



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA



Aluna: Danielle Assis de Albuquerque Lima

Título da Monografia: Modularidade Aplicada à Síntese de Compostos Bioativos

RECIFE

2022

DANIELLE ASSIS DE ALBUQUERQUE LIMA

Título da Monografia: Modularidade Aplicada à Síntese de Compostos Bioativos

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito necessário à obtenção de título de licenciada em Química, pelo curso de Licenciatura Plena em Química da UFRPE.

Orientador: Prof. Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento

RECIFE

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A848m Lima, Danielle Assis de Albuquerque
Modularidade Aplicada à Síntese de Compostos Bioativos / Danielle Assis de Albuquerque Lima. - 2022.
51 f. : il.
- Orientador: Andre Augusto Pimentel Liesen Nascimento.
Inclui referências.
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, , Recife,
2022.
1. Síntese orgânica. 2. química medicinal. 3. modularidade. 4. blocos de construção. I. Nascimento,
Andre Augusto Pimentel Liesen, orient. II. Título

CDD

MODULARIDADE APLICADA À SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como requisito necessário à obtenção do grau de licenciada em Química pela banca examinadora representada pelos membros:

Aprovada em:

Orientador

Prof. Dr. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento (UFRPE)

1º Examinador

Prof. Dr. Marcílio Martins de Moraes (UFRPE/SEDE)

2º Examinador

Prof. Dr. Jucleiton José Rufino de Freitas (UFRPE/UACSA)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar quero agradecer a Deus por ter me dado forças para chegar até aqui, pois só eu e ele sabemos como esses 5 anos foram difíceis e conturbados de diversas formas, porém gratificantes e engrandecedores.

Quero agradecer a minha família, a meus pais Daniel Assis e Claudenice Conceição, e a meus irmãos Rafaela e Daniel por terem me apoiado em cada momento e me incentivado a sempre dar o meu melhor.

Quero também agradecer aqueles amigos para a vida inteira que a UFRPE me trouxe e me ajudaram grandemente, em especial a Kauanny Beatriz, Bianca, Vitória, Eddie, João, Jeane, Mika, Mechele, Filipe, Carla e Ana Beatriz que sempre me fizeram ver o meu potencial e tornaram toda essa caminhada mais leve e aconchegante, com suas palavras de incentivo e apoio.

Quero agradecer a minhas amigas de longe Caroline e Beatriz Carvalho, que mesmo a distância sabiam sempre o que me dizer nos meus momentos de dúvida e medo.

Aos professores com quem convivi ao longo de curso e tive o prazer de ser aluna, sou imensamente grata por toda a paciência, carinho e serem um exemplo de profissionais.

E meus imensos e eternos agradecimentos ao meu orientador, Prof. Dr. André A. P. Liesen Nascimento, por todo o carinho, empenho e paciência comigo, sempre me ensinando com primor e me guiando da melhor forma, sou grata por ter me dado a oportunidade e ter acreditado em mim ao longo destes anos.

E por fim, quero agradecer a aqueles que não estão mais aqui, mas que sei que se orgulham de mim lá de cima, a minha avó Cícera, ao meu avô José Assis e ao meu primo Alex, que sempre torceram por mim e acreditaram que posso chegar até onde quiser, e que não puderam estar aqui comigo neste momento, mas sei que me veem de onde estiverem.

“Resistir e triunfar diante do medo é o que significa ser um herói. Não pense, se transforme.” (Guillermo del Toro, 2016)

RESUMO

Algumas sínteses de compostos bioativos podem ser caracterizadas pela elevada quantidade de etapas para obtenção de seu produto final, por conta da necessidade de refiná-lo ao máximo para que sua atividade biológica demonstre mais eficiência, tornando-o conseqüentemente um processo demorado, e por conta disto, a ideia de síntese modular tem se tornado fortemente promissora. As Reações Modulares tem tomado um grande espaço no âmbito da síntese orgânica, por trazer consigo inovações e formas de agilizar a obtenção de compostos bioativos para uso farmacológico. Em primeiro lugar, as reações modulares chamam atenção por serem reações que se aproveitam do conceito de modularidade, que pode ser resumido na ideia do uso dos chamados “blocos de construção”, onde são usados diferentes compostos, que participam de combinações variadas, tendo como consequência a diminuição da quantidade de etapas e em contrapartida apresentando a possibilidade de aumento na produção de análogos do produto pesquisado em tempo hábil, além da produção de novos produtos com interessantes propriedades biológicas. Esta estratégia de síntese ainda ganha um grande espaço por apresentar a possibilidade de automatizar as reações, onde a ideia de automatização se centra em aumentar a produtividade e a velocidade com que os compostos serão formados, podendo ser feito desde um roteiro para a obtenção dos produtos, até a programação computacional e automação para a realização das sínteses. A implementação da modularidade carrega consigo inovações científicas que vem auxiliar na crescente demanda de novos fármacos.

Palavras-chave: Síntese orgânica, química medicinal, modularidade, blocos de construção.

ABSTRACT

The synthesis of bioactive compounds is characterized by the high number of steps to obtain its final product, refining it to the maximum so that its biological activity demonstrates more efficiency, consequently making it a time-consuming process, and because of this, the idea of synthesis modular has become strongly promising. Modular Reactions have taken up a large space in the scope of organic synthesis, for bringing innovations and ways to speed up the obtaining of bioactive compounds for pharmacological use. Firstly, modular reactions draw attention because they are reactions that take advantage of the concept of modularity, which can be summarized in the idea of using so-called "building blocks", where different compounds are used, participating in varied combinations, having as a consequence, the reduction in the number of steps and, on the other hand, presenting the possibility of increasing the production of analogues of the researched product in a timely manner, in addition to the production of new products with interesting biological properties. This synthesis strategy still gains a lot of space for presenting the possibility of automating the reactions, where the idea of automation is centered on increasing the productivity and the speed with which the compounds will be formed, being able to be done from a script to obtain the products, to computer programming and automation to carry out the syntheses. The implementation of modularity carries with it scientific innovations that help in the growing demand for new drugs.

Keywords: Organic synthesis, medicinal chemistry, modularity, building blocks.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química do S-(+)-Omeprazol (esomeprazol). (Fonte: HANCU; MODROIU, 2022.)	14
Figura 2: Relatório dos artigos referentes a “modular synthesis” e “organic synthesis” nas últimas duas décadas. (Fonte: Web of Science (Pesquisa realizada no dia 26 de julho de 2022)	15
Figura 3: Classificação das sínteses orgânicas. (Fonte: Autoria própria)	26
Figura 4: Estruturas dos alcaloides da clavina. (Fonte: NETZ; OPATZ, 2016)	28
Figura 5: Estrutura dos alcaloides curare. (Fonte: OTTO; FERENC; OPATZ, 2017)	29
Figura 6: Sistema robotizado de síntese modular. (Fonte: STEINER, S. et al. 2019)	41
Figura 7: Reação de fotoenolização/Diels-Alder (PEDA). (Fonte: JIANG et al., 2020.)	43
Figura 8: Estruturas químicas do produtos obtidos através da utilização de sistemas quimioenzimáticos. (Fonte: KING-SMITH; ZWICK; RENATA, 2017.)	44

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema de síntese linear. (Fonte: CHEN et al.; (2005). Adaptado).....	18
Esquema 2: Esquema de síntese convergente. (Fonte: AZEVEDO et al., (2017). Adaptado).....	19
Esquema 3: Esquema simplificado de síntese divergente. (Fonte: WEI; SHI, 2016. Adaptado).....	19
Esquema 4: Esquema de semi-síntese. (Fonte: MAJHI; DAS., 2021.).....	21
Esquema 5: Esquema de síntese total da (-)-Criptopleurina (Fonte: PFLÄSTERER; HASHMI., 2016.).....	22
Esquema 6: Esquema de diferentes estratégias usando a síntese DOS. (Fonte: THOMAS; WYATT; 2006.).....	23
Esquema 7: Esquema simplificado de síntese divergente orientada pela diversidade. (Fonte: SANGI, 2016. Adaptado).....	24
Esquema 8: Exemplo de síntese modular. (Fonte: MUKHERJEE et al., 2016. Adaptado).....	25
Esquema 9: Esquema de síntese modular. (Fonte: SUN; LACKNER; SLOTZ, 2019. Adaptado).....	27
Esquema 10: Esquema de síntese do (+) – rumfelaona A. (Fonte: BECK, J. C. et al. 2019. Adaptado).....	30
Esquema 11: Esquema de síntese para as reações de acoplamento cruzado do oxazol sp^2 - sp^2 e sp^2 - sp^3 . (Fonte: WOLLNITZKE et al., 2020. Adaptado).....	32
Esquema 12: Esquema de síntese de piridinas polissubstituídas. (Fonte: SONG et al., 2016. Adaptado).....	33
Esquema 13: Esquema de síntese de piridinas fundidas. (Fonte: SONG et al., 2016. Adaptado).....	33
Esquema 14: Esquema de sistema de regeneração de ATP e um módulo de reciclagem de fosfato conduzido por PyoD (piruvato-oxidase). (Fonte: DU et al., 2021. Adaptado).....	34
Esquema 15: Esquema de síntese para uma ligação entre o fosfonamido de fluoróforo Cy5 com o trastuzumab. (Fonte: KASPER, M. et al., 2019. Adaptado).....	36
Esquema 16: Esquema de síntese da esfingofungina C e seus derivados não naturais. (Fonte: RAGUŽ, L. et al., 2022. Adaptado).....	38

Esquema 17: Esquema de síntese meroterpenóides oxidados. (**Fonte:** LI, J. et al. 2020. Adaptado. Adaptado).....44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(AGA) – Do inglês “Automated glycan assembly”

(Cys) – Do inglês “Cysteine”

(Cy5) – Cisteína Seletiva

(DOS) – Do inglês “Diversity-Oriented Synthesis”

(HAT) – Do inglês “transfers of hydrogen atoms”

(HMO's) – Do inglês “Human Milk Oligosaccharides”

(LNB) - Lacto-*N*-biose

(PyoD) - piruvato-oxidase

(SAR) - Do inglês “Structure-Activity Relationships”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1 A ABORDAGEM MODULAR EM VARIADAS MODALIDADES DE SÍNTESE	17
3.2 NOVOS MÉTODOS SINTÉTICOS COM ABORDAGEM MODULAR.....	31
3.2.1 Plataformas de apoio modulares	31
3.2.2 Reações Modulares de Macromoléculas Orgânicas	33
3.2.3 Bioconjugação de proteínas por abordagem modular	35
3.2.4 Síntese da esfingofungina C e seus derivados com abordagem modular	36
3.3 NOVAS TECNOLOGIAS DESENVOLVIDAS PARA UMA ABORDAGEM MODULAR EM SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS.....	39
3.3.1 Estratégias computacionais e automação	41
3.3.2 Reações bio-ortogonais	43
4 METODOLOGIA	46
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

A química medicinal é sem dúvida uma das áreas mais importantes das ciências da saúde, devido a sua grande contribuição para obtenção de compostos bioativos por meio de diversas fontes, seja de origem natural ou sintética. A construção dessa área do conhecimento está fundamentada em uma variedade de disciplinas, como microbiologia, farmacologia, fisiologia, bioquímica, entre outras.

Sendo possível então relacionar direta e indiretamente com o desenvolvimento de substâncias terapêuticas, demonstrando o papel transdisciplinar que a química medicinal é capaz de realizar (PATRICK, 2013).

A química medicinal tem inúmeras aplicações em uma variedade de áreas do conhecimento, a base dos conhecimentos em química medicinal depende dos conceitos de ciências puras como físico-química, química teórica e química orgânica e principalmente de sua aplicação prática através da síntese orgânica, que exemplifica claramente o papel imperativo da química medicinal através do emprego de técnicas de planejamento racional de fármacos que permitem o desenvolvimento de moléculas com as características desejadas (MACCOSS, BALLIE, 2004; SMITH, 2009).

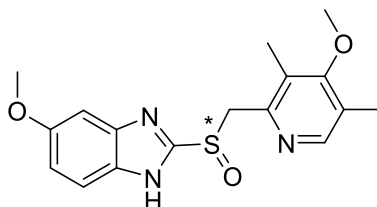
Dessa forma a síntese orgânica utiliza os conceitos da química medicinal como o principal norteador para a preparação de moléculas bioativas, sendo essa atividade um dos grandes exemplos da aplicabilidade da síntese orgânica no mundo atual, principalmente por parte da indústria farmacêutica, que investe fortemente seus recursos no aprimoramento de estratégias de síntese (SANGI, 2016).

Entretanto, mesmo que seja feito um planejamento racional, a obtenção dessas moléculas pode ser dificultada, devido a um grande número de variáveis que devem ser levadas em consideração como temperatura, pressão, solubilidade, viscosidade, densidade, higroscopicidade e tempo, que podem afetar diretamente o rendimento da reação (BOSTRÖM et al., 2018).

Além disso, esse processo pode ser ainda mais dificultado quando se deseja obter compostos que apresentam centro de quiralidade, visto que a estereoquímica é sem dúvida um fator preponderante a se considerar dependendo do alvo

farmacológico que está relacionado com a síntese dessas moléculas. Um exemplo clássico da importância da obtenção de compostos quirais está no desenvolvimento de fármacos como talidomida, esomeprazol, naproxeno, adrenalina, salbutamol, bupivacaína, anfetamina e levodopa, no qual ao longo dos anos, técnicas cada vez mais sofisticadas vem sendo desenvolvidas com o intuito de aumentar o excesso enantiomérico (ee) (LIMA., 1997; PATEL., 2001; MANDRIOLI, RAGGI., 2006; ORLANDO., 2007; KUMAR et al., 2017).

Figura 1: Estrutura química do S-(+)-Omeprazol (esomeprazol)



Fonte: HANCU; MODROIU, 2022.

Devido a essa variedade de fatores abordados anteriormente, a síntese de compostos orgânicos com propriedades terapêuticas geralmente é realizada em uma grande variedade de etapas, desde a síntese propriamente dita até a separação dos reagentes, solventes e catalisadores que foram utilizados na reação. Estes outros componentes devem ser totalmente eliminados, para que estes produtos apresentem um elevado grau de pureza, estabilidade e segurança, que são parâmetros fundamentais para que estes compostos possam ser avaliados quanto a sua atividade biológica seja *in vitro* ou *in vivo* (BARREIRO et al., 1997; DO AMARAL, MONTANARI., 2002).

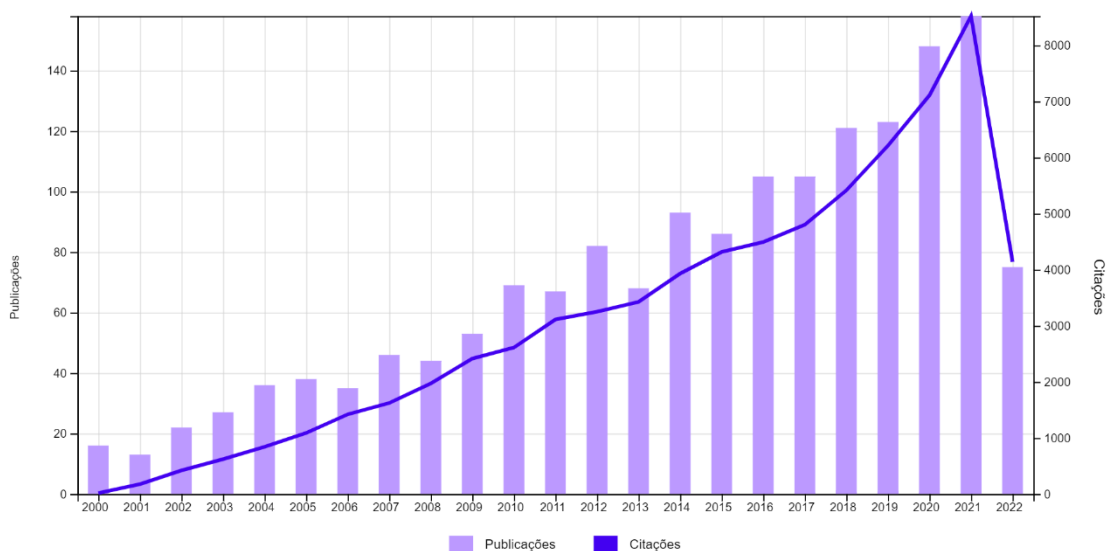
Dentre as diversas técnicas que vem sendo desenvolvidas para obtenção de compostos com altos graus de pureza e rendimento, a síntese modular é uma das abordagens de síntese mais promissoras.

Tendo como objetivo principal a obtenção de compostos em um número reduzido de etapas, com menor tempo de reação e um aumento no rendimento e pureza dos produtos, esta tem sido uma das técnicas mais empregadas na síntese de fármacos, seja em escala laboratorial ou industrial (SUN, LACKNER, STOLTZ., 2019).

A crescente relevância da abordagem modular em síntese orgânica pode ser observada ao se verificar o grande número de publicações sobre o tema nas duas

últimas décadas observado na figura 2 abaixo. Havendo uma grande procura quantos aos termos “modular synthesis” e “organic synthesis” correlacionados.

Figura 2: Relatório dos artigos referentes a “modular synthesis” e “organic synthesis” nas últimas duas décadas.



Fonte: Web of Science (Pesquisa realizada no dia 26 de julho de 2022).

Sendo assim o objetivo dessa revisão é realizar um levantamento das principais técnicas de síntese modular descritas na literatura para síntese de compostos com propriedades medicinais presentes nas fases de estudo experimental, clínico ou que já estejam disponíveis no mercado.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar o conceito de modularidade e reações modulares aplicadas a síntese de compostos bioativos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relatar a abordagem modular e discutir sua aplicação nas demais modalidades de síntese.
- Apresentar novos métodos sintéticos aplicados à síntese modular.
- Descrever novas tecnologias desenvolvidas para uma abordagem modular em síntese de compostos bioativos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 A ABORDAGEM MODULAR EM VARIADAS MODALIDADES DE SÍNTESE

A área da química medicinal está fundamentada por diversas áreas ligadas ao funcionamento de organismos vivos, como a bioquímica, farmacologia, fisiologia e tantas outras.

Sendo uma construção feita através da mistura de informações coletadas de uma variedade de espécies, onde os dados adquiridos são usados para desenvolver compostos, com atividades medicinais voltadas preferencialmente para o organismo humano. No entanto, seus conceitos e teorias podem ser mais bem observados em meio a algumas áreas da ciência, sendo a principal delas a química orgânica, enquanto que a demonstração da sua aplicabilidade é deixada principalmente a cargo da síntese orgânica.

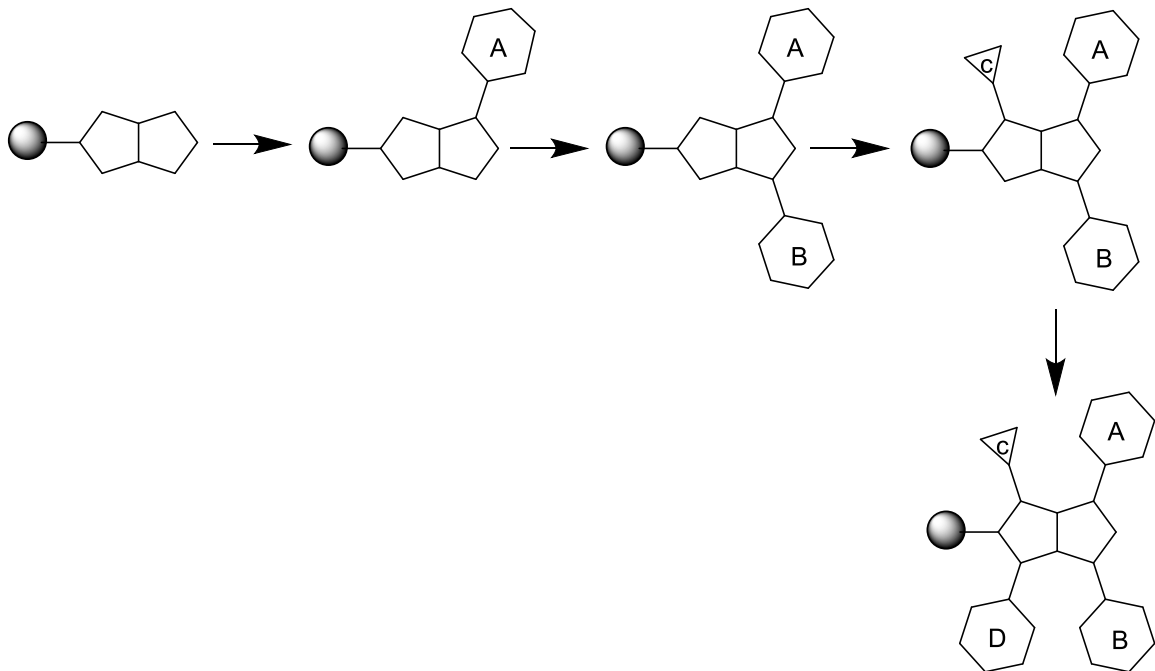
Desde a descoberta e verificação de suas vantagens para a humanidade e desenvolvimento social, houveram diversas pesquisas desenvolvidas no campo da síntese orgânica, sendo parte delas voltadas para a busca de uma obtenção mais simples e rápida de compostos bioativos (GODFREY, MASQUELIN, HEMMERLE., 2013). Uma das características marcantes desta prática é o tempo extenso que se é necessário para a formação de compostos, mostrando-se como um dos mais trabalhosos ramos da química, exigindo a execução manual de uma variedade de operações unitárias, como misturas de reagentes, extrações líquido-líquido ou filtrações (STEINER et al., 2019).

A constante busca por novos candidatos a fármacos fez com que a síntese orgânica fosse aperfeiçoada ao longo dos anos, tendo sido desenvolvidas diferentes estratégias nesta mesma área, para refinar, diversificar e agilizar a preparação de compostos bioativos semelhantes a outros pré-existentes e de eficácia comprovada. Algumas estratégias compreendidas ao longo dos anos de desenvolvimento são a síntese linear, síntese convergente, síntese divergente, semi-síntese e síntese total (SUN, LACKNER, STOLTZ., 2019).

A síntese linear, é um processo sintético que não apresenta diversos caminhos para a obtenção de um mesmo composto ou uma biblioteca dos mesmos, se caracterizando por ir de encontro diretamente ao produto alvo, onde ao longo do seu

processo reacionário, o composto inicial é alterado apenas com a adição a cada nova etapa de um novo bloco de construção, aumentando assim a complexidade do composto com o intuito de torna-lo o produto alvo desejado (esquema1) (MASSE, et al., 2006).

Esquema 1: Esquema de síntese linear.



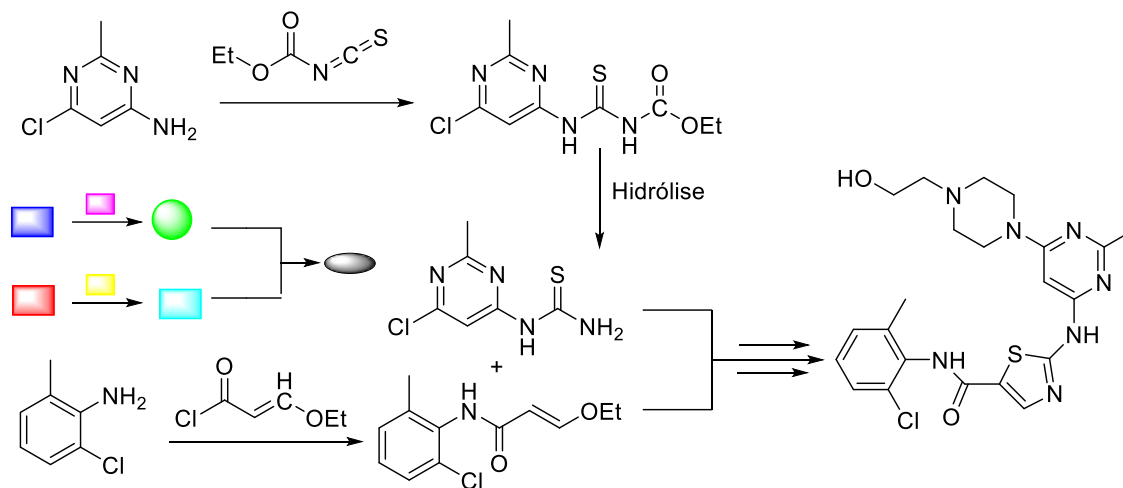
Fonte: CHEN et al.; (2005). Adaptado.

Posteriormente têm-se a síntese convergente, onde deixando-se guiar pelo conceito de convergência que diz que diferentes pontos convergem para um mesmo lugar, chega-se à definição de que síntese convergente é tipicamente a divisão do produto alvo em dois ou mais blocos, de relativa semelhança em sua complexidade. Esta forma de síntese ainda possui também uma abordagem modular, ou seja, uma forma mais rápida e ampla de ser feita.

Ambas as partes desta síntese têm suas características e distinções, sendo elas que, a síntese convergente clássica, como dito acima, expõe o conceito de que diferentes compostos, com diferentes estruturas, mas com complexidade molecular semelhante, quando reagindo uns com os outros, chegam a um mesmo composto intermediário usual a todos.

E por outro lado têm-se a convergência por abordagem modular, onde a ideia de blocos permanece, mas as reações vão acontecer muito mais rapidamente, havendo uma obtenção do produto alvo com um menor número de etapas.

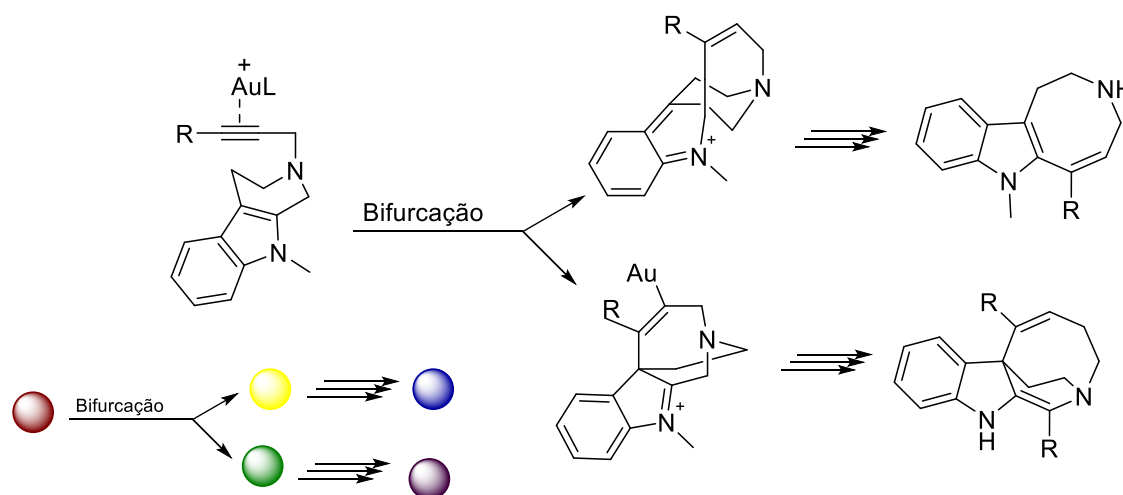
Esquema 2: Esquema de síntese convergente.



Fonte: AZEVEDO et al., (2017). Adaptado.

A síntese divergente, por sua vez, se trata de como o próprio nome explica, de um ponto de divergência, onde terá como característica a busca de um intermediário sintético que deverá servir como um composto capaz de gerar diferentes estruturas (LI, et al., 2018).

Esquema 3: Esquema simplificado de síntese divergente.



Fonte: WEI; SHI, 2016. Adaptado.

É importante ressaltar, entretanto, que estes três tipos de síntese, podem trazer consigo certa semelhança em suas definições, por conta disto é importante estar atento a suas diferenças.

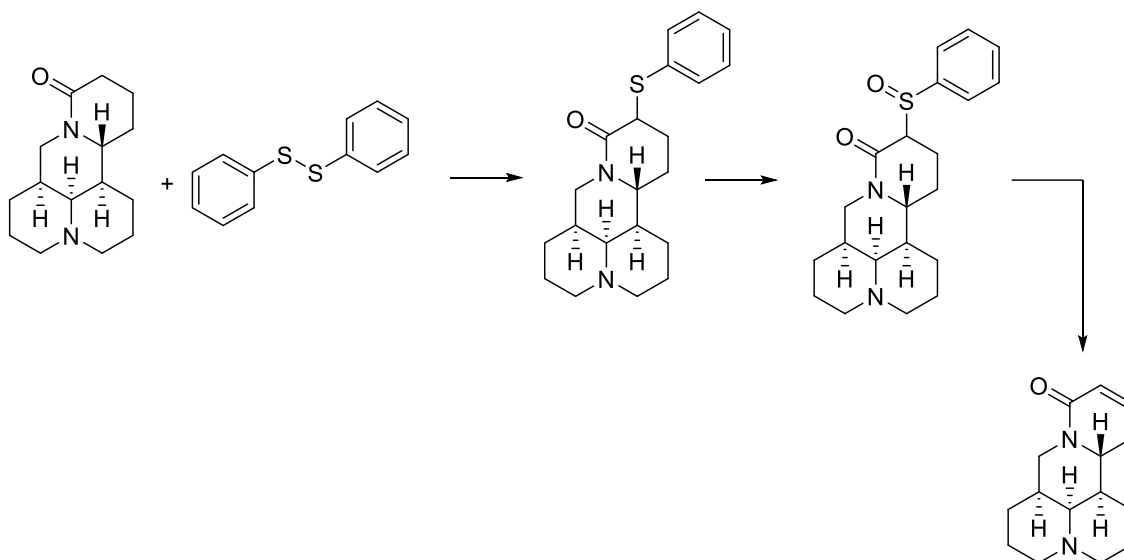
A síntese divergente é conhecida por apresentar um conjunto de compostos intermediários, que servem como ponto de divergência comum para variadas estruturas, enquanto que a convergente se apresenta com uma ideia inversa, onde várias estruturas distintas, mas com relativa complexidade molecular semelhante, ao reagirem entre si, convergem para um composto intermediário comum (SUN, LACKNER, STOLTZ., 2019).

Além disto, a forma convergente pode ser contrastada também com a síntese linear, que tem como ideia a alteração do composto inicial, aumentando a complexidade do bloco de construção até o produto alvo.

Tendo isto em mente, é correto se falar, que enquanto a síntese linear se trata de um único caminho para se percorrer, as sínteses divergente e convergente não.

Ou seja, enquanto as sínteses convergentes e divergentes contemplam uma melhor visão do espaço químico apresentado e os diversos caminhos de formação de compostos, a linear se prende a apenas um, limitando a quantidade de descobertas químicas que podem existir no espaço estudado.

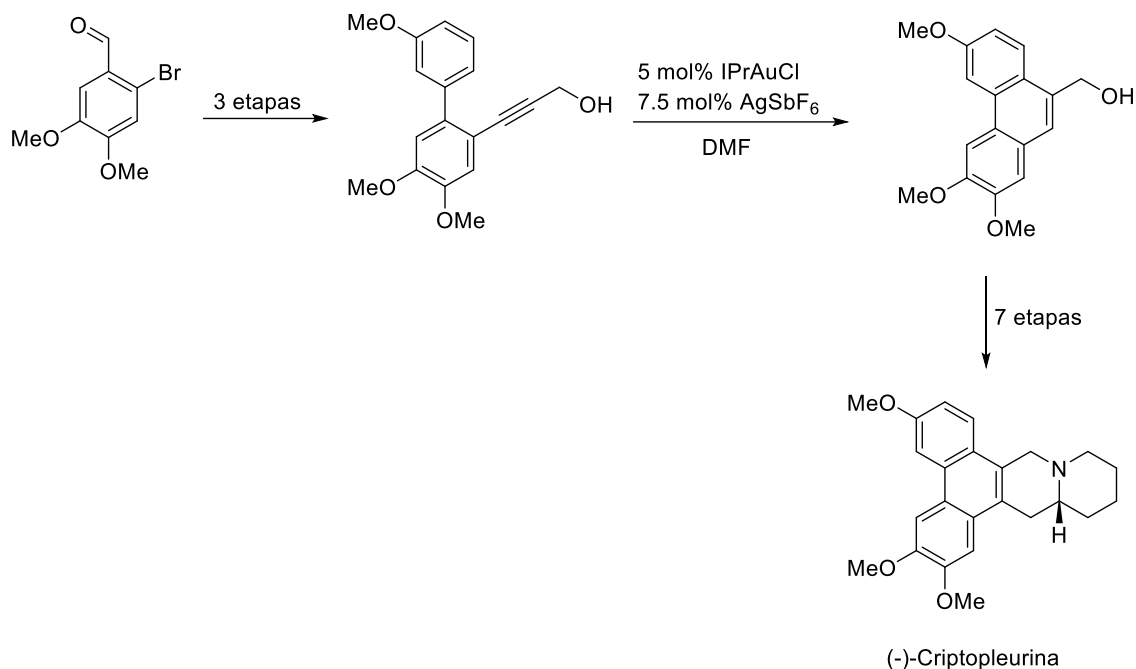
Em seguida, há a semi-síntese, onde a formação de novos compostos ocorre pela alteração de moléculas, geralmente contendo um alto grau de complexidade estrutural existentes em fontes naturais previamente isoladas (CUEVAS; FRANCESCH., 2009). Por se tratar de uma reação onde é usado um substrato já avançado, as etapas para alcançar o produto alvo são muito mais reduzidas se comparada a síntese total, sendo essa a principal característica desse método. Entretanto, é importante também se atentar a desvantagem relacionada a seu uso, que é, por se tratar de estruturas vindas de um composto natural isolado, sua diversidade estrutural torna-se fortemente limitada a estrutura do composto de partida, e sua complexidade depende das propriedades enzimáticas do mesmo.

Esquema 4: Esquema de semi-síntese.

Fonte: MAJHI; DAS., 2021.

Na síntese total, como dito anteriormente, apresenta-se a sintetização de produtos em um número relativamente elevado de etapas, esta complexidade para adquirir novos compostos é a consequência do fato de que esta estratégia sintética é caracterizada pelo uso de compostos disponíveis comercialmente em suas reações, e que, diferente da semi-síntese, permite um acesso maior do espaço químico das moléculas, pois ao invés de prender-se a apenas um intermediário proveniente de uma determinada fonte biológica, a síntese irá ocorrer agora modificando uma variedade maior de compostos (KHATRI., 2019).

Além disto na síntese total têm-se a possibilidade de ter o controle sob certos parâmetros dos produtos da reação, promovendo uma boa otimização e exploração.

Esquema 5: Esquema de síntese total da (-)-Criptopleurina.

Fonte: PFLÄSTERER; HASHMI., 2016.

Esta estratégia sintética ainda pode ser separada também de duas formas, denominadas como síntese total clássica, a normalmente usada a anos em laboratórios, e a síntese total com abordagem modular, que como o próprio nome indica, acrescentará apenas as características da modularidade ao processo. A síntese total clássica, tem sua importância bem estabelecida no meio medicinal, e se caracteriza principalmente, pela elevada quantidade de etapas e tempo reacionário, por conta da possibilidade de haver uma otimização do composto a serem formados.

No entanto, desde a criação do conceito de modularidade e a implementação desta ideia para esta síntese, houve um aumento considerável de artigos e estudos usando esta nova técnica, e de desenvolvimentos de expansões para essa ideia, como o uso de materiais com uma estrutura adequada que une metais e compostos orgânicos covalentes, usando da força da ligação covalente para a formação de compostos sofisticados e que apresentam uma superestrutura (FENG., 2020).

A ideia de modularidade quando empregada a síntese, consegue aprimorar na observação de novos análogos, pois, como o conceito de modularidade está baseado no uso de componentes menores e de complexidade intermediária, a imensa variedade de combinações que podem ser feitas, é diretamente proporcional a

quantidade de análogos formados por estes blocos, podendo variar a velocidade da reação para a verificação de produtos provenientes de blocos distintos.

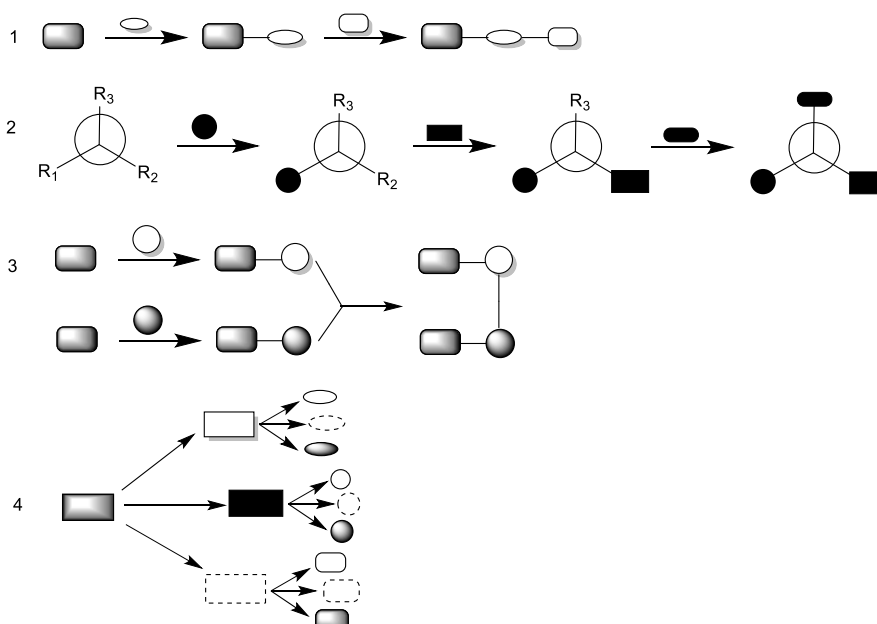
Tornando-se uma vantagem maior do que o uso da síntese total clássica, não só por sua diversidade estrutural, mas também pelo controle e facilidade das propriedades bioativas pelo uso de módulos específicos e da velocidade com que são produzidas.

Além das estratégias listadas acima, ainda se têm atualmente novas técnicas de síntese, que buscam não só reduzir o tempo de reatividade como também ampliar a biblioteca de substâncias que podem ser produzidas em apenas uma reação.

Um destes tipos de síntese que tem crescido em uso na atualidade, é a síntese orientada pela diversidade (DOS), que se trata de uma estratégia, que também usa o conceito de blocos de construção, além de abordagens convergente, divergente e linear, para criar um conjunto extenso de moléculas que demonstrem uma alta variação estrutural, mas que não necessariamente precisem ter relação direta com o produto natural (TAN., 2005).

Como demonstrado (esquema 6) a DOS pode se desenvolver de forma linear (1) e linear divergente (2), além de poder ter uma abordagem convergente (3) e usar blocos de construção (4) para a obtenção do maior quantitativo de produtos possíveis.

Esquema 6: Esquema de diferentes estratégias usando a síntese DOS.



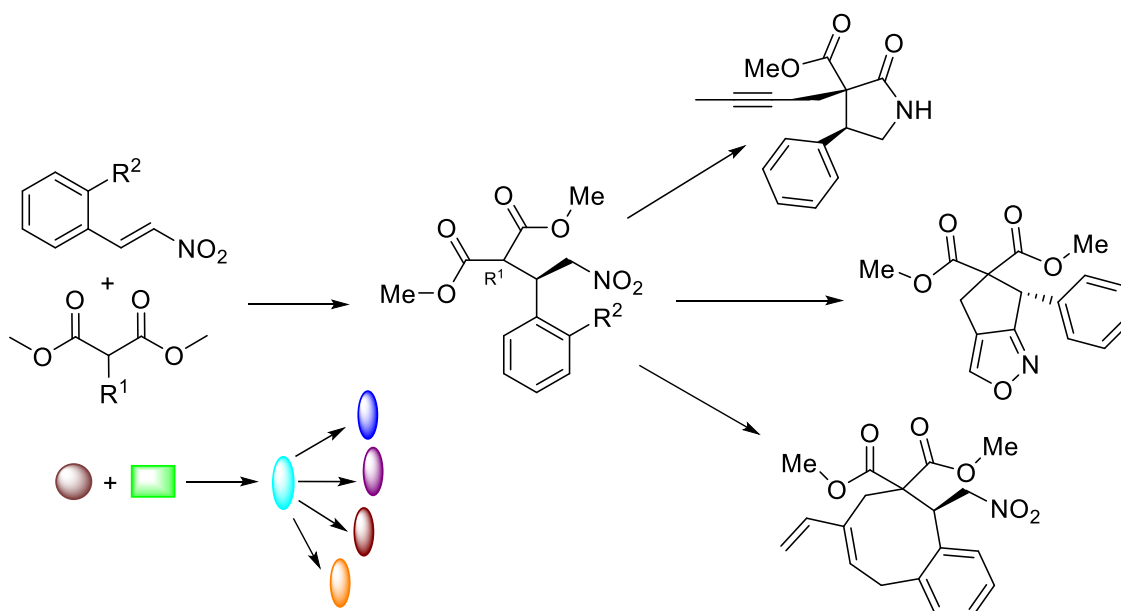
A síntese DOS surgiu através do interesse de investigar de forma mais eficiente o espaço químico (BURKE, SCHREIBER., 2004).

O espaço químico pode ser definido como o conjunto de todas as moléculas possíveis que seguem um determinado padrão de propriedades referentes ao desenvolvimento de uma atividade biológica (GORSE., 2006).

Para entender melhor essa técnica, deve-se entender primeiramente que por mais que exista uma boa quantidade de fármacos provenientes de produtos naturais, nem sempre o espaço químico destes produtos é relevante para investigação, sendo a maior prova disto, o fato de que grande parte dos medicamentos comercializados não provém de origem natural.

Tendo este entendimento, foi visto que era necessário um outro tipo de estratégia, que tornaria a obtenção de compostos bioativos em larga escala mais eficiente, surgindo então a síntese orientada pela diversidade (THOMAS, WYATT, SPRING., 2006).

Esquema 7: Esquema simplificado de síntese divergente orientada pela diversidade.

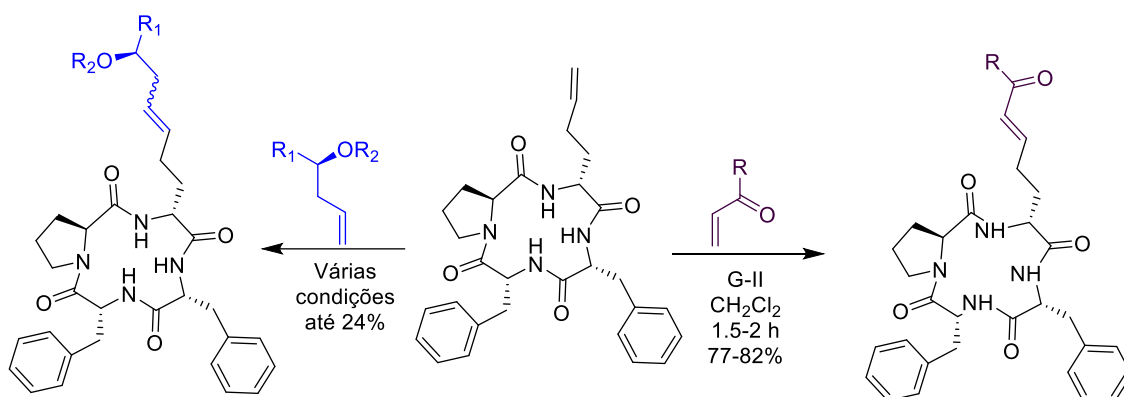


Fonte: SANGI, 2016. Adaptado.

E após a DOS, uma outra técnica extremamente atual, é a síntese modular, que como dito anteriormente tem como uma de suas principais características a obtenção do produto final mais rapidamente, usando-se, assim como na síntese

anterior, da ideia de adicionar-se compostos previamente separados em pontos estratégicos durante a reação de síntese.

Esquema 8: Exemplo de síntese modular.



Fonte: MUKHERJEE et al., 2016. Adaptado.

Entretanto, deve-se ter cuidado para que não haja confusão quanto a definição de ambas, o que facilmente pode ocorrer pelo fato de usarem do mesmo conceito de blocos de construção, sendo inseridos em pontos estratégicos, com o objetivo de combiná-los de diferentes formas para haver uma grade de produtos.

Além de também poderem ser classificadas como síntese convergente, tendo reações que através do uso de blocos de construção, podem chegar a um mesmo composto alvo por diversos caminhos e usando diversas combinações.

Por conta disso, deve-se atentar não apenas a suas semelhanças, mas também as suas diferenças.

Na DOS, não há a necessidade de se obter um composto natural, ou alvo específico o interesse a ser alcançado é a formação de compostos com as mais variadas estruturas moleculares possível e uma investigação mais intensa do espaço químico, usando-se também da ideia de blocos de construção, podendo ter uma abordagem divergente, convergente e até mesmo linear.

Visando conseguir a maior biblioteca possível de compostos, para a descoberta de um possível futuro composto bioativo, e diversos outros com igual variedade de atividades biológicas (SANGI., 2016).

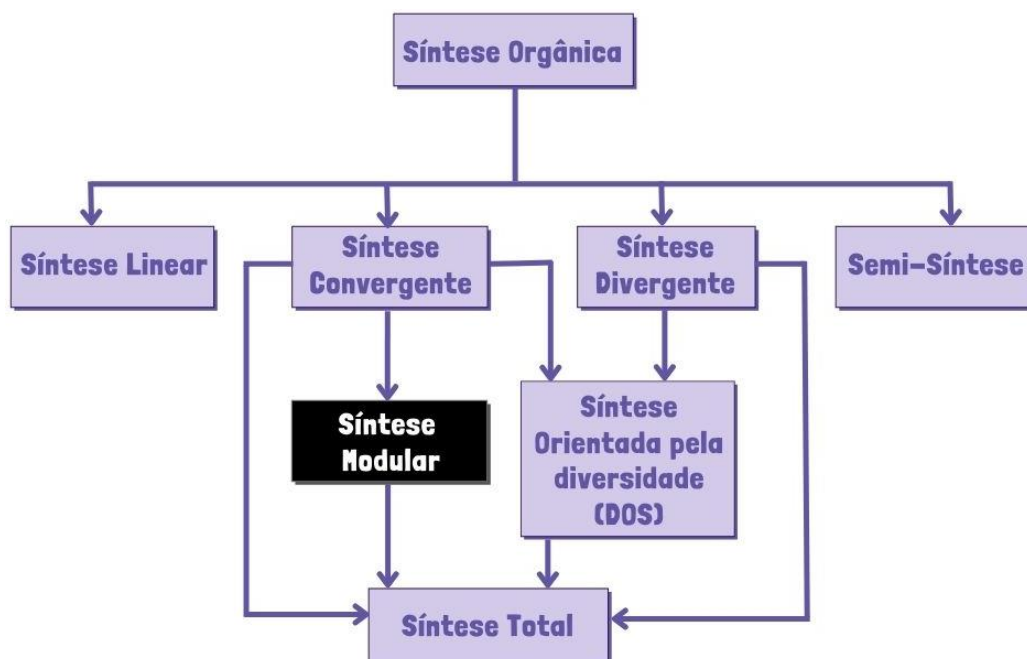
Enquanto que na síntese modular, o uso de blocos de construção e de modelagem molecular, é feito visando adquirir um composto alvo específico, além de

uma maior diversidade de análogos do mesmo, para entender melhor sua reatividade a partir de sua estrutura. A síntese modular visa não só um composto natural recriado de forma sintética, mas também todas as suas formas diferentes de se apresentar (SUN, LACKNER, STOLTZ., 2019).

No esquema representado na figura 2 encontra-se uma classificação proposta para os diferentes tipos de sínteses orgânicas. Pode-se observar os 4 tipos principais, a linear, convergente, divergente e semi-síntese, e destas têm-se a síntese total, a DOS e a modular.

É possível observar ainda, através do esquema, que a síntese modular está conectada a síntese convergente por poder possuir também caráter semelhante a este tipo de síntese, assim como a síntese total que também pode possuir características da síntese modular, DOS, convergente e divergente e a DOS se conecta a síntese convergente, divergente e linear.

Figura 3: Classificação das sínteses orgânicas.

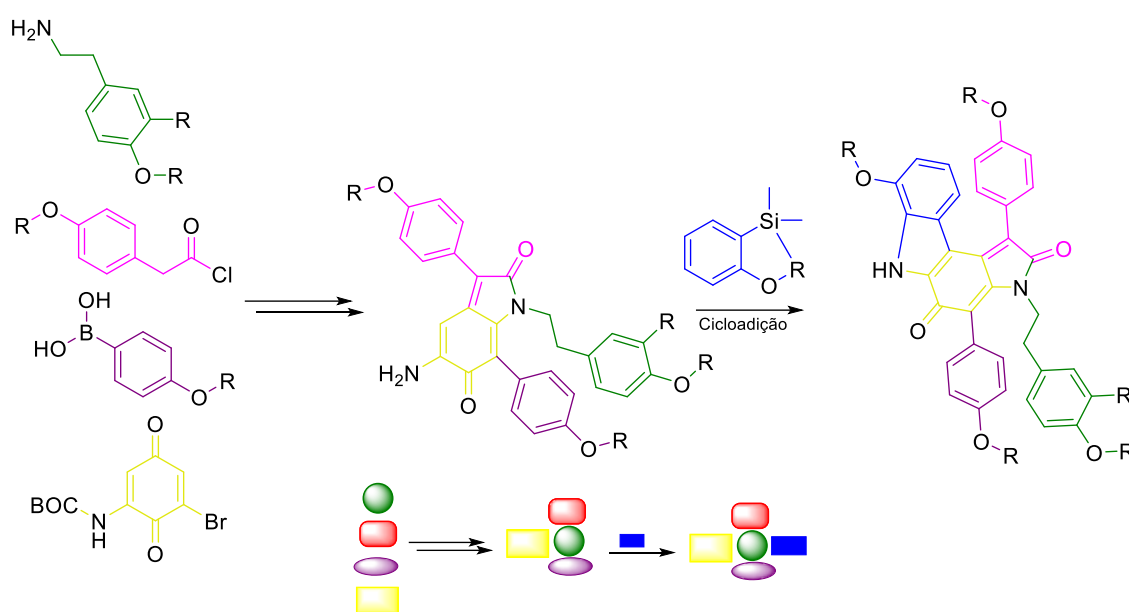


Fonte: Autoria própria.

A síntese feita através de reações modulares se apresenta como uma técnica que descreve o conceito de blocos de construção e automatização de reações, onde através dos chamados “blocos construtores”, há a possibilidade de haver um aumento na produção de análogos, por conta do uso de diferentes compostos, que são apresentados em variadas combinações com os mesmos, podendo ser visto de forma

clara e prática no esquema 7. Enquanto que a ideia de automatização tem como premissa aumentar a produtividade e a velocidade com que os compostos são produzidos, seja montando um roteiro mais rápido para a obtenção dos produtos, um código de computador ou a automação em laboratório através de maquinaria programada para o trabalho, e que por meio da modularidade estas tantas inovações podem vir a auxiliar na crescente demanda de fármacos ao redor do mundo (LEY., 2015).

Esquema 9: Esquema de síntese modular.



Fonte: SUN; LACKNER; SLOTZ, 2019. Adaptado.

A síntese modular tem tido grande atenção nas últimas décadas, por conta de suas características listada anteriormente, tendo ênfase em sua eficiência de contemplar amplamente o espaço químico, pois ao usar os “blocos de construção” que se tratam de compostos previamente separados, com uma complexidade intermediária, combinações variadas podem ser feitas entre os mesmos, para a obtenção de diversos alvos.

Mantendo a estrutura química da cadeia principal, mudando apenas os ligantes, a aplicação desta estratégia é capaz de produzir compostos com diversas atividades biológicas partindo de uma mesma substância (SHENNAN, et al., 2020).

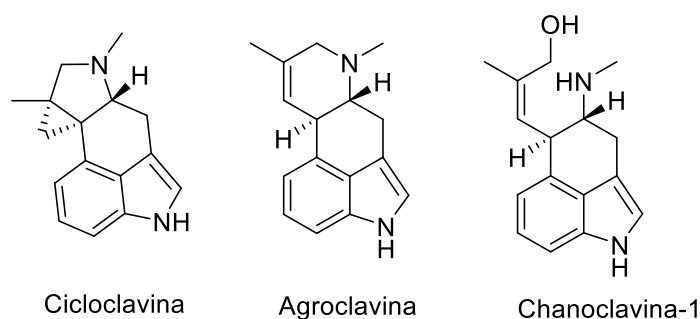
Usando este tipo de técnica ainda é possível realizar a modificações de compostos, que antes não seriam possíveis, um exemplo é o grupo metil C4, trabalhado por Li e seus colaboradores em 2020.

Onde através da abordagem modular foi conseguido modificar o grupo, e substituí-lo também por um grupo maior, tornando possível a síntese de um novo composto com boa atividade antibacteriana, e ainda auxiliando no desenvolvimento de um método relacionado ao *jiu-jitsu* por conta de suas colisões (BLAIR, BURKE., 2020).

Natalie e Opatz, 2016, sintetizaram de forma eficaz a Cicloclavina, que pode ser vista representada juntamente com os demais alcaloides da clavina na figura 3, um ergoto alcaloide de um importante grupo de micotoxinas, que possuem como alvo os receptores da serotonina, mas os derivados da ergolina também são usados como fármacos para a doença de Parkinson e enxaquecas, entretanto, visando driblar a sensibilidade oxidativa do 1,3,4,5-tetrahidrobenzo optaram por uma abordagem modular e síntese total convergente.

Foram usados dois blocos de construção, um sendo a pirrolinona e o outro 3-bromometil-indol para estabelecer o anel C, sendo preparados a partir de matérias facilmente adquiridos comercialmente.

Figura 4: Estruturas dos alcaloides da clavina.



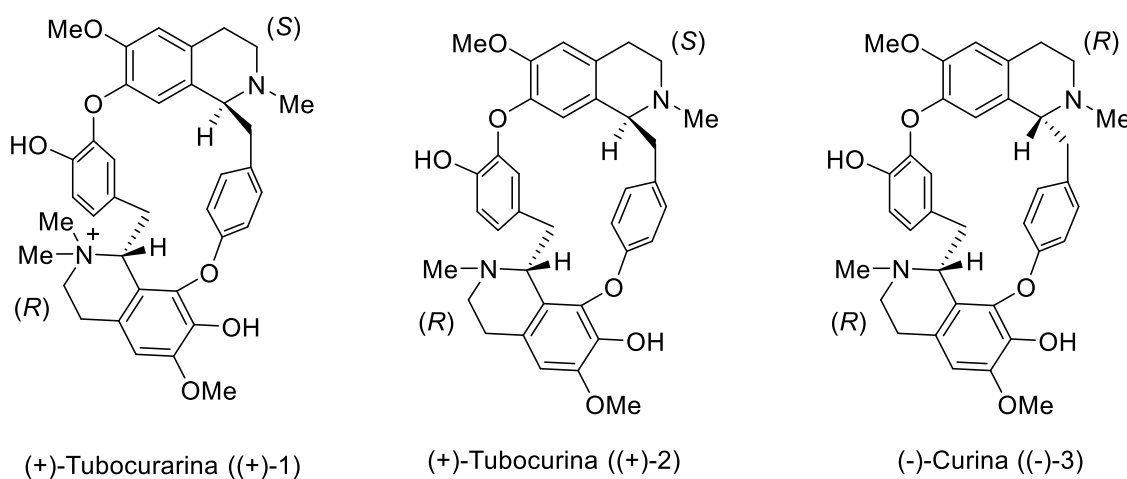
Fonte: NETZ; OPATZ., 2016.

A (\pm)-tubocurarina, é o representante mais famoso da classe benzilisoquinolinas, e principal componente da curare, ingrediente ativo do veneno de flecha, usado durante séculos na caça de alguns povos indígenas proveniente da América do Sul, sendo mais tarde aplicado também na medicina moderna como anestesia e relaxante muscular (OTTO, FERENC, OPATZ., 2017).

Em 2017 Otto e seus colaboradores decidiram desenvolver um caminho sintético através do uso da modularidade voltada para o grupo de alcaloides curare, buscando estabelecer uma relação eficiente entre estrutura e atividade, pois pouco se sabe quanto as demais atividades biológicas dos alcaloides do grupo, e através desta nova abordagem será possível investigar suas estruturas e combinações.

A metodologia realizada, ocorreu que a síntese total racêmica (\pm)-tubocurarina ((\pm)-2) e (\pm)-curina ((\pm)-3) foi realizada a partir da vanilina através de dois acoplamentos Ullmann subsequentes de duas subunidades da benzilisoquinolina, onde sua rota sintética envolveu por volta de 15 etapas no caminho linear mais longo, havendo 24 transformações, onde ao fim da reação pode ser observado que a tubocurarina ((\pm)-2) e seu diastereoisômero (\pm)-curina ((\pm)-3) obtiveram um rendimento de 72% seguindo-se então para a formação da tubocurarina ((\pm)-2) (OTTO, FERENC, OPATZ., 2017).

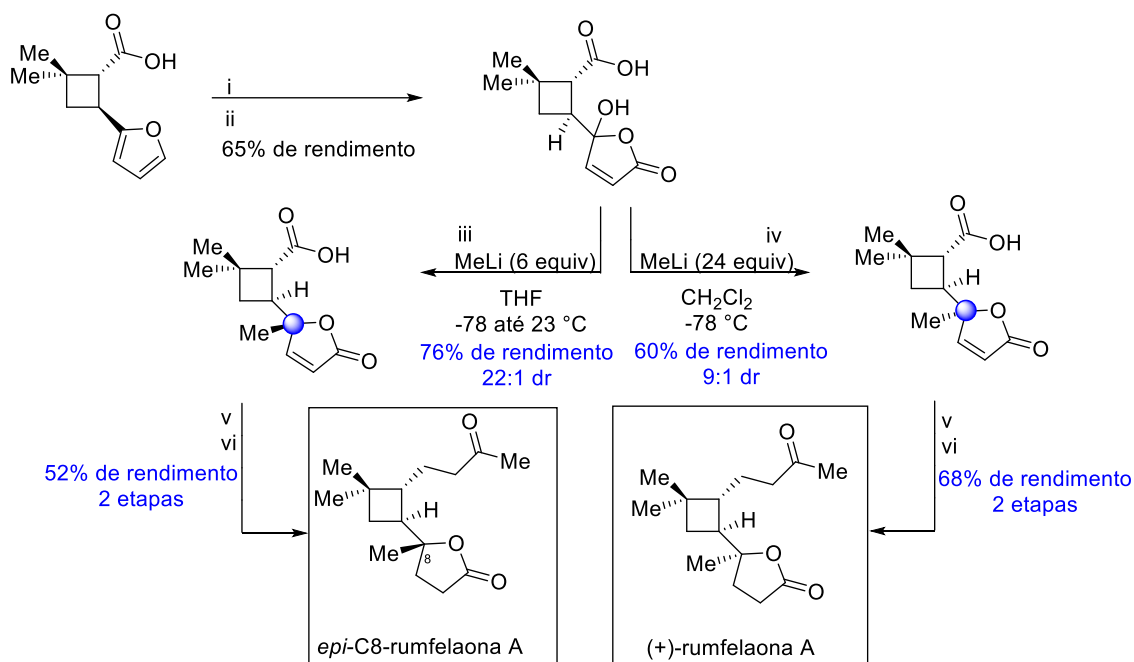
Figura 5: Estrutura dos alcaloides curare.



Fonte: OTTO; FERENC; OPATZ., 2017.

A (+)-rumfelaona A é um sesquiterpenoide que foi isolado do coral gorgônio em 2010, e que apresenta citotoxicidade contra as células tumorais da leucemia linfoblástica aguda de células T humanas (RANIERI, et al. 2016).

E em 2019, Beck e colaboradores, aplicaram a síntese modular por meio da estratégia de bifuncionalização do ciclobutano para a obtenção da (+)-rumfelaona A, demonstrando que a 8-aminoquinolinamida pode ser usado como um dos blocos de construção para a obtenção de ciclobutanos enantioenriquecidos (BECK, et al. 2019).

Esquema 10: Esquema de síntese do (+) – rumfelaona A.

(i) NaH₂PO₄, NaClO₂; (ii) ^tBuOH/H₂O (5:1); (iii) (OⁱPr)₃TiCl (6 equiv); (iv) TiCl₄ (6 equiv); (v) H₂ Pd/C, MeOH; (vi) [Ir] (1 mol %), MVK, K₂HPO₄, DMF, blue LED.

Fonte: BECK, J. C. et al. 2019. Adaptado.

Por meio da síntese modular inúmeras variantes podem ser formadas e testadas, criando possibilidades e mexendo com a criatividade dos cientistas, que podem não só encontrar de forma mais ágil e distinta o produto de interesse, mas também criar uma ampla biblioteca química.

Não há ainda, a necessidade de preocupar-se intensamente com a falha ao não ser possível identificar o composto com a atividade biológica procurada, pois é só iniciar novamente usando os outros complexos, assim como acabar encontrando substâncias interessantes mesmo na falha.

Todas estas diferentes formas de sintetizar compostos carregam consigo características exclusivas de cada uma e que trazem suas próprias vantagens.

Entretanto, antes da ciência chegar ao conceito de reação modular e considerá-la como um caminho promissor para a área da síntese orgânica, os outros métodos de síntese anteriormente citados vieram antes e foram precursores para a química que hoje conhecemos.

3.2 NOVOS MÉTODOS SINTÉTICOS COM ABORDAGEM MODULAR

3.2.1 Plataformas de apoio modulares

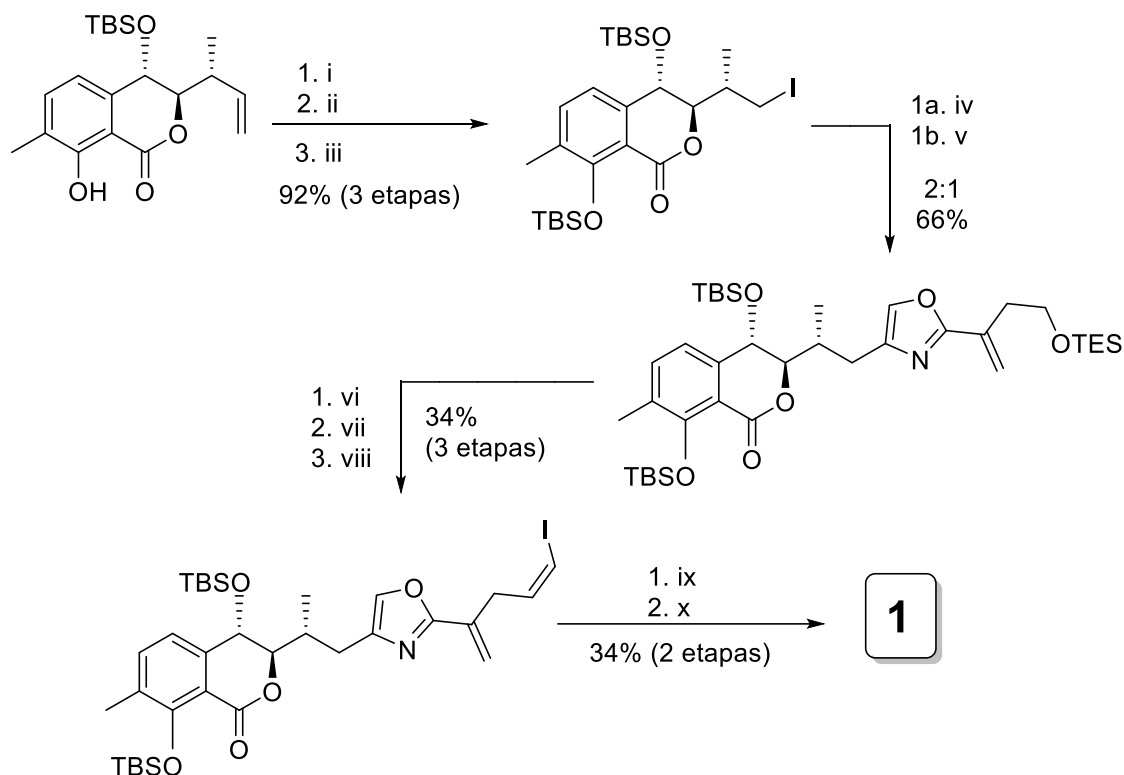
Métodos eficientes para a formação de novos conjuntos modulares, trouxeram a possibilidade de reestruturar as etapas e trazer mais diversidade aos compostos finais. Para a química farmacêutica, bioquímica e química agrícola, é imprescindível a utilização de variáveis disponíveis facilmente e que promovam pluralidade de resultados. Por tanto, serão discutidos a seguir, síntese de plataformas modulares, ou blocos reacionais, que funcionam como o agente diversificador numa reação.

Os oxazóis são uma peça central numa larga escala de compostos. Estão presentes em produtos naturais e agentes bioativos, aqui representados pelos potentes inibidores da cadeia respiratória de origem mixobacteriana, os ajudazóis (WOLLNITZKE et al., 2020).

Eles possuem uma cadeia lateral com um (Z,Z)-dieno e uma metilamida de ácido metoxibutenóico terminal como características gerais. Para o Ajudazol A, tem-se um grupo exometileno próximo ao grupo oxazol, enquanto que para o Ajudazol B, um grupo metil (WOLLNITZKE et al., 2020).

Wollnitzke e colaboradores em 2020, desenvolveram uma estratégia retrossintética, onde desafiavam as reações de acoplamento cruzado de oxazol sp^2 - sp^2 e sp^2 - sp^3 , combinadas com as funcionalizações seletivas de cada posição do anel de oxazol, com os diferentes valores de pKa para os heterocíclicos e o rearranjo de haleto.

Esquema 11: Esquema de síntese para as reações de acoplamento cruzado do oxazol sp^2 - sp^2 e sp^2 - sp^3 .



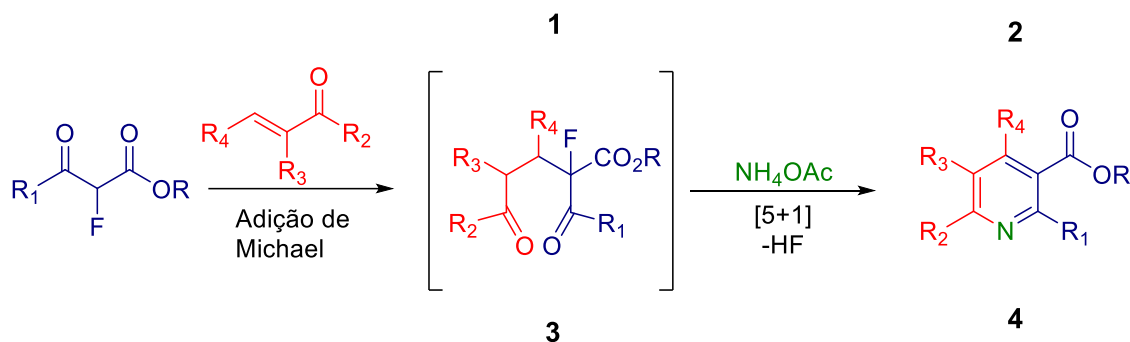
(i) TBSOTf; (ii) OsO₄, NaIO₄; NaBH₄; (iii) PPh₃, I₂, imidazole; (iv) Zn/LiCl; (v) 27, Pd(dtbpf)Cl₂, AsPh₃, THF/NMP; (vi) HCO₂H; (vii) IBX; (viii) (Ph₃PCH₂)I, NaHMDS; (ix) 30, Pd(dppf)Cl₂, Cs₂CO₃; (x) HF, Piridina

Fonte: WOLLNITZKE et al., 2020. Adaptado.

Para a síntese de piridinas polissubstituídas, diversos métodos já foram desenvolvidos, porém, muitas dessas reações têm desvantagens de reações colaterais, precisam de catalisadores de metal de transição, requerem materiais de partida especiais e carecem de regiosseletividade (SONG et al., 2016).

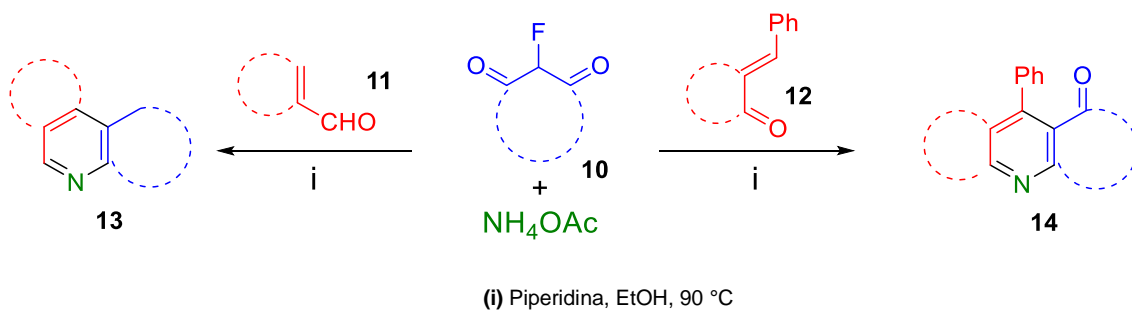
Song e colaboradores em 2016, desenvolveram uma abordagem baseada na anelação [5+1] do anel, para a síntese de piridinas polissubstituídas em um único recipiente e livre de catalisadores de metais de transição (SONG et al., 2016).

Utilizando o método de síntese de fenóis polissubstituídos trabalhado anteriormente pelo grupo de pesquisa, foi utilizado então a adição de Michael em 2-fluoro-1,3-dicarbonila, seguida da anelação [5+1] de 1,5-dicarbonila e uma desidrofluoração *in situ* com NH₄OAc, para gerar as piridinas polissubstituídas (SONG et al., 2016).

Esquema 12: Esquema de síntese de piridinas polissubstituídas.

Fonte: SONG et al., 2016.

Estendendo a abrangência da reação realizada por Song (2016), foi-se atrás de condições próprias para a formulação de piridinas fundidas. Reações de 2-fluoro-1,3-dicarbonil, com base de piperidina e solvente EtOH, se observou que com aldeídos ou cetonas cíclicas, o resultado é uma série de estruturas fundidas com as piridinas.

Esquema 13: Esquema de síntese de piridinas fundidas

Fonte: SONG et al., 2016. Adaptado.

No curso de estudos sobre reações de *click*, Takemura e Goto desenvolveram blocos modulares trivalentes que possuem grupos funcionais passíveis de realizar tais reações, considerando a boa interação de grupos azido e etinila com uma porção do reagente de Michael. As reações de *click* e a subsequente de Michael, forneceram diversas α -triazolilamidas (TAKEMURA., 2020).

3.2.2 Reações Modulares de Macromoléculas Orgânicas

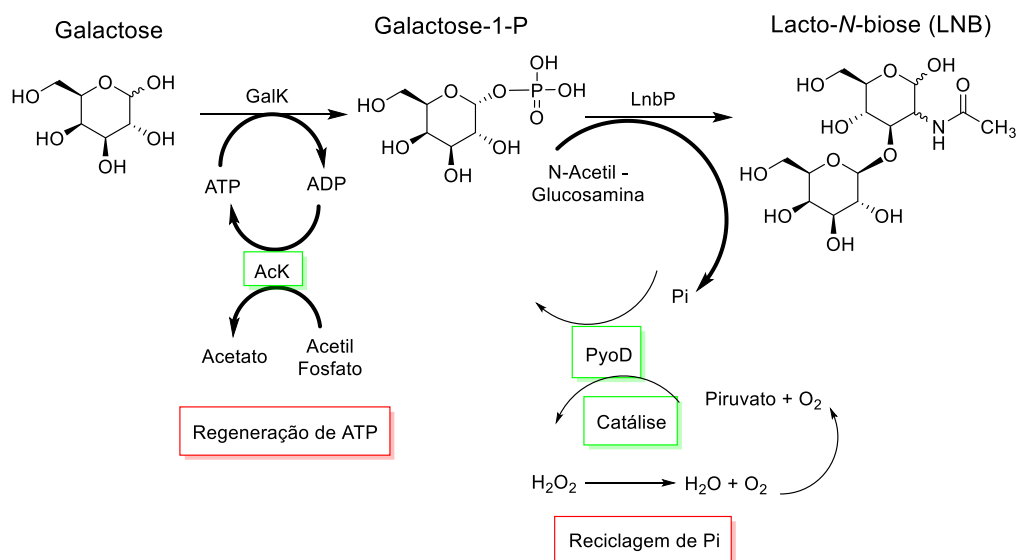
Ao estudar o grupo de oligossacarídeos provindos do leite humano (Human Milk Oligosaccharides, HMO's), considerado de grande importância na nutrição infantil, Du e colaboradores desenvolveram a biossíntese enzimática da Lacto-*N*-biose

(LNB), um bloco já presente em HMO's, mas que pode ser convertida em outras ramificações abundantes e centrais desses oligossacarídeos, por meio da enzima lacto-*N*-biosidase. Por desempenharem um papel indispensável na produção de probióticos intestinais, maturação do sistema imunológico do bebê e proteção contra infecções patogênicas, a tentativa de produção em escala e de forma segura para artigos alimentícios desse composto se fez necessária para que fossem analisados seus efeitos biológicos (DU et al., 2021).

Os sistemas em cascata multienzimática têm o potencial de alcançar alta eficiência catalítica, evitar o isolamento de intermediários, efetivamente deslocar equilíbrios de reação desfavoráveis e facilitar a transferência intermediária e a regeneração de fatores (SPERL, SIEBER.,2018; HUFFMAN et al., 2019).

A partir de uma via *in vitro* sintética de duas etapas obteve-se LNB, partindo da galactose, um sistema de regeneração de ATP e um módulo de reciclagem de fosfato conduzido por PyoD (piruvato-oxidase). Como resultado, a taxa de conversão do LNB se mostrou 2,77 vezes melhor (71% com o PyoD), em um sistema de loop fechado entre cofatores e intermediários (DU et al., 2021).

Esquema 14: Esquema de sistema de regeneração de ATP e um módulo de reciclagem de fosfato conduzido por PyoD (piruvato-oxidase).



Fonte: DU et al., 2021. Adaptado.

Renovando todas as técnicas que se estendem no repertório existente de métodos para modificação de proteínas, pesquisadores do Instituto Leibniz de

Pesquisas em Farmacologia Molecular (Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie - FMP), formularam uma reação quimiosseletiva por eletrófilos, que induz a reatividade de uma bioconjugação modular, subsequente de cisteína (Cys) (GUNNOO, MADDER., 2016). Por meio deste, um bloco azida reage primeiro com uma etinilfosfonita por meio da reação de Staudinger-fosfonita (SPhR) a um etinilfosfonamidato. Devido a deficiência em elétrons da ligação tripla, ocorre então a reação seletiva de cisteína com proteínas e anticorpos.

O SPhR quimiosseletivo transforma a ligação tripla rica em elétrons e assim, induz reatividade para adição de tiol subsequente. Utilizando o controle de pH próximo a 8.50, foi observado que depois de 30 minutos, o tiol é formado com alta seletividade Z (>97%) (KASPER, M. et al., 2019).

3.2.3 Bioconjugação de proteínas por abordagem modular

As proteínas são uma das classes mais interessantes da natureza, se diferenciando das demais por demonstrar imensa versatilidade, além de apresentar também uma gama de propriedades estruturais e funcionais em suas moléculas, conseguindo desde facilitar processos para uma função celular eficiente, até servir como parte integrante de um componente óptico capaz de armazenar luz solar (NELSON, BEN-SHEM., 2004).

Por conta de tamanhas características, as proteínas tem sido estudadas em variados âmbitos, tendo ênfase nos últimos anos para a área da química medicinal.

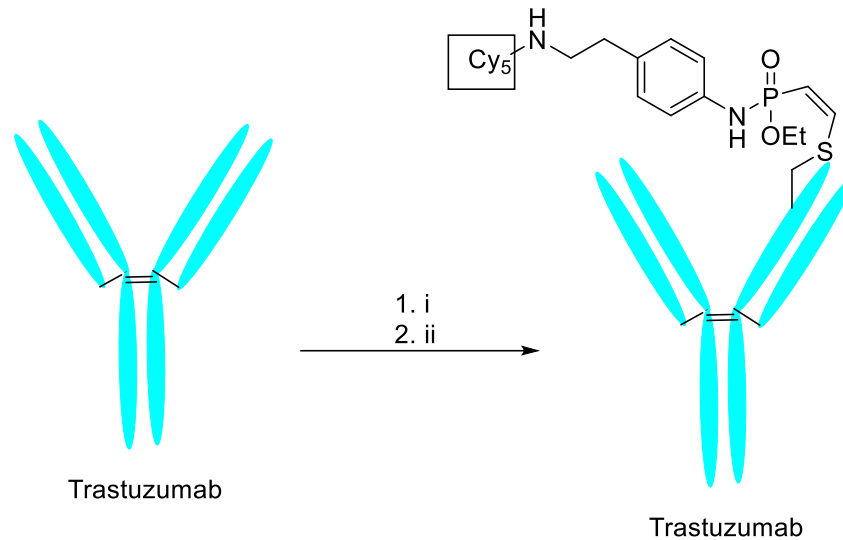
Onde foi observado que quando possível fixar moléculas previamente isoladas em pontos específicos da estrutura das proteínas, realizando uma bioconjugação, ocorre a obtenção de compostos com um bom potencial a novos fármacos, além da verificação de um melhor aproveitamento de suas propriedades (STEPHANOPOULOS, FRANCIS., 2011).

Visando tamanho potencial, em 2019, Kasper e seus colaboradores, desenvolveram uma nova técnica para a bioconjugação de proteínas, usando-se da abordagem modular, que torna capaz a simplificação do processo de fixação de moléculas funcionais em anticorpos e proteínas promovendo uma maior estabilidade.

Inicialmente é incorporado a um tiol de uma determinada molécula, um etinilfosfonamidato reativo se usando de um SPhR quimiosseletivo, que em seguida

será responsável pela modificação de resíduos da cisteína (Cys), demonstrando uma seletividade maior voltada para os grupos sulfidrilas (KASPER, M. et al., 2019).

Esquema 15: Esquema de síntese para uma ligação entre o fosfonamidato de fluoróforo Cy5 com o trastuzumab.



(i) 1000 eq. DTT; 50 mM contendo borato PBS, pH 8.0, 37°C, 30 minutos; (ii) 120 eq. **11**, 14 °C, 16h.

Fonte: KASPER, M. et al., 2019. Adaptado.

Dessa forma é possível a ocorrência simplificada da conjugação de uma molécula complexa a um anticorpo ou proteína, como pode ser exemplificado pelo processo de conjugação do anticorpo-fluoróforo, onde através da modificação do anticorpo trastuzumab com o uso do fosfonamidato-Cy5 fluorescente, onde o Cy5 é a cisteína seletiva, ocorrendo uma modificação por conta da redução e alquilação das ligações dissulfeto intercadeias, gerando o anticorpo conjugado de forma bem sucedida sendo comprovada pela medição de fluorescência das cadeias do composto (KASPER, et al., 2019).

Importante lembrar também de que a cisteína (Cys) é uma das responsáveis pela ocorrência das bioconjugações com o etinilfosfonamidato por conta de sua seletividade intrínseca.

3.2.4 Síntese da esfingofungina C e seus derivados com abordagem modular

Sendo representantes de umas das principais classes de lipídios eucarióticos (HANNUN; OBEID., 2011). Os esfingolipídios são uma parte importante das

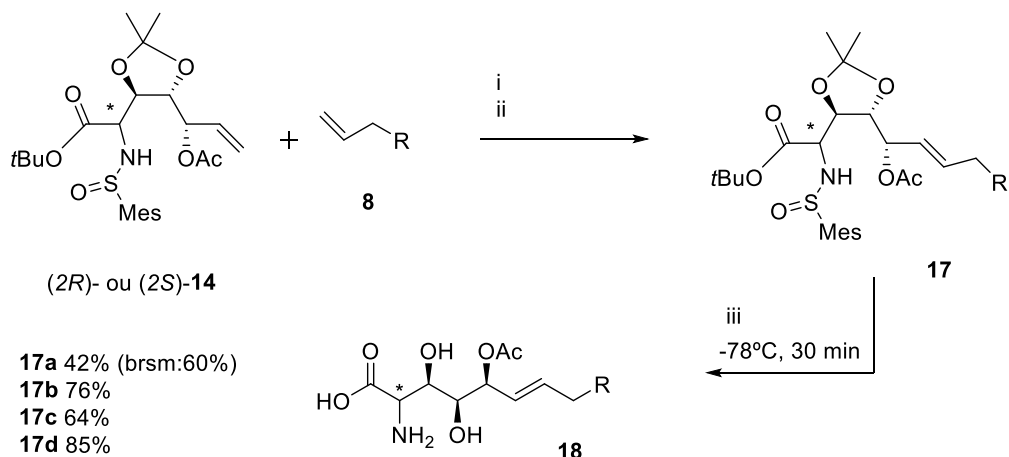
membranas celulares e são cruciais para inúmeros processos celulares, como a sinalização celular e o reconhecimento de célula-célula (HANNUN; OBEID., 2018).

Por conta de suas características, os moduladores da biossíntese dos esfingolipídios começaram a despertar então um crescente interesse no meio da química medicinal, onde atualmente isto tem se voltado principalmente para sua pesquisa como inibidores da enzima serina palmitoiltransferase (SPT), responsável por catalisar a condensação do aminoácido serina com o palmitoil-CoA para realizar a produção do 3-cetodihidroesfingosina (BISSELL, et al., 2022).

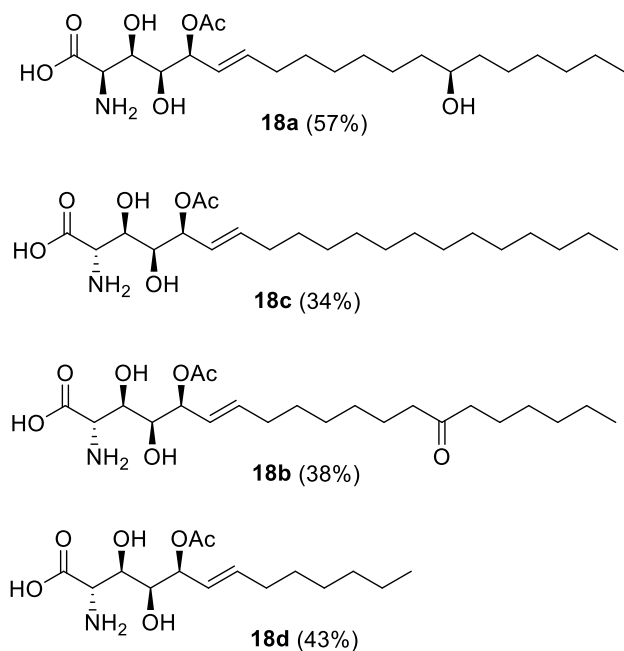
E dentre os inibidores que mais se destacaram por sua potência, têm-se as esfingofunginas, que por possuírem características estruturais impressionantes e propriedades farmacológicas importantes, se tornaram alvos sintéticos extremamente populares. E por isto, Raguž e seus colaboradores em 2022, decidiram encontrar uma flexível abordagem sintética, implementando de forma bem sucedida uma estratégia de acoplamento cruzado descarboxilativo para uma síntese total das esfingofunginas, reduzindo a quantidade de etapas de sua reação, e tornando possível a obtenção de seus derivados.

Na reação de acoplamento visando a obtenção da esfingofungina C, foi preparado inicialmente sulfinil iminas quirais a partir de terc - butil glioxilato e sulfinilaminas recém preparadas. Em seguida foi preparado o parceiro de acoplamento correto, trazendo consigo 3 centros estereogênicos. Na 3ª etapa, houve então a saponificação da amida de Weinreb e o álcool secundário sendo acetilado, obtendo ao fim os dois parceiros de acoplamento necessários para a realização da reação (RAGUŽ, et al., 2022).

Após o entendimento e passos iniciais da reação de acoplamento cruzado, a síntese da esfingofungina C foi finalizada, ocorrendo primeiro a reação entre o diastereômero (2S) e o alceno usando o catalisador de Grubbs de 2º geração para produzir o produto totalmente protegido. Após isso, houve a reação de metátase para haver um bom rendimento ao final, onde foi necessário usar novamente o catalisador de Grubbs em pequenas porções e por um certo tempo. E então, ao fim, houve a desproteção global e o tratamento com solução de BCl_3 em -78°C , para produzir finalmente o inibidor esfingofungina C.

Esquema 16: Esquema de síntese da esfingofungina C e seus derivados não naturais.

(i) Grubbs 2ª Geração, CuI; (ii) DCM, 40°C.; (iii) 1 M BCl₃, DCM



Fonte: RAGUŽ, L. et al., 2022. Adaptado.

Através da flexibilidade que a modularidade traz consigo, foi possível produzir não só o inibidor estudado de forma rápida mas também derivados do mesmo de forma ágil e com um bom rendimento.

3.3 NOVAS TECNOLOGIAS DESENVOLVIDAS PARA UMA ABORDAGEM MODULAR EM SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS

De acordo com a pesquisa realizada, foram encontrados 42 artigos publicados entre os anos de 2017 a 2022 que abordam o uso de novas tecnologias para a construção de compostos por meio de uma abordagem modular, todos com o objetivo de realizarem sínteses convergentes em menores etapas, utilizando compostos que funcionem como blocos construtores que possam ser intercambiáveis.

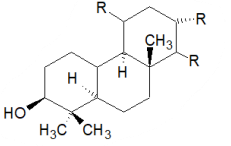
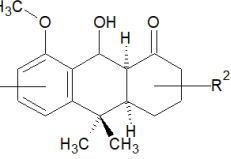

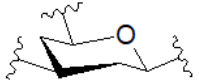
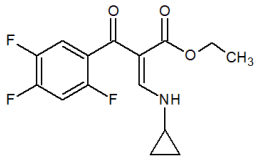
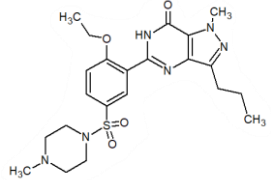
A grande maioria dos artigos aborda principalmente a incorporação dos reagentes dentro de microreatores e aparelhagem de alta pressão (NOËL; HESSEL., 2013). Estando essas reações enquadradas na estratégia da síntese química de fluxo contínuo, que é uma das principais metodologias que fazem parte da abordagem modular, sendo descritas em uma grande variedade estudos de síntese total.

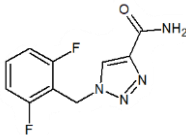
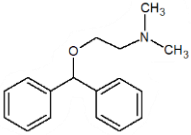
É interessante notar que outra grande demanda de estudos tratou a respeito das ferramentas tecnológicas de inteligência artificial, que contribuem diretamente para o fornecimento de informações fidedignas sobre todas as estruturas sintetizadas bem como permite uma automação de todo o processo (STEINER, S. et al. 2019).

Pois a modularidade não está apenas a atrelada a síntese propriamente dita, mas também a agilidade de acoplar processos de síntese e identificação dos produtos de forma simultânea. Isso reduz a necessidade de etapas de tratamento e purificação dos compostos, podendo estes serem identificados durante a própria síntese.

Além disso, uma das grandes vantagens desses métodos está em oferecer maior segurança para os manipuladores, visto que há diversas substâncias instáveis que podem ser tóxicas quando inaladas, no qual o uso desses sistemas fechados tem a capacidade de eliminar esses resíduos que são produzidos durante a reação. Algumas aplicações mais relevantes sobre o uso de novas estratégias sintéticas bem como novas tecnologias que fazem parte da abordagem modular, para realização da síntese de novos compostos bioativos estão descritas na tabela abaixo, contendo também a finalidades terapêuticas associadas com os compostos bioativos sintetizados.

Tabela: Aplicações mais relevantes sobre o uso de novas estratégias sintéticas bem como novas tecnologias ligadas a abordagem modular.

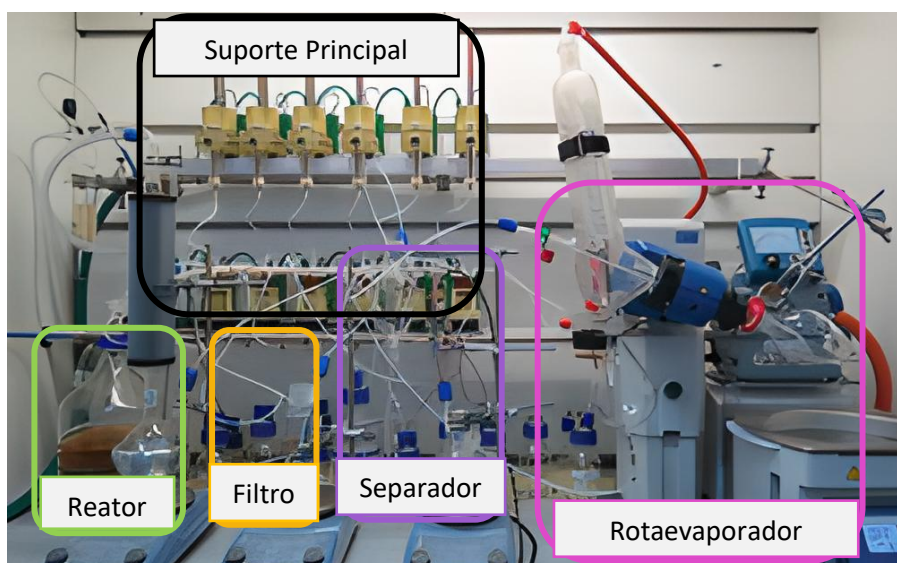
Tipo de abordagem	Composto	Finalidade terapêutica	Referência
Bio-ortogonal	 <p>Meroterpenoides</p>	Anti-colinesterase	LI et al., 2019
Automação	 <p>Tetraciclina</p>	Antimicrobiano	JIANG et al., 2020
Automação	 <p>Oligossacarídeos</p>	Imunomodulação, antimicrobiano	PARDO-VARGAS; DELBIANCO; SEEBERGER, 2018
Bio-ortogonal	 <p>Oligossacarídeos</p>	Anticoagulantes	ZHANG et al., 2019.
Automação	 <p>Ciprofloxacino</p>	Antimicrobiano	LIN et al., 2017.
Automação	 <p>Sildenafil</p>	Disfunção erétil	STEINER et al., 2019.

	 <p>Rufinamida</p>	Anticonvulsivante	
	 <p>Nitol</p>	Anti-histamínico	

3.3.1 Estratégias computacionais e automação

Steiner e colaboradores (2019) realizaram a síntese e purificação de três compostos comerciais (Nitol, Rufinamida e Sildenafil) utilizando uma abordagem modular completamente automatizada, não havendo nenhuma intervenção manual por parte dos pesquisadores. Todas as sínteses foram realizadas através de comandos realizados por linguagem de programação, no qual os produtos obtidos apresentaram um rendimento igual ou maior do que a síntese realizada manualmente.

Figura 6: Sistema robotizado de síntese modular.



Fonte: STEINER, S. et al. 2019.

Além disso, todo o processo sintético é armazenado em códigos de programação que podem ser transferidos para outras plataformas de síntese, sendo

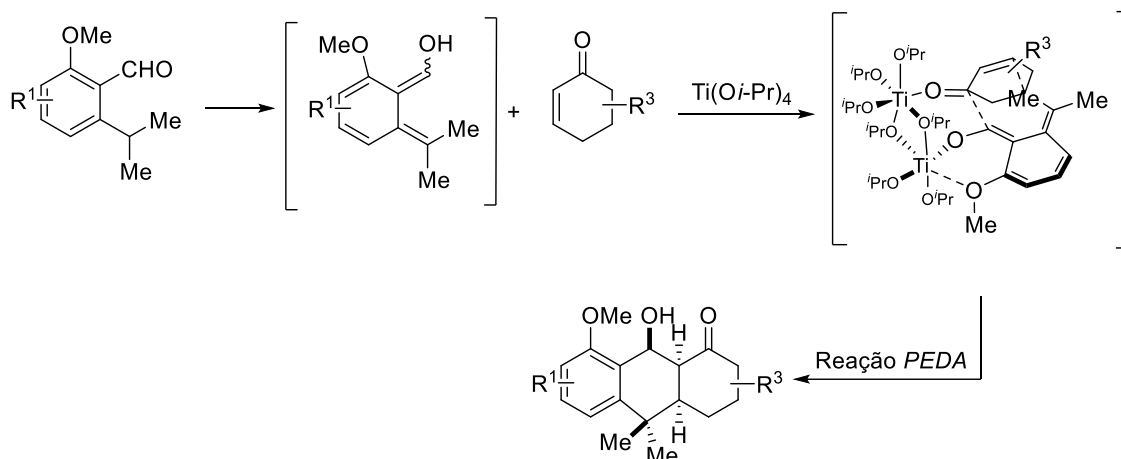
totalmente reprodutível. De acordo com os autores essa ferramenta pode ser empregada para o desenvolvimento de uma ampla variedade de compostos bioativos de menor ou maior complexidade, podendo ser empregada para sínteses por acoplamento cruzado, química de fluxo, para o escalonamento de otimização de compostos e até mesmo em uma triagem de alto rendimento.

Uma grande demonstração da aplicabilidade de aprendizagem de máquina com a química de fluxo contínuo foi realizada por Fitzpatrick, Battilocchio e Ley (2016) que realizaram uma variedade de sínteses envolvendo estruturas incomuns de ácido borônico com diazocompostos gerando uma ampla gama de compostos bioativos, demonstrando que essa estratégia de acoplamento pode servir bem aos propósitos da indústria farmacêutica, que tem como objetivo obter uma variedade de compostos em menor tempo e com um menor número de etapas possíveis. Mesmo que este trabalho não tenha descrito a aplicação desta metodologia em uma síntese de abordagem modular, sua estratégia pode ser empregada para tal finalidade.

Outra estratégia bastante eficaz foi empregada para síntese de glicoconjugados, obtidos através da técnica denominada montagem de glicanos automatizada (AGA), sendo a primeira síntese baseada em blocos construtores disponibilizada no mercado segundo os autores do trabalho, podendo essa síntese ser realizada por qualquer químico que esteja interessado em síntese de carboidratos. A síntese se inicia com uma glicosilação seguida de reações consecutivas de acoplamento, utilizando blocos construtores disponíveis comercialmente como o ácido glicurônico e N-acetil-galactosamina, no qual esse estudo foi capaz de realizar a síntese de glicosaminoglicanos sulfatados e sialilados a partir destes blocos construtores, gerando estruturas oligossacarídeas que podem ser aplicadas no desenvolvimento de vacinas antitumorais (PARDO-VARGAS, DELBIANCO, SEEBERGER, 2018).

Recentemente, uma síntese total de três famílias de antibióticos naturais (antrabenzoxocinonas, fasamicinas, naftacemicinas e benastatinas) foi realizada de forma automatizada utilizando fotoenolização/Diels-Alder (PEDA) mediada por titânio com a química de fluxo em microreatores que ampliaram a reação fotoquímica. Essa síntese forneceu a formação de esqueletos policíclicos em 6 a 10 etapas, fornecendo uma variedade de estruturas que permitiram estudos de relação estrutura-atividade (SAR) dos compostos bem como seus mecanismos de reação (JIANG et al., 2020).

Figura 7: Reação de fotoenolização/Diels-Alder (PEDA).



Fonte: JIANG et al., 2020.

Outra síntese bem sucedida com o auxílio da automação foi realizada para obtenção do fármaco ciprofloxacino, um dos antibióticos de amplo espectro mais utilizados no tratamento de infecções bacterianas resistentes. A partir da utilização de blocos construtores simples a reação foi realizada em cinco reatores de fluxo colocando-se cada bloco em uma sequência linear, sendo necessária apenas a adição de um componente extra durante o processo para remoção do subproduto, no qual a reação completa não durou mais que 9 minutos, sendo a síntese convencional realizada em 24 horas (LIN et al., 2017).

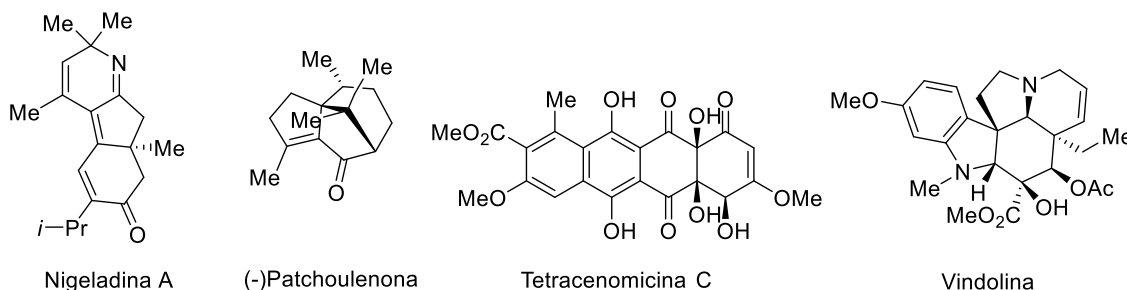
3.3.2 Reações bio-ortogonais

As reações bio-ortogonais são estratégias que utilizam o sistema biológico para síntese de compostos orgânicos, nos quais os reagentes utilizados para tal finalidade são inertes ao organismo no qual a reação foi realizada. A abordagem por meio de reações bio-ortogonais é ainda pouco empregada na síntese de fármacos com estruturas de grande complexidade, sendo sua utilização direcionada principalmente para produção de marcadores para diagnósticos de processos tumorais, e também no carregamento de fármacos. Ainda assim, foram encontrados trabalhos que utilizam esta tecnologia para obtenção de compostos terapêuticos de alta complexidade.

Pesquisadores do instituto de pesquisas *The Scripps* descreveram importantes sínteses de compostos naturais complexos que foram realizadas recentemente utilizando o sistemas quimioenzimáticos (monoxigenase do complexo do citocromo P450 (CIP 450), tolueno dioxigenase, flavina monoxigenase e dioxigenase

dependente de alfa-cetoglutarato e ferro) para obtenção da Nigeladina A, (-)patchoulenona, tetracenomicina, vindolina respectivamente. Este resultado não foi colocado na tabela devido a variedade de estruturas descritas (KING-SMITH, ZWICK, RENATA, 2017).

Figura 8: Estruturas químicas do produtos obtidos através da utilização de sistemas quimioenzimáticos.

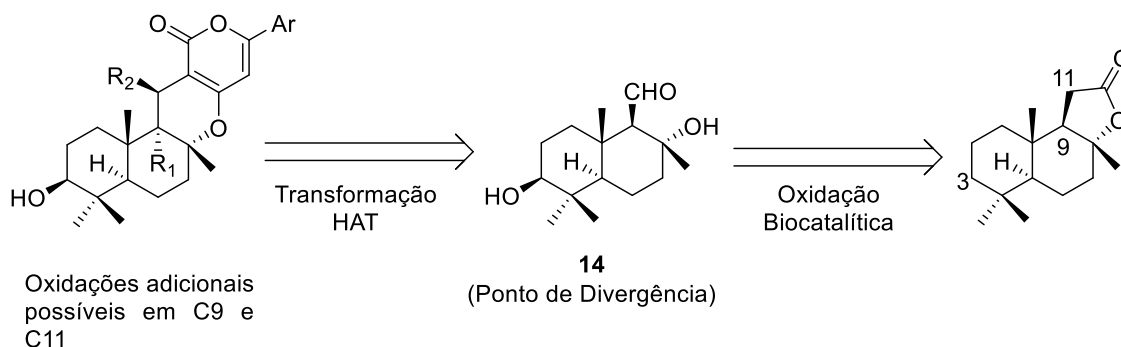


Fonte: KING-SMITH; ZWICK; RENATA, 2017.

Uma abordagem semelhante foi empregada por Li e seus colaboradores em 2020, na síntese total de meroterpenóides oxidados, que foram obtidos através de uma nova análise retrossintética baseada em transformações radiculares biocatalisadas.

A partir desta estratégia foi possível obter meroterpenóides em 7 a 12 etapas com um eficiente controle estereoquímico das reações de hidrogenação e hidroxilação, sendo as etapas de redução baseada em transferências de átomos de hidrogênio (HAT) que permitem a formação de intermediários termodinâmicos com alta seletividade (LI et al., 2020).

Esquema 17: Esquema de síntese meroterpenóides oxidados.



Fonte: LI, J. et al. 2020. Adaptado.

Outra síntese de glicosaminoglicanos também foi encontrada, porém sua aplicação via síntese catalisada quimioenzimática é diferente da automação anteriormente abordada (PARDO-VARGAS; DELBIANCO; SEEBERGER, 2018). Desta vez, o objetivo desse trabalho foi a obtenção de multigramas de heparinas de baixo peso molecular (HBPMs), um importante anticoagulante utilizado no tratamento de distúrbios circulatórios.

A síntese foi realizada utilizando enzimas glicosiltransferase e um açúcares não naturais ligados a uridina di-fosfato seguido de detrifluoroacetilação alcalina e transferência de grupos sulfato (sulfotransferases) foi possível obter a heparina sintética com alto grau de pureza sendo as reações realizadas sob condições suaves e com maior regioseletividade e maior estereoseletividade quando comparada com síntese química tradicional (ZHANG et al., 2019).

4 METODOLOGIA

Como parte do processo de coleta de dados, foi usado dois sites. O primeiro foi o portal Periódicos da CAPES, onde foi pesquisado os títulos (modular synthesis, organic synthesis) entre o período de 2000 até 2022. Desta forma foram vistos inúmeros artigos, e dentre eles foram separados aqueles que explicavam o conceito e o uso deste tipo de reação para o âmbito da síntese orgânica, além de também ter sido verificado a sua relevância quanto a número de citações e obras publicadas referentes ao tema. E o segundo, foi o Google acadêmico, de onde foram retirados vários dos artigos usados na estruturação da fundamentação teórica, trazendo dados e pesquisas atuais.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Ao longo de décadas do desenvolvimento humano, sempre se buscou formas de acelerar procedimentos demorados, simplificar mecanismos complexos e aprimorar métodos, e na ciência não é diferente. Na área da Química medicinal, ressaltando a síntese orgânica, sempre houve estudos para agilizar os processos de obtenção de compostos bioativos, aprimorar suas ações perante o organismo humano e aumentar a produção de possíveis fármacos em um mundo onde continuamente há o crescimento e desenvolvimento de novas e antigas enfermidades a se combater, sendo aqui que as reações modulares se destacam como uma poderosa ferramenta.

Apresentando grande eficiência e relevância nos últimos tempos, a abordagem modular na síntese de compostos bioativos têm-se tornado uma realidade por suas vantagens, auxiliando na diminuição de etapas de uma reação, melhorando a automatização de uma síntese, inovando com a formulação de novos métodos sintéticos e aumentando a biblioteca de compostos, pela ideia de gerar diversas combinações estruturais que conseqüentemente podem vir a gerar distintos produtos apresentando diferentes atividades biológicas.

As reações modulares demonstram um grande potencial de se expandir e se estabelecer no âmbito da química medicinal, trazendo inovações e tornando possível inúmeras descobertas em um tempo reduzido de trabalho. Devido a grande relevância e aplicação da modularidade em síntese orgânica descritas no presente trabalho de conclusão de Curso e da inexistência de artigos sobre o tema abordado em língua portuguesa, o nosso grupo de pesquisa pretende, como perspectiva, elaborar um artigo de revisão e submetê-lo à um periódico indexado.

REFERÊNCIAS

- AZEVEDO, L. D. et al. Sínteses e propriedades de fármacos inibidores da tirosina quinase BCR-ABL, utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica. **Química Nova**, v. 40, n. 7, p. 791-809, 2017.
- BARREIRO, E. J. et al. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, v. 20, n. 3, p. 300-310, 1997.
- BECK, J. C. et al. A modular approach to prepare enantioenriched cyclobutanes: synthesis of (+)-rumphellaone A†. **Chemical science**, v. 10, n. 8, p. 2315-2319, 2019.
- BURKE, M. D.; SCHREIBER, S. L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. **Angewandte chemie international edition**, v. 43, n. 1, p. 46-58, 2004.
- BLAIR, D. J.; BURKE, M. D. Modular synthesis enables molecular ju-jitsu in the fight against antibiotic resistance. **Nature Rev. Microbiol**, v. 586, p. 32-33, 2020.
- BISSELL, A. U. et al. Biosynthesis of the Sphingolipid Inhibitors Sphingofungins in Filamentous Fungi Requires Aminomalonate as a Metabolic Precursor. **ACS Chemical Biology**, v. 17, n. 2, p. 386-394, 2022.
- BOSTRÖM, J. et al. Expanding the medicinal chemistry synthetic toolbox. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, n. 10, p. 709-727, 2018.
- CUEVAS, C.; FRANCESCH, A. Development of Yondelis®(trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. **Natural product reports**, v. 26, n. 3, p. 322-337, 2009.
- CHEN, C. et al. Convergent Diversity-Oriented Synthesis of Small-Molecule Hybrids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 15, p. 2249-2252, 2005.
- DO AMARAL, A. T.; MONTANARI, C. A. Química medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. **Química Nova**, v. 25, n. Supl 1, p. 39-44, 2002.
- DU, Z. et al. Lacto-N-biose synthesis via a modular enzymatic cascade with ATP regeneration. **IScience**, v. 24, n. 3, p. 102236, 2021.
- FENG, L. et al. Modular Total Synthesis in Reticular Chemistry. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, n. 6, p. 3069-3076, 2020.
- FITZPATRICK, D. E.; BATTILOCCHIO, C.; LEY, S. V. Enabling technologies for the future of chemical synthesis. **ACS central science**, v. 2, n. 3, p. 131-138, 2016.
- GORSE, A. D. Diversity in medicinal chemistry space. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 6, n. 1, p. 3-18, 2006.
- GODFREY, A. G.; MASQUELIN, T.; HEMMERLE, H. A remote-controlled adaptive medchem lab: an innovative approach to enable drug discovery in the 21st Century. **Drug Discovery Today**, v. 18, n. 17-18, p. 795-802, 2013.
- GUNNOO, S. B.; MADDER, A. Chemical protein modification through cysteine. **ChemBioChem**, v. 17, n. 7, p. 529-553, 2016.
- HANNUN, Y. A.; OBEID, L. M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. **Nature reviews Molecular cell biologia**, v. 19, n. 3, p. 175-191, 2018.

HANNUN, Y. A.; OBEID, L. M. Many ceramides. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 32, p. 27855-27862, 2011.

HUFFMAN, M. A. et al. Design of an in vitro biocatalytic cascade for the manufacture of islatravir. **Science**, v. 366, n. 6470, p. 1255-1259, 2019.

JIANG, D. et al. Total Synthesis of Three Families of Natural Antibiotics: Anthrabenzoxocinones, Fasamycins/Naphthacemycins, and Benastatins. **CCS Chemistry**, v. 2, n. 6, p. 800-812, 2020.

KASPER, M. et al. Cysteine-Selective Phosphoramidate Electrophiles for Modular Protein Bioconjugations. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 58, n. 34, p. 11625-11630, 2019.

KHATRI, H. R. et al. Modular total synthesis and cell-based anticancer activity evaluation of ouabagenin and other cardiotonic steroids with varying degrees of oxygenation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 12, p. 4849-4860, 2019.

KING-SMITH, E.; ZWICK III, C. R.; RENATA, H. Applications of oxygenases in the chemoenzymatic total synthesis of complex natural products. **Biochemistry**, v. 57, n. 4, p. 403-412, 2018.

KUMAR, R. et al. Enantiomeric separation of pharmaceutically important drug intermediates using a Metagenomic lipase and optimization of its large scale production. **International journal of biological macromolecules**, v. 95, p. 995-1003, 2017.

LEY, S. V. et al. Machine-assisted organic synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 54, n. 35, p. 10122-10136, 2015.

LIMA, V. L. E. Drugs and chirality: a brief overview. **Química Nova**, v. 20, n. 6, p. 657-663, 1997.

LI, J. et al. Merging chemoenzymatic and radical-based retrosynthetic logic for rapid and modular synthesis of oxidized meroterpenoids. **Nature Chemistry**, v. 12, n. 2, p. 173-179, 2020.

LI, L. et al. Divergent strategy in natural product total synthesis. **Chemical reviews**, v. 118, n. 7, p. 3752-3832, 2018.

LI, Q. et al. Synthetic group A streptogramin antibiotics that overcome Vat resistance. **Nature**, v. 586, n. 7827, p. 145-150, 2020.

LIN, H. et al. A rapid total synthesis of ciprofloxacin hydrochloride in continuous flow. **Angewandte Chemie**, v. 129, n. 30, p. 8996-8999, 2017.

MACCOSS, M.; BAILLIE, T. A. Organic chemistry in drug discovery. *Science*, v. 303, n. 5665, p. 1810-1813, 2004. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1096800>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

MAJHI, S.; DAS, D. Chemical derivatization of natural products: semisynthesis and pharmacological aspects-A decade update. **Tetrahedron**, v. 78, p. 131801, 2021.

- MANDRIOLI, R.; RAGGI, M. A. Advances in the enantioseparation of second-generation antidepressant drugs by electrodriven methods. **Electrophoresis**, v. 27, n. 1, p. 213-221, 2006.
- MASSE, C. E. et al. Divergent structural complexity from a linear reaction sequence: synthesis of fused and spirobicyclic gamma-lactams from common synthetic precursors. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 293-296, 2006.
- MUKHERJEE, J. P. et al. A Modular Synthesis of Some Biologically Relevant Cyclic Peptides through Late-Stage Functionalization. **Synthesis**, v. 48, n. 08, p. 1181-1190, 2016.
- NELSON, N.; BEN-SHEM, A. The complex architecture of oxygenic photosynthesis. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 5, n. 12, p. 971-982, 2004.
- NETZ, N.; OPATZ, T. A Modular Formal Total Synthesis of (±)-Cycloclavine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 4, p. 1723-1730, 2016.
- NOËL, T.; HESSEL, V. Membrane microreactors: gas-liquid reactions made easy. **ChemSusChem**, v. 6, n. 3, p. 405-407, 2013.
- ORLANDO, R. M. Importância farmacêutica de fármacos quirais. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 4, n. 1, 2007.
- OTTO, N.; FERENC, D.; OPATZ, T. A Modular Access to (+/-)-Tubocurine and (+/-)-Curine - Formal Total Synthesis of Tubocurarine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 2, p. 1205-1217, 2017.
- PARDO-VARGAS, A.; DELBIANCO, M.; SEEBERGER, P. H. Automated glycan assembly as an enabling technology. **Current opinion in chemical biology**, v. 46, p. 48-55, 2018.
- PATEL, R. N. Biocatalytic synthesis of intermediates for the synthesis of chiral drug substances. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 12, n. 6, p. 587-604, 2001.
- PATRICK, G. L. **An introduction to medicinal chemistry**. Oxford university press, 2013.
- PFLÄSTERER, D.; HASHMI, A. S. K. Gold catalysis in total synthesis—recent achievements. **Chemical Society Reviews**, v. 45, n. 5, p. 1331-1367, 2016.
- RAGUŽ, L. et al. A Modular Approach to the Antifungal Sphingofungin Family: Concise Total Synthesis of Sphingofungin A and C. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 61, n. 5, p. e202112616, 2022.
- RANIERI, B. et al. Synthesis of rumphellaone A and hushinone by a gold-catalyzed [2+ 2] cycloaddition. **Organic letters**, v. 18, n. 7, p. 1614-1617, 2016.
- SANGI, D. P. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química Nova**, v. 39, n. 8, p. 995-1006, 2016.
- SHENNAN, B. D. A. et al. A modular and divergent approach to spirocyclic pyrrolidines. **Chemical Science**, v. 11, n. 38, p. 10354-10360, 2020.
- SMITH, G. F. Medicinal chemistry by the numbers: the physicochemistry, thermodynamics and kinetics of modern drug design. In: **Progress in medicinal chemistry**. Elsevier, v. 48, p. 1-29, 2009.

SONG, Z. et al. One-pot reactions for modular synthesis of polysubstituted and fused pyridines. **Organic letters**, v. 18, n. 21, p. 5640-5643, 2016.

SPERL, J. M.; SIEBER, V. Multienzyme Cascade Reactions • Status and Recent Advances. **Acs Catalysis**, v. 8, n. 3, p. 2385-2396, 2018.

SUN, A. W.; LACKNER, S.; STOLTZ, B. M. Modularity: Adding New Dimensions to Total Synthesis. **Trends in Chemistry**, v. 1, n. 7, p. 630-643, 2019. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/chemistry/fulltext/S2589-5974\(19\)30133-9](https://www.cell.com/trends/chemistry/fulltext/S2589-5974(19)30133-9)>. Acesso em: 18 abr. 2022.

STEINER, S. et al. Organic synthesis in a modular robotic system driven by a chemical programming language. *Science*, v. 363, n. 6423, 2019. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aav2211>>. Acesso em: 18 abr. 2022.

STEPHANOPOULOS, N.; FRANCIS, M. B. Choosing an effective protein bioconjugation strategy. **Nature chemical biology**, v. 7, n. 12, p. 876-884, 2011.

TAN, D. S. Diversity-oriented synthesis: exploring the intersections between chemistry and biology. **Nature chemical biology**, v. 1, n. 2, p. 74-84. 2005.

TAKEMURA, H. et al. 2-Azidoacrylamides as compact platforms for efficient modular synthesis. **Chemical Communications**, v. 56, n. 99, p. 15541-15544, 2020.

THOMAS, G. L.; WYATT, E. E.; SPRING, D. R. Enriching chemical space with diversity-oriented synthesis. **Current Opinion in Drug Discovery and Development**, v. 9, n. 6, p. 700-712, 2006.

WOLLNITZKE, P. et al. Total Synthesis of Ajudazol A by a Modular Oxazole Diversification Strategy. **Organic Letters**, v. 22, n. 16, p. 6344-6348, 2020.

WEI, Y.; SHI, M. Divergent synthesis of carbo-and heterocycles via gold-catalyzed reactions. *ACS Catalysis*, v. 6, n. 4, p. 2515-2524, 2016.

ZHANG, X. et al. Chemoenzymatic synthesis of glycosaminoglycans. **Accounts of Chemical Research**, v. 53, n. 2, p. 335-346, 2019.