



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
ESCOLA DE FARMÁCIA



GBOKOYA SANDRINE SERI

**SÍNTESE DE UMA AZIDA ORGÂNICA INÉDITA E SEU EMPREGO NA
TENTATIVA DE SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS 1,4-
DISSUBSTITUÍDOS**

Ouro Preto

2026

GBOKOYA SANDRINE SERI

**SÍNTESE DE UMA AZIDA ORGÂNICA INÉDITA E SEU EMPREGO NA
TENTATIVA DE SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS 1,4-
DISSUBSTITUÍDOS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Flaviane Francisco Hilário

Ouro Preto

2026

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S485s Seri, Gbokoya Sandrine.

Síntese de uma azida orgânica inédita e seu emprego na tentativa de síntese de novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.

[manuscrito] / Gbokoya Sandrine Seri. - 2026.

70 f.: il.: color..

Orientadora: Profa. Dra. Flaviane Francisco Hilário.

Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Síntese orgânica. 2. Epigenética. 3. Agentes antineoplásicos. 4. Química click. 5. Azidas. 6. Triazóis. I. Hilário, Flaviane Francisco. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.45

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - CRB6/2322



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gbokoya Sandrine Seri

Síntese de uma azida orgânica inédita e seu emprego na tentativa de síntese de novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 27 de agosto de 2026.

Membros da banca

Doutora - Flaviane Francisco Hilário - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutora - Viviane Martins Rebello dos Santos - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutor - Jason Guy Taylor - Universidade Federal de Ouro Preto

Flaviane Francisco Hilário, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 10/09/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Flaviane Francisco Hilario, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 10/09/2026, às 00:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1183096** e o código CRC **EEAD2BBC**.

Dedico este trabalho a todos aqueles a quem
esta pesquisa possa ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

Concluir este Trabalho de Conclusão de Curso vai além de encerrar uma importante etapa acadêmica. É olhar para trás e reconhecer que cada passo desta trajetória foi sustentado pelo esforço, pelo apoio constante e pelo carinho de pessoas extraordinárias que se tornaram parte essencial desta conquista.

A Deus, por ser minha rocha e fortaleza, sustentando meus passos e renovando minhas forças mesmo nos momentos de maior cansaço e incerteza, quando pensei em desistir.

À minha amada mãe, Minseu Hortense Samy (*in memoriam*), a quem dedico este trabalho com todo o meu amor. Sua partida precoce deixou um vazio imenso e uma saudade diária, mas o seu legado de força e resiliência foi o combustível que me ensinou a não desistir diante dos obstáculos. Espero ter honrado o seu nome e a sua memória. Sei que, onde quer que esteja, ela acompanha meus passos e sorri orgulhosa.

À minha orientadora, Profa. Dra. Flaviane Francisco Hilário, expresso minha mais profunda e eterna gratidão. Obrigada pela oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa e por ter acreditado no meu potencial desde os primeiros passos na Iniciação Científica. Muito além do rigor técnico, do profissionalismo exemplar e da paixão pela ciência que você demonstra em tudo o que faz, sua empatia e acolhimento nos momentos mais difíceis foram fundamentais. Levo comigo ensinamentos valiosos que transcendem o laboratório e que me acompanharão por toda a vida.

À minha tutora, Carmen Aparecida de Paula, pelos conselhos sábios e valiosos ao longo desta caminhada, partilhados com imensa paciência, generosidade e cuidado.

Aos meus amigos, que trouxeram leveza e alegria aos meus dias. Em especial à Laura Azevedo Gomes do Carmo, que esteve ao meu lado em cada momento, inclusive nos dias mais exaustivos e desafiadores desta reta final; obrigada por sua amizade sincera, cumplicidade e por jamais me deixar caminhar sozinha.

Por fim, expresso minha gratidão à Universidade Federal de Ouro Preto e à Escola de Farmácia, instituições que me acolheram e me proporcionaram uma formação de excelência, pautada no rigor acadêmico, na ética e na humanidade.

RESUMO

A busca por abordagens oncológicas mais eficazes e seletivas tem posicionado a terapia epigenética, em especial a inibição das enzimas desacetilases de histonas (HDACs), como um campo de grande relevância na química medicinal contemporânea. O planejamento estrutural clássico de agentes inibidores dessas metaloenzimas baseia-se em um modelo farmacofórico tripartite composto por um grupo de ligação ao zinco (ZBG), um espaçador hidrofóbico (*linker*) e um grupo de reconhecimento de superfície (*cap group*). No presente trabalho, foi proposta a síntese de uma azida orgânica inédita (2-azido-3-fenoxazinona) e seu emprego na química "click", em reações de cicloadição azida-alcino catalisadas por cobre (CuAAC). Para a síntese dessa azida orgânica, partiu-se do *Questiomycin A* que foi obtido por meio de ciclocondensação oxidativa do *o*-aminofenol catalisada por cobre(I), com 62% de rendimento, seguindo-se à conversão do grupo amino a azido, com 40% de rendimento. A preparação da nova azida orgânica foi bem-sucedida, sendo confirmada por meio de dados espectroscópicos de RMN e IV. A análise desses dados espectroscópicos evidenciou a presença de *Questiomycin A* como impureza na 2-azido-3-fenoxazinona. As tentativas de reações "click" (CuAAC), para a obtenção dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos planejados, empregando a 2-azido-3-fenoxazinona impura não forneceram esses compostos como esperado, resultando na recuperação dos reagentes de partida. Esse insucesso reacional pode ser atribuído à complexação competitiva do catalisador de cobre(I) pela amina livre do *Questiomycin A* remanescente, que bloqueou os sítios ativos catalíticos. Concluiu-se que a rota sintética aplicada foi efetiva para a obtenção da azida orgânica inédita, contudo, a purificação dessa azida é uma etapa obrigatória e indispensável para viabilizar as reações de cicloadições para a obtenção dos triazóis planejados, em estudos futuros.

Palavras-chave: epigenética; inibidores de desacetilase de histonas; antitumorais; química click; triazóis; 3-azido-fenoxazinona.

ABSTRACT

The search for more effective and selective oncological approaches has positioned epigenetic therapy, particularly the inhibition of histone deacetylase (HDAC) enzymes, as a highly significant field in contemporary medicinal chemistry. The classic structural design of these metalloenzyme inhibitors relies on a tripartite pharmacophoric model consisting of a zinc-binding group (ZBG), a hydrophobic linker, and a surface-recognition domain (cap group). In this work, the synthesis of an unprecedented organic azide (2-azido-3-phenoxazinone) and its application in click chemistry, specifically copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reactions, was proposed. The synthesis of this organic azide utilized starting Questiomycin A, which was obtained via copper(I)-catalyzed oxidative cyclocondensation of *o*-aminophenol in 62% yield, followed by amino-to-azido conversion in 40% yield. The preparation of the novel organic azide was successful, being confirmed by NMR and IR spectroscopic data. Analysis of these spectroscopic data revealed the presence of Questiomycin A as an impurity in the 2-azido-3-phenoxazinone. Attempted click reactions (CuAAC) to obtain the planned novel 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole compounds using the impure 2-azido-3-phenoxazinone failed to yield these compounds as expected, resulting in the recovery of the starting materials. This reaction failure can be attributed to the competitive complexation of the copper(I) catalyst by the free amine group of the residual Questiomycin A, which blocked the catalytic active sites. It is concluded that the applied synthetic route was effective for obtaining the unprecedented organic azide; however, the purification of this azide remains a mandatory and indispensable step to enable future click cycloadditions and successfully obtain the planned triazoles in future studies.

Keywords: epigenetics; histone deacetylase inhibitors; antitumor; click chemistry; triazoles; 3-azido-phenoxazinone.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do nucleossomo.....	20
Figura 2 - Regulação da transição genética mediada por HATs e HDACs.	21
Figura 3 - Representação de diferentes isoformas de HDACs e seu modelo farmacofórico de inibidor.....	24
Figura 4 - Principais classes químicas de HDACi.	25
Figura 5 - Representação do modelo farmacofórico clássico de HDACi.	26
Figura 6 - HDACi quelando Zn^{+2} no sítio catalítico de HDAC.	27
Figura 7 - Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos bioativos.	29
Figura 8 - Compostos bioativos obtidos via química "click".	30
Figura 9 - Compostos HDACi seletivos.....	31
Figura 10 - Reações de cicloadição 1,3-dipolar original (de Huisgen) e versões catalisadas por metais.	32
Figura 11 - Ciclos catalíticos mononuclear e dinuclear da reação de cicloadição azida-alcino mediada por cobre (CuAAC).....	33
Figura 12 - Versatilidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por Cu(I).	34
Figura 13 - Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos com aplicações em diferentes áreas.	35
Figura 14 - Representação tridimensional das interações moleculares de um inibidor (derivado aminotriazoloquinazolinico) no sítio catalítico de HDAC6 (PDB ID: 5EDU).	37
Esquema 1 - Proposta de síntese da 2-azido-3-fenoxazinona inédita (3)...	40
Esquema 2 - Proposta de síntese de novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.	40
Figura 15 - Informações químicas e biológicas sobre o Santacrazamato A e análogos sintetizados (ANDRADE <i>et al.</i> , 2018; FREITAS <i>et al.</i> , 2025).....	48
Figura 16 - Espectro de RMN de 1H do 2-aminofenol (400 MHz, $CDCl_3$). .	52
Figura 17 - Expansão do espectro de RMN de 1H do 2-aminofenol (400 MHz, $CDCl_3$).	53

Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-aminofenol (100,64 MHz, CDCl_3).	53
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H do Questiomycin A (400 MHz, DMSO-d_6).	55
Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C do Questiomycin A (100,64 MHz, DMSO-d_6).	56
Figura 21 - Espectro de IV do Questiomycin A.....	56
Esquema 3 - Proposta para conversão de sais de aril diazônio em azido (Bräse <i>et al</i> , 2005).	57
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (400 MHz, DMSO-d_6).	59
Figura 23 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (400 MHz, DMSO-d_6).	59
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (100,64 MHz, DMSO-d_6).	60
Figura 25 - Espectro de IV do 2-azido-3-fenoxazinona 3.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE	Acetilcolinesterase
AD	<i>Alzheimer's Disease</i> (Doença de Alzheimer)
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AME	Atrofia Muscular Espinhal
BAK	<i>BCL2 Antagonist/Killer</i>
Bax	<i>Bcl-2-associated X protein</i>
BChE	Butirilcolinesterase
Bim	<i>Bcl-2-interacting mediator of cell death</i>
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CDKN1A	<i>Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A</i>
COX-2	Cicloxigenase-2
CPP	Cromatografia em Placa Preparativa
CuAAC	<i>Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
DEQUI	Departamento de Química
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina

DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetraacético
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAT	<i>Histone Acetyltransferase</i>
HDAC	<i>Histone Deacetylase</i>
HDACi	<i>Histone Deacetylase Inhibitor</i>
HIF-PHD	<i>Hypoxia-Inductible Factor Prolyl-Hydrolylase</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Hsp90	<i>Heat Shock Protein 90</i>
IC ₅₀	Concentração Inibitória Média (50%)
ICEB	Instituto de Ciências Exatas e Biológicas
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Infravermelho
LaSOQuim	Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal

LiOH	Hidróxido de Lítio
lncRNA	<i>Long non-coding RNA</i>
15 – LOX	15 – Lipoxigenase
MDR	<i>Multidrug Resistance</i>
MDR-TB	<i>Tuberculose Multirresistente</i>
MiRNA	<i>microRNA</i>
N-Cor	<i>Nuclear Receptor Corepressor</i>
ncRNA	<i>Non-coding RNA</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
p21	proteína codificada pelo gene CDKN1A
p53	proteína codificada pelo gene TP53
PA	Puro para Análise
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
Pgp	Glicoproteína-P
PI3K	Fosfoinosítídeo 3-quinase
REA	Relação Estrutura-Atividade
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>

ROS1	<i>ROS Proto-Oncogene 1</i>
RuAAC	Cicloadição Azida-Alcino Catalisada por Rutênio
SAHA	<i>Suberoylanilide Hydroxamic Acid</i>
SAR	<i>Structure-Activity Relationship</i>
SIRT	Sirtuína
SMN	<i>Survival Motor Neuron</i>
SMRT	<i>Silencing Mediator for Retinoid and Thyroid Receptors</i>
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
TRAIL	<i>TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
TSA	Tricostatina A
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZBG	<i>Zinc-Binding Group</i>
Zn	Zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1. Epigenética.....	18
2.1.1. Histonas	19
2.1.2. Desacetilases de Histonas (HDACs).....	22
2.1.3. Inibidores de HDACs (HDACi).....	24
2.2. Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos	28
2.2.1. Química "Click".....	31
2.2.2. Contribuição do anel 1,2,3-triazólico na relação estrutura x atividade de substâncias bioativas	35
3. OBJETIVOS	39
3.1. Gerais.....	39
3.2. Específicos	39
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1. Métodos Gerais	41
4.2. Síntese do O-aminofenol (2) (SATO <i>et al.</i> , 2006).....	42
4.3. Síntese do QUESTIOMYCIN A (PASCERI <i>et al.</i> , 2013).....	43
4.5. Tentativa de síntese dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7) (REIS, 2022).	45
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1. Planejamento racional dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.....	46
5.2. Reações realizadas para obtenção dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.....	50
5.2.1. Síntese do O-aminofenol (2)	51
5.2.2. Síntese do QUESTIOMYCIN A	54
5.2.4 Tentativa de síntese dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7).....	61
6. CONCLUSÃO.....	63
7. REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

O câncer, também designado pelos termos neoplasia ou tumor maligno, compreende um vasto grupo de patologias caracterizadas pelo crescimento descontrolado e autônomo de células anormais que podem invadir tecidos adjacentes e disseminar-se para outros órgãos *via* metástase (WHO, 2024; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025). Estimativas globais indicam que, em 2022, o mundo registrou aproximadamente 20 milhões de novos diagnósticos e 9,7 milhões de mortes, consolidando a doença como um desafio crítico de saúde pública agravado por disparidades socioeconômicas (WHO, 2024; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025). No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 781 mil novos casos de câncer por ano para o triênio 2026-2028, um aumento de 10,9% em relação à estimativa anterior. Excluindo o câncer de pele não melanoma, a projeção é de 518 mil casos anuais (INCA, 2026).

As modalidades terapêuticas convencionais de combate ao câncer fundamentam-se na tríade composta por cirurgia oncológica, radioterapia e quimioterapia citotóxica (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2025). Entretanto, a aplicação clínica de agentes citotóxicos é frequentemente limitada pela ocorrência de toxicidade sistêmica severa devido à baixa seletividade desses agentes. Essa realidade impulsiona a investigação científica para a terapia epigenética, focada em alterações herdáveis e reversíveis na expressão gênica que ocorrem sem modificações na sequência primária do ADN (PIRES *et al.*, 2025; LIANG *et al.*, 2023).

No núcleo celular, o ADN associa-se a proteínas histonas para formar o nucleossomo, unidade fundamental da cromatina (PIRES *et al.*, 2025). O estado de compactação dessa estrutura é controlado pelo equilíbrio dinâmico entre as enzimas acetiltransferases (HATs) e as desacetilases de histonas (HDACs) (PIRES *et al.*, 2025; LIANG *et al.*, 2023). Em células cancerígenas, a superexpressão de HDACs induz ao silenciamento de genes supressores de tumor, favorecendo a progressão neoplásica e a evasão da apoptose (LIANG *et al.*, 2023). Assim, os inibidores de HDACs (HDACi) apresentam-se como uma classe estratégica de antineoplásicos capazes de restaurar a homeostase celular (ECKSCHLAGER *et al.*, 2017).

O design racional desses agentes baseia-se em um modelo farmacofórico clássico tripartite: um grupo de ligação ao zinco (ZBG), um ligante hidrofóbico (*linker*) e um grupo

de reconhecimento de superfície (*cap group*) (CURCIO *et al.*, 2024; LIANG *et al.*, 2023). Atualmente, pesquisadores buscam substituir grupos ZBG convencionais, como o ácido hidroxâmico, para evitar instabilidade metabólica e riscos de toxicidade associados ao rearranjo de Lossen, visando inibidores mais seguros e seletivos por isoformas específicas (PIRES *et al.*, 2025).

Nesse cenário, a química "click", especificamente a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (CuAAC), destaca-se pela alta eficiência e modularidade na construção de novos protótipos antineoplásicos (MA *et al.*, 2015). O anel 1,2,3-triazólico gerado nessa reação atua como um bioisósteo estável da ligação amida, apresentando resistência à degradação e capacidade de realizar interações favoráveis no sítio ativo das enzimas HDACs (MA *et al.*, 2015).

Considerando a urgência por novos agentes antineoplásicos mais eficazes, no presente trabalho foi proposta a síntese convergente de novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos derivados do *Questiomycin A* (2-amino-3*H*-fenoxazin-3-ona). A escolha do *Questiomycin A* fundamentou-se: (1) na capacidade do *Questiomycin A* de absorver energia na região do ultravioleta (BenchChem, 2026), podendo resultar em novos compostos que apresentam fluorescência; (2) na atividade citotóxica e na atividade inibidora de HDACs dessa substância (VENTURELLI *et al.*, 2015; VENTURELLI *et al.*, 2016); (3) na possibilidade do anel fenoxazinona melhorar a interação na entrada do sítio ativo de HDACs (PIRES *et al.*, 2025). Assim, este trabalho visou à obtenção de moléculas inéditas com potencial atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais e que contribuam para o avanço das estratégias de modulação epigenética do câncer (PIRES *et al.*, 2025; MA *et al.*, 2015).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Epigenética

A epigenética é definida como o estudo de alterações herdáveis na expressão gênica que ocorrem sem que haja uma mudança na sequência do ADN (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). Este campo revela que as características de um indivíduo não são determinadas apenas pelo código genético (natureza), mas também pela interação com o ambiente, estresse, estilo de vida e nutrição (exposição), que moldam a resposta do organismo (SHARMA *et al.*, 2020). Diferente do código genético, o código epigenético é específico de cada tecido e pode sofrer modificações dinâmicas ao longo da vida devido ao envelhecimento ou a estímulos externos (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014).

Existem três mecanismos epigenéticos principais interligados que regulam a expressão gênica ao nível da cromatina: a metilação do ADN, as modificações covalentes das histonas (como acetilação e metilação) e a regulação por RNAs não codificantes (ncRNA) (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). A metilação do ADN, geralmente em ilhas CpG, leva frequentemente à repressão gênica (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). As modificações covalentes das histonas, como a acetilação, controlam o equilíbrio dinâmico da cromatina. A acetilação das histonas, controlada pelas enzimas Acetiltransferases de Histonas (HATs) e Desacetilases de Histonas (HDACs), altera a estrutura da cromatina entre configuração "aberta", que permite a expressão gênica, e uma estrutura compacta, que resulta no silenciamento gênico (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). A regulação por RNAs não codificantes (ncRNA) - microRNAs (miRNAs) e os RNAs não codificantes longos (lncRNAs) - opera principalmente o silenciamento gênico pós-transcricional, seja inibindo a tradução ou promovendo a degradação de RNAs mensageiros alvos. O emprego da epigenética no tratamento de doenças baseia-se na reversibilidade destas modificações, o que permite o uso de moduladores para restaurar o equilíbrio da expressão gênica (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). Substâncias inibidoras de desacetilases de histonas (HDACi) são uma das classes mais proeminentes para uso no tratamento de doenças por meio de mecanismo epigenético. A ação de HDACi resulta na neutralização da carga

positiva das histonas reduzindo sua afinidade com o ADN, facilitando o acesso à maquinaria de transcrição (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). No câncer, onde o equilíbrio entre HATs e HDACs está frequentemente alterado, estes inibidores exercem atividade anticâncer ao induzir a parada do ciclo celular, promover a apoptose de células cancerígenas, gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibir a reparação do ADN (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). Exemplos clínicos estabelecidos incluem o *Vorinostat* (SAHA) e o *Romidepsin*, aprovados para o tratamento de linfomas de células T (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014).

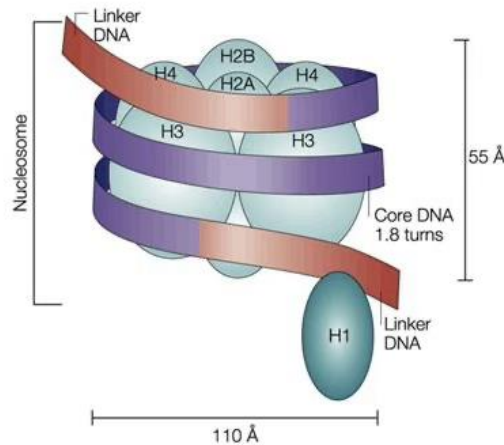
Além do câncer, outras doenças como a de Parkinson, a de Huntington, o transtorno bipolar e a Atrofia Muscular Espinhal (AME) também são alvos de intervenções baseadas em mecanismos epigenéticos (SHARMA *et al.*, 2020; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). A Doença de Alzheimer (AD) apresenta uma forte relação epigenética, caracterizada por hipermetilação do ADN e desacetilação excessiva de histonas, o que contribui para a neurodegeneração (SHARMA *et al.*, 2020). Experimentalmente, o uso de HDACi como o valproato de sódio e o fenilbutirato demonstrou potencial em reduzir a deposição de placas amiloides e recuperar a memória em modelos animais (SHARMA *et al.*, 2020).

2.1.1. Histonas

As histonas (Figuras 1 e 2) são proteínas pequenas, com carga elétrica positiva e altamente conservadas ao longo da evolução, que desempenham o papel central na organização da cromatina em todos os organismos eucariotos (TALBERT; HENIKOFF, 2021; PHILLIPS; GUNJAN, 2022). Como o ADN possui carga negativa, essas proteínas atuam como um suporte onde o genoma se enrola, formando o nucleossomo, permitindo que as longas fitas genéticas sejam compactadas para caber dentro do espaço microscópico do núcleo celular (PHILLIPS; GUNJAN, 2022). No entanto, o papel biológico das histonas vai muito além da simples estruturação física; elas funcionam como reguladoras dinâmicas que controlam o acesso à informação genética para processos vitais (Figura 2), como a transcrição gênica, a replicação do ADN e os

mecanismos de reparo de danos no genoma (TALBERT; HENIKOFF, 2021; PHILLIPS; GUNJAN, 2022).

Figura 1 - Estrutura do nucleossomo.



Fonte: GEORGOPOULOS, 2002.

O nucleossomo (Figura 1) apresenta um octâmero central composto por duas cópias de cada uma das quatro histonas principais: H2A, H2B, H3 e H4 (TALBERT; HENIKOFF, 2021). Todas essas histonas possuem um domínio estrutural conservado chamado "histone fold" (dobra de histona) e caudas terminais não estruturadas que se projetam para fora, sendo os locais preferenciais para as modificações químicas que sinalizam diferentes atividades celulares (TALBERT; HENIKOFF, 2021; MARMORSTEIN; ZHOU, 2014). Além das quatro histonas principais, existe a histona de ligação H1, que se localiza na parte externa do nucleossomo para estabilizar a estrutura e auxiliar na compactação de ordem superior da cromatina (PHILLIPS; GUNJAN, 2022).

A nível molecular (Figura 2), o funcionamento das histonas é controlado por um equilíbrio enzimático que adiciona ou remove grupos químicos, sendo a acetilação de resíduos de lisina uma das modificações mais estudadas na regulação gênica (SETO; YOSHIDA, 2014; MARMORSTEIN; ZHOU, 2014). As enzimas HATs, conhecidas como "escritoras", adicionam grupos acetil às caudas das histonas, o que neutraliza as cargas positivas das lisinas e enfraquece a atração entre a histona e o ADN (MARMORSTEIN; ZHOU, 2014). Esse processo resulta em uma cromatina mais aberta (eucromatina),

deposita-se em genes ativos e regiões como os telômeros, enquanto a variante cenH3 (conhecida como CENP-A em animais) localiza-se exclusivamente nos centrômeros, servindo de base para a segregação correta dos cromossomos durante a divisão celular (TALBERT; HENIKOFF, 2021; PHILLIPS; GUNJAN, 2022). A histona H4 é uma das proteínas mais conservadas que se conhece, possuindo raras variantes; entre elas, a H4.G foi identificada recentemente com localização específica no nucléolo, onde está associada à regulação da transcrição do ADN ribossômico (TALBERT; HENIKOFF, 2021; PHILLIPS; GUNJAN, 2022).

2.1.2. Desacetilases de Histonas (HDACs)

As HDACs são uma família de enzimas que catalisam a desacetilação de resíduos de lisina na cromatina, estando envolvidas em processos biológicos como diferenciação celular, proliferação, angiogênese e apoptose. Essas enzimas são agrupadas, de acordo com a homologia estrutural e cofatores, em quatro classes: I (HDAC 1, 2, 3, 8), II (IIa - HDAC 4, 5, 7, 9; IIb - HDAC 6, 10), III (Sirtuínas - SIRT 1-7) e IV (HDAC 11). As HDACs das classes I, II e IV são dependentes de íon Zn^{2+} , ou seja, seu sítio catalítico contém um cátion zinco divalente, sendo que as SIRT (classe III) são dependentes do cofator NAD^+ (DELCUVE; KHAN; DAVIE, 2012). Cada subtipo de HDACs tem uma função biológica muito especializada e predominantemente não redundante, sendo que os efeitos negativos da perda de um subtipo não são contrabalançados pelas regulações compensatórias de outros subtipos.

As HDACs da Classe I (HDAC 1, 2 e 3) residem predominantemente no núcleo, com exceção da HDAC8, que pode ser encontrada tanto no núcleo quanto no citoplasma (PIRES *et al.*, 2025; CURCIO *et al.*, 2024). Estas isoformas apresentam uma distribuição tecidual ubíqua, sendo expressas em diversos tipos celulares (LIANG *et al.*, 2023; CURCIO *et al.*, 2024). As HDAC1 e HDAC2 estão relacionadas com ciclos genéticos importantes, como a proliferação e a regulação do ciclo celular. A HDAC3 está relacionada com a expressão gênica por receptores nucleares para hormônios por meio da associação com co-repressores como SMRT e N-Cor. A HDAC8 atua na regulação do músculo liso, sendo necessária para a sua contração (CURCIO *et al.*, 2024).

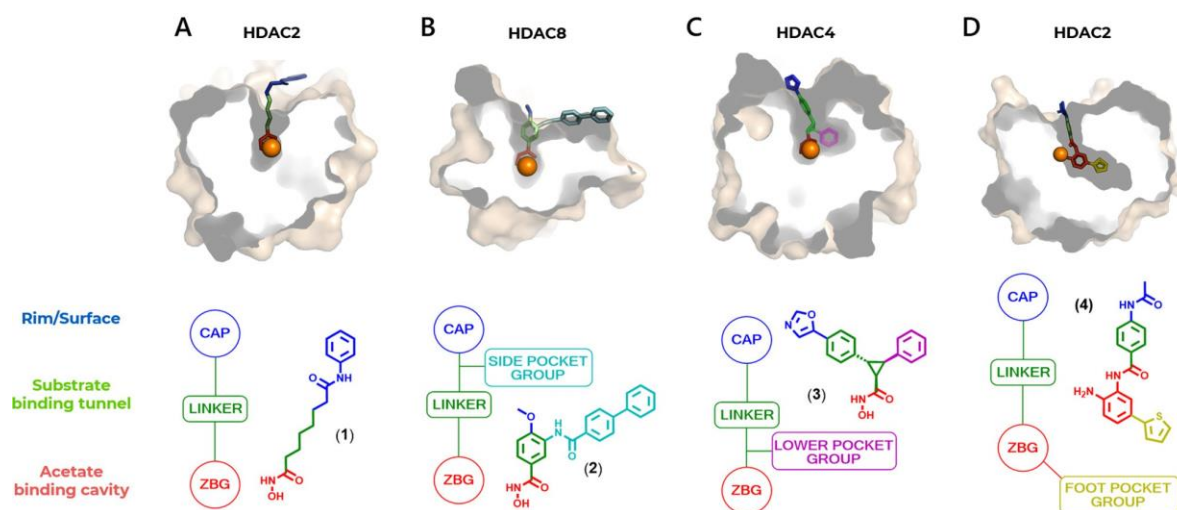
As HDACs da Classe IIa (4, 5, 7 e 9) possuem a capacidade de translocação entre o núcleo e o citoplasma, um processo regulado por fosforilação que permite sua retenção citoplasmática através da associação com proteínas 14-3-3 (PIRES *et al.*, 2025). Em termos de distribuição nos tecidos, as isoformas 4 e 5 são abundantes no cérebro, coração e músculo esquelético; a HDAC7 é encontrada em células endoteliais, pâncreas, pulmão e timócitos; enquanto a HDAC9 está presente principalmente no cérebro e músculos (CURCIO *et al.*, 2024). Na Classe IIb, a HDAC6 possui localização preferencialmente citoplasmática, onde atua sobre alvos não-histonas como a α -tubulina e a proteína de choque térmico 90 (HSP90), com expressão marcante no coração, músculos e cérebro (CURCIO *et al.*, 2024; PIRES *et al.*, 2025). A HDAC10 também se localiza no citoplasma e é expressa principalmente no fígado, baço e rins (LIANG *et al.*, 2023; CURCIO *et al.*, 2024). As HDACs da Classe II (4, 5, 6, 7 e 9) são caracterizadas por expressão tecido-específica e dependentes de estímulos núcleo-citoplasmático. Notavelmente, controlam a diferenciação e hipertrofia em tecidos musculares e cartilaginosos (LIANG *et al.*, 2023; CURCIO *et al.*, 2024).

As sirtuínas (Classe III) apresentam localizações variadas: SIRT1, 6 e 7 são majoritariamente nucleares; a SIRT2 reside tanto no núcleo quanto no citoplasma; e as SIRT3, 4 e 5 localizam-se na mitocôndria (PIRES *et al.*, 2025; CURCIO *et al.*, 2024). A HDAC11 (Classe IV) localiza-se tanto no núcleo quanto no citoplasma e é expressa particularmente nos rins, cérebro, músculo esquelético, coração e testículos (CURCIO *et al.*, 2024).

Na Figura 3 está apresentada a estrutura tridimensional detalhada de diferentes isoformas de HDACs: (A) enzima HDAC2 humana cocrystalizada com o inibidor *Vorinostat* (1); (B) enzima HDAC8 de *Schistosoma mansoni* cocrystalizada com o inibidor TH65 (2); (C) enzima HDAC4 humana cocrystalizada com um inibidor derivado de ácido ciclopropilhidroxâmico (3); (D) enzima HDAC2 humana cocrystalizada com um inibidor derivado *p*-tienil-anilinobenzamida (4). A análise comparativa dessas estruturas revela a presença de subcavidades distintas que podem ser exploradas para o *design* racional de inibidores seletivos. Enquanto as HDACs 1-3 apresentam o bolso do pé (*foot pocket*), evidenciado na interação com o inibidor (4), a HDAC8 possui um bolso lateral (*side pocket*) exclusivo e a HDAC4 conta com um bolso inferior (*lower pocket*). A exploração

dessas variações estruturais por meio de modificações no modelo farmacofórico é a estratégia central para o desenvolvimento de novos fármacos isoforma-seletivos, visando reduzir a toxicidade e os efeitos fora do alvo (*off-target*) associados aos inibidores de amplo espectro (pan inibidores).

Figura 3 - Representação de diferentes isoformas de HDACs e seu modelo farmacofórico de inibidor.



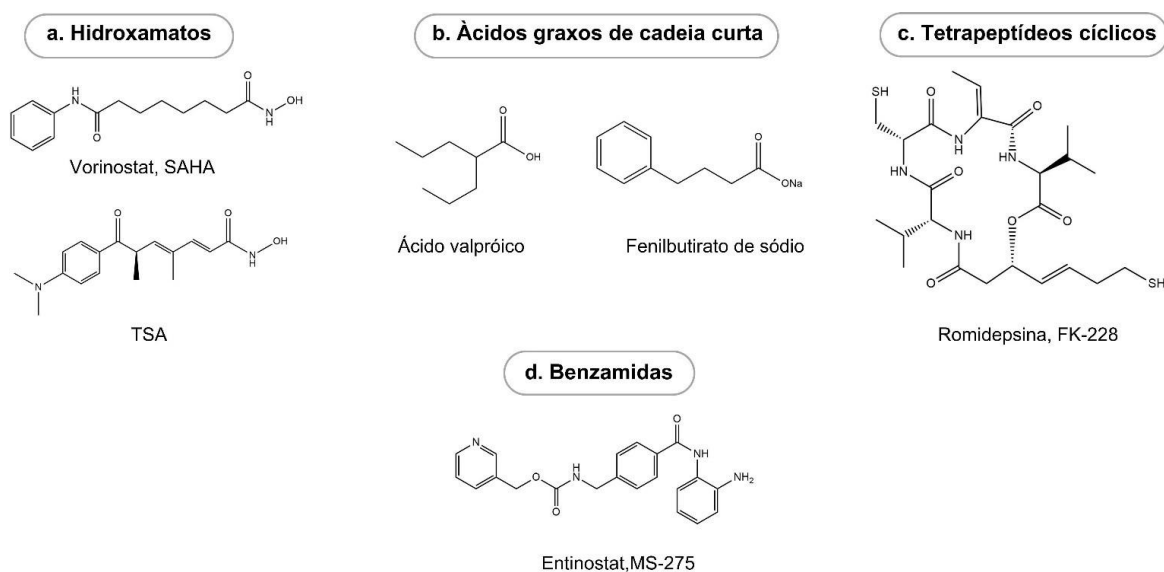
Fonte: PIRES *et al.*, 2025.

2.1.3. Inibidores de HDACs (HDACi)

Os HDACi (Figura 4) representam uma classe inovadora de agentes anticâncer que atuam modificando o perfil epigenético das células tumorais (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014) e que apresentam a capacidade de induzir parada do crescimento celular, diferenciação e apoptose de células cancerígenas (MA *et al.*, 2015). Quimicamente, essas substâncias são classificadas em quatro grupos principais: a) ácidos hidroxâmicos (como o *Vorinostat*, substância sintética, e a Tricostatina A, de origem natural), b) ácidos graxos de cadeia curta (como o ácido valpróico e o fenilbutirato de sódio), c) peptídeos cíclicos (*Romidepsin*, uma substância de origem natural, isolada da bactéria *Chromobacterium violaceum*) e d) benzamidas sintéticas (*Entinostat* e *Mocetinostat*) - (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; ECKSCHLAGER *et al.*, 2017). A diversidade estrutural

dessas substâncias permite que elas variem em termos de potência, especificidade e estabilidade metabólica, sendo o *Vorinostat* o primeiro HDACi aprovado pelo *FDA* para o tratamento de linfoma cutâneo de células T (CURCIO *et al.*, 2024).

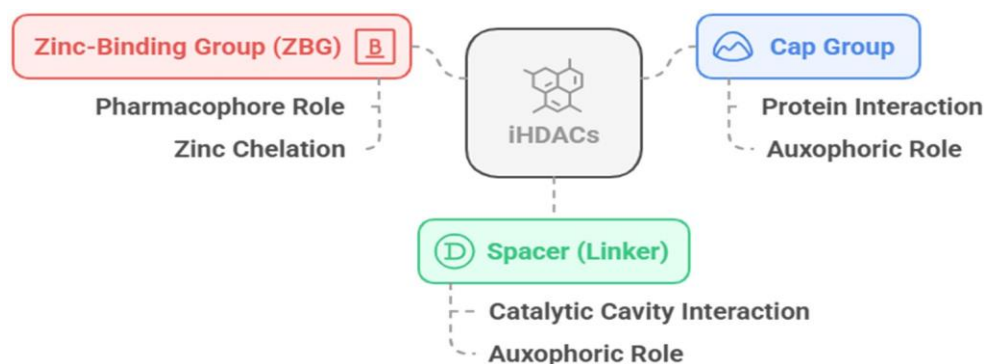
Figura 4 - Principais classes químicas de HDACi.



Fonte: CARLOS, 2023.

O modelo farmacofórico clássico dos HDACi (Figuras 3 e 5) consiste em três partes: 1) um grupo de ligação ao cátion zinco divalente (ZBG), 2) um ligante hidrofóbico (*linker*, que une os grupos 1 e 3) e 3) um grupo de reconhecimento de superfície (*cap*) (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; MA *et al.*, 2015; CURCIO *et al.*, 2024).

Figura 5 - Representação do modelo farmacofórico clássico de HDACi.



Fonte: PIRES *et al.*, 2025.

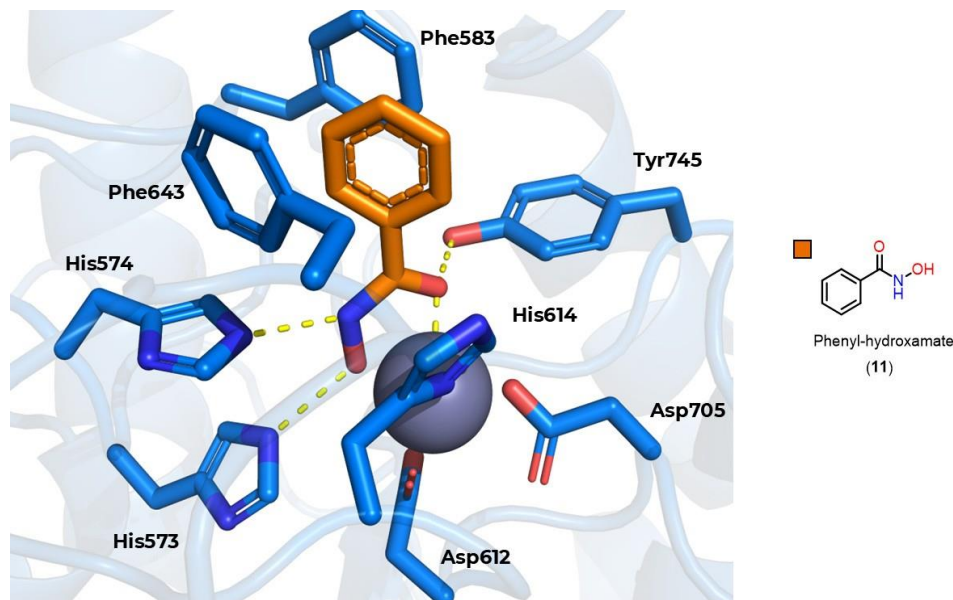
O mecanismo de ação detalhado de HDACi envolve a ocupação competitiva do canal hidrofóbico das enzimas HDACs, onde o grupo de ligação ao zinco (ZBG) atua como o componente farmacofórico essencial, sendo responsável pela coordenação ao íon Zn^{2+} presente no fundo de um bolso estreito, o sítio catalítico de HDACs zinco-dependentes (classes I, II e IV), o que bloqueia a atividade enzimática - Figura 6 (CURCIO *et al.*, 2024; PIRES *et al.*, 2025). Essa coordenação bloqueia a remoção dos grupos acetil das caudas das histonas levando à sua hiperacetilação. Esse estado neutraliza as cargas positivas das lisinas, diminuindo a afinidade das histonas pelo ADN e resultando em uma cromatina "aberta" (eucromatina), o que permite a reativação de genes supressores de tumor que estavam silenciados (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; ECKSCHLAGER *et al.*, 2017). Além disso, os HDACi promovem a acetilação de proteínas não-histonas, como p53, Hsp90 e α -tubulina, afetando processos vitais como a estabilidade proteica e o transporte intracelular (ECKSCHLAGER *et al.*, 2017; CURCIO *et al.*, 2024).

O *linker*, elemento que conecta o ZBG ao *cap group*, atravessa o canal hidrofóbico do bolso estreito de HDACs, onde interações do tipo π - π estabelecidas ao longo de sua extensão com resíduos conservados de fenilalanina presentes são cruciais para posicionar corretamente o ZBG no fundo do bolso estreito e aumentar a afinidade de ligação.

O grupo de reconhecimento de superfície (*cap group*) desempenha interações auxofóricas fundamentais com resíduos de aminoácidos situados na entrada do sítio ativo. Por ser esta a região menos conservada entre as diferentes isoformas de HDACs, o *cap group* é o principal determinante da seletividade, permitindo que um inibidor de

HDACs explore subcavidades específicas (Figura 3) como o *foot pocket* (presente em HDAC1 e 2), o *side pocket* (característico da HDAC8) ou o *lower pocket*, também conhecida como cavidade da Classe IIa (PIRES *et al.*, 2025).

Figura 6 - HDACi quelando Zn^{+2} no sítio catalítico de HDAC.



Fonte: PIRES *et al.*, 2025.

O íon Zn^{2+} é identificado como a esfera cinza no centro do sítio catalítico. O inibidor fenil-hidroxamato (em laranja) está realizando a quelação do zinco de modo bidentado. Os resíduos ao redor, His614, His573, His574 e Tyr745, estabilizam a ligação por pontes de hidrogênio, enquanto a Phe583 atua na ancoragem hidrofóbica do ligante.

A inibição de HDACs interfere no desenvolvimento das células tumorais através de múltiplos mecanismos citotóxicos e citostáticos. Um dos efeitos mais consistentes é a interrupção do ciclo celular, geralmente mediada pela indução do gene CDKN1A (que codifica a proteína p21), bloqueando a progressão das células da fase G1 para S (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; ECKSCHLAGER *et al.*, 2017). Além disso, esses inibidores induzem apoptose tanto pela *via* intrínseca (mitocondrial), ao aumentar a expressão de proteínas pró-apoptóticas como Bax e Bim, quanto pela *via* extrínseca, através de receptores de morte como TRAIL e Fas (ECKSCHLAGER *et al.*, 2017). Outros mecanismos importantes incluem a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), a inibição da angiogênese tumoral por meio da redução de fatores como o VEGF, e a

modulação da resposta imune, tornando as células tumorais mais visíveis para os linfócitos *T* (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; ECKSCHLAGER *et al.*, 2017).

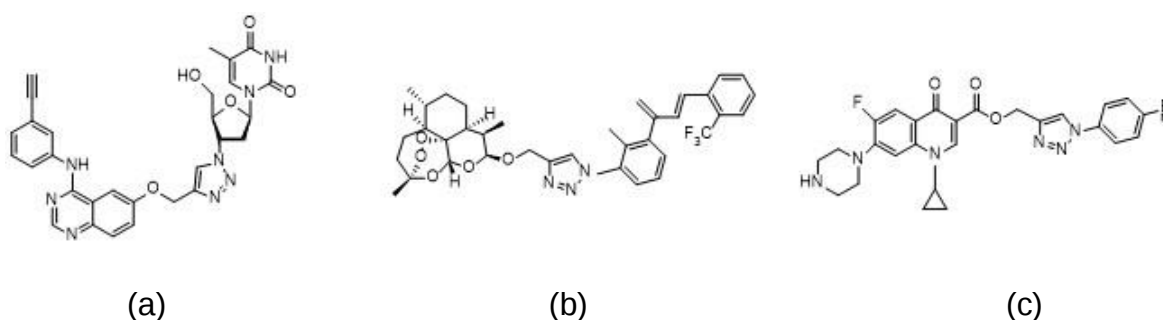
A relação estrutura-atividade (REA) explica porque alguns inibidores são mais específicos e apresentam menos reações adversas. Os ácidos hidroxâmicos são inibidores de amplo espectro (pan inibidores) porque seu grupo *ZBG* se liga fortemente ao cátion zinco divalente presente no sítio ativo de HDACs de quase todas as classes, o que explica sua alta potência, mas também sua maior toxicidade sistêmica (CURCIO *et al.*, 2024). Em contrapartida, as benzamidas possuem uma especificidade maior para HDAC 1, 2 e 3 (Classe I) devido à sua capacidade de penetrar em uma cavidade interna adicional chamada "foot pocket" (Figura 3), presente nessas isoformas (CURCIO *et al.*, 2024). Essa seletividade é crucial, pois inibidores direcionados a isoformas específicas, como as benzamidas ou os inibidores de HDAC6, tendem a causar menos efeitos colaterais "off-target", como a supressão da medula óssea e distúrbios gastrointestinais, frequentemente observados com pan inibidores (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014; CURCIO *et al.*, 2024). Modificações no comprimento do *linker* e no anel aromático do *cap group* influenciam de forma significativa a capacidade de inibição de HDACs, a natureza da substituição no anel aromático desempenha papel determinante na seletividade por diferentes isoformas, como HDAC1 versus HDAC6 (MA *et al.*, 2015).

2.2. Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-disubstituídos

Compostos que possuem anel 1,2,3-triazólico (Figura 7) apresentam elevada estabilidade química que os tornam resistentes à hidrólise e à degradação metabólica, garantindo sua integridade sob condições fisiológicas (MA *et al.*, 2015; AFLAK *et al.*, 2022a). Aliada a essas estabilidades, a sua ampla tolerância a grupos funcionais e a possibilidade de síntese em condições brandas fazem com que esse anel seja uma estrutura de grande interesse para aplicações biológicas e medicinais (AFLAK *et al.*, 2022; MA *et al.*, 2015). Desde a sua introdução formal, a química "click" consolidou-se como uma das ferramentas mais poderosas na descoberta de fármacos, na biologia química e nas aplicações proteômicas, sendo amplamente utilizada por pesquisadores para montagem modular de novas estruturas moleculares com elevado valor farmacológico (MA *et al.*, 2015).

No campo das aplicações biológicas, compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (Figura 7) têm demonstrado atividades diversas incluindo atividade: anticâncer (induzem a parada do ciclo celular e a ativação de apoptose *via* produção de espécies reativas de oxigênio - *ROS* - e o colapso do potencial de membrana mitocondrial), antibacteriana (inibem a ADN girase bacteriana) e antiviral (evidenciada pela eficácia de agentes experimentais contra o vírus *HIV*, hepatites B e C, e coronavírus.) (LIANG *et al.*, 2021; MA *et al.*, 2015). Estas atividades biológicas diversificadas são atribuídas à capacidade do anel 1,2,3-triazólico de estabelecer interações não covalentes fundamentais, como ligações de hidrogênio, forças de van der Waals e interações dipolo-dipolo com uma vasta gama de enzimas e receptores (LIANG *et al.*, 2021).

Figura 7 - Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos bioativos.

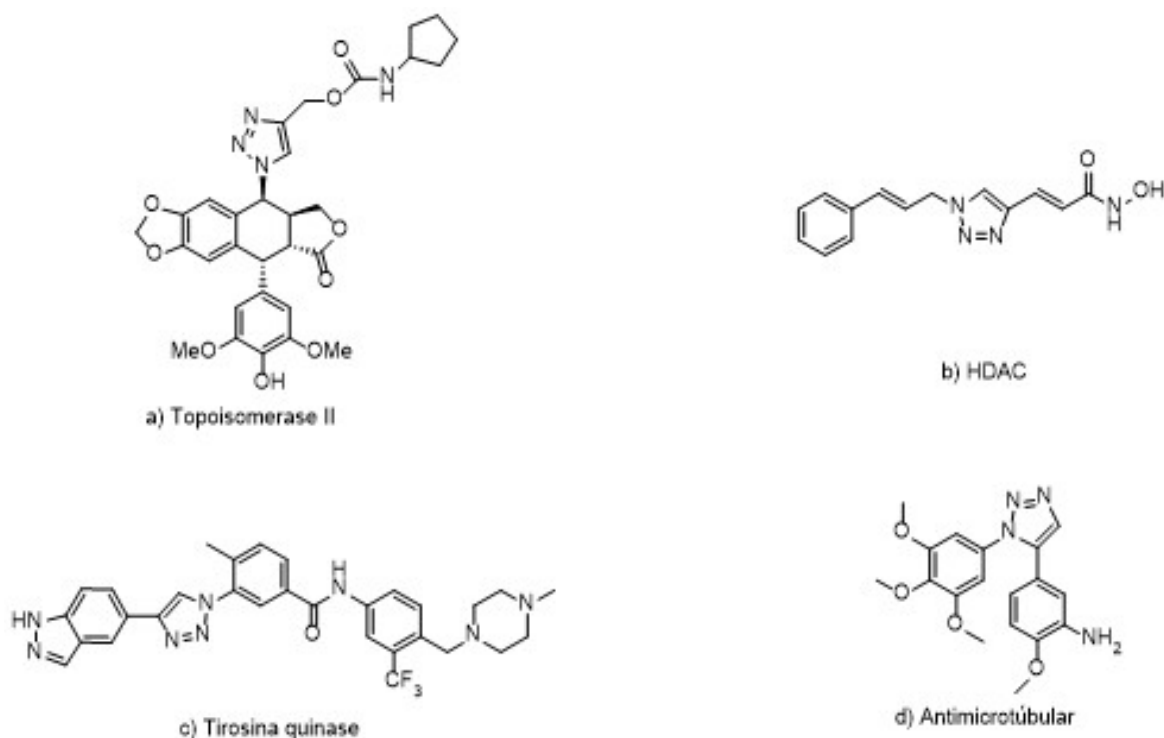


Fonte: Adaptado de LIANG *et al.*, 2021; PATEL *et al.*, 2024.

(a) Híbrido triazólico com núcleo do antiviral azidotimidina (AZT); (b) Conjugado ciprofloxacino-triazol, potente inibidor da ADN girase bacteriana; (c) Híbrido dihidroartemisin-chalcona, agente anticâncer indutor de apoptose *via ROS*.

Na descoberta de agentes anticâncer, a química "click" tem sido utilizada para a síntese de quatro grupos de compostos bioativos (Figura 8): inibidores de topoisomerase II, inibidores de desacetilases de histonas, inibidores de proteínas tirosina quinase e agentes antimicrotubulares (MA *et al.*, 2015). Essa diversidade de alvos biológicos demonstra a versatilidade da química "click" como ferramenta modular na montagem de novas moléculas com potencial terapêutico.

Figura 8 - Compostos bioativos obtidos via química "click".



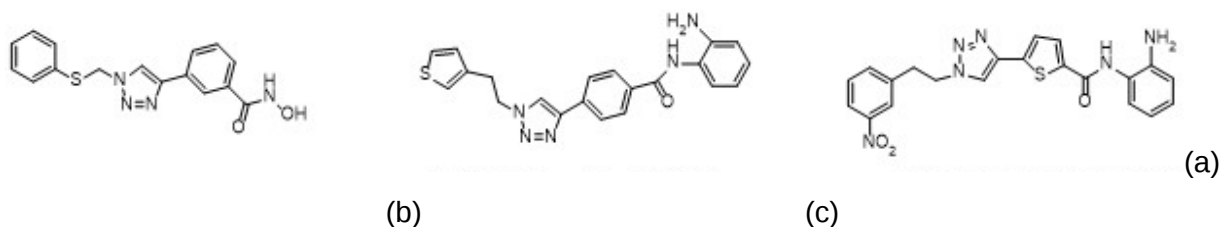
Fonte: Adaptado de MA *et al.*, 2015.

(a) Derivado triazólico de podofilotoxina, inibidor de Topoisomerase II, (b) NSC746457, inibidor de acetilase de histonas (HDAC1), (c) Derivado triazólico de Bcr-Abl, inibidor de Tirosina quinase (Bcr-Abl), (d) Derivado triazólico de anilina trimetoxifenil agente antimicrotubular, inibidor da polimerização de tubulina.

No contexto de desenvolvimento de inibidores de HDACs, o anel 1,2,3-triazólico tem ocupado um papel central como elemento estrutural versátil. Este anel tem sido empregado como grupo de ligação entre o grupo *cap* e o *ZBG*, substituindo a ligação amida presente em inibidores como o SAHA (Vorinostat - Figura 4) (MA *et al.*, 2015). Diversos trabalhos relatados por Ma *et al.* (2015) demonstraram que compostos triazólicos sintetizados *via* química "click" apresentam inibição seletiva de isoformas específicas de HDACs (Figura 9). Inibidores seletivos de HDAC8, por exemplo C149, obtidos *via* química "click" induziram acetilação seletiva de coesina (um substrato específico da enzima HDAC8) em células de linfoma *T* e neuroblastoma, exercendo efeitos inibitórios do crescimento celular, assim, sugerindo que inibidores seletivos de HDAC8 têm potencial como agentes anticâncer. Inibidores seletivos de HDAC3, por exemplo T247 e T362, induziram aumento dose-dependente da acetilação de NF- κ B em

células de câncer colorretal HCT-116, indicando inibição seletiva de HDAC3 nessas células.

Figura 9 - Compostos HDACi seletivos.



Fonte: Adaptado de MA *et al.*, 2015.

(a) C149, inibidor seletivo de HDAC8; (b, c) T247 e T326 inibidores seletivos de HDAC3.

2.2.1. Química "Click"

A química "click" surgiu como um novo conceito para a síntese química, sendo formalmente introduzida por *Sharpless* e colaboradores em 2001. O objetivo central era aproveitar a eficiência da montagem molecular modular, que permite construir rapidamente sistemas químicos complexos por meio da união de blocos de construção simples e funcionalizados, utilizando reações com elevada força motriz termodinâmica. Os sistemas químicos complexos obtidos são utilizados para a mais ampla gama de aplicações possível, partindo de uma ideia simples: novas propriedades moleculares podem emergir da união de pequenos blocos moleculares por meio de métodos químicos convenientes e confiáveis. A metáfora do "clique" foi escolhida para transmitir a praticidade e a satisfação de encaixar objetos como as peças de um LEGO, não importando quais sejam as peças; se as duas extremidades conseguem se encaixar, a ligação é feita (DEVARAJ; FINN, 2021). Em 2001, Sharpless listou os critérios de uma reação "click" como sendo: ampla em escopo, de alto rendimento e estereoespecífica (AFLAK *et al.*, 2022a).

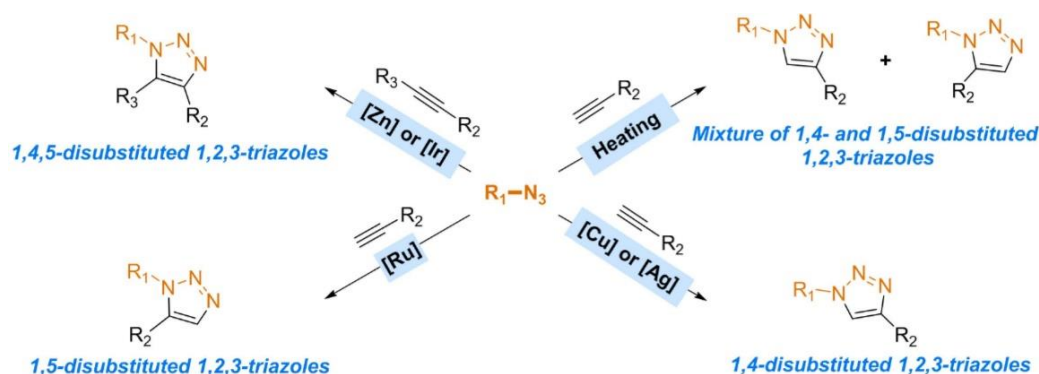
Do ponto de vista químico, as reações "click" são caracterizadas por alta eficiência, simplicidade operacional e ampla tolerância a diferentes grupos funcionais, ou seja, a reação é quimiosseletiva ocorrendo sem interferir em outros grupos funcionais presentes em moléculas complexas, portanto, dispensando o uso de grupos protetores (AFLAK *et*

al., 2022a). As reações fundadoras da química "click" incluem abertura nucleofílica de anéis tensionados (epóxidos e aziridinas), adições a ligações múltiplas carbono-carbono, reações de cicloadição e outras.

É importante destacar que a cicloadição azida-alcino mediada por cobre (CuAAC) - Figura 10 - ainda não havia sido descoberta quando a química "click" foi formalmente introduzida em 2001 (DEVARAJ; FINN, 2021).

O histórico da cicloadição azida-alcino remonta ao início da década de 1960, quando *Rolf Huisgen* estudou como azidas orgânicas se combinam com alcinos em uma cicloadição 1,3-dipolar, promovida por calor, produzindo heterociclos chamados 1,2,3-triazóis. A cicloadição de *Huisgen* gerava uma mistura de regioisômeros 1,2,3-triazólicos 1,4- e 1,5-dissubstituídos quando alcinos assimétricos eram envolvidos (Figura 10) (AFLAK *et al.*, 2022a). Embora seja um processo fortemente exotérmico e termodinamicamente muito favorável, a reação de cicloadição azida-alcino não ocorre facilmente nas condições originais: altas temperaturas por longos períodos e ausência de catálise metálica. Essa característica limitava o escopo da reação, impedindo seu uso em compostos com grupos funcionais termossensíveis e em aplicações biológicas (KIESSLING, 2023).

Figura 10 - Reações de cicloadição 1,3-dipolar original (de Huisgen) e versões catalisadas por metais.

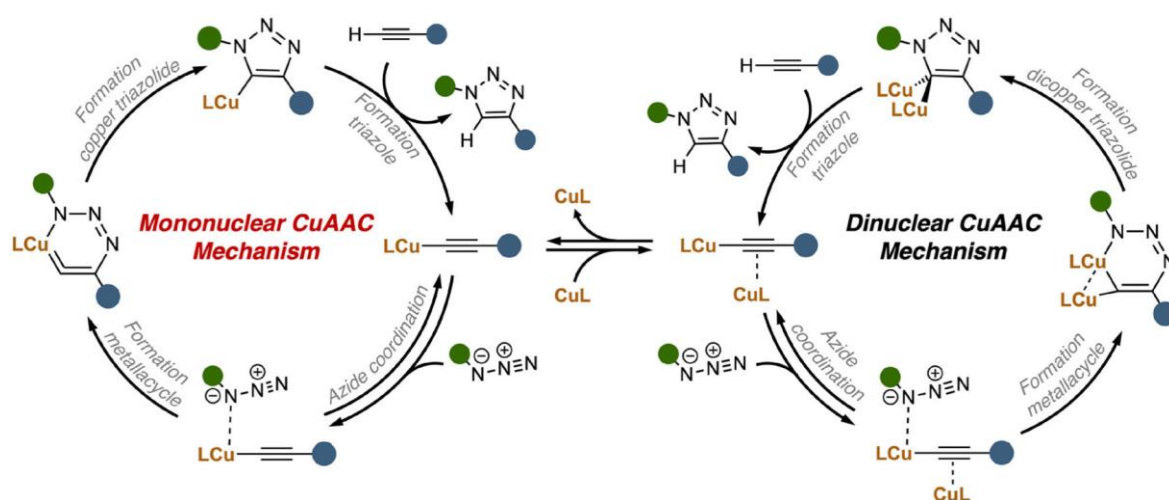


Fonte: AFLAK *et al.*, 2022a

A solução para transformar a reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen em um processo estereoespecífico, eficiente e rápido foi encontrada de forma independente pelo

grupo de *Sharpless*, em parceria com *Valery Fokin*, e pelo grupo de *Morten Meldal*. Cada um chegou à solução por uma perspectiva diferente: *Sharpless* buscava construir novas moléculas rapidamente e com o mínimo de desperdício, enquanto *Meldal* trabalhava com a síntese de peptídeos e glicopeptídeos em fase sólida e necessitava de reações eficientes e seletivas para esse formato. A solução encontrada foi o uso de íons de cobre para catalisar a reação (Figura 10). Quando íons de cobre(I) são misturados com um alcino, forma-se prontamente um complexo: o intermediário (acetileto de cobre) - Figura 11, que é mais reativo com azidas do que o alcino de partida, e assim a formação do triazol ocorre rapidamente em temperatura ambiente (KIESSLING, 2023).

Figura 11 - Ciclos catalíticos mononuclear e dinuclear da reação de cicloadição azida-alcino mediada por cobre (CuAAC).



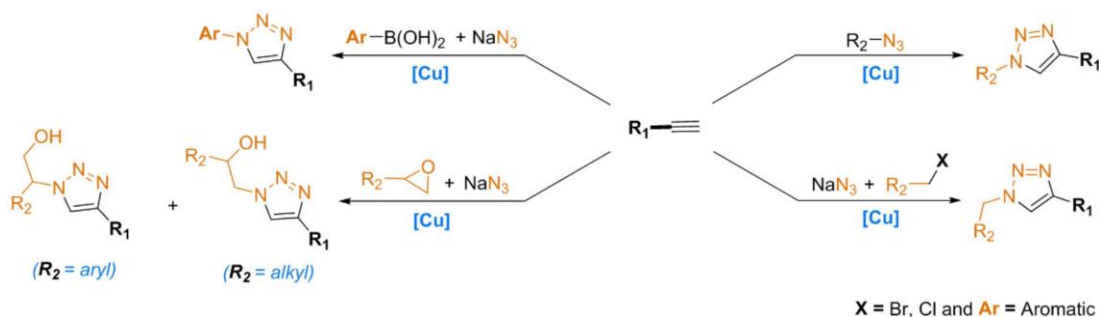
Fonte: VERMEEREN, 2026.

O ciclo catalítico da cicloadição azida-alcino mediada por cobre – CuAAC (Figura 11) compreende os mecanismos mononuclear e dinuclear que operam em equilíbrio, seguindo as etapas descritas por VERMEEREN (2026). Inicialmente, a espécie ativa de cobre(I) liga-se ao alcino terminal; em seguida, ocorre a coordenação da azida ("Azide coordination"), formando um complexo reativo. A reação avança para a formação do metalociclo ("Formation metallacycle"), um intermediário de seis membros que define a velocidade do processo. Na sequência, os ciclos se diferenciam pela natureza do intermediário de cinco membros formado: no mecanismo mononuclear ocorre a formação do triazolido de cobre ("Formation copper triazolide"), ao passo que no mecanismo

dinuclear ocorre a formação do triazolido de dicobre ("*Formation dicopper triazolid*"). Por fim, ambos os caminhos culminam na formação do triazol ("*Formation triazole*"), fornecendo o produto final como regioisômero 1,4-dissubstituído do 1,2,3-triazol e regenerando o sistema catalítico para o reinício do ciclo (AFLAK *et al.*, 2022b; VERMEEREN, 2026). Ao contrário da cicloadição de *Huisgen* promovida por calor, a versão catalisada por cobre é altamente estereoespecífica, produzindo exclusivamente o regioisômero 1,2,3-triazólico 1,4-dissubstituído, o que a torna muito mais útil para síntese do que sua versão não catalisada (KIESSLING, 2023).

As espécies de cobre(I) são termodinamicamente instáveis e podem ser facilmente oxidadas a Cu(II) em condições aeróbicas. Os catalisadores ativos de Cu(I) podem ser obtidos pela redução de precursores de Cu(II) com agente redutor, como o ascorbato de sódio, por exemplo, em um sistema sulfato de Cu(II) / ascorbato de sódio, pela oxidação de cobre metálico com Cu(II) por comproportionalização, por exemplo, em uma mistura de Cu metálico e sais de Cu(II), ou pelo uso de uma combinação de sais de cobre com ligante adequado e/ou base, como a trietilamina ou DIPEA, por exemplo em um sistema CuI / DIPEA (AFLAK *et al.*, 2022a). Na Figura 12 está ilustrada a versatilidade do uso de catalisadores de cobre na formação do anel triazólico a partir de diversos blocos de construção, como haletos orgânicos, ácidos borônicos ou epóxidos, sendo a geração da espécie ativa de Cu(I) *in situ* para garantir a estereoespecificidade da reação levando à obtenção do regioisômero 1,4- dissubstituído.

Figura 12 - Versatilidade da reação de cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por Cu(I).

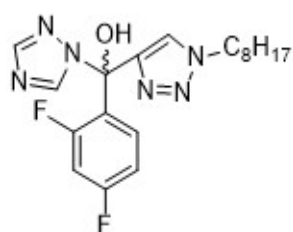


Fonte: AFLAK *et al.*, 2022a.

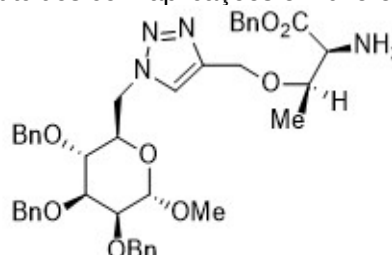
No contexto da síntese orgânica, a CuAAC tornou-se o método líder para a montagem covalente de moléculas grandes e pequenas, utilizando o anel 1,2,3-triazólico

como unidade de ligação entre os blocos moleculares. Os derivados 1,4-dissubstituídos do 1,2,3-triazol obtidos por essa reação estão envolvidos em diversas áreas de pesquisa, incluindo os campos agroquímico, farmacêutico, medicinal e industrial, além de terem demonstrado excelentes propriedades biológicas, como atividade anticâncer, antiviral e anti-*HIV* – Figuras 7, 8 e 13 (AFLAK *et al.*, 2022a). As aplicações da química "click" se estendem ainda à bioconjugação, à química de materiais e ao desenvolvimento de sondas moleculares para uso em biologia (DEVARAJ; FINN, 2021). O impacto desses trabalhos foi reconhecido internacionalmente quando, em 2022, *Carolyn R. Bertozzi*, *Morten Meldal* e *K. Barry Sharpless* receberam o Prêmio Nobel de Química pelo desenvolvimento da química "click" e da química bioortogonal (KIESSLING, 2023).

Figura 13 - Compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos com aplicações em diferentes áreas.



(a)



(b)

Fonte: Adaptado de AHER *et al.*, 2009; DENG *et al.*, 2012.

Análogo triazólico de fluconazol contendo cadeia n-octil, agente antifúngico de aplicação agroquímica; (b) Conjugado 6-triazólico de O-manosideo-treonina, inibidor de corrosão para aço-carbono em meio ácido, de aplicação industrial.

2.2.2. Contribuição do anel 1,2,3-triazólico na relação estrutura x atividade de substâncias bioativas

O anel 1,2,3-triazólico consolidou-se como um dos sistemas farmacofóricos mais relevantes na química medicinal contemporânea, sendo facilmente sintetizado por meio da química "click" por meio de reações de cicloadição azida-alcino catalisadas por cobre (CuAAC) ou rutênio (RuAAC) - (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Esta estrutura destaca-se por possuir forte momento de dipolo e a capacidade de estabelecer diversas interações não covalentes como ligações de hidrogênio, forças de van der

Waals, interações dipolo-dipolo e empilhamento π - π com uma vasta gama de enzimas, proteínas e receptores biológicos (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021).

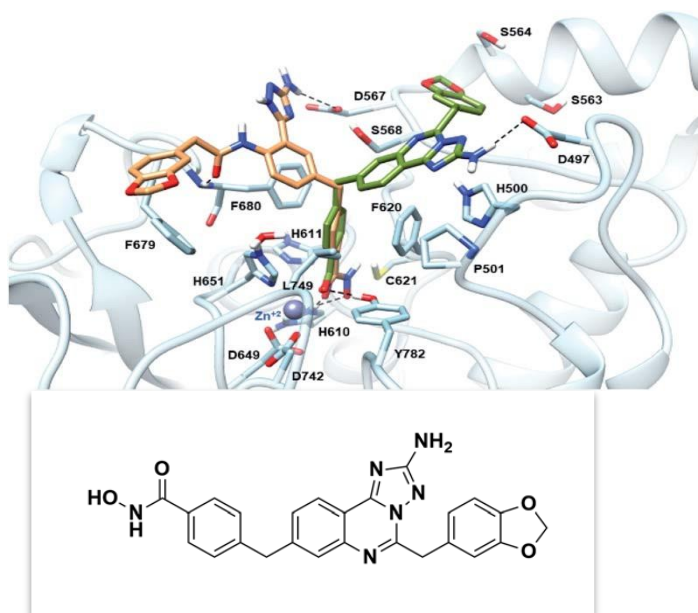
Na relação estrutura-atividade (REA), o anel 1,2,3-triazol desempenha funções versáteis, atuando tanto como um conector (*linker*) estável para unir diferentes fragmentos moleculares quanto como um farmacóforo ativo que interage diretamente com o alvo biológico (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Ele é frequentemente utilizado como um bioisótero estratégico para mimetizar grupos funcionais como a ligação amida *trans* ou o ácido carboxílico, permitindo manter a afinidade biológica enquanto confere maior resistência metabólica à molécula (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Esta capacidade de direcionar anéis adjacentes para sítios de ligação específicos e a sua robustez estrutural o tornam uma ferramenta indispensável para o desenho racional de fármacos multialvos (BOZOROV *et al.*, 2019).

No âmbito de substâncias anticâncer, os derivados triazólicos exibem um potencial robusto contra diversas linhagens, incluindo câncer de pulmão, mama, cólon, fígado e próstata (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Os mecanismos de ação envolvem a indução da paragem do ciclo celular (frequentemente nas fases G1, G0/G1, G2/M ou S) e a ativação de apoptose por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e do colapso do potencial de membrana mitocondrial (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Estes compostos inibem alvos como as HDACs, o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), quinases como PI3K, c-Met, ALK e ROS1, além da topoisomerase II, telomerase e a polimerização da tubulina (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Destaca-se ainda a capacidade de alguns derivados em reverter a resistência a múltiplos fármacos (MDR) ao inibir a glicoproteína P (P-gp), impedindo o efluxo de quimioterápicos das células cancerígenas (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021).

Estudos de *docking* molecular revelaram que o anel triazólico possui tamanho adequado para se encaixar no sítio ativo (um bolso estreito) das enzimas HDACs, posicionando-se corretamente para formar uma interação π - π com dois resíduos de fenilalanina presentes no sítio ativo da enzima, contribuindo assim diretamente para a afinidade de ligação ao alvo (MA *et al.*, 2015). Na Figura 14, observa-se uma representação tridimensional dessas interações para um derivado

aminotriazoloquinazolínico no sítio catalítico da HDAC6 (PDB ID: 5EDU). O referido inibidor (identificado em verde) utiliza o arcabouço de aminotriazoloquinazolina como grupo de reconhecimento de superfície (*cap group*), no qual o seu grupo hidroxamato coordena-se ao íon Zn^{+2} (esfera cinza) de maneira bidentada. O anel fenila do ligante estabelece interações favoráveis de empilhamento do tipo π - π com as cadeias laterais de Phe620 e Phe680 presentes no canal hidrofóbico da enzima. Notavelmente, o grupamento aminotriazol projeta-se sobre a Phe620 para doar uma ligação de hidrogênio ao resíduo Asp497, enquanto o fragmento 1,3-benzodioxol se acomoda próximo às serinas Ser564 e Ser568. Essas interações específicas demonstram como a presença do sistema triazólico fundido à quinazolina potencializa a ancoragem e a seletividade subnanomolar ($IC_{50} = 0,5 \text{ nM}$) deste composto por esta isoforma (BONANNI *et al.*, 2022).

Figura 14 - Representação tridimensional das interações moleculares de um inibidor (derivado aminotriazoloquinazolínico) no sítio catalítico de HDAC6 (PDB ID: 5EDU).



Fonte: Adaptado de BONANNI *et al.* (2022).

A versatilidade biológica do triazol estende-se significativamente às doenças infecciosas. A atividade antimicrobiana abrange um amplo espectro, com ação contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como *S. aureus* (incluindo cepas multirresistentes) e *E. coli*, além de propriedades antifúngicas contra *Candida albicans* e *Aspergillus niger* (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). Na terapêutica da

tuberculose, os derivados mostram-se eficazes contra o *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv e estirpes multirresistentes (MDR-TB), frequentemente através da inibição da DNA girase bacteriana e da enzima DHFR micobacteriana (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021). No campo da virologia e parasitologia, o anel triazólico é base para agentes experimentais contra o *HIV*, hepatite B e C, coronavírus e varicela-zoster, além de apresentar atividades antimalárica, anti-leishmanial, antiamébrica, anti-Toxoplasma e antitripanossoma (BOZOROV *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2021).

O anel 1,2,3-triazólico contribui para investigações no tratamento de condições metabólicas, sistêmicas e neurológicas. Atua como potencial antidiabético por meio da inibição da alfa-glicosidase e apresenta propriedades anti-inflamatórias pela inibição das enzimas COX-2 e 15-LOX, suprimindo citocinas pró-inflamatórias (BOZOROV *et al.*, 2019). Adicionalmente, na literatura são citadas atividades antioxidantes, inibição da anidrase carbônica para tratamento de glaucoma, tratamento da anemia renal via inibição de HIF-PHD e ação anti-adipogénica através da ativação da via Wnt/beta-catenina (BOZOROV *et al.*, 2019). Na neurologia, o triazol é investigado por seus efeitos neuroprotetores em doenças como Alzheimer (inibição de AChE e BChE) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), consolidando-se como um protótipo promissor para o desenvolvimento de futuros candidatos terapêuticos (BOZOROV *et al.*, 2019).

Do ponto de vista clínico, os HDACi têm sido validados como estratégia terapêutica para o tratamento de câncer como o linfoma cutâneo de células T, a leucemia mieloide aguda, a síndrome mielodisplásica e o mieloma múltiplo, podendo ainda ser usados em combinação com quimioterapia e radioterapia (LAKSHMAIAH *et al.*, 2014). Dessa forma, a utilização da química "click" na síntese de derivados triazólicos representa uma estratégia promissora na integração entre síntese orgânica e aplicações farmacológicas, contribuindo para o desenvolvimento de novos compostos com potencial atividade anticâncer por meio da modulação epigenética (MA *et al.*, 2015; LAKSHMAIAH *et al.*, 2014).

3. OBJETIVOS

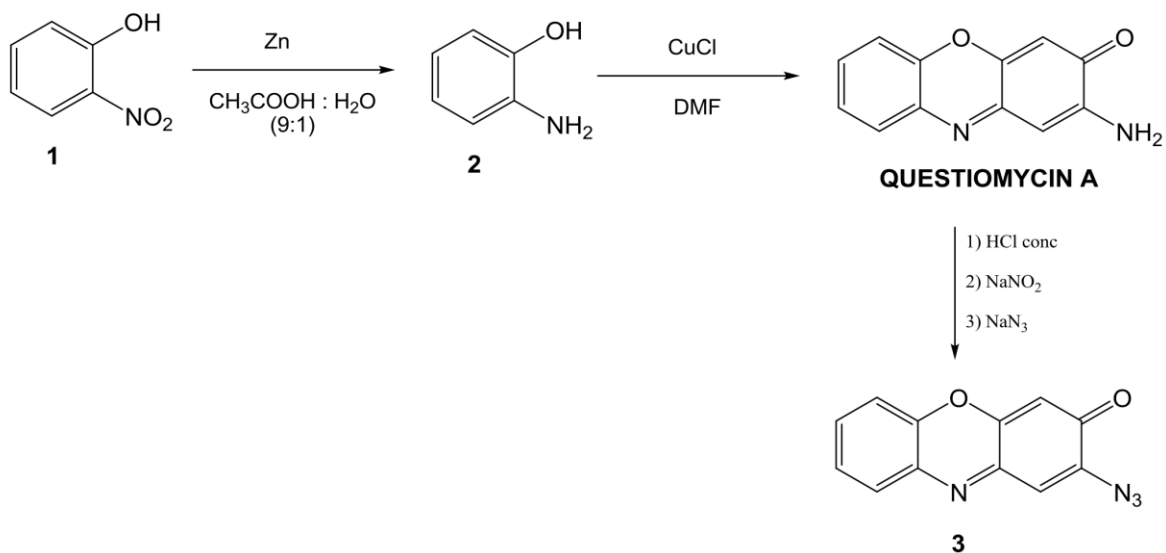
3.1. Gerais

- Desenvolver novos protótipos de agentes terapêuticos, que atuem por meio de modificação epigenética, como uma estratégia de combate ao câncer, doença que apresenta grande impacto econômico e em saúde pública.
- Contribuir para a formação de recursos humanos em área de ponta da ciência contemporânea: trabalho de síntese orgânica voltado diretamente para aplicação na área de biologia molecular.

3.2. Específicos

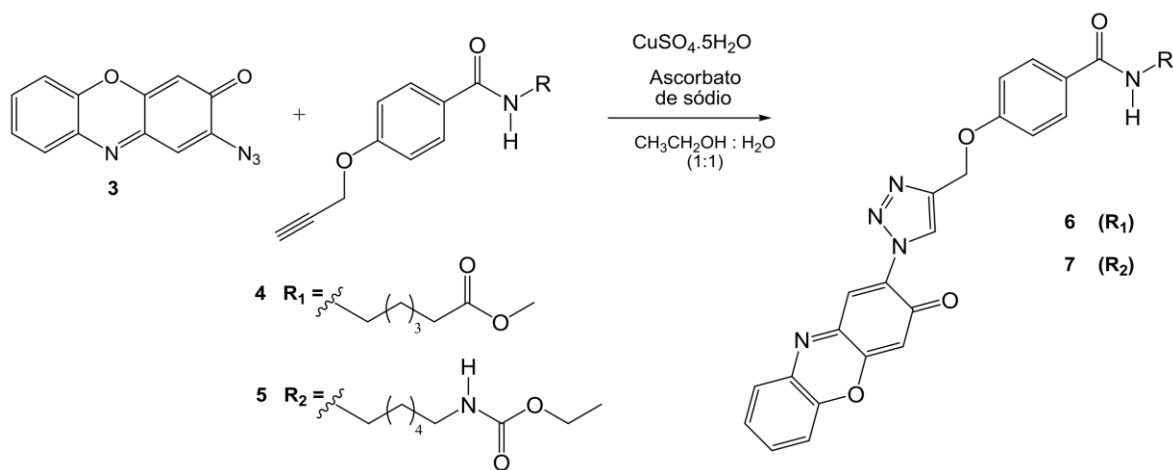
- Sintetizar uma azida orgânica inédita (3) derivada do *Questiomycin A* - Esquema 1.
- Sintetizar novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7) - Esquema 2, com potencial atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais.
- Caracterizar a azida orgânica inédita (3) e os compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos obtidos por meio de métodos espectroscópicos (infravermelho, ressonância magnética nuclear) e espectrometria de massas.

Esquema 1 - Proposta de síntese da 2-azido-3-fenoxazinona inédita (3).



Fonte: Autoria própria.

Esquema 2 - Proposta de síntese de novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.



Fonte: Autoria própria.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A parte prática deste TCC foi desenvolvida no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LaSOQuiM) do Departamento de Química (DEQUI) do Instituto de Ciências Exatas e Biológicas (ICEB) da UFOP.

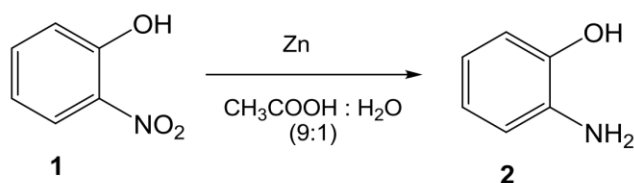
4.1. Métodos Gerais

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) foi utilizada sílica gel 60 G Merck sobre lâmina de vidro com espessura de 0,25 mm. Como revelador, utilizou-se vapor de iodo, eficiente para todos os compostos sintetizados. A cromatografia em coluna utilizando sílica gel 60 (70-230 mesh, E. Merck) e a cromatografia em placa preparativa (CPP) foram empregadas para a purificação dos intermediários e produtos de síntese.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C foram registrados em espectrômetro *Bruker Avance DRX 400* (Escola de Farmácia, UFOP). Os solventes deuterados utilizados foram clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$). Os valores dos deslocamentos químicos são apresentados em ppm relativamente aos sinais de ^1H e de ^{13}C dos solventes utilizados ou do padrão interno tetrametilsilano, e os valores de acoplamento (J) são expressos em Hz. As multiplicidades estão abreviadas da seguinte forma: singlete (s), singlete largo (sl), duplete (d), duplete de duplete (dd), tripleto de duplete (td) e multiplete (m). A numeração adotada para os átomos de todos os compostos não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC. Isso foi feito para que compostos com estruturas análogas pudessem ter os seus dados de RMN comparados, quando necessário.

A seguir são descritas as reações realizadas.

4.2. Síntese do O-aminofenol (2) (SATO *et al.*, 2006)

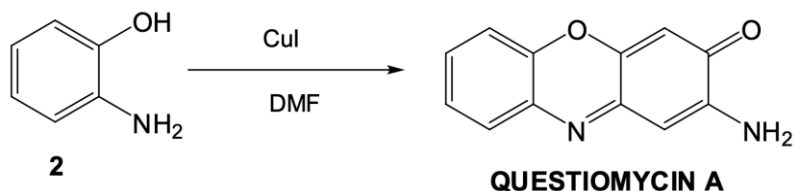


Em um balão de fundo redondo, de 125 mL com uma boca, contendo o o-nitrofenol (1) (14,4 mmol) adicionaram-se 40 mL de uma mistura de ácido acético glacial (PA) e água destilada (9:1), obtendo-se uma solução amarela. A esta solução resfriada à 0 °C, adicionou-se zinco metálico granulado (144 mmol). A cor da mistura reagente imediatamente mudou para vermelho escuro. O balão da reação foi fechado, tendo uma saída de cloreto de cálcio anidro, e este sistema foi completamente recoberto com papel alumínio. A mistura reagente foi mantida sob agitação magnética constante e vigorosa. Após 3 horas do início da reação, confirmou-se o término da mesma por meio de placa de CCD (eluente: hexano / acetato de etila - 6 / 4). Então, procedeu-se à elaboração da reação: a mistura reagente foi neutralizada (pH = 7) com solução aquosa de hidróxido de sódio a 10% e em seguida filtrada a vácuo. O sólido preto retido no funil de porcelana durante a filtração foi lavado com acetato de etila (5 x 30 mL). O filtrado obtido (contendo a amina 2 na sua forma neutra) foi submetido a uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas reunidas foram secadas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido usando um evaporador rotatório. Obteve-se o produto bruto desejado 2 como um sólido marrom (12,5 mmol, 87% de rendimento) que foi secado em dessecador. O produto foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 16 e 18, p. 52 e 53).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,72 (sl, 3H); 6,61 (td, $J = 7,50$ Hz; $J = 1,87$ Hz, 1H); 6,71 (td, $J = 7,50$ Hz; $J = 1,33$ Hz, 1H); 6,76 (dd, $J = 7,60$ Hz; $J = 1,60$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J = 7,80$ Hz; $J = 1,40$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 114,80; 115,71; 118,67; 119,82; 135,38; 145,40.

4.3. Síntese do *QUESTIOMYCIN A* (PASCERI *et al.*, 2013)



Em um balão de fundo redondo, de 125 mL com uma boca, foram adicionados (10 mmol) de *o*-aminofenol (2), dissolvidos em 15 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF). Em seguida, adicionaram-se 4,3 mmol de iodeto de cobre (CuI) à solução. A mistura reagente foi colocada sob agitação magnética e, após alguns minutos, foi aquecida a 60 °C em um banho-maria, sendo mantida sob agitação contínua e atmosfera de O₂ ambiente (boca do balão aberta), durante 24 horas. O término da reação foi confirmado por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando como fase móvel uma mistura de hexano e acetato de etila (6:4). A DMF foi removida sob pressão reduzida. Em seguida, o produto obtido foi dissolvido em benzeno a quente, e a solução resultante foi transferida para um erlenmeyer. Esse erlenmeyer foi coberto com papel alumínio, devido à fotossensibilidade do produto, e armazenado em geladeira por 48 horas. Após esse período, observou a recristalização do produto e, então, realizou-se uma filtração sob vácuo a frio, utilizando de 10-15 mL de benzeno gelado para lavar o sólido preto formado. O sólido obtido (7,01 mmol, rendimento de 62%) foi secado em dessecador. O produto (*Questiomyacin A*) foi caracterizado por meio de espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C (Figuras 19 e 20, p. 55 e 56) e espectroscopia de Infravermelho (IV) (Figura 21, p. 56).

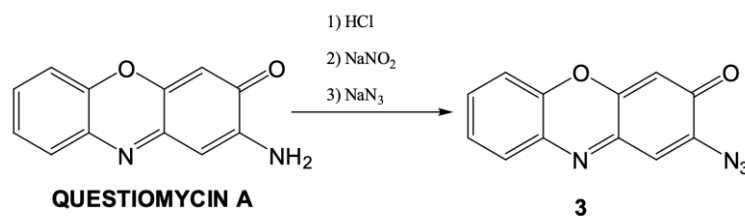
PF encontrado: 252-255,8 °C (PF literatura: 256-258 °C).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 6,29-6,32 (m, 1H); 6,76-6,77 (m, 1H); 7,27-7,43 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,94 (s, 1H).

RMN de ¹³C (100,64 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 97,93; 103,15; 115,63; 124,94; 127,54; 128,51; 133,27; 141,71; 147,07; 147,79; 148,79; 179,86.

IV (ν, cm⁻¹): 3438,82; 3319,23; 1658,65; 1581,51; 1301,85; 1276,78; 1216,99; 1182,27; 846,68; 823,54; 754,11; 738.

4.4. Síntese da 2-azido-3-fenoxazinona (3) (SIVAKUMAR *et al.*, 2004)



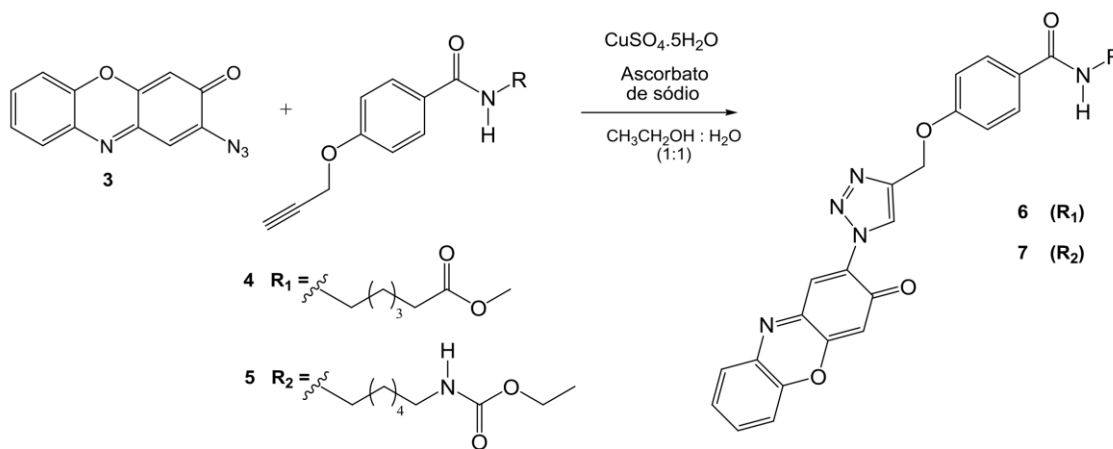
Em um balão de fundo redondo, de 125 mL com uma boca, foi adicionado o *Questiomycin A* (1,55 mmol) e 14,4 mL de uma solução de HCl 17,2% à temperatura ambiente. Após a dissolução completa do *Questiomycin A*, a mistura reagente foi resfriada a 0 °C e adicionou-se nitrito de sódio (1,55 mmol) mantendo-se a mistura reagente sob agitação magnética por 1 h. À mistura reagente resfriada a 0 °C adicionou-se azida de sódio (3,17 mmol) em 4 porções sob agitação magnética. Manteve-se a mistura reagente a 0 °C e agitação magnética durante 23 h. A mistura reagente foi filtrada sob vácuo resultando em um sólido marrom, que foi lavado com água destilada gelada durante a filtração e secado sob vácuo. O produto 3 (2-azido-3-fenoxazinona) (0,61 mmol, 40% de rendimento), obtido como um sólido marrom, foi caracterizado por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 22 e 24, p. 59 e 60) e espectroscopia de Infravermelho (IV) (Figura 25, p. 60).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 6,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,06-7,19 (m, 2H); 7,23 (d = 8,0 Hz, 1H); 7,29-7,39 (m, 1H); 7,48-7,54 (m, 1H).

RMN de ^{13}C (100,64 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 102,21; 115,34; 125,18; 128,02; 129,52; 133,12; 141,78; 144,97; 149,07; 149,17; 176,41.

IV (ν , cm^{-1}): 2162,04; 2102,25; 1564,15; 838,94; 823,54; 765,68; 578,60.

4.5. Tentativa de síntese dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7) (REIS, 2022).



Metodologia geral: A um balão de fundo redondo, de 50 mL com uma boca, adicionou-se a azida orgânica (1 eq), o alcino terminal (1 eq), 1 mL de etanol e 0,5 mL de água destilada. Manteve-se a mistura obtida sob agitação magnética à temperatura ambiente, observando se formou uma mistura homogênea. Paralelamente, preparou-se uma solução de ascorbato de sódio: adicionou-se, a um béquer de 10 mL, hidróxido de sódio (PA) (0,6 eq), ácido ascórbico (0,6 eq) e 0,5 mL de água destilada, agitou-se a mistura manualmente por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,15 eq) à solução de ascorbato de sódio recém preparada e agitou-se a mistura até sua mudança de cor (para marrom). Verteu-se esta mistura no balão contendo a azida e o alcino terminal, mantendo a mistura reagente sob agitação magnética à temperatura ambiente. Monitorou-se a reação por CCD (Hex/AcOEt - 6/4, utilizando como revelador vapores de iodo). Após o término da reação, foi adicionado à mistura 1 mL de solução de EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, misturados na proporção de 1:1, e manteve-se a agitação magnética por 10 min. Essa mistura foi vertida em um funil de separação e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). Em seguida, as fases orgânicas reunidas foram secadas com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Purificou-se os produtos por meio de cromatografia em coluna de sílica (Hex/AcOEt - 6:4) e/ou placa preparativa.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Planejamento racional dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos

O perfil terapêutico de um fármaco é influenciado diretamente por sua estrutura química, existindo uma relação intrínseca entre a arquitetura molecular e a atividade biológica desempenhada, conceito conhecido como Relação Estrutura-Atividade - REA (AMARAL *et al.*, 2017). O farmacóforo clássico dos inibidores de desacetilases de histonas (HDACi) é composto por três elementos estruturais fundamentais: um grupo de ligação ao zinco (ZBG), um espaçador hidrofóbico (*linker*) e um grupo de reconhecimento de superfície (*cap group*) (PIRES *et al.*; 2025).

Em trabalhos desenvolvidos anteriormente a este (ANDRADE *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2025) é relatada a síntese orgânica de compostos inéditos planejados e obtidos pela orientadora deste TCC, inspirados em HDACi de origem natural e sintética, visando à exploração sistemática dos três elementos estruturais que compõem o farmacóforo clássico de HDACi, objetivando avaliar os impactos sobre a atividade citotóxica e o índice de seletividade.

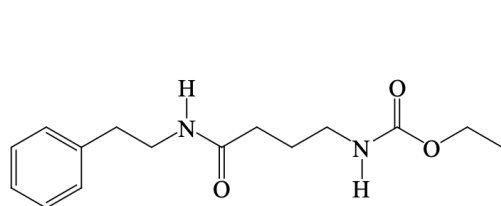
A primeira geração de compostos sintetizados (ANDRADE *et al.*, 2018), análogos do Santacruzamato A - um HDACi de origem natural (Figura 15), foi avaliada quanto à atividade citotóxica e à seletividade sobre diferentes linhagens de células tumorais [adenocarcinoma de mama (MCF-7 e MDAMB- 231), adenocarcinoma ovariano (TOV-21g), câncer cervical (HeLa), carcinoma de cólon (RKO-AS45-1)], utilizando fibroblastos pulmonares (WI-26VA4) como controle de seletividade. Todos os compostos avaliados apresentaram atividade citotóxica, sendo que o composto 4 (Figura 15) apresentou-se mais potente e seletivo que os demais compostos contra as linhagens de células tumorais MDAMB- 231, MCF-7 e TOV-21g4, sugerindo que o composto 4 é altamente seletivo para células de adenocarcinoma de mama e de ovário. Estudos de *docking* mostraram que o composto 4 apresentou energia de interação com HDAC4 superior, em comparação

ao ligante de referência. Este resultado corrobora os dados experimentais relativos a câncer de mama, visto que a enzima HDAC4 regula a resposta celular à hipoxia e está frequentemente superexpressa em células de câncer de mama (LIANG *et al.*, 2023).

Dando continuidade, uma segunda geração de análogos do Santacruzamato A (FREITAS *et al.*, 2025) foi sintetizada e avaliada quanto à atividade citotóxica e à seletividade sobre linhagem de células tumorais de adenocarcinoma de mama (MDAMB- 231), uma forma de câncer de mama agressiva e invasiva, utilizando fibroblastos pulmonares (WI-26VA4) como controle de seletividade. O composto 8 (Figura 15) apresentou-se mais potente e seletivo que os demais, sendo seu índice de seletividade mais alto (10-50 vezes) que aquele dos controles positivos empregados (cisplatina, etoposídeo e doxorrubicina), que são fármacos já usados para o tratamento de câncer.

Os compostos 4 e 8 demonstraram atividade pró-apoptótica robusta, com aumento das atividades das caspases 3 e 9, além da regulação positiva TP53 e BAK, confirmando a eficácia do planejamento molecular na indução da morte celular programada (FREITAS *et al.*, 2025; ANDRADE *et al.*; 2018). Esses dados estão de acordo com outros relatos da literatura que avaliam os efeitos biológicos de diferentes inibidores de HDACs (SWIFT; GOLSTEYN, 2014; CHEN *et al.*, 2017).

Figura 15 - Informações químicas e biológicas sobre o Santacruzamate A e análogos sintetizados (ANDRADE *et al.*, 2018; FREITAS *et al.*, 2025).



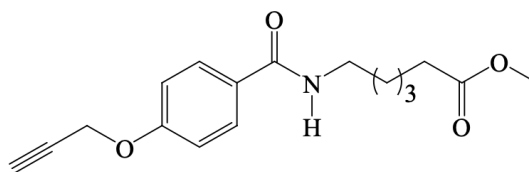
SANTACRUZAMATE A

isolado da cianobactéria *Symploca* sp.

HDAC2 IC₅₀ 119 pM

HDAC4 IC₅₀ > 1000 nM

HDAC6 IC₅₀ 434 nM

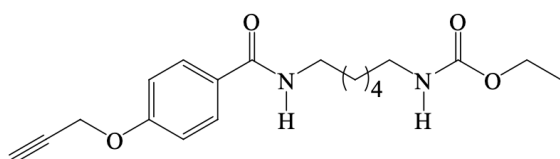


4

(MDA-MB231) IC₅₀ = 26,8 ± 8,2 μM
IS = 4,81

(TOV-21) IC₅₀ = 24,3 ± 6,3 μM
IS = 5,3

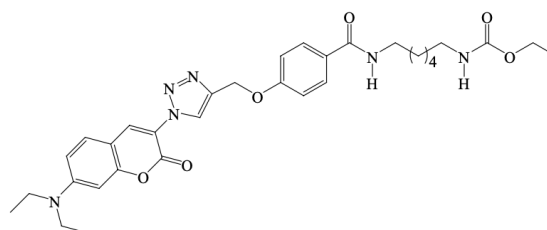
(ANDRADE *et al.*, 2018)



5

(MDA-MB231) IC₅₀ = 27,68 ± 2,24 μM
IS = ≥ 3,61

(FREITAS *et al.*, 2025)



8

(MDA-MB231) IC₅₀ = 8,30 ± 2,65 μM
IS = 8,34

(FREITAS *et al.*, 2025)

Fonte: Autoria própria.

Considerando a importância de estudos no campo da intervenção nas alterações epigenéticas para o desenvolvimento de novos protótipos de fármacos anticâncer, neste TCC foi proposta a síntese de dois compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-disubstituídos inéditos (6 e 7) - Esquema 2, na busca por protótipos inibidores de HDACs, para posterior avaliação da atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais e da seletividade. Os novos compostos, que seriam sintetizados, apresentariam diversificação da estrutura química quanto ao *cap* group em relação aos compostos 4 e 5, o que poderia modificar o reconhecimento celular e determinar

a seletividade para isoformas específicas de HDACs. Essas variações estruturais poderiam modificar a atividade citotóxica e a seletividade dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos, assim como aconteceu com o composto 8 (Figura 15), um derivado 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituído do composto 5, frente à linhagem de células tumorais de adenocarcinoma de mama (MDAMB- 231) (ANDRADE, 2018; FREITAS, 2025). Os novos compostos obtidos seriam avaliados quanto à atividade citotóxica e quanto ao mecanismo de ação a fim de verificar se a atividade citotóxica se daria, caso presente, por meio da inibição de HDACs.

É importante ressaltar que o composto 8 (Figura 15), obtido *via* química "click" (CuAAC) entre o alcino terminal (composto 5) e a 3-azido-7-dietilamino-cumarina, apresenta fluorescência sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm). A 3-azido-7-dietilamino-cumarina, que não é fluorescente portanto denominada de pró-fluoróforo (SIVAKUMAR *et al.*, 2004), após sua ligação ao composto 5 resultou no composto 8 fluorescente em decorrência do aumento da extensão da conjugação do núcleo cumarínico pela construção do anel 1,2,3-triazólico. O composto 8, por ser fluorescente, pode facilitar o estudo do seu mecanismo de ação ao permitir a sua detecção e visualização em ensaios de microscopia (FLUOROPHORE, 2026).

A escolha da 2-azido-3-fenoxazinona 3 (Esquema 2), derivada do *Questiomycin A*, para ligação aos compostos 4 e 5 (Figura 15), deu-se em função de o *Questiomycin A* apresentar absorção máxima na região do ultravioleta em 435 nm, quando em metanol (BenchChem, 2026). Após a ligação da 2-azido-3-fenoxazinona, por meio de um anel 1,2,3-triazólico, aos compostos 4 e 5, espera-se que o aumento da extensão da conjugação do anel da fenoxazinona resulte em compostos (6 e 7) que sejam fluorescentes, apresentando absorção máxima na região do ultravioleta acima de 435 nm, o que é de interesse do grupo de pesquisa colaborador que realiza os estudos de localização e mecanismo de ação das moléculas bioativas (citotóxicas contra linhagens de células tumorais). Somado a isso, (1) há informações na literatura sobre o *Questiomycin A* apresentar atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais (BenchChem, 2026); e (2) em função da sua estrutura química, o *Questiomycin A* pode melhorar a interação na entrada do bolso fundo e estreito que contém o íon Zn^{+2} , sítio ativo de HDACs zinco-

dependentes. Assim, pode resultar em melhor atividade citotóxica e seletividade dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7) em comparação aos compostos 4 e 5, assim como ocorreu com o composto 8 em comparação ao composto 5 (Figura 15).

5.2. Reações realizadas para obtenção dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos

Para a obtenção dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7) - Esquema 2, foi planejada uma síntese convergente que teve como etapa chave reações do tipo “click” de cicloadição (FREITAS *et al.*, 2011) - Esquema 2, que envolve diferentes compostos contendo um alcino terminal (4 e 5) e uma 2-azido-3-fenoxazinona inédita (3). O alcino terminal está unido a diferentes *linkers* (cadeia com cinco ou com seis grupos metileno) por meio de um grupo fenil-formamido. Aos diferentes *linkers* já estão ligados diferentes ZBG (metil éster ou etil carbamato). Os alcinos terminais 4 (*linker*: cadeia com cinco grupos metileno; ZBG: metil éster) e 5 (*linker*: cadeia com seis grupos metileno; ZBG: etil carbamato) são compostos oriundos de sínteses anteriores a este trabalho, que foram desenvolvidas pela orientadora deste TCC - Profa Flaviane (ANDRADE, *et al.*, 2018; FREITAS, *et al.*, 2025).

Para a obtenção da 2-azido-3-fenoxazinona inédita (3), foi proposta a rota de síntese apresentada no Esquema 1. O *Questiomyacin A*, um metabólito secundário produzido pelo fungo *Penicillium expansum* (BenchChem, 2026), seria obtido a partir da ciclocondensação oxidativa do *o*-aminofenol catalisada por CuCl (PASCERI *et al.*, 2013). Em seguida, o *Questiomyacin A* teria o grupo amino tratado com nitrito de sódio e ácido clorídrico resultando na obtenção do sal de diazônio correspondente, que ao reagir com azida de sódio formaria a 2-azido-3-fenoxazinona (3) (SIVAKUMAR, K. *et al.*, 2004).

Os intermediários de reação e os produtos obtidos seriam purificados por meio de cromatografia em coluna “flash” e/ou placa preparativa, sendo caracterizados por cromatografia em camada delgada, espectroscopia de infravermelho e de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C .

5.2.1. Síntese do O-aminofenol (2)

Para a síntese da 2-azido-3-fenoxazinona (3) - Esquema 1, inicialmente foi proposto utilizar o o-aminofenol (2) como material de partida, conforme metodologia descrita na literatura por Pasceri *et al.* (2013) para a síntese do *Questiomycin A*. Mas devido à falta de disponibilidade desse reagente no laboratório e à disponibilidade do o-nitrofenol, a primeira etapa da síntese da 2-azido-3-fenoxazinona (3) foi uma reação de redução do grupo nitro do o-nitrofenol a grupo amino, empregando-se zinco metálico, como agente redutor, em meio ácido, levando à obtenção do o-aminofenol (2) (SATO *et al.*, 2006). Nessa reação, o zinco metálico atua como um doador de elétrons primário ao se oxidar de Zn^0 a Zn^{2+} , enquanto o ácido acético glacial atua simultaneamente como o solvente e a fonte de prótons indispensável para o processo de transferência de elétrons. Mecanicamente, a redução ocorre através de etapas consecutivas e graduais que envolvem a transferência de seis elétrons e seis prótons, passando pelos intermediários reacionais o-nitrosofenol e o-hidroxilamina fenólica (PENNING; SU; EL-BAYOUMY, 2022). Conforme descrito na literatura clássica por Kamm (1941), a hidroxilamina intermediária é um composto estável e isolável sob condições de pH neutro (como na redução por zinco em cloreto de amônio). Contudo, a acidez constante fornecida pelo ácido acético assegura o potencial termodinâmico necessário para forçar a redução completa até a formação da amina livre correspondente.

O tratamento do meio reacional ao final do processo exigiu um controle preciso do equilíbrio ácido-base para viabilizar o isolamento do produto. Sob o caráter ácido promovido pelo solvente, o o-aminofenol (2) encontra-se predominantemente sob a forma de sal de amônio solúvel em fase aquosa. A neutralização cuidadosa do meio com solução de NaOH a 10% até pH 7 foi essencial para desprotonar seletivamente o grupo amônio sem promover a desprotonação das hidroxilas fenólicas (o que geraria fenóxidos solúveis em água). Esse ajuste restabeleceu a neutralidade e a lipofilia do o-aminofenol (2), permitindo a sua partição quantitativa para a fase orgânica de acetato de etila durante a

extração líquido-líquido, enquanto os subprodutos inorgânicos de zinco solúveis permaneceram retidos na fase aquosa. Obteve-se o *o*-aminofenol (2) como um sólido marrom com rendimento de 87%.

O produto obtido foi caracterizado por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 16, 17 e 18 p. 52 e 53). Ao comparar os dados dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C obtidos com os dados descritos na literatura (SATO *et al.*, 2006), foi confirmada a formação do *o*-aminofenol (2).

Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H do *o*-aminofenol (400 MHz, CDCl_3).

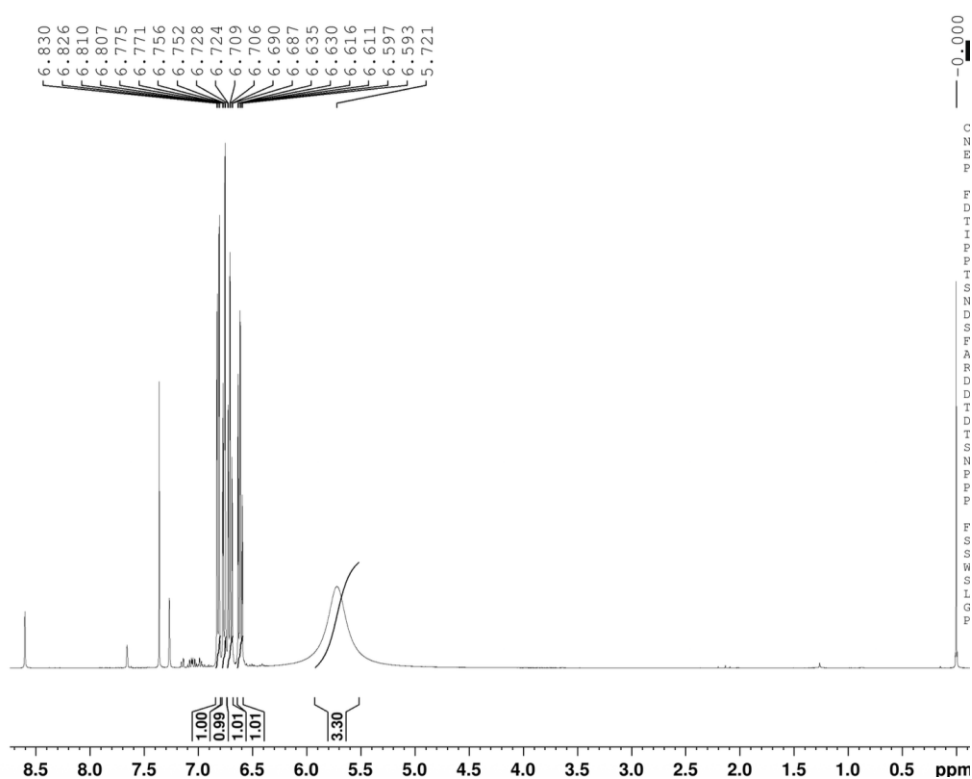
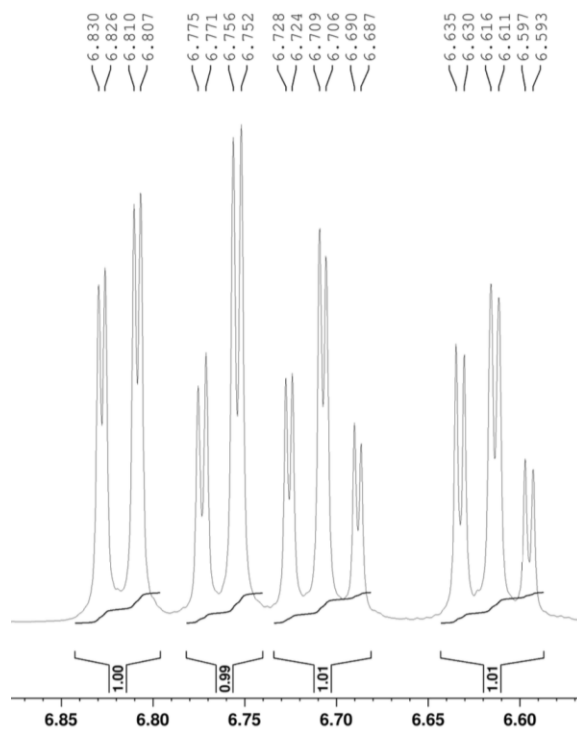
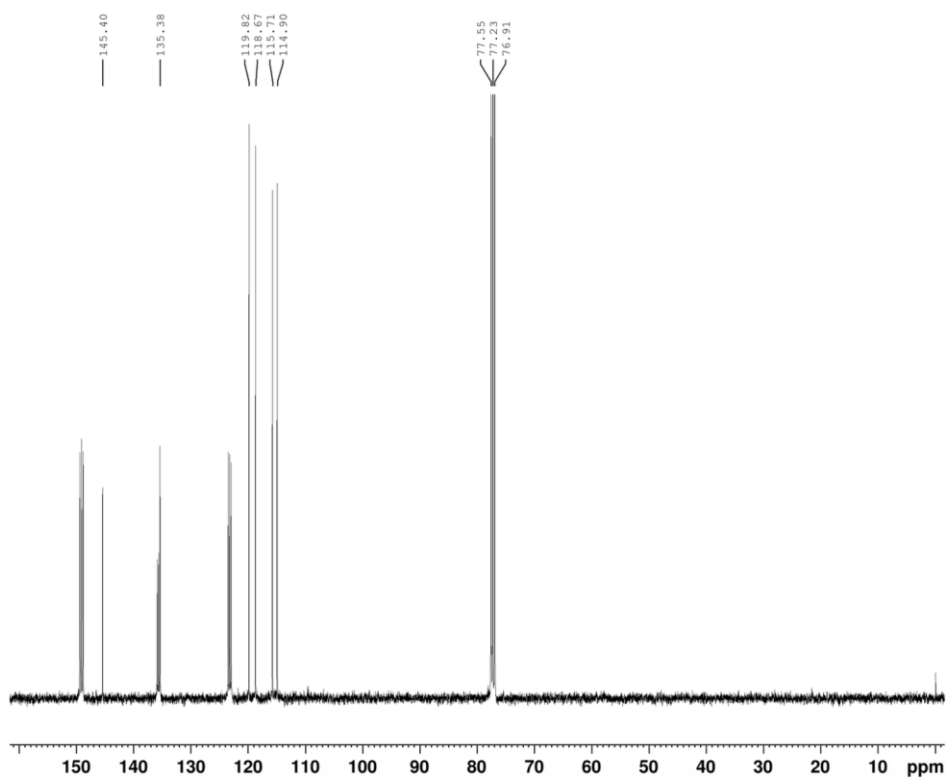


Figura 17 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do *o*-aminofenol (400 MHz, CDCl_3).Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C do *o*-aminofenol (100,64 MHz, CDCl_3).

5.2.2. Síntese do *QUESTIOMYCIN A*

O *Questiomyacin A* foi obtido a partir da ciclocondensação oxidativa do *o*-aminofenol (2), catalisada por iodeto de cobre I (CuI). O CuI, disponível no laboratório, foi usado como reagente em substituição ao cloreto de cobre I (CuCl). Do ponto de vista mecanístico, essa substituição é viável, uma vez que a espécie cataliticamente ativa na reação de dimerização oxidativa é o íon cobre no estado de oxidação +1, independentemente do contra-íon haleto associado (BARRY III; NAYAR; BEGLEY, 1989; DEY; MUKHERJEE, 2016). Nesse processo de acoplamento oxidativo, o catalisador de cobre(I) coordena-se de forma bidentada aos heteroátomos de nitrogênio e de oxigênio do precursor (2), reduzindo a energia de ativação do estado de transição e promovendo a formação consecutiva das novas ligações carbono-nitrogênio (C–N) e carbono-oxigênio (C–O) que constituem o núcleo tricíclico fenoxazinônico (BARRY III; NAYAR; BEGLEY, 1989; DEY; MUKHERJEE, 2016; GIURG *et al.*, 2007). O emprego de *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente é justificado por se tratar de uma substância polar aprótica com alto ponto de ebulição, ideal para garantir a solubilização e a estabilidade térmica do catalisador inorgânico de cobre e do material de partida sob aquecimento prolongado (SIGMA-ALDRICH, 2026; WHO, 1990).

A purificação por meio de recristalização utilizando benzeno como solvente permitiu a remoção eficiente dos sais de cobre residuais e de subprodutos amorfos de dimerização incompleta, por meio da filtração a frio (VOGEL *et al.*, 1989). Devido à extensa deslocalização de elétrons π ao longo de seu sistema tricíclico fenoxazinônico (BARRY III; NAYAR; BEGLEY, 1989; DEY; MUKHERJEE, 2016) altamente conjugado, a molécula do *Questiomyacin A* apresenta acentuada fotossensibilidade, exigindo que o recipiente em que será realizada a cristalização e o recipiente em que o produto será armazenado seja coberto com papel alumínio para evitar processos de fotoxidação ou degradação molecular induzidos pela luz (BenchChem, 2026).

O *Questiomyacin A* foi obtido em bom rendimento (62%) e foi caracterizado por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 19 e 20, p. 55 e 56) e espectroscopia de Infravermelho (IV) (Figura 21, p. 56). Os dados espectroscópicos

obtidos foram comparados com os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C e de Infravermelho (IV) descritos na literatura (PASCERI *et al.*, 2013), permitindo confirmar a obtenção do *Questiomycin A*.

Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H do *Questiomycin A* (400 MHz, DMSO- d_6).

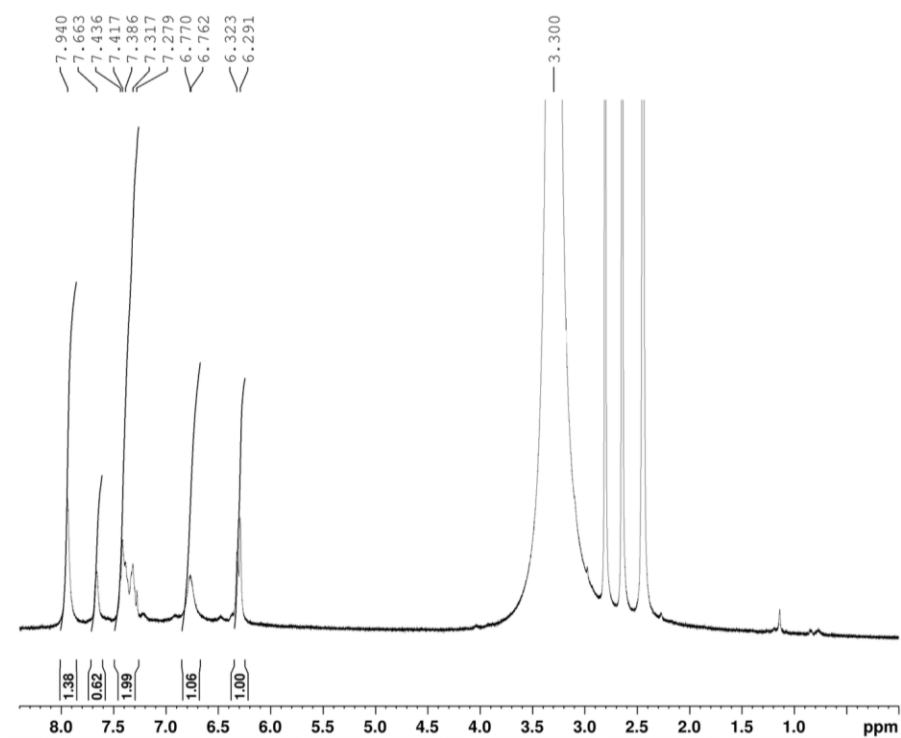


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C do *Questiomycin A* (100,64 MHz, DMSO-d_6).

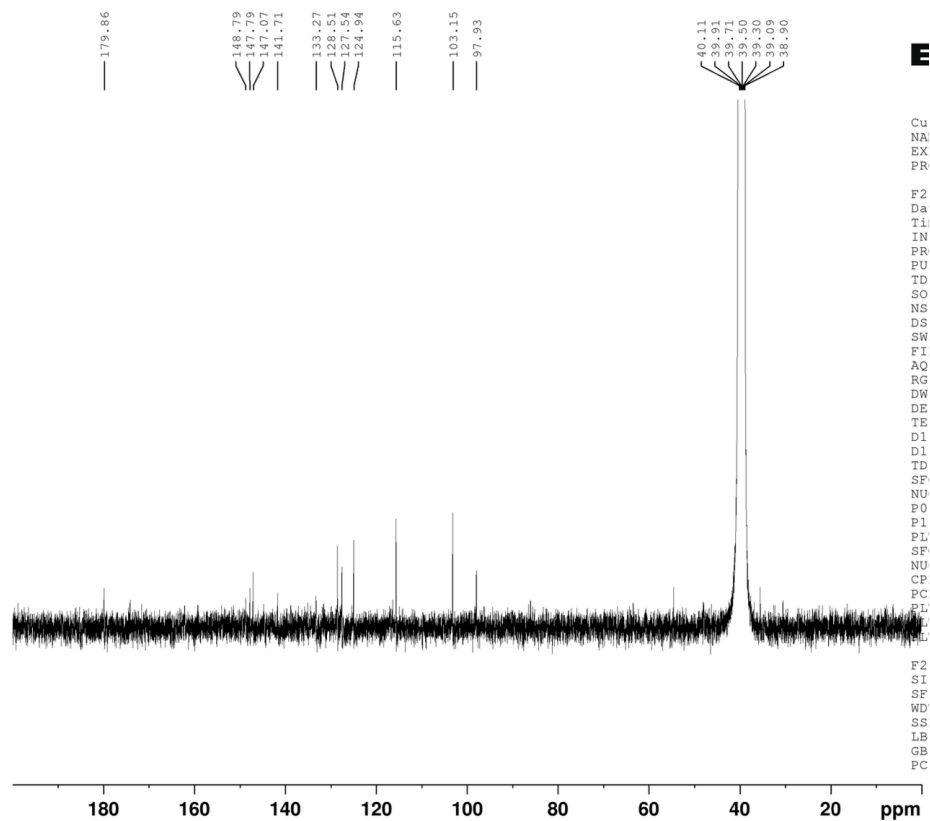
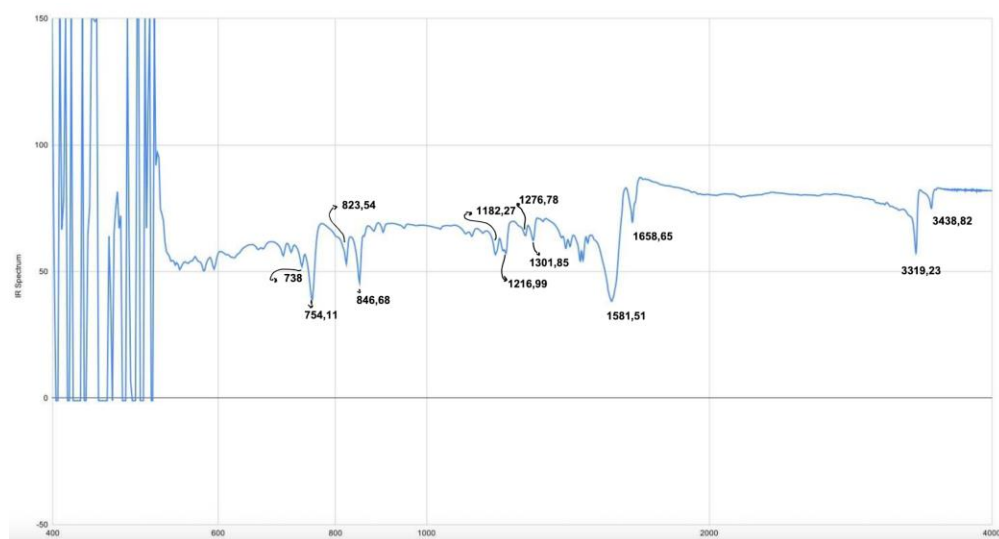


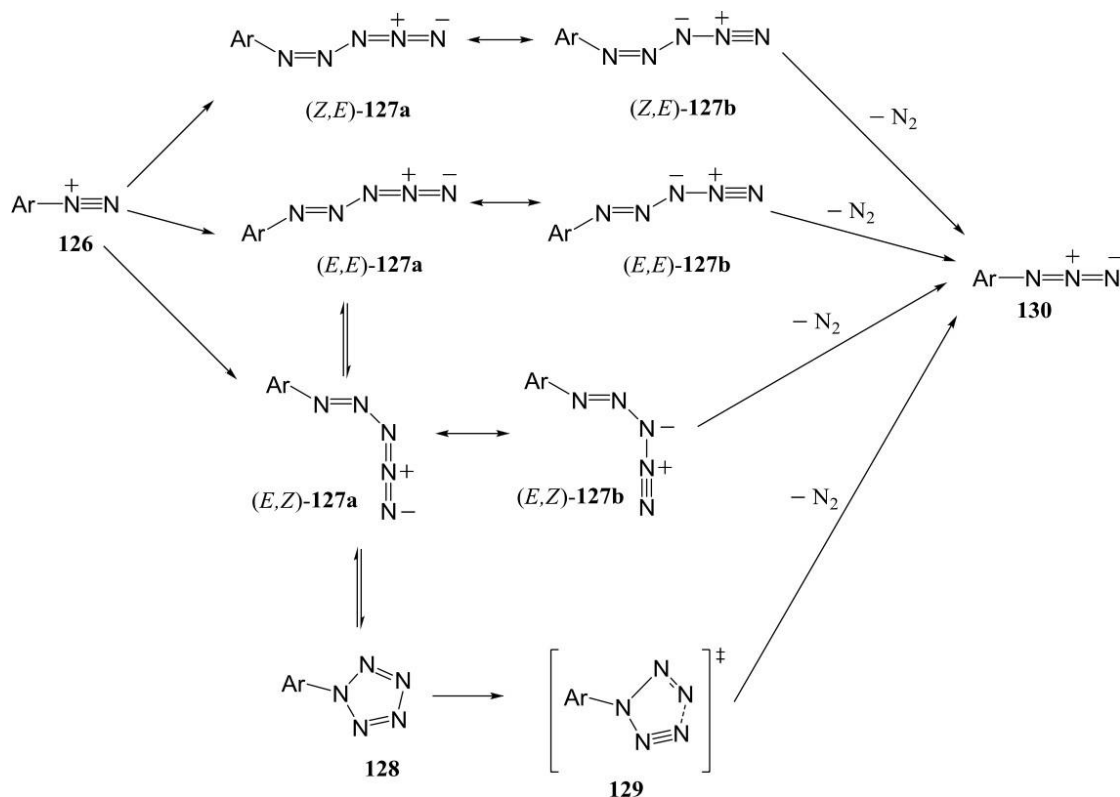
Figura 21 - Espectro de IV do *Questiomycin A*.



5.2.3. Síntese da 2-azido-3-fenoxazinona (3)

O *Questiomycin A* teve o grupo amino tratado com nitrito de sódio (NaNO_2) em meio ácido (HCl), resultando na obtenção do sal de aril diazônio correspondente, *in situ*, que ao reagir com azida de sódio (NaN_3) formou o pró-fluoróforo derivado de oxazina inédito desejado 3 (2-azido-3-fenoxazinona). Conforme relatado por Bräse *et al* (2005), os sais de aril diazônio, como aquele obtido neste TCC durante a síntese da 2-azido-3-fenoxazinona (3) - Esquema 1, reagem diretamente com o íon azida sem a necessidade do uso de catalisadores. Ao contrário do que acontece nas reações do tipo *Sandmeyer*, aqui o mecanismo parece não ser do tipo substituição nucleofílica aromática. A azida ataca diretamente o íon diazônio e não ocorre a clivagem da ligação C-N. Há formação de arilpentazóis (128 e 129) que perdem N_2 levando à obtenção da azida correspondente (Esquema 3).

Esquema 3 - Proposta para conversão de sais de aril diazônio em azido (Bräse *et al*, 2005).



Fonte: Adaptado de Bräse *et al*, 2005.

O produto 3 foi caracterizado por meio de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 22 e 24, p. 59 e 60) e espectroscopia de Infravermelho (IV) (Figura 23, p. 59). Por meio dos dados espectroscópicos obtidos foi possível confirmar a obtenção do produto, mas foi possível observar também que o produto não estava puro, contendo *Questiomycim A* misturado. Isso foi observado principalmente pelas bandas de absorção em 3319,23 e 3438,82 cm^{-1} (deformação axial do grupo $-\text{NH}_2$ de amina primária aromática) presentes no espectro de IV do *Questiomycim A*, e que permaneceram presentes no espectro de IV do 2-azido-3-fenoxazinona (3) (bandas de absorção em 3309,60 e 3442,68 cm^{-1}). Por outro lado, o aparecimento das bandas de absorção em 2102,25 e 2162,04 cm^{-1} confirmaram a formação do 2-azido-3-fenoxazinona (3), uma vez que são características de deformação axial do grupo $-\text{N}_3$ de azidas. No espectro de RMN de ^{13}C do produto 3, foram observadas além de linhas com deslocamentos químicos característicos 2-azido-3-fenoxazinona (3), linhas com deslocamentos químicos característicos do *Questiomycim A*, em menor proporção. Portanto, será necessário purificar o produto 3, por meio de recristalização ou de cromatografia em coluna de sílica, a fim de que ele seja utilizado nas reações click planejadas.

Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (400 MHz, DMSO-d_6).

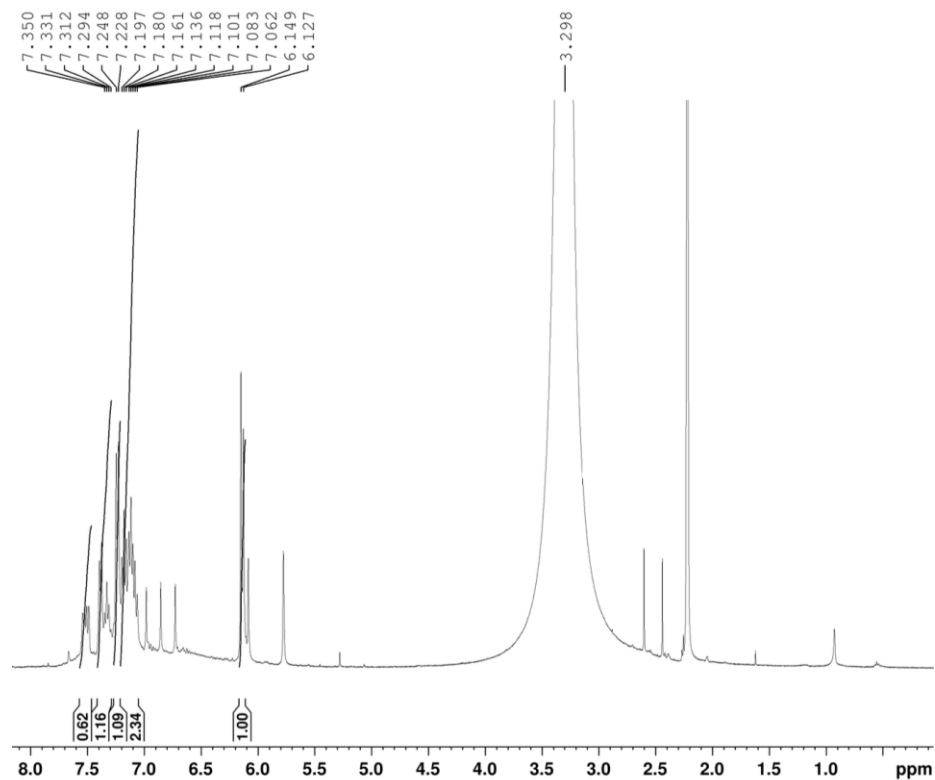


Figura 23 - Expansão do espectro de RMN de ^1H do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (400 MHz, DMSO-d_6).

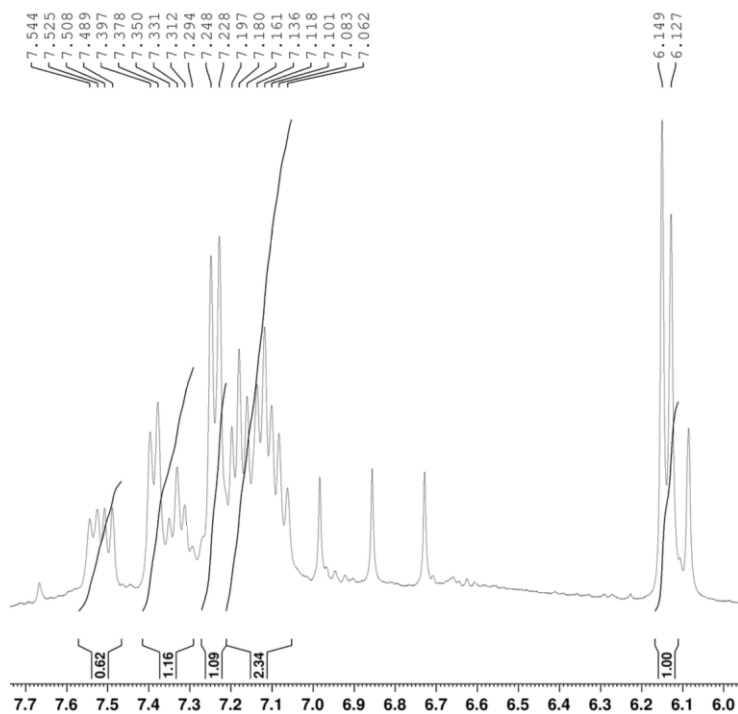


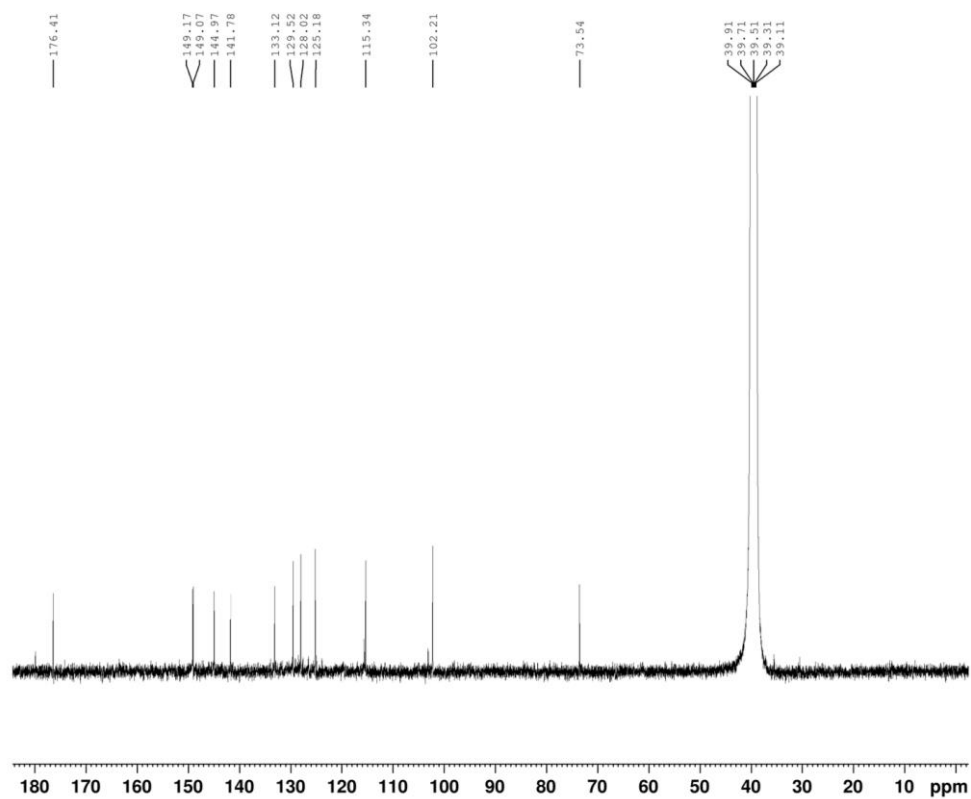
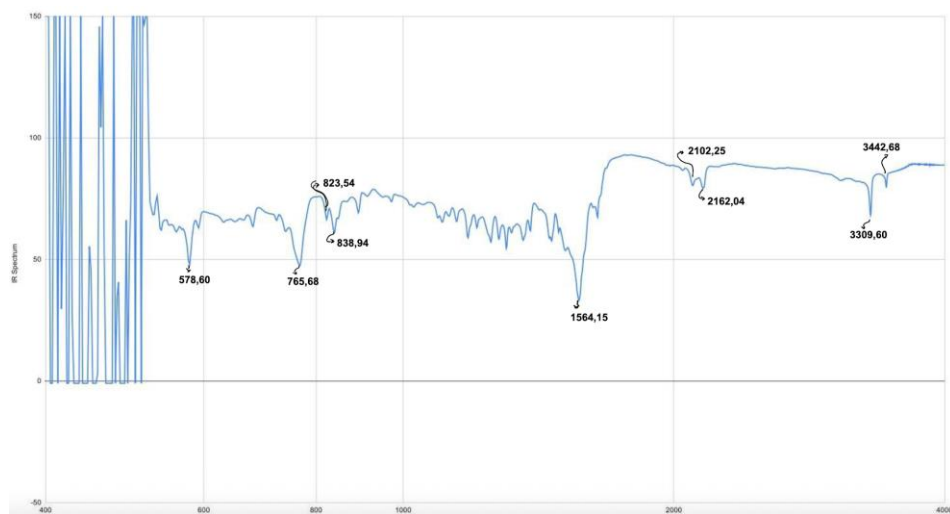
Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-azido-3-fenoxazinona 3 (100,64 MHz, DMSO- d_6).

Figura 25 - Espectro de IV do 2-azido-3-fenoxazinona 3.



5.2.4 Tentativa de síntese dos novos compostos 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (6 e 7)

Realizaram-se reações do tipo “click” de cicloadição (CuAAC) envolvendo os alcinos terminais 4 ou 5 e o composto 3 impuro, que não levaram aos compostos desejados (6 e 7). A metodologia empregada para essas cicloadições azida-alcino catalisadas por cobre(I) (CuAAC) baseou-se na geração *in situ* da espécie cataliticamente ativa de cobre(I). Uma vez que os íons de cobre no estado de oxidação +1 são termodinamicamente instáveis e sofrem oxidação rápida sob condições aeróbicas (AFLAK *et al.*, 2022a), utilizou-se o sulfato de cobre(II) pentahidratado como precursor metálico, o qual foi reduzido a cobre(I) pelo ascorbato de sódio diretamente no meio reagente. Este sal redutor foi obtido por meio de uma reação ácido-base estequiométrica entre o ácido ascórbico e o hidróxido de sódio em água destilada, preparada imediatamente antes do início da reação. Esse procedimento assegura a neutralidade do pH da solução de ascorbato de sódio, o que preserva a estabilidade e a integridade das funções orgânicas sensíveis presentes nas moléculas de partida.

Mesmo que o acompanhamento por cromatografia em camada delgada (CCD) tenha demonstrado a não formação dos produtos triazólicos desejados 6 e 7, para a recuperação dos alcinos (4 e 5) e da azida de partida (3), a etapa de elaboração foi executada rigorosamente para eliminar qualquer resíduo de metal nos reagentes orgânicos a serem recuperados. Para isso, adicionou-se à mistura reagente uma solução contendo ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA, 50% m/v) e hidróxido de amônio concentrado na proporção de 1:1, deixando-se sob agitação por 10 minutos. O EDTA atua como um potente ligante quelante hexadentado, complexando fortemente os íons de cobre e transferindo-os de maneira altamente eficiente para a fase aquosa. Simultaneamente, o hidróxido de amônio desempenha papel duplo: alcaliniza o meio reagente (otimizando a desprotonação e a capacidade de quelação do EDTA) e fornece ligantes amônia livres para formar com o cobre o complexo tetraaminocobre(II), de coloração azul intensa. Essa mudança de cor funciona como um indicador visual cromático de que a extração do metal para a

fase aquosa foi concluída, garantindo o isolamento seguro dos reagentes recuperados na fase orgânica para posterior purificação e reuso.

O insucesso das reações “click” (CuAAC) realizadas pode ser atribuído à complexação competitiva do catalisador de cobre(I) pela amina livre do *Questiomycin A* remanescente, que bloqueou os sítios ativos catalíticos (ZHENG *et al.*, 2021).

Será necessário purificar o composto 3 e realizar novamente essas reações “click” (CuAAC) para tentar obter os compostos desejados (6-9).

6. CONCLUSÃO

Olhar para o câncer hoje é compreender que a sociedade moderna enfrenta um dos maiores e mais complexos desafios de saúde pública da atualidade. Na busca urgente por terapias eficazes e que agridam menos o organismo humano, é que a epigenética e o estudo de inibidores de HDACs ocupam um lugar importante na pesquisa moderna, abrindo possibilidades de tratamento do câncer de forma a superar problemas como a toxicidade sistêmica e a resistência aos fármacos atuais disponíveis. O planejamento de novas moléculas baseadas em derivados 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos, desenhados sob a lógica de se encaixarem perfeitamente no sítio ativo de HDACs, não é apenas um exercício de química teórica, mas uma estratégia real e cheia de esperança científica.

Através da síntese desenvolvida neste trabalho, empregando-se a metodologia proposta no Esquema 1, foi obtida a 2-azido-3-fenoxazinona (3), um composto inédito que foi caracterizado por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C , e de Infravermelho, assim como os intermediários de síntese obtidos. Diante do objetivo geral proposto para o trabalho desenvolvido neste TCC, ainda será necessário purificar a 2-azido-3-fenoxazinona e utilizá-la em novas tentativas de obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos desejados.

Adicionalmente, este trabalho proporcionou o desenvolvimento prático de técnicas fundamentais de síntese orgânica, como realizar e elaborar reações sob condições específicas, purificação por cromatografia em coluna e placa preparativa, e a interpretação criteriosa de espectros de RMN e Infravermelho, habilidades que consolidam a formação técnica necessária para atuar com rigor científico na pesquisa.

Para além das experiências laboratoriais e de toda a rotina de pesquisa, escrever este trabalho foi um marco de amadurecimento pessoal e profissional. Estar na bancada do Departamento de Química da UFOP (DEQUI) me permitiu dar vida à teoria da minha graduação em Farmácia, ensinando-me que resultados inesperados ou reações que não acontecem também fazem parte da ciência e exigem de quem pesquisa paciência, resiliência e raciocínio crítico. Essa caminhada

no universo da pesquisa me transformou. Saio desta jornada não apenas como uma estudante que aprendeu a sintetizar moléculas, mas como uma profissional muito mais madura, analítica e genuinamente preparada para contribuir com ética e competência no mercado de trabalho e na saúde humana.

7. REFERÊNCIAS

- AFLAK, N.; BEN EL AYOUCHE, H.; BAHSIS, L.; ANANE, H.; JULVE, M.; STIRIBA, S.-E. Recent advances in copper-based solid heterogeneous catalysts for azide-alkyne cycloaddition reactions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 4, p. 2383, 2022a. DOI: 10.3390/ijms23042383.
- AFLAK, N.; EL MOUCHTARI, E. M.; BEN EL AYOUCHE, H.; ANANE, H.; RAFQAH, S.; JULVE, M.; STIRIBA, S.-E. Copper-on-magnetically activated carbon-catalyzed azide-alkyne click cycloaddition in water. *Catalysts*, v. 12, n. 10, p. 1244, 2022b. DOI: 10.3390/catal12101244.
- AHER, N. G.; PORE, V. S.; MISHRA, N. N.; KUMAR, A.; SHUKLA, P. K.; SHARMA, A.; BHAT, M. K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 19, n. 3, p. 759-763, 2009. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.12.026.
- AMARAL, A. T. *et al.* A evolução da Química Medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira de Química. *Química Nova*, v. 40, n. 6, p. 694-700, 2017.
- ANDRADE, S. N. *et al.* Synthesis, cytotoxic activity and mode of action of new Santacruzamate A analogs. *Medicinal Chemistry Research*, v. 27, n. 10, p. 2397-2413, 2018.
- BARRY III, C. E.; NAYAR, P. G.; BEGLEY, T. P. Phenoxazinone synthase: mechanism for the formation of the phenoxazinone chromophore of actinomycin. *Biochemistry*, Washington, v. 28, n. 15, p. 6323-6333, 1989. DOI: 10.1021/bi00441a026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2477054/>.
- BenchChem. [Discovery of Questiomycin A in *Penicillium expansum*: A Technical Guide]. BenchChem, [2026]. [Online PDF.] Available at [<https://www.benchchem.com/product/b1678634/docs#discovery-of-questiomycin-a-in-penicillium-expansum-a-technical-guide>]
- BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 27, n. 16, p. 3511–3531, 2019. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.07.005.

- BRÄSE, S. *et al.* Organic azides: an exploding diversity of a unique class of compounds. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 44, p. 5188–5240, 2005.
- CARLOS, Jessica Vieira. Síntese de novas benzamidas com potencial atividade antitumoral. 2023. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2023.
- CHEN, Y. J. ; WANG, W. H.; WU, W. Y.; HSU, C. C.; WEI, L. R.; WANG, S. F.; HSU, Y. W.; LIAW, C. C.; TSAI, W. C. Novel histone deacetylase inhibitor AR-42 exhibits antitumor activity in pancreatic cancer cells by affecting multiple biochemical pathways *PLoS One*, v.12, n. 8, p. e0183368, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0183368.
- CURCIO, A.; ROCCA, R.; ALCARO, S.; ARTESE, A. The histone deacetylase family: structural features and application of combined computational methods. *Pharmaceuticals*, v. 17, n. 5, p. 620, 2024. DOI: 10.3390/ph17050620.
- DELCUVE, G. P.; KHAN, D. H.; DAVIE, J. R. Roles of histone deacetylases in epigenetic regulation: emerging paradigms from studies with inhibitors. *Clinical Epigenetics*, v. 12, n. 4(1):5, 2012. DOI: 10.1186/1868-7083-4-5
- DENG, Q.; DING, N. N.; WEI, X. L.; CAI, L.; HE, X. P.; LONG, Y. T.; CHEN, G. R.; CHEN, K. Identification of diverse 1,2,3-triazole-connected benzyl glycoside-serine/threonine conjugates as potent corrosion inhibitors for mild steel in HCl. *Corrosion Science*, v. 64, p. 64-73, 2012. DOI: 10.1016/j.corsci.2012.06.030.40
- DEVARAJ, N. K.; FINN, M. G. Click chemistry: a powerful approach for molecular construction. *Chemical Reviews*, v. 121, n. 12, p. 6697–6701, 2021. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00469.
- DEY, S. Kr; MUKHERJEE, A.. Catechol oxidase and phenoxazinone synthase: biomimetic functional models and mechanistic studies. *Coordination Chemistry Reviews*, Amsterdam, v. 310, p. 80-115, 2016. DOI: 10.1016/j.ccr.2015.11.002.
- Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010854515300333>
- ECKSCHLAGER, T.; PLCH, J.; STIBOROVA, M.; HRABETA, J. Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 7, p. 1414, 2017. DOI: 10.3390/ijms18071414.

FLUOROPHORE. In: Wikipedia: the free encyclopedia. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluorophore>. Acesso em: 28 mai 2026.

FREITAS, L. B. de O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R. P. de; SANTOS, L. J. dos. A reação "click" na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. *Química Nova*, v. 34, n.10, 1791–1804, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011001000012.

FREITAS, T. R. *et al.* Synthesis and activity evaluation of new second-generation santacruzamate a analogs against breast cancer cells. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 61, e24545, 2025.

GEORGOPOULOS, K. Haematopoietic cell-fate decisions, chromatin regulation and ikaros. *Nature Reviews Immunology*, v.2(3), p.162-174, 2002. DOI: 10.1038/nri747
GIURG, Mirosław *et al.* Catalytic oxidative cyclocondensation of o-aminophenols to 2-amino-3H-phenoxazin-3-ones. *Synthetic Communications*, Philadelphia, v. 37, n. 11, p. 1779-1789, 2007. DOI: 10.1080/00397910701316136. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00397910701316136>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2026/inca-estima-781-mil-novos-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-entre-2026-e-2028>.

KIESSLING, Laura L. Profile of Carolyn R. Bertozzi, Morten Meldal, and K. Barry Sharpless: 2022 Nobel laureates in Chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 120, n. 35, e2308367120, 2023. DOI: 10.1073/pnas.2308367120.

LAKSHMAIAH, K. C.; JACOB, L. A.; APARNA, S.; LOKANATHA, D.; SALDANHA, S. C. Epigenetic therapy of cancer with histone deacetylase inhibitors. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, v. 10, n. 3, p. 469–478, 2014. DOI: 10.4103/0973-1482.137937.

LIANG, T.; SUN, X.; LI, W.; HOU, G.; GAO, F. 1,2,3-Triazole-containing compounds as anticancer agents for lung cancer: current developments, mechanisms of action

and structure-activity relationship. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 661173, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.661173.

LIANG, T.; WANG, F.; ELHASSAN, R. M.; CHENG, Y.; TANG, X.; CHEN, W.; FANG, H.; HOU, X. Targeting histone deacetylases for cancer therapy: Trends and challenges, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, v.13 (6), p. 2425-2463, 2023. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.02.007.

MA, N.; WANG, Y.; ZHAO, B. X.; YE, W. C.; JIANG, S. The application of click chemistry in the synthesis of agents with anticancer activity. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 9, p. 1585–1599, 2015. DOI: 10.2147/DDDT.S56038.

MARMORSTEIN, R.; ZHOU, M.-M. Writers and readers of histone acetylation: structure, mechanism, and inhibition. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 6, n. 7, p. a018762, 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a018762.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câncer — Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>. Acesso em: 17 jul. 2026.

PASCERI, R.; SIEGEL, D.; ROSS, D.; MOODY, J. C. Aminophenoxazinones as inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Synthesis of exfoliazone and chandrananimycin A. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 56, n. 8, p. 3310-3317, 2013.

PATEL, U. K.; TIWARI, P.; TILAK, R.; JOSHI, G.; KUMAR, R.; AGARWAL, A. Synthesis of ciprofloxacin-linked 1,2,3-triazole conjugates as potent antibacterial agents using click chemistry: exploring their function as DNA gyrase inhibitors via in silico- and in vitro-based studies. *RSC Advances*, v. 14, n. 24, p. 17051-17070, 2024. DOI: 10.1039/D4RA01332H.

PENNING, T. M.; SU, A. L.; EL-BAYOUMY, K.. Nitroreduction: a critical metabolic pathway for drugs, environmental pollutants, and explosives. *Chemical Research in Toxicology*, v. 35, n. 10, p. 1747-1765, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00175>.

PHILLIPS, E. O. N.; GUNJAN, A. Histone variants: the unsung guardians of the genome. *DNA Repair*, v. 112, p. 103301, 2022. DOI: 10.1016/j.dnarep.2022.103301.

PIRES, G. S. *et al.* Drug Discovery for Histone Deacetylase Inhibition: Past, Present and Future of Zinc-Binding Groups. *Pharmaceuticals*, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 577, abr. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph18040577>.

REIS, Rubia Castro Fernandes Melo. Otimização de derivado triazólico do 2-metoxi-4-propilfenol (di-hidroeugenol): síntese de novas substâncias, avaliação biológica e estudos de modelagem molecular. 2022. 160 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

SATO, M. *et al.* Novel HIV-1 Integrase Inhibitors Derived from Quinolone Antibiotics. *Journal of Medicinal Chemistry*; v. 49, n5), p.1506–1508, 2006. DOI: 10.1021/jm0600139.

SETO, E.; YOSHIDA, M. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 6, n. 4, p. a018713, 2014. DOI: 10.1101/cshperspect.a018713.

SHARMA, V. K.; MEHTA, V.; SINGH, T. G. Alzheimer's disorder: epigenetic connection and associated risk factors. *Current Neuropharmacology*, v. 18, n. 8, p. 740–753, 2020. DOI: 10.2174/1570159X18666200128125641.

SIGMA-ALDRICH. Dimethylformamide (DMF): product information sheet. St. Louis: Sigma-Aldrich, 2026. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/240/584/d4551pis.pdf>.

SIVAKUMAR, K. *et al.* A fluorogenic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of 3-azidocoumarins and acetylenes. *Organic Letters*, v. 6, p. 4603-4606, 2004.

SWIFT, L. H.; GOLSTEYN, R. M. Genotoxic anti-cancer agents and their relationship to DNA damage, mitosis, and checkpoint adaptation in proliferating cancer cells. *Int J Mol Sci*, v. 15, p. 3403–3431. DOI: 10.3390/ijms15033403.

TALBERT, P. B.; HENIKOFF, S. Histone variants at a glance. *Journal of Cell Science*, v. 134, n. 6, jcs244749, 2021. DOI: 10.1242/jcs.244749.

VENTURELLI, S. *et al.* Plants release precursors of histone deacetylase inhibitors to suppress growth of competitors. *The Plant Cell*, v. 27, n. 11, p. 3175-3189, 2015.

VENTURELLI, S. *et al.* *Plant Signaling & Behavior*, v. 11, n. 5, e1176818, 2016.

VERMEEREN, P. The Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction: Why Two Is Faster than One. *ChemPhysChem*, [S. l.], v. 27, art. e202500771, p. 1-7, 2026.

VOGEL, Arthur Israel *et al.* Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5. ed. London: Longman Scientific & Technical; New York: Wiley, 1989. p. 180-185. Disponível em:

<https://archive.org/details/TextbookOfPracticalOrganicChemistry5thEd>

WANG, Z. *et al.* Diversity oriented clicking for modular synthesis. *Nature Reviews Methods Primers*, [S. l.], v. 5, art. 52, p. 1-25, 2025.

WHO. Dimethylformamide (DMF) health and safety guide. Geneva: International Programme on Chemical Safety, 1990. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstreams/93238d6b-4e18-4c94-b5be-1c3ec36e8695/download>.

WHO. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>. Acesso em: 17 jul. 2026.

WHO. World Health Organization. Cancer, 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 17 jul. 2026.

ZHENG, Lei; WANG, Ye; MENG, Xianggao; CHEN, Yunfeng. Pyridinyl-triazole ligand systems for highly efficient CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Catalysis Communications*, v. 148, p. 106165, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2020.106165>.