

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE RACIONAL DE DERIVADOS DO NÚCLEO
TETRAHIDROQUINOLINODIONA PARA PRODUÇÃO DE FÁRMACOS
ANTICANCERÍGENOS**

*PLANNING AND RATIONAL SYNTHESIS OF TETRAHYDROCHINOLINODIONA
CORE DERIVATIVES FOR THE PRODUCTION OF ANTICANCERIGENIC DRUGS*

Filipe Gabriel Duarte Monte

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5831-7332>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9345178310831713>

Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires, GO, Brasil

E-mail: filipe_gabri@hotmail.com

Haline Gerica de Oliveira Alvim

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1682-5512>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6733311247207705>

Universidade de Brasília, UnB, DF, Brasil

E-mail: halinegerica@senaaires.com.br

RESUMO

Hodiernamente, é perceptível as diversas formas de manifestação do câncer no corpo humano e todos os tipos de estágios apresentados dependendo do tipo de câncer. Para aqueles que apresentam o câncer de forma mais branda e há tempo de tratamento, há um alento, mas àqueles que se encontram com células mais agressivas, o tempo vale uma vida. Receber a notícia de estar com câncer, hoje no Brasil, é como receber uma sentença de morte. Avalia-se que o Brasil, conforme os elementos do Instituto Nacional de Câncer, a cada temporada surja mais de 500.000 (quinhentos mil) novos casos de cânceros. A procura por recursos para o tratamento do câncer é algo essencial, por isso o trabalho em questão está envolto do desenvolvimento de uma nova reação multicomponente que forneça de forma direta, com alta conversão, em uma única etapa reacional compostos com atividade biológica. Os compostos serão planejados de forma a apresentarem atividades anticancerígenas, para tal toda sua estrutura será desenhada com base em grupos substituintes que estão presentes em moléculas da literatura que apresentam atividade comprovada.

PALAVRAS CHAVE: Atividade biológica. Câncer. Corpo humano. Tratamento.

ABSTRACT

Today, it is noticeable the different forms of cancer manifestation in the human body and all types of stages presented depending on the type of cancer. For those who have cancer more mildly and have treatment time, there is encouragement, but for those with more aggressive cells, time is worth a life. Receiving the news of being with cancer, today in Brazil, is like receiving a death sentence. It is estimated that in Brazil, according to data from the National Cancer Institute, each year more than 500,000 (five hundred thousand) new cancer cases arise. The search for solutions for the treatment of cancer is essential, so the work in question is involved in the development of a new multicomponent reaction that provides directly, with high conversion, in a

single reaction step compounds with biological activity. The compounds will be designed to have anti-cancer activities, for which their entire structure will be designed based on substituting groups that are present in molecules in the literature that have proven activity.

KEYWORDS: *Biological Activity. Cancer. Human Body. Treatment.*

INTRODUÇÃO

Desde a década de 60 que estudos sobre agentes farmacológicos sintéticos vêm sendo utilizados no tratamento de infecções, tanto na medicina humana quanto na veterinária. Trata-se de medicamentos sintetizados em laboratórios, e um exemplo que pode ser dado, são as quinolonas.¹

O estudo das quinolonas, foi evoluindo ao longo dos anos, trazendo mudanças para sua estrutura molecular, potencializando, tornando mais eficaz e fazendo com que a ação de seu espectro foi mais expansiva. As quinolonas teve uma divisão em “gerações”, em que a cada um subsequente, apesar de sutil, trazia mais algum diferencial à suas aplicações clínicas.^{1.1}

A divisão das quinolonas são em fluoradas e fluoroquinolonas. Sendo considerada como quinolona de primeira geração, a que tem estrutura química ligada ao ácido nalidíxico, considerado molécula de classe e pouco utilizado na atualidade, por apresentar espectro de ação restrito.²

São consideradas quinolonas de segunda, terceira e quarta geração, as que possuem um átomo de flúor nas posições 6 ou 7 do anel quinolina. As de segunda geração, tem espectro mais amplo, em maior parte administrada por via oral, mas em alguns casos, também via parenteral, porém ainda com restrições a bactérias gram-negativas.^{2.1}

Por volta da década de 1980 as fluoroquinolonas, da terceira e quarta gerações, aumentaram a compatibilidade e a entrada desses agentes na célula bacteriana, o que trouxe um aumento eficaz dos fármacos gram-negativos, ampliando o espectro de ação para as Gram-positivas, devido ao processo antimicrobiano.^{2.2}

O trabalho em questão está envolto do desenvolvimento de uma nova reação multicomponente que forneça de forma direta, com alta conversão, em uma única etapa reacional compostos com atividade biológica. Os compostos serão planejados de forma a apresentarem atividades anticancerígenas, para tal toda sua estrutura será desenhada com base em grupos substituintes que estão presentes em moléculas da literatura que apresentam atividade comprovada.

1. Planejamento e síntese racional de derivados do núcleo Tetrahydroquinolinodiona para produção de fármacos anticancerígenos

Quando se procura na literatura conjuntos com substituições no nitrogênio, são encontrados poucos relatos sobre derivados como os derivados tetrahydroquinolina-2,5-dionas N-substituídos). o composto que está em ênfase é a molécula em relevância do trabalho, destacando que estes compostos com este tipo de substituição são escassos de serem encontrados na literatura, o que evidencia a importância do trabalho em desenvolvimento.^{2.3}

Devido a este contexto que a sociedade está tendo um aumento populacional em que na qual a grande parte engloba-se em consumo desenfreado e um amplo desperdício, em consequência, está limitando os recursos naturais. Analisando o cenário, percebe-se que a indústria farmacêutica apresenta um grande interesse no desenvolvimento de novos produtos obtidos via MCRs. Existindo um interesse

racionalizado na criação de novos tipos de MCRs e também na utilização das várias já existentes para obtenção de novos produtos.^{2.3.1}

Os fatores como versatilidade, paralelização e sobretudo a capacidade, desempenham um fator crucial na preparação de novos tipos de MCRs. Verifica-se que este comportamento é extremamente proveitoso para formação de estruturas N-heterocíclicas, tendo um número parcialmente alto de MCRs com propósito a tal função. Na área da Química Medicinal, esses métodos simbolizam atributos praticamente ilimitados de pesquisa pretendendo o ganho de novos fármacos, posto que é plausível atingir compostos que divergem desde os heterociclos mais simples até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.³

Na tentativa de solucionar esta problemática, faz-se o uso de uma importante ferramenta sintética, as chamadas reações multicomponentes (MCRs). Sua relevância é devido ao entrar nos princípios da química verde, seguindo pelo fundamento que o uso da química para prevenir a poluição. Mais especialmente, é a preparação de produtos e técnicas químicas que sejam vantajosos para ao meio ambiente.^{3.1}

As características desses processos são: O produto final é obtido a partir de uma sequência de vários estágios que leva, idealmente, um único composto; Acessibilidade a um grande número de compostos e moléculas complexas; Pela simplicidade de seus procedimentos, processos one-pot, que requerem um único recipiente e um único processo de purificação, para que haja uma grande economia solventes e reagentes. As RCMs são de alto desempenho.^{3.1.1}

Analisando a proposta do presente trabalho certifica-se que a metodologia em proposta se enquadra nas três características supracitadas, inferindo que o presente parecer futuramente pode ser atrativo do ponto de vista industrial.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o estudo do tema proposto utilizou-se algumas etapas de pesquisa. Foi feita uma revisão literária por meio de artigos, teses de doutorados, dissertações de mestrado, disponíveis em meios eletrônicos com acesso à sites que abordavam assuntos sobre o uso da tetrahydroquinolinodiona. Os sites acessados para levantamento de dados foram: FARMACOLOGIA - <https://farmacologiauefs.wordpress.com/introducao-a-farmacologia>, acesso em 02/02/2020; COMPOSIÇÃO QUÍMICA - <https://www.scielo.br/scielo>. Acesso em 10/03/2020; AÇÃO FARMACOLÓGICA - <https://www.uc.pt>. Acesso em 25/05/2020; FARMACOLOGIA - Farmacologia - www.juventudect.fiocruz.br . Acesso em 15/08/2020.

Após a pesquisa, foi realizada uma leitura exploratória do material levantado, identificando assim, assuntos referentes ao tema proposto. Após a leitura exploratória procedeu-se a seleção do material sumarizando somente as informações relevantes ao desenvolvimento da pesquisa, após essa etapa iniciou-se o processo da leitura analítica que é feita com base nos textos já selecionados, ordenando as informações contidas nas fontes, possibilitando a análise dos estudos selecionados.

Em relação ao delineamento de pesquisa, pautou-se em artigos que tratassem diretamente sobre o planejamento e síntese racional de derivados do núcleo Tetrahydroquinolinodiona para produção de fármacos anticancerígenos, sendo que tanto a análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, e descrever, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Analisando a elaboração de diversas composições farmacológicas (de fontes sintéticas ou naturais) observa-se com constância a presença de núcleos *N*-heterocíclicos, tal como a **Erro! Fonte de referência não encontrada.**



Figura - 1 Estrutura geral do núcleo Quinolona, estrutural alvo devido ao alto potencial farmacológico. (Fonte: Scielo)

A elaboração das quinolonas teve seu princípio com a identificação do ácido nalidíxico por derivado do 6-cloro-1-H-etil-4-oxoquinolona-3-ácido carboxílico. (Leshner et al. (1962)) Um sistema de anéis 2-quinolona (Carbostiril) representa uma classe de compostos com um amplo espectro de trabalhos biológicos, possui uma ampla variedade de antimicrobiana, antiproliferativa, antitrombótica, anti-hepatite B, anti-HIV, antitumoral, antioxidativa e citotoxicidade contra linhas de células tumorais humanas. A função antimicrobiana do núcleo quinolona foi o fator que impulsionou a vasta quantidade de artigos voltados à obtenção e caracterização dos derivados.^{3.1.2}

O gráfico abaixo traz uma dimensão da quantidade de estudos feitos sobre o núcleo quinolona nos últimos anos, dentro e fora do Brasil.

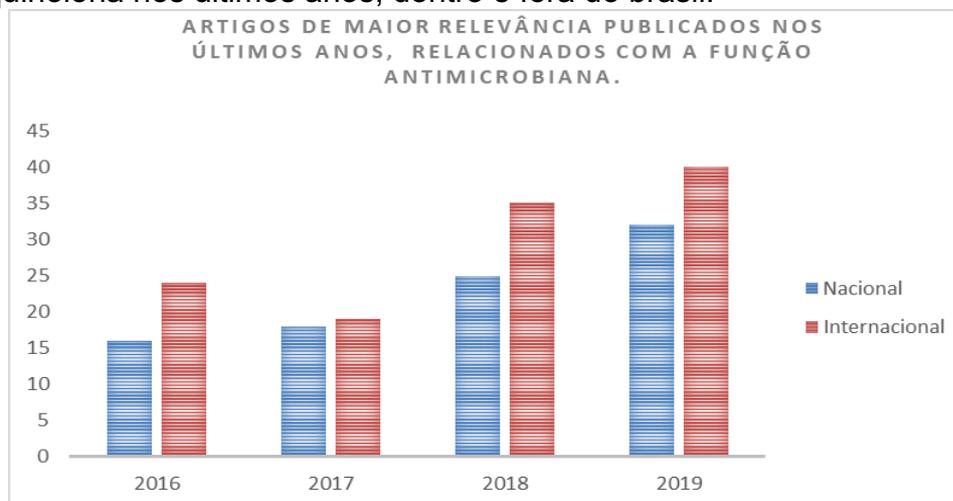


Gráfico 1 – Artigos sobre funções antimicrobianas

Um derivado sintético produzido a partir do processamento da Cloroquina, o Ácido Nalidíxico, foi descoberto. A partir de então novas vertentes das quinolonas vêm sendo incorporadas ao arsenal terapêutico.

Analisando os dados a respeito deste núcleo, constata-se que apresenta uma considerável ação para o tratamento terapêutico do trato urinário para combater o *Escherichia coli*, contudo, devido ao grande uso deste fármaco, de maneira inadequada, contribuiu para o início de resistência e limitaram a sua indicação ao tratamento de infecções sistêmicas.^{3.1.3}

Ainda assim, as quinolonas estão no ranking para tratamento de infecções do trato urinário para uma das classes de antibióticos mais prescritos no mundo, tendo

1/5 de sua demanda antimicrobiana vendida na década passada e ainda ativo na atualidade, por causa de sua eficácia e já conhecidos como demonstrado na imagem abaixo.

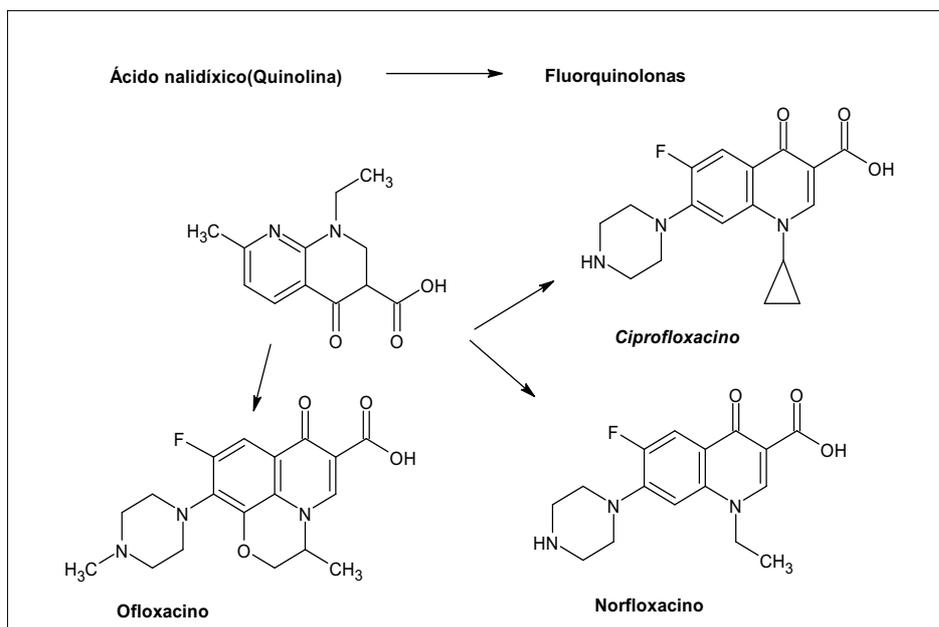


Figura 2 - A elaboração de ácido nalidíxico, assim formando as as fluoquinolonas. Tavares W. Atibióticos e quioterápicos para o clínico. 2ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.

Pelo fato da excelência do seu trabalho contra as infecções bacterianas, por volta de 1980, as fluorquinonas com adição do flúor no C-6, aumentaram a compatibilidade e ligação específica possibilitando o ingresso desses agentes na célula bacteriana, proporcionando um importante crescimento na eficácia destes fármacos contra bactérias Gram-negativas, e ampliando o espectro de ação para as Gram-positivas, devido a sua ação antimicrobiana, dependendo da concentração, que podem ser administrados por via oral, endovenosa ou tópico. Devido a sua maior eficiência clínica em infecções do trato respiratório, incluindo bronquite crônica, pneumonias adquiridas na comunidade, pneumonia nosocomial e sinusite bacteriana

4

Com o lançamento da norfloxacina em 1986, houve uma indicação admirável de trabalho em bactérias Gram negativas aeróbias, envolvendo *Pseudomonas aeruginosa*, e boa atividade também contra bactérias Gram positivas.^{4.1}

Posteriormente, outras fluorquinonas, como ciprofloxacina e a ofloxacina, foram lançadas, mostrando uma alta absorção intestinal e uma perfeita penetração na maior parte dos órgãos e tecidos, com excelente potência e espectro de ação contra bactérias Gram negativas e Gram positivas. A ciprofloxacina é que se encontra comercialmente no Brasil.^{4.2}

A terceira geração, detêm uma visão ampliada para Gram positivos e bactérias atípicas. Adequado em pneumonia adquirida na comunidade, exacerbação aguda da bronquite crônica, infecções urinárias e de pele.⁵

Na geração seguinte apresenta-se os mais novos representantes das quinolonas, dispõem espectro ampliado incluindo Gram positivos, anaeróbios e atípicos. São utilizados em infecções intra-abdominais, urinárias, pneumonia nosocomial e obtida 12 na comunidade, com a vantagem de agir contra *Streptococcus pneumoniae* resistente às penicilinas e cefalosporinas.⁶

A função antimicrobiana do núcleo quinolona foi o fator que impulsionou a vasta quantidade de artigos voltados à obtenção e caracterização dos derivados

sintetizados para serem usados eficazmente, para o tratamento contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.^{6.1}

O grande valor recebido por este núcleo resulta em uma alta diversidade de métodos sintéticos para atingi-lo, seja de forma indireta (bastantes etapas) ou ainda direta. O que procede em rumos sintéticos com pouco rendimento energético, atômico e com custo-benefício alto. Contudo, quando se procura na literatura conjuntos com substituições no nitrogênio, são encontrados poucos relatos sobre derivados como os derivados tetrahydroquinolina-2,5-dionas N-substituídos). Na figura 3, o composto que está em ênfase é a molécula em relevância do trabalho, destacando que estes compostos com este tipo de substituição são escassos de serem encontrados na literatura.^{6.1.1}

Grande número de derivados do sistema 2-quinolonas foram investigados com êxito tal como: os compostos 4-aryl-quinolina-2(1H) onas; quinolina-2(1H) -onas 3,4-dissubstituídas e 2-quinolonas N-substituídos, figura 3.

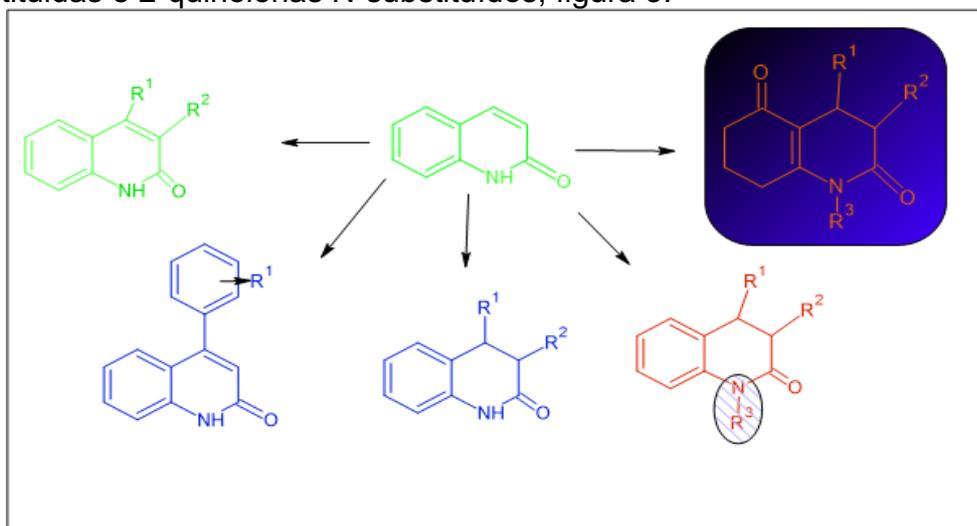


Figura 3 - Figura 2 Derivados do núcleo 2-quinolonas estudados, variando de acordo com a substituição e possibilidade de aplicação biológica. Poucos estudos relatam derivados N-substituídos (Fonte: Scielo).

Na tentativa de solucionar esta problemática, faz-se o uso de uma importante ferramenta sintética, as chamadas reações multicomponentes (MCRs). Sua relevância é devido ao entrar nos princípios da química verde, seguindo pelo fundamento que o uso da química para precaver a poluição. Mais especialmente, é a preparação de produtos e técnicas químicas que sejam vantajosos ao meio ambiente.⁷

Presume-se que a população ultrapasse de 9 bilhões em 2050, devido um aumento no mundo em progresso projetado em triplicar a despesas global de recursos. Indústrias, englobando produtos farmacêuticos, até então estarão disputando pelos recursos de um planeta ilimitado para atender a demanda triplicada da sociedade. Para desenvolver no futuro, é incontestável que rotas para produtos farmacêuticos, que atualidade geram na ordem 100 kg de resíduos para cada quilograma de medicamento em um método otimizado, por este motivo da importância para estudo racional das MCRs.^{7.1}

As MCRs são metodologias bastante conhecidas pela capacidade de conversão dos materiais de partida em um único produto em altos rendimentos e pela alta economia de átomos Esquema 1. Uma característica marcante das MCRs é que

os átomos presentes inicialmente nos substratos estão quase que em sua totalidade no produto final.

Na área indústria farmacêutica, uma característica desejada e amplamente valorizada em procedimentos preparatórios é a simplicidade metodológica, o que tornou a síntese passo a passo de compostos com atividade biológica obsoleta. Portanto, o desenvolvimento de rotas multicomponentes para o acesso destes compostos é essencial, Esquema 1

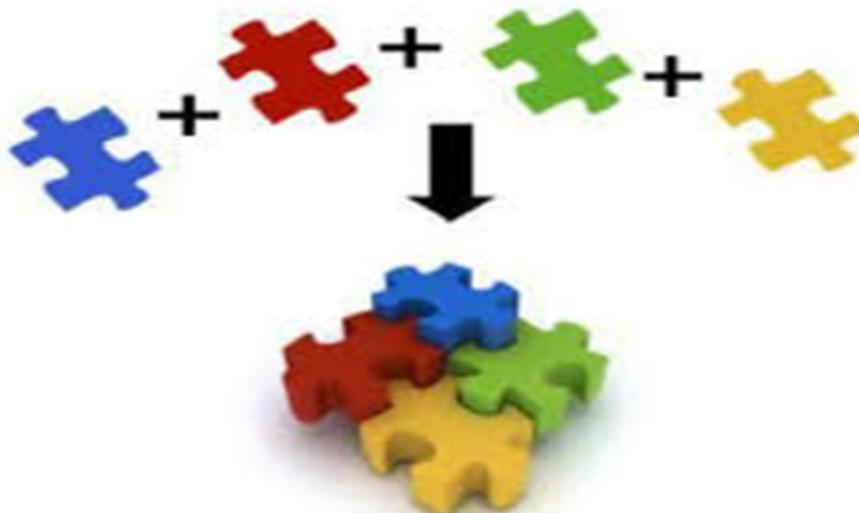


Figura 4 - Esquema 1. Representação da reação multicomponente e sua alta convergência. (Fonte: www.redalyc.org)

Recentes metodologias visam a melhoria de métodos sintéticos almejando uma maximização de eficiência reacional (rendimentos e conversão altos) enquanto uma minimização dos custos de produção e dos subprodutos e resíduos (sendo eles tóxicos ou não) gerados, fato buscado no planejamento racional dos derivados em desenvolvimento.^{7.1.1}

A MCR é uma ferramenta sintética que apresenta um leque de possibilidade para conectar agregados de compostos químicos, que são estruturalmente complexos e apresentam atividades biológicas, contudo, as aplicações das MCRs estão delimitadas ao seu diminuto número de variações, visto que, o investimento espetacular e do progresso orgânico da química combinatório como tecnologia de plataforma na indústria farmacêutica nos anos de 1980 e 1990, limitados MCRs avançaram ou foram desenvolvidos por laboratórios de pesquisas corporativos.⁸

Por isso o trabalho em questão está envolto do desenvolvimento de uma nova reação multicomponente que forneça de forma direta, com alta conversão, em uma única etapa reacional compostos com atividade biológica. Os compostos serão planejados de forma a apresentarem atividades anticancerígenas, para tal toda sua estrutura será desenhada com base em grupos substituintes que estão presentes em moléculas da literatura que apresentam atividade comprovada.

Devido a este contexto que a sociedade está tendo um aumento populacional em que na qual a grande parte engloba-se em consumo desenfreado e um amplo desperdício, em consequência, está limitando os recursos naturais. Analisando o cenário, percebe-se que a indústria farmacêutica apresenta um grande interesse no desenvolvimento de novos produtos obtidos via MCRs. Existindo um interesse racionalizado na criação de novos tipos de MCRs e também na utilização das várias já existentes para obtenção de novos produtos.^{8.1}

Os fatores como versatilidade, paralelização e sobretudo a capacidade, desempenham um fator crucial na preparação de novos tipos de MCRs. Verifica-se

que este comportamento é extremamente proveitoso para formação de estruturas N-heterocíclicas, tendo um número parcialmente alto de MCRs com propósito a tal função. Na área da Química Medicinal, esses métodos simbolizam atributos praticamente ilimitados de pesquisa pretendendo o ganho de novos fármacos, posto que é plausível atingir compostos que divergem desde os heterociclos mais simples até policiclos heteroaromáticos de maior complexidade estrutural.^{8.1.1}

Diversas universidades nacionais e internacionais, se aprofundaram nos estudos sobre multicomponentes e isso pode ser evidenciado no gráfico abaixo, onde há a demonstração da quantidade de citação feita em artigos de trabalhos acadêmicos, teses de mestrados e doutorados e outros artigos relacionados à indústria farmacêutica.

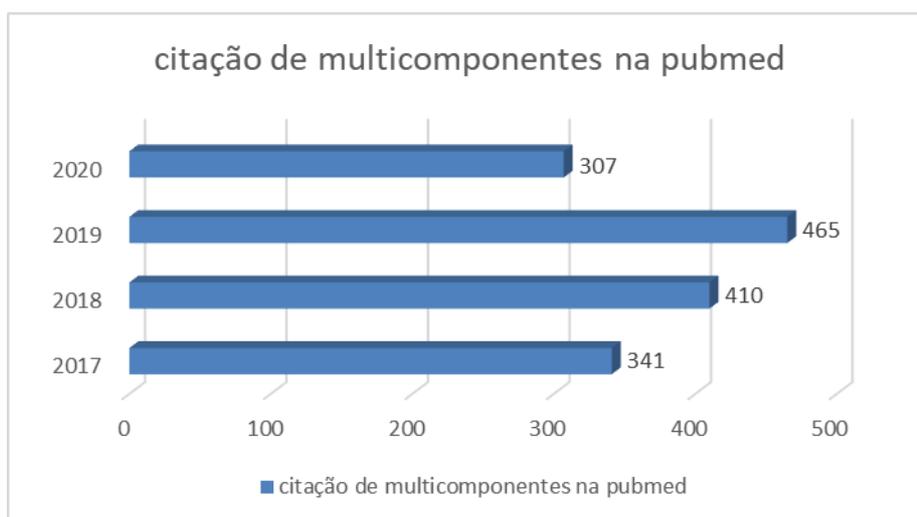


Gráfico 2 – Artigos citados pela Pubmed sobre as reações multicomponentes nos últimos anos (Pubmed.gov).

Entre os novos protocolos desenvolvidos via MCT (Modal or Multicomponent training), notou-se uma ampliação na quantidade destinados a obtenção, em específicos, dos núcleos N-heterocíclicos, tendo assim aplicações dos compostos na indústria farmacêutica e medicinal.

Devido ao crescimento populacional, as indústrias farmacêuticas terão que ampliar o rendimento para solucionar a meta exigida por novos medicamentos. Nesta situação, a química combinatória transformou-se em uma fonte indispensável das moléculas originais para a descoberta de novas drogas. Logo, esse método foi depressa escolhido pelas indústrias farmacêuticas com o objetivo de desenvolver processos sistemáticos que levar a um grande número de moléculas estruturalmente relacionadas ao mesmo tempo relativamente curto.⁹

As reações de múltiplos componentes (MCR) são definidas como uma técnica de agrupar, em uma única etapa, pelo menos três reagentes iniciais, que participarão na formação do produto final, tudo em um processo denominado one-pot.^{9.1}

Essas reações acontecem "in situ" em métodos "one pot", ou seja, acontecem em um similar meio reacional e à medida que os intermediários são formados reagem entre si para formar o produto final de interesse. Devido a isso tem de uma redução no número de passos reacionais, como resultado uma menor porção de resíduos gerados no processo, essencialmente em que comparados as demais reações lineares.¹⁰

Em comparação com as sínteses convencionais, os MCRs têm muitas vantagens: Essas reações são métodos altamente eficientes que atendem aos

requisitos de velocidade, diversidade molecular, devido à sua capacidade de acessar moléculas altamente funcional em transformações simples e diretas de uma etapa, e porque cada componente adiciona um elemento de diversidade ao produto final.^{10.1}

As características desses processos são: O produto final é obtido a partir de uma sequência de vários estágios que leva, idealmente, um único composto. Acessibilidade a um grande número de compostos e moléculas complexas. Pela simplicidade de seus procedimentos, são processos one-pot, que requerem um único recipiente e um único processo de purificação, para que haja uma grande economia solventes e reagentes. As RCMs são de alto desempenho.¹¹

Analisando a proposta do presente trabalho certifica-se que a metodologia em proposta se enquadra nas três características supracitadas, inferindo que o presente parecer futuramente pode ser atrativo do ponto de vista industrial.

Muitos compostos heterocíclicos contendo grupos nitrogênio, apresentam-se ativos biologicamente, tendo isto em vista objetiva-se a síntese de derivados fluorescente tendo como núcleo base sistemas de anéis tetrahydroquinolinodiona (TQD). Estes compostos heterocíclicos contendo grupos nitrogênios, tanto saturados quanto parcialmente insaturados, são encontrados em produtos naturais e em moléculas que exibem propriedades farmacológicas. Neste sentido, o presente trabalho objetiva a síntese planejada e eficiente de compostos N-heterocíclicos com atividade anticancerígena por meio de um novo protocolo sustentável a base da reação multicomponente, para que haja a simbiose das vantagens de cada parte do processo.¹²

Atualmente, é perceptível as diversas formas de manifestação do câncer no corpo humano e todos os tipos de estágios apresentados dependendo do tipo de câncer. Para aqueles que apresentam o câncer de forma mais branda e há tempo de tratamento, há um alento, mas àqueles que se encontram com células mais agressivas, o tempo vale uma vida. Receber a notícia de estar com câncer, hoje no Brasil, é como receber uma sentença de morte.¹³

Avalia-se que o Brasil, conforme os elementos do Instituto Nacional de Câncer, a cada temporada surja mais de 500.000 (quinhentos mil) novos casos de câncers.¹⁴ Por isso o trabalho em questão está envolto do desenvolvimento de uma nova reação multicomponente que forneça de forma direta, com alta conversão, em uma única etapa reacional compostos com atividade biológica.¹⁵

Os compostos serão planejados de forma a apresentarem atividades anticancerígenas, para tal toda sua estrutura será desenhada com base em grupos substituintes que estão presentes em moléculas da literatura que apresentam atividade comprovada.¹⁶

A estrutura da imidazopiridina detém elementos e características químicas que o tornam uma marca de primícias atraente para a elaboração de um extenso espectro de agentes terapêuticos 1 diversificando de medicamentos sedativos, por exemplo zolpidem 1, agentes antivirais 2, compostos anticancerígeno 3, imunomoduladores 2 (ref2) e agentes antituberculares 5 (ref.3) (fig. 1), para indicar somente um pouco. Entre outrosexposições sugere atividades como bomba de prótons gástrica inibidores 4 e como antifúngicos 5, antibacteriano6 e agentes ansiolíticos.

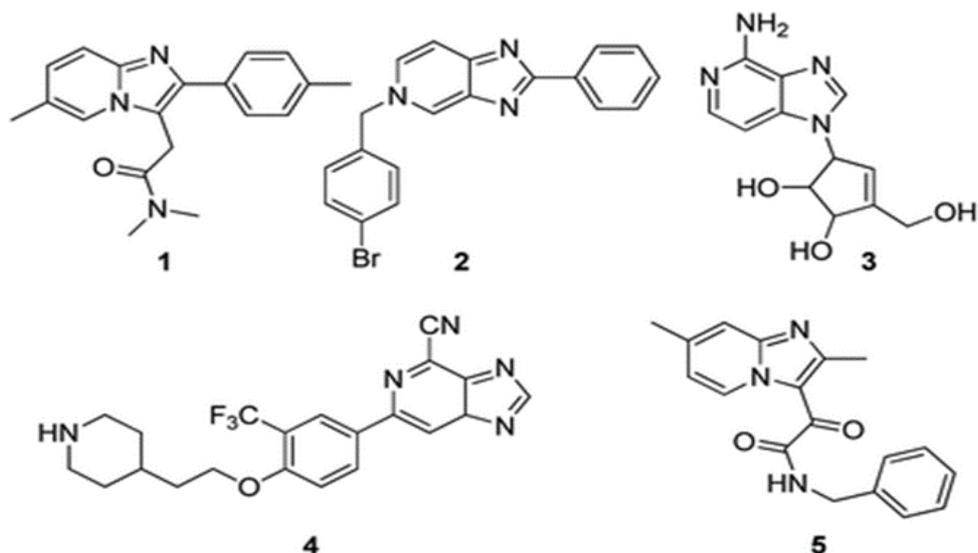


Figura 5 - Imidazopiridinas biologicamente ativas. Fonte:SciELO

Em maior parte, visto que em decorrência de sua relevância biológica, o progresso de metodologias sintéticas seguras que de modo eficiente para ligar imidazopiridinas e seus agregados prossegue a constituir a bastante de relevância de pesquisa em sintéticos química.

A vantagem do multicomponente Groebke-blackburn-reação de Bienaymé para a elaboração de imidazo [1,2-a] piridinas por ação de um aldeído 2-aminopiridina e um isocianeto apresenta-se adequadamente na literatura de química sintética. Certo que 2-aminopiridinas e aldeídos são normalmente disponíveis, a flexibilidade e vigor deste protocolo é especialmente malfeitoria pela diversidade delimitada e alto custo para adquirir o isocianetos que é sujeito a realizar suas condições de pesquisa.¹⁷

Gautier e Hofmann foram os primordiais a relatar a elaboração de isocianetos. Pela explicação de isocianetos como tendo odores horríveis e bastante desagradáveis que qualificam as dificuldades a elaboração e manuseio de isocianetos até atualmente. Quase 10 décadas após, as rotas iniciais normalmente aceitável para obter isocianetos foram relatados, mediante da desidratação de N-formamidas utilizando acil óxidos de elementos do grupo IV-VL no caráter de bases.¹⁸

Em razão da alta toxicidade e os obstáculos para o manejo relacionado ao uso de fosfogênio, oxicloreto de fósforo (utilizando junto com a base Et_3N), a princípio um método relatado pelo Ugi e Meyr, converteu-se em um dos N-formamida mais corretamente em admitidas pelos agentes desidratantes para a preparação de isocianetos na química atualmente.¹⁹

Contudo, devido ao crescimento de leis de gestão ambiental, de saúde e segurança avança a procura de novas rotas sintéticas mais seguras para obter isocianetos. Desse modo, mais pesquisas e avanço são indispensáveis para elaborar metodologias mais seguras para ter acesso a grande diversidade de substratos e essências. Wang e colegas, descreveram o reconhecimento trifenilfosfina e iodo e de que possui relativamente agentes desidratantes N-formamida efetivo para originar isocianetos aromáticos.⁽²⁰⁾ Guchhait e colegas, descreveram o avanço de uma reação one-pot e colocou cloreto de paratoluenossulfonil (pTsCl) e DABCO para desidratação de substratos de N-formamida para gerar isocianetos em situ para utilização subsequente em reações multicomponentes.^{20.1}

A busca por soluções para o tratamento do câncer é algo imprescindível, justificando a importância desse projeto de pesquisa.

4. PLANEJAMENTO METOLÓGICO

Etapa 1 – Síntese do Reagente a base de cumarina éster

A um balão, adicionou-se 1 equivalente do 4-Br-2-OH-Benzaldeído, 2 equivalentes de dietilmalonato, 0,04 equivalente de piperidina. A reação permaneceu em agitação a temperatura ambiente durante um período de 24 horas. Após a reação, deixou-se o produto bruto agitando em HCl (1 mol/L) por 30 minutos e depois filtrou-se em água fria. O sólido amarelado foi recristalizado em metanol, obtendo-se, ao fim, a cumarina éster.

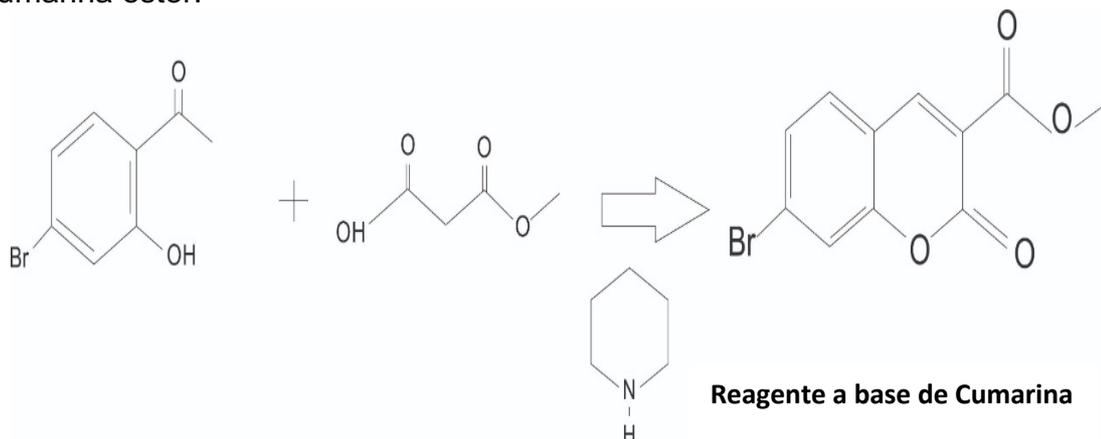


Figura 5 - Síntese do Reagente a base de cumarina éster (fonte: www.abq.org.br)

Etapa 2 – Utilização de Multicomponente para formação do núcleo tetrahydroquinolinodiona.

A reação adotada como modelo 1 equivalente de amina aromática, 1 equivalente de derivado de cumarina éster e 1 equivalente de 5,5-dimetil 1,3-ciclohexanodiona. Usou-se o catalisador FeCl₃ (5 mol%). A reação foi mantida sob agitação à temperatura de 60 °C, com etanol como solvente, em uma semana. Os produtos brutos foram purificados por meio de recristalização, e o precipitado formado foi lavado com etanol gelado.

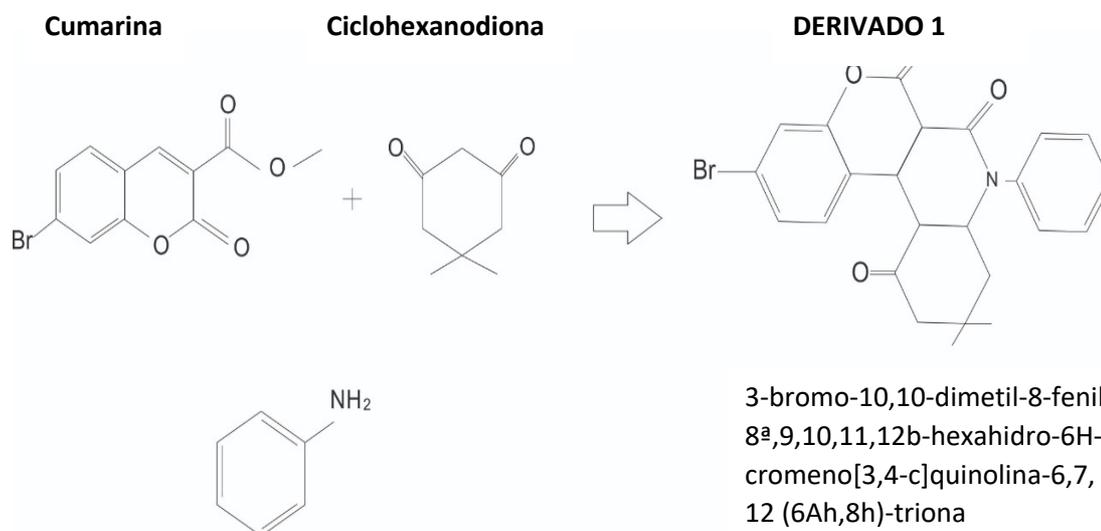


Figura 6 - Formação do núcleo tetrahydroquinolinodiona – derivado1. (Fonte: (Fonte: www.redalyc.org))

Quando necessário estes foram purificados por cromatografia em coluna sílica gel 60 como fase estacionária, e como fase móvel foram utilizados os eluentes: acetato de etila em diclorometano ou em hexano em concentrações apropriadas.

Uma vez que as condições experimentais foram otimizadas, para a o derivado 1, a metodologia será expandida de forma a obter dois outros derivados do núcleo, sempre buscando a conversão máxima por meio de sínteses limpas.

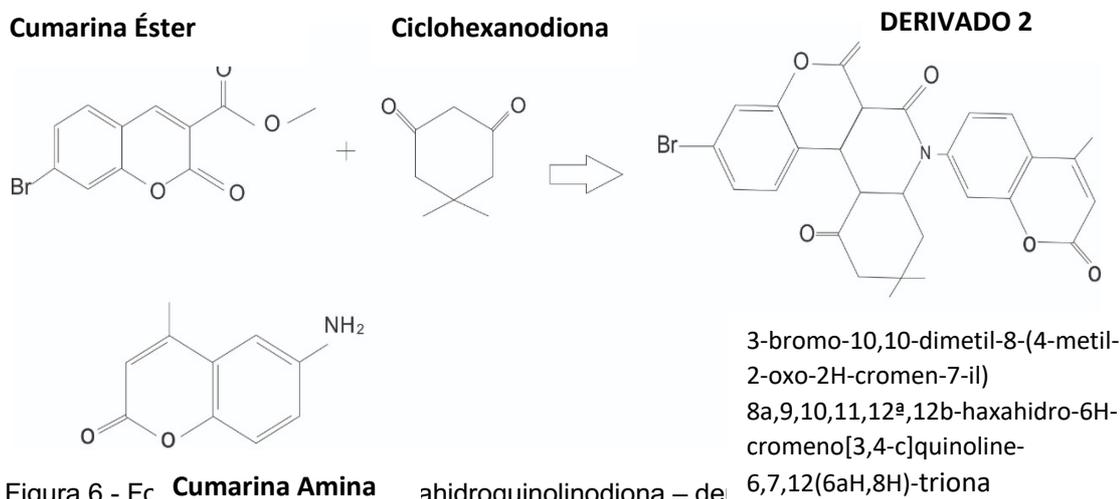


Figura 6 - Fc Cumarina Amina ahidroquinolinodiona – de

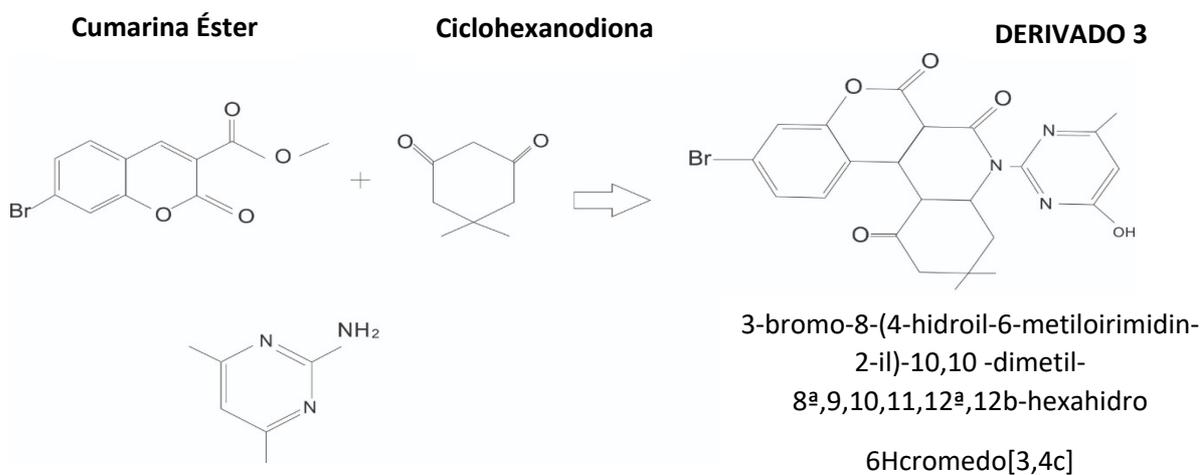


Figura 7 - Fori Pirimidina eo tetrahydroquinolinodiona – di

5. CONCLUSÃO

Fica evidenciada a importância do presente trabalho, quando no decorrer da pesquisa, verifica-se que, apesar da importância do estudo da molécula em destaque, não se encontram na literatura muitas informações sobre compostos com esses tipos de substituição.

A busca por componentes que tragam algum resultado ou a esperança de uma nova solução é algo muito visado por profissionais da área de farmacologia e afins, primeiro, pela questão de se tratar de uma doença que a tanto a tanto tempo acomete diversas pessoas, segundo, olhando para o âmbito profissional, visar o interesse real das indústrias farmacêuticas em desenvolver novos produtos.

Um préstimo dos componentes heterocíclicos que compõem grupos nitrogênicos, saturados ou parcialmente insaturados é que podem ser encontrados em produtos naturais e em moléculas com propriedades farmacológicas.

O estudo é de grande relevância, partindo do pressuposto que a síntese planejada e eficiente de compostos N-heterocíclicos com atividade cancerígena por meio de um protocolo sustentável utilizando a reação multicomponente em busca do resultado em que cada processo seja positivo em relação a simbiose.

REFERÊNCIAS

- (1) Altreuther, P. Data on chemistry and toxicology of Baytril. *Veterinary Medical Review*. v. 2, p. 87-89. 1987.
- (1.1) Juliana P. Graduação em Farmácia e Bioquímica; Uninove, 2010. Disponível em: <https://www.infoescola.com/farmacologia/quinolonas/>
- (2) David C.; Hooper, M.D; John S. *Wolfison. Fluorquinolone Antimicrobial Agents*, 1991.
- (2.2) Dömling, A.; *Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry*. *Chem Rev*. 2006;106(1):17-89.
- (2.3) CARVALHO, P. C. F.; DALL'AGNOL, M.; NABINGER, C.; ANDRADE, C. M. S.; MORAES, A.; SILVA, S. C. Multispecies mixtures: management implications for subtropical and tropical pasture production. In: WACHENDORF, M.; HELGADÓTTIR, A.; PARENTE, G. (Ed.). *Sward dynamics, N-flows and forage utilization in legume-based systems*. Gorizia: Gráfica Goriziana, 2006. p. 103-112.
- (2.3.1) Morin, E. *O problema epistemológico da complexidade*. Portugal: Publicações Europa-América, 1996.
- (3) Aver, G. M.; Kreutz, O. C.; Suyenaga, E. S.; *Revista Conhecimento Online* 2015, 2, 63.
- (3.1) Manly, C. J.; Chandrasekhar, J.; Ochterski¹, J. W.; Hammer, J. D.; Warfield, B. B.; *Drug Discovery Today* 2008, 13, 99.
- (3.1.1) Marcía R; Muñoz I.; Gómez, M. J.; Molina-Díaz, A.; Huijbregts, M. A. J.; Fernández-Alba, A. R.; García-Calvo, E.; *Chemosphere* 2008, 74, 37. JL.
- (3.1.2) Barreiros, S; Magnani; Cristina R; *Mechanisms of quinolone resistance in Salmonella spp*. 2008.
- (3.1.3) Morejón, G. M; Salup D R; *Update on quinolones. Electron J Biomed*. 2003; Disponível em: <http://biomed.uninet.edu/2003/n3/morejon2.html>.
- (4) Emmerson, A. M.; Jones, A. M; *The quinolones: decades of development and use. Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, Supl. S1, 13–20.

(4.1) Davis R; *Ciprofloxacina: uma revisão atualizada de sua farmacologia, eficácia terapêutica e tolerabilidade*. *Drogas*. 1996; 51: 1019-34.

(4.2) Fujikawa K., Chiba M., Tanaka M.; Sato K. *In Vitro Antibacterial Activity of DX-619, a Novel Des-Fluoro Quinolone*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jul; 49 (7): 3040-5 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?>

(5) Andriole, V.T. *Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections*. *Eur. J.Clin. Microbiol.Infect. Dis*. 10:342-50, 1991.

(6) Andriole, V. T. *Current infectious disease drugs*. *Current Medicine*. Philadelphia, p. 102, 1996.

(6.1) Andriole, V.T. *The quinolones*. 2 ed. New York : Academic Press, p.417- 419, 1998.

(6.1.1) Emmerson, A. M.; Jones, A. M.; *J. Antimicrob. Chemother*. 2003, 51, Suppl. S1, 13.

(7) Lisa J; Environmental Protection Agency - About Us, United States 2009. Disponível em: www.epa.gov

(7.1) Sheldon, R. A. (2000). *Atom efficiency and catalysis in organic synthesis*. *Pure and Applied Chemistry*. 72 (7): 1233–1246. doi:10.1351/pac200072071233.

(7.1.1) Shoaib, Alam, J ; *Ayub Med Coll Abbottabad* 2016 Apr-Jun;28(2):289-292.

(8) Boyd KD; Ross FM; Chiecchio L; Dagrada GP; Konn ZJ; Tapper WJ; et al. *A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial*. *Leukemia*, 2012; 349-55.

(8.1) Arthur E Kümmerle; Carlos AM Fraga; Eliezer J Barreiro; 2014, 111, 5215-5246, Editora American Chemical Society.

(8.1.1) Encarnação; José F; Carlos S; Boaventura S; Pimentel; António; Filipe, *Dissertação de Mestrado*, www.estudogeral.uc.pt/cris/explore/publications.

(9) Romulo A; *propriedade intelectual, novas fronteiras*; Fiocruz https://www.fiocruz.br/wpcontent/uploads/2016/09/ASMQ_Title_1_x264.mp4?_2.

(9.1) Bienaymé; Bouzid K.; Guan B.; Fleming P.; Shiosaki K.; Tsai S.; *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 3635 CrossRef CAS; (c) H., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, 37, 2234 CrossRef.

(10) Phukan; Kalita; Borah; *A new protocol for Biginelli (or like) reaction under solvent-free grinding method using Fe (NO₃)₃.9H₂O as catalyst*. *Green Chemistry Letters and Reviews*, v. 3, n. 4, p. 329-334, 2010. Mistry, Maheria, *Synthesis of diarylpyrimidinones*

(DAPMs) using large pore zeolites. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. v. 355, p. 210-215, 2012.

(10.1) Zhu; Bienaymé H.; *Multicomponent Reactions*, edited by J. Zhu and H. Bienaymé. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. Acesso, agosto, 2006, synthesis 2006:2624.

(11) Dowling, R.K.; Newsome, D.; (2006) *Geotourism's Issues and Challenges, Geotourism, Chapter Thirteen*, Elsevier, Oxford, 242-254. disponível em: [https://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1268272](https://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1268272)

(12) Gautier; Liebigs Ann; Chem.; 1867, 142, 289 CrossRef; (b) A. W. Hofmann, Liebigs Ann. Chem., 1867, 144, 114.

(13) Kushi LH; Doyle C; McCullough M; et al. (2012). *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. *CA Cancer J Clin*. 62 (1): 30–67. PMID 22237782. doi:10.3322/caac.20140.

(14) MS, INCA, *Estimativa de Câncer no Brasil, 2020*, Coordenação de Prevenção e Vigilância: Divisão de Vigilância e Análise de Situação. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.

(15) Doz P.; Ugi I.; Fetzer U.; Eholzer U.; Knupfer H.; Offermann K.; *Angew. Chem.; Int. Ed.*, 1965, 4, 472.

(16) Skorna G.; Ugi I.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1977, 16, 259. Ugi and R. Meyr, *Angew. Chem.*, 1958, 70, 702 CAS. X. Wang, Q.-G. Wang and Q.-L. Luo, *Synthesis*, 2015, 47, 49 CAS.

(17) Diogo L; *Química orgânica. Os isonitrilos, compostos que apresentam radical orgânico ligado a um isocianeto*. Disponível em: <https://www.manualdaquimica.com/quimica-organica/isonitrilos.htm>

(18) Dias, D. L.; *"Isonitrilos"; Brasil Escola*. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/quimica/isonitrilos.htm>. Acesso em 22 de setembro de 2020.

(19) Ghisele, G.; Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2006.

(20.1) Guchhait S. K.; Priyadarshani G.; Chaudhary V.; Seladiya D. S.; Shah T. M.; Bhogayta N. P.; *RSC Adv.*; 2013, 3, 10867 RSC.