

SÍNTESE DE 3-ACIL 4-QUINOLONAS E AVALIAÇÃO DO SEU POTENCIAL COMO INIBIDORES DE COLINESTERASES

Samanta Shiraishi Kagueyama (PIBIC/FA/UEM), Julia Caroline Mansano Willig (Coorientadora), Julia Poletto (Coorientadora), Fernanda Andreia Rosa (Orientadora). E-mail: farosa@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Maringá - PR

Química / Química Orgânica

Palavras-chave: aza-heterociclos; atividade anticolinesterásica; síntese orgânica;

RESUMO

Os heterociclos possuem aplicações em quase todos os campos da ciência e da natureza, devido a sua diversidade estrutural. Nesse contexto, a síntese desses compostos tem atraído cada vez mais a atenção de químicos sintéticos devido possibilidade de modulação de suas propriedades físicas, químicas e biológicas. Dentre esses compostos, podemos destacar os aza-heterociclos, cujo recorrentemente estão presentes em fármacos de origem sintética. Nesse sentido, visando a síntese de potenciais novos fármacos, e sabendo que o núcleo quinolônico distingue-se pela sua ampla gama de atividades biológicas, o presente trabalho objetivou o estudo da ciclização intramolecular de β -enamino cetoésteres para a síntese de novos derivados quinolônicos por meio de protocolos otimizados de regioseletividade para aza-heterociclos do nosso grupo de pesquisa, a fim de avaliar seu potencial como inibidores da colinesterase.

INTRODUÇÃO

É notório que a síntese de compostos heterocíclicos é imprescindível para a química orgânica moderna por estarem presentes em inúmeras estruturas químicas e apresentarem uma extensa diversidade de propriedades biológicas. A descoberta de novos fármacos e defensivos agrícolas tem sido cada vez mais baseada estruturalmente nesses heterociclos (Melo, 2006), como as 4-quinolonas, compostos com núcleo aza-heterociclos, ou seja, aqueles que contêm o heteroátomo nitrogênio em sua estrutura, estas destacam-se devido a sua extensa contribuição com a evolução da pesquisa de antibióticos, entre os quais pode-se citar o ciproloxacino e o norfloxacino (Hancock, *et al.* 2009).

À vista disso, vários métodos sintéticos para o preparo de entidades químicas nucleadas por aza-heterociclos foram desenvolvidos ao longo do tempo, sendo os métodos clássicos para obtenção desses heterociclos, a síntese de Conrad-

Limpach, a síntese de Knorr e a síntese de Gould-Jacobs a partir de derivados 1,3-dicarbonílicos e anilina que ainda são amplamente utilizadas para obtenção deste núcleo. Atualmente, além das supracitadas, são utilizadas metodologias a partir de reações em dominó, reações multicomponentes, com o uso de ácidos e bases de Lewis, assim como catalisadores (Gomes, *et al.* 2022).

Nosso grupo de pesquisa (SINTHET – Síntese de Compostos Heterocíclicos) tem desenvolvido metodologias sintéticas altamente eficientes e com moderada a alta regioseletividade para a síntese de aza-heterociclos. O presente trabalho objetivou o estudo da ciclização intramolecular via substituição eletrofílica aromática de diferentes β -enamino cetoésteres para obtenção de derivados de 4-quinolonas.

MATERIAIS E MÉTODOS

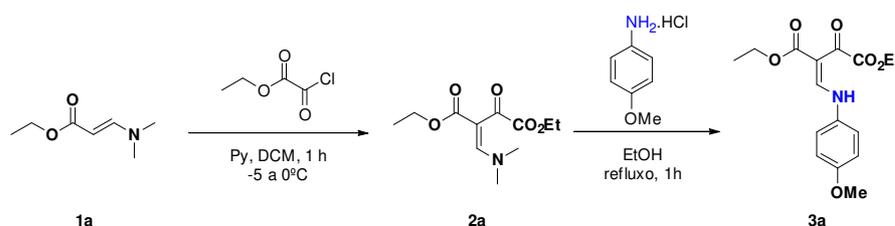
Inicialmente foi preparado o β -enamino éster **1a**, o qual foi *C*-acilado para obtenção do β -enamino cetoéster **2a**. Posteriormente, foi realizada a reação de **2a** com cloridrato de *p*-anisidina para obtenção do substrato desejado **3a**. Em sequência, foi realizada a ciclização intramolecular do substrato **3a** para a formação do derivado quinolônico **4a** e/ou **4aa**, avaliando a influência da temperatura, natureza do solvente e do ácido empregado na reação com o intuito de controlar a regioquímica da reação, quando necessário. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna e por recristalização. A caracterização estrutural dos compostos obtidos foi feita via RMN uni (^1H e ^{13}C) e bidimensional (HSQC e HMBC), utilizando CDCl_3 como solvente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese do β -enamino éster **1a** foi realizada a partir da reação de adição de dimetil amina (1eq.) ao propiolato de etila (1eq.). Primeiramente, foi testada as condições reacionais descrita na literatura (Randive, *et al.* 2010), água como solvente, temperatura ambiente por 5 minutos. No entanto, a reação ocorreu com baixa taxa de conversão. Portanto, foi realizada a otimização do tempo reacional para obtenção do produto desejado. Sendo assim, foi necessário um tempo reacional de 12 horas para a conversão de 100% do produto desejado. O β -enamino éster **1a** foi purificado por coluna cromatográfica utilizando uma proporção de 90:10 (Hexano/Acetato de Etila), resultando em um rendimento de 79% do produto puro. O composto foi caracterizado por espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 , confirmando a obtenção do produto desejado a partir dos deslocamentos químicos que estão de acordo com os dados da literatura.

Com o β -enamino éster puro, foi realizada reação de *C*-acilação utilizando cloreto de etil oxalila, piridina, em diclorometano, a temperatura ambiente (Rosa, *et al.* 2007), sendo o composto **2a** obtido com 77% de rendimento bruto. Na sequência, o

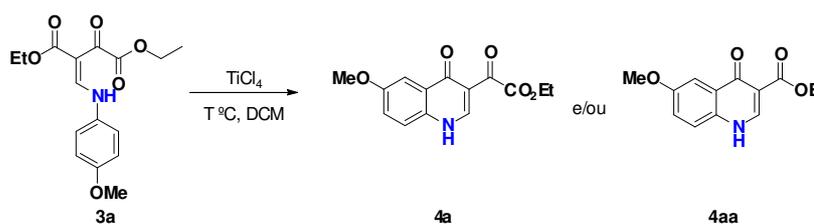
composto **2a** foi submetido à reação com cloridrato de *p*-anisidina, em refluxo de etanol por 1 hora. O β -enamino cetoéster secundário **3a** foi obtido com 65% de rendimento, após purificado por recristalização em etanol.



Esquema 1. Síntese de β -enamino cetoéster secundário a partir de β -enamino éster.

Subsequentemente, foram realizados alguns testes para ciclização do β -enamino cetoéster secundário **3a** que estão ilustrados na Tabela 1, abaixo:

Tabela 1 – Testes para síntese de compostos quinolônicos a partir de β -enaminonas



Entrada	T °C	Tempo (h)	Conversão ^c
1	t.a	24h	0%
2	Refluxo	24h	MP

^a3a: 1 eq, TiCl₄: 1 eq, 5 mL de DCM. ^cVerificado por RMN ¹H. MP: mistura de produtos.

Primeiramente, avaliou-se o tetracloreto de titânio (TiCl₄) em diclorometano a temperatura ambiente (Tabela 1, Entrada 1). No entanto, mesmo após 24 horas de reação, foi recuperado o material de partida. Assim, testou-se a mesma condição anterior com refluxo do solvente. Foi identificado a formação de três produtos, no entanto até o momento, não foi possível caracterizá-los e devido a isso, também não foi possível o prosseguimento com a avaliação da atividade de inibição anticolinesterásica dos mesmos.

CONCLUSÕES

Mediante a metodologia apresentada, foi possível obter com sucesso os precursores β -enaminona e β -enaminocetoéster, obtendo rendimento final de 79% e 65%, respectivamente. No entanto, os testes reacionais realizados até o momento não

forneceram a quinolona desejada, sendo necessário a realização de testes complementares. Desse modo, testes adicionais variando as condições reacionais serão realizados pelo nosso grupo de pesquisa, visando a obtenção e a avaliação da atividade anticolinesterásica da quinolona.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao CNPq, Fundação Araucária e CAPES pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

GOMES, E. D. *et al.* Recent advances in the synthesis of aza-heterocycles: A comprehensive review. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 59, p. 246-267, 2022.

HANCOCK, R. E. W.; NIKAIDO, H. A survey of the 4-quinolones and their antibacterial activity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, n. 1, p. 1-12, 2009. DOI: 10.1093/jac/dkn435.

MELO, J. O. F. *et al.* Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569–579, 2006.

RANDIVE, N. A.; KUMAR, V.; NAIR, V. A. A facile approach to substituted acrylates by regioselective and stereoselective addition of thiols and amines to an alkynyl ester in water. **Monatshefte für Chemie**, v. 141, p. 1329-1336, 2010.

ROSA, F. A. *et al.* A new route to the synthesis of 1,2,3-triazoles via the cycloaddition of azides and terminal alkynes. **Synlett**, v. 20, p. 3165-3169, 2007.