



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE ÁCIDOS 2-ARILQUINOLINO-4-CARBOXÍLICOS ATRAVÉS DA
REAÇÃO DE PFITZINGER SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Jayne Maria Sabino dos Santos*

Orientador: Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

***Bolsista CAPES**

João Pessoa – PB – Brasil

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE ÁCIDOS 2-ARILQUINOLINO-4-CARBOXÍLICOS ATRAVÉS DA
REAÇÃO DE PFITZINGER SOB IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS**

Jayne Maria Sabino dos Santos*

Dissertação de Mestrado apresentada
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Química pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

***Bolsista CAPES**

João Pessoa – PB – Brasil

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S237s Santos, Jayne Maria Sabino dos.

Síntese de ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger sob irradiação de micro-ondas / Jayne Maria Sabino dos Santos. - João Pessoa, 2021.

81 f. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Junior.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN.

1. Ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos. 2. Reação de Pfitzinger. 3. Irradiação por micro-ondas. 4. Isatina. 5. Estudos in silico. I. Lima Junior, Claudio Gabriel. II. Título.

UFPB/BC

CDU 547-3-32(043)

Síntese de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger sob irradiação de micro-ondas

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Jayne Maria Sabino dos Santos e aprovada pela banca examinadora em 16 de dezembro de 2021.

Claudio Gabriel Lima Junior

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Departamento de Química-UFPB
Orientador/Presidente

Gabriela Fehn Fiss

Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss
Departamento de Química – CCEN/UFPB
Examinadora Externa

Dayse das Neves Moreira

Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
CCA/UFPB-Areia-PB
Examinadora Interno

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 16/12/2021, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior (SIAPE 1937438) em 16/12/2021 *Claudio Gabriel Lima Junior*

Dedico este trabalho aos meus pais, Nazaré e Janilson, que me incentivaram a sempre buscar conhecimento, a crescer através da Educação. Sem vocês, eu não teria chegado até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter aberto todos os caminhos para que eu chegasse até aqui, por ter proporcionado a minha existência e a existência de todas as pessoas que eu amo e que estão comigo.

Aos meus familiares, que sempre acreditaram em mim e me incentivaram de diversas formas, em especial aos meus pais, Nazaré e Janilson, que sempre me colocaram no caminho do conhecimento, e me mostrarem que, através da educação, podemos transformar vidas; ao meu irmão mais novo, Janilson Júnior, que sempre tento dar meu melhor por ele; e à minha sogra, Lucinha, por sempre acreditar no meu potencial e sempre fazer de tudo para me ajudar quando eu mais preciso.

Ao meu companheiro, Rudson, a quem escolhi para partilhar a vida, quem esteve comigo desde meus 15 anos, que comemorou comigo quando eu disse que passei pra federal, quem me emprestou muitas vezes o computador para estudar, quem me mostrou muitas coisas que eu não conseguia enxergar, e isso me fez crescer de uma forma que só eu sei. Obrigada por tudo, te amo!

Ao meu melhor amigo, João, com que partilhei minha jornada acadêmica, desde a graduação, e que sempre me diz que sou capaz de fazer tudo que eu quiser, quando nem mesmo eu acredito que consiga, com quem eu posso compartilhar tudo que me deixa triste, feliz, assustada, ansiosa... enfim, posso contar pra tudo! Sempre está presente nos momentos mais importantes da minha vida. Te amo, amigo!

A todos os meus amigos que me apoiaram e me disseram que eu conseguia. Aqui quero deixar em especial as minhas amigas e amigos: Bruna, Keylla, Rayssa Pontes, Rayssa Regis, Emanuelle, Jainny, Lucas, Marcos, Isaque Augusto, vocês são incríveis. Obrigada por todos os conselhos, as risadas e pela companhia, principalmente nesses tempos de pandemia.

Aos meus colegas de bancada do LASOM-PB, por toda ajuda quando eu cheguei sem nenhuma experiência em síntese orgânica, pela paciência em me orientar, me ensinar, me dar dicas e por tudo, sem vocês eu não teria conseguido! Daniel, Everton, Aleff, Girlyanderson, Daniel, Everton, Rhuan, Tayná, Maísa.

Ao meu orientador, prof. Dr. Cláudio Gabriel, por ter me acolhido em seu laboratório, por todo conhecimento que aprendi na graduação e na pós graduação, por

todas as conversas e orientações que foram mais que dicas acadêmicas. Obrigada pela confiança!

A todos que integram o PPGQ, todos meus colegas da pós graduação que me ajudaram de alguma maneira, aos funcionários, professores, meu muito obrigada!

A CAPES pela bolsa concedida.

A todos que me ajudaram de alguma forma, e que não foram citados aqui, meu muito obrigada!

RESUMO

Título: síntese de ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger sob irradiação de micro-ondas

O núcleo quinolínico é repetidamente encontrado em vários produtos naturais e sintéticos, incluindo vários medicamentos importantes que são utilizados clinicamente, além de candidatos farmacêuticos. Dentro da importante classe de quinolinas, os ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos que são um dos mais importantes devido às suas amplas aplicações medicinais, como atividade antibacteriana, antifúngica, anti-helmíntica, antileishmânica e antimalárica. Como esses ácidos atuam como precursores na síntese de outros derivados com núcleo quinolínico, faz-se necessária uma busca por uma síntese mais eficiente e com menores tempos reacionais. Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de 8 ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos, sendo um dos mesmos um composto inédito, através da reação de Pfitzinger, em meio básico aquoso, utilizando aquecimento via irradiação por micro-ondas. Os ácidos foram obtidos com rendimentos variando de 48% a 98%, com tempos reacionais de 5 a 15 minutos, e foram caracterizados pelas técnicas de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio (RMN ^{13}C -APT e RMN ^1H) e por espectroscopia no infravermelho. Foram realizados estudos *in silico* de todos os ácidos sintetizados, que demonstraram ter boa biodisponibilidade oral, sem violar nenhum dos 5 parâmetros de Lipinski, além de não possuírem aparente toxicidade oral. Todos os compostos sintetizados neste trabalho seguirão para testes de atividade biológica.

Palavras-chave: Ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos; reação de Pfitzinger; irradiação por micro-ondas; isatina; estudos *in silico*.

ABSTRACT

Quinoline core is repeatedly found in many natural and synthetic products, including several important drugs that are used clinically, as well as pharmaceutical combinations. Within the important classes of quinolines, 2-aryl-4-carboxylic acids applications are most important which are due to their broad medicinal properties, such as antibacterial, antifungal, anthelmintic, antileishmanial, and antimalarial activity. Like these other essential actives, as precursors in the synthesis of other products, a search for a shorter time and more efficient synthesis is necessary. Therefore, the present work aims at the synthesis of 8 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acids, having a new compound among these, through the Pfitzinger reaction, in basic medium, using heating and employing microwave irradiation. The acids were obtained with yields ranging from 48% to 98%, with reaction times from 5 to 15 minutes, and were characterized by carbon and hydrogen nuclear magnetic resonance (C-APT NMR and ^1H NMR) and infrared spectroscopy. In silico studies were performed from all synthesized, which have been shown to have good oral bioavailability, without any violation of Lipinski's 5 parameters, which have no apparent oral toxicity. All synthesized in this work are going to biological activity tests.

Keywords: 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acids; Pfitzinger reaction; microwave irradiation; isatin; in silico studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Compostos com núcleo quinolínico naturais ⁿ e sintéticos ^s com propriedades farmacológicas.....	19
Figura 2 – Ácidos carboxílicos com efeito leishmanicida.....	23
Figura 3 – Estratégias de sínteses de núcleos quinolínicos	25
Figura 4 – Ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos	34
Figura 5 – Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) para a molécula 3a	44
Figura 6 – Espectro de RMN ¹³ C-APT (DMSO-d ₆ , 100 MHz) para a molécula 3a	45
Figura 7 – Espectro de Infravermelho (KBr) para a molécula 3a	46
Figura 8 – Espectro de RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) para a molécula 3e	47
Figura 9 – Espectro de RMN ¹³ C-APT (DMSO-d ₆ , 100 MHz) para a molécula 3e	47
Figura 10 – Espectro de Infravermelho (KBr) para a molécula 3e	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Representação estrutural e atividade biológica de alguns compostos quinolínicos.	20
Tabela 2 – Exemplos de ácidos carboxílicos	21
Tabela 3 – Ácido carboxílico precursor de moléculas com melhor inibição	23
Tabela 4 – Referências de obtenção dos ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos	29
Tabela 5 – Parâmetros avaliados para determinação da melhor condição para rendimento da reação.....	42
Tabela 6 – Rendimentos e tempos reacionais para obtenção de 3a-3h	43
Tabela 7 – Propriedades físico-químicas e <i>score</i> de biodisponibilidades calculados <i>in silico</i> para as substâncias 3a-3h	50
Tabela 8 – Propriedades farmacocinéticas calculadas <i>in silico</i> para as substâncias 3a-3h	51
Tabela 9 – Predição de toxicidade oral para as substâncias 3a-3h	52

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Formação de um sal de carboxilato	22
Esquema 2 – Esquema geral da reação de Pfitzinger para a síntese de quinolinas	26
Esquema 3 – Síntese para obtenção de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger em refluxo.....	27
Esquema 4 – Síntese de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger em micro-ondas.....	28
Esquema 5 – Esquema reacional para obtenção dos derivados clorados de isatina.....	35
Esquema 6 – Esquema reacional para obtenção do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico e variações a serem realizadas.....	36
Esquema 7 – Esquema reacional para obtenção da série de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos propostos ^a	36
Esquema 8 – Mecanismo de formação da 5-cloro-isatina e 5,7-cloro-isatina.....	39
Esquema 9 – Mecanismo de formação do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico.....	41
Esquema 10 – Formação do ácido quinolino-4-carboxílico.....	41

LISTA DE ESPECTROS

ESPECTRO 1 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3a	70
ESPECTRO 2 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3a	70
ESPECTRO 3 - Infravermelho (KBr) de 3a	71
ESPECTRO 4 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3b	71
ESPECTRO 5 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3b	72
ESPECTRO 6 - Infravermelho (KBr) de 3b	72
ESPECTRO 7 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3c	73
ESPECTRO 8 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3c	73
ESPECTRO 9 - Infravermelho (KBr) de 3c	74
ESPECTRO 10 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3d	74
ESPECTRO 11 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3d	75
ESPECTRO 12 - Infravermelho (KBr) de 3d	75
ESPECTRO 13 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3e	76
ESPECTRO 14 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3e	76
ESPECTRO 15 - Infravermelho (KBr) de 3e	77
ESPECTRO 16 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3f	77
ESPECTRO 17 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3f	78
ESPECTRO 18 - Infravermelho (KBr) de 3f	78
ESPECTRO 19 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3g	79
ESPECTRO 20 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3g	79
ESPECTRO 21 - Infravermelho (KBr) de 3g	80
ESPECTRO 22 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3h	80
ESPECTRO 23 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3h	81
ESPECTRO 24 - Infravermelho (KBr) de 3h	81
ESPECTRO 25 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 1b	82
ESPECTRO 26 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 1c	82

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1	Quinolinas e sua importância em Química Medicinal	18
2.2	Ácidos carboxílicos	21
2.3	Métodos de preparação de compostos quinolínicos	24
2.4	Reação de Pfitzinger	26
	Capítulo 3:	31
	OBJETIVOS	31
3	OBJETIVOS	32
3.1	Objetivo Geral	32
3.2	Objetivos específicos	32
4	ESTRATÉGIA SINTÉTICA	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	39
5.1	Síntese dos derivados da isatina	39
5.2	Síntese da série dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos	40
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	54
6.1	Conclusões	54
6.2	Perspectivas	54
7	PARTE EXPERIMENTAL	55
	REFERÊNCIAS	66
	ESPECTROS	70

Capítulo 1:

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de novas substâncias candidatas a fármacos é complexo, de alto custo e demanda a combinação de várias áreas estratégicas em ciência e tecnologia. O resultado desse esforço integrado resultou no planejamento e descoberta de inovações terapêuticas para diversas doenças nas últimas décadas.¹

Neste sentido, o núcleo quinolínico é repetidamente encontrado em vários produtos naturais e sintéticos, incluindo vários medicamentos importantes que são utilizados clinicamente, além de candidatos farmacêuticos. Devido à ampla série de aplicações na medicina, indústria e processos bioorgânicos e na área de química orgânica sintética, tem havido um interesse crescente no desenvolvimento de métodos para a síntese de quinolinas.²

Dentro da importante classe de quinolinas, os ácidos quinolino-4-carboxílicos são um dos mais importantes devido às suas amplas aplicações medicinais, como atividade antibacteriana,^{3,4} antifúngica,⁵ anti-helmíntica,⁶ e leishmanicida.⁷ Os ácidos quinolino-4-carboxílicos também são importantes pois atuam como precursores-chave na síntese de outros derivados com núcleo quinolínico.²

A síntese dos ácidos arilquinolino-4-carboxílicos é comumente apresentada em sistema de refluxo, com tempos reacionais que variam de 8 a 24 horas.^{11,7} Como mencionado anteriormente, o fato de que esses ácidos atuam como precursores na síntese de outros derivados com núcleo quinolínico. Sendo assim, faz necessária uma busca por uma síntese mais eficiente e com menores tempos reacionais.¹² Alguns estudos já utilizam métodos alternativos para obtenção desses ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos, através do uso de micro-ondas, sendo alguns destes estudos com uso de aparelhos de micro-ondas doméstico, não havendo controle de temperatura no meio reacional.

Estratégias sintéticas orgânicas verdes, incluindo radiação por micro-ondas, surgiram como uma nova ferramenta na química orgânica sintética nos últimos anos porque levam a uma redução drástica nos tempos de reação com um aumento no rendimento e na pureza do produto. Recorrentemente, as reações termicamente exigentes podem levar horas de refluxo em solução e, às vezes, requerem tratamento com um excesso de reagentes para levá-las à conclusão. No entanto, usando a técnica de irradiação por micro-ondas, as mesmas reações podem ser concluídas em minutos usando procedimentos que são ambientalmente benignos e econômicos. O uso da irradiação por

micro-ondas vem mostrando avanços significativos na otimização destas reações, reduzindo os tempos reacionais que variam de 5 a 15 minutos.¹²⁻¹⁴

Outro ponto importante é que, além desses relatos serem poucos, e em maioria sem controle de temperatura, os que utilizam o controle de temperatura usam uma grande quantidade em massa de reagentes e, sendo que a estratégia visa, também, trabalhar com quantidades em escala menor, reduzindo os gastos com reagentes.

Com base no exposto, este trabalho tem como foco uma abordagem ecologicamente benigna para a síntese de ácidos quinolino-carboxílicos, especificamente, de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, sob uso de reator de micro-ondas, para obtenção de tempos reacionais curtos, com o uso de água como solvente, além do uso de baixas quantidades de reagentes utilizados na reação.

Capítulo 2:
FUNDAMENTAÇÃO
TEÓRICA

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

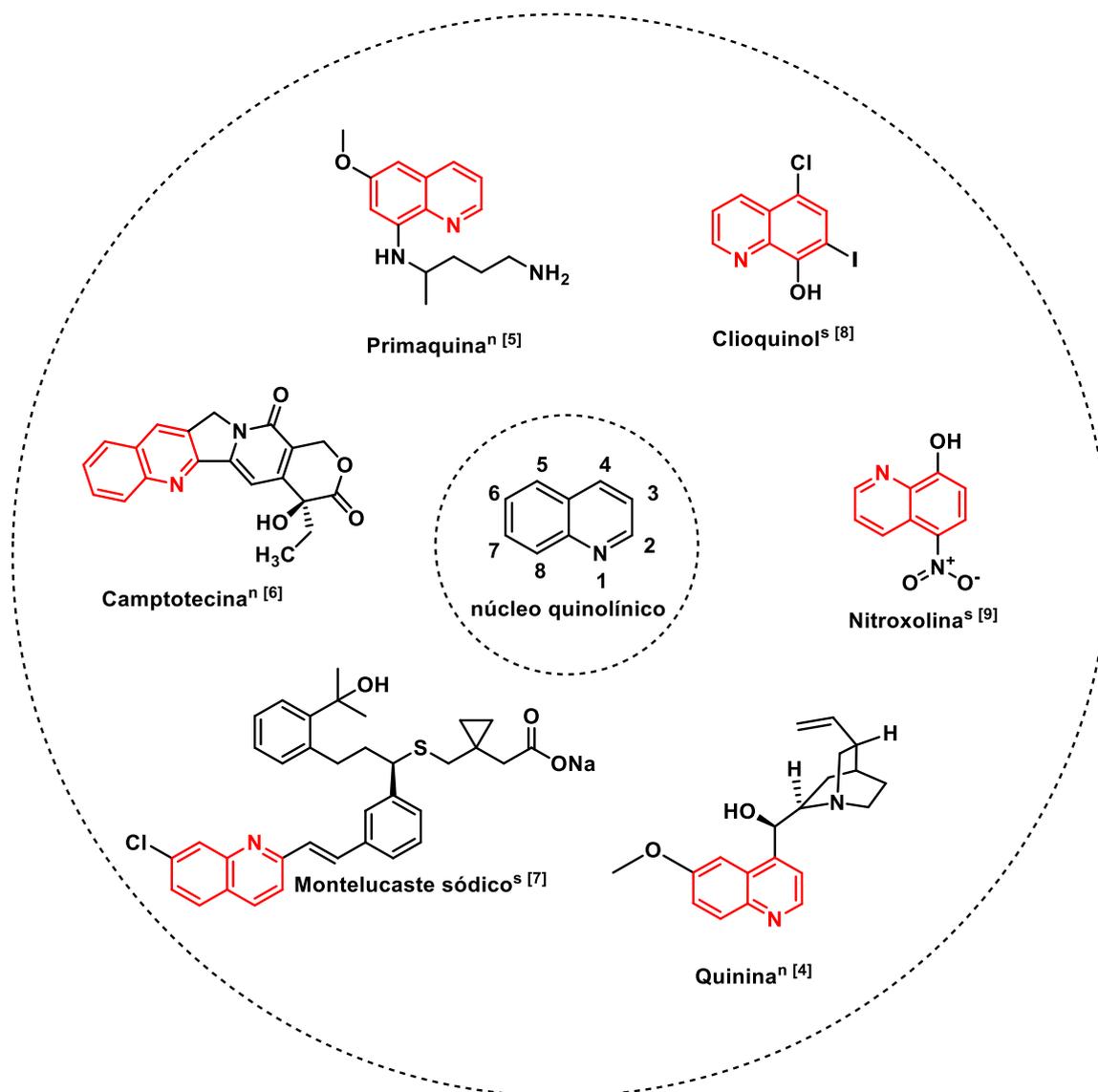
2.1 Quinolinas e sua importância em Química Medicinal

A quinolina (também chamada de 1-aza-naftaleno ou benzopiridina) é um heterociclo aromático que contém um átomo de nitrogênio em sua estrutura, e possui a fórmula química C_9H_7N , como pode ser vista na figura 1. Pode formar sal na presença de ácidos, além de sofrer reações semelhantes às da piridina e do benzeno. É um líquido higroscópico, incolor e com odor forte. A quinolina é ligeiramente solúvel em água, mas solubiliza facilmente em água quente e na maioria dos solventes orgânicos, possui pH 7,3, ponto de fusão $-15^{\circ}C$, com ponto de ebulição inicial em $237^{\circ}C$. Possui densidade de $1,09\text{ g/cm}^3$ em $25^{\circ}C$. Com relação a sua estabilidade química, o mesmo se apresenta estável em condições ambientes padrão (temperatura ambiente), e é reativa em casos de forte aquecimento, formando misturas explosivas com o ar.

As quinolinas e seus derivados constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas, estando presente em diversos produtos naturais com diferentes aplicações terapêuticas. As quinolinas são uma classe de compostos farmacologicamente ativos, podendo apresentar propriedades anticâncer, antimalárica, antibacteriana, anti-inflamatória e antituberculose.¹⁶

A importância do núcleo quinolínico pode ser também evidenciada pelo grande número de fármacos comercialmente disponíveis que contém esse núcleo em sua estrutura. Alguns de seus derivados têm sido desenvolvidos para o tratamento de muitas doenças, como a malária, infecções bacterianas, HIV e doenças tumorais. Dentre as aplicações farmacológicas, temos o uso de cloridato de dibucáína, uma quinolina utilizada como anestésico; a primaquina, que é utilizada como um agente antimalárico; e a apomorfina, que é utilizada por possuir atividade antiparkinsoniana.¹⁷ Pode-se observar algumas das estruturas aqui citadas na figura 1, a seguir.

Figura 1 – Compostos com núcleo quinolínico naturaisⁿ e sintéticos^s com propriedades farmacológicas



Além disso, dentre os fármacos derivados do núcleo quinolínico, obtidos a partir de fontes naturais, podemos citar a quinina, um alcaloide isolado pela primeira vez a partir da casca da árvore de nome científico *Cinchona sp.*, e foi o primeiro tratamento eficaz contra a malária. A quinina permaneceu como principal medicamento antimalárico até os anos 1940, mas em função de sua toxicidade, gosto desagradável e efeitos colaterais como náuseas e problemas de audição, esse fármaco foi gradativamente substituído por outros derivados quinolínicos como, por exemplo, o derivado 8-amino-quinolínico, primaquina. Além desses dois compostos, podemos citar também alguns compostos baseados no sistema indol-quinolínico como, por exemplo, a camptotecina, extraída da árvore chinesa

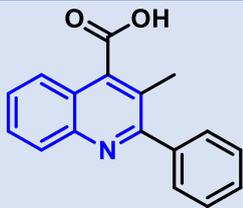
Camptotheca acuminata, e se apresenta como um poderoso agente anticancerígeno, especialmente ativo contra câncer de cólon, mama, pulmão, ovário e estômago. Embora não tenha se mostrado adequada no desenvolvimento farmacêutico, principalmente em função de sua reduzida solubilidade, a camptotecina levou ao desenvolvimento dos seus análogos irinotecan e topotecan. Esses derivados foram capazes de contornar os problemas de solubilidade relacionados à camptotecina e são hoje fármacos utilizados no tratamento de, respectivamente, câncer de cólon e de ovário.¹⁸

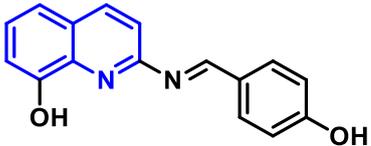
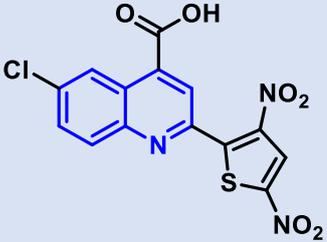
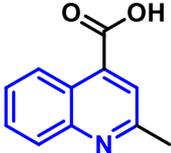
Dentre fármacos obtidos sinteticamente disponíveis para uso clínico, também mostrados na figura 1, tem-se o montelucaste de sódio, que é um antiasmático e anti-inflamatório indicado hoje para o tratamento simultâneo da asma crônica e rinite alérgica; os derivados clorados clioquinol, fármaco utilizado em diversas infecções fúngicas cutâneas; e a nitroxolina, antibacteriano utilizado no tratamento das infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*.¹⁸

Pode-se observar que as estruturas se diferem em alguns aspectos como, por exemplo, os grupos substituintes no anel aromático ou na porção aromática contendo o heteroátomo (nitrogênio), porém todas possuem o núcleo quinolínico, que pode ser visualizado no meio da figura 1.

Sendo assim, torna-se de extrema relevância para os químicos medicinais explorar o uso das quinolinas, pois pode-se observar que as mesmas possuem uma ampla atividade biológica e farmacológica, que despertam o interesse na pesquisa de novas aplicações usando este mesmo núcleo, como podemos ver na tabela 1, que mostra, também, a presença de ácidos carboxílicos.

Tabela 1 – Representação estrutural e atividade biológica de alguns compostos quinolínicos.

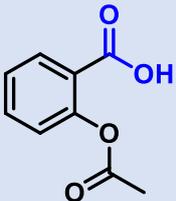
Composto	Atividade biológica	Referências
 <p>Ácido 3-metil-2-arilquinolino-4-carboxílico</p>	<p>Antibacteriana contra <i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, Gram-positivo <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidi</i>.</p>	[4]

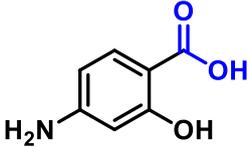
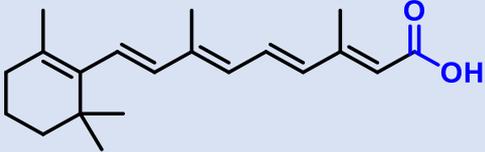
 <p>2[(4Hidroxi benzilideno)amino]quinolin-8-ol</p>	<p>Antifúngica <i>in vitro</i> comparável ou superior ao fluconazol, medicamento usado clinicamente.</p>	<p>[5]</p>
 <p>Ácido 6-cloro-2-(3,5-dinitro-tienil) quinolino-4-carboxílico</p>	<p>Anti-helmíntica, com atividade ligeiramente superior ao do medicamento padrão.</p>	<p>[6]</p>
 <p>Ácido 2-metilquinolino-4-carboxílico</p>	<p>Antileismânica contra promastigotas de <i>L. donovani</i>.</p>	<p>[7]</p>

2.2 Ácidos carboxílicos

Os ácidos carboxílicos, que serão os substituintes das moléculas aqui apresentadas, são substâncias com um grupo –COOH. Essas substâncias são abundantes na natureza, sendo responsáveis por vários odores conhecidos. Além disso, os ácidos carboxílicos são também encontrados em uma ampla gama de produtos farmacêuticos que são usados para tratar inúmeros problemas.⁸

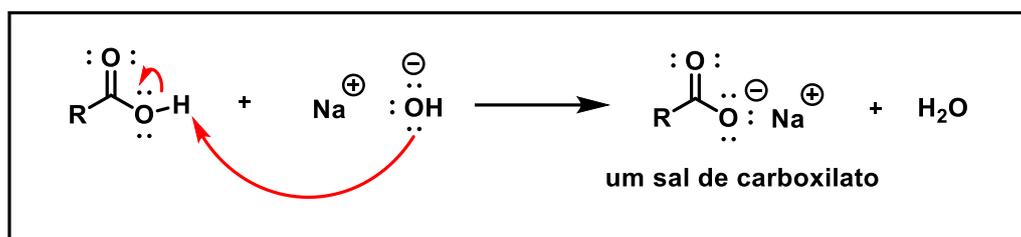
Tabela 2 – Exemplos de ácidos carboxílicos

Composto	Características
 <p>Ácido acetilsalicílico</p>	<p>Aspirina, um analgésico muito utilizado</p>

 <p>Ácido 4-aminosalicílico</p>	Usado no tratamento da tuberculose
 <p>Isotretinoína</p>	Usada no tratamento de acne

Como seu nome sugere, ácidos carboxílicos apresentam prótons levemente ácidos. O tratamento de um ácido carboxílico com uma base forte, tal como hidróxido de sódio, produz um sal de carboxilato.

Esquema 1 – Formação de um sal de carboxilato

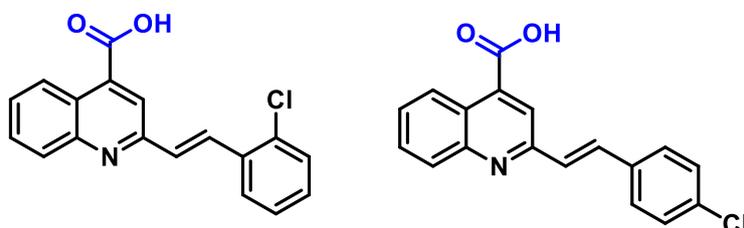


Sais de carboxilato são iônicos e, portanto, mais solúveis em água do que seus ácidos carboxílicos correspondentes.⁸ Como será visto mais à frente, os ácidos carboxílicos que serão sintetizados no presente trabalho são obtidos a partir de uma reação em meio básico (obtido primeiramente o sal de carboxilato), seguida da acidificação do meio, que forma o precipitado do ácido carboxílico correspondente, o que corrobora esta informação sobre a solubilidade dos ácidos.

Pode-se encontrar na literatura relatos sobre as atividades dos ácidos carboxílicos, especificamente, de ácidos quinolino--carboxílicos. Uma das atividades que esses ácidos apresentam é leishmanicida.³⁴ Todos os ácidos citados na figura 2 foram avaliados contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*, com bases em ensaios de citotoxicidade. Outro ponto importante deste estudo foi que, através do estudo da relação estrutura-atividade (SAR), pôde-se observar que a presença do cloro ligado à porção

aromática aumenta a atividade leishmanicida, tanto que os compostos com maior potencial de inibição foram os compostos com a presença do cloro.

Figura 2– Ácidos carboxílicos com efeito leishmanicida



Há diversos relatos^{9,34,35} sobre ácidos carboxílicos que possuem diversas propriedades farmacológicas e terapêuticas, principalmente envolvendo-os como precursores para síntese de compostos que apresentam uma maior atividade como, por exemplo, atividade antibacteriana. A seguir, na tabela 3, pode-se observar um ácido carboxílico que atua como precursor/intermediário para síntese de moléculas com melhor atividade. Nestes casos, a molécula precursora, ácido carboxílico, apresenta inibição moderada contra várias cepas bacterianas testadas em comparação com o medicamento padrão utilizado. Entretanto, a maioria deles exibe melhor atividade do que o composto ácido carboxílico inicial contra as bactérias testadas. Isto indica que modificações estruturais no ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico aumentaram a atividade antibacteriana.

Tabela 3 – Ácido carboxílico precursor de moléculas com melhor inibição

Ácido carboxílico precursor **Molécula que apresenta maior inibição** **Referências**

	<p>Melhor inibição contra <i>S. aureus</i></p>	<p>[9]</p>
--	--	------------

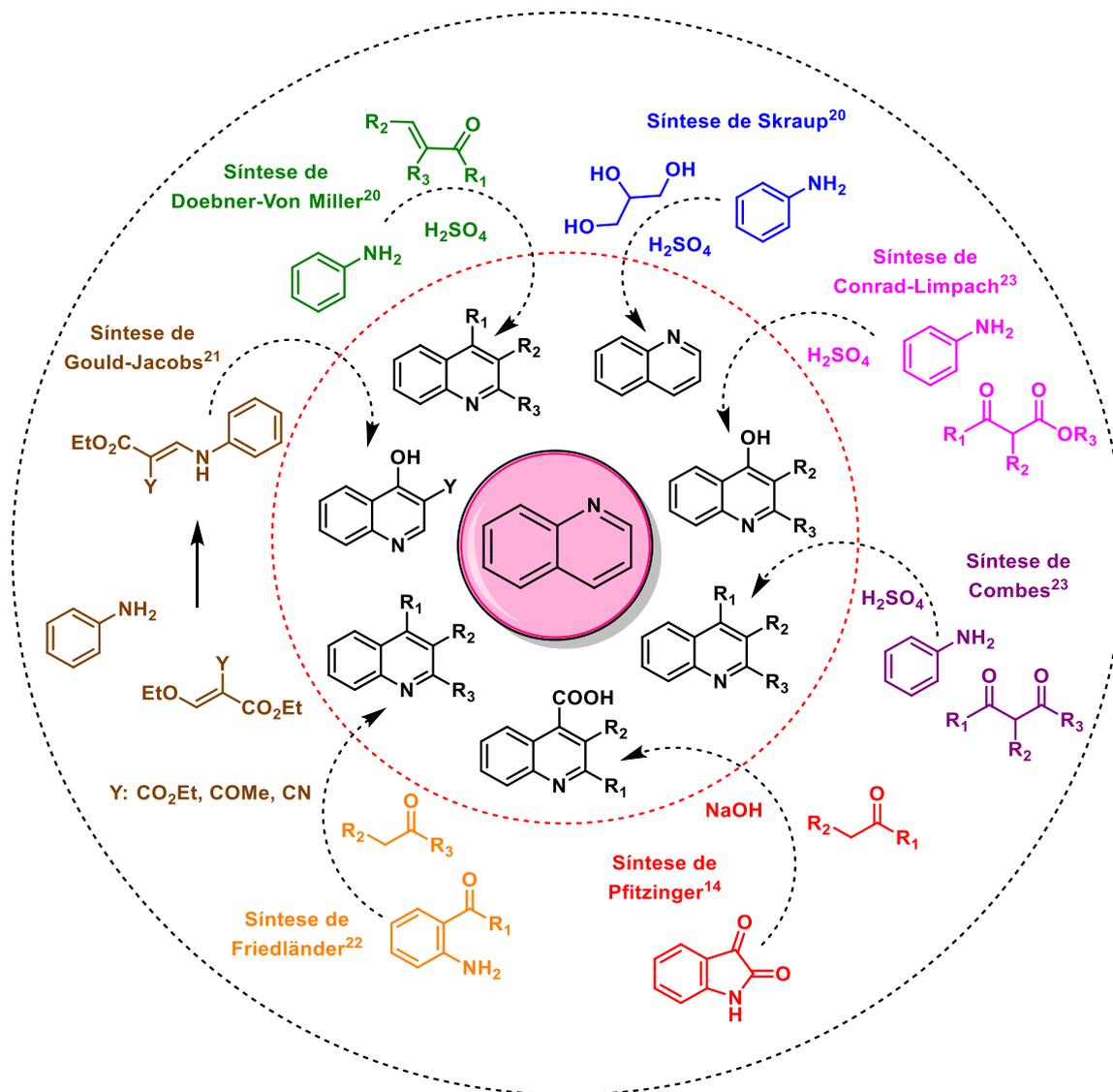
Inibição moderada contra diversas cepas bacterianas		
--	--	--

No entanto, a formação desses ácidos carboxílicos é reportada em tempos reacionais muito demorados, como será visto mais adiante. Esta dificuldade pode ser eliminada com o uso de novas metodologias, como o uso de irradiação por micro-ondas, tendo, atualmente, apenas um relato usando essa técnica, especificamente, na síntese de alguns ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, além de outros ácidos carboxílicos com núcleo quinolínico.

2.3 Métodos de preparação de compostos quinolínicos

A versatilidade das quinolinas tem atraído o interesse dos químicos sintéticos para o desenvolvimento de novos métodos com o objetivo de facilitar sua síntese¹⁹. Na literatura, há diversas vias sintéticas para a obtenção do anel quinolínico. Geralmente, as rotas existentes envolvem processos clássicos de ciclização, nos quais anéis benzênicos são o material de partida, enquanto o núcleo aromático contendo o heteroátomo é sintetizado. Os procedimentos clássicos mais conhecidos e utilizados para a obtenção do anel quinolínico são chamados de reações de Skraup,²⁰ Doebner–von Miller,²⁰ Gould-Jacobs,²¹ Friedländer,²² Combes,²³ Conrad–Limpach²³ e Pfitzinger.¹⁴ A seguir, temos a figura 3, retratando as diferentes reações.

Figura 3 – Estratégias de sínteses de núcleos quinolínicos



Na maioria das reações citadas, a anilina reage com um composto 1,3-carbonílico que gera intermediários que podem ser ciclizados na presença de meio ácido. Na síntese de Combes e de Conrad-Limpach, o intermediário formado é uma imina que, em equilíbrio, forma uma enamina, gerada a partir da anilina e de uma 1,3-dicetona em meio ácido. A diferença entre as duas reações é que na de Conrad-Limpach utiliza-se cetoésteres no lugar de dicetonas. Outra forma de obtenção de quinolinas é utilizando a anilina para reagir com compostos α , β -insaturados. Na síntese de Skraup, a anilina e o glicerol reagem sob condições térmicas, utilizando ácido sulfúrico e, assim, ocorre a

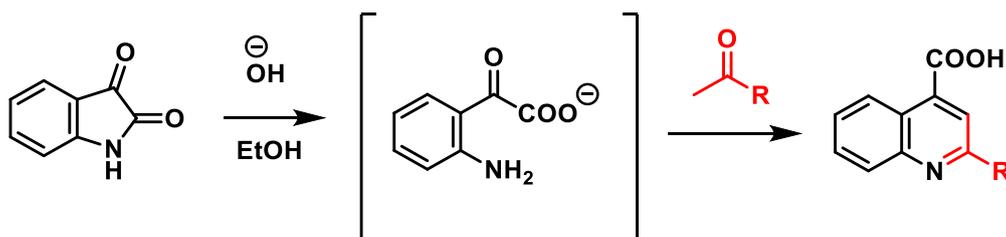
ciclização. Uma variação dessa reação é o método denominado Doebner-von Miller, na qual no lugar de utilizar o glicerol para preparar o composto α , β -insaturado, já se utiliza aldeídos α , β -insaturados, como a acroleína. Outra reação muito utilizada no preparo das quinolinas é a síntese de Gould-Jacobs, que consiste na condensação da anilina com um composto alcoximetileno, seguido de uma ciclização para formar uma hidroxiquinolina. Além dessas reações, também podemos utilizar a síntese de Friedlander, que consiste na ciclização da orto-acil-anilina com uma cetona ou aldeído que seja α -metileno na presença de um meio básico. E, por último, temos a reação de Pfitzinger, que será detalhada no próximo tópico, e é o foco deste trabalho.

Comparando os métodos, pode-se observar que todos utilizam meios ambientalmente amigáveis, sendo qualquer uma das sínteses reportadas possíveis de se utilizar. Substituindo o grupo R em algumas dessas reações por uma função ácido carboxílico, pode-se obter os compostos propostos nesse trabalho. Entretanto, quando se trata em síntese com economia de átomos, com reagentes mais baratos e com reações mais rápidas, optou-se pela reação de Pfitzinger, visto que se utiliza apenas a isatina, em meio básico, e uma cetona. Algumas das reações acima, como a de Friedlander, também necessita de poucos reagentes, porém o seu precursor, a orto-acil-anilina possui um valor de compra muito mais elevado do que o valor da isatina. Todas as sínteses podem ser realizadas *one pot*, inclusive a reação proposta.

2.4 Reação de Pfitzinger

Nas reações mencionadas anteriormente, a maioria apresenta como reagente de partida para a formação das quinolinas esperadas a anilina. Na reação de Pfitzinger, a única entre as mencionadas, utiliza a isatina como reagente de partida. Nesta reação, a isatina reagirá com um composto carbonil α -metileno, neste caso, uma cetona, na presença de uma base forte, utilizando como solvente o etanol. Nesta reação, há a formação do intermediário ácido isatóico, formado a partir da isatina e condensado com a cetona na presença da base forte. A descarboxilação que ocorre subsequente fornece a quinolina. Este procedimento é considerado uma extensão da reação de Friedlander.

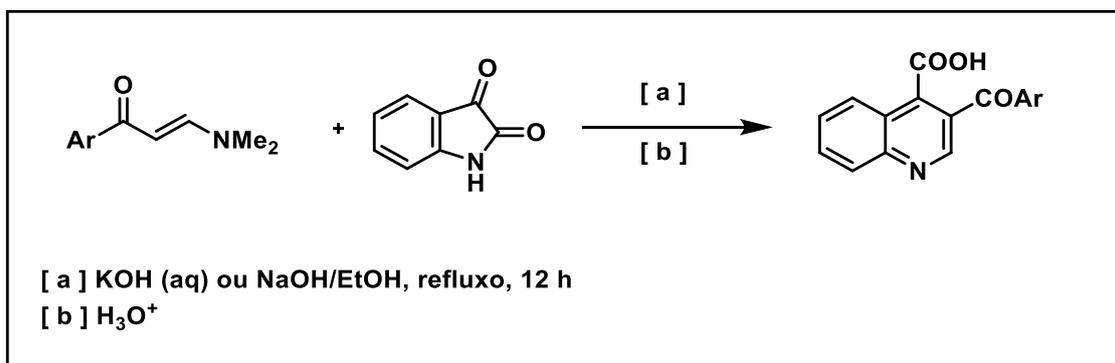
Esquema 2 – Esquema geral da reação de Pfitzinger para a síntese de quinolinas



Fonte: Adaptado¹⁴

Este protocolo também foi utilizado com algumas pequenas modificações por Elghamry e Al-Faiyz, visando a obtenção de ácidos carboxílicos quinolínicos em meio aquoso. Neste caso, a isatina foi refluxada por 12 horas com enaminona na presença de uma solução aquosa de KOH ou NaOH e, subsequentemente, foi acidificada usando HCl diluído. Obteve-se rendimentos moderados (70-90%) desta síntese,²⁴ que pode ser observada no esquema 3.

Esquema 3 – Síntese para obtenção de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger em refluxo

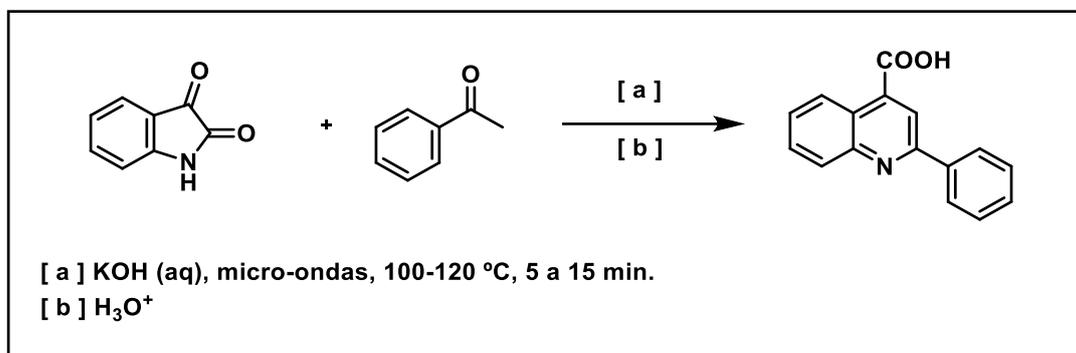


Fonte: Adaptado²⁴

Na literatura, já há casos reportando o uso da reação de Pfitzinger para a formação de derivados de quinolinas utilizando irradiação por micro-ondas. Pallavi e colaboradores (2019) realizaram a síntese utilizando a isatina numa solução aquosa de KOH, utilizando derivados da acetofenona como o composto carbonil correspondente, além de utilizar cetonas com outras substituições como, por exemplo, substituições metil, etil, tienil ou piridil, os mesmos apresentando rendimentos entre 25 e 91%. A mistura foi irradiada em micro-ondas próprio para síntese orgânica, em temperaturas entre 100-120°C. Depois de completa a reação, foi realizada a acidificação com ácido acético. Neste procedimento, obteve-se bons rendimentos, com tempo de reação variando de 5 a 15 minutos.¹³ A seguir,

no esquema 4, é apresentada a reação utilizando a acetofenona, que possui rendimentos entre 23 a 89%.

Esquema 4 – Síntese de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos através da reação de Pfitzinger em micro-ondas



Fonte: Adaptado¹³

2.5 O uso de irradiação por micro-ondas na síntese de quinolinas

A tecnologia de irradiação de micro-ondas começou a ser desenvolvida na década de 40, possuindo um campo de aplicação bastante restrito, sendo utilizada principalmente na indústria de alimentos e polímeros. A sua utilização como ferramenta pelos químicos orgânicos só aconteceu em meados da década de 80, quando Gedye³⁰ e Guiguere³¹ descreveram seus resultados obtidos através de micro-ondas domésticos em reações de esterificação e ciclo-adição, respectivamente. Já no meio da década de 90, a entrada no mercado de aparelhos de micro-ondas desenvolvidos especificamente para a síntese orgânica permitiu ao químico orgânico sintético controle de todos os parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e, com isso, maior reprodutibilidade e segurança nos experimentos realizados.³²

Desde os primeiros experimentos feitos por Gedye e Guiguere foi possível observar que a tecnologia de micro-ondas promovia um aumento da velocidade de reação e redução de formação de produtos colaterais, quando comparada com experimentos sob aquecimento convencional. As principais vantagens da utilização de energia de micro-ondas sobre o aquecimento convencional (manta, bico de bunsen, placa de aquecimento, etc.) para uma reação química, são:

a) as taxas de aquecimento em uma reação onde alguma substância (solvente ou um reagente) presente absorva bem micro-ondas são muito maiores que no aquecimento convencional;

b) o reator ou recipiente da reação pode ser transparente às micro-ondas (como teflon, por exemplo - no caso deste trabalho utilizou-se tubo de quartzo), a energia é absorvida somente pelos reagentes ou solvente (ou até seletivamente por apenas um dos constituintes da reação);

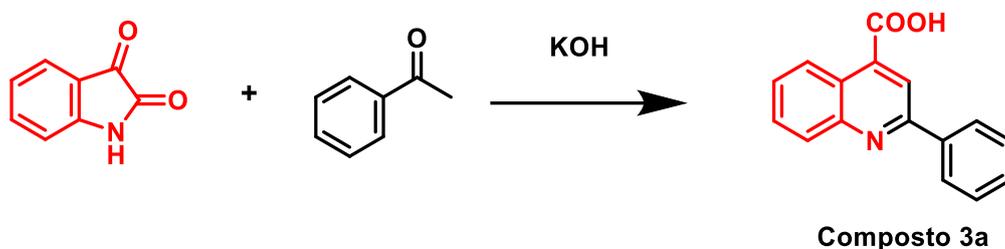
c) a energia é transferida diretamente para a amostra, não havendo contato físico com a fonte de aquecimento;

d) a possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e menor decomposição térmica, vantagens bem documentadas na literatura para várias reações orgânicas em sistemas homogêneos e heterogêneos.^{32,33}

Na literatura, há diversos relatos de procedimentos eficientes para a síntese de variados derivados de quinolina utilizando a irradiação micro-ondas. Uma das primeiras tentativas de usar a irradiação por micro-ondas para a reação de Pfitzinger foi reportada por El Ashry¹⁴, utilizando isatina e dialquil cetonas, em meio básico. Entretanto, os tempos reacionais que foram obtidos em sua tentativa variavam entre 70-96h para obter rendimentos consideráveis, por vezes, exigindo aquecimento em banho de óleo por 16h.

Entretanto, na tabela 4 a seguir, podemos observar a evolução do tempo reacional utilizando o micro-ondas para obtenção dos compostos propostos.

Tabela 4 – Referências de obtenção dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos



Método	Temperatura (°C)	Tempo	Rendimento (%)	Autores
Refluxo	75	8-24 horas	46	[7], [11]
Micro-ondas	120	12 minutos	89	[13]

Assim, podemos observar o crescente interesse em moléculas com o núcleo quinolínicamente presente em sua estrutura, os quais possuem, em sua maioria, atividade biológica, e inclusive que já estão presentes em diversos medicamentos comerciais.

Além disso, podemos notar avanços com relação às otimizações no uso da reação de Pfitzinger para a formação de derivados com núcleo quinolínico e que, com o uso da irradiação de micro-ondas, há a diminuição de tempos reacionais com relação às reações realizadas em refluxo, o que acelera, também, no processo de desenvolvimento de um novo fármaco, além de aumentar a biblioteca de compostos que podem vir a se tornar um.

Capítulo 3:

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar 8 ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, através da reação de Pfitzinger, em meio básico, utilizando reator de micro-ondas, com potencial atividade biológica.

3.2 Objetivos específicos

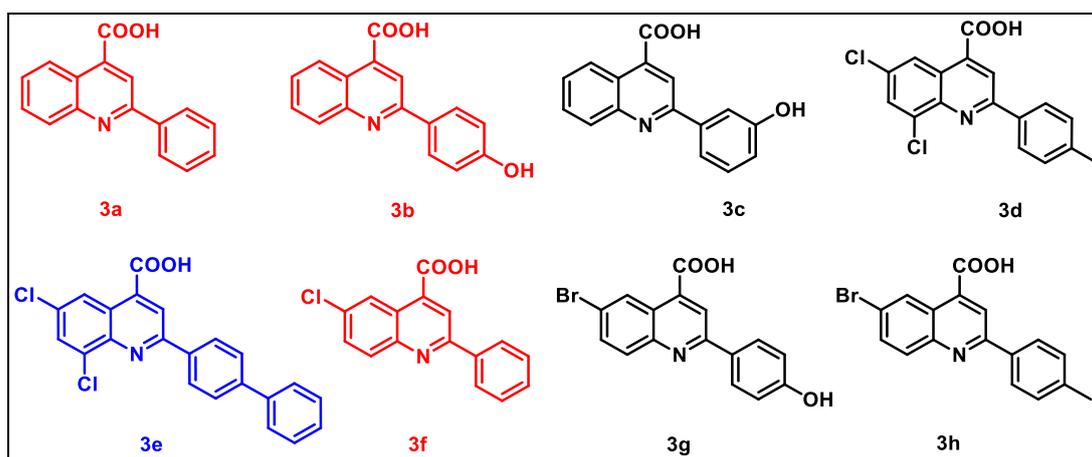
- ❖ Sintetizar os derivados da isatina, inserindo cloro na porção aromática através de reações de substituição eletrofílica aromática;
- ❖ Sintetizar e caracterizar 8 ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, sendo um deles inédito, através da reação de Pfitzinger, utilizando irradiação por micro-ondas como fonte de aquecimento.
- ❖ Realizar estudos *in silico* para as moléculas sintetizadas.

Capítulo 4:
ESTRATÉGIA
SINTÉTICA

4 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

Tendo em vista o importante papel que os compostos heterociclos desempenham na Química Medicinal, com destaque aqui para a isatina, que vem servindo como bloco de construção para descoberta de novas moléculas com potencial atividade biológica,²⁵ a estratégia de trabalho consiste na preparação de 8 ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, sendo um deles um ácido inédito (composto em azul – **3e**), obtidos através da isatina, mostrados na figura 4, utilizando irradiação por micro-ondas como fonte de aquecimento. Para as moléculas em vermelho, foi encontrado um artigo na literatura tratando de sua síntese utilizando irradiação por micro-ondas. As moléculas em preto só foram encontradas através de protocolos clássicos de síntese, neste caso, utilizando refluxo.

Figura 4 – Ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos



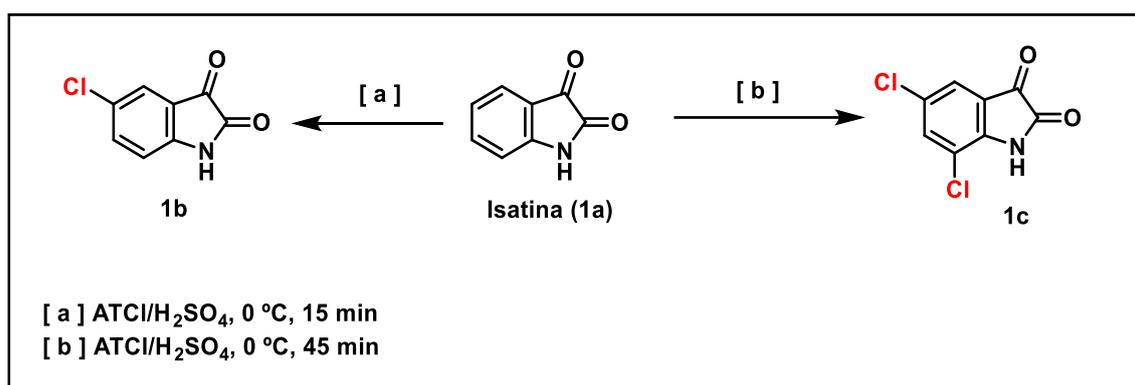
Fonte: a autora.

O planejamento sintético inicia-se com a preparação dos derivados da isatina, utilizando a isatina comercial como material de partida, via protocolo de preparo da literatura²⁶. Neste protocolo, obtém-se a 5-cloroisatina (**1b**) e 5,7-dicloroisatina (**1c**) a partir da isatina (**1a**) comercial, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, empregando ácido tricloroisocianúrico (ATCI) e H₂SO₄ (esquema 1). A síntese desses compostos foi realizada através de um método clássico de síntese, neste caso, utilizando refluxo, como mostrado no esquema 5.

Um dos objetivos de se utilizar derivados halogenados na porção aromática é que na literatura pode-se encontrar facilmente trabalhos no qual derivados halogenados possuem propriedades farmacológicas superiores aos mesmos compostos não

halogenados, pois são cruciais para a estabilidade dos compostos.^{5, 6, 36} Além disso, substituintes halogenados possuem propriedades únicas para formar ligações com uma variedade de funcionalidades na estrutura e nas cadeias laterais das proteínas. Não obstante, os halogênios são distintos em seus tamanhos atômicos e, portanto, pode ser usado para ajustar a melhor estrutura molecular do inibidor para caber em uma bolsa enzimática específica.³⁶

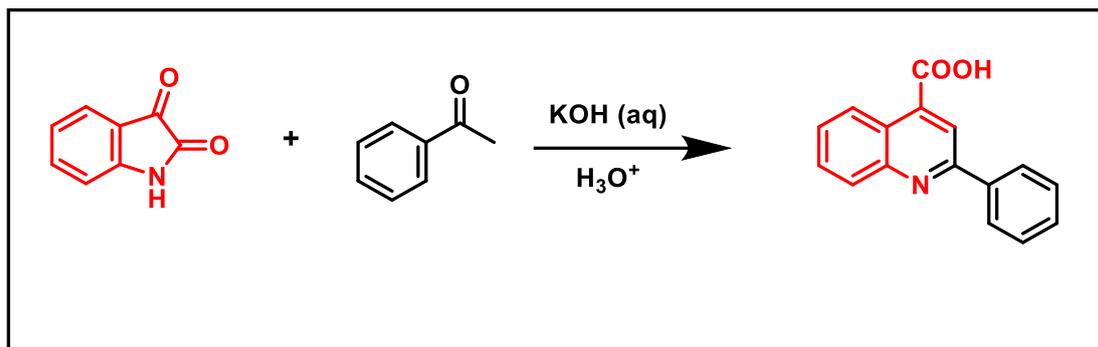
Esquema 5 – Esquema reacional para obtenção dos derivados clorados de isatina



Fonte: Adaptado de Silva (2010).

Em seguida, foram realizadas as sínteses do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico utilizando a isatina e a acetofenona disponíveis comercialmente, em diferentes proporções, como mostrado no esquema 6. Antes de seguir para a etapa de síntese da série homóloga de moléculas, foi realizada uma determinação da “condição ótima”, utilizando uma adaptação do protocolo da literatura¹³ para determinar quais fatores serão mais importantes para o rendimento, como, por exemplo, a equivalência, porcentagem de base utilizada e temperatura. Vale ressaltar que a síntese desses ácidos foi realizada utilizando irradiação por micro-ondas.

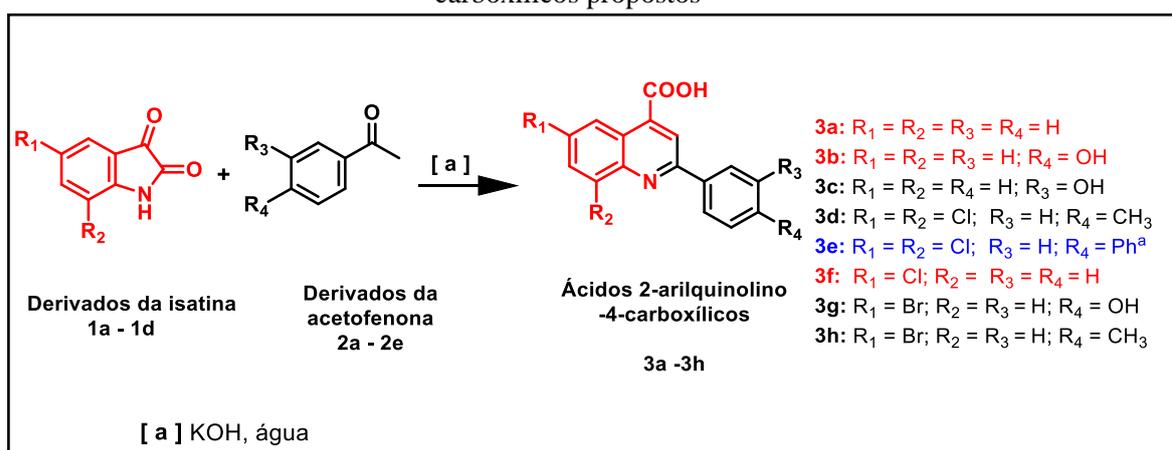
Esquema 6 – Esquema reacional para obtenção do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico e variações a serem realizadas.



Variações	
Temperatura (° C)	80, 100, 120
Equivalência entre reagentes	1:2; 1:1.5
%KOH	15, 20

Após determinar a melhor condição reacional para maximização dos rendimentos, que será realizada baseando-se nos que será detalhado no próximo capítulo, utilizou-se a mesma para síntese da série homóloga dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos propostos neste trabalho, de acordo com o esquema 7 abaixo.

Esquema 7 – Esquema reacional para obtenção da série de ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos propostos^a



^acomposto inédito proposto (3e)

Ao fim da realização das sínteses propostas, todos os compostos obtidos serão caracterizados por meio de técnicas espectroscópicas, como Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e espectroscopia no Infravermelho.

Os dados *in silico* foram obtidos através do SwissADME,³⁷ uma ferramenta da *web* gratuita para avaliar propriedades físico-químicas, farmacocinética, compatibilidade com a Química Medicinal, biodisponibilidade oral, dentre outras.

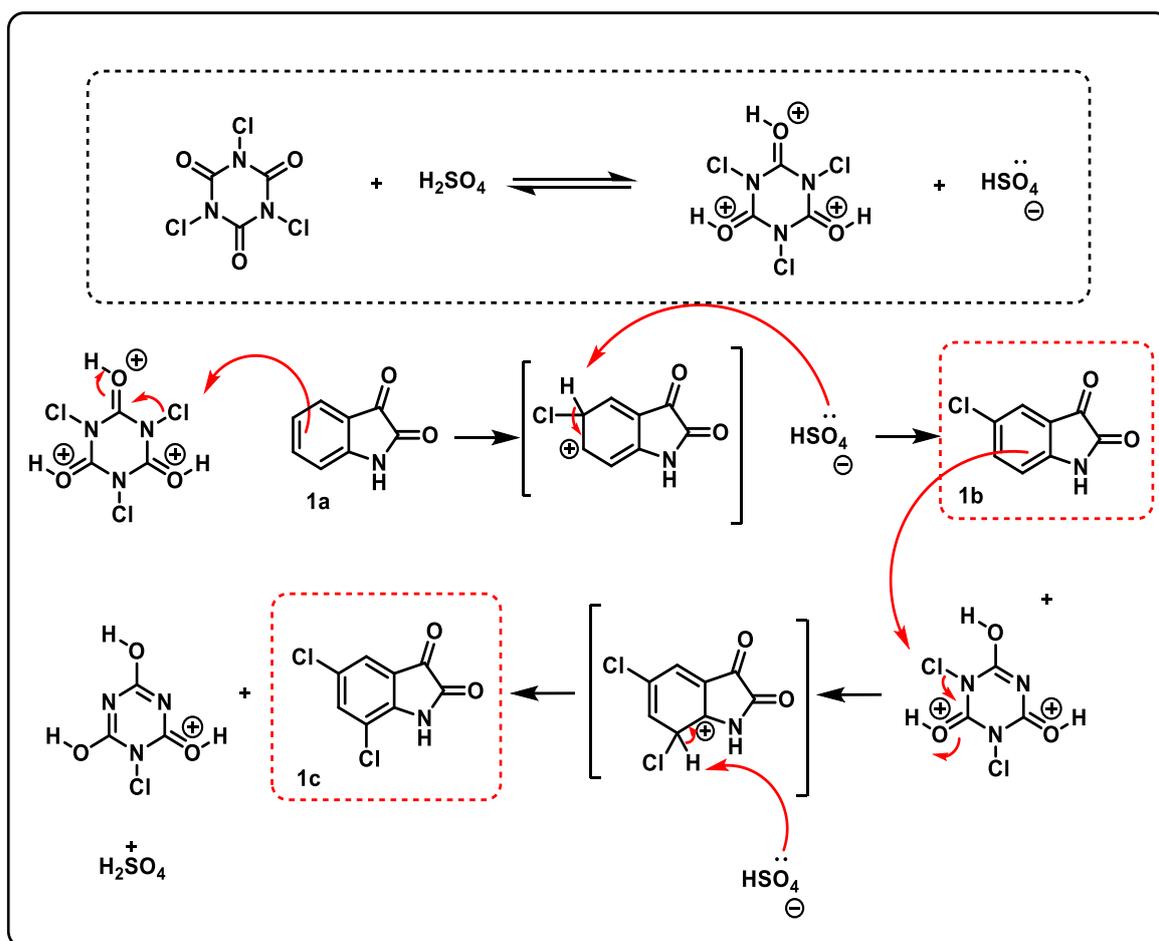
Capítulo 5:
RESULTADOS
E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos derivados da isatina

A primeira etapa do trabalho consistiu na síntese dos derivados clorados da isatina, através de reações de substituição eletrofílica aromática (SE_{Ar}), usando ácido tricloroisocianúrico (ATCI) como agente de cloração em meio de ácido sulfúrico. Ambas as reações de formação da 5-cloro-isatina (**1b**) quanto 5,7-dicloro-isatina (**1c**) se apresentaram como sólidos de cor amarelada, com rendimentos de 93% e 89% respectivamente, próximos ao encontrado na literatura.²⁷ Ambas as reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD), no qual pudemos observar o consumo total da isatina após 45 minutos de reação. No esquema 4 apresenta-se uma proposta mecanística para a reação de monocloração e dicloração da isatina com ATCI.

Esquema 8 – Mecanismo de formação da 5-cloro-isatina e 5,7-cloro-isatina



Fonte: Adaptado²⁵

O mecanismo proposto para a cloração da isatina tem como primeira etapa a protonação da ATCl e formação do íon HSO_4^- . Em seguida, o cloro aceita um par de elétrons do sistema π do anel aromático da isatina, dando origem ao íon arênio (complexo- σ). Na sequência, ocorre abstração de um próton pelo íon hidrogenossulfato, restaurando a aromaticidade e dando origem ao produto monoclorado. Na reação de dicloração ocorre uma nova protonação da ATCl devido à restituição do catalisador ácido e a presença de cloro reativo na ATCl¹².

No caso da isatina, as posições do C-5 e C-7, orto e para em relação ao nitrogênio do heterociclo, são as mais favorecidas neste tipo de reação. Dessa forma, o primeiro cloro substitui a posição 5 do anel da isatina, posição para em relação ao grupo amida. O segundo cloro substitui na posição 7, que pode ser considerada orto em relação ao grupo amida.

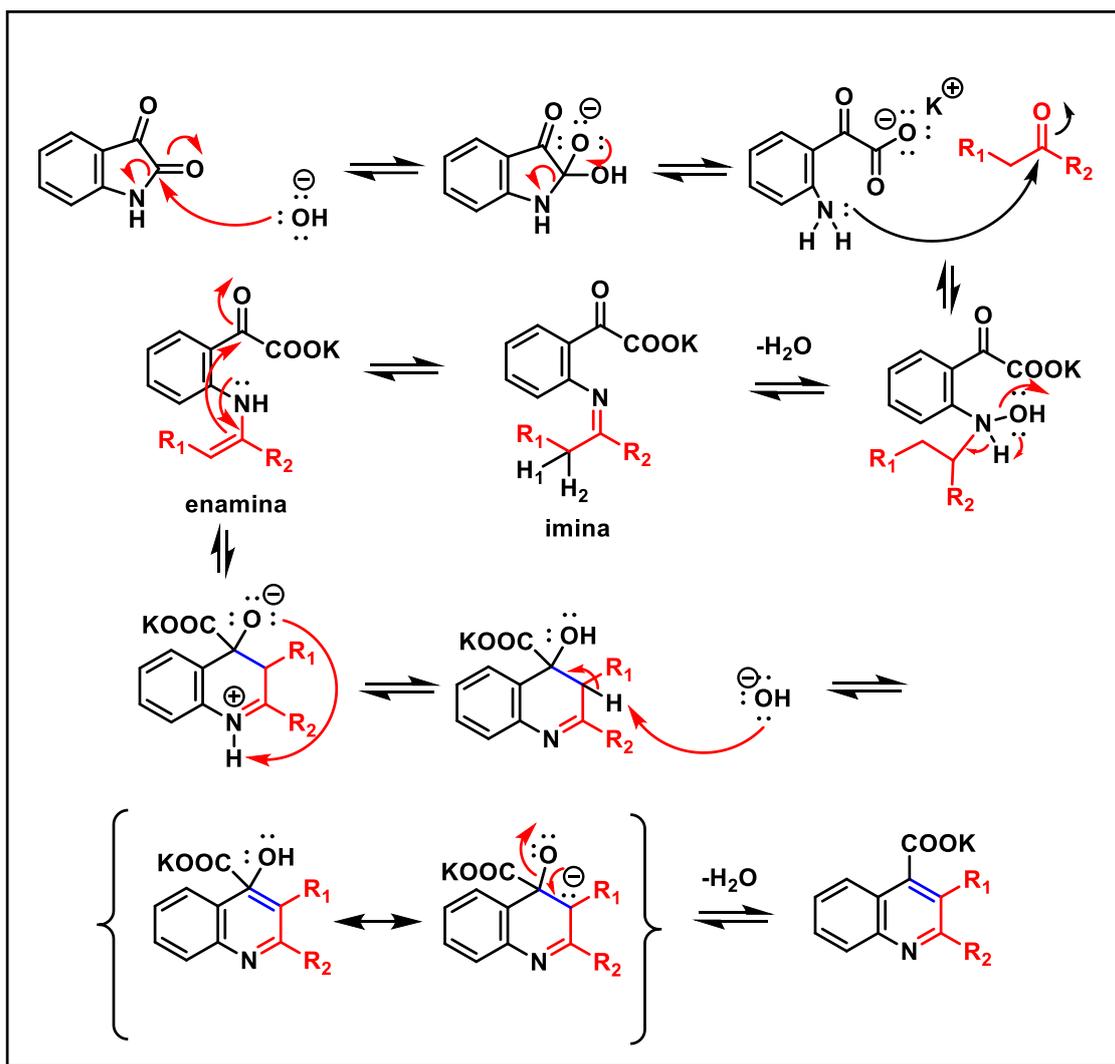
Estes intermediários foram caracterizados por RMN ^1H e tiveram suas estruturas confirmadas (**1b** e **1c**).

5.2 Síntese da série dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos

A obtenção dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos (**3a-3h**), foi realizada através da reação de Pfitzinger, onde a isatina, em meio básico, formará um intermediário que irá ciclizar com uma cetona, composto carbonílico, utilizando água como solvente.

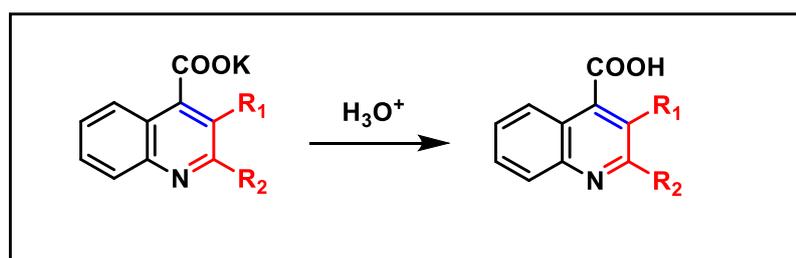
Nesta reação, há a formação do intermediário ácido isatóico, formado a partir da isatina e condensado com a cetona. O esquema 5 abaixo mostra o mecanismo proposto: primeiro a reação da isatina com a base para abertura do anel, ou seja, a formação do intermediário ácido isatóico; seguida do ataque do nitrogênio ao composto carbonílico, que neste caso, é a cetona, onde há a formação de uma enamina, que é condensada no anel quinolínico, seguida de uma eliminação do tipo $\text{E}_{1\text{cb}}$ (desidratação) para formação do sal de carboxilato.

Esquema 9 – Mecanismo de formação do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico



Vale ressaltar que, neste mecanismo, não há a formação, ainda, do ácido carboxílico e, sim, do sal de carboxilato. A reação ocorre *one pot*, em meio básico. Para a formação do ácido carboxílico, é necessária a acidificação do meio. Sendo assim, ao fim da reação, que acontece no reator de micro-ondas, em meio básico, a solução é acidificada com ácido concentrado, para a formação do composto final.

Esquema 10 – Formação do ácido quinolino-4-carboxílico



5.2.1 Determinação da condição ótima e síntese da série de ácidos 2-arilquinolino-4-carboxílicos

Nesta etapa, foram realizados ensaios para obtenção do mesmo produto em pequena escala (mmol) com o objetivo de determinar os fatores que apresentam o melhor rendimento da reação e economia de reagentes. Nesta etapa, não se variou volume do que foi adicionado, e as massas adicionadas dos reagentes foram adicionadas em proporções de 1 equivalente de isatina para 2 equivalentes de acetofenona. O produto dessa etapa foi obtido, após a filtração, puro, sem necessidade de isolamento. Além disso, obteve-se total conversão do produto. Os fatores que foram utilizados como parâmetros foram a equivalência entre os reagentes, porcentagem de base utilizada e temperatura. Os ensaios foram acompanhados por cromatografia em camada delgada (CCD), de 5 em 5 minutos, para observar a conversão total dos reagentes em produto. Ao fim da reação, o produto foi filtrado e lavado com água. A tabela 2 abaixo apresenta os rendimentos em cada uma das condições realizadas.

Tabela 5 – Parâmetros avaliados para determinação da melhor condição para rendimento da reação

No.	Equiv. ^a	%KOH ^b	Temperatura (°C)	Tempo ^c (min)	Rendimento ^d (%)
1	1:2	30	80	15	44
2	1:2	30	100	15	83
3	1:2	30	120	5	98
4	1:1.5	30	120	5	71
5	1:2	15	120	5	38

^a 1 equiv. de isatina/1.5 ou 2 equiv. de acetofenona/ Sol. \approx 1 M

^b Volume adicionado da solução de KOH 30% e 15% foi o mesmo: 0,6 mL

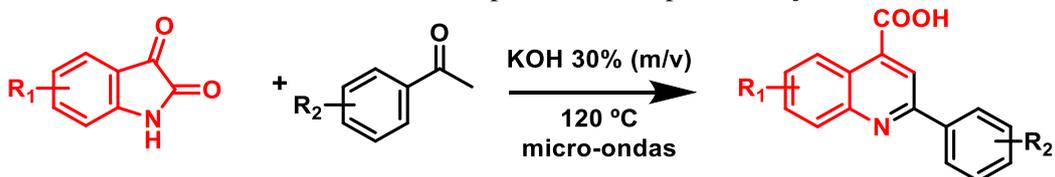
^c Tempo necessário para converter 100% do produto

^d Rendimentos do produto filtrado e puro.

Pode-se observar que a condição que obteve o melhor rendimento foi com equivalência de 1 mmol de isatina para 2 mmol de acetofenona, com porcentagem de base 30% (m/v), na temperatura de 120 °C, em 5 minutos de reação. Observou-se que o rendimento que obtivemos nestes parâmetros foi superior ao encontrado na literatura,¹³ de 80% em condições semelhantes. Sendo assim, para a síntese da série proposta neste trabalho, foi utilizada esta condição reacional.

Após a determinação da melhor condição para maximização dos rendimentos, foram realizadas sínteses dos ácidos propostos neste trabalho. Os rendimentos obtidos estão apresentados na tabela 6 abaixo.

Tabela 6 – Rendimentos e tempos reacionais para obtenção de **3a-3h**



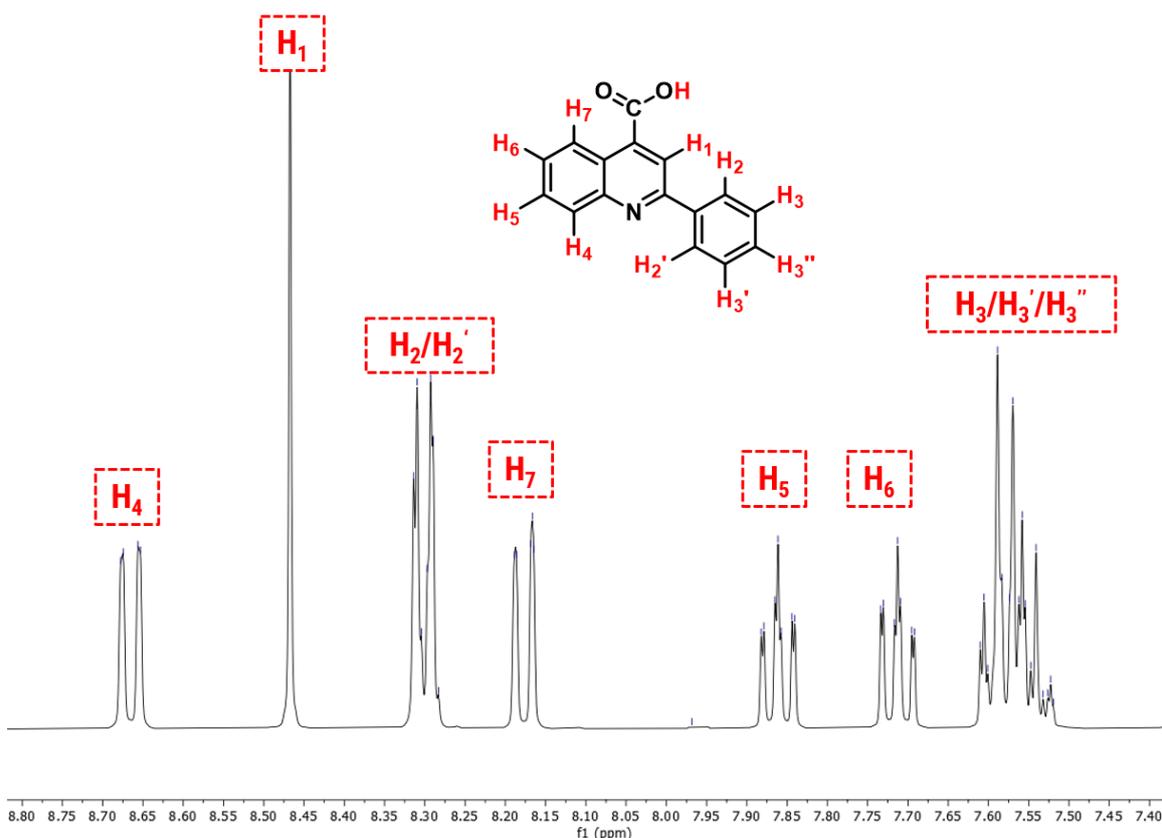
No.	R ₁	R ₂	Tempo (min)	Rendimento (%)
3a	H	H	5	98
3b	H	4-OH	5	48
3c	H	3-OH	5	54
3d	7,9-Cl	4-CH ₃	5	94
3e	7,9-Cl	4-Ph	10	97
3f	7-Cl	H	15	83
3g	7-Br	4-OH	5	94
3h	7-Br	4-CH ₃	10	96

Pode-se observar que, em maioria, os parâmetros empregados para obtenção dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos se mostraram satisfatórios, formando produtos em tempos reacionais muito curtos, de 5 a 15 minutos, e com rendimentos moderados a altos (48-98%) e não havendo formação de coprodutos. Todos os produtos foram monitorados por cromatografia em camada delgada (CCD) de 5 em 5 minutos, e mostrou total conversão dos mesmos. Com relação ao isolamento destes produtos, alguns foram obtidos puros, realizando apenas a filtragem e lavagem com água, e outros necessitaram de tratamento através de coluna cromatográfica tipo *flash*. Uma justificativa para os rendimentos mais baixos é que o produto formado, que está em meio aquoso, permanece na água, pois possui uma polaridade alta, como é o caso dos compostos **3b** e **3c**, que obtiveram menores rendimentos. Na CCD, pode-se notar a presença do produto na fase aquosa. Todos os produtos obtidos, exceto o **3e**, já são existentes na literatura, sendo alguns destes obtidos com reações em micro-ondas, e sua maioria apenas em refluxo, com

tempos reacionais muito maiores do que os que foram obtidos. As reações para obtenção destes produtos são diversas, não necessariamente a reação de Pfitzinger. Vale ressaltar que há apenas um relato com essas estruturas utilizando o micro-ondas como fonte de aquecimento, além de que se utiliza diferentes substituintes.¹³

O ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico foi caracterizado por técnicas espectroscópicas (RMN de ^1H , ^{13}C e IV). A seguir, será apresentada uma discussão dos resultados obtidos.

Figura 5 – Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) para a molécula **3a**.

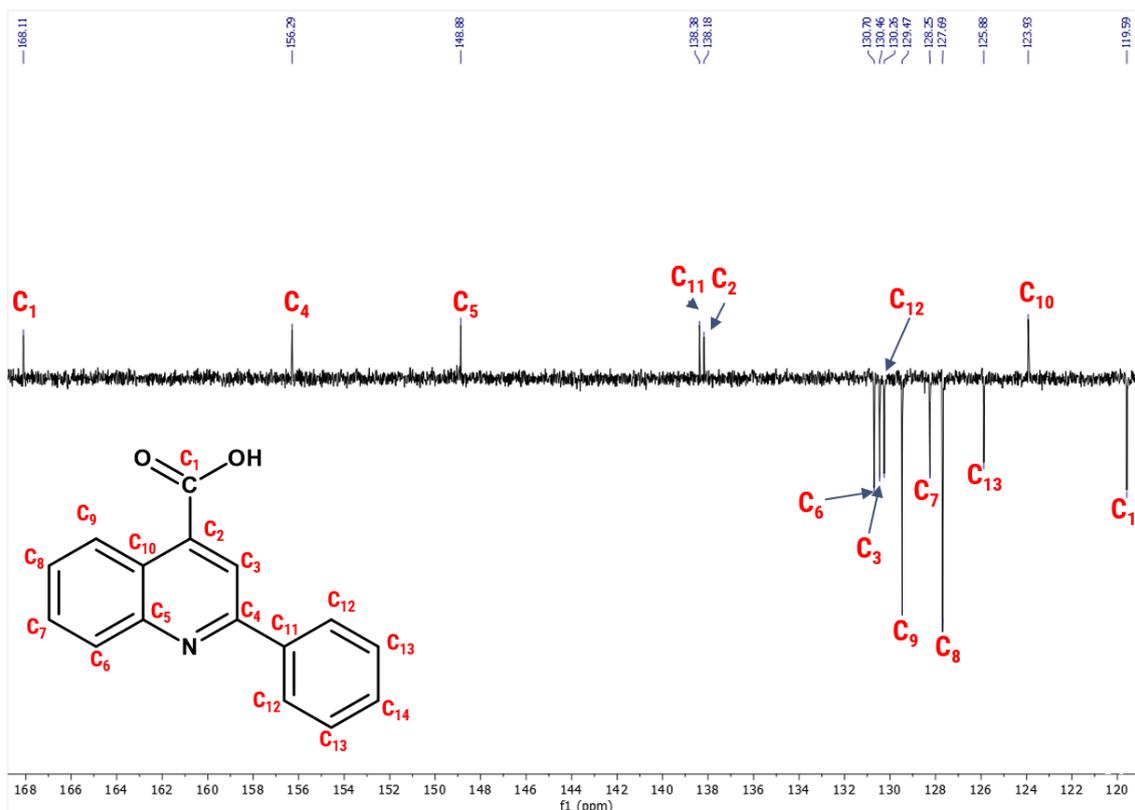


Ao analisar o espectro de RMN ^1H apresentado na figura 5, é possível constatar a formação do ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico, devido ao aparecimento dos sinais característicos da molécula, como, por exemplo, o singlete do hidrogênio 1, próximo ao ácido carboxílico, único singlete possível além do singlete do hidrogênio do ácido carboxílico. Apesar de não ser apresentado o sinal singlete do hidrogênio 8 do ácido carboxílico, é justificável pela literatura,²⁹ pois ligações de hidrogênio e trocas (com água) podem fazer o pico se alargar (tornar-se muito largo na base do pico) e mostrar uma intensidade muito pequena ou, as vezes o pico é tão largo que desaparece na linha de base. Neste caso, o próton ácido pode não ser observado. Porém, com o uso da espectroscopia

do infravermelho, podemos determinar a presença deste ácido carboxílico. Logo mais, será apresentado o espectro, mostrando a presença do mesmo.

No espectro, também pode-se notar os picos referentes aos acoplamentos nos anéis aromáticos presentes na molécula como, por exemplo, os acoplamentos orto e meta que os hidrogênios H₇ (dublo dubleto), H₄ (dublo dubleto), H₂ e H₂' (dublo tripleto) sofrem, apresentando-se de acordo com seus diferentes deslocamentos, de acordo com a desblindagem que os mesmos sofrem próximos aos átomos mais eletronegativos. Também pode-se observar os sinais referentes aos acoplamentos orto (2) e meta referentes aos hidrogênios H₅ e H₆, que possuem um perfil diferente pela quantidade de acoplamento orto maior que os hidrogênios anteriores. E, por último, o multipletto referente aos 3 últimos hidrogênios, H₃, H₃' e H₃'', que ficam sobrepostos, e não conseguimos visualizar suas multiplicidades em detalhes.

Figura 6 – Espectro de RMN ¹³C-APT (DMSO-*d*₆, 100 MHz) para a molécula **3a**.

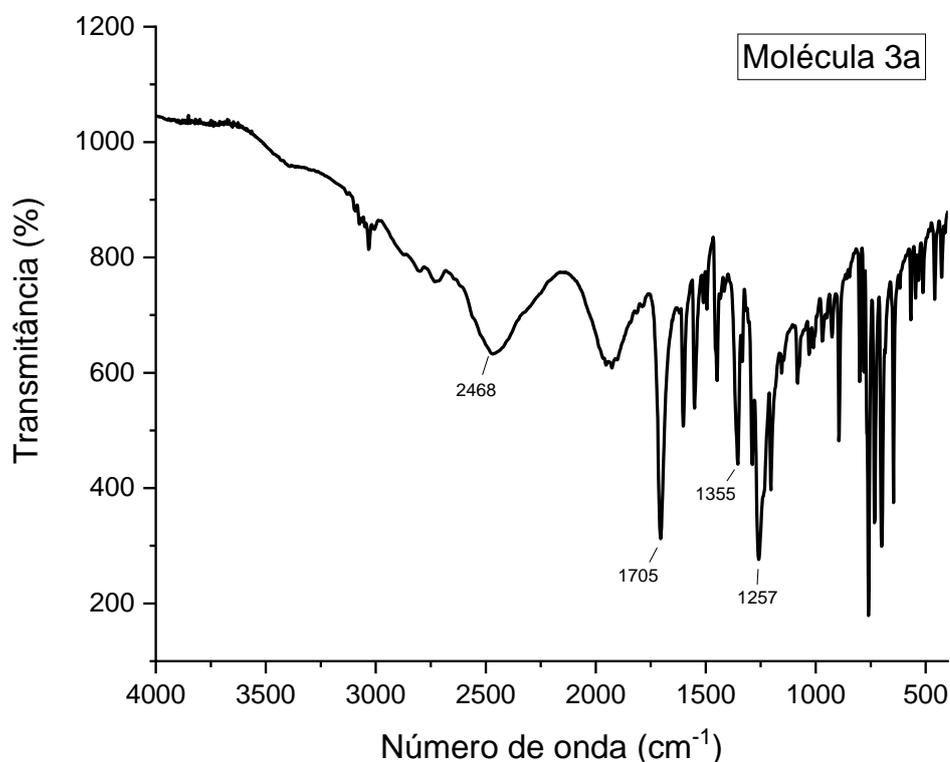


No espectro RMN ¹³C-APT apresentado na figura 6 da mesma molécula, pode-se observar todos os sinais dos carbonos esperados. O sinal em 168 ppm característico do carbono do ácido carboxílico (C₁), seguido do sinal em 156 ppm e em 149 ppm do

carbono 4 e 5 ligados ao nitrogênio. A seguir, têm-se os sinais dos carbonos 11 e 2, com deslocamentos próximos e mais elevados por estarem próximos do nitrogênio e do ácido carboxílico, respectivamente, que desblinda os mesmos. O último carbono quaternário é o 10, com deslocamento de 123 ppm. Os outros carbonos são os hidrogenados, que apresentam sinais negativos, e suas posições foram determinadas de acordo com os deslocamentos químicos do espectro de hidrogênio.

E, por último, têm-se o espectro do Infravermelho apresentado na figura 7, obtido através da pastilha de KBr. Pode-se notar a banda característica de hidroxila²⁹(O-H) de ácido carboxílico em 2468 cm^{-1} , além da banda de carbonila de ácido carboxílico em 1705 cm^{-1} . Assim, confirmamos a presença do ácido carboxílico, que no espectro de hidrogênio não foi visto. Também pode-se notar a banda de C-N, com intensidade média em 1355 cm^{-1} , e a banda de C-O em 1257 cm^{-1} , seguida dos estiramentos de C=C de anel aromático, na região de $1550\text{-}1475\text{ cm}^{-1}$. Entre $900\text{-}550\text{ cm}^{-1}$ pode-se observar os dobramentos C-H fora do plano característico do anel aromático.

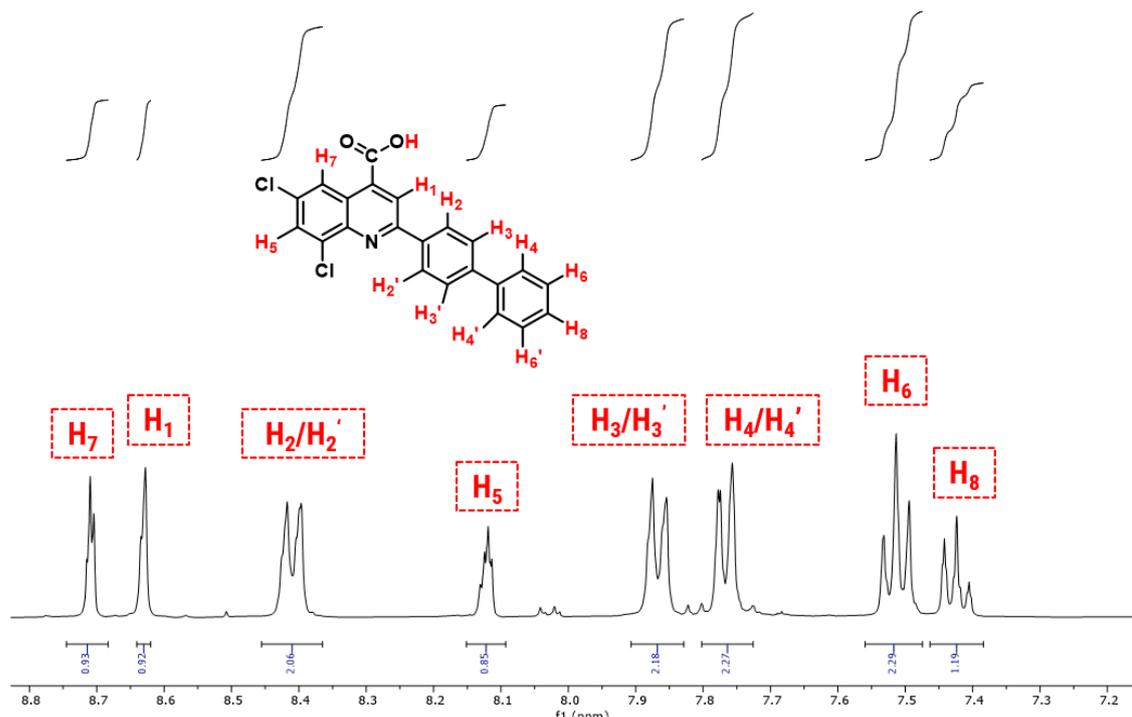
Figura 7 – Espectro de Infravermelho (KBr) para a molécula **3a**.



Através da análise dos espectros obtidos, pode-se constatar, também, a formação da molécula inédita, 3e, visto que se apresenta os sinais característicos da molécula como, por exemplo, o aparecimento do singlete do hidrogênio 1, o mesmo que está presente em

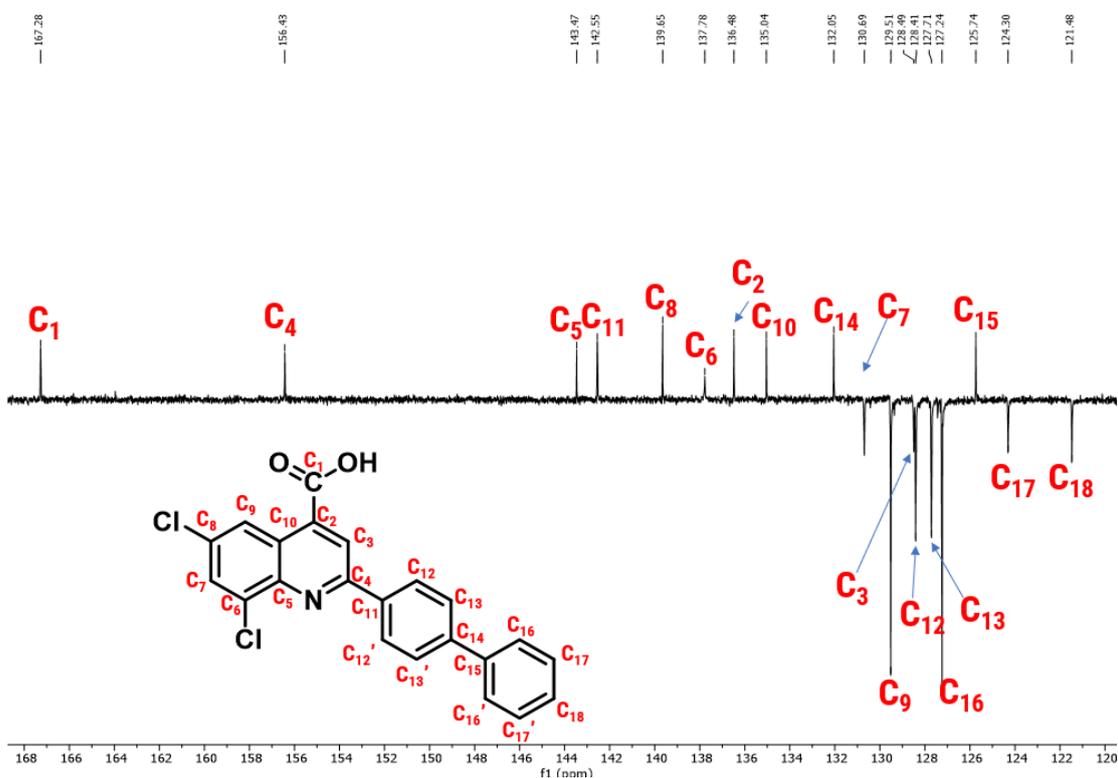
todos os derivados sintetizados neste trabalho. Pode-se notar, também, os hidrogênios 5 e 7 como os mais desblindados, pois estão próximos a átomos mais eletronegativos, sendo o 7 mais desblindado por estar próximo à porção da função ácido carboxílico. Os dois sinais apresentam-se como dubletos, pois estão em acoplamento meta (H_5 acopla meta com H_7 , e vice versa). A seguir, tem-se os hidrogênios referentes aos anéis aromáticos.

Figura 8 – Espectro de RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) para a molécula **3e**.



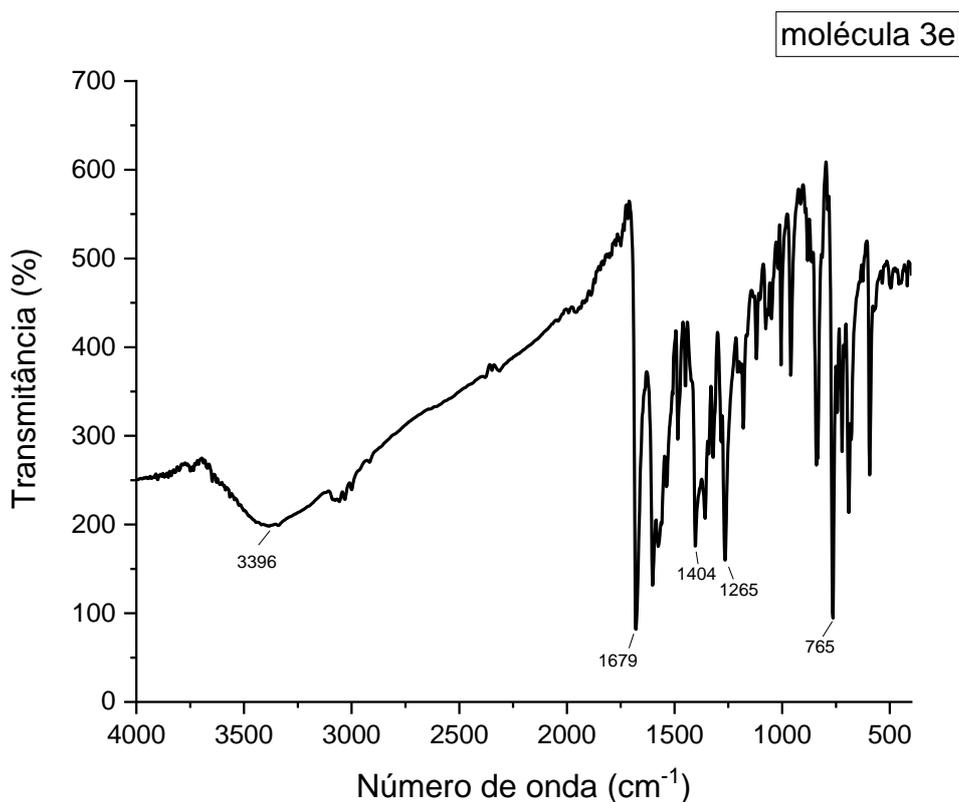
No espectro RMN ^{13}C -APT da mesma molécula, pode-se observar todos os sinais dos carbonos esperados. O sinal em 167 ppm característico do carbono do ácido carboxílico (C_1), seguido do sinal em 156 ppm e em 143 ppm do carbono 4 e 5 ligados ao nitrogênio seguem os mesmos, e de todos os outros que já foram comentados. A principal diferença entre os sinais desta molécula para a anterior é a presença dos cloros na porção aromática da quinolina, e a presença de outro grupo aril na posição 2-aril da quinolina. Sendo assim, pode-se observar nos deslocamentos 139 e 137 ppm os carbonos que estão ligados aos cloros, que irão possuir deslocamentos mais altos pela desblindagem gerada da presença desses halogênios. Em seguida, é apresentado os sinais referentes aos carbonos dos anéis aromáticos, sendo sinais para “baixo” os carbonos quaternários e para “cima” hidrogenados.

Figura 9 – Espectro de RMN ^{13}C -APT (DMSO- d_6 , 100 MHz) para a molécula **3e**.



E, por último, tem-se o espectro do Infravermelho da molécula 3e. Pode-se notar os mesmos sinais que estão presentes na molécula anterior, com a diferença de que, neste, será possível visualizar o estiramento da ligação C–Cl, em 765 cm^{-1} que não era vista anteriormente, pois a molécula anterior não possuía halogênios substituídos. Os outros estiramentos que são os mesmos que a molécula anterior estão destacados na figura a seguir.

Figura 10 – Espectro de Infravermelho (KBr) para a molécula **3e**.



5.2.2 Estudos *in silico*

As propriedades físico-químicas dos ácidos sintetizados neste trabalho (Tabela 7) foram calculados usando a ferramenta SwissADME³⁷ disponível online. Dentre estes parâmetros, a massa molecular (MM), o coeficiente de partição octanol-água (MLogP), número de aceptores de ligação de hidrogênio (nALH) e número de doadores de doadores de ligação de hidrogênio (nDLH) nos apresenta um indicativo de boa biodisponibilidade oral para os compostos investigados, seguindo a regra de Lipinski.³⁸

Já as propriedades número de ligações rotacionais (nLR) e área de superfície topológica polar (TPSA) possui estreita relação com transporte de fármacos, sendo também um bom descritor para previsão da biodisponibilidade de candidatos a fármacos.³⁹

Adicionalmente um *score* de biodisponibilidade é apresentado, na qual quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de a molécula em análise ter boa biodisponibilidade oral. Pode-se observar, inicialmente, que todos os ácidos preparados não violaram nenhum dos parâmetros da regra de Lipinski, apresentando excelentes

valores de *score*. A massa molecular dos compostos variou entre 242.19 a 394.25, não excedendo a faixa de 500 g/mol. O fator massa molecular é importante pois está relacionado ao movimento das moléculas, que, se forem muito pesadas, terão um movimento lento e dificultará o processo de difusão. Os valores de aceptores de ligação de hidrogênio não ultrapassou o limite de 10 e de doadores de ligação de hidrogênio não ultrapassou 5. Esses fatores tem relação com a capacidade de solvatação pela água, que pode diminuir a lipofilicidade e permeabilidade das moléculas na membrana. Os valores de MLogP variaram entre 1.03 a 3.75, estando dentro da faixa considerada ideal para um candidato a fármaco com boa biodisponibilidade oral. Esta medida é relacionada com a lipofilicidade, sendo que se a mesma for maior que 5, diminuirá a solubilidade aquosa, o que aprisionará a molécula no interior das membranas.

Tabela 7 – Propriedades físico-químicas e *score* de biodisponibilidades calculados *in silico* para as substâncias **3a-3h**.

Substância	MM	MLogP	nALH	nDLH	nLR	TPSA	<i>Score</i> biodisponibilidade
3a	249.26	1.62	3	1	2	50.19	0.85
3b	265.26	1.03	4	2	2	70.42	0.85
3c	265.26	1.03	4	2	2	70.42	0.85
3d	332.18	2.87	3	1	2	50.19	0.85
3e	394.25	3.75	3	1	3	50.19	0.85
3f	283.71	2.13	3	1	2	50.19	0.85
3g	344.16	1.66	4	2	2	70.42	0.85
3h	342.19	2.48	3	1	2	50.19	0.85

Além desta investigação inicial, foram também obtidos dados de algumas propriedades farmacocinéticas para as moléculas **3a-3h** também usando a ferramenta SwissADME. Dados de Absorção Gastrointestinal (AGI), permeabilidade frente à barreira hematoencefálica (BHE), possível interação com a glicoproteína-p (gp-P) e inibição da isoforma do citocromo P450 (CYP3A4). Uma interação com a gp-P significa que o candidato a fármaco pode sofrer transporte de efluxo, diminuindo sua biodisponibilidade.⁴⁰ Já o CYP3A4 está envolvido no metabolismo de 40% dos fármacos usados clinicamente e outros xenobióticos.⁴¹ Os dados estão sumarizados na tabela 8.

Tabela 8 – Propriedades farmacocinéticas calculadas *in silico* para as substâncias **3a-3h**.

Substância	AGI	BHE	gp-P	CYP3A4
3a	Alto	Sim	Não	Não
3b	Alto	Sim	Não	Não
3c	Alto	Sim	Não	Não
3d	Alto	Sim	Não	Não
3e	Alto	Não	Sim	Não
3f	Alto	Sim	Não	Não
3g	Alto	Sim	Não	Não
3h	Alto	Sim	Não	Não

A partir dos dados obtidos, podemos observar que todos os compostos sintetizados possuem alta absorção gastrointestinal. A maioria dos compostos possui potencial para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), exceto a substância **3e**. Acreditamos que a porção bifenila aumenta demais a lipofilicidade da molécula, quando comparada com seu análogo contendo o grupo metila na posição *p*-substituída (**3d** vs. **3d**, Tabela 7), impossibilitando sua passagem pela BHE.

A maioria dos compostos não se apresentou como substrato para a glicoproteína-P, exceto **3e**, não havendo assim, probabilidade de ocorrer problemas de efluxo celular, não comprometendo sua absorção, distribuição e metabolismo. Observa-se também que nenhum dos ácidos sintetizados é inibidor da isoforma CYP3A4, havendo possivelmente sua metabolização.

Adicionalmente, foi realizado também um estudo de predição da toxicidade oral para os compostos **3a** – **3h**, usando a ferramenta Web ProTox-II. Buscou-se avaliar a possível carcinogenicidade (C), imunotoxicidade (I), mutagenicidade (MUT) e citotoxicidade (CIT). Os dados obtidos estão apresentados na tabela 3.

Tabela 9 – Predição de toxicidade oral para as substâncias **3a-3h**.

Substância	C	I	MUT	CIT
3a	Inativo (0.80)	Inativo (0.99)	Inativo (0.86)	Inativo (0.78)
3b	Inativo (0.62)	Inativo (0.99)	Inativo (0.83)	Inativo (0.74)
3c	Inativo (0.62)	Inativo (0.99)	Inativo (0.83)	Inativo (0.74)
3d	Inativo (0.70)	Inativo (0.99)	Inativo (0.89)	Inativo (0.76)
3e	Inativo (0.69)	Inativo (0.99)	Inativo (0.89)	Inativo (0.76)
3f	Inativo (0.69)	Inativo (0.99)	Inativo (0.89)	Inativo (0.76)
3g	Inativo (0.59)	Inativo (0.96)	Inativo (0.75)	Inativo (0.53)
3h	Inativo (0.70)	Inativo (0.98)	Inativo (0.86)	Inativo (0.70)

Observa-se que todos os compostos sintetizados apresentaram probabilidade de ter efeito carcinogênico, imunotóxico, mutagênico e citotóxico inativo. Os intervalos de confiança variaram de 0.59 - 0.80 para o efeito não carcinogênico, 0.96 - 0.99 para o efeito não imunotóxico, 0.75 - 0.89 para o efeito não mutagênico e de 0.53-0.78 para não citotoxicidade, sendo promissores para avaliação como candidatos a fármacos.

Algumas das moléculas aqui sintetizadas também já apresentam, na literatura, atividade biológica como, por exemplo, atividade antimicrobiana. A molécula **3a** possui atividade contra *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*,⁴³ além de ser uma das mais ativas testadas em outro estudo contra *E. coli*.⁴⁴ No mesmo estudo, encontrou-se atividade da molécula **3f**, sendo esta mais ativa contra a cepa *P. falciparum* e uma das mais ativas também contra *E. coli*, assim como a molécula **3a**. Quanto à molécula **3b**, a mesma já foi avaliada em outros estudos contra promastigotas de *L. donovani*, e a mesma se mostrou ativa.⁷

Sendo assim, pode-se observar que as moléculas são promissoras quanto à atividade biológica, pois já há na literatura atividade comprovada para algumas destas, e o mesmo pode vir a ser realizado para toda a série de moléculas aqui sintetizadas.

Capítulo 6:
CONCLUSÕES E
PERSPECTIVAS

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6.1 Conclusões

Podemos concluir que as metodologias empregadas foram eficientes para a obtenção dos compostos propostos neste trabalho.

Os derivados da isatina foram obtidos com rendimentos superiores (93% e 89%) aos reportados pela literatura (85%).

O reator de micro-ondas foi eficiente para obtenção dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos, que apresentaram, em maioria, rendimentos moderados e bons (48-98%), levando em conta os tempos reacionais curtos de 5 a 15 minutos e as baixas quantidades de reagentes.

Todas as moléculas sintetizadas tiveram suas estruturas caracterizadas, e pudemos confirmar a formação das mesmas.

A partir do estudo *in silico* foi possível obter resultados positivos com relação a biodisponibilidade oral que os compostos podem apresentar, utilizando a regra dos cinco de Lipinski como base.

Os compostos seguirão para avaliação de atividades biológicas, como antimalárica e testes para atividade anti-inflamatória, pois são promissores como candidatos a fármacos.

6.2 Perspectivas

- ❖ Investigar a atividade anti-inflamatória dos ácidos sintetizados;
- ❖ Realizar estudos de atividade antimalárica dos ácidos;
- ❖ Otimizar o processo de isolamento para alguns ácidos obtidos em baixo rendimento.

Capítulo 7:
PARTE EXPERIMENTAL

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Materiais e equipamentos

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram obtidos comercialmente, com alto grau de pureza.

As reações foram acompanhadas pela técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatofolhas de alumínio, suportadas em gel de sílica 60 (fase estacionária), contendo indicador de fluorescência e acetato de etila puro como fase móvel, sendo irradiadas em câmara de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm.

Para a purificação dos produtos obtidos foi utilizada, quando necessária, a técnica de cromatografia em coluna flash, usando gel de sílica (fase estacionária) de granulação 0,040 – 0,0063 mm e uma mistura de acetato de etila/hexano com proporções variáveis (fase móvel), com o auxílio de pressurizadores adaptados a partir de nebulizadores convencionais. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida em evaporador rotatório.

Para as reações que ocorreram sob irradiação micro-ondas, utilizou-se um reator micro-ondas CEM modelo Discover-System benchmate, equipado com um sistema de irradiação contínua com potência programável de 0 a 300 W, com temperatura monitorada via sensor de infravermelho. Foram utilizados frascos de vidro de 10 mL com parede espessa, específicos para o equipamento, e selados com septos modo “closed vessel”.

Todos os produtos, incluindo a molécula inédita, foram caracterizados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da Universidade Federal da Paraíba, pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono e de hidrogênio (RMN ^{13}C , RMN ^1H). Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

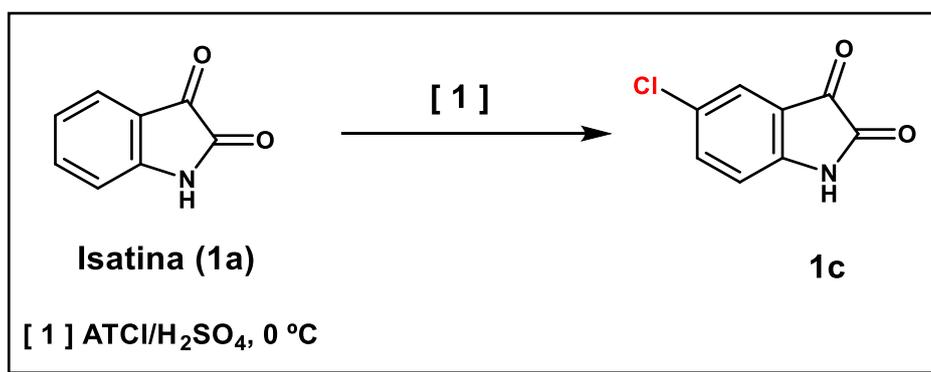
A descrição dos deslocamentos químicos foi realizada em relação aos sinais de referência do solvente utilizado, dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆). Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos como singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), duplo dubleto (dd), duplo dubleto de dubleto (ddd), duplo tripleto (dt) e multipletto (m). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica de Attached Proton Test (APT), onde os

carbonos não hidrogenados e metilenos ficam na fase positiva do gráfico “para cima” e os carbonos do tipo metino e metila ficam na fase negativa do gráfico “para baixo”.

Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrofotômetro FTIR modelo IRPrestige-21 usando pastilhas de KBr.

7.2 Rota Sintética dos derivados da isatina (1b-1c)

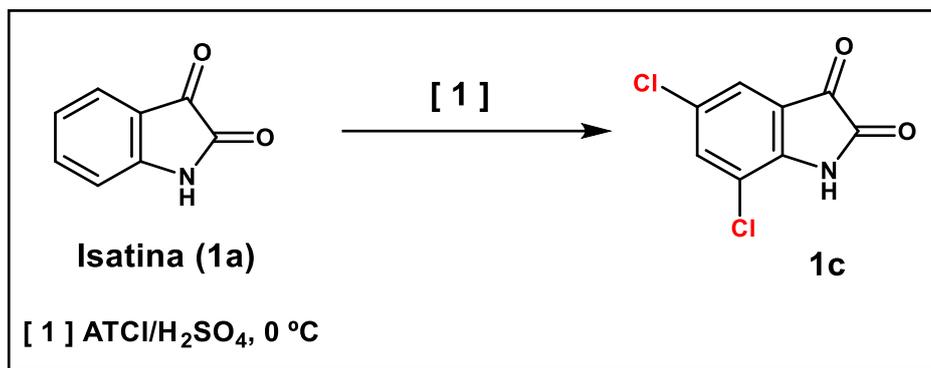
7.2.1 Síntese da 5-cloroisatina (1b)



Em um erlenmeyer, adicionou-se uma mistura de isatina (2,94g, 20 mmol) e ácido triclorocianúrico, TICA (2,09g, 9,0 mmol), em banho de gelo, e 12 mL de H₂SO₄ gota a gota durante um período de 5 minutos com agitação magnética. A mistura foi mantida a 0 °C em banho de gelo sob agitação magnética e acompanhada via CCD. Após 15 minutos de reação, a mistura foi vertida sob gelo picado (aproximadamente 100mL). O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água gelada, obtendo-se um produto alaranjado com rendimento de 93%.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 11,13 (s, NH); 7,52 – 7,62 (m, 2H); 6,88 – 6,93 (m, 1H).

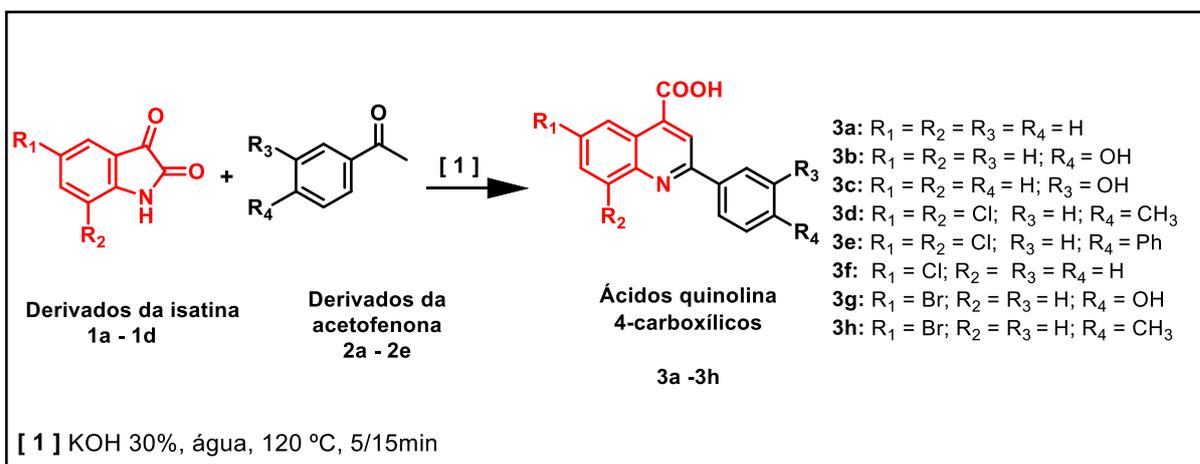
7.2.2 Síntese da 5,7-dicloroisatina (1c)



Em um erlenmeyer, adicionou-se 2,04g (8,8 mmol) de ácido triclorocianúrico (ATCl/TICA) e 5,3 mL de H₂SO₄. O erlenmeyer foi mantido a 0°C em banho de gelo, e à solução de TICA em H₂SO₄ foram adicionadas 1,29g (8,8 mmol) de isatina. Posteriormente, manteve-se a suspensão sob agitação magnética por 45 minutos à temperatura ambiente, e acompanhada por CCD. A mistura foi vertida sob gelo picado (aproximadamente 100 mL). O precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada gelada, obtendo-se um produto de coloração alaranjada com um rendimento de 89%.

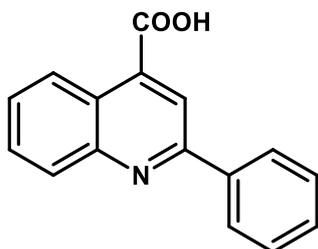
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,59 (s, NH); 7,84 (d, 1H, J = 4 Hz); 7,56 (d, 1H, J = 4Hz).

7.3 Rota Sintética dos ácidos 2-arylquinolino-4-carboxílicos



Em um tubo de vidro de 10 mL específico para uso em reator de micro-ondas foram adicionados 0,5 mmol de isatina (**1a**) ou de um de seus derivados (**1b-1d**) e 1 mmol de acetofenona (**2a**) ou um de seus derivados (**2b-2e**). Em seguida, adicionou-se 3,2 mmol (0,6 mL) de hidróxido de potássio em meio aquoso (KOH 30% m/v) e o agitador magnético. A reação foi realizada sob irradiação micro-ondas com a temperatura de 120° C (leitura monitorada por sensor de infravermelho) sob condições de “closed vessel” e monitoradas por CCD a cada 5 minutos. Após o término da reação, a mistura foi acidificada utilizando 1 mL de ácido acético glacial, e há a formação de um precipitado, no qual foi isolado por filtração à vácuo, utilizando água para lavagem. Os rendimentos obtidos variaram de 48% a 98%.

Composto 3a



Ácido 2-arylquinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido branco-amarelado

Ponto de fusão: 215 ± 3 °C

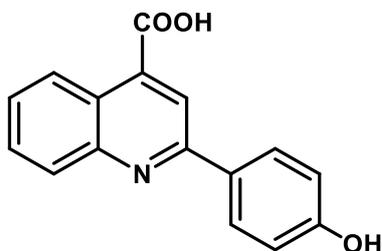
Rendimento: 98%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,65 (dd, 1H, J= 8,0/1,4 Hz); 8,47 (s, 1H); 8,30 (m, 2H); 8,18 (dd, 2H, J= 8,0/1,6 Hz); 7,86 (m, 1H); 7,71 (m, 1H); 7,57 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 168.11, 156.29, 148.88, 138.38, 138.18, 130.70, 130.46, 130.26, 129.47, 128.25, 127.69, 125.88, 123.93, 119.59.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 2468 (OH); 1705 (C=O); 1355 (CN); 1257 (C–O).

Composto 3b



Ácido 2-(4-hidróxiaril)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido amarelado

Ponto de fusão: 340 ± 3 °C

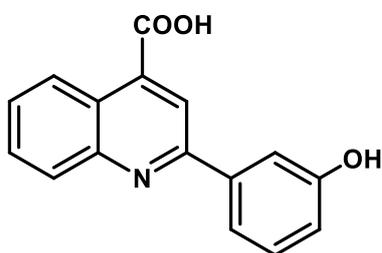
Rendimento: 48%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,59 (dd, 1H, J = 8,0/1,3 Hz); 8,35 (s, 1H); 8,16 (dt, 1H, J = 8,0/3,0 Hz); 8,09 (m, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,62 (m, 1H); 6,93 (dt, 2H, J = 8,0/2,0 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 168.23, 159.91, 156.23, 148.88, 137.89, 130.49, 129.93, 129.28, 129.25, 127.53, 125.82, 123.45, 119.00, 116.26.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 3116 (OH); 1593 (C=O); 1382 (CN); 1298 (C–O).

Composto 3c



Ácido 2-(3-hidróxiaril)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido amarelado

Ponto de fusão: 326 ± 6 °C

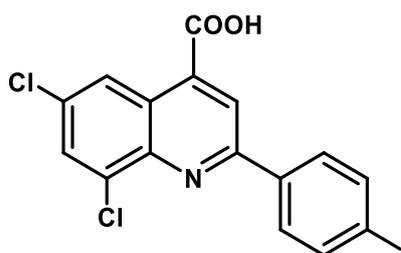
Rendimento: 54%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,68 (dd, 1H, J = 12,0/2,0 Hz); 8,40 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H, J = 12,0/2,0 Hz); 7,85 (m, 1H); 7,71 (m, 3H); 7,36 (m, 1H); 6,94 (ddd, 1H, J = 8,0/2,4/1,5 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 168.12, 158.42, 156.26, 148.84, 139.74, 138.10, 130.66, 130.20, 128.17, 125.92, 124.00, 119.63, 118.49, 117.60, 114.21.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 3427 (OH); 1573 (C=O); 1332 (CN); 1219 (C–O).

Composto 3d



Ácido 6,8-dicloro-2-(4-tolil)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido marrom-avermelhado

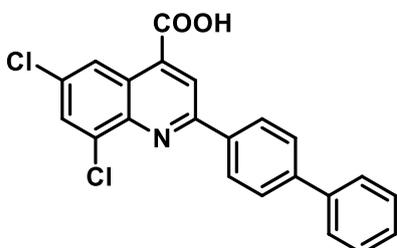
Rendimento: 94%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,68 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 8,55 (s, 1H); 8,21 (dt, 2H, J = 8,0/1,8 Hz); 8,10 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 7,37 (m, 2H); 2,38 (d, 3H, J = 12 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 167.24, 156.82, 143.41, 141.00, 137.40, 134.96, 134.77, 131.85, 130.60, 130.14, 129.65, 128.71, 127.73, 125.57, 124.22, 121.37, 21.44.

Infravermelho (KBr): (cm^{-1}) 3471 (OH); 1701 (C=O); 1589 (CN); 1265 (C–O); 704 (C–Cl).

Composto 3e



Ácido 6,8-dicloro-2-([1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido marrom

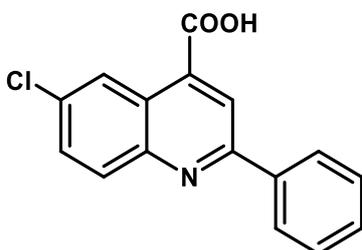
Rendimento: 97%

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,71 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz); 8,63 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz); 8,41 (m, 2H); 8,12 (m, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,77 (m, 2H); 7,52 (m, 2H); 7,43 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 167.28, 156.43, 143.47, 142.55, 139.65, 137.78, 136.48, 135.04, 132.05, 130.69, 129.55, 129.51, 129.35, 128.49, 128.41, 127.71, 127.44, 127.32, 127.24, 125.74, 124.30, 121.48.

Infravermelho (KBr): (cm^{-1}) 3396 (OH); 1679 (C=O); 1404 (CN); 1265 (C–O); 765 (C–Cl).

Composto 3f



6-chloro-2-phenylquinoline-4-carboxylic acid

Ácido 6-cloro-2-arylquinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido alaranjado

Ponto de fusão: 240 ± 2 °C

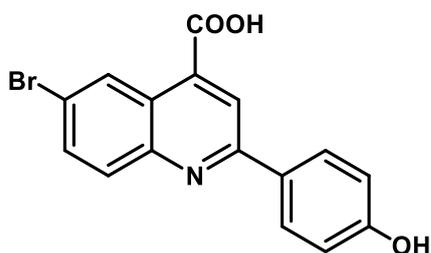
Rendimento: 83%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,79 (m, 1H); 8,46 (m, 1H); 8,25 (m, 2H); 8,13 (m, 1H); 7,82 (ddd, 1H, J = 8,0/4,0/1,1 Hz); 7,56 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 167.96, 156.78, 147.36, 139.09, 138.18, 132.44, 132.15, 130.91, 130.56, 129.47, 127.68, 125.20, 125.00, 120.40.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 3061 (OH); 1583 (C=O); 1367 (CN); 1226 (C–O); 688 (C–Cl).

Composto 3g



Ácido 6-bromo-2-(4-hidroxiaril)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido alaranjado

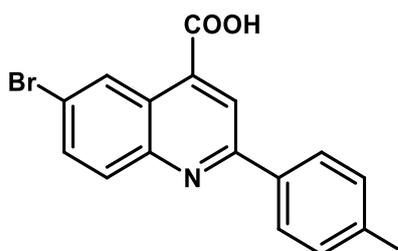
Rendimento: 94%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,90 (d, 1H, J = 4 Hz); 8,42 (s, 1H); 8,15 (dt, 2H, J = 8,0/2,2 Hz); 8,02 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,91 (dd, 1H, J = 8,0/4,0 Hz); 6,95 (dt, 2H, J = 8,0/4,0 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 167.78, 160.16, 156.83, 147.59, 137.10, 133.41, 132.02, 131.17, 129.35, 128.91, 128.13, 124.86, 120.64, 120.19, 116.32, 115.62.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 3099 (OH); 1585 (C=O); 1305 (CN); 1180 (C–O); 835 (C–Br).

Composto 3h



Ácido 6-bromo-2-(4-tolil)quinolino-4-carboxílico

Aspecto físico: sólido laranja-amarelado

Ponto de fusão: 315 ± 4 °C

Rendimento: 96%

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 8,49 (s, 1H); 8,18 (dt, 2H, J = 8,0/2,0 Hz); 8,06 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 7,95 (dd, 1H, J = 8,0/2,2 Hz); 7,37 (dt, 2H, J = 8,0/1,8 Hz); 2,39 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*6): δ 167.57, 156.80, 147.57, 140.56, 136.48, 135.19, 133.62, 132.28, 130.12, 130.07, 128.03, 127.62, 127.61, 125.12, 121.40, 120.74, 21.40.

Infravermelho (KBr): (cm⁻¹) 3421 (OH); 1587 (C=O); 1365 (CN); 1224 (C–O); 825 (C–Br).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ¹AMARAL, A. T. et al. A evolução da Química Medicinal no Brasil: Avanços nos 40 anos da Sociedade Brasileira de Química. **Química Nova**, v. 40, n. 6, p. 694-700, 2017.
- ²LIBERTO, N. A. et al. Quinolines: microwave-assisted synthesis and their antifungal, anticancer and radical scavenger properties. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 25, n. 3, p. 1153-1162, 2017.
- ³BISHNOI, Abha et al. Synthesis, characterization, and biological evaluation of novel thiazole and pyrazole derivatives of quinoline-4-carboxylic acid as potential antimicrobial agents. **Medicinal Chemistry Research**, v. 22, n. 7, p. 3527-3535, 2013.
- ⁴MOHAMED, M. I.; KANDILE, N. G.; ZAKY, H. T. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1, 3, 4-Oxadiazole-2 (3H)-thione and Azidomethanone Derivatives Based on Quinoline-4-carbohydrazide Derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 35-43, 2017.
- ⁵MUSIOL, R. et al. Antifungal properties of new series of quinoline derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 10, p. 3592-3598, 2006.
- ⁶KALLURAYA, B.; SREENIVASA, S. Synthesis and pharmacological properties of some quinoline derivatives. **II Farmaco**, v. 53, n. 6, p. 399-404, 1998.
- ⁷ABDELWAHID, M. A. et al. Synthesis, Characterization, and Antileishmanial Activity of Certain Quinoline-4-carboxylic Acids. **Journal of Chemistry**, v. 2019, 2019.
- ⁸KLEIN, D. Química Orgânica. **LTC**, 2 ed, vol. 2. Rio de Janeiro, 2016.
- ⁹WANG, X. et al. Design, synthesis and antibacterial evaluation of some new 2-phenyl-quinoline-4-carboxylic acid derivatives. **Molecules**, v. 21, n. 3, p. 340, 2016.
- ¹⁰BHARADWAJ, S. S. et al. Design, synthesis and pharmacological studies of some new quinoline Schiff bases and 2, 5-(disubstituted-[1, 3, 4])-oxadiazoles. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 16, p. 8568-8585, 2017.
- ¹¹SANTHOSHA, S. M. et al. Synthesis, antiplasmodial and ADMET studies of 4-methylamino-2-phenylquinoline analogs. **Int J Pharm Pharm Sciences**, v. 8, p. 173-9, 2016.
- ¹²SILVA, T. S. M. Síntese assistida por micro-ondas de tiossemicarbazonas derivadas da isatina com potencial atividade biológica. **Dissertação (Mestrado)**, CCEN/UFPB, 2018.
- ¹³PALLAVI, Badvel et al. Green Synthesis, in-vitro Antimicrobial Evaluation, Docking, and SAR Studies of Potent Quinoline-4-Carboxylic Acids. **Letters in Organic Chemistry**, v. 16, n. 11, p. 874-883, 2019.

- ¹⁴EL ASHRY, E. S. H. et al. Microwave-Assisted Synthesis of Quinoline Derivatives from Isatin. **Synthetic communications**, v. 35, n. 17, p. 2243-2250, 2005.
- ¹⁵MARELLA, A. et. al. Quinoline: A versatile heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 21(1): 1-12, 2013.
- ¹⁶PANDA, P; CHAKROBORTY, S. Navigating the Synthesis of Quinoline Hybrid Molecules as Promising Anticancer Agents. **ChemistrySelect**, 5, 10187– 10199, 2020.
- ¹⁷DESAI, N. C. et. al. Green synthesis of novel quinoline based imidazole derivatives and evaluation of their antimicrobial activity. **Journal of Saudi Chemical Society**, 18, 963 – 971, 2014.
- ¹⁸PINHEIRO, A C; BISPO, M. L. F.; SOUZA, M. V. N. A Importância do Núcleo Quinolínico e seus Derivados no Desenvolvimento de Fármacos. **Revista Fitos**, [S.l.], 5, 3, 53-63, 2010.
- ¹⁹SYED, M. A. H. Therapeutic significance of quinolines: a patent review (2013-2015), **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, 2016.
- ²⁰DENMARK, S. E.; VENKATRAMAN, S. On the Mechanism of the Skraup-Doebner-Von Miller Quinoline Synthesis. **J. Org. Chem.**, 71, 1668 – 1676, 2006.
- ²¹TSOUNG, J. et. al. Synthesis of Fused Pyrimidinone and Quinolone Derivatives in an Automated High-Temperature and High-Pressure Flow Reactor. **J. Org. Chem.**, 82, 1073 –1084, 2017.
- ²²FALLAH-MEHRJARDI, M. Friedländer Synthesis of Poly-Substituted Quinolines: A Mini Review. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, 14, 187-196, 2017.
- ²³BROUET, J. C. et al. Survey of solvents for the Conrad–Limpach synthesis of 4-hydroxyquinolones. **Synthetic Communications**, v. 39, n. 9, p. 1563-1569, 2009.
- ²⁴ELGHAMRY, I.; AL-FAIYZ, Y. A simple one-pot synthesis of quinoline-4-carboxylic acids by the Pfitzinger reaction of isatin with enaminones in water. **Tetrahedron Lett.**, 57, 110 – 112, 2016.
- ²⁵COSTA, D. P. Síntese assistida por micro-ondas de novos espiros 1,3,4-tiadiazóis derivados da isatina com potencial atividade biológica. **Dissertação (Mestrado)**, CCEN/UFPB, 2020.
- ²⁶SILVA, B. N. *et al.* Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. **Química Nova**, v. 33, n. 10, 2010.
- ²⁷CHIMENTO, A. *et al.* Progress to improve oral bioavailability and beneficial effects of resveratrol. **International J. Molec. Sciences**, v. 20, n. 6, 2019.

- ²⁸SILVA, G. A. Síntese assistida por micro-ondas de novas bases de Schiff derivadas da Isatina com potencial atividade antineoplásica e anti-inflamatória. **Dissertação (Mestrado)**, CCEN/UFPB, 2019.
- ²⁹PAVIA, D.L. et. al. **Introdução à Espectroscopia** – tradução da 4ª edição norte-americana. Ed. Cengage Learning, São Paulo.
- ³⁰GEDYE, R.; et. al. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis **Tetrahedron Lett.** 1986, 27, 279.
- ³¹GIGUERE, R. J.; BRAY, T. L.; DUNCAN, S. M.; MAJETICH, G.; **Tetrahedron Lett.** 1986, 27, 4945.
- ³²SOUZA, R. O. et al. Irradiação de micro-ondas aplicada à síntese orgânica: uma história de sucesso no Brasil. **Química Nova**, v. 34, p. 497-506, 2011.
- ³³SANSEVERINO, A. M. Microondas em síntese orgânica. **Química Nova**, v. 25, p. 660-667, 2002.
- ³⁴LUCZYWO, A. et al. Microwave-assisted synthesis of 2-styrylquinoline 4-carboxylic acid derivatives to improve the toxic effect against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 58, n. 3, p. 822-832, 2021.
- ³⁵SHETTY, P. R. et. al. Synthesis, Characterization, Biological Screening, ADME and Molecular Docking Studies of 2-Phenyl Quinoline-4-Carboxamide Derivatives. **Asian Journal of Chemistry**, vol. 32. No. 5, 1151-1157, 2020.
- ³⁶VAMISETTI, G. B. et al. Halogen Substituents in the Isoquinoline Scaffold Switches the Selectivity of Inhibition between USP2 and USP7. **ChemBioChem**, v. 20, n. 2, p. 282–286, 2019.
- ³⁷SWISSADME. **Swiss Institute of Bioinformatics**. Disponível em: <<http://www.swissadme.ch>>. Acesso em novembro de 2021.
- ³⁸LIPINSKI C.A, et. al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv. Drug Deliv. Rev.** 46 (1–3): 3–26, 2001.
- ³⁹Z-EL-ATTAR, M. A. et. al. Synthesis of pyrazolo-1,2,4-triazolo[4,3-a] quinoxalines as antimicrobial agents with potential inhibition of DHPS enzyme. *Future Med. Chem.* 10, 2155-2175, 2018.
- ⁴⁰ARAÚJO, A. P. L. M. **O papel da glicoproteína-P nas interações fármaco-fármaco**. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa. 2015.
- ⁴¹JAYAKANTHAN, M. et. al. **J. Mol. Graphics Modell.** 2010, 28, 455.

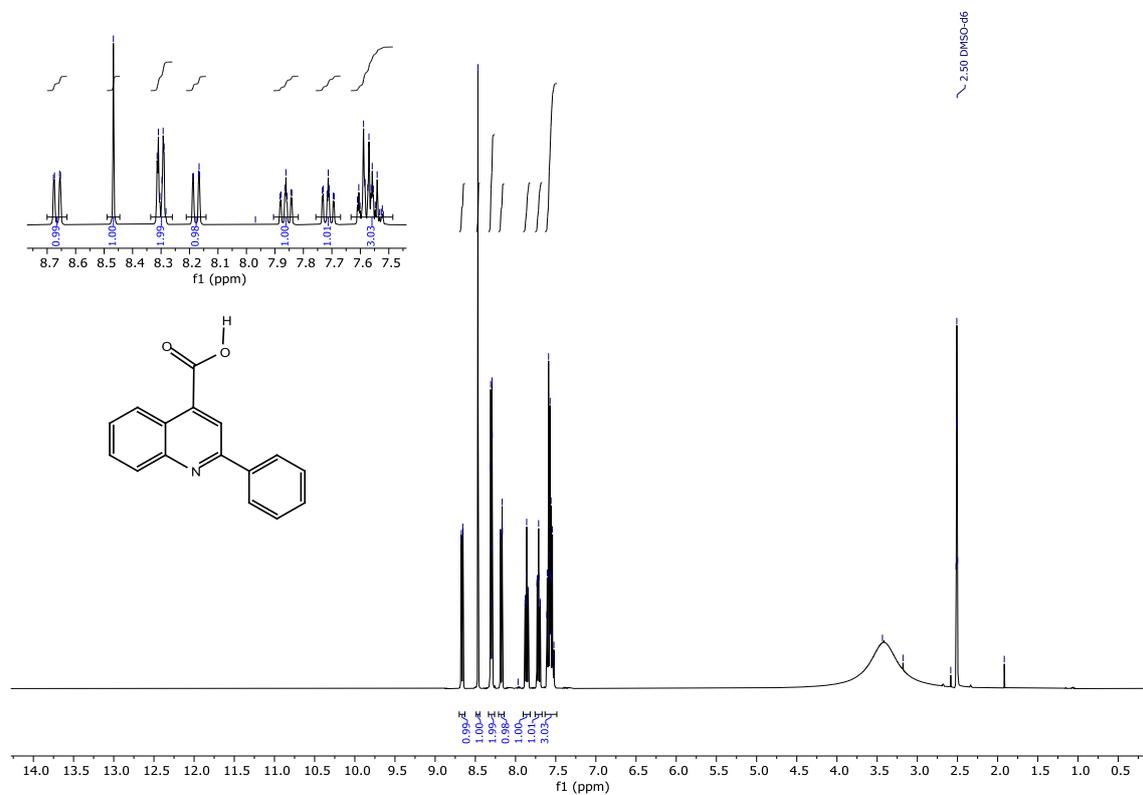
⁴²WEB PROTOX-II. Prediction of Toxicity of Chemicals. Disponível em: < https://tox-new.charite.de/protox_II/>. Acesso em novembro de 2021.

⁴³DIGAFIE, Z. et al. Synthesis, Antibacterial, Antioxidant, and Molecular Modeling Studies of Novel [2, 3'-Biquinoline]-4-Carboxylic Acid and Quinoline-3-Carbaldehyde Analogs. **Journal of Chemistry**, v. 2021, 2021.

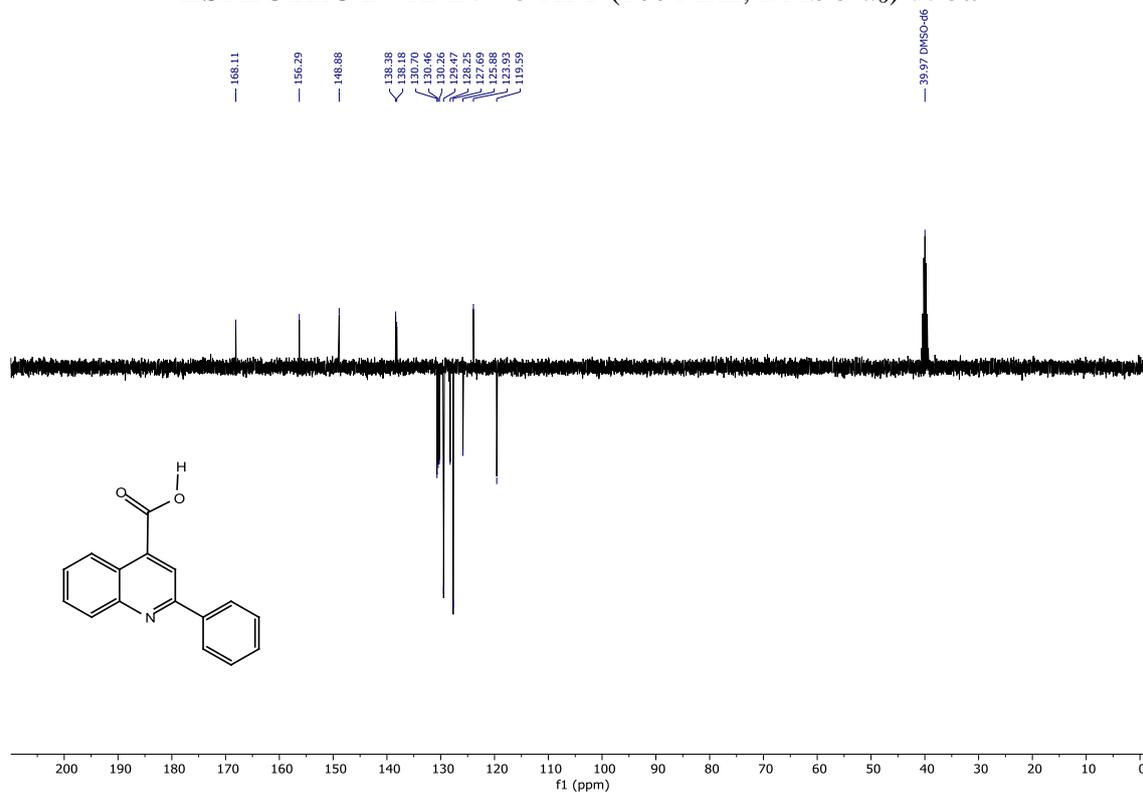
⁴⁴PATEL, D. B. et al. A green synthesis of quinoline-4-carboxylic derivatives using p-toluenesulfonic acid as an efficient organocatalyst under microwave irradiation and their docking, molecular dynamics, ADME-Tox and biological evaluation. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 57, n. 4, p. 1524-1544, 2020.

ESPECTROS

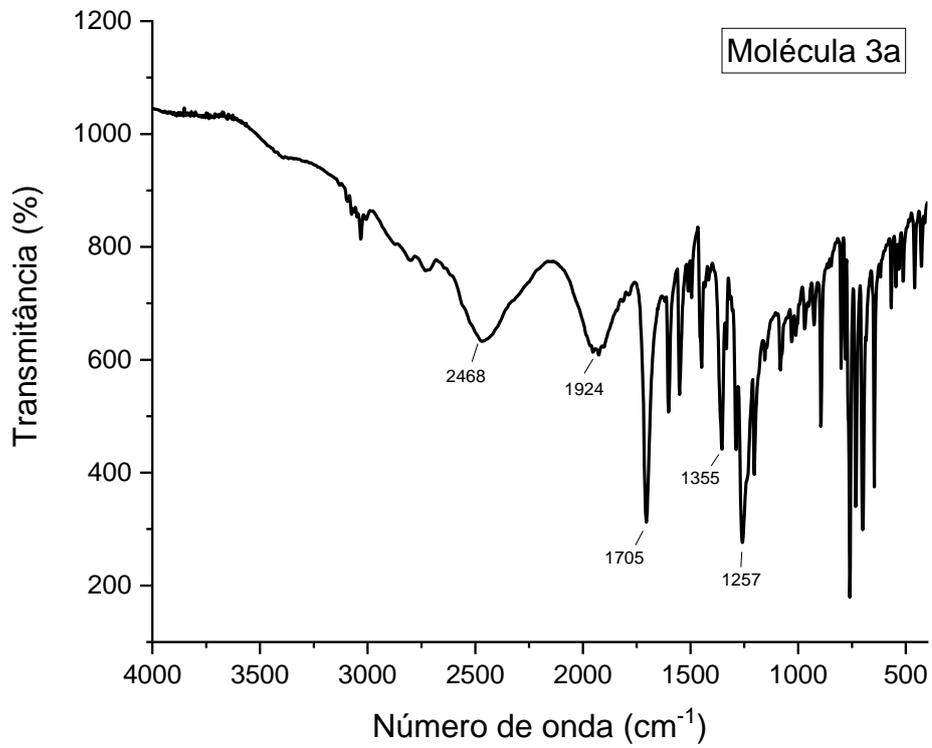
ESPECTRO 1 - RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **3a**



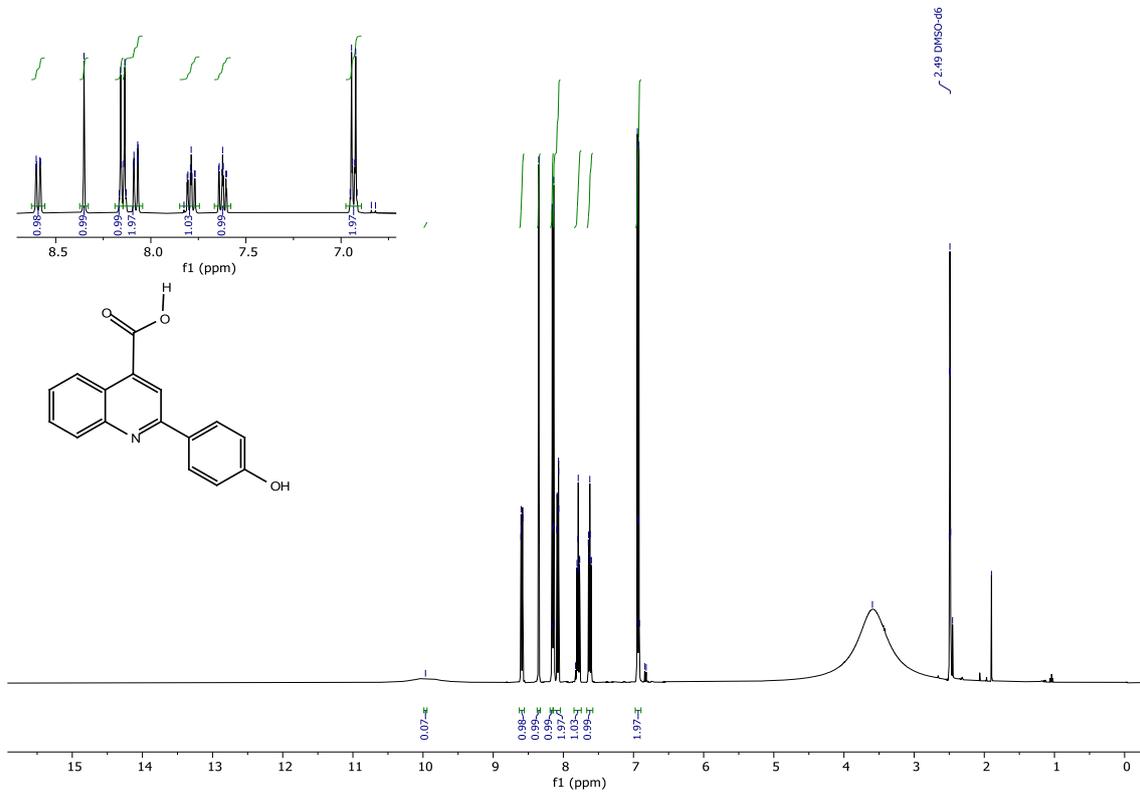
ESPECTRO 2 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **3a**



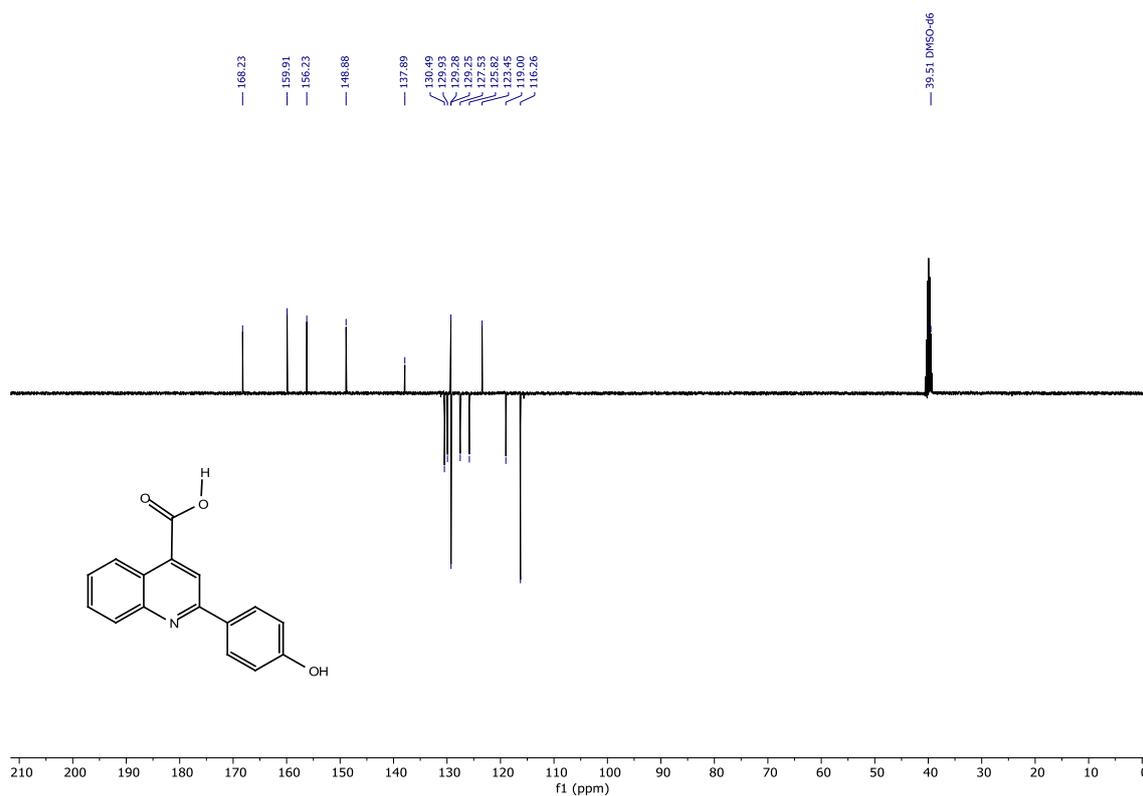
ESPECTRO 3 - Infravermelho (KBr) de 3a



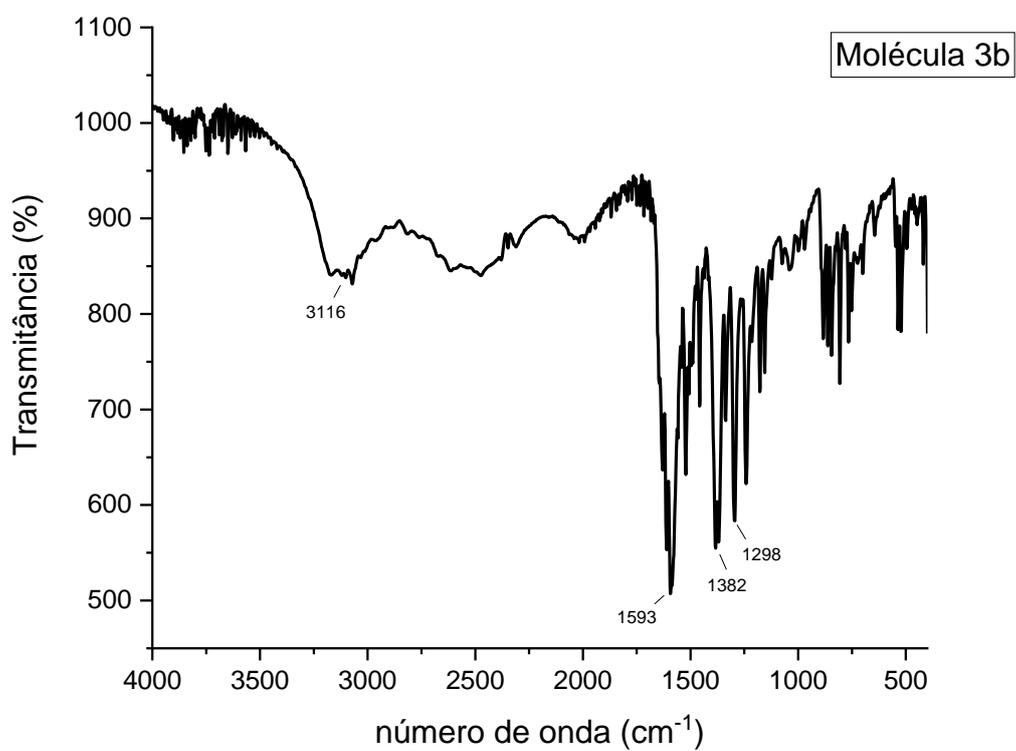
ESPECTRO 4 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 3b



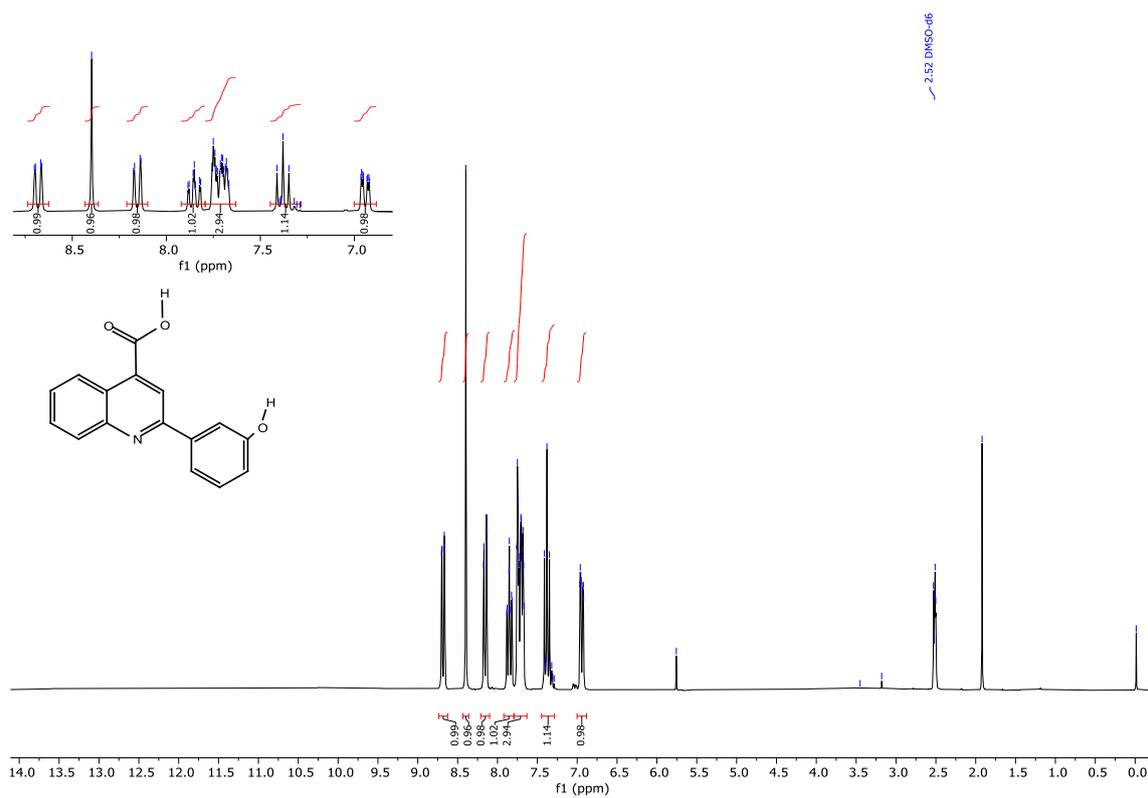
ESPECTRO 5 - RMN ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-d₆) de 3b



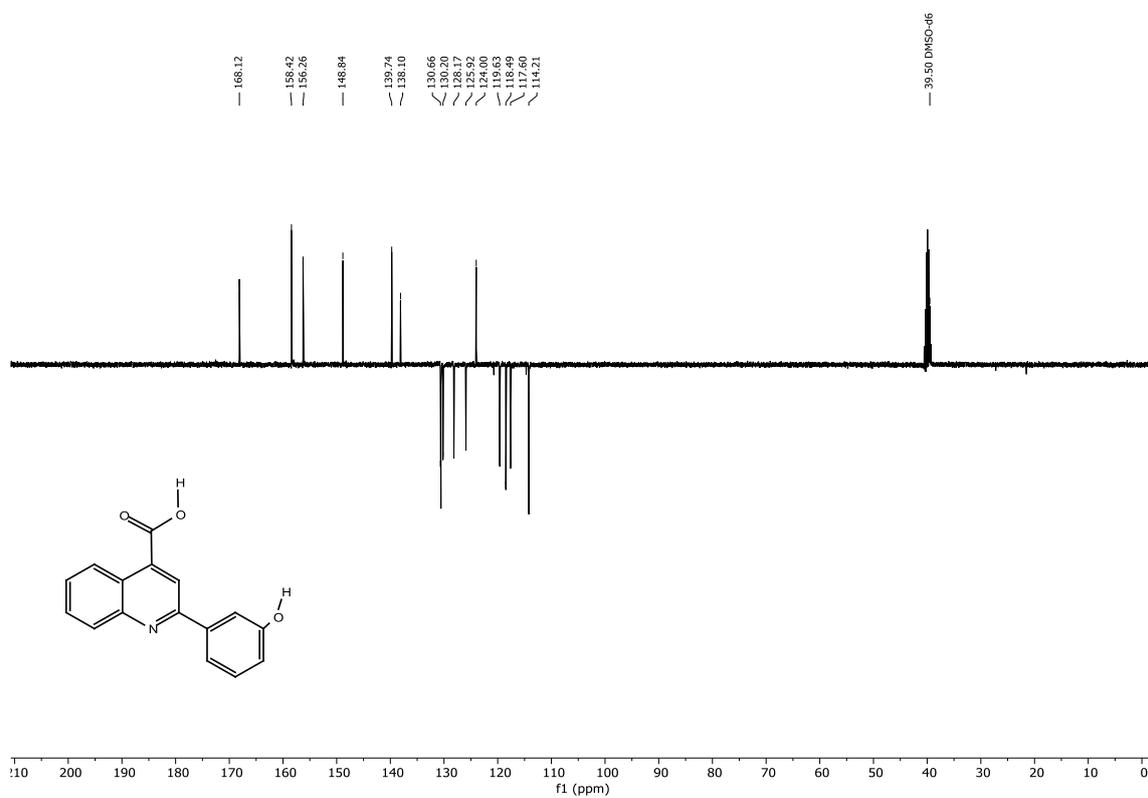
ESPECTRO 6 - Infravermelho (KBr) de 3b



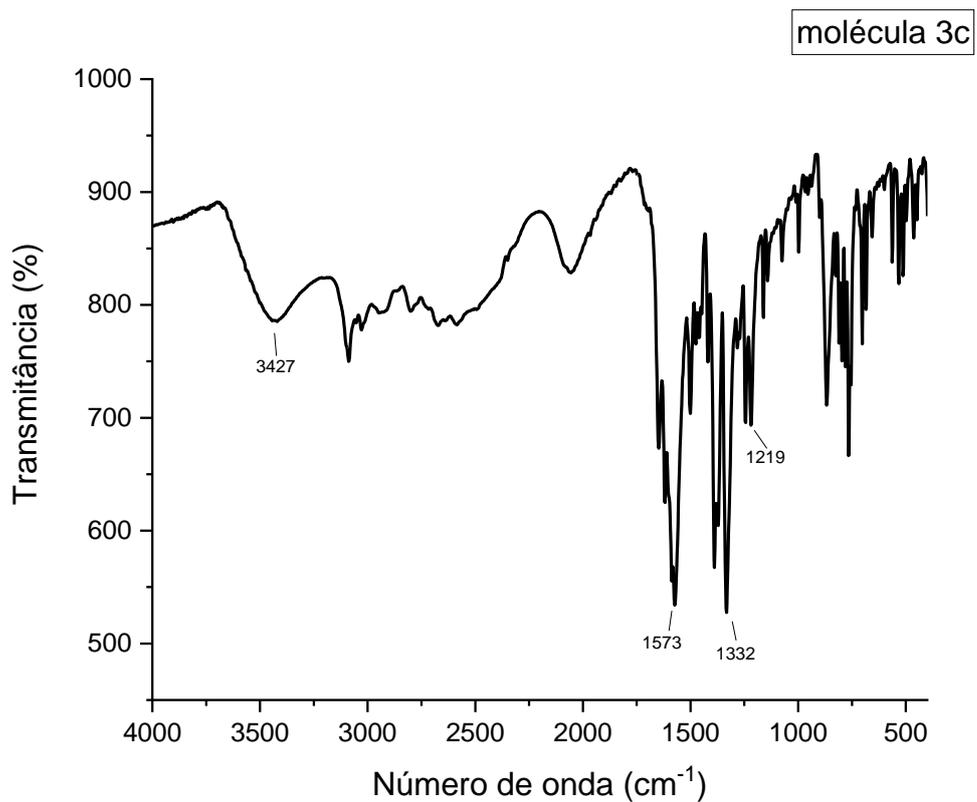
ESPECTRO 7 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de 3c



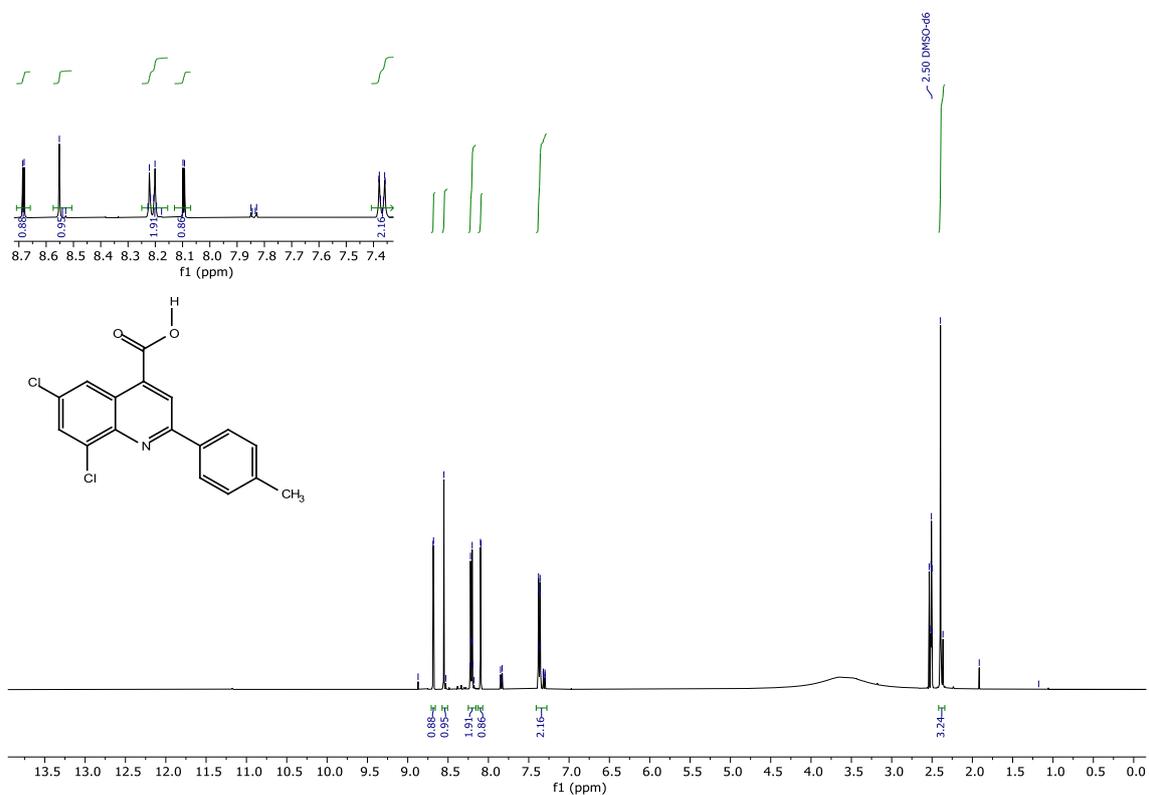
ESPECTRO 8 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3c



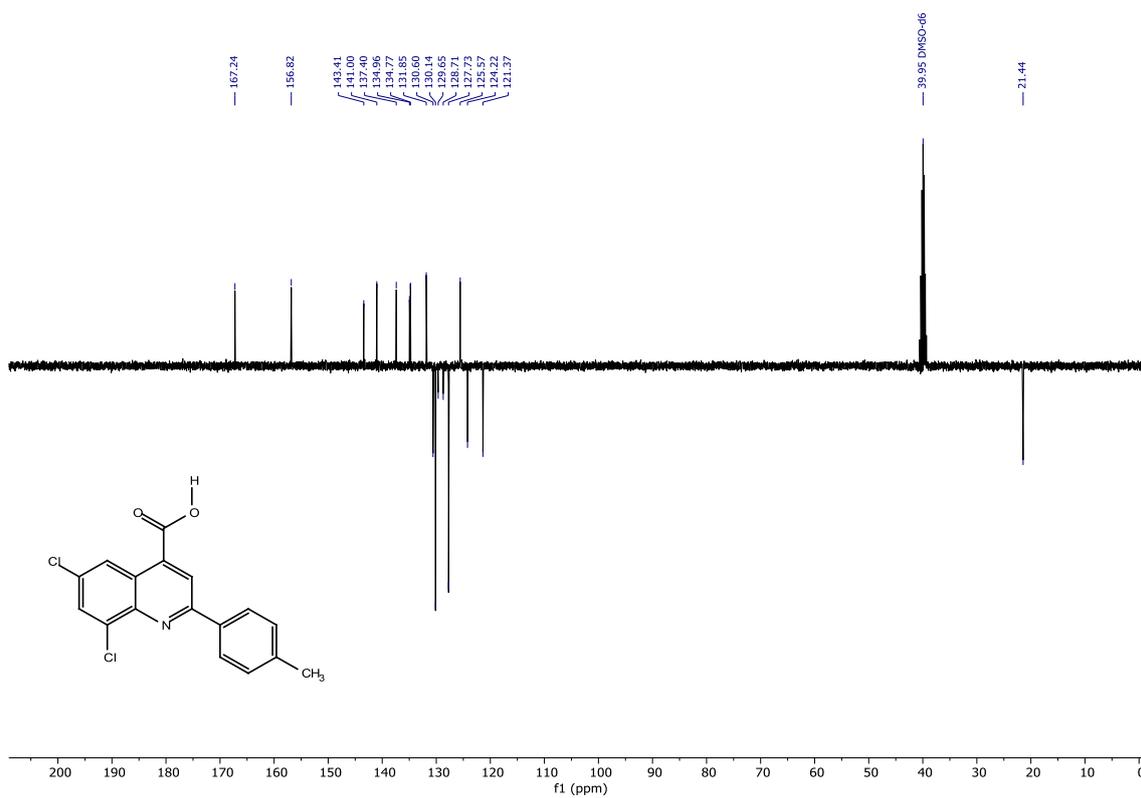
ESPECTRO 9 - Infravermelho (KBr) de 3c



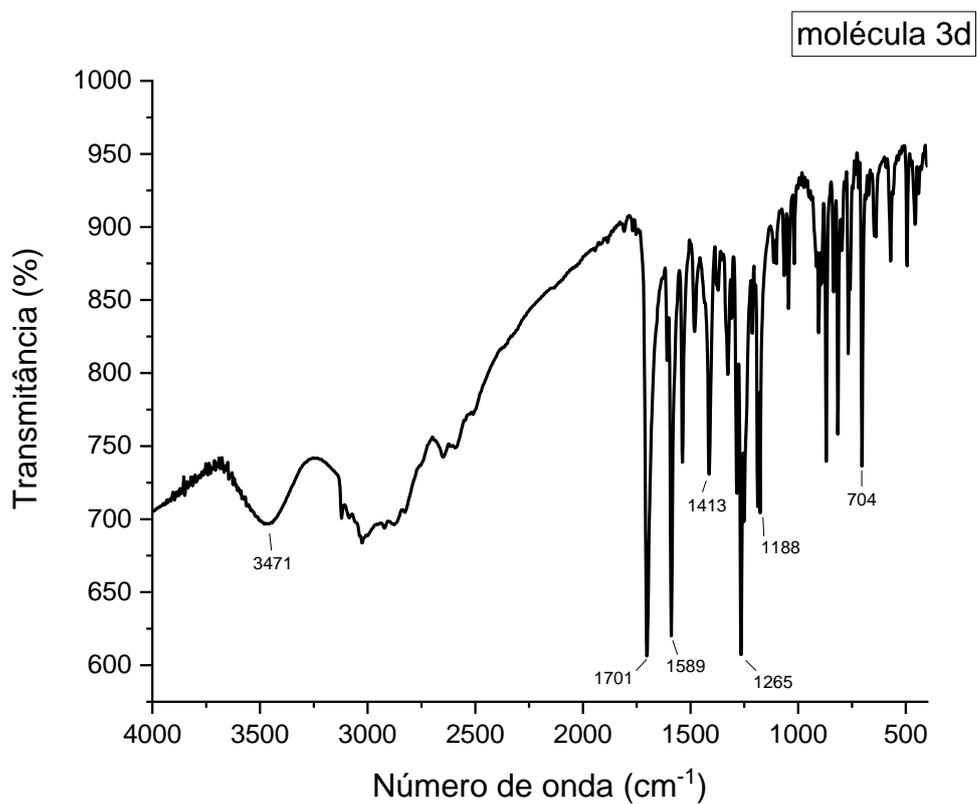
ESPECTRO 10 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) de 3d



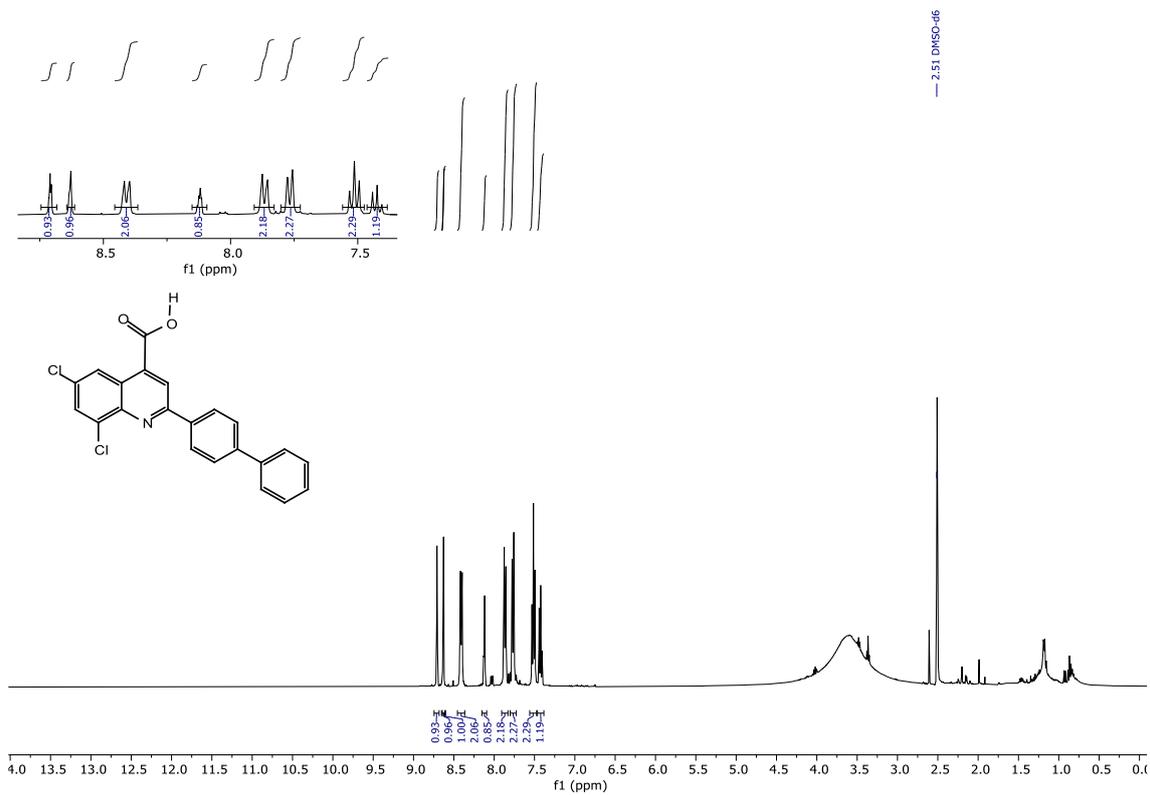
ESPECTRO 11 - RMN ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-d₆) de 3d



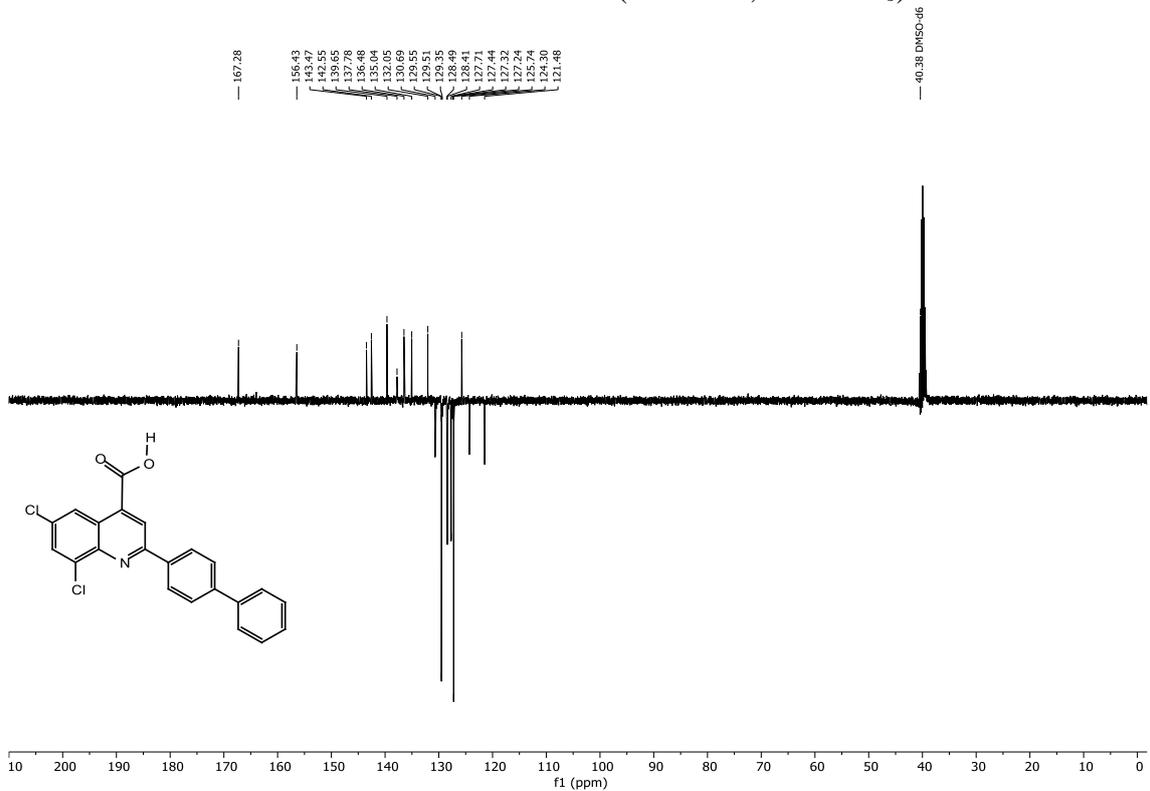
ESPECTRO 12 - Infravermelho (KBr) de 3d



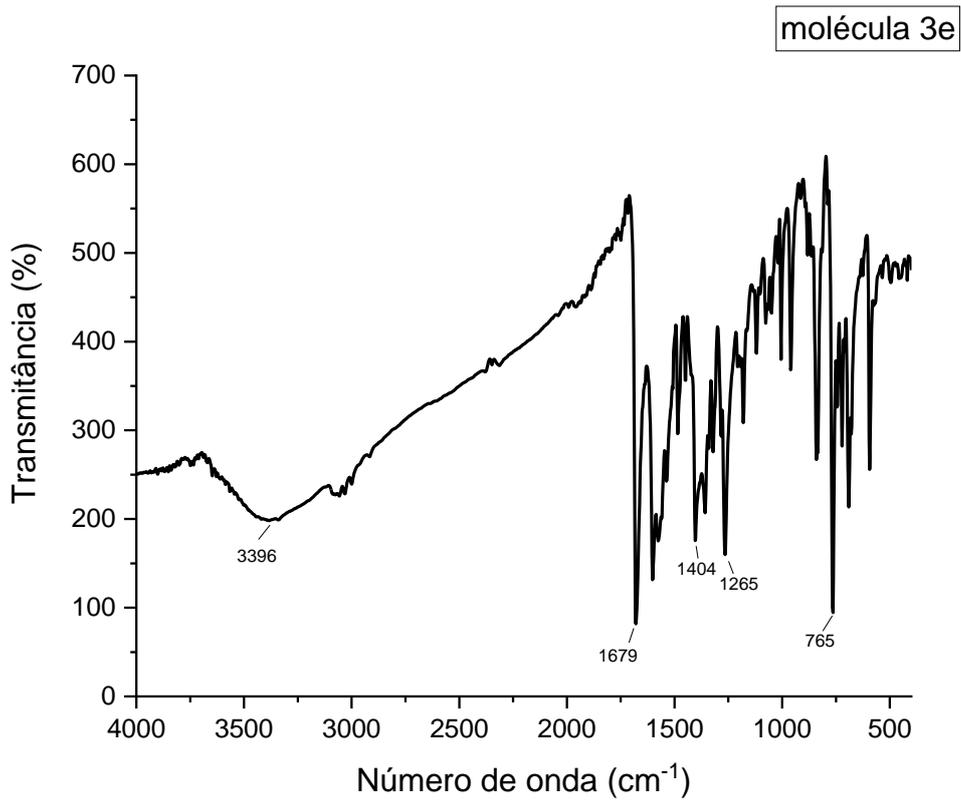
ESPECTRO 13 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) de 3e



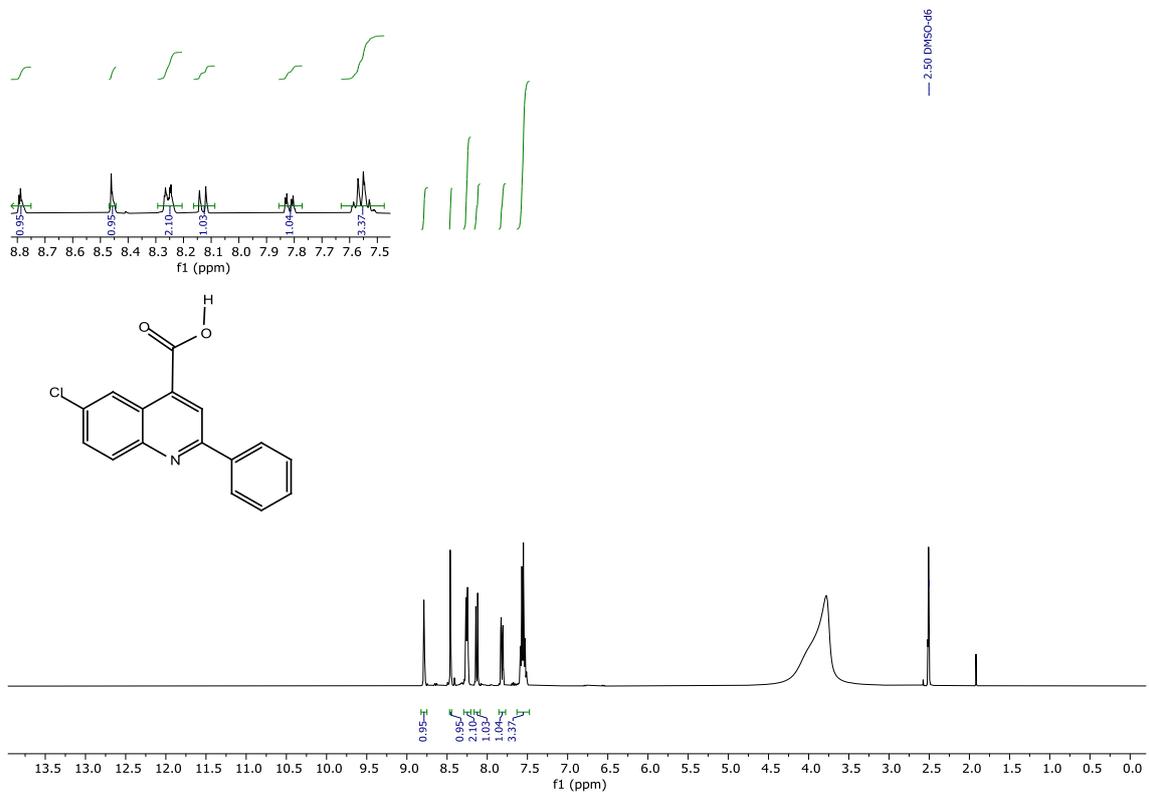
ESPECTRO 14 - RMN ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆) de 3e



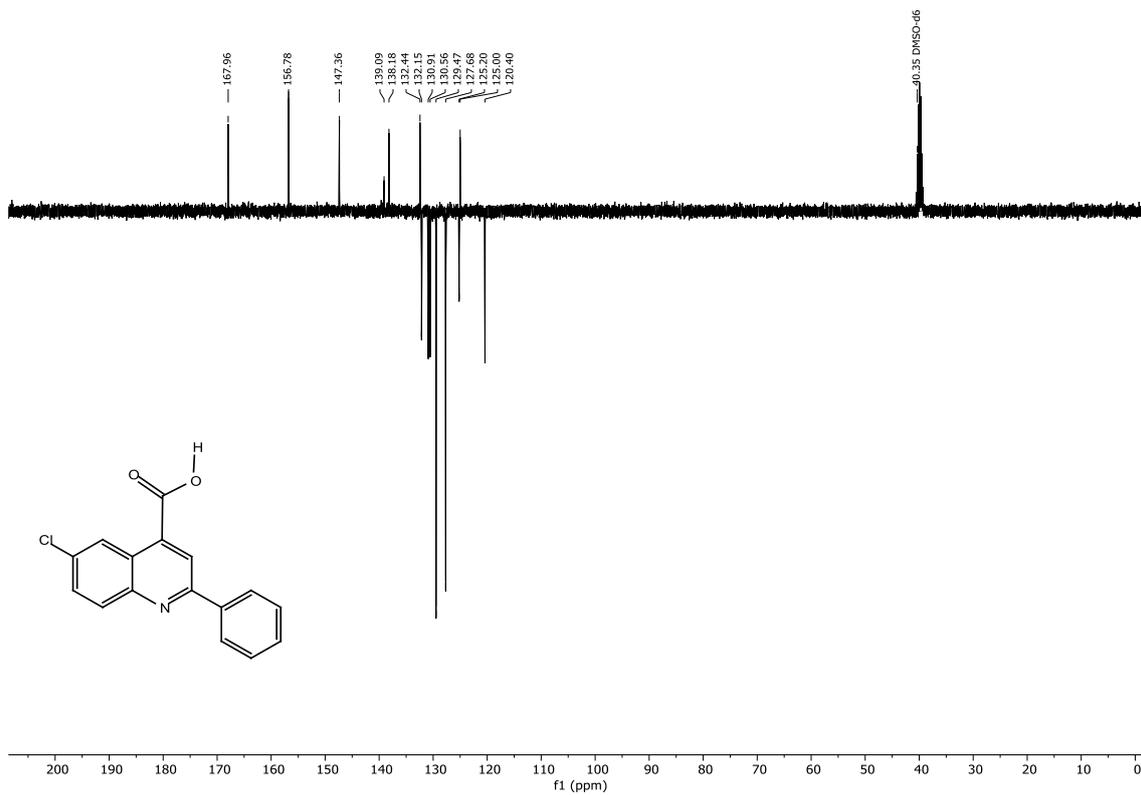
ESPECTRO 15 - Infravermelho (KBr) de 3e



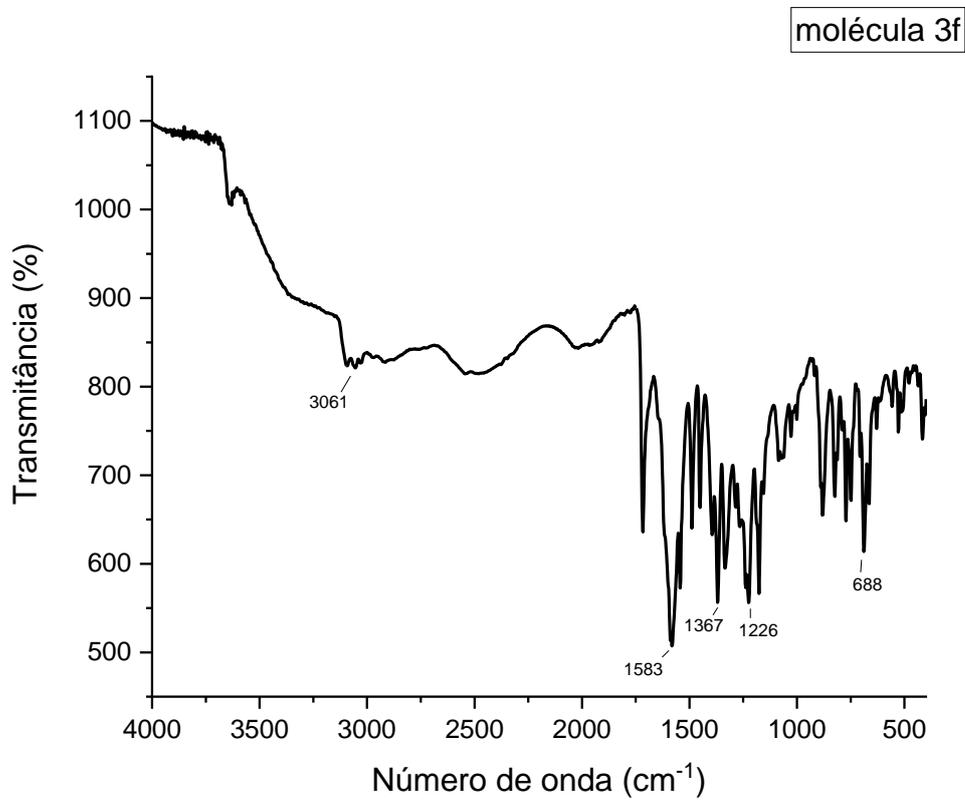
ESPECTRO 16 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 3f



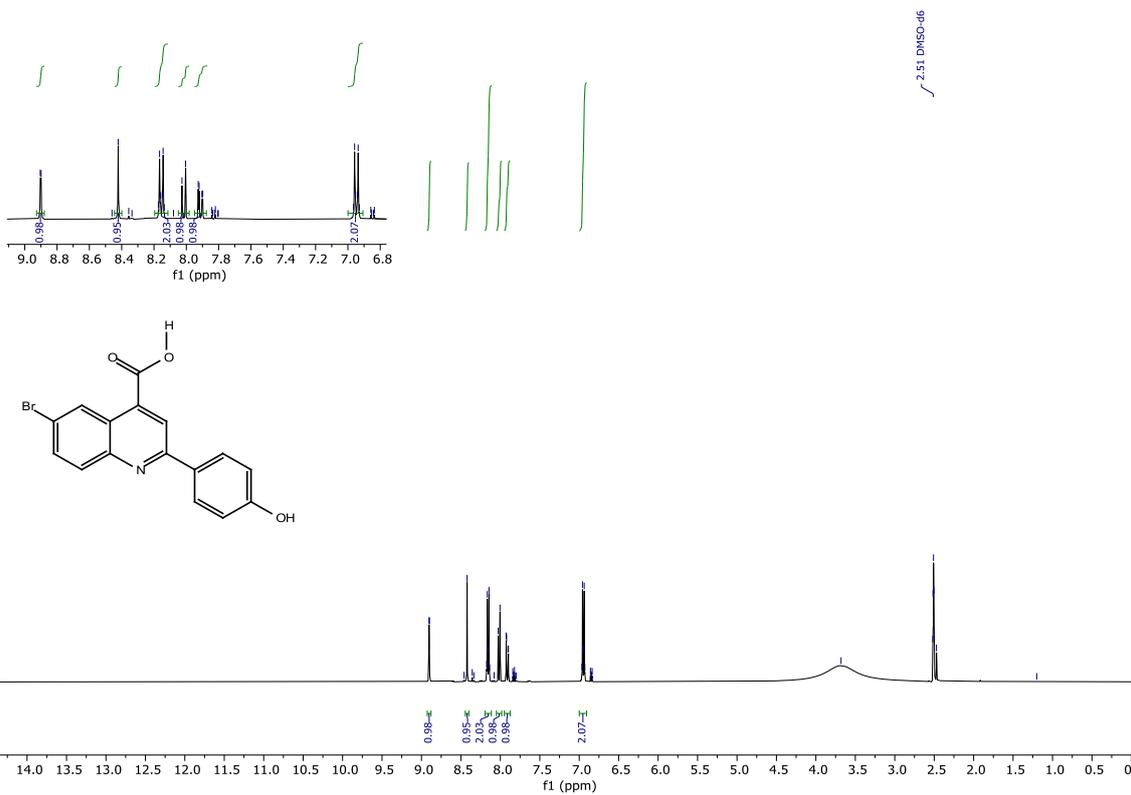
ESPECTRO 17 - RMN ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6) de 3f



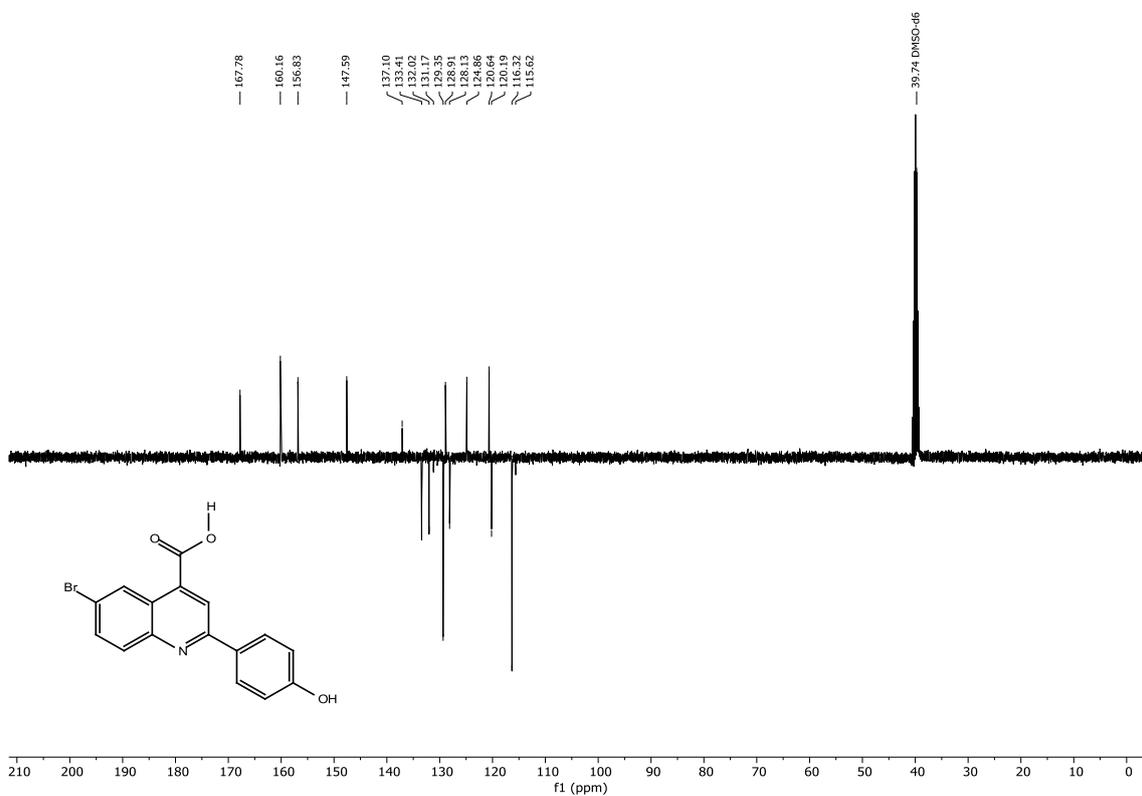
ESPECTRO 18 - Infravermelho (KBr) de 3f



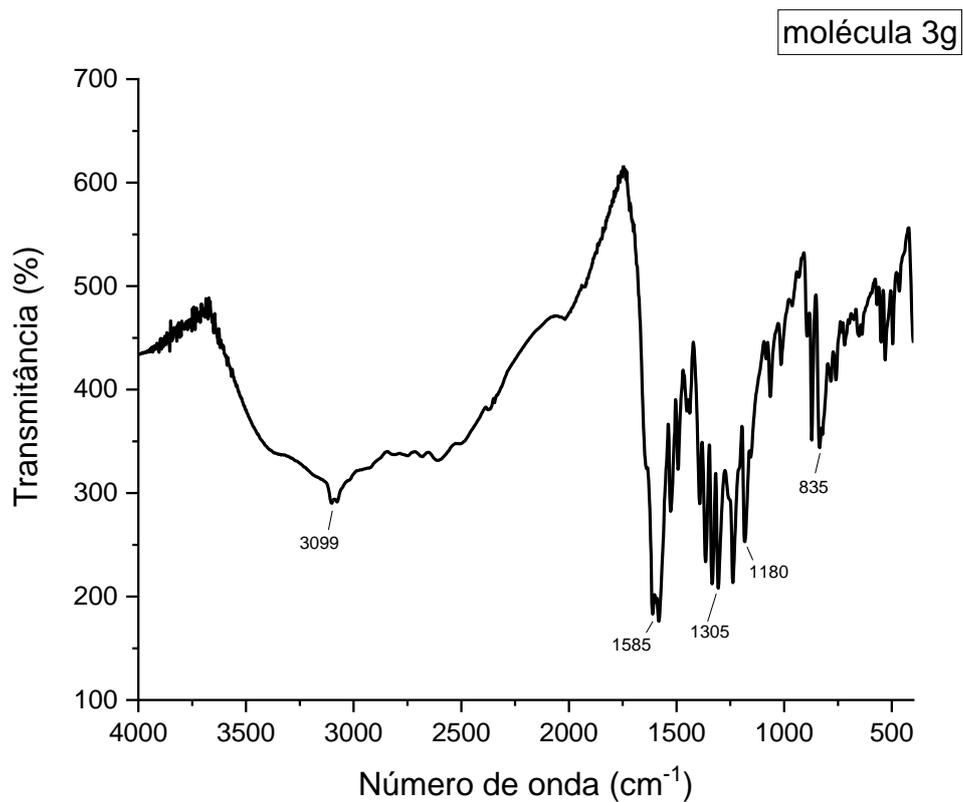
ESPECTRO 19 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) de **3g**



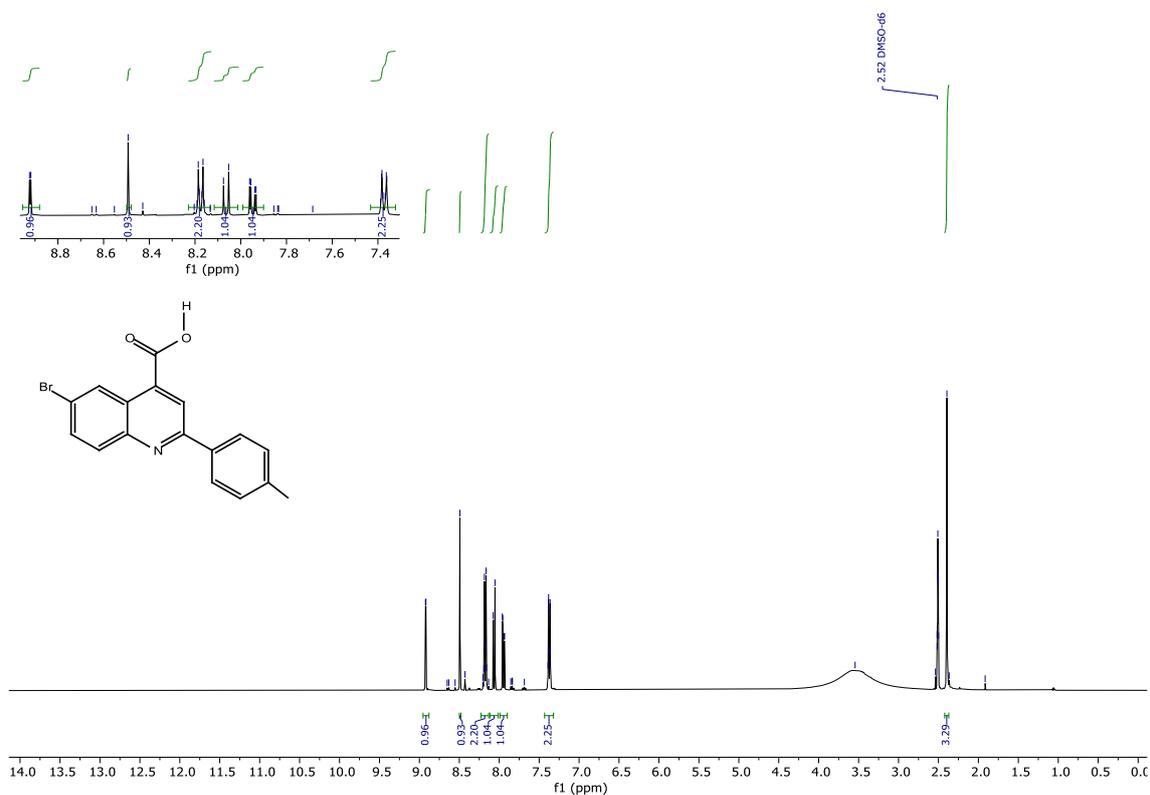
ESPECTRO 20 - RMN ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆) de **3g**



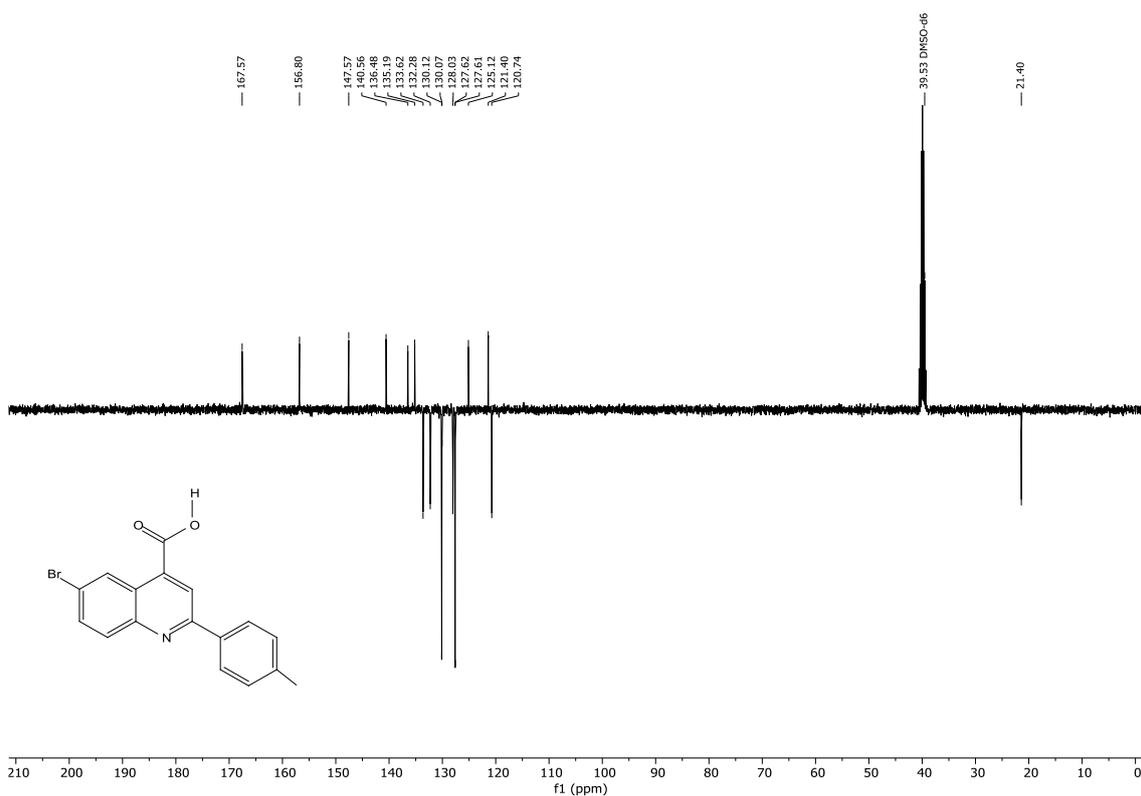
ESPECTRO 21 - Infravermelho (KBr) de 3g



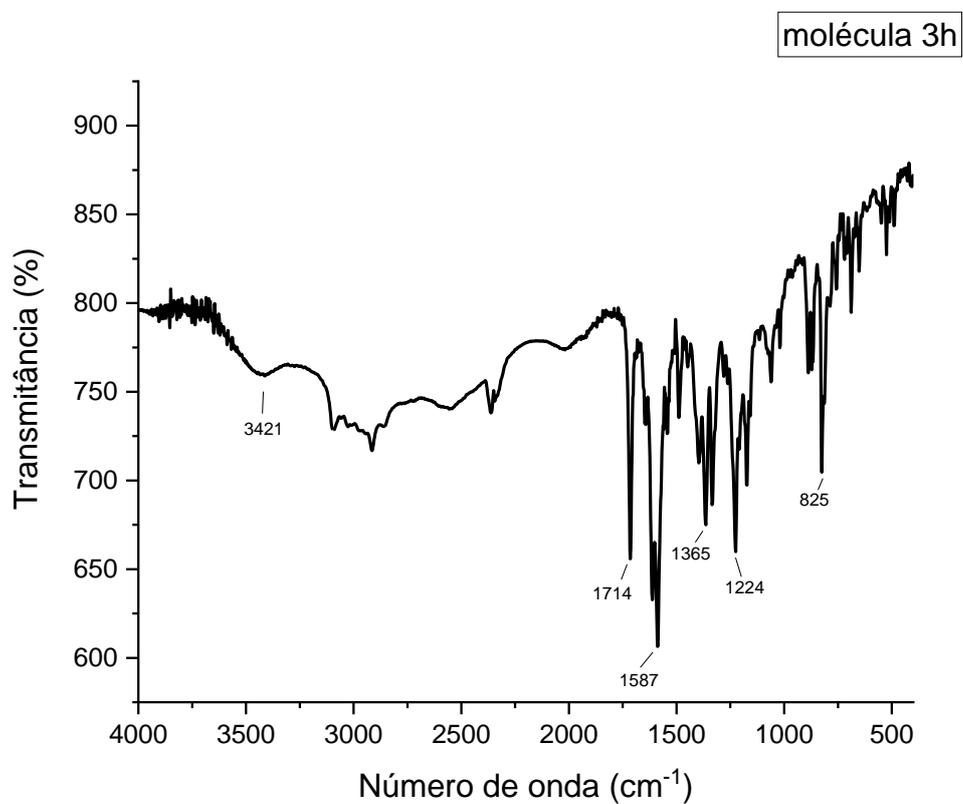
ESPECTRO 22 - RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) de 3h



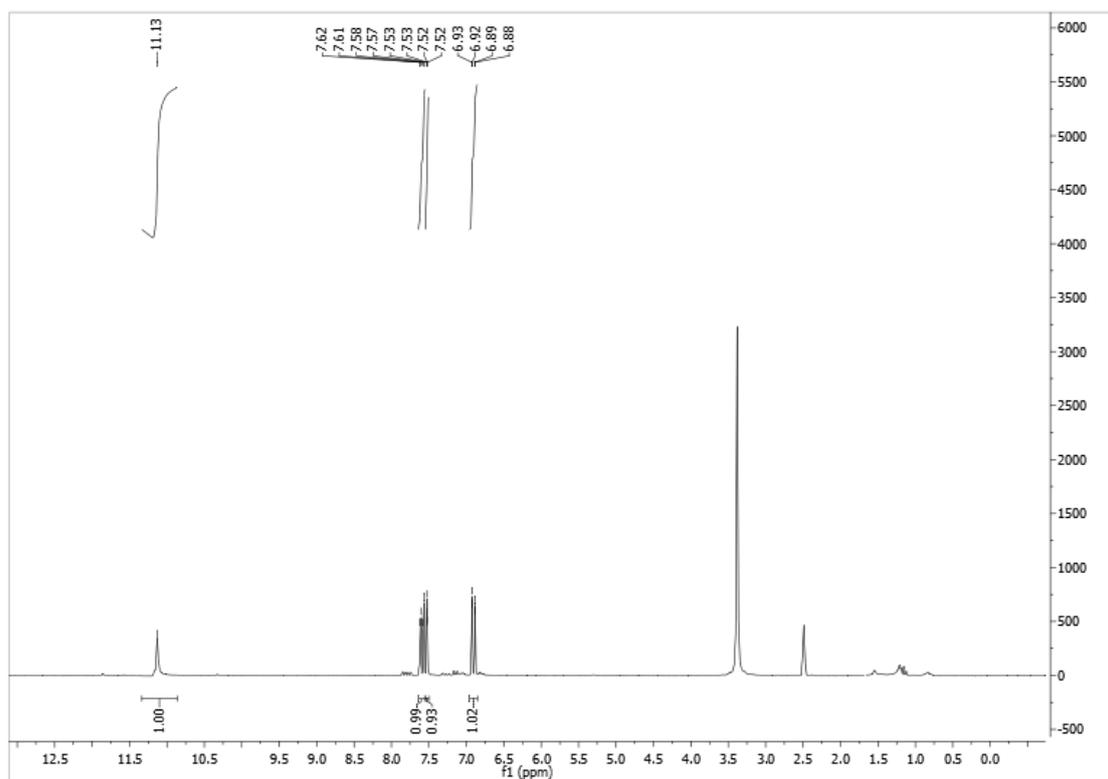
ESPECTRO 23 - RMN ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-d₆) de 3h



ESPECTRO 24 - Infravermelho (KBr) de 3h



ESPECTRO 25 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **1b**



ESPECTRO 26 - RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) de **1c**

