

ORGANOCATÁLISE NA SÍNTESE DE 1-QUINOLINO-TRIAZOIL CARBOXAMIDAS: REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO 1,3 DIPOLAR ENTRE 4-AZIDOQUINOLINAS E β -CETOAMIDAS

BRUNA GOLDANI¹; NATALIA SEUS²; DIEGO ALVES³

¹ CCQFA - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – goldanibruna@gmail.com

² CCQFA - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – nataliaseusd@gmail.com

³ CCQFA - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – dsalves@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são amplamente utilizados em produtos farmacêuticos, agroquímicos, materiais de partida e intermediários orgânicos sintéticos.¹ A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, considerando o fato de estarem presentes na estrutura de diversos fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam uma diversidade de atividades farmacológicas, tais como: antiviral (ribavirina); antitumoral (carbamato de fluorouracila); antifúngica (fluconazol); antiinflamatória e analgésica (dipirona); antiprotozoária (metronidazol); inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica) e antimicrobiana (benzilpenicilina).¹

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se as quinolinas (Figura 1), que pertencem a uma classe caracterizada por conter um anel benzênico fundido a um anel piridínico,² as quais estão presentes em inúmeros exemplos produtos naturais ou sintéticos e por apresentar um amplo espectro de atividades farmacológicas, tais como antiviral, anticâncer, antibacteriana, antifúngica.³

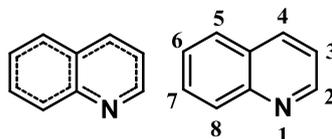
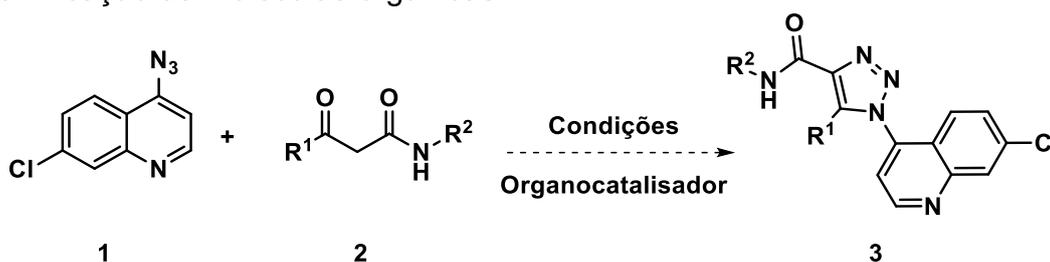


Figura 1. Estrutura básica da quinolina.

No mesmo sentido, uma classe de compostos bastante explorada na literatura, e que tem despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações são os 1,2,3-triazóis.⁴

Em vista da importância da síntese de compostos heterocíclicos, o presente trabalho tem como objetivo principal desenvolver a síntese de 1-Quinolino-triazoil Carboxamidas (Esquema 1), através da utilização de um organocatalisador, explorando as técnicas básicas de síntese orgânica tais como extração, purificação e identificação de moléculas orgânicas.



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Analisando metodologias já descritas na literatura envolvendo a síntese de moléculas com o núcleo quinolínico, estas demonstram que muitas reações ocorrem em condições drásticas de reação, como por exemplo, utilizando altas temperaturas, meios fortemente ácidos e tempos de reação longos.^{3,5} Assim, estudos foram realizados para determinar a melhor condição reacional, sendo inicialmente explorada a reação entre 4-azidoquinolina **1** (0,3 mmol), β -cetoamida **2a** (0,3 mmol), o organocatalisador L-Prolina (10 mol %), DMSO (0,6 mL) a 70 °C, a qual gerou o produto desejado **3a** com 38% de rendimento após 48 h de reação.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com a polaridade do produto obtido, e o rendimento foi de 83%.

Embora o rendimento do produto obtido tenha sido satisfatório, resolveu-se otimizar as condições reacionais avaliando-se a necessidade de catalisador, atmosfera inerte, temperatura, bem como avaliar outras metodologias para esta síntese.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depois da confirmação do produto isolado por CG-MS, foram otimizadas as condições reacionais. Inicialmente, variou-se os organocatalisadores e avaliou-se a necessidade da utilização deste para a metodologia testada. Utilizando-se 10 mol%, testou-se a reação com Et₂NH e Pirrolidina obtendo-se os produtos desejados **3a** com 27% e 95% de rendimento, respectivamente. Para nossa surpresa, na ausência de organocatalisador pode-se observar a formação do produto, entretanto em um rendimento muito inferior 20%, assim evidenciando o papel importante do organocatalisador nesta reação.

Quando a reação procedeu a temperatura ambiente o produto desejado **3a** foi obtido em 88% de rendimento após 9 h de reação.

Diminuindo-se a quantidade de catalisador para 5 mol% o produto **3a** foi obtido com 93% de rendimento em apenas 2 h de reação. Para nossa satisfação, a temperatura ambiente sob as mesmas condições pode-se observar a formação do produto em 94% de rendimento. Porém, quando diminuiu-se a quantidade de catalisador para 1 mol%, a 70 °C, o produto **3a** foi obtido após 18 h de reação com 66% de rendimento. Em condições de temperatura ambiente, em 48h de reação, usando 1 mol% do organocatalisador obteve-se apenas traços do produto.

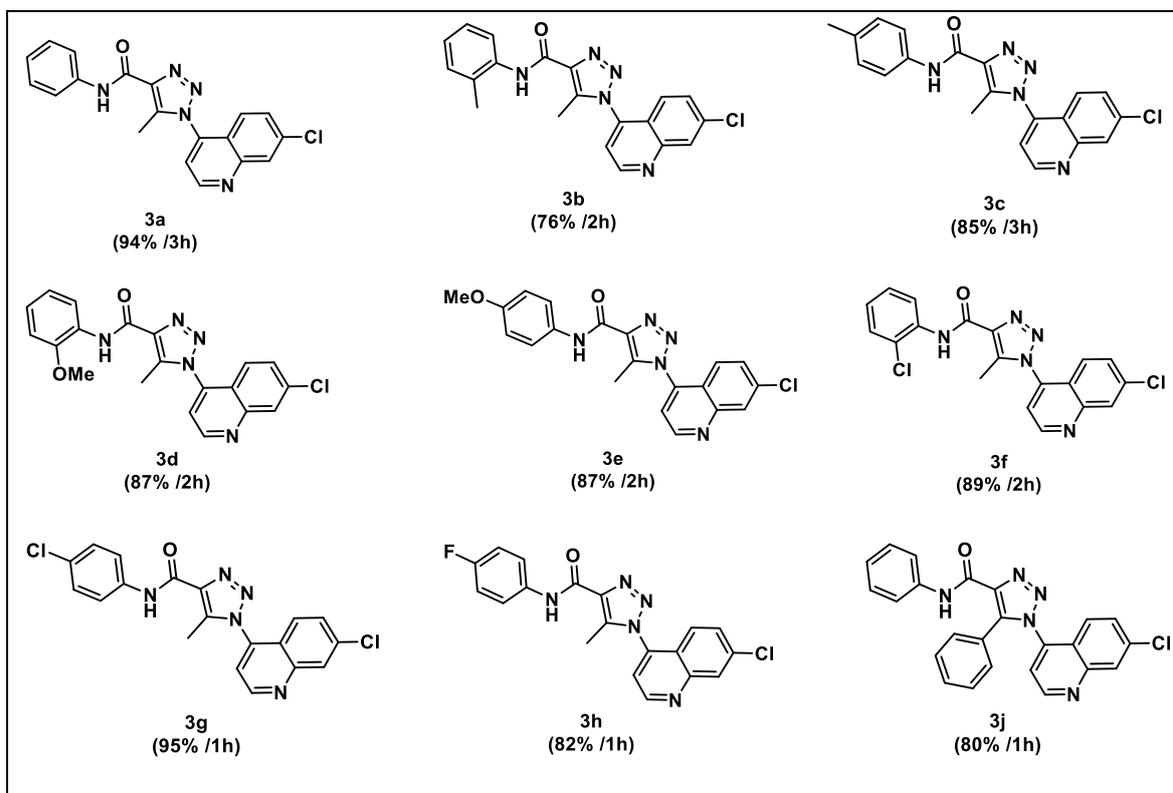
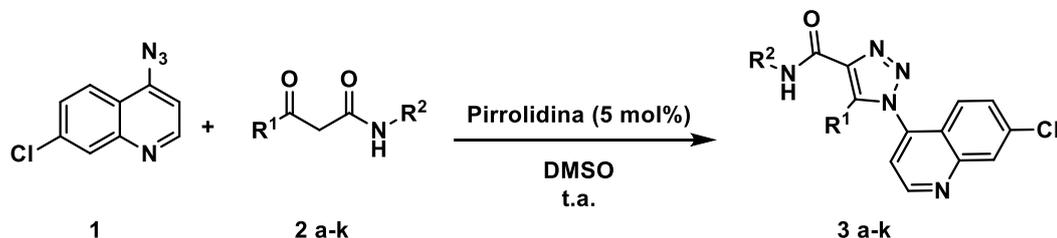
A fim de testar o volume ideal de solvente, diminui-se a quantidade de DMSO para 0,3 mL, mas assim observou-se um decréscimo no rendimento da reação.

Finalmente, objetivando-se testar outros métodos de síntese e visando reduzir o tempo reacional, a reação foi realizada sob radiação de micro-ondas e ultrassom. Primeiramente testou-se a reação em micro-ondas científico utilizando-se Pirrolidina (10 mol%), 70 °C, em 30 minutos gerando o produto desejado **3a** em 83% de rendimento. Quando realizou-se a reação utilizando-se o ultrassom com uma amplitude de 20%, Pirrolidina (5 mol%), em 30 minutos foi observado a formação do produto **3a** em um rendimento baixo de 7%.

Analisando-se os resultados obtidos após o estudo de otimização reacional, estabeleceu-se a melhor condição quando utilizou-se 4-azidoquinolina **1** (0,3 mmol), β -cetoamida **2a** (0,3 mmol), na presença de Pirrolidina (5 mol%), DMSO (0,6 mL) como solvente, a temperatura ambiente sob ar atmosférico por 3 h.

Após definida a melhor condição reacional explorou-se o escopo e limitações para esta metodologia com uma série de β -cetoamidas **2 (a-k)** substituídas (Tabela 1).

Tabela 1: Variação de exemplos na síntese das 1-quinolino-triazoil carboxamidas.^a



^a Reações são realizadas com 4-azidoquinolina **1** (0,3 mmol), β -cetoamida **2** (0,3 mmol) e DMSO (0,6 mL) em frasco aberto a temperatura ambiente.

Os produtos obtidos foram diretamente purificados por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel e uma mistura de acetato de etila/hexano (20:80) como eluente. Para a determinação das estruturas dos compostos obtidos, foram utilizadas técnicas de espectrometria de massas (CG-MS) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H) e de Carbono (RMN ¹³C), onde os dados obtidos estão de acordo com os dados esperados para estas moléculas.

4. CONCLUSÕES

Diante do que foi exposto, a síntese de 1-Quinolino-triazoil Carboxamidas foi efetiva frente a uma metodologia simples, sob condições brandas, utilizando um organocatalisador, obtendo-se de bons a excelentes rendimentos.

Cabe ainda destacar que alguns destes compostos estão sendo submetidos a testes biológicos em parceria com outros grupos de pesquisa e estão apresentando bons resultados em relação as atividades ansiolítica e antidepressiva.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, **2001**, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 8a ed.*, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, **1991**.
2. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, **2003**.
3. Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3592.
4. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.
5. (a) Gilman, H.; Ingham, R. K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4452. (b) Illuminati, G.; Santucci, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 665.