

SÍNTESE DE 4-CARBOMETOXI-7-ARILAMINO-5,8-DIOXO-5,8-DIIDROISOQUINOLINAS COM ATIVIDADE ANTIMICROBIANA CONTRA BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS

VI Congresso Online Nacional de Química, 1ª edição, de 22/04/2024 a 24/04/2024
ISBN dos Anais: 978-65-5465-089-2

PINTO; Gabriel Tavares de Almeida¹, **BOTELHO; Ana Beatriz Mestre**², **MARTINS; Maria Tereza Miranda**³, **CRUZ; Camille Cardoso**⁴, **NASCIMENTO; Patrick Antunes do**⁵, **CAMPOS; Vinicius Rangel**⁶

RESUMO

Introdução Doenças infecciosas causadas por bactérias são responsáveis por milhões de mortes anuais em todo o mundo, consistindo num grave problema de saúde pública. O advento de casos de resistência bacteriana aos fármacos disponíveis, causados principalmente por bactérias Gram-negativas, vem incentivando a busca por novas substâncias com potencial atividade antimicrobiana. O sistema quinonoídico constitui uma unidade estrutural fundamental comum dos fármacos antitumorais, como a mitomicina e a doxorubicina. Outras atividades farmacológicas foram atribuídas as quinonas, podendo-se destacar a atividade antimicrobiana. Essa classe de substâncias pode apresentar mecanismos diferenciados, tais como: I) participação em reações do ciclo redox reações, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais podem levar a danos celulares e estresse oxidativo; e II) inibição do crescimento microbiano via alterações na cadeia de transporte de elétrons. **Justificativa** Nosso grupo de pesquisa identificou uma série 7-amino-5,8-dioxo-5,8-diidroisoquinolinas glicoconjugadas com atividade antimicrobiana contra cepas da bactéria Gram-positiva *Staphylococcus epidermidis*, um agente infeccioso resistente a uma gama de antibióticos utilizados clinicamente. Diante desse contexto, e pensando na proposta de síntese continuada, neste trabalho exploramos modificações estruturais no núcleo básico do sistema quinonoídico contemplado no esqueleto básico da 5,8-dioxo-5,8-diidroisoquinolina. **Objetivos** Síntese e avaliação antimicrobiana de uma série de 4-carbometoxi-7-arilamino-5,8-dioxo-5,8-diidroisoquinolinas e de seus análogos halogenados. **Métodos** A rota sintética das séries de aminoquinonas terá início com a preparação da isoquinolina-5,8-diona, a qual será subsequentemente transformada em 7-arilamino-isoquinolina-5,8-dionas via reação com diferentes aminas aromáticas. A reação de bromação da isoquinolina-5,8-diona com bromo molecular, seguido do acoplamento da 6,7-dibro-isoquinolina-5,8-diona com aminas aromáticas levará à obtenção das 7-arilamino-6-bromo-isoquinolina-5,8-dionas. As substâncias alvo serão investigadas como agentes antimicrobianos frente às cepas de bactérias Gram-positivas e Gram-

¹ Universidade Federal Fluminense, gabrieltavares@id.uff.br

² Universidade Federal Fluminense, anabotelho@id.uff.br

³ Universidade Federal Fluminense, mariateresamartins@id.uff.br

⁴ Universidade Federal Fluminense, camillecruz@id.uff.br

⁵ Universidade Federal Fluminense, patrickantunes@id.uff.br

⁶ Universidade Federal Fluminense, viniciuscamos@id.uff.br

negativas. **Resultados** A isoquinolina-5,8-diona foi preparada a partir da reação entre o 3-aminocrotonato e a 2,5-diidroxiacetofenona na presença dos agentes oxidante MnO_2 e desidratante MgSO_4 . Uma vez obtida, a isoquinolina-5,8-diona foi submetida à reação de adição 1,4 com aminas aromáticas na presença do $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, transformando-se em 7-arylaminquinonas, com rendimentos entre 80 e 93%, após purificação por método cromatográfico. A bromação da isoquinolina-5,8-diona com bromo molecular em meio de ácido acético levou à formação da 6,7-dibromoisoquinolina-5,8-diona, que subsequentemente foi submetida à reação de substituição nucleofílica com diferentes aminas aromáticas, convertendo-se em 7-arylaminquinonas halogenadas com rendimentos moderados. Dentre esses compostos destacam-se duas aminoquinonas, por apresentarem valores de MIC e MBC entre 1 e 2 μmL^{-1} contra *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, duas cepas de bactérias Gram-negativas de importância clínica, e dois compostos halogenados, os quais foram mais eficazes na inibição do crescimento da *E. coli* (MIC=MBC = 2–4 mg mL^{-1}). **Conclusão** As metodologias sintéticas adotadas neste trabalho permitiram que as aminoquinonas e dos seus análogos halogenados fossem preparados com rendimentos que variaram de moderados a bons. Dentre as substâncias testadas, quatro aminoquinonas exibiram atividade antimicrobiana promissora contra bactérias Gram-negativas de importância clínica, além de não apresentarem capacidade de lisar a membrana de eritrócitos nas concentrações avaliadas, o que reforça o potencial dos derivados quinonoídicos como agentes antimicrobianos. Formato desejado: apresentação oral.

PALAVRAS-CHAVE: compostos antimicrobianos, síntese orgânica, isoquinolina

¹ Universidade Federal Fluminense, gabrieltavares@id.uff.br
² Universidade Federal Fluminense, anabotelho@id.uff.br
³ Universidade Federal Fluminense, mariateresamartins@id.uff.br
⁴ Universidade Federal Fluminense, camillecruz@id.uff.br
⁵ Universidade Federal Fluminense, patrickantunes@id.uff.br
⁶ Universidade Federal Fluminense, viniciusc campos@id.uff.br