

SÍNTESE DE 4-ORGANOCALCOGENO-7-CLOROQUINOLINAS VIA REAÇÕES DE 4,7-DICLOROQUINOLINAS COM DICALCOGENETOS DE DIORGANOÍLA

GOLDANI, Bruna¹; ALVES, Diego²

¹ Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Industrial Bacharelado; ² Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. diego.alves@ufpel.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas.¹ Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se as quinolinas, que pertencem a uma classe característica por conter um anel benzênico fundido a um anel piridínico.² Quinolinas e seus derivados são moléculas orgânicas encontradas em diferentes produtos naturais e sintéticos e que apresentam grande aplicabilidade sintética e farmacológica, uma vez que possui atividades antiviral, anticâncer, antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, dentre outras (Figura 1).³

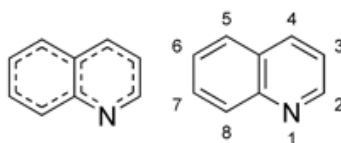
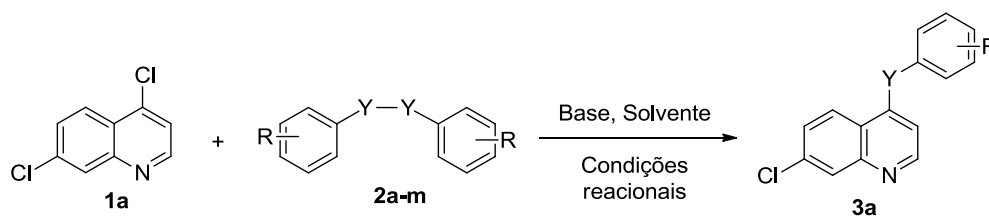


Figura 1. Estrutura básica da quinolina.

No mesmo sentido, uma classe de compostos bastante explorada na literatura é aquela do qual fazem parte os compostos orgânicos contendo em sua estrutura átomos de selênio e telúrio, os quais vêm atraindo atenção uma vez que estimulam testes bioquímicos. A incorporação destes átomos em moléculas orgânicas já vem sendo explorada, apresentando atividades biológicas já reconhecidas.⁴ Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio ou telúrio têm atraído atenção considerável em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono,⁵ bem como por apresentarem propriedades farmacológicas.⁴

Em vista disto, o presente trabalho teve como objetivo a preparação de uma série de 4-organocalcogeno-7-cloroquinolinas via reações de 4,7-dicloroquinolinas **1a** e dicalcogenetos de diorganoíla **2a-m** (Esquema 1).

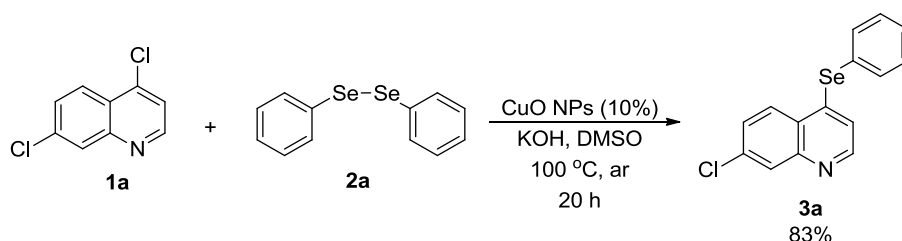


Y= S, Se, Te

Esquema 1. Reação de síntese de 4-arilcalcogeno-7-cloroquinolinas.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Analisando que as metodologias já descritas na literatura de síntese de moléculas com o núcleo quinolínico, demonstram que estas reações ocorrem em condições drásticas de reação, como por exemplo, utilizando altas temperaturas, meios fortemente ácidos e tempos de reação longos,^{3,6} otimizamos tais condições. Para isso, realizou-se inicialmente a reação entre a 4,7-dicloroquinolina **1a** (0,30 mmol), o disseleneto de difenila **2a** (0,15 mmol), KOH (0,33 mmol), utilizando-se óxido de cobre nanoparticulado (CuO NPs) como catalisador (10 mol%), DMSO (1,5 mL) como solvente (Esquema 2). Após um período de 20 h de reação, à 100 °C, isolou-se o produto.



Esquema 2. Reação de síntese de 4-arylcalcogeno-7-cloroquinolinas.

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, base, atmosfera inerte e temperatura, bem como a influência de diferentes solventes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depois da confirmação do produto isolado por CG-MS, foram otimizadas as condições reacionais, avaliando-se a necessidade de atmosfera inerte, de catalisador e temperatura.

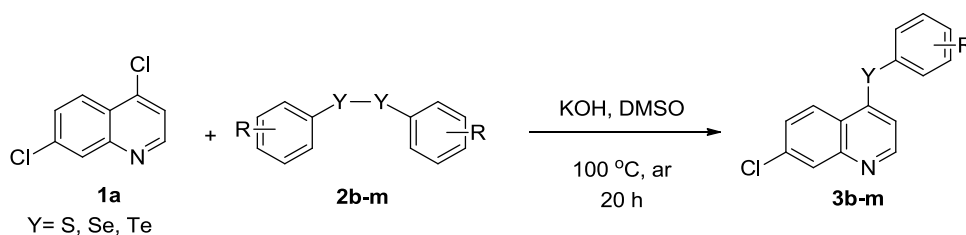
Ao realizar a reação sem a presença de catalisador verificou-se que a mesma ocorre sem a necessidade deste, obtendo-se um rendimento de 86%. Em seguida, analisou-se a necessidade de aquecimento e de atmosfera inerte. Após uma pequena série de testes, observou-se que reações sob atmosfera inerte não seriam necessárias, mas a temperatura é essencial para que a reação ocorra. Por fim, verificamos a influência da base e do solvente utilizados, realizando testes primeiramente com as seguintes bases: NaOH, Na₂CO₃, Et₃N, K₃PO₄ e K₂CO₃; e posteriormente com os seguintes solventes: tolueno, EtOH, glicerol, [Bmim]BF₄ e dimetilformamida (DMF). Após estes estudos, o KOH que é uma base forte e o dimetilsulfóxido (DMSO) que apresenta uma polaridade elevada foram a base e o solvente, respectivamente, mais eficientes, fornecendo o produto desejado em 86% de rendimento.

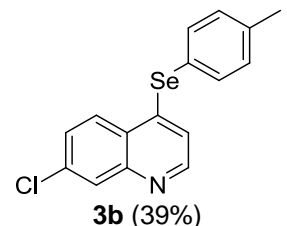
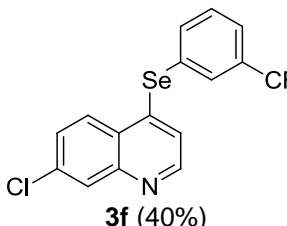
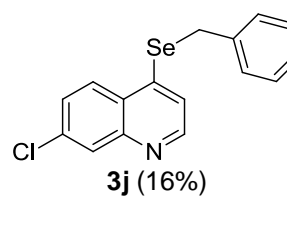
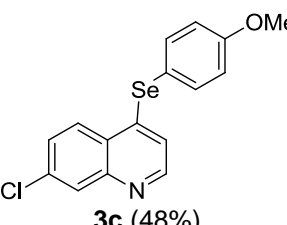
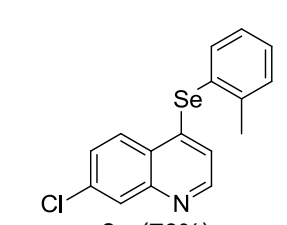
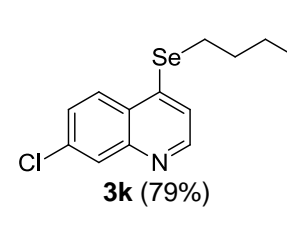
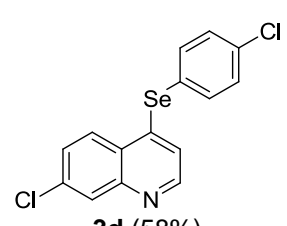
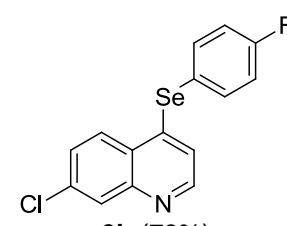
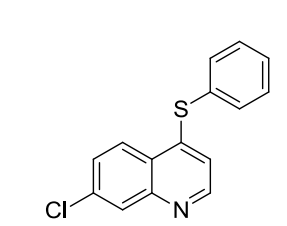
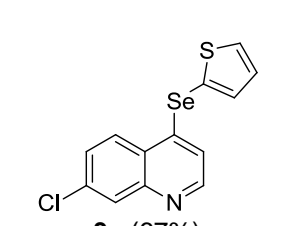
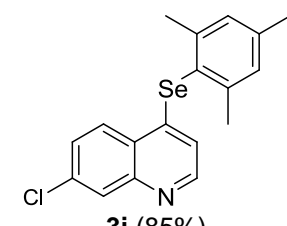
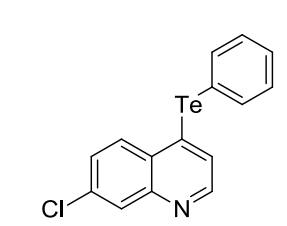
Com estes resultados conclui-se que a melhor condição para esta reação é a seguinte: 4,7-dicloroquinolina **1a** (0,3 mmol), dicalcogenetos de diorganoila **2a-m**

(0,15 mmol), KOH (0,3 mmol) como base, DMSO (1,0 mL) como solvente, em atmosfera aberta por 20 horas, à 100 °C. O consumo do material de partida foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) e após o consumo total dos materiais de partida (20 h) a mistura reacional foi diluída em água e extraída com acetato de etila. Após, evaporou-se o solvente com auxílio de um evaporador rotativo e após em bomba de vácuo.

Com a melhor condição definida, buscamos então estender a eficiência deste método variando-se os dicalcogenetos de diorganoíla **2b-m** (Tabela 1).

Tabela 1. Variabilidade dos compostos dicalcogenetos de diorganoíla.



Linha	Produto (Rendimento ^a)	Linha	Produto (Rendimento ^a)	Linha	Produto (Rendimento ^a)
1	 3b (39%)	5	 3f (40%)	9	 3j (16%)
2	 3c (48%)	6	 3g (70%)	10	 3k (79%)
3	 3d (58%)	7	 3h (78%)	11	 3i (94%)
4	 3e (67%)	8	 3i (85%)	12	 3m (41%)

^a Rendimentos obtidos dos produtos isolados.

Analisando a Tabela 1, pode-se perceber que estas condições de reação promoveram com eficiência reação entre a 4,7-dicloroquinolina **1a** e a série de dicalcogenetos de diorganoíla **2b-m** testados.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia 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 espectroscopia de massas (CG-MS) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), onde os dados obtidos estão de acordo com os dados esperados para estas moléculas.

4 CONCLUSÃO

Diante do que foi exposto, uma nova classe de derivados quinolínicos **3a-m** contendo uma porção orgânica de calcogênios foi sintetizada via reações de substituição entre a 4,7-dicloroquinolina **1a** com dicalcogenetos de diorganoíla **2a-m** utilizando-se para isto KOH como base, obtendo-se os produtos desejados em rendimentos satisfatórios e em condições de reação brandas. Estudos referentes às atividades toxicológicas e farmacológicas das moléculas obtidas estão em andamento em nosso laboratório.

5 REFERÊNCIAS

- 1 (a) BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F., **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. Porto Alegre, RS, Artmed Editora, 2001, 53. (b) GILMAN, A. G.; RALL, T. W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P. **Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, 1991.
- 2 (a) KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII, A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, Second Edition; Pergamon: Oxford, 2000. (b) EICHER, T.; HAUPTMANN, S. **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, 3592-3598.
- 4 (a) PARNHAM, M. J.; GRAF, E. **Prog. Drug. Res.** 1991, 36, 9. (b) MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H. **Chem. Rev.** 2001, 101, 2125. (c) NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. **Chem. Rev.** 2004, 104, 6255. (d) ALBERTO, E. E.; NASCIMENTO, V.; BRAGA, A. L. Catalytic Application of Selenium and Tellurium Compounds as Glutathione Peroxidase Enzyme Mimetics. **J. Braz. Chem. Soc.** 2010, 21, 2032. (e) NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Diphenyl Diselenide a Janus-Faced Molecule. **J. Braz. Chem. Soc.** 2010, 21, 2055.
- 5 (a) PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides **Chem. Rev.** 2009, 109, 1277. (b) FREUDENDAHL, D. M.; SHAHZAD, S. A.; WIRTH, T. **Eur. J. Org. Chem.** 2009, 1649. (c) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. **Angew. Chem. Int. Ed.** 2009, 48, 8409. (d) BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; VARGAS, F. **Curr. Org. Chem.** 2006, 10, 1921.
- 6 (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.