

SÍNTESE DE 4-ORGANOILTIOQUINOLINAS VIA REAÇÕES DE 4-CLOROQUINOLINAS COM COMPOSTOS ORGÂNICOS DE ENXOFRE

XAVIER, Maurício Carpe Diem¹; ALVES, Diego²

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

1 INTRODUÇÃO

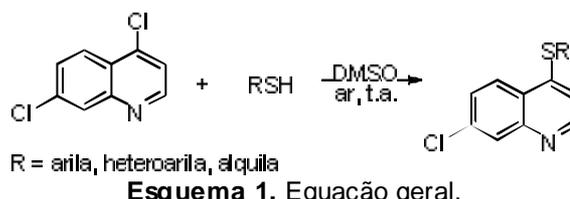
A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas.¹ Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se as quinolinas, sendo estas uma classe contendo um anel benzênico e fundido a este um anel piridínico. Quinolinas e seus derivados são moléculas orgânicas encontradas em diferentes produtos naturais e sintéticos e que apresentam grande aplicabilidade sintética e farmacológica, possuindo atividades anti-viral, anti-câncer, anti-bacteriana, anti-fúngica, anti-inflamatória, entre outras (Figura 1).²



Figura 1. Exemplos de moléculas com o núcleo quinolínico.

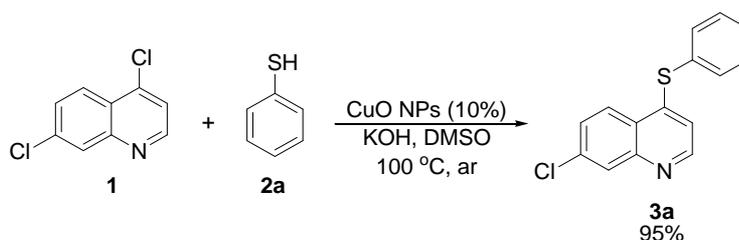
Na mesma linha, dentre estas inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparados, os compostos contendo grupos orgânicos de enxofre surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos. A incorporação de átomos de enxofre em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas. Adicionalmente, compostos orgânicos de enxofre têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações,³ incluindo a formação de novas ligações com átomos de carbono e também por serem encontrados em moléculas de origem natural e serem biologicamente ativos.⁴

Em vista da importância que a área de síntese de derivados de heterociclos, mais precisamente derivados de quinolinas, ocupa atualmente no cenário mundial e da lacuna ainda existente no que diz respeito a metodologias simples de síntese de compostos contendo um núcleo quinolínico e ligado a este um grupo orgânico de enxofre, o presente trabalho tem como objetivo a síntese de uma variedade de organoiltioquinolinas através de reações de substituição de 4-cloroquinolinas com compostos orgânicos de enxofre (Esquema 1).



2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Metodologias já descritas na literatura de síntese de organoiltioquinolinas descrevem que estas reações ocorrem em condições drásticas de reação, como por exemplo, utilizando altas temperaturas, meios fortemente ácidos e tempos de reação longos.⁵ Entretanto, artigos recentes envolvendo reações com compostos orgânicos de enxofre descrevem que estes podem ser sintetizados utilizando-se catálise de sais de cobre.^{3a} Sendo assim, em um primeiro experimento, realizou-se a reação entre a 4,7-dicloroquinolina (**1**) (0,5 mmol) com benzenotiol (**2a**) (0,55 mmol), utilizando-se óxido de cobre nanoparticulado (CuO NPs) como catalisador (10 mol%), KOH (0,5 mmol) como base, DMSO (1,5 mL) como solvente à uma temperatura de 100 °C durante 24 horas (Esquema 2). Nestas condições de reação, o produto desejado (**3a**) foi obtido em 95% de rendimento.

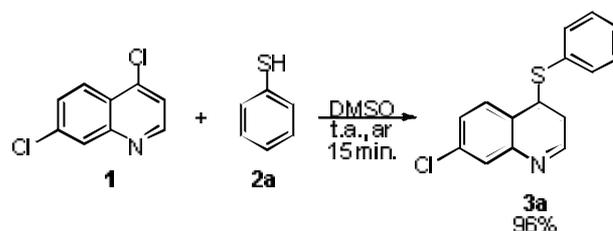


Esquema 2. Reação teste

Embora o rendimento do produto obtido tenha sido excelente, resolveu-se otimizar as condições reacionais avaliando a necessidade de catalisador, base, atmosfera inerte e temperatura, bem como a influência de diferentes solventes e o tempo necessário para esta reação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

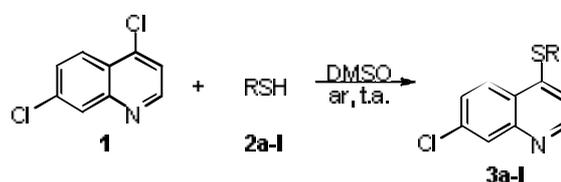
Após uma análise dos resultados obtidos em reações com e sem catalisador de cobre, emprego ou não de bases, atmosfera inerte ou aberta, diferentes temperaturas e tempos de reação, solventes (DMSO, EtOH, glicerol, PEG 400, CH₃CN e tolueno), observamos que a 7-cloro-4-feniltioquinolina (**3a**) foi obtida em melhor rendimento (96%) reagindo-se 4,7-dicloroquinolina (**1**) (0,5 mmol), benzenotiol (**2a**) (0,55 mmol), utilizando-se DMSO (1,5 mL) como solvente, à temperatura ambiente sob agitação em atmosfera aberta por 15 minutos (Esquema 3).

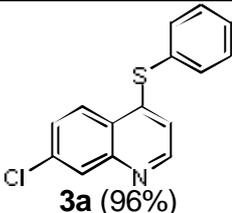
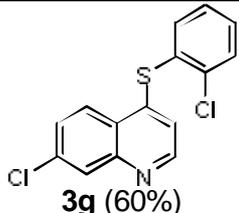
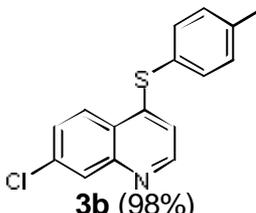
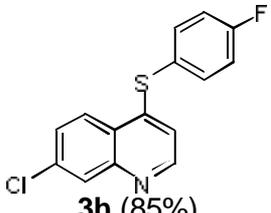
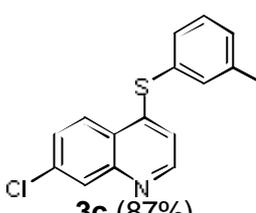
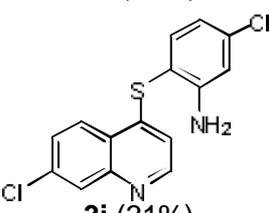
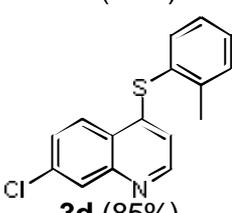
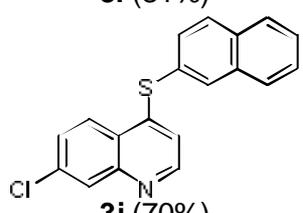
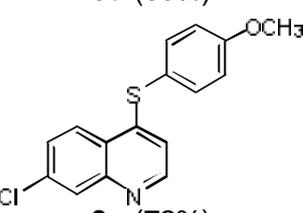
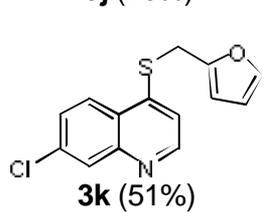


Esquema 3. Melhor condição de reação

Com a melhor condição de reação estabelecida, estendeu-se a eficiência desta metodologia reagindo-se a 4,7-dicloroquinolina **1** com diferentes organotiois, conforme resultados mostrados na Tabela 1.

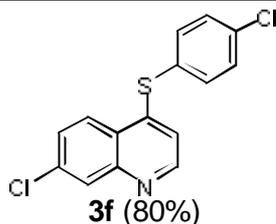
Tabela 1. .



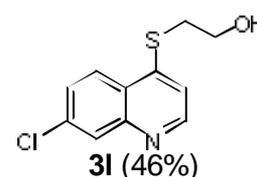
#	Tempo	Produto (%) ^a	#	Tempo	Produto (%) ^a
1	15 min	 3a (96%)	7	20 min	 3g (60%)
2	20 min	 3b (98%)	8	20 min	 3h (85%)
3	20 min	 3c (87%)	9 ^b	24 h	 3i (31%)
4	20 min	 3d (85%)	10	24 h	 3j (70%)
5	1,5 h	 3e (72%)	11	22 h	 3k (51%)

6

20 min

12^b

6 h



^a Rendimentos obtidos dos produtos isolados. ^b Reações realizadas a 70 °C.

Analisando a Tabela 1, pode-se perceber que estas condições de reação promoveram com eficiência reação entre a 4,7-dicloroquinolina (**1**) e a série de organotiois (**2a-l**) testados. A reação da quinolina (**1**) com tiois arílicos substituídos nas posições *orto*, *meta* e *para*, levou a formação das organoiltioquinolinas desejadas em rendimentos superiores aos obtidos com tiois alquílicos e heteroaromáticos (Tabela 1; exemplos 1-10 vs. 11-12). Tiois arílicos contendo grupos doadores de elétrons forneceram os produtos de reação em rendimentos levemente superiores aos tiois que continham grupos retiradores de elétrons. A reação também se mostrou eficiente para a síntese de derivados quinolínicos possuindo a porção tionaftila, fornecendo o produto (**3j**) em 70% de rendimento (Tabela 1; exemplo 10).

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 Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono Treze, bem como Espectroscopia de Massas, onde os dados obtidos estão de acordo com os dados esperados para estas moléculas.

4 CONCLUSÃO

Em resumo foi realizada a síntese de derivados de quinolinas contendo uma porção orgânica de enxofre através de reações de substituição na 4,7-dicloroquinolina (**1**) com compostos orgânicos de enxofre (**2a-l**), onde os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios em condições de reação brandas. Estudos no sentido de aumentar a variabilidade das cloroquinolinas, os compostos orgânicos de enxofre empregados, bem como realizar estas reações em um reator de micro-ondas, estão em andamento em nosso laboratório.

5 REFERÊNCIAS

- (a) BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F., **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. Porto Alegre, RS, Artmed Editora, 2001, 53.
- MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; BUCHTA, V.; SILVA, L.; NIEDBALA, H.; PODESZWA, B.; PALKA, A.; MAJERZ-MANIECKA, K.; OLEKSYN, B.; POLANSKI, J. **Bioorg. Med. Chem.**, 14, 3592-3598, 2006.
- (a) BELETSKAYA, I. P.; ANANIKOV, V. P. **Chem. Rev.**, 111, 1596, 2011. (b) KONDO, T.; MITSUDO, T. **Chem. Rev.** 100, 3205, 2000. (c) LEY, S. V.; THOMAS, A. W. **Angew. Chem., Int. Ed.**, 42, 5400, 2003.
- (a) GANGJEE, A.; ZENG, Y.; TALREJA, T.; McGUIRE, J. J.; KISLIUK, R. L.; QUEENER, S. F. **J. Med. Chem.**, 50, 3046, 2007. (b) HU, W.; GUO, Z.; CHU, F.; BAI, A.; YI, X.; CHENG, G.; LI, J. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, 13, 1153, 2003.
- (a) GILMAN, H.; INGHAM, R. K.; WU, T. C. **J. Am. Chem. Soc.**, 74, 4452, 1952. (b) ILLUMINATI, G.; SANTUCCI, L. **J. Am. Chem. Soc.**, 77, 6651, 1955.