

SÍNTESIS SELECTIVA DEL PRECURSOR DE COMPUESTOS BIOACTIVOS 4-METIL-2-QUINOLONA EMPLEANDO EL REACTIVO DE EATON

SELECTIVE SYNTHESIS OF THE PRECURSOR OF BIOACTIVE COMPOUNDS 4- METHYL-2-QUINOLONE USING EATON'S REAGENT

Gisela C. Muscia¹, Ayelen Luczywo¹, Juan P. Carnevale¹, Graciela Y. Buldain¹, Silvia E. Asís¹
(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Química Orgánica, Junín 956,
C1113AAD Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
(email: elizabet@ffyb.uba.ar)

Recibido: 24/04/2019 - Evaluado: 02/07/2019 - Aceptado: 03/08/2019

RESUMEN

En este trabajo se describe el uso del reactivo de Eaton para la síntesis selectiva de 4-metil-2-quinolona, evitando el empleo de ácidos minerales y de catalizadores metálicos costosos como los descritos en la literatura. Este reactivo es fácilmente asequible y presenta ventajas tales como condiciones controladas de reacción y bajo impacto ambiental. Las condiciones óptimas de síntesis establecidas en este trabajo se utilizarán para preparar series análogas de 4-metil-2-quinolonas a partir de las anilinas convenientemente sustituidas. Estos compuestos serán los precursores de nuevas quinolinas con actividad antiparasitaria y antituberculosis.

ABSTRACT

In this paper the use of Eaton's reagent for the selective synthesis of 4-methyl-2-quinolone is described, avoiding the use of mineral acids and expensive metal catalysts such as those described in the literature. This reagent is easily available and has advantages such as controlled reaction conditions and low environmental impact. The optimal synthesis conditions established in this work will be used to extend the series of 4-methyl-2-quinolones from conveniently substituted anilines. These compounds will be the precursors of new quinolines with antiparasitic and antituberculosis activity.

Palabras clave: quinolinas, ciclación, catálisis, reactivo de Eaton
Keywords: quinolines, cyclization, catalysis, Eaton's reagent

INTRODUCCIÓN

Los heterociclos de origen natural o sintético que poseen un núcleo de quinolina representan una fuente importante de compuestos bioactivos. Por esta razón, la búsqueda de nuevas rutas sintéticas como alternativa a aquellas que se conocen desde fines del siglo XIX, está siempre vigente. El núcleo de quinolina puede ser considerado como una estructura privilegiada en química medicinal por la gran variedad de actividades biológicas y bioquímicas de los heterociclos que lo contienen, ya sean éstos de origen natural o sintético (Marella *et al.*, 2013). Las 4-quinolona y 2-quinolona, que son los tautómeros correspondientes a las 4-hidroxiquinolina y 2-hidroxiquinolina, respectivamente, representan el grupo común de varios antibióticos sintéticos de amplio espectro.

Entre este tipo de compuestos, las fluoroquinolonas (FQ) tales como ciprofloxacina y ofloxacina se usaron en el tratamiento de múltiples fármacos para pacientes infectados con *Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium*. Las modificaciones estructurales de FQ produjeron candidatos como moxifloxacina y análogos (Figura 1) que son aún más eficaces (Teng *et al.*, 2018).

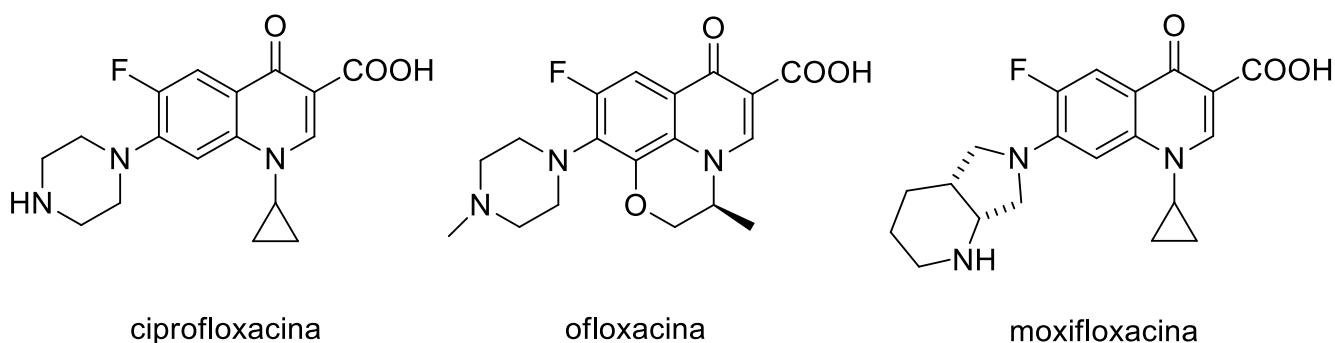


Fig. 1: 4-quinolonas sintéticas con actividad antimicrobiana

El grupo de investigación de este trabajo, sintetizó una serie de derivados de 4-fenil-3-amino-2-quinolonas y algunos de ellos demostraron ser activos frente a *Plasmodium falciparum*, el parásito causante de la malaria, mientras que otros resultaron inhibidores de la angiogénesis (Muscia *et al.*, 2006). Esto condujo a diseñar nuevas series de quinolinas sustituidas preparadas mediante reacciones multicomponentes asistidas por microondas (MO), de las que surgieron compuestos líderes como agentes antiparasitarios (Muscia *et al.*, 2011) y posteriormente como agentes anti-tuberculosis (Muscia *et al.*, 2014). También fueron sintetizadas vía MO 4-quinolonas policíclicas de interés biológico por métodos "one-pot" (Muscia *et al.*, 2013).

El objetivo se volcó a la preparación de 4-metil-2-quinolona como un precursor valioso para la obtención del intermediario 2-cloro-4-metilquinolina, el cual rinde por ataque nucleofílico 4-metilquinolinas sustituidas en la posición 2 con una variedad de grupos sustituyentes. Trabajos recientes describen la preparación de 4-metil-2-quinolonas mediante el uso de metales. Un ejemplo es la ciclación catalizada por Rutenio de anilidas con propiolatos o acrilatos, con rendimientos de buenos a excelentes (Manikandan & Jeganmohan, 2014). Asimismo, un proceso de activación de enlace C-H catalizado por Paladio / formación de enlace C-C / ciclación, permite la síntesis de derivados de quinolona a partir de anilinas simples como sustratos. Este método proporciona acceso a alcaloides y moléculas de fármacos (Wu *et al.*, 2015). Otro ejemplo es la síntesis de 4-metil-2-quinolona y numerosos compuestos análogos partiendo de anilinas primarias y alquinos, con catálisis de Cobre (I) (Xu *et al.*, 2018).

La síntesis clásica de Conrad-Limpach tiene lugar cuando la anilina condensa a 20 °C con el grupo ceto del éster acetoacético (control cinético) para dar como producto el éster anilino crotónico el cual mediante calentamiento se cicla, originando la 2-metil-4-quinolona. A altas temperaturas (100-140 °C), la anilida del éster acetoacético es el producto inicial que está favorecido termodinámicamente. Esa anilida formada se cicla por calentamiento con un ácido fuerte para dar la 4-metil-2-quinolona, reacción conocida como síntesis de Knorr (Barton & Ollis 1979).

La meta fue preparar 4-metil-2-quinolona evitando el empleo de ácidos minerales y de catalizadores metálicos costosos. Para ello se decidió comparar los métodos clásicos anteriormente descritos con el uso del reactivo de Eaton (Eaton *et al.*, 1973). Este es fácilmente asequible y presenta ventajas como condiciones controladas de reacción y bajo impacto ambiental. Si bien tiene un carácter fuertemente ácido dada su composición (7.7/ 92.3 % en peso de pentóxido de fósforo/ ácido metansulfónico), resulta un buen solvente al tratarse de un ácido orgánico y de menor densidad que los ácidos minerales. Las condiciones óptimas de reacción darán la posibilidad de preparar series análogas a partir de anilinas convenientemente sustituidas.

El primer antecedente que utiliza el reactivo de Eaton en la síntesis de 4-quinolonas sustituidas en posiciones 2 o 3 con ésteres metálicos, se publicó hace más de diez años para la ciclación de enaminas con grupos sustituyentes de varios tipos en el anillo B, incluyendo los atractores de electrones, los cuales son por lo general sustratos pobres para ciclaciones similares (Zegwe *et al.*, 2007). Los autores destacan las bajas temperaturas de reacción (25-60 °C) en comparación con las ciclaciones realizadas en difenil éter o en ácido polifosfórico. Más recientemente se conoció la aplicación del reactivo de Eaton para la síntesis de derivados de 4-hidroxi-2-quinolonas (Gao *et al.*, 2010). También en ese trabajo se presentan las ventajas de lograr una síntesis limpia en condiciones suaves de reacción y la obtención de diversos grupos sustituyentes en el anillo B de la 2-quinolona.

METODOLOGÍA

Las estructuras de los compuestos sintetizados se establecieron a través de sus espectros ^1H y ^{13}C -RMN e IR. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato capilar Electrothermal 9100 SERIES-Digital y no están corregidos. Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Bruker 600. Las frecuencias operativas para protones y carbonos fueron 600 y 151 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm. Los espectros de IR se registraron en un aparato FT Perkin Elmer Spectrum One en discos de KBr. Las reacciones con asistencia de radiación microondas se llevaron a cabo en un microondas doméstico, Samsung ME731K-K/XBG 1150 W. Las cromatografías en capa fina (TLC) se realizaron en DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck. El reactivo de Eaton (7.7/ 92.3 % en peso P₂O₅/ MeSO₃H) fue comprado a Sigma-Aldrich.

Síntesis de Acetilacetanilida (acetoacetanilida) **3**

Una mezcla de 3 mL (0.033 mol) de anilina recién destilada y 6.3 mL (0.036 mol) de éster acetoacético se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar y se evaporó a presión reducida el etanol formado. El producto sólido blanco obtenido se recrystalizó de etanol, p.f. 83-85 °C (Lit. 84-85°C, Williams & Krynitsky, 1955), rendimiento 50 %.

Síntesis de 4-metil-2-quinolona **4**

Método A

Una mezcla de 0.5 g (0.028 mol) de acetilacetanilida se calentó a 140 °C con 20 mL de H₃PO₄ 85 % durante 4 h. Se dejó enfriar y la mezcla se volcó sobre hielo granizado, se ajustó el pH con solución de NaOH 20 %, con agitación y en baño de hielo. Se obtuvo un sólido color blanquecino que se recrystalizó de etanol y dio una primera cosecha de cristales correspondientes al compuesto **4** p.f. 223-225°C (Lit. 222-224 °C, Lauer & Kaslow, 1955), rendimiento 40 %. ^1H -RMN (δ): 2.5 (3H, s, CH₃), 6.6 (1H, s, H-Ar), 7.2- 7.3 (1H, m, H-Ar), 7.5- 7.6 (2H,

m, H-Ar), 7.3 (1H, d, H-Ar), 12.5 (1H, NH). ^{13}C -RMN (δ): 19.1, 116.6, 120.6, 122.5, 124.4, 130.5, 138.3, 149.2, 164.4. IR (cm^{-1}): ν 2850, 1650, 1300, 1200, 750.

Una segunda cosecha de cristales de las aguas madres correspondió a la 2-metil-4-quinolona **5**, p.f. 229-233 °C (Lit. 234-236 °C, Prager & Jacobson, 1935), rendimiento 25 %.

Método B

Una mezcla de 0.5 g (0.028 mol) de acetilacetanilida se calentó a 70 °C con 5 mL del reactivo de Eaton durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar y se volcó sobre hielo granizado, con agitación. Se obtuvo un único producto sólido blanquecino que se recrystalizó de una mezcla etanol/ *iso*-propanol, p.f. 223-225°C (Lit. 222-224 °C, Lauer & Kaslow, 1955), rendimiento 75 %. ^1H -RMN (δ): 2.6 (3H, s, CH₃), 6.6 (1H, s, H-Ar), 7.2- 7.4 (1H, m, H-Ar), 7.5-7.6 (2H, m, H-Ar), 7.7 (1H, d, H-Ar), 12.5 (1H, s, NH). ^{13}C -RMN (δ): 19.1, 116.2, 120.5, 122.5, 124.2, 130.5, 138.6, 149.7, 164.8.

Método C

Una mezcla de 3 mL (0.033 mol) de anilina recién destilada y 6.3 mL (0.036 mol) de éster acetoacético se sometieron a radiación MO durante 5 min en presencia de cantidad catalítica del reactivo de Eaton. Al enfriar la mezcla de color caramelo, luego del agregado de *iso*-propanol apareció un sólido blanco, p.f. 186-188 °C. El análisis espectroscópico realizado determinó la presencia de los dos isómeros **4** y **5**, como muestran los siguientes espectros. ^1H -RMN (δ): 2.0 (3H, s, CH₃), 2.6 (3H, s, CH₃), 6.5 (1H, s, H-Ar), 6.8 (1H, s, H-Ar), 7.0-7.5 (4H, m, H-Ar), 7.6- 8.0 (4H, m, H-Ar), 12.7 (2H, s, NH). ^{13}C -RMN (δ): 20.2, 21.6, 119.4, 120.8, 123.2, 127.8, 128.8, 130.0, 130.5, 138.6, 139.6, 147.9, 156.0, 164.8, 177.7.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la reacción de anilina **1** y acetilacetato de etilo o éster acetoacético **2** se preparó acetilacetanilida **3** como intermediario. Mediante reacciones de ciclación de dicho intermediario se intentó la síntesis de 4-metil-2-quinolona por dos caminos (Esquema 1).

El método A fue por calentamiento del compuesto **3** en ácido fosfórico concentrado a temperatura de reflujo, como alternativa a la síntesis descrita en la literatura que utiliza ácido sulfúrico concentrado a 80 °C (Lauer & Kaslow, 1955). Se obtuvo una mezcla de los isómeros 4-metil-2-quinolona **4** y 2-metil-4-quinolona **5**, los que fueron separados por cristalización selectiva, dada su diferente solubilidad. Ambos isómeros se caracterizaron por sus propiedades físicas, tales como punto de fusión y análisis de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

El método B consistió en el calentamiento a 70 °C del intermediario **3** con el reactivo de Eaton durante 2 h, esto es, en condiciones suaves, obteniendo exclusivamente el producto esperado 4-metil-2-quinolona con elevado rendimiento y pureza.

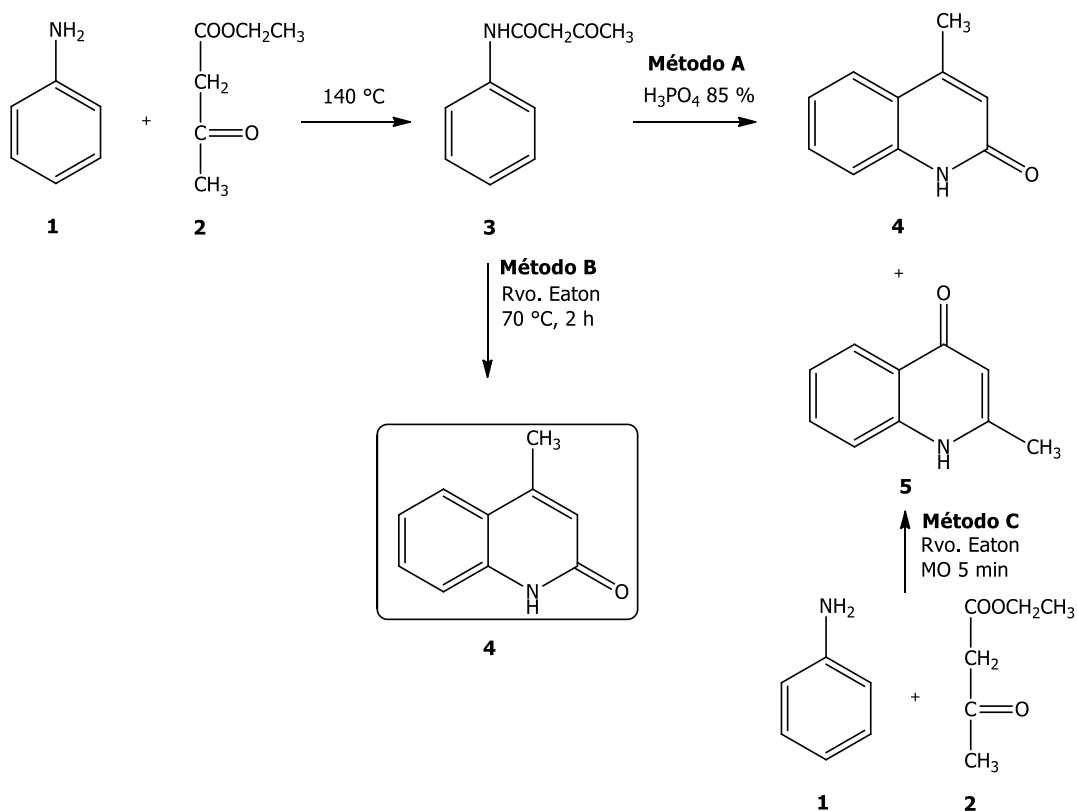
Una tercera síntesis alternativa, método C, consistió en la radiación microondas (MO) de anilina y acetilacetato de etilo empleando el reactivo de Eaton como catalizador, para evaluar la eficacia del reactivo sin la necesidad de sintetizar previamente el intermediario **3**. En este caso se obtuvo un sólido de punto de fusión definido 186-188 °C que no correspondió a ninguno de los productos isómeros **4** o **5** puros. Sin embargo, el análisis espectroscópico de ^1H -RMN evidenció la presencia de dos metilos con diferentes desplazamientos, la integración de 10 hidrógenos aromáticos y en el análisis consecuente en el espectro ^{13}C -RMN se observaron las señales diferenciales de dos metilos y un átomo de C de carbonilo cetona. Esto determinó que se trata de una mezcla de las quinolonas **4** y **5** (Esquema 1), en proporciones de la mezcla eutéctica. A fin de verificar esto, se recrystalizó de etanol y se obtuvo una primera cosecha de cristales blanquecinos de punto de fusión correspondiente a la 4-metil-2-quinolona **4**. De las aguas madres cristalizó una segunda cosecha de cristales de color blanco de punto de fusión igual al informado en la literatura para la 2-metil-4-quinolona **5**. En el análisis por TLC ambos isómeros presentan igual valor de Rf.

CONCLUSIONES

Como conclusión, el reactivo de Eaton resultó eficiente y selectivo para la síntesis de 4-metil-2-quinolona **4** con buenos rendimientos, en tiempos cortos y condiciones suaves de reacción, esto es a 70 °C y durante sólo 2 h, a partir del intermediario **3**, de acuerdo a las condiciones experimentales descritas en el método B.

Mediante la aplicación de este catalizador para la ciclación de acetilacetanilidas y por extensión, de benzoilacetanilidas, se prepararán compuestos análogos de 4-metil-2-quinolonas, o bien 4-fenil-2-quinolonas convenientemente sustituidas en el anillo B, como precursores de nuevas quinolinas con actividad antiparasitaria y antituberculosis.

Esquema 1: Métodos empleados para la síntesis de 4-metil-2-quinolona **4**.



AGRADECIMIENTOS

Universidad de Buenos Aires Proyecto UBACyT 20020120100043BA.

REFERENCIAS

Barton, D. & Ollis, W.D. (1979). *Comprehensive Organic Chemistry* 4: 162 Pergamon Press.

Prager, B. & Jacobson, P. (1935). *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie* Band XXI, 104. Julius Springer Verlag, Berlin.

- Eaton, P.E., Carlson, G.R. & Lee, J.T. (1973). Phosphorus pentoxide-methansulfonic acid. A convenient alternative to polyphosphoric acid. *J. Org. Chem.*, *38*, 4071-4073.
- Gao, W.T., Hou W.D., Zheng M.R., Tang L.J. (2010). Synth. Commun. Clean and convenient one-pot synthesis of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxy-2-quinolinone derivatives. *40*, 732-738.
- Lauer, W.M. & Kaslow. C.E. (1955). Organic Syntheses. Coll. Vol. 3:580; (1944) Vol. 24: 68.
- Manikandan, R. & Jeganmohan, M. (2014). Ruthenium-catalyzed hydroarylation of anilides with alkynes: an efficient route to ortho-alkenylated anilines. *Org. Lett.*, *16*, 3568-3571.
- Marella, A., Tanwar, O.P., Saha, R., Ali, M.R., Srivastava, S., Akhter, M., *et al.* (2013). Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *21*, 1-12.
- Muscia, G.C., Buldain, G.Y. & Asís, S.E. (2014). Synthesis and evaluation of acridine and fused-quinoline derivatives as potential anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, *73*, 243-249.
- Muscia, G.C., Carnevale, J.P., Buldain, G.Y. & Asís, S.E. (2013). Microwave-assisted one-pot synthesis of polycyclic 4-quinolone derivatives. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, *16*, 19-22.
- Muscia, G.C., Cazorla, S.I., Frank, F.M., Borosky, G.L., Buldain, G.Y., Asís, S.E., *et al.* (2011). Synthesis, trypanocidal activity and molecular modeling studies of 2-alkylaminomethylquinoline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* *46*, 3696-3703.
- Muscia, G.C., Bollini, M., Bruno, A.M. & Asís, S.E. (2006). Evaluation of antiparasitic, antituberculosis and antiangiogenic activities of 3-aminoquinolin-2-one derivatives. *J. Chil. Chem. Soc.*, *51*, 859-863.
- Teng, P., Li, C., Peng, Z., Vanderschouw, A.Ma., Nimmagadda, A., Su, M., *et al.* (2018). Facilely accessible quinoline derivatives as potent antibacterial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *26*, 3573-3579
- Williams, J.W. & Krynitsky, J.A. (1955). Organic Syntheses. Coll. Vol. 3: 10, (1941) Vol. 21: 4.
- Wu, J., Xiang, S., Zeng, J., Leow, M. & Liu, X.-W. (2015). Practical route to 2-quinolinones via a Pd-catalyzed C-H bond activation/C-C bond formation/cyclization cascade reaction. *Org. Lett.*, *17*, 222-225.
- Xu, X., Sun, R., Zhang, S., Zhang, X. & Yi W. (2018). Divergent synthesis of quinolones and dihydroepindolidiones via Cu(I)-catalyzed cyclization of anilines with alkynes. *Org. Lett.*, *20*, 1893-1897.
- Zewge, D., Chen, C., Deer, C., Dormer, P.G., & Hughes, D.L. (2007). A mild and efficient synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. *J. Org. Chem.*, *72*, 4276-4279.