



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Gabriel Luciano Claret

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DO TIPO HECK-LACTAMIZAÇÃO
PARA SÍNTESE DE QUINOLONAS

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

Brasília – DF

2º/2019



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
INSTITUTO DE QUÍMICA

Gabriel Luciano Claret

REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DO TIPO HECK-LACTAMIZAÇÃO PARA
SÍNTESE DE QUINOLONAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientador(a): Talita de Almeida Fernandes

2º/2019

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus pela vida, pelas graças e força no dia a dia.

À professora Talita pela oportunidade de trabalhar no laboratório, todos os ensinamentos, orientações e pela amizade.

Aos meus familiares pela compreensão e incentivos durante todos esses anos.

Aos amigos que fiz durante o curso e todos os colegas de laboratório por toda a ajuda que me deram.

E, em especial, a minha namorada Letícia por todo amor, suporte, compreensão durante o curso.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	04
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	06
2.1. Reação de Heck.....	07
2.1.1. Pré-ativação do catalisador.....	09
2.1.2. Adição oxidativa.....	09
2.1.3. Inserção migratória (syn).....	09
2.1.4. β – eliminação (syn).....	10
2.1.5. Eliminação redutiva.....	10
2.1.6. Heck-Lactamização.....	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4. CRONOGRAMA.....	14
5. REFERÊNCIAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

As quinolonas são compostos de grande interesse químico por sua grande atividade biológica como antibióticos principalmente, bem como anticancerígenos, antivirais, entre outros (SILVA V. e SILVA A., 2019; DHIMAN et al., 2019). Estes compostos podem ser divididos em dois grupos, sendo o das 2-quinolonas e das 4-quinolonas, como apresentado na Figura 1 abaixo.

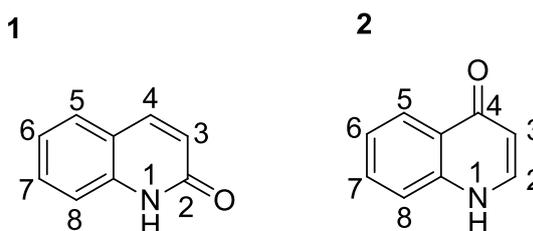


Figura 1. Representação estrutural da 2-quinolona (1) e da 4-quinolona (2).

Com o passar dos anos, várias doenças bacterianas têm se tornado resistentes às formas existentes de tratamento, tornando ineficazes vários dos medicamentos disponíveis no mercado. O que faz com que, de maneira premente, a química medicinal, de uma maneira geral, tenha colocado seu enfoque na síntese de novos compostos que possam ser mais efetivos. Para isso, Leshner e colaboradores foram, em 1962, os pioneiros a sintetizar e caracterizar o ácido nalidíxico (LESHER et al., 1962).

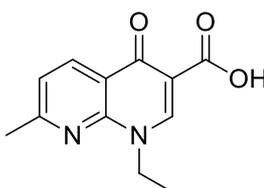


Figura 2. Representação estrutural do ácido nalidíxico.

Já na década de 1980, um átomo de flúor foi adicionado na posição seis do anel quinolônico, dando origem a ciprofloxacina (3, Figura 3), que é um dos principais antibióticos que tem como base uma fluoroquinolona (MACHADO et al., 2009).

Posteriormente, após a observação da ineficiência da ciprofloxacina em tratamento de determinadas bactérias, surgiram novas classes de derivados das Quinolonas, que partiram de

mudanças estruturais no composto original (4-Quinolona), dentre eles as levofloxacinas (4, Figura 3), gatifloxacinas (5, Figura 3) e moxifloxacinas (6, Figura 3).

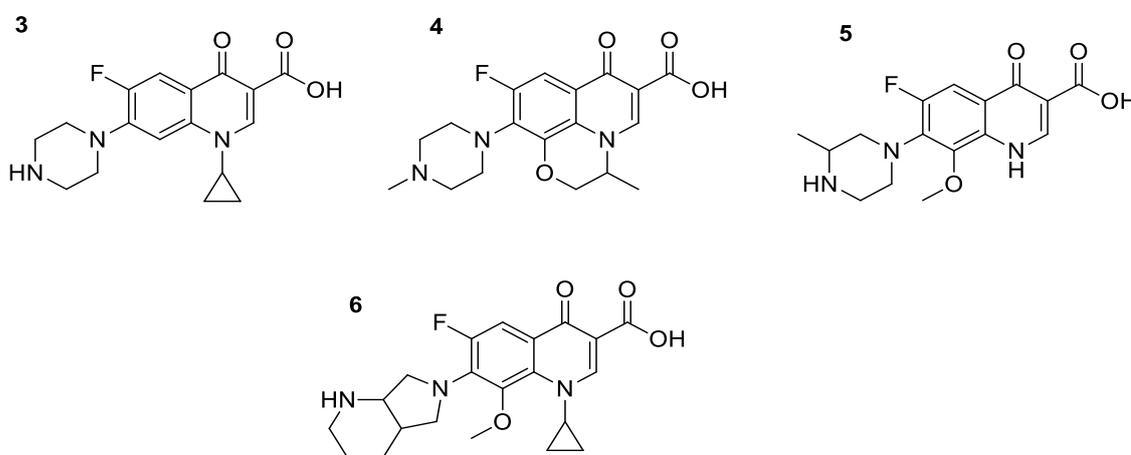


Figura 3. Representação estrutural da Ciprofloxacin (3), Levofloxacin (4), Gatifloxacin (5) e Moxifloxacin (6).

O mecanismo de ação desses compostos baseia-se na inibição da atividade enzimática da topoisomerase II – ou DNA girase, como também é conhecida – que tem função de manter o DNA bacteriano compacto e biologicamente ativo. Com a inibição da enzima, o DNA passa a ocupar um tamanho maior dentro da bactéria, bem como as extremidades livres das fitas de DNA propiciam uma síntese descontrolada de RNA mensageiro, causando a morte celular.

Objetivos: As 2-quinolonas e 4-quinolonas não diferem, entre si, em atividade biológica, portanto este trabalho tem por base a síntese e caracterização de 2-quinolonas partindo da 2-bromoanilina e de enoatos comerciais (Crotonato de metila, Maleato de dimetila, Cinamato de metila), podendo gerar os produtos presentes na figura abaixo.

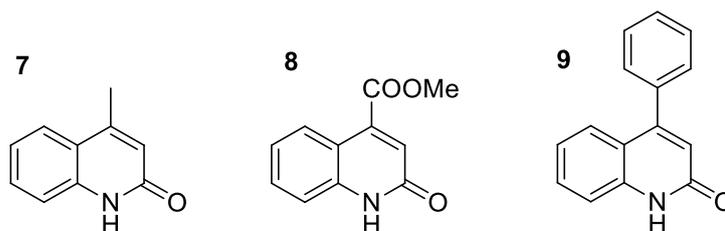


Figura 4. Representação estrutural dos produtos das reações com Crotonato de metila (7), Maleato de dimetila (8) e Cinamato de metila (9).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A primeira quinolona a qual se tem conhecimento é o próprio ácido nalidíxico, que foi sintetizado em 1962 advindo de estudos referentes ao tratamento de malária (LESHER et al., 1962; DHIMAN et al., 2019). Desde então, o enfoque da química medicinal tem voltado olhares para este composto a fim de estudar e entender melhor sua atividade biológica. As quinolonas podem agir como antibióticos, antimicrobianos, antitumorais, antivirais e anticancerígenos. Estudos também apontam atividade no tratamento de doenças como chagas e tuberculose, entre outras.

As 2-quinolonas e 4-quinolonas, de modo geral, coexistem em equilíbrio com as suas formas mais desfavorecidas tautomericamente, gerando as 2- e 4-hidroxiquinolinas, respectivamente, como na figura abaixo (DHIMAN et al., 2019).

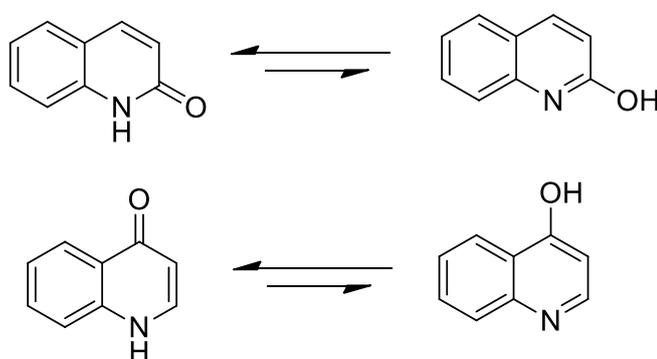


Figura 5. Formas tautoméricas das quinolonas.

As quinolonas, desde a sua descoberta e onde o escopo principal do medicamento era no tratamento de doenças causadas por bactérias, passaram por diversas fases que tiveram como objetivo a atividade contra o maior número de bactérias possível e contra a resistência que algumas dessas bactérias apresentavam.

As bactérias foram estudadas por Hans Christian Gram – bacteriologista dinamarquês – que, em 1884, desenvolveu um método de classificação para as bactérias de acordo com a coloração que elas assumiam após serem coradas com violeta genciana. Divididas em duas grandes classes, as Gram positivas são aquelas que apresentavam coloração roxa e as Gram negativas as de coloração vermelha. A cor apresentada está diretamente relacionada com a parede celular da bactéria do seguinte modo: se a parede celular contém uma estrutura simples, a coloração será roxa, ou seja, Gram positiva. Mas, se a estrutura da parede celular

for complexa, a coloração será vermelha, se tratando de uma bactéria Gram negativa (SILVA et al., 2014; ARAÚJO, 2019).

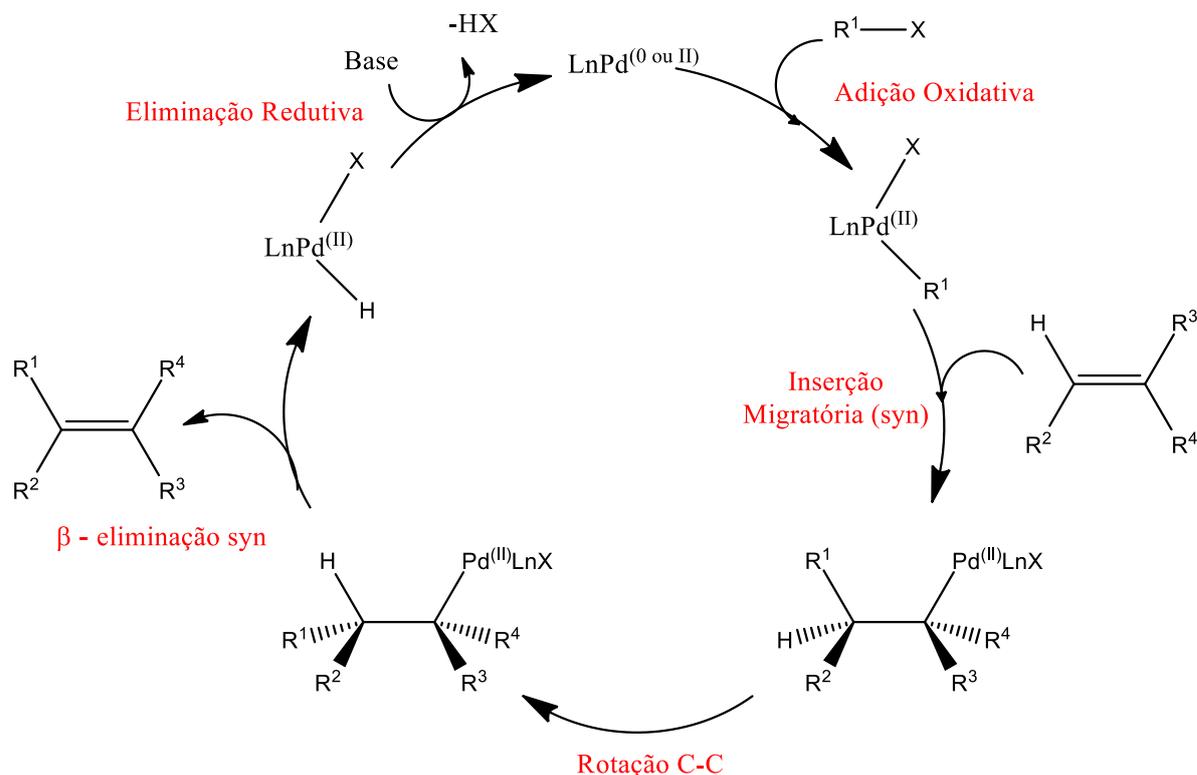
A princípio, a primeira quinolona - ácido nalidíxico - sintetizada por Lesher e colaboradores, tinha atividade apenas contra as bactérias Gram negativas, mas não apresentava atividade contra bactérias Gram positivas bem como apresentava uma toxicidade e baixa retenção no organismo (GUIMARÃES et al., 2010). Foi então que se percebeu a necessidade de se melhorar a atividade biológica dessa classe de medicamentos com mudanças estruturais que trouxessem resultados satisfatórios. Essas tentativas em busca de uma melhora, de modo geral, no composto geraram diversas variações da quinolona.

As 2-quinolonas são compostos heterocíclicos sintetizados de diversas maneiras como por amidacão catalisada por paládio de ligações C – H sp^2 (INAMOTO et al., 2010), ciclização de Friedel-Crafts (TSURITANI et al., 2009) ou ainda reações de Diels-Alder (HUANG e CHANG, 2008). Em geral, a 2-quinolona tem fórmula molecular C_9H_7NO que é caracterizada por um anel benzênico fundido a um anel piridônico como mostrado na figura 5 acima (JAIN et al., 2016). Para se alcançar essa estrutura, dentre todas as rotas reacionais citadas, a escolhida foi a reação de Heck-lactamização, visto que essa reação alcança resultados satisfatórios em condições reacionais mais simples (HECK et al., 1978).

A ação da 2-quinolona como um antibiótico se deve à planaridade da molécula, advinda dos carbonos com configuração sp^2 , ou seja, carbonos que apresentam geometria trigonal planar. A planaridade da molécula lhe permite adentrar entre os pares de base da fita de DNA nas células bacterianas, agindo sobre as enzimas topoisomerases (tipo II), conhecidas como Topoisomerase IV e DNA girase. Quando essas enzimas não funcionam da maneira como deveriam por ação das 2-quinolonas, o DNA se desenovela e as fitas duplas são clivadas em fitas únicas, inviabilizando aquele micro-organismo e causando morte celular por apoptose (JAIN et al., 2016).

2.1. REAÇÃO DE HECK

As 2-quinolonas, principal objeto de estudo deste trabalho, são compostos de ocorrência natural, heterocíclicos, de vasta atividade biológica (SILVA V. e SILVA A., 2019; DHIMAN et al., 2019). Para o presente trabalho foi escolhida a reação de Heck (Esquema 1), mais especificamente uma variação da reação de Heck conhecida por Heck-lactamização.



Esquema 1. Mecanismo geral da reação de Heck.

No início da década de 1970, R. F. Heck e T. Mizoroki foram responsáveis pela descoberta de que aril, benzil e estiril haleto reagem com compostos olefínicos, catalisados por uma pequena quantidade de paládio para formar olefinas substituídas. Desde sua descoberta, essa reação vem sendo amplamente utilizada e é considerada um dos mais efetivos processos catalíticos na formação de ligações carbono-carbono.

Algumas das principais características da reação de Heck são: 1) tem maior funcionalidade para olefinas dissustituídas do que monossustituídas; 2) a taxa da reação é completamente dependente do grau de substituição da olefina e, geralmente, as mais substituídas ocorrem de maneira mais lenta; 3) olefinas assimétricas sofrem a substituição no carbono menos substituído; 4) o grupo abandonador no composto arílico ou vinílico também tem grande influência na velocidade da reação, respeitando a ordem $\text{I} > \text{Br} \sim \text{OTf} \gg \text{Cl}$; 5) a reação de Heck não é sensível a água, podendo essa ser usada como solvente (KÜRTI e CZAKÓ, 2005, p. 196).

2.1.1. PRÉ-ATIVACÃO DO CATALISADOR

A Reação de Heck tem Pd⁰ como espécie ativa de catalisador, sendo este preparado, mais comumente, na presença de fosfinas monodentadas ou bidentadas a partir de pré-catalisadores como Pd(OAc)₂ ou PdCl₂ (KÜRTI e CZAKÓ, 2005, p.196). Há, também, outro método de geração da espécie ativa do catalisador *in situ*, na ausência de fosfinas, feito por bases nitrogenadas como Et₃N, por exemplo, ou olefinas (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Além da necessidade de adentrar o ciclo catalítico como Pd⁰, o catalisador precisa ter um número específico de coordenação que é de no máximo dois ligantes fortemente coordenados, a fim de que o paládio possa se encontrar disponível no meio reacional e dificulte a degradação como paládio negro (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

2.1.2. ADIÇÃO OXIDATIVA

A segunda etapa do ciclo catalítico consiste na adição oxidativa do vinil ou aril halogeneto ao catalisador de paládio. Esse processo acontece de maneira concertada, ou seja, conforme a ligação C – X se quebra, as ligações M – C e M – X se formam. A formação primária do composto tem geometria *cis* – apesar da forma isolável com composto após a adição oxidativa ter geometria *trans* – e é essa geometria que é necessária para que o complexo adentre à próxima etapa do ciclo catalítico (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

2.1.3. INSERÇÃO MIGRATÓRIA (SYN)

Essa é a primeira etapa para a formação do produto, pois consiste da formação da nova ligação C – C. Para esta etapa, o complexo metálico deve se descoordenar de um dos seus ligantes para que haja um sítio de coordenação para a olefina (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

Nessa parte do processo, ocorre a coordenação da olefina ao metal. No momento seguinte, há a migração do substituinte arílico ou vinílico que se coordena à olefina no carbono de menor impedimento estérico e mais deficiente em elétrons, enquanto o paládio se

coordena ao mais impedido estericamente, de maneira concertada (KÜRTI e CZAKÓ, 2005; BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

2.1.4. β – ELIMINAÇÃO (SYN)

Esta etapa é precedida de uma rotação da ligação carbono-carbono a fim de orientar para o mesmo lado o hidrogênio e o metal. Uma vez orientados, e mais uma vez de maneira concertada, há a formação da ligação Pd – H ao mesmo tempo em que a ligação C – H se quebra. Essa reação é exatamente o oposto da adição oxidativa e, para o caso de olefinas dissustituídas, esse é o momento onde a estereoespecificidade do produto é determinada, visto que há a possibilidade de coordenação com dois hidretos, gerando o produto *cis* ou *trans* (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

2.1.5. ELIMINAÇÃO REDUTIVA

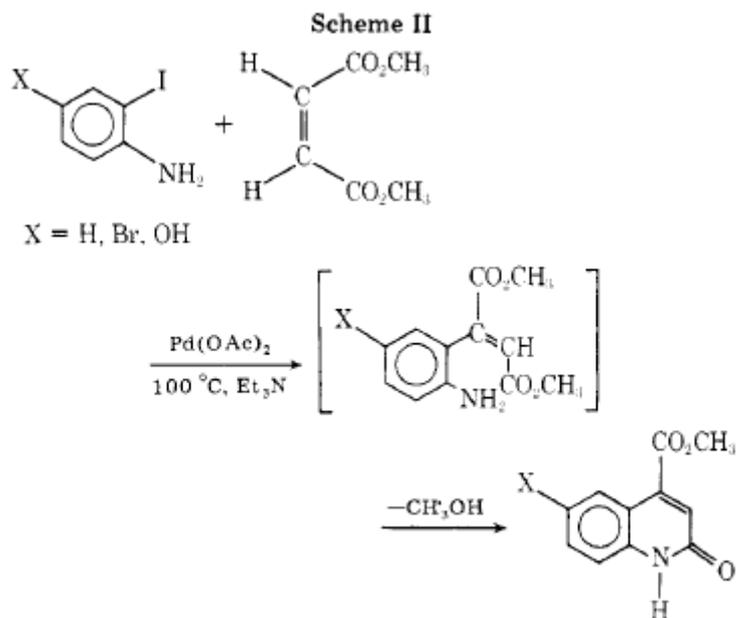
A eliminação redutiva, nada mais é do que a etapa de restauração do catalisador para que este possa retomar o processo de catálise na rota sintética. A base tem papel de abstrair o hidrogênio, advindo da etapa anterior, ligado ao metal. Neste processo, a base (Et_3N) fica carregada positivamente e então o halogênio se descoordena do paládio, restaurando o catalisador, e sai como contra íon da base protonada (BALETSKAYA e CHEPRAKOV, 2000).

2.1.6. HECK-LACTAMIZAÇÃO

De maneira espontânea, a etapa de ciclização ocorre ainda antes do fim da reação de Heck, visto que, pelo produto da reação de Heck (Figura 6), neste caso, conter uma dupla ligação C – C seria inviabilizada a quebra desta ligação dupla para que houvesse uma rotação que possibilitasse a formação do ciclo (FERNANDES et al., 2010).

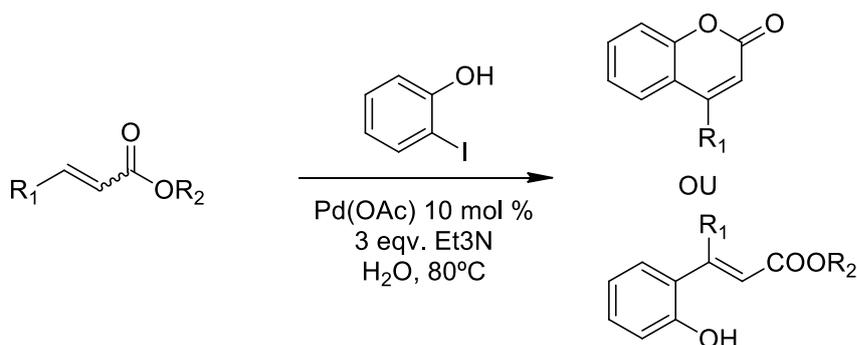
A reação completa de Heck-Lactamização descrita na literatura é um processo espontâneo que facilita a síntese de quinolonas (HECK et al., 1978). Esse mecanismo (Esquema 2), de síntese descrito por Heck et al., em 1978, mostrou que, para substituintes

vinila, a ocorrência de ciclização era deficiente em relação a olefinas dissubstituídas devido a problemas relacionados à estereoquímica (KÜRTI e CZAKÓ, 2005; HECK et al., 1978).



Esquema 2: Reação de Heck-Lactamização (HECK et al. 1978).

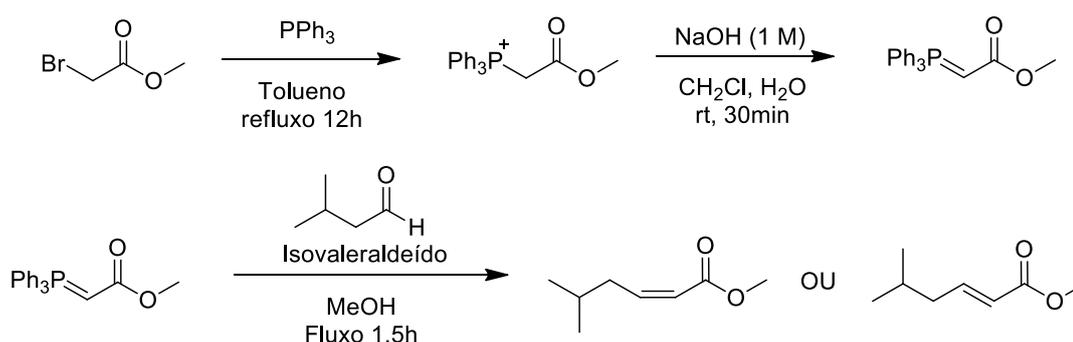
Foi feito um estudo mecanístico para as cumarinas, uma reação análoga, mas com a utilização de *o*-halofenol como reagente de partida (FERNANDES et al., 2010; HECK et al., 1978). A reação é conhecida por Heck-Lactonização, mas segue o mesmo caminho reacional onde, através de espectrometria de massa por ionização com eletrospray, acredita-se que o mecanismo corresponde a uma reação intramolecular e espontânea para a formação do heterociclo, conforme o Esquema 3 abaixo (FERNANDES et al., 2010).



Esquema 3. Reação de Heck-Lactonização.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a síntese da 2-quinolona, será estudada a reação de Heck-lactamização entre enoatos e a 2-bromoanilina. Devido ao mecanismo proposto para esse tipo de reação, bem como alguns resultados descritos na literatura, sabe-se que enoatos de geometria *Z* são mais reativos que os de geometria *E* (mais disponíveis comercialmente). Devido a isso, para facilitar a etapa chave da síntese, propõe-se preparar enoatos *Z*, conforme o Esquema 4 abaixo.



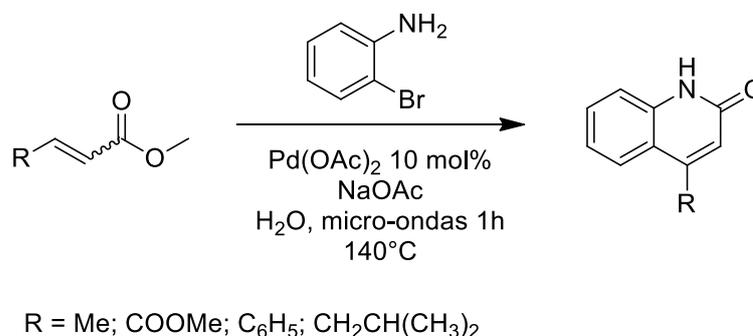
Esquema 4. Rota sintética do Enoato.

A primeira etapa desta preparação consiste na síntese da fosforana por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) e posterior remoção do próton e formação da dupla ligação fósforo-carbono. Uma vez formada a fosforana, o próximo passo consiste em uma reação de Wittig com o isovaleraldeído, que, em baixas temperaturas e com um aldeído volumoso estericamente, acredita-se favorecer o produto cinético em detrimento do termodinâmico (CRAIG et al., 2018; MARSHAL et al., 1989; CHOUDHARY et al., 2018).

O presente trabalho tem por base uma rota sintética que faz uso desses enoatos e, em específico os de geometria *Z* (*cis*) podem trazer resultados melhores, devido suas propriedades. O que torna esses ésteres α,β – insaturados tão interessantes nesse processo é sua reatividade no carbono β ao carbono carbonílico, advinda do efeito de conjugação entre as duplas ligações. A estereoespecificidade do composto, ou seja, sua geometria *cis*, facilita o processo seguinte na rota sintética que se trata de uma reação de Heck, como se pode observar no Esquema 1. Nessa etapa da reação há um processo de rotação da ligação carbono-carbono a fim alinhar o átomo de hidrogênio do catalisador de Paládio, bem como aproximar a

carbonila do enoato ao nucleófilo (amina da anilina), e esses requisitos necessários para obtenção do produto de Heck-Lactamização são cumpridos mais facilmente e com menos etapas com enoatos *cis* (KÜRTI e CZAKÓ, 2005; FERNANDES et al., 2010).

A etapa principal da rota reacional escolhida para a obtenção da 2-quinolona consiste de uma reação de Heck-lactamização como no Esquema 5 abaixo.



Esquema 5. Rota sintética simplificada da 2-quinolona.

Para obtenção da 2-quinolona reage-se o enoato com a 2-bromoanilina, por meio de uma reação de Heck-Lactamização catalisada por paládio, no micro-ondas por 1h à 140°C. A reação feita com aquecimento auxiliado pelo micro-ondas possibilita, dentre vários benefícios: um aquecimento mais efetivo e com maior controle de temperatura, pois não há perda de calor dissipado pela parede da vidraria e menor tempo de reação, comparando-se com reações em refluxo por aquecimentos convencionais (FERNANDES et al., 2010; HECK et al., 1978; SEIXAS et al., 2015; SILVA V. e SILVA A., 2019; BERNINI et al., 2006; ADEPU et al., 2014). Além disso, a utilização de Paládio como catalisador, apesar de dispendioso, as quantidades são estequiometricamente pequenas, bem como possibilita que a reação tenha como solvente a água, caminhando de encontro aos ideais de uma química verde.

4. CRONOGRAMA

O cronograma das atividades que culminaram na elaboração do presente trabalho pode ser observado na tabela 1, abaixo.

Tabela 1. Cronograma de atividades do TCC 2.

Atividades desenvolvidas	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês
Revisão Bibliográfica	X	X	X	X
Síntese dos Enoatos	X			
Síntese das Quinolonas	X	X	X	X
Caracterização dos produtos		X	X	X
Elaboração do TCC 2	X	X	X	X

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEPU, Raju.; et al. *A direct access to bioactive fused N-heterocyclic acetic acid Derivatives – supplementary information. Organic and Biomolecular Chemistry*. v. 12, p. 2514 – 2518. 2014.

ARAUJO, Marilia. Bactérias Gram positivas e Gram negativas. Disponível em: <https://www.infoescola.com/microbiologia/bacterias-gram-positivas-e-gram-negativas/>. Acesso em: 27 ago. 2019.

BALETSKAYA, Irina P.; CHEPRAKOV, Andrei V. *The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. Chemical Reviews*. v. 100, p. 3009 - 3066. 2000.

BERNINI, R.; et al. *4-Aryl-2-quinolones via a Domino Heck Reaction/Cyclization Process. Heterocycles*. v. 1, p. 99 – 105. 2006.

CHOUDHARY, Deepika; KHATRI, Vineeta; BASAK, Ashok K. *Wittig Ylide Mediated Decomposition of N-Sulfonylhydrazones to Sulfinates – supporting information. Organic Letters*. v. 28, p. 1703 – 1706. 2018.

CRAIG, Ryan; SORRENTINO, Emiliano; CONNON, Stephen J. *Enantioselective alkylation of 2-Oxindoles Catalyzed by a Bifunctional Phase-Transfer Catalyst: Synthesis of (-)-Debromoflustramine B – supporting information. Chemistry - A European Journal*. Dublin. v. 24, p. 4528 – 4531. 2018.

DHIMAN, Prashant.; et al. *Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. Bioorganic Chemistry*. v. 92, p. 1 - 45. 2019.

FERNANDES, Talita de A.; et al. *Palladium-Catalyzed Tandem Heck-Lactonization from o-Iodophenols and Enoates: Synthesis of Coumarins and the Study of the Mechanism by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Journal of Organic Chemistry*. v. 75, p. 7085 – 7091. 2010.

GUIMARÃES, Denise O.; MOMESSO, Luciano da S.; PUPO, Mônica T. Antibióticos: Importância Terapêutica e Perspectivas para a Descoberta e Desenvolvimento de Novos Agentes. *Química Nova*. v. 33, n. 3, p. 667 - 679, 2010.

HECK, Richard F.; et al. *Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Quinolone Derivatives from 2-Iodoanilines. Journal of Organic Chemistry*. v. 43, n. 15, p. 2952 – 2958. 1978.

HUANG, C.; CHANG, N. *New Approach to 2-Quinolinone. Organic Letters*. v. 10, n. 4, p. 673 - 676. 2008.

INAMOTO, Kiyofumi.; et al. *Palladium-Catalyzed Intramolecular Amidation of C(sp²) – H Bonds: Synthesis of 4-aryl-2-quinolinones. Journal of Organic Chemistry*. v. 75, p. 3900 - 3903. 2010.

JAIN, Shweta.; et al. *Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer Agents*. *Arabian Journal of Chemistry*. p. 1 - 97. 2016.

KÜRTI, László; CZAKÓ, Barbara. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Philadelphia. Elsevier Academic Press. Jan. 2005. p. 196 - 197.

LESHER, George Y.; et al. *1,8-Naphthyridine Derivatives: A New Class of Chemotherapeutic Agents*. *Journal of Medicinal Chemistry*. v. 5, n. 5, p. 1063 – 1065. 1962.

MACHADO, Juliane de A. C.; et al. Quinolonas: Revisão de Literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. n 12. 2009.

MARSHAL, James A.; TROMETER, Joseph D.; CLARY, Daryl G. *Stereoselective S_N2' additions of Organocuprates to Homochiral Acyclic Vinyloxiranes*. *Tetrahedron*. v. 45, n. 2, p. 391 – 402. 1989.

SEIXAS, Raquel S. G. R.; SILVA, Vera L. M.; SILVA, Arthur M. S. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis and Transformations of Quinolones and Acridones*. *Heterocyclic Chemistry*. p. 159 – 229. 2015.

SILVA, Caio R.; et al. Ocorrência e Degradação de Quinolonas por Processos Oxidativos Avançados. *Química Nova*. v. 37, n. 5, p. 868 - 885. 2014.

SILVA, Vera L. M.; SILVA, Arthur M. S. *Palladium-Catalysed Synthesis and Transformation of Quinolones*. *Molecules*. v. 24, n. 228. 2019.

TSURITANI, Takayuki.; et al. *Novel Approach to 3,4-Dihydro-2(1H)-quinolinone Derivatives via Cyclopropane Ring Expansion*. *Organic Letters*. v. 11, n. 5, p. 1043 - 1045. 2009.