

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GUILHERME AUGUSTO JUSTEN

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS PIRAZÍNICOS ANÁLOGOS AO SAHA E  
FAVIPIRAVIR

CURITIBA

2024

GUILHERME AUGUSTO JUSTEN

SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS PIRAZÍNICOS ANÁLOGOS AO SAHA E  
FAVIPIRAVIR

Dissertação de Mestrado Acadêmico, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre em Química. Data de ingresso no PPGQ-UFPR: maio/2021

Orientador: Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca

Coorientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

CURITIBA

2024

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

Justen, Guilherme Augusto

Síntese de novos derivados pirazínicos análogos ao SAHA e Favipiravir /  
Guilherme Augusto Justen. – Curitiba, 2024.

1 recurso on-line: PDF.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências  
Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química. Defesa: Curitiba, 29/01/2024.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca

Coorientador: Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon

1. Agentes antivirais. 2. Ácidos hidroxâmicos. I. D'Oca, Marcelo Gonçalves  
Montes. II. Rampon, Daniel da Silveira. III. Título

CDD 541.2



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

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação QUÍMICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GUILHERME AUGUSTO JUSTEN** intitulada: **SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS PIRAZÍNICOS ANÁLOGOS AO SAHA E FAVIPIRAVIR**, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

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

CURITIBA, 29 de Janeiro de 2024.

Assinatura Eletrônica

06/06/2024 15:56:02.0

MARCELO GONÇALVES MONTES D'OCA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

03/06/2024 10:29:41.0

JULIETE SILVA NEVES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

03/06/2024 09:43:02.0

EDUARD WESTPHAL

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA)

---

CENTRO POLITÉCNICO - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531-990 - Tel: (41) 0000-00000 - E-mail: cpgquim@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 344105

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 344105**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pois sem Ele nada seria possível. Todos os dias Ele me dá força, coragem, e orientação, e nunca me deixa faltar nada em nenhum sentido, e por isso sempre sou grato a Ele.

Agradeço à minha família, e em especial meus pais, que nunca deixaram de acreditar em mim. Sempre foram muito pacientes comigo e nunca deixaram de acreditar que eu conseguiria chegar aonde estou chegando agora. Por todo amor, por todo apoio, e por sempre me acompanharem, meu mais sincero muito obrigado.

Agradeço à minha namorada Franciellen, que sempre esteve ao meu lado e teve toda a paciência e amor comigo mesmos nos momentos de maior estresse e frustração. Eu te amo muito, obrigado por acreditar em mim e estar comigo em mais uma parte dessa jornada.

Agradeço a meus orientadores, professor Marcelo D'Oca e professor Daniel Rampon, por me acolherem quando entrei na universidade em 2021, por me ajudarem a elaborar o projeto e o trabalho que levou à redação desta dissertação. Vocês fizeram toda a diferença não só nesse mestrado, mas na minha trajetória como um todo, e por isso sou grato.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas pós-graduandos, sempre dispostos a ajudar de diversas maneiras. Ninguém faz pesquisa sozinho, e um dos principais motivos que consegui escrever essa dissertação, é porque vocês estavam lá comigo, então, muito obrigado a todos vocês.

Meus alunos de iniciação científica, que já concluíram seus trabalhos ou que ainda estão em processo de desenvolvê-lo, obrigado pela confiança em mim, por ouvir minhas orientações, e por me ajudarem com o trabalho laboratorial. Gente como vocês me faz querer ainda mais ser professor universitário um dia, e eu espero que vocês consigam conquistar tudo o que sonham.

Agradeço à CAPES e ao CNPq por toda a ajuda financeira prestada, e a todos os funcionários da UFPR, ao centro de RMN e ao laboratório de infravermelho pela infraestrutura prestada.

Agradeço também a todos os membros da banca, titulares e suplentes, Professor Kahlil Salome, Professor Eduard Westphal, Professor Leandro Piovan, Professora Fernanda Rosa, e Professora Juliete Neves, por aceitarem o convite para participar da banca examinadora.

Eu amo o que eu faço, e espero poder fazer sempre. A você que lê, desejo do fundo do meu coração uma excelente leitura.

## RESUMO

As viroses e as doenças tumorais causam uma preocupação crescente devido à alta variabilidade genética de seus respectivos agentes causadores, bem como a dificuldade do tratamento de muitas dessas patologias. O heterociclo pirazina – na forma de seus derivados, tais como o Favipiravir – apresenta-se como eficiente fármaco antiviral, enquanto o ácido hidroxâmico suberoilânida (SAHA) possui grande importância como agente antitumoral. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é a obtenção de híbridos moleculares – moléculas contendo farmacóforos de fármacos diferentes pré-existentes – Pirazina-SAHA e seus análogos, para posterior avaliação do seu potencial para as atividades antiviral ou antitumoral. Para tal, partiu-se do ácido pirazinoico e do ácido 2-aminopirazinoico que passaram por esterificação para obtenção de seus respectivos ésteres metílicos em bons rendimentos. Paralelamente, foi realizada a síntese de diferentes alcoois alifáticos contendo um grupo funcional carbonilado nas extremidades, como amida, hidrazida, e ácido hidroxâmico, obtidos a partir da abertura da valerolactona e caprolactona. Os compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 88 a 97%. Após, foram utilizados na transesterificação dos ésteres derivados do ácido pirazinoico e do ácido 2-aminopirazinoico e os produtos obtidos dessas reações de transesterificação, todos inéditos até o momento, foram devidamente caracterizados via espectrometria de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H) e de carbono (RMN-<sup>13</sup>C). Esses produtos foram obtidos com rendimentos satisfatórios (56-85%). De acordo com os resultados, todos os produtos finais do presente trabalho, se enquadram nos 4 parâmetros do Índice de Lipinski sendo estes muito próximos ao SAHA e ao Favipiravir. Os resultados sugerem que a lipofilicidade dos produtos finais deste trabalho é consideravelmente próxima à do SAHA e do Favipiravir, e todos os valores de ClogP calculados para esses compostos foram abaixo de 5, o que constitui evidência de que esses compostos possivelmente podem ser candidatos a fármacos no futuro.

Palavras-chave: pirazina; ácido hidroxâmico; hidrazida; híbridos moleculares;; aminólise

## ABSTRACT

Virus and tumoral diseases cause a rising concern due to the significant genetic variability of their respective disease-causing agents, as well as the difficulty in treating many of those pathologies. The pyrazine heterocycle – in the form of its derivatives, such as Favipiravir – presents itself as an efficient antiviral drug, whereas hydroxamic acid suberoilamide (SAHA) has great importance as an antitumoral agent. Thus, this work's objective is to obtain molecular hybrids – molecules containing pharmacophores from different pre-existing drugs – Pyrazine-SAHA and their analogs, for posterior evaluation of their potential antiviral and antitumoral activities. To do so, the synthetic route started from pyrazinoic acid and 2-aminopyrazinoic acid, which went through esterification so that their respective methyl esters could be obtained in good yield. Concurrently, the synthesis of different aliphatic alcohols containing a carbonylated functional group in their extremities such as amides, hydrazides, and hydroxamic acids, obtained by means of aminolysis of valerolactone and caprolactone. The compounds were obtained in yields ranging from 88 to 97%. In sequence, those were utilized in the transesterification of the esters derived from pyrazinoic acid and 2-aminopyrazinoic acid, and the products obtained from these reactions, all inedited in the literature, were thoroughly characterized via nuclear magnetic resonance spectrometry of hydrogen ( $^1\text{H-NMR}$ ) and carbon ( $^{13}\text{C-NMR}$ ). These products were obtained with satisfactory yields (56-85%). According to the results obtained, all final products from this work fit the four parameters of Lipinski's Rule of 5, with numbers similar to those of SAHA and Favipiravir. The results suggest that the lipophilicity of this work's final products is considerably close to SAHA and Favipiravir, as all of them have ClogP values of less than 5, which constitutes evidence that these compounds can possibly be good candidates to become drugs in the future.

Keywords: pyrazine; hydroxamic acid; hydrazide; molecular hybrids; aminolysis.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular do fármaco Favipiravir.....	13
Figura 2: Estrutura molecular do fármaco SAHA (Vorinostat®).....	14
Figura 3: Esquema ilustrativo de um processo de hibridização molecular. <sup>10</sup> .....	15
Figura 4: Mecanismo de entrada nas células humanas e replicação do vírus SARS-CoV-2 e possíveis alvos terapêuticos <sup>17</sup> .....	19
Figura 5: Esquema geral de atuação do favipiravir na inibição da RdRp. <sup>20b</sup> .....	20
Figura 6: Algumas moléculas derivadas do heterociclo pirazina, com diversas funções dentro da química medicinal.....	23
Figura 7: Representação esquemática do mecanismo de ação da pirazinamida no combate à <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <sup>41</sup> .....	24
Figura 8: Estruturas do Acipimox e da 4-Sulfametopirazina.....	25
Figura 9: Estruturas de outros fármacos contendo o heterociclo pirazina.....	26
Figura 10: Derivados pirazínicos obtidos no trabalho de Setyowati e colaboradores, com destaque para a molécula utilizada como intermediário na síntese de produtos finais do presente trabalho.....	27
Figura 11: Estruturas dos ésteres pirazínicos sintetizados e avaliados no trabalho de Vasconcelos e colaboradores. <sup>43</sup> .....	27
Figura 12 : Estruturas de derivados da pirazinamida observados no trabalho de Wati e colaboradores.....	27
Figura 13: Estruturas dos híbridos SAHA-quinazolina.....	32
Figura 14: Estrutura geral de um ácido hidroxâmico, com destaque em vermelho para o próton lábil que confere característica ácida ao composto.....	32
Figura 15: Estrutura da fosmidomicina.....	32
Figura 16: Fármaco contendo ácido hidroxâmico (em alaranjado), quelando o íon Zn (II) da histona deacetilase. <sup>53</sup> .....	33
Figura 17: Estrutura geral de um composto análogo ao SAHA.....	34
Figura 18: Estrutura de ácidos hidroxâmicos já usados comercialmente como inibidores de histona deacetilase.....	35
Figura 19: Outras moléculas análogas ao SAHA que também apresentam atividade contra células cancerosas. <sup>55</sup> .....	35
Figura 20: Estruturas das séries de compostos análogos ao SAHA sintetizados por Cai e colaboradores. <sup>56</sup> .....	36
Figura 21: Estruturas gerais de diferentes tipos de amida.....	37
Figura 22: Estruturas canônicas de ressonância de carboxamidas.....	37
Figura 23: Estruturas químicas de compostos contendo carboxamidas que apresentam atividade biológica.....	38
Figura 24: Mecanismo de ação do Paracetamol. <sup>60</sup> .....	39
Figura 25: Exemplos de variantes do fármaco Penicilina.....	39
Figura 26: Mecanismo de ação da Penicilina. <sup>62</sup> .....	40
Figura 27: Exemplos de estruturas de diferentes tipos de hidrazidas.....	40
Figura 28: Exemplos de fármacos contendo o grupo funcional hidrazida.....	41
Figura 29: Representação esquemática do mecanismo de ação da Isoniazida dentro da célula de bactérias do gênero <i>Mycobacterium</i> .....	42
Figura 30: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz DMSO-d <sub>6</sub> ) do composto 2a.....	46
Figura 31: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do Composto 2a.....	47
Figura 32: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto 3a.....	48
Figura 33: Espectro RMN- <sup>13</sup> C (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) do composto 3a.....	49
Figura 34: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, D <sub>2</sub> O) do composto 4b.....	50
Figura 35: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 4b (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ).....	51
Figura 36: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) do Composto 1a.....	54
Figura 37: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) do Composto 1a.....	55
Figura 38: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 1b.....	56
Figura 39: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 1b.....	57

Figura 40: Estrutura do triazabicyclodeceno (TBD).....	58
Figura 41: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 5b (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) .....	62
Figura 42: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 5b. ....	63
Figura 43: Espectros de FTIR dos compostos 5b e 2b.....	63
Figura 44: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 6b (200 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ). ....	64
Figura 45: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 6b (50 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ).....	65
Figura 46: Espectros de FTIR dos compostos 3b e 6b.....	65
Figura 47: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 8b (DMSO-d <sub>6</sub> , 200 MHz).....	66
Figura 48: Espectro de RMN- <sup>13</sup> C do composto 8b (DMSO-d <sub>6</sub> , 50 MHz).....	67
Figura 49: Espectro de RMN- <sup>1</sup> H do composto 7b (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) .....	69
Figura 50: Proposta para síntese de novos híbridos da pirazina-SAHA. ....	76

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições Reacionais detalhadas para síntese dos produtos 2a,b, 3a,b, e 4a,b. ....	44
Tabela 2: Condições reacionais e rendimentos da síntese dos produtos do presente trabalho. ....	61
Tabela 3: Condições Reacionais usadas para síntese dos derivados do ácido hidroxâmico. ....	68
Tabela 4: Valores de parâmetros do Índice de Lipinski para os produtos finais deste trabalho. ....	73

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Proposta para síntese de novos híbridos da pirazina-SAHA. ....	16
Esquema 2: Detalhamento da rota sintética para obtenção e uso dos intermediários-chaves para síntese dos produtos finais do presente trabalho. ....	17
Esquema 3: Síntese dos produtos finais do presente trabalho. ....	17
Esquema 4: Rota sintética para obtenção do Favipiravir. ....	21
Esquema 5 : Primeira rota sintética desenvolvida para obtenção do heterociclo pirazina. ....	22
Esquema 6: Rota sintética para obtenção da pirazinamida. ....	22
Esquema 7: Rota sintética para obtenção da amilorida. ....	25
Esquema 8: Reação para obtenção do SAHA a partir de cloreto de ácido. ....	29
Esquema 9: Rota sintética para obtenção do SAHA a partir de ácido carboxílico. ....	30
Esquema 10: Rota sintética para obtenção do SAHA por meio de anidrido. ....	30
Esquema 11: Rota sintética proposta por Gediya e colaboradores para o SAHA. ....	31
Esquema 12: Rota sintética para obtenção do SAHA e compostos análogos propostos por Xie e colaboradores. ....	31
Esquema 13: Síntese dos intermediários 2-4a,b a partir de lactonas, com n = 1 para os compostos "a" e 2 para os compostos "b". ....	44
Esquema 14: Reação de obtenção do Composto 1a a partir do ácido pirazinóico. ....	51
Esquema 15: Mecanismo reacional de obtenção do composto 1a a partir a formação do cloreto de pirazinoíla. <sup>68</sup> ....	53
Esquema 16: Reação para a síntese do composto 1b. <sup>69</sup> ....	55
Esquema 17: Proposta de mecanismo de catálise da transesterificação com TBD. <sup>71</sup> ....	59
Esquema 18: Reação de obtenção dos compostos finais do presente trabalho (n = 1, 2).....	59

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS .....	16
2.1. Objetivos gerais .....	16
3.2. Objetivos específicos .....	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO .....	18
3.1 Derivados pirazínicos e seu papel como agentes antivirais .....	18
3.2. O câncer e o ácido suberoilânilda hidroxâmico (SAHA, Vorinostat®) .....	28
3.3. Ácidos Hidroxâmicos no contexto da química medicinal .....	32
3.4. Amidas no Contexto da Química Medicinal .....	37
3.5. Hidrazidas no Contexto da Química Medicinal .....	40
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
4.1.Síntese dos compostos 2-4a,b:.....	43
4.2. Caracterização do composto 2a: .....	45
4.3. Caracterização do Composto 3a .....	47
4.4. Caracterização do Composto 4b.....	49
4.5. Síntese dos esteres pirazínicos 1a e 1b .....	51
4.6. Síntese dos compostos 5-8a,b:.....	57
4.7. Caracterização dos Compostos Finais.....	62
4.8. Determinação do Logaritmo do Coeficiente de Partição (CLogP) e Índice de Lipinski para os Compostos Sintetizados .....	70
5. CONCLUSÕES.....	74
6. PERSPECTIVAS .....	75
7. MATERIAIS E MÉTODOS .....	76
7.2. Procedimento para a síntese dos intermediários 2a-b: .....	77
7.3. Procedimento para a síntese dos intermediários 3a-b: .....	77

7.4. Procedimento para a síntese dos intermediários 4a-b: .....	78
7.5. Procedimento para a síntese do intermediário 1a:.....	79
7.6. Procedimento para a síntese do intermediário 1b: .....	80
7.7. Procedimento para a síntese dos produtos finais 5a e 5b: .....	80
7.8. Procedimento para a síntese dos produtos finais 6a e 6b: .....	81
7.9. Procedimento para a síntese dos produtos finais 7a e 7b: .....	82
7.10. Procedimento para a síntese do produto final 8b: .....	83
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
ANEXO – MATERIAL COMPLEMENTAR.....	92

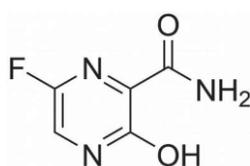
## 1. INTRODUÇÃO

O vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) causou, a partir de 2019, sendo proveniente da província de Wuhan, na China, a pandemia da doença denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*). Essa pandemia se espalhou rapidamente por todo o país e em seguida pelo mundo todo, gerando uma situação de calamidade global que apresentou uma crítica ameaça de sobrecarga a sistemas de saúde no mundo todo.<sup>1-4</sup>

A referida pandemia causou 6,8 milhões de mortes dentre 761 milhões de casos confirmados,<sup>5</sup> o que, além de mudar o comportamento de pessoas e órgãos governamentais ao redor do mundo em termos de cuidados contra agentes infecciosos, também intensificou a atenção da comunidade científica global para as viroses e seus potenciais impactos na sociedade.<sup>5</sup>

O fármaco Favipiravir foi extensamente utilizado como antiviral, particularmente no combate a casos graves de influenza em países como China e Japão. Esse fármaco age inibindo uma proteína crucial para a reprodução viral dentro da célula da pessoa contaminada, e essa ação é fortemente dependente da presença do heterociclo pirazina na molécula.<sup>6</sup>

Além disto, o Favipiravir, juntamente com seus análogos e derivados, tem sido muito testado e investigado no tratamento de diferentes tipos de doenças, sua estrutura denotada na **Figura 1**:

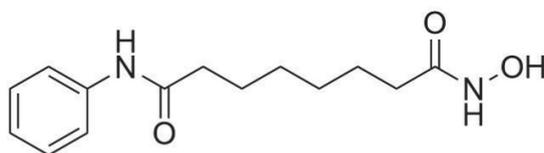


**Figura 1:** Estrutura molecular do fármaco Favipiravir.

De acordo com a literatura, derivados sintéticos contendo o heterociclo pirazina vem adquirindo posição de destaque nos trabalhos de síntese orgânica visando aplicação medicinal, incluindo, porém não se limitando a derivados do Favipiravir, e assim conseguindo outras atividades além da antiviral, tais como antibacteriana e mesmo antitumoral.<sup>6</sup>

Uma doença que rivaliza viroses como a COVID-19 em termos de gravidade e elevado número de casos e mortes é o câncer. Essa doença caracteriza-se por formação de tumores, geralmente internos, malignos e de difícil detecção, que podem se espalhar pela corrente sanguínea do paciente, potencialmente formando novos tumores em outras regiões do corpo – processo conhecido como metástase – frequentemente sendo fatal se não for descoberta em um prazo adequado.<sup>7</sup>

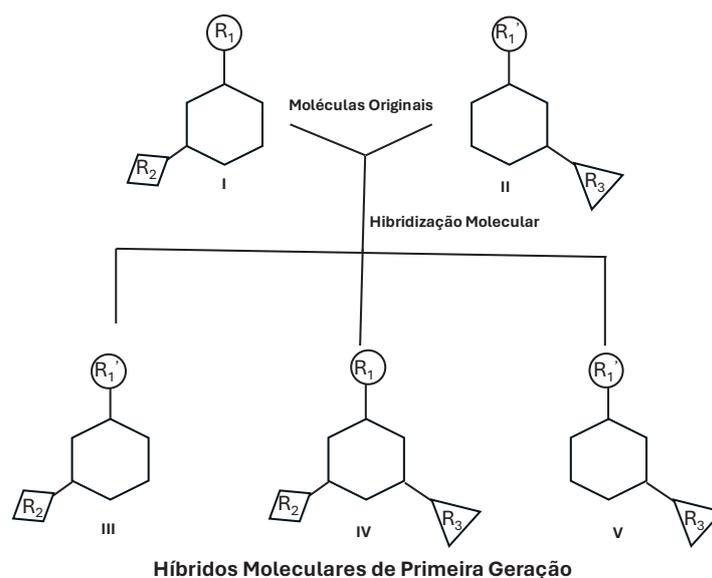
Outro fármaco de origem sintética que tem sido muito estudado por apresentar elevada eficácia, na eliminação de células do câncer, mais especificamente no tratamento de linfoma cutâneo de células T é o Ácido Suberoilânilida Hidroxâmico (SAHA, Vorinostat<sup>®</sup>)<sup>8,9</sup>. A estrutura desse fármaco está representada na **Figura 2**.



**Figura 2:** Estrutura molecular do fármaco SAHA (Vorinostat<sup>®</sup>).

O SAHA inibe proteínas cruciais para a reprodução das células cancerosas de um tipo de câncer conhecido como linfoma cutâneo de células T, e isso se deve principalmente ao grupo funcional ácido hidroxâmico presente na extremidade do composto. Tanto o SAHA como compostos análogos a ele, também contendo grupos funcionais presentes em sua estrutura como funções ácido hidroxâmico, amidas e também grupos espaçadores lipofílicos, tem sido extensamente investigados quanto à sua atividade biológica frente a diferentes tipos de tumores.<sup>8,9</sup>

Como o Favipiravir e o SAHA, e também seus análogos, possuem atividades farmacológicas interessantes pode-se inferir que possivelmente a construção de uma molécula contendo as principais características tanto do Favipiravir como do SAHA pode apresentar atividade biológica consideravelmente promissora ou até mesmo mais elevada que os fármacos supracitados individualmente. Assim, uma molécula com essas características poderia ser obtida por meio de um processo chamado hibridização molecular, que consiste em sintetizar uma molécula contendo características de ambas as moléculas de interesse, de modo a obter uma ou mais moléculas contendo características de ambas as anteriores. Esse processo está ilustrado na **Figura 3**.<sup>10</sup>



**Figura 3:** Esquema ilustrativo de um processo de hibridização molecular.<sup>10</sup>

Dentro deste contexto, esta dissertação aborda a síntese de novos híbridos pirazínicos, análogos ao Favipiravir e ao SAHA, buscando a obtenção de um novo fármaco para o tratamento de doenças causadas por vírus, como a COVID-19, e também com potencial aplicação como antitumorais.<sup>11</sup>

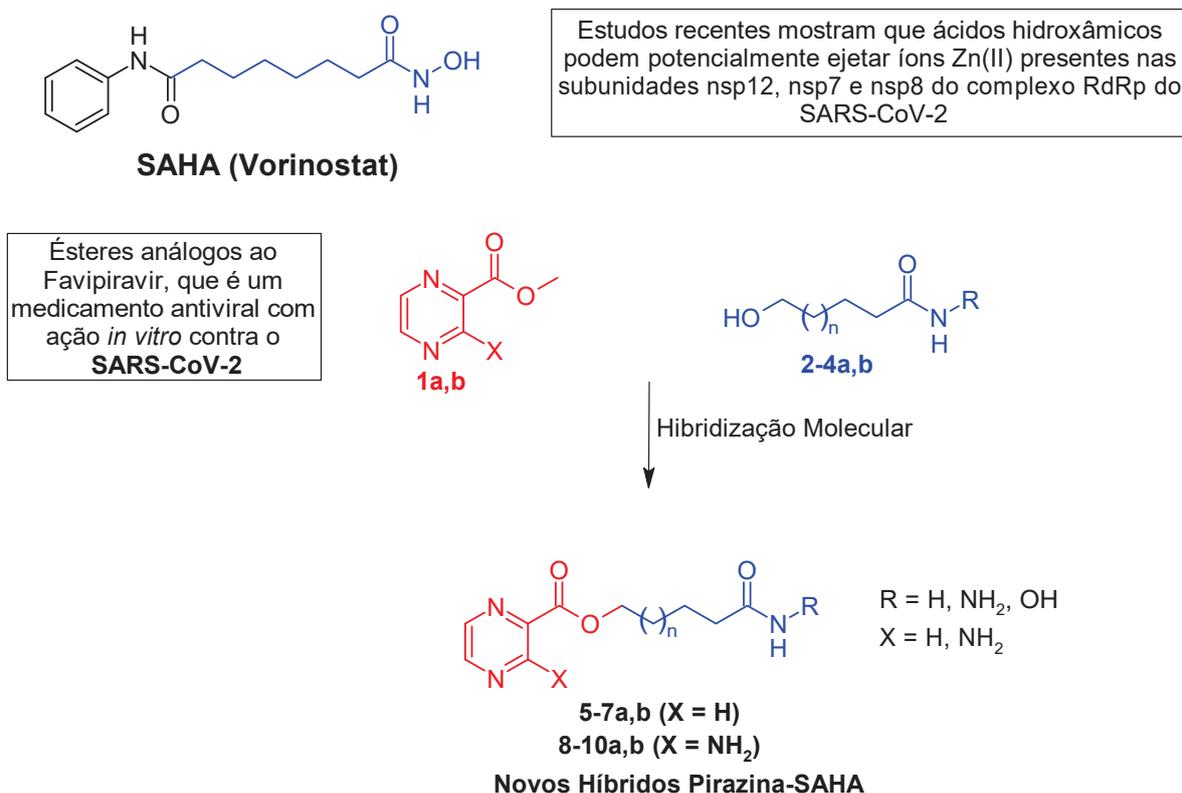
Para produção dos novos híbridos, é proposta a partir do ácido pirazínico com a inclusão de uma cadeia espaçadora lipofílica com diferentes grupos funcionais amida e hidrazida e ácido hidroxâmico. A inserção de cadeias alifáticas longas às moléculas-alvo é feita com o objetivo de aumentar a permeabilidade do composto na membrana celular e facilitar a captação da molécula por parte da célula.<sup>6</sup>

É importante também destacar que funções orgânicas importantes como a amida, muito presentes em diferentes fármacos, estarão presentes nos compostos finais. Esses também preservam o núcleo pirazínico presente, fazendo com que possa ser formado o favipiravir ribofuranosil fosfato, espécie ativa na inibição da RNA polimerase do vírus causador da influenza.<sup>3</sup>

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivos gerais

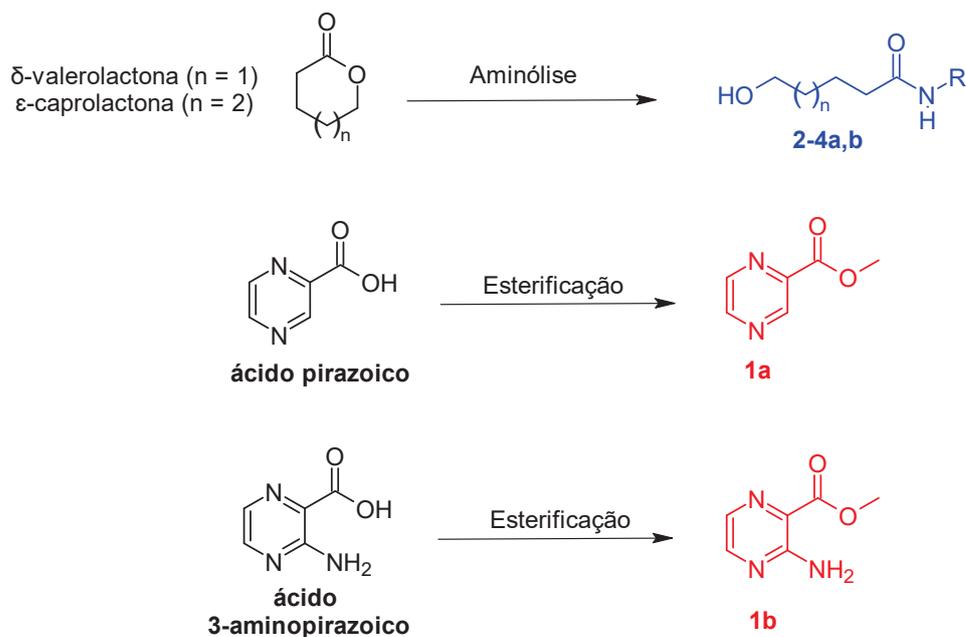
Tem-se como objetivo sintetizar e caracterizar compostos híbridos análogos ao Favipiravir e ao SAHA (**Esquema 1**), buscando a obtenção de novos fármacos para execução de atividades biológicas tais como combate a agentes virais e tumores.



**Esquema 1:** Proposta para síntese de novos híbridos da pirazina-SAHA.

### 3.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar intermediários chaves para reações de formação dos híbridos moleculares de interesse, conforme o **Esquema 2**;



**Esquema 2:** Detalhamento da rota sintética para obtenção e uso dos intermediários-chaves para síntese dos produtos finais do presente trabalho.

2. Sintetizar e caracterizar novos híbridos pirazina-SAHA variando o comprimento da cadeia espaçadora alifática, bem como substituintes no heterociclo e o grupo funcional carbonilado na extremidade de cada composto (**Esquema 3**);



**Esquema 3:** Síntese dos produtos finais do presente trabalho.

3. Caracterizar os produtos por meio de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) e Espectrometria de Massas (MS) de modo a confirmar o sucesso das reações realizadas;

4. Determinar o LogP e o índice de Lipinski dos compostos sintetizados, visando sua aplicação biológica.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

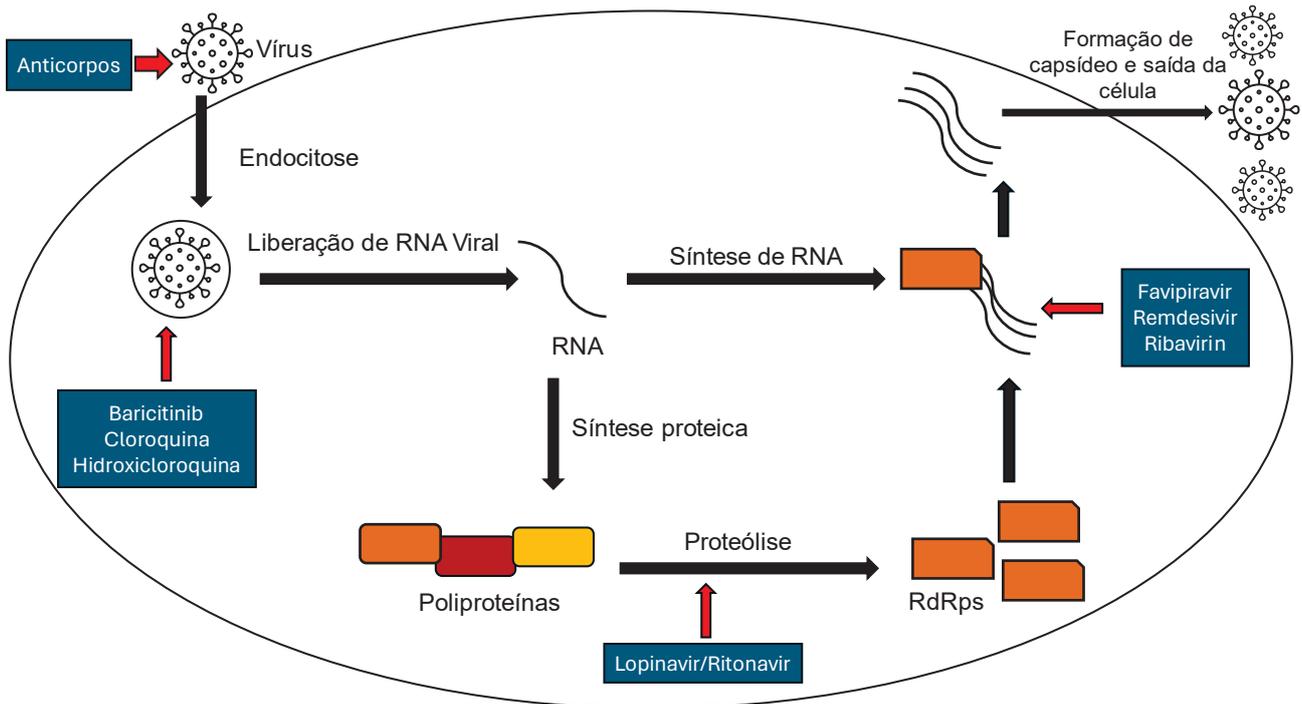
#### 3.1 Derivados pirazínicos e seu papel como agentes antivirais

Conforme discutido anteriormente, a pandemia do COVID-19 foi um evento importante que afetou profundamente a sociedade como um todo.

O Brasil, por sua vez, foi atingido pela COVID-19 em todo o seu território, com uma taxa de letalidade de 18%.<sup>12</sup> Esses dados, em conjunto com o elevado número de casos registrados no país, mostram que a doença esteve fora de controle, causando sobrecarga no sistema de saúde, que teve problemas para responder adequadamente à alta demanda durante os momentos de maior disseminação da doença.<sup>13</sup>

Mesmo o Brasil possuindo bons grupos de pesquisa, a falta de infraestrutura e investimento faz com que a importação seja necessária para obter diferentes fármacos, insumos hospitalares, EPIs e demais materiais necessários ao combate de determinadas doenças, especialmente a COVID-19 que, além de não possuir um tratamento eficaz, sobrecarregou progressivamente o sistema hospitalar brasileiro com números cada vez maiores de infecções e mortes. Logo, faz-se necessário o desenvolvimento local de novos fármacos eficazes o suficiente para o combate a essa doença, visando aliviar a sobrecarga causada por ela no sistema de saúde e proporcionar maior possibilidade de cura a toda população por ela afetada.<sup>4</sup>

Tendo em vista que o mecanismo de ação do SARS-CoV-2 é conhecido, e que é em muitos sentidos similar ao SARS-CoV,<sup>14-16</sup> vários medicamentos têm sido desenvolvidos, com diferentes fins específicos, de modo a evitar a entrada do vírus nas células, suprimir a resposta inflamatória do corpo, dentre outras ações que possam retardar, suprimir, ou atenuar, os efeitos da COVID-19. O mecanismo de entrada do vírus nas células, bem como a maneira que os referidos fármacos agem, estão elucidados na **Figura 4**.<sup>17</sup>

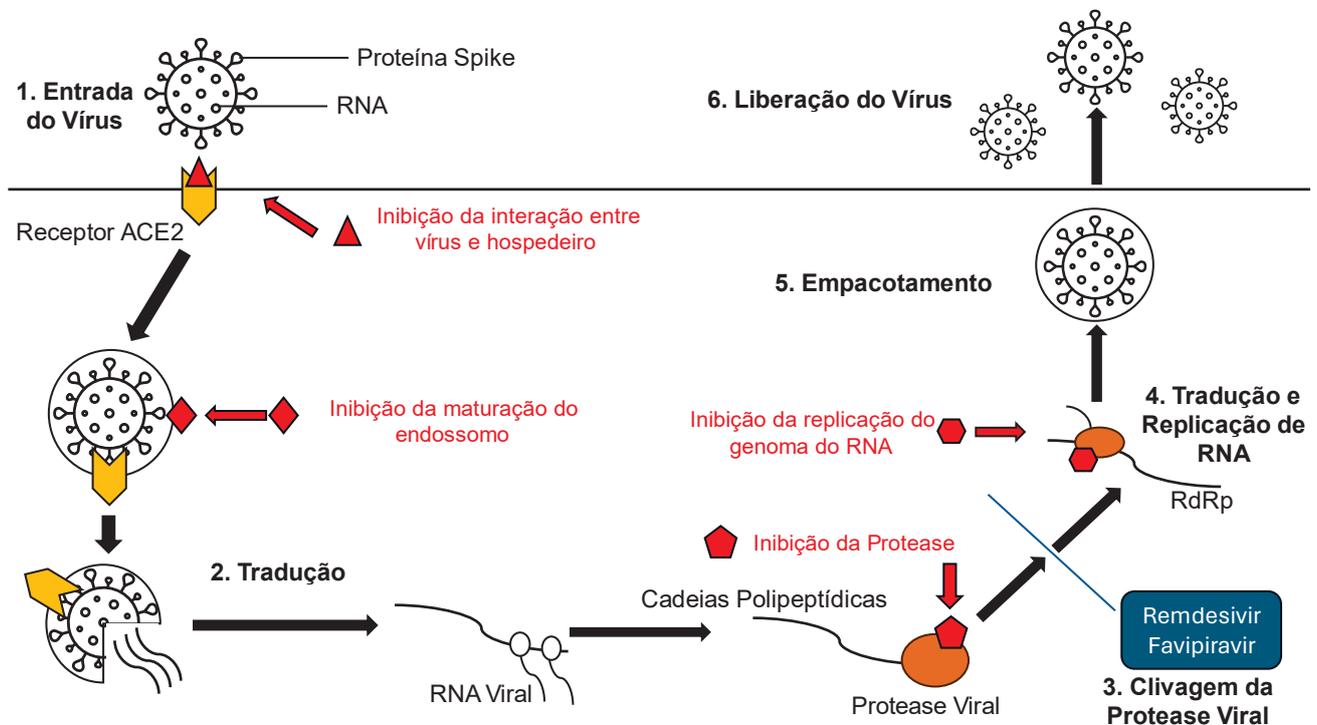


**Figura 4:** Mecanismo de entrada nas células humanas e replicação do vírus SARS-CoV-2 e possíveis alvos terapêuticos<sup>17</sup>.

Sendo o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 geneticamente similares entre si em 82% e ambos serem pertencentes família dos  $\beta$ -coronavírus com RNA envelopados,<sup>18</sup> as glicoproteínas *spike* (S) de ambos contém uma estrutura tridimensional muito similar ao domínio de interação do receptor, e tem 76,5% de identidade nas sequências de seus aminoácidos.<sup>14-16</sup> Esse sítio tem afinidade com o receptor de uma enzima denominada conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual os seres humanos possuem naturalmente, e é usada como sítio de entrada na célula por parte dos vírus (**Figura 4**). Sendo o SARS-CoV-2 moderadamente diferente de seu antecessor, ele é mais eficiente no reconhecimento da ACE2 de seres humanos, o que potencializa a intensidade da doença por ele causada.<sup>19</sup> Sendo assim, para o tratamento da COVID-19, a abordagem-chave é a diminuição da expressão da ACE2 ou o bloqueio de seu sítio ativo receptor, assim tornando menos provável a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas. Um outro estudo sugere que a entrada do vírus na célula também depende da interação das suas glicoproteínas *spike* (S) com a serina protease transmembrana tipo II (TMPRSS2),<sup>20</sup> e essa entrada também pode ser evitada pela inibição da fusão da membrana viral com a membrana celular.<sup>21</sup> Consequentemente, esses são três aspectos que devem ser considerados para que seja desenvolvido um fármaco suficientemente efetivo no tratamento da COVID-19.

Outra estratégia também eficiente usada para combater o vírus é a inibição de sua replicação no meio celular usando medicamentos ou combinações de medicamentos que tenham como alvo enzimas tais como proteases, polimerases ou MTases.<sup>17, 22</sup> Testes clínicos estão sendo executados por meio da administração de fármacos como o remdesivir, favipiravir (1), lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ribavirina/galidesivir, entre outros, visando a referida estratégia.<sup>3, 17, 21, 23</sup> Os resultados dessas pesquisas mostraram que o Favipiravir, fármaco contendo o heterociclo pirazina, possui uma excelente capacidade para inibir a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro*.<sup>19, 24-27</sup> Entretanto, ensaios clínicos indicam que suas capacidades antivirais contra a COVID-19 são baixas, e ele age apenas reduzindo suavemente o tempo de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) dos pacientes portadores da doença em estado grave.<sup>22c, 28</sup>

O SARS-CoV-2 se replica por um processo mediado por um complexo multissubunidade de cópia de genoma e transcrição de genes contendo proteínas virais não-estruturais (nsp). O principal componente deste complexo é a RdRp, uma subunidade catalítica nsp12 da RNA-polimerase dependente de RNA.<sup>23, 25</sup> Fármacos como o favipiravir inibem a RdRp num amplo espectro (**Figura 5**), sendo primariamente desenvolvidos para o tratamento de infecções pelo vírus influenza.<sup>25,26</sup>

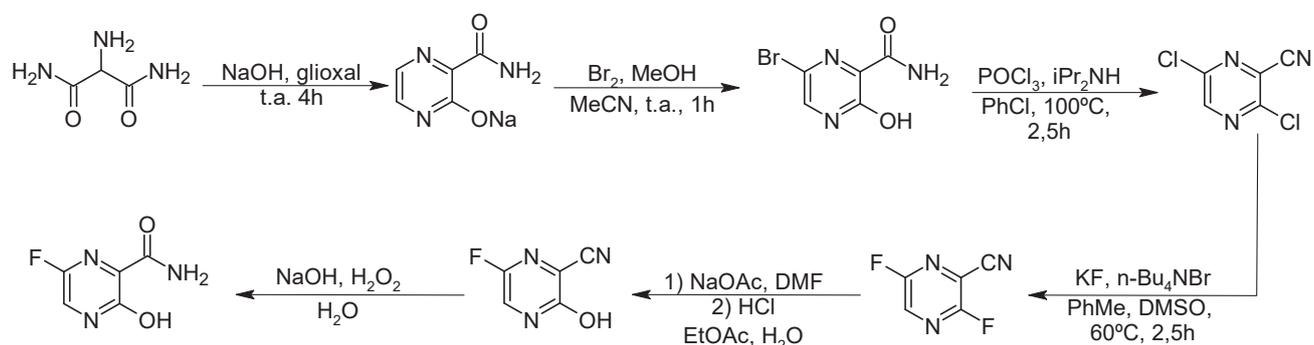


**Figura 5:** Esquema geral de atuação do favipiravir na inibição da RdRp.<sup>20b</sup>

A eficácia de fármacos como o favipiravir depende diretamente de aspectos físico-químicos tais como a estrutura molecular do fármaco, distribuição, absorção, excreção, metabolismo e mecanismo de ação. A combinação das estruturas de medicamentos com funções específicas desejadas constitui um elemento-chave na potencialização de moléculas bioativas, o que pode aprimorar uma atividade antiviral. A combinação de diferentes elementos, presentes em diferentes moléculas, para a criação de fármacos híbridos para o tratamento alternativo de doenças emergentes constitui uma abordagem com alto potencial de sucesso, para a qual há necessidade de exploração em busca de uma maneira de prover uma resposta rápida para a pandemia causada pela COVID-19.<sup>29-31</sup>

O Favipiravir, possuindo uma estrutura relativamente simples com um número elevado de funções orgânicas, permite a formação de híbridos moleculares a partir de seu grupo amida, que pode ser substituído por uma função ácido carboxílico ou éster, necessitando apenas de procedimentos clássicos e bem consolidados na literatura, tais como a hidrólise básica e a esterificação. Sendo assim, verifica-se que é possível e interessante do ponto de vista do presente projeto o uso do Favipiravir como referencial para o desenvolvimento de fármacos híbridos que potencialmente possuam uma maior atividade contra doenças emergentes, tornando possível a combinação de estruturas inibidoras da RdRp de amplo espectro com outros fragmentos moleculares que desempenhem outras funções de inibição de replicação viral do SARS-CoV-2.<sup>32-34</sup>

O Favipiravir é sintetizado principalmente por meio da metodologia patenteada por Hara e colaboradores em 2011, que consiste em uma série de reações a partir da 2-aminomalonamida, conforme ilustrado no **Esquema 4**.

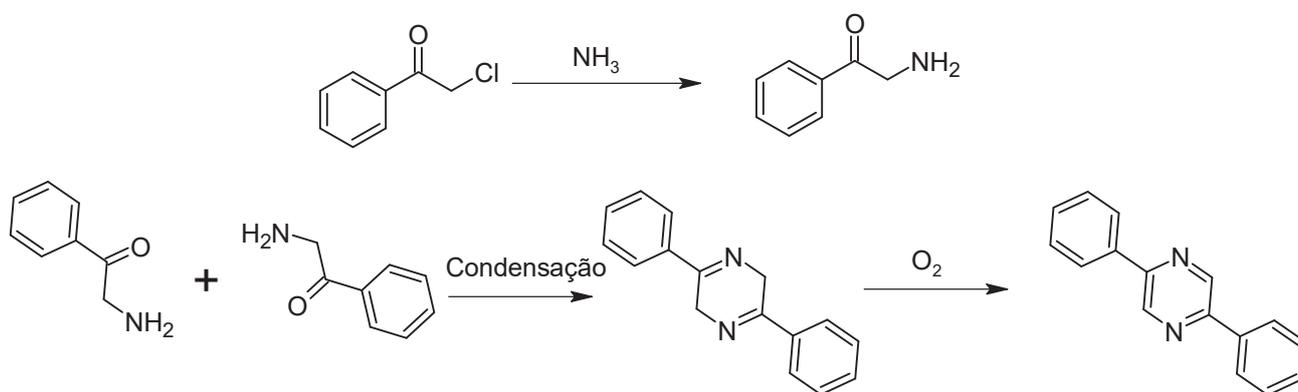


**Esquema 4:** Rota sintética para obtenção do Favipiravir.

Um aspecto importante da eficácia do Favipiravir como agente inibidor da RdRp é o heterociclo pirazina. A estrutura e propriedades físico-químicas do heterociclo pirazina em

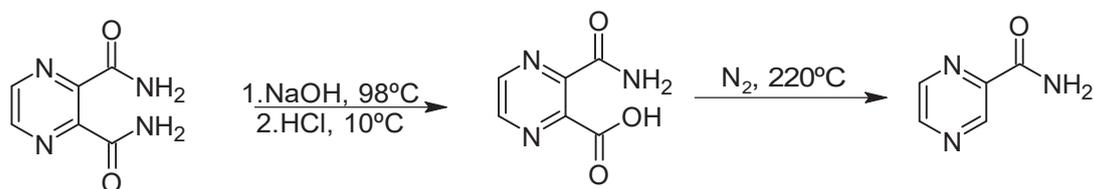
si são bem conhecidas e consolidadas na literatura, tendo em vista que alguns dos derivados desse heterociclo, principalmente as alquilpirazinas, podem ser obtidas naturalmente a partir de vegetais e estão presentes em muitos alimentos, tais como café, vinho, e cereais, contribuindo com o aroma deles.<sup>37</sup>

A primeira metodologia para a síntese desse heterociclo, de autoria de H. Gutknecht, data de 1879, e consiste na reação da 2-cloroacetofenona com amônia para obtenção da 2-aminoacetofenona, que então sofre condensação, gerando um heterociclo nitrogenado que, ao ser oxidado pelo oxigênio presente no ar atmosférico, converte-se no heterociclo pirazina, tal qual está demonstrado no **Esquema 5**.<sup>38</sup>



**Esquema 5** : Primeira rota sintética desenvolvida para obtenção do heterociclo pirazina.

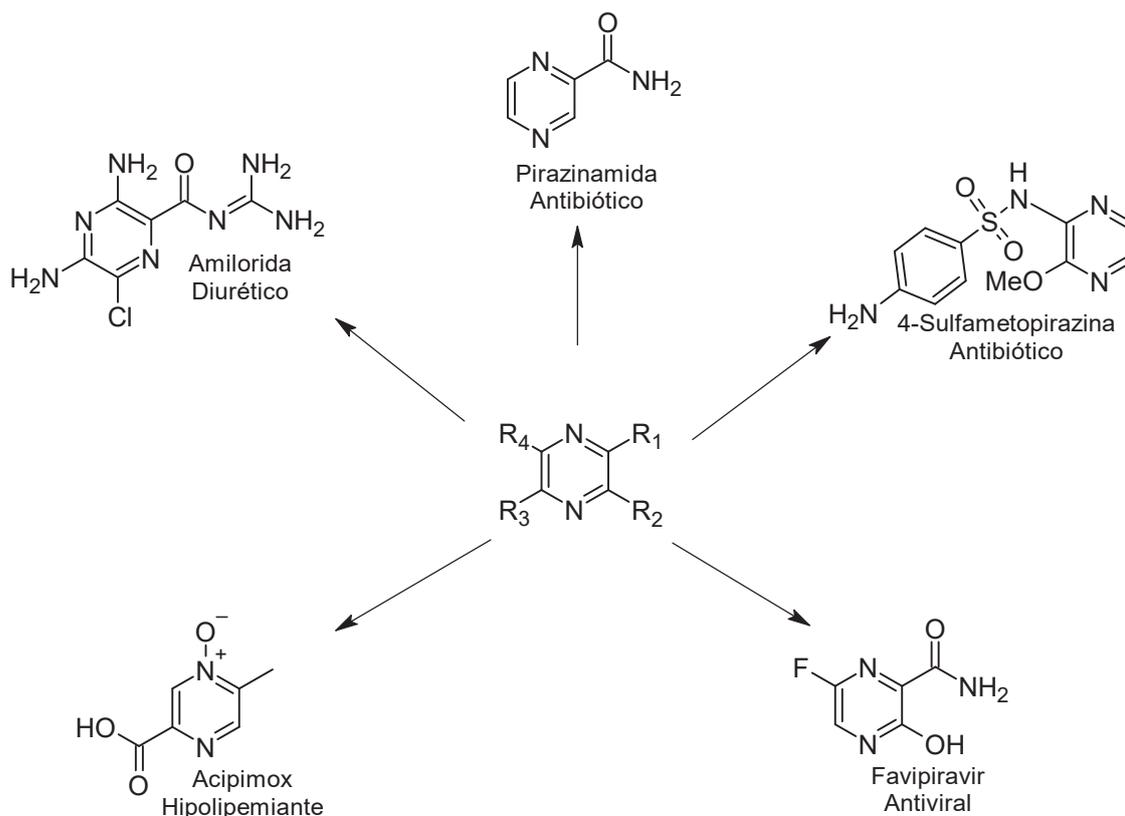
O primeiro fármaco derivado da pirazina, a pirazinamida, foi sintetizado em 1936, embora só tenha sido amplamente aplicada como medicamento a partir de 1972. Essa síntese consiste num processo patenteado que se inicia com a pirazina-2,3-dicarboxamida, que é convertida em 3-carbamoilpirazina-2-carboxamida por meio de aquecimento em meio aquoso com hidróxido de sódio e em seguida acidificação a frio com ácido clorídrico. O produto obtido então é aquecido a 220°C sob atmosfera inerte, causando sua descarboxilação, e assim gerando a pirazinamida, conforme o **Esquema 6**.<sup>39</sup>



**Esquema 6**: Rota sintética para obtenção da pirazinamida.

Aproximadamente a partir dessa época, diversos outros fármacos derivados da pirazina, com diferentes estruturas, finalidades, e mecanismos de ação, também foram

desenvolvidos, e a estrutura de alguns deles, juntamente com a própria pirazinamida, estão expressas na **Figura 9**.<sup>29</sup>



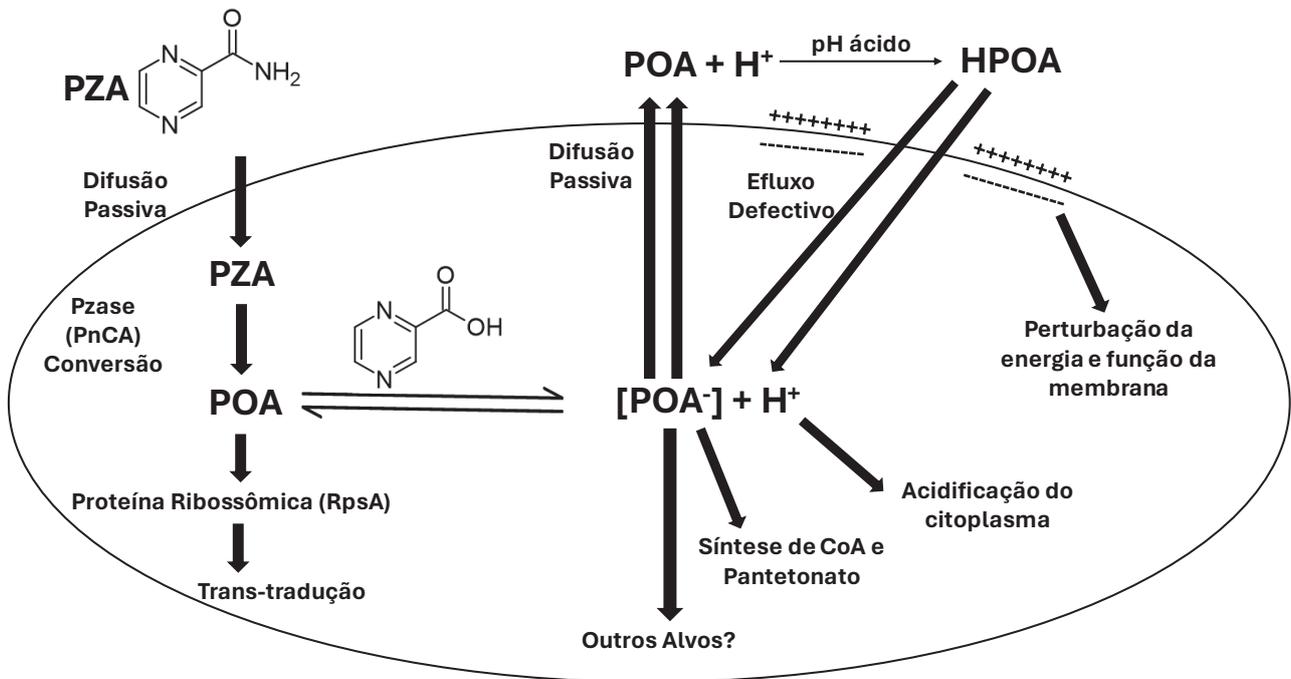
**Figura 6:** Algumas moléculas derivadas do heterociclo pirazina, com diversas funções dentro da química medicinal.

A síntese e uso da pirazinamida foram importantes não só para o entendimento da importância do heterociclo pirazina na química medicinal, mas também para o avanço na eficácia de tratamentos contra a tuberculose.<sup>39</sup>

A bactéria causadora da tuberculose, conhecida como *Mycobacterium tuberculosis*, é uma bactéria que possui parede celular de composição química atípica e consequentemente é resistente a muitos tratamentos, inclusive com antibióticos não-específicos, logo faz-se necessário o uso de medicamentos desenvolvidos especialmente para combater esse microorganismos e, normalmente, dois medicamentos diferentes são administrados no paciente ao mesmo tempo, afim de evitar o desenvolvimento de resistência por parte do microorganismo.<sup>39, 40</sup>

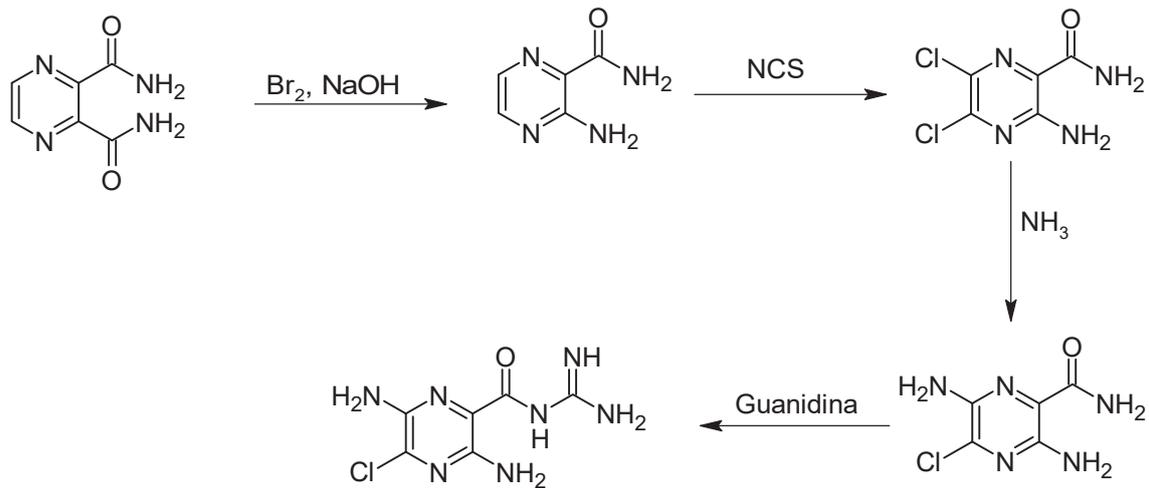
O mecanismo de ação da pirazinamida é seletivo para *Micobacterium tuberculosis*, e ela age como um pró-fármaco, pois ao entrar através da parede celular do microorganismo, é convertida pela pirazinamidase (PZase) em ácido pirazoico, e este por sua vez é desprotonado no citoplasma e sai da célula na sua forma de pirazinoato. Entretanto, se o

pH externo estiver baixo o suficiente, ele é protonado novamente, o que faz com que entre novamente na célula e seja novamente desprotonado. Esse processo causa a acidificação progressiva do citoplasma da bactéria e tem diversos efeitos no seu metabolismo, como a inibição de diversas enzimas necessárias à reprodução da célula. Uma representação esquemática desse processo está denotada na **Figura 7**.<sup>41</sup>



**Figura 7:** Representação esquemática do mecanismo de ação da pirazinamida no combate à *Mycobacterium tuberculosis*<sup>41</sup>

Outro fármaco importante derivado do heterociclo pirazina, é a amilorida. Esse fármaco foi sintetizado pela primeira vez em 1967, atua como diurético, e está na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial da Saúde. Sua síntese está demonstrada no **Esquema 7**.<sup>42</sup>

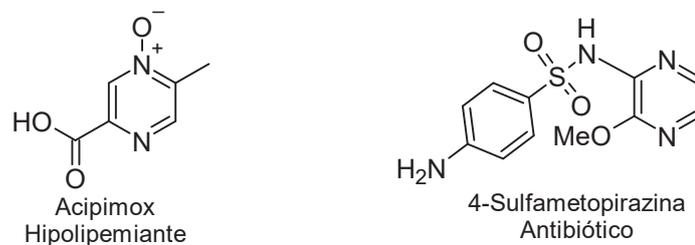


**Esquema 7:** Rota sintética para obtenção da amilorida.

Ela atua bloqueando diretamente o canal de sódio epitelial (ENaC), o que diminui a reabsorção de sódio nos túbulos contorcidos distais, túbulos conectores, e dutos coletores dentro dos néfrons do sistema renal, o que culmina na perda de sódio e água por parte do corpo, enquanto a excreção de potássio é reduzida, fazendo com que esse fármaco seja fundamental para pacientes que apresentam hipernatremia (excesso de sódio na corrente sanguínea).<sup>42</sup>

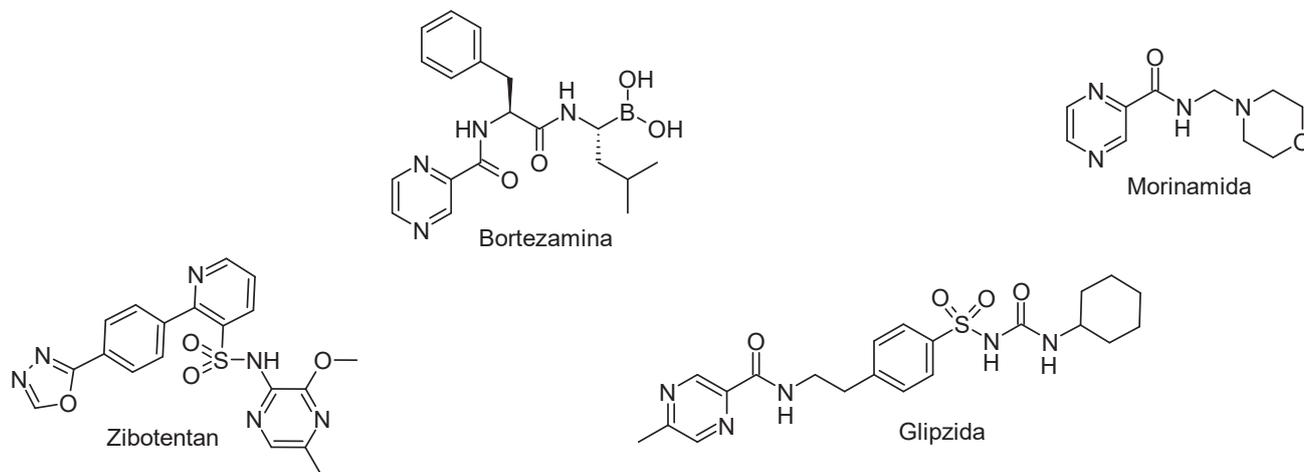
A 4-sulfametopirazina, fármaco também derivado do heterociclo pirazina, age como antibiótico contra infecções urinárias e bronquite bacteriana, por meio da inibição da dihidropteroato sintetase, impedindo que essa enzima sintetize ácido fólico e assim enfraquecendo o microorganismo.<sup>40</sup>

O acipimox, por sua vez, age como hipolipemiante, ou seja, ele interage com o receptor de niacina 1, inibindo a lipase de triglicerídeos, o que diminui os níveis de colesterol de baixa densidade no sangue e indiretamente aumenta os níveis de colesterol de alta densidade, o que é benéfico à saúde. A estrutura do acipimox, juntamente com a 4-sulfametopirazina está demonstrada na **Figura 8**.<sup>40</sup>



**Figura 8:** Estruturas do Acipimox e da 4-Sulfametopirazina.

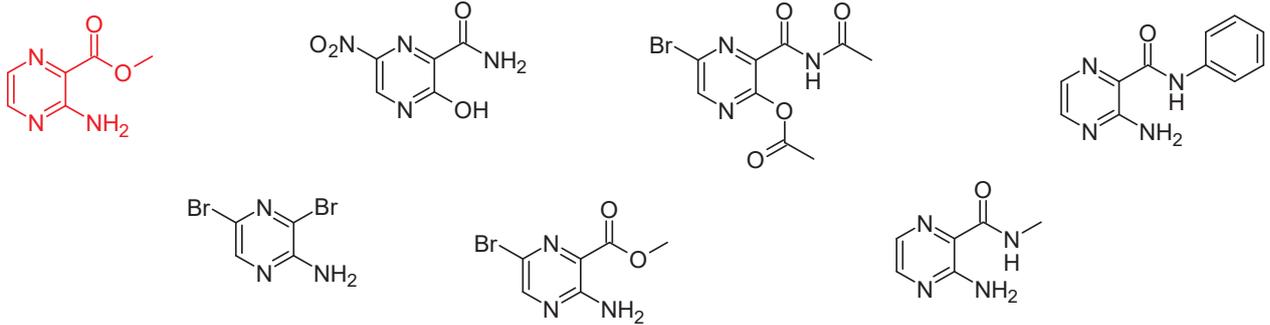
Pode-se encontrar na literatura outros medicamentos menos utilizados contendo o heterociclo pirazina em estruturas mais complexas, tal como divulgado no trabalho de Setyowati e colaboradores. Exemplos das estruturas citadas nesse trabalho estão na **Figura 9**.<sup>40</sup>



**Figura 9:** Estruturas de outros fármacos contendo o heterociclo pirazina.

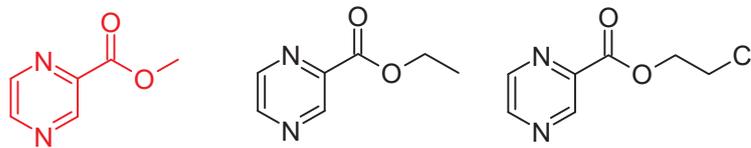
Dentre essas moléculas, pode-se perceber a diversidade de grupos funcionais, elementos químicos, e volumes moleculares utilizados para desenvolver cada um desses fármacos, o que indica um escopo variado não apenas para as condições que podem ser tratadas com compostos pirazínicos, mas também para a variedade de radicais utilizados nas sínteses destas.

Nesse mesmo trabalho, os autores sintetizam sete novas moléculas derivadas desse heterociclo para investigação biológica, embora esta não tenha sido realizada até o momento de publicação do trabalho. Essas estruturas, com destaque em vermelho para uma delas que será usada como intermediário para obtenção de produtos finais do presente trabalho, estão expressas na **Figura 10**.<sup>40</sup>



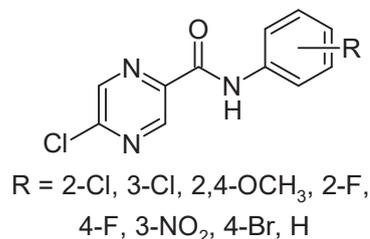
**Figura 10:** Derivados pirazínicos obtidos no trabalho de Setyowati e colaboradores, com destaque para a molécula utilizada como intermediário na síntese de produtos finais do presente trabalho.

Outro trabalho relevante, de autoria de Vasconcelos e colaboradores, aborda a síntese e avaliação de atividade contra *Trypanosoma cruzi* de diferentes ésteres pirazínicos, sendo que um deles constitui um intermediário utilizado na obtenção dos produtos finais da presente dissertação. As estruturas desses ésteres, com a estrutura utilizada no presente trabalho destacada em vermelho, podem ser encontradas na **Figura 11**.<sup>43</sup>



**Figura 11:** Estruturas dos ésteres pirazínicos sintetizados e avaliados no trabalho de Vasconcelos e colaboradores.<sup>43</sup>

Por fim, no trabalho de Wati e colaboradores, diversos derivados da pirazinamida foram sintetizados e avaliados quanto à sua atividade antituberculose, variando o radical ligado ao nitrogênio da amida, conforme mostra a **Figura 12**.



**Figura 12 :** Estruturas de derivados da pirazinamida observados no trabalho de Wati e colaboradores.

De acordo com os resultados de Wati e colaboradores, verificou-se que a substituição de um dos hidrogênios do grupo funcional amida por um radical aromático aumenta a atividade biológica do composto pirazínico, particularmente com o substituinte flúor na posição 1,4.<sup>44</sup>

Novos medicamentos contendo o heterociclo pirazina visando as mais diversas atividades biológicas são divulgados frequentemente na literatura atual, o que indica uma relevância dele não apenas como parte importante de fármacos empregados na atualidade, mas também como ponto de partida para produção de novos fármacos a serem desenvolvidos para uso futuro.<sup>44</sup>

### **3.2. O câncer e o ácido suberoilanilida hidroxâmico (SAHA, Vorinostat®)**

Conforme comentado anteriormente, o câncer também é uma doença grave que atrai a atenção por sua complexidade e dificuldade de cura.<sup>3</sup>

Estima-se que, apenas em 2020, 19,3 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados ao todo globalmente. Também nesse ano, registrou-se 9,9 milhões de mortes decorrentes diretamente da doença.<sup>3</sup>

A complexidade dessa enfermidade consolida-se não só por ser inicialmente discreta, tendo poucos sintomas, mas também pela dificuldade em encontrar tratamentos que a atenuem, e pela dificuldade ainda maior em encontrar uma cura definitiva para ela, tendo em vista que muitas vezes é possível reduzir muito o tamanho de um tumor, mas qualquer quantidade de células tumorais sobreviventes, por menor que seja, frequentemente é suficiente para que o tumor se desenvolva novamente, podendo potencialmente retornar ao estado de gravidade original ou até mesmo superá-lo.<sup>4, 5</sup>

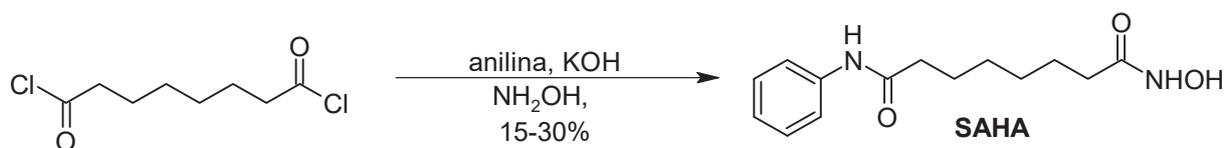
Diversos métodos foram investigados ao longo dos anos para curar essa doença, tais como a remoção direta do tumor por meio de cirurgia, ou o ataque às células tumorais por meio de quimioterapia e radioterapia. Nenhuma das técnicas citadas é totalmente efetiva em atenuar os efeitos da doença, e casos de cura total são relativamente raros. Sendo assim, a busca por diferentes maneiras de enfrentá-la tem se mantido como um tópico relevante de discussão e pesquisa ao longo das últimas décadas.<sup>4</sup>

Um composto orgânico de origem relativamente recente e que apresenta elevada eficácia na eliminação de células tumorais, mais especificamente no tratamento de linfoma cutâneo de células T é o ácido suberoilanilida hidroxâmico (SAHA, Vorinostat®)<sup>45, 46</sup>.

Sabe-se, ainda, que o grupo funcional ácido hidroxâmico exibe grande afinidade por íons Zn(II), logo, no SAHA, a função ácido hidroxâmico é capaz de inibir a enzima histona deacetilase (HDAC) ejetando o íon Zn(II) de seu sítio catalítico. Verifica-se na literatura que o complexo da RdRp contendo as subunidades nsp12, nsp7 e nsp8 também contém os referidos íons Zn(II), os quais possivelmente podem ser ejetados pela função ácido hidroxâmico e inutilizar a RdRp. Dados recentes mostram, também, que as proteases Mpro (Main protease) e Plpro (Papain-Like protease) do vírus SARS-CoV-2, responsáveis pela transcrição e replicação viral, também contém íons Zn(II) em determinados sítios dentro de sua estrutura, que quando ejetados podem interromper o processo de replicação viral.<sup>31, 32</sup>

Quanto à síntese do fármaco SAHA, diversas metodologias existem na literatura, com diferentes rendimentos e abordagens. Um trabalho que agrega as principais rotas sintéticas para obtenção dessa molécula foi publicado por Gediya e colaboradores em 2005.

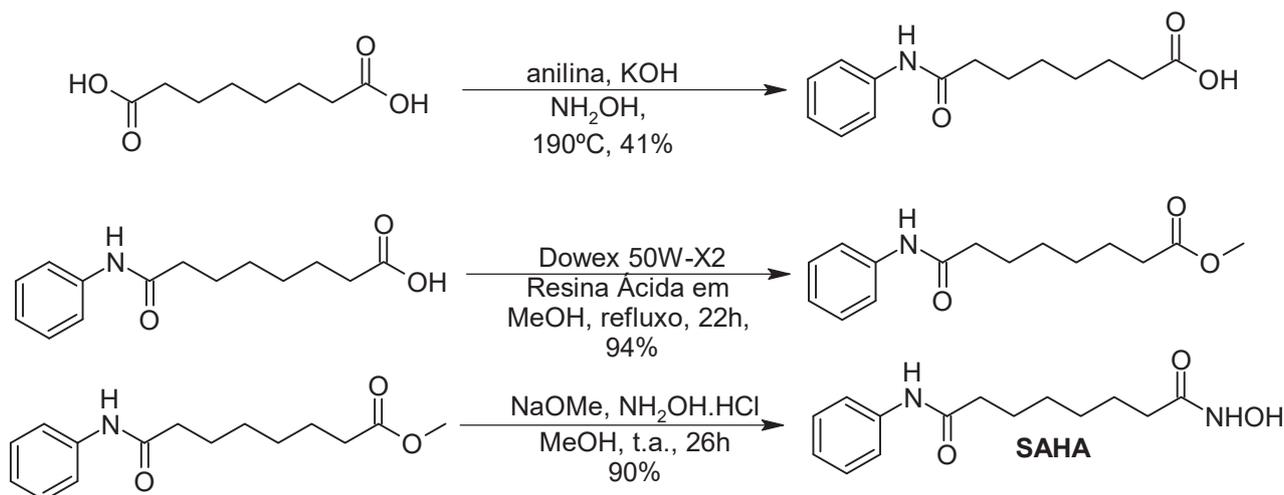
Uma das metodologias discutidas nesse trabalho é a abordagem a partir de cloreto de ácido, em etapa única, utilizando anilina e hidroxilamina, tal como ilustra o **Esquema 8**.



**Esquema 8:** Reação para obtenção do SAHA a partir de cloreto de ácido.

A principal desvantagem dessa metodologia é o baixo rendimento, o que inviabiliza a produção comercial do SAHA e também causa um gasto excessivo de energia por quantidade de produto obtida.<sup>49</sup>

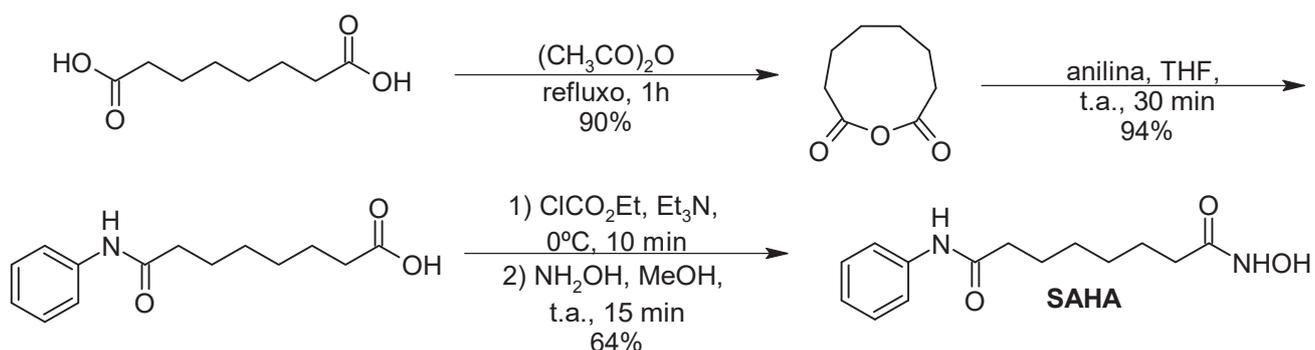
Outro procedimento já consolidado na literatura para a síntese desse composto consiste em três etapas, partindo de um ácido carboxílico que reage com a anilina, e em seguida sofre mais duas reações para obtenção do respectivo éster metílico e em seguida o ácido hidroxâmico, conforme ilustra o **Esquema 9**.<sup>49</sup>



**Esquema 9:** Rota sintética para obtenção do SAHA a partir de ácido carboxílico.

Essa rota sintética, que possui rendimento global de 35%, é significativamente mais eficiente que a anterior, embora contenha mais etapas.<sup>49</sup>

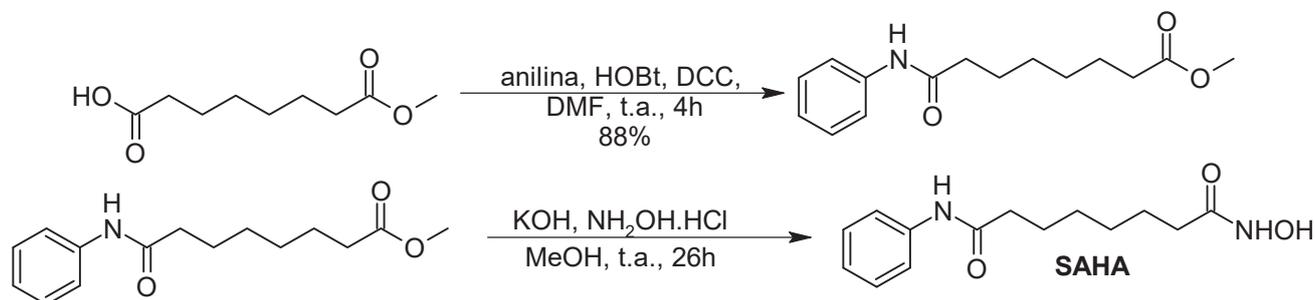
Um procedimento ainda mais eficiente mostrado nesse trabalho se dá por meio da obtenção do anidrido do respectivo diácido carboxílico usado na síntese do SAHA. A subsequente reação com anilina fornece uma molécula similar ao SAHA, porém com um ácido carboxílico na extremidade, que pode ser convertido em ácido hidroxâmico por meio de esterificação com posterior aminólise por hidroxilamina, o que confere um rendimento global da rota de 58%, conforme ilustra o **Esquema 10**.<sup>49</sup>



**Esquema 10:** Rota sintética para obtenção do SAHA por meio de anidrido.

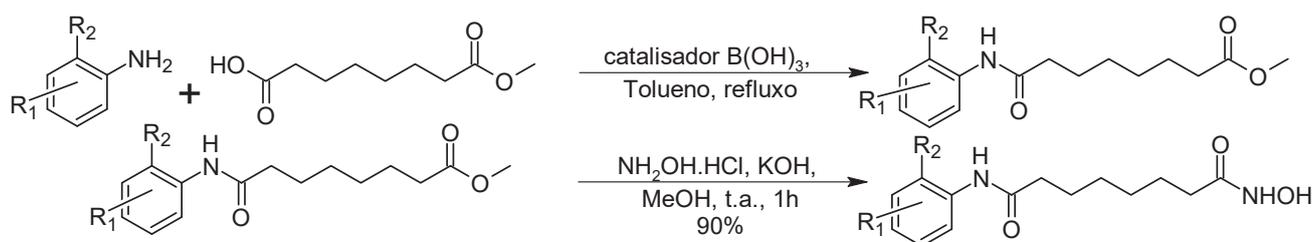
Por fim, o esse trabalho apresenta uma última rota sintética, essa proposta pela primeira vez pelos próprios autores nesse trabalho, mostrando uma rota que parte de uma molécula que contém ácido carboxílico em uma extremidade e éster metílico em outra, e promovendo a reação desta com anilina, álcool butílico, e DCC em DMF. O produto dessa

reação então, sendo um éster, pode sofrer aminólise por parte da hidroxilamina, o que proporciona a obtenção do SAHA com um rendimento global de 89%, conforme demonstra o **Esquema 11**.<sup>49</sup>



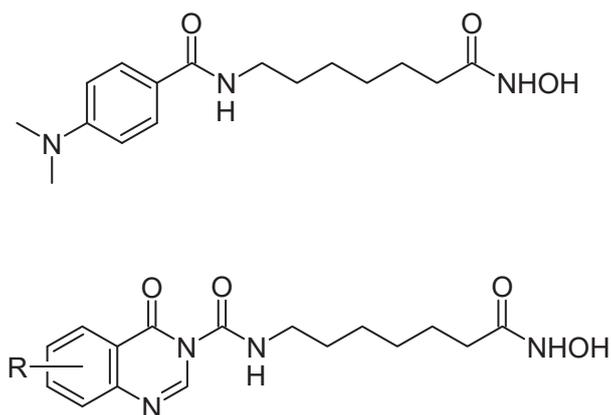
**Esquema 11:** Rota sintética proposta por Gediya e colaboradores para o SAHA.

Um trabalho recente redigido acerca da síntese do SAHA é o de Xie e colaboradores, publicado em 2015 no periódico *Medicinal Chemistry*. Nele, uma nova rota sintética é proposta não só para o SAHA, mas também para derivados inéditos, com grupos substituintes no anel aromático, a serem aferidos em termos de suas atividades biológicas. A rota consiste em efetuar a reação entre a anilina – substituída ou não - e o ácido 8-metóxi-8-oxooctanoico utilizando hidróxido de boro como catalisador, e posteriormente realizar a aminólise do composto obtido com hidroxilamina, obtendo os derivados de interesse, conforme mostra o **Esquema 12**.<sup>50</sup>



**Esquema 12:** Rota sintética para obtenção do SAHA e compostos análogos propostos por Xie e colaboradores.

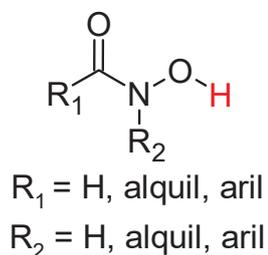
Por fim, no trabalho de Hieu e colaboradores, publicado em 2019, os autores relataram a obtenção de diversos compostos análogos ao SAHA contendo o heterociclo quinazolina, o que verificou-se fazer aumentar a atividade biológica desejada para inibição de enzimas dos microorganismos-alvo. Essas moléculas tem suas estruturas demonstradas na **Figura 13**.<sup>51</sup>



**Figura 13:** Estruturas dos híbridos SAHA-quinazolina.

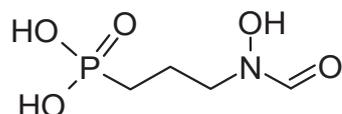
### 3.3. Ácidos Hidroxâmicos no contexto da química medicinal

Ácidos hidroxâmicos podem ser definidos como uma amida que possui um dos substituintes de seu átomo de nitrogênio como uma hidroxila, o que faz com que possuam acidez relativamente elevada quando comparados à maioria dos compostos carbonilados, tais como amida ou hidrazida. A estrutura geral de um ácido hidroxâmico está expressa na **Figura 14**.<sup>49</sup>



**Figura 14:** Estrutura geral de um ácido hidroxâmico, com destaque em vermelho para o próton lábil que confere característica ácida ao composto.

Uma das atividades biológicas usualmente demonstradas por fármacos contendo ácidos hidroxâmicos é a atividade antiprotozoário. Um exemplo de fármaco com essas características é a fosmidomicina, cuja estrutura está apresentada na **Figura 15**.<sup>52</sup>

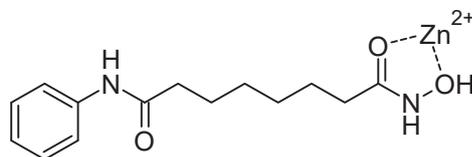


**Figura 15:** Estrutura da fosmidomicina.

Esse fármaco foi inicialmente isolado a partir de culturas de bactérias do gênero *Streptomyces*, embora já seja sintetizada com finalidades de combate a protozoários, mais especificamente os protozoários do gênero *Plasmodium*, causadores da malária.<sup>52</sup>

A maneira pela qual a fosmidomicina combate esse microorganismo é a inibição da enzima DXP reductoisomerase, uma enzima fundamental na biossíntese de isoprenóides, que é um processo vital no metabolismo do protozoário, o que faz com que o crescimento e reprodução dele seja cessado. Usualmente, a fosmidomicina é administrada juntamente com um outro fármaco de ação diferente, a fim de combater o agente causador da doença de duas maneiras diferentes, maximizando a eficácia do tratamento.<sup>52</sup>

Além da atividade contra a malária, a função orgânica ácido hidroxâmico conhecidamente possui capacidade de quelação de centros metálicos, particularmente íons Zn (II), portanto muitas moléculas contendo esse grupo funcional são inibidoras de histona deacetilase, visto que essa enzima possui um íon Zn (II) em sua estrutura, que fica completamente inutilizado ao sofrer quelação por parte de um ácido hidroxâmico. Esse tipo de interação entre ácidos hidroxâmicos e íons Zn (II) de enzimas como a histona deacetilase está ilustrado na **Figura 16**.<sup>53</sup>



**Figura 16:** Fármaco contendo ácido hidroxâmico (SAHA), quelando o íon Zn (II) da histona deacetilase.<sup>53</sup>

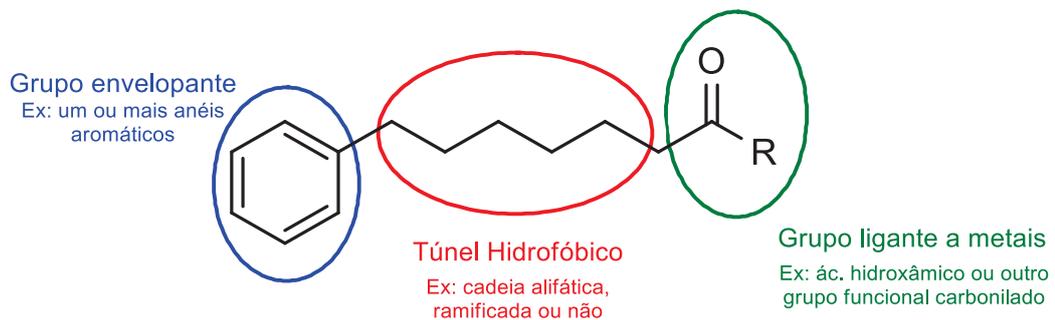
Uma questão importante a ser verificada, entretanto, é que um fármaco eficaz na inibição desse tipo de enzima não necessita apenas de um ácido hidroxâmico em sua estrutura, mas também de outras partes igualmente importantes, tendo em vista que é necessário que ele primeiramente entre na célula de interesse e acesse o centro da enzima, que é uma molécula consideravelmente volumosa.<sup>53</sup>

Sendo assim, grande parte do escopo do uso de ácidos hidroxâmicos pode ser atribuído ao SAHA e seus derivados, tendo em vista que a estrutura geral desse fármaco é excepcionalmente eficiente não só na quelação de íons Zn (II), mas também na sua entrada dentro das células cancerosas e no acesso do fármaco ao centro da proteína de interesse.<sup>53</sup>

Além da função ácido hidroxâmico, normalmente chamada de “parte ligante a metais”, que tem a função de penetrar afundo em proteínas de células tumorais para

interagir com os mencionados íons Zn(II), o SAHA também é constituído por mais duas partes fundamentais: o anel aromático, e seu grupo espaçador alifático.<sup>49</sup>

O anel aromático, por vezes também chamado de “grupo envolvente”, tem por objetivo facilitar a entrada do fármaco na célula, tornando-o mais reconhecível por ela. O grupo espaçador alifático, também conhecido como “túnel hidrofóbico”, tem por objetivo facilitar o contato do grupo ácido hidroxâmico com o centro da RdRp, tendo em vista que possui um volume ínfimo comparado à proteína e mesmo às demais partes do SAHA.<sup>49</sup> A estrutura geral de um composto considerado análogo ao SAHA está presente na **Figura 17**.



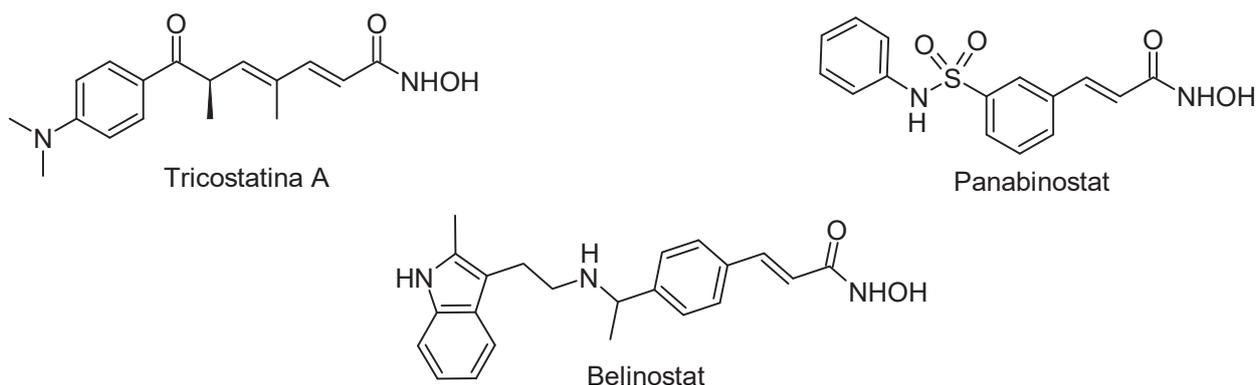
**Figura 17:** Estrutura geral de um composto análogo ao SAHA.

Todas as três partes da molécula já foram estudadas extensivamente e múltiplos estudos focando em modificá-las de modo a aumentar a eficiência da molécula como um todo, embora o túnel hidrofóbico tenha sido menos comentado quando comparado com as demais partes do fármaco.<sup>49</sup>

A modificação da estrutura de fármacos existentes para criar derivados com o objetivo de aumentar sua eficiência contra uma determinada doença é relativamente comum na literatura.<sup>49</sup>

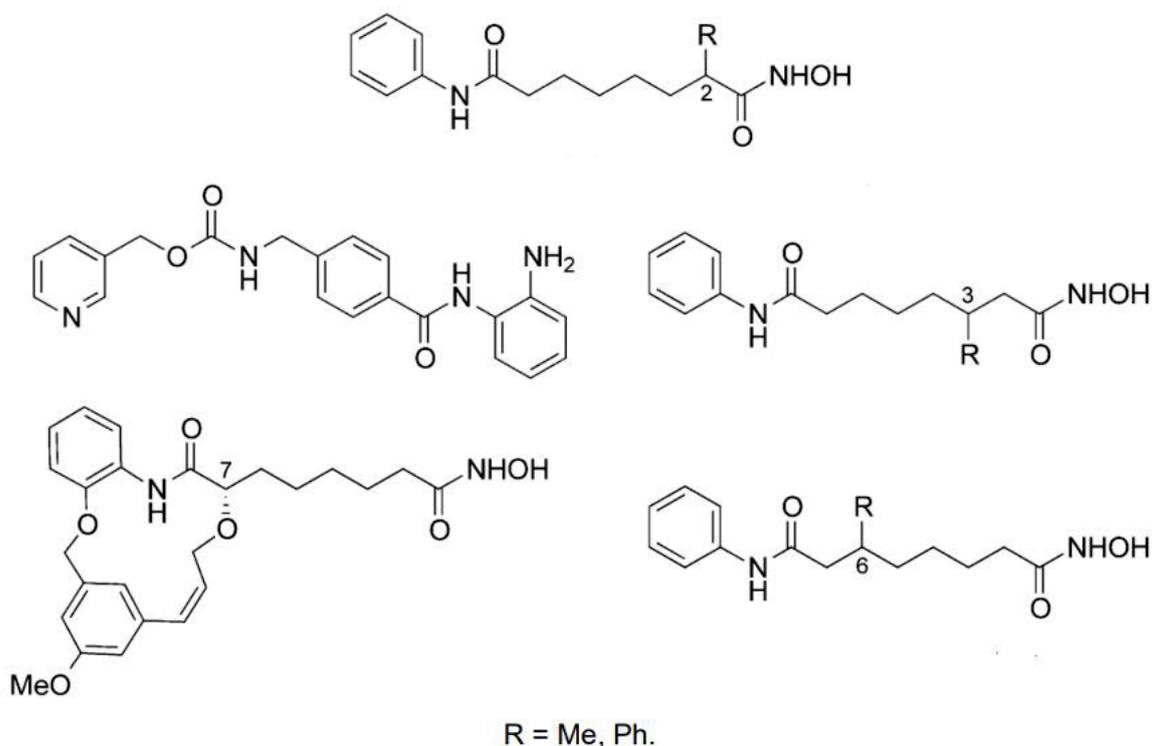
Conforme comentado anteriormente, é possível obter derivados de um determinado fármaco por meio da reação dele com outra molécula (ou parte de molécula) que apresenta atividade biológica. Esse tipo de derivatização recebe o nome de hibridização molecular, o que gera derivados chamados híbridos moleculares.<sup>49</sup>

Diversas moléculas com diferentes níveis de semelhança com o SAHA já foram desenvolvidas, e muitas delas já são empregadas como agentes antitumorais ou até mesmo com outras finalidades dentro da química medicinal, conforme mostra a **Figura 18**.<sup>54</sup>



**Figura 18:** Estrutura de ácidos hidroxâmicos já usados comercialmente como inibidores de histona deacetilase.

Além de compostos já consolidados no mercado como fármacos para tratamento de câncer por meio de inibição de histona deacetilase, outros compostos vêm sendo sintetizados e publicados regularmente na literatura atual. Cita-se como exemplo o trabalho de Choi e colaboradores, que em 2012 publicou a síntese e avaliação de atividade biológica de diversos compostos, que estão demonstrados na **Figura 19**.<sup>55</sup>



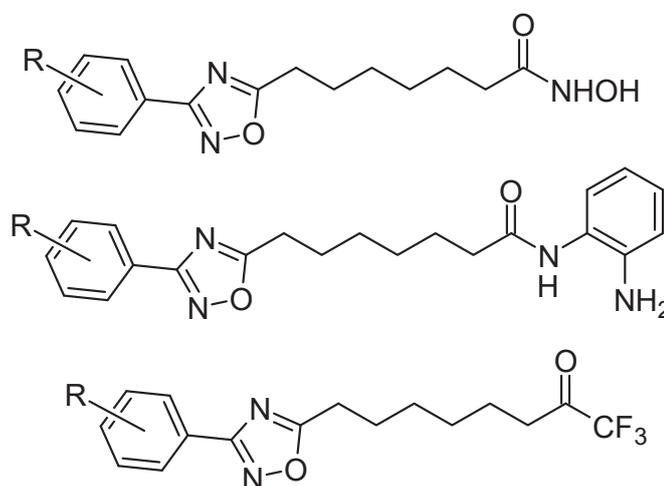
**Figura 19:** Outras moléculas análogas ao SAHA que também apresentam atividade contra células cancerosas.<sup>55</sup>

Nesse estudo em particular, observou-se a influência não só do tipo de grupo envolvente presente em cada molécula, mas também a influência de substituintes ligados ao túnel hidrofóbico em diferentes posições. Foi constatado que, substituições em diferentes posições do túnel hidrofóbico, geram maior seletividade do fármaco quanto a qual tipo de célula será afetada por ele, nesse caso fazendo com que ele seja mais seletivo para tipos de câncer mais específicos.<sup>55</sup>

Sendo assim, verifica-se a importância não só dos ácidos hidroxâmicos e do SAHA na química medicinal, mas também da constante investigação de versões modificadas desses compostos, a fim de constatar se são mais efetivos contra diferentes tipos de câncer.<sup>49, 55</sup>

A literatura aborda, também, no contexto da química medicinal e compostos derivados do SAHA, moléculas que não possuem ácido hidroxâmico em sua estrutura, entretanto servem para fins similares e possuem partes de estrutura semelhantes ao SAHA.<sup>56</sup>

Um trabalho que desenvolveu moléculas dessa natureza foi publicado por Cai e colaboradores 2015, o qual sintetizou e caracterizou três séries de derivados do SAHA, sendo que duas delas não possuem ácido hidroxâmico em sua estrutura, tal qual demonstra a **Figura 20**.<sup>56</sup>

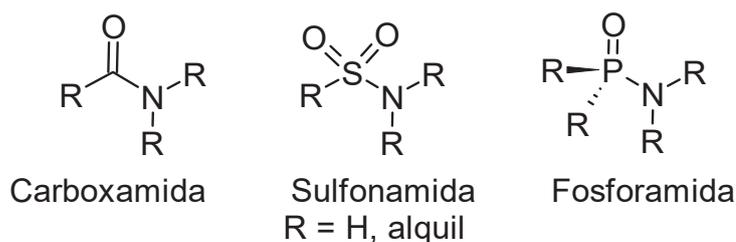


**Figura 20:** Estruturas das séries de compostos análogos ao SAHA sintetizados por Cai e colaboradores.<sup>56</sup>

Os compostos foram avaliados em termos de sua atividade biológica e apresentaram atividade semelhante ou ligeiramente superior ao SAHA quanto à inibição de enzimas bacterianas, o que indica que a presença do grupo funcional ácido hidroxâmico não é primordial para obtenção de atividade biológica em todos os casos.<sup>56</sup>

### 3.4. Amidas no Contexto da Química Medicinal

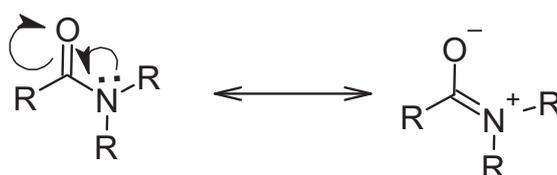
Amidas caracterizam-se como compostos químicos de fórmula geral  $R_nE(=O)_xNR_2$ , em que n e x podem ser 1 ou 2, E é um dentre vários possíveis elementos químicos, e R representa um ligante orgânico ou um átomo de hidrogênio. Algumas estruturas gerais de amidas estão explícitas na **Figura 21**.<sup>57</sup>



**Figura 21:** Estruturas gerais de diferentes tipos de amida.

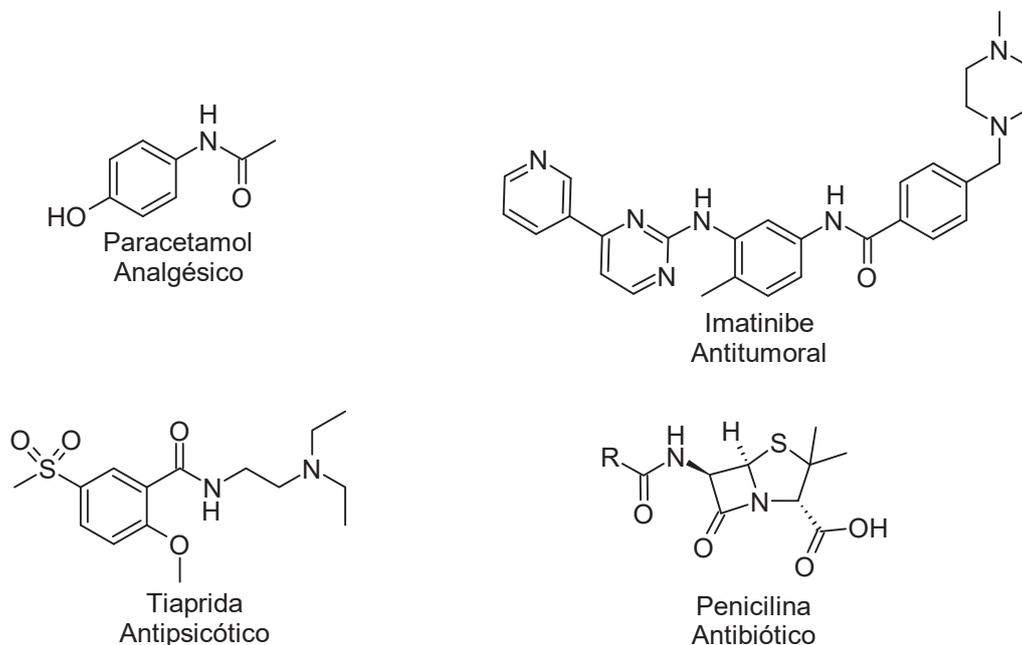
Dentre as amidas apresentadas, destacam-se as amidas orgânicas, também conhecidas como carboxamidas, tendo em vista que estas possuem procedimento simplificado de síntese (tipicamente por meio de aminólise de ésteres usando uma amina primária ou secundária, ou amônia), e também por sua estabilidade, visto que uma vez formada uma amida, é consideravelmente improvável que a reação reversa ocorra, clivando a amida e restaurando os reagentes.<sup>58</sup>

A referida estabilidade se deve ao valor de comprimento de ligação C-N (147 pm) em relação à ligação C=O (123 pm). Essas duas ligações têm distâncias consideravelmente próximas se comparadas a outros tipos de ligação, tais como C-Cl (177 pm), o que faz com que a ressonância seja mais efetiva. Além disso, diferentemente de muitos outros elementos químicos, o nitrogênio possui par de elétrons livre suficientemente disponível para contribuir com a ressonância, conforme ilustrado na **Figura 22**.<sup>58</sup>



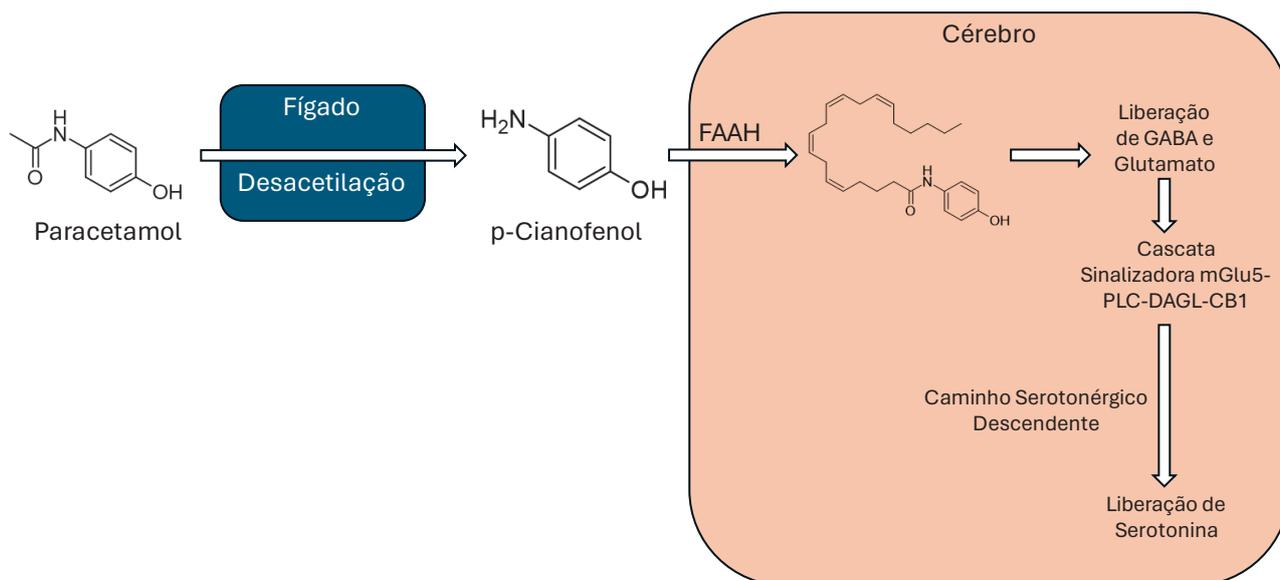
**Figura 22:** Estruturas canônicas de ressonância de carboxamidas.

Além de serem fundamentalmente estáveis e com procedimentos de síntese bem consolidados na literatura, as amidas são de elevado interesse na química medicinal, possuindo potencial atividade antitumoral, antibiótica, analgésica, e/ou antipsicótica, por exemplo, conforme exemplificado na **Figura 23**.<sup>59</sup>



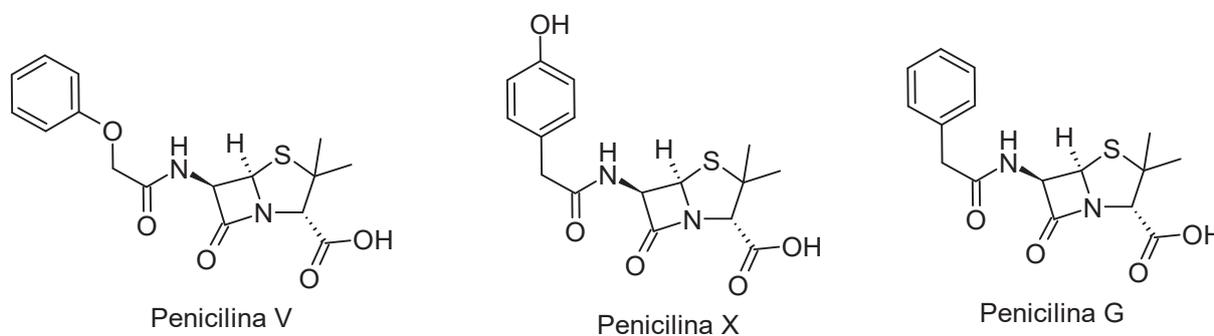
**Figura 23:** Estruturas químicas de compostos contendo carboxamidas que apresentam atividade biológica.

Os mecanismos de ação dessas moléculas são diversos. A título de exemplo, tem-se o Paracetamol, que ao entrar na corrente sanguínea, sofre desacetilação no fígado, sendo convertido em p-aminofenol, que por sua vez consegue acessar a substância cinzenta periaquedutal, onde é convertida em n-araquidonoilfenolamina, composto que é capaz de acessar o caminho descendente de serotonina, que é o principal processo cerebral responsável por atenuação da dor. Um esquema mais detalhado sobre esse mecanismo de ação está disposto na **Figura 24**.<sup>60</sup>



**Figura 24:** Mecanismo de ação do Paracetamol.<sup>60</sup>

Outro exemplo de fármaco importante que contém o grupo funcional amida é a penicilina. Considerado um dos primeiros antibióticos a ser desenvolvido, esse fármaco possui diversas variantes com diferentes substituintes na posição  $\alpha$ -carbonila do grupo funcional amida, tal como ilustrado na **Figura 25**.<sup>61</sup>

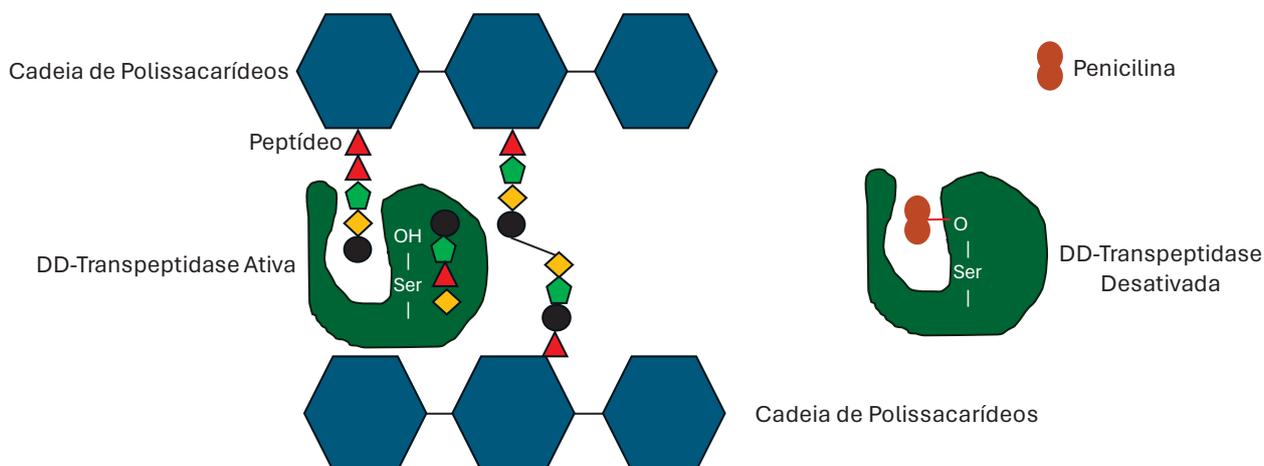


**Figura 25:** Exemplos de variantes do fármaco Penicilina.

O mecanismo de ação de todas as variantes da Penicilina é consideravelmente similar, sendo que os diferentes substituintes, em geral, possuem a função de facilitar a entrada do fármaco em diferentes cepas de bactéria que eventualmente possam ter desenvolvido resistência a ele.<sup>61</sup>

Uma vez dentro da célula, o mecanismo de ação da Penicilina inicia-se com o fármaco ligando-se à enzima transpeptidase da bactéria, o que impede que essa enzima exerça sua função de ligar diferentes moléculas de peptidoglicanos, de modo a sintetizar a parede celular do microorganismo. Isso faz com que a parede celular existente se enfraqueça e

rompa, sem que a bactéria consiga repará-la eficientemente, o que leva a bactéria à morte, tal qual ilustrado na **Figura 26**.<sup>62</sup>

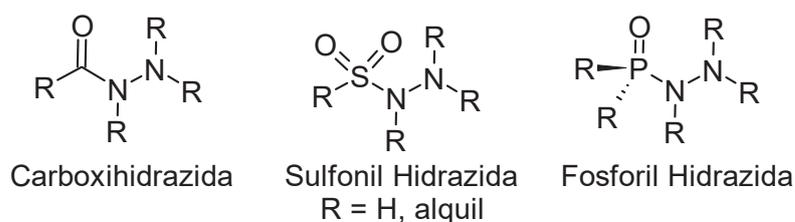


**Figura 26:** Mecanismo de ação da Penicilina.<sup>62</sup>

Logo, o uso de amidas para síntese de compostos com potencial atividade biológica se faz relevante, tendo em vista que muitos medicamentos com diferentes fins e desenvolvidos em momentos diferentes possuem carboxamidas como parte fundamental de sua estrutura.<sup>60-62</sup>

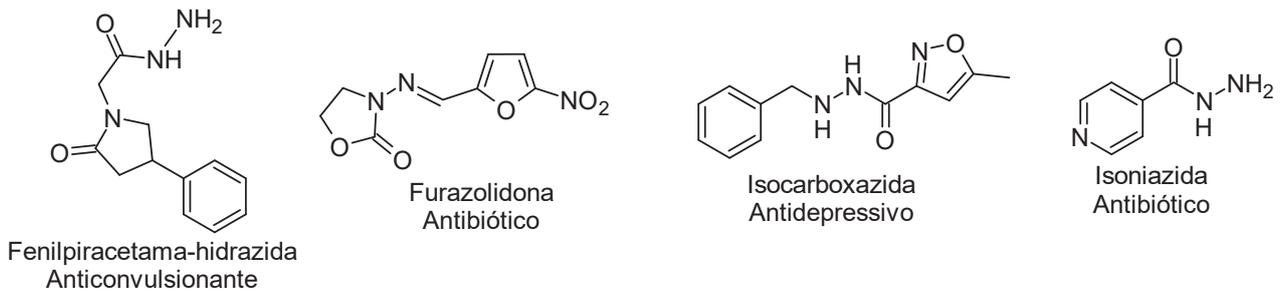
### 3.5. Hidrazidas no Contexto da Química Medicinal

Hidrazidas são compostos químicos com a fórmula geral  $R_nE(=O)_xNRNR_2$ , e são consideravelmente similares às amidas no sentido de possuírem um determinado elemento químico ligado a oxigênio e nitrogênio, porém, diferentemente das amidas, as hidrazidas possuem uma ligação N-N, resultando em uma molécula mais longa e volumosa. A **Figura 27** mostra exemplos de hidrazidas.<sup>63</sup>



**Figura 27:** Exemplos de estruturas de diferentes tipos de hidrazidas.

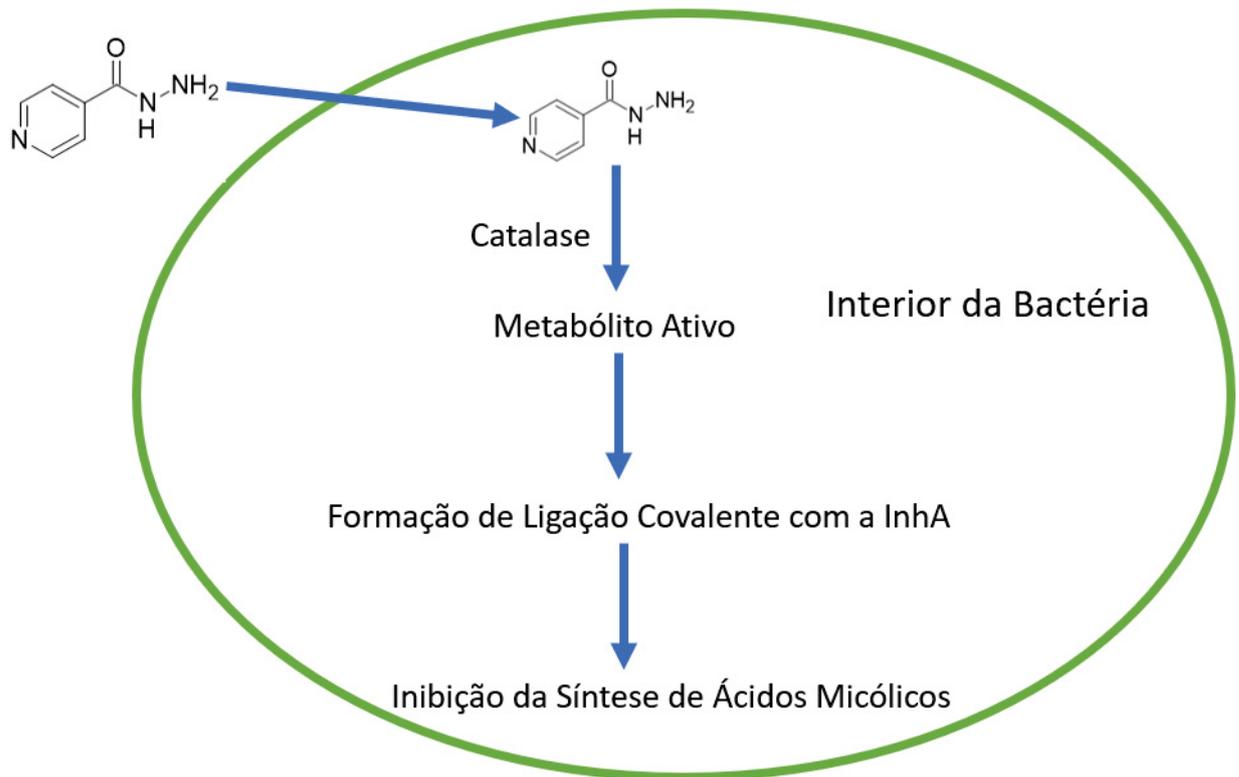
Dentre os tipos abordados, destacam-se as carboxihidrazidas, ou hidrazidas orgânicas, que são as que possuem carbono como elemento ligado ao oxigênio e nitrogênio, pois estas também, assim como as carboxamidas, possuem larga aplicação como fármacos com diferentes tipos de efeitos no corpo humano, tal como está demonstrado na **Figura 28**.<sup>64</sup>



**Figura 28:** Exemplos de fármacos contendo o grupo funcional hidrazida.

Dentre as moléculas apresentadas na **Figura 28**, destaca-se a isoniazida como um dos fármacos mais utilizados em pacientes, tendo em vista que possui ação eficaz contra bactérias do gênero *Mycobacterium*, assim como a pirazinamida, já discutida anteriormente.<sup>64</sup>

A isoniazida age de maneira diferente, porém complementar, à pirazinamida, atuando primariamente inibindo uma enzima chamada Redutase de Proteínas Carregadora de Enoil e Acil (InhA), criando uma ligação covalente com seu cofator NAD, o que faz com que seja cessada a produção de ácidos micólicos, que são essenciais para que essa bactéria construa sua parede celular, o que culmina numa parede celular cada vez mais fraca, que eventualmente se rompe e causa a morte do microorganismo. Uma representação esquemática desse mecanismo está presente na **Figura 29**.<sup>64</sup>



**Figura 29:** Representação esquemática do mecanismo de ação da Isoniazida dentro da célula de bactérias do gênero *Mycobacterium*.

Outro fármaco importante contendo o grupo funcional hidrazida é a isocarboxazida, que age como antidepressivo, e é especialmente usado quando outros antidepressivos não foram capazes de reduzir os sintomas do paciente.<sup>65</sup>

Esse fármaco age por meio da inibição de enzimas chamadas de monoamina oxidases (MAOs), presentes no cérebro, coração e fígado. Normalmente um excesso de atividade de MAOs em algum local do corpo pode diminuir a quantidade de monoaminas, tais como serotonina, epinefrina, e norepinefrina, o que pode causar sintomas de depressão. A isocarboxazida se liga irreversivelmente a essas enzimas, fazendo com que os níveis de monoaminas no corpo do paciente retornem ao normal.<sup>65</sup>

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

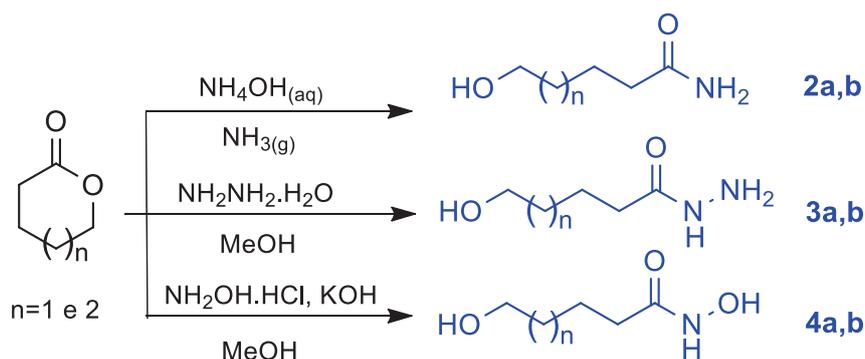
A estratégia empregada no presente trabalho para obtenção dos produtos finais de interesse inicia-se por meio da abertura dos compostos  $\delta$ -valerolactona e  $\epsilon$ -caprolactona com diferentes nucleófilos hidrogenados, de modo a obter os respectivos álcoois.

Em seguida, a partir dos reagentes comerciais ácido pirazoico e ácido 3-aminopirazoico, realiza-se o processo de esterificação com metanol para obtenção dos respectivos ésteres metílicos.

Por fim, obtém-se os produtos finais por meio de transesterificação entre os ésteres metílicos e os álcoois obtidos inicialmente, observando-se os pormenores de cada uma das moléculas, conforme explicitado na seção de Materiais e Métodos.

### 4.1. Síntese dos compostos 2-4a,b:

A síntese desses compostos foi realizada a partir da adição de nucleófilos nitrogenados a lactonas utilizando metodologias descritas na literatura para inserção da função ácido hidroxâmico, amida, ou hidrazida proposta, preparando assim os intermediários que servirão para obtenção dos produtos finais do presente projeto. Para tal, foram utilizadas reações explicitadas no **Esquema 13**. Todos os intermediários dessa parte foram sintetizados contendo cadeias de 5 ou 6 carbonos com uma hidroxila terminal, realizada a partir da abertura de lactonas de 6 e 7 membros,  $\delta$ -valerolactona e  $\epsilon$ -caprolactona, respectivamente. As reações de abertura foram realizadas na presença de solução aquosa de hidróxido de amônio, hidrato de hidrazina em refluxo, e cloridrato de hidroxilamina e hidróxido de potássio, respectivamente.<sup>66</sup>

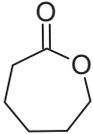
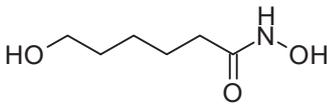


**Esquema 13:** Síntese dos intermediários **2-4a,b** a partir de lactonas, com  $n = 1$  para os compostos “a” e 2 para os compostos “b”.

Uma relação mais detalhada das reações, especificada individualmente para cada um dos seis intermediários do **Esquema 13**, está apresentada abaixo, na **Tabela 1**.

**Tabela 1:** Condições Reacionais detalhadas para síntese dos produtos **2a,b**, **3a,b**, e **4a,b**.

Entrada	Lactona	Condições reacionais	Produto	Rend.
1		$\text{NH}_4\text{OH}$ a 22%. Temperatura ambiente por 24h, sendo o meio ocasionalmente saturado com $\text{NH}_3$	 <b>2a</b>	97%
2		$\text{NH}_4\text{OH}$ a 22%. Temperatura ambiente por 24h, sendo o meio ocasionalmente saturado com $\text{NH}_3$	 <b>2b</b>	95%
3		Metanol e hidrato de hidrazina (30% de excesso molar). Refluxo por 24h.	 <b>3a</b>	88%
4		Metanol e hidrato de hidrazina (30% de excesso molar). Refluxo por 24h.	 <b>3b</b>	87%
5		$\text{KOH}$ e $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ metanol em banho de gelo por 30 minutos e em seguida filtra-se. Adição do filtrados a $\delta$ -valerolactona.	 <b>4a</b>	90%

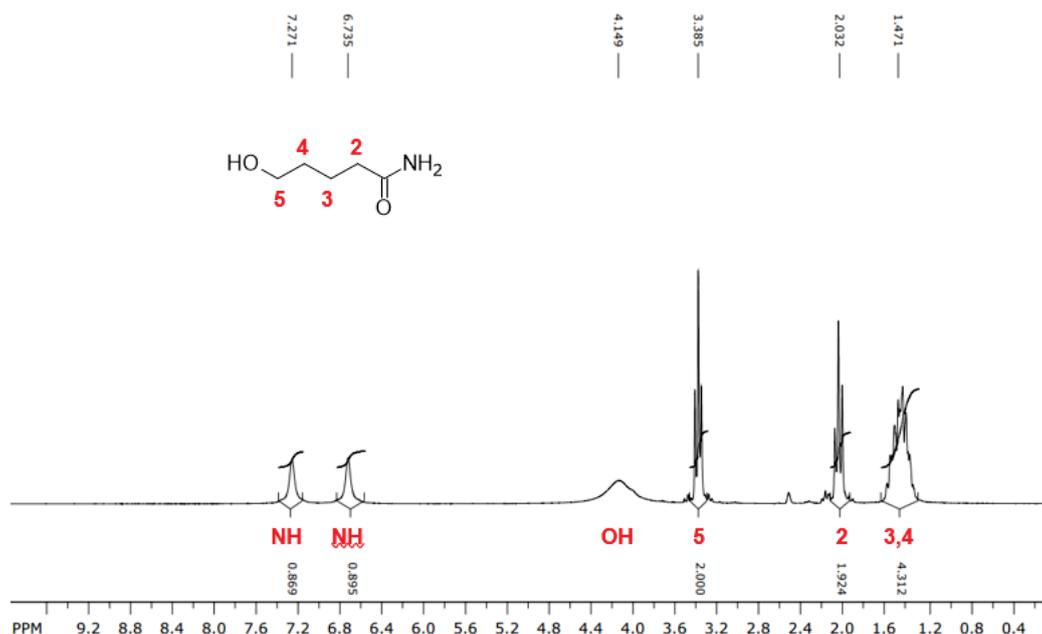
		Agitação à temperatura ambiente por 18h.		
6		KOH e NH <sub>2</sub> OH.HCl metanol em banho de gelo por 30 minutos e em seguida filtra-se. Adição do filtrados a ε-caprolactona. Agitação à temperatura ambiente por 18h.	 <b>4b</b>	92%

Pode-se perceber, da tabela apresentada, que em geral os seis compostos discutidos apresentaram rendimentos relativamente altos, e isso se deve à natureza das reações executadas, que são clivagens de ésteres com nucleófilos nitrogenados, em procedimentos de aminólise.<sup>66</sup>

Todos os compostos sintetizados presentes na **Tabela 1** já foram publicados na literatura em algum momento. A caracterização desses compostos referente à síntese que foi feita no presente trabalho foi realizada por meio de análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e FTIR e é mostrada a seguir.

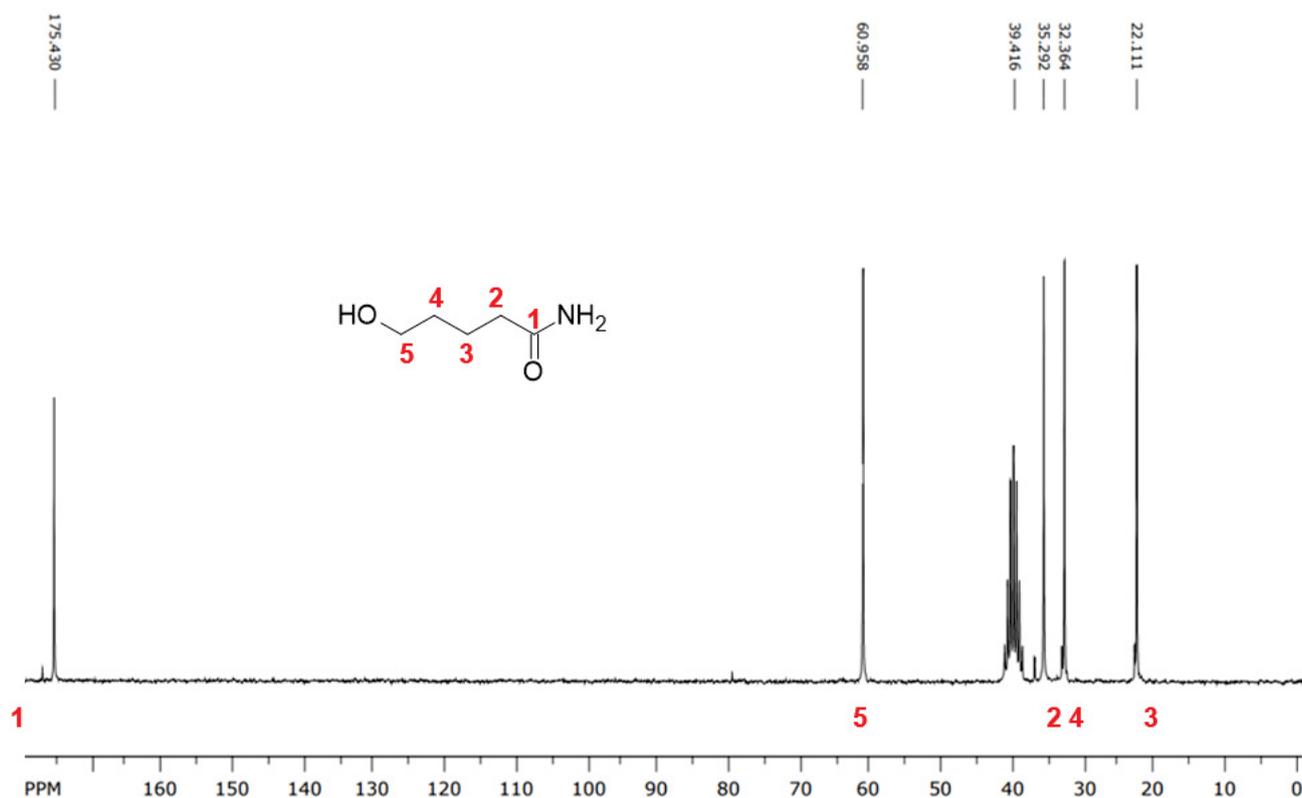
#### 4.2. Caracterização do composto 2a:

Assim, o composto **2a**, derivado da abertura da δ-valerolactona, foi sintetizado e seus espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C estão apresentados nas **Figuras 30 e 31**, respectivamente:



**Figura 30:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **2a**

Percebe-se a presença de dois singletos com deslocamentos químicos de 7,27 e 6,23 ppm, que provavelmente constituem átomos de hidrogênio lábeis do grupo funcional amida do composto ( $\text{NH}_2$ ). Mais à direita, em 3,37 ppm, existe um tripleto referente aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono 1, enquanto o tripleto em 2,03 ppm pode ser atribuído aos átomos de hidrogênio ligados ao átomo de carbono 4. Por fim, o multipletto em 1,43 ppm representa os demais átomos de hidrogênio das metilenas remanescentes do composto. Considera-se esse espectro como totalmente correspondente ao produto desejado, tendo em vista que a lactona de partida possui um tripleto em torno de 4,4 ppm, típico de átomos de hidrogênio de uma metilena próxima a um grupo funcional éster, algo que está totalmente ausente no espectro aqui apresentado.

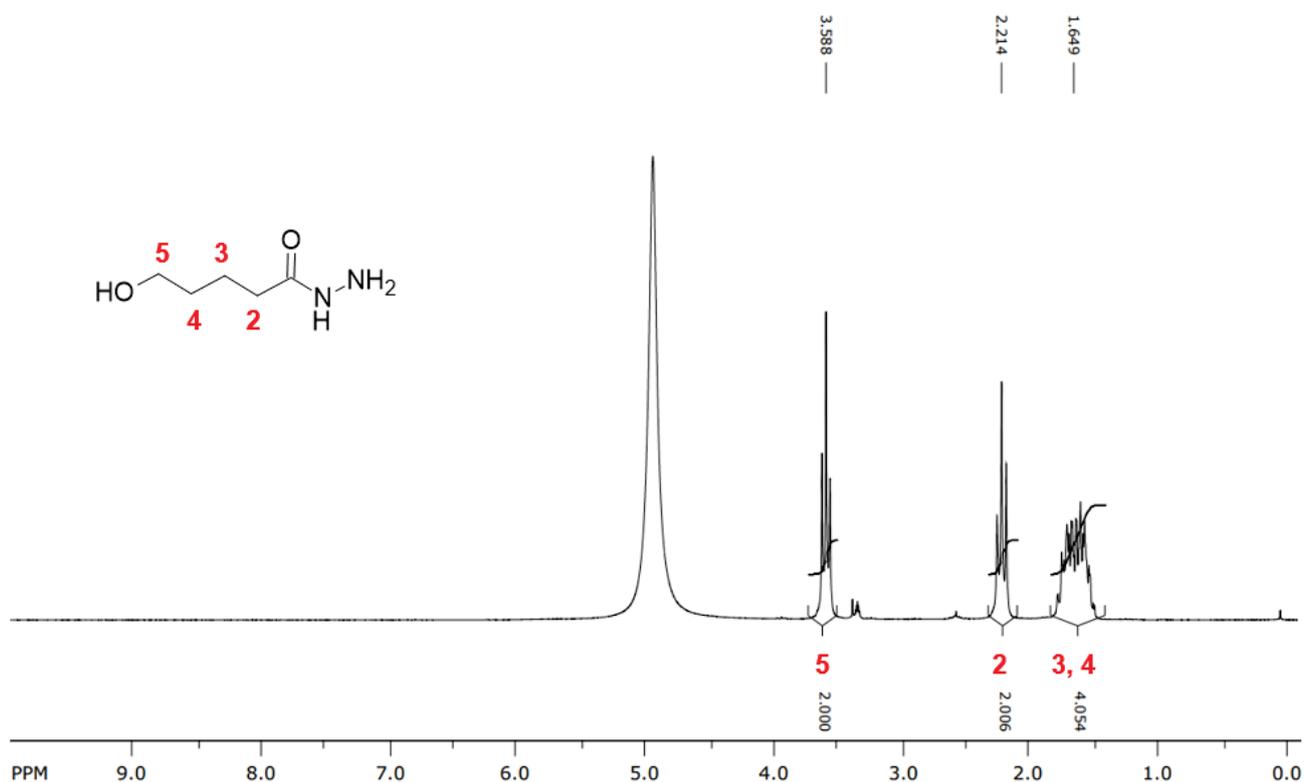


**Figura 31:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do Composto **2a**.

Observa-se a partir da **Figura 31**, por semelhante modo à **Figura 30**, que a amostra analisada possui sinais compatíveis com a estrutura do composto **2a**, tendo em vista que se observa um sinal em 175 ppm – região compatível com carbonos situados em carbonilas de amida –, um sinal em 60 ppm, que é compatível com carbono de álcool primário, e sinais em 35, 32, e 22 ppm, que são compatíveis com carbonos de metilenas, como os que existem na parte central da molécula apresentada. Logo, existem evidências suficientes do sucesso da reação realizada. Por semelhante modo, os demais intermediários **2b**, **3a,b** e **4a,b** foram sintetizados utilizando os métodos explanados na seção experimental do presente relatório.

### 4.3. Caracterização do Composto 3a

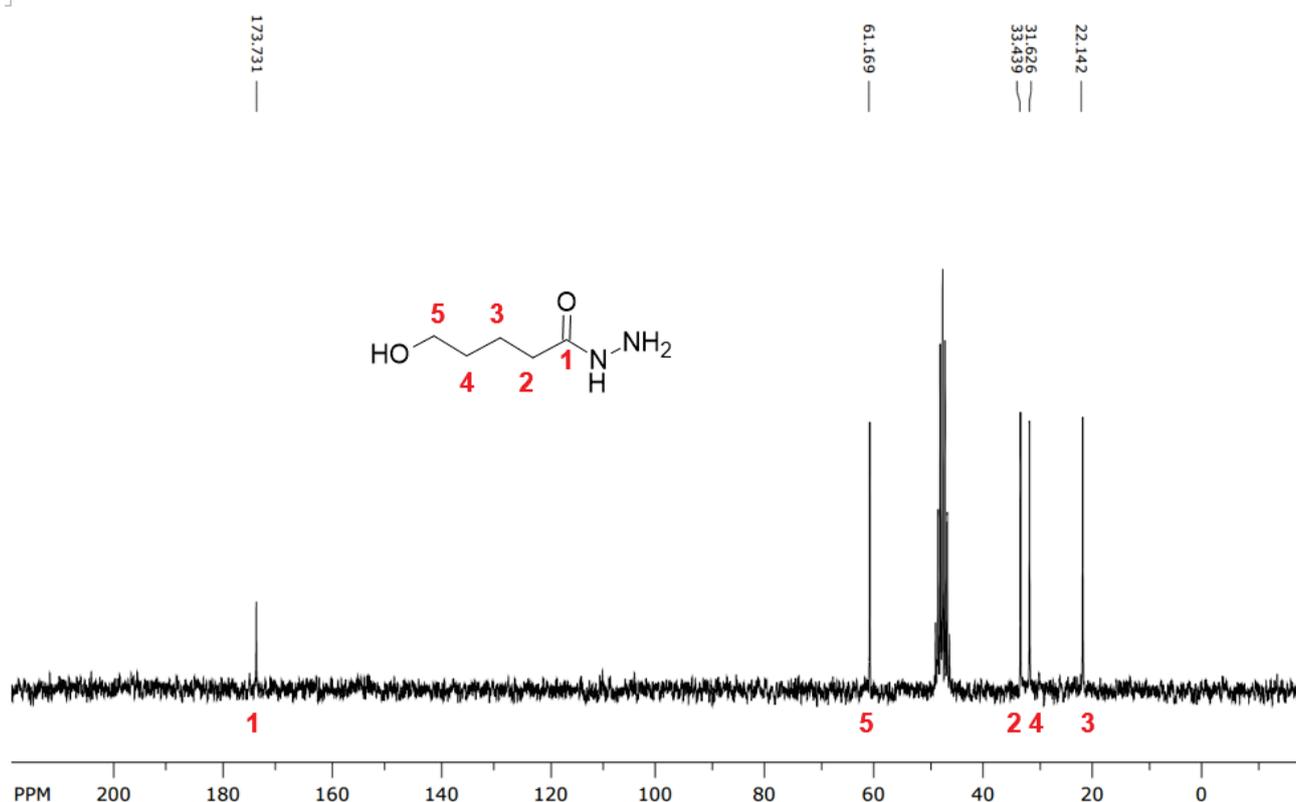
O composto **3a**, também derivado da abertura da  $\delta$ -valerolactona, foi obtido e caracterizado, e seus espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C estão presentes nas **Figuras 32 e 33**, respectivamente:



**Figura 32:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **3a**.

O referido composto possui um tripleto em 3,58 ppm, com integração relativa consistente com dois átomos de hidrogênio, e esse deslocamento químico é compatível com átomos de hidrogênio em posição  $\alpha$ -hidroxila de álcoois, e é distante da região entre 4 e 4,5 ppm usualmente associada a metilenas em posição  $\alpha$ -oxigênio de ésteres, o que consiste em uma das principais evidências do sucesso da reação realizada, tendo em vista que este é um sinal incompatível com a  $\delta$ -valerolactona, reagente a partir do qual o composto **3a** foi obtido.

Além disso, tem-se outro tripleto em 2,21 ppm, em posição consistente com o par de átomos de hidrogênio em posição  $\alpha$ -carbonila do grupo funcional hidrazida. Por fim, tem-se um multiplete em 1,64 ppm que consiste em quatro átomos de hidrogênio no centro da molécula que, por estarem mais afastados dos átomos mais eletronegativos dela, encontram-se mais blindados e conseqüentemente apresentam um deslocamento químico relativamente baixo.



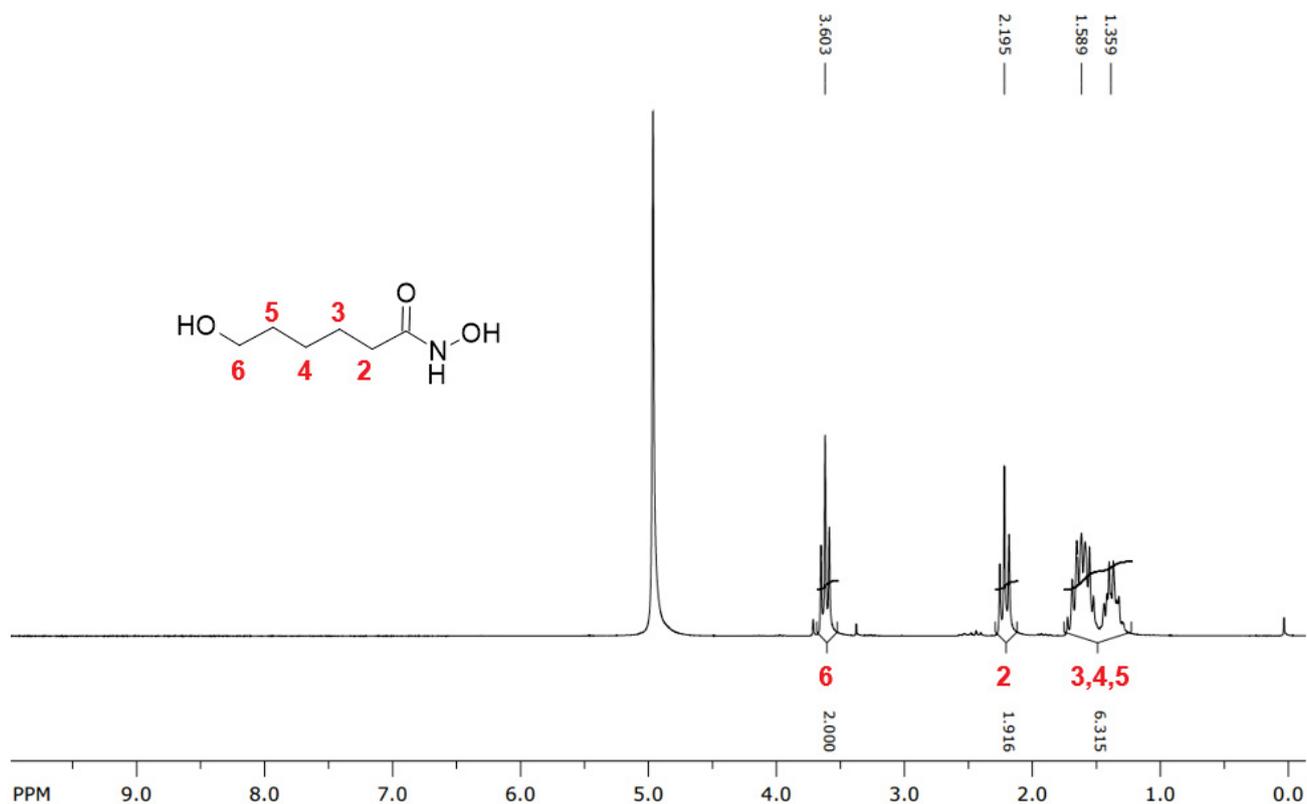
**Figura 33:** Espectro RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **3a**.

Percebe-se do espectro presente na figura que o composto possui cinco átomos de carbono distintos, o que é consistente com o que se espera para estrutura apresentada. Além disso, o sinal em 173,73 ppm é condizente com átomos de carbono carbonílicos que fazem parte de grupos funcionais amida ou hidrazida.

Os demais átomos de carbono dessa molécula encontram-se abaixo de 65 ppm, o que condiz com a estrutura apresentada, por ser uma região de deslocamento químico de carbonos que constituem metilenas. O sinal em 61,16 ppm é próprio de grupos CH<sub>2</sub> de álcoois, enquanto que os demais, com deslocamentos químicos abaixo de 40 ppm, são consistentes com metilenas relativamente distantes de átomos mais eletronegativos, o que leva à conclusão de que o composto **3a** está presente na amostra analisada.

#### 4.4. Caracterização do Composto **4b**

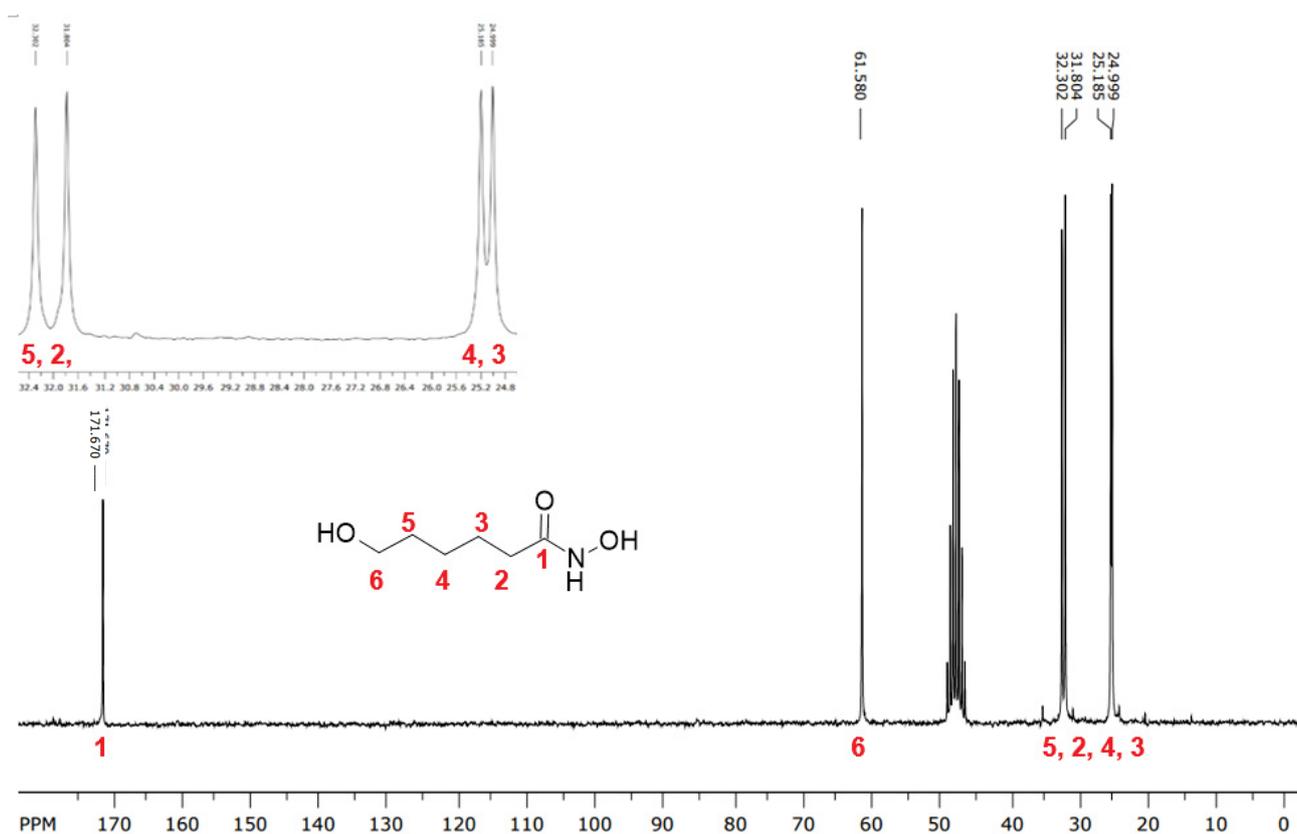
O composto **4b** sintetizado no presente trabalho, é um exemplo de álcool derivado da  $\epsilon$ -caprolactona contendo o grupo funcional ácido hidroxâmico. Seus espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C estão presentes nas **Figuras 34 e 35**.



**Figura 34:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto **4b**.

Percebe-se que o espectro da **Figura 34** apresenta um tripleto em 3,60 ppm, consistente com átomos de hidrogênio em metilenas em posição  $\alpha$ -hidroxila de álcoois, além de outro tripleto em 2,19 ppm, o que sugere um par de átomos de hidrogênio em posição  $\alpha$ -carbonila do ácido hidroxâmico e, por fim, tem-se dois multipletos próximos em 1,58 ppm e 1,35 ppm, que são compatíveis com átomos de hidrogênio ligados a metilenas distantes de átomos mais eletronegativos.

Por fim, outra evidência da presença do composto **4b** é a integração que, na proporção em que se apresenta (2:1,91:6,31) é compatível com a proporção teórica (2:2:6) para o composto **4b**, tendo em vista que este é derivado da  $\epsilon$ -caprolactona, um composto que contém seis átomos de carbono em sua estrutura.

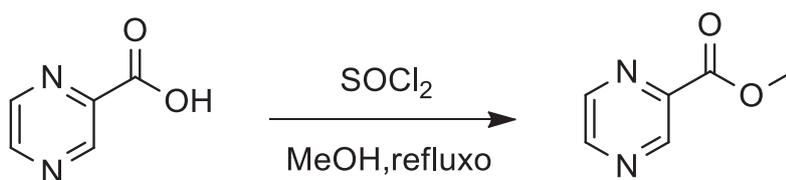


**Figura 35:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **4b** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>).

Observa-se, em 171,67 ppm, um sinal referente ao carbono carbonílico do ácido hidroxâmico, enquanto em 61,58 ppm tem-se o carbono na posição  $\alpha$ -hidroxila do álcool. Os quatro demais átomos de carbono, referentes às demais metilenas do composto, estão presentes na região entre 33 e 24 ppm, tal qual indica a região ampliada da **Figura 35**.

#### 4.5. Síntese dos esteres pirazínicos **1a** e **1b**

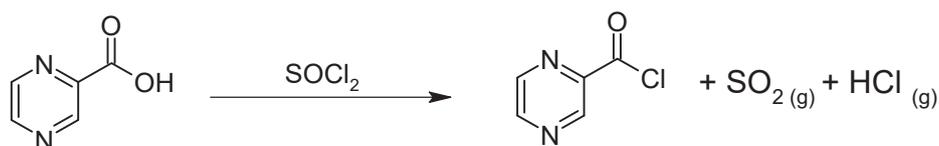
O pirazinoato de metila (**1a**) foi sintetizado a partir do ácido pirazínico conforme explícito no Esquema **14**, de uma maneira análoga à realizada por Fernandes e colaboradores.<sup>67</sup>

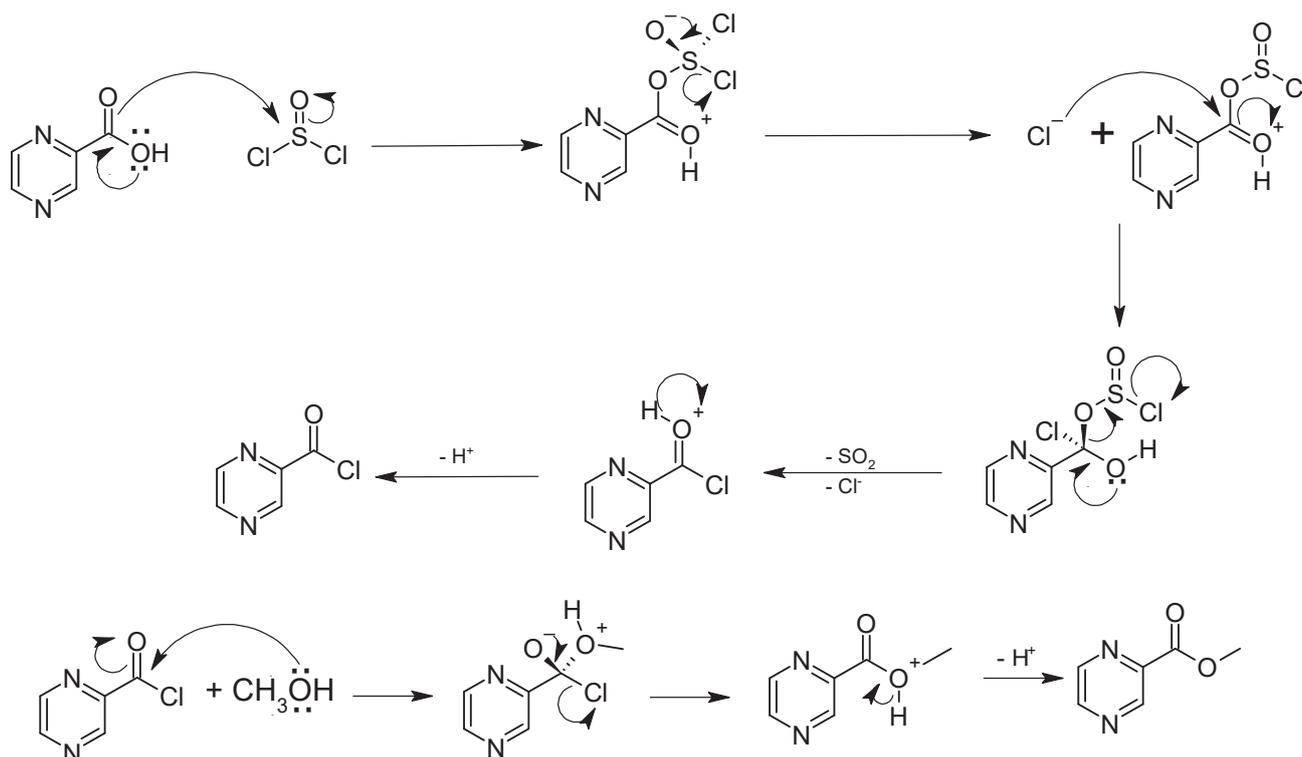


**Esquema 14:** Reação de obtenção do Composto **1a** a partir do ácido pirazínico.

O ácido pirazinoico é insolúvel na maioria dos solventes conhecidos, inclusive metanol, o que torna particularmente complexa a sua utilização como material de partida em reações orgânicas. Diversos métodos de esterificação usando catalizadores ácidos de Bronsted foram testados para sua esterificação tanto com metanol e etanol diretamente, entretanto para formação do éster metílico o método apresentado no **Esquema 14** foi o único que apresentou bom rendimento no qual observou-se o consumo total do material de partida levando ao produto isolado **1a** em 78% de rendimento na forma de um sólido de cor marrom.

O método envolveu o aquecimento do ácido pirazinoico em refluxo com metanol e 10% de excesso molar de cloreto de tionila destilado ( $\text{SOCl}_2$ ), que, sendo uma espécie química altamente reativa e eficiente ao reagir com ácidos carboxílicos formou in situ o cloreto de pirazinoíla, conforme demonstrado com equação e mecanismo reacional no **Esquema 15**. Em seguida, o metanol presente, também em excesso, no meio reacional, prontamente ataca o cloreto de pirazinoíla formado, de modo a obter o composto **1a**.<sup>68</sup>

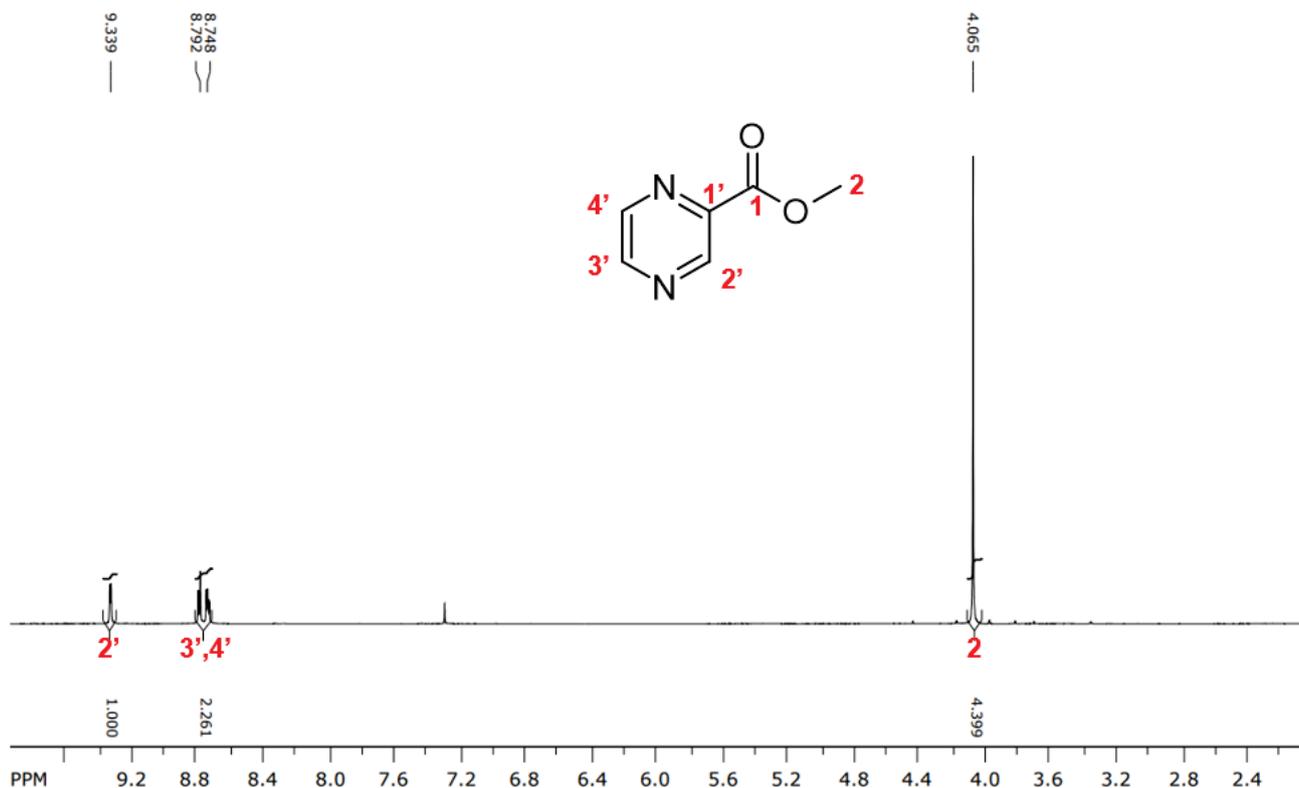




**Esquema 15:** Mecanismo reacional de obtenção do composto **1a** a partir a formação do cloreto de pirazinoíla.<sup>68</sup>

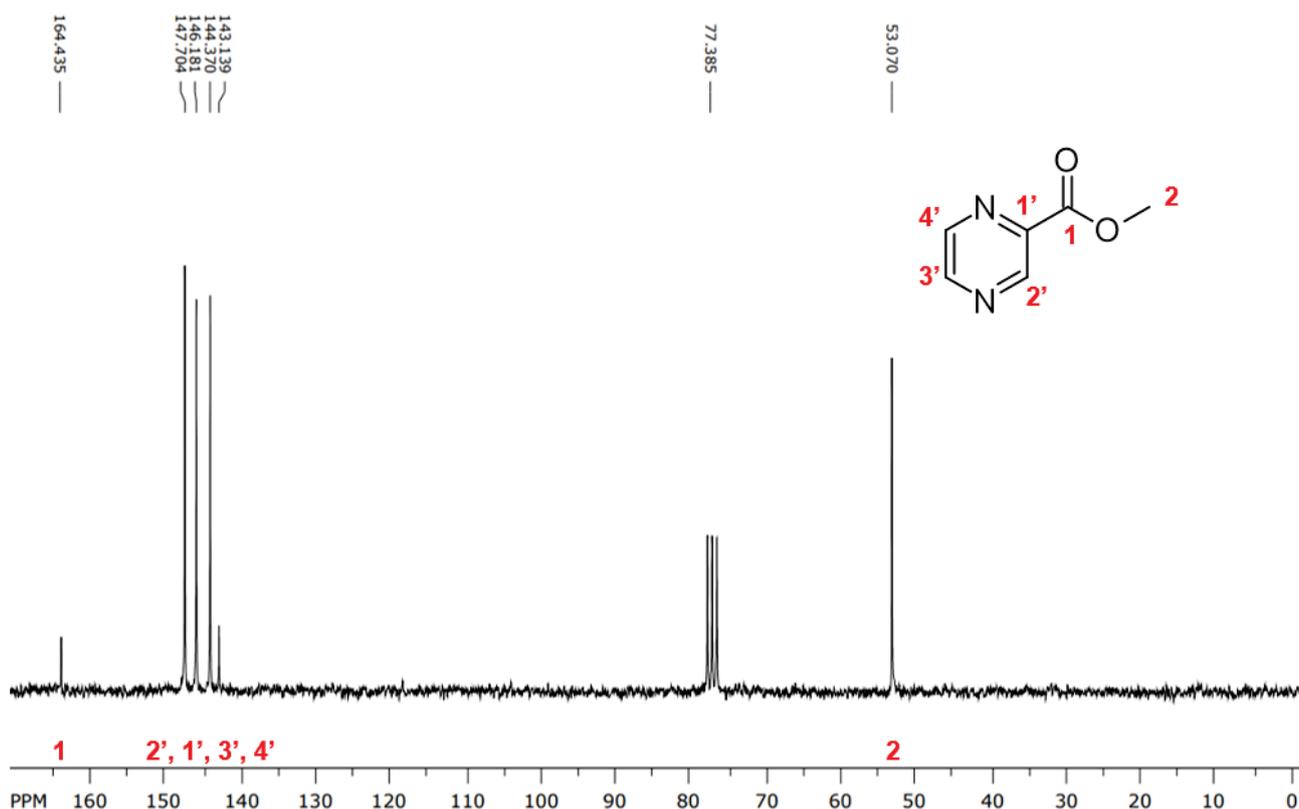
A concentração relativamente elevada de HCl que se forma no meio reacional faz com que parte do composto **1a** seja isolado na forma de cloridrato de pirazinoato de metila, ao evaporar-se toda a fase líquida do meio reacional. Logo, faz-se necessário agitar o sólido obtido em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e posteriormente realizar uma extração líquido-líquido com clorofórmio, de modo a obter, na fase orgânica, o éster de interesse em sua forma livre, que pode ser isolado no estado sólido por meio de evaporação do solvente.

O composto **1a**, após o procedimento de purificação, foi analisado por meio de RMN-<sup>1</sup>H, e seu espectro está apresentado na **Figura 36**.



**Figura 36:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do Composto **1a**.

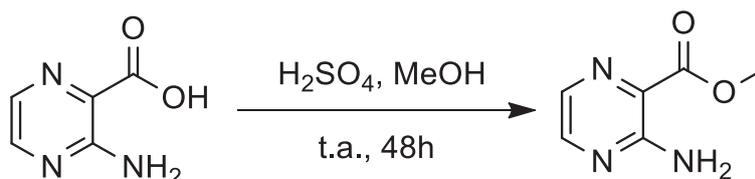
Percebe-se a presença do composto **1a** na amostra analisada devido à presença dos sinais aromáticos em 9,32 e 8,77 ppm, bem como o sinal da metila próxima à carbonila, cujo sinal aparece em 4,05 ppm. É importante ressaltar que, conforme mencionado anteriormente, o material de partida para essa reação, o ácido pirazinoico, é insolúvel em clorofórmio e na maioria dos solventes conhecidos, logo, a alta solubilidade do material obtido constitui também uma forte evidência do sucesso da reação. Em seguida, apresenta-se a caracterização desse mesmo composto por RMN- $^{13}\text{C}$  na **Figura 37**.



**Figura 37:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) do Composto **1a**.

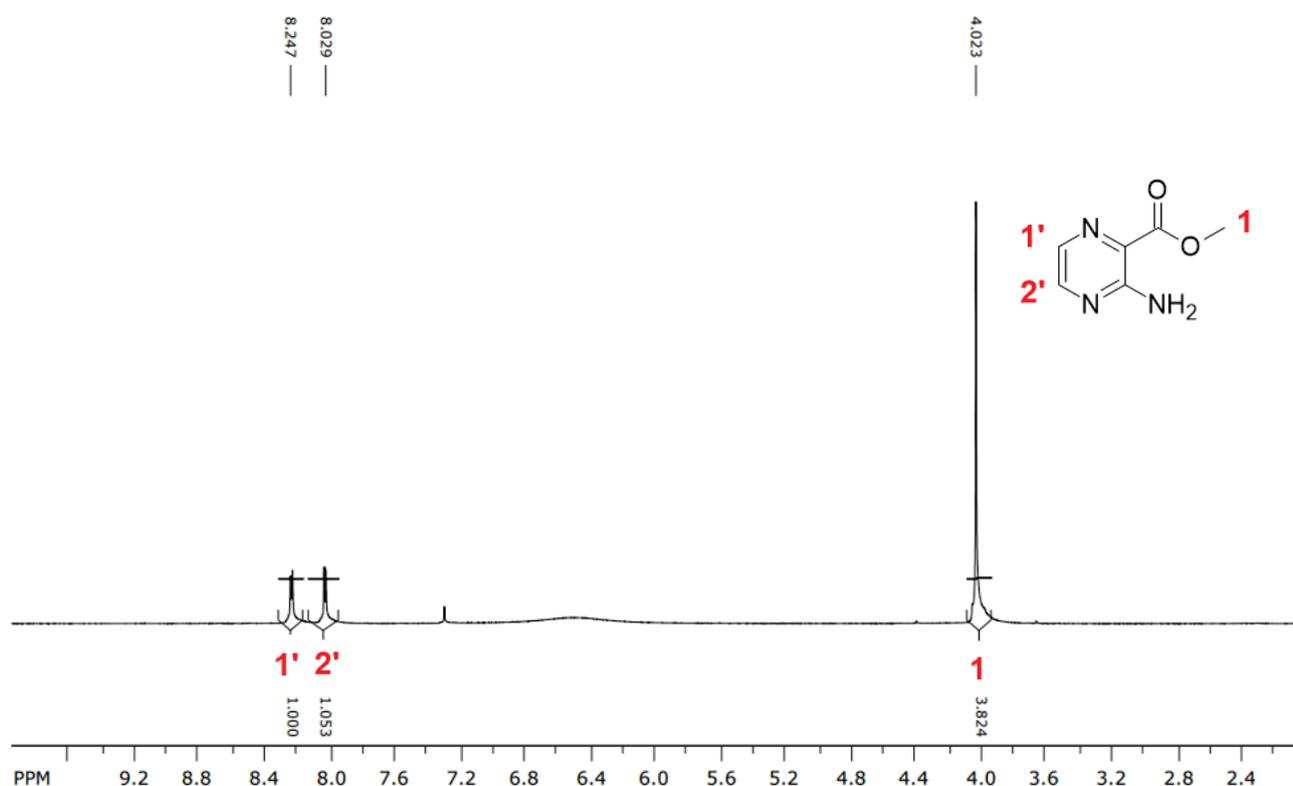
Observa-se, a partir da **Figura 37**, um sinal em 164 ppm, compatível com o ambiente químico de carbonilas de ésteres, bem como quatro sinais muito próximos entre 143 e 147 ppm, o que sugere a existência de átomos de carbono de anéis aromáticos consideravelmente semelhantes entre si, embora não idênticos. E, por fim, um sinal em 53 ppm compatível com uma metila ligada a átomo de elevada eletronegatividade. Todas as características citadas de ambos os espectros denotam que a amostra analisada contém o Composto **1a** em elevado grau de pureza.

Diferentemente do composto **1a**, o composto **1b** (3-aminopirazina-2-carboxilato de metila) foi sintetizado por meio de esterificação de Fischer, conforme proposto por Ellingson e colaboradores<sup>42</sup>. Esse procedimento está ilustrado no **Esquema 16**:



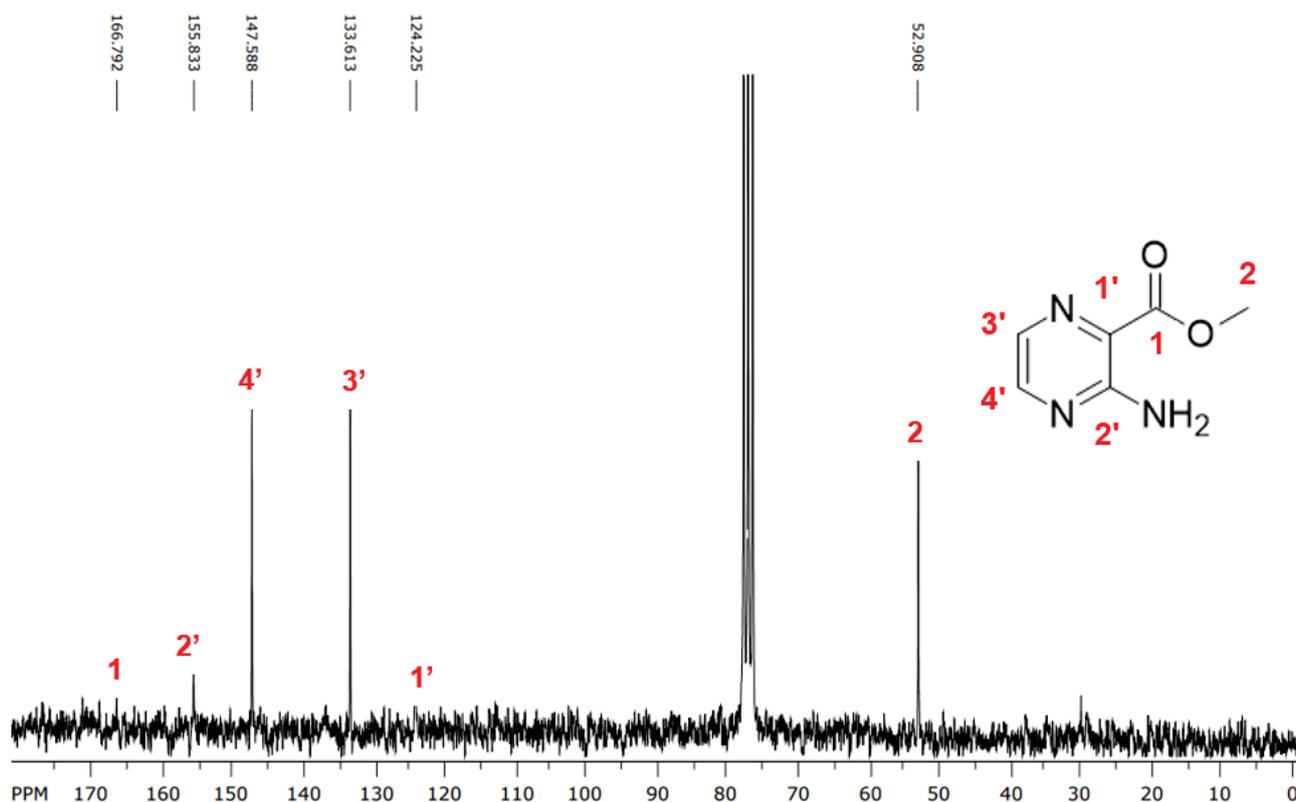
**Esquema 16:** Reação para a síntese do composto **1b**.<sup>69</sup>

A reação se deu pela dissolução do material de partida (ácido 3-aminopirazoico) em metanol a 0°C, e em seguida o gotejamento durante 15 minutos de uma quantidade catalítica de ácido sulfúrico concentrado. Ao final do gotejamento, elevou-se a temperatura da reação a 25°C, e esta foi mantida sob agitação durante 48 horas. Ao final desse período, o meio reacional foi concentrado, e em seguida adicionou-se uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio, até que o pH da solução chegue a 7. O composto **1b** foi então isolado por meio de filtração e secagem ao ar, e foi obtido com rendimento de 82% na forma de um sólido marrom. Esse produto foi submetido à análise de RMN-<sup>1</sup>H, conforme denotado na **Figura 38**.



**Figura 38:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**

Os sinais observados em 8,23 e 8,04 ppm são compatíveis com os átomos de hidrogênio aromáticos do composto **1b**, enquanto o sinal em 4,02 ppm é compatível com os três átomos de hidrogênio da metila do éster, que estão ambos no mesmo ambiente químico. A proporção das integrais desses três sinais (1:0,89:3,25) é consideravelmente próxima à ideal (1:1:3) para o número de átomos de hidrogênio não-lábeis dessa molécula. A **Figura 39** mostra o espectro de RMN-<sup>13</sup>C para o referido composto.



**Figura 39:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **1b**.

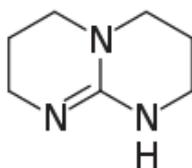
Percebe-se a presença do sinal de carbonila de éster do composto em torno de 166,72 ppm, embora este esteja em baixa intensidade. É possível observar também a presença de quatro sinais referentes a carbonos de anel aromático, na região entre 155 e 124 ppm e, por fim, um sinal referente a metila de éster em 52,9 ppm, o que indica a presença do composto **1b**.

#### 4.6. Síntese dos compostos 5-8a,b:

Visando a obtenção dos produtos finais, ainda inéditos na literatura, foi realizada a partir da transesterificação dos compostos **1a** e **1b** na presença dos álcoois **2-3a,b** de modo a se obter os compostos **5-8a,b** respectivamente (ver **Esquema 1**).

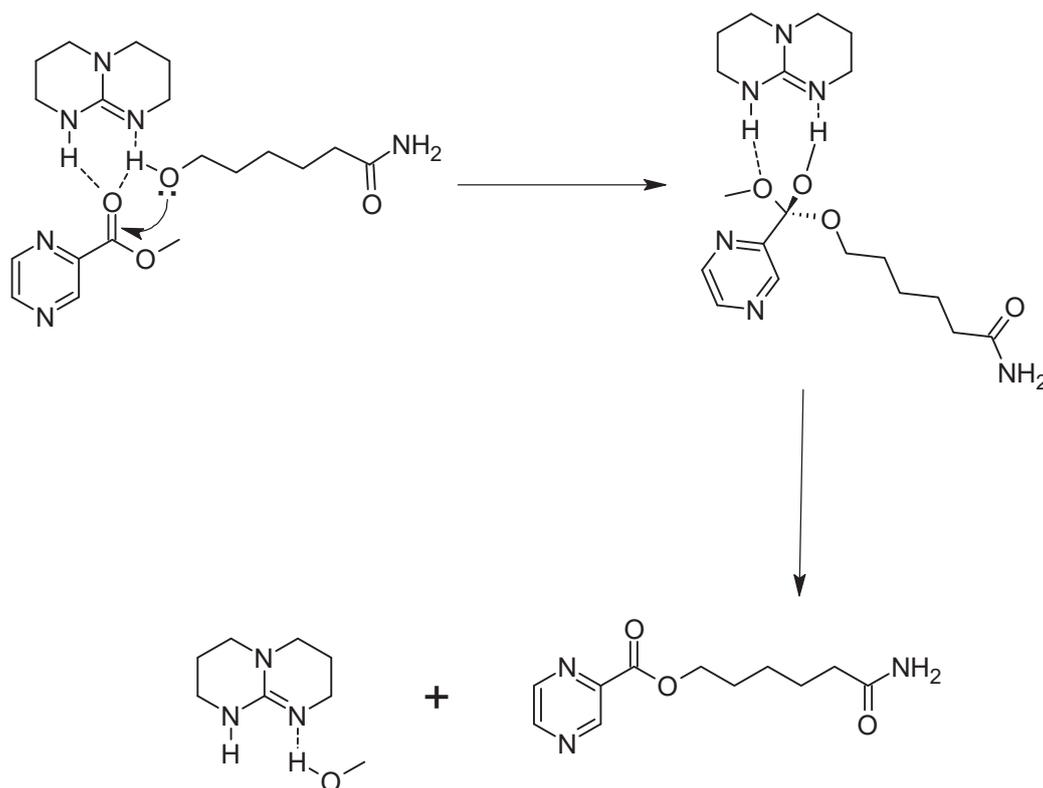
Após diferentes tentativas, com diferentes métodos clássicos, para realização da transesterificação para obtenção dos produtos finais do presente trabalho, apenas a reação usando triazabicyclodeceno (TBD) foi bem-sucedida. Essa abordagem foi iniciada após extensa análise da literatura em relação a compostos que podem potencialmente catalisar reações de transesterificação, e assim o TBD destacou-se em muitos artigos – particularmente nos trabalhos de Pratt<sup>36</sup> e colaboradores, e de Sabot<sup>70</sup> e colaboradores -

como um catalisador brando de aminólises e esterificações que tipicamente é utilizado em reações livres de solvente. A estrutura do TBD está apresentada na **Figura 40**.<sup>70</sup>



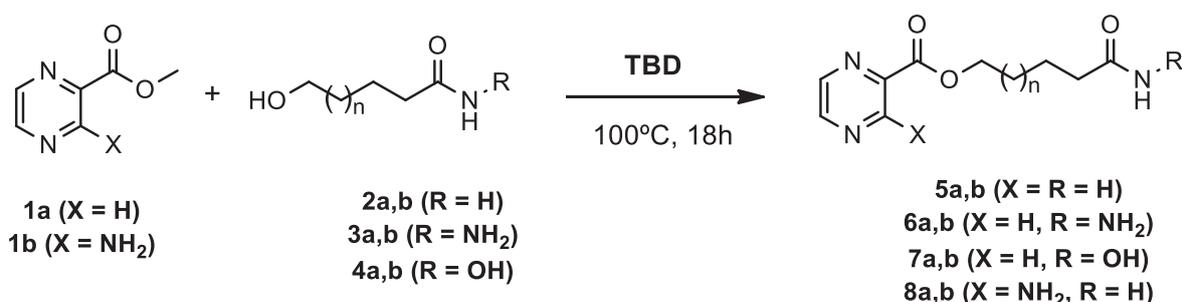
**Figura 40:** Estrutura do triazabicyclodeceno (TBD)

Tendo em vista que o TBD possui dois átomos de nitrogênio em posições próximas, e um átomo de hidrogênio ligado a um deles, existe um sítio ligeiramente mais nucleofílico (átomo de nitrogênio não-ligado a hidrogênio, logo contendo um par de elétrons livre exposto) próximo a um sítio ligeiramente mais eletrofílico (próton lábil ligado ao nitrogênio ao lado), o que faz com que o TBD seja eficiente em aproximar adequadamente os reagentes para uma reação de transesterificação, sem que tenha um potencial oxidante excessivamente elevado, como é o caso de outros catalisadores comumente empregados em reações de transesterificação, tais como o ácido sulfúrico. Sendo assim, o TBD foi escolhido como catalisador de todas as reações finais do presente trabalho, obtendo considerável sucesso nas reações testadas, conforme será apresentado a seguir. As etapas de reação referentes à ação desse catalisador estão demonstradas no **Esquema 17**.<sup>71</sup>



**Esquema 17:** Proposta de etapas de catálise da transesterificação com TBD.<sup>71</sup>

O **Esquema 18** mostra a equação geral de obtenção de todos os compostos finais isolados neste trabalho.



**Esquema 18:** Reação de obtenção dos compostos finais do presente trabalho (n = 1, 2).

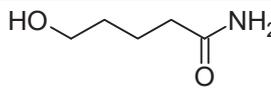
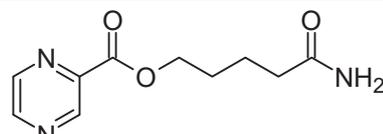
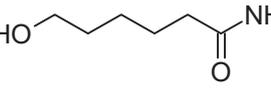
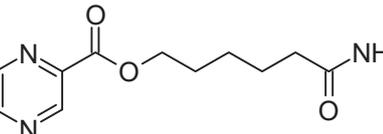
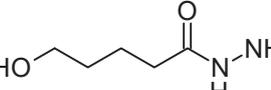
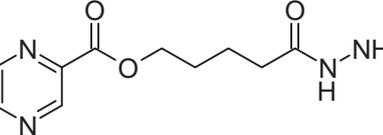
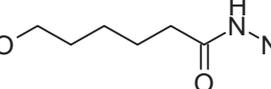
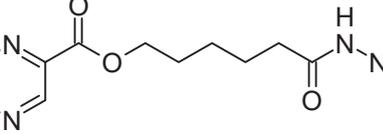
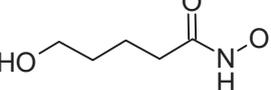
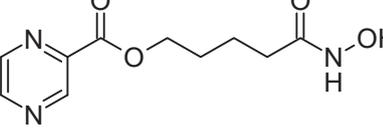
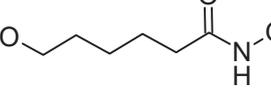
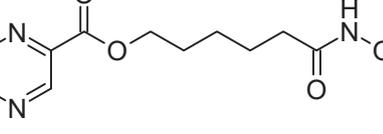
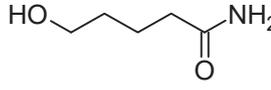
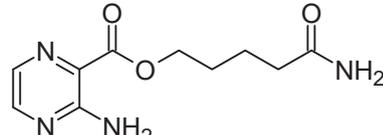
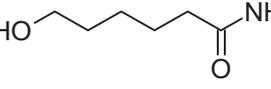
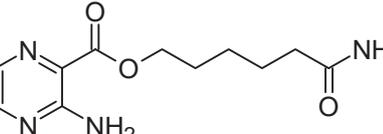
Em seguida, na **Tabela 2**, explicita-se resumidamente as condições reacionais e informações gerais de síntese dos compostos finais mencionados anteriormente.

Como se pode inferir da tabela 2, os compostos finais **5a**, **5b**, **6a**, **6b**, e **8b** foram sintetizados, purificados, e caracterizados com rendimentos satisfatórios. Apesar de terem sido observados sinais da formação do composto **8a** (Tabela 2, entrada 7) nos espectros RMN do extrato bruto da reação este composto não pode ser isolado de forma pura. O maior

problema encontrado foi a alta polaridade e baixa solubilidade dos compostos em solventes orgânicos.

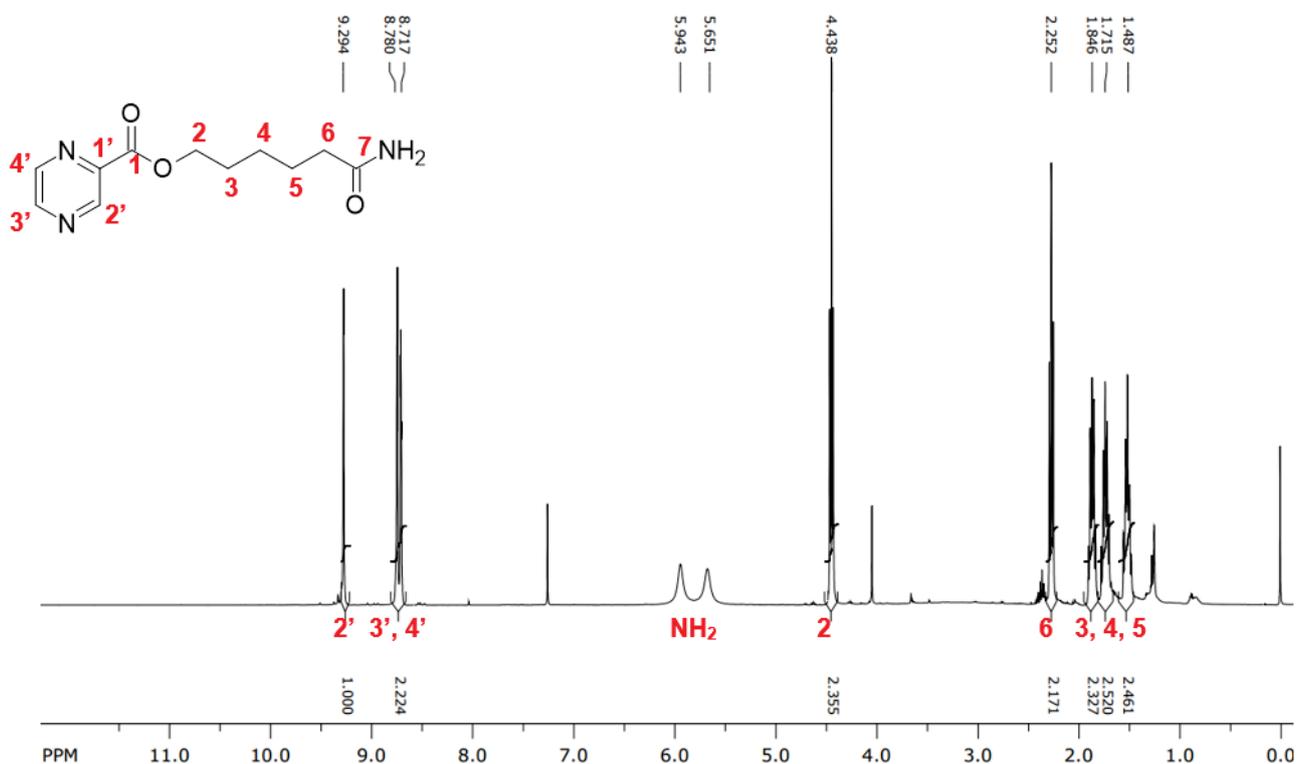
Para os compostos isolados até o presente momento, todos inéditos na literatura, o processo de obtenção empregado foi fundamentalmente igual, com pequenas alterações entre os três, discutidas em suas respectivas subseções. Em geral, uma determinada quantidade do composto **1a** ou **1b** foi colocada em um tubo com rosca selado na presença dos álcoois **2-3a,b**. Em seguida, adicionou-se uma quantidade correspondente a 30% em mol de triazabicyclodeceno (TBD) como catalisador da reação, em relação ao composto **1a** ou **1b**. Após, o meio reacional é mantido sob agitação por 18 h a 100 °C, e por fim foi submetido a um tratamento de purificação específico para cada composto. Ressalta-se que a reação foi feita sem a necessidade de solvente, tendo em vista que na temperatura reacional tem-se uma fase líquida homogênea composta pelos três compostos adicionados ao tubo. Em seguida, apresenta-se a caracterização dos produtos finais obtidos.

**Tabela 2:** Condições reacionais e rendimentos da síntese dos produtos do presente trabalho.

Entrada	Álcool	Condições Reacionais	Produto	Rend.
1	 <p><b>2a</b></p>	<p>Éster 1a, 30% em mol de TBD, 100 °C por 18 h</p>	 <p><b>5a</b></p>	82%
2	 <p><b>2b</b></p>		 <p><b>5b</b></p>	85%
3	 <p><b>3a</b></p>		 <p><b>6a</b></p>	56%
4	 <p><b>3b</b></p>		 <p><b>6b</b></p>	70%
5	 <p><b>4a</b></p>		 <p><b>7a</b></p>	N.D.
6	 <p><b>4b</b></p>		 <p><b>7b</b></p>	N.D.
7	 <p><b>2a</b></p>	<p>Éster 1b, 30% em mol de TBD, 100 °C por 18 h</p>	 <p><b>8a</b></p>	N.D.
8	 <p><b>2b</b></p>		 <p><b>8b</b></p>	78%

#### 4.7. Caracterização dos Compostos Finais

O composto **5b**, obtido a partir do composto **2b**, foi caracterizado por RMN-<sup>1</sup>H, conforme mostra a **Figura 41**.



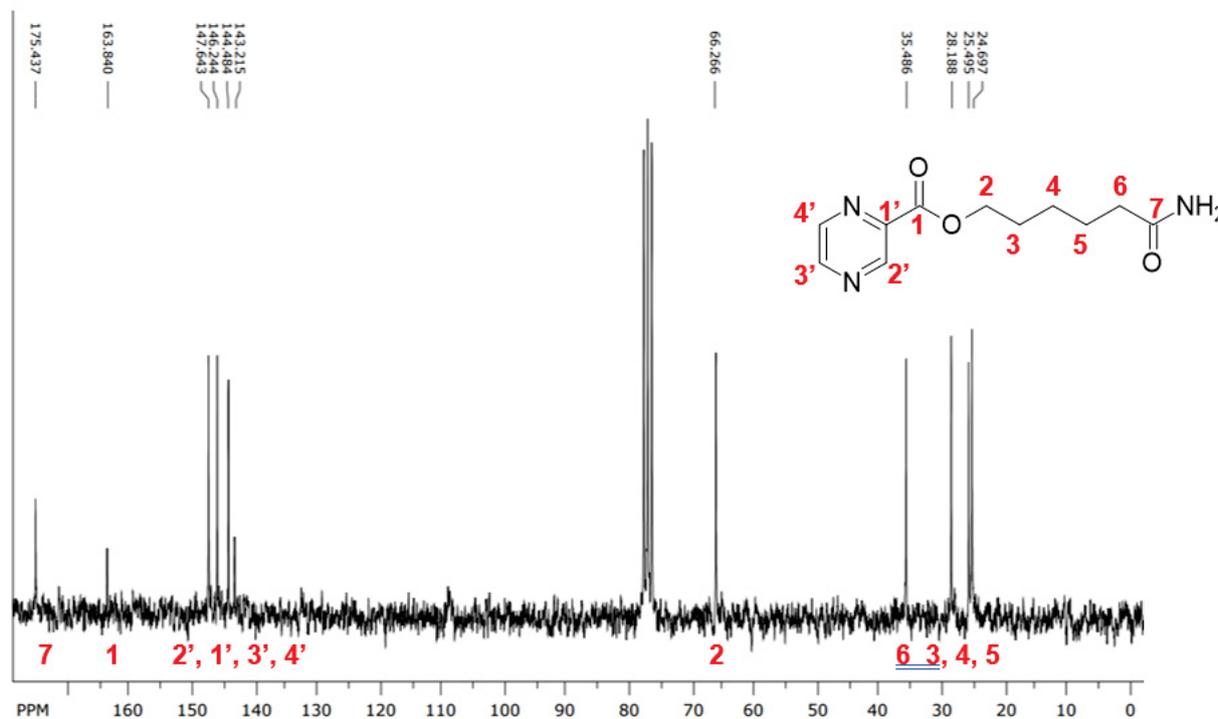
**Figura 41:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **5b** (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)

Percebe-se que, semelhantemente ao espectro de RMN-<sup>1</sup>H do Composto **1a**, existem sinais referentes a átomos de hidrogênio ligados a anéis aromáticos, desta vez com um deslocamento químico ligeiramente diferente, em 9,29 e 8,78 e 8,71 ppm, existem também dois singletos largos, em 5,94 e 5,65 ppm, referentes aos átomos de hidrogênio do grupo funcional amida presente no composto (CONH<sub>2</sub>).

A cadeia alifática do composto gera um tripleto em 4,43 ppm, ambiente químico típico de metilenas ligadas a átomos de oxigênio de ésteres, como é o caso no composto analisado. Observa-se também, em 2,25 ppm, um novo tripleto correspondente aos átomos de hidrogênio da metilena mais próxima do grupo funcional amida do composto.

Por fim, observa-se três multipletos em 1,84, 1,71 e 1,48 ppm que correspondem aos demais átomos de hidrogênio presentes na molécula, que se encontram no meio da cadeia alifática, e conseqüentemente possuem ambiente químico muito similar uns aos outros.

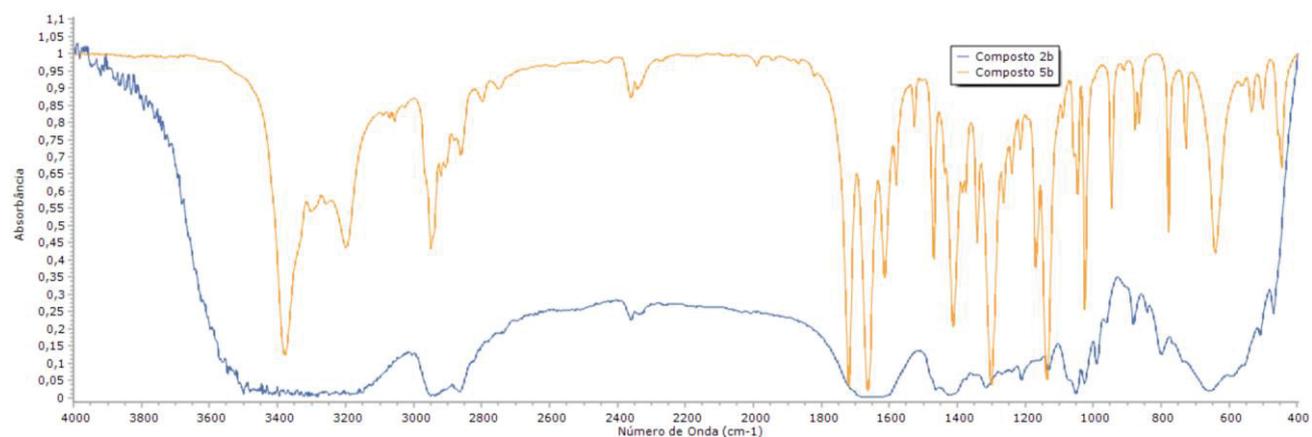
Em seguida, a **Figura 42** apresenta o espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do mesmo composto.



**Figura 42:** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **5b**.

Pelo número de sinais presentes no espectro, pode-se inferir que a quantidade de átomos de carbono (11) é compatível com a estrutura apresentada, sendo o carbono carbonílico de amida presente em 175,43 ppm, o carbono carbonílico de éster em 163,84 ppm, os quatro átomos de carbono do anel pirazínico de 143 a 147 ppm, e por fim os carbonos alifáticos abaixo de 67 ppm, conforme discriminado na própria figura.

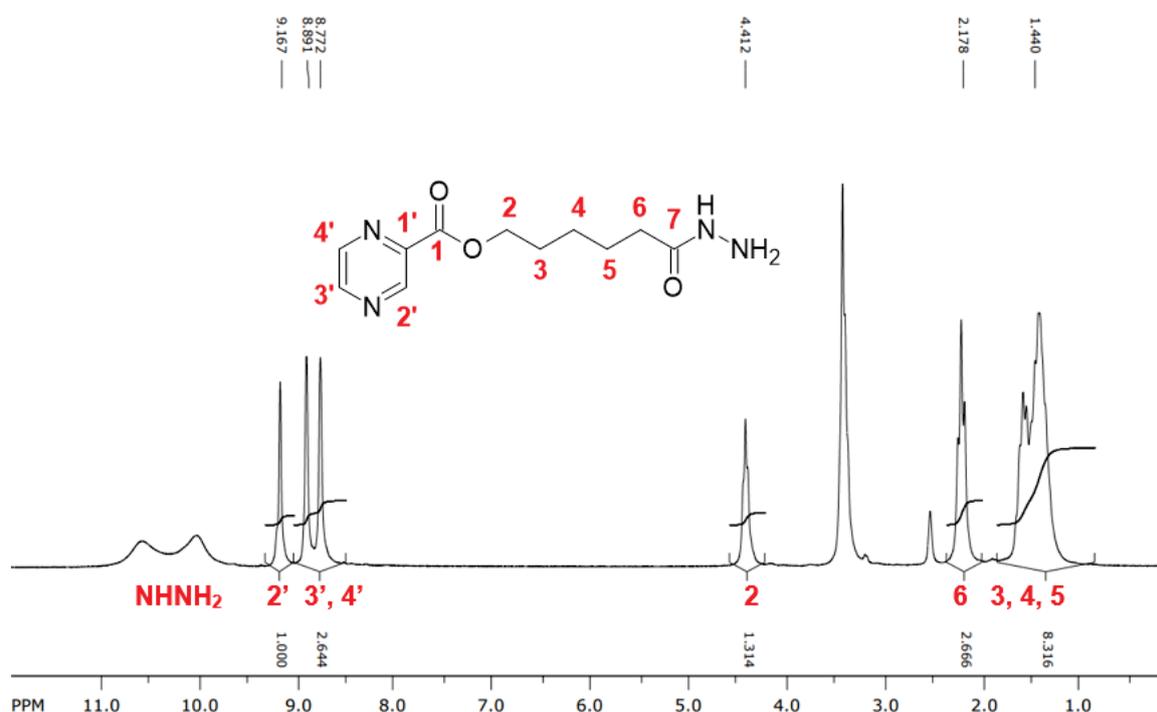
Em seguida, apresenta-se a caracterização por FTIR do composto **5b** em comparação ao composto **2b**, conforme a **Figura 43**.



**Figura 43:** Espectros de FTIR dos compostos **5b** e **2b**.

Percebe-se um encurtamento da banda em torno de  $6300\text{ cm}^{-1}$  por parte do composto **5b** em relação ao composto **2b**, evidenciando que a banda de estiramento de ligação O-H de álcool não está mais presente no produto esterificado. Verifica-se, também, em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , que o composto **5b** possui duas bandas de estiramento de ligação C=O de carbonila, enquanto o composto **2b** possui apenas uma. Por fim, a presença de bandas de estiramento de ligação C=C de anéis aromáticos em torno de  $1400\text{ cm}^{-1}$  também evidencia a formação do composto **5b**.

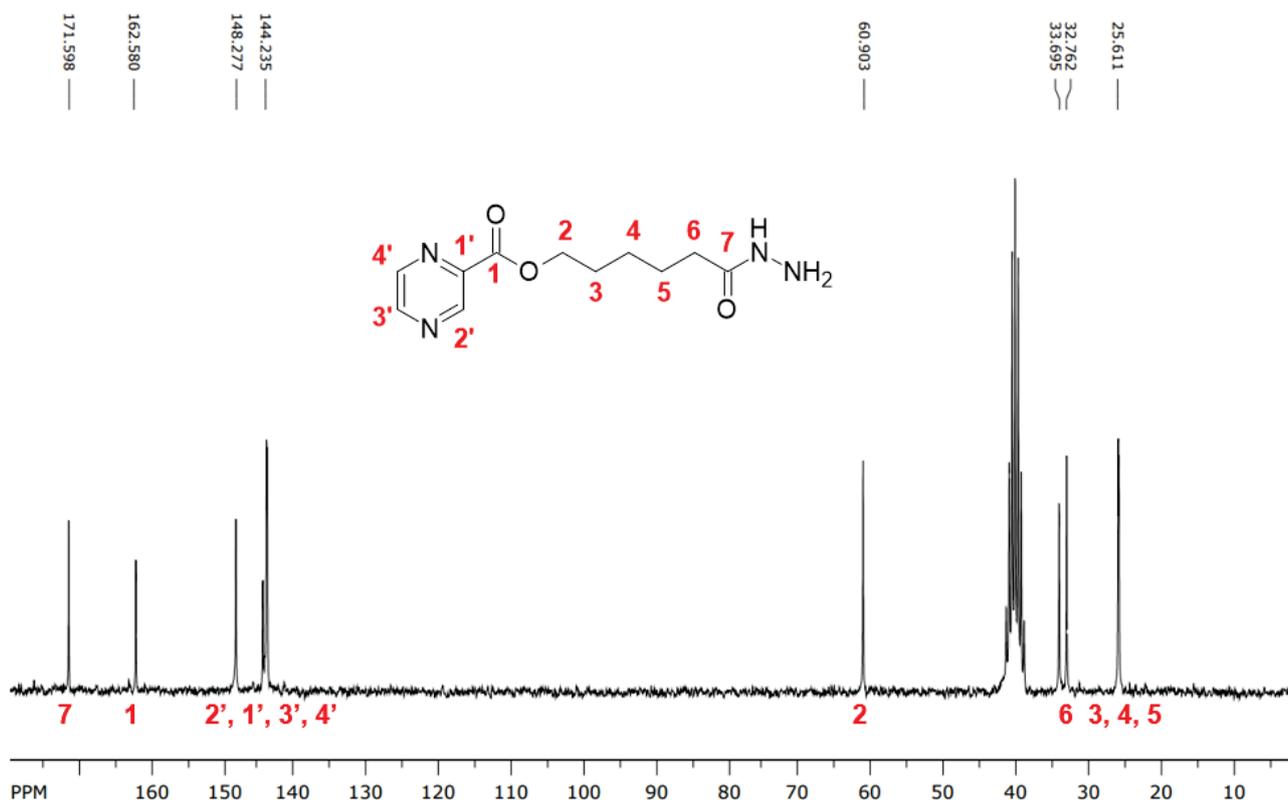
O composto **6b**, que contém o grupo funcional hidrazida, tem sua caracterização por RMN- $^1\text{H}$  expressa na **Figura 44**:



**Figura 44:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **6b** (200 MHz, DMSO- $d_6$ ).

Nesse espectro, observa-se três sinais de hidrogênios aromáticos entre 9,16 ppm e 8,77 ppm, um sinal de hidrogênios de metilena próxima de éster em 4,41 ppm, e sinais referentes a mais oito hidrogênios alifáticos abaixo de 2,17 ppm.

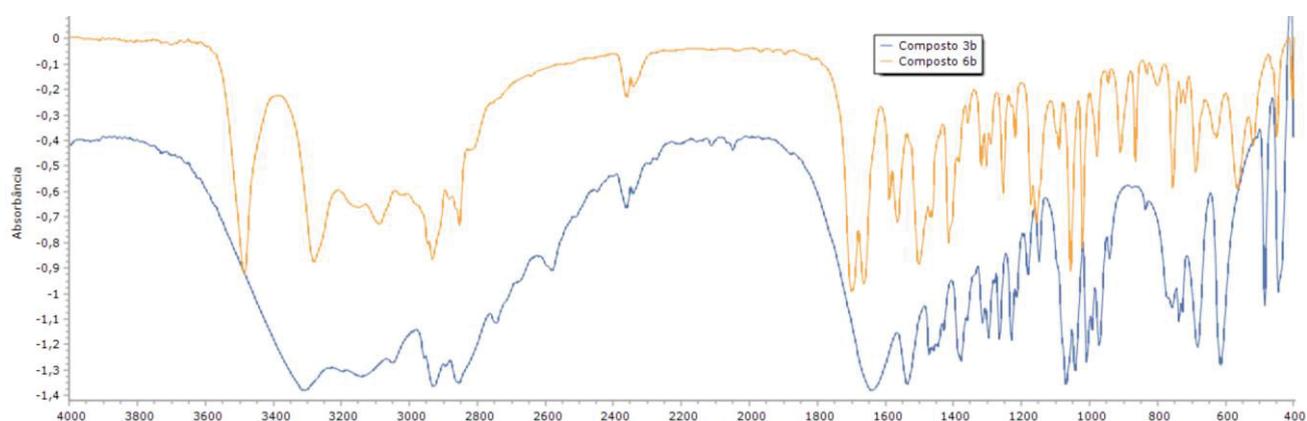
Em seguida, demonstra-se a caracterização desse composto por RMN- $^{13}\text{C}$  por meio da **Figura 45**.



**Figura 45:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **6b** (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

Nesse espectro, percebe-se que além do número compatível de átomos de carbono (11), existem dois carbonos carbonílicos referentes aos grupos funcionais hidrazida e éster, em 171,59 ppm e 162,58 ppm, respectivamente, além de quatro sinais aromáticos entre 150 e 143 ppm, e cinco sinais de carbonos alifáticos abaixo de 61 ppm.

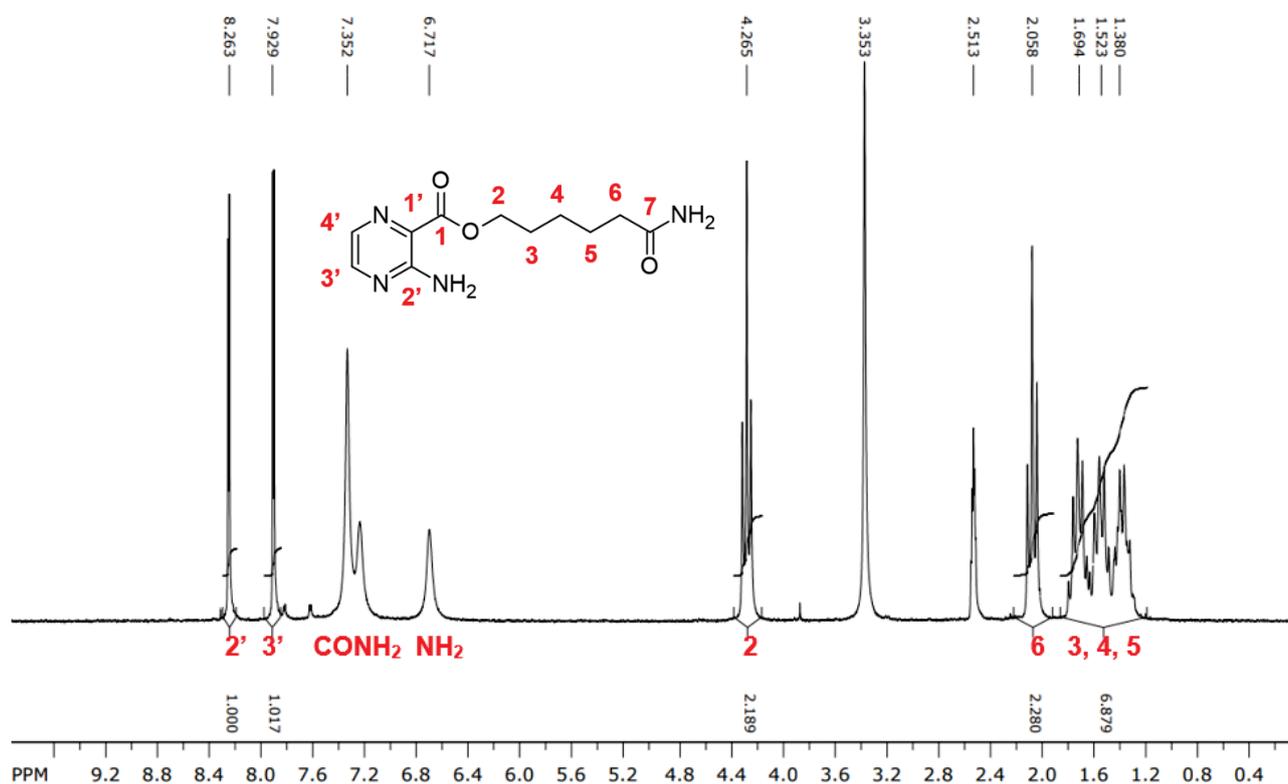
Finalmente, a **Figura 46** mostra os espectros de infravermelho dos compostos **3b** e **6b**, a fim de que sejam analisados comparativamente:



**Figura 46:** Espectros de FTIR dos compostos **3b** e **6b**.

Observa-se duas bandas em torno de  $1650\text{ cm}^{-1}$  no espectro do composto **6b**, indicando a presença de uma carbonila de hidrazida e uma carbonila de éster. Além disso, o espectro do composto **6b** possui bandas em torno de  $1100\text{ cm}^{-1}$  referentes a estiramento de ligação C-O de ésteres, e não possui a banda extensa referente ao estiramento de ligação O-H de álcool acima de  $3000\text{ cm}^{-1}$ , contrariamente ao composto **3b**.

Quanto ao composto **8b**, este tem seu espectro de RMN- $^1\text{H}$  demonstrado na **Figura 47**.

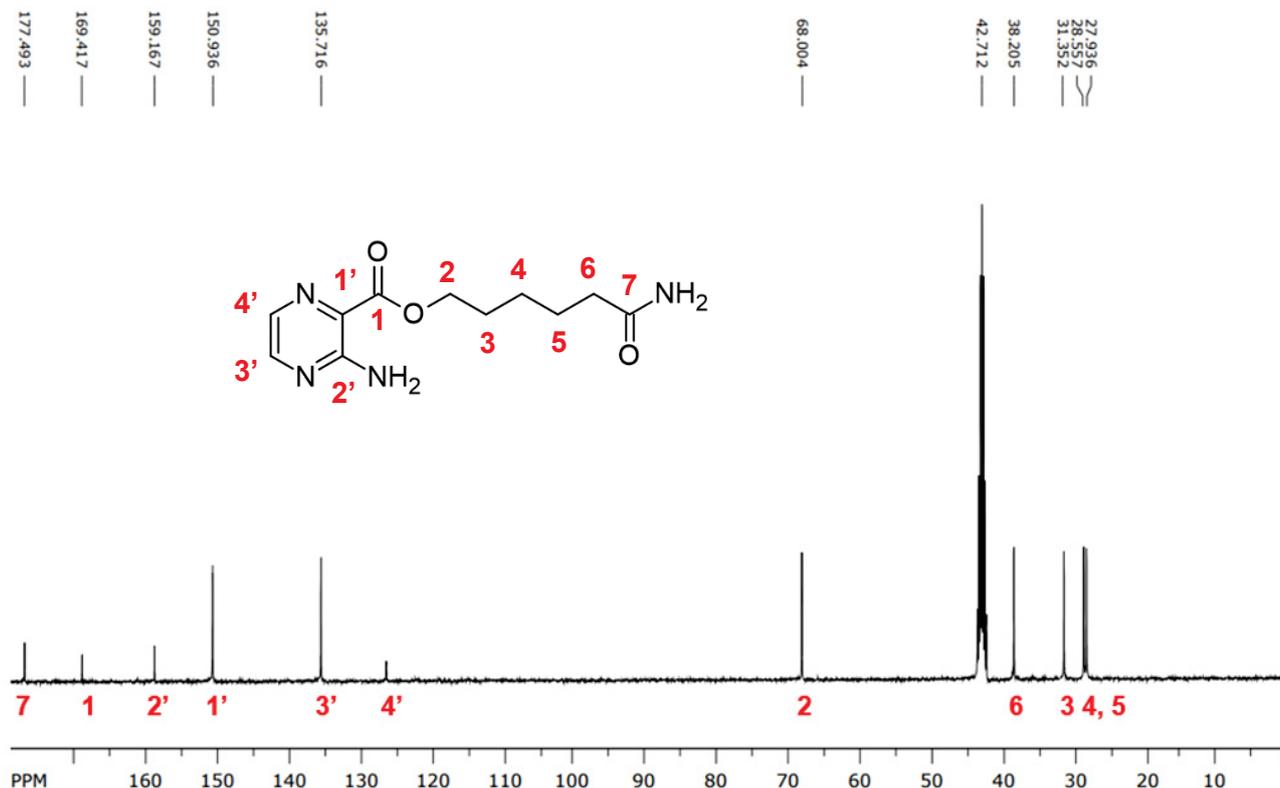


**Figura 47:** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **8b** ( $\text{DMSO-d}_6$ , 200 MHz)

Este espectro é consideravelmente semelhante ao do composto **5b**, sendo as principais diferenças a ausência de um terceiro sinal aromático em torno de 7,8 ppm, e a presença de um simpleto referente ao grupo amino do anel aromático, presente em 6,71 ppm.

Os sinais em 8,26 ppm e 7,92 ppm constituem os sinais aromáticos desse composto, enquanto em 4,26 ppm tem-se um tripleto referente aos átomos de hidrogênio mais próximos do grupo funcional éster, e finalmente tem-se os sinais abaixo de 2 ppm que constituem os átomos de hidrogênio das demais metilenas do composto.

Essa molécula também foi caracterizada por RMN-<sup>13</sup>C, conforme mostra a **Figura 48**.



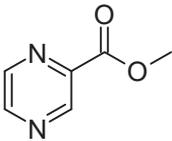
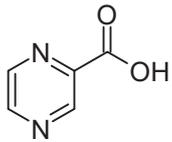
**Figura 48:** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **8b** (DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)

Novamente observa-se uma quantidade de átomos de carbono compatível com a molécula analisada (11), sendo as carbonilas de amida e de éster em 177,49 ppm e 169,41 ppm, respectivamente, tem-se quatro sinais aromáticos entre 160 e 125 ppm, e por fim tem-se as metilenas do composto abaixo de 61 ppm.

Particularmente no tocante da síntese dos compostos **7a** e **7b** (Tabela 2, entradas 5 e 6) foi observado no meio reacional, após a adição do TBD, a formação de um sólido que provavelmente pela presença do grupo ácido hidroxâmico presente no substrato **4a-b** pode ter reagido com o TBD através de uma reação ácido base. Assim, diversas tentativas de síntese foram efetuadas utilizando o composto **4b** evitando o uso do TBD ou outras bases no meio reacional para síntese de **7b**. Embora nenhum desses procedimentos tenha culminado na obtenção do produto de interesse puro isolado, a partir de cada um deles foi observado diferentes proporções com baixa conversão no produto. O resumo de todos

esses procedimentos está na **Tabela 3**. Apesar de terem sido observados sinais da formação dos composto **7b**, em alguns casos nos espectros RMN do extrato bruto da reação, este composto não pode ser isolado de forma pura. O maior problema encontrado foi a alta polaridade e solubilidade dos compostos em solventes orgânicos.

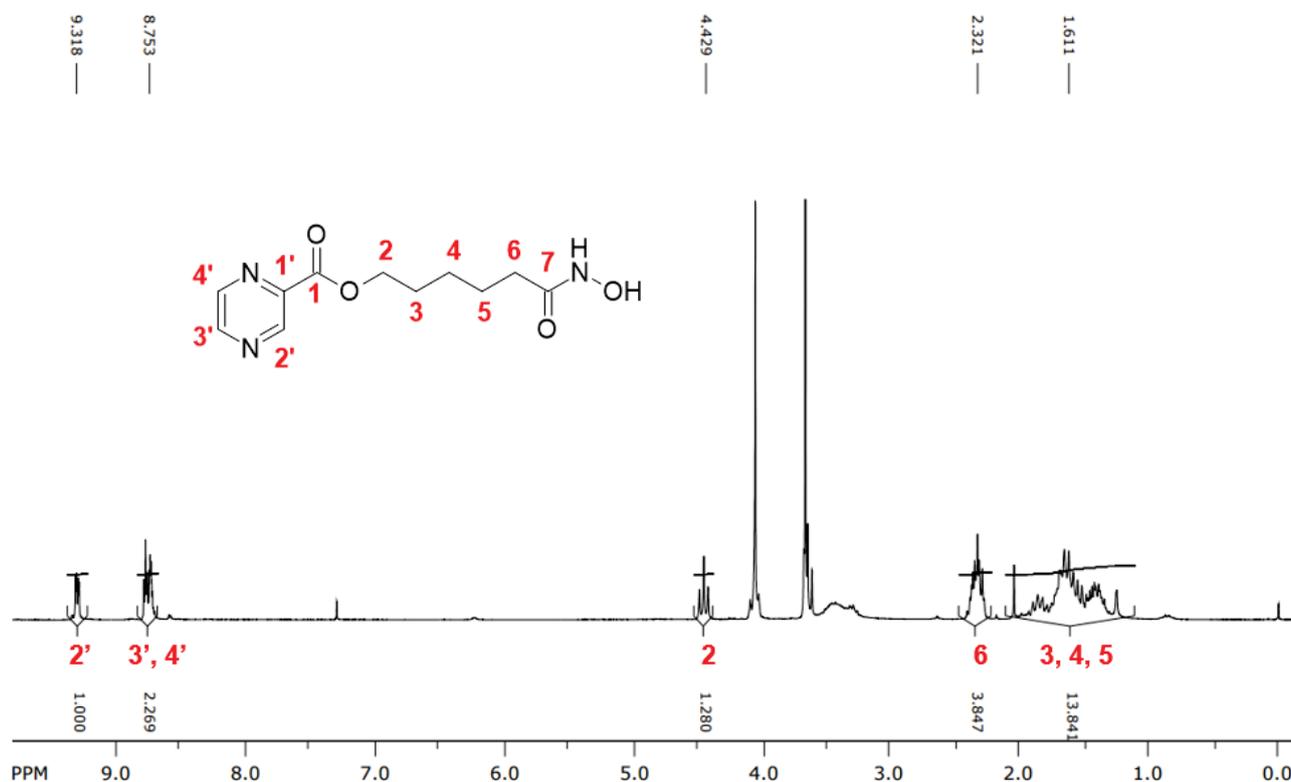
**Tabela 3:** Condições Reacionais usadas para síntese dos derivados do ácido hidroxâmico.

Entrada	Reagente Utilizado	Condições Reacionais	Observações
1		1,1 eq. <b>4b</b> , sem solvente, 100°C, 18h.	Produto não observado
2		1,1 eq. <b>4b</b> , 0,1 eq. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , MeOH, 18h, refluxo	Produto não observado
3		1,1 eq. <b>4b</b> , 0,1 eq. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , MeCN, 18h, refluxo	Produto não observado
4		1. 1,1 eq. SOCl <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 3h, refluxo. 2. 1,1 eq. <b>4b</b> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 18h, refluxo.	Produto não observado. Todo o cloreto de ácido formado se converteu novamente em ácido carboxílico.
5		1,1 eq. <b>4b</b> , 0,1 eq. NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H, MeCN, 18h, refluxo	Produto não observado
6		1,1 eq. <b>4b</b> , 0,3 eq. NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H, MeOH, 18h, refluxo	Produto não observado
7		1,1 eq. <b>4b</b> , 0,3 eq. NH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H, MeCN, 18h, refluxo	Produto não observado
8		1,1 eq. de EDC, 0,1 eq. de DMAP, 1,1 eq. <b>4b</b> , MeCN, 18h, 40°C	Produto não observado. Baixa solubilidade dos reagentes no meio reacional
9		1. 0,1 eq. de DMAP, 1,1 eq. <b>4b</b> , 15 min, t.a. 2. Adição lenta de 1,1 eq. DCC, 18h, t.a.	Produto observado em maior quantidade, porém não pôde ser separado do DCU.
10		1,1 eq. de DCC, 0,1 eq. de DMAP, DMF, 1,1 eq. <b>4b</b> , 18h, 40°C	Produto observado, porém não pôde ser separado do DCU.

<b>11</b>		1,1 eq. de DCC, 0,1 eq. de DMAP, MeCN, 1,1 eq. <b>4b</b> , 18h 40°C	Produto observado, porém não pôde ser separado do DCU.
<b>12</b>		1,1 eq. de DCC, 0,1 eq. de DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 1,1 eq. <b>4b</b> , 18h refluxo	Produto observado, porém não pôde ser separado do DCU.

Embora alguns compostos propostos não tenham sido isolados até o momento, principalmente devido a alta polaridade destes que dificultou a interação destes no meio reacional, mesmo com solventes polares, e também a purificação após a reação, tem-se como objetivo isolá-los e caracterizá-los futuramente dando continuidade ao desenvolvimento desta linha de pesquisa.

A título de exemplo, traz-se a **Figura 49**, na qual tem-se o resultado de uma reação conforme as condições da entrada 9 da **Tabela 3**, e observa-se a formação de **7b** pela presença do sinal em 4,42 ppm referente a formação do produto de transesterificação em quantidade considerável, porém em meio a uma certa quantidade de impurezas que até o presente momento não puderam ser separadas do composto.



**Figura 49:** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **7b** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Observa-se nesse espectro sinais referentes a hidrogênios aromáticos em 9,31 ppm e 8,75 ppm, bem como o sinal referente à metileno do grupo funcional éster, em 4,42 ppm,

o que indica que uma quantidade considerável do produto de interesse foi formada durante a reação.

#### 4.8. Determinação do Logaritmo do Coeficiente de Partição (CLogP) e Índice de Lipinski para os Compostos Sintetizados

O coeficiente de partição octanol/água (P) para uma determinada molécula orgânica, normalmente usado especificamente para fármacos ou moléculas com potencial aplicação como fármacos, é uma constante que consiste na razão de concentrações de um determinado composto em uma mistura de dois solventes imiscíveis em equilíbrio, e está relacionado com a solubilidade da molécula em cada um dos solventes, e conseqüentemente com a lipofilicidade do composto analisado. Esse coeficiente é calculado conforme mostra a **Equação 1**:

$$P = \frac{[A]_{\text{Octanol}}}{[A]_{\text{Água}}}$$

**Equação 1:** Cálculo do coeficiente de partição de uma molécula hipotética "A".

Tendo em vista que frequentemente o valor de P difere muito entre diferentes fármacos, e conseqüentemente precisa ser expresso em notação científica, tem-se como prática comum a utilização do logaritmo de P, dado pela **Equação 2**.

$$\log P = \log \left[ \frac{[A]_{\text{Octanol}}}{[A]_{\text{Água}}} \right]$$

**Equação 2:** Fórmula para cálculo de Log P de uma molécula hipotética "A".

Em química medicinal, muitas vezes utiliza-se uma versão aprimorada de log P, chamada de CLogP, ou Log P fragmentário. Esse método de cálculo de Log P, obtido por meio de cálculos computacionais em *softwares* partir da soma de um termo relacionado ao volume molecular e outro termo relacionado a interações intermoleculares, é determinado estatisticamente, de modo análogo ao log P, porém incluindo parametrizações tais como efeitos eletrônicos e estéricos, o que resulta em valores mais precisos, tendo em vista que

nele as moléculas são consideradas como átomos dispostos de maneira específica no espaço, e não apenas como se fossem monoatômicas, como em  $\text{Log } P$ .

O *software* utilizado para calcular  $\text{CLog } P$  na presente dissertação foi o CS ChemOffice Ultra 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, EUA).

Outro parâmetro importante em química medicinal que é relacionado com  $\text{CLog } P$  é o Índice de Lipinski, ou Regra de 5 de Lipinski. Nele, para que um fármaco seja administrado oralmente, sua estrutura não pode desobedecer mais do que uma das seguintes regras:

- Não ter mais do que 5 doadores de ligações de hidrogênio;
- Não ter mais do que 10 aceptores de ligações de hidrogênio;
- Ter massa abaixo de 500 Da;
- Ter um coeficiente de partição octanol/água maior do que 5.

Embora existam exceções à Regra de 5 de Lipinski, tais como os macrolídeos e os peptídeos, o fato de que uma nova molécula com potencial atividade biológica seguir essa regra consiste em uma evidência positiva de que possivelmente a molécula estudada possa ser administrada oralmente em um paciente com sucesso. Os dados relevantes para essa avaliação estão presentes na **Tabela 4**.

Como se pode inferir da tabela 4, todos os produtos finais do presente trabalho, assim como o SAHA e o Favipiravir, se enquadram em todos os 4 parâmetros do Índice de Lipinski. Destaca-se também que todos os produtos finais obtidos possuem  $\text{Clog } P$  significativamente menor que os do SAHA e do Favipiravir, o que sugere que possivelmente sua administração oral seja mais fácil, visto que algumas fontes da literatura sugerem que um  $\text{Clog } P$  inferior a 5 é suficiente, porém outras citam  $\text{Clog } P$  inferior a 3 como mais adequado, e os compostos obtidos no presente trabalho apresentam números significativamente menores que esses.

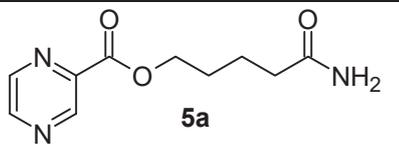
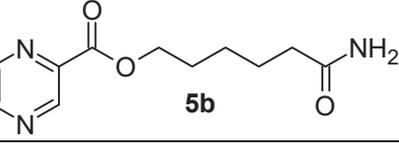
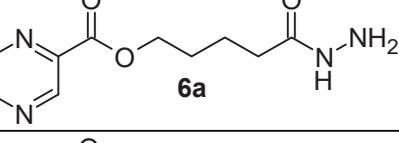
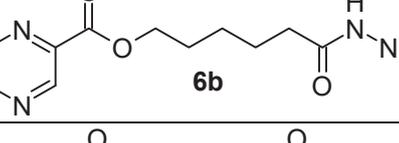
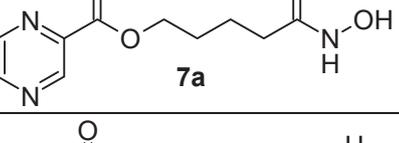
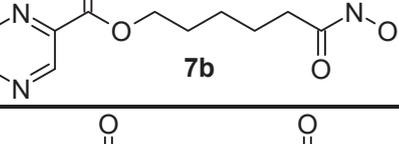
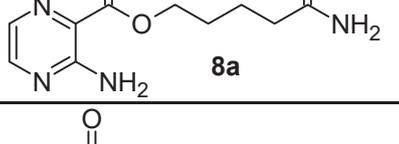
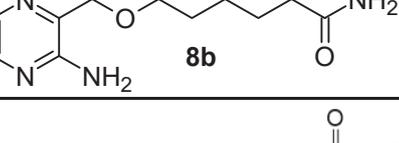
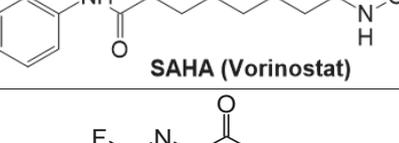
Por fim, percebe-se um número muito semelhante de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio entre o SAHA e o Favipiravir, que possuem 5 e 6 aceptores respectivamente, e os compostos obtidos neste trabalho, sendo 7 aceptores para todos os produtos exceto **5a e 5b**, que possuem 6 aceptores, números esses que são próximos dos fármacos citados.

Quanto a doadores de ligação de hidrogênio, tem-se produtos com 2, 3, e 4 doadores, enquanto tanto o SAHA quanto o Favipiravir possuem 3, o que indica quantias de prótons lábeis muito próximas entre todos os compostos.

De acordo com os valores de  $\text{Log}P$  dentre os compostos sintetizados a amida **5b**, **6b** e **8a** estão próximos ao SAHA e o Favipiravir, comparada a todos os outros derivados.

Os resultados sugerem que a lipofilicidade do Favipiravir, SAHA, e todos os produtos finais deste trabalho são consideravelmente próximos e dentro da faixa de lipofilicidade esperada  $<5$ , o que constitui evidência de que esses compostos possivelmente podem ser usados como fármacos e administrados por via oral futuramente, assim que testes farmacológicos forem concluídos em trabalhos futuros.

**Tabela 4:** Valores de parâmetros do Índice de Lipinski para os produtos finais deste

Entrada	Produto	CLog P	Peso molecular (Da)	Doadores de ligações de H	Aceptores de ligações de H
1	 <b>5a</b>	- 1,42339	223,22	2	6
2	 <b>5b</b>	- 0,89438 5	237,25	2	6
3	 <b>6a</b>	- 1,36238	238,24	3	7
4	 <b>6b</b>	- 0,83335 5	252,26	3	7
5	 <b>7a</b>	- 1,60739	239,22	2	7
6	 <b>7b</b>	- 1,07839	253,25	2	7
7	 <b>8a</b>	- 0,69164 1	238,24	4	7
8	 <b>8b</b>	- 0,16264 1	252,26	4	7
9	 <b>SAHA (Vorinostat)</b>	0,989	264,32	3	5
10	 <b>Favipiravir</b>	0,7186	157,10	3	6

trabalho.

## 5. CONCLUSÕES

De acordo com os objetivos foi possível sintetizar híbridos, inéditos contendo anéis pirazínicos e as funções amida e hidrazida análogos ao SAHA e ao Favipiravir.

Os compostos contendo as funções amida e hidrazida foram sintetizados a partir dos ésteres obtidos do ácido pirazínoico e do ácido 2-aminopirazínoico e de álcoois alifáticos espaçadoras contendo cadeias de 4 a 6 carbonos.

Inicialmente, os diferentes álcoois alifáticos foram obtidos a partir da abertura da valerolactona e caprolactona em rendimentos que variaram de 88 a 97%, contendo grupos funcionais amida, hidrazida, e ácido hidroxâmico.

Os álcoois foram utilizados na transesterificação dos ésteres derivados do ácido pirazínoico e do ácido 2-aminopirazínoico na presença de TBD para obtenção dos híbridos, análogos ao SAHA e ao Favipiravir, com rendimentos de 56-85%.

Entretanto, devido à baixa solubilidade em solventes orgânicos comuns e alta polaridade dos compostos derivados do ácido hidroxâmico os híbridos contendo grupo ácido hidroxâmico não puderam ser isolados e purificados de forma satisfatória.

Visando buscar informações importantes em relação a aplicação farmacológica o Índice de Lipinski dos compostos obtidos no presente trabalho, assim como o SAHA e o Favipiravir, foram determinados. De acordo com os resultados conclui-se que todos se enquadraram em todos os 4 parâmetros de Lipinski.

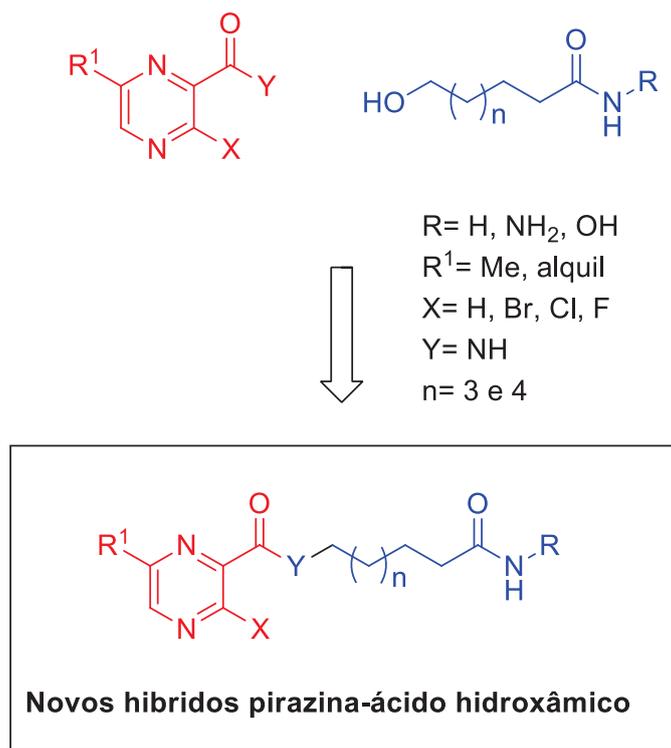
Os produtos obtidos apresentaram  $CLogP$  significativamente menor que os do SAHA e do Favipiravir, e inferior a 5 o que sugere que possivelmente sua administração oral seja viável. Além disto, foram observados um número muito semelhante de aceptores e doadores e aceptores de ligação de hidrogênio ao SAHA e o Favipiravir. De acordo com os valores de  $LogP$  dentre os compostos sintetizados a amida **5b**, **6b** e **8a** estão próximos ao SAHA e o Favipiravir, comparada a todos os outros derivados, e que com os testes farmacológicos estes poderão ser futuros candidatos a fármacos antiviral e antitumoral.

## 6. PERSPECTIVAS

Este trabalho foi o primeiro projeto do grupo a investigar a síntese de derivados pirazínicos com diferentes grupos funcionais análogos ao SAHA e ao Favipiravir.

De acordo com os objetivos, o maior desafio enfrentado foi a baixa solubilidade e alta polaridade dos compostos derivados do ácido hidroxâmico para a síntese dos compostos híbridos contendo grupo ácido hidroxâmico, análogos ao SAHA, que não puderam ser isolados e purificados de forma satisfatória.

Assim, visando contornar este problema e adequar os compostos o mais próximo ao Índice de Lipinski do SAHA e do Favipiravir, como perspectivas futuras é proposta a síntese dos derivados contendo grupo ácido hidroxâmico por meio da inserção de uma cadeia lipofílica maior (com o objetivo de aumentar a solubilidade dos produtos finais em solventes orgânicos), mais longa, com  $n = 6$  e  $7$ , a inclusão de grupos lipofílicos no anel aromático e a substituição de átomos de oxigênio na estrutura por átomos de nitrogênio. Esta variação estrutural pode ser realizada de acordo com planejamento e em função da disponibilidade dos materiais de partida.



**Figura 50:** Proposta para síntese de novos híbridos da pirazina-SAHA.

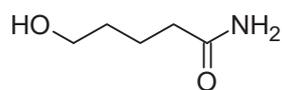
## 7. MATERIAIS E MÉTODOS

Os produtos obtidos foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, e futuramente também serão caracterizados por espectrometria de massas e espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier. As análises de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C foram realizadas no espectrômetro Bruker DPX 200 (4,7 T), onde indicado 200 MHz, e no espectrômetro Bruker Avance 400 (9,4 T), onde indicado 400 MHz, sempre utilizando clorofórmio e dimetilsulfóxido deuterados, bem como óxido de deutério, a depender do composto em questão, todos na presença de tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência para os deslocamentos químicos.

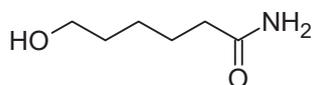
Os pontos de fusão foram obtidos em um equipamento Ponto de Fusão Digital Fisatom modelo 431D, enquanto as análises de FTIR foram feitas com um espectrômetro de infravermelho com transformada de Fourier modelo Bruker PMA 50, em análises feitas por meio de pastilha de brometo de potássio.

## 7.2. Procedimento para a síntese dos intermediários 2a-b:

A um balão de fundo redondo em banho de gelo a aproximadamente 0°C adiciona-se 1g (0,998 mmol de  $\delta$ -valerolactona para o composto 2a, e 0,876 mmol de  $\epsilon$ -caprolactona para o composto 2b), e 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de amônio a 22%. A solução resultante foi agitada por dez minutos, e então saturada com amônia gasosa com o auxílio da aplicação de calor a um frasco Schlenk contendo a mesma solução de hidróxido de amônio, gerando amônia gasosa que foi borbulhada na solução através de uma mangueira de nível acoplada a uma agulha. Em seguida, a temperatura da reação é elevada a 25°C e ela é mantida sob agitação por mais 24h, sendo saturada com amônia aproximadamente a cada 8h. Ao final do tempo total de reação, a fase líquida é removida via evaporador rotativo da suspensão que se formou, assim obtendo-se os compostos **2a e 2b**.<sup>35</sup>



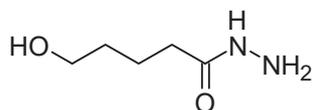
5-hidroxipentanamida (**2a**). Sólido branco, Rend = 97%, p.f.=105-107°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,03 (t,  $J$  = 7,14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,38 (t,  $J$  = 5,94 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,26 (s, 1H, NH<sub>2</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 22,15; 32,36; 35,22; 60,89; 175,54.



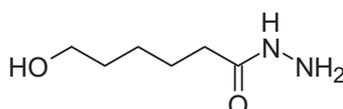
6-hidroxihexanamida (**2b**). Sólido cinza-esverdeado, Rend = 95%, p.f. = 29-31°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,45 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,04 (t,  $J$  = 7,37 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,37 (t,  $J$  = 6,41 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,82 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,39 (s, 1H, NH<sub>2</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,49; 25,69; 32,61; 35,69; 61,16; 174,97.

## 7.3. Procedimento para a síntese dos intermediários 3a-b:

A um balão de fundo redondo a 25°C adiciona-se 1g (0,998 mmol de  $\delta$ -valerolactona para o composto 4a, e 0,876 mmol de  $\epsilon$ -caprolactona para o composto 4b), 200 mg (4 mmol) de hidrato de hidrazina, e 5 mL de metanol. A solução resultante é mantida sob refluxo e agitação por 24h, e em seguida a fase líquida é removida por meio do uso de um evaporador rotativo, gerando os compostos **3a** e **3b**<sup>35</sup>



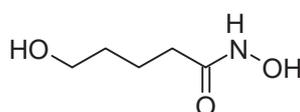
5-hidroxipentanoimidrazida (**3a**). Sólido branco, Rend. = 88%, p.f. = 102-106°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2,01 (t,  $J$  = 7,37 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,37 (t,  $J$  = 6,12 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8,95 (s, 1H, NH). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 21,93; 31,62; 33,23; 60,96; 173,73.



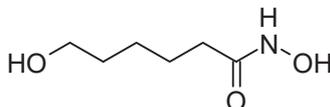
6-hidroxihexanoimidrazida (**3b**). Sólido branco-amarelado, Rend. = 87%, p.f. = 115-119°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 1,41 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2,00 (t,  $J$  = 7,58 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,37 (t,  $J$  = 6,38 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8,95 (s, 1H, NH). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 25,63; 32,68; 33,85; 60,96; 172,09.

#### 7.4. Procedimento para a síntese dos intermediários 4a-b:

A um balão de fundo redondo em banho de gelo a aproximadamente 0°C adiciona-se 238 mg (4,25 mmol) de cloridrato de hidroxilamina, (293,5 mg, 4,25 mmol) de hidróxido de potássio e 7 mL de metanol. A solução resultante é agitada por dez minutos, filtrada, e em seguida a temperatura é elevada a 25°C e a respectiva lactona ( $\delta$ -valerolactona para o composto 4a, e  $\epsilon$ -caprolactona para o composto 4b) (1 mmol) é adicionada ao filtrado, que é mantido sob agitação por mais 18h. Ao final desse período, o solvente é removido com o auxílio de um evaporador rotativo para obtenção do produto bruto, que foi purificado por meio de maceração em acetato de etila com posterior filtração, fornecendo os produtos **4a** ou **4b**<sup>39, 42</sup>



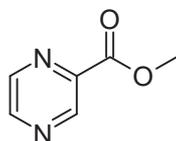
N, 5 – dihidroxipentanamida (**4a**). Sólido branco, Rend. = 90%, p.f. 102-104°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.96 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.37 (t, *J* = 5.97 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.98 (s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, NHOH).



N, 6 – dihidroxihexanamida (**4b**). Sólido branco, Rend. = 92%, p.f. = 99-101°C. RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ (ppm): 1.31 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.95 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.35 (t, *J* = 6.43 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 25,18; 24,99; 32,30; 31,80; 61,35; 171,67.

### 7.5. Procedimento para a síntese do intermediário 1a:

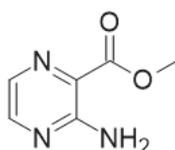
Adiciona-se a um balão de fundo redondo 1g (8 mmol) de ácido pirazinoico, juntamente com 10 mL de metanol. A suspensão é aquecida e agitada até chegar à condição de refluxo, quando 1,15 g (9,7 mmol) de cloreto de tionila são cuidadosamente adicionados ao sistema, que é mantido em refluxo e agitação por mais 3h. A fase líquida então é removida com o auxílio de um evaporador rotativo, e o sólido restante é colocado em contato com 10 mL de uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e a solução resultante é mantida sob agitação por cerca de 5 minutos, e em seguida vertida num funil de separação, e o produto é então extraído duas vezes com 15 mL de clorofórmio cada. O produto **1a** é então isolado por meio da evaporação da fase orgânica.



Pirazinoato de metila (**1a**). Sólido marrom, Rend. = 78%, p.f. = 78-80°C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.74 (m, 1H, Ar-H), 8.79 (d, *J* = 2.47 Hz, 1H, Ar-H), 9.34 (d, *J* = 1.48 Hz, 1H, Ar-H). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 53,17; 143,07; 144,50; 146,09; 147,68; 164,36.

### 7.6. Procedimento para a síntese do intermediário **1b**:

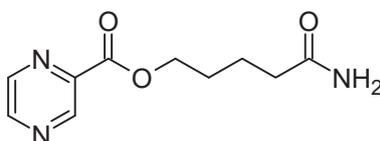
Adiciona-se a um balão de fundo redondo em banho de gelo 1g (8 mmol) de ácido 3-aminopirazinoico, juntamente com 15 mL de metanol. À suspensão então é adicionado, por meio de gotejamento ao longo de 15 minutos, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. Ao final da adição, a temperatura da reação é elevada a 25°C e esta é mantida sob agitação por 48h. O meio reacional então é concentrado com o auxílio de um evaporador rotativo, e então adiciona-se uma solução saturada de carbonato de sódio ao sistema, até que este atinja o pH 7, momento no qual forma-se um precipitado marrom, que é filtrado e seco ao ar e posteriormente identificado como sendo o composto **1b**.<sup>45</sup>



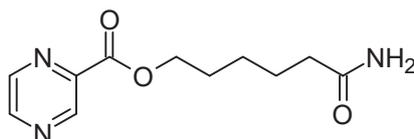
3-aminopirazina-2-carboxilato de metila (**1b**). Sólido marrom, Rend. = 81%, p.f. = 151-153°C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,50 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 8,02 (d, *J* = 2,24 Hz, 1H, CH), 8,24 (d, *J* = 2,28 Hz, 1H, CH). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 52,90; 124,25; 133,61; 147,58; 155,83; 166,79.

### 7.7. Procedimento para a síntese dos produtos finais **5a e 5b**:

A um tubo reacional com tampa adiciona-se 150 mg (1,08 mmol) do éster **1a**, bem como 0,32 mmol (45 mg) de triazabicyclodeceno (TBD) e 1,18 mmol dos compostos **2a** (138 mg) ou **2b** (154 mg), para obtenção dos compostos **5a e 5b**, respectivamente. O tubo é então vedado e a mistura de sólidos aquecida até 100°C, ponto no qual obtêm-se uma mistura líquida homogênea dos reagentes, que é mantida sob agitação nessa mesma temperatura por 18h. Em seguida, adiciona-se 10 mL de clorofórmio ao meio reacional, que é então filtrado, e a fase líquida é então evaporada com o auxílio de um evaporador rotativo. Por fim, macera-se o sólido obtido com acetato de etila, e a suspensão é filtrada, isolando-se os compostos **5a e 5b**.



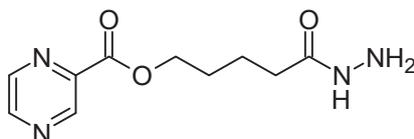
5-amino-5-oxopentil pirazina-2-carboxilato (**5a**). Sólido branco, Rend. = 82%, p.f. 89-92°C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.86 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (t, *J* = 6.42 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.47 (t, *J* = 6.09 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.02 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.12 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.73 (m, 1H, CH), 8.79 (d, *J* = 2.11 Hz, 1H, CH), 9.32 (d, *J* = 1.48, 1H, CH). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 20,79; 22,05; 35,09; 46,99; 144,23; 146,10; 147,81; 149,67; 170,20; 175,62.



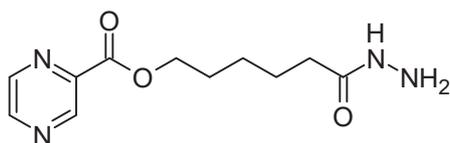
6-amino-6-oxohexil pirazina-2-carboxilato (**5b**). Sólido branco, Rend. = 85%, p.f. 107-109°C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (t, *J* = 7.40 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.45 (t, *J* = 6.81 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.70 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 5.97 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 8.75 (d, *J* = 1.10 Hz, 1H, CH), 8.79 (d, *J* = 2.21 Hz, 1H, CH), 9.31 (s, 1H, CH). RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 27,59; 28,02; 31,18; 38,35; 68,91; 147,30; 149,04; 150,58; 166,79; 178,48.

### 7.8. Procedimento para a síntese dos produtos finais **6a** e **6b**:

A um tubo reacional com tampa adiciona-se 150 mg (1,08 mmol) do éster **1a**, bem como 0,32 mmol (45 mg) de triazabicyclodeceno (TBD) e 0,98 mmol dos compostos **3a** (114 mg) ou **3b** (128 mg), para obtenção dos compostos **6a** e **6b**, respectivamente. O tubo é então vedado e a mistura de sólidos aquecida até 100°C, ponto no qual obtêm-se uma mistura líquida homogênea dos reagentes, que é mantida sob agitação nessa mesma temperatura por 18h. Em seguida, adiciona-se 10 mL de clorofórmio ao meio reacional, que é então filtrado, e adiciona-se então o sólido retido no filtro a 0,5 mL de água destilada. A suspensão é então filtrada novamente e, finalmente, obtêm-se os compostos **6a** (sólido amarelado, 54% de rendimento, p.f. 132-133°C) e **6b** (sólido amarelado, 70% de rendimento, p.f. 144-148°C).



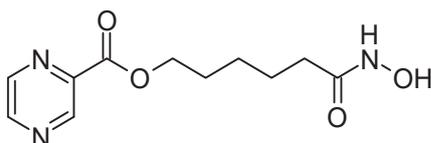
5-hidrazinil-5-oxopentil pirazina-2-carboxilato (**6a**). Sólido amarelado, Rend. = 54%, p.f. 132-133°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.54 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.21 (t, *J* = 7.35 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,43 (t, *J* = 4.95 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.78 (m, 1H, CH), 8.92 (d, *J* = 2,68 Hz, 1H, CH), 9.18 (d, *J* = 1,78 Hz, 1H, CH), 10.05 (s, 1H, NHHN<sub>2</sub>), 10.58 (s, 1H, NHHN<sub>2</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 22,14; 32,20; 33,64; 60,55; 144,35; 148,67; 162,60; 171,47.



6-hidrazinil-6-oxohexil pirazina-2-carboxilato (**6b**) Sólido amarelado, Rend. = 70%, p.f. 144-148°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.48 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 2.19 (t, *J* = 7.00 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.41 (t, *J* = 4.52 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.77 (s, 1H, CH), 8.91 (s, 1H, CH), 9.18 (s, 1H, CH), 10.04 (s, 1H, NHHN<sub>2</sub>), 10.61 (s, 1H, NHHN<sub>2</sub>). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 25,61; 32,76; 33,69; 60,90; 144,23; 148,27; 162,58; 171,59.

### 7.9. Procedimento para a síntese dos produtos finais 7a e 7b:

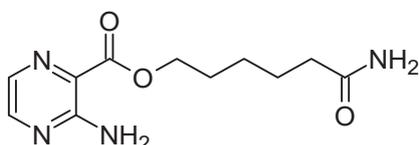
Adiciona-se a um tubo reacional com tampa 150 mg (0,8 mmol) de ácido pirazinoico, juntamente com 13 mg (0,1 mmol) de DMAP, 81 mg (0,6 mmol) do composto **4a** ou 89 mg (0,6 mmol) do composto **4b** e 1 mL de diclorometano seco. A suspensão é agitada durante 15 minutos e em seguida 229 mg (0,9 mmol) de DCC é adicionada lentamente durante um período de 15 minutos. Em seguida, a reação é vedada, aquecida até 40°C e mantida sob agitação e aquecimento por 18h. Por fim, outros 10 mL de diclorometano são adicionados ao sistema, e efetua-se então extração líquido-líquido do meio usando 2x10 mL de água destilada. Ao se evaporar o solvente, obteve-se um sólido branco-acinzentado em ambas as frações, e embora ambas aparentassem conter misturas parecidas, aparentemente a fração solúvel em diclorometano possuía uma quantidade um pouco maior do produto, embora não tenha sido possível isolá-lo.



6-(hidroxiamino)-6-oxohexil pirazina-2-carboxilato. (**7b**) Sólido branco. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,61 (m, 6H, CH<sub>2</sub>); 2,32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,42 (t, *J* = 6,56 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 8,75 (m, 1H, CH); 8,78 (t, *J* = 2,20 Hz, 1H, CH); 9,31 (m, 1H, CH).

### 7.10. Procedimento para a síntese do produto final **8b**:

A um tubo reacional com tampa adiciona-se 150 mg (0,99 mmol) do éster **1b**, bem como 0,32 mmol (45 mg) de triazabicyclodeceno (TBD) e 1,18 mmol do composto **2b** (154 mg), para obtenção do composto **8b**. O tubo é então vedado e a mistura de sólidos aquecida até 100°C, ponto no qual obtêm-se uma mistura líquida homogênea dos reagentes, que é mantida sob agitação nessa mesma temperatura por 18h. Em seguida, adiciona-se 10 mL de clorofórmio ao meio reacional, que é então filtrado, e o sólido retido no filtro foi lavado com mais 10 mL de clorofórmio e seco ao ar, o que fornece um sólido fino amarronzado identificado como o composto **8b**.



6-amino-6-oxohexil 3-aminopirazina-2-carboxilato (**8b**). Sólido marrom, Rend. = 76%, p.f. = 152-157°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1,37 (q, *J* = 8,43 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,55 (q, *J* = 7,14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,72 (q, *J* = 7,42 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,07 (t, *J* = 7,24 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,28 (t, *J* = 6,59 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,27 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7,35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,94 (d, *J* = 2,06 Hz, 1H, CH), 8,28 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H, CH), 9,32 (d, *J* = 1,48, 1H, CH). RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 27,93; 28,55; 31,35; 38,20; 42,71; 68,00; 135,71; 150,93; 159,16; 169,41; 177,49.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] KUPFERSCHMIDT, K.; COHEN, J. Will novel virus go pandemic or be contained? **Science**, vol. 367, p. 610-611, 2020.

[2] CAO, W.; LI, T. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. **Cell Res.** 2020, vol. 30, p. 367-369, 2020.

[3] LIU, C.; ZHOU, Q.; LI, Y.; GARNER, L. V.; WATKINS, S. P.; CARTER, L. J.; SMOOT, J.; GREGG, A. C.; DANIELS, A. D.; JERVEY, S.; ALBAIU, D. Computational Insights into the Drug Repurposing and Synergism of FDA-approved Influenza Drugs Binding with SARS-CoV-2 Protease against COVID-19. **ACS Central Science**, vol. 6, p. 315-331, 2020.

[4] WU, R., WANG, L., KUO, H.D. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. **Curr Pharmacol Rep**, 2020.

[5] World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. **2020**. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>> Acesso em: 16 de abril de 2021.

[6] EYER, L.; NENCKA, R.; CLERCQ, E.; et al. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. **Antivir. Chem. Chemother**, v. 26, p. 1-28, 2018

[6] EYER, L.; NENCKA, R.; CLERCQ, E.; et al. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. **Antivir. Chem. Chemother**, v. 26, p. 1-28, 2018.

[7] "Cancer". *World Health Organization*. Acessado em 03/01/2024.

[8] GRANT, S.; EASLEY, C.; KIRKPATRICK, P. Vorinostat. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 6, p. 21-22, 2007

- [9] DUVIC, M.; VU, J. Vorinostat: A new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin. Investig. Drugs*, v. 16, p. 1111-1120, 2007.
- [10] SERAFIN, M. B.; BOTTEGA, A.; FOLETTI, V. S.; et al. Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v. 55, 105969, 2020.
- [11] GEDIYA, K. et. al. A new simple and high-yield synthesis of suberoylanilide hydroxamic acid and its inhibitory effect alone or in combination with retinoids on proliferation of human prostate cancer cells. *J. Med. Chem.* v. 48, 5047-5051, 2005.
- [12] Ministério da Saúde do Brasil. Coronavírus Brasil. 2020. Disponível em: Acesso em: 16 de abril de 2021.
- [13] Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Tendências atuais da pandemia de Covid-19: Interiorização e aceleração da transmissão em alguns estados. 2020. Disponível em: Acesso em: 16 de abril de 2021.
- [14] LI, F.; et al. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. **Science**, v. 309, p. 1864-1868, 2005
- [15] OU, X.; LIU, Y.; LEI, X.; et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nat. Commun**, v. 11, p. 1620-1632, 2020.
- [16] ZHANG, H. et. al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Med.**, v. 46, p. 586-590, 2020.
- [17] LI, H.; ZHOU, Y.; ZHANG, M.; et al. Antimicrob. Agents Ch. Updated Approaches against SARS-CoV-2. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, p. 483-520, 2020.

- [18] ZHANG, L.; LIN, D.; SUN, X.; CURTH, U.; DROSTEN, C.; SAUERHERING, L.; BECKER, S.; ROX, K.; HILGENFELD, R. Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease Provides a Basis for Design of Improved  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors. **Science**, v. 368, p. 409-412, 2020.
- [19] WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC, R. S.; LI, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **J. Virol**, v. 94, e00127-20, 2020.
- [20] HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, p. 271-280, 2020.
- [21] XIA, S., LIU, M., WANG, C. et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. **Cell Res.**, v. 30, p. 343-355, 2020.
- [22] a) KHAN, R. J.; JHA, R.K.; AMERA, J. M. Targeting SARS-CoV-2: a systematic drug repurposing approach to identify promising inhibitors against 3C-like proteinase and 2'-O-ribose methyltransferase. **J. Biomol. Struct. Dyn**, v. 39, p. 2679-2692, 2020. b) SHRESTHA, D. B.; BUDHATHOKI, P.; KHADKA, S.; SHAH, P. B.; POJHAREL, N.; RASHMI, P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. **Virol. J.** v. 17, 2020. c) PAN, H. et. al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. **N. Engl. J. Med.**, v. 384, p. 497-511, 2020 d) SINGH, T. U.; PARIDA, S.; LINGARAJU, M. C.; KESAVAN, M.; KUMAR, D.; SINGH, R. K. Screening of drug databank against WT and mutant main protease of SARS-CoV-2: Towards finding potential compound for repurposing against COVID-19. **Pharmacological Reports**, v. 72, p. 1479–1508, 2020.
- [23] ZHOU, Y.; HOU, Y.; SHEN, J.; et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. **Cell Discov.**, v. 14, p. 1-18, 2020.
- [24] YIN, W.; MAO, C.; LUAN, X.; et al. Structural Basis for Inhibition of the RNA-Dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir. **Science**, v. 368, p. 1499-1504, 2020.

- [25] CAI, Q.; YANG, M.; LIU, D.; et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. **Engineering**, v. 6, p. 1192-1198, 2020.
- [26] a) GUY, R. K.; DIPOLA, R. S.; ROMANELLI, F.; DUTCH, R. E. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. **Science**, v. 368, p. 829-830, 2020. b) EASTMAN, R. T.; ROTH, J. S.; BRIMACOMBE, K. R.; SIMEONOV, A.; SHEN, M.; PATNAIK, S.; HALL, M. D. **ACS Cent. Sci.**, v. 6, p. 672–683, 2020.
- [27] EASTMAN, R. T.; ROTH, J. S.; BRIMACOMBE, K. R.; et al. Correction to Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Human Clinical Trials for Treatment of COVID-19. **ACS Cent. Sci.**, v. 5, p. 672-683, 2020.
- [28] BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. **N. Engl. J. Med.**, v. 383, p. 992-994, 2020.
- [29] SHAVETA; MISHRA, S.; SINGH, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 124, p. 500-536, 2016.
- [30] BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. **Expert Opin. Drug. Dis.**, v. 11, p. 281-305, 2016.
- [31] DECKER, M., Design of Hybrid Molecules for Drug Development. 1<sup>a</sup> Ed. Amsterdam: Elsevier, 2017.
- [32] HACK, C. R. L.; PORCIUNCULA, L.; WEBER, A. C. H.; et al. N-Alkylated Sulfamic Acid Derivatives as Organocatalyst in Multicomponent Synthesis of Fatty Dihydropyrimidinones. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 29, p. 2342-2349, 2018.
- [33] SPANNIRING, P.; BRUIJNINCX, P. C. A.; WECKHUYSEN, B. M.; BEBBINK, R. J. M. K. A metal-free, one-pot method for the oxidative cleavage of internal aliphatic alkenes into carboxylic acids. **RSC Adv.**, v. 3, p. 6606-6613, 2013.

- [34] EYER, L.; NENCKA, R.; CLERCQ, E.; et al. Nucleoside analogs as a rich source of antiviral agents active against arthropod-borne flaviviruses. **Antivir. Chem. Chemother**, v. 26, p. 1-28, 2018.
- [33] CHOI, S.; PFLUM, M. The Structural Requirements of Histone Deacetylase inhibitors: Suberoylanilide Hydroxamic Acid Analogs Modified at the C6 Position. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 22, 7084-7086, 2012.
- [34] GEDIYA, K. et. al. A new simple and high-yield synthesis of suberoylanilide hydroxamic acid and its inhibitory effect alone or in combination with retinoids on proliferation of human prostate cancer cells. **J. Med. Chem.** v. 48, 5047-5051, 2005.
- [35] HUANG, Y. et. al. Chemical synthesis of proteins using hydrazide intermediates. **National Science Review** v. 3, 107-116, 2016.
- [36] PRATT, R. et. al. Triazabicyclodecene: A Simple Bifunctional Organocatalyst for Acyl Transfer and Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters". **J. Am. Chem. Soc.** v. 128, 4556-4557, 2006.
- [35] Y. FURUTA, H. EGAWA, PCT Int. Appl. WO2000010569A1; Novel virus proliferation inhibition/virucidal method and novel pyridine nucleotide/pyridine nucleoside analogue. **Chem. Abstr.**, v. 132, p. 194392, 2000.
- [36] Hara, T.; Norimatsu, N.; Kurushima, T.; Kano, T. PCT Int. Appl. WO2010087117A1; Chem. Abstr. 2010, 153, 260375.
- [37] Zhao, C.; Cao, H.; Xiao, J. "Pyrazines in Food". Handbook of Dietary Phytochemicals. Springer: págs 1–25, 2020.
- [38] GUTKNECHT, H. Mittheilungen Ueber Nitrosoäthylmethylketon **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft** v. 12, 2290–2292, 1879.
- [39] WEBB, J. S.; HARLT JR, H. G. PCT Intl Appl. US2780624A; Chem. Abstr. 1957, 334098.

- [40] ZHANG, Y. et. al. Mechanisms of Pyrazinamide Action and Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 2, 2013.
- [41] ZHANG, Y. et. al. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 7, 6-21, 2003
- [42] SUN, Q. et. al. Amiloride: A Review. **Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System**, v. 21, 2020.
- [43] VASCONCELOS, C. et. al. Pyrazinoates as antiparasitic agents Against *Trypanosoma cruzi*. **Arch. Pharm. Chem. Life Sci.**, 2018.
- [44] WATI, F. et. al. Synthesis of pyrazinamide analogues and their antitubercular bioactivity. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, 2157-2163, 2020.
- [45] GRANT, S.; EASLEY, C.; KIRKPATRICK, P. Vorinostat. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 6, p. 21-22, 2007
- [46] DUVIC, M.; VU, J. Vorinostat: A new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. **Expert Opin. Investig. Drugs**, v. 16, p. 1111-1120, 2007.
- [47] SERAFIN, M. B.; BOTTEGA, A.; FOLETTI, V. S.; et al. Drug repositioning is an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. **Int. J. Antimicrob. Agents**, v. 55, 105969, 2020.
- [48] XU,L.; TONG, J.; WU,Y.; et al. Targeted Oxidation Strategy (TOS) for Potential Inhibition of Coronaviruses by Disulfiram — a 70-Year Old Anti-Alcoholism Drug. **ChemRxiv**, 2020.
- [49] GEDIYA, K. et. al. A new simple and high-yield synthesis of suberoylanilide hydroxamic acid and its inhibitory effect alone or in combination with retinoids on proliferation of human prostate cancer cells. **J. Med. Chem.** v. 48, 5047-5051, 2005.

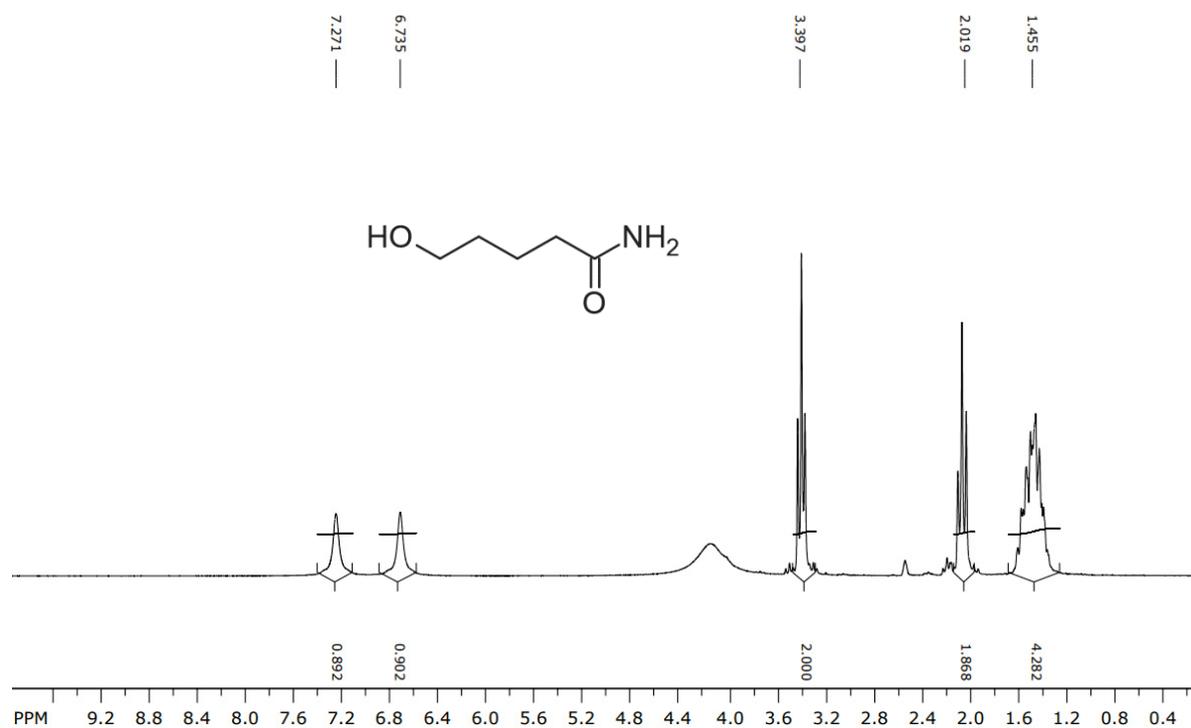
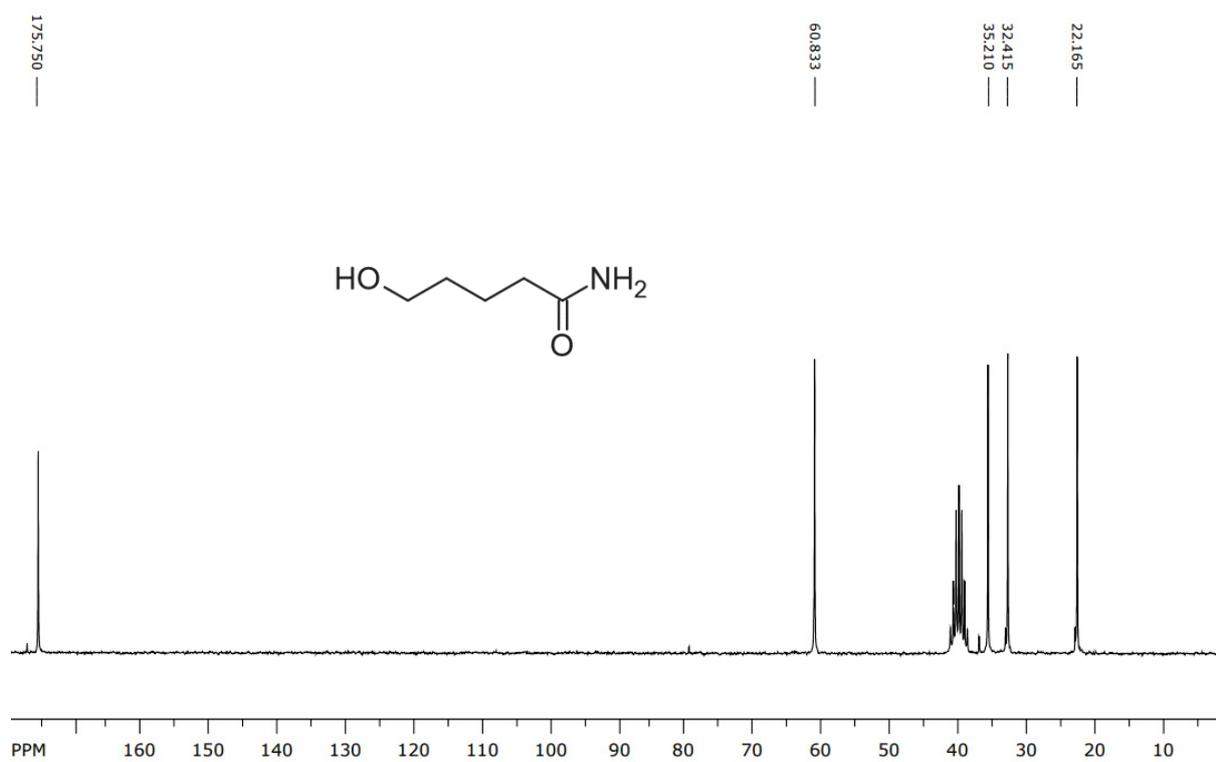
- [50] XIE, R. et. al. Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel Phenyl Substituted Suberoylanilide Hydroxamic Acid Derivatives Against Human Cancer Cells. **Medicinal Chemistry**, v. 11, 636-648, 2015.
- [51] HIEU, D. et. al. Quinazolin-4(3H)-one-Based Hydroxamic Acids: Design, Synthesis and Evaluation of Histone Deacetylase Inhibitory Effects and Cytotoxicity. **Chem. Biodiversity**, v. 16, 2019.
- [52] IGUCHI, E. et. al. Studies on new phosphonic acid antibiotics. **The Journal of Antibiotics**, v. 33, 19-23, 1980.
- [53] TREJO-MUÑOZ, C. et. al. Biophysical Mechanism of the SAHA Inhibition of Zn<sup>2+</sup>-Histone Deacetylase-Like Protein (FB188 HDAH) Assessed via Crystal Structure Analysis. **Computational Molecular Bioscience**, v. 8, 91-114, 2018.
- [54] PLUMB, J. et. al. Pharmacodynamic response and inhibition of growth of human tumor xenografts by the novel histone deacetylase inhibitor PXD101. **Molecular Cancer Therapeutics**, vol. 2, 721-728, 2003.
- [55] CHOI, S. et. al. The structural requirements of histone deacetylase inhibitors: Suberoylanilide hydroxamic acid analogs modified at the C6 position. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, 7084-7086, 2012.
- [56] CAI, J. et. al. Discovery, bioactivity and docking simulation of Vorinostat analogues containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors and antitumor agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 23, 3457-3471, 2015.
- [57] IUPAC. Amides. Compendium of Chemical Terminology, 2a ed. 1997
- [58] FLETCHER, J. Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice. Vol. 126. Washington, DC: American Chemical Society, págs 166-173
- [59] SCATTON, B. et. al. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. **European Psychiatry**, v. 16, 29-34, 2001.

- [60] MALLET, C. et. al. An Updated Review on the Metabolite (AM404)-Mediated Central Mechanism of Action of Paracetamol (Acetaminophen): Experimental Evidence and Potential Clinical Impact. **Journal of Pain Research**, v. 16, 1081-1094, 2023.
- [61] EAGLE, H. The Relative Activity of Penicilins F, G, K, and X Against Spirochetes and Streptococci in Vitro. **Journal of Bacteriology**, v. 52, 81-83, 1946.
- [62] LOBANOVSKA, M. et. al. Penicilin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? **Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 90, 135-145, 2017.
- [63] IUPAC. Hidrazides. Compendium of Chemical Terminology, 2a ed. 1997
- [64] GEGIA, M. et. al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 17, 223-234, 2017.
- [65] FAGERVALL, R. Inhibition of monoamine oxidase in monoaminergic neurones in the rat brain by irreversible inhibitors. **Biochemical Pharmacology**, v. 35, 1381-1387, 1986.
- [66] CERNIAUSKEITE, D.; ROUSSEAU, J.; SACKUS, A.; ROLLIN, P.; TATIBOUE, A. Glucosinolate Synthesis: a Hydroxamic Acid Approach. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 2011 p. 2293-2300, 2011.
- [67] FERNANDES, J. et. al. Synthesis and evaluation of a pyrazinoic acid prodrug in *Mycobacterium tuberculosis*. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, 376-380, 2014.
- [68] CLAYDEN, J. GREEVES, N. WARREN, S. WOTHERS, P. Organic Chemistry. 3<sup>a</sup> Ed. Oxford: Oxford University Press, 2019.
- [69] ELLINGSON, R.; HENRY, R.; MCDONALD, F. Pyrazine Chemistry I – Derivatives of 3-Aminopyrazinoic acid. **J. Am. Chem. Soc.** v. 67, 1711-1713, 1945.

[70] SABOT, C. et. al. A convenient aminolysis of esters catalyzed by 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec5-ene (TBD) under solvent-free conditions. **Tetrahedron Lett.** v. 22, 3863-3866, 2007.

[71] KIESEWETTER, M. et. al. Cyclic Guanidine Organic Catalysts: What is Magic About Triazabicyclodecene? **J. Org. Chem.** v. 74, 9490-9496, 2009.

## ANEXO – MATERIAL COMPLEMENTAR

Figura 51: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 2aFigura 52: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 2a

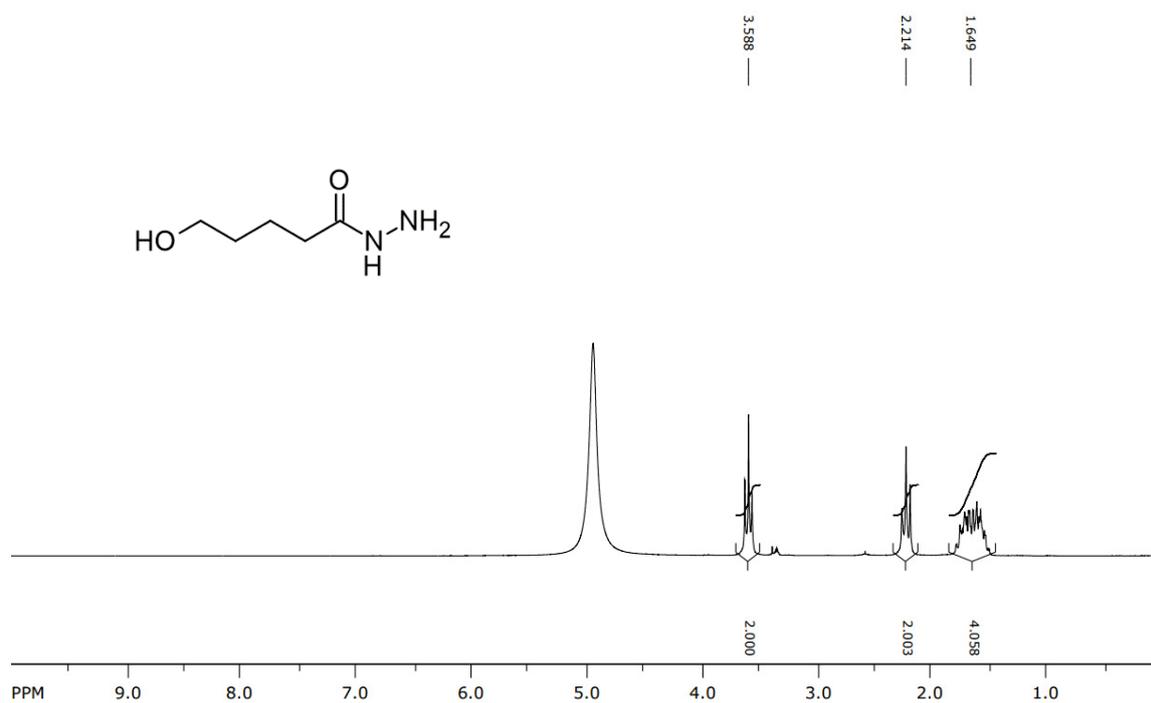


Figura 53: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto 3a

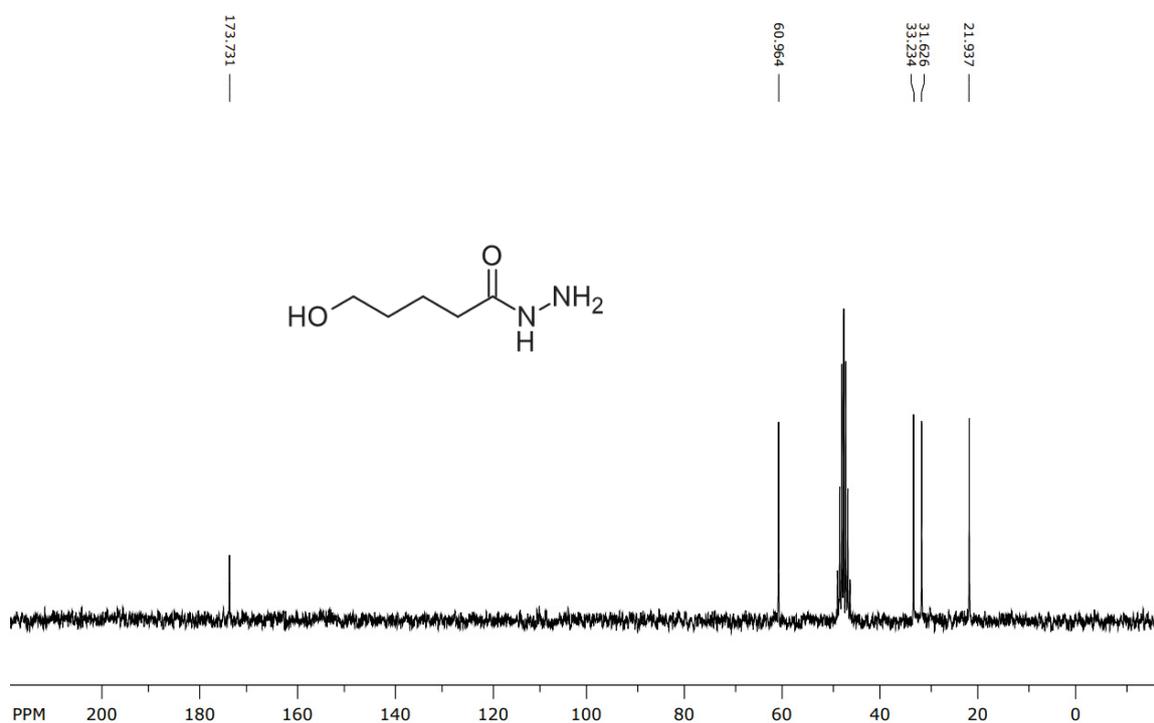


Figura 54: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto 3a

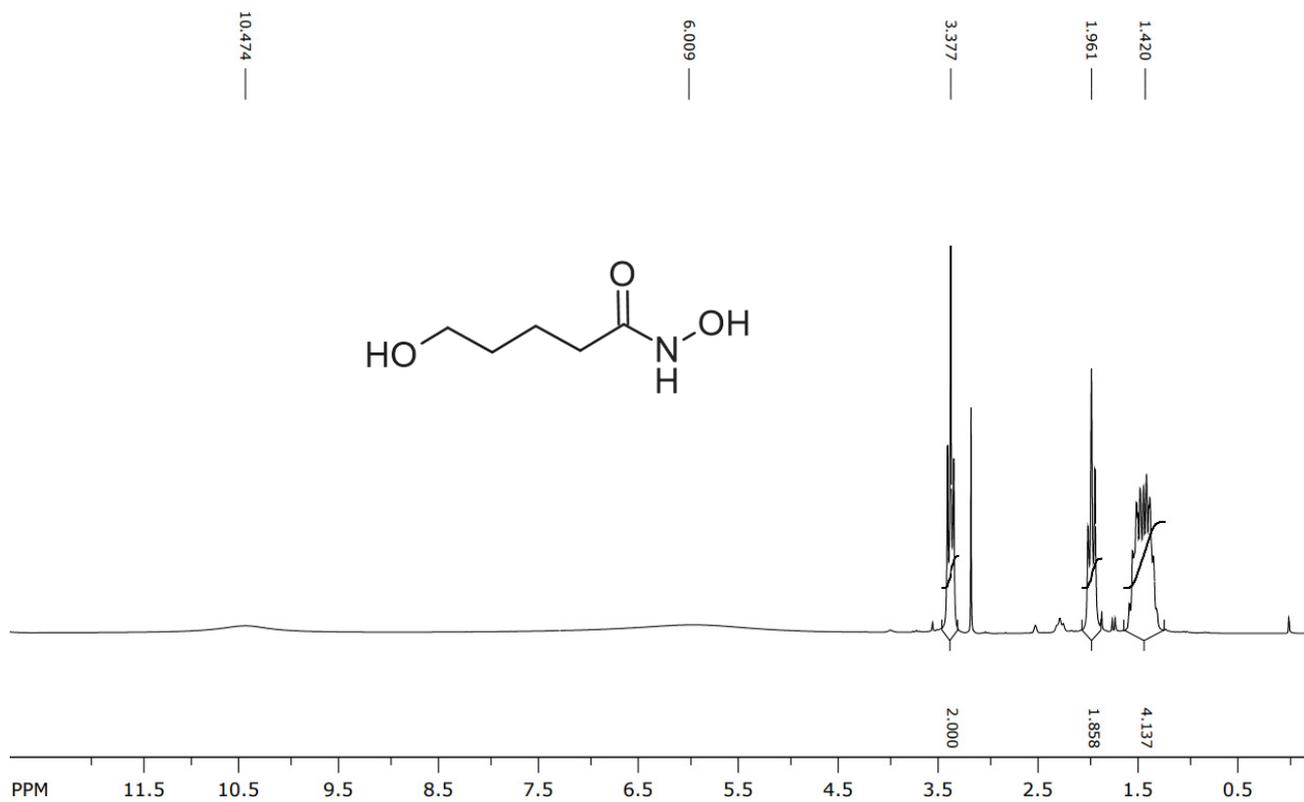


Figura 55: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 4a

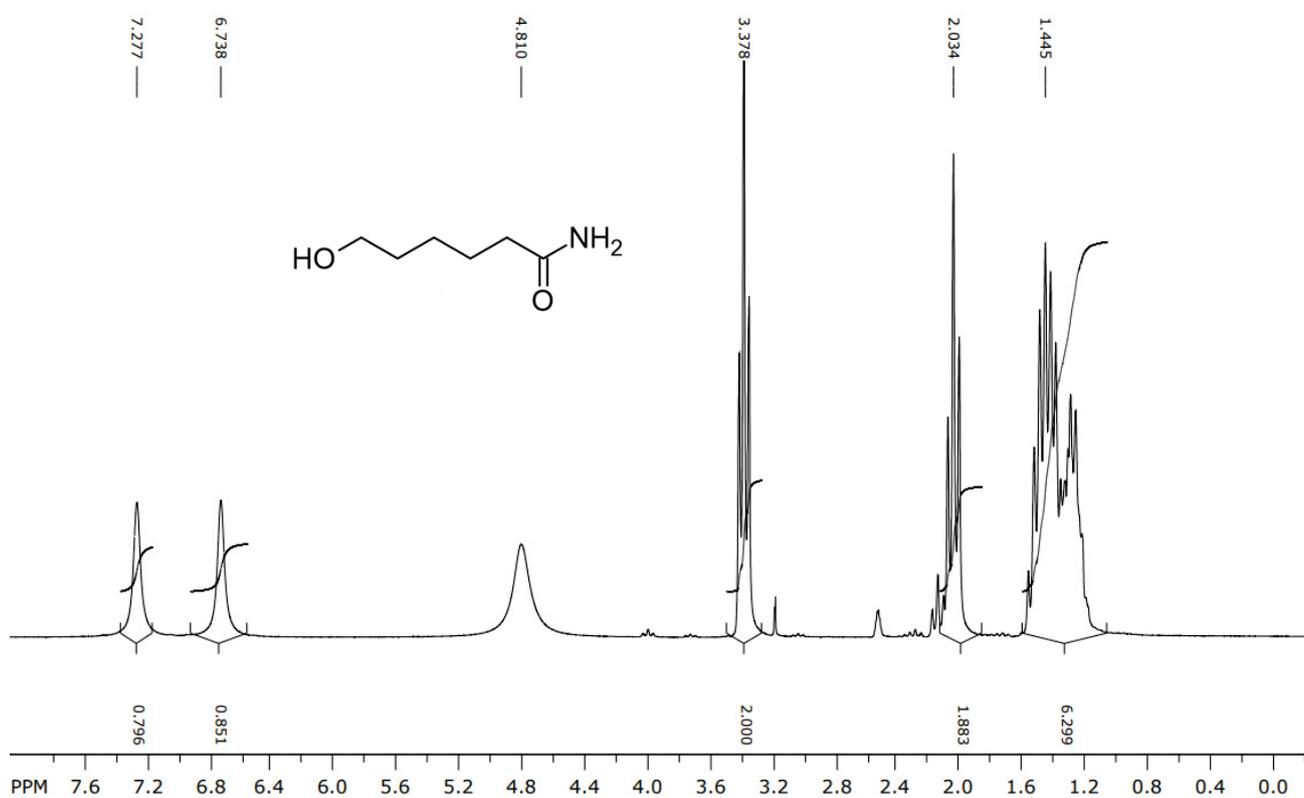


Figura 56: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 2b

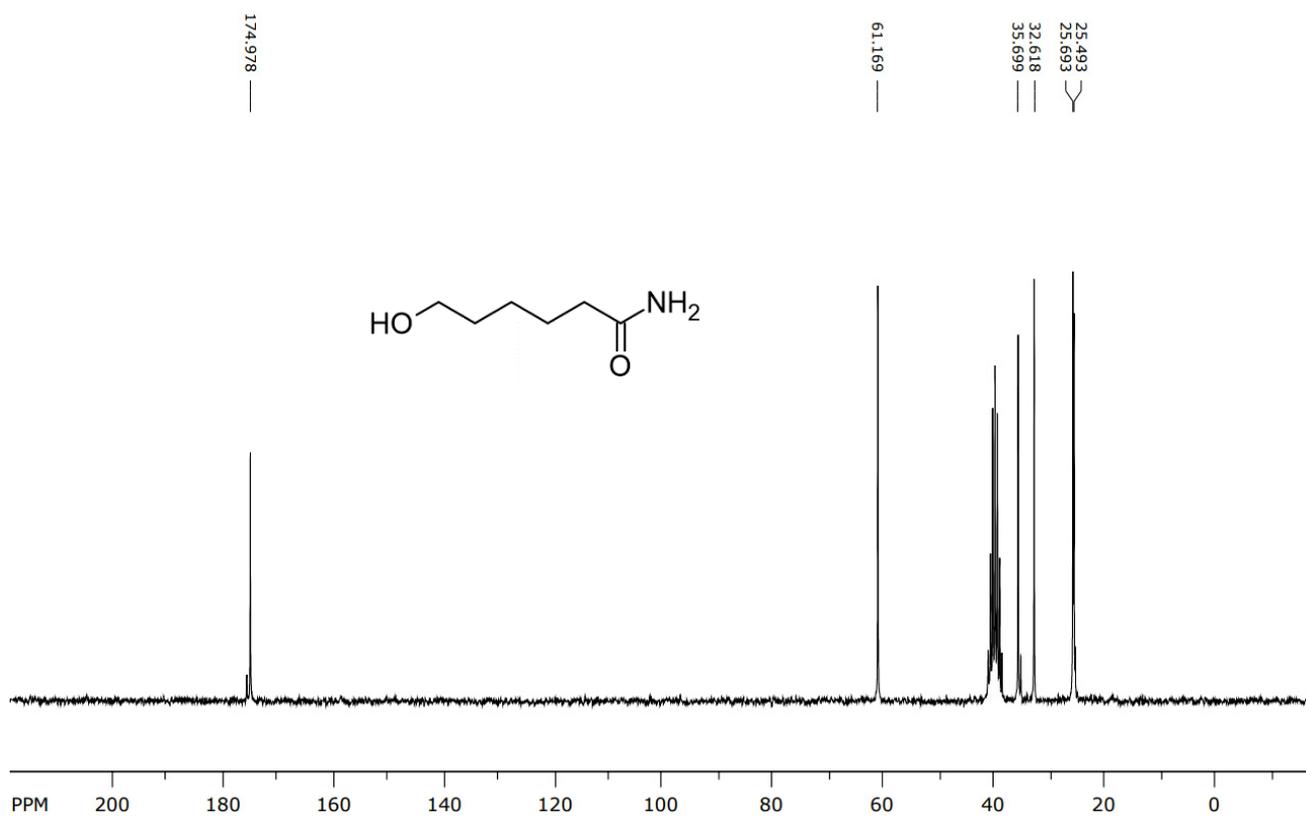


Figura 57: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto **2b**

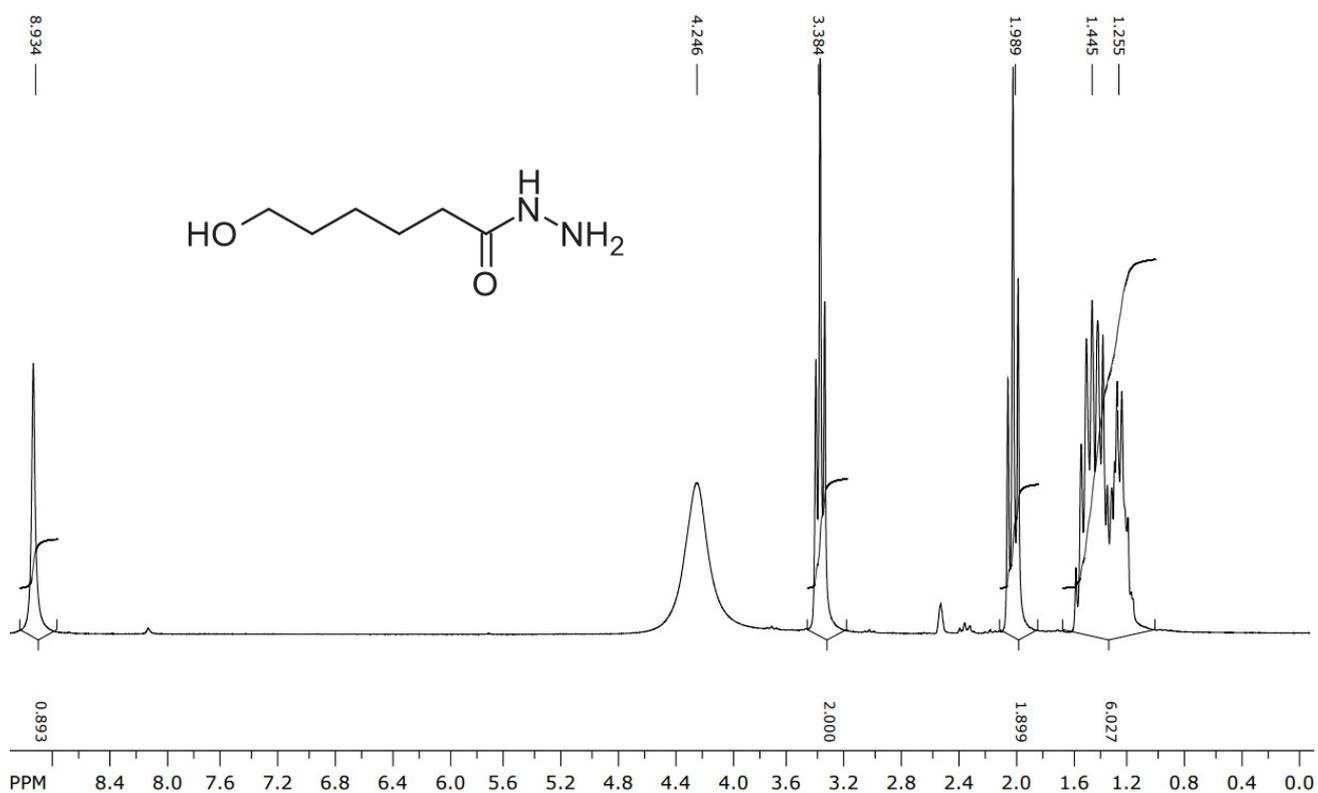


Figura 58: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **3b**

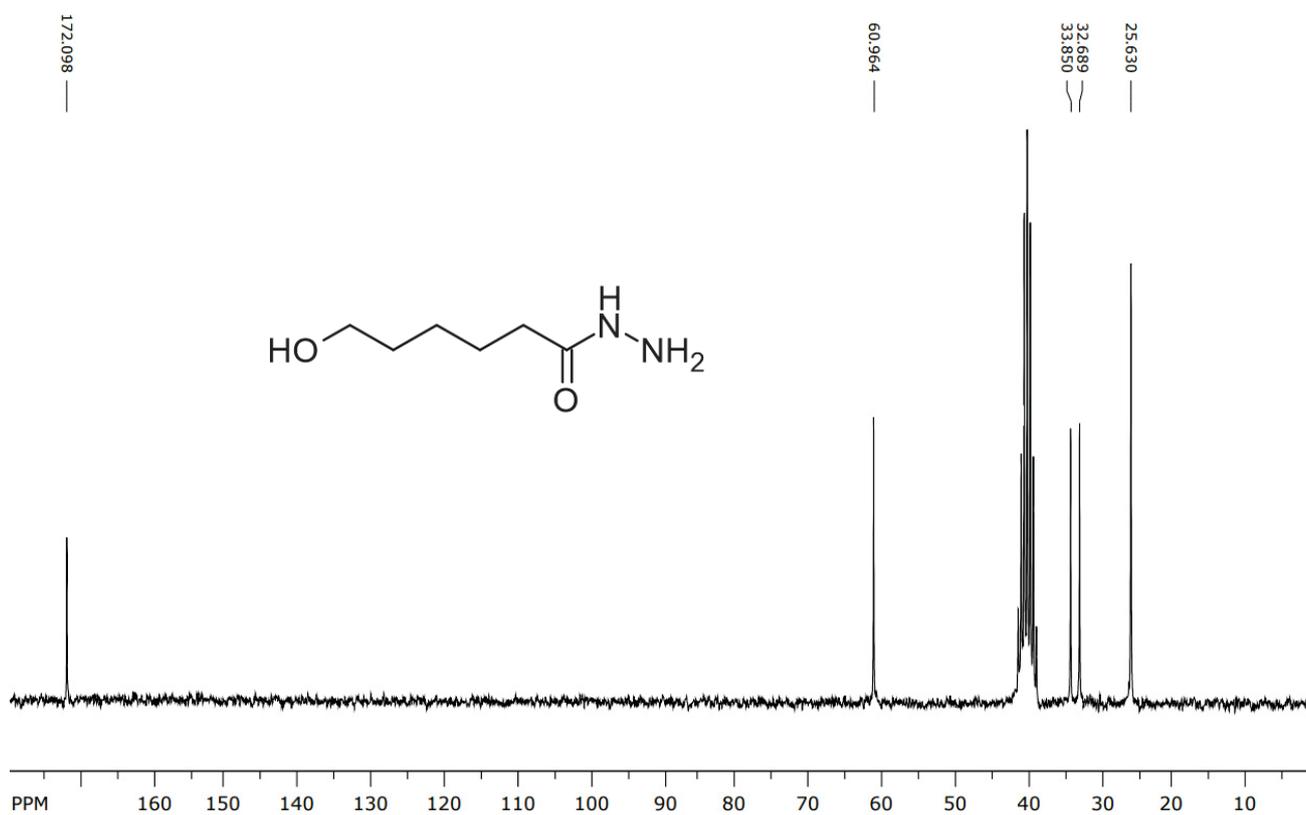


Figura 59: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **3b**

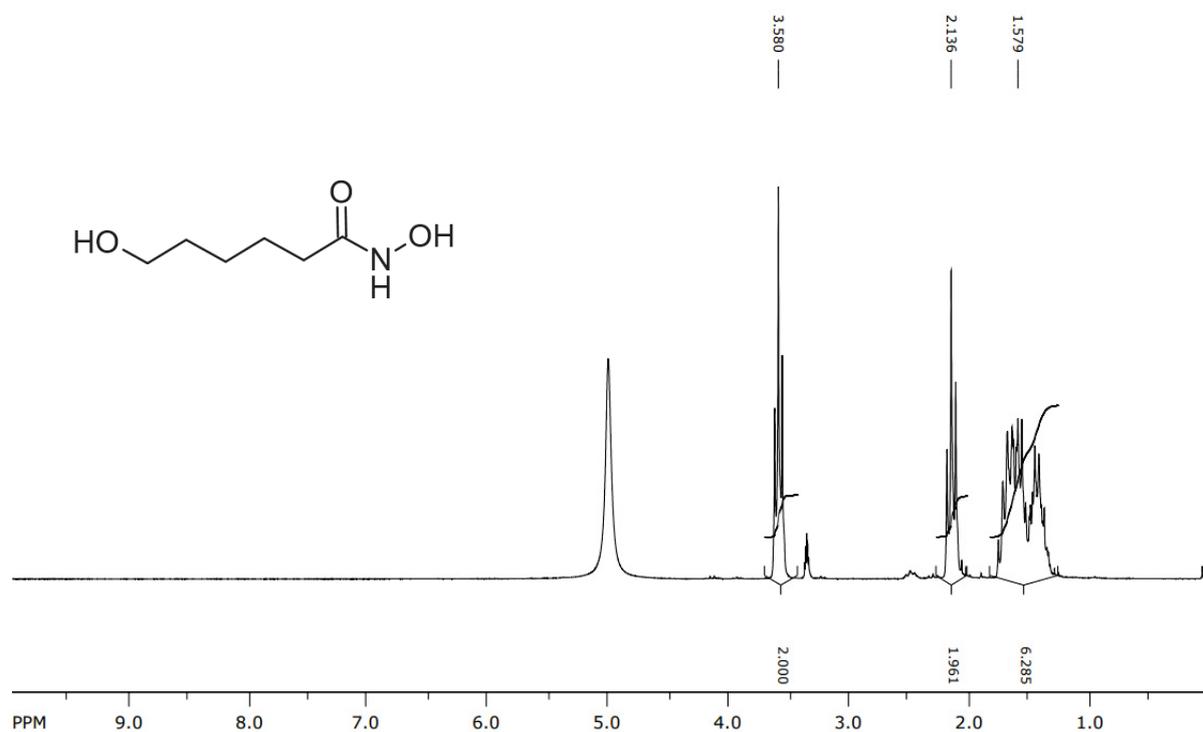


Figura 60: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **4b**

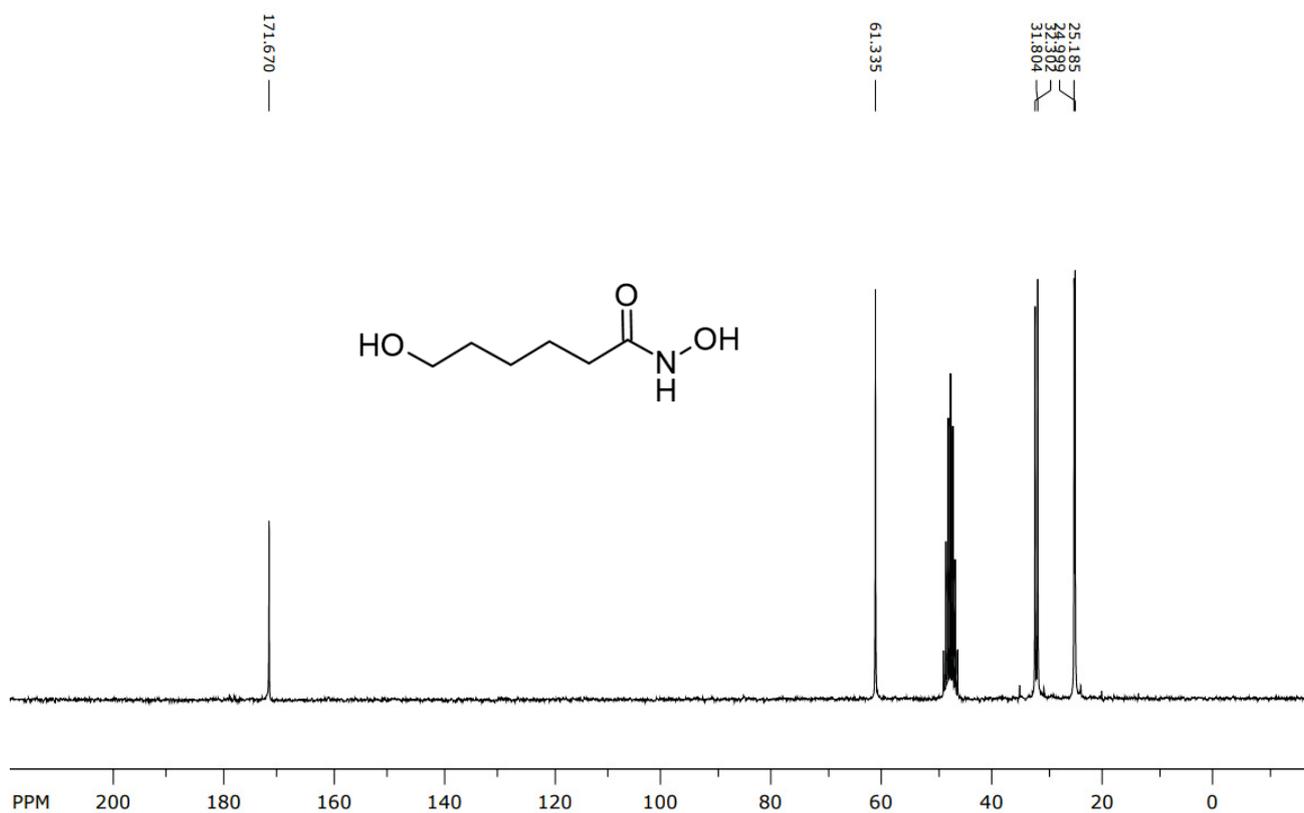


Figura 61: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 4b

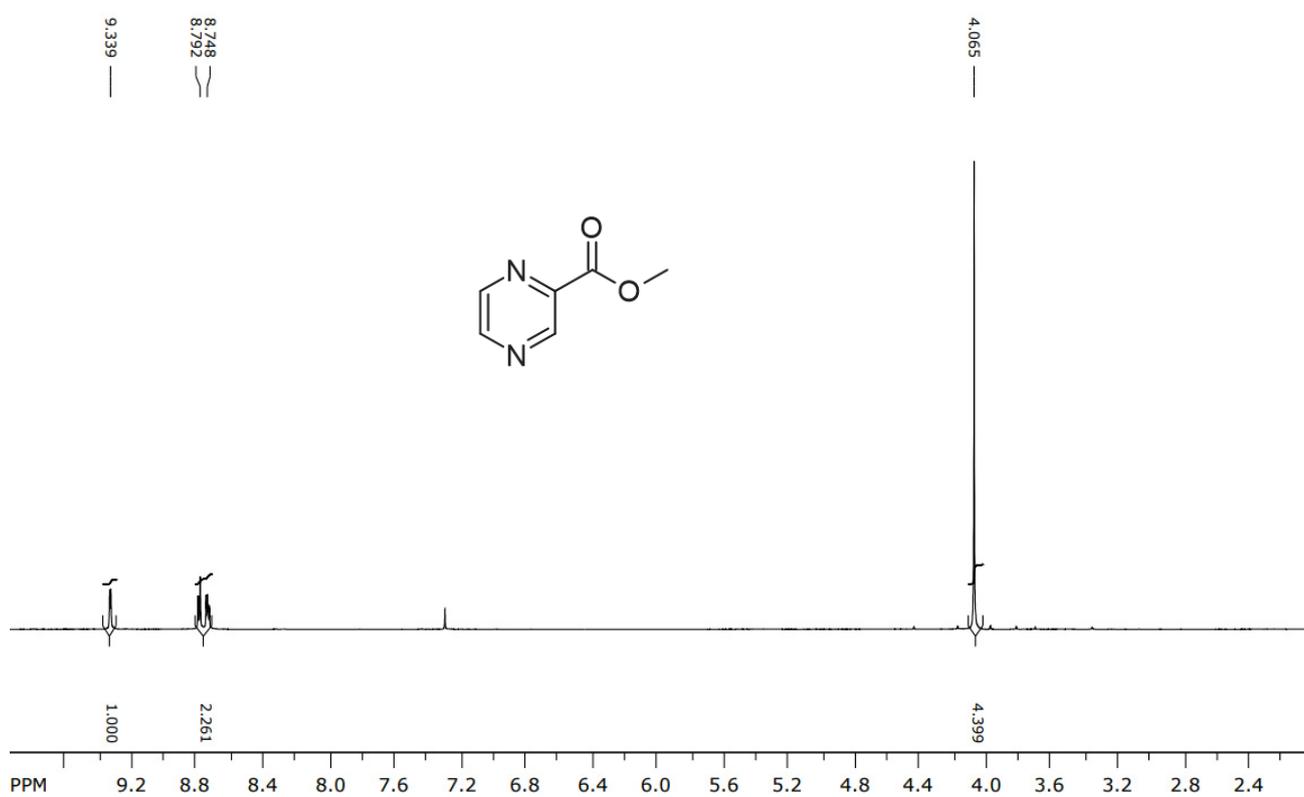


Figura 62: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 1a

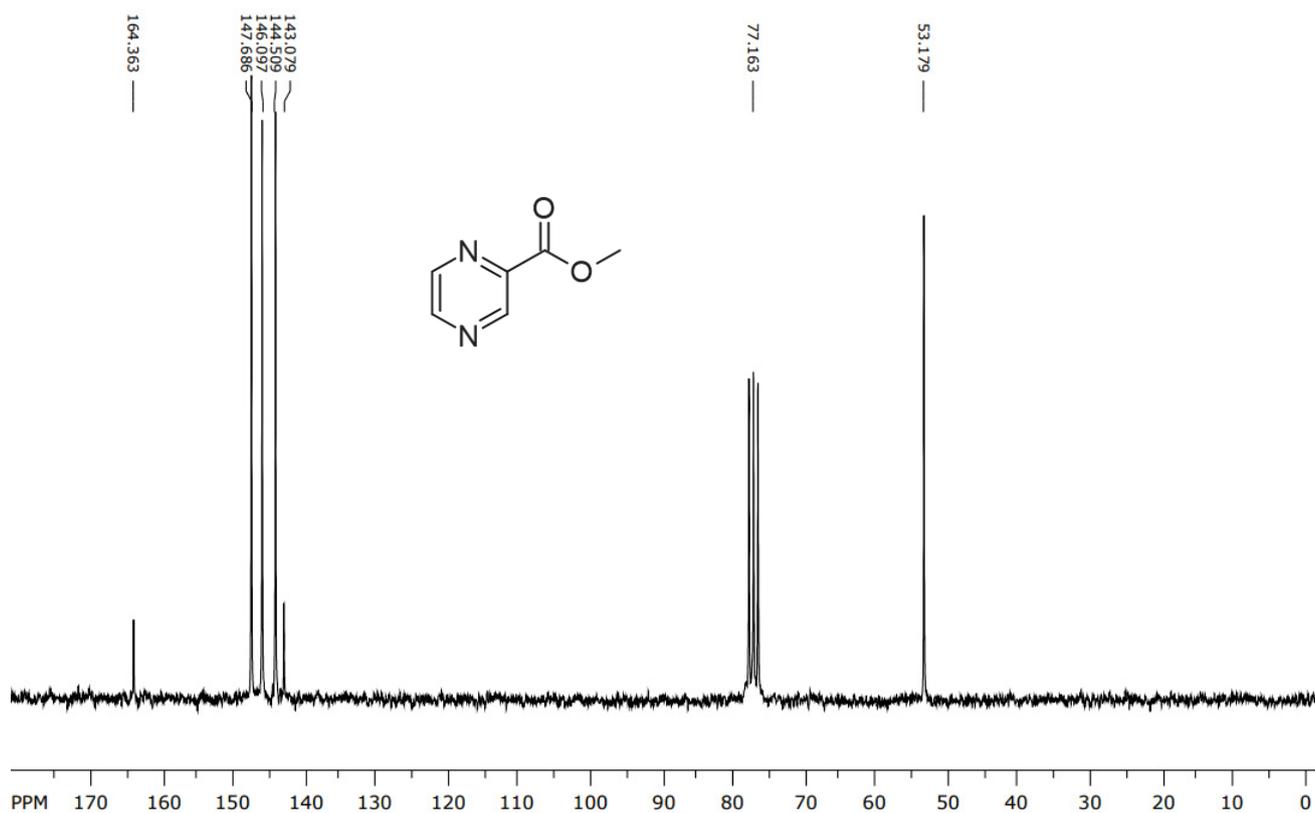


Figura 63: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **1a**

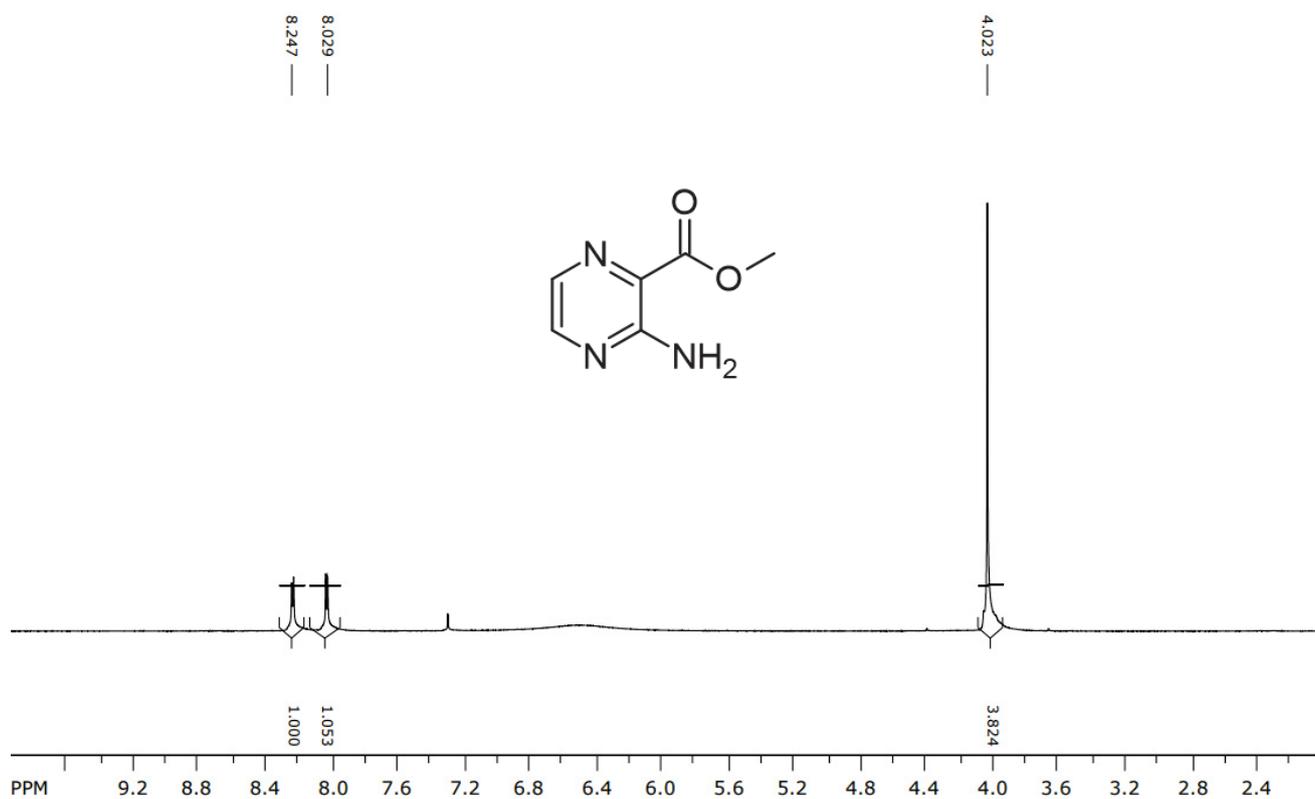


Figura 64: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **1b**

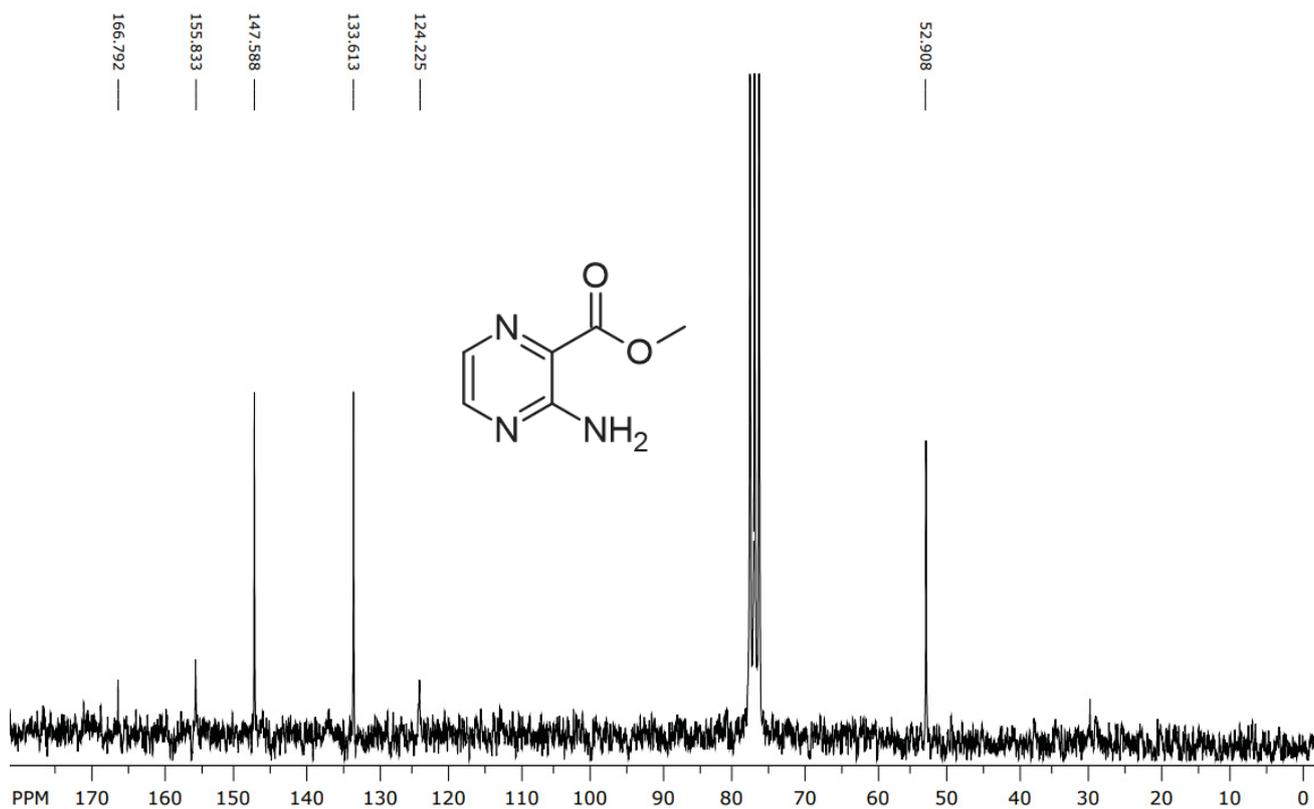


Figura 65: Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **1b**

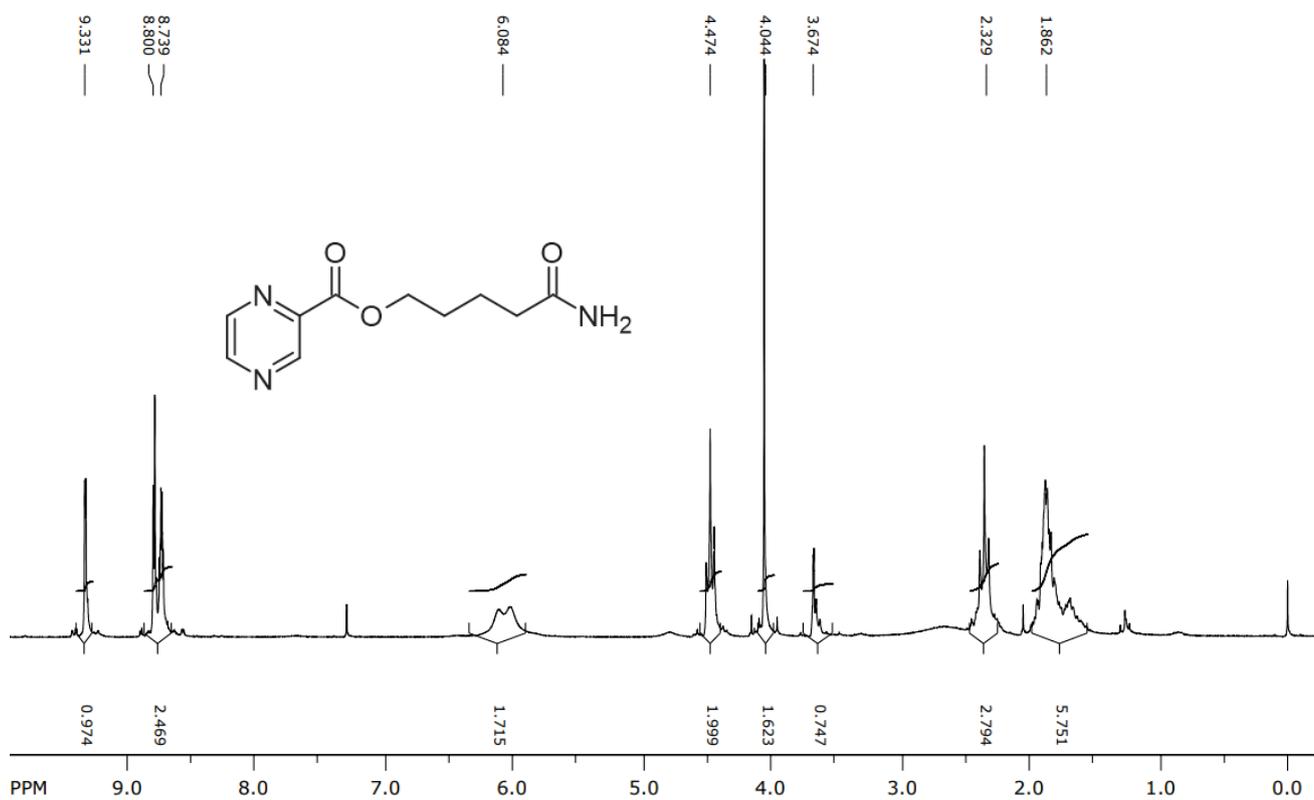


Figura 66: Espectro de RMN- $^1\text{H}$  do composto **5a**

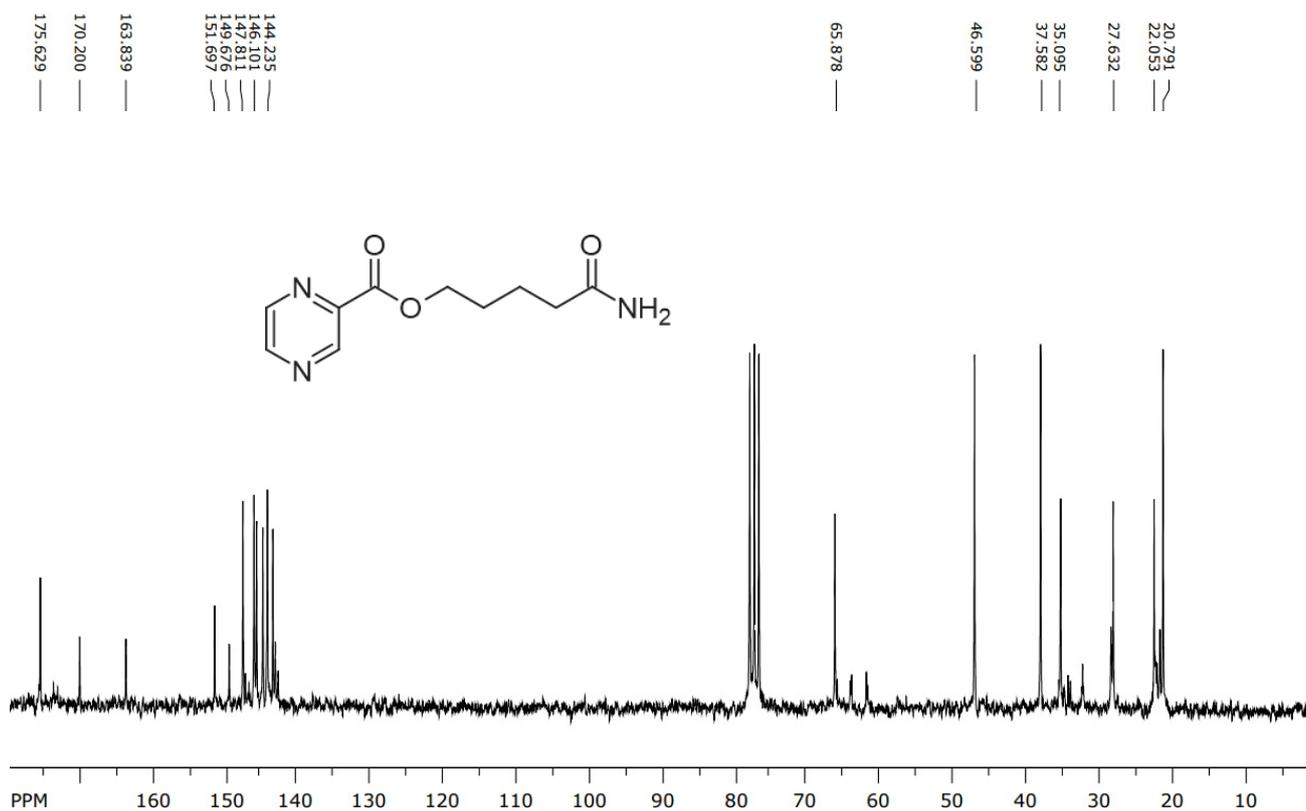


Figura 67: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 5a

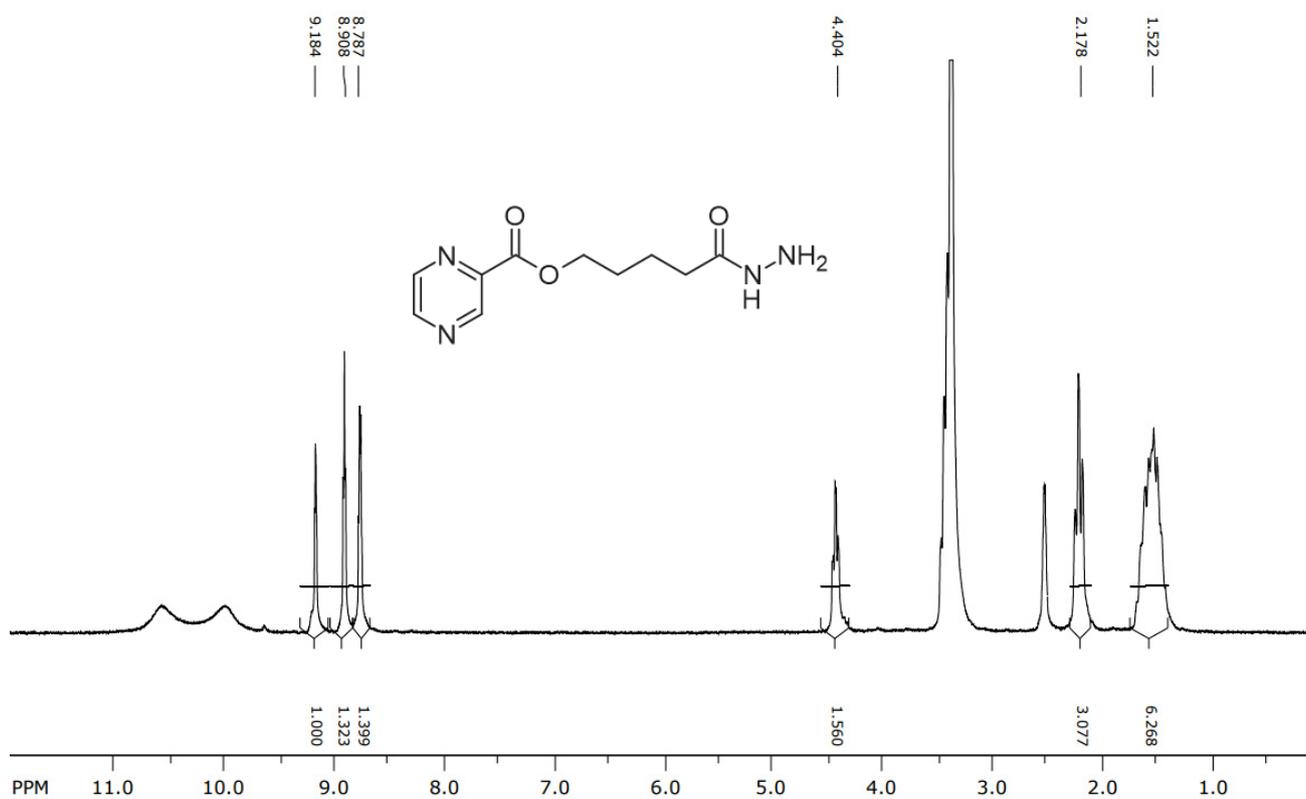


Figura 68: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 6a

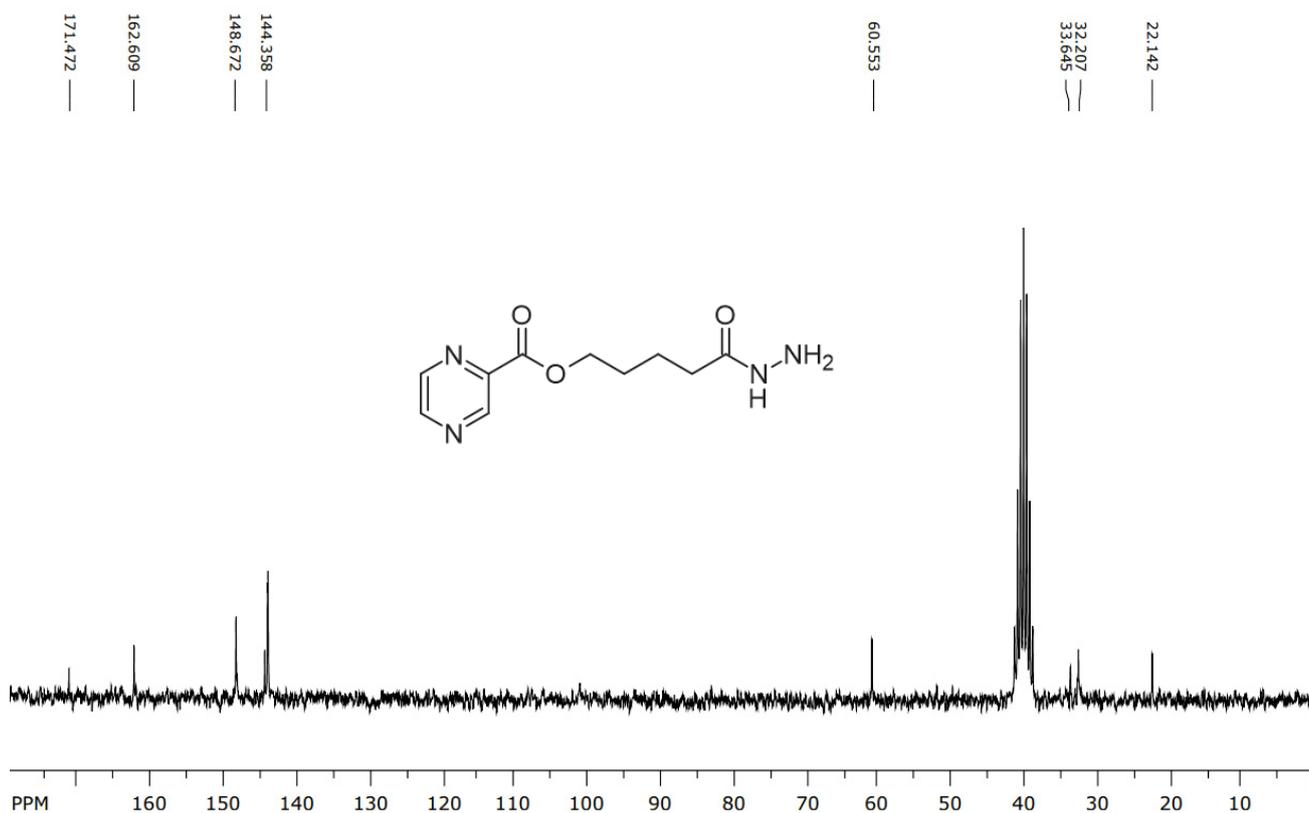


Figura 69: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 6a

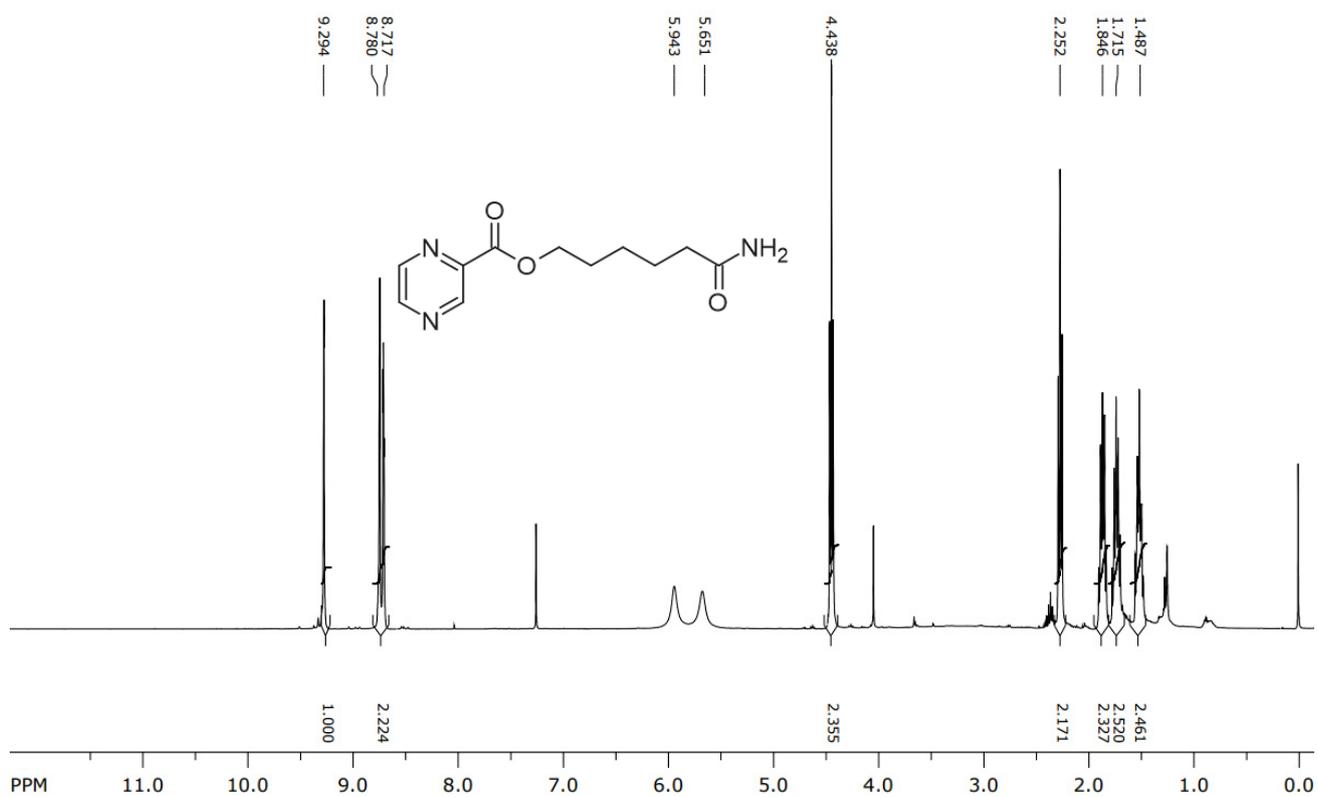


Figura 70: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 5b

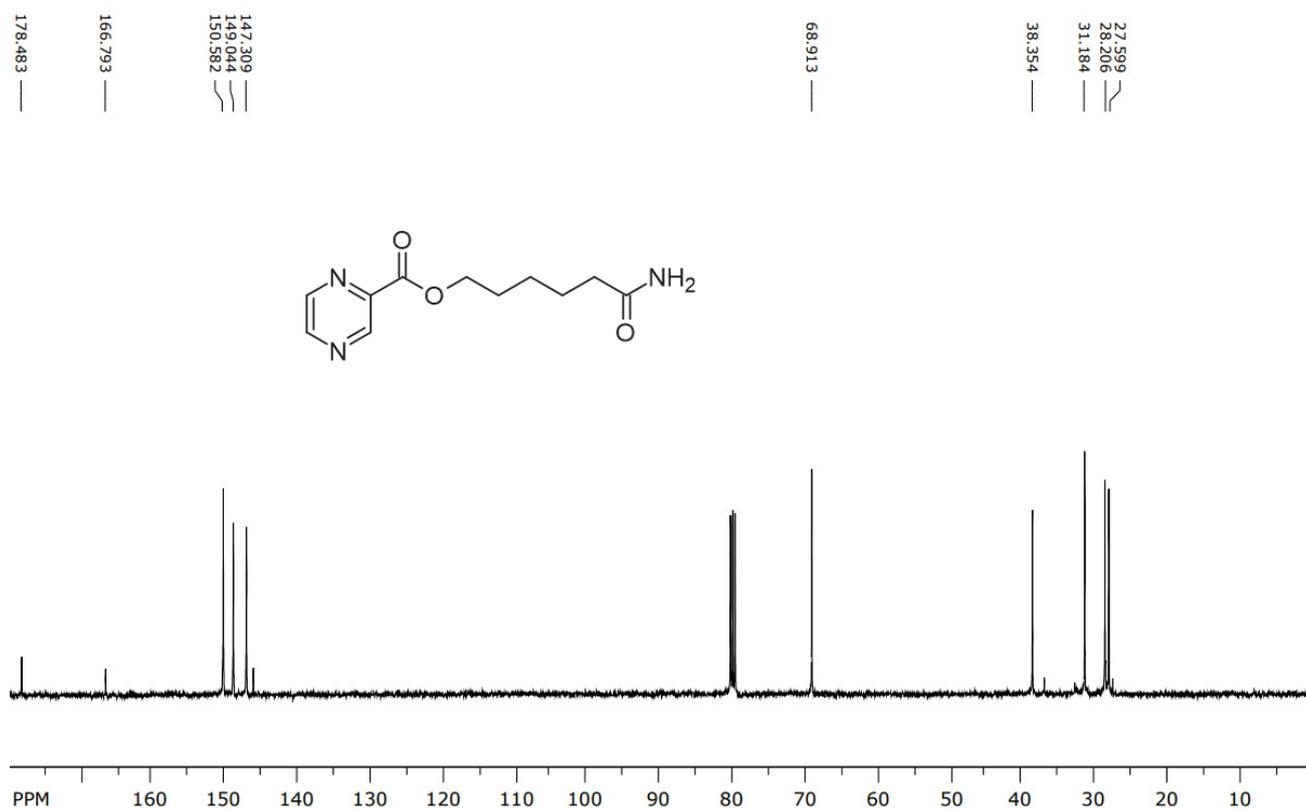


Figura 71: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 5b.

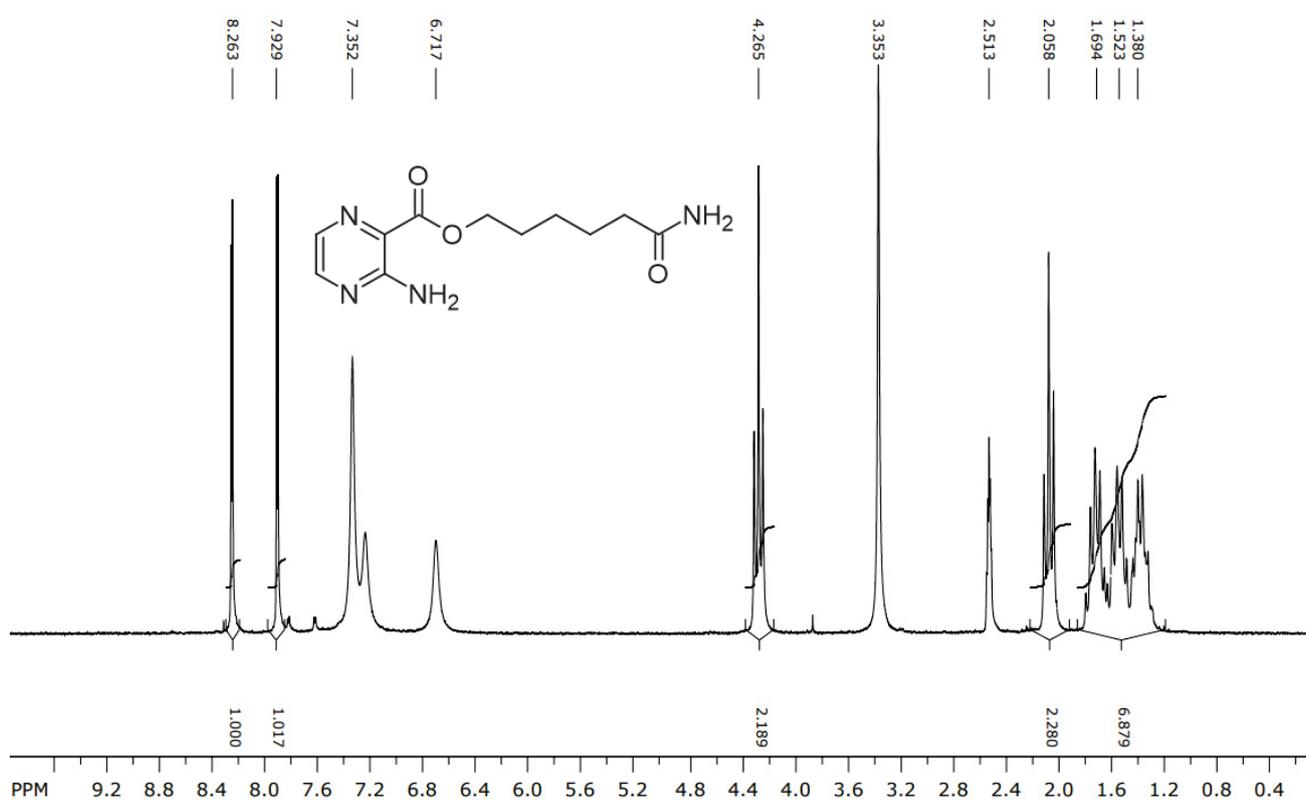


Figura 72: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 8b

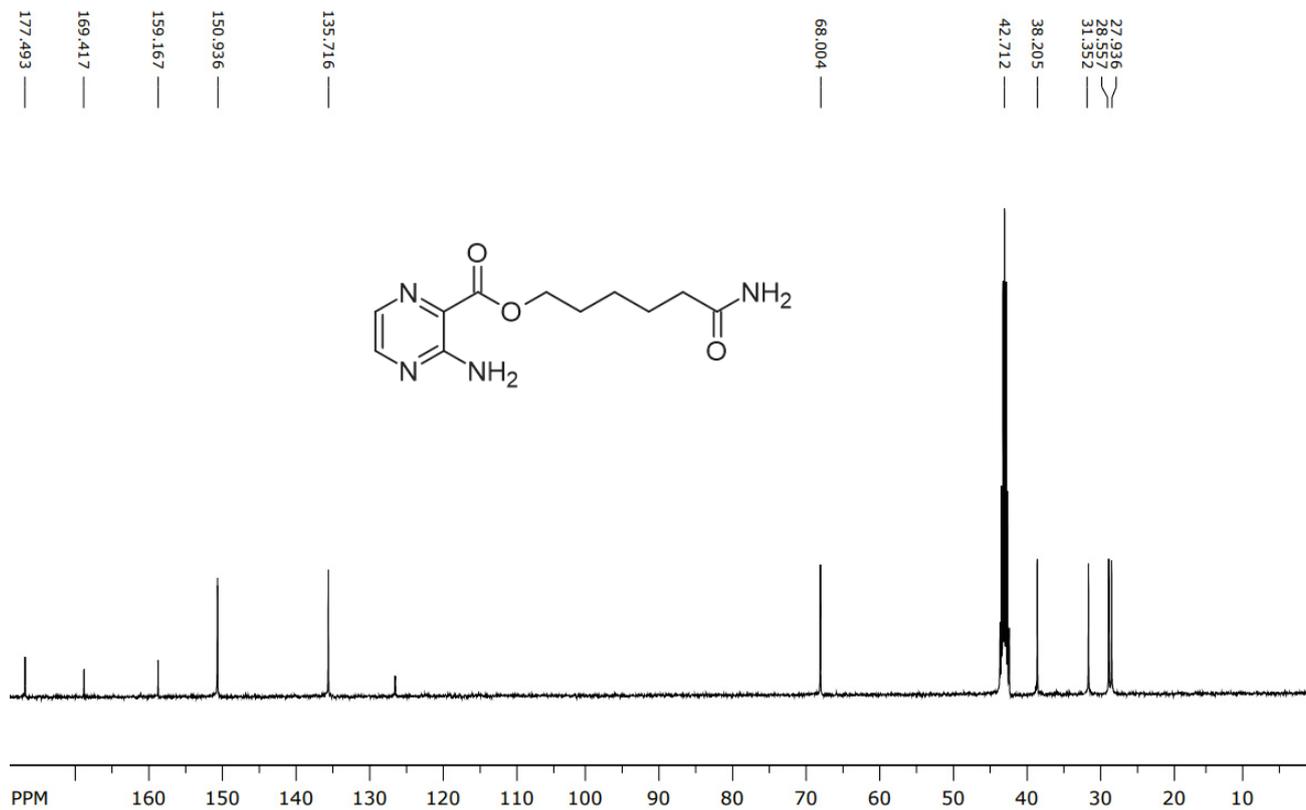


Figura 73: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 8b

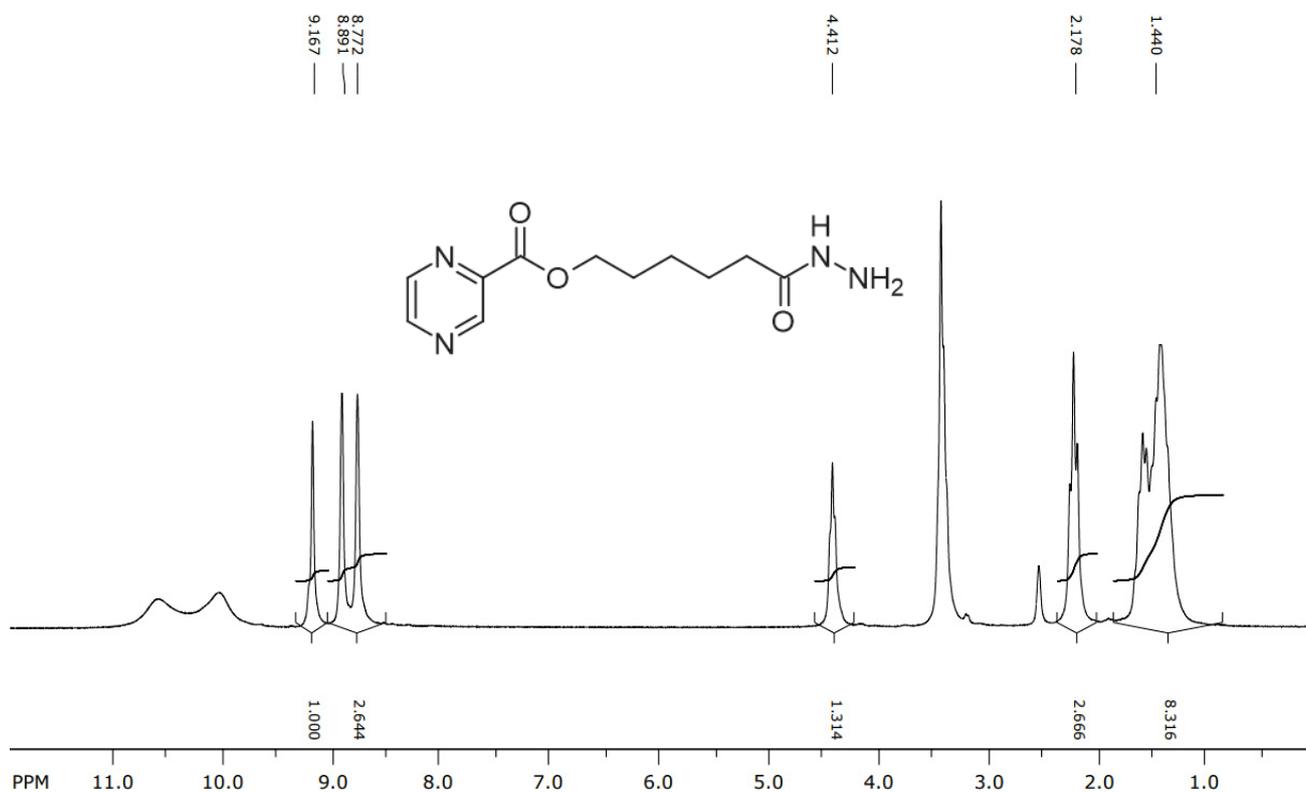


Figura 74: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 6b

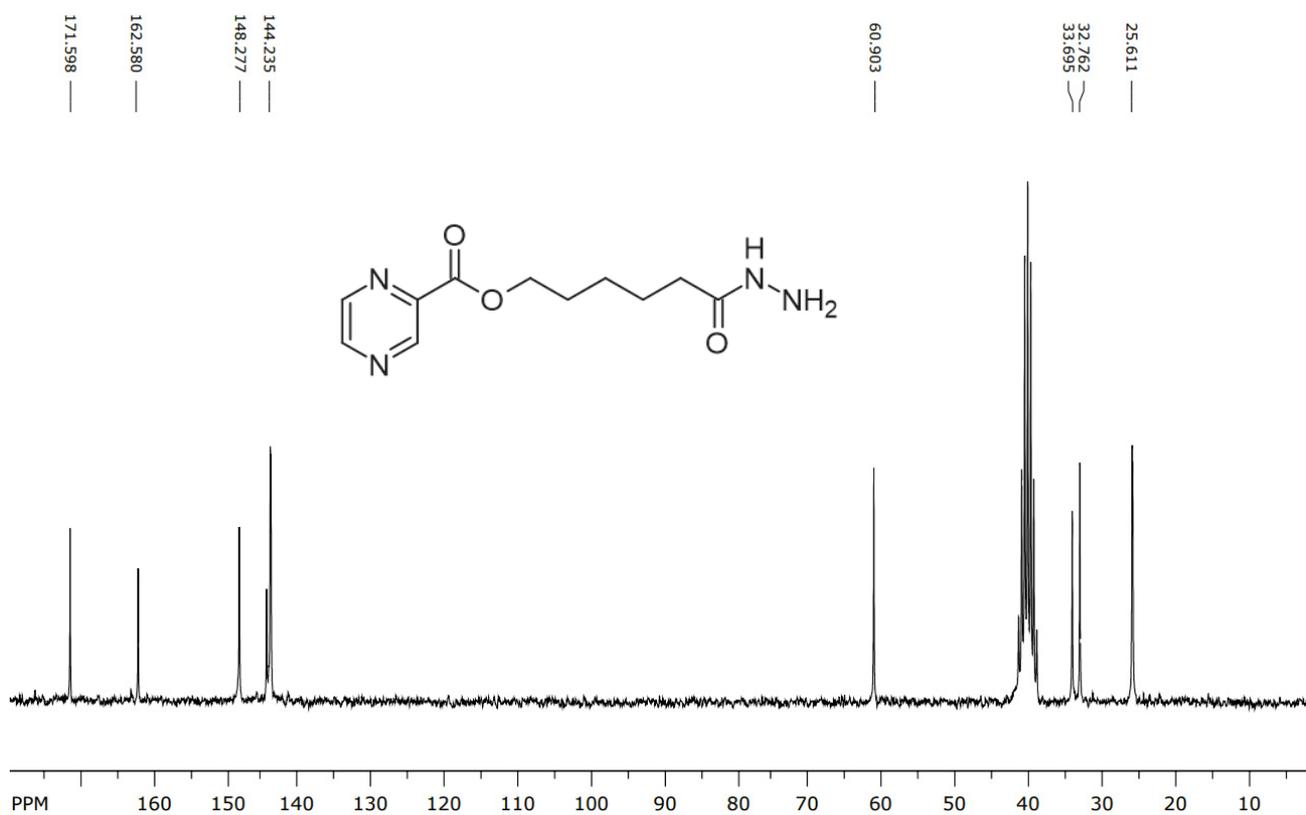


Figura 75: Espectro de RMN-<sup>13</sup>C do composto 6b

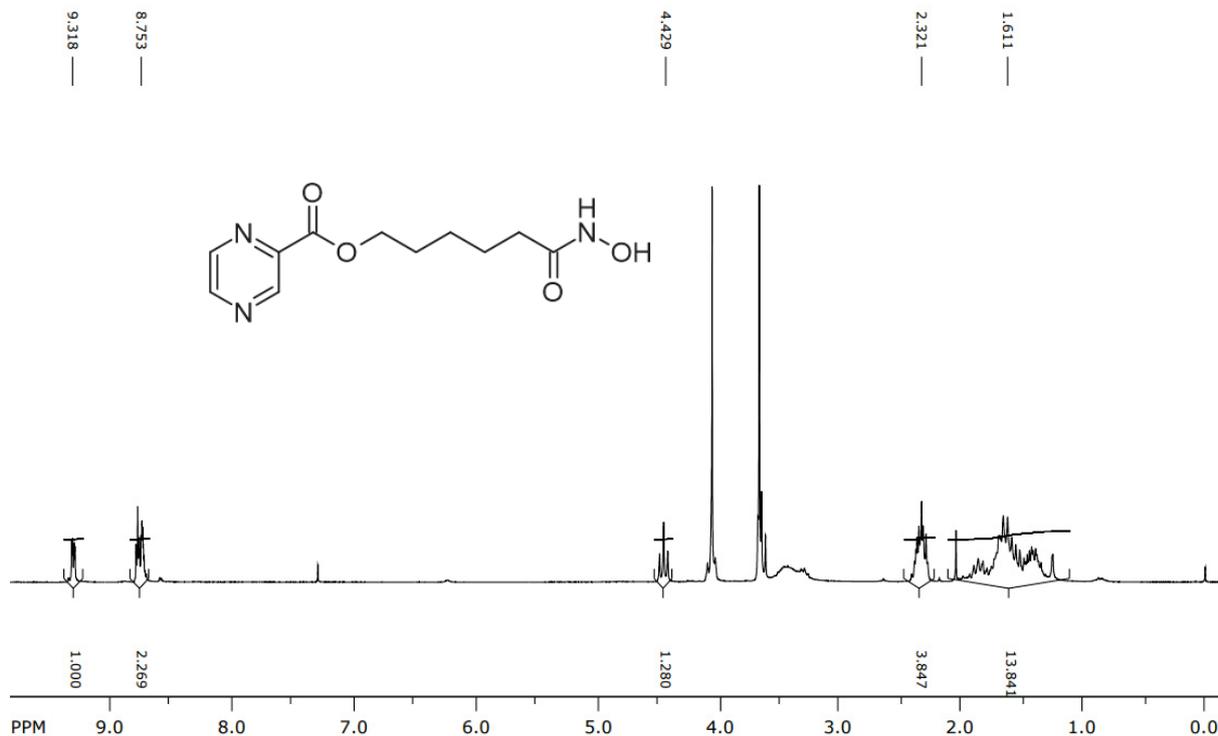
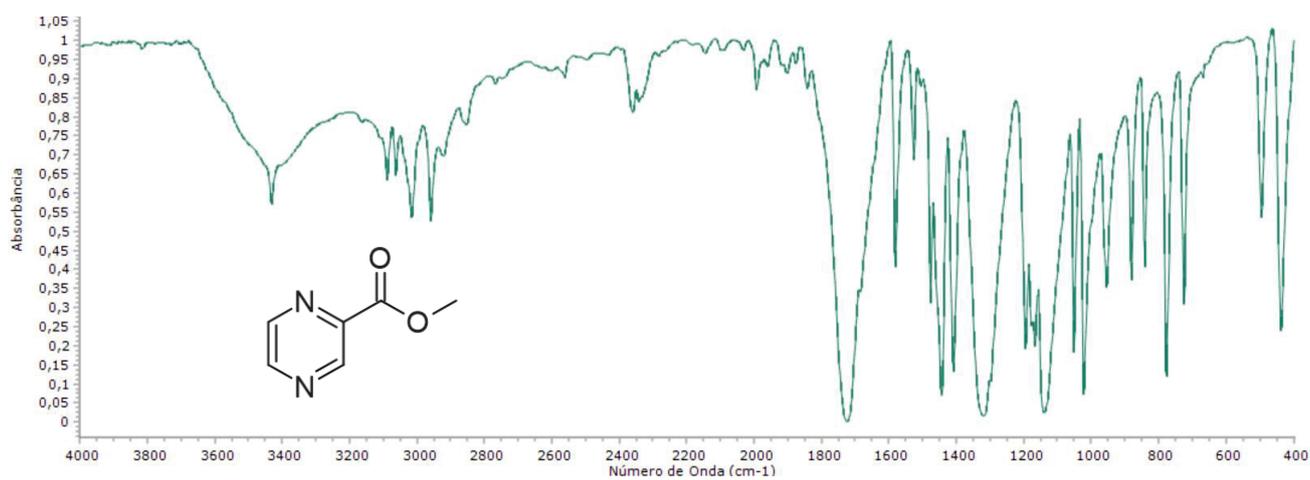
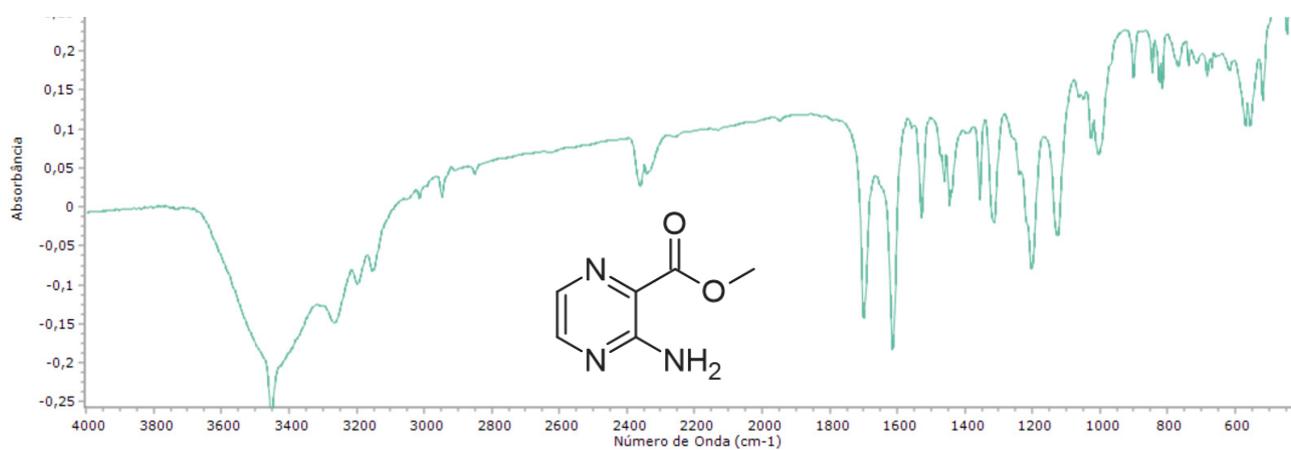


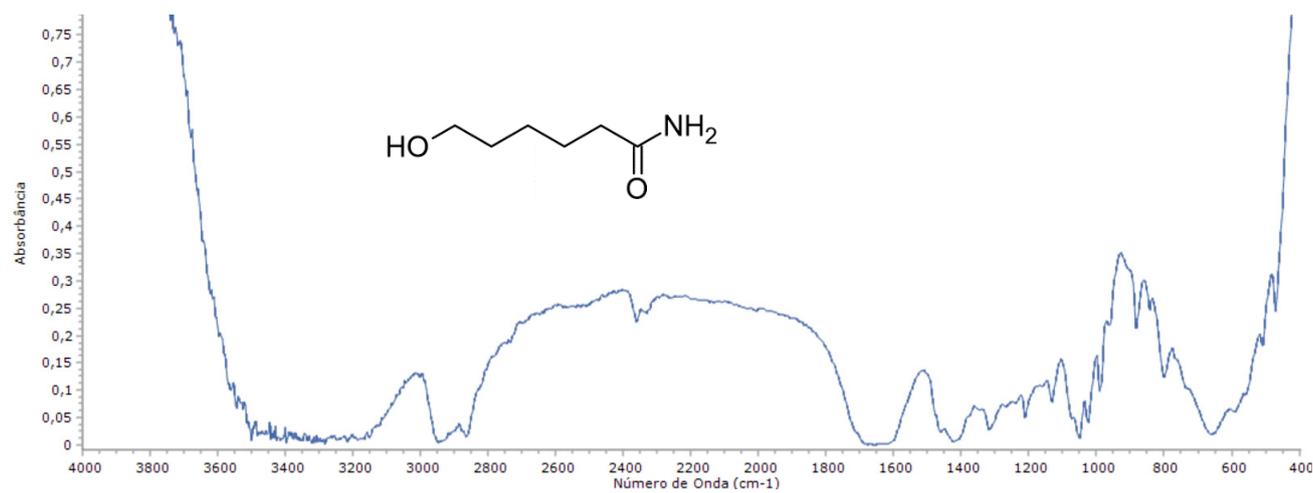
Figura 76: Espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto 7b



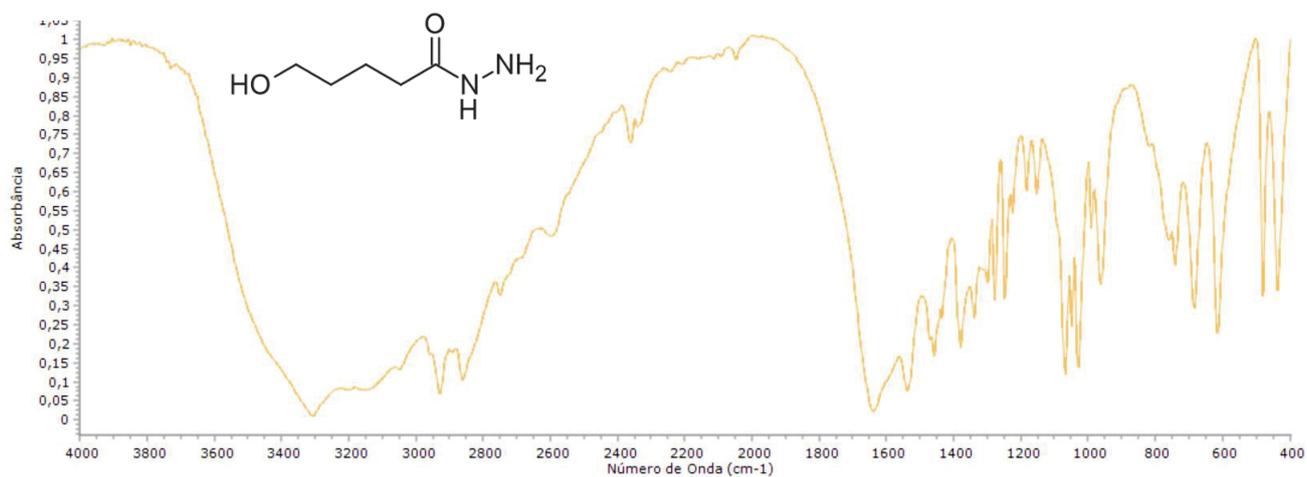
**Figura 77:** Espectro de FTIR do composto **1a**



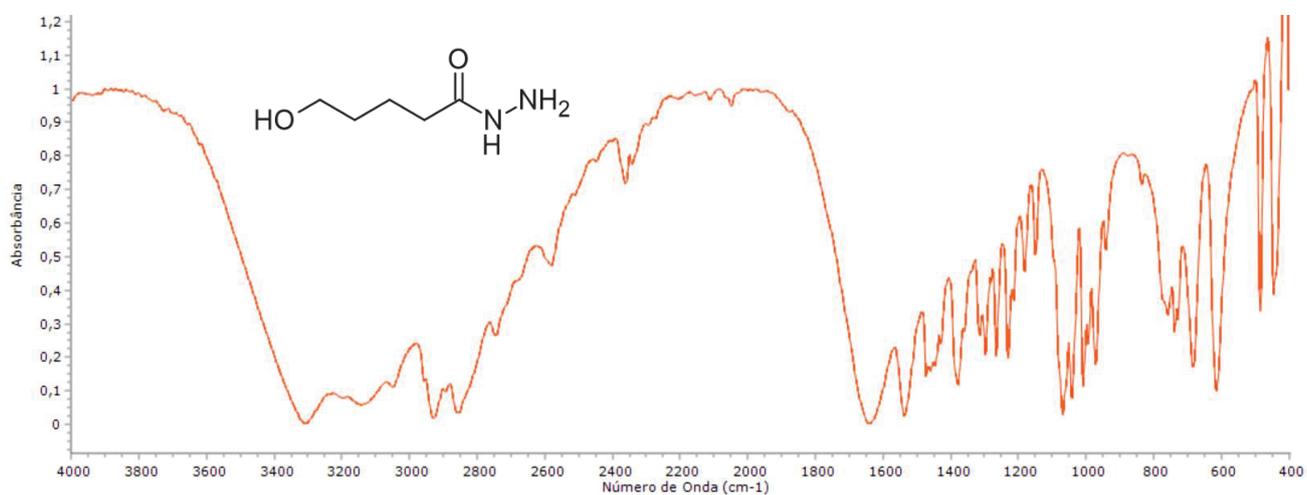
**Figura 78:** Espectro de FTIR do composto **1b**



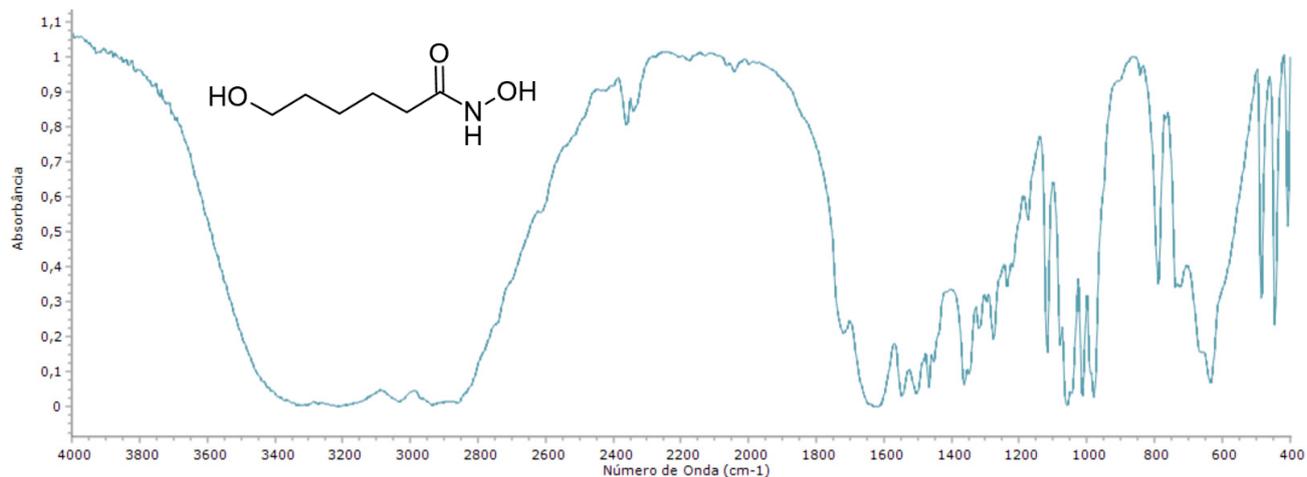
**Figura 79:** Espectro de FTIR do composto **2b**



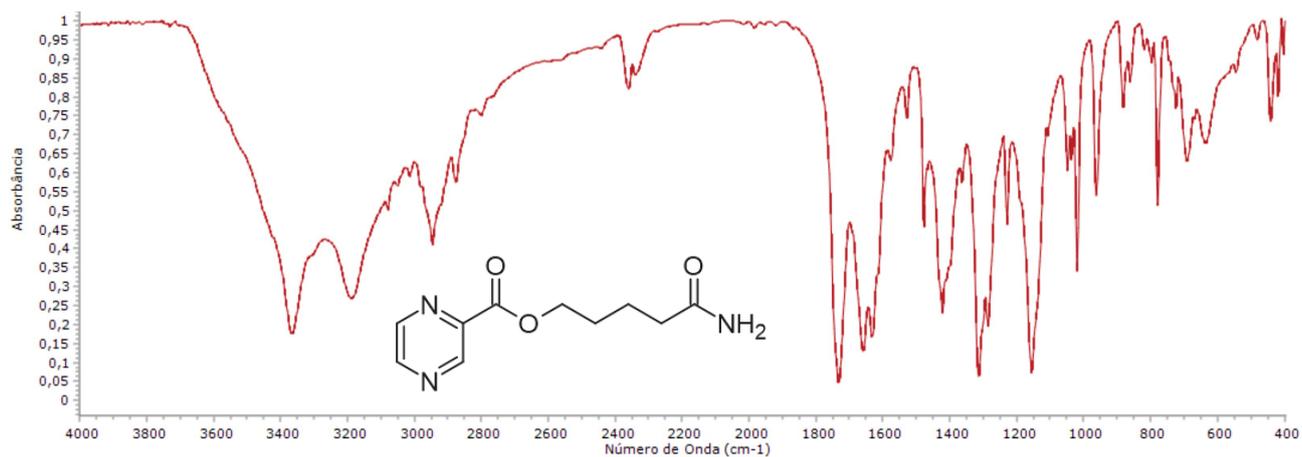
**Figura 80:** Espectro de FTIR do composto 3a



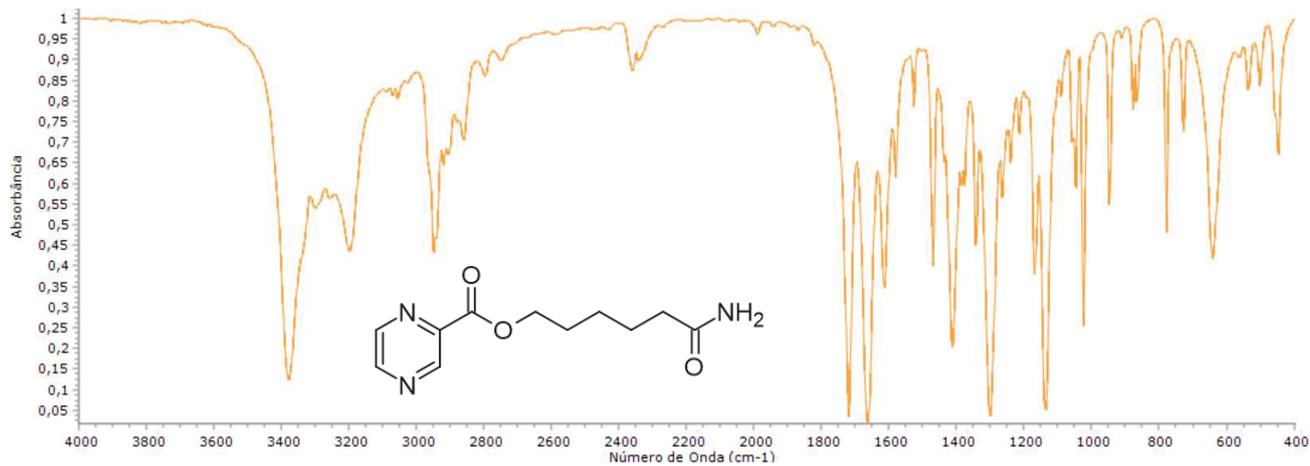
**Figura 81:** Espectro de FTIR do composto 3b



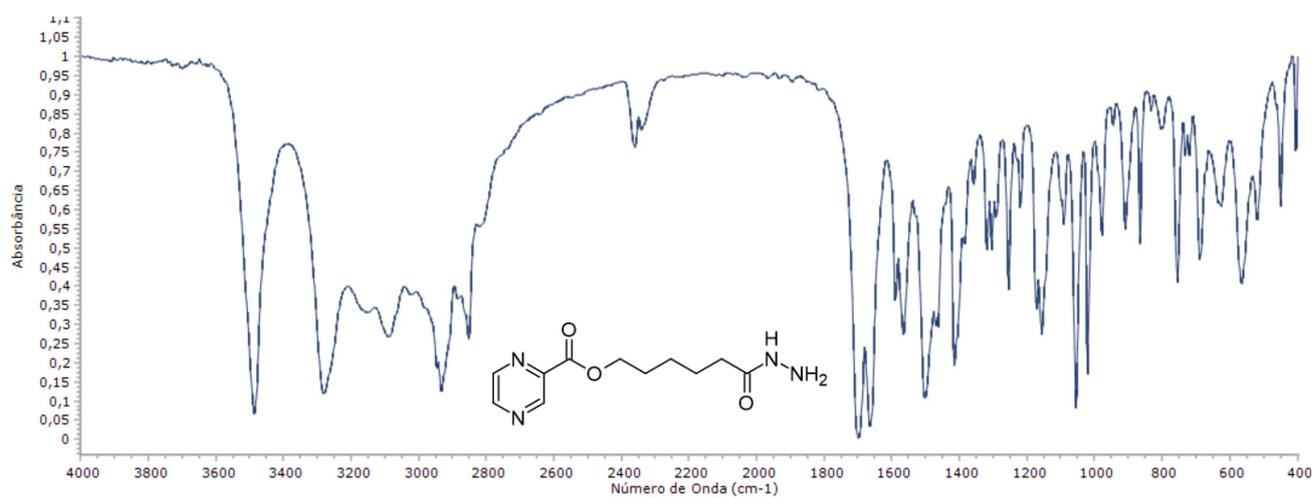
**Figura 82:** Espectro de FTIR do composto 4b



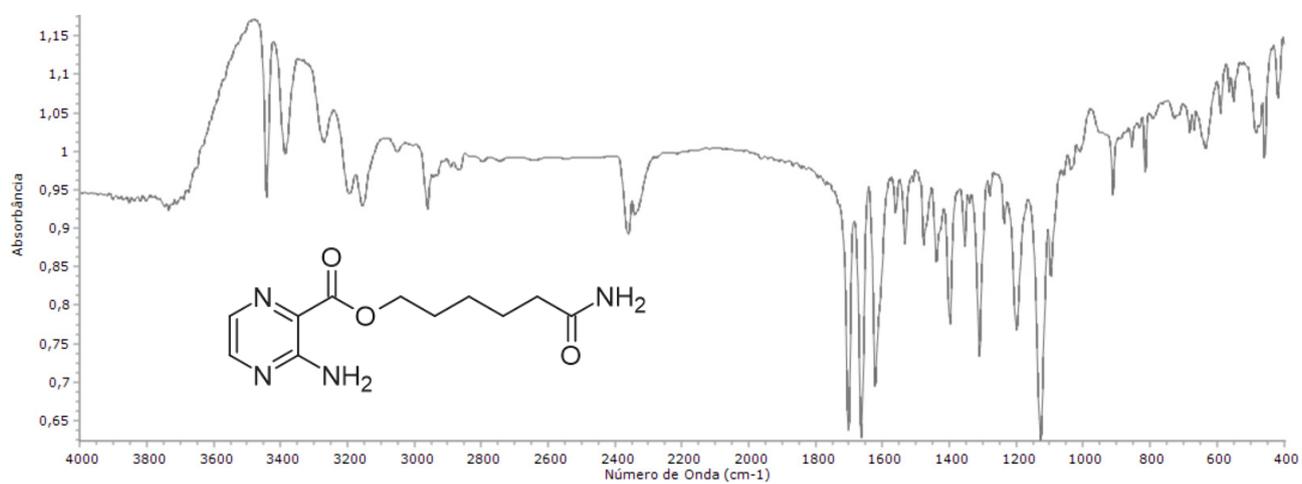
**Figura 83:** Espectro de FTIR do composto **5a**



**Figura 84:** Espectro de FTIR do composto **5b**



**Figura 85:** Espectro de FTIR do composto **6b**



**Figura 86:** Espectro de FTIR do composto **8b**