

Síntese de um Novo Derivado Fluoroquinolônico e o comparativo entre a Irradiação por Microondas e o Aquecimento Convencional

Anderson N. Carvalho¹(IC), Maurício F. Saraiva^{1*}(PQ)

¹Instituto de Física e Química, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá-MG, Laboratório de Síntese de Moléculas Bioativas-LASIMBIO;

Palavras Chave: Tuberculose, Micro-ondas, Fluoroquinolonas

Introdução

A tuberculose é uma doença contagiosa grave, com relatos médicos na Grécia e na Roma antiga¹. Entretanto, somente em 1882 o *Mycobacterium tuberculosis*, responsável pela doença, foi isolado pelo cientista alemão Robert Koch; em sua homenagem, o bacilo da tuberculose ficou conhecido como bacilo de Koch¹. Mesmo com os avanços da medicina moderna, em 2013 houve a incidência de 9 milhões de casos e 1,5 milhões de óbitos².

Fluoroquinolonas são atualmente uma importante classe de antimicrobianos sintéticos que têm sido objeto de intensos estudos quanto a obtenção de novos derivados^{3,4}. As fluoroquinolonas têm sido utilizadas com sucesso no combate à tuberculose⁵, sua eficácia está diretamente ligada ao seu mecanismo de ação, baseado na inibição da DNA-girase bacteriana, uma enzima essencial envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano⁶. Atualmente, as fluoroquinolonas têm sido usadas no tratamento de tuberculose resistente, estando sob investigação como fármaco de primeira escolha.^{3,4,5}

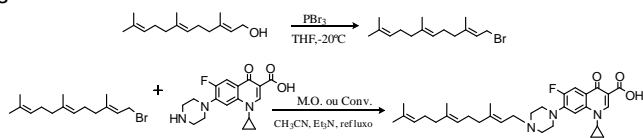
Resultados e Discussão

A primeira etapa de síntese consiste na obtenção do Brometo de Farnesila pelo tratamento do Farnesol com Tribrometo de Fósforo em THF, que após extração forneceu o respectivo haleto em 67% de rendimento.

A segunda etapa envolve a substituição nucleofílica do bromo pela amina secundária presente no antibiótico comercial Ciprofloxacina. A mistura reacional foi submetida a irradiação por micro-ondas, utilizando-se um reator Discover CEM, bem como ao aquecimento convencional.

Utilizando-se da irradiação por micro-ondas foram necessários 2 pulsos totalizando 3 minutos para que se pudesse observar por CCDS o consumo completo da ciprofloxacina. Essa metodologia forneceu após purificação por CCDS (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 89;10;1) o produto final com 55% de rendimento.

Utilizando-se do aquecimento convencional foram necessárias 24 horas de aquecimento à 100°C para que se pudesse observar por CCDS o consumo completo da ciprofloxacina. Essa metodologia forneceu após purificação por CCDS (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, 89;10;1) o produto final com 37% de rendimento.



Esquema 1: Síntese do novo derivado Fluoroquinolônico.

Ambas as metodologias permitiram a obtenção do composto em rendimentos de bons a moderados. Os compostos sintetizados foram caracterizados por, RMN de ¹³C, RMN de ¹H e IV.

Tabela 1: Comparação entre os métodos convencional e micro-ondas

ANC02	Micro-ondas	Convencional
Rendimento	55%	37%
Tempo de Reação	3 Minutos	24 Horas

Conclusões

A irradiação por micro-ondas possibilitou a obtenção do novo derivado com maior rendimento. Outro resultado relevante foi uma melhoria significativa no tempo de reação; 24 horas no método convencional e 3 minutos utilizando o reator por micro-ondas. O resultado observado demonstra que esta técnica pode ser uma boa alternativa na síntese de novos derivados desta série.

Agradecimentos

Ao Centro de Estudos Investigação e Inovação em Materiais Biofuncionais e Biotecnologia da Universidade Federal de Itajubá, à FAPEMIG, FAPEPE, FINEP, Rede Mineira de Química e ao Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida.

¹ Kaufmann, S. H. E.; *Tuberculosis* **2003**, 83, 86.

² World Health Organization. *Global tuberculosis report*, **2014**.

³ Appelbaum, P. C.; Hunter, P. A.; *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, 16, 5

⁴ De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; Da Silva, A. D.; Couri, M. R. C.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 21.

⁵ Ginsburg A. S.; Grosset, J. H.; Bishai, W. R.; *Lancet* **2003**, 3, 432; 13.

⁶ Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R.P.; *J. Med. Pharmaceut. Chem.* **1962**, 5, 1063