

Uma Breve Revisão sobre a Síntese do Anel Heterocíclico da Sidnona e Atividade Anticâncer de seus Derivados

A Brief Review of Sydnone Heterocyclic Ring Synthesis and Anti-Cancer Activity of its Derivatives

Igor Resendes Barbosa,^a Aurea Echevarria^{a,*}

^a Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CEP 23890-000, Seropédica-RJ, Brasil

*E-mail: echevarr@ufrj.br

Recebido em: 5 de Dezembro de 2021

Aceito em: 23 de Fevereiro de 2022

Publicado online: 7 de Abril de 2022

Sydnonas are among the most studied mesoionic compounds to date, especially for their unusual structure and utility to act as precursors in the synthesis of other important heterocycles through sydnone-alkyne and sydnone-alkene cycloaddition reactions. Also, many studies have been focused on the medicinal chemistry aspects of these compounds, revealing their wide range of biological activities. This article presents a brief discussion regarding the structure, reactivity, aromaticity, and synthesis of the heterocyclic sydnone ring (1,2,3-oxadiazolium ring). Also, different derivatives are presented, describing their anticancer activities and, in some cases, their possible mechanisms of action.

Keywords: 1,2,3-oxadiazolium-5-olate; mesoionic compounds; cytotoxic activity.

1. Introdução

As sidnonas são compostos heterocíclicos de cinco membros, formados por um núcleo de 1,2,3-oxadiazol com um átomo de oxigênio exocíclico conectado à posição 5 do anel heterocíclico, sendo comumente representados na literatura pelas estruturas I e VII (Figura 1). São, possivelmente, os representantes mais estudados da classe dos compostos mesoiônicos, tendo atraído a atenção de pesquisadores desde a sua descoberta em 1935¹ devido, em parte, a sua estrutura molecular incomum.² A utilidade sintética desses compostos, que podem atuar como precursores de outros heterociclos por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar com alcinos ou alcenos, consiste em um dos maiores motivos pelo seu interesse. No entanto, os aspectos que destacam as sidnonas como importantes *síntons* em síntese orgânica são amplamente discutidos em revisões recentes³⁻⁸ e não são o foco deste artigo. A presente revisão tem como o principal intuito destacar as diversas metodologias para a síntese do anel heterocíclico das sidnonas e a atividade anticâncer dessas substâncias.

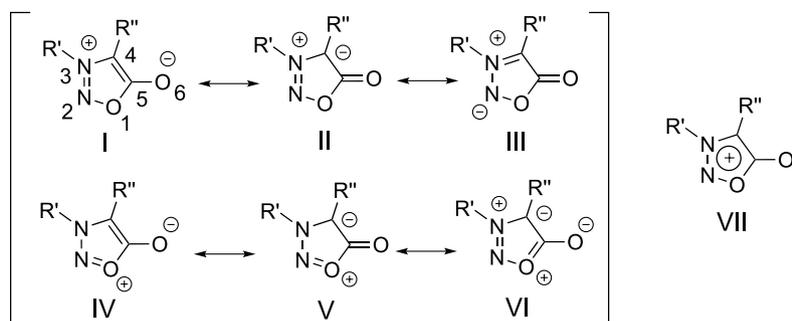


Figura 1. Estruturas canônicas de ressonância das sidnonas (I-VI) e uma representação usual em VII. A numeração utilizada ao longo do artigo para os átomos do heterociclo é indicada na estrutura I

Embora as sidnonas sejam o único foco desta revisão, é importante ao menos mencionar que outros compostos mesoiônicos, e seus respectivos cloridratos, como as sidnona iminas⁹ e aqueles contendo os anéis 1,3,4-tiadiazólio¹⁰⁻¹² e 1,3-tiazólio-5-tiolato¹³⁻¹⁵ também têm sido estudados quanto a suas aplicações biológicas e tecnológicas, havendo, inclusive, diversas contribuições de grupos de pesquisa brasileiros para a área.

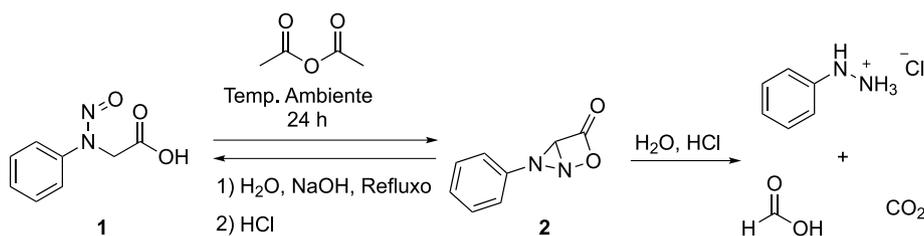
2. Metodologia

Esta revisão foi realizada utilizando como fonte, principalmente, o banco de dados da base Scopus, acessado pelo site de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Essa base de dados, Scopus, segundo a CAPES, possui mais de 22.000 títulos envolvendo mais de 5.000 editoras, abrangendo todas as áreas do conhecimento. Para a recuperação dos artigos científicos fez-se uma busca utilizando-se a seguinte combinação de palavras-chave: “*sydnone*” OR “*sydrones*” OR “*1,2,3-oxadiazolium-5-olate*”.

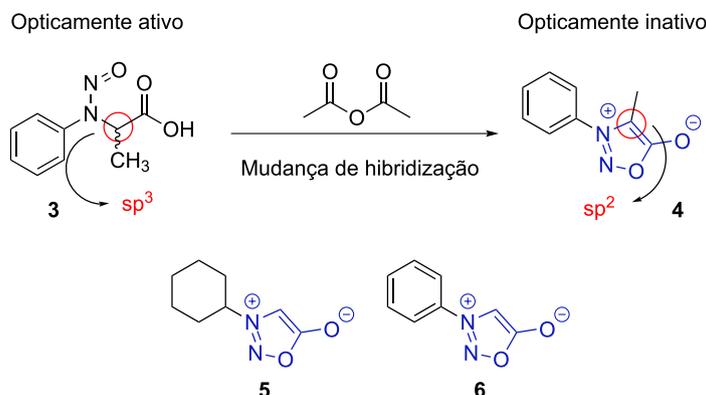
3. Histórico e Estrutura das Sidnonas

Earl e Mackney¹ descreveram em um artigo publicado em 1935, que ao tratar a *N*-nitroso-*N*-fenil-glicina (**1**) com anidrido acético, à temperatura ambiente, uma reação ocorreu com a formação de um composto ao qual foi atribuída a estrutura bicíclica **2**, conforme o Esquema 1. Os autores também avaliaram a estabilidade desse produto em meio ácido e básico. Ao aquecer em meio de ácido clorídrico, **2** foi decomposto em fenil-hidrazina, CO₂ e ácido fórmico, enquanto em uma solução aquosa de hidróxido de sódio 5%, em refluxo, o precursor **1** foi regenerado. Em alusão à Universidade de Sydney, Austrália, local em que esse primeiro estudo foi realizado, foi proposto referir-se a substâncias deste tipo como sidnonas, sendo **2** a 3-fenil-sidnona, ou *N*-fenil-sidnona.¹⁶

A estrutura bicíclica inicialmente proposta, contendo



Esquema 1. Síntese da sidnona e sua estrutura bicíclica proposta por Earl e Mackney¹



Esquema 2. Mudança de hibridização do carbono assimétrico e consequente perda de atividade óptica com a formação das sidnonas. Estrutura dos compostos **5** e **6**

os anéis de 3 e 4 membros fusionados, foi questionada em inúmeros trabalhos subsequentes, tendo sido considerada inconsistente com as propriedades desses compostos.¹⁷⁻²⁰ Primeiramente, uma molécula como **2** provavelmente seria instável devido a estrutura altamente tensionada, no entanto, as sidnonas mostravam ser estáveis, não decompondo apreciavelmente quando aquecidas e podendo ser recristalizadas em água, etanol e outros solventes.¹⁷ Ainda, uma estrutura como **2** implicaria na existência de isômeros opticamente ativos, devido a presença de um carbono assimétrico no anel heterocíclico. Contudo, alguns trabalhos demonstraram que nitroso-glicinas opticamente ativas, como a forma destro-rotatória da *N*-nitroso-*N*-fenil-alanina era convertida na sidnona opticamente inativa,^{17,21} provavelmente devido a mudança de hibridização do carbono assimétrico sp³ para um carbono sp² (Esquema 2). Com base nessas e em outras evidências, Baker *et al.*² sugeriram em 1949 uma estrutura modificada, que consistia em um anel de cinco membros, o qual só poderia ser representado por um híbrido de ressonância de muitos contribuintes dipolares e tetrapolares, alguns dos quais se encontram representados na Figura 1 (I-VI). Segundo os autores, as sidnonas teriam caráter aromático, o que explicaria a sua estabilidade. Ainda, de acordo com a nova estrutura, o anel seria planar, sem carbono assimétrico e não poderia possuir atividade óptica (Esquema 2).

Baker *et al.* também forneceram mais evidências em apoio à essa proposta estrutural através de um estudo dos espectros de ultravioleta de algumas sidnonas em solução alcoólica.² Mesmo quando a molécula possuía somente um grupo alifático em sua estrutura (**5**), além do heterociclo, seu espectro apresentava uma banda de absorção intensa

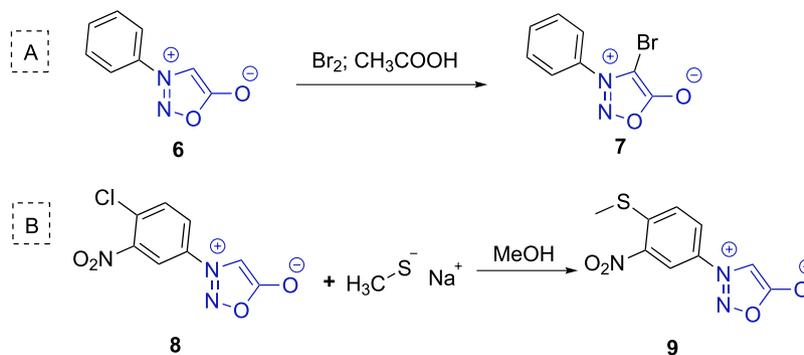
em uma região característica de compostos com sistemas conjugados, como um grupo aromático. Essa banda, observada em 292 nm no espectro de **5** foi atribuída ao anel da sidnona, por ser o único sistema conjugado possível. Na 3-fenil-sidnona (**6**) essa banda foi deslocada para 310 nm, mudança atribuída a uma possível conjugação entre o heterociclo e o anel benzênico. Por fim, esses autores propuseram o uso do termo mesoiônico (de “mesomérico” e “iônico”) para descrever compostos que, assim como as sidnonas, possuíssem estruturas heterocíclicas dipolares híbridas de diversas formas iônicas contribuintes.

Embora esses autores não tenham sido os primeiros a sugerirem moléculas com essas características estruturais, seu trabalho representou um marco importante para o desenvolvimento da química dos compostos heterocíclicos, principalmente por terem reconhecido de forma mais ampla esse tipo de molécula e por terem proposto o uso do termo mesoiônico, que passou a agrupar moléculas como as sidnonas, as sidnona iminas e diversas outras em uma numerosa família de compostos.^{22,23} Desde então, novos compostos mesoiônicos têm sido obtidos e estudados. Inicialmente, a definição de compostos mesoiônicos incluía anéis de seis membros,²⁴ porém, de acordo com definições posteriores, seu uso deveria ser restrito a anéis de cinco membros. Ollis e Ramsden²⁵ publicaram em 1976 uma revisão apresentando os heterocíclis mesoiônicos conhecidos até aquele momento.

Quando a estrutura mesoiônica das sidnonas foi proposta, foram sugeridas algumas simbologias para a sua representação, como a VII, que passou a ser muito utilizada. Nesta, a carga negativa é localizada no átomo exocíclico, deixando uma carga positiva e um sexteto de elétrons π conjugados no anel, representados pelo sinal (+) em um círculo. VII é similar a I, porém, o uso do círculo claramente sugere certo caráter aromático.²⁴ No entanto, esta fórmula pode induzir, erroneamente, à ideia de que tanto a carga positiva quanto os elétrons π estão distribuídos igualmente por todos os átomos do anel e que a carga negativa se encontra associada somente ao átomo exocíclico. Para evitar essa interpretação e simplificar a representação desses compostos, a estrutura I foi escolhida para ser usada ao longo deste artigo.

Os primeiros cálculos moleculares realizados para as sidnonas indicavam que a carga negativa estaria localizada, em sua maior parte, no oxigênio exocíclico e que a ligação C^5-O^6 teria pouco caráter carbonílico. Outros cálculos teóricos, por sua vez, além de terem revelado uma grande assimetria na distribuição de carga entre todos os átomos, implicaram em uma densidade de carga negativa em C^4 ,²⁶ o que foi corroborado por estudo de RMN de carbono-13,²⁷ observando-se a maior blindagem do C^4 e maior desblindagem do C^5-O^6 em comparação com outros heterocíclis não substituídos e cetonas, respectivamente. Esses cálculos, também se mostraram de acordo com a capacidade desse anel mesoiônico para participar de reações de substituição eletrofílica, sendo a posição C^4 considerada nucleofílica (Esquema 3, A).¹⁸ Além disso, alguns estudos experimentais e teóricos mostraram que o anel heterocíclico da sidnona atua como um grupo retirador de elétrons por indução e, possivelmente, por ressonância, para grupos ligados a N^3 , se comportando como desativador em reações de substituição eletrofílica aromática¹⁸ e ativador em reações de substituição nucleofílica aromática (Esquema 3, B). A constante σ_p de Hammett para o anel da sidnona foi calculada como sendo 0,71, valor próximo ao do grupo nitro.²⁸

No entanto, a banda de estiramento da ligação exocíclica C^5-O^6 nos espectros de infravermelho das sidnonas, observada em cerca de 1730 cm^{-1} , é consistente com uma ligação carbonílica ($C=O$).^{5,29} O comprimento desta ligação ($\sim 1,21\text{ \AA}$), obtido por estudos de difração de raios-X, também indica que se trata de uma ligação essencialmente dupla.³⁰⁻³² A ligação C^5-O^1 , por sua vez, é longa ($\sim 1,42\text{ \AA}$), maior, inclusive, que a ligação C-O do furano ($\sim 1,37\text{ \AA}$) e de algumas lactonas α , β -insaturadas.^{33,34} Thiessen e Hope,³⁴ em 1967, forneceram uma explicação dessas características estruturais ao analisarem a estrutura cristalina da 4,4'-dicloro-3,3'-etileno-bis(sidnona) e, em 2015, Oziminski e Ramsden³⁵ reinterpretaram essa explicação em termos de interações análogas ao efeito anomérico. De acordo com essa interpretação o par de elétrons livre do oxigênio exocíclico, situado no mesmo plano do heterociclo, é doado ao orbital anti-ligante associado a ligação do oxigênio endocíclico com o carbono carbonílico ($\sigma^*C^5-O^1$).



Esquema 3. Reação de substituição eletrofílica aromática (A).¹⁸ Reação de substituição nucleofílica aromática (B).²⁸

Esse efeito, segundo os autores, não só racionaliza o longo comprimento da ligação C⁵-O¹ e o caráter carbonílico da ligação C⁵=O⁶, como também explica a distorção dos ângulos de ligação (O¹-C⁵=O⁶ e C⁴-C⁵=O⁶) observada nas estruturas cristalinas. Todas essas evidências indicavam que as sidnonas teriam, provavelmente, baixa aromaticidade.

Oziminski e Ramsden³⁵ também investigaram outras propriedades de mesoiônicos do tipo A e do tipo B e seus resultados sugerem que os mesoiônicos do tipo A, subclasse a qual as sidnonas fazem parte, não possuem aromaticidade clássica apreciável. Outros autores também já haviam questionado a aromaticidade dos compostos mesoiônicos. Simas *et al.*³⁶ reuniram em seu artigo inúmeras evidências que apontam para a existência de uma larga separação de cargas nos anéis mesoiônicos. A deslocalização ocorreria em duas regiões do anel, separadas por ligações essencialmente simples.

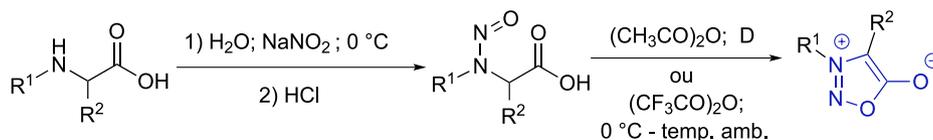
O caráter aromático do anel das sidnonas também foi avaliado por meio de dois índices de aromaticidade distintos: índice de Bird (I₅) e NICS (*Nucleus Independent Chemical Shift*). O índice de Bird é baseado em uma avaliação estatística da variação das ordens de ligação entre os átomos de um anel. O valor de I₅ calculado para a sidnona, 42, é considerado relativamente baixo e indica pouca aromaticidade.³⁷ O NICS corresponde ao valor negativo da blindagem magnética absoluta calculada no centro geométrico do anel. Quanto mais negativo for, maior será a aromaticidade (em relação ao seu aspecto magnético). O valor calculado para a 3-fenil-sidnona foi de -6,8.³⁵ Esse valor indica apenas uma baixa aromaticidade, se comparado com aqueles calculados para o ânion ciclopentadienil (-12,3 – aromático) e para o ciclopentano (-2 – não aromático).

Com base nas informações apresentadas observa-se que nenhuma das estruturas apresentadas na Figura 1 pode, isoladamente, representar as sidnonas. Além disso, a estabilidade apreciável desses compostos pode não ter como fator principal sua aromaticidade, uma vez que tem sido avaliada como baixa.

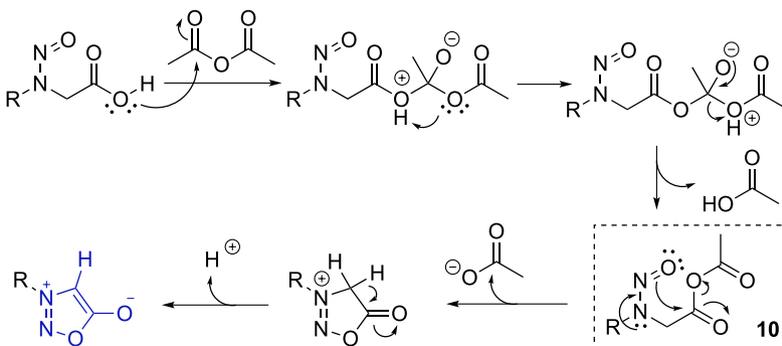
4. Síntese das Sidnonas

O principal método para a obtenção das sidnonas ainda consiste na rota sintética clássica, composta por duas etapas: uma reação de *N*-nitrosação dos aminoácidos *N*-substituídos, seguida por uma reação de ciclização (Esquema 4). Os agentes ciclizantes mais usados são o anidrido acético e o anidrido trifluoroacético. Este último fornece as sidnonas em menores tempos de reação (poucos segundos ou minutos) e com ótimos rendimentos, mesmo a baixas temperaturas.³⁸ Contudo, a ciclização pode durar vários dias ao ser realizada com o anidrido acético à temperatura ambiente e, por isso, quando este agente ciclizante é utilizado, o meio reacional é normalmente aquecido com o intuito de acelerar a formação da sidnona.^{16,38} O anidrido acético é usado em excesso, muitas vezes atuando também como solvente da reação. No entanto, quando o anidrido trifluoroacético é usado, a reação normalmente é realizada em solventes orgânicos anidros como o éter etílico, diclorometano e tetraidrofurano.^{16,38-42}

Baker e colaboradores, em 1950, propuseram um mecanismo para a formação das sidnonas em que, inicialmente, se forma um anidrido a partir da *N*-nitroso-glicina *N*-substituída e do anidrido acético (10, Esquema 5).³⁸ O oxigênio do grupo nitroso atua como nucleófilo atacando a carbonila desse anidrido, com subsequente eliminação de um íon acetato. Em seguida, um próton do grupo metileno é eliminado, levando a formação da sidnona. As sidnonas formadas por essa reação, em geral, permanecem solúveis devido ao largo excesso de anidrido utilizado. Ao adicionar a mistura reacional em água, o anidrido é rapidamente hidrolisado e os produtos precipitam. O Esquema 5 apresenta o mecanismo detalhado. Já em 1974, Ogata *et al.*⁴³ investigaram mais minuciosamente o mecanismo de ciclização das *N*-nitroso-glicinas e verificaram que a presença de grupos retiradores de elétrons no anidrido acético acelera a velocidade dessas reações. Segundo



Esquema 4. Rota sintética clássica para obtenção das sidnonas



Esquema 5. Mecanismo geral de formação das sidnonas³⁸

os autores, esses grupos aumentam a eletrofilicidade do carbono carbonílico dos anidridos, favorecendo a formação inicial de **10** e, também, a subsequente formação do anel por meio do ataque intramolecular. Embora os anidridos ativados com grupos eletronegativos, como o anidrido trifluoroacético, garantam uma maior taxa de formação das sidnonas, são normalmente mais caros que o anidrido acético não substituído, sendo esse um dos fatores que podem limitar a sua utilização.

Outros reagentes, alternativos aos anidridos mencionados, também foram empregados para a formação das sidnonas. Baker *et al.* usaram cloreto de tionila em éter etílico seco e observaram a conversão da *N*-nitroso-*N*-fenil-glicina na *N*-fenil-sidnona, com rendimento baixo, de apenas 28% (método A, Esquema 6).³⁸ Havia a possibilidade de que durante essa reação o produto formado sofresse decomposição devido ao HCl liberado. Assim, em outra metodologia, os autores realizaram a reação em 1,4-dioxano e adicionaram piridina para reagir com o ácido clorídrico formado (método B, Esquema 6). Com essa modificação, obtiveram o produto em um rendimento consideravelmente maior (75%).

Applegate e Turnbull foram os primeiros a sugerirem o uso de nitrito orgânico para a síntese dos intermediários *N*-nitrosados, como alternativa ao método clássico que faz uso de nitrito de sódio (Esquema 7).⁴⁴ O procedimento empregado por eles, para a síntese das sidnonas, envolvia o isolamento prévio desses intermediários, que somente depois eram convertidos nos produtos finais pela ação de anidrido trifluoroacético em diclorometano.

Recentemente, Specklin *et al.* avaliaram o uso de diferentes agentes ciclizantes em THF na formação da *N*-(*p*-toluil)-sidnona a partir de seu precursor *N*-nitrosado (**11**) (Esquema 8, A).⁴⁵ O 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) foi o melhor reagente, garantindo a formação quantitativa do produto. A *N,N'*-díciclohexilcarbodiimida (DCC), o hexafluorofosfato de tetrametilbenzotriazolunio (HBTU) e o anidrido trifluoroacético (ATFA) também se mostraram eficientes, resultando em rendimentos superiores a 75%.

Além disso, os autores não observaram a formação do produto ao usar cloreto de tionila ou cloreto de acetila, na presença de trietilamina (Et₃N). Em seguida, avaliaram os três melhores reagentes (CDI, DCC e ATFA) para a formação “one-pot” de **12** a partir da *N*-*p*-toluil-glicina (Esquema 8, B), com o intuito de reduzir o número de etapas e evitar a necessidade de isolamento dos aminoácidos *N*-nitrosados, potencialmente nocivos à saúde. Nessas reações “one-pot” o intermediário **11** foi inicialmente formado por meio da nitroação do reagente de partida e, em seguida, convertido à sidnona pela ação dos reagentes ciclizantes. A nitroação normalmente é realizada com nitrito de sódio em meio aquoso ácido, porém, os autores decidiram empregar um procedimento alternativo que permitisse evitar o uso de água, uma vez que esta poderia reagir com os agentes ciclizantes, prejudicando e, muito possivelmente, impossibilitando a formação “one-pot” da sidnona. Assim, foi avaliado o uso de reagentes que poderiam ser utilizados em solventes orgânicos e condições neutras: nitrito de isopentila e nitrito de *tert*-butila. Os rendimentos obtidos ao utilizar nitrito de isopentila foram moderados (22-49%), enquanto com o nitrito de *tert*-butila foram muito melhores (71-92%), sendo o CDI o melhor agente ciclizante (92%).

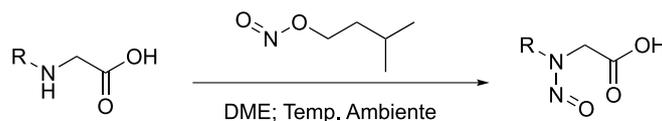
Azarifar e Ghasemnejad-Bosra também realizaram uma preparação *one-pot* das sidnonas (Esquema 9). Nela, o composto **13**, na presença de nitrito de sódio e anidrido acético, em diclorometano, promoveu a conversão de *N*-aril-glicinas nas respectivas *N*-aril-sidnonas em altos rendimentos (80-94%) e sob condições brandas e neutras. Na ausência de **13** não foi observada a formação das sidnonas.⁴⁶

Isobe e Ishikawa mostraram através de uma grande variedade de reações que o cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (DMC, **14**) é um bom agente desidratante, podendo ser superior ao DCC em vários aspectos.⁴⁷ Em um trabalho subsequente, foi descrito a capacidade adicional desse sal, e de seu análogo **15**, para construir anéis heterocíclicos, incluindo as sidnonas.⁴⁸ O tratamento

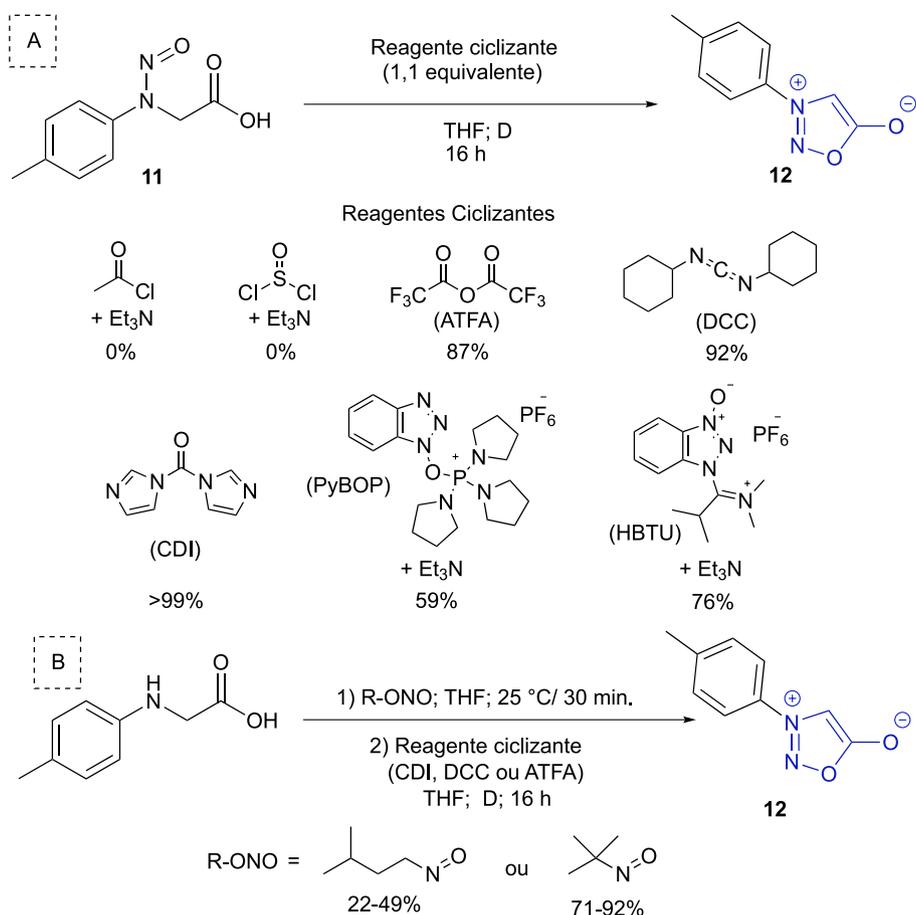


	Solvente	Base	Rendimento
Método A	Éter etílico	—	28%
Método B	1,4-Dioxano	Piridina	75%

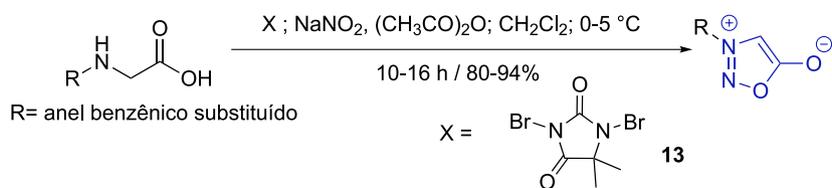
Esquema 6. Metodologias alternativas para a síntese das sidnonas³⁸



Esquema 7. Rota alternativa para nitroação proposta por Applegate e Turnbull⁴⁴



Esquema 8. Síntese da *N-p*-toluil-sidnona em diferentes condições.⁴⁵ (A): avaliação do melhor agente ciclizante. B: reação “one-pot”

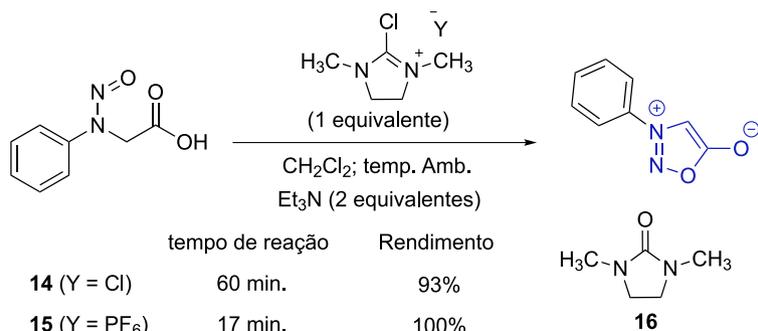


Esquema 9. Sínteses “one-pot” de 3-aryl-sidnonas realizadas por Azarifar e Ghasemnejad-Bosra⁴⁶

do derivado *N*-nitrosado com **14** ou **15**, em diclorometano e na presença de trietilamina, levou à ciclicização esperada, à temperatura ambiente e com altos rendimentos (Esquema 10). Nessas reações o DMC é convertido em um composto (**16**)

que, segundo os autores, é facilmente extraído com água, representando uma vantagem em relação ao uso de DCC.

Com frequência, o aminoácido-*N*-substituído não é disponível comercialmente ou apresenta custo elevado,



Esquema 10. Uso do DMC na síntese da 3-fenil-sidnona⁴⁸

necessitando então ser sintetizado a partir de reagentes disponíveis. Uma das rotas mais utilizadas consiste em uma reação entre uma amina primária e o ácido cloroacético previamente neutralizado. Essa reação é normalmente realizada em refluxo durante um período longo. Uma alternativa consiste em alquilar as aminas com bromoacetato ou cloroacetato de etila em um solvente aprótico e, em seguida, realizar uma reação de saponificação.^{16,40,42,45,49} Recentemente, Pétry *et al.* demonstraram o preparo de *N*-aril-glicinas via mecanoquímica, na ausência de solvente, por dois procedimentos diferentes (Esquema 11).⁵⁰ O método A envolveu o uso de bromoacetato de etila, enquanto o método B consistiu em uma aminação reductiva usando ácido glioxílico e cianoboroidreto de sódio. Por meio desses dois métodos, os aminoácidos foram obtidos com rendimentos na faixa de 37-95%. O método B foi o mais eficiente para a síntese dos *N*-aril-aminoácidos contendo os grupos retiradores de elétrons (NO₂, CN e CF₃) na posição *para* do anel benzênico, com rendimentos entre 53% e 74%. Ademais, também realizaram a mecano síntese “one-pot” das *N*-aril-sidnonas a partir das glicinas correspondentes, com uso de nitrito de sódio e anidrido trifluoroacético, obtendo rendimentos entre 34% e 95%.

5. Atividade Anticâncer das Sidnonas

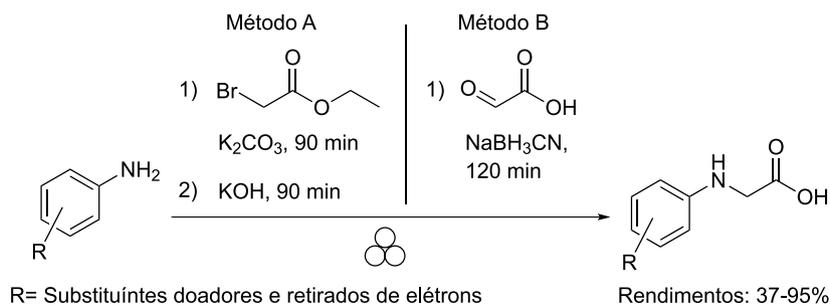
Câncer, também conhecido como tumor maligno ou neoplasia maligna, é um termo que se refere a um grande grupo de doenças caracterizadas pela proliferação desordenada de células alteradas.⁵¹ Essa doença pode se manifestar em diversos tecidos e, em alguns casos, se espalhar para outras partes do corpo, processo conhecido como metástase, uma das principais causas de óbito por câncer.⁵² Foi estimado que em 2018 cerca de 9,6 milhões de mortes por essas neoplasias ocorreram em todo o mundo,⁵³ sendo a segunda maior causa de mortalidade global,⁵¹ perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Os

tratamentos normalmente envolvem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Os compostos utilizados na quimioterapia, no entanto, são muitas vezes ineficazes e normalmente associados a inúmeros efeitos colaterais e sequelas decorrentes da toxidez frente às células normais.^{54,55} Desse modo, o desenvolvimento de novos compostos mais efetivos e seletivos frente às células malignas é extremamente importante para o combate ao câncer.

Daeniker e Druey sintetizaram uma série de polimetileno-*bis*-sidnonas e reportaram que o composto **17** (Figura 2) foi capaz de inibir fracamente o crescimento de tumores *in vivo*.⁵⁶ Posteriormente, Greco *et al* avaliaram algumas sidnonas do tipo 3-*alquil*-sidnona e 3-*benzil*-sidnona e verificaram que o composto **18** possuía atividade contra o carcinoma-755 em camundongos.⁵⁷

Em 1992, uma série de quatro aril-sidnonas do tipo 3-(4-*R*-3-nitrofenil)-sidnona (**19a-d**, Figura 3) foi preparada e avaliada por Grynberg *et al.* quanto a sua ação anticâncer *in vitro* e *in vivo*.⁵⁸ Os compostos **19a-b** aumentaram significativamente a sobrevivência de camundongos portadores de sarcoma 180 (S180), carcinoma de Ehrlich e histiocitoma fibroso (B10MCII). Apesar da sidnona **19a** ter sido ativa contra células leucêmicas (L1210) em ensaios *in vitro*, e de seu acentuado efeito inibitório na síntese de DNA, não foi observada atividade significativa ao ser estudada no modelo animal de leucemia. Os compostos **19c-d** puderam ser testados *in vivo* somente em baixas concentrações, devido a sua toxicidade, mas, nessas concentrações, não foram ativos.

Cinco novas sidnonas (**19e-i**, Figura 3), análogas às moléculas sintetizadas e investigadas por Grynberg *et al.*, foram avaliadas frente a três linhagens celulares: SF-268 (SNC), NCI-H460 (pulmão) e MCF7 (mama).⁵⁹ Dentre todos os compostos, o **19e** apresentou a melhor atividade contra todas as linhagens empregadas, tendo sido, inclusive, mais potente que a sidnona **19a**, também testada neste trabalho. A substituição do halogênio pelos grupos amino em **19f-i** causou redução significativa da atividade contra todas as linhagens.



Esquema 11. Obtenção de *N*-aril-aminoácidos por mecano síntese⁵⁰

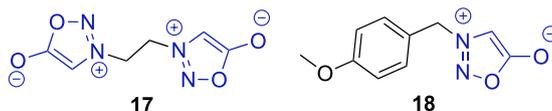


Figura 2. Etileno-*bis*-sidnona (**17**) e 3-(4-metoxibenzil)-sidnona (**18**) avaliadas para atividade antitumoral^{56,57}

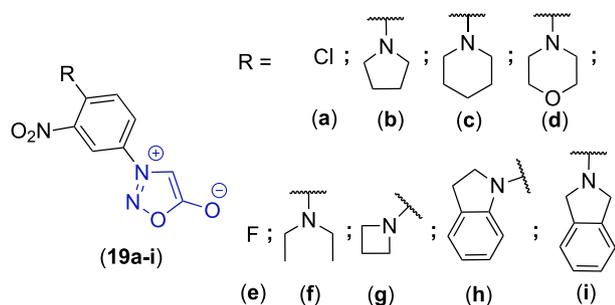


Figura 3. Sidnonas do tipo 3-(4-R-3-nitrofenil)-sidnona avaliadas quanto a ação anticâncer.^{58,59}

Com o intuito de esclarecer o mecanismo de ação do mesoiônico **19a**, seus efeitos foram avaliados em mitocôndrias isoladas do fígado de ratos.⁶⁰ Foi demonstrado que o composto afeta funções mitocondriais relacionadas à produção de energia. Os efeitos mais significativos foram a redução da eficiência do transporte de elétrons e da fosforilação oxidativa que, segundo os autores, poderiam elevar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e, como consequência, levar à morte celular por apoptose. Posteriormente, as influências da sidnona **19a** sobre parâmetros relacionados ao estresse oxidativo nas mitocôndrias isoladas também foram avaliadas.⁶¹ Foi demonstrado que o composto é capaz de sequestrar radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e de inibir a lipoperoxidação induzida por ferro, a oxidação de NADPH e a formação/abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial. Esses resultados, de acordo com Gozzi *et al.*, indicam que **19a** consegue prevenir o estresse oxidativo em mitocôndrias isoladas e sugerem que sua atividade antitumoral não é mediada pela maior geração de EROs, como anteriormente proposto.

Os efeitos do mesoiônico **19a** foram verificados em hepatócitos de ratos, com o intuito de avaliar a toxicidade em células não tumorais.⁶² Embora não tenha afetado a viabilidade dos hepatócitos na menor concentração empregada (25 μM), reduziu em 66% sua viabilidade ao ser empregado na concentração mais elevada (50 μM). Foi observado que o composto alterou a morfologia celular e influenciou em certas funções metabólicas. Na cultura de hepatócitos, comprometeu a respiração celular e promoveu um aumento nos níveis de piruvato e lactato somente na concentração mais elevada (50 μM). Esses resultados sugerem que o mesoiônico pode prejudicar a produção de ATP mitocondrial e, como consequência, causar uma ativação da glicólise anaeróbica em células normais.

Em sequência, a toxicidade de **19a** em células de hepatocarcinoma humano (HepG2) foi avaliada em dois meios distintos: um contendo glicose e, o outro, galactose e glutamina (GAL).⁶³ Em concentrações abaixo de 50 μM foi observada alguma redução na viabilidade celular, ao contrário dos ensaios em células normais realizados anteriormente, o que sugere sua seletividade em concentrações baixas. A toxicidade, a redução da taxa de respiração das células e a alteração dos níveis de piruvato e lactato foram mais pronunciados nas condições em que as

células estavam mais dependentes da oxidação fosforilativa para obtenção de energia (em meio GAL), indicando, mais uma vez, que seu mecanismo de ação está relacionado ao comprometimento do metabolismo mitocondrial.⁶³

A atividade antitumoral do composto **19a** também foi avaliada contra o carcinossarcoma de Walker-256, em ratos *Wistar*. O tratamento dos animais por via oral durante 12 dias com **19a** (75 mg Kg^{-1}) promoveu uma redução considerável do crescimento tumoral em comparação com o grupo de animais que não recebeu o composto (redução de 54%). Foi verificado um aumento da expressão das proteínas pró-apoptóticas p53 e Bax e diminuição da anti-apoptótica Bcl-2, indicando que o mecanismo de ação do composto está relacionado à ativação de vias apoptóticas. Contudo, foi observado esplenomegalia no grupo de animais tratados, que, segundo os autores, pode ter ocorrido devido à hemólise induzida pelo mesoiônico.⁶⁴

A atividade antitumoral de uma série de 12 compostos híbridos chalconas-sidnonas (**20a-l**, Figura 4) foi investigada.⁶⁵ Todos os compostos foram citotóxicos para células tumorais *in vitro* (Ehrlich e linfoma de Dalton). Alguns deles também foram capazes de estender a vida de camundongos com tumor de Ehrlich e, entre esses, somente o composto com um grupo metila na porção estirila (**20g**) produziu um aumento de sobrevivência superior ao grupo de animais tratados com curcumina. Uma vez que o superóxido e outras EROs parecem desempenhar papéis importantes na carcinogênese,⁶⁶ os autores avaliaram a capacidade antioxidante dos compostos por meio de experimentos *in vitro* e *in vivo* e verificaram que essas sidnonas apresentavam atividades promissoras. O estudo da ação anticâncer de híbridos chalconas-sidnonas foi posteriormente expandido em outro trabalho, em que três compostos desse tipo (**20g** e **20m-n**) foram avaliados *in vitro* frente a 56 linhagens celulares de leucemia, câncer de mama, próstata, ovário, melanoma, CNS, cólon e pulmão.⁶⁷ Apesar da ótima atividade dos compostos, que apresentaram GI_{50} , em média, na faixa de 1,7-3,5 μM , mostraram apenas moderada eficácia *in vivo* pelo método de fibra oca (*Hollow Fiber Assay*).

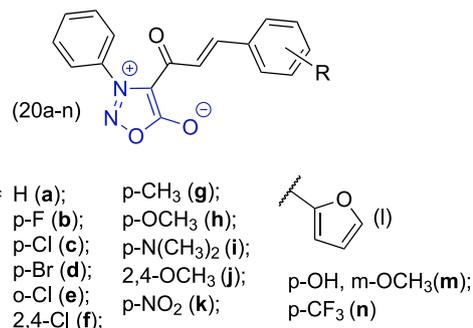


Figura 4. Compostos híbridos chalcona-sidnona com atividade frente ao carcinoma com atividade anticâncer.^{65,67}

Os híbridos de sidnona e imidazo-[2,1-*b*][1,3,4]tiadiazol **21a-l**, apresentados na Figura 5, foram avaliados quanto à sua atividade anticâncer contra uma linhagem de

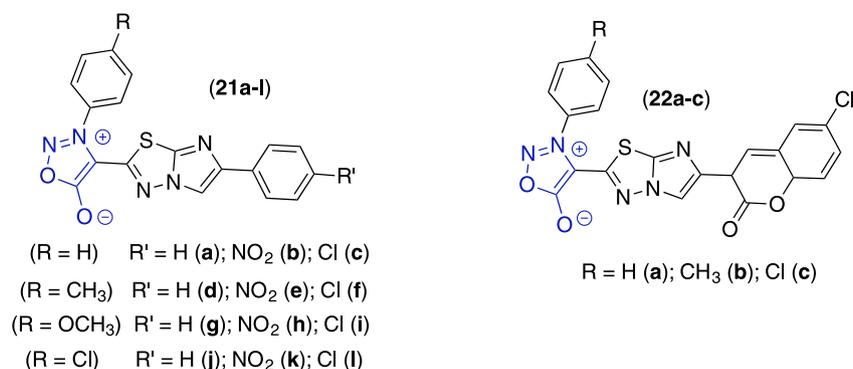


Figura 5. Imidazo-tiadiazol-sidnonas com atividade anticâncer⁶⁸

células derivadas de câncer cervical (HeLa). Os compostos apresentaram boa atividade, determinada pelo ensaio de MTT, com valores de IC₅₀ entre 1 a 8 µM.⁶⁸ Posteriormente, foi reportada a síntese de sidnonas conectadas a cumarinas pela porção de imidazo-[2,1-*b*][1,3,4] tiadiazol.⁶⁹ Os novos híbridos foram avaliados quanto a sua atividade anticâncer contra uma linhagem de células de adenocarcinoma de cólon (HT-29), com a cisplatina como controle positivo. Os compostos contendo um cloro na cumarina (**22a-c**) apresentaram boas atividades e o **22c** foi capaz de clivar completamente o DNA isolado de *E. coli*.

Novos híbridos de estilbeno-sidnona foram avaliados contra cinco linhagens celulares de câncer: HeLa, MCF-7, SW-620 (côlon), MiaPaCa-2 (pâncreas) e H460 (pulmão). Contudo, de maneira geral, apresentaram baixa atividade anti-proliferativa segundo os autores. Os híbridos **23a-b** (Figura 6) foram os mais ativos. Os derivados *trans*-estilbeno exibiram, no geral, menor atividade do que os derivados *cis*.⁷⁰

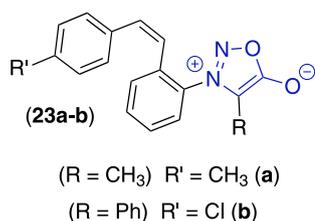


Figura 6. Estilbenos-sidnonas com atividade anticâncer⁷⁰

Shih *et al.* sintetizaram quatro novos complexos de paládio com ligantes híbridos de sidnonas e tiossemicarbazonas (**24a-d**, Figura 7). Os ligantes e complexos foram testados frente a células de HepG2 e HeLa pelo ensaio de MTT. Os resultados revelaram que todos os compostos apresentaram ótima atividade antiproliferativa. Os ligantes e complexos foram mais efetivos que o 5-fluorouracil (5-FU, IC₅₀ = 6,94 µM) contra a HepG2, com IC₅₀ de 0,77-2,25 µM. Ainda, os complexos exibiram atividade superior aos seus respectivos ligantes livres contra as células de HeLa e apresentaram, inclusive, valores de IC₅₀ inferiores ao do 5-FU (complexos: 0,36-0,49 µM; ligantes: 1,17-2,08 µM; 5-FU: 0,71 µM).⁷¹ Esse é o primeiro e único artigo, até

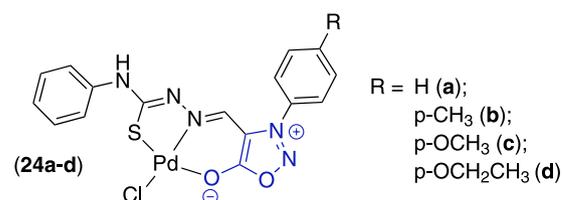


Figura 7. Complexos de paládio com ligantes tiossemicarbazonas-sidnonas com potente atividade antiproliferativa in vitro⁷¹

momento, que relata a atividade biológica de complexos de metais de transição com sidnonas.

Bhosale *et al.* sintetizaram híbridos de sidnonas e pirazolinás e isoxazóis e os avaliaram pelo ensaio de letalidade frente a *Artemia salina* Leach e frente a células de câncer de próstata (PC3) e de mama (MDA-MB-231). Dentre os compostos, **25** apresentou moderada atividade contra a *Artemia salina* (LC₅₀ = 7,42 µg mL⁻¹) e PC3 (GI₅₀ = 56,9 µg mL⁻¹).⁷² No entanto, nenhum dos compostos testados apresentou atividade promissora contra as células de câncer de mama, seus valores de IC₅₀ foram todos superiores a 80 µg mL⁻¹. Diversos híbridos similares foram avaliados frente a 60 linhagens celulares de câncer e alguns demonstraram possuir atividade contra determinadas células, em alguns casos tendo sido mais potentes que o padrão empregado (sulfato de vincristina). Outras sidnonas, estruturalmente mais simples (**26a-b**, Figura 8), também tiveram sua eficácia estudada em células derivadas de diversos tipos de câncer. Os resultados revelaram que esses compostos possuíam atividade frente a algumas das linhagens celulares avaliadas.⁷³

Um tumor, para que sobreviva e cresça, depende de

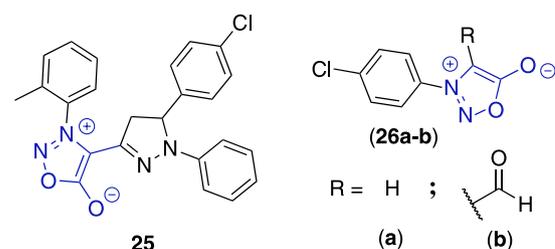


Figura 8. Sidnonas testadas quanto à atividade anticâncer contra diversas linhagens celulares^{72,73}

uma rede de vasos sanguíneos funcionais capazes de supri-lo com oxigênio e nutrientes e impedir o acúmulo de resíduos metabólicos e dióxido de carbono. Assim, esses vasos constituem alvos atrativos para compostos com ação anticâncer.⁷⁴ Os VDAs (do inglês *Vascular Disrupting Agents*) destroem seletivamente os vasos sanguíneos pré-existent no tumor, resultando em necrose das células tumorais. Nesse sentido, Brow *et al.* prepararam uma variedade de análogos da Combretastatina A4 (Figura 9), um potente VDA que age sobre a tubulina e afeta os microtubulos.⁷⁵ Os compostos foram avaliados *in vitro* quanto a sua atividade anti-proliferativa contra células endoteliais (HUVEC) e, o mais potente (**27a**, GI₅₀ = 41 nM), foi capaz de perturbar a rede de microtúbulos e afetar a morfologia celular. Além disso, foi observado que se ligava de forma reversível a tubulina. Com o intuito de obter um composto mais solúvel em água, **27a** foi derivatizado para o sal de fosfato correspondente (**27b**). Este composto manteve a atividade *in vitro* (GI₅₀ = 51 nM), indicando que o fosfato é possivelmente clivado no meio, atuando como uma pró-droga. Contudo, por motivos ainda desconhecidos, **27b** não apresentou eficácia ao ser avaliado em um modelo *in vivo*. Os autores sugeriram que a ineficácia do derivado poderia ser devido a sua rápida metabolização.⁷⁵

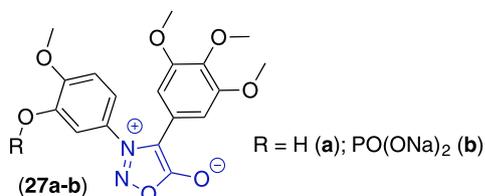


Figura 9. Derivado de combretastatina A4 com atividade antitumoral⁷⁵

6. Considerações Finais

Com base nas diversas citações sobre a atividade anticâncer neste artigo, é notável o expressivo potencial como agente antineoplásico das sidnonas. Em grande parte dos casos foram utilizadas estratégias de hibridação molecular utilizando grupos com atividade biológica já conhecida para a obtenção de compostos híbridos com sidnonas com as promissoras atividades anticâncer apresentadas. Ademais, muitas modificações podem ser ainda realizadas na estrutura básica desses compostos, o que permitirá a obtenção de inúmeras novas moléculas com diferentes estruturas e com atividades biológicas importantes além do efeito anticâncer.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa Científica e Tecnológica do Estado do Rio de Janeiro) pelas bolsas concedidas e, ao

Programa de Oncobiologia através da Fundação do Câncer pelo apoio financeiro.

Referências Bibliográficas

- Earl, J. C.; Mackney, A. W.; 204. The action of acetic anhydride on *N*-nitrosophenylglycine and some its derivatives. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1935**, 899. [Crossref]
- Baker, W.; Ollis, W. D.; Poole, V. D.; 73. Cyclic meso-ionic compounds. Part 1. The structure of the sydnone and related compounds. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1949**, 307. [Crossref]
- Cherepanov, I. A.; Moiseev, S. K.; Chapter two – Recent developments in the chemistry of sydnone and sydnone imines. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2020**, *131*, 49. [Crossref]
- Decuypère, E.; Plougastel, L.; Audisio, D.; Taran, F.; Sydnone-alkyne cycloaddition in synthesis and bioconjugation. *Chemical Communications* **2017**, *53*, 11515. [Crossref]
- Browne, D. I.; Harrity, J. P. A.; Recent developments in the chemistry of sydnone. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 553. [Crossref]
- Chandrasekhar, R.; Nanjan, M. J.; Sydnone: a brief review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 1359. [Crossref] [PubMed]
- Bhosale, S. K.; Deshpande, S. R.; Wagh, R. D.; Dhake, A. S.; Biological activities of 1, 2, 3-oxadiazolium-5-olate derivatives. *Der Chemica Sinica* **2015**, *6*, 79. [Link]
- Abdualkader, A. M.; Taher, M.; Yusoff, N. I. N.; Mesoionic sydnone: a review in their chemical and biological properties. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2017**, *9*, 1. [Crossref]
- Porte, K.; Renoux, B.; Péraudeau, E.; Clarhaut, J.; Eddhif, B.; Poinot, P.; Gravel, E.; Doris, E.; Wijkhuisen, A.; Audisio, D.; Papot, S.; Taran, F.; Controlled release of a micelle payload by sequential enzymatic and bioorthogonal reactions in living systems. *Angewandte Chemie, International Edition* **2019**, *58*, 6366. [Crossref] [PubMed]
- Sousa-Pereira, D.; Oliveira, T. S.; Paiva, R. O.; Chaves, O. A.; Netto-Ferreira, J. C.; Echevarria-Lima, J.; Echevarria, A.; Synthetic (*E*)-3-phenyl-5-(phenylamino)-2-styryl-1,3,4-thiadiazol-3-ium chloride derivatives as promising chemotherapeutic agents on cell lines infected with HTLV-1. *Molecules* **2020**, *25*, 2537. [Crossref] [PubMed]
- Reis, C. M. D.; Echevarria-Lima, J.; Miranda, A. F.; Echevarria, A.; Improved synthesis of 1,3,4-thiadiazolium-2-phenylamines using microwave and ultrasound irradiation and investigation of their cytotoxic activity. *Journal of Brazilian Chemical Society* **2011**, *22*, 1505. [Crossref].
- Gozzi, G. J.; Pires, A. R. A.; Valdameri, G.; Rocha, E. M.; Martinez, G. R.; Noleto, G. R.; Acco, A.; Souza, C. E. A.; Echevarria, A.; Reis, C. M.; Di Pietro, A.; Cadena, S. M. S. C.; Selective cytotoxicity of 1,3,4-thiadiazolium mesoionic derivatives on hepatocarcinoma cells (HepG2). *Plos One* **2015**, *10*, e0130046. [Crossref] [PubMed]
- de Mascena Costa, L. A.; Debnath, D.; Harmon, A. C.; Araújo, S. S.; Souza, H. D. S.; Athayde-Filho, P. F.; Wischral, A.; Filho,

- M. A. G.; Mathis, J. M.; Mechanistic studies of cytotoxic activity of the mesoionic compound MIH 2.4B1 in MCF-7 breast cancer cells. *Oncology Letters* **2020**, *20*, 2291. [Crossref] [PubMed]
14. Peixoto, I. N.; Souza, H. D. S.; Lira, B. F.; Silva, D. F.; Lima, E. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F.; Synthesis and antifungal activity against *Candida* strains of mesoionic system derived from 1,3-thiazolium-5-thiolate. *Journal of Brazilian Chemical Society* **2016**, *27*, 1807. [Crossref]
15. Lyra, B. F.; Morais, S. A.; Rocha, G. B.; Miller, J.; Moura, G. L. C.; Simas, A. M.; Peppe, C.; Athayde-Filho, P. F.; 1,3-Thiazolium-5-thiolates Mesoionic Compounds: Semiempirical Evaluation of their First Static Hyperpolarizabilities and Synthesis of New Examples. *Journal of Brazilian Chemical Society* **2010**, *21*, 934. [Crossref]
16. Eade, R. A.; Earl, J. C.; 118. The sydnones. A new class of compound containing two adjacent nitrogen atoms. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1946**, 591. [Crossref]
17. Baker, W.; Ollis, W. D.; Structure of the 'sydnones'. *Nature* **1946**, *158*, 703. [Crossref]
18. Kenner, J.; Mackay, K.; Structure of the sydnones. *Nature* **1946**, *158*, 909. [Crossref]
19. Earl, J. C.; Structure of the sydnones. *Nature* **1946**, *158*, 910. [Crossref]
20. Earl, J. C.; Leake, E. M. W.; Le Fèvre, R. J. W.; 460. The dipole moments of N- and C-substituted sydnones. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1948**, 2269. [Crossref]
21. Eade, R. A.; Earl, J. C.; 464. Further studies on the sydnones. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1948**, 2307. [Crossref]
22. Schönberg, A.; 158. The constitution and isomerism of certain triazole derivatives of nitron type in the light of the Bredt rule and the theory of resonance. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1938**, 824. [Crossref]
23. Ogilvie, J. W.; Corwin, A. H.; The structure of dehydrodithizone: A novel synthesis of tetrazolium salts. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83*, 5023. [Crossref]
24. Baker, W.; Ollis, W. D.; Meso-ionic compounds. *Quarterly Review Chemical Society* **1957**, *11*, 15. [Crossref]
25. Ollis, W. D.; Ramsden, C. A.; Meso-ionic compounds. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **1976**, *19*, 1. [Crossref]
26. Barber, M.; Broadbent, S. J.; Connor, J. A.; Guest, M. F.; Hillier, I. H.; Puxley, H. J.; Electronic structure of sydnones. An investigation by means of ESCA and molecular orbital calculations. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 2* **1972**, *11*, 1517. [Crossref]
27. Hearn, M. T. W.; Potts, K. T.; Pulsed Fourier-transformed ¹³C nuclear magnetic resonance spectra of methylsydnone and related compounds. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 2* **1974**, *8*, 875. [Crossref]
28. Tin-Lok, C.; Miller, J.; Stansfield, F.; 238. The S_N mechanism in aromatic compounds. Part XXX. The sydnone ring. *Journal of Chemical Society (Resumed)* **1964**, 1213. [Crossref]
29. Fugger, J.; Tien, J. M.; Hunsberger, I. M.; The preparation of substituted hydrazines. I. Alkylhydrazines via alkylsydnones. *Journal of American Chemical Society* **1955**, *77*, 1843. [Crossref]
30. Bärnighausen, H.; Jellinek, F.; Munnik, J.; Vos, A.; The structure of N-(p-bromophenyl)sydnone. *Acta Crystallographica* **1963**, *16*, 471. [Crossref]
31. Fan, J. M.; Wang, Y.; Ueng, C. H.; Electrostatic properties of sydnone derivatives. *Journal of Physical Chemistry* **1993**, *97*, 8193. [Crossref]
32. Morley, J. O.; Theoretical studies on the structure and electronic properties of 3-(4-tolyl)sydnone. *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 2* **1995**, 253. [Crossref]
33. Sun, B.; Liang, H.; Che, D.; Liu, H.; Guo, S.; Mechanistic investigation of CO generation by pyrolysis of furan and its main derivatives. *Royal Society of Chemistry Advances* **2019**, *9*, 9099. [Crossref]
34. Thiessen, W. E.; Hope, H.; Molecular geometry and bonding in the sydnone ring. *Journal of American Chemical Society* **1967**, *89*, 5977. [Crossref]
35. Oziminski, W. P.; Ramsden, C. A.; A DFT and ab initio study of conjugated and semi-conjugated mesoionic rings and their covalent isomers. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7191. [Crossref]
36. Simas, A. M.; Miller, J.; Athayde-Filho, P. F.; re mesoionic compounds aromatic? *Canadian Journal of Chemistry* **1998**, *76*, 869. [Crossref]
37. Bird, C. W.; A new aromaticity index and its application to five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409. [Crossref]
38. Baker, W.; Ollis, W.; Poole, V. D.; Cyclic meso-ionic compounds. Part III. Further properties of the sydnones and the mechanism of their formation. *Journal of the Chemical Society* **1950**, 1542. [Crossref]
39. Turnbull, K.; Bromination of sydnones. I. Reaction with 3-arylsydnones containing electron-donors on the aryl ring. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1985**, *22*, 965. [Crossref]
40. Fang, Y.; Wu, C.; Larock, R. C.; Shi, F.; Synthesis of 2 H-indazoles by the [3+2] dipolar cycloaddition of sydnones with arynes. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 8840. [Crossref]
41. Brown, A. W.; Fisher, M.; Tozer, G. M.; Kanthou, C.; Harrity, J. P. A.; Sydnone cycloaddition route to pyrazole-based analogs of combretastatin A4. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 9473. [Crossref] [PubMed]
42. Zhang, L.; Zhang, X.; Yao, Z.; Jiang, S.; Deng, J.; Li, B.; Yu, Z.; Discovery of fluorogenic diarylsydnone-alkene photoligation: conversion of ortho-dual-twisted diarylsydnones into planar pyrazolines. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 7390. [Crossref] [PubMed]
43. Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Kojoh, H.; Kinetics of the formation of N-arylsydnones from N-nitroso-N-arylglycines. *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 3676. [Crossref]
44. Applegate, J.; Turnbull, K.; The efficient synthesis of 3-arylsydnones under neutral conditions. *Synthesis* **1988**, 1988, 1011. [Crossref]
45. Specklin, S.; Decuypere, E.; Plougastel, L.; Aliani, S.; Taran, F.; One-pot synthesis of 1, 4-disubstituted pyrazoles from arylglycines via copper-catalyzed sydnone-alkyne cycloaddition reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 7772. [Crossref] [PubMed]

46. Azarifar, D.; Ghasemnejad-Bosra, H.; Catalytic activity of 1, 3-dibromo-5, 5-dimethylhydantoin (DBH) in the one-pot transformation of *N*-arylglycines to *N*-arylsydnone in the presence of NaNO₂/Ac₂O under neutral conditions: subsequent bromination of these sydnones to their 4-bromo derivatives. *Synthesis* **2006**, *2006*, 1123. [Crossref]
47. Isobe, T.; Ishikawa, T.; 2-Chloro-1, 3-dimethylimidazolinium chloride. 1. A powerful dehydrating equivalent to DCC. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6984. [Crossref]
48. Isobe, T.; Ishikawa, T.; 2-Chloro-1, 3-dimethylimidazolinium chloride. 2. Its application to the construction of heterocycles through dehydration reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, *64*, 6989. [Crossref]
49. Plougastel, L.; Koniev, O.; Specklin, S.; Decuypere, E.; Créminon, C.; Buisson, D.-A.; Wagner, A.; Kolodych, S.; Taran, F.; 4-Halogeno-sydnone for fast strain promoted cycloaddition with bicyclo-[6.1.0]-nonyne. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 9376. [Crossref] [PubMed]
50. Pétry, N.; Vanderbeeken, T.; Malher, A.; Bringer, Y.; Retailliau, P.; Bantreil, X.; Lamaty, F.; Mechano-synthesis of sydnone-containing coordination complexes. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 9495. [Crossref] [PubMed]
51. Sítio da World Health Organization. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 10 outubro 2020.
52. Fares, J.; Fares, M. Y.; Khachfe, H. H.; Salhab, H. A.; Fares, Y.; Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction Targeted Therapy* **2020**, *5*, 1. [Crossref] [PubMed]
53. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A.; Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **2018**, *68*, 394. [Crossref] [PubMed]
54. Nussbaumer, S.; Bonnabry, P.; Veuthey, J. L.; Fleury-Souverain, S.; Analysis of anticancer drugs: A review. *Talanta*, **2011**, *85*, 2265. [Crossref] [PubMed]
55. Nurgali, K.; Jagoe, R. T.; Abalo, R.; Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Frontier in Pharmacology* **2018**, *9*, 245. [Crossref] [PubMed]
56. Daeniker, H. U.; Druey, J.; Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. 18. Mitteilung. Über Polymethylen-bis-sydnone und Polymethylen-bis-hydrazine. *Helvetica Chimica Acta* **1957**, *40*, 918. [Crossref]
57. Greco, Claude V.; Nyberg, Wayne H.; Cheng, C. C.; Synthesis of sydnones and sydnone imines. *Journal of Medicinal Chemistry* **1962**, *5*, 861. [Crossref] [PubMed]
58. Grynberg, N.; Gomes, R.; Shinzato, T.; Echevarria, A.; Miller, J.; Some new aril-sydnone - effects on murine tumours. *Anticancer Research* **1992**, *12*, 1025. [PubMed]
59. Dunkley, C. S.; Thoman, C. J.; Synthesis and biological evaluation of a novel phenyl substituted sydnone series as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 2899. [Crossref]
60. Halila, G. C.; de Oliveira, M. B. M.; Echevarria, A.; Belém, A. C.; Rocha, M. E. M.; Carnieri, E. G. S.; Martinez, G. R.; Noleto, G. R.; Cadena, S. M. S. C.; Effect of sydnone SYD-1, a mesoionic compound, on energy-linked functions of rat liver mitochondria. *Chemico-Biological Interactions* **2007**, *169*, 160. [Crossref] [PubMed]
61. Gozzi, G. J.; Pires, A. D. R. A.; Martinez, G. R.; Rocha, M. E. M.; Noleto, G. R.; Echevarria, A.; Canuto, A. V.; Cadena, S. M. S. C.; The antioxidante effect of the mesoionic compound SYD-1 in mitochondria. *Chemico-Biological Interactions* **2013**, *205*, 181. [Crossref] [PubMed]
62. Brandt, A. P.; Pires, A. D. R. A.; Rocha, M. E. M.; Noleto, G. R.; Acco, A.; de Souza, C. E. A.; Echevarria, A.; Canuto, A. V. S.; Cardena, S. M. S. C.; Sydnone SYD-1 affects the metabolic functions of isolated rat hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions* **2014**, *218*, 107. [Crossref] [PubMed]
63. Brandt, A. P.; Gozzi, G. J.; Pires, A. D. R. A.; Martinez, G. R.; Canuto, A. V. S.; Echevarria, A.; Pietro, A. D.; Cadena, S. M. S. C.; Impairment off oxidative phosphorylation increase the toxicity of SYD-1 on hepatocarcinoma cells (HepG2). *Chemico-Biological Interactions* **2016**, *256*, 154. [Crossref] [PubMed]
64. Galuppo, L. F.; dos Reis Lívero, F. A.; Martins, G. G.; Cardoso, C. C.; Beltrame, O. C.; Klassen, L. M. B.; Canuto, A. V. S.; Echevarria, A.; Telles, J. E. Q.; Klassen, G.; Acco, A.; Sydnone 1: A mesoionic compound with antitumoral and haematological effects in vivo. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **2016**, *119*, 41. [Crossref] [PubMed]
65. Anto, R. J.; Kuttan, G.; Kuttan, R.; Sathyanarayana, K.; Rao, M. N. A.; Tumor-reducing and antioxidant activities of sydnone-substituted chalcones. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* **1994**, *17*, 73. [Crossref] [PubMed]
66. Griess, B.; Tom, E.; Domann, F.; Teoh-Fitzgerald, M.; Extra cellular superoxide dismutase and its role in cancer. *Free Radical Biology and Medicine* **2017**, *112*, 464. [Crossref] [PubMed]
67. Satyanarayana, K.; Deshpande, S. R.; Rao, B. S.; Rao, M. N. A.; Anticancer activity of 4-[1-oxo-(substituted aryl)-2-pronenyl]3-phenylsydnone. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *66*, 679. [Link]
68. Gireesh, T. M.; Kamble, R. R.; Taj, T.; Synthesis and antimicrobial and anticancer activity of new of imidazo [2, 1-b] [1, 3, 4] thiadiazoles. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2011**, *45*, 313. [Crossref]
69. Teggimath, G.; Kamble, R. R.; Taj, T.; Kattimani, P. P.; Meti, G. Y.; Synthesis of novel imidazo [2,1-b] [1,3,4]thiadiazoles appended to sydnone as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 4367. [Crossref]
70. Butkovic, K.; Marinic, Z.; Sindler-Kulyka, M.; Synthesis of 3-(*o*-stilbenyl)-4-substituted-sydnone derivatives and their antitumor evaluation. *Arkivoc* **2011**, *10*, 1. [Crossref]
71. Shih, M. H.; Chen, J. C.; Lin, G. L.; Lin, T. T.; Sun, M. H.; Novel synthesis of palladium (II) complexes derived from 3-aryl-sydnone-4-carbaldehyde N(4-phenylthiosemicarbazones and biological activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **2013**, *66*, 73. [Crossref] [PubMed]
72. Bhosale, S. K.; Deshpande, S. R.; Wagh, R. D.; Synthesis and in vitro anticancer evaluation of 2-methylphenyl sydnone

- derivatives against human breast cancer cell line MDA-MB-231 and human prostate cancer cell line PC3. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **2015**, 7, 1333. [Link]
73. Bhosale, S. K.; Deshpande, S. R.; Wagh, R. D.; 3-(4-chlorophenyl)-[1,2,3]oxadiazol-3-ium-5-olate and its 4-formylanalog-ultrasound assisted synthesis and in vitro anticancer evaluation against human tumor cell lines. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2017**, 30, 513. [Link]
74. Gill, J. H.; Rockley, K. L.; De Santis, C.; Mohamed, A. K.; Vascular disrupting against in cancer treatment: Cardiovascular toxicity and implications for co-administration with other cancer chemotherapeutics. *Pharmacology & Therapeutics* **2019**, 202, 18. [Crossref] [PubMed]
75. Brown, A. W.; Holmes, T.; Fisher, M.; Tozer, G. M.; Harrity, J. P. A.; Kanthou, C.; Evaluation of sydnone-based analogues of cobretastatin-A4 phosphate (CA4P) as vascular disrupting agents for use in cancer therapy *ChemMedChem* **2018**, 13, 2618. [Crossref] [PubMed]