

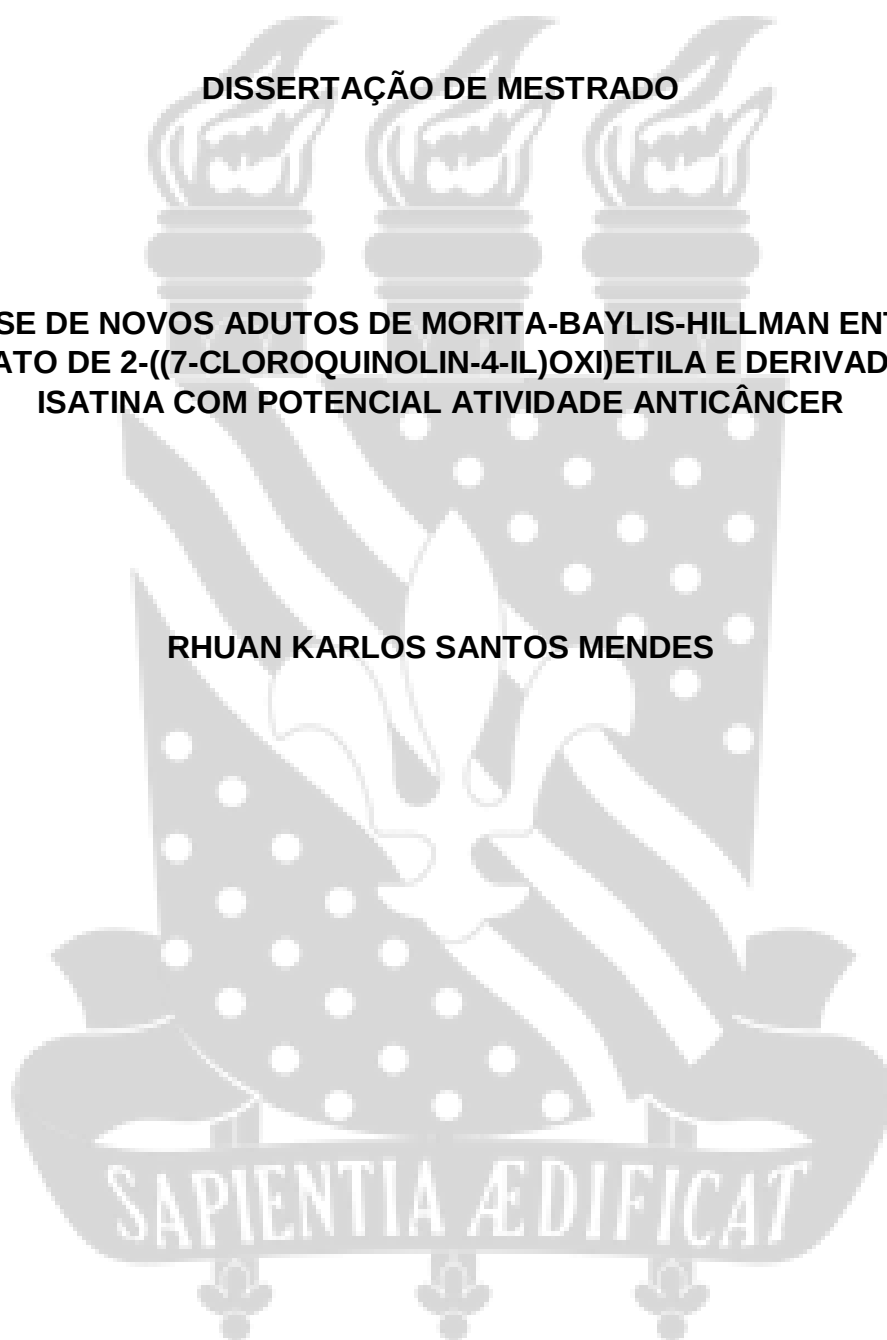


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE DE NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN ENTRE O  
ACRILATO DE 2-((7-CLOROQUINOLIN-4-IL)OXI)ETILA E DERIVADOS DE  
ISATINA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICÂNCER**

**RHUAN KARLOS SANTOS MENDES**



**João pessoa – PB – Brasil**

**Outubro /2021**



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**SÍNTESE DE NOVOS ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN ENTRE O  
ACRILATO DE 2-((7-CLOROQUINOLIN-4-IL)OXI)ETILA E DERIVADOS DE  
ISATINA COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICÂNCER**

**RHUAN KARLOS SANTOS MENDES**

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

**Orientador: Claudio Gabriel Lima Junior**

**Bolsista (CNPq)**

**João pessoa – PB – Brasil**

**Outubro /2021**

**Catálogo na publicação**  
**Divisão de Processos Técnicos**

M538s Mendes, Rhuan Karlos Santos.

Síntese de novos adutos de Morita-Baylis-Hillman entre o acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila e derivados de isatina com potencial atividade anticâncer / Rhuan Karlos Santos Mendes. - João Pessoa, 2021.

74 f. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Junior.

Dissertação (Mestrado) – UFPB/CCEN.

1. Química. 2. Aduto Morita-Baylis-Hillman. 3. Híbridos moleculares. 4. 7-Cloroquinolina. 5. Isatina. I. Lima Junior, Claudio Gabriel. II. Título.

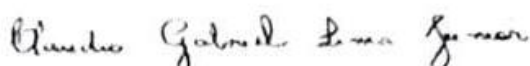
UFPB/BC

CDU 54(043)

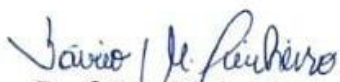
Elaborado por Larissa Silva Oliveira de Mesquita - CRB-15/746

# **Síntese de novos adutos de morita-baylis-hillman entre o acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il) oxi) etila e derivados de isatina com potencial atividade anticâncer.**

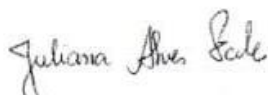
Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno Rhuan Karlos Santos Mendes e aprovada pela banca examinadora em 14 de outubro de 2021.



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior  
Departamento de Química - UFPB  
Orientador/Presidente



Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro  
Departamento de Química - UFPB  
Examinador



Profa. Dra. Juliana Alves Vale  
Departamento de Química - UFPB  
Examinadora

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida, e por ter criado a natureza, a qual é o meu objeto de estudo. Por ter me dado forças, paciência, determinação e acima de tudo me prestigiou com essa nova etapa na minha vida. Alcancei esse momento tão especial na minha vida graças ao seu grandioso poder.

Aos meus familiares que sempre me incentivaram e acreditaram em mim, em especial meus pais, Moisés e Risonete, e minhas irmãs, Rhiane e Camila.

Ao meu amor, Tayná, com quem tive a sorte e o privilégio de compartilhar minha vida neste árduo período. Sempre estive aos seus cuidados e espero poder continuar por toda a vida! Te agradeço por toda paciência, carinho, amor e afeto.

Sem você não teria dado!

Aos meus grandes amigos Pedro, Martina e Anderson que dedicavam comigo horas e horas de estudo, descontração, edificantes conversas e estavam sempre juntos em todas as horas, até mesmo depois de terem recebido um “cristal instável”, ou ter sofrido um “golpe de estado”. A propósito, meus amigos, eu sou o Duque!

A galera do LASOM-PB, os professores Mário, Claudio, Fábio e Dayse, e os alunos, João Paulo, Aleff, Maísa, Everton, Daniel, Juliana e Renan.

Ao meu orientador, professor Dr Claudio Gabriel, por ter me apoiado e por todas as suas contribuições, opiniões, paciência e total dedicação na orientação deste trabalho.

Ao CnPq pela bolsa concedida.

A todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram nesse especial momento da minha vida.

## RESUMO

**Título:** Síntese De Novos Adutos De Morita-Baylis-Hillman Entre O Acrilato De 2-((7-Cloroquinolin-4-Il)Oxi)Etila E Derivados De Isatina Com Potencial Atividade Anticâncer

O câncer é a segunda maior causa de morte em todo o mundo e as metodologias utilizadas atualmente para o tratamento desta doença apresentam alguns problemas como alto custo e alta incidência de efeitos colaterais, por isso a busca por medicamentos mais eficazes está sempre em pauta nos grupos de pesquisa. O uso da hibridização molecular de estruturas privilegiadas é uma boa alternativa para o desenvolvimento de novos fármacos. Assim, este trabalho teve como objetivo a síntese de quatro novos híbridos moleculares, derivados do acrilato de 2 - ((7-cloroquinolin-4-il) oxi) etila e de derivados de isatina, através da reação de Morita-Baylis-Hillman com potencial atividade anticancerígena, bem como realizar um estudo *in silico* de propriedades físico-químicas de modo a obter dados com relação a biodisponibilidade oral destes compostos. Os Adutos de Morita-Baylis-Hillman foram obtidos com rendimentos variando de 65% a 75% em 40 h de reação e foram caracterizados pela técnica de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio, RMN <sup>13</sup>C e RMN <sup>1</sup>H. Através da plataforma online SwissADME foram obtidos tabelas e gráficos que apontaram os híbridos moleculares como compostos que possuem uma boa biodisponibilidade oral e os intermediários **2**, **3** e **5** conseguem permear a barreira hematoencefálica. Todos os compostos sintetizados neste trabalho seguirão para testes de atividade biológica.

**Palavras-chave:** Morita-Baylis-Hillman; Híbridos moleculares; 7-Cloroquinolina; Isatina.

## Abstract

**Title:** Synthesis of New Morita-Baylis-Hillman Adducts Between 2-((7-Chloroquinolin-4-yl)Oxy)Ethyl Acrylate And Isatin Derivatives With Potential Anticancer Activity

Cancer is the second leading cause of death worldwide. The methodologies used for cancer treatment have some problems such as high cost and high incidence of side effects, so the search for more effective drugs is always on the agenda in research groups. The use of molecular hybridization of privileged structures is a good alternative in the development of new drugs. Thus, this work aimed at the synthesis of four new molecular hybrids, derived from 2-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)ethyl acrylate and isatin derivatives, through the Morita-Baylis-Hillman reaction with potential anticancer activity, as well as to carry out a study *in silico* of physical-compound properties in order to obtain data regarding the oral bioavailability of these compounds. The products were obtained with a variation of 65% to 75% in 40 h and were characterized by the technique of Nuclear Magnetic Resonance of carbon and hydrogen, NMR  $^{13}\text{C}$  and NMR  $^1\text{H}$ . Through the SwissADME online platform, tables and graphs were obtained showing the molecular hybrids as compounds that have good oral bioavailability and intermediates 2, 3 and 5 managed to permeate a blood-brain barrier. All compounds synthesized in this work will proceed to biological activity tests.

**Keywords:** Morita-Baylis-Hillman; Molecular hybrids; 7-Chloroquinoline; Isatin.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1:</b> Fármacos utilizados no tratamento de câncer.....                                                                                            | <b>21</b> |
| <b>Figura 2:</b> Estrutura privilegiada de benzodiazepinas. ....                                                                                             | <b>22</b> |
| <b>Figura 3:</b> Estrutura privilegiada da ftalimida e suas atividades biológicas.....                                                                       | <b>22</b> |
| <b>Figura 4:</b> Estruturas da 7-cloroquinolina, mepacrina/atebrina e cloroquina/resochin.....                                                               | <b>23</b> |
| <b>Figura 5 –</b> Estrutura do núcleo indol-1H-2,3-diona, Isatina.....                                                                                       | <b>25</b> |
| <b>Figura 6:</b> Estruturas privilegiadas e híbrido do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-triazina com significativa atividade antimalárica. ....                 | <b>27</b> |
| <b>Figura 7:</b> Híbrido salicilato de metila-AMBH (A) atividade contra <i>L. amazonensis</i> e <i>L. chagasi</i> comparados com a droga de referência. .... | <b>28</b> |
| <b>Figura 8:</b> Análise REA para 18 AMBH bioativos contra algumas linhagens de célula tumorais humanas.....                                                 | <b>31</b> |
| <b>Figura 9:</b> Híbridos moleculares propostos neste trabalho. ....                                                                                         | <b>36</b> |
| <b>Figura 10:</b> Radar dos intermediários 2, 3 e 5 .....                                                                                                    | <b>52</b> |
| <b>Figura 11:</b> Radar dos Híbridos moleculares HM 1-4.....                                                                                                 | <b>53</b> |
| <b>Figura 12:</b> Gráfico de ovo cozido para os intermediários 2 ,3 e 5 e HM1-4.....                                                                         | <b>54</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1:</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 no para o sexo masculino, exceto pele não melanoma.... | <b>19</b> |
| <b>Tabela 2:</b> Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 para o sexo feminino, exceto pele não melanoma.....    | <b>20</b> |
| <b>Tabela 3:</b> Rendimentos das reações de obtenção dos derivados de isatina (6a-6c).....                                                                    | <b>45</b> |
| <b>Tabela 4</b> Compostos sintetizados neste trabalho, com tempo, temperatura e rendimento de suas reações.....                                               | <b>50</b> |
| <b>Tabela 5:</b> Parâmetros de Lipinski e outras propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados neste trabalho.....                                  | <b>51</b> |

## LISTA DE ESQUEMAS

|                                                                                                     |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Esquema 1:</b> Representações esquemáticas de diferentes formas de hibridização molecular. ....  | <b>26</b> |
| <b>Esquema 2:</b> Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.....                             | <b>27</b> |
| <b>Esquema 3:</b> Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.....                           | <b>30</b> |
| <b>Esquema 4:</b> Análise retrossintética dos híbridos propostos no trabalho. ....                  | <b>37</b> |
| <b>Esquema 5:</b> Reação de formação do álcool <b>2</b> por meio de uma $SN_{Ar}$ .....             | <b>40</b> |
| <b>Esquema 6:</b> Reações para formação do Acrilato <b>5</b> .. ....                                | <b>42</b> |
| <b>Esquema 7:</b> Síntese da dicloroisatina ( <b>6a</b> ).....                                      | <b>43</b> |
| <b>Esquema 8:</b> <i>N</i> -alquilação dos derivados de isatina ( <b>6b</b> e <b>6c</b> ).. ....    | <b>45</b> |
| <b>Esquema 9:</b> Síntese dos híbridos moleculares a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman..... | <b>46</b> |
| <b>Esquema 10.</b> Proposta mecanística de formação dos híbridos moleculares <b>HM 1-4</b> .....    | <b>47</b> |

## LISTA DE ESPECTROS

|                                                                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Espectro 1.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 1</b> .....         | <b>48</b> |
| <b>Espectro 2</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 1</b> .....  | <b>49</b> |
| <b>Espectro 3.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 2</b> ..... | <b>74</b> |
| <b>Espectro 4.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 2</b> .....         | <b>74</b> |
| <b>Espectro 5.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 3</b> ..... | <b>75</b> |
| <b>Espectro 6.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 3</b> .....         | <b>75</b> |
| <b>Espectro 7.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 4</b> ..... | <b>76</b> |
| <b>Espectro 8.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular <b>HM 4</b> .....         | <b>76</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

**ALH** – Aceptores de Ligação de Hidrogênio

**AMBH** - Aduto de Morita-Baylis-Hillman

**APT** – Attached Proton Test

**CCD** – Cromatografia De Camada Delgada

**CQ** – Cloroquina

**Csp<sup>3</sup>** – Carbonos com hibridização do tipo sp<sup>3</sup>

**d** – Dubleto

**DABCO** - 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano

**DCC** – Diciclohexilcarbodiimida

**dd** – Duplo Dubleto

**DLH** – Doadores de Ligação de Hidrogênio

**DMAP** – 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

**DMF** – *N,N*-dimetilformamida

**DMSO** – Dimetilsulfóxido

**Equiv** – Equivalente

**GRE** - Grupo Retirador De Elétrons

**HM 1-4** – Híbridos Moleculares de 1 a 4

**Hz** – Hertz

**INCA** - Instituto Nacional do Câncer

**J** – Constante de Acoplamento

**LMCA** – Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise

**LogP** – Coeficiente de Partição

**LR** – Ligações Rotacionáveis

**m** – Multiplete

**MBH** - Morita-Baylis-Hillman

**MHz** – MegaHertz

**nV** – Número de violações

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**quin** – Quinteto

**REA** - Relação Estrutura Atividade

**RMBH** - Reação de Morita-Baylis-Hillman

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

**RO5** – *Rule Of Five*

**s** – Singleto

**SN<sub>2</sub>** – Substituição Nucleofílica Bimolecular

**SN<sub>Ar</sub>** – Substituição Nucleofílica Aromática

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**t** – Tripleto

**TICA** – Ácido Tricloroisocianúrico

**TPSA** – Área de Superfície Polar Topológica

**UV-Vis** – Ultravioleta – Visível

**δ** – Deslocamento Químico em ppm

## SUMÁRIO

|                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1-INTRODUÇÃO.....</b>                                                                   | <b>16</b> |
| <b>2-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>                                                        | <b>19</b> |
| 2.1 – Câncer.....                                                                          | 19        |
| 2.2 – Estruturas Privilegiadas.....                                                        | 21        |
| 2.3 – Hibridização Molecular.. ..                                                          | 25        |
| 2.4 – Reação de Morita-Baylis-Hillman.....                                                 | 28        |
| 2.5 – Regra dos cinco de Lipinski .....                                                    | 31        |
| <b>3-OBJETIVOS.....</b>                                                                    | <b>34</b> |
| 3.1 – Objetivo Geral.....                                                                  | 34        |
| 3.2 – Objetivos Específicos.....                                                           | 34        |
| <b>4-ESTRATÉGIAS.....</b>                                                                  | <b>36</b> |
| <b>5-RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>                                                       | <b>40</b> |
| 5.1 – Rota sintética para a síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila..... | 40        |
| 5.2 – Síntese dos derivados de isatina (6a-c) .....                                        | 43        |
| 5.3 – Síntese dos híbridos moleculares (HM 1-4) .....                                      | 46        |
| 5.4 – Dados <i>in silico</i> dos intermediários e dos híbridos moleculares. ....           | 51        |
| <b>6-CONCLUSÃO.....</b>                                                                    | <b>57</b> |
| <b>7-PARTE EXPERIMENTAL.....</b>                                                           | <b>59</b> |
| 7.1 – Materiais e equipamentos.....                                                        | 59        |
| 7.2 – Rota sintética para a síntese do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila..... | 60        |
| 7.3 – Síntese dos derivados de isatina (6a-c) .....                                        | 62        |
| 7.4 – Síntese dos híbridos moleculares (HM 1-4) .....                                      | 63        |
| <b>8-REFERÊNCIAS .....</b>                                                                 | <b>67</b> |
| <b>ESPECTROS .....</b>                                                                     | <b>73</b> |

*Capítulo 1:*

*Introdução*

## 1-INTRODUÇÃO

Além de ser uma das doenças que mais causam mortes no mundo, o câncer continua apresentando estimativas que nos preocupam, com números alarmantes. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o Brasil no ano de 2020 um aumento de mais de meio milhão de novos casos entre homens e mulheres.

O tratamento do câncer, atualmente, se dá por quatro vias, podendo ser usadas em conjunto ou não, são elas: cirurgia, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia, sendo esta última realizada através da administração de medicamentos conhecidos como quimioterápicos. Estes medicamentos causam efeitos colaterais fortes, bastante conhecidos pela população, e acabam debilitando fortemente os pacientes. Além do mais, algumas drogas já apresentam certa perda de eficiência e eficácia, de forma que se há uma busca por novos candidatos a fármacos dentro do mercado farmacêutico.

Uma forma de se obter novos candidatos a fármacos e/ou compostos com atividade biológica é através da técnica de hibridização molecular, que consiste na junção de dois ou mais farmacóforos através de um espaçador ou ligados diretamente. Essa união pode acabar aumentando a atividade biológica ou gerando novas atividades em diferentes receptores.

Uma maneira inteligente de se alcançar compostos que possuam atividade biológica é fazer com que na estrutura do composto final se observe a presença de subestruturas que fazem partes de compostos que já apresentam atividades biológicas conhecidas. Esses pequenos núcleos são chamados de estruturas privilegiadas. Exemplos clássicos desse tipo de estrutura são a isatina e a 7-cloroquinolina, as quais apresentam atividades leishmanicidas, anti-inflamatórias, antibacteriana, antifúngica, anticâncer entre outras.

Muitos compostos que apresentam atividade biológica são obtidos através da reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) ou utiliza-se dessa reação como etapa chave para a obtenção desses compostos. Nessa reação há a formação de uma nova ligação carbono- carbono C-C e consiste na junção de um alceno

ligado ao grupo retirador de elétrons (GRE) com um aldeído, cetona ou imina, na presença de uma amina ou fosfina terciária, tendo como produto um Aduto de Morita-Baylis-Hillman (AMBH). Por se tratar de uma reação com formação de aduto, observa-se uma total economia de átomos e, além disso, essa reação dá a possibilidade de ser processada em solventes verdes (água) ou, até mesmo, livre de solventes, de modo que essa reação atende a requisitos da química verde ou reações *eco-friendly*.

Com base no exposto, este trabalho tem como objetivo sintetizar e caracterizar novos adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila e derivados de isatina, através da técnica de hibridização molecular, com potencial atividade anticâncer.

*Capítulo 2:*  
*Fundamentação*  
*teórica*

## 2-FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 – Câncer

É caracterizado como câncer o conjunto de mais de 100 doenças malignas que possuem o crescimento desordenado de células como característica comum, células estas que podem invadir tecidos próximos ou, até mesmo, órgãos à distância. A rápida divisão celular causa a formação de tumores e/ou neoplasia, que podem se espalhar para outras regiões do corpo, processo esse que pode ser chamado de metástase. Pelo fato de o corpo humano possuir diferentes células, as quais podem se multiplicar desordenadamente, podem ser gerados diferentes tipos de câncer, como por exemplo câncer de pele, câncer de pulmão, câncer de próstata, entre outros, os quais, podem ser classificados em grupos, sendo, carcinomas, linfomas, carcomas, mielomas, neuroblastomas, melanomas, gliomas e leucemia. Por vezes pode ocorrer uma divisão celular mais lenta, de forma que as células formadas são semelhantes ao tecido original, de modo que elas raramente são prejudiciais ou causam danos, sendo assim chamadas de neoplasias benignas.<sup>[1]</sup>

Em todo o mundo, o câncer é a segunda maior causa de mortes, atrás apenas de doenças cardiovasculares, e o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o Brasil no ano de 2020, um aumento de quase 630 mil novos casos, sendo distribuídos entre homens e mulheres em diferentes tipos de câncer, como pode ser observado nas tabelas 1 e 2.<sup>[2]</sup>

**Tabela 1:** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 no para o sexo masculino, exceto pele não melanoma

Fonte: Adaptado do INCA (2020)

| Localização primária        | casos  | %     |
|-----------------------------|--------|-------|
| Próstata                    | 65.840 | 29,2% |
| Cólon e Reto                | 20.540 | 9,1%  |
| Traqueia, Brônquio e Pulmão | 17.760 | 7,9%  |
| Estômago                    | 13.360 | 5,9%  |
| Cavidade Oral               | 11.200 | 5,0%  |
| Esôfago                     | 8.690  | 3,9%  |
| Bexiga                      | 7.590  | 3,4%  |
| Linfoma não Hodgkin         | 6.580  | 2,9%  |



|                  |       |      |
|------------------|-------|------|
| <b>Laringe</b>   | 6.470 | 2,9% |
| <b>Leucemias</b> | 5.920 | 2,6% |

**Tabela 2:** Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 para o sexo feminino, exceto pele não melanoma.

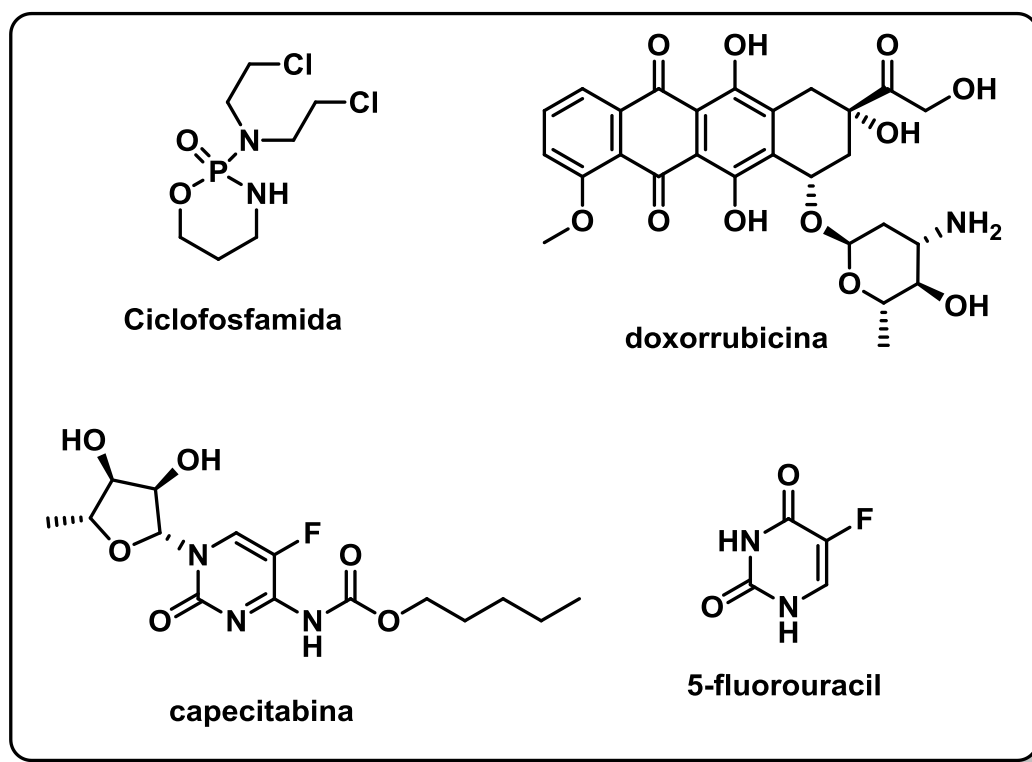
| <b>Localização primária</b>        | <b>casos</b> | <b>%</b> |
|------------------------------------|--------------|----------|
| <b>Mama feminina</b>               | 66.280       | 29,7%    |
| <b>Cólon e Reto</b>                | 20.470       | 9,2%     |
| <b>Colo do útero</b>               | 16.710       | 7,5%     |
| <b>Traqueia, Brônquio e Pulmão</b> | 12.440       | 5,6%     |
| <b>Glândula Tireoide</b>           | 11.950       | 5,4%     |
| <b>Estômago</b>                    | 7.870        | 3,5%     |
| <b>Ovário</b>                      | 6.650        | 3,0%     |
| <b>Corpo do útero</b>              | 6.540        | 2,9%     |
| <b>Linfoma não Hodgkin</b>         | 5.450        | 2,4%     |
| <b>Sistema Nervoso Central</b>     | 5.230        | 2,3%     |



Fonte: Adaptado do INCA (2020)

Atualmente o câncer pode ser tratado através de quatro vias gerais (na maioria das vezes usadas em conjunto em diferentes combinações), que são: a) a imunoterapia, que consiste no fortalecimento do sistema imune do corpo para que ele possa ter uma maior capacidade de combater a doença; b) a cirurgia, que trata da remoção de tumores; c) a radioterapia, que utiliza radiações ionizantes no local do tumor e, por fim, d) a quimioterapia, que faz uso de medicamentos denominados quimioterápicos, os quais têm a finalidade de destruir as células cancerígenas, deixando as células normais intactas, sendo ilustrados na figura 1

**Figura 1:** Fármacos utilizados no tratamento de câncer



**Fonte:** Elaborada pelo autor

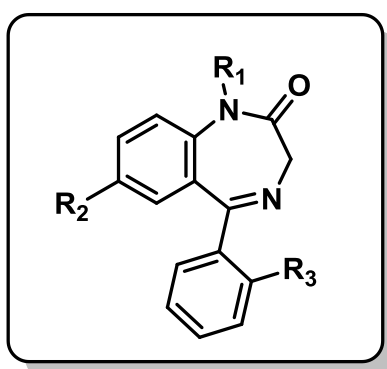
O problema é que esses medicamentos não possuem seletividade, atacando tanto células cancerígenas quanto células saudáveis, motivo esse pelo qual sempre se observa o desenvolvimento de efeitos colaterais nesse tipo de tratamento, como náuseas, vômitos, perda de cabelo, enfraquecimento de unhas e debilitação dos pacientes. Desta forma, organizações e entidades da área da saúde de todo o mundo estão sempre solicitando o desenvolvimento de novos medicamentos e tratamentos mais eficazes.<sup>[3]</sup>

## 2.2 – Estruturas Privilegiadas

A grande maioria dos compostos que possui atividade biológica, apresenta em suas moléculas uma porção chamada estrutura privilegiada. Estruturas privilegiadas são núcleos que correspondem a menor unidade comum, presente em diversas moléculas que apresentam variadas atividades biológicas.<sup>[4]</sup>

A primeira vez que o termo “estrutura privilegiada” foi introduzido na comunidade científica foi em 1988, por Evans e colaboradores, quando definiram o heterociclo 1,4 benzodiazepin-2-ona, como “uma estrutura molecular única capaz de fornecer ligantes para vários receptores”. No seu trabalho, Evans conseguiu sintetizar uma grande variedade de moléculas baseados na estrutura mostrada na Figura 2, onde essas estruturas mostraram atividades biológicas múltiplas, sendo assim considerada uma estrutura privilegiada.<sup>[5]</sup>

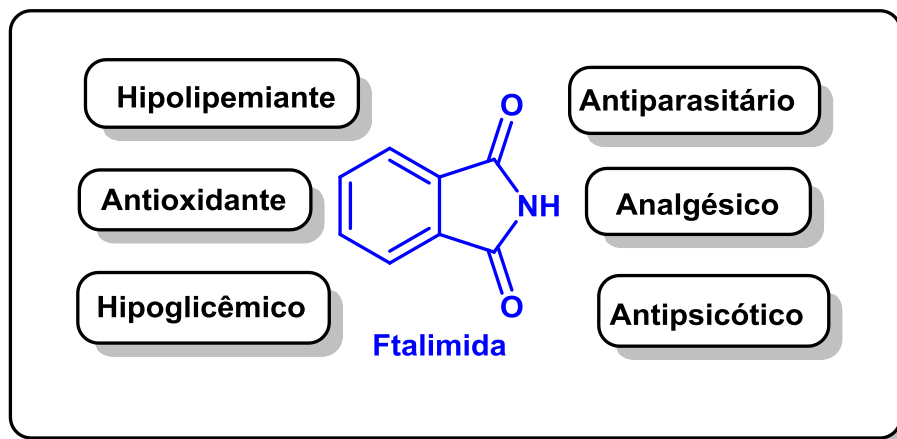
**Figura 2:** Estrutura privilegiada de benzodiazepinas.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Um exemplo de estrutura privilegiada é a classe da ftalimida (figura 3), que apresenta diversas atividades biológicas, atuando em diferentes receptores, o que é de acordo com a definição dada em 1988 por Evans e colaboradores.<sup>[6]</sup>

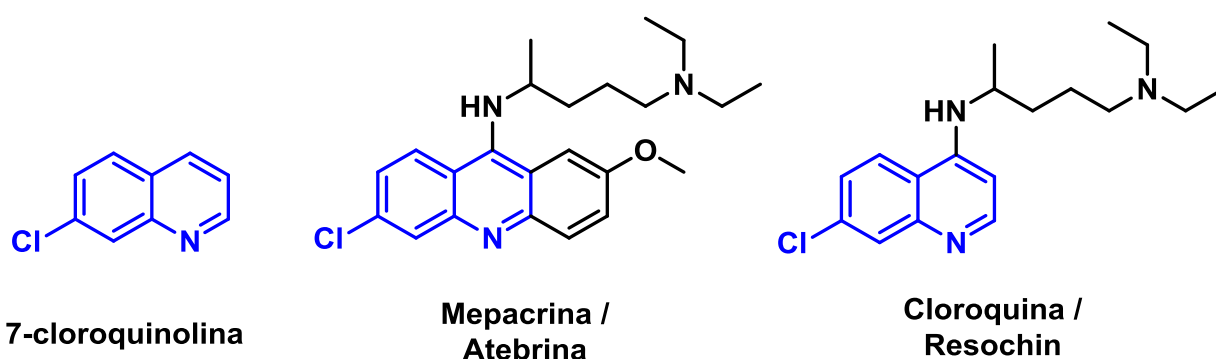
**Figura 3:** Estrutura privilegiada da ftalimida e suas atividades biológicas



O conceito de estrutura privilegiada é bastante utilizado atualmente, tendo em vista que partir de um núcleo com atividade em determinado receptor podem ser realizadas modificações nos seus substituintes, com o objetivo de potencializar a atuação dessa molécula em determinado sítio ativo ou visando uma melhor seletividade do fármaco frente ao receptor de interesse.

Uma estrutura privilegiada que apresenta um amplo espectro de atividades biológicas é o núcleo 7-cloroquinolina (Figura 4), a qual foi apresentada pela primeira vez na década de 1930, como parte de um composto chamado mepacrina, também conhecido como atebrina (Figura 4), com comprovado efeito contra o estágio sanguíneo do protozoário *Plasmodium falciparum*, causador da malária, doença causada por protozoários, que assola, geralmente, países tropicais e subtropicais do mundo. Ainda na mesma década, cientistas da Bayer desenvolveram uma molécula mais simples chamada de *resoquin* (Figura 4), que, teve uma atenção maior nos anos da segunda guerra mundial, período no qual foi comprovada sua maior eficiência e menor toxicidade que a mepacrina, passando a ser chamada de cloroquina tornando-se o medicamento de referência ao tratamento da malária.<sup>[7, 8]</sup>

**Figura 4:** Estruturas da 7-cloroquinolina, mepacrina/atebrina e cloroquina/resoquin



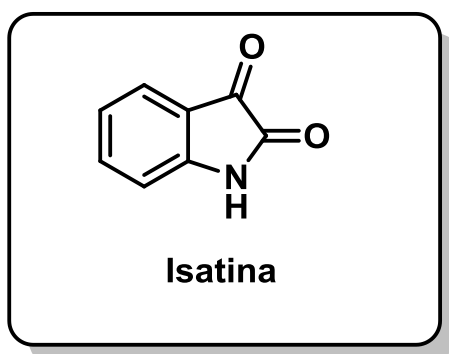
Fonte: Elaborada pelo autor.

A cloroquina obteve um grande sucesso no combate contra a malária, na década de 1960, entretanto estudos mostraram que o parasita havia iniciado um desenvolvimento de resistência à droga, de modo que o tratamento passou a ter menos eficiência e eficácia. Acredita-se que o surgimento da resistência ao medicamento tenha sido devido ao uso indiscriminado da droga, de maneira inadequada, como por exemplo tratamentos interrompidos antes do prazo e/ou dosagens incorretas. Desta maneira, houve um surgimento de compostos derivados da cloroquina com o intuito de obter o melhor candidato com atividade antimalárica e assim, a Organização Mundial da Saúde (OMS) optou pela utilização da Cloroquina em conjunto com seus derivados, para se obter uma melhora na eficiência do tratamento. [9, 10]

Não se pode negar que o núcleo 7-cloroquinolina foi importante no combate à malária bem como contra os protozoários causadores dessa doença e, com isso, muitos estudos foram realizados com esse núcleo em busca de diferentes atividades biológicas. Assim, foi observado um amplo espectro de atividades como por exemplo: leishmanicida, antinociceptiva e anti-inflamatória, antituberculose, antitumoral e antizika vírus, a qual foi a descoberta mais recente publicada. [11 – 16]

Um outro exemplo de estrutura privilegiada, é o núcleo indol-1H-2,3-diona, conhecido como isatina (Figura 5). Essa estrutura está presente em diferentes compostos que apresentam as mais variadas atividades biológicas. A isatina é um heterociclo de ocorrência natural encontrado em plantas do gênero *Isatis*, nas espécies *Calanthe discolor Lindl.* e *Couroupita guianensis Aubl.* Também pode ser encontrado em seres humanos como um derivado metabólico da adrenalina. Ela foi obtida pela primeira vez no ano de 1841, por Erdman e Laurent, através da oxidação do corante índigo (Anil), utilizando ácido nítrico e ácido crômico. [17, 18]

**Figura 5** – Estrutura do núcleo indol-1H-2,3-diona, isatina.



Fonte: Elaborada pelo autor.

A isatina possui uma alta versatilidade do ponto de vista sintético, pois apresenta em sua estrutura uma carbonila cetônica, que pode sofrer reações de condensação, adição e redução, uma carbonila amídica, que pode sofrer reações de redução e substituição nucleofílica acíclica, um nitrogênio amídico, passível de reações de N-alkilação e N-acilação e ainda apresenta um anel aromático, o qual pode ser submetido à reações de substituições eletrofílicas aromáticas. Com isso, muitos derivados de isatina já foram sintetizados e tiveram suas atividades biológicas estudadas e comprovadas, de modo que a Isatina e seus derivados também possuem uma alta versatilidade do ponto de vista biológico, apresentando atividades biológicas como: anticâncer, antimicrobiana, antibacteriana, ansiolítica, antifúngica, antiviral, anti-HIV, antioxidante, anticonvulsivante, atividades sedativas, hipnóticas e inibitórias da caspase. [18-20]

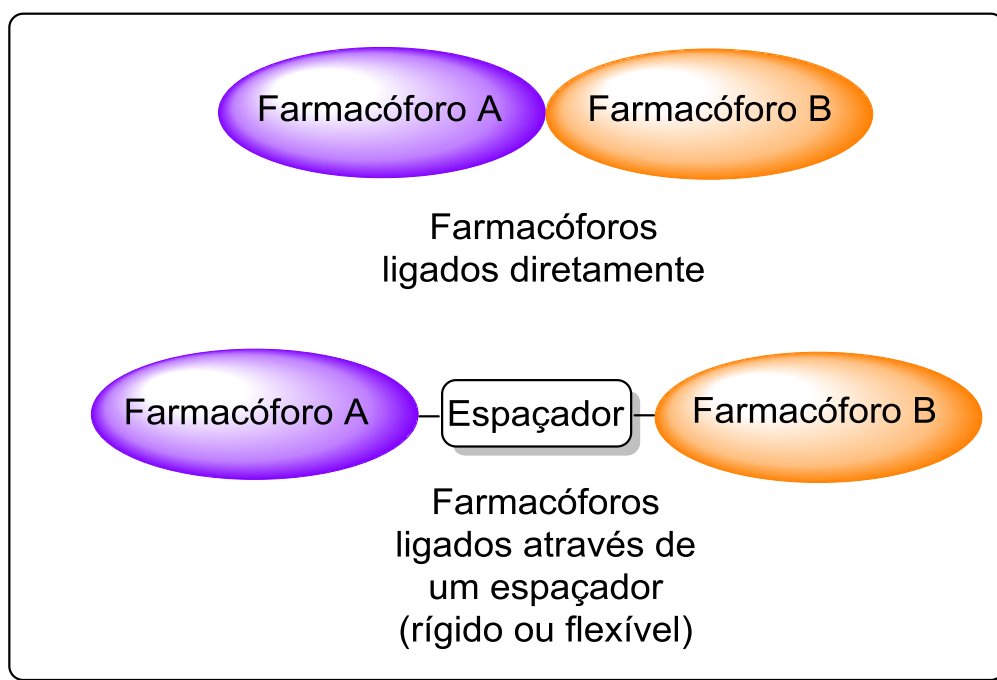
### **2.3 – Hibridização Molecular**

Mesmo com todo esse aumento de novos compostos com atividade biológica, bem como a implantação de novos tratamentos médicos, o desenvolvimento de resistência às drogas por parte dos agente causadores de doenças (patógenos) sempre é observado, assim como efeitos secundários indesejáveis, como efeitos colaterais. Desta forma, terapias combinadas utilizando drogas multicomponentes têm sido introduzidas como uma estratégia de tratamento para diminuir esses problemas de resistência. Contudo, as drogas multicomponentes acabam apresentando algumas limitações, de modo que elas acabam sendo consideradas uma solução de curto prazo. [21]

Isso fez com que a comunidade científica desenvolvesse novas drogas utilizando a Hibridização Molecular (HM), técnica da Química Medicinal, a qual é uma estratégia utilizada no design de novas moléculas ativas. A hibridização molecular é uma abordagem de modificação molecular para obter-se um composto multialvo que apresente mais vantagens do que a administração de dois fármacos diferentes. [22]

A hibridização molecular consiste na junção dos farmacóforos de duas ou mais drogas. Essa união pode ser feita diretamente ou através de um espaçador, como pode ser visto no esquema 1. O resultado dessa ligação gera um composto considerado multialvo, termo proposto por Morphy (MORPHY; KAY; RANKOVIC, 2004), que é uma molécula que interage com mais do que um receptor biológico. [23-25]

**Esquema 1:** Representações esquemáticas de diferentes formas de hibridização molecular.

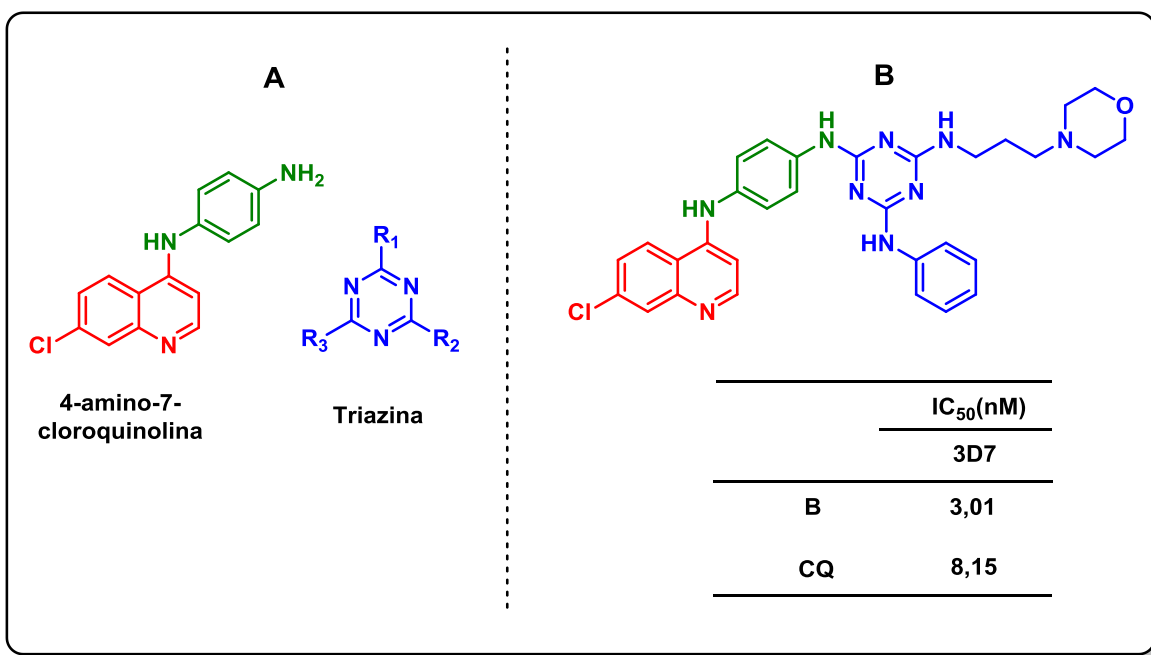


De modo conceitual, as drogas híbridas apresentam diversas vantagens como: melhorar as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção além da toxicidade; baixar a concentração terapêutica efetiva em

comparação às drogas de alvo único; diminuir o risco de interações droga-droga quando comparadas às drogas multicomponentes; minimizar o desenvolvimento de resistência ao tratamento. Desta forma, nota-se que o uso da estratégia de hibridização molecular auxilia e favorece o processo de descoberta de novas drogas. [26, 27]

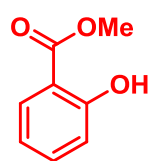
Um exemplo de hibridização molecular é o trabalho realizado por Kumar e colaboradores (2011), onde se observa compostos que tiveram seus designs inspirados nas porções 4-amino-7-cloroquinolina e triazina (Figura 6A) fragmentos essenciais para compostos com atividades antimaláricas. A figura 6B mostra o híbrido mais ativo nos testes *in vitro* contra uma cepa sensível à cloroquina (CQ), droga de referência no combate dessa doença. [28]

**Figura 6:** Estruturas privilegiadas e híbrido do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-triazina com significativa atividade antimalárica.

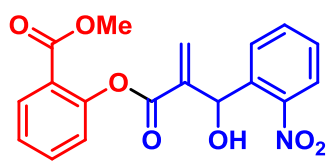


Outro exemplo de utilização de hibridização molecular é mostrado no trabalho de Barbosa e colaboradores, no qual o salicilato de metila e grupos nitrobenzaldeídos foram unidos por meio da reação de Morita-Baylis-Hillman produzindo um híbrido com melhor atividade citotóxica. (Figura 7) [29]

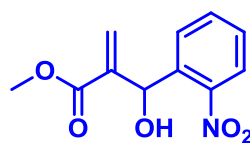
**Figura 7:** Híbrido salicilato de metila-AMBH (A) atividade contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* comparados com a droga de referência.



Salicilato  
de metila



A



AMBH

|                         | <i>L. amazonensis</i><br>IC <sub>50</sub> (μM) | <i>L. chagasi</i><br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| A                       | 7,65                                           | 10,14                                      |
| AMBH                    | 50,08                                          | 82,29                                      |
| Salicilato<br>de metila | 228,49                                         | 261,45                                     |
| Anfotericina B          | 0,11                                           | 0,64                                       |

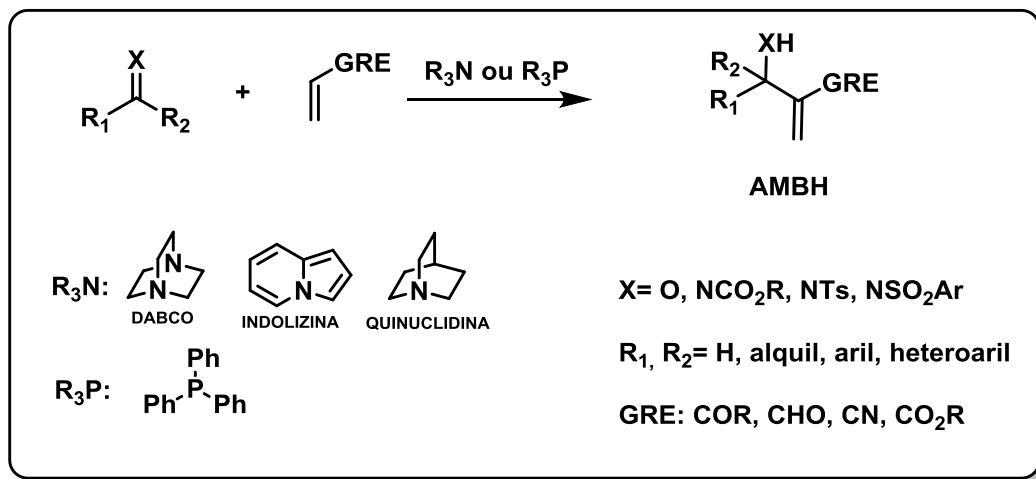
A obtenção de bons resultados utilizando a estratégia de hibridização molecular abrangendo adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) atesta que é possível obter bons candidatos à fármacos em poucas etapas de reação. Desta forma, muitos pesquisadores estão dando mais atenção à reação de Morita-Baylis-Hillman, pois ela possibilita a formação dos AMBH em, apenas, uma única etapa e com bons rendimentos, utilizando condições brandas de reação e com a utilização de metodologias verdes ou *eco-friendly*. Muitos compostos que possuem uma atividade biológica de interesse são obtidos a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) ou utiliza-se dessa reação como uma etapa chave na síntese desses compostos.

## 2.4 – Reação de Morita-Baylis-Hillman

A RMBH (esquema 2) é uma reação de adição (formação de aduto) com a formação de uma nova ligação carbono-carbono (C-C) entre um alceno ligado ao grupo retirador de elétrons (GRE) e um aldeído, cetona ou imina (sendo esta

última chamada de reação aza-MBH) <sup>[30]</sup>, catalisados por uma amina ou fosfina terciária (R<sub>3</sub>N ou R<sub>3</sub>P), sendo o DABCO o mais comumente utilizado. <sup>[31]</sup>

**Esquema 2:** Esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman

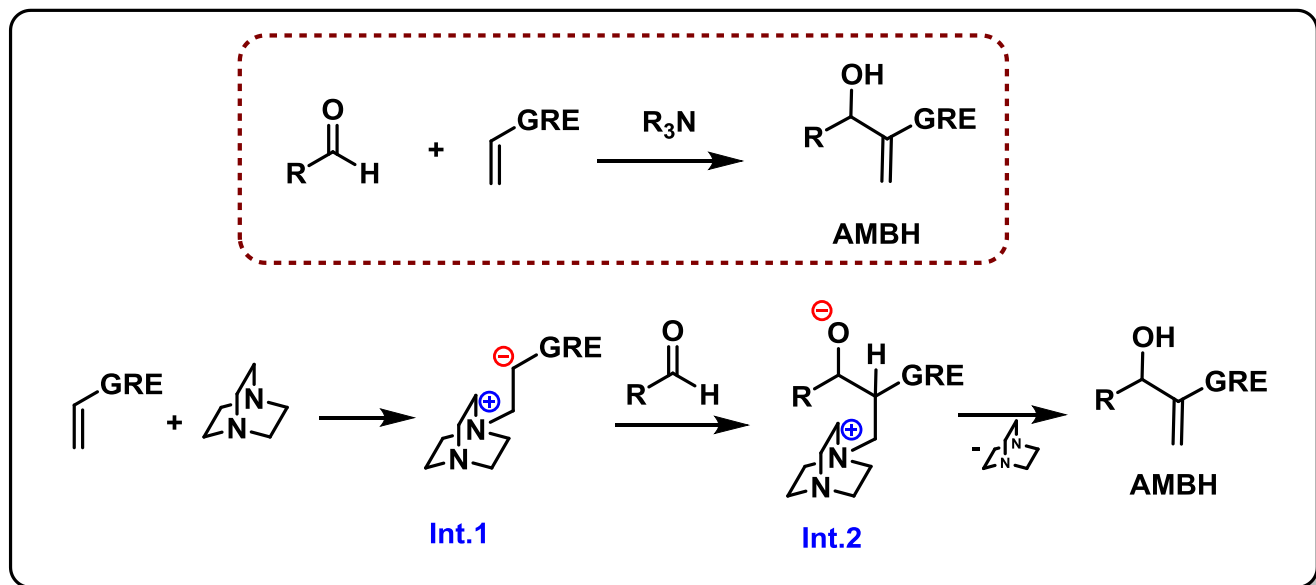


Sendo desenvolvida entre os anos de 1968 e 1972 a RMBH é muito versátil, pelo fato de que apresenta: materiais de partida disponíveis comercialmente; obtenção de produtos multifuncionalizados (álcool, os carbonos alcenicos e o grupo funcional retirador de elétron), passíveis de mais reações; uso de catalizadores orgânicos, isto é, uma reação livre de metais, além de poder ser realizada na ausência de solvente ou em solvente verde (água). <sup>[30, 32]</sup>

Já surgiram várias propostas mecanísticas para explicar a reação de MBH, sempre com discussões com relação ao uso de reagentes, solventes, intermediários de reação, etapas determinantes da velocidade da reação, etc. Em 1983 Hoffman e Rabe (HOFFMANN; RABE, 1983) apresentaram a primeira proposta mecanística; já os primeiros estudos cinéticos começaram com Hill e Isaacs em 1986 (HILL; ISAACS, 1986). <sup>[33, 34]</sup>

Atualmente, há um esquema geral da reação de Morita-Baylis-Hillman (esquema 3) que é um mecanismo aceito amplamente pela comunidade científica, de comum acordo entre os pesquisadores que estudam a reação, que consiste em três etapas: Adição 1,4 da amina terciária ao alceno (ligado ao GRE) gerando um intermediário zwitteriônico, (Int. 01) seguida por uma reação aldólica formando o segundo intermediário (Int. 02) e, por fim, uma eliminação da amina terciária catalítica, gerando como produto o aduto. <sup>[35]</sup>

**Esquema 3:** Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman



Fonte: Adaptada de PLATA; SINGLETON, 2015.

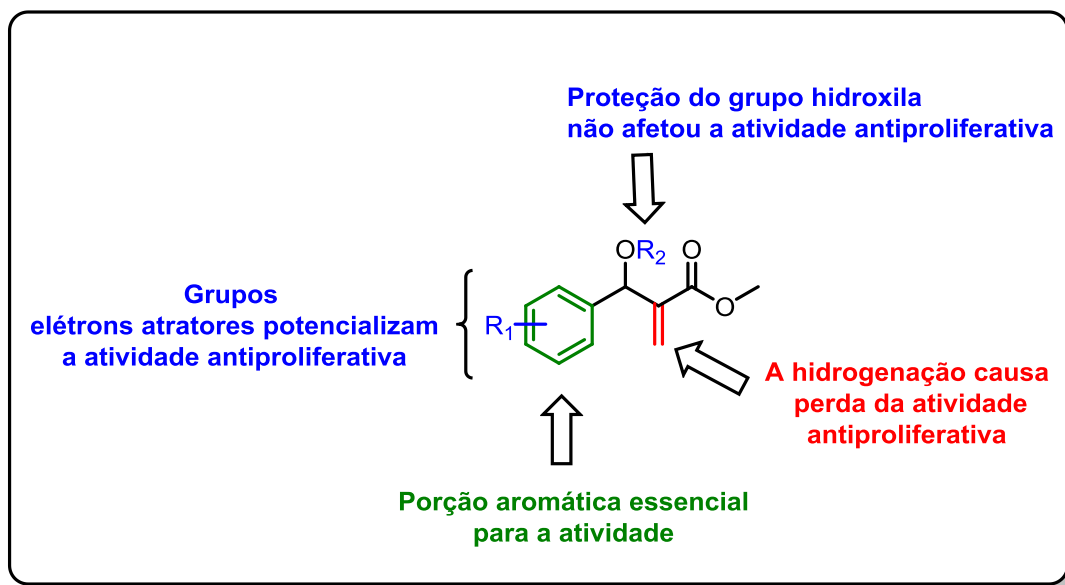
É válido salientar que existem outras propostas mecanísticas que levam em consideração outros fatores, como temperatura e solvente, de modo que a forma como a reação se processa pode ser diferente, em alguns detalhes, como o que é proposto por Aggarwal et al. e McQuade et al., que propõem mecanismos em solventes próticos e apróticos, por exemplo. [36, 37]

Uma das características que os adutos de Morita-Baylis-Hillman possuem é seu alto potencial biológico, sendo estudados em diferentes áreas farmacológicas como atividades antibacteriana, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória e antiprotozoária. [38-40]

Os AMBH tiveram suas atividades biológicas notadas e relatadas pela primeira vez em 1999 por Kundu e colaboradores, quando foi observada a atividade antimalárica para alguns adutos em seu trabalho. [41] Após esse trabalho vários grupos de pesquisa passaram a relatar os resultados de avaliação de atividade biológica dos AMBH em diferentes áreas. Kohn e colaboradores relataram atividade antitumoral de AMBH em 2006. Neste trabalho, onde 18 AMBH (aromáticos e alifáticos) e derivados apresentaram atividade antiproliferativa *in vitro* contra câncer, os autores conseguiram observar, através de um estudo da relação Estrutura Atividade (REA) uma

melhor atividade dos adutos derivados de anéis aromáticos, quando comparados aos derivados alifáticos, destacando os adutos com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel, bem como a importância do sistema  $\alpha$ - $\beta$  insaturado para o resultado da atividade biológica (Figura 8).<sup>[42]</sup>

**Figura 8:** Análise REA para 18 AMBH bioativos contra algumas linhagens de célula tumorais humanas.



Fonte: Adaptada de JUNIOR et al, 2012.

Os vários relatos na literatura reforçam as várias possibilidades de atividade dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, de modo que é notável que esta é uma área com um amplo campo passível de novas pesquisas em busca do desenvolvimento de novos compostos com atividade biológica.

## 2.5 – Regra dos cinco de Lipinski

Na busca pelo aperfeiçoamento de estruturas químicas já utilizadas nas metodologias de tratamentos de doenças, algumas propriedades físico-químicas podem ser alteradas drasticamente. Propriedades essas que podem ser essenciais no processo de mecanismo de ação do fármaco, fato inclusive que pode tornar a droga inapropriada para administração por via oral.<sup>[43]</sup> Levando isso em consideração, Lipinski e colaboradores realizaram um estudo com mais de 2000 fármacos, onde observaram que algumas propriedades físico-químicas

eram necessárias para que as drogas fossem absorvidas pelo trato gastrointestinal e apresentassem solubilidade em água, características essenciais para uma boa biodisponibilidade oral. <sup>[44]</sup> Após a realização do estudo, foi criada a chamada Regra dos cinco de Lipinski, ou RO5, do inglês *Rule Of Five* e, de acordo com essa regra, as seguintes propriedades: número de doadores de ligações de hidrogênio, número de aceptores de ligações de hidrogênio, peso molecular e log P são altamente relevantes. Para Lipinski cada propriedade dessa possui um valor limite para que a molécula tenha uma considerada absorção e permeação, onde o número máximo de doadores de ligação de hidrogênio é 5, o máximo de aceptores de ligação de hidrogênio é 10, o peso molecular não deve passar de 500 daltons e o log P calculado (Clog P) não deve ser maior do que 5 (percebe-se que todos esses parâmetros são múltiplos de cinco, o que dá origem ao nome da regra).

Uma molécula pode violar até um desses parâmetros e ainda assim ser considerada uma molécula com boa biodisponibilidade oral. Para se aumentar e melhorar as estimativas para os diferentes tipos de moléculas protótipos foram criadas extensões à RO5, como por exemplo, levar em consideração a refratividade molar, o número total de átomos, a área de superfície polar topológica e a quantidade de ligações rotacionáveis. Todos esses parâmetros devem ser levados em consideração na hora de se propor o desenvolvimento de novos compostos candidatos à fármacos bem como a modificação de drogas já utilizadas, para que assim haja uma economia de tempo e recursos bem como uma melhoria na obtenção de resultados.

# *Capítulo 3:*

## *Objetivos*

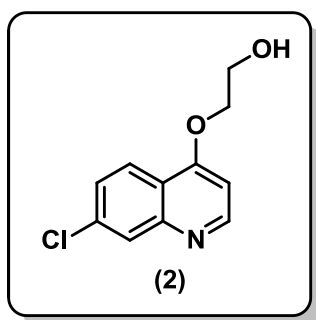
### 3-OBJETIVOS

#### 3.1 – Objetivo Geral

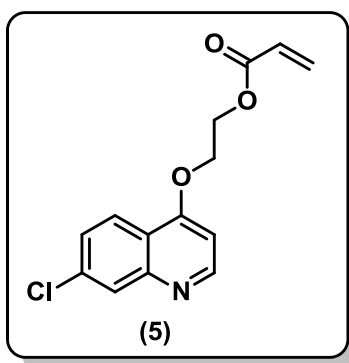
Este trabalho teve como objetivo sintetizar, e caracterizar novos híbridos moleculares derivados do núcleo 7- cloroquinolina e da isatina através da reação de Morita-Baylis-Hillman.

#### 3.2 – Objetivos Específicos

- ✓ Sintetizar o álcool **2** derivado da 4,7-dicloroquinolina (2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol);



- ✓ Sintetizar o acrilato **5** (a partir do ácido acrílico e do álcool **2** previamente preparado (acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila);



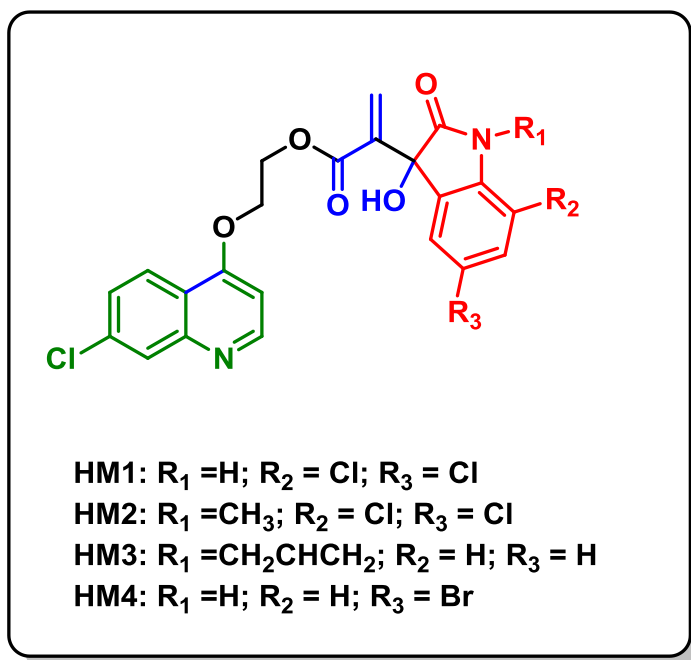
- ✓ Sintetizar híbridos moleculares inéditos através da reação de Morita-Baylis-Hillman (**HM 1-4**)
- ✓ Caracterizar os novos híbridos moleculares através de meios físicos de caracterização (RMN  $^{13}\text{C}$  APT  $^1\text{H}$ ).
- ✓ Realizar levantamento de dados *in silico* dos compostos sintetizados

*Capítulo 4:*  
*ESTRATÉGIAS*

#### 4-ESTRATÉGIAS

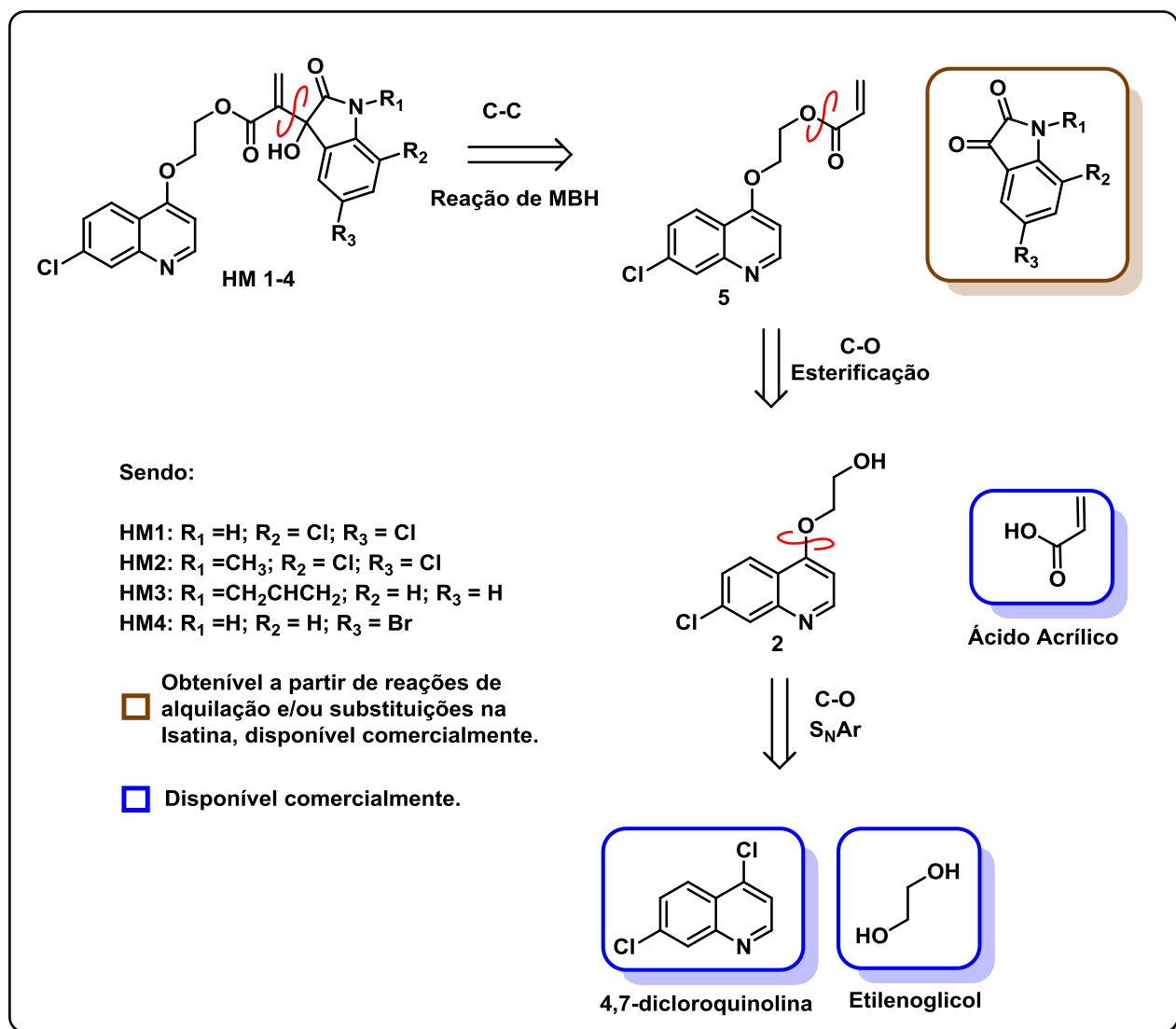
Este trabalho visa desenvolver compostos inéditos, os quais possuem uma estrutura geral conforme pode ser observado na figura 9.

**Figura 9:** Híbridos moleculares propostos neste trabalho.



Uma proposta sintética para a obtenção destes adutos de maneira viável foi estabelecida pela análise retróssintética do híbrido molecular final (esquema 4)

**Esquema 4:** Análise retrossintética dos híbridos propostos no trabalho.



Sendo assim, a síntese dos híbridos moleculares propostos neste trabalho seguiu uma sequência de reações químicas tomando como base a análise retrossintética acima. Iniciando com uma reação de substituição nucleofílica aromática entre o etilenoglicol e a 4,7-dicloroquinolina, em presença de base forte, para gerar o álcool quinolínico (**2**).<sup>[45]</sup> A próxima etapa, para a formação do acrilato **5** se trata de uma reação de esterificação entre o álcool quinolínico previamente sintetizado e o ácido acrílico, podendo ser empregadas diferentes metodologias, como uso de Cloreto de Oxalila ou esterificação de Steglich

(DCC/DMAP).<sup>[46]</sup> A última etapa da rota sintética consiste na reação de Morita-Baylis-Hillman entre o acrilato **5** e os derivados de isatina 6a-d, obtidos através de reações de *N*-alquilações e/ou substituições aromáticas, dando origem aos híbridos moleculares (**HM 1-4**).

Os dados *in silico*, por sua vez, serão obtidos através do SwissADME<sup>[47]</sup>, uma ferramenta da web gratuita para avaliar propriedades físico-químicas, farmacocinética, druglikeness, compatibilidade com a Química Medicinal, e Radar de Biodisponibilidade de moléculas. A inserção de dados e a interpretação dos resultados são fáceis e eficientes e, além disso, o site conta com um acesso sem a necessidade de login ou cadastramento prévio, o que torna o acesso e a obtenção de dados mais rápido.<sup>[48]</sup>

# *Capítulo 5:*

# *Resultados e*

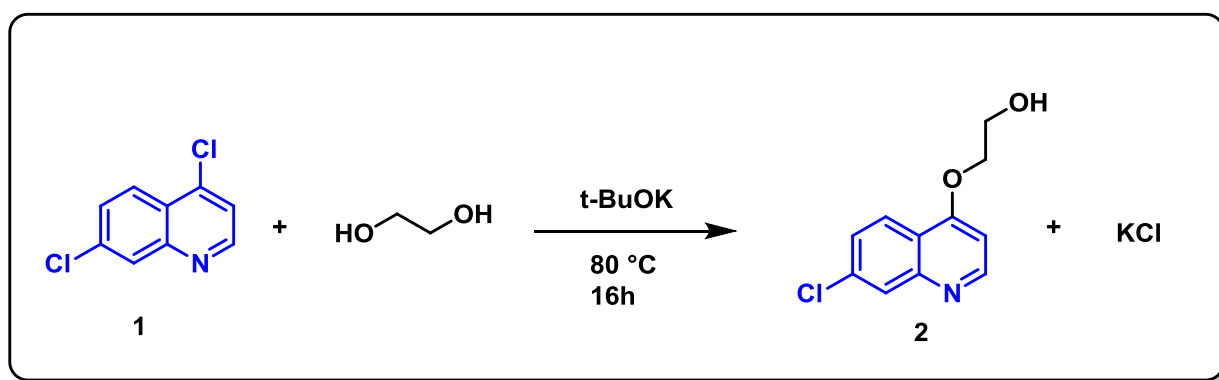
# *discussão*

## 5-RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 – Rota sintética para a síntese do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila

A primeira etapa do trabalho consistiu na síntese do álcool **2** a partir da 4,7-dicloroquinolina **1**, por esse composto ser disponível comercialmente. O álcool **2** foi obtido através de uma reação de substituição nucleofílica aromática entre o composto comercial **1** e o etilenoglicol, um outro reagente obtido comercialmente. Esta substituição ocorre na posição 4 do anel quinolínico, como pode ser visto no esquema 5.

**Esquema 5.** Reação de formação do álcool **2** por meio de uma  $S_NAr$

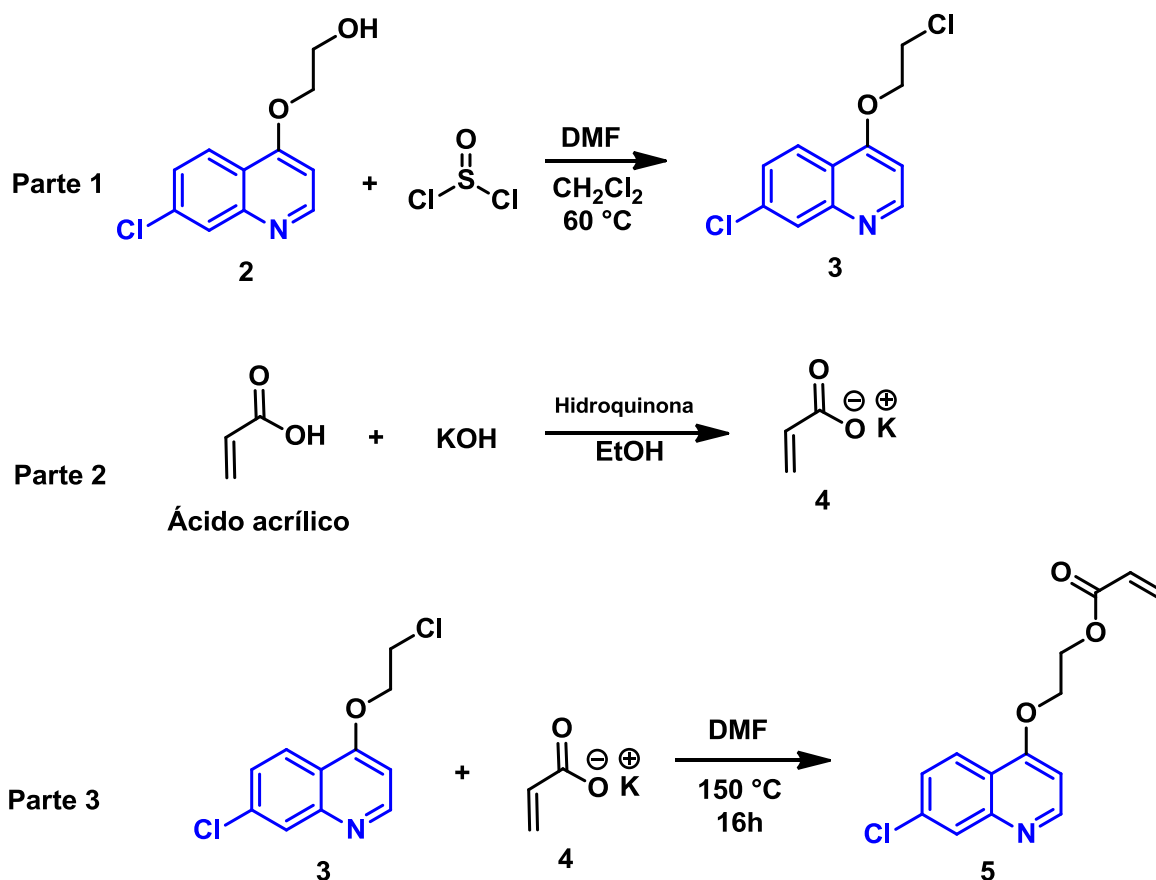


Foi utilizado o ter-butóxido de potássio pelo fato de que este composto é uma base forte, necessária para remover o hidrogênio do etilenoglicol, e não nucleofílico, eliminando assim a possibilidade de ocorrer uma substituição do cloro por este composto. A reação foi realizada sob aquecimento de acordo com condições reacionais já estabelecidas por nosso grupo de pesquisa<sup>27</sup> e o motivo da escolha de utilização do etilenoglicol se deu pelo fato de que a reação com este reagente já vem sendo realizada no nosso laboratório. Além disso, a utilização desse composto como espaçador permite a possibilidade de livre rotação do híbrido molecular que será sintetizado a partir deste intermediário, o que pode alterar suas propriedades físico-químicas e consequentemente suas

atividades biológicas. Pretende-se inclusive, futuramente, a utilização de diferentes espaçadores para observar seus efeitos nas atividades biológicas dos compostos. O acompanhamento por cromatografia de camada delgada (CCD) mostrou total conversão do material de partida em produto após 16h de reação. Sendo a CCD de fácil interpretação devido a grande diferença de polaridade entre a 4,7-dicloroquinolina ( $R_f = 0,72$ ) e o álcool (**2**) ( $R_f = 0,24$ ), utilizando revelador físico (câmara de UV-Vis) e como fase móvel acetato de etila puro. Após o término da reação realizou-se o procedimento de extração, o solvente foi evaporado e o álcool quinolínico foi obtido com 94% de rendimento. Esse procedimento foi realizado com base em protocolos já publicados na literatura<sup>[8]</sup> e que já vem sendo utilizado no nosso grupo de pesquisa, de modo que foi preparado um padrão que serviu na comparação das placas de CCD, e desta forma não foi realizada a caracterização através de RMN.

A etapa seguinte da rota sintética se dividiu em três partes (esquema 6): Parte 1: Substituição da hidroxila do álcool **2** por um átomo de cloro; Parte 2: Obtenção do sal Acrilato de Potássio e, Parte 3: Reação final entre as duas substâncias obtidas.

### Esquema 6. Reações para formação do Acrilato 5



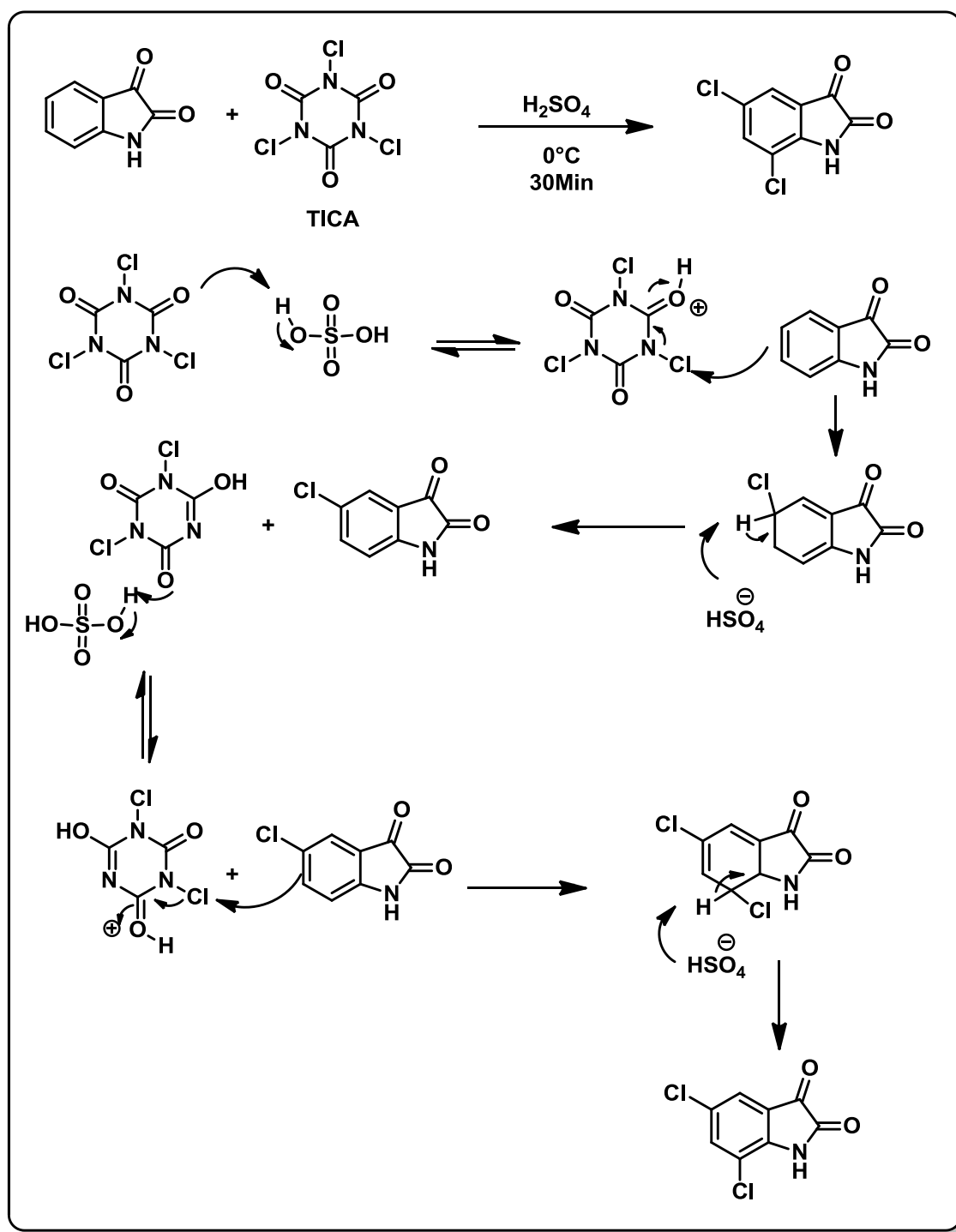
A primeira parte consistiu em uma reação de substituição, onde o foi utilizado  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente, DMF como catalisador e o cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) como fonte de íons cloro. A reação foi realizada sob refluxo e após um intervalo de 16 horas foi obtido o haleto de alquila em questão com a realização da extração e da evaporação do solvente, com um rendimento de 90%. De maneira paralela foi realizada uma simples reação de ácido-base. A base escolhida para esta reação foi o hidróxido de potássio, por ser de fácil acesso ao laboratório e custo relativamente baixo. O solvente utilizado foi o etanol, e como agente antipolimerizante foi adicionada uma pequena quantidade de hidroquinona; a reação foi realizada a temperatura ambiente sob agitação magnética, com relação estequiométrica de 1:1 entre o ácido e a base. Ao termino da reação, foi obtido o sal com rendimento de 99%. De posse desses dois compostos, a obtenção do acrilato **5** realizou-se por meio de uma reação de substituição nucleofílica entre os compostos **3** e **4** (parte 3 do esquema 6) em

solvente polar aprótico (DMF), e sob aquecimento, gerando o acrilato **5** com 90% de rendimento. Assim como o Alcool quinolínico **2**, o acrilato **5** também foi obtido com base em procedimentos já publicados na literatura, sua síntese já é realizada pelo nosso grupo de pesquisa e foi preparado um padrão para efeito de comparação e confirmação.

## **5.2 – Síntese dos derivados de isatina (6a-c)**

A síntese dos derivados de isatina consistiu basicamente em dois tipos de reação: Substituição aromática e reação de *N*-alquilação. A dicloração foi realizada através da substituição eletrofílica aromática utilizando ácido tricloroisocianúrico (esquema 7)

### **Esquema 7: Síntese da dicloroisatina (6a)**

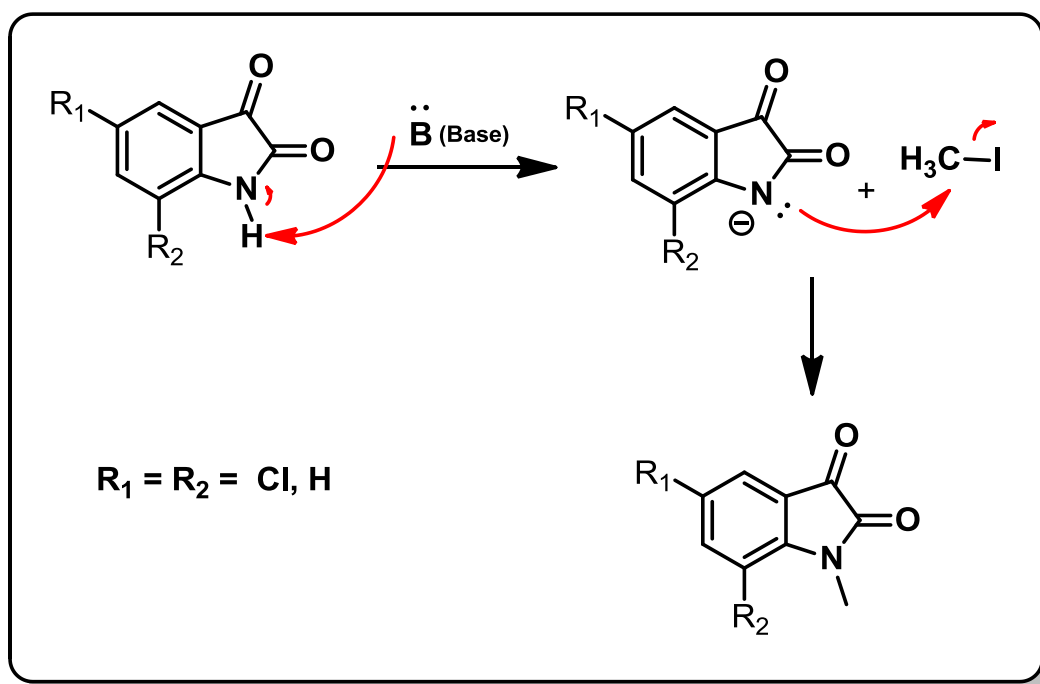


. Primeiramente, ocorreu a protonação do TICA pelo Ácido sulfúrico catalítico, seguido do ataque nucleofílico da porção aromática da isatina ao átomo de cloro. Posteriormente, ocorre a restauração do catalizador formando um produto intermediário e o derivado monoclorado na posição 5. A reação continuou se processando da mesma maneira, porém agora um átomo de cloro

é adicionado ao carbono na posição 7. Nesta reação o controle de tempo e temperatura são extremamente importantes.

Na reação de *N*-alquilação observamos a presença da isatina ou seus derivados, em presença de uma base e um agente alquilante. A base desprotona o nitrogênio amídico da isatina o qual servirá de nucleófilo em uma reação de substituição nucleofílica, do tipo  $S_N2$  sendo o agente alquilante o substrato da reação, gerando como produto o derivado da isatina *N*-alquilado (Esquema 8).

**Esquema 8:** *N*-alquilação dos derivados de isatina (**6b** e **6c**)



O derivado alilado segue o mesmo mecanismo acima, utilizando, claro, o brometo de alila como agente alquilante. A tabela 3 mostra os rendimentos das reações em que esses derivados de isatina foram obtidos.

**Tabela 3:** Rendimentos das reações de obtenção dos derivados de isatina (6a-6c)

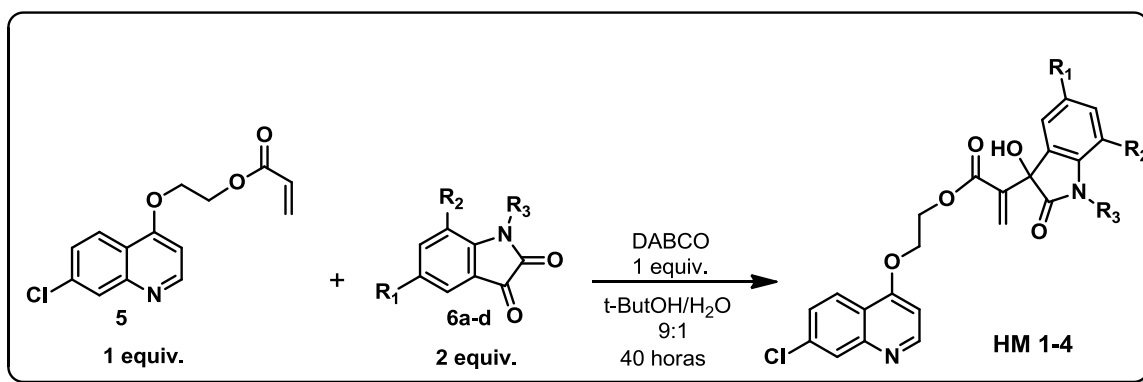
| Derivado de Isatina | Rendimento |
|---------------------|------------|
| Isatina diclorada   | 75%        |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| Isatina diclorada<br>metilada | 80% |
| Isatina alilada               | 90% |

### 5.3 – Síntese dos híbridos moleculares (HM 1-4)

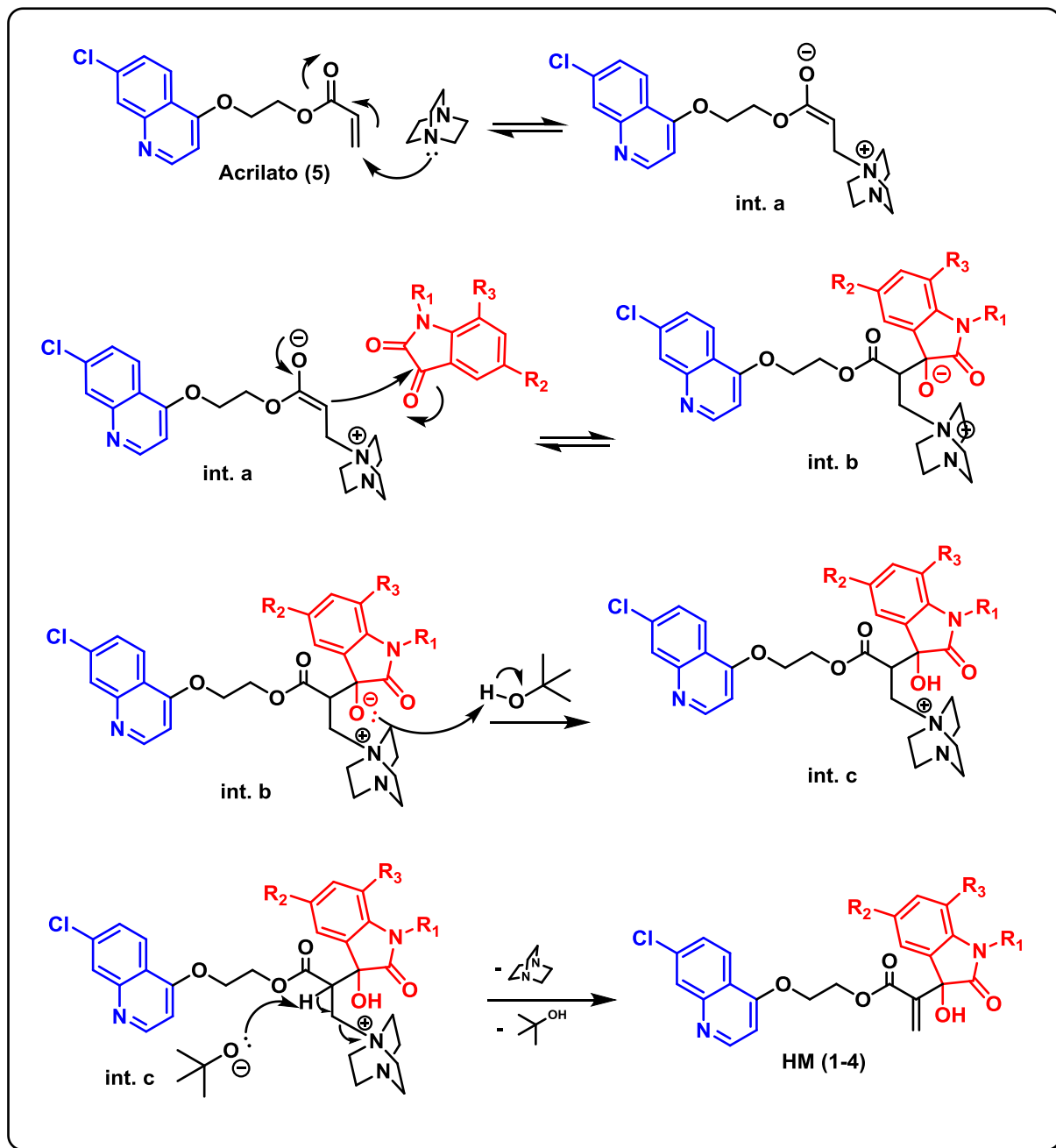
A síntese dos híbridos moleculares **HM 1-4** foi realizada utilizando a reação de Morita-Baylis-Hillman (esquema 9).

**Esquema 9:** Síntese dos híbridos moleculares a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman



Esta reação consistiu na formação de uma ligação carbono-carbono (C-C) entre o composto **5** e um derivado de isatina **6a-d**, em uma proporção de 1:2, na presença de DABCO como amina terciária e uma mistura de t-butanol/água na proporção de 9:1 como solvente. O mecanismo da reação pode ser observado no Esquema 10.

**Esquema 10.** Proposta mecanística de formação dos híbridos moleculares **HM**  
**1-4**



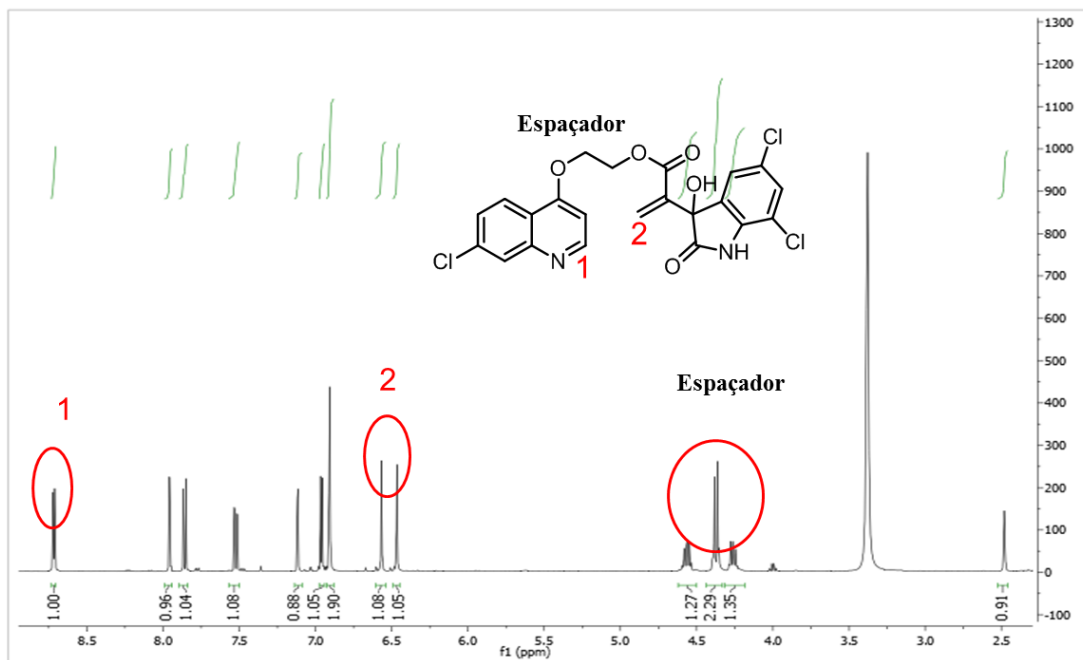
Este mecanismo (esquema 10) está baseado nos estudos mais recentes de Plata e Singleton.<sup>28</sup> Na primeira etapa ocorre uma adição do tipo 1,4 do DABCO ao acrilato **5**, formando um intermediário zwitteriônico (**Int. a**). Em uma etapa aldólica o **Int. a** ataca na carbonila cetônica do derivado de isatina, formando o **Int. b**. Em seguida, esse mesmo intermediário abstrai um próton do

solvente, que neste caso é o t-BuOH, formando o **Int. c**, que por sua vez, é atacado pelo alcóxido formado que abstrai o hidrogênio  $\alpha$ -carbonila levando à rápida eliminação de DABCO e consequente formação do aduto de Morita-Baylis-Hillman, dando origem aos híbridos moleculares.

O acompanhamento das reações foi realizado por CCD, uma boa eluição foi obtida utilizando acetato puro como fase móvel. A reação se processou por 40 horas. Foi utilizado uma mistura de t-butanol/água na proporção de 9:1 como solvente com base em estudos realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, que atestou que esse sistema de solvente auxilia no mecanismo da reação, favorecendo a formação do intermediário c. As reações tiveram rendimentos variando entre 65 e 75%.

A partir da caracterização através de métodos físicos de análise, como ressonância magnética nuclear, podemos confirmar a formação da ligação C-C, advinda da RMBH e assim o sucesso da obtenção dos híbridos moleculares.

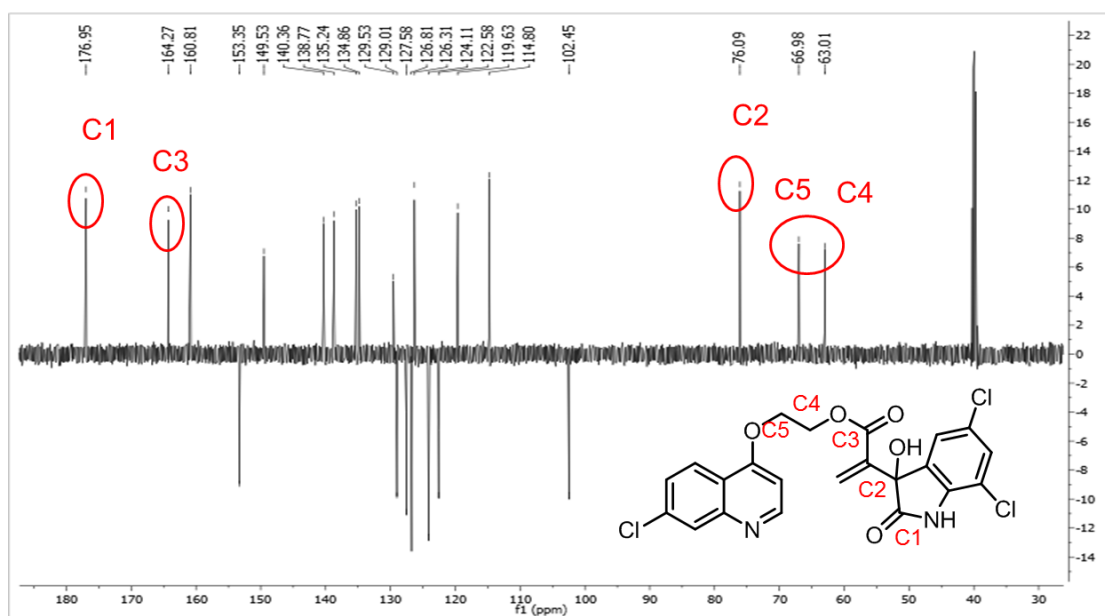
**Espectro 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz DMSO- $d_6$ ) do híbrido molecular **HM 1**



Podemos observar no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do híbrido molecular **HM 1** (espectro 1) a presença de todos os hidrogênios pertencentes ao composto. Podemos destacar os hidrogênios que possuem menor valor de deslocamento

químico, os quais fazem parte da porção do espaçador, grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Em seguida podemos observar, com deslocamentos químicos de 6,47 ppm e 6,57 ppm, os sinais dos hidrogênios assinalados como **2**, os quais são referentes aos hidrogênios metilênicos do carbono que faz parte do sistema  $\alpha,\beta$  insaturado. Podemos observar que os hidrogênios que fazem parte do sistema aromático também aparecem em deslocamentos químicos característicos. Destaca-se o duplete mais desblindado do referido espectro, com  $\delta$  de, aproximadamente 9,0 ppm, assinalado como **1**, referente ao hidrogênio do carbono próximo ao nitrogênio no anel quinolínico.

**Espectro 2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (125 MHz DMSO-D<sub>6</sub>) do Híbrido molecular **HM 1**



Pode-se observar no espectro de RMN <sup>13</sup>C APT do híbrido molecular **HM 1** (espectro 2) a presença dos sinais de todos os carbonos presentes no composto. É nítida a presença dos sinais referentes às duas carbonilas presentes no composto, indicados no espectro como **C1** e **C3**, uma carbonila amídica, da porção da isatina, com maior valor de deslocamento químico com  $\delta=176,9$  ppm e uma carbonila de éster, com  $\delta=164,3$  ppm, ambos os sinais estão em fase positiva, tendo em vista que foi realizada uma técnica de APT. Também observa-se os sinais referentes aos carbonos do espaçador (**C4** e **C5**), carbonos mais blindados e assim com menores deslocamentos químicos, sendo  $\delta=63,0$  ppm e  $\delta=66,9$  ppm respectivamente. Um sinal de grande importância é o do

carbono no qual é realizada a formação da nova ligação C-C, através da RMBH, assinalado no espectro como **C2**. O sinal referente a este carbono é o que possui um deslocamento químico de  $\delta=76,1$  ppm, sinal este que está voltado para cima, o que é esperado, tendo em vista que este carbono é do tipo não hidrogenado. Os demais carbonos estão com seus referidos sinais no espectro, como por exemplo os que fazem parte do sistema aromático, com seus valores de deslocamento característicos.

Os resultados espectroscópicos dos demais híbridos moleculares se mostraram de maneira análoga, salvo as diferenças nos substituintes, de modo que foi possível observar a formação dos híbridos moleculares propostos neste trabalho. A tabela 4 resume os compostos sintetizados neste trabalho bem como seus respectivos tempos de reação, temperatura e rendimentos.

**Tabela 4:** Compostos sintetizados neste trabalho, com tempo, temperatura e rendimento de suas reações.

| Composto    | Tempo  | Temperatura | Rendimento |
|-------------|--------|-------------|------------|
| <b>2</b>    | 16h    | 80°C        | 94%        |
| <b>3</b>    | 16h    | 60°C        | 90%        |
| <b>5</b>    | 16h    | 150°C       | 90%        |
| <b>6a</b>   | 30 min | 0°C         | 75%        |
| <b>6b</b>   | 4h     | t.a         | 80%        |
| <b>6c</b>   | 2h     | t.a         | 90%        |
| <b>HM-1</b> | 40h    | t.a         | 70%        |
| <b>HM-2</b> | 40h    | t.a         | 75%        |
| <b>HM-3</b> | 40h    | t.a         | 70%        |
| <b>HM-4</b> | 40h    | t.a         | 65%        |

#### 5.4 – Dados *in silico* dos intermediários e dos híbridos moleculares.

Para facilitar e agilizar o processo, foram inseridas no campo apropriado do SwissADME as representações SMILES dos intermediários **2**, **3** e **5**, bem como dos Híbridos **HM 1-4**. A partir disso são gerados os valores de diferentes propriedades físico-químicas, algumas das quais podem ser vistas na tabela 5, como Massa Molecular (MM), Doadores de Ligação de Hidrogênio (DLH), Aceptores de Ligação de Hidrogênio (ALH), coeficiente de partição (cLog P), número de violações da regra de Lipinski (nV), número de ligações rotacionáveis (LR), Área de Superfície Polar Topológica (TPSA) e Fração de carbonos com Hibridização sp<sup>3</sup>.

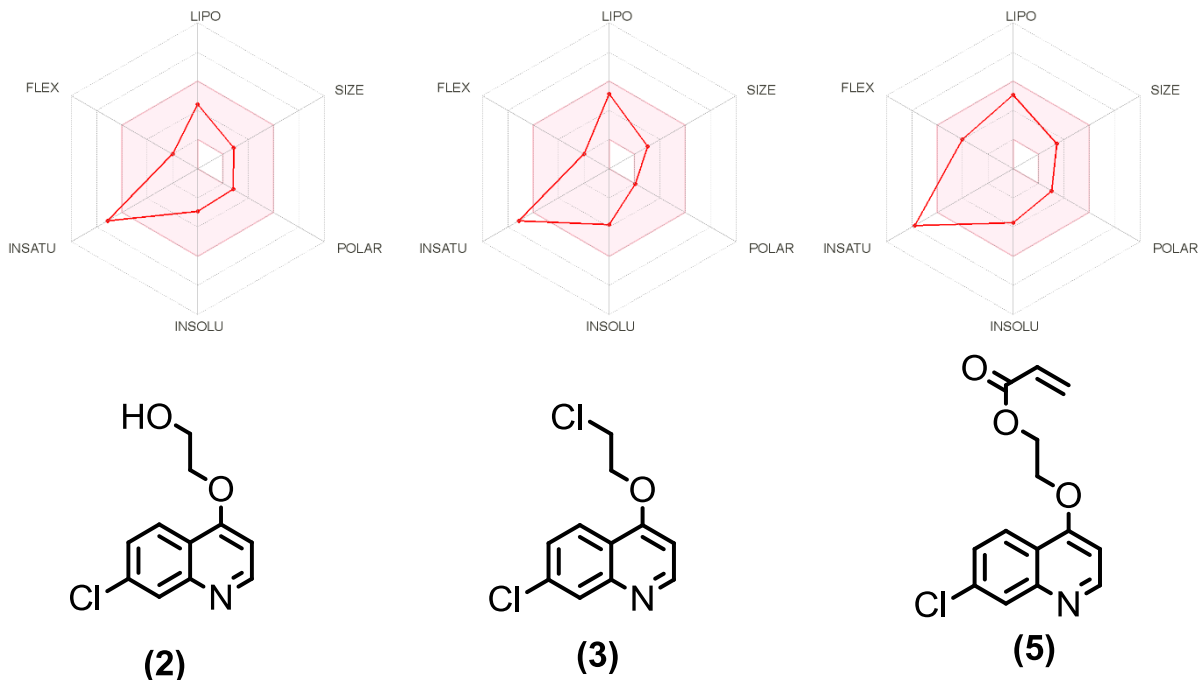
**Tabela 5:** Parâmetros de Lipinski e outras propriedades físico-químicas dos compostos sintetizados neste trabalho.

| parâmetros de Lipinski |          |        |     |     |        |    |    |                     |                            |
|------------------------|----------|--------|-----|-----|--------|----|----|---------------------|----------------------------|
| Entrada                | Composto | MM     | DLH | ALH | cLog P | nV | LR | TPSA/Å <sup>2</sup> | Fração De Csp <sup>3</sup> |
| 1                      | 2        | 223.66 | 1   | 3   | 2,18   | 0  | 3  | 42,35               | 0,18                       |
| 2                      | 3        | 242.1  | 0   | 2   | 3,22   | 0  | 3  | 22,11               | 0,18                       |
| 3                      | 5        | 277.70 | 0   | 4   | 2,94   | 0  | 6  | 48,42               | 0,14                       |
| 4                      | HM-1     | 493,72 | 2   | 6   | 4,06   | 0  | 7  | 97,75               | 0,14                       |
| 5                      | HM-2     | 507,75 | 1   | 6   | 4,31   | 1  | 7  | 88,96               | 0,17                       |
| 6                      | HM-3     | 464,9  | 1   | 6   | 3,71   | 0  | 9  | 88,96               | 0,16                       |
| 7                      | HM-4     | 503,7  | 2   | 6   | 3,59   | 1  | 7  | 97,75               | 0,14                       |

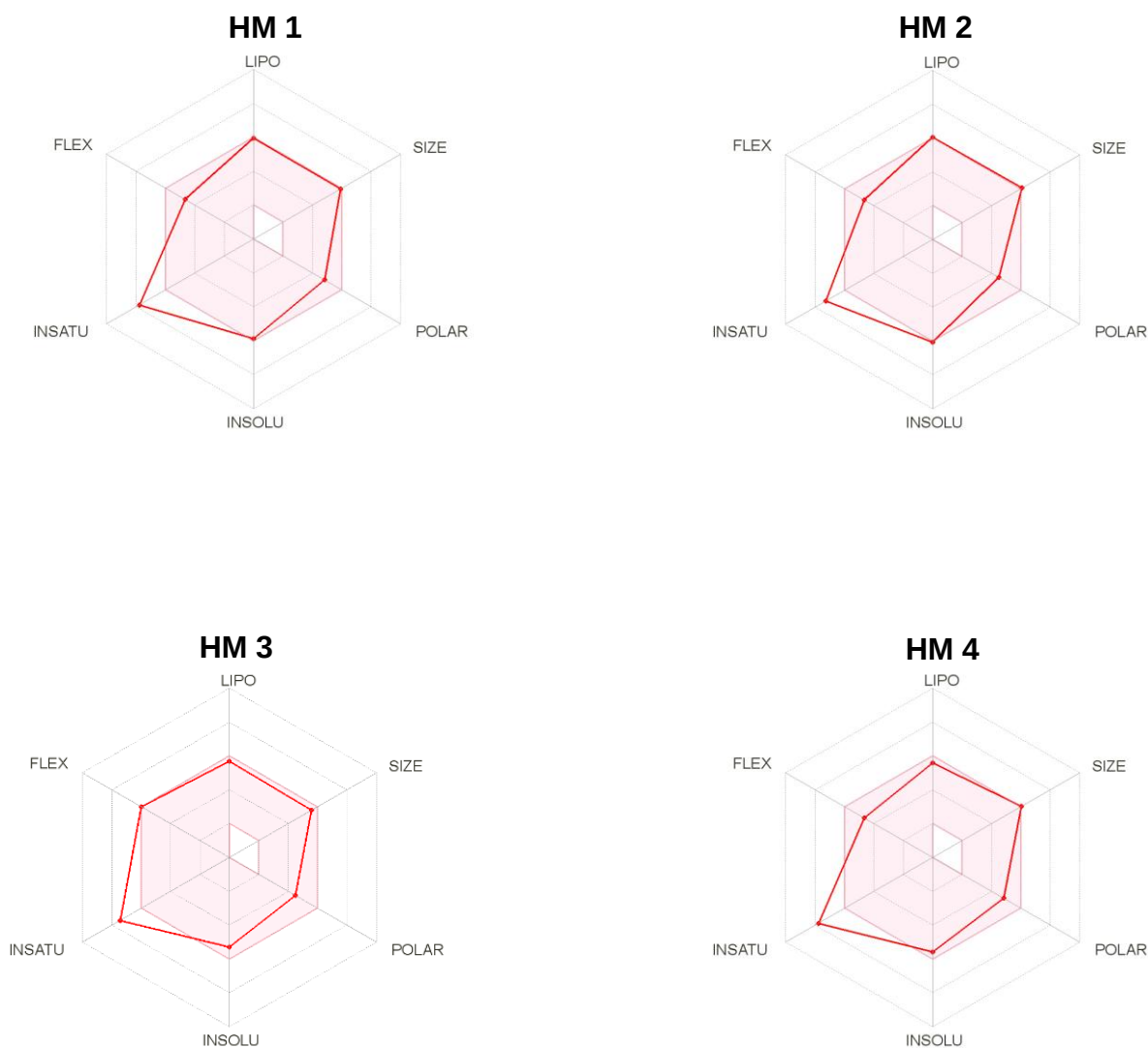
Como podemos observar na tabela, todos os compostos estão de acordo com os parâmetros pré-estabelecidos por Lipinski, havendo apenas nas entradas 5 e 7 uma violação da regra, caracterizado pelo número da massa molecular dos compostos **HM-2** e **HM-4**, as quais ultrapassaram o valor limite de 500 g.mol<sup>-1</sup>, entretanto, sabe-se que a RO5 permite a violação de até um dos parâmetros levados em consideração. Através da tabela 5 também é possível observar os números de ligações rotacionáveis dos compostos, os quais variaram de 3 a 9, bem como a área de superfície polar topológica (TPSA) estando entre 22 Å<sup>2</sup> e 97 Å<sup>2</sup> e a fração de carbonos com hibridização sp<sup>3</sup> todos estando abaixo de 0,25.

o SwissADME também gera, para cada molécula inserida no estudo, um gráfico chamado Radar de Biodisponibilidade. Este gráfico leva em consideração seis propriedades físico-químicas: Lipofilicidade, que é definido de acordo com o valor do Log de P; Tamanho, com a massa molecular variando entre 150g/mol e 500g/mol; Polaridade, com uma área de superfície polar topológica estando entre 20 Å<sup>2</sup> e 130 Å<sup>2</sup>; Solubilidade, sendo o Log S entre 0 e 6; Saturação, que leva em consideração a fração de carbonos hibridizados em sp<sup>3</sup>, sendo 0,25 < Fração de Csp<sup>3</sup> < 1,0 e por fim, a Flexibilidade, que está relacionada com a quantidade de ligações rotacionáveis, que podem variar entre 0 e 9. Com bases nos resultados calculados, são gerados gráficos com uma área rósea demarcada (Figuras 10 e 11). Compostos que possuem suas propriedades de acordo com esses limites apresentam valores dentro da área demarcada e, quanto mais uma molécula está dentro da área, mais ela possui uma maior biodisponibilidade e apresenta assim uma maior semelhança com drogas já existentes.

**Figura 10:** Radar dos intermediários **2**, **3** e **5**.



**Figura 11:** Radar dos híbridos moleculares **HM 1-4**

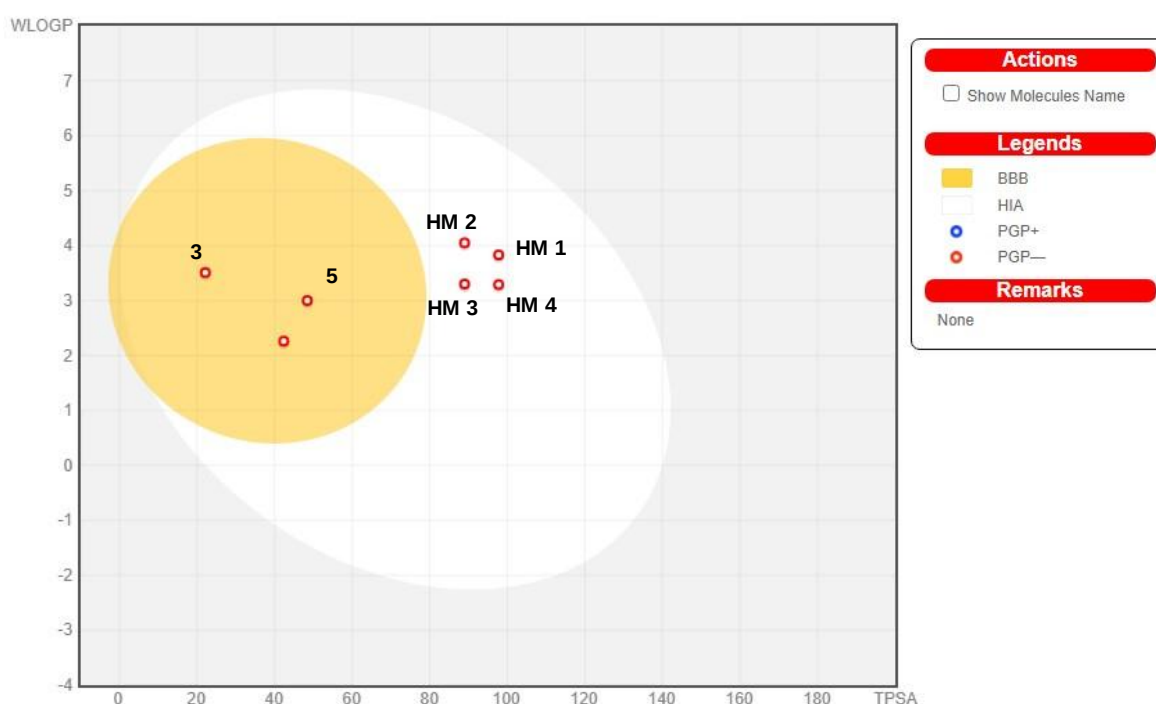


Como podemos observar nas figuras 10 e 11, tanto os intermediários quanto os híbridos moleculares apresentam em seus radares de biodisponibilidade a maioria dos pontos sendo pertencente à área interna do gráfico, nos levando a inferir que esses compostos apresentam uma boa biodisponibilidade oral e possuem características que moléculas já utilizadas como fármacos também possuem. Um único ponto, comum a todas as estruturas, que se mostrou fora da curva foi com relação a Saturação, no qual

essa propriedade se desviou um pouco do ideal e pode ser explicada pela grande quantidade de carbonos pertencentes a anéis aromáticos, os quais apresentam hibridização do tipo  $sp^2$ , fazendo com que a fração de carbonos  $Csp^3$  diminua.

Um segundo tipo de gráfico que a plataforma também disponibiliza é o chamado *Boiled Egg*, ou Gráfico de ovo cozido. Neste tipo de gráfico, (Figura 12), os pontos localizados na gema do ovo, representam moléculas com previsão de serem passíveis a permear a barreira hematoencefálica, enquanto que pontos localizados na clara do ovo são de moléculas com a previsão de serem absorvidas passivamente pelo trato gastrointestinal. Além disso, os pontos no gráfico apresentados na cor azul, indicam que essas moléculas podem ser efluídas para o Sistema Nervoso Central (SNC) pela Glicoproteína-P, e pontos em vermelho representam moléculas que não são efluídas para o SNC.

**Figura 12:** Gráfico de Ovo cozido para os intermediários **2**, **3** e **5** e **HM1-4**



De acordo com o gráfico anterior, os intermediários **2**, **3** e **5** possuem uma tendência a conseguir ultrapassar a barreira hematoencefálica e os Híbridos **HM 1-4**, por sua vez, possuem a tendência de serem absorvidos pelo trato gastrointestinal, o que somado ao gráfico de radar e dos resultados da regra de

Lipinski fazem com que estes compostos tenham uma alta probabilidade de possuírem uma boa biodisponibilidade e poderão ser administrados por via oral, em um eventual avanço em seus estudos e uma posterior utilização dessas moléculas como fármacos.

# *Capítulo 6:*

## *Conclusão*

## 6-CONCLUSÃO

Com o objetivo de sintetizar compostos com potencial atividade anticâncer, foram preparados 4 adutos de Morita-Baylis-Hillman, derivados do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila e derivados de isatina, a partir da técnica de hibridização molecular. Os compostos intermediários foram obtidos com bons rendimentos, sendo o álcool **2** obtido com 94% de rendimento, o haleto de alquila **3** com 90% de rendimento, o sal acrilato de potássio com 99% de rendimento, os derivados de isatina com rendimentos que variaram entre 75% e 90% e o acrilato **5** com rendimento de 90%. Os híbridos moleculares inéditos **HM 1-4** foram obtidos com rendimentos de 65% a 75% e foram caracterizados por meio de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  APT. A partir do estudo *in silico*, através da ferramenta web SwissADME foram gerados gráficos e tabelas por meio dos quais foi possível a obtenção de resultados com relação a biodisponibilidade oral que esses compostos podem apresentar, levando em consideração a regra dos cinco de Lipinski, sendo os Híbridos moleculares compostos que possuem uma boa absorção pelo trato gastrointestinal e os intermediários **2**, **3** e **5** compostos que são capazes de permear a barreira hematoencefálica. Estes compostos seguirão para o processo de avaliação de suas atividades biológicas, de modo que, sendo comprovadas essas atividades, eles serão fortes candidatos a futuros fármacos.

*Capítulo 7:*

*Parte*

*Experimental*

## 7-PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 – Materiais e equipamentos

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich e Acros, e os solventes orgânicos foram obtidos nas empresas Tedia, Vetec e Química Moderna. Todos os reagentes e solventes presentes neste trabalho apresentavam alto grau de pureza o que possibilitou utilizá-los sem prévia purificação. Quando necessário o uso de solventes secos realizou-se um procedimento de secagem com hidreto de cálcio ou peneira molecular de 3Å, sob atmosfera de argônio. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em rotaevaporador do fabricante IKA®, modelo RV 10 digital.

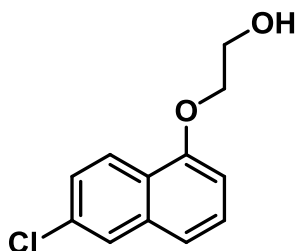
A purificação dos produtos obtidos após as reações foi realizada através da técnica de cromatografia em coluna do tipo flash, usando gel de sílica como fase estacionária de granulação 0,040 – 0,0063 mm da marca ACROS e mistura de acetato de etila / hexano com proporções variáveis, como fase móvel, com o auxílio de pressurizadores adaptados a partir de nebulizadores convencionais.

Todos os produtos inéditos deste trabalho foram caracterizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da UFPB/Campus 1, pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono e de hidrogênio (RMN  $^{13}\text{C}$ , RMN  $^1\text{H}$ ). A descrição dos deslocamentos químicos foi realizada em relação aos sinais de referência do solvente utilizado: dimetilsulfóxido deuterado (DMSO).

Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos como: singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), quinteto (quin.), duplo dubleto (dd) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) 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 Attached Proton Test (APT), onde os carbonos não hidrogenados e metilenos ficam na fase positiva do gráfico “para cima” e os carbonos do tipo metino e metila ficam na fase negativa do gráfico “para baixo”.

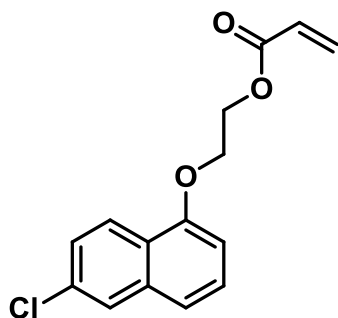
## 7.2 – Rota sintética para a síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila

### 7.2.1 – Síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2)



Em um balão de fundo redondo de 250 mL equipado com uma barra de agitação magnética contendo 4,7-dicloroquinolina (1) (5,10 g; 25,75 mmol; 1 equiv.) e etilenoglicol (60 mL; 1077,29 mmol; 41,8 equiv.) foi adicionado t-butóxido potássio (4,34 g; 38,63 mmol; 1,5 equiv.). A reação foi colocada sob agitação constante em um sistema de refluxo, a uma temperatura de 80 ° C em banho de óleo, por um intervalo de tempo de 16 horas. A confirmação da conversão dos reagentes no produto foi realizada por CCD, usando como fase móvel acetato de etila puro, e revelação em câmara de ultravioleta ( $R_f1 = 0,72$  e  $R_f2 = 0,24$ ). Após confirmação da total conversão, o meio reacional foi transferido para um funil de separação, seguido da adição de 60 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio, e realizada uma extração líquido-líquido, utilizando diclorometano (3x70 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotatório para a obtenção de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2), um sólido branco, com rendimento de 94%.

### 7.2.2 – Síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (5)

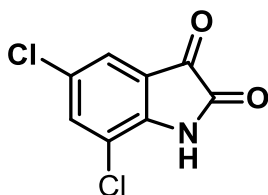


Essa rota é dividida em três partes: a) substituição da hidroxila do álcool **2** por um halogênio; b) formação do sal acrilato de potássio **4** e c) a reação final entre as duas substâncias obtidas. Para formação do derivado da 7-cloroquinolina com espaçador clorado **3**, inicialmente foram adicionados 1,00 mmol do álcool **2** a um balão de 50 mL, seguida da adição de 10,00 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A mistura foi colocada sobre agitação e adicionou-se 5 equiv. de cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ). A reação então foi colocada sobre aquecimento em sistema de refluxo por um tempo de 18 horas. A total conversão do substrato em produto foi observada por CCD. O processo de extração foi feito utilizando um sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 mL) / solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , seguida por secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtração e evaporação do solvente em evaporador rotatório com rendimento de 90%. O produto obtido foi utilizado sem prévia purificação na próxima etapa. Paralelamente, foi realizada a reação ácido/base do ácido acrílico e hidróxido de potássio em proporções equivalentes, utilizando etanol anidro como solvente sobre agitação magnética, por 5 horas. Em seguida feita a evaporação do solvente e da água residual em evaporador rotatório com rendimento próximo a 99% do sal **4**. A última etapa da rota foi realizada quando o derivado da 7-cloroquinolina com espaçador clorado **3** (1mmol) e o acrilato de potássio **4** (1mmol) foram adicionados em um balão de 50mL contendo 5 mL de dimetilformamida (DMF) e o sistema foi colocado sobre refluxo e acompanhada por CCD. A total conversão ocorreu em um tempo de 16 horas. A reação foi evaporada para retirada do solvente DMF e realizada extração utilizando um sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 mL) /  $\text{H}_2\text{O}$  a fase orgânica resultante

foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e levada ao evaporador rotatório para retirada do solvente, resultando em um rendimento 90%.

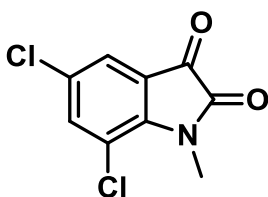
### 7.3 – Síntese dos derivados de isatina (6a-c)

#### 7.3.1 Síntese da 5,7-dicloroisatina (6a)



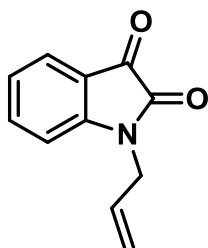
Utilizou-se uma mistura de isatina (2,94 g, 20 mmol) e TICA (4,64 g, 20 mmol) em banho de gelo, a ela adicionou-se 12 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gota a gota durante um período de 5 min, com agitação magnética. A mistura foi mantida a 0 °C em banho de gelo sob agitação magnética e acompanhada via CCD. Após 30 min de reação a mistura foi vertida sob gelo picado. Os cristais foram coletados e lavados com água fria, obtendo-se um produto alaranjado com rendimento de 75%.

#### 7.3.2 Síntese da N-metil-5,7-dicloroisatina (6b)



Em um balão de 100 mL foram adicionados 5 mL de DMF previamente seco, 5 mmol de 5,7-dicloroisatina K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 equivalentes) mantendo a mistura sob agitação magnética e temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado 0,40 mL de iodeto de metila (1,5 equivalente). A reação foi acompanhada via CCD e teve uma duração de 4h. Foi submetida a extração líquido-líquido usando acetato de etila e água destilada. A fase orgânica foi tratada com NaSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada a pressão reduzida, obtendo-se um sólido avermelhado, com rendimento de 80%.

### 7.3.3 Síntese da N-alil-isatina (**6c**)



Em um balão de 100 mL foram adicionados 5 mL de DMF previamente seco, 5 mmol da isatina e NaH (1,2 equiv.), mantendo a mistura sob agitação magnética em atmosfera de argônio e temperatura ambiente. Adicionou-se 1,5 equiv. de brometo de alila ao meio reacional. Após 2 horas de reação, sendo acompanhada via CCD, foi realizada extração líquido-líquido com acetato de etila e água destilada. Em seguida, após ser submetido a tratamento com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a fase orgânica foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida obtendo um sólido avermelhado, com rendimento de 90%.

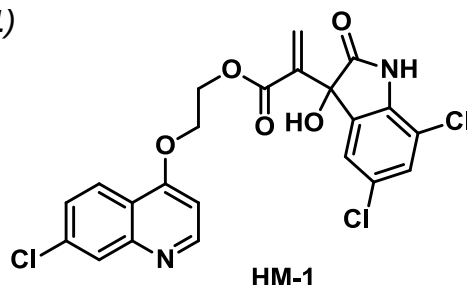
## 7.4 – Síntese dos Híbridos moleculares (HM 1-4)

### 7.4.1 - Procedimento geral para obtenção dos híbridos moleculares (HM 1-4)

Em um balão de 25 mL contendo o acrilato **5** (0,5 mmol; 1 equiv.) foram adicionados os respectivos derivados de isatina **6 a-d** (1,0 mmol; 2 equiv.), o 1,4-diazobiciclo [2.2.2] octano (DABCO) (56,1 mg; 0,5 mmol; 1 equiv.) e uma mistura de t-BuOH/H<sub>2</sub>O na proporção de 9:1 (5 mL). A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética a temperatura ambiente e o acompanhamento realizado por CCD, utilizando como fase móvel acetato de etila puro. A reação se processou

por 40h para todas as reações desta etapa. A extração foi realizada utilizando diclorometano (2x15mL) em água (30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. A purificação foi em coluna cromatográfica tipo *flash*, utilizando inicialmente uma mistura de acetato de etila/hexano, numa proporção de 1:1 como eluente, sendo a polaridade aumentada gradativamente até chegar em uma fase móvel de acetato puro, até total remoção do produto da coluna cromatográfica. Em seguida o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e foram obtidos os produtos, todos com características de óleo amarelo-marrom com rendimento variando de 65-75%.

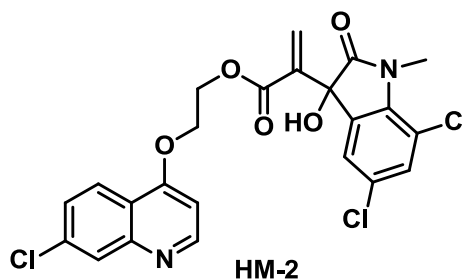
7.4.2 - Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etil 2-(5,7-dicloro-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il) (**HM 1**)



RMN  $^1\text{H}$  ( 500 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H); 7,95 (t, J = 3,4 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 7,57 - 7,50 (m, 1H); 7,12 (dd, J = 2,0, 0,5 Hz, 1H); 6,96 (t, J = 4,7 Hz, 1H); 6,93 – 6,88 (m, 2H); 6,58 (t, J = 9,2 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,62 – 4,50 (m, 1H); 4,44 – 4,33 (m, 2H); 4,31 – 4,19 (m, 1H); 2,48 (dt, J = 3,6, 1,8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( 125 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  176,9, 164,3, 160,8, 153,3, 149,5, 140,4, 138,8, 135,2, 134,9, 129,5, 129,0, 127,6, 126,8, 126,3, 124,1, 122,6, 119,6, 114,8, 102,4, 76,1, 67,0, 63,0.

RENDIMENTO: 70%

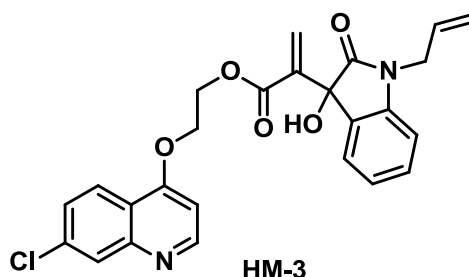
7.4.3 - Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etil-2-(5,7-dicloro-3-hidroxi-1-metil-2-oxoindolin-3-il) (**HM 2**)



RMN  $^1\text{H}$  ( 500 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  8,72 (dd,  $J = 7,6, 4,9$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 5,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,86 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,12 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 10,5, 3,4$  Hz, 1H), 6,98 – 6,95 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,60 (d,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 6,50 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,41 – 4,20 (m, 4H), 3,40 – 3,35 (m, 3H).  
 RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  175,8, 164,1, 160,8, 153,4, 149,6, 139,5, 138,6, 135,7, 134,9, 130,9, 130,0, 127,6, 127,1, 126,7, 124,1, 123,6, 122,7, 119,6, 115,2, 102,5, 74,6, 67,1, 63,2, 35,2, 29,6, 29,2.

RENDIMENTO: 75%

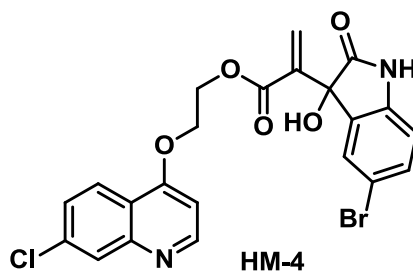
7.4.4 - Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etil 2-(1-alil-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il) (**HM 3**)



RMN  $^1\text{H}$  ( 500 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  8,72 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,54 (dd,  $J = 8,9, 2,1$  Hz, 1H), 7,11 (td,  $J = 7,7, 1,2$  Hz, 1H), 6,94 (dd,  $J = 15,4, 7,0$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,75 (dd,  $J = 10,9, 4,0$  Hz, 1H), 6,65 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,81 (ddt,  $J = 17,2, 10,3, 5,1$  Hz, 1H), 5,38 – 5,29 (m, 1H), 5,15 (dd,  $J = 10,4, 1,5$  Hz, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 2H), 4,26 – 4,22 (m, 2H), 2,48 (dt,  $J = 3,6, 1,8$  Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  175,5, 164,4, 160,8, 153,4, 149,6, 144,0, 139,9, 134,9, 132,3, 131,2, 129,7, 128,6, 127,6, 126,7, 124,3, 123,4, 122,3, 119,7, 117,6, 109,5, 102,6, 75,3, 67,1, 62,7, 42,1.

RENDIMENTO: 70%

7.4.5 - Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etil 2-(5-bromo-3-hidroxi-2-oxoindolin-3-il) (**HM 4**)



RMN  $^1\text{H}$  ( 400 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 15,0, 8,3, 6,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,61 – 4,26 (m, 4H), 2,51 (dt, J = 3,5, 1,7 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO D-6):  $\delta$  177,0, 164,4, 160,9, 153,4, 149,6, 142,9, 139,4, 134,9, 134,5, 132,4, 129,0, 127,6, 126,8, 126,4, 124,2, 119,7, 113,3, 112,0, 102,5, 75,6, 67,1, 62,9.

RENDIMENTO: 65%

# *Referências*

## 8-REFERÊNCIAS

- [1]. INCA. **O que é o câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>> , acesso em 06 de jun. 2021
- [2]. PEBMED. **As dez principais causas de morte no mundo**. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/as-dez-principais-causas-de-morte-no-mundo/>>, acesso em 06 de jun. 2021
- [3]. INCA. **Tratamento do câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento>>, acesso em 06 de jun. 2021.
- [4]. DUARTE, C. D.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A M. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. **Mini reviews in Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 11, p. 1108–1119, 2007.
- [5]. EVANS, B. E.; RITTLE, K. E.; BOCK, M. G. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 12, p. 2235–2246, 1988.
- [6]. LEITE, A. C. L. et al. Privileged Structures in the Design of Potential Drug Candidates for Neglected Diseases. **Current Medicinal Chemistry**, 26, 4323-4354.
- [7]. CARMACK, M. et al. The synthesis of 4-(4'-Amino-1'-methylbutylamino)-7- chloroquinoline and some 4-(4'-Monoalkylamino-1'-methylbutylamino)-7- chloroquinolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 496, p. 1220–1225, 1946.
- [8]. DE OLIVEIRA, J. P. G. **Síntese de novos híbridos moleculares entre a estrutura privilegiada 7-cloroquinolina e adutos de Morita-Baylis-Hillman candidatos a fármacos antitumorais e antiparasitários**. Tese de Doutorado, Universidade Federal da Paraíba. João pessoa, p.139, 2019.
- [9]. KOUZNETSOV, V. V.; GÓMEZ-BARRIO, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiparasmodial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 3091–3113, 2009.

- [10]. COOPER, R. G.; MAGWERE, T. Chloroquine: Novel uses & manifestations. **Indian Journal of Medical Research**, v. 127, n. April, p. 305–316, 2008.
- [11]. PARHIZGAR, A. R. Introducing new antimalarial analogues of chloroquine and amodiaquine: A narrative review. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 42, n. 2, p. 115–128, 2017.
- [12]. COIMBRA, E. S. et al. Quinoline derivatives: Synthesis, leishmanicidal activity and involvement of mitochondrial oxidative stress as mechanism of action. **ChemicoBiological Interactions**, v. 260, p. 50–57, 2016.
- [13]. SAVEGNAGO, L. et al. Synthesis and antioxidant properties of novel quinolinechalcogenium compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 1, p. 40–44, 2013.
- [14]. DE SOUZA, M. V. N. et al. Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 4, p. 1474–1480, 2009.
- [15]. BISPO, M. D. L. F. et al. A new and potent class of quinoline derivatives against cancer. **Monatshefte fur Chemie**, v. 146, n. 12, p. 2041–2052, 2015.
- [16]. BARBOSA-LIMA, G. et al. N-(2-(arylmethylimino)ethyl)-7-chloroquinolin-4-amine derivatives, synthesized by thermal and ultrasonic means, are endowed with anti-Zika virus activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 434–441, 2017.
- [17]. DOS SANTOS, G. F. **Síntese, caracterização e avaliação antineoplásica de novos derivados 3-hidroxiindolin-2-onas-3-substituídos**, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa p. 91, 2017.
- [18]. SARDELLA, T. B. **Isatina, N-metil-isatina e N-metil-3-(2-oxopropil)-3-hidroxi-2-oxindol: Perfil antinociceptivo e mecanismo de ação**. Dissertação de Mestrado, Instituto De Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, p. 116, 2014.
- [19]. Martinez, S. T.; Ferreira, V. F. As Isatinas do Professor Angelo. **Revista Virtual de Química**. v. 9, n.3, p. 1154-1183. 2017.

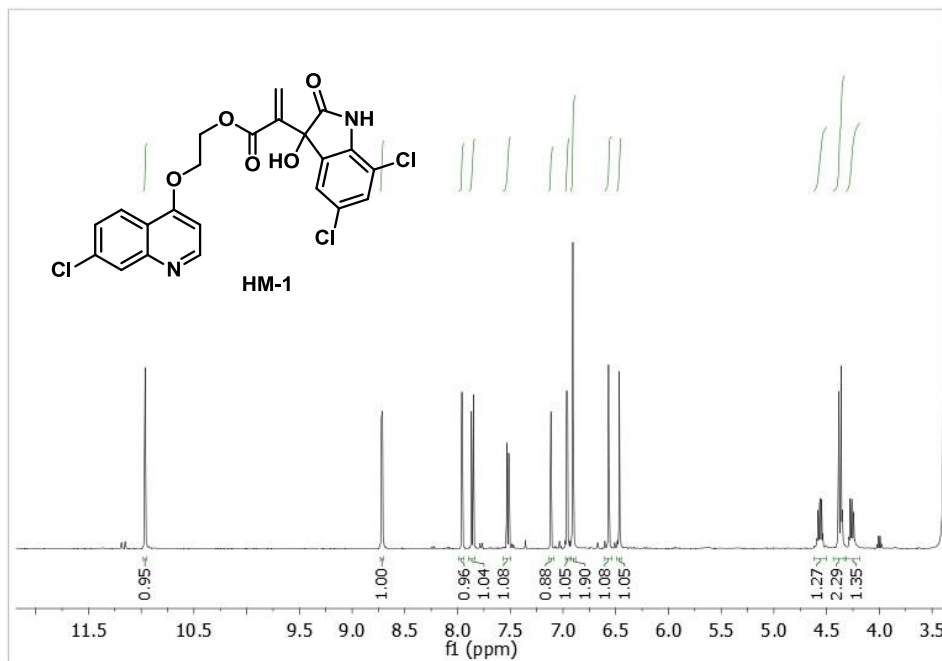
- [20]. BARGAVI, S. et al. Synthesis, spectroscopic investigation, crystal structure analysis, quantum chemical study, biological activity and molecular docking of three isatin derivatives. **Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, 77, p. 299, 311, 2021.
- [21]. ELMAHALLAWY, E. K.; AGIL, A. Treatment of Leishmaniasis: A Review and Assessment of Recent Research. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, p. 2259– 2275, 2015.
- [22]. SHAVETA; MISHRA, S.; SINGH, P. Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 124, p. 500– 536, 2016.
- [23]. MORPHY, R.; KAY, C.; RANKOVIC, Z. From magic bullets to designed multiple ligands. **Drug Discovery Today**, v. 9, n. 15, p. 641– 651, 2004.
- [24]. NEPALI, K. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 482–487, 2014.
- [25]. VIEGAS-JUNIOR, C. et al. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–1852, 2007.
- [26]. ALVAREZ, R. et al. Epigenetic Multiple Modulators. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 22, p. 2749–2787, 2011.
- [27]. NJOGU, P. M.; CHIBALE, K. Recent developments in rationally designed multitarget antiprotozoan agents. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 13, p. 1715–42, 2013.
- [28]. KUMAR, A. et al. 4-Anilinoquinoline triazines: A novel class of hybrid antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 676–690, 2011.
- [29]. 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.
- [30]. SHI, M. et al. **Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction**. 1. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011.

- [31]. 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, n. 1949, p. 2815–2815, 1968.
- [32]. REDDY, T. N. et al. Design, synthesis and structure-activity relationship of novel phenolic based pyrimidine hybrids from Cashew Nut Shell Liquid (CNSL) components as potential antitumor agents. **Chemical Biology Letters**, v. 5, n. 2, p. 41–54, 2018.
- [33]. HOFFMANN, H. M. R.; RABE, J. Preparation of 2-(1-Hydroxyalkyl)acrylic Esters; Simple Three-Step Synthesis of Mikanecic Acid. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 22, n. 10, p. 795–796, 1983.
- [34]. HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Functionalisation of the  $\alpha$  position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 5007–5010, 1986.
- [35]. 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, n. 11, p. 3811–3826, 2015.
- [36]. 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.
- [37]. PRICE, K. E. et al. Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 147–150, 2005.
- [38]. DA CÂMARA ROCHA, J. et al. Biological activity of Morita-Baylis-Hillman adduct homodimers in *L. infantum* and *L. amazonensis*: anti-Leishmania activity and cytotoxicity. **Parasitology Research**, v. 118, n. 10, p. 3067–3076, 2019.
- [39]. FAHEINA-MARTINS, G. V et al. Morita-Baylis-Hillman Adducts Display AntiInflammatory RAW264.7 Cells. **Mediators of Inflammation**, 2017.
- [40]. NELSON, G. L. et al. Synthesis and Evaluation of Baylis-Hillman Reaction Derived Imidazole and Triazole Cinnamates as Antifungal

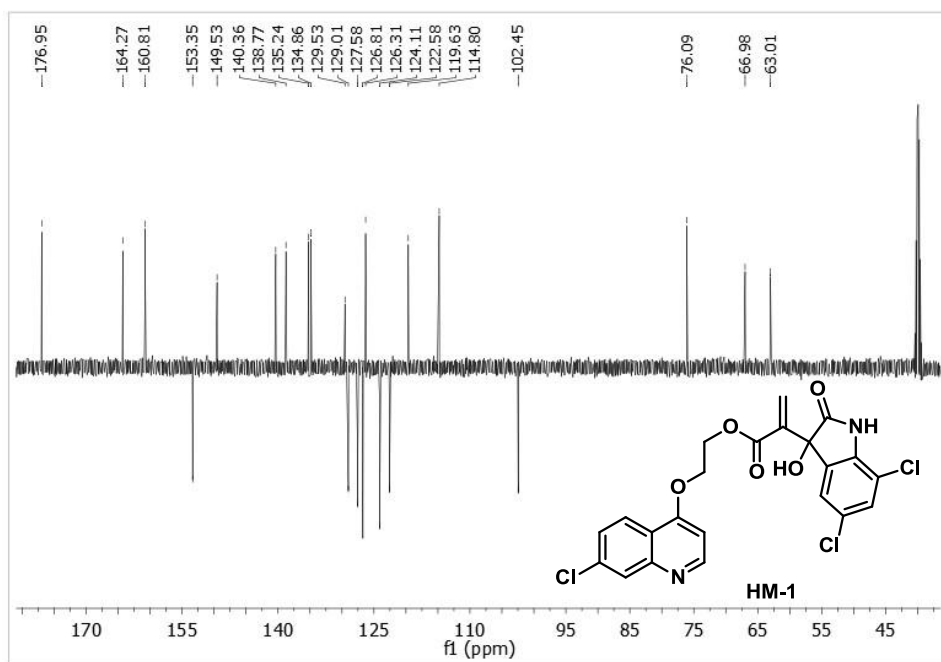
- Agents. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- [41]. KUNDU, M. K. et al. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene- propionic acid derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 5, p. 731–736, 1999.
- [42]. KOHN, L. K. et al. Antiproliferative effect of Baylis-Hillman adducts and a new phthalide derivative on human tumor cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 6, p. 738–744, 2006.
- [43]. MANLY, C. J. et al. Strategies and tactics for optimizing the Hit-to-Lead process and beyond--a computational chemistry perspective. **Drug Discovery Today** 2008, 13, 99.
- [44]. LIPINSKI, C. ALead- and drug-like compounds: the rule-of-five Revolution. **Drug Discovery Today: Technol.** 2004, 4, 337.
- [45]. NATARAJAN, J. K. et al. 4-N-, 4-S-, and 4-O-chloroquine analogues: Influence of side chain length and quinolyl nitrogen pKa on activity vs chloroquine resistant malaria. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 12, p. 3466–3479, 2008.
- [46]. MONTALBETTI, C. A G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005.
- [47]. SwissADME. Disponível em <<http://www.swissadme.ch/index.php>>
- [48]. DAINA. A. et al. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Nature: Scientific Reports**, 7, 42717, 2017.

## ESPECTROS

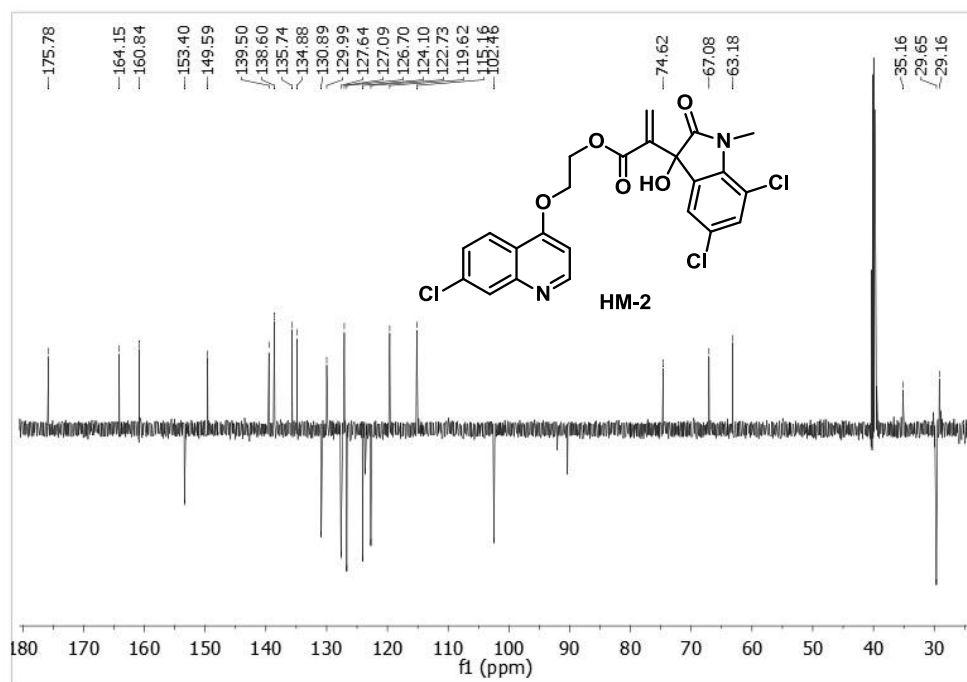
**Espectro 1.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular **HM 1**



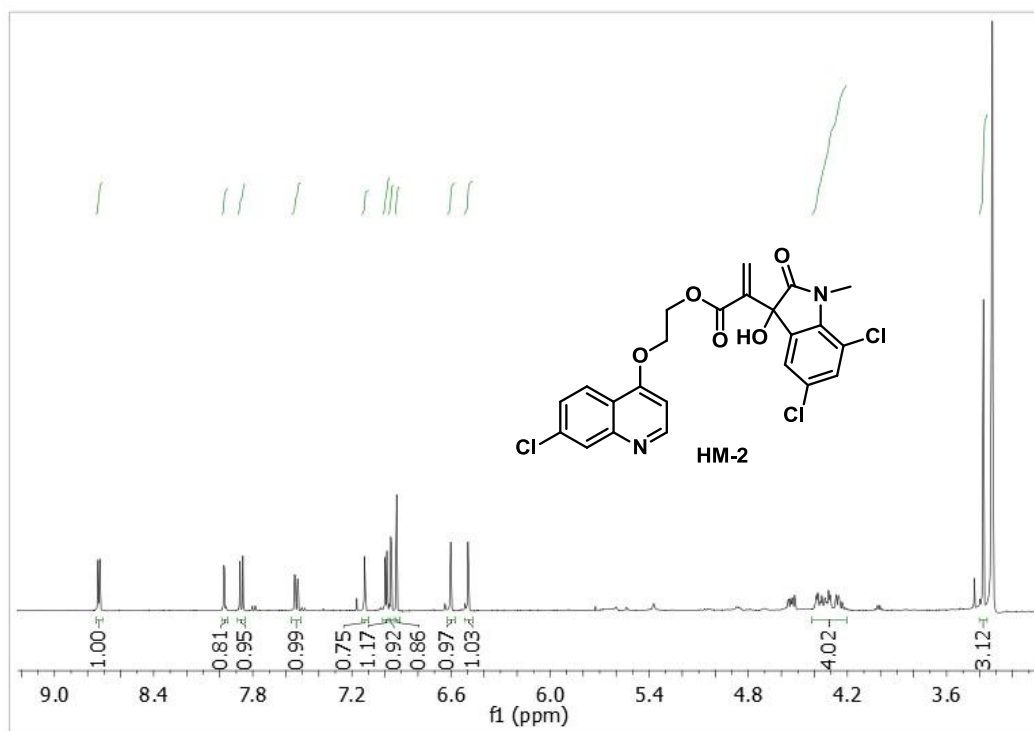
**Espectro 2.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular **HM 1**



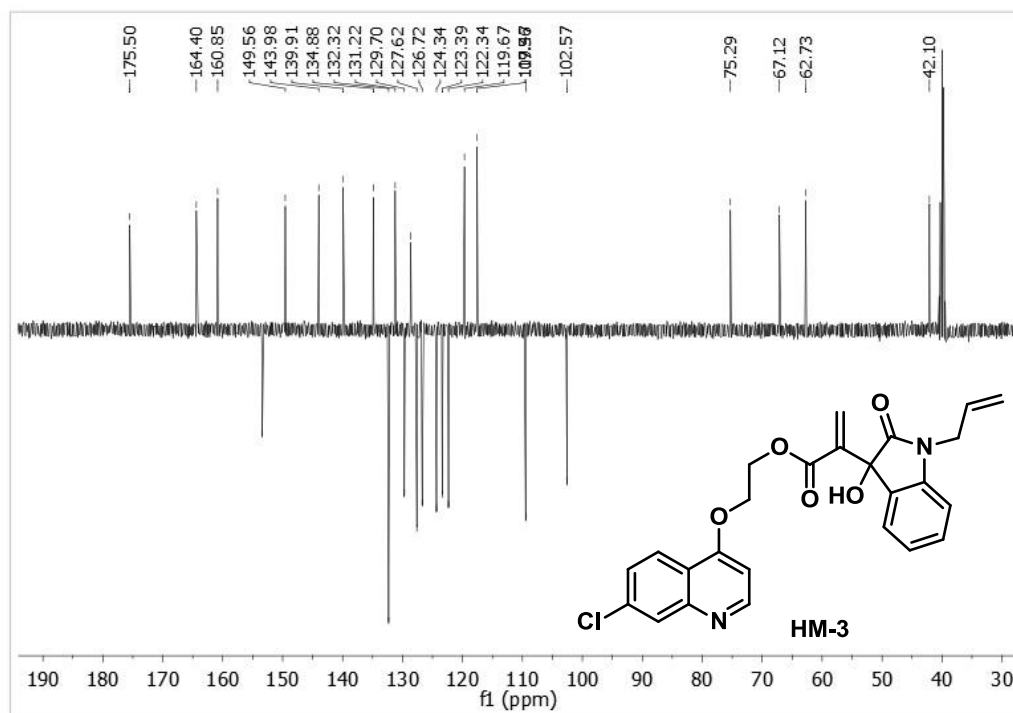
**Espectro 3.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular **HM 2**



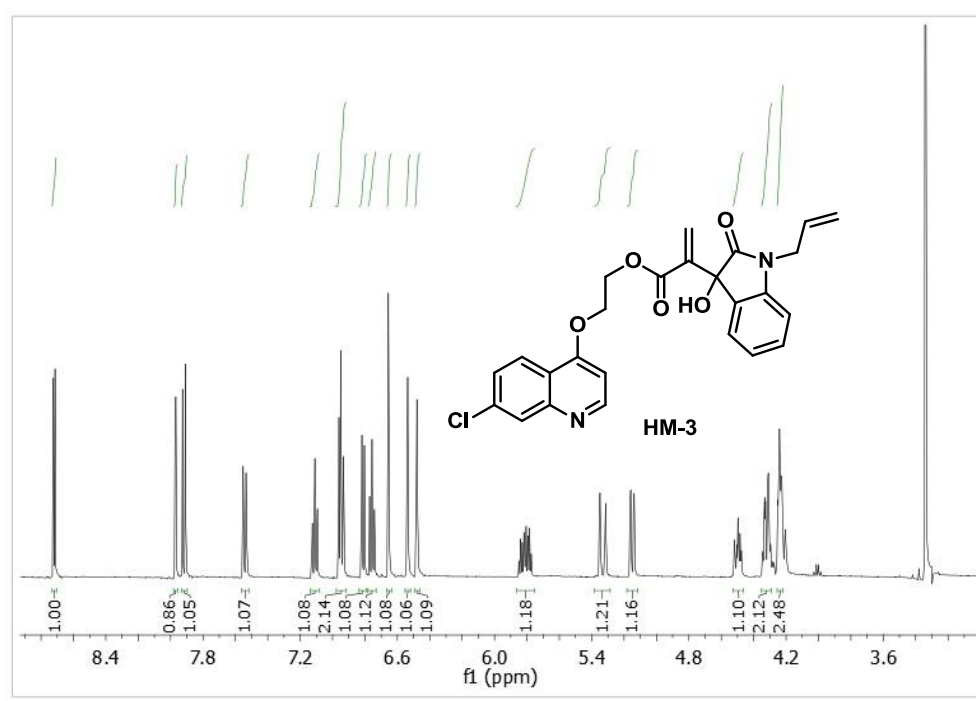
**Espectro 4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz DMSO-D6) do híbrido molecular **HM 2**



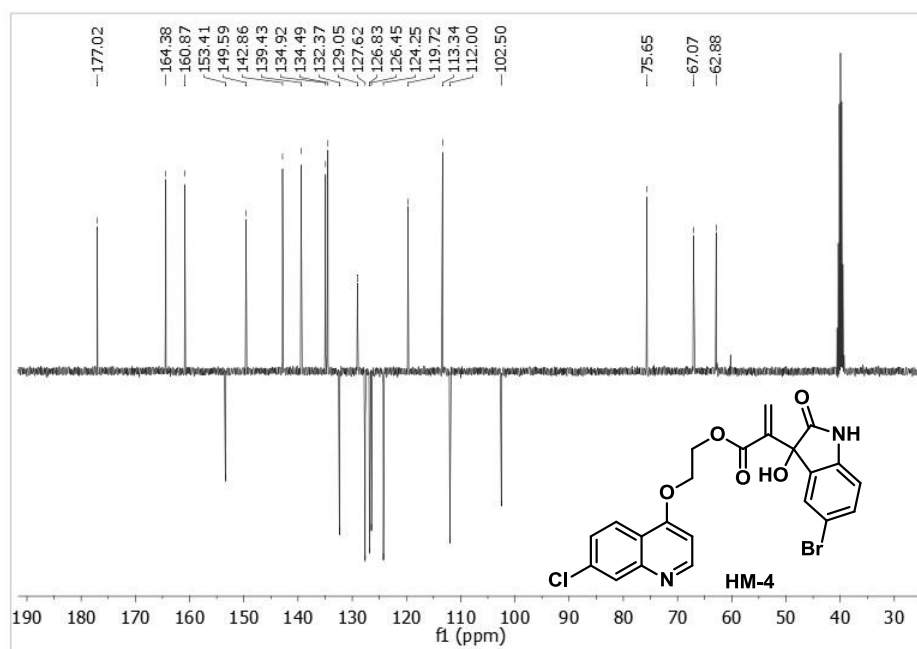
**Espectro 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D<sub>6</sub>) do híbrido molecular **HM 3**



**Espectro 6.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz DMSO-D<sub>6</sub>) do híbrido molecular **HM 3**



**Espectro 7.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz DMSO-D<sub>6</sub>) do híbrido molecular **HM 4**



**Espectro 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz DMSO-D<sub>6</sub>) do híbrido molecular **HM 4**

