



**FURG**

**Tese de Doutorado**

**Síntese de Novos Híbridos DHPM-Ácido Hidroxâmico  
a Partir do Ácido Oleico**

---

**Tamara Germani Marinho Treptow**

**PPGQTA**

**Rio Grande, RS - Brasil**

**2017**

# **Síntese de Novos Híbridos DHPM-Ácido Hidroxâmico a Partir do Ácido Oleico**

**Por**

**Tamara Germani Marinho Treptow**

Tese de doutorado apresentada ao curso de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Linha de Pesquisa em Química Orgânica Tecnológica, da Universidade Federal do Rio Grande (FURG), como requisito para a obtenção do grau de **Doutora em Química Tecnológica e Ambiental**.

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca.**

**Rio Grande, 2017.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**  
**ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E**  
**AMBIENTAL**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Tese de Doutorado:

**SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS DHPM-ÁCIDO HIDROXÂMICO A PARTIR**  
**DO ÁCIDO OLEICO**

Elaborada por

Tamara Germani Marinho Treptow

como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Química  
Tecnológica e Ambiental

**Comissão Examinadora**

---

**Prof. Dr. Marcelo G. Montes D'Oca (FURG)**

(Orientador)

---

**Prof. Dr. Eder João Lenardão**  
**(UFPEL)**

---

**Dra. Caroline da Ros Montes D'Oca**  
**(CIA-FURG)**

---

**Prof.<sup>a</sup> Dra. Rosilene Maria Clementin**  
**(FURG)**

---

**Prof. Dr. Alex Fabiani Claro Flores**  
**(FURG)**

Rio Grande, 29 de Setembro de 2017.

*Dedico esta Tese aos meus maiores incentivadores:*

*Ao Frederico, meu amor, meu  
companheiro da vida, que torna até os dias  
mais difíceis, mais alegres e felizes.*

*Aos meus pais, Márcio e Laize, por  
quem eu agradeço infinitamente pela  
dedicação, amor e carinho.*

*Ao meu irmão Marcelo, meu melhor  
amigo, meu orgulho.*

## **Agradecimentos**

Primeiramente à Deus, por iluminar e guiar o meu caminho.

Ao meu orientador Prof. Marcelo D'Oca, por todos os ensinamentos, orientação, apoio, confiança e amizade nestes dez anos de parceria.

Aos meus pais, Márcio e Laize que estão sempre ao meu lado, me incentivando e apoiando as minhas escolhas. Obrigada é pouco para agradecer tudo o que vocês fazem e fizeram por mim durante estes onze anos de FURG.

Ao meu irmão Marcelo, pela amizade e companheirismo. Obrigada meu querido, por ser o irmão que és.

Ao meu marido Frederico, por estar ao meu lado nesta jornada árdua, por entender os momentos de ausência e por me incentivar a seguir em frente. Por tudo, obrigada meu amor.

À minha Vó Nédia e à minha madrinha Regina, que mesmo de longe sempre torceram por mim e sempre tiveram aquela palavra de conforto nas horas mais difíceis. Obrigada pelo amor e carinho dedicados a mim nesta vida.

À Maristela, uma irmã que a vida me deu. Obrigada minha querida amiga e comadre, pela amizade e companheirismo.

As minhas colegas de laboratório, Mari e Renata Ongaratto, que se tornaram grandes amigas. A companhia de vocês tornou esta jornada mais fácil. Obrigada pelas conversas, pelos mates e por estarem sempre torcendo por mim. Que a nossa amizade seja para a vida toda.

Aos meus amigos e colegas Rafa, Daiane, Helena, Valéria, Alcione, Jéssica, Larissa, Diego e Renata Moura. Obrigada pelo apoio, pelos ensinamentos, pelas conversas e pelas boas risadas. Adoro todos vocês.

Aos colegas Rui, Patrick e Carol Hack, que estiveram comigo durante boa parte desta jornada. Obrigada pelas discussões sobre o trabalho, pelo apoio e amizade.

À Carol D'Oca, minha orientadora na iniciação científica, com quem eu aprendi muito. Obrigada pela paciência, dedicação, apoio e amizade.

A todos os alunos de iniciação científica, aos que já passaram e aos que ainda permanecem. Obrigada pela dedicação e pela colaboração com o trabalho.

Aos professores do PPGQTA, pelos ensinamentos e pelas contribuições na minha formação.

Aos professores da banca, pela disponibilidade e pelas contribuições ao trabalho.

À CAPES e CNPq pela bolsa concedida.

## Resumo

O ácido suberoilânilda hidroxâmico (SAHA, Vorinostat®), inicialmente utilizado para o tratamento de linfoma de células T cutâneo avançado, tem sido estudado para o tratamento de diferentes tipos de câncer. Outra classe de compostos que apresenta uma vasta gama de propriedades biológicas, incluindo atividade antitumoral, são as diidropirimidinonas (DHPMs).

Neste trabalho foram sintetizados quatro novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**, envolvendo a reação multicomponente de Biginelli como uma das etapas chaves para obtenção dos híbridos. A primeira etapa do processo de síntese dos novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19** foi a obtenção  $\beta$ -cetoéster oleico, derivado de fontes renováveis, óleos vegetais e de baixo custo.

Após a síntese, o  $\beta$ -cetoéster oleico foi submetido a reação de clivagem oxidativa. Duas metodologias foram estudadas para esta reação. A primeira metodologia envolveu o uso de oxone e NaIO<sub>4</sub> como oxidantes e uma mistura de H<sub>2</sub>O/MeCN como solvente, no entanto, os resultados obtidos sob estas condições não foram satisfatórios. Na segunda metodologia, o  $\beta$ -cetoéster oleico foi submetido a reação de clivagem na presença de RuCl<sub>3</sub> e NaIO<sub>4</sub> como oxidantes e uma mistura de H<sub>2</sub>O/MeCN/AcOEt como solvente. Utilizando esta metodologia, o produto de clivagem foi obtido com rendimento de 72%.

O produto de clivagem foi submetido a reação de esterificação para obtenção do diéster que subseqüentemente foi utilizado na ciclocondensação de Biginelli, com aldeídos aromáticos e uréia/tiouréia para obtenção das DHPMs 6-substituídas **12-15** em bons rendimentos. De posse das DHPMs, a próxima etapa do processo sintético foi realizar a reação de aminólise para obtenção dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**.

Os novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19** foram obtidos com rendimentos que variaram entre 76-80%. Após a síntese, os compostos foram caracterizados por espectrometria de infravermelho e Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C.

## Abstract

Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA, Vorinostat<sup>®</sup>), originally used for the treatment of advanced cutaneous T-cell lymphoma, has been studied for the treatment of different types of cancer. Another class of compounds having a wide range of biological properties, including antitumor activity, are the dihydropyrimidinones (DHPMs).

In this work, four novel DHPM-hydroxamic acid hybrids **16-19** were synthesized, involving the multicomponent reaction of Biginelli as a key step to obtain hybrids. The first step in the synthesis process of the novel DHPM-hydroxamic acid hybrids **16-19** was to obtain  $\beta$ -ketoester oleic, derived from renewable sources, vegetable oils and low cost.

After synthesis,  $\beta$ -ketoester oleic was subjected to oxidative cleavage reaction. Two methodologies were studied for this reaction. The first methodology involved the use of oxone and NaIO<sub>4</sub> as oxidants and a mixture of H<sub>2</sub>O MeCN as solvent, however the results obtained under these conditions were not satisfactory. In the second methodology,  $\beta$ -ketoester oleic was subjected to cleavage reaction in the presence of RuCl<sub>3</sub> and NaIO<sub>4</sub> as oxidants and a mixture of H<sub>2</sub>O/MeC/ AcOEt as solvent. Using this methodology, the cleavage product was obtained in 72% yield.

The cleavage product was subjected to esterification reaction to obtain the diester, which was subsequently used in the cyclocondensation of Biginelli with aromatic aldehydes and urea/ thiourea to obtain the 6-substituted DHPMs **12-15** in good yields. With DHPMs, the next step in the synthetic process was to perform the aminolysis reaction to obtain DHPM-hydroxamic acid hybrids **16-19**.

The novel DHPM-hydroxamic acid hybrids **16-19** were obtained with yields ranging from 76-80%. After synthesis, the compounds were characterized by infrared spectroscopy and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance.

## Sumário

Lista de Abreviaturas .....	X
Lista de Esquemas .....	XII
Lista de Figuras .....	XV
Lista de Tabelas .....	XVIII
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
3.1 Atividade biológica das Diidropirimidinonas e moléculas híbridas.....	12
3.2 Sistemas 1,3-dicarbonílicos .....	16
3.3 Vorinostat® .....	21
3.3.1 Síntese de derivados do ácido hidroxâmico .....	26
3.4 Clivagem oxidativa de duplas ligações .....	37
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>48</b>
4.1 Síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico .....	49
4.1.1 Síntese do $\beta$ -cetoéster oleico .....	50
4.1.2 Clivagem oxidativa do $\beta$ -cetoéster oleico .....	52
4.1.3 Síntese das DHPMs 6-substituídas <b>12-15</b> .....	59
4.1.4 Formação do ácido hidroxâmico .....	65
4.2 Síntese dos Híbridos II DHMP-ácido hidroxâmico <b>24-27</b> .....	79
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>84</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>86</b>
<b>7. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>119</b>

## Lista de Abreviaturas, siglas e símbolos

AcOH – Ácido acético

ASHAS – Ácidos aminosuberoil hidroxâmicos

CAP – Grupo hidrofóbico para interação da proteína

CCD – Cromatografia em camada delgada

CDI – *N-N*-carbonildiimidazol

DBU – 1,8-diazobicyclo[5.5.0]undec-7eno

DCC – Diciclohexilcarbodiimida

DCM – Diclorometano

DHPM – Diidropirimidinona

DMAP – *N-N*-dimetil-4-aminopiridina

DMF – Dimetilformamida

EDC - *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

FDA - Food and Drug Administration

GBM – Glioblastoma multiforme

HATs – Histonas acetiltransferases

HDACs – Histonas desacetilases

IHD – Inibidor de histonas desacetilases

INCA – Instituto Nacional do Câncer

*J* – Constante de acoplamento

MIC- Concentração mínima inibitória

MMPs - Inibidores de enzimas metaloproteases

MTT – Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

NHPI – *N*-hidroxiftalimida

NMM – *N*-metilmorfolina

PPAA – Anidrido fosfórico misto

P.F. – Ponto de fusão

RMC – Reação multicomponente

RMN – Ressonância magnética nuclear

SAHA – Ácido aminosuberoilânilda hidroxâmico

TBHP – 1,1-dimetiletil hidroxiperóxido

TFA – Ácido trifluoracético

ZBG – Grupo de ligação de zinco ou metal

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1.</b> Reação Multicomponente de Biginelli .....	4
<b>Esquema 2.</b> Síntese de novos híbridos DHPMs-ácidos graxos <b>4-7-a-c</b> .....	5
<b>Esquema 3.</b> Síntese de DHPMs C-glicosiladas .....	13
<b>Esquema 4.</b> Síntese de acetoacetatos <b>37</b> sob catálise do ácido sulfâmico .....	17
<b>Esquema 5.</b> Síntese de acetoacetatos graxos <b>40</b> utilizando irradiação de micro-ondas .....	17
<b>Esquema 6.</b> Síntese de $\beta$ -cetoésteres <b>44</b> via acilação do ácido de Meldrum .....	18
<b>Esquema 7.</b> Síntese de $\beta$ -cetoésteres aromáticos <b>48</b> via acilação do ácido de Meldrum .....	18
<b>Esquema 8.</b> Síntese de $\beta$ -cetoésteres graxos <b>52</b> via acilação do ácido de Meldrum .....	19
<b>Esquema 9.</b> Acilação de hidroxilamina com cloreto de ácido .....	27
<b>Esquema 10.</b> Preparação de ácidos hidroxâmicos via anidridos mistos .....	28
<b>Esquema 11.</b> Acilação de hidroxilamina com cloroformato de etila .....	28
<b>Esquema 12.</b> Síntese de ácidos hidroxâmicos a partir de ácidos carboxílicos e <i>N</i> -aminoácidos protegidos .....	29
<b>Esquema 13.</b> Síntese de ácidos hidroxâmicos com PPAA .....	30
<b>Esquema 14.</b> Ativação do ácido carboxílico e formação da hidroxilamina <i>in situ</i> .....	30
<b>Esquema 15.</b> Síntese do ácido hidroxâmico suberoilânilda (SAHA) .....	32
<b>Esquema 16.</b> Síntese de ácidos hidroxâmicos utilizando irradiação de micro-ondas .....	33
<b>Esquema 17.</b> Síntese de ácidos hidroxâmicos utilizando um reator de fluxo .....	33
<b>Esquema 18.</b> Uso de DBU para a síntese de ácidos hidroxâmicos .....	34

<b>Esquema 19.</b> Preparação de ácidos hidroxâmicos a partir de hidroxilaminas <i>N</i> , <i>O</i> -protegidas .....	36
<b>Esquema 20.</b> Clivagem do ácido oleico <b>8</b> .....	37
<b>Esquema 21.</b> Oxidação cascata de olefinas utilizando oxone .....	39
<b>Esquema 22.</b> Clivagem de alcenos com KMNO <sub>4</sub> em condições ácidas .....	40
<b>Esquema 23.</b> Clivagem oxidativa de alcenos <b>120</b> utilizando OsO <sub>4</sub> como catalisador .....	41
<b>Esquema 24.</b> Dihidroxilação de ácidos graxos insaturados <b>127</b> utilizando H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e ácido túngstico (H <sub>2</sub> WO <sub>4</sub> ) .....	42
<b>Esquema 25.</b> Intermediários envolvidos na clivagem oxidativa baseada em tetróxidos de metais de transição .....	44
<b>Esquema 26.</b> Intermediários envolvidos na clivagem oxidativa baseada em compostos de tungstênio .....	44
<b>Esquema 27.</b> Clivagem de ácidos graxos insaturados utilizando oxone e periodato de sódio .....	45
<b>Esquema 28.</b> Intermediários formados na clivagem oxidativa de alcenos utilizando oxone e periodato de sódio .....	46
<b>Esquema 29.</b> Síntese do β-cetoéster oleico <b>9</b> .....	51
<b>Esquema 30.</b> Clivagem oxidativa do β-cetoéster oleico <b>9</b> .....	52
<b>Esquema 31.</b> Etapas reacionais descritas na literatura para a clivagem oxidativa de alcenos .....	53
<b>Esquema 32.</b> Clivagem do β-cetoéster oleico <b>9</b> na presença de RuCl <sub>3</sub> e NaIO <sub>4</sub> .....	55
<b>Esquema 33.</b> Esterificação do produto de clivagem <b>10</b> .....	58
<b>Esquema 34.</b> Síntese da DHPM 6-substituída <b>12</b> .....	59
<b>Esquema 35.</b> Síntese das DHPMs 6-substituídas <b>12-15</b> .....	60
<b>Esquema 36.</b> Síntese do híbrido DHPM-ácido hidroxâmico <b>16</b> .....	65
<b>Esquema 37.</b> Síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico <b>16-19</b> .....	68

<b>Esquema 38.</b> Síntese dos híbrido DHPM-ácido hidroxâmico <b>158</b> .....	76
<b>Esquema 39.</b> Quelação e ligação de hidrogênio do ácido hidroxâmico .....	77
<b>Esquema 40.</b> Síntese de <b>158</b> sob catálise de ácido sulfâmico .....	78
<b>Esquema 41.</b> Reação de transesterificação do acetoacetato de metila <b>38</b> na presença de álcool oleico <b>20</b> para obtenção do acetoacetato oleico <b>21</b> .....	78
<b>Esquema 42.</b> Clivagem oxidativa do acetoacetato oleico <b>21</b> para obtenção do ácido <b>22</b> .....	80
<b>Esquema 43.</b> Reação de aminólise do ácido <b>22</b> .....	81
<b>Esquema 44.</b> Proposta sintética alternativa para obtenção do precursor <b>23</b> .....	82

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Inibidores das proteínas desacetilases (HDACs) .....	2
<b>Figura 2.</b> Estrutura química do monastrol .....	4
<b>Figura 3.</b> Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico .....	8
<b>Figura 4.</b> Planejamento molecular para a síntese dos híbridos I DHMP-ácido hidroxâmico <b>16-19</b> .....	9
<b>Figura 5.</b> Planejamento molecular para a síntese dos híbridos II DHMP-ácido hidroxâmico <b>24-27</b> .....	10
<b>Figura 6.</b> Híbridos monastrol-cumarina <b>32</b> e híbridos 3,4-diidropirimidinona-cumarina <b>33</b> .....	14
<b>Figura 7.</b> Derivados 1,3,4-oxadiazoles contendo substituintes diidropirimidinona e cloroquinolina <b>34</b> .....	15
<b>Figura 8.</b> Estrutura química do Vorinostat® .....	21
<b>Figura 9.</b> Exemplos de inibidores HDACs clinicamente testados .....	23
<b>Figura 10.</b> Análogos do SAHA contendo substituintes hidrofóbicos .....	23
<b>Figura 11.</b> Análogos do SAHA com atividade antiproliferativa .....	25
<b>Figura 12.</b> Ácidos hidroxâmicos clinicamente testados .....	26
<b>Figura 13.</b> Ácidos hidroxâmicos bioativos .....	31
<b>Figura 14.</b> Ácidos hidroxâmicos sintetizados a partir de hidroxilaminas O-protegidas .....	35
<b>Figura 15.</b> Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico <b>16-19</b> .....	49
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do produto de clivagem <b>10</b> .....	56

<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do produto de clivagem <b>10</b> .....	57
<b>Figura 18.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>11</b> .....	58
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DHPM <b>12</b> .....	61
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) DHPM <b>12</b> .....	62
<b>Figura 21.</b> Expansão do espectro de RMN-2D COSY em $\text{CDCl}_3$ do composto <b>12</b> .....	63
<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN do experimento de NOE seletivo do composto <b>12</b> .....	64
<b>Figura 23.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido <b>16</b> .....	66
<b>Figura 24.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do bruto reacional do híbrido <b>16</b> .....	67
<b>Figura 25.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido <b>19</b> .....	69
<b>Figura 26.</b> Espectro RMN $^{13}\text{C}$ (101 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido <b>19</b> .....	70
<b>Figura 27.</b> Espectro RMN HMBC (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido <b>19</b> .....	71
<b>Figura 28.</b> Ampliação do espectro RMN HMBC (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido <b>19</b> .....	72
<b>Figura 29.</b> Rota sintética alternativa para síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico <b>16-19</b> .....	72
<b>Figura 30.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional obtido a partir da aminólise do sistema 1,3-dicarbonílico .....	73
<b>Figura 31.</b> Comparação dos espectros de RMN $^1\text{H}$ . (A) RMN $^1\text{H}$ do ácido <b>10</b> . (B) RMN $^1\text{H}$ do diéster <b>11</b> . (C) RMN $^1\text{H}$ do produto de aminólise <b>157</b> .....	75
<b>Figura 32.</b> Espectro RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional de formação do híbrido <b>158</b> .....	77
<b>Figura 33.</b> Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos II DHPM- ácido hidroxâmico <b>24-27</b> .....	79

**Figura 34.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22** .....81

**Figura 35.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional para obtenção do composto **160** .....83

## Lista de Tabelas

**Tabela1.** Rendimentos da reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** para síntese do composto **10** .....53

**Tabela2.** Rendimentos da reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** com  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_4$  .....55

---

---

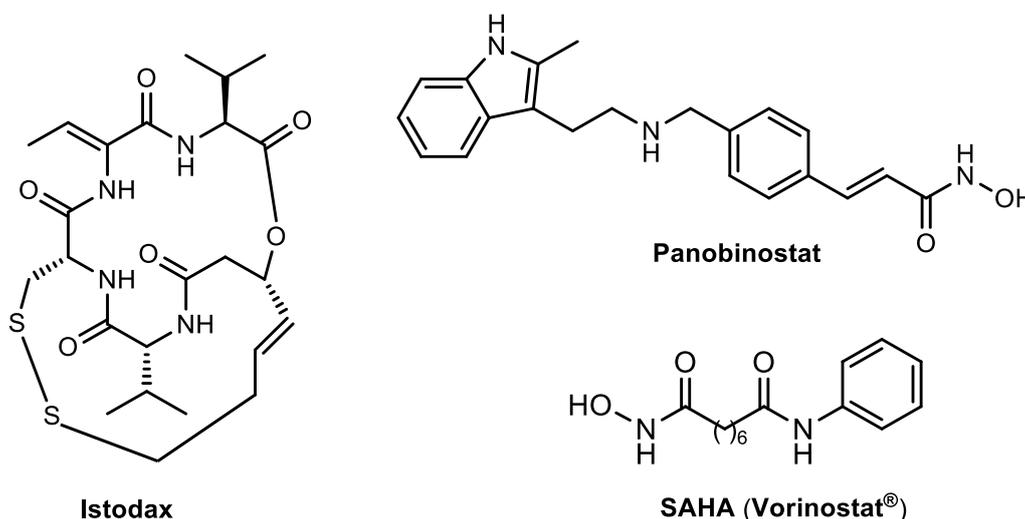
## **1. Introdução Geral**

---

---

Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, em processo conhecido por metástase.<sup>1</sup>

Uma classe de compostos promissora para o tratamento do câncer são os inibidores das proteínas acetiltransferases (HATs) e desacetilases (HDACs). O nível de acetilação da proteína lisina é uma consequência do equilíbrio entre as atividades opostas destas duas enzimas e sua desregulação está associada a várias doenças, incluindo o câncer, inflamação e doenças neurodegenerativas. Por isto o controle na acetilação da lisina é um alvo promissor para o desenvolvimento terapêutico. Uma série de inibidores de HDACs foram submetidos à avaliação clínica quanto à eficácia no tratamento de tumores em humanos e dois deles, o ácido suberoilânilida hidroxâmico (SAHA, Vorinostat<sup>®</sup>), e romidepsin (FR901228, Istodax<sup>®</sup>) (Figura 1), foram aprovados pelo US Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do linfoma de células T cutâneo avançado.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Inibidores das proteínas desacetilases (HDACs).

<sup>1</sup> Instituto Nacional do Câncer-INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 4 setembro 2016.

<sup>2</sup> Milite, C.; Castellano, S.; Benedetti, R.; Tosco, A.; Ciliberti, C.; Vicidomini, C.; Bouilly, L.; Franci, G.; Altucci, L.; Mai, A.; Sbardella, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3690.

Desta forma, a inibição da atividade enzimática da histona desacetilase (HDAC) está emergindo como uma abordagem inovadora e eficaz para o tratamento de câncer. Entre os tipos mais comuns de câncer está o glioma, tumor originado da neuroglia, células que atuam na sustentação e na nutrição dos neurônios.<sup>3</sup> Glioblastoma é o tipo mais comum e agressivo de tumor primário cerebral em humanos.<sup>4</sup> Opções de tratamento atuais são limitadas pela resistência tumoral intrínseca e adquirida, as quais incluem a barreira hematoencefálica e hipóxia tumoral. Desta forma, existe uma necessidade urgente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para esta doença.

Testes pré-clínicos com inibidores de HDACs mostraram que esta classe de agentes pode inibir a proliferação e induzir a apoptose de células de glioma, mas com sucesso moderado.<sup>5</sup> Isto incitou o estudo da atividade do SAHA (Vorinostat®) contra células de glioma, baseado em sua atividade contra linfoma de células T cutâneo avançado.<sup>6</sup> Alguns estudos recentes têm demonstrado que o Vorinostat® pode induzir efeitos antitumorais em células de glioma. Também tendo sido testado como terapia combinado com bevacizumabe e bortezomibe.<sup>7</sup>

Muitos trabalhos encontrados na literatura vêm relatando a síntese e o estudo da atividade antitumoral de novos compostos candidatos a fármacos. Dentre os vários compostos citados, tem se destacado as diidropirimidinonas

---

<sup>3</sup> National Cancer Institute. What do you need to know about brain tumors. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/brain.pdf>. Acesso em 15/01/2013.

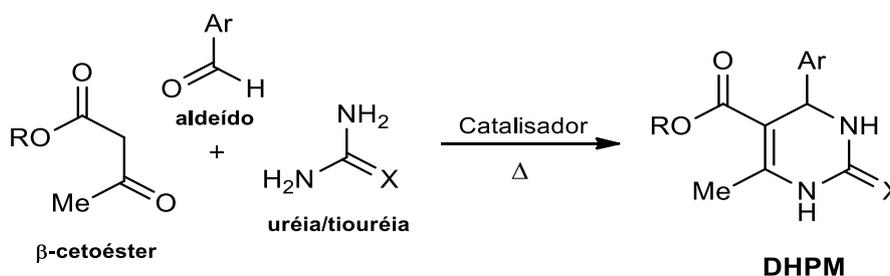
<sup>4</sup> Van Meir, E. G.; Hadjipanayis, C. G.; Norden, A. D.; Shu, H-K.; Wen, P. Y.; Olson, J. J. CA: *A Cancer Journal for Clinicians* **2010**, *60*, 166.

<sup>5</sup> a) Andrianov, V.; Gailite, V.; Lola, D.; Loza, E.; Semenikhina, V.; Kalvinsh, I.; Finn, P.; Bjorkling, F.; Sehested, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1067. b) Singh, M. M.; Manton, C. A.; Bhat, K. P.; Tsai, W-W.; Adalpe, K.; Barton, M. C.; Chandra, J. *Neuro-Oncology* **2011**, *13*, 894. c) Bangert, A.; Cristofanon, S.; Eckhardt, I.; Abhari, B. A.; Kolodziej, S.; Hacker, S.; Fulda, S. *Oncogene* **2012**, *31*, 4677. d) Itoh, M.; Hiroi, T.; Nishibori, N.; Sagara, T.; Her, S.; Lee, M-S.; Morita, K. *J. Mol. Neurosci.* **2013**, *49*, 21.

<sup>6</sup> Duvic, M.; Zang, C. *Br. J. Cancer* **2006**, *95*, S13.

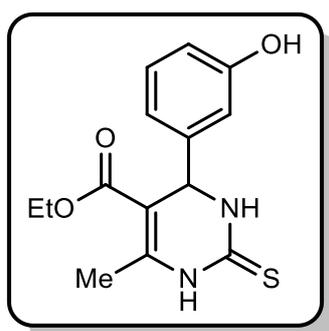
<sup>7</sup> a) Wei, L.; Hong, S.; Yoon, Y.; Hwang, S. N.; Park, J. C.; Zhang, Z.; Olson, J. J.; Hu, J. P.; Shim, H. *NMR Biomed.* **2012**, *25*, 1104. b) Chinnaiyan, P.; Chowdhary, S.; Potthast, L.; Prabhu, A.; Tsai, Y-Y.; Sarcar, B.; Kahali, S.; Brem, S.; Yu, H. M.; Murtagh, A. R. R.; Pan, E. *Neuro-Oncology* **2012**, *14*, 93. c) Friday, B. B.; Anderson, S. K.; Buckner, J.; Yu, C.; Giannini, C.; Geoffroy, F.; Schwertkoske, J.; Mazurczak, M.; Gross, H.; Jaeckle, E. P. K.; Galanis, E. *Neuro-Oncology* **2012**, *14*, 215. d) Askund, T.; Kvarnbrink, S.; Holmlund, C.; Wibom, C.; Bergenheim, T.; Henriksson, R.; Hedman, H. *Anticancer Research* **2012**, *32*, 2407.

(DHPMs), também conhecidas como compostos de Biginelli. As DHPMs são obtidas através de uma reação multicomponente (RMC), onde em uma única etapa é realizada a ciclocondensação de um aldeído aromático, um  $\beta$ -cetoéster e uréia ou tiouréia (Esquema 1).



**Esquema 1.** Reação Multicomponente de Biginelli.

Entre as DHPMs, o composto conhecido como monastrol (Figura 2) foi identificado como candidato novo e potencial a fármaco anticâncer.<sup>8</sup> Este composto afeta a divisão celular (mitose) por um novo mecanismo, baseado na inibição específica e reversível da miosina quinase Eg5, uma proteína necessária para a formação do fuso bipolar durante a mitose.<sup>9,10</sup>



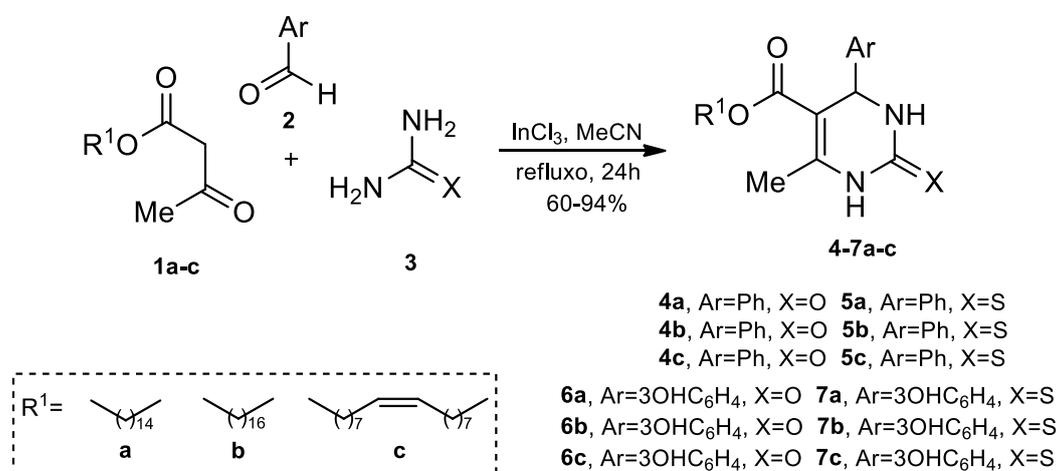
**Figura 2.** Estrutura química do monastrol.

<sup>8</sup> Mayer, T. U.; Kappor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *268*, 971.

<sup>9</sup> Muller, C.; Gross, D.; Gross, D.; Sarli, V.; Gartner, M.; Giannis, A.; Benhardt, G.; Buschauer, A. *Cancer Chemothe. Pharm.* **2009**, *59*, 157.

<sup>10</sup> Klein, E.; DeBonis, S.; Thiede, B.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Lebeau, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6474.

Estas informações acerca do monastrol e seus análogos incentivaram a investigação recente em nosso grupo da sua modificação estrutural, bem como o aumento da lipofilicidade destas moléculas através da síntese de novas DHPMs com cadeias graxas saturadas e insaturadas, derivadas de ácidos graxos provenientes de fontes renováveis, visando principalmente maior potencial terapêutico (Esquema 2).<sup>11</sup> Após a síntese, os novos híbridos DHPMs-ácidos graxos **4-7-a-c** foram testados quanto à atividade antiproliferativa frente à linhagem de glioma C6 rato. Resultados mostraram que houve diminuição significativa da viabilidade celular da linhagem de glioma com os compostos graxos contendo as cadeias palmítica e oleica derivados da tiouréia e do 3-hidroxibenzaldeído **7a** e **7c**. Os mesmos compostos contendo as cadeias palmítica e oleica, porém derivados da uréia **6a** e **6c**, também apresentaram excelente diminuição da viabilidade celular.



**Esquema 2.** Síntese de novos híbridos DHPMs-ácidos graxos **4-7-a-c**.

Assim, a partir da necessidade evidente de esforços de pesquisa, que tenham por objetivo a síntese de novos compostos candidatos a fármacos antitumorais e as recentes descobertas acerca do potencial do Vorinostat<sup>®</sup> na terapia contra glioma, este trabalho visa a síntese, a partir de ácidos graxos, de

<sup>11</sup> Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552.

novos híbridos diidropirimidinonas-ácido hidroxâmico e posterior avaliação da atividade antiproliferativa dos novos híbridos frente a linhagens de glioma.

---

---

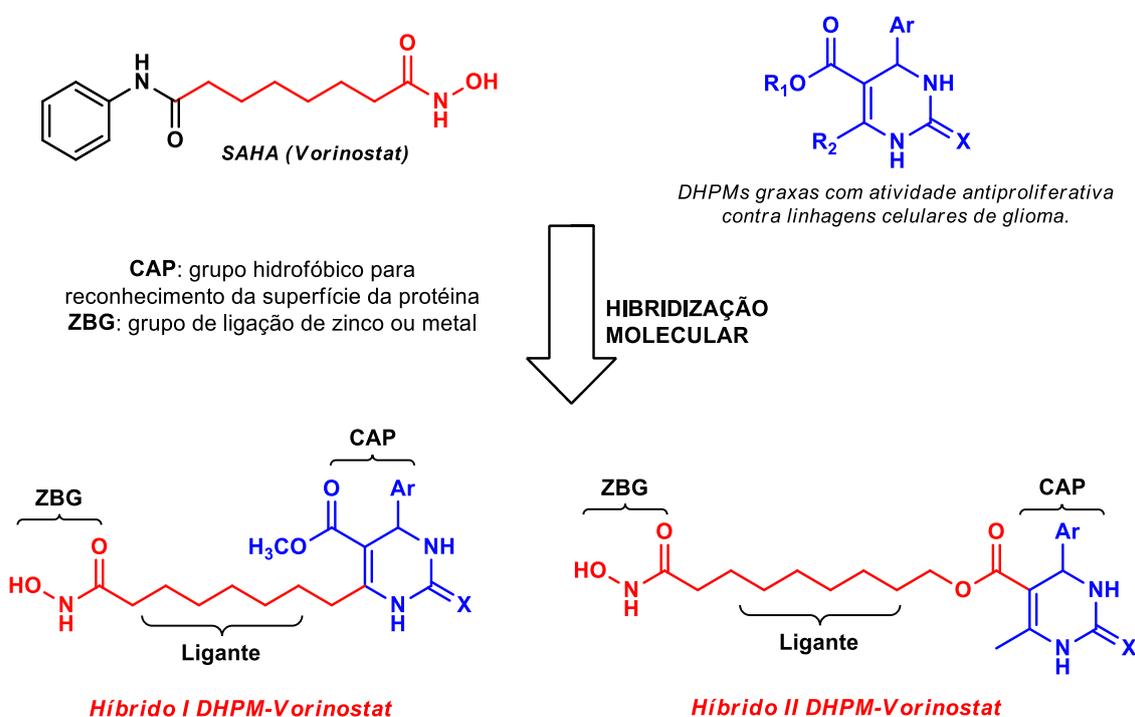
## **2. Objetivos**

---

---

## Objetivo Geral

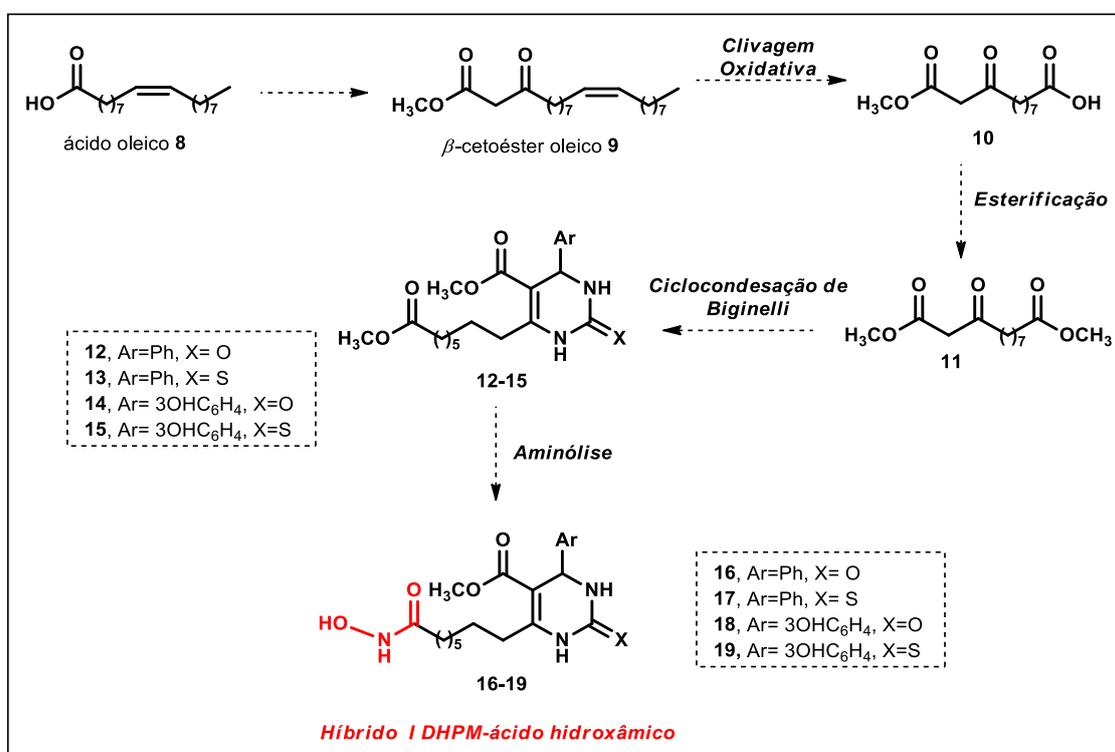
O objetivo deste trabalho foi estabelecer uma rota para a síntese de novos híbridos diidropirimidinonas-ácido hidroxâmico derivados do ácido oleico, mantendo-se morfologia semelhante ao Vorinostat® no produto final. Morfologia esta caracterizada por três porções: sítio de ligação de zinco ou metal (ZBG), grupo hidrofóbico (CAP) para reconhecimento da superfície da proteína ou interação e um ligante para conectar o grupo ZBG ao CAP, de acordo com a proposta sintética a seguir:



**Figura 3.** Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico.

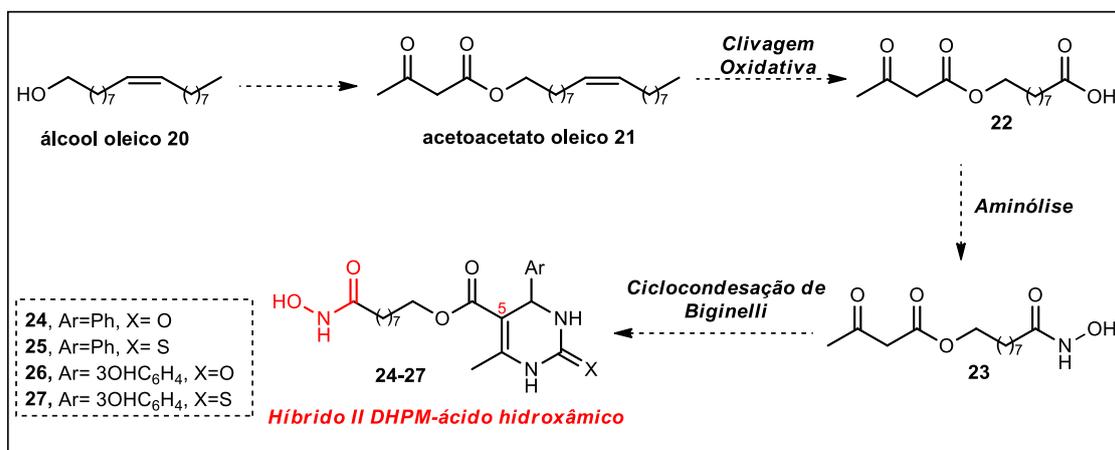
## Objetivos Específicos

A partir do ácido oleico **8** realizar a síntese do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**, para posteriormente submetê-lo à reação de clivagem oxidativa, e obtenção dos precursores de interesse. Após obtenção do diéster **11**, utilizá-lo como precursor na síntese das DHPMs **12-15** e após, inserir na posição 6 das DHPMs graxas **12-15** o grupo ácido hidroxâmico (-CONHOH) presente no Vorinostat<sup>®</sup> criando os novos híbridos I DHPMs-ácido hidroxâmico **16-19**.



**Figura 4.** Planejamento molecular para a síntese dos híbridos I DHMP-ácido hidroxâmico **16-19**.

A partir do álcool oleico **20** realizar a síntese do acetoacetato oleico **21**, para posteriormente submetê-lo à reação de clivagem oxidativa, e obtenção dos compostos de interesse. A partir do precursor **23** realizar a reação multicomponente de Biginelli, utilizando diferentes aldeídos aromáticos e uréia (X=O) ou tiouréia (X=S) para obtenção dos novos híbridos II DHPMs-ácido hidroxâmico **24-27**.



**Figura 5.** Planejamento molecular para a síntese dos híbridos II DHMP-ácido hidroxâmico **24-27**.

Avaliar a atividade antiproliferativa dos novos híbridos DHPMs-ácido hidroxâmico frente a linhagens celulares de glioma (U 138 humana e C6 rato).

---

---

### **3. Revisão Bibliográfica**

---

---

### 3.1 Atividade Biológica das Diidropirimidinonas e Moléculas Híbridas

Nos últimos anos, a síntese de diidropirimidinonas (DHPMs) tem sido foco de estudo de muitos grupos de pesquisa. O interesse por estes compostos está associado à ampla variedade de propriedades farmacológicas que as DHPMs possuem. Além da atividade antitumoral, estudos demonstraram que estes compostos apresentam atividade anti-HIV,<sup>12</sup> antimicrobiana,<sup>13</sup> anti-inflamatória,<sup>14</sup> entre outras.

As DHPMs são obtidas através da reação multicomponente de Biginelli, onde em uma única etapa é realizada a ciclocondensação de um aldeído aromático, um  $\beta$ -cetoéster e uréia ou tiouréia (Esquema 1, pg.4).<sup>15</sup> As reações multicomponentes (RMCs) estão entre os protocolos mais importantes na síntese orgânica e na química medicinal. A diversidade, eficiência e o rápido acesso a pequenas moléculas orgânicas funcionalizadas tornam esta abordagem de grande interesse na construção de bibliotecas combinatórias e na otimização de processos para a descoberta de novos candidatos a fármacos.<sup>16</sup>

Além destas características, as RMCs se tornam ainda mais importantes por respeitarem os princípios da química verde. A economia de átomos, o uso de matéria-prima renovável e a utilização de menores quantidades de substâncias nocivas ao meio ambiente, tornam este protocolo ainda mais atraente para a química sintética.<sup>17</sup>

Atualmente, muitos trabalhos na literatura têm relatado a síntese e o estudo da atividade biológica de moléculas híbridas contendo o núcleo DHPM. Os sistemas híbridos são construções derivadas de diferentes substâncias

---

<sup>12</sup> Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Carte, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.

<sup>13</sup> Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Murthy, K. R.; Reddy, K. G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6052.

<sup>14</sup> Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424.

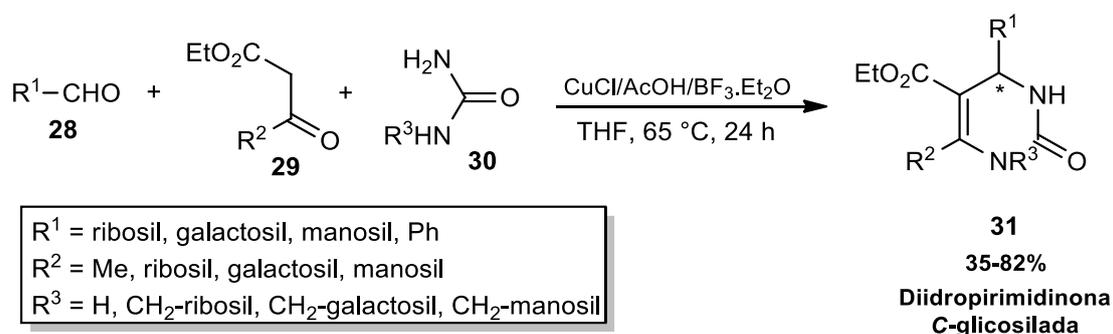
<sup>15</sup> Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.

<sup>16</sup> Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Karen, F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. G. J. *Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.

<sup>17</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 123.

bioativas para produzir um novo composto, cujas características dos compostos envolvidos são moduladas, amplificadas ou dão origem a propriedades novas. Uma característica atraente desta abordagem é que ela pode fornecer inúmeras possibilidades para a geração de uma diversificada gama de moléculas novas para aplicação tanto na biologia quanto na ciência dos materiais, por exemplo.<sup>18</sup>

Dentro deste contexto, Dondoni e colaboradores<sup>19</sup> sintetizaram a partir da reação de Biginelli, uma série de 13 diidropirimidinonas C-glicosiladas **31** utilizando como precursores aldeídos, compostos dicarbonílicos e uréias C-glicosiladas (Esquema 3). A síntese deste tipo de composto é um tópico atual na pesquisa em química medicinal devido à atividade bem estabelecida como agentes anticâncer e antivirais.



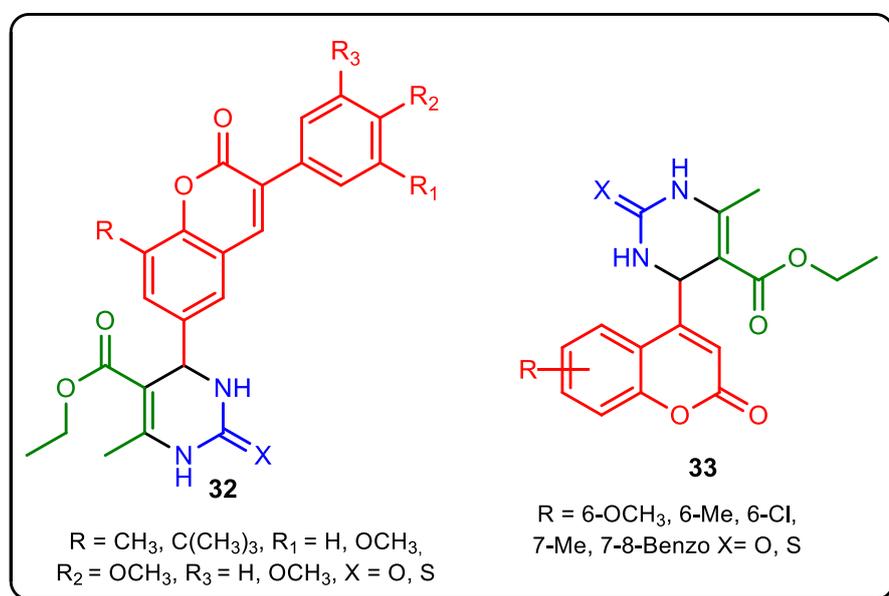
**Esquema 3.** Síntese de DHPMs C-glicosiladas **31**.

A reação de ciclocondensação foi realizada utilizando como catalisador um sistema tri-componente constituído por CuCl/AcOH/BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O e THF como solvente a 65 °C por 24 horas (Esquema 3). As DHPMs mono e poliglicosiladas **31** foram obtidas como misturas de diastereoisômeros e os estereoisômeros foram isolados como compostos puros utilizando coluna cromatográfica com suporte quiral.

<sup>18</sup> Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 324.

<sup>19</sup> Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6979.

Sashidhara e colaboradores<sup>20</sup> realizaram a síntese e o estudo do efeito antiproliferativo de uma classe nova de híbridos monastrol-cumarina **32** (Figura 6). Além de linhagens celulares de câncer de mama (MCF7, T47D e MDA-MB-231), a investigação incluiu linhagens celulares de câncer de pulmão (A549) e carcinoma hepatocelular (HepG2). O estudo mostrou que os híbridos monastrol-cumarina **32** são potentes agentes anticâncer, pois apresentaram atividade antiproliferativa eficaz frente à todas linhagens celulares, inibindo o crescimento celular com valores de IC<sub>50</sub> em quantidades micromolar.



**Figura 6.** Híbridos monastrol-cumarina **32** e híbridos 3,4-diidropirimidinona-cumarina **33**.

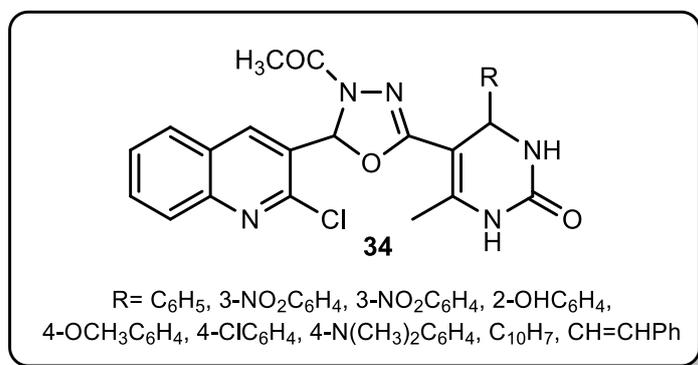
Recentemente, outros híbridos 3,4-diidropirimidinona-cumarina **33** (Figura 6) foram sintetizados pelo grupo de Naik.<sup>21</sup> Os compostos foram avaliados quanto à sua atividade antibacteriana frente a quatro tipos diferentes de bactéria: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. De um modo geral, os híbridos exibiram atividade antibacteriana promissora, com valores de MIC na faixa de 0,2-6,25 µg/mL. A potência anti-

<sup>20</sup> Sashidhara, K. V.; Avula, S. R.; Sharma, K.; Palnati, G. R.; Bathula, S. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 120.

<sup>21</sup> Naik, N. S.; Shastri, L. A.; Joshi, S. D.; Dixit, S. R.; Chougala, B. M.; Samundeeswari, S.; Shaik, F.; Madar, J.; Kulkarni, R.; Sunagar, V. *Biiorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1413.

inflamatória *in vivo* dos compostos também foi avaliada e pode ser comparada com a da tetraciclina.

A síntese, a atividade antibacteriana e anti-inflamatória de híbridos contendo o núcleo DHPM também foram relatadas por Shaikh e Meshram.<sup>22</sup> No presente estudo, derivados 1,3,4-oxadiazóis contendo substituintes diidropirimidinona e cloroquinolina **34** (Figura 7) foram avaliados quanto à sua atividade antibacteriana *in vitro* frente a bactérias gram positivas (*S. aureus*, *B. subtilis*) e gram negativas (*E. coli*, *K. pneumoniae*). A atividade anti-inflamatória dos compostos foi avaliada pelo método de edema de pata induzido por carragenina em ratos.



**Figura 7.** Derivados 1,3,4-oxadiazóis contendo substituintes diidropirimidinona e cloroquinolina **34**.

Dois dos compostos testados mostraram ser agentes anti-inflamatórios potentes, com um percentual de inibição de 72,1% e 76,9% após 4 horas a uma dose de 50 mg/kg, em comparação com o fármaco de referência Diclofenaco. Estes mesmos compostos e outros três, exibiram atividade antibacteriana superior aos fármacos de referência Ampicilina e Estreptomicina. Desta forma, fica evidente que os novos híbridos são potentes agentes antibacterianos e anti-inflamatórios.

<sup>22</sup> Shaikh, A.; Meshram, J. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 4607.

### 3.2 Sistemas 1,3-dicarbonílicos

Os compostos 1,3-dicarbonílicos são importantes blocos de construção para a obtenção de produtos com diversas propriedades biológicas e aplicações tecnológicas.<sup>23</sup> Na reação multicomponente de Biginelli, o  $\beta$ -cetoéster generalizado como composto 1,3-dicarbonílico, é o componente mais flexível na medida em que permite múltiplas modificações ou alterações.<sup>24</sup>

Atualmente, um grande número de métodos para a transesterificação de  $\beta$ -cetoésteres têm sido relatados na literatura. Quando a reação de transesterificação é realizada sem o uso de catalisador, ela requer o uso de excesso do  $\beta$ -cetoéster ou tempos mais longos de reação e de álcoois ou solventes com altos pontos de ebulição, limitando seu uso.<sup>25</sup>

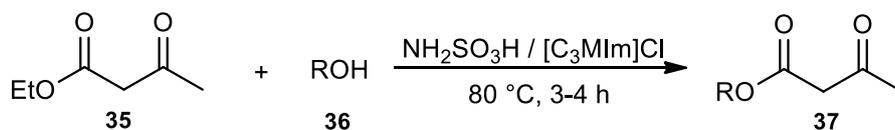
Diferentes catalisadores têm sido propostos e investigados para a reação de transesterificação de  $\beta$ -cetoésteres. O ácido sulfâmico têm emergido como um catalisador altamente eficiente e ambientalmente benigno. Por exemplo, Bo e colaboradores<sup>26</sup> estudaram o uso do sistema ácido sulfâmico/líquido iônico cloreto de 1-propil-3-metilimidazólio ( $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/[\text{C}_3\text{MIm}]\text{Cl}$ ) como meio catalítico para a reação de transesterificação do acetoacetato de metila com álcoois de diferentes estruturas (Esquema 4). Quando a reação foi realizada na presença do álcool *tert*-butílico, o produto foi obtido com rendimento moderado. Além disso, quando a reação foi realizada na presença de álcoois insaturados, os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos.<sup>26</sup>

<sup>23</sup> a) Koizumi, T.; Sakamoto, J.; Gondo, Y.; Endo, T. *J. Polym. Sci. Part. A. Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2494. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. c) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.

<sup>24</sup> Wan, J-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, *23*, 3943.

<sup>25</sup> Koval, K. L. I.; Dzyuba, V. I.; Il'nitska, O. L.; Pekhnyo, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1645.

<sup>26</sup> Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5037.

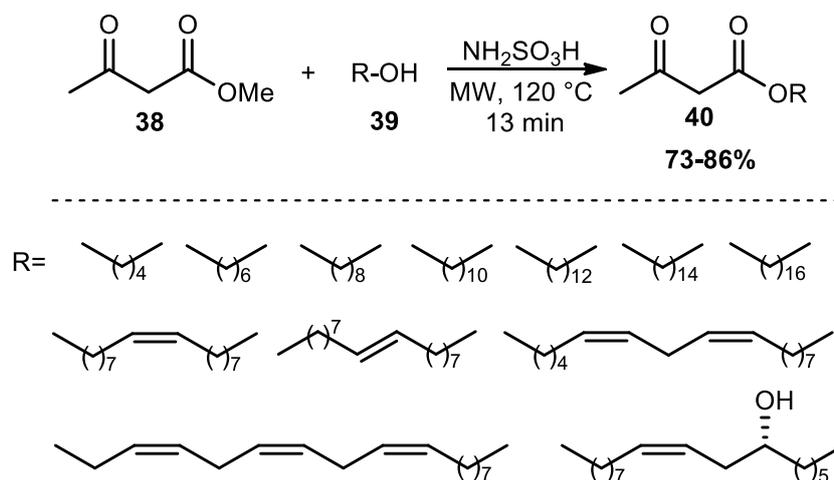


R= alquil, alil, benzil, fenil

75-96%

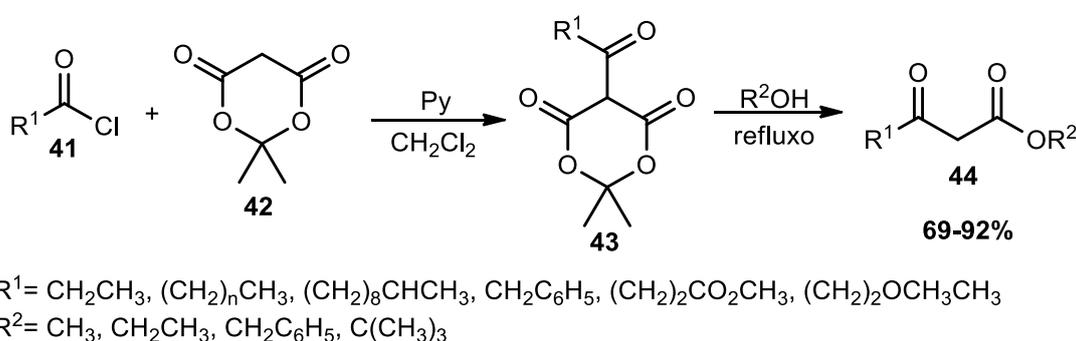
**Esquema 4.** Síntese de acetoacetatos **37** sob catálise do ácido sulfâmico.

Recentemente, o nosso grupo de pesquisa relatou a síntese de acetoacetatos graxos **40** a partir de fontes renováveis, sob catálise de ácido sulfâmico e condições livres de solventes utilizando irradiação de micro-ondas (Esquema 5).<sup>27</sup> Os produtos foram isolados com rendimentos entre 73-86% a partir da reação de transesterificação com álcoois de cadeia longa em poucos minutos. A abordagem ecológica utilizada neste trabalho, tornou o método atrativo sobre os métodos existentes para a transesterificação sinteticamente útil. Além disso, a atividade catalítica do ácido sulfâmico foi mantida após três ciclos de catálise.

**Esquema 5.** Síntese de acetoacetatos graxos **40** utilizando irradiação de micro-ondas.

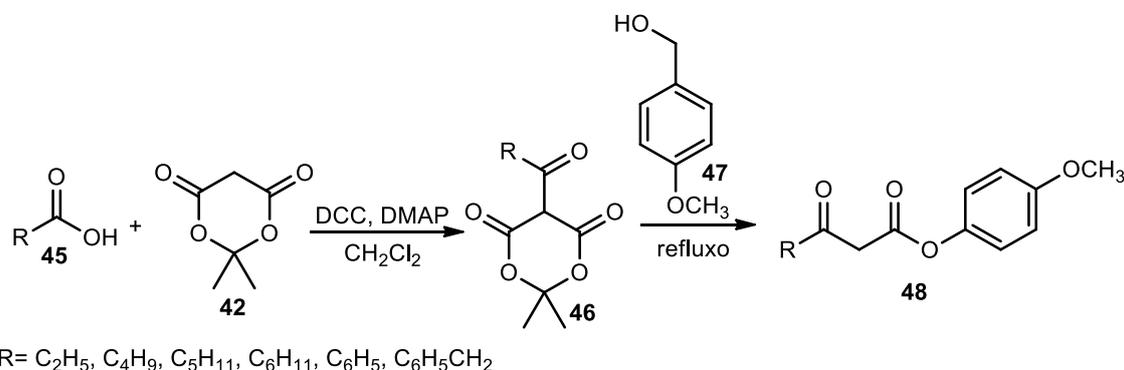
<sup>27</sup> Weber, A. C. H.; Batista, T. C.; Gonçalves, B.; Hack, C. R. L.; Porciuncula, L. M.; Treptow, T. G. M.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2016**, *10*, 1399.

Outra reação importante para a síntese de  $\beta$ -cetoésteres é a acilação do ácido de Meldrum **42** seguida pela reação de alcóolise. Oikawa e colaboradores<sup>28</sup> mostraram a acilação de vários cloretos de acila **41** com o ácido de Meldrum **42**. Após a etapa de acilação, o Meldrum acilado **43** foi submetido a reação de alcóolise na presença de diferentes álcoois como metanol, etanol, álcool *terc*-butílico, álcool benzílico e tricloroetanol, para produzir uma grande variedade de  $\beta$ -cetoésteres **44** (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntese de  $\beta$ -cetoésteres **44** via acilação do ácido de Meldrum.

Utilizando metodologia semelhante, Lacotte e colaboradores<sup>29</sup> sintetizaram uma série  $\beta$ -cetoésteres aromáticos **48** a partir da reação de acilação do ácido de Meldrum **42** com diferentes ácidos carboxílicos **45**. Após etapa de alcóolise com o álcool 4-metóxi benzílico, os  $\beta$ -cetoésteres aromáticos **48** foram utilizados como precursores na condensação de Biginelli (Esquema 7).

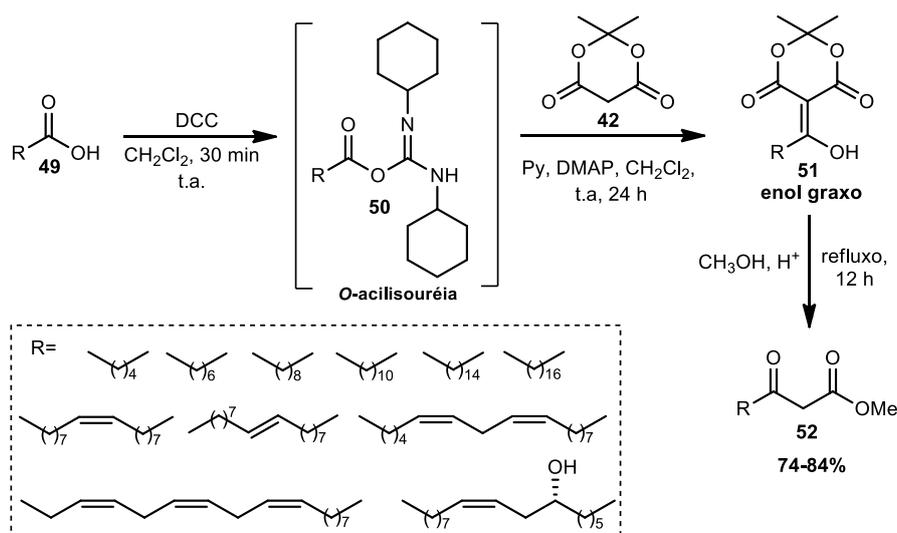


**Esquema 7.** Síntese de  $\beta$ -cetoésteres aromáticos **48** via acilação do ácido de Meldrum.

<sup>28</sup> Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087.

<sup>29</sup> Lacotte, P.; Puente, C.; Ambroise, Y. *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 104.

Em trabalho publicado por Brinkerhoff e colaboradores,<sup>30</sup> desenvolvido em nosso grupo de pesquisa, uma série de  $\beta$ -cetoésteres graxos **52** foi obtida a partir da reação de acilação do ácido de Meldrum **42** com diferentes ácidos graxos **49**, utilizando *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e dimetilaminopiridina (DMAP) como agentes de acoplamento (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos **52** via acilação do ácido de Meldrum.

Neste trabalho, dois métodos foram investigados para a reação de acilação.<sup>30</sup> O primeiro método envolveu a adição direta do ácido graxo **49**, DCC, DMAP, ácido de Meldrum **42** e piridina, a temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. O enol **51** foi isolado sem purificação prévia e submetido à reação de alcóólise com metanol em condições ácidas, para obtenção dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **52**. Sob estas condições, os  $\beta$ -cetoésteres **52** foram obtidos com rendimentos moderados, sendo estes rendimentos moderados atribuídos a possível reação paralela do DCC com o ácido de Meldrum.

Para evitar reações paralelas, um segundo método foi estudado. Nessa metodologia, o processo foi realizado em duas etapas. Inicialmente, a condensação do ácido graxo **49** com DCC foi realizada na ausência do ácido de

<sup>30</sup> Brinkerhoff, R. C.; Tarazona, H. F.; de Oliveira, P. M.; Flores, D. C.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49556.

Meldrum **42**. Após formação do intermediário *O*-acilissouréia graxo **50**, foram adicionados o ácido de Meldrum **42** e a piridina, ambos solubilizados em diclorometano. Após 24 horas de reação, o enol graxo **51** foi isolado sem purificação prévia e submetido a etapa de alcóolise com metanol, sob catálise ácida para formar os  $\beta$ -cetoésteres graxos **52**. Sob estas condições, os  $\beta$ -cetoésteres graxos **52** foram obtidos em rendimentos que variaram entre 74-84%.

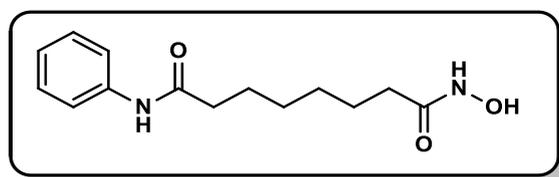
No presente estudo, a formação do  $\beta$ -cetoéster oleico é a primeira etapa no processo de síntese dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico.

### 3.3 Vorinostat®

Histonas são as principais proteínas que compõem o nucleossomo e apresentam papel importante na regulação dos genes. As caudas aminoterminais das histonas estão sujeitas a uma variedade de modificações pós-traducionais, como metilação, acetilação, fosforilação, entre outras, que regulam suas funções. Entre as modificações mais estudadas atualmente, está a acetilação, que depende da atividade de duas famílias de enzimas, histonas acetiltransferases (HAT) e histonas desacetilases (HDAC). As mutações ou translocações cromossomais, envolvendo genes HAT e HDAC, resultam no desenvolvimento de malignidades hematológicas.<sup>31</sup>

Inibidores das histonas desacetilases (IHD) são uma classe nova de agentes antitumorais e são considerados membros de uma família crescente de agentes de modificação epigenética. Estes agentes têm sido estudados extensivamente devido à sua capacidade de inverter o fenótipo neoplásico e exercer a atividade tumoricida.<sup>32</sup>

O primeiro inibidor de histonas desacetilases, o ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA, Vorinostat®, Figura 9) foi aprovado pelo FDA dos EUA em outubro de 2006 para o tratamento de manifestações cutâneas em pacientes com linfoma de células T. É o primeiro de uma classe nova de agentes anticâncer que inibem as histonas desacetilases e têm um papel chave na regulação da expressão do gene epigenético.<sup>33</sup>



**Figura 8.** Estrutura química do Vorinostat®.

<sup>31</sup> Menditi, K. B. C.; Kang, H. C. *Rev. Bras. Cancerol.* **2007**, *53*, 453.

<sup>32</sup> Subramanian, S.; Bates, S. E.; Wright, J. J.; Delgado, I. E.; Piekarz, R. L. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 2751.

<sup>33</sup> Grant, S.; Easley, C.; Kirkpatrick, P. *Nature Rev.* **2007**, *6*, 21.

A ação antitumoral do Vorinostat<sup>®</sup> está relacionada com a inibição da atividade da histona desacetilase e subsequente acumulação da histona acetilada, levando à ativação de genes cuja expressão causa indução de diferenciação ou apoptose, inibindo assim o crescimento tumoral.<sup>34</sup>

Estudos têm mostrado que o Vorinostat<sup>®</sup> induz apoptose em células de mieloma humano (MM1.S),<sup>35</sup> linfoma humano,<sup>36</sup> neuroblastoma humano (KCN-69n) e leucemia (CEM-CCRF),<sup>37</sup> além de induzir diferenciação e apoptose em células de carcinoma de próstata (LNCaP)<sup>38</sup> e adenocarcinoma de mama (MCF-7, MDA-MB-235).<sup>39</sup>

A morfologia do farmacóforo inibidor HDAC, exemplificada no SAHA (Vorinostat<sup>®</sup>), é caracterizada por três porções: sítio de ligação de zinco ou metal (ZBG), grupo hidrofóbico (CAP) para reconhecimento da superfície da proteína ou interação e um ligante para conectar o grupo ZBG ao CAP (Figura 9). Os ligantes mais comuns são cadeias alifáticas, anéis aromáticos e vinil aromáticos, como por exemplo, o fenileno no MS-275 **53** e o estiril no PXD-101 **54**. Os ZBGs mais comuns são os ácidos hidroxâmicos e benzamidas **53** (MS-275). O ácido hidroxâmico é o ZBG mais potente e popular reportado para a inibição das histonas desacetilases.<sup>40</sup> Os diferentes substituintes na porção ligante do Vorinostat<sup>®</sup> e do entinostat **53** (MS-275) destacam a possível função desta região na seletividade dos compostos e a necessidade de estudos sistemáticos destes substituintes.

<sup>34</sup> Richon, V. M.; Garcia-Vargas, J.; Hardwich, J. S. *Cancer Lett.* **2009**, *280*, 201.

<sup>35</sup> Mitsiades, N.; Mitsiades, C. S.; Richardson, P. G.; McMullan, C.; Poulaki, V.; Fanourakis, G.; Schlossman, R.; Chauhan, D.; Munshi, N. C.; Hideshima, T.; Richon, V.M.; Marks, P. A.; Anderson, K. C. *Blood* **2003**, *101*, 4055.

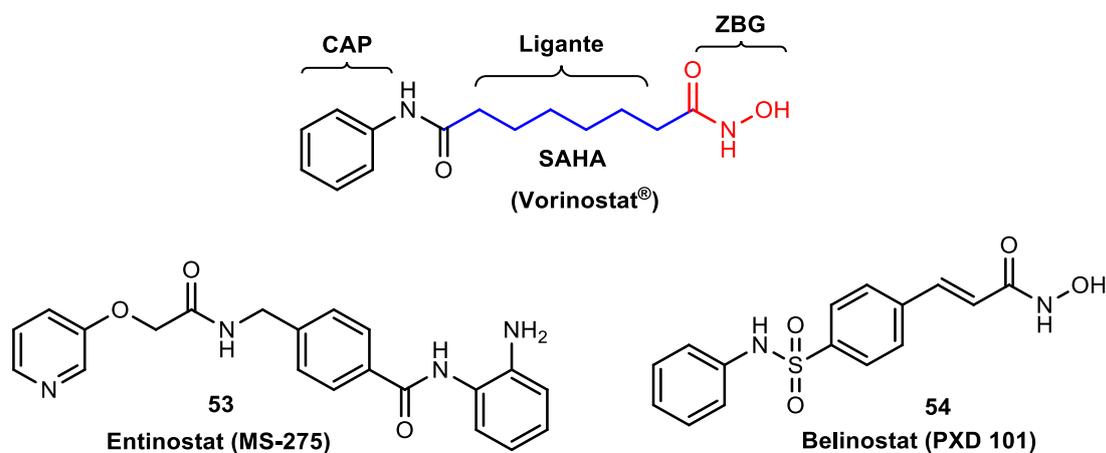
<sup>36</sup> Sakajari, S.; Kumagai, T.; Kawamata, N.; Saitoh, T.; Said, J. W.; Koeffler, H. P. *Exp. Hematol.* **2005**, *33*, 53.

<sup>37</sup> Ruefli, A. A.; Ausserlechner, D.; Bernhard, D.; Sutton, V. R.; Tainton, K. M.; Kofler, R.; Smyth, M. J.; Johnstone, R. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 10833.

<sup>38</sup> Butler, L. M.; Agus, D. B.; Scher, H. I.; Higgins, B.; Rose, A.; Cordon-Cardo, C.; Thaler, H. T.; Rifkind, R. A.; Marks, P. A.; Richon, V. M. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5165.

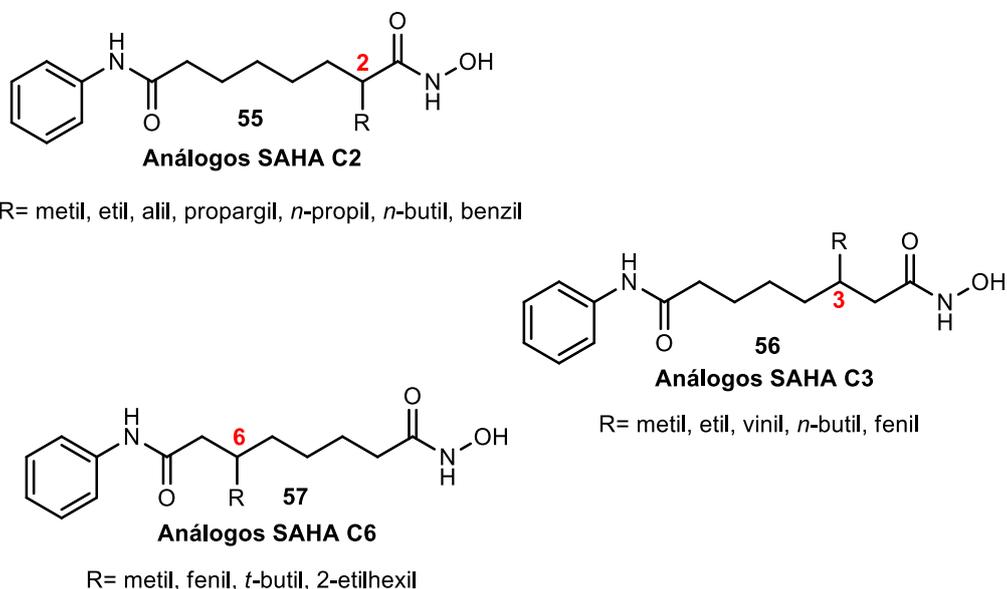
<sup>39</sup> Munster, P. N.; Troso-Sandoval, T.; Rosen, N.; Rifkind, R.; Marks, P. A.; Richon, V. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 8492.

<sup>40</sup> Wang, H.; Lim, Z.; Zhou, Y.; Ng, M.; Lu, T.; Lee, K.; Sangthongpitag, K.; Goh, K. C.; Wang, X.; Wu, X.; Khng, H. H.; Goh, S. K.; Ong, W. C.; Bonday, Z.; Sun, E. T. *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3314.



**Figura 9.** Exemplos de inibidores HDACs clinicamente testados.

Para estudar a região ligante, análogos do SAHA contendo substituintes hidrofóbicos nas posições C2 **55** e C3 **56** foram relatados (Figura 10).<sup>41,42</sup>



**Figura 10.** Análogos do SAHA contendo substituintes hidrofóbicos.

<sup>41</sup> Bieliauskas, A.; Weerasinghe, S. V. W.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2216.

<sup>42</sup> Choi, S. E.; Weerasinghe, S. V. W.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6139.

Substituintes na posição próxima ao ácido hidroxâmico **55** reduziram a atividade inibitória, com valores de IC<sub>50</sub> na faixa de µM. No entanto, análogos com substituintes etil no C3 **56** mostraram seletividade 12 vezes maior para duas classes de HDACs. Estes resultados evidenciam que substituintes localizados mais perto do grupo hidrofóbico (CAP) podem mostrar atividade inibitória maior. Reafirmando esta evidência, análogos do SAHA **57** com substituintes na posição C6 (Figura 10) mostraram atividade inibitória com valores de IC<sub>50</sub> na faixa nanomolar e seletividade para algumas classes de HDACs.<sup>43</sup> Desta forma, a região ligante dos inibidores HDACs, particularmente perto da região de interação (CAP), é uma área interessante para o desenvolvimento futuro de fármacos.

Atualmente, muitos trabalhos na literatura têm relatado a síntese e a atividade inibitória de diferentes análogos do SAHA. Andrionov e colaboradores<sup>5a</sup> sintetizaram uma série de derivados de amidas contendo o mesmo grupo hidroxilamina presente no SAHA. As amidas graxas com diferentes substituintes foram testadas quanto a sua capacidade de inibir a HDAC humana. O estudo mostrou que os compostos testados são potentes inibidores enzimáticos e apresentaram atividade anti-proliferativa superior aos compostos atualmente em investigação clínica.

Recentemente, três séries de análogos do SAHA (Vorinostat®), incluindo hidroxamato **58**, 2-aminobenzamida **59** e trifluormetil cetona **60** (Figura 11) foram sintetizadas e avaliadas quanto à sua atividade antiproliferativa *in vitro* e atividade inibitória frente HDACs.<sup>44</sup> A atividade antiproliferativa foi estudada utilizando o método MTT contra três linhagens celulares humanas de câncer, a A549, NCI-H661 e U937. A maioria dos análogos exibiu atividade antiproliferativa, com valores de IC<sub>50</sub> satisfatórios para as três linhagens celulares, sendo que os melhores valores foram observados para a linhagem celular U937 (leucemia mielóide aguda). Além disso, os compostos foram

<sup>43</sup> Choi, S. E.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7084.

<sup>44</sup> Cai, J.; Wei, H.; Hong, K. H.; Wu, X.; Zong, X.; Cao, M.; Wang, P.; Li, L.; Sun, C.; Chen, B.; Zhou, G.; Chen, J.; Ji, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3457.

examinados contra HDAC1, 2 e 8. De uma forma geral, os resultados sugerem que estes compostos apresentam potencial como candidatos a fármacos antitumorais e atividade inibidora de HDACs excelente.

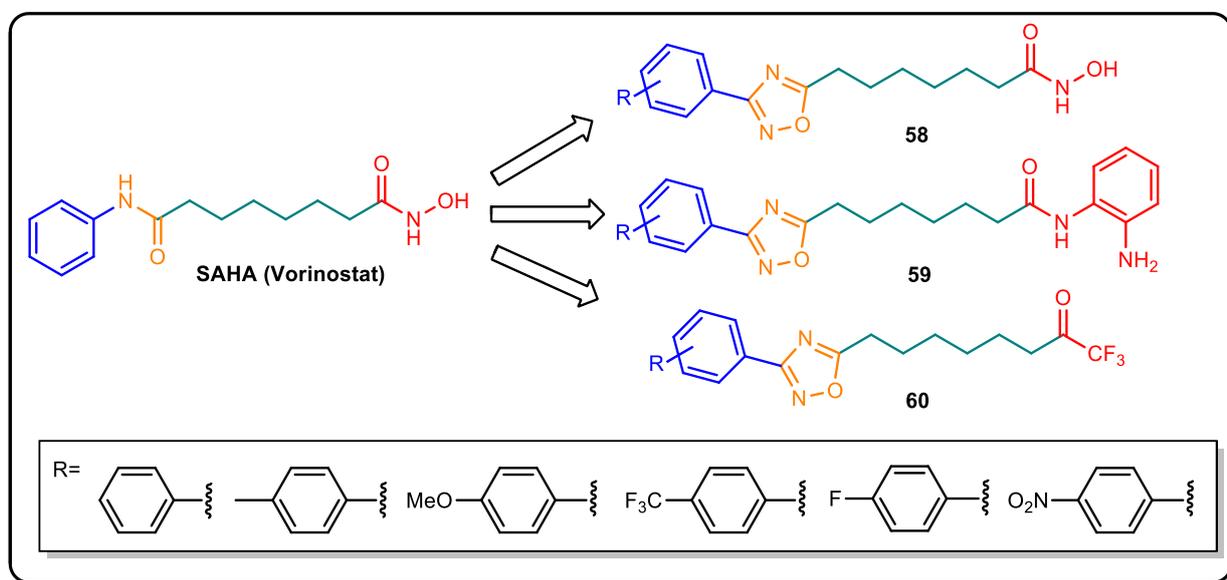


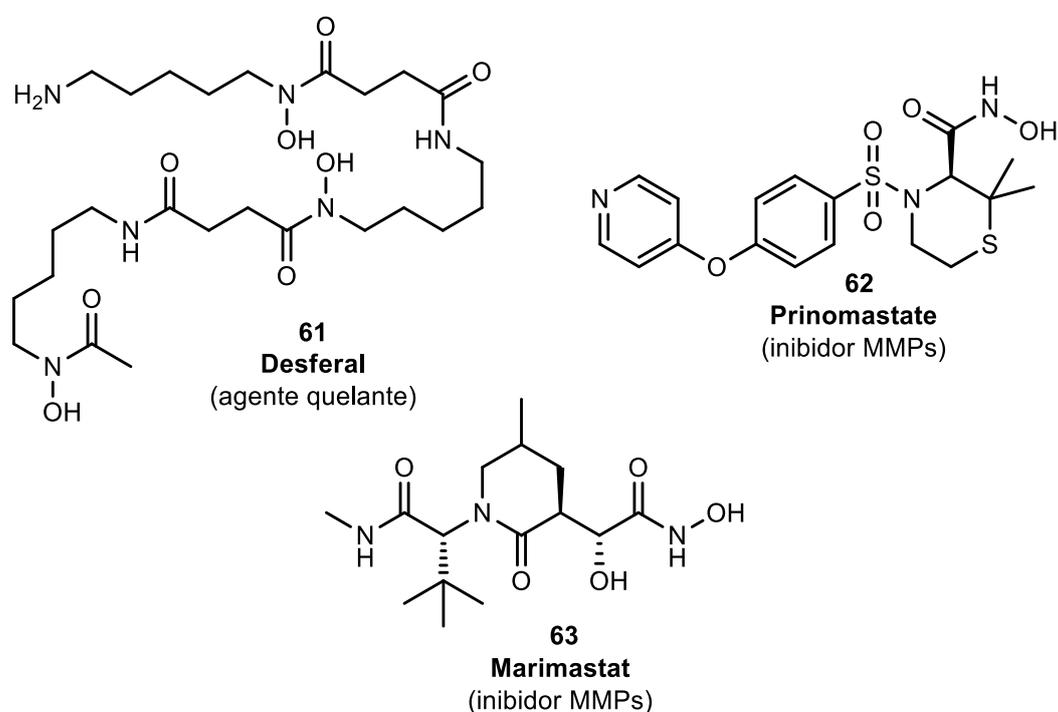
Figura 11. Análogos do SAHA com atividade antiproliferativa.

A atividade inibitória e antiproliferativa do Vorinostat<sup>®</sup> têm sido extensivamente estudadas por diversos grupos de pesquisa. O SAHA (Vorinostat<sup>®</sup>) tem se mostrado potente inibidor das HDACs no tratamento de diferentes tipos de câncer, inclusive no tratamento de glioma.

O grande número de trabalhos na literatura dedicados ao Vorinostat<sup>®</sup>, incluindo pesquisas e práticas medicinais, indica a importância deste fármaco como agente anticâncer potente. Desta forma, fica evidente o quão interessante se torna a síntese de novos análogos do SAHA (Vorinostat<sup>®</sup>) e estudos futuros da atividade antiproliferativa destes novos compostos.

### 3.3.1 Síntese de derivados do ácido hidroxâmico

Os derivados do ácido hidroxâmico representam uma classe importante de compostos que possuem uma vasta gama de propriedades biológicas, como por exemplo, inibidores de enzimas metaloproteases, atividade antifúngica, antibacteriana, anticâncer, entre outras.<sup>45</sup> Além disso, a habilidade destes compostos em quelar íons metálicos, como  $\text{Fe}^{3+}$  e  $\text{Zn}^{2+}$ , lhe conferem relevância alta para o desenvolvimento de fármacos (Figura 12).<sup>46</sup>



**Figura 12.** Ácidos hidroxâmicos clinicamente testados.

O método mais comum para a síntese de ácidos hidroxâmicos é a *N*-acilação direta da hidroxilamina.<sup>47</sup> Uma das metodologias utilizadas para esta

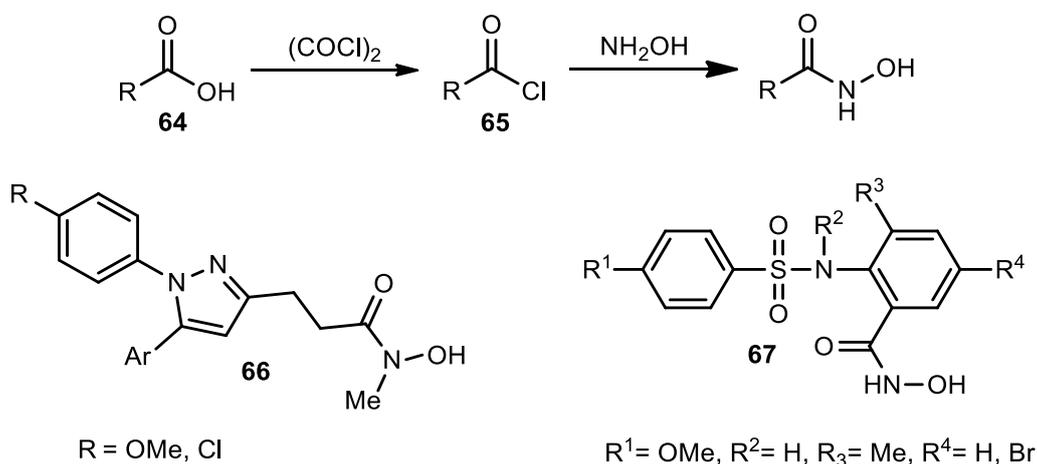
<sup>45</sup> Rappoport, Z.; Liebman, J. F. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*. John Wiley & Sons, **2008**.

<sup>46</sup> a) Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49. b) Miller, M. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563.

<sup>47</sup> Yang, K.; Lou, B. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 349.

reação consiste na formação de cloretos de ácidos, que são gerados a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes.

Neste sentido, Murray e colaboradores<sup>48</sup> reportaram o uso de cloreto de oxalila para a preparação de cloretos de ácidos **65**, os quais foram acoplados com hidroxilamina ou *N*-metil hidroxilamina para gerar uma série de agentes anti-inflamatórios **66** (Esquema 9). Utilizando esta mesma metodologia, Levin e colaboradores<sup>49</sup> sintetizaram uma série de derivados do ácido antranílico **67** (Esquema 9). Os compostos sintetizados se mostraram potentes inibidores de enzimas metaloproteases (MMPs).



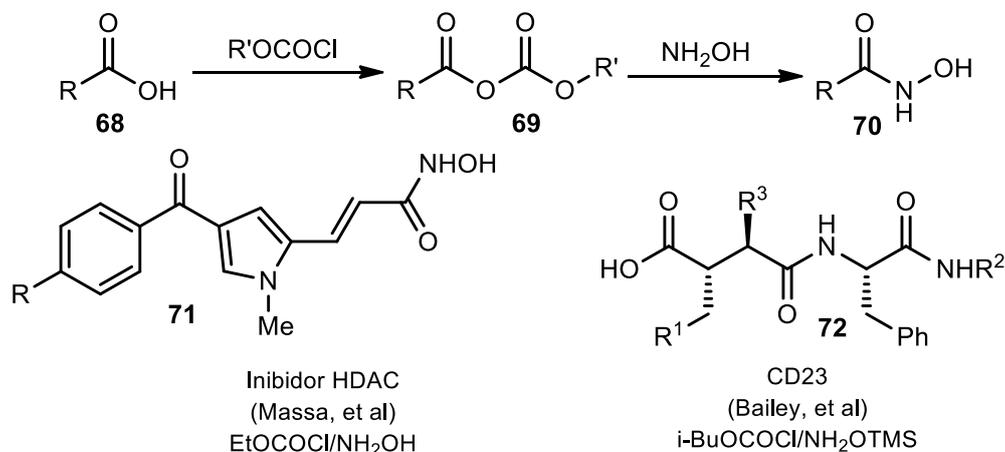
**Esquema 9.** Acilação de hidroxilamina com cloreto de ácido.

Ácidos carboxílicos podem ser ativados pelo uso de cloroformatos para formar anidridos mistos que são tratados com hidroxilamina para gerar os correspondentes ácidos hidroxâmicos.<sup>42</sup> Utilizando esta metodologia, inibidores de histonas desacetilases **71** e inibidores de processamento CD23 **72** foram sintetizados (Esquema 10).<sup>50</sup>

<sup>48</sup> Murray, W.; Wachter, M.; Barton, D.; Forero-Kelly, Y. *Synthesis* **1991**, 1, 18.

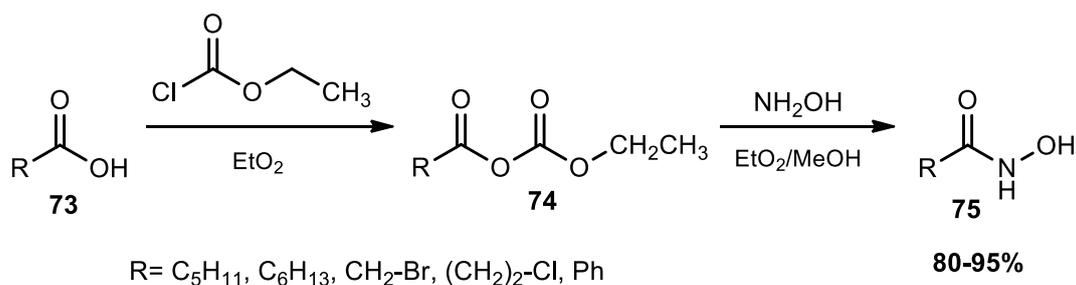
<sup>49</sup> Levin, J. I.; Chen, J. M.; Du, M. T.; Nelson, F. C.; Wehr, T.; DiJoseph, J. F.; Killar, L. M.; Skala, S.; Sung, A.; Sharr, M. A.; Roth, C. E.; Jin, G.; Cowling, R.; Di, L.; Sherman, M.; Xu, Z. B.; March, C. J.; Mohler, K. M.; Black, R. A.; Skotnicki, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2975.

<sup>50</sup> a) Massa, S.; Mai, A.; Sbardella, G.; Esposito, M.; Ragno, R.; Loidl, P.; Brosh, G. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2069. b) Bailey, S.; Bolognese, B.; Buckle, D. R.; Jackson, S.; Louis-Flamberg, P.; McCord, M.; Mayer, R. J.; Marshall, L. A.; Smith, D. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 23.



**Esquema 10.** Preparação de ácidos hidroxâmicos via anidridos mistos.

Clorofornato de etila foi utilizado por Reddy e colaboradores<sup>51</sup> para converter ácidos carboxílicos **73** em ácidos hidroxâmicos **75** (Esquema 11). O método simples, seletivo e eficiente foi aplicado a uma ampla gama de derivados de ácidos carboxílicos aromáticos e alifáticos com grupos substituintes como hidroxila, halogênio, éster e outros grupos sensíveis à base. Os produtos foram obtidos com rendimentos ótimos que variaram de 80-95%.



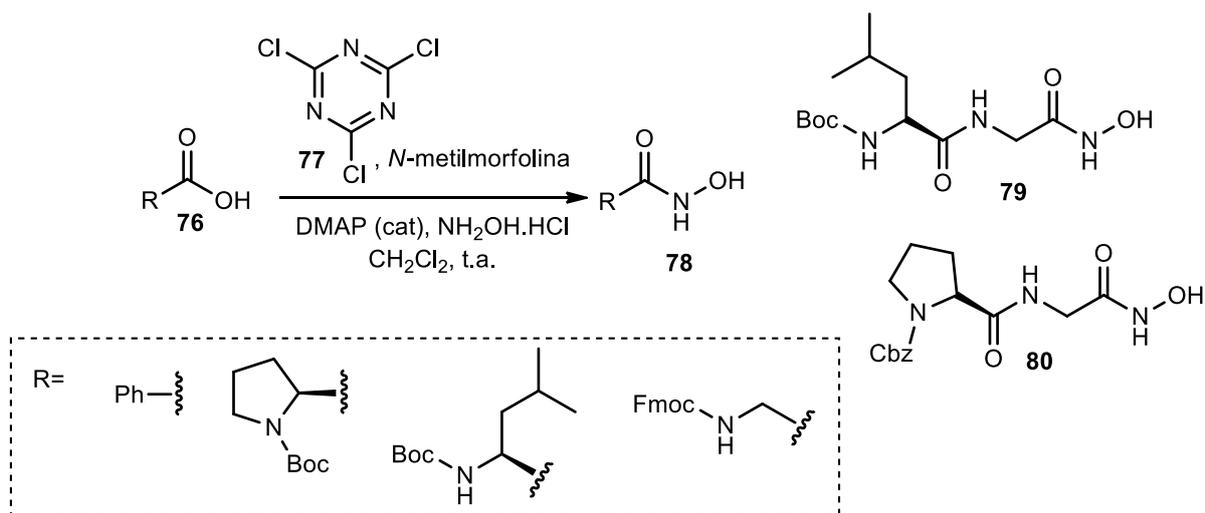
**Esquema 11.** Acilação de hidroxilamina com clorofornato de etila.

Como opção para substituir o clorofornato de etila, Giacomelli e colaboradores<sup>52</sup> relataram a síntese de ácidos hidroxâmicos a partir de ácidos carboxílicos **76** e *N*-aminoácidos protegidos, utilizando cloreto cianúrico **77** como

<sup>51</sup> Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285.

<sup>52</sup> Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715.

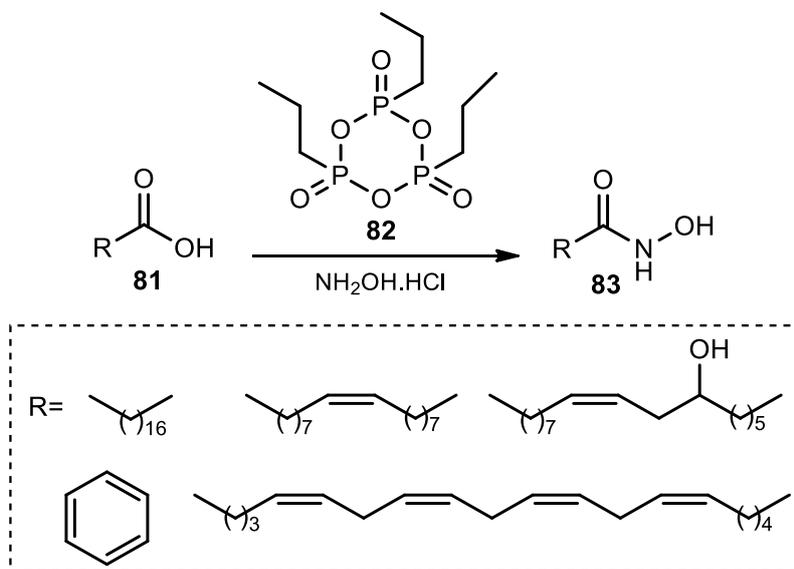
agente de acoplamento (Esquema 12). O método simples, barato e mais suave gerou produtos com rendimentos altos, produtos *O*-acilados ou di e tri-acilados não foram encontrados na mistura reacional. Além disso, o método foi aplicável à síntese de ácidos hidroxâmicos peptídicos. Os produtos **79** e **80** foram obtidos com rendimentos de 73% e 82%, respectivamente.



**Esquema 12.** Síntese de ácidos hidroxâmicos a partir de ácidos carboxílicos e *N*-aminoácidos protegidos.

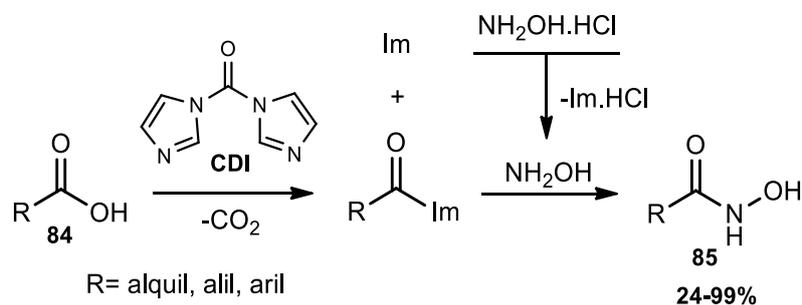
Em outro trabalho, ácidos carboxílicos **81** foram ativados *in situ* com anidrido fosfórico misto **82** (PPAA) para gerar os correspondentes ácidos hidroxâmicos **83** com rendimentos satisfatórios.<sup>53</sup> A síntese *one-pot* evitou a derivatização do ácido e a liberação do sal da hidroxilamina, diminuindo etapas do processo. O método foi aplicado a uma variedade de ácidos poli-insaturados,  $\alpha,\beta$ -insaturados, hidroxíácidos e ácidos aromáticos (Esquema 13), mostrando ser adequado para substratos lábeis, uma vez que não foi necessária a proteção do grupo hidroxila nos substratos hidroxíácidos, por exemplo.

<sup>53</sup> Ech-Chahad, A.; Minassi, A.; Berton, L.; Appendino, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5113.



**Esquema 13.** Síntese de ácidos hidroxâmicos com PPAA.

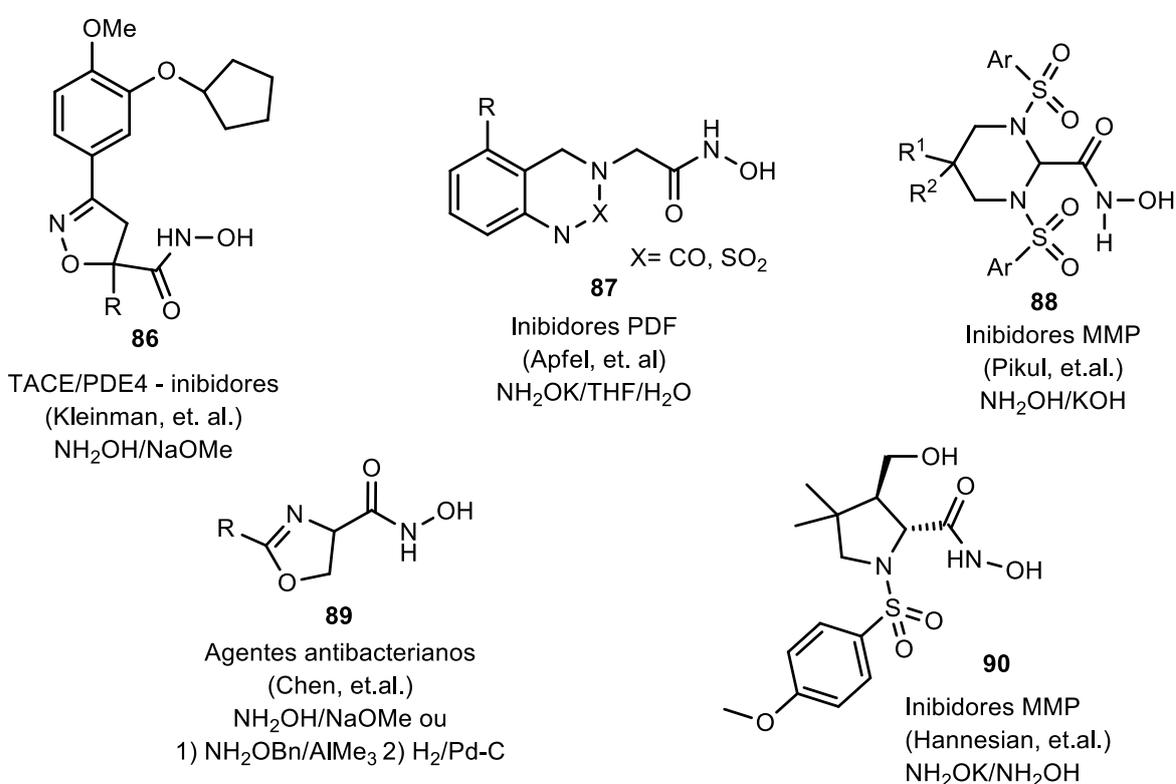
Usachova e colaboradores<sup>54</sup> também relataram a ativação de ácidos carboxílicos **84** *in situ* para a síntese de ácidos hidroxâmicos **85**, porém, utilizando *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) como agente de acoplamento. O método se mostrou simples e operacionalmente fácil, com bons rendimentos e elevada pureza após tratamento aquoso. É interessante ressaltar que não foi necessária a adição de base, uma vez que o imidazol liberado no meio durante a reação promoveu a desprotonação do cloridrato de hidroxilamina (Esquema 14).



**Esquema 14.** Ativação do ácido carboxílico e formação da hidroxilamina *in situ*.

<sup>54</sup> Usachova, A.; Leitis, G.; Jirgensons, A.; Kalvinsh, I. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 927.

Outra metodologia muito utilizada para a síntese de ácidos hidroxâmicos é o tratamento de ésteres com hidroxilamina em condições básicas. O primeiro exemplo foi reportado em 1937 por Renfrow e Hauser,<sup>55</sup> desde então este método e suas diversas modificações têm sido amplamente utilizados na síntese de ácidos hidroxâmicos. A Figura 13 ilustra alguns exemplos de ácidos hidroxâmicos bioativos sintetizados a partir de ésteres sob condições básicas.<sup>56</sup>

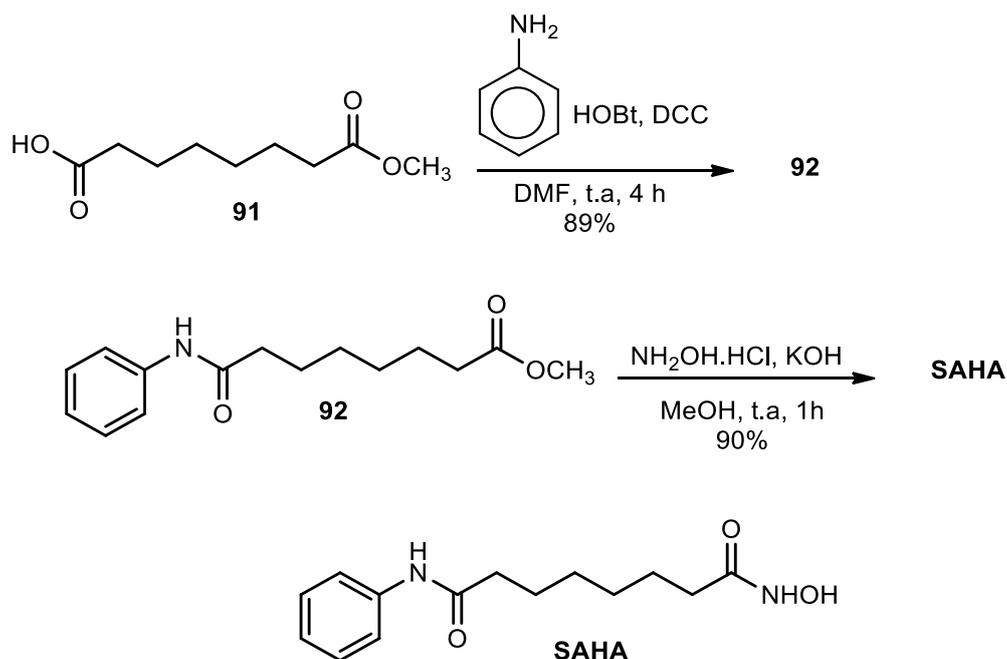


**Figura 13.** Ácidos hidroxâmicos bioativos.

<sup>55</sup> Renfrow, W. B.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2312.

<sup>56</sup> a) Kleinman, E. F.; Campbell, E.; Giordano, L. A.; Cohan, V. L.; Jenkinson, T. H.; Cheng, J. B.; Shirley, J. T.; Pettipher, E. R.; Salter, E. D.; Hibbs, T. A.; DiCapua, F. M.; Bordner, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 266. b) Pikul, S.; McDow Dunham, K. L.; Almstead, N. G.; De, B.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Rydel, T.; Dunaway, C. M.; Gu, F.; Mieling, G. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3568. c) Chen, M-H.; Steiner, M. G.; de Laszlo, S. E.; Patchett, A. A.; Anderson, M. S.; Hyland, S. A.; Onishi, H. R.; Silver, L. L.; Raetz, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 313. d) Apfel, C.; Banner, D. W.; Bur, D.; Dietz, M.; Hubschwerlen, C.; Locher, H.; Marlin, F.; Masciadri, R.; Pirson, W.; Stalder, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1847. e) Hanessian, S.; MacKay, D. B.; Moitessier, N. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3074.

Utilizando um éster e condições básicas, Gedy e colaboradores<sup>57</sup> descreveram um método simples e altamente reprodutível para sintetizar o ácido hidroxâmico suberoilânilda (SAHA). O produto foi obtido com alto rendimento e alta pureza (Esquema 15).

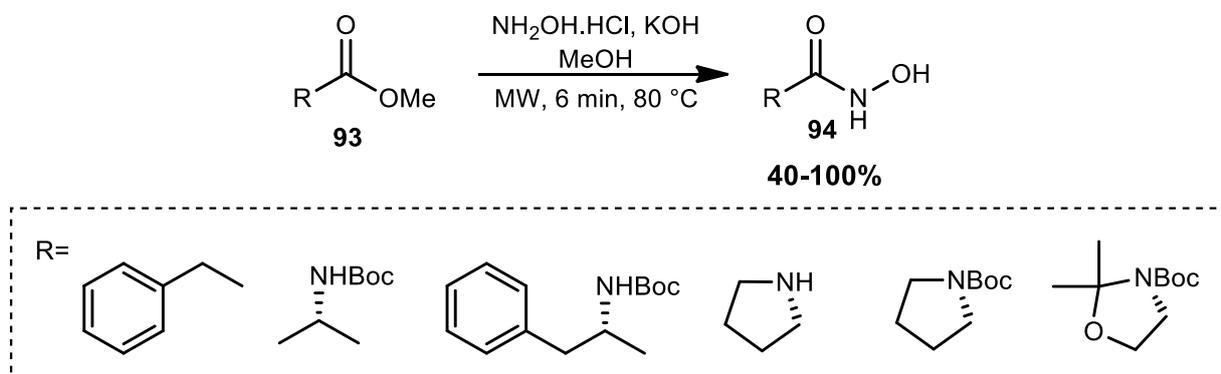


**Esquema 15.** Síntese do ácido hidroxâmico suberoilânilda (SAHA).

Em trabalho publicado por Massaro e colaboradores,<sup>58</sup> uma série de ácidos hidroxâmicos **94** foi preparada a partir dos ésteres **93** correspondentes utilizando irradiação de micro-ondas (Esquema 16). O protocolo simples e eficiente, mostrou-se tolerante para uma série de grupos funcionais e pode ser aplicado a ésteres enantiomericamente puros sem perda da estereoquímica.

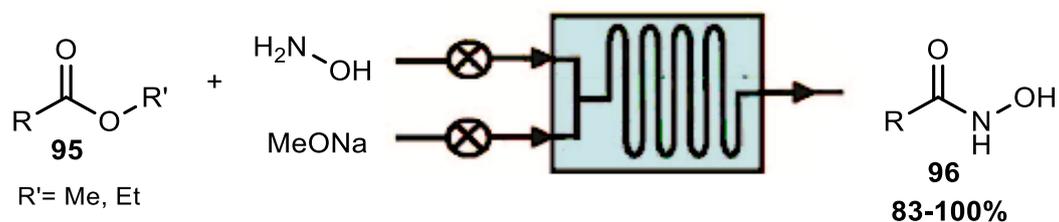
<sup>57</sup> Gedy, L. K.; Chopra, P.; Purushottamachar, P.; Maheshwari, N.; Njar, V. C. O. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5047.

<sup>58</sup> Massaro, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Russo, F.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, *20*, 3201.



**Esquema 16.** Síntese de ácidos hidroxâmicos utilizando irradiação de micro-ondas.

Riva e colaboradores<sup>59</sup> utilizaram reator de fluxo para sintetizar uma série de ácidos hidroxâmicos **96** a partir de ésteres metílicos e etílicos **95** (Esquema 17). A otimização do quociente de vazão, do volume do reator e da temperatura proporcionaram a obtenção dos produtos desejados em excelentes rendimentos e com alta pureza. O método também foi aplicado com sucesso na preparação do ácido hidroxâmico suberoilânilida (SAHA).

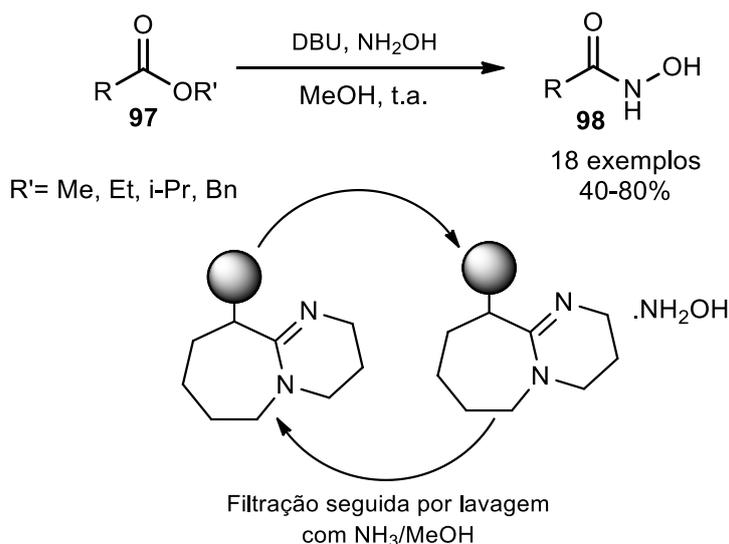


**Esquema 17.** Síntese de ácidos hidroxâmicos utilizando um reator de fluxo.

Embora existam vários protocolos para a síntese de ácidos hidroxâmicos a partir de ésteres, a maioria utiliza bases fortes, como por exemplo, KOH ou NaOMe. Estas bases podem gerar impurezas pela saponificação *in situ* do éster e dificultar a purificação do bruto reacional. Uma alternativa para substituir estas

<sup>59</sup> Riva, E.; Gagliardi, S.; Mazzoni, C.; Passarella, D.; Rencurosi, A.; Vigo, D.; Martinelli, M. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 3540.

bases é o uso de DBU. Recentemente, Beillard e colaboradores<sup>60</sup> relataram o uso de DBU em solução e em suporte sólido para sintetizar uma série de ácidos hidroxâmicos **98** a partir de ésteres **97**. O método se mostrou eficiente, com produtos obtidos em rendimentos altos e de fácil purificação (Esquema 18).

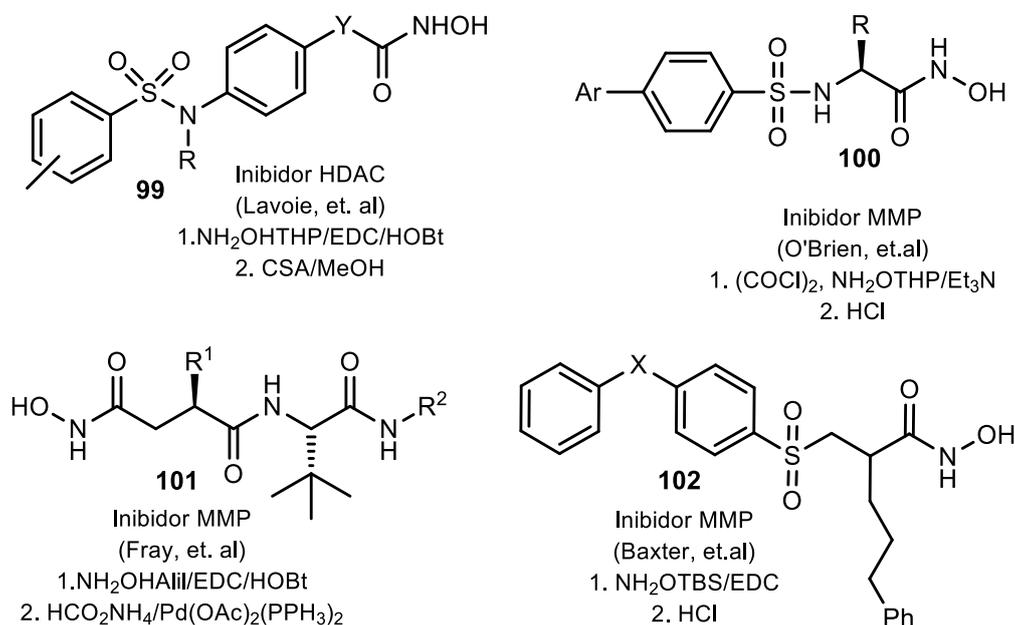


**Esquema 18.** Uso de DBU para a síntese de ácidos hidroxâmicos.

Durante a síntese de ácidos hidroxâmicos, além da *N*-acilação podem ocorrer reações secundárias com os grupos ácidos NH e OH. A *O*-acilação e outras reações indesejadas podem ser evitadas pelo uso de hidroxilaminas protegidas com grupos benzil, alil, tritil, THP e silil, por exemplo. Na Figura 14 são mostrados alguns exemplos de ácidos hidroxâmicos sintetizados a partir de hidroxilaminas *O*-protegidas.<sup>61</sup>

<sup>60</sup> Beillard, A.; Bhurruth-Alcor, Y.; Bouix-Peter, C.; Bouquet, K.; Chambom, S.; Clary, L.; Harris, C. S.; Millois, C.; Mouis, G.; Ouvry, G.; Pierre, R.; Reitz, A.; Tomas, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2165.

<sup>61</sup> a) Lavoie, R.; Bouchain, G.; Frechette, S.; Woo, S. H.; Khalil, E. A.; Leit, S.; Fournel, M.; Yan, P. T.; Trachy-Bourget, M.-C.; Beaulieu, C.; Li, Z.; Besterman, J.; Delorme, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2847. b) O'Brien, P. M.; Ortwine, D. F.; Pavlovsky, A. G.; Picard, J. A.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Dyer, R. D.; Johnson, L. L.; Man, C. F.; Hallak, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 156. c) Fray, M. J.; Burslem, M. F.; Dickinson, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 567. d)

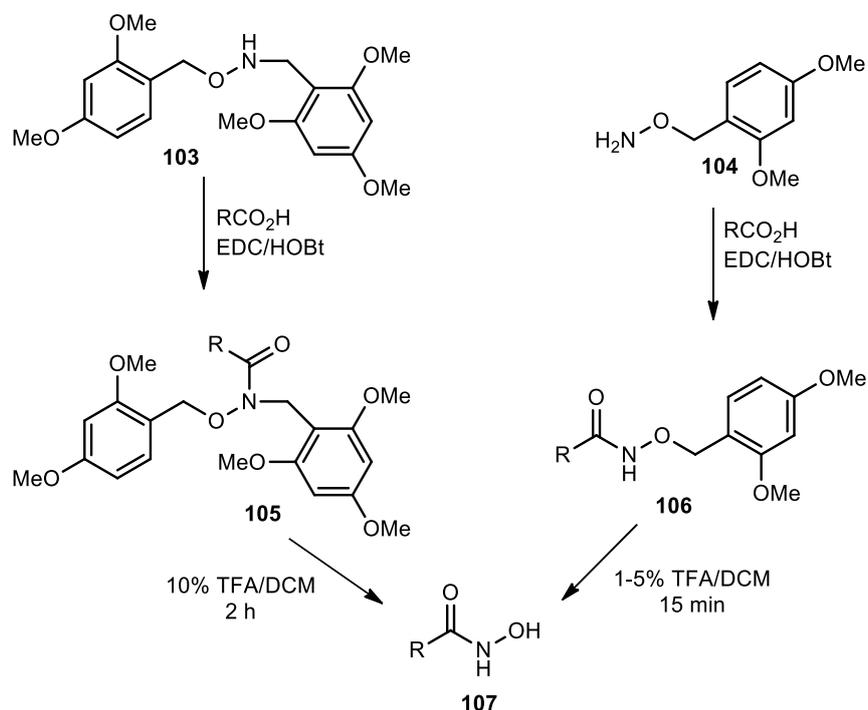


**Figura 14.** Ácidos hidroxâmicos sintetizados a partir de hidroxilaminas O-protetidas.

Barlaam e colaboradores<sup>62</sup> reportaram um método para a preparação de ácidos hidroxâmicos O- ou O,N-bis protegidos que posteriormente foram desprotegidos em condições ácidas suaves para gerar **107**. O-2,4-dimetoxibenzil-N-2,4,6-trimetoxibenzil hidroxilamina **103** ou O-2,4-dimetoxibenzil hidroxilamina **104** ou foram acoplados com diferentes ácidos carboxílicos na presença de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) para gerar **105** ou **106** em bons rendimentos (Esquema 19). Os grupos protegidos foram removidos pelo tratamento com TFA em DCM. A desproteção seletiva do grupo O-dimetoxibenzil de **106** foi realizada pelo uso de TFA (1%) sem afetar a N-proteção.

Baxter, A. D.; Bhogal, R.; Bird, J.; Keily, J. F.; Montana, J. G.; Owen, D.A.; Wills, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1465.

<sup>62</sup> Barlaam, B.; Hamon, A.; Maudet, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7865.



**Esquema 19.** Preparação de ácidos hidroxâmicos a partir de hidroxilaminas *N, O*-protegidas.

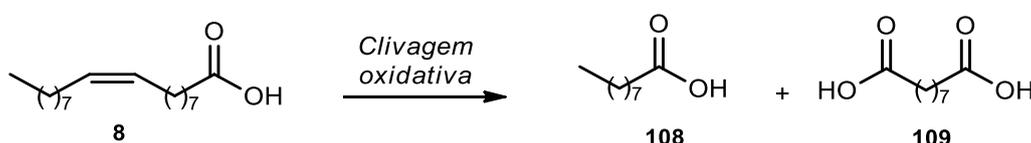
Nos últimos anos, o interesse da comunidade científica pelos ácidos hidroxâmicos tem aumentado significativamente, principalmente pela ampla variedade de propriedades biológicas que esta classe de compostos possui. Por isso, a exploração química e a aplicação terapêutica destes compostos são reportadas frequentemente na literatura.

Neste trabalho, a reação de síntese do ácido hidroxâmico é a última etapa para a formação dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico.

### 3.4 Clivagem oxidativa de duplas ligações

A reação de clivagem oxidativa da dupla ligação C=C de ácidos graxos insaturados gera ácidos carboxílicos e dicarboxílicos, que são amplamente utilizados na produção de produtos farmacêuticos, cosméticos, agroquímicos, plásticos, fibras, revestimentos, lubrificantes, etc.<sup>63</sup>

Uma aplicação industrial em larga escala desta reação envolve a clivagem oxidativa da dupla ligação do ácido oleico **8**, a partir da reação de ozonólise, para gerar o ácido pelargônico **108** e ácido azelaico **109** (Esquema 20).<sup>64</sup> Uma desvantagem deste processo é o uso do ozônio, que deve ser gerado *in situ* por razões de segurança e para evitar explosões. Além disso, a enorme demanda de energia do processo de ozonólise e os equipamentos necessários tornam o custo de capital do processo alto.<sup>65</sup> Portanto, um método alternativo que envolva um processo mais seguro e economicamente viável para a produção de ácidos dicarboxílicos é de grande interesse para a indústria.



Esquema 20. Clivagem do ácido oleico **8**.

Ácidos graxos insaturados são mais difíceis de clivar do que outros alcenos. Por exemplo, intermediários radicais não são formados facilmente, ao contrário dos radicais benzílicos relativamente estáveis que estão envolvidos na oxidação de derivados estirenos. Em segundo lugar, a liberação da tensão do anel durante a oxidação não contribui para a reação, como acontece com as olefinas cíclicas. Finalmente, o grupo funcional ácido carboxílico pode sofrer

<sup>63</sup> Köckritz, A.; Martin, A. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 812.

<sup>64</sup> Baumamm, H.; Buhler, M.; Fochem, H.; Hirsinger, F.; Zobebelein, H.; Falbe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 41.

<sup>65</sup> Zaldman, B.; Kisilev, A.; Sasson, Y.; Garti, N. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1988**, *65*, 611.

reações secundárias.<sup>66</sup> Afim de se obter melhores resultados para esta reação, o uso de diferentes catalisadores, agentes oxidantes e solventes têm sido relatados na literatura.

Catalisadores homogêneos, que são conduzidos principalmente na fase líquida, aumentam a conversão das reações de óleos e gorduras. O desempenho alto de tais catalisadores é devido à formação de uma mistura uniforme com os reagentes, resultando em limitações mínimas de transferência de massa e altas taxas de reação.<sup>67</sup> Diferentes metais de coordenação, como sais metálicos simples, peroxo complexos e outros complexos metálicos têm sido utilizados como catalisadores homogêneos.

Dependendo do poder oxidante, alguns oxidantes necessitam da ajuda de um catalisador para atuar como um co-oxidante. Oxidantes fortes tais como periodato de sódio, hipoclorito de sódio, permanganato de potássio, peroxomonossulfato de potássio (oxone), ácido peracético, ácido nítrico e hidroperóxido de *tert*-butila (TBHP) podem normalmente oxidar substratos sem a necessidade de um catalisador ativo.<sup>68</sup>

Um protocolo eficiente, suave e simples foi reportado para a oxidação de aldeídos em ácidos carboxílicos utilizando oxone como único oxidante. Os ácidos carboxílicos foram obtidos com rendimentos que variaram entre 63-97%. Tal protocolo se mostrou uma alternativa valiosa para as oxidações tradicionais mediadas por metais.<sup>69</sup>

Oxone também foi utilizado para clivar uma série de estirenos, nitroestirenos, estilbenos, ácidos cinâmicos e chalconas. A metodologia simples, barata e ambientalmente benigna produziu os ácidos carboxílicos **115** correspondentes em bons rendimentos. A oxidação cascata envolveu a

---

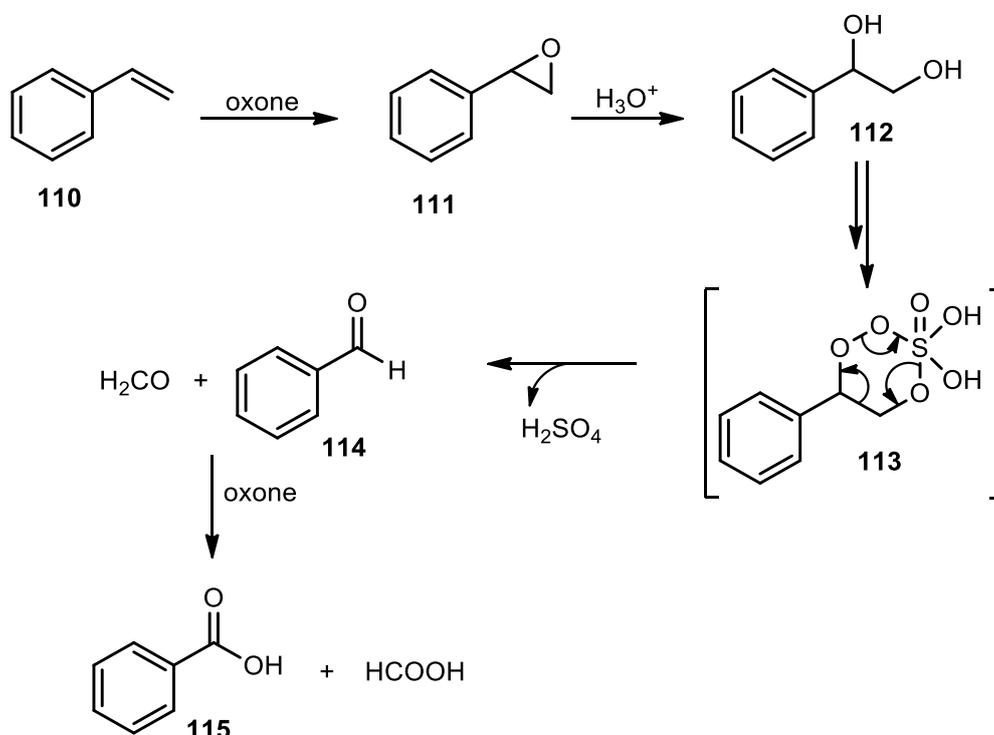
<sup>66</sup> Spannring, P.; Bruijnincx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2182.

<sup>67</sup> Kerenkan, A. E.; Béland, F.; Do, T. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 971.

<sup>68</sup> a) Godard, A.; De Caro, P.; Thiebaud-Roux, S.; Vedrenne, E.; Mouloungui, Z. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2013**, *90*, 133. b) Nouredini, H.; Kanabur, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 305.

<sup>69</sup> Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.

diidroxilação inicial, seguida da clivagem oxidativa e oxidação dos aldeídos resultantes em ácidos carboxílicos (Esquema 21).<sup>70</sup>

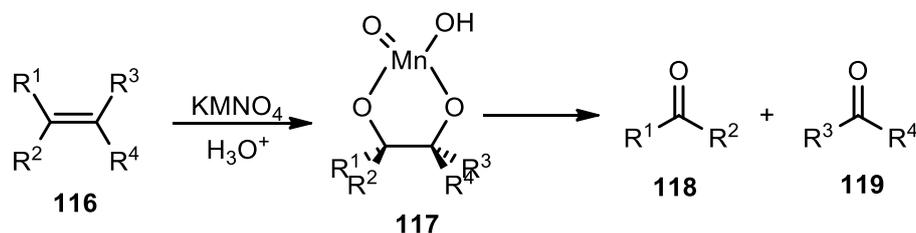


**Esquema 21.** Oxidação cascata de olefinas utilizando oxone.

Alcenos **116** são oxidados em 1,2-dióis por uma solução básica de permanganato de potássio a 25 °C. Se a solução básica de permanganato de potássio for aquecida ou for ácida, o alceno será clivado sem passar pelo diol e os produtos da reação serão cetonas e ácidos carboxílicos. A reação prossegue formando um éster de manganato cíclico **117**, que não é estável nas condições empregadas e sofre processo de fragmentação cíclica, resultando na quebra da ligação C-C entre os dois oxigênios (Esquema 22).<sup>71</sup>

<sup>70</sup> Parida, K. N.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2280.

<sup>71</sup> Rajagopalan, A.; Lara, M.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3321.



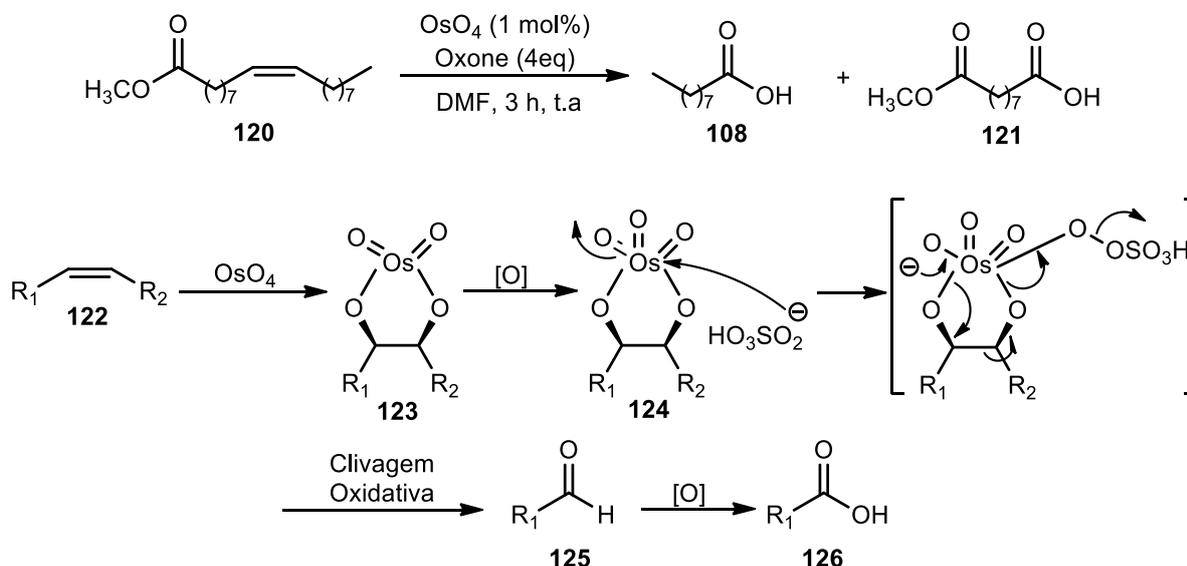
**Esquema 22.** Clivagem de alcenos com KMNO<sub>4</sub> em condições ácidas.

Sistemas catalíticos que envolvam metais de transição são considerados os mais adequados para a clivagem oxidativa de ácidos graxos insaturados. Suas atividades catalíticas altas tornam possível o uso de oxidantes mais benignos. Ósmio, rutênio e tungstênio são metais que têm atraído atenção maior para a oxidação de hidrocarbonetos não saturados. Além disso, ferro, molibdênio, cobalto, cromo, manganês e ouro são outros metais que têm sido investigados, porém com menos frequência.<sup>61</sup>

O ósmio foi um dos primeiros metais a ser investigado para catalisar a clivagem oxidativa de olefinas.<sup>72</sup> A aplicação catalítica de Os é acompanhada geralmente pelo uso de NaIO<sub>4</sub> ou KHSO<sub>5</sub> como oxidantes secundários, como relatado por Travis e colaboradores.<sup>73</sup> Neste caso, OsO<sub>4</sub> catalisou a clivagem oxidativa do oleato de metila **120** para gerar o ácido nonanoico **108** com 93% de rendimento, utilizando 1 mol% de catalisador e 4 equivalentes de oxone em DMF. O mesmo sistema foi utilizado para clivar uma variedade de alcenos (Esquema 23).

<sup>72</sup> Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478.

<sup>73</sup> Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3824.



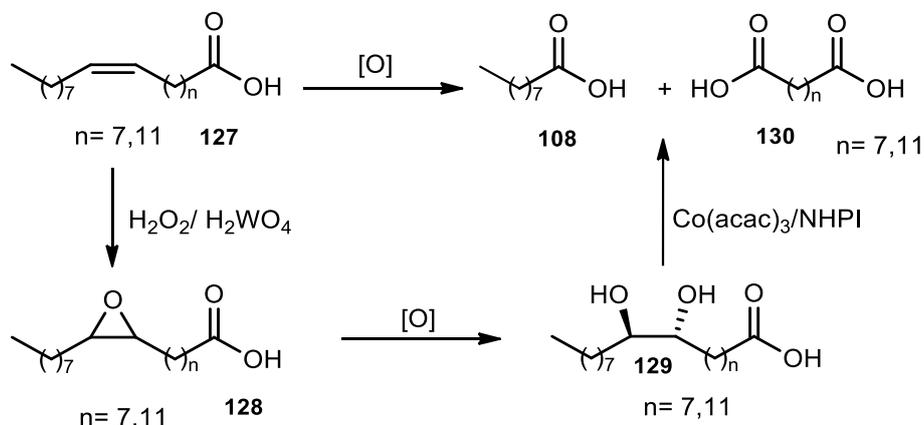
**Esquema 23.** Clivagem oxidativa de alkenos **120** utilizando  $\text{OsO}_4$  como catalisador.

Turnwald e colaboradores<sup>74</sup> relataram o uso de um complexo formado com molibdênio para converter ácido oleico em ácido pelargônico e ácido azelaico, na presença de excesso de peróxido de hidrogênio. Usando 2,6-dipicolinato como ligante, o complexo ativo oxo-peroxo  $[\text{MoO}(\text{O}_2)(2,6\text{-dipicolinato})](\text{H}_2\text{O})$  foi utilizado como catalisador e resultou em rendimento de 82% de ácido azelaico após 5 horas de reação. No entanto, a grande quantidade de  $\text{H}_2\text{O}_2$  que foi empregada, tornou esse sistema inviável para aplicações em grande escala.

Em trabalho publicado por Oakley e colaboradores<sup>75</sup> foi reportada a dihidroxilação de ácidos graxos insaturados **127** utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  e quantidades catalíticas de ácido túngstico ( $\text{H}_2\text{WO}_4$ ). Na presença de oxigênio molecular e quantidades catalíticas de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  e *N*-hidroxiftalimida (NHPI) os dióis **129** foram reoxidados a ácidos carboxílicos **108** e **130** (Esquema 24).

<sup>74</sup> Turnwald, S. E.; Lorier, M. A.; Wright, L. J.; Mucalo, M. R. *J. Mat. Sci. Lett.* **1998**, *17*, 1305.

<sup>75</sup> Oakley, M. A.; Woodward, S.; Coupland, K.; Parker, D.; Temple-Heald, C. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1999**, *150*, 105.



**Esquema 24.** Dihidroilação de ácidos graxos insaturados **127** utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e ácido túngstico (H<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>).

Um sistema similar, reportado por Santacesaria e colaboradores<sup>76</sup> utilizou polioxometalato de cobalto H<sub>6</sub>CoW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> (POM) para oxidar dióis. A espécie catalítica baseada em uma mistura de cobalto e tungstênio foi gerada *in situ* após adição de peróxido de hidrogênio. No entanto, o rendimento de produção de ácido azelaico a partir de ácido oleico utilizando este sistema catalítico não foi satisfatório, sendo apenas de 52%.

Sharpless e colaboradores reportaram o uso de RuCl<sub>3</sub> em combinação com NaIO<sub>4</sub> para clivagem oxidativa de alcenos, utilizando como solvente uma mistura de CCl<sub>4</sub>/MeCN/H<sub>2</sub>O.<sup>77</sup> Nesta mistura bifásica é gerada a espécie ativa RuO<sub>4</sub>, e após a oxidação do substrato, o RuO<sub>2</sub> formado é reoxidado à RuO<sub>4</sub>. Esta reoxidação do RuO<sub>2</sub> é possível devido a sua solubilidade na mistura de solventes, do contrário, precipitaria no meio e interromperia o ciclo catalítico.<sup>78</sup>

O sistema Sharpless tem sido explorado e estudado por outros grupos de pesquisa.<sup>72</sup> A otimização deste sistema, por exemplo, envolve o estudo da influência de cosolventes para substituir o CCl<sub>4</sub>. Zimmermann e

<sup>76</sup> Santacesaria, E.; Sorrentino, A.; Rainone, F.; Di Serio, M.; Speranza, F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2766.

<sup>77</sup> Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

<sup>78</sup> Berkowitz, L. M.; Rylander, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *75*, 6682.

colaboradores<sup>79</sup> demonstraram que a clivagem de uma série de alcenos e ácidos graxos pode ser realizada em bons rendimentos com o sistema de solventes H<sub>2</sub>O/MeCN/AcOEt, em uma razão de 3/2/2 (v/v). Neste estudo, os substratos foram clivados quantitativamente, utilizando 2,2 mol% de RuCl<sub>3</sub> e 4,1 equiv. de NaIO<sub>4</sub>.

Ácidos carboxílicos e diácidos foram sintetizados a partir de ácidos graxos insaturados, utilizando RuO<sub>4</sub> como catalisador e irradiação de ultrassom, em várias misturas de solventes.<sup>80</sup> O estudo mostrou que o ultrassom associado com Aliquat<sup>®</sup> 366 promoveu em água, clivagem oxidativa quantitativa da dupla ligação C-C do ácido oleico. Além disso, um design de experimentos (DOE) mostrou que a mistura de solventes H<sub>2</sub>O/MeCN, 1:1, 2,2% RuCl<sub>3</sub> e 4,1 equiv. de NaIO<sub>4</sub> gerou 81% de ácido azelaico e 97% de ácido pelargônico. Com a mistura binária H<sub>2</sub>O/AcOEt, a oxidação do ácido oleico levou a um terceiro produto, o ácido  $\alpha$ -diona 9,10-dioxoestearico.

Recentemente, estudo mostrou que o rutênio reage com um excesso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para clivar oleato de metila **120** e ácido oleico **8**, na presença de um excesso de ligante e formação *in situ* do complexo.<sup>81</sup> O protocolo dispensa o uso de um oxidante secundário, como o NaIO<sub>4</sub>, e envolve o uso de Ru(acac)<sub>3</sub> (1 mol%) e ácido dipicolínico (20 mol%) em *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1 (v/v) com adição de 8 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. A reação foi realizada a 80 °C, por 24 horas e gerou ácido azelaico **109** com 86% de rendimento.

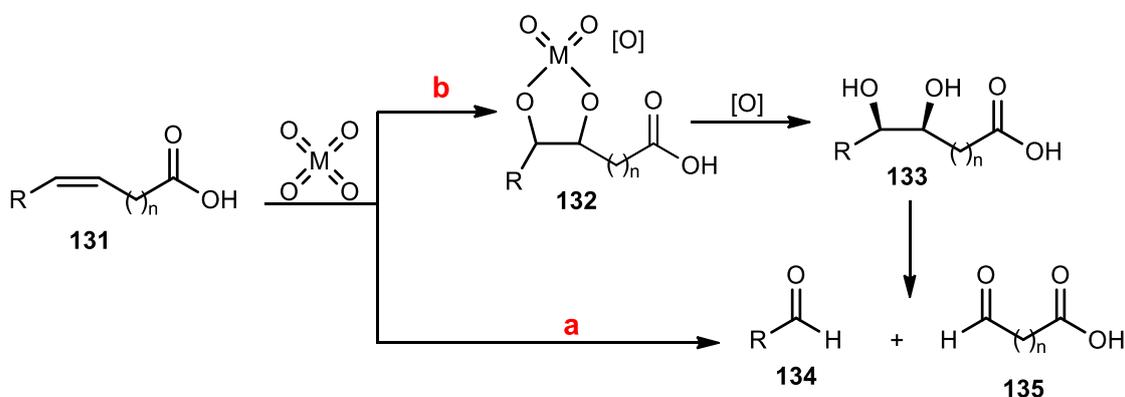
Dois mecanismos para esta reação foram propostos no trabalho publicado por Kerenkan e colaboradores.<sup>67</sup> O primeiro mecanismo descreve um sistema catalítico baseado em tetróxidos de metais de transição, como RuO<sub>4</sub> e OsO<sub>4</sub>. Em termos de seletividade, RuO<sub>4</sub> apresenta um desempenho melhor em comparação com OsO<sub>4</sub>, porque o mecanismo de reação para RuO<sub>4</sub> não envolve intermediários dihidroxilados **133** (a, esquema 25) e, após formação do diéster metálico **132** como intermediário principal, formam-se aldeídos **134** e **135**.

<sup>79</sup> Zimmermann, F.; Meux, E.; Mieloszynski, J-L.; Lecuire, J-M.; Oget, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3201.

<sup>80</sup> Rup, S.; Zimmermann, F.; Meux, E.; Schneider, M.; Sindt, M.; Oget, N. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 266.

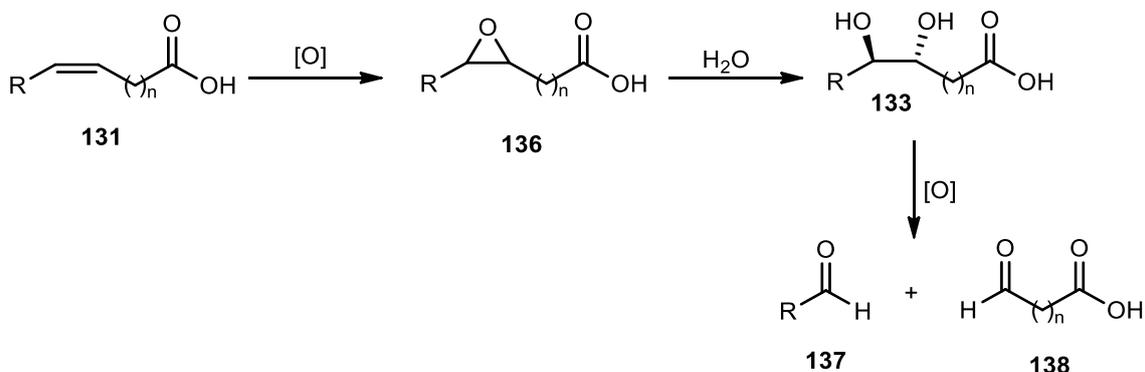
<sup>81</sup> Behr, A.; Tenhumberg, N.; Wintzer, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 172.

Quando se utiliza  $\text{OsO}_4$ , em vez de aldeídos, dióis **133** são gerados após a formação do diéster metálico **132** (b, esquema 25). A formação do ácido carboxílico a partir de **135** requer 4 equivalentes de um oxidante secundário.



**Esquema 25.** Intermediários envolvidos na clivagem oxidativa baseada em tetróxidos de metais de transição.

O segundo mecanismo, baseado em compostos de tungstênio como catalisadores, envolve a formação de um intermediário epóxido **136**, seguido pela sua hidrólise e posterior oxidação para formação do aldeído **137** ou ácido carboxílico **138** (Esquema 26).<sup>67</sup>

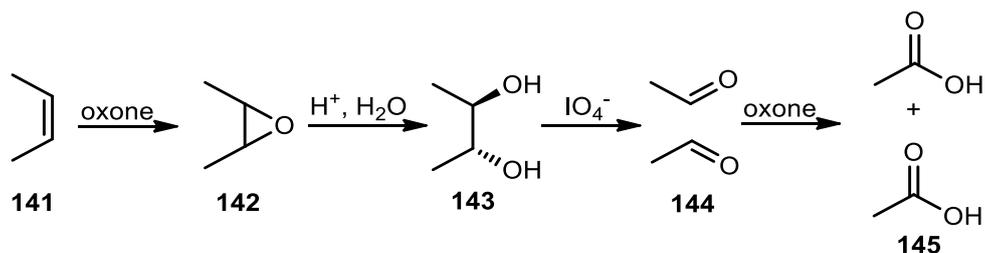


**Esquema 26.** Intermediários envolvidos na clivagem oxidativa baseada em compostos de tungstênio.

Alguns sistemas alternativos para substituir catalisadores baseados em rutênio, ósmio e tungstênio têm sido relatados. Por exemplo, Spanning e colaboradores reportaram o primeiro sistema catalítico baseado em ferro para a



A reação de clivagem oxidativa de olefinas, utilizando oxone e periodato de sódio, envolve a formação de uma sequência de intermediários. Primeiro o oxone epoxida o alceno e, a natureza ácida do oxidante em combinação com água induz a hidrólise do epóxido **142** para gera o diol **143**. Subsequentemente, o  $\text{NaIO}_4$  cliva oxidativamente o diol **143** para aldeído **144**, que é oxidado a ácido carboxílico **145** pelo oxone (Esquema 28).<sup>77</sup>



**Esquema 28.** Intermediários formados na clivagem oxidativa de alcenos utilizando oxone e periodato de sódio.

Embora os metais de transição da primeira fila tenham as vantagens de serem mais baratos e ambientalmente corretos, a sua utilização como catalisadores na clivagem oxidativa de ácidos graxos tem sido limitada, devido ao seu potencial oxidante ser inferior aos metais de transição da segunda e terceira fila.

O emprego de catalisadores heterogêneos em reações de fase líquida sempre foi proposto como um método promissor na produção em larga escala de produtos químicos. A principal vantagem dos catalisadores heterogêneos é a sua capacidade de reciclagem, devido à facilidade de recuperação. Apesar de muitos aspectos positivos, a aplicação de catalisadores heterogêneos em reações com óleos e gorduras é restrita, principalmente por causa do contato limitado entre o reagente e o catalisador.<sup>62</sup> Desta forma, o uso de sistemas catalíticos heterogêneos para a clivagem oxidativa de ácidos graxos insaturados é relatado com menos frequência na literatura.

Ho e colaboradores<sup>84</sup> descreveram o uso de nanopartículas de Ru em hidroxiapatita para clivar uma série de alcenos, na presença de  $\text{NaIO}_4$  e 1,2-

<sup>84</sup> Ho, C. M.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3365.

dicloroetano como solvente. De um modo geral o sistema catalítico se mostrou eficiente, no entanto, a conversão do oleato de metila em aldeído foi de apenas 16%, após 12 horas de reação.

Alternativamente, óxido de tungstênio suportado em sílica catalisou a oxidação de ácido oleico **8** em ácido azelaico **108** e ácido pelargônico **109**, na presença de 4 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como mostrado por Noureddini e colaboradores.<sup>85</sup> O óxido de tungstênio suportado produziu 36% de ácido nonanoico **108** com 87% de conversão após 1 hora de reação. Em geral, 79% do ácido oleico **8** foi convertido em produtos oxidados. O óxido de tungstênio não suportado produziu apenas 26% de ácido nonanoico **108** com 71% de conversão e converteu 56% do substrato em produtos de oxidação. O catalisador suportado superou o catalisador não suportado em termos de atividade e seletividade.

No presente estudo, a reação de clivagem oxidativa é uma das etapas chaves para obtenção dos precursores dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico.

---

<sup>85</sup> Noureddini, H.; Kanabur, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, 76, 305.

---

---

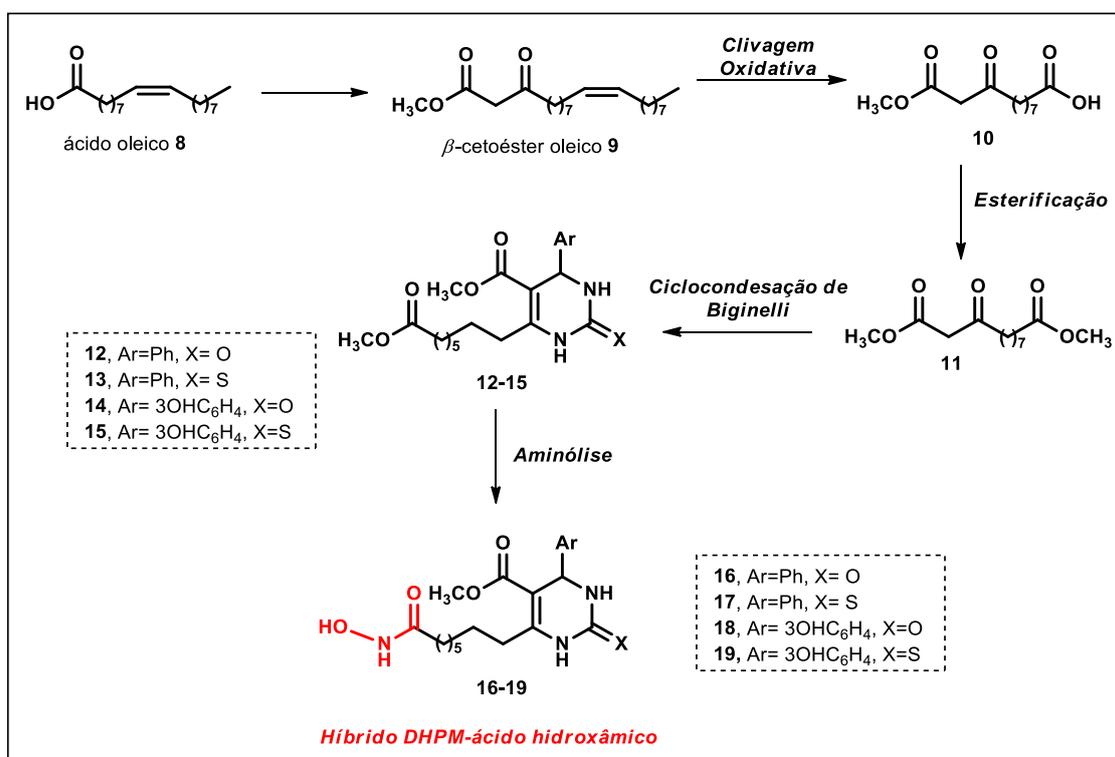
## 4. Resultados e Discussão

---

---

#### 4.1 Síntese dos Híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico 16-19

De acordo com os objetivos do trabalho, o planejamento da síntese dos novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19** foi realizado de acordo com as seguintes transformações moleculares envolvendo reações clássicas descritas na literatura (Figura 15).



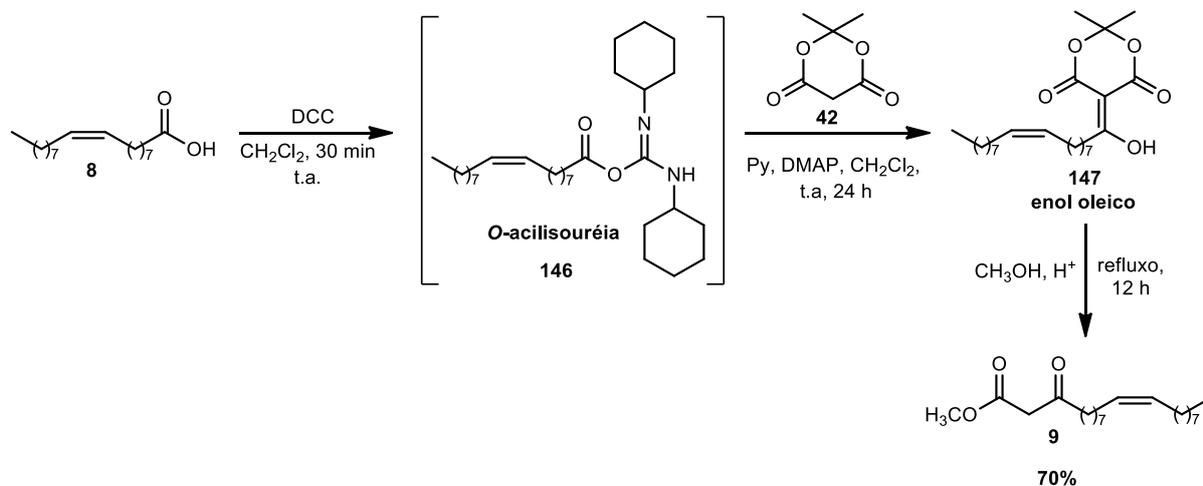
**Figura 15.** Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**.

#### 4.1.1 Síntese do $\beta$ -cetoéster oleico **9**

A primeira etapa do processo de síntese dos híbridos I DHMP-ácido hidroxâmico **16-19** foi a obtenção do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**.

Em trabalho publicado por Brinkerhoff e colaboradores,<sup>30</sup> foi realizado um estudo sobre a reação de acilação do ácido de Meldrum **42** com ácidos graxos para a síntese de  $\beta$ -cetoésteres graxos. Quando a reação foi realizada em uma única etapa, os rendimentos obtidos foram moderados, o que pode ser atribuído a possível reação paralela do DCC com o ácido de Meldrum. Para evitar reações paralelas e obter melhores resultados, a reação de acilação do ácido de Meldrum foi realizada em duas etapas. Inicialmente, o ácido graxo foi ativado na presença de DCC e DMAP durante 30 minutos, a t.a. Após a formação da *O*-acilisoréia, foram adicionados o ácido de Meldrum e a piridina, ambos solubilizados em diclorometano seco. Subsequentemente, o enol formado foi submetido a reação com metanol, sob catálise ácida, em refluxo por 12 horas, levando a formação dos  $\beta$ -cetoésteres graxos correspondentes em bons rendimentos.

Seguindo este procedimento experimental, o  $\beta$ -cetoéster oleico **9** foi obtido a partir da reação de acilação do ácido de Meldrum **42** com o ácido oleico **8**, utilizando DCC e DMAP como agentes de acoplamento. Primeiramente, o ácido oleico **8** foi ativado com DCC durante 30 minutos, a t.a. Após foram adicionados o ácido de Meldrum **42** e a piridina, ambos solubilizados em diclorometano seco. Subsequentemente, o enol oleico **147** formado foi submetido a reação com metanol, sob catálise ácida, em refluxo por 12 horas, levando a formação do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** com 70% de rendimento (Esquema 29).



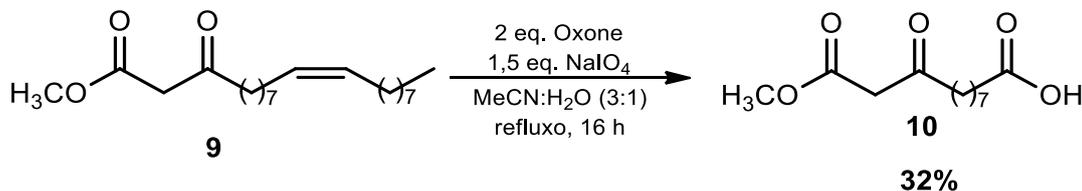
**Esquema 29.** Síntese do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**.

Após obtenção do precursor **9**, este foi submetido a reação de clivagem oxidativa.

#### 4.1.2 Clivagem oxidativa do $\beta$ -cetoéster oleico

Spanrring e colaboradores<sup>83</sup> reportaram o uso de oxone e  $\text{NaIO}_4$  para clivar ácido oleico **8** e outros ácidos graxos insaturados formando ácidos carboxílicos. Seguindo este protocolo experimental, foi realizada a reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**.

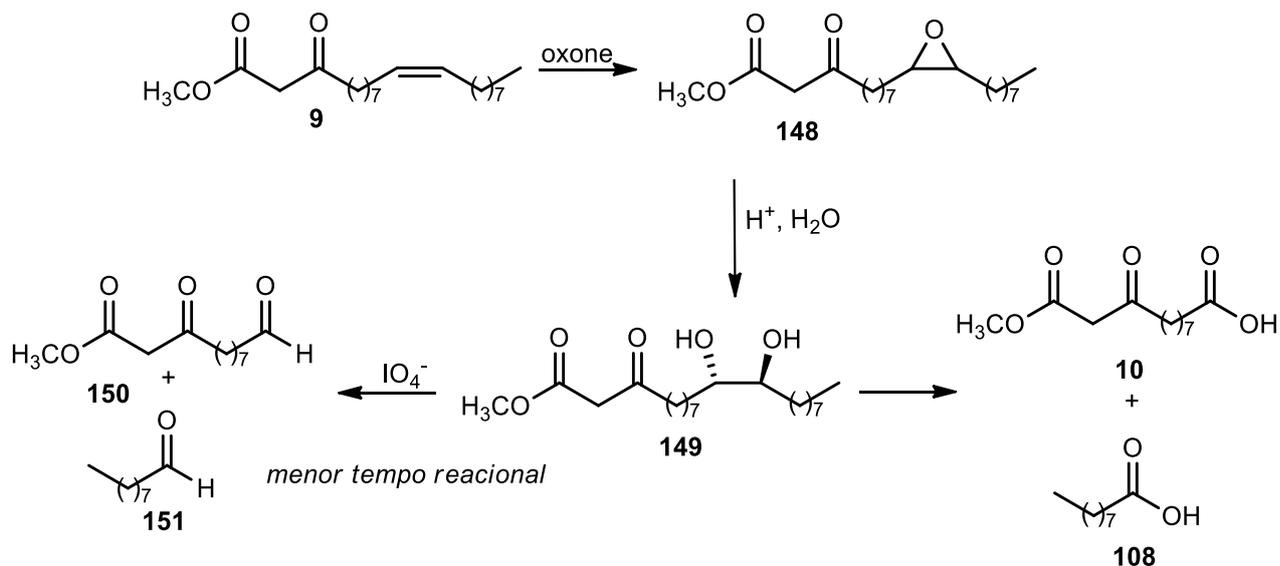
Inicialmente, o  $\beta$ -cetoéster oleico **9** (1 mmol) foi submetido à reação de clivagem oxidativa na presença de 2 equivalentes de oxone e 1,5 equivalentes de  $\text{NaIO}_4$ , utilizando  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (3:1, v/v) como solvente, sob refluxo por 16 horas (Tabela 1, entrada 1). Após o término da reação, o bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando hexano:acetato de etila (70:30) como eluentes. O rendimento do produto obtido **10** foi de 32%. (Esquema 30).



**Esquema 30.** Clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**.

A fim de melhorar este resultado, foram realizadas algumas modificações na estequiometria dos oxidantes e no tempo reacional, como mostrado na Tabela 1. Todas as reações foram realizadas na presença de  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (3:1, v/v) como solvente e acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD). Pensando que o tempo reacional de 16 horas estaria favorecendo a formação de outros produtos e assim diminuindo o rendimento, uma segunda reação foi realizada utilizando a mesma estequiometria de oxidantes, porém em um tempo reacional menor (Tabela 1, entrada 2). O rendimento obtido nesta condição também não foi satisfatório. Com base no que a literatura reporta sobre o mecanismo desta reação,<sup>67</sup> um tempo de reação curto teria sido insuficiente para a transformação dos intermediários no produto desejado e a reação estaria

parando no aldeído **150** (Esquema 31). No entanto, neste caso não se observou a formação do aldeído e pode-se sugerir que houve a formação de outros produtos que não foram identificados.



**Esquema 31.** Etapas reacionais descritas na literatura para a clivagem oxidativa de alcenos.

**Tabela 1.** Rendimentos da reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** para síntese do composto **10**.

Entrada	Oxone (eq)	$NaIO_4$ (eq)	t (h)	Rendimento (%)
1	2	1,5	16	32
2	2	1,5	6	29
3	2	1,5	12	35
4	4	3	6	37
5	4	3	12	40
6	4	3	24	30

Condições reacionais:  $\beta$ -cetoéster oleico **9** (1 mmol), MeCN:H<sub>2</sub>O (3:1, v/v), 90°C.

Desta forma, decidiu-se aumentar a quantidade estequiométrica dos agentes oxidantes. Então, a reação foi realizada com 4 equivalentes de oxone e 3 equivalentes de  $\text{NaIO}_4$ , variando o tempo reacional. Quando a reação foi realizada em 24 horas observou-se um bruto reacional mais contaminado e a formação de outros produtos. O produto foi obtido com melhor rendimento quando o tempo de reação foi de 12 horas (Tabela 1, entrada 5).

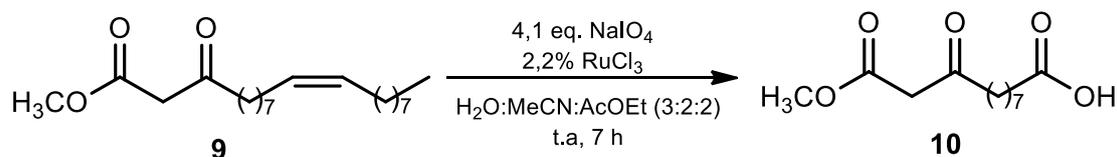
Os baixos rendimentos obtidos podem estar relacionados com o fato da clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** não gerar intermediários radicalares, como os que são formados facilmente na oxidação de derivados estirenos e que reações secundárias podem ter acontecido.<sup>62</sup> Com o intuito de melhorar o rendimento da reação de clivagem oxidativa, optou-se por utilizar uma outra metodologia, já que os resultados obtidos utilizando oxone e  $\text{NaIO}_4$  como agentes oxidantes não foram satisfatórios.

Em 1981, Sharpless e colaboradores<sup>77</sup> reportaram o uso de  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_4$  para a clivagem oxidativa de alcenos, utilizando  $\text{CCl}_4/\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  como solvente. Desde então, este sistema vem sendo estudado e algumas modificações do método têm sido descritas. Por exemplo, Zimmermann e colaboradores<sup>74</sup> reportaram a clivagem oxidativa de duplas ligações  $\text{C}=\text{C}$  de alcenos utilizando  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_4$  e o estudo da influência de cosolventes, afim de substituir o  $\text{CCl}_4$  tóxico utilizado inicialmente no sistema Sharpless. Os resultados mostraram que a substituição do  $\text{CCl}_4$  por acetato de etila foi eficiente e que os rendimentos obtidos foram satisfatórios.

Utilizando esta metodologia, a reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** foi realizada na presença de  $\text{RuCl}_3$  (2,2 mol%) e  $\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes) como oxidantes e  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOEt}$  (3:2:2, v/v) como solvente. A reação foi acompanhada por CCD (Hexano:acetato de etila, 6:4) e durante as duas primeiras horas nenhuma mudança foi observada. Apenas após três horas de reação é que se observou a formação do produto. Então, manteve-se a mistura reacional sob agitação à temperatura ambiente até que não houvesse mais mudanças na CCD. Desta forma, a reação foi encerrada com sete horas de

duração (Tabela 2, entrada 1) e após purificação por cromatografia em coluna, o produto foi obtido com 51% de rendimento (Esquema 32).

Uma segunda reação foi realizada utilizando as mesmas condições reacionais, porém, desta vez o pH do meio foi ajustado a 2 com solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M.<sup>76</sup> Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, o produto **10** foi obtido com 60% de rendimento (Tabela 2, entrada 2).



**Esquema 32.** Clivagem do β-cetoéster oleico **9** na presença de RuCl<sub>3</sub> e NaIO<sub>4</sub>.

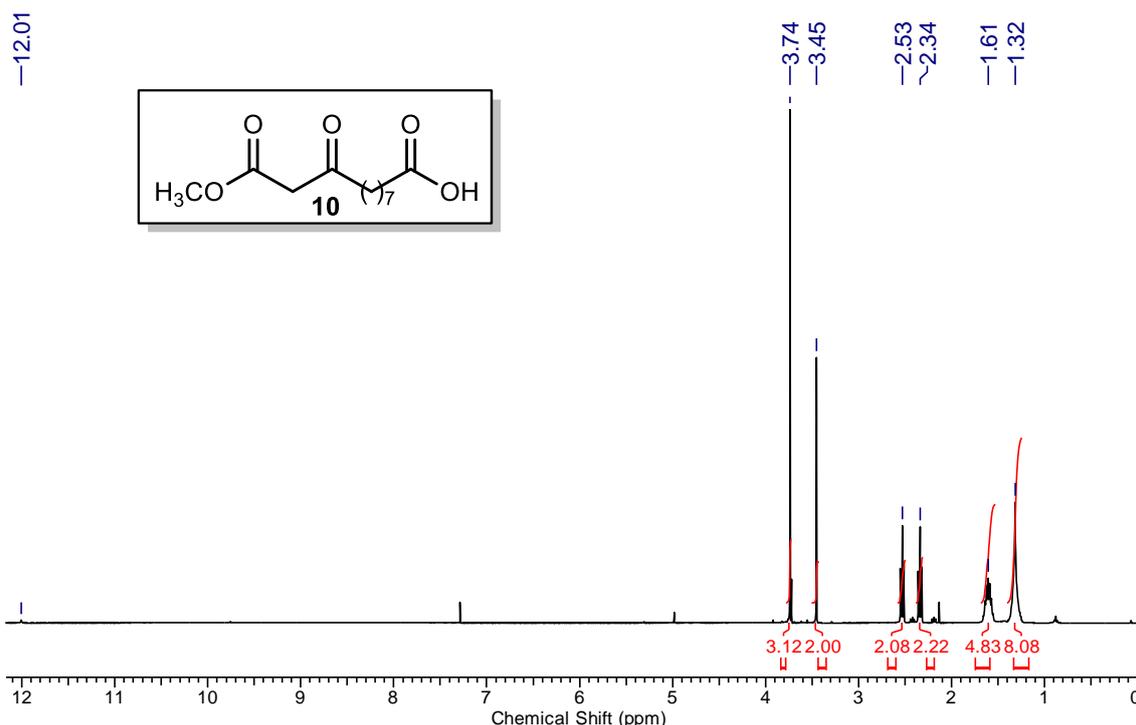
**Tabela 2.** Rendimentos da reação de clivagem oxidativa do β-cetoéster oleico **9** com RuCl<sub>3</sub> e NaIO<sub>4</sub>.

Entrada	t (h)	T °C	H <sub>2</sub> O/MeCN/AcOEt	Rendimento (%)
1	7	25	3:2:2	51
2	7	25	3:2:2	60 <sup>a</sup>
3	12	25	3:2:2	55 <sup>a</sup>
4	24	25	3:2:2	50 <sup>a</sup>
5	7	70	3:2:2	45 <sup>a</sup>
6	7	25	3:3:2	65 <sup>a</sup>
7	7	25	1:1:1	72 <sup>a</sup>

Condições reacionais: β-cetoéster oleico **9** (1mmol), RuCl<sub>3</sub> (2,2 mol%) e NaIO<sub>4</sub> (4,1 equivalentes), 25 °C. <sup>a</sup>pH ajustado com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M.

A partir deste resultado, foram realizados alguns testes para investigar a influência do tempo reacional, temperatura e proporções da mistura de solventes

(Tabela 2). A variação no tempo reacional não proporcionou melhoras no rendimento (Tabela 2, entradas 3 e 4), bem como o aumento da temperatura (Tabela 2, entrada 5). Em busca de melhores resultados, variou-se a proporção dos solventes. O aumento da proporção de acetato de etila na mistura de solventes (Tabela 2, entrada 7) resultou em um aumento significativo na formação do produto **10**. Este resultado pode estar associado a uma solubilidade maior do substrato no meio. Sendo assim, definiu-se como melhor condição para a clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9** o uso de  $\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes),  $\text{RuCl}_3$  (2,2 mol%) em  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOEt}$  (1:1:1, v/v) sob condições de temperatura ambiente por 7 horas. O produto isolado **10** foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e Carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).



**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do produto de clivagem **10**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$ , apresentado na Figura 16 é possível observar a presença de todos os sinais esperados para o composto. Em 3,74 ppm, observa-

se um singlete referente aos três hidrogênios da metoxila e em 3,45 um singlete atribuído aos hidrogênios  $-CH_2$  que se encontram entre as carbonilas do sistema 1,3 dicarbonílico. Ainda são observados em 2,53 ppm e 2,34 ppm dois tripletos referentes aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonila cetônica e  $\alpha$ -carbonila do ácido, respectivamente, além dos demais sinais característicos dos hidrogênios  $\beta$ -carbonilas em 1,32 ppm e dos hidrogênios metilênicos em 1,61 ppm.

O espectro de RMN  $^{13}C$  confirmou a formação do composto **10** (Figura 17), sendo observado em 202,8 ppm o sinal referente à carbonila cetônica, e em 179,7 ppm e 167,7 ppm os sinais referentes aos carbonos carbonílicos de ácido e éster, respectivamente. Em 48,9 ppm observa-se a presença de um sinal, atribuído ao carbono  $\alpha$ -carbonilas, além dos sinais em 52,3 ppm referente à metoxila e entre 42,9 ppm e 23,3 ppm os demais carbonos metilênicos da molécula.

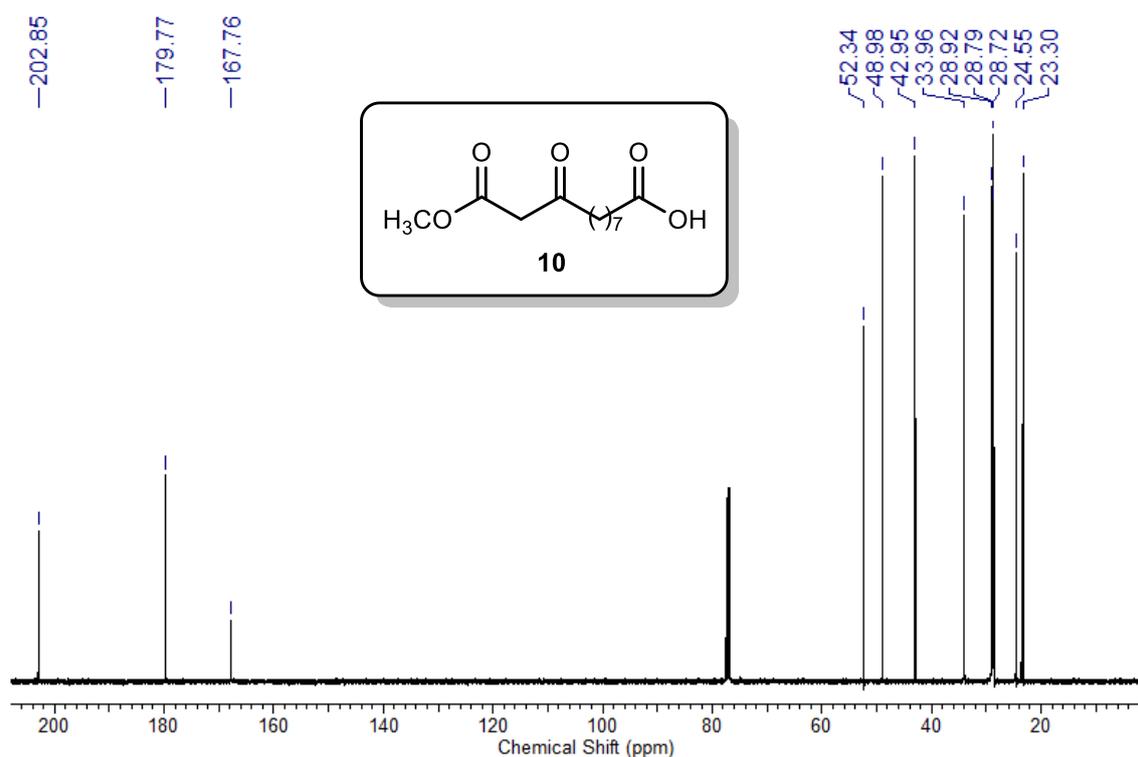
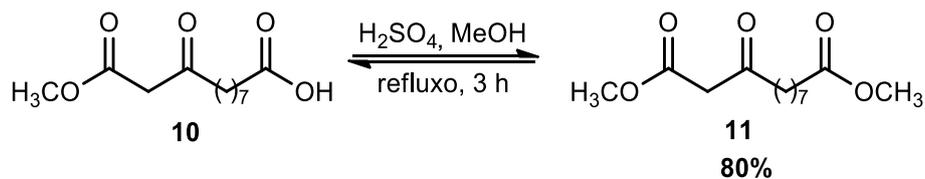


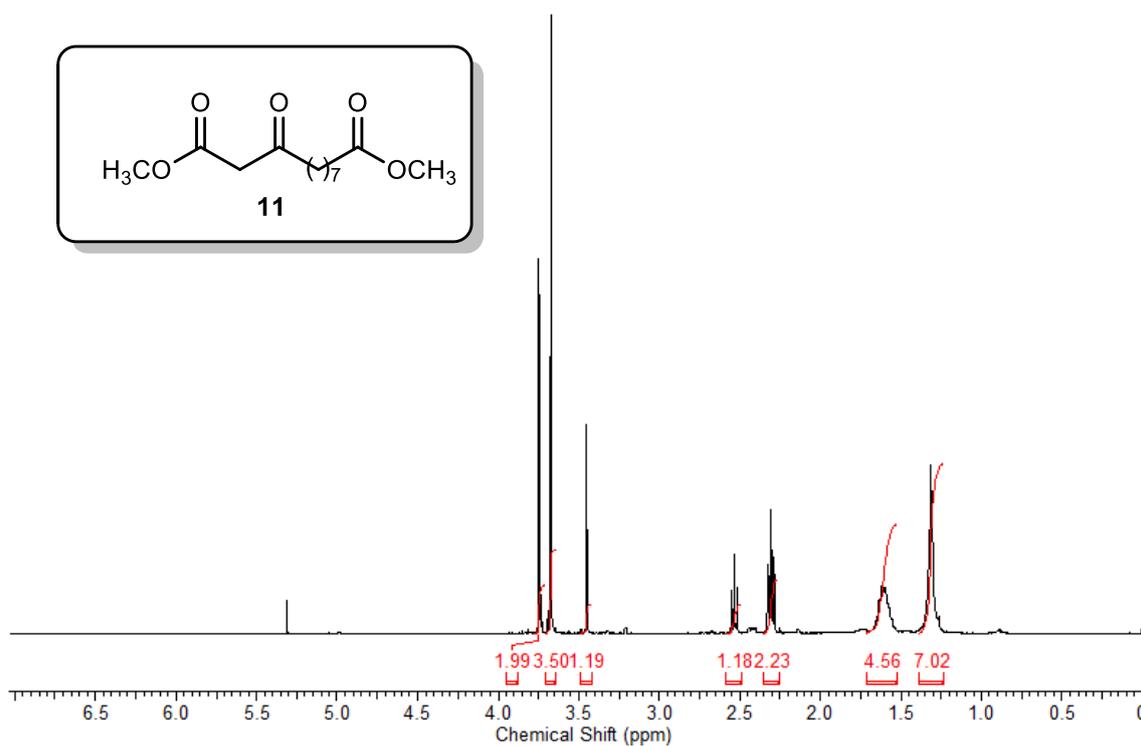
Figura 17. Espectro de RMN  $^{13}C$  (101 MHz,  $CDCl_3$ ) do produto de clivagem **10**.

De posse do produto de clivagem **10**, a próxima etapa foi realizar a esterificação da porção ácido contida na estrutura de **10** para obtenção do

composto **11** (Esquema 33). O produto de esterificação **11** foi utilizado como precursor na síntese das DHPMs 6-substituídas **12-15**. A obtenção do éster foi confirmada pelo aparecimento de um segundo sinal no espectro de RMN  $^1\text{H}$  referente à metoxila adicional formada, na região de 3,67 ppm (Figura 18).



**Esquema 33.** Esterificação do produto de clivagem **10**.

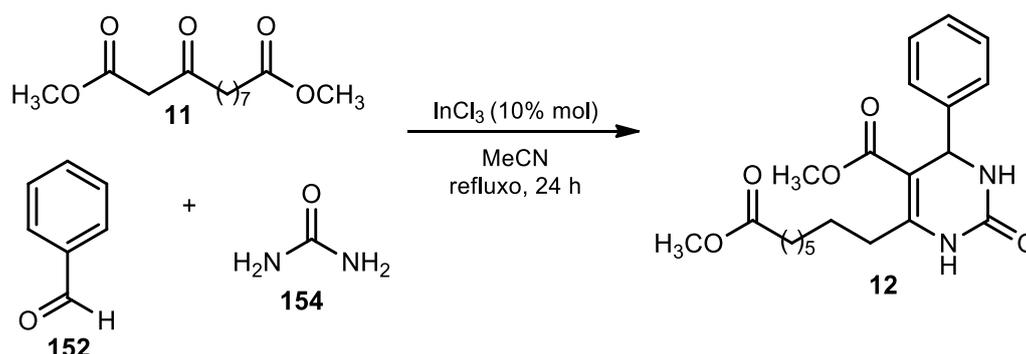


**Figura 18.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **11**.

De acordo com o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto reacional mostrado na Figura 19, o composto foi isolado em alta pureza e com rendimento quantitativo sendo utilizado nas etapas reacionais subsequentes sem prévia purificação.

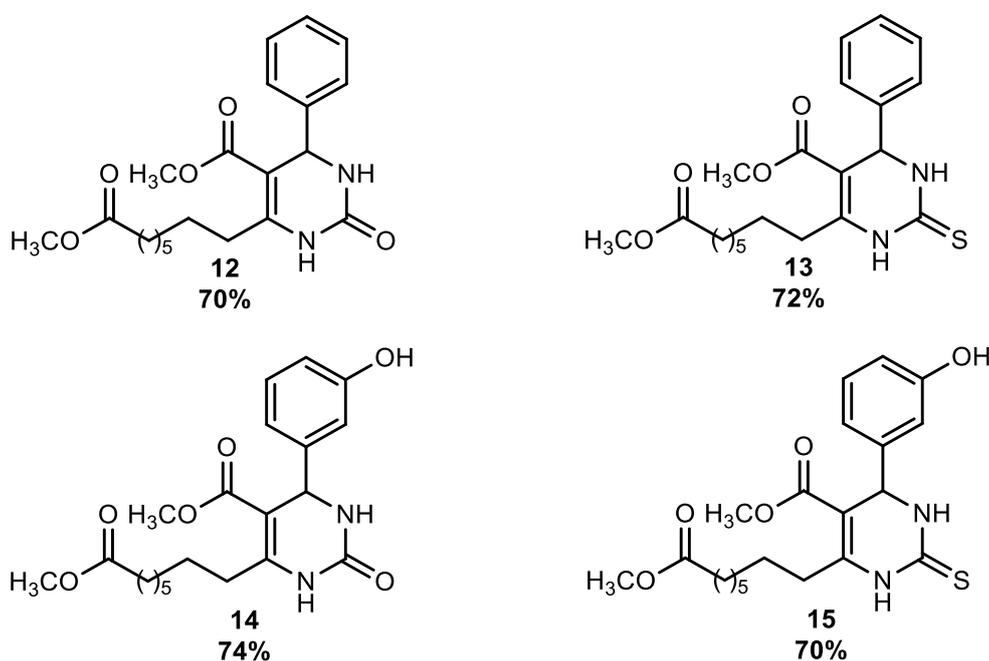
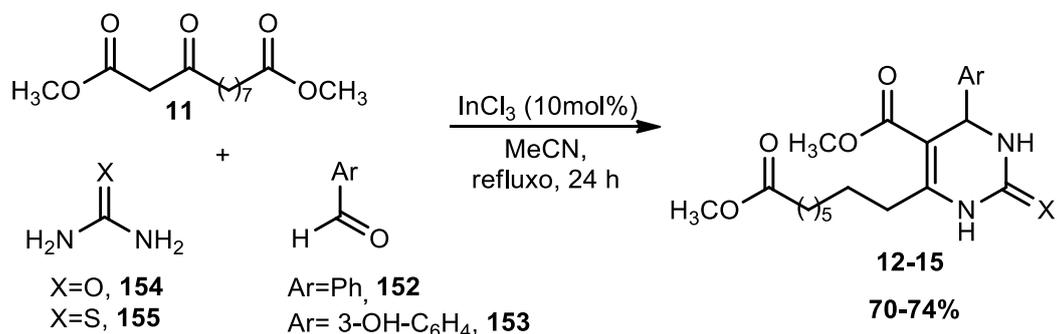
#### 4.1.3 Síntese das DHPMs 6-substituídas 12-15

Após obtenção do precursor **11**, a síntese das DHPMs 6-substituídas **12-15** foi realizada de acordo com metodologia empregada para a síntese de DHPM's implementada no grupo.<sup>11</sup> Neste contexto, uma reação teste foi realizada empregando a ciclocondensação de Biginelli entre o benzaldeído **152**, uréia **154** e o diéster **11** utilizando 10% mol de  $\text{InCl}_3$  como catalisador, acetonitrila como solvente em um período reacional de 24 horas sob refluxo (Esquema 34).

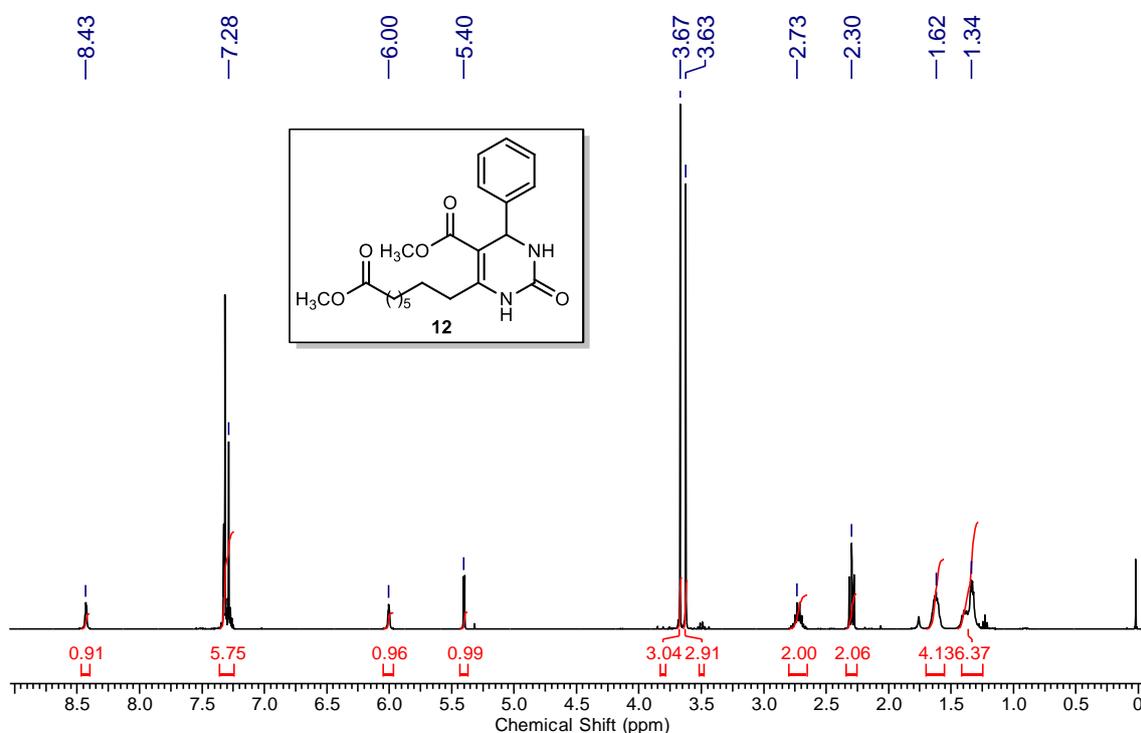


**Esquema 34.** Síntese da DHPM 6-substituída **12**.

Sob estas condições, o produto de interesse **12** foi isolado em 70% de rendimento. Esta condição foi estendida para a síntese das DHPM derivada do benzaldeído **13** e para as DHPMs análogas do monastrol **14-15**. Após purificação por cromatografia em coluna, as DHPMs **12-15** foram isoladas em rendimentos que variaram entre 70-74% (Esquema 35).

Esquema 35. Síntese das DHPMs 6-substituídas **12-15**.

A confirmação da obtenção dos compostos **12-15** foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , onde foi possível observar a presença de todos os sinais esperados no espectro para a molécula. Como exemplo ilustrativo para as DHPMs 6-substituídas **12-15**, o espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12** é mostrado abaixo (Figura 19).



**Figura 19.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DHPM **12**.

A partir da análise do espectro obtido para o composto **12**, foi possível observar a presença de dois singletos em 8,43 ppm e 6,00 ppm, atribuídos aos N-H característicos do anel pirimidínico, além dos hidrogênios aromáticos na região de 7,28 ppm. Em 5,40 ppm foi observado um singlete referente ao hidrogênio benzílico, característico para esta classe de compostos, que confirma a formação da DHPM. Ainda foram observados dois singletos em 3,67 ppm e 3,63 ppm, referentes às metoxilas, um multipletto em 2,73 ppm referente aos hidrogênios alílicos e em 2,30 ppm um tripleto referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonila. Os outros sinais na região de 1,73-1,34 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos da molécula.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  confirmou a estrutura do composto **12** (Figura 20), sendo observados em 174,4 ppm e 165,8 ppm os sinais referentes às carbonilas de éster. Em 153,6 ppm e 100,5 ppm foram observados os sinais referentes aos carbonos vinílicos do anel pirimidínico, em 55,5 ppm o sinal referente ao carbono metínico, além dos sinais característicos dos carbonos aromáticos entre 128 e 126 ppm. Além destes, observa-se ainda entre 34 e 24 ppm os sinais referentes aos carbonos metilênicos da molécula.

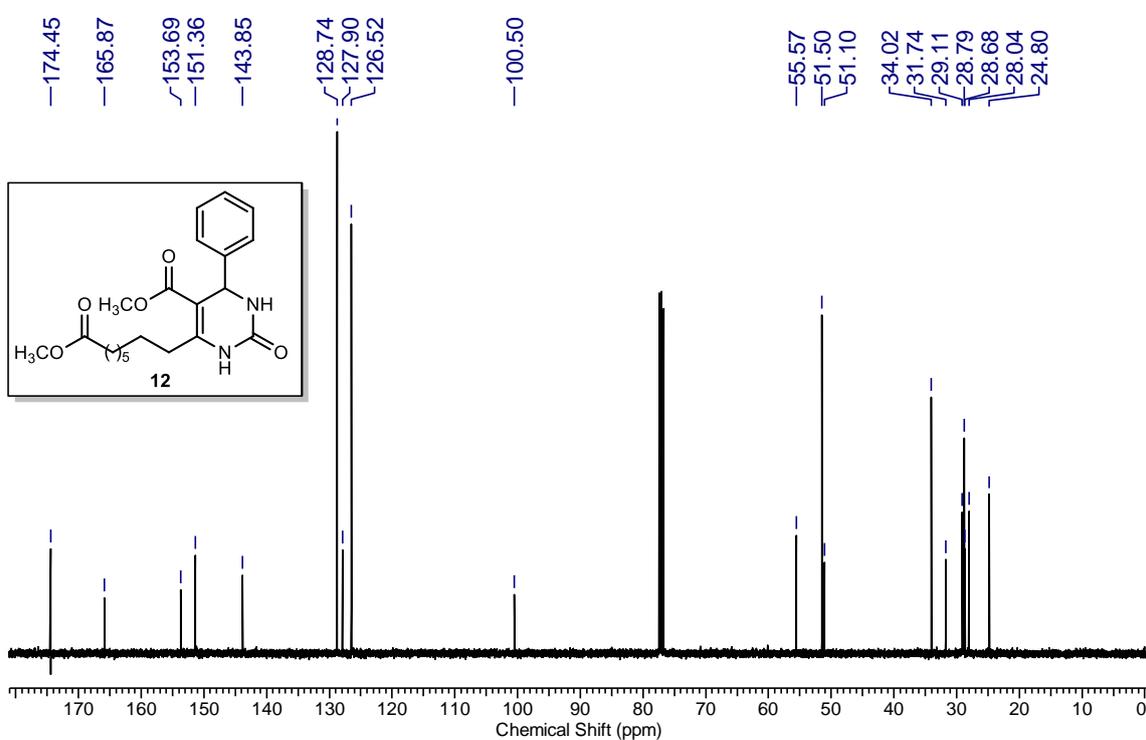
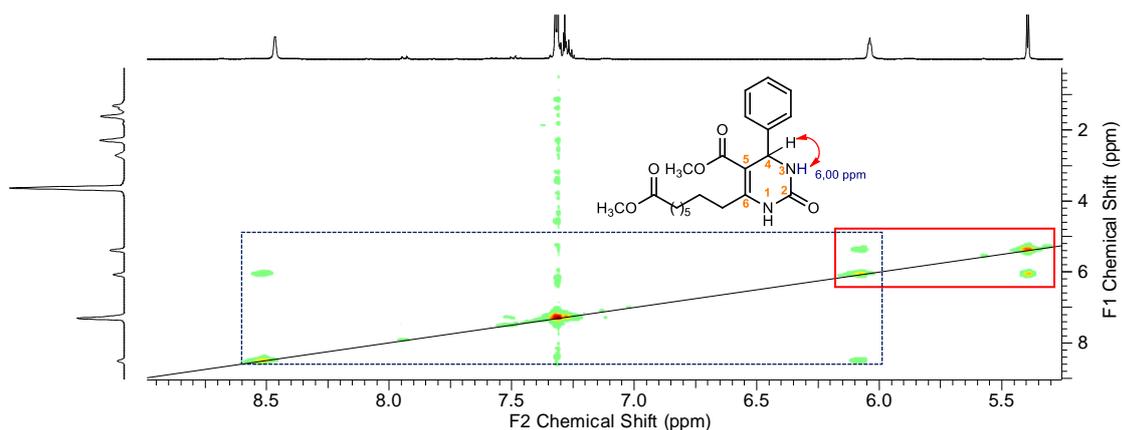


Figura 20. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) DHPM **12**.

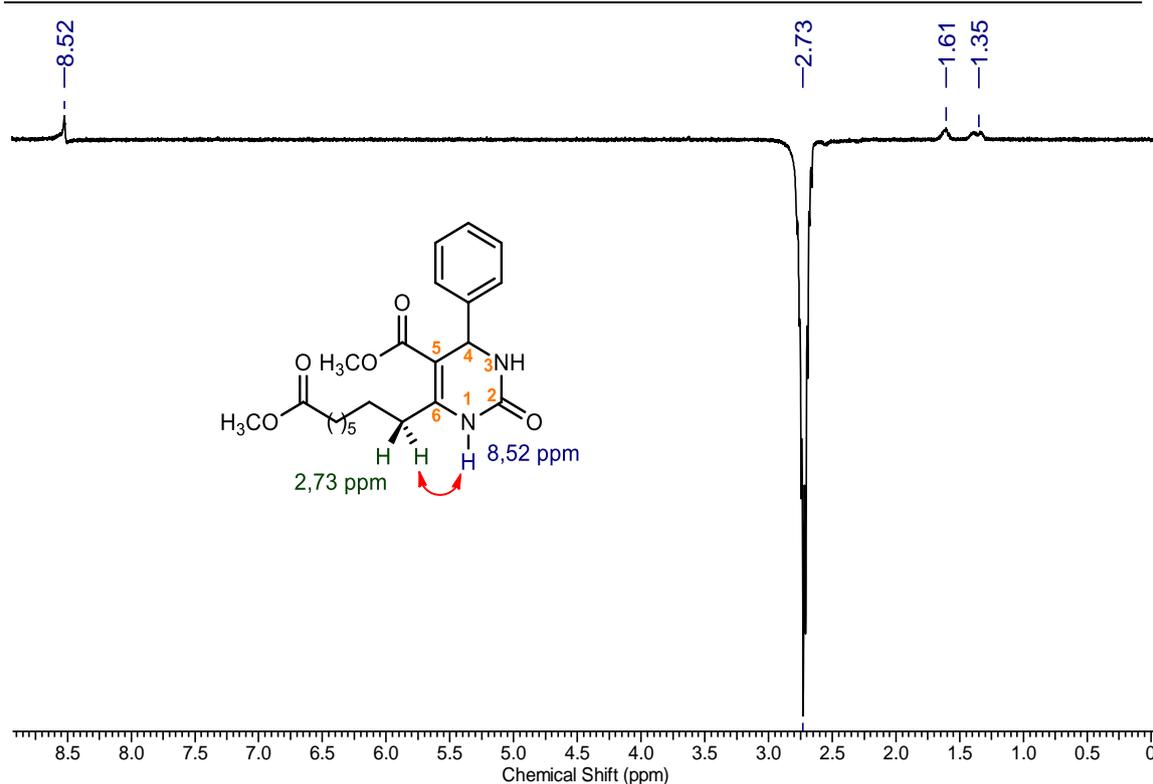
Para que não restassem dúvidas sobre a atribuição correta dos sinais, e da identidade do composto, foram realizados além do experimento de  $^{13}\text{C}$ , experimentos bidimensionais de RMN, que serão discutidos detalhadamente a seguir.

A partir do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **12**, apresentado na Figura 19 (p. 61) pode-se identificar a presença dos sinais característicos dos N-H do anel pirimidínico. Para atribuir corretamente qual sinal refere-se aos N-H das posições 1 ou 3 do anel, foi realizado um experimento bidimensional de espectroscopia de correlação homonuclear (COSY) do inglês *Homonuclear Correlation Spectroscopy*, mostrado na Figura 21 abaixo. Analisando as correlações apresentadas no espectro, pode-se observar que o hidrogênio benzílico em 5,40 ppm está acoplando com o sinal que se apresenta em 6,00 ppm, atribuído a um dos N-H. Desta forma, analisando a estrutura do composto e a proximidade dos hidrogênios, pode-se concluir que o sinal localizado em 6,00 ppm corresponde ao N-H da posição 3 do anel (Figura 21).



**Figura 21.** Expansão do espectro de RMN-2D COSY em  $\text{CDCl}_3$  do composto **12**.

Além do experimento de COSY, realizou-se o experimento de NOE seletivo, para a atribuição inequívoca dos sinais do composto **12** (Figura 22).



**Figura 22.** Espectro de RMN do experimento de NOE seletivo do composto **12**.

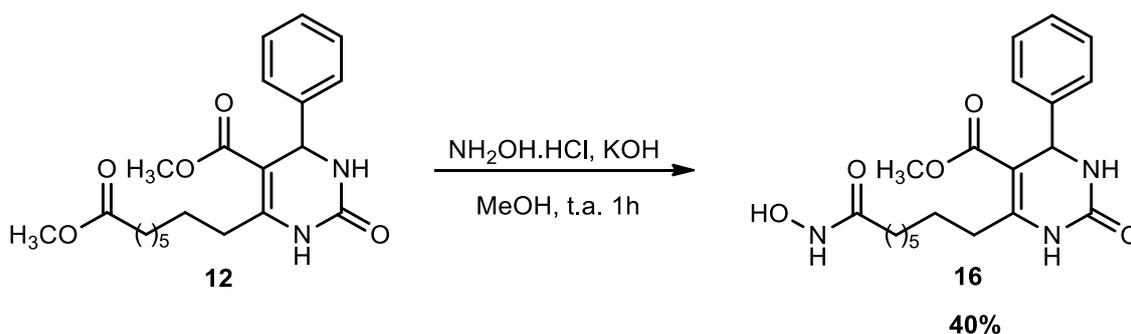
Neste experimento, o sinal irradiado apresenta fase negativa enquanto que os hidrogênios próximos no espaço apresentam um incremento do sinal no espectro, em função do Efeito Nuclear Overhauser. Quando o sinal em 2,73 ppm atribuído aos hidrogênios alílicos da molécula foi irradiado, foi possível perceber no espectro obtido, um sinal positivo na região de 8,52 ppm, atribuído ao N-H pirimidínico da posição 1, indicando a proximidade destes núcleos no espaço e confirmando a atribuição destes sinais. Também foi possível observar um sinal positivo em 1,32 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia.

De posse das DHPMs 6-substituídas **12-15**, a próxima etapa na sequência de síntese proposta envolveu a transformação destes compostos nos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**, através da reação de aminólise.

#### 4.1.4 Formação do ácido hidroxâmico

A síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**, a partir das DHPMs **12-15** foi baseada na metodologia desenvolvida por Gediya e colaboradores,<sup>57</sup> onde os autores reportaram o uso de um método simples e altamente reprodutível para a síntese do ácido hidroxâmico suberoilanilida – SAHA (Vorinostat®).

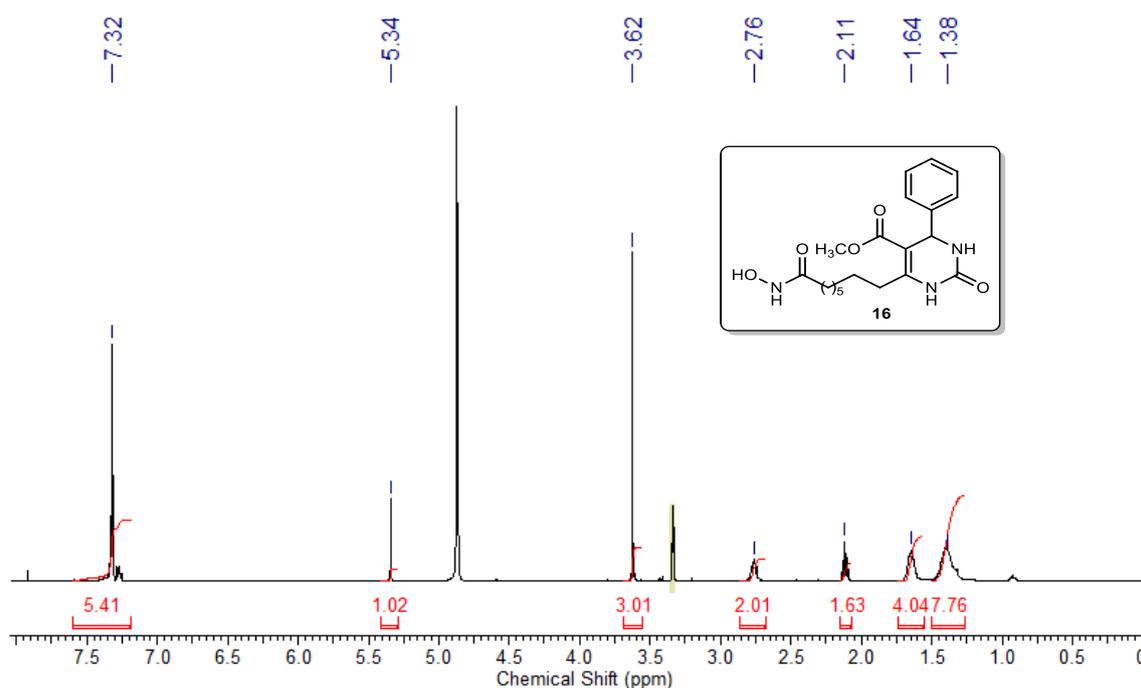
Inicialmente, a DHPM **12** (1 mmol) foi submetida à reação de aminólise, na presença de cloridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , 18,4 equivalentes) e KOH (18,4 equivalentes) em metanol como solvente a temperatura ambiente por 1 hora, para obtenção do híbrido **16** (Esquema 36). Após, foram adicionados 40 mL de água e o pH do meio ajustado a 7 com ácido acético. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a fase aquosa deixada em repouso. Após alguns minutos foi possível observar a precipitação de um sólido branco. O sólido foi isolado em rendimento de 40% e analisado pelas técnicas espectroscópicas adequadas. A partir da observação de formação do híbrido **16**, os demais híbridos **17-19** foram sintetizados pela mesma metodologia e foram isolados em rendimentos que variaram de 40-52%.



**Esquema 36.** Síntese do híbrido DHPM-ácido hidroxâmico **16**.

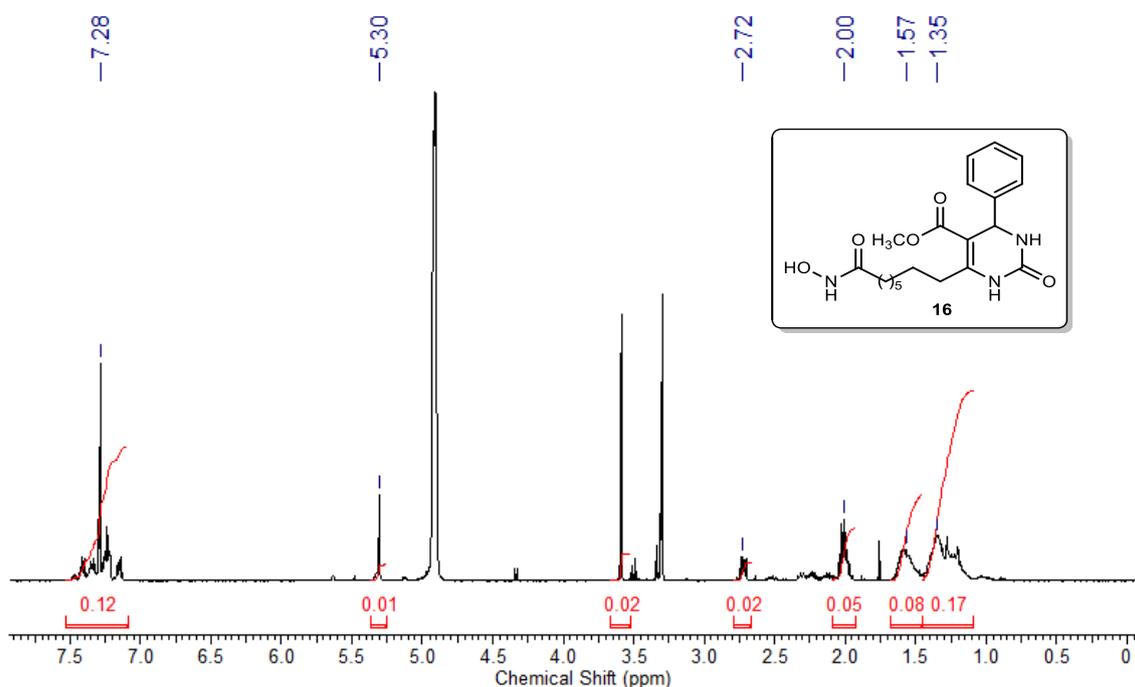
A partir da análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para o sólido isolado foi possível observar o desaparecimento de um dos singletos referentes às metoxilas presentes no precursor **12** (Figura 23). Este resultado indicou que

houve conversão entre os grupos funcionais éster-amida e possivelmente a formação do produto desejado **16**.



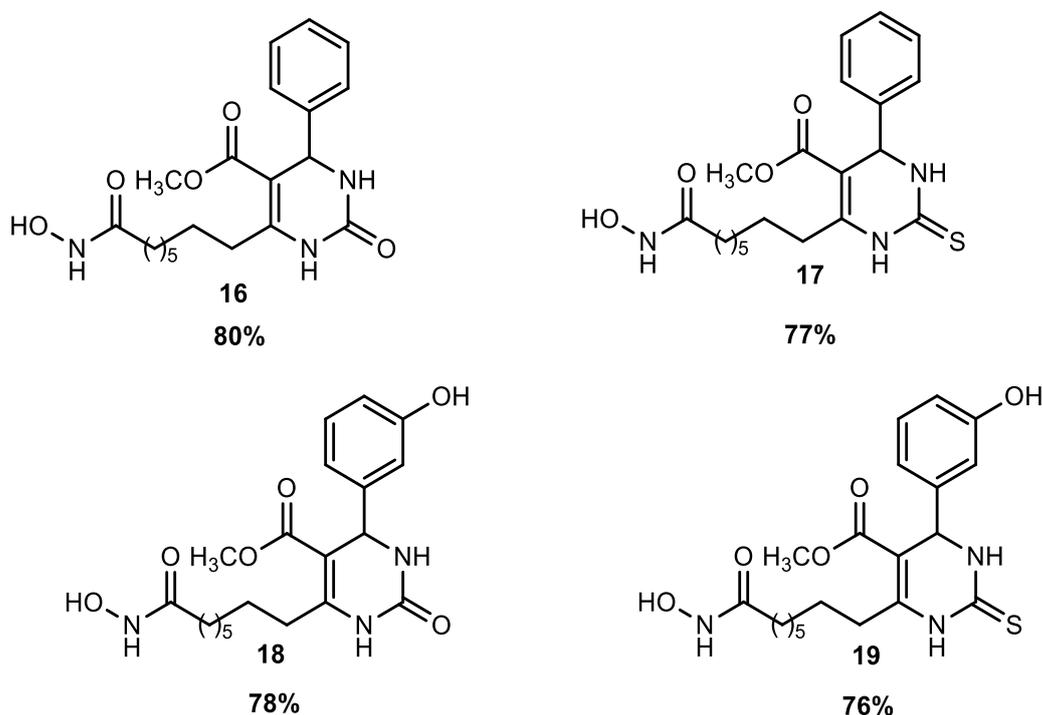
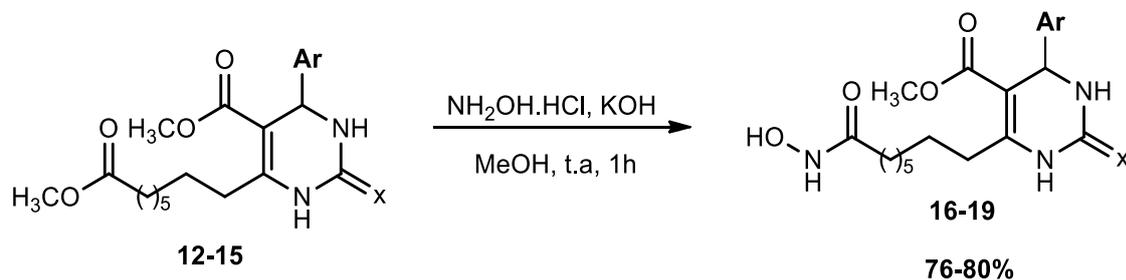
**Figura 23.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido **16**.

Com o intuito de melhorar o rendimento obtido para a série de híbridos **16-19**, foram executadas algumas mudanças no protocolo experimental. Uma segunda reação para a síntese do híbrido **16** foi realizada utilizando as mesmas quantidades estequiométricas de cloridrato de hidroxilamina ( $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , 18,4 equivalentes) e  $\text{KOH}$  (18,4 equivalentes) em metanol, a temperatura ambiente por duas horas, sem adição de água ao final da reação. O solvente foi evaporado sob vácuo e o bruto reacional encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ , cujo espectro é apresentado na Figura 24.



**Figura 24.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do bruto reacional do híbrido **16**.

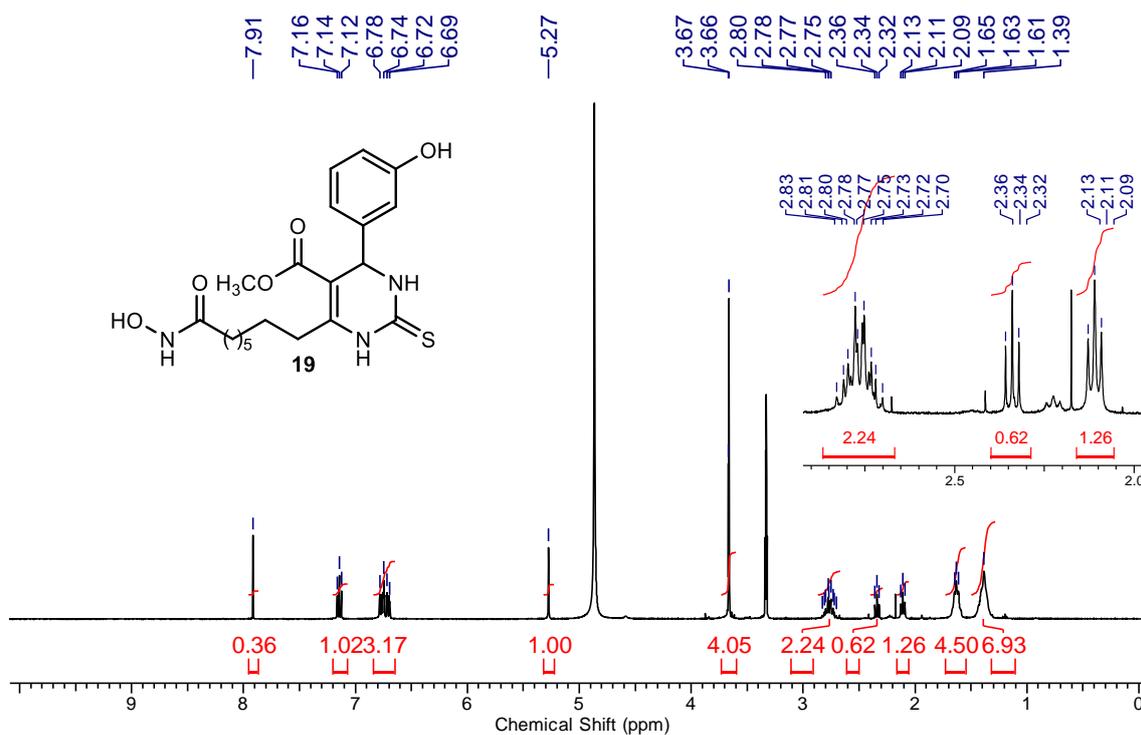
De acordo com o espectro do bruto reacional, foi possível verificar a formação do produto de interesse, uma vez que praticamente nenhum sinal do precursor é observado no espectro. O sólido foi purificado por recristalização em clorofórmio e submetido novamente a análise de RMN  $^1\text{H}$ , sendo isolado em rendimento de 80%. Este mesmo protocolo experimental foi estendido para a síntese dos demais híbridos **17-19** (Esquema 37), os quais foram obtidos com rendimentos que variaram entre 76-80%.



**Esquema 37.** Síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**.

Os compostos **16-19** foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia de infravermelho. Como exemplo representativo para a série, o composto **19** foi submetido a caracterização por RMN incluindo estudos bidimensionais. O espectro de  $^1\text{H}$  do composto **19** é mostrado na Figura 25 abaixo. Embora o espectro esteja de acordo com o esperado para esta classe de compostos, diferentemente dos compostos **16** e **17**, para o derivado do 3-hidroxibenzaldeído **19**, observou-se a duplicação dos sinais atribuídos aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonila em 2,11 e 2,34 ppm e um aumento

da complexidade do sinal em 2,77 ppm referente aos hidrogênios alílicos, em vista da diastereotopicidade destes núcleos (Figura 25).



**Figura 25.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido **19**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **19**, mostrado na Figura 26 abaixo também é possível observar a duplicação dos sinais referentes a carbonila de amida em 175,1 e 171,4 ppm e os sinais duplicados em 174,6 e 166,0 ppm, referentes a carbonila do éster.

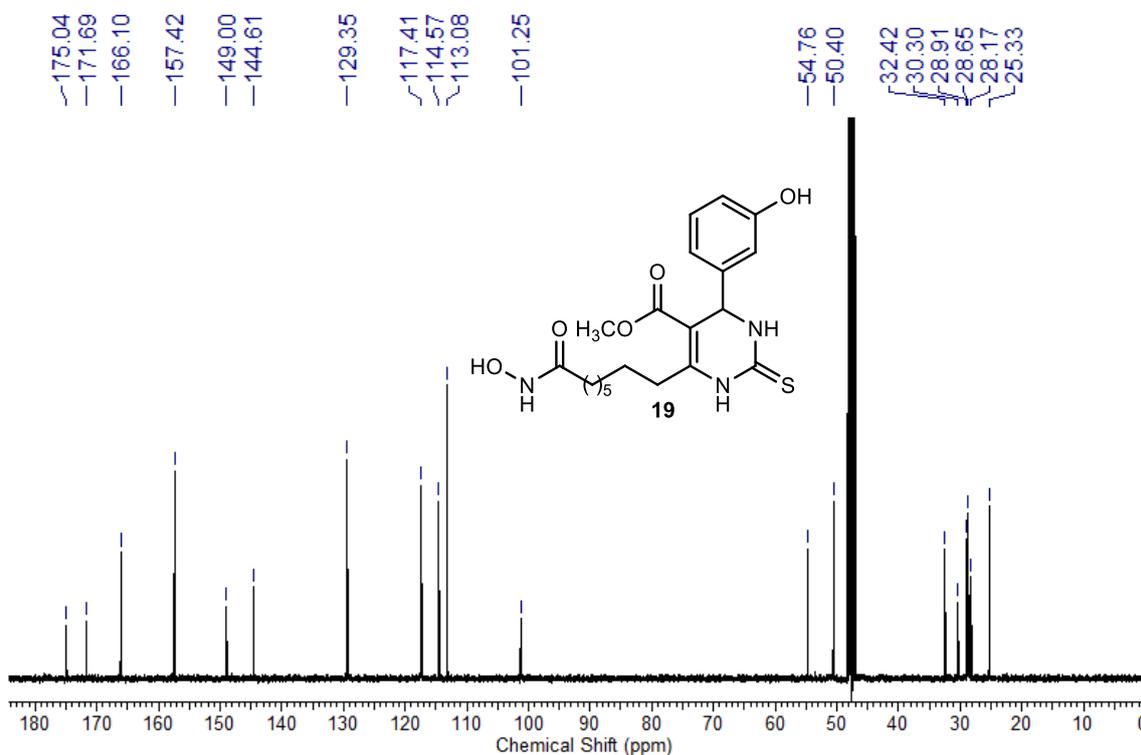


Figura 26. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido 19.

Para confirmar a atribuição inequívoca dos sinais e a inserção do grupamento ácido hidroxâmico na posição esperada, experimentos de HSQC e HMBC foram realizados. No espectro de HMBC, é possível observar a correlação de  $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$  em  $J^2$ ,  $J^3$ ,  $J^4$ . O sinal observado em 2,76 ppm, referente aos hidrogênios alílicos apresenta no espectro de HMBC, correlações com os carbonos metilênicos e vinílicos, confirmando sua atribuição. O singlete referente a metoxila, que aparece na região de 3,67 ppm cuja expansão permite verificar a duplicidade deste sinal no espectro de  $^1\text{H}$ , apresenta a correlação esperada com as carbonilas de éster, também observadas em duplicidade no espectro de  $^{13}\text{C}$ , nas regiões de 174,6 e 166,0 ppm (Figura 27).

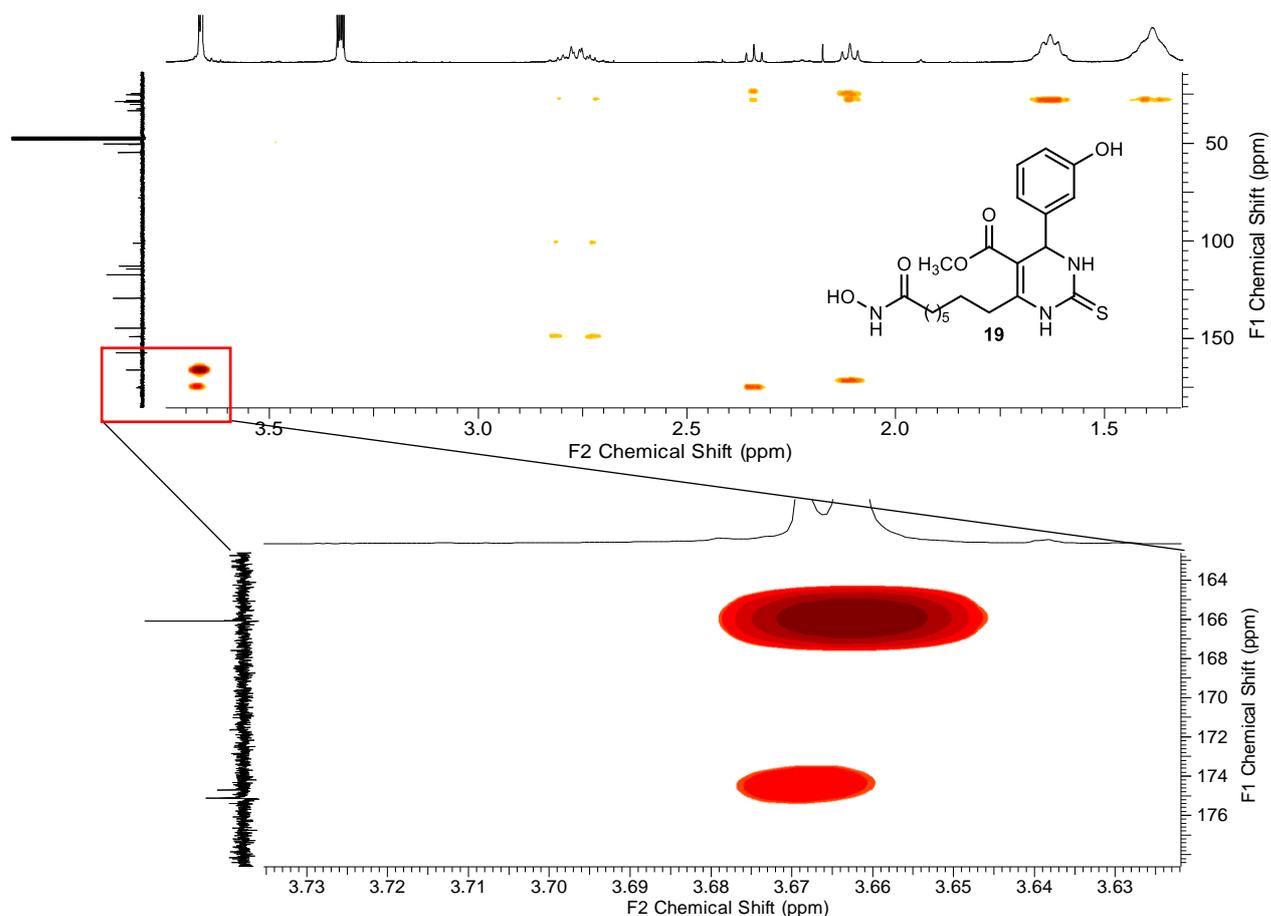
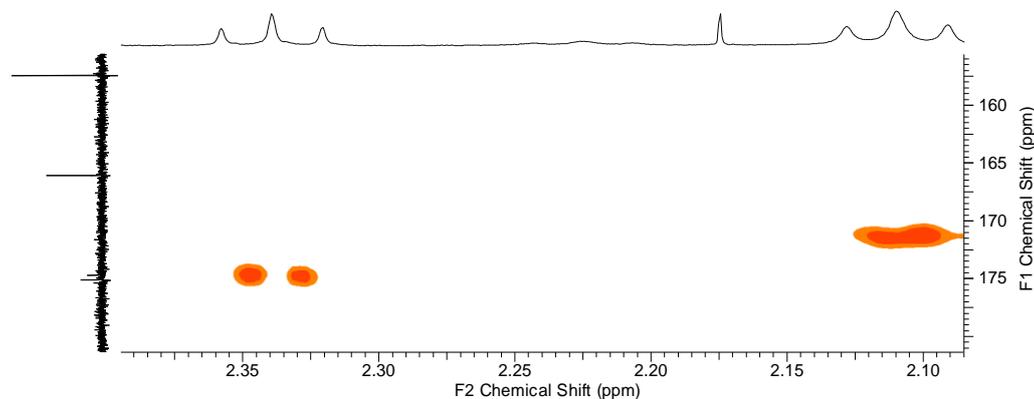


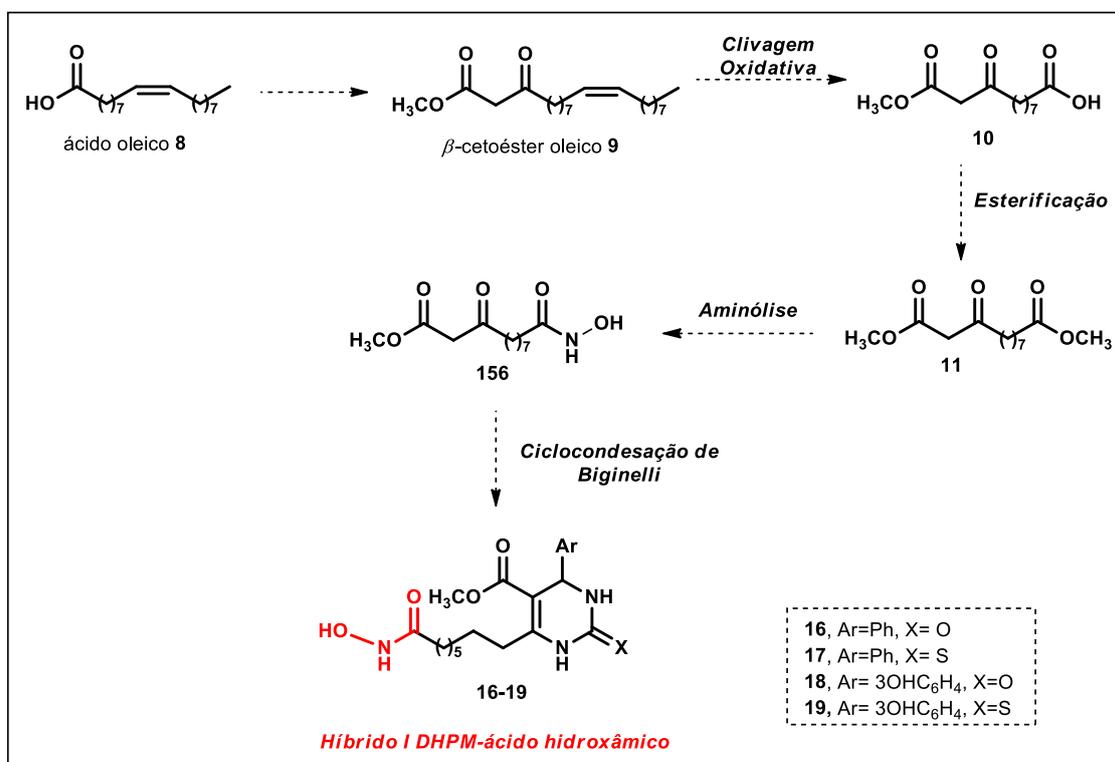
Figura 27. Espectro RMN HMBC (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do híbrido 19.

A ampliação na região espectral (Figura 28) referente aos sinais atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos  $\alpha$ -carbonila, que aparecem em 2,34 e 2,11 ppm permite verificar a correlação entre estes núcleos e as carbonilas de amida, observadas igualmente em duplicidade em 175,1 e 171,4 ppm no espectro de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.



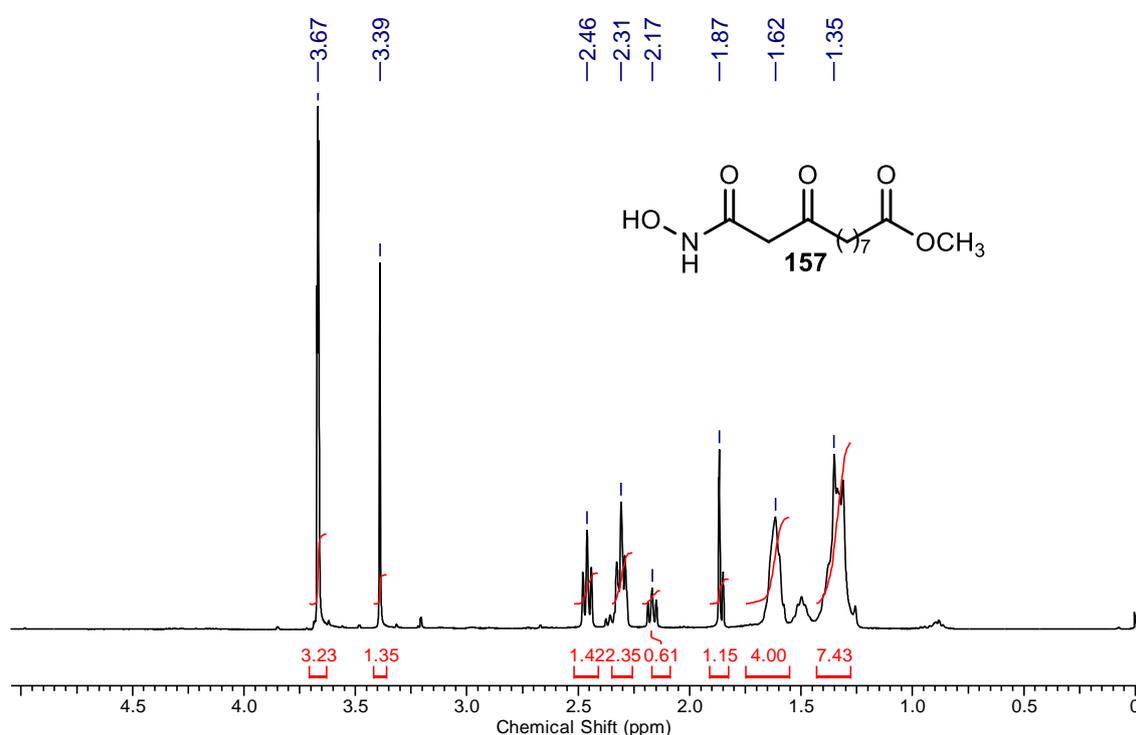
**Figura 28.** Ampliação do espectro RMN HMBC (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) do híbrido **19**.

Afim de estudar uma rota sintética alternativa para obtenção dos híbridos **16-19**, o éster **11** foi submetido à reação de aminólise para a inserção do grupo hidroxilamina na estrutura do dicarbonílico e obtenção do precursor **156**, para posterior aplicação na reação multicomponente de Biginelli (Figura 29).



**Figura 29.** Rota sintética alternativa para síntese dos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**.

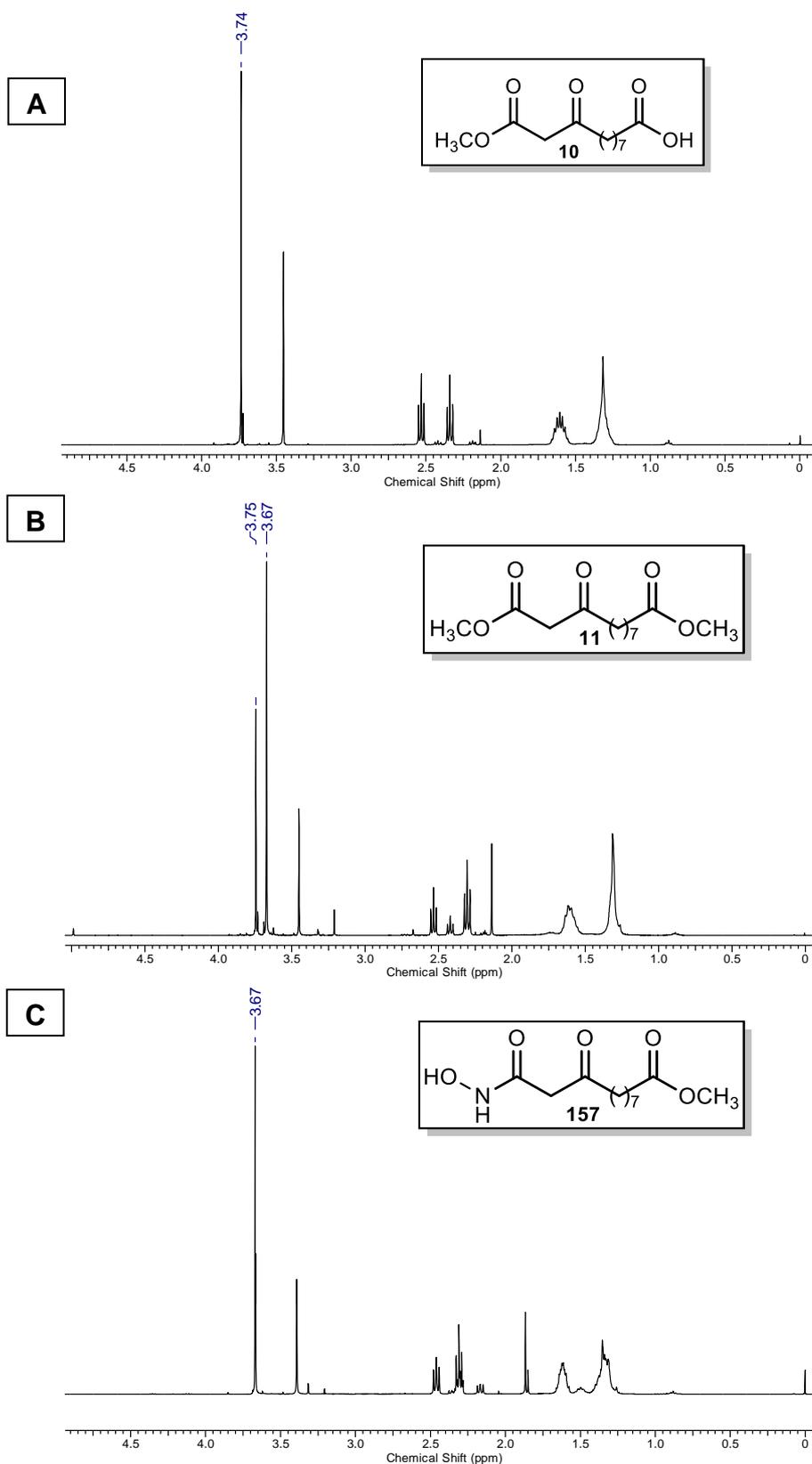
Com o objetivo de investigar esta possibilidade, a aminólise do diéster **11** foi realizada, utilizando a mesma metodologia citada anteriormente.<sup>82</sup> O diéster **11** (1 mmol) foi submetido à reação de aminólise na presença de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (18,4 equivalentes) e  $\text{KOH}$  (18,4 equivalentes) em metanol, sob condições de temperatura ambiente por 1 hora. Após, 40 mL de água foram adicionados e o pH ajustado a 7 com ácido acético. A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL), separada, seca com  $\text{MgSO}_4$  e evaporada sob pressão reduzida. Após obtenção do bruto com 70% de rendimento, este foi encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ . No entanto, a análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 30) obtido para o bruto isolado, mostrou apenas a formação do ácido hidroxâmico resultante da aminólise do sistema 1,3-dicarbonílico, composto **157**.



**Figura 30.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional obtido a partir da aminólise do sistema 1,3-dicarbonílico.

Conforme pode ser observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto reacional (Figura 30), um dos singletos das metoxilas do composto **11** de partida desapareceu. Isto indica que houve conversão entre os grupos funcionais. Além disso, os outros sinais apresentados no espectro mostram que o produto foi obtido praticamente puro. No entanto, a comparação entre os espectros de RMN  $^1\text{H}$  do ácido **10**, do diéster **11** e do produto isolado na reação indicaram que, ao contrário do proposto inicialmente, o produto **156** não foi formado na reação, e sim o composto **157** (Figura 31).

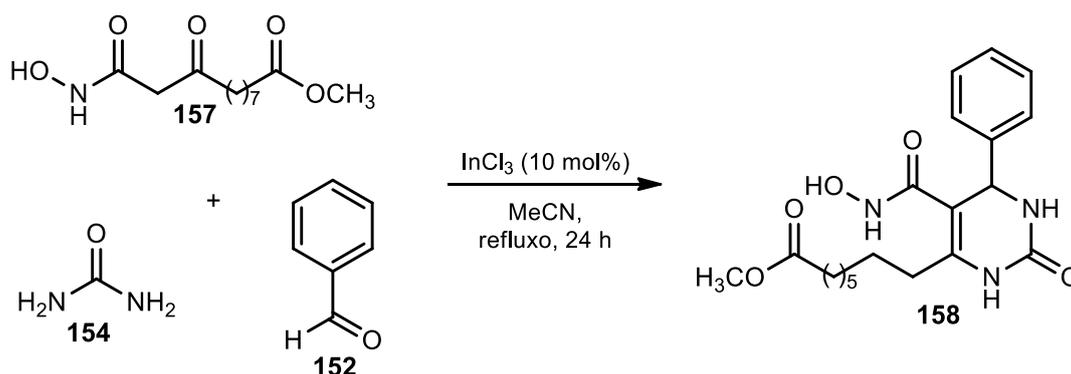
Comparando os espectros de RMN  $^1\text{H}$  mostrados na Figura 31, é possível observar no espectro do ácido **10** (Figura 31, A) na região de 3,75 ppm o sinal referente aos hidrogênios da metoxila do sistema 1,3-dicarbonílico. Quando o composto **10** é submetido a reação de esterificação, surge um novo sinal característico da segunda metoxila da molécula na região de 3,67 ppm, indicando a formação do diéster **11** (Figura 31, B). Após a reação de aminólise do composto **11**, é possível observar o desaparecimento do sinal em 3,74 ppm referente a metoxila do sistema 1,3-dicarbonílico, permanecendo apenas o sinal referente aos hidrogênios da metoxila em 3,67 ppm (Figura 31, C). Estas observações indicam que a reação de aminólise do diéster **11** não ocorreu na posição proposta inicialmente e levam a confirmação da obtenção do composto **157**.



**Figura 31.** Comparação dos espectros de RMN  $^1\text{H}$ . (A) RMN  $^1\text{H}$  do ácido **10**. (B) RMN  $^1\text{H}$  do diéster **11**. (C) RMN  $^1\text{H}$  do produto de aminólise **157**.

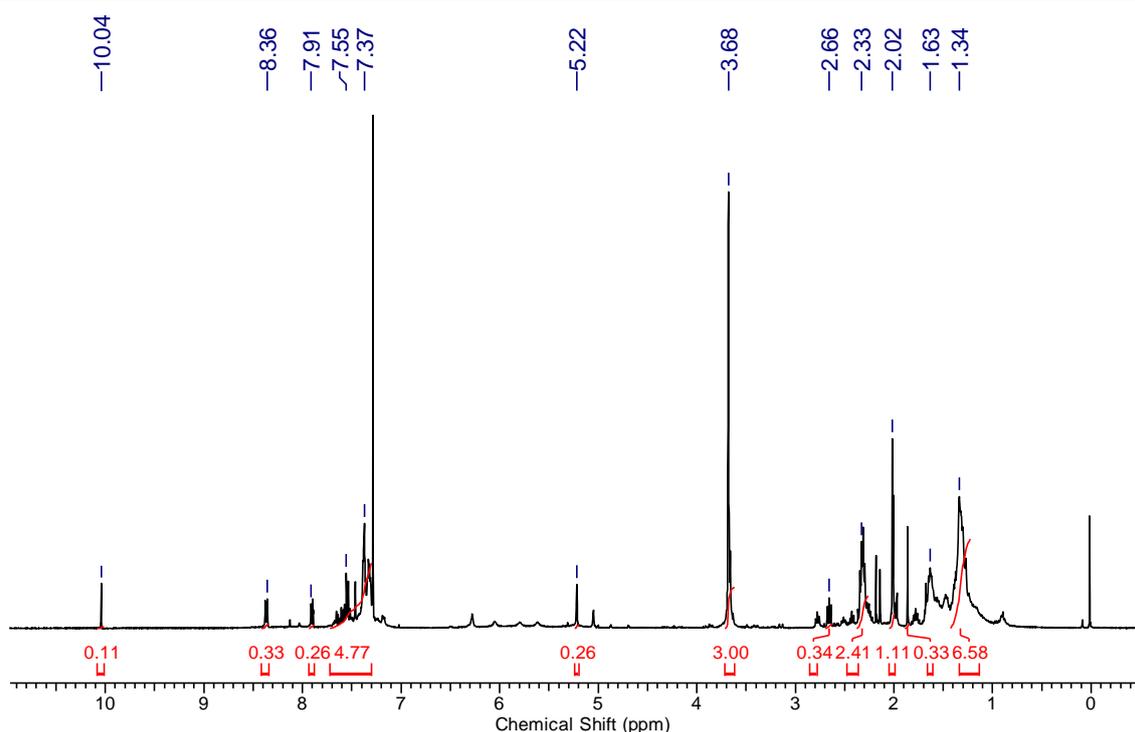
A partir da análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e confirmação da obtenção do composto **157**, decidiu-se investigar a obtenção de um novo híbrido DHPM-ácido hidroxâmico **158**, através do emprego do composto **157** como precursor na reação multicomponente de Biginelli.

Inicialmente, a síntese do híbrido **158** foi investigada utilizando o mesmo protocolo experimental para a síntese das DHPM's **12-15** (Esquema 34, p. 59). Uma reação teste foi realizada empregando a ciclocondensação de Biginelli entre o benzaldeído **153**, uréia **154** e o precursor **157** utilizando 10% mol de  $\text{InCl}_3$  como catalisador, acetonitrila como solvente em um período reacional de 24 horas sob refluxo, para obtenção do híbrido **158** (Esquema 38).



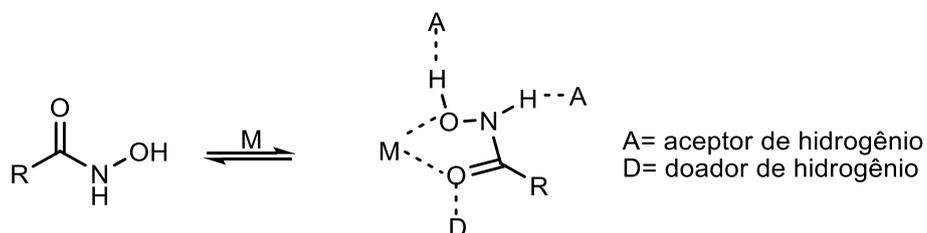
**Esquema 38.** Síntese do híbrido DHPM-ácido hidroxâmico **158**.

Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ . No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do bruto reacional (Figura 32) é possível observar todos os sinais característicos do composto de interesse, o que indica que houve a formação do produto. No entanto, a intensidade e as integrais dos sinais indicam que a conversão dos precursores no produto desejado não foi eficiente.



**Figura 32.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional de formação do híbrido **158**.

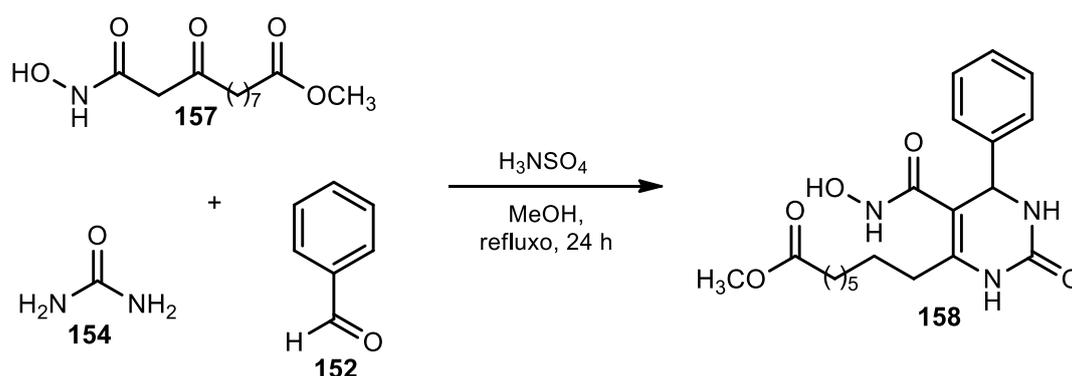
Buscando compreender a baixa conversão no produto de interesse **158** observada pelo espectro, relatos da literatura evidenciam que o ácido hidroxâmico atua como um importante ligante bidentado, capaz de quelar íons metálicos como Fe (III) e Cu (II). Além disso, este grupo possui múltiplos locais para interações de ligações de hidrogênio (Esquema 39).<sup>42</sup>



**Esquema 39.** Quelação e ligação de hidrogênio do ácido hidroxâmico.

Estes indicativos sugerem que uma possível interação entre a porção ácido hidroxâmico presente na estrutura do precursor **157** com o catalisador  $\text{InCl}_3$  pode ter ocorrido e conseqüentemente diminuído sua capacidade em catalisar a reação, levando a resultados não satisfatórios.

Alternativamente, decidiu-se utilizar ácido sulfâmico como catalisador para a reação multicomponente de Biginelli na síntese de **158**. Uma segunda reação foi realizada empregando a ciclocondensação de Biginelli entre o benzaldeído **152**, uréia **154** e o precursor **157** na presença de 20% mol de ácido sulfâmico, metanol como solvente em um período reacional de 24 horas (Esquema 40).

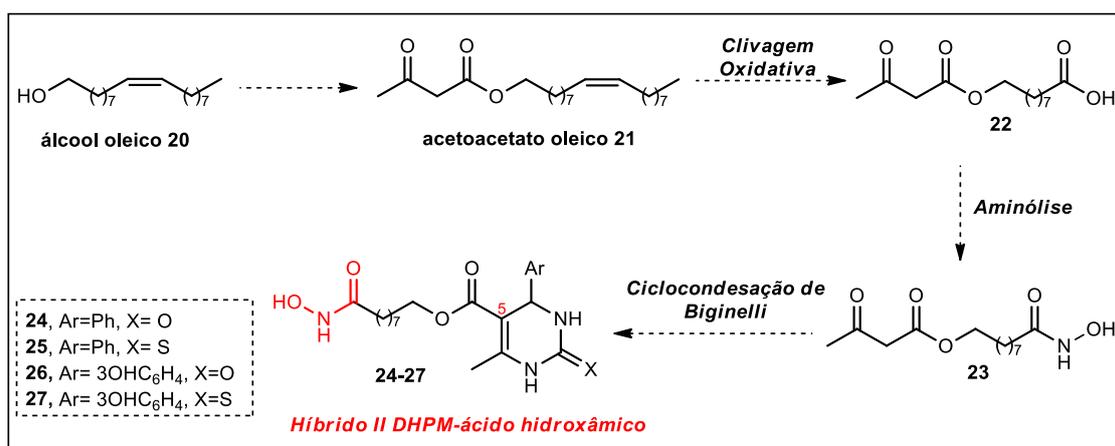


**Esquema 40.** Síntese de **158** sob catálise de ácido sulfâmico.

Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ . Novamente foi possível observar todos os sinais característicos do composto de interesse, o que indica que houve a formação do produto. No entanto, a intensidade e as integrais dos sinais indicam que o uso do ácido sulfâmico como catalisador não foi eficiente para a conversão dos precursores no produto desejado. Desta forma, estudos mais aprofundados sobre a otimização desta reação, bem como o uso de diferentes catalisadores merecem ser retomados futuramente.

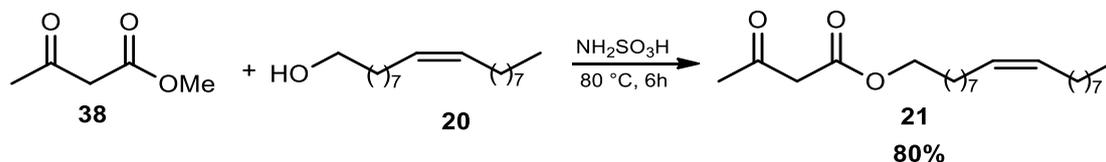
## 4.2 Síntese dos Híbridos II DHPM-ácido hidroxâmico 24-27

Com o objetivo de sintetizar uma segunda série de híbridos II DHPM-ácido hidroxâmico **24-27**, realizamos a reação de clivagem oxidativa do acetoacetato oleico **21** para posterior aplicação na reação multicomponente de Biginelli (Figura 33).



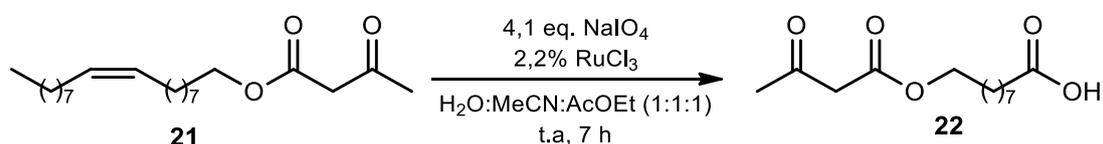
**Figura 33.** Planejamento molecular para a síntese dos novos híbridos II DHPM-ácido hidroxâmico **24-27**.

Inicialmente, o acetoacetato oleico **21** foi obtido a partir da reação de transesterificação do acetoacetato de metila **38** na presença do álcool oleico **20** (Esquema 41), de acordo com o protocolo experimental implementado em nosso grupo de pesquisa.<sup>27</sup>



**Esquema 41.** Reação de transesterificação do acetoacetato de metila **38** na presença de álcool oleico **20** para obtenção do acetoacetato oleico **21**.

De posse do acetoacetato oleico **21**, este foi submetido a reação de clivagem oxidativa. Utilizando o mesmo protocolo experimental para a reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico **9**, o acetoacetato oleico **21** foi submetido a reação de clivagem oxidativa na presença de  $\text{NaIO}_4$  (4,1 equivalentes),  $\text{RuCl}_3$  (2,2% mol) em  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOEt}$  (1:1:1) sob condições de temperatura ambiente por 7 horas (Esquema 42). Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel o produto **22** foi isolado em 75% de rendimento.



**Esquema 42.** Clivagem oxidativa do acetoacetato oleico **21** para obtenção do ácido **22**.

A partir da análise do espectro obtido para o composto **22**, mostrado na Figura 34, foi possível observar a presença de todos os sinais esperados para o composto. Em 4,13 ppm foi observado um tripleto referente aos hidrogênios  $\alpha$ -oxigênio. Em 3,46 ppm observa-se um singleto referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonilas. Ainda foram observados em 2,35 ppm um tripleto referente aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonila do ácido, em 2,27 ppm um singleto referente aos hidrogênios da metila, além dos demais sinais característicos dos hidrogênios metilênicos na região de 1,32-1,64 ppm.

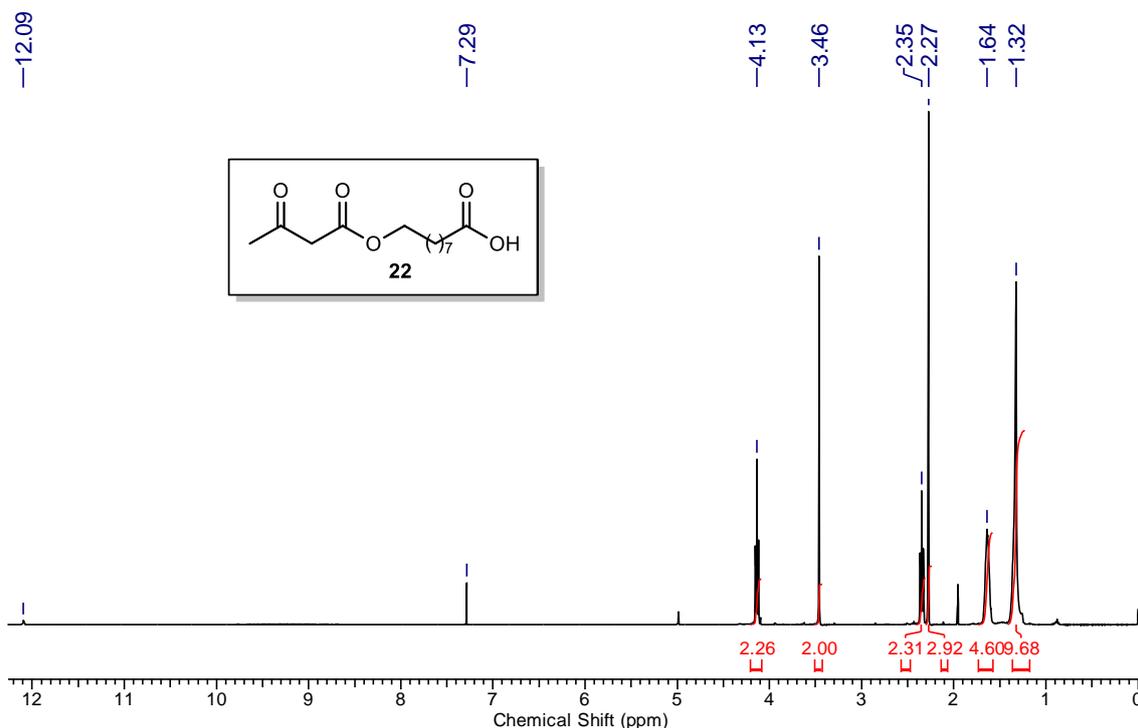
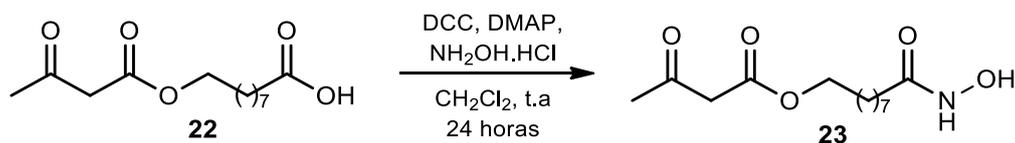


Figura 34. Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.

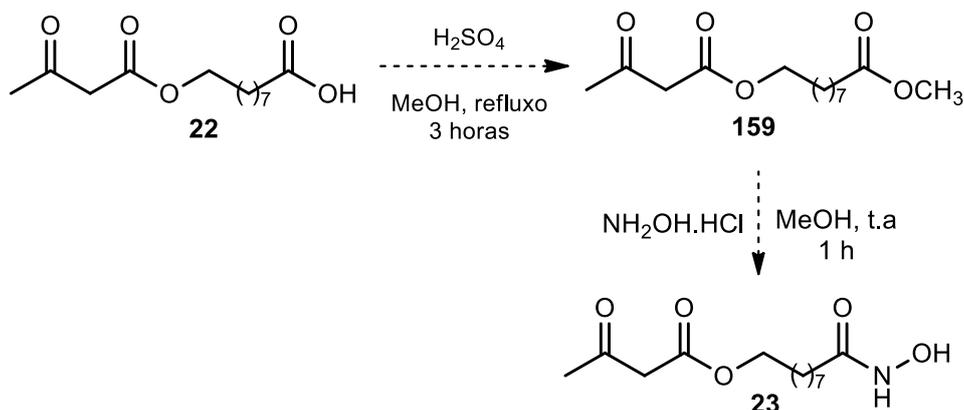
De posse do produto de clivagem **22**, a próxima etapa foi realizar a reação de aminólise para a inserção do grupo hidroxilamina na estrutura do dicarboxílico e obtenção do precursor **23**, para posterior aplicação na reação multicomponente de Biginelli. A reação foi realizada na presença de DCC, DMAP e  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (Esquema 43).



Esquema 43. Reação de aminólise do ácido **22**.

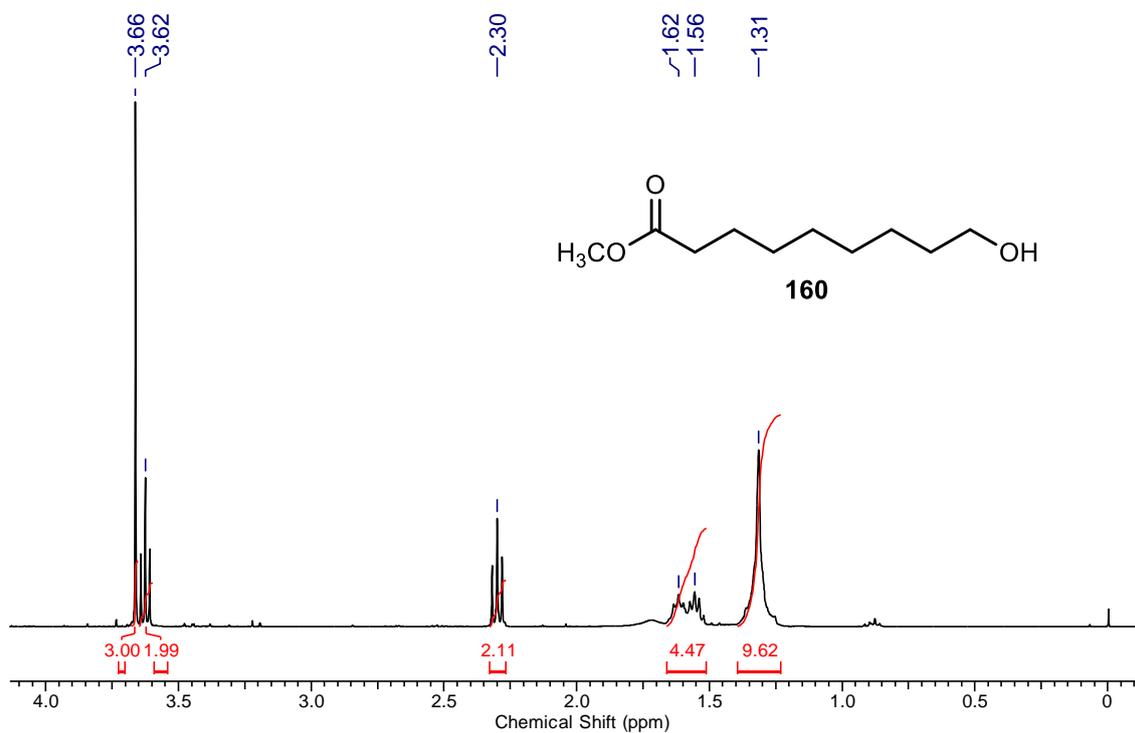
Após o término da reação e tratamento prévio, o bruto reacional foi encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ . No entanto, não se obteve sucesso na reação e a formação do produto desejado **23** não foi observada.

Diante deste resultado, decidiu-se estudar uma rota sintética alternativa para obtenção do precursor **23**. Com o objetivo de investigar esta possibilidade, o ácido **22** foi submetido a reação de esterificação, para obtenção do éster **159** e posterior inserção do grupo ácido hidroxâmico na estrutura do composto dicarbonílico para obtenção do precursor **23** (Esquema 44).



**Esquema 44.** Proposta sintética alternativa para obtenção do precursor **23**.

Após isolamento, o bruto reacional foi encaminhado para análise de RMN  $^1\text{H}$ . O espectro de  $^1\text{H}$  do bruto reacional da reação de esterificação, mostrado na Figura 35 abaixo sugere que possivelmente tenha ocorrido uma reação de transesterificação e a formação do composto **160**.



**Figura 35.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional para obtenção do composto **160**.

Sem obter sucesso na obtenção do precursor **23** para posterior aplicação na reação multicomponente de Biginelli, não foi possível realizar a síntese da segunda série de híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **24-27**. Sendo assim, estudos futuros podem retomar esta abordagem e investigar tais reações.

---

---

## 5. Considerações Finais

---

---

Diante da necessidade evidente de esforços de pesquisa, que tenham por objetivo a síntese de novos compostos candidatos a fármacos antitumorais e as recentes descobertas acerca do potencial do Vorinostat<sup>®</sup> na terapia contra glioma, este trabalho objetivou a síntese de novos híbridos diidropirimidinonas-ácido hidroxâmico.

Inicialmente, foi realizada a obtenção do  $\beta$ -cetóester oleico **9** que subsequentemente foi submetido à reação de clivagem oxidativa, na presença de RuCl<sub>3</sub> e NaIO<sub>4</sub>. Após, o produto de clivagem foi submetido à reação de esterificação da porção ácido para obtenção do diéster **11**. Posteriormente, o precursor **11** foi utilizado na reação multicomponente de Biginelli para a síntese das DHPMs **12-15**, as quais foram obtidas em bons rendimentos.

Após obtenção das DHMPs **12-15**, estas foram submetidas a reação de aminólise para obtenção nos novos híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico **16-19**, todos inéditos, derivados de fonte renovável e análogos ao monastrol. Os novos híbridos **16-19** foram obtidos com rendimentos entre 76-80%.

Após a síntese, os novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **16-19** foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectroscopia de infravermelho. Futuramente, os compostos serão encaminhados para estudos relacionados a sua atividade biológica frente às linhagens celulares de glioma.

---

---

## **6. Parte Experimental**

---

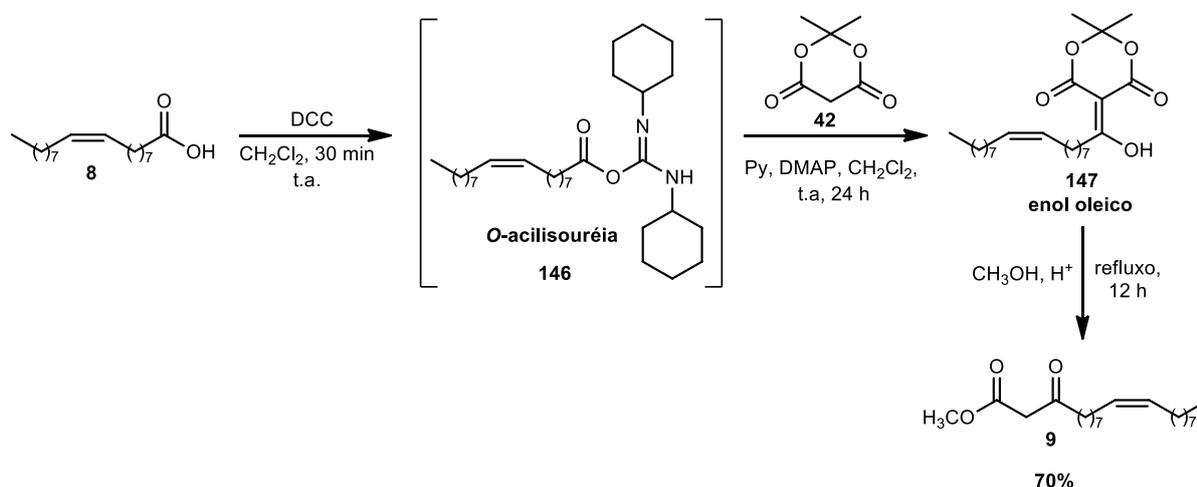
---

### **6.1. Materiais, Equipamentos e Procedimentos Experimentais**

Todos os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais e, quando necessário, purificados previamente por destilação ou cristalização. As reações foram monitoradas por Cromatografia de Camada Delgada em sílica gel Merck 60GF245 e quando necessário, os produtos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel (ACROS 0,035-0,070 mm, 60A) como fase estacionária e gradientes de hexano e acetato de etila como eluentes.

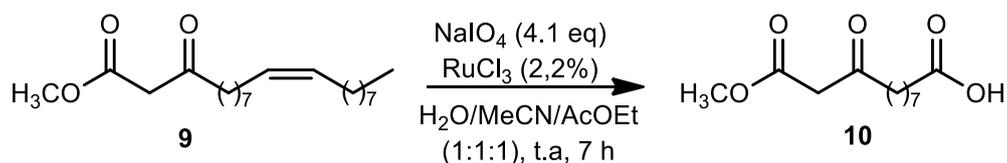
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em um aparelho Varian VNMRS, operando a 400 e 100 MHz, respectivamente (Central Analítica da Escola de Química e Alimentos/FURG). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  foi expressa como: (s, singleto; d, dubleto; t, tripleto e m, multipletto).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro modelo Shimadzu-IR PRESTIGIE-21, utilizando pastilhas de KBr ou discos de NaCl e os dados foram expressos em número de ondas ( $\text{cm}^{-1}$ ).

6.2. Procedimento para síntese do  $\beta$ -cetoéster oleico

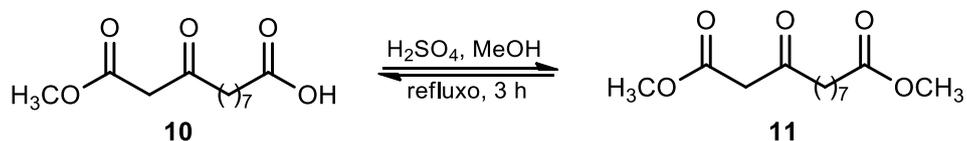
Em um balão de duas bocas, equipado com funil de adição e barra de agitação magnética sob atmosfera de  $\text{N}_2$  adicionou-se o ácido oleico **8** (1 mmol) solubilizado em diclorometano seco (5 mL). Em seguida, com o auxílio de agulha e seringa adicionou-se o DCC (1,1 mmol) e o DMAP (30% mmol), ambos solubilizados em diclorometano seco (10 mL). A mistura foi mantida em agitação, a t.a. por 30 min. Após, com o auxílio do funil de adição adicionou-se o ácido de Meldrum **42** (2 mmol) e a piridina (3,6 mmol) solubilizados em diclorometano seco (10 mL). A reação permaneceu em agitação, a t.a. por 24 h. Após o término, o sólido formado foi removido por filtração e o filtrado lavado com solução ácida (HCl 10%, 2x 50 mL) e água (1x 50 mL). A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada sob pressão reduzida, para obtenção do enol oleico **147**. Subsequentemente, o enol oleico **147** isolado foi submetido a reação com metanol, sob refluxo por 12 h. Após o término da reação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando hexano e éter etílico como fase móvel. O  $\beta$ -cetoéster oleico **9** foi obtido com 70% de rendimento.

### 6.3. Procedimento para reação de clivagem oxidativa do $\beta$ -cetoéster oleico



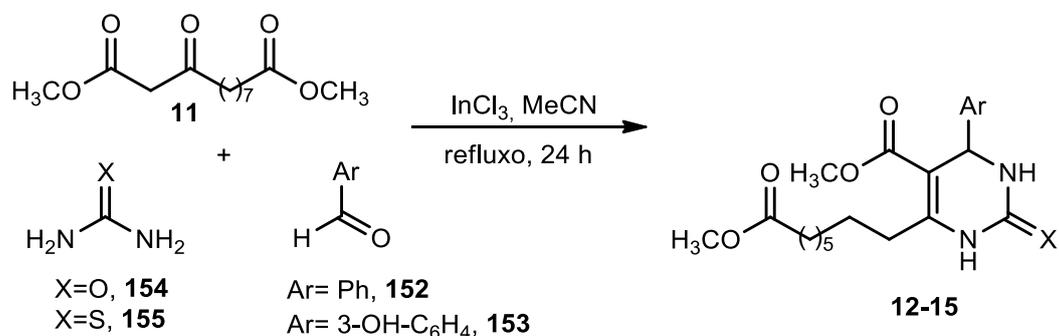
Em um balão de 50 mL contendo o  $\beta$ -cetoéster oleico **9** (1mmol), adicionou-se o periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ , 4,1 equivalentes) e uma mistura de  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{AcOEt}$  (9 mL, 3:3:3). A esta mistura bifásica adicionou-se o  $\text{RuCl}_3$  (2,2 % mmol) e o pH do meio foi ajustado a 2 com solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2M. A mistura foi mantida em agitação, a t.a. por 7 horas. Após o término, foram adicionados 30 mL de água ao balão reacional. A mistura foi então transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x 30 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

#### 6.4. Procedimento para esterificação do produto de clivagem



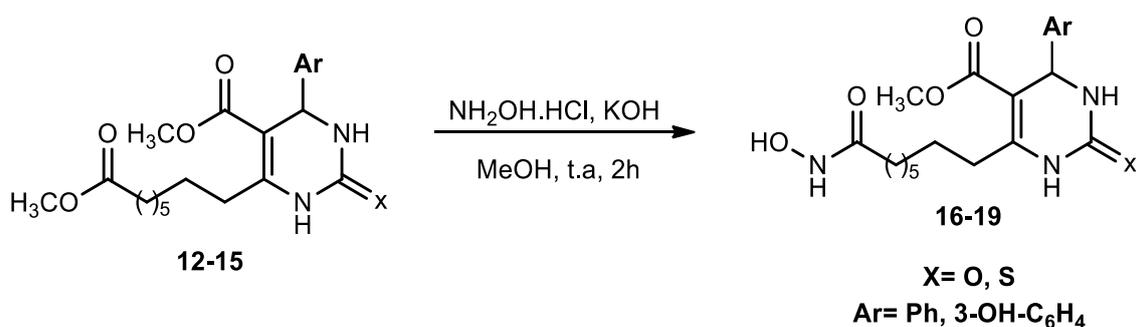
Em um balão de 25 ml contendo o ácido **10** (1 mmol) foi adicionada uma solução metanólica (6:1 MeOH:ácido graxo) acidificada com 10% em massa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  em relação ao ácido. A mistura foi mantida em agitação, sob refluxo por 3 horas. Após o término, foram adicionados 15 mL de hexano e a solução foi lavada com água até pH neutro. A fase orgânica foi separada, seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

## 6.5. Procedimento para a síntese das DHPMs 6-substituídas 12-15



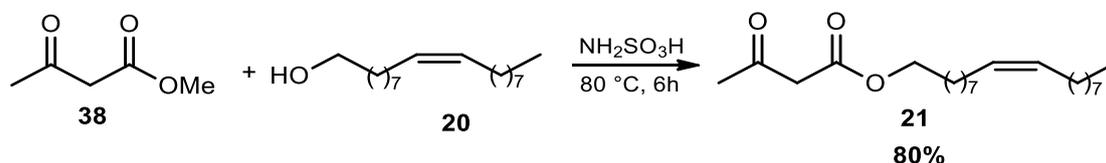
Em um balão de 25 mL contendo o éster **11** (1mmol) foram adicionados o aldeído **152-153** (1 mmol), uréia ou tiouréia **154-155** (1,3 mmol), catalisador  $\text{InCl}_3$  (10% mmol) e 5 mL de MeCN. A mistura foi mantida em agitação, sob condições de refluxo por 24 horas. Após, o solvente foi removido sob vácuo e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

## 6.6. Procedimento para a síntese dos Híbridos I DHPM-ácido hidroxâmico 16-19



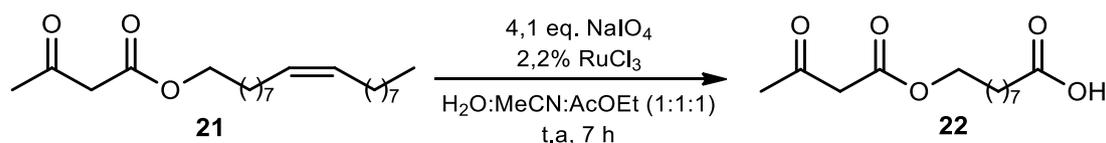
Cloridrato de hidroxilamina (18,4 equivalentes) em metanol (3,2 mL) foi misturado com KOH (18,4 equivalentes) em metanol (6 mL) a 40 °C, resfriado a °C e filtrado. Após, DHPM **12-15** (1 mmol) foi adicionada ao filtrado, seguida pela adição de KOH (0,08 g) durante 30 minutos. A mistura foi mantida em agitação, a t.a. por 2 horas. Após o término, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o sólido purificado por recristalização em clorofórmio.

### 6.7 Procedimento para a síntese do acetoacetato oleico



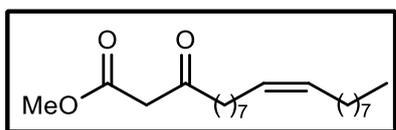
Em um balão de 25 mL contendo o álcool oleico **20** (1 mmol), foram adicionados o acetoacetato de metila **38** (4 equivalentes) e 30 mmol% de ácido sulfâmico. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética constante à 80 °C em banho de silicone por 6 horas. Após, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente e o bruto reacional foi diluído com acetato de metila (10 mL) e lavado com água (2 x 30 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio. O bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica utilizando sílica-gel como fase estacionária e hexano:éter etílico (9:1) como eluente.

### 6.8. Procedimento para reação de clivagem oxidativa do acetoacetato oleico



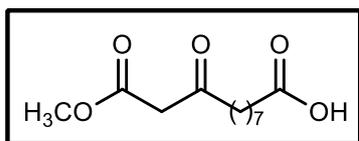
Em um balão de 50 mL contendo o acetoacetato oleico **21** (1mmol), adicionou-se o periodato de sódio (NaIO<sub>4</sub>, 4,1 equivalentes) e uma mistura de H<sub>2</sub>O/MeCN/AcOEt (9 mL, 3:3:3). A esta mistura bifásica adicionou-se o RuCl<sub>3</sub> (2,2 mmol%) e o pH do meio foi ajustado a 2 com solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M. A mistura foi mantida em agitação, a t.a. por 7 horas. Após o término, foram adicionados 30 mL de água ao balão reacional. A mistura foi então transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x 30 mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

## 6.9. Dados de Caracterização

**(11cis)-3-oxo-icos-11-enoato de metila (9).**<sup>71</sup>

Rendimento 70% (hexano/éter 97:3); líquido incolor; P.M. 338,30 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>;

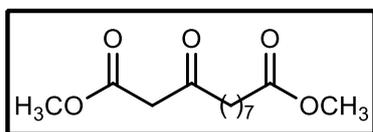
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 0,86 (t, 3H, *J*= 6,0 Hz); 1,26 (m, 20H); 1,57 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz); 1,99 (m, 4H); 2,51 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz); 3,43 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 5,32 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 14,0; 22,6; 23,4; 24,2; 27,1; 27,2; 28,9; 29,0; 29,2; 29,3; 29,5; 29,6; 29,7; 31,8; 43,0; 48,9; 52,3; 129,6; 129,9; 167,6; 202,8; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3008, 2926, 2854, 1747, 1716, 1460, 1217, 758

**Ácido 11-metoxi-9,11-dioxoundecanoico (10).**

Rendimento 72% (hexano/AcOEt 70:30); sólido branco; ponto fusão 56-57 °C; P.M. 244,10 g.mol<sup>-1</sup>;

F.M. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm

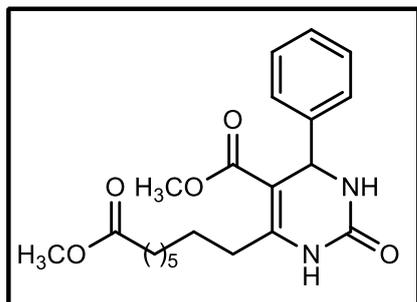
1,32 (m, 6H); 1,61 (m, 4H); 2,34 (t, 2H, *J*= 8,0 Hz); 2,53 (t, 2H, *J*= 8,0 Hz); 3,45 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 23,3; 24,5; 28,7; 28,9; 33,9; 42,9; 48,9; 52,3; 88,7; 167,7; 179,7; 202,8; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2937, 2850, 1747, 1710, 1693, 1440, 1244, 798, 719.

**11-metoxi-9,11-dioxoundecanoato de metila**

**(11).** Rendimento 80% (hexano/AcOEt 90:10);

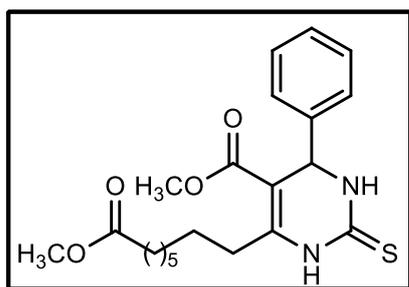
óleo amarelo; P.M. 258,10 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>;

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,31 (m, 6H); 1,62 (m, 4H); 2,30 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz); 2,54 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz); 3,45 (s, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm ; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2933, 2856, 1739, 1436, 1321, 1244, 1170, 468.



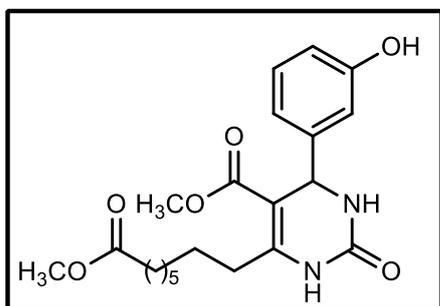
**6-(8-metoxi-8-oxooctil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de metila (12).**

Rendimento 70% (hexano/AcOEt 70:30); óleo amarelo; P.M. 388,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,34 (m, 6H); 1,62 (m, 4H); 2,30 (t, 2H, *J*= 6,0 Hz); 2,73 (m, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 5,40 (d, 1H, *J*= 4,0 Hz); 6,00 (s, 1H); 7,32 (m, 5H); 8,43 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 24,8; 28,0; 28,6; 28,6; 28,7; 29,1; 31,7; 34,0; 51,1; 55,5; 100,5; 126,5; 127,9; 128,7; 143,8; 151,3; 153,6; 165,8; 174,4; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3228, 3105, 2933, 2856, 1697, 1639, 1458, 1433, 1313, 1228, 1093, 758, 700.



**6-(8-metoxi-8-oxooctil)-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de metila (13).**

Rendimento 72% (hexano/AcOEt 70:30); óleo amarelo; P.M. 404,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 1,34 (m, 6H); 1,61 (m, 4H); 2,31 (t, 2H, *J*= 8,0 Hz); 2,76 (m, 2H); 3,63 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 5,40 (d, 1H, *J*= 4,0 Hz); 7,29 (m, 5H); 7,80 (s, 1H) 8,58 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 24,8; 28,2; 28,7; 28,8; 29,0; 29,1; 31,2; 34,0; 51,4; 51,5; 55,8; 102,0; 126,6; 126,8; 128,3; 128,9; 142,4; 147,8; 165,4; 174,4; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3180, 2993, 2931, 2856, 1734, 1710, 1645, 1568, 1458, 1435, 1313, 1178, 758.

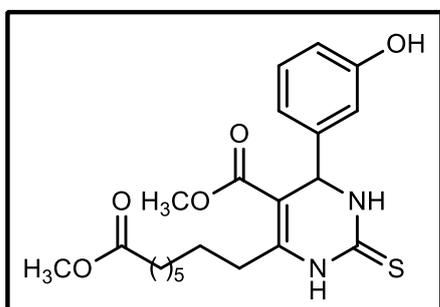


**6-(8-metoxi-8-oxooctil)-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de metila (14).**

Rendimento 74% (hexano/AcOEt 70:30); sólido branco; ponto fusão 133-134 °C; P.M. 404,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ ppm 1,30 (m, 6H); 1,55 (m, 4H); 2,29 (t, 2H,

*J* = 8,0 Hz); 2,65 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz); 3,62 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 5,30 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz); 6,42 (s, 1H); 6,71-7,12 (m, 5H); 8,18 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 24,7; 28,1; 28,7; 28,8; 29,1; 31,7; 34,0; 51,2; 51,6; 55,1; 100,8; 113,1; 115,3; 118,2; 129,8; 145,0; 151,0; 154,2; 156,8; 165,9; 174,8; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3300, 3118, 2931, 2854, 1693, 1639, 1458, 1435, 1230, 1095, 758.

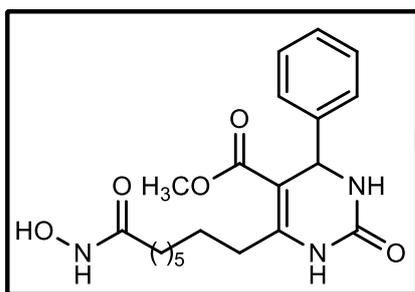


**6-(8-metoxi-8-oxooctil)-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de metila (15).**

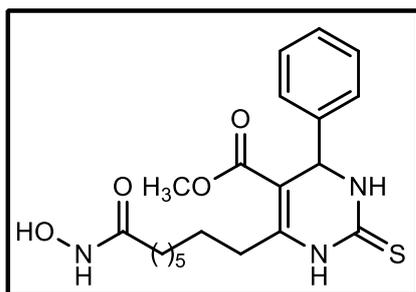
Rendimento 70% (hexano/AcOEt 70:30); sólido branco; ponto fusão 129-131 °C; P.M. 420,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ ppm 1,39 (m, 6H); 1,63 (m, 4H);

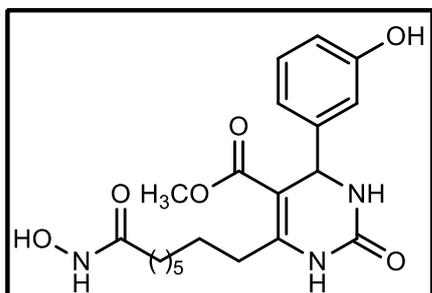
2,11 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 2,34 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 2,75 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 5,27 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz); 6,69-7,16 (m, 5H); 7,91 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 24,5; 28,1; 28,3; 28,8; 30,2; 32,3; 33,4; 50,3; 50,5; 54,7; 101,2; 113,0; 114,5; 117,3; 129,3; 144,6; 149,0; 157,4; 166,0; 175,3; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3282, 2931, 2856, 1710, 1643, 1568, 1458, 1435, 1274, 1184, 1111, 750.



**6-(8-(hidroxiamino)-8-oxooctil)-2-oxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de metila (16).** Rendimento 80%; sólido branco; ponto fusão 135-137 °C; P.M. 389,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1,38 (m, 6H); 1,64 (m, 4H); 2,11 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz); 2,75 (m, 2H); 3,60 (s, 3H); 5,33 (s, 1H); 7,30 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 24,5; 25,3; 28,1; 28,3; 30,2; 32,3; 33,4; 50,3; 54,7; 101,2; 113,0; 114,5; 117,3; 129,3; 144,6; 149,0; 157,4; 166,0; 175,1; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3639, 2927, 2854, 1695, 1498, 1365, 700.



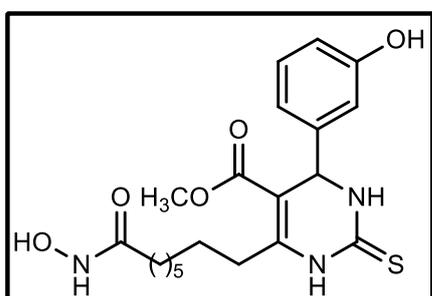
**6-(8-(hidroxiamino)-8-oxooctil)-2-tioxo-4-fenil-1,2,3,4-tetraidropirimidinona-5-carboxilato de metila (17).** Rendimento 77%; sólido branco; ponto fusão 132-133 °C; P.M. 405,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,38 (m, 6H); 1,65 (m, 4H); 2,09 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz); 2,71 (m, 2H); 3,61 (s, 3H); 5,37 (s, 1H); 7,32 (m, 5H); (400 MHz, MeOD): δ ppm ; RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 25,3; 27,9; 28,1; 28,6; 28,9; 30,7; 32,3; 50,1; 54,5; 100,1; 112,0; 114,2; 117,2; 129,2; 145,6; 152,0; 154,0; 157,3; 166,2; 171,5; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3414, 3242, 2929, 2856, 1693, 1647, 1463, 966, 790.



**6-(8-(hidroxiamino)-8-oxooctil)-2-oxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de metila (18).**

Rendimento 50%; sólido branco; ponto fusão 127-129 °C; P.M. 405,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1,39 (m, 6H);

1,63 (m, 4H); 2,11 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz); 2,74 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 5,27 (s, 1H); 6,68-7,15 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 25,3; 28,1; 28,6; 28,9; 30,7; 32,3; 50,1; 54,5; 100,1; 112,9; 114,2; 117,2; 129,2; 145,6; 152,0; 154,0; 157,3; 166,3; 171,6; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3414, 3242, 2929, 2856, 1693, 1647, 1463, 966, 790.



**6-(8-(hidroxiamino)-8-oxooctil)-2-tioxo-4-(3-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidropirimidinona-5-carboxilato de metila (19).**

Rendimento 76%; sólido branco; ponto fusão 124-127 °C; P.M. 421,20 g.mol<sup>-1</sup>; F.M. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz,

CD<sub>3</sub>OD): δ ppm 1,39 (m, 6H); 1,63 (m, 4H); 2,11 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz); 2,34 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz); 2,77 (m, 2H); 3,67 (s, 3H); 5,27 (s, 1H); 6,70-7,91 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, MeOD): δ ppm 24,5; 25,3; 28,1; 28,3; 30,2; 32,3; 33,4; 50,3; 54,7; 101,2; 113,0; 114,5; 117,3; 129,3; 144,6; 149,0; 157,4; 166,0; 175,1; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3633, 3323, 3186, 2933, 2852, 1697, 1487, 1197, 734.

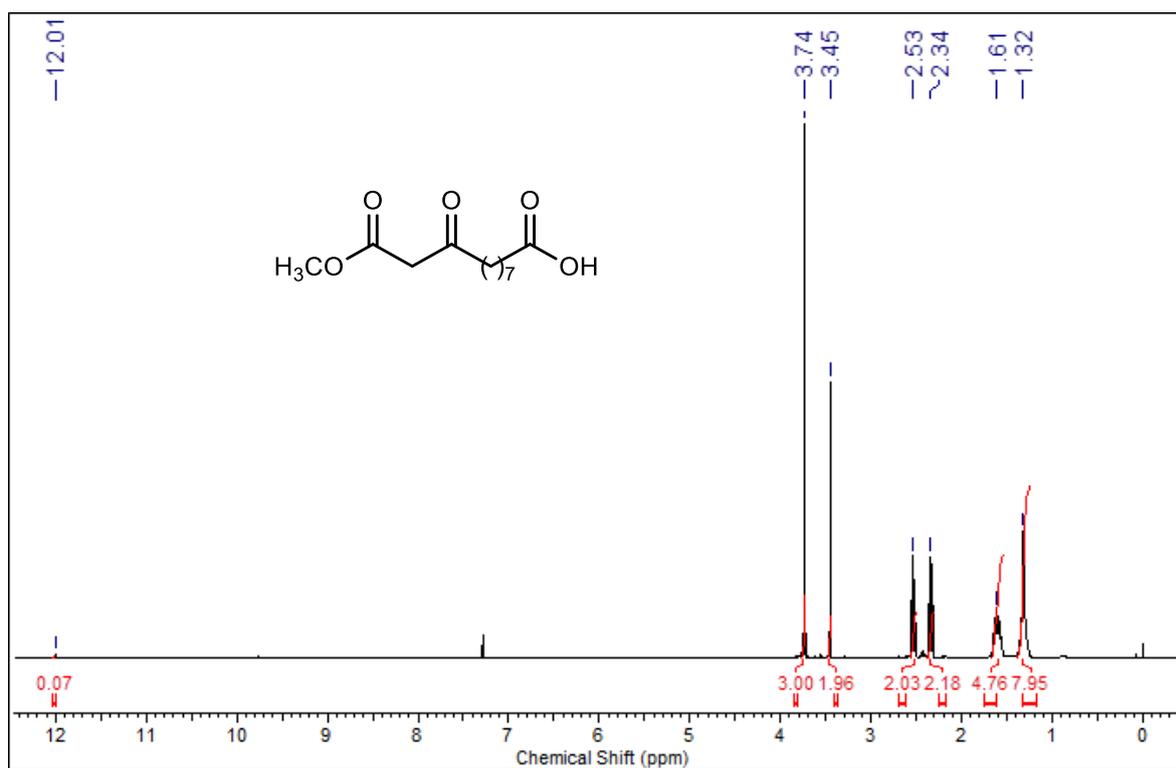
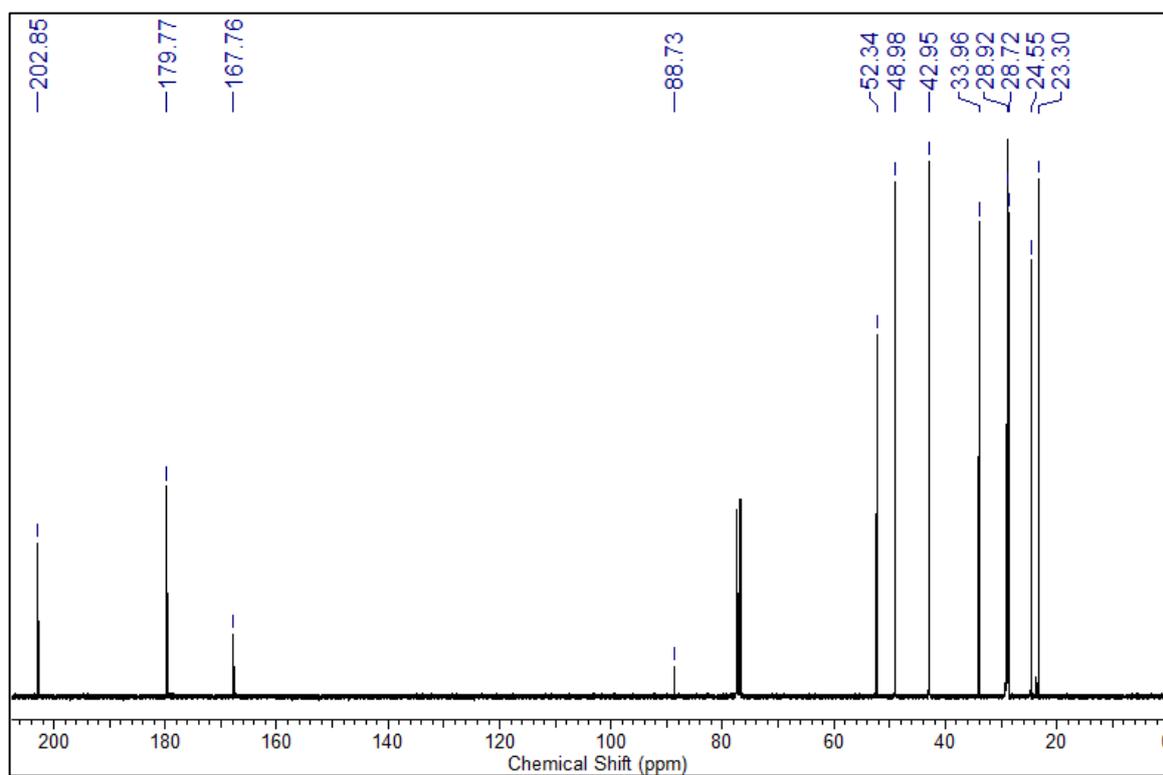
---

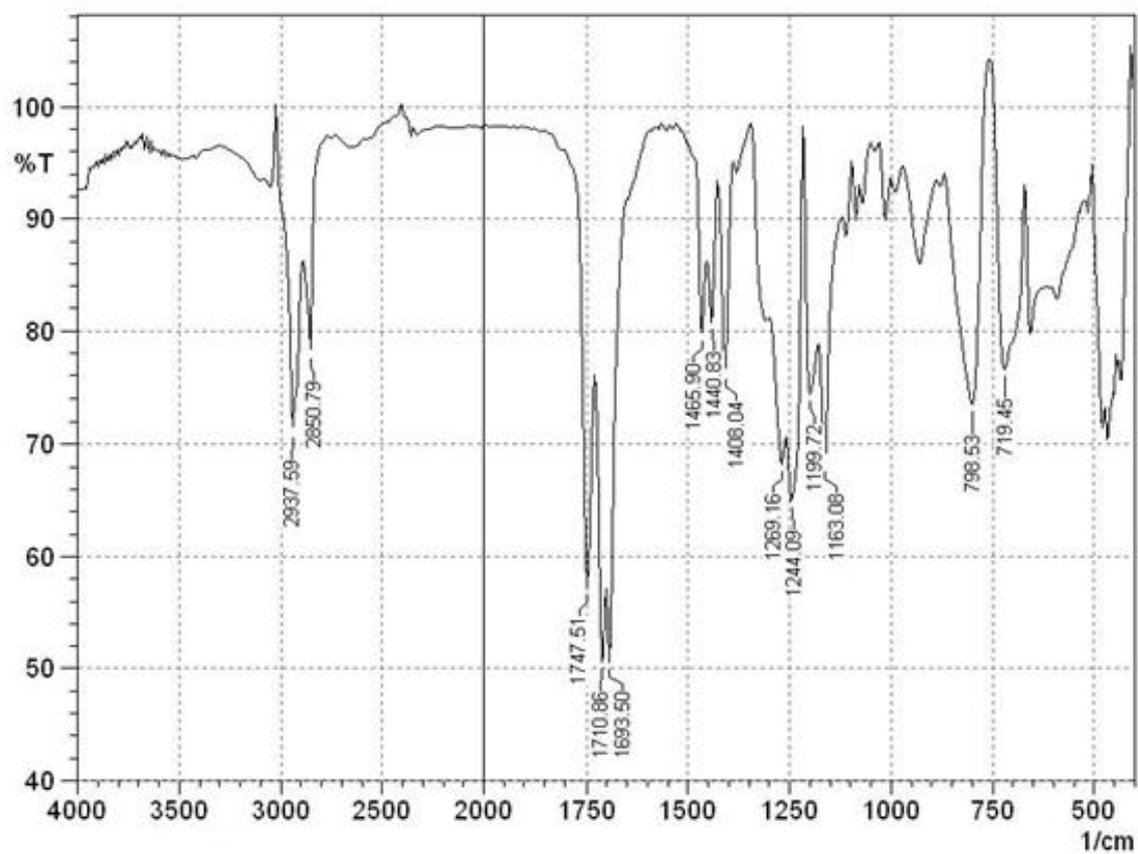
---

## **6.10. Espectros**

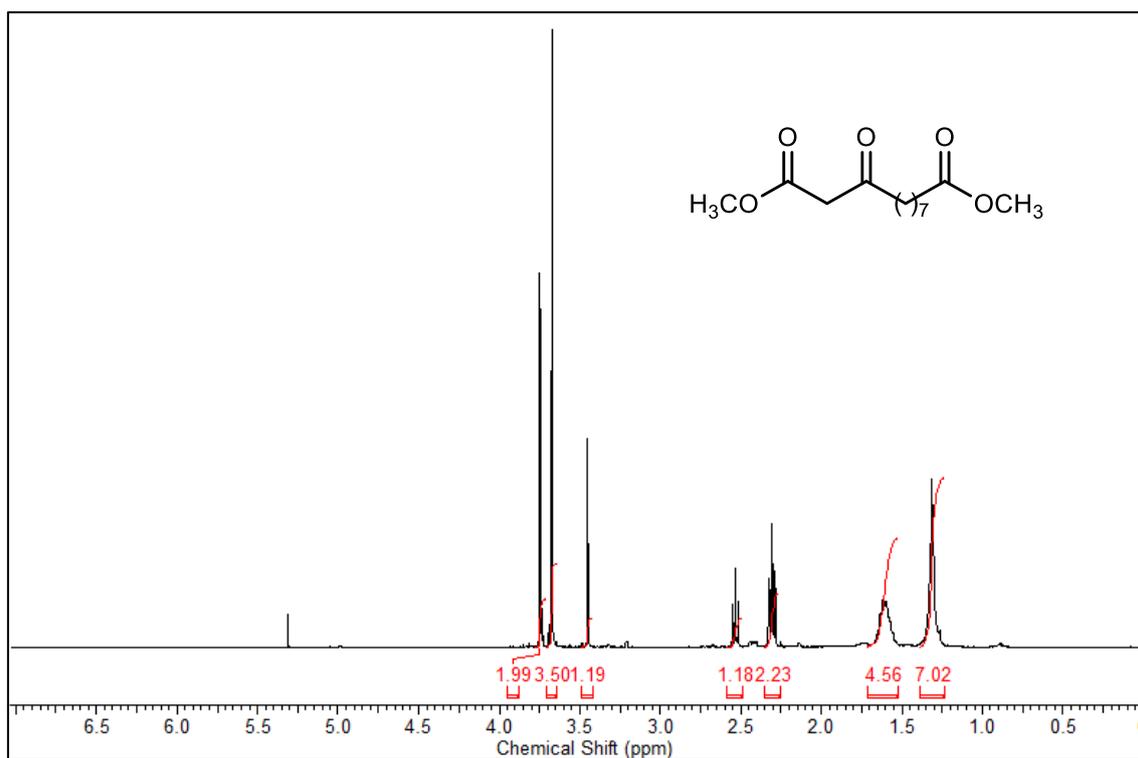
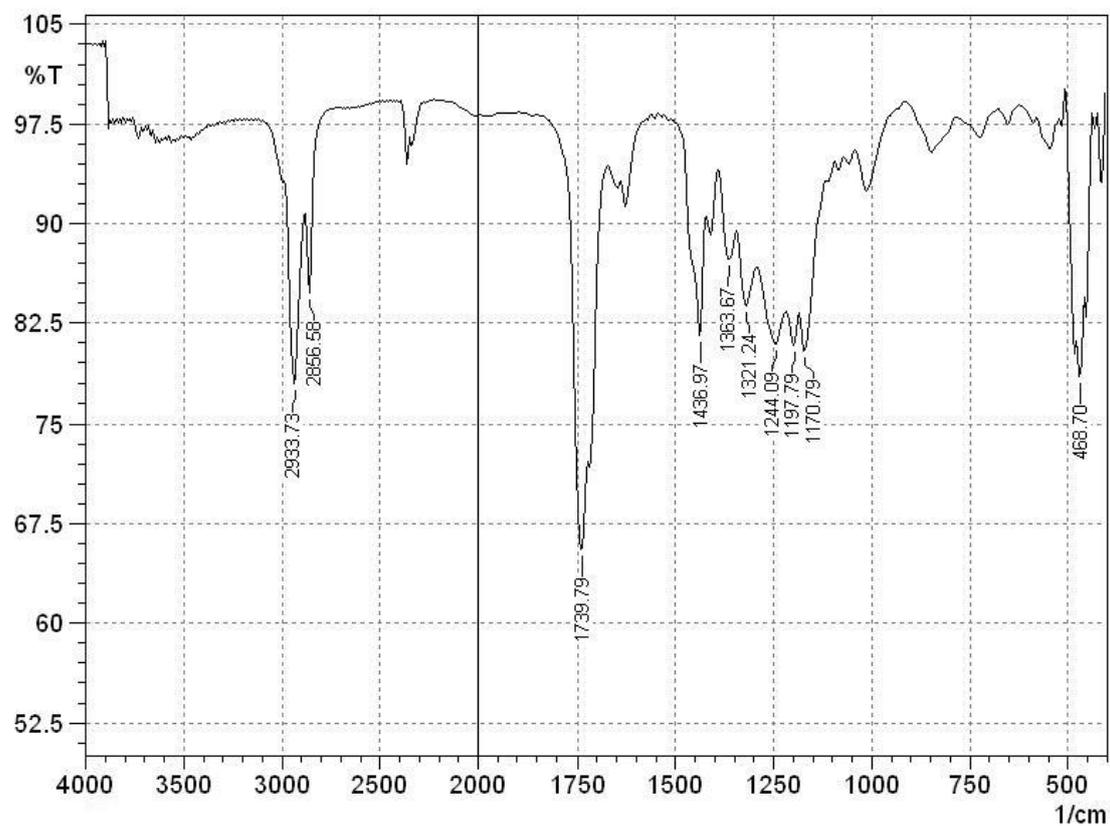
---

---

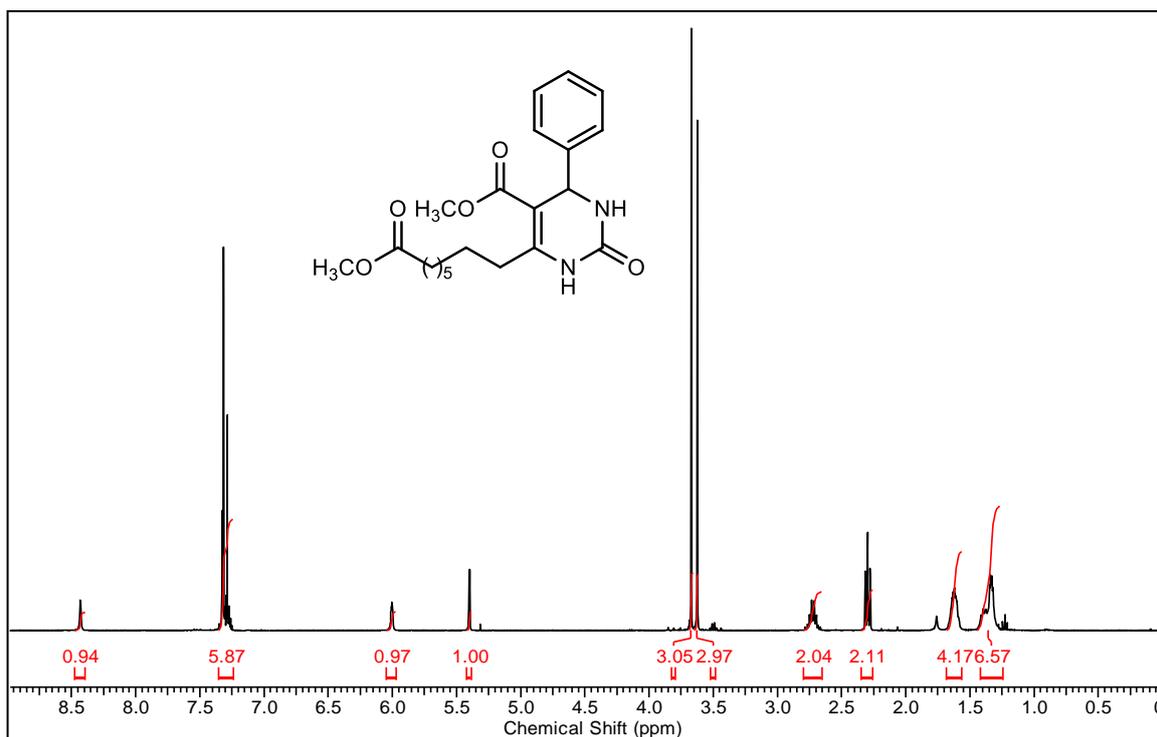
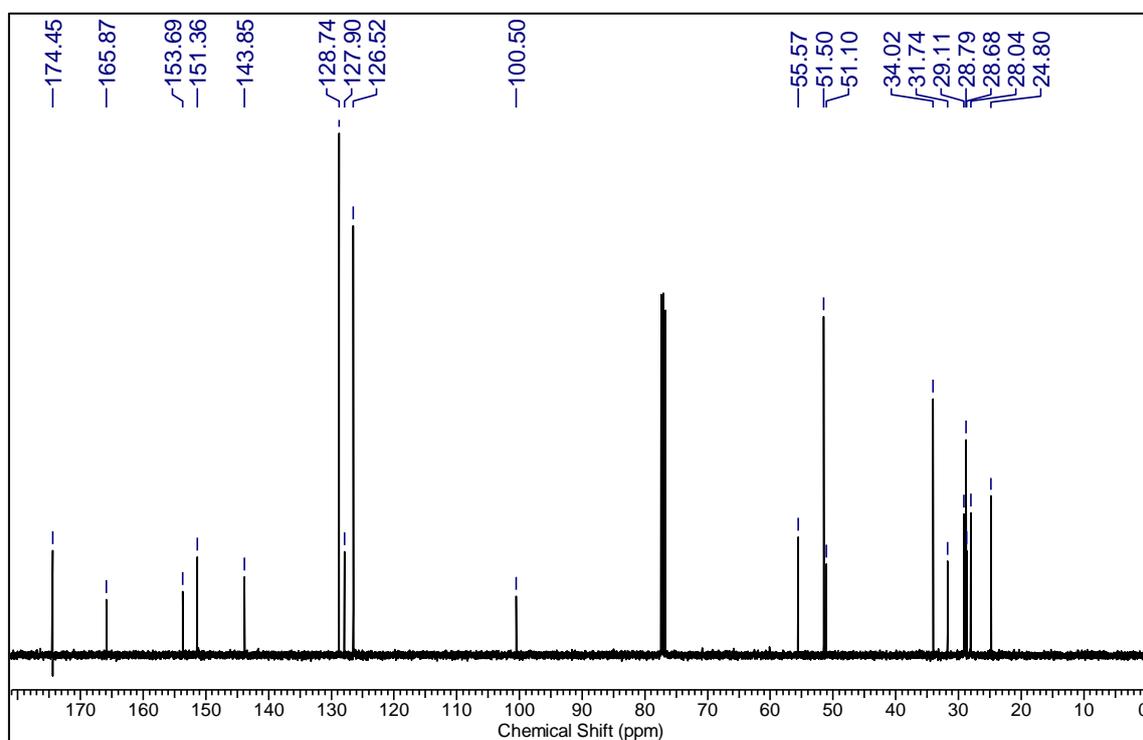
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **10**.

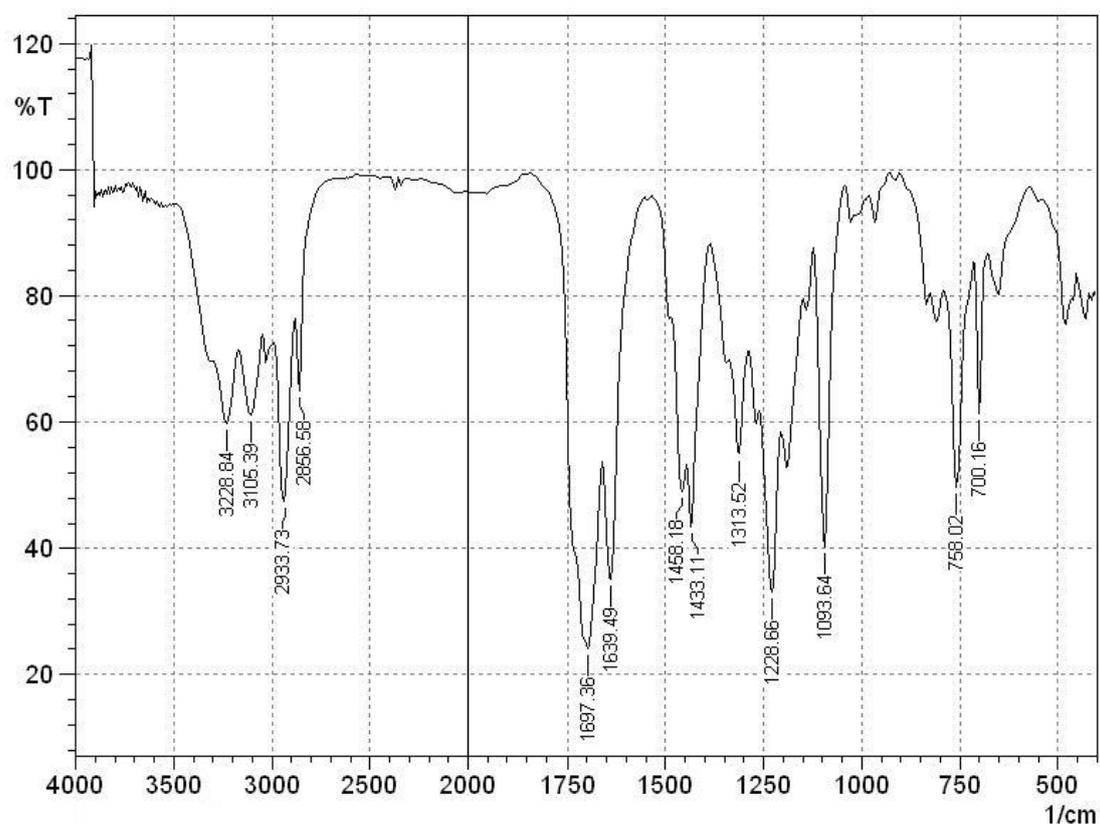


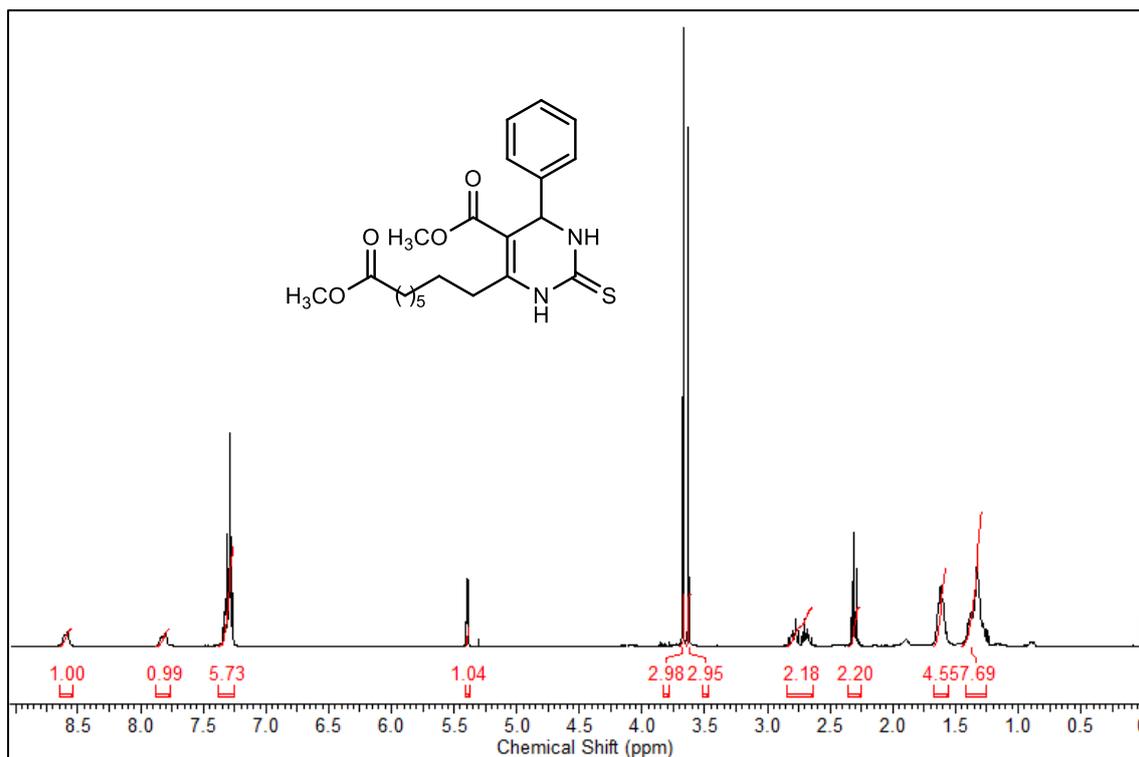
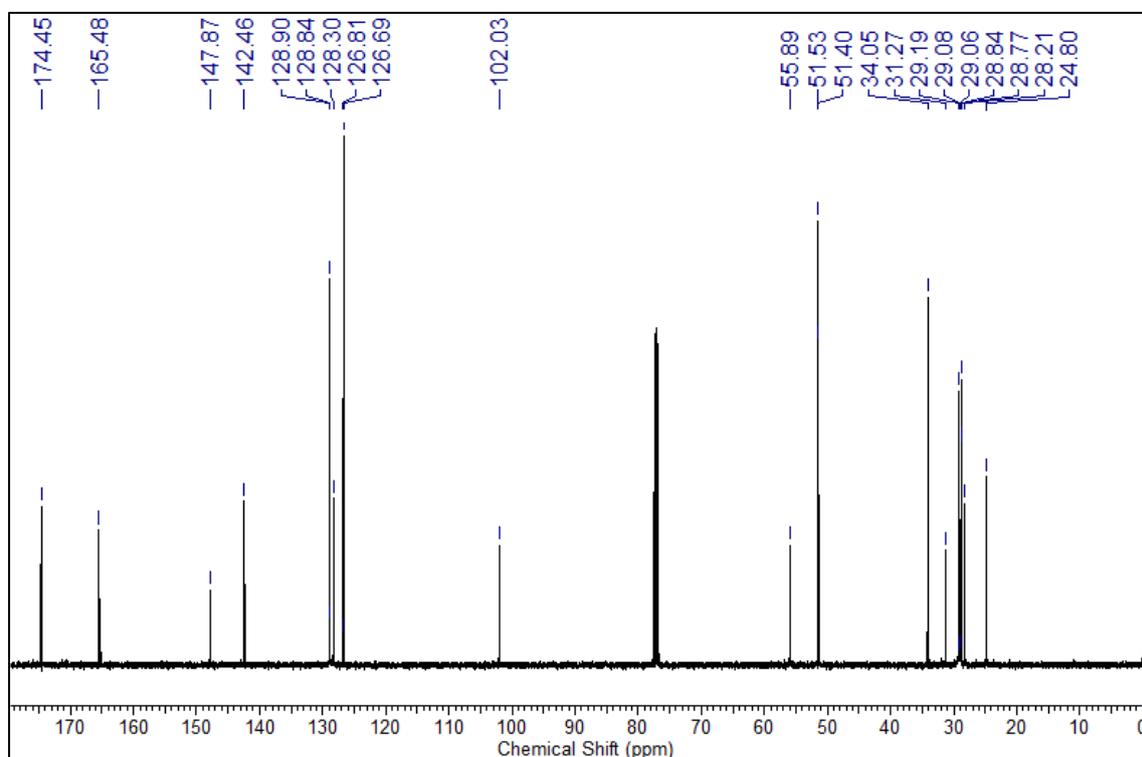
IV (NaCl) do composto **10**.

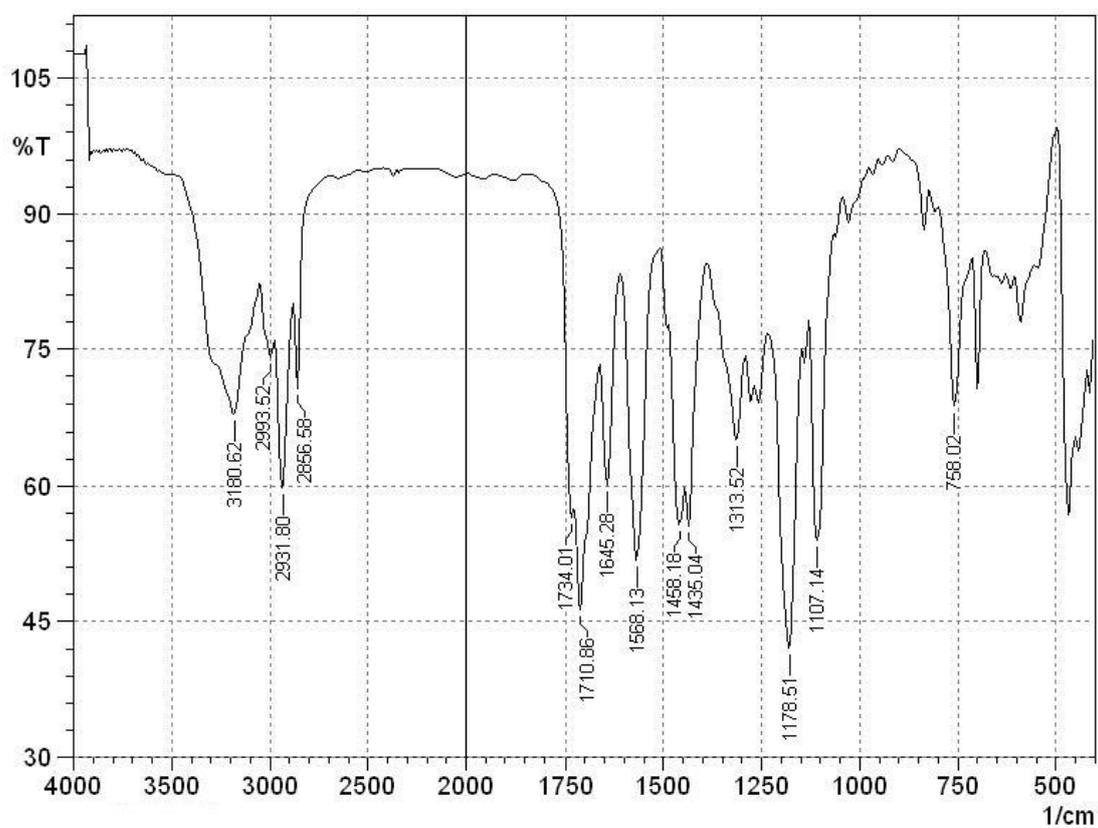
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 11.

IV (NaCl) do composto 11.

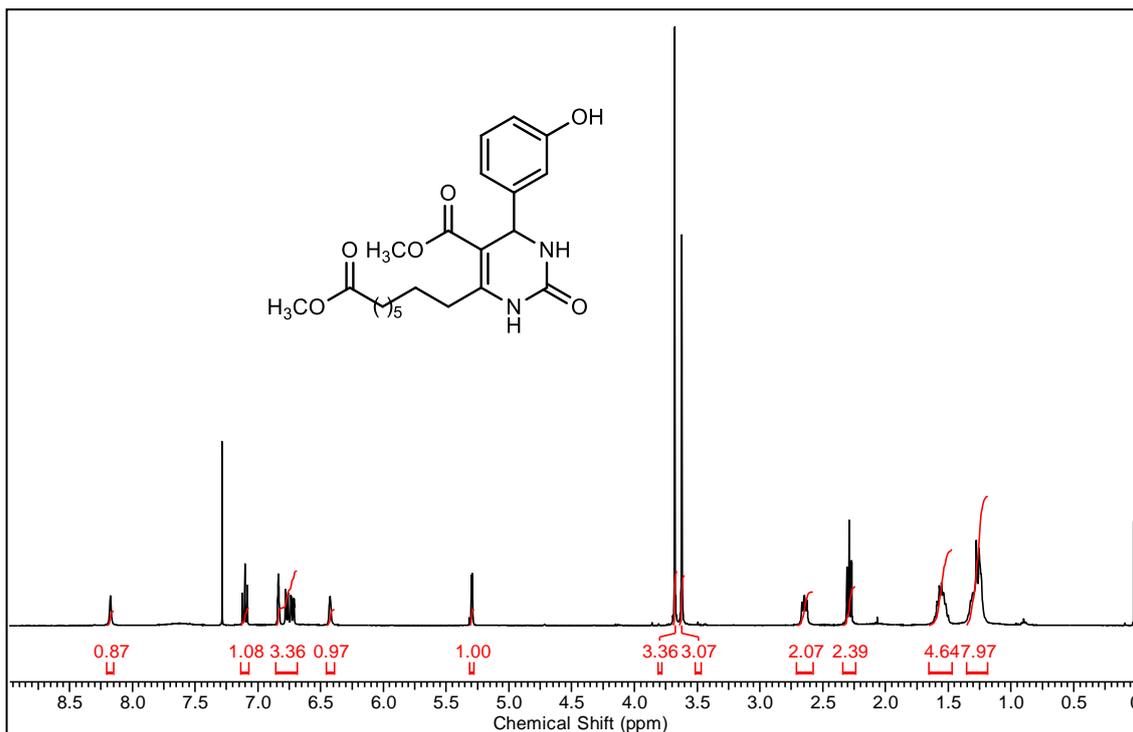
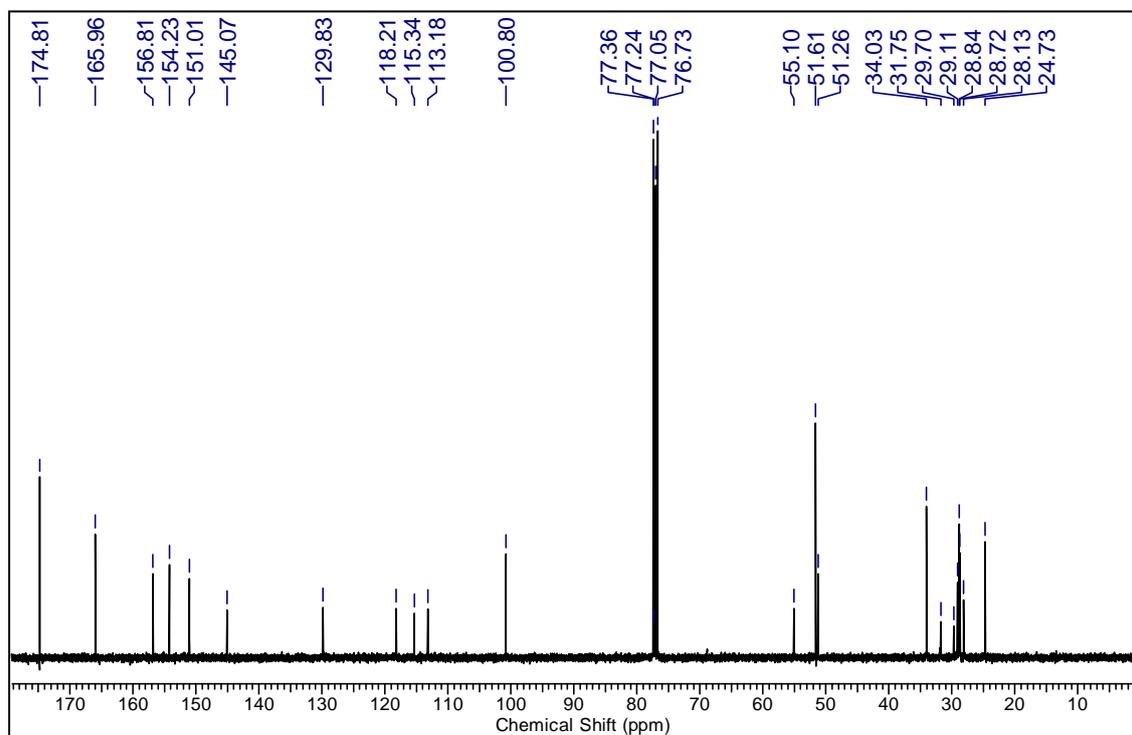
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **12**.

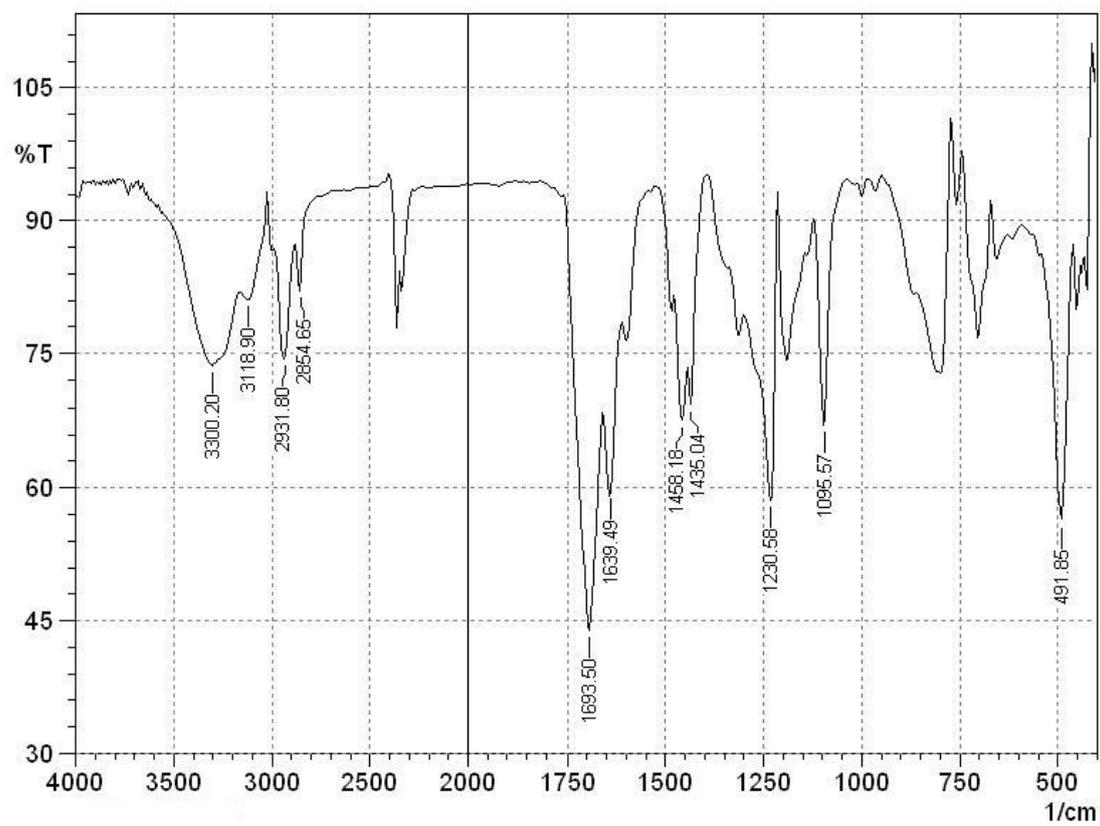
IV (NaCl) do composto **12**.

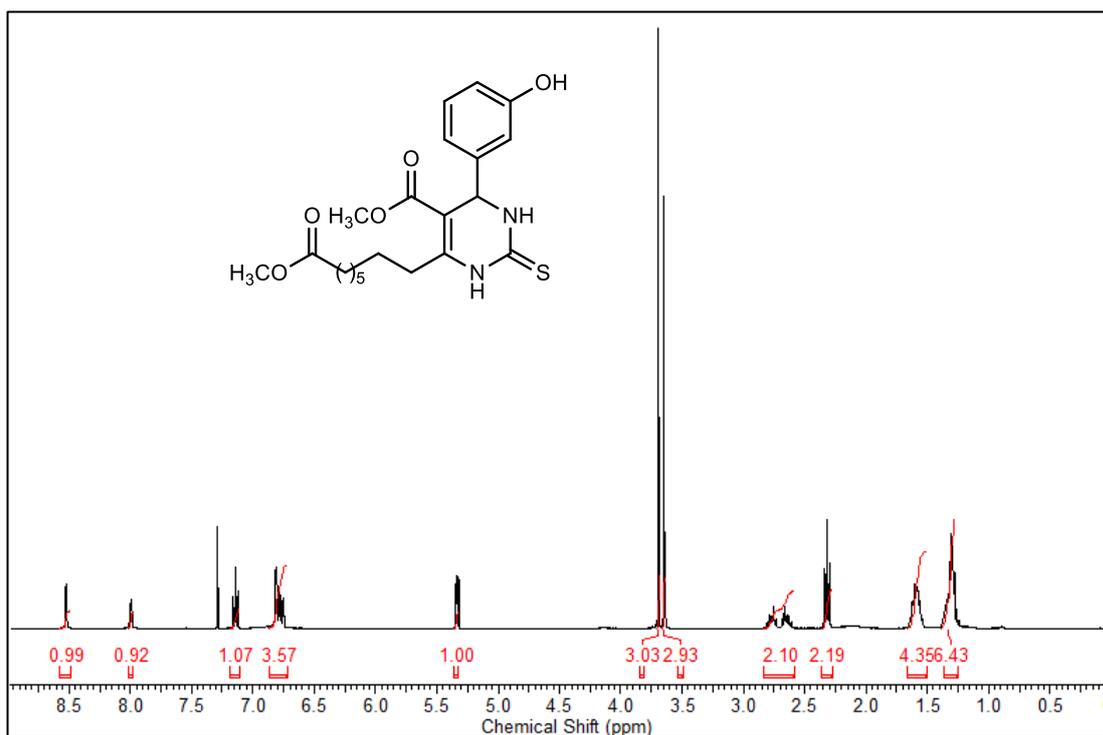
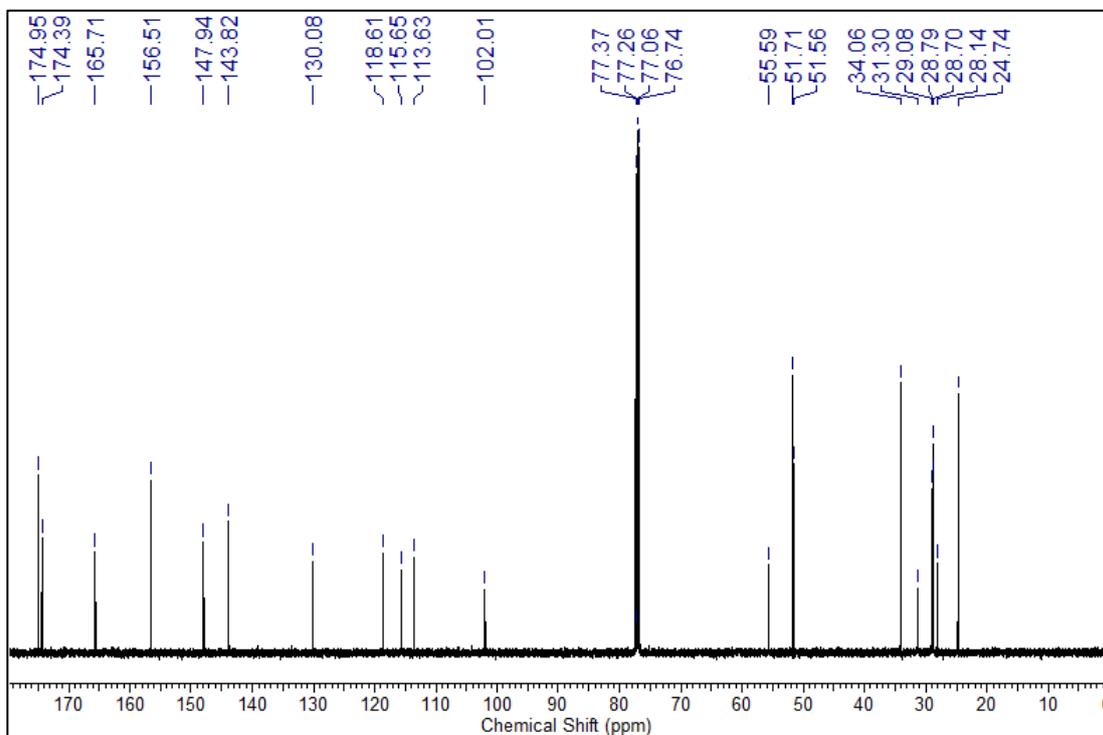
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **13**.

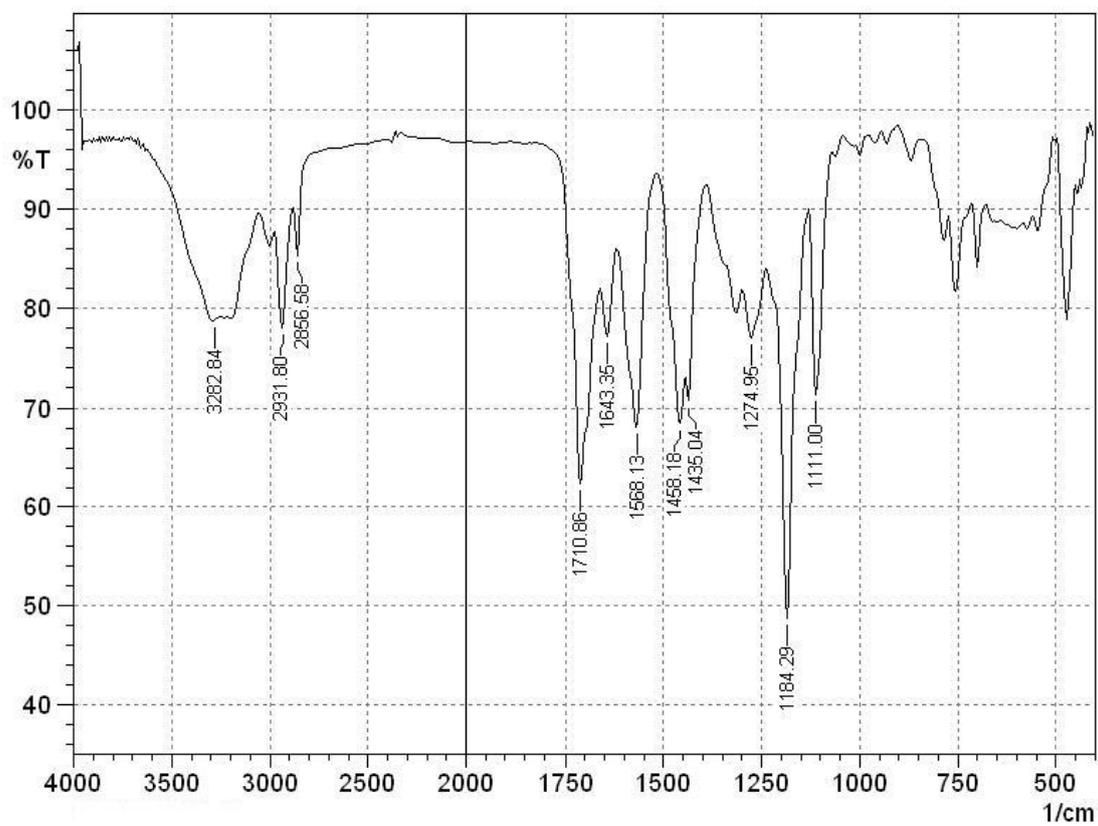


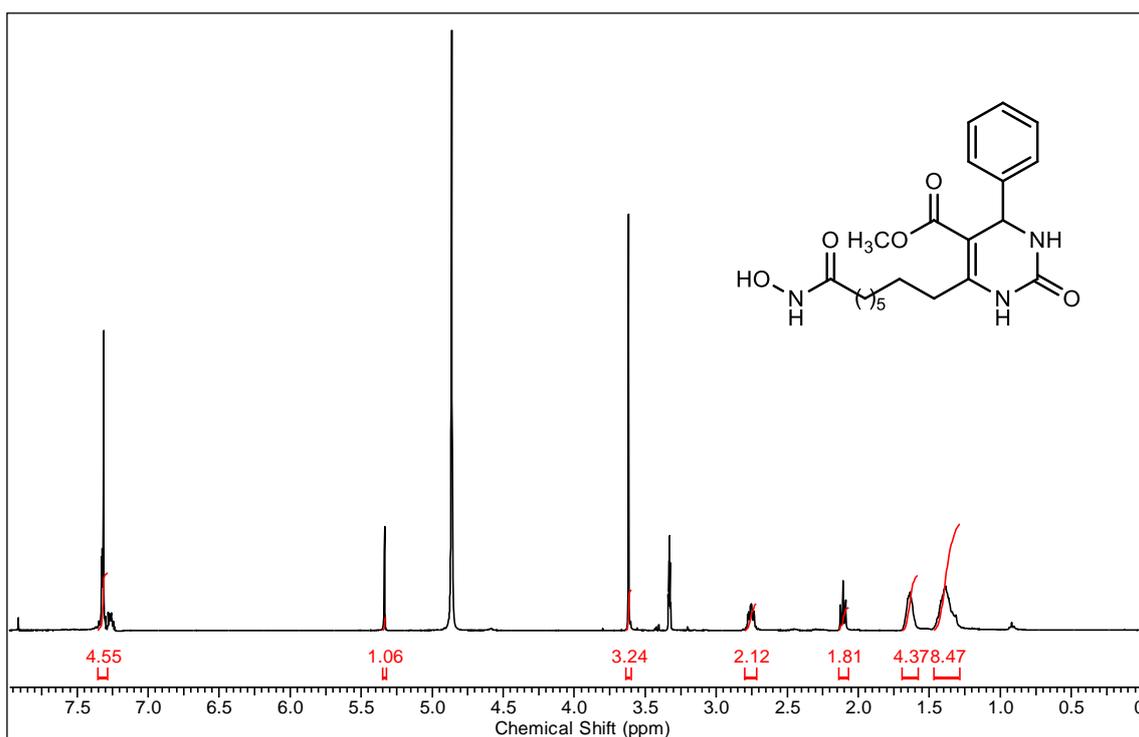
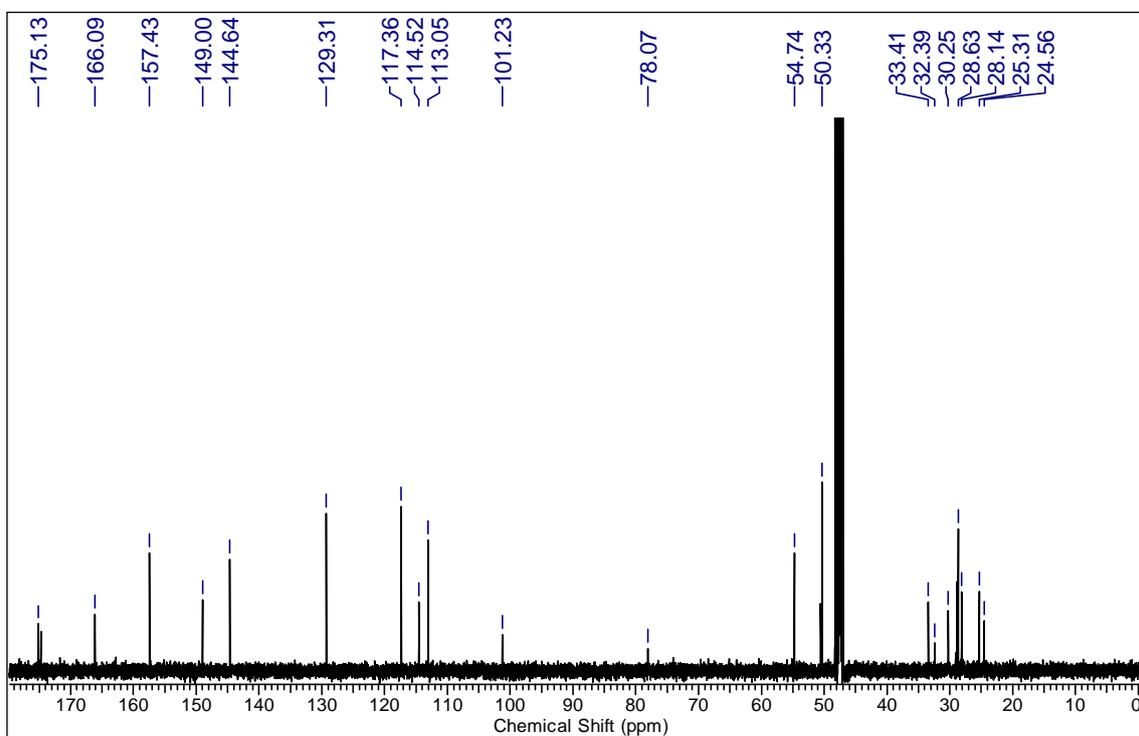
IV (NaCl) do composto 13.

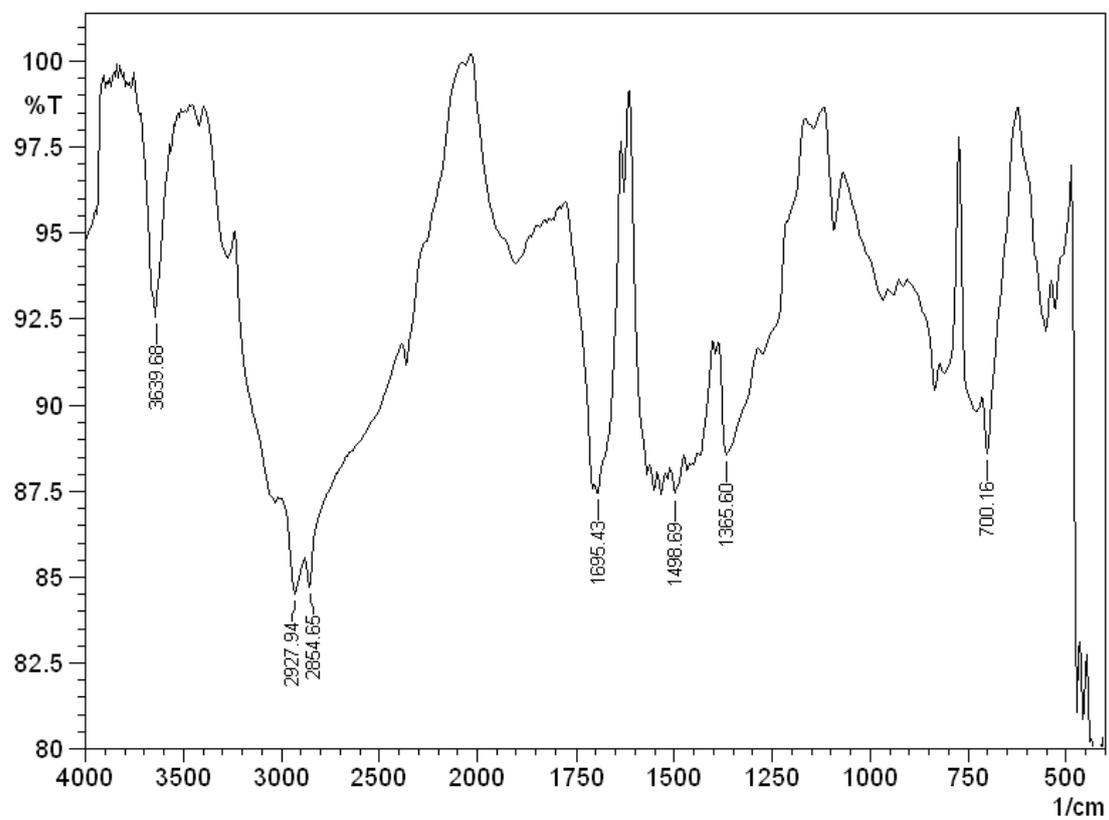
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 14.RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 14.

IV (KBr) do composto **14**.

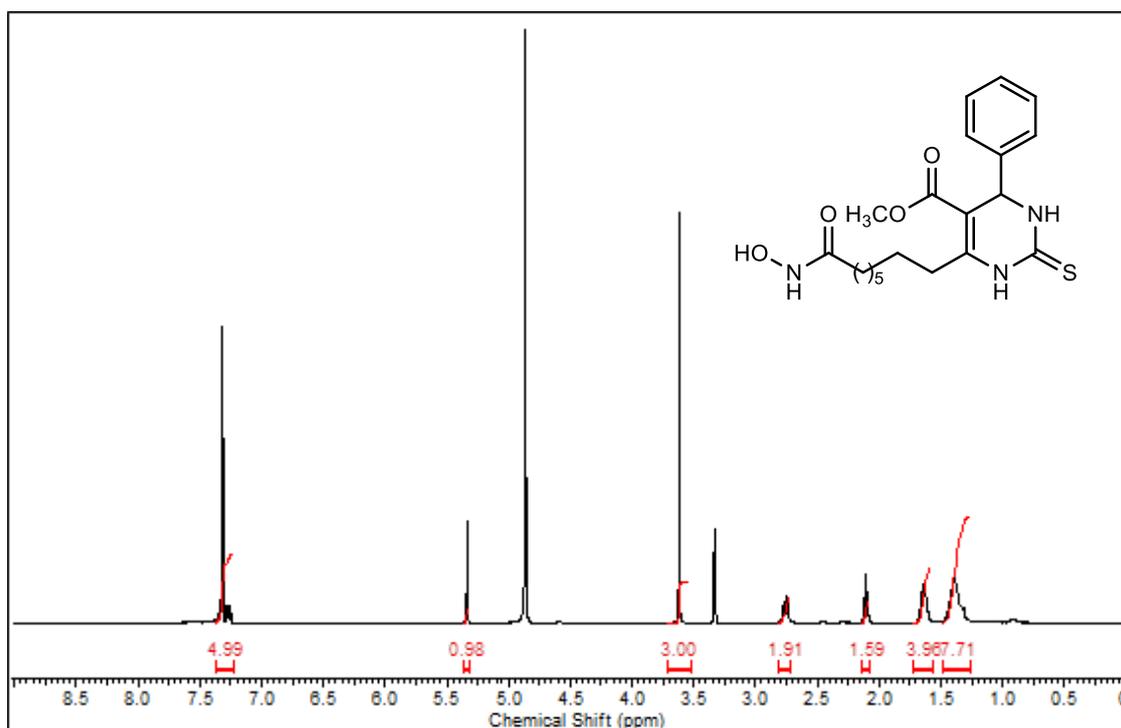
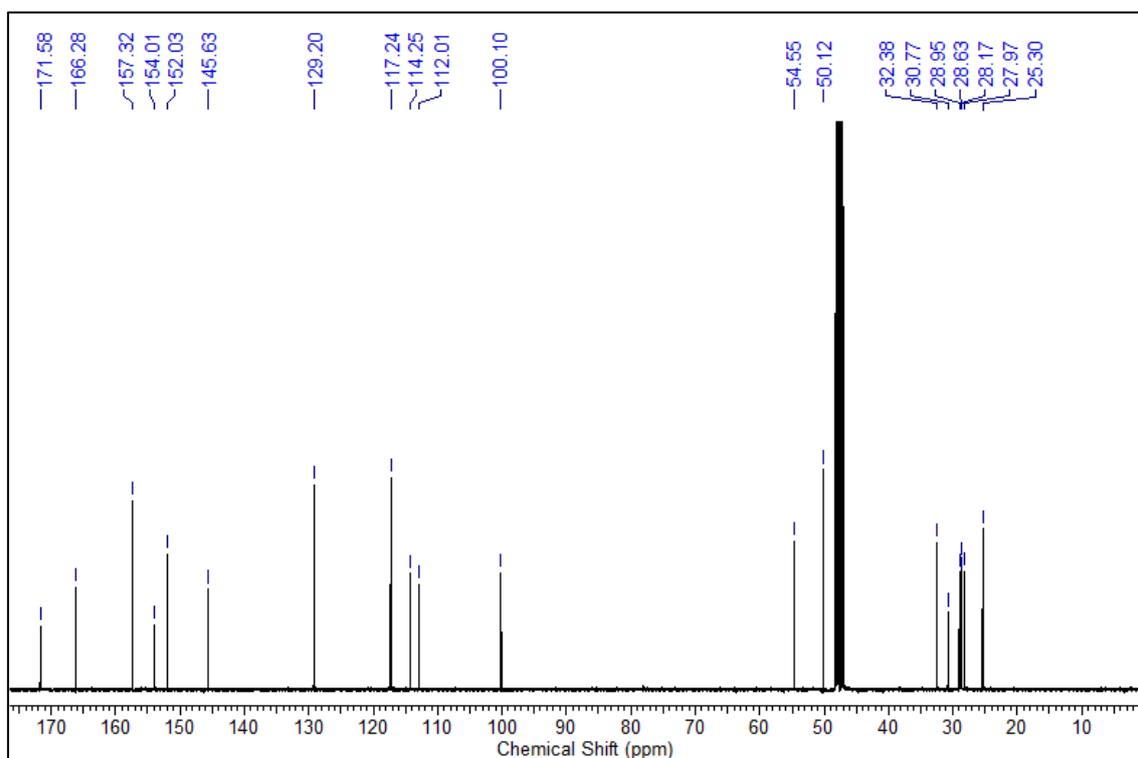
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 15.RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 15.

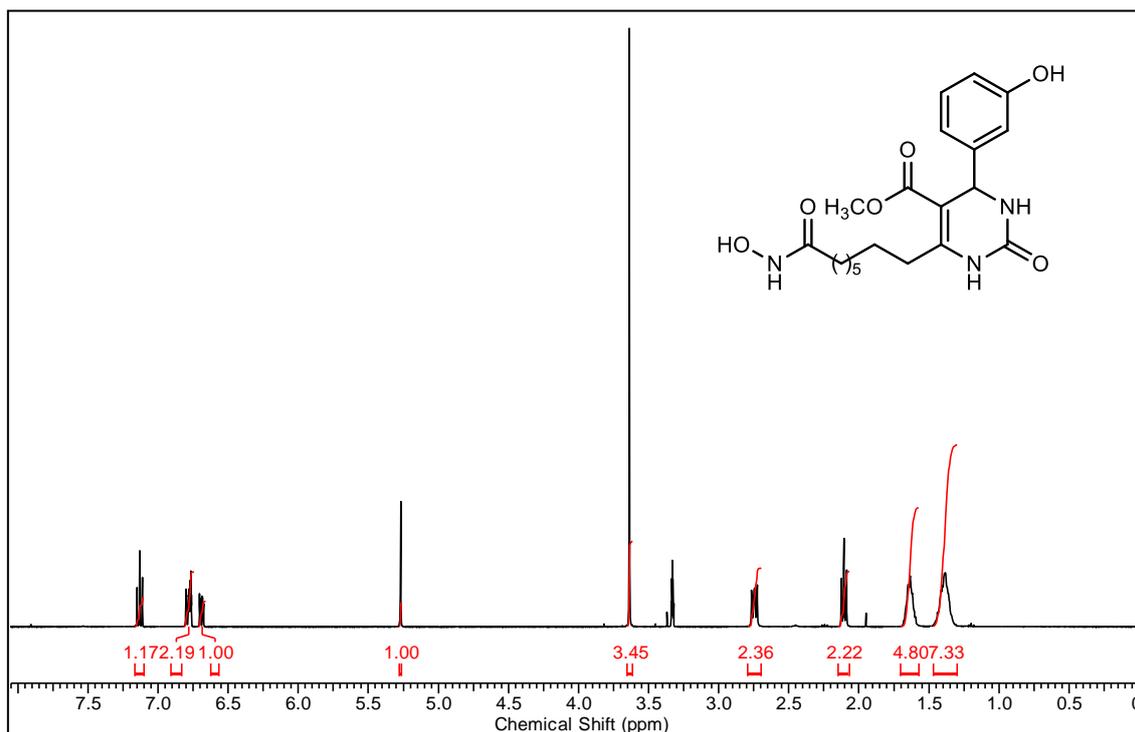
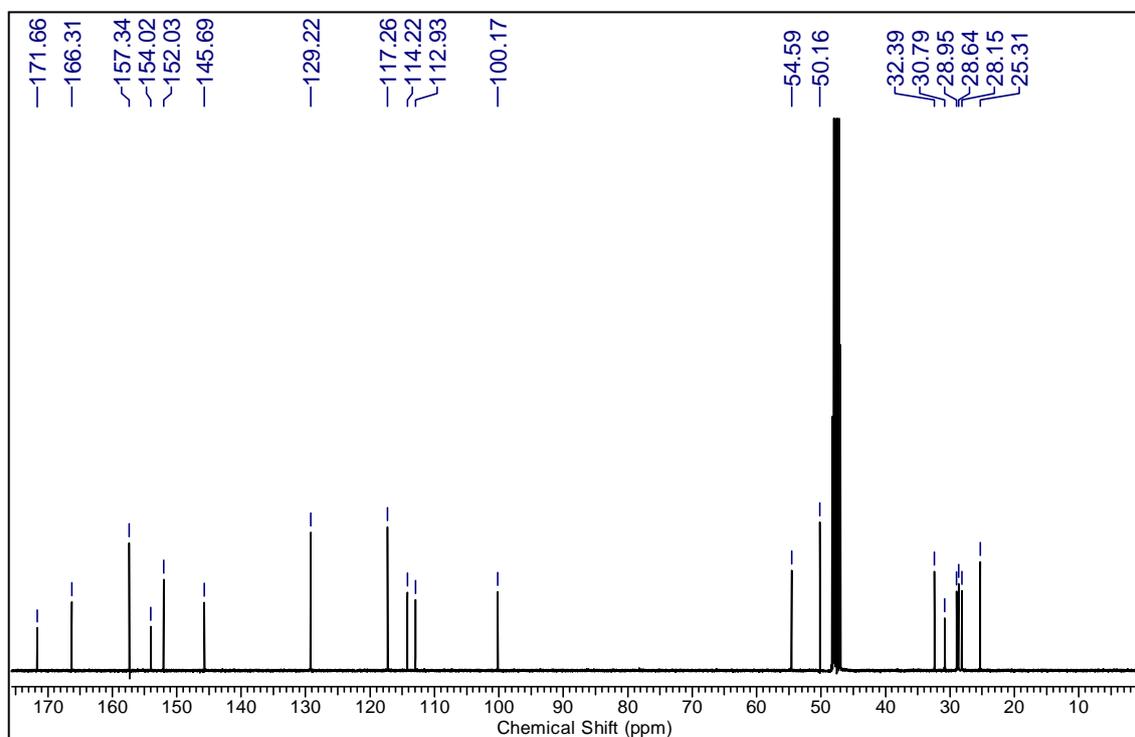
IV (KBr) do composto **15**.

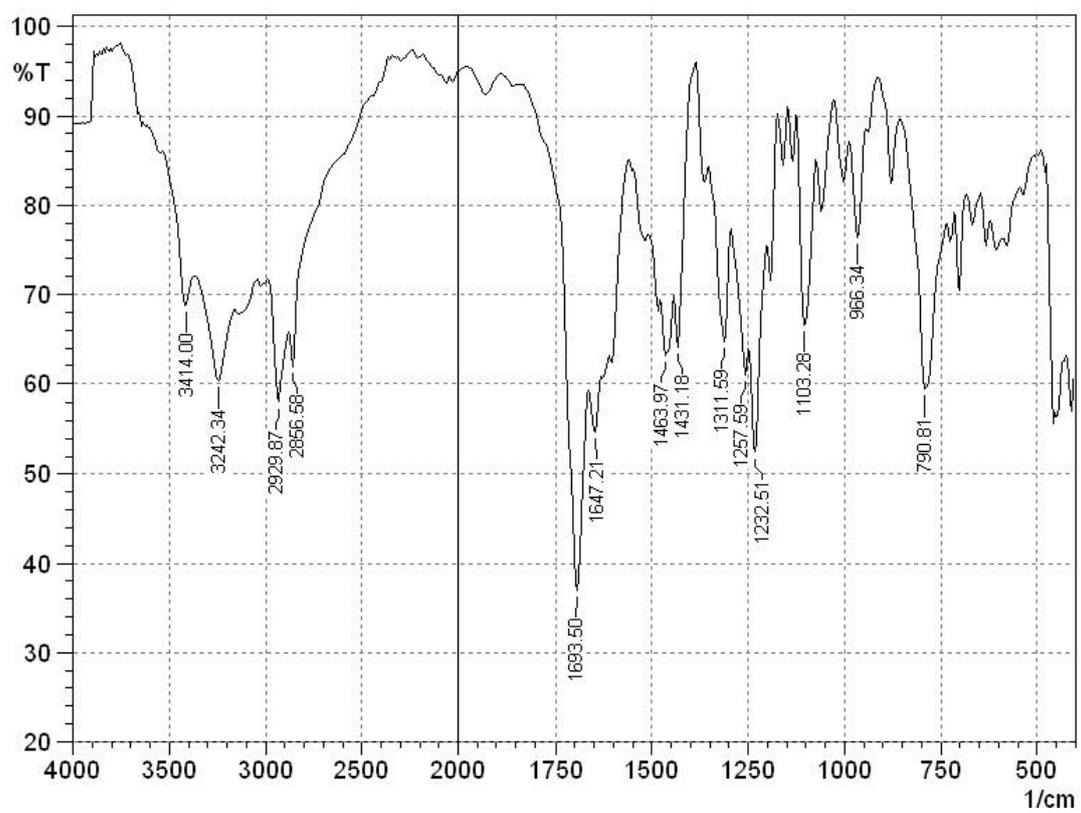
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **16**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **16**.

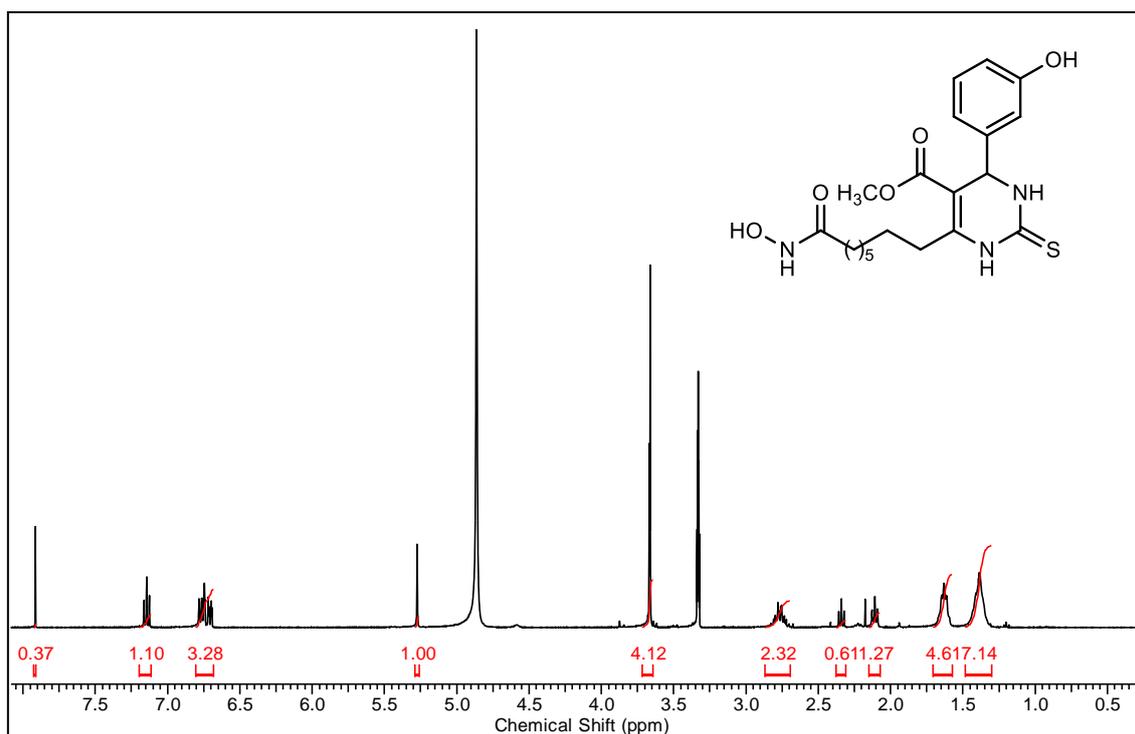
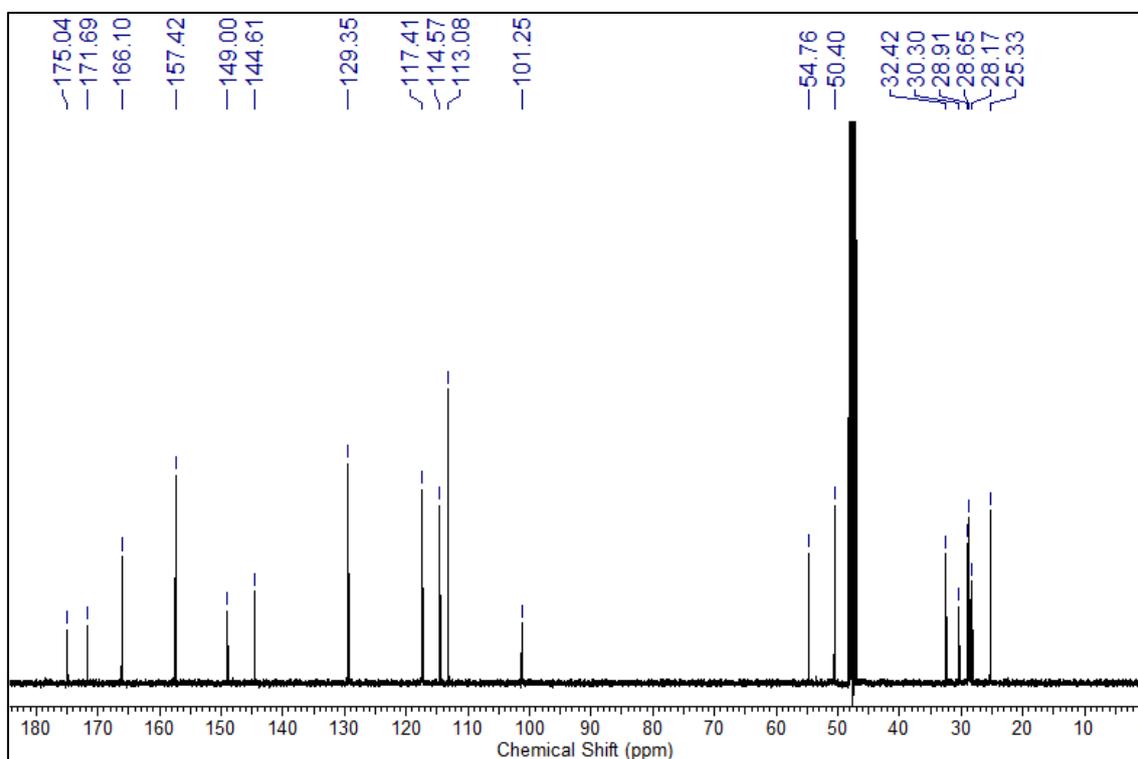


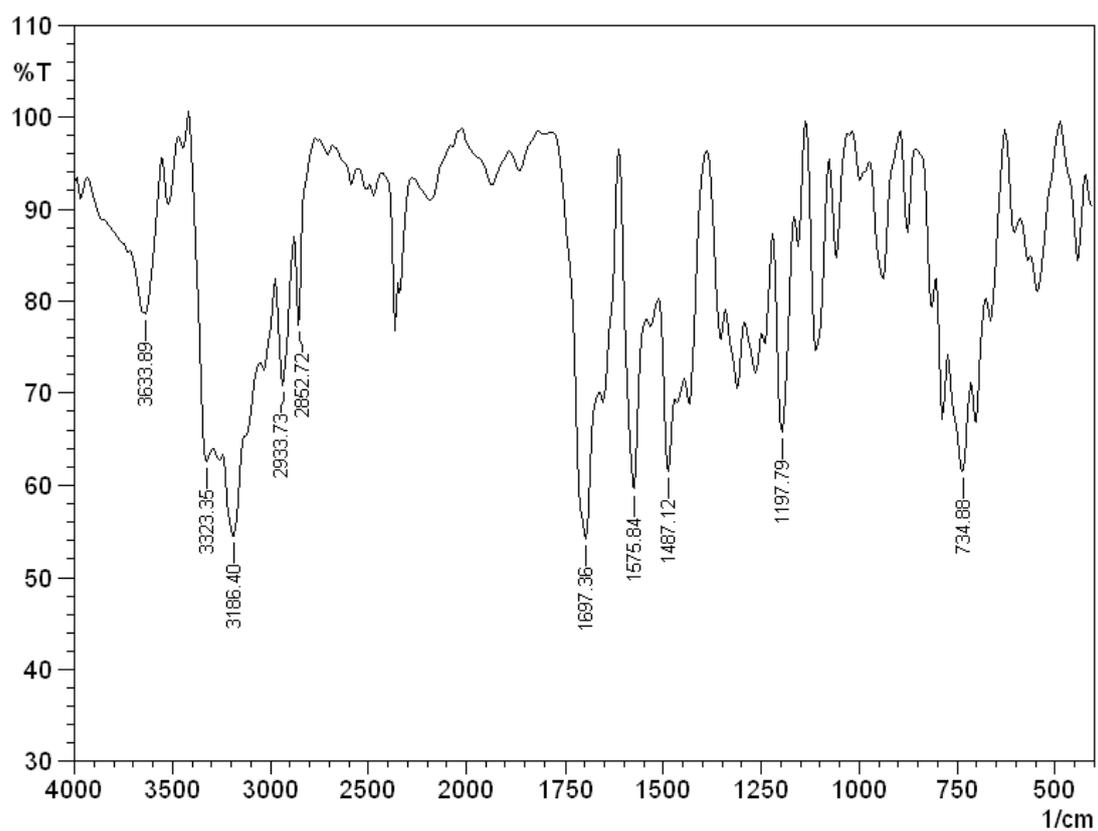
IV (KBr) do composto 16.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto 17.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto 17.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **18**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **18**.

IV (KBr) do composto **18**.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **19**.RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **19**.

IV (KBr) do composto **19**.

---

---

## **7. Referências Bibliográficas**

---

---

## 7. Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Instituto Nacional do Câncer-INCA. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em 4 setembro 2016.
- <sup>2</sup> Milite, C.; Castellano, S.; Benedetti, R.; Tosco, A.; Ciliberti, C.; Vicidomini, C.; Bouilly, L.; Franci, G.; Altucci, L.; Mai, A.; Sbardella, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3690.
- <sup>3</sup> National Cancer Institute. What do you need to know about brain tumors. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/wyntk/brain.pdf>. Acesso em 15/01/2013.
- <sup>4</sup> Van Meir, E. G.; Hadjipanayis, C. G.; Norden, A. D.; Shu, H-K.; Wen, P. Y.; Olson, J. J. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2010**, *60*, 166.
- <sup>5</sup> a) Andrianov, V.; Gailite, V.; Lola, D.; Loza, E.; Semenikhina, V.; Kalvinsh, I.; Finn, P.; Bjorkling, F.; Sehested, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1067. b) Singh, M. M.; Manton, C. A.; Bhat, K. P.; Tsai, W-W.; Adalpe, K.; Barton, M. C.; Chandra, J. *Neuro-Oncology* **2011**, *13*, 894. c) Bangert, A.; Cristofanon, S.; Eckhardt, I.; Abhari, B. A.; Kolodziej, S.; Hacker, S.; Fulda, S. *Oncogene* **2012**, *31*, 4677. d) Itoh, M.; Hiroi, T.; Nishibori, N.; Sagara, T.; Her, S.; Lee, M-S.; Morita, K. *J. Mol. Neurosci.* **2013**, *49*, 21.
- <sup>6</sup> Duvic, M.; Zang, C. *Br. J. Cancer* **2006**, *95*, S13.
- <sup>7</sup> a) Wei, L.; Hong, S.; Yoon, Y.; Hwang, S. N.; Park, J. C.; Zhang, Z.; Olson, J. J.; Hu, J. P.; Shim, H. *NMR Biomed.* **2012**, *25*, 1104. b) Chinnaiyan, P.; Chowdhary, S.; Potthast, L.; Prabhu, A.; Tsai, Y-Y.; Sarcar, B.; Kahali, S.; Brem, S.; Yu, H. M.; Murtagh, A. R. R.; Pan, E. *Neuro-Oncology* **2012**, *14*, 93. c) Friday, B. B.; Anderson, S. K.; Buckner, J.; Yu, C.; Giannini, C.; Geoffroy, F.; Schwerkoske, J.; Mazurczak, M.; Gross, H.; Jaeckle, E. P. K.; Galanis, E. *Neuro-Oncology* **2012**, *14*, 215. d) Asklund, T.; Kvarnbrink, S.; Holmlund, C.; Wibom, C.; Bergenheim, T.; Henriksson, R.; Hedman, H. *Anticancer Research* **2012**, *32*, 2407.
- <sup>8</sup> Mayer, T. U.; Kappor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *268*, 971.
- <sup>9</sup> Muller, C.; Gross, D.; Gross, D.; Sarli, V.; Gartner, M.; Giannis, A.; Benhardt, G.; Buschauer, A. *Cancer Chemothe. Pharm.* **2009**, *59*, 157.
- <sup>10</sup> Klein, E.; DeBonis, S.; Thiede, B.; Skoufias, D. A.; Kozielski, F.; Lebeau, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6474.
- <sup>11</sup> Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552.

- <sup>12</sup> Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; De Brosse, C.; Mai, S.; Truneh, A.; Carte, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1182.
- <sup>13</sup> Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Murthy, K. R.; Reddy, K. G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6052.
- <sup>14</sup> Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424.
- <sup>15</sup> Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360.
- <sup>16</sup> Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Karen, F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
- <sup>17</sup> Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C. *Quim. Nova.* **2003**, *26*, 123.
- <sup>18</sup> Mehta, G.; Singh, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 324.
- <sup>19</sup> Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, S.; Bertolasi, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6979.
- <sup>20</sup> Sashidhara, K. V.; Avula, S. R.; Sharma, K.; Palnati, G. R.; Bathula, S. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 120.
- <sup>21</sup> Naik, N. S.; Shastri, L. A.; Joshi, S. D.; Dixit, S. R.; Chougala, B. M.; Samundeeswari, S.; Shaik, F.; Madar, J.; Kulkarni, R.; Sunagar, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1413.
- <sup>22</sup> Shaikh, A.; Meshram, J. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2013**, *4*, 4607.
- <sup>23</sup> a) Koizumi, T.; Sakamoto, J.; Gondo, Y.; Endo, T. *J. Polym. Sci. Part. A. Polym. Chem.* **2002**, *40*, 2494 2. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. c) Touré, B. B.; Hall, D. G. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4439.
- <sup>24</sup> Wan, J-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, *23*, 3943.
- <sup>25</sup> Koval, K. L. I.; Dzyuba, V. I.; Ilnitska, O. L.; Pekhnyo, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1645.
- <sup>26</sup> Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5037.
- <sup>27</sup> Weber, A. C. H.; Batista, T. C.; Gonçalves, B.; Hack, C. R. L.; Porciuncula, L. M.; Treptow, T. G. M.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2016**, *10*, 1399.
- <sup>28</sup> Oikawa, Y.; Sugano, K.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2087.
- <sup>29</sup> Lacotte, P.; Puente, C.; Ambroise, Y. *Chem. Med. Chem.* **2013**, *8*, 104.
- <sup>30</sup> Brinkerhoff, R. C.; Tarazona, H. F.; de Oliveira, P. M.; Flores, D. C.; Montes D'Oca, C. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49556.

- <sup>31</sup> Menditi, K. B. C.; Kang, H. C. *Rev. Bras. Cancerol.* **2007**, *53*, 453.
- <sup>32</sup> Subramanian, S.; Bates, S. E.; Wright, J. J.; Delgado, I. E.; Piekarz, R. L. *Pharmaceuticals* **2010**, *3*, 2751.
- <sup>33</sup> Grant, S.; Easley, C.; Kirkpatrick, P. *Nature Rev.* **2007**, *6*, 21.
- <sup>34</sup> Richon, V. M.; Garcia-Vargas, J.; Hardwich, J. S. *Cancer Lett.* **2009**, *280*, 201.
- <sup>35</sup> Mitsiades, N.; Mitsiades, C. S.; Richardson, P. G.; McMullan, C.; Poulaki, V.; Fanourakis, G.; Schlossman, R.; Chauhan, D.; Munshi, N. C.; Hideshima, T.; Richon, V.M.; Marks, P. A.; Anderson, K. C. *Blood* **2003**, *101*, 4055.
- <sup>36</sup> Sakajari, S.; Kumagai, T.; Kawamata, N.; Saitoh, T.; Said, J. W.; Koeffler, H. P. *Exp. Hematol.* **2005**, *33*, 53.
- <sup>37</sup> Ruefli, A. A.; Ausserlechner, D.; Bernhard, D.; Sutton, V. R.; Tainton, K. M.; Kofler, R.; Smyth, M. J.; Johnstone, R. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 10833.
- <sup>38</sup> Butler, L. M.; Agus, D. B.; Scher, H. I.; Higgins, B.; Rose, A.; Cordon-Cardo, C.; Thaler, H. T.; Rifkind, R. A.; Marks, P. A.; Richon, V. M. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 5165.
- <sup>39</sup> Munster, P. N.; Troso-Sandoval, T.; Rosen, N.; Rifkind, R.; Marks, P. A.; Richon, V. M. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 8492.
- <sup>40</sup> Wang, H.; Lim, Z.; Zhou, Y.; Ng, M.; Lu, T.; Lee, K.; Sangthongpitag, K.; Goh, K. C.; Wang, X.; Wu, X.; Khng, H. H.; Goh, S. K.; Ong, W. C.; Bonday, Z.; Sun, E. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3314.
- <sup>41</sup> Bieliauskas, A.; Weerasinghe, S. V. W.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2216.
- <sup>42</sup> Choi, S. E.; Weerasinghe, S. V. W.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6139.
- <sup>43</sup> Choi, S. E.; Pflum, M. K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7084.
- <sup>44</sup> Cai, J.; Wei, H.; Hong, K. H.; Wu, X.; Zong, X.; Cao, M.; Wang, P.; Li, L.; Sun, C.; Chen, B.; Zhou, G.; Chen, J.; Ji, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 3457.
- <sup>45</sup> Rappoport, Z.; Liebman, J. F. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*. John Wiley & Sons, **2008**.
- <sup>46</sup> a) Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49. b) Miller, M. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1563.
- <sup>47</sup> Yang, K.; Lou, B. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2003**, *3*, 349.
- <sup>48</sup> Murray, W.; Wachter, M.; Barton, D.; Forero-Kelly, Y. *Synthesis* **1991**, *1*, 18.

- <sup>49</sup> Levin, J. I.; Chen, J. M.; Du, M. T.; Nelson, F. C.; Wehr, T.; DiJoseph, J. F.; Killar, L. M.; Skala, S.; Sung, A.; Sharr, M. A.; Roth, C. E.; Jin, G.; Cowling, R.; Di, L.; Sherman, M.; Xu, Z. B.; March, C. J.; Mohler, K. M.; Black, R. A.; Skotnicki, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2975.
- <sup>50</sup> a) Massa, S.; Mai, A.; Sbardella, G.; Esposito, M.; Ragno, R.; Loidl, P.; Brosh, G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2069. b) Bailey, S.; Bolognese, B.; Buckle, D. R.; Jackson, S.; Louis-Flamberg, P.; McCord, M.; Mayer, R. J.; Marshall, L. A.; Smith, D. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 23.
- <sup>51</sup> Reddy, A. S.; Kumar, M. S.; Reddy, G. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6285.
- <sup>52</sup> Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; Salaris, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2715.
- <sup>53</sup> Ech-Chahad, A.; Minassi, A.; Berton, L.; Appendino, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5113.
- <sup>54</sup> Usachova, A.; Leitis, G.; Jirgensons, A.; Kalvinsh, I. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 927.
- <sup>55</sup> Renfrow, W. B.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 2312.
- <sup>56</sup> a) Kleinman, E. F.; Campbell, E.; Giordano, L. A.; Cohan, V. L.; Jenkinson, T. H.; Cheng, J. B.; Shirley, J. T.; Pettipher, E. R.; Salter, E. D.; Hibbs, T. A.; DiCapua, F. M.; Bordner, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 266. b) Pikul, S.; McDow Dunham, K. L.; Almstead, N. G.; De, B.; Natchus, M. G.; Anastasio, M. V.; McPhail, S. J.; Snider, C. E.; Taiwo, Y. O.; Rydel, T.; Dunaway, C. M.; Gu, F.; Mieling, G. E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3568. c) Chen, M-H.; Steiner, M. G.; de Laszlo, S. E.; Patchett, A. A.; Anderson, M. S.; Hyland, S. A.; Onishi, H. R.; Silver, L. L.; Raetz, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 313. d) Apfel, C.; Banner, D. W.; Bur, D.; Dietz, M.; Hubschwerlen, C.; Locher, H.; Marlin, F.; Masciadri, R.; Pirson, W.; Stalder, H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1847. e) Hanessian, S.; MacKay, D. B.; Moitessier, N. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3074.
- <sup>57</sup> Gediya, L. K.; Chopra, P.; Purushottamachar, P.; Maheshwari, N.; Njar, V. C. O. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5047.
- <sup>58</sup> Massaro, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Russo, F.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, *20*, 3201.
- <sup>59</sup> Riva, E.; Gagliardi, S.; Mazzoni, C.; Passarella, D.; Rencurosi, A.; Vigo, D.; Martinelli, M. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 3540.
- <sup>60</sup> Beillard, A.; Bhurruth-Alcor, Y.; Bouix-Peter, C.; Bouquet, K.; Chambom, S.; Clary, L.; Harris, C. S.; Millois, C.; Mouis, G.; Ouvry, G.; Pierre, R.; Reitz, A.; Tomas, L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2165.
- <sup>61</sup> a) Lavoie, R.; Bouchain, G.; Frechette, S.; Woo, S. H.; Khalil, E. A.; Leit, S.; Fournel, M.; Yan, P. T.; Trachy-Bourget, M-C.; Beaulieu, C.; Li, Z.; Besterman, J.; Delorme, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2847. b) O'Brien, P. M.; Ortwine, D. F.; Pavlovsky, A. G.; Picard, J. A.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D.; Dyer, R. D.; Johnson, L. L.; Man, C. F.; Hallak, H. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 156. c)

Fray, M. J.; Burslem, M. F.; Dickinson, R. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 567. d) Baxter, A. D.; Bhogal, R.; Bird, J.; Keily, J. F.; Montana, J. G.; Owen, D.A.; Wills, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1465.

<sup>62</sup> Barlaam, B.; Hamon, A.; Maudet, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7865.

<sup>63</sup> Köckritz, A.; Martin, A. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2008**, *110*, 812.

<sup>64</sup> Baumamm, H.; Buhler, M.; Fochem, H.; Hirsinger, F.; Zobebelein, H.; Falbe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 41.

<sup>65</sup> Zaldman, B.; Kisilev, A.; Sasson, Y.; Garti, N. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1988**, *65*, 611.

<sup>66</sup> Spannring, P.; Bruijnincx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2182.

<sup>67</sup> Kerenkan, A. E.; Béland, F.; Do, T. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 971.

<sup>68</sup> a) Godard, A.; De Caro, P.; Thiebaud-Roux, S.; Vedrenne, E.; Mouloungui, Z. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2013**, *90*, 133. b) Nouredini, H.; Kanabur, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 305.

<sup>69</sup> Travis, B. R.; Sivakumar, M.; Hollist, G. O.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031.

<sup>70</sup> Parida, K. N.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2280.

<sup>71</sup> Rajagopalan, A.; Lara, M.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3321.

<sup>72</sup> Pappo, R.; Allen, D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.

<sup>73</sup> Travis, B. R.; Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824.

<sup>74</sup> Turnwald, S. E.; Lorier, M. A.; Wright, L. J.; Mucalo, M. R. *J. Mat. Sci. Lett.* **1998**, *17*, 1305.

<sup>75</sup> Oakley, M. A.; Woodward, S.; Coupland, K.; Parker, D.; Temple-Heald, C. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1999**, *150*, 105.

<sup>76</sup> Santacesaria, E.; Sorrentino, A.; Rainone, F.; Di Serio, M.; Speranza, F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 2766.

<sup>77</sup> Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936.

<sup>78</sup> Berkowitz, L. M.; Rylander, P. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *75*, 6682.

<sup>79</sup> Zimmermann, F.; Meux, E.; Mieloszynski, J-L.; Lecuire, J-M.; Oget, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3201.

<sup>80</sup> Rup, S.; Zimmermann, F.; Meux, E.; Schneider, M.; Sindt, M.; Oget, N. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, *16*, 266.

- <sup>81</sup> Behr, A.; Tenhumberg, N.; Wintzer, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 172.
- <sup>82</sup> Spanring, P.; Prat, I.; Costas, M.; Lutz, M.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 708.
- <sup>83</sup> Spanring, P.; Bruijninx, P. C. A.; Weckhuysen, B. M.; Gebbink, R. J. M. K. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6606.
- <sup>84</sup> Ho, C. M.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3365.
- <sup>85</sup> Nouredini, H.; Kanabur, M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1999**, *76*, 305.