



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

HENRIQUE DOS SANTOS VICENTINI RIBEIRO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DO TETRAZOL-CETOPIPERAZÍNICO COM
POTENCIAL DE AÇÃO ANTIVIRAL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

BRASÍLIA – DF

2º/2021



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

INSTITUTO DE QUÍMICA

HENRIQUE DOS SANTOS VICENTINI RIBEIRO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DO TETRAZOL-CETOPIPERAZÍNICO COM
POTENCIAL DE AÇÃO ANTIVIRAL**

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

Orientador: Prof. Dr. Wender Alves da Silva

BRASÍLIA – DF

2º/2021

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha mãe, Rosane, que sempre me apoiou em todas as decisões da minha vida, juntamente com minha avó, Maria Amélia, e meu avô, Artur, que já não está entre nós, porém também me apoiava. A meu irmão, Diego, que sempre esteve presente quando eu precisei. Queria também agradecer a todos os meus amigos que me ajudaram de todas as formas nesta trajetória, seja com auxílio em matérias, apoio emocional, dar broncas ou ter momentos de relaxamento. Em especial à Letícia, ao Gabriel e à Clarisse, que me deram apoio na escrita deste trabalho. Gostaria também de agradecer ao professor Wender, pelo qual tenho muita admiração, que sempre se dispôs a me ajudar e sanar minhas dúvidas.

RESUMO

A síntese de novas moléculas com atividade biológica e farmacológica vem sendo cada vez mais importante e estudada na química orgânica devido à quantidade de novas doenças e descoberta de novos tratamentos. Além de tal importância, há também a preocupação com a quantidade de reagentes e resíduos produzidos nas sínteses convencionais. Devido ao momento pelo qual o mundo está passando, após quase 2 anos da pandemia do vírus SARS-CoV-2, a qual mudou drasticamente a forma que todos vivem, torna-se mais evidente a necessidade de novos medicamentos. Por isso, este trabalho propõe a síntese de uma molécula nova, com três núcleos com atividade biológica antiviral, antibacteriana, entre outras, provenientes de: tetrazol, cetopiperazina e cumarina, utilizando abordagens de hibridização molecular, bem como reações multicomponentes, em específico a reação de Ugi(4C4CR), com a finalidade de tornar o processo mais convergente e com o mínimo de formação de subprodutos e resíduos.

Palavras-chave: reação de Ugi, reação multicomponente, SARS-CoV-2, Covid-19.

ABSTRACT

The synthesis of new molecules with biological and pharmacological activity has been increasingly important and studied in organic chemistry due to the number of new diseases and the discovery of new treatments. In addition to such importance, there is also a concern with the amount of reagents and residues produced in conventional syntheses. Due to the moment the world is going through, after almost 2 years of SARS-CoV-2 virus pandemic, which drastically changed the way everyone lives, the need for new drugs is becoming more evident. Therefore, this work proposes the synthesis of a new molecule, with three nuclei with anti viral and antibacterial biological activity among others, from: tetrazole, ketopiperazine and coumarin, using molecular hybridization approaches, as well as multicomponent reactions, specifically the reaction of Ugi(4C4CR) with the purpose of making the process more convergent and with minimal formation of by-products and residues.

Keywords: Ugi reaction, multicomponent reaction, SARS-Cov-2, Covid-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de Jablonski de energia	14
Figura 2 – Estrutura geral de uma cumarina	15
Figura 3 – Grupos derivados da cumarina	15
Figura 4 – Sistema push-pull da cumarina	16
Figura 5 – Estrutura da piperazina	18
Figura 6 – Fármacos aprovados pela FDA (Food and Drugs Administration, USA) com piperazina em sua composição	18
Figura 7 – Estrutura do tetrazol	19
Figura 8 – 1 a 8: tipos de isômeros existentes / 9 e 10: tautômeros de tetrazol	20
Figura 9 – Exemplo geral de reações multicomponentes	22
Figura 10 – Alguns exemplos de RMCs e seus respectivos produtos	23
Figura 11 – Intermolecular e intramolecular (MCRs)	24
Figura 12 – Reação de Ugi	24
Figura 13 – Diferenças entre aquecimento por micro-ondas e por banho de óleo	26

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Proposta geral da nova classe de compostos	13
Esquema 2 – Condensação de Knoevenagel	17
Esquema 3 – Condensação de Pechmann	17
Esquema 4 – Diferentes metodologias de síntese dos núcleos tetrazólicos	21
Esquema 5 – Reação de Ugi	25
Esquema 6 – Síntese do núcleo amino cumarínico a partir da condensação com hidrazina	29
Esquema 7 – Síntese do núcleo tetrazol-cetopiperazinico a partir da reação de Ugi	30
Esquema 8 – Alternativa do núcleo tetrazol-cetopiperazinico a partir da reação de Ugi	30

LISTA DE ABREVIATURAS

3C2CR – 3 centros 2 componentes reacionais

4C4CR – 4 centros 4 componentes reacionais

GRE – Grupo retirador de elétrons

MCRs – Reações multicomponentes

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
1.1 Cumarinas	14
1.2 Derivados de piperazinas	17
1.3 Derivados de tetrazóides	17
1.4 Reações multicomponentes	20
1.5 Reação de Ugi	23
1.6 Hibridização molecular	24
2 OBJETIVOS	
2.1 Objetivos específicos	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	
3.1 Materiais	27
3.2 Síntese do derivado cumarina	28
3.3 Síntese do derivado do tetrazol-cetopiperazínico	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 Síntese do derivado cumarínico	28
5 CONCLUSÕES	31
REFERÊNCIAS	31

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma nova espécie de vírus foi descoberta em Wuhan, China, o SARS-CoV-2. Já existem outros tipos de vírus dessa família, seis outras espécies de coronavírus, os quais já haviam causado outras doenças respiratórias em maiores proporções, conforme Na Zhu *et al.* (2019). Esse novo patógeno, o SARS-CoV-2 tornou-se uma preocupação mundialmente devido à sua taxa de transmissão ser extremamente alta e não possuir intervenções medicamentosas eficazes, especialmente no estágio inicial da doença. Seus sintomas são semelhantes com os de uma gripe comum, porém, suas complicações necessitam de suporte clínico, como internações e uso de respiradores em alguns casos invasivos (LEMES, 2020).

Devido à sua ampla disseminação em âmbito mundial, foi anunciado pela OMS que estávamos em pandemia no dia 11 de Março de 2020. Para controlar as ondas de casos e mortes, cada país adotou estratégias de ação, de acordo com suas especificidades, e investimentos para de encontrar algum meio de tratamento (medicamento) ou prevenção (vacinas).

Atualmente, existem várias plataformas de vacinas com eficácia comprovada por estudos, que estão sendo utilizadas mundialmente, como: AstraZeneca, Pfizer, Coronavac, Moderna, Janssen, entre outras, que tiveram desenvolvimento relativamente rápido. No entanto, embora já existam estudos que analisaram a eficácia dessas vacinas, inclusive identificando novas variantes do SARS-CoV-2, os pesquisadores ainda não conseguem estipular o tempo preciso dessa imunização, havendo assim a necessidade de manutenção dos cuidados usuais, não farmacológicos.

Embora as vacinas sejam nossa única saída, temos a necessidade de encontrar um tratamento adequado para a Covid-19, doença que se desenvolve a partir da contaminação por SARS-CoV-2 (CALLAWAY *et al.*, 2020).

Apesar de ter passado quase dois anos desde o começo desta pandemia, ainda não houve a descoberta de medicamentos totalmente eficazes para a doença e de amplo espectro de ação, principalmente em suas fases iniciais quando as complicações são mais restritas. Dentre os medicamentos, houve muitos candidatos na busca da cura ou até mesmo da diminuição da taxa de mortalidade e dos sintomas, como a azitromicina, ivermectina, hidroxiclороquina

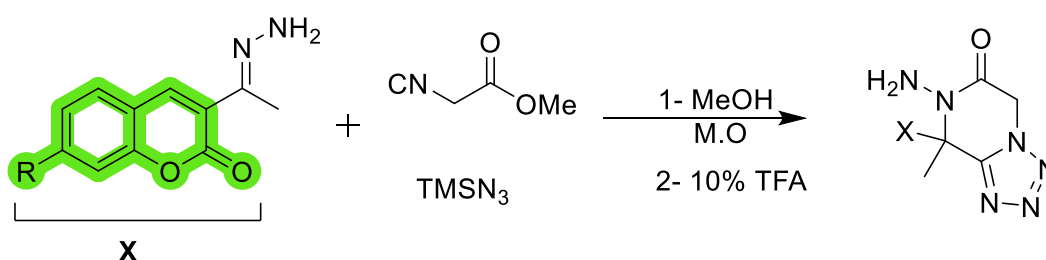
e tantos outros. Porém, foram descartados por não apresentarem resultados após estudos clínicos.

O desenvolvimento de compostos com atividade biológica vem, em muitos casos, a partir de produtos naturais, como plantas, folhas, cascas de árvores, frutos etc., devido à grande variabilidade e versatilidade de espécies. Com isso, vem também uma fonte inesgotável de modelos a serem estudados e analisados. Com o avanço da pesquisa dos produtos naturais, bem como de compostos sintéticos, existe o potencial de produzir a maior parte desses compostos utilizando ferramentas importantes como a hibridização molecular, estratégia de potencializar a ação biológica/medicinal gerando um acervo grande de novas moléculas (BOTES *et al.*, 2014).

A urgência e a necessidade de novos medicamentos nos compelem a usar ferramentas adequadas para desenvolver moléculas que consigam, de fato, minimizar os efeitos da doença. Um grupo que potencialmente pode apresentar boa resposta são compostos derivados dos tetrazóis, que, por sua vez, são já apresentam ampla ação biológica (AMARAL, 2013). Outra importante classe de compostos que apresentam importantes aplicações medicinais são os derivados cumarínicos. A união dessas potencialidades poderá fornecer um acervo de novas moléculas, que serão investigadas posteriormente.

O esquema 1 representa a estrutura geral da molécula com núcleo-alvo do estudo, formado pelas classes: tetrazol, cetopiperazina e cumarina. Cada um desses núcleos possui características próprias, como funções antivirais, antifúngicas, antibacterianas, entre outras (WU *et al.*, 2009; BRITO *et al.*, 2018). Com isso, vislumbramos a síntese de uma nova e potente classe de compostos que poderão auxiliar no combate à Covid-19.

Esquema 1 – Proposta geral da nova classe de compostos.



1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

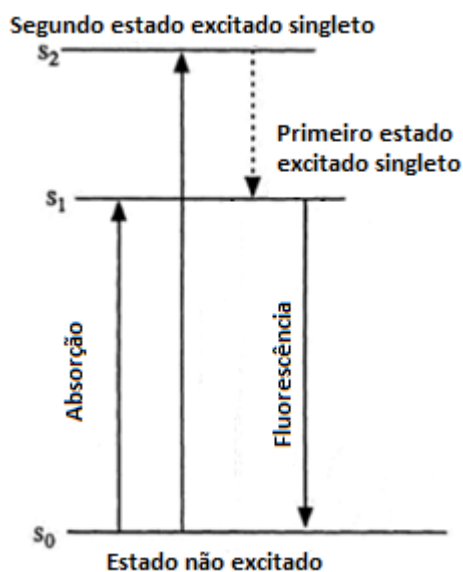
1.1 Cumarinas

As cumarinas são heterociclos que apresentam diversas propriedades. Entre elas está a do dicumarol, que é um anticoagulante. Essa molécula e seus derivados atraem o interesse de vários grupos de pesquisa por serem bastante versáteis, possuírem amplo espectro de atividade, síntese relativamente simples e também se destacarem por suas propriedades fluorescentes.

O processo de fluorescência é uma característica de cada molécula. Tal processo tem como base a absorção de energia, excitação eletrônica. Isso quando o elétron está no seu estado singleto e volta para o estado fundamental liberando energia, caracterizando o fenômeno de fluorescência (GUILBAULT, 1990).

O diagrama de Jablonski a seguir mostra o comportamento do elétron no seu estado singleto, para que haja a fluorescência. Tal fenômeno é muito observado na química orgânica em moléculas com várias conjugações π .

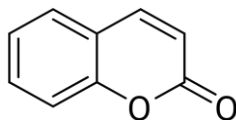
Figura 1 – Diagrama de Jablonski de energia



Fonte: Adaptado Guilbault (1990).

A cumarina (Figura 2) e seus derivados pertencem a uma classe de compostos extremamente importantes, por serem utilizados em inúmeras áreas no nosso cotidiano, como: perfumes, cosméticos, aditivos industriais, alimentação, produtos naturais e, principalmente, na química medicinal (MATOS *et al.*, 2015).

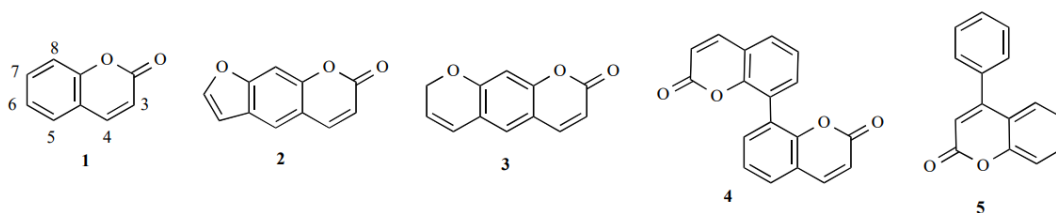
Figura 2 – Estrutura geral de uma cumarina



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Essa molécula tem um grande número de derivados com propriedades farmacológicas, sendo separada em cinco grupos: (1) cumarina, (2) furanocumarina, (3) piranocumarina, (4) dicumarina e (5) fenilcumarinas, como mostrado na Figura 3 (WU *et al.*, 2009). Todos os seus derivados são moléculas que conseguimos tanto extrair de plantas quanto sintetizá-las, evidenciando sua riqueza e importância (MATOS *et al.*, 2015).

Figura 3 – Grupos derivados da cumarina



Fonte: Adaptada de Wu *et al.* (2009).

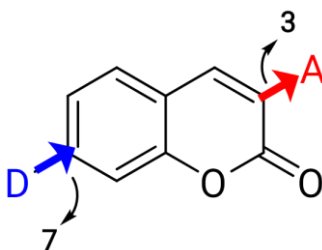
Tais moléculas vêm mostrando grande atividade no combate de inúmeras doenças, servindo como anticoagulante, antioxidante, antibacteriana, analgésico e como anti-HIV e anticâncer (WU *et al.*, 2009). Sendo assim, representam uma parte fundamental para a formação da molécula-alvo com foco no combate ao novo vírus.

Além desses aspectos, elas também apresentam fluorescência, que é uma característica que depende da ressonância e transferência de carga que há

nas ligações π de cada composto (RAUNIO *et al.*, 2020). Como nossa molécula-alvo (Esquema 1) é um derivado da cumarina, temos de analisar seus substituintes, para que a molécula apresente o fenômeno. Para que isso ocorra, os substituintes devem funcionar como o fenômeno chamado *push-pull*, que é um mecanismo de estabilização molecular em que os pares de elétrons do grupo doador se deslocaliza para o grupo aceptor de elétrons (PASSOS, 2016).

Como podemos observar na Figura 4, temos: um grupo doador de elétrons devido a seu par de elétrons livre fazendo com que haja um deslocamento de carga positiva, localizada na parte superior da molécula; e um grupo aceptor de elétrons, que tem uma ligação do tipo π fazendo com que haja um deslocamento de densidade negativo, na parte final da molécula. O que permite a que tenha o processo de fluorescência que pode ser utilizado como marcador biológico.

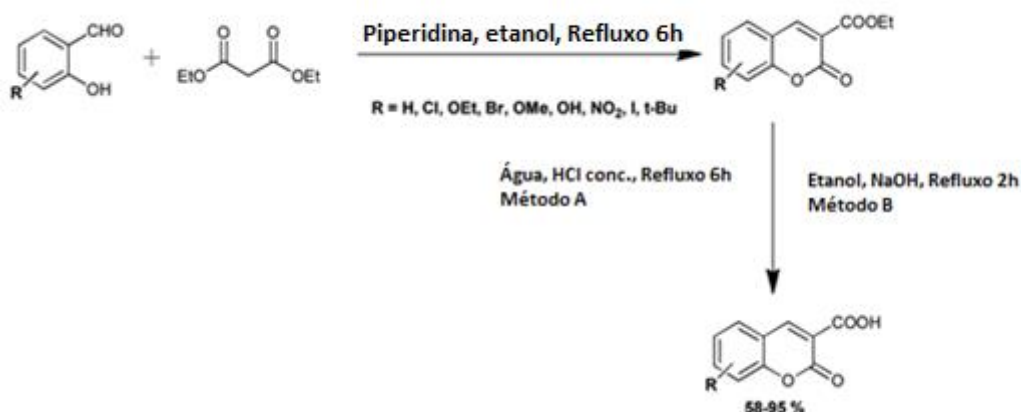
Figura 4 – Sistema push-pull da cumarina



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

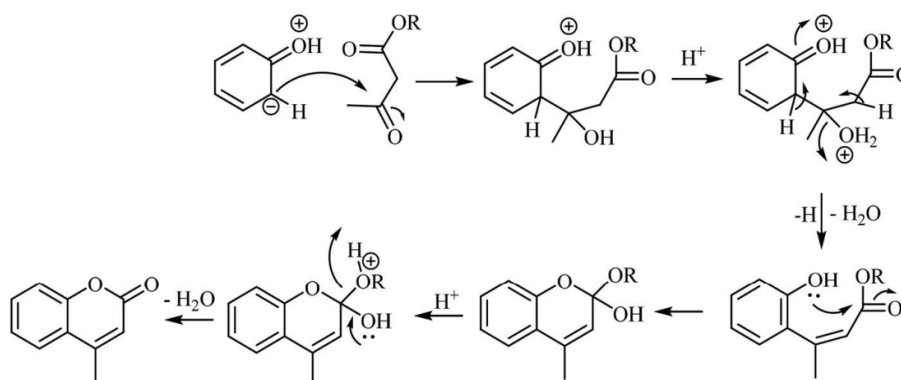
Apesar estarem presentes em inúmeros alimentos e plantas, por serem moléculas com potencial farmacológico muito alto, existem vários métodos de preparo e obtenção das cumarinas, como: condensação de Pechmann, reação de Perkin, condensação Knoevenagel, Wittig, entre outros. Entretanto, a condensação de Pechmann e a de Knoevenagel são as mais utilizadas devido à sua simplicidade de bom rendimento reacional (RAJESH *et al.*, 2014).

Esquema 2 – Condensação de Knoevenagel



Fonte: Rajesh *et al.* (2021).

Esquema 3 – Condensação de Pechmann (possível mecanismo)

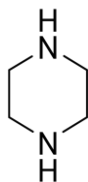


Fonte: Salem *et al.* (2018).

1.2 Derivados de piperazinas

As piperazinas (Figura 5) são moléculas cíclicas que possuem dois átomos de nitrogênio em sua estrutura, localizados nas posições 1 e 4. São muito importantes devido a suas inúmeras aplicações em fármacos com ações antidepressivas, ansiolíticas e antipsicóticas (BRITO *et al.*, 2018). Sua primeira aparição em fármacos foi em 1953 para doenças relacionadas à obstrução intestinal (DÖMLING; HUANG, 2010).

Figura 5 – Estrutura da piperazina

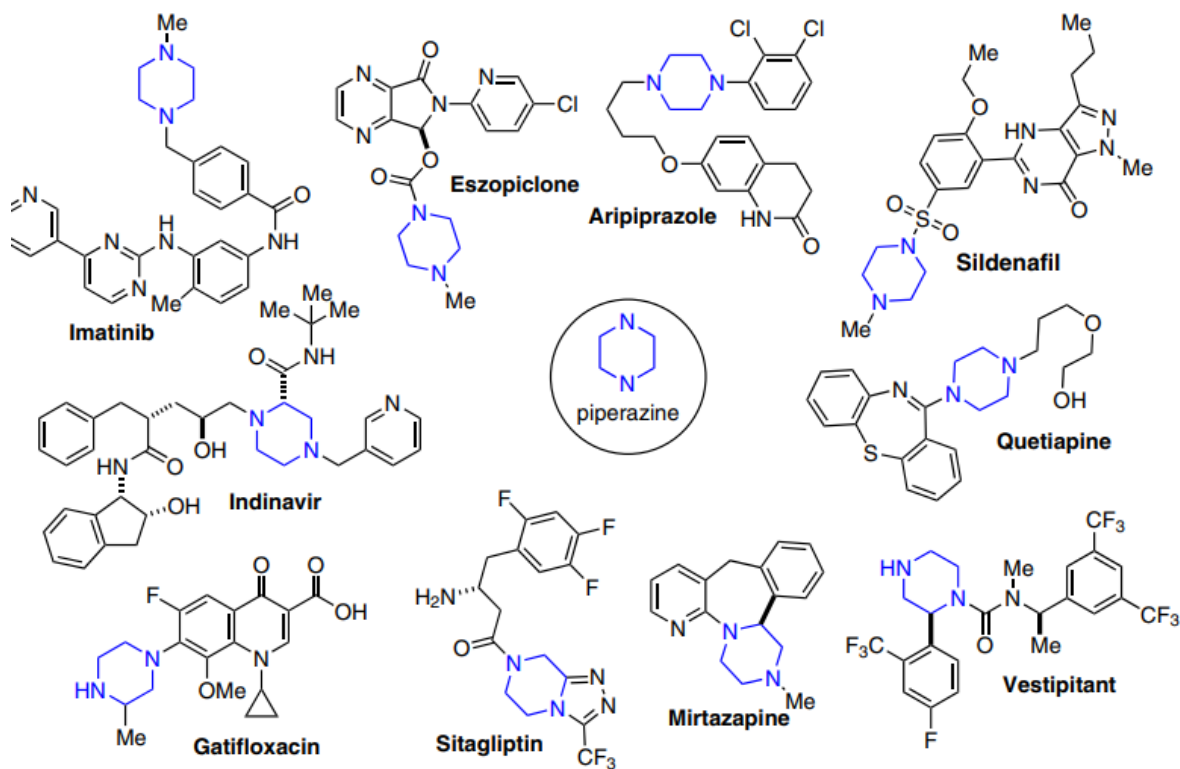


Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

A piperazina e seus derivados conseguem ter propriedades antivirais impedindo a replicação de um vírus que causa gastroenterite (DOU, 2012). Tal vírus pode apresentar semelhança ao SARS-CoV-2, pelo seu alto contágio e nível de mortalidade. Considerando sua atividade em combate a esse vírus, verificamos a importância de ter essa molécula na estrutura do fármaco-alvo da pesquisa.

Seu alto valor farmacológico, a tridimensionalidade de sua molécula e seus derivados a tornam a terceira estrutura mais comum entre as pequenas moléculas farmacêuticas, estando presente entre os 100 fármacos mais vendidos (GETTYS, 2017; DÖMLING, HUANG, 2010).

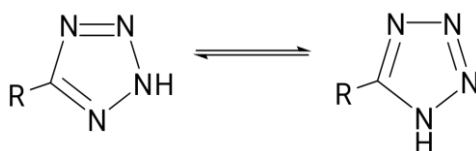
Figura 6 – Fármacos aprovados pela FDA (Food and Drugs Administration, USA) com piperazina em sua composição



1.3 Derivados tetrazólicos

Tetrazóis são compostos cíclicos com quatro nitrogênios e duas ligações do tipo π (Figura 7). Tal composto vem sendo pesquisado desde 1885 e está presente em inúmeras áreas, como medicina, química, agricultura, fotografia, entre outras (WITTENBERGER, 1994; KOLDOBSKII, OSTROVSKII, 1994; WU *et al.*, 2014).

Figura 7 – Estrutura do tetrazol



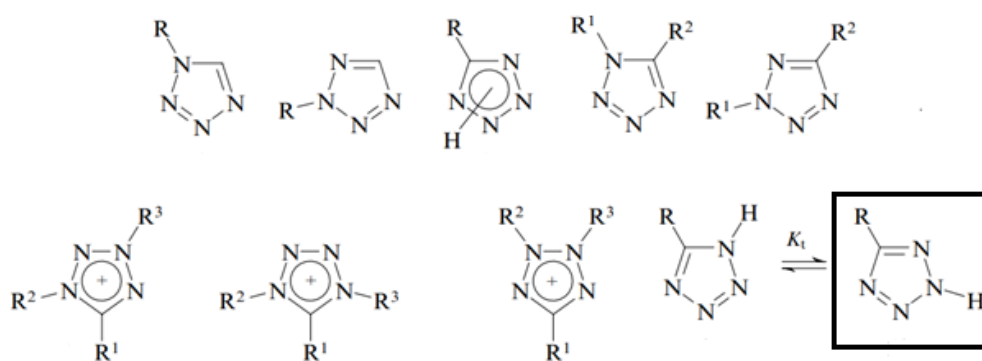
Fonte: Adaptada de Wittenberger (1994).

Compostos tetrazólicos e seus derivados são altamente empregados em fármacos, como, por exemplo: Losartan, Valsartan, Irbesartan, entre outros, por terem alta afinidade e baixa toxicidade, sendo utilizados em fármacos antibacterianos, antivirais, anti-histamínicos, antibióticos, tratamento para AIDS e com ações no sistema nervoso.

Sua atividade é ligada ao seu bioisosterismo, que é uma mudança de grupos funcionais que tenham atividade biológica e características físico-químicas semelhantes, como a acidez que o tetrazol traz, sendo parecida com a de um ácido carboxílico. Devido a essa capacidade, a molécula tem alta estabilidade na penetração de membranas biológicas (POPOVA, TRIFONOV, 2015; SZULCYK *et al.*, 2018).

Essa classe pode ser achada em suas várias formas isoméricas (Figura 8) e em cada uma delas com características específicas. Se o grupo ligado ao anel for retirador de elétrons (GRE), seu tautômero mais estável é o que está em destaque (POPOVA, TRIFONOV, 2015).

Figura 8 – 1 a 8: tipos de isômeros existentes / 9 e 10: tautômeros de tetrazol



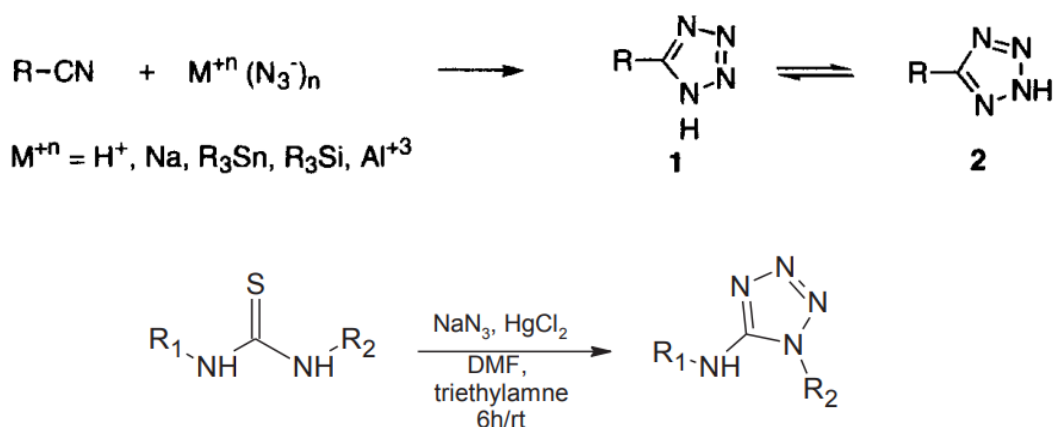
Fonte: Adaptada de Popova e Trifonov (2015).

Dependendo do grupo substituinte na molécula do tetrazol, pode-se alterar as propriedades físico-químicas, como sua solubilidade, e até mesmo aumentar sua ação antimicrobial. Em moléculas que se incorporaram ao núcleo tetrazólico, observou-se o aumento da eficiência do fármaco, prolongamento da ação e diminuição de sua toxicidade, comprovando assim sua importância (SZULCYK *et al.*, 2018).

Por possuírem alta afinidade e inúmeras ações em drogas, eles vêm sendo alvo de estudos não só na química orgânica, mas também na química inorgânica por meio da formação de complexos com Zn e Ni. (BABU *et al.*, 2015). Tal versatilidade é muito importante, pois, atualmente, microrganismos cada vez mais estão se tornando resistentes a fármacos usuais, tornando imprescindível a criação de outros fármacos (SZULCYK *et al.*, 2018).

Existem diversas maneiras de sintetizar núcleos tetrazólicos, como apresentado no Esquema 4.

Esquema 4 – Diferentes metodologias de síntese dos núcleos tetrazólicos.



Fonte: Szulcyk *et al.* (2018) e Wittenberger (1994), respectivamente.

1.4 Reações multicomponentes

A alta degradação que o ser humano provocou ao meio ambiente e a grande quantidade de resíduos produzidos trouxe a ideia do que chamamos de “Química verde”, a qual vem crescendo no mundo inteiro. Novos métodos para diminuição de resíduos vêm sendo pesquisados e utilizados em maior quantidade. Sabemos que quanto mais etapas temos, menor o rendimento, maior utilização de solventes e mais complexa é a reação.

As reações que chamamos de multicomponentes (RMCs) são reações que têm, no mínimo, três reagentes diferentes, que são colocados juntos no meio reacional, sem adição posterior de outros reagentes. Esse tipo de reação tem apenas um passo, que origina uma reação em cascata, como é possível observar na Figura 9.

Em vez de adicionar A e B para se ter um composto C e, posteriormente, adicionar um D, para assim ter o E, a adição de todos os reagentes acontece por apenas uma etapa, obtendo-se o mesmo produto. Processo que se difere de várias reações que estamos acostumados a utilizar para as quais existem vários passos. Dessa forma, é possível aumentar sua eficiência e economia atômica, e diminuir a utilização de solventes, bem como a quantidade de resíduos (ZHI *et al.*, 2019; BOTES *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2014).

Figura 9 – Exemplo geral de reações multicomponentes

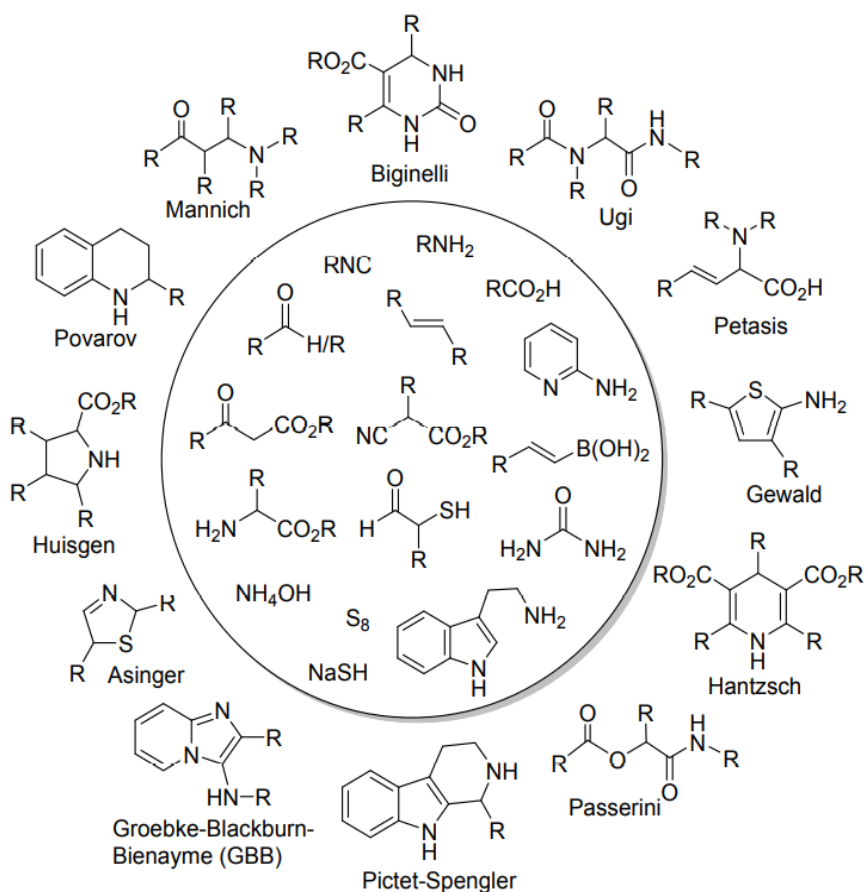


Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Para Hendrikson (1975 *apud* GAICH, BARAN, 2010), o conceito de uma “síntese ideal” era “criar uma molécula em uma sequência reacional, não envolvendo nenhum “intermediário reacional”. Sabemos que para ter uma “síntese ideal” temos de ter muito mais que isso; temos de ter rendimentos bons, quantidades pequenas de resíduos, pouca utilização de solventes/reagentes tóxicos. Não é apenas formar um produto sem intermediários. Com o avanço da pesquisa em sínteses orgânicas, agora temos as MCRs, que são reações com várias das características que foram discutidas anteriormente.

Por inserirem tantos benefícios e versatilidade, as RMCs são muito utilizadas nas sínteses orgânicas de heterocíclicos com nitrogênio, uma vez que são consideradas “síntese ideal” (ZHI *et al.*, 2019; CHEBANOV, DESENKO, 2012; WU *et al.*, 2014). Os principais exemplos de RMCs são: Mannich, Biginelli, Ugi, Petasis, Gewald, Hantzsch, Passerini, Pictet-Spengler, Groebke-Blackburn-Bienayme (GBB), Asinger, Huisgen, and Povarov, conforme Figura 10.

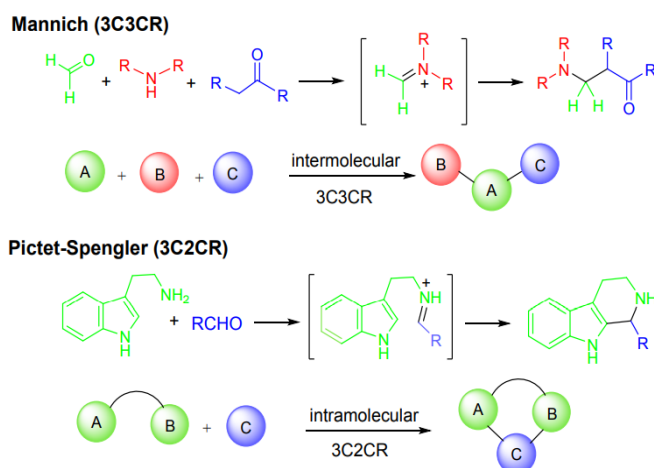
Figura 10 – Alguns exemplos de RMCs e seus respectivos produtos



Fonte: Zhi *et al.* (2019).

As RMCs podem ser classificadas de acordo com a quantidade de núcleos reativos e seus reagentes (Figura 11), sendo possíveis reações intermoleculares e intramoleculares. Se tivermos reações intramoleculares, pode-se ter apenas dois reagentes, mas 3 centros reativos, o que seria uma MCR 3C2CR. Essa classificação vem de 3C (3 centros reacionais) 2CR (e compostos reacionais), podendo assim ter várias classificações, dependendo apenas dos seus centros reacionais e sua quantidade de reagentes (ZHI *et al.*, 2019).

Figura 11 – Intermolecular e intramolecular (MCRs)

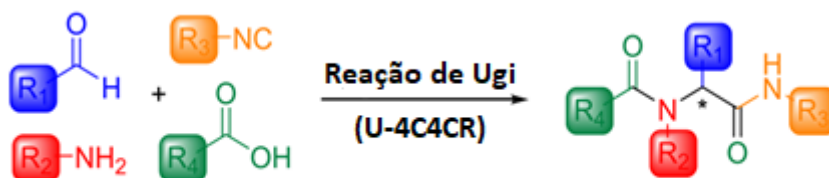


Fonte: Zhi *et al.* (2019).

1.5 Reação de Ugi

Como mostrado, a reação de Ugi é uma reação multicomponente, sendo caracterizada como MCRs baseadas em isocianatos (Figura 12) (ALVIM *et al.*, 2014). Seus reagentes são aldeídos/cetonas, isonitrilas, aminas e ácidos carboxílicos, caracterizados como 4C4CR (4 centros 4 compostos reacionais), sendo possível alteração de alguns reagentes tendo suas variantes reacionais (Rocha *et al.*, 2020). Tais alterações serão feitas para que tenhamos a síntese do tetrazol.

Figura 12 – Reação de Ugi

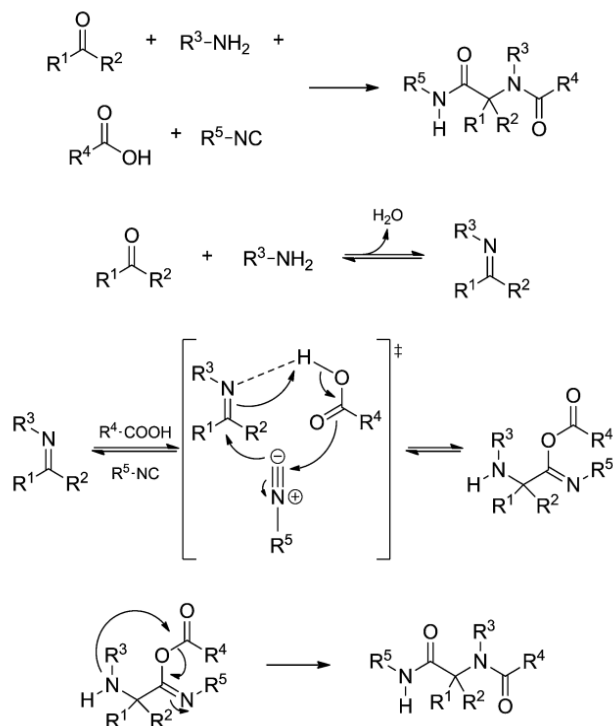


Fonte: Rocha *et al.* (2020).

Tal reação foi observada pela primeira vez em 1959 por Ivar Ugi (UGI, 1959). Na maioria de suas reações, são utilizados solventes polares próticos. Porém, já foram relatadas várias reações com solventes polares apróticos (ALVIM *et al.*, 2014). Devido a essa versatilidade, o mecanismo reacional não se

torna muito claro ou certo, havendo assim hipóteses para tal, sendo a mais aceita a do esquema a seguir (Esquema 5).

Esquema 5 – Reação de Ugi



Fonte: Alvim *et al.* (2014).

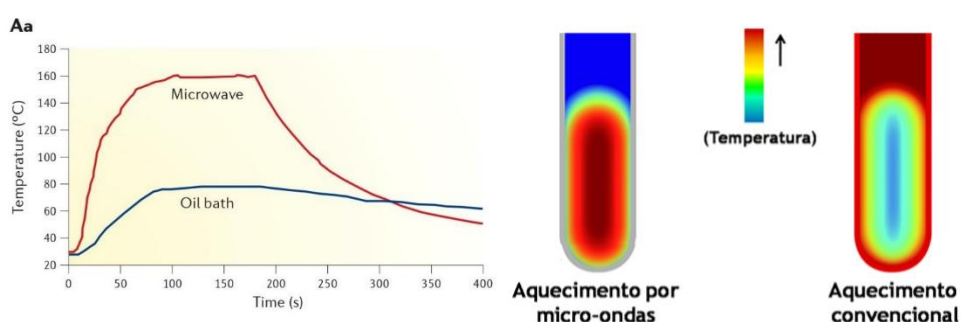
Um fator importante a ser levado em conta para redução no tempo reacional das reações multicomponentes é a temperatura. Como uma alternativa relativamente moderna e que é bastante versátil é o aquecimento por micro-ondas, a substituição do aquecimento convencional se faz importante pela redução no risco de acidentes, bem como, no tipo de aquecimento. Com solvente adequando temos dois mecanismos principais que são mais aceitos com relação a forma de aquecimento por micro-ondas.

- 1- Rotação de dipolo - Quando as moléculas que possuem polaridade (dipolos ou íons), se alinham com o campo elétrico aplicado. Como esse campo oscila o dipolo ou íon ficam em constante realinhamento durante esse processo, há liberação de energia em forma de calor.

2- Condução Iônica - O calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de íons dissolvidos quando sob a ação de um campo eletromagnético.

Independente do modelo quando o sistema é irradiado com micro-ondas ele se aquece “dentro para fora” gerando uma maior uniformidade no aquecimento e diminuindo *hotspots*, diferentemente do aquecimento convencional (banho de óleo/areia), que ocorre por condução, ou seja, de “fora para dentro” (Figura 13). (KAPPE; DALLINGER, 2005)

Figura 13: Diferenças entre aquecimento por micro-ondas e por banho de óleo



Fonte: KAPPE, C. Oliver; DALLINGER, Doris. The impact of microwave synthesis on drug discovery. Nature Reviews Drug Discovery, v. 5, n. 1, p. 51-63, 2005.

1.6 Hibridização molecular

A partir do conhecimento já adquirido e de um planejamento racional, uma outra ferramenta importante para potencializar ações de determinados fármacos ou combater novas enfermidades é a hibridização molecular. Essa estratégia consiste na conjugação de características estruturais definidas de compostos bioativos (sítios farmacofóricos), na formação de uma nova molécula-alvo, cujas estruturas são constituídas desses diferentes fragmentos.

Essa estratégia sintético-medicinal tem o potencial de fornecer novos compostos cada vez mais eficientes em suas aplicações e potencialidades, pois as possibilidades de combinações são infinitas. Com isso, podemos ter potenciais fármacos com mais ação e menos efeitos adversos.

A química medicinal faz uma relação entre a estrutura do composto e sua atividade farmacológica, assim utilizando estratégias para isolar a parte da estrutura que desejamos e juntar com outros fragmentos (BRITO *et al.*, 2018)

2 OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho é sintetizar novos compostos com potencial ação antiviral, em especial o SARS-CoV-2, utilizando as reações multicomponentes de Ugi.

2.1 Objetivos Específicos:

- Sintetizar o derivado cumarínico derivado da cetona, utilizando a salicilaldeído como reagente, para posterior utilização nas reações multicomponentes de Ugi;
- Sintetizar os novos derivados tetrazóis-cetopiperazínicos via reação multicomponente de Ugi, utilizando como aquecimento micro-ondas;
- Caracterizar os compostos sintetizados por RMN de ^1H e ^{13}C e Espectrometria de Massa (EM).

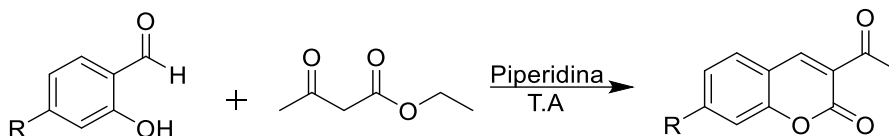
3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - Materiais:

Lista de principais materiais a serem utilizados no decorrer do Projeto:

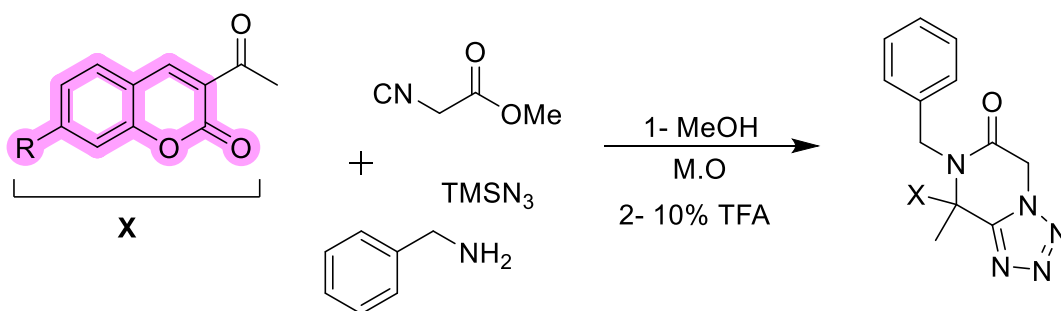
- 4-(Dietilamino)salicilaldeído;
- Isocianoacetato de metila
- Benzilamina;
- Azida de trimetilsilano
- Acetoacetato de etila
- Diclorometano
- Salmoura
- Sulfato de sódio (Na_2SO_4)

3.2 – Síntese do derivado de cumarina - cetona



Foi utilizado um balão redondo de 50 mL foi feita uma solução com 1mmol de acetoacetado etílico (0,13g), 0,2mmol de piperidina (0,02 mL) e 0,52mmol de 4-(N,N-dietilamino)-2-hidroxibenzaldeído (0,100g). A solução foi mantida sob agitação e em temperatura ambiente por 2 dias. Após isso o precipitado foi filtrado a vácuo com água destilada gelada.

3.3 Síntese do derivado do tetrazol-cetopiperazínico

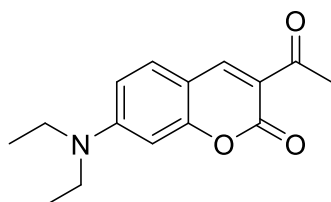


Foi utilizado um tubo de ensaio próprio para micro-ondas com 1mmol de fenilamina, 0,17mmol de cetona produzida e foi colocada no reator de micro-ondas (Discover, CEM Co).acoplado com um compressor (Schutz, CSA 6,5 Silent). O tubo ficou sob agitação magnética e mantido a 100°C por 10 minutos. Após isso foi adicionado 0,17mmol do isocianeto e 0,17mmol de trimetilsili azida e o tubo foi recolocado no reator por mais 10 minutos sob agitação magnética e 100°C. Em seguida, foi adicionado TFA 10% e foi colocado por mais 10 minutos a 100°C com agitação magnética. Depois de todas as reações, extraiu-se a solução final com diclorometano, lavou-se com NaHCO₃, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e concentrada via evaporador rotatório, por fim o óleo obtido foi purificado com cromatografia em coluna assim obtendo a molécula alvo. Após análise espectroscópica de RMN H¹, não foi possível identificar o produto planejado.

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO:

4.1- Síntese do derivado cumarínico.

A síntese do derivado foi baseada no procedimento descrito por Wang e colaboradores, condensação de Knoevenagel, em que uma solução etanólica contendo o salicilaldeído N,N substituído, 1,5 eq. de acetoacetato de etila e uma quantidade catalítica de piperidina é mantida sob agitação por dois dias a T.A. O precipitado amarelado foi filtrado e lavado com água e etanol gelados, obtendo o produto puro em 75,5 % de rendimento.



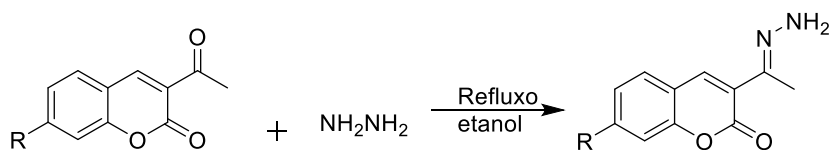
RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,44 (s, 1H); 7,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H); 6,62 (dd, $J = 9,0$ e $2,4$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H); 3,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 4H); 2,68 (s, 3H); 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H).

RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 195,8; 160,9; 158,7; 153,0; 147,9; 131,9; 116,1; 109,8; 108,2; 96,6; 45,1; 30,6; 12,4.

Fonte: Czakó e Kürti (2005).

A ideia original era sintetizar o fragmento derivado da hidrazona cumarínica por meio da condensação da ceto-cumarina e a hidrazina, de acordo com o Esquema 4. Porém por falta do reagente (hidrazina), problemas com a importação, e pelas condições sanitárias não houve possibilidade de testes para obtenção desse fragmento.

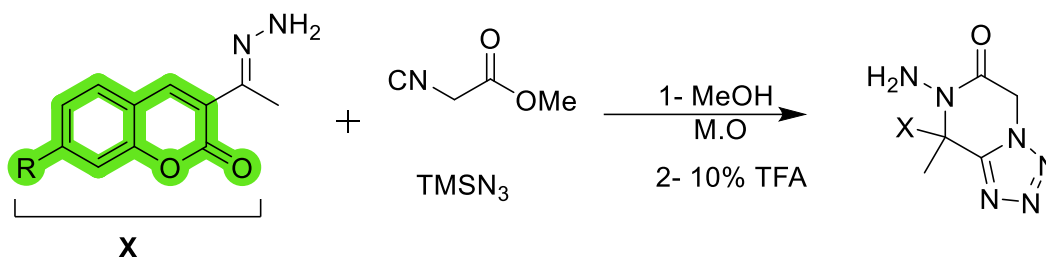
Esquema 6 – Síntese do núcleo amino cumarínico a partir da condensação com hidrazina



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

E conseqüentemente a etapa posterior formação do esqueleto básico alvo dos nossos estudos não pode ser sintetizado. (Esquema 5).

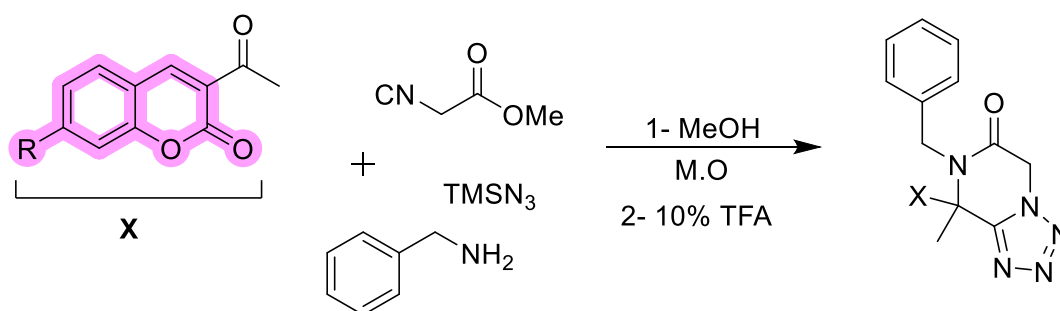
Esquema 7 – Síntese do núcleo tetrazol-cetopiperazinico a partir da reação de Ugi



Fonte: Adaptado de Dömling e Huang (2010).

Como alternativa para essa situação algumas alterações foram realizadas para que a implementação da metodologia fosse testada em um alvo análogo ao planejado anteriormente, de acordo com o esquema 6.

Esquema 8 - Alternativa do núcleo tetrazol-cetopiperazinico a partir da reação de Ugi



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

A reação foi executada de acordo com trabalho de Amaral e infelizmente a partir da caracterização do produto obtido por RMN ¹H e ¹³C não foi possível identifica-lo. Por questões sanitárias não conseguimos executar mais testes até o momento do término da escrita desse documento.

5- Conclusões

Esse projeto representa um início promissor do uso de reações multicomponentes para a síntese de derivados tetrazol-cetopiperazínico. Devido ao curto período de realização do projeto, as características sintéticas para melhorar os rendimentos e condições reacionais não puderam ser extensivamente investigadas.

Perspectivas para esse projeto incluem a investigação das melhores condições reacionais das reações de Ugi, uma melhor investigação sobre a formação dos outros derivados contendo diferentes aminas além da possibilidade de se testar esses derivados frente ao Sars-COV-2.

REFERÊNCIAS

- ALVIM, O. G. H. *et al.* What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. **Royal society of chemistry**, 2014, nº 4, p. 54.282-54.299.
- AMARAL, C. F. A. **Reações de Ugi assistidas por micro-ondas na síntese de tetrazóis e tetrazóis cetopiperazínicos**. 2013. Dissertação de mestrado. Instituto de Química. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- BABU, S. S. M. *et al.* Synthesis, characterization and DNA cleavage studies of isomeric pyridyl-tetrazole ligands and their Ni(II) and Zn(II) complexes. **Journal of Saudi Chemical Society**, 2017, nº 21, p. 291-299.
- BOTES, M. G. *et al.* Synthesis of 4-azapodophyllotoxins with anticancer activity by multicomponent reactions (review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 2014, v. 50, nº 2, p. 119-138.
- BRITO, A. F *et al.* Piperazine derivaives with central pharmacological activity used as therapeutic tools. **Société e Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Fundamental & Clinical Pharmacology**, 2018, nº 33 p. 13-24.

- CALLAWAY, E. *et al.* 2020: COVID and 2020: an extraordinary year for science. **Nature**, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/immersive/d41586-020-03437-4/index.html>. Acesso em: 27 set. 2021.
- CHEBANOV, V. A.; DESENKO, S. M. Multicomponent heterocyclization reactions with controlled selectivity (review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, 2012, v. 48, nº 4, p. 566-583.
- CZAKÓ, B.; KÜRTI, L. **Strategic Applications in Organic Synthesis**, 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2005.
- DÖMLING, A.; HUANG, Y. Piperazine Scaffolds via Isocyanide-Based Multicomponent Reactions. **Synthesis**, 2010, nº 17, p. 2.859-2.883.
- DOU, D. *et al.* Inhibition of noroviruses by piperazine derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2012, nº 22, p. 377-379.
- GAICH, T.; BARAN, P. S. Aiming for the Ideal Synthesis. **Journal of organic chemistry**, 2010, nº 75, p. 4.657-4.673.
- GETTYS, E. K. *et al.* Recent Advances in Piperazine Synthesis. **Synthesis**, 2017, nº 49, p. 2.589-2.604.
- GUILBAULT, G. G. **Practical fluorescenc**. 1. ed. New York: Marcel Dekker: 1990.
- KOLDOBSKII, G. I.; OSTROVSKII, V. A. Tetrazoles. **Russian Chemical Review**, 1994, nº 63, p. 797-814.
- LEMES, M. **Estudo de ventiladores pulmonares e a pandemia de Covid-19**. 2020. Trabalho de conclusão de curso. Faculdade de Tecnologia. Universidade de Brasília, Brasília, 2020.
- MATOS, J. A. *et al.* Coumarins: an important class of phytochemicals. **Phytochemicals – Isolation, Characterisation and Role in Human Health**, 2015, p.113-140.
- NA ZHU *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. **New England Journal of Medicine**, 2019, v. 382, nº 01.

- PASSOS, A. T. S. **Síntese, estudos fotofísicos e imageamento celular de peptóides-cumarínicos fluorescentes baseados em reações de Ugi.** 2016. Dissertação de Pós-graduação. Instituto de Química. Universidade de Brasília. Brasília, 2016.
- POPOVA, E. A.; TRIFONOV, R. E. Synthesis and biological properties of amino acids and peptides containing a tetrazolyl moiety. **Russian Chemical Review**, 2015, nº 84, p. 891-916.
- RAJESH, H. *et al.* Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: a review. **Synthetic Communications Reviews**. 2014, nº 44, p. 2.756-2.788.
- RAUNIO, H. *et al.* Coumarin-Based Profluorescent and Fluorescent Substrates for Determining Xenobiotic-Metabolizing Enzyme Activities In Vitro. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, 2020, nº 21, p. 1-17.
- ROCHA, O. R. *et al.* Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **ACS Omega**, 2020. nº 5, p. 972-979.
- SALEM, M. A. *et al.* An overview on synthetic strategies to coumarins. **Synthetic Communications Reviews**, 2018, v. 48, nº 13, p.1.534-1.550.
- SZULCYK, D. *et al.* Design and synthesis of novel 1H-tetrazol-5-amine based potent antimicrobial agents: DNA topoisomerase IV and gyrase affinity evaluation supported by molecular docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2018, nº 156, p. 631-640.
- UGI, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1959, nº 71, p. 386.
- WITTENBERGER, S. J. Recent developments in tetrazole chemistry: a review. **Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis**, 1994, 26:5, p. 499-531.
- WU, L. *et al.* The structure and pharmacological functions of coumarins and their derivatives. **Current Medicinal Chemistry**, 2009, nº 16, p. 4.236-4.260.

WU, R. *et al.* Synthesis of 1-(1H-Tetrazol-5-yl)-2H-isoindole Derivatives through Ugi FourComponent and Silver-Catalyzed Reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, 2014, p. 3.379-3.386.

ZHI, S. *et al.* Consecutive multicomponent for the synthesis of complex molecules. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 2019.