



Universidade de Brasília

INSTITUTO DE QUÍMICA (IQ)
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO

Samuel Nunes Limberger

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE PEPTOIDES COM GRUPO FUNCIONAL
ÁCIDO HIDROXÂMICO VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Brasília
2021

Samuel Nunes Limberger

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE PEPTOIDES COM GRUPO FUNCIONAL
ÁCIDO HIDROXÂMICO VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Trabalho de Conclusão de Curso 2
apresentado ao curso de Química
Bacharelado do Instituto de Química da
Universidade de Brasília, como requisito
para a obtenção do título de Bacharel em
Química, sob orientação do Prof. Dr.
Carlos Kleber Zago de Andrade.

Brasília
2021

ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE PEPTOIDES COM GRUPO FUNCIONAL
ÁCIDO HIDROXÂMICO VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Samuel Nunes Limberger

Trabalho de Conclusão de Curso 2
apresentado ao curso de Química
Bacharelado do Instituto de Química da
Universidade de Brasília, como requisito
para a obtenção do título de Bacharel em
Química, sob orientação do Prof. Dr.
Carlos Kleber Zago de Andrade.

Banca examinadora

Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Prof. Dr. Guilherme Dotto Brand

Prof. Dr. Wender Alves da Silva

Data da Defesa: 20/05/2021

Brasília
2021

RESUMO

Acredita-se que o câncer seja um dos principais obstáculos para o aumento da expectativa de vida no século XXI, além disso, a doença apresenta uma taxa de mortalidade elevada e tratamentos com inúmeros efeitos colaterais. O tratamento com inibidores da enzima histona deacetilase (iHDAC) demonstra efeitos promissores em alguns tipos de câncer. Tipicamente, moléculas iHDAC apresentam um grupo funcional ácido hidroxâmico, que se liga efetivamente aos sítios ativos da enzima histona deacetilase. Os peptoides são uma escolha interessante, já que podem ter tanto a biocompatibilidade de estruturas semelhantes a peptídeos como a resiliência às enzimas peptidases, de modo a ficarem mais biodisponíveis. Uma forma interessante de síntese de peptoides é o uso de reações multicomponentes (RMCs), em que três ou mais reagentes combinam-se no mesmo recipiente e formam produtos de interessante complexidade em um procedimento simples. As RMCs investigadas neste trabalho foram as que utilizam isocianetos (isonitrilas): a reação de Ugi 4 componentes e a reação de Passerini 3 componentes. Portanto, através dessas RMCs, objetivou-se obter peptoides com possível atividade como iHDAC que contribuam para o desenvolvimento de tratamentos com mecanismo epigenético contra o câncer. Peptoides foram obtidos por meio de RMCs, mas a etapa de hidroxiamidação desses peptoides deve ser mais elucidada.

Palavras-chave: Reações multicomponentes, peptoides, inibidores de histona deacetilase, ácidos hidroxâmicos.

ABSTRACT

It is believed that cancer is one of the major obstacles to the increase of life expectancy in the 21st century. Furthermore, this disease has a big mortality rate and treatments with lots of side effects. Epigenetic treatment with inhibitors of histone deacetylase enzyme (iHDAC) shows positive impacts in some cancer types. This iHDAC commonly has the hydroxamic acid functional group in its structure, so, an interesting possibility in the search of new potential iHDACs is to use peptoids containing the hydroxamic acid as a functional group. Peptoids have the benefits of biocompatibility, similarity with peptides, and resilience towards peptidase enzymes. These peptoids can be synthesized using multicomponent reactions (MCRs), in which three or more reactants (components) combine in a one-pot fashion leading to products with remarkable complexity using simple procedures. The isocyanide MCRs utilized in this work are the Ugi 3-component reactions, and the Passerini 3-component reaction. Therefore, this work was based on the use of MCRs to synthesize peptoids with possible iHDAC properties, to contribute to the development of cancer treatment with epigenetic mechanisms. Peptoids were successfully obtained using MCRs, however the hydroxiamidation step needs further elucidation.

Keywords: multicomponent reactions, peptoids, histone deacetylase inhibitors, hydroxamic acids.

LISTA DE ABREVIATURAS

HDAC – Enzima histona deacetilase

iHDAC – Inibidores da enzima histona deacetilase

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RMC – Reação multicomponente

HOMO - Orbital molecular de mais alta energia ocupado

U4C – Reação de Ugi quatro componentes

U3C – Reação de Ugi três componentes

P3C – Reação de Passerini três componentes

GBB3C- Reação de Groebke-Blackburn-Bienaymé 3 componentes

CCD – Cromatografia de camada delgada

TFE – Trifluoroetanol

t.a. – Temperatura ambiente

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de artigos de Epigenética ao longo dos anos	4
Figura 2 - Exemplos de iHDACs da literatura	5
Figura 3 - Comparação estrutural entre peptídeos e peptóides	6
Figura 4 - Orbitais de fronteira do grupo funcional isocianeto	8
Figura 5 - Estruturas citadas na seção Material e Métodos	17
Figura 6 - Espectro de RMN ¹ H do composto (15)	32
Figura 7 - Espectro de RMN ¹³ C do composto (15)	32
Figura 8 - Espectro de RMN ¹ H do composto (16)	33
Figura 9 - Espectro de RMN ¹³ C do composto (16)	33
Figura 10 - Espectro de RMN ¹ H do composto (20)	34
Figura 11 - Espectro de RMN ¹³ C do composto (20)	34

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Mecanismo da reação U4C	9
Esquema 2 - Mecanismo da reação U3C	10
Esquema 3 - Mecanismo da reação de P3C	11
Esquema 4 - Mecanismo da reação de GBB4C	12
Esquema 5 - Produtos que seriam sintetizados	13
Esquema 6 - Proposta de síntese do isocianeto funcionalizado utilizando a amina (10)	21
Esquema 7 - Proposta de síntese do isocianeto funcionalizado utilizando o isocianeto (13)	22
Esquema 8 – Derivados esperados da reação U4C.....	24
Esquema 9 - Produto (15) inesperado de P3C.....	26
Esquema 10 - Reação de hidroxiamidação do produto (16)	27
Esquema 11 - Reação falha de U4C para obtenção de (19)	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Interpretação dos espectros de RMN do composto (16)	25
Tabela 2 – Interpretação dos espectros de RMN do composto (15)	26
Tabela 3 – Interpretação dos espectros de RMN do composto (20)	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	3
3. PROBLEMA.....	14
4. HIPÓTESE.....	15
5. OBJETIVOS	16
5.1 Objetivo Geral	16
5.2 Objetivos específicos.....	16
6. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
6.1. Síntese do isocianeto e da amina	17
6.2. Reação de Ugi 4 Componentes.....	19
6.3. Hidroxiamidação do produto (16)	19
6.6. Caracterização.....	20
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
7.1. Síntese do isocianeto funcionalizado.	21
7.2. Reação de Ugi 4 componentes seguida de reação de hidroxiamidação.....	23
7.3. Uso da amina funcionalizada na reação de Ugi 4 componentes.	27
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
9. REFERÊNCIAS	30
10. ANEXOS.....	32
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN ¹ H e ¹³ C.....	32
ANEXO B – ESPECTRO DE MASSAS DO COMPOSTO (20)	35

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma complexa enfermidade não transmissível com altas taxas de mortalidade. Desenvolver um tratamento para tal doença é uma tarefa árdua que já obteve muitos resultados. Alguns tipos de câncer já são curados com certa facilidade, entretanto, muitas vezes há efeitos colaterais dolorosos e desagradáveis, que debilitam muito os enfermos.

Por isso, a produção de novos tratamentos cada vez mais eficientes para o câncer continua muito relevante para a pesquisa científica. Um tipo de tratamento que ganha destaque são aqueles com mecanismo de ação epigenético, isto é, na regulação da expressão gênica. Uma classe de compostos já bastante estudada daquele tratamento são os inibidores da enzima histona deacetilase (iHDACs). A enzima histona deacetilase (HDAC) apresenta uma atividade anormal em células cancerosas, então os iHDACs bloqueiam o sítio ativo da enzima e interrompem a sua atividade.

Torna-se um desafio para os químicos sintéticos descobrir como sintetizar iHDACs e descobrir novos compostos com esse papel. Uma característica em comum de alguns iHDACs é o grupo funcional ácido hidroxâmico, que age como complexante no sítio ativo da enzima. Dessa forma, desenvolver uma boa molécula que esteja ligada a esse grupo funcional é de suma importância.

Nesse aspecto, os peptoides são bons candidatos para esse papel. Esses são similares aos peptídeos, mas diferenciam-se por não ter um grupo alquila ligado ao carbono alfa de cada amida. Essa diferença acarreta várias consequências. Uma delas é que o carbono alfa nos peptídeos é quiral, dificultando a síntese, já que exige catalisadores específicos e/ou materiais de partida enantiomericamente puros. Logo, a síntese de peptoides torna-se mais simples nesse aspecto.

Outro fator relevante é que há as chamadas reações multicomponentes (RMCs) e uma delas (reação de Ugi) consegue produzir peptoides facilmente. A vantagem dessa classe de reações é que três ou mais reagentes se combinam em um único procedimento experimental no mesmo recipiente e forma-se um produto com grande complexidade estrutural. Isso é de grande importância para a criação de sínteses totais de moléculas cada vez mais eficientes, que gerem menos resíduos. Foram

utilizadas especialmente as RMCs que utilizam isocianetos. Este grupo funcional tem uma reatividade diferenciada que pode agir tanto como nucleófilo como eletrófilo.

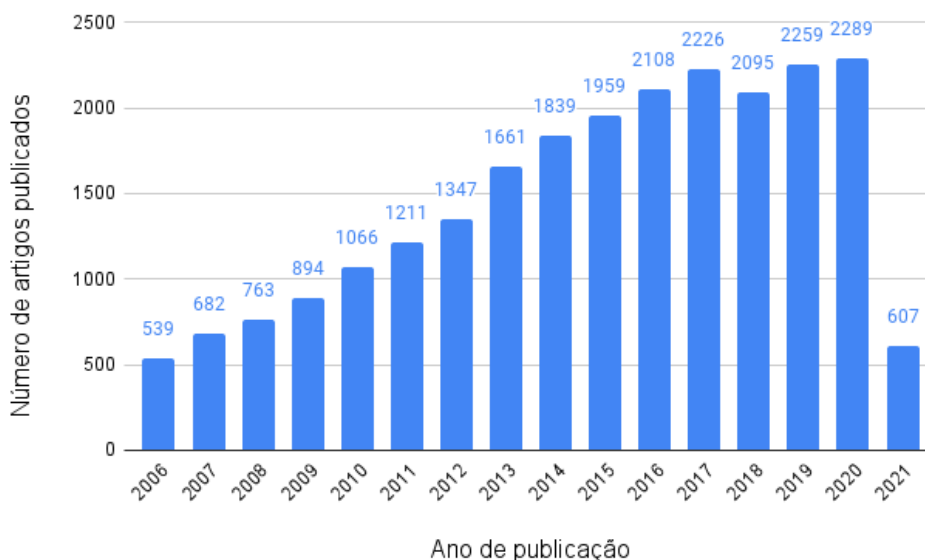
Portanto, o objetivo desse trabalho é sintetizar peptoides que contenham o grupo funcional ácido hidroxâmico utilizando RMCs de isocianetos. Isso foi feito na expectativa de que esses compostos produzidos possam ter alguma atividade como iHDACs e contribuir para novos tratamentos contra o câncer.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Câncer é uma doença não transmissível, caracterizada por distúrbios dos processos regulatórios da reprodução celular, o que causa multiplicação desenfreada de células e o surgimento de tumores. A complexidade dessa enfermidade está na gama de 100 tipos diferentes de câncer, com a possibilidade de subtipos em alguns órgãos (HANAHAN; WEINBERG, 2000). Apesar disso, há comportamentos comuns de células cancerosas que podem ser utilizados para indicar a doença, como: resistência à morte celular, possibilidade de imortalidade replicativa, ativação de invasão e de metástase (HANAHAN; WEINBERG, 2011). Acredita-se que o câncer possa ser o maior obstáculo para o aumento da expectativa de vida no século XXI, com uma estimativa de 18,1 milhões de casos e 9,6 milhões de mortes estimadas em 2018 (BRAY et al., 2018). Assim, descobrir os mecanismos e possíveis tratamentos do câncer torna-se uma tarefa imperativa para a melhoria do desenvolvimento humano. Ressalta-se que apesar do grande desenvolvimento das terapias oncológicas, alguns efeitos colaterais encontrados nos tratamentos para diferentes cânceres são: disfunções sexuais, infertilidade, neuropatia, diarreia crônica, disfunções de intestino, aumento do risco de osteoporose e de diabetes, infecções recorrentes, anemia, disfunções urinárias, dentre outros (MILLER et al., 2019).

Ressalta-se o estudo de tratamentos com mecanismos epigenéticos, que ganham destaque desde a década de 2000, como exposto na Figura 1. A epigenética é o estudo das mudanças da expressão gênica que não são acompanhadas por mudanças nas bases nitrogenadas do DNA, e sim por processos que causam modificações que alteram a conformação da cromatina e a transcrição do material genético (ALLIS; JENUWEIN, 2016). Processos dentro desse campo são muito comuns e necessários em organismos eucarióticos, como o silenciamento de genes. Estes ocorrem por meio de modificações estruturais na cromatina e em suas unidades de proteínas funcionalizadas para enovelar o DNA, as histonas. Essas mudanças são mediadas por tipos de enzimas como a DNA transferase e a histona deacetilase (HDAC). Entretanto, se esses processos biológicos são desregulados, pode-se causar uma quebra aguda na homeostase. Destaca-se a atividade anormal de HDAC em células tumorais (JONES; BAYLIN, 2007).

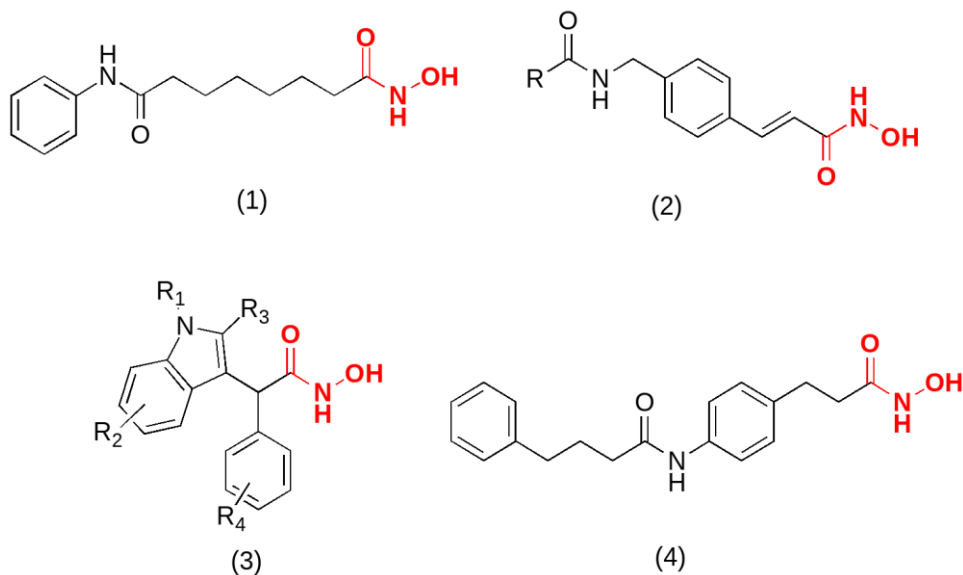
Figura 1: Número de artigos ao longo dos anos procurados por tópico ("Epigenomic*" OR "Epigenetic*") AND Cancer).



Fonte: Busca na base de dados Web of Science feita pelo autor, no mês de maio de 2021.

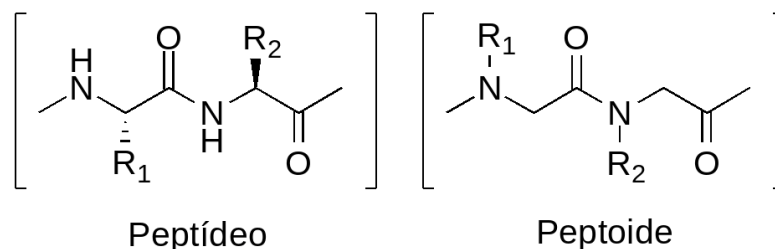
Nessa perspectiva, no tratamento epigenético do câncer há a procura de inibidores da HDAC (iHDAC), a fim de evitar um descontrole no silenciamento genético das células de câncer. Essa pesquisa já gerou alguns resultados: o primeiro iHDAC foi aprovado em 2006 pela agência regulatória americana Food and Drug Administration, a molécula é chamada de Vorinostat ou SAHA (acrônimo para suberoyl, anilide and hydroxamic acid) e é administrado com bons resultados em casos de linfomas cutâneos das células T (BUBNA, 2015). Na molécula SAHA, há o grupo funcional ácido hidroxâmico, composto por um grupo amida em que o nitrogênio está ligado a uma hidroxila. Esse grupo tem a capacidade de se complexar ao átomo de zinco existente em algumas HDACs, bloqueando o sítio ativo da enzima. Assim, as pesquisas da literatura sintetizam diferentes moléculas com vários grupos funcionais, incluindo o ácido hidroxâmico, a fim de conseguir uma boa atividade como iHDACs. A Figura 2 demonstra alguns exemplos de iHDACs.

Figura 2: Exemplos de iHDACs da literatura com o grupo funcional ácido hidroxâmico em destaque. (1) SAHA; (2) Compostos com grande inibição de HDAC sintetizados por KIM *et al.*, 2003; (3) Derivados de 2aril-2-(3indolil)acetohidroxamatos efetivos contra células de câncer resistentes, desenvolvidos por AKSENOV *et al.*, 2016. (4) Derivado de fenilbutirato com atividade inibidora de HDAC, produzido por LU *et al.*, 2005.



Para encontrar uma nova abordagem no desenvolvimento de moléculas com o grupo funcional ácido hidroxâmico e com potencial farmacológico, utilizou-se o conceito de medicamentos peptidomiméticos, isto é, que têm uma organização estrutural semelhante às proteínas: oligômeros ou polímeros compostos por unidades de aminoácidos ligados por meio de uma condensação formando um grupo amida. A Figura 3 compara peptoides e peptídeos. Entretanto, usar proteínas ou oligômeros como medicamentos apresenta barreiras, como por exemplo, a ligação peptídica só é hidrolisada em pHs mais ácidos ou básicos, mas é facilmente quebrada por enzimas proteases. Os peptoides são estruturas similares aos peptídeos, naqueles a cadeia lateral do aminoácido é transferida para o grupo amino. A literatura indica que essa modificação possibilita maior permeabilidade na membrana plasmática de células por apresentar uma menor penalidade energética na dissolução de amidas terciárias, mas isso não considera estruturas secundárias desses peptoides. Além disso, como o carbono alfa dos peptoides não é quiral, traz a vantagem de uma síntese mais simples, sem a necessidade de materiais de partida quirais ou catalisadores enantiosseletivos (LISKAMP *et al.*, 2011).

Figura 3: Comparação estrutural entre peptídeos e peptoides.



Fonte: O autor (2021), adaptado de SIMON *et al.*, 1992.

Outra consequência da falta do centro quiral no carbono alfa nos peptoides causa uma maior possibilidade de conformações estruturais do que nos peptídeos, esse fato pode diminuir a afinidade de ligação com receptores. Tentativas de reduzir esse fenômeno baseiam-se na ciclização de peptoides, ou até, em estruturas híbridas de peptoides e peptídeos. Peptoides são comumente sintetizados por meio de alquilações no carbono alfa do aminoácido glicina; se esse produto não é isolado durante a síntese, o nome do método é submonomérico; se o aminoácido é protegido usando o grupo protetor cloroformiato de (9-fluorenilmetila), o método é chamado de monomérico (LISKAMP *et al.*, 2011).

Outra forma já reportada na literatura de sintetizar moléculas com características de peptóide é o uso de reações multicomponentes (RMCs) (DIEDRICH *et al.*, 2016, 2018; KRIEGER *et al.*, 2017). Estas são reações em que três ou mais reagentes (componentes), reagem entre si formando intermediários progressivamente mais reativos até que o produto seja formado no mesmo recipiente (*one-pot*). Essa classe de reações é relativamente antiga, datada do século XIX, entretanto, a atual crise ambiental exige que os químicos sintéticos realizem sínteses cada vez mais eficientes e com menos resíduos, o que possibilitou uma visibilidade dessa técnica no final do século XX e começo do século XXI, em que conta com mais de 900 publicações por ano sobre o assunto (ROGERIO *et al.*, 2016).

As RMCs apresentam características relevantes que as aproximam de uma síntese ideal em comparação com as sínteses comuns em várias etapas. Uma delas é o fato de serem conversões em uma etapa só, o que diminui o número de resíduos tanto em cada etapa de reação como no isolamento de intermediários. Soma-se a isso a vasta literatura de reações RMCs que podem ser utilizadas em condições sem solvente, se aproximando ainda mais de uma química sustentável com menos resíduos. Além disso, obter rendimentos totais elevados em sínteses de várias etapas

é difícil. Ao considerar uma reação de três etapas com 90% de rendimento em cada, o rendimento total seria de 73%, ou seja, mesmo que uma reação MCR tenha o rendimento de 75%, ainda será superior ao caminho sintético de três etapas. O que ilustra bem como as RMCs podem oferecer um caminho mais simples, econômico e fácil quando podem ser utilizadas (SINGH; CHOWDHURY, 2012).

Desvantagens associadas às RMCs estão principalmente na seletividade das reações, já que quando há várias moléculas na mistura reacional, aumentam-se as chances de formações de subprodutos indesejados, ainda mais em RMCs nas quais muitas etapas ocorrem em equilíbrio.

Uma ferramenta muito útil nas RMCs é o uso de irradiação de micro-ondas. Isto possibilita uma ativação térmica da síntese de forma muito efetiva, o que traz vantagens, tais como diminuição de horas para minutos em tempo de reação, eliminação de reações indesejadas, aumento de rendimentos e melhora na gestão do gasto de energia da síntese. Estas características tornam as RMCs assistidas por micro-ondas ainda mais alinhadas com os princípios da Química Verde (FAIROOSA, 2020).

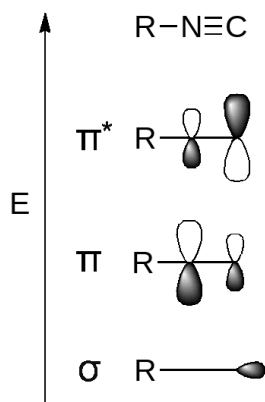
Dentro das RMCs, há uma classe de reações muito importantes que utilizam isocianetos (ou isonitrilas). Este grupo funcional é caracterizado por um carbono divalente ligado a um átomo de nitrogênio, o qual está ligado ao resto da molécula. Mas o grande destaque é que, em comparação com outras classes de compostos com carbono divalente, os isocianetos são estáveis e pouco tóxicos, mas os isocianetos mais voláteis apresentam odor bastante desagradável.

Os métodos de síntese mais convenientes dessas moléculas utilizam *N*-formamidas com fosfênio (que pode ser substituído por difosfênio ou trifosfênio), mas também pode ser feita desidratação com POCl_3 . A reatividade dos isocianetos é semelhante à dos carbenos, podendo reagir com nucleófilos e eletrófilos no mesmo átomo de carbono. Com base na Figura 4, observa-se que o nucleófilo atacará o átomo com maior contribuição do orbital π^* , neste caso o carbono. Por outro lado, um eletrófilo reagirá com o orbital σ , orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO), que inclui a grande contribuição do carbono (DÖMLING; UGI, 2000). Essa versatilidade do grupo provou-se útil em vários tipos diferentes de RMCs.

Neste trabalho, a proposta inicial era de se trabalhar com as reações de Ugi 4 componentes (U4C), Ugi 3 componentes (U3C), Passerini 3 componentes (P3C) e

Groebke-Blackburn-Bienaymé 3 componentes (GBB3C). No entanto, devido às limitações impostas pela pandemia, apenas a U4C e a P3C foram estudadas.

Figura 4: Orbitais de fronteira do grupo funcional isocianeto.

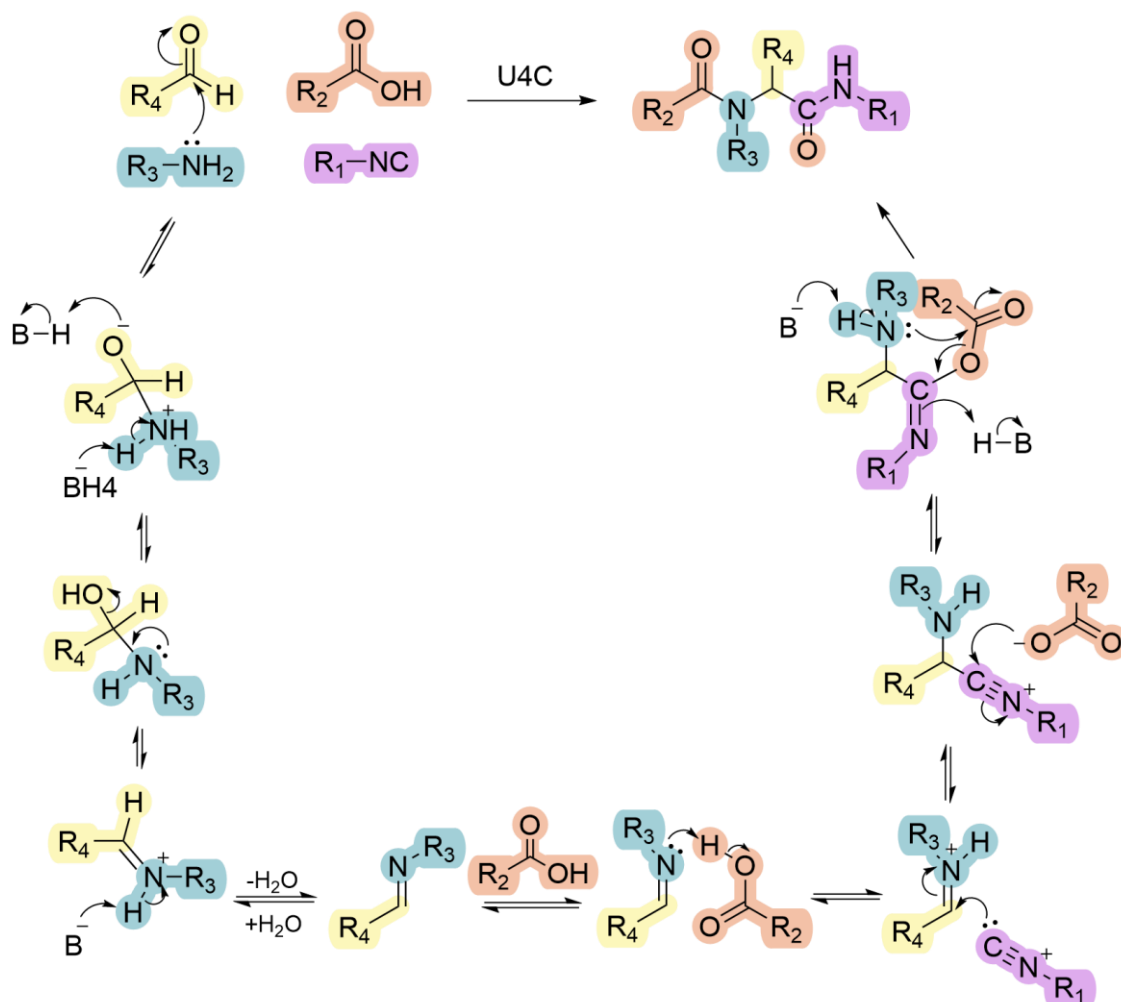


Fonte: O autor (2021), adaptado de DÖMLING; UGI, 2000

A reação de Ugi foi a primeira reação com quatro componentes, inicialmente proposta em 1959 por Ivar Karl Ugi (UGI, 1959). Trata-se da reação de um aldeído, um ácido carboxílico, uma amina e um isocianeto e o produto formado possui estrutura de peptídeo quando o aldeído utilizado é o formaldeído (ou paraformaldeído). Essas estruturas apresentam grande contribuição tanto na síntese de fluoróforos como de medicamentos.

RMCs podem apresentar o desafio de vias mecânicas diferentes ocorrerem ao mesmo tempo, então especificamente na reação de U4C havia um debate sobre duas possíveis rotas: uma com a formação do intermediário hemiaminal (aduto da imina com o ácido carboxílico) seguida do ataque da isonitrila, e a outra com a protonação do íon imínio seguida do ataque da isonitrila. Entretanto, estudos recentes com o auxílio da técnica de espectrometria de massas falharam em encontrar o intermediário hemiaminal, o que torna o outro mecanismo de íon imínio mais aceito atualmente, como representado no Esquema 1 (ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020).

Esquema 1: Mecanismo da reação U4C, a função da espécie B pode ser desempenhada por um solvente prótico ou outra molécula de ácido.

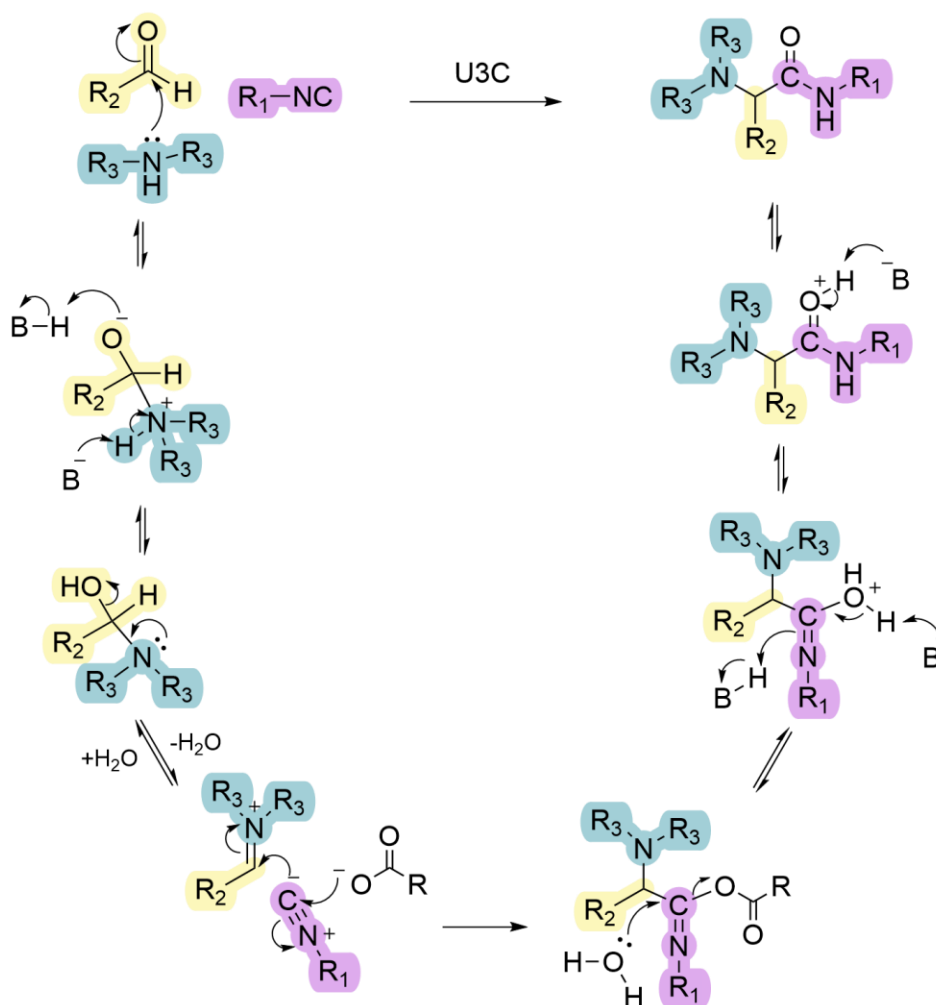


Fonte: O autor, baseado em ROCHA; RODRIGUES; NETO, 2020.

A U3C é consequência da U4C, em catálise ácida, ao invés de utilizar uma amina primária, utiliza-se geralmente, uma amina secundária, o que limita a possibilidade do rearranjo de Mumm na última etapa do mecanismo. Dessa forma, o ácido carboxílico não persiste no produto final. Essa reação foi particularmente importante no desenvolvimento de uma síntese simples para o anestésico local Xilocaína® e outros anestésicos com estruturas semelhantes (DÖMLING, 2007).

Uma recente revisão de Alexander Dömling, ex-aluno de Ivar Karl Ugi, expõe uma tabela que compara mecanismos de RMC de isocianetos, em que é proposto o intermediário hemiaminal como exposto no Esquema 2 (BOLTJES; DÖMLING, 2019), mas com base na revisão supracitada da U4C esse mecanismo pode passar por uma revisão nos próximos anos.

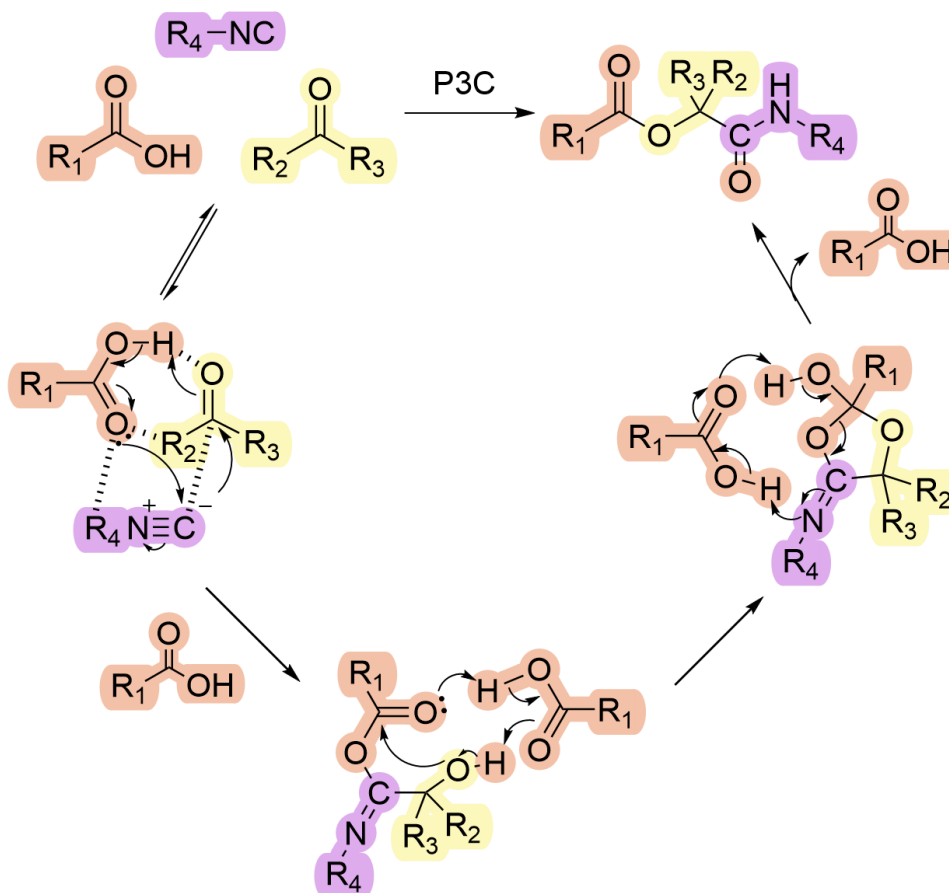
Esquema 2: Mecanismo da reação U3C, em que a função da espécie B pode ser desempenhada por um solvente prótico ou uma molécula de ácido.



Fonte: O autor, baseado em BOLTJES; DÖMLING, 2019.

A reação de P3C foi a primeira RMC com isocianetos, na qual reagem-se um isocianeto, uma cetona ou aldeído e um ácido carboxílico, o que fornece um produto de α -aciloxicarboxamida. A reação foi apresentada na literatura em 1921 pelo químico italiano Mario Passerini (PASSERINI, 1921). Esse produto pode também ser classificado como um depsipeptídeo, em que um grupamento amida é substituído por um éster, cuja estrutura é muito comum em produtos naturais e em moléculas farmacologicamente ativas (DÖMLING; UGI, 2000). Estudos mecanísticos computacionais sugerem que o mecanismo precise de 4 moléculas ao invés de 3, uma molécula de ácido carboxílico a mais, como exposto no Esquema 3 (MAEDA et al., 2011).

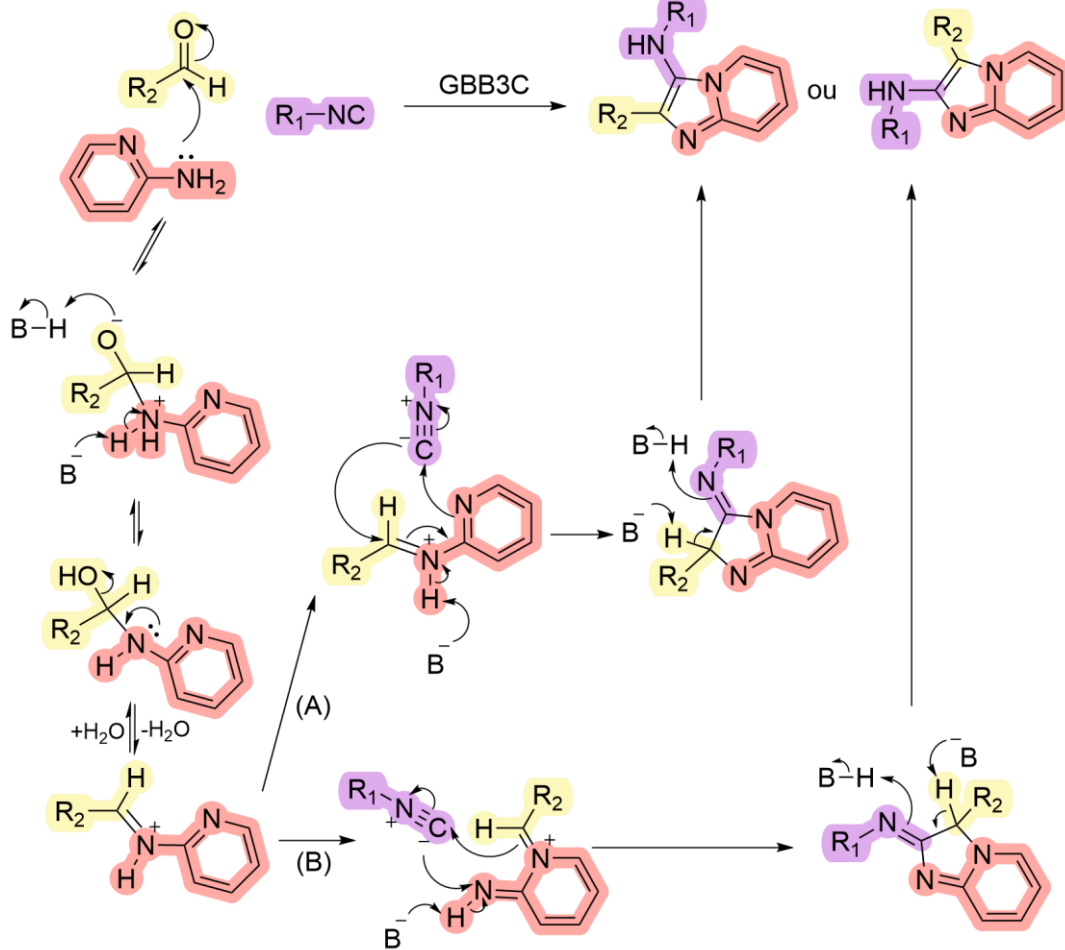
Esquema 3: Mecanismo da reação de P3C



Fonte: O autor, baseado em MAEDA et al., 2011.

A reação de GBB3C tem a interessante história de ter sido divulgada relativamente ao mesmo tempo por três grupos de pesquisa diferentes: Groebke *et al.*, da empresa suíça Hoffman-La Roche, publicaram como um corolário da U4C, utilizando compostos cíclicos com um grupamento amidina (N-C=N); Blackburn *et al.*, nos Estados Unidos, publicaram um trabalho semelhante mas com o adicional de utilizar um catalisador ácido de Lewis; do outro lado do oceano Atlântico, Bienaymé *et al.*, na França, reportaram a reação de 2-aminopiridinas ou pirimidinas com aldeídos e isocianetos com catálise ácida em metanol. Assim, o nome da reação foi atribuído a esses três cientistas. Os produtos dessa reação são imidazo[1,2-a]-heterociclos, esta classe de compostos apresenta grande atividade farmacológica, principalmente em tranquilizantes, como o Saripidem e o Zolpidem. Acredita-se que o mecanismo seja como representado no Esquema 4, por meio da ativação da imina para íon imínio, seguida de uma cicloadição [4+1], com a possibilidade de dois caminhos: o A é o mais comum, e o B é chamado de GBB3C inversa (BOLTJES; DÖMLING, 2019).

Esquema 4: Mecanismo da reação de GBB3C.

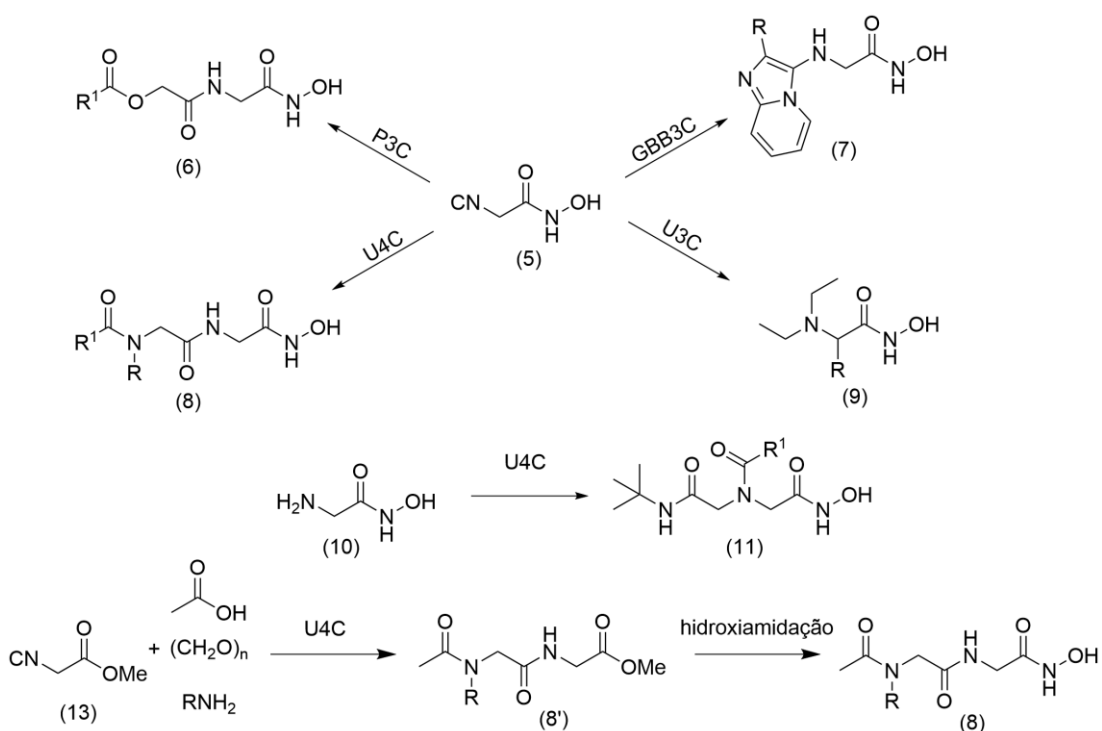


Fonte: O autor, baseado em BOLTJES; DÖMLING, 2019.

De posse desse arcabouço teórico, esse trabalho teve como objetivo a síntese e a caracterização de moléculas com estrutura de peptoides e com o grupo funcional ácido hidroxâmico. Desse modo, esses compostos são candidatos a iHDAC, que depois de certificada sua eficácia, poderão contribuir no tratamento com mecanismo epigenético para combater o câncer. Foram estipulados cinco produtos para as reações supracitadas como exposto no Esquema 5. Percebe-se que se optou por colocar o ácido hidroxâmico em moléculas com outros grupos funcionais que são utilizados nas RMCs, fato que diminui o número de etapas de síntese necessárias.

O isocianeto (**5**), em especial, seria utilizado em cada uma das reações apresentadas, o que fornece quatro produtos com interessantes diferenças estruturais. Já a amina (**10**) foi utilizada, a princípio, em uma reação de U4C. Tanto (**5**) como (**10**) devem ser sintetizados primeiro para depois formar os produtos das RMCs. Outra estratégia que também foi estipulada seria fazer primeiro a síntese dos peptoides para depois colocar o grupo funcional ácido hidroxâmico. Mas em decorrência dos desdobramentos da pandemia do coronavírus (covid-19), foi dado um foco maior nas reações de U4C.

Esquema 5: Produtos que seriam sintetizados através de diferentes RMCs.



3. PROBLEMA

O câncer atinge mais de 18 milhões de pessoas todos os anos com uma mortalidade de aproximadamente 50% e tratamentos com muitos efeitos colaterais. Dessa forma, exige dos químicos sintéticos o desenvolvimento de moléculas que possam oferecer melhores tratamentos para o câncer.

4. HIPÓTESE

É possível a síntese de peptoides com o grupo funcional ácido hidroxâmico por meio de reações multicomponentes.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

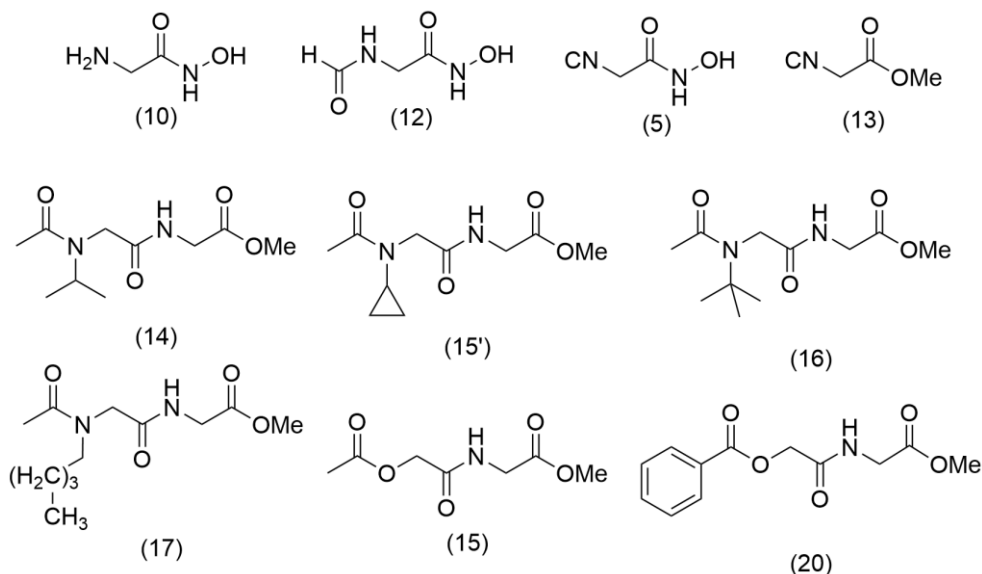
Sintetizar peptoides com o grupo funcional ácido hidroxâmico por meio de reações multicomponentes (Ugi e Passerini).

5.2 Objetivos específicos

- a)** Síntese e caracterização do isocianeto e da amina utilizados como reagentes nas reações multicomponentes;
- b)** Síntese e caracterização dos peptoides, produtos das reações multicomponentes propostas;

6. MATERIAL E MÉTODOS

Figura 5: Estruturas citadas na seção Material e Métodos.



6.1. Síntese do isocianeto e da amina

A amina **(10)** já havia sido sintetizada no laboratório e estava disponível. Os demais reagentes foram utilizados sem nenhum tratamento prévio. A reação em micro-ondas foi realizada no equipamento de micro-ondas CEM Co. Discover em *vials* selados.

6.1.1. Síntese da formamida **(12)** a partir da amina **(10)**

Foram misturados 0,42 mL (11,0 mmol) de ácido fórmico e 1,04 mL (11,0 mmol) de anidrido acético sob agitação magnética e temperatura de 55 °C por 2 horas. Então, a mistura foi resfriada até alcançar 0 °C e 500 mg (5,6 mmol) da amina **(10)** foram adicionados lentamente. A reação foi deixada sob agitação magnética por mais 2 horas em temperatura ambiente. Após isso, o solvente foi evaporado no rotaevaporador e depois em bomba de alto vácuo. Foram obtidos 588 mg do produto bruto como um sólido branco, 89% de rendimento bruto.

6.1.2. Síntese do isocianeto **(5)** a partir da formamida **(12)**

Colocaram-se 200 mg (1,7 mmol) do sólido obtido em 6.1.1. juntamente com 5 mL de acetonitrila em um banho de gelo até atingir 0 °C. Então, adicionaram-se 1,04 mL (8,5 mmol) de trietilamina e 0,19 mL (2,0 mmol) de cloreto de fosforila. A reação ficou em agitação por 2 h. Depois, a mistura obtida foi filtrada a vácuo e o filtrado foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ e depois com água. Foram feitas três extrações com acetato de etila, que depois foram lavadas com solução saturada de NaCl, o solvente foi seco com Na₂SO₄ e evaporado no rotaevaporador. Foram obtidos 20 mg de um sólido bege na filtração inicial e 30 mg de um líquido denso escuro nas extrações.

6.1.3. Método 1 de síntese do isocianeto **(5)** a partir do éster **(13)**

Em um banho de gelo, misturou-se uma solução contendo 281 mg (4,0 mmol) de cloridrato de hidroxilamina em 2 mL de metanol a uma solução contendo 453 mg (8,0 mmol) de hidróxido de potássio em 2 mL de metanol. Após 5 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo para remoção do KCl formado. O filtrado foi coletado e adicionou-se 1,09 mL (2,0 mmol) de isocianoacetato de metila **(13)** sob agitação, então, KOH foi lentamente dissolvido na mistura até atingir o pH 10. Após 12 h, MeOH foi evaporado em rotaevaporador, 2 mL de água foram adicionados e a mistura acidificada até pH 2, utilizando ácido clorídrico 2 M. Tentou-se isolar o produto realizando três extrações com acetato de etila. Após a evaporação do solvente, foi obtida uma massa aproximada de 40 mg.

6.1.4. Método 2 de síntese do isocianeto **(5)** a partir do éster **(13)**

Em um banho de gelo, misturou-se uma solução contendo 189 mg (2,7 mmol) de cloridrato de hidroxilamina em 2 mL de metanol a uma solução contendo 152 mg (2,7 mmol) de hidróxido de potássio em 2 mL de metanol. Após 5 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo. O filtrado foi coletado e adicionou-se 1,09 mL (2,0 mmol) de isocianoacetato de metila **(13)** sob agitação. Após 12 h, o solvente foi evaporado utilizando rotaevaporador e bomba de alto vácuo. Foi obtida uma pasta escura que não foi purificada.

6.2. Reação de Ugi 4 Componentes

6.2.1. Derivados de U4C por variação das aminas

Quatro reações de U4C foram feitas utilizando diferentes aminas: isopropilamina, ciclopropilamina, *terc*-butilamina e amilamina, que resultariam nos respectivos produtos **(14)**, **(15')**, **(16)** e **(17)**. Em 1,5 mL de trifluoroetanol, foram adicionados 0,5 mmol da amina e 15 mg (0,5 mmol) de paraformaldeído sob agitação magnética. Após alguns instantes, foram adicionados 0,041 mL (0,5 mmol) de ácido acético e 0,045 mL (0,5 mmol) de isocianoacetato de metila **(13)**. Após 24 horas, evaporou-se o solvente em rotaevaporador e o produto foi purificado por meio de coluna cromatográfica com sílica, utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano. Todos os produtos obtidos foram obtidos como líquidos viscosos amarelados. Massa obtida: **(15)** 10 mg (9% de rendimento) e **(16)** 118 mg (96% de rendimento). Não houve evidência, por análise de espectros de RMN, de que **(14)** e **(17)** tenham sido obtidos.

6.2.2. Reação de U4C com amina **(10)**.

Em 1,5 mL de trifluoroetanol, foram adicionados 38 mg (0,5 mmol) da amina **(10)** e 15 mg (0,5 mmol) de paraformaldeído em um *vial* de microondas. Depois, foram adicionados 61 mg (0,5 mmol) de ácido benzoico e 0,045 mL (0,5 mmol) de isocianoacetato de metila. Então, no aparelho micro-ondas foram definidos os seguintes parâmetros para a reação: 10 minutos, 30 psi, 80 °C, sob agitação magnética. O produto obtido foi purificado por meio de coluna cromatográfica com sílica, utilizando uma mistura de acetato de etila e hexano. O produto **(20)**, um sólido branco, foi obtido com massa de 99 mg.

6.3. Hidroxiamidação do produto **(16)**.

Em um banho de gelo, misturou-se uma solução contendo 189 mg (2,7 mmol) de cloridrato de hidroxilamina em 2 mL de metanol a uma solução contendo 152 mg (2,7 mmol) de hidróxido de potássio em 2 mL de metanol. Após 5 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo. O filtrado foi coletado e adicionaram-se 53 mg (0,2 mmol) do produto **(16)** sob agitação. Após 12 h, o solvente foi evaporado utilizando rotaevaporador e bomba de alto vácuo. Foram obtidos 27 mg de um líquido amarelado viscoso que não foi purificado.

6.6. Caracterização

A caracterização dos produtos obtidos foi feita usando as técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e de Espectrometria de Massas. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos no Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear de 600 MHz, modelo Magneto Ascend 600 Console Avance III HD, da marca Bruker. As amostras foram preparadas diluindo-se de 10 mg a 20 mg, dependendo do produto, no solvente apontado no título do anexo. Já os espectros de massa foram obtidos por meio do Espectrômetro de Massas AB Sciex TripleTOF 5600+, marca AB Sciex, acoplado a Cromatógrafo Líquido Eksigent Ekspert 100-XL. As amostras foram preparadas utilizando 1,0 mg do analito dissolvido em metanol até uma concentração de 1 $\mu\text{g/mL}$, e 0,1 % (v/v) de ácido fórmico foi adicionado como modificador de fase. Os espectros foram obtidos no modo positivo.

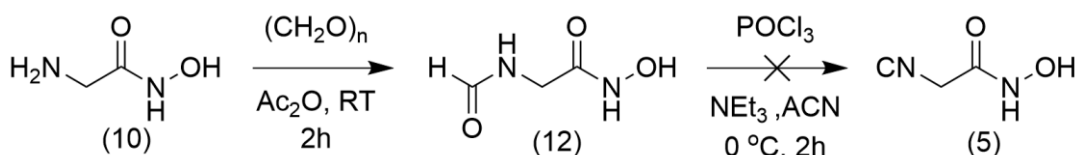
7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Três diferentes estratégias foram definidas com o objetivo de sintetizar os peptoides com o grupo funcional ácido hidroxâmico: obtenção de um isocianeto funcionalizado com ácido hidroxâmico, reação de hidroxiamidação em produtos de U4C e uso de amina funcionalizada na reação de U4C. É importante ressaltar que as reações apresentadas foram feitas apenas uma vez e não passaram por um estudo metodológico ou por otimização.

7.1. Síntese do isocianeto funcionalizado.

Como a amina **(10)** já havia sido preparada no laboratório, então optou-se pela modificação da molécula pela inclusão do grupo funcional isocianeto. Na primeira etapa, utilizou-se a amina para formar a formamida, a qual, posteriormente, reagiria com cloreto de fosforila e trietilamina formando o isocianeto, como relatado nas Seções 6.1.1., 6.1.2. e no Esquema 6. A primeira reação é um ataque nucleofílico do nitrogênio da amina na carbonila do formaldeído. A formamida intermediária obtida, um sólido branco, não foi caracterizada. Cromatografia de camada delgada (CCD) não forneceu resultados conclusivos por causa da grande polaridade dos ácidos hidroxâmicos e, além disso, a medida de ponto de fusão não foi conclusiva por causa da decomposição da amina **(10)** e da formamida **(12)**. Apesar disso, a suposta formamida obtida foi utilizada na reação seguinte, na tentativa de obtenção do isocianeto.

Esquema 6: Proposta de síntese do isocianeto funcionalizado utilizando a amina **(10)**.

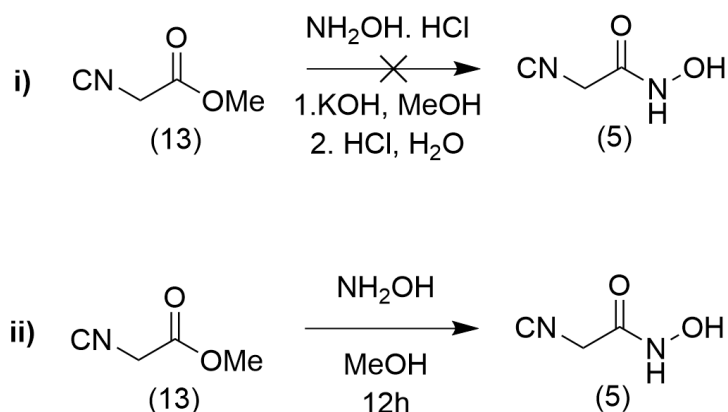


A reação seguinte é uma desidratação da formamida, em que o fósforo do composto POCl₃ se coordena ao oxigênio da carbonila, após trocas de hidrogênios e pares de elétrons, o isocianeto é obtido como produto. Durante a síntese, o meio reacional apresentou mudança de cor, a solução era branca e tornou-se bege. Durante a filtração a vácuo houve pouca quantidade de um sólido branco, e o filtrado

estava com a coloração bege, alaranjada, com o cheiro característico de isocianeto. CCD com o filtrado e a formamida indicou que havia uma mancha diferenciada no filtrado que poderia ser o isocianeto funcionalizado. A extração do filtrado com acetato de etila não foi eficiente pois as etapas de lavagem do solvente pareciam que devolviam o possível isocianeto à fase aquosa. Foi constatado que por sua alta polaridade e baixa massa molecular, essas moléculas eram extremamente hidrofílicas e não foi possível extraí-las da fase aquosa. Não foi possível caracterizar a pequena quantidade extraída com acetato de etila.

Outra possibilidade para a obtenção do isocianeto seria realizar uma reação de hidroxiamidação em um isocianeto comercial. Então, a partir do isocianoacetato de metila (**13**) foi utilizada a metodologia relatada na Seção 6.1.3. e na Reação i) do Esquema 7. Inicialmente, foi necessário reagir o cloridrato de hidroxilamina com uma base, KOH, para que haja apenas a hidroxilamina em solução, com precipitação de cloreto de potássio. A reação seguinte seria uma substituição nucleofílica na carbonila com catálise básica, em que a hidroxilamina ataca a carbonila do éster e libera o íon metóxido no meio. Então, o metanol foi evaporado e água foi adicionada. Como o meio era básico, a expectativa seria de que o ácido hidroxâmico, pKa 9,3 – 9,9, estivesse desprotonado. Assim, o meio foi acidificado com ácido clorídrico, que protona o ácido hidroxâmico, que poderia precipitar em meio aquoso. No entanto, não houve precipitação e conforme já relatado, a grande hidrofiliabilidade dos ácidos hidroxâmicos não permitiu uma extração eficiente com acetato de etila, e gerou uma pequena quantidade de um líquido avermelhado no final que não foi purificado nem caracterizado.

Esquema 7: Proposta de síntese do isocianeto funcionalizado utilizando o isocianeto (**13**).

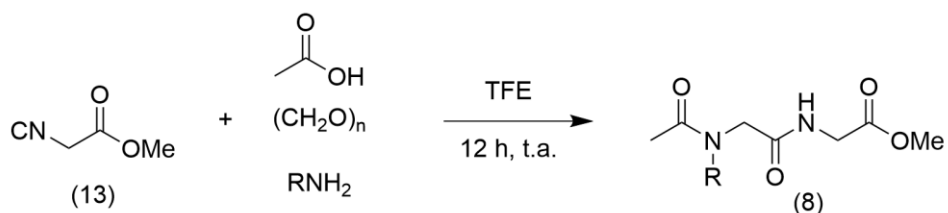


A partir dessas experiências, foi pesquisada outra metodologia para a hidroxiamidação que não houvesse água, o que resultou no método relatado em 6.1.4. e na reação ii) do Esquema 7. O procedimento inicial de neutralizar o cloridrato de hidroxilamina é idêntico, mas não há catálise ácida nem básica. Após as 12 h de reação, seguida de evaporação do solvente, foi obtida uma mistura de sólido com líquido marrom escuro. Esse método aparentemente foi mais eficiente porque CCD utilizando o composto obtido apresentava a alta polaridade característica dos ácidos hidroxâmicos e os *spots* só apresentavam índice de retenção apropriado ao usar metanol. Infelizmente não foi possível purificá-lo por causa de sua alta polaridade e pequena quantidade disponível. Espectro de RMN não ofereceu resultados conclusivos de que o produto (**10**) foi formado, já que o composto apresentava um grande número de impurezas. Análise de espectro de massas também foi inconclusiva devido à presença de impurezas e sinais de massa/carga bem mais altos que o esperado. Há na literatura a análise de espectroscopia de massas de ácidos hidroxâmicos em que geralmente os picos acentuados são o $[M-16]^+$ e o $[M-17]^+$ (COUTTS, HINDERMARSH, 1969). Entretanto, como a molécula (**10**) apresenta poucos carbonos, talvez seja necessário complexação com metais de transição para a correta aquisição de dados.

7.2. Reação de Ugi 4 componentes seguida de reação de hidroxiamidação

Outra estratégia seria inicialmente sintetizar os produtos de U4C e transformar o éster presente em um grupo funcional ácido hidroxâmico. Essa rota de síntese é menos eficiente por necessitar de uma reação de hidroxiamidação para cada produto. Então, 4 diferentes produtos de U4C foram sintetizados conforme o procedimento na Seção 6.2.1. e no Esquema 8. Um fator relevante da metodologia é que se adiciona primeiro a amina e o aldeído para que ocorra a formação do íon imínio, pelo ataque nucleofílico da amina à carbonila do aldeído. Depois, o ácido e o isocianeto são adicionados e a reação continua conforme já analisado na fundamentação teórica.

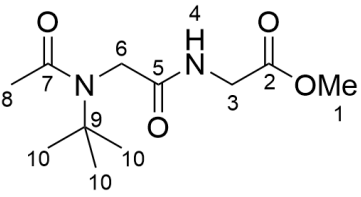
Esquema 8: Derivados esperados da reação U4C



Grupo R	Produto

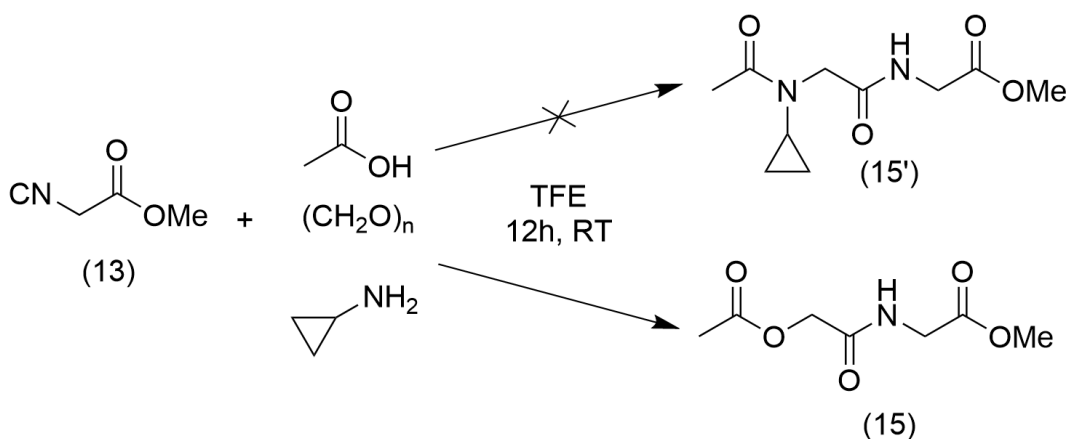
Todas as reações tiveram seus produtos isolados e caracterizados por RMN. Um dos principais indicativos para a formação dos produtos é o número de sinais do espectro de RMN ¹³C, de pelo menos 9, e também é importante encontrar os três sinais de carbonilas. Além disso, no espectro de RMN ¹H, é relevante perceber os sinais dos grupos CH₂, da presença do grupo R e da metila do grupo acetila, para termos a certeza de que a reação de U4C ocorreu. Com base nisso, foi possível confirmar o produto de Ugi apenas no composto **(16)**, a reação de U4C com a *tert*-butilamina, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Interpretação dos espectros de RMN do composto **(16)**.

			
RMN	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade/ Integração	Inferências
^1H	1,5	Simpleto / 9	H10
^1H	2,1	Simpleto / 3	H8
^1H	3,8	Simpleto / 3	H1
^1H	4,0	Simpleto / 2	H3
^1H	4,1	Simpleto / 2	H6
^1H	6,7	Simpleto largo / 1	H4
^{13}C	25,3	-	C10
^{13}C	28,8	-	C8
^{13}C	41,0	-	C3
^{13}C	50,0	-	C6
^{13}C	52,5	-	C1
^{13}C	58,0	-	C9
^{13}C	170,0	-	C2
^{13}C	170,3	-	C7
^{13}C	172,7	-	C5

Fonte: O autor (2021), baseado nos espectros do Anexo A.

A análise espectral da Tabela 2 indica que a reação que utilizou a ciclopropilamina resultou em um composto inesperado, o produto **(15)** da reação de P3C, como descrito no Esquema 9. Isso foi determinado pela falta do grupo ciclopropila nos espectros de RMN, como demonstrado na Tabela 2. O espectro de RMN ^1H do produto esperado deveria conter um pico entre 3 e 4 ppm, relativo ao CH, e um pico na região alquílica, relativo aos hidrogênios metilênicos do anel, mas nenhum deles está presente no espectro. Esses carbonos também não foram observados no espectro de ^{13}C . Essa preferência pela P3C se originou pela ausência do íon imínio no meio, dessa forma, o isocianeto ataca diretamente o aldeído, desencadeando a reação P3C.

Esquema 9: Produto (15) inesperado de P3C**Tabela 2: Interpretação dos espectros de RMN do composto (15).**

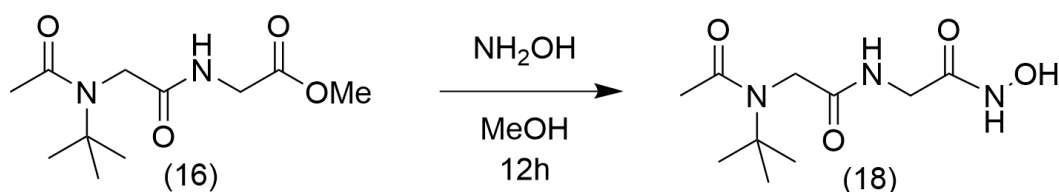
RMN	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade/ Integração	Inferências
¹ H	2,2	Simpleto / 3	H8
¹ H	3,8	Simpleto / 3	H1
¹ H	4,1	Simpleto / 2	H3
¹ H	4,6	Simpleto / 2	H6
¹ H	6,7	Simpleto / 1	H4
¹³ C	20,7	-	C8
¹³ C	40,8	-	C3
¹³ C	52,6	-	C1
¹³ C	62,9	-	C6
¹³ C	167,3	-	C2
¹³ C	169,4	-	C7
¹³ C	170,0	-	C5

Fonte: O autor (2021), baseado nos espectros do Anexo A.

Não foi confirmado se os produtos (14) e (17) foram realmente obtidos, já que os espectros de RMN apresentaram muito mais picos do que o esperado.

Entre os produtos sintetizados, só o **(16)** apresentava uma massa maior que 100 mg, que permitiria continuar para a reação de hidroxiamidação. Esta foi feita conforme a Seção 6.3. e o Esquema 10. Foi obtido um líquido amarelado viscoso extremamente polar e hidrofílico não purificado. Esse composto diferenciou-se do material de partida por ter se tornado insolúvel em diclorometano. Tanto as análises de RMN como de espectrometria de massas do líquido não foram conclusivas sobre a obtenção do produto **(18)**, a falta de procedimento de purificação pode ter corroborado para essas análises inconclusivas.

Esquema 10: Reação de hidroxiamidação do produto **(16)**.



7.3. Uso da amina funcionalizada na reação de Ugi 4 componentes.

Nessa etapa, foi utilizada a amina com grupo funcional ácido hidroxâmico para sintetizar um produto de U4C, conforme relatado na Seção 6.4. e no Esquema 11. O diferencial dessa etapa é que o reator de micro-ondas foi utilizado, o que diminuiu o tempo de síntese, foram só 10 minutos em comparação com as 12 h das reações de Ugi da seção 6.2.1. Após o isolamento do produto por meio de coluna cromatográfica, obteve-se um sólido branco cristalino. Na caracterização por meio de RMN e espectrometria de massas, foi constatado que na verdade o produto formado não foi o de U4C e sim o da reação de P3C, principalmente pela ausência do grupo contendo o ácido hidroxâmico ligado à amina. Isso se daria pela presença de mais um pico de carbonila e de CH_2 no espectro de RMN ^{13}C , além de mais um sinal de CH_2 no espectro de RMN ^1H . Os sinais desses espectros se encaixam perfeitamente com a estrutura do produto de P3C **(20)**, conforme mostrado na Tabela 3. O espectro de massas, Anexo B, também confirma essa hipótese. O produto **(20)** tem massa exata de 251,08 Da e o principal sinal massa/carga é de 274,07 Da, a mesma do aduto $[\text{M}+\text{Na}]^+$. É possível que um dos fatores que causaram uma reatividade diferente da esperada seja a grande polaridade da amina, que não se solubilizou o suficiente no solvente para gerar o íon imínio, assim, a reação concorrente de P3C foi favorecida.

Esquema 11: Síntese falha de U4C para obtenção de (19).

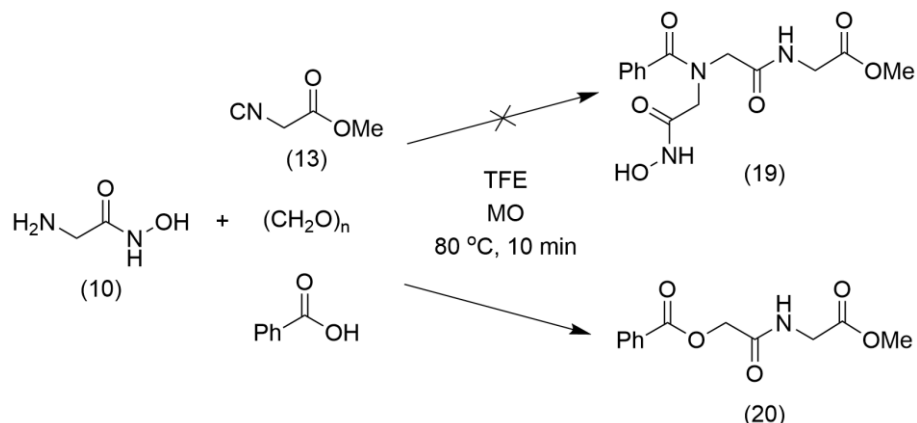


Tabela 3: Interpretação dos espectros de RMN do composto (20).

Técnica	Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade/ Integração	Inferências
^1H	3,8	Simpleto / 3	H1
^1H	4,1	Simpleto / 2	H3
^1H	4,9	Simpleto / 2	H6
^1H	6,8	Simpleto / 1	H4
^1H	7,5	Multipeto / 2	H10
^1H	7,6	Multipeto / 1	H11
^1H	8,1	Multipeto / 2	H9
^{13}C	40,9	-	C3
^{13}C	52,6	-	C1
^{13}C	63,2	-	C6
^{13}C	128,5	-	C10
^{13}C	128,7	-	C11
^{13}C	129,8	=	C9
^{13}C	133,8	=	C8
^{13}C	165,2	-	C7
^{13}C	167,5	-	C5
^{13}C	170,0	-	C2

Fonte: O autor (2021), baseado nos espectros do Anexo A.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados do trabalho, é possível afirmar que os objetivos não foram completamente cumpridos. Não há provas espectroscópicas de que o produto de U4C com grupo funcional ácido hidroxâmico e o isocianeto igualmente funcionalizado foram sintetizados.

Um dos desafios deste trabalho foi a grande polaridade e hidrofiliçidade dos ácidos hidroxâmicos, que requerem métodos diferenciados de isolamento e de tratamento. Isso dificultou metodologias comuns de reações multicomponentes como exposto na falha de síntese do composto **(19)** e a obtenção inesperada do composto **(20)**. Outro desafio foi o tempo. O trabalho foi realizado em 5 semanas, bem diferente dos 4 meses esperados durante o planejamento do projeto, devido aos desdobramentos da pandemia do coronavírus (covid-19).

A partir do exposto aqui, abrem-se várias possibilidades para a continuação do que foi feito. A principal seria a purificação e caracterização do isocianeto funcionalizado, peça chave do escopo do trabalho (Esquema 5). A partir disso, seria necessário tentar algum solvente diferenciado em que as RMCs pudessem ocorrer. Outra possibilidade, mais trabalhosa, mas que foi demonstrada efetiva com o apresentado, seria primeiro sintetizar os produtos de RMCs e depois fazer a reação de hidroxiamidação. Essa abordagem é menos alinhada com a química verde por acarretar um tratamento extra para cada produto, mas é vantajosa por ser mais compatível com as metodologias de RMCs habituais do laboratório.

Com os produtos prontos, o trabalho seria concretizado com o teste de atividade como IHDACs, através da análise da capacidade de complexação com o zinco, que está presente no sítio ativo de algumas HDACs. Poderão ser realizados, também, ensaios utilizando as próprias enzimas e os compostos obtidos.

Portanto, apesar de não ter atingido plenamente os objetivos inicialmente propostos, o trabalho é útil por ter delineado os principais desafios para o desenvolvimento do objetivo de obtenção de IHDACs por meio de RMCs que possam contribuir para o tratamento de câncer.

9. REFERÊNCIAS

- AKSENOV, A. V *et al.* Activity of 2-Aryl-2-(3-indolyl)acetohydroxamates against Drug-Resistant Cancer Cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 5, p. 2206–2220, 2015.
- ALLIS, C. D.; JENUWEIN, T. The molecular hallmarks of epigenetic control. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, p. 487–500, 2016 .
- BOLTJES, A.; DÖMLING, A. The Groebke-Blackburn-Bienaymé Reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 42, p. 7007–7049, 2019.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BUBNA, A. K. Vorinostat-An Overview. **Indian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 4, p. 419, 2015.
- COUTTS, R. T.; HINDMARSH, K. W. Mass spectra of some quinoline hydroxamic acids and related compounds. **Organic Mass Spectrometry**, v. 2, n. 7, p. 681–695, 1969.
- DIEDRICH, D. *et al.* Rational design and diversity-oriented synthesis of peptoid-based selective HDAC6 inhibitors. **Chemical Communications**, v. 52, n. 15, p. 3219–3222, 2016.
- DIEDRICH, D. *et al.* One-pot, multi-component synthesis and structure-activity relationships of peptoid-based histone deacetylase (HDAC) inhibitors targeting malaria parasites. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 158, p. 801–813, 2018.
- DÖMLING, A. Ivar Ugi: An Exceptional Scientist and Human being. In Memorial Ivar Ugi. **Heterocycles**, v. 73, n. 1, p. 1, 2007.
- DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent reactions with isocyanides. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 39, n. 18, p. 3168–3210, 2000.
- FAIROOSA, J. *et al.* Recent Advances in Microwave Assisted Multicomponent Reactions. **Chemistry Select**, v. 5, n. 17, p. 5180-5197, 2020.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.
- JONES, P. A.; BAYLIN, S. B. The Epigenomics of Cancer. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 683–692, 2007.

KIM, D.-K. et al. Synthesis and Biological Evaluation of 3-(4-Substituted-phenyl)-N-hydroxy-2-propenamides, a New Class of Histone Deacetylase Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 26, p. 5745–5751, 2003.

KRIEGER, V. et al. Design, Multicomponent Synthesis, and Anticancer Activity of a Focused Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Library with Peptoid-Based Cap Groups. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, n. 13, p. 5493–5506, 2017.

LISKAMP, R. M. J. et al. Peptides and Proteins as a Continuing Exciting Source of Inspiration for Peptidomimetics. **ChemBioChem**, v. 12, n. 11, p. 1626–1653, 2011.

LU, Q. et al. Structure-based optimization of phenylbutyrate-derived histone deacetylase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 17, p. 5530–5535, 2005.

MAEDA, S. et al. Finding reaction pathways for multicomponent reactions: The passerini reaction is a four-component reaction. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 50, n. 3, p. 644–649, 2011.

MILLER, K. D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 5, p. 363–385, 2019.

PASSERINI, M. Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies. **Gazzeta Chimica Italiana**, v. 52, p.432, 1921.

ROCHA, R. O.; RODRIGUES, M. O.; NETO, B. A. D. Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. **ACS Omega**, v. 5, n. 2, p. 972–979, 2020.

ROGERIO, K. R. et al. Multicomponent reactions: A brief history and their versatility for the synthesis of biologically active molecules. **Revista Virtual de Quimica**, v. 8, n. 6, p. 1934–1962, 2016.

SIMON, R. J. et al. Peptoids: A modular approach to drug discovery. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 20, p. 9367–9371, 1992.

SINGH, M. S.; CHOWDHURY, S. Recent developments in solvent-free multicomponent reactions: A perfect synergy for eco-compatible organic synthesis. **RSC Advances**, v. 2, n. 11, p. 4547–4592, 2012.

UGI, I. K. Versuche mit Isonitrilen. **Angewandte Chemie**, v. 71, n. 11, p. 386, 1959.

10. ANEXOS

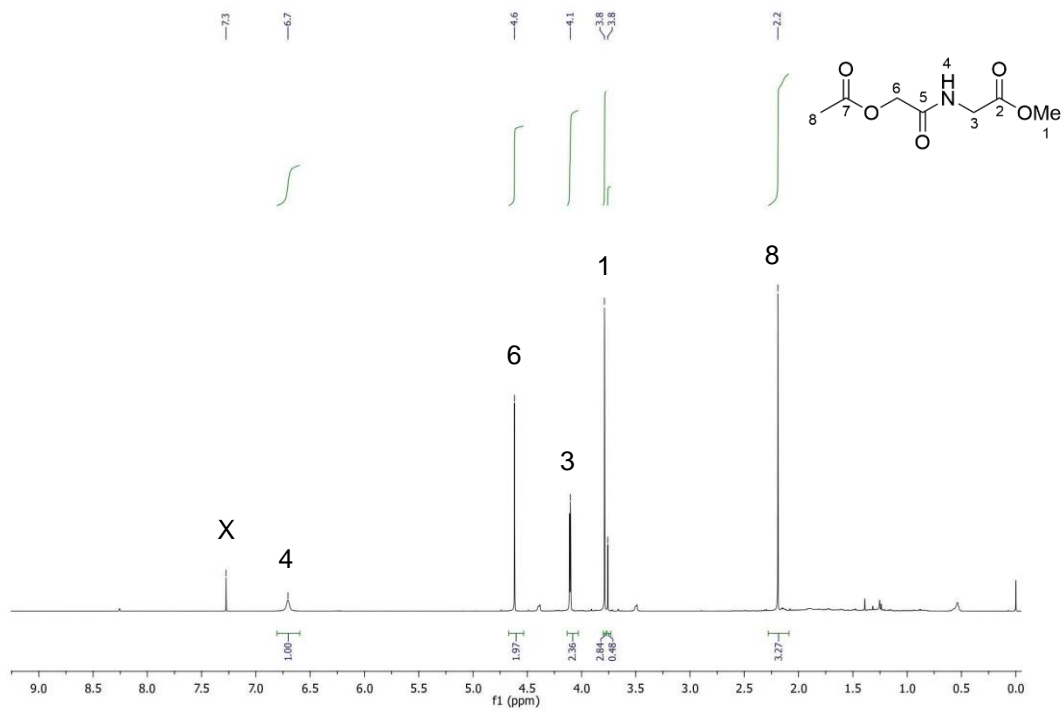
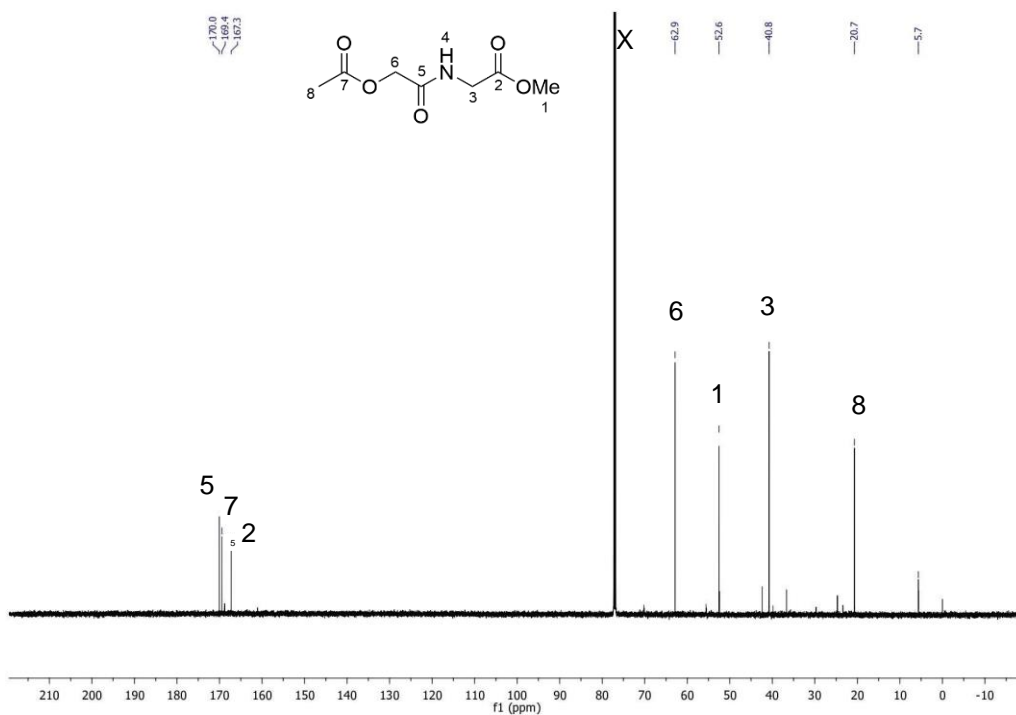
ANEXO A – ESPECTROS DE RMN ^1H e ^{13}C Figura 6: Espectro de RMN ^1H do composto (15) (CDCl_3 , 600 MHz).Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C do composto (15) (CDCl_3 , 150 MHz).

Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto **(16)** (CDCl_3 , 600 MHz).

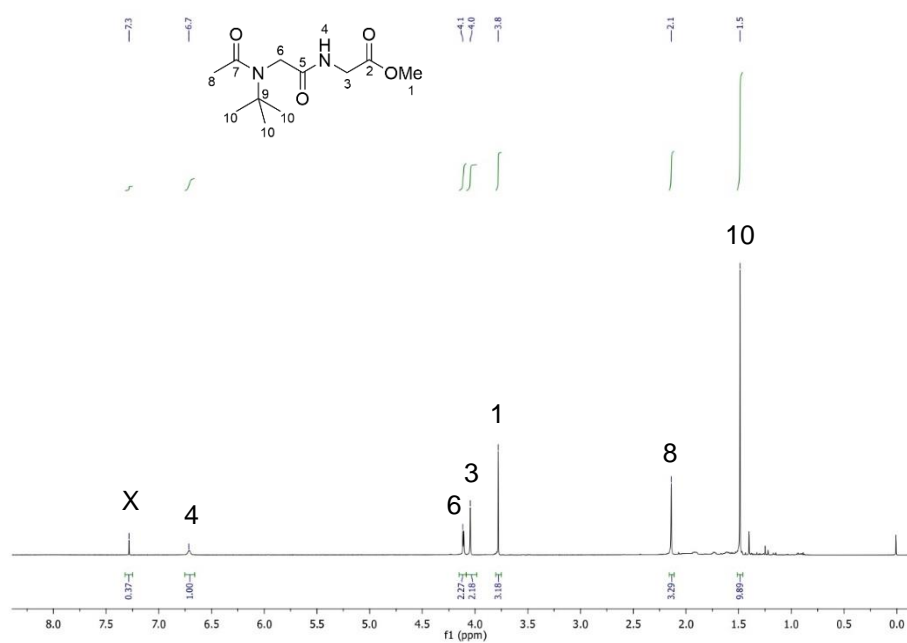


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto **(16)** (CDCl_3 , 150 MHz).

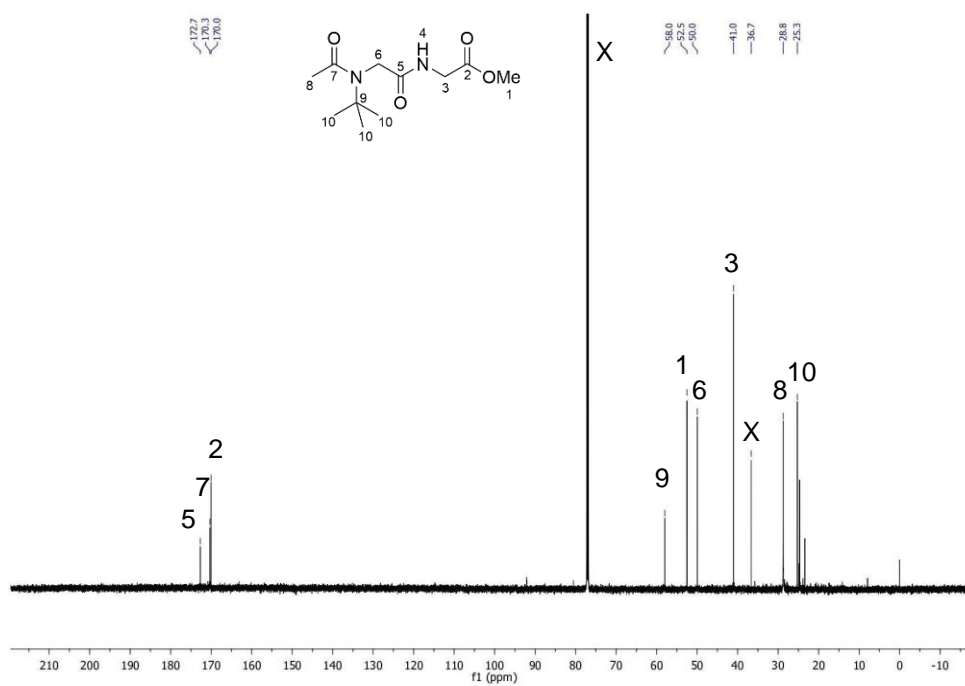


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **(20)** (CDCl_3 , 600 MHz).

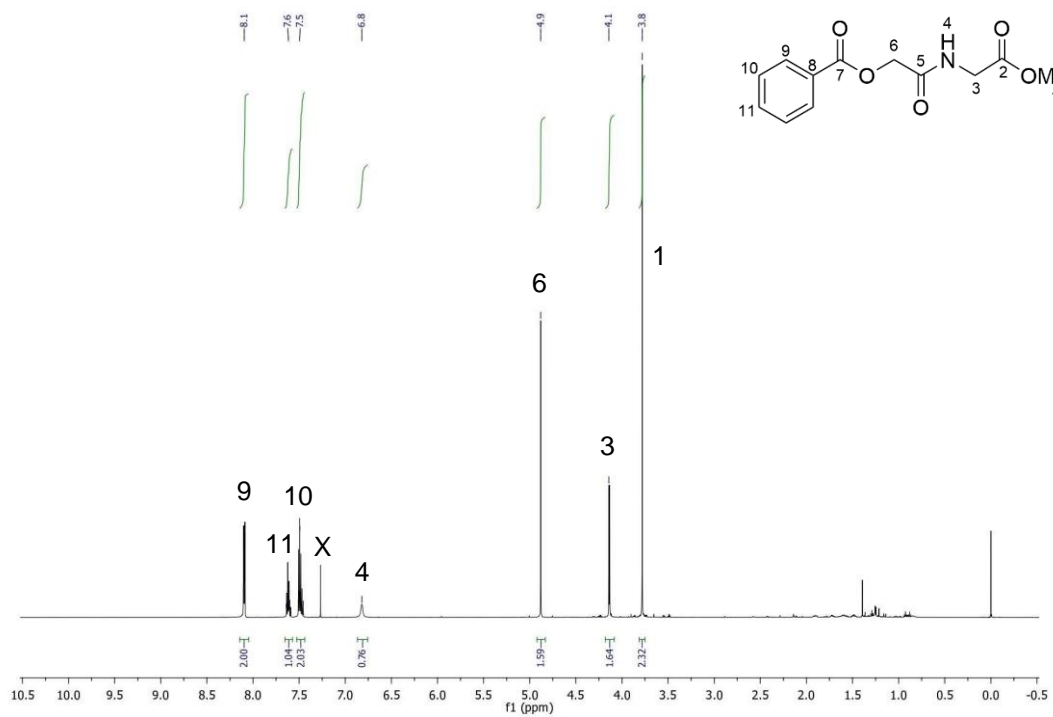
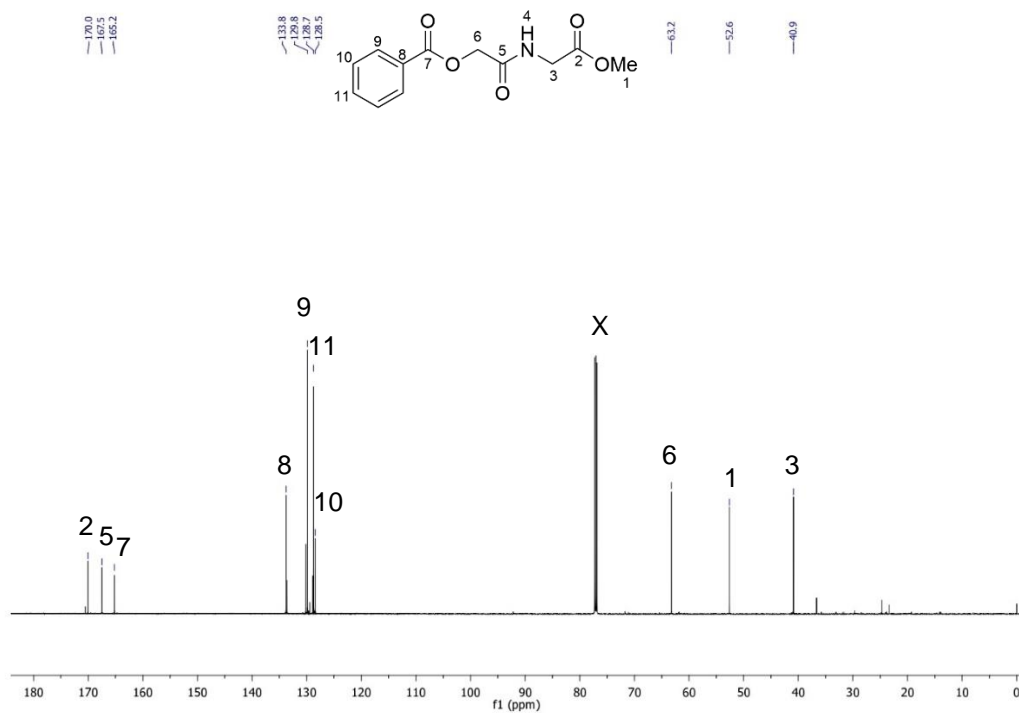
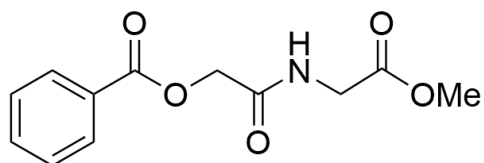


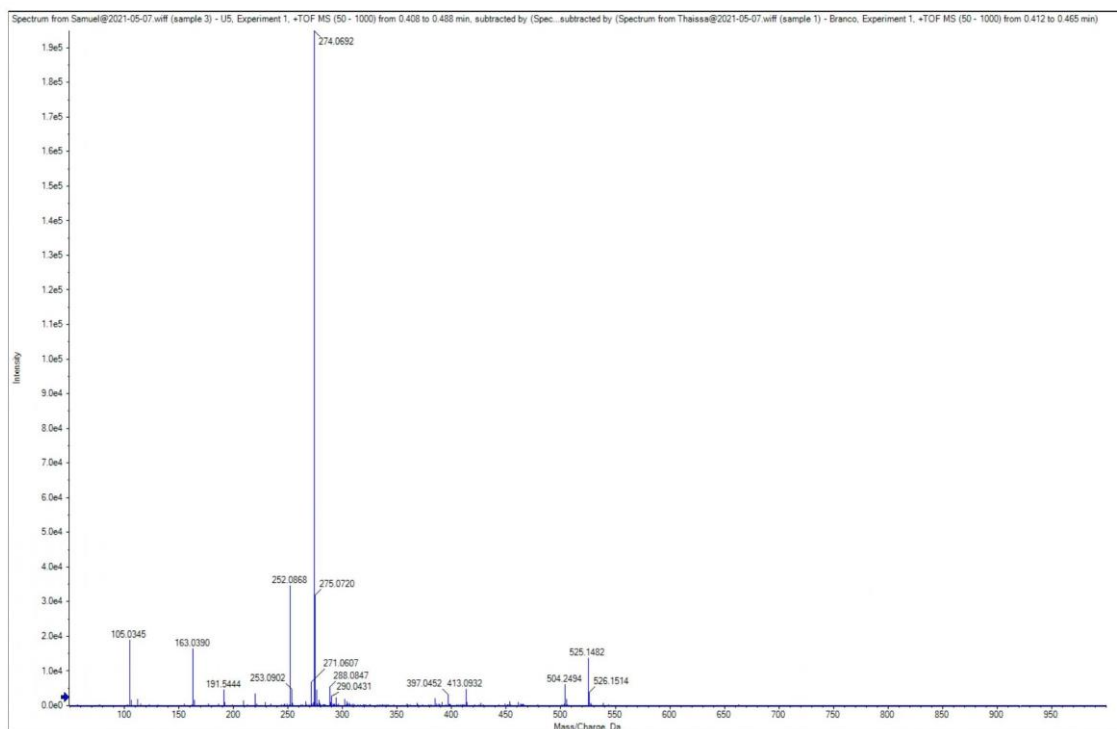
Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto **(20)** (CDCl_3 , 150 MHz).



ANEXO B – ESPECTRO DE MASSAS DO COMPOSTO (20)



Massa Exata: 251,0794



07 May 21 1:07:13 PM