

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**  
**DOUTORADO EM QUÍMICA**

**Vinícius Rodrigues Durães Pereira**

**Otimização das rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir no  
contexto da farmacoterapia anti-Covid-19**

Juiz de Fora  
2025

**Vinícius Rodrigues Durães Pereira**

**Otimização das rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir no  
contexto da farmacoterapia anti-Covid-19**

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Química da Universidade  
Federal de Juiz de Fora como requisito parcial  
à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante

Juiz de Fora

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Rodrigues Durães Pereira, Vinícius.

Otimização das rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir no contexto da farmacoterapia anti-Covid-19 / Vinícius Rodrigues Durães Pereira. -- 2025.  
184 p. : il.

Orientador: Giovanni Wilson Amarante

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química, 2025.

1. Covid-19. 2. Síntese. 3. Molnupiravir. 4. Remdesivir. I. Wilson Amarante, Giovanni, orient. II. Título.

**Vinicius Rodrigues Durães Pereira**

**Otimização das rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir no contexto da farmacoterapia anti-Covid-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Química. Área de concentração: Química.

Aprovada em 29 de setembro de 2025.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante** - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Antônio Carlos Bender Burtoloso**

Universidade de São Paulo

**Prof. Dr. Ângelo de Fátima**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Prof. Dr. Marcus Cesar Mandolesi Sá**

Universidade Federal de Santa Catarina

**Prof. Dr. Leandro Soter de Mariz e Miranda**

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Juiz de Fora, 25/09/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Giovanni Wilson Amarante, Professor(a)**, em 29/09/2025, às 19:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ângelo de Fátima, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 19:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **LEANDRO SOTER DE MARIZ E MIRANDA, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 19:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **ANTONIO CARLOS BENDER BURTOLOSO, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 19:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **MARCUS CESAR MANDOLESI SÁ, Usuário Externo**, em 29/09/2025, às 19:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).





A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2642380** e o código CRC **F9BE7729**.

---

Dedico este trabalho aos meus pais (*in memoriam*), José Alberto e Maria Ivete

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por toda a iluminação e sabedoria.

Aos meus pais (*in memoriam*), José Alberto e Maria Ivete, por todo o amor, zelo e dedicação.

À minha esposa e aos meus filhos, cujo amor, compreensão e paciência tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante, da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), pela orientação e viabilização das condições necessárias à execução do projeto.

À aluna Geovana Fontes Vargas, pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Às Dras. Juliana Alves dos Santos e Taniris Cafiero Braga, pela ajuda com as pesquisas iniciais acerca da síntese e funcionalização da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina.

Ao Prof. Dr. Adílson David da Silva (UFJF), pelo fornecimento de reagentes e materiais essenciais ao projeto.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), pela colaboração em análises cromatográficas e espectrométricas referentes ao molnupiravir.

Ao Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto, da Universidade de Brasília (UNB), e aos Drs. Vagner Dantas Pinho e Jaime Alberto Rabi Nallar, da empresa Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda., pelas respectivas colaborações em análises espectrométricas e cromatográficas referentes a intermediários do remdesivir.

Às instituições de fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pela concessão da bolsa de doutorado e amparo financeiro ao projeto.

À UFJF, seus professores, técnicos e funcionários, pelos honrosos trabalhos que permitem formar profissionais e desenvolver a ciência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Química - UFJF, pela oportunidade de doutoramento.

Aos colegas do Departamento de Química e da Faculdade de Farmácia - UFJF, em especial aos integrantes do Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas, pela colaboração científica, aprendizado mútuo e convivência enriquecedora.

Aos profissionais que contribuíram para a construção de minha formação educacional, profissional e científica, do pré-escolar ao doutorado.

A todos estes e aos demais que contribuíram para o êxito deste projeto, manifesto minha mais sincera e profunda gratidão. MUITO OBRIGADO!

## RESUMO

A pandemia da infecção viral Covid-19 representou um dos maiores desafios sanitários já registrados, cujos impactos transcenderam a esfera da saúde pública e ocasionaram uma recessão socioeconômica de alcance global. Embora a vacinação em massa da população tenha contido a propagação da doença, fatores como a persistência de indivíduos vulneráveis e o risco do surgimento de variantes do vírus SARS-CoV-2, seu agente etiológico, evidenciaram que farmacoterapias seguras, acessíveis e prontamente disponíveis eram necessárias para complementar a estratégia de imunização. Para atender a esse propósito, diante dos altos custos e do longo tempo necessários ao desenvolvimento de novas moléculas bioativas, a investigação da eficácia clínica de fármacos já existentes emergiu como uma alternativa viável, culminando na aprovação dos antivirais molnupiravir e remdesivir para o tratamento emergencial da Covid-19 em diversos países, incluindo o Brasil. Nesse cenário, o presente trabalho teve como objetivo otimizar as rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir, a fim de aprimorar a produção desses fármacos. Sintetizamos o molnupiravir com 68% de rendimento total e pureza superior a 99% por meio de duas reações (proteção + esterificação e funcionalização + desproteção) a partir do nucleosídeo uridina. Partindo do 1*H*-pirrol, obtivemos também a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, núcleo *N*-heteroarômico presente na estrutura do remdesivir, com 85% de rendimento total e 98% de pureza mediante três reações (formilação + cianação, *N*-aminação e ciclização). Estabelecemos ainda estratégias alternativas para funcionalizar seletivamente a posição *C*-7 desse *N*-heterociclo e aperfeiçoamos o seu acoplamento à D-ribose na etapa de *C*-glicosilação, chegando a um intermediário-chave na rota sintética do remdesivir com 66% de rendimento total. Conjuntamente, esses resultados representam contribuições estratégicas para sintetizar o molnupiravir e intermediários do remdesivir de um modo mais eficiente, prático e econômico.

Palavras-chave: Covid-19. Síntese. Molnupiravir. Remdesivir.

## ABSTRACT

The Covid-19 viral infection pandemic represented one of the greatest health challenges ever recorded, whose impacts extended beyond the sphere of public health and triggered a global socioeconomic recession. Although population-wide vaccination helped contain the spread of the disease, factors such as the persistence of vulnerable individuals and the risk of emerging variants of SARS-CoV-2, its etiological agent, underscored the need for safe, accessible, and readily available pharmacotherapies to complement immunization strategies. To this end, given the high costs and long timelines associated with developing new bioactive molecules, investigating the clinical efficacy of existing drugs emerged as a viable alternative, culminating in the approval of the antivirals molnupiravir and remdesivir for the emergency treatment of Covid-19 in several countries, including Brazil. In this context, the present work aimed to optimize the synthetic routes to key intermediates of molnupiravir and remdesivir to improve the production of these drugs. We synthesized molnupiravir in 68% overall yield and >99% purity through two reactions (protection + esterification; functionalization + deprotection) starting from uridine. Beginning with 1*H*-pyrrole, we also obtained pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine, the *N*-heteroaromatic core present in the structure of remdesivir, in 85% overall yield and 98% purity through three reactions (formylation + cyanation, *N*-amination, and cyclization). We further established alternative strategies to selectively functionalize the *C*-7 position of this *N*-heterocycle and improved its coupling to D-ribose in the *C*-glycosylation step, obtaining a key intermediate in the remdesivir synthetic route in 66% overall yield. Taken together, these results represent strategic contributions toward synthesizing intermediates of molnupiravir and remdesivir in a more efficient, practical, and economical manner.

Keywords: Covid-19. Synthesis. Molnupiravir. Remdesivir.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Estruturas químicas do molnupiravir, dos tautômeros de sua forma bioativa e mecanismo de ação contra o vírus SARS-CoV-2.....	20
<b>Figura 2</b> - Estruturas químicas do remdesivir, de sua forma bioativa e mecanismo de ação frente ao vírus SARS-CoV-2 .....	24
<b>Figura 3</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a reação de proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina via formação de um acetonídeo .....	40
<b>Figura 4</b> – Estratégia de proteção e esterificação da uridina em <i>one-pot</i> .....	46
<b>Figura 5</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a reação em <i>one-pot</i> de proteção e esterificação da uridina .....	47
<b>Figura 6</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização de (2).....	55
<b>Figura 7</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) obtido após a funcionalização de (2) e expansões que demonstram a presença dos tautômeros de (4) .....	56
<b>Figura 8</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) obtidos após a hidrólise do grupo protetor acetonídeo de (4) .....	61
<b>Figura 9</b> - Cromatograma obtido após análise por CLAE da amostra de molnupiravir.....	65
<b>Figura 10</b> - Cromatograma de íon total e espectros de EMAR $[\text{M} + \text{H}]^+$ e $[\text{M} - \text{H}]^-$ do molnupiravir .....	66
<b>Figura 11</b> - Escalonamento da metodologia de produção do molnupiravir.....	67
<b>Figura 12</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos para o composto de $R_f = 0,60$ após a reação de (19) com HOSA em meio aquoso básico .....	70
<b>Figura 13</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos para o composto de $R_f = 0,45$ após a reação de (19) com HOSA em meio aquoso básico .....	71
<b>Figura 14</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do intermediário oxima-derivado (42).....	77
<b>Figura 15</b> - Espectros de RMN obtidos após a ciclização de (21): a) $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ); b) $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ); c) $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ).....	87
<b>Figura 16</b> - Cromatograma obtido após a análise da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina por CLAE.....	93
<b>Figura 17</b> - Cromatograma de íon total e espectro de EMAR $[\text{M} + \text{H}]^+$ da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	94

<b>Figura 18</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a proteção da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina com o grupo Boc.....	99
<b>Figura 19</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (iodação) de <b>(50)</b> .....	100
<b>Figura 20</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (bromação) de <b>(50)</b> .....	103
<b>Figura 21</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (cloração) de <b>(50)</b> .....	104
<b>Figura 22</b> - Cromatograma de íon total e espectro de EMAR $[\text{M} + \text{H}]^+$ de <b>(53)</b> após sua fragmentação .....	105
<b>Figura 23</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) obtidos após a funcionalização (iodação) direta da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina.....	107
<b>Figura 24</b> - Espectro de RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) da mistura de anômeros de <b>(56)</b> .....	112
<b>Figura 25</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto <b>(56-<math>\alpha</math>)</b> .....	113
<b>Figura 26</b> - Espectros de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) e $^{13}\text{C}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto <b>(56-<math>\beta</math>)</b> .....	115

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> - Primeira rota de síntese descrita para o molnupiravir .....	21
<b>Esquema 2</b> - Rota de síntese do molnupiravir descrita por Steiner <i>et al.</i> (2020). ....	22
<b>Esquema 3</b> - Metodologia de síntese do molnupiravir descrita por Dey <i>et al.</i> (2021). ....	23
<b>Esquema 4</b> - Metodologia de síntese do molnupiravir descrita por Fier <i>et al.</i> (2021). ....	23
<b>Esquema 5</b> - Primeira geração de síntese do remdesivir .....	25
<b>Esquema 6</b> - Segunda geração de síntese do remdesivir .....	26
<b>Esquema 7</b> - Terceira geração de síntese do remdesivir.....	27
<b>Esquema 8</b> - Pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina: <i>N</i> -heterociclo aromático presente na estrutura do remdesivir e de outros compostos bioativos.....	28
<b>Esquema 9</b> - Primeira rota de síntese da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	28
<b>Esquema 10</b> - Abordagem para a síntese da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina a partir de um núcleo pirrólico acoplado a carboidrato .....	29
<b>Esquema 11</b> - Rotas de síntese da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina divulgadas pela Bayer Healthcare e Knapp <i>et al.</i> (2020).....	30
<b>Esquema 12</b> - Metodologia de síntese da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina descrita por Paymode <i>et al.</i> (2020); Roy <i>et al.</i> (2022) e adaptada por Vasilev <i>et al.</i> (2024).....	31
<b>Esquema 13</b> - Metodologias usuais para efetuar a funcionalização (halogenação) da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina.....	32
<b>Esquema 14</b> - Funcionalização de halofenil-2-oxazolinás e 2-fenil-2-oxazolinás substituídas via metalação regioseletiva com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ou $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ .....	33
<b>Esquema 15</b> - Funcionalização de <i>N</i> -heterociclos sulfonilados via <i>orto</i> -magnesiação com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ .....	33
<b>Esquema 16</b> - Funcionalização de indolizinas 1-éster substituídas via metalação com $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ .....	34
<b>Esquema 17</b> - Otimização da etapa de <i>C</i> -glicosilação desenvolvida por Xue <i>et al.</i> (2020)....	35
<b>Esquema 18</b> - Metodologia de <i>C</i> -glicosilação via uma amidação de Weinreb .....	36
<b>Esquema 19</b> - Etapa de <i>C</i> -glicosilação desenvolvida em fluxo contínuo.....	36
<b>Esquema 20</b> - Otimização da etapa de <i>C</i> -glicosilação em fluxo contínuo .....	37
<b>Esquema 21</b> - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina via formação de um grupo acetonídeo .....	39
<b>Esquema 22</b> - Mecanismo de catálise ácida para a formação/hidrólise de um acetonídeo por meio da reação de 1,2-dióis com <b>a</b> ) acetona ou <b>b</b> ) 2,2-DMP .....	42



<b>Esquema 23</b> - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina utilizando-se 2,2-DMP, MeCN e H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> a 5 mol% .....	43
<b>Esquema 24</b> - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina testando-se sais inorgânicos como agentes desidratantes da reação .....	44
<b>Esquema 25</b> - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina utilizando-se peneiras moleculares de 3 Å como agentes desidratantes da reação .....	44
<b>Esquema 26</b> - Mecanismo da esterificação de álcoois com Ac <sub>2</sub> O, 4-DMAP como catalisador e Et <sub>3</sub> N como base auxiliar do processo .....	45
<b>Esquema 27</b> - Proteção e esterificação da uridina em <i>one-pot</i> .....	46
<b>Esquema 28</b> - Reação otimizada de proteção e esterificação da uridina em <i>one-pot</i> .....	49
<b>Esquema 29</b> - Estratégias de ativação utilizadas por trabalhos da literatura durante a síntese do molnupiravir .....	50
<b>Esquema 30</b> - Funcionalização da citidina para obter os tautômeros oxima/hidroxilamina da β-D-N <sup>4</sup> -hidroxicitidina (NHC) .....	51
<b>Esquema 31</b> - Tentativas de funcionalização de (2) por meio da reação com NH <sub>2</sub> OH·HCl em meio aquoso sem e com a presença de Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> .....	51
<b>Esquema 32</b> - Ativação e funcionalização em <i>one-pot</i> de um derivado da uridina .....	52
<b>Esquema 33</b> - Tentativas de funcionalização de (2) com cloretos de sulfonila sob condições normais ou anidras .....	52
<b>Esquema 34</b> - Funcionalização da 5'-isobutiriluridina .....	53
<b>Esquema 35</b> - Funcionalização de (2) por meio do emprego de (NH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , KHSO <sub>4</sub> , HMDS e imidazol .....	54
<b>Esquema 36</b> - Exemplos da literatura que utilizaram a hidrólise ácida do acetonídeo para a síntese do molnupiravir .....	58
<b>Esquema 37</b> - Hidrólise ácida do grupo protetor acetonídeo de (4) .....	60
<b>Esquema 38</b> - Funcionalização e desproteção em <i>one-pot</i> de um derivado tiouridina .....	64
<b>Esquema 39</b> - Funcionalização de (2) e desproteção de (4) em <i>one-pot</i> .....	64
<b>Esquema 40</b> - Rota sintética otimizada do molnupiravir .....	65
<b>Esquema 41</b> - Reação de (19) com HOSA em meio aquoso básico .....	69
<b>Esquema 42</b> - Possíveis mecanismos envolvidos na cianação de aldeídos aromáticos mediada por reagentes derivados de hidroxilamina .....	73
<b>Esquema 43</b> - Cianação de aldeídos aromáticos com HOSA sob condições variadas de reação .....	74
<b>Esquema 44</b> - Síntese de (20) em batelada ou fluxo contínuo a partir do 1H-pirrol .....	75

<b>Esquema 45</b> - Cianação com HOSA e formação conjunta de intermediários oxima-derivados .....	76
<b>Esquema 46</b> - Síntese otimizada de <b>(20)</b> a partir do 1 <i>H</i> -pirrol .....	78
<b>Esquema 47</b> - HOSA como fonte de nitrogênio eletrofílico ( <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> ) em reações de <i>N</i> -aminação .....	79
<b>Esquema 48</b> - <i>N</i> -aminação de aldeídos aromáticos com reagentes derivados da hidroxilamina .....	80
<b>Esquema 49</b> - <i>N</i> -aminação de compostos pirrólicos e indólicos utilizando NH <sub>2</sub> Cl .....	81
<b>Esquema 50</b> - <i>N</i> -aminação de <b>(20)</b> utilizando NH <sub>2</sub> Cl .....	81
<b>Esquema 51</b> - Reações laterais durante reações de <i>N</i> -aminação com NH <sub>2</sub> Cl .....	83
<b>Esquema 52</b> - <i>N</i> -aminação de <b>(19)</b> utilizando NH <sub>2</sub> Cl .....	83
<b>Esquema 53</b> - Aminações com catalisadores de transferência de fase em meios bifásicos ....	84
<b>Esquema 54</b> - <i>N</i> -aminação de <b>(20)</b> com NH <sub>2</sub> Cl em meio bifásico THF/H <sub>2</sub> O empregando TBAF como catalisador de transferência de fase .....	85
<b>Esquema 55</b> - Ciclização de <b>(21)</b> com acetato de formamidina em meio básico .....	87
<b>Esquema 56</b> - Protocolos de ciclização com acetato de formamidina em DMF ou DMA.....	90
<b>Esquema 57</b> - Ciclização de <b>(21)</b> com acetato de formamidina em <i>n</i> -BuOH .....	91
<b>Esquema 58</b> - Rota sintética otimizada da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	95
<b>Esquema 59</b> - Funcionalização (iodação) na posição <i>C</i> -7 da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina via metalação com TMPMgCl·LiCl .....	97
<b>Esquema 60</b> - Proteção da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina com o grupo Boc e funcionalização (iodação) via metalação com TMPMgCl·LiCl.....	98
<b>Esquema 61</b> - Escopo da funcionalização de <b>(50)</b> via metalação com TMPMgCl·LiCl.....	102
<b>Esquema 62</b> - Funcionalização (iodação) direta de <b>(50)</b> .....	109
<b>Esquema 63</b> - Metodologia de <i>C</i> -glicosilação direta e seu mecanismo proposto .....	110
<b>Esquema 64</b> - Reprodução da metodologia de <i>C</i> -glicosilação direta entre a D-ribose e a pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	111
<b>Esquema 65</b> - Limitações de abordagens anteriores e metodologia otimizada de <i>C</i> -glicosilação .....	121

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (1).....	41
<b>Tabela 2</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (2).....	48
<b>Tabela 3</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (4).....	57
<b>Tabela 4</b> - Condições testadas para a desproteção de (4) com ácido fórmico .....	59
<b>Tabela 5</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o molnupiravir .....	62
<b>Tabela 6</b> - Comparação entre as rotas de síntese do molnupiravir que partem da uridina .....	68
<b>Tabela 7</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (20).....	72
<b>Tabela 8</b> - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (21).....	72
<b>Tabela 9</b> - Otimização da <i>N</i> -aminação de (20) com NH <sub>2</sub> Cl .....	82
<b>Tabela 10</b> - Otimização da <i>N</i> -aminação de (20) em meio bifásico THF/H <sub>2</sub> O utilizando TBAF como catalisador de transferência de fase .....	86
<b>Tabela 11</b> - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para a pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	89
<b>Tabela 12</b> - Otimização da ciclização de (21) com acetato de formamidina em <i>n</i> -BuOH .....	92
<b>Tabela 13</b> - Comparação entre as rotas sintéticas da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina.....	96
<b>Tabela 14</b> - Otimização da funcionalização (iodação) de (50) via metalação com TMPMgCl·LiCl.....	101
<b>Tabela 15</b> - Parâmetros de reação avaliados durante a funcionalização (iodação) direta da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina.....	106
<b>Tabela 16</b> - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (12) .....	108
<b>Tabela 17</b> - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (56- $\alpha$ ) .....	114
<b>Tabela 18</b> - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (56- $\beta$ ).....	116

<b>Tabela 19</b> - Otimização da etapa de <i>C</i> -glicosilação entre a pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina e a D-ribose .....	120
---	-----

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

(aq)	aquoso
(s)	sólido
+gRNA	fita positiva de ácido ribonucleico genômico
2,2-DMP	2,2-dimetoxipropano
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
Å	ångström(s)
ATP	trifosfato de adenosina
bar	unidade de pressão
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
BSTFA	<i>N,O</i> -bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida
CAS	Chemical Abstracts Service
CCD	cromatografia em camada delgada
CL	cromatografia líquida
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
cm	centímetro
Covid-19	<i>Corona Virus Disease 2019</i>
CSTR	<i>continuous stirred-tank reactor</i>
CTF	catalisador de transferência de fase
CTP	trifosfato de citidina
Da	dalton(s)
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	di-isopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EBOV	vírus Ebola
EMAR	espectrometria de massas de alta resolução

equiv.	equivalente(s)
EUA	Estados Unidos da América
g	grama(s)
-gRNA	fita negativa de ácido ribonucleico genômico
GTP	trifosfato de guanosina
h	hora(s)
HCV	vírus da Hepatite C
HMDS	hexametildisilazano
HOSA	ácido hidroxilamina- <i>O</i> -sulfônico
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de acoplamento
kgf	quilograma-força
L	litro(s)
LDA	di-isopropilamida de lítio
M	mol/L
<i>m/z</i>	razão massa/carga
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MHz	megahertz
min	minuto(s)
mL	mililitro(s)
MSH	<i>O</i> -(mesitolssulfonil)hidroxilamina
MTBE	éter metil- <i>terc</i> -butílico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NHC	$\beta$ -D- <i>N</i> <sub>4</sub> -hidroxicitidina
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
nm	nanometro(s)
NMI	<i>N</i> -metilimidazol
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
°C	grau(s) Celsius
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico

RdRp	proteína RNA polimerase RNA-dependente
RMN	ressonância magnética nuclear
RNA	ácido ribonucleico
s	segundo(s)
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
t.a.	temperatura ambiente
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
TFA	ácido trifluoracético
TfOH	ácido trifluormetanossulfônico
THF	tetraidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMSCl	cloreto de trimetilsil
TMSCN	cianeto de trimetilsilil
TMSOTf	trifluormetanossulfonato de trimetilsil
UTP	trifosfato de uridina
UV	radiação ultravioleta
v	volume(s)
$\lambda$	comprimento de onda
$\delta$	deslocamento químico
$\mu\text{L}$	microlitro(s)
$\mu\text{m}$	micrometro(s)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>
3.1 OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DO MOLNUPIRAVIR .....	39
3.2 OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DE INTERMEDIÁRIOS DO REMDESIVIR .....	69
3.2.1 Otimização da rota sintética da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	69
3.2.2 Funcionalização seletiva da posição <i>C</i> -7 da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	97
3.2.3 Otimização da etapa de <i>C</i> -glicosilação.....	110
<b>4 CONCLUSÃO.....</b>	<b>122</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>123</b>
5.1 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS.....	125
5.1.1 Síntese da 2',3'- <i>O</i> -(1-metiletilideno)-5'-(2-metilpropanoato)-uridina (2).....	125
5.1.2 Síntese do molnupiravir .....	126
5.1.3 Síntese do 1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrila (20).....	127
5.1.4 Síntese do 1-amino-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonitrila (21) .....	128
5.1.5 Síntese da pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina .....	129
5.1.6 Síntese do <i>tert</i> -butil pirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-ilcarbamato (50) .....	130
5.1.7 Síntese do <i>tert</i> -butil (7-iodopirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (51).....	131
5.1.8 Síntese do <i>tert</i> -butil (7-bromopirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (52).....	132
5.1.9 Síntese do <i>tert</i> -butil (7-cloropirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (53) .....	133
5.1.10 Síntese da 7-iodopirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-4-amina (12) .....	134
5.1.11 Síntese do (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2-(4-aminopirrolo[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidroximetil)tetraidrofuran-3,4-diol (56).....	135
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>136</b>
<b>APÊNDICE A – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR) .....</b>	<b>146</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A pandemia da doença infecciosa Covid-19 (*Corona Virus Disease 2019*), ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), resultou em mais de 750 milhões de casos confirmados e aproximadamente 7 milhões de mortes mundialmente, dos quais 38 milhões de casos e 700 mil óbitos foram registrados somente no Brasil (Brasil, 2024; Ciotti *et al.*, 2020; OMS, 2024). Diante dessas proporções, a crise transcendeu os limites da saúde pública e provocou uma severa recessão socioeconômica de alcance global (Faramarzi *et al.*, 2024; Padhan; Prabheesh, 2021). A resposta exigiu a mobilização coordenada de recursos e tecnologias entre governos, setor privado e comunidade científica, permitindo o desenvolvimento célere de vacinas contra a Covid-19 e a subsequente imunização em massa da população. Tal iniciativa não apenas conteve a propagação do vírus, como também evidenciou a importância da cooperação global frente a crises sanitárias dessa magnitude (Chakraborty *et al.*, 2025; Hogan; Pardi, 2022).

Apesar do sucesso vacinal, a persistência de populações vulneráveis à Covid-19, como os indivíduos incompletamente imunizados e/ou predispostos às formas graves ou prolongadas da doença, além do potencial surgimento de variantes do vírus SARS-CoV-2, evidenciaram que farmacoterapias seguras, acessíveis e prontamente disponíveis eram necessárias para complementar os esquemas de imunização (Chan *et al.*, 2024; Harvey *et al.*, 2021). Assim, considerando o longo tempo e os altos custos necessários à pesquisa e desenvolvimento de novas moléculas bioativas, a utilização de fármacos já existentes surgiu como uma abordagem plausível para cumprir tal propósito (Guo, 2020; Liu *et al.*, 2020).

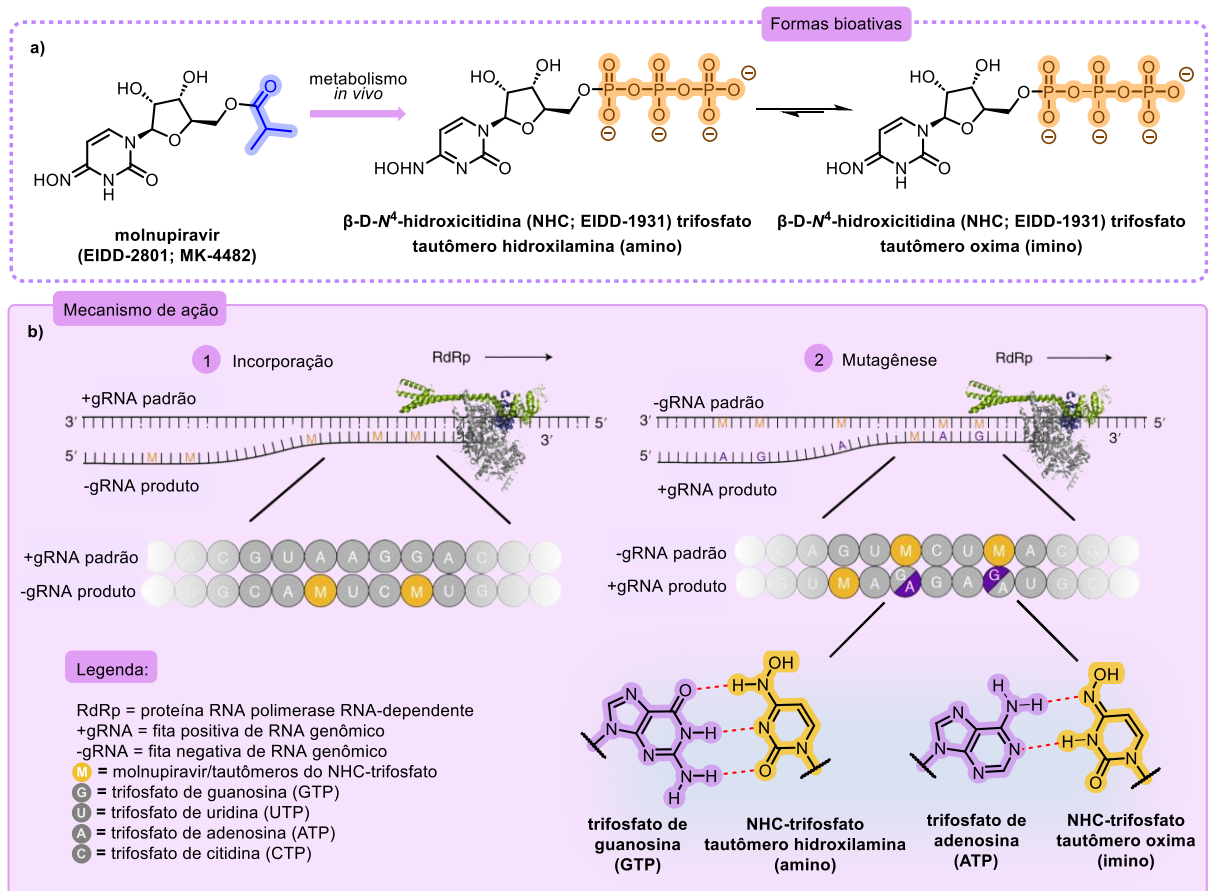
Sob essa perspectiva, estudos preliminares identificaram dois antivirais como promissores candidatos frente a proteínas do vírus SARS-CoV-2: molnupiravir e remdesivir (Gao *et al.*, 2020; Sheahan *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020). Posteriormente, os resultados de ensaios pré-clínicos e clínicos comprovaram que ambos eram bioativos e terapeuticamente seguros, credenciando-os à aprovação para o tratamento emergencial da Covid-19 em diversos países, inclusive no Brasil (Brasil, 2022a; b; c; Jayk Bernal *et al.*, 2022; Lamb, 2020; Syed, 2022). Devido à notoriedade alcançada, pesquisas por rotas sintéticas mais eficientes para esses fármacos se intensificaram, visando atender adequadamente às demandas globais.

O molnupiravir (EIDD-2801; MK-4482; Lagevrio®) é um pró-fármaco pertencente à classe dos análogos de nucleosídeos. Após ser administrado por via oral e metabolizado *in vivo*, converte-se na sua forma bioativa,  $\beta$ -D-*N*<sup>4</sup>-hidroxicitidina (NHC; EIDD-1931) trifosfato, coexistindo majoritariamente como dois tautômeros em equilíbrio, um hidroxilamina (amino)

e outro oxima (imino) (Hughes, 2021). Por sua vez, o tautômero oxima é encontrado em maior proporção, de modo similar ao observado para outros nucleosídeos, nucleotídeos e bases nitrogenadas (**Figura 1-a**) (Brown; Hewlins; Schell, 1968; Dreyfus *et al.*, 1976; Hughes, 2021; Lee; Prestegard; Chan, 1972; Leś; Adamowicz; Rode, 1993; Oziminski; Bycul, 2023; Paymode *et al.*, 2021; Sharov *et al.*, 2022; Shugar; Huber; Birnbaum, 1976).

O NHC-trifosfato inibe a replicação do vírus SARS-CoV-2 por um mecanismo que ocorre em duas etapas. Inicialmente, durante a cópia do ácido ribonucleico (RNA) viral, a proteína RNA polimerase RNA-dependente (RdRp) incorpora os tautômeros do NHC-trifosfato como substratos, em vez dos trifosfatos de citidina e/ou uridina. Então, durante um processo chamado de mutagênese e no qual há o pareamento estável dos tautômeros com os trifosfatos de guanosina e/ou adenosina, o RNA resultante é utilizado como padrão para a produção de cópias mutantes. Isso compromete a integridade do genoma viral e impossibilita a formação de novos vírus ativos (**Figura 1-b**) (Gordon *et al.*, 2021; Kabinger *et al.*, 2021).

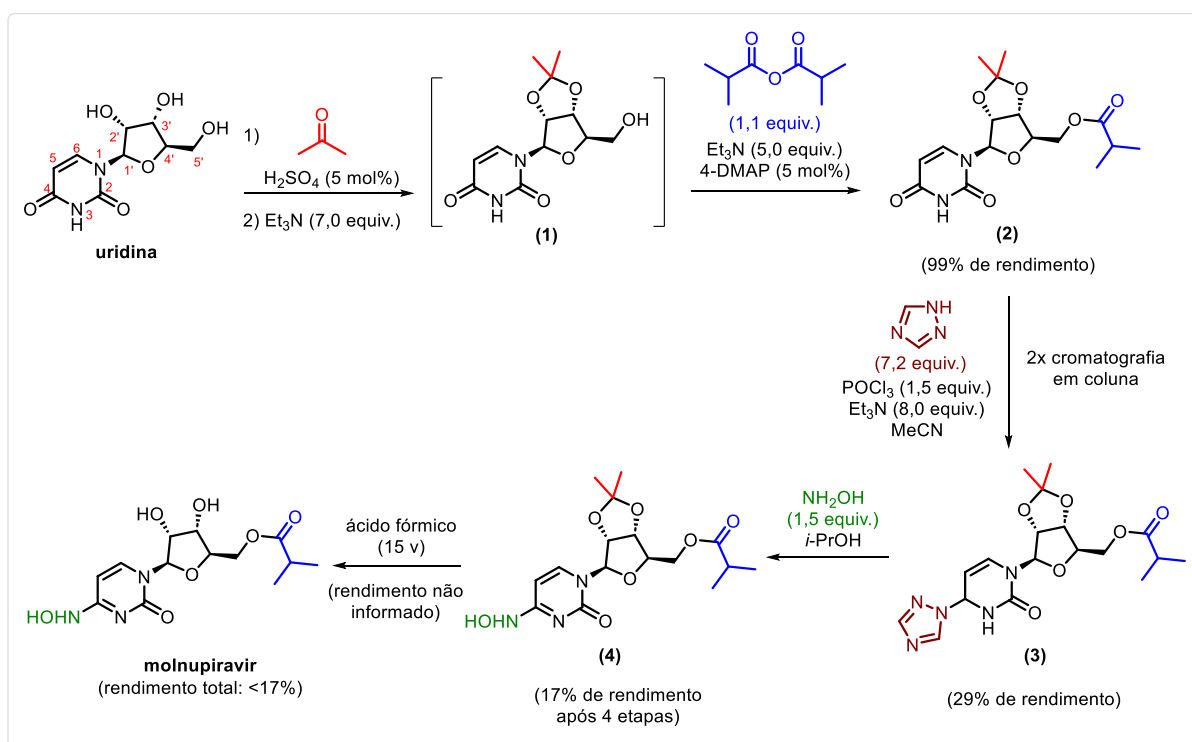
**Figura 1** - Estruturas químicas do molnupiravir, dos tautômeros de sua forma bioativa e mecanismo de ação contra o vírus SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Gordon *et al.* (2021); Hughes (2021); Kabinger *et al.* (2021).

Pesquisadores da Emory University (Estados Unidos da América - EUA) divulgaram a primeira rota sintética do molnupiravir em uma patente de 2019 (Painter *et al.*, 2019). Ela contém uma sequência de 5 etapas, que inicia com a proteção seletiva das hidroxilas 2' e 3' do nucleosídeo uridina, formando o intermediário (1). No mesmo frasco de reação, ocorre a esterificação da hidroxila 5' com o grupo isobutiril para obter (2). Depois, a ativação da molécula por meio da inserção de um anel 1,2,4-triazólico permite alcançar (3) com um rendimento de 29% após duas purificações por cromatografia em coluna. Então, após a funcionalização para oxima/hidroxilamina e desproteção do acetonídeo de (4), obtém-se o produto final. Visto que os autores não divulgaram o rendimento associado à etapa de desproteção, pressupõe-se que o rendimento total do molnupiravir seja inferior a 17% (Esquema 1).

**Esquema 1** - Primeira rota de síntese descrita para o molnupiravir

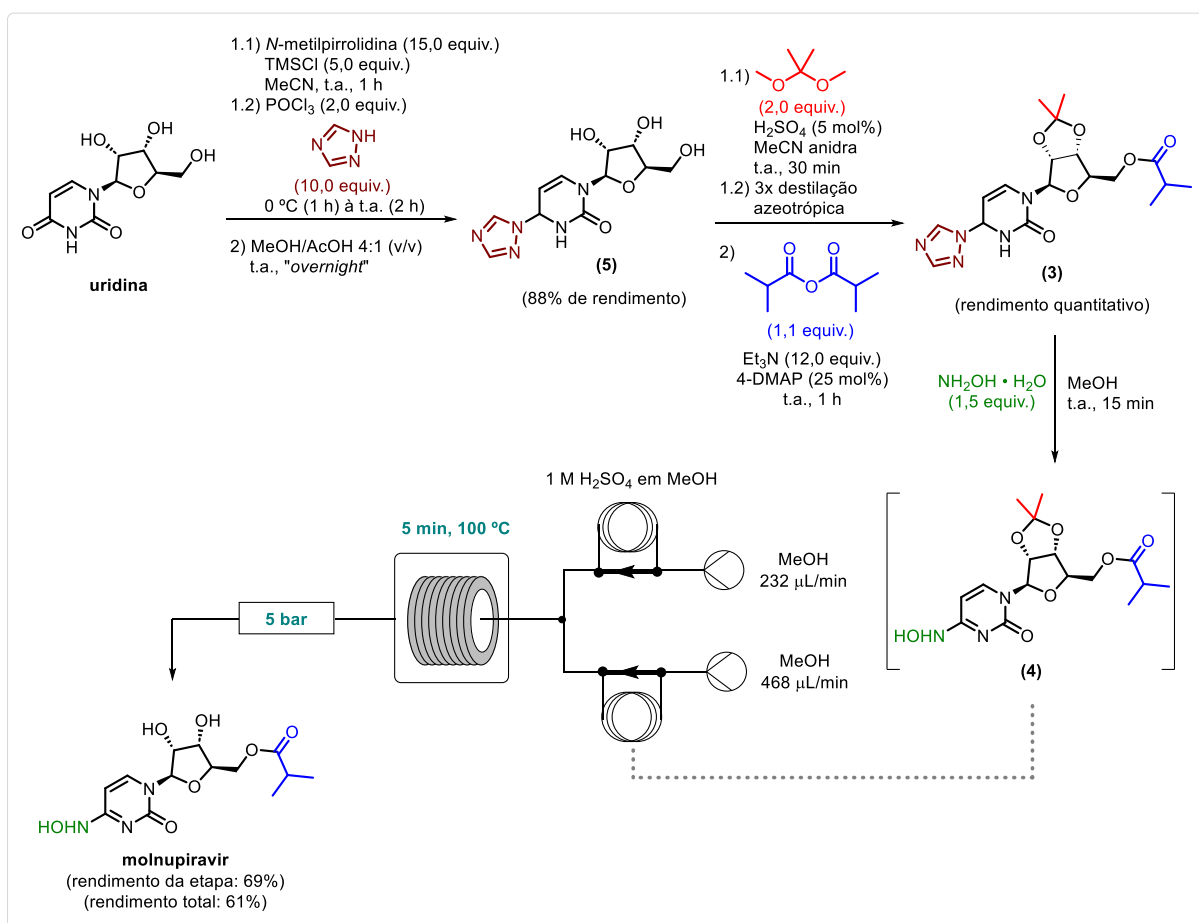


Fonte: Adaptado de Painter *et al.* (2019).

Desde então, diversas abordagens para a síntese do molnupiravir foram publicadas na literatura, porém, a maioria delas permaneceu fundamentada na proposta original e utilizou a uridina como material de partida. Um desses exemplos é o trabalho de Steiner *et al.* (2020), no qual os autores reordenaram a sequência de etapas da patente e promoveram a ativação da uridina como primeiro passo. Para obterem o produto ativado (5) com 88% de rendimento,

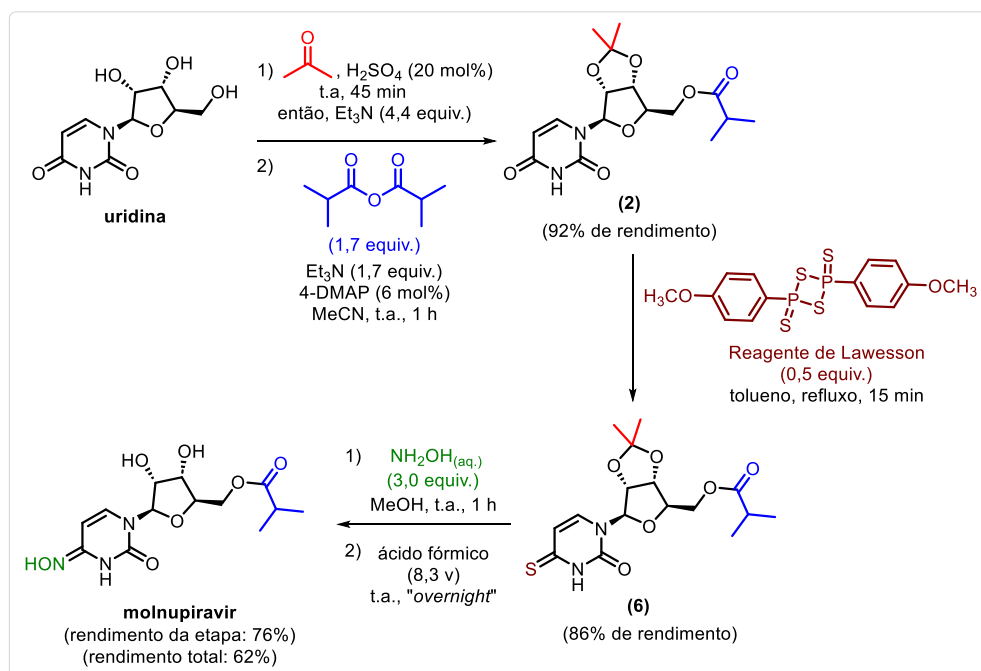
empregaram uma metodologia em que não foram necessárias purificações por cromatografia em coluna. A seguir, no mesmo frasco de reação, protegeram e esterificaram essa molécula para chegarem a **(3)**. Depois, sintetizaram o produto funcionalizado **(4)** em batelada e o adicionaram a um sistema de fluxo contínuo para que fosse desprotegido, fornecendo enfim o molnupiravir com 61% de rendimento total (**Esquema 2**).

**Esquema 2** - Rota de síntese do molnupiravir descrita por Steiner *et al.* (2020).



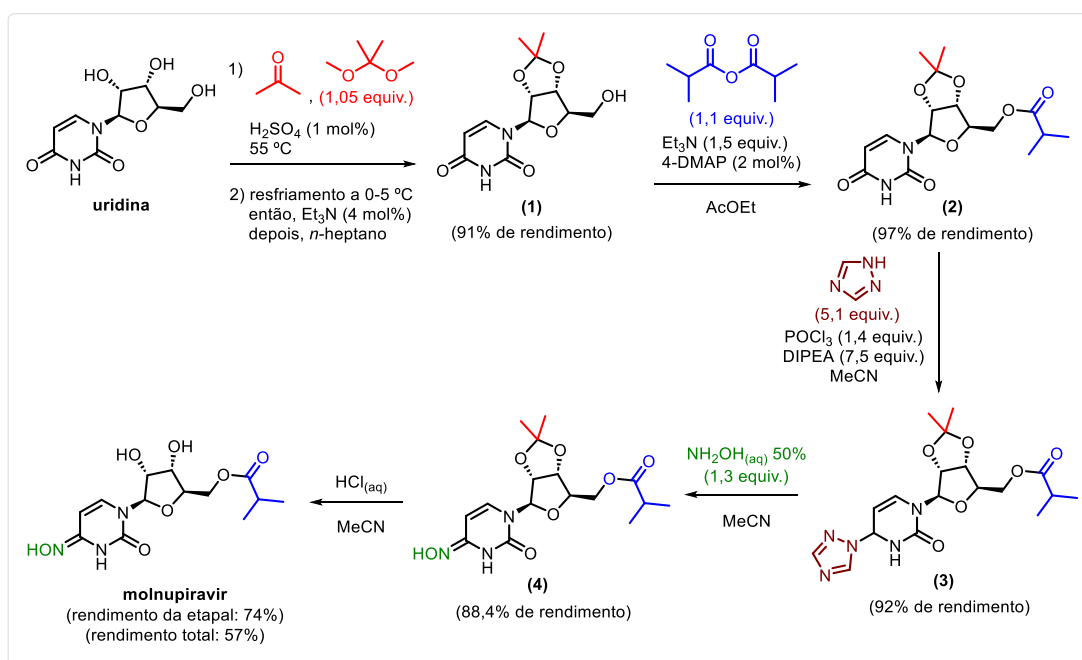
Fonte: Adaptado de Steiner *et al.* (2020).

Já na rota descrita por Dey *et al.* (2021), abordou-se uma nova estratégia. Primeiro, os autores obtiveram **(2)** após protegerem e esterificarem a uridina no mesmo frasco de reação. Na sequência, utilizaram o reagente de Lawesson para ativarem a molécula e formarem o composto tionado **(6)**. Então, funcionalizam e desprotegeram esse composto em um único frasco para dar origem ao produto final. Apesar de terem alcançado o molnupiravir com 62% de rendimento total, foram necessárias purificações por cromatografia em coluna em todas as etapas (**Esquema 3**).

**Esquema 3** - Metodologia de síntese do molnupiravir descrita por Dey *et al.* (2021).

Fonte: Adaptado de Dey *et al.* (2021).

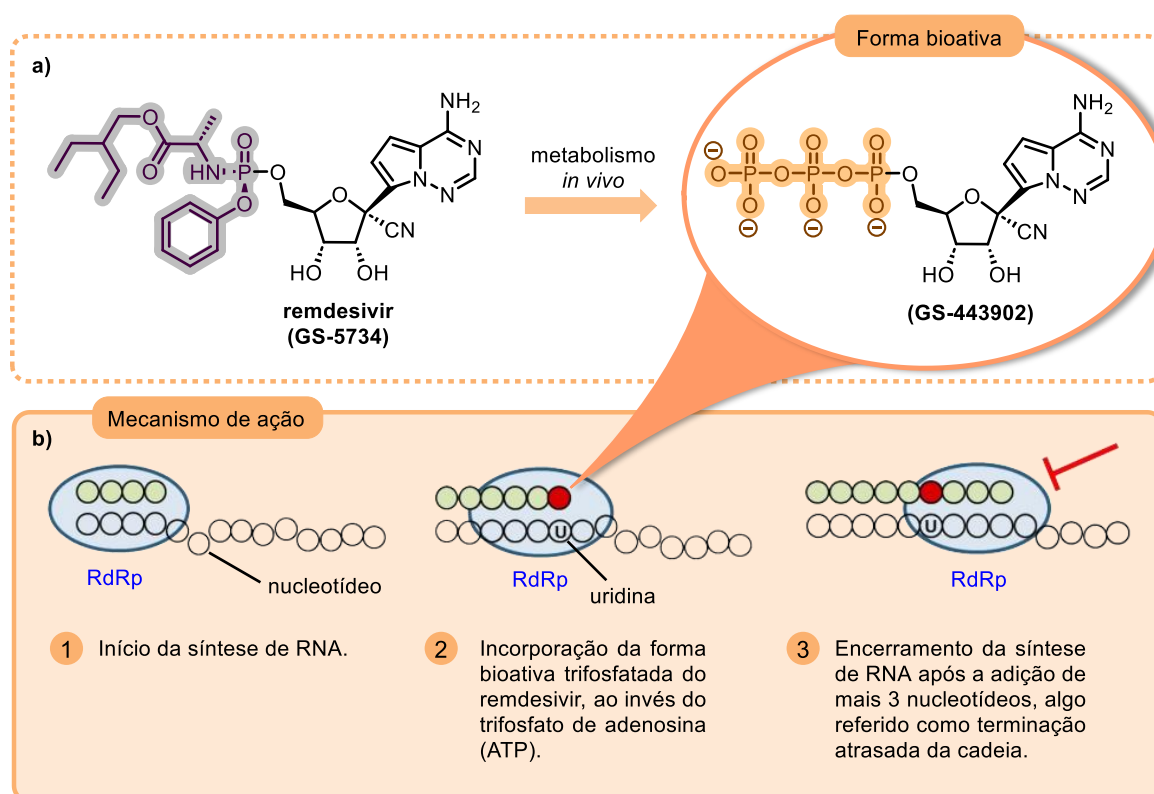
No trabalho de Fier *et al.* (2021), os autores otimizaram todas as 5 etapas da rota patenteada. Os incrementos aumentaram o rendimento total do molnupiravir para 57% e ajudaram a produzi-lo em escalas superiores a 100 toneladas por ano (**Esquema 4**).

**Esquema 4** - Metodologia de síntese do molnupiravir descrita por Fier *et al.* (2021).

Fonte: Adaptado de Fier *et al.* (2021).

Por sua vez, o remdesivir (GS-5734; Veklury<sup>®</sup>) (**Figura 2-a**) é um pró-fármaco análogo de nucleotídeos, administrado por via intravenosa e com atividade antiviral de amplo espectro, principalmente frente a vírus baseados em RNA, como os da hepatite C (HCV), Ebola (EBOV), Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), dentre outros (Bakheit *et al.*, 2023; Cho *et al.*, 2012; De Savi; Hughes; Kvaerno, 2020; Eastman *et al.*, 2020; Mackman *et al.*, 2012; Vargas; Larghi; Kaufman, 2021; Warren *et al.*, 2016). Tornou-se o primeiro fármaco aprovado para o tratamento de casos severos de Covid-19 (Lamb, 2020), agindo no vírus SARS-CoV-2 pelo seguinte mecanismo de ação: após passar pelo metabolismo *in vivo*, o remdesivir é convertido na forma bioativa trifosfatada GS-443902. Por sua vez, essa é incorporada ao RNA viral pela proteína RdRp, em substituição ao trifosfato de adenosina (ATP). Na sequência, em um processo referido como terminação atrasada da cadeia, outros 3 nucleotídeos são adicionados e a síntese de RNA se encerra, inibindo a replicação do vírus (**Figura 2-b**) (Gordon *et al.*, 2020).

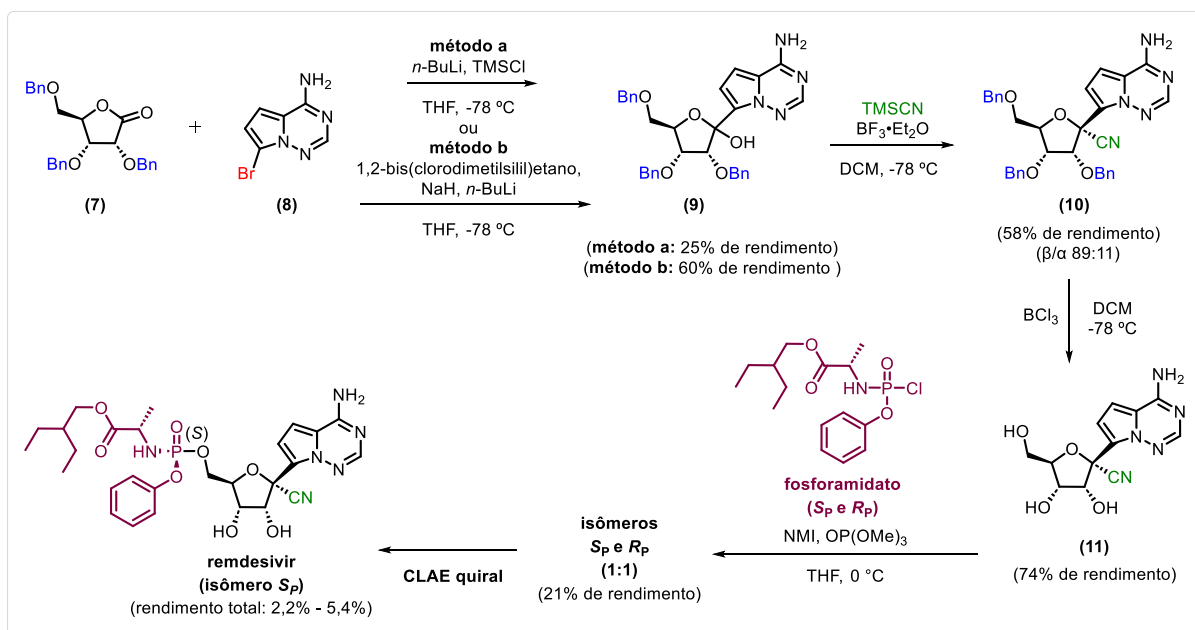
**Figura 2** - Estruturas químicas do remdesivir, de sua forma bioativa e mecanismo de ação frente ao vírus SARS-CoV-2



Fonte: Adaptado de Gordon *et al.* (2020); Vargas; Larghi; Kaufman (2021).

A primeira rota sintética do remdesivir (1ª geração) foi divulgada em uma patente de 2012 por pesquisadores da Gilead Sciences, Inc - EUA (Mackman *et al.*, 2012). Ela inicia com a C-glicosilação entre (7) e (8) para dar origem à mistura de anômeros do nucleosídeo (9) com rendimentos de 25% a 60%, a depender do método escolhido. Sequencialmente, por meio de uma cianação na posição anomérica, chega-se ao β-anômero majoritário (10) (β/α 89:11). Após uma debenzilação para alcançar (11) com 74% de rendimento, promove-se o seu acoplamento à porção fosforamidata, fornecendo uma mistura de isômeros ( $R_P/S_P$  1:1) com 21% de rendimento. Então, purifica-se essa mistura por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) quiral para obter o remdesivir (isômero  $S_P$ ). Apesar do pioneirismo, algumas características dificultaram o escalonamento dessa rota, como a necessidade de temperaturas criogênicas, baixa seletividade, uso de cromatografia quiral e rendimento total em torno de 2,2% - 5,4% (**Esquema 5**) (Siegel *et al.*, 2017; Vargas; Larghi; Kaufman, 2021).

**Esquema 5** - Primeira geração de síntese do remdesivir

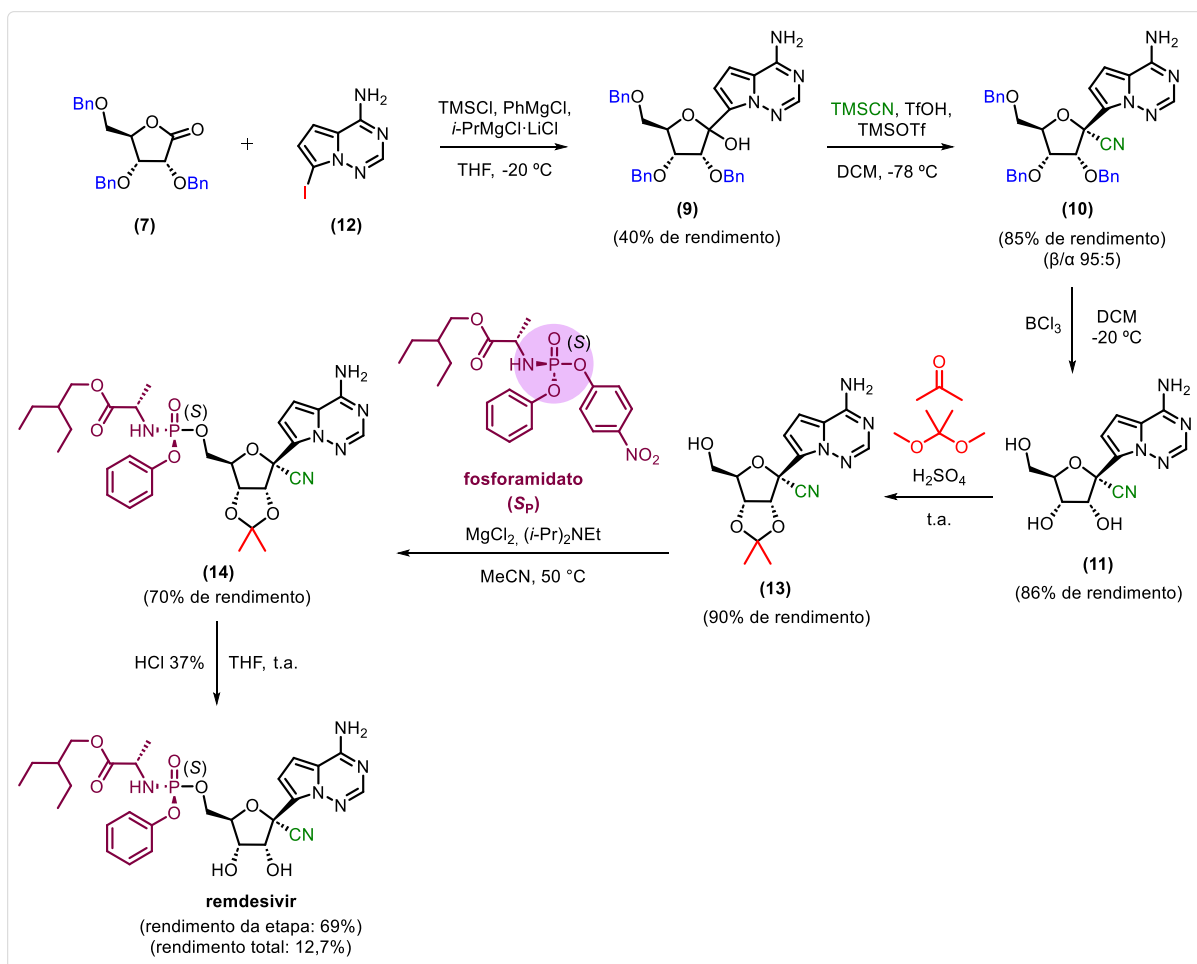


Fonte: Adaptado de Cho *et al.* (2012); Siegel *et al.* (2017); Vargas; Larghi; Kaufman (2021).

Em uma estratégia posterior (2ª geração), implementaram-se inovações que permitiram obter o remdesivir de modo diastereosseletivo e escalonável (Chun *et al.*, 2016; Clarke *et al.*, 2017). Citam-se como principais alterações ao método original: a substituição de (8) por (12) e a utilização de reagentes de Grignard a -20 °C durante a etapa de C-glicosilação com (7), condições mais suaves que possibilitaram escalonar a reação mantendo rendimentos

consistentes; a adição de ácido trifluormetanossulfônico (TfOH) e trifluormetanossulfonato de trimetilsil (TMSOTf) na cianação, que aumentou o rendimento (85%) e também a seletividade para o  $\beta$ -anômero (**10**) (95:5); o refinamento da etapa de debenzilação, sendo realizada a  $-40^{\circ}\text{C}$  para fornecer (**11**) com 86% de rendimento; o acoplamento do composto protegido (**13**) ao diastereoisômero fosforamidato ( $S_P$ ) de segunda geração, elevando o rendimento da etapa para 70% e evitando purificações por cromatografia quiral; a hidrólise ácida do grupo protetor acetonídeo de (**14**), dando origem ao remdesivir com 69% de rendimento para a etapa. De um modo geral, com condições mais brandas, maior seletividade e facilidade de purificação, produziu-se o remdesivir com um rendimento total de aproximadamente 12,7% em escalas superiores a 200 g (**Esquema 6**) (Siegel *et al.*, 2017; Vargas; Larghi; Kaufman, 2021).

**Esquema 6** - Segunda geração de síntese do remdesivir



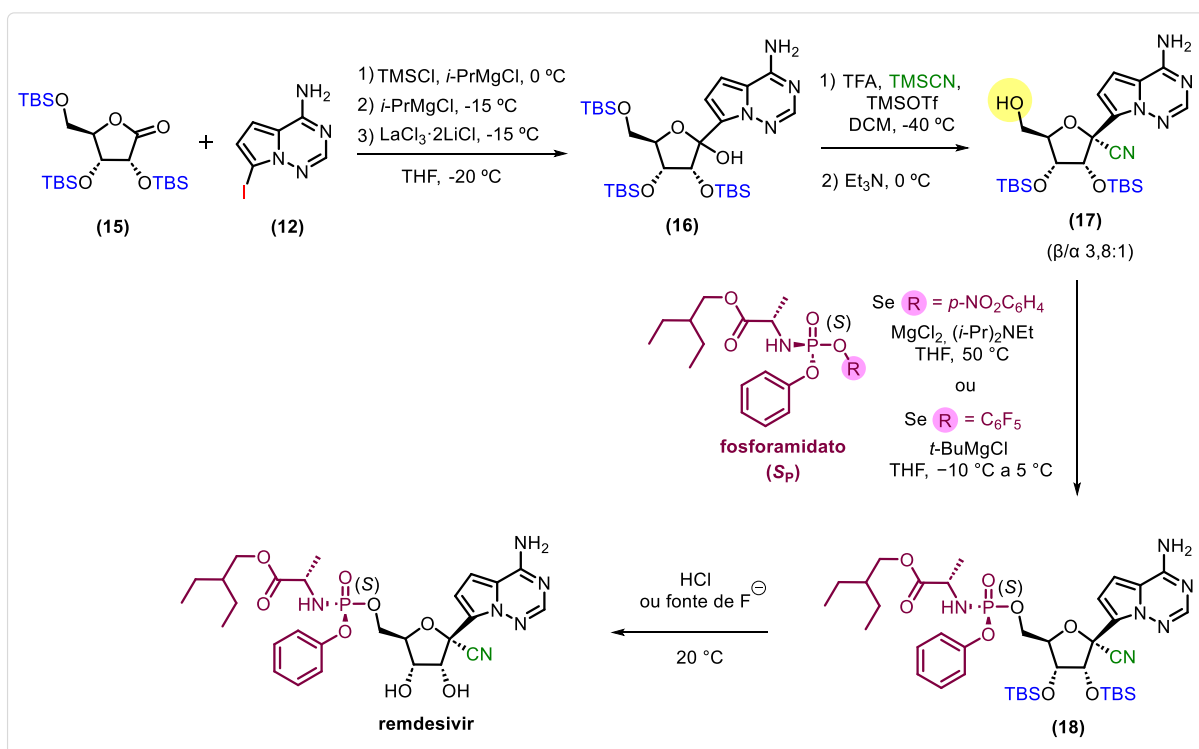
Fonte: Adaptado de Siegel *et al.* (2017); Vargas; Larghi; Kaufman (2021).

Atualizações foram reportadas em uma nova rota (3ª geração), contudo, sem a divulgação dos rendimentos associados a cada etapa (Axt *et al.*, 2016). Na *C*-glicosilação, além



da substituição de (7) por (15), utilizou-se um complexo de  $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$  para otimizar o processo e evitar reações laterais. Também, realizou-se a cianação em combinação a uma dessililação seletiva assistida por ácido trifluoracético (TFA), obtendo o  $\beta$ -anômero (17) após purificação por CLAE preparativa ( $\beta/\alpha$  3,8:1). Para a fosforamidação, alternativamente à metodologia habitual, foi proposta uma estratégia utilizando  $t\text{-BuMgCl}$  e um grupo fosforamidato flúor-substituído. Para enfim obter o remdesivir, os grupos protetores de silício foram removidos com ácido ou utilizando uma fonte de fluoreto. Embora a desproteção seletiva represente um avanço, a necessidade da utilização de CLAE ainda representa uma desvantagem associada ao método (**Esquema 7**) (Vargas; Larghi; Kaufman, 2021).

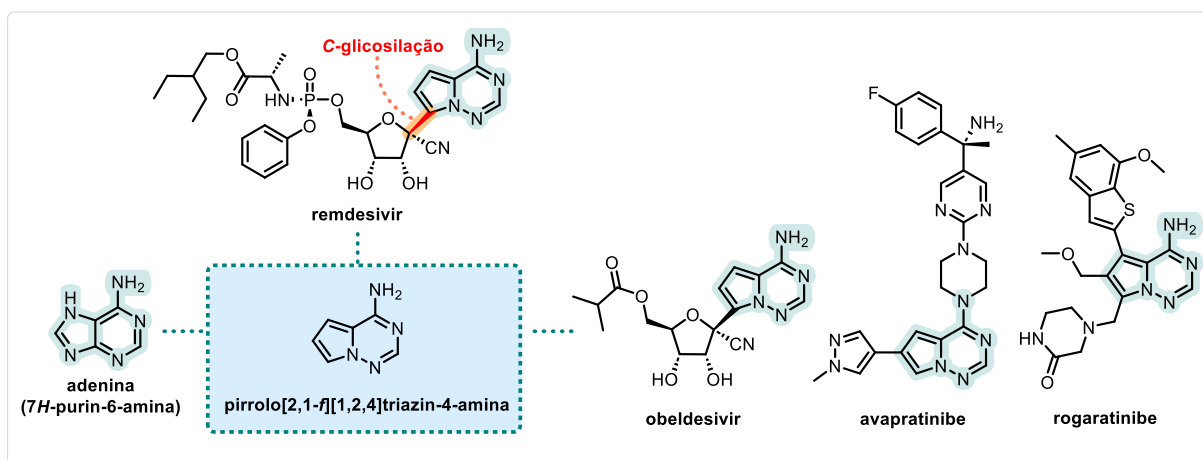
**Esquema 7** - Terceira geração de síntese do remdesivir



Fonte: Adaptado de Axt *et al.* (2016); Vargas; Larghi; Kaufman (2021).

Dentre os fragmentos componentes do remdesivir, o  $N$ -heterociclo aromático pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina merece destaque. Sua relevância para a etapa de C-glicosilação e analogia estrutural com a base nitrogenada adenina (7*H*-purin-6-amina) o tornaram alvo de pesquisas direcionadas tanto à otimização de sua síntese quanto ao desenvolvimento de outros compostos bioativos, como o obeldesivir, o avapritinibe e o rogaratinibe (**Esquema 8**) (Mackman *et al.*, 2023; Vargas; Larghi; Kaufman, 2021).

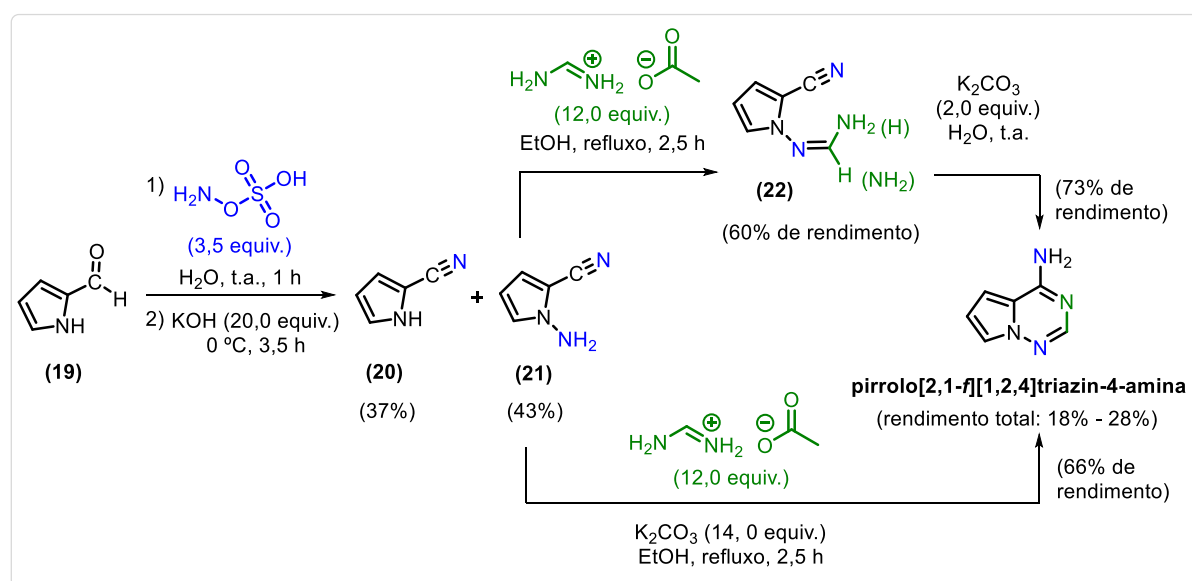
**Esquema 8** - Pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina: *N*-heterociclo aromático presente na estrutura do remdesivir e de outros compostos bioativos



Fonte: Adaptado de Mackman *et al.* (2023); Vargas; Larghi; Kaufman (2021).

A síntese da *pirrolo*[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina foi publicada pela primeira vez por Patil; Otter; Klein (1994b), que partindo do aldeído aromático **(19)** a produziram com 18-28% de rendimento total. A etapa inicial demonstrou baixa seletividade, produzindo uma mistura dos compostos **(20)** e **(21)** nas respectivas proporções de 37% e 43%. Para a ciclização de **(21)** e obtenção do produto final, dois caminhos foram apresentados: passando pela formação do intermediário formamidino **(22)** ou diretamente em condições básicas (**Esquema 9**).

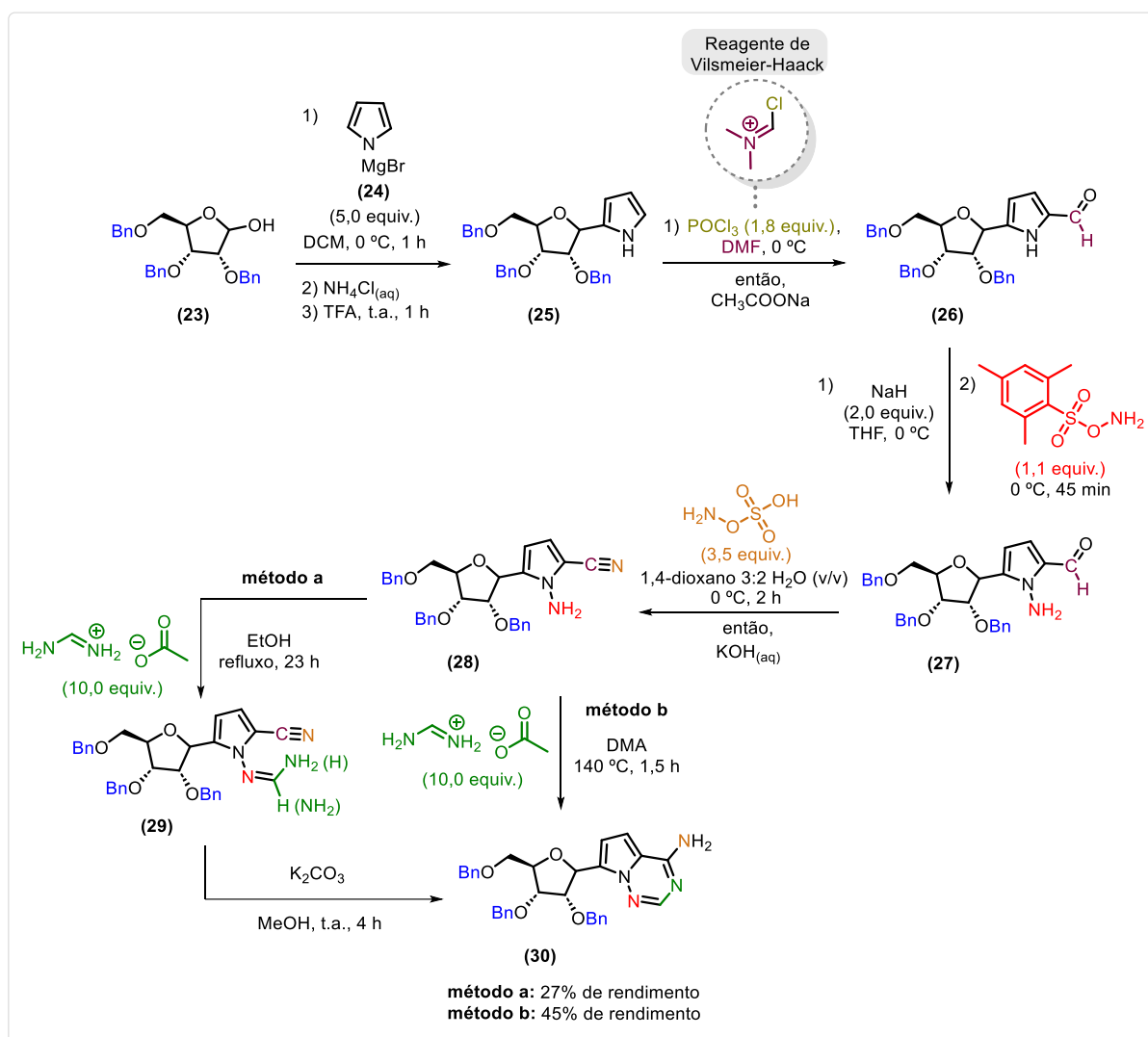
**Esquema 9** - Primeira rota de síntese da *pirrolo*[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994b).

Em um trabalho referente à síntese de *C*-nucleosídeos, esses mesmos pesquisadores apresentaram uma alternativa para a produção da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina. Primeiro, realizaram a formilação do anel pirrólico de **(25)** com o auxílio do íon *N,N*-dimetilcloroimínio (reagente de Vilsmeier-Haack), sendo esse formado *in situ* pela reação entre POCl<sub>3</sub> e *N,N*-dimetilformamida (DMF). Depois, promoveram a *N*-aminação de **(26)**, seguida da cinação de **(27)**. Enfim, obtiveram **(30)** passando pela formação do intermediário formamidino **(29)** ou diretamente ao reagirem **(28)** em *N,N*-dimetilacetamida (DMA) a 140 °C (**Esquema 10**) (Patil; Otter; Klein, 1994a).

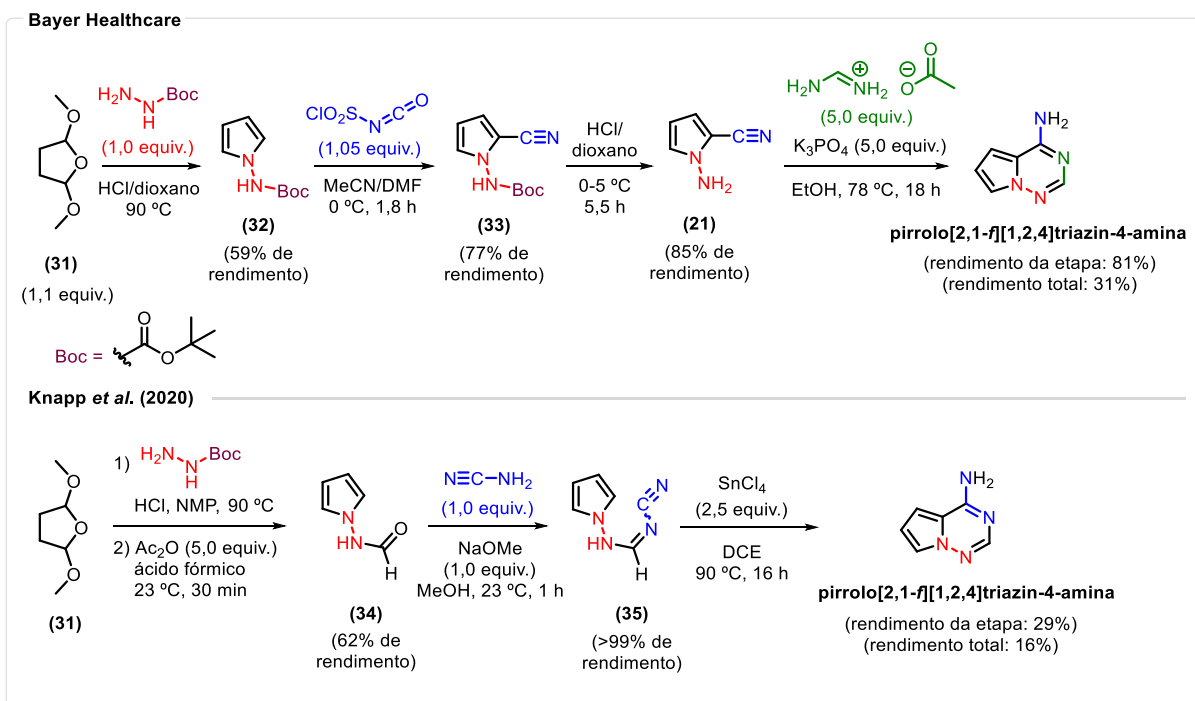
**Esquema 10** - Abordagem para a síntese da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina a partir de um núcleo pirrólico acoplado a carboidrato



Fonte: Patil; Otter; Klein (1994a).

Pesquisadores da Bayer Healthcare sintetizaram a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina a partir de **(31)** em 4 etapas com um rendimento total de 31% (Dixon *et al.*, 2012; O'connor *et al.*, 2013). Partindo do mesmo substrato, Knapp *et al.* (2020) estabeleceram uma metodologia de 3 etapas que envolve a ciclização mediada por ácido de Lewis da cianoamidina **(35)**, chegando ao produto final com um rendimento total aproximado a 16% (**Esquema 11**). Entretanto, esses métodos requerem derivatizações para acessar reagentes comercialmente indisponíveis e contam com etapas adicionais de proteção/desproteção.

**Esquema 11** - Rotas de síntese da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina divulgadas pela Bayer Healthcare e Knapp *et al.* (2020)

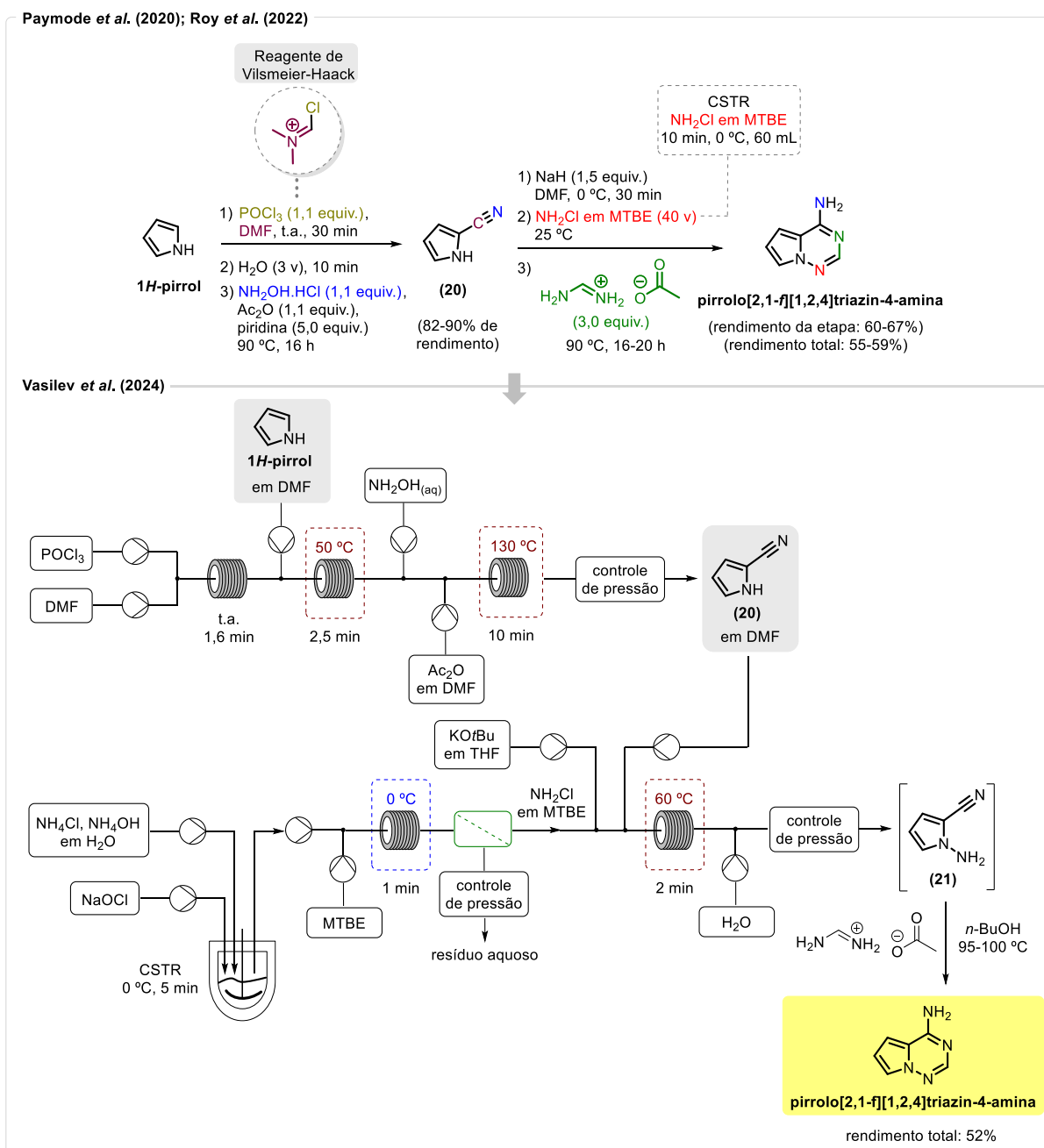


Fonte: Adaptado de Dixon *et al.* (2012); Knapp *et al.* (2020); O'connor *et al.* (2013).

Partindo do 1*H*-pirrol, Paymode *et al.* (2020) e Roy *et al.* (2022) sintetizaram a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com um rendimento total de 55-59%. A rota inicia com a formilação desse substrato mediada pelo reagente de Vilsmeier-Haack, acompanhada da cianação no mesmo frasco de reação para acessar o composto **(20)**. Então, o produto final é obtido após uma *N*-aminação com NH<sub>2</sub>Cl proveniente de um reator de tanque com agitação contínua (CSTR, do inglês *continuous stirred-tank reactor*), seguida de ciclização com acetato de formamidina no mesmo frasco. Foram realizados estudos em paralelo abordando a segurança, controle de impurezas e escalonamento do método (Roy *et al.*, 2022).

Membros desse grupo de pesquisas adaptaram posteriormente as etapas de cianação e *N*-aminação para o fluxo contínuo. Além disso, realizaram modificações pontuais no método, destacando-se as substituições do NaH por KOTBu, na *N*-aminação, e do DMF por *n*-BuOH na ciclização. Essas otimizações permitiram atingir um rendimento total de 52% para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (**Esquema 12**) (Vasilev *et al.*, 2024).

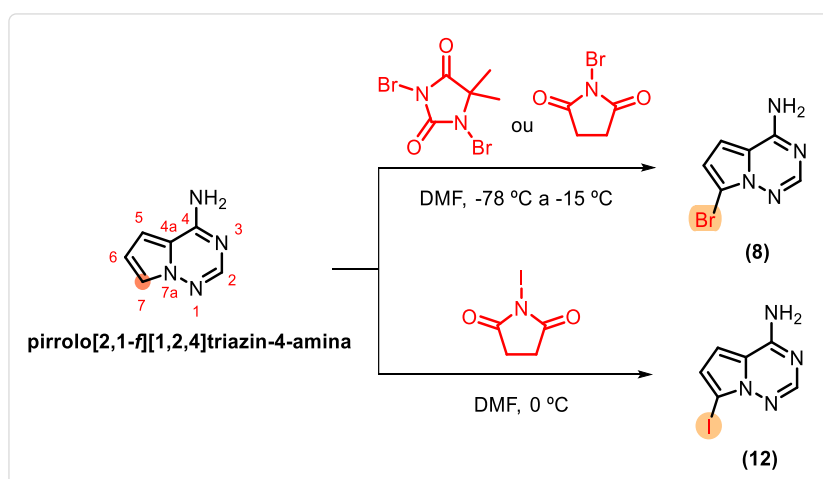
**Esquema 12** - Metodologia de síntese da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina descrita por Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022) e adaptada por Vasilev *et al.* (2024)



Fonte: Adaptado de Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022); Vasilev *et al.* (2024).

A funcionalização (halogenação) na posição *C*-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina é outra transformação estratégica para a síntese do remdesivir, pois gera intermediários reativos necessários à subsequente etapa de *C*-glicosilação. A bromação, estratégia empregada na 1ª geração de síntese desse fármaco, utiliza 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (DBDMH) ou *N*-bromosuccinimida (NBS) em DMF a -78 a -15 °C, fornecendo o composto **(8)** (Guo *et al.*, 2023; Zhang; Shen; Zhao, 2020). Devido à reatividade superior, a iodação tornou-se o método de escolha nas gerações posteriores, fornecendo o composto **(9)** por meio de funcionalizações com *N*-iodosuccinamida (NIS) em DMF a 0 °C (Axt *et al.*, 2016; Chun *et al.*, 2016; Clarke *et al.*, 2017) (**Esquema 13**). Apesar de proporcionarem rendimentos superiores a 90%, ambas as metodologias requerem temperaturas criogênicas e apresentam baixa regioseletividade.

**Esquema 13** - Metodologias usuais para efetuar a funcionalização (halogenação) da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

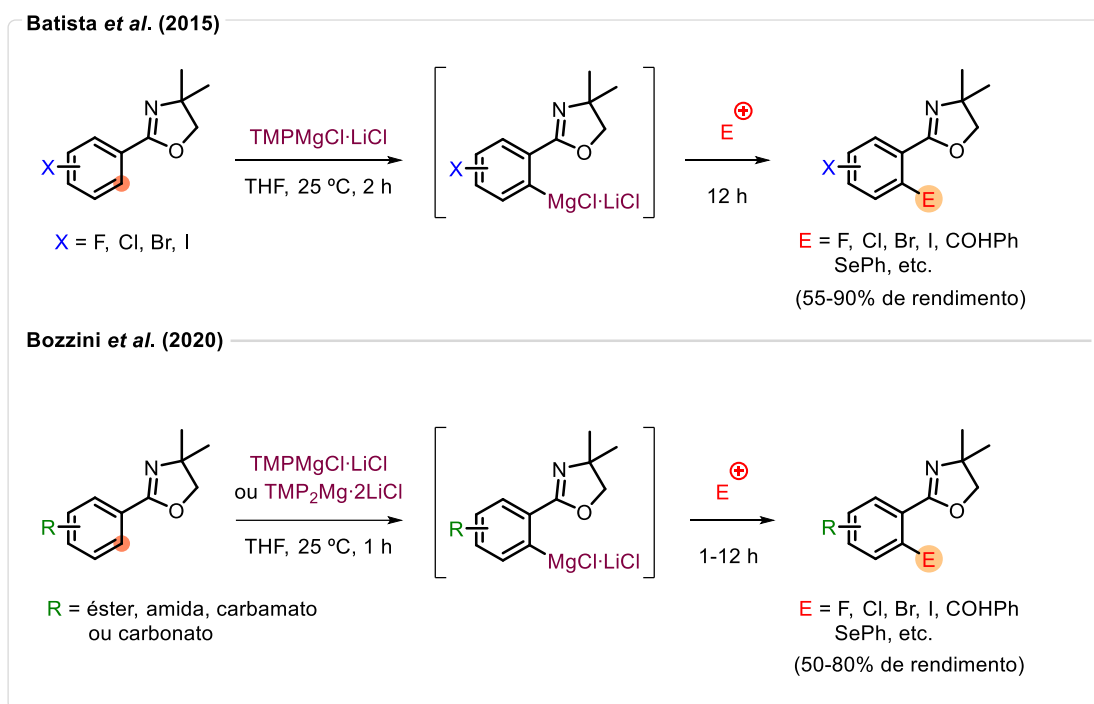


Fonte: Adaptado de Axt *et al.* (2016); Chun *et al.* (2016); Clarke *et al.* (2017); Zhang; Shen; Zhao (2020).

Nesse contexto, metodologias baseadas em metalação regioseletiva de sistemas (hetero)aromáticos, empregando reagentes organometálicos tais como as amidas mistas de magnésio-lítio  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  e  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$  (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina), constituem alternativas promissoras para funcionalizar a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (Dhayalan *et al.*, 2024; Krasovskiy; Krasovskaya; Knochel, 2006).

Demonstrando a eficiência dessa abordagem, Batista *et al.* (2015) e Bozzini *et al.* (2020) sintetizaram derivados funcionalizados de 2-fenil-2-oxazolininas substituídas via metalação (magnesiação) regioseletiva com  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  ou  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$ , obtendo rendimentos de até 90% (**Esquema 14**).

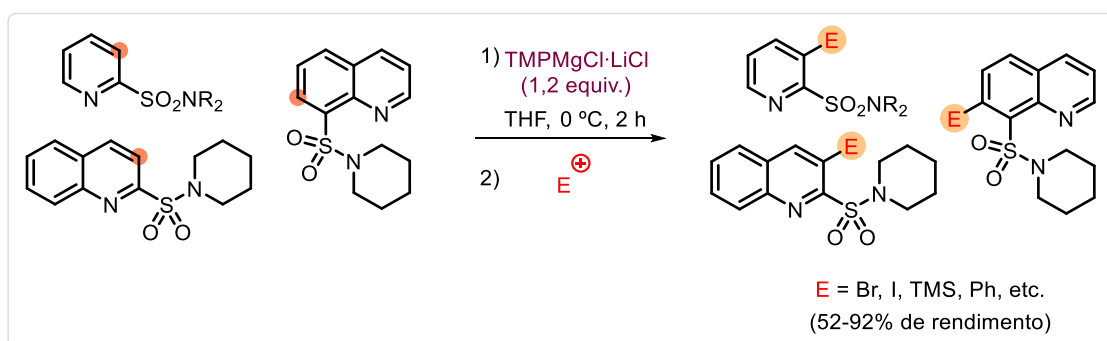
**Esquema 14** - Funcionalização de halofenil-2-oxazolinas e 2-fenil-2-oxazolinas substituídas via metalação regioseletiva com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  ou  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$



Fonte: Adaptado de Batista *et al.* (2015); Bozzini *et al.* (2020).

Como parte de um trabalho voltado à aminação de *N*-heterociclos sulfonilados usando amidas do tipo  $\text{R}_2\text{NMgCl}\cdot\text{LiCl}$ , Balkenhohl *et al.* (2017) realizaram uma funcionalização via *orto*-magnesiação com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ . Por meio desse método, obtiveram compostos funcionalizados com rendimentos de 52-92% (**Esquema 15**).

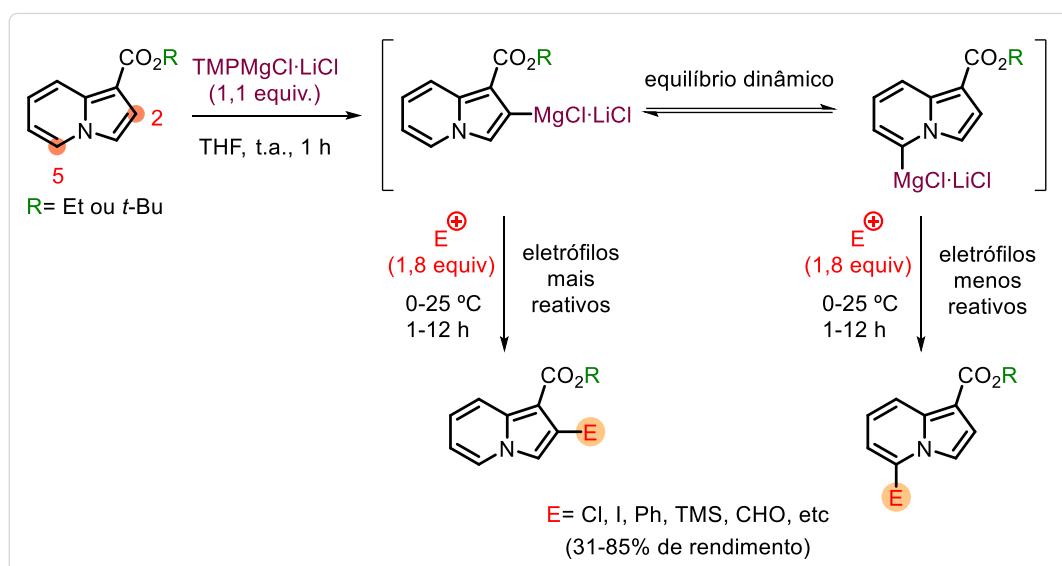
**Esquema 15** - Funcionalização de *N*-heterociclos sulfonilados via *orto*-magnesiação com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



Fonte: Adaptado de Balkenhohl *et al.* (2017).

Em outro exemplo, Amaral *et al.* (2015) promoveram a metalação direta de indolizinas 1-éster substituídas com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  sob condições brandas de reação, alcançando derivados funcionalizados com rendimentos de 31-85%. Nesse caso específico, apesar da preferência pela *orto*-magnesiação (*C*-2), observou-se que a regioseletividade final dos produtos era dependente da reatividade do eletrófilo: aqueles mais reativos reagiam rápida e seletivamente na posição *C*-2 do substrato (a primeira a sofrer metalação), enquanto que os menos reativos atacavam ambas as posições de metalação, *C*-2 e *C*-5 em equilíbrio dinâmico, levando a misturas isoméricas ou predominância de produtos substituídos em *C*-5 (**Esquema 16**).

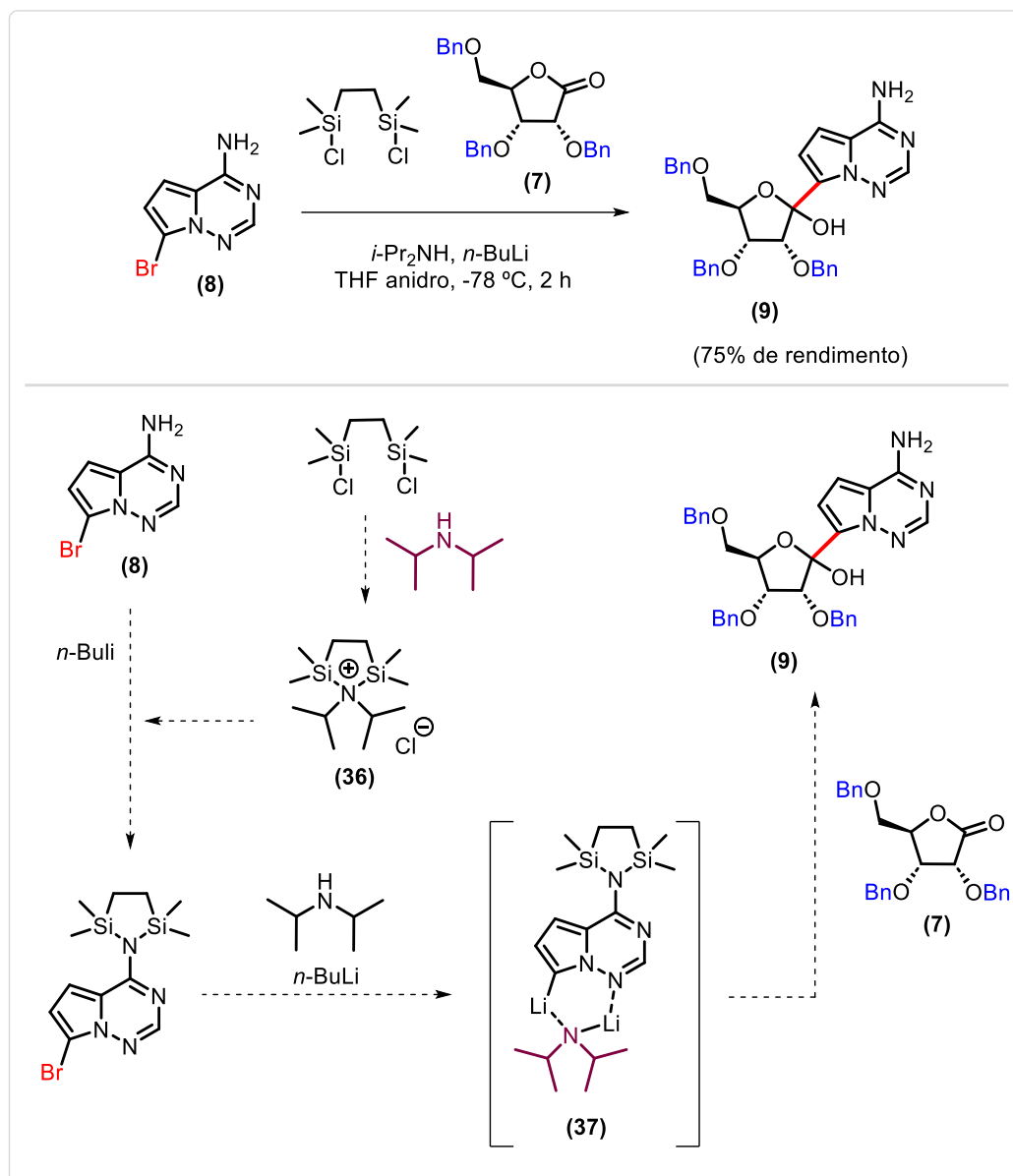
**Esquema 16** - Funcionalização de indolizinas 1-éster substituídas via metalação com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$



Fonte: Adaptado de Amaral *et al.* (2015).

Uma vez funcionalizada na posição *C*-7, a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina pode então ser submetida a uma reação de *C*-glicosilação com um derivado da D-ribose, mais comumente a ribonolactona (**7**). Xue *et al.* (2020) otimizaram essa transformação utilizando *i*-Pr<sub>2</sub>NH como um aditivo de baixo custo para realizar duas funções: auxiliar na formação do agente de sililação (**36**), responsável por proteger o grupo  $\text{NH}_2$  livre de (**8**), e estabilizar o intermediário (**37**), facilitando sua adição a (**7**). Essa abordagem permitiu sintetizar o nucleosídeo (**9**) com 75% de rendimento em escalas partindo de até 180 g de (**8**) e sem a necessidade de purificações por cromatografia em coluna (**Esquema 17**).

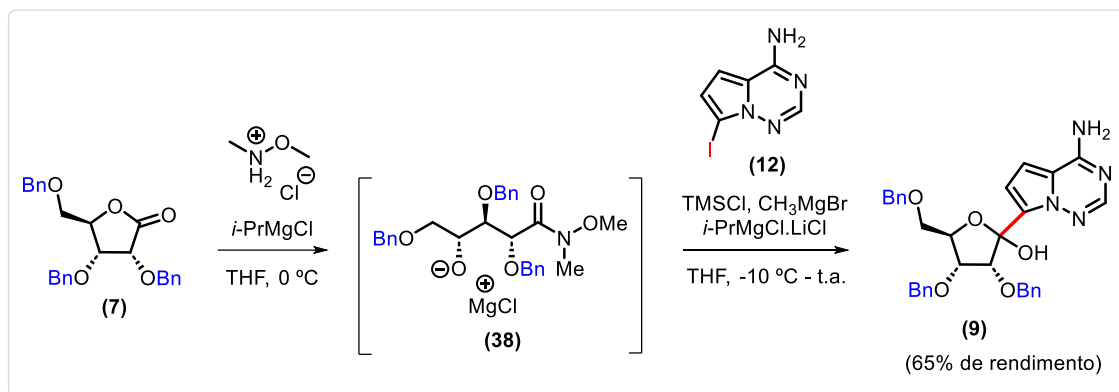


**Esquema 17** - Otimização da etapa de C-glicosilação desenvolvida por Xue *et al.* (2020)

Fonte: Adaptado de Xue *et al.* (2020).

Já no trabalho de Xie *et al.* (2021), os autores apresentaram uma abordagem de C-glicosilação em três etapas sequenciais: síntese do intermediário **(38)** via amidação de Weinreb, proteção dos oxigênios com o grupo trimetilsilil (TMS) e adição de Grignard. O método substituiu com sucesso o reagente  $\text{PhMgCl}$  por  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ , eliminando reações laterais de superadição que comprometiam o rendimento final. Assim, foi possível obter o produto **(9)** em escalas de quilogramas com um rendimento de 65% (**Esquema 18**)

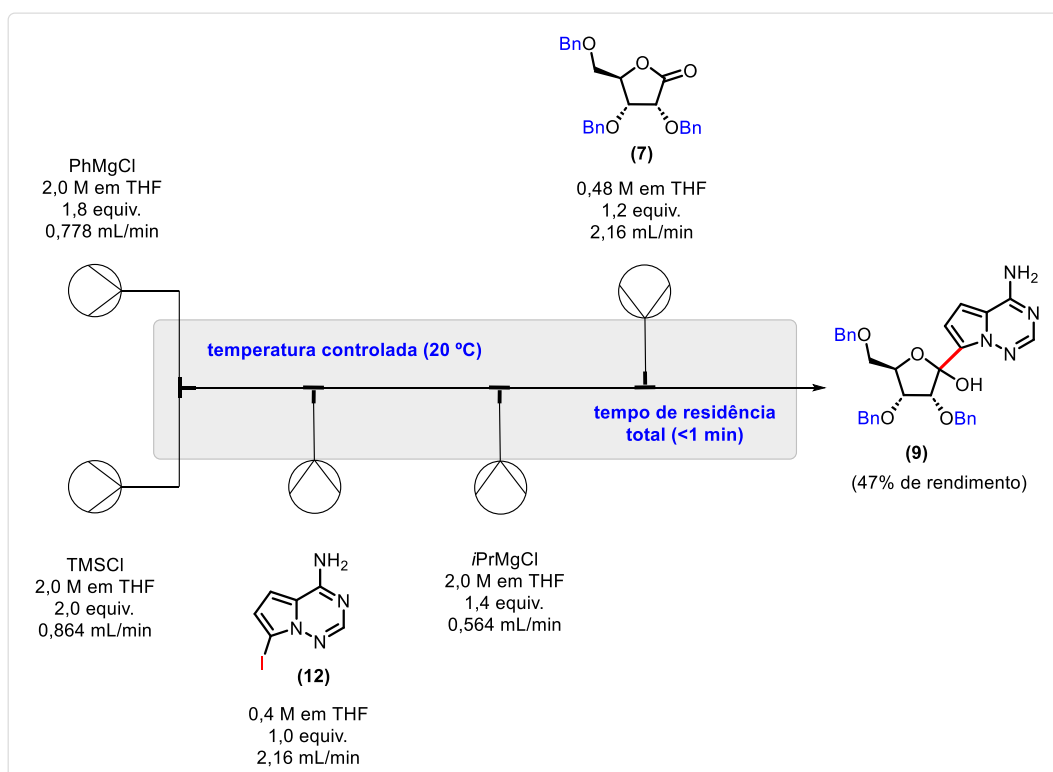
### Esquema 18 - Metodologia de C-glicosilação via uma amidação de Weinreb



Fonte: Adaptado de Xie *et al.* (2021).

Von Keutz; Williams; Kappe (2020) realizaram a etapa de C-glicosilação em um modelo de fluxo contínuo em pequena escala. Eles sintetizaram (9) com 47% de rendimento, contando com um tempo de residência de 56 segundos e consumo de (12) a uma taxa de 51,8 mmol/hora. Apesar do rendimento total não ter sido muito superior ao da metodologia original desenvolvida em batelada (40%) (Warren *et al.*, 2016), houveram incrementos significativos na processibilidade (**Esquema 19**).

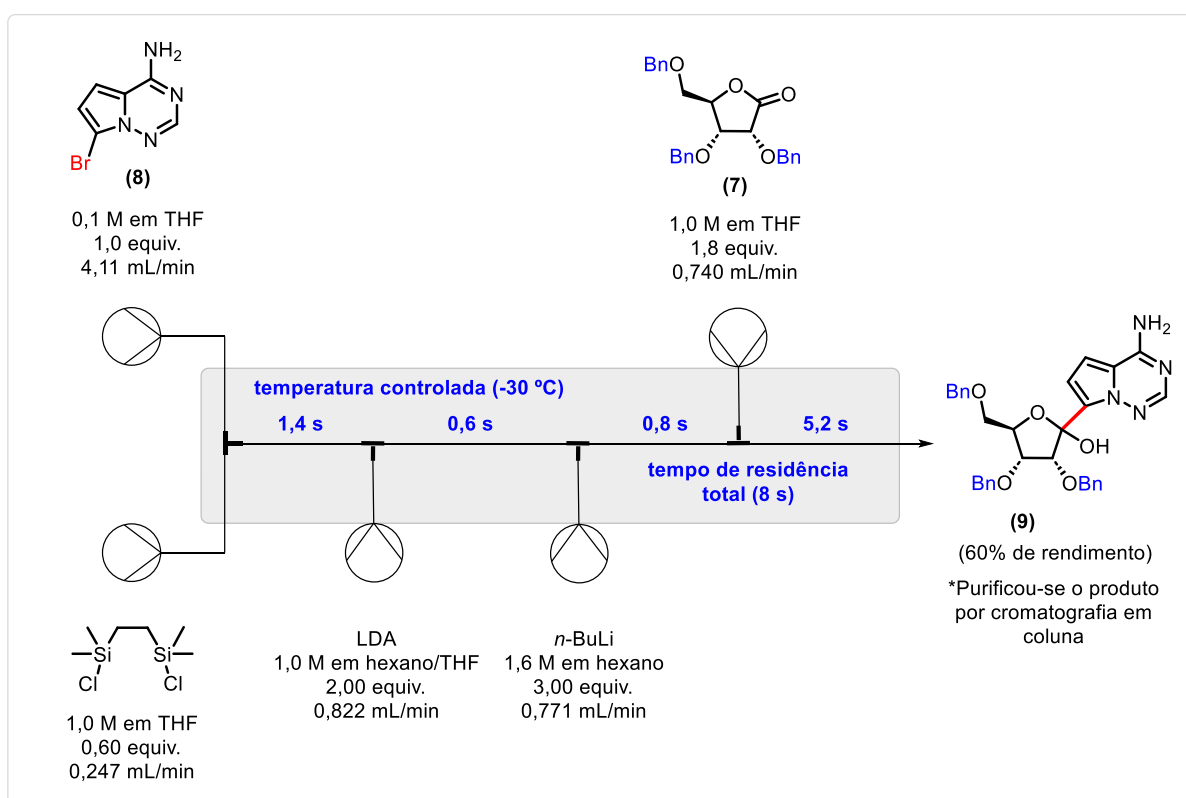
### Esquema 19 - Etapa de C-glicosilação desenvolvida em fluxo contínuo



Fonte: Adaptado de Von Keutz; Williams; Kappe (2020).

Com um entendimento melhor do processo, esses pesquisadores divulgaram um método otimizado partindo de **(8)**, sob condições de temperatura moderada ( $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), tempo de residência total de 8 segundos e processamento dos reagentes a uma taxa de  $10,4\text{ kg/L/hora}$  para alcançarem o composto **(9)** com 60% de rendimento. Demonstraram também a estabilidade do processo ao realizarem uma corrida por 2 horas com coletas a cada 5 minutos. A utilização de um reator para pequenas escalas e purificação do produto por cromatografia em coluna não representou, segundo os autores, um entrave ao escalonamento do processo (**Esquema 20**) (Von Keutz; Williams; Kappe, 2021).

**Esquema 20** - Otimização da etapa de C-glicosilação em fluxo contínuo



Fonte: Adaptado de Von Keutz; Williams; Kappe (2021).

Diante do exposto, são notórios os avanços nas metodologias de síntese do molnupiravir e do remdesivir. Entretanto, ainda persistem limitações que exigem investigações e otimizações adicionais. Ainda, considerando o cenário imposto pela pandemia de Covid-19 e suas implicações, torna-se imperativo aprimorar esses métodos, de modo a viabilizar a produção mais eficiente, rápida e econômicas destes fármacos.

## 2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral otimizar as rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir. Para esse fim, são propostos os seguintes objetivos específicos:

Em relação ao molnupiravir:

- Otimizar a rota sintética do molnupiravir.

Em relação aos intermediários do remdesivir:

- Otimizar a rota sintética da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;
- Investigar metodologias alternativas para funcionalizar seletivamente a posição *C*-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;
- Otimizar a etapa de *C*-glicosilação na rota sintética do remdesivir.

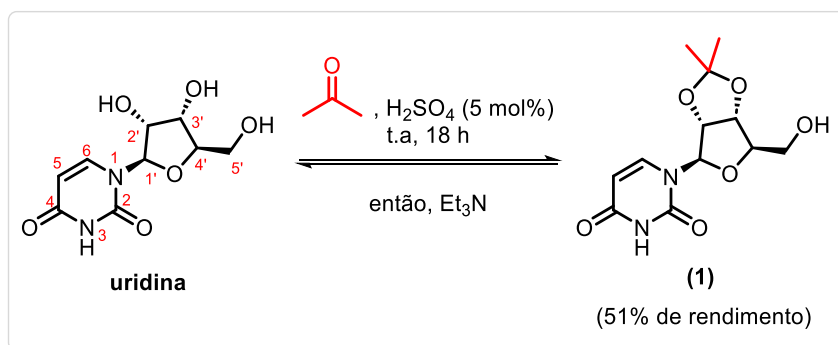
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta seção apresenta os resultados obtidos ao longo do desenvolvimento experimental do trabalho. Primeiramente, são abordados os estudos de otimização da rota sintética para a obtenção do molnupiravir. Em seguida, são discutidos os resultados relacionados à otimização da síntese de intermediários-chave do remdesivir.

#### 3.1 OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DO MOLNUPIRAVIR

Na primeira etapa, protegemos seletivamente as hidroxilas 2' e 3' da uridina pela formação de grupo acetonídeo (cetal do isopropilideno). Para isso, seguindo a metodologia descrita por Painter *et al.* (2019), promovemos a reação à temperatura ambiente entre a uridina, acetona e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 5 mol% de equivalência como catalisador, acompanhando o seu progresso por cromatografia em camada delgada (CCD) (diclorometano - DCM/MeOH 9:1 v/v) durante 18 horas. Após neutralização com trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) e purificação por extração líquido-líquido ( $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ ), o produto protegido foi obtido com 51% de rendimento (**Esquema 21**).

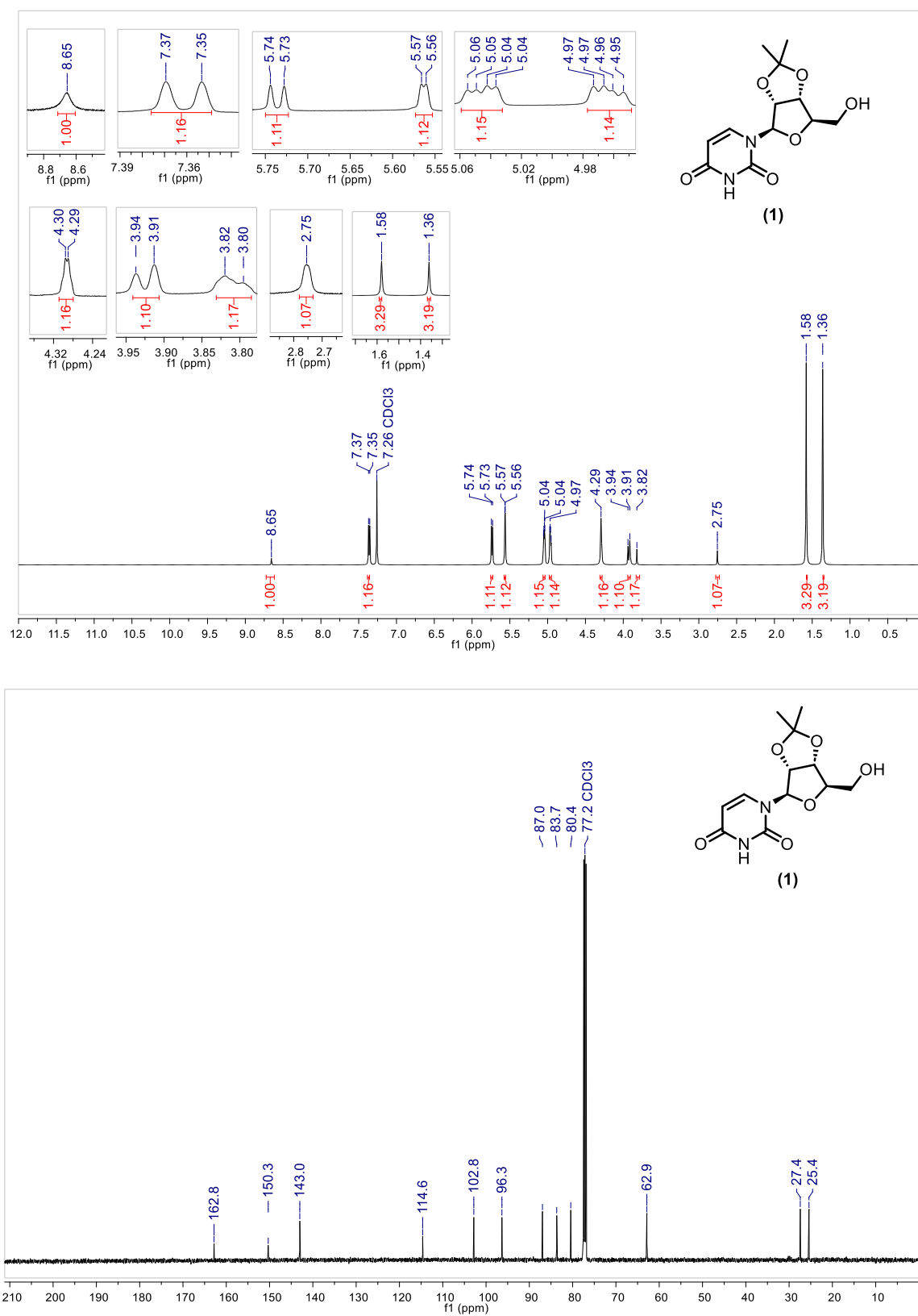
**Esquema 21** - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina via formação de um grupo acetonídeo



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Analizamos por ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) o material purificado. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observamos a presença de um simpleto em  $\delta$  1,36 e outro em  $\delta$  1,58, ambos integrados para 3 hidrogênios cada e referentes às duas metilas ( $2 \times \text{CH}_3$ ) do grupo protetor acetonídeo. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , foram observados sinais em  $\delta$  25,4 e  $\delta$  27,4, referentes às mesmas metilas (**Figura 3**). Além dessas evidências, as comparações com os dados da literatura (**Tabela 1**) permitiram confirmar a formação do produto protegido (**1**).

**Figura 3** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a reação de proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina via formação de um acetonídeo



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Tabela 1** - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (**1**)

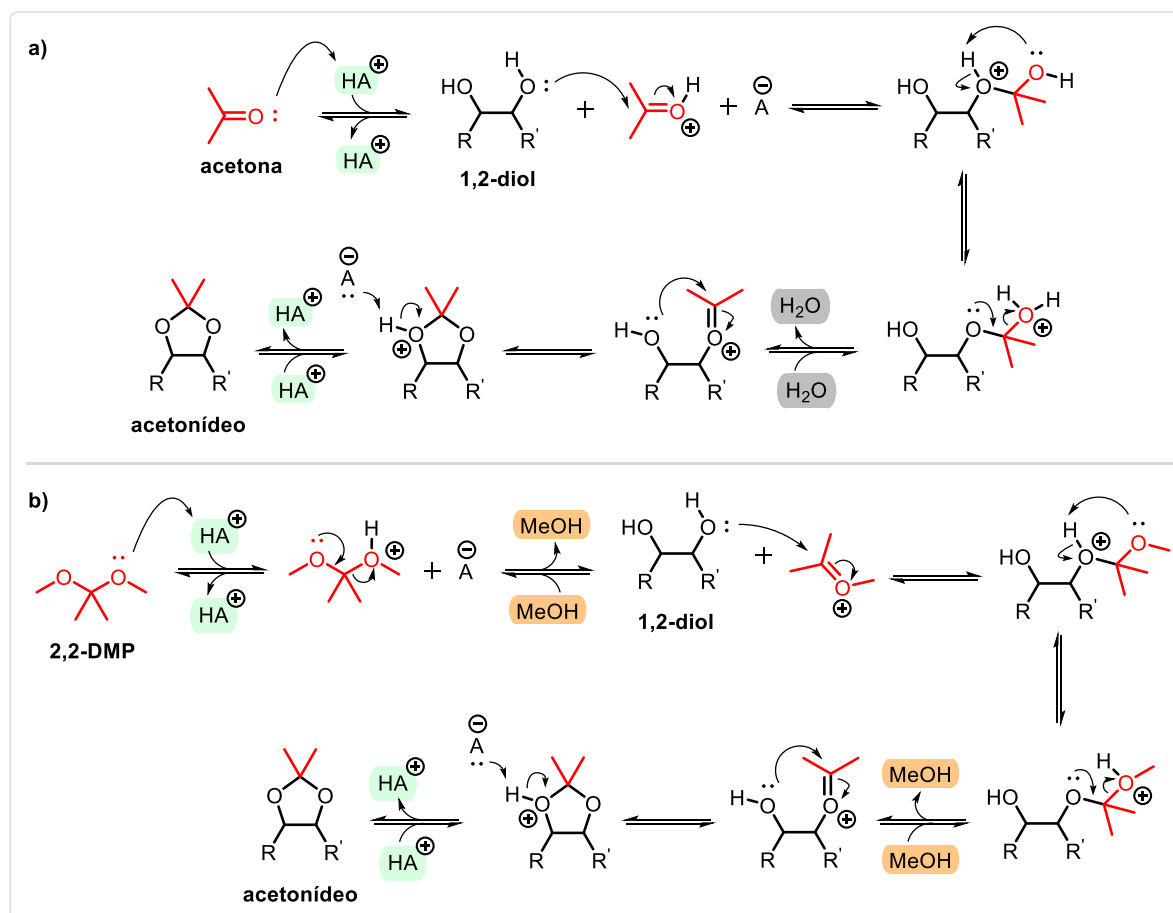
RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Khan; Khan; Adhikary (2011) (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Khan; Khan; Adhikary (2011) (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
$\delta$ 8,65 (sl, 1H)	$\delta$ 9,11 (sl, 1H)	$\delta$ 162,8	$\delta$ 164,3
$\delta$ 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 150,3	$\delta$ 150,7
$\delta$ 5,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 143,0	$\delta$ 142,4
$\delta$ 5,56 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,6	$\delta$ 114,4
$\delta$ 5,05 (dd, $J = 6,4; 2,9$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,04 (dd, $J = 6,4; 2,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 102,8	$\delta$ 102,3
$\delta$ 4,96 (dd, $J = 6,3; 3,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,96 (dd, $J = 6,4; 3,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 96,3	$\delta$ 94,2
$\delta$ 4,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,30 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 87,0	$\delta$ 86,9
$\delta$ 3,93 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 3,92 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 83,7	$\delta$ 84,4
$\delta$ 3,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 3,81 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 80,4	$\delta$ 80,6
$\delta$ 2,75 (s, 1H)	$\delta$ 2,99 (sl, 1H)	$\delta$ 62,9	$\delta$ 62,1
$\delta$ 1,58 (s, 3H)	$\delta$ 1,58 (s, 3H)	$\delta$ 27,4	$\delta$ 27,2
$\delta$ 1,36 (s, 3H)	$\delta$ 1,37 (s, 3H)	$\delta$ 25,4	$\delta$ 25,3

Fonte: Khan; Khan; Adhikary (2011).

Embora o produto (**1**) tenha sido confirmado, o rendimento de 51% se encontrou inferior ao de outros descritos na literatura para essa mesma reação (uridina + acetona +  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), todos acima dos 86%. Investigamos, portanto, as possíveis causas dessa disparidade (Kuppala; Kartha, 2016; Malkowski *et al.*, 2017; Painter *et al.*, 2019; Roldan *et al.*, 2020; Ruddaraju *et al.*, 2016).

O mecanismo da catálise ácida entre 1,2-dióis e acetona para a formação/hidrólise de um acetonídeo evidencia a produção/consumo de 1 mol de  $\text{H}_2\text{O}$  durante o processo (**Esquema 22 - a**) (Kociński, 2005b). Logo, remover essa água poderia deslocar o equilíbrio no sentido da formação do produto desejado, segundo os princípios de Le Châtelier sobre a perturbação de equilíbrios químicos dinâmicos (Brown *et al.*, 2021). Para isso, Kociński (2005a) recomenda adicionar agentes desidratantes ao meio reacional, como sais inorgânicos ( $\text{CuSO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ou peneiras moleculares. Sugere também substituir a acetona por 2,2-DMP, pois são liberados 2 mols de MeOH em vez de 1 mol de  $\text{H}_2\text{O}$  (**Esquema 22 - b**).

**Esquema 22 -** Mecanismo de catálise ácida para a formação/hidrólise de um acetonídeo por meio da reação de 1,2-dióis com **a)** acetona ou **b)** 2,2-DMP



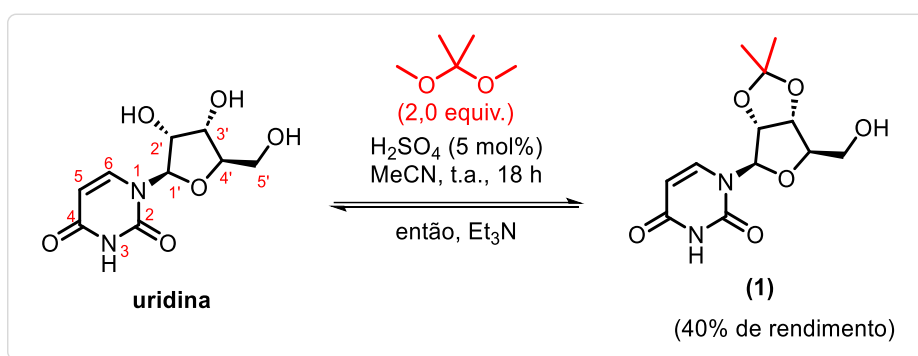
Fonte: Adaptado de Kociński (2005b).



Contextualmente, Steiner *et al.* (2020) não observaram a formação do grupo protetor acetônio ao seguirem a metodologia descrita na patente para tal. Relataram que nem mesmo o aumento da concentração de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  para 0,5 equivalente ou a adição simultânea de 2 equivalentes de 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) surtiram efeito. Todavia, ao trocarem a acetona por acetonitrila (MeCN) junto ao uso de 2,2-DMP e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 5 mol%, conseguiram 73% de conversão para o produto protegido.

Para verificar a efetividade dessas trocas, reagimos 2 equivalentes de 2,2-DMP e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 5 mol% em MeCN sob agitação magnética à temperatura ambiente por até 18 horas. Todavia, obtivemos um rendimento de apenas 40% para o produto protegido **(1)** (**Esquema 23**). Diante desse resultado, preferimos retornar à metodologia original (acetona +  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) e testarmos a adição de agentes desidratantes ao meio reacional.

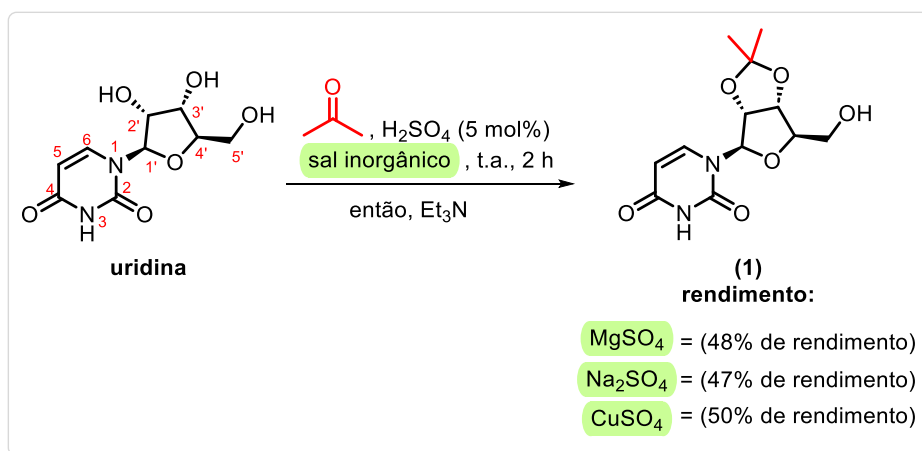
**Esquema 23** - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina utilizando-se 2,2-DMP, MeCN e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 5 mol%



Fonte: Adaptado de Steiner *et al.* (2020).

Os testes com agentes desidratantes começaram pela utilização de sais inorgânicos. Esse recurso foi utilizado por Gissot; Massip; Barthélémy (2020), que empregaram  $\text{MgSO}_4$  para a desidratação da reação entre a uridina, a acetona e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2,14 equiv.), obtendo o produto protegido com 90% de rendimento. Porém, ao fazermos o mesmo e testarmos a adição dos sais inorgânicos  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ou  $\text{CuSO}_4$ , não observamos um aumento no rendimento de **(1)**, sendo eles respectivamente de 48% com o primeiro sal, de 47% com o segundo e de 50% com o terceiro (**Esquema 24**). Como a utilização de sais inorgânicos não proporcionou o efeito esperado, testamos então o emprego de peneiras moleculares no meio reacional.

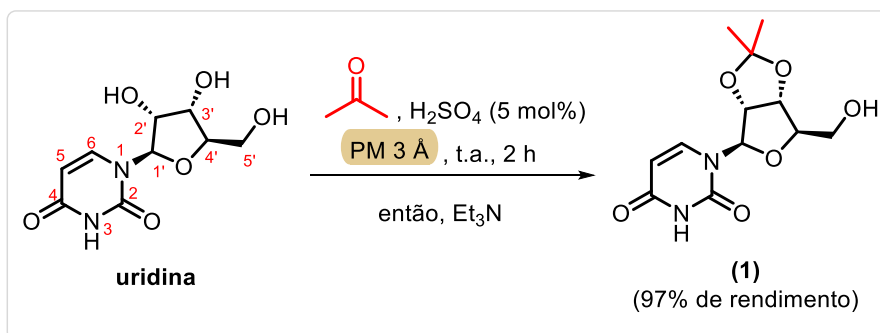
**Esquema 24** - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina testando-se sais inorgânicos como agentes desidratantes da reação



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A maioria das peneiras moleculares disponíveis comercialmente são sólidos de zeólita, um mineral composto por aluminossilicatos cristalinos e com estrutura interna microporosa (Flanigen, 2001). O termo “peneira” se deve à capacidade desses materiais de reter seletivamente alguns tipos de moléculas e removê-las do ambiente em questão. No caso da água, as peneiras moleculares com poros internos de 3 Å são eficientes para esse fim (Lin; Ma, 2021; Williams; Lawton, 2010). Assim, ao utilizarmos peneiras moleculares de 3 Å no sistema de reação, observamos por CCD (DCM/MeOH 9:1 v/v) o consumo quase total do material de partida (uridina), permitindo obter o produto (1) com 97% de rendimento após a sua purificação por extração líquido-líquido (AcOEt/ $\text{H}_2\text{O}$ ) (**Esquema 25**). Com esse resultado, prosseguimos então para as demais etapas de síntese do molnupiravir.

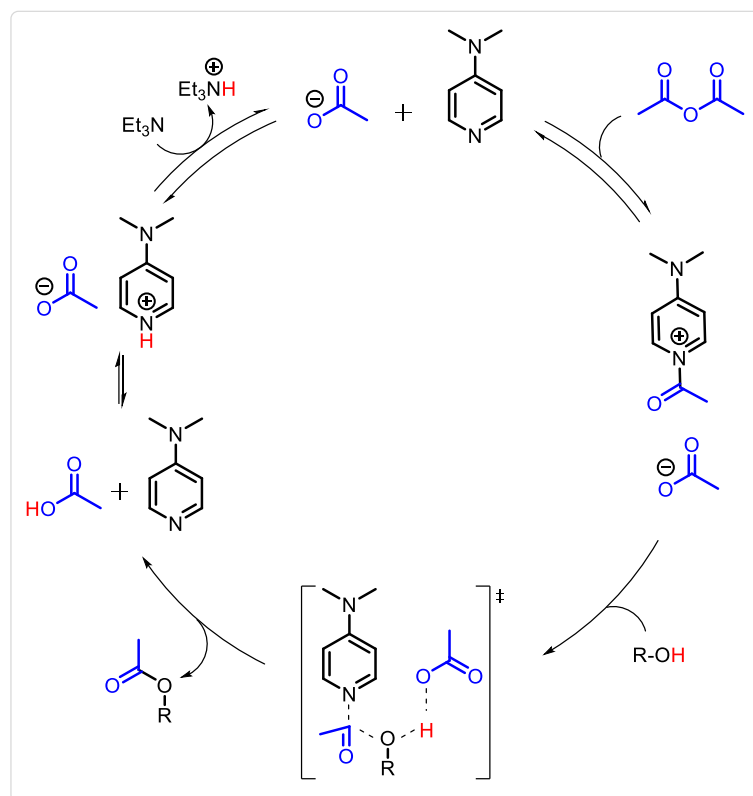
**Esquema 25** - Proteção das hidroxilas 2' e 3' da uridina utilizando-se peneiras moleculares de 3 Å como agentes desidratantes da reação



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

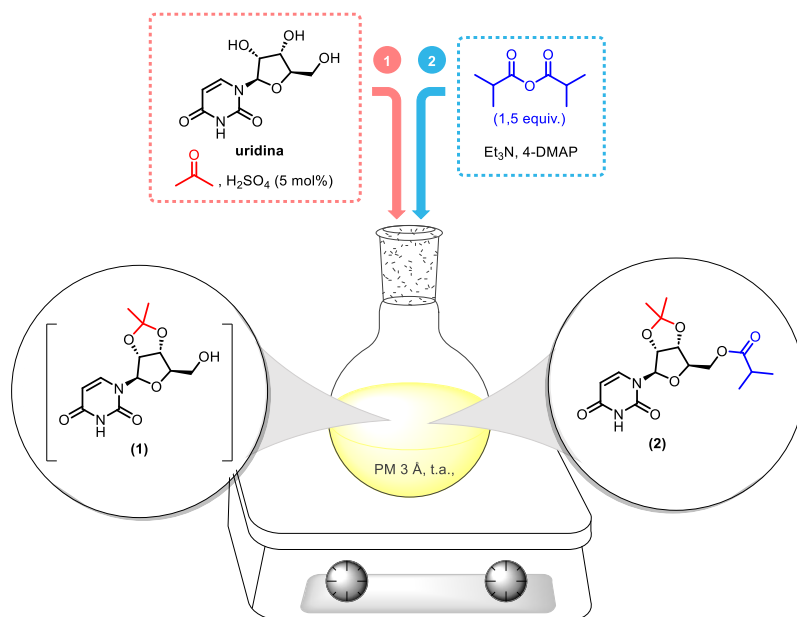
O próximo passo consistiu em esterificarmos a hidroxila 5' do produto protegido (**1**) com o grupo isobutiril, utilizando 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) como catalisador e Et<sub>3</sub>N como base auxiliar do processo. Segundo Xu *et al.* (2005), o caminho energeticamente mais favorável para a reação entre um álcool, anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O), 4-DMAP e Et<sub>3</sub>N é o seguinte: primeiro, há o ataque nucleofílico do 4-DMAP à carbonila do Ac<sub>2</sub>O, gerando o par iônico acetilpiridínio/acetato; depois, na etapa determinante da velocidade e mediante a formação de um estado de transição, ocorre a reação entre o álcool e o acetilpiridínio, bem como a abstração de um próton (H<sup>+</sup>) pelo íon acetato, dando origem ao éster e ao catalisador inativado (protonado); então, Et<sub>3</sub>N regenera o catalisador e reinicia o ciclo (**Esquema 26**).

**Esquema 26** - Mecanismo da esterificação de álcoois com Ac<sub>2</sub>O, 4-DMAP como catalisador e Et<sub>3</sub>N como base auxiliar do processo



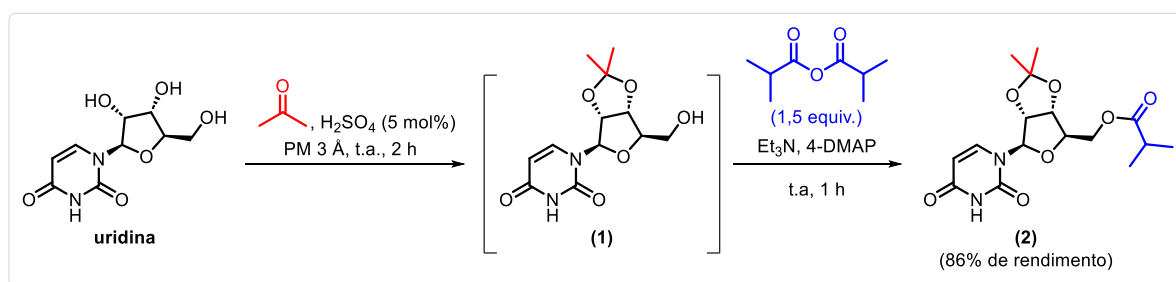
Fonte: Adaptado de Sakakura *et al.* (2007); Xu *et al.* (2005).

Trabalhos como os de Painter *et al.* (2019) e Steiner *et al.* (2020) realizaram as etapas de proteção e esterificação por uma reação em *one-pot*. Nas reações em *one-pot* promovem-se duas ou mais transformações químicas em uma molécula no mesmo frasco de reação, sem que seja necessário isolar compostos intermediários. Isso traz simplicidade, agilidade e economia à rota sintética de um determinado produto (Hayashi, 2016) (**Figura 4**).

**Figura 4** – Estratégia de proteção e esterificação da uridina em *one-pot*

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

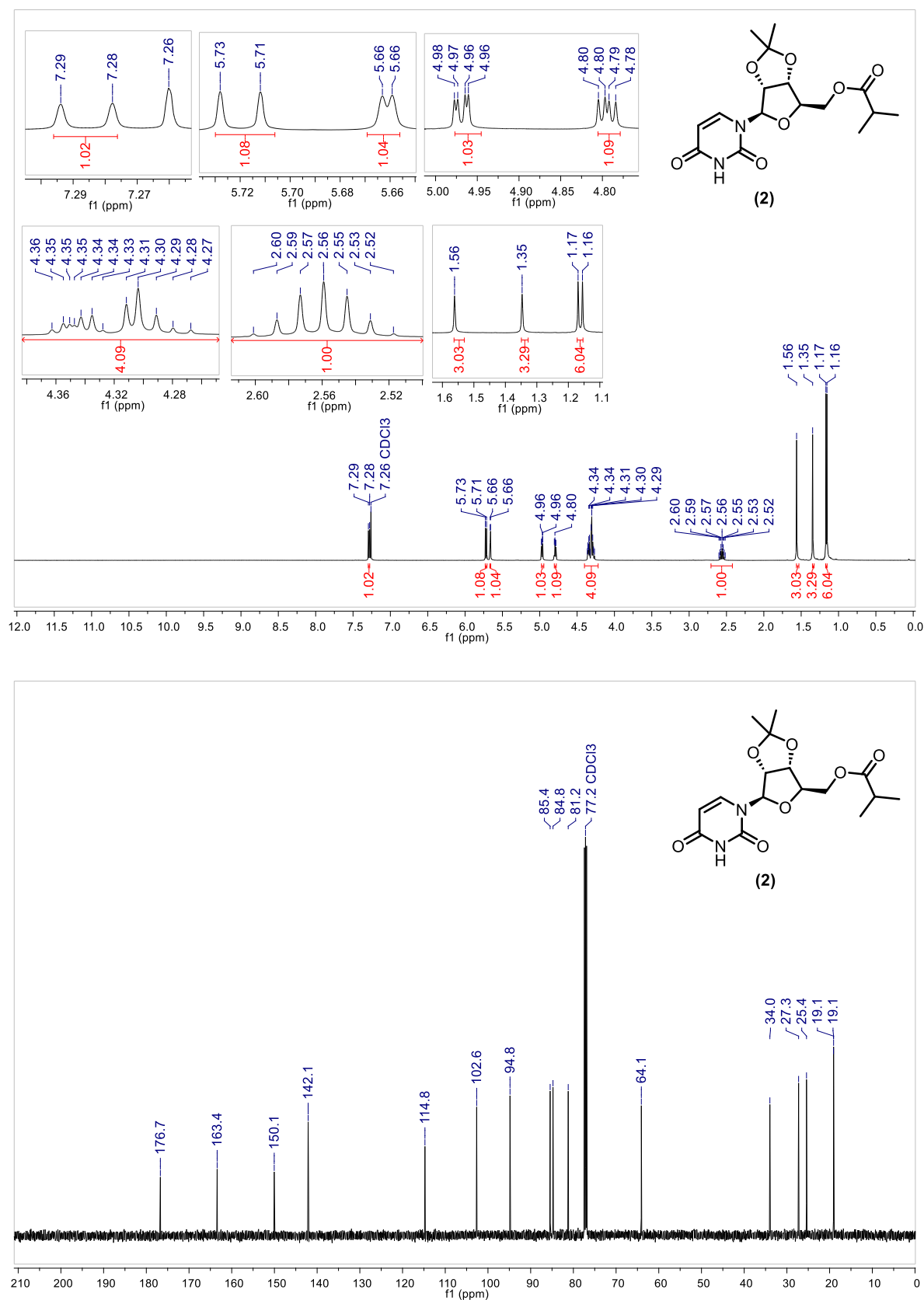
Com base nesses conceitos, protegemos as hidroxilas 2' e 3' da uridina e, em seguida, esterificamos o intermediário (1) em *one-pot*, obtendo 86% de rendimento após purificação por extração líquido-líquido (AcOEt/NaHCO<sub>3(aq)</sub> - Fase orgânica/H<sub>2</sub>O) (**Esquema 27**).

**Esquema 27** - Proteção e esterificação da uridina em *one-pot*

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Realizamos uma análise de RMN (CDCl<sub>3</sub>) com o resíduo da extração líquido-líquido. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H observamos, em referência ao grupo isobutiril, um duplete centrado em  $\delta$  1,16 integrado para 6 hidrogênios (2x CH<sub>3</sub>), além de um septeto centrado em  $\delta$  2,56 integrado para 1 hidrogênio (CH). Referente ao mesmo grupo, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C observamos sinais em  $\delta$  19,1 (2x);  $\delta$  34,0 e  $\delta$  176,7 (**Figura 5**). Adicionalmente, as comparações com os dados da literatura (**Tabela 2**) ajudaram a confirmar a obtenção do produto (2).

**Figura 5** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a reação em *one-pot* de proteção e esterificação da uridina



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

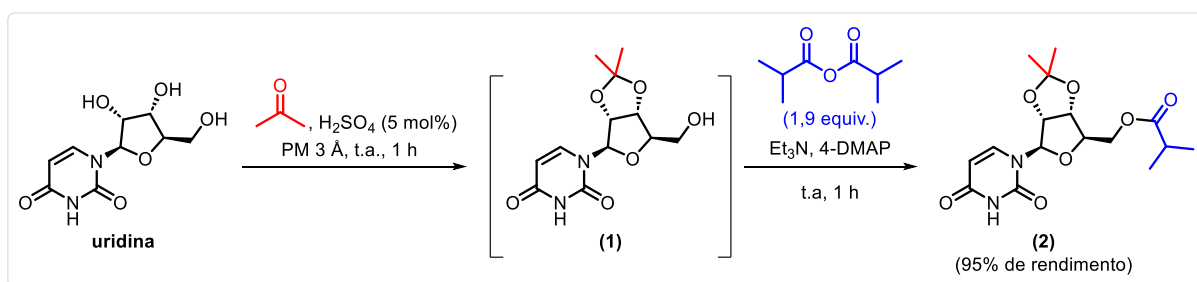
**Tabela 2** - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (2)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Dey <i>et al.</i> (2021) (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Dey <i>et al.</i> (2021) (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
-	$\delta$ 9,41 (s, 1H)	$\delta$ 176,7	$\delta$ 176,7
$\delta$ 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 163,4	$\delta$ 163,5
$\delta$ 5,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 150,1	$\delta$ 150,1
$\delta$ 5,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 142,1	$\delta$ 142,2
$\delta$ 4,97 (dd, $J = 6,4; 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,97 (dd, $J = 6,2; 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,8	$\delta$ 114,7
$\delta$ 4,79 (dd, $J = 6,4; 4,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,80 (dd, $J = 6,0; 4,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 102,6	$\delta$ 102,6
$\delta$ 4,39 – 4,25 (m, 4H)	$\delta$ 4,37 – 4,26 (m, 3H)	$\delta$ 94,8	$\delta$ 94,9
$\delta$ 2,56 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 2,56 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 85,4	$\delta$ 85,5
$\delta$ 1,56 (s, 3H)	$\delta$ 1,56 (s, 3H)	$\delta$ 84,8	$\delta$ 84,8
$\delta$ 1,35 (s, 3H)	$\delta$ 1,35 (s, 3H)	$\delta$ 81,2	$\delta$ 81,2
$\delta$ 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)	$\delta$ 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)	$\delta$ 64,1	$\delta$ 64,1
-	-	$\delta$ 33,9	$\delta$ 34,0
-	-	$\delta$ 27,3	$\delta$ 27,3
-	-	$\delta$ 25,4	$\delta$ 25,41
-	-	$\delta$ 19,1 (2x)	$\delta$ 19,1 (2x)

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

Embora tenhamos obtido o composto **(2)** com 86% de rendimento, outros trabalhos relataram rendimentos superiores a 92% (Dey *et al.*, 2021; Fier *et al.*, 2021; Painter *et al.*, 2019). Desse modo, investigando condições que permitissem obtê-lo em maiores quantidades, inicialmente dobramos a equivalência do 4-DMAP de 25 mol% para 50 mol%. No entanto, esse aumento não modificou o padrão da reação. Por outro lado, o aumento progressivo na equivalência de anidrido isobutírico proporcionou uma maior formação do produto **(2)**, com um consumo total do intermediário **(1)** ao utilizarmos 1,9 equivalentes desse reagente. Constatamos também que apenas 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N eram suficientes para manter o padrão e rendimento da reação, em vez dos 12 equivalentes anteriormente empregados. Adicionalmente, ao diminuir o volume de acetona pela metade, reduzimos o tempo de 3 horas para 2 horas. Por fim, além do aumento no rendimento de **(2)** para 95%, o tempo de reação, o volume de acetona e a equivalência de Et<sub>3</sub>N foram otimizados (**Esquema 28**).

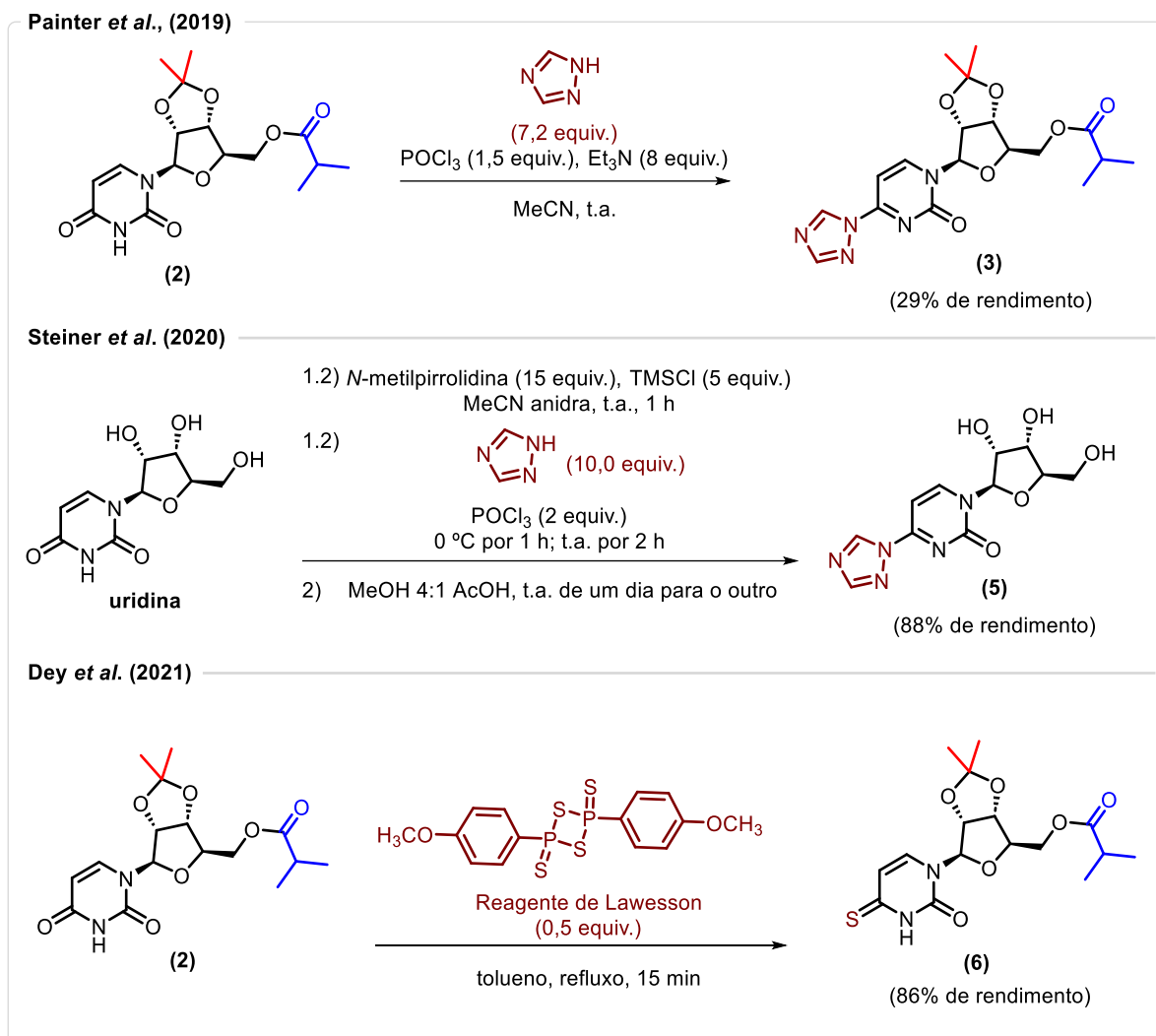
**Esquema 28** - Reação otimizada de proteção e esterificação da uridina em *one-pot*



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A próxima etapa na síntese do molnupiravir consistiu na funcionalização de **(2)** para oxima/hidroxilamina. Na rota patenteada, a funcionalização é precedida pela ativação da molécula por meio da inserção de um anel 1,2,4-triazólico para obter o produto **(3)**, etapa que ocorre com apenas 29% de rendimento após duas purificações por cromatografia em coluna e representa uma de suas principais desvantagens (Painter *et al.*, 2019). Tentando solucionar essa questão, Steiner *et al.* (2020) reordenaram a sequência original e ativaram a uridina como primeiro passo. Eles empregaram uma metodologia na qual não foram necessárias purificações por cromatografia em coluna e conseguiram o produto ativado **(5)** com 88% de rendimento. Utilizando uma estratégia diferente, Dey *et al.* (2021) utilizaram o reagente de Lawesson para ativar a molécula, obtendo como resultado o composto tionado **(6)** com 86% de rendimento (**Esquema 29**).

## Esquema 29 - Estratégias de ativação utilizadas por trabalhos da literatura durante a síntese do molnupiravir

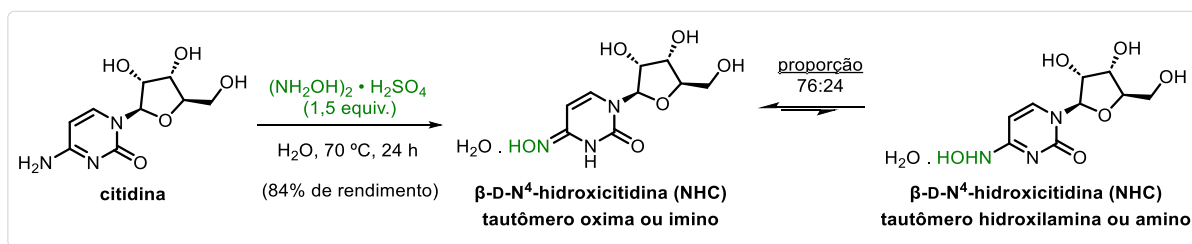


Fonte: Adaptado de Dey *et al.* (2021); Painter *et al.* (2019); Steiner *et al.* (2020).

Em virtude da necessidade de se acrescentar uma etapa a mais na rota de síntese do molnupiravir, tentamos promover a funcionalização de (2) para oxima/hidroxilamina de forma direta, sem ativarmos previamente a molécula. Utilizando essa estratégia, Paymode *et al.* (2021) funcionalizaram o nucleosídeo citidina e obtiveram como resultado os hidratos dos tautômeros oxima (imino) e hidroxilamina (amino) da  $\beta$ -D-*N*<sup>4</sup>-hidroxicitidina (NHC) na respectiva proporção de 76:24, definida por cristalografia de monocristais, com 84% de rendimento para essa etapa (**Esquema 30**).



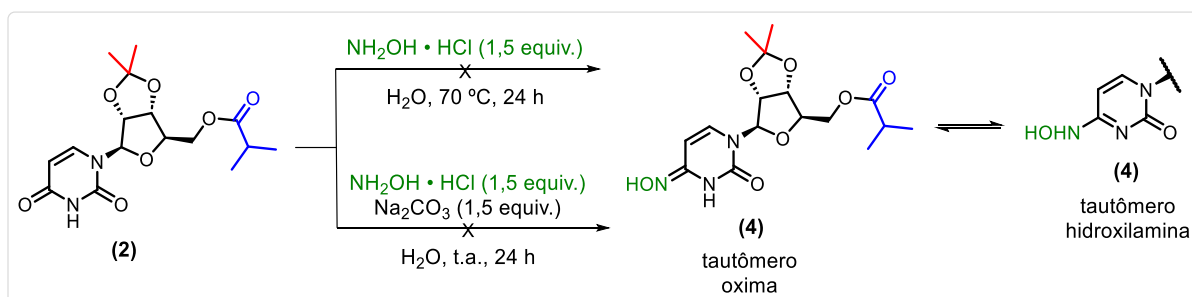
**Esquema 30** - Funcionalização da citidina para obter os tautômeros oxima/hidroxilamina da  $\beta$ -D-N<sup>4</sup>-hidroxicitidina (NHC)



Fonte: Adaptado de Paymode *et al.* (2021).

Adaptando essa metodologia, substituímos a citidina por **(2)** e o  $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  por  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ , reagindo-os em meio aquoso a  $70^\circ\text{C}$  por até 24 horas. Além de termos obtido uma complexa mistura de produtos, não observamos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) referentes ao produto funcionalizado **(4)**. Pensamos então que isso poderia ter sido resultado da clivagem das porções éster e acetonídeo de **(2)** pelo ácido proveniente do  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ . Logo, similarmente ao realizado por Pohjakallio; Pihko (2009), além de Kool; Crisalli; Chan (2014), que respectivamente funcionalizaram a acetona e a 3-pentanona a oxima com  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  em meio aquoso contendo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , adicionou-se esse sal à reação para manter a neutralidade da mesma, bem como aumentar a disponibilidade de  $\text{NH}_2\text{OH}$ . Mesmo com essa adição e sob temperatura ambiente, não observamos a formação do composto **(4)** (**Esquema 31**). Como as tentativas de funcionalização direta de **(2)** não foram efetivas, buscamos novas alternativas.

**Esquema 31** - Tentativas de funcionalização de **(2)** por meio da reação com  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  em meio aquoso sem e com a presença de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$

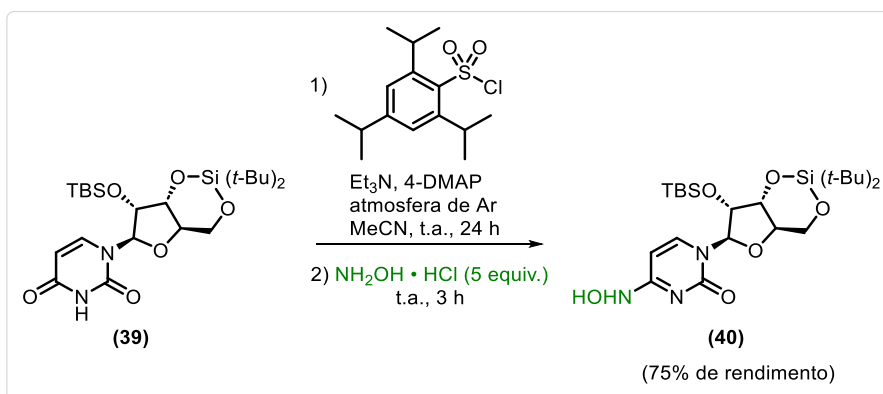


Fonte: Adaptado de Paymode *et al.* (2021); Pohjakallio; Pihko (2009).

Encontramos uma nova perspectiva no trabalho desenvolvido por Lu *et al.* (2010), em que os autores desenvolveram uma metodologia em *one-pot* para a ativação e funcionalização

de **(39)**. Primeiro, eles ativaram o substrato com cloreto de 2,4,6-tri-isopropilbenzenossulfonila, Et<sub>3</sub>N e 4-DMAP em MeCN sob atmosfera de argônio (Ar) à temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, adicionaram NH<sub>2</sub>OH·HCl e deixaram reagir por mais 3 horas para que ocorresse a funcionalização, obtendo o produto **(40)** com 75% de rendimento (**Esquema 32**).

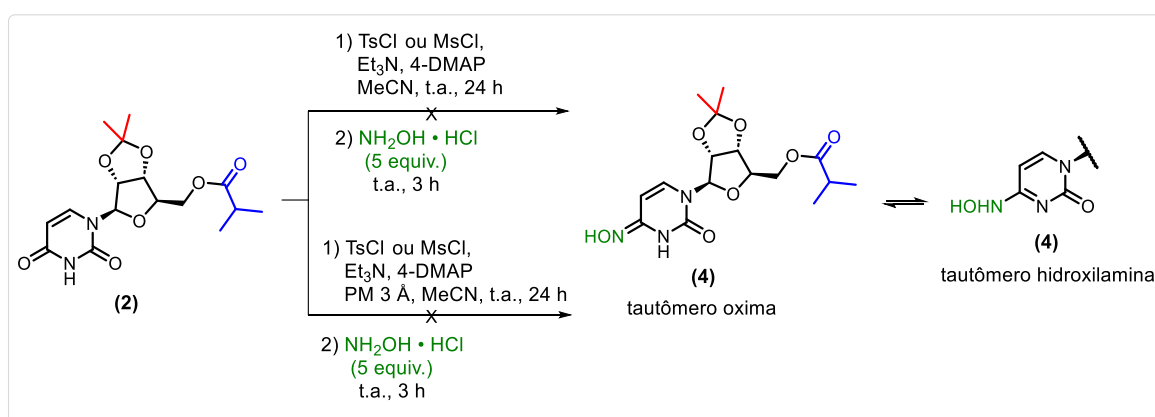
**Esquema 32** - Ativação e funcionalização em *one-pot* de um derivado da uridina



Fonte: Adaptado de Lu *et al.* (2010).

A substituição do cloreto de 2,4,6-tri-isopropilbenzenossulfonila por cloreto de *p*-toluenossulfonila (TsCl) ou cloreto de metanossulfonila (MsCl), bem como a troca da atmosfera de Ar pela de nitrogênio (N<sub>2</sub>), resultou em uma complexa mistura de produtos. A análise por RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>) não indicou a formação de **(4)**. Nem sequer a promoção de condições anidras (PM 3 Å), devido à sensibilidade do TsCl e do MsCl à água (Vaillancourt *et al.*, 2007; Whitaker *et al.*, 2006), mostrou-se efetiva (**Esquema 33**).

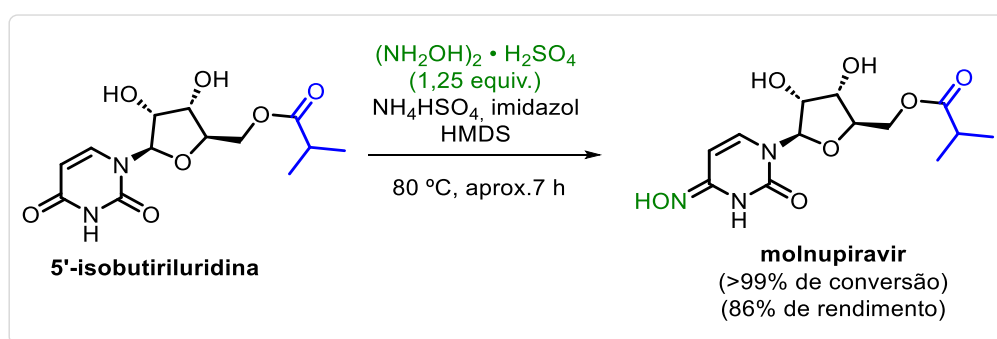
**Esquema 33** - Tentativas de funcionalização de **(2)** com cloretos de sulfonila sob condições normais ou anidras



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em outros dois trabalhos, tanto Benkovics *et al.* (2020) quanto McIntosh *et al.* (2021) promoveram a ativação da 5'-isobutiriluridina com o auxílio de um complexo de trimetilsilano e imidazol formado *in situ* (Birkofer; Ritter, 1965), seguida da funcionalização para oxima. Assim, empregaram o hexametildisilazano (HMDS) como fonte de trimetilsilano e solvente da reação, além de imidazol,  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  e  $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  a 80 °C por aproximadamente 7 horas, conseguindo uma conversão acima dos 99%. Ainda que o processo de purificação descrito contivesse muitas etapas minuciosas, os autores obtiveram o molnupiravir com 86% de rendimento para essa etapa (**Esquema 34**).

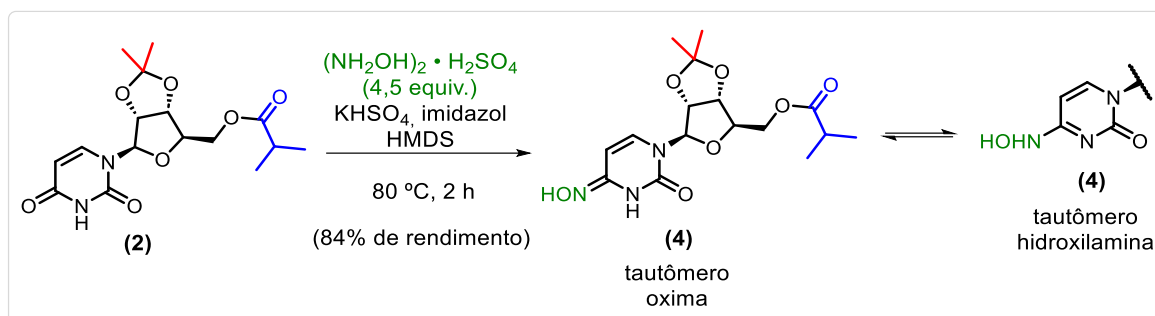
**Esquema 34** - Funcionalização da 5'-isobutiriluridina



Fonte: Adaptado de Benkovics *et al.* (2020); McIntosh *et al.* (2021).

Na tentativa de reproduzir essa metodologia, promovemos como única modificação inicial a substituição do  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  por  $\text{KHSO}_4$ . Após 1 hora de reação, observamos por CCD (DCM/MeOH 9:1 v/v) que o padrão da mesma permanecia inalterado, sugerindo ter atingido um estado de equilíbrio. Imaginamos, dessa forma, que a adição de mais  $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$  à reação poderia deslocar esse equilíbrio no sentido da formação do produto. Satisfatoriamente, o acréscimo de mais 3,0 equivalentes desse reagente, totalizando 4,5 equivalentes, ocasionou o consumo quase total do material de partida (**2**) e permitiu reduzir o tempo de reação de 7 horas para 2 horas. Ainda mais, em vez das várias etapas descritas na literatura (Benkovics *et al.*, 2020; McIntosh *et al.*, 2021), realizamos um único processo por extração líquido-líquido ( $\text{AcOEt}/\text{NaHCO}_3(\text{aq})$  - Fase orgânica/ $\text{H}_2\text{O}$ ), obtendo um rendimento de 84% para essa etapa (**Esquema 35**).

**Esquema 35** - Funcionalização de **(2)** por meio do emprego de  $(\text{NH}_2\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{KHSO}_4$ , HMDS e imidazol



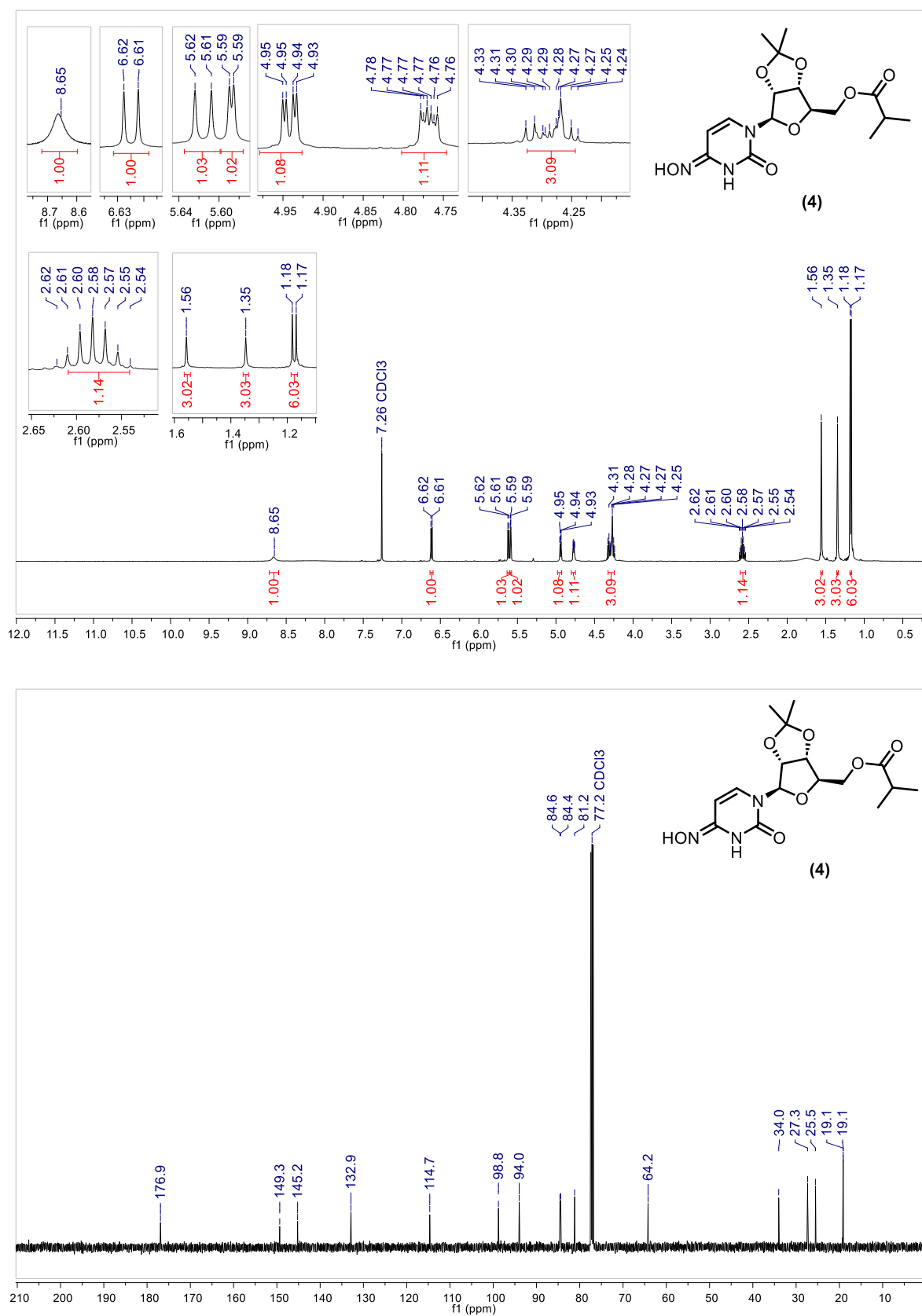
Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Analizamos o produto por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , observamos sinais de absorção referentes ao acetônio e à esterificação com o grupo isobutiril, indicando que eles permaneceram intactos durante a reação. Adicionalmente, observamos em  $\delta$  8,65, um simpleto largo integrado para 1 hidrogênio, que pode referir-se à hidroxila de oximas/hidroxilaminas (**Figura 6**) (Pavia *et al.*, 2014; Silverstein *et al.*, 2014). As comparações com os dados da literatura (**Tabela 3**) também auxiliaram na confirmação do produto **(4)**.

Como não encontramos sinais relativos aos dois tautômeros, especulamos que as condições e solvente ( $\text{CDCl}_3$ ) empregados favoreceram a prevalência de um deles no equilíbrio. Paymode *et al.* (2021) observaram um comportamento similar ao avaliarem por RMN de  $^1\text{H}$  a influência de diferentes solventes deuterados no tautomerismo do NHC. Em  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , piridina- $d_5$  e acetona- $d_6$  detectaram apenas um dos isômeros, enquanto em dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO}-d_6$ ) e  $\text{DMF}-d_7$  identificaram sinais de ambos. Assim, ao realizarmos um experimento de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO}-d_6$  (**Figura 7**), observamos sinais minoritários com integrais de 1/10 em relação aos sinais majoritários, o que demonstra a influência do solvente no equilíbrio em questão e confirma que um dos tautômeros é sempre prevalente, independentemente do meio.

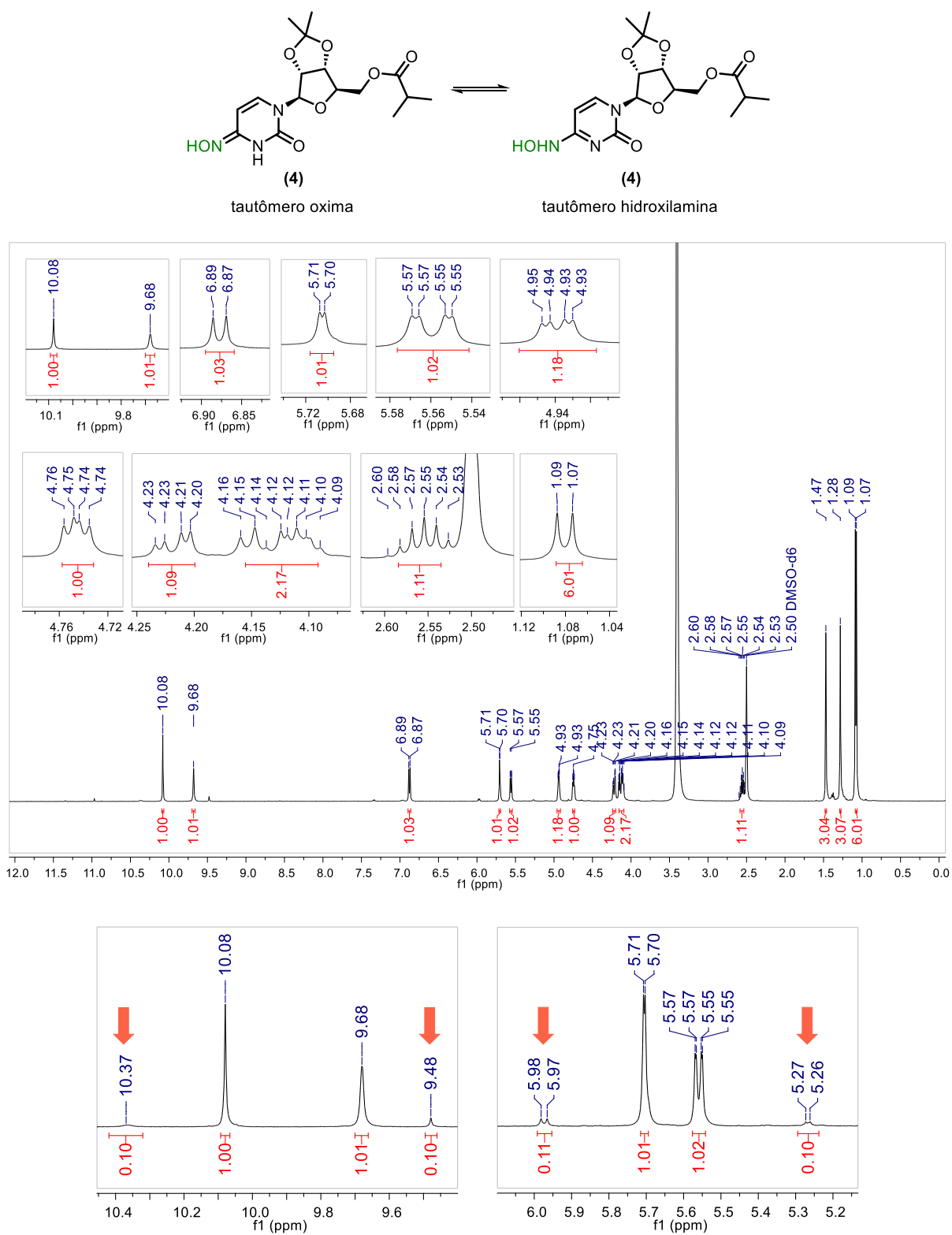
Nesse sentido, evidências experimentais, tanto para esse como para outros compostos, indicam que tal predominância é exercida pelo tautômero oxima (Brown; Hewlins; Schell, 1968; Dreyfus *et al.*, 1976; Hughes, 2021; Lee; Prestegard; Chan, 1972; Leś; Adamowicz; Rode, 1993; Paymode *et al.*, 2021; Shugar; Huber; Birnbaum, 1976). Além disso, cálculos computacionais apontam que esse tautômero é termodinamicamente favorecido dentre todos os outros possíveis (Oziminski; Bycul, 2023; Sharov *et al.*, 2022). Portanto, devido a esse conjunto de dados, acreditamos que o composto **(4)** exista majoritariamente como tautômero oxima, forma pela qual será representado nesse trabalho.

**Figura 6** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização de (2)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) obtido após a funcionalização de (2) e expansões que demonstram a presença dos tautômeros de (4)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

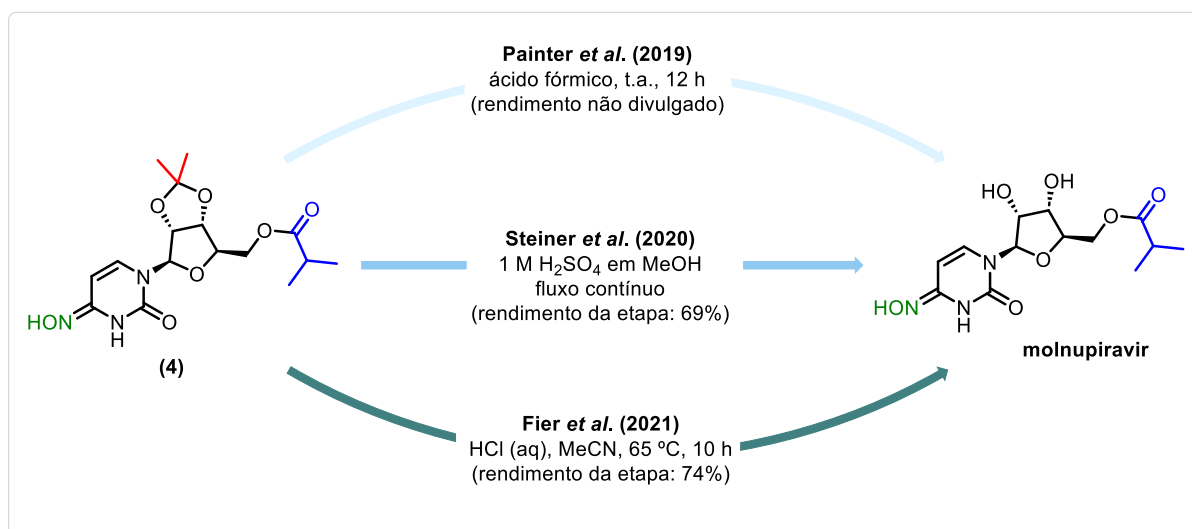
**Tabela 3** - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto (4)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Dey <i>et al.</i> (2021) (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Dey <i>et al.</i> (2021) (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
$\delta$ 8,65 (s, 1H)	$\delta$ 8,79 (s, 1H)	$\delta$ 176,9	$\delta$ 176,9
$\delta$ 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 149,3	$\delta$ 149,4
$\delta$ 5,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 145,2	$\delta$ 145,1
$\delta$ 5,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 132,9	$\delta$ 132,9
$\delta$ 4,94 (dd, $J = 6,5; 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,95 (dd, $J = 6,4; 2,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,7	$\delta$ 114,6
$\delta$ 4,78 – 4,76 (m, 1H)	$\delta$ 4,79–4,76 (m, 1H)	$\delta$ 98,8	$\delta$ 98,8
$\delta$ 4,33 – 4,24 (m, 3H)	$\delta$ 4,36–4,23 (m, 3H)	$\delta$ 94,0	$\delta$ 94,0
$\delta$ 2,58 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 2,58 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 84,6	$\delta$ 84,6
$\delta$ 1,56 (s, 3H)	$\delta$ 1,56 (s, 3H)	$\delta$ 84,4	$\delta$ 84,4
$\delta$ 1,35 (s, 3H)	$\delta$ 1,35 (s, 3H)	$\delta$ 81,2	$\delta$ 81,1
$\delta$ 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)	$\delta$ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)	$\delta$ 64,2	$\delta$ 64,2
-	-	$\delta$ 34,0	$\delta$ 34,0
-	-	-	$\delta$ 29,8
-	-	$\delta$ 27,3	$\delta$ 27,3
-	-	$\delta$ 25,5	$\delta$ 25,5
-	-	$\delta$ 19,1 (2x)	$\delta$ 19,1 (2x)

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

Para obter o molnupiravir, a remoção do grupo protetor acetonídeo de **(4)** foi a última etapa requerida. A maioria dos trabalhos da literatura promoveram essa desproteção via uma hidrólise ácida (vide mecanismo no **Esquema 22**) (Kociński, 2005a; b) (Fier *et al.*, 2021; Painter *et al.*, 2019; Steiner *et al.*, 2020). Na metodologia da patente, os autores utilizaram ácido fórmico à temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas, mas não divulgaram os rendimentos associados à etapa (Painter *et al.*, 2019). Já Steiner *et al.* (2020), empregaram  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em MeOH a 1 mol/L e adaptaram o procedimento para um reator de fluxo contínuo. A mistura coletada do reator foi neutralizada com uma solução aquosa de NaOH a 4 mol/L e, após purificação por cromatografia em coluna (6-16% de MeOH em DCM v/v), obtiveram o molnupiravir com um rendimento de 69% para a etapa. Em outro trabalho, Fier *et al.* (2021) usaram HCl aquoso em MeCN a 65 °C por 10 horas, alcançando o molnupiravir com 74% de rendimento para essa etapa (**Esquema 36**).

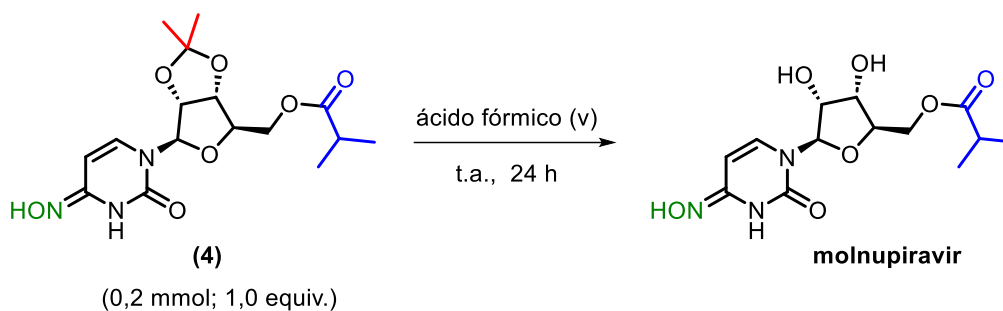
**Esquema 36** - Exemplos da literatura que utilizaram a hidrólise ácida do acetonídeo para a síntese do molnupiravir



Fonte: Adaptado de Fier *et al.* (2021); Painter *et al.* (2019); Steiner *et al.* (2020).

A princípio, realizamos os testes de desproteção de **(4)** com ácido fórmico à temperatura ambiente por até 24 horas, observando a influência de volumes variados de ácido no progresso da reação. Diferentes condições de neutralização e purificação foram avaliadas em conjunto (**Tabela 4**).



**Tabela 4** - Condições testadas para a desproteção de (4) com ácido fórmico

Entrada	Ácido fórmico (v) <sup>a</sup>	Neutralização	Purificação	Rendimento (%) <sup>b</sup>
1	16	-	remoção do solvente sob pressão reduzida seguida de extração líquido-líquido	decomposição do produto
2	16	NaHCO <sub>3(aq)</sub>	extração líquido-líquido	11%
3	20	Na <sub>2</sub> CO <sub>3(s)</sub>	extração com AcOEt	42%
4	25	Na <sub>2</sub> CO <sub>3(s)</sub>	extração com AcOEt	43%

<sup>a</sup> Volume de ácido fórmico em mililitros diretamente proporcional à massa de (3) em gramas.

Ex: Para 0,1 g de (3), 16 v de ácido fórmico correspondem a 1,6 mL, 20 v a 2,0 mL e 25 v a 2,5 mL.

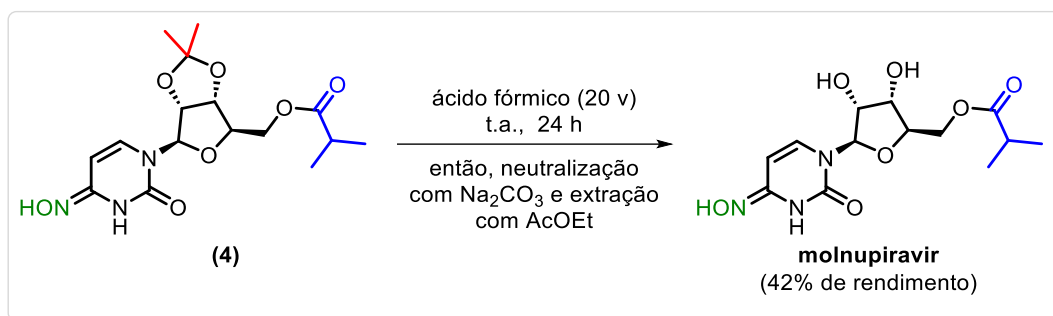
<sup>b</sup> Rendimento calculado sobre a massa do resíduo obtido após o respectivo processo de purificação.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Primeiramente, observamos que a remoção do solvente sob pressão reduzida ao fim da reação, antes da extração líquido-líquido, ocasionava a decomposição do produto. Especulamos, portanto, que a exposição a temperaturas de 40 °C a 50 °C no rotaevaporador poderiam ter promovido uma maior hidrólise do acetonídeo e da porção éster de (4) (**entrada 1**). Devido a isso, primeiro neutralizamos a reação com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, purificamos o produto por extração líquido-líquido e só após esses procedimentos removemos o solvente sob pressão reduzida. Com essas modificações, a degradação não foi mais observada e o produto foi obtido com 11% de rendimento para essa etapa (**entrada 2**). Dando continuidade aos testes, aumentamos a quantidade de ácido fórmico para 20 volumes,

avaliando como isso afetaria o progresso e o rendimento da reação. Também, devido ao baixo rendimento obtido anteriormente (11%) e com base nas observações feitas por Paymode *et al.* (2021), que estimaram aproximadamente 17,7% de perda do molnupiravir no líquido filtrado após cristalização em água, realizamos a neutralização com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido em vez da solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e depois extraímos com AcOEt. As alterações demonstraram-se válidas, visto que o rendimento da reação subiu para 42% (**entrada 3**). Como em um teste com 25 volumes de ácido fórmico o rendimento foi bem próximo (43%) (**entrada 4**), preferimos manter o volume ideal em 20 e não testamos condições adicionais. Este foi então o padrão ideal de reação: 20 volumes de ácido fórmico sob temperatura ambiente por 24 horas, seguida da neutralização com  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  e purificação por extração com AcOEt (**Esquema 37**).

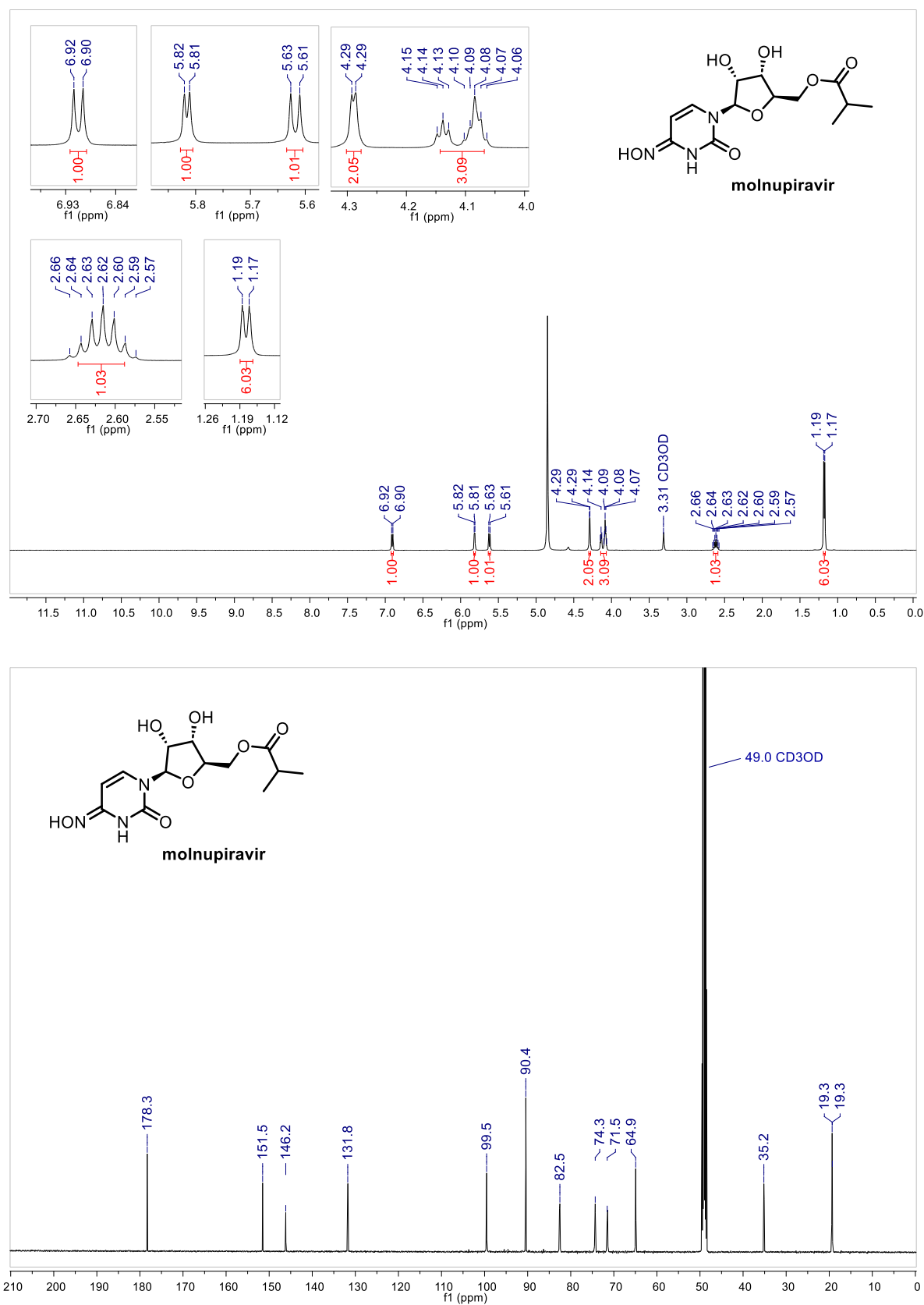
**Esquema 37** - Hidrólise ácida do grupo protetor acetonídeo de (**4**)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Seguindo a proporção de solventes (AcOEt/MeCN 1:1 v/v) descrita no trabalho de Gopalsamuthiram *et al.* (2021), obtivemos uma amostra ainda mais pura do produto por recristalização. Ao analisarmos esse sólido recristalizado por RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ), não foram observados os sinais referentes ao grupo protetor acetonídeo, tanto no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  1,34 – 1,58) quanto no de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  25,0 e  $\delta$  27,0) (**Figura 8**). Adicionalmente, a sua faixa de fusão, 156 – 157 °C, mostrou-se próxima à da literatura, 158 – 160 °C (Dey *et al.*, 2021). Por meio desses resultados e da comparação com os dados espectroscópicos de outros trabalhos (**Tabela 5**), confirmamos a formação do molnupiravir (Dey *et al.*, 2021; Fier *et al.*, 2021; Hu *et al.*, 2022; Paymode *et al.*, 2021; Steiner *et al.*, 2020).

**Figura 8** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) obtidos após a hidrólise do grupo protetor acetônico de (4)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

**Tabela 5** - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o molnupiravir

(continua)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Literatura: Steiner <i>et al.</i> (2020) (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Literatura: Steiner <i>et al.</i> (2020) (75 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )
$\delta$ 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 178,3	$\delta$ 178,2
$\delta$ 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 151,5	$\delta$ 151,5
$\delta$ 5,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,61 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 146,1	$\delta$ 146,1
$\delta$ 4,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H)	$\delta$ 4,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H)	$\delta$ 131,8	$\delta$ 131,7
$\delta$ 4,16 - 4,06 (m, 3H)	$\delta$ 4,15 - 4,07 (m, 3H)	$\delta$ 99,5	$\delta$ 99,5
$\delta$ 2,62 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	$\delta$ 2,62 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 90,4	$\delta$ 90,4
$\delta$ 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	$\delta$ 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)	$\delta$ 82,5	$\delta$ 82,5
-	-	$\delta$ 74,3	$\delta$ 74,3
-	-	$\delta$ 71,5	$\delta$ 71,5
-	-	$\delta$ 64,9	$\delta$ 64,9
-	-	$\delta$ 35,2	$\delta$ 35,1
-	-	$\delta$ 19,3 (2x)	$\delta$ 19,3 (2x)

**Tabela 5** - Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o molnupiravir

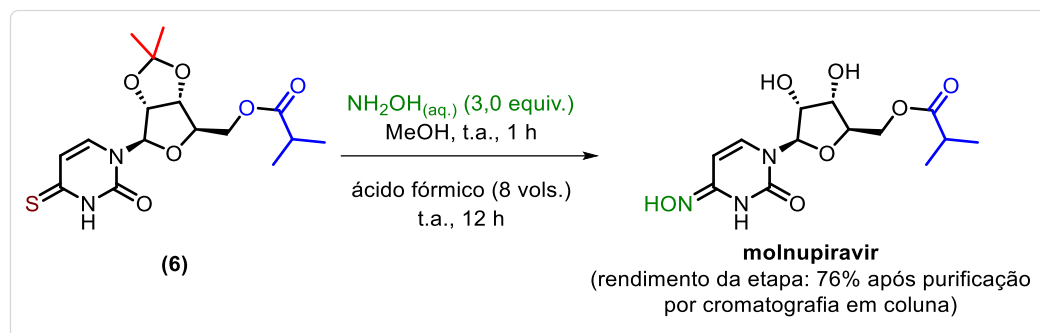
(conclusão)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Literatura: Paymode <i>et al.</i> (2021) (600 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )	Literatura: Paymode <i>et al.</i> (2021) (150 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ )
$\delta$ 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 178,3	$\delta$ 178,3
$\delta$ 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 151,5	$\delta$ 151,5
$\delta$ 5,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 146,1	$\delta$ 146,1
$\delta$ 4,29 (d, $J = 3,3$ Hz, 2H)	$\delta$ 4,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H)	$\delta$ 131,8	$\delta$ 131,7
$\delta$ 4,16 - 4,06 (m, 3H)	$\delta$ 4,14 (t, $J = 4,9$ Hz 1H)	$\delta$ 99,5	$\delta$ 99,5
-	$\delta$ 4,10 - 4,07 (m, 2H)	$\delta$ 90,4	$\delta$ 90,4
$\delta$ 2,62 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	$\delta$ 2,62 (sept, $J = 6,9$ Hz, 1H)	$\delta$ 82,5	$\delta$ 82,6
$\delta$ 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H)	$\delta$ 1,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)	$\delta$ 74,3	$\delta$ 74,4
-	-	$\delta$ 71,5	$\delta$ 71,5
-	-	$\delta$ 64,9	$\delta$ 64,9
-	-	$\delta$ 35,2	$\delta$ 35,1
-	-	$\delta$ 19,3 (2x)	$\delta$ 19,3 (2x)

Fonte: Paymode *et al.* (2021); Steiner *et al.* (2020).

Como próximo passo, almejamos realizar as etapas de funcionalização e desproteção por uma reação em *one-pot*. Provendo suporte a essa ideia, Dey *et al.* (2021) realizaram em um único frasco de reação tanto a funcionalização do derivado tiouridina (**6**), pela reação desse com  $\text{NH}_2\text{OH}$  em MeOH a 50% v/v, quanto a desproteção com ácido fórmico. Após purificação por cromatografia em coluna (DCM/MeOH 19:1 v/v), obtiveram o molnupiravir com 76% de rendimento para essa etapa (**Esquema 38**).

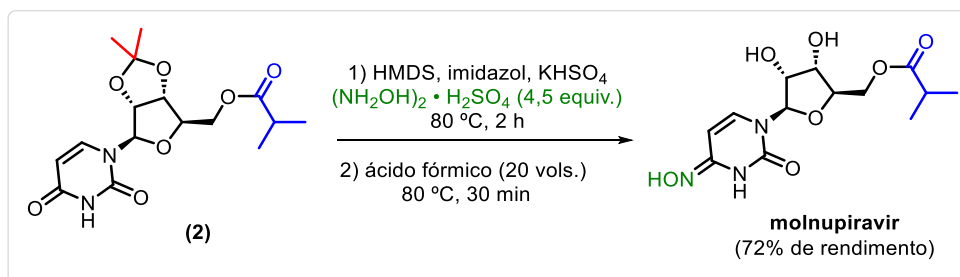
**Esquema 38** - Funcionalização e desproteção em *one-pot* de um derivado tiouridina



Fonte: Adaptado de Dey *et al.* (2021).

De modo semelhante, realizamos as etapas de funcionalização de (**2**) e desproteção de (**4**) em um único balão de reação. Por meio dessa estratégia, conseguimos diminuir o tempo da desproteção de 24 horas para apenas 30 minutos. Adicionalmente, foi possível mantermos a purificação do produto por simples extração seguida de recristalização, sem que fossem necessárias modificações do protocolo ou purificações por cromatografia em coluna. Dessa forma, o método em *one-pot* permitiu obtermos um rendimento isolado de 72% para o molnupiravir, 29% a mais do que se as etapas de funcionalização e desproteção fossem executadas separadamente (**Esquema 39**).

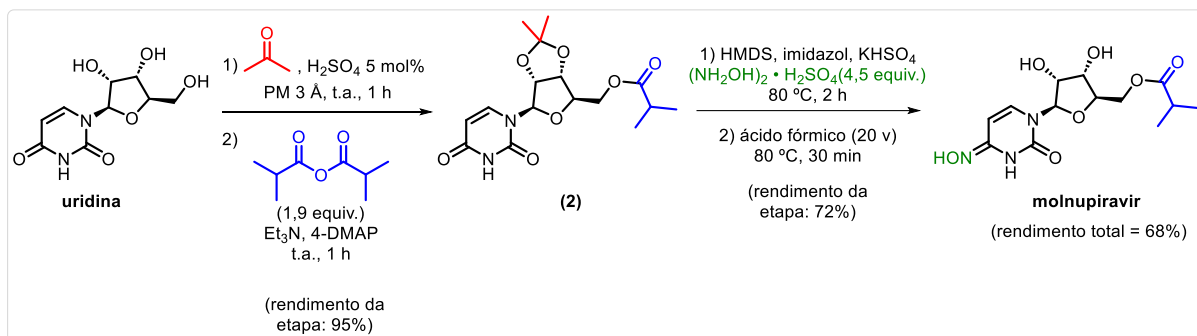
**Esquema 39** - Funcionalização de (**2**) e desproteção de (**4**) em *one-pot*



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Logo, foi possível sintetizarmos o molnupiravir a partir da uridina por meio de duas reações em *one-pot* e com um rendimento total de 68%, empregando apenas extrações líquido-líquido e recristalização como esquemas de purificação (**Esquema 40**).

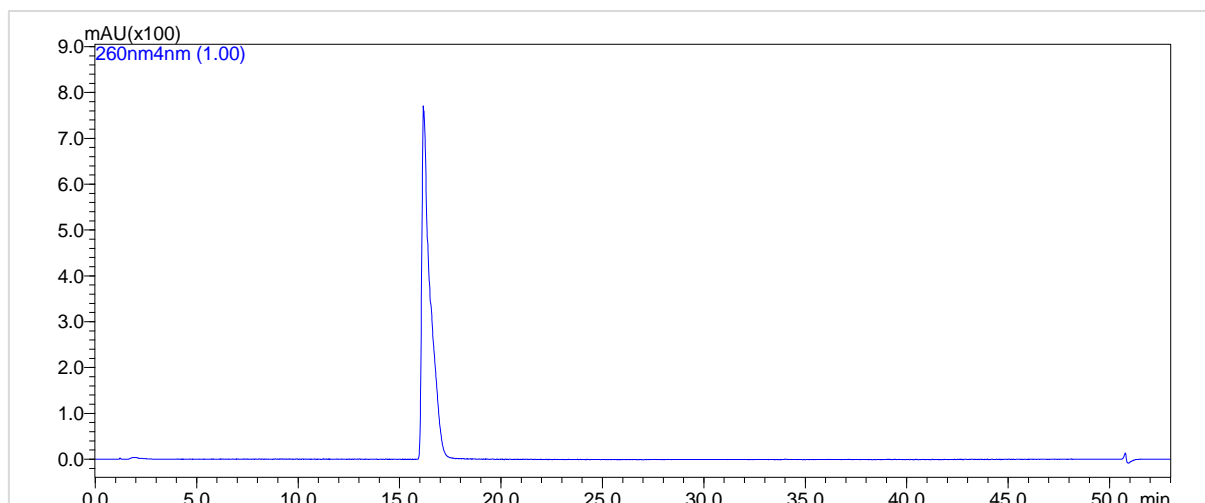
**Esquema 40** - Rota sintética otimizada do molnupiravir



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Para avaliar a presença de eventuais impurezas, submetemos essa amostra de molnupiravir a uma análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A mesma apresentou um grau de pureza superior a 99%, resultado que atesta a eficiência da estratégia de purificação adotada e se enquadra nos requisitos de pureza exigidos para insumos farmacêuticos ativos (**Figura 9**) (Dsouza *et al.*, 2024; Finotti Cordeiro *et al.*, 2024; Teasdale *et al.*, 2017).

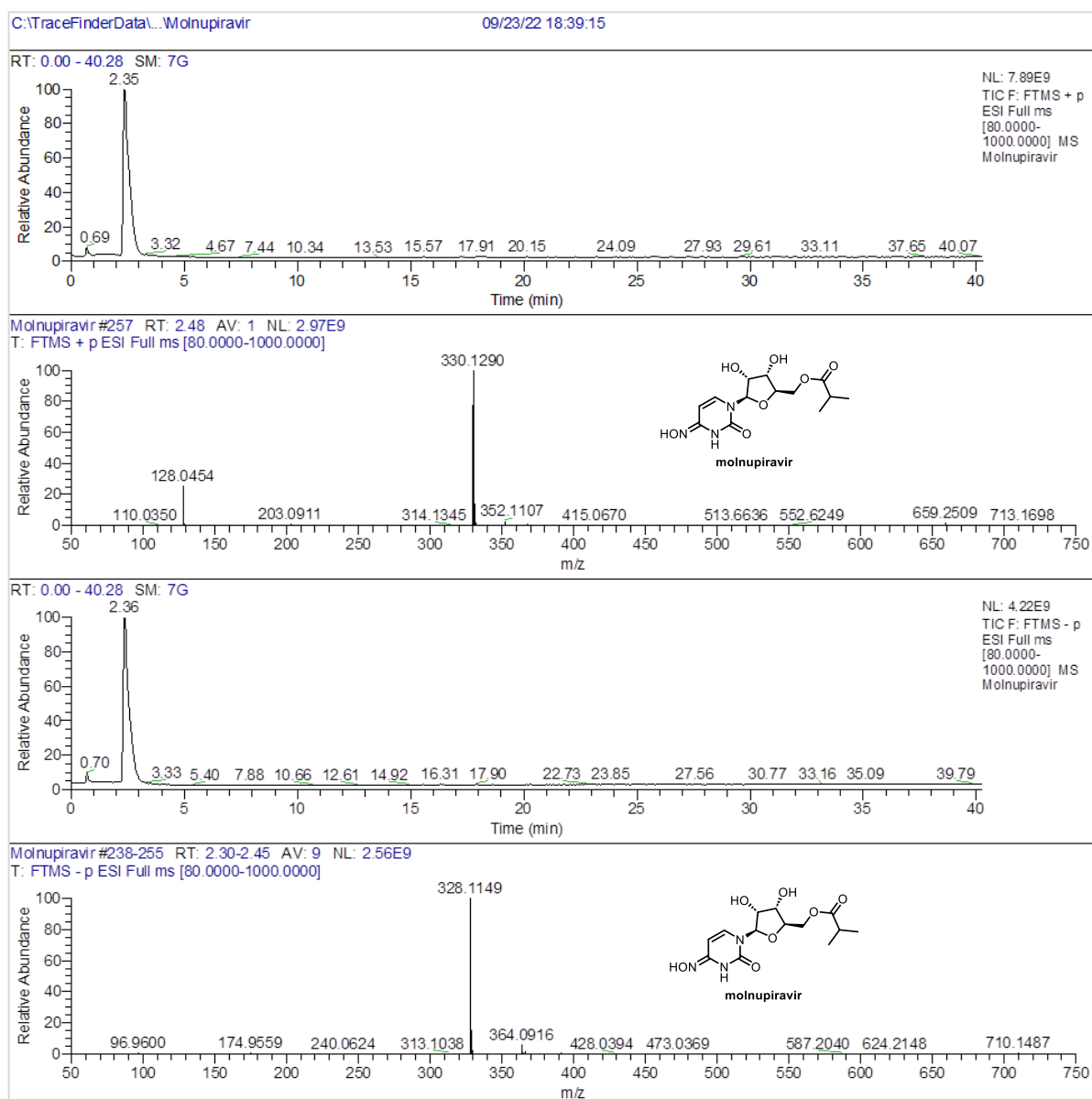
**Figura 9** - Cromatograma obtido após análise por CLAE da amostra de molnupiravir



Condições: fase móvel A: solução aquosa de dihidrogenofosfato de amônio a 40 mM; fase móvel B: MeOH; coluna: Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6 × 150 mm, 5 μm; volume de injeção: 10 μL, detector: DAD (260 nm). Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Ainda, atestamos a autenticidade da amostra por meio de cromatografia líquida (CL) acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). No modo de ionização positivo  $[M + H]^+$ , observamos para o íon mais abundante uma razão massa/carga ( $m/z$ ) experimental igual a 330,1290, condizente com o valor calculado para  $[C_{13}H_{20}N_3O_7 + H]^+ = 330,1296$ . Da mesma forma, no modo de ionização negativo  $[M - H]^-$ , a  $m/z$  experimental encontrada para o íon com maior abundância foi de 328,1149, resultado próximo ao valor para  $[C_{13}H_{20}N_3O_7 - H]^- = 328,1150$  (**Figura 10**). Cabe mencionar que esses resultados estão em concordância com a literatura (Dey *et al.*, 2021; Steiner *et al.*, 2020).

**Figura 10** - Cromatograma de íon total e espectros de EMAR  $[M + H]^+$  e  $[M - H]^-$  do molnupiravir

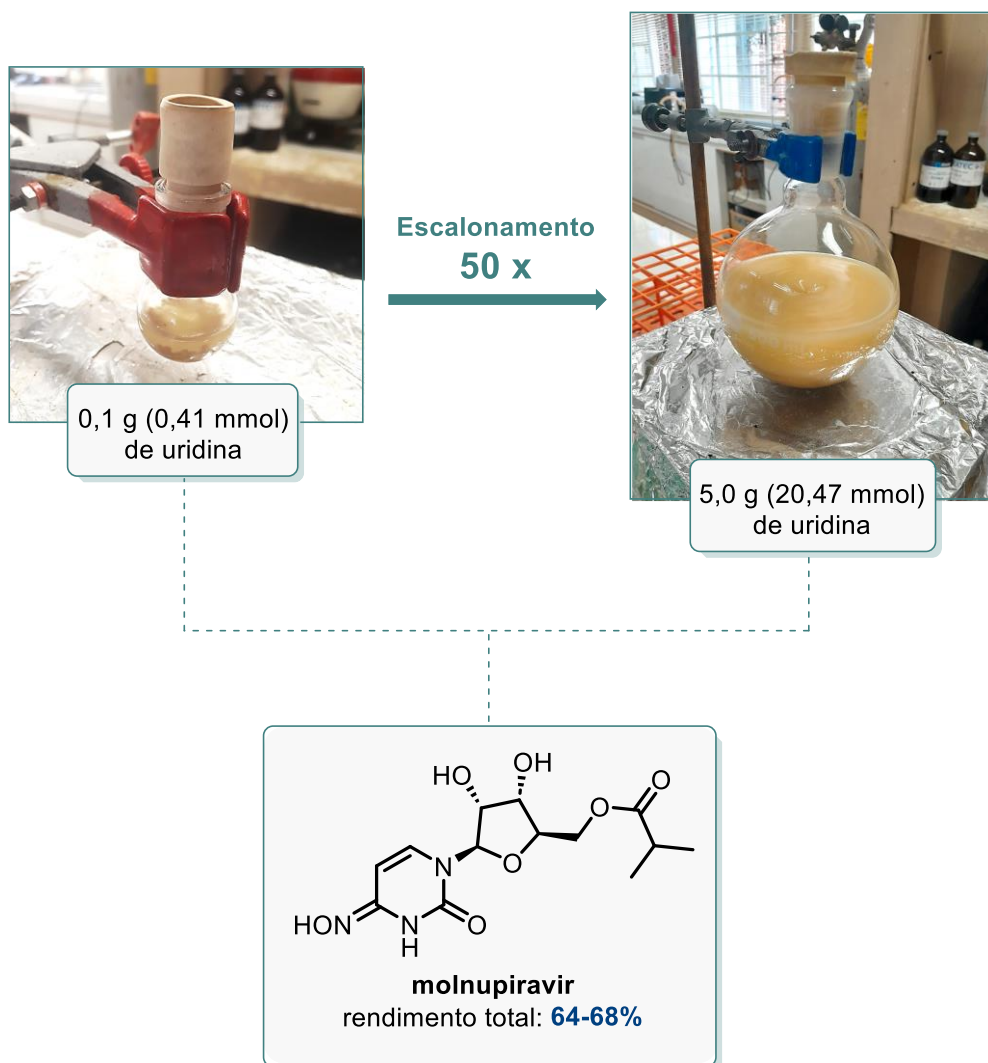


Fonte: Elaborado pelo autor (2022).



Para avaliar o escalonamento da metodologia, inicialmente realizada com 0,1 g de uridina (0,41 mmol), aumentamos em 50x a sua quantidade. Partindo de 5 g de uridina (20,47 mmol), observamos um perfil de reação igual ao do realizado em pequena escala, sem a necessidade de realizarmos quaisquer mudanças ou adaptações ao método. Além disso, o molnupiravir foi obtido com 64% de rendimento total, valor próximo aos 68% da menor escala (**Figura 11**). Isso demonstra que o método é reprodutível em escalas até 50x maiores e sugere que escalonamentos ainda superiores poderiam ser realizados sem prejuízo de seu rendimento final.

**Figura 11** - Escalonamento da metodologia de produção do molnupiravir



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Otimizamos vários pontos na rota de produção do molnupiravir, comparativamente às metodologias da literatura que o sintetizaram a partir da uridina (**Tabela 6**). Em adição aos ganhos no rendimento total (68%), redução do número de etapas (4, por meio de 2 reações em *one-pot*) e simplicidade implementada aos protocolos de purificação (somente extrações líquido-líquido e recristalização), destaca-se também a diminuição no tempo total de síntese (de iniciais 40 horas para 4,5 horas). Além disso, não foi necessário incluímos uma etapa exclusiva para a ativação da molécula, algo problemático na metodologia original e requerido nas outras rotas de modo prévio à funcionalização. Todas essas melhorias visam, portanto, contribuir para que se produza o molnupiravir de um modo mais eficiente.

**Tabela 6** - Comparação entre as rotas de síntese do molnupiravir que partem da uridina

Metodologias	Parâmetros				
	Rendimento total (%)	Etapas	Tempo total (h)	Etapa de ativação	Protocolos de purificação
Painter <i>et al.</i> (2019)	<17	5	>40	inserção de um anel 1,2,4-triazólico	incluem cromatografia em coluna
Steiner <i>et al.</i> (2020)	61	5	>15	inserção de um anel 1,2,4-triazólico	incluem cromatografia em coluna
Fier <i>et al.</i> (2021)	57	5	>35	inserção de um anel 1,2,4-triazólico	lavagens com solventes e extrações líquido-líquido
Dey <i>et al.</i> (2021)	62	5	>12	formação de um intermediário tiouridina	incluem cromatografia em coluna
Este trabalho	68	4	4,5	sem etapa exclusiva de ativação	extrações líquido-líquido e recristalização

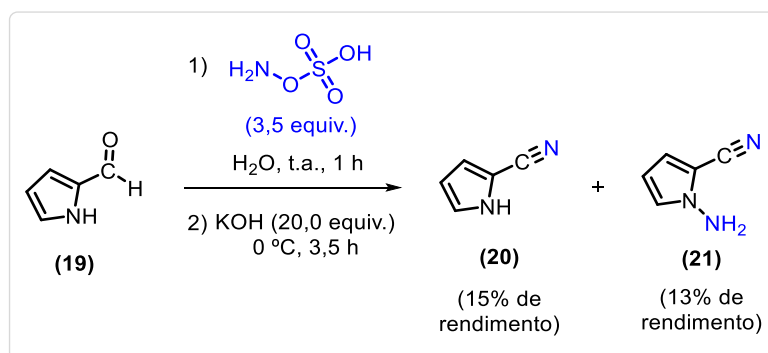
Fonte: Dey *et al.* (2021); Fier *et al.* (2021); Painter *et al.* (2019); Steiner *et al.* (2020).

## 3.2 OTIMIZAÇÃO DA ROTA SINTÉTICA DE INTERMEDIÁRIOS DO REMDESIVIR

### 3.2.1 Otimização da rota sintética da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina

Tendo por base a metodologia descrita por Patil; Otter; Klein (1994b), primeiro empregamos o ácido hidroxilamina-*O*-sulfônico (HOSA) para converter o aldeído aromático (**19**) à nitrila correspondente e, em seguida, promover uma *N*-aminação no mesmo frasco reacional. Esse versátil reagente, compatível com diversos grupos funcionais, pode atuar tanto como nucleófilo quanto eletrófilo em reações para a inserção de nitrogênio na molécula. (Kumar *et al.*, 2024; Streith; Fizet, 1977; Wallace, 1980). Dessa forma, reagimos (**19**) com HOSA em água à temperatura ambiente durante 1 hora. Na sequência, adicionamos uma solução aquosa de KOH. O monitoramento da reação por CCD (hexano/AcOEt 2:1 v/v) durante 3,5 horas revelou a formação de dois produtos com fatores de retenção (*R<sub>f</sub>*) iguais a 0,60 e 0,45, atribuídos respectivamente aos compostos (**20**) e (**21**). Eles foram purificados por cromatografia em coluna e obtidos com rendimentos de 15% (*R<sub>f</sub>* = 0,60) e 13% (*R<sub>f</sub>* = 0,45) (**Esquema 41**).

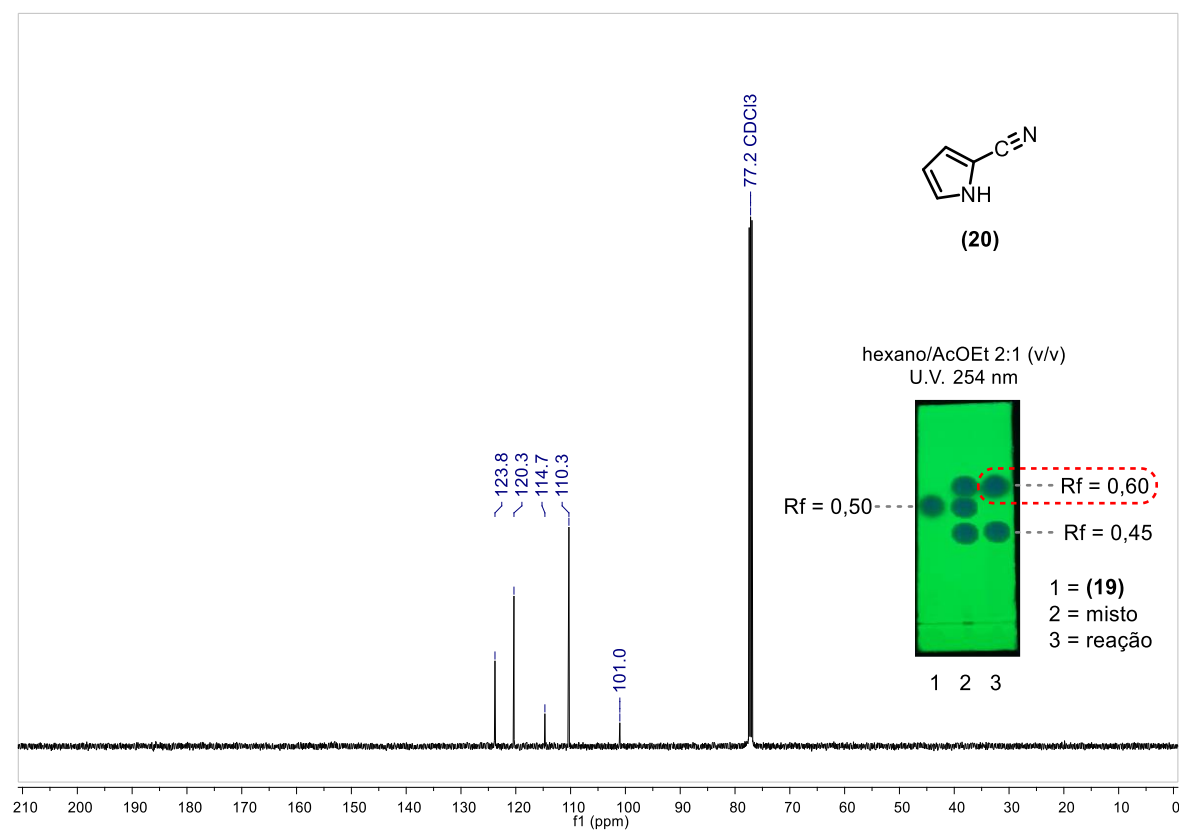
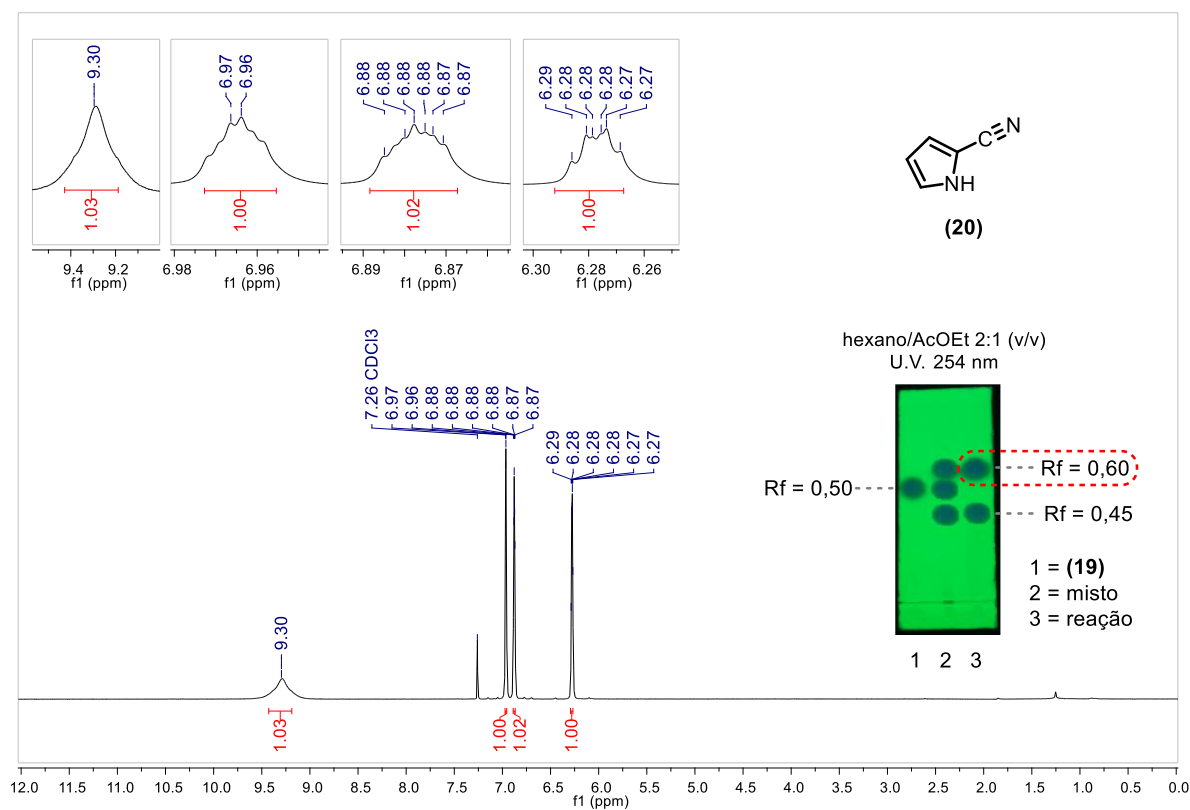
**Esquema 41** - Reação de (**19**) com HOSA em meio aquoso básico



Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994b).

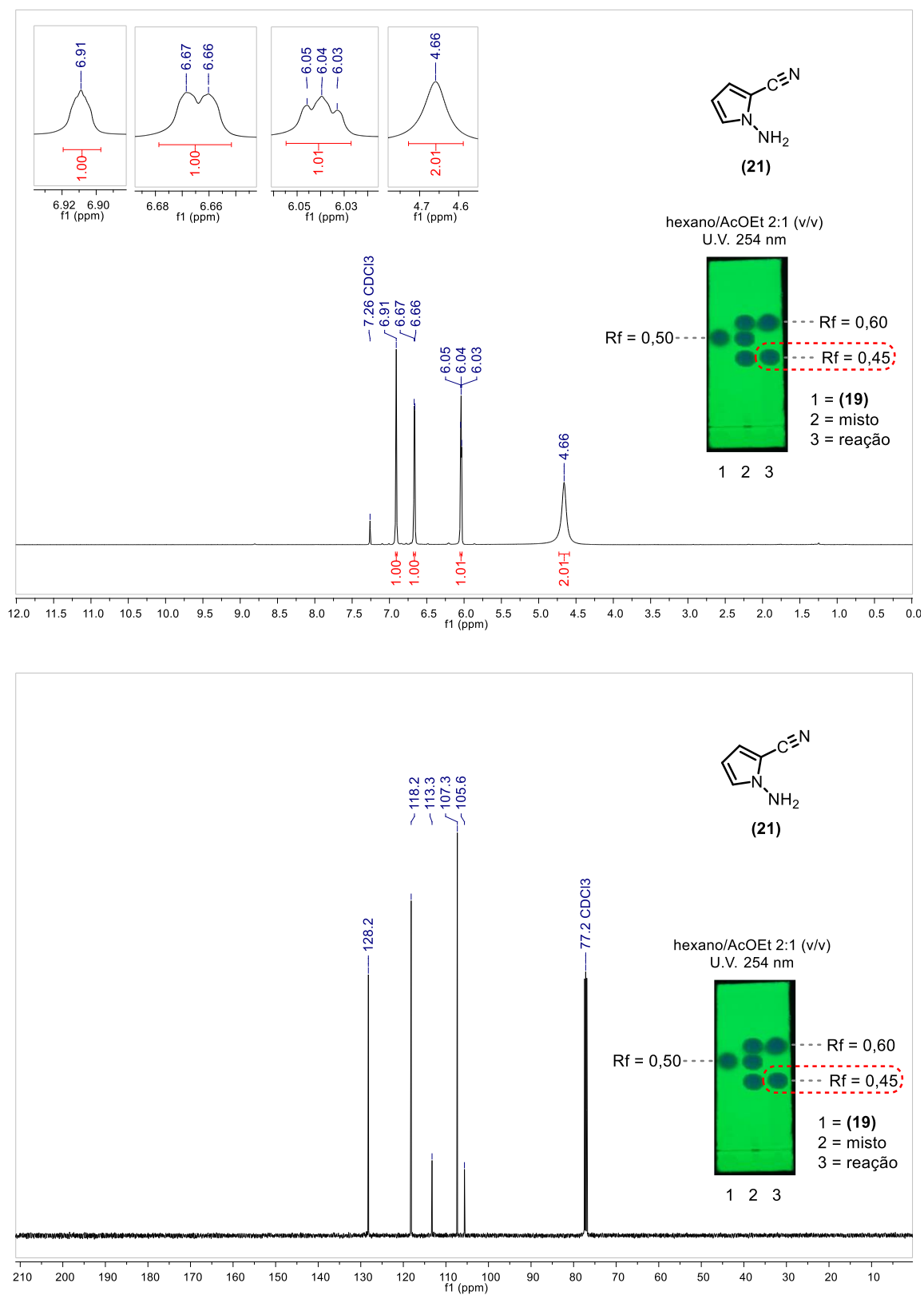
Confirmamos a identidade dos compostos por RMN ( $\text{CDCl}_3$ ). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto com *R<sub>f</sub>* = 0,60, observou-se um simpleto largo em  $\delta$  9,30 integrado para 1 hidrogênio, referente ao grupo NH de (**20**), além de 3 multipletos com integração de 1 hidrogênio cada (**Figura 12**). Por sua vez, notamos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto de *R<sub>f</sub>* = 0,45, um simpleto largo em  $\delta$  4,66 integrado para 2 hidrogênios, correspondente ao grupo  $\text{NH}_2$  de (**21**), bem como outros 3 sinais integrados para 1 hidrogênio cada (**Figura 13**). Além disso, os 5 sinais encontrados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de ambos condizem com a estrutura de um anel pirrólico substituído com nitrila. Salienta-se que essas evidências estão de acordo com os dados da literatura para os compostos (**20**) (**Tabela 7**) e (**21**) (**Tabela 8**).

**Figura 12** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos para o composto de  $R_f = 0,60$  após a reação de **(19)** com HOSA em meio aquoso básico



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**Figura 13** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos para o composto de  $R_f = 0,45$  após a reação de (19) com HOSA em meio aquoso básico



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

**Tabela 7-** Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto **(20)**

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Wang <i>et al.</i> (2004) (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Wang <i>et al.</i> (2004) (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
$\delta$ 9,30 (sl, 1H)	-	$\delta$ 123,8	$\delta$ 123,9
$\delta$ 6,97-6,96 (m, 1H)	$\delta$ 6,94 (m, 2H)	$\delta$ 120,3	$\delta$ 120,2
$\delta$ 6,88-6,87 (m, 1H)	$\delta$ 6,86 (m, 1H)	$\delta$ 114,7	$\delta$ 114,8
$\delta$ 6,29-6,27 (m, 1H)	$\delta$ 6,24 (m, 1H)	$\delta$ 110,3	$\delta$ 109,8
		$\delta$ 101,0	$\delta$ 100,2

Fonte: Wang et al. (2004).

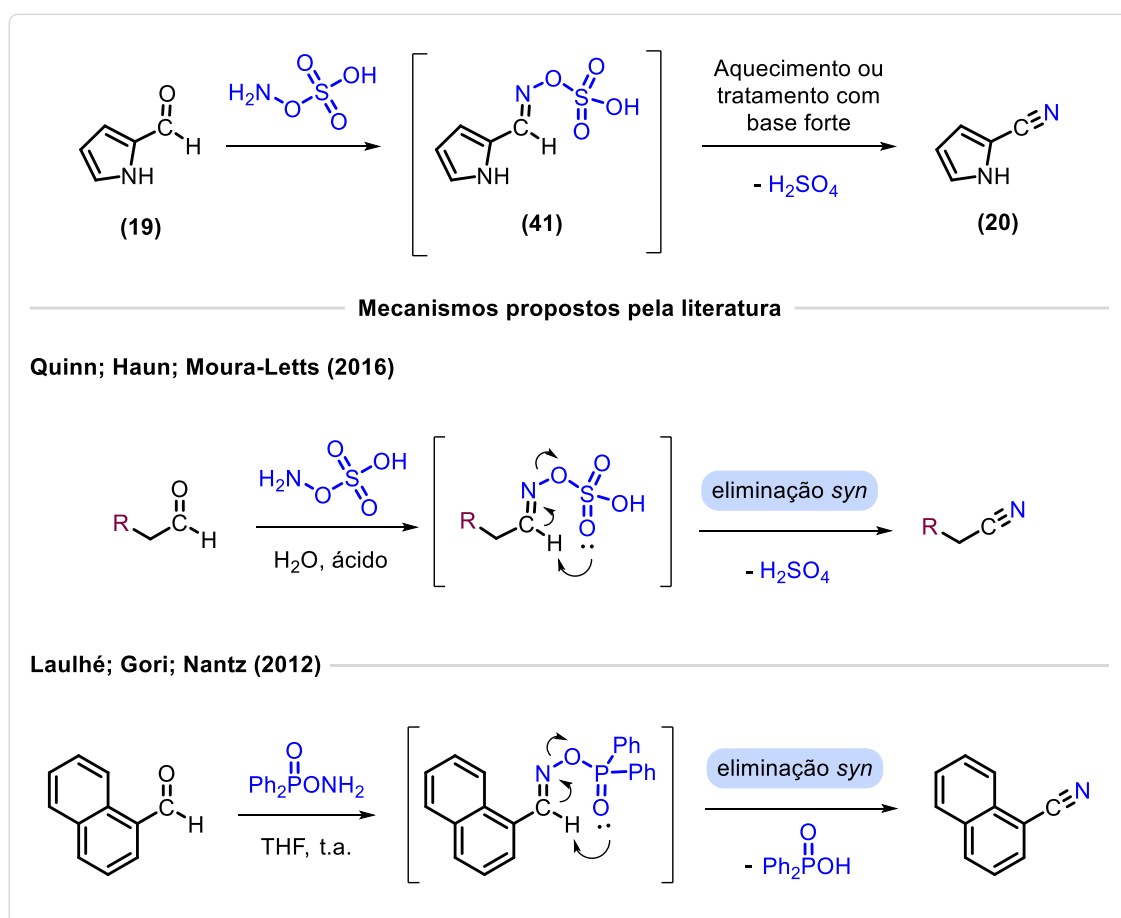
**Tabela 8 -** Comparação entre os dados de RMN obtidos experimentalmente e os provenientes da literatura para o composto **(21)**

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994b) (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Dados experimentais (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ )	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994b) (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ )
$\delta$ 6,91 (m, 1H)	$\delta$ 6,93 (dd, 1H)	$\delta$ 128,2	$\delta$ 128,4
$\delta$ 6,67 - 6,66 (m, 1H)	$\delta$ 6,70 (dd, $J = 1,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 118,2	$\delta$ 118,3
$\delta$ 6,05 - 6,03 (m, 1H)	$\delta$ 6,07 (dd, $J = 4,3; 2,9$ Hz, 1H)	$\delta$ 113,3	$\delta$ 113,5
$\delta$ 4,66 (sl, 2H)	$\delta$ 5,01 (sl, 2H)	$\delta$ 107,3	$\delta$ 107,5
		$\delta$ 105,6	$\delta$ 105,8

Fonte: Patil; Otter; Klein (1994b).

Segundo a literatura, a conversão de **(19)** à nitrila **(20)** mediada por HOSA passa pela formação do intermediário oxima-*O*-sulfonato **(41)**, com subsequente eliminação de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Wallace, 1980; 1982). Ainda, essa eliminação seria favorecida por aquecimento ( $\approx 65\text{ }^\circ\text{C}$ ) ou tratamento do intermediário com base forte à temperatura ambiente (Fizet; Streith, 1974; Streith; Fizet; Fritz, 1976). Contudo, mecanismos descritos na literatura para essa transformação com HOSA ou *O*-(difenilfosfinil)hidroxilamina envolvem uma eliminação *syn* concertada, facilitada pela geometria intramolecular favorável do intermediário (Laulhé; Gori; Nantz, 2012; Quinn; Haun; Moura-Letts, 2016) (**Esquema 42**). Os resultados experimentais deste trabalho corroboram esta proposição mecanística e sugerem que o arranjo espacial do sistema é suficiente para promover a eliminação concertada nas condições reacionais empregadas, sem ativação térmica ou básica adicional.

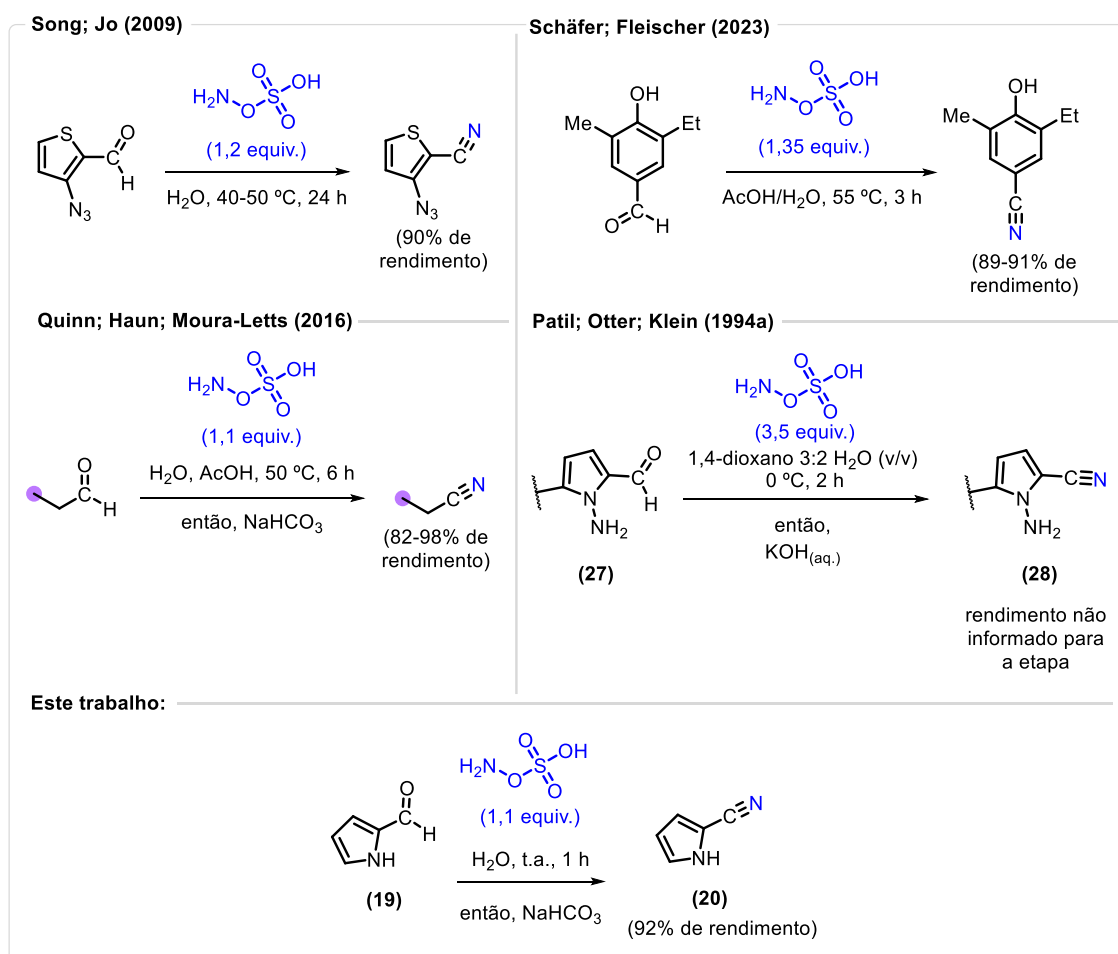
**Esquema 42** - Possíveis mecanismos envolvidos na cianação de aldeídos aromáticos mediada por reagentes derivados de hidroxilamina



Fonte: Adaptado de Laulhé; Gori; Nantz (2012); Quinn; Haun; Moura-Letts (2016); Wallace (1980; 1982).

Diversos trabalhos demonstraram a conversão de aldeídos aromáticos em nitrilas usando HOSA sob condições variadas de reação. Song; Jo (2009) e Schäfer; Fleischer (2023) empregaram meio aquoso a temperaturas de 50-55 °C, obtendo derivados com aproximadamente 90% de rendimento. Quinn; Haun; Moura-Letts (2016) alcançaram rendimentos de 82-98% ao utilizarem aquecimento a 50 °C e neutralização da reação com  $\text{NaHCO}_3$ . Já Patil; Otter; Klein (1994a) utilizaram temperatura ambiente com posterior adição de KOH ao meio, mas não divulgaram o rendimento associado à etapa. No presente trabalho, a otimização dessa transformação revelou que a reação de **(19)** com 1,1 equivalentes de HOSA em  $\text{H}_2\text{O}$  à temperatura ambiente, seguida de neutralização com  $\text{NaHCO}_3$ , foi suficiente para fornecer **(20)** seletivamente e com 92% de rendimento após purificação por extração líquido-líquido ( $\text{AcOEt}/\text{H}_2\text{O}$ ) (**Esquema 43**)

**Esquema 43** - Cianação de aldeídos aromáticos com HOSA sob condições variadas de reação

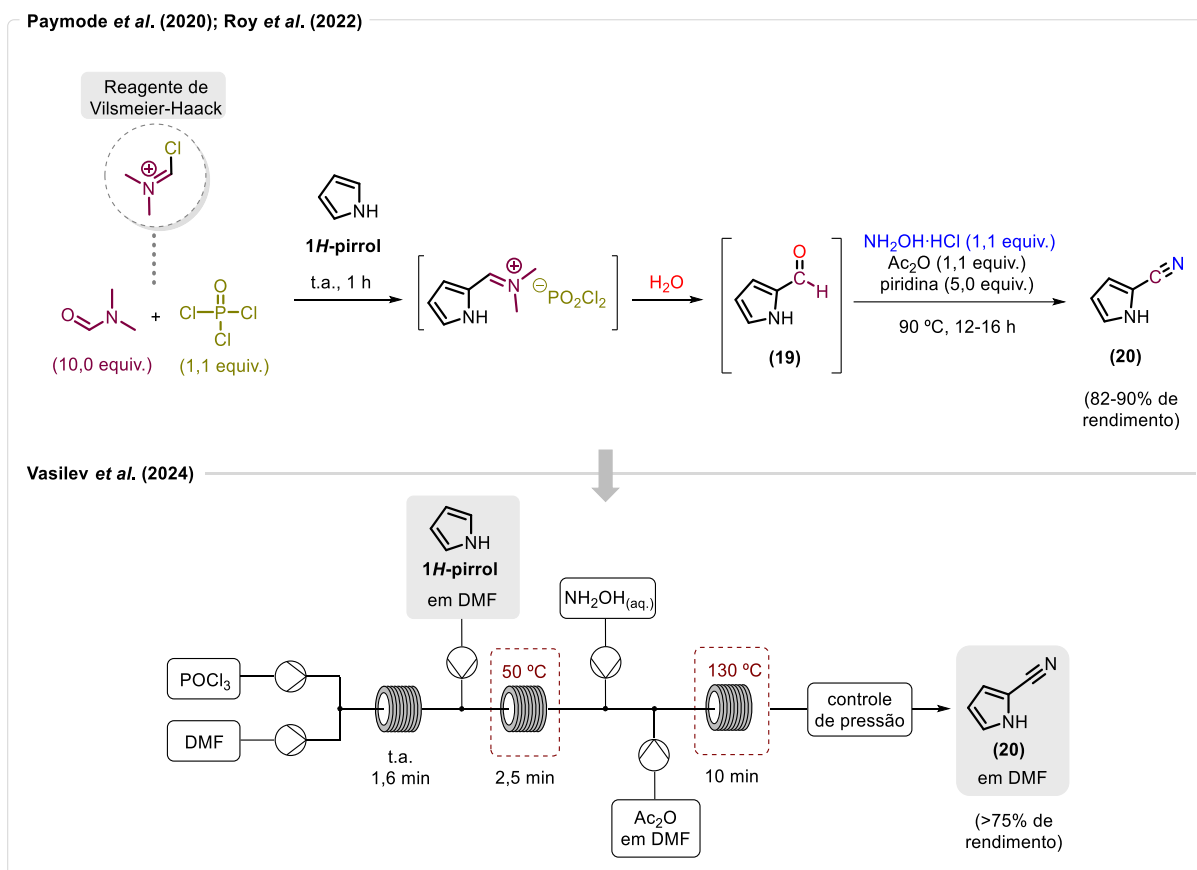


Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994a); Quinn; Haun; Moura-Letts (2016); Schäfer; Fleischer (2023); Song; Jo (2009).



Alternativamente, estudos sintetizaram **(20)** a partir do 1*H*-pirrólio, substrato mais econômico que o aldeído **(19)**. Para isso, primeiro formaram o reagente de Vilsmeier-Haack *in situ* mediante a reação entre DMF e POCl<sub>3</sub>, reagindo-o na sequência com o substrato pirrólico à temperatura ambiente por 1 hora. Após formulação pela adição de H<sub>2</sub>O ao meio, trataram o aldeído resultante com NH<sub>2</sub>OH·HCl, Ac<sub>2</sub>O e piridina sob aquecimento a 90 °C por cerca de 12-16 horas para formarem a nitrila. Essa abordagem proporcionou rendimentos de >75-90% para a cianação e mostrou-se adaptável à síntese em fluxo contínuo (**Esquema 44**) (Paymode *et al.*, 2020; Roy *et al.*, 2022; Vasilev *et al.*, 2024).

#### Esquema 44 - Síntese de **(20)** em batelada ou fluxo contínuo a partir do 1*H*-pirrólio



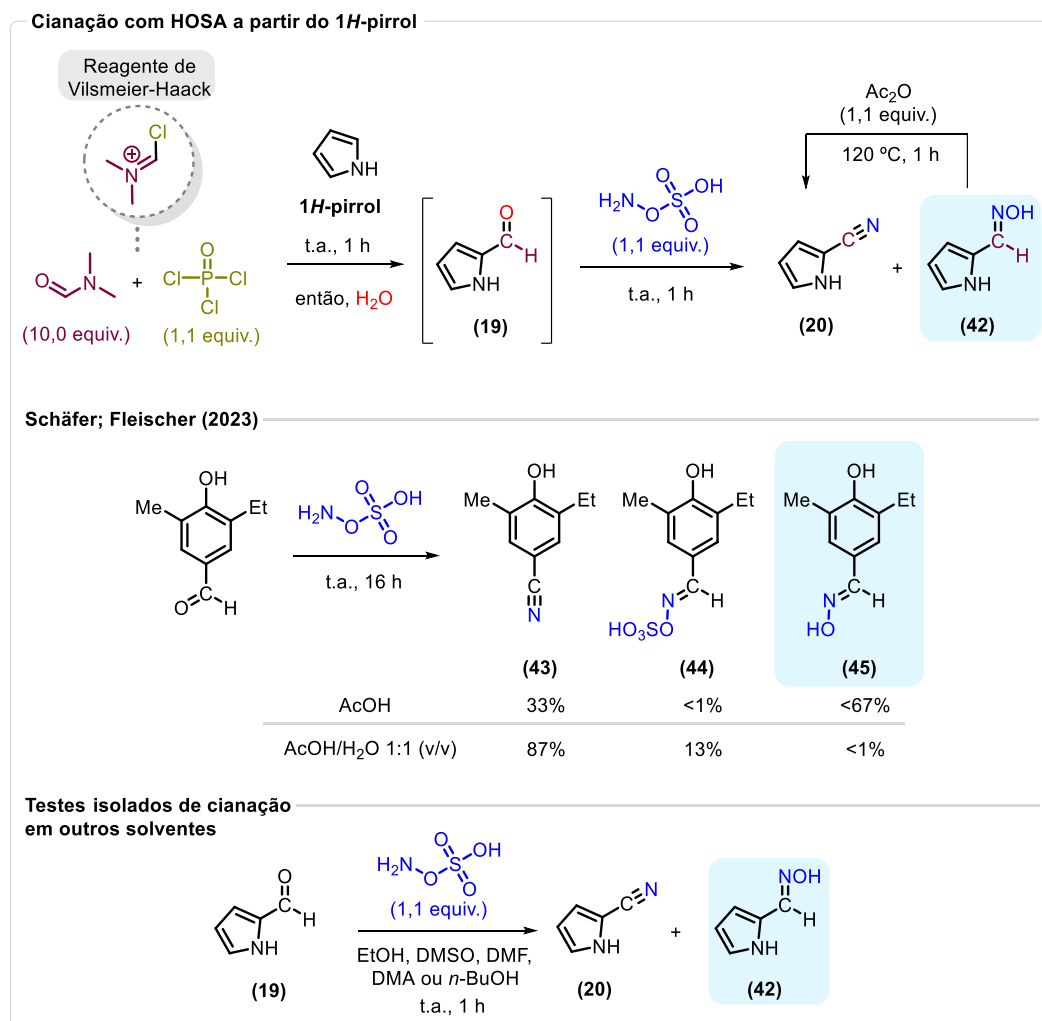
Fonte: Adaptado de Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022); Vasilev *et al.* (2024).

Adaptamos essas metodologias para promover condições mais brandas de reação, conduzindo-se a etapa de cianação com HOSA sob temperatura ambiente. Embora tenha sido possível sintetizar **(20)** em apenas 1 hora de reação, observamos conjuntamente a formação de um produto lateral, caracterizado por RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) como o intermediário oxima-derivado **(42)** (**Figura 14**). Tentativas de convertê-lo no produto de cianação via

desidratação assistida por ácidos (AcOH ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) e aquecimento a 120 °C mostraram-se ineficazes, sendo que a conversão completa ocorreu somente após sua acetilação com Ac<sub>2</sub>O (1,1 equivalentes) acompanhado de aquecimento sob essa mesma temperatura por 1 hora.

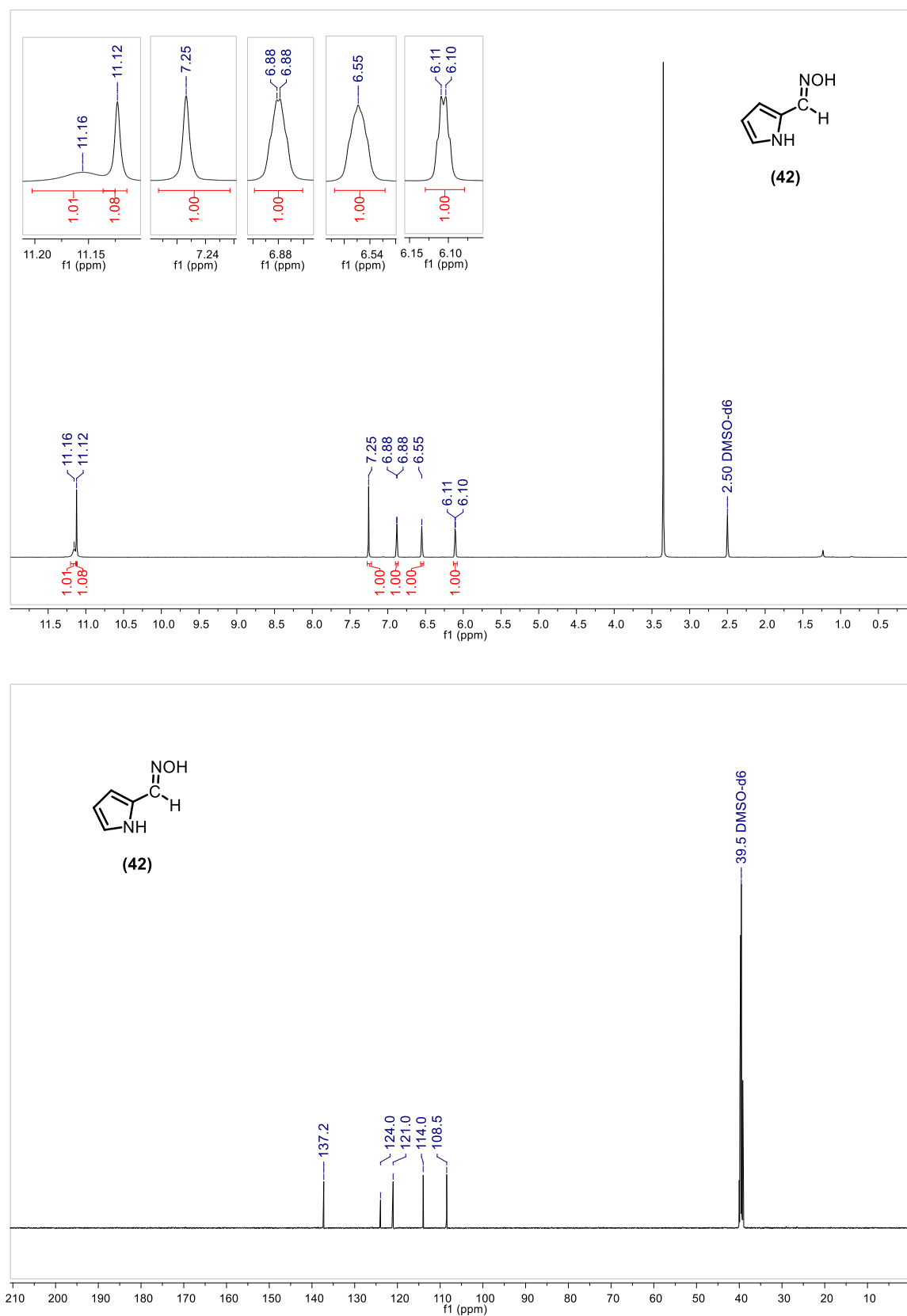
De modo similar, Schäfer; Fleischer (2023) notaram a presença do intermediário oxima-derivado **(45)** durante uma reação para formação de nitrila empregando HOSA e AcOH à temperatura ambiente. Eles verificaram que o aumento na quantidade de H<sub>2</sub>O do sistema suprimia a formação deste intermediário, favorecendo preferencialmente o intermediário oxima-*O*-sulfonato **(44)** e o produto **(43)**. Esse comportamento foi atribuído à degradação do HOSA em AcOH, liberando NH<sub>2</sub>OH capaz de atacar o substrato. Para testarmos essa proposição, realizamos testes com **(19)** e HOSA em EtOH, DMSO, DMF, DMA ou *n*-BuOH à temperatura ambiente por 1 hora. Observamos a formação de **(42)** em todos esses sistemas, algo que não ocorria utilizando-se somente H<sub>2</sub>O como solvente (**Esquema 45**).

#### Esquema 45 - Cianação com HOSA e formação conjunta de intermediários oxima-derivados



Fonte: Adaptado de Schäfer; Fleischer (2023).

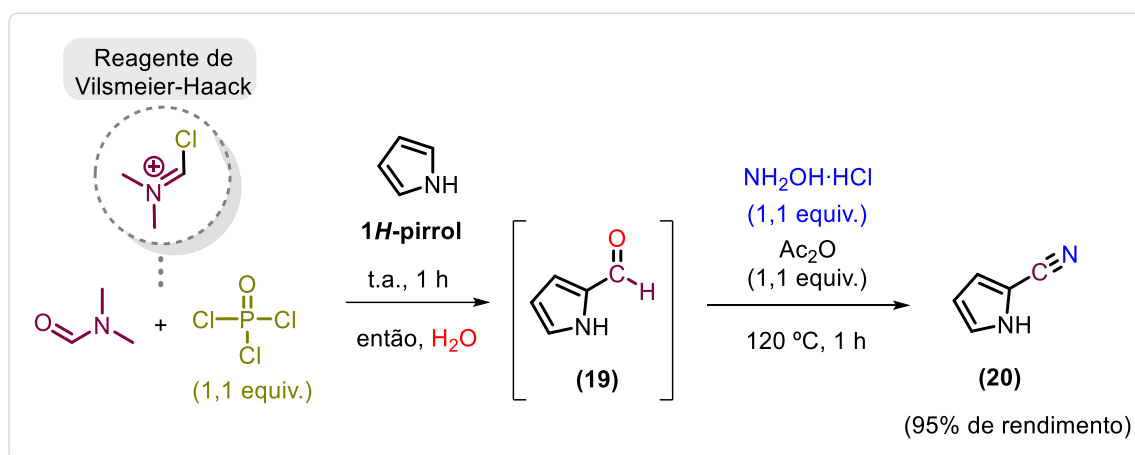
**Figura 14** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do intermediário oxima-derivado **(42)**



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Desse modo, considerando a formação do intermediário **(42)** durante a cianação ao se utilizar tanto HOSA quanto  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , preferimos empregar o último nos testes posteriores devido ao seu menor custo. Os resultados demonstraram ser possível usá-lo em combinação com  $\text{Ac}_2\text{O}$  (1,1 equivalentes), na ausência de piridina como base auxiliar, mediante elevação da temperatura do sistema de 90 °C (descritos na literatura para essa reação em batelada) para 120 °C por 1 hora (Paymode *et al.*, 2020; Roy *et al.*, 2022). Essa otimização permitiu obter **(20)** com 95% de rendimento após extração líquido-líquido, simultaneamente reduzindo o tempo da cianação de 12-16 horas para 1 hora (**Esquema 46**).

**Esquema 46** - Síntese otimizada de **(20)** a partir do 1*H*-pirrol

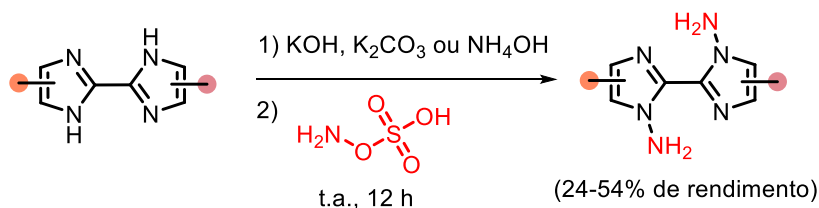


Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

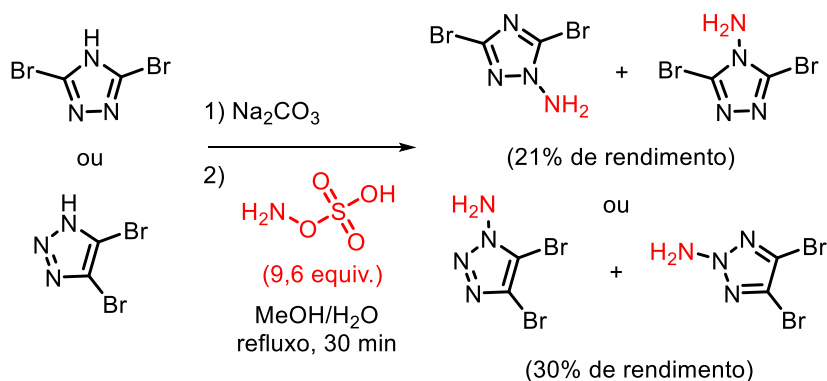
Em relação à *N*-aminação, vários trabalhos aplicaram o HOSA como fonte de nitrogênio eletrofílico ( $^+\text{NH}_2$ ) para realizarem essa transformação em heterociclos. Yin *et al.* (2013) o empregaram junto a bases variadas sob temperatura ambiente por 12 horas na *N*-aminação de bi-imidazóis, obtendo rendimentos de 24-54%. Por sua vez, Yu *et al.* (2014) o utilizaram na *N*-aminação de dibromo-triazóis em MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  sob refluxo por 30 minutos para alcançarem rendimentos de 21-30%. Lai *et al.* (2021) promoveram a *N*-aminação do 3-nitro-1,2,3-triazol em condições alcalinas e pH controlado a 80 °C, gerando dois isômeros com rendimentos de 27,9 e 34,9%. Com base nesses precedentes, testamos condições de otimização similares, promovendo reações de **(20)** com as bases  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ou KOH (10,0-20,0 equivalentes) e HOSA (1,5-5,0 equivalentes) em solventes polares próticos ( $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH, MeOH ou *n*-BuOH) sob temperaturas de 0 °C - refluxo por até 24 horas. Contudo, nenhum desses experimentos proporcionou rendimentos superiores a 18% para o produto **(21)** (**Esquema 47**).

**Esquema 47** - HOSA como fonte de nitrogênio eletrofílico ( $^+NH_2$ ) em reações de *N*-aminação

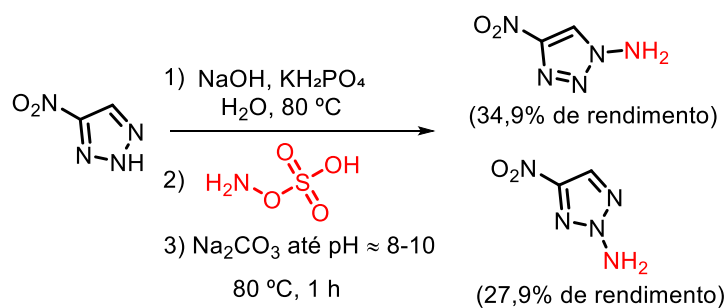
Yin *et al.* (2013)



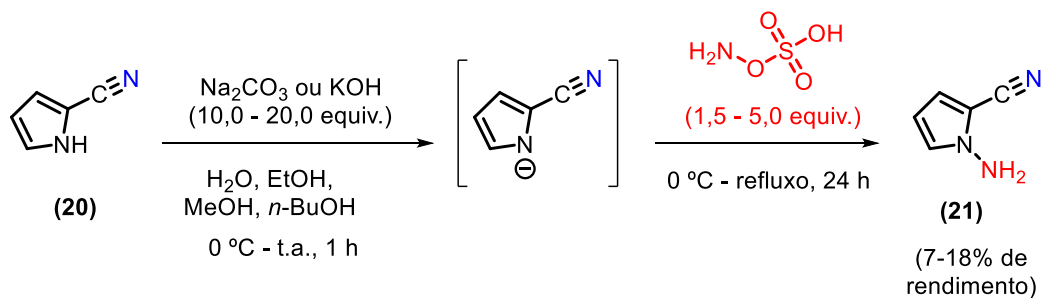
Yu *et al.* (2014)



Lai *et al.* (2021)



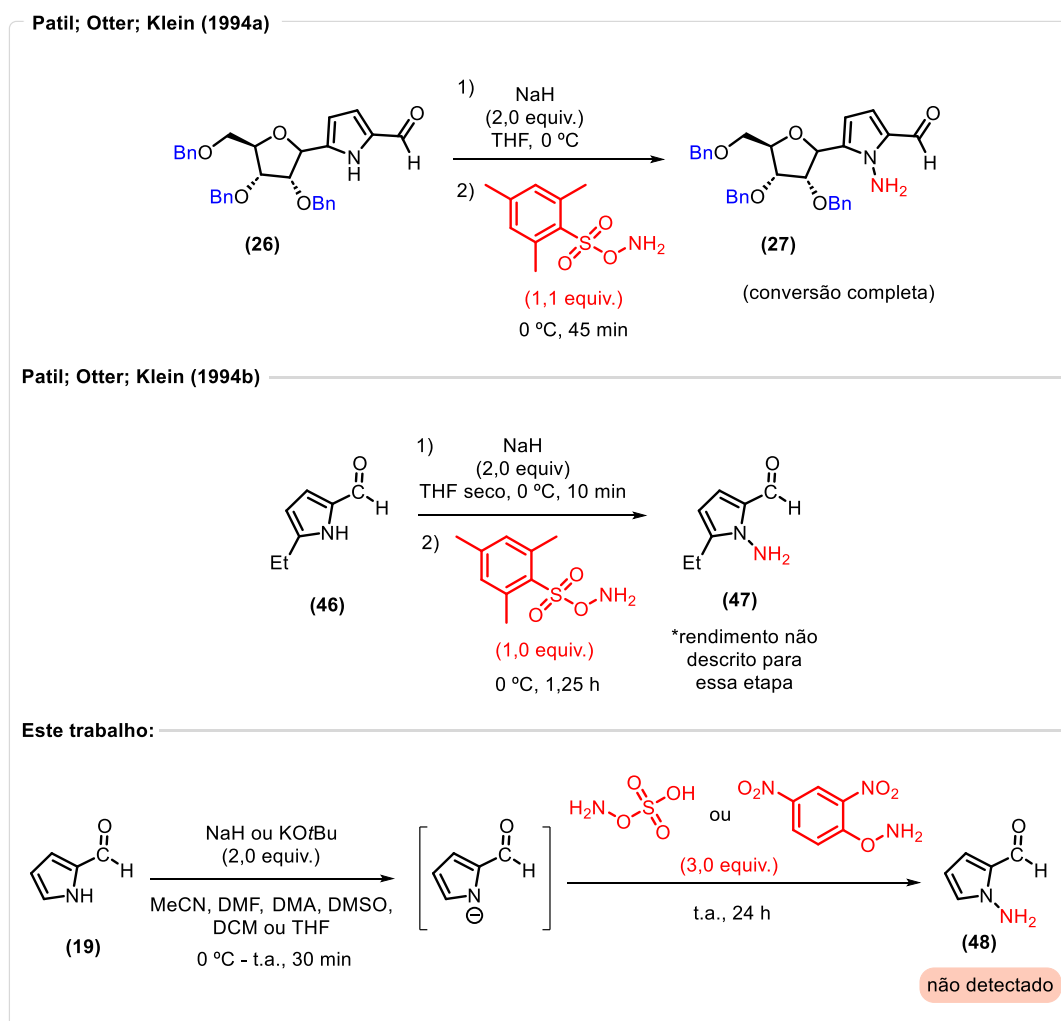
Este trabalho:



Fonte: Adaptado de Lai *et al.* (2021); Yin *et al.* (2013); Yu *et al.* (2014).

Visando aumentar o rendimento de **(21)**, adotou-se uma abordagem descrita nos trabalhos de Patil; Otter; Klein (1994a; 1994b). Primeiro, os autores reagiram **(26)** ou **(46)** com NaH (2,0 equivalentes) em THF a 0 °C. Em seguida, adicionaram *O*-(mesitilssulfonil)hidroxilamina (MSH) (1,0 - 1,1 equivalentes) e mantiveram o sistema sob essas condições por até 1,25 horas, obtendo os respectivos produtos **(27)** e **(47)**. Tentamos adaptar essas metodologias e reagirmos **(19)** com HOSA ou *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (3,0 equivalentes) e NaH ou KOtBu (2,0 equivalentes) em solventes apróticos (MeCN, DMF, DMA, DMSO, DCM ou THF) sob temperaturas de 0 °C à ambiente por até 24 horas, mas esses testes falharam, não sendo possível sequer detectar por CCD (hexano/AcOEt 2:1 v/v) a formação do produto **(48)** (**Esquema 48**). Diante da ausência de conversão, combinada aos resultados anteriores, consideramos os reagentes derivados de hidroxilamina como fontes ineficazes de  $^+NH_2$ , o que nos motivou a investigarmos alternativas sintéticas.

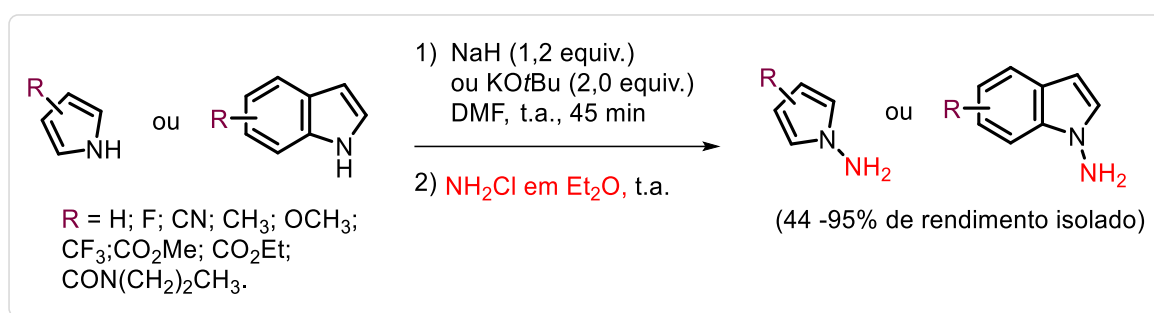
#### Esquema 48 - *N*-aminação de aldeídos aromáticos com reagentes derivados da hidroxilamina



Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994a; 1994b).

Encontramos no trabalho de Hynes *et al.* (2004) uma estratégia interessante utilizando  $\text{NH}_2\text{Cl}$  como fonte de  $^+\text{NH}_2$  para a aaminação de indóis e pirróis substituídos, incluindo o composto **(20)** com >95% de conversão e 44% de rendimento. Além de oferecer elevadas taxas de conversão e maior eficiência atômica, com um consumo aproximado de 31% em comparação aos 8,1% de reagentes derivados da hidroxilamina, a utilização de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  é vantajosa devido à sua rápida preparação a partir de precursores baratos e acessíveis como  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$  e  $\text{NaOCl}$  (**Esquema 49**).

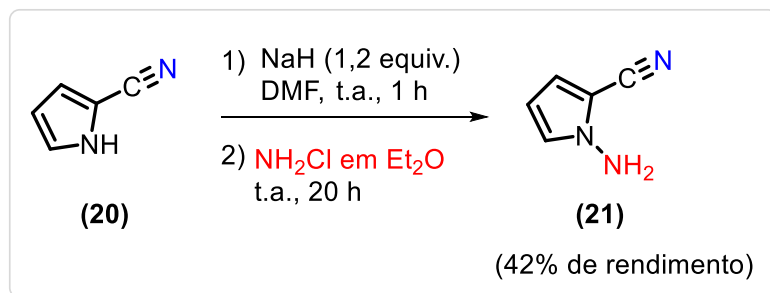
**Esquema 49** - *N*-aminação de compostos pirrólicos e indólicos utilizando  $\text{NH}_2\text{Cl}$



Fonte: Adaptado de Hynes *et al.* (2004).

Assim, com base nessa metodologia, reagimos o composto **(20)** com  $\text{NaH}$  (1,2 equivalentes) em DMF à temperatura ambiente por 1 hora. Sequencialmente, adicionou-se a solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em  $\text{Et}_2\text{O}$  e acompanhou-se o progresso da reação por CCD (hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v) por até 20 horas. Enfim, após purificação inicial por extração líquido-líquido ( $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ ) seguida de cromatografia em coluna, obteve-se o produto **(21)** com 42% de rendimento isolado (**Esquema 50**).

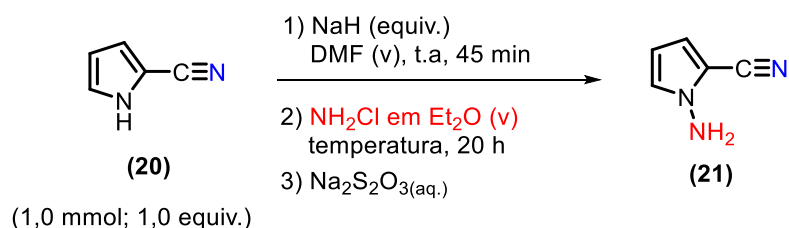
**Esquema 50**- *N*-aminação de **(20)** utilizando  $\text{NH}_2\text{Cl}$



Fonte: Adaptado de Hynes *et al.* (2004).

Durante a otimização dessa reação (**Tabela 9**), averiguamos que o aumento na equivalência de NaH (até 3,0) elevou o rendimento de (**21**) para 70% (**entradas 1 e 2**), enquanto o excesso de NaH (5,0 equivalentes) (**entrada 3**) ou volumes superiores da solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em  $\text{Et}_2\text{O}$  (100) o reduziram para 62% e 50%, respectivamente. Esses resultados podem estar relacionados às observações de Hynes *et al.* (2004), Somei *et al.* (1978) e Belley *et al.* (2001), que reportaram a deaminação de compostos *N*-aminados sob condições básicas por tempo prolongado. Ainda, Hynes *et al.* (2004) identificaram a formação de um produto lateral clorado e uma diminuição no rendimento quando volumes excessivos de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em relação à base foram empregados, processo que segundo os autores poderia ser contido pela adição de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ao sistema após o término da reação (**Esquema 51**). Já a redução nos volumes de DMF (de 20,0 para até 5,0 volumes) (**entradas 5 e 6**) proporcionou rendimentos na faixa dos 71%. Por fim, verificou-se que uma solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em THF fornecia rendimentos equiparáveis aos da solução em  $\text{Et}_2\text{O}$ , e que  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  poderia ser utilizado para secá-la, substituindo  $\text{CaCl}_2$  ou  $\text{K}_2\text{CO}_3$  usados por Hynes *et al.* (2004) (**entrada 7**).

**Tabela 9** - Otimização da *N*-aminação de (**20**) com  $\text{NH}_2\text{Cl}$



Entrada	NaH (equiv.)	DMF (v)	$\text{NH}_2\text{Cl}$ em $\text{Et}_2\text{O}$ (v)	Temperatura (°C)	Rendimento ( <b>21</b> ) (%) <sup>a</sup>
1	2,0	20	80	t.a	51
2	3,0	20	80	t.a	70
3	5,0	20	80	t.a	62
4	3,0	20	100	t.a	50
5	3,0	10	80	t.a	69
6	3,0	5	80	t.a	71
7	3,0	5	80 <sup>b</sup>	t.a	71

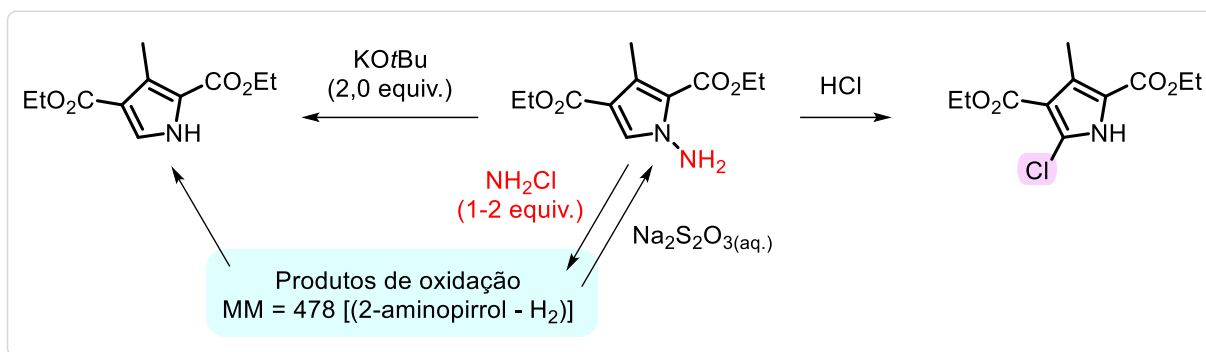
<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

<sup>b</sup> Emprego de uma solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em THF, seca previamente com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

t.a = temperatura ambiente. (v) = volume.

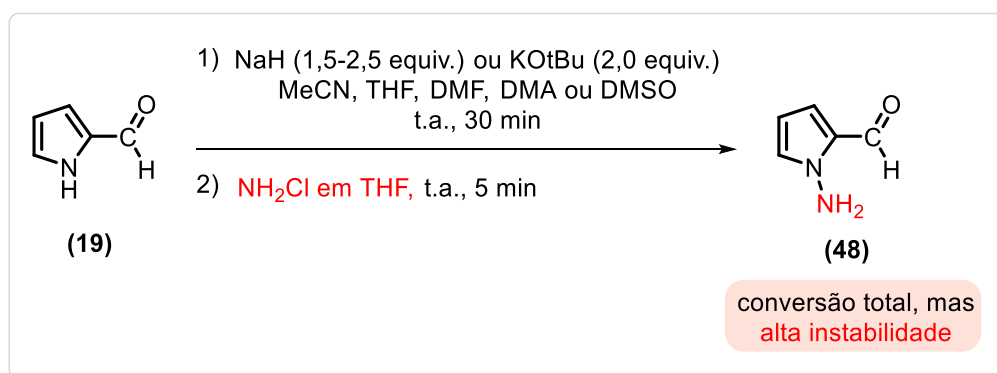
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).



**Esquema 51** - Reações laterais durante reações de *N*-aminação com  $\text{NH}_2\text{Cl}$ 

Fonte: Adaptado de Hynes *et al.* (2004).

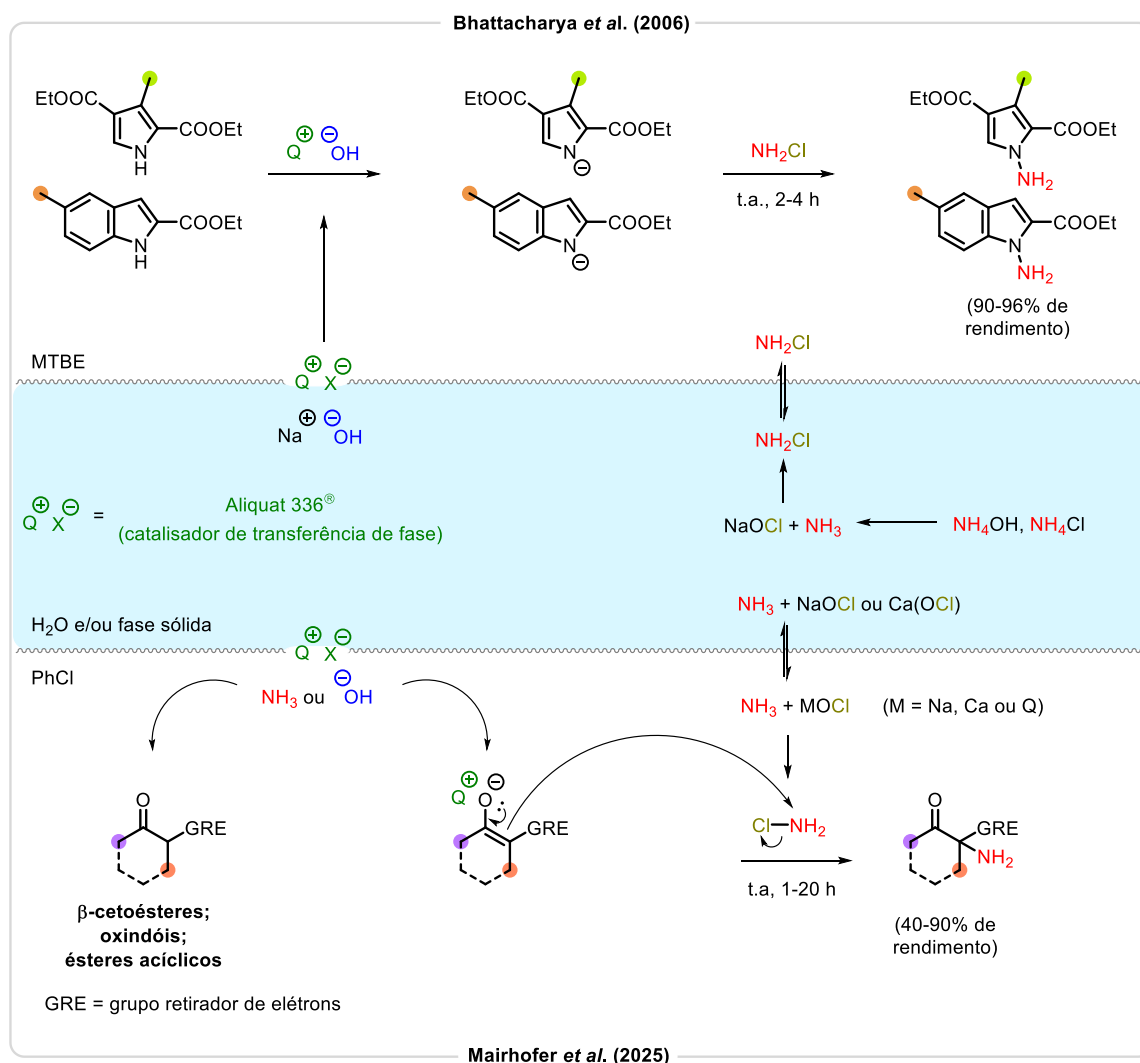
Desta vez utilizando  $\text{NH}_2\text{Cl}$  como reagente eletrofílico, investigamos novamente a *N*-aminação de **(19)**. Para isso, reagimos esse substrato com  $\text{NaH}$  (1,5 equiv.) e solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em THF sob temperatura ambiente, testando diversos solventes apróticos (MeCN, THF, DMF, DMA, DMSO e DCM). Em MeCN, DMF, DMA e DMSO observamos uma conversão completa de **(19)** ao produto **(48)** após 5 minutos de reação. Para o THF, verificamos a necessidade de um equivalente adicional de  $\text{NaH}$  (totalizando 2,5 equiv.) para alcançar a conversão completa, enquanto em DCM não detectamos o produto por CCD (hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v). Como alternativa ao  $\text{NaH}$ ,  $\text{KOtBu}$  (2,0 equiv.) demonstrou eficácia comparável. Apesar do sucesso na *N*-aminação, o produto **(48)** exibiu alta instabilidade, degradando-se rapidamente nas condições reacionais. Estratégias de estabilização incluindo redução térmica (0 °C) e atmosfera inerte foram ineficazes (**Esquema 52**). Essas observações indicam que a provável causa da decomposição seria a acidez proporcionada pela solução de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  no sistema. Logo, preferiu-se retornar à estratégia de *N*-aminação do composto **(20)**.

**Esquema 52** - *N*-aminação de **(19)** utilizando  $\text{NH}_2\text{Cl}$ 

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Abordagens alternativas aplicaram catalisadores de transferência de fase (CTF) a reações de aminação conduzidas em meios bifásicos. Durante a *N*-aminação de pirróis e indóis substituídos, Bhattacharya *et al.* (2006) empregaram o CTF Aliquat 336<sup>®</sup> (sal de amônio quaternário insolúvel em água resultante da metilação de aminas tri-octil/decil), visando facilitar a transferência de NaOH no sistema bifásico H<sub>2</sub>O/éter metil-*terc*-butílico (MTBE). Ainda, a metodologia envolveu a formação *in situ* de NH<sub>2</sub>Cl por meio da reação entre NaOCl, NH<sub>4</sub>Cl e NH<sub>4</sub>OH, alcançando rendimentos de 90-96%. Aplicando o mesmo CTF, Mairhofer *et al.* (2025) realizaram a  $\alpha$ -aminação de compostos carbonílicos, como  $\beta$ -cetoésteres, oxindóis e ésteres acíclicos. A metodologia utilizou NH<sub>3</sub> ou KOtBu como base, com geração simultânea de NH<sub>2</sub>Cl, resultante da reação entre NaOCl ou Ca(OCl)<sub>2</sub> e NH<sub>4</sub>OH, produzindo rendimentos de 40-90% (**Esquema 53**).

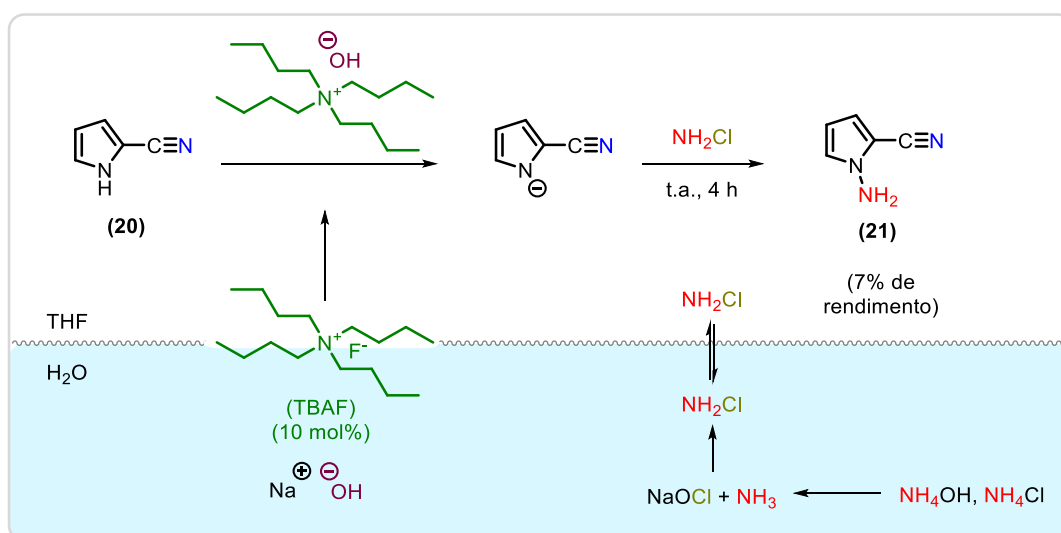
**Esquema 53** - Aminações com catalisadores de transferência de fase em meios bifásicos



Fonte: Adaptado de Bhattacharya *et al.* (2006); Mairhofer *et al.* (2025).

Adaptamos essas metodologias, promovendo a reação à temperatura ambiente entre **(20)** e solução aquosa de NaOH a 30% e  $\text{NH}_2\text{Cl}$  gerado *in situ* a partir de  $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e  $\text{NaOCl}$  12%, utilizando THF como solvente e fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) a 10 mol% como CTF. Após 4 horas, a CCD (hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v) indicou a formação do produto **(21)**, sendo esse então isolado por cromatografia em coluna com apenas 7% de rendimento (**Esquema 54**). Paymode *et al.* (2020) também relataram um insucesso ao tentarem realizar a *N*-aminação de **(20)** em sistemas bifásicos, mas não forneceram maiores detalhes. Entretanto, por acreditarmos que se tratava de uma estratégia promissora, investigamos formas de otimizá-la.

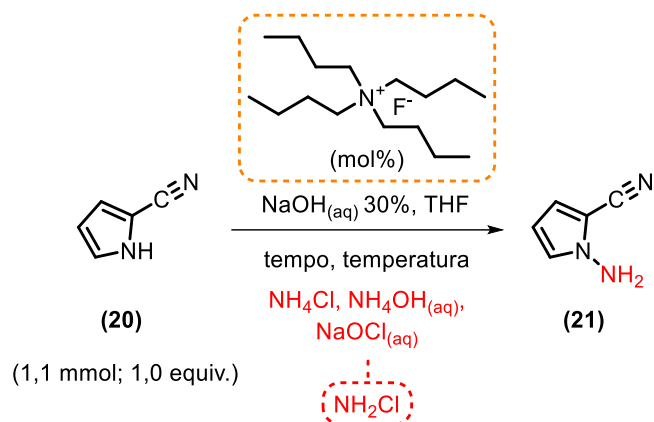
**Esquema 54** - *N*-aminação de **(20)** com  $\text{NH}_2\text{Cl}$  em meio bifásico THF/ $\text{H}_2\text{O}$  empregando TBAF como catalisador de transferência de fase



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Durante a otimização da reação, obtivemos rendimentos inferiores a 5% ao utilizarmos os solventes orgânicos MeCN,  $\text{Et}_2\text{O}$  ou MTBE, bem como notamos a ausência do produto em DFM, DMSO,  $\text{AcOEt}$  ou DCM. Mantivemos, portanto, o THF como solvente de escolha nos testes posteriores (**Tabela 10**). Também, verificamos que a extensão do tempo reacional (24 horas) ou a redução da temperatura ( $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ) alteraram o perfil da reação (**entradas 1 e 2**). Com o aquecimento a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , observamos a degradação do produto (**entrada 3**). Maiores proporções de  $\text{NH}_2\text{Cl}$  também não surtiram efeito (**entradas 4-6**). Por outro lado, cargas mais elevadas de TBAF não só aumentaram progressivamente a formação de **(21)**, como reduziram o tempo de reação para 1 hora. A obtenção de conversões quantitativas permitiu também isolar o produto por extração líquido-líquido ( $\text{AcOEt}$ /solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) com rendimentos de até 98% (**entradas 7-10**).

**Tabela 10** - Otimização da *N*-aminação de **(20)** em meio bifásico THF/H<sub>2</sub>O utilizando TBAF como catalisador de transferência de fase



Entrada	TBAF (mol%)	Proporção de NH <sub>2</sub> Cl <sup>a</sup>	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (21) (%)
1	10	1	24	t.a.	7 <sup>b</sup>
2	10	1	4	-15	7 <sup>b</sup>
3	10	1	4	50	-
4	10	2	4	t.a.	5 <sup>b</sup>
5	10	3	4	t.a.	7 <sup>b</sup>
6	10	5	4	t.a.	6 <sup>b</sup>
7	20	1	4	t.a.	35 <sup>b</sup>
8	30	1	4	t.a.	57 <sup>b</sup>
9	40	1	4	t.a.	83 <sup>b</sup>
10	50	1	1	t.a.	98 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Quantidades de NaOCl, NH<sub>4</sub>Cl e NH<sub>4</sub>OH multiplicadas por até 5x.

<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

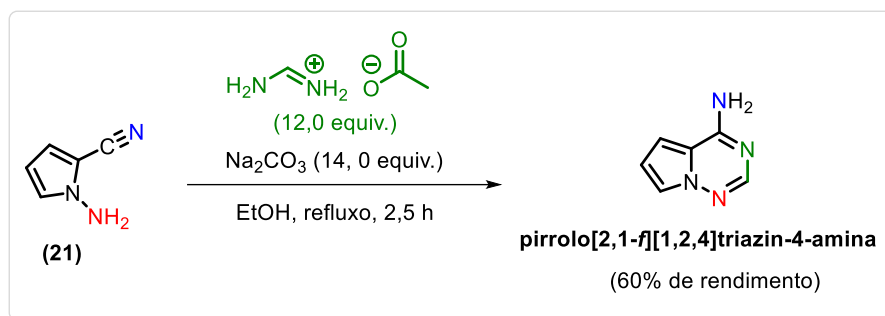
<sup>c</sup> Rendimento isolado após purificação por extração líquido-líquido.

t.a. = temperatura ambiente

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Na etapa final, seguindo os procedimentos descritos por Patil; Otter; Klein (1994b), ciclizamos **(21)** com acetato de formamida (12,0 equivalentes) em EtOH sob refluxo, empregando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,0 equivalentes) como base em substituição ao K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Após 2,5 horas, verificamos por CCD (hexano/AcOEt 1:1 v/v) a formação de um produto caracterizado por fluorescência sob radiação ultravioleta (UV) ( $\lambda = 254$  nm). Purificamos o mesmo por recristalização em H<sub>2</sub>O, obtendo-o com 60% de rendimento (**Esquema 55**).

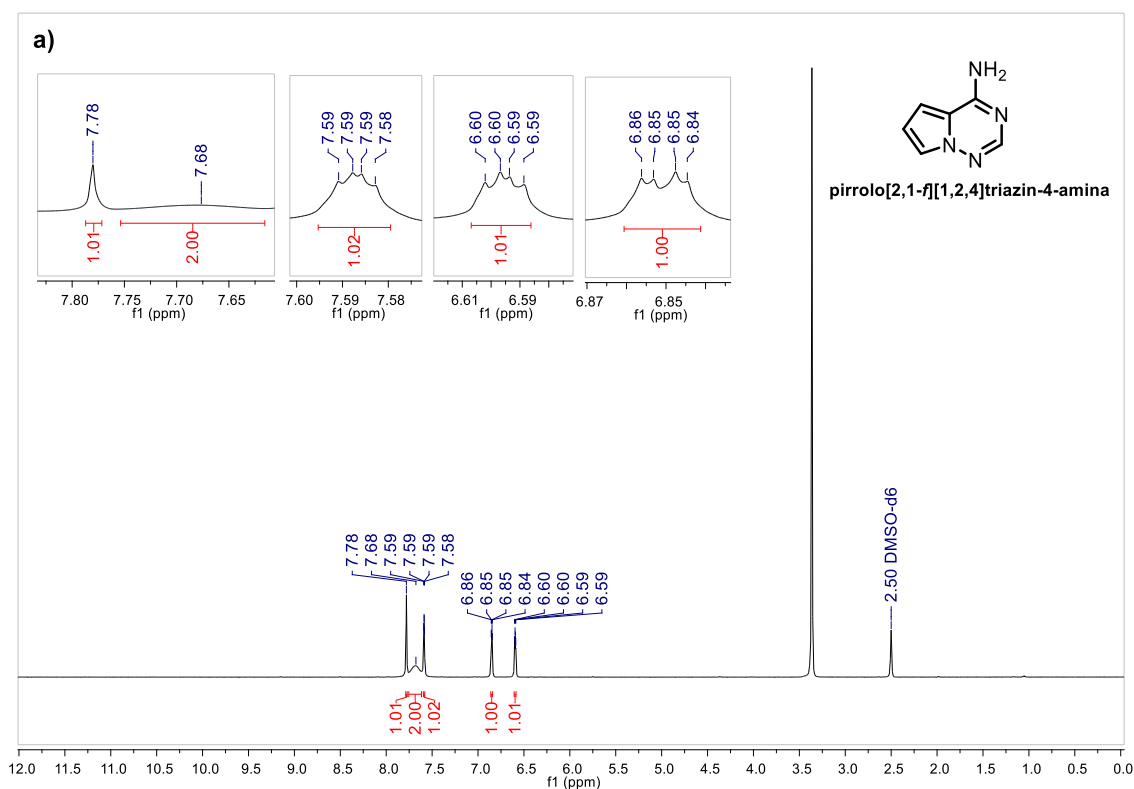
**Esquema 55** - Ciclização de **(21)** com acetato de formamidina em meio básico

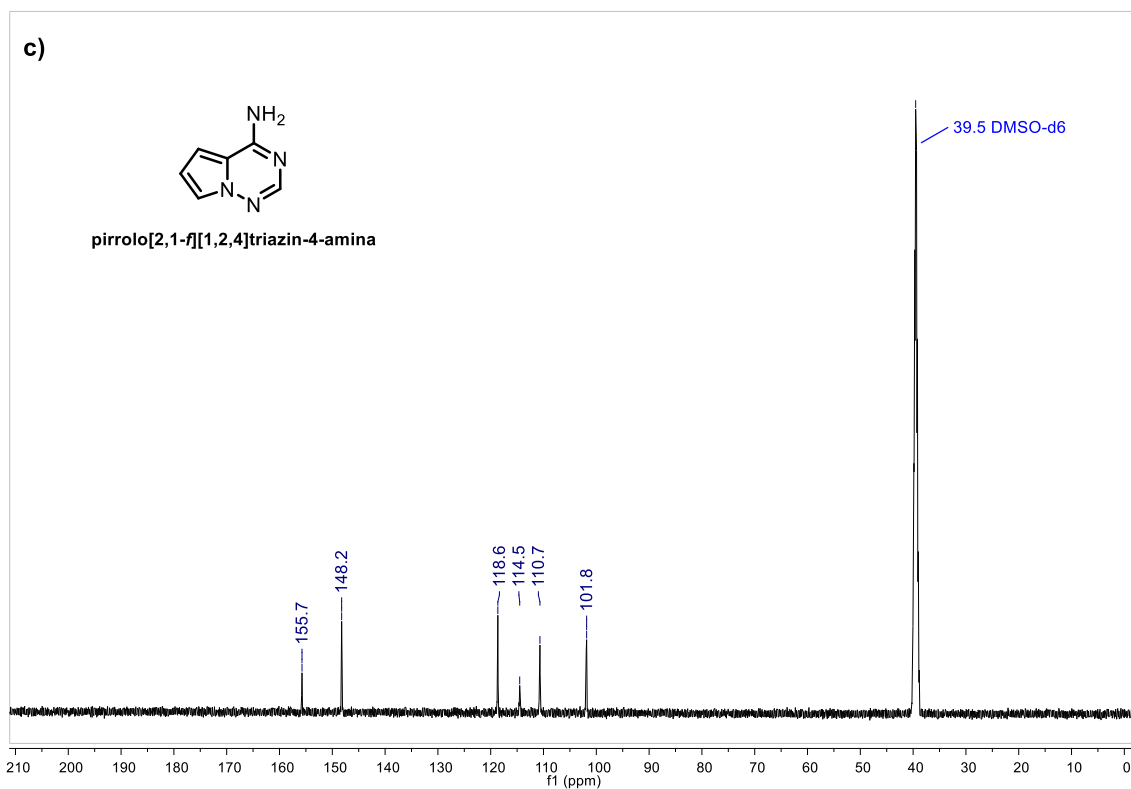
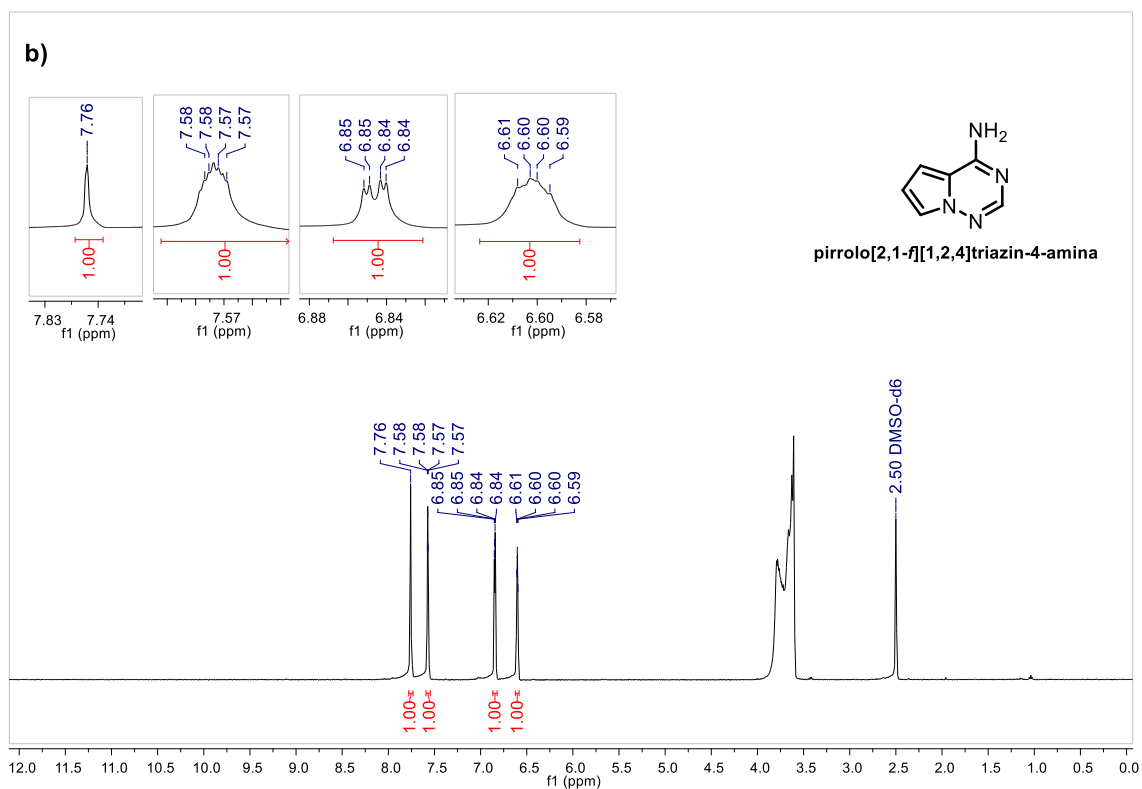


Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994b).

A análise do cristal por RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) revelou no espectro de RMN de <sup>1</sup>H três duplos dupletos (δ 7,59; 6,85; 6,60) e um simpleto (δ 7,78), integrados para 1 hidrogênio cada, além de um simpleto largo (δ 7,68) integrado para 2 hidrogênios, sinal que desapareceu após a adição de D<sub>2</sub>O. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C exibiu 6 sinais de absorção, resultado consistente com a estrutura esperada (**Figura 15**). Sua faixa de fusão experimental, >240 °C, mostrou-se próxima à da literatura, 236-239 °C (Patil; Otter; Klein, 1994b). A comparação com os dados da literatura (**Tabela 11**) corroborou a formação da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina.

**Figura 15** - Espectros de RMN obtidos após a ciclização de **(21)**: a) <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>); b) <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O); c) <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)





Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Tabela 11** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

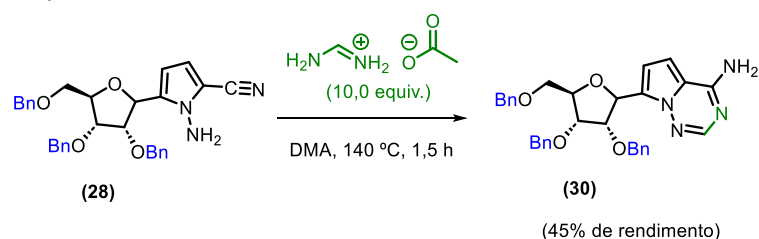
RMN de <sup>1</sup> H			
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994b) (200 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Paymode <i>et al.</i> (2020) (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Roy <i>et al.</i> (2022) (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
δ 7,78 (s, 1H)	δ 7,77 (s, 1H)	δ 8,01 - 7,66 (m, 3H)	δ 7,78 (s, 1H)
δ 7,68 (sl, 2H)	-		δ 7,68 (sl, 2H)
δ 7,59 (dd, <i>J</i> = 2,5; 1,5 Hz, 1H)	δ 7,58 (dd, 1H)	δ 7,61 (s, 1H)	δ 7,59 - 7,58 (m, 1H)
δ 6,85 (dd, <i>J</i> = 4,3; 1,5 Hz, 1H)	δ 6,85 (dd, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1H)	δ 6,91 (s, 1H)	δ 6,86 - 6,84 (m, 1H)
δ 6,60 (dd, <i>J</i> = 4,2; 2,6 Hz, 1H)	δ 6,60 (dd, <i>J</i> = 4,2; 2,6 Hz, 1H)	δ 6,61 (s, 1H)	δ 6,60 - 6,58 (m, 1H)
RMN de <sup>13</sup> C			
Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994b) (50 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Paymode <i>et al.</i> (2020) (151 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Roy <i>et al.</i> (2022) (100 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
δ 155,7	δ 155,5	δ 155,7	δ 155,5
δ 148,2	δ 147,9	δ 148,1	δ 147,9
δ 118,6	δ 118,1	δ 118,2	δ 118,1
δ 114,5	δ 114,3	δ 114,2	δ 114,3
δ 110,7	δ 110,1	δ 110,2	δ 110,0
δ 101,8	δ 101,3	δ 101,5	δ 101,2

Fonte: Patil; Otter; Klein (1994b); Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022).

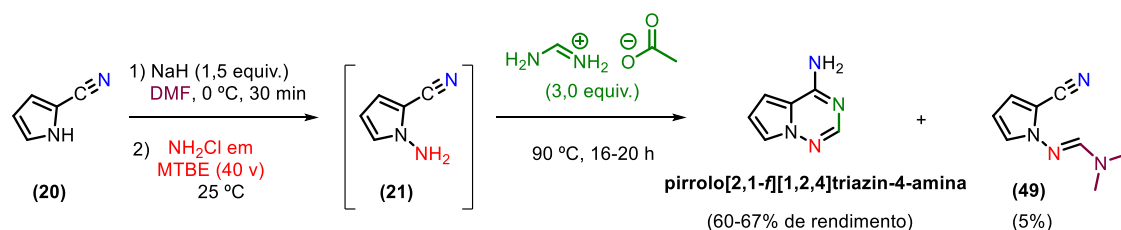
Alternativamente, outros protocolos de ciclização empregaram solventes com alto ponto de ebulição para incrementar a reatividade do sistema. Patil; Otter; Klein (1994b) promoveram a ciclização de **(28)** com 45% de rendimento utilizando acetato de formamidina (10,0 equivalentes) em DMA a 140 °C. Por sua vez, Paymode *et al.* (2020) e Roy *et al.* (2022) desenvolveram estratégias *one-pot* em DMF para a ciclização de **(21)** imediatamente após à *N*-aminação de **(20)**. O protocolo envolveu a adição de acetato de formamidina (3,0 equivalentes) seguida de aquecimento a 90 °C por 16-20 horas, produzindo rendimentos de 60-67% para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina. Assim, avaliamos a viabilidade de usar DMA ou DMF na ciclização de **(21)** com acetato de formamidina (12,0 equivalentes) a 90 °C por até 20 horas. No entanto, observamos produtos laterais de difícil isolamento, além de redução no rendimento da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina para 47%. De modo semelhante, Roy *et al.* (2022) reportaram a formação lateral do aduto **(49)**, resultante da reação entre **(21)** e DMF (aproximadamente 5% de rendimento) (**Esquema 56**). Diante desses resultados, buscamos solventes com pontos de ebulição igualmente altos, mas que não interferissem na reação.

### Esquema 56 - Protocolos de ciclização com acetato de formamidina em DMF ou DMA

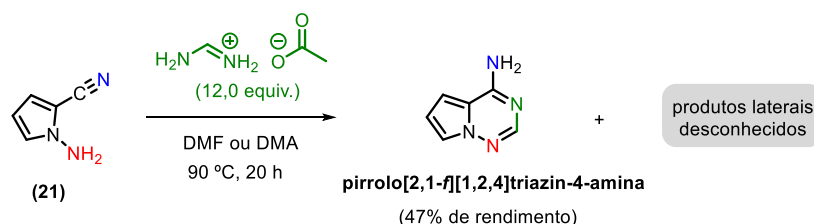
Patil; Otter; Klein (1994a)



Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022)



Este trabalho:

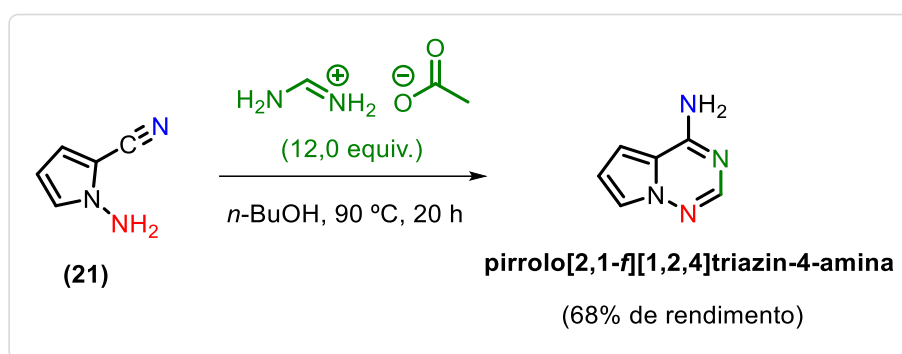


Fonte: Adaptado de Patil; Otter; Klein (1994a); Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022).



Considerado por alguns autores como “solvente verde”, e possuindo um ponto de ebulição de 117,7 °C, o *n*-BuOH surgiu como uma opção viável para essa transformação (Byrne *et al.*, 2016; Reetz; König, 2021; Winterton, 2021). Assim, utilizando-o como solvente, reagimos (**21**) com 12,0 equivalentes de acetato de formamidina a 90 °C por até 20 horas, obtendo a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com 68% de rendimento (**Esquema 57**).

**Esquema 57** - Ciclização de (**21**) com acetato de formamidina em *n*-BuOH



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Para a otimização desta reação (**Tabela 12**), inicialmente investigamos o efeito da redução na equivalência de acetato de formamidina sobre o rendimento reacional. Verificamos que reduções progressivas para até 4,0 equivalentes não comprometiam o desempenho da reação, mantendo rendimentos de aproximadamente 68% (**entradas 1 e 2**). Entretanto, a redução adicional para 3,0 equivalentes resultou em declínio do rendimento para 60% (**entrada 3**).

O aumento progressivo da temperatura (105 -120 °C) demonstrou correlação direta com a eficiência do processo: temperaturas mais elevadas não só reduziram significativamente o tempo necessário para a conversão completa, mas também proporcionaram rendimentos superiores (75% - 89%) (**entradas 4-6**).

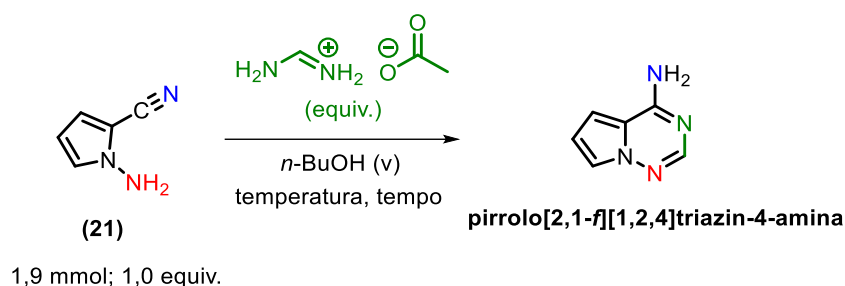
A avaliação do volume de *n*-BuOH revelou que a redução de 20 para 10 volumes promoveu melhoria no rendimento para 91%. Este resultado pode ser atribuído ao aumento da concentração do meio reacional de 0,5 mol/L para 0,9 mol/L, favorecendo a cinética da transformação. Paralelamente, implementamos um procedimento de purificação mais eficiente, substituindo a recristalização em EtOH por lavagem direta com mistura hexano/Et<sub>2</sub>O (1:1, v/v) imediatamente após a extração líquido-líquido (**entrada 7**). A tentativa de redução adicional para 5 volumes de *n*-BuOH resultou em diminuição do rendimento para 86% (**entrada 8**),

provavelmente devido à solubilização incompleta do acetato de formamidina no meio reacional, comprometendo a homogeneidade do sistema.

Por fim, a investigação do tempo reacional demonstrou que a redução para 0,5 hora ocasionou queda do rendimento, confirmando que 1 hora representa o tempo mínimo necessário para obter uma conversão adequada (**entrada 9**). Este resultado evidencia a existência de limitações cinéticas que requerem tempo suficiente para que o equilíbrio reacional seja atingido.

Com base nesses resultados experimentais, foram estabelecidas como ideais as condições da **entrada 7**: 4,0 equivalentes de acetato de formamidina, temperatura de 120 °C, 10 volumes de *n*-BuOH e tempo reacional de 1 hora.

**Tabela 12** - Otimização da ciclização de **(21)** com acetato de formamidina em *n*-BuOH



Entrada	Acetato de formamidina (equiv.)	<i>n</i> -BuOH (v)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	6,0	20	90	20	67 <sup>a</sup>
2	4,0	20	90	20	68 <sup>a</sup>
3	3,0	20	90	20	60 <sup>a</sup>
4	4,0	20	105	8	75 <sup>a</sup>
5	4,0	20	110	3	83 <sup>a</sup>
6	4,0	20	120	1	89 <sup>a</sup>
7	4,0	10	120	1	91 <sup>b</sup>
8	4,0	5	120	1	86 <sup>b</sup>
9	4,0	10	120	0,5	85 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação por extração líquido-líquido (AcOEt/H<sub>2</sub>O), seguida de remoção do solvente sob pressão reduzida e recristalização do resíduo em EtOH.

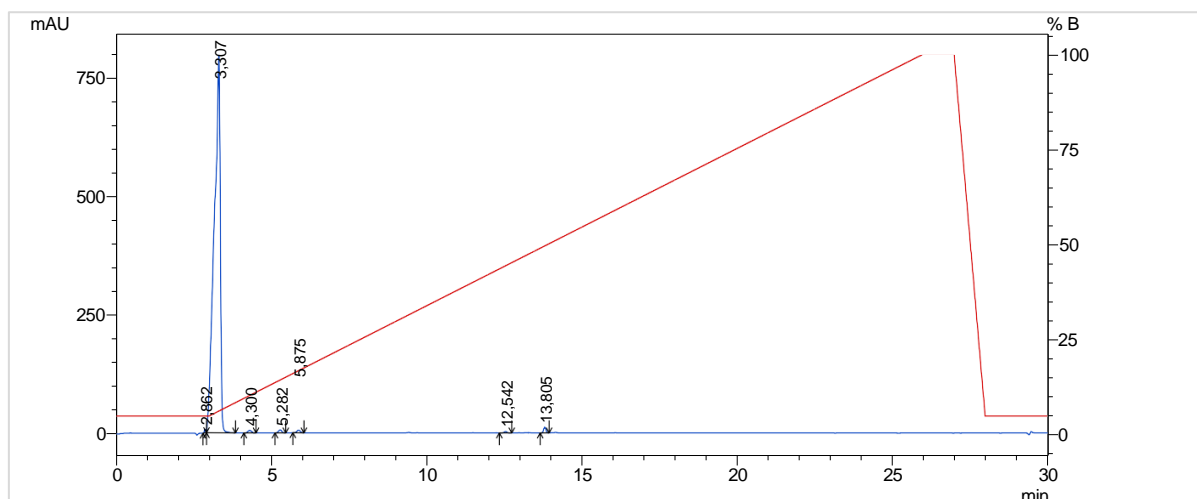
<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação por extração líquido-líquido (AcOEt/H<sub>2</sub>O), seguida de remoção do solvente sob pressão reduzida e lavagem do resíduo da fase orgânica com hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1 (v/v).

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Vasilev *et al.* (2024) obtiveram resultados semelhantes durante a otimização dessa reação em batelada. Segundo os autores, a reação de **(21)** com 3,0 equivalentes de formamidina em *n*-BuOH (10 v) a 95–100 °C por 8 horas proporcionou uma conversão de aproximadamente 96,3% de acordo com a área analisada por CLAE. Aplicando um processo de purificação mais elaborado, envolvendo sucessivas filtrações e lavagens com MTBE ou água, alcançaram 80,8% de rendimento para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina. Comparativamente, dois fatores mostraram-se essenciais para a eficiência dessa reação no presente trabalho: o aumento da temperatura para 120 °C, permitindo acelerar a reação e concluí-la em apenas 1 hora, além do método de purificação adotado - extração líquido-líquido, seguida da remoção do solvente orgânico e lavagem do resíduo com mistura hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1 (v/v) - que preservou rendimentos superiores a 90% para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina.

Para validar o protocolo de purificação desenvolvido, realizamos uma análise por CLAE desta amostra de pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina que indicou uma pureza de 98%. Tal resultado enquadra-se nos requisitos estabelecidos para intermediários sintéticos e insumos farmacêuticos ativos, sendo adequado tanto para sua aplicação na síntese do remdesivir quanto em pesquisas exploratórias de seu potencial para a síntese de outros compostos medicinais (**Figura 16**)(Dsouza *et al.*, 2024; Finotti Cordeiro *et al.*, 2024; Teasdale *et al.*, 2017).

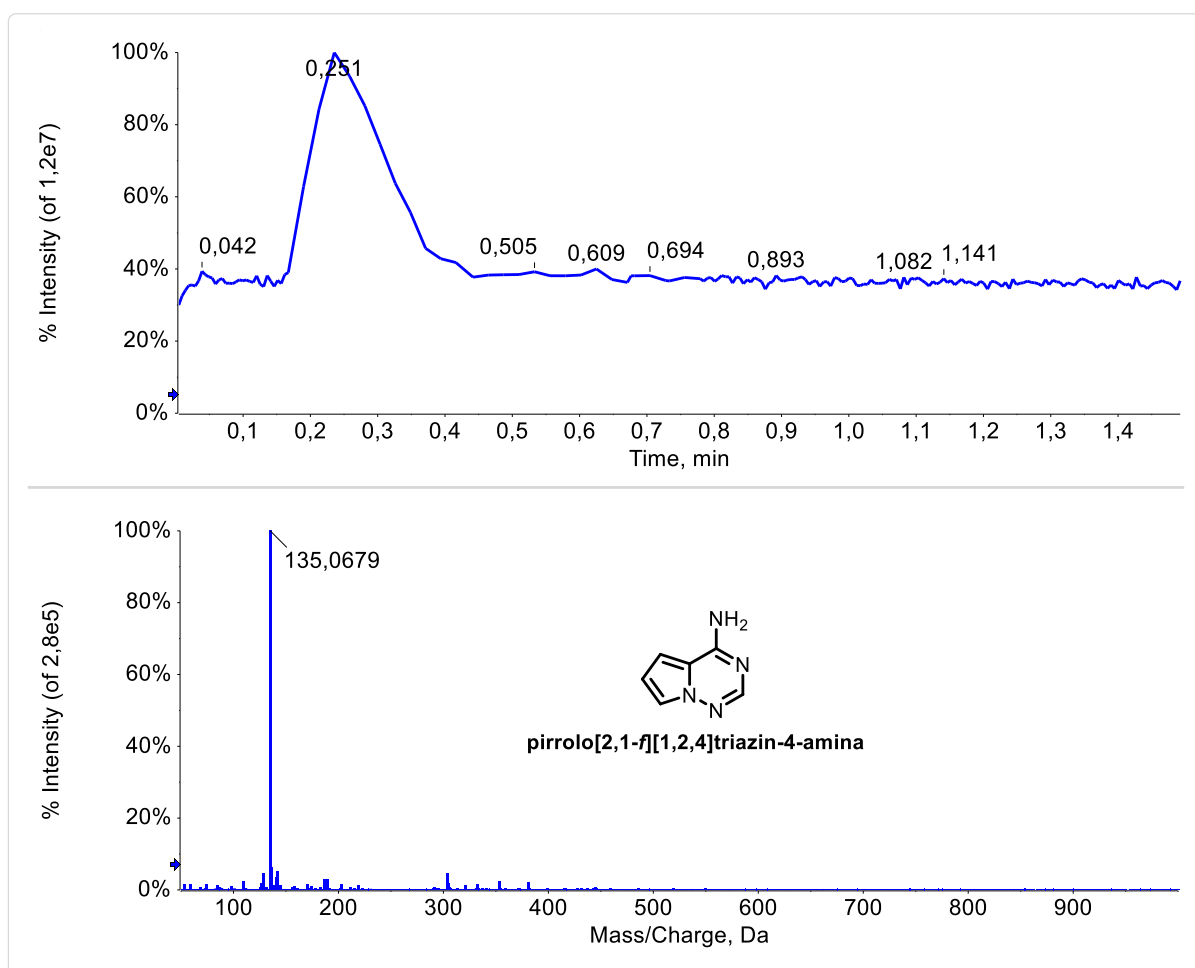
**Figura 16** - Cromatograma obtido após a análise da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina por CLAE



Condições: diluição: amostra/10 mL em H<sub>2</sub>O/MeCN; fase móvel: gradiente 5-100% fase B [90% MeCN/10% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)] : fase A [90% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)]; coluna: X Terra RP18 250 x 4,6 mm 5 µm (02753107514083); fluxo: 1,2 mL/min; temperatura do forno: 30 °C. absorção: 230,0 nm; pressão inicial: 176 kgf/cm<sup>2</sup>. Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

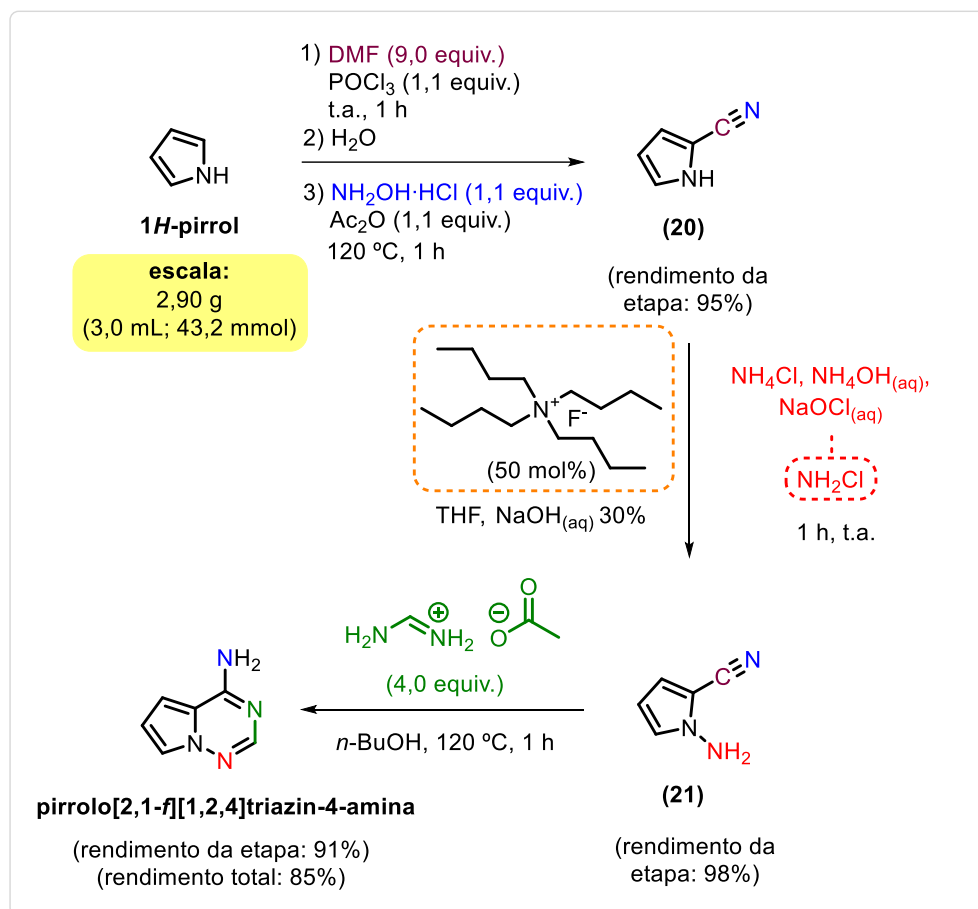
Adicionalmente, confirmamos a autenticidade da amostra por CL-EMAR. No modo de ionização positivo  $[M + H]^+$ , o íon mais abundante apresentou uma razão massa/carga ( $m/z$ ) experimental igual a 135,0679, em concordância com o valor calculado para  $[C_6H_6N_4 + H]^+ = 135,0666$  (**Figura 17**).

**Figura 17** - Cromatograma de íon total e espectro de EMAR  $[M + H]^+$  da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

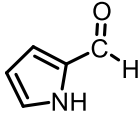
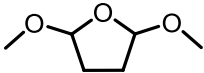
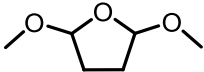


Assim, estabelecemos para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina uma rota sintética na escala de gramas a partir do 1*H*-pirrol (2,90 g; 3,0 mL; 43,2 mmol) constante de três reações: formilação seguida de cianação em *one-pot*, *N*-aminação e ciclização, alcançando um rendimento total de 85% com tempo operacional de 4 horas. A metodologia conta ainda com protocolos de purificação baseados exclusivamente em extrações líquido-líquido e simples lavagens, conferindo vantagem operacional significativa (**Esquema 58**).

**Esquema 58** - Rota sintética otimizada da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Em comparação às rotas sintéticas previamente descritas na literatura, realizamos diversas otimizações para a síntese em batelada da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (**Tabela 13**). Primeiramente, elevamos o rendimento total para 85%, valor que supera os reportados até então. Adicionalmente, reduzimos o tempo total para 4 horas e estabelecemos protocolos de purificação mais simples, baseados exclusivamente em extrações líquido-líquido e lavagens, conferindo maior rapidez, praticidade e eficiência ao processo. Destaca-se ainda a implementação de uma etapa de *N*-aminação em meio bifásico THF/H<sub>2</sub>O, que possibilita a geração *in situ* de NH<sub>2</sub>Cl e substitui o uso de bases mais fortes comumente empregadas durante essa transformação, como NaH (pK<sub>a</sub> ≈ 35) e KOtBu (pK<sub>a</sub> ≈ 17), por NaOH (pK<sub>a</sub> ≈ 14), uma alternativa mais acessível, econômica e compatível com tais condições. Em conjunto, tais otimizações tornam o processo mais econômico e eficiente, favorecendo sua aplicação em larga escala e, conseqüentemente, contribuindo para a síntese do remdesivir.

**Tabela 13** - Comparação entre as rotas sintéticas da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

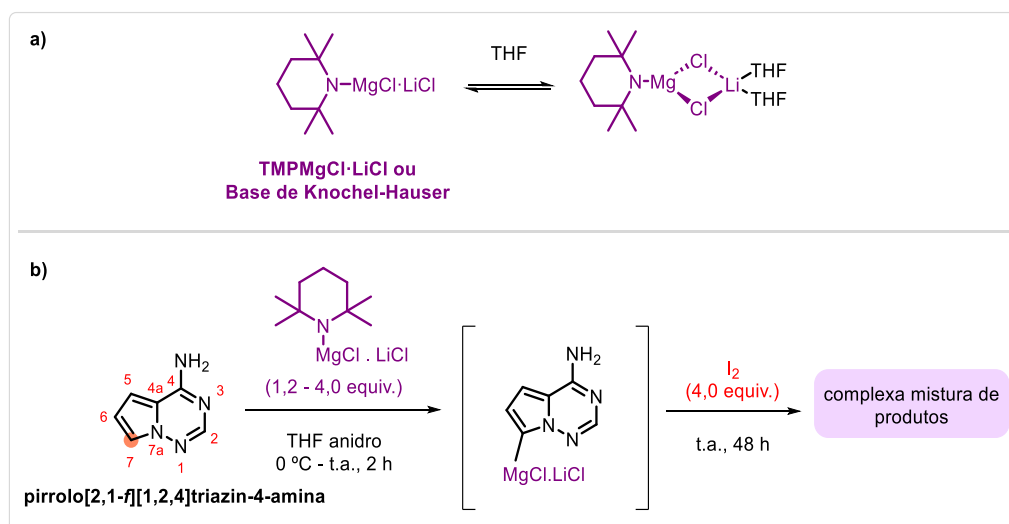
Metodologias	Parâmetros				
	Rendimento total (%)	Etapas	Modo operacional e tempo total	Substrato inicial	Protocolos de purificação
Patil; Otter; Klein (1994b)	18-28	3	batelada: 7 horas	 <b>1H-pirrol-2-carboxaldeído</b>	inclui cromatografia em coluna
Bayer Healthcare	31	4	batelada: >25 horas	 <b>2,5-dimetoxitetraidrofurano</b>	inclui cromatografia em coluna
Knapp <i>et al.</i> (2020)	16	4	batelada: >17 horas	 <b>2,5-dimetoxitetraidrofurano</b>	inclui cromatografia em coluna
Paymode <i>et al.</i> (2020); Roy <i>et al.</i> (2022); Vasilev <i>et al.</i> (2024)	52-59	4	batelada: >30 horas fluxo-contínuo: 14 minutos	 <b>1H-pirrol</b>	extrações líquido-líquido, filtrações e lavagens
Este trabalho	85	4	batelada: 4 horas	 <b>1H-pirrol</b>	extrações líquido-líquido e lavagens

Fonte: Adaptado de Dixon *et al.* (2012); Knapp *et al.* (2020); O'connor *et al.* (2013); Patil; Otter; Klein (1994b); Paymode *et al.* (2020); Roy *et al.* (2022); Vasilev *et al.* (2024).

### 3.2.2 Funcionalização seletiva da posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Explorando alternativas para funcionalizar seletivamente a posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, investigamos uma estratégia organometálica utilizando a amida mista de magnésio-lítio TMPMgCl·LiCl (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina), também conhecida como base de Knochel-Hauser. Amplamente utilizada na metalação de sistemas (hetero)aromáticos, ela combina LiCl ao *N*-heterociclo espacialmente impedido TMP, resultando em basicidade cinética excepcional, nucleofilicidade reduzida e alta solubilidade em THF (Krasovskiy; Krasovskaya; Knochel, 2006). Interações do tipo reagente-THF podem explicar a preferência por esse solvente em reações de metalação, assim como demonstram análises de RMN-DOSY realizadas com TMPMgCl·LiCl em THF-*d*8 (**Esquema 59 a**) (Neufeld; Stalke, 2016). Tendo por base protocolos de funcionalização estabelecidos por Amaral *et al.* (2015), Batista *et al.* (2015) e Bozzini *et al.* (2020), reagimos a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com 1,2-4,0 equivalentes de TMPMgCl·LiCl em THF anidro sob temperaturas variando de 0 °C à ambiente por 2 horas. Na sequência, adicionamos 4,0 equivalentes de I<sub>2</sub> e mantivemos o sistema sob essas condições por até 48 horas. O monitoramento por CCD (hexano/acetato 4:1 v/v) revelou a formação de uma complexa mistura de produtos, possivelmente resultante de interferências da porção NH<sub>2</sub> livre durante a metalação com o TMPMgCl·LiCl (**Esquema 59-b**). Evidenciou-se, portanto, a necessidade de protegermos essa porção antes de prosseguirmos com os experimentos.

**Esquema 59** - Funcionalização (iodação) na posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina via metalação com TMPMgCl·LiCl

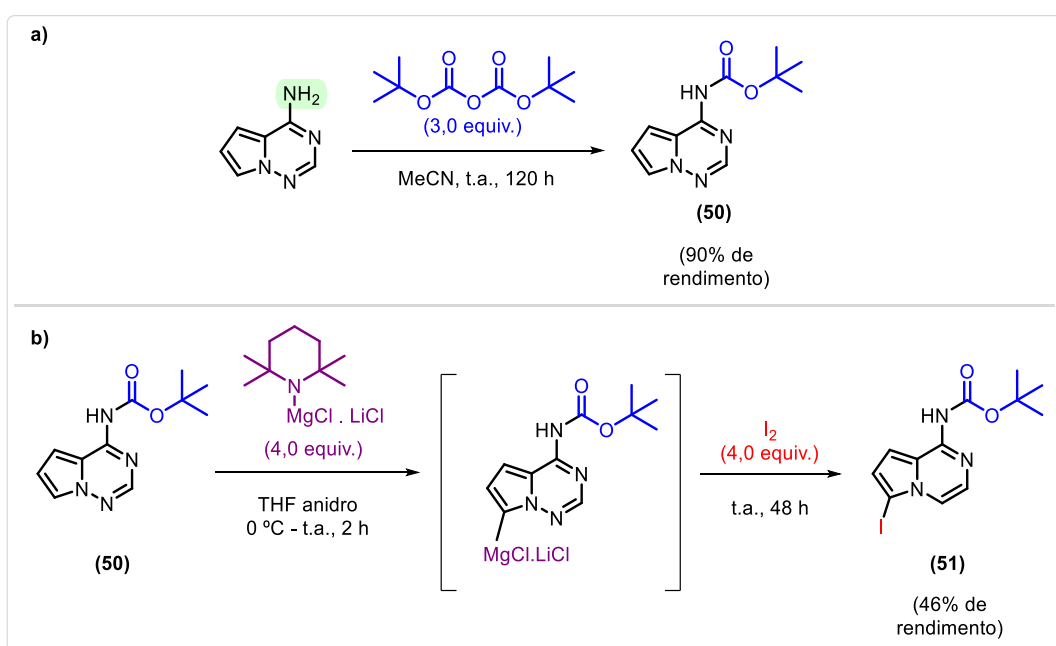


Fonte: Adaptado de Krasovskiy; Krasovskaya; Knochel (2006); Neufeld; Stalke (2016).

Para proteger o  $\text{NH}_2$  livre, escolhemos o grupo *tert*-butiloxicarbonil (Boc), devido à facilidade de introduzi-lo na molécula e, principalmente, pela sua estabilidade em meio básico, propriedade compatível com o uso de  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (Wuts; Greene, 2006). Assim, sintetizamos o composto protegido (**50**) com 90% de rendimento mediante a reação da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com dicarbonato de di-*tert*-butila ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (3,0 equivalentes) à temperatura ambiente por 120 horas (**Esquema 60-a**). Análises de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) realizadas com o mesmo revelaram no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um simpleto em  $\delta$  1,57 integrado para 9 hidrogênios, referente ao grupo *tert*-butil, além de um duplo duplete em  $\delta$  6,82, um multiplete em  $\delta$  7,31-7,32 e dois simpletos em  $\delta$  7,75 e  $\delta$  8,09, todos com integração para 1 hidrogênio cada. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observamos 9 sinais de absorção. Juntas, essas evidências permitiram confirmar a identidade desse composto (**Figura 18**).

Expondo (**50**) às mesmas condições de funcionalização previamente testadas para a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, foi possível obtermos o produto funcionalizado (**51**) com 46% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (**Esquema 60-b**). Confirmamos a identidade desse composto por análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), sendo possível destacar no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  o desaparecimento do sinal em  $\delta$  7,75 relativo a (**50**) devido à iodação em C-7 (**Figura 19**).

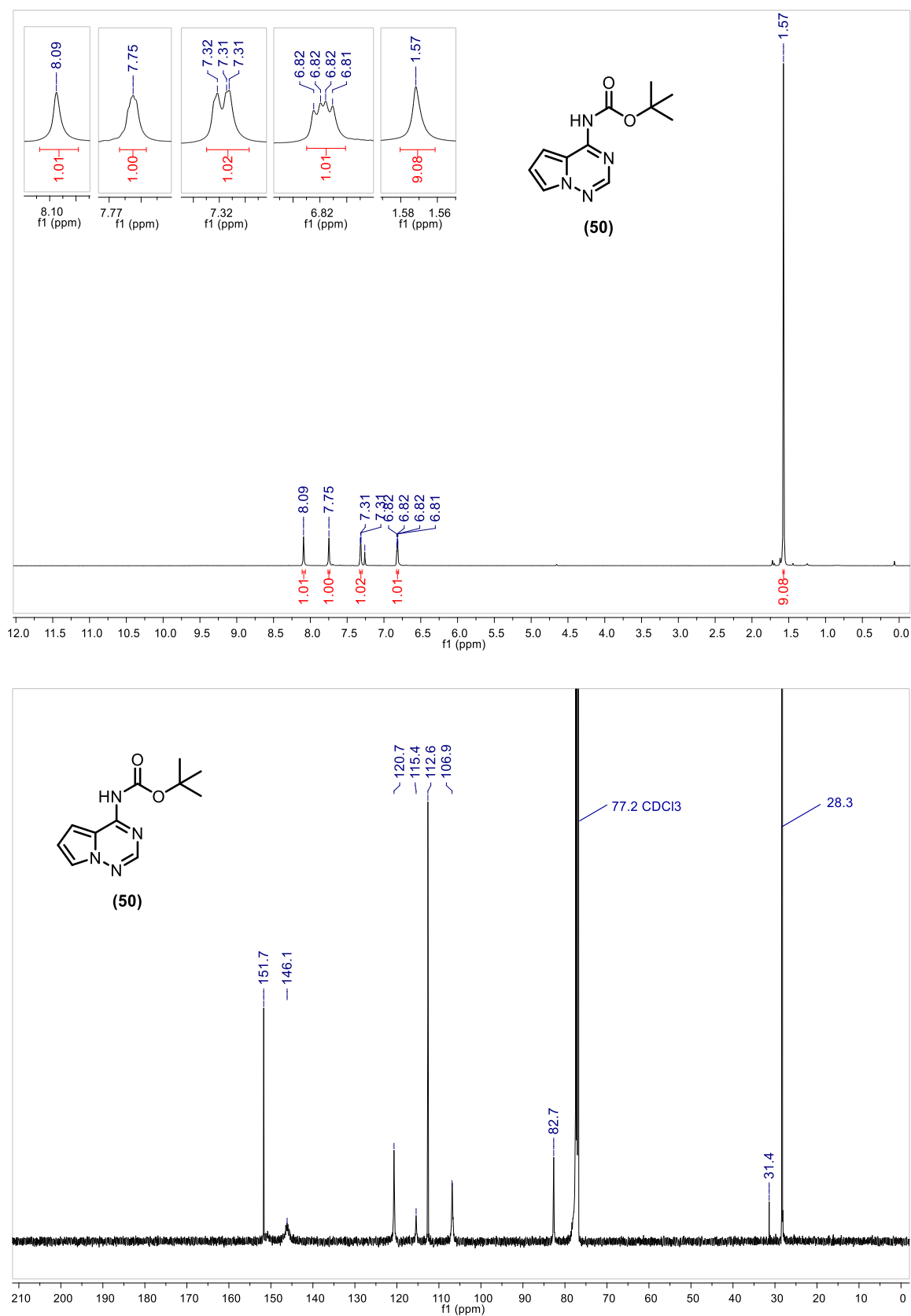
**Esquema 60** - Proteção da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com o grupo Boc e funcionalização (iodação) via metalação com  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

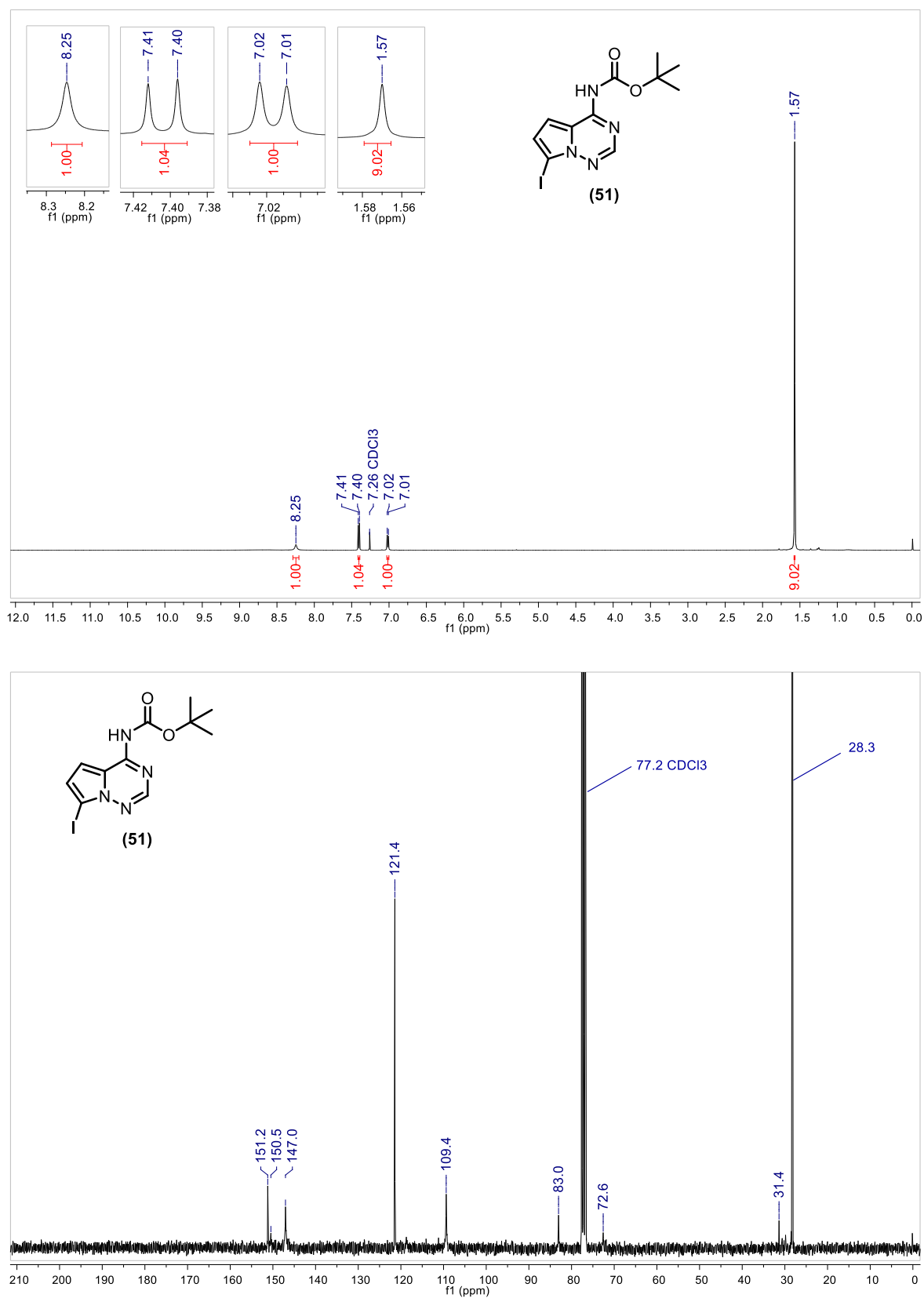


**Figura 18** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a proteção da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina com o grupo Boc



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

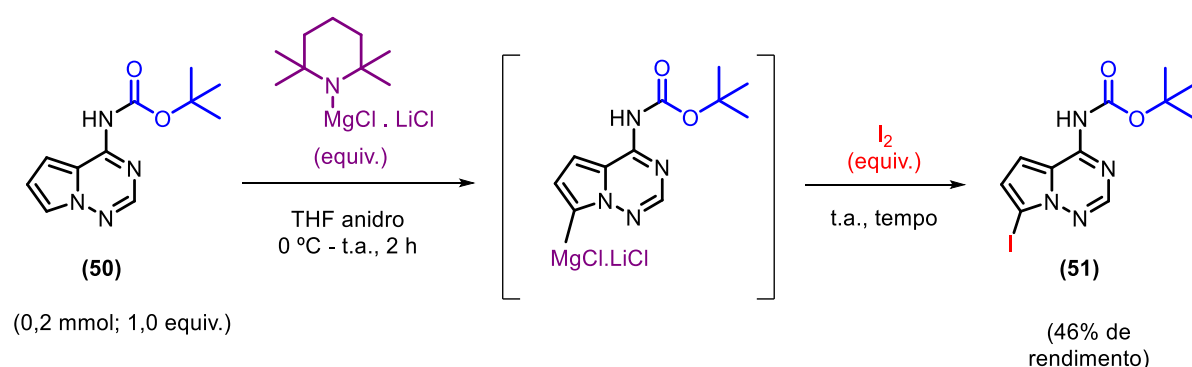
**Figura 19** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (iodação) de (50)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Estabelecida a funcionalização de **(50)**, prosseguimos para a sua otimização (**Tabela 14**). A investigação inicial da estequiometria de  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  revelou que a redução para 3,0 equivalentes ocasionou decréscimo do rendimento para 27% (**entrada 1**), enquanto o aumento para 5,0 equivalentes elevou moderadamente o rendimento para 48% (**entrada 2**). Esses resultados permitiram confirmar que 4,0 equivalentes são ideais para promover uma metalação adequada sem excesso desnecessário de reagente. A avaliação subsequente se concentrou na influência da equivalência de  $\text{I}_2$  sobre o comportamento da reação. Observamos que o aumento progressivo para até 8,0 equivalentes resultou em conversão completa do substrato e rendimento quantitativo em 24 horas (**entradas 3 e 4**). Também, implementamos uma purificação por extração líquido-líquido, tornando o procedimento mais simples e eficiente. A tentativa de reduzir o tempo reacional para 12 horas provocou um decréscimo no rendimento para 86% (**entrada 5**), demonstrando que 24 horas constituem o período mínimo necessário para promover o consumo total de **(50)**.

**Tabela 14** - Otimização da funcionalização (iodação) de **(50)** via metalação com  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$



Entrada	$\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (equiv.)	$\text{I}_2$ (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	3,0	4,0	48	27 <sup>a</sup>
2	5,0	4,0	48	48 <sup>a</sup>
3	4,0	6,0	48	82 <sup>a</sup>
4	4,0	8,0	24	>99 <sup>b</sup>
5	4,0	8,0	12	86 <sup>b</sup>

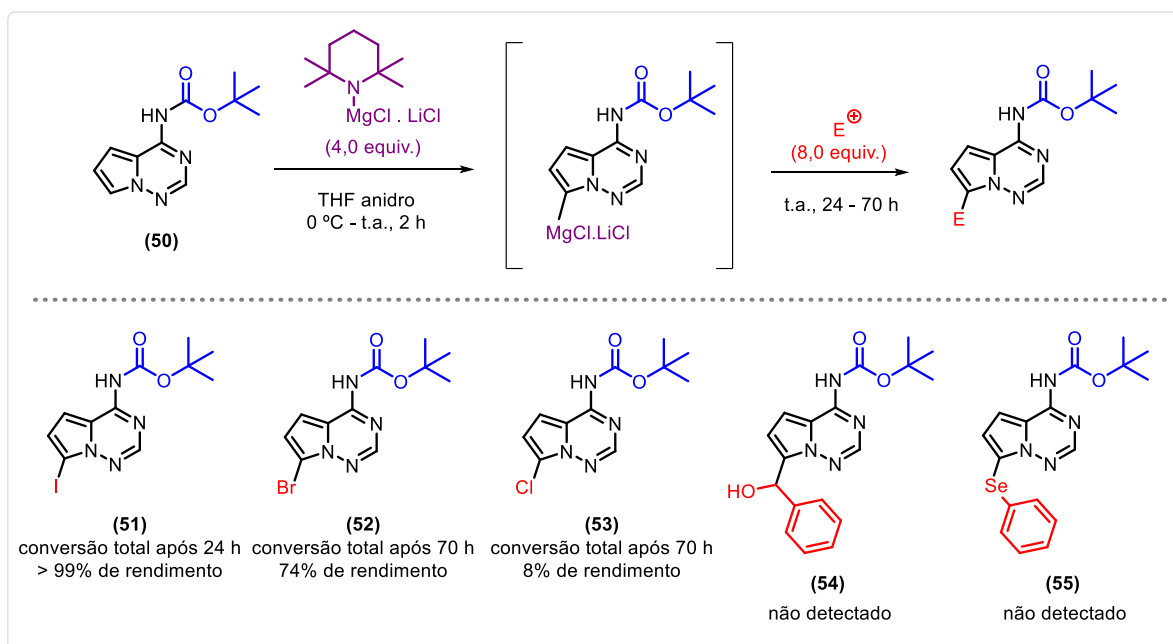
<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

<sup>b</sup> Rendimento isolado após purificação por extração líquido-líquido.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

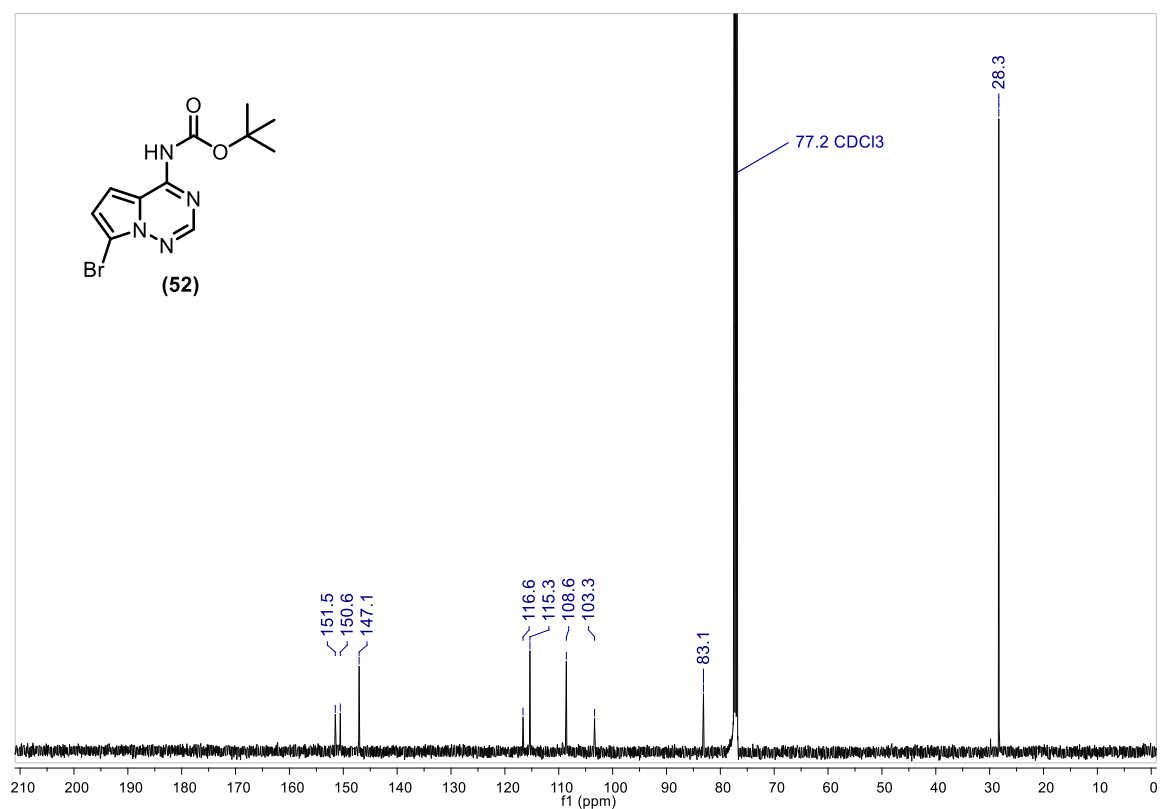
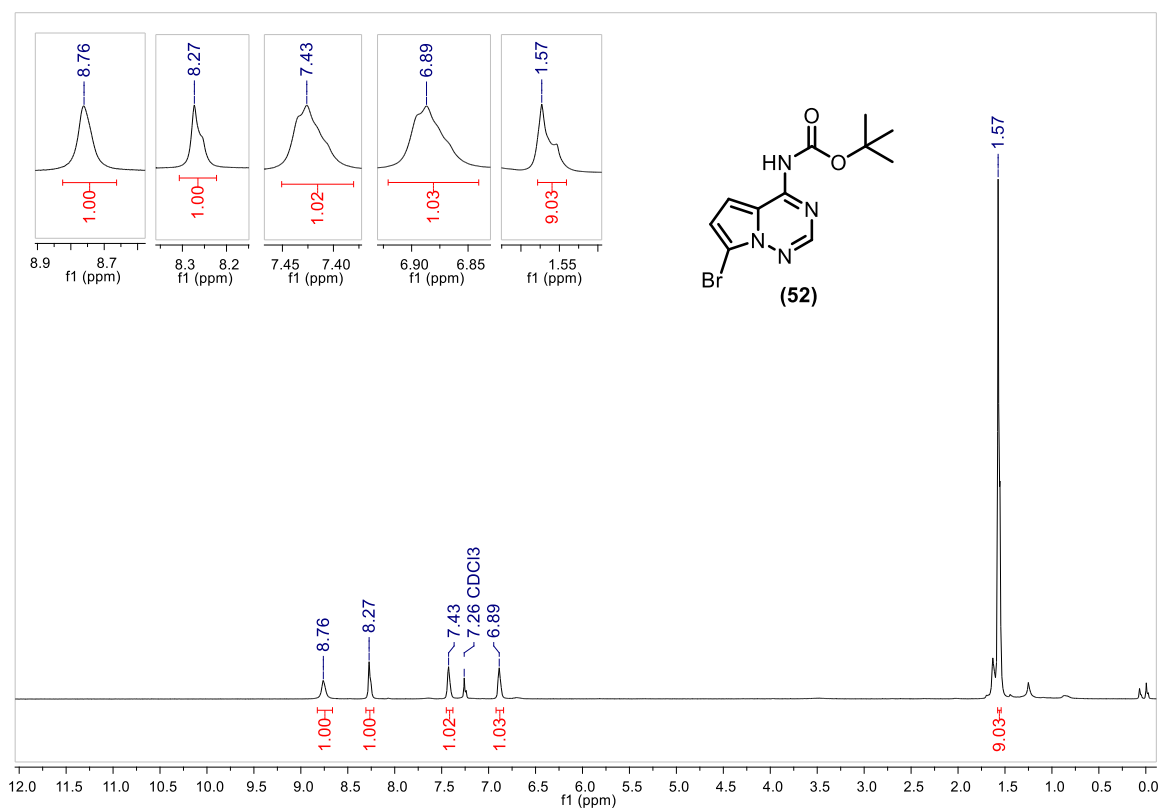
Testes com outros eletrófilos revelaram um padrão de reatividade/estabilidade dos produtos inerente à natureza do eletrófilo. A bromação com  $\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$  exigiu cerca de 70 horas para alcançar conversão completa, resultando em 74% de rendimento para o produto (**52**). De modo semelhante, a cloração com  $\text{Cl}_3\text{CCl}_3$  também levou à conversão total no mesmo período de tempo, mas o produto clorado (**53**) apresentou alta instabilidade durante o isolamento, seja por extração líquido-líquido ou cromatografia em coluna, sendo obtido com 8% de rendimento. A estrutura de ambos foi confirmada por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (**Figura 20** e **Figura 21**). No caso do produto clorado (**53**), até então inédito, a identificação foi corroborada por CL-EMAR  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . O íon mais abundante apresentou  $m/z$  experimental de 213,0191, compatível com o valor calculado de 213,0174 para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2 + \text{H}]^+$  após fragmentação. Observou-se também um íon com  $m/z$  igual a 215,0159 e abundância relativa de aproximadamente 30%, refletindo a separação de 2 unidades de massa e razão 3:1 típica do padrão isotópico do cloro ( $^{35}\text{Cl} \approx 75\%$ ,  $^{37}\text{Cl} \approx 25\%$ ) (**Figura 22**). A extensão da metodologia a eletrófilos alternativos, como benzaldeído e disseleneto de difenila ( $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ ), não resultou na formação dos respectivos produtos (**54**) e (**55**), mesmo após 70 horas de reação (**Esquema 61**). Esses resultados sugerem que as propriedades estereoeletrônicas dos eletrófilos influenciam o mecanismo da reação e ressaltam a necessidade de adaptar o método de purificação à estabilidade específica de cada produto.

**Esquema 61** - Escopo da funcionalização de (**50**) via metalação com  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$



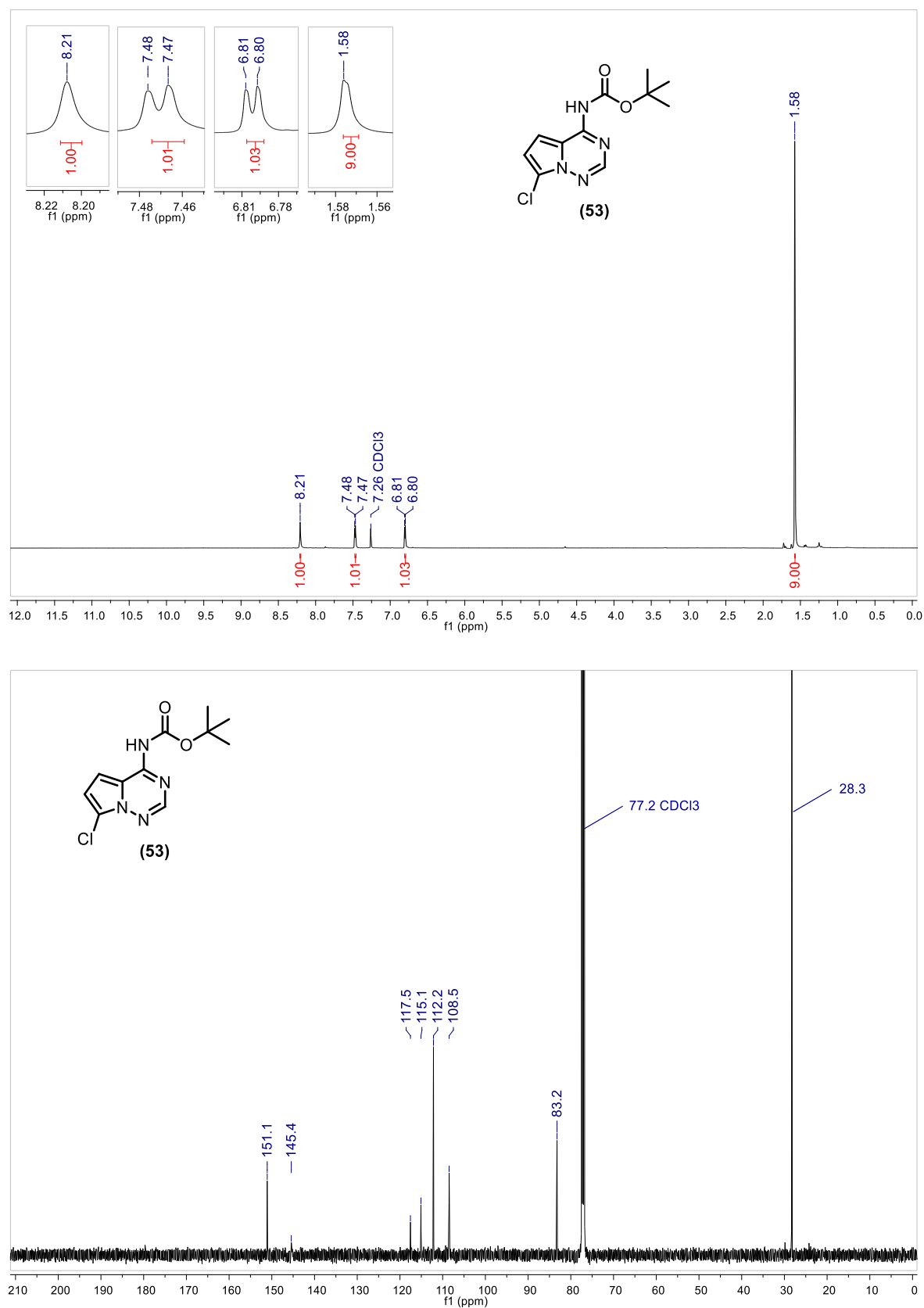
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Figura 20** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (bromação) de (50)



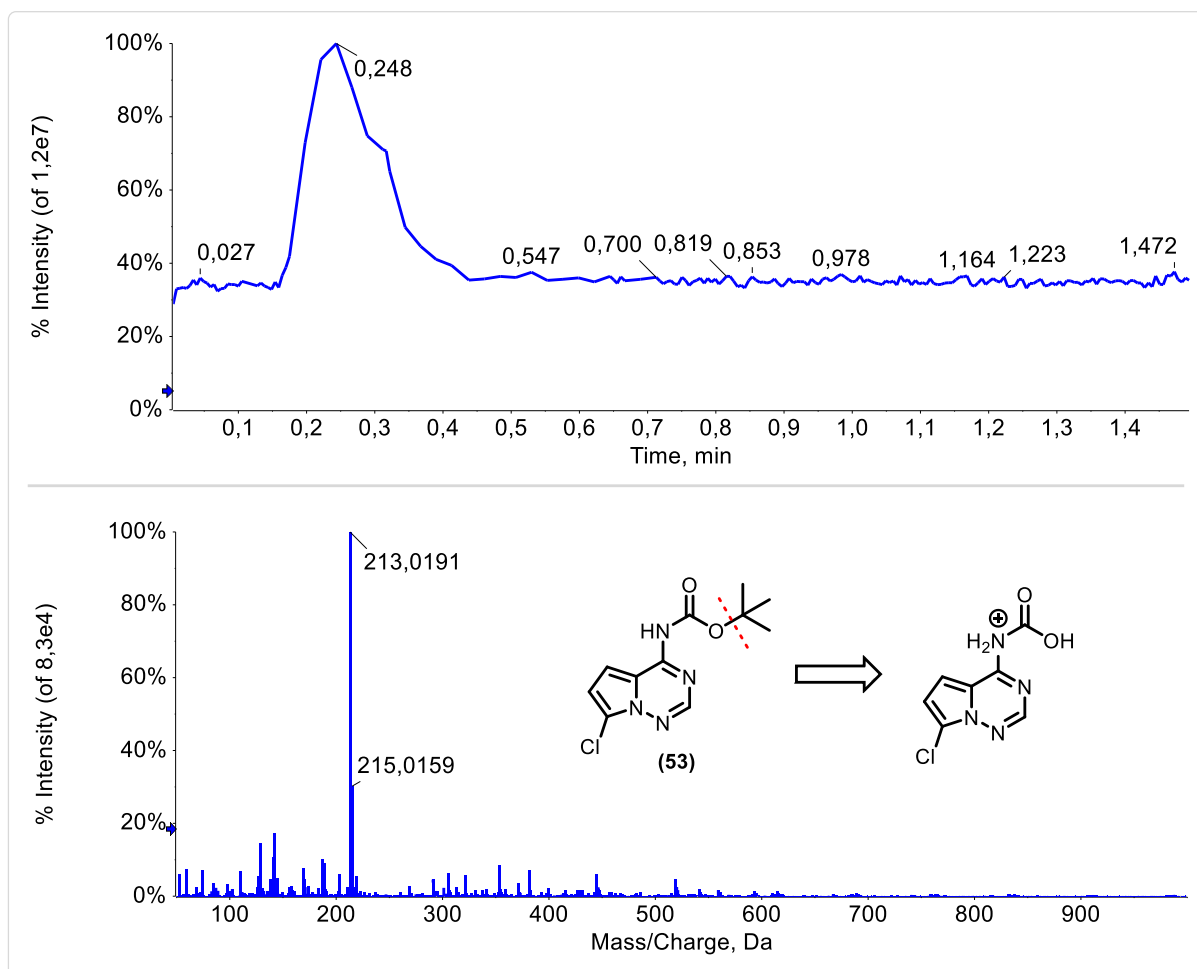
Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Figura 21** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) obtidos após a funcionalização (cloração) de **(50)**



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Figura 22** - Cromatograma de íon total e espectro de EMAR  $[M + H]^+$  de **(53)** após sua fragmentação

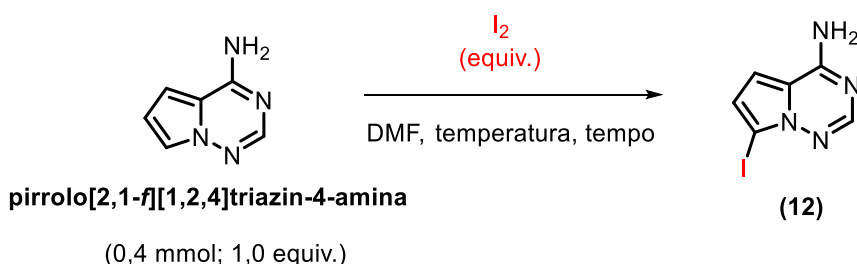


Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

Apesar dos promissores resultados obtidos, Obradors *et al.* (2022) demonstraram a capacidade da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina de reagir diretamente com a D-ribose em reações de C-glicosilação, sem a necessidade de protocolos prévios de ativação. Isso seria possível em razão de um padrão de reatividade intrínseco a esse heterociclo, também chamado de “nucleofilia inerente”. Essa descoberta nos motivou a revisar a estratégia de funcionalização organometálica adotada e explorar a nucleofilicidade nativa deste heterocíclico em transformações eletrofílicas diretas, visando contornar limitações inerentes aos processos mediados por metais, compreender critérios de reatividade/seletividade/estabilidade associados a tais reações e fundamentar futuras estratégias otimizadas de C-glicosilação.

Como ponto de partida, baseando-se em metodologias estabelecidas para a funcionalização da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina com NIS, investigamos padrões de reatividade direta na posição *C*-7 desse heterociclo por meio de sua reação com I<sub>2</sub> em DMF à temperatura ambiente (**Tabela 15**) (Axt *et al.*, 2016; Chun *et al.*, 2016; Clarke *et al.*, 2017). Ao utilizarmos 1,1 equivalentes de I<sub>2</sub> por um tempo de reação de até 5 horas foi possível alcançar o produto (**12**) com 46% de rendimento (**entrada 1**), confirmando a capacidade desse heterociclo de reagir diretamente com reagentes eletrofílicos. Atestamos a identidade desse composto por meio de análises de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>) (**Figura 23**) e da comparação com os dados da literatura (**Tabela 16**). O aumento da estequiometria para 3,0 equivalentes elevou o rendimento para 71% (**entrada 2**). A extensão do tempo reacional para 24 horas (**entrada 3**) e elevação da temperatura para 50 °C (**entrada 4**) não alteraram significativamente a distribuição dos produtos, sugerindo uma conversão máxima em decorrência de limitações termodinâmicas ou cinéticas específicas da reação.

**Tabela 15** - Parâmetros de reação avaliados durante a funcionalização (iodação) direta da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Entrada	I <sub>2</sub> (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (12) (%) <sup>a</sup>
1	1,1	t.a.	5	46
2	3,0	t.a.	5	71
3	3,0	t.a.	24	70
4	3,0	50	24	70

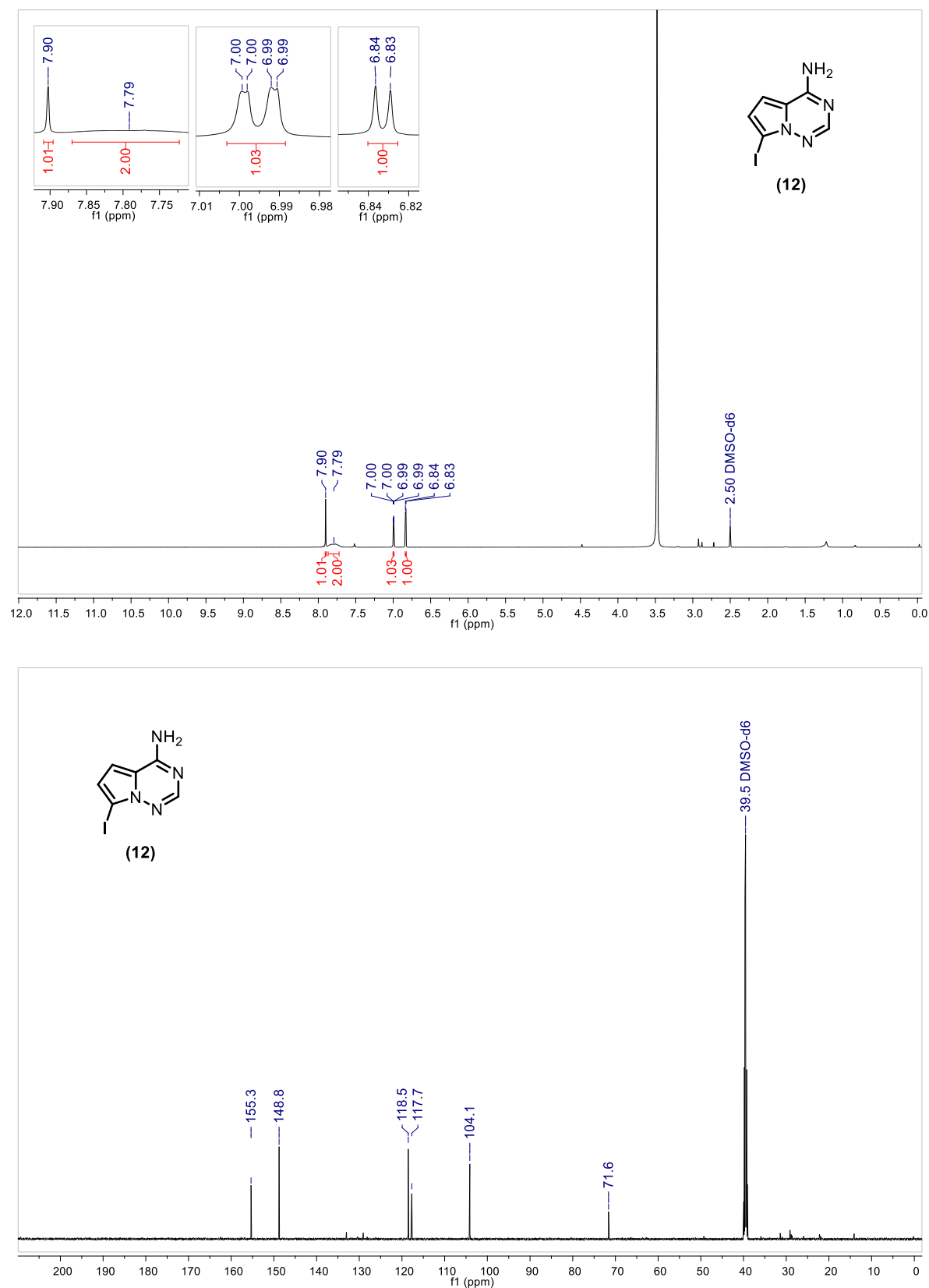
<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

t.a = temperatura ambiente.

Fonte: Elaborado pelo autor (2025).



**Figura 23** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) obtidos após a funcionalização (iodação) direta da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

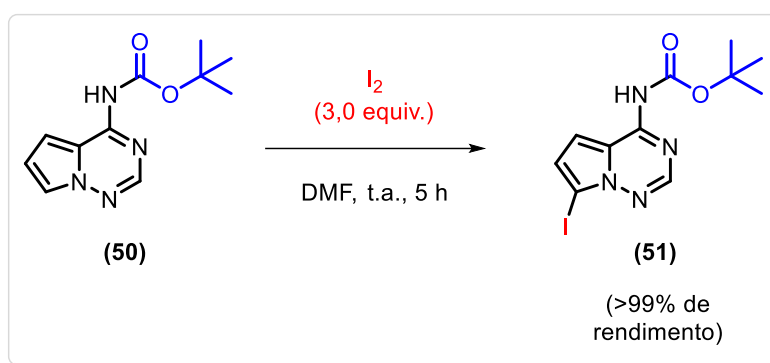
**Tabela 16** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (12)

RMN de $^1\text{H}$			
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Axt et al. (2016)</i> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Chun et al. (2016)</i> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Clarke et al. (2017)</i> (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 7,90 (s, 1H)	$\delta$ 7,90 (s, 1H)	$\delta$ 7,90 (s, 1H)	$\delta$ 7,90 (s, 1H)
$\delta$ 7,79 (sl, 2H)	$\delta$ 7,78 (sl, 2H)	$\delta$ 7,79 (sl, 2H)	$\delta$ 7,79 (sl, 2H)
$\delta$ 6,99 (dd, $J = 4,4$ ; 0,8 Hz, 1H)	$\delta$ 6,98 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,99 (dd, $J = 4,4$ ; 0,8 Hz, 1H)	$\delta$ 6,99 (dd, $J = 4,4$ ; 0,8 Hz, 1H)
$\delta$ 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)
RMN de $^{13}\text{C}$			
Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Axt et al. (2016)</i> (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Chun et al. (2016)</i> (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: <i>Roy et al. (2022)</i> (101 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 155,3	$\delta$ 155,7	$\delta$ 155,3	$\delta$ 155,3
$\delta$ 148,8	$\delta$ 149,1	$\delta$ 148,8	$\delta$ 148,8
$\delta$ 118,5	$\delta$ 118,8	$\delta$ 118,5	$\delta$ 118,5
$\delta$ 117,7	$\delta$ 118,1	$\delta$ 117,7	$\delta$ 117,7
$\delta$ 104,1	$\delta$ 104,4	$\delta$ 104,1	$\delta$ 104,1
$\delta$ 71,6	$\delta$ 71,9	$\delta$ 71,6	$\delta$ 71,6

Fonte: Axt *et al.* (2016); Chun *et al.* (2016); Clarke *et al.* (2017).

Demonstrando que a funcionalização em *C*-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina pode ser realizada de forma direta, testamos também a aplicação desse protocolo ao composto protegido (**50**). O tratamento com I<sub>2</sub> (3,0 equivalentes) em DMF à temperatura ambiente por 5 horas forneceu o produto funcionalizado (**51**) com rendimento quantitativo na forma de um sólido, tornando possível purificá-lo por simples filtração a vácuo (**Esquema 62**). Em relação à abordagem organometálica, a manutenção do rendimento em tempos de reação mais curtos e a utilização de uma técnica de purificação mais simples demonstram a vantagem desta metodologia direta.

**Esquema 62** - Funcionalização (iodação) direta de (**50**)



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

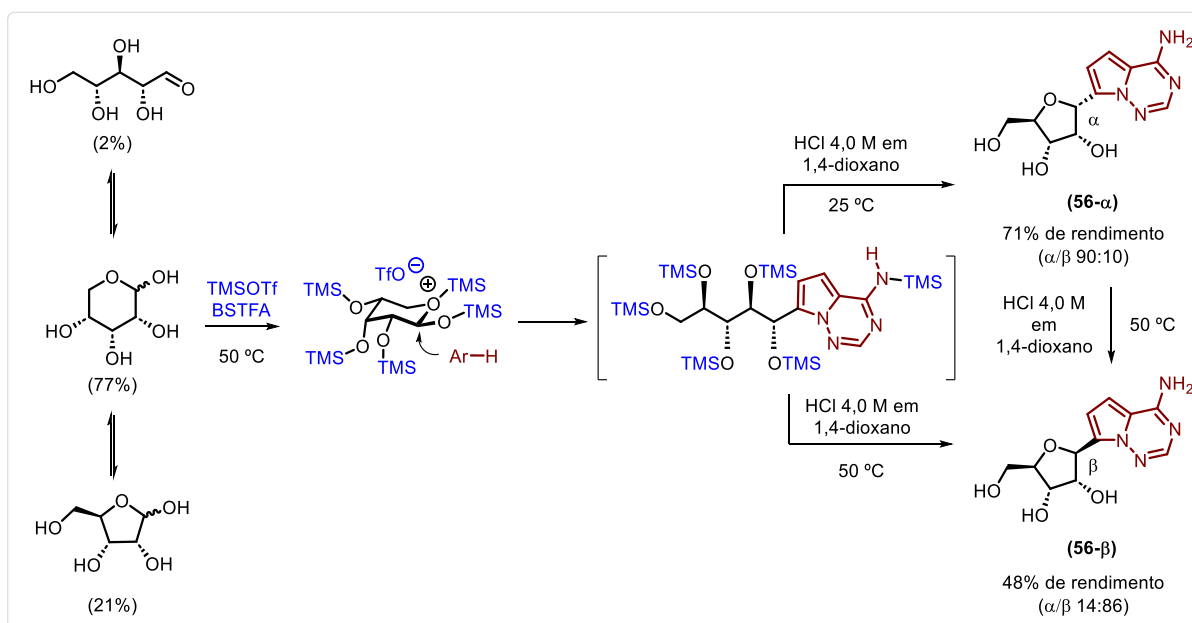
Por sua vez, tentativas de funcionalizar a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina ou (**50**) por meio da reação direta com espécies eletrofílicas alternativas (BrCl<sub>2</sub>CCCl<sub>2</sub>Br, Cl<sub>3</sub>CCCl<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> e benzaldeído) sob as mesmas condições anteriores falharam. Esse comportamento evidencia a existência de uma interação precisa entre a estereoeletrônica do substrato e características do reagente eletrofílico, demandando uma investigação mecanística mais aprofundada.

### 3.2.3 Otimização da etapa de C-glicosilação

Como mencionado na seção anterior, Obradors *et al.* (2022) estabeleceram uma metodologia de C-glicosilação que permite realizar o acoplamento direto entre a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina e a D-ribose. O método explora a nucleofilicidade intrínseca do heterociclo, descartando a necessidade de realizar sua pré-ativação/funcionalização. Além disso, utiliza *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA) sob catálise de TMSOTf para promover a sililação transitória do carboidrato, protegendo todas as suas funcionalidades próticas e simultaneamente ativando a posição anomérica.

O mecanismo proposto para a C-glicosilação direta fundamenta-se na coordenação do TMSOTf ao oxigênio endocíclico do carboidrato, seguida de ataque nucleofílico do heterociclo à posição anomérica, formação da ligação C-C e abertura do anel do açúcar. Para isso, antes da sililação a mistura de cinco isômeros da D-ribose converge majoritariamente para a forma  $\beta$ -D-ribopiranosose, dando origem de modo seletivo a um único intermediário linear. Por fim, a ciclização desse intermediário ocorre sob condições ácidas a 25°C para gerar seletivamente o anômero  $\alpha$  ( $\alpha/\beta = 90:10$ ) ou sob aquecimento a 50 °C para produzir preferencialmente o anômero  $\beta$  ( $\alpha/\beta = 14:86$ ). A epimerização do anômero  $\alpha$  em  $\beta$  pode ser efetuada mediante sua ressubmissão ao meio ácido a 50°C (**Esquema 63**).

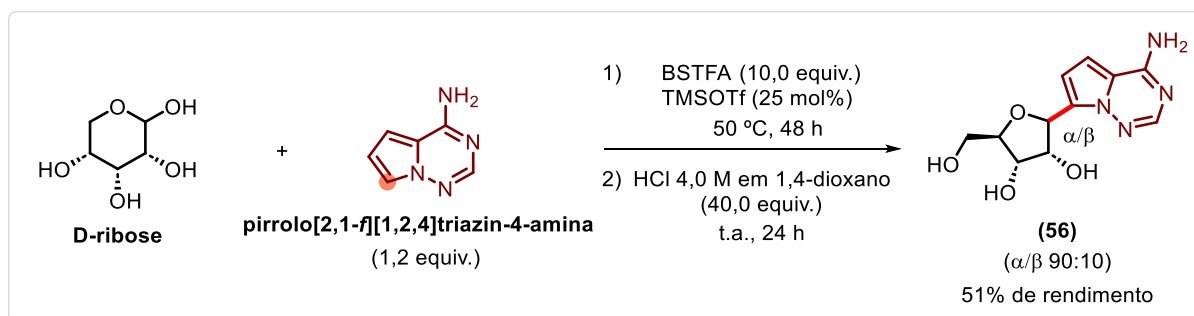
**Esquema 63** - Metodologia de C-glicosilação direta e seu mecanismo proposto



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

Reproduzindo essa metodologia, promovemos a C-glicosilação entre a D-ribose e a pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina (1,2 equivalentes) por meio da reação destes com BSTFA (10,0 equivalentes) e TMSOTf (25 mol%) a 50 °C por 48 horas. Em seguida, sob banho de gelo, adicionamos HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (40,0 equivalentes) e mantivemos o sistema sob temperatura ambiente por mais 24 horas. Por fim, uma purificação por cromatografia em coluna permitiu isolar os anômeros  $\alpha$  e  $\beta$  do nucleosídeo (**56**), que somados proporcionaram um rendimento de 51% para essa transformação (**Esquema 64**).

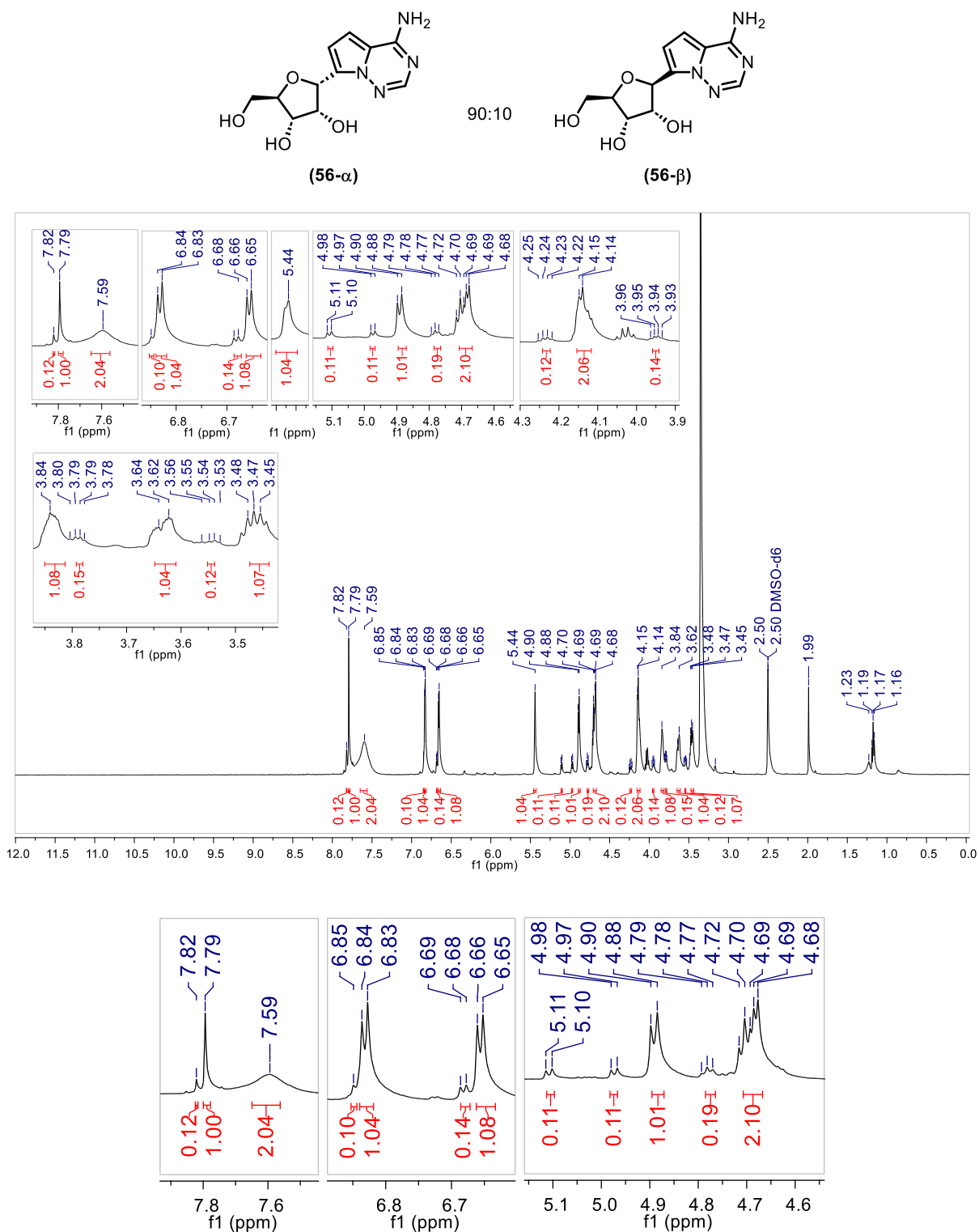
**Esquema 64** - Reprodução da metodologia de C-glicosilação direta entre a D-ribose e a pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

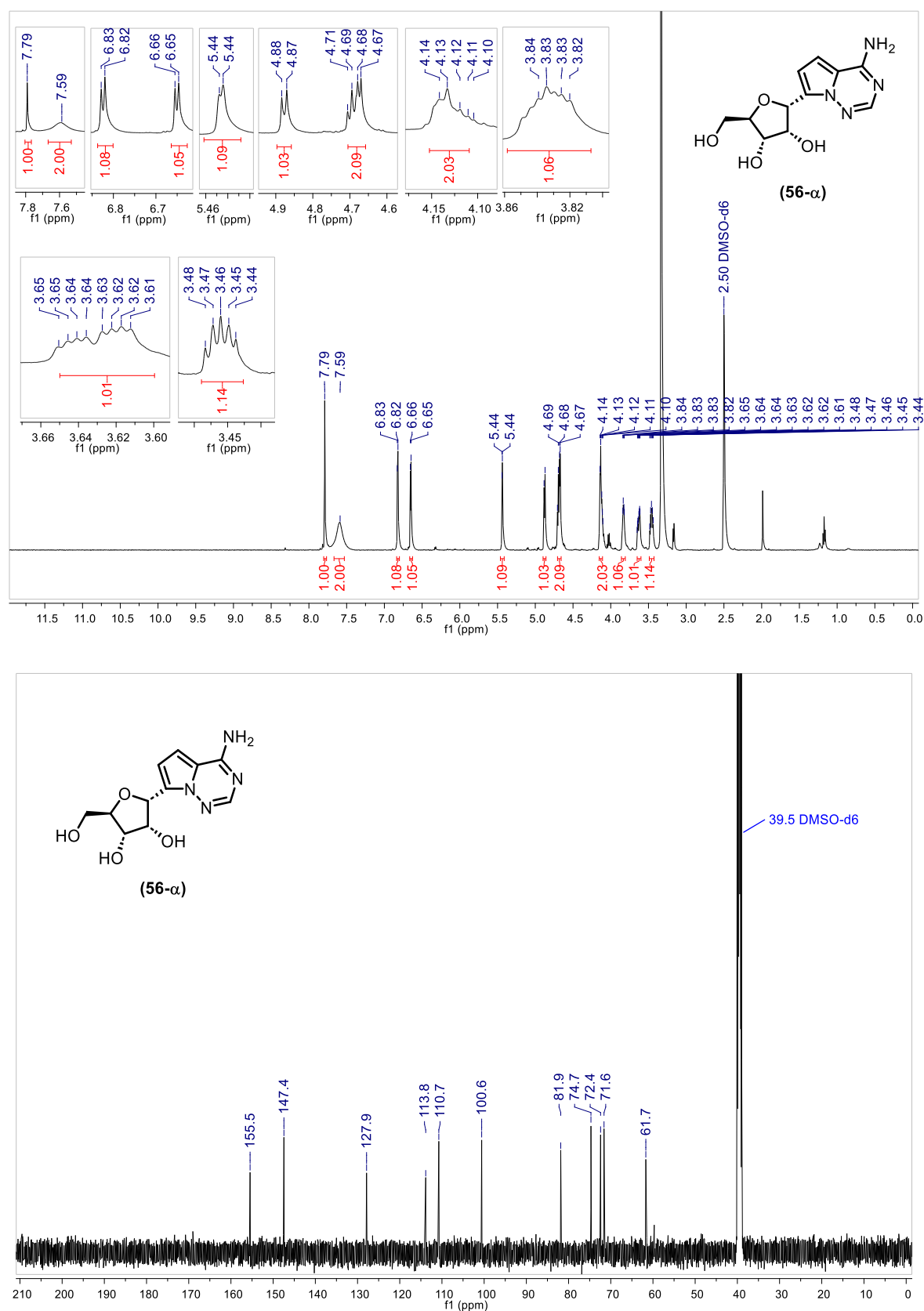
Realizamos análises por RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) para confirmar a identidade dos compostos. Primeiramente, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (**56**), além da proporção de aproximadamente 90:10, respectiva aos anômeros  $\alpha$  e  $\beta$ , destaca-se o desaparecimento do sinal em  $\delta$  7,59 relativo ao hidrogênio da posição C-7 da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, indício de que seu acoplamento à D-ribose foi efetuado (**Figura 24**). De modo isolado, para o anômero  $\alpha$  (**56- $\alpha$** ), observaram-se no espectro de RMN de <sup>1</sup>H sinais de absorção relativos à porção do heterociclo em  $\delta$  7,79; 7,59; 6,82 e 6,65, além dos relativos ao carboidrato em  $\delta$  5,44; 4,88; 4,69; 4,12; 3,83; 3,64; 3,45. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, encontramos 11 sinais de absorção, de acordo com o esperado para a estrutura desse nucleosídeo (**Figura 25**). Já para o anômero  $\beta$  (**56- $\beta$** ), no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, foram observados sinais de absorção para a porção do heterociclo em  $\delta$  7,81; 7,68; 6,84 e 6,68, além de sinais para o carboidrato em  $\delta$  5,10; 4,97; 4,89; 4,77; 4,23; 3,94; 3,78; 3,54. Também, no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, notou-se a presença de 11 sinais de absorção (**Figura 26**). Estas evidências, aliadas aos dados descritos no estudo de Otter; Klein (1996) e às comparações adicionais da literatura, corroboraram a formação do composto (**56**) nas formas anoméricas (**56- $\alpha$** ) (**Tabela 17**) e (**56- $\beta$** ) (**Tabela 18**).

**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ) da mistura de anômeros de **(56)**



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Figura 25** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) para o composto **(56- $\alpha$ )**



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

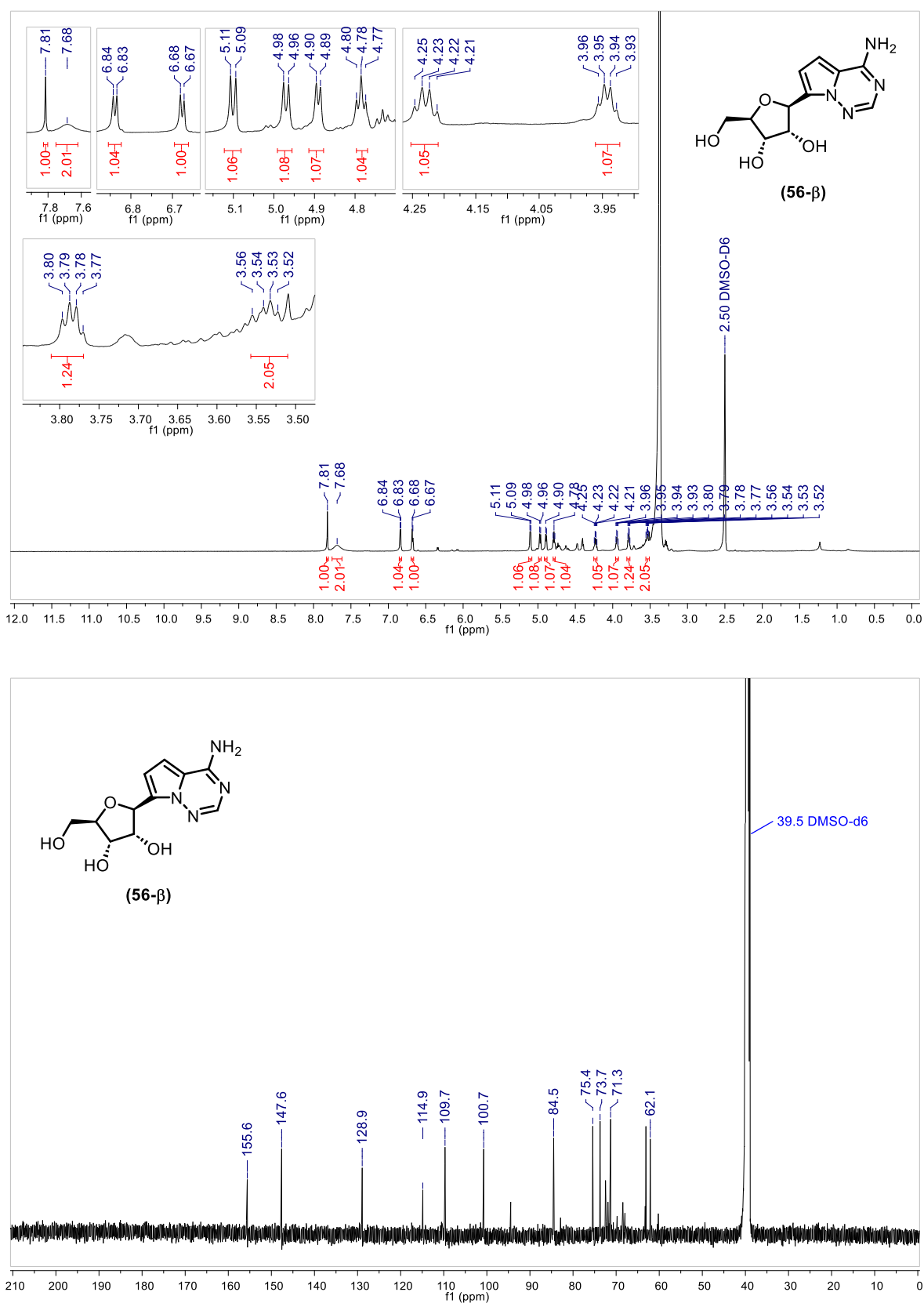
**Tabela 17** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (**56- $\alpha$** )

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Obradors <i>et al.</i> (2022) (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Obradors <i>et al.</i> (2022) (151 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 7,79 (s, 1H)	$\delta$ 7,79 (s, 1H)	$\delta$ 155,5	$\delta$ 155,5
$\delta$ 7,59 (sl, 2H)	$\delta$ 7,60 (s, 2H)	$\delta$ 147,4	$\delta$ 147,5
$\delta$ 6,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,83 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 127,9	$\delta$ 127,9
$\delta$ 6,65 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H)	$\delta$ 113,8	$\delta$ 113,9
$\delta$ 5,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,45 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 110,7	$\delta$ 110,8
$\delta$ 4,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H)	$\delta$ 100,6	$\delta$ 100,7
$\delta$ 4,71 - 4,67 (m, 2H)	$\delta$ 4,70 (dd, $J = 6,2; 5,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 81,9	$\delta$ 81,9
	$\delta$ 4,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 74,7	$\delta$ 74,8
$\delta$ 4,14 - 4,10 (m, 2H)	$\delta$ 4,18 - 4,10 (m, 2H)	$\delta$ 72,4	$\delta$ 72,5
$\delta$ 3,84 - 3,82 (m, 1H)	$\delta$ 3,84 (ddd, $J = 7,5; 4,9; 2,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 71,6	$\delta$ 71,6
$\delta$ 3,64 (ddd, $J = 11,5; 4,8; 2,5$ Hz, 1H)	$\delta$ 3,64 (ddd, $J = 11,8; 5,2; 2,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 61,7	$\delta$ 61,7
$\delta$ 3,48 - 3,43 (m, 1H)	$\delta$ 3,47 (ddd, $J = 11,5; 6,3; 5,0$ Hz, 1H)		

Fonte: Obradors *et al.* (2022).



**Figura 26** - Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) e  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) para o composto **(56- $\beta$ )**



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

**Tabela 18** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (**56-β**)

(continua)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Obradors <i>et al.</i> (2022) (600 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Obradors <i>et al.</i> (2022) (151 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 7,81 (s, 1H)	$\delta$ 7,82 (s, 1H)	$\delta$ 155,6	$\delta$ 155,6
$\delta$ 7,68 (sl, 2H)	-	$\delta$ 147,6	$\delta$ 147,7
$\delta$ 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 128,9	$\delta$ 128,9
$\delta$ 6,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,9	$\delta$ 114,9
$\delta$ 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 109,7	$\delta$ 109,7
$\delta$ 4,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,96 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 100,7	$\delta$ 100,7
$\delta$ 4,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,88 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 84,5	$\delta$ 84,5
$\delta$ 4,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,77 (dd, $J = 6,2; 5,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 75,4	$\delta$ 75,4
$\delta$ 4,25 - 4,21 (m, 1H)	$\delta$ 4,23 (td, $J = 6,3; 5,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 73,7	$\delta$ 73,7
$\delta$ 3,96 - 3,93 (m, 1H)	$\delta$ 3,94 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 71,3	$\delta$ 71,3
$\delta$ 3,80 - 3,77 (m, 1H)	$\delta$ 3,79 (q, $J = 4,5$ Hz, 1H)	$\delta$ 62,1	$\delta$ 62,1
$\delta$ 3,56 - 3,52 (m, 2H)	$\delta$ 3,58 - 3,51 (m, 1H)		
-	$\delta$ 3,45 (ddd, $J = 11,5; 6,3; 4,8$ Hz, 1H)		

**Tabela 18** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (**56-β**)

(continua)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Li <i>et al.</i> (2018) (300 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Li <i>et al.</i> (2018) (75 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 7,81 (s, 1H)	$\delta$ 7,82 (s, 1H)	$\delta$ 155,6	$\delta$ 155,7
$\delta$ 7,68 (sl, 2H)	$\delta$ 7,69 (sl, 2H)	$\delta$ 147,6	$\delta$ 147,8
$\delta$ 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 128,9	$\delta$ 129,1
$\delta$ 6,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,68 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,9	$\delta$ 115,0
$\delta$ 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H)	$\delta$ 109,7	$\delta$ 109,8
$\delta$ 4,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H)		$\delta$ 100,7	$\delta$ 100,9
$\delta$ 4,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,04 - 4,73 (m, 3H)	$\delta$ 84,5	$\delta$ 84,6
$\delta$ 4,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H)		$\delta$ 75,4	$\delta$ 75,5
$\delta$ 4,25 - 4,21 (m, 1H)	$\delta$ 4,23 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H)	$\delta$ 73,7	$\delta$ 73,9
$\delta$ 3,96 - 3,93 (m, 1H)	$\delta$ 3,95 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 71,3	$\delta$ 71,4
$\delta$ 3,80 - 3,77 (m, 1H)	$\delta$ 3,79 (q, $J = 4,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 62,1	$\delta$ 62,2
$\delta$ 3,56 - 3,52 (m, 2H)	$\delta$ 3,60 - 3,40 (m, 2H)		

**Tabela 18** - Comparação entre os dados de RMN experimentais e os provenientes da literatura para o composto (**56-β**)

(conclusão)

RMN de $^1\text{H}$		RMN de $^{13}\text{C}$	
Dados experimentais (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994a) (DMSO- <i>d</i> 6)	Dados experimentais (125 MHz, DMSO- <i>d</i> 6)	Literatura: Patil; Otter; Klein (1994a) (DMSO- <i>d</i> 6)
$\delta$ 7,81 (s, 1H)	$\delta$ 7,80 (s, 1H)	$\delta$ 155,6	$\delta$ 155,5
$\delta$ 7,68 (sl, 2H)	$\delta$ 7,69 (sl, 2H)	$\delta$ 147,6	$\delta$ 147,6
$\delta$ 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,83 (d, 1H)	$\delta$ 128,9	$\delta$ 128,8
$\delta$ 6,68 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 6,66 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 114,9	$\delta$ 114,8
$\delta$ 5,10 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 5,09 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H)	$\delta$ 109,7	$\delta$ 109,6
$\delta$ 4,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 100,7	$\delta$ 100,6
$\delta$ 4,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,87 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H)	$\delta$ 84,5	$\delta$ 84,4
$\delta$ 4,78 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 4,77 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H)	$\delta$ 75,4	$\delta$ 75,3
$\delta$ 4,25 - 4,21 (m, 1H)	$\delta$ 4,21 (dd, $J = 5,4$ Hz, 1H)	$\delta$ 73,7	$\delta$ 73,6
$\delta$ 3,96 - 3,93 (m, 1H)	$\delta$ 3,93 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H)	$\delta$ 71,3	$\delta$ 71,2
$\delta$ 3,80 - 3,77 (m, 1H)	$\delta$ 3,77 (m, 1H)	$\delta$ 62,1	$\delta$ 62,0
$\delta$ 3,56 - 3,52 (m, 2H)	$\delta$ 3,53 (dd, $J = 3,8$ Hz, 1H)		
-	$\delta$ 3,43 (dd, $J = 11,7; 4,9$ Hz, 1H)		

Fonte: Li *et al.* (2018); Obradors *et al.* (2022); Patil; Otter; Klein (1994a).

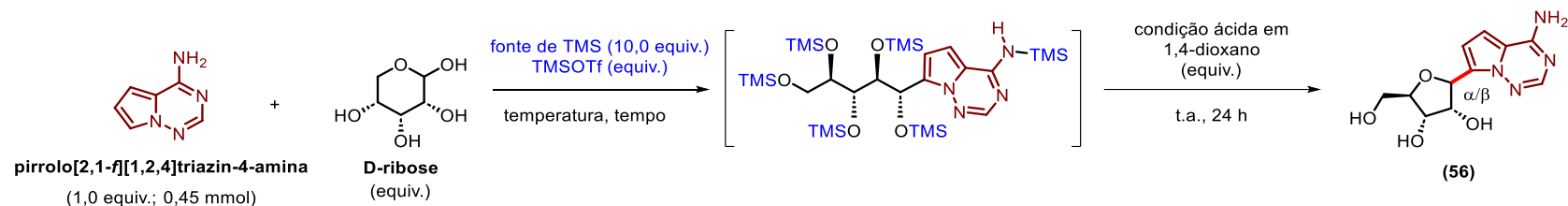
Durante a otimização dessa metodologia (**Tabela 19**), com o objetivo de tornar o processo mais prático, empregou-se a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina como reagente limitante. Essa modificação permitiu monitorar o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt 1:1 v/v) com revelação direta sob radiação UV a 254 nm, ao invés de acompanhá-la pelo consumo da D-ribose e revelar a CCD com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 20% em EtOH seguida de aquecimento.

Nos experimentos iniciais, avaliando a possibilidade de substituir a fonte de grupos TMS, verificamos que a utilização de HMDS ou TMSCl (**entradas 1 e 2**) não resultou na formação de (**56**). Dessa forma, optamos por manter o BSTFA nas etapas subsequentes. Do mesmo modo, a avaliação de condições ácidas alternativas em 1,4-dioxano, como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 4,0 M, TFA ou ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) (**entradas 3–5**) também não levou à formação do produto desejado, confirmando a superioridade do HCl 4,0 M para essa reação.

Em relação ao catalisador, o aumento da carga de TMSOTf de 25 mol% para 50 mol% (**entrada 6**) não alterou significativamente o perfil da reação. Em contrapartida, a elevação da temperatura de 50 °C para 80 °C (**entrada 7**) mostrou-se benéfica, aumentando o rendimento para 58% e reduzindo o tempo reacional de 24 para 12 horas, sem evidências de degradação ou de reações colaterais. Ainda assim, optamos por não aumentar ainda mais a temperatura.

O incremento gradual da equivalência de D-ribose também apresentou um efeito positivo sobre a reação. O uso de 1,5 equivalentes (**entradas 8–9**) elevou o rendimento para 65% e reduziu o tempo da etapa para apenas 3 horas, indicando maior eficiência na conversão do intermediário. Entretanto, o aumento para 2,0 equivalentes (**entrada 10**) não proporcionou ganhos adicionais, sugerindo que a reação atingiu um efeito limite em relação à quantidade de D-ribose. Adicionalmente, constatamos que 20,0 equivalentes de HCl 4,0 M em 1,4-dioxano eram suficientes para promover eficientemente a desidratação do intermediário linear, resultando na obtenção do produto (**56**) com rendimento de 66% (**entrada 11**).

Assim, estabelecemos as seguintes condições otimizadas para essa transformação: 1,5 equivalentes de D-ribose, 10,0 equivalentes de BSTFA e TMSOTf a 25 mol% como catalisador sob aquecimento a 80 °C por 3 horas. Na sequência, HCl 4,0 M em 1,4-dioxano é adicionado ao sistema e o mesmo é mantido sob temperatura ambiente durante 24 horas.

**Tabela 19** - Otimização da etapa de C-glicosilação entre a pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina e a D-ribose

Entrada	D-ribose (equiv.)	Fonte de TMS	TMSOTf (equiv.)	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Condição ácida em 1,4-dioxano (equiv.)	Rendimento (56) <sup>a</sup>
1	1,2	HMDS	25 mol%	50	48	HCl 4,0 M (40,0)	nd
2	1,2	TMSCl	25 mol%	50	48	HCl 4,0 M (40,0)	nd
3	1,2	BSTFA	25 mol%	50	48	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4,0 M (40,0)	nd
4	1,2	BSTFA	25 mol%	50	48	TFA (40,0)	nd
5	1,2	BSTFA	25 mol%	50	48	PTSA (40,0)	nd
6	1,2	BSTFA	50 mol%	50	48	HCl 4,0 M (40,0)	50
7	1,2	BSTFA	25 mol%	80	12	HCl 4,0 M (40,0)	58
8	1,3	BSTFA	25 mol%	80	5	HCl 4,0 M (40,0)	60
9	1,5	BSTFA	25 mol%	80	3	HCl 4,0 M (40,0)	65
10	2,0	BSTFA	25 mol%	80	3	HCl 4,0 M (40,0)	64
11	1,5	BSTFA	25 mol%	80	3	HCl 4,0 M (20,0)	66

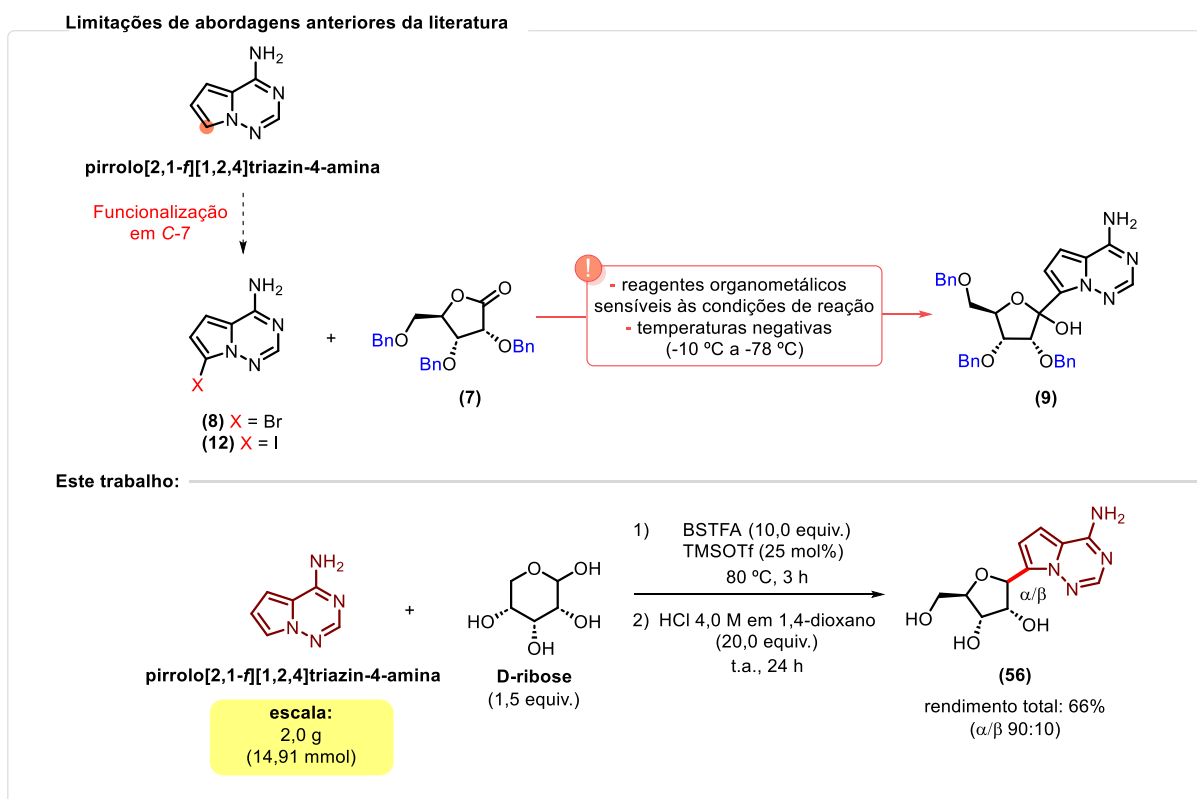
<sup>a</sup> Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna.

t.a. = temperatura ambiente. nd = não detectado. Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

As metodologias de C-glicosilação empregadas nas rotas sintéticas previamente descritas para o remdesivir apresentam certas limitações práticas, como a utilização de reagentes organometálicos sensíveis às condições de reação e de temperaturas negativas (-10 °C a -78 °C), fatores que aumentam a complexidade e reduzem a eficiência global do processo. Além disso, o sucesso dessa etapa depende de pelo menos uma etapa adicional para funcionalizar a posição C-7 da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina, ativando a molécula e fornecendo os intermediários funcionalizados (8) ou (12) (Esquema 65).

Em contraste, a metodologia proposta neste trabalho adota uma estratégia direta e convergente que requer apenas duas etapas principais: 1) acoplamento via proteção/ativação da D-ribose com BSTFA/TMSOTf sob condições de temperatura ambiente durante 3 horas. 2) desidratação/ciclização do intermediário linear gerado anteriormente em meio ácido para produzir o nucleosídeo (56) ( $\alpha/\beta = 90:10$ ) na escala de gramas (partindo de 2,0 g; 14,91 mmol da pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina) com rendimento total de 66%. Assim, esta metodologia otimizada de C-glicosilação representa um avanço importante, oferecendo maior eficiência, praticidade e potencial econômico para a síntese do remdesivir.

### Esquema 65 - Limitações de abordagens anteriores e metodologia otimizada de C-glicosilação



Fonte: Elaborado pelo autor (2025).

## 4 CONCLUSÃO

O presente trabalho otimizou as rotas sintéticas do molnupiravir e de intermediários do remdesivir, ambos antivirais de relevância clínica na farmacoterapia anti-Covid-19.

Alcançamos o molnupiravir com 68% de rendimento total e pureza superior a 99% na escala de gramas por meio de duas reações em *one-pot* a partir da uridina (proteção+esterificação e funcionalização+desproteção) em um tempo total de 4,5 horas. A adoção de extrações líquido-líquido e recristalização como protocolos de purificação também conferiu maior praticidade e robustez ao método.

Mediante três reações sequenciais a partir do 1*H*-pirrol (formilação+cianação em *one-pot*, *N*-aminação e ciclização), obtivemos também o intermediário do remdesivir, pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, com 85% de rendimento total e pureza de 98% na escala de gramas após um tempo total de 4 horas. Destaca-se a realização da etapa de *N*-aminação via catálise por transferência de fase em sistema bifásico THF/H<sub>2</sub>O, que permitiu gerar NH<sub>2</sub>Cl *in situ* e substituir bases tradicionalmente empregadas nessa reação, como NaH e KOtBu, por NaOH, uma alternativa mais acessível, econômica e compatível com tais condições.

Além disso, foram propostas metodologias alternativas para funcionalizar seletivamente a posição C-7 da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina, tanto via metalação com TMPMgCl·LiCl quanto pela reação direta com reagente eletrofílicos. Tais estudos permitiram compreender melhor a reatividade deste heterociclo e orientaram os estudos subsequentes de otimização da etapa de C-glicosilação.

Finalmente, implementamos uma metodologia otimizada de C-glicosilação que permitiu realizar o acoplamento direto entre a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina e a D-ribose. Esse processo superou limitações inerentes a métodos precedentes, incluindo a necessidade de etapas adicionais de proteção/funcionalização dos substratos, o emprego de reagentes organometálicos sensíveis às condições de reação e a utilização de temperaturas negativas (-10 °C a -78 °C). Tal abordagem permitiu alcançar o nucleosídeo (**56**) ( $\alpha/\beta$  = 90:10), um intermediário essencial na rota sintética do remdesivir, com 66% de rendimento total na escala de gramas.

De forma integrada, estes resultados são importantes para orientar o desenvolvimento de processos produtivos mais eficientes e economicamente sustentáveis para o molnupiravir e o remdesivir, contribuindo para a ampliação da disponibilidade desses fármacos no combate à Covid-19.



## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### Síntese e purificação:

Realizamos todos os experimentos no Departamento de Química, localizado no Instituto de Ciências Exatas (ICE) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Conduzimos as reações em um agitador magnético com controle de temperatura (IKA<sup>®</sup> C-MAG HS 7), empregando reagentes e solventes de grau analítico obtidos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich<sup>®</sup>, Merck<sup>®</sup>, Neon<sup>®</sup>, Acros Organics<sup>®</sup>, TCI<sup>®</sup>, Reatec, Alphatec, CRQ ou Vetec). Efetuamos o monitoramento das reações por CCD (placas de sílica 60 Å Macherey-Nagel<sup>®</sup>) com detecção sob irradiação UV ( $\lambda = 254$  nm) ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH 20% (v/v) e aquecimento. Quando necessário, utilizamos peneiras moleculares (8-12 mesh, poros internos de 3 Å, Sigma-Aldrich<sup>®</sup>) pré-ativadas em forno micro-ondas doméstico (Panasonic<sup>®</sup> NN-ST669WRUN) para secar os solventes e sistemas reacionais (Williams; Lawton, 2010). Removemos os solventes sob pressão reduzida em um evaporador rotativo digital (IKA<sup>®</sup> RV-10) com banho digital (IKA<sup>®</sup> HB 10). Nas purificações por cromatografia em coluna, empregamos sílica gel (230-400 mesh, poros internos de 60 Å, Supelco<sup>®</sup>) como fase estacionária. Equipamentos complementares incluíram: balança eletrônica analítica (Bioscale FA 2204, sensibilidade = 0,0001 g); bomba de vácuo de 2 estágios (DUgold DG2-120) e estufa (Fanem 315 E).

### Caracterização estrutural e físico-química:

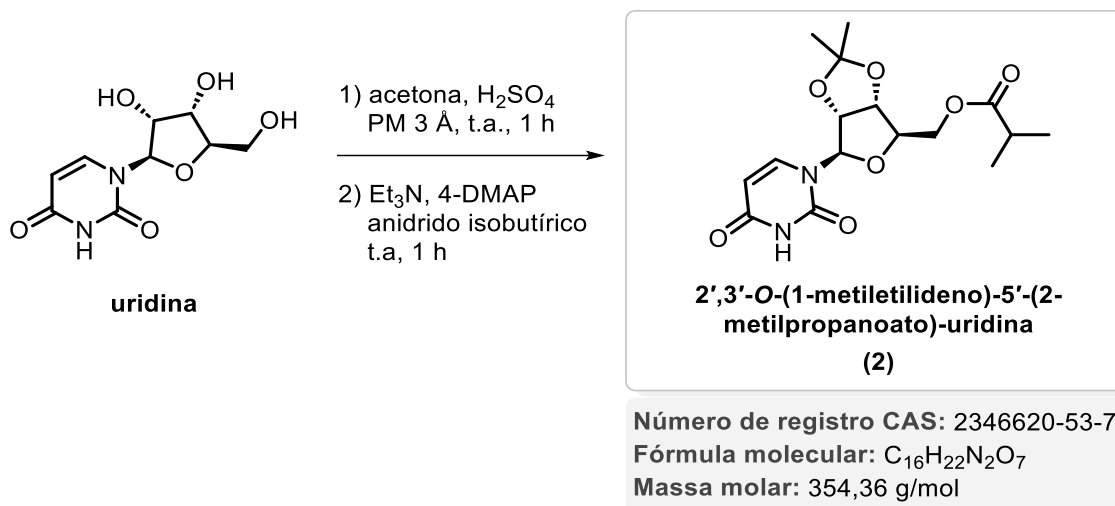
Executamos as análises de RMN em um espectrômetro Bruker AVANCE III (Departamento de Química - ICE - UFJF), operado a 500 MHz para <sup>1</sup>H e a 125 MHz para <sup>13</sup>C. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão ( $\delta$ ), em referência aos sinais do tetrametilsilano ou dos solventes residuais (Fulmer *et al.*, 2010). Reportamos as constantes de acoplamento (*J*) em hertz (Hz) e adotamos as seguintes notações para as multiplicidades dos sinais: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplete duplo), t (triplete), td (triplo duplete), q (quarteto), m (multiplete) e sept (septeto). Para o processamento e análise dos dados de RMN, utilizamos o programa computacional MestReNova<sup>®</sup> (14.2.0-26256, Mestrelab Research). As estruturas e representações químicas foram elaboradas no programa computacional ChemDraw<sup>®</sup> Professional (22.2.0.3300, Perkin Elmer), adotando para a nomenclatura dos compostos as sugestões do mesmo ou os nomes indexados no Chemical Abstracts Service (CAS). Determinamos as faixas de fusão em um equipamento Microquímica MQAPF-302. As análises de CLAE e CL-EMAR para o

molnupiravir foram conduzidas sob a colaboração do Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza (Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ). Para a CLAE, aplicaram-se as seguintes condições: fase móvel A: solução aquosa de di-hidrogenofosfato de amônio a 40 mM; fase móvel B: MeOH; coluna: Agilent Eclipse XDB-C18, 4,6 × 150 mm, 5 µm; volume de injeção: 10 µL, detector: DAD (260 nm). Já as análises de CL-EMAR foram adquiridas em um aparelho de cromatografia líquida Dionex LC UltiMate 3000 acoplado a um espectrômetro de massas de alta resolução Q-Exactive Plus (Thermo Scientific, Frenton, CA, USA).

As análises de CLAE para a pirro[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina foram realizadas sob a colaboração dos Drs. Vagner Dantas Pinho e Jaime Alberto Rabi Nallar, da empresa Microbiológica-Química e Farmacêutica Ltda, empregando para isso as seguintes condições: diluição: amostra/10 mL em H<sub>2</sub>O/MeCN; fase móvel: gradiente 5-100% fase B [90% MeCN/10% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)]; fase A [90% H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)]; coluna: X Terra RP18 250 x 4,6 mm 5 µm (02753107514083); fluxo: 1,2 mL/min; temperatura do forno: 30 °C. absorção: 230,0 nm; pressão inicial: 176 kgf/cm<sup>2</sup>. As análises de CL-EMAR para esse mesmo composto foram executadas sob a colaboração do Prof. Dr. Brenno Amaro da Silveira Neto (Universidade de Brasília-UNB), sendo os espectros adquiridos em um espectrômetro do tipo Triplo Quadrupolo acoplado a um analisador de tempo de voo, com ionização por *electrospray* realizada no modo de íons positivos e faixa de varredura de *m/z* 50–1000.

## 5.1 PROCEDIMENTOS E DADOS EXPERIMENTAIS

### 5.1.1 Síntese da 2',3'-O-(1-metiletilideno)-5'-(2-metilpropanoato)-uridina (2)

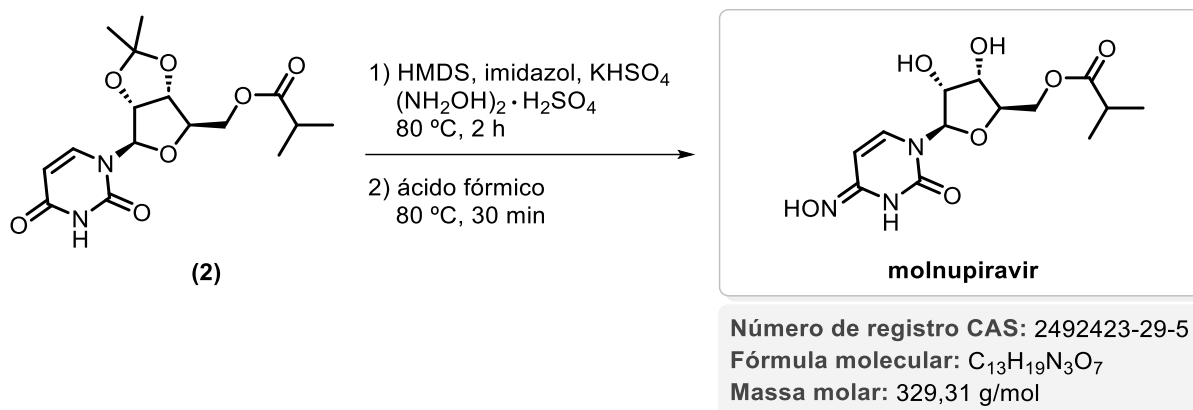


A um balão de fundo redondo, adicionamos acetona (4,00 mL), peneira molecular de 3 Å ativada (1,0000 g), uridina (0,1000 g; 1,0 equiv.; 0,41 mmol) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,001 mL; 5 mol%; 0,02 mmol). Mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhamos o progresso da reação por CCD (DCM/MeOH 9:1 v/v). Após 1 hora, adicionamos Et<sub>3</sub>N (0,11 mL; 2,0 equiv.; 0,82 mmol), para neutralizar o meio ácido e deixar quantidade suficiente para a próxima etapa, além de 4-DMAP (0,0125 g; 25 mol%; 0,10 mmol) e anidrido isobutírico (0,13 mL; 1,9 equiv.; 0,78 mmol). Após mais 1 hora, removemos o solvente sob pressão reduzida, solubilizamos o resíduo com 30,0 mL de AcOEt e o lavamos, em um funil de separação, com 2 x 50,0 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, depois com 2 x 50,0 mL de H<sub>2</sub>O e por fim com 2 x 50,0 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl. Recolhemos a fase orgânica, secamos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Obtivemos o produto como um óleo amarelo (0,1377 g; 95% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 4,97 (dd, *J* = 6,4; 2,0 Hz, 1H); 4,79 (dd, *J* = 6,4; 4,0 Hz, 1H); 4,39 – 4,25 (m, 4H); 2,56 (sept, *J* = 7,0 Hz, 1H); 1,56 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,16 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 176,7; 163,4; 150,1; 142,1; 114,8; 102,6; 94,8; 85,4; 84,8; 81,2; 64,1; 33,9; 27,3; 25,4; 19,1 (2x).

### 5.1.2 Síntese do molnupiravir



A um balão de fundo redondo contendo o composto **(2)** (0,1000 g; 1,0 equiv.; 0,28 mmol), adicionamos HMDS (0,50 mL; 8,0 equiv.; 2,26 mmol) e imidazol (0,0096 g; 0,5 equiv.; 0,14 mmol). Mantivemos o sistema sob agitação magnética a 80 °C e, após a completa solubilização do imidazol, adicionamos KHSO<sub>4</sub> (0,0961 g; 2,5 equiv.; 0,70 mmol) e (NH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2084 g; 4,5 equiv.; 1,27 mmol). Acompanhamos o progresso da reação por CCD (DCM/MeOH 9:1 v/v). Após 2 horas, adicionamos uma solução de ácido fórmico a 85% (2,00 mL). Decorridos mais 30 minutos de reação, neutralizamos o meio ácido com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraímos o resíduo com 50,0 mL de AcOEt, secamos com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Por fim, realizamos uma recristalização (AcOEt/MeCN 1:1 v/v) e filtramos a vácuo o sólido formado. Obtivemos o produto como um sólido branco (0,0669 g; 72% de rendimento).

**Faixa de Fusão:** 156 – 157 °C; Literatura: 158 – 160 °C (Dey *et al.*, 2021).

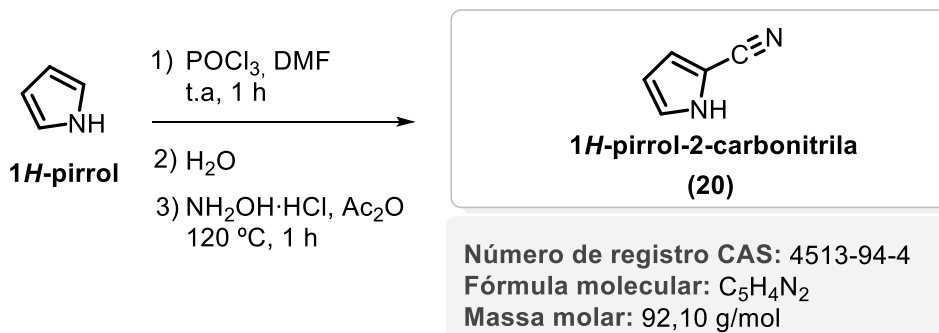
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 6,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 5,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,29 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H); 4,16 – 4,06 (m, 3H); 2,62 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H); 1,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD):** δ 178,3; 151,5; 146,1; 131,8; 99,5; 90,4; 82,5; 74,3; 71,5; 64,9; 35,2; 19,3 (2x).

**EMAR [M + H]<sup>+</sup>:** *m/z* calculada para [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup>: 330,1296; encontrada: 330,1290.

**[M - H]<sup>-</sup>:** *m/z* calculada para [C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> - H]<sup>-</sup>: 328,1150; encontrada: 328,1149.

### 5.1.3 Síntese do 1*H*-pirrol-2-carbonitrila (20)



A um balão de fundo redondo, adicionamos DMF (30,12 mL; 9,0 equiv.; 389,02 mmol),  $\text{POCl}_3$  (4,42 mL; 1,1 equiv.; 47,55 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, adicionamos o 1*H*-pirrol (3,00 mL; 1,0 equiv.; 43,22 mmol) e deixamos reagindo por mais 1 hora. Após esse tempo, adicionamos  $\text{H}_2\text{O}$  (9,00 mL). Na sequência, adicionamos  $\text{Ac}_2\text{O}$  (4,49 mL; 1,1 equiv.; 47,55 mmol),  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (3,3036 g; 1,1 equiv.; 47,55 mmol) e aquecemos o sistema a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v). Após 1 hora, retiramos o sistema do aquecimento, esperamos o seu retorno à temperatura ambiente e realizamos uma extração líquido-líquido da seguinte forma:

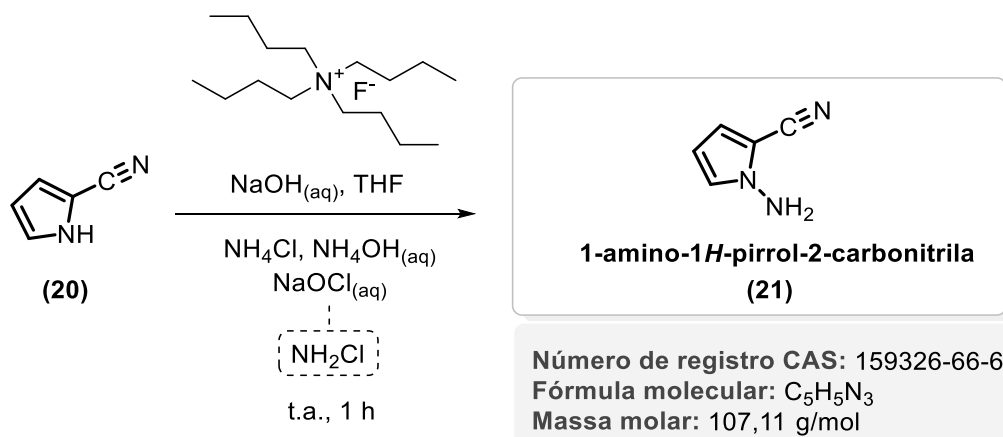
- 1º) Transferimos o sistema para um funil de separação, adicionamos 350,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e extraímos com 3 x 100,0 mL de  $\text{AcOEt}$ ;
- 2º) Lavamos a fase orgânica com 150,0 mL de  $\text{HCl}$  1,0 M;
- 3º) Lavamos a fase orgânica com 150,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- 4º) Lavamos a fase orgânica com 150,0 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ ;
- 5º) Lavamos a fase orgânica com 150,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- 6º) Lavamos a fase orgânica com 150,0 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$ .

Por fim, secamos a fase orgânica resultante com  $\text{MgSO}_4$ , filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Obtivemos o produto como um óleo marrom (3,7910 g; 95% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  9,30 (sl, 1H); 6,97-6,96 (m, 1H); 6,88-6,87 (m, 1H); 6,29-6,27 (m, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  123,8; 120,3; 114,7; 110,3; 101,0.

#### 5.1.4 Síntese do 1-amino-1*H*-pirrol-2-carbonitrila (21)

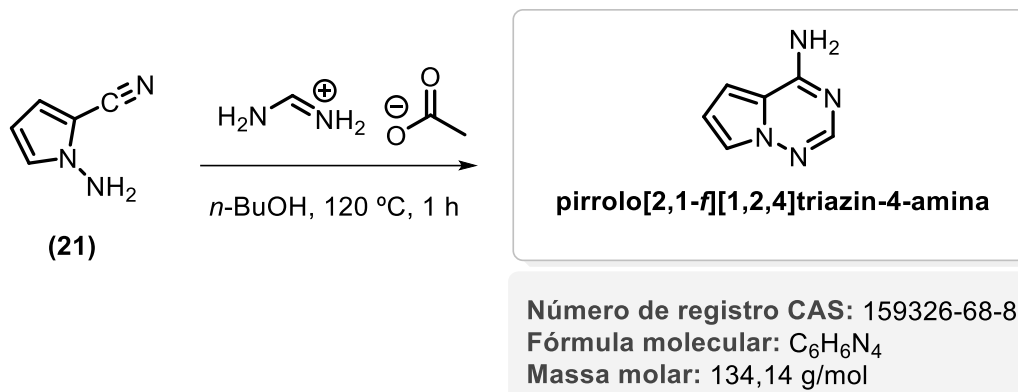


A um balão de fundo redondo contendo o composto (20) (3,7910 g; 1,0 equiv.; 41,15 mmol), adicionamos sequencialmente THF (78,44 mL), TBAF 1,0 M em THF (20,58 mL; 50 mol%; 20,58 mmol),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (13,2067 g; 6,0 equiv.; 246,90 mmol),  $\text{NH}_4\text{OH}$  30% (20,30 mL; 3,8 equiv.; 156,37 mmol), solução aquosa de NaOH a 30% (76,31 mL; 18,5 equiv.; 761,28 mmol), NaOCl 12% (112,74 mL; 5,3 equiv.; 218,10 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v). Após 1 hora, paramos a reação, adicionamos 100,0 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  e extraímos o produto com 3 x 50,0 mL de  $\text{AcOEt}$ . Em um funil de separação, lavamos a fase orgânica com 100,0 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl. Secamos a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$ , filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Obtivemos o produto como um óleo marrom (4,3234 g; 98% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,91 (m, 1H); 6,67 - 6,66 (m, 1H); 6,05 - 6,03 (m, 1H); 4,66 (sl, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  128,2; 118,2; 113,3; 107,3; 105,6.

### 5.1.5 Síntese da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina



A um balão de fundo redondo contendo o composto **(21)** (4,3234 g; 1,0 equiv.; 4,33 mmol), adicionamos *n*-BuOH (43,00 mL; 10 v), acetato de formamidina (16,7950 g; 4,0 equiv.; 161,32 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética a 120 °C. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt 1:1 v/v). Após 1 hora, retiramos o sistema do aquecimento, removemos o solvente sob pressão reduzida, solubilizamos o resíduo com 100,0 mL de AcOEt e o lavamos, em um funil de separação, com 3 x 100,0 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl. Depois, secamos a fase orgânica com  $\text{MgSO}_4$ , filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Por fim, lavamos esse resíduo com 2 x 50,0 mL de hexano/ $\text{Et}_2\text{O}$  2:1 (v/v) e o secamos em uma estufa a 80 °C por aproximadamente 30 minutos. Obtivemos o produto como um sólido bege (4,9256 g; 91% de rendimento).

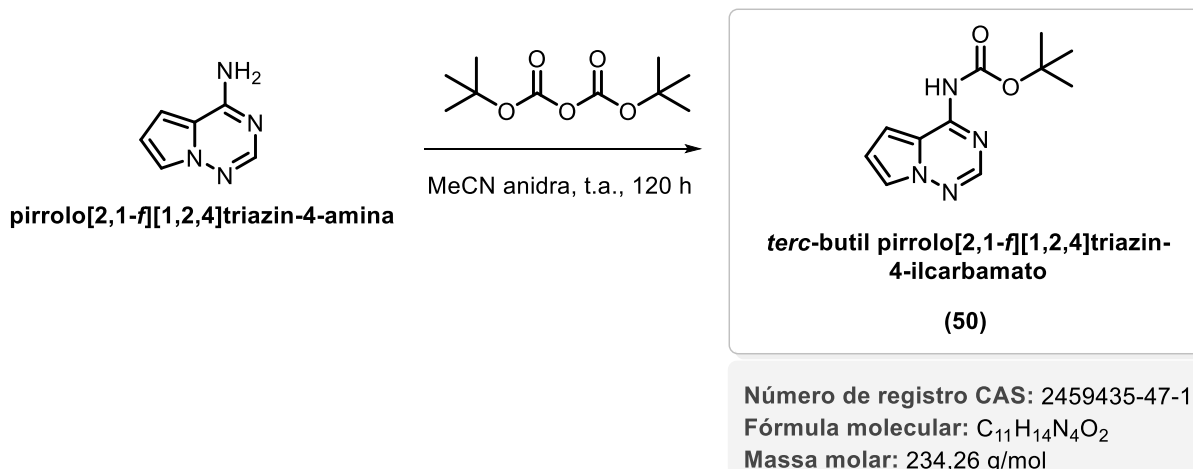
**Faixa de fusão:** > 240 °C; Literatura = 236-239 °C (Patil; Otter; Klein, 1994b).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  7,78 (s, 1H); 7,68 (sl, 2H); 7,59 (dd,  $J$  = 2,5; 1,5 Hz, 1H); 6,85 (dd,  $J$  = 4,3; 1,5 Hz, 1H); 6,60 (dd,  $J$  = 4,2; 2,6 Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*6):**  $\delta$  155,7; 148,2; 118,6; 114,5; 110,7; 101,8.

**EMAR  $[\text{M} + \text{H}]^+$ :**  $m/z$  calculada para  $[\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4 + \text{H}]^+$ : 135,0666; encontrada: 135,0679.

### 5.1.6 Síntese do *tert*-butil pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ilcarbamato (50)



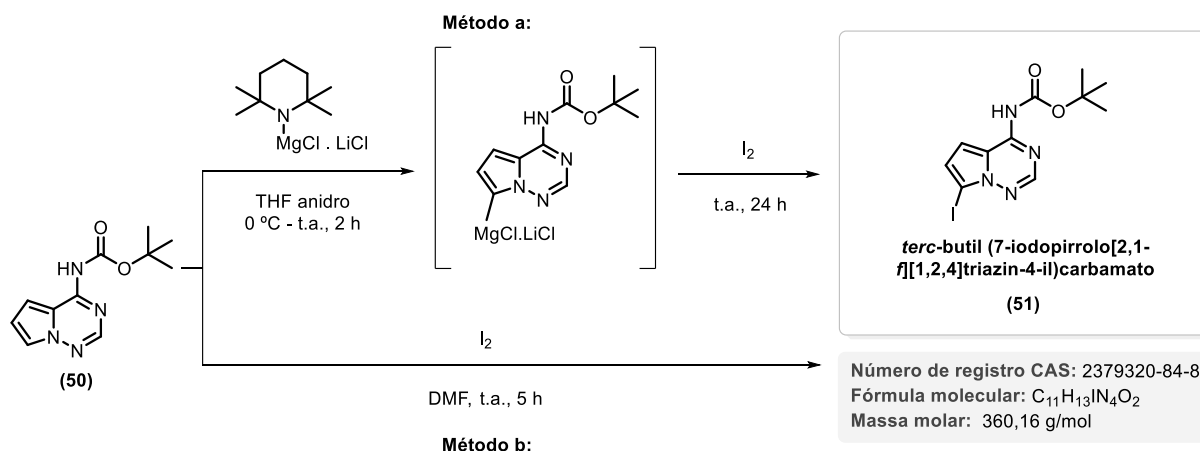
A um balão de fundo redondo contendo a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,1000 g; 1,0 equiv.; 0,74 mmol), adicionamos MeCN anidra (5,0 mL) e dicarbonato de di-*tert*-butila (0,51 mL; 3,0 equiv.; 2,24 mmol). Mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt 4:1 v/v). Então, após 120 horas, purificamos o produto por cromatografia em coluna (elução isocrática, hexano/AcOEt 4:1 v/v), obtendo-o como um sólido branco (0,1568 g; 90% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,09 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,32 – 7,31 (m, 1H); 6,82 (dd, *J* = 4,5; 2,6 Hz, 1H); 1,57 (s, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151,7; 146,1; 120,7; 115,4; 112,6; 106,9; 82,7; 31,4; 28,3.



### 5.1.7 Síntese do *terc*-butil (7-iodopirrólo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (**51**)



#### Método a: Funcionalização via metalação com $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$

A um balão de fundo redondo contendo (**50**) (0,0500 g; 1,0 equiv.; 0,21 mmol), adicionamos THF anidro (1,0 mL) e mantivemos o sistema sob banho de gelo e agitação magnética. Em seguida, adicionamos  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  1,0 M em THF/tolueno (0,85 mL; 4,0 equiv.; 0,85 mmol). Após 2 horas, adicionamos  $\text{I}_2$  (0,4334 g; 8,0 equiv.; 1,71 mmol) e permitimos que o sistema aquecesse lentamente até à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v). Decorridas 24 horas de reação, adicionamos 20,0 mL de  $\text{Et}_2\text{O}$  ao sistema. O conteúdo foi transferido para um funil de separação e lavado com 50,0 mL de uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ), depois com 50,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e por último com 50,0 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl. Então, recolhemos a fase orgânica, secamos com  $\text{MgSO}_4$ , filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Obtivemos o produto como um sólido amarelo (0,0767 g; >99% de rendimento).

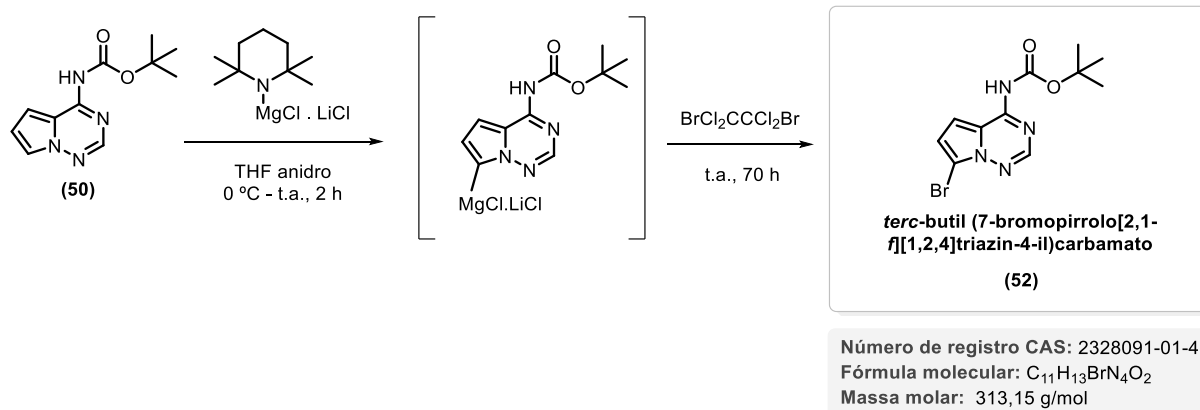
#### Método b: Funcionalização direta

A um balão de fundo redondo contendo (**50**) (0,0500 g; 1,0 equiv.; 0,21 mmol), adicionamos DMF (1,0 mL),  $\text{I}_2$  (0,1625 g; 3,0 equiv.; 0,64 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v). Por fim, após 5 horas, adicionamos 30,0 mL de uma solução aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  e filtramos a vácuo o sólido formado. Obtivemos o produto como um sólido amarelo (0,0764 g; >99% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,25 (s, 1H); 7,40 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 7,02 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 1,57 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  151,2; 150,5; 147,0; 121,4; 109,4; 83,0; 72,6; 31,4; 28,3.

### 5.1.8 Síntese do *tert*-butil (7-bromopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (**52**)

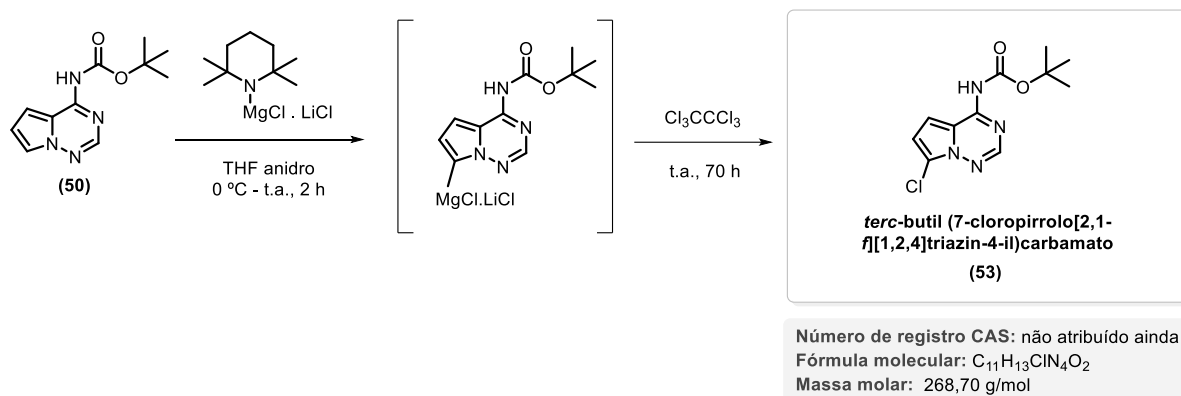


A um balão de fundo redondo contendo (**50**) (0,0500 g; 1,0 equiv.; 0,21 mmol), adicionamos THF anidro (1,0 mL) e mantivemos o sistema sob banho de gelo e agitação magnética. Em seguida, adicionamos  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  1,0 M em THF/tolueno (0,85 mL; 4,0 equiv.; 0,85 mmol). Após 2 horas, adicionamos  $\text{BrCl}_2\text{CCl}_2\text{Br}$  (0,5560 g; 8,0 equiv.; 1,71 mmol) e permitimos que o sistema aquecesse lentamente até à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v). Então, após 70 horas, purificamos o produto por cromatografia em coluna (elução isocrática, hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v), obtendo-o como um sólido branco (0,0495 g; 74% de rendimento).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,76 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 6,89 (s, 1H); 1,57 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  151,5; 150,6; 147,1; 116,6; 115,3; 108,6; 103,3; 83,1; 28,3.

### 5.1.9 Síntese do *terc*-butil (7-cloropirrólo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-il)carbamato (**53**)



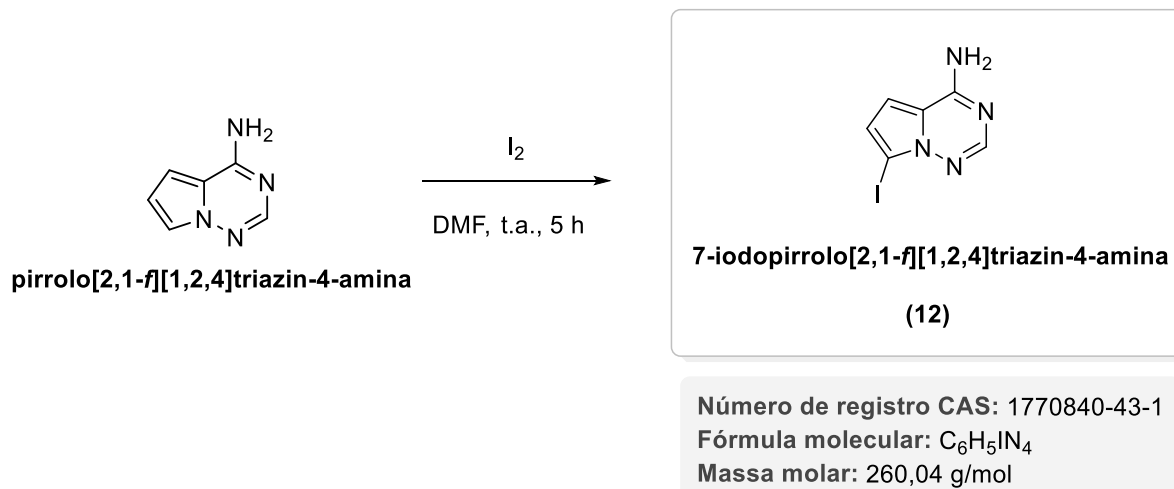
A um balão de fundo redondo contendo (**50**) (0,0500 g; 1,0 equiv.; 0,21 mmol), adicionamos THF anidro (1,0 mL) e mantivemos o sistema sob banho de gelo e agitação magnética. Em seguida, adicionamos TMPMgCl·LiCl 1,0 M em THF/tolueno (0,85 mL; 4,0 equiv.; 0,85 mmol). Após 2 horas, adicionamos Cl<sub>3</sub>CCCl<sub>3</sub> (0,4042 g; 8,0 equiv.; 1,71 mmol) e permitimos que o sistema aquecesse lentamente até à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v). Então, após 70 horas, purificamos o produto por cromatografia em coluna (eluição isocrática, hexano/AcOEt/DCM 4:1:1 v/v), obtendo-o como um sólido branco (0,0047 g; 8% de rendimento).

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,21 (s, 1H); 7,47 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); 6,80 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H); 1,58 (s, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 151,1; 145,4; 117,5; 115,1; 112,2; 108,5; 83,2; 28,3.

**EMAR [M + H]<sup>+</sup>:** *m/z* calculada para um fragmento de [C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 213,0174; encontrada: 213.0191.

### 5.1.10 Síntese da 7-iodopirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (12)

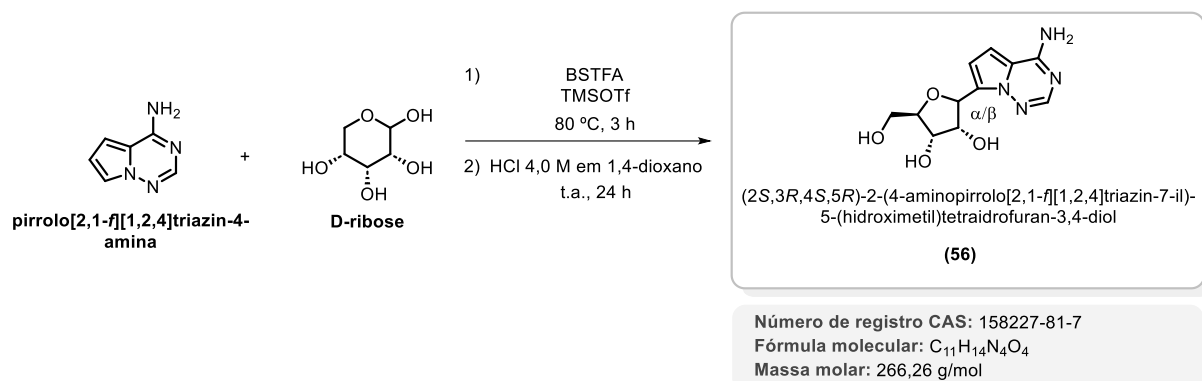


A um balão de fundo redondo contendo a pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (0,0500 g; 1,0 equiv.; 0,37 mmol), adicionamos DMF (1,0 mL),  $I_2$  (0,2838 g; 3,0 equiv.; 1,12 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (DCM/MeOH 9:1 v/v). Após 5 horas, adicionamos 50,0 mL de uma solução aquosa saturada de  $Na_2S_2O_3$  e filtramos a vácuo o sólido formado. Então, purificamos o produto por cromatografia em coluna (eluição isocrática, DCM/MeOH 9:1 v/v), obtendo-o como um sólido branco (0,0685 g; 71% de rendimento).

**RMN de  $^1H$  (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7,90 (s, 1H); 7,79 (sl, 2H); 6,99 (dd,  $J = 4,4; 0,8$  Hz, 1H); 6,83 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H).

**RMN de  $^{13}C$  (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  155,3; 148,8; 118,5; 117,7; 104,1; 71,6.

### 5.1.11 Síntese do (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-aminopirrólo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-il)-5-(hidroximetil)tetraidrofuran-3,4-diol (56)



A um balão de fundo redondo contendo a pirrólo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina (2,0000 g; 1,0 equiv.; 14,91 mmol), adicionamos D-ribose (3,3576 g; 1,5 equiv.; 22,36 mmol), BSTFA (40,00 mL; 10,0 equiv.; 149,10 mmol), TMSOTf (0,67 mL; 25 mol%; 3,73 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética a 80 °C. Acompanhamos o progresso da reação por CCD (hexano/AcOEt 1:1 v/v). Após 3 horas, adicionamos HCl 4,0 M em 1,4-dioxano (74,50 mL; 20,0 equiv.; 298,19 mmol) e mantivemos o sistema sob agitação magnética à temperatura ambiente. Decorridas 24 horas, lavamos o sistema com 100,0 mL de Et<sub>2</sub>O e descartamos esse lavado. Adicionamos 100,0 mL de MeOH, neutralizamos o sistema com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtramos e removemos o solvente sob pressão reduzida. Então, purificamos o produto por cromatografia em coluna (eluição em gradiente, AcOEt a MeOH 10% em AcOEt v/v), obtendo-o como um sólido branco (2,6147 g;  $\alpha/\beta$  90:10; 66% de rendimento).

**(56- $\alpha$ ): RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7,79 (s, 1H); 7,59 (sl, 2H); 6,82 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 6,65 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H); 5,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H); 4,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,71 - 4,67 (m, 2H); 4,14 - 4,10 (m, 2H); 3,84 - 3,82 (m, 1H);  $\delta$  3,64 (ddd, *J* = 11,5; 4,8; 2,5 Hz, 1H); 3,48-3,43 (m, 1H).

**(56- $\alpha$ ): RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  155,5; 147,4; 127,9; 113,8; 110,7; 100,6; 81,9; 74,7; 72,4; 71,6; 61,7.

**(56- $\beta$ ): RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  7,81 (s, 1H); 7,68 (sl, 2H); 6,84 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 6,68 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H); 4,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H); 4,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,78 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H); 4,25 - 4,21 (m, 1H); 3,96 - 3,93 (m, 1H); 3,80 - 3,77 (m, 1H); 3,56 - 3,52 (m, 2H).

**(56- $\beta$ ): RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  155,6; 147,6; 128,9; 114,9; 109,7; 100,7; 84,5; 75,4; 73,7; 71,3; 62,1.

## REFERÊNCIAS

- AMARAL, M. F. Z. J. *et al.* Directed Metalation of 1-Ester-Substituted Indolizines: Base/Electrophile-Controlled Regioselective Functionalization. **Organic Letters**, v. 17, n. 2, p. 238-241, 2015.
- AXT, S. D. *et al.* **Methods for the preparation of ribosides**. Depositante: Gilead Sciences, Inc. US20160122356A1. 2016.
- BAKHEIT, A. H. *et al.* Chapter Three - Remdesivir. In: AL-MAJED, A. A. **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**: Academic Press, 2023. v. 48, p. 71-108.
- BALKENHOHL, M. *et al.* Transition-Metal-Free Amination of Pyridine-2-sulfonyl Chloride and Related *N*-Heterocycles Using Magnesium Amides. **Organic Letters**, v. 19, n. 3, p. 536-539, 2017.
- BATISTA, J. H. *et al.* Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 5, p. 967-977, 2015.
- BELLEY, M. *et al.* Synthesis of *N*-Aminoindole Ureas from Ethyl 1-Amino-6-(trifluoromethyl)-1H-indole-3-carboxylate. **Synlett**, v. 2001, n. 02, p. 0222-0225, 2001.
- BENKOVICS, T. *et al.* Evolving to an ideal synthesis of molnupiravir, an investigational treatment for COVID-19. **ChemRxiv**, 2020.
- BHATTACHARYA, A. *et al.* An efficient electrophilic *N*-amination utilizing in situ generated chloramine under phase transfer conditions. **Tetrahedron letters**, v. 47, n. 30, p. 5341-5343, 2006.
- BIRKOFER, L.; RITTER, A. The use of silylation in organic syntheses. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 4, n. 5, p. 417-429, 1965.
- BOZZINI, L. A. *et al.* Regioselective Functionalization of Ester-, Amide-, Carbonate-, and Carbamate-Substituted 2-Phenyl-2-oxazolines with Mixed Lithium–Magnesium Amides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 1, p. 1204-1215, 2020.
- BRASIL. **Anvisa aprova nova indicação de remdesivir para Covid-19**. Brasília, DF, 2022a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-indicacao-de-remdesivir-para-covid-19>. Acesso em: 14/07/2022.
- BRASIL. **Anvisa aprova uso emergencial do medicamento molnupiravir para Covid-19**. Brasília, DF, 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-molnupiravir-para-covid-19>. Acesso em: 14/07/2022.
- BRASIL. **Anvisa aprova venda do medicamento Lagevrio (molnupiravir) em farmácias**. Brasília, DF, 2022c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-venda-do-medicamento-lagevrio-molnupiravir-em-farmacias>. Acesso em: 07/06/2023.

BRASIL. **Painel Coronavírus**. Brasília, DF, 2024. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 27/04/2024.

BROWN, D. M.; HEWLINS, M. J. E.; SCHELL, P. The tautomeric state of *N*(4)-hydroxy- and of *N*(4)-amino-cytosine derivatives. **Journal of the Chemical Society C: Organic**, n. 0, p. 1925-1929, 1968.

BROWN, T. L. *et al.* Le Châtelier's Principle. In: **Chemistry: The Central Science in SI Units Global Edition**. 15 ed.: Pearson, 2021. cap. 15 - Chemical Equilibrium, p. 738-749.

BYRNE, F. P. *et al.* Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. **Sustainable chemical processes**, v. 4, n. 1, p. 7, 2016.

CHAKRABORTY, C. *et al.* Looking beyond the origin of SARS-CoV-2: Significant strategic aspects during the five-year journey of COVID-19 vaccine development. **Molecular Therapy Nucleic Acids**, v. 36, n. 2, 2025.

CHAN, J. F.-W. *et al.* COVID-19 drug discovery and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, n. 7, p. 391-407, 2024.

CHO, A. *et al.* Synthesis and antiviral activity of a series of 1'-substituted 4-aza-7,9-dideazaadenosine *C*-nucleosides. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 8, p. 2705-2707, 2012.

CHUN, K. *et al.* **Methods for treating filoviridae virus infections**. Depositante: Gilead Sciences, Inc. WO2016069826A1. 2016.

CIOTTI, M. *et al.* The COVID-19 pandemic. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020.

CLARKE, M. O. *et al.* **Methods for treating Flaviviridae virus infections**. Depositante: Gilead Sciences, Inc. WO2017184668A1. 2017.

DE SAVI, C.; HUGHES, D. L.; KVAERNO, L. Quest for a COVID-19 cure by repurposing small-molecule drugs: mechanism of action, clinical development, synthesis at scale, and outlook for supply. **Organic Process Research Development**, v. 24, n. 6, p. 940-976, 2020.

DEY, R. *et al.* Short Synthesis of Molnupiravir (EIDD-2801) via a Thionated Uridine Intermediate. **ACS Omega**, v. 6, n. 42, p. 28366-28372, 2021.

DHAYALAN, V. *et al.* Recent synthetic strategies for the functionalization of fused bicyclic heteroaromatics using organo-Li,-Mg and-Zn reagents. **Chemical Society Reviews**, 2024.

DIXON, J. A. *et al.* **Substituted 4-amino-pyrrolotrazine derivatives useful for treating hyper-proliferative disorders and diseases associated with angiogenesis**. Depositante: Bayer HealthCare LLC. US 8,143,393 B2. 2012.

DREYFUS, M. *et al.* Tautomerism in cytosine and 3-methylcytosine. A thermodynamic and kinetic study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 98, n. 20, p. 6338-6349, 1976.

DSOUZA, S. J. *et al.* Impurities in Drug Substance-An Overview of ICH Q3A, Q3C and M7 Guidelines. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 14, n. 2, 2024.

EASTMAN, R. T. *et al.* Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. **ACS Cent Sci**, v. 6, n. 5, p. 672-683, 2020.

FARAMARZI, A. *et al.* The global economic burden of COVID-19 disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 13, n. 1, p. 68, 2024.

FIER, P. S. *et al.* Development of a Robust Manufacturing Route for Molnupiravir, an Antiviral for the Treatment of COVID-19. **Organic Process Research & Development**, v. 25, n. 12, p. 2806-2815, 2021.

FINOTTI CORDEIRO, C. *et al.* Impurities in active pharmaceutical ingredients and drug products: A critical review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, p. 1-21, 2024.

FIZET, C.; STREITH, J. Hydroxylamine-*O*-sulfonic acid: A convenient reagent for the oxidative conversion of aldehydes into nitriles. **Tetrahedron Letters**, v. 15, n. 36, p. 3187-3188, 1974.

FLANIGEN, E. M. Zeolites and molecular sieves: an historical perspective.  
*In: Studies in Surface Science and Catalysis*: Elsevier, 2001. v. 137, p. 11-35.

FULMER, G. R. *et al.* NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. **Organometallics**, v. 29, n. 9, p. 2176-2179, 2010.

GAO, Y. *et al.* Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. **Science**, v. 368, n. 6492, p. 779-782, 2020.

GISSOT, A.; MASSIP, S.; BARTHÉLÉMY, P. Intramolecular Michael Additions in Uridine Derivatives: Isolation of the Labile 5'-*O*-C6 Cyclonucleoside. **ACS Omega**, v. 5, n. 38, p. 24746-24753, 2020.

GOPALSAMUTHIRAM, V. *et al.* Toward a Practical, Nonenzymatic Process for Investigational COVID-19 Antiviral Molnupiravir from Cytidine: Supply-Centered Synthesis. **Organic Process Research & Development**, v. 25, n. 12, p. 2679-2685, 2021.

GORDON, C. J. *et al.* Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. **Journal of Biological Chemistry**, v. 297, n. 1, 2021.

GORDON, C. J. *et al.* Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 20, p. 6785-6797, 2020.

GUO, D. Old weapon for new enemy: drug repurposing for treatment of newly emerging viral diseases. **Virologica Sinica**, v. 35, n. 3, p. 253-255, 2020.



GUO, Y. *et al.* Continuous-flow synthesis of the nucleobase unit of remdesivir. **Engineering**, v. 21, p. 92-100, 2023.

HARVEY, W. T. *et al.* SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 7, p. 409-424, 2021.

HAYASHI, Y. Pot economy and one-pot synthesis. **Chemical Science**, v. 7, n. 2, p. 866-880, 2016.

HOGAN, M. J.; PARDI, N. mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. **Annual review of medicine**, v. 73, n. 1, p. 17-39, 2022.

HU, T. *et al.* "One-Pot" Synthesis of Molnupiravir from Cytidine. **Organic Process Research & Development**, v. 26, n. 2, p. 358-364, 2022.

HUGHES, D. L. Quest for a Cure: Potential Small-Molecule Treatments for COVID-19, Part 2. **Organic Process Research & Development**, v. 25, n. 5, p. 1089-1111, 2021.

HYNES, J. *et al.* N-Amination of pyrrole and indole heterocycles with monochloramine (NH<sub>2</sub>Cl). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 69, n. 4, p. 1368-1371, 2004.

JAYK BERNAL, A. *et al.* Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 6, p. 509-520, 2022.

KABINGER, F. *et al.* Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 28, n. 9, p. 740-746, 2021.

KHAN, A. T.; KHAN, M. M.; ADHIKARY, A. Tetrabutylammonium tribromide (TBATB): a mild and efficient catalyst for *O*-isopropylidenation of carbohydrates. **Carbohydrate Research**, v. 346, n. 5, p. 673-677, 2011.

KNAPP, R. R. *et al.* Cyanoamidine cyclization approach to remdesivir's nucleobase. **Organic Letters**, v. 22, n. 21, p. 8430-8435, 2020.

KOCIENSKI, P. J. Isopropylidene Acetals. *In: Protecting Groups*. 3 ed. Stuttgart, Alemanha: Georg Thieme Verlag, 2005a. cap. 3 - Diol Protecting Groups, p. 120-133.

KOCIENSKI, P. J. Protecting Groups Cleaved by Acid. *In: Protecting Groups*. 3 ed. Stuttgart, Alemanha: Georg Thieme Verlag, 2005b. cap. 1 - Protecting Groups: An Overview, p. 6.

KOOL, E. T.; CRISALLI, P.; CHAN, K. M. Fast Alpha Nucleophiles: Structures that Undergo Rapid Hydrazone/Oxime Formation at Neutral pH. **Organic Letters**, v. 16, n. 5, p. 1454-1457, 2014.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type R<sub>2</sub>NMgCl·LiCl as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958-2961, 2006.

- KUMAR, P. *et al.* Hydroxylamine-O-Sulfonic Acid (HOSA): A Recent Synthetic Overview. **ChemistrySelect**, v. 9, n. 35, p. e202401805, 2024.
- KUPPALA, R.; KARTHA, K. R. An attempted synthesis of novel thiocarbamide-linked UDP-Galp-mimicking compounds as potential anti-mycobacterial agents. **Trends in Carbohydrate Research**, v. 8, n. 2, p. 47-52, 2016.
- LAI, Q. *et al.* 1, 2, 3-Triazole with linear and branched catenated nitrogen chains—The role of regiochemistry in energetic materials. **Chemical Engineering Journal**, v. 410, p. 128148, 2021.
- LAMB, Y. N. Remdesivir: First Approval. **Drugs**, v. 80, n. 13, p. 1355-1363, 2020.
- LAULHÉ, S.; GORI, S. S.; NANTZ, M. H. A chemoselective, *one-pot* transformation of aldehydes to nitriles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 20, p. 9334-9337, 2012.
- LEE, G. C. Y.; PRESTEGARD, J. H.; CHAN, S. I. Tautomerism of nucleic acid bases. I. Cytosine. **Journal of the American Chemical Society**, v. 94, n. 3, p. 951-959, 1972.
- LEŚ, A.; ADAMOWICZ, L.; RODE, W. Structure and conformation of *N*4-hydroxycytosine and *N*4-hydroxy-5-fluorocytosine. A theoretical ab initio study. **Biochimica et Biophysica Acta -Gene Structure Expression**, v. 1173, n. 1, p. 39-48, 1993.
- LI, Q. *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Pyrrolo [2, 1-*f*][1, 2, 4] triazine C-Nucleosides with a Ribose, 2'-Deoxyribose, and 2', 3'-Dideoxyribose Sugar Moiety. **ChemMedChem**, v. 13, n. 1, p. 97-104, 2018.
- LIN, C.-Y.; MA, L. Comparison of Water-Removal Efficiency of Molecular Sieves Vibrating by Rotary Shaking and Electromagnetic Stirring from Feedstock Oil for Biofuel Production. **Fermentation**, v. 7, n. 3, p. 132, 2021.
- LIU, C. *et al.* Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. **ACS Central Science**, v. 6, n. 3, p. 315-331, 2020.
- LU, J. *et al.* Efficient synthesis of *N*4-methyl-and *N*4-hydroxycytidine phosphoramidites. **Synthesis**, n. 16, p. 2708-2712, 2010.
- MACKMAN, R. L. *et al.* Discovery of GS-5245 (Obeldesivir), an Oral Prodrug of Nucleoside GS-441524 That Exhibits Antiviral Efficacy in SARS-CoV-2-Infected African Green Monkeys. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 17, p. 11701-11717, 2023.
- MACKMAN, R. L. *et al.* **Methods and compounds for treating paramyxoviridae virus infections**. Depositante: Gilead Sciences, Inc. WO2012012776A1. 2012.
- MAIRHOFER, C. *et al.*  $\alpha$ -Amination of 1, 3-Dicarbonyl Compounds and Analogous Reactive Enolate-Precursors Using Ammonia under Oxidative Conditions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 64, n. 25, p. e202501586, 2025.

- MALKOWSKI, S. N. *et al.* Design, modeling and synthesis of 1, 2, 3-triazole-linked nucleoside-amino acid conjugates as potential antibacterial agents. **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1682, 2017.
- MCINTOSH, J. A. *et al.* Engineered Ribosyl-1-Kinase Enables Concise Synthesis of Molnupiravir, an Antiviral for COVID-19. **ACS Central Science**, v. 7, n. 12, p. 1980-1985, 2021.
- NEUFELD, R.; STALKE, D. Solution Structure of Turbo-Hauser Base TMPMgCl·LiCl in [D8] THF. **Chemistry–A European Journal**, v. 22, n. 36, p. 12624-12628, 2016.
- O'CONNOR, S. *et al.* **Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ylamines IGF-1R kinase inhibitors for the treatment of cancer and other hyperproliferative diseases**. Depositante: Bayer Intellectual Property GmbH. US 8431,695 B2. 2013.
- OBRADORS, C. *et al.* Direct and Catalytic C-Glycosylation of Arenes: Expeditious Synthesis of the Remdesivir Nucleoside. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 61, n. 11, p. e202114619, 2022.
- OMS. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. Genebra, Suíça, 2024. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 27/04/2024.
- OTTER, B. A.; KLEIN, R. S. Conformational properties of purine-like C-nucleosides. **Nucleosides and Nucleotides**, v. 15, n. 1-3, p. 793-807, 1996.
- OZIMINSKI, W. P.; BYCUL, A. Thermodynamic and Kinetic Characteristics of Molnupiravir Tautomers and Its Complexes with RNA Purine Bases as an Explanation of the Possible Mechanism of Action of This Novel Antiviral Medicine: A Quantum-Chemical Study. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 88, n. 19, p. 14048-14064, 2023.
- PADHAN, R.; PRABHEESH, K. The economics of COVID-19 pandemic: A survey. **Economic analysis and policy**, v. 70, p. 220-237, 2021.
- PAINTER, G. R. *et al.* **N4-hydroxycytidine and derivatives and anti-viral uses related thereto**. Depositante: Emory University. WO2019113462 A1. 2019.
- PATIL, S. A.; OTTER, B. A.; KLEIN, R. S. 4-Aza-7, 9-dideazaadenosine, a new cytotoxic synthetic C-nucleoside analogue of adenosine. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 30, p. 5339-5342, 1994a.
- PATIL, S. A.; OTTER, B. A.; KLEIN, R. S. Synthesis of pyrrolo [2, 1-*f*][1, 2, 4] triazine congeners of nucleic acid purines via the *N*-amination of 2-substituted pyrroles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 781-786, 1994b.
- PAVIA, D. L. *et al.* **Introduction to spectroscopy**. Cengage learning, 2014.
- PAYMODE, D. J. *et al.* Expanding Access to Remdesivir via an Improved Pyrrolotriazine Synthesis: Supply Centered Synthesis. **Organic Letters**, v. 22, n. 19, p. 7656-7661, 2020.

PAYMODE, D. J. *et al.* Toward a Practical, Two-Step Process for Molnupiravir: Direct Hydroxyamination of Cytidine Followed by Selective Esterification. **Organic Process Research & Development**, v. 25, n. 8, p. 1822-1830, 2021.

POHJAKALLIO, A.; PIHKO, P. M. Enantioselective Synthesis of 2-Isloxazolines by a One-Flask Conjugate Addition/Oxime-Transfer Process. **Chemistry—A European Journal**, v. 15, n. 16, p. 3960-3964, 2009.

QUINN, D. J.; HAUN, G. J.; MOURA-LETTTS, G. Direct synthesis of nitriles from aldehydes with hydroxylamine-*O*-sulfonic acid in acidic water. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 34, p. 3844-3847, 2016.

REETZ, M. T.; KÖNIG, G. *n*-Butanol: An ecologically and economically viable extraction solvent for isolating polar products from aqueous solutions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2021, n. 46, p. 6224-6228, 2021.

ROLDAN, B. J. *et al.* Propargylglycine-based antimicrobial compounds are targets of TolC-dependent efflux systems in *Escherichia coli*. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 2, p. 126875, 2020.

ROY, S. *et al.* Facile and Scalable Methodology for the Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazine of Remdesivir. **Organic Process Research & Development**, v. 26, n. 1, p. 82-90, 2022.

RUDDARRAJU, R. R. *et al.* Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 123, p. 379-396, 2016.

SAKAKURA, A. *et al.* Widely Useful DMAP-Catalyzed Esterification under Auxiliary Base- and Solvent-Free Conditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 47, p. 14775-14779, 2007.

SCHÄFER, G.; FLEISCHER, T. Development of a 2<sup>nd</sup> Generation Process for 3-Ethyl-4-Hydroxy-5-Methylbenzonitrile—A Key Building Block of S1P<sub>1</sub> Receptor Modulator Cenerimod—through a Non-Classical Nitrile Formation Using Hydroxylamine-*O*-sulfonic Acid (HOSA). **Helvetica Chimica Acta**, v. 106, n. 12, p. e202300167, 2023.

SHAROV, A. V. *et al.* Computational analysis of molnupiravir. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 3, p. 1508, 2022.

SHEAHAN, T. P. *et al.* An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 541, 2020.

SHUGAR, D.; HUBER, C. P.; BIRNBAUM, G. I. Mechanism of hydroxylamine mutagenesis. Crystal structure and conformation of 1,5-dimethyl-*N*4-hydroxycytosine. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Nucleic Acids and Protein Synthesis**, v. 447, n. 3, p. 274-284, 1976.

SIEGEL, D. *et al.* Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-*f*][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1648-1661, 2017.

SILVERSTEIN, R. M. *et al.* **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 8 ed. Wiley, 2014.

SOMEI, M. *et al.* A novel *N*-Amination Method and its Application to the Preparation of *N*-Aminoheterocycles. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 26, n. 8, p. 2522-2534, 1978.

SONG, Y. H.; JO, B. S. Synthesis of 9-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydrothieno [3, 2-*b*] quinoline and 9-amino-5, 6, 7, 8-tetrahydrothieno [3, 2-*b*] quinolin-8-ol derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 46, n. 6, p. 1132-1136, 2009.

STEINER, A. *et al.* A High-Yielding Synthesis of EIDD-2801 from Uridine. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 43, p. 6736-6739, 2020.

STREITH, J.; FIZET, C. Nucleophilic versus electrophilic properties of the nitrogen atom in *O*-sulfonyl-hydroxylamine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 18, n. 37, p. 3297-3300, 1977.

STREITH, J.; FIZET, C.; FRITZ, H. L'acide hydroxylamine-*O*-sulfonique, réactif de choix pour la conversion d'aldéhydes en nitriles. **Helvetica Chimica Acta**, v. 59, n. 8, p. 2786-2792, 1976.

SYED, Y. Y. Molnupiravir: First approval. **Drugs**, v. 82, n. 4, p. 455-460, 2022.

TEASDALE, A. *et al.* Impurities in new drug substances and new drug products: ICH Q3A/B: key guidelines in the general impurity management process. **ICH quality guidelines: an implementation guide**, p. 167-198, 2017.

VAILLANCOURT, V. *et al.* Methanesulfonyl Chloride. *In*: **Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis**, 2007.

VARGAS, D. F.; LARGHI, E. L.; KAUFMAN, T. S. Evolution of the Synthesis of Remdesivir. Classical Approaches and Most Recent Advances. **ACS Omega**, v. 6, n. 30, p. 19356-19363, 2021.

VASILEV, M. *et al.* Development of Continuous Flow Processes to Access Pyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amine: An RSM for the Synthesis of Antiviral Drugs. **Organic Process Research & Development**, v. 28, n. 5, p. 1556-1566, 2024.

VON KEUTZ, T.; WILLIAMS, J. D.; KAPPE, C. O. Continuous Flow C-Glycosylation via Metal-Halogen Exchange: Process Understanding and Improvements toward Efficient Manufacturing of Remdesivir. **Organic Process Research & Development**, v. 24, n. 10, p. 2362-2368, 2020.

VON KEUTZ, T.; WILLIAMS, J. D.; KAPPE, C. O. Flash Chemistry Approach to Organometallic C-Glycosylation for the Synthesis of Remdesivir. **Organic Process Research & Development**, v. 25, n. 4, p. 1015-1021, 2021.

WALLACE, R. G. Hydroxylamine-*O*-sulfonic acid-a versatile synthetic reagent. **Aldrichimica Acta**, v. 13, n. 3, p. 3-11, 1980.

WALLACE, R. G. Hydroxylamine-*O*-Sulphonic Acid. Its Use in Organic Synthesis. A Review. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 14, n. 4, p. 265-307, 1982.

WANG, E. C. *et al.* An efficient method for the preparation of nitriles via the dehydration of aldoximes with phthalic anhydride. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v. 51, n. 3, p. 619-627, 2004.

WARREN, T. K. *et al.* Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. **Nature**, v. 531, n. 7594, p. 381-385, 2016.

WHITAKER, D. T. *et al.* *p*-Toluenesulfonyl Chloride. *In: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2006.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of organic solvents: quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351-8354, 2010.

WINTERTON, N. The green solvent: A critical perspective. **Clean technologies and environmental policy**, v. 23, n. 9, p. 2499-2522, 2021.

WU, C. *et al.* Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 10, n. 5, p. 766-788, 2020.

WUTS, P. G. M.; GREENE, T. W. Protection for the amino group. *In: WUTS, P. G. M. (Ed.). Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 5 ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, 2006. cap. 7, p. 895-1193.

XIE, Y. *et al.* Weinreb amide approach to the practical synthesis of a key remdesivir intermediate. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 86, n. 7, p. 5065-5072, 2021.

XU, S. *et al.* The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols—A Mechanistic Study (DMAP=4-(Dimethylamino)pyridine). **Chemistry—A European Journal**, v. 11, n. 16, p. 4751-4757, 2005.

XUE, F. *et al.* Improvement of the C-glycosylation Step for the Synthesis of Remdesivir. **Organic Process Research & Development**, v. 24, n. 9, p. 1772-1777, 2020.

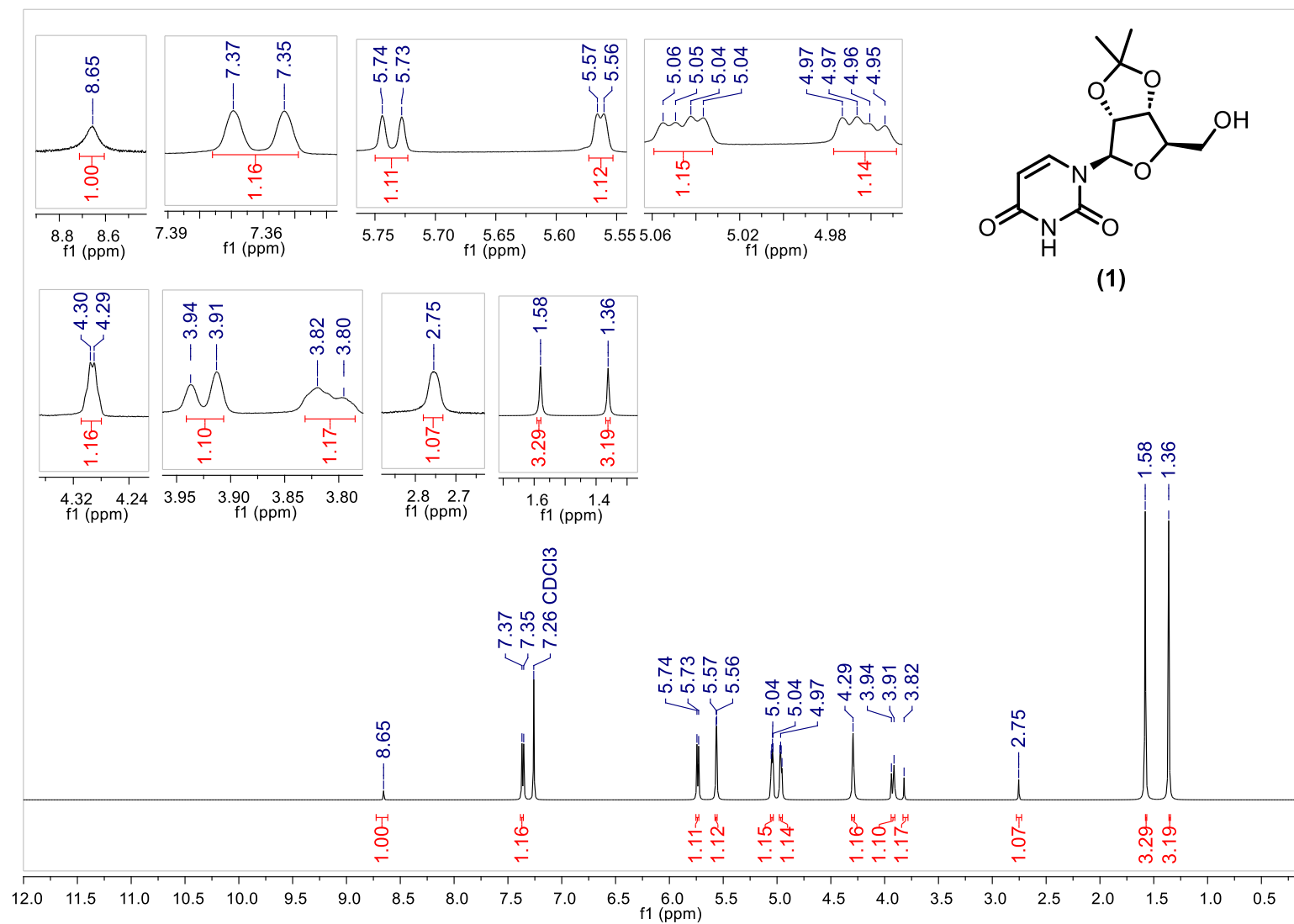
YIN, P. *et al.* *N*-Trinitroethylamino functionalization of nitroimidazoles: a new strategy for high performance energetic materials. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 1, n. 25, p. 7500-7510, 2013.

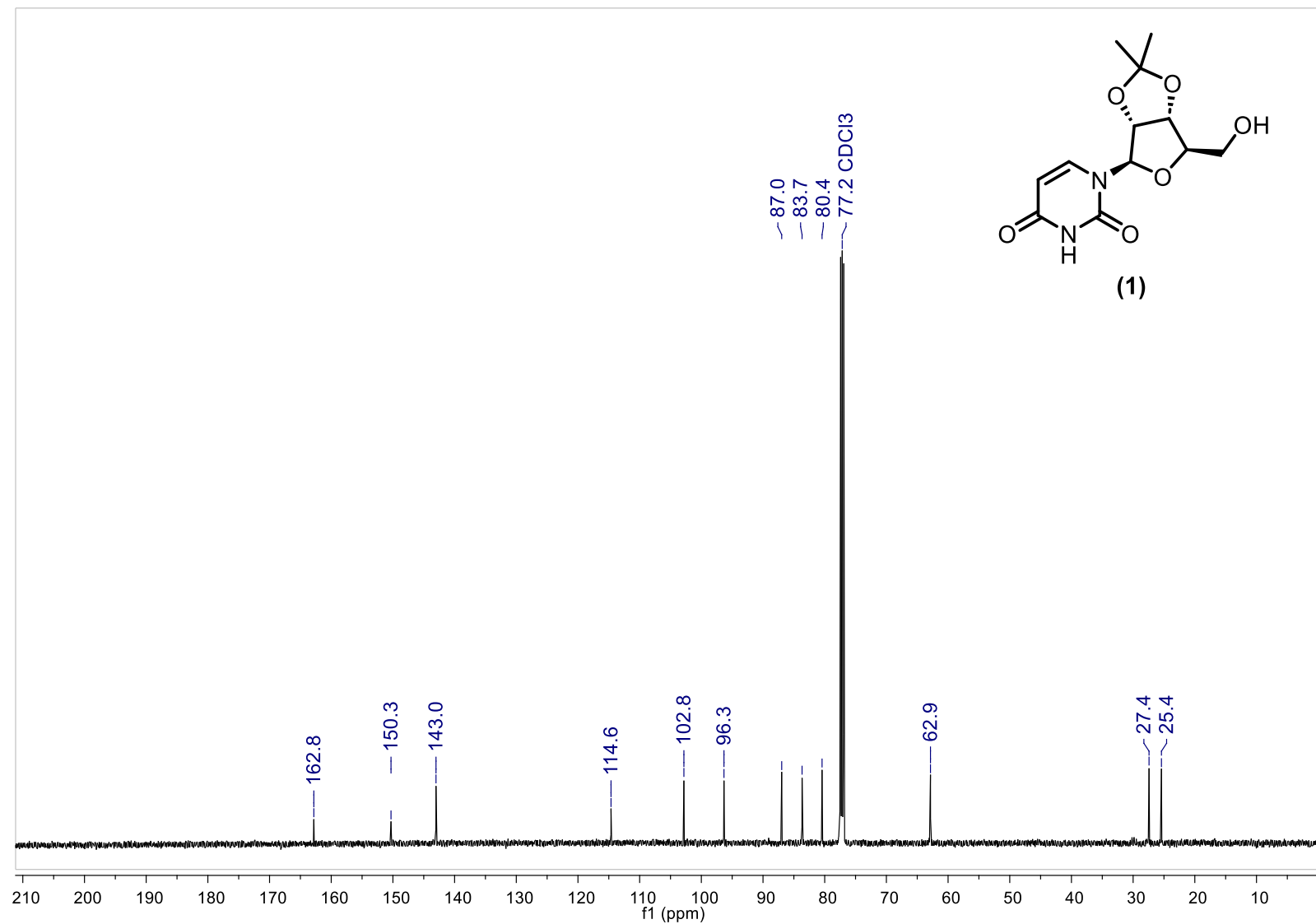
YU, H. *et al.* Synthesis of dibromo-triazoles and their amination with hydroxylamine-*O*-sulphonic acid. **Materials Research Innovations**, v. 18, n. sup4, p. S4-1127-S1124-1131, 2014.

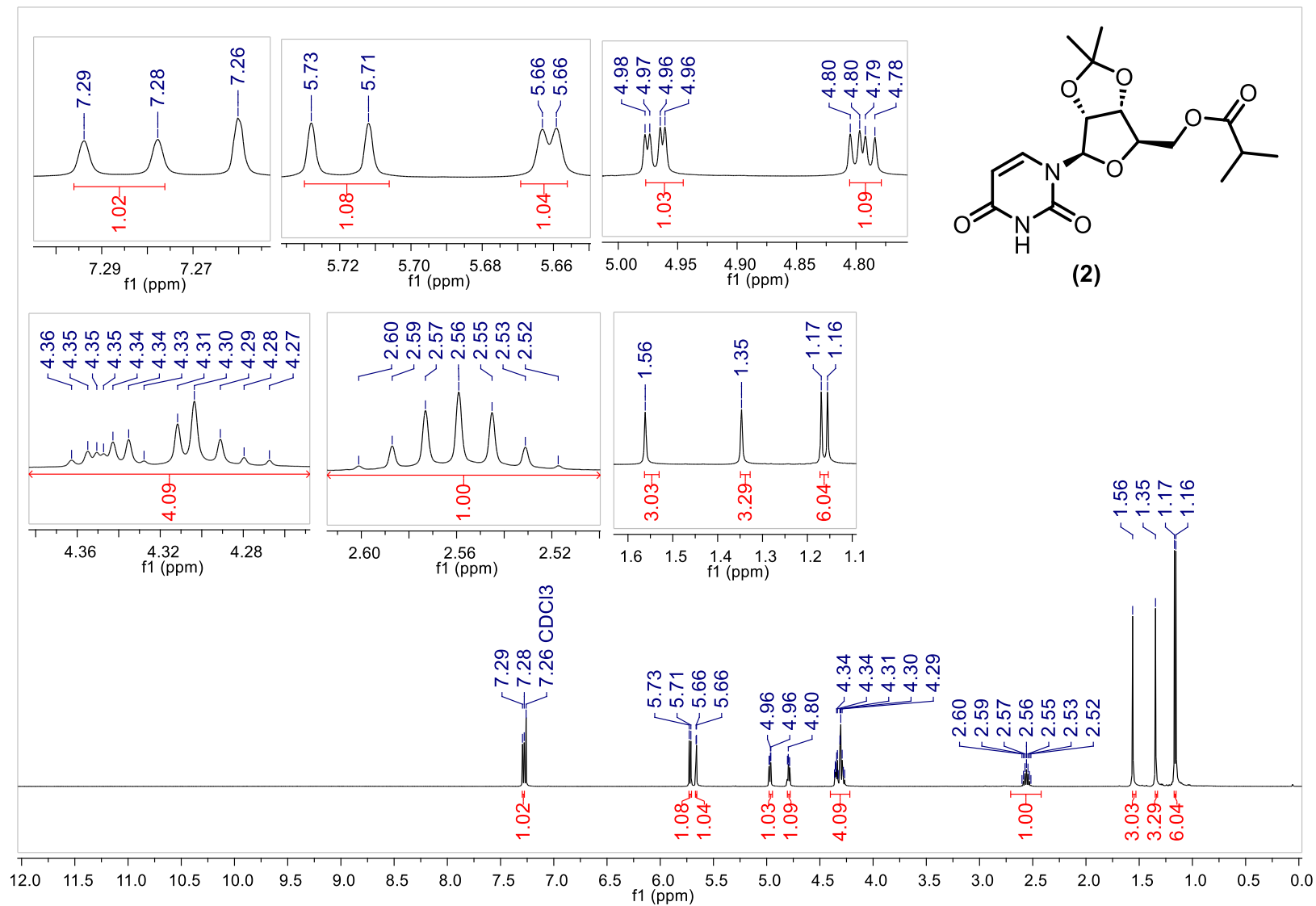
ZHANG, Z.; SHEN, M.; ZHAO, L. **Preparation Method of 7-Bromopyrrolo [2,1-*f*][1, 2, 4] triazin-4-amine**. Depositante: Chengdu Af Biochem Co Ltd. . CN110845502A. 2020.

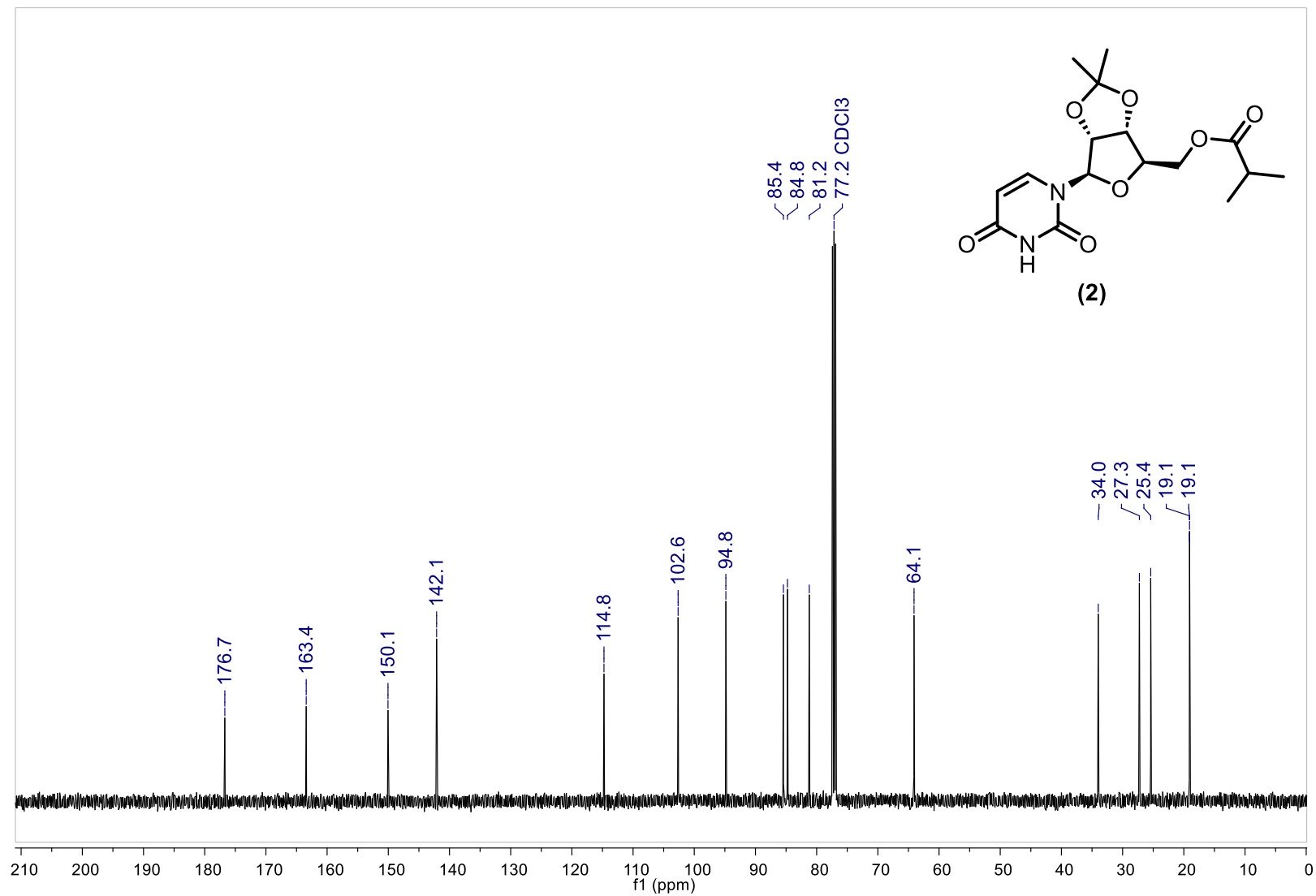
**APÊNDICE A – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)**

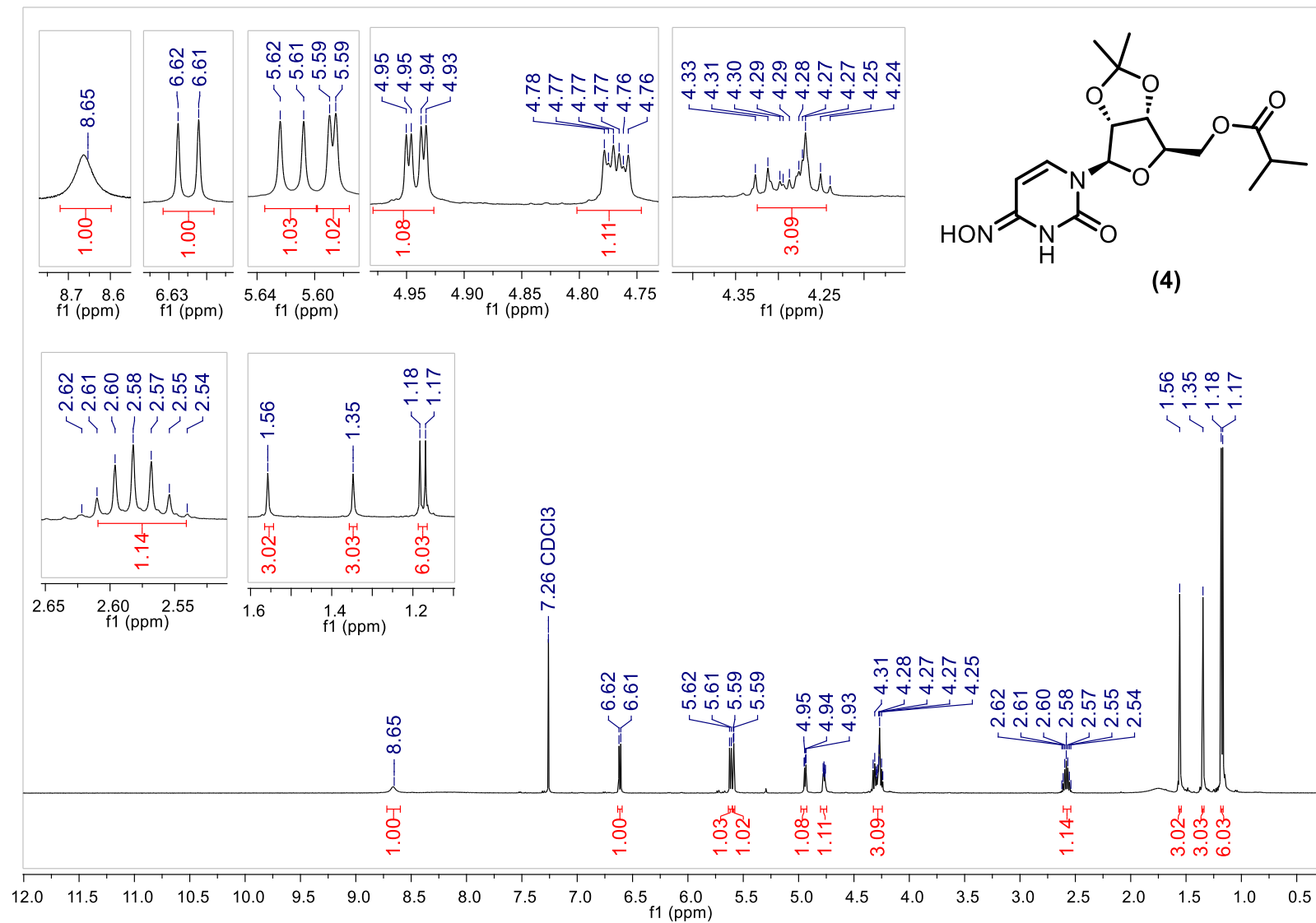


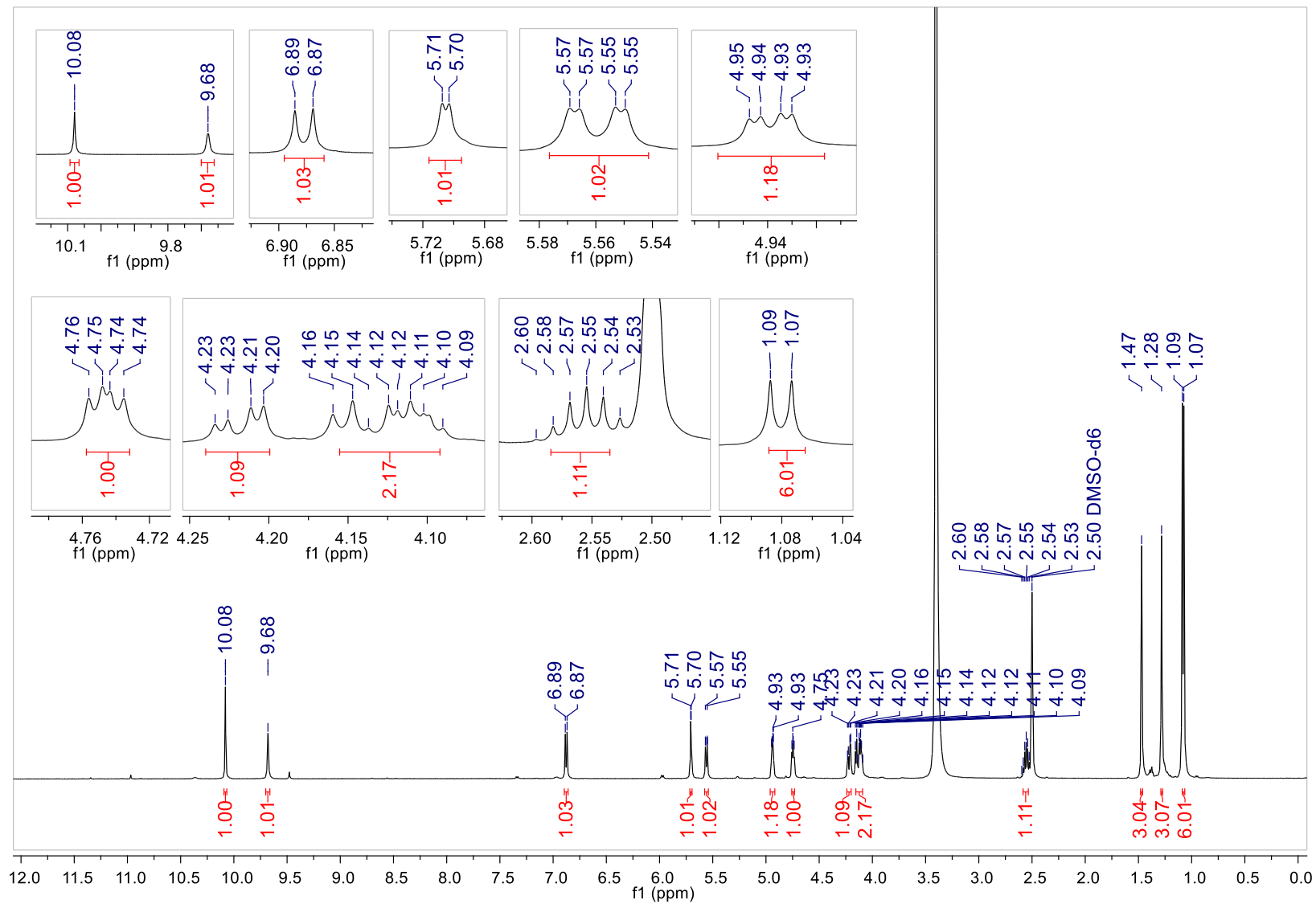
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (1)

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(1)**

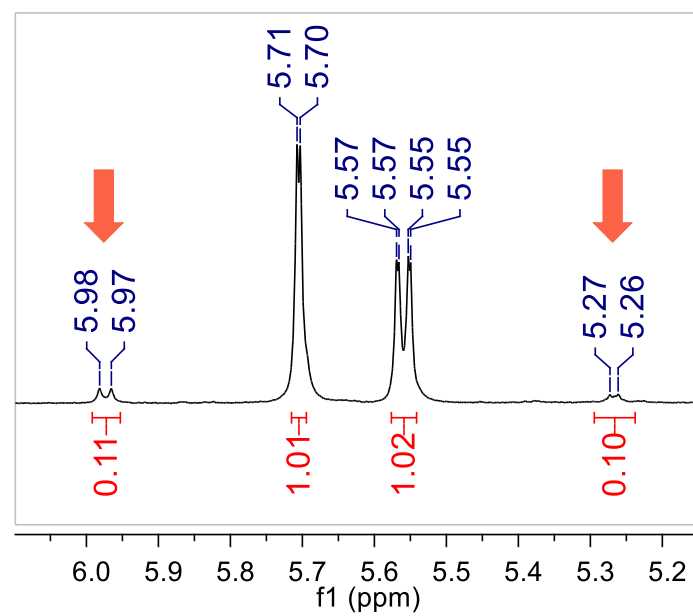
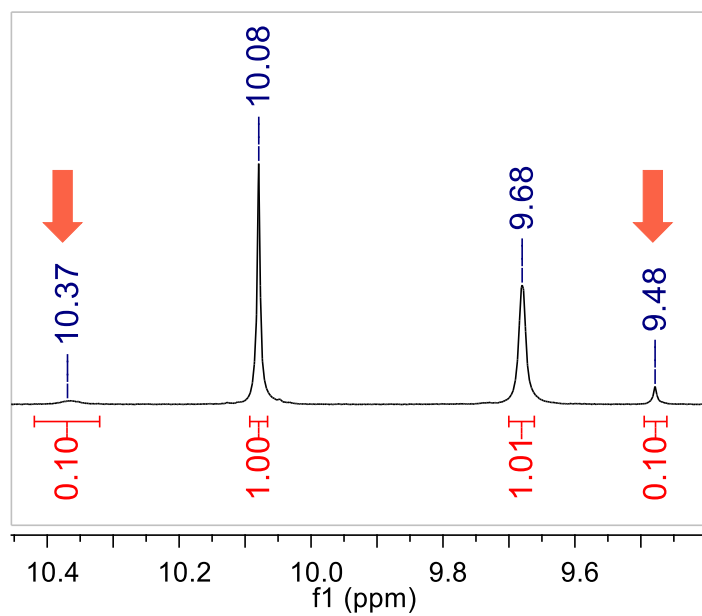
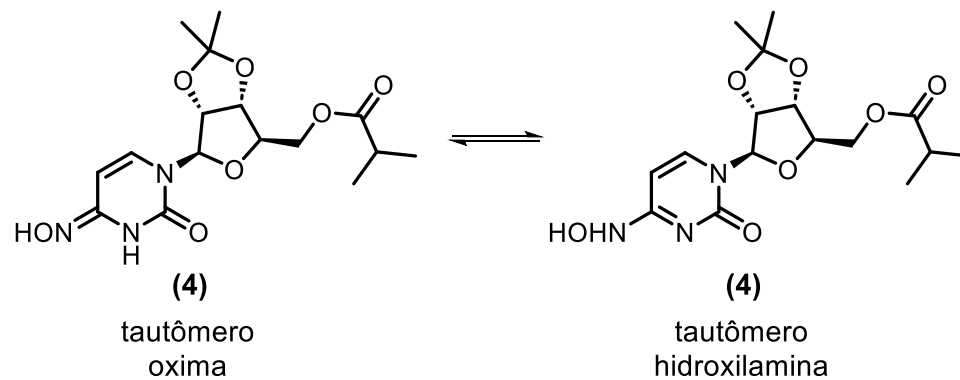
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (2)

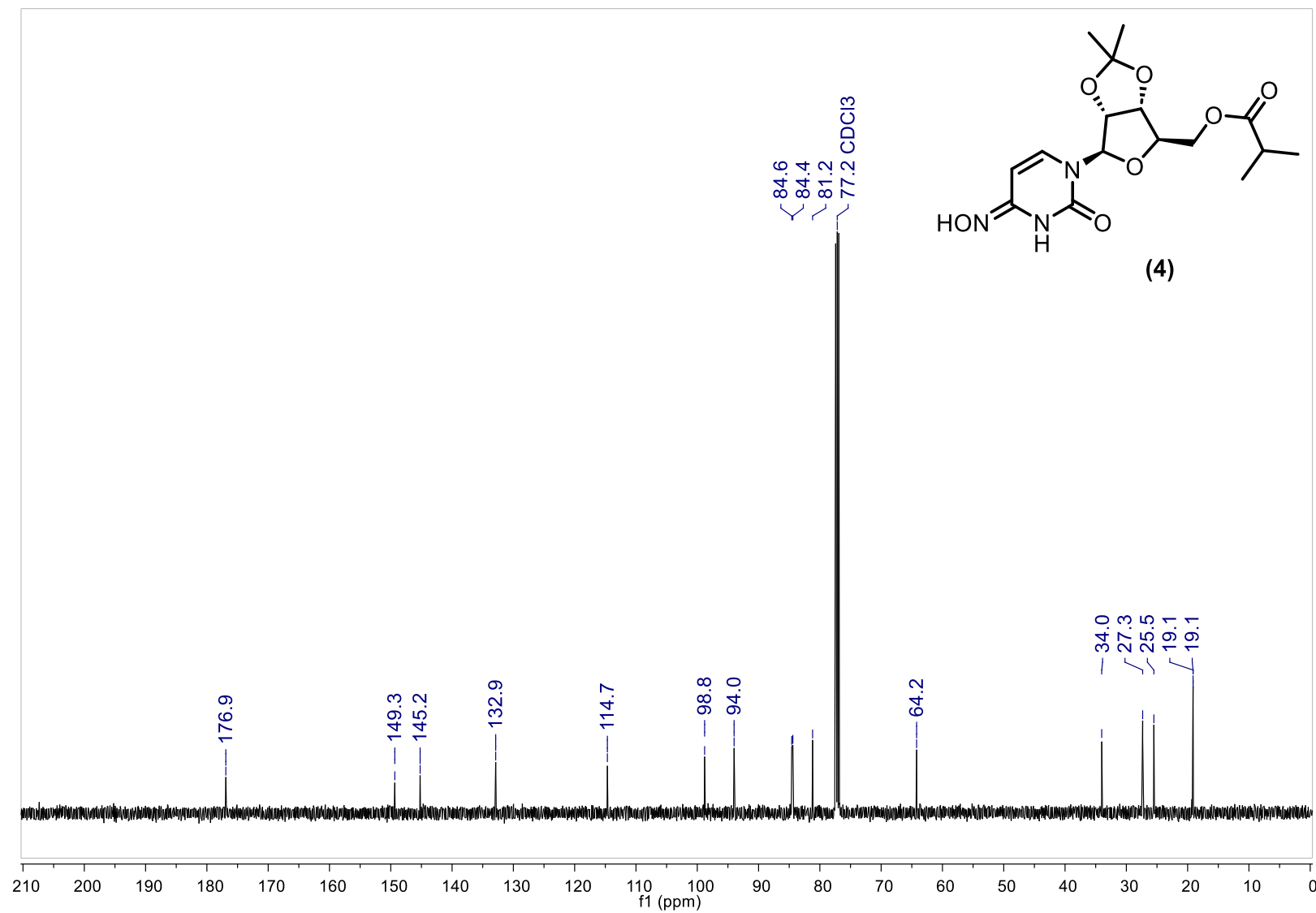
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (2)

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (4)

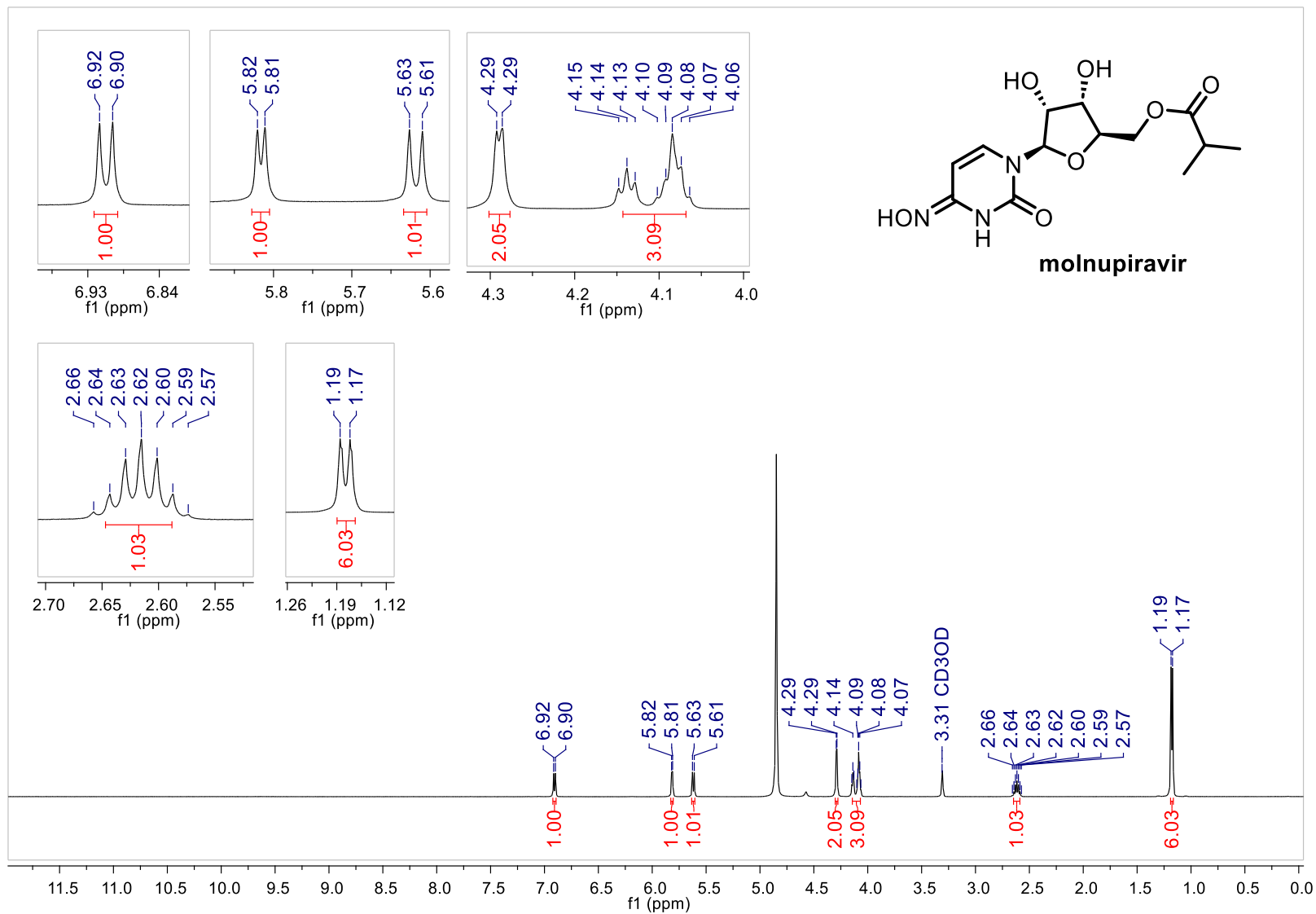
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (4)

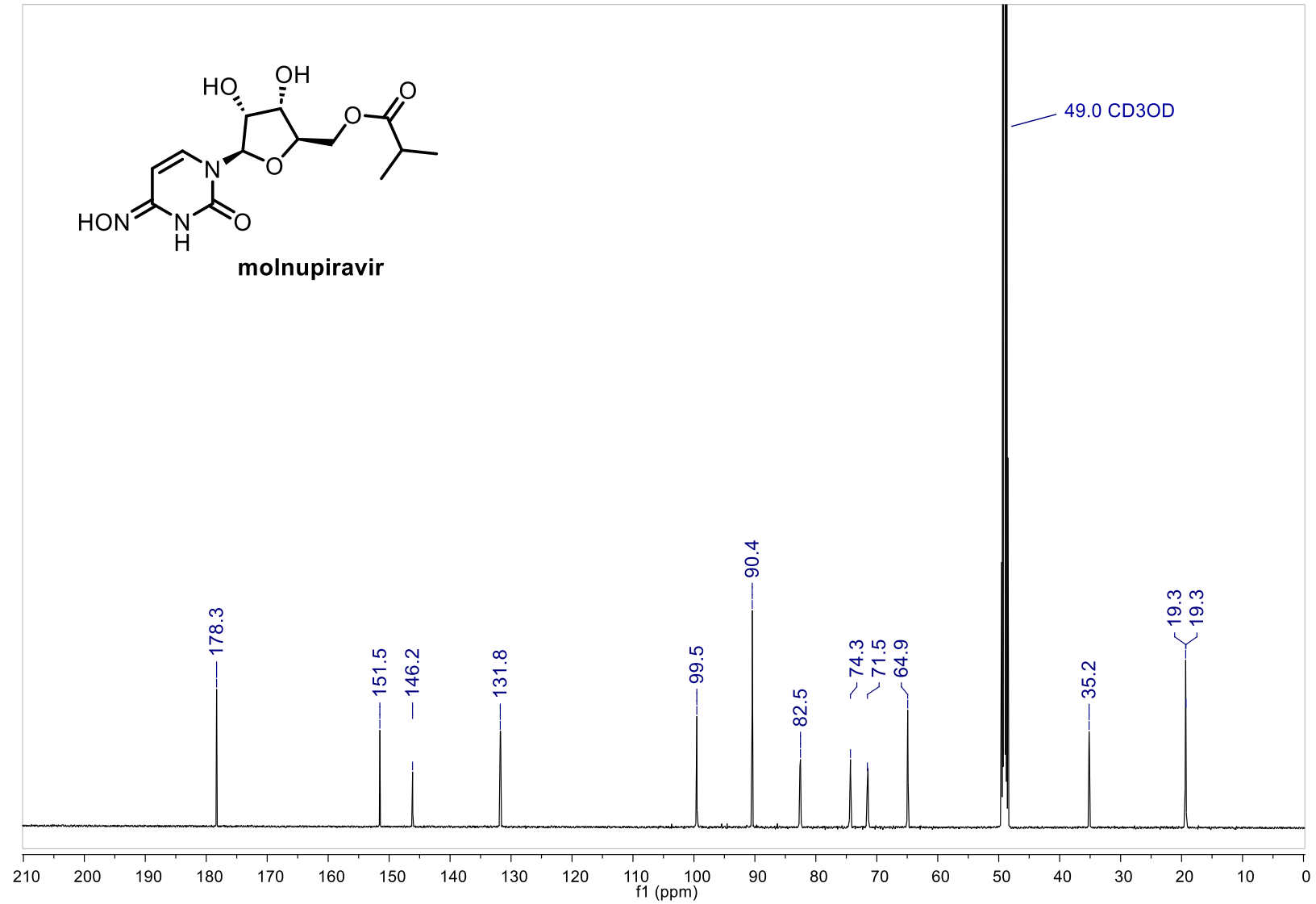
Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de (4) demonstrando a presença de seus tautômeros na proporção de 1:10



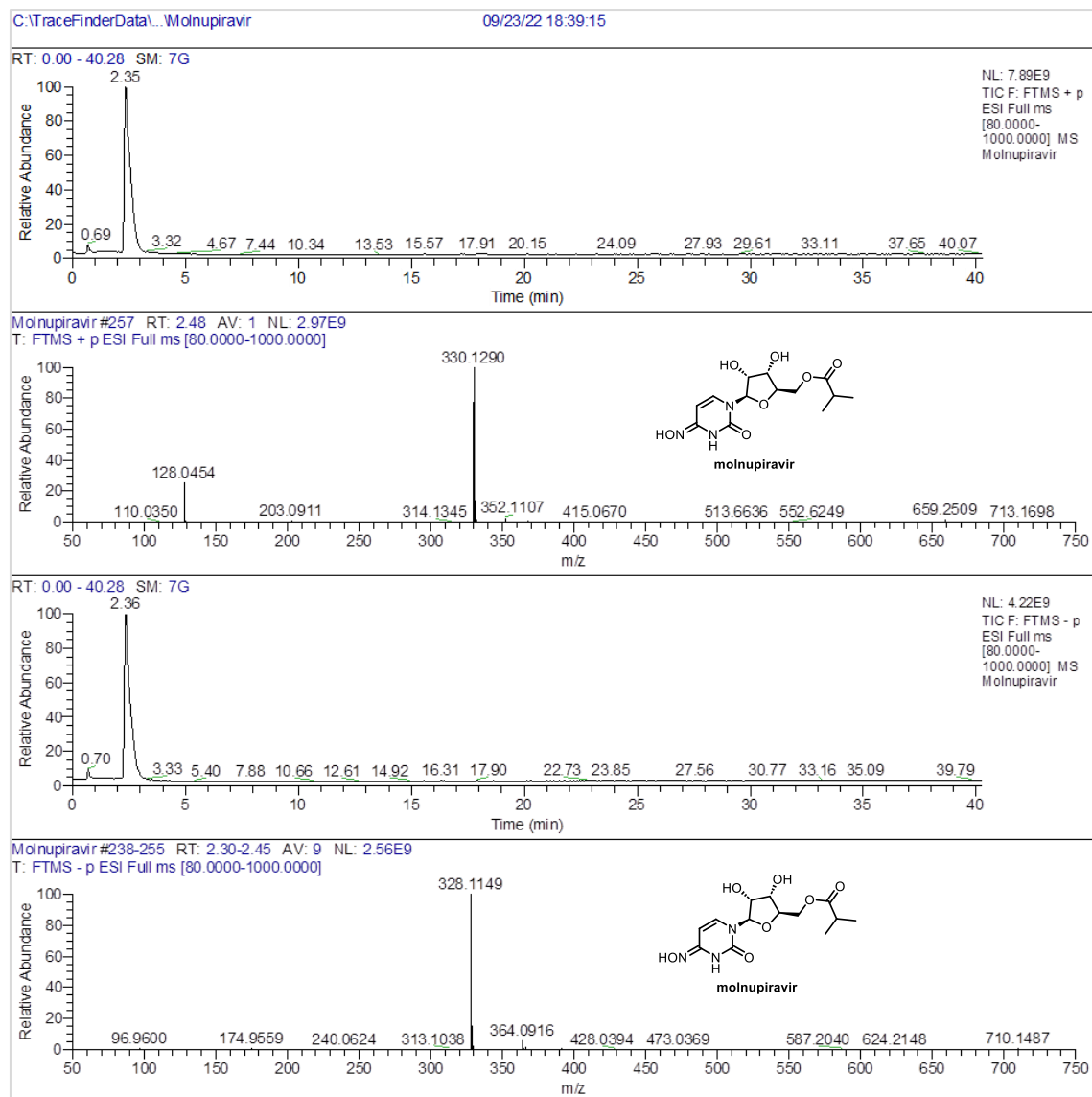
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (4)

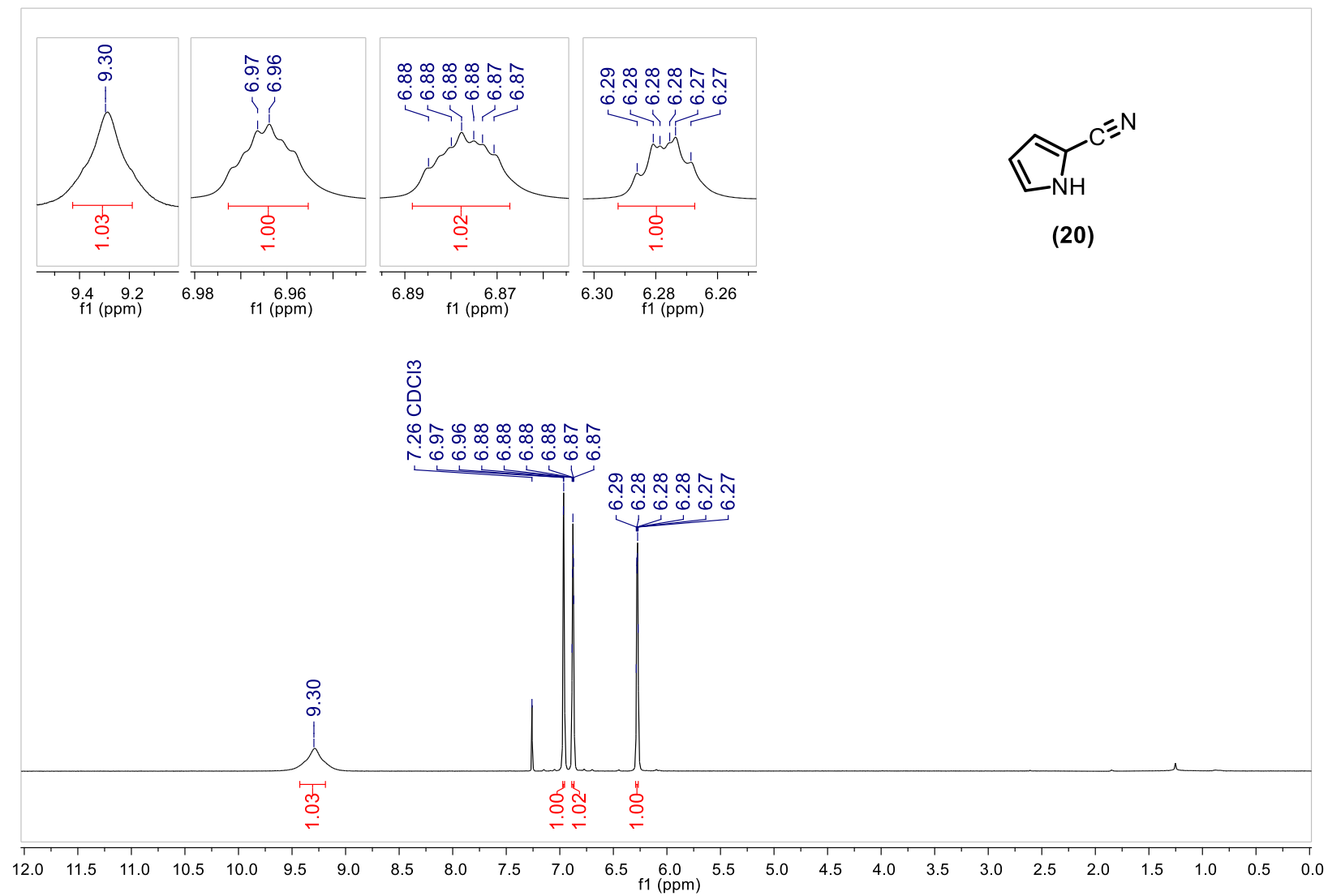


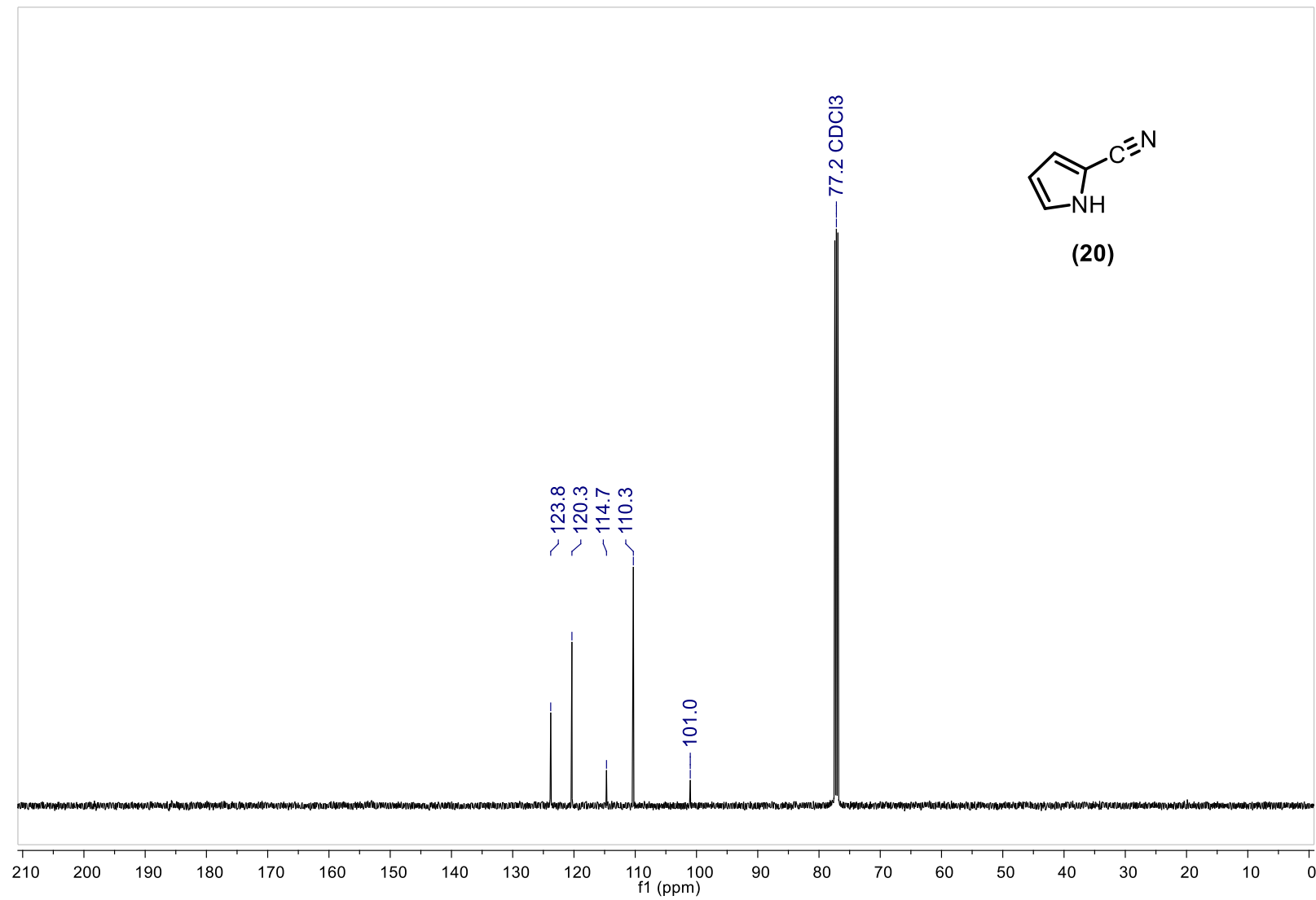
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do molnupiravir

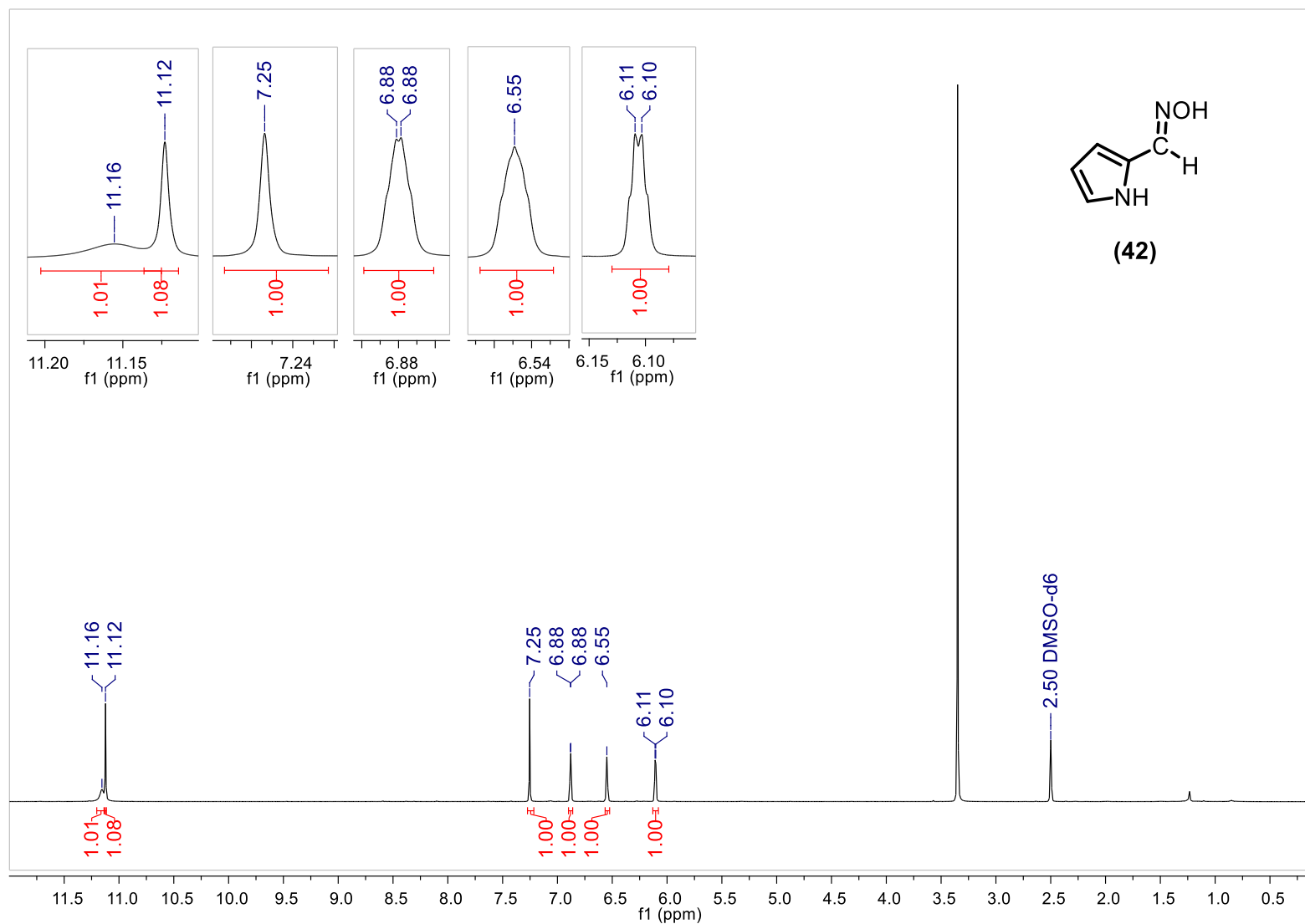
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do molnupiravir

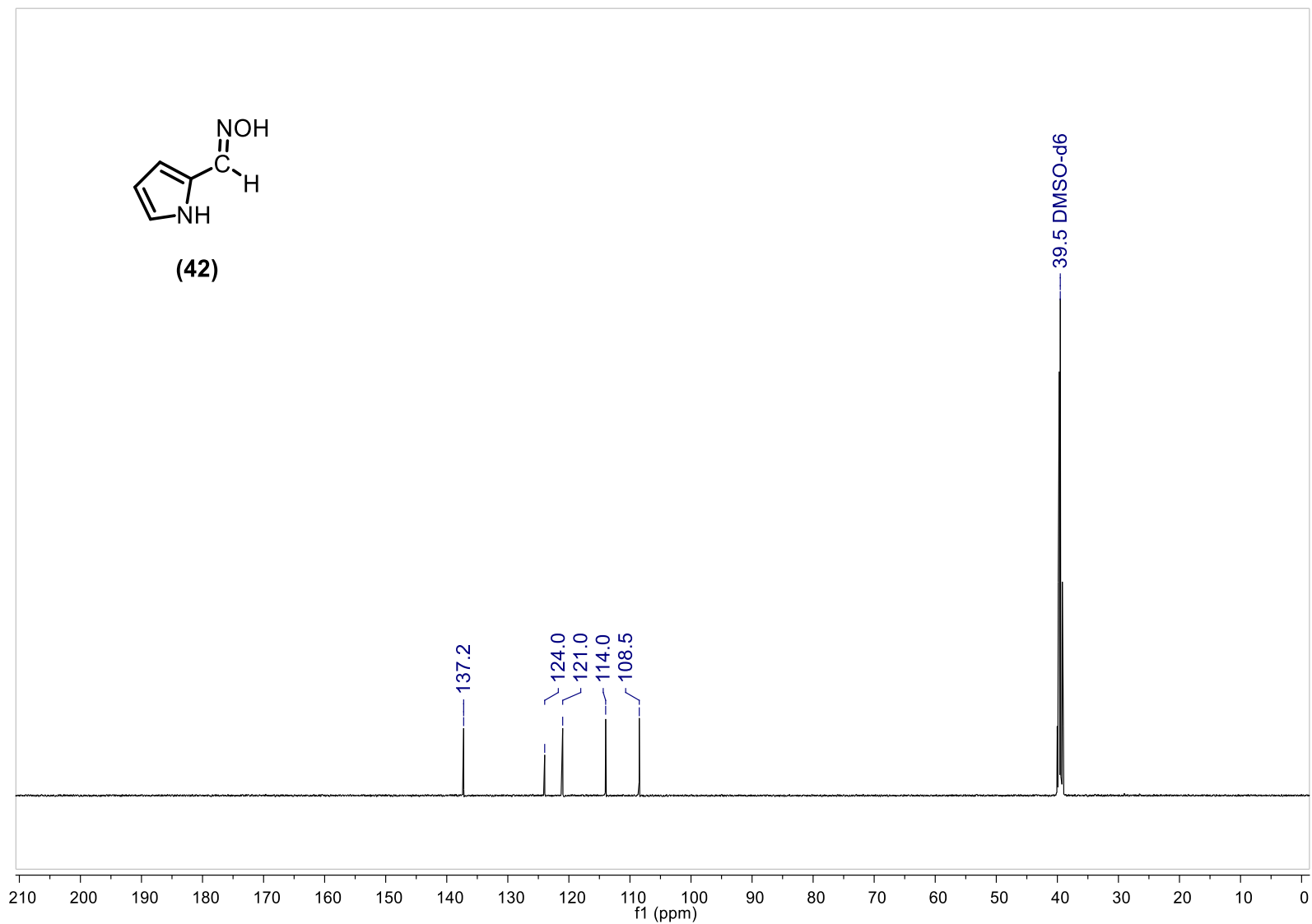
# Cromatograma de íon total e espectros de EMAR $[M + H]^+$ e $[M - H]^-$ do molnupiravir

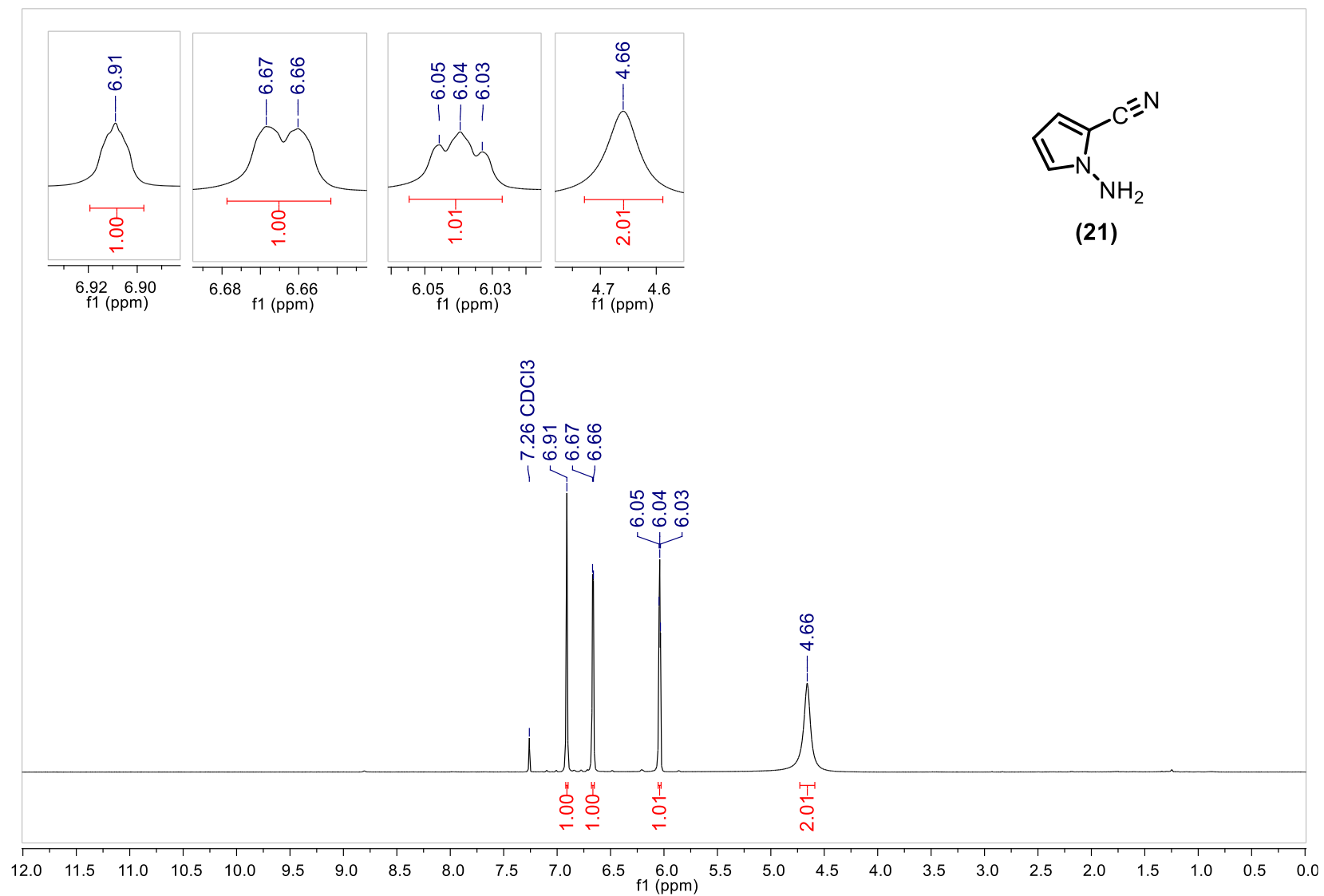


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (20)

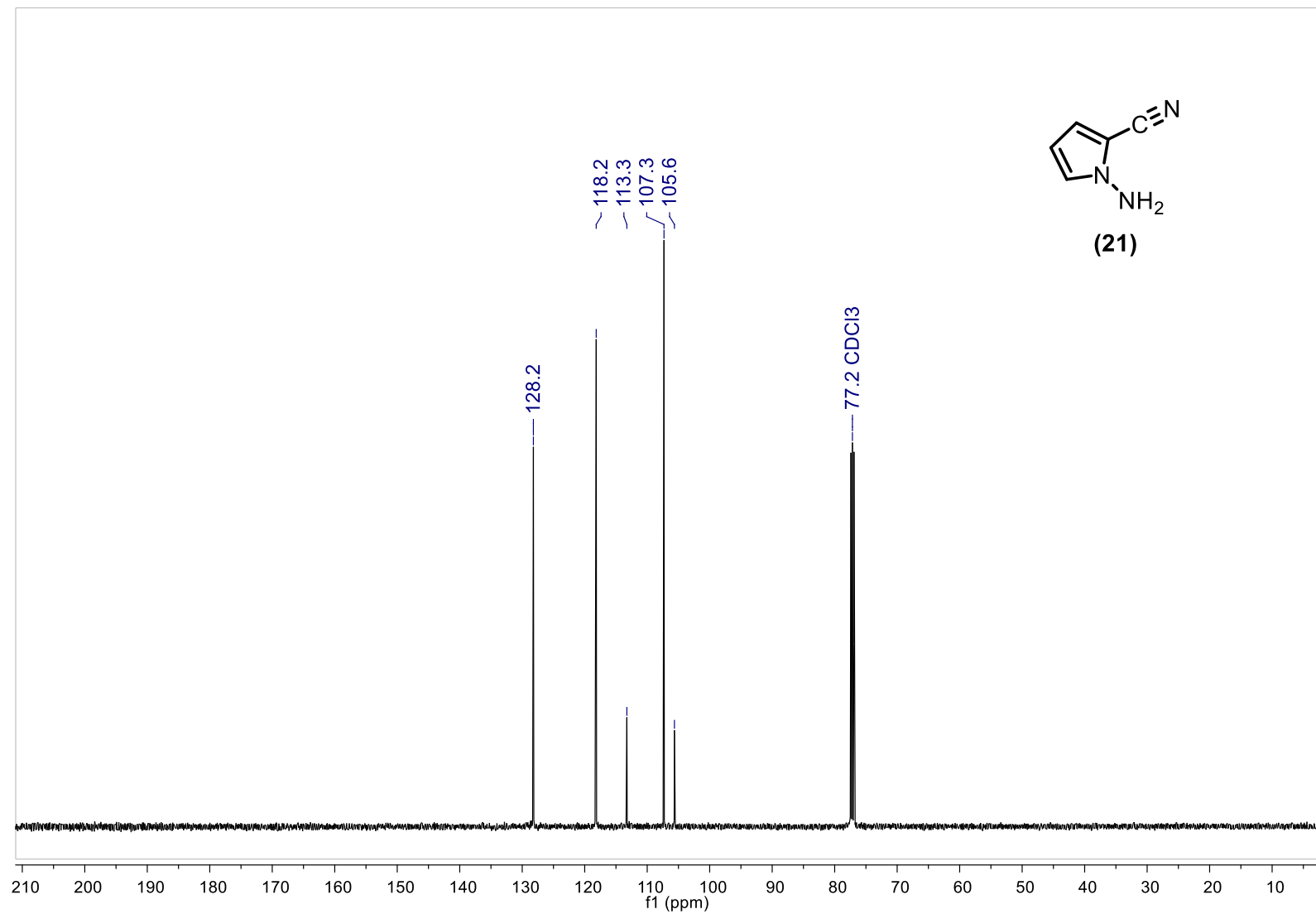
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(20)**

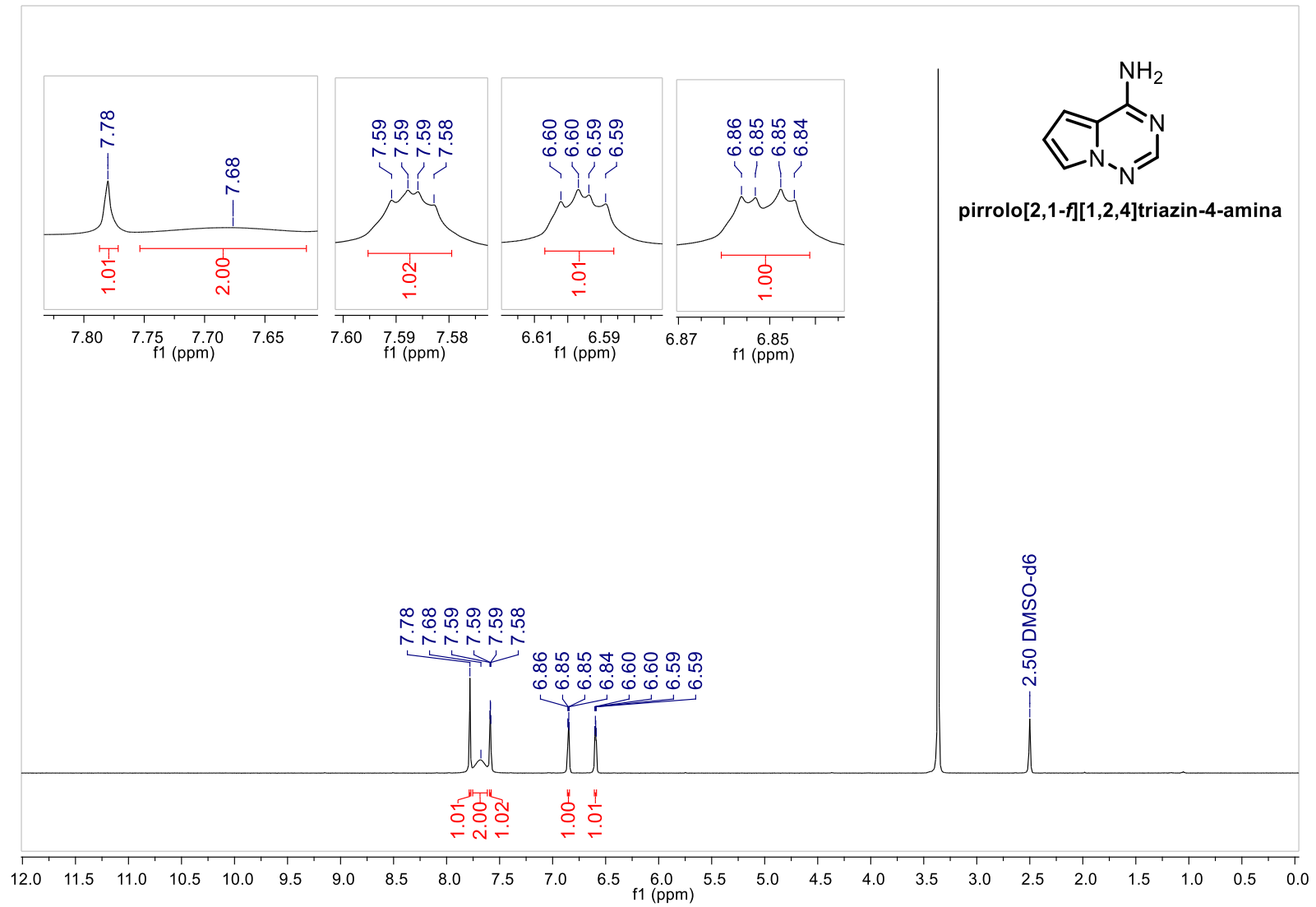
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do intermediário oxima-derivado (42)

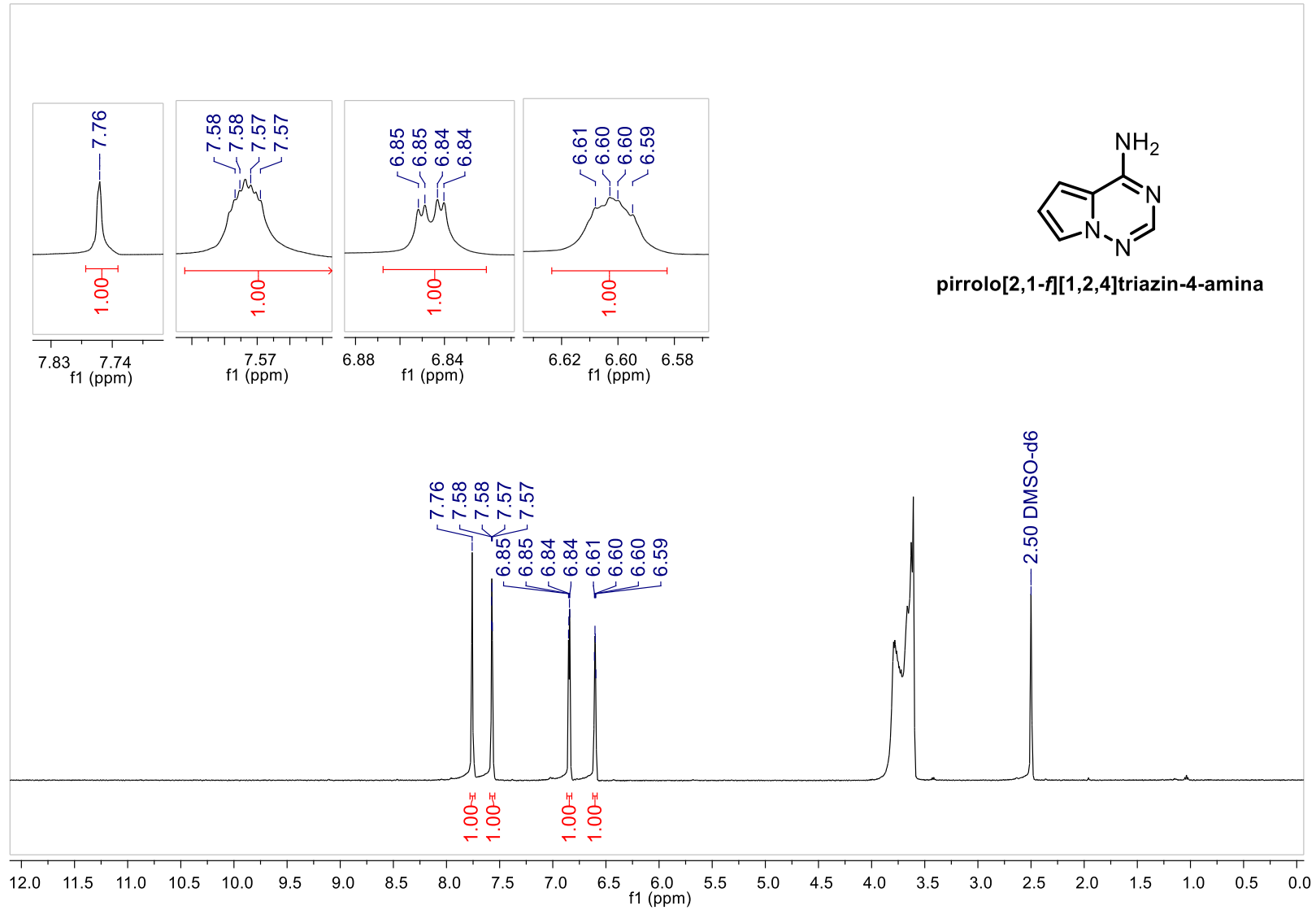
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) do intermediário oxima-derivado (42)

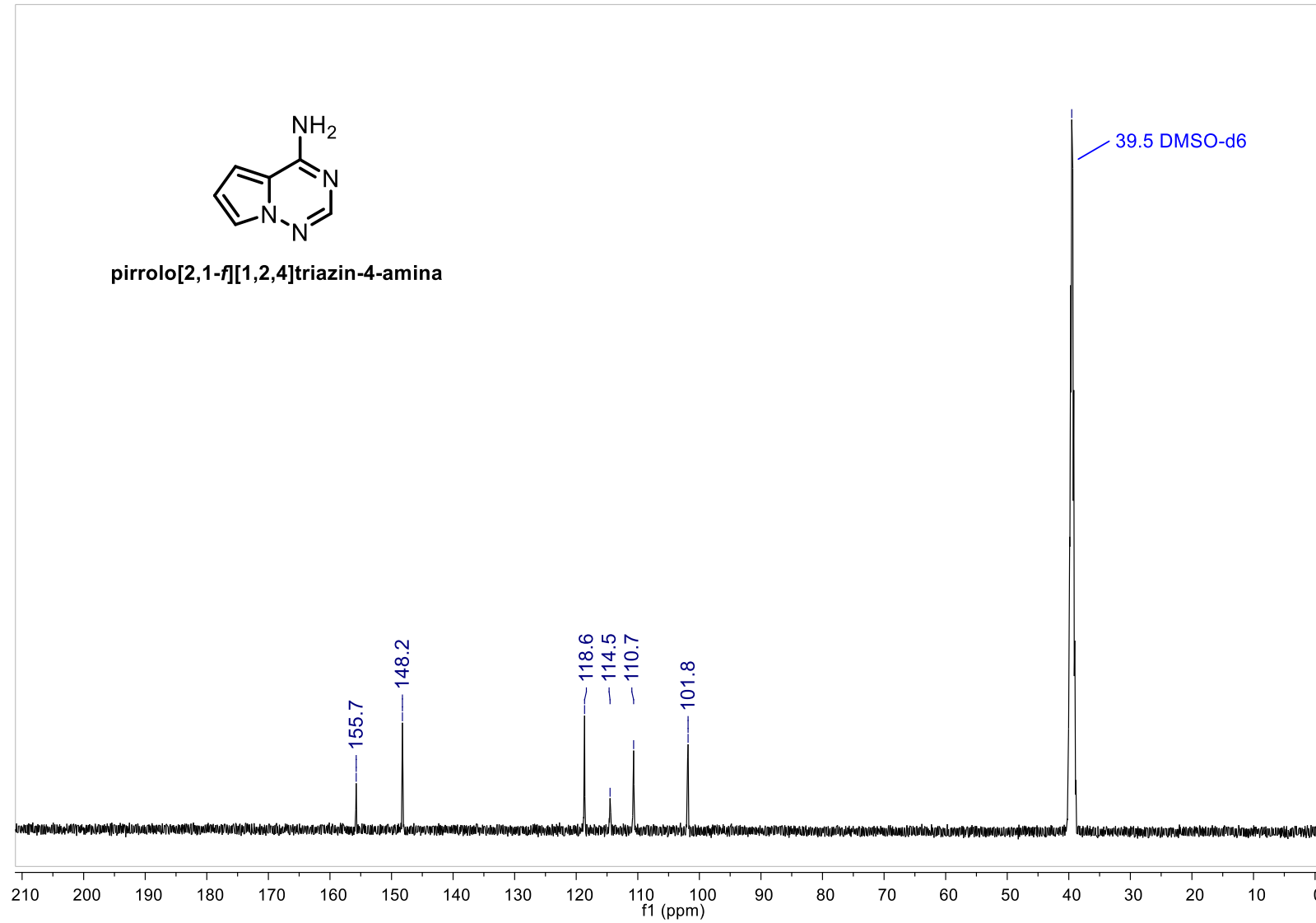
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(21)**

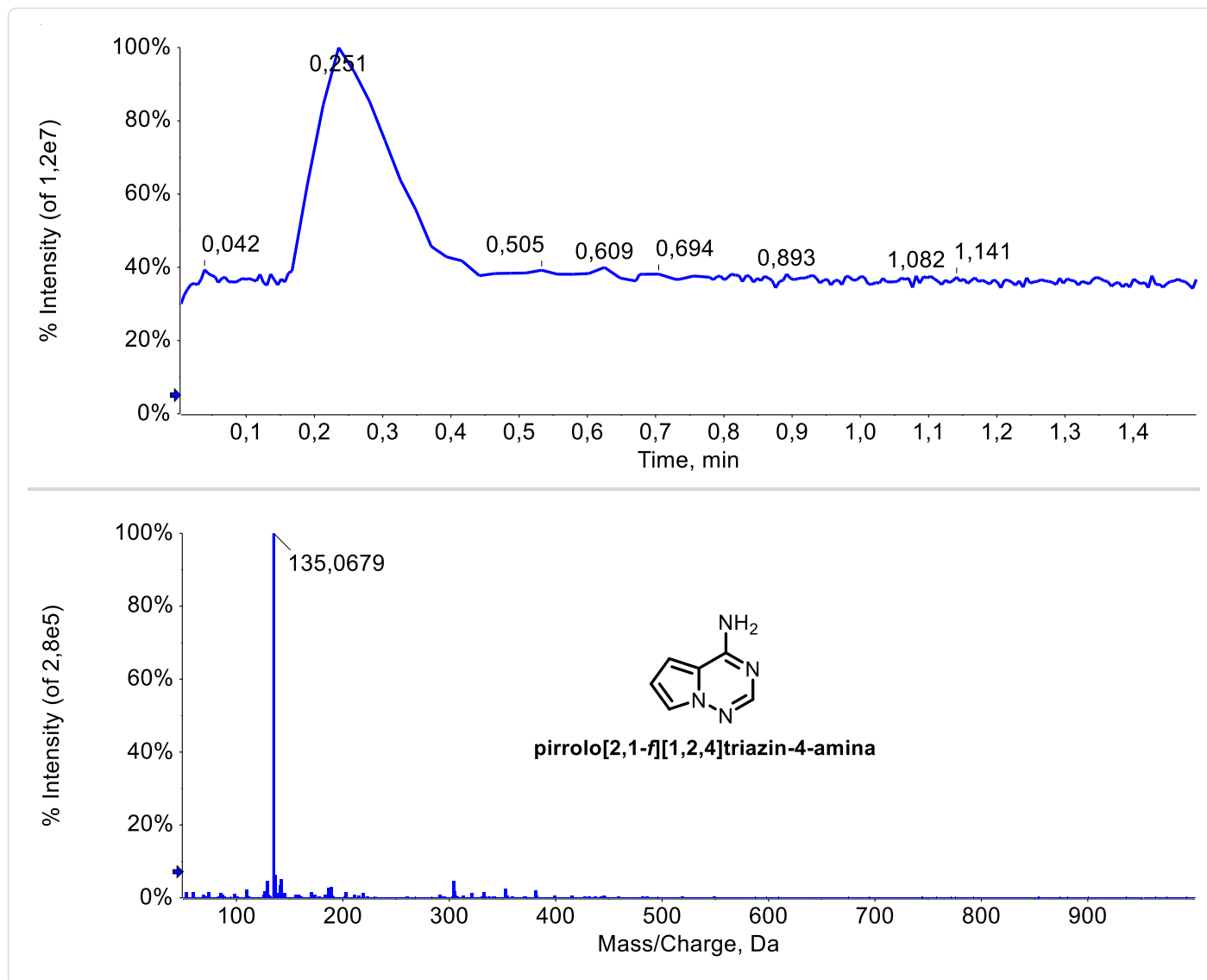


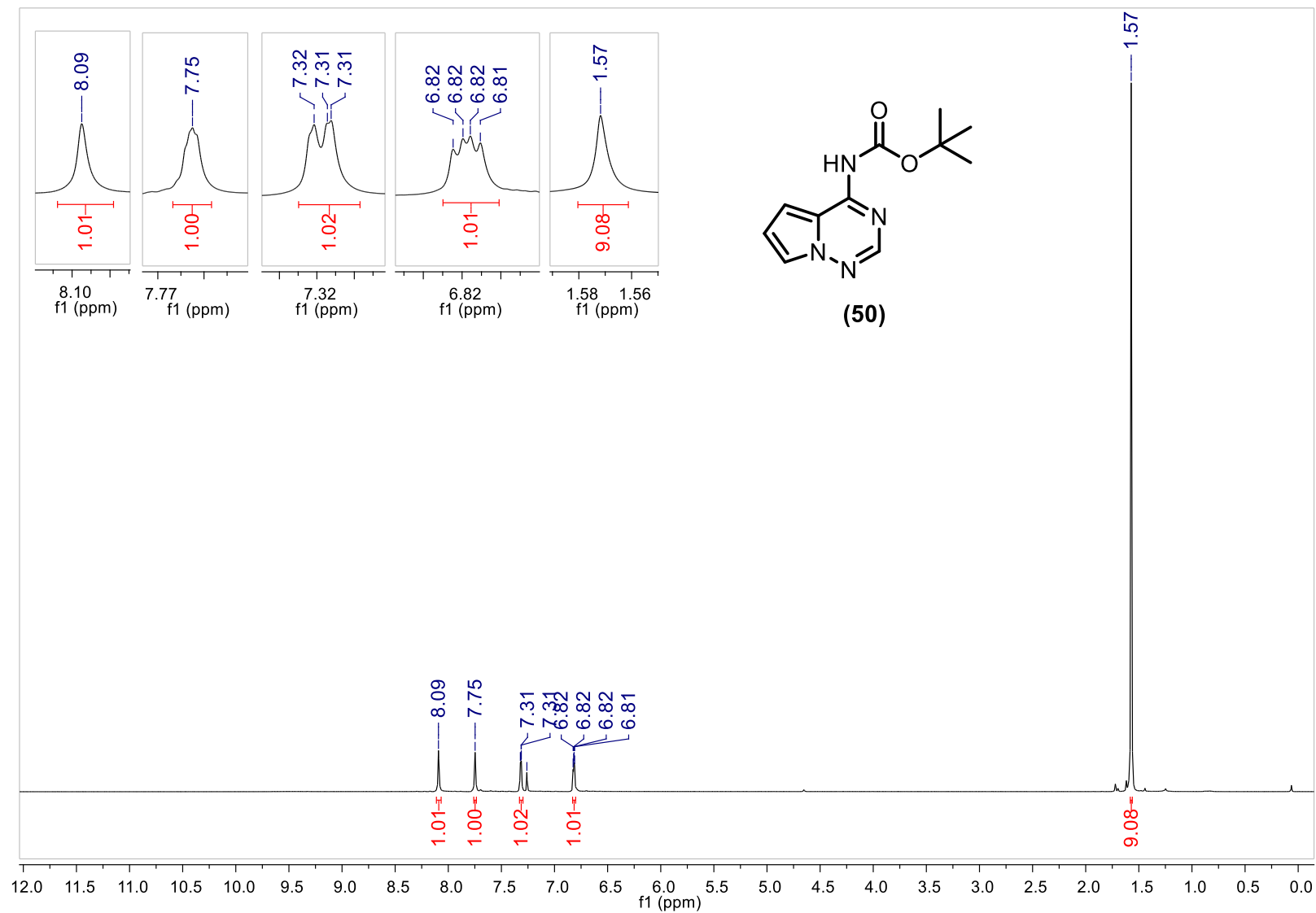
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (21)

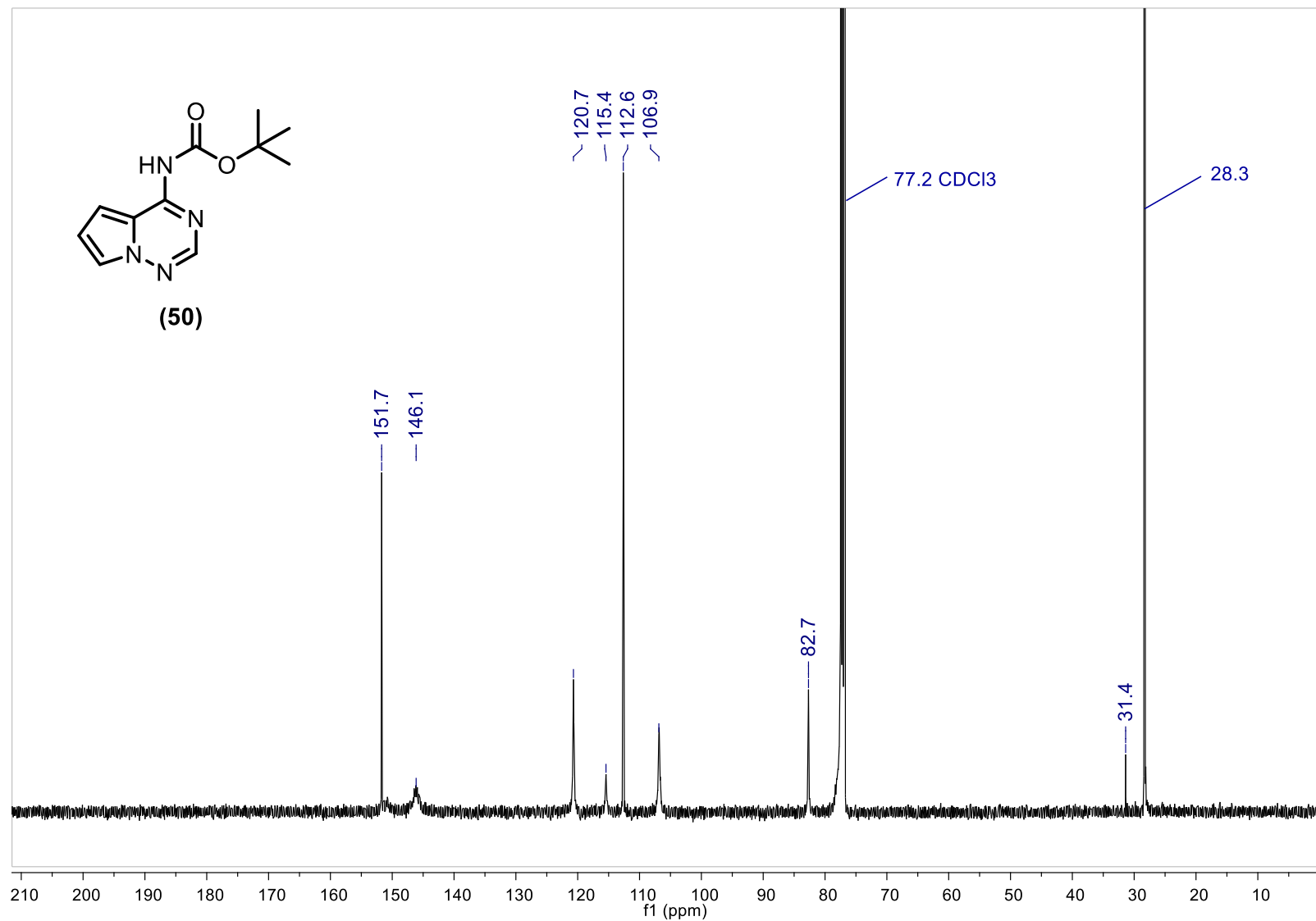
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

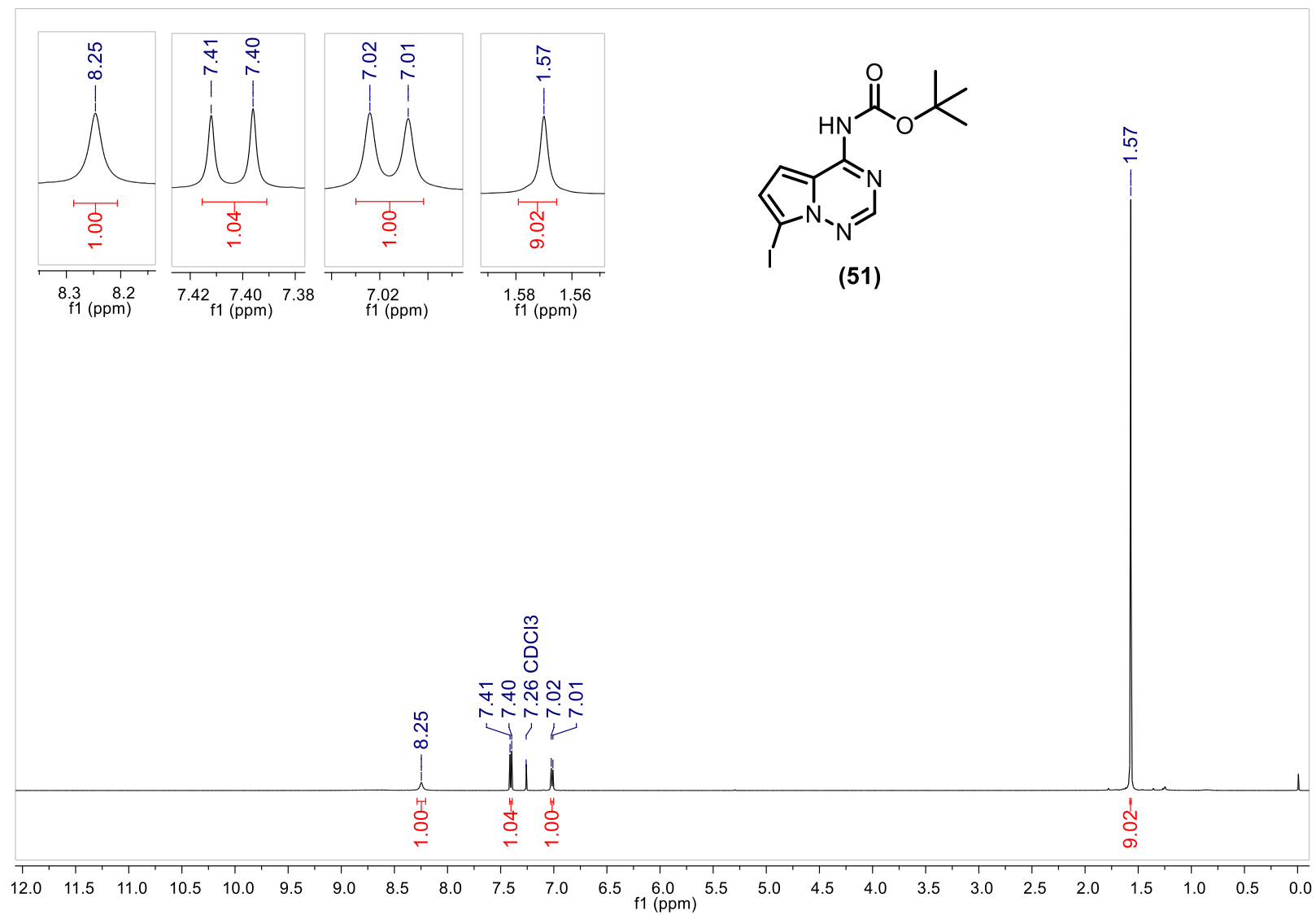
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ ) da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

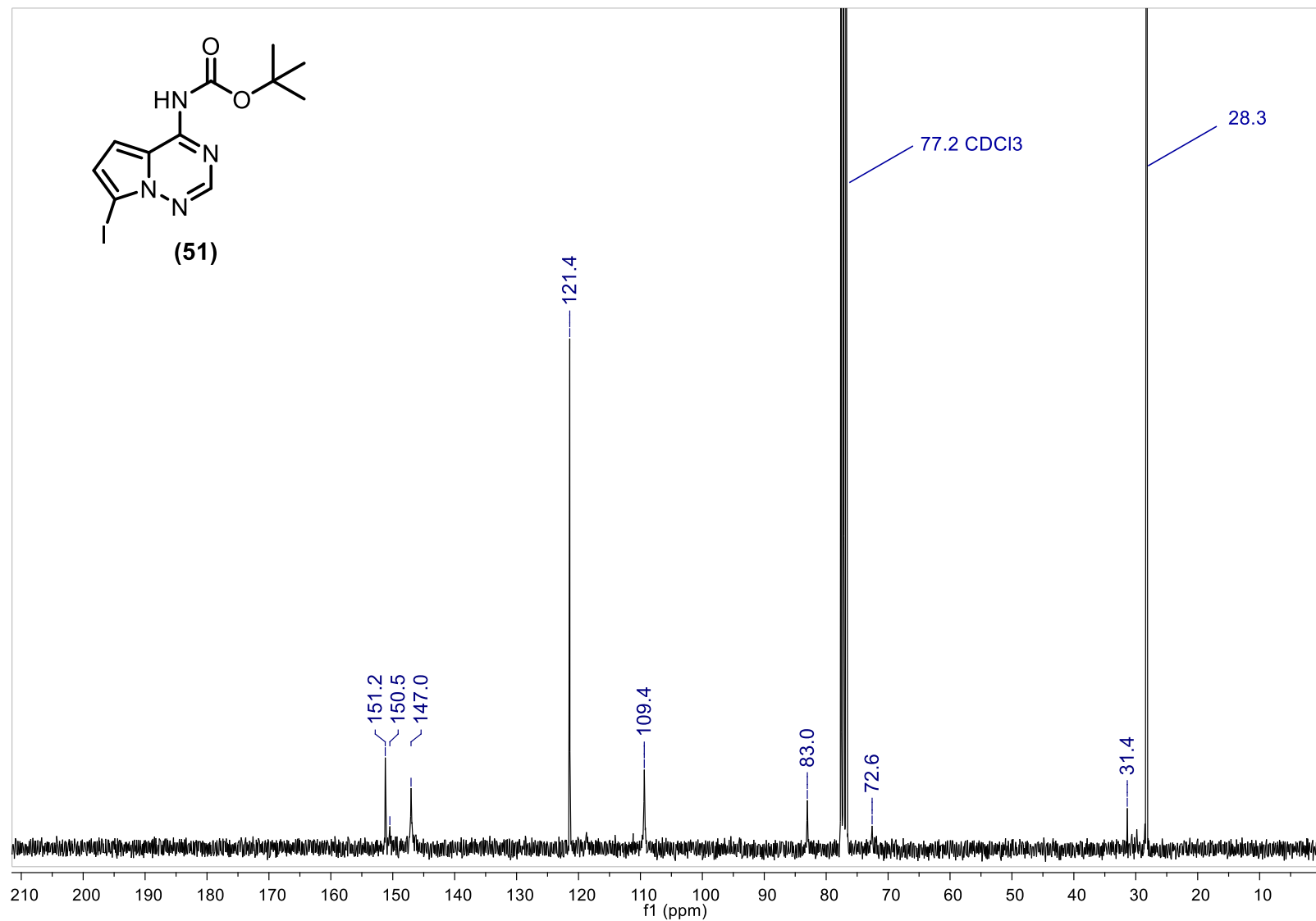
Cromatograma de íon total e espectro de EMAR  $[M + H]^+$  da pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina

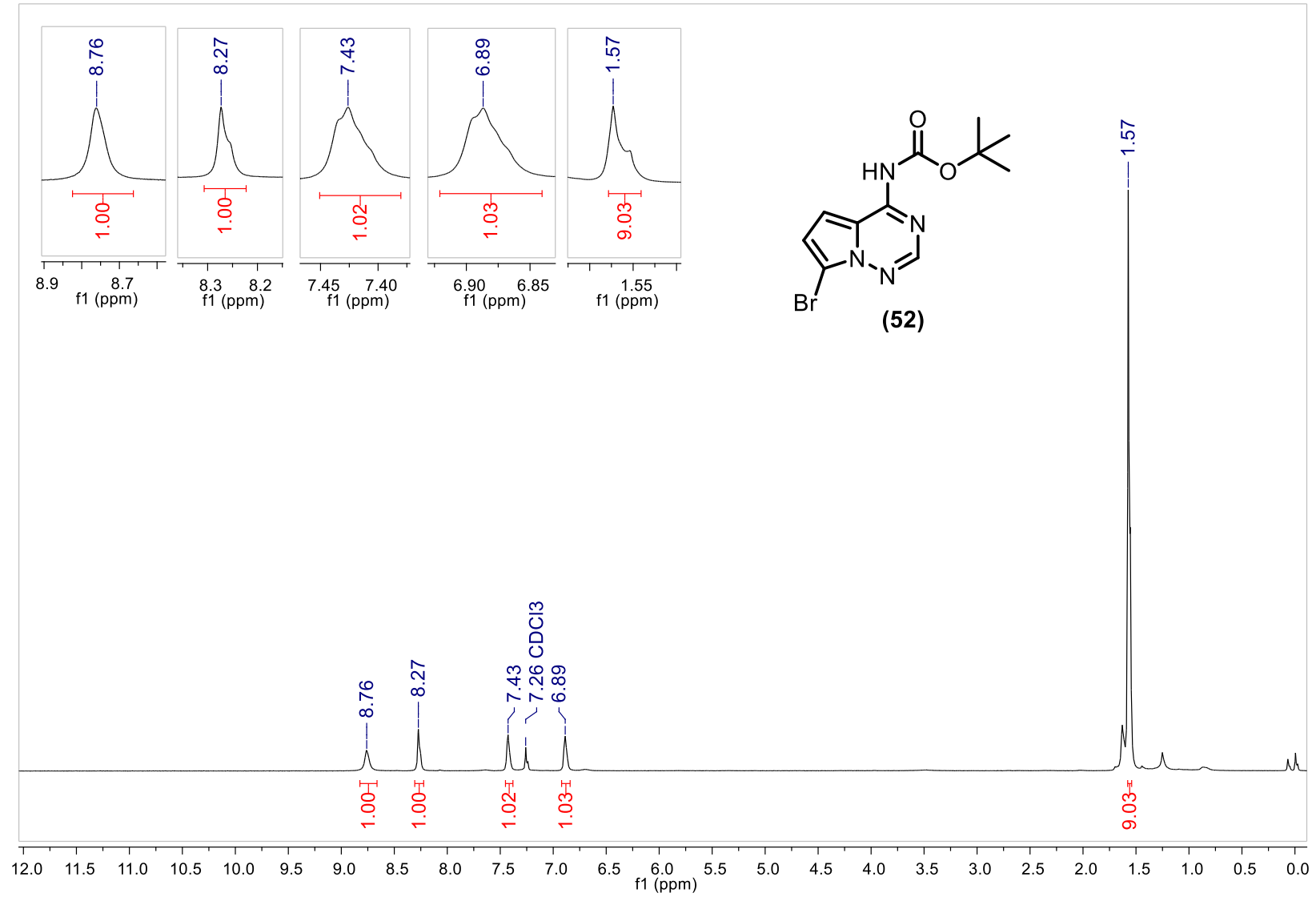
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(50)**

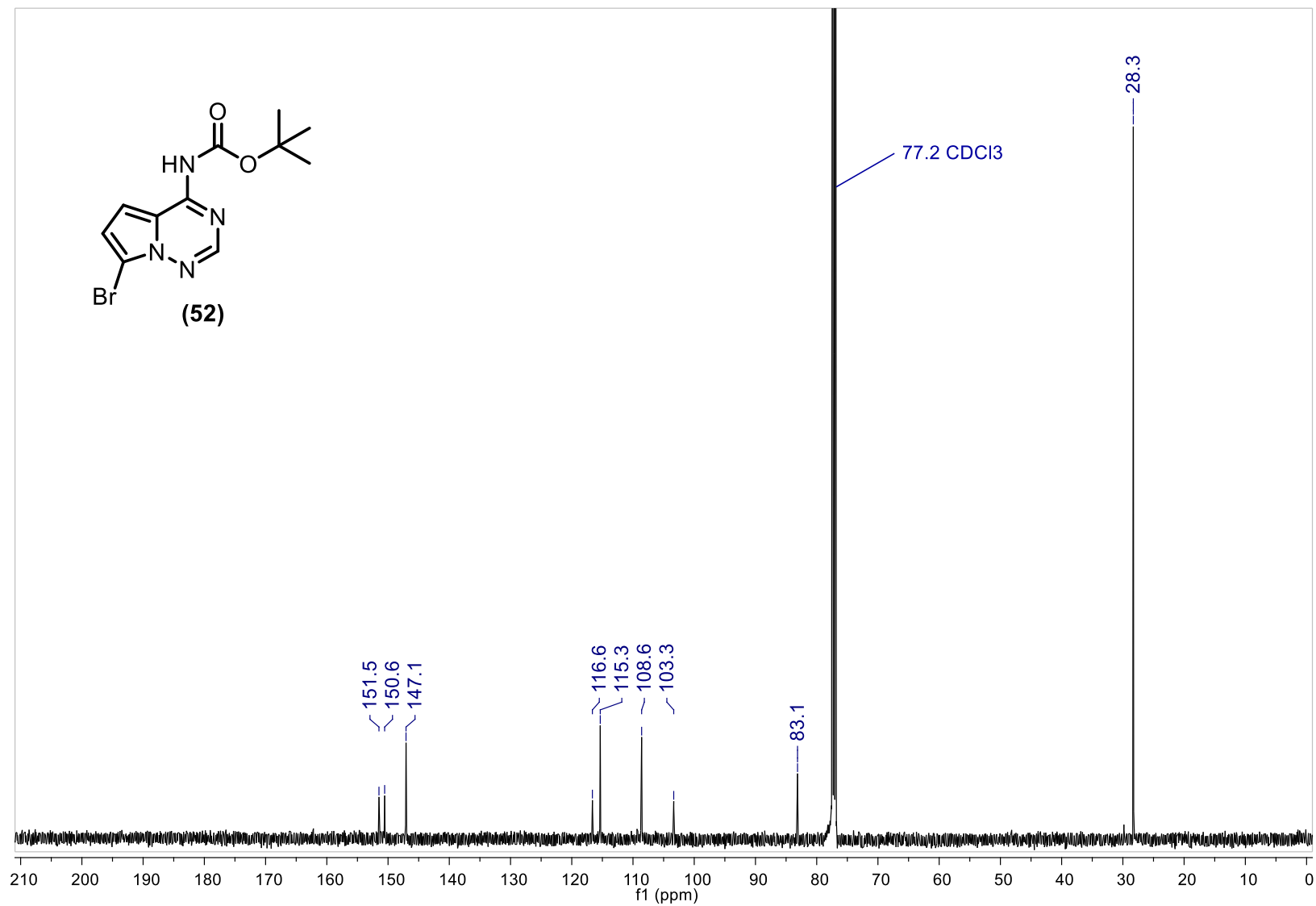
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(50)**

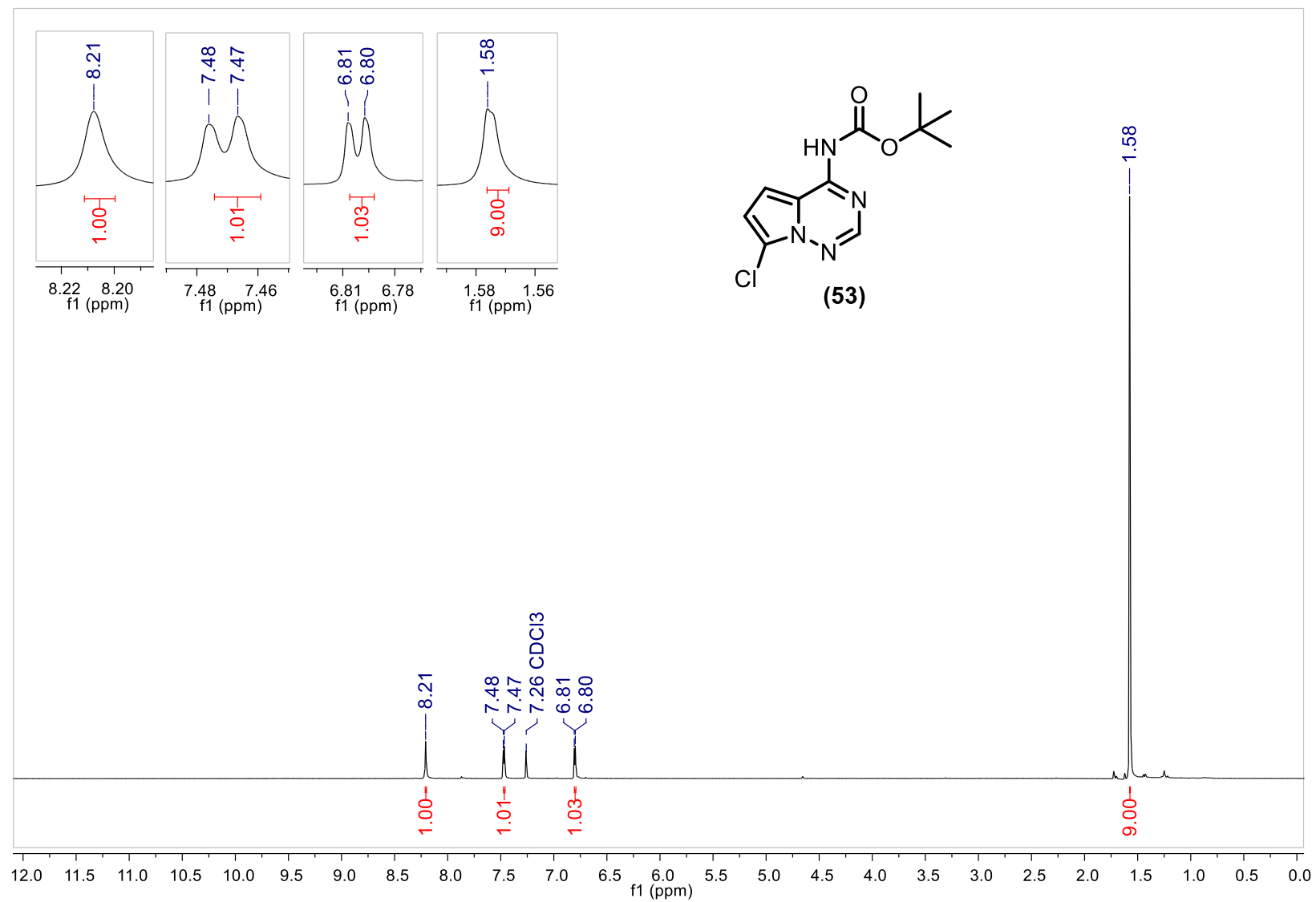
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(51)**

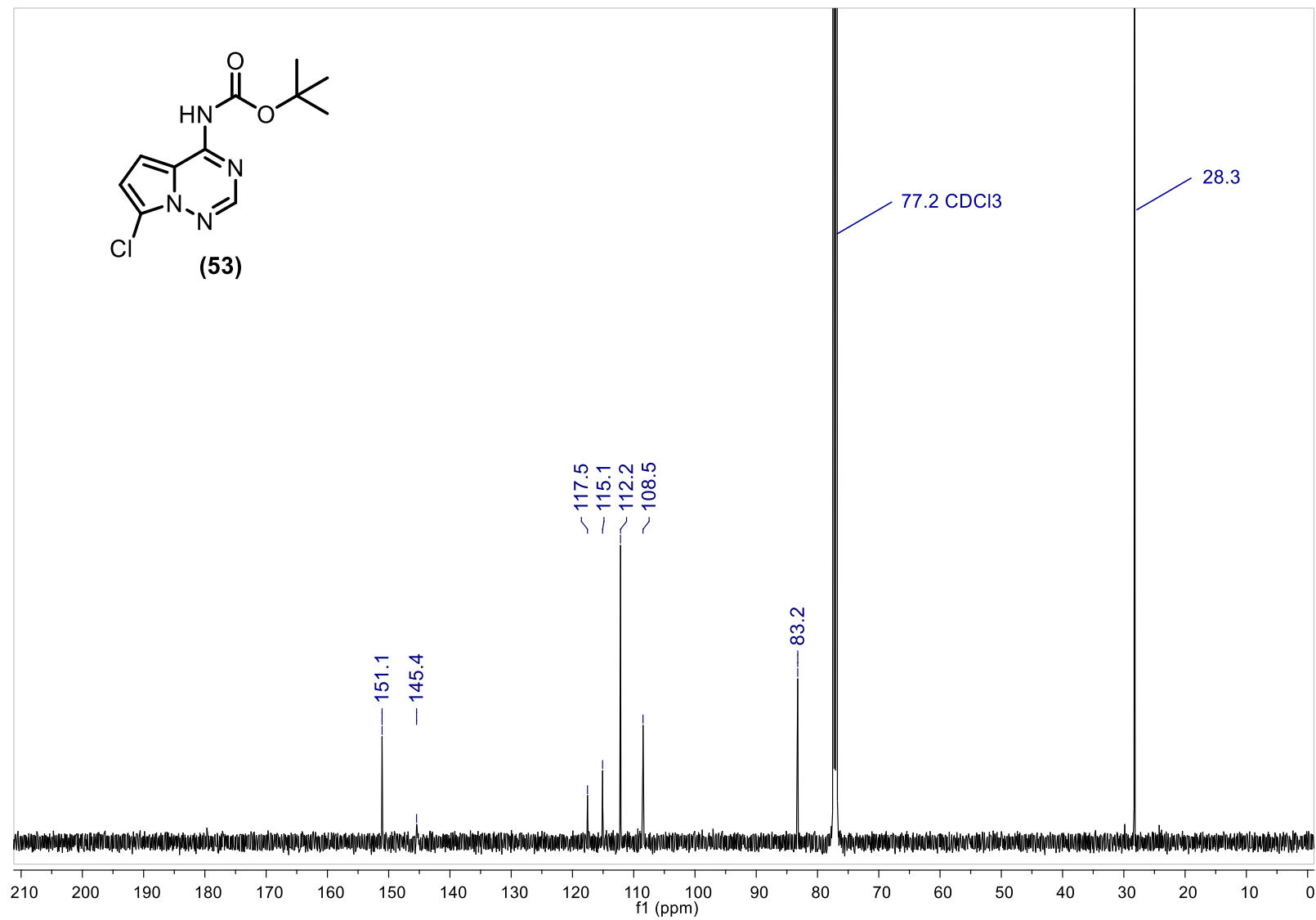


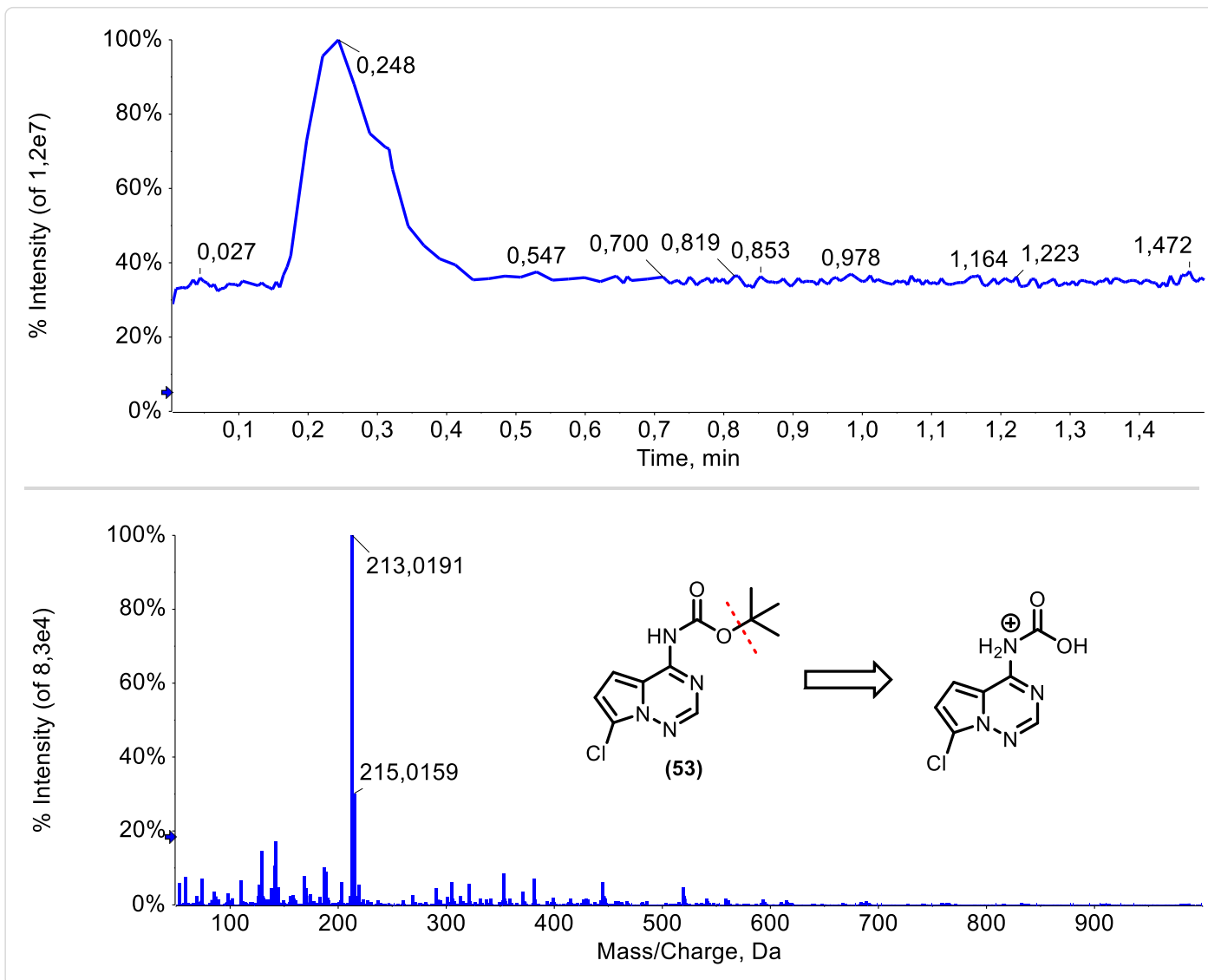
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(51)**

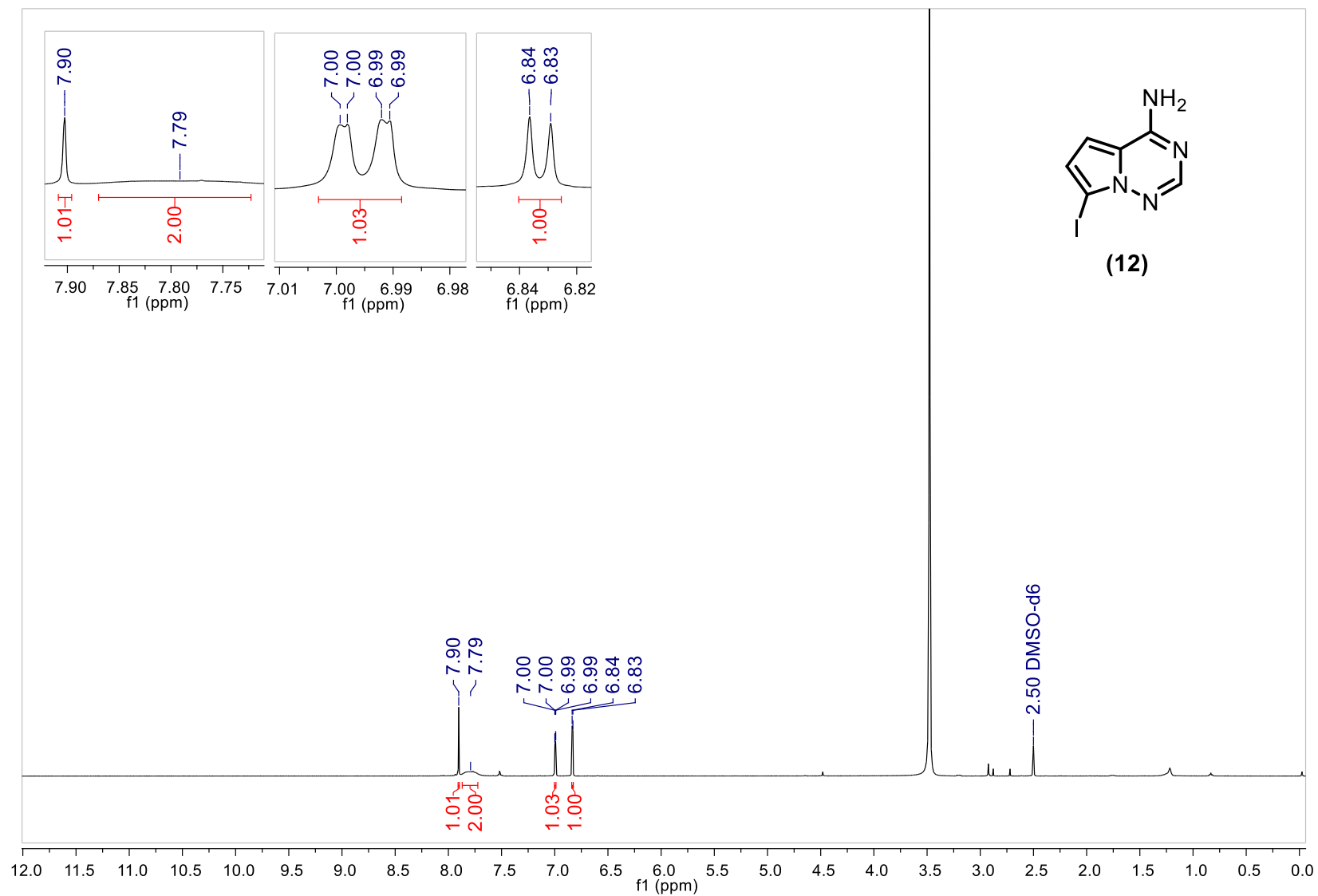
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (52)

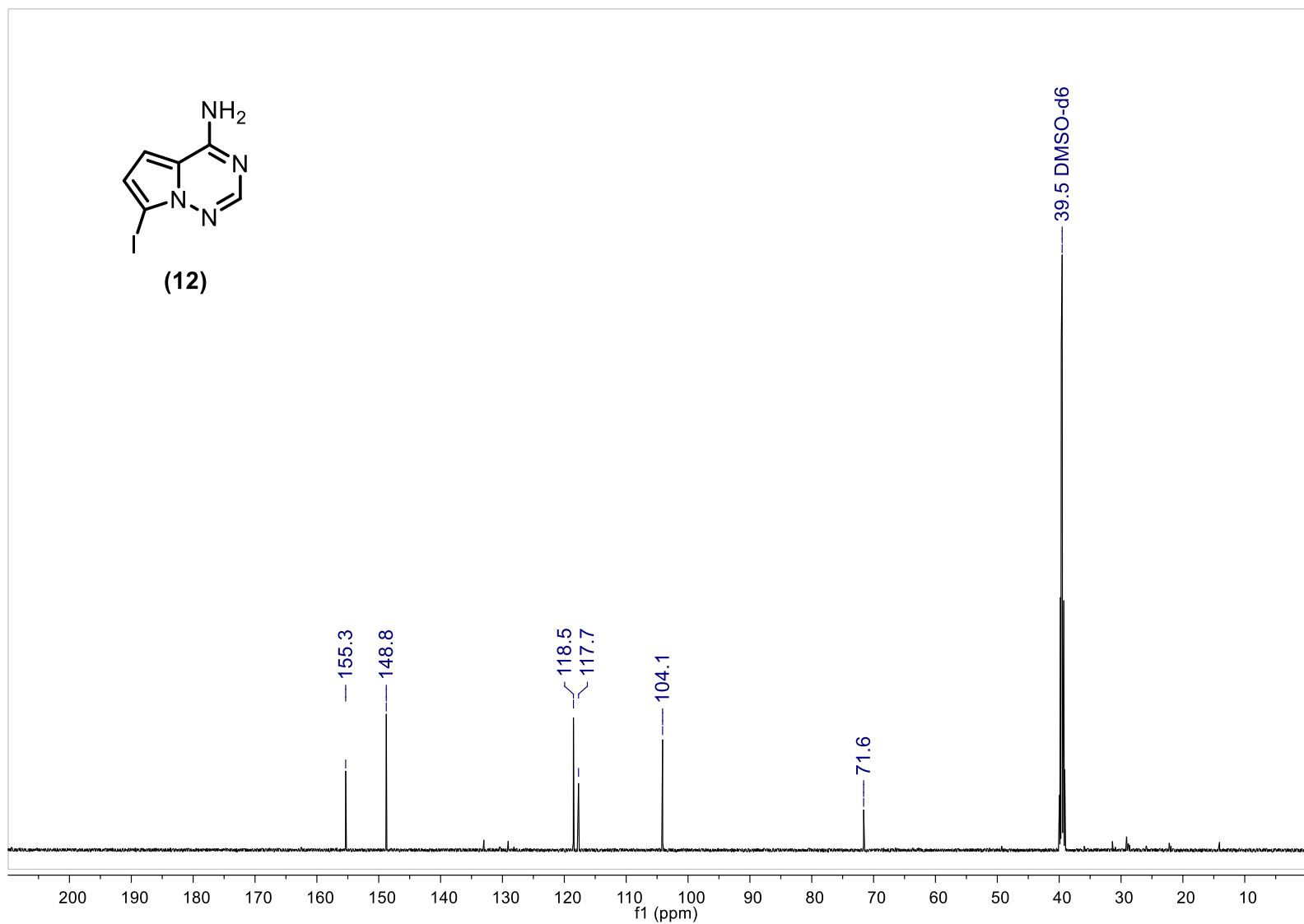
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(52)**

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **(53)**

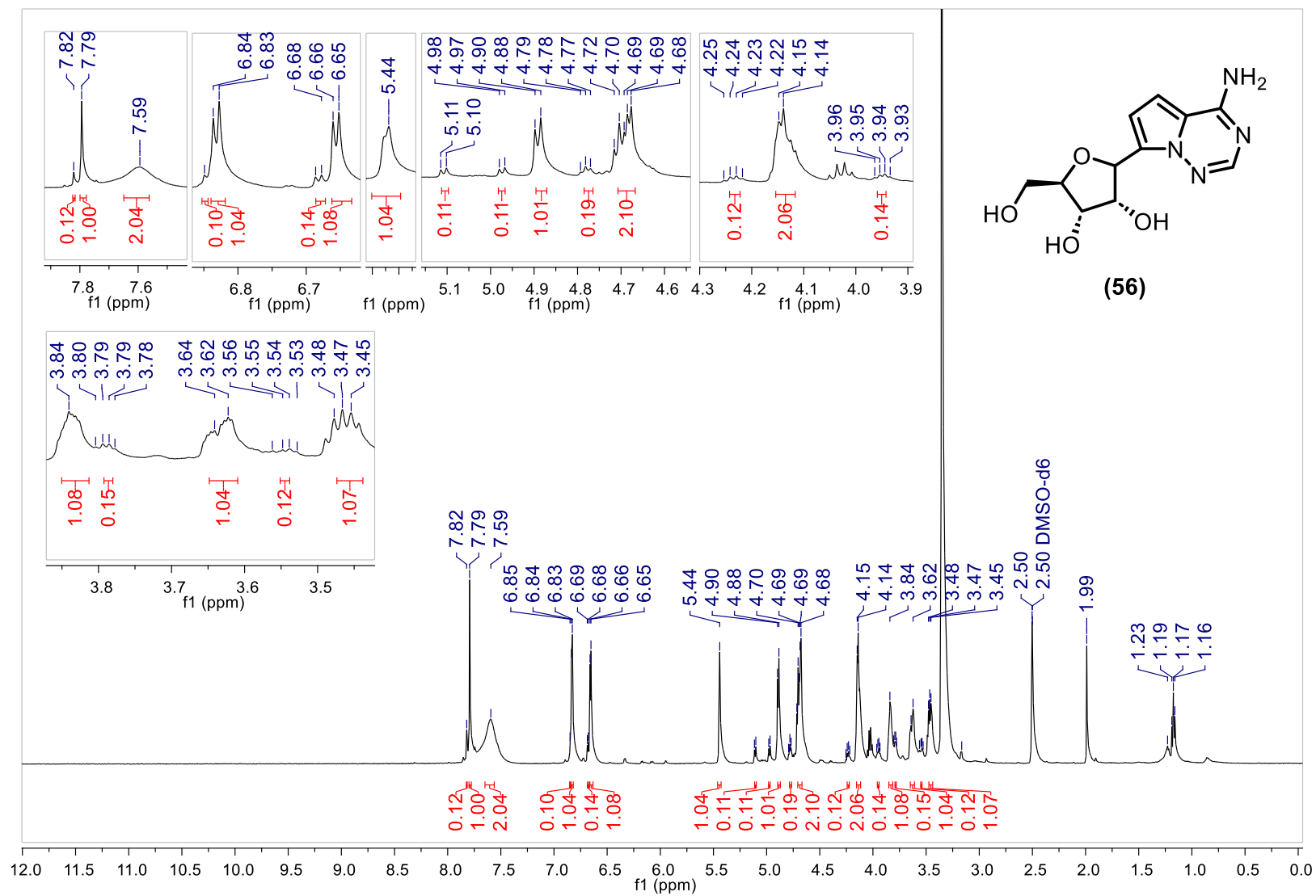
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (**53**)

Cromatograma de íon total e espectro de EMAR  $[M + H]^+$  de **(53)** após sua fragmentação

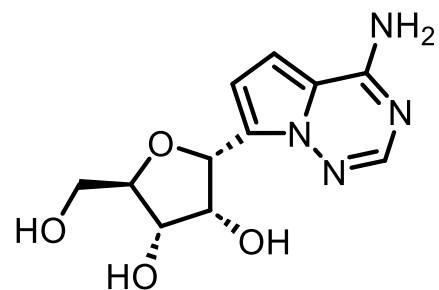
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (12)

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **(12)**



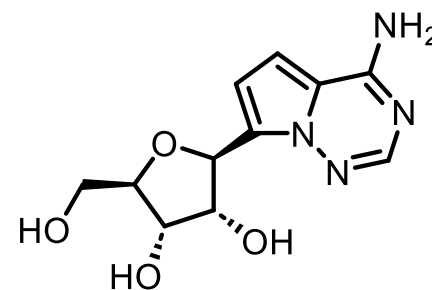
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) da mistura de anômeros de (56)

Expansões do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) de **(56)** demonstrando a proporção de 90:10 entre seus anômeros

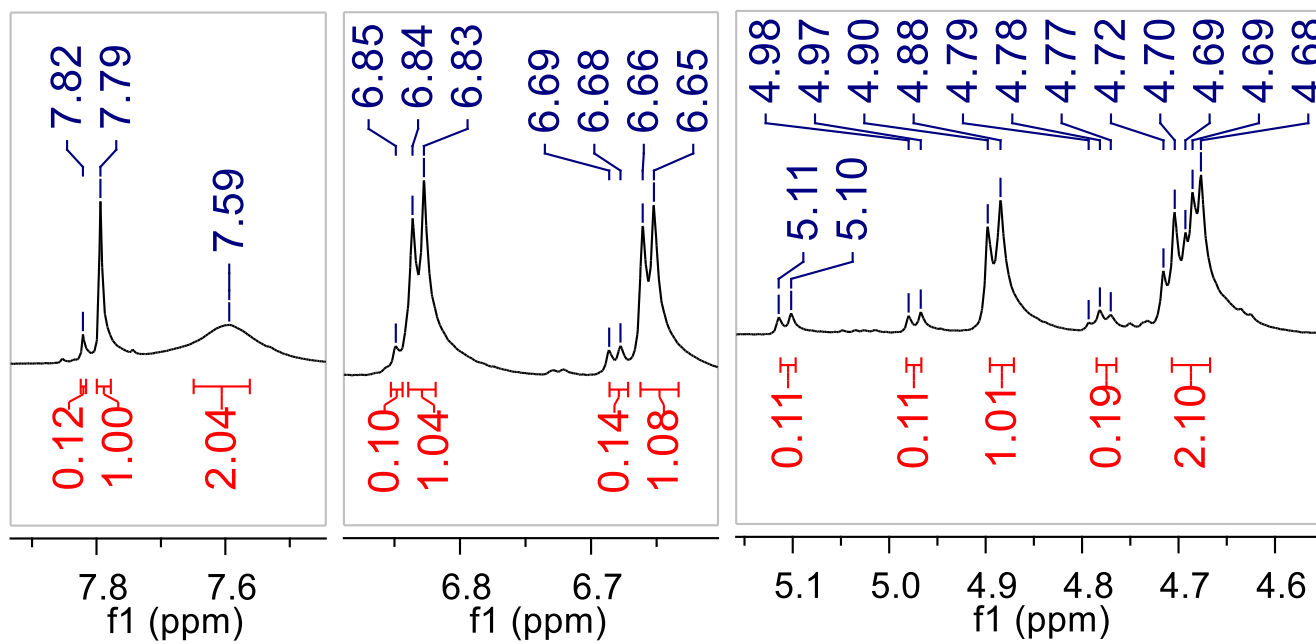


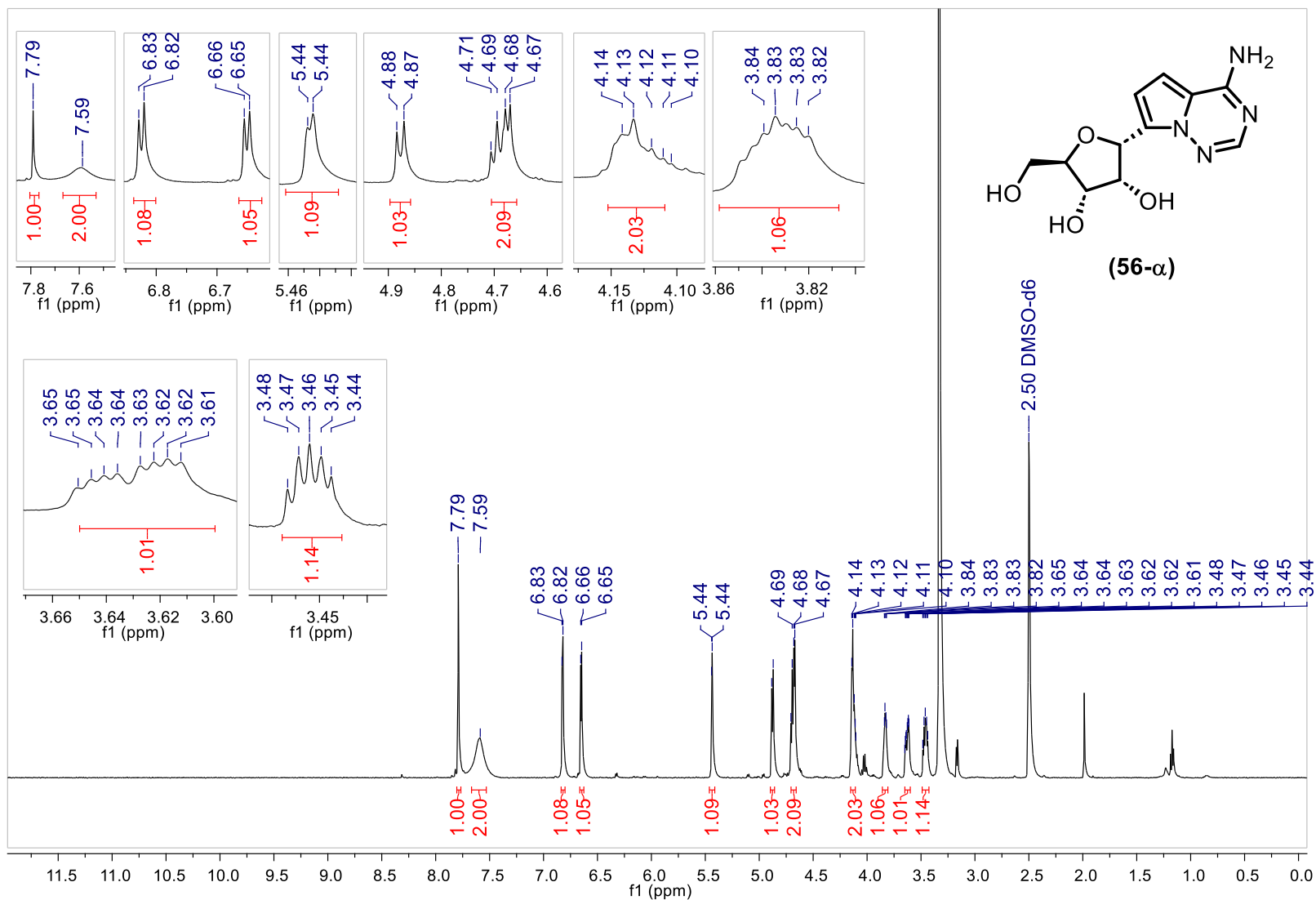
**(56-α)**

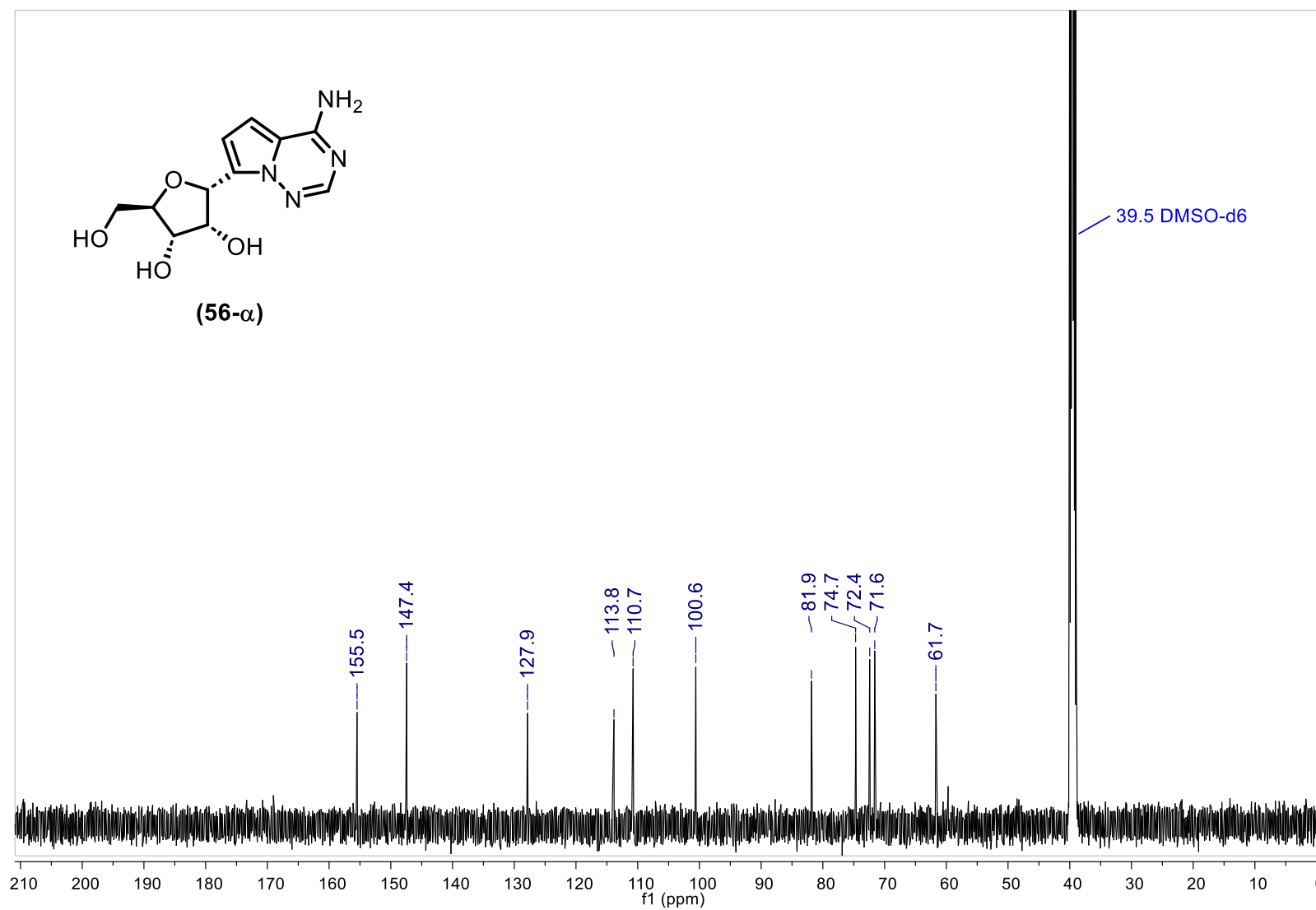
90:10

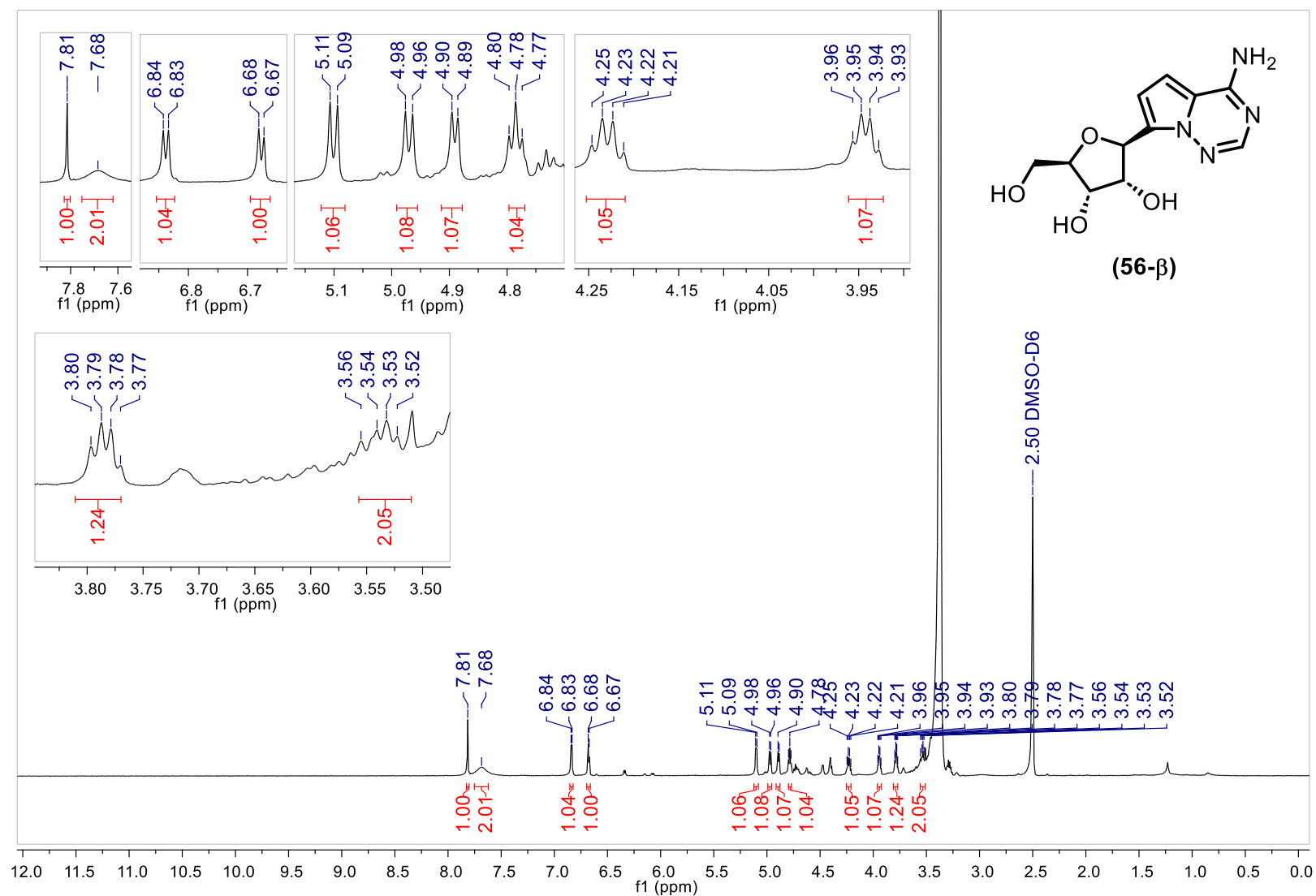


**(56-β)**



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (**56- $\alpha$** )

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (**56- $\alpha$** )

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) de (**56- $\beta$** )

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de (**56-β**)