

ESTUDO DA CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE β -ENAMINO DICETONAS PARA SÍNTESE DE DERIVADOS 3-ACIL-4-QUINOLONAS

Vitor Hugo Hara de Oliveira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Julia Caroline Mansano Willig (Coorientadora), Fernanda Andreia Rosa (Orientador). E-mail: ra107662@uem.br.

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

Química/Síntese Orgânica

Palavras-chave: aza-heterociclos; β -enamino dicetonas; quinolonas.

RESUMO

Os heterociclos são uma classe de compostos de grande importância, com destaque para os aza-heterociclos que estão presentes em importantes moléculas bioativas. Dentre esses, podemos destacar o núcleo quinolônico e seus derivados, os quais contribuíram com a evolução da pesquisa de antibióticos durante os últimos 50 anos, e possuem uma ampla aplicação farmacológica. Assim, é notório o interesse no desenvolvimento de novas metodologias para obtenção desse núcleo. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo estudar a ciclização intramolecular do precursor β -enamino dicetona para a síntese de novos derivados 3-acil-4-quinolonas. Após o estudo da melhor condição reacional para obtenção desses derivados, foi possível desenvolver uma nova metodologia e assim, obter o produto desejado em um bom rendimento.

INTRODUÇÃO

Os heterociclos constituem uma classe de compostos de relevada importância, uma vez que estão presentes em aproximadamente metade das estruturas químicas já registradas no Chemical Abstracts (CAS). São compostos que apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, com destaque para os fármacos, vitaminas, entre outros (COMINS, 2016). Ademais, 90% dos novos fármacos de origem sintética contêm pelo menos um anel heterocíclico em sua estrutura. Dentre estes, podemos destacar aqueles contendo o heteroátomo nitrogênio, também conhecidos como aza-heterociclos, os quais estão presentes em mais de 75% dessas estruturas (KERRU, 2020).

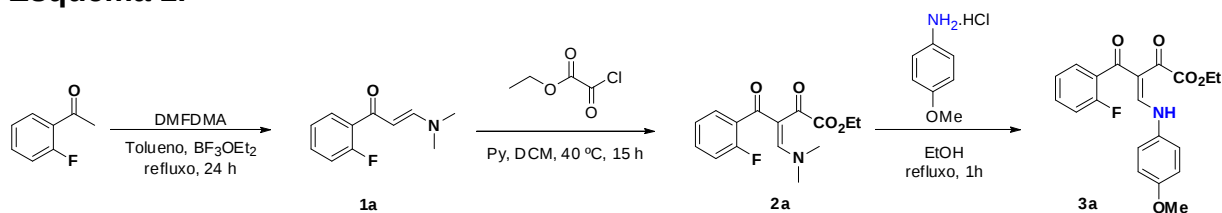
Nesse contexto, o núcleo aza-heterocíclico das 4-quinolonas merecem destaque devido a sua extensa contribuição com a evolução da pesquisa de antibióticos durante os últimos 50 anos (DOUGHERTY, 2011). Sendo assim, o desenvolvimento da síntese de 4-quinolonas, bem como sua funcionalização seletiva, é um interessante campo de pesquisa devido a sua importante contribuição no desenvolvimento de produtos farmacêuticos (DHIMAN, 2019). Levando em conta a aplicabilidade e a importância desse núcleo, o objetivo desse trabalho foi estudar a ciclização intramolecular de β -enamino dicetonas secundárias a partir de reação de

substituição nucleofílica aromática, visando a obtenção dos derivados de 3-acil-4-quinolonas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente foi preparada a β -enaminocetona **1a**, a qual foi C-acilada para obtenção da β -enamino dicetona **2a**. Na sequência, os compostos foram submetidos à reação com cloridrato de *p*-anisidina para obtenção da β -enamino dicetona **3a** (**Esquema 1**). Dessa forma, foi realizado o estudo da ciclização intramolecular do substrato **3a** visando a formação dos derivados 3-acil-4-quinolonas, com base na metodologia descrita por Obanin e Colaboradores (2000). Posteriormente, avaliou-se a influência da base, assim como dos solventes e tempo reacionais. O produto obtido foi purificado por recristalização em metanol. A caracterização estrutural dos compostos foi realizada por RMN uni (^1H e ^{13}C) e bidimensional (HSQC e HMBC), utilizando CDCl_3 como solvente.

Esquema 1.

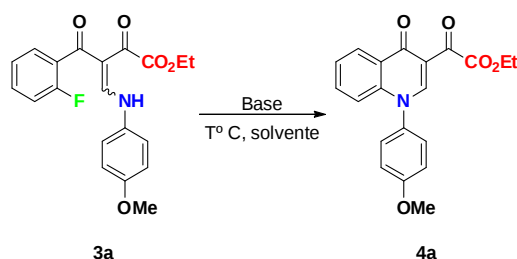


RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, os materiais de partida **1a**, **2a** e **3a** foram obtidos pelas metodologias descritas pelo grupo de pesquisa SINTHET. Assim, tendo em vista o objetivo de estudar a ciclização intramolecular da β -enamino dicetona **3a**, foi testada a condição reacional descrita na literatura. No entanto, nessa condição ocorreu apenas 30% de conversão (Entrada 1, Tabela 1). Por outro lado, quando o tempo reacional foi aumentado para 30 horas, a conversão foi de 80% (Entrada 2, Tabela 1). Diminuindo a quantidade de base para 2.2 equivalentes, a conversão diminuiu para 75% (Entrada 3, Tabela 1). Esse mesmo resultado foi observado quando foi utilizado 1.2 equivalentes de base (Entrada 4, Tabela 1). Posteriormente, outras bases orgânicas e inorgânicas foram testadas (Entradas 5-8, Tabela 1). O melhor resultado foi obtido quando empregado 1.2 equivalentes de Cs_2CO_3 , no qual a reação ocorreu com 100% de conversão (Entrada 8, Tabela 1). O produto obtido foi isolado e purificado por recristalização em metanol, sendo obtido com 75% de rendimento. Com o objetivo de aumentar o rendimento, aumentou-se a quantidade de base para 2.2 eq, no entanto, houve um decréscimo no rendimento para 65% (Entrada 9, Tabela 1). Também, foram realizados testes variando o solvente reacional. No entanto, a reação realizada em tolueno foi ainda a que apresentou o melhor resultado (Entradas 10 e 11). Por fim, com o intuito de determinar se o tempo reacional é uma variável determinante para a reação, também foi realizada a reação

em um tempo menor. No entanto, a reação realizada em 24 horas não apresentou 100% de conversão (Tabela 1, Entrada 12).

Tabela 1 – Otimização da metodologia para a síntese do derivado 3-acil-4-quinolona **4a**^a



#	Solvente	T °C	Tempo	Base	Conv ^b .	Rend ^c .
1	Tolueno	Refluxo	15 min	EtN ₃ (3 eq)	30%	-
2	Tolueno	Refluxo	30h	EtN ₃ (3 eq)	80%	-
3	Tolueno	Refluxo	30h	EtN ₃ (2.2 eq)	75%	-
4	Tolueno	Refluxo	30h	EtN ₃ (1.2 eq)	75%	-
5	Tolueno	Refluxo	30h	DBU (1.2 eq)	MC	-
6	Tolueno	Refluxo	30h	K ₂ CO ₃ (1.2 eq)	80%	-
7	Tolueno	Refluxo	30h	Na ₂ CO ₃ (1.2 eq)	80%	-
8	Tolueno	Refluxo	30h	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq)	100%	75%
9	Tolueno	Refluxo	30h	Cs ₂ CO ₃ (2.2 eq)	100%	65%
10	ACN	Refluxo	30h	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq)	75%	-
11	DMF	120°C	30h	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq)	MC	-
12	Tolueno	Refluxo	24h	Cs ₂ CO ₃ (1.2 eq)	80%	-

^a3 0,25 mmol de **3a**, 5 mL de solvente. ^bVerificado por RMN ¹H. ^crendimento do produto purificado por recristalização em metanol.

Com base nos resultados apresentados na tabela 1, foi possível determinar que a reação de **3a**, na presença de Cs₂CO₃ (1,2 equivalentes), e em refluxo de tolueno por 30 horas foi a melhor condição reacional para a obtenção do produto desejado **4a**.

CONCLUSÕES

Foi possível desenvolver uma metodologia simples e eficiente para a síntese do derivado 3-acil-4-quinolona **4a**, que apresenta potencial aplicação sintética e farmacológica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq e a UEM.

REFERÊNCIAS

COMINS, D.; MA, D. Editorial for the Special Issue on Heterocycles. **J. Org. Chem.** v. 81, n. 21, p. 10107-10108, 2016. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.joc.6b02488>. Acesso em: 15 agosto 2023.

DHIMAN, Prashant et al. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 92, p. 103291, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206819308016>>. Acesso em: 15 agosto 2023.

DOUGHERTY, Thomas J.; PUCCI, Michael J. **Antibiotic discovery and development**. Londres: Springer Science & Business Media, 2011.

KERRU, N. *et al.* A review on recent advances in nitrogen-containing molecules and their biological applications. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1909, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/8/1909>>. Acesso em: 15 agosto 2023.

OBANIN, G. A. *et al.* Synthesis of N-substituted 2-(5,6,7,8-tetrafluoro-4-oxo- 1,4-dihydroquinolin-3-yl)glyoxylic acids. **Russ. Chem. Bull**, v. 49, p. 1231-1236, 2000. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02495765>>. Acesso em: 15 agosto 2023.