



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-
HILLMAN (AMBH) HOMODIMÉRICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTICÂNCER**

SANDRO DUTRA DE ANDRADE

João Pessoa – PB - Brasil

Maio /2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-
HILLMAN (AMBH) HOMODIMÉRICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE
ANTICÂNCER**

Sandro Dutra de Andrade*

Dissertação de Mestrado
apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Química pela Universidade Federal
da Paraíba.

Orientador: Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Coorientador: Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

***Bolsista (CNPq)**

João Pessoa – PB - Brasil

Maio /2018

A553s Andrade, Sandro Dutra de.

Síntese e caracterização de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) homodiméricos com potencial atividade anticâncer / Sandro Dutra de Andrade. - João Pessoa, 2018.

102 f. : il.

Orientação: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos.

Coorientação: Claudio Gabriel Lima Junior.

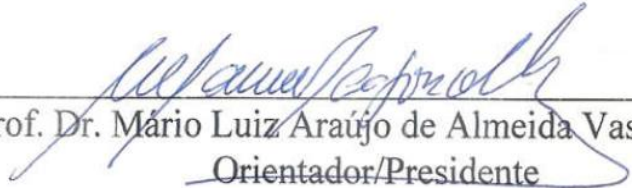
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN/PPGQ.

1. Morita-Baylis-Hillman - Adutos. 2. TwinDrugs. 3. Homodímeros. 4. Farmacóforo. 5. Bioatividade. I. Vasconcellos, Mário Luiz Araújo de Almeida. II. Lima Junior, Claudio Gabriel. III. Título.

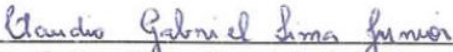
UFPB/BC

Síntese e caracterização de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) homodiméricos com potencial atividade anticâncer.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Sandro Dutra de Andrade e aprovada pela banca examinadora em 17 de maio de 2018.



Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
2º. Orientador



Dr. Fábio Pedrosa Lins Silva
Examinador



Profa. Dra. Neide Queiroz
Examinadora

Dedico este trabalho ao Deus
Triúno: Pai, Filho e Espírito Santo.
Eterno e Soberano Criador. Por sua
Irresistível Graça. A Ele a Glória
pelos séculos dos séculos.

AGRADECIMENTOS

A minha amada esposa, sempre paciente e auxiliadora. Não teria conseguido sem seu apoio.

Aos meus filhos, que entenderam a necessidade desse momento para nossas vidas.

Aos meus pais, Francisco de Assis Andrade e Genilda Dutra de Souza Andrade (*in memorian*) e minha irmã, Adriana Dutra de Andrade.

Ao meu orientador, professor Dr. Mário Vasconcellos, pela confiança e credibilidade depositados em minha pessoa.

Ao meu Coorientador, professor Dr. Claudio Gabriel Lima Junior, por ter me estendido a mão quando o procurei.

Aos meus queridos mestres professores Josefa Marileide de Menezes Lira, Josué Eugênio Viana, Abílio Sá, José Geraldo Espínola, Severino Francisco de Oliveira, Natarajan Subramanian, Luiz Augusto Paiva da Mata, Aquilino Coriolano Ramalho e Maurício Pimentel (*in memorian*).

Aos meus queridos amigos professores dos colégios Motiva e Evolução, do Colégio Objetivo onde comecei a lecionar em 1994.

Aos amigos que fiz no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM). Professores, Dr. Fábio Pedrosa, Me. João Paulo, Dr. Francisco Seixas, Dra Gabriela F. Fiss e aos colegas de labuta na bancada, Luciana, Thaysa, Maysa, Aleff e Anderson, e ainda, Evandro da Central Analítica. Os ICs, Tayná, Rhuan, Renan. Todos que de muitas formas me incentivaram e ajudaram para que fosse possível a concretização deste trabalho.

Ao corpo de Cristo, que é a Igreja.

A UFPB e ao CNPq pela bolsa concedida.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

" Eu sou o SENHOR; esse é o meu nome! Não darei a minha glória a outrem..." Isaías 42:8.

Soli Deo Gloria

RESUMO

Título: Síntese e Caracterização de novos Adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) homodiméricos com potencial atividade anticâncer.

Diante da promissora bioatividade que os adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) têm apresentado como potenciais candidatos a fármacos e da possibilidade de desenvolver novos compostos pertencentes a esta classe com atividade anticâncer, este trabalho se propôs a sintetizar e caracterizar novos AMBH conforme a abordagem *“twin drugs”*, visto que as estruturas obtidas apresentam dois grupos farmacofóricos idênticos ligados covalentemente por um espaçador, neste caso, sendo chamados de homodímeros. Os compostos homodiméricos foram obtidos a partir da reação entre o diacrilato de 1,3 propanodiol **28** com seis aldeídos aromáticos. Primeiro foi realizada a preparação do diacrilato, através da reação de esterificação de Fischer entre 1,3 propanodiol **30** com ácido acrílico **29**, sendo o mesmo obtido em 61% de rendimento. Os homodímeros **22-27** foram sintetizados pela reação entre diacrilato **28** com os aldeídos 2-nitrobenzaldeído **31**, 3-nitrobenzaldeído **32**, 4-nitrobenzaldeído **33**, 4-bromobenzaldeído **34**, 4-clorobenzaldeído **35** e 4-flúorbenzaldeído **36** usando DABCO como catalisador e acetonitrila como solvente. Todas as reações estudadas ocorreram com rendimentos entre moderados a bons (35-70%) levando à formação tanto dos homodímeros como dos produtos monossustituídos **22a – 27a**. Os produtos foram purificados por cromatografia *flash* e caracterizados por espectroscopia Infravermelho e de Ressonância Magnética Nuclear.

Palavras-chave: Adutos de Morita-Baylis-Hillman, *Twin Drugs*, homodímeros, farmacóforo, bioatividade.

ABSTRACT

Title: Synthesis and Characterization of new homodimeric Morita-Baylis-Hillman Adducts (AMBH) with potential anticancer activity.

In view of the promising bioactivity that the Morita-Baylis-Hillman adducts (AMBH) have presented as potential drug candidates and the possibility of developing new compounds belonging to this class with anticancer activity, this paper aims to synthesize and characterize new AMBH according to twin drugs approach, since the structures obtained have two identical pharmacophoric groups covalently linked by a spacer, in this case being called homodimers. The homodimeric compounds were obtained from the reaction between 1,3-propanediol diacrylate **28** with six aromatic aldehydes. First the preparation of the diacrylate was carried out by Fischer's esterification reaction between 1,3-propanediol **30** and acrylic acid **29**, which was obtained in 61% yield. The homodimers **22-27** were synthesized by reaction between diacrylate **28** with the aldehydes 2-nitrobenzaldehyde **31**, 3-nitrobenzaldehyde **32**, 4-nitrobenzaldehyde **33**, 4-bromobenzaldehyde **34**, 4-chlorobenzaldehyde **35** and 4-fluorobenzaldehyde **36**, using DABCO as catalyst and acetonitrile as solvent. All the reactions studied occurred in moderate to good yields (35-70%) leading to the formation of both homodimers and monosubstituted products **22a - 27a**. The products were purified by flash chromatography and characterized by Infrared and Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman adducts, Twin Drugs, homodimers, pharmacophore, bioactivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Eletromicrografia de varredura mostrando a citocinese em uma célula.	23
Figura 2: Número de mortes por câncer em 2012.	24
Figura 3: Ação de drogas no tratamento do câncer.	25
Figura 4: Drogas gêmeas idênticas e não idênticas.	27
Figura 5: Exemplos de drogas gêmeas e as três possibilidades de conexão entre os grupos farmacóforos.	27
Figura 6: Estruturas da morfina e do butorfanol.	28
Figura 7: Algumas drogas gêmeas derivadas do butorfanol.	29
Figura 8: Leonurina e uma droga gêmea usada na prevenção de doença cardíaca.	30
Figura 9: Homodímeros testados como antivirais, com espaçadores variando de $n = 2, 5, 7, 8$ e 10 .	31
Figura 10: Estrutura do homodímero derivado da N-acil amino guanidina com alto poder inibitório da enzima α -glicosidase.	31
Figura 11: Homodímeros de AMBH usando a abordagem de drogas gêmeas.	32
Figura 12: Proposta para a possível ação dos homodímeros.	33
Figura 13: Adutos de Morita Baylis-Hillman utilizadas nos testes de citotoxicidade.	42
Figura 14: AMBH homodiméricos propostos neste trabalho.	47
Figura 15: Aldeídos utilizados na síntese dos homodímeros 22-24 .	54
Figura 16: Aldeídos utilizados na síntese dos homodímeros 25-27 .	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos dos AMBH homodímeros 22, 23, 24 e dos AMBH monossubstituídos 22a, 23a e 24a	55
Tabela 2: Rendimentos dos AMBH homodímeros 25, 26, 27 e dos AMBH monossubstituídos 25a e 27a	56

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação realizada por Morita em 1968.	34
Esquema 2: Reação desenvolvida por Baylis e Hillman em 1972.....	34
Esquema 3: Forma geral de uma Reação de Morita Baylis-Hillman.	35
Esquema 4: Comparação entre as propostas de mecanismos de Hill e Isaacs x McQuade.....	36
Esquema 5: Proposta de Aggarwal para o mecanismo da RMBH em meio prótico.	37
Esquema 6: Reversibilidade da RMBH investigadas por Cantillo e Kappe e Lima- Junior e Vasconcelos.	38
Esquema 7: Etapa de C-protonação da espécie zwintterionica proposta por Plata e Singleton.	39
Esquema 8: Análise retrossintética para o planejamento da síntese do diacrilato de 1,3 propanodiol e para a preparação dos AMBH homodiméricos deste trabalho via a estratégia das drogas gêmeas.....	48
Esquema 9: Metodologia para a síntese do diacrilato 28 e do subproduto 28a	51
Esquema 10: Reação entre os aldeídos e o diacrilato com a formação dos AMBH homodímero e monossustituído.	55

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1: Espectro de Infravermelho (KBr) do diacrilato de 1,3 propanodiol 28	52
Espectro 2: Espectro de Infravermelho (KBr) do monoacrilato de 1,3 propanodiol 28a	52
Espectro 3: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 28	53
Espectro 4: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de 28	54
Espectro 5: Atribuições dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 23 com o respectivo espectro.	57
Espectro 6: Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de 23 com o respectivo espectro.	58
Espectro 7: Atribuições dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 23a com respectivo espectro.	59
Espectro 8: Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de 23a com respectivo espectro.	60
Espectro 9: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 28	84
Espectro 10 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 28	84
Espectro 11 - Infravermelho (KBr) de 28	85
Espectro 12: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22	85
Espectro 13: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22 - Expansão 1: Hidrogênios da região aromática.	86
Espectro 14: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 22	86
Espectro 15: Infravermelho (KBr) de 22	87
Espectro 16: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22a	87
Espectro 17: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 22a	88
Espectro 18: Infravermelho (KBr) de 22a	88
Espectro 19: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23	89
Espectro 20: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23 - Expansão 1: hidrogênios da região aromática.	89
Espectro 21: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23 – Expansão 2: hidrogênios metilênicos.	90
Espectro 22: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 23	90
Espectro 23: Infravermelho (KBr) de 23	91

Espectro 24: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a	91
Espectro 25: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a – Expansão: hidrogênios da região aromática.....	92
Espectro 26:RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a - expansão 2 hidrogênios alílicos.	92
Espectro 27: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 23a	93
Espectro 28: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24	93
Espectro 29: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24 -Expansão 1: Hidrogênios metilênicos.	94
Espectro 30 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24 - Expansão 2: Hidrogênios metilênicos	94
Espectro 31: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 24	95
Espectro 32: Infravermelho (KBr) de 24	95
Espectro 33: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25	96
Espectro 34: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 25	96
Espectro 35: Infravermelho (KBr) de 25	97
Espectro 36: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25a	97
Espectro 37: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25a – Expansão 1: Hidrogênios metilênicos.	98
Espectro 38: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 26	98
Espectro 39: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 26	99
Espectro 40: Infravermelho de 26	99
Espectro 41: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27	100
Espectro 42:RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27 – Expansão 1: Hidrogênios da região alílica.	100
Espectro 43: Infravermelho de 27	101
Espectro 44: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a	101
Espectro 45: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a - Expansão 1: Hidrogênios da região aromática.....	102
Espectro 46: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a - Expansão 2: Hidrogênios das regiões aromática e alílica.....	102
Espectro 47: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 27a	103
Espectro 49: Infravermelho de 27a	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SMÍBOLOS

Aba – Abacavir

AMBH – Adutos de Morita-Baylis-Hillman

CCD – Cromatografia de Camada Delgada

ΔG° - Variação de energia Livre de reação

ΔH° - Variação de Entalpia de reação

ΔS° - Variação de Entropia de reação

DABCO – 1,4-Diazobiciclo-[2,2,2]-octano

DNA – Ácido desoxirribonucleico

δ – Deslocamento químico

GEA – Grupo Eletro-Atrator

GRE – Grupo Retirador de Elétrons

GSH – Glutathione

IC₅₀ – Concentração que inibe 50% do crescimento de uma população

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IV – Infravermelho

J – Constante de acoplamento

LASOM – Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal

OMS – Organização Mundial da Saúde

P-gp – P-glicoproteína

RMBH – Reação de Morita-Baylis-Hillman

RMN ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio -1

RMN ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono -13

TMS – Tetrametilsilano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
2.1 Câncer: aspectos gerais.....	22
2.1.1. Quimioterapia e suas limitações.....	24
2.2. Abordagem “ <i>twin drugs</i> ” em Química Medicinal: conceitos e exemplos recentes.....	26
2.2.1. Exemplos atuais de homodímeros e heterodímeros.....	28
2.3 Reação de Morita Baylis-Hillman	33
2.3.1 Bioatividade dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman.....	40
2.3.2 Adutos de Morita-Baylis-Hillman: uma nova classe de novos candidatos a fármacos anticâncer.....	41
3. OBJETIVOS.....	45
3.1 Objetivo Geral	45
3.2 Objetivos Específicos	45
4. ESTRATÉGIA	47
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1 Parte sintética	50
5.2. Parte espectroscópica dos homodímeros	57
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	63
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	65
7. 1 Materiais e Métodos	65
7.2 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos	66
7.2.1 Procedimento para a síntese de 28.	66

7.2.2 Procedimento para a síntese dos homodímeros 22–24 e 22a – 24a.....	67
7.2.3 Procedimento para a síntese dos homodímeros 25-27 e 25a -27a.....	70
8. REFERÊNCIAS.....	74
9. ESPECTROS	84

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A quimioterapia do câncer começou a se desenvolver durante os eventos conhecidos como primeira e segunda guerras mundiais. O uso do gás mostarda como arma química levou pesquisadores a observarem que essa substância interrompe a divisão celular por meio de ligações cruzadas no DNA ^[1]. Verificou-se que após a exposição dos soldados a este composto eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou seu uso ao tratamento de linfomas malignos ^[2].

Desde então, os avanços têm sido significativos e a descoberta de novas drogas como a cisplatina, mesmo tendo apresentado um sucesso inicial, mostrou-se um problema visto que ela atinge apenas alguns tipos de tumores. É bem verdade que o uso de drogas isoladas tem se mostrado ineficaz como resposta ao tratamento da maioria dos tumores e assim, o uso de drogas combinadas tem demonstrado eficácia comprovada, visto que a combinação aumenta o sinergismo e diminui o desenvolvimento de resistência ao tratamento ^[1,2].

Nesse sentido, a busca por novas drogas com potencial anticâncer continua sendo objeto da atenção dos pesquisadores. E, entre as possibilidades, encontram-se os Adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH)^[3], que já se revelaram como uma importante classe de compostos bioativos cujas atividades são extremamente diversificadas, atuando como agentes antimaláricos, moluscicidas, leishmanicidas, antichagásicos, antitumorais, antifúngicos, antibacterianos e herbicidas^[4].

Mais recentemente Da Silva e colaboradores ^[5] realizou a síntese de novos homodímeros de AMBH, tendo estes se mostrado mais ativo que os monômeros correspondentes e a droga de referência contra *Leishmania donovani*.

Drogas gêmeas, do inglês, *twin drugs*, corresponde a uma associação de duas entidades farmacológicas idênticas ou não, visando melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de fármacos que são administrados isoladamente. Essas novas entidades devem manter um equilíbrio entre suas propriedades e dessa forma atingir os respectivos alvos biológicos nas enzimas receptoras. Visto que a dimerização de um determinado grupo

farmacofórico pode conduzir a um equivalente mais ativo e/ou mais seletivo do que o equivalente individual, e que a escolha do grupo espaçador também irá influenciar nas propriedades, esta estratégia é de grande relevância em Química Medicinal [6].

Finalmente, embora o mecanismo de ação desses compostos ainda se encontrem em fase preliminar de compreensão quanto a atividade antitumoral, uma proposta recente Vasconcelos e Lima-Junior sugeriram que os AMBH podem agir como estimulantes ou inibidores da síntese da enzima glutatona (GSH) pela ligação covalente entre o GSH com o aceptor de Michael presente nas estruturas dos adutos confirmando assim o perfil eletrofílico desses compostos em um ambiente biológico [4,7].

Portanto, diante da promissora possibilidade de sintetizar novos adutos de Morita Baylis-Hillman com potencial atividade anticâncer, visto que outros AMBH já têm demonstrado tal atividade [8], e aplicando a abordagem *Twin Drugs*, este trabalho se propõe a sintetizar e caracterizar novos AMBH homodiméricos usando o diacrilato de 1,3 propanodiol como aceptor de Michael e aldeídos aromáticos como eletrófilos.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Câncer: aspectos gerais

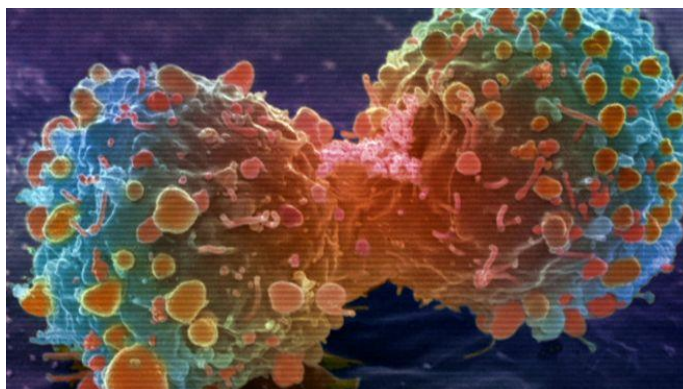
Até o final do século XIX o Câncer era uma doença extremamente desconhecida e àqueles que por ele eram acometidos restava apenas a agonia do sofrimento terminando com a morte. Tal quadro acontecia principalmente porque, a própria medicina não conhecia praticamente nada sobre a doença, o diagnóstico era demorado e muitas vezes impreciso, e, quando diagnosticado, dificilmente recebia o tratamento apropriado, seja pela carência de drogas eficazes, seja pela falta de equipamentos seguros relacionados com a radioterapia [9].

Essa situação começou a ser transformada a partir da segunda metade do século XX, com os avanços tecnológicos, tanto relacionados ao diagnóstico por imagens, que foram ficando cada vez menos invasivos, quanto aos tratamentos de radioterapia e quimioterapia com o uso de novas classes de drogas [9].

O tratamento do câncer varia de acordo com o tipo e o estágio da doença, e, basicamente, tem como principal objetivo controlar a reprodução celular. Curiosamente as pesquisas nessa área começaram a se desenvolver durante as duas grandes guerras mundiais do século XX. Foi observado que os soldados expostos ao gás mostarda, gás extremamente tóxico, apresentavam uma diminuição de seus leucócitos, tanto nas suas medulas ósseas, quanto em seus sistemas linfáticos, abrindo assim uma possibilidade para o tratamento da leucemia [10,11]. Desde então, a radioterapia e a quimioterapia continuam sendo as principais formas de tratamento dos mais diversos tipos de câncer.

O câncer é uma doença na qual as células tumorais se multiplicam de maneira descontrolada [2]. Ele ocorre quando a célula perde sua capacidade normal de regular sua divisão, ou seja, as células cancerígenas não param de se multiplicar e, com isso, crescem sobre outras células e invadem tecidos saudáveis, formando massas celulares que são os tumores. Tecnicamente, o crescimento anormal (Figura 1), acelerado e descontrolado de um tecido ou de uma célula gerando o tumor é chamado de neoplasia.

Figura 1: Eletromicrografia de varredura mostrando a citocinese em uma célula.



Fonte: https://ichef.bbci.co.uk/news/ws/660/amz/worldservice/live/assets/images/2015/12/17/151217123517_cancer_cells_640x360_bbc_nocredit.jpg

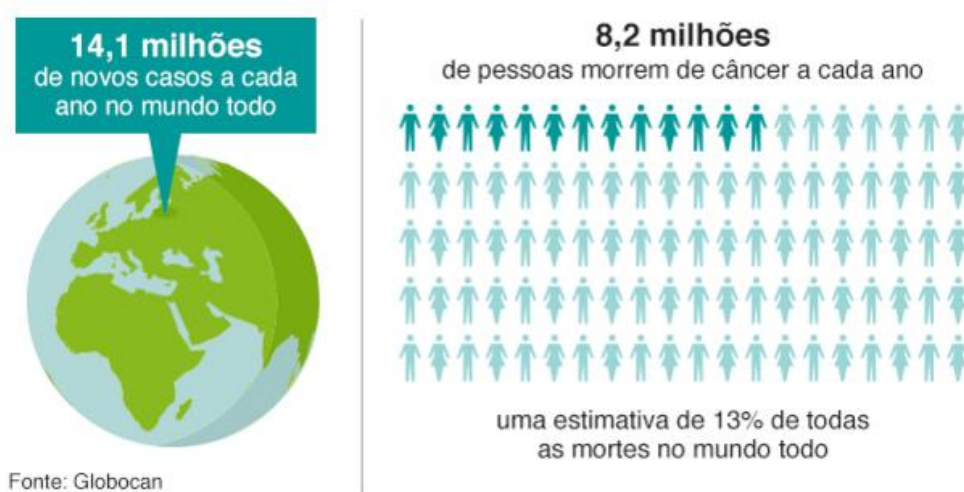
As neoplasias podem ser benignas ou malignas. As primeiras são as que se desenvolvem vagarosamente e não costumam ter intolerância do organismo, enquanto que as últimas se desenvolvem rapidamente provocando efeitos e consequências extremamente desconfortáveis nos indivíduos acometidos. Assim, tumores advindos de neoplasia maligna podem ser fatais devido ao fato de seu crescimento ser difícil de ser controlado, podendo assim se espalhar por diversos tecidos de maneira irreversível e intratável. Quando elas se espalham pelo corpo todo, recebem o nome de metástase ^[12].

Vários fatores podem desencadear essa disfunção da capacidade de divisão celular, podendo ser genéticas, que é o que ocorre com o câncer de mama, mas podem ser virais, como no caso do câncer de colo de útero. Outros fatores como exposição à radiação, como os raios X ou ultravioleta, ou ainda contato com algumas substâncias químicas também podem levar a formação de câncer ^[13].

Os dados sobre o câncer têm alcançado números que são, no mínimo, preocupantes. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) a doença é um problema de saúde pública, e que, especialmente nos países em desenvolvimento, o número de casos estimados para as próximas décadas é de cerca de 80% dos 20 milhões de novos casos estimados para 2025. Se comparados com os dados de 2012, fica fácil observar que o aumento no número de novos casos sofre um aumento de aproximadamente 6 milhões ^[14].

Para os pesquisadores do INCA, o monitoramento da morbimortalidade por câncer deve ser incorporado como ação de rotina da gestão da saúde para estabelecer ações de prevenção e controle do câncer e de seus fatores de risco, a expectativa para o biênio 2016-2018 também é preocupante. Cerca de 600 mil novos casos, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma e todos os demais são previstos ^[14].

Figura 2: Número de mortes por câncer em 2012.



Fonte: https://ichef-1.bbci.co.uk/news/ws/624/amz/worldservice/live/assets/images/2016/02/04/160204140208_1_cancer_deaths_624_portuguese.png

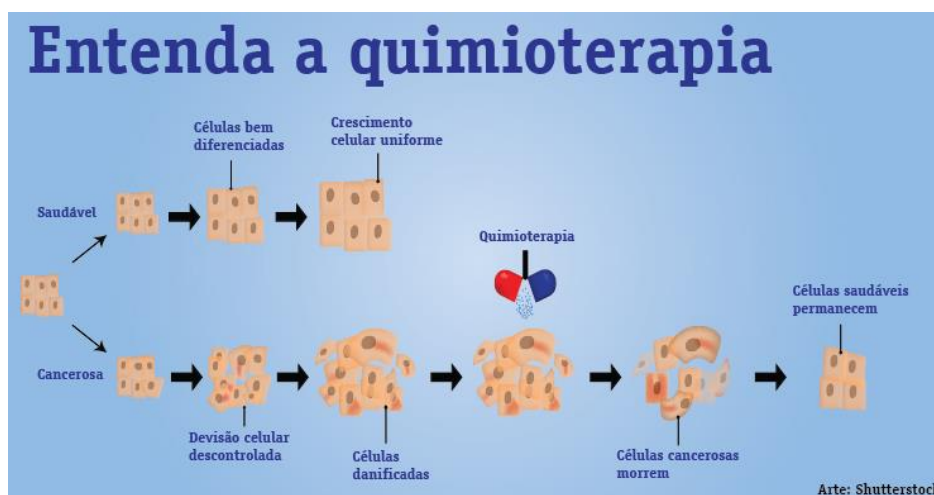
Com tudo que foi exposto até aqui, é possível entender a dimensão da importância desse tema para a Química Medicinal, visto que ela se baseia na busca do conhecimento dos raciocínios bioquímicos para descoberta de drogas, e isso inclui, o planejamento e desenho estrutural de novas substâncias capazes de representarem novos fármacos ^[15].

2.1.1. Quimioterapia e suas limitações

Quimioterapia é o termo aplicado ao método de tratamento que utiliza compostos químicos no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao tratamento do câncer é chamada de quimioterapia antineoplásica. O termo foi criado pelo químico alemão Paul Ehrlich que no início do século XX estava interessado em novas formas de

tratamento para a sífilis e o câncer ^[10]. A figura 3, apresenta de forma simplificada como ocorre a multiplicação celular, em uma célula saudável e em uma célula cancerosa. Nela também é possível observar como o agente quimioterápico atua.

Figura 3: Ação de drogas no tratamento do câncer.



Fonte:

<http://1.bp.blogspot.com/-zErC15QWQ0A/VfdexjPQRdI/AAAAAAAAACx8/90-Amakerqg/s1600/info-efeitos-colaterais-da-quimioterapia.jpg>

Como o processo de formação do câncer geralmente ocorre lentamente, seu diagnóstico prematuro é o maior aliado do tratamento, visto que, a cirurgia é o procedimento apropriado para as situações onde ainda não há metástase e juntamente com a radioterapia são utilizadas quando o câncer já está em um estágio relativamente avançado. Portanto, quando o diagnóstico detecta o câncer ainda em estágios iniciais, a quimioterapia tem se mostrado a melhor estratégia no tratamento, visto que seu objetivo primário é destruir as células neoplásicas preservando as sadias ^[16].

Assim, o objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas preservando as normais. Porém, a maioria dos agentes quimioterápicos age de maneira não específica e as células saudáveis também são atingidas ^[16]. Por essa razão um tratamento quimioterápico envolve a combinação vários medicamentos para alcançar os resultados esperados, porque dessa forma procura-se diminuir a resistência às drogas ^[17].

Basicamente, os agentes antineoplásicos atuam de alguma maneira no DNA, que o material genético de todas as células, interferindo assim na produção de formas específicas dos diferentes tipos de RNA que irão determinar quais enzimas serão sintetizadas pelas células. Como as enzimas são responsáveis pela maioria das funções celulares, será interferindo nesses processos que a proliferação das células será afetada. É dessa forma, por exemplo, que os principais agentes antineoplásicos atuam, sejam eles alquilantes poli funcionais, antimetabólitos ou os antibióticos antitumorais ^[1,2].

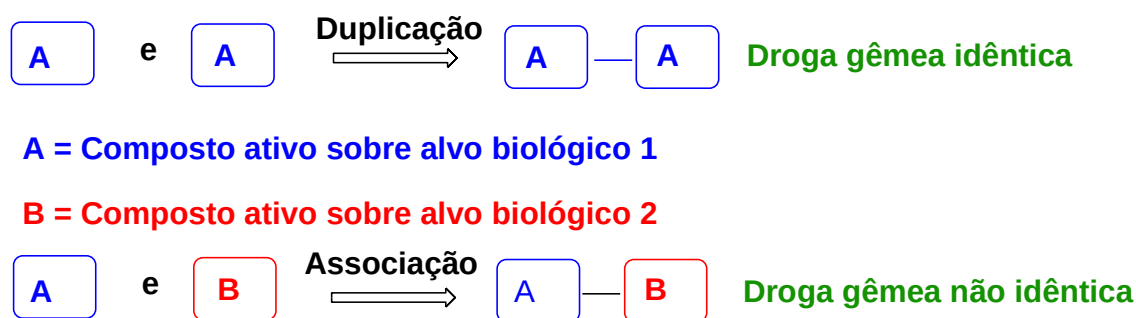
Por fim, o grande desafio na busca de novas drogas antitumorais ainda é a toxicidade. Como os agentes quimioterápicos não são seletivos, os efeitos sobre estruturas normais, como a medula óssea, os pelos e a mucosa do tubo digestivo, acabam causando sérios desconfortos durante o tratamento. A busca por novas substâncias que possam ser utilizadas no tratamento quimioterápico, seja diminuindo a resistência do organismo, seja para tornar o tratamento mais acessível aos pacientes continua sendo o grande desafio da química medicinal no século XXI.

2.2. Abordagem “*twin drugs*” em Química Medicinal: conceitos e exemplos recentes.

Quando dois grupos farmacofóricos, idênticos ou não, estão ligados covalentemente, eles são chamados de drogas gêmeas, ou simplesmente “*twin drugs*”. No caso de esses grupos serem idênticos, serão chamados de homodímeros, caso contrário, de heterodímeros. A estratégia de síntese de homodímeros consiste em duplicar a estrutura do fármaco com o objetivo de aumentar a sua potência e/ou sua seletividade. Em relação aos heterodímeros, o que se busca é ter numa única molécula uma associação de suas atividades e, agindo sinergicamente atingindo dois alvos biológicos.

Assim, o processo de obtenção de um homodímeros consiste na duplicação de um composto ativo, obtendo um uma droga mais potente, e (ou) dependendo do caso, uma droga mais seletiva ^[15]. A figura 4, apresenta de forma esquemática a possibilidade de formação de uma droga.

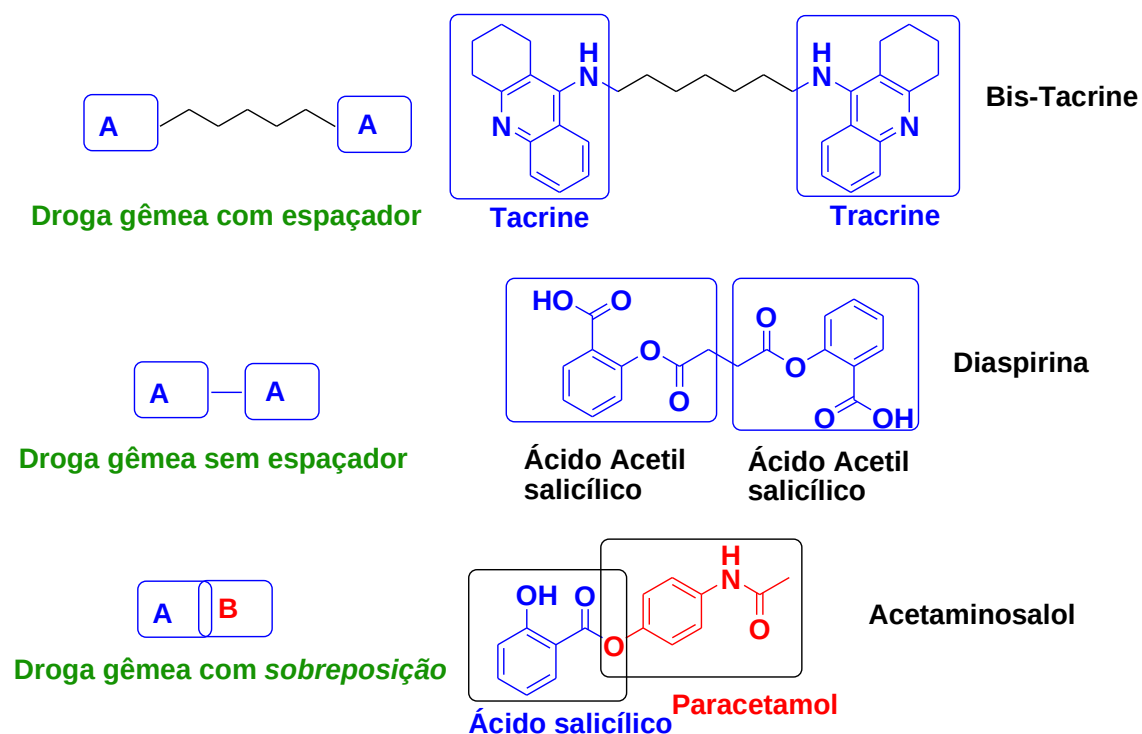
Figura 4: Drogas gêmeas idênticas e não idênticas.



Fonte: adaptada de WERMUT, C. G. [6]

Um aspecto importante na combinação de dois compostos, idênticos ou não, é o tipo de conexão entre eles, devido ao fato de que propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dependem da distância entre os grupos farmacofóricos como também da liberdade rotacional (Figura 5). Nesse ponto é válido destacar que este trabalho procura investigar como o aumento do espaçador irá influenciar, tanto a síntese como a atividade dos compostos homodiméricos propostos [5].

Figura 5: Exemplos de drogas gêmeas e as três possibilidades de conexão entre os grupos farmacóforos.



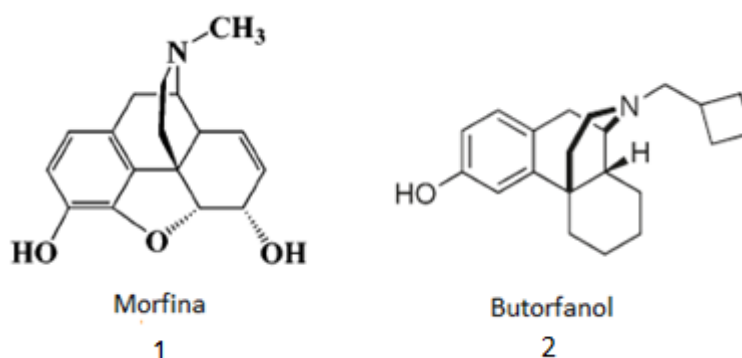
Fonte: adaptada de WERMUT, C. G. [6].

Considerando que os tratamentos quimioterápicos consistem na combinação de mais de uma droga, a administração de drogas gêmeas pode ser uma alternativa viável, visto que a nova droga apresentará novas propriedades, tanto farmacocinéticas quanto farmacodinâmicas, assim é muito importante durante o planejamento de uma nova droga gêmea esses aspectos estejam envolvidos [18].

2.2.1. Exemplos atuais de homodímeros e heterodímeros.

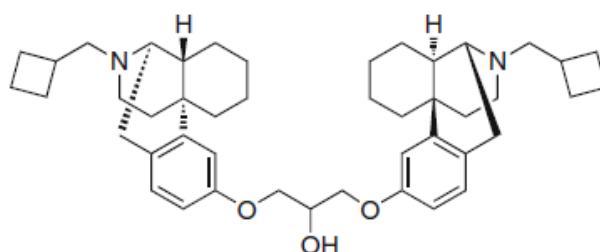
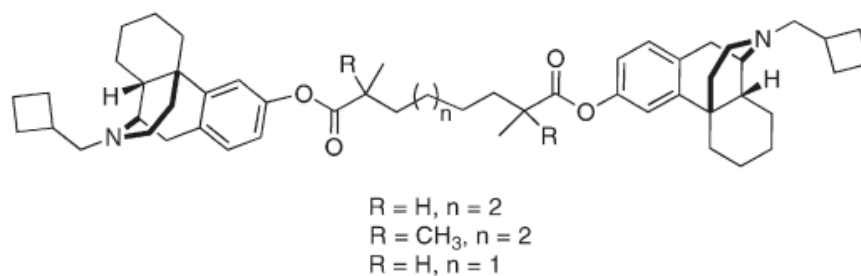
O uso de drogas gêmeas como alternativa de potencialização de um agente quimioterápico tem alcançado as mais diversas áreas de tratamento. Por exemplo, a busca por opioides antagonistas similares à morfina **1** tem apresentado vários relatos de busca por drogas gêmeas. Drogas gêmeas do butorfan®, um derivado do butorfanol **2** (Figura 6), têm sido amplamente investigadas. Peng e Decker [19,20] observaram que as drogas gêmeas obtidas não necessariamente são mais ativas quando acrescidas do segundo grupo farmacofórico.

Figura 6: Estruturas da morfina **1** e do butorfanol **2**.



Posteriormente, Fujii e colaboradores observaram que as formas diméricas do opioides derivados de **2** podem ser melhores bloqueadores antagonistas do que a forma monomérica dependendo do tipo de espaçadores utilizados na droga gêmea [21]. A figura 7 apresenta duas das estruturas investigadas.

Figura 7: Algumas drogas gêmeas derivadas do butorfanol.

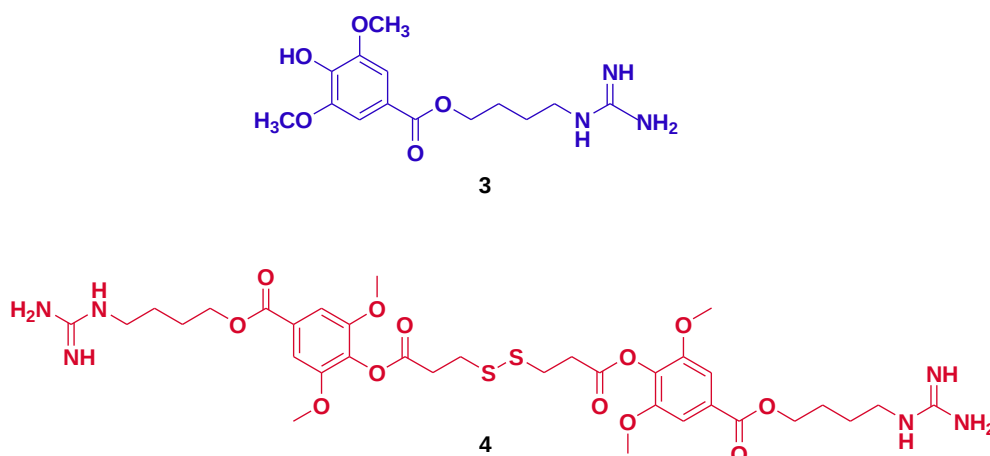


Fonte: Adaptado de Fugii e colaboradores^[20].

Em 2013, Liu e colaboradores^[22] começaram a utilizar a abordagem de drogas gêmeas para modificar medicamentos cardiovasculares. O grupo descobriu que uma substância chamada Leonurina **3** (figura 8), um alcaloide vegetal extraído de *Herba Leonure*, tem efeitos cardioprotetores. Devido a grande dificuldade de isolamento e a necessidade de uma alta dose para que alguma eficácia fosse observada, eles resolveram promover uma modificação estrutural de **3** sob a perspectiva de obter uma nova droga gêmea **4** com melhor proteção cardíaca.

Abaixo, estão apresentadas as estruturas da Leonurina e a droga gêmea testada com sucesso em como cardioprotetora.

Figura 8: Leonurina e uma droga gêmea usada na prevenção de doença cardíaca.

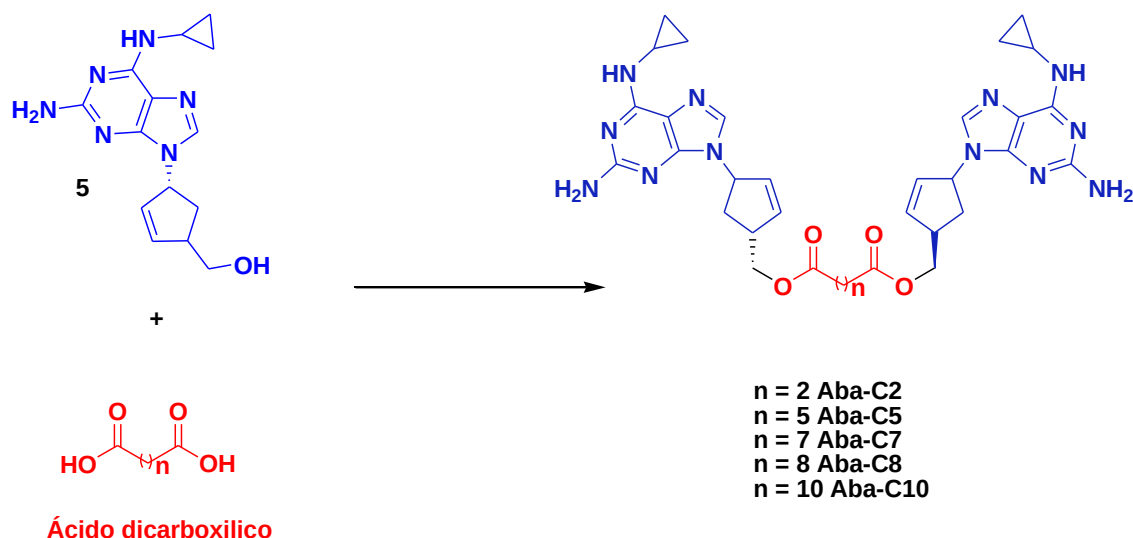


Estrutura do 3,5-dimetoxi-4-(3-(2-carboniletilidissulfanil)-propionil)-ácido benzoico-4-guanidino butil éster
Homodímero da Leonurina

Fonte: Adaptada de LIU e colaboradores [22].

O antiviral Abacavir **5** é um bloqueador de fluxo de uma proteína (P-glicoproteína ou P-gp) que impede ação de outros antivirais no tratamento do HIV. Namanja e colaboradores [23] avaliaram o efeito de drogas gêmeas do Abacavir sobre a inibição da P-gp mostraram que os compostos homodiméricos agem competindo com os locais de ligação da proteína P-gp e foi observado também que a potência inibitória antiviral aumenta com o aumento do espaçador (figura 9).

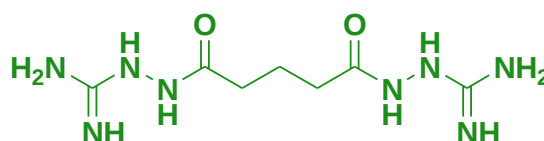
Figura 9: Homodímeros testados como antivirais, com espaçadores variando de $n = 2, 5, 7, 8$ e 10 .



Fonte: Namanja e colaboradores [23]

Fujisaki e colaboradores^[24] sintetizaram drogas gêmeas simétricas alterando espaçadores e substituintes e apresentaram atividade antibacteriana significativa. Também foi observado que uma das estruturas testadas (figura 11) mostrou alto poder inibidor da enzima α -glicosidase ($\text{IC}_{50} = 76.3\text{--}279.6 \mu\text{mol/L}$). Este trabalho também observou que alguns espaçadores testados não apresentaram resultados significativos.

Figura 10: Estrutura do homodímero derivado da N-acil amino guanidina com alto poder inibitório da enzima α -glicosidase.

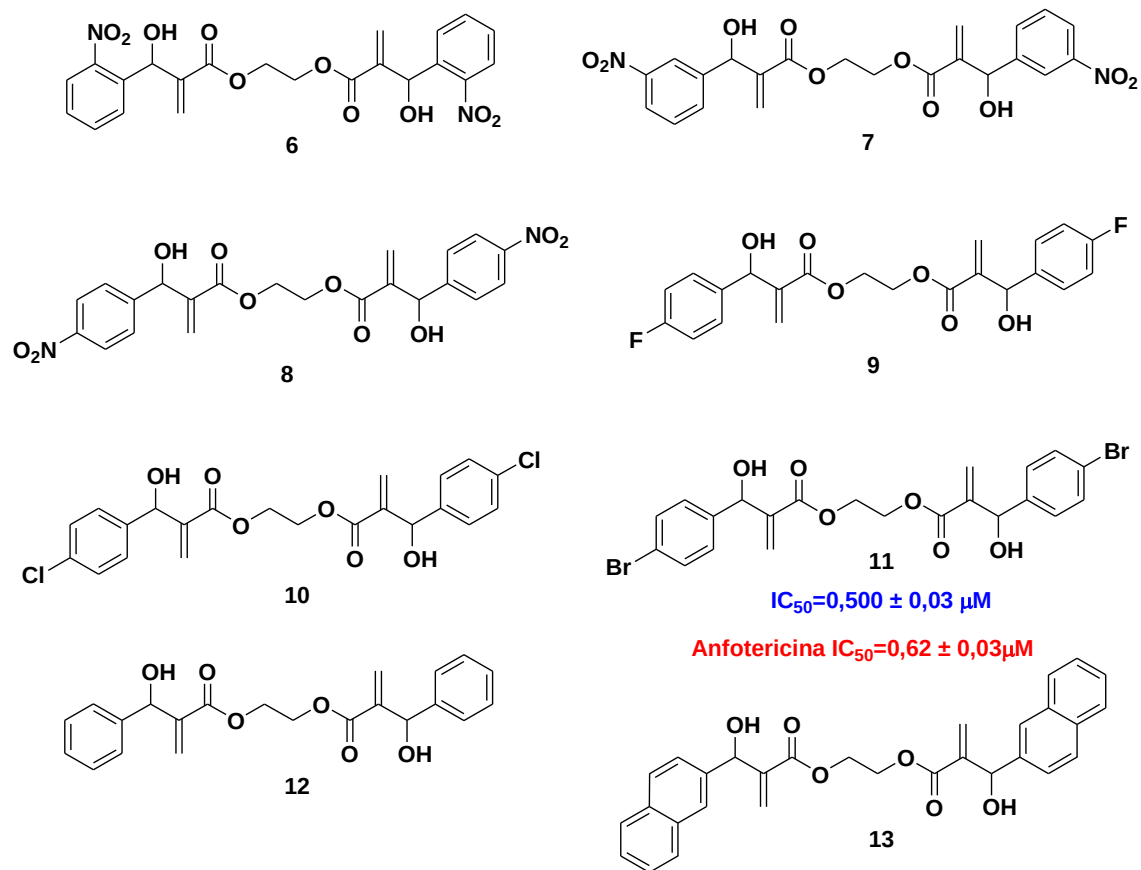


Fonte: Adaptado de FUJISAKI e colaboradores [24].

Em 2016, através do trabalho de Da Silva e colaboradores^[5], o nosso grupo sintetizou e caracterizou 8 homodímeros **6-13** (figura 10) com Adutos de Morita Baylis-Hillman (AMBH) a partir do diacrilato de etilenoglicol e aldeídos aromáticos. Resultados demostraram que os mesmos foram promissores contra as formas promastigostas de *Leishmania donovani*, onde o homodímero **11** se

mostrou mais ativo e menos tóxico que a anfotericina B, que é o fármaco de referência utilizado no tratamento da forma visceral de *Leishmaniose*.

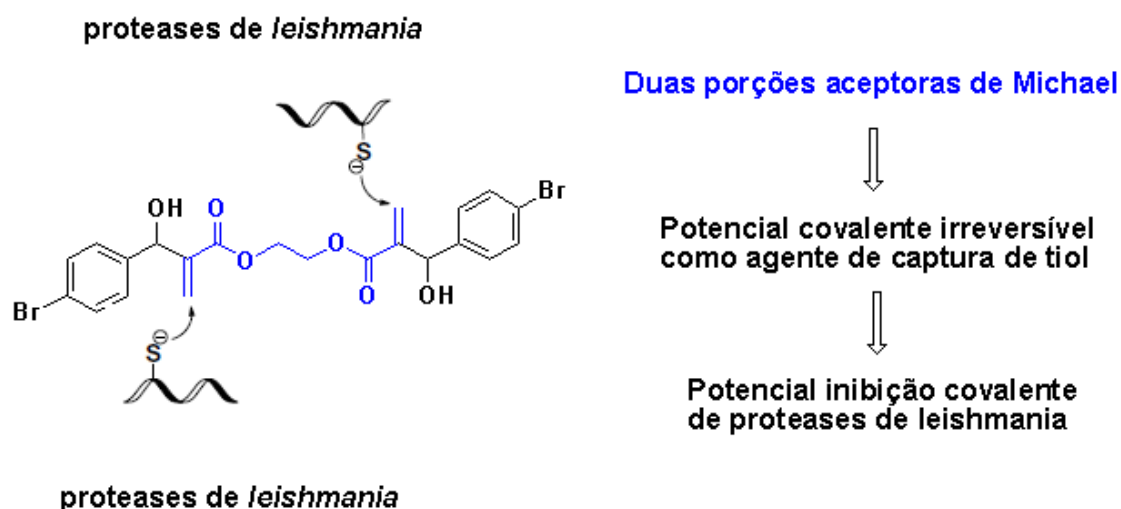
Figura 11: Homodímeros de AMBH usando a abordagem de drogas gêmeas.



Fonte: Adaptado de Da Silva e colaboradores [5].

Baseado no trabalho de Cocco e colaboradores [7], Da Silva propôs que devido as duas porções aceptoras de Michael presentes na estrutura do homodímero (figura 11), porções tiólica das proteases de *Leishmania* formariam ligações covalentes irreversíveis, sendo assim mais ativos que os AMBH não homodiméricos.

Figura 12: Proposta para a possível ação dos homodímeros.



Fonte: Adaptado de Da Silva e colaboradores [5].

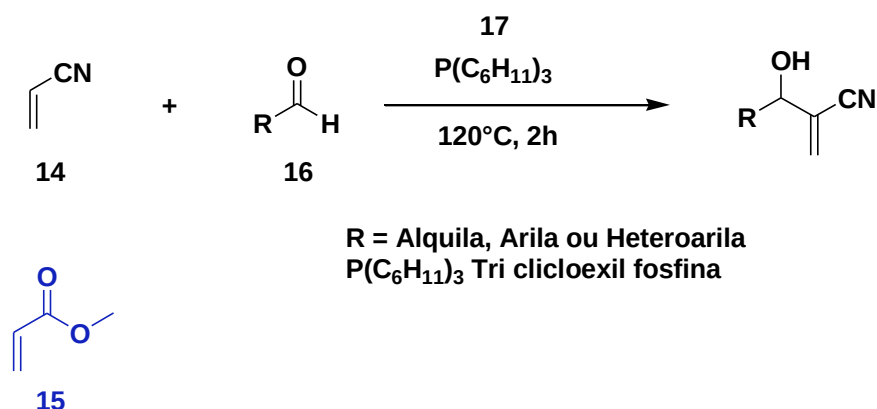
Recentemente, Vasconcelos e colaboradores propuseram que o mecanismo de ação anticâncer dos AMBH parece estar relacionado com a adição da porção tiólica da glutatona (GSH) à parte aceptora de Michael [4].

2.3 Reação de Morita Baylis-Hillman

A reação de Morita Baylis-Hillman (RMBH) tem sido uma importante reação de adição com formação de nova ligação carbono-carbono. Ela ocorre entre carbonos eletrofílicos sp^2 (normalmente de aldeídos, cetonas ou iminas) e a posição α de uma olefina ligada a um grupo retirador de elétrons (GRE), geralmente ésteres, nitrilas, amidas ou cetonas. Aminas e fosfinas terciárias têm sido utilizados como catalizador.

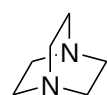
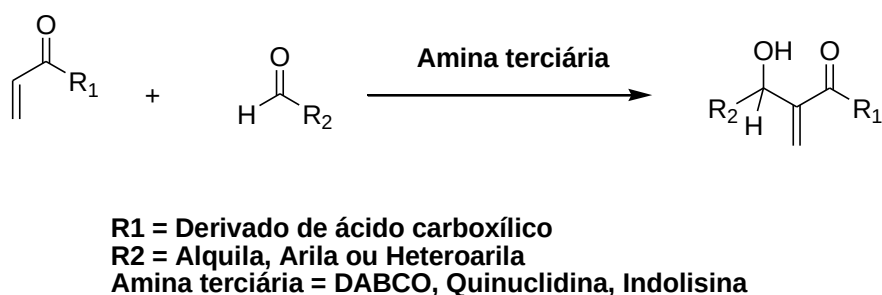
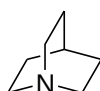
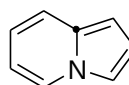
Em seu trabalho de 1968, o químico japonês Ken-ichi Morita realizou a reação entre acrilonitrila **14** ou metil acrilato **15** com vários aldeídos **16** na presença de tricicloexilfosfina **17** como catalisador. Porém, o método apresentado (esquema 1) apresentava baixa taxa de conversão [25].

Esquema 1: Reação realizada por Morita em 1968.



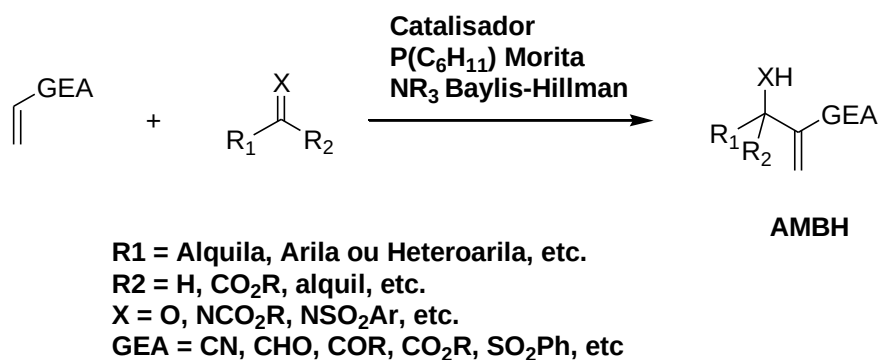
Posteriormente, em 1972, A. B. Baylis e M. E. Hillman, aprimoraram o método usando aminas terciárias como catalisadores, entre elas, o 1,4 - diazabicyclo [2,2,2] octano, DABCO **18**, melhorando a taxa de conversão e rendimentos [26]. O esquema 2 a seguir representa o método de Baylis-Hillman.

Esquema 2: Reação desenvolvida por Baylis e Hillman em 1972.

**DABCO****Quinuclidina****Indolizina**

Somente dez anos depois é que a reação foi aplicada na síntese de moléculas provenientes de produtos naturais, quando um AMBH foi utilizado como intermediário na síntese de um monoterpene de origem natural [27]. Desde então a RMBH tem atraído uma crescente atenção dos pesquisadores com um aumento significativo de artigos publicados sobre esta reação que leva o nome dos 3 pesquisadores envolvidos, Morita-Baylis-Hillman, (esquema 3).

Esquema 3: Forma geral de uma Reação de Morita Baylis-Hillman.



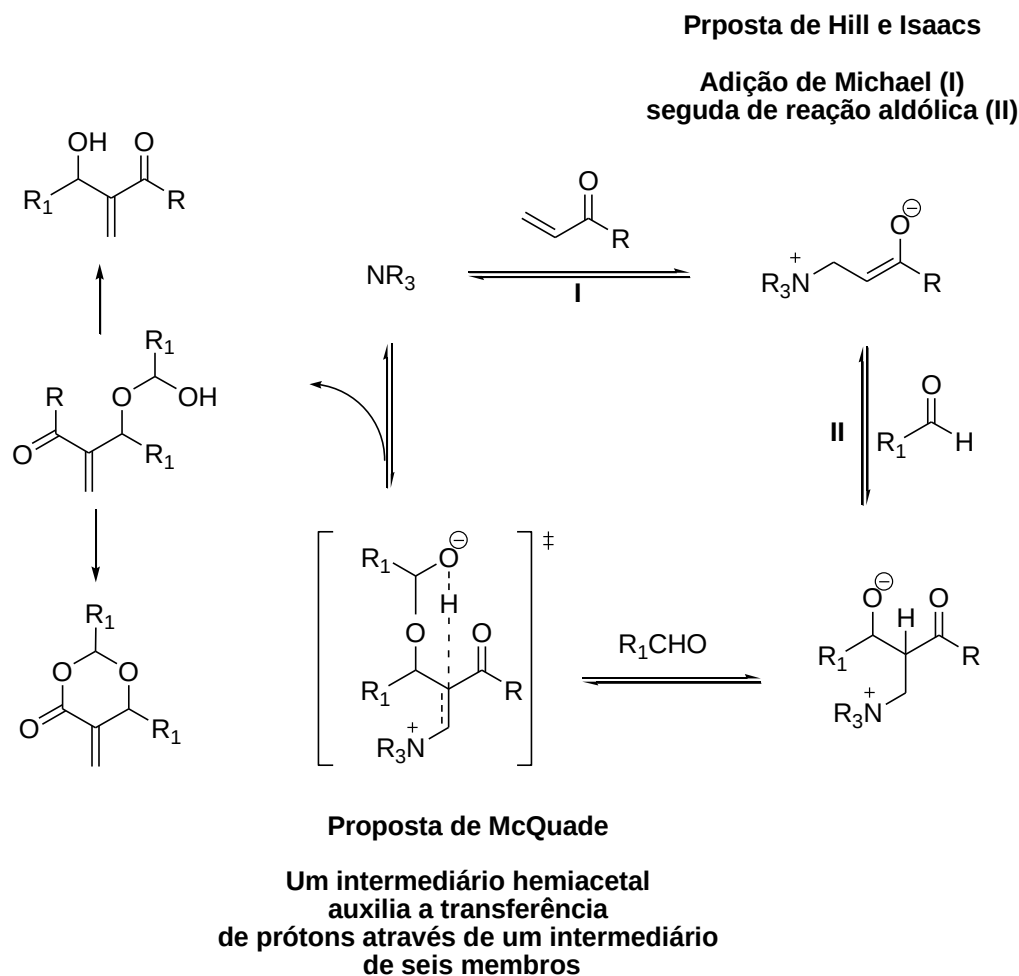
Fonte: Adaptado de LIMA-JUNIOR; VASCONCELOS ^[4]

Apesar de apresentar desvantagens como longos tempos reacionais, dificuldade de reprodutibilidade frente a mudança de alguns substratos eletrofílicos ou baixo rendimento em certos casos, a RMBH é uma reação bastante atraente por apresentar economia de átomos, utilizar condições brandas de temperatura, seja em temperaturas baixas, por exemplo 0 °C ou sob aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas.

Além disso, ausência de catalisadores metálicos e até a possibilidade de ser realizada em meio aquoso são fatores que tornam a RMBH bastante atraente frente outras reações de formação de ligação carbono-carbono ^[28]. Por essas razões a RMBH acaba se mostrando estrategicamente eficiente na síntese de novos compostos.

As propostas mecanísticas para a RMBH começaram com os trabalhos de Jonathan S. Hill e Neil S. Isaacs (esquema 4). Foram publicados três artigos iniciados em 1986 com a investigação do efeito da pressão e do catalisador, e posterior proposta mecanística em 1990 ^[29a]. A proposta consistiu num mecanismo em três etapas onde a primeira corresponde à adição da amina terciária (DABCO) ao alceno ativado, seguida pela formação de um enolato zwitteriônico e posterior adição aldólica do intermediário ao aldeído e uma última etapa envolvendo um prototropismo intramolecular com eliminação do catalisador. A proposta encontrou suporte no trabalho de Bode e Kaye ^[30] que determinaram a lei de velocidade para a reação como sendo $v = k[\text{acrilato}][\text{aldeído}][\text{amina terciária}]$.

Esquema 4: Comparação entre as propostas de mecanismos de Hill e Isaacs x McQuade.



Fonte: Adaptado de Vasconcellos e colaboradores^[3].

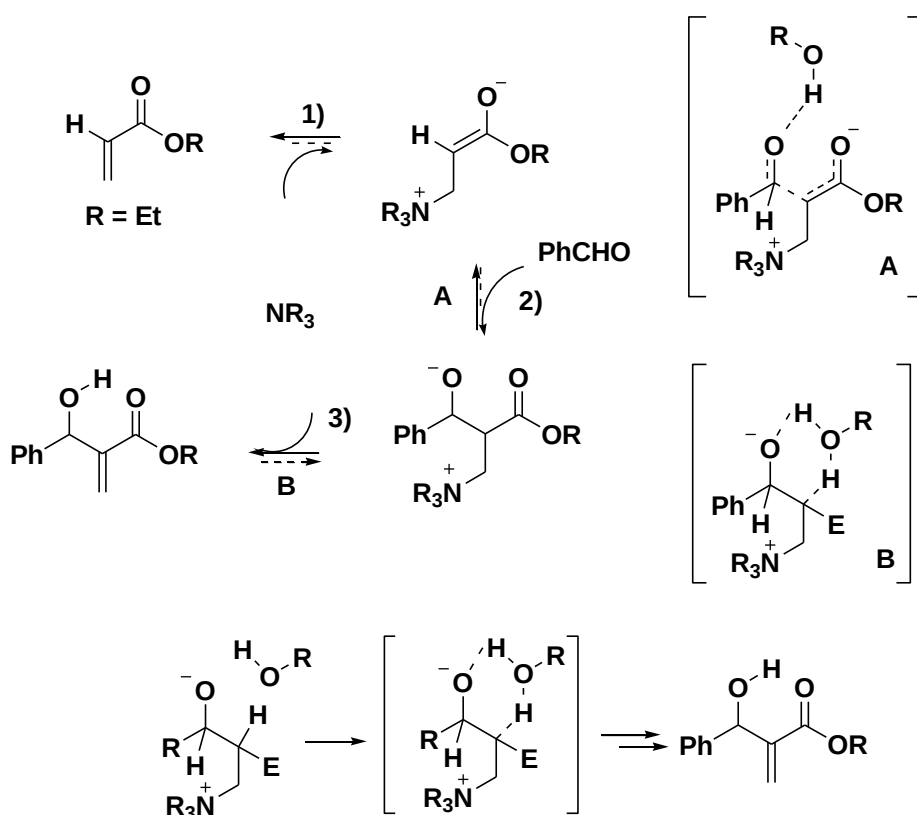
A partir de 2002, Aggarwal e colaboradores, observaram que solventes polares próticos como a água, e de catalisadores como a 3-hidroxiquinuclidina aceleram consideravelmente a velocidade da RMBH ^[31]. Posteriormente, em 2005, McQuade e colaboradores observaram Efeito Isotópico Cinético EIC de primeira ordem para o acrilato e o DABCO, mas de segunda ordem para o aldeído, assim, a lei de velocidade da reação deveria ser $v = k.[\text{acrilato}][\text{aldeído}]^2[\text{DABCO}]$, se contrapondo assim à proposta de Hill e Isaacs.

Eles observaram também que a transferência do hidrogênio intramolecular deveria ser a etapa determinante passando por um estado de transição com um anel de seis membros. Uma outra observação foi que a

aceleração causada por solventes próticos, já relatada por Aggarwal, foi testada utilizando THF com aditivos tendo sido observado que a etapa de transferência do hidrogênio é estabilizada pela presença de solventes polares [32].

Trabalhando independentemente, Aggarwal e colaboradores propuseram um outro mecanismo que explicaria a influência dos solventes próticos, como álcool ou água, como fontes de hidrogênio. Nessa proposta (esquema 5) a etapa determinante da velocidade da reação apresentaria um estado de transição onde o solvente serve como carreador de prótons do carbono para o oxigênio [33].

Esquema 5: Proposta de Aggarwal para o mecanismo da RMBH em meio prótico.



Fonte: Adaptado de Aggarwal e colaboradores [33].

Em 2007 Robiette e colaboradores^[34], realizaram cálculos teóricos avaliando as propostas mecanísticas discutidas anteriormente e concluíram que a etapa determinante da velocidade da reação é a da transferência de prótons, independentemente de o meio ser prótico (Aggarwal) ou aprótico (McQuade). Este fato foi confirmado por Amarante e colaboradores ao interceptarem ambos

os intermediários propostos utilizando a técnica de ESI-MS verificando assim a natureza dualista do mecanismo [35].

Em 2010, Cantillo e Kappe, realizaram uma investigação detalhada da RMBH e verificaram que a reação é reversível e a constante de equilíbrio fortemente dependente da temperatura, sendo que a temperaturas elevadas (120°C) os reagentes são as principais espécies encontradas. Os autores também concluíram que os mecanismos até então propostos são na verdade competitivos pois as barreiras energéticas são muito próximas, seja em meio prótico ou aprótico. Como o meio aprótico tem uma barreira energética mais baixa ele é sempre mais rápido que o prótico, o que explicaria o fato de a reação ser de segunda ordem em relação ao aldeído e à medida que a água vai sendo adicionada o mecanismo prótico começa a ser favorecido a reação passa ser de primeira ordem em relação ao aldeído. A conclusão foi que dependendo da quantidade de espécies próticas que estejam atuando, um dos mecanismos prevalecem sobre a reação [36].

Recentemente, Plata e Singleton [37], propuseram uma nova perspectiva para o mecanismo da RMBH. Nesse trabalho os autores realizaram um estudo detalhado da reação protótipo entre o 4-nitrobenzaldeído com acrilato de metila utilizando DABCO como catalisador e metanol como solvente (esquema 6). Tendo observado que Cantillo e Kappe encontraram dificuldades na determinação de certos parâmetros termodinâmicos, eles realizaram medições nas concentrações do aldeído, do acrilato de metila e do AMBH.

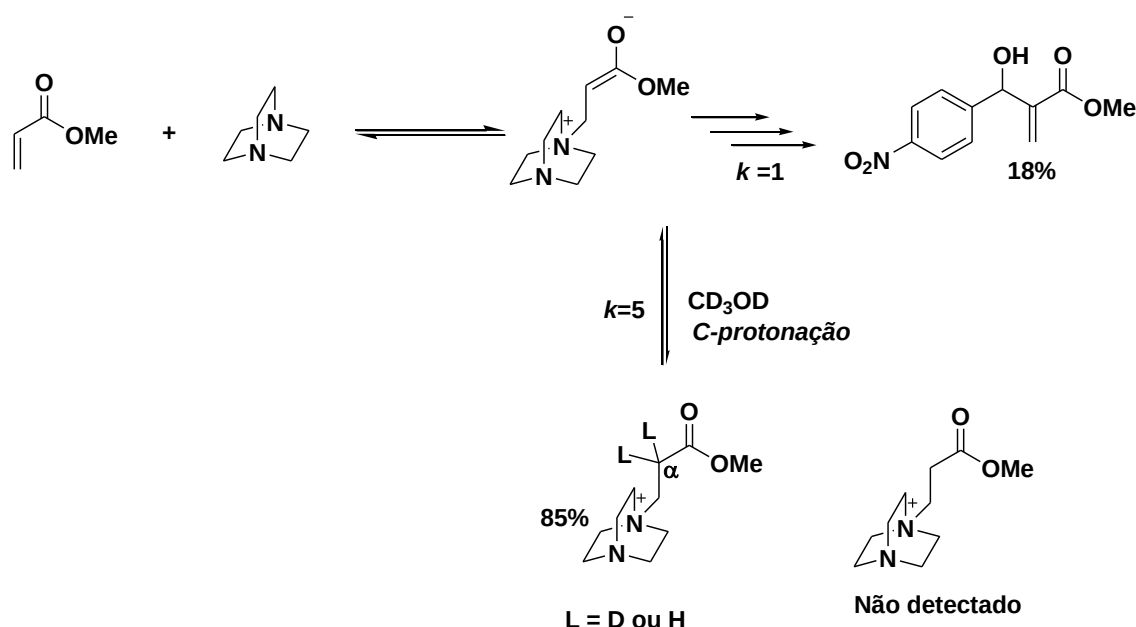
Esquema 6: Reversibilidade da RMBH investigadas por Cantillo e Kappe e Lima-Junior e Vasconcelos.



Assim, através de determinações de RMN foram encontradas as concentrações do aldeído e do aduto, seja partindo de 4-nitrobenzeno e acrilato de metila ou partindo do aduto. Com essas informações foi possível determinar

as constantes de equilíbrio a 22 °C e 60 °C e os demais dados termodinâmicos como ΔH° , ΔS° e ΔG° . Utilizando metanol- d_4 para fazer a marcação isotópica, observaram a formação de um intermediário protonado no enolato zwitteriônico, chamando-a de C-protonação. A análise de RMN mostrou 18% de formação do Aduto e 85% de conversão desse enolato já que o acrilato de metila estava deuterado, isso os levou a conclusão de que a formação desse enolato é aproximadamente 5 vezes mais rápida que do AMBH. Outro detalhe observado foi que não deve ocorrer a O-protonação do enolato conforme apresentado no esquema 7.

Esquema 7: Etapa de C-protonação da espécie zwitterionica proposta por Plata e Singleton.



Fonte: Adaptada de Plata e Singleton ^[37].

Os estudos cinéticos para uma série de reações protótipo cujas alíquotas sendo acompanhadas por RMN e HPLC demonstraram que a reação era de primeira ordem em relação ao aldeído e ao acrilatos. O efeito da concentração do DABCO também foi estudado levando-os a conclusão que a reação também era de primeira ordem em relação ao catalisador. A temperatura também foi estudada e, numa faixa entre -21,3°C e 63,7°C a constante de velocidade foi maior próxima a temperatura ambiente.

Finalmente, o último aspecto apresentado pelos autores foi de que a reação apresenta uma etapa a mais de eliminação, ou uma eliminação dividida em duas etapas ácido-base. Assim, após etapa de formação aldólica, o intermediário passa por uma etapa de transferência de próton, que é a etapa controladora da velocidade, seguida da eliminação do DABCO.

Dessa forma a proposta de Plata e Singleton difere das propostas anteriores por apresentar um mecanismo com cinco etapas, em vez das quatro tradicionais, e as propostas mecanísticas anteriores independentes e competindo entre si, é na verdade um único mecanismo com etapas controladoras da velocidade que competem entre si, de tal forma que em baixas temperaturas, a etapa aldólica controla a reação, mas à temperatura ambiente, é a etapa da transferência de próton que é determinante.

2.3.1 Bioatividade dos Adutos de Morita-Baylis-Hillman.

A bioatividade de AMBH começou a ser relatada por Kandou^[38] e colaboradores. Eles observaram significativa atividade antimalarial contra *Plasmodium falciparum in vitro* e *Plasmodium berguei in vivo* de 11 adutos e 3 derivados. O trabalho posterior de Nerender e colaboradores^[39] observaram que os AMBH derivados do 2-cloronicotinaldeído substituídos se mostraram eficazes frente a cepas sensíveis e resistentes à cloroquina.

A partir de 2006, uma série de trabalhos de nosso grupo (Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal – LASOM) começou a investigar a atividade dos AMBH em outras doenças causadas por protozoários, e, além da Malária, a Leishmaniose e a doença de Chagas também passaram a receber atenção do grupo. Naquele ano, Vasconcellos e colaboradores^[40], corroboraram para consolidar o entendimento da bioatividade dos AMBH observados por Kandou e Nerender. Neste trabalho ficou constatada a importância dos grupos nitro e nitrila para maior atividade dos AMBH frente à *Biomphalaria glabrata*.

O trabalho de De Souza e colaboradores^[41] relatou pela primeira vez a atividade de 15 AMBH contra as formas amastigota e promastigota de *L. amazonensis*, com uma atividade maior que a droga de referência. Barbosa e

colaboradores ^[42] avaliaram a atividade biológica dos AMBH contra o micro crustáceo *Artemia salina* e na forma promastigota de *L. chagasi*.

Em 2010, Sandes e colaboradores^[43] bioavaliaram o aduto 3-Hidroxi-2-metileno-3-(4-nitrofenilpropano nitrila) frente às formas epimastigota e tripomastigota de *T. cruzi*. No mesmo ano, Lima-Junior e colaboradores^[44] apresentaram a primeira análise da Relação Estrutura Atividade (REA) para uma série de AMBH aromáticos com atividade leishmanicida. Posteriormente, em 2011, Silva e colaboradores ^[45] investigaram o comportamento do tamanho da cadeia alifática comparando AMBH aromáticos derivados do acrilato de propila com AMBH derivados do acrilato de etileno glicol usando o conceito de bioisosterismo clássico e concluíram que não havia nenhuma relação entre as alterações e a atividade leishmanicida.

Com os trabalhos de Barbosa e colaboradores ^[46], em 2011, e de Amorim e colaboradores^[47] o grupo começou a utilizar a técnica de hibridização molecular, conjugando estruturas de moléculas bioativas, sintetizaram e bioavaliaram híbridos moleculares resultantes da reação entre AMBH com atividade leishmanicida com o salicilato de metila. Em 2016, novos híbridos moleculares formados entre AMBH e constituintes do Eugenol, Carvacrol e Timol foram sintetizados por Seixas e colaboradores ^[48], e os híbridos orto, meta e para nitro substituídos foram mais ativos nos testes biológicos, *in vitro*, em células promastigotas de *Leishmania amazonensis*, do que os correspondentes AMBH não híbridos e os constituintes eugenol, carvacrol e timol.

2.3.2 Adutos de Morita-Baylis-Hillman: uma nova classe de novos candidatos a fármacos anticâncer.

Tem sido observado que nas células tumorais ocorre um aumento da concentração do tripeptídeo glutatona (GSH). Esta espécie, por sua vez possui uma porção tiólica e tem afinidade por porções eletrofílicas presentes nas drogas que apresentam, por exemplo, aceptores de Michael em sua estrutura ^[49].

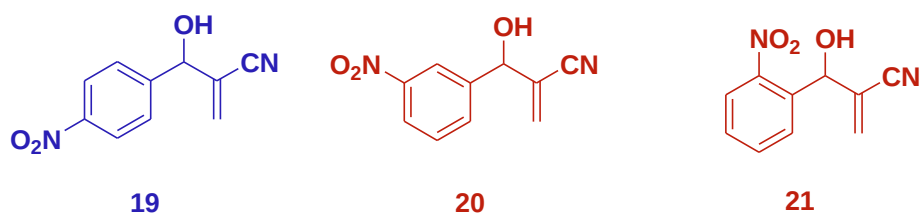
A partir do trabalho de Kohn e colaboradores^[50], a atividade dos AMBH também começou a ser investigada em células tumorais humanas. A pesquisa foi motivada pela observação de que as drogas antineoplásicas agem em vários alvos celulares e através de vários tipos de ligação química e visto a GSH que

ela interage com ésteres acrilatos, foram investigados a atividade de 18 AMBH tendo sido encontrados resultados bastante promissores.

Mais recentemente, Leite e colaboradores^[8] observaram que alguns AMBH foram eficazes na inibição da divisão celular em células embrionárias do ouriço do mar, mostrando assim o potencial farmacológico dessas moléculas como agentes quimioterápicos anticâncer.

Uma investigação detalhada da ação de AMBH foi realizada por Martins e colaboradores^[51], na qual um dos adutos testados (figura 13) induziu a parada do ciclo celular na fase G₁. Segundo a autora esse evento demonstra que o composto 3-hidroxi-2-metileno-3-(4-nitrofenil)-propano nitrila **19**, além de inibir a síntese de DNA, que ocorre na fase S, induz a morte celular por apoptose. Este trabalho concluiu que esse composto pode ser considerado um possível protótipo de molécula anticâncer e anti-inflamatória.

Figura 13: Adutos de Morita Baylis-Hillman utilizadas nos testes de cito toxicidade.



20 = 3-hidroxi-2-metileno-3-(3-nitrofenil)-propano nitrila

21 = 3-hidroxi-2-metileno-3-(2-nitrofenil)-propano nitrila

Recentemente, Lima-Junior e colaboradores^[52] investigaram pela primeira vez a citotoxicidade de 34 AMBH em células de leucemia promileocítica humana (HL-60) e também observaram a relação entre estrutura e atividade das moléculas testadas.

Apesar de o mecanismo de ação relacionado às atividades dos AMBH ainda não estarem bem elucidadas, tem sido proposto que elas devem estar relacionadas com a porção aceptora de Michael presente em suas estruturas. O potencial aceptor como indutor de enzimas inibidoras de GSH foi descrito por Dinkova-Kostova está começando a elucidar o mecanismo de ação de certas drogas utilizadas na quimioterapia do câncer^[53].

Estudos recentes têm proposto que, embora tenham sido amplamente ignorados, os aceptores de Michael são os responsáveis pela reatividade das moléculas α, β insaturadas que facilmente reagem com tiois numa reação de adição de Michael formando compostos hetero-Michael entre a porção tiol da GSH e a porção eletrofílica das moléculas estudadas^[54].

Dessa forma, diante dessas perspectivas, entendemos que os AMBH são extremamente promissores como candidatos a drogas anticâncer, tornando-se assim, uma vasta área de pesquisa na Química Orgânica Medicinal.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Sintetizar e caracterizar novos adutos de Morita-Baylis-Hillman homodiméricos a partir da abordagem drogas gêmeas.

3.2 Objetivos Específicos

I. Sintetizar e caracterizar o diacrilato de 1,3 propanodiol **28** como acceptor de Michael para a RMBH;

II. Sintetizar e caracterizar 6 novos adutos de Morita-Baylis-Hillman homodiméricos **22-27**;

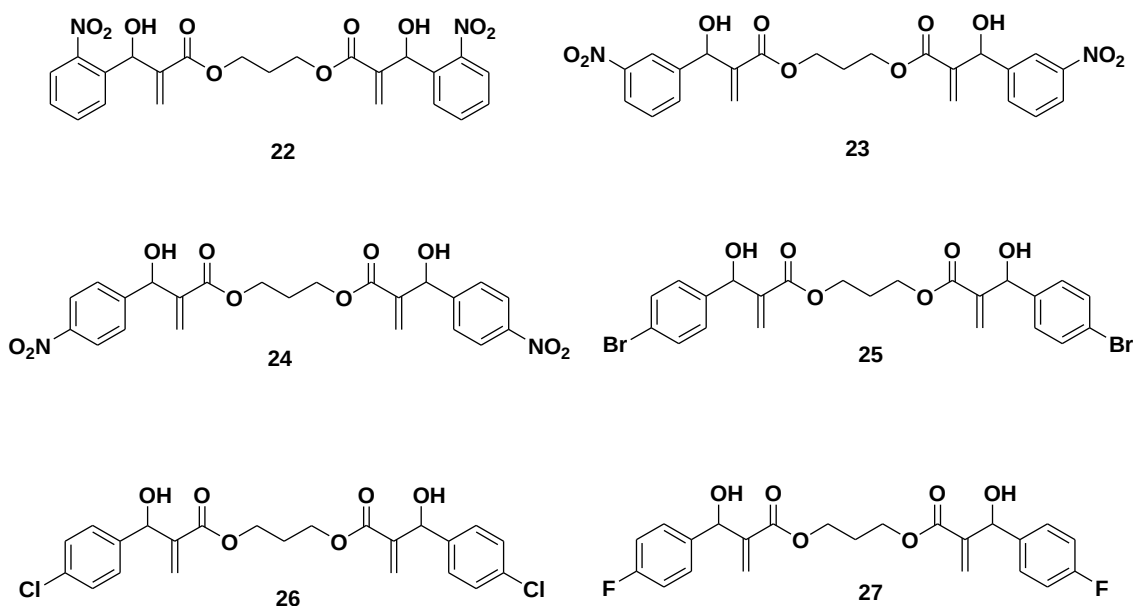
III. Caracterizar os produtos monossubstituídos resultantes das sínteses dos AMBH homodiméricos.

ESTRATÉGIA

4. ESTRATÉGIA

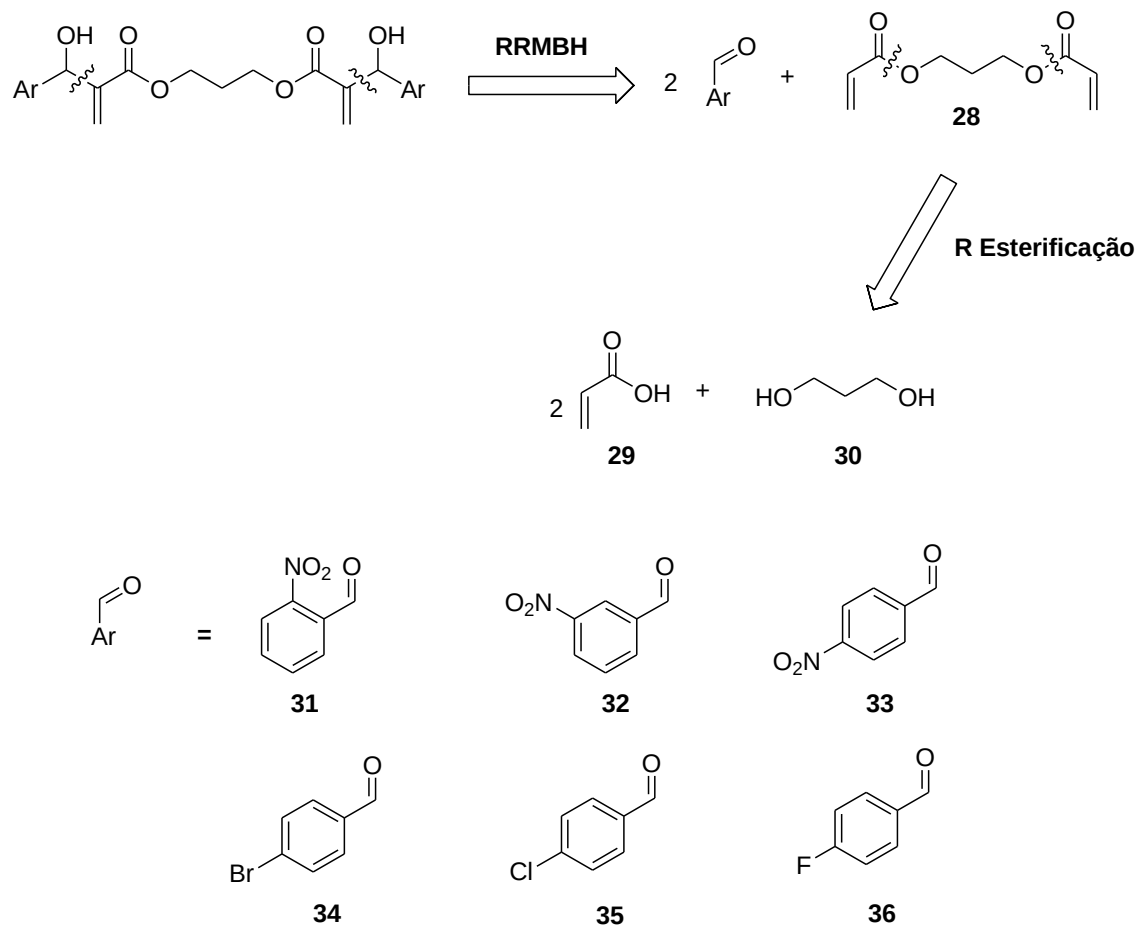
Este trabalho utiliza a abordagem de droga gêmea na Reação de Morita Baylis-Hillman (RMBH), para obtenção de novos AMBH homodiméricos **22-27** (figura 14), relacionando com outros adutos homodímeros já sintetizados pelo grupo e ainda não testados como anticâncer^[5].

Figura 14: AMBH homodiméricos propostos neste trabalho.



O planejamento sintético consistiu em sintetizar o diacrilato de 1,3 propanodiol **28** a partir da metodologia relatada por Wu e colaboradores ^[55] e otimizada por Silva e colaboradores ^[5], através da reação de esterificação entre o ácido acrílico **29** e o 1,3 propanodiol **30**. Em seguida procedemos com a síntese dos 6 AMBH homodiméricos, através da reação entre os aldeídos **31-36** com o diacrilato **28**, conforme apresentado na análise retrosintética do esquema 7.

Esquema 8: Análise retróssintética para o planejamento da síntese do diacrilato de 1,3 propanodiol e para a preparação dos AMBH homodiméricos deste trabalho via a estratégia das drogas gêmeas.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O acceptor de Michael na síntese dos homodímeros via RMBH foi o diacrilato **28**. De início realizamos a sua síntese segundo o protocolo com a mesma metodologia utilizada na síntese do diacrilato de etileno glicol realizada por Wu e colaboradores ^[55]. Estes compostos têm sido bastante utilizados na ciência dos biomateriais devido a sua versatilidade frente às reações de polimerizações ^[56].

Posteriormente foram realizadas as sínteses do homodímeros dos AMBH, observando as melhores condições reacionais já desenvolvidas em trabalhos anteriores de nosso grupo. Durante o isolamento desses homodímeros, também foram obtidos alguns AMBH monossustituídos, sendo estes isolados e caracterizados com a finalidade de serem utilizados posteriormente na síntese de heterodímeros.

5.1 Parte sintética

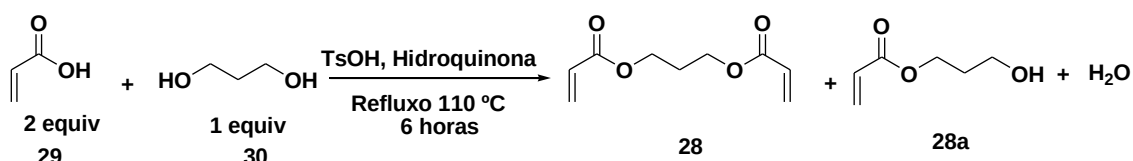
A síntese de **28** foi realizada a partir de matérias primas de fácil disponibilidade comercial (Esquema 8). O 1,3 propanodiol **30** foi esterificado com ácido acrílico **29** em reação de Fischer, sob refluxo em aparelho de *Dean-Stark*, a 110°C por 6 horas. O sistema reacional utilizou cicloexano como solvente, ácido *p*-toluenossulfônico **37**(TsOH) como catalisador e hidroquinona **38** como agente antipolimerizante.

A formação do produto foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e foi possível observar o consumo total do ácido acrílico, além do monoacrilato. Ao término da reação, o excesso de ácido foi neutralizado com solução de NaOH 0,1 mol.L⁻¹, rotaevaporação da mistura e separação do diacrilato por cromatografia *flash*, tendo sido isolados o diacrilato e o monoacrilato com rendimentos 61% e do monoacrilato de 28% respectivamente.

Consideramos que o rendimento de **28** é bastante relevante visto que a síntese deste diacrilato apresenta rendimentos variáveis conforme a mudança do substrato vinílico utilizado ^[57]. Também é importante destacar que devido a possibilidade de formação de radicais na parte vinílica da estrutura do diacrilato

a reação pode sofrer polimerização radicalar. Por isso é extremamente necessário o uso de **38** como antipolimerizante, pois a oxidação da hidroquinona durante o processo forma parabenzoquinona **39** e elétrons que impedem a formação de radicais livres dificultando assim a polimerização durante a reação de esterificação.

Esquema 9: Metodologia para a síntese do diacrilato **28** e do subproduto **28a**.



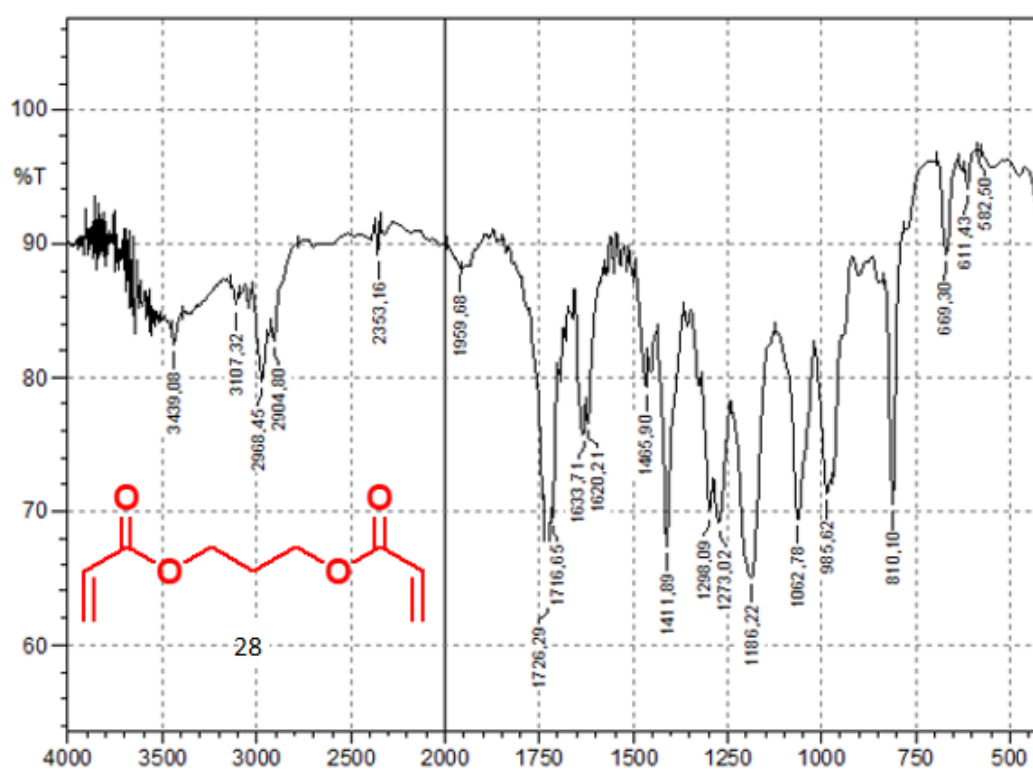
Condições: TsOH (10% mol), Hidroquinona, Cicloexano, Dean-stark

A formação do produto foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), utilizando a mistura metanol/acetato de etila (1:1) como eluente, de tal forma que foi possível observar o consumo total de **30** e a formação dos produtos **28** e **28a**.

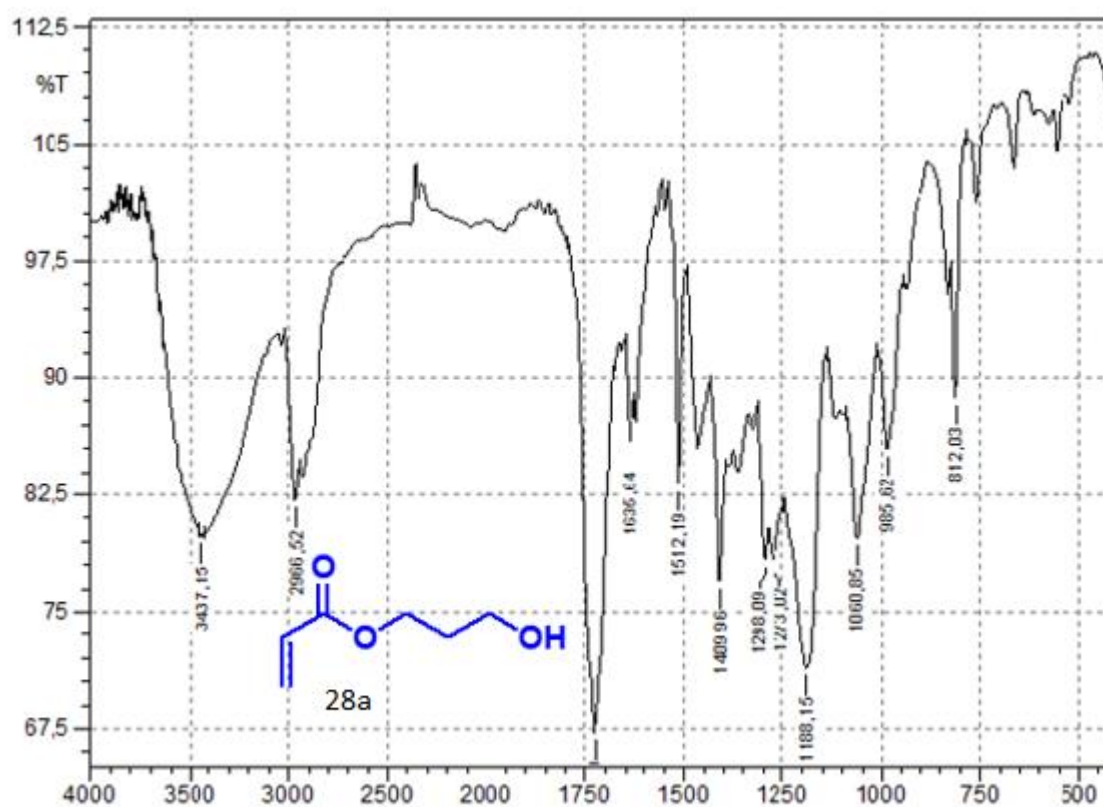
A caracterização de **28** foi realizada inicialmente por espectroscopia na região do infravermelho (Espectro 1), que revelou a presença do estiramento de carbonila de éster na região de 1726 cm^{-1} e uma banda harmônica em 3439 cm^{-1} também referente à carbonila. A presença de estiramento C—O em 1298 e 1273 cm^{-1} . A ligação C=C foi revelada pela banda de conjugação em 1633 cm^{-1} e pelas bandas em 1186 e 1062 cm^{-1} correspondentes a estiramentos vinil fora do plano. Os carbonos sp^3 dos grupos metilenos podem ser identificados pelas bandas de estiramento em 2968 e 2904 cm^{-1} e em 1411 cm^{-1} , correspondente ao dobramento $-CH_2-$. Finalmente, não se verificou a presença da banda de hidroxila.

Todas as bandas destacadas encontram-se embasadas e consistentes com o descrito na literatura ^[58]. O espectro infravermelho de **28a** também foi realizado (Espectro 2) para fins de comparação com **28** e é possível observar a presença da banda característica de O—H ainda presente na estrutura.

Espectro 1: Espectro de Infravermelho (KBr) do diacrilato de 1,3 propanodiol 28.

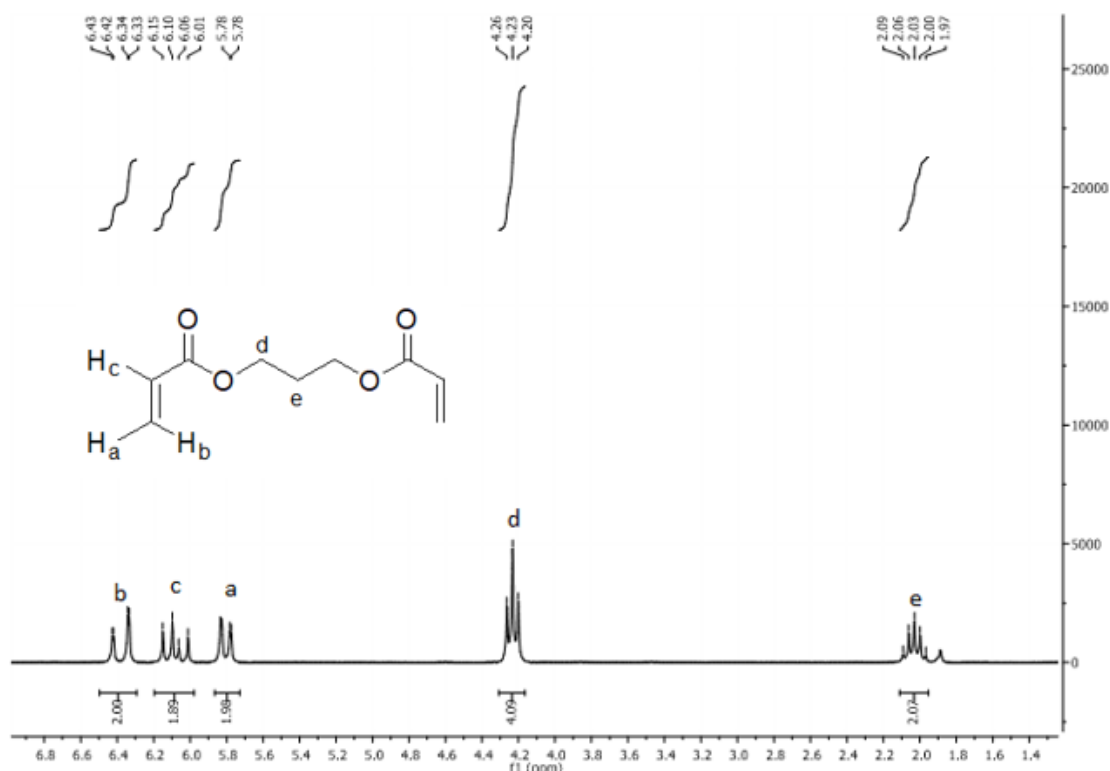


Espectro 2: Espectro de Infravermelho (KBr) do monoacrilato de 1,3 propanodiol 28a.

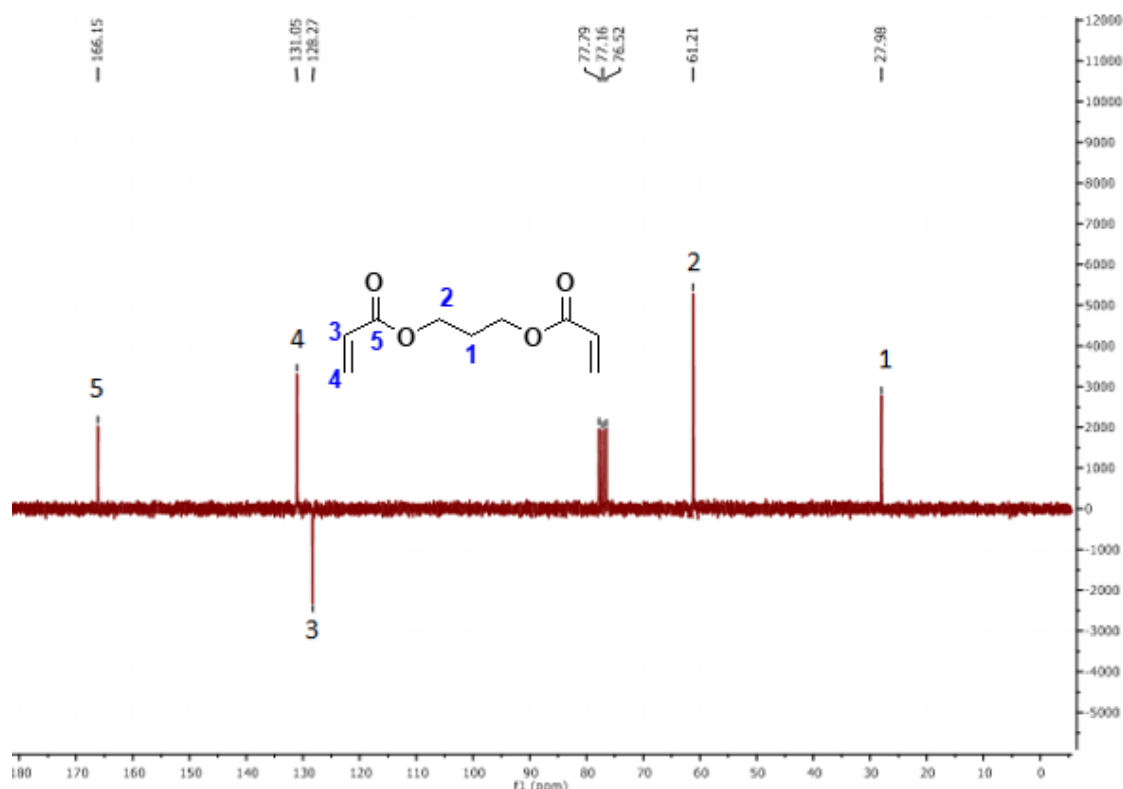


O espectro de RMN ^1H de **28** apresenta um *quinteto* ($J_{ed} = 6,0$ Hz) em 2,03 ppm correspondente a dois hidrogênios metilênicos **e**. Um *triplete* $J_{de} = 6,00$ Hz) em 4,23 ppm referente aos 4 hidrogênios **d** que estão mais desblindados por estarem próximos ao oxigênio. Os prótons do sistema alílico estão bem caracterizados na região com deslocamento entre 5,83 a 6,43 ppm^[58]. O duplete ($J_{ba} = 2,0$ Hz) em 5,83 ppm corresponde ao hidrogênio **b**, que acopla com o hidrogênio **a**. O duplete ($J_{bc} = 18,0$ Hz e $J_{ab} = 2,0$ Hz) corresponde ao hidrogênio **b** que acopla *trans* com o hidrogênio **c** e *geminal* com o hidrogênio **a**. Finalmente, o duplo duplete ($J_{cb} = 18,0$ Hz e $J_{ca} = 10,0$ Hz) corresponde ao hidrogênio **c**, que acopla *cis* com o hidrogênio **a** e *trans* com o hidrogênio **b**.

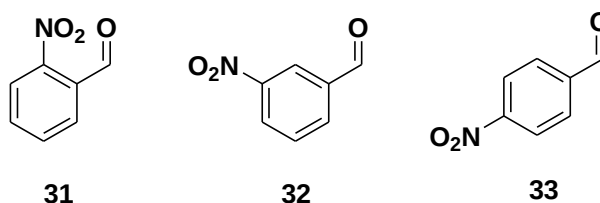
Espectro 3: Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **28**.



O espectro de RMN ^{13}C (espectro 4) apresentou sinais com deslocamento em δ em 166,15 ppm corresponde ao carbono carbonílico **C5**. Os carbonos metilênicos, **C1** e **C2**, apresentam deslocamentos respectivamente em 27,98 e 61,21 ppm, e, finalmente, os carbonos **C3** e **C4** apresentam seus deslocamentos químicos em 128,27 e 131,05 ppm.

Espectro 4: Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de 28.

Com o diacrilato sintetizado e caracterizado, partimos para a síntese dos homodímeros. De início foram realizadas as sínteses com os aldeídos **31-33** (figura 19) utilizando DABCO **18** como catalizador e acetonitrila **40** como solvente. A escolha da acetonitrila se deu pela dificuldade de isolamento dos produtos quando utilizado o DMF **41**.

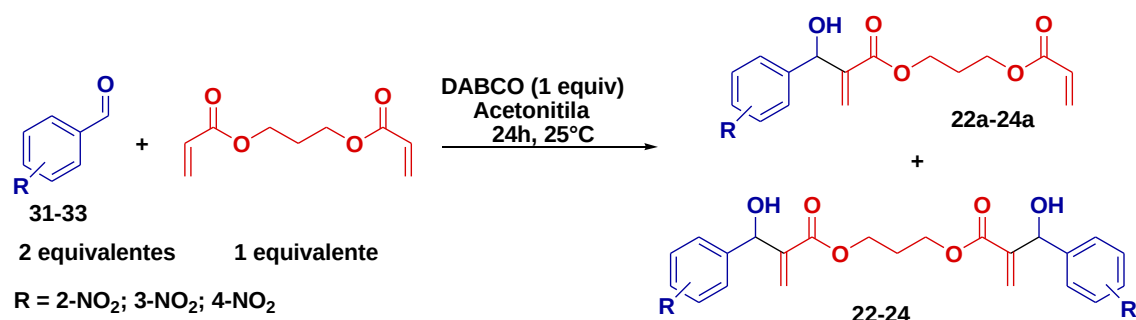
Figura 155: Aldeídos utilizados na síntese dos homodímeros **22-24**.

Levando-se em conta que as diferenças de rendimento para essas reações são de apenas 5% em favor do DMF^[5,59], mas que, devido à proximidade de suas polaridades (Acetonitrila, $\epsilon = 37,5$; $\mu = 3,92$ D e DMF, $\epsilon = 38$; $\mu = 3,82$ D) e maior facilidade de operação durante o processo de isolamento, concluímos

que a acetonitrila seria o solvente apropriado para realizar os procedimentos de síntese.

As reações foram realizadas nas condições ambientes durante 24 horas (esquema 10), tempo suficiente para total consumo do reagente limitante, no caso, o diacrilato **28**. O acompanhamento da reação foi realizado via CCD tendo sido observado a formação inicial dos produtos monossustituídos seguido da formação dos homodímeros.

Esquema 10: Reação entre os aldeídos e o diacrilato com a formação dos AMBH homodímero e monossustituído.



Os rendimentos apresentados na tabela 1 revelam que o rendimento da formação do homodímero vai continuamente diminuindo à medida que o grupo nitro vai se afastando da carbonila. Considerando a proposta mecanística de Mcquade, onde um intermediário hemiacetal auxilia na transferência de prótons para formar a hidroxila, e devido ao fato de que primeiro a reação ocorre em uma das extremidades para depois ocorrer na outra, o aldeído orto substituído por apresentar sua carbonila mais eletrofílica, facilita assim a formação do produto.

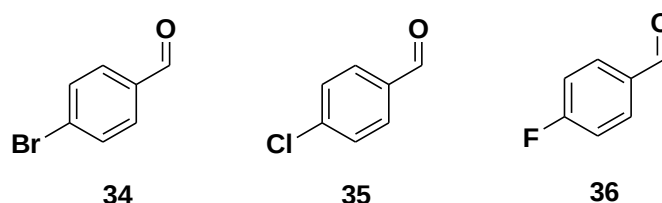
Tabela 1: Rendimentos dos AMBH homodímeros **22**, **23**, **24** e dos AMBH monossustituídos **22a**, **23a** e **24a**.

Aldeído	R	AMBH homodímero	Rend. (%)	AMBH Monossustituído	Rend. (%)
31	2-NO ₂	22	69	22a	27
32	3-NO ₂	23	65	23a	31
33	4-NO ₂	24	42	24a	39

Quando comparados com os rendimentos dos homodímeros sintetizados no recente trabalho de Da Silva^[59], podemos afirmar que são satisfatórios, apesar de menores. Uma provável explicação para a diferença deve estar no fato de que, após a formação do produto monossustituído a aproximação da segunda molécula do aldeído torna-se mais dificultada devido a fatores entrópicos relacionado a liberdade conformacional que o produto monossustituído adquire.

A próxima etapa foi a síntese de **25**, **26** e **27**. Para tal, os substratos utilizados foram os aldeídos **34**, **35** e **36**.

Figura 16: Aldeídos utilizados na síntese dos homodímeros **25-27**.



As reações foram realizadas nas condições ambientes e acompanhadas ao longo de 20 dias até que não ocorresse mais nenhuma alteração nas placas de CCD. O tempo relativamente longo corrobora com o esperado para esses substratos visto que os mesmos são menos reativos^[59]. O rendimento de **26** foi de 69%, porém apenas traços de **26a** foram observados e por isso não foi isolado e consequentemente caracterizado. A tabela 2 apresenta os rendimentos.

Tabela 2: Rendimentos dos AMBH homodímeros **25**, **26**, **27** e dos AMBH monossustituídos **25a** e **27a**.

Aldeído	R	AMBH homodímero	Rend. (%)	AMBH Monossustituído	Rend. (%)
34	4-Br	25	38	25a	55
35	4-Cl	26	69	26a	-
36	4-F	27	30	27a	24

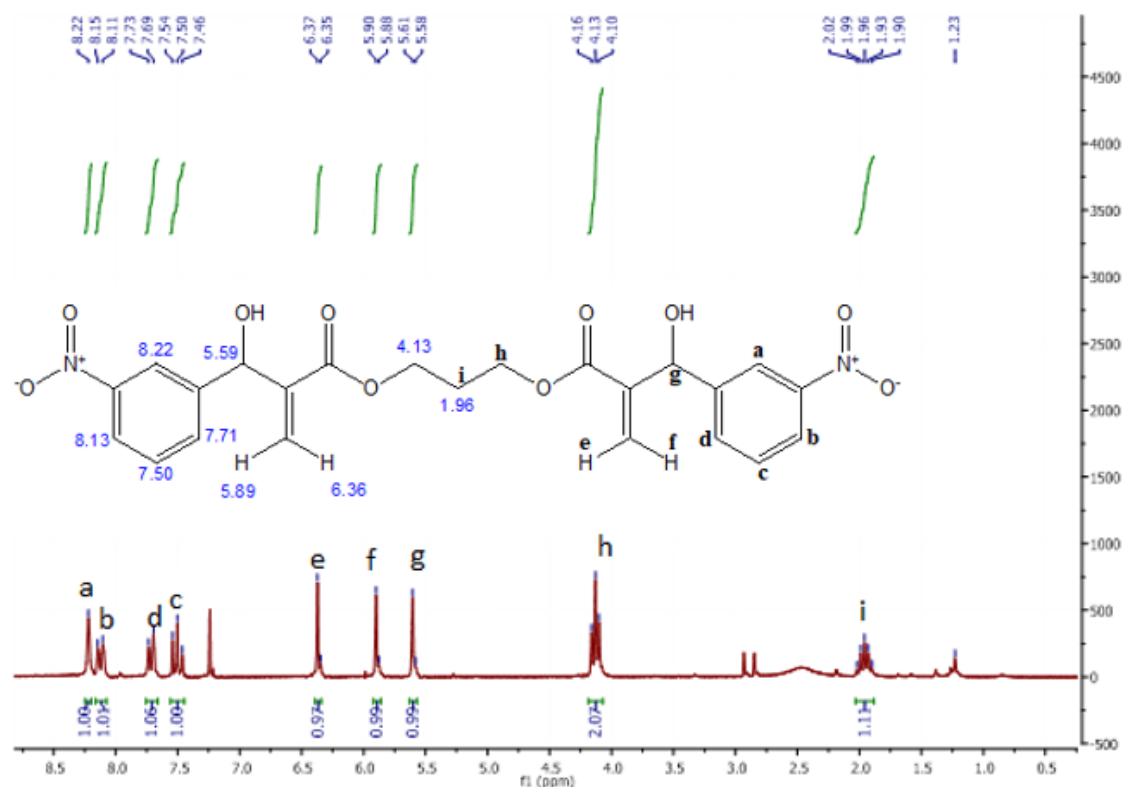
Assim como nos casos anteriores, os rendimentos foram inferiores aos obtidos no trabalho supracitado, mas consideramos importante o rendimento obtido para o homodímero **26**.

Todos os produtos das reações que constam nas tabelas 1 e 2 foram confirmados via análise dos dados obtidos por IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C , e se encontram no capítulo da parte experimental e de espectros.

5.2. Parte espectroscópica dos homodímeros

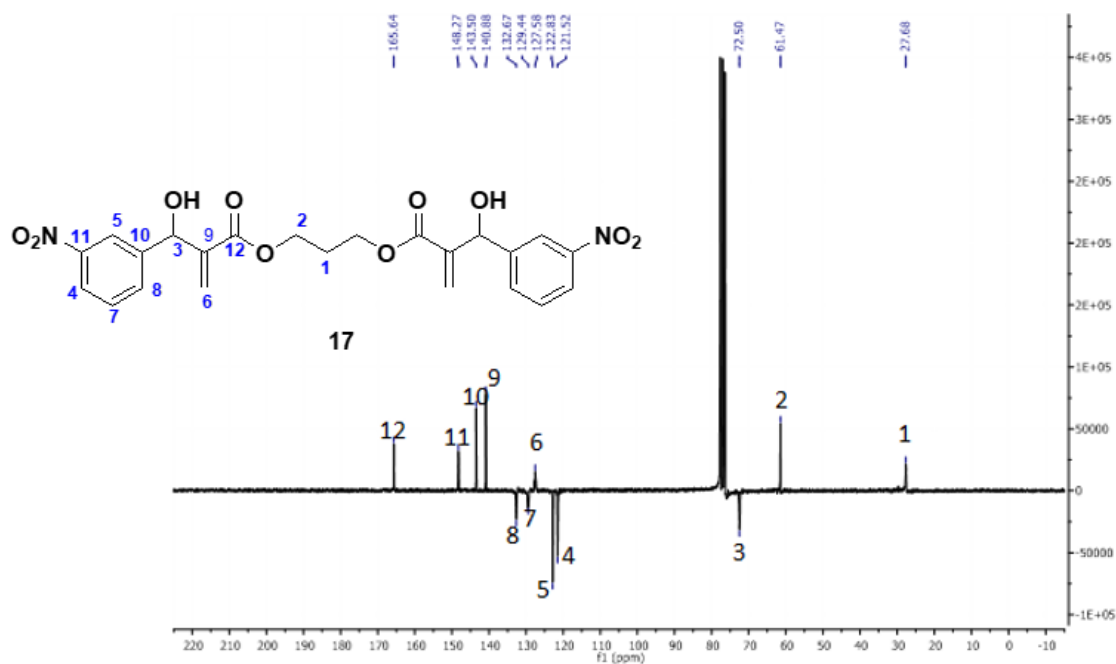
Os homodímeros e os respectivos adutos monossustituídos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C . Os homodímeros **22 – 27**, e dos produtos monossustituídos **22a** e **27a**, também foram caracterizados por infravermelho. Os compostos **23** e **23a** foram escolhidos para apresentar a caracterização dos homodímeros e dos compostos monossustituídos, mostrado nos espectros 5, 6, 7 e 8.

Espectro 5: Atribuições dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **23** com o respectivo espectro.



Os hidrogênios da região aromática apresentam um singlete em 8,22 ppm correspondente a H_a . A sequência de dubletos entre 8,13 e 7,50 ppm correspondem aos hidrogênios H_b , H_c e H_d , todos apresentaram constantes de acoplamento $J = 8,0$ Hz, correspondente aos acoplamentos *orto* que ocorre entre eles. Os dubletos em 6,36 e 5,89 ppm, correspondem aos hidrogênios vinílicos H_e e H_f e suas constantes de acoplamento $J_{ef} = 5,2$ Hz e $J_{fe} = 4,6$ Hz, não são iguais pois indicam que a estrutura analisada corresponde a uma mistura de diastereoisômeros. O dubleto em 5,59 ppm corresponde ao hidrogênio H_g ($J = 5,0$ Hz) que é diastereotópico, algo esperado para a estrutura [58]. Finalmente, o tripleto em 4,13 ppm corresponde aos hidrogênios H_i , e o quinteto em 1,96 ppm aos hidrogênios H_j . É importante ressaltar que as integrais correspondem a metade dos hidrogênios totais, visto que as moléculas dos homodímeros são simétricas.

Espectro 6: Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de **23** com o respectivo espectro.



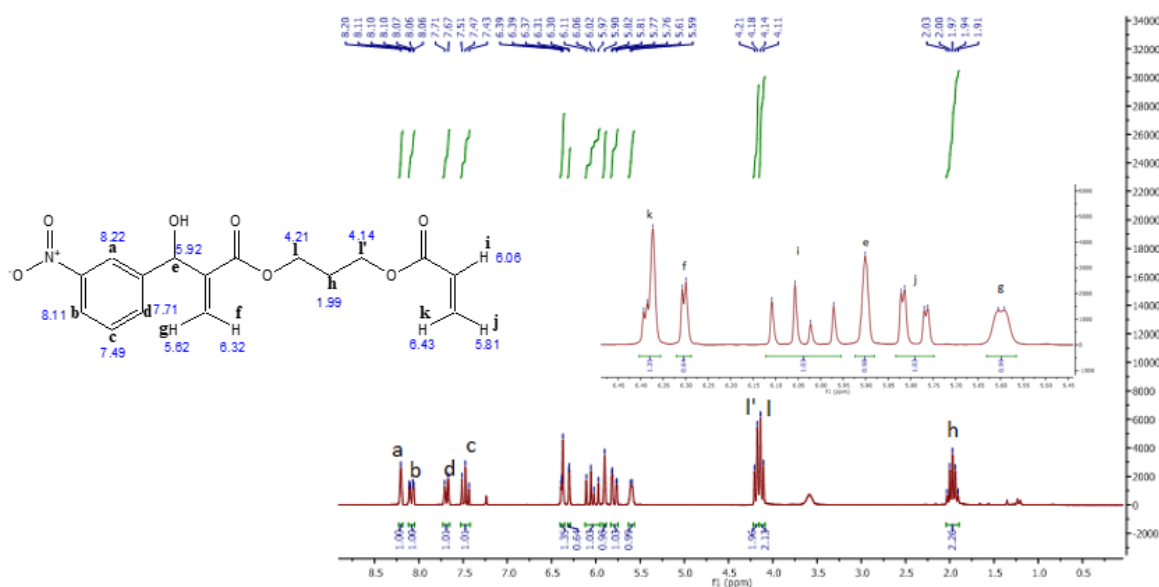
O espectro de RMN ^{13}C de **23** revelam que δ em 165,64 ppm corresponde ao carbono carbonílico e em 72,50 ppm ao carbono carbinólico. Com base em tabelas de correlação[58] e com algumas aproximações os sinais dos deslocamentos químicos para os carbonos aromáticos foram determinados,

sendo os deslocamentos em 143,4 ppm o carbono *ipso* e em 148,27 o carbono com o grupo nitro. Os átomos de carbono da ligação C = C vinílica têm deslocamentos químicos 140,88 e 127,58 ppm. Finalmente, os deslocamentos químicos em 61,47 e 27,68 ppm são dos carbonos metilênicos.

De um modo geral, os demais espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos homodímeros **22**, **24**, **25**, **26**, **27**, também apresentaram sinais semelhantes nas regiões supracitadas e esses dados estão sumarizados na seção de dados espectroscópicos.

Assim como no caso dos homodímeros, os subprodutos monossustituídos apresentam algumas semelhanças referentes ao deslocamento químico.

Espectro 7: Atribuições dos sinais de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 23a com respectivo espectro.



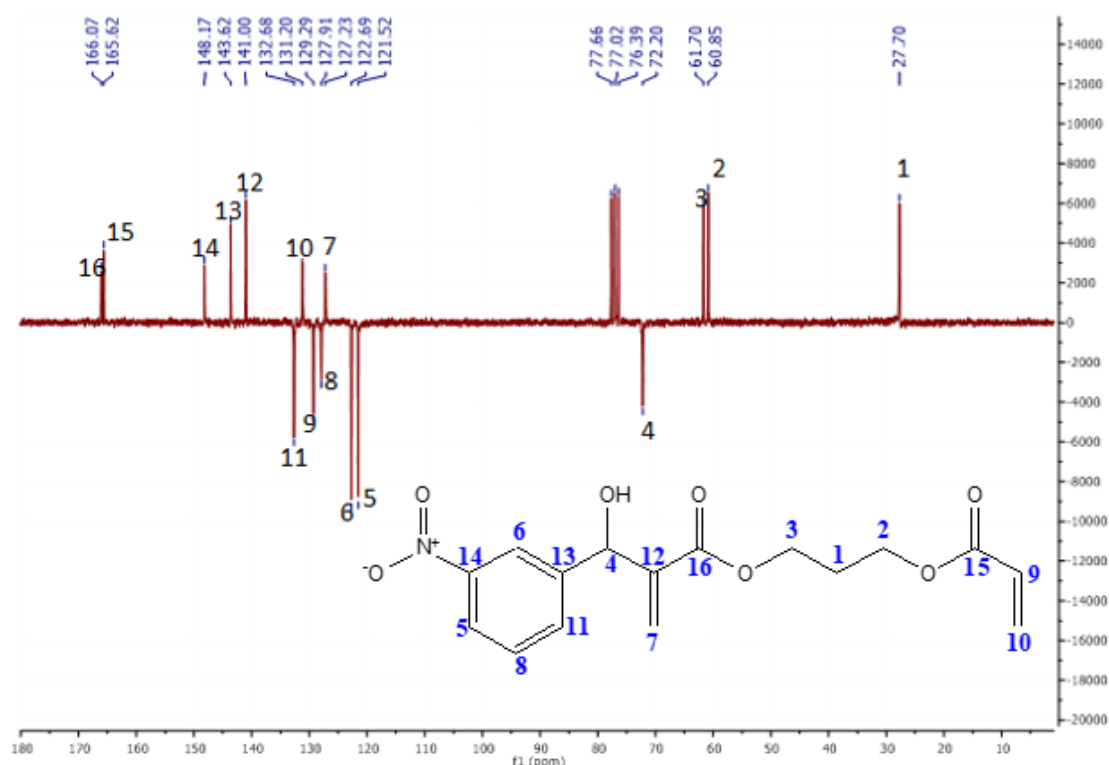
Os hidrogênios da região aromática apresentam um singlete em 8,20 ppm correspondente a H_a . Os dubletos entre 8,11 e 7,71 ppm correspondem aos hidrogênios H_b , e H_d , todos apresentaram constantes de acoplamento $J = 8,0$ Hz. O tripleto em 7,49 ppm corresponde ao hidrogênio H_c , e todos têm constantes de acoplamento J aproximadamente 8,0 Hz referente ao acoplamento *orto* que acontece entre eles.

Os hidrogênios dos sistemas alílicos não apresentam o mesmo deslocamento químico. Os dubletos em 6,32 e 5,62 ppm, correspondem aos

hidrogênios H_f e H_g e apresentam constante de acoplamento $J_{ef}=J_{fe}$ aproximadamente 2,0 Hz referente ao acoplamento geminal entre eles.

O dubleto de dubleto em 6,06 corresponde ao hidrogênio H_i que acopla *cis* com H_j e *trans* com H_k . O dubleto de dubleto em 5,81 ppm corresponde ao hidrogênio H_j que acopla *cis* com H_i e geminal com H_k , e por fim, o deslocamento em 5,62 ppm refere-se ao hidrogênio H_k que acopla geminal com H_j . O singleto em 5,92 ppm corresponde ao hidrogênio H_e . Os dubletos em 4,21 e 4,14 ppm corresponde aos hidrogênios H_g e H_g' , e o quinteto em 1,99 ppm aos hidrogênios H_h .

Espectro 8: Atribuições dos sinais de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz) de **23a** com respectivo espectro.



Em relação ao espectro de RMN ^{13}C de **23a** revelam deslocamentos com δ em 166,07 e 165,62 ppm correspondem aos carbonos carbonílico e em 72,20 ppm ao carbono carbinólico. De forma semelhante ao caso dos homodímeros os carbonos aromáticos foram determinados, sendo os deslocamentos em 143,62 ppm o carbono *ipso* e em 148,17 o carbono com o grupo nitro.

Os átomos de carbono das ligações $\text{C} = \text{C}$ dos sistemas alílicos têm deslocamentos químicos 141,88 e 127,58 ppm, e ainda, 131,20 e 129,29 ppm.

Por fim, os deslocamentos químicos em 61,70; 60,85 e 27,68 ppm correspondem aos carbonos metilênicos. Os principais sinais dos demais espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos AMBH monossustituídos **22a**, **23a**, **25a** e **27a**, estão apresentados na seção de dados espectroscópicos.

Os espectros de RMN ^1H de **24**, **25**, **25a** foram realizados em um equipamento de 400 MHz e neles é possível observar uma característica importante desses homodímeros, devido a liberdade conformacional é possível perceber que os diastereoisômeros não se encontram em quantidades iguais. Isto também pode explicar algumas constantes de acoplamento com valores maiores que o esperado na literatura para os hidrogênios dos sistemas alílicos e aromáticos. O mesmo se observa no espectro de RMN ^{13}C quando este foi realizado em equipamento de 100 MHz. O espectro de RMN ^1H e ^{13}C de **24a** não foi realizado e o produto **26a** não foi obtido durante a síntese de **26**.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este trabalho se propôs a sintetizar e caracterizar novos AMBH homodímeros seguindo a estratégia de drogas gêmeas, além de isolar e caracterizar os subprodutos dessas reações. Para isto, também foi necessário sintetizar e caracterizar o diacrilato de 1,3-propanodiol **28**, molécula muito importante no desenvolvimento estratégia proposta, pois esta foi utilizada como aceptor de Michael nas RMBH com os aldeídos utilizados como substratos na síntese dos AMBH.

Os homodímeros foram sintetizados seguindo a metodologia de Da Silva e colaboradores^[5,59], utilizando acetonitrila como solvente e DABCO como catalisador, e apresentaram rendimentos satisfatórios de 35-70%.

Assim, diante dos resultados apresentados, com isolamento e caracterização dos AMBH homodímeros **22-27**, além do isolamento e caracterização de quatro (**22a, 23a, 25a e 27a**) AMBH monossustituídos propostos, podemos concluir que os objetivos foram alcançados quase que na sua totalidade.

Nossas perspectivas são otimistas quanto aos testes biológicos que serão realizados com os AMBH homodiméricos como potenciais fármacos anticâncer, visto que em trabalho anterior de Lima-Junior e Vasconcellos^[52], os AMBH se mostraram bastante promissores como candidatos a fármacos anticâncer.

Os compostos monossustituídos (**22a, 23a, 25a e 27a**) poderão ser utilizados na síntese de heterodímeros, alterando os aldeídos e a partir daí realizar um estudo comparativo das atividades biológicas entre os homodímeros e os heterodímeros.

PARTE EXPERIMENTAL

7. PARTE EXPERIMENTAL

7. 1 Materiais e Métodos

Os aldeídos **31-36**, o DABCO **18**, o ácido acrílico **29** e o 1,3 propanodiol **30**, que foram utilizados nesse trabalho foram adquiridos da SIGMA ALDRICH e os solventes orgânicos foram da TEDIA, QUIMIZ e VETEC, todos comerciais, e com excelente grau de pureza, conforme as especificações dos fabricantes.

As reações foram acompanhadas pela técnica de cromatografia de camada delgada (CCD) cuja fase estacionária foram cromatofolhas de alumínio suportadas em Gel de Sílica 60 da MERCK e uma mistura de acetato de etila/hexano sendo utilizada como fase móvel, sendo irradiadas numa câmara de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm. No caso em que a reação não pôde ser acompanhada por esta técnica, foram utilizados reveladores químicos com vanilina ou fosforo molibdênio.

A evaporação dos solventes sob pressão reduzida e temperatura controlada foram realizadas num rotaevaporador IKA, modelo RV 10 digital e, para a purificação dos produtos, foi utilizada a técnica de cromatografia em coluna do tipo “Flash”, através de colunas de vidro utilizando gel de sílica como fase estacionária com granulação 0,040 – 0,0063 mm da ACROS e misturas de acetato de etila/hexano, como fase móvel, com a utilização de um pressurizador utilizado em nebulizadores comuns.

Os espectros de Infravermelho foram realizados num Espectrofotômetro FTIR, modelo IRAffinity-1, do fabricante Shimadzu, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr). Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos por dois tipos de aparelho: Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C), e AscendTM 400 BRUKER (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos foram relatados em relação ao padrão interno tetrametilsilano (TMS), usando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica de APT, onde são colocados em fase “para cima” carbonos não hidrogenados e metilenos e em fase “para baixo” carbonos de metino e metila.

7.2 Procedimentos sintéticos e dados espectroscópicos

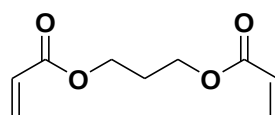
7.2.1 Procedimento para a síntese de 28.

A reação foi realizada em balão de 125 mL adicionando 30 mmol (2,28 g) de 1,3 propanodiol **30** em 20 mL de cicloexano. Em seguida, foram adicionados 60 mmol (4,32 g) de ácido acrílico **29** com 0,10 equivalente (0,414 g) de ácido p-tolueno sulfônico e 0,30 equivalentes (0,638 g) de hidroquiona. O balão contendo o sistema reacional foi conectado a um Dean-Stark e a um condensador, sendo mantido em agitação por 6 horas na temperatura de refluxo de 110°C. A formação do produto foi acompanhada por CCD, utilizando acetato de etila/metanol (1:1) e, tendo em vista além de **9** a reação também forma **9a**. Este subproduto foi observado utilizando fosforo molibdênio como revelador químico.

O isolamento desta reação foi feito transferindo o meio reacional para um funil de separação com a ajuda de 15mL de diclorometano, em seguida a fase orgânica foi lavada com uma solução de NaOH 0,1 mol.L⁻¹, adicionado cuidadosamente com o cuidado para que o pH do sistema não excedesse o valor igual a sete. Essa etapa foi realizada cuidadosamente devido a possibilidade de hidrólise que o diacrilato está sujeito.

Produto e subproduto foram extraídos da mistura reacional com diclorometano e isolados por cromatografia flash, em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, com fase móvel acetato/hexano inicialmente 10/90. O produto **9** foi obtido na forma de óleo com 61% de rendimento e o subproduto **9a**, também na forma de um óleo com 28% de rendimento. Os solventes evaporados em evaporador rotatório e caracterizado por IV, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Dados espectroscópicos de **28**.



28

Aspecto: Líquido viscoso amarelo esverdeado

IV (cm⁻¹): 1726 (C = O de Ester), 3439 (C = O), 1298 (C—O), 1273 (C—O), 1633, 1186 e 1062 (C = C).

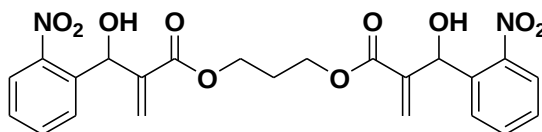
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6,38 (dd, J = 18,0, 2,0 Hz, 1H), 6,03 (dd, J = 18,0, J = 10,0 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,03 (q, J = 6,0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166,15; 131,05; 128,27; 77,79; 77,16; 76,52; 61,21; 27,98.

7.2.2 Procedimento para a síntese dos homodímeros **22 – 24** e **22a – 24a**.

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 1,0 mmol de aldeído em 3,0 mL de acetonitrila, em 0,5 mmol do diacrilato **28** com 0,5 mmol de DABCO. As reações foram mantidas à temperatura ambiente por 24 h, e a formação do produto foi acompanhada pela técnica de CCD, utilizando como eluente o acetato de etila/hexano (3:7). Os produtos das reações foram isolados por cromatografia flash, em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, com fase móvel acetato de etila/hexano inicialmente em 10/90. Os produtos obtidos sempre se apresentaram na forma de um óleo com rendimentos variáveis entre 40-70% após a evaporação dos solventes em evaporador rotatório e caracterizados por IV, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Dados espectroscópicos de 22



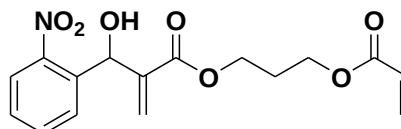
22

IV (cm⁻¹): 3341 (O—H), 1718 (C = O Ester), 1637 (C = C).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,81 – 7,54 (m, 2H); 7,46 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,36 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 4,21 – 4,01 (m, 2H); 1,97 – 1,87 (m, 1H); 1,67 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 172,80; 155,33; 147,79, 143,24; 140,69; 135,94; 133,91; 131,75; 74,71; 68,46; 34,76.

Dados espectroscópicos de 22a



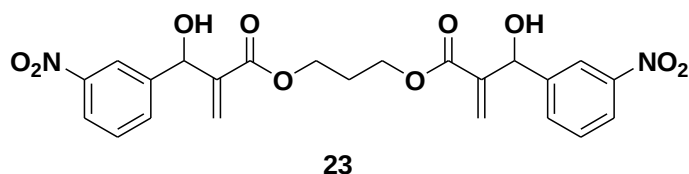
22a

IV (cm⁻¹): 3462 (O—H), 1716 (C = O Ester), 1618 (C = C).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,85 – 7,59 (m, 2H); 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,39 (dd, *J* = 9,9; 7,2 Hz, 2H); 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 6,15 – 6,00 (m, 1H); 5,84 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H); 5,74 (s, 1H); 4,30 – 4,05 (m, 4H); 2,07 – 1,78 (m, 2H); 1,25 (s, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 161,36; 161,00; 143,50; 135,99; 131,42; 128,81; 126,43; 124,11; 124,02; 123,36; 121,95; 119,88; 62,78; 56,94; 56,11; 23,05.

Dados espectroscópicos de 23

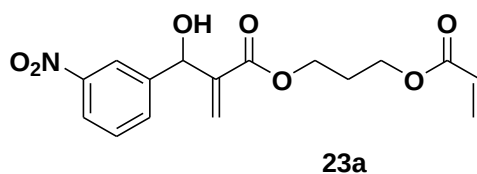


IV (cm⁻¹): 3446 (O—H), 1716 (C = O Éster), 1654 (C = C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H); 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 5,89 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 5,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 4,13 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); 1,96 (p, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 165,64; 148,27; 143,50; 140,88; 132,67; 129,44; 127,58; 122,83; 121,52; 72,50; 61,47; 27,68.

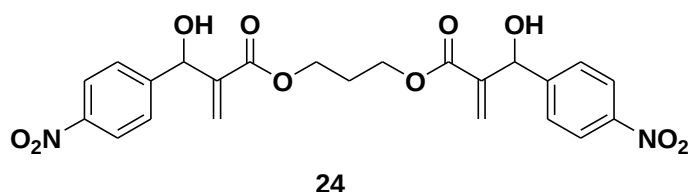
Dados espectroscópicos de 23a



RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (s, 1H); 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,44 – 6,38 (m, 1H); 6,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 6,06 (dd, *J* = 17,2, 10,3 Hz, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,81 (dd, *J* = 10,3, 2,0 Hz, 1H); 5,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H); 4,21 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 4,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 1,99 (p, *J* = 6,3 Hz, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166,07; 165,62; 148,17; 143,62; 141,00; 132,68; 131,20; 129,29; 127,91; 127,23; 122,69; 121,52; 77,66; 77,02; 76,39; 72,20; 61,70; 60,85; 27,70.

Dados espectroscópicos de 24



IV (cm⁻¹): 3475.73 (O—H), 1726.29 (C = O Éster), 1516.05 (NO₂)

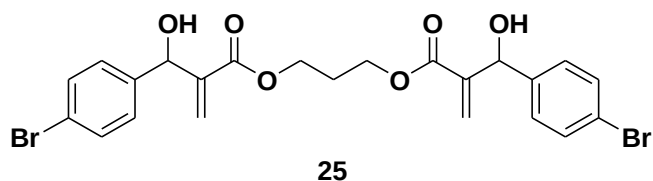
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.94 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 165.63, 148.54, 147.42, 141.02, 127.37, 127.32, 123.60, 72.42, 61.46, 27.68.

7.2.3 Procedimento para a síntese dos homodímeros 25-27 e 25a-27a.

O procedimento para a síntese desses homodímeros segue protocolo semelhante aos anteriores, exceto pelo fato de que as reações foram realizadas por 20 dias. Tendo o sido acompanhadas até por CCD, utilizando como eluente o acetato de etila/hexano (4:6). Os produtos das reações foram isolados por cromatografia flash, em coluna contendo sílica gel previamente empacotada, com fase móvel acetato de etila/hexano inicialmente em 15/85. Os produtos obtidos sempre se apresentaram na forma de óleos com rendimentos variáveis entre 30-70% após a evaporação dos solventes em evaporador rotatório e caracterizados por IV, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Dados espectroscópicos de 25

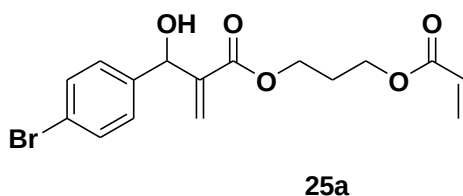


IV (cm⁻¹): 3439 (O-H), 1710 (C=O Éster)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,50 – 7,48 (m, 1H); 7,48 – 7,46 (m, 1H); 7,27 – 7,25 (m, 1H); 7,25 – 7,23 (m, 1H); 6,34 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,14 (dd, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 2H); 1,96 (p, *J* = 6,2 Hz, 1H).

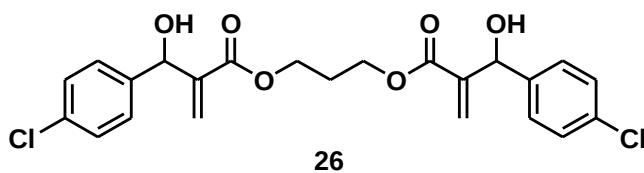
RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 166,00; 141,98; 140,61; 131,58; 128,58; 126,63; 121,87; 72,79; 61,40; 27,97

Dados espectroscópicos de 25a



RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 7,28 (s, 2H); 7,27 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H); 6,38 – 6,37 (m, 1H); 6,13 (dd, *J* = 17,3; 10,4 Hz, 1H); 5,88 – 5,84 (m, 2H); 4,24 (dt, *J* = 9,8; 6,3 Hz, 4H); 2,07 – 2,00 (m, 2H), 1,25 (dd, *J* = 14,0; 7,0 Hz, 1H).

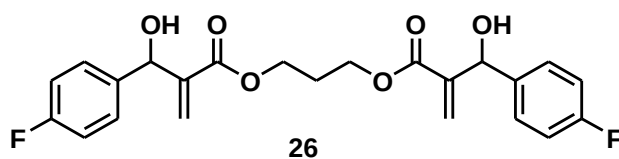
Dados espectroscópicos de 26



IV (cm⁻¹): 3439,08 (O-H); 1726,29 (C=O Éster); 1041,56 (Ar—Cl)

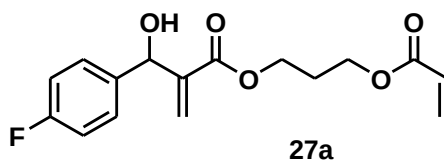
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (t, *J* = 3,4 Hz, 4H); 6,31 (s, 1H); 5,85 (s, 1H); 5,49 (s, 1H); 4,11 (ddd, *J* = 6,4; 2,9; 1,5 Hz, 2H), 1,94 – 1,90 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 165,90; 141,56; 139,74; 133,62; 128,59; 128,07; 126,57; 72,45; 61,36; 27,70.

Dados espectroscópicos de 27

IV (cm⁻¹): 3458 (O-H), 1726 (C=O Éster), 1222 e 1151 (Ar—F)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,32 (dd, J = 8,2, 5,5 Hz, 2H); 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2H); 6,32 (s, 1H); 5,84 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 1,97 – 1,87 (m, 1H).

Dados espectroscópicos de 27a

IV (cm⁻¹): 3489 (O-H), 1726 (C=O Éster), 1153 (Ar—F)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,33 (dd, J = 8,7; 5,4 Hz, 2H); 7,02 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 6,40 (dd, J = 17,7; 1,7 Hz, 2H); 6,09 (dd, J = 17,2, 10,3 Hz, 1H); 5,92 – 5,79 (m, 2H); 5,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 4,19 (dd, J = 12,8; 6,4 Hz, 4H); 2,06 – 1,92 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 165,95; 164,78; 159,88; 141,80; 137,01; 136,95; 128,41; 128,25; 126,32; 115,53; 115,10; 72,44; 61,31; 27,71

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- [1] – **Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 2 ed. Rev. atual** – Rio de Janeiro: Pró-Onco. 1993. Conteúdo disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101 acesso em 08 de Agosto de 2017 às 8:04 h
- [2] - BURROWS, A.; HOLMAN, J.; PARSONS, A.; PILLING, G.; PRICE G. **Chemistry 3: Introducing Inorganic, Organic and Physical Chemistry, First Edition**. Oxford University Press; p. 25 - 388, 2009.
- [3] - SANTOS, M. S., COELHO, F., LIMA-JÚNIOR, C. G., VASCONCELLOS, M. A. A. The Morita-Baylis-Hillman Reaction: Advances and Contributions from Brazilian Chemistry. **Current Organic Synthesis**. v.12, p. 830 – 852, 2015.
- [4] – LIMA-JUNIOR, C.G.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 3954-3971, 2012.
- [5] – DA SILVA, W. A. V., RODRIGUES, D. C., OLIVEIRA, R. G., MENDES, R. K. S., OLEGÁRIO, T. R., ROCHA, J. C., KEESEN, T. S. L., LIMA-JUNIOR, C. G., VASCONCELOS, M. L. A. A. Synthesis and activity of novel homodimers of Morita-Baylis-Hillman adducts against *Leishmania donovani*: A twin drug approach / **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, 4523–4526, 2016.
- [6] - WERMUT, C. G., **The Practice of Medicinal Chemistry**; Elsevier Ltd, Ed. 3, Chapter 18, 380-414, 2008.
- [7] – COCCO, M.; GARELLA, D.; DI STILO, A.; BORRETTO, E.; STEVANATTO, L.; GIORGIS, M.; MARINI, E.; FANTOZZI, R.; MIGLIO, G.; BERTINARIA, M. Electrophilic warheadbased design of compounds preventing NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis. **Journal of Medicinal Chemistry**. v. 57, 10366-10382, 2014.

[8] – LEITE, J. C. A.; LIMA-JUNIOR, C. G.; SILVA, F. P. L.; SOUSA, S. C. O.; VASCONCELOS, M. L. A. A.; MARQUES-SANTOS, L. F. Antimitotic Activity on Sea Urchin Embryonic Cells of Seven Antiparasitic Morita-Baylis-Hillman Adducts: A Potential New Class of Anticancer Drugs. ***Medicinal Chemistry***, 8, 1003-1011, 2012.

[9] –TEXEIRA, L. A.; FONSECA, C. O. De Doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do Câncer no Brasil. **Rio de Janeiro: Ministério da Saúde**. 172 p.: il.; 26 cm, 2007.

[10] – ADES, F. **A História da quimioterapia moderna: como a medicina transformou as armas químicas em remédios capazes de curar o câncer**. Disponível em: <https://drfelipeades.wordpress.com/2014/11/04/a-historia-da-quimioterapia-moderna-como-a-medicina-transformou-armas-quimicas-em-remedios-capazes-de-curar-o-cancer/>. Acesso em 08 de agosto de 2017.

[11] – DE VITA, V. T. Jr.; CHU, E. A History of Cancer Chemotherapy. **Cancer Res** 2008; 68: 8643-8653, 2008.

[12] – Conteúdo disponível em: <https://www.significadosbr.com.br/neoplasia>. Acesso em 08 de Agosto de 2017

[13] – Conteúdo disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/fatores_de_risco_1. Acesso em 20 de Agosto de 2017

[14] - Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA**, 122 p.: il. color. 2015.

[15] – BARREIRO, E. J. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.

[16] – ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L; LOPEZ, M. T. P. Câncer e agentes neoplásticos ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Quim. Nova**, Vol. 28, No. 1, 118-129, 2005.

[17] – Conteúdo disponível em:

<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/medicina/qual-a-diferenca-entre-radioterapia-e-quimioterapia/56363> Acesso em: 14 de agosto de 2017

[18] – TOMASSOLI, I.; GUNDISCH, D.; The twin drug approach for novel nicotinic acetylcholine receptor ligands. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 23, 4375-4389, 2015.

[19] – PENG, X.; KNAPP, B, I.; BIDLACK, J. M; JOHN L. NEUMEYER, J. L. Synthesis and Preliminary In vitro Investigation of Bivalent Ligands Containing Homo- and Heterodimeric Pharmacophores at m, d, and k Opioid Receptors. **J. Med. Chem**, 49, 256-262, 2006.

[20] – DECKER, M.; FULTON, B. S.; ZHANG, B. KNAPP, B, I.; BIDLACK, J. M; JOHN L. NEUMEYER, J. L. Univalent and Bivalent Ligands of Butorphan: Characteristics of the Linking Chain Determine the Affinity and Potency of Such Opioid Ligands. **J. Med. Chem.** 52, 7389–7396, 2009.

[21] – a) FUJII, F.; WATANABE, A.; NEMOTO, T.; NARITA, M.; MIYOSHI, K.; NAKAMURA, A.; SUZUKI, T.; NEGASE, H. Synthesis of novel twin drug consisting of 8-oxaendoethanotetrahydromorphides with a 1,4-dioxane spacer and its pharmacological activities: μ , κ , and putative ε opioid receptor antagonists, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters** 19 (2009). 438–441. b) FUJII, H. Twin and Triplet Drugs in Opioid Research. **Top Curr Chem**, Berlin Heidelberg 2010.

[22] – LIU, C.; GUO, W.; MAERZ, S.; GU, X.; ZHU, Y. 3,5-Dimethoxy-4-(3-(2-carbonyl-ethyl-disulfanyl)-propionyl)-benzoic acid 4-guanidino-butyl ester: A novel twin drug that prevents primary cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis. **European Journal of Pharmacology**. 700, 118–126, 2013.

[23] – NAMANJA, H.; EMMERT, D.; HRYCYNA, C. A.; CHMIELEWSKI, J. Homodimers of the antiviral abacavir as modulators of P-glycoprotein transport in cell culture: probing tether length. **Med. Chem. Commun.**, 4, 1344–1349, 2013.

[24] – FUMIKO, F.; USAMI, H.; NAKASHIMA, S.; NISHIDA, S. FUJIOKA, T.; KASHIGE, N.; MIAKE, F.; SUMOTO, K. Synthesis Chemical Properties, and Biological evaluations of some Twin-Drug type C2- symmetrical derivatives. **Heterocycles**, Vol. 87, n. 3, 665 – 675, 2013.

[25] - MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A tertiary phosphine-catalyzed reaction of acrylic compounds with aldehydes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, p. 2815-2815, 1968.

[26] - BAYLIS, A.B.; HILLMAN, M.E.D. Acrylic compounds, German Patent (Celanese Corp.) DE 2,155,113, **Chemistry Abstract**, v. 77, p. 34174, 1972.

[27] - DREWES, S. E., EMSLIE, N. D., Necic acid synthons. Part 1. Total synthesis of integerrinecic acid, **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 1, 9, 2079, 1982.

[28] BARBOSA, T. P. Síntese de novos adutos de Morita Baylis-Hillman: Hibridização molecular como ferramenta para obtenção de drogas leishmanicidas. **Tese de Doutorado**, João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB, 2010.

[29] - a) HILL, J.S.; ISAACS, N.S. Functionalization of the alpha-position of acrylate systems by the addition of carbonyl-compounds – highly pressure-dependent reactions. **Tetrahedron Lett.** 1986, 27, 5007-5010; b) HILL, J.S.;

ISAACS, N.S. Nucleophile-catalysed additions of aldehydes and ketones to acrylic compounds. The effectiveness of high pressures, **J. Chem. Res.** **1988**, 330-331; c) HILL, J.S.; ISAACS, N.S. Mechanism of alpha-substitution reactions of acrylic derivatives. **J. Phys. Org. Chem.**, **3**, 285-288, 1990.

[30] - BODE, M. L.; KAYE, P. T. A kinetic and mechanistic study of the Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 40, p. 5611–5614, 1991.

[31] - AGGARWAL, V. K. et al. Rate Acceleration of the Baylis–Hillman Reaction in Polar Solvents (Water and Formamide). Dominant Role of Hydrogen Bonding, Not Hydrophobic Effects, Is Implicated. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 2, p. 510–514, 2002.

[32] - MCQUADE, D. T., PRICE, K. E., BROADWATER, S. J., WALKER, B. J., A new interpretation of the Baylis Hillman mechanism, **Journal Organic Chemistry**, v. 70, p. 3980-3987, 2005.

[33] - AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis-Hillman reaction: Implications for asymmetric catalysis. *Angewandte Chemie - International Edition*, v. 44, n. 11, p. 1706–1708, 2005. b) ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V.K.; HARVEY, J.N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: a computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v.129, p.15513-15525, 2007.

[34] - ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis- Hillman reaction: A computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15513–15525, 2007.

[35] - AMARANTE, G. W. et al. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3031–3037, 2009.

[36] - CANTILLO, D.; KAPPE, O., A Unified Mechanistic View on the Morita-Baylis-Hillman Reaction: Computational and Experimental Investigations, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p.24, 2010.

[37] - PLATA, R. E.; SINGLETON, D. A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis-Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, p. 3811-3826, 2015.

[38] – KUNDU, M. K., SUNDAR, N., KUMAR, S. K., BHAT, S. V., BISWAS, S. V. N., Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 9, 731-736, 1999.

[39] – NARENDER, P., SRINIVAS, U., GANGADASU, B., BISWAS, S., RAO, V. J., Anti-malarial activity of Baylis-Hillman adducts from substituted 2-chloronicotinaldehydes, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 15, 5378-5381, 2005.

[40] – VASCONCELLOS, M. L. A. A., SILVA, T. M. S., CÂMARA, C. A., MARTINS, R. M., LACERDA, K. M., LOPES, H. M., PEREIRA, V. L. P., DE SOUZA, R. O. M. A., CRESPO, L. T. C., Baylis-Hillman adducts with molluscicidal activity against *Biomphalaria glabrata*, **Pest Management Science**, 62, 288-292, 2006.

[41] – DE SOUZA, R. O. M. A.; PEREIRA, V.L.P.; MUZITANO, M.F.; FALCÃO, C.A.B.; BERGMANN, B.R.; FILHO, E.B.A.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. High selective Leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl) propanenitrile and analogous compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 99 -102, 2007.

[42] – BARBOSA, T. P., JUNIOR, C. G. L., SILVA, F. P. L., LOPES, H. M., FIGUEIREDO, L. R. F., SOUSA, S. C. O., BATISTA, G. N., SILVA, T. G., SILVA, T. M. S., OLIVEIRA, M. R., VASCONCELLOS, M. L. A. A., Improved synthesis of seven aromatic Baylis-Hillman adducts (BHA): Evaluation against *Artemia salina* Leach.

and *Leishmania chagasi*, **European Journal of Medicinal Chemistry**, 44, 1726-1730, 2009.

[43] – SANDES, J. M., BORGES, A. R., JUNIOR, C. G. L., SILVA, F. P. L., CARVALHO, G. A. U., ROCHA, G. B., VASCONCELLOS, M. L. A. A., FIGUEIREDO, R. C. B. Q., 3-Hydroxy-2-methylene-3-(4-nitrophenylpropanenitrile): A new highly active compound against epimastigote and trypomastigote form of *Trypanosoma cruzi*, **Bioorganic Chemistry**, 38, 190-195, 2010.

[44] – JUNIOR, C. G. L., DE ASSIS, P. A. C., SILVA, F. P. L., SOUSA, S. C. O., DE ANDRADE, N. G., BARBOSA, T. P., NERÍS, P. L. N., SEGUNDO, L. V. G., ANJOS, I. C., CARVALHO, G. A. U., ROCHA, G. B., OLIVEIRA, M. R., VASCONCELLOS, M. L. A. A., Efficient synthesis of 16 aromatic Morita–Baylis–Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*, **Bioorganic Chemistry**, 38, 279-284, 2010.

[45] – SILVA, F.P.L.; ASSIS, P.A.C.; JUNIOR, C.G.L.; ANDRADE, N. G.; CUNHA, S.M.D.; OLIVEIRA, M.R.; VASCONCELLOS, M.L.A.A.: Synthesis, evaluation against *Leishmania amazonensis* and cytotoxicity assays in macrophages of sixteen new congeners Morita-Baylis-Hillman adducts. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.46, p. 4295-4301, 2011.

[46] – BARBOSA, T. P. et al. Design, synthesis and antileishmanial in vitro activity of new series of chalcones-like compounds: A molecular hybridization approach. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 4250–4256, 2011.

[47] – AMORIM, F. M.; RODRIGUES, Y. K. S.; BARBOSA T. P.; NÉRIS, P. L. N.; CALDAS, J. P. A.; SOUSA, S. C. O.; LEITE, J. A.; RODRIGUES-MASCARENHAS, S.; VASCONCELOS, M. L. A. A.; OLIVEIRA, M. R. Morita-Baylis-Hillman adduct shows in vitro activity against *Leishmania (Viannia) braziliensis* associated with a reduction in IL-6 and IL-10 but independent of nitric oxide. **Parasitology.**, 140, 29-38, 2013.

[48] – XAVIER, F. J. S.; RODRIGUES, K. A. F.; OLIVEIRA, R. G.; LIMA - JUNIOR, C. G.; ROCHA, J. C.; KEESEN, T. S. L.; OLIVEIRA, M. R.; SILVA, F.

P. L.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Synthesis and In Vitro Anti Leishmania amazonensis biological Screening of Morita-Baylis-Hillman Adducts prepared from Eugenol, Thymol and Carvacrol. **Molecules**, v. 21. p. 1483, 2016.

[49] – TEW, K. D. Glutathione-associated enzymes in anticancer drug resistance. **Cancer research**, v. 54, p. 4313-4320, 1994.

[50] – KOHN, L. K., PAVAN, C. H., VERONESSE, D., COELHO, F., DE CARVALHO, J. E., ALMEIDA, W. P., Antiproliferative effect of Baylis–Hillman adducts and a new phthalide derivative on human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 41, 738–744, 2006.

[51] – MARTINS, G. V. F. Potencial anticâncer e anti-inflamatório de Adutos de Morita Baylis-Hillman, **Tese de Doutorado**, João Pessoa, Programa de Pós Graduação da Biotecnologia da Renórbio, UFPB, p. 118, 2015.

[52] - LIMA-JUNIOR, C. G.; MARTINS, G.V. F.; BOMFIM, C. C. B.; DANTAS, B. B.; SILVA, E. P.; ARAÚJO, D. A. M.; FILHO, E. B. A.; VASCONCELOS, M. L. A. A. Synthesis, Cytotoxic Activity on Leukemia Cell Lines and Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) Studies of Morita-Baylis-Hillman Adducts. **Medicinal Chemistry**, 12, 602-612, 2016.

[53] – DINKOVA-KOSTOVA, A. T.; MASSIAH, A. M.; BOZAK, R. E.; HICKS, R. J.; TALALAY, P. Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups. **PNAS**, v. 98, n. 6, p. 3404–3409, 2001.

[54] – JAKSON, P. A.; WIDEN, J.C.; HAKARI, D. A.; BRUMMOND, K. M. Covalent Modifiers: A Chemical Perspective on the Reactivity of α,β - Unsaturated

Carbonyls with Thiols via Hetero-Michael Addition Reactions. **J. Med. Chem.** 60, (3), 839–885, 2017.

[55] – WU, C., HAO, J., DENG, X. A novel degradable poly(β -amino ester) and its nano-complex with poly(acrylic acid). **Polymer** 48, 6272-6285, 2007.

[56] – ILLESCAS, J., RAMIREZ-FUENTES, Y. S., RIVERA, E., MORALES SAAVEDRA, O. G., RODRÍGUEZ-ROSALES, A. A., ALZARI, V., NUVOLI, D., SCOGNAMILLO, S., MARIANI, A. Synthesis and Characterization of Poly(ethylene glycol) Diacrylate Copolymers Containing Azobenzene Groups Prepared by Frontal Polymerization. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, Vol. 49, 3291–3298, 2011.

[57] – POPESCU, D.; HOOGENBOOM, R.; KEUL, H.; MOELLER, M. Free Radical and Nitroxide Mediated Polymerization of Hydroxy– Functional Acrylates Prepared via Lipase–Catalyzed Transacylation Reactions. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, Vol. 49, 2610–2621, 2010.

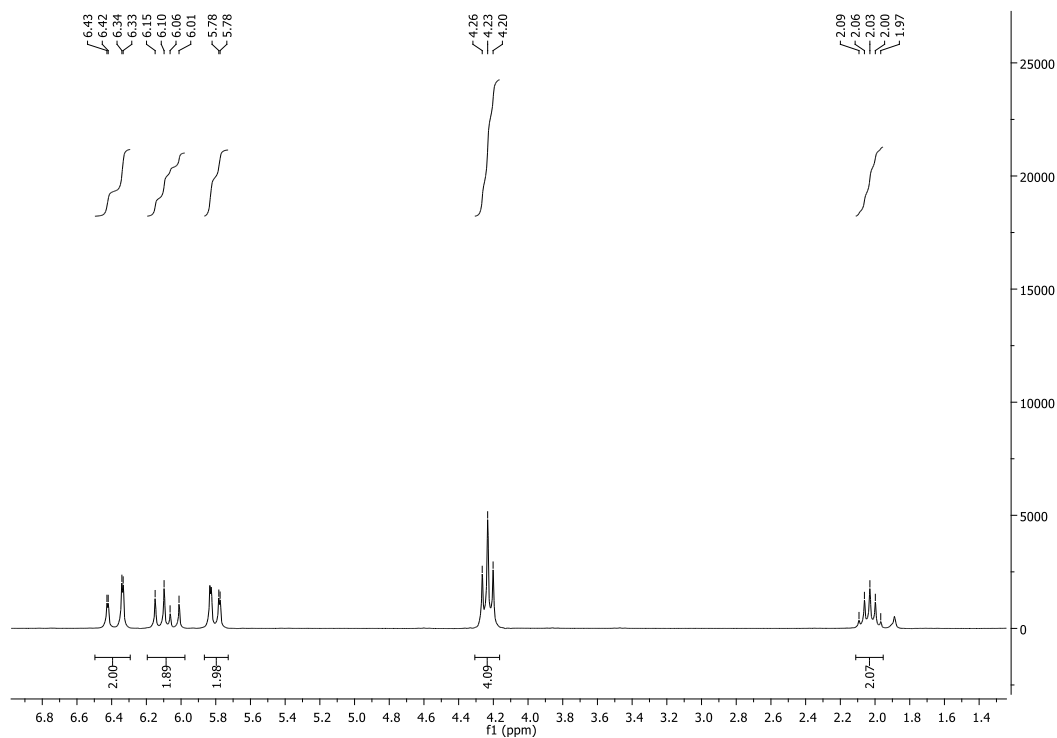
[58] – PAVIA, D. L., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., VYVYAN, J. R. Introdução à Espectroscopia. **São Paulo: Cengage Learning**, 2015, p. 26-67.

[59] – DA SILVA, W. A. V. Uso da estratégia drogas gêmeas para a síntese de novos homodímeros de Adutos de Morita-Baylis-Hillman potenciais candidatos a fármacos antiparasitários. **Tese de Doutorado**, João Pessoa, Programa de Pós Graduação em Química, UFPB, 2016.

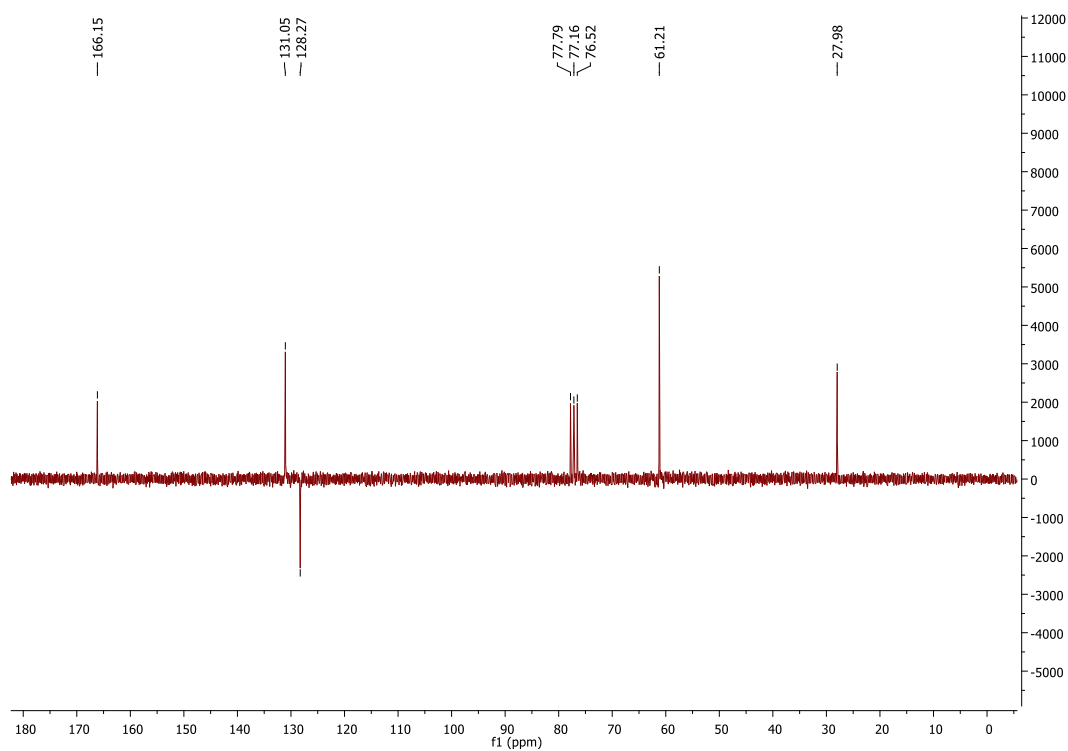
ESPECTROS

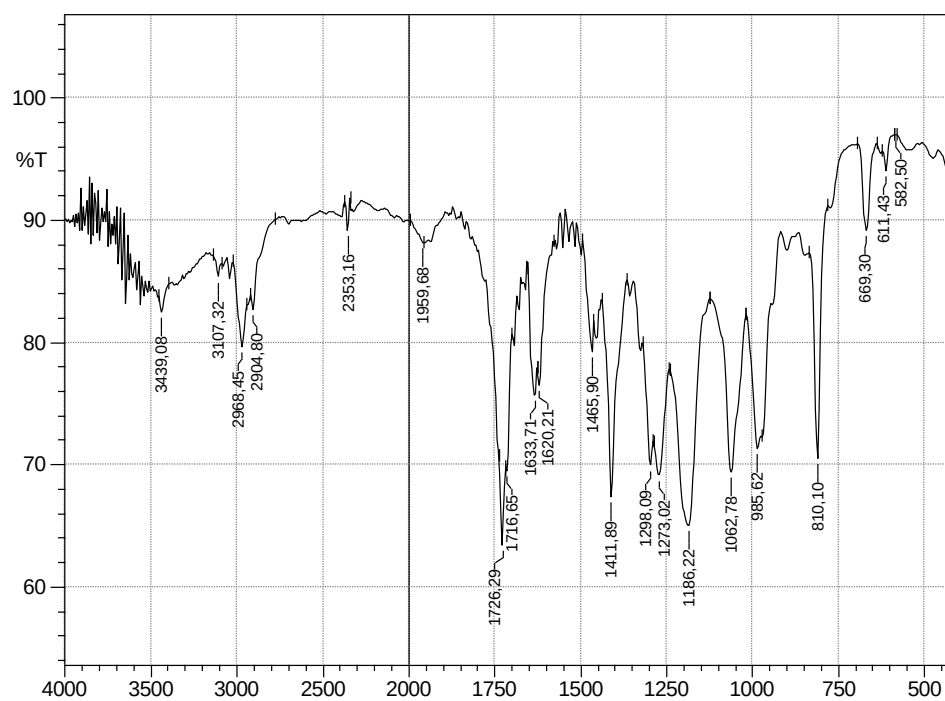
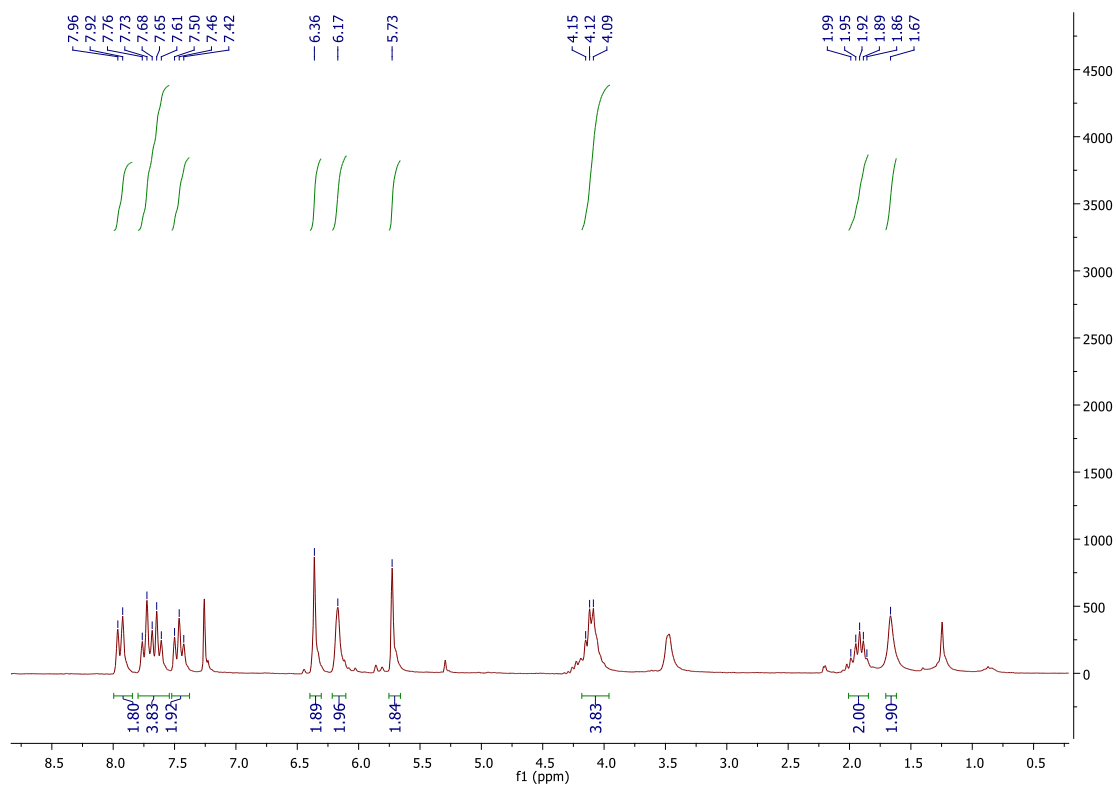
9. ESPECTROS

Espectro 9: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **28**.

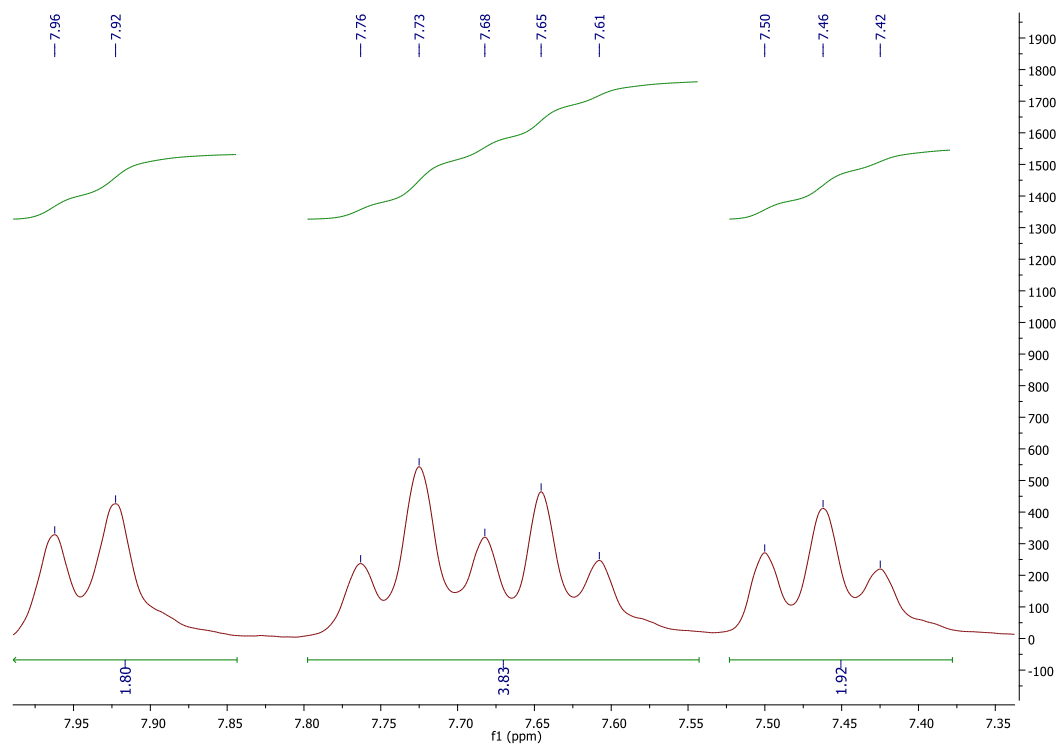


Espectro 10 - RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **28**.

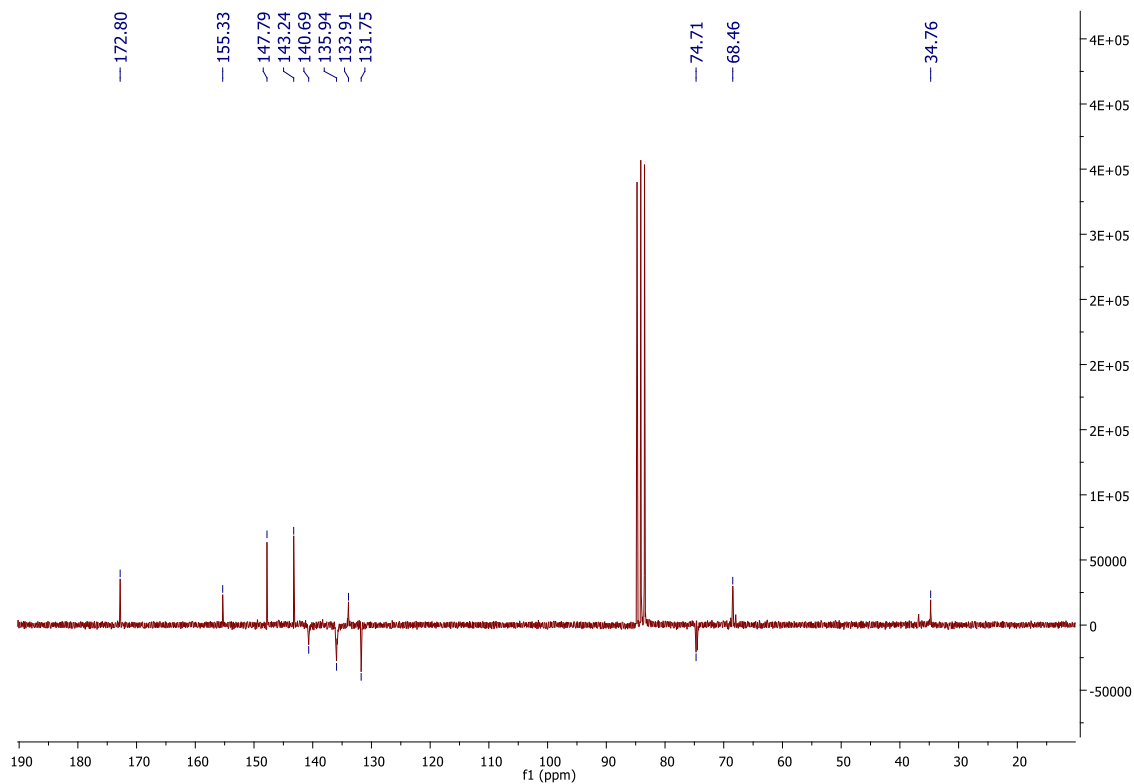


Espectro 11 - Infravermelho (KBr) de **28**Espectro 12: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **22**.

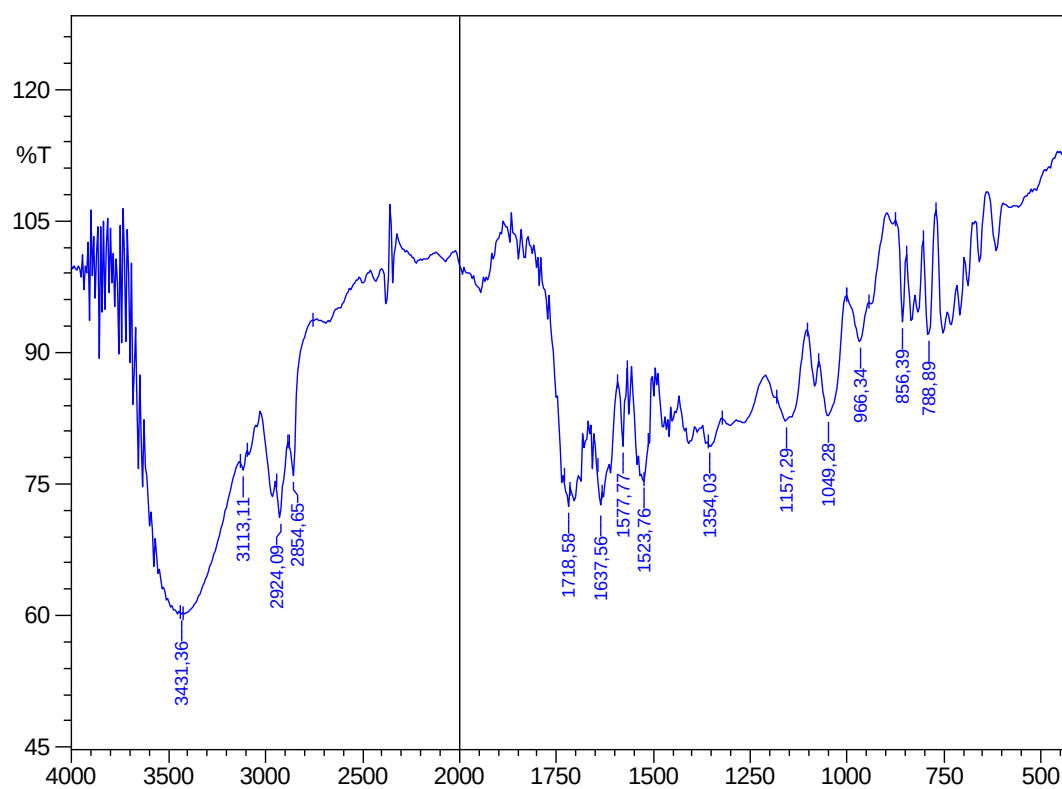
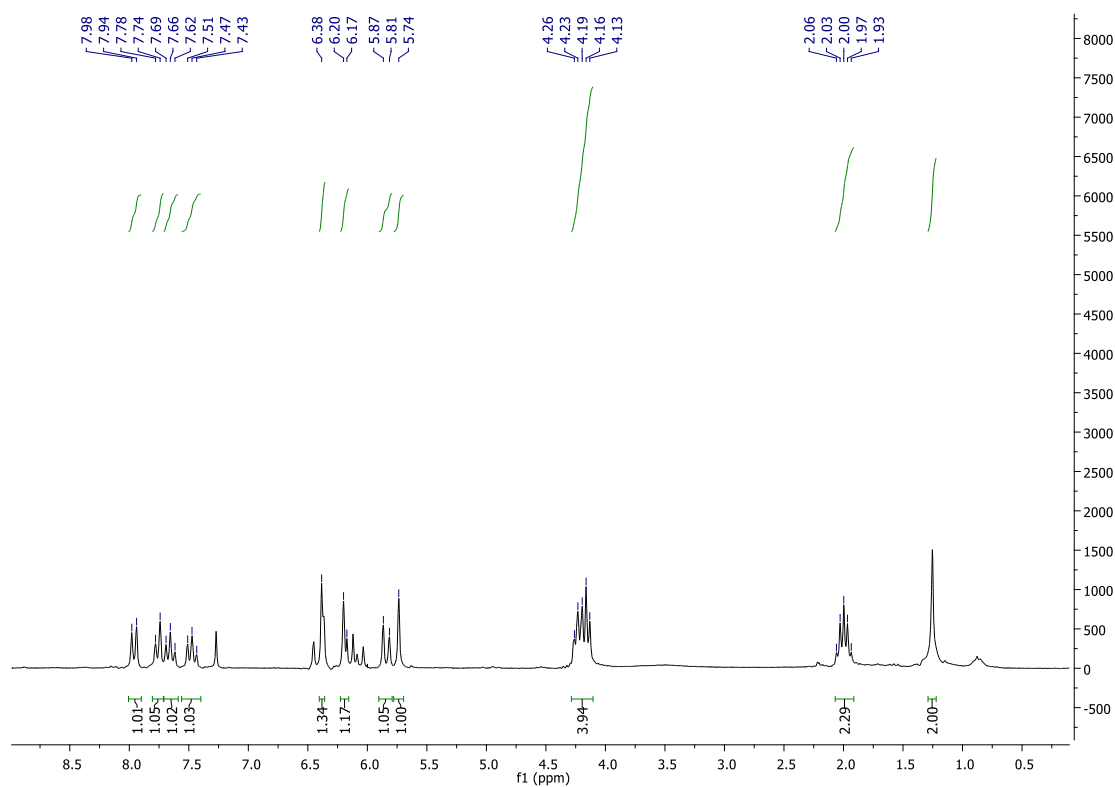
Espectro 13: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22 - Expansão 1: Hidrogênios da região aromática.

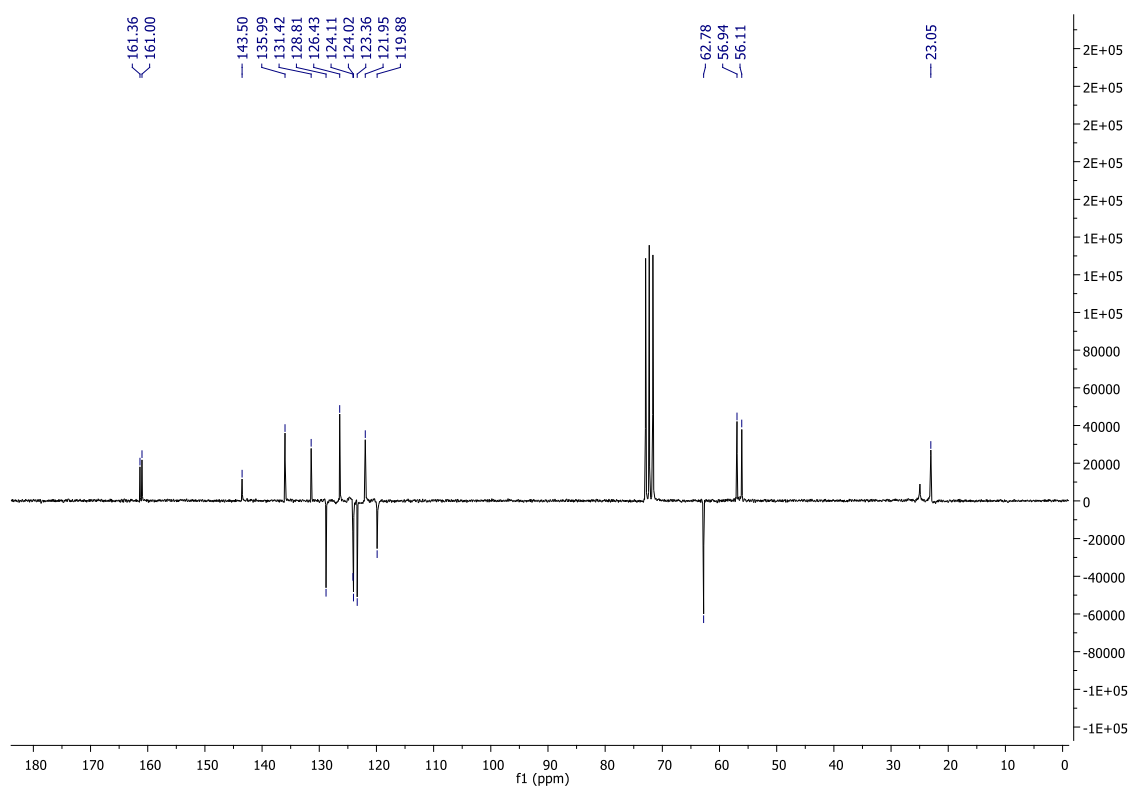


Espectro 14: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 22.

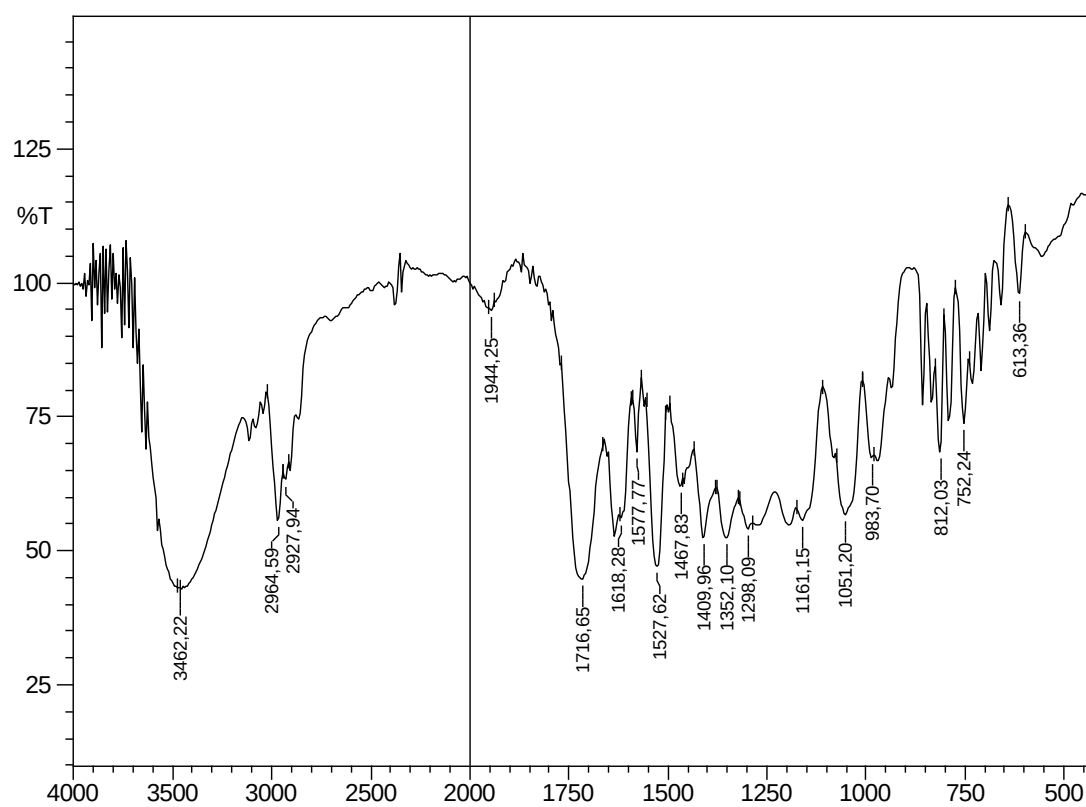


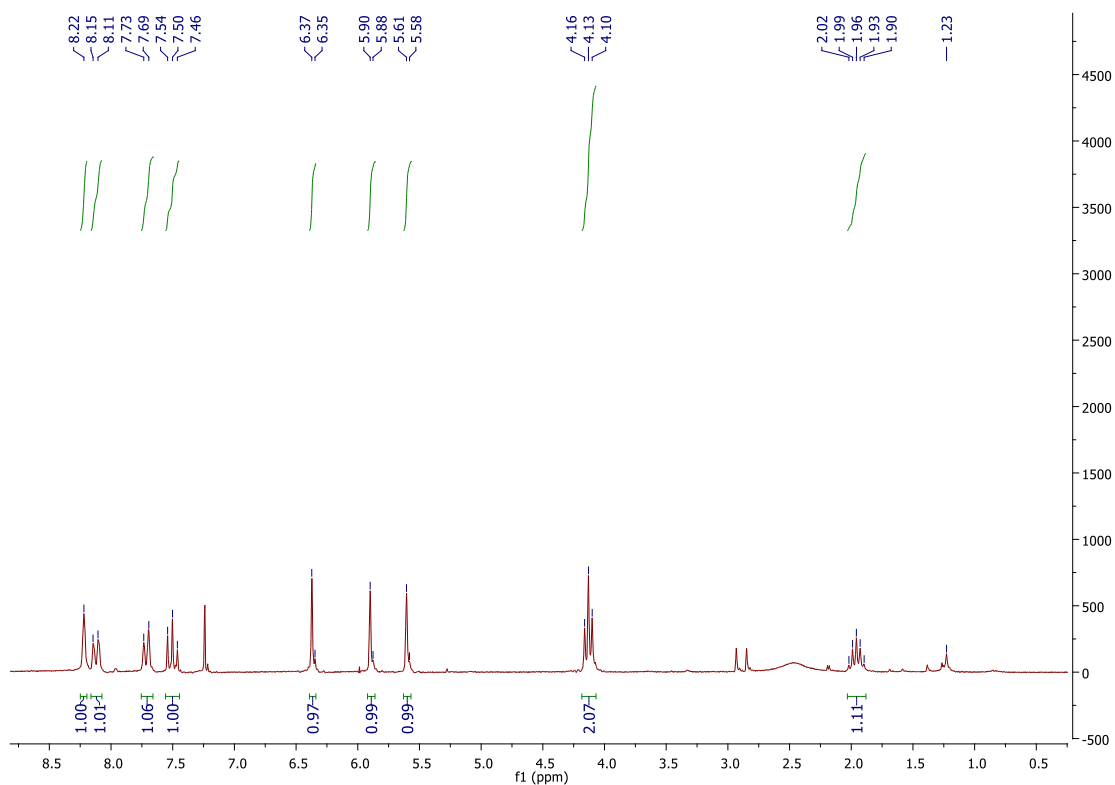
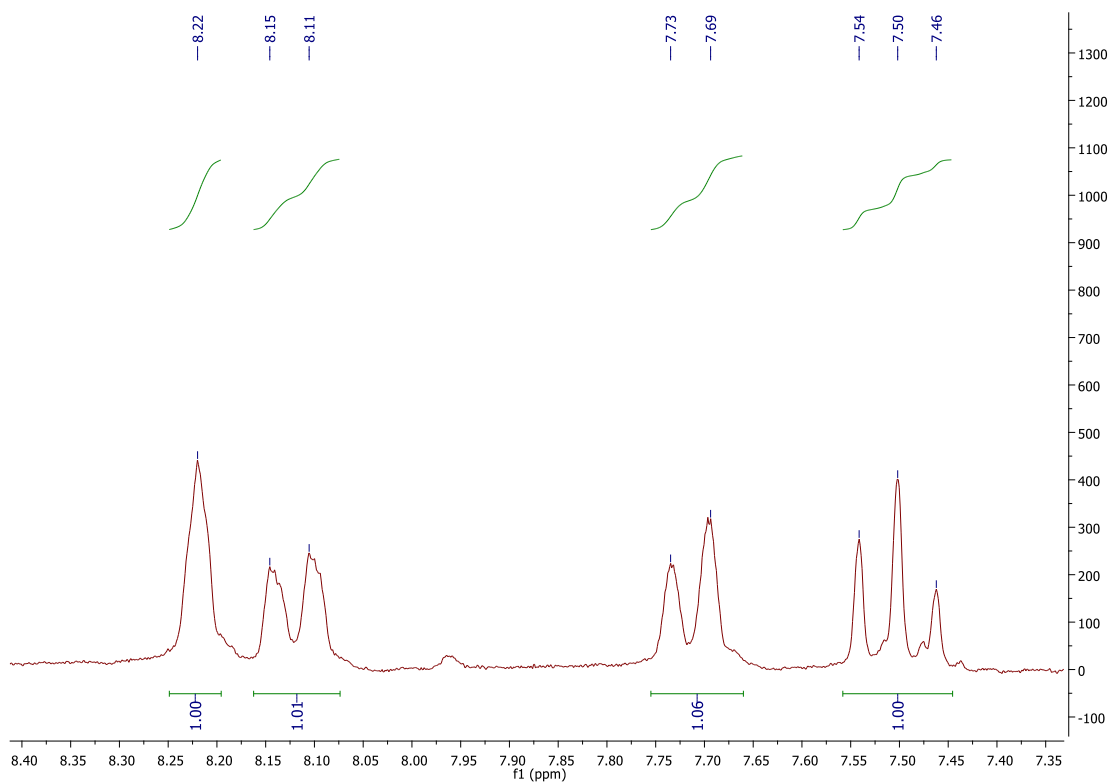
Espectro 15: Infravermelho (KBr) de 22.

Espectro 16: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 22a.

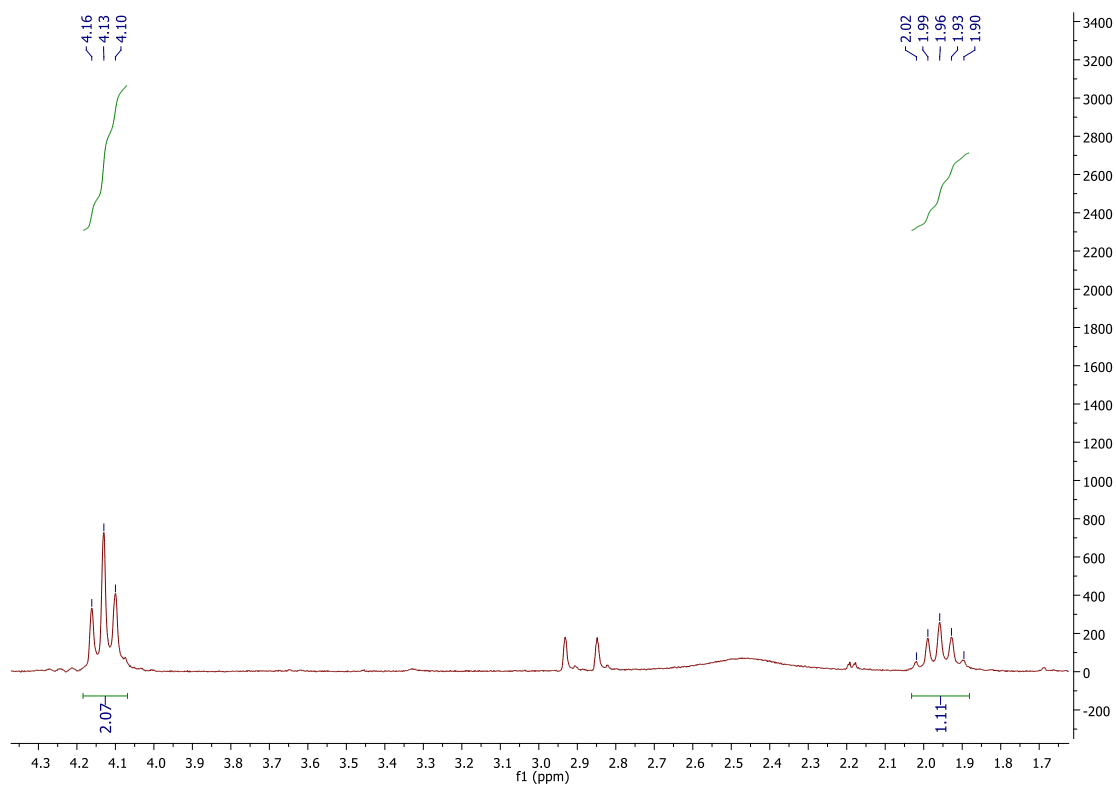
Espectro 17: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 22a.

Espectro 18: Infravermelho (KBr) de 22a.

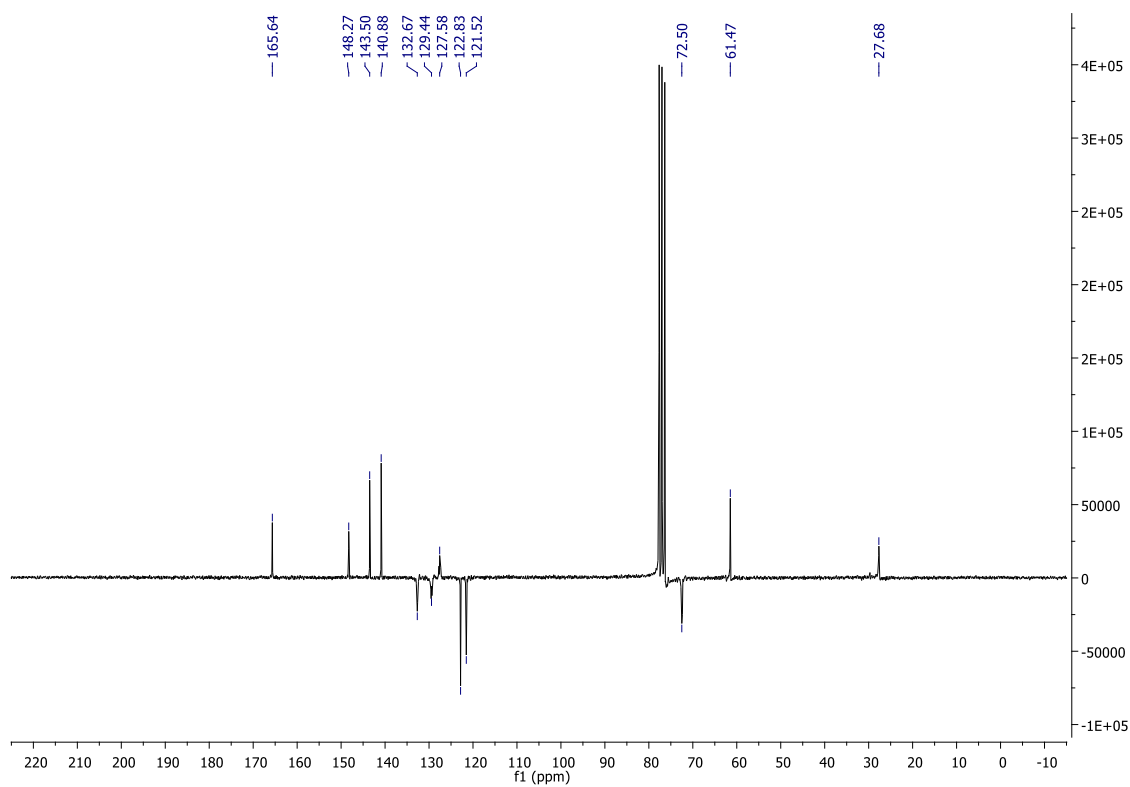


Espectro 19: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23.Espectro 20: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23 - Expansão 1: hidrogênios da região aromática.

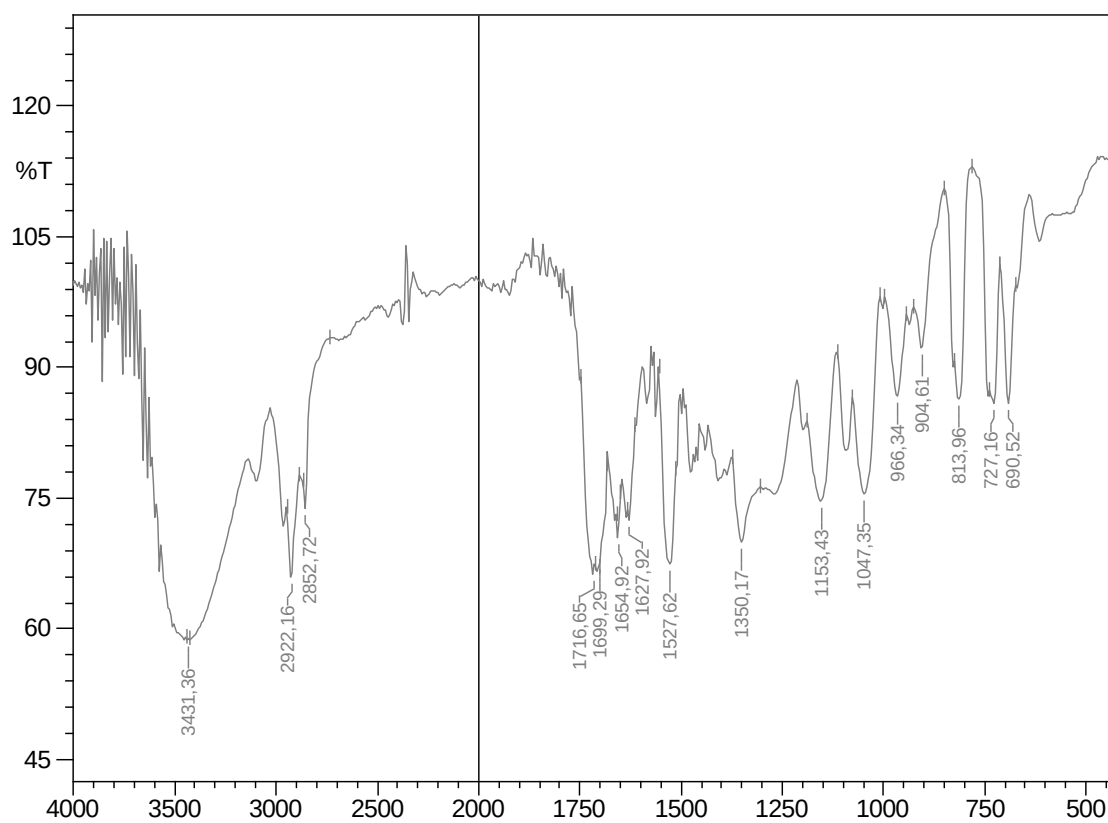
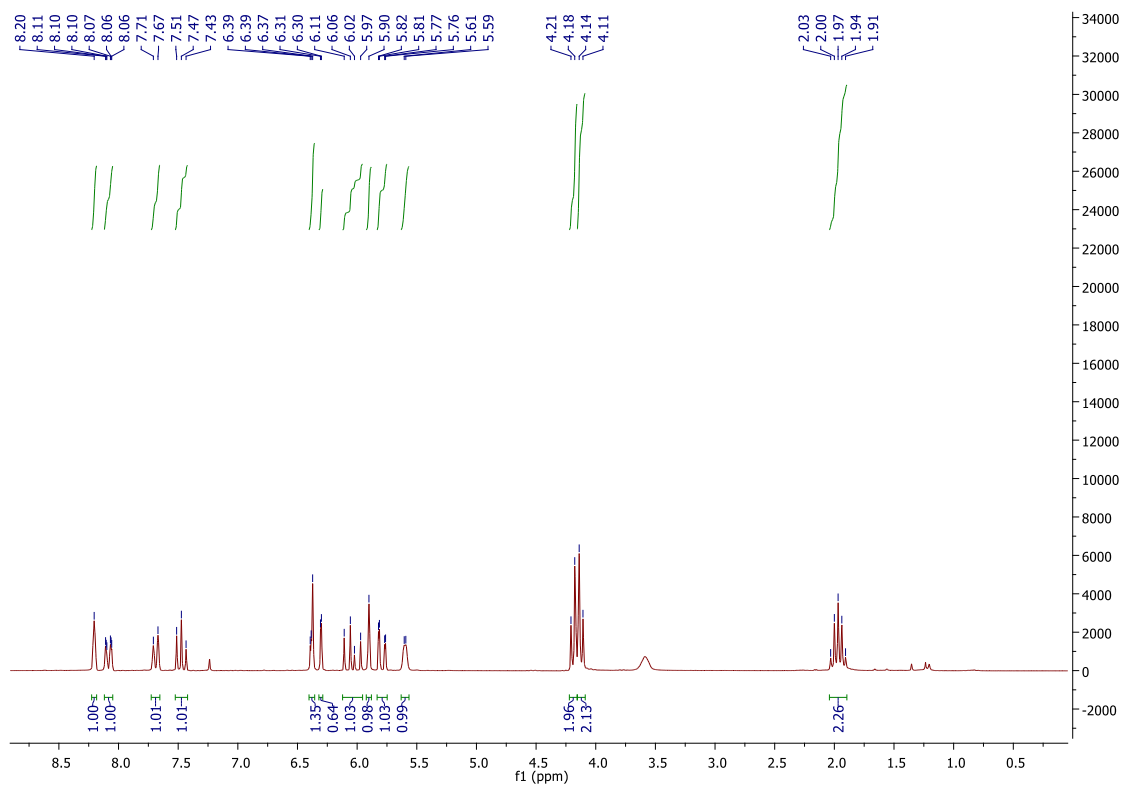
Espectro 21: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23 – Expansão 2: hidrogênios metilênicos.



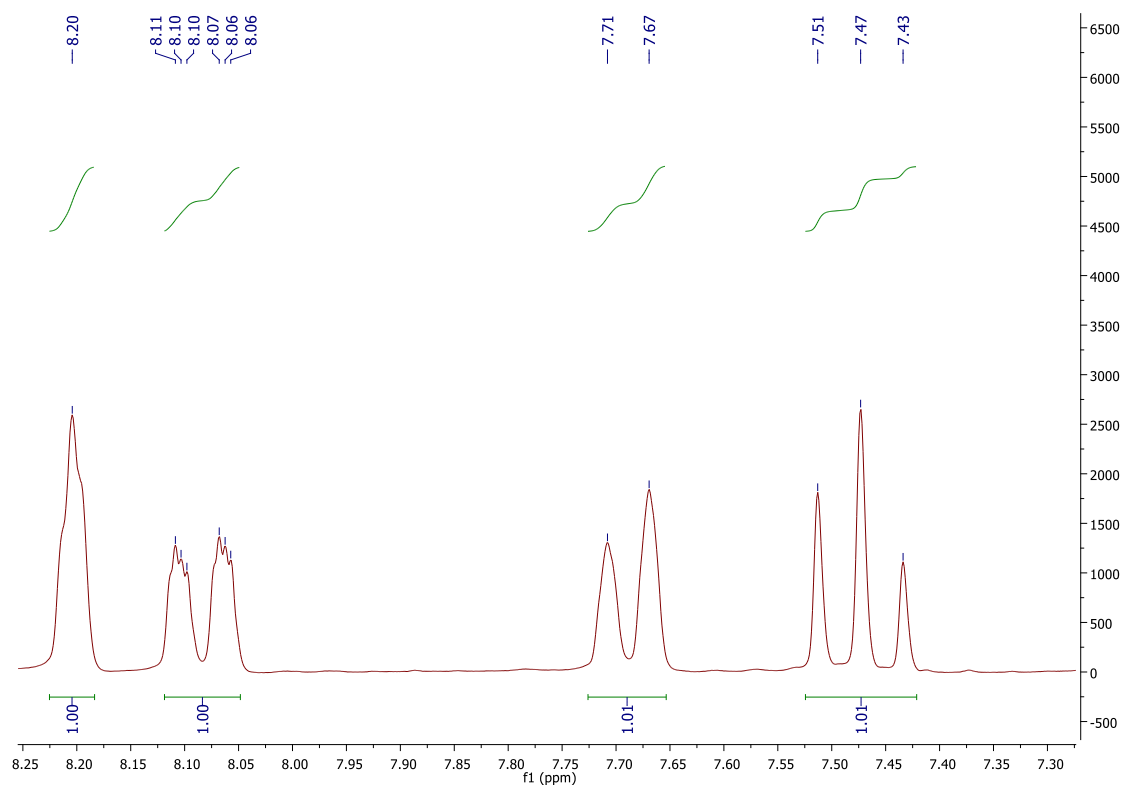
Espectro 22: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 23.



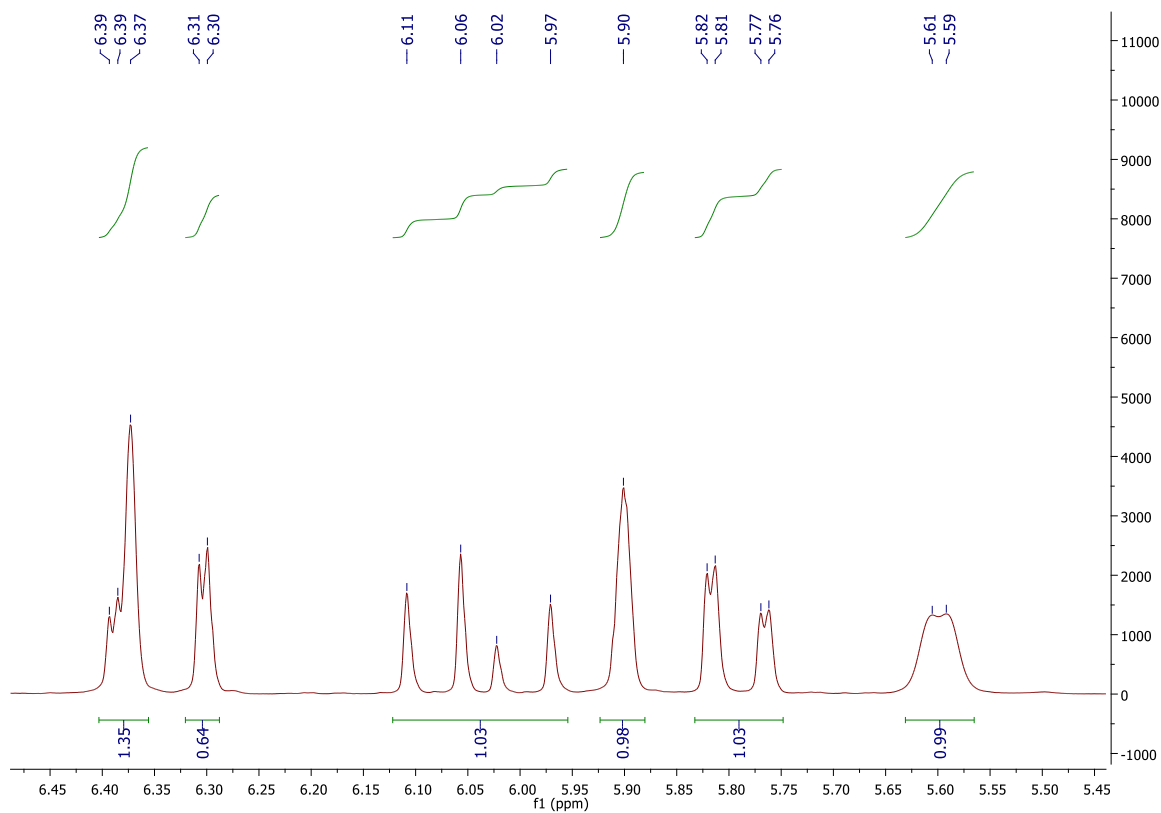
Espectro 23: Infravermelho (KBr) de 23.

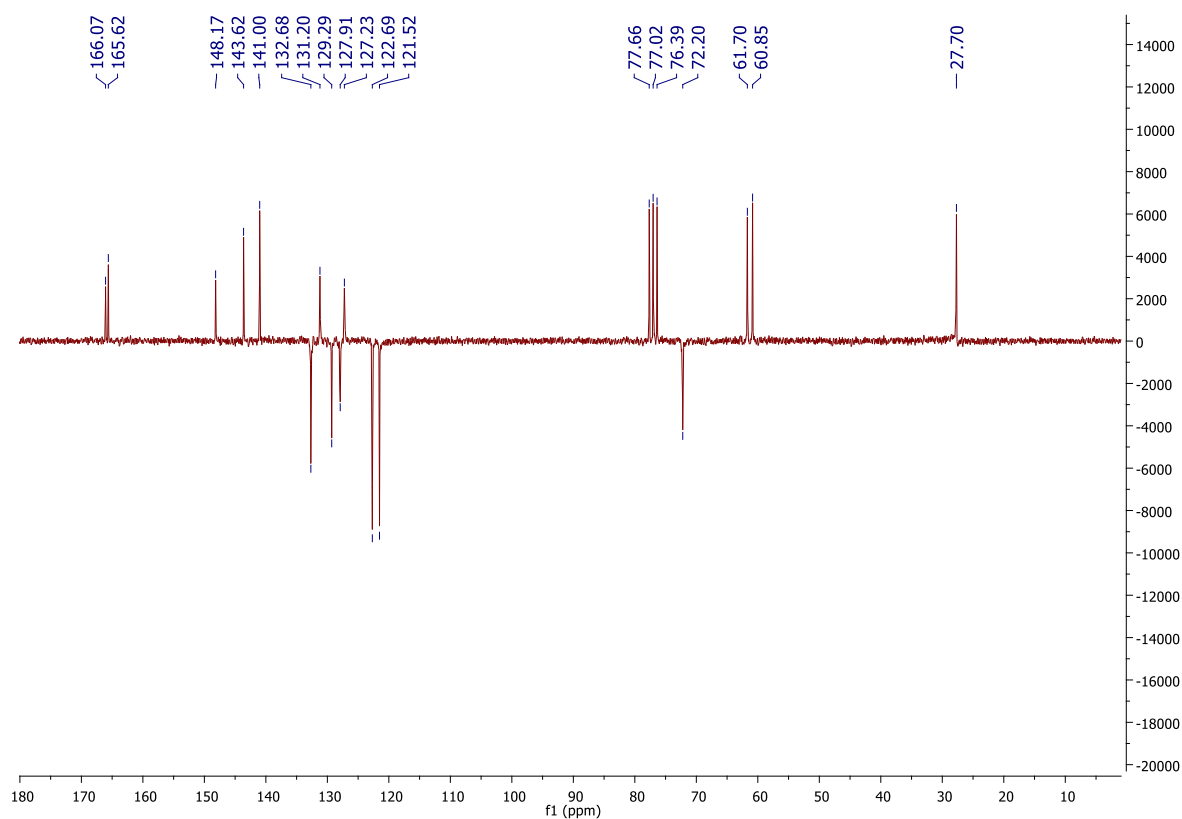
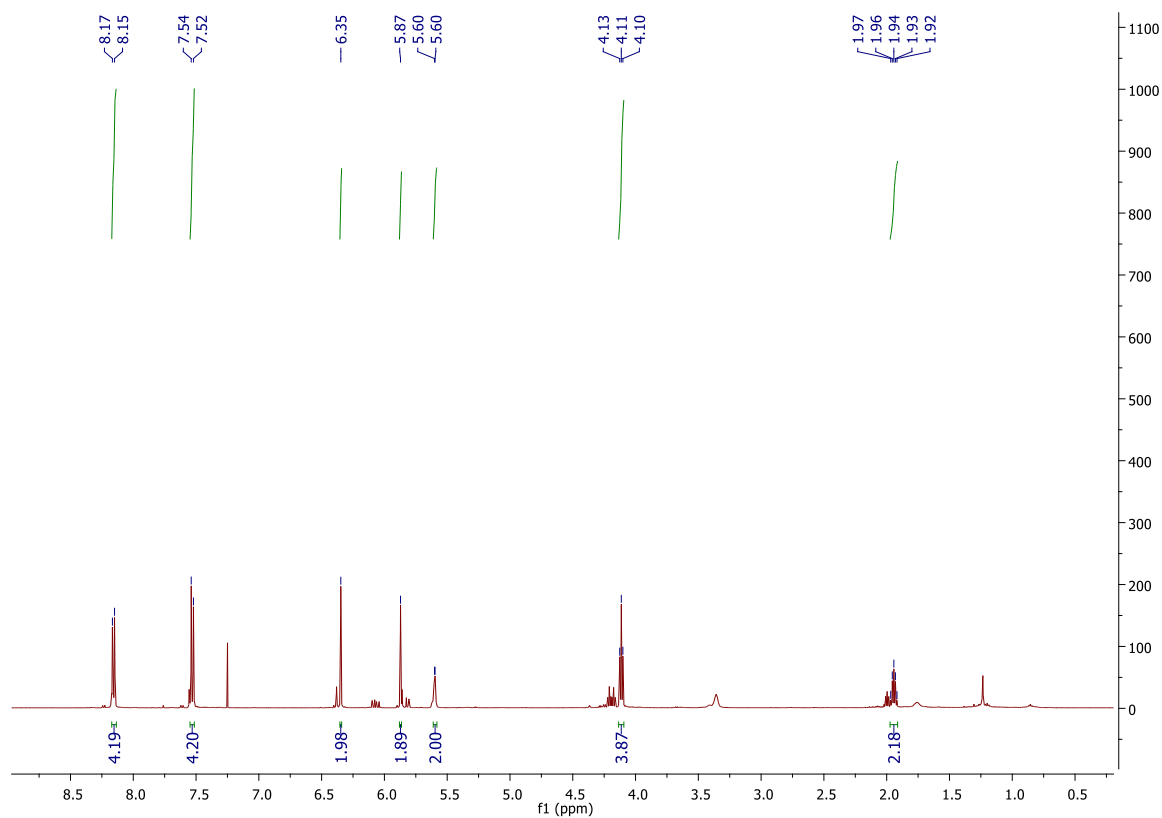
Espectro 24: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a

Espectro 25: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a – Expansão: hidrogênios da região aromática.

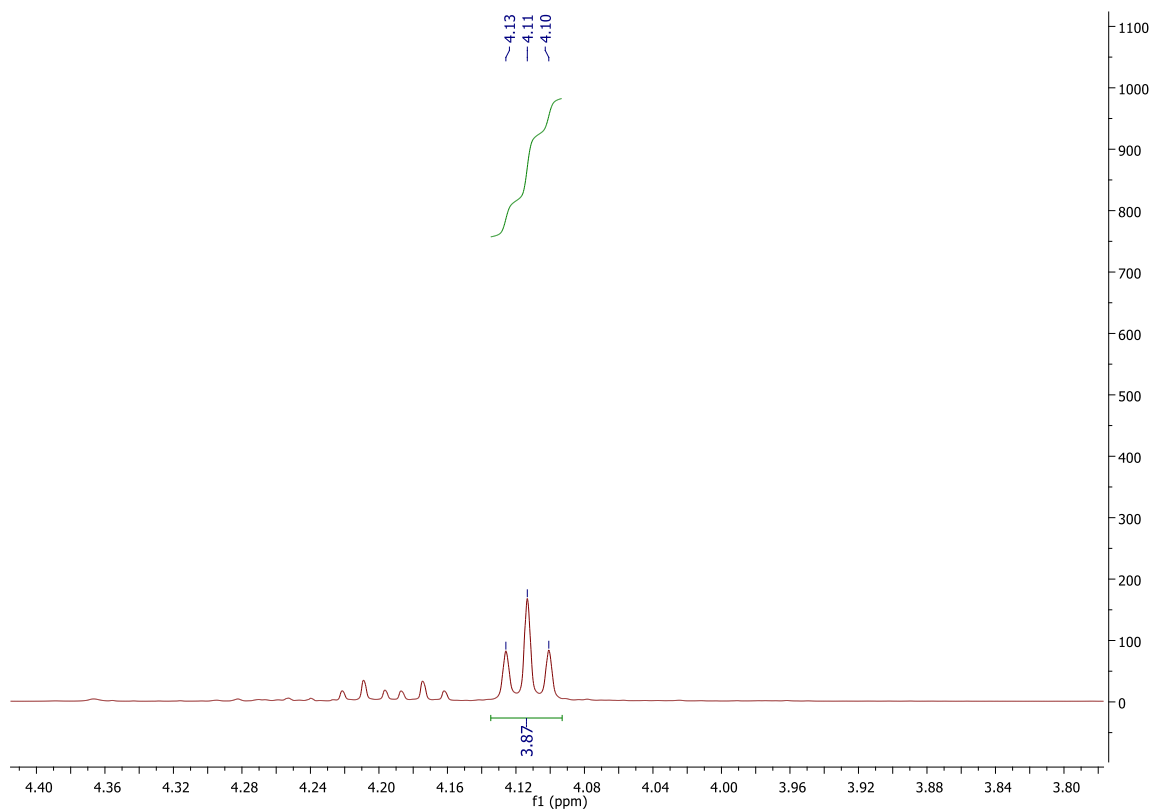


Espectro 26: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 23a - expansão 2 hidrogênios alílicos.

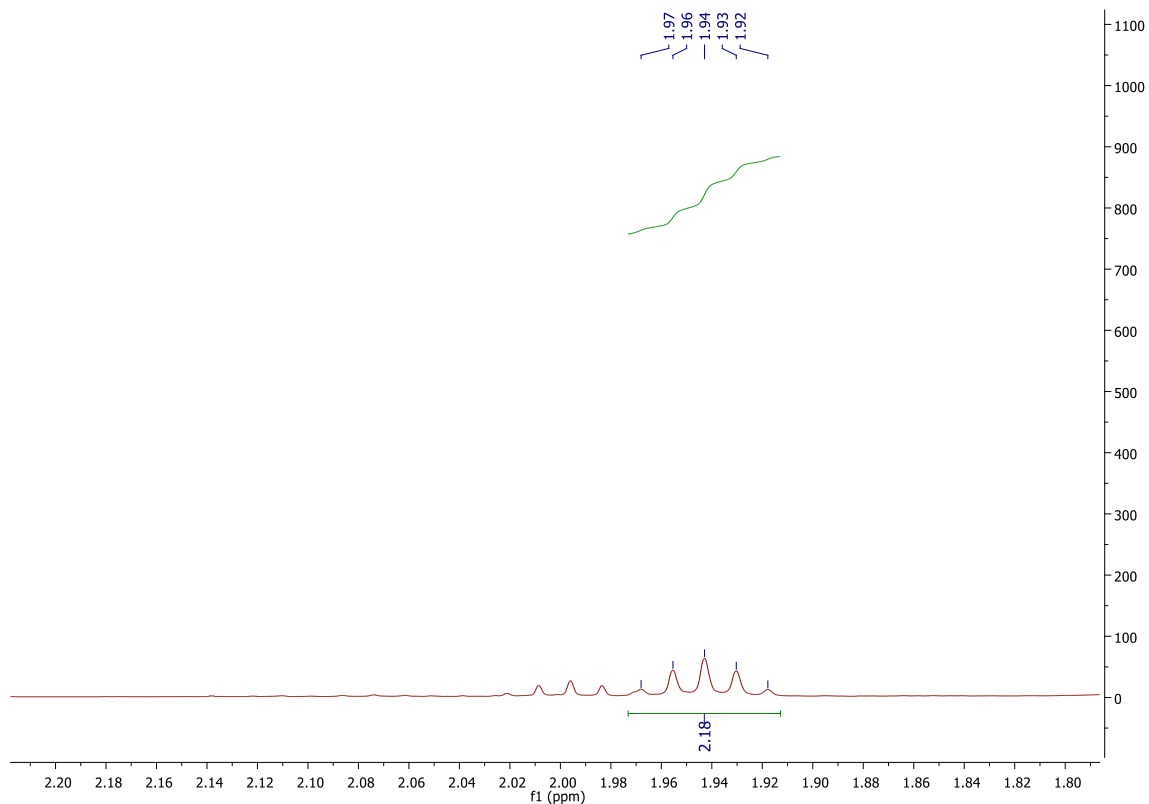


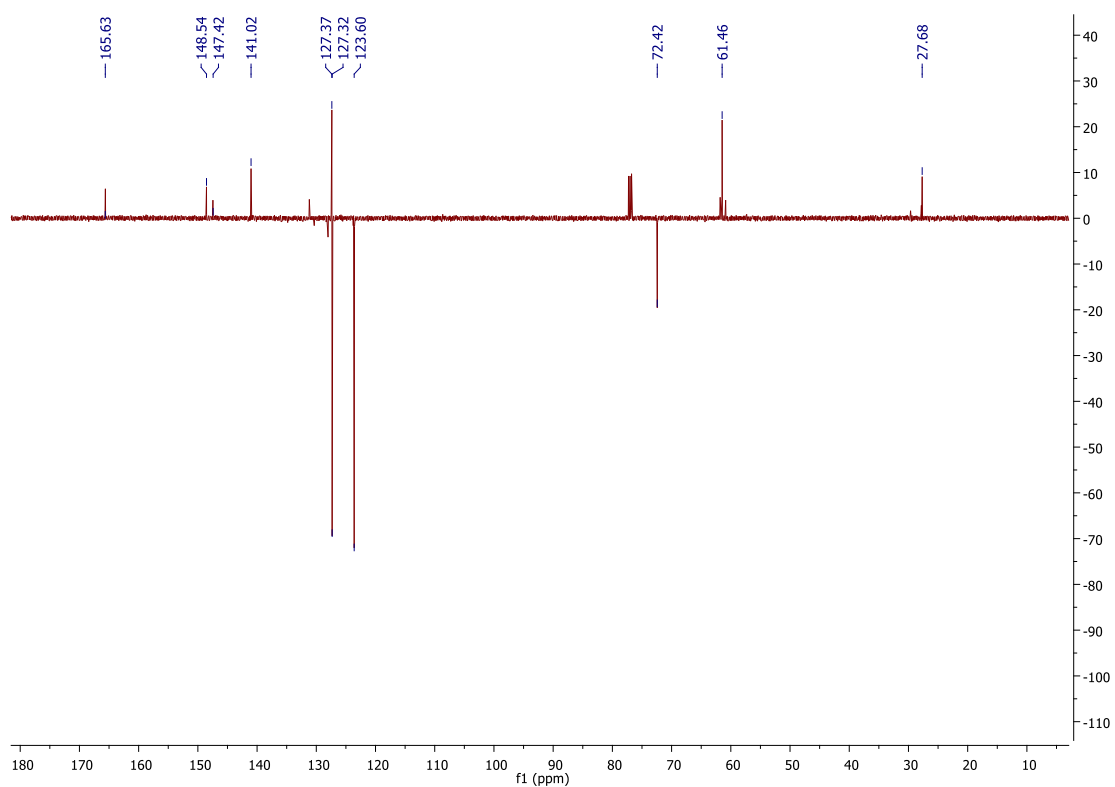
Espectro 27: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 23a.Espectro 28: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24.

Espectro 29: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24 -Expansão 1: Hidrogênios metilênicos.

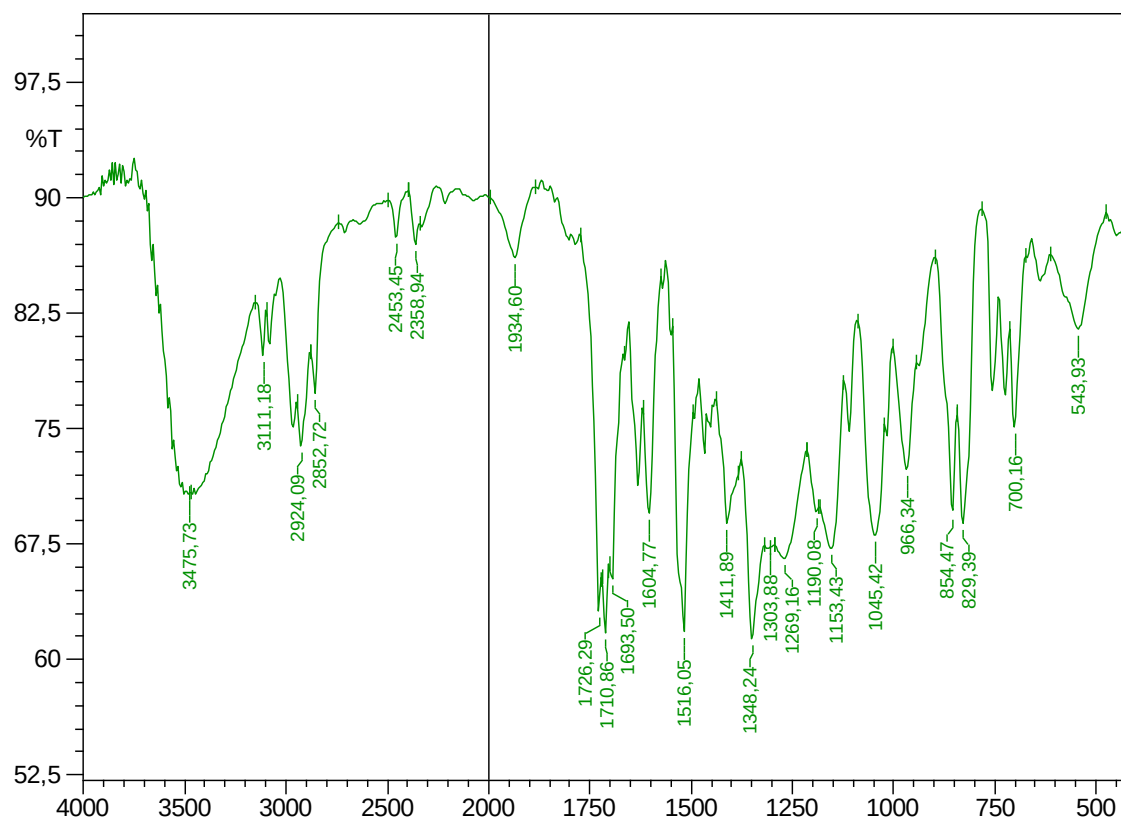


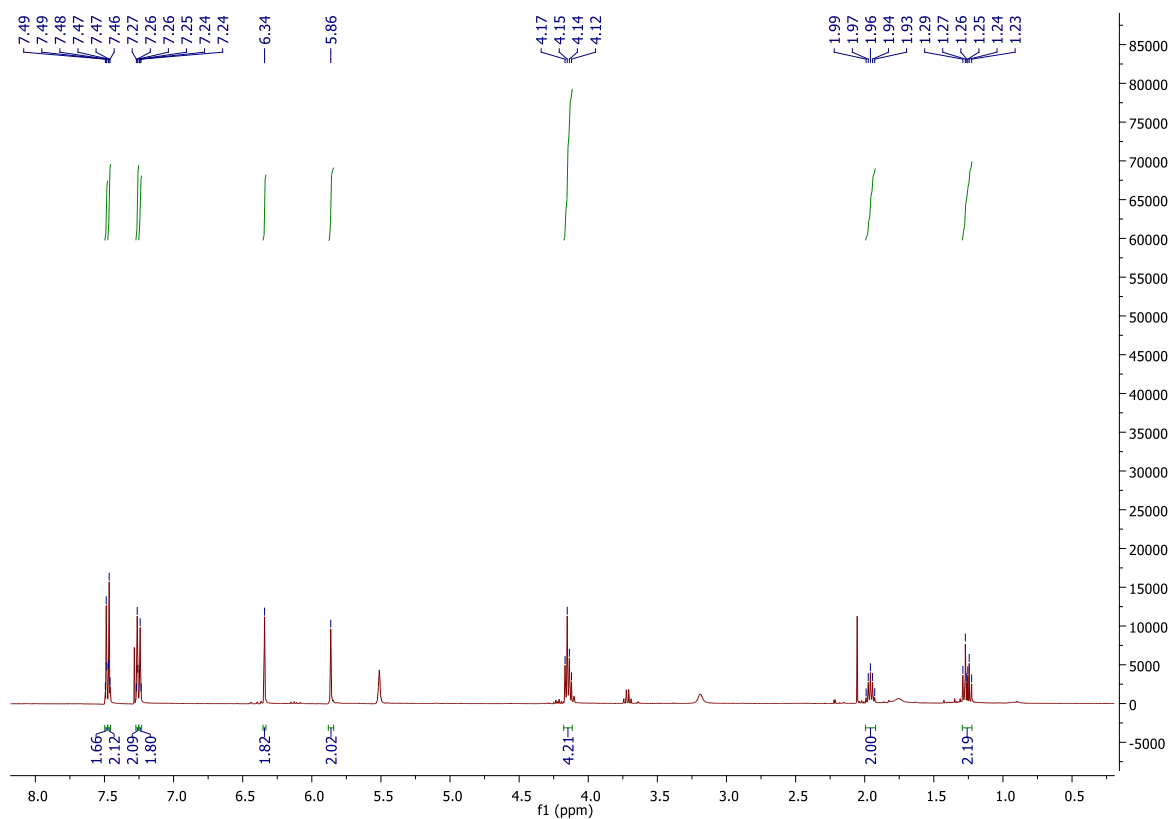
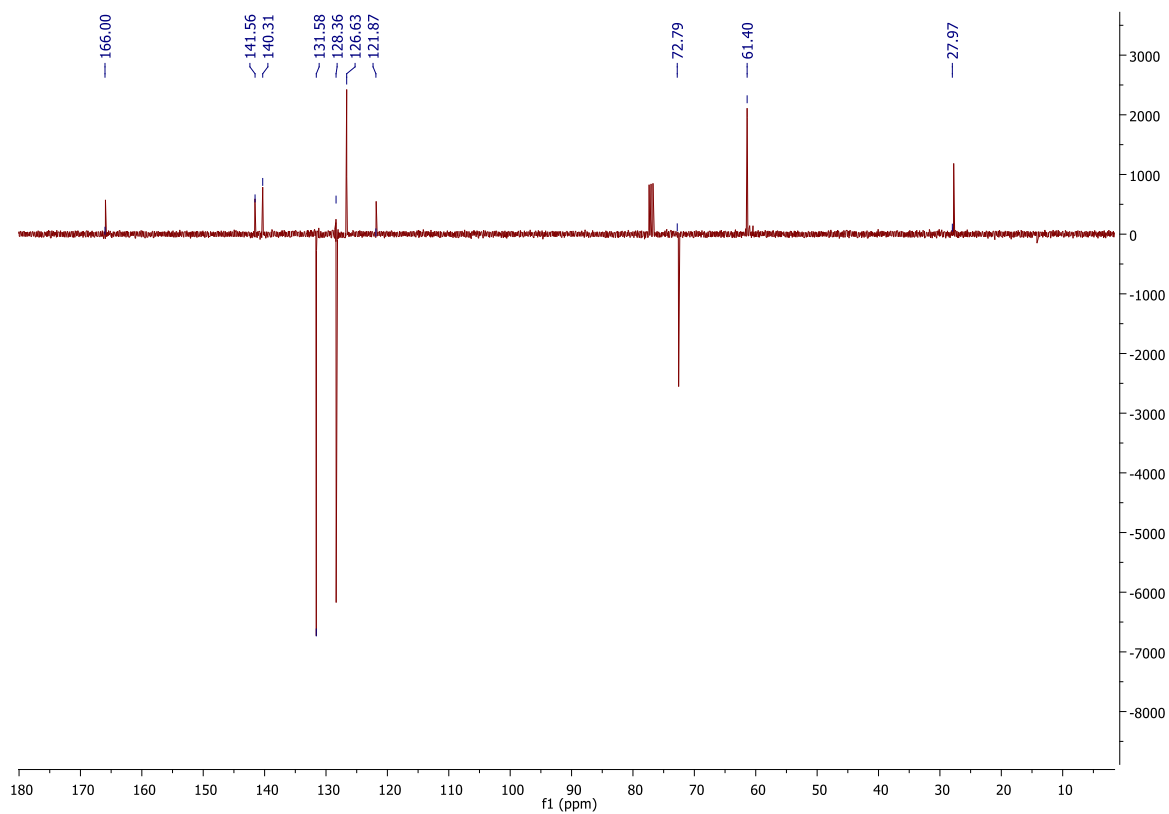
Espectro 30 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 24 - Expansão 2: Hidrogênios metilênicos



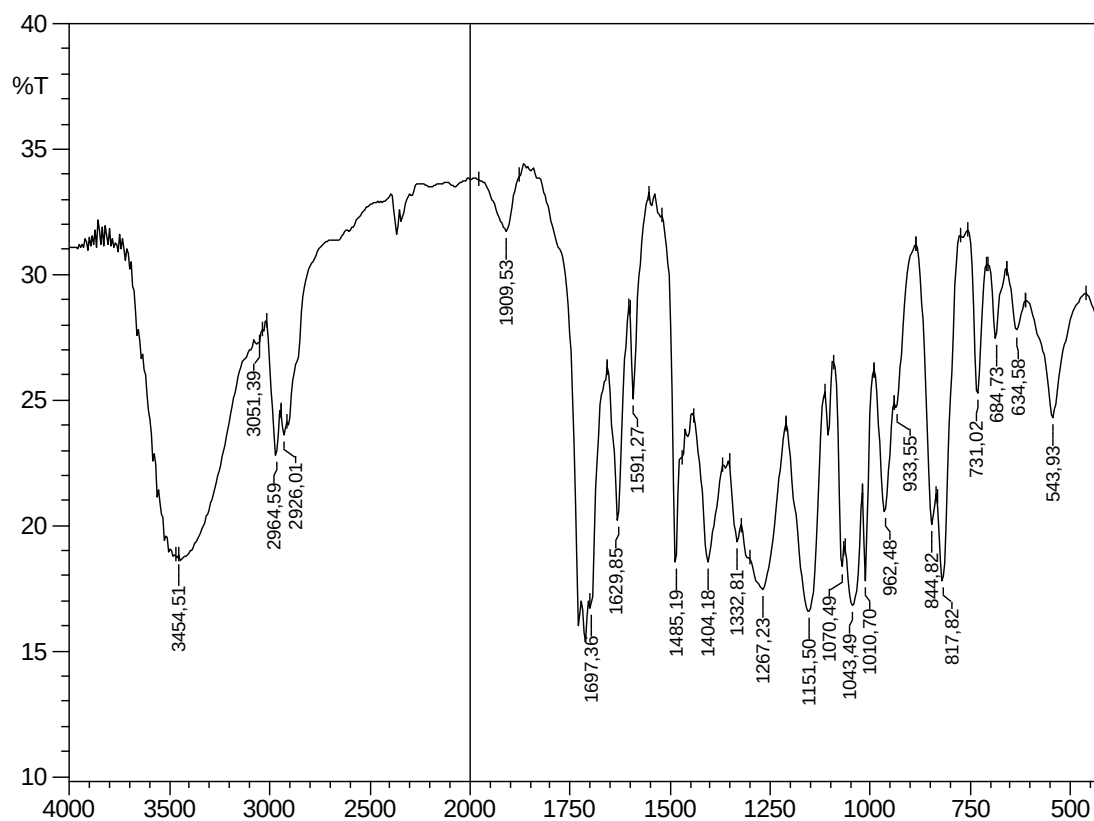
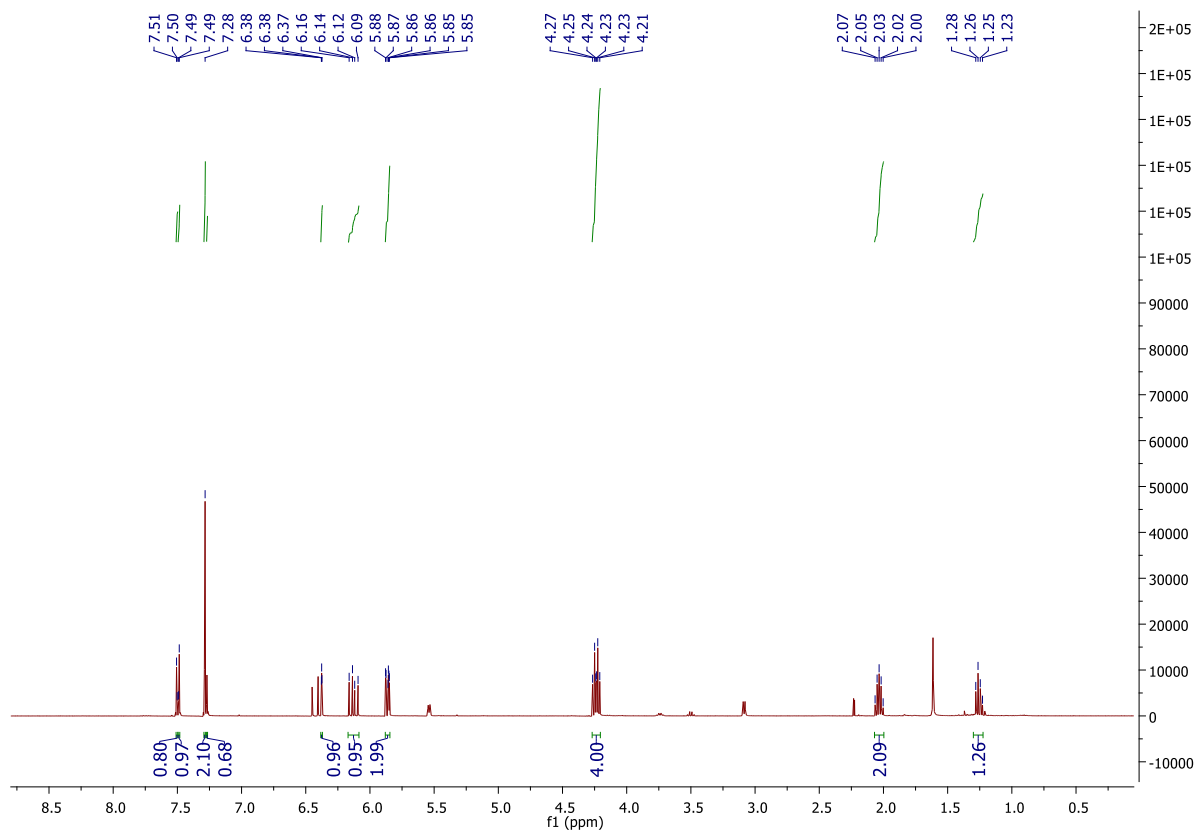
Espectro 31: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 24.

Espectro 32: Infravermelho (KBr) de 24.

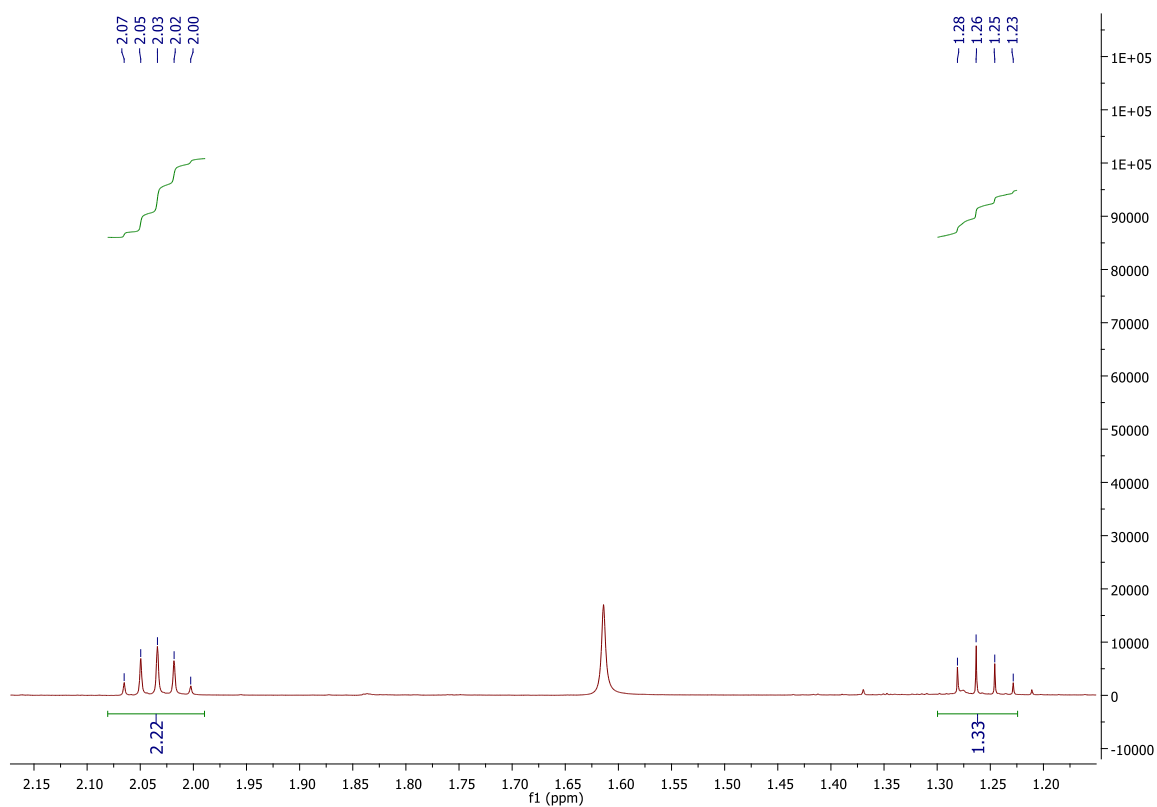


Espectro 33: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25.Espectro 34: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 25

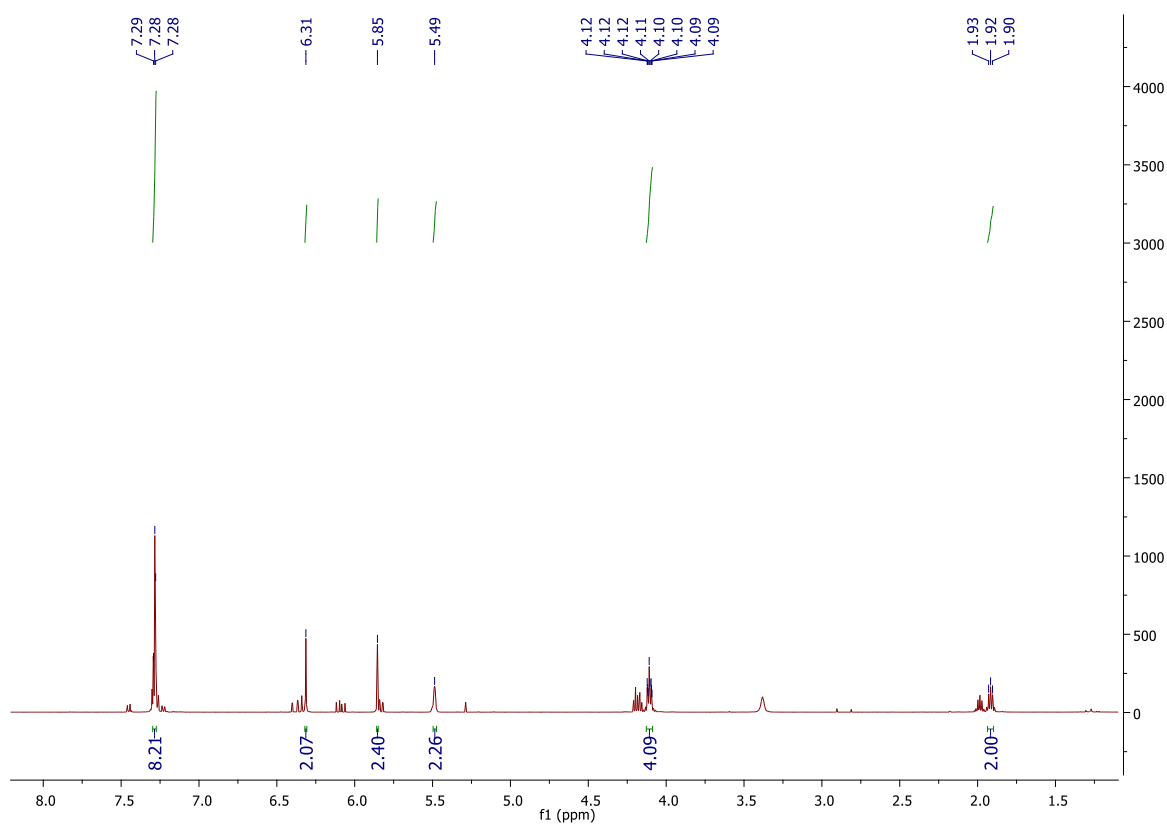
Espectro 35: Infravermelho (KBr) de 25.

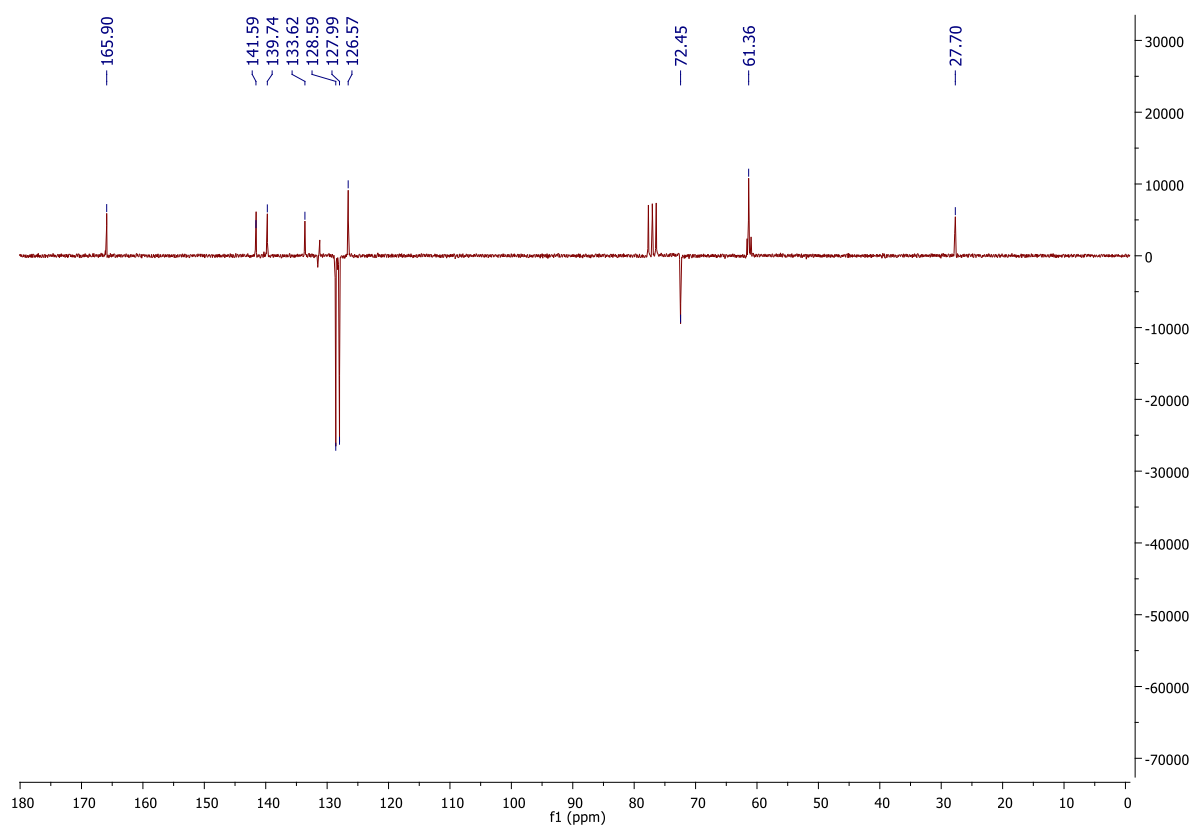
Espectro 36: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25a.

Espectro 37: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 25a – Expansão 1: Hidrogênios metilênicos.

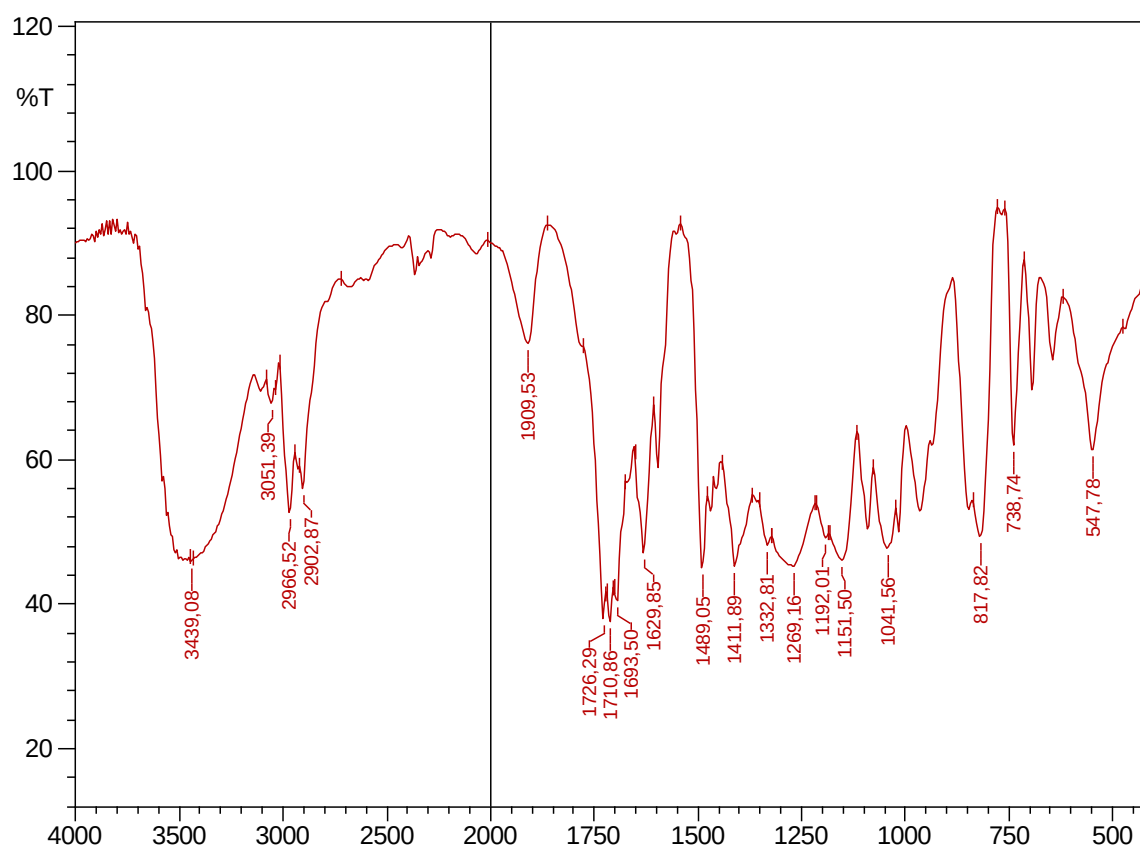


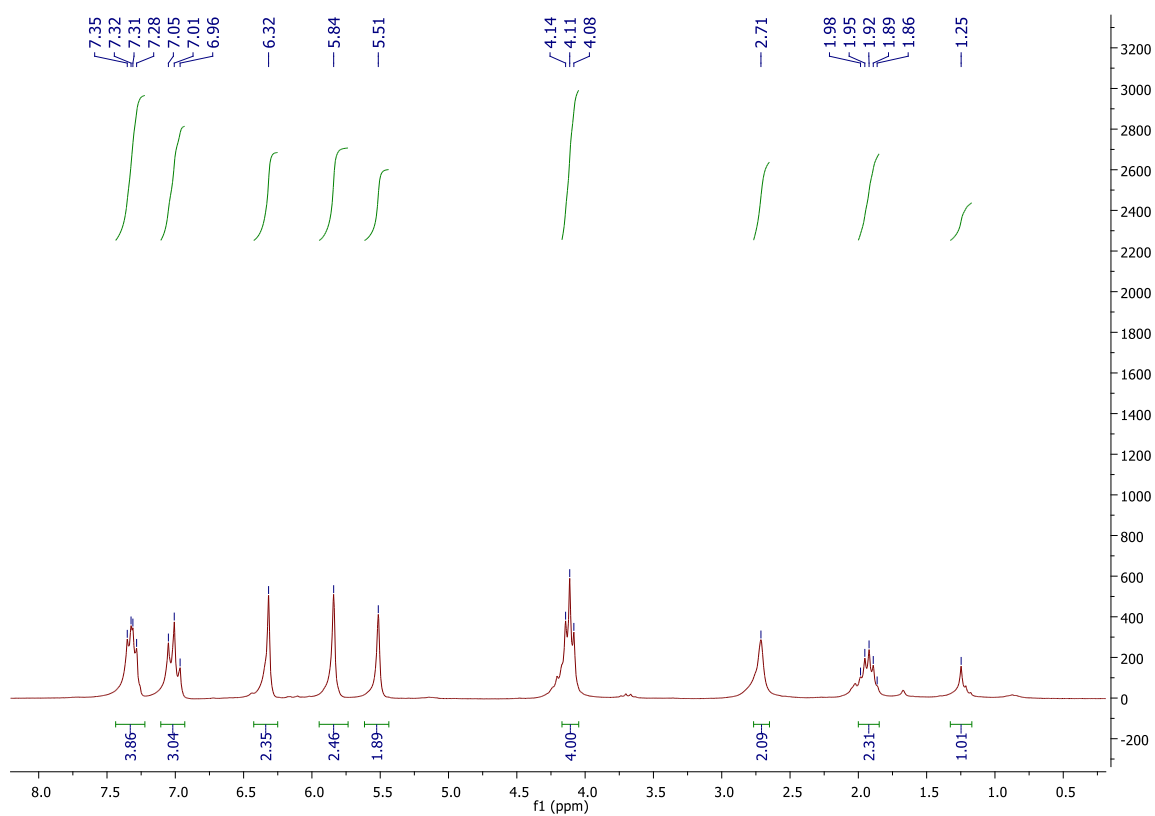
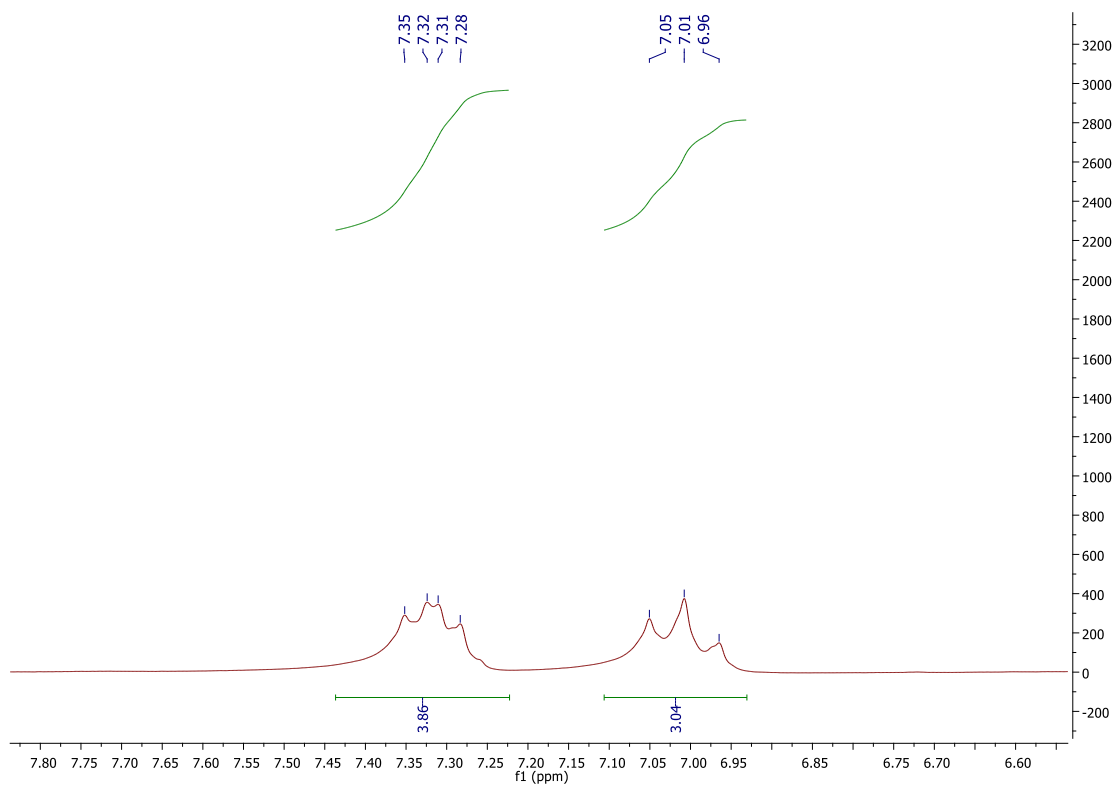
Espectro 38: RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 26.



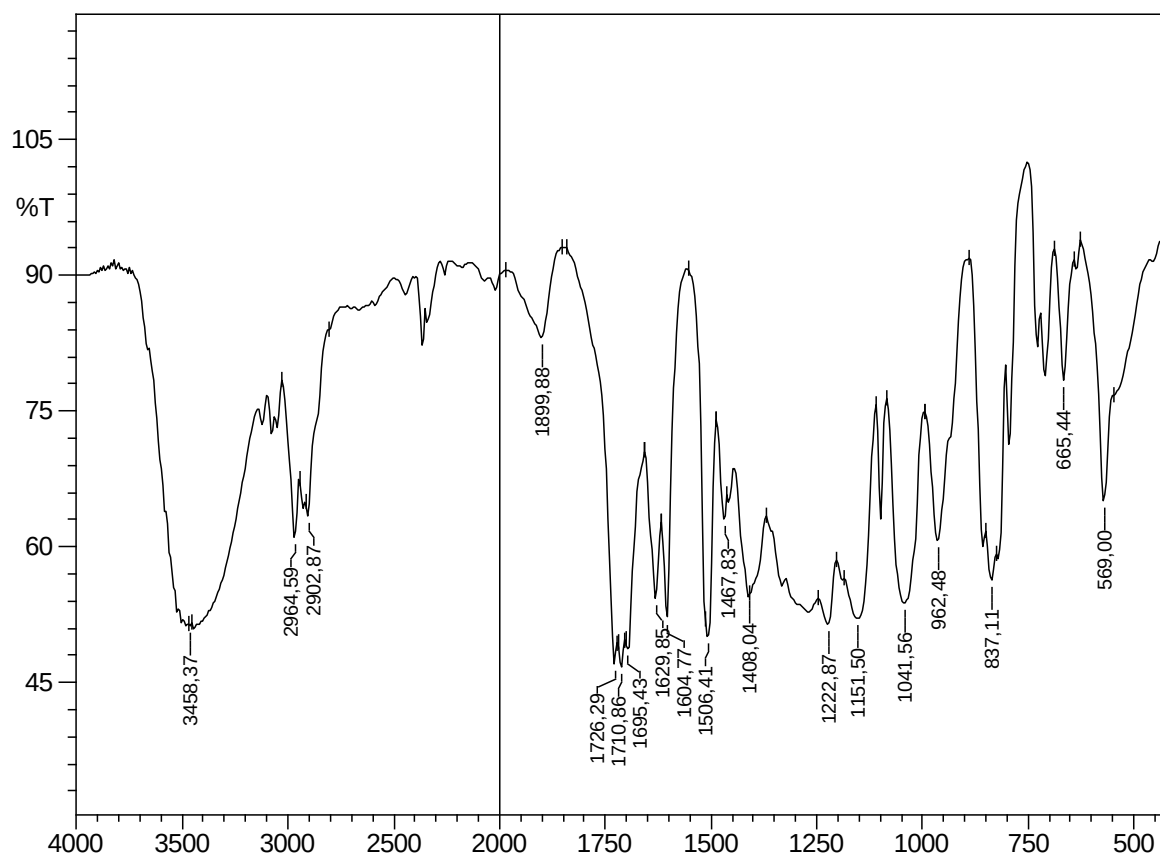
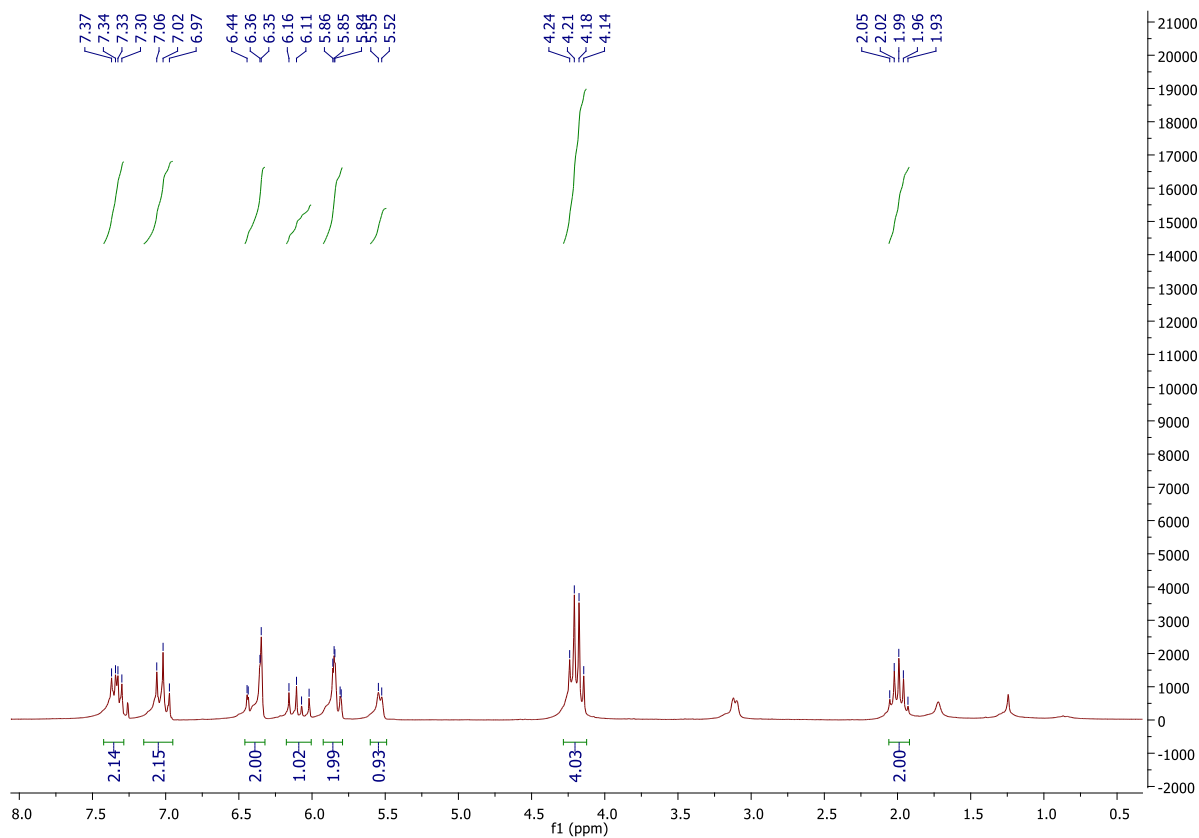
Espectro 39: RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 26

Espectro 40: Infravermelho de 26.

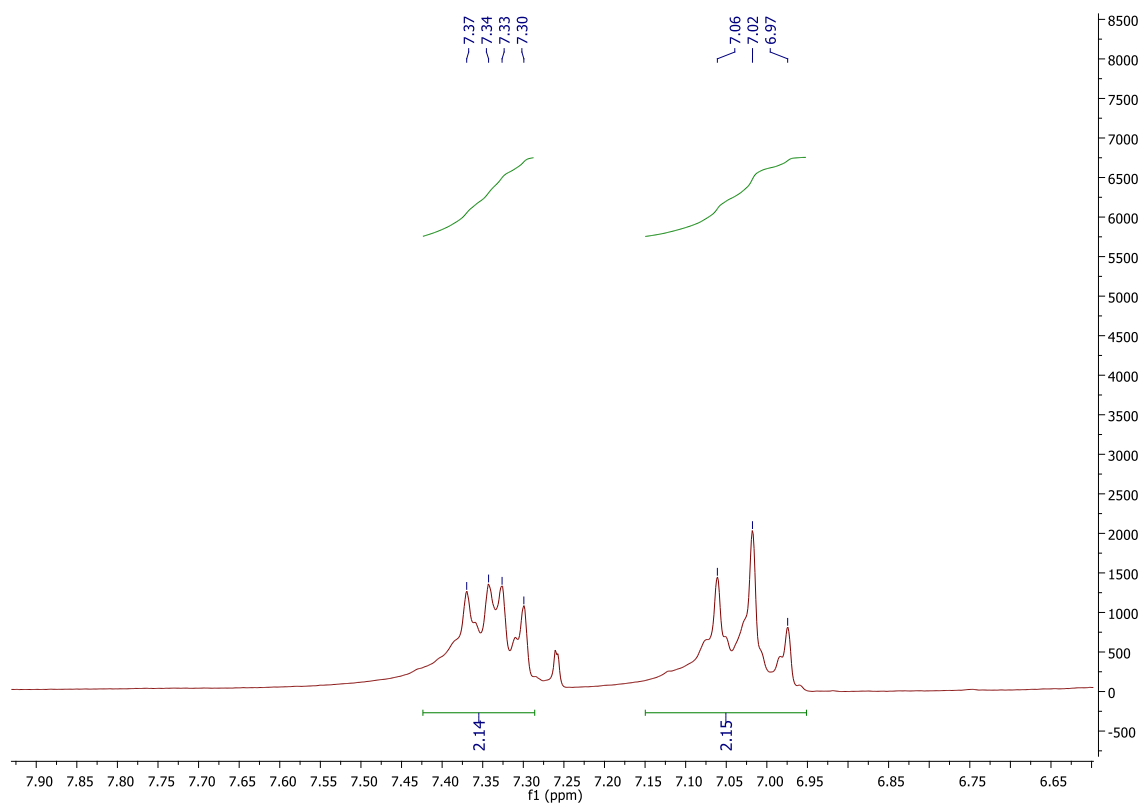


Espectro 41: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27.Espectro 42: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27 – Expansão 1: Hidrogênios da região alílica.

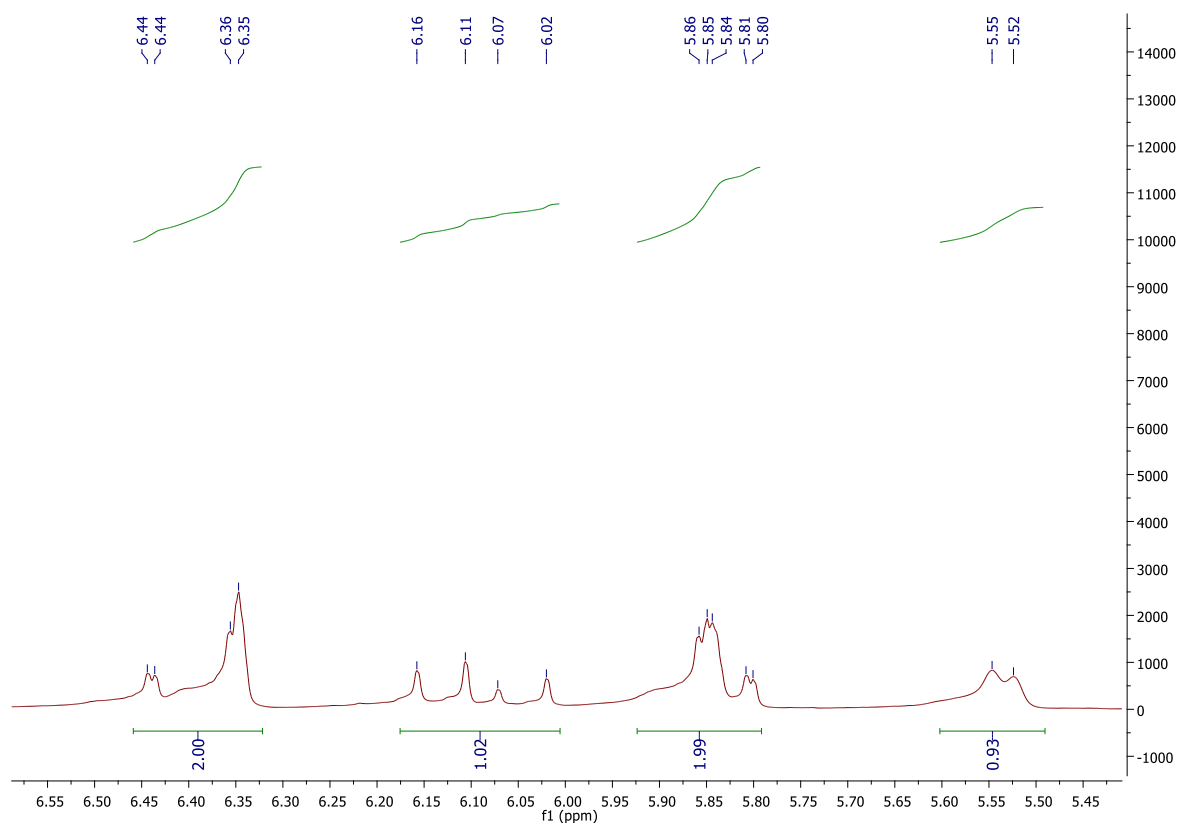
Espectro 43: Infravermelho de 27.

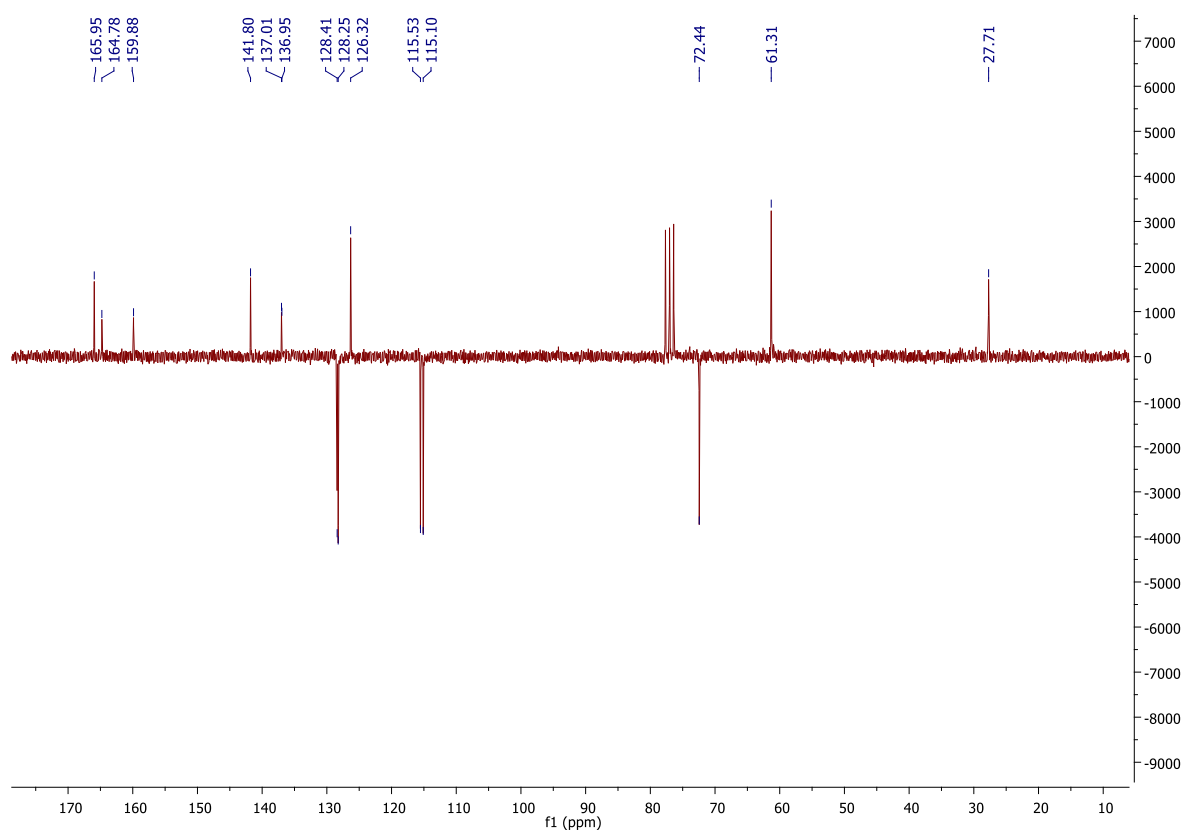
Espectro 44: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a.

Espectro 45: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a - Expansão 1: Hidrogênios da região aromática.



Espectro 46: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27a - Expansão 2: Hidrogênios das regiões aromática e alílica.



Espectro 47: RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 27a.

Espectro 48: Infravermelho de 27a.

