

Estudo teórico da reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) em reações de *N*-alquilação do núcleo quinolônico

Letícia Villafranca Faro^{1*} (PG), Leonardo Moreira da Costa¹ (PG), Jéssica Martins de Almeida¹ (IC), José Walkimar de Mesquita Carneiro¹ (PQ), Anna Claudia Cunha¹ (PQ), Vitor F. Ferreira¹ (PQ), Marcos Costa de Souza¹ (PQ), Maria Cecília B. V. de Souza¹ (PQ). leticiafaro@globocom

¹Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-141 Niterói - RJ

Palavras Chave: Quinolona, Fosfonato, Reação de S_N2

Introdução

As estratégias de obtenção de novos derivados quinolônicos consistem em sintetizar derivados cujas principais modificações estruturais passam por alterações de substituintes em diferentes posições do núcleo quinolônico. Estas têm permitido a obtenção de novas quinolonas com diferenciadas atividades biológicas.

Em nosso grupo de pesquisas foram sintetizadas quinolonas *N*-alquiladas com rendimentos que variam entre 77% e 85%¹, reagindo-se as quinolonas do tipo **1** com brometo de etila, em presença de K_2CO_3 , e empregando-se DMF anidra como solvente. Esta mesma metodologia foi usada para a *N*-alquilação de quinolonas utilizando-se o fosfonato tosilato **2** como substrato, com rendimentos entre 27% e 42%² para **4**. Com o intuito de explicar estes baixos rendimentos obtidos foi feito um estudo mecanístico comparando-se a reação entre a quinolona **1** e o iodeto de metila (**Reação 1**), escolhida por esse sistema ser quimicamente semelhante ao da reação com o brometo de etila e pelo iodeto se tratar de um bom grupo de saída para reações do tipo S_N2 , e a reação entre a quinolona **1** e o fosfonato tosilato **2** (**Reação 2**).

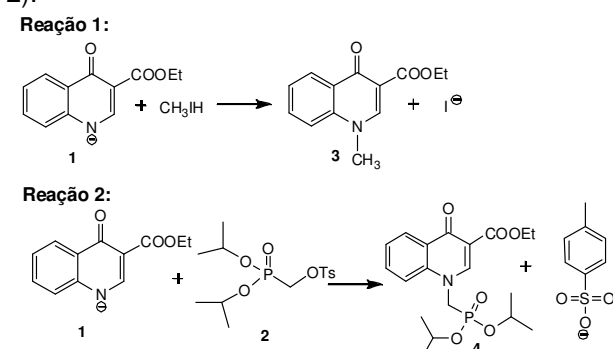


Figura 1. Representação das Reações 1 e 2.

Resultados e Discussão

Os cálculos foram realizados com o programa Gaussian 03 usando o método DFT B3LYP e a base 6-31G(d), sendo que somente para o átomo de iodo foi utilizado o pseudopotencial LANL2/DZ. As estruturas iniciais foram obtidas de uma análise conformacional de todas as espécies envolvidas, utilizando o software Spartan 06 e o método AM1.

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Foram analisados quatro parâmetros: variação de entalpia (ΔH), energia de ativação (EA), estrutura do complexo inicial (CI) e estado de transição (ET) (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados obtidos no estudo teórico comparativo para as reações 1 e 2.

	ΔH (Kcal/mol)	EA (Kcal/mol)	CI (ângulo de formação)	ET (ângulo de formação)
Reação 1	-27,674	4,148	176°	178°
Reação 2	-10,962	20,003	117°	168°

A análise dos resultados mostra que ambas as reações são termodinamicamente favoráveis. No entanto, a energia de ativação para a **Reação 2** é aproximadamente cinco vezes maior do que aquela para a **Reação 1**. Os ângulos de alinhamento nucleófilo-sítio reacional-grupo de saída calculados para o CI e o ET indicam maior impedimento estérico para a **Reação 2**, com valores de ângulos inferiores ao ângulo teórico de 180° para reações do tipo S_N2 , como ilustra a figura 2.

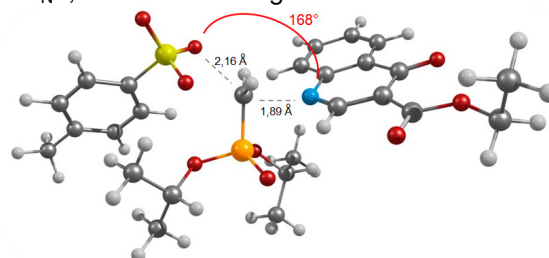


Figura 2. Estrutura do ET da Reação 2.

Conclusões

Os estudos de Modelagem Molecular apontam a existência de impedimento estérico para a efetivação da **Reação 2**, indicando a necessidade de se alterar condições reacionais de modo a se obter os compostos desejados em rendimentos satisfatórios.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPERJ

¹ dos Santos, C. V. B., Niterói, 2004. Tese (Doutorado em Química Orgânica), Instituto de Química, Centro de Estudos Gerais, Universidade Federal Fluminense.

² de Souza, M.C.B.V.; Faro, L.V.; Paixão, I.C.P.; Cirne-Santos, C.C.; Gionco, V.A.; Cunha, A.C.; Ferreira V.F.; de Souza, M.C., In: Second Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry, Santiago de Compostela, Spain, 2010.