

Síntese de novas Tetrazolil-Quinolonocarboxamidas com potencial atividade anticâncer

Pedro Henrique R. Oliveira¹ (PG)*, Fernanda da Costa S. Boechat¹ (PQ), Andressa Romanel Lopes (IC), Anna Claudia Cunha (PQ), Maria Cecilia B. V. de Souza¹ (PQ), *pedro_ramos@id.uff.br

Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química – CEG

Outeiro de São João Batista-s/n° - Valonguinho – 24020-150 – Niterói - RJ

Palavras Chave: Quinolonas, Carboxamidas, Tetrazóis

Introdução

As oxoquinolinas são uma classe de compostos que possuem uma importante atividade biológica. Estes heterociclos são conhecidos pela sua ação farmacológica em infecções bacterianas por inibir a enzima topoisomerase IV, homóloga à humana do tipo II.¹

A atividade anticâncer de oxoquinolinas se dá pela inibição da topoisomerase humana (tipo II) e que vem sendo amplamente discutida na literatura.¹

Tetrazóis são considerados estratégicos no ponto de vista da química medicinal por aumentar a estabilidade metabólica e até mesmo potencializar a atividade farmacológica.² Neste trabalho, pretendem-se sintetizar uma série congênere de tetrazolil oxoquinolinas (2) contendo a função carboxamida em C-6, via modificação molecular da quinolonocarboxamida 3, que já possui atividade antitumoral descrita na literatura.¹

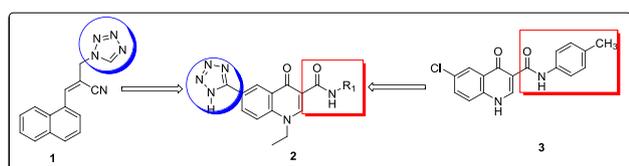


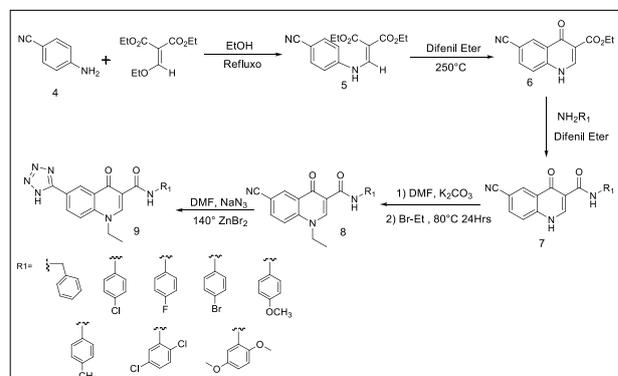
Figura 1: Modificação molecular para a obtenção do derivado 2.

Adicionalmente, as tetrazolil-quinolonocarboxamidas 2, foram esquematizadas por analogia estrutural tendo-se como base a substância 1 que possui atividade citostática contra linhagens de células tumorais de hepato carcinoma (Hep G2), Adenocarcinoma de Pulmão (A549) e carcinoma de próstata (DU 145).^{1,2}

Resultados e Discussão

As 4-(1H)-cianoquinolonas **6** foram obtidas por meio da metodologia de Gould-Jacobs amplamente empregada pelo nosso grupo de pesquisas, que se dá pela ciclização térmica dos anilinoacrilatos **5**, obtida pela condensação da ciano anilina com etoximetileno malonato de etila.

As quinolonas **6** foram submetidas a reação de substituição nucleofílica à carbonila do éster, utilizando diferentes aminas como nucleófilos, em difenil éter como solvente a 210°C, para a obtenção das quinolonocarboxamidas **7**. (esquema 1)



Esquema 1: síntese das tetrazolil-carboxamidas alquiladas

As quinolonocarboxamidas **7** foram submetidas a reação de alquilação com brometo de etila em meio básico em DMF e posteriormente estes derivados foram convertidos a tetrazóis via reação de ciclização com azida de sódio em DMF catalisado por ZnBr₂.

Conclusões

A metodologia utilizada para a obtenção das quinolonocarboxamidas **7** se mostrou bastante eficiente. Após a alquilação uma série de tetrazóis vem sendo obtida em bons rendimentos. Todos os produtos finais e intermediários foram devidamente caracterizados por espectroscopia na região do IV e por RMN de ¹H. Uma vez obtidos, estes derivados serão testados frente a linhagens de células tumorais.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e UFF

¹ Forezi, L.S.M.; Tolentino, N.M.C.; Souza.A.M.T.; Castro, H.C.; Montenegro, R.C.; Dantas, R.F.; Oliveira, M.E.I.M.; Jr, F.P.S.; Barreto, L.H.; Burnano, R.M.R.; Vieira, B.A.; Olivera, R.; Ferreira, V.F.; Cunha, A.C.; Boeacht, F.C.S.; Souza, M.B.V.; *Molecules*; **2014**; 19, 6651-6670.

² Ostrovskii, V.A.; Trifonov, R.E.; Popova, E.A; *Russian Chemical Bulletin, International Edition*; **2012**; 4, 768-780.