de síntese mais econômicos e sustentáveis ambientalmente (DECRISTOFORO, 2012).

Juntos, esses estudos enfatizam a versatilidade e a necessidade do hidrogênio em uma variedade de aplicações de redução na química orgânica. Eles abrem caminho para processos mais eficientes, econômicos e ecologicamente corretos. A habilidade do hidrogênio para operar

em contextos variados, desde pequenas quantidades até como um componente em sistemas catalíticos complexos, reforça sua importância indiscutível na inovação e no desenvolvimento de novas metodologias na química orgânica contemporânea (BRENNA, 2013).

2.4.2 Produção de hidrogênio na síntese de derivados isoquinolínicos e seus precursores

A hidrogenação enantiosseletiva e diastereosseletiva de isoquinolinas 1,3-disubstituídas, utilizando um catalisador de irídio e um grupo direcionador hidroximetil, resulta na formação de tetraidroisoquinolinas (THIQs) quirais, que são importantes intermediários em síntese orgânica e têm relevância farmacológica devido à sua presença em muitos compostos bioativos (KIM *et al.*, 2020).



A utilidade sintética dos produtos hidrogenados, demonstrando como as THIQs quirais podem ser transformadas em uma variedade de esqueletos mais complexos, relevantes para a síntese de produtos naturais e análogos não naturais com potencial atividade biológica.

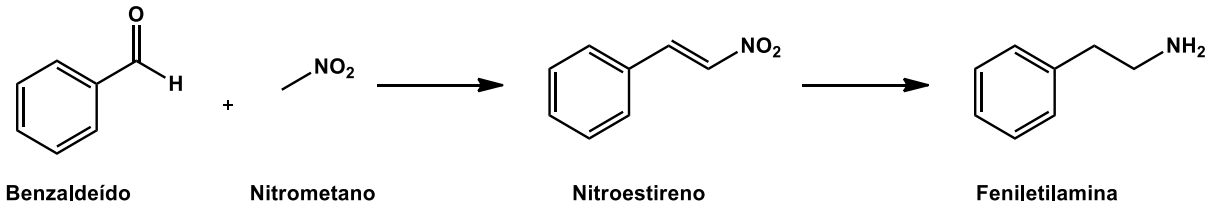
A utilização de hidrogênio gasoso, produzido por aparelhos de eletrólise, representa uma adição valiosa às técnicas de hidrogenação de isoquinolinas, enfatizando uma abordagem mais verde e sustentável na química. A eletrólise, um processo que divide a água em oxigênio e hidrogênio usando eletricidade, oferece uma fonte limpa e eficiente de hidrogênio, mitigando a dependência de fontes fósseis e reduzindo a pegada de carbono associada à produção química. (ATILHAN *et al.*, 2021)

A integração do hidrogênio gerado por eletrólise nos processos de hidrogenação das isoquinolinas não apenas ressalta a eficiência dessas reações, mas também destaca o compromisso com práticas de laboratório e industriais que respeitam o meio ambiente. A disponibilidade de hidrogênio *on-demand*, produzido por meio da eletrólise, permite um controle mais refinado das condições reacionais, otimizando a eficácia das reações e minimizando a produção de resíduos (KUMAR; HIMABINDU, 2019).

Incorporar hidrogênio gerado por eletrólise potencializa ainda mais a sustentabilidade desses métodos. Essa abordagem não só alinha a química de isoquinolinas com os princípios da química verde, mas também oferece uma perspectiva de redução de custos e eficiência energética para processos em larga escala (KIM *et al.*, 2020) (YADAV; KANT; KURAM, 2023).

A produção de aminas primárias, fenil etil aminas, a partir de nitroestirenos (Figura 14) com o objetivo de serem utilizadas na síntese de amidas e isoquinolinas correspondentes para diminuir os custos com obtenção de aminas a partir de reagente mais simples (benzaldeídos), reagindo este com o nitrometano para obter os nitroestirenos (KOHNO; SASAO; MURAHASHI, 1990) (KANDAGATLA *et al.*, 2012).

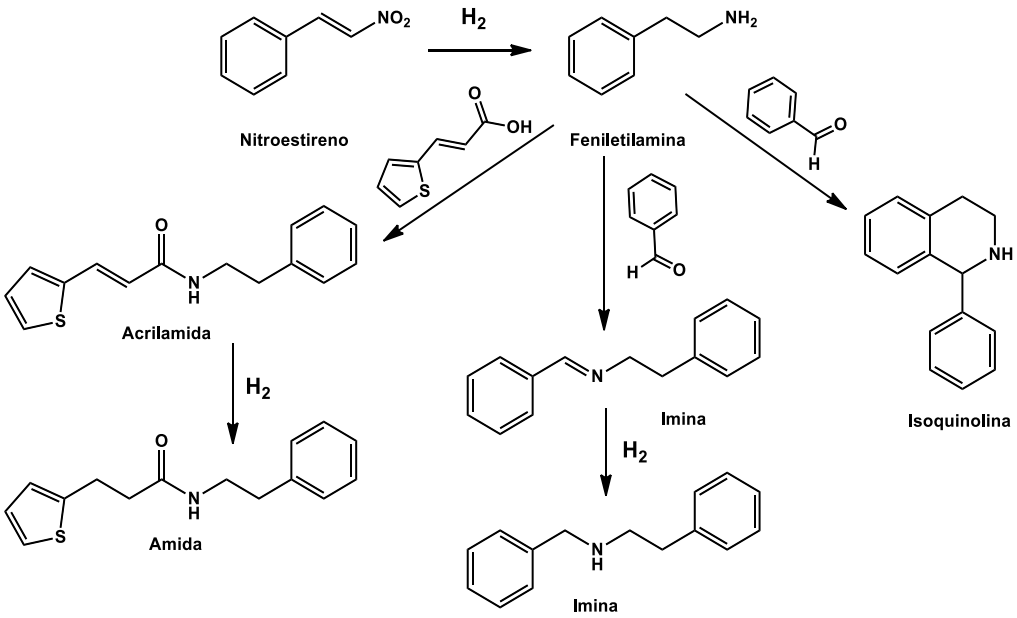
Figura 14 - Esquema da reação de hidrogenação de nitroestirenos.



Fonte: (KOHNO; SASAO; MURAHASHI, 1990) (KANDAGATLA *et al.*, 2012)

O uso de hidrogênio gasoso em reações é comum em procedimentos de redução de duplas ligações em ligação simples usando um catalizador metálico como, platina (Pt), níquel (Ni) e Paládio (Pd), a obtenção de feniletilaminas das mais diversas substituições no anel aromático se torna um grande arsenal para a síntese de amidas como de outros derivados dessas aminas como isoquinolinas, iminas. A redução tanto pode acontecer no nitroestireno quanto nos produtos de interesse como a conversão de acrilamidas em amidas saturadas e iminas convertidas em aminas secundarias como mostrado na Figura 15.

Figura 15 - Aplicações possíveis para o hidrogênio produzido pelo aparelho compacto.

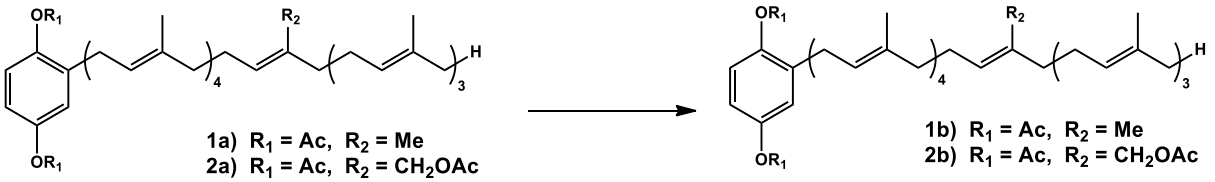


Fonte: autor, 2023

A eletrolise, um processo eletroquímico que envolve a decomposição de água em oxigênio e hidrogênio, tem se mostrado uma técnica promissora na produção de hidrogênio limpo e sustentável. Este hidrogênio gerado é então empregado na hidrogenação de acrilamidas, uma aplicação importante que permite a conversão de ligações duplas em ligações simples. O processo de hidrogenação é crucial para modificar as propriedades químicas e físicas das acrilamidas, transformando-as em amidas saturadas.

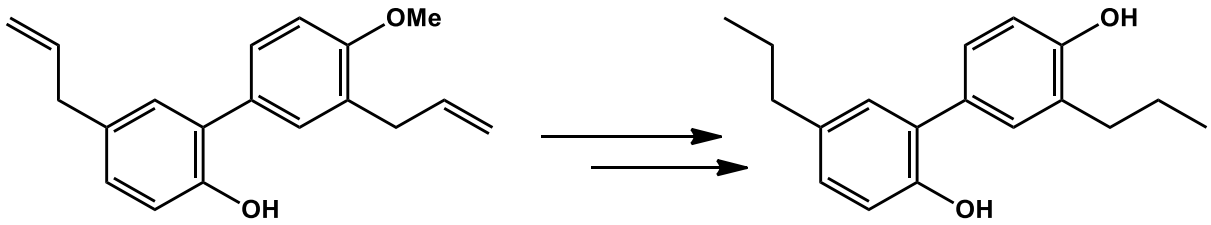
Essa transformação não apenas altera a reatividade das moléculas, mas também pode resultar em produtos com propriedades farmacológicas melhoradas ou desejadas. A utilização de catalisadores metálicos, como platina (Pt), níquel (Ni) e paládio (Pd), facilita a reação, garantindo maior eficiência e seletividade. A redução das acrilamidas para amidas saturadas abre novos caminhos para a síntese de compostos bioativos, expandindo o leque de aplicações potenciais desses compostos em diversas áreas, como a farmacêutica e a química de materiais.

Investigar a relação entre a estrutura e a atividade biológica é de suma importância para entender a influência de grupos ou funções orgânicas e mecanismos de ação como citado no trabalho de O artigo MIHOPOULOS *et al.*, 1999 que investigou a relação entre a estrutura e a atividade biológica de derivados naturais e sintetizados de hidroquinonas extraídos da esponja *Ircinia spinosula*. Foi realizada uma série de modificações químicas nos compostos, incluindo oxidação, hidrogenação, acetilação e metilação, para explorar como essas alterações afetam suas atividades citotóxicas e antibacterianas.



A pesquisa demonstrou que a oxidação do núcleo hidroquinona para quinona e a hidrogenação das ligações duplas nas cadeias laterais dos compostos influenciaram significativamente a atividade antibacteriana. Em particular, a hidrogenação aumentou a atividade antibacteriana dos derivados, indicando que modificações na saturação das cadeias podem ser um fator crucial no aumento da potência farmacológica desses compostos.

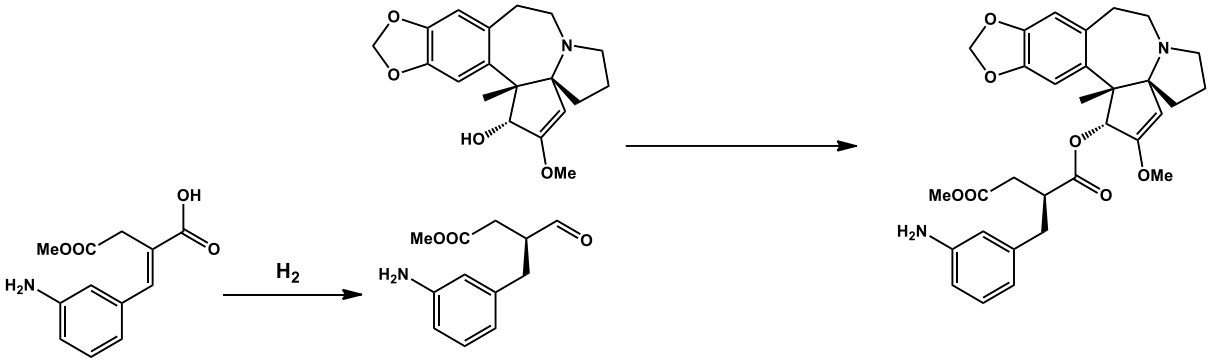
A avaliação in vitro da potência inibitória de dez derivados de biphenil-neolignana em relação às atividades das enzimas cicloxigenases-1 e -2 (COX-1/2) e à formação mediada pela 5-lipoxigenase de LTB4. As modificações estruturais investigadas nos derivados de metilhonokiol incluíram metilação, acetilação, hidrogenação, epoxidação e isomerização (SCHÜHLY *et al.*, 2009).



Dentre essas modificações, a hidrogenação se mostrou relevante para a atividade biológica dos compostos. Os resultados indicaram que a hidrogenação dos duplos ligações nas cadeias laterais dos compostos influenciava significativamente sua atividade inibitória contra as enzimas COX-1/2, não sendo diretamente mencionada a influência sobre a atividade 5-LOX. Esta modificação estrutural sugere um papel da saturação das ligações nas propriedades farmacológicas dos derivados, contribuindo para um melhor entendimento de como as

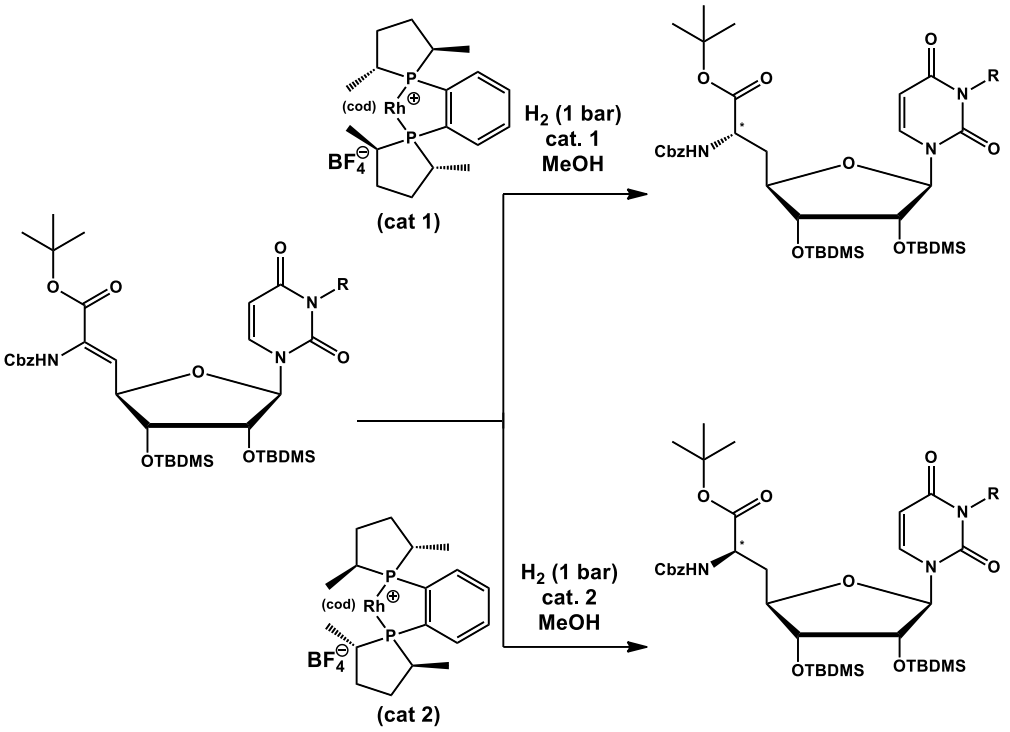
características estruturais afetam a potência e a seletividade dessas moléculas em processos inflamatórios.

Novos ésteres de cefalotaxina com potenciais atividades antineoplásicas contra a leucemia, destaca-se a hidrogenação assimétrica de ésteres mono de ácido itacônico β-substituído com o uso de catalisador de rutênio, facilitando a obtenção de derivados de cefalotaxina com estereosseletividade elevada. No que tange à hidrogenação e sua influência na atividade biológica, demonstra-se que o processo de hidrogenação é fundamental para a obtenção da estereosseletividade desejada nos ésteres de cefalotaxina, a qual apresenta correlação direta com a atividade antineoplásica dos compostos a eficácia do processo de hidrogenação impacta diretamente na pureza enantiomérica dos ésteres, sendo crucial para a maximização de sua atividade antineoplásica (YANG *et al.*, 2022).



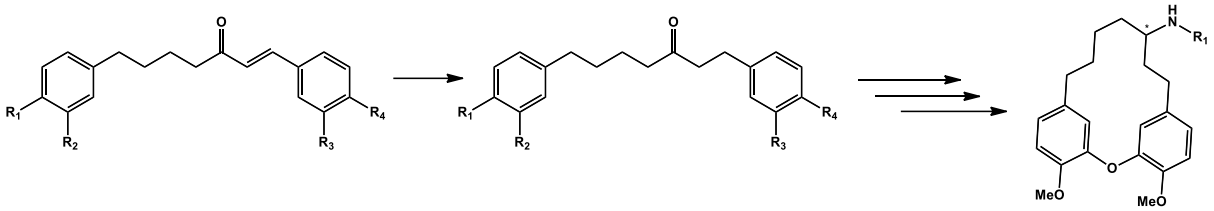
No trabalho de ZI *et al.*, 2022, analisa a síntese de novos derivados de canabidiol (CBD) utilizando a reação de hidrogenação, focando na sua atividade anti-inflamatória. Um dos compostos, demonstrou baixa citotoxicidade e alta atividade anti-inflamatória. Especificamente, este composto inibiu a síntese e liberação da citocina pró-inflamatória TNF-α, um mecanismo confirmado por análises de docking molecular. A hidrogenação foi parte crucial no processo de síntese dos derivados de CBD, impactando diretamente suas propriedades biológicas que as modificações estruturais, incluindo a hidrogenação, são fundamentais para aprimorar a atividade anti-inflamatória dos derivados de CBD.

A hidrogenação assimétrica não serve apenas para alterar a atividade biológica dos compostos, mas é fundamental para a criação de centros quirais. Esses centros são vitais para as propriedades biológicas, pois a quiralidade específica em uma molécula pode ser decisiva para sua interação efetiva com alvos biológicos, influenciando diretamente sua funcionalidade e atividade biológica (YANG *et al.*, 2022). A hidrogenação diastereosseletiva como um método chave para introduzir seletivamente a estereoquímica nos análogos de nucleosídeo, fundamentais para os estudos de relação estrutura-atividade (SAR). A precisão na configuração espacial adquirida através da hidrogenação é essencial, pois determina como essas moléculas interagem com os sítios biológicos, impactando diretamente na eficácia e especificidade do composto (SPORK *et al.*, 2011).



Portanto, a hidrogenação em tais sínteses não é meramente um passo para modificar a atividade biológica, mas um procedimento estratégico para construir a arquitetura quiral do composto, essencial para seu desempenho farmacológico. Essa abordagem direcionada permite a obtenção de derivados de uridina com a estereoquímica precisa necessária para potencializar sua atividade biológica, abrindo caminho para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos baseados em princípios de estereoquímica e interação molecular.

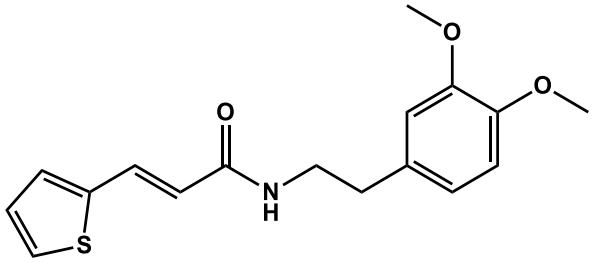
Onde pode-se evidenciar essa estratégia para mudar a estereoquímica de compostos organicos é no trabalho de SHEN *et al.*, 2013 detalha a síntese e avaliação de análogos macrocíclicos da engelhardiona, um diarilheptanoides macrocíclicos potente antituberculose isolada de raízes de *Engelhardia roxburghiana* (LIN *et al.*, 2005), enfocando a relevância da hidrogenação não apenas para alterar a atividade biológica, mas também para introduzir centros quirais essenciais para essa atividade. A hidrogenação seletiva é empregada para criar estruturas derivativas com a configuração quiral precisa, essencial para a interação efetiva com alvos biológicos e, portanto, para a atividade antimicrobiana e antituberculosa dos compostos.



Neste contexto, a hidrogenação se torna uma ferramenta chave para aprimorar a eficácia dos análogos da engelhardiona, facilitando a criação de centros quirais que são fundamentais para a atividade biológica. A modificação estrutural, através da hidrogenação, contribui significativamente para a funcionalidade desses compostos, permitindo uma interação mais eficiente e específica com os alvos biológicos relacionados a processos patogênicos.

A justificativa para a hidrogenação da (E)-N-(4-metoxifenotil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida (MFTA) (Figura 16) pode ser baseada em suas propriedades farmacológicas e na melhoria de sua atividade vasorelaxante. A MFTA já demonstrou potencial como agente vasorelaxante, agindo provavelmente por bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem (CaV1). A hidrogenação da dupla ligação presente na acrilamida poderia alterar sua conformação e interações moleculares, potencialmente aumentando a afinidade ou a seletividade da MFTA para os CaV1 ou outros alvos moleculares relevantes (SILVA, 2022) .

Figura 16 - Estrutura da (*E*)-N-(4-metoxifenotil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida (MFTA).



(E)-N-(4-metoxifenotil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida (MFTA)

Além disso, a hidrogenação pode levar a uma melhoria na estabilidade metabólica da molécula. As duplas ligações em estruturas acrílicas são frequentemente sítios de reações metabólicas, como oxidações, que podem reduzir a meia-vida da droga ou produzir metabólitos inativos ou tóxicos. A conversão da acrilamida em uma estrutura saturada pode reduzir essa vulnerabilidade metabólica, resultando em um perfil farmacocinético mais favorável. (BOLLEDDULA; CHOWDHURY, 2015)

Outro aspecto a considerar é a possibilidade de reduzir a reatividade alergênica ou a toxicidade da MFTA. Acrilamidas podem ser reativas e potencialmente tóxicas, especialmente em longo prazo, e sua redução pode diminuir esses riscos. Em resumo, a hidrogenação da MFTA poderia levar a uma molécula com melhor perfil farmacológico, incluindo maior eficácia, estabilidade metabólica aprimorada e potencial redução de toxicidade, tornando-a uma candidata mais promissora para aplicações farmacêuticas (ZILLI *et al.*, 2021).

Ao concluir o tópico sobre a produção de hidrogênio na síntese de derivados isoquinolínicos e seus precursores, é essencial destacar que a hidrogenação, além de sua influência direta na atividade biológica dos compostos, desempenha um papel crucial na geração de centros quirais. Estes centros são fundamentais para a interação molecular específica e eficaz, essencial para a atividade biológica dos derivados isoquinolínicos. O uso de hidrogênio, especialmente aquele produzido por métodos sustentáveis como a eletrólise, não apenas reforça o compromisso com práticas ecológicas, mas também contribui para a precisão e eficiência na síntese de compostos com propriedades farmacológicas otimizadas. Assim, a integração da produção de hidrogênio ecológico e a aplicação de técnicas de hidrogenação enantiosseletiva e diastereosseletiva realçam a importância da química verde na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, alinhando a inovação científica com a sustentabilidade ambiental e a eficácia terapêutica.

2.4.3 Importância da Hidrogenação para Propriedades ADME

A etapa mais crítica e desafiadora no processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos, responsável por cerca de 60% das falhas de medicamentos nas fases clínicas, é a realização de estudos de DMPK (metabolismo de drogas e farmacocinética), frequentemente abordados sob o termo ADMET. Em farmacocinética/farmacologia, ADMET refere-se à "absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade", descrevendo o destino de um composto farmacêutico no corpo (MISHRA; DAHIMA, 2019).

A descoberta de novos fármacos é uma jornada complexa e detalhada, na qual os estudos teóricos desempenham um papel vital para predizer o sucesso terapêutico de moléculas candidatas, considerando não apenas a eficácia e a segurança, mas também as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, essenciais para a viabilidade clínica de um medicamento. Os parâmetros ADME são cruciais para determinar a adequação de uma molécula para uso como fármaco, abrangendo sua absorção, que é determinante para a eficácia de medicamentos administrados por via oral, sua distribuição pelo organismo, o metabolismo que altera a molécula original para formas mais solúveis facilitando sua eliminação, e a excreção que finaliza o processo de eliminação do composto do corpo (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017) (MISHRA; DAHIMA, 2019).

A importância da absorção de um fármaco e sua distribuição são estudadas para entender como o medicamento se move do local de administração até o local de ação terapêutica, influenciando diretamente a concentração do medicamento disponível para exercer seu efeito. A distribuição do fármaco envolve sua transferência para diferentes fluidos e tecidos corporais e é impactada por sua ligação a proteínas e outros fatores físico-químicos. O metabolismo é um processo vital que transforma o fármaco em metabólitos mais hidrossolúveis ou ativa pró-fármacos. Esta etapa, predominantemente ocorrendo no fígado, é essencial para a excreção eficiente do fármaco ou de seus metabólitos, predominantemente via renal (DI, 2015).

Os estudos *in sílico* aparecem como ferramentas essenciais nesse contexto, fornecendo predições rápidas e econômicas sobre como uma molécula candidata se comportará em relação a esses parâmetros ADME. Eles ajudam a identificar cedo na cadeia de desenvolvimento fármacos com perfis farmacocinéticos potencialmente problemáticos, baseando-se em critérios como lipofilicidade, solubilidade, tamanho e flexibilidade molecular, que são indicativos de como um fármaco será absorvido, distribuído, metabolizado e excretado no corpo (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017) (LEELANANDA; LINDERT, 2016).

O Swiss ADME, uma ferramenta web de livre acesso, é utilizada para prever as propriedades físico-químicas, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e propriedades farmacocinéticas das moléculas, fatores-chave para mais ensaios clínicos. Essa ferramenta considera seis propriedades físico-químicas essenciais, como lipofilicidade, flexibilidade, saturação, polaridade, solubilidade e tamanho (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

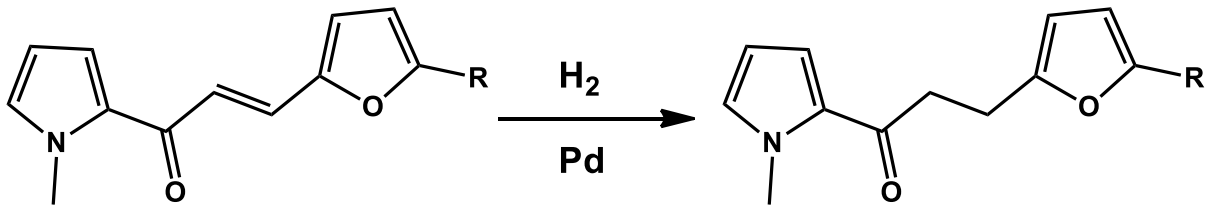
As propriedades físico-químicas dos compostos projetados. Eles incluem aspectos abordados pelas "regras dos cinco" (peso molecular, coeficiente de partição octanol/água,

número de doadores e aceitadores de ligação de hidrogênio) e outros parâmetros como área de superfície polar molecular (TPSA), número de ligações rotativas, número de átomos pesados aromáticos, e alertas para subestruturas indesejáveis (como alertas PAINS e Brenk) (BRENK *et al.*, 2008).

A lipofilicidade, medida pelo coeficiente de partição, impacta diretamente a absorção e distribuição do fármaco, enquanto a solubilidade afeta a absorção e a facilidade de formulação. O tamanho e a flexibilidade da molécula influenciam sua capacidade de atravessar barreiras biológicas e interagir com o sítio de ação. Estudos *in sílico* podem antecipar esses aspectos, guiando o desenvolvimento de moléculas com propriedades farmacocinéticas otimizadas e maior probabilidade de sucesso clínico (LIPINSKI *et al.*, 1997).

Assim, a integração dessas avaliações *in sílico* na pesquisa farmacêutica é uma estratégia eficaz para refinar a seleção de novos candidatos a medicamentos, potencialmente reduzindo o tempo e os recursos necessários para trazer um novo fármaco ao mercado.

Isso pode ser observado no desenvolvimento de inibidores da monoamina oxidase (MAO) através da síntese de novos derivados do pirrol. Esses compostos foram obtidos pela redução seletiva das ligações duplas (C=C) de certos precursores usando hidrogenação catalisada por paládio em etanol. No que se refere à hidrogenação e sua influência na atividade biológica, o artigo mostra que as modificações estruturais via hidrogenação impactam diretamente a atividade inibitória desses compostos sobre as enzimas MAO-A e MAO-B (ALTINTOP *et al.*, 2018).



Adicionalmente, a análise *in silico* oferece uma perspectiva valiosa sobre o perfil ADME desses compostos, fornecendo indícios sobre sua bioacessibilidade e viabilidade como candidatos a fármacos. A conformidade com a regra de cinco de Lipinski, observada nesse contexto, sugere que o composto mencionado possui atributos favoráveis para o desenvolvimento como um agente terapêutico via oral. (LIPINSKI *et al.*, 1997)

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Desenvolver novos derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos avaliando suas potenciais atividades antimicrobianas e elucidar o processo de desenvolvimento e a eficácia de um aparelho de eletrólise de baixo custo para a síntese desses compostos.

3.2 Específicos

- Sintetizar uma série de derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos e caracterizá-los estruturalmente através de métodos espectroscópicos avançados
- Avaliar a atividade antimicrobiana dos derivados sintetizados contra cepas bacterianas e fúngicas selecionadas, empregando metodologias padrão em microbiologia.
- Investigar a aplicabilidade do hidrogênio produzido pelo aparelho de eletrólise desenvolvido no processo de hidrogenação de intermediários sintéticos, correlacionando a eficácia da hidrogenação com as propriedades farmacológicas dos compostos finais.
- Desenvolver e otimizar um aparelho de eletrólise de baixo custo, avaliando sua eficiência na produção de hidrogênio para ser utilizado na síntese dos derivados tetrahidroisoquinolínicos.

4 METODOLOGIA

Local de Trabalho

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório de Síntese Orgânica (LabSíntese), localizado no Centro de Biotecnologia (CBiotec), da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em João Pessoa-PB, sob a coordenação do professor doutor Luis Cezar Rodrigues.

Procedimentos Gerais de Síntese e Purificação

Durante a pesquisa foram utilizados solventes orgânicos de marcas variadas como Sigma-Aldrich, Vetec, Qhemis, CRQ, Synth, puros ou em misturas. Reagentes e catalizadores de marcas variadas como Sigma-Aldrich, Vetec, Fluka, Synth, Neon, Qhemis, CRQ, Êxodo, Acros, também foram utilizados

Procedimentos Cromatográficos

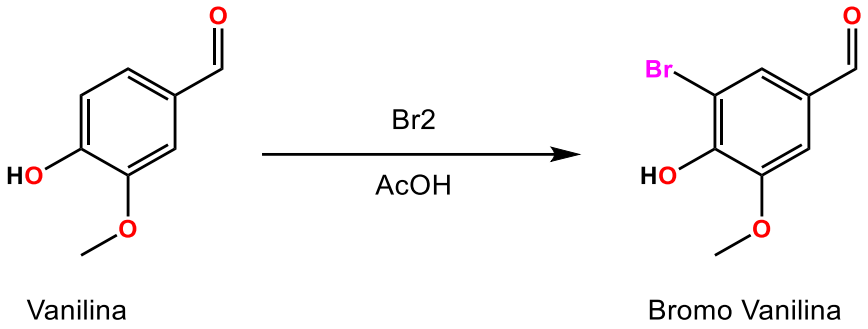
As etapas de síntese foram monitoradas com placas de cromatografia em camada delgada da Fluka sílica gel 60, sobre folhas de alumínio, com espessura de 0,20 mm. As placas foram submetidas a radiação ultravioleta na faixa de 254 ou 365 nm para visualização de grupos cromóforos. Ainda foram utilizados reveladores químicos como DNP, NP, p-anisaldeído, permanganato de potássio, cerium molybdate, reagente de ehrlich e iodo.

Dentre os métodos de purificação, foram usados Placas Cromatográficas em Camada Delgada (CCDP), confeccionadas no próprio laboratório com sílica gel 60 G da Merk e água destilada em placas de vidro. A umidade das placas cromatográficas foi retirada em estufa de ar circulante a uma temperatura fixa de 40 °C por aproximadamente 2 horas.

Procedimentos Espectroscópicos

Os espectros de RMN, uni e bidimensionais, foram registrados em espectrômetro da Varian system operando a 500 MHz (RMN 1H) e 125 MHz (RMN 13C) do Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB. As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl3) e metanol Deuterado, cujos pico característico do solvente em RMN 1H (7,24 ppm) e 13C (77,00 ppm), 1H (3,33 ppm) e 13C (49,00 ppm), respectivamente, servindo como padrão interno durante a obtenção dos espectros. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As multiplicidades dos deslocamentos químicos de RMN de 1H foram indicadas segundo as convenções: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (dupleto), dd (duplo dupleto), ddd (duplo duplo dupleto), dt (duplo tripleto), t (tripleto), q (quarteto) e m (multipleto).

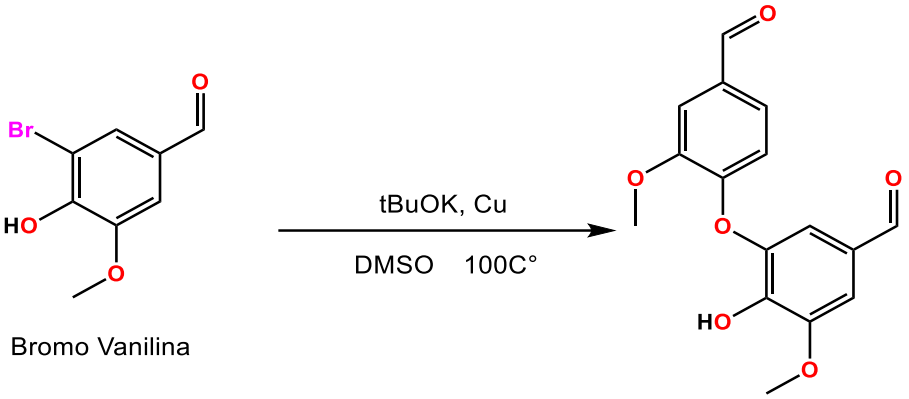
4.1 Bromação da Vanilina



Vanilina Bromo Vanilina

A bromação da vanilina consistiu em solubilizar 2g (13,14 mmol) de vanilina em 50 mL de uma solução de bromo em ácido acético (0,32 molar) e deixar em agitação magnética durante a noite, a coloração alaranjada intensa foi clareando lentamente à medida que o produto, na forma de um pó, vai turvando o meio reacional. A reação é monitorada por CCDA e após o consumo da vanilina, a agitação magnética é suspensa, o pó decantado é separado por filtração, lavado em água e posteriormente seco em dessecador. Foi possível obter 1,38g ou 45% de rendimento na forma de um pó branco fino com ponto de fusão entre 140-143C°.

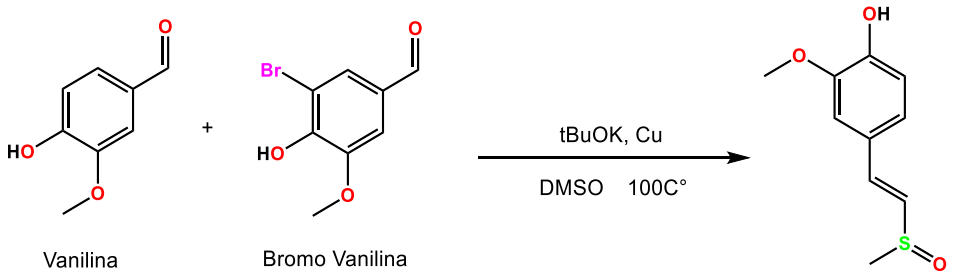
4.2 Formação do éter difenílico através da reação de Ullmann



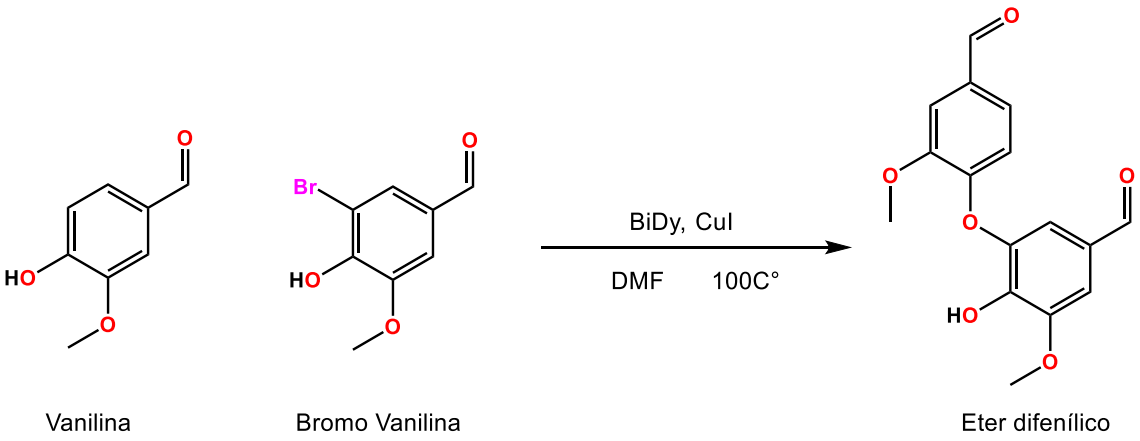
Bromo Vanilina

Fui adicionado em um balão de 100mL , 1g (4,32 mmol) de bromovanilina, 658 mg (4,32 mmol) de vanilina e 2g (17,28 mmol) de ter butóxido de potássio dissolvidos em DMSO (15mL) e foi colocado em agitação magnética adquirindo uma coloração amarelo palha em seguida foi colocado em aquecimento, adquirindo uma coloração alaranjada escura posteriormente foi adicionado cobre 1,38 gramas adquirindo uma coloração âmbar, a reação foi acompanhada com cromatografia em camada delgada analítica (CCDA). Após análise das placas de CCDA foi verificado o não andamento da reação e seguido para a elaboração, foi utilizado salmoura como fase aquosa e acidificado com HCl 37% (pH 6) ficando mais claro e

turvo em seguida extraído com acetato de etila. Após isolamento e purificação, o espectro de RMN (Figura 47) demonstrou que o produto obtido não corresponde ao esperado (



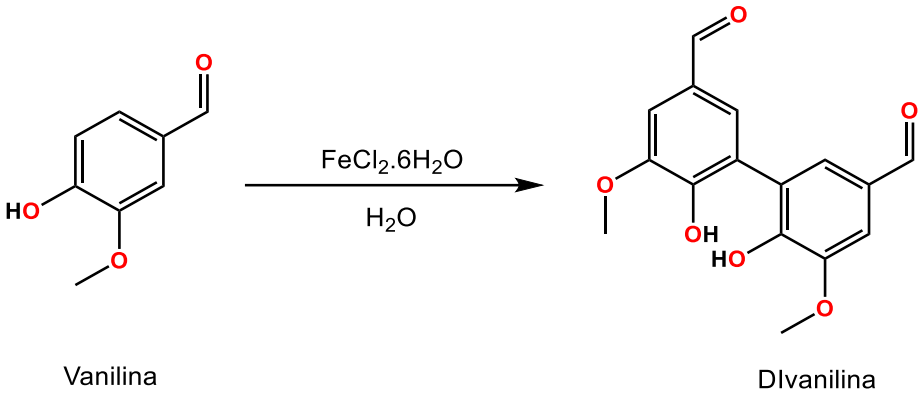
4.3 Reação de Ullmann



Um frasco foi carregado com CuI (19,1 mg, 0,1 mmol, 10 mol%), BiDy, 2,2'-bipiridina, (47,2 mg, 0,2 mmol, 20 mol%), Cs_2CO_3 (812,5 mg, 2,5 mmol), bromo vanilina (100mg, 0,65 mmol), vanilina (126 mg, 0,54 mmol), e DMF (15 mL). Em seguida, a mistura foi agitada a 100°C até o consumo completo do material de partida constatado por CCDA.

Após a conclusão da reação, a mistura foi diluída com acetato de etila, passado através de um filtro de vidro poroso para remover os sais inorgânicos e o solvente foi removido com o auxílio de um evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica usando éter de petróleo / acetato de etila mas não foi possível obter o produto desejado.

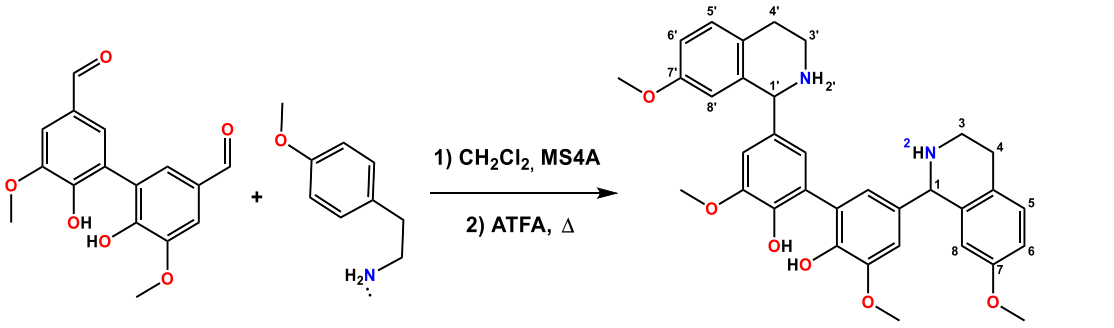
4.4 Formação da divanilina por acoplamento oxidativo catalisado por cloreto de ferro.



Vanilina DIvanilina

Em um Erlenmeyer foi adicionado 2 g (13,14 mmol) em água destilada e aqueceu até a solubilização da vanilina em seguida foi adicionado 3,5g (13,14 mmol) de $FeCl_3.6H_2O$ tornando a solução azul escuro em seguida desligou o aquecimento e deixou apenas a agitação, após 5 horas foi evidenciado a formação de um solido cinza que foi filtrado a vácuo e lavada com 100 mL de metanol e 100 mL de água destilada resultando em um solido cinza no com 25% de rendimento.

4.5 Síntese do derivado Bisfeniltetrahidroisoquinolínico (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol)



Divanilina **4-metoxifeniletilamina** **3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxy-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol**

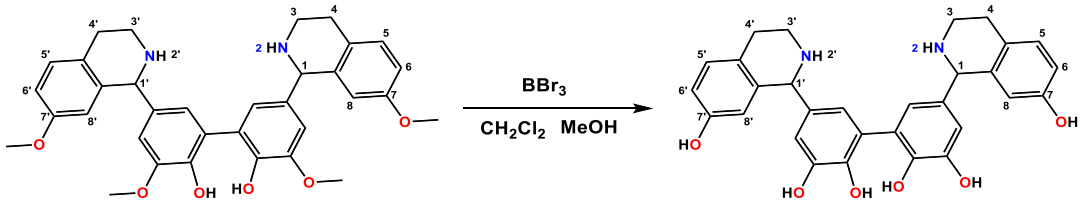
Em um balão foi adicionado 123 mg (0,4069 mmol) de divanilina e 184 mg (1,2207 mmol) de 4-metoxifeniletilamina dissolvidos em diclorometano e em seguida foi adicionado 1g de peneira molecular (molécula sieves 4A) previamente ativada e deixado em agitação por 2 dias, após esse tempo foi filtrado em celite e o filtrado ou evaporado e adicionado anidrido tri flúor acético (ATFA) e posto em refluxo até não ter mais mudança nas placas de cromatografia camada delgada. Após isso o ATFA foi evaporado e em seguida passou por um processo de purificação em coluna cromatográfica de sílica gel com um sistema de fase móvel formado por hexano e acetato de etila (AcOH) com aumento de polaridade, sendo assim obtendo um produto como solido vermelho com 30% de rendimento.

Dados espectroscópicos:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz), 6.92 (d, *J* = 2.1 Hz), 6.84 – 6.79 (m), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz), 6.57 – 6.54 (m), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz), 6.39 (d, *J* = 2.1 Hz), 3.86 (s), 3.84 (s), 3.69 (s), 3.68 (s), 3.46 (dddd, *J* = 32.4, 14.2, 12.3, 4.1 Hz), 3.01 (ddt, *J* = 18.1, 12.2, 5.9 Hz,)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158.21, 158.14, 147.53, 147.34, 142.89, 142.79, 134.43, 132.89, 132.46, 129.91, 129.78, 125.69, 125.56, 124.39, 124.20, 123.65, 123.30, 118.14, 115.09, 115.07, 112.57, 112.30, 111.39, 111.13, 56.92, 56.88, 56.31, 56.28, 55.47, 55.43, 39.44, 39.39, 28.37, 28.26.

4.6 Síntese do derivado desmetilado (5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol)



3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol

5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol

Em um balão foi adicionado 100 mg (0,17 mmol) do 3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol e dissolvido em diclorometano em seguida foi adicionado 0,3 ml (0,34 mmol) de BBr_3 e posto em agitação magnética até se observar que o reagente já foi todo consumido através de cromatografia em camada delgada. Em seguida o produto foi purificado através de cromatografia em coluna utilizando sílica como fase estacionaria e como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila em proporções crescentes de acetato de etila.

Sendo assim foi possível obter 50 mg do produto, 3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol, como um solido vermelho e sua estrutura foi confirmada com espectroscopia de ressonância magnética nuclear de uni e bidimensional.

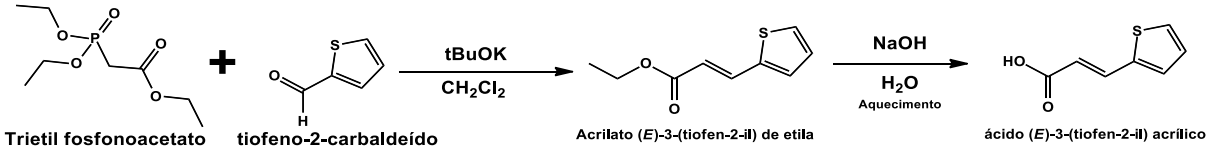
Dados espectrais:

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 155.45, 155.43, 145.87, 145.83, 134.33, 134.29, 132.90, 132.54, 129.60, 129.54, 126.12, 125.95, 124.27, 122.35, 122.01, 117.82, 115.54, 115.15, 115.05, 114.07, 56.70, 56.67, 39.56, 39.43, 29.32, 29.29.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz), 6.87 – 6.71 (m), 6.57 (d, J = 3.6 Hz), 6.52 (d, J = 2.6 Hz), 6.47 (d, J = 2.5 Hz), 6.44 (d, J = 2.1 Hz), 6.36 (d, J = 2.1 Hz).

4.7 Procedimentos realizados nas reações utilizando o aparelho de eletrolise de baixo custo.

4.7.1 Síntese do ácido (*E*)-3-(tiofen-2-il) acrílico



Em um frasco foi adicionado em diclorometano 2 equivalentes de ter butóxido de potássio e 2 equivalentes de trietil fosfonacetato e deixou em agitação magnética até a formação de um gel transparente, após esse tempo foi adicionado 1 equivalente de tiofeno-2-carbaldeído a reação foi deixada em agitação em temperatura ambiente durante 24 horas, após esse tempo na mistura reacional foi adicionado uma solução saturada de NaOH e deixada em agitação sob aquecimento, 70°C.

Após algumas horas essa solução básica foi extraída com acetato de etila para retirada de produtos solúveis na fase orgânica básica e em seguida a fase aquosa básica foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até a formação de um precipitado branco então essa solução ácida foi extraída com acetato de etila para obter o ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico.

Dados espectrais:

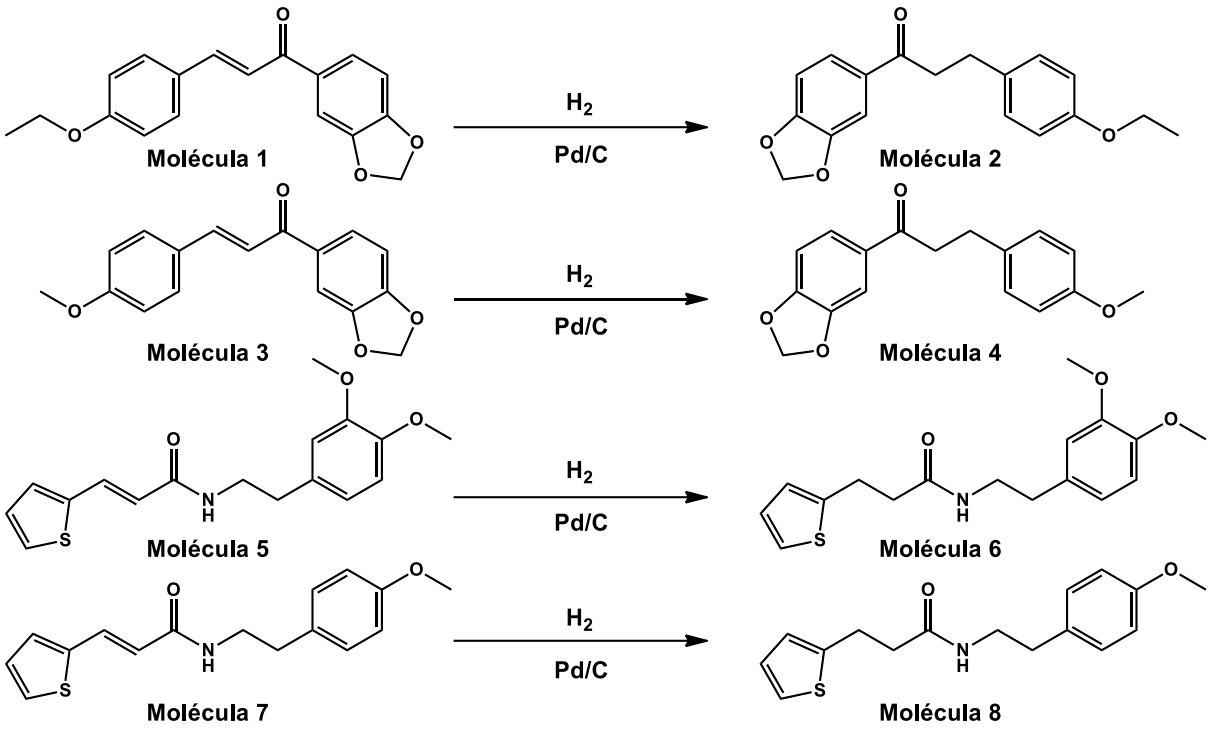
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.86, 7.86, 7.82, 7.82, 7.41, 7.40, 7.28, 7.28, 7.27, 7.27, 7.27, 7.06, 7.06, 7.05, 7.04, 6.24, 6.20.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.36, 139.23, 138.99, 131.51, 129.15, 128.20, 116.24.

4.7.2 Procedimento geral para hidrogenação catalítica das acrilamidas e chalconas.

Para testar o aparelho de produção de hidrogênio, resolvemos usar a metodologia de hidrogenação de chalconas e acrilamidas produzidas em nosso laboratório, como as reações demonstradas no esquema 2, abaixo.

Esquema 2 - Acrilamidas e Chalconas utilizadas para hidrogenação com o hidrogênio produzido pelo aparelho.

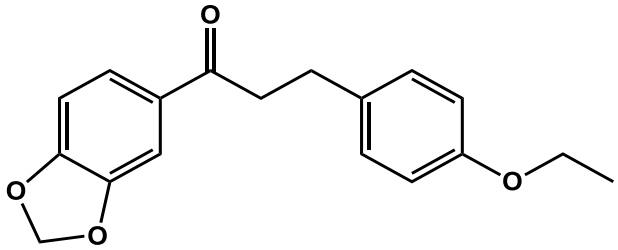


Em um tubo lava gás foi adicionado 1 equivalente das moléculas 1 ou 3 ou 5 ou 7 solubilizadas em metanol e adicionado 5%mol de Paládio sobre carbono (Pd/C) e na entrada do gás que vai direto na solução foi acoplado a saída de hidrogênio proveniente da célula de geração do aparelho compacto de eletrolise, e na saída do gás do frasco lava gás foi colocado uma bexiga de assopro para acumular hidrogênio e criar uma atmosfera e pressão no sistema. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada analítica usando acetato de etila e hexano como fase móvel.

Após a verificação do término da reação as moléculas que foram hidrogenadas por completo foram filtradas e evaporado o metanol e obtido o produto puro ou aqueles produtos que não estavam puros foram submetidos a uma purificação usando cromatografia em camada delgada preparativa usando acetato de etila e hexano como fase móvel. Todos os produtos foram comprovados através de RMN de ^{13}C e ^{1}H.

Dados espectrais:

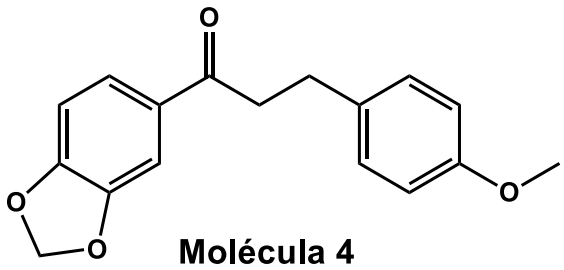
Molécula 2 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona):



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 0H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 0H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.13 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 197.55, 157.34, 151.70, 148.19, 133.22, 131.83, 129.32, 124.27, 114.56, 107.91, 107.86, 101.83, 63.45, 40.49, 29.55, 14.89.

Molécula 4 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona):

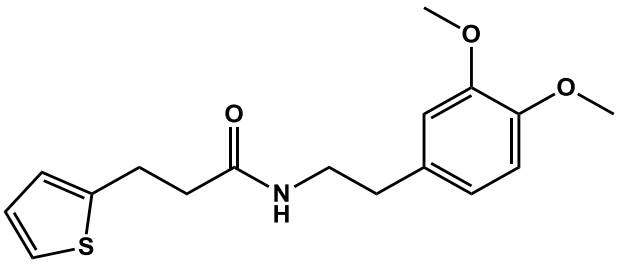


Molécula 4

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.57 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 0H), 7.22 – 7.10 (m, 1H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 197.49, 158.00, 151.71, 148.20, 133.37, 131.81, 129.35, 124.27, 113.95, 107.86, 101.85, 55.28, 40.46, 29.52.

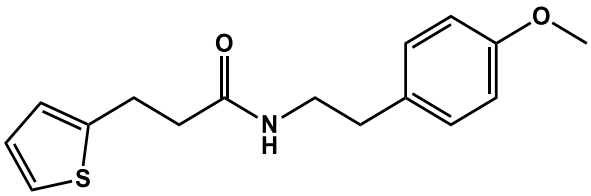
Molécula 6 (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida):



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.14 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.83 – 6.78 (m, 2H), 6.72 – 6.65 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 4H), 3.19 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.47, 149.09, 147.74, 143.39, 131.30, 126.88, 124.80, 123.49, 120.65, 111.86, 111.38, 55.95, 55.90, 40.70, 38.68, 35.23, 25.82.

Molécula 8 (N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.13 – 7.09 (m, 0H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 0H), 6.94 – 6.75 (m, 1H), 3.50 – 3.37 (m, 1H), 3.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.46 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) 171.65, 158.36, 143.52, 130.91, 129.78, 126.98, 124.89, 123.57, 114.15, 55.37, 40.91, 38.73, 34.81, 25.92.

4.8 APARELHO COMPACTO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO

4.8.1 Construção do Aparelho de eletrólise

Descreve-se o desenho, construção e operação de um aparelho compacto de eletrólise da água com o intuito de oferecer uma opção simples para a produção de gases H_2 e O_2 de baixo custo para uso geral. O aparelho se diferencia dos demais por possibilitar o auto-armazenamento sob pressão ajustável dos gases nele produzidos. As câmaras de armazenamento foram dimensionadas para armazenar o dobro de hidrogênio em relação ao volume de oxigênio, desta forma, quando as saídas dos gases são mantidas fechadas, a pressão aumenta igualmente em ambas as câmaras até atingir o valor desejado, sem que ocorra transbordamento de gás entre os compartimentos.

Outro diferencial importante é o desligamento automático, quando um dos eletrodos perde contato com a solução eletrolítica a corrente elétrica deixa de fluir e o gás larga de ser produzido, neste momento o armazenamento e pressão interna do gás são máximos, o aparelho volta a funcionar e repor a pressão/volume à medida que o gás é liberado para utilização, ou seja, o gás produzido vai ocupando a câmara, causando um transvase, até que um dos eletrodos fique totalmente emerso, perdendo assim contato com a solução eletrolítica, acarretando o desligamento do aparelho.

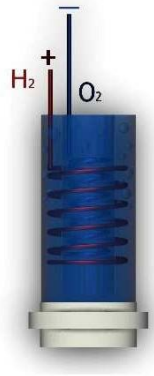
Figura 17 - Desenho expandido do aparelho de eletrólise mostrando seus elementos constitutivos.

Fonte: do autor, 2022.

A Figura 17 mostra esquematicamente as partes expandidas do aparelho de eletrólise, ele consiste em dois tubos de PVC, um tubo externo maior, com 96 mm de diâmetro interno, parede com espessura de 3 mm e 100 cm de comprimento, inserido neste tubo, de forma concêntrica, temos um tubo menor, com diâmetro interno de 50 mm, diâmetro externo de 60mm, parede com espessura de 5mm e comprimento de 95 cm. O tubo externo é fechado em sua parte inferior por uma cap soldável, o tubo interno, está preso na tampa superior, ficando suspenso à 10 cm do fundo. Na parte superior, o tubo externo é fechado por outra cap soldável, porém está se encontra vasada por um orifício com 60 cm de diâmetro.

O tubo interno possui rosca em sua parte superior, um anel ocupa esta rosca servindo de rebate interno contra a cap perfurada da tampa superior, uma cap rosqueada serve como tampa, fechando e prendendo a extremidade superior do tubo interno. As três caps são providas de anéis de borracha que assegura a vedação, evitando o escape dos gases. Cada uma das caps superiores possui dois orifícios, um para a entrada do eletrodo, um fio de aço de 3mm de diâmetro, com um segmento reto que termina em espiral, e outro para a saída dos gases, sendo que, no tubo maior temos a saída de hidrogênio e no tubo interno, a saída do oxigênio.

Figura 18 – Detalhamento da parte inferior do aparelho de eletrólise.



A Figura 18 mostra detalhes da parte inferior do aparelho, nela podemos ver que a extremidade inferior do tubo interno não chega a tocar o fundo do aparelho, ficando suspenso à aproximadamente 10 cm do fundo, isto permite a livre circulação de eletrólito entre os compartimentos pela parte inferior do aparelho. Podemos ver também que o eletrodo em espiral, tanto no interior do tubo interno quanto no externo, está a aproximadamente 20 cm do fundo do aparelho, esta disposição garante que as bolhas ascendentes dos gases H_2/O_2 que vão se formando não se misturem, uma vez que a única comunicação entre os tubos está na parte inferior do aparelho. As dimensões dos tubos foram escolhidas para que a câmara que vai acumular o hidrogênio possua o dobro do volume da câmara que acumula oxigênio, desta forma, caso as saídas dos gases sejam fechadas a pressão vai aumentar igualmente em ambas as câmaras, evitando desequilíbrio e transbordamento de eletrólitos.

4.8.2 Tubos

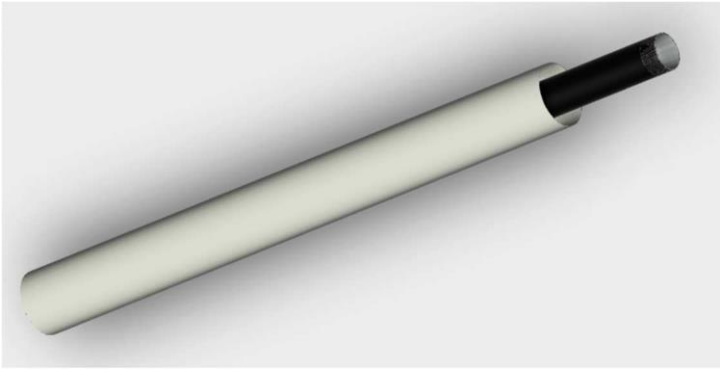
O corpo do aparelho de eletrólise é constituído por um tubo externo (**Te**), de material isolante e moderadamente resistente ao aquecimento, podendo ser de PVC, nylon, vidro ou acrílico, o uso de material transparente, como vidro ou acrílico transparente, facilita a observação, monitoramento e controle da produção dos gases (Figura 19).

Figura 19 - Diversos tipos de tubos, acrílico transparente, vidro e PVC negro.

Fonte: do autor, 2022

Internamente outro tubo menor (**Ti**), com as mesmas propriedades é instalado em disposição concêntrica ao **Te**, esta disposição dos tubos cria duas câmaras, a primeira corresponde ao interior do cilindro interno, que chamamos de volume interno ou de oxigênio (**V_O**), e a região anelar delimitada pelos cilindros externo e interno, que chamamos de volume externo ou de hidrogênio (**V_H**) (Figura 20).

Figura 20 - Tubo externo (**Te**) e interno (**Ti**) do corpo do aparelho.



Como cada duas moléculas de água hidrolisadas ($2H_2O$), fornece duas moléculas de hidrogênio ($2H_2$) e uma do oxigênio (O_2), ou seja, a cada instante está se produzindo duas vezes mais H_2 que O_2, e como trabalhamos com vasos comunicantes, podemos evitar desequilíbrios e transbordamentos se a pressão em ambas as câmaras forem iguais, para isso a câmara que armazena H_2 (**V_H**) precisa ter o dobro do volume do ocupado pelo O_2 (**V_O**), isto pode ser demonstrado matematicamente pela equação geral dos gases. Nas equações abaixo **P_O, V_O e n_O** assim como **P_H, V_H e n_H** são as pressões, volumes e números de moles de oxigênio e hidrogênio respectivamente; **R** é a constante universal dos gases e **T** é a temperatura em Kelvins, como a reação ocorre em condições isotérmicas e o aparelho foi desenhado de forma a **$V_H = 2V_O$**:

$$P_O V_O = n_O RT \text{ e } P_H V_H = n_H RT$$

$$\frac{P_O V_O}{n_O} = RT = \frac{P_H V_H}{n_H}$$

$$V_H = 2V_O \qquad \text{e} \qquad n_H = 2n_O$$

Substituindo $\mathbf{V_H}$ e $\mathbf{n_H}$ na equação geral:

$$\frac{P_O V_O}{n_O} = \frac{P_H 2V_O}{2n_O} \therefore P_O = P_H$$

Para que o volume do cilindro interno (**Vo**), que armazena O2, seja de aproximadamente a metade do volume externo ($\mathbf{V_H}$), que armazena H2, partimos do cálculo dos volumes dos cilindros, a equação (1) fornece o volume do tubo interno **Vo**:

$$Vo = H\pi r_i^2 \tag{1}$$

Onde **H** é a altura do cilindro, $\mathbf{r_i}$ é o raio interno do tubo menor **Ti**. Da mesma forma, a equação (2) fornece o volume externo $\mathbf{V_H}$:

$$V_H = H\pi R_i^2 - H\pi r_e^2 \therefore V_H = H\pi(R_i^2 - r_e^2) \tag{2}$$

Onde $\mathbf{R_i}$ é o raio interno do cilindro externo e $\mathbf{r_e}$ é o raio externo do cilindro interno.

Como queremos $V_H = 2V_O$, substituímos o dobro de (1) em (2):

$$2H\pi R_i^2 = H\pi R_i^2 - H\pi r_e^2 \therefore 2r_i^2 = (R_i^2 - r_e^2) \tag{3}$$

A equação (3) mostra a relação entre as dimensões dos tubos para que a câmara ($\mathbf{V_H}$) que armazena H_2 seja o dobro da câmara ($\mathbf{V_O}$) que armazena O_2.

O mercado de materiais de construção fornece várias opções de tubos (Figura 20), entre elas encontramos tubos de PVC usados em calhas, eles são fabricados com diâmetro externo de 100mm e interno de 94mm, com paredes de 3mm, da mesma forma, encontramos tubos para instalações elétricas com 60mm de diâmetro externo e 50mm interno. Substituindo estes valores na equação (3) obtemos uma aproximação de 95,28% das dimensões ideais (4), esta diferença pode ser facilmente compensada com acréscimo de uma sessão extra ao tubo interno.

$$2r_i^2 = (R_i^2 - r_e^2) \therefore 2 * 252 \cong (472 - 302) \therefore 1250 \sim 1309 \tag{4}$$

4.8.3 Eletrodos

A escolha do material para os eletrodos deve levar em conta a robustez, durabilidade e resistência à oxidação, deve apresentar ampla área de contato com o eletrólito, o que melhora

o rendimento da eletrólise. Normalmente os eletrodos consistem em chapas de metal nobre, que são ligados a uma fonte externa de corrente contínua através da conexão com um fio de cobre. O problema com as conexões é que podem oxidar e sofrer desgastes, o que reduz a vida útil do aparelho, dificulta a desmontagem e manutenção, desta forma, optamos por evitar o uso de conexões, ou seja, no desenho deste aparelho, o fio condutor é parte do eletrodo, usamos fio de aço inoxidável de 3mm em espiral que confere resistência química e mecânica, além de aumentar a área de contato com o eletrólito de forma satisfatória.

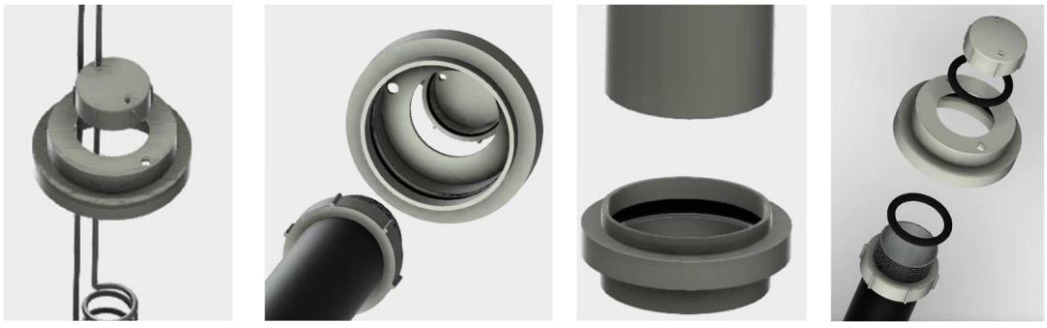
A espiral deve possuir dimensões adequadas de forma a permitir que seja introduzida no interior dos respectivos tubos, a Figura 21 mostra as espirais dos eletrodos terminando em uma seção reta que se estende até a saída externa do aparelho, onde pode ser ligado a uma fonte de corrente contínua.

Figura 21 - Disposição das espirais de aço inox, (**Ei**) interna e (**Ee**) externa.

4.8.4 Tampas e Caps

A Figura 22 mostra as caps, ou seja, as tampas usadas para vedar as câmaras que armazenam os gases hidrogênio e oxigênio.

Figura 22 - Vista superior (a) e inferior (b) das caps superiores, cap inferior (c) e anéis de vedação (d).



a) b) c) d)

A tampa superior e inferior do tubo externo do aparelho de eletrólise são caps do tipo soldáveis, além do encaixo justo, este tipo de cap possui em sua parte interna, um friso que aloja um anel de borracha, este dispositivo garante uma vedação eficiente, evitando o escape dos gases, fechando hermeticamente o conteúdo do aparelho. A tampa superior do tubo externo (Figura 22a) é do mesmo tipo da inferior (Figura 22c), diferindo desta por apresentar um orifício central por onde passa o tubo interno, este sobressai através do orifício e é fechado por uma cap menor com rosca interna.

A extremidade superior do tubo interno é rosqueável, ele contém um anel que serve de rebate contra a parte interna do orifício da tampa superior, (Figura 22b), a parede externa da cap rosqueável superior servirá como rebate contra a parte externa do orifício da tampa superior. Para garantir que as partes rosqueáveis prendam fortemente o tubo interno a ambas as faces da tampa superior, ao mesmo tempo que impeça o escape dos gases através deles, anéis de vedação de borracha são intercalados interna e externamente aos rebates (Figura 22d).

4.8.5 Conectores para os eletrodos e gases

A cap do tubo externo, assim como do interno, possui dois orifícios, um para a saída do eletrodo e outro para a saída de gás. Para a saída de cada eletrodo usamos um prensa fio, que permite sustentar a espiral de aço inoxidável ao mesmo tempo que veda a saída ou entrada de gás Figura 23a-b), o segundo orifício, presente em cada tampa, é reservado a saída de gás, para isso conectores de engate rápido são usados (Figura 23c-d).

Figura 23 - Engates para passagem de fio (a) e (b) e conectores para engate rápido para tubos (c) e (d).

a) b) c) d)

4.8.6 Solução eletrolítica

A solução eletrolítica deve ser escolhida de forma a não liberar componentes voláteis, além disso, o eletrólito utilizado deve atuar como catalisador, não sofrendo eletrolise ou produzindo subprodutos indesejáveis, uma opção é uma mistura aquosa de hidróxido de sódio. O volume da solução deve ser calculado para que não haja transbordamento mesmo em situações em que o desequilíbrio de líquidos dentro das câmaras seja máximo. O compartimento

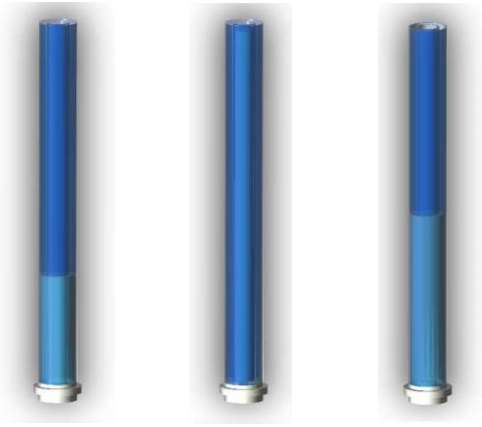
de menor volume é o que armazena oxigênio, portanto, o volume máximo não deve exceder o volume do tubo interno (**Vo**) que é dado pela equação (1).

4.8.7 Desníveis da solução eletrolítica

A Figura 24 mostramos três situações possíveis, na **Figura 24b** a pressão e o volume de gás hidrogênio são máximos, a saída de hidrogênio foi fechada ou está sob demanda e a de oxigênio está aberta, o nível da solução eletrolítica na câmara do oxigênio é máxima, próximo ao transbordamento externo pela saída superior de gás O_2, o gás H_2 está próximo de transvasar para a câmara do O_2 pela parte inferior do aparelho, isto só não acontece porque o aparelho é desligado quando um dos eletrodos fica totalmente emerso; na **Figura 24c** a pressão e volume de gás oxigênio são máximos, a saída do oxigênio foi fechada ou está sob demanda e a saída do hidrogênio está aberta, neste caso não existem riscos de transbordamento de eletrólito pela saída superior externa do gás H_2 simplesmente porque a câmara $\mathbf{V_H}$ é o dobro da $\mathbf{V_O}$, o nível do eletrólito na câmara do H_2 está a 50% da altura máxima, um desnivelamento maior emerge o ânodo interrompendo o funcionamento do aparelho; na **Figura 24a** temos uma situação isobárica, as saídas de ambos gases, oxigênio e hidrogênio estão fechadas, abertas ou sob demanda, neste caso o desnível é mínimo e a pressão interna pode aumentar até ruptura do aparelho, o eletrólito em ambas câmaras está próximo a 33% da altura total do aparelho, isto ocorre em situações isobáricas ou quando as saídas dos gases estão abertas.

Fica claro pelo exposto que os desníveis podem causar transvase de gases pela parte inferior comunicante, ou transbordamento de eletrólitos para o exterior pelas saídas superiores dos gases, portanto a quantidade de eletrólito adicionado deve ser cuidadosamente calculada, podemos concluir que devemos carregar o aparelho no máximo até a solução de eletrólito atingir 33% da altura máxima em condições isobáricas, como mostrado na **Figura 24a.**

Figura 24 - Situação da solução tubo em vários momentos.



(a) (b) (c)

(a) situação de equilíbrio, em que nenhuma ou ambas saídas de gás estão obstruídas; (b) situação em que apenas a saída de H_2 está obstruída; (c) situação em que apenas a saída de O_2 está obstruída.

4.8.8 Patente depositada

Foi depositado uma patente desse aparelho como pedido de invenção com o título de: “APARELHO COMPACTO DE ELETRÓLISE DE BAIXO CUSTO” sob o registro no INPI de “Número do Processo: BR 10 2020 010912 0”

4.9 Ensaio antimicrobiano

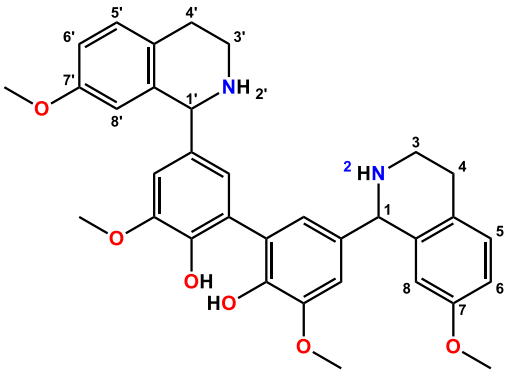
4.9.1 Seleção e Preparação das Cepas Microbianas

Este estudo foi realizado com três cepas bacterianas, Escherichia coli UFPEDA 224, Pseudomonas aeruginosa UFPEDA 416, *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02, e seis cepas fúngicas, *Candida albicans* ATCC 76485, *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32269 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 66031. Estas cepas foram obtidas do Laboratório de Microbiologia Ambiental da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. As culturas foram padronizadas em solução estéril de NaCl 0,9% usando a escala MacFarland número 1 (≈ 3 x 10^8 UFC/ml) para garantir a consistência nas concentrações do inóculo.

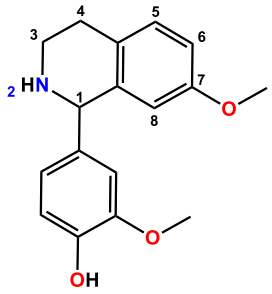
4.9.2 Substâncias Testadas e Preparação das Amostras

Duas substâncias, identificadas na Figura 25 como MHTP e DiMHTP, foram solubilizadas em DMSO 100% para formar uma solução de estoque de 10^-1 M.

Figura 25 – MHTP (2-metoxi-4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-il)fenol) e DiMHTP (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol) moléculas testadas frente a cepas microbianas.



3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol (DiMHTP)



2-metoxi-4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-1-il)fenol (MHTP)

4.9.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

O método de microdiluição foi adotado para determinar a CIM das substâncias testadas. Utilizou-se caldo nutriente (Merck, Brasil) para as bactérias e caldo sabouraud-dextrose (Sigma-Aldrich, Brasil) para as leveduras, em placas de microwell de 96 poços. As concentrações das substâncias variaram de 10^-1 M a 10^-9 M, seguindo o protocolo do

Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI, 2009). Após a adição do inóculo, a densidade óptica a 570 nm foi analisada usando um leitor de microplaca de absorção (BioTek ELX800). As microplacas foram incubadas a 37 ºC por 48 horas cepas bacterianas e 25°C por 5 dias para cepas fúngicas., após o que a densidade óptica foi novamente medida para determinar a CIM, definida como a menor concentração das substâncias capaz de inibir o crescimento dos microrganismos.

O estudo foi realizado em três cepas de bactérias: Escherichia coli UFPEDA 224, Pseudomonas aeruginosa UFPEDA 416, *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02 e seis cepas fúngicas: *Candida albicans* ATCC 76485 *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32269 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 66031 obtidas do Laboratório de Microbiologia Ambiental da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil. Após a ressuspensão, as cepas de cultura fresca foram padronizadas em solução estéril NaCl de 0,9% pelo tubo de escala MacFarland número 1 (≈ 3 x 108 UFC/ml).

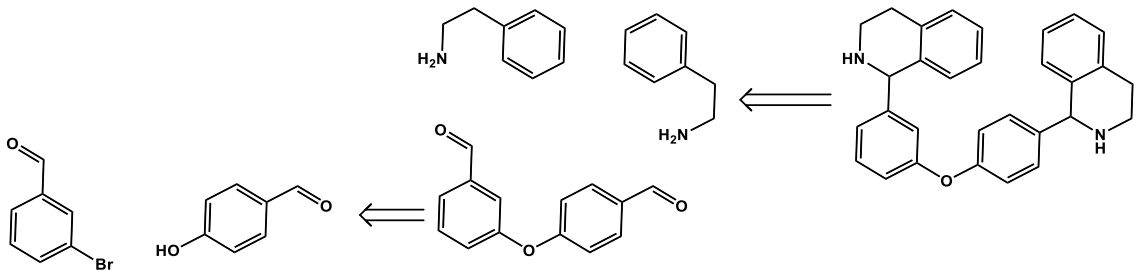
As duas substâncias (Figura 25) foram solubilizadas em dimetil sulfóxido 100% (DMSO) formando uma solução estoque de 10^{-1} M e a concentração inibitória mínima (MIC) foi determinada pelo método de microdiluição de três vezes em caldo de nutriente (Merck, Brasil) para bactérias e caldo sabouraud-dextrose (Sigma-Aldrich, Brasil) para levedura contida em 96 placas de microwell, de acordo com o Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais, 2009 (CLSI, 2009). As concentrações das substâncias variaram de 10^{-1} M a 10^{-9} M. Após a adição do inóculo, a densidade óptica (O.D570) foi analisada pelo leitor de microplaca de absorção (BioTek ELX800) e, em seguida, microplacas foram incubadas a 37 ºC por 48 h para bactérias e a 25°C por 5 dias para cepas fúngicas. Após o período de incubação, o O.D570 foi novamente analisado e o MIC foi determinado como a menor concentração das substâncias capazes de inibir o crescimento de microrganismos, comparando o O.D570 na época 0 e depois de 48 h e depois de 5 dias.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos derivados isoquinolínicos

Fazendo uma análise retrossintética dos possíveis produtos desse trabalho podemos observar o produto sendo formado em 3 passos: sendo eles, a halogenação, o acoplamento oxidativo e a reação de Pictet-spengler. (Figura 26)

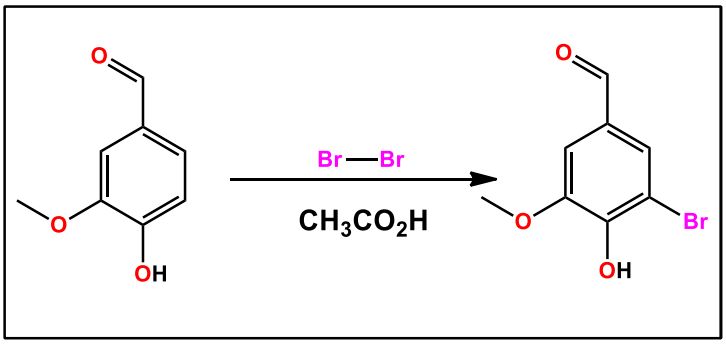
Figura 26 - Análise retrossintética.



Fonte: (do autor, 2022)

Primeira reação as ser desenvolvida foi a Bromação do aldeído, respectivo que será utilizado na reação de acoplamento oxidativo. No caso desse trabalho foi utilizado a vanilina como aldeído e submetido a halogenação em meio ácido usando bromo (Br_2) como fonte de brometo. (RAO; STUBER, 1983). O bromo é adicionado ao anel aromático via adição eletrofílica onde a ligação Br-Br é desfeita liberando um brometo que retira em seguida um próton do anel aromático, restaurando a aromaticidade (Figura 27). (OGATA; FURUYA; OKANO, 1964) (BERLINER; BECKETT, 1957) (YEDDANAPALLI; GNANAPRAGASAM, 1956)

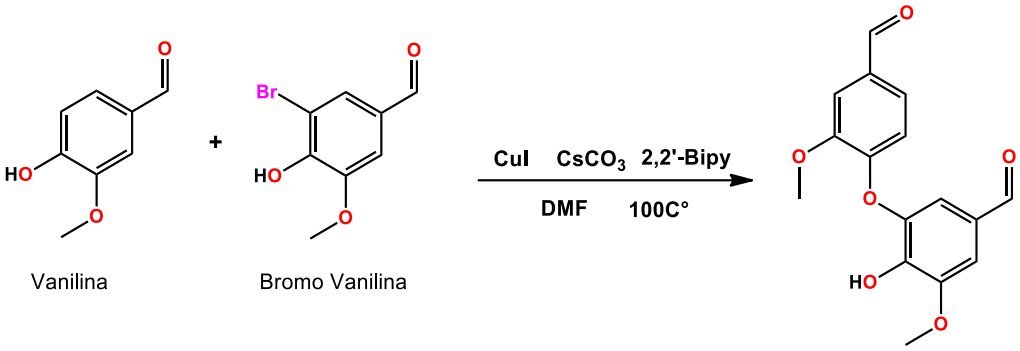
Figura 27 - Bromação da vanilina.



Fonte: (RAO; STUBER, 1983)

Próximo passo do caminho sintético é executar a reação de Ullmann. Essa reação se baseia em reagir um haleto de arila (5-Bromovanilina) com um fenol (Vanilina) para formar ligações bifenileter em meio básico na presença de um catalisador metálico como o cobre (CuI) e um ligante (2,2-bipiridina) (Figura 27**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (MA; CAI, 2008) (ZHANG, 2013) (LIU; LI; YANG, 2009).

Figura 28 - Reação de Ullmann catalisada por metal.



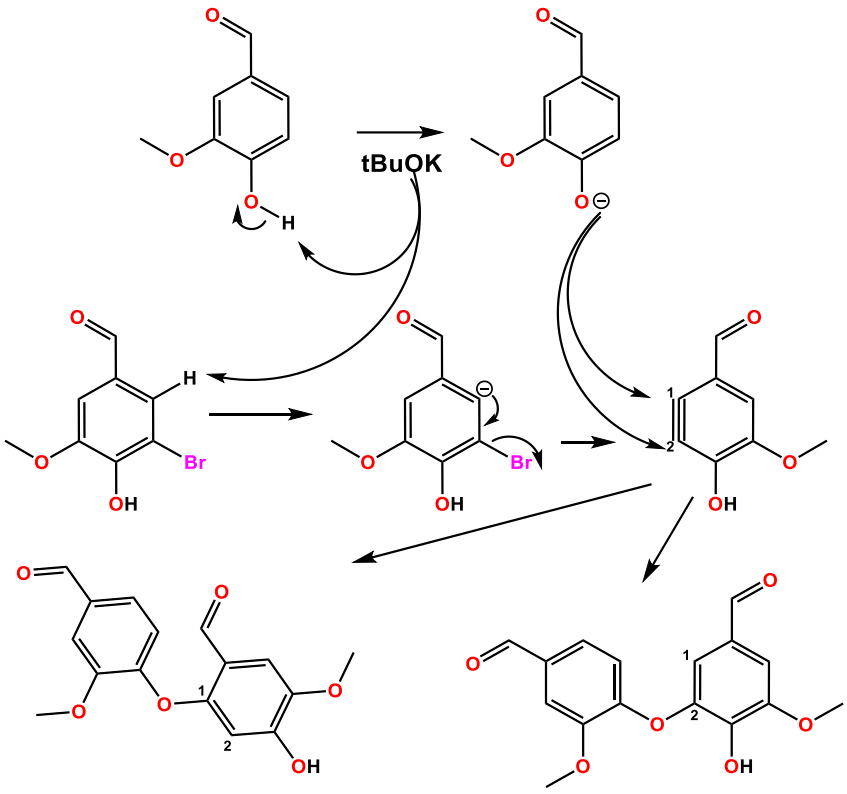
Fonte: (MA; CAI, 2008) (ZHANG, 2013) (LIU; LI; YANG, 2009)

Aplicando essa metodologia não foi possível chegar ao produto pretendido. Foi preciso abrir mão de outras metodologias para chegar ao mesmo produto na busca por outra metodologia ou mudar os reagentes para obter o mesmo efeito, desta forma então chegou-se a uma variação da reação de Ullmann livre de metal que utiliza uma base impedida, como o ter-butóxido de potássio e o mesmo haleto de aril e um fenol, como reagentes para formar a ligação difenil éter.

Essa reação consiste em utilizar a base terc-butóxido de potássio (tBuOk) em dimetilsulfóxido (DMSO) sob aquecimento, a reação começa quando o tBuOK retira um próton do fenol da vanilina obtendo um fenóxidos de potássio (Ar-OK), em seguida essa mesma base retira um hidrogênio adjacente ao halogênio da bromovanilina e através da ressonância o bromo é expulso através do movimento de elétrons formando um benzino tornando as posições 1 e 2 da

Figura 29 pontos de entrada para o nucleofílo formando pela retirada do próton fenólico da vanilina podendo formar derivados bifenílicos éteres nas posições para e meta em relação a carbonila. (YANG *et al.*, 2012) (KUMAR *et al.*, 2013)

Figura 29 - Reação de Ullmann modificada livre de metal.



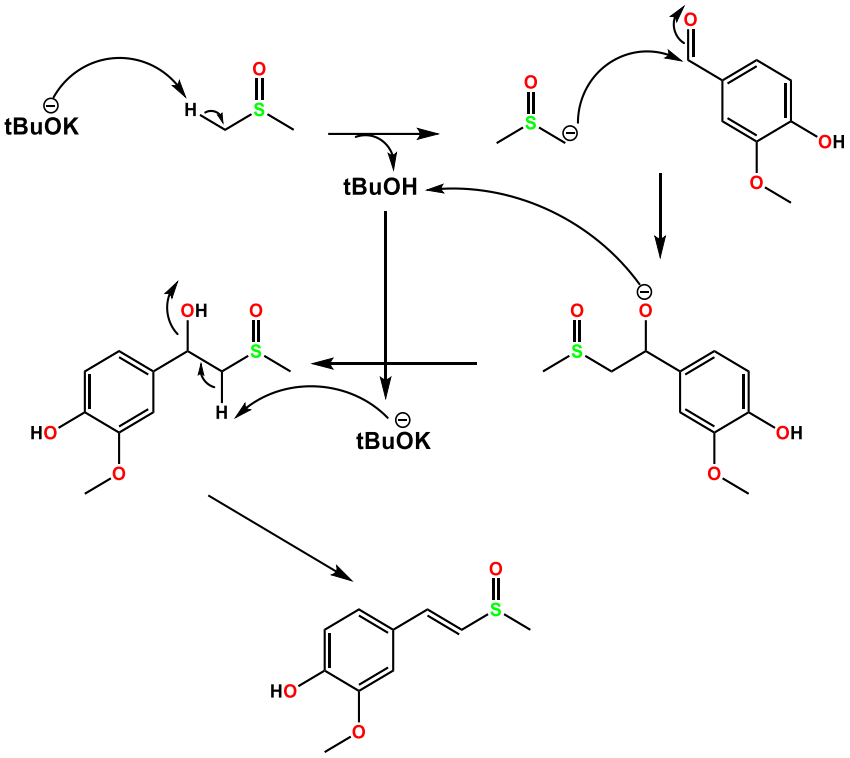
Fonte: (YANG *et al.*, 2012) (KUMAR *et al.*, 2013)

O produto dessa reação foi purificado e feita análise do espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 percebeu a falta de sinais que seriam característicos de compostos com benzaldeído como sinais acima de 180 ppm indicando presença de carbonila de aldeído como seriam duas carbonilas o mais provável seria o aparecimento de dois sinais próximos a essa região, mas os resultados mostraram presença de sinais que não fazem parte desse sistema duplo aldeído como sinais de metila que não são de metoxila mas ligadas a elementos semelhantes a carbonilas. (STAVBER; CLUZEAU, 2018)

Como a reação ocorreu em meio básico e o DMSO apresenta carbono alfa a sulfinila tendo características semelhantes a propanona, no meio básico o hidrogênio alfa é retirado pela base que torna o carbono alfa em um carbânio sendo assim possibilitando uma adição nucleofílica ao carbono da carbonila do aldeído da vanilina formando um produto alfabeta

insaturado ou uma condensação do tipo aldólica (Figura 30). (YANG; SONG, 2015) (ZHANG *et al.*, 2013)

Figura 30 - Adição a carbonila.

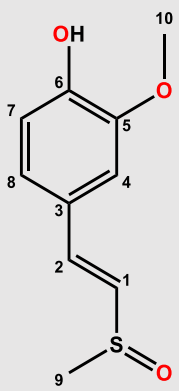
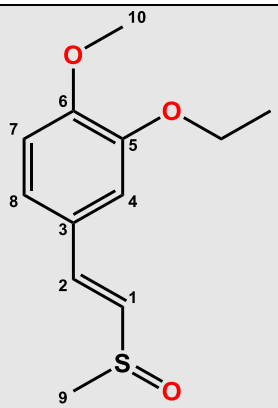


Fonte: (YANG; SONG, 2015) (ZHANG *et al.*, 2013)

Observando os dados que foram demonstrados na tabela os sinais dos carbonos 1 e 2 são bem evidenciados, 6.75 (d, J = 15.3 Hz, 1H) e 7.54 (d, J = 15.4 Hz, 1H), mostrando que o que aconteceu foi o que ta demonstrado no mecanismo da Figura 30 como uma adição a carbonila formando um derivado alfabeta insaturado além do sinal de CH_3, 3.03 (s, 3H).

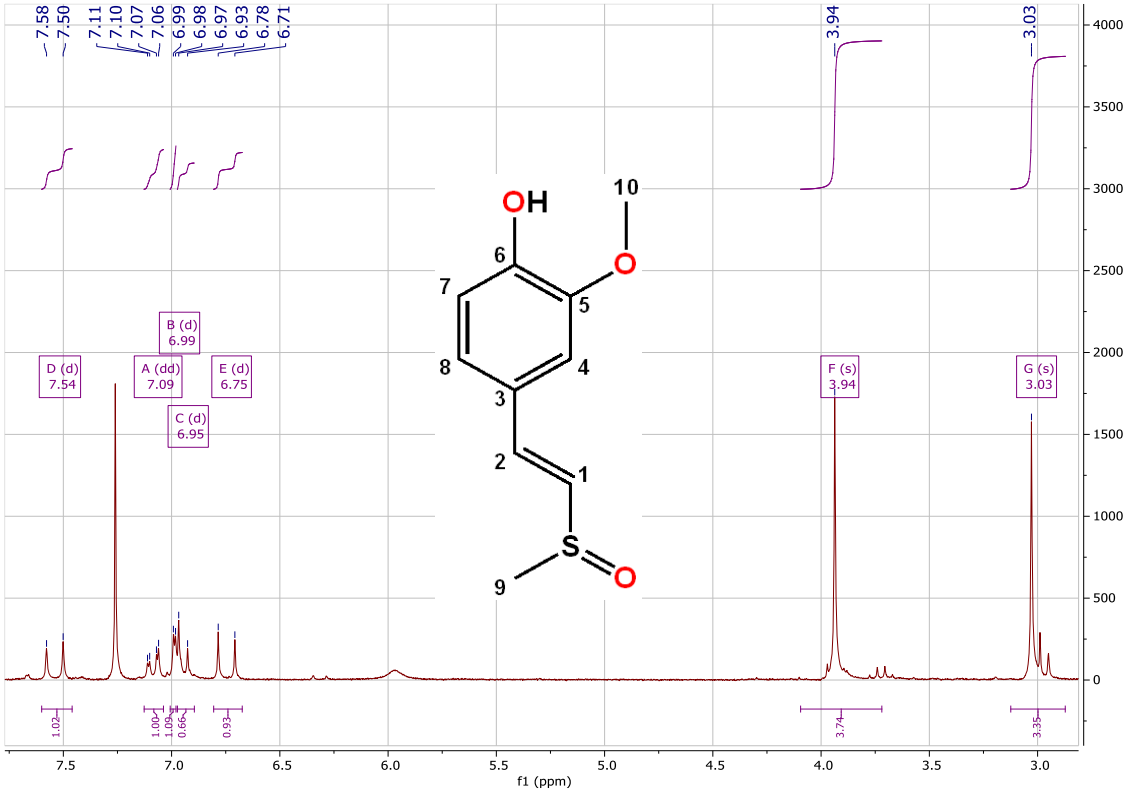
Analisando os dados espectrais pode-se concluir que o produto pretendido não foi obtido e sim sua versão condensada como mostrado na tabela a seguir onde tem os dados do composto obtido através desse método e dados da literatura de compostos semelhantes que apresentam o mesmo grupo e dupla conjugada com a sulfinila. (STAVBER; CLUZEAU, 2018)

Tabela 1 - Dados espectrais comparados com uma referência.

		
Carbono/ Hidrogênio	DLA#03-Metil-Vanilil-Sufoxido	1-(2-methanesulfinylvinyl)-4-methoxybenzne
1	6.75 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H)	6.70 (1H, d, J = 15.5 Hz, CH)
2	7.54 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H),	7.16 (1H, d, J = 15.5 Hz, CH)
3	-	
4	6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)	6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H)
5	-	
6	-	
7	6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)	6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)
8	7.09 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H)	7,00 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H)
CH_3	3.03 (s, 3H)	2.70 (3H, s, CH_3)
OCH_3	3.94 (s, 3H)	3.85 (3H, s, OCH_3)

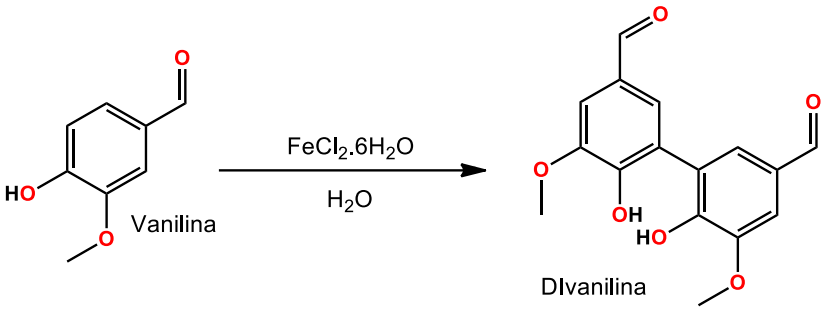
Fonte: (STAVBER; CLUZEAU, 2018)

Figura 31 - Espectro de próton do derivado sulfinila.



Com o não êxito na obtenção de um derivado bifenil éter, a estratégia para obtenção de derivados bisisoquinolínicos foi modificada e seguiu a seguinte via sintética. Que consiste em obter produtos com ponto C-C ao invés de obter dímeros C-O-C usando a estratégia do acoplamento oxidativo (JIAN *et al.*, 2015) (MAGOULAS; PAPAIOANNOU, 2014) (Figura 32).

Figura 32 - Acoplamento oxidativo da vanilina catalisada por cloreto de ferro ($FeCl_3$).

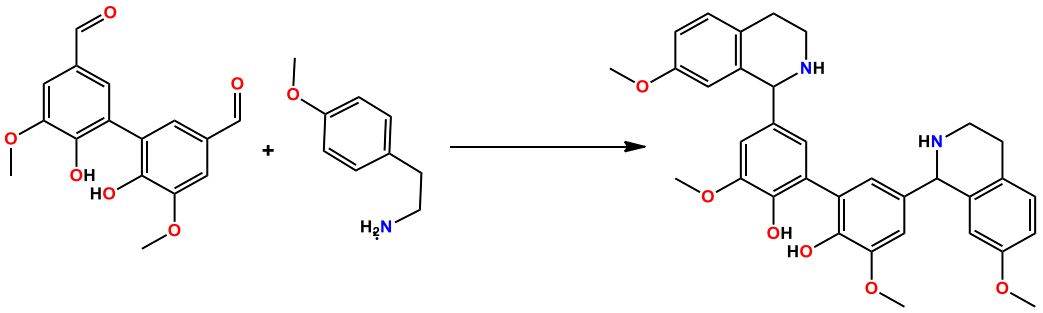


Fonte: (SHARMA *et al.*, 2018) (SARHAN; BOLM, 2009). (MAGOULAS; PAPAIOANNOU, 2014).

Esta etapa é caracterizada pela utilização de um fenol, vanilina, e um agente oxidante como o cloreto de ferro, $FeCl_3$, para formar a divanilina que se apresentou como um solido cinza com um rendimento de 25%. Após obter com êxito a divanilina, que serviu como base para produzir os derivados bistetrahidroisoquinolinicos fazendo uso da reação de Pictet-spengler que é uma das metodologias mais clássicas para produzir derivados tetrahidroisoquinolínicos (TIMCUSHNIEA; BENJAMARTCUSHNIEB; J.LAMB, 2014).

A reação em questão faz uso de dois reagentes, um benzaldeído e uma feniletilamina, para a síntese dos derivados bisisoquinolínicos foi utilizado a divanilina produzida anteriormente e 4-metoxifeniletilamina (Figura 33).

Figura 33 - Aplicação da reação de Pictet-Spengler na síntese do derivado tetrahidroisoquinolínico.



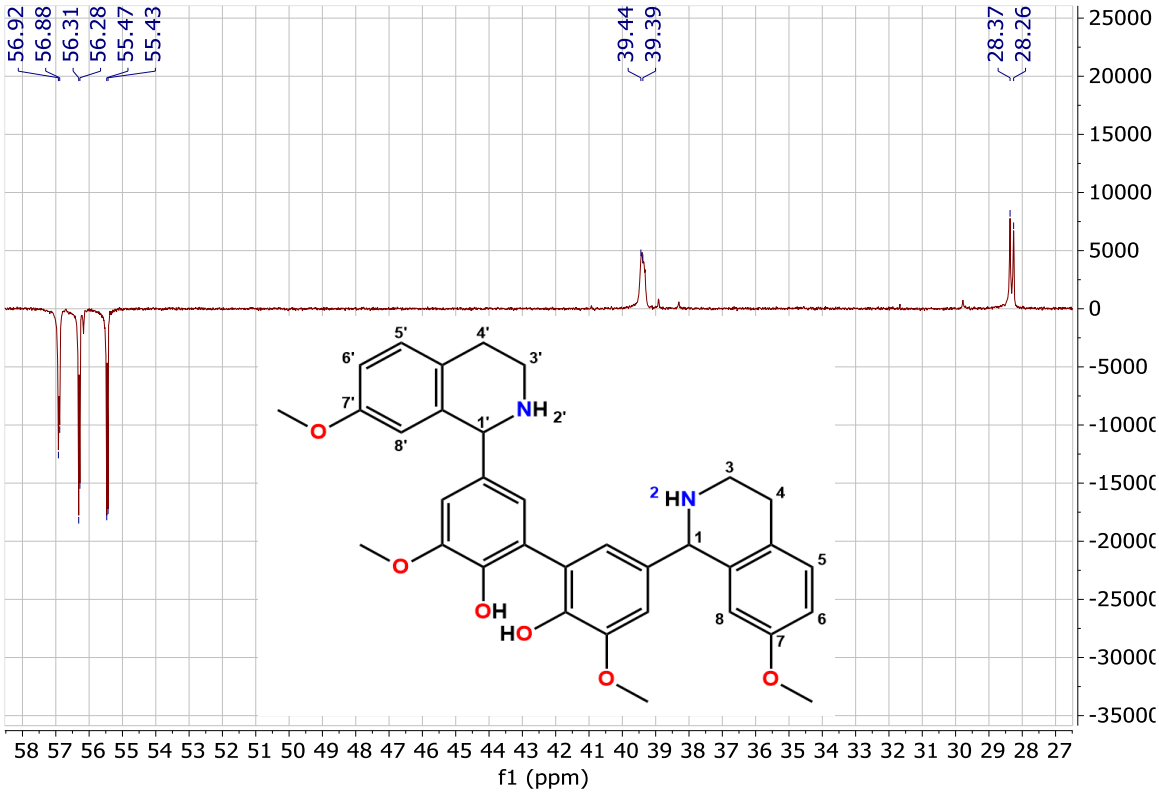
Após verificar a formação do produto da

Figura 34 através de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foi feito a purificação do produto usando coluna cromatográfica usando como eluente hexano e acetato, obtendo um solido vermelho com rendimento de 30%.

Com auxílio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13 e próton uni e bidimensional foi possível afirmar que o produto foi formado devido a presença de sinais característicos desse tipo composto, tetrahidroisoquinolínicos, a presença de sinais como 28 e 39 ppm no espectro de carbono são relativos aos carbonos CH_2 do anel isoquinolínico, carbonos 2, 2',3 e 3', outro sinal característico é a presença de sinais referentes aos metoxilas (4 CH_3) que estão com deslocamento químico de 55.43, 55.47, 56.28 e 56.31 que aparecem como sinais duplicados devido a se apresentar como pares (

Figura 34).

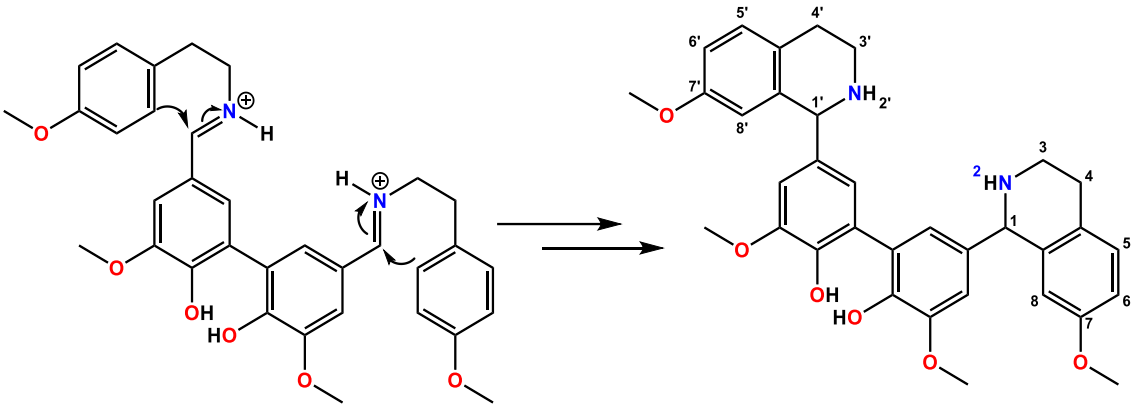
Figura 34 - Espectro de ressonância magnética nuclear de carbono-13 mostrando os sinais característicos do anel isoquinolínico.



O que confirma também a formação do produto é a correlação do sinal 56.88 e 56.99 ppm no espectro de C-13 e que estão ligados aos hidrogênio no deslocamento 6.75 e 6.77 ppm como o espectro bidimensional HSQC, que mostra a correlação direta entre hidrogênios e

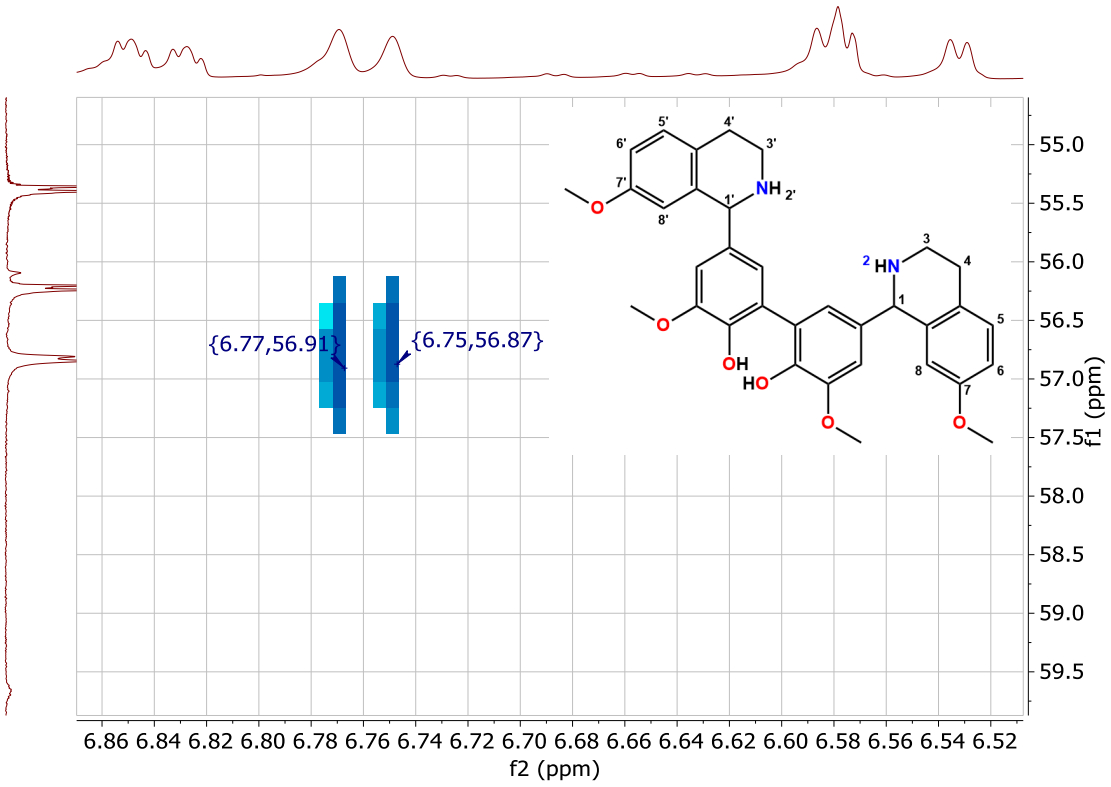
carbonos, provando que o carbono na posição 1 e 1’ que era do aldeído sofreu o ataque nucleofílico, formou a imina e fechou o anel para formar o núcleo tetrahidroisoquinolínico(Figura 35 e Figura 36**Erro! Fonte de referência não encontrada.**).

Figura 35 - Demonstração do fechamento do anel tetrahidroisoquinolínico.



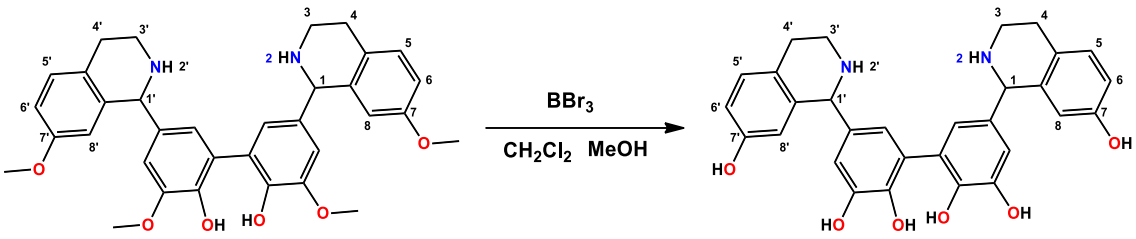
Fonte: do autor, 2022

Figura 36 – Expansão do espectro de HSQC mostrando a correlação direta do hidrogênio e carbono 1 e 1'.



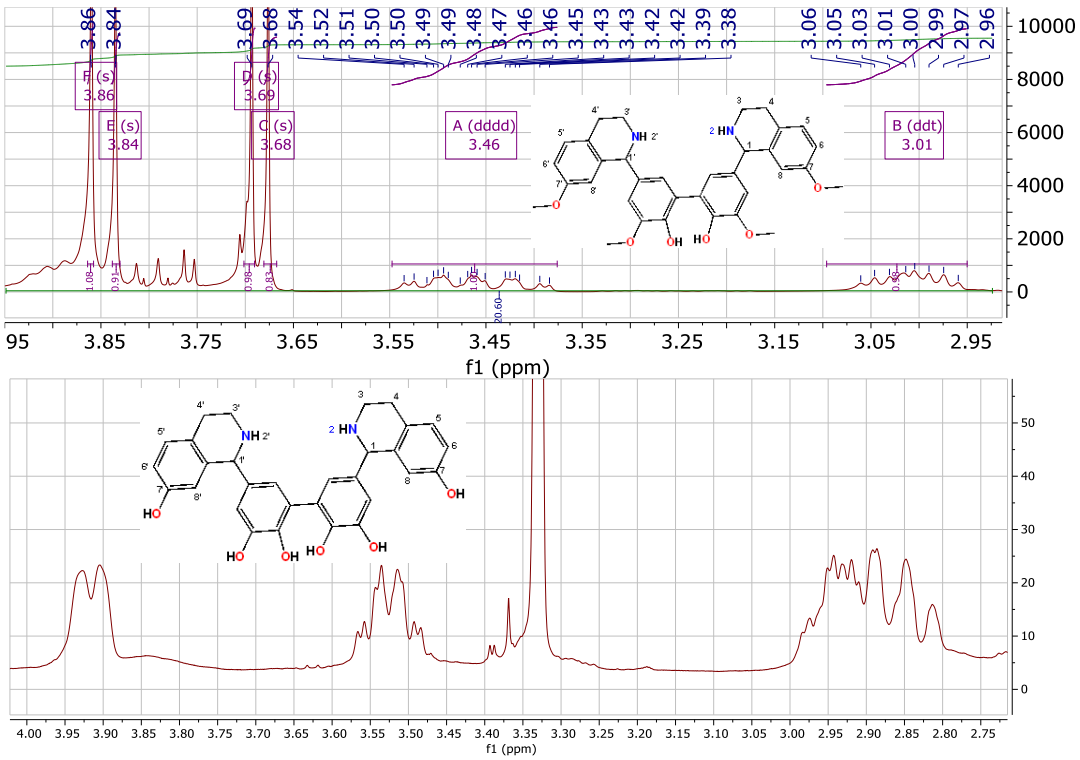
Fonte: Do autor, 2022

Em outro passo reacional foi executado uma reação de desmetoxilação para retirar todas as metoxila presentes na molécula, utilizando tribrometo de boro (BBr_3) para catalisar essa reação que foi possível retirar todas as metoxilas da molécula anterior e obter um produto sem as metoxila com mais hidroxilas disponíveis (KOSAK *et al.*, 2015).



Para chegar à conclusão de que esse fato aconteceu foi verificado no espectro de ressonância magnética nuclear de próton a ausência dos sinais referentes as metoxilas que estão na faixa de 3.90 a 3.65 ppm, mostrando que o produto foi formado e mantendo a estrutura do núcleo tetrahidroisoquinolínico.

Figura 37 - Comparação dos dois compostos mostrando a formação do produto desmetilado.



Fonte: do autor, 2022.

5.2 Análise da eficiência da produção de hidrogênio pelo aparelho compacto de eletrolise.

Para verificar a eficiência na produção de hidrogênio foi alterando as voltagens e tensões na fonte de energia foram analisadas as variações de voltagens entre 2V e 16V e tensões que foram de 0,06A a 5,00A. Para isso foi calculado o rendimento termodinâmico e o rendimento pratico que foram comparados ao rendimento teórico para calcular a porcentagem de produção real.

O rendimento termodinâmico, refere-se à eficiência com a qual a energia é convertida em hidrogênio no processo de eletrólise. Em termos termodinâmicos, o rendimento é uma medida de quão eficientemente um sistema converte energia de uma forma para outra. No contexto da eletrólise, isso se traduz em quão eficientemente a energia elétrica é usada para produzir hidrogênio a partir da água.

Esse rendimento é importante porque determina a eficácia e a viabilidade econômica do processo de eletrólise. Um alto rendimento termodinâmico significa que mais energia elétrica é convertida em hidrogênio, enquanto um rendimento baixo indica perdas significativas de energia, possivelmente em forma de calor ou outras ineficiências no processo.

A potência, que é a taxa de consumo de energia (geralmente medida em Watts), está diretamente ligada à eficiência energética do processo. Se a potência é alta, isso significa que a energia está sendo consumida rapidamente. Para um rendimento termodinâmico alto, é essencial que esta energia seja efetivamente utilizada para produzir hidrogênio, minimizando as perdas energéticas (Figura 38).

Figura 38 - Rendimento termodinâmico

V = 2V				V = 3V				V = 5,128V		
C (A)	**rend. termo**	**t(s)**		**C (A)**	**rend. termo**	**t(s)**		**C (A)**	**rend. termo**	**t(s)**
0,0640		0		0,32		0		0,9060		0
0,0636	87,86969022	780		0,32	31,10728093	2160		0,9060	8,30238059	420
0,0635	85,31778459	1380		0,32	29,67614346	2580		0,9060	8,959899779	1020
								0,9090	9,484190732	1500
V = 6V				V = 9V				V = 12V		
C (A)	**rend. termo**	**t(s)**		**C (A)**	**rend. termo**	**t(s)**		**C (A)**	**rend. termo**	**t(s)**
1,22		0		2,18		0		3,20		0
1,23	18,61201427	300		2,22	10,96995225	360		3,23	8,740240059	300
1,24	18,24056187	600		2,24	11,07268504	660		3,30	8,678119504	600
V = 15V				V = 16V						
C (A)	**rend. termo**	**t(s)**		**C (A)**	**rend. termo**	**t(s)**				
4,32		0		5,00		0				
4,32	7,120253078	300		5,00	6,829595225	300				
4,32	7,331989688	600		5,00	7,026991442	600				

Os dados citados acima mostram que quanto maior a potência menor a eficiência no processo de produzir hidrogênio produções que são utilizados menores potencias apresentam maior eficiência (2V) de 85% a 87% comparados potencias maiores como em 16V entre 6% e 7%. Esses dados podem ser visualizados em outros aparelhos que focaram em produzir hidrogênio e peroxido de hidrogênio atraves da eletrolise da água obteve valores semelhantes com voltagem de 2V com rendimento 90% na produção de hidrogênio (ANDO; TANAKA, 2004). Esses resultados impactam na produção e armazenamento de hidrogênio sendo produzidos em pouco tempo e utilizado de forma constante nas reações química ou outros processos que utilizam hidrogênio gasoso diminuindo o risco de explosão devido a problemas de armazenamento ou a própria pressão contida em cilindros de hidrogênios (STERN, 2015).

Ajustar a potência pode ajudar a controlar o processo de eletrólise. Uma potência mais alta pode aumentar a taxa de produção de hidrogênio, mas também pode levar a maiores perdas de calor e ineficiências, se o sistema não for projetado para lidar com tal carga. Por outro lado, uma potência mais baixa pode ser mais eficiente em termos energéticos, mas pode resultar em uma taxa de produção de hidrogênio mais lenta.

Figura 39 - Volume produzidos no aparelho de eletrolise.

V = 2V			V = 3V			V = 5,128V		
C (A)	**VH2 (mL)**	**t(s)**	**C (A)**	**VH2 (mL)**	**t(s)**	**C (A)**	**VH2 (mL)**	**t(s)**
0,0640	0	0	0,32	0	0	0,9060	0	0
0,0636	8,94496783	780	0,32	65,1704799	2160	0,9060	16,61208311	420
0,0635	15,33423057	1380	0,32	74,11544773	2580	0,9060	43,4469866	1020
						0,9090	67,726185	1500
V = 6V			V = 9V			V = 12V		
C (A)	**VH2 (mL)**	**t(s)**	**C (A)**	**VH2 (mL)**	**t(s)**	**C (A)**	**VH2 (mL)**	**t(s)**
1,22	0,00	0	2,18	0	0	3,20	0	0
1,23	42,17	300	2,22	80,50471047	360	3,23	103,5060563	300
1,24	83,06	600	2,24	149,508748	660	3,30	208,2899652	600
V = 15V			V = 16V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**t(s)**	**C (A)**	**VH2 (mL)**	**t(s)**			
4,32	0	0	5,00	0	0			
4,32	140,5637802	300	5,00	166,1208311	300			
4,32	286,2389706	600	5,00	337,3530724	600			

Os dados de volumes produzidos (Figura 39) para cada potência são evidenciados que quanto maior a potência maior o volume, mas a custo do rendimento termodinâmico isso é mostrado quando se tem tempos decorridos semelhantes 600s para 16V produzindo 337 mL de hidrogênio enquanto a 2V decorrido 780s o volume produzido é quase 42 vezes menor.

Figura 40 - Rendimento prático (**rend(μ)**)

V = 2V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
0,0640	0	0,0000	0,0000	0	0
0,0636	8,94496783	0,2571	0,3636	141,4	780
0,0635	15,33423057	0,4541	0,6237	137,3	1380

V = 3V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
0,32	0	0	0	0	0
0,32	65,1704799	3,5427155	2,66093	75,110001	2160
0,32	74,11544773	4,2262288	3,0282811	71,654452	2580

V = 5,128V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
0,9060	0	0	0	0	0
0,9060	16,61208311	1,97191	0,6757	34,26613	420
0,9060	43,4469866	4,788916	1,770936	36,97989	1020
0,9090	67,726185	7,065842	2,765838	39,14378	1500

V = 6V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
1,22	0,00	0	0	0	0
1,23	42,17	1,91221	1,7187	89,879178	300
1,24	83,06	3,85551	3,39614	88,085399	600

V = 9V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
2,18	0	0	0	0	0
2,22	80,50471047	4,1415631	3,29099	79,462406	360
2,24	149,508748	7,6612699	6,1448414	80,206565	660

V = 12V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
3,20	0	0	0	0	0
3,23	103,5060563	5,0215	4,2389	84,41489	300
3,30	208,2899652	10,26063	8,599938	83,81492	600

V = 15V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
4,32	0	0	0	0	0
4,32	140,5637802	6,71605	5,773	85,960939	300
4,32	286,2389706	13,4321	11,890	88,517179	600

V = 16V					
C (A)	**VH2 (mL)**	**n_t**	**n_p**	**rend (μ)**	**t(s)**
5,00	0	0	0	0	0
5,00	166,1208311	7,773204	6,8364	87,948697	300
5,00	337,3530724	15,546408	14,068051	90,490684	600

O rendimento prático (**rend(μ)**) (Figura 40) é calculado com base na quantidade real de hidrogênio produzida versus a quantidade teoricamente possível, considerando a quantidade de energia aplicada. A partir dos dados, podemos ver que o rendimento prático varia com a tensão e a corrente aplicadas. Por exemplo, a 2V e 0.0636A, o rendimento prático é de 0.3636, enquanto a 16V e 5.00A, o rendimento prático é de 14.06805093. Isso mostra um aumento no rendimento prático com a tensão e a corrente.

Ao comparar o rendimento prático com o termodinâmico, notamos que, embora o rendimento prático aumente com a tensão e a corrente, ele ainda permanece abaixo do rendimento termodinâmico. Isso é esperado devido às perdas inerentes ao processo prático, como calor, resistência interna e ineficiências do equipamento.

Ao analisar o rendimento prático em relação ao termodinâmico, podemos identificar as eficiências e ineficiências do sistema de eletrólise. Por exemplo, em tensões mais baixas, o sistema parece ser mais eficiente, mas com produção de hidrogênio limitada. Em tensões mais altas, há um aumento na quantidade de hidrogênio produzida, mas a eficiência relativa do sistema diminui.

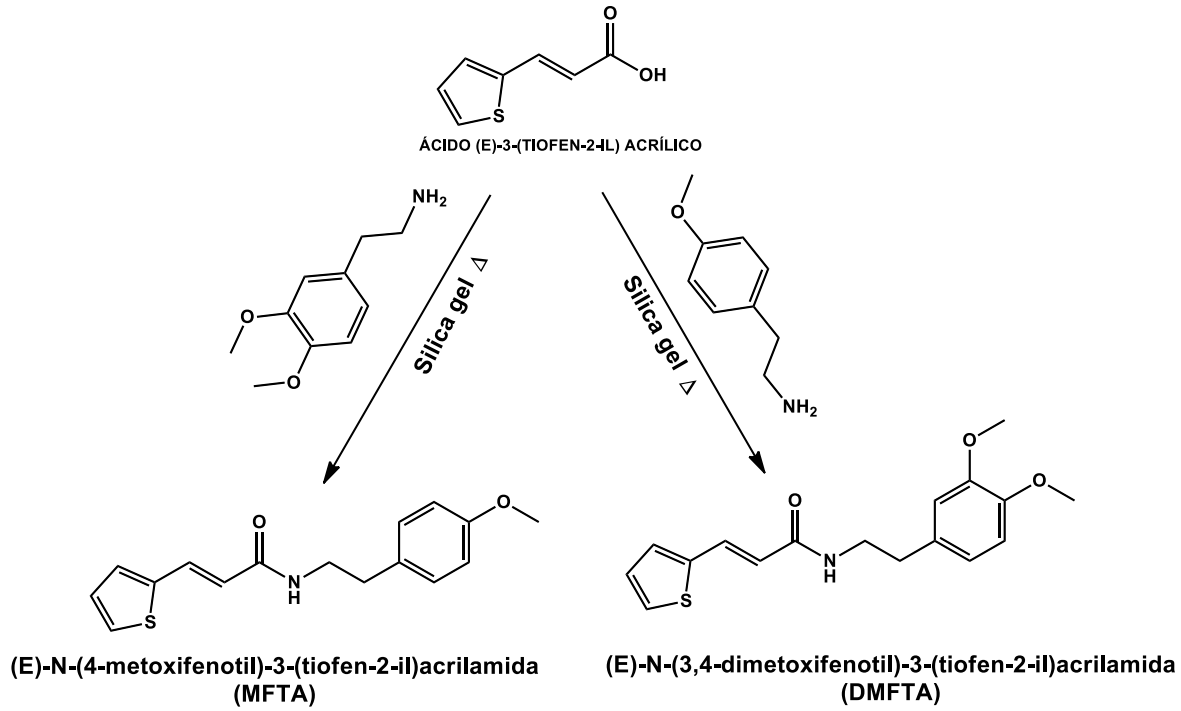
Esses resultados indicam que, enquanto o aumento da potência aplicada (tensão x corrente) aumenta a quantidade de hidrogênio produzida, a eficiência do processo de conversão de energia elétrica em energia química (hidrogênio) não é maximizada. Isso pode ser devido a diversos fatores, incluindo o aquecimento excessivo da célula, reações secundárias indesejadas, e limitações na taxa de difusão dos íons no eletrólito. Estes fatores devem ser otimizados para melhorar a eficiência global do processo.

5.3 Aplicação do aparelho compacto de eletrolise

Hidrogenação de acrilamidas tiofênicas e chalconas usando o hidrogênio gerado pelo aparelho compacto

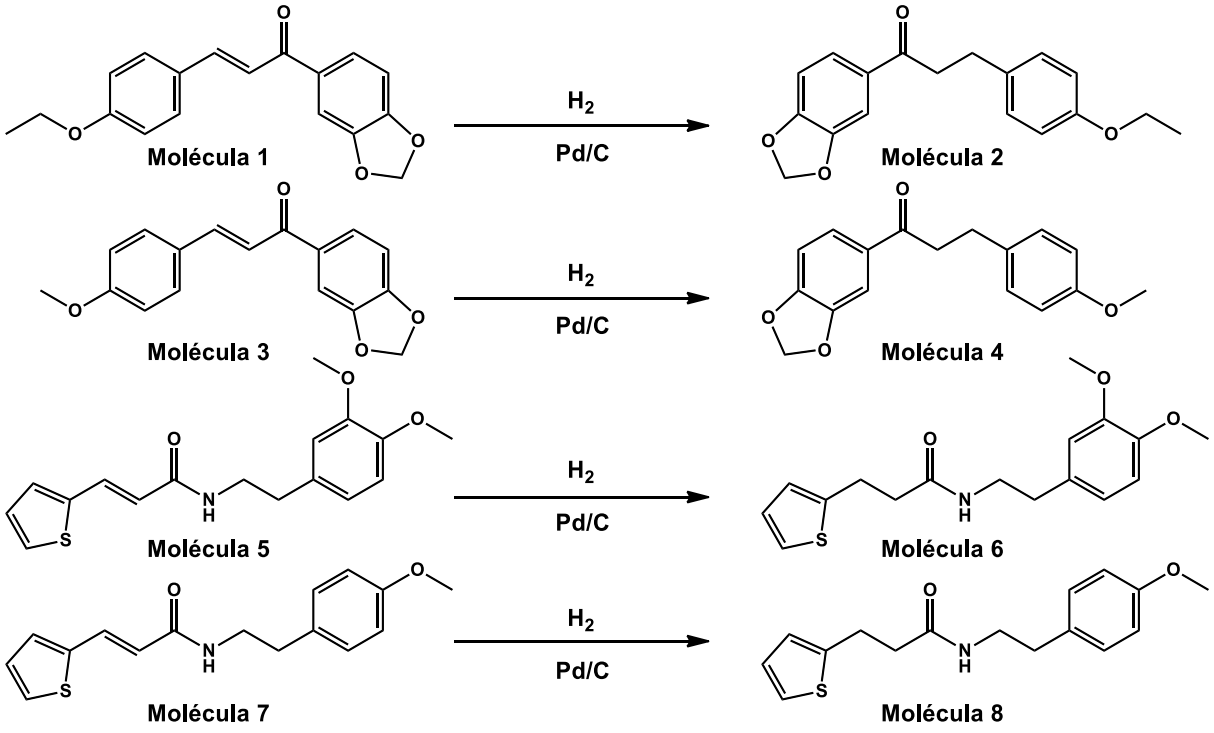
Nesse trabalho foram produzidos 4 derivados alfa-beta insaturados a carbonila 2 propanamidas e 2 Dehidrochalconas. Em um primeiro momento foi utilizado duas feniletilaminas e o ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico, e submetidos ao procedimento de amidação utilizando sílica gel e aquecimento para produzir duas acrilamidas e com estudos biológicos ja realizados como vasorelaxante (SILVA, 2022).

Figura 41 - Produção das acrilamidas.



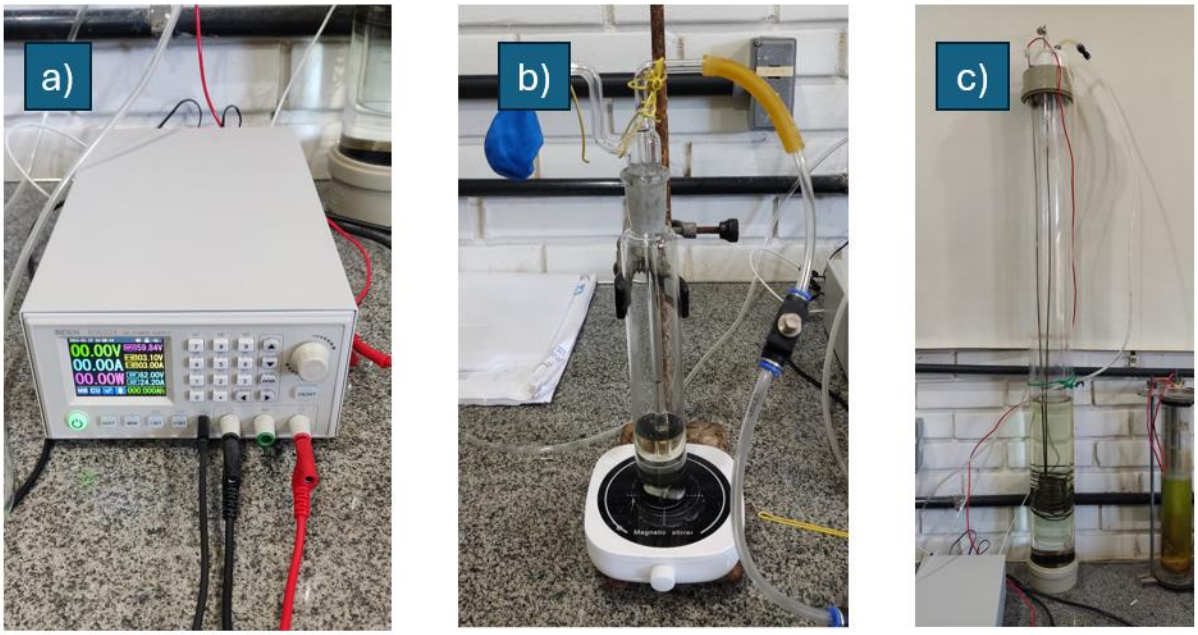
Outras moléculas com características semelhantes como as chalconas foram utilizadas para hidrogenação da dupla ligação *alfa-beta* insaturada a carbonila, assim como as acrilamidas que possuem esse grupo na sua molécula, mas com diferenças no derivado carbonílico, amida e cetona (Figura 42).

Figura 42 - Reações realizadas usando o hidrogênio produzido pelo aparelho compacto.



As duas amidas e duas chalconas foram submetidas a hidrogenação catalítica utilizando o aparelho compacto de eletrolise, a montagem do esquema do equipamento está demonstrado na Figura 43, que é composto pela fonte de energia (a)), a célula de eletrolise alcalina (c)) e o tubo de reação (b)). As reações foram deixadas no mínimo 24 horas sendo alimentado por uma fonte usando 5V a 6V e de 1,5A a 2A, o tubo reacional utilizado é um frasco lava gás com uma entrada que está conectado ao aparelho através do tubo que produz hidrogênio gasoso e o outro está conectado a uma bexiga de assopro. As reações de hidrogenação catalítica foram realizadas em metanol ou etanol e com adição de paládio em carbono (Pd/C) como catalizador.

Figura 43 - Montagem da reação de hidrogenação catalítica.

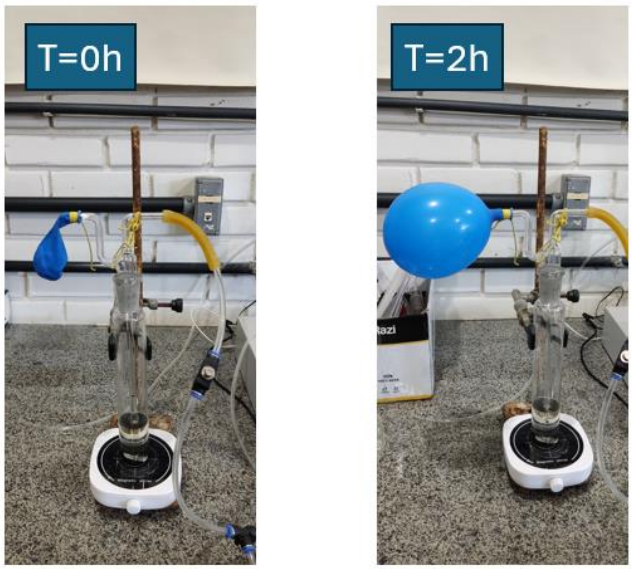


a) Fonte de energia; b) Tubo lava gás; c) célula de produção de hidrogênio.

Com baixas tensões a solução alcalina não sofre grandes alterações de temperatura sendo seguro manter o aparelho ligado durante a noite, a bexiga de assopro pode ser utilizada como local de armazenamento precisando de 2 horas para obter o volume mostrado na podendo o aparelho ser desligado quando o volume da bexiga for atingido ao seu máximo e o sistema é fechado para criar uma atmosfera de hidrogênio e fornecer H_2 para as reações de hidrogenação catalítica (

Figura 44).

Figura 44 - Tempo decorrido para encher esse volume de gás hidrogênio.

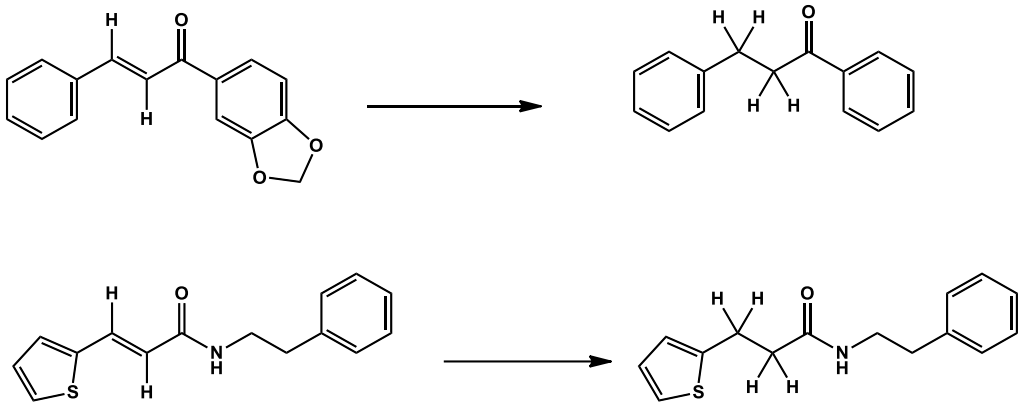


Os catalisadores são substâncias que aceleram reações químicas sem serem consumidas no processo. Esses catalisadores são especialmente importantes em reações de hidrogenação, onde as moléculas de hidrogênio (H_2) interagem com alcenos (compostos com ligações duplas de carbono).

Na presença de um desses catalisadores metálicos, a molécula de hidrogênio (H_2) é capaz de se dividir em átomos individuais de hidrogênio. Este processo é conhecido como clivagem da ligação H-H. Após a clivagem, cada átomo de hidrogênio adere temporariamente à superfície do catalisador metálico, formando uma ligação metal-hidrogênio. Este passo é crucial, pois prepara os átomos de hidrogênio para a próxima fase da reação.

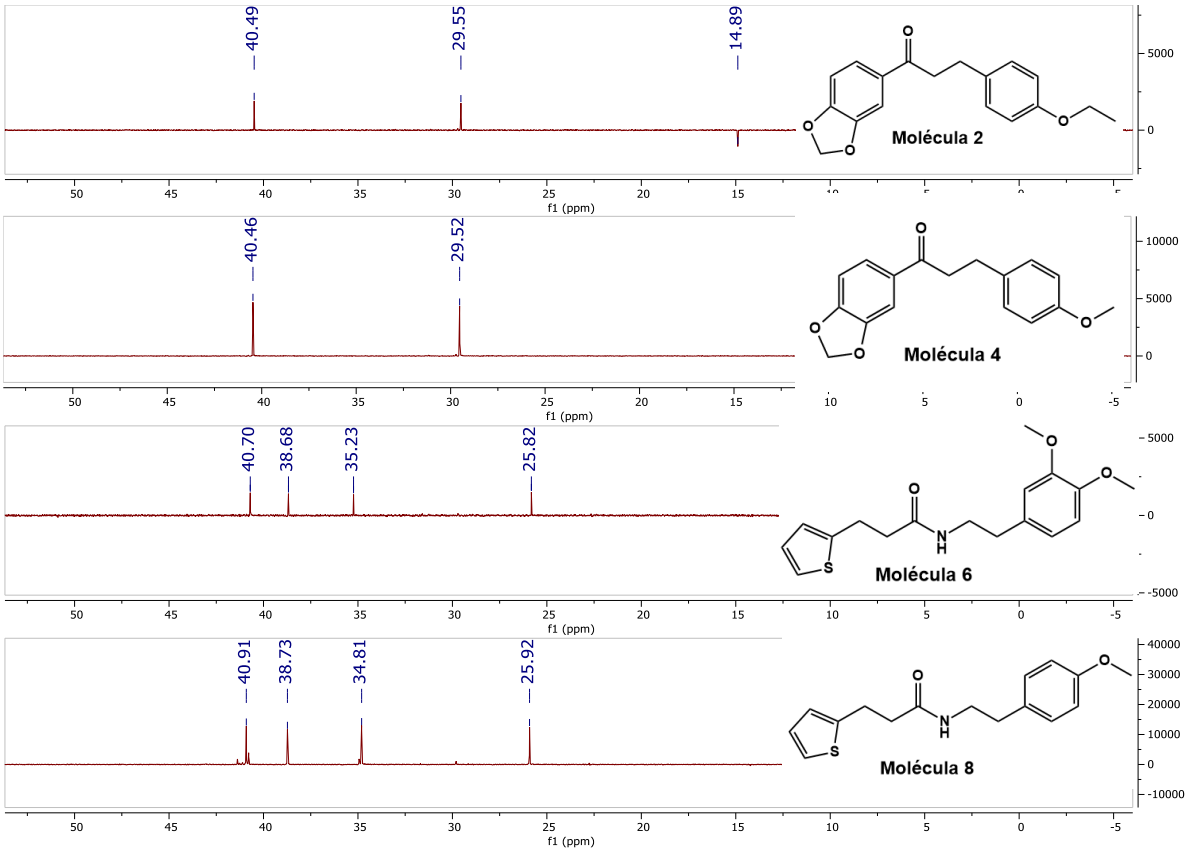
Para verificar a formação dos produtos através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de Carbono (^{13}C) e Hidrogênio (^{1}H), como esses compostos passaram por hidrogenação catalítica dois sinais vão deixar de existir como os sinais dos hidrogênios da dupla ligação da insaturação alfa-beta a carbonila deixando de ser um CH e passando a ser CH_2 mudando a sua multiplicidade passando de dubleto, na região de 8 a 6 ppm, para dois tripletos na região entre 4 e 2 ppm sendo condizente com hidrogênios CH_2 (Figura 45).

Figura 45 - Mudança na estrutura.



Assim como no espectro de hidrogênio que ocorre o desaparecimento dos sinais do CH da insaturação alfabeta ocorre o mesmo no espectro de carbono que sinais que eram CH na região de 140 a 120 ppm e agora são presentes na região de 40 a 20 ppm como mostrado na Figura 46, mostrando que esses compostos foram hidrogenados e o aparelho é capaz de produzir hidrogênio suficiente para essas transformações.

Figura 46- Sinais de carbono Sp3 característicos nos compostos hidrogenados



Análise *in-silico* das modificações estruturais

Analisando os dados, percebe-se que os pesos moleculares variam, mas geralmente se mantêm dentro dos limites estabelecidos pela "regra dos cinco" de Lipinski, que é um indicativo de boa absorção oral (LIPINSKI *et al.*, 1997). A maioria dos compostos também segue as diretrizes sobre o número de doadores e aceitadores de ligação de hidrogênio. A área de superfície polar molecular (TPSA) e o número de ligações rotativas (ROTBs) fornecem insights sobre a solubilidade e a flexibilidade dos compostos, respectivamente, ambos fatores críticos na determinação da capacidade de um medicamento de alcançar e interagir efetivamente com seu alvo biológico.

Curiosamente, a presença de alertas de Brenk em algumas moléculas sugere a necessidade de uma investigação mais aprofundada em relação à sua segurança. A ausência de alertas PAINS em muitos compostos é encorajadora, indicando um menor risco de efeitos colaterais indesejáveis.

A análise dos dados indica que a maioria dos compostos possui um perfil farmacocinético promissor. Eles seguem a maior parte das regras de Lipinski, sugerindo boa absorção oral e propriedades farmacocinéticas favoráveis. No entanto, a presença de alertas de Brenk em alguns casos destaca a importância de avaliações adicionais de segurança, o que é crucial para o avanço no desenvolvimento de novos medicamentos.

Este estudo demonstrou com sucesso a síntese de uma série de amidas aromáticas hidrogenadas através de uma abordagem que integra métodos de química verde com análises farmacocinéticas avançadas. A utilização da reação de Olefinação Horner-Emmons para a produção do Acrilato (E)-3-(tiofen-2-il) de etila e as subsequentes etapas de hidrólise, purificação e hidrogenação catalítica ressaltam a eficiência e a sustentabilidade do processo.

Além disso, a aplicação da ferramenta Swiss ADME forneceu insights valiosos sobre as propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados, garantindo que eles estejam alinhados com as regras de Lipinski e apresentem um perfil farmacocinético promissor. Isso é especialmente relevante considerando que a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) são fatores cruciais no sucesso do desenvolvimento de novos fármacos.

As análises também revelaram a importância de uma avaliação cuidadosa das propriedades de segurança, como indicado pelos alertas de Brenk em algumas moléculas,

ressaltando a necessidade de estudos adicionais para garantir a eficácia e a segurança dos compostos.

Este trabalho abre caminho para futuras investigações, onde os compostos sintetizados podem ser explorados em diversas aplicações terapêuticas, especialmente considerando suas propriedades vasorelaxantes já observadas em estudos preliminares. Além disso, a abordagem utilizada neste estudo pode servir como um modelo para o desenvolvimento de outras classes de compostos, combinando práticas sustentáveis de síntese com uma compreensão profunda das propriedades farmacocinéticas para acelerar a descoberta de novos medicamentos.

5.4 Ensaio antimicrobiano

Objetivo dos testes antimicrobianos em cepas bacterianas (*Escherichia coli* UFPEDA 224, *Pseudomonas aeruginosa* UFPEDA 416, *Staphylococcus aureus* UFPEDA 02) e fúngicas (*Candida albicans* ATCC 76485, *Candida tropicalis* ATCC 13803, *Candida parapsilosis* ATCC 22019, *Candida krusei* ATCC 6258, *Cryptococcus neoformans* ATCC 32269 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 66031) foi comparar os efeitos antimicrobianos das estruturas do MHTP e do DiMHTP (dímero do MHTP) e verificar a influência do tamanho da molécula os resultados dessas analise é mostrado na Tabela 2 como concentrações inibitórias mínimas (CIM).

Tabela 2 - Concentrações inibitórias mínimas das substâncias testadas (CIM).

Cepa	**MHTP**	**DiMHTP**
UFPEDA 224	10^{-4}	10^{-4}
UFPEDA 416	-	10^{-4}
UFPEDA 02	-	-
ATCC 76845	10^{-4}	-
ATCC 13803	-	-
ATCC 22019	-	-
ATCC 6258	10^{-3}	-
ATCC 32269	10^{-7}	-

ATCC 66031	10^{-6}	-

Observou-se que o DiMHTP mostrou atividade limitada, com eficácia observada apenas em *Escherichia coli* UFPEDA 224 e Pseudomonas aeruginosa UFPEDA 416, ambas com CIM de 10^{-4} M. Por outro lado, o MHTP exibiu uma atividade mais ampla, com efeitos notáveis em cepas fúngicas como *Candida krusei* ATCC 6258 e *Cryptococcus neoformans* ATCC 32269 e ATCC 66031.

Interessante destacar que o MHTP e DiMHTP apresentaram a mesma CIM (10^{-4} M) contra E. coli UFPEDA 224, sugerindo que a dimerização do MHTP não melhora a eficácia neste caso. A atividade significativamente maior do MHTP contra as cepas fúngicas, como demonstrado pelas CIMs mais baixas (10^{-7} M), indica uma preferência de ação deste composto contra fungos.

Isoquinolinas já demonstraram atividades em cepas de fungos e bactérias, mas a atividade de bis-isoquinolinas como o DiMHTP não é comumente relatada na literatura (CHOURASIA; KHARKATE; KOSE, 2020) (ZHU *et al.*, 2006). A berberina, um derivado da isoquinolina, tem sido estudada por sua atividade antimicrobiana contra fungos como Candida spp e *Cryptococcus neoformans*, mostrando eficácia spp (SILVA *et al.*, 2016) e *Cryptococcus neoformans* (BANG *et al.*, 2014), o que reforça o potencial do MHTP observado neste estudo.

Uma possível explicação para ausência de atividade antimicrobiana do dímero do MHTP pode estar relacionado a seu peso molecular (MHTP = 285,14g/mol; DiMHTP = 568,26 g/mol), visto que alguns mecanismos de ação antimicrobiano está relacionado a interação com alvos no citosol do microrganismo como regulação da expressão gênica (SILVA *et al.*, 2016) e inibir o tamanho da cápsula, a capacidade de produzir melanina e a reprodução sexual (JIALONG *et al.*, 2023), o tamanho da molécula tem influência direta sobre o transporte de moléculas pelas membranas celulares (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

Os resultados deste estudo evidenciam a atividade antimicrobiana diferenciada do MHTP, particularmente contra cepas fúngicas, e destacam o potencial de isoquinolinas como uma classe de compostos promissores no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. A compreensão dos mecanismos de ação e a eficácia variável desses compostos fornece uma base sólida para investigações futuras.

6 CONCLUSÕES

Este trabalho demonstrou êxito na síntese de dois derivados bisfeniltetrahidroisoquinolínicos, com destaque para o MHTP que apresentou atividade moderada contra a bactéria gram-negativa UFPEDA 224 e as leveduras ATCC 76845 e ATCC 6258. Além disso, mostrou-se promissor contra as cepas de *Cryptococcus neoformans*. O diMHTP, por sua vez, exibiu apenas atividade moderada contra cepas gram-negativas, indicando a necessidade de modificações estruturais para alcançar a eficácia desejada.

Além dos avanços na síntese química, um aspecto crucial deste trabalho foi a construção de um aparelho de eletrólise customizado. Este dispositivo foi fundamental para a realização de reações eletroquímicas necessárias na síntese dos compostos, permitindo um controle preciso das condições reacionais. A eficiência do aparelho em catalisar reações sob baixo consumo de energia e com reduzida geração de subprodutos nocivos destaca a importância de inovações tecnológicas no campo da química sintética.

Os resultados obtidos abrem novas perspectivas para a exploração dos compostos sintetizados em aplicações terapêuticas, especialmente considerando suas propriedades vasorelaxantes observadas em estudos preliminares. A abordagem adotada neste estudo, combinando síntese sustentável e a utilização de um aparelho de eletrólise inovador, pode servir como um modelo para o desenvolvimento de outras classes de compostos.

Este trabalho representa um avanço significativo na área de síntese de compostos com potencial terapêutico, ressaltando a importância da pesquisa contínua para a otimização de compostos farmacologicamente ativos e sustentáveis. A continuidade desses estudos, juntamente com aprimoramentos no aparelho de eletrólise, pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de novas terapias e um entendimento mais aprofundado das interações medicamentosas e suas implicações clínicas.

REFERÊNCIAS

ALAJARÍN, R.; BURGOS, C. **Six-Membered Heterocycles:** Quinoline and Isoquinoline. : [s.n.], v. 3, 2011. 1527-1629 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84885824034&doi=10.1002%2f9783527637737.ch17&partnerID=40&md5=c3c35e3a5b0b73bdd9a25ecbb0da46e8. cited By 29.

ALTINTOP, M. D. *et al.* Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new pyrrole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. **Archiv der Pharmazie**, v. 351, n. 7, p. 1800082, 2018.

ANDO, Y.; TANAKA, T. Proposal for a new system for simultaneous production of hydrogen and hydrogen peroxide by water electrolysis.. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 29, n. 13, p. 1349-1354, 2004.

ANISZEWSKI, T. **Alkaloids:** chemistry, biology, ecology, and applications. : Elsevier, 2015.

ANTKIEWICZ-MICHALUK, L.; MICHALUK, J. **1-methyl-1,2,3,4-tetrahy dro isoquinoline and addiction:** Experimental studies. : [s.n.], 2012. 57-74 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85037100121&doi=10.1007%2f978-1-4614-1542-8_4&partnerID=40&md5=21e076c7ed7264fbed42878ce89aa6d6. cited By 0.

ARMUTCU, F. *et al.* Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 9, n. 5, p. 1582-1588, 2015.

ATILHAN, S. *et al.* Green hydrogen as an alternative fuel for the shipping industry. **Current Opinion in Chemical Engineering**, v. 31, p. 100668, 2021.

AVCI, F. G. *et al.* Antibacterial and antifungal activities of isoquinoline alkaloids of the Papaveraceae and Fumariaceae families and their implications in structure–activity relationships. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 70, p. 87-118, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85111005349&doi=10.1016%2fB978-0-12-819489-8.00016-8&partnerID=40&md5=f0abfde05f0c939078ebbd781b9a6999. cited By 0.

BALEWSKI, Ł. *et al.* Copper (II) Complexes with 1-(Isoquinolin-3-yl) heteroalkyl-2-ones: Synthesis, Structure and Evaluation of Anticancer, Antimicrobial and Antioxidant Potential. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 8, 2023.

BANG, S. *et al.* 9-O-butyl-13-(4-isopropylbenzyl) berberine, KR-72, is a potent antifungal agent that inhibits the growth of Cryptococcus neoformans by regulating gene expression. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e109863, 2014.

BELLASSOUED, M. *et al.* wo-carbon homologation of aldehydes via silyl ketene acetals: A new stereoselective approach to (E)-alkenoic acids.. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 63, n. 24, p. 8785-8789, 1998.

BEN HALIMA, T.; MASSON-MAKDISSI, J.; NEWMAN, S. G. Nickel-Catalyzed Amide Bond Formation from Methyl Esters.. **Angewandte Chemie, v. 130, n. 39, p. 13107-13111, 2018.**, v. 130, n. 39, p. 13107-13111, 2018.

BENTLEY, K. W. The isoquinoline alkaloids.. *In:* **Second Supplements to the 2nd Edition of Rodd's Chemistry of Carbon Compounds**. : Elsevier, 1991. p. 507-587.

BENTLEY, K. W. β-Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids. **Natural Product Reports**, v. 23, p. 444-463, 2006. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-33744954743&doi=10.1039%2fb509523a&partnerID=40&md5=79fde72bfa54f0aae7b2340fc6cd8026. cited By 389.

BENTLEY, K. W. **The isoquinoline alkaloids**. : [s.n.], v. 4, 2008. 507-587 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84903919079&doi=10.1016%2fB978-044453347-0.50197-X&partnerID=40&md5=2350bb353a17bc907b49016739bd961c. cited By 2.

BENTLEY, K. W. **The isoquinoline alkaloids**. : , v. 4-4, 2009. 259-348 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84945405556&partnerID=40&md5=bcf979101530cfa8c6ce335ef0bc817d. cited By 0.

BÉRDY, J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading.. **The Journal of antibiotics**, v. 65, n. 8, p. 385-395, 2012.

BERLINER, E.; BECKETT, M. C. Kinetics of Aromatic Halogenation. IV. The Bromination of Naphthalene in 50% Aqueous Acetic Acid. **Journal of the American Chemical Society**, v. 79, n. 6, p. 1425-1431, 1957.

BILAK, Ş. *et al.* Expression of Vitamin D Receptor and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms (BsmI, FokI, and TaqI) in Patients with Pterygium. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 3, n. 84, p. 241-248, 2021.

BLANK, N.; OPATZ, T.. Enantioselective synthesis of tetrahydroprotoberberines and bisbenzylisoquinoline alkaloids from a deprotonated α-aminonitrile.. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 23, p. 9777-9784, 2011.

BOLLEDDULA, J.; CHOWDHURY, S. K. Carbon–carbon bond cleavage and formation reactions in drug metabolism and the role of metabolic enzymes.. **Drug Metabolism Reviews**, v. 47, n. 4, p. 534-557, 2015.

BRENK, R. *et al.* Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases.. **ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery**, v. 3, n. 3, p. 435-444, 2008.

BRENNA, E. (.). **Synthetic Methods for Biologically Active Molecules:** Exploring the Potential of Bioreductions. : John Wiley & Sons, 2013.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13ª. ed. : Artmed Editora, 2018., 2018.

BURTON, N. A. *et al.* Increasing the efficiency of hydrogen production from solar powered water electrolysis. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 135, p. 110255, 2021.

CABRERO-ANTONINO, J. R. *et al.* Homogeneous and heterogeneous catalytic reduction of amides and related compounds using molecular hydrogen. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 3893, 2020.

CARBONE, D. *et al.* CARBONE, Daniela et al. Novel [1, 3, 4] Thiadiazole [3, 2-a] pyrimidin-5-ones as Promising Biofilm Dispersal Agents against Relevant Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens. **Marine Drugs**, v. 22, n. 3, p. 133, 2024.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry:** part b: reactions and synthesis. Boston: MA:Springer, 2007.

CHAPTER 11 Tetrahydroquinolines and isoquinolines. **Pharmacochemistry Library**, v. 25, p. 273-295, 1997. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77957095214&doi=10.1016%2fS0165-7208%2897%2980033-5&partnerID=40&md5=810abf0eaf07620e372b1f86eec1833e. cited By 0.

CHEN, L. *et al.* Discovery of caffeic acid phenethyl ester derivatives as novel myeloid differentiation protein 2 inhibitors for treatment of acute lung injury. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 143, p. 361-375, 2018.

CHENG, Q. *et al.* Is CD47 a potentially promising therapeutic target in cardiovascular diseases?—Role of CD47 in cardiovascular diseases.. **Life sciences**, v. 247, p. 117426, 2020.

CHI, J.; YU, H.. Water electrolysis based on renewable energy for hydrogen production. C. **hinese Journal of Catalysis**, v. 39, n. 3, p. 390-394, 2018.

CHOURASIA, S. S.; KHARKATE, S. K.; KOSE, T. D. Synthesis, QSAR modeling and antimicrobial studies of 1-(4-phenyl) substituted tetrahydro isoquinoline derivatives.. **Materials Today: Proceedings**, v. 29, p. 956-963, 2020.

CIPRIANI, G. *et al.* Perspective on hydrogen energy carrier and its automotive applications.. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 39, n. 16, p. 8482-8494, 2014.

CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, v. 16, n. 1, p. 9-29, 2020.

DAGDOUGUI, H.; SACILE, R.; C. BERSANI, A. O. Hydrogen logistics: safety and risks issues.. **Hydrogen Infrastructure for Energy Applications**, p. 127-148, 2018.

DAI, L. *et al.* Design, synthesis, and evaluation of caffeic acid amides as synergists to sensitize fluconazole-resistant Candida albicans to fluconazole. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 25, n. 1, p. 34-37, 2015.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports,** v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.

DECRISTOFORO, M. **Reduction of organic compounds with low amounts of hydrogen. 13 set. 2012c**. U.S. Patent Application n. 13/501,253, 13 Set 2012.

DEMBITSKY, V. M.; GLORIOZOVA, T. A.; POROIKOV, V. V. Naturally occurring plant isoquinoline N-oxide alkaloids: Their pharmacological and SAR activities.. **Phytomedicine**, v. 22, n. 1, p. 183-202, 2015.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products:** a biosynthetic approach. : John Wiley & Sons, 2002.

DEY, P. *et al.* **Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids)**. : , 2020. 505-567 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85123665934&doi=10.1016%2fB978-0-12-816455-6.00015-9&partnerID=40&md5=d476f7c6d207b5814f0c51c47844c8be. cited By 24.

DI, L. Strategic approaches to optimizing peptide ADME properties.. **The AAPS journal**, v. 17, p. 134-143, 2015.

DODDS, P. E.; DEMOULLIN, S. Conversion of the UK gas system to transport hydrogen. **international journal of hydrogen energy**, v. 38, n. 18, p. 7189-7200, 2013.

DWIVEDI, A. P. *et al.* Synthesis and antihyperglycemic activity of novel N-acyl-2-arylethylamines and N-acyl-3-coumarylamines. **Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 18, n. 7, p. 2301-2305, 2008.**, v. 18, n. 7, p. 2301-2305, 2008.

EFANGE, N. M. *et al.* Spirofused Tetrahydroisoquinoline-Oxindole Hybrids (Spiroquindolones) as Potential Multitarget Antimalarial Agents: Preliminary Hit Optimization and Efficacy Evaluation in Mice.. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 66, n. 12, p. e00607-22, 2022.

FACCHINI, P. J. Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation, and metabolic engineering applications. **Annual review of plant biology**, v. 52, n. 1, p. 29-66, 2001.

FENNER, N. L.; ZIMMER, A.; ZIMMER, C. G. Tratamento de oxidação térmica do aço inoxidável para aumentar a resistência à corrosão em autoclave.. **Revista Liberato,** , v. 21, n. 35, p. 57-66, 2020.

FERREIRA, P. O. B. *et al.* Corrosão ácida do ferro fundido cinzento e do aço visando a produção de hidrogênio.. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e14511427054-e14511427054, 2022.

FUJITA, T.; ICHIKAWA, J. **Syntheses, properties, and applications of fluorinated isoquinolines**. : , 2014. 181-210 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84948737483&doi=10.1007%2f978-3-319-04435-4_4&partnerID=40&md5=0933ecb2c395a43274f9b5f33110edbf. cited By 3.

GARRIDO MONTALBAN, A. **Quinolines and Isoquinolines**. : , 2011. 299-339 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84877742431&doi=10.1002%2f9783527634880.ch9&partnerID=40&md5=1620b4438b239d6d40ea5bf873fffff5. cited By 14.

GHOLAMZADEH, P. The Pictet–Spengler Reaction: A Powerful Strategy for the Synthesis of Heterocycles. *In:* **Advances in Heterocyclic Chemistry.** : Academic Press, 2019. p. 153-226.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A Knowledge-Based Approach in Designing Combinatorial or Medicinal Chemistry Libraries for Drug Discovery. 1. A Qualitative and Quantitative Characterization of Known Drug Databases. **Journal of combinatorial chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55-68, 1999.

GOHIL, C. J.; NOOLVI, M. N. SOLVENT-FREE SYNTHESIS OF AMIDE: A NOVEL TECHNIQUE OF GREEN CHEMISTRY. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, p. 99-102, 2022.

GOLE, G. A.; BROWNING, J.; ELTS, S. M. The mouse model of oxygen-induced retinopathy: a suitable animal model for angiogenesis research.. **Documenta Ophthalmologica**, v. 74, n. 3, p. 163-169, 1990.

GU, R.-X. *et al.* Possible Drug Candidates for Alzheimers Disease Deduced from Studying their Binding Interactions with α7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. **Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 3, p. 250-262, 2009.

GUILLEMOT, J.-C. *et al.* **Preparation of thiophenepropenamide derivatives as flavivirus inhibitors in treatment of viral infections**. WO2017102014, 22 junho 2017.

GUJJARAPPA, R.; VODNALA, N.; MALAKAR, C. C. Comprehensive Strategies for the Synthesis of Isoquinolines: Progress Since 2008. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 362, p. 4896-4990, 2020. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090149154&doi=10.1002%2fadsc.202000658&partnerID=40&md5=e27121c3b20958f82bd9508548a5c13a. cited By 14.

GUPTA, M.; PATEL, S. Nature-derived quinolines and isoquinolines: A medicinal chemistry perspective. **Current Traditional Medicine**, v. 7, p. 72-92, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101146535&doi=10.2174%2f2215083805666190614115701&partnerID=40&md5=a784f276e8c5142c70baa5f44d945054. cited By 0.

HAN, X. *et al.* Hydrogen evolution reaction on hybrid catalysts of vertical MoS2 nanosheets and hydrogenated graphene.. **Acs Catalysis,** v. 8, n. 3, p. 1828-1826, 2018.

HE, R. *et al.* Isoquinoline skeleton synthesis via chelation-assisted C-H activation. **Tetrahedron Letters**, v. 55, p. 5705-5713, 2014. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84908457119&doi=10.1016%2fj.tetlet.2014.08.077&partnerID=40&md5=44c68d3af0db8b803dd3997e0653f745. cited By 135.

HENKENSMEIER, D. *et al.* Overview: State-of-the art commercial membranes for anion exchange membrane water electrolysis.. **Journal of Electrochemical Energy Conversion and Storage,** v. 18, n. 2, 2021.

HERAVI, M. M.; KHAGHANINEJAD, S.; NAZARI, N. Advances in heterocyclic chemistry.. *In:* **Bischler–Napieralski reaction in the syntheses of isoquinolines.** : Academic Press, 2014. p. 183-234.

HERAVI, M. M.; KHAGHANINEJAD, S.; NAZARI, N. Bischler-napieralski reaction in the syntheses of isoquinolines. **Advances in Heterocyclic Chemistry**, v. 112, p. 183-234, 2014. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84904892437&doi=10.1016%2fB978-0-12-800171-4.00005-6&partnerID=40&md5=5dd877014e006eb72bf383535f211880. cited By 90.

IRANSHAHY, M.; QUINN, R. J.; IRANSHAHI, M. Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus Corydalis. **RSC Advances**, v. 4, p. 15900-15913, 2014. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84898077276&doi=10.1039%2fc3ra47944g&partnerID=40&md5=31000d7103b433f95923b7891c889fa5. cited By 91.

JACKSON, P. A. *et al.* JACKSON, Paul A. et al. Covalent modifiers: A chemical perspective on the reactivity of α, β-unsaturated carbonyls with thiols via hetero-Michael addition reactions. **Journal of medicinal chemistry**, v. 60, n. 3, p. 839-885, 2017.

JIALONG, X. *et al.* Antifungal activity and mechanism of berberine against Cryptococcus neoformans. **Acta Microbiologica Sinica, v. 63, n. 4, p. 1541-1550, 2023**, v. 63, n. 4, p. 1541-1550, 2023.

JIAN, Z. *et al.* Recent Advances in Oxidative Coupling Reactions. **CHINESE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,** v. 35, n. 4, p. 743-759, 2015.

JIANG, T.; LIVINGHOUSE, T.; LOVICK, H. M. On the stereoselective bicyclization of aminodienes catalyzed by chelating diamide complexes of the group 3 metals. A direct comparison of Sc(iii) and Y(iii) bis(amide)s with an application to the synthesis of alkaloid 195F. **Chemical Communications**, v. 47, n. 48, p. 12861-12863, 2011.

KAMETANI, T. **The Total Syntheses of Isoquinoline Alkaloids**. : , v. 3, 2007. 1-272 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84891785166&doi=10.1002%2f9780470129661.ch1&partnerID=40&md5=9f0f1a6f82d33505a7b2b121ec43536b. cited By 39.

KANDAGATLA, B. *et al.* A facile synthesis of melatonergic antidepressant agomelatine. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 52, p. 7125-7127, 2012.

KARUPPASAMY, M.; VACHAN, B. S.; SRIDHARAN, V. **Copper catalysis for the synthesis of quinolines and isoquinolines**. : , 2020. 249-288 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85125976410&doi=10.1016%2fB978-0-12-821263-9.00007-2&partnerID=40&md5=e885fd01af72a12161ea45bdc4f5456d. cited By 0.

KHALAFI-NEZHAD, A.; MOKHTARI, B.; RAD, M. N. S. Direct preparation of primary amides from carboxylic acids and urea using imidazole under microwave irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 44, n. 39, p. 7325-7328, 2003.

KIM, A. N. *et al.* Iridium-catalyzed enantioselective and diastereoselective hydrogenation of 1, 3-disubstituted isoquinolines. **ACS catalysis**, v. 10, n. 5, p. 3241-3248, 2020.

KOHNO, M.; SASAO, S.; MURAHASHI, S.-I. Synthesis of phenethylamines by hydrogenation of. BETA.-nitrostyrenes.. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 4, p. 1252-1254, 1990.

KOSAK, T. M. *et al.* Ether Cleavage Re-Investigated: Elucidating the Mechanism of BBr3-Facilitated Demethylation of Aryl Methyl Ethers. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 34, p. 7460-7467, 2015.

KOUZNETSOV, V. V. *et al.* A review on metal-free oxidative α-cyanation and alkynylation of n-substituted tetrahydroisoquinolines as a rapid route for the synthesis of isoquinoline alkaloids. **Current Organic Chemistry**, v. 24, p. 809-816, 2020. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85086246738&doi=10.2174%2f1385272824999200420073539&partnerID=40&md5=b1cab879714da23ada9a1a237219b557. cited By 5.

KUMAR, A. *et al.* Potassium tert-butoxide-mediated synthesis of unsymmetrical diaryl ethers, sulfides and selenides from aryl bromides.. **Tetrahedron**, v. 69, n. 26, p. 5383-5392, 2013.

KUMAR, S. S.; HIMABINDU, V. Hydrogen production by PEM water electrolysis–A review.. **Materials Science for Energy Technologies**, v. 2, n. 3, p. 442-454, 2019.

LAI, Q. *et al.* Hydrogen storage materials for mobile and stationary applications: current state of the art.. **ChemSusChem**, v. 8, n. 17, p. 2789-2825, 2015.

LEE, J. Y.; LEE, J.; SONG, H. A Study on the Analysis of Risk Factors for Hydrogen Fuel Stations Based on Quantitative Risk Assessment. **Journal of the Korean Institute of Gas**, v. 24, n. 6, p. 70-76, 2020.

LEELANANDA, S. P.; LINDERT, S. Computational methods in drug discovery.. **Beilstein journal of organic chemistry**, v. 12, n. 1, p. 2694-2718, 2016.

LEGGIO, A. *et al.* One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride. **Rsc Advances**, v. 6, n. 41, p. 34468-34475, 2016.

LEVITAN, D. M. *et al.* Rationale for hyperbaric oxygen therapy in traumatic injury and wound care in small animal veterinary practice. **Journal of Small Animal Practice, v. 62, n. 9, p. 719-729, 2021.**, v. 62, n. 9, p. 719-729, 2021.

LI, D.; CHEN, X.; GAO, W. Asymmetric Synthesis of C 1-Chiral THIQs with Imines in Isoquinoline Rings. **Synthesis (Germany)**, v. 52, p. 3337-3355, 2020. Disponivel em:

https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090306047&doi=10.1055%2fs-0040-1707206&partnerID=40&md5=a26abd412ca83b798d007ccbc0a1bd91. cited By 5.

LI, J. *et al.* Synthesis of New Derivatives of Berberine Canagliflozin and Study of Their Antibacterial Activity and Mechanism.. **Molecules**, v. 29, n. 1, p. 273, 2024.

LIN, W.-Y. *et al.* Antitubercular constituents from the roots of Engelhardia roxburghiana. **Planta medica, v. 71, n. 02, p. 171-175, 2005.**, v. 71, n. 02, p. 171-175, 2005.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1, p. 3-25, 1997.

LISCOMBE, D. K. E. A. Evidence for the monophyletic evolution of benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in angiosperms.. **Phytochemistry**, v. 66, n. 11, p. 1374-1393, 2005.

LIU, M. *et al.* Endophytic Streptomyces sp. Y3111 from traditional Chinese medicine produced antitubercular pluramycins. **Applied microbiology and biotechnology,** , v. 98, n. 3, p. 1077-1085, 2014.

LIU, M. *et al.* Antimicrobial Benzyltetrahydroisoquinoline-Derived Alkaloids from the Leaves of Doryphora aromatica. **Journal of natural products**, v. 84, n. 3 , p. 676-682, 2021.

LIU, M. *et al.* Antimicrobial Benzyltetrahydroisoquinoline-derived alkaloids from the leaves of Doryphora aromatica. **Journal of Natural Products**, v. 84, n. 3, p. 676-682, 2021.

LIU, Y.-H.; LI, G.; YANG, L.-M. Glyoxal bis (phenylhydrazone) as promoter for CuI-catalyzed O-arylation of phenols with bromoarenes. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 3, p. 343-346, 2009.

LOOD, C. S.; KOSKINEN, A. M. P. Harmicine, a tetracyclic tetrahydro-β-carboline: From the first synthetic precedent to isolation from natural sources to target-oriented synthesis. **Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 50, n. 10, p. 1367-1387, 2015.**, v. 50, n. 10, p. 1367-1387, 2015.

LUO, C. *et al.* Isoquinolines: Important cores in many marketed and clinical drugs. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 811-824, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85100638978&doi=10.2174%2f1871520620666200424132248&partnerID=40&md5=c0f781b68d40812d2f152040cabf7c58. cited By 0.

MA, D.; CAI, Q. Copper/amino acid catalyzed cross-couplings of aryl and vinyl halides with nucleophiles. **Accounts of chemical research, v. 41, n. 11, p. 1450-1460, 2008.**, v. 41, n. 11, p. 1450-1460, 2008.

MÄDER, D. P. *et al.* Synthesis and biological evaluation of endocannabinoid uptake inhibitors derived from WOBE437.. **ChemMedChem**, v. 16, n. 1, p. 145-154, 2021.

MÄDER, P. *et al.* Synthesis and biological evaluation of endocannabinoid uptake inhibitors derived from WOBE437. **ChemMedChem**, v. 16, n. 1, p. 145-154, 2021.

MAGANO, J. Large-scale amidations in process chemistry: Practical considerations for reagent selection and reaction execution.. **Organic Process Research & Development**, v. 26, n. 6, p. 1562-1689, 2022.

MAGOULAS, G. E.; PAPAIOANNOU, D. Bioinspired syntheses of dimeric hydroxycinnamic acids (lignans) and hybrids, using phenol oxidative coupling as key reaction, and medicinal significance thereof. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 19769-19835, 2014.

MANABEA, A. *et al.* Basic study of alkaline water electrolysis.. **Electrochimica Acta** , v. 100, p. 249-256, 2013.

MANNATHAN, S.; CHENG, C.-H. [4+2] vs [3+2] annulations in the nickel- and cobalt-catalyzed reaction of ortho-haloimines with alkynes: Differential reactivity towards the synthesis of isoquinolines and aminoindenes. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 61, p. 59-66, 2014. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84897135375&doi=10.1002%2fjccs.201300423&partnerID=40&md5=5af4a23f6eae932b10e69ee1f90b905b. cited By 9.

MARKOVIĆ, M. K.; MARKOVIĆ, D.; LACLEF, S. Amide synthesis by transamidation of primary carboxamides. **Synthesis**, v. 52, n. 21, p. 3231-3242, 2020.

MARON, B. J. *et al.* Cardiovascular Diseases That Have Emerged From the Darkness. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 20, p. e021095, 2021.

MARTÍN-RILO, S. *et al.* Treatment of dairy industry wastewater by oxygen injection: performance and outlay parameters from the full scale implementation.. **Journal of Cleaner Production**, v. 86, p. 15-23, 2015.

MAZLOOMI, K.; GOMES, C. Hydrogen as an energy carrier: Prospects and challenges. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 16, n. 5, p. 3024-3033, 2012.

MBOYI, C. D. *et al.* The Hydrogen-Storage Challenge: Nanoparticles for Metal-Catalyzed Ammonia Borane Dehydrogenation.. **Small**, v. 17, n. 44, p. 2102759, 2021.

MICHALUART, P. *et al.* Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. **Cancer research**, v. 59, n. 10, p. 2347-2352, 1999.

MIHOPOULOS, N. *et al.* Antibacterial and cytotoxic natural and synthesized hydroquinones from sponge Ircinia spinosula. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 54, n. 5-6, p. 417-423, 1999.

MIN-SHAN, W.; CHENG-XI, J.; YA-LI, Z. WANG, Min-Shan. Synthesis of mono-carbonyl curcumin analogues containing nitrogen heterocyclic ring and their anti-inflammatory activities. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, v. 45, n. 24, p. 3532-3537, 2014.

MISHRA, S.; DAHIMA, R. In vitro ADME studies of TUG-891, a GPR-120 inhibitor using SWISS ADME predictor. **Journal of drug delivery and therapeutics**, v. 9, n. 2, p. 366-369, 2019.

MOON, S. *et al.* Critical hydrogen concentration of hydrogen-natural gas blends in clathrate hydrates for blue hydrogen storage.. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 141, p. 110789, 2021.

MOURÃO JÚNIOR, C. A.; ABRAMOV, D. M. **Biofísica essencial.** Rio de Janeiro: Guanabara, 2012.

NAKAGAWA, A. *et al.* Bioengineering of isoquinoline alkaloid production in microbial systems. **Advances in Botanical Research**, v. 68, p. 183-203, 2013. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84880993381&doi=10.1016%2fB978-0-12-408061-4.00007-9&partnerID=40&md5=02305fc502797d35df1da4c49f533970. cited By 5.

NAKANE, M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients.. **Journal of Intensive Care**, v. 8, n. 1, p. 1-12, 2020.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger.** : Artmed Editora, 2022.

OGATA, Y.; FURUYA, Y.; OKANO, K. The Bromination of Aromatic Compounds with a Mixture of Peroxyacetic Acid and Bromine in Acetic Acid.. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 37, n. 7, p. 960-963, 1964.

OTTO, N.; OPATZ, T.. Screening of ligands for the Ullmann synthesis of electron-rich diaryl ethers.. **Beilstein journal of organic chemistry**, v. 8, n. 1, p. 1105-1111, 2012.

OZÇELIK, B. *et al.* Outstanding effect of the conformational restriction of isoquinolines: hints for the development of optimized antimicrobial agents. **Research on Chemical Intermediates**, v. 39, p. 2955-2962, 2013.

OZTURK, G. *et al.* The anticancer mechanism of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): review of melanomas, lung and prostate cancers. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 16, n. 15, p. 2064-2068, 2012.

PAYNE, M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of tetrahydroisoquinoline-derived antibacterial compounds.. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 57, p. 116648, 2022.

PHILLIPSON, J. D.; ROBERTS, M. F.; ZENK, M. H. (.). **The chemistry and biology of isoquinoline alkaloids.** : Springer Science & Business Media, 2012.

PICTET, A.; SPENGLER, T. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin. **Dtsch. Chem. G'es.**, v. 44, p. 2030, 1911.

PILGRIM, B. S.; TUCKER, M. J. Isoquinolines (Update 2019). **Science of Synthesis**, v. 2019, p. 181-342, 2019. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85075054139&doi=10.1055%2fsos-SD-115-00651&partnerID=40&md5=b24e0fef58a7cc10d57cb427931f8df9. cited By 0.

PLAZAS, E. *et al.* Natural isoquinoline alkaloids: Pharmacological features and multi-target potential for complex diseases. **Pharmacological Research**, v. 177, 2022. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85124518256&doi=10.1016%2fj.phrs.2022.106126&partnerID=40&md5=6c6a19972ba4e2a5dc087eceed62cc15. cited By 0.

PODROJKOVÁ, N. *et al.* Recent developments in the modelling of heterogeneous catalysts for CO2 conversion to chemicals. **ChemCatChem**, v. 12, n. 7, p. 1802-1825, 2020.

QIAN, L.; SHEN, J.; SUN, X. Methods of hydrogen application.. **Hydrogen Molecular Biology and Medicine**, p. 99-107, 2015.

RAO, D. V.; STUBER, F. A. An efficient synthesis of 3, 4, 5-trimethoxybenzaldehyde from vanillin. **Synthesis**, v. 1983, n. 4, p. 308-308, 1983.

ROESCH, E. S. Chapter 7: Isoquinolines. **RSC Drug Discovery Series**, v. 2016-January, p. 147-213, 2016. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84951335416&doi=10.1039%2f9781782622246-00147&partnerID=40&md5=3b8be0b97218f47338ca6ef2495c19b1. cited By 6.

ROGOSNITZKY, M.; DANKS, R.; KARDASH, E. Therapeutic potential of tranilast, an anti-allergy drug, in proliferative disorders. **Anticancer Research**, v. 32, n. 7, p. 2471-2478, 2012.

SÁNCHEZ, R. *et al.* Silicon speciation in light petroleum products using gas chromatography coupled to ICP-MS/MS.. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 35, n. 10, p. 2387-2394, 2020.

SANTOS, D. M.; SEQUEIRA, C. A.; FIGUEIREDO, J. L. Hydrogen production by alkaline water electrolysis.. **Química Nova**, v. 36, p. 1176-1193, 2013.

SAPOUNTZI, F. *et al.* Electrocatalysts for the generation of hydrogen, oxygen and synthesis gas.. **Progress in Energy and Combustion Science**, v. 58, p. 1-35, 2017.

SARHAN, A. A.; BOLM, C. Iron (III) chloride in oxidative C–C coupling reactions.. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 9, p. 2730-2744, 2009.

SATO, F.; KUMAGAI, H. Microbial production of isoquinoline alkaloids as plant secondary metabolites based on metabolic engineering research. **Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences**, v. 89, p. 165-182, 2013. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84878377588&doi=10.2183%2fpjab.89.165&partnerID=40&md5=cff5d086d2d6775b2d087b31a23278d9. cited By 14.

SCHÜHLY, W. *et al.* Design and synthesis of ten biphenyl-neolignan derivatives and their in vitro inhibitory potency against cyclooxygenase-1/2 activity and 5-lipoxygenase-mediated LTB4 formation. **Bioorganic & medicinal chemistry.**, v. 17, n. 13, p. 4459-4465, 2009.

SCHÜTZ, R. *et al.* Synthesis, biological evaluation and toxicity of novel tetrandrine analogues. **European journal of medicinal chemistry**, v. 207, p. 112810, 2020.

SEETHARAMAN, S. *et al.* Graphene oxide modified non-noble metal electrode for alkaline anion exchange membrane water electrolyzers. **International journal of hydrogen energy**, v. 38, n. 35, p. 14934-14942, 2013.

SHANKAR, R. *et al.* Synthesis of isoquinoline alkaloids via oxidative amidation-bischler- napieralski reaction. **Synlett**, v. 23, p. 1013-1020, 2012. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84859849931&doi=10.1055%2fs-0031-1290655&partnerID=40&md5=fa4df2baff72a034a5630c26e8a14d03. cited By 28.

SHARMA, S. *et al.* Synthetic Versus Enzymatic Pictet-Spengler Reaction: An Overview. **Current Organic Synthesis**, v. 15, n. 7, p. 924-939, 2018.

SHARMA, U. K. *et al.* Facile synthesis of vanillin-based novel bischalcones identifies one that induces apoptosis and displays synergy with Artemisinin in killing chloroquine resistant Plasmodium falciparum. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 623-638, 2018.

SHEN, L. *et al.* Syntheses and evaluation of macrocyclic engelhardione analogs as antitubercular and antibacterial agents. **The Journal of antibiotics**, v. 66, n. 6, p. 319-325, 2013.

SILVA, A. R. D. *et al.* Berberine antifungal activity in fluconazole-resistant pathogenic yeasts: action mechanism evaluated by flow cytometry and biofilm growth inhibition in Candida spp.. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 6, p. 3551-3557, 2016.

SILVA, A. R. L. D. F. C. **Estudos in vitro e in silico do mecanismo de ação vasorrelaxante da amida sintética (E)-N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)acrilamida (MFTA) em aorta de rato**. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, p. 110. 2022.

SINGH, S. *et al.* Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 226, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85114814612&doi=10.1016%2fj.ejmech.2021.113839&partnerID=40&md5=588386e69612c654c02ca8ac94b24687. cited By 6.

SOLOVEY, V. V. *et al.* Development of high pressure membraneless alkaline electrolyzer. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 47, n. 11, p. 6975-6985, 2022.

SPORK, A. P. *et al.* Stereoselective Synthesis of Uridine-Derived Nucleosyl Amino Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10083-10098, 2011.

STAVBER, G.; CLUZEAU, J. **Processes for the preparation of beta-aminosulfone compounds.** U.S. Patent n. 9,944,599, 17 abril 2018.

STERN, A. G. Design of an efficient, high purity hydrogen generation apparatus and method for a sustainable, closed clean energy cycle.. **international journal of hydrogen energy, v. 40, n. 32, p. 9885-9906, 2015.**, v. 40, n. 32, p. 9885-9906, 2015.

STUCCHI, M. *et al.* Pt-WOx/C Catalysts for α,β-Unsaturated Aldehydes Hydrogenation: An NMR Study of the Effect of the Reactant Adsorption on Activity and Selectivity. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2022, n. 40, p. 202200735, 2022.

SUNITHA. Cardiovascular Disease: Risk of Developing. **Primary Health Care: Open Access**, v. 11, n. 7, p. 394, 2021.

SWIEGERS, G. F. *et al.* urrent status of membraneless water electrolysis cells.. **Current Opinion in Electrochemistry**, v. 32, p. 100881, 2022.

TANG, L. *et al.* Amide Synthesis from Thiocarboxylic Acids and Amines by Spontaneous Reaction and Electrosynthesis. **ChemSusChem**, v. 12, n. 12, p. 2570-2575, 2019.

THOMAS, R. Biogenetic speculation and biosynthetic advances.. **Natural product reports**, v. 21, n. 2, p. 224-248, 2004.

TIAN, W. *et al.* CASTp 3.0: computed atlas of surface topography of proteins. **Nucleic acids research**, v. 46, n. W1, p. W363-W367, 2018.

TIMCUSHNIEA, T. P.; BENJAMARTCUSHNIEB; J.LAMB, A. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 5, p. 377-386, 2014.

TINSLEY, J. M. **Pictet-Spengler Isoquinoline Synthesis**. : , 2005. 469-479 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-67650653431&doi=10.1002%2f0471704156.ch9&partnerID=40&md5=dc25e7a3b791ad39ebae41e7fa6ed0f3. cited By 5.

TIVARI, S. R. *et al.* Synthesis and Evaluation of Biological Activities for a Novel 1, 2, 3, 4-Tetrahydroisoquinoline Conjugate with Dipeptide Derivatives: Insights from Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. **ACS omega**, v. 8, n. 51, p. 48843-48854, 2023.

TURNER, J. A. Sustainable hydrogen production.. **Science**, v. 305, n. 5686, p. 972-974, 2004.

URSUA, A.; GANDIA, L. M.; SANCHIS, P. Hydrogen production from water electrolysis: current status and future trends.. **Proceedings of the IEEE**, v. 100, n. 2, p. 410-426, 2011.

VERGNHANINI FILHO, R.. OXY-COMBUSTÃO-UMA ALTERNATIVA PARA A INDÚSTRIA.. **Revista IPT: Tecnologia e Inovação**, v. 5, n. 17, 2001.

VETULANI, J.; ANTKIEWICZ-MICHALUK, L. **1-methyl-1,2,3,4-tetrahy dro isoquinoline:** A potent neuroprotecting agent. : , 2012. 45-56 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84984613145&doi=10.1007%2f978-1-4614-1542-8_3&partnerID=40&md5=41bc67116011bf6f0cf11c84a9a1d4d1. cited By 3.

VILLELA, P. B.; ANDRADE, L. F. D. Public Health Programs and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 34, p. 53-54, 2021.

WADSWORTH, W. S.; EMMONS, W. D. The utility of phosphonate carbanions in olefin synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, n. 7, p. 1733-1738, 1961.

WANG, A.-Q. *et al.* Research progress on medicinal resources of Coptis and its isoquinoline alkaloids [黄连属药用资源及其异喹啉生物碱的研究进展]. **Zhongguo Zhongyao Zazhi**, v. 46, p. 3504-3513, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85110989278&doi=10.19540%2fj.cnki.cjcmm.20210430.103&partnerID=40&md5=4d4309fd4764f3c3dca0829af01e5a65. cited By 0.

WANG, H.; JING, Z.-C. Inflammation and cardiovascular diseases. **Chronic diseases and translational medicine**, v. 6, n. 4, p. 215-218, 2020.

WANG, L. *et al.* Cobalt-catalyzed diastereo-and enantioselective reductive allyl additions to aldehydes with allylic alcohol derivatives via allyl radical intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 32, p. 12755-12765, 2021.

WANG, X. *et al.* Novel Tetrahydroisoquinoline-Based Heterocyclic Compounds Efficiently Inhibit SARS-CoV-2 Infection In Vitro. **Viruses**, v. 15, n. 2, p. 502, 2023.

WANG, Z. *et al.* Development of high-efficiency alkaline OER electrodes for hybrid acid-alkali electrolytic H2 generation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 636, p. 610-617, 2023.

WHALEN, K.; FINKEL, R.; PANAVELIL, T. A. **Farmacologia Ilustrada**. 6ª Edição.. ed. : Artmed Editora, 2016.

WHO. **World health statistics 2023:** monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. : World Health Organization, 2023.

WINN, M. *et al.* Discovery, characterization and engineering of ligases for amide synthesis.. **Nature**, v. 593, n. 7859, p. 391-398, 2021.

WISHART, D. S. *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic acids research**, v. 46, n. D1, p. D1074-D1082, 2018.

WOSIK, A.; ANTKIEWICZ-MICHALUK, L. **Isoquinolines as neurotoxins:** Action and molecular mechanism. : , 2012. 31-43 p. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84984629706&doi=10.1007%2f978-1-4614-1542-8_2&partnerID=40&md5=25a08a92356ebc7bfd3ff7f9ce3fb5c9. cited By 4.

WU, J.; LIU, Y.; DAI, W. **Method for synthesis of (E)-3-aryl-2-acrylamide compound**. CN101274901 , 01 out. 2008.

XU, H. *et al.* Rational Design of Hydrogen Evolution Reaction Electrocatalysts for Commercial Alkaline Water Electrolysis. **Small Structures**, v. 4, n. 8, p. 2200404, 2023.

YADAV, S.; KANT, R.; KURAM, M. R. Metal-free transfer hydrogenation/cycloaddition cascade of activated quinolines and isoquinolines with tosyl azides. **Chemical Communications**, v. 59, n. 46, p. 7088-7091, 2023.

YAN, Q. S. *et al.* Evidence that carbamazepine and antiepilepsirine may produce a component of their anticonvulsant effects by activating serotonergic neurons in genetically epilepsy-prone rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 261, n. 2, p. 652-659, 1992.

YANG, K.; SONG, Q. Styryl ether formation from benzyl alcohols under transition-metal-free basic DMSO conditions.. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 8, p. 2267-2272, 2015.

YANG, S. *et al.* Metal-and ligand-free Ullmann-type C–O and C–N coupling reactions promoted by potassium tert-butoxide.. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 33, p. 4288-4292, 2012.

YANG, X.-D. *et al.* Silica gel-mediated amide bond formation: An environmentally benign method for liquid-phase synthesis and cytotoxic activities of amides. **Journal of combinatorial chemistry**, v. 12, n. 3, p. 307-310, 2010.

YANG, Y. *et al.* Enantioselective semisynthesis of novel cephalotaxine esters with potent antineoplastic activities against leukemia. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 244, p. 114731, 2022.

YANG, Y.; GUO, J.; LIU, Z. Progress in the Synthesis of Analogues of Bistetrahdro-isoquinoline Antitumor Alkaloids [抗肿瘤活性双四氢异喹啉生物碱类似物的合成研究进展]. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p. 1913-1922, 2019. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85071517161&doi=10.6023%2fcjoc201810037&partnerID=40&md5=374910657347a86f47ace030e9dc74a3. cited By 7.

YEDDANAPALLI, L. M.; GNANAPRAGASAM, N. S. 959. Kinetics and mechanism of bromination of phenol with bromine and iodine bromide in glacial acetic acid and carbon tetrachloride.. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 4934-4943, 1956.

YUN, D. *et al.* The anticancer effect of natural plant alkaloid isoquinolines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 1-15, 2021. Disponivel em: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85100510068&doi=10.3390%2fijms22041653&partnerID=40&md5=025250aa2af45da9c1c32e4bf00605df. cited By 12.

ZABLOTSKAYA, A. *et al.* Synthesis, physicochemical characterization, cytotoxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and psychotropic activity of new N-[1,3-(benzo)thiazol-2-yl]-ω-[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]alkanamides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 70, p. 846-856, , 2013.

ZACUTO, M. J. Synthesis of acrylamides via the Doebner–Knoevenagel condensation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 10, p. 6465-6474, 2019.

ZHANG, Q. *et al.* Direct syntheses of styryl ethers from benzyl alcohols via Ag nanoparticle-catalyzed tandem aerobic oxidation.. **ACS Catalysis**, v. 3, n. 7, p. 1681-1684, 2013.

ZHANG, R. *et al.* Hydrogen production by traditional and novel alkaline water electrolysis on nickel or iron based electrocatalysts. **Chemical Communications**, v. 59, n. 53, p. 8205-8221, 2023.

ZHANG, X. . L. F. . W. Z. . &. W. Z. Synthesis of diaryl ethers by CuI-Catalyzed CO bond formation via ullman coupling: Assessing the reactivity of aryl halides. **Letters in Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 31-36, 2013.

ZHAO, Q. *et al.* Mechanism and kinetics of Horner–Wadsworth–Emmons reaction in liquid–liquid phase-transfer catalytic system. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 400, p. 111-120, 2015.

ZHU, J. *et al.* Design, synthesis, and antifungal activities in vitro of novel tetrahydroisoquinoline compounds based on the structure of lanosterol 14α-demethylase (CYP51) of fungi.. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 16, n. 20, p. 5285-5289, 2006.

ZI, C.-T. *et al.* New cannabidiol (CBD) derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking. **Phytochemistry Letters, v. 51, p. 97-103, 2022.**, v. 51, p. 97-103, 2022.

ZILLI, S. C. *et al.* Toxicity of acrylamide after degradation by conjugated (UV/H 2 O 2) photolysis in microalgae. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 38085-38093, 2021.

ZUO, G. *et al.* Synergistic antibacterial and antibiotic effects of bisbenzylisoquinoline alkaloids on clinical isolates of methicillinresistant Staphylococcus aureus (MRSA). **Molecules**, v. 16, n. 12, p. 9819-9826, 2011.

ZÜTTEL, A. Hydrogen storage and distribution systems.. **Mitigation and Adaptation Strategies for Global Change**, v. 12, p. 343-365, 2007.

ANEXOS

Figura 47 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) do derivado sulfinila.

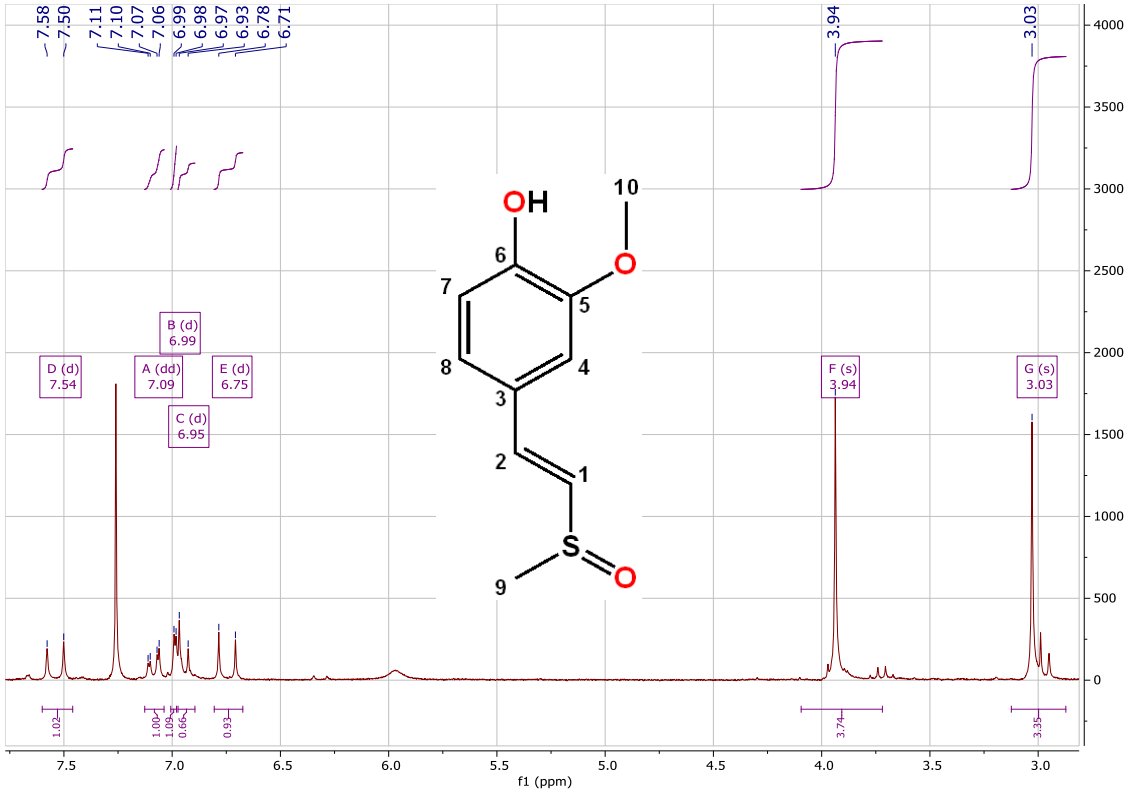


Figura 48 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CD3OD) (3,3’-dimetoxi-5,5’-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1’-bifenil]-2,2’-diol)

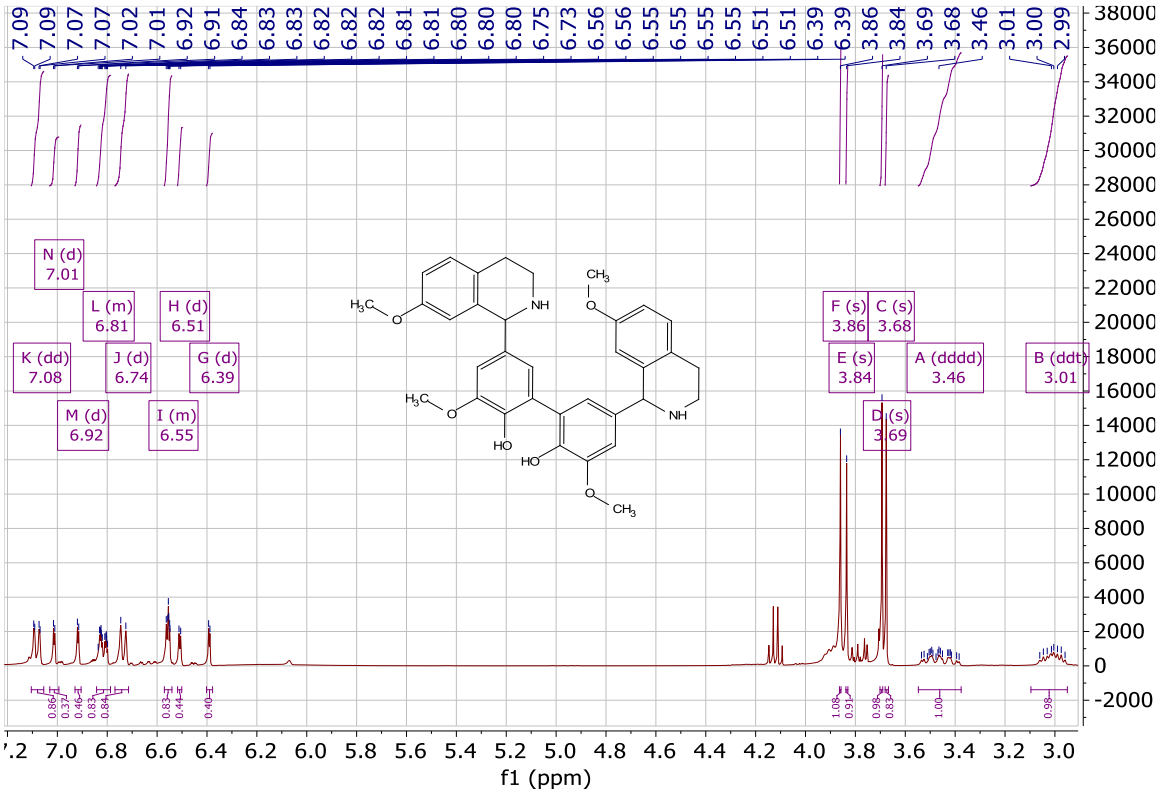


Figura 49 - Espectro de ressonância de 1H NMR (400 MHz, CD3OD) (3,3’-dimetoxi-5,5’-bis(7-metoxi-1,2,3,4- tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1’-bifenil]-2,2’-diol)

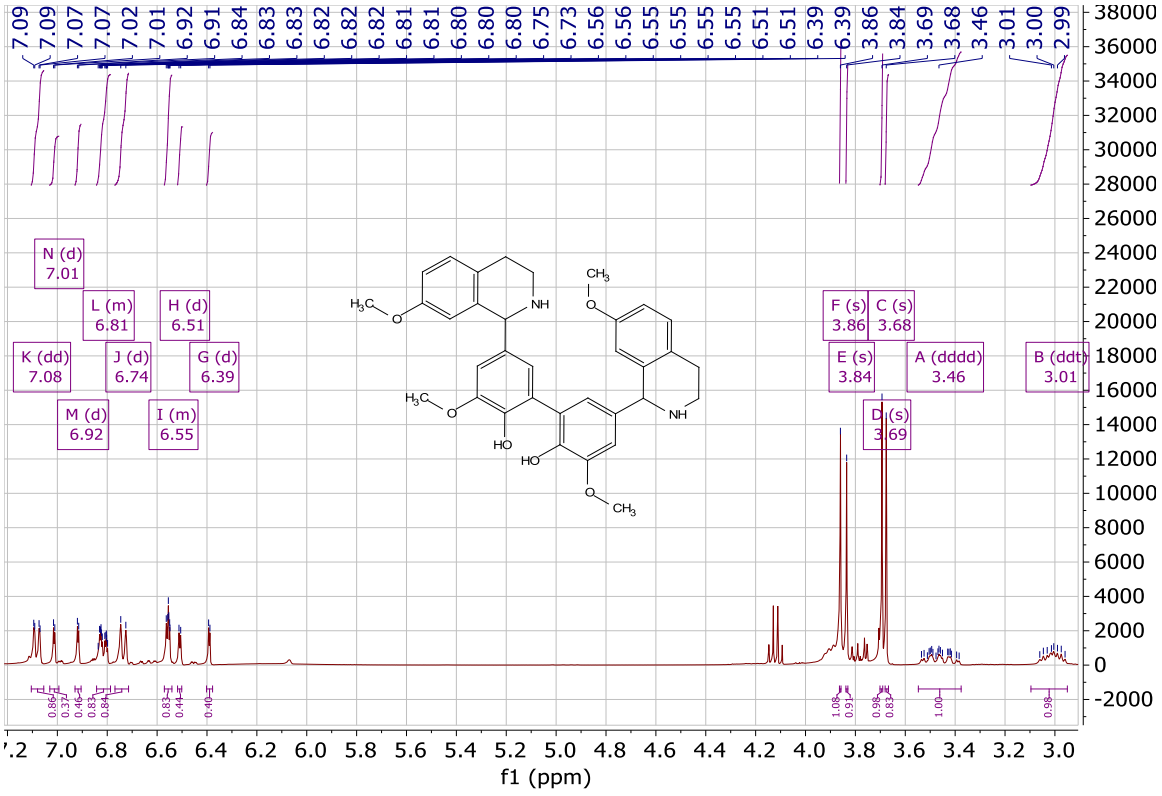


Figura 50 Espectro bidimensional HSQC (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol)

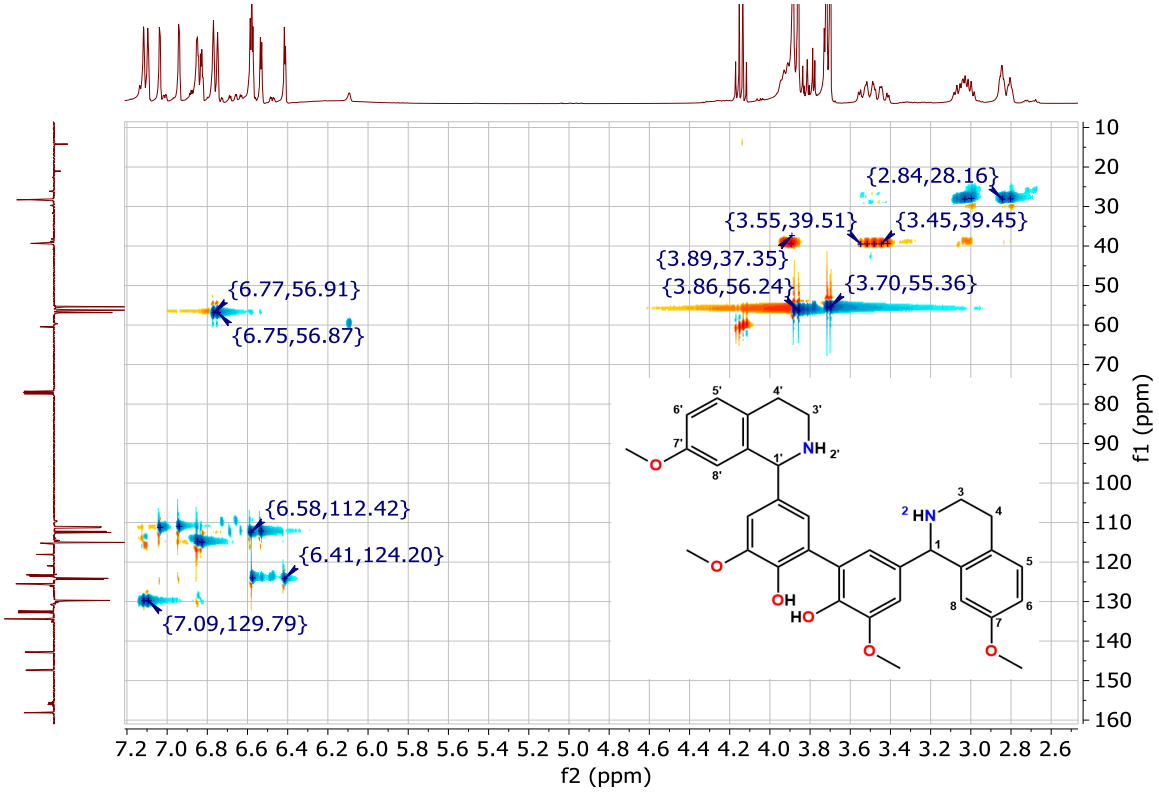


Figura 51 - Espectro bidimensional HMBC (3,3'-dimetoxi-5,5'-bis(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2'-diol)

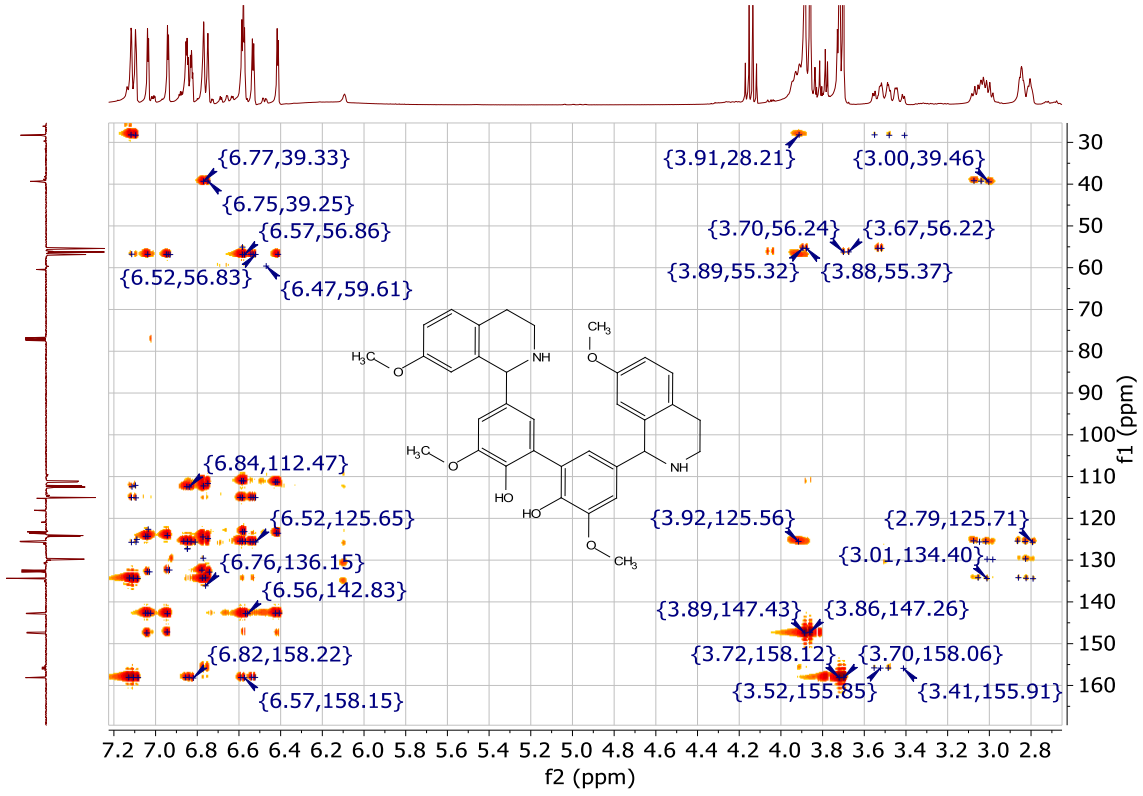


Figura 52 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CD3OD) do 5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol.

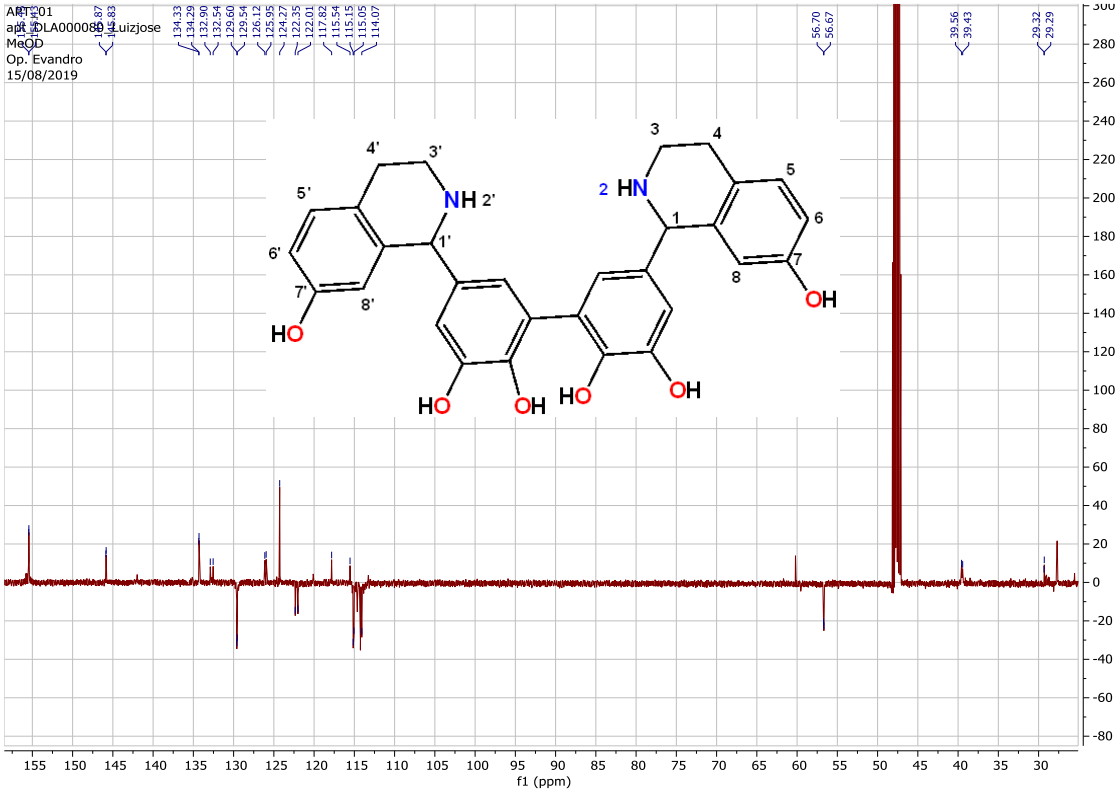


Figura 53 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CD3OD) do 5,5'-bis(7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-yl)-[1,1'-bifenil]-2,2',3,3'-tetraol.

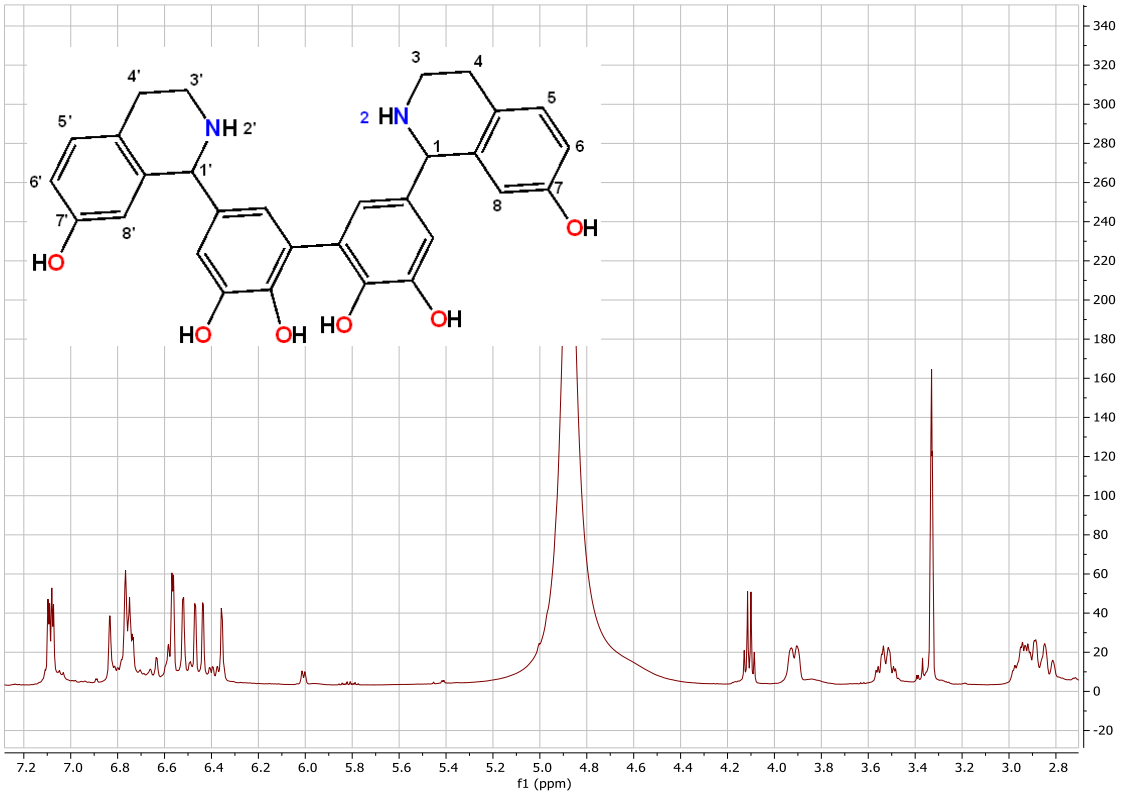


Figura 54 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) do ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico.

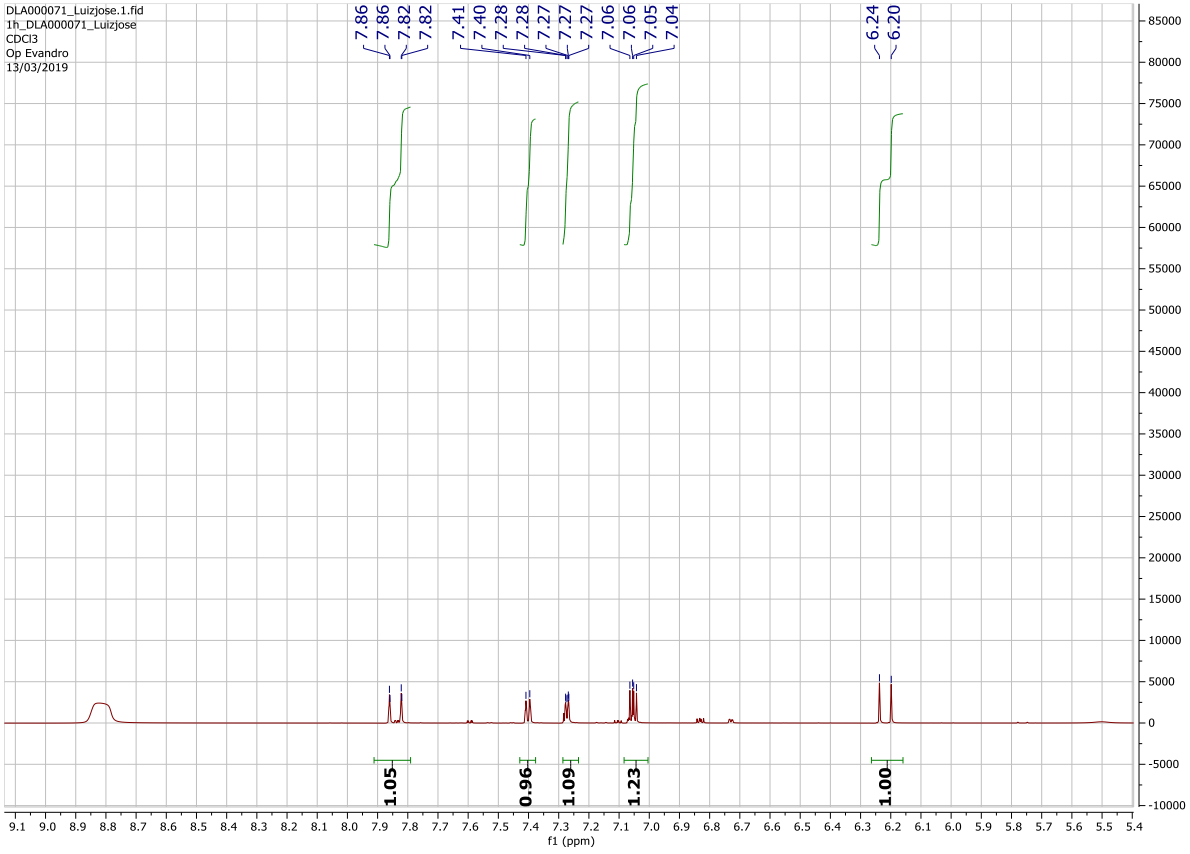


Figura 55 -Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) do ácido (E)-3-(tiofen-2-il) acrílico.

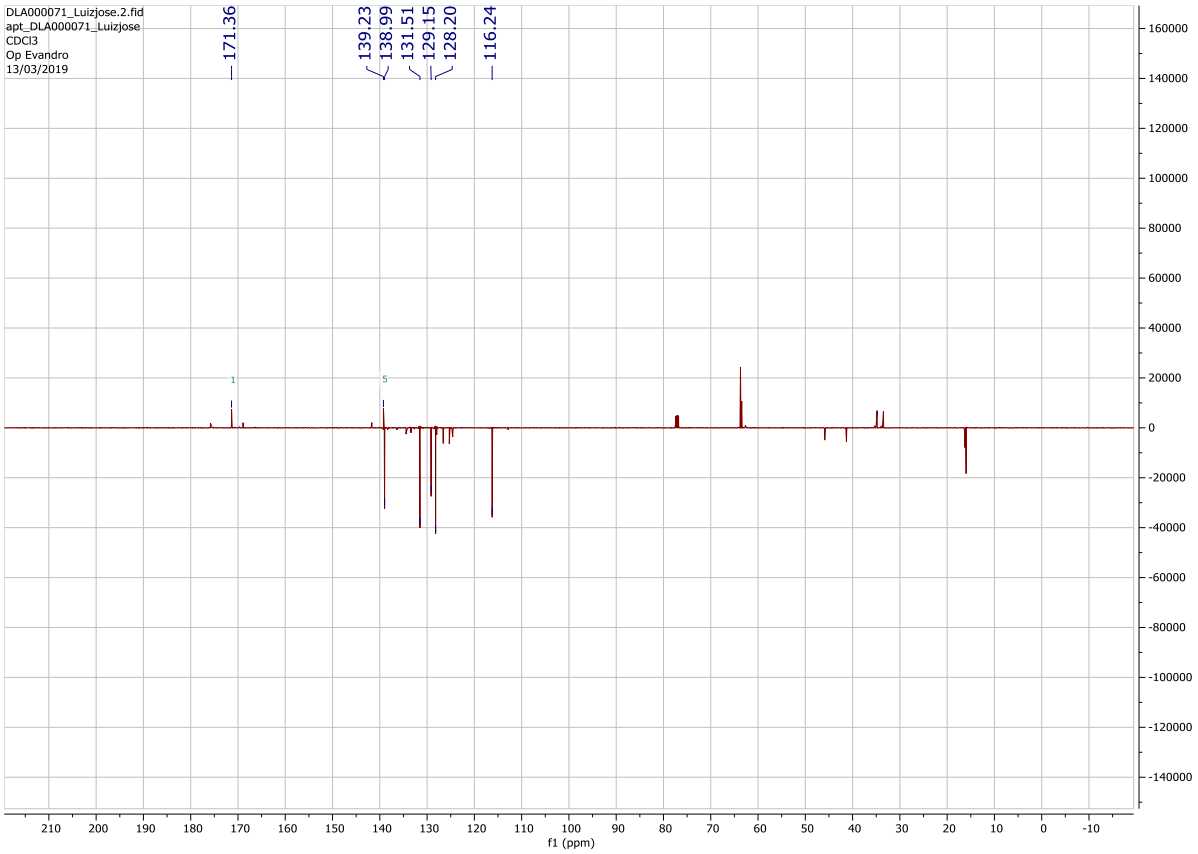


Figura 56 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 2 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona)

Figura 57 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 2 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-etoxifenil)propan-1-ona)

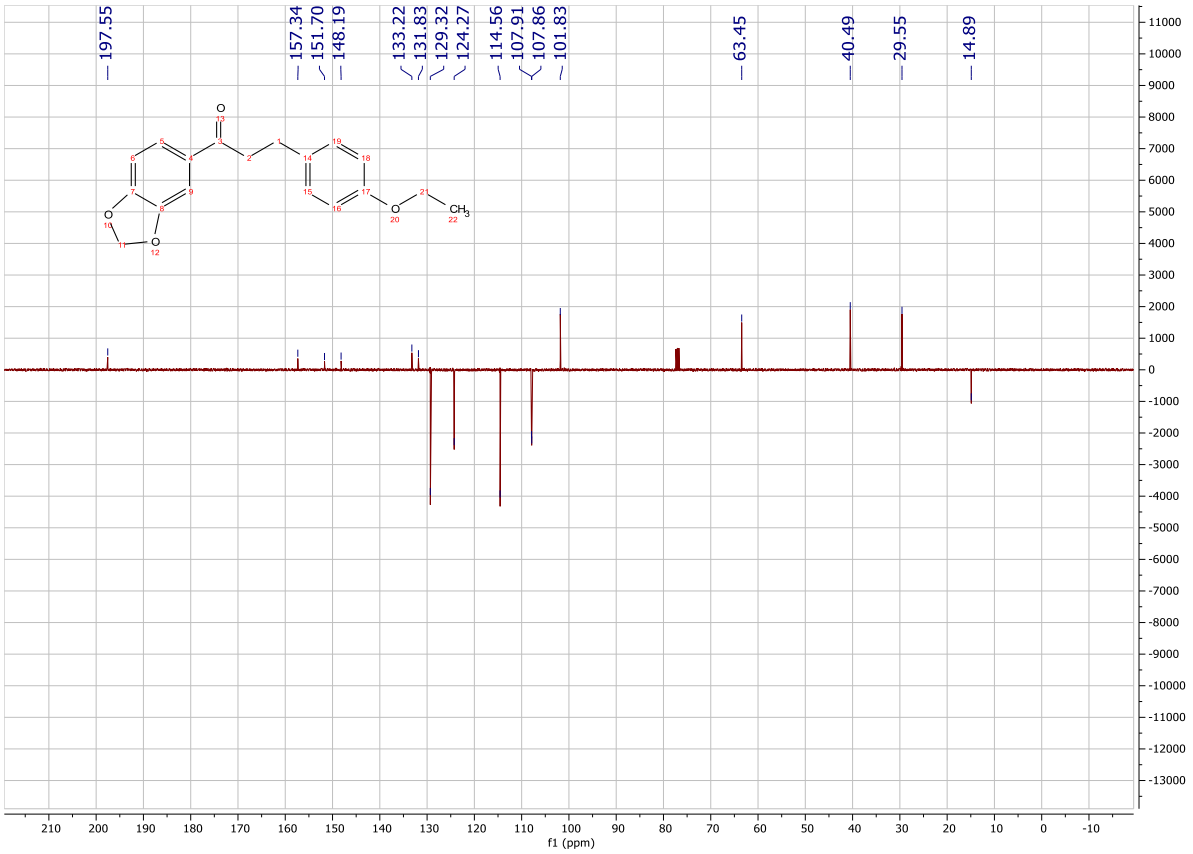


Figura 58 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da molécula 4 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona)

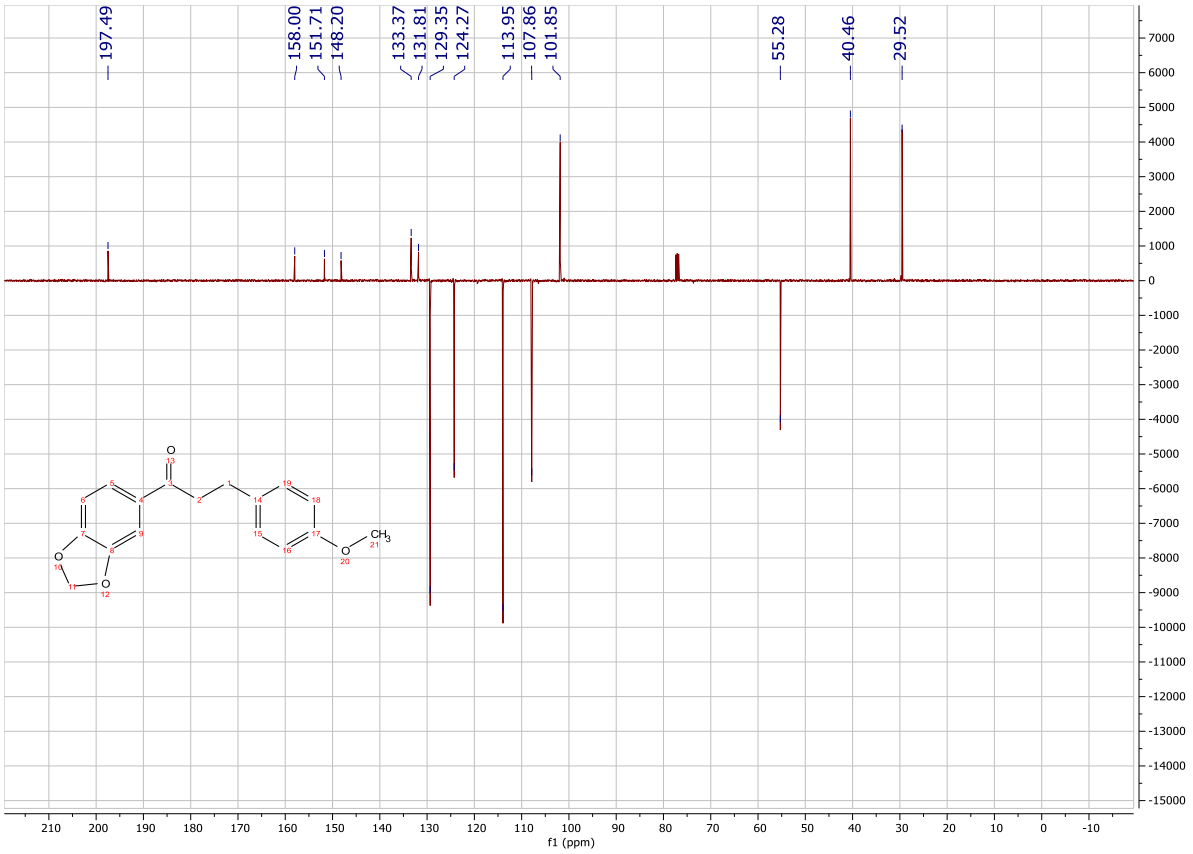


Figura 59 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da molécula 4 (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona)

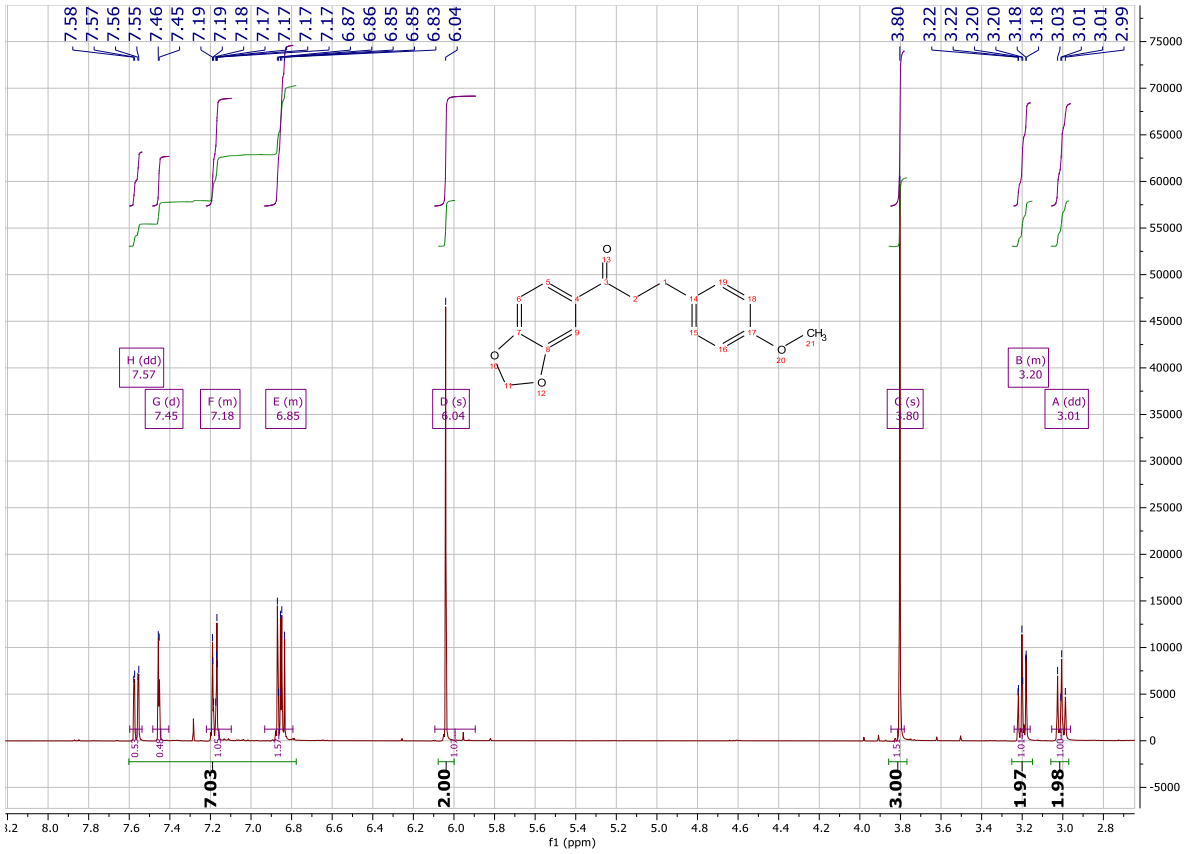


Figura 60 Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 6 (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)

Figura 61 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 6 (N-(3,4-dimetoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)

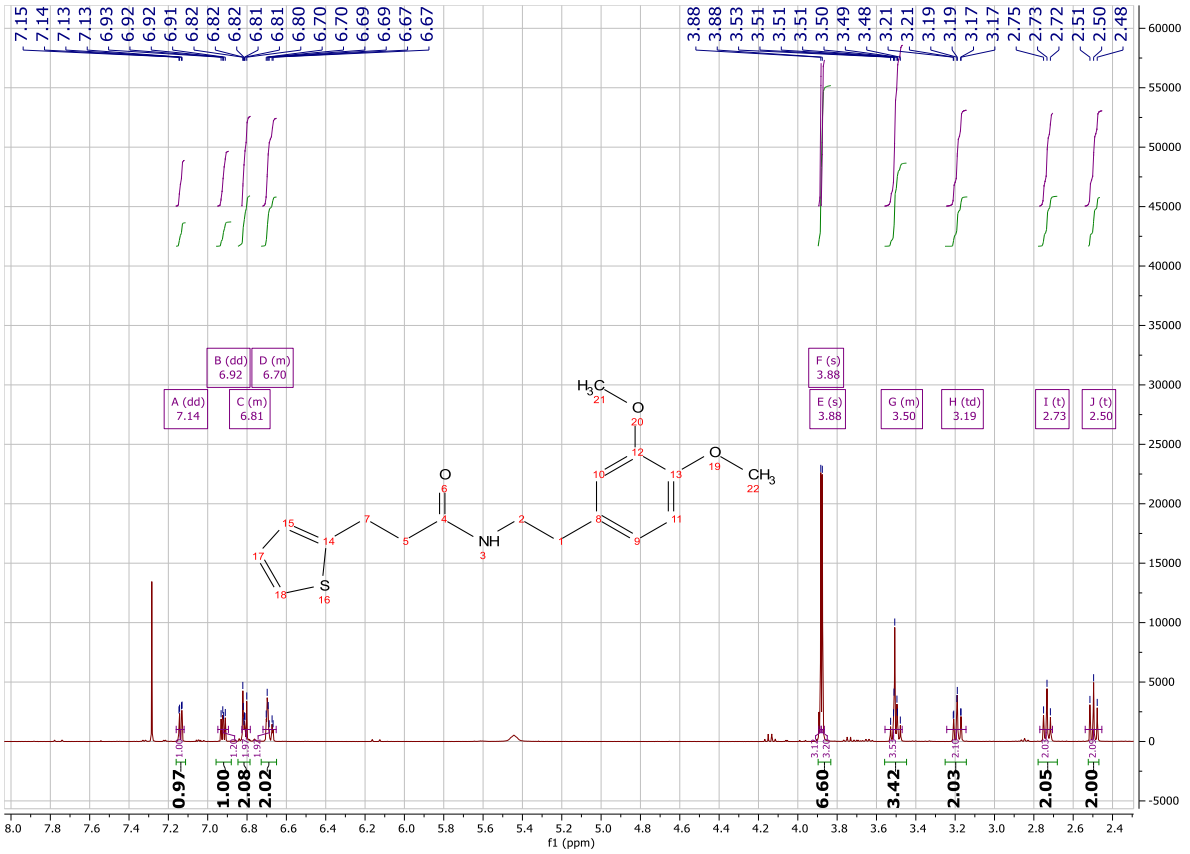


Figura 62 - Espectro de 1H NMR (400 MHz, CDCl3) da Molécula 8 (N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)

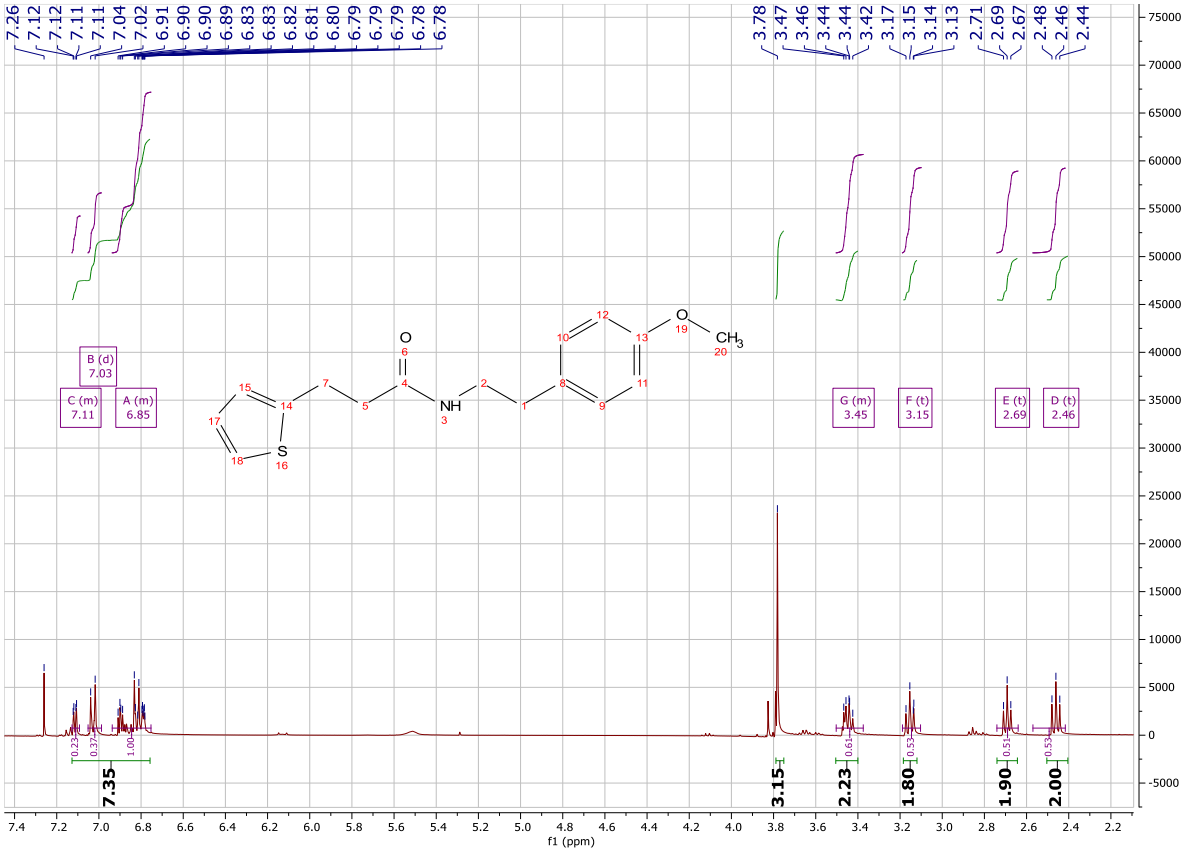


Figura 63 - Espectro de 13C NMR (101 MHz, CDCl3) da Molécula 8 (N-(4-metoxifenetil)-3-(tiofen-2-il)propanamida)

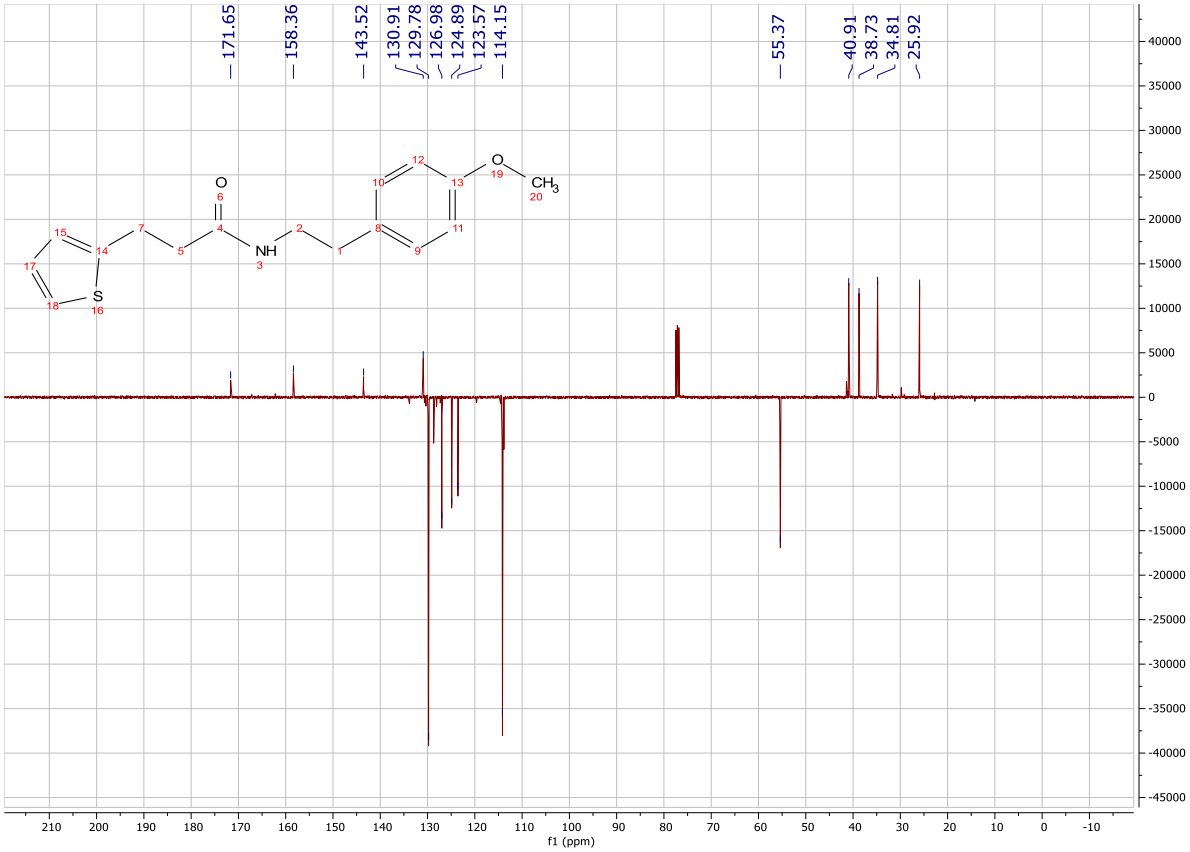
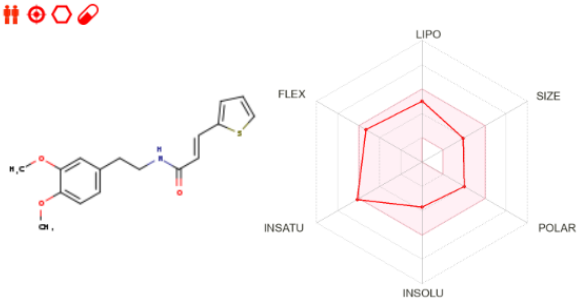


Figura 64 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 5

Molecule 1



SMILES COc1cc(CCNC(=O)/C=C/c2cccs2)ccc1OC

Physicochemical Properties	
Formula	C17H19NO3S
Molecular weight	317.40 g/mol
Num. heavy atoms	22
Num. arom. heavy atoms	11
Fraction Csp3	0.24
Num. rotatable bonds	8
Num. H-bond acceptors	3
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	89.30
TPSA	75.80 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.24
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.24
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.03
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.86
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.63
Consensus Log $P_{o/w}$	3.20

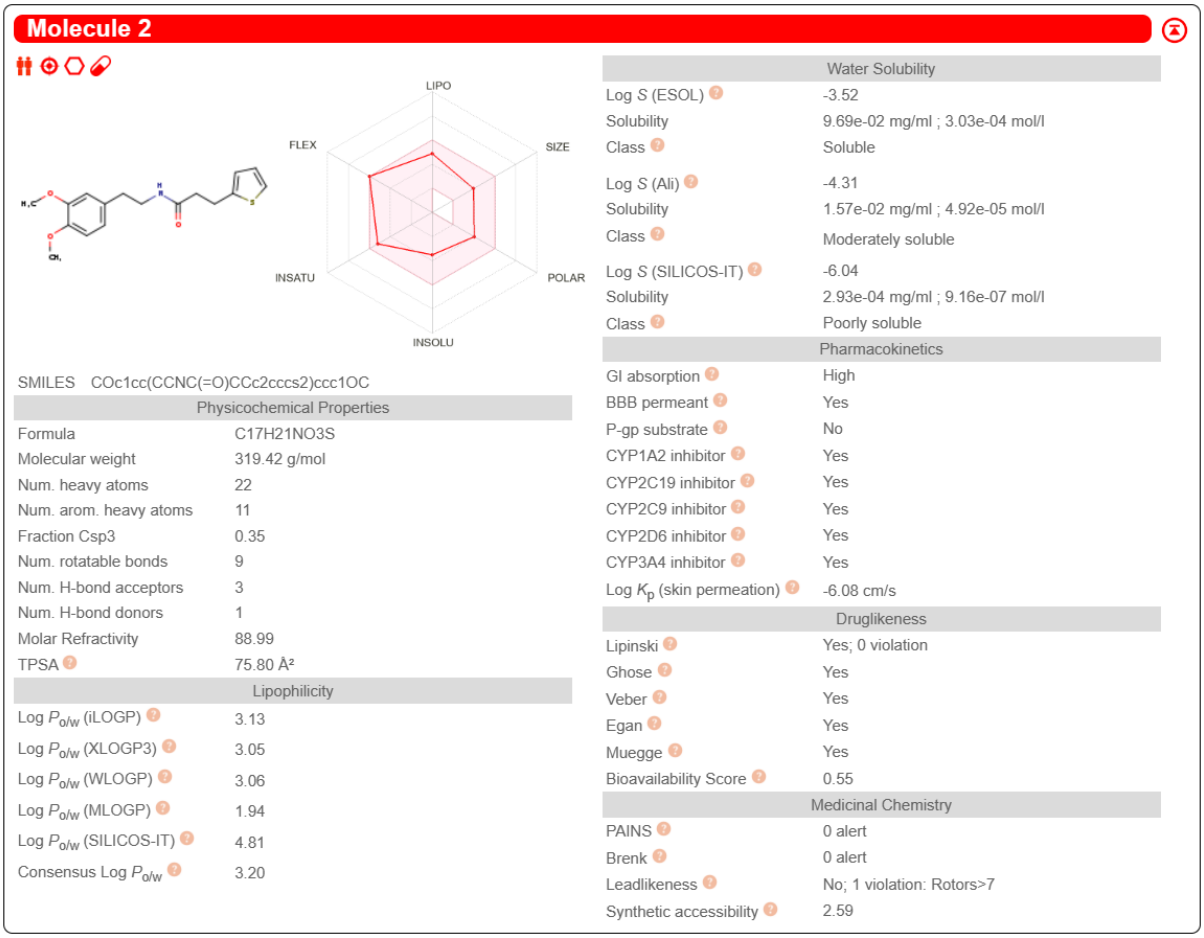
Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-3.69
Solubility	6.46e-02 mg/ml ; 2.04e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (Ali)	-4.51
Solubility	9.92e-03 mg/ml ; 3.13e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.32
Solubility	1.52e-03 mg/ml ; 4.80e-06 mol/l
Class	Moderately soluble

Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.94 cm/s

Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: michael_acceptor_1
Leadlikeness	No; 1 violation: Rotors>7
Synthetic accessibility	2.87

Figura 65 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 6



Molecule 2

SMILES COc1cc(CCNC(=O)CCc2cccs2)ccc1OC

Physicochemical Properties	
Formula	C17H21NO3S
Molecular weight	319.42 g/mol
Num. heavy atoms	22
Num. arom. heavy atoms	11
Fraction Csp3	0.35
Num. rotatable bonds	9
Num. H-bond acceptors	3
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	88.99
TPSA	75.80 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.13
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.05
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.06
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	1.94
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.81
Consensus Log $P_{o/w}$	3.20

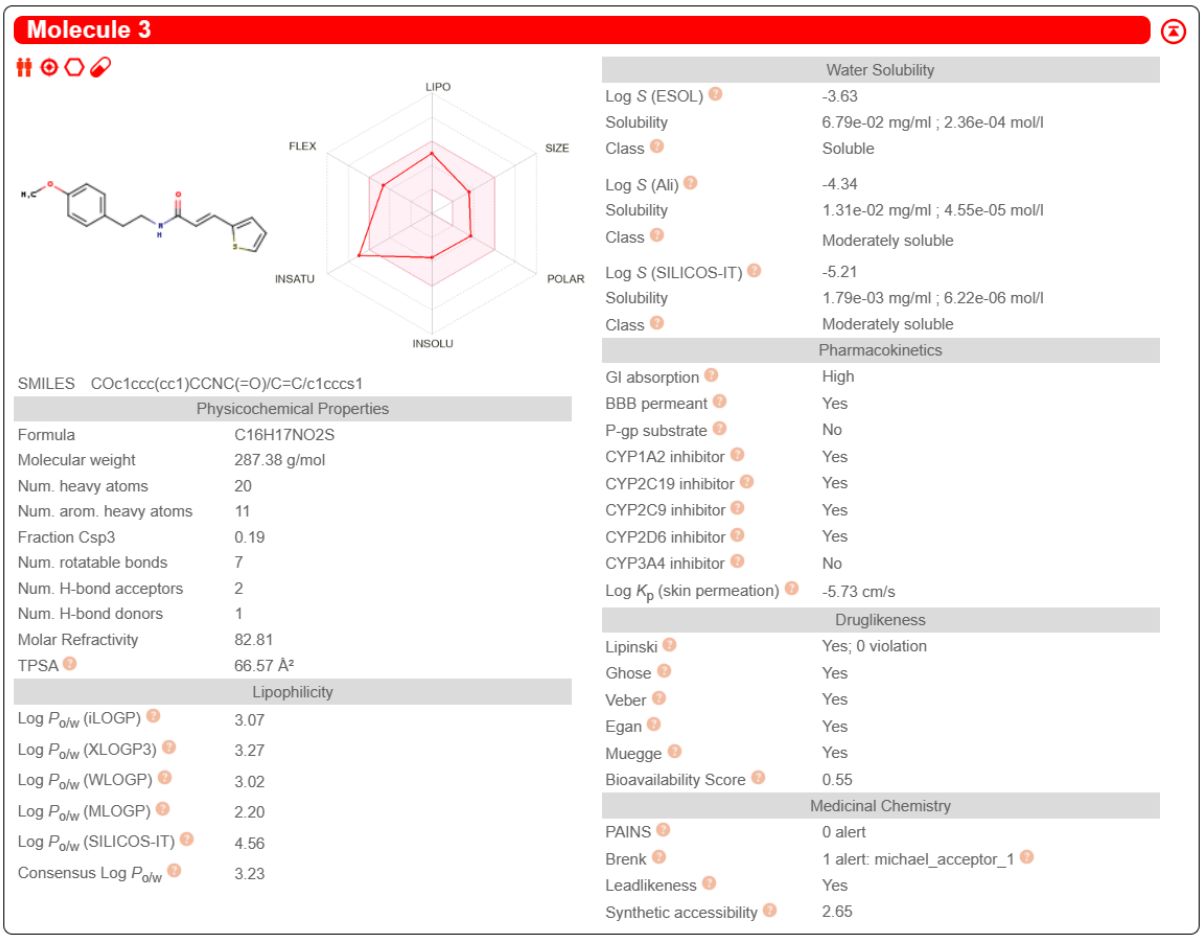
Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-3.52
Solubility	9.69e-02 mg/ml ; 3.03e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (Ali)	-4.31
Solubility	1.57e-02 mg/ml ; 4.92e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-6.04
Solubility	2.93e-04 mg/ml ; 9.16e-07 mol/l
Class	Poorly soluble

Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K_p (skin permeation)	-6.08 cm/s

Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	No; 1 violation: Rotors>7
Synthetic accessibility	2.59

Figura 66 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 7



Molecule 3

SMILES COc1ccc(cc1)CCNC(=O)/C=C/c1cccs1

Physicochemical Properties	
Formula	C16H17NO2S
Molecular weight	287.38 g/mol
Num. heavy atoms	20
Num. arom. heavy atoms	11
Fraction Csp3	0.19
Num. rotatable bonds	7
Num. H-bond acceptors	2
Num. H-bond donors	1
Molar Refractivity	82.81
TPSA	66.57 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.07
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.27
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.02
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.20
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.56
Consensus Log $P_{o/w}$	3.23

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-3.63
Solubility	6.79e-02 mg/ml ; 2.36e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (Ali)	-4.34
Solubility	1.31e-02 mg/ml ; 4.55e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.21
Solubility	1.79e-03 mg/ml ; 6.22e-06 mol/l
Class	Moderately soluble

Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.73 cm/s

Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: michael_acceptor_1
Leadlikeness	Yes
Synthetic accessibility	2.65

Figura 67 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 8

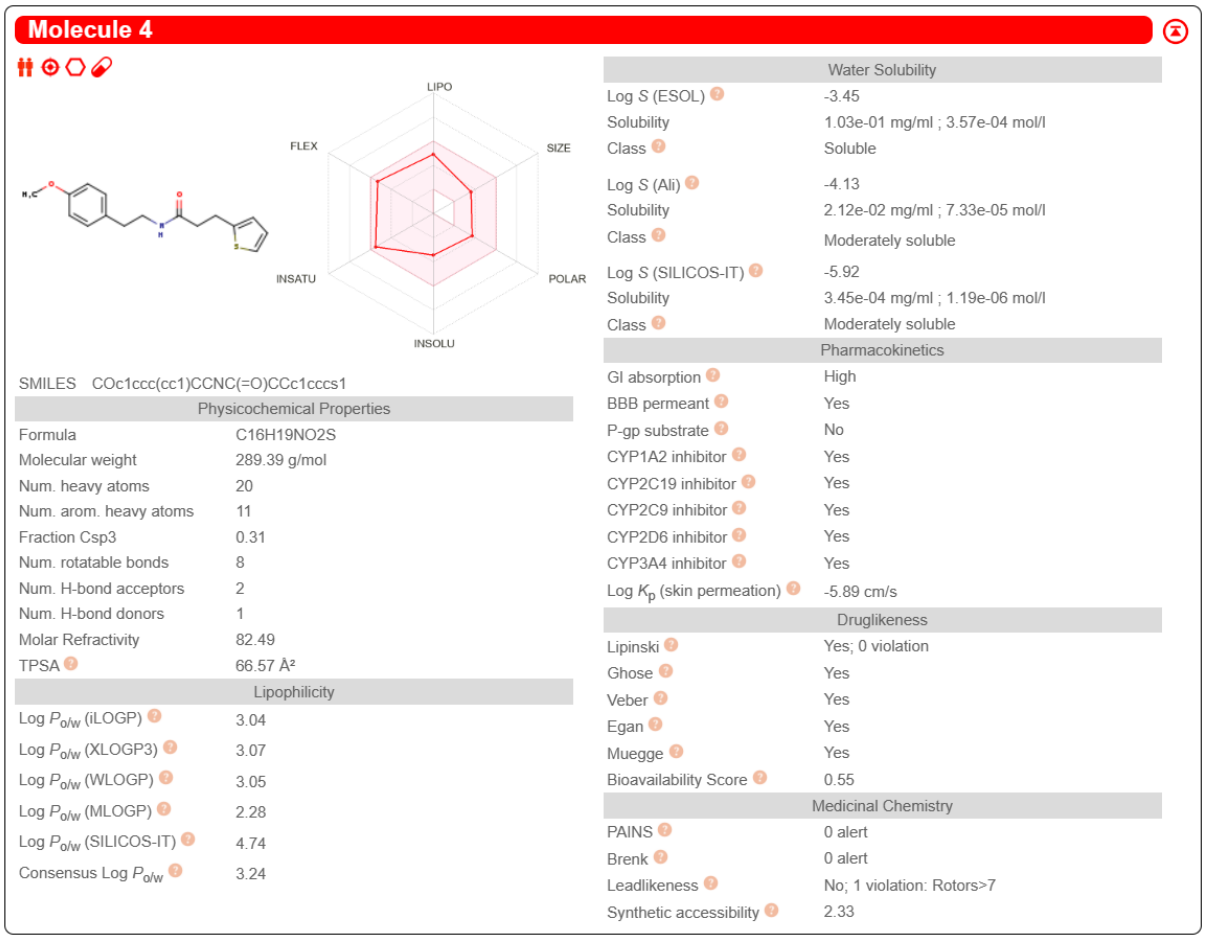
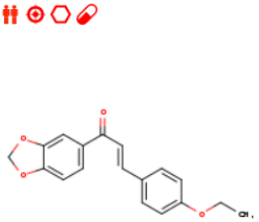
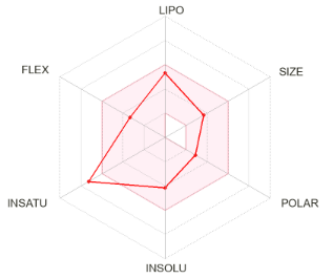


Figura 68 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 1

Molecule 7





SMILES CCOc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2

Physicochemical Properties	
Formula	C18H16O4
Molecular weight	296.32 g/mol
Num. heavy atoms	22
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp3	0.17
Num. rotatable bonds	5
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	83.61
TPSA	44.76 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.39
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.84
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.60
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.33
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.26
Consensus Log $P_{o/w}$	3.48

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-4.17
Solubility	2.00e-02 mg/ml ; 6.76e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (Ali)	-4.48
Solubility	9.90e-03 mg/ml ; 3.34e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.23
Solubility	1.75e-03 mg/ml ; 5.90e-06 mol/l
Class	Moderately soluble

Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.38 cm/s

Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: michael_acceptor_1
Leadlikeness	No; 1 violation: XLOGP3>3.5
Synthetic accessibility	2.98

Figura 69 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 2

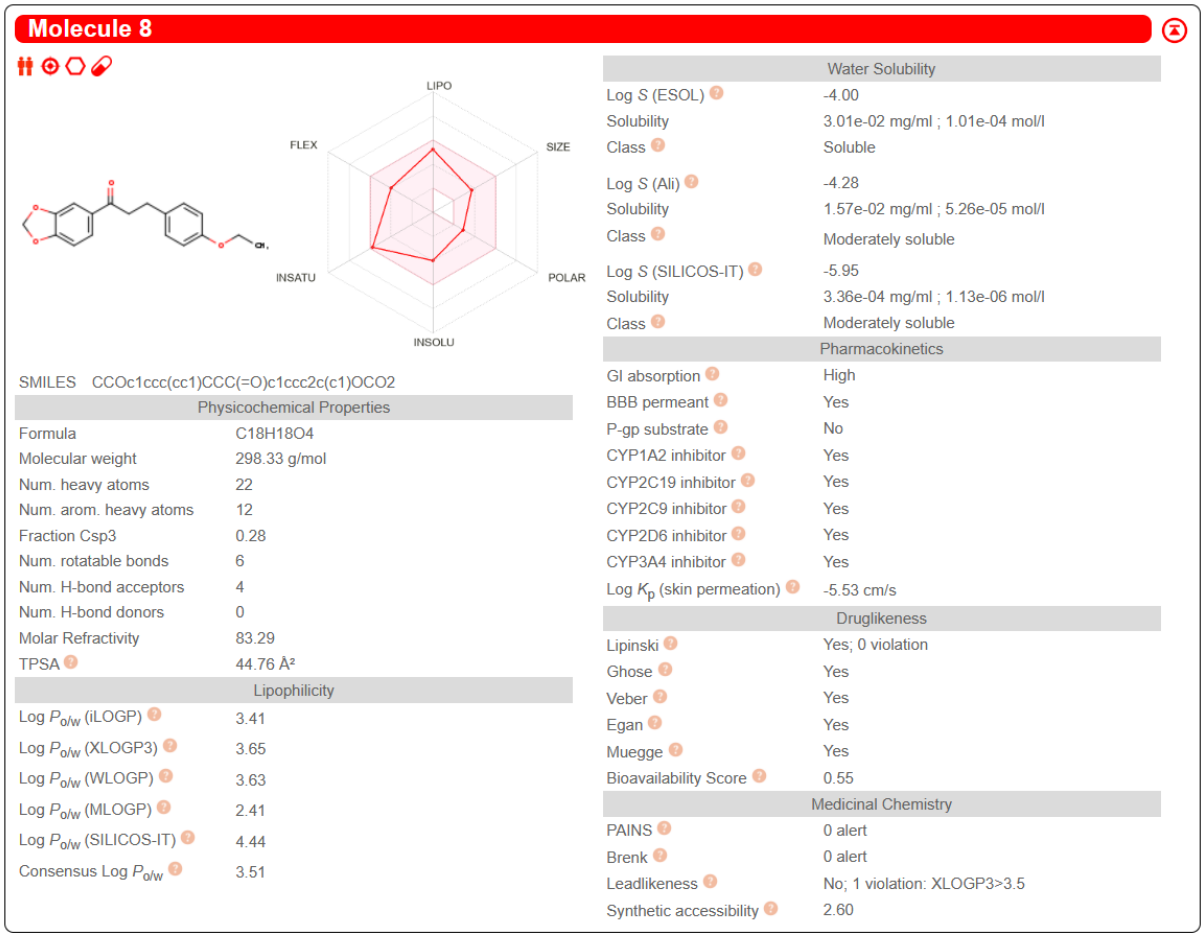
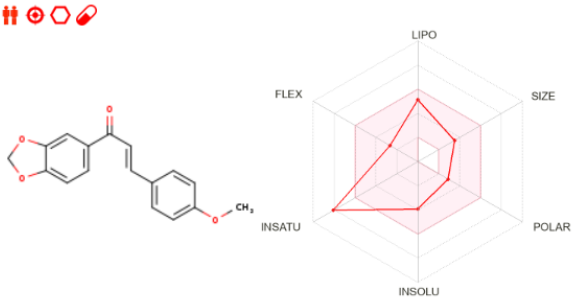


Figura 70 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 3

Molecule 5



SMILES COc1ccc(cc1)/C=C/C(=O)c1ccc2c(c1)OCO2

Physicochemical Properties	
Formula	C17H14O4
Molecular weight	282.29 g/mol
Num. heavy atoms	21
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp3	0.12
Num. rotatable bonds	4
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	78.80
TPSA	44.76 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.12
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.47
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.21
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.09
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	3.88
Consensus Log $P_{o/w}$	3.15

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-3.94
Solubility	3.28e-02 mg/ml ; 1.16e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (Ali)	-4.09
Solubility	2.28e-02 mg/ml ; 8.09e-05 mol/l
Class	Moderately soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-4.83
Solubility	4.18e-03 mg/ml ; 1.48e-05 mol/l
Class	Moderately soluble

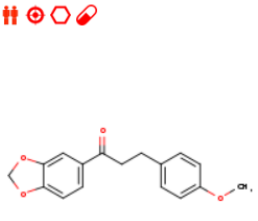
Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.56 cm/s

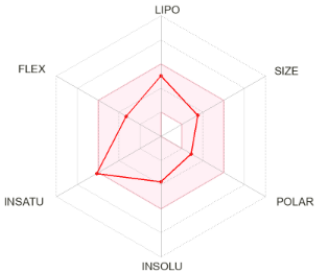
Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	1 alert: michael_acceptor_1
Leadlikeness	Yes
Synthetic accessibility	2.90

Figura 71 - Análise de Farmacocinética e Propriedades Físico-Químicas da Molécula 4

Molecule 6





SMILES COc1ccc(cc1)CCC(=O)c1ccc2c(c1)OCO2

Physicochemical Properties	
Formula	C17H16O4
Molecular weight	284.31 g/mol
Num. heavy atoms	21
Num. arom. heavy atoms	12
Fraction Csp3	0.24
Num. rotatable bonds	5
Num. H-bond acceptors	4
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	78.49
TPSA	44.76 Å²

Lipophilicity	
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3.15
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	3.28
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	3.24
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	2.17
Log $P_{o/w}$ (SILICOS-IT)	4.06
Consensus Log $P_{o/w}$	3.18

Water Solubility	
Log *S* (ESOL)	-3.76
Solubility	4.92e-02 mg/ml ; 1.73e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (Ali)	-3.89
Solubility	3.62e-02 mg/ml ; 1.27e-04 mol/l
Class	Soluble
Log *S* (SILICOS-IT)	-5.55
Solubility	8.03e-04 mg/ml ; 2.82e-06 mol/l
Class	Moderately soluble

Pharmacokinetics	
GI absorption	High
BBB permeant	Yes
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	Yes
CYP2C9 inhibitor	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes
CYP3A4 inhibitor	Yes
Log K_p (skin permeation)	-5.71 cm/s

Druglikeness	
Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	Yes
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	Yes
Bioavailability Score	0.55

Medicinal Chemistry	
PAINS	0 alert
Brenk	0 alert
Leadlikeness	Yes
Synthetic accessibility	2.51