

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL**

**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE DE ÉSTERES E HIDRAZIDAS COMO MATERIAIS DE PARTIDA  
PARA FORMAÇÃO DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS BIOATIVAS**

Ígor Villanova dos Santos

Campo Grande – MS

2024

Ígor Villanova dos Santos

**SÍNTESE DE ÉSTERES E HIDRAZIDAS COMO MATERIAIS DE PARTIDA  
PARA FORMAÇÃO DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS BIOATIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Instituto de Química como requisito básico para a conclusão do Curso de Ígor Villanova dos Santos.

Orientador (a): Jamal Rafique Khan

Campo Grande - MS

2024

**ÍGOR VILLANOVA DOS SANTOS**

**SÍNTESE DE ÉSTERES E HIDRAZIDAS COMO MATERIAIS DE PARTIDA PARA  
FORMAÇÃO DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS BIOATIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Ígor Villanova dos Santos, no Curso de Bacharelado em Química Tecnológica da Universidade da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

Campo Grande, 15 de Julho de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jamal Rafique - UFMS - Orientador

---

Prof. Dr. Tiago Elias Allievi Frizon - UFSC

---

Prof. Dr. Vijay Pal Singh - UFMS

***“Com pedaços de mim monto um ser atônito”***

***Manoel de Barros***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente a meus pais que me apoiaram no curso e seguiram de acordo com diversas das minhas escolhas durante esse percurso. De forma análoga, agradeço aos meus amigos que fizeram parte dessa trajetória e que em muitas vezes compartilharam das felicidades, tristezas e copos em diversos momentos.

Não posso deixar de agradecer ao meu orientador, também amigo, que buscou o melhor tratamento de seus membros do grupo de pesquisa, as melhores experiências laboratoriais, e um bom aprendizado técnico.

Por fim, e por parte mais burocrática, um agradecimento imprescindível aos órgão de fomento que auxiliam muito a vida de um pesquisador iniciante nas áreas da ciência (aluno de iniciação científica) e à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul por fornecer as oportunidades necessárias para o amadurecimento do aluno em diversas áreas do conhecimento e raciocínio individual.

## RESUMO

Estudos envolvendo a hibridação molecular estão cada vez mais frequentes no ramo de Síntese Orgânica. A importância dessa linha de pesquisa se dá na busca de melhores efeitos biológicos de uma molécula, efeitos inéditos para tratamento de patologias diversas ou mesmo moléculas híbridas ainda não sintetizadas. Essas literais fusões de grupos moleculares se dão por diversas etapas reacionais, principalmente para a síntese dos materiais de partida. Levando em consideração descobertas recentes da nomeada "Reação de click" para síntese de Triazóis biologicamente ativos, um possível acoplamento de outros dois grupos com grau análogo de importância em bioatividade e a formação desses últimos mencionados, foi realizada uma produção em significativa escala dos materiais de partida iniciais através da esterificação de diversos ácidos carboxílicos seguidas da formação de suas respectivas hidrazidas em um sistema de batelada com etapa de extração em solvente e, em alguns casos, recristalização. Totalizaram-se 17 (dezesete) compostos, sendo 9 (nove) ésteres e 8 (oito) hidrazidas com diferentes ramificações provenientes dos ácidos carboxílicos precursores definidos e utilizados. Nenhum dos compostos sintetizados são mono, di ou trissubstituídos em anel aromático com grupos hidroxila, mas todos apresentaram ótimos rendimentos.

Palavras-chave: Hibridização molecular. Síntese Orgânica. Materiais de Partida. Esterificação. Hidrazidas.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. Hibridação molecular .....	1
1.2. O 1,3,4-Oxadiazol-5-tiol.....	2
1.3. Reação de Click e os Triazóis.....	3
1.4. Da questão-problema.....	4
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	5
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	5
3.1. Geral.....	5
3.2. Específicos.....	6
<b>4. METODOLOGIA DA PESQUISA</b> .....	6
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	12
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	15
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	16

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Hibridação molecular

A hibridação molecular, como pode ser lido no artigo escrito por Araújo e colaboradores (2015), é uma técnica frequentemente utilizada para mesclar grupos e/ou estruturas moleculares comumente bioativas (farmacofóricas) para a formação de uma nova molécula, denominada como híbrida. Dessa forma, define-se como importante estratégia para síntese de novos materiais, tradicionalmente, com resultados melhores do que os de seus antecessores isolados, como é dito por Feijó (2018) e reforçado na pesquisa de Carreiro (2022) com a hibridação de Quercetina com 1,2,3-Triazóis, na qual, para melhorar as propriedades anticancerígenas da quercetina, foi decidido combiná-las com o Triazol, conhecido por possuir, principalmente, propriedades antitumorais.

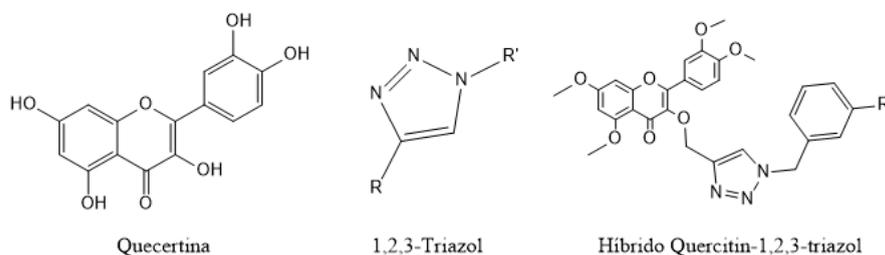


Figura 1: ILUSTRAÇÃO DAS ESTRUTURAS CITADAS

Logo, por necessidade de uma constante busca por fármacos funcionais, estudos envolvendo a hibridação molecular estão cada vez mais frequentes no ramo de Síntese Orgânica na qual a importância dessa linha de pesquisa se destaca na busca de melhores efeitos biológicos de uma molécula, efeitos inéditos para tratamento de patologias diversas ou na descoberta de moléculas híbridas ainda não sintetizadas.

Essas literais fusões de grupos moleculares se dão por diversas etapas reacionais, e para isso, primeiro é necessário ter um alvo de síntese, como pode ser visto na pesquisa de Waiker (2023), buscando, inicialmente um design de uma nova classe de compostos com potencial tratamento de Alzheimer para depois buscar uma rota sintética

que mesclasse o grupo fornecido na simulação com grupos farmacóforos presentes em fármacos já conhecidos no tratamento da doença.

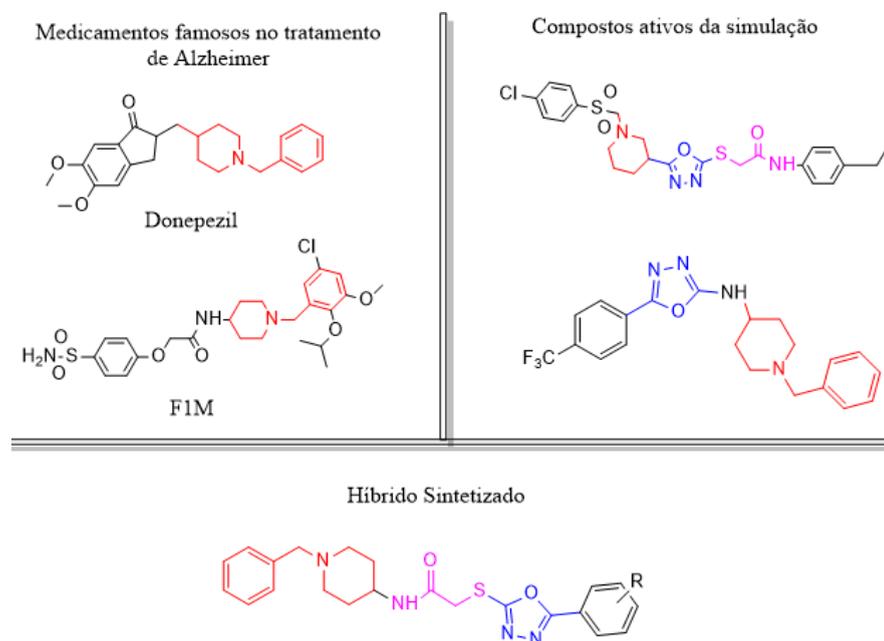


Figura 2: **ALVOS DE SÍNTESE E UM DOS HÍBRIDOS OBTIDOS NA PESQUISA DE WAIKER E COLABORADORES**

### 1.2. O 1,3,4-Oxadiazol-2-tiol

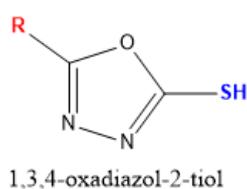


Figura 3: **ESTRUTURA MOLECULAR DO 1,3,4-OXADIAZOL-2-TIOL**

O 1,3,4-oxadiazol-2-tiol é um grupo molecular que pode ser ramificado na posição 5 por radicais provenientes, geralmente, do primeiro material de partida caso seja utilizada a metodologia mais tradicional e pode ter um complemento acoplado ao enxofre caso o grupo tiol perca seu hidrogênio. Logo, há possibilidade de alteração nos dois lados desse farmacóforo, o que já o torna interessante. Mas pelo lido no artigo de Yarmohammadi e

colaboradores (2020), 1,3,4-oxadiazóis são potenciais candidatos para tratamento de câncer, Parkinson, doenças inflamatórias, diabetes, e várias outras complicações dependendo de suas ramificações, aumentando muito mais a busca pela ampliação de escopo e bibliografia.

### 1.3. Reação de Click e os Triazóis

Anunciado em 2022 pela The Royal Swedish Academy of Sciences, Barry Sharpless, Morten Meldal e Carolyn Bertozzi receberam o Prêmio Nobel de Química por estarem diretamente relacionados com a construção de uma química que facilita processos complexos e que, ao mesmo tempo, tem extrema importância na qual pode ser utilizada no desenvolvimento de produtos farmacêuticos de alto potencial bioativo e no mapeamento de Biomoléculas e DNA.

Já em 2002, e sem correlação interna entre os grupos de pesquisa de Barry Sharpless e Morten Meldal, foi apresentado por ambos os fundamentos-chave da atualmente reconhecida e amplamente utilizada Reação de Click: A cicloadição de azida-alcino catalisada por cobre como uma reação de ligação química. Quanto às atividades de Carolyn Bertozzi, há destaque no mapeamento de glicanos indescritíveis em superfície celular a partir do desenvolvimento de reações bio-ortogonais que não alteram as respectivas células analisadas.

O produto resultante dessa reação de click é um grupo farmacofórico anteriormente mencionado no tópico de hibridação e amplamente buscado por suas propriedades antitumorais (CARREIRO, *et al*; 2022): o 1,2,3-triazol. Mas algumas outras atividades biológicas também podem ser vistas em trabalhos mais antigos, como na pesquisa de Agavale e colaboradores. Em sua escrita destaca diversas moléculas com o grupo triazol e as separa por tópicos de funcionalidade: como potenciais inibidores da HIV protease, bactericidas, fungicidas, anti-tuberculose e outras.

Dessa forma, destaca-se a importância da estrutura molecular e as descobertas que forneceram a simplificação desse processo fundamentado por Barry Sharpless e Morten Meldal.

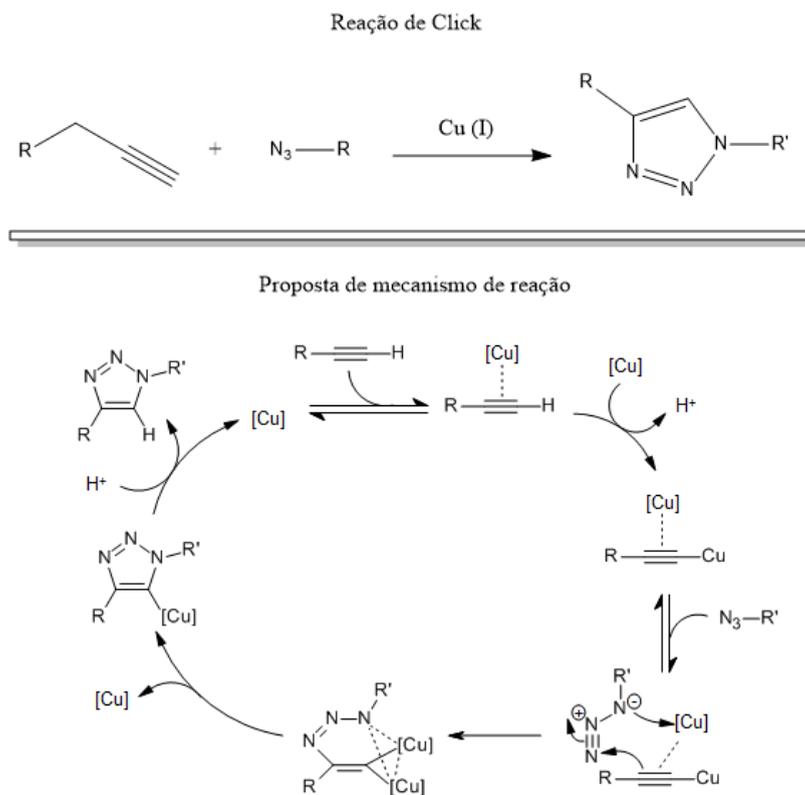


Figura 4: **REAÇÃO DE CLICK E SUA PROPOSTA DE MECANISMO DE REAÇÃO DISCUTIDA POR WORELL E COLABORADORES**

#### 1.4. Da questão-problema

Sabe-se, a partir do artigo escrito por Basappa e colaboradores, que o enxofre do 1,3,4-oxadiazol-5-tiol consegue comportar um alcino terminal como ramificação após perder seu hidrogênio (ii). Desse alcino terminal, há como realizar uma reação de Click, transformando-o em um grupo triazol altamente importante (iii) e, conseqüentemente, um híbrido com grande potencial farmacológico.

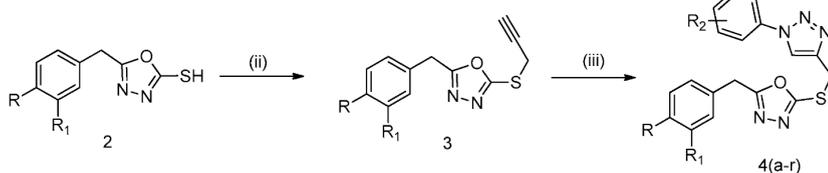


Figura 5: **PARTE DO ESQUEMA REACIONAL DESCRITO EM ARTIGO DE BASAPPA E COLABORADORES**

Mas como realizar a síntese de híbridos tão importantes, com diferentes ramificações para desenvolvimento de escopo de pesquisa, a partir de moléculas simples disponíveis no almoxarifado do laboratório?

## 2. JUSTIFICATIVA

Tradicionalmente, para evitar gastos desnecessários na compra de reagentes caros por sua devida pureza e importância, os materiais de partida são sintetizados em bancada. Para isso, há uma sequência metodológica para cada tipo de reação desejada e, conseqüentemente, diversas rotas sintéticas são estudadas, refeitas, modificadas e otimizadas todos os anos, gerando publicações em bancos de dados digitais como o SciFinder®.

A partir da leitura de diversos artigos envolvendo a síntese dos grupos desejados, reparou-se que a esterificação de ácidos carboxílicos e a formação seguinte das respectivas hidrazidas eram as principais etapas para o início da rota sintética, fornecendo a estrutura ideal para o fechamento de um ciclo de 1,3,4-oxadiazol-5-tiol como visto na publicação de Rochan e colaboradores ou na de Waiker, ambos publicados em 2023.

Logo, para que pesquisas envolvendo os grupos 1,3,4-oxadiazol-5-tiol e 1,2,3-triazol fossem desenvolvidas no laboratório de síntese orgânica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (SINTMOL), seria necessária a síntese dos materiais de partida com ramificações diferentes em escala significativa se comparado com a escala comumente utilizada no mesmo ambiente para outras sínteses de teste.

Dessa forma, ficou decidida a rota sintética e a inicialização do trabalho em bancada.

### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1. Geral

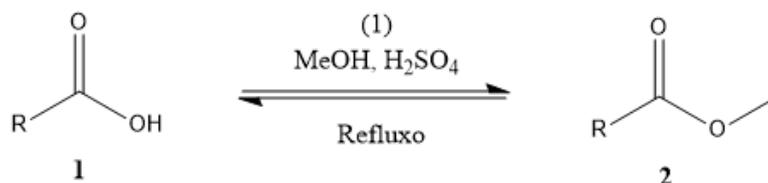
Sintetizar materiais de partida (ésteres e, logo após, suas respectivas hidrazidas) em quantidade significativa para a produção de diversas pesquisas envolvendo a formação de moléculas híbridas de diferentes grupos farmacóforos: 1,3,4-Oxadiazóis, 1,3,4- Oxadiazóis-5-tióis e/ou 1,2,3-Triazóis.

#### 3.2. Específicos

Ler diversos artigos que tenham como objetivo a síntese de moléculas híbridas que contenham grupos oxadiazóis, Oxadiazóis-tióis e/ou Triazóis; Identificar a metodologia mais aplicada; Entender integralmente as etapas reacionais, as características dos produtos formados para caracterização e as técnicas laboratoriais comuns na síntese orgânica; Realizar o trabalho de bancada de esterificação como primeira etapa; Tratar os ésteres; Realizar o trabalho de bancada para a transformação do éster à hidrazida; Tratar as Hidrazidas sintetizadas e armazená-las para trabalhos futuros.

### **4. METODOLOGIA DA PESQUISA**

Para o planejamento da síntese dos materiais de partida, diversos artigos foram levados em consideração na qual, inicialmente, aplicavam a transformação de ácidos carboxílicos ramificados em ésteres a partir de um famoso processo denominado Esterificação de Fischer: tratamento de um ácido carboxílico com excesso de álcool na presença de um catalisador ácido, como descrito no segundo volume de Paula Bruice. No mesmo volume é disponibilizada a informação de que essa mesma reação é reversível, pois o grupo metóxi do éster pode sofrer hidrólise e voltar ao seu estado inicial de hidroxila. Dessa forma, para melhoria de rendimentos foi utilizado uma vidraria chamada Dean Stark que atua como uma armadilha para a água condensada no refluxo, evitando grande quantidade no meio reacional.



*Condições reacionais:* (1) MeOH (2 mL por mmol de A.C.), 4 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ou HCl, refluxo, 12h.

Figura 6: **ESTERIFICAÇÃO DE FISHER APLICADA NA ROTA SINTÉTICA**

O acompanhamento da reação se dá pela Cromatografia de Camada Delgada (CCD) na qual utiliza-se uma placa com uma fina camada de sílica. O funcionamento segue os mesmos princípios de uma coluna cromatográfica na qual há separação dos componentes de uma mistura com base na diferença de polaridade entre eles e semelhança de polaridade dos componentes com a fase móvel e fase estacionária, mas nesse caso, contra a gravidade: enquanto a coluna se faz colocando a mistura de produtos na parte superior e a fase móvel carrega os componentes para a parte inferior, a técnica de CCD limita a aplicação da mistura de produtos apenas na parte inferior para que a fase móvel leve os componentes à parte superior. Porém, os componentes somente são levados à parte superior da placa caso a polaridade do eluente utilizado esteja de acordo com a polaridade do componente. Dessa forma, uma estratégia aplicada é fazer o preparo de eluentes com diferentes proporções de Acetato de Etila e Hexano. No caso de um eluente 1:9 (Acetato:Hexano) não carrear um componente quer dizer que esse componente é mais polar e precisa, conseqüentemente, de mais porções de acetato (eluente mais polar) para se deslocar.

A confirmação da formação da maioria dos ésteres se dá pelo deslocamento de um ponto (*spot*) deslocado na placa de CCD. Juntamente a esse indicativo, o tamanho e a intensidade dos *spots* são proporcionais à concentração do componente na mistura aplicada, auxiliando a tomada de decisões como manter a reação, finalizá-la ou realizar alguma modificação.

A Figura 7 mostra o esquema prático para o preparo, acompanhamento e o princípio da finalização de um éster sintetizado.

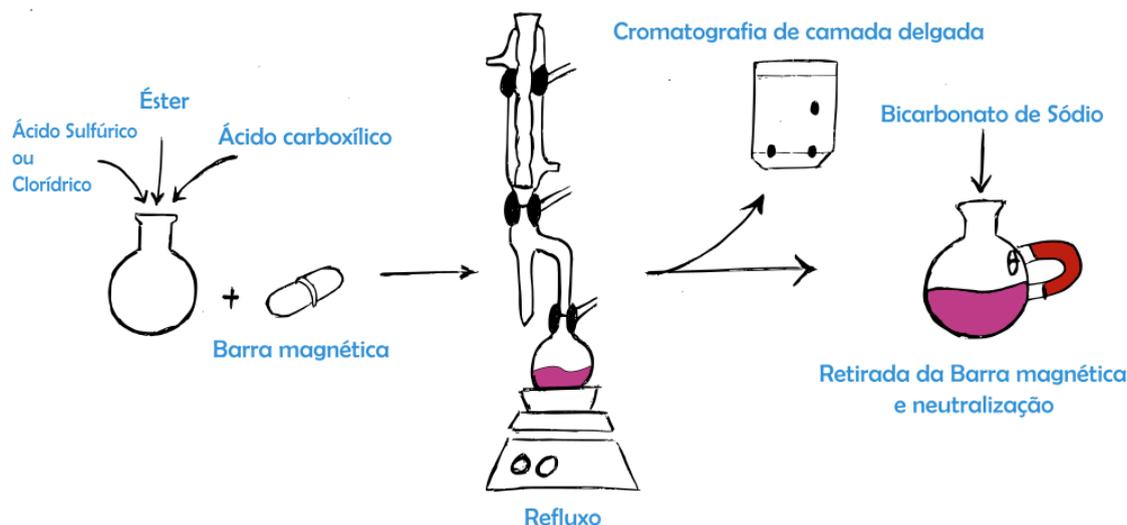


Figura 7: **PREPARO, REAÇÃO, ACOMPANHAMENTO E PRINCÍPIO DA FINALIZAÇÃO DE UM ÉSTER SINTETIZADO**

A neutralização se faz necessária, pois o ácido adicionado é um catalisador, logo, não é consumido no meio reacional e há um potencial risco no manuseio do material. A neutralização utilizando Bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) forma sais solúveis em água que são retirados numa etapa de extração por solvente em funil de separação. A neutralização deve ser feita preferencialmente antes da extração, pois a pressão do gás carbônico formado pode romper a vidraria utilizada. Além disso, como há utilização de um meio aquoso, pode haver uma drástica redução de rendimento por causa de uma potencial hidrólise catalisada por ácido.

Após extração com porções de acetato de etila (3 x 10 mL), deve-se fazer a secagem da fase orgânica com Sulfato de Magnésio para retirada de resquícios de água que formou emulsão com o solvente orgânico. A Figura 6 mostra o esquema prático para a extração por solvente do éster sintetizado.

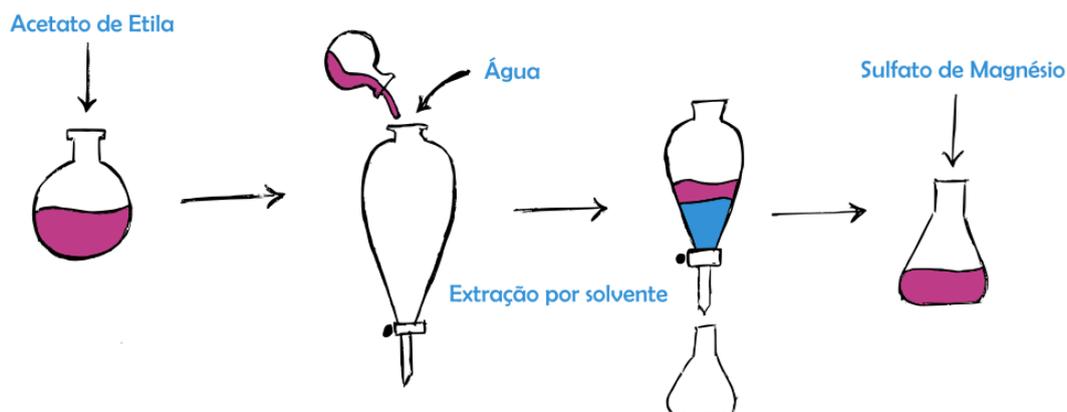


Figura 8: **EXTRAÇÃO POR SOLVENTE DO ÉSTER SINTETIZADO**

Como precisamos do éster isolado para a próxima etapa reacional, deve ser realizada uma filtração simples do mesmo para a retirada do sulfato de magnésio úmido. A coleta do filtrado deve ser realizada em um balão de fundo redondo previamente pesado para que seja possível, após a etapa de retirada do solvente, obter o peso do produto obtido. Com essa informação e a estequiometria da reação é possível contabilizar o rendimento da mesma.

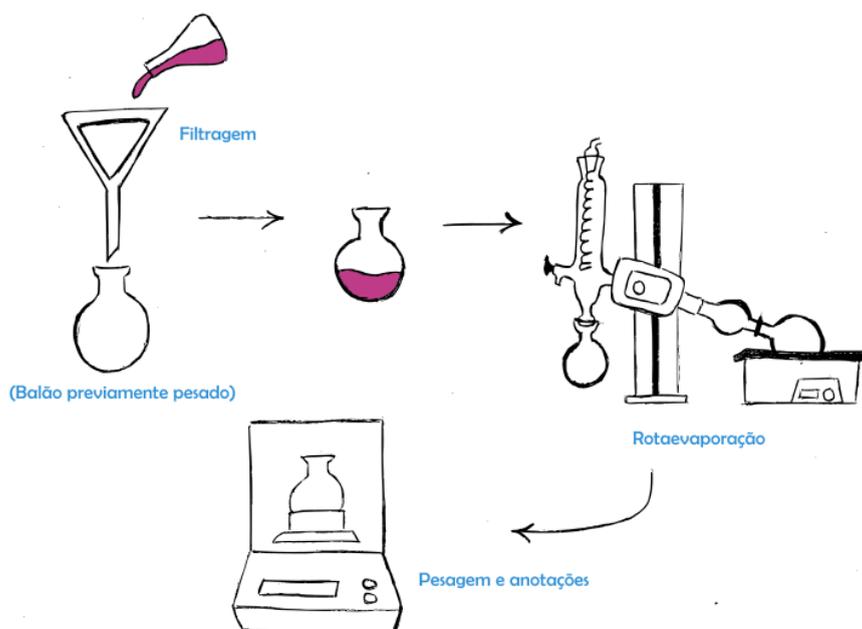


Figura 9: **FINALIZAÇÃO DO ISOLAMENTO DO ÉSTER SINTETIZADO**

A retirada de solvente se dá em um equipamento denominado rotaevaporador. Seu funcionamento baseia-se na redução de pressão no sistema, alterando drasticamente a pressão de vapor dos solventes. Dessa forma, baixas temperaturas são suficientemente úteis para uma evaporação completa do solvente que solubiliza o produto desejado. De outro lado, esse vapor encontra uma serpentina fria que o condensa para armazenamento em um recipiente.

Após a obtenção do éster isolado, na qual é identificado pelo cheiro característico e, em sua maioria, textura oleosa, parte-se para a sua transformação em Hidrazida. Quanto à caracterização mais técnica, foram também utilizados os dados comparativos entre Fatores de Retenção dos compostos na CCD (RF's) obtidos experimentalmente com os presentes na literatura. Por serem compostos amplamente conhecidos, foi decidido não realizar técnicas de caracterização complexas. Quando houve, foi realizada uma caracterização indireta: a partir do momento que buscava-se uma molécula mais complexa com o uso de determinado material de partida e o teste de Ressonância Nuclear Magnética (RMN) entregava resultados esperados, confirmava-se a formação bem sucedida do material de partida.

Para a modificação de estrutura deve-se pôr o éster em etanol, adicionar hidrazina ao meio reacional em refluxo à banho de óleo. Por motivos da hidrazina presente no laboratório ser de menor concentração do que a recomendada, realizou-se um reajuste proporcional, mas tomando cuidado para não chegar em quantidades com potencial risco explosivo. Dentre outros cuidados, todos os ensaios foram realizados em capela para exaustão dos voláteis e para maior proteção do ambiente em caso de acidente.

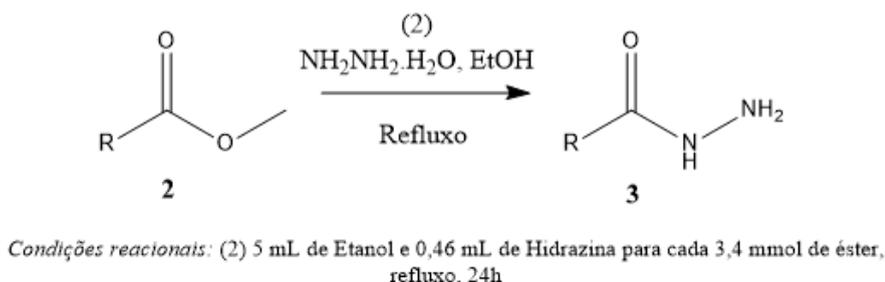


Figura 10: **FORMAÇÃO DE HIDRAZIDAS A PARTIR DE ÉSTERES**

Da mesma forma que na reação anterior, o acompanhamento se dá pela cromatografia de Camada delgada. A aplicação dos *spots* na placa é feita com capilares de vidro: tubos de pequeno diâmetro utilizados, comumente, nos testes de ponto de fusão. Com frequência há entupimento dos capilares por causa da cristalização das hidrazidas dentro do material de coleta.

Mesmo que a cristalização seja um indicativo de que houve a formação do produto esperado, apenas a CCD mostrará relações de proporcionalidade das concentrações dos componentes no meio reacional de forma que auxiliará na tomada de decisões: Manter por mais tempo a reação, finalizá-la ou alterar a quantidade de algum reagente considerando princípios de Le Châtelier. Em comparação ao *spot* do éster, tradicionalmente encontra-se o de hidrazida retido na parte inferior da placa de CCD, significando que as hidrazidas são, relativamente, mais polares.

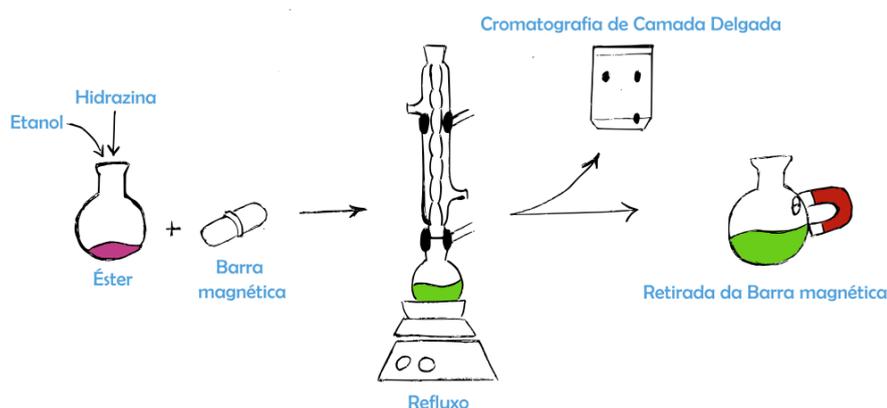


Figura 11: **PREPARO, REAÇÃO, ACOMPANHAMENTO E PRINCÍPIO DA FINALIZAÇÃO DE UMA HIDRAZIDA SINTETIZADA**

Caso a hidrazida seja de fácil cristalização no capilar, pode-se utilizar essa informação para, no término da reação, deixar o sistema esfriar e realizar um processo de purificação análogo à recristalização: há solubilização do material em etanol quente e, em sequência, o natural processo de cristalização da substância com a gradativa redução de temperatura do sistema. Para a retirada de possíveis impurezas na matriz, realiza-se uma filtração a vácuo com lavagem de etanol gelado (20 mL) utilizando papel filtro

previamente pesado para que seja possível a contabilização do produto obtido após a secagem da amostra.

A Figura 12 indica o esquema prático do procedimento de isolamento para hidrazidas de fácil cristalização.

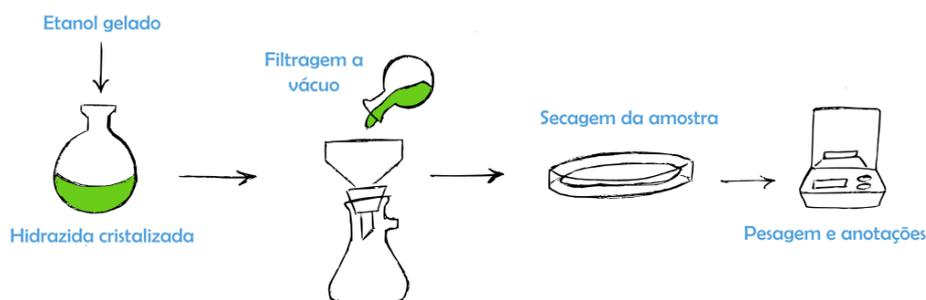


Figura 12: **ISOLAMENTO DAS HIDRAZIDAS DE FÁCIL CRISTALIZAÇÃO**

Caso a hidrazida não seja de fácil cristalização no capilar, deve-se, ao fim da reação e após o resfriamento do sistema, levá-la para rotaevaporação. Com a retirada de solvente o material, antes solubilizado, aparece em forma sólida e seca, mas com possíveis impurezas na matriz sendo o éster uma delas. Para a retirada do éster dessa matriz, por sua diferença de polaridade indicada na CCD, pode-se realizar uma lavagem

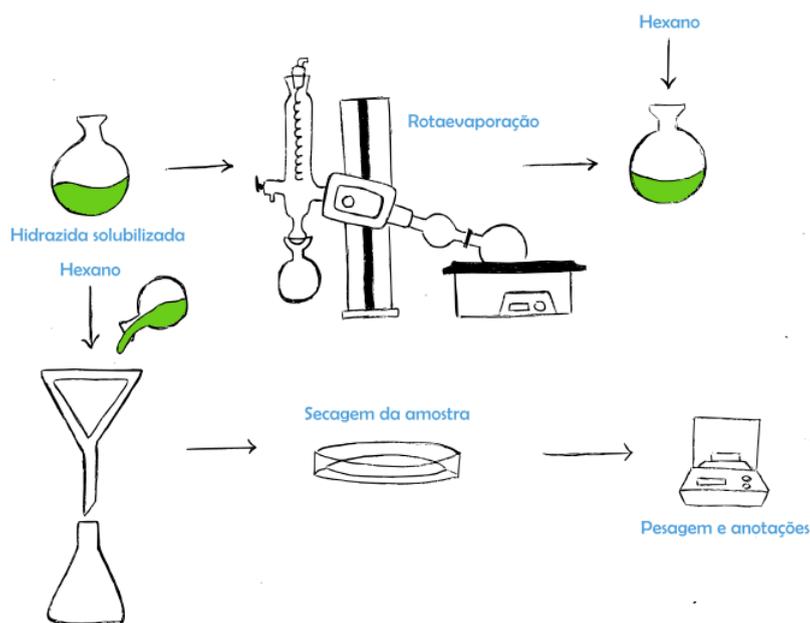


Figura 13: **ISOLAMENTO DAS HIDRAZIDAS DE DIFÍCIL CRISTALIZAÇÃO**

com solvente de baixa polaridade e, nesse caso, é utilizado o hexano. Como precisamos isolar um material sólido e retirar um oleoso a lavagem é, preferencialmente, feita num sistema de filtração simples como mostrado na Figura 13.

Após a obtenção do produto e a respectiva pesagem, busca-se, a partir dos dados estequiométricos da reação, seu rendimento de formação e o armazenamento correto do material de partida para que seja utilizado em outras pesquisas, dentre elas, a formação de 1,3,4-oxadiazóis, 1,3,4-oxadiazóis-5-tióis e/ou 1,2,3 - triazóis.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram sintetizados um total de 17 (dezessete) compostos, sendo 9 (nove) ésteres e 8 (oito) hidrazidas com diferentes ramificações provenientes dos ácidos carboxílicos precursores definidos e utilizados. Essa diferença de ramificação é importante para indicar a universalidade da reação, ampliar o escopo de pesquisa e, ao mesmo tempo, estocar materiais de partida diversificados para a síntese de outros produtos.

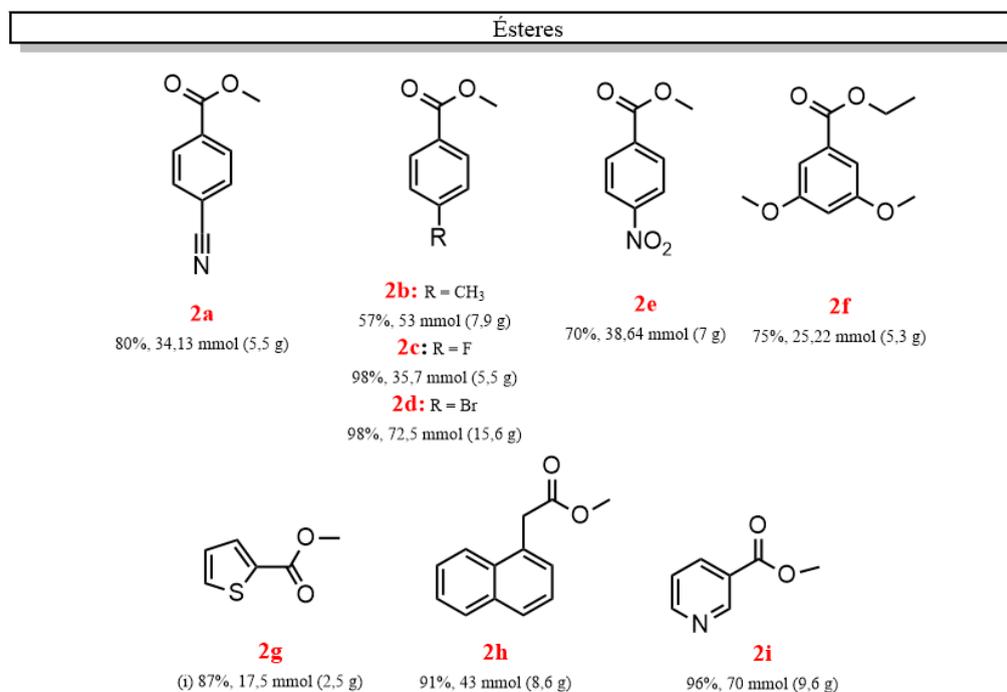


Figura 14: ÉSTERES SINTETIZADOS

Fonte: Do Autor, 2024

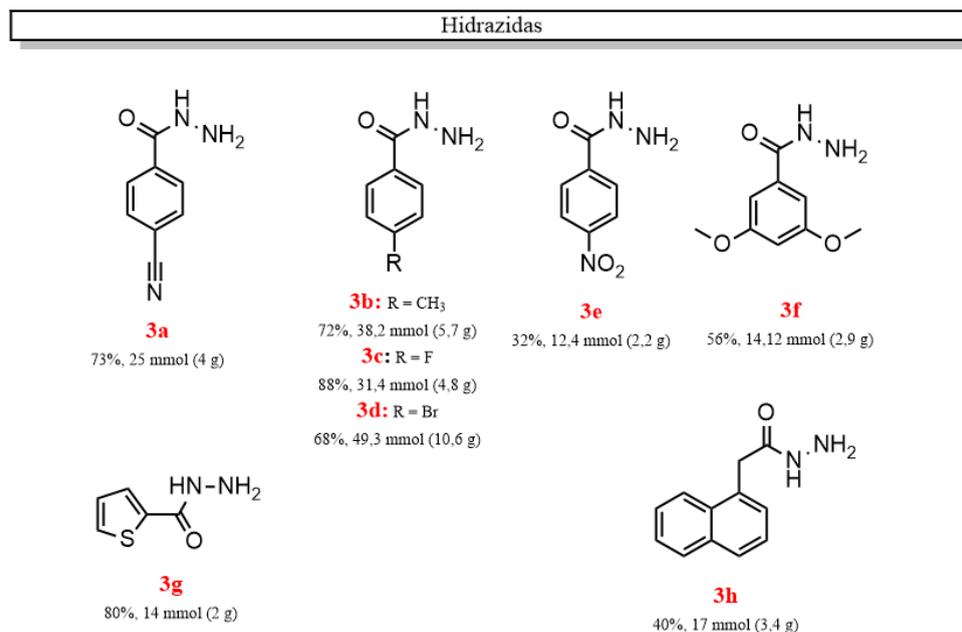
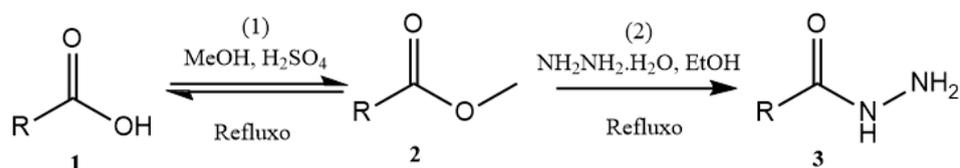


Figura 15: **HIDRAZIDAS SINTETIZADAS**

Fonte: Do Autor, 2024



*Condições reacionais:* (1) 2 mL de Metanol para cada 1 mmol de Ácido Carboxílico, 4 mL de Ácido Sulfúrico ou Clorídrico, Refluxo, 12h. (2) 5 mL de Etanol e 0,46 mL de Hidrazina para cada 3,4 mmol de éster, refluxo, 24h

Figura 16: **ROTA SINTÉTICA UTILIZADA PARA OBTENÇÃO DOS PRODUTOS**

Fonte: Do Autor, 2024.

Tentou-se realizar a esterificação de ácidos carboxílicos aromáticos mono e trissubstituídos com grupo hidróxi sem proteção desses grupos, mas não houve formação do produto esperado. Logo, é necessária a proteção dos substituintes utilizando iodeto de

metila, pois, dessa forma, a esterificação não ocorre nos grupos hidroxila do anel aromático.

O uso de ácido clorídrico na esterificação é recomendado para moléculas que tenham um substituinte nitrila para que não haja modificação à tripla ligação.

A confirmação dos produtos obtidos, assim como as falhas nas reações envolvendo ácidos carboxílicos mono e trissubstituídos por grupos hidroxila foi dada pela comparação direta das características disponíveis em literatura, assim como os valores do Fator de Retenção na Placa CCD. Características sensoriais como odor foram levadas em consideração durante o processo. Como confirmação indireta foram utilizados espectros de Ressonância Nuclear Magnética (RMN) de pesquisas paralelas, como a da síntese de 1,3,4-oxadiazóis-5-tióis que utilizou o material de partida.

Vale mencionar que a quantidade de ácido carboxílico utilizado na primeira etapa reacional era dependente da necessidade do respectivo material de partida, o que permitiu uma variação da quantidade em gramas e, conseqüentemente, de número de matéria para cada reação de diferente precursor.

Durante a segunda etapa reacional houve, em muitos ensaios, a formação de uma impureza oleosa e de coloração alaranjada. Estimou-se que esse fenômeno dava-se por possíveis contaminantes presentes na solução de hidrazina utilizada, pois quanto maior era a quantidade de solução utilizada, maior era a quantidade da formação da impureza. Esse material gerou bastante dificuldade no isolamento de hidrazidas de difícil cristalização.

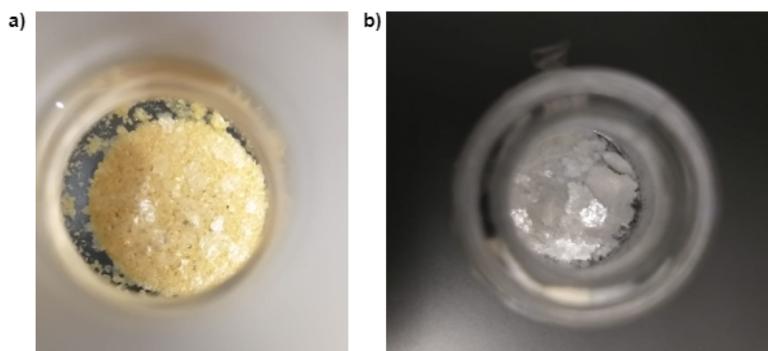


Figura 17: a) 4-FLUOROBENZO-HIDRAZIDA COM IMPUREZA; b) SEM IMPUREZA

## 6. CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obtenção dos nove ésteres nos indica uma vasta universalidade de escopo, onde há possibilidade da síntese de produtos com grupos ativantes e também desativantes do anel aromático. Dessa forma, mostra-se possível uma multi substituição no anel aromático em posições diferentes caso seja desejável essa modificação. Quanto à formação das sete hidrazidas, é destacável a seletividade da transformação do grupo metoxila, na qual pode ser feita sem preocupação com a modificação da parte proveniente do ácido carboxílico.

Haja vista a pergunta-problema e o desenvolvimento de sua resposta como trabalho realizado em bancada informado nesta tese, pode-se considerar concluído o processo. Dessa forma, é possível a síntese dos materiais de partida utilizados em diversas reações para síntese de moléculas híbridas como 1,3,4-oxadiazóis, 1,3,4-oxadiazóis-5-tióis e 1,2,3-triazóis a partir de moléculas simples, como ácidos carboxílicos, comercialmente disponíveis e/ou no almoxarifado do SINTMOL.

## 7. REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. R. M. *et al.* Desenvolvimento de fármacos por hibridação molecular: uma aula prática de química medicinal usando comprimidos de paracetamol e sulfadiazina e a ferramenta virtual *SciFinder*®. **Química Nova**, v. 38, n. 6, p. 868–873, jul. 2015.

FEIJÓ, Macedo. *et al.* Aplicação da hibridação molecular como ferramenta de planejamento de novos fármacos. **II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde**, 2018.

CARREIRO, Elisabete. *et al.* Synthesis and Antiproliferative Activity of Novel Quercetin-1,2,3-Triazole Hybrids using the 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click) Reaction. **Synthesis**, v. 19, Jun. 2022.

WAIKER, Digambar. *et al.* Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Piperazine and N-Benzylpiperidine Hybrids of 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-thiol as Potential Multitargeted Ligands for Alzheimer's Disease Therapy. **ACS Chemical Neuroscience**, v.14, p.2217-2242, 2023.

YARMOHAMMADI, Elahe. *et al.* Ultrasound-assisted, low-solvent and acid/base-free synthesis of 5-substituted 1,3,4-oxadiazole-2-thiols as potent antimicrobial and antioxidant agents. **Molecular Diversity**, v.25, p. 2367-2378, Agosto 2020.

The Royal Swedish Academy of Sciences. The Nobel Prize in Chemistry 2022: It Just says Click - and the molecules are coupled together. **The Royal Swedish Academy of Sciences**, Out. 2022. Disponível em <<https://www.kva.se/en/news/the-nobel-prize-in-chemistry-2022/>>

ZAIA, Joseph. The 2022 Nobel Prize in Chemistry for the development of click chemistry and bioorthogonal chemistry. **Anal Bioanal Chem**, v.415, n. 4, p. 527-532, Feb. 2023.

B. T. Worell, J. A. Malik, V. V. Fokin. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. **Science**, 04 de Abril de 2013, 340, 457-460.

BASAPPA, B. *et al.* Methyl-Thiol-Bridged Oxadiazole and Triazole Heterocycles as Inhibitors of NF- $\kappa$ B in Chronic Myelogenous Leukemia Cells. **Biomedicines**, v.11, p.1-24, Abril de 2023

AGAVALI, Sandip. *et al.* Click chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. **Chemistry an asian journal**. v.6, n.10, p.2696-2718, Oct. 2011.

ROSHAN, N. S. *et al.* Design, synthesis, characterization and *in vitro* evaluation of some novel thiol-substituted 1,3,4-oxadiazoles as GlmS inhibitors. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics**. v.60, p.148-155, Feb. 2023.

BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4<sup>a</sup> ed., Vol. 2, Cap. 17, p.101-113. Pearson Prentice Hall, São Paulo, 2006.



### ATA

Aos quinze dias do mês de julho do ano de dois mil e vinte e quatro, às nove horas, reuniu-se nas dependências do Instituto de Química (INQUI) da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, a Banca Examinadora composta pelos membros Jamal Rafique (UFMS), Tiago Elias Allievi Frizon (UFSC) e Vijay Pal Singh (UFMS) sob a presidência do primeiro, para avaliar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "SÍNTESE DE ÉSTERES E HIDRAZIDAS COMO MATERIAL DE PARTIDA PARA A FORMAÇÃO DE MOLÉCULAS HÍBRIDAS BIOATIVAS" do estudante IGOR VILLANOVA DOS SANTOS (RGA 2019.2302.003-0) do Curso de Bacharelado em Química Tecnológica, sob a orientação do Prof. Dr. Jamal Rafique. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos, agradeceu a presença de todos os Membros e concedeu a palavra ao estudante que expôs o trabalho. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

Membros da banca	Conceito
Jamal Rafique (UFMS)	A
Tiago Elias Allievi Frizon (UFSC)	A
Vijay Pal Singh (UFMS)	A

Campo Grande, 15 de julho de 2024.

NOTA  
MÁXIMA  
NO MEC

UFMS  
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Jamal Rafique Khan, Professor do Magistério Superior - Voluntário**, em 15/07/2024, às 10:11, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

NOTA  
MÁXIMA  
NO MEC

UFMS  
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Tiago Elias Allievi Frizon, Usuário Externo**, em 15/07/2024, às 10:14, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---

NOTA  
MÁXIMA  
NO MEC

UFMS  
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Vijay Pal Singh, Usuário Externo**, em 15/07/2024, às 10:17, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---

NOTA  
MÁXIMA  
NO MEC

UFMS  
É 10!!!



Documento assinado eletronicamente por **Igor Villanova dos Santos, Usuário Externo**, em 15/07/2024, às 15:28, conforme horário oficial de Mato Grosso do Sul, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufms.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4959912** e o código CRC **8841DBEE**.

---

### INSTITUTO DE QUÍMICA

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

Fone:

CEP 79070-900 - Campo Grande - MS