

## ESTUDO DA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE $\beta$ -ENAMINO DICETONAS NÃO SIMÉTRICAS VISANDO A SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE QUINOLINAS

Ana Carolina Miranda Barbosa (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Karlos Eduardo Pianoski (PQ), Julia Caroline Mansano Willig (Co-orientadora), Fernanda Andréia Rosa (Orientador) e-mail: ra115332@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

**Química 1060000, Síntese Orgânica 10601023.**

**Palavras-chave:** heterociclos,  $\beta$ -enaminodicetonas, quinolonas.

### Resumo:

Os compostos aza-heterocíclicos são de grande relevância, uma vez que estão presentes em importantes compostos bioativos. Dentre esses, podemos destacar a quinolina e derivados, que são moléculas com ampla aplicação farmacológica. Assim, é de interesse o desenvolvimento de novas metodologias para obtenção desse núcleo. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo estudar a ciclização intramolecular do precursor  $\beta$ -enamino dicetona para a síntese de novos derivados quinolínicos.

### Introdução

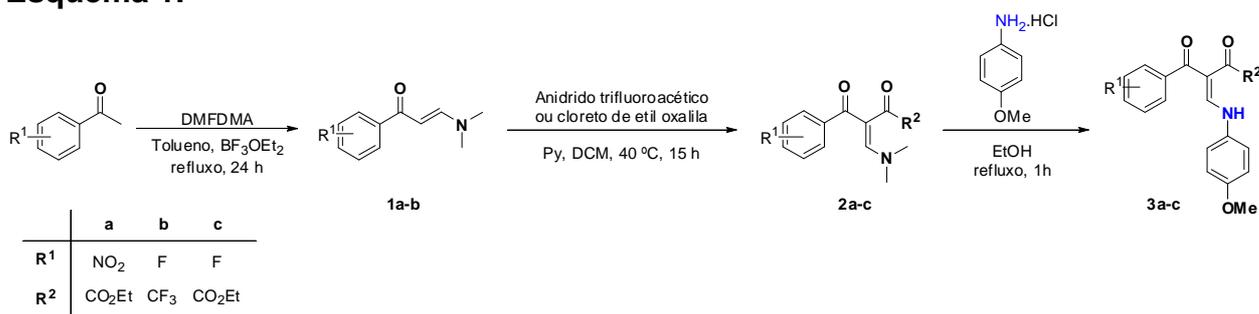
A síntese de compostos heterocíclicos é de grande relevância para a química orgânica, uma vez que a maioria das moléculas orgânicas constituintes de organismos vivos, produtos farmacêuticos, agroquímicos e de matérias importantes, possuem em sua estrutura um ou mais núcleos heterocíclicos (GILCHRIST, 1997). Dentre os heterociclos, podemos destacar os anéis contendo ao menos um átomo de nitrogênio, os chamados aza-heterociclos. Nesse contexto, o núcleo aza-heterocíclico quinolina (1-azanaftaleno ou benzo[*b*]piridina), merece atenção especial devido ao número de derivados com potencial atividade farmacológica descritas na literatura. Assim, em virtude da ampla aplicabilidade da quinolina e seus derivados, vários métodos sintéticos para o preparo de entidades químicas nucleadas por essas subunidades foram desenvolvidos ao longo do tempo. De modo geral, as principais metodologias, tais como a Síntese de Skraup, de Döebner-Miller, de Friedländer, de Pfitzinger, de Combes/Conrad-Limpach e a Reação de Povarov, são baseadas na utilização da anilina em combinação com diferentes compostos carbonilados. Além dessas metodologias, o preparo de derivados quinolínicos a partir da reação de ciclização intramolecular de sistemas  $\beta$ -enamino dicetonas secundários tem sido descrito na literatura (SOUFYANE, MIRAND E LÉVY, 1993). Diante disso, um estudo mais detalhado acerca desta abordagem sintética, utilizando substratos  $\beta$ -enamino dicetonas não simétricos, até então inexplorados, é de grande relevância, principalmente no que se refere ao

seguimento da síntese orgânica. Dessa forma, o trabalho teve como objetivo estudar a reação de ciclização intramolecular de diferentes  $\beta$ -enamino dicetonas secundárias não simétricas para a síntese de derivados quinolínicos.

## Materiais e Métodos

Inicialmente foram preparadas as  $\beta$ -enamino cetonas **1a-b**. Estas foram subsequentemente C-acionadas para obtenção das  $\beta$ -enamino dicetonas **2a-c**, de acordo com a metodologia de Rosa e Colaboradores (2007). Na sequência, os compostos foram submetidos à reação com cloridrato de anilina para obtenção dos substratos desejados **3a-c**, conforme Silva e Colaboradores (2017). A princípio, a ciclização intramolecular dos substratos **3a-c** para a formação dos derivados quinolínicos desejados foi investigada conforme a metodologia descrita por Levi e Colaboradores (1993). Posteriormente, avaliou-se a influência da temperatura e do ácido de Lewis empregado na reação. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna e por recristalização. A caracterização estrutural dos compostos obtidos será feita via RMN uni ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e bidimensional (HSQC e HMBC), utilizando  $\text{CDCl}_3$  como solvente.

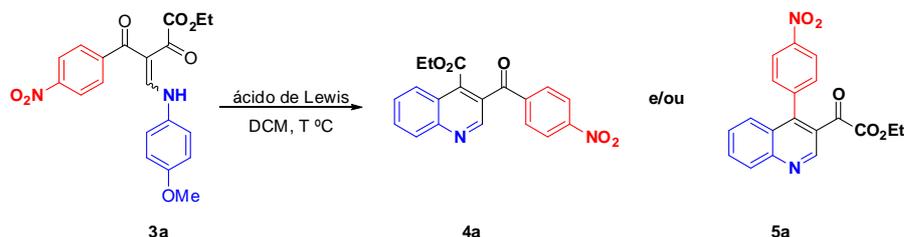
## Esquema 1.



## Resultados e Discussão

Os materiais de partida, **1a-b**, **2a-c** e **3a-c**, estudados neste trabalho foram obtidos pelas metodologias descritas pelo grupo de pesquisa SINTHET. A partir do objetivo de estudar a ciclização intramolecular da  $\beta$ -enamino dicetona **3a** sintetizada, primeiramente realizou testes reacionais de acordo com as condições reacionais baseadas na literatura (tabela 1, entrada 1), utilizando diclorometano (DCM) como solvente,  $\text{TiCl}_4$  como ácido de Lewis (4 equivalentes) por 14 h a temperatura ambiente. No entanto, acompanhando a reação por CCD foi possível identificar que não houve consumo do material de partida **3a**, dessa forma a reação procedeu por 24h.

**Tabela 1.** Otimização da metodologia de síntese de quinolinas<sup>a</sup>.

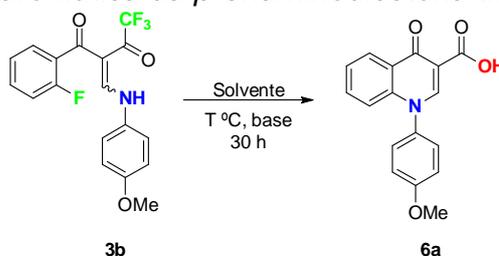


Entrada	T °C	Tempo (h)	Ácido de Lewis	Conversão <sup>b</sup>		
				3a	4a	5a
1	t.a	24 h	TiCl <sub>4</sub>	100	0	0
2	Refluxo	24 h	TiCl <sub>4</sub>		MC <sup>c</sup>	
3	t.a	72 h	TiCl <sub>4</sub>	100	0	0
4	t.a	24 h	Yb(OTf) <sub>3</sub>	100	0	0

<sup>a</sup>3a: 1 eq, ácido de lewis: 4eq. <sup>b</sup>Verificada por RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup>Mistura complexa.

Apesar das variações na temperatura (Tabela 1, Entrada 2), tempo reacional (Tabela 1, Entrada 3) e ácido de Lewis (Tabela 1, Entrada 4), não foi possível obter o produto de ciclização esperado, sendo identificado no RMN <sup>1</sup>H, misturas complexas ou recuperação do material de partida (Tabela 1, Entradas 2-4). Dessa forma, foi proposto uma mudança no precursor e na condição reacional, a fim de estudar outras formas de ciclização da  $\beta$ -enaminodiketona. Para isso, foi sintetizado uma nova BED **3b**. Tendo em vista a possibilidade da ciclização ocorrer pela substituição nucleofílica com este substrato, testou-se a condição reacional utilizando uma base inorgânica forte. Desta forma, foi adicionado Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 eq.) e deixada em agitação sob refluxo de etanol por 30 horas (Tabela 2, Entrada 1). Entretanto, ao analisar o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do produto bruto, foi identificado que o produto esperado não foi obtido, sendo observado a formação de uma quinolona substituída na posição 3 por um ácido carboxílico, não havendo sinal do grupamento CF<sub>3</sub>. Visto a possibilidade de estar ocorrendo a hidrólise deste grupamento, testou-se a reação em um solvente apolar (Tabela 3, Entrada 2), mas neste caso o mesmo produto foi obtido.

**Tabela 2** – Otimização da metodologia para ciclização intramolecular via substituição nucleofílica aromática da  $\beta$ -enaminodiketona trifluorometilada<sup>a</sup>.



Entrada	Solvente	T °C	Base	Conversão <sup>a</sup> (%)	Rend <sup>b</sup> (%)
---------	----------	------	------	----------------------------	-----------------------

1	EtOH	Refluxo	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100%	65%
2	Tolueno	Refluxo	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100%	75%

<sup>a</sup>3b: 1 eq, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 2,2 eq. <sup>b</sup>Verificada por RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup>Rendimento isolado.

Posteriormente, a condição reacional descrita na entrada 2, tabela 2, foi aplicada para a BED **3c** que contém o grupo carboxietila. Com esse teste, foi observado a formação do produto de ciclização intramolecular via SNAr com 78% de rendimento. Além disso, observou-se que não ocorreu a hidrólise do grupamento éster, como visto quando utilizada a BED trifluorometilada **3b**.

## Esquema 2.

## Conclusões

Apesar de não ter sido possível obter, a princípio, o núcleo quinolínic proposto inicialmente, foi possível desenvolver uma nova metodologia para a síntese altamente regioseletiva de derivados quinolonas os quais também possuem uma ampla gama de potenciais atividades biológicas descritas na literatura.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a UEM.

## Referências

GILCHRIST, T. L. *Heterocyclic chemistry* 3rd ed. Harlow, Essex: Longman, 1997.

ROSA, F. A. *et al.* N- and C-Acylation in  $\alpha$ -Enamino Ketones: Structural Effects on Regiocontrol. *Synlett*, 2007, 20, 3165-3171, 2007.

SILVA, M. J. V. *et al.* Unconventional Method for Synthesis of 3-Carboxyethyl-4-formyl (hydroxy)-5-aryl-N-arylpyrazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 23, p. 12590-12602, 2017.

SOUFYANE, M.; MIRAND, C.; LEVY, J. Synthesis of some fluorinated nitrogen heterocycles from (diethylaminomethylene) hexafluoroacetylacetone (DAMFA). **Tetrahedron letters**, v. 34, n. 48, p. 7737-7740, 1993.