



**NOVA**  
NOVA SCHOOL OF  
SCIENCE & TECHNOLOGY

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

LUÍS TOMÁS RODRIGUES DOMINGUES

Licenciado em Química Aplicada

# UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS COMO SOLVENTES ATIVOS ALTERNATI- VOS PARA A SÍNTESE DE FÁRMACOS

MESTRADO EM QUÍMICA BIOORGÂNICA

Universidade NOVA de Lisboa  
Setembro, 2024





# EXPLORING THE USE OF DEEP EUTECTIC SOLVENTS AS ALTERNATIVE ACTIVE SOLVENTS FOR THE SYNTHESIS OF PHARMACEUTICALS

**LUÍS TOMÁS RODRIGUES DOMINGUES**

Licenciado em Química Aplicada

**Orientadora:** Dra. Ana Rita Jesus Gameiro,  
Investigadora, Universidade NOVA de Lisboa

**Coorientadores:** Dra. Ana Rita C. Duarte,  
Professora Associada com Agregação, Universidade NOVA de Lisboa

**Júri:**

**Presidente:** Dra. Luísa Maria da Silva Pinto Ferreira  
Professora Associada com Agregação, FCT-NOVA

**Arguente:** Dra. Paula Cristina de Sérgio Branco  
Professora Associada com Agregação, FCT-NOVA

**Orientadora:** Dra. Ana Rita Xavier de Jesus Gameiro  
Investigadora, FCT-NOVA

MESTRADO EM QUÍMICA BIOORGÂNICA

Universidade NOVA de Lisboa  
Setembro, 2024



## **Exploring the use of Deep Eutectic Solvents as Alternative Active Solvents for the Synthesis of Pharmaceuticals**

Copyright © Luís Domingues, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade NOVA de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade NOVA de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que

Este documento foi criado com o processador de texto Microsoft Word e o template NOVAThesis Word [11].



## AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento é dirigido às orientadoras deste projeto, a Prof. Ana Rita Duarte e a Dra. Ana Rita Gameiro. Um agradecimento cuja inclusão nesta dissertação não se deve apenas à cláusula contratual para com as orientadoras, ou à tradição desta prática que toma caráter de obrigatoriedade.

Fora de brincadeiras, reconheço que o acompanhamento de alta qualidade, por parte de ambas as orientadoras ao longo do desenvolvimento deste trabalho, foi uma vantagem que nem todos os alunos de mestrado têm a sorte de testemunhar. Tive a sorte de poder contar com a revisão crítica da professora Ana Rita Duarte, que ao longo do ano criou também momentos que me deram a oportunidade de apresentar o meu trabalho junto de outros alunos, e de conhecer os seus respetivos projetos.

Todo e qualquer aluno que dá início a um projeto de mestrado passa por uma ou várias fases de incerteza ou insegurança, por mais preparado que esteja. O apoio da Dra. Ana Rita Gameiro foi imprescindível nestes momentos de dificuldade, pois mesmo que o meu projeto se destaque como a "ovelha negra" de um laboratório onde se exploram outras fascinantes áreas da ciência para além da química orgânica, esta orientadora esteve sempre presente para colmatar a falta de reagentes e material como colunas cromatográficas, mas também para me colocar no rumo certo sempre que precisei de orientação no meu método de trabalho ou na aplicação de técnica científica. Esta jornada teve a sua graça, pois de certa forma, ao longo destes meses, foi como se eu tivesse a oportunidade de ver um laboratório de química orgânica a ser construído especificamente para as necessidades do meu projeto, tomando início com uma lanterna UV de bolso e a caixa de placas TLC, e crescendo em força e potencial com a chegada de cada encomenda de sílica cromatográfica, garrafas de solventes e balões de 100 mL.

Fico grato por ter integrado o mesmo local de trabalho de todos os que desenvolvem a sua investigação no laboratório 427. Ao contrário da minha postura carrancuda, as

personalidades joviais desta equipa estabeleceram um ambiente de bem-estar no decorrer deste ano letivo e estou ciente de que esta é uma mais-valia rara.

Agradeço a companhia contínua da minha namorada, a Cláudia, uma eterna estudante e mulher de ambição infindável, que apesar das várias adversidades, e combinando vários projetos em simultâneo, se dedicou a duas licenciaturas, dois mestrados, estágios profissionais e um *part-time* do inferno. Esta jovem, que apesar de ter finalmente alcançado o seu sonho de assegurar uma profissão na função pública, continua a preencher os seus tempos livres com o estudo de temas que a apaixonam, ou a obter formação que lhe possa abrir portas para uma emigração qualificada. Tal como eu a acompanhei nesta aventura, também ela me acompanhou na minha luta contra o ócio, e é para mim uma referência que me ajuda a relativizar o sofrimento, que é parte integral da ambição.

Teria sido um ano de solidão angustiante se eu não tivesse tido a sorte de reunir diariamente com os meus colegas de mestrado sob o pretexto dos almoços na cantina. Cada um na sua luta pessoal, mas todos envoltos num entendimento mútuo no que diz respeito ao empenho necessário à conclusão dos estudos, à dúvida existencial que surge nesta fase do nosso percurso, e à melancolia agri-doce sentida por todos os que brevemente se despedem da vida académica.

Fui provavelmente, durante semestre e meio, o aluno que utilizou a maior diversidade de evaporadores rotativos nesta faculdade. Pois este estatuto de recordista não teria sido alcançado sem a permissão e amabilidade dos utentes dos laboratórios de aulas do 3º piso e dos de química orgânica do 2º piso, que visitei diariamente durante este período de tempo e a quem não posso deixar de agradecer.

Agradeço à minha família e em destaque à minha mãe, o único exemplo de autonomia adulta que realmente respeito e ambiciono emular, ainda que muitas vezes sozinha sempre conseguiu que não faltasse nada ao criar dois filhos estudantes e especialmente neuróticos.

«Cerca das três horas da tarde, Jesus clamou com voz forte:  
*Eli, Eli, lemá sabachtáni?»* (Mateus 27:46).



## RESUMO

Atualmente, a pesquisa no âmbito das alternativas sustentáveis aos processos convencionais da indústria farmacêutica toma lugar de destaque na comunidade científica. Nesta senda, a química verde tem levado à investigação, e por vezes implementação, de novos métodos mais ecológicos nesta que é uma das indústrias mais poluentes. Solventes alternativos como os líquidos iônicos ou os solventes eutéticos profundos (DES), surgem como novas ferramentas da química verde com vista à diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis tóxicos, amplamente utilizados nesta indústria.

Pretende-se neste projeto aplicar o potencial destes solventes verdes à síntese de quinolonas, uma família de fármacos cujo interesse por parte da comunidade científica se deve não só às suas propriedades antibióticas de eficácia num leque amplo de infeções bacterianas, mas também ao potencial e versatilidade sintética associada às suas estruturas químicas.

Neste trabalho foi realizada a síntese de um análogo da ciprofloxacina (uma quinolona comercializada pela indústria farmacêutica), através de uma via sintética de cinco reações em que se testou a substituição dos seus solventes tradicionais, como meio de reação, por misturas eutéticas. Foi obtido sucesso em duas das reações desta via. Para uma das reações, os rendimentos observados para a aplicação dos DES se mantiveram entre 34-55% em comparação com o rendimento 45% obtido na realização da reação em solvente tradicional. Para a outra reação de sucesso foi obtido um rendimento de 65,7% com a aplicação do solvente alternativo em contraste com o rendimento de 66,4% obtido nas condições tradicionais.

Os resultados obtidos neste trabalho revelam a possibilidade da aplicação destes solventes alternativos nas reações em estudo e poderá servir como ponto de partida para estudos de otimização mais aprofundados.

**Palavras chave:** solventes eutéticos profundos, química verde, quinolonas



## ABSTRACT

Nowadays, the research on sustainable alternatives to conventional processes in the pharmaceutical industry holds a prominent place within the scientific community. In this regard, green chemistry has led to the investigation, and sometimes the application, of more environmentally friendly methods in what is one of the most polluting industries. Alternative solvents such as ionic liquids or deep eutectic solvents (DES) have emerged as new green chemistry tools, aimed at reducing the use of toxic volatile organic solvents, widely employed in this industry.

This project aims to apply the potential of these green solvents to the synthesis of quinolones, a family of drugs that has garnered scientific interest not only due to their antibiotic properties and effectiveness against a broad range of bacterial infections, but also because of the synthetic potential and versatility associated with their chemical structures.

In this work, the synthesis of a ciprofloxacin analogue (a quinolone marketed by the pharmaceutical industry) was carried out through a five-step synthetic route in which the replacement of traditional solvents with eutectic mixtures as reaction media was tested. Success was achieved in two of the reactions along this route. For one of these reactions, the yields observed with DESs ranged between 34-55%, compared to a 45% yield achieved with the traditional solvent. For the other successful reaction, a yield of 65.7% was obtained with the alternative solvent, compared to a 66.4% yield under traditional conditions.

The results obtained in this work reveal the possibility of application of these alternative solvents in the reactions under study and may serve as a starting point for more in-depth optimization studies.

**Keywords:** deep eutectic solvents, green chemistry, quinolones



# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1	Os Solventes Orgânicos Voláteis na Indústria Farmacêutica .....	1
1.2	Os Solventes Eutéticos Profundos .....	2
1.3	A aplicação de DES na Preparação de Intermediários na Síntese de APIs.....	3
1.3.1	Biocatálise .....	3
1.3.2	Síntese Orgânica Tradicional .....	4
1.4	Quinolonas .....	17
1.4.1	Preâmbulo .....	17
1.4.2	Contexto histórico e destaque .....	17
1.4.3	Síntese de Fluoroquinolonas .....	19
1.4.4	Objetivo .....	20
<b>2</b>	<b>DISCUSSÃO E RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
2.1	Síntese de derivados de 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo .....	23
2.1.1	Síntese do 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3a) .....	24
2.1.2	Síntese do 2-(2-clorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3b).....	25
2.1.3	Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3c) .....	26
2.2	Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (5) .....	29
2.3	Síntese do 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo	
(6)	33	

2.4	Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (7)	36
2.5	Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-(piperazin-1-ilo)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (9)	39
<b>3</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS.....</b>	<b>41</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>45</b>
4.1	Preâmbulo geral.....	45
4.2	Procedimento Experimental.....	47
4.2.1	Síntese do 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3a).....	47
4.2.2	Síntese do 2-(2-clorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3b) (adaptada de Grohe <i>et al.</i> ) <sup>57</sup> .....	48
4.2.3	Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3c) (adaptada de Grohe <i>et al.</i> ) <sup>57</sup> .....	49
4.2.4	Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (5) (adaptada de Grohe <i>et al.</i> ) <sup>57</sup> .....	50
4.2.5	Síntese do 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (6) (adaptada de Cecchetti <i>et al.</i> ) <sup>63</sup> .....	52
4.2.6	Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (7) (adaptada de Glushkov <i>et al.</i> ) <sup>54</sup> .....	53
4.2.7	Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-(piperazin-1-ilo)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (9) (adaptada de Cecchetti <i>et al.</i> ) <sup>63</sup> .....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Reação de ACM para a síntese de derivados de 2H-cromeno, utilizando DES como solventes alternativos .....	5
Figura 2 - Reação de Biginelli para a Síntese de DHPMs, utilizando DES como solventes alternativos .....	6
Figura 3 - Esquema reacional geral da preparação de cromenos de indole a partir do uso de ChCl/U (1:2).....	7
Figura 4 - Abordagem sintética para a síntese de derivados de <b>A</b> - dihidropirano[c]cromeno e <b>B</b> - tetrahydrobenzo[b]pirano, ao utilizar ChCl/AA como catalizador .....	8
Figura 5 - Esquema reacional da síntese de dihidroquinazolinona ao utilizar <sub>L</sub> -TA/DMU (3:7) como solvente alternativo .....	9
Figura 6 - Abordagem sintética para a preparação de (A) quinazolinonas 2,2'-disubstituídas e (B) quinazolinonas 2,3 disubstituídas, em meio de reação L-TA/DMU (3:7).....	10
Figura 7 - Síntese de dois derivados de benzimidazole, 2-substituído (a) e 1,2-disubstituído (b) através da reação em ChCl/U (1:2) .....	10
Figura 8 - Síntese seletiva dos dois derivados de benzimidazole com base na reação com o sistema eutético ChCl/ <i>o</i> -PDA na função de solvente e reagente.....	11
Figura 9 - Abordagem sintética para a preparação de derivados de rodanina, utilizando Pro/Gli (1:2) como solvente.....	12
Figura 10 - Síntese de derivados de chalcona pela reação de Claisen-Schmidt mediada pelo sistema eutético SB3-cy/CSA (1:1,5) .....	13
Figura 11 - Síntese total do composto PZ1, utilizando DES como solventes alternativos.....	15
Figura 12 - Síntese total de Thenfadil, utilizando DES como solventes alternativos em ambos os passos da síntese.....	16
Figura 13 - Estrutura típica de uma fluoroquinolona .....	18

Figura 14 - Síntese de fluoroquinolonas a partir de anilinas fluoradas. Esquema adaptado de Charushin, V. N. et al. Fluoroquinolones: Synthesis and Application. in Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2 111–179 (Springer International Publishing, Cham, 2014).....	19
Figura 15 - O método de Grohe, um modelo otimizado do método de síntese de fluoroquinolonas a partir de derivados de benzoílo fluorados. Esquema adaptado de Grohe <i>et al.</i> Cycloaracylierung von Enaminen, I. Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäuren in Liebigs Annalen der Chemie 29-37 (1987).....	20
Figura 16 - Esquema da via sintética a replicar, com base na síntese de ciprofloxacina pelo método de Grohe .....	20
Figura 17 - Esquema reacional do primeiro passo da via sintética planeada (síntese de 3a-c) com base na patente do método de Grohe para síntese de fluoroquinolonas.....	23
Figura 18 - Mecanismo proposto para a síntese de derivados de 3a-c, uma substituição nucleofílica no grupo carbonilo.....	24
Figura 19 - Esquema reacional da síntese de 3a (sem sucesso).....	24
Figura 20 - Esquema reacional da síntese de 3b (sem sucesso).....	25
Figura 21 - Esquema reacional da síntese de 3c (sucesso apenas para o uso de solvente orgânico tradicional).....	26
Figura 22 - Esquema reacional da síntese de 2-(2-cloro-4-fluorobenzoílo)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (5).....	29
Figura 23 - Mecanismo proposto para a reação de substituição com início no ataque nucleófilo por parte da ciclopropilamina .....	29
Figura 24 - Esquema reacional da abordagem escolhida para comparações entre o uso de várias misturas eutéticas. O isolamento por cromatografia de coluna toma lugar apenas após a realização dos dois passos de reação .....	31
Figura 27 - Esquema reacional dos vários de ensaios para a síntese de 6 em várias misturas eutéticas diferentes. O modelo de reação em solvente orgânico com o uso de carbonato potássio foi o único ensaio com sucesso.....	34
Figura 28 - Esquema reacional da desproteção do grupo etilo .....	36
Figura 29 - Mecanismo proposto para a catálise ácida responsável pela hidrólise do éster .....	37
Figura 30 - Esquema reacional para a síntese do produto 9.....	39
Figura 31 - Mecanismo proposto para a substituição aromática nucleofílica (S <sub>N</sub> Ar) que dá origem ao produto 9.....	40

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto <b>3b</b> ) .....	26
Tabela 2 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto <b>3c</b> ) .....	28
Tabela 3 - Sinais do espectro de <sup>1</sup> H RMN e <sup>13</sup> C RMN para o composto <b>3c</b> .....	28
Tabela 4 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto <b>5</b> ) .....	31
Tabela 5 - Sinais do espectro de <sup>1</sup> H RMN e <sup>13</sup> C RMN para o composto <b>5</b> .....	32
Tabela 6 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto <b>6</b> ) .....	35
Tabela 7 - Sinais do espectro de <sup>1</sup> H RMN para o composto <b>6</b> .....	35
Tabela 8 - Rendimento obtido para cada DES/Solvente utilizado (composto <b>7</b> ) .....	38
Tabela 9 - Sinais do espectro de <sup>1</sup> H RMN para o composto <b>7</b> .....	38
Tabela 10 - Sinais do espectro de <sup>1</sup> H RMN para o composto <b>9</b> .....	40
Tabela 11 - Lista de reagentes e solventes utilizados .....	46



## LISTA DE ABREVIATURAS

<sup>13</sup> C RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
<sup>1</sup> H RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
AA	Ácido ascórbico
Ac	Acetilo
AChE	Acetilcolinesterase A
ACM	Metátese alcino-carbonilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ACN	Acetonitrilo
API	Ingrediente Farmacêutico Ativo ( <i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> )
BA	Ácido benzóico
BChE	Acetilcolinesterase B
Bet	Betaína
CA	Ácido cítrico
ChCl	Cloreto de colina
d	Dupleto
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DES	Solvente Eutético Profundo ( <i>Deep Eutectic Solvent</i> )

DHPM	Dihidropirimidinona
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMFA	<i>N,N</i> -Dimetilformamida dimetilacetal
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMU	Dimetilureia
EDG	Grupo Eletrodoador ( <i>Electron Donating Group</i> )
EG	Etilenoglicol
EWG	Grupo Eletroatrator ( <i>Electron Withdrawing Group</i> )
Gli	Glicerol
Hex	Hexano
IL	Líquido Iónico
LA	Ácido láctico
L-TA	Ácido L-(+)-tartárico
m	Multiplete
MA	Ácido malónico
MAO	Monoamina oxidase
MeOH	Metanol
NHS	<i>N</i> -Hidroxisuccinimida
PDA	Fenilenodiamina
PG	Propilenoglicol
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por milhão
Pro	Prolina
<i>p</i> TSA	Ácido <i>para</i> -toluenossulfónico
q	Quarteto

R <sub>f</sub>	Fator de retenção
s	Singuleto
t	Tripleto
TCA	Ácido tricloroacético
TEA	Trietilamina
TLC	Cromatografia de Camada Fina ( <i>Thin-Layer Chromatography</i> )
U	Ureia
VOC	Solvente Orgânico Volátil ( <i>Volatile Organic Compound</i> )



# INTRODUÇÃO

## 1.1 Os Solventes Orgânicos Voláteis na Indústria Farmacêutica

No início deste século foi publicada, por Jiménez-González *et al.*, uma avaliação do ciclo de vida quanto ao perfil do impacto ambiental associado ao processo de produção de ingredientes farmacêuticos ativos (APIs) por parte da farmacêutica multinacional GlaxoSmith-Kline.<sup>1</sup> Este relatório concluiu que, no estudo do ciclo de vida 'berço ao portão' (do inglês: *cradle-to-gate*) para a produção de um API escolhido, o uso de solventes representa o fator de impacto mais significativo, constituindo cerca de 75% do uso energético, 80% da massa total englobada no ciclo de vida do processo, 70% do potencial de criação de ozono fotoquímico e sendo ainda responsável por 50% dos gases de estufa emitidos. Este relatório conclui ainda que, uma vez que os solventes constituem uma grande porção dos resíduos gerados nestes processos, o tratamento subsequente dos mesmos por incineração representa uma agravante para o uso energético no processo global.

Desde então, ao longo dos anos, esta e outras avaliações têm sido utilizadas como fontes de dados que contribuem para a elucidação do panorama geral da utilização dos solventes tradicionais, os compostos orgânicos voláteis (VOCs), e resíduos a partir destes gerados na indústria farmacêutica e da química fina.<sup>2,3</sup>

Os VOCs constituem perigos para a saúde (toxicidade, carcinogenicidade, etc.) e impacto ambiental negativo, sendo a sua volatilidade uma característica que exponencia o risco de poluição atmosférica e contaminação local. A purificação de meios aquosos contaminados por VOCs no seguimento de processos industriais, ou como consequência indireta destes, implica processos complexos e dispendiosos. Alguns fatores que afetam a capacidade de reciclagem destes solventes, como a possibilidade de formação de azeótropos entre si (o que dificulta

a sua separação), a proximidade entre os pontos de ebulição de vários solventes tradicionais, as suas reatividades, entre outros, contribuem para a percentagem de resíduos gerados.<sup>4,5</sup>

Atendendo à noção de sustentabilidade nos processos de síntese e aos princípios da química verde, que visam a utilização de materiais menos perigosos, menos poluentes e a minimização do uso de solventes, tem sido explorado, nas últimas décadas, o estudo de alternativas aos meios de reação tradicionais, como é o exemplo dos *designer solvents* de entre os quais se destacam, entre outros, os líquidos iónicos (ILs) e os solventes eutéticos profundos (DES).<sup>6</sup>

## 1.2 Os Solventes Eutéticos Profundos

Solventes eutéticos profundos (do inglês: *Deep Eutectic Solvents*, DES), são misturas de dois ou mais compostos que sofrem uma depressão significativa no seu ponto de fusão. Em 2004 estes sistemas foram reportados pela primeira vez por Abbott *et al.* quando se registou um ponto de fusão de -12 °C para uma mistura composta por cloreto de colina/ureia (1:2) (notação frequente que contempla as espécies dos componentes, seguidas da proporção molar em mistura), dois sólidos à temperatura ambiente com pontos de fusão de 302 °C e 133 °C, respetivamente.<sup>7</sup>

Este fenómeno, em que componentes sólidos passam a ser líquidos à temperatura ambiente quando misturados em rácios específicos, deve-se à formação de pontes de hidrogénio intermoleculares entre os grupos doadores e aceitadores dos compostos envolvidos no sistema. Estes sistemas caracterizam-se por propriedades físico-químicas como: maior densidade do que a água (exceto em alguns sistemas hidrofóbicos), elevada viscosidade à temperatura ambiente, baixa condutividade à temperatura ambiente (devido à sua viscosidade), polaridade dependente dos componentes da mistura, afinidade variável a sistemas aquosos (dependendo da sua composição), não-inflamabilidade, não-volatilidade, relativa estabilidade térmica, baixa toxicidade e alta biodegradabilidade.<sup>8</sup>

Após a sua descoberta, os DES têm sido estudados quanto ao seu potencial para substituir os VOCs comumente utilizados como o diclorometano (DCM), metanol (MeOH), clorofórmio, etc., nas suas mais variadas aplicações, mas têm sido ainda testados como alternativa aos líquidos iónicos. Estes últimos, que apresentam como vantagens algumas das propriedades também observáveis nos DES, pecam por terem elevados custos, elevada toxicidade, resistência à biodegradabilidade e por norma, a sua síntese gerar valores de economia atómica que deixam a desejar no que diz respeito à fasquia da sustentabilidade.<sup>9</sup>

No âmbito da síntese ou descoberta de APIs, os DES podem desempenhar tanto a função de solvente como de meio reacional, catalisador, ou todas estas de forma cumulativa. Para além das sínteses orgânicas, os DES são também utilizados em transformações biocatalíticas de relevância farmacêutica, como será discutido nas próximas secções desta dissertação.

## 1.3 A aplicação de DES na Preparação de Intermediários na Síntese de APIs

### 1.3.1 Biocatálise

A biocatálise define-se como a utilização de células ou enzimas obtidas de fontes biológicas de forma a acelerar uma reação.<sup>10</sup> Na indústria farmacêutica, esta noção é fundamental para a preparação de vários APIs, devido à sustentabilidade e eficiência que lhe é associada. A biocatálise constitui uma vantagem de grande valor, pois quando otimizada para desempenhar processos de robustez e em grande escala, confere seletividade nas reações de produção de APIs.<sup>11</sup> No início da sua adoção na indústria farmacêutica, este método foi maioritariamente utilizado em reações com hidrolases, seguindo-se da utilização com cetorreductases, transaminases, aldolases e liases de hidroxinitrilo. Atualmente são investigadas diferentes classes de enzimas que possam ser incorporadas nestes métodos.<sup>12</sup>

Devido a processar-se num meio aquoso contendo tampões de fosfato, a biocatálise dispensa o uso de solventes orgânicos. No entanto, em consequência direta desta condição, a solubilidade dos materiais envolvidos nas reações é limitada.<sup>13</sup> Deste modo, os solventes alternativos constituem uma forma de otimizar processos de biocatálise, não descurando os princípios da química verde. Com isto em vista, contempla-se o desafio de utilizar solventes que confirmem estabilidade e mantenham a atividade enzimática. Apesar de não ser possível para todas as classes de enzimas, existem já relatos de enzimas cujas condições referidas são asseguradas em solventes não-aquosos à base de, por exemplo, glicerol.<sup>14-16</sup>

É na senda deste desafio que se insere a investigação de DES aplicados à biocatálise, havendo já alguma variedade de literatura que reporta o uso dos mesmos em reações de redução, oxidação, hidrólise, esterificação e transesterificação, desempenhadas por células ou enzimas extraídas para este fim.<sup>17,18</sup> Apesar da natureza prototípica destes estudos, coloca-se a hipótese da potencial aplicação destes métodos nos processos de preparação de compostos farmacêuticos.<sup>18,19</sup>

### 1.3.2 Síntese Orgânica Tradicional

Apesar do crescente interesse na biocatálise por parte da indústria farmacêutica, a síntese orgânica tradicional engloba ainda o leque geral de processos de preparação da maioria dos APIs. Reiterando as questões levantadas anteriormente, solventes tradicionais como o metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona, dimetilformamida (DMF), entre outros, tendem a gerar resultados que ficam aquém das metas de sustentabilidade exigidas atualmente pela indústria.<sup>20</sup> Os solventes alternativos cuja aplicação visa superar estes desafios estão ainda longe de substituir o paradigma dos VOCs nesta área, devido em parte ao seu estatuto de novidade e à falta de uma ampla série de estudos quanto à sua aplicação em grandes escalas.

Ainda assim, serão de seguida apresentados de forma sucinta alguns estudos (não representando a totalidade de exemplos existentes), que usam os DES como solvente e/ou catalisador em processos conhecidos da síntese orgânica de moléculas bioativas e com função farmacêutica. Estudos estes que, caso venham, com o passar dos anos, a abranger uma maior variedade de reações em grandes escalas, poderão vir a construir uma base argumentativa a favor da sua implementação ao nível industrial. Esta conjectura toma-se a partir do potencial de alto risco/alto benefício associado a esta iniciativa, bem como os horizontes que se abrem com a utilização de DES como meio de reação no que diz respeito à solução de problemas, específicos ou gerais, que se observam nas sínteses tradicionais.

#### 1.3.2.1 Metátese Carbonilo-Olefina

A metátese entre olefinas é um tema amplamente explorado na síntese de moléculas relevantes, ao contrário da metátese carbonilo-olefina, também conhecida como metátese alcino-carbonilo (ACM).<sup>21</sup> Esta diferença de popularidade deve-se à necessidade de condições fotoquímicas específicas, quantidades estequiométricas de reagentes à base de metais de transição, entre outras condições para a realização da reação de ACM. No entanto, a recente perspetiva quanto à formação de ligações C-C na síntese de moléculas com atividade biológica reavivou o interesse nesta reação.<sup>22</sup>

O *2H*-cromeno, por exemplo, é um bloco estrutural na construção de algumas destas moléculas, sendo um núcleo presente na estrutura de espécies naturais como taninas e polifenóis.<sup>23,24</sup> Uma série de derivados encontrados na literatura exhibe atividade antioxidante, anticancerígena, anticoagulante, fungicida e ainda atividade relacionada com o HIV. Alguns destes são derivados cujas propriedades fotocromicas permitem o estudo da sua função como sondas de fluorescência.<sup>25</sup>

Recentemente foi explorado por Annes *et al.* o uso de DES nas reações de ACM para a síntese de derivados de 2H-cromeno (Figura 1). Utilizando como material de partida um salicilaldeído substituído, foi realizada uma reação de ACM sem recurso a reagentes metálicos e sob condições moderadas.<sup>26</sup> Na tentativa da realização deste feito foram testados vários DES conhecidos na literatura, à base de cloreto de colina (ChCl), como ChCl/U (1:2), ChCl/Gli (1:2), ChCl/EG (1:2) e ChCl/*p*TSA (1:2), a temperaturas e tempos de reação variados. Dos solventes referidos, apenas a mistura composta em parte por ácido *p*-toluenosulfônico (*p*TSA) permitiu a produção do cromeno desejado em quantidades mais do que apenas vestigiais. De todas as condições testadas, a utilização de ChCl/*p*TSA (1:2) a 45-50 °C produziu o melhor rendimento (93%), e um tempo de reação de 8h.

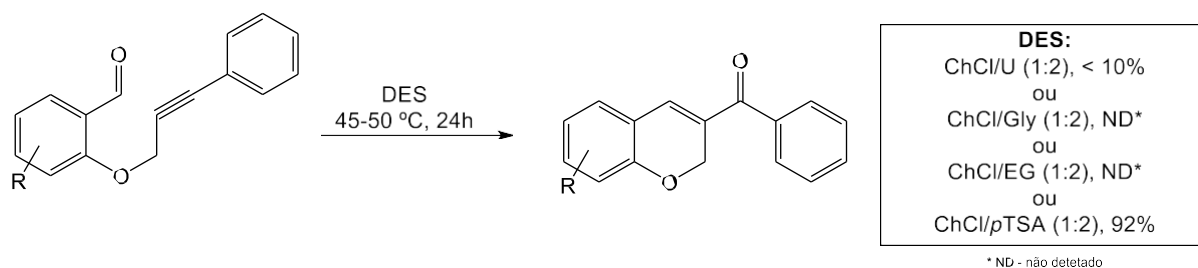


Figura 1 - Reação de ACM para a síntese de derivados de 2H-cromeno, utilizando DES como solventes alternativos

O papel de ambos os componentes ChCl e *p*TSA na catálise foi individualmente testado ao realizar-se a reação em acetonitrilo (ACN). Enquanto a reação com ChCl em ACN não gerou produto, a utilização individual de *p*TSA levou a um rendimento de 33%, deduzindo-se daí a importância do seu caráter ácido. Com base nesta informação, os autores propuseram um mecanismo que segue a hipótese de que a oxifilicidade (a tendência exibida por alguns compostos para formar óxidos por hidrólise ou ao captar um átomo de oxigênio de uma outra espécie) do DES ácido no grupo carbonilo do material de partida promove a ciclização desejada.<sup>27</sup> Os autores concluíram ainda que, por ser possível realizar a reação estudada na ausência de luz, e ao utilizar armadilhas de radicais, é possível excluir a hipótese de um mecanismo radicalar.

No seguimento da otimização descrita, os autores deste estudo sintetizaram diversos derivados a partir deste método. Excetuando os compostos com substituintes de grande impedimento estereoquímico, ou no caso do material de partida contendo um alcino terminal, as variações desta reação obtiveram rendimentos bons a excelentes (61-92%).

Foi ainda investigado o potencial de reciclagem dos DES utilizados. Após a extração dos produtos obtidos do DES com acetato de etilo (AcOEt), o DES foi reutilizado até 5 vezes, com uma redução de rendimento de apenas 2% a 5% entre cada ciclo de utilização.

Este método revela um exemplo da utilidade dos DES, neste caso como solvente, que permite a obtenção de produtos derivados do 2H-cromeno por via de uma reação ACM sem recurso a metais de transição.

### 1.3.2.2 Reações Multicomponentes

A reação de Biginelli, descrita à data de 1893, é alvo de interesse devido ao seu produto principal, as dihidropirimidinonas (DHPM), moléculas de uso farmacêutico por conta das suas funções como bloqueadores dos canais de cálcio, agentes anti-hipertensivos e antagonistas alfa-1.<sup>28</sup> Esta é uma reação multicomponente entre um aldeído, um derivado de ureia (U) e um acetoacetato. O primeiro passo envolve uma base de Mannich, enquanto o último passo, consiste numa reação de condensação que resulta na DHPM pretendida. Os exemplos da utilização de DES em reações de Biginelli têm vindo a aumentar, em função da já ampla lista desta família de reações reportada em literatura.

Foi publicada por Khan *et al.* a síntese de estruturas inéditas de DHPM sob condições sustentáveis e o sucessivo teste do seu potencial como inibidores de colinesterases (AChE e BChE), e monoamina oxidases A e B (MAO A e MAO B).<sup>29</sup> Estas enzimas são alvos estudados para o tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson, depressão e ansiedade. No artigo referido os autores realizaram a reação de Biginelli em cinco misturas de DES diferentes, de forma a preparar 28 derivados de DHPM (Figura 2).

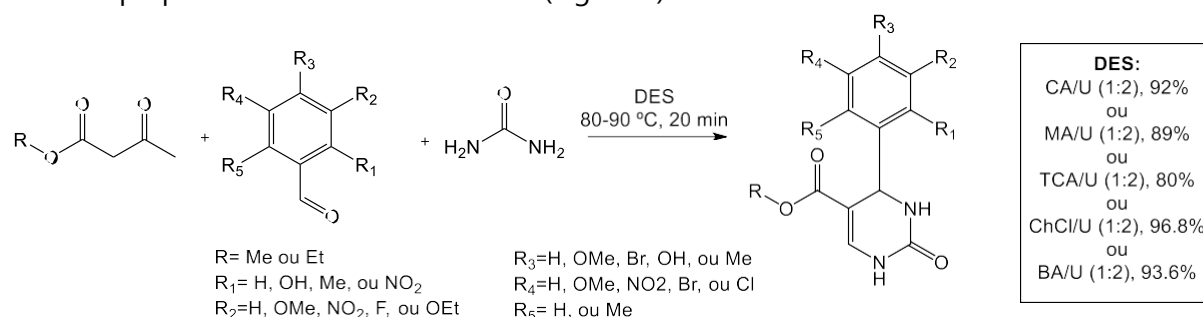


Figura 2 - Reação de Biginelli para a Síntese de DHPMs, utilizando DES como solventes alternativos

Uma das propostas nucleares deste artigo é a utilização de DES compostos em parte por ureia, um dos substratos na preparação de DHMPs, tal como referido anteriormente. Desta forma, para além de constituir o meio da reação, os DES utilizados desempenham o papel de reagente, o que evita a utilização de uma porção adicional de ureia. Primeiramente os autores testaram, com sucesso, a reação com benzaldeído e acetoacetato de etilo como materiais de partida.

Os rendimentos obtidos no modelo de reação para o estudo em causa foram de 92% em CA/U (1:2), 89% em MA/U (1:2), 80% em TCA/U (1:2), 96,8% em ChCl/U (1:2) e de 93,6% em BA/U (1:2), a temperaturas entre os 70-90 °C. Entre estas misturas, ChCl/U (1:2) foi considerado o melhor sistema não só devido ao rendimento observado, mas também a um tempo de reação de apenas 20 minutos. A partir destas conclusões, os autores passaram à síntese dos derivados referidos.

Outro artigo recente descreve os resultados da pesquisa por DES eficientes na preparação de cromenos de indole com atividade biológica.<sup>30</sup> Neste estudo por Alvi *et al.*, vários DES foram aplicados a uma reação modelo entre indole, salicilaldeído e malononitrilo, dos quais mais uma vez se destacou o desempenho do sistema ChCl/U (1:2). O sistema eleito resultou num rendimento de 98%, a uma temperatura e tempo de reação de 70 °C e 30 minutos (Figura 3). Este método foi sucessivamente aplicado a várias espécies de indole substituídas na posição 5, o que resultou em rendimentos de 68-98%.

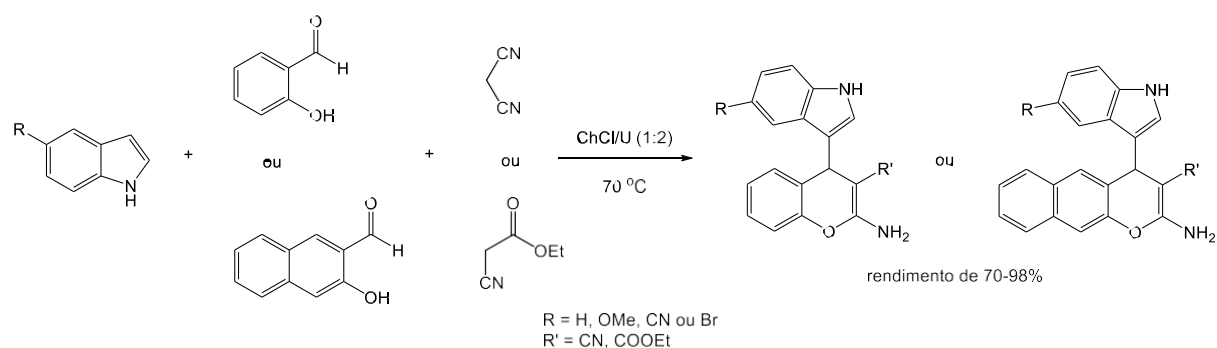


Figura 3 - Esquema reacional geral da preparação de cromenos de indole a partir do uso de ChCl/U (1:2)

O artigo supramencionado refere ainda a possibilidade de substituir o material de partida malononitrilo por cianoacetato de etilo ou o salicilaldeído por 2-hidroxi-1-naftaldeído ou 5-bromo-2-hidroxibenzaldeído (Figura 3). Para o método explorado, a reciclagem do DES resulta na diminuição do rendimento apenas após 4 ciclos de utilização, pelo que os autores concluem que a exequibilidade da mesma, aliada à facilidade de *work-up* constitui um processo mais vantajoso do que o uso de solventes e catalisadores tradicionais.

Os derivados de dihidropirano[c]cromeno e tetrahydrobenzo[b]pirano são espécies orgânicas de origem natural com propriedades biológicas muito semelhantes às de compostos mencionados anteriormente, e que representam outros exemplos de compostos passíveis de obtenção por via de reações multicomponentes.

De um ponto de vista sintético, estes derivados são preparados por uma reação semelhante à já explanada entre um aldeído, malononitrilo e um composto  $\beta$ -dicarbonilo. Entre as

desvantagens apresentadas pelos métodos e catalisadores tradicionais estão os altos custos de produção, impacto ambiental e um longo tempo de reação.

Deste modo, a literatura existente sobre este tópico inspirou Valipour *et al.* a testar o DES ChCl/AA (2:1) com os materiais de partida 4-clorobenzaldeído, malononitrilo e 4-hidroxicumarina (Figura 4A).<sup>31</sup> Ao variar as condições de reação determinou-se que a melhor temperatura para a realização da mesma seria de 100 °C, resultando num rendimento de 90% em 35min. Ao efetuar mudanças estruturais nos materiais de partida à base de grupos doadores (EDG) e atratores (EWG) de elétrons, os investigadores concluíram que os EWG promovem melhores resultados.

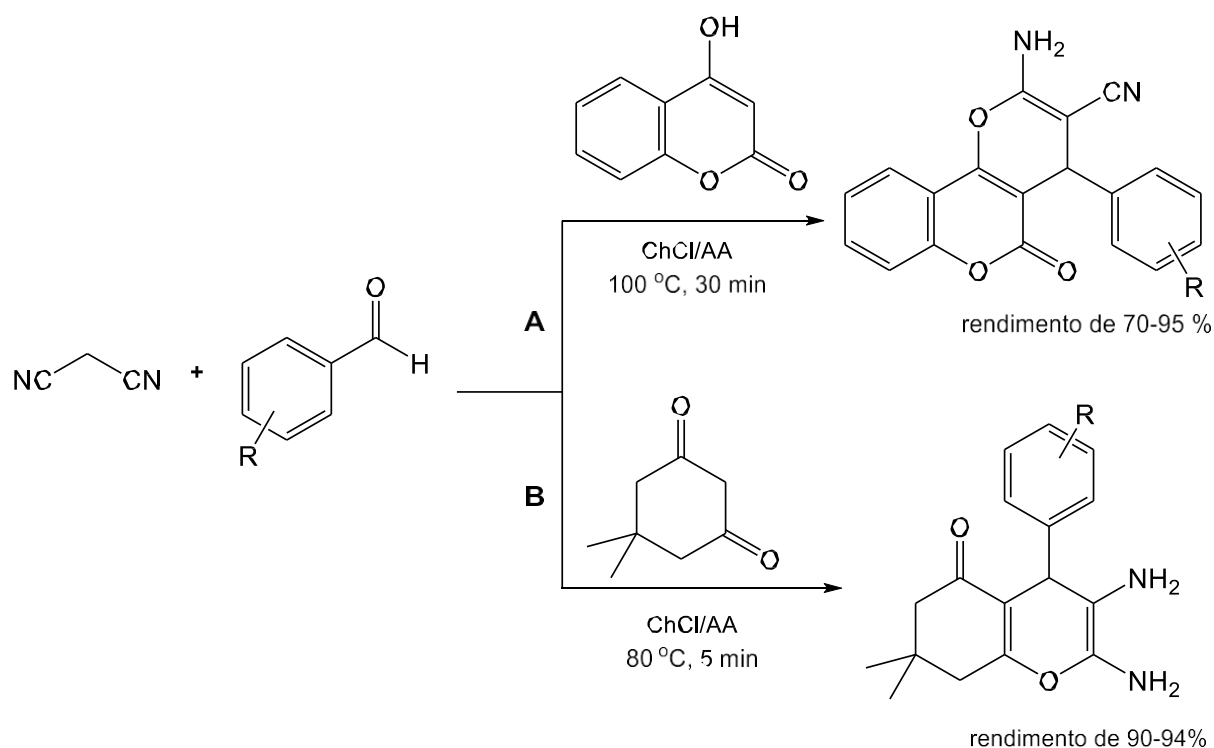


Figura 4 - Abordagem sintética para a síntese de derivados de **A** - dihidropirano[c]cromeno e **B** - tetrahydrobenzo[b]pirano, ao utilizar ChCl/AA como catalizador

A preparação de derivados de tetrahydrobenzo[b]pirano substitui o reagente 4-hidroxicumarina pela dicetona cíclica, a dimedona (Figura 4B) e resulta no rendimento de 97% a 80 °C em apenas 5 minutos de reação. Neste caso, o uso de derivados contendo EWG ou EDG resulta de igual forma em excelentes rendimentos.

Este estudo não deixa de destacar de novo a vantagem de reutilização de DES, sendo que neste caso foi possível uma reciclagem do catalizador de até três ciclos.

### 1.3.2.3 Reações de Ciclização

As ciclizações, uma panóplia de reações conhecidas na química orgânica, de entre as quais se incluem a de Diels-Alder, a ciclização de Nazarov, de Paal-Knorr ou a ciclização promovida por ácidos de Lewis, são reações fundamentais na síntese de compostos para fins medicinais, uma vez que a maioria destes inclui anéis na sua estrutura. É o caso das quinazolinonas, estruturas presentes em mais de 150 alcaloides naturais e em exemplos vastos de produtos farmacêuticos comercializados.

Ghosh et al. estudaram a reação de ciclização entre antranilamidas e aldeídos (aromáticos, alifáticos, heterocíclicos) de maneira a formar a dihidroquinazolinona, conversível à sua forma de quinazolinona sob condições aeróbias.<sup>32</sup> No estudo em causa, a reação entre antranilamida e *o*-tolualdeído foi usada como modelo de teste para a influência e desempenho dos solventes CA/DMU, manose/DMU/NH<sub>4</sub>Cl e L-TA/DMU. O último dos quais cuja aplicação como meio da reação conduziu aos melhores resultados a 90 °C (Figura 5).

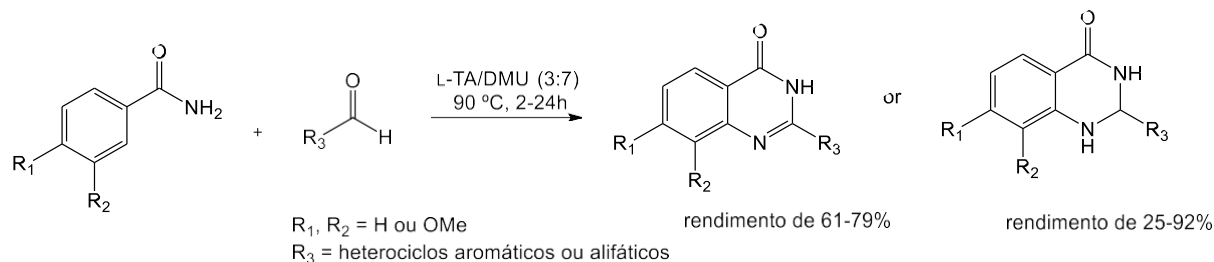


Figura 5 - Esquema reacional da síntese de dihidroquinazolinona ao utilizar L-TA/DMU (3:7) como solvente alternativo

Após a aplicação do DES eleito nas variações da reação em causa, o sucesso da conversão de dihidroquinazolinona a quinazolinona variou com a presença de EWG e EDG nos materiais de partida. A presença de EWG produziu o derivado dihidro- dentro de 2 horas, mas mesmo após 24h não se observa conversão em quinazolinona. Para o uso diversos de materiais de partida alifáticos e aromáticos a forma ciclizada do produto foi obtida após 6-15h, e após 24h aquando da utilização de benzaldeído.

Utilizando ainda uma variação deste método, os autores foram capazes de preparar um alcaloide apelidado de *schizocommunin*, cujas propriedades reportadas incluem a atividade citotóxica citotoxicidade em células de linfoma murino. Enquanto a síntese tradicional desta molécula tem como partida a 2-metil-4(3H)-quinazolinona, um reagente comercial, os autores provam que tratamento de antranilamida com 3 equivalentes de acetaldeído em L-TA/DMU (3:7) se trata de um método mais sustentável para a produção da mesma. Desta abordagem resulta a forma dihidro- do produto, num rendimento de 79% após 2 horas de reação a 90 °C.

A versatilidade deste método verde foi ainda aprofundada por Ghosh *et al.* com a sua investigação para a síntese de quinazolinonas 2,2'- e 2,3-disubstituídas (Figura 6A e 6B, respetivamente).

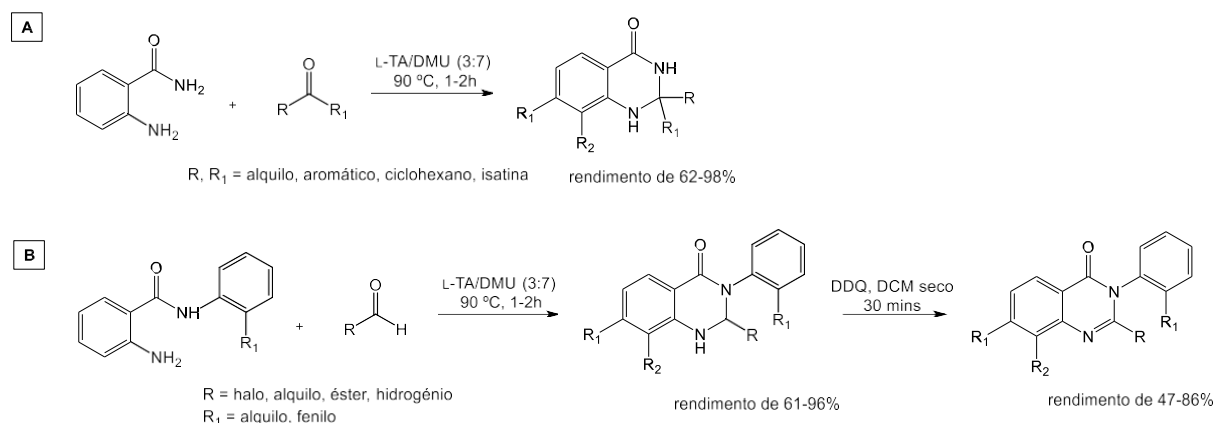


Figura 6 - Abordagem sintética para a preparação de (A) quinazolinonas 2,2'-disubstituídas e (B) quinazolinonas 2,3 disubstituídas, em meio de reação L-TA/DMU (3:7)

O anel de benzimidazole é mais um precursor cíclico encontrado na natureza, presente em moléculas essenciais como a vitamina B12, necessária para a produção de eritrócitos e DNA. São extensos os exemplos de fármacos com inclusão deste núcleo estrutural nas suas moléculas, entre os quais estão fungicidas e antiparasíticos, anti-histamínicos, antiulcerosos, antivirais, etc.<sup>33</sup> A síntese de derivados de benzimidazole num meio reacional de ChCl/U (1:2) foi estudada por Di Gioia *et al.*, através de um modelo de reação entre *o*-fenilenodiamina (*o*-PDA) e benzaldeído que dá origem a dois produtos distintos (Figura 7).<sup>34</sup> Neste estudo foi observada a conversão completa de reagentes para produtos, no entanto, o rácio entre cada um dos dois produtos depende tanto do rácio de reagentes utilizados como das condições da reação. Para um rácio de 1:1 de *o*-PDA e benzaldeído a 60 °C ou 80 °C, o produto 2-substituído (**a**) foi obtido em maior proporção em relação ao produto 1,2-disubstituído (**b**), cuja produção em maior proporção é favorecida pela reação num rácio 1:2 entre os reagentes mencionados.

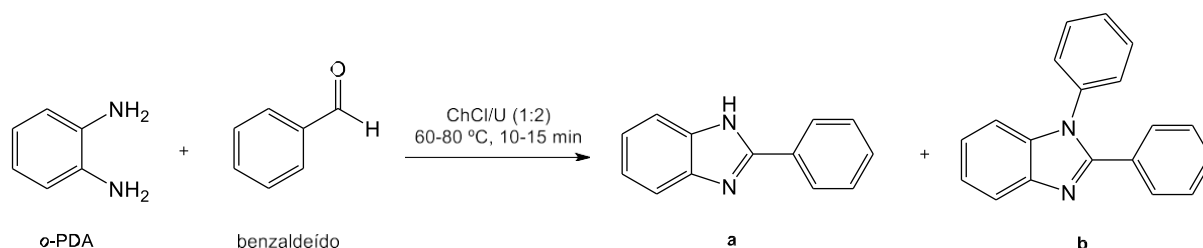


Figura 7 - Síntese de dois derivados de benzimidazole, 2-substituído (a) e 1,2-disubstituído (b) através da reação em ChCl/U (1:2)

De seguida, os autores prepararam um DES de composição ChCl/*o*-PDA, de forma a incluir um dos reagentes na mistura eutética (Figura 8). Concluiu-se que foi possível obter rendimentos semelhantes à reação modelo, com a particularidade da seletividade do produto obtido com base na quantidade de equivalentes de benzaldeído utilizado, sem afetar o rendimento da reação (97% e 95% de rendimento para o produto 2-substituído e 1,2-disubstituído, respetivamente).

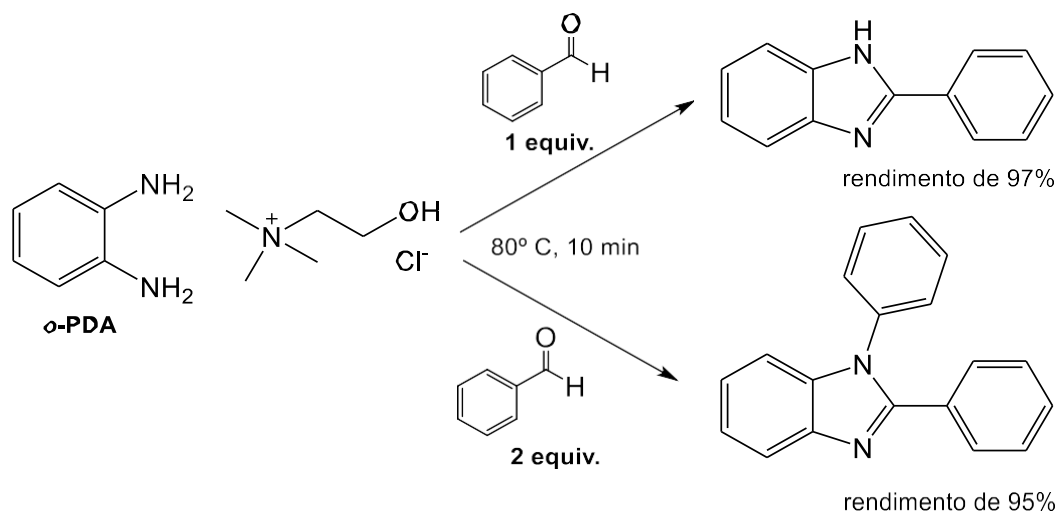


Figura 8 - Síntese seletiva dos dois derivados de benzimidazole com base na reação com o sistema eutético ChCl/*o*-PDA na função de solvente e reagente

A maioria das vantagens relacionadas com os DES foi também observada neste último estudo apresentado. Nomeadamente, a reciclabilidade do solvente, a facilidade de *work-up*, a realização das reações em condições moderadas e, neste caso o *scale-up* até 20 mol com um rendimento de até 93%.

#### 1.3.2.4 Reações de Condensação

Uma reação entre duas moléculas que formam uma única, de forma geral com a perda de água, é chamada uma reação de condensação. Entre as reações de condensação mais comuns estão as aldólicas, as de Knoevenagel, Dieckman e de Claisen.<sup>35</sup>

Os compostos derivados de rodanina (um composto cujo grupo central é constituído pela tiazolidina, heterocíclico de 5 membros, não confundir com rodamina), são relevantes para o desenvolvimento de fármacos relacionados com a diabetes tipo 2 e a sua preparação é feita pela condensação de Knoevenagel. Na literatura, a concretização destas reações por métodos alternativos (para além dos típicos métodos tradicionais) tem já sido reportada, por exemplo, com a inclusão de tecnologia de micro-ondas e catalisadores verdes.<sup>36-38</sup>

No estudo recente por Hesse *et al.* foi descrita a preparação de derivados de rodanina, por via da reação de Knoevenagel, em sistemas eutéticos.<sup>39</sup> Os autores do trabalho referido inspiraram-se em sínteses anteriores, em que DES à base de L-prolina são utilizados noutras reações de Knoevenagel. Para este efeito, o sistema Pro/Gli (1:2) revela capacidade de reciclagem. Inicialmente, foi testada a condensação entre vanilina e rodanina no DES mencionado à temperatura ambiente (Figura 9), dando origem a um rendimento de 57%, à semelhança de estudos prévios para a mesma reação a 90 °C em ChCl/U (1:2).<sup>40</sup> Ao conduzir a reação em Pro/Gli (1:2) a 60 °C, o rendimento subiu para um máximo de 94%.

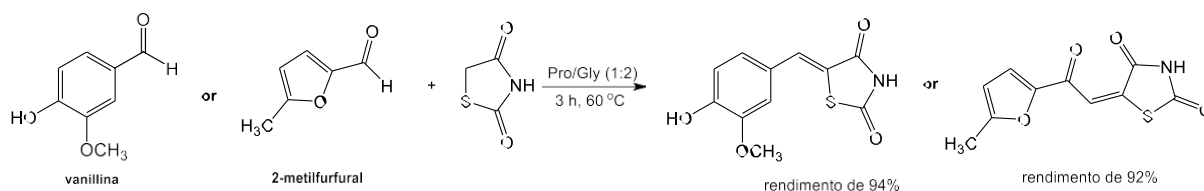


Figura 9 - Abordagem sintética para a preparação de derivados de rodanina, utilizando Pro/Gli (1:2) como solvente

Ao replicar a reação em ChCl/U (1:2), mas a uma temperatura mais baixa de 60 °C, foi obtido um rendimento de apenas 20%. No entanto, ao adicionar uma quantidade catalítica de prolina observa-se um aumento para 30%. Os autores do artigo em causa colocam a hipótese de um mecanismo que passa pela formação de um ião de imina, catalisada pela prolina, ou em alternativa, pela ativação dos grupos carbonilo pelo DES.

Para uma outra variante da reação que usa 5-metilfurfural como substrato (alternativa à vanilina), levada a cargo pelos mesmos investigadores, observou-se um rendimento de 92% em Pro/Gli (1:2), comparado com os rendimentos de 20% em ChCl/U (1:2) e 75% em ChCl/U (1:2) contendo quantidades catalíticas de L-prolina. As condições de melhor rendimento foram aplicadas a diferentes aldeídos e os derivados de rodanina foram daí obtidos com rendimentos de 63-92%.

As chalconas são outra classe de compostos obtidos por reações de condensação, nomeadamente pela condensação de Claisen-Schmidt. São derivados de flavonóides e, havendo um extensivo leque de exemplos de chalconas de ocorrência natural, são moléculas com atividade biológica reconhecida, especialmente como antioxidante e anti-inflamatória.<sup>41,42</sup>

Ao longo dos anos foram empregues alternativas para a preparação destas estruturas orgânicas, desde líquidos iónicos a reações sem solventes.<sup>43,44</sup> Recentemente, foi investigada a aplicabilidade dos DES a estas reações por Cardellini *et al.*<sup>45</sup> Os autores citados prepararam um novo DES composto por 3-(ciclohexildimetilamonio)propano-1-sulfonato (SB3-cy) e (1S)-(+)-10-ácido sulfónico de cânfora (CSA), uma mistura que posteriormente toma funções de meio de reação e catalisador, como muitos outros DES mencionados previamente. De forma a testar o desempenho do DES mencionado, foram misturados benzaldeído e acetofenona a 90 °C (Figura 10). Ao utilizar os reagentes em proporções de 1:1, uma comparação entre várias temperaturas impostas à reação levou a concluir que as temperaturas mais elevadas (140 °C) dão origem a melhores rendimentos. No entanto, de forma a otimizar a vertente 'verde' da reação, e não descurando a importância de um bom rendimento, os autores mantiveram a temperatura eleita a 90 °C, equilibrada com um tempo de reação de 16 h. Seguidamente, foram preparados vários derivados a partir da combinação entre benzaldeído e acetofenonas mono- e di-substituídas e, por sua vez, a combinação de acetofenona com benzaldeído mono- e di-substituído (Figura 10).

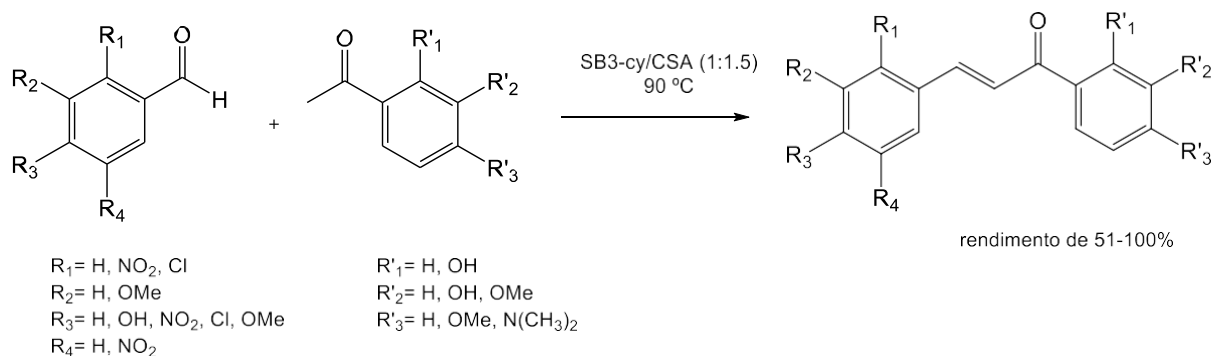


Figura 10 - Síntese de derivados de chalcona pela reação de Claisen-Schmidt mediada pelo sistema eutético SB3-cy/CSA (1:1,5)

Em todas as variantes foram obtidos rendimentos bons ou excelentes (51-100%). O estudo da reciclabilidade do DES concluiu que mesmo até quatro ciclos de utilização, o mesmo não perde eficácia que se traduza na forma de rendimento.

### 1.3.2.5 Síntese Total Total de APIs

A literatura até agora referida demonstrou vários exemplos do potencial que os DES têm na otimização de reações singulares, mas alguns artigos de destaque nesta matéria reportam a aplicação destas abordagens sustentáveis a vários passos de reações sucessivas, ou vias sintéticas na integra, a partir de estruturas simples e disponíveis comercialmente.

É o exemplo da síntese do composto conhecido como PZ1. Trata-se de um ligando destinado a múltiplos recetores alvo, nomeadamente na inibição da acetilcolinesterase (AChE), alvo explorado no tratamento da doença de Alzheimer.<sup>46</sup> Este composto pertence à família do benzimidazole, já previamente referida.

A síntese original de PZ1 envolve vários passos que requerem reagentes tóxicos como o acetonitrilo, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), DMF e o hidrato de hidrazina, de risco carcinogénico, reagentes cuja a utilização é evitada na via construída por Piemontese *et al.* auxiliada por sistemas eutéticos (Figura 11).

O primeiro passo da síntese de PZ1 compreende uma reação sem recurso a solventes, de rendimento substancial, não constituindo assim um problema para o objetivo de otimização. No entanto, a segunda reação da via, uma benzilação no terminal de piperazina da molécula, exige no seu método original o uso de TEA e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em acetonitrilo a 50 °C por 3h de reação. Os autores da investigação em causa concluem que a estratégia de otimização mais promissora para esta reação é a substituição do ACN por um meio de reação composto por ChCl/PG (1:3) ou por Bu<sub>4</sub>NCl/Gli (1:4) a 50 °C, utilizando TEA como base, o que resulta em rendimentos de 64% e 68%, respetivamente, após 24h.

O próximo passo otimizado é a desproteção da ftalimida. Este passo utiliza originalmente hidrato de hidrazina em refluxo em etanol, com um rendimento de 95%. Ao mudar estas condições para metilamina (MeNH<sub>2</sub>) em ChCl/Gli (1:2) e 40 w% água, obteve-se a amina desprotegida com um rendimento semelhante, de 95%. Alternativamente, ao usar a mistura eutética ChCl/PG (1:3) em 40 w%, foi observada uma redução significativa no rendimento da reação (45%).

Paralelamente, a síntese de 2-hidroxifenilbenzimidazole, que é posteriormente acoplado com a amina anterior, também foi estudada. O primeiro passo (**Passo 4** na Figura 11) consiste na reação de ciclização entre a ácido 3,4-diaminobenzóico e salicilaldeído. O método original é realizado na presença de DMA tóxico, a uma temperatura elevada (100 °C) e com um tempo de reação de 12h. A alternativa proposta otimiza o tempo de reação para 30 minutos e a uma temperatura de 50 °C, na presença de DES e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> como agente oxidante. De entre ChCl/Gli (1:2), ChCl/U (1:2) e ChCl/LA (1:2), o primeiro foi determinado como o de melhor rendimento. Uma observação relevante retirada deste processo foi o facto de o produto de ciclização precipitar da mistura de ChCl/Gli após diluição em água, o que permite um fácil isolamento do produto. De forma geral, a otimização deste passo traz melhorias não só para a sustentabilidade do processo, mas também para o rendimento (67% originalmente e 84% após otimização), tempo de reação e temperatura necessários.

O último passo de acoplamento (**Passo 5**, Figura 11), entre a amina do **Passo 3** e o ácido carboxílico do **Passo 4**, é convencionalmente realizado com o uso de *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) e *N*-Hidroxisuccinimida (NHS) em DMF, a 25 °C durante 60h, o que resulta num rendimento original de 21%. O uso de ChCl/PG (1:3) em substituição de DMF dá origem a uma reação de rendimento de 30% com um tempo de reação igual ao original, mas a 60 °C.

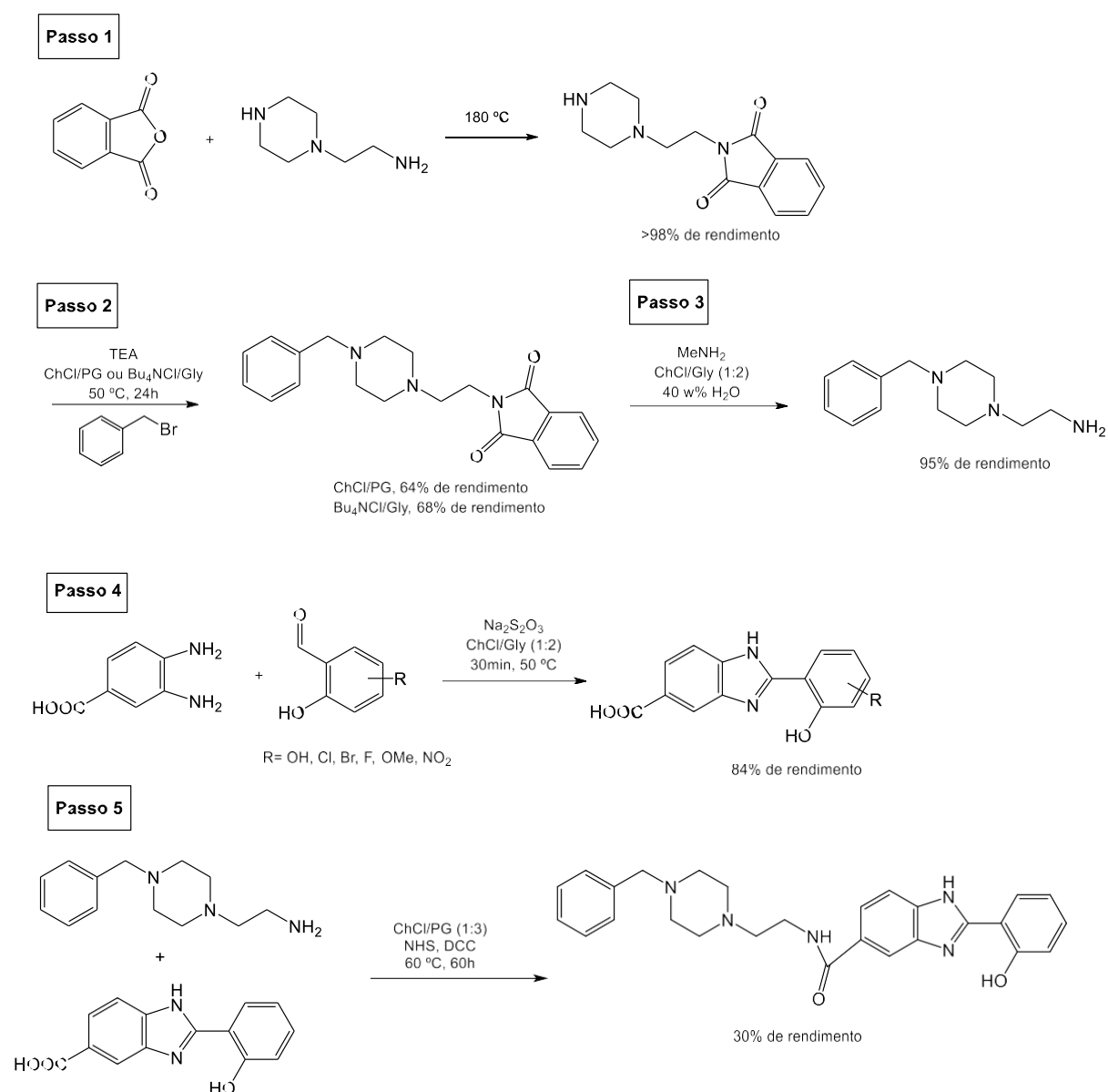


Figura 11 - Síntese total do composto PZ1, utilizando DES como solventes alternativos

Num outro estudo, também inspirados pela crise climática e pela necessidade de mudanças no paradigma de utilização de solventes, Quivelli *et al.* descreveram métodos semelhantes para a preparação de Thenfadil.<sup>47</sup> Este composto, que se trata de um anti-histamínico de primeira geração, é utilizado no tratamento de alergias como a urticaria, rinite, asma e alergias sazonais. Um fármaco escolhido pelos autores também devido à sua elevada atividade e

baixa toxicidade quando comparado com o metapirileno, outro fármaco usado para fins semelhantes.

De acordo com os autores, o método original de preparação de Thenfadil, patenteado em 1951 ainda é utilizado para a produção deste composto na sua forma comercializada. Método este que se baseia na reação em tolueno em refluxo, e na presença de  $\text{NaNH}_2$ , de um derivado de piridina (que contém na sua estrutura 2-dimetilamina etilamina) com 3-bromoetil-tiofeno.

O procedimento desenvolvido no artigo que otimiza este processo consiste em 2 passos numa só reação (*one-pot*) (Figura 12). O primeiro passo é uma aminação redutiva, com a adição da diamina a 3-tiofenocarboxaldeído em  $\text{ChCl}/\text{Gli}$  (1:2) ou  $\text{ChCl}/\text{U}$  (1:2), à temperatura ambiente e na presença de  $\text{NaBH}_4$ . Uma reação que resulta no rendimento de 98% após 3h de reação.

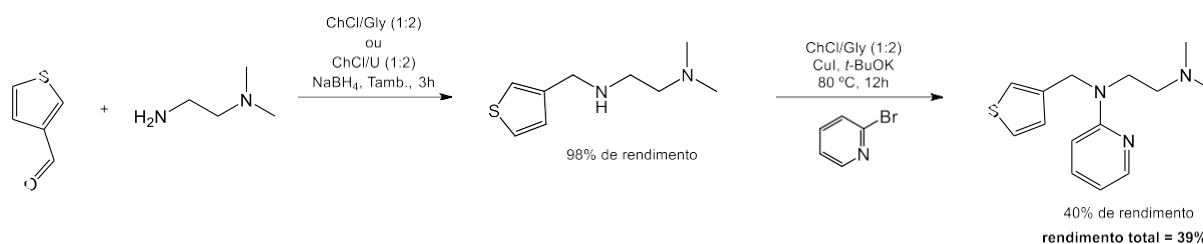


Figura 12 - Síntese total de Thenfadil, utilizando DES como solventes alternativos em ambos os passos da síntese

O segundo passo é um acoplamento C-N de Ulmann em que o produto da reação anterior reage com 2-bromopiridina, iodeto de cobre e *tert*-butóxido de potássio, como base, em  $\text{ChCl}/\text{Gli}$  (1:2) a 80 °C. Este segundo passo tem um rendimento de 40%, o que significa que o rendimento global da via sintética é de 39%, uma melhoria quando comparado com o rendimento de 30%, observado para o método original, reportado por Campaigne e LeSuer.<sup>48</sup>

De forma a quantificar e validar a otimização desta síntese em termos de sustentabilidade em comparação com o método convencional, foram tidas em consideração métricas da química verde como a economia atômica (AE), a eficiência de massa da reação (RME), rendimento de massa efetivo (EM), intensidade de massa (MI), intensidade da massa de processo (PMI), e ainda rendimento espaço-tempo (STY), intensidade de renováveis (RI) e percentagem de renováveis (RP). O cálculo da maioria destas métricas demonstra o teor da melhoria que a otimização de síntese elaborada pelos autores representa em termos de sustentabilidade. É o exemplo da RME, originalmente de 4,5% e neste artigo calculada em 14,1%, ou EM com um aumento de 0,6% para 6,7%.

Os autores exploraram ainda o *scale-up* do processo desenhado, ao aumentar a massa do substrato para 50 g e a de DES para 500 g e verificar que o rendimento obtido não sofre decréscimo. O método é de seguida aplicado a substratos análogos como a tripelenamina, metafenileno e tonzilamina, de onde são obtidos rendimentos de 39%, 44% e 39%, respetivamente.

Finalmente, este artigo conclui que, enquanto a produção atual do fármaco em causa tem um custo de 325 €/50 mg, estima-se que ao aplicar o método desenvolvido os custos poderão descer para 0,365 €/51,6 mg.

## 1.4 Quinolonas

### 1.4.1 Preâmbulo

Nos capítulos anteriores foi dado o devido relevo ao papel que os solventes eutéticos profundos têm já desempenhado no mundo da investigação em química orgânica, especificamente na produção de ingredientes com função farmacológica ou intermediários dos mesmos. No entanto, sendo a utilização de DES como meio de reação uma metodologia relativamente pouco investigada nesta área, surge a oportunidade de a explorar de forma inédita em reações e compostos de relevância significativa, como é o caso das quinolonas.

Os seguintes subcapítulos detalham de forma aprofundada as particularidades associadas a estas estruturas e o seu papel no contexto do objetivo desta dissertação, o que lhes deve o destaque nesta introdução.

### 1.4.2 Contexto histórico e destaque

As quinolonas são uma família de compostos sintéticos descoberta por Lesher *et al.* quando, em 1962 se identificou a formação do ácido nalidíxico como sub-produto da síntese de cloroquina, um fármaco utilizado no tratamento da malária.<sup>49</sup> Desde então, a construção de inúmeros derivados de quinolonas gerou interesse quanto ao potencial associado tanto ao mecanismo de ação destas moléculas como antibiótico, e à sua potência e tempo de eliminação por parte do metabolismo humano, como às variações destas mesmas propriedades por efeito das transformações estruturais, possíveis pela inclusão de diferentes grupos funcionais.<sup>50</sup>

Estes antibióticos atuam geralmente como inibidores da topoisomerase II e/ou IV, enzimas responsáveis por conferir propriedades vitais na estrutura do DNA bacteriano.<sup>51</sup> O controlo da seletividade do ataque destes antibióticos a diferentes grupos de bactérias, mais uma

vez, pela alteração de substituintes na estrutura das quinolonas, é também um dos fatores que contribuiu para a permanência do interesse neste tópico por parte dos investigadores até aos dias de hoje.<sup>52</sup>

Na sua génese, a optimização da estrutura das quinolonas levou à inclusão do átomo de flúor na posição 6 ou na posição 8, o que leva ao melhor desempenho na inibição e penetração na bactéria alvo, e uma melhor absorção e tempo de vida do composto no organismo, respetivamente. A introdução deste grupo funcional marca o início da segunda geração de quinolonas, por este motivo doravante designadas fluoroquinolonas (Figura 13).<sup>51</sup>

Gerações diferentes destes compostos exibem eficácia em diferentes espécies de agentes patogénicos, o que corresponde, por sua vez, à sua utilidade no tratamento de um leque amplo de infeções. As fluoroquinolonas são notoriamente utilizadas no tratamento de infeções urinárias e respiratórias, bem como na medicina veterinária.<sup>53</sup>

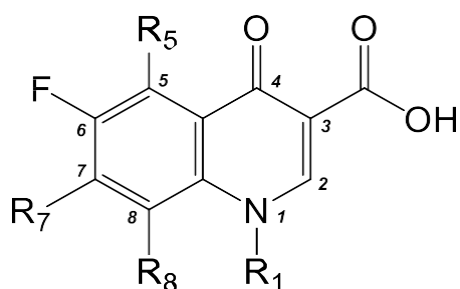


Figura 13 - Estrutura típica de uma fluoroquinolona

### 1.4.3 Síntese de Fluoroquinolonas

Há duas abordagens comumente utilizadas para a síntese convencional das fluoroquinolonas bicíclicas, a sub-variedade de compostos a explorar nesta tese (em oposição às fluoroquinolonas policíclicas).<sup>53</sup> Um dos métodos baseia-se na condensação de anilinas fluoradas (ou por vezes 2-aminopiridinas) com um etoximetileno, cianoacetato ou acetoacetato para formar enaminas, seguida de uma reação de ciclização auxiliada por ácido polifosfórico (PPA) (Figura 14). O segundo passo desta via é conhecido como reação de Gould-Jacobs e levanta obstáculos dado a necessidade de solventes com elevados pontos de ebulição. Por este motivo é costume efetuar esta reação em éter difenílico, solvente bastante nocivo para o meio ambiente.

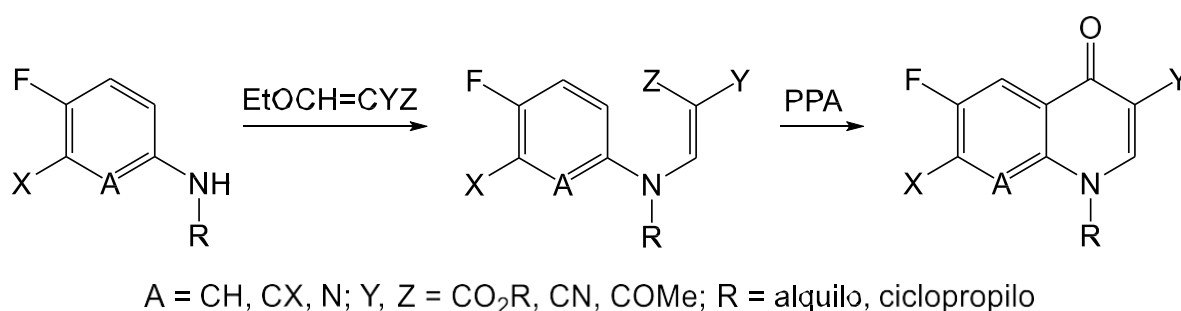


Figura 14 - Síntese de fluoroquinolonas a partir de anilinas fluoradas. Esquema adaptado de Charushin, V. N. et al. Fluoroquinolones: Synthesis and Application. in Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2 111–179 (Springer International Publishing, Cham, 2014)

A outra abordagem, apesar de se tratar de uma via sintética composta por mais passos (Figura 15), tem a vantagem de prescindir da reação de Gould-Jacobs, tendo sido por isto mais estudada no âmbito da otimização, como é o exemplo da sua forma abreviada no esquema da Figura 16, conhecida como o método de Grohe. Assim, este exemplo de versão otimizada deste segundo método tem como ponto de partida um derivado de benzoílo com grupos halogeneto no seu anel aromático, que reage por norma com o reagente 3-dimetilaminoacrilato de etilo ou outra variação de dimetilamina semelhante, conforme a cadeia alifática desejada. Esta otimização permite a supressão de uma reação de adição necessária na versão original. A espécie intermediária resultante dos passos posteriores sofre uma ciclização com auxílio de uma base como o carbonato de potássio ou o hidreto de sódio, que catalisa a reação em DMF ou acetato de etilo. Tipicamente, a desproteção do éster para a sua forma de ácido carboxílico ocorre após a ciclização.<sup>54</sup> Como já foi referido, esta abordagem tem sido otimizada de formas diversas com o objetivo de reduzir o número de passos de síntese ou a inclusão de grupos funcionais adicionais (por exemplo através de reação de substituição na posição 7).<sup>53-55</sup>

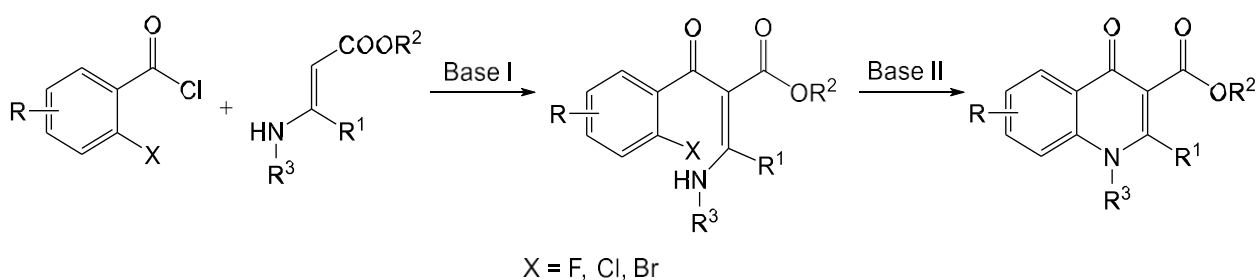


Figura 15 - O método de Grohe, um modelo otimizado do método de síntese de fluoroquinolonas a partir de derivados de benzoilo fluorados. Esquema adaptado de Grohe *et al.* Cycloaracylierung von Enaminen, I. Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäuren in Liebigs Annalen der Chemie 29-37 (1987)

### 1.4.4 Objetivo

O objetivo principal do trabalho que se segue é a execução completa da via sintética de um análogo da ciprofloxacina pelo método de Grohe, patenteado pela Bayer, contemplando a incorporação de solventes eutéticos profundos como meio de reação em processos originalmente realizados em dioxano, tolueno e DMF (Figura 16).<sup>56,57</sup> Pretende-se por esta abordagem criar, para as reações específicas em estudo, um ponto de partida para a otimização das condições de reação do ponto de vista ambiental, sustentável e da prevenção da formação de resíduos derivados da utilização de VOCs. No decorrer do trabalho experimental planeado será ainda averiguada a possibilidade da otimização da eficácia e rendimentos através da aplicação de DES adaptados à especificidade das reações em causa.

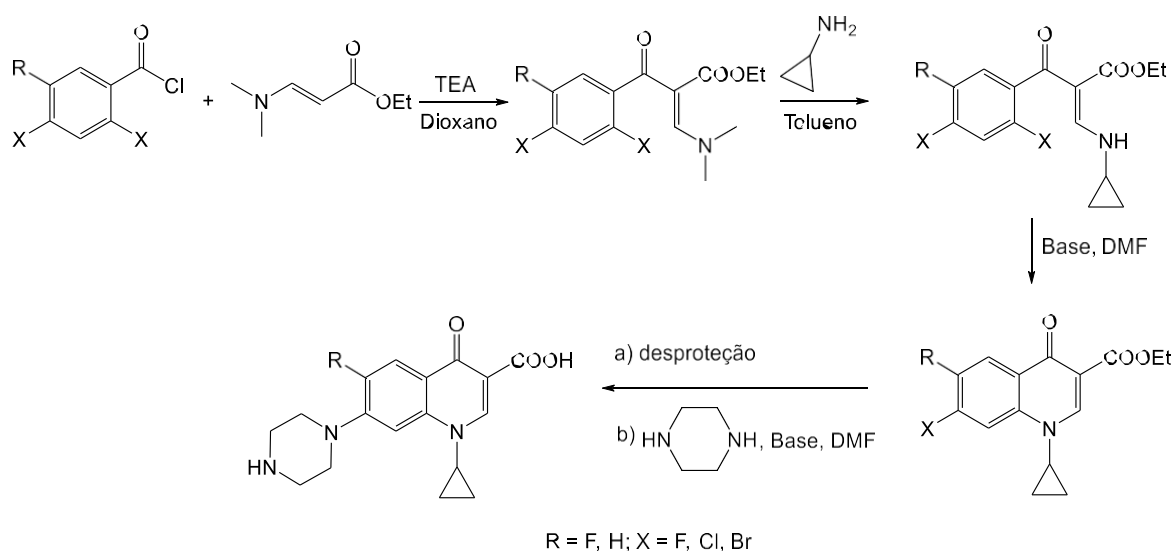


Figura 16 - Esquema da via sintética a replicar, com base na síntese de ciprofloxacina pelo método de Grohe





## DISCUSSÃO E RESULTADOS

### 2.1 Síntese de derivados de 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo

Com base na patente do método de Grohe, da Bayer, que aqui se pretende adaptar, a via sintética planeada começa pela reação entre um benzoílo (**1a-c**), que se pode encontrar substituído por grupos halogeneto nas posições *orto* e *para*, e o 3-(*N,N*-dimetilamino)acrilato de etilo (**2**) (Figura 17).<sup>56,57</sup>

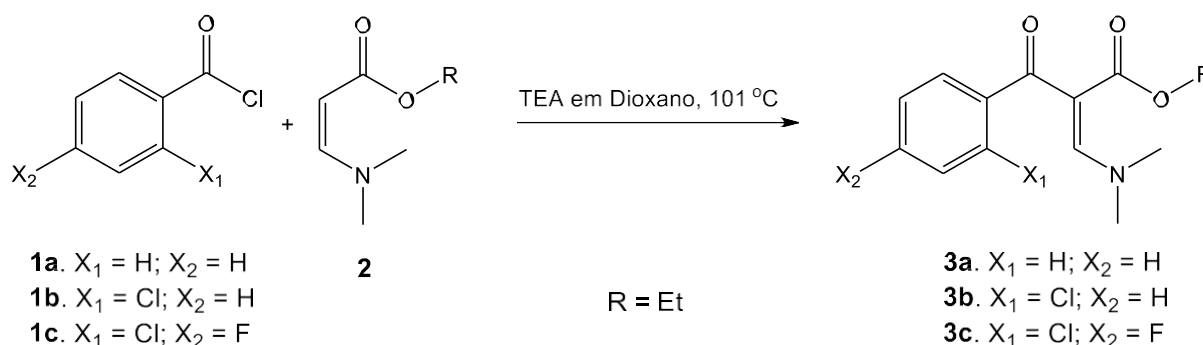


Figura 17 - Esquema reacional do primeiro passo da via sintética planeada (síntese de 3a-c) com base na patente do método de Grohe para síntese de fluoroquinolonas

Esta reação trata-se de uma substituição nucleofílica no grupo carbonilo cujo mecanismo é proposto na Figura 18. Nesta reação catalisada pela trietilamina (TEA), um reagente básico, a região nucleofílica do acrilato ataca a região eletrodeficiente do cloreto de ácido, no que dá origem à formação de ácido clorídrico como subproduto, derivado do cloreto enquanto grupo de saída.

A patente que esteve por base deste trabalho reporta um rendimento de 89% para a síntese do derivado 2-(2,4-dicloro-5-fluorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de metilo. Neste

trabalho, os ensaios para a reação em cima descrita foram realizados com o objetivo de sintetizar os produtos **3a-c**, como será discutido nos seguintes subcapítulos.

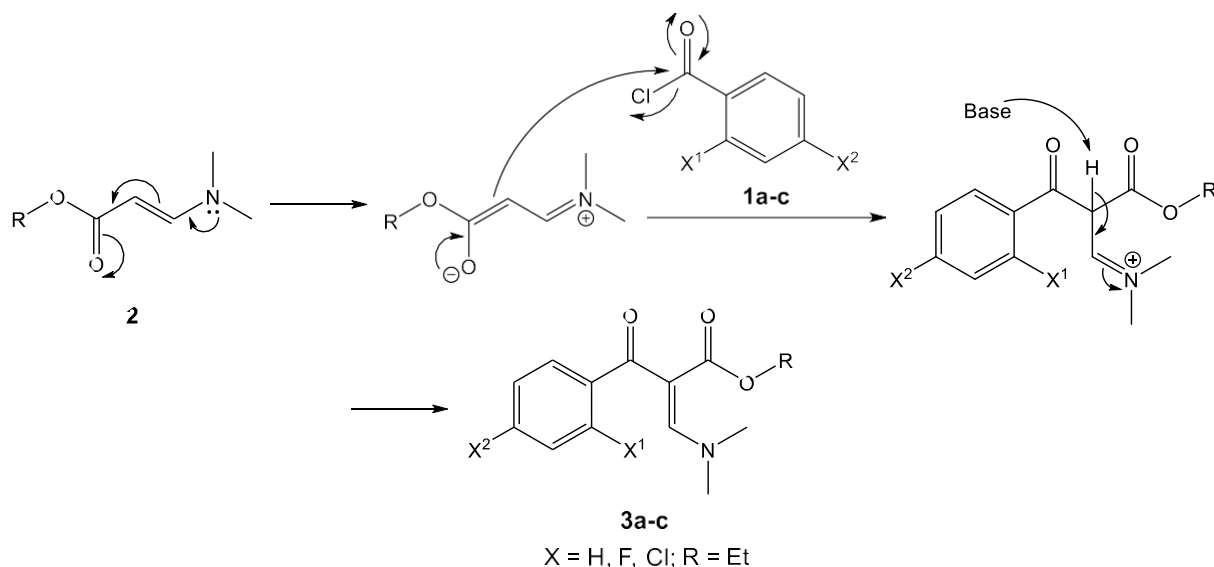


Figura 18 - Mecanismo proposto para a síntese de derivados de **3a-c**, uma substituição nucleofílica no grupo carbonilo

### 2.1.1 Síntese do 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (**3a**)

Foram realizados ensaios da síntese de **3a** em dioxano como solvente, a partir do cloreto de benzoílo (**1a**, sem substituintes halogenetos no seu anel aromático), como representado na Figura 19. Estas moléculas foram utilizadas como o objetivo de otimizar as condições de reação enquanto se aguardava a chegada do material de partida **1c** (que será referido posteriormente).

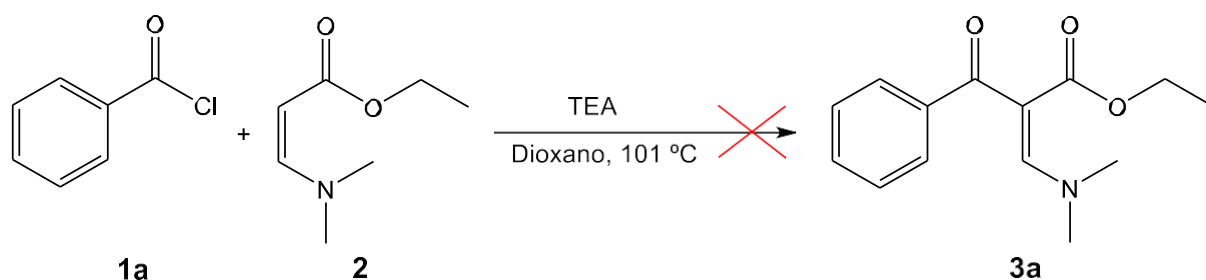


Figura 19 - Esquema reacional da síntese de **3a** (sem sucesso)

Para os ensaios que seguem as condições da reação modelo foram adicionados 1,2 equivalentes do reagente **2** e TEA em relação ao cloreto de benzoílo, e a reação é inicialmente deixada em agitação durante 45min e só depois aquecida a refluxo. No entanto, não foi

possível obter o produto desejado. Foi avaliado posteriormente o resultado da alteração da ordem de adição dos reagentes, que tal como a reação inicial, dá origem a uma mistura de compostos na forma de um óleo castanho, representada na placa de TLC por várias manchas, a partir da qual não foi possível isolar o produto desejado. Tanto a tentativa de recristalização em MeOH/H<sub>2</sub>O sugerida no protocolo, ou noutros solventes de recristalização como Et<sub>2</sub>O e éter de petróleo foram insuficientes para a precipitação de um produto isolado, e as várias tentativas de purificação por coluna cromatográfica resultam no isolamento de espécies co-eluídas, cujo espetro de <sup>1</sup>H RMN revela não constar da estrutura esperada. Concluindo-se, mesmo após várias alterações à aplicação do método a este material de partida, que não foi possível obter o produto esperado.

### 2.1.2 Síntese do 2-(2-clorobenzoí)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3b)

A síntese de **3b** difere no material de partida do subcapítulo anterior pela inclusão do substituinte cloreto na posição *orto* do benzoílo (Figura 20). Tal como nos ensaios para a síntese de **3a**, esta reação serviu de tentativa de otimização das condições de reação a partir do reagente **1b** (disponível desde início em laboratório), enquanto se esperava pela chegada de um reagente com substituinte halogeneto na posição *para* em relação ao grupo cloreto de ácido.

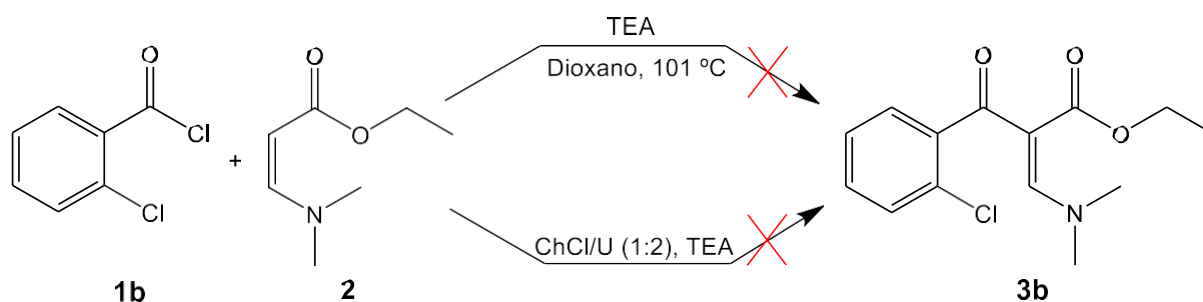


Figura 20 - Esquema reacional da síntese de 3b (sem sucesso)

As variações referidas para a versão anterior foram aplicadas de igual forma para esta, dando origem a resultados idênticos. Ainda assim esta reação foi testada mediante a substituição do dioxano por ChCl/U (1:2). A existência de vários exemplos na literatura da utilização deste DES como solvente alternativo permite a comparação dos resultados obtidos com registos prévios. Outro fator que leva à escolha deste solvente alternativo é o facto de ser um DES de pH básico (quando são formadas soluções aquosas em mistura com este solvente), colocando-se portanto a hipótese de a basicidade associada ao solvente constituir uma vantagem para a realização desta reação. Foram misturados 7 g deste solvente com 5 mmol de reagente

limitante (**1b**), porém, esta adaptação foi, mais uma vez, de insucesso na produção do derivado desejado, pois mesmo após a separação entre o crude obtido e o meio reacional eutético, através de extrações com DCM e sucessiva lavagem da fase orgânica com água destilada, o isolamento de espécies orgânicas por coluna cromatográfica teve resultados comparáveis aos das tentativas realizadas para o isolamento do produto anterior.

Tabela 1 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto **3b**)

DES/solvente utilizado	Teor de água (massa)	Rendimento
Dioxano seco	N/A	Não obtido
ChCl/U (1:2)	1%	Não obtido

### 2.1.3 Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (**3c**)

A reação a partir do cloreto de benzoílo com o substituinte cloreto na posição *orto* e o fluoreto na posição *para*, foi de entre os três substratos testados, a única que deu origem a resultados positivos na emulação da reação modelo da patente. Tendo sido testada numa maior variedade de solventes alternativos (Figura 21). Coloca-se a hipótese de que a existência de substituintes halogenetos no anel aromático do material de partida o tornam mais reativo e por sua vez contribuem para a formação do produto desejado. Esta hipótese é sustentada pelo facto de que, os substituintes halogenetos são grupos EWG, responsáveis por atrair den-

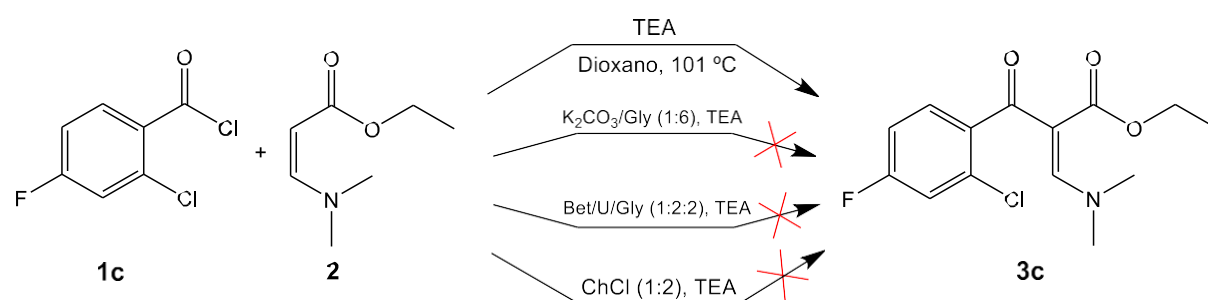


Figura 21 - Esquema reacional da síntese de **3c** (sucesso apenas para o uso de solvente orgânico tradicional)

sidade eletrônica, tornando a região do carbonilo mais eletrodeficiente e suscetível ao ataque nucleofílico.<sup>58</sup>

Após a confirmação da formação do produto desejado o mesmo foi obtido por purificação cromatográfica, visto não ter sido possível obtê-lo por recristalização. O rendimento

obtido para esta reação em solvente tradicional foi de 30%, sendo o produto um sólido amarelo-escuro.

Os DES testados como solvente alternativo para esta reação foram  $K_2CO_3/Gli$  (1:6),  $ChCl/U$  (1:2), e  $Bet/U/Gli$  (1:2:2), primeiro na ausência de TEA e posteriormente com a adição da mesma. O primeiro DES referido foi aplicado a esta reação devido ao seu pH básico, à semelhança de  $ChCl/U$  (1:2), e ao sucesso obtido pela sua aplicação em sínteses orgânicas por parte de Beyzaei *et al.*<sup>59</sup> O raciocínio por detrás da escolha da mistura  $ChCl/U$  (1:2) foi o mesmo que para a síntese de **3b**, tendo em conta a sua popularidade na aplicação em reações de química orgânica. A mistura  $Bet/U/Gli$  (1:2:2) encontra-se descrita na literatura, no entanto, não são encontrados exemplos da utilização deste DES como solvente alternativo em reações de síntese orgânica, tendo sido a sua escolha, portanto, uma primeira tentativa de averiguar o seu sucesso nesta área.<sup>60</sup>

Para todos os DES referidos a mistura reacional foi deixada inicialmente em agitação a 50 °C de 24h, tendo sido a temperatura aumentada progressivamente até aos 110 °C, de forma a verificar a sua influência no resultado obtido (nenhuma alteração significativa).

A reação em  $K_2CO_3/Gli$  (1:6), tanto na presença como na ausência de TEA deu origem a uma multitude de espécies indesejadas, observadas por TLC. Foi isolada por coluna cromatográfica a espécie cuja mancha revelou um fator de retenção ( $R_f$ ) semelhante ao do produto desejado ( $R_f = 0,1$ ), tratando-se, no entanto, de uma mistura de espécies após análise do seu espetro  $^1H$  RMN (Anexo 6). As reações em  $ChCl/U$  (1:2) deram também origem a uma mistura de espécies, não tendo nenhuma um valor de  $R_f$  próximo ao da mancha do produto desejado na placa de TLC. A reação em  $Bet/U/Gli$  (1:2:2) na presença de TEA leva a resultados semelhantes aos obtidos para as reações em  $ChCl/U$  (1:2), mas para a variação desta reação na ausência de TEA foi isolada uma espécie de  $R_f$  próximo ao do produto **3c**, que se concluiu possuir uma estrutura muito diferente do mesmo através da análise do seu espetro  $^1H$  RMN (Anexo 7).

Com base em artigos e patentes que referem a formação de ésteres a partir da reação entre derivados de benzoílo e glicerol (ou estruturas semelhantes como moléculas contendo o grupo diol), coloca-se a hipótese de que o glicerol presente em algumas das misturas eutéticas constitui um obstáculo à realização da reação em estudo.<sup>61,62</sup> Por analogia, estende-se a outras reações de ataque nucleofílico no grupo carbonilo, a hipótese de que a eventual esterificação mencionada compete com o mecanismo de reação desejado, em alguns dos casos em que se pretendem aplicar DES compostos por glicerol.

Tabela 2 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto 3c)

DES/solvente utilizado	Teor de água (massa)	Rendimento global obtido
Dioxano	N/A	30%
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /Gli (1:6)	2,3%	Não obtido
Bet/U/Gli (1:2:2)	0,8%	Não obtido
ChCl/U (1:2)	0,7%	Não obtido

A Tabela 3 expõe o registro dos sinais do espectro de <sup>1</sup>H RMN para o produto obtido apenas por aplicação do método de síntese tradicional. Dois dos sinais da zona mais blindada do espectro, um quarteto a  $\delta$  3,93 ppm que integra 2 prótons (2H) e um tripleto a  $\delta$  0,90 ppm que integra 3H correspondentes aos prótons das posições 1'' e 2'', respectivamente, que constituem o grupo etilo da molécula. Ainda na zona de baixo desvio químico, o sinal a  $\delta$  3,14 ppm diz respeito às posições 1'/2', também devido à integração de 6H. O singuleto a 7,82 ppm trata-se do sinal de maior desvio químico deste espectro, correspondendo ao próton da posição 2 (carbono  $\beta$  na região  $\alpha,\beta$ -insaturada). Existem outros três sinais na zona dos sinais aromáticos, tal como esperado, a  $\delta$  6,98, 7,08 e 7,40 ppm que correspondem aos sinais das posições 5, 6 e 8 respectivamente.

Tabela 3 - Sinais do espectro de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN para o composto 3c

Composto	<sup>1</sup> H RMN	<sup>13</sup> C RMN
<p style="text-align: center;"><b>3c</b></p>	$\delta$ 7,82 (s, 1H, H2); 7,40 (t, $J$ = 7,3 Hz, 1H, H8); 7,08 (dd, $J$ = 8,6, 2,5 Hz, 1H, H6); 6,98 (td, $J$ = 8,3, 2,5 Hz, 1H, H5); 3,93 (q, $J$ = 7,1 Hz, 2H, H1''); 3,14 (d, $J$ = 153,4 Hz, 6H, H1'/2'); 0,90 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H, H2'')	$\delta$ 167,64; 163,95; 161,45; 158,87; 138,80; 134,58 – 131,49; 130,49; 116,90; 113,87; 61,68; 60,08; 49,23; 48,17; 42,79; 13,86.

## 2.2 Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (5)

A reação de síntese do produto **5**, esquematizada na Figura 22, consiste na substituição do grupo dimetilamino- por um grupo ciclopropilo, utilizando como únicos materiais de partida o produto obtido na reação anterior (**3c**) e ciclopropilamina (**4**) em tolueno.

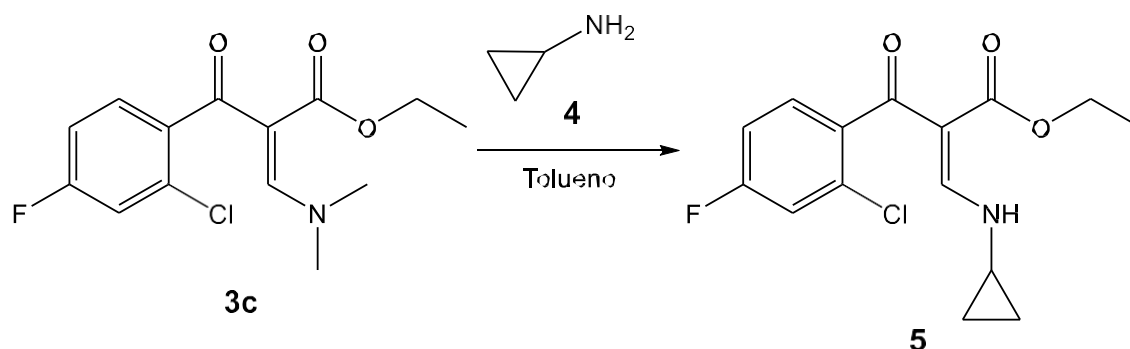


Figura 22 - Esquema reacional da síntese de 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (**5**)

Com base na reação descrita nas publicações que se pretendem adaptar neste trabalho, propõe-se o mecanismo ilustrado na Figura 23.<sup>56,57</sup> A ciclopropilamina atua como nucleófilo num ataque à região de deficiência eletrônica da ligação  $\alpha,\beta$ -insaturada, tendo como grupo de saída a dimetilamina.

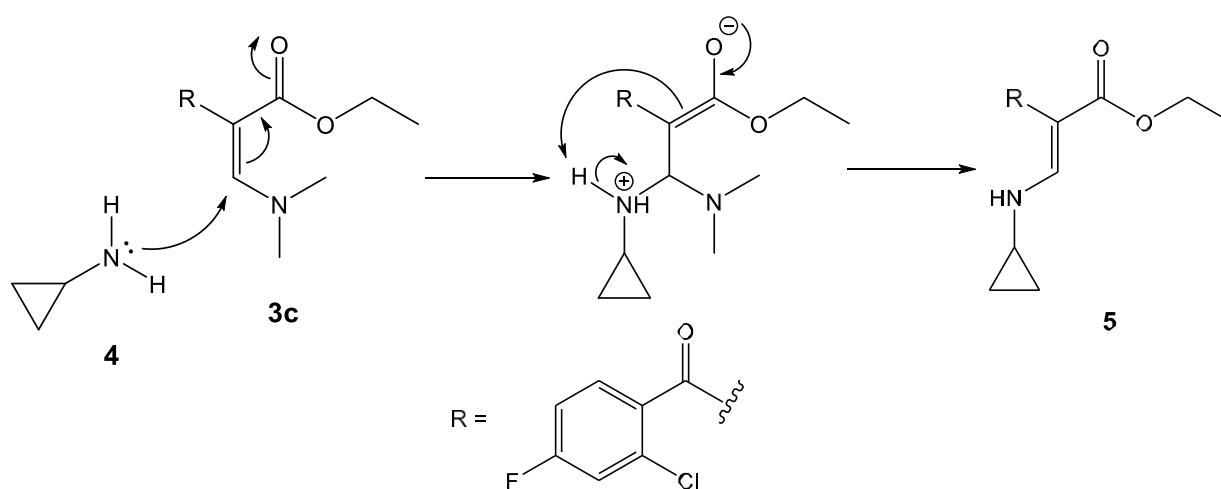


Figura 23 - Mecanismo proposto para a reação de substituição com início no ataque nucleófilo por parte da ciclopropilamina

Apesar de a recristalização ser mencionada no protocolo da patente em referência como método de purificação para produtos análogos a partir desta reação, a utilização dos solventes de recristalização Et<sub>2</sub>O, MeOH e éter de petróleo, em ensaios separados, resultou

constantemente na perda significativa de massa de produto acoplada à presença de impurezas face à análise por TLC. Deste modo, o método de recristalização foi descartado a favor da purificação por coluna cromatográfica.<sup>57</sup>

O procedimento de modelo efetuado em laboratório contou com o uso de tolueno como solvente de reação e a adição de 1,2 equivalentes de ciclopropilamina como reagente, como consta na patente de referência principal. A literatura referida descreve uma condição de refluxo com a duração de 1h. No entanto, outros trabalhos reportam o uso de solventes como EtOH/Et<sub>2</sub>O ou EtOH isoladamente, ambos à temperatura ambiente, mas com tempos de reação de 15min e 2h, respetivamente.<sup>54,63</sup>

Em retrospectiva, uma adaptação dos protocolos alternativos supramencionados para a síntese do análogo aqui pretendido teria também valor no âmbito da otimização sustentável, uma vez que os mesmos contemplam a utilização de um solvente de menores consequências ambientais (no caso na utilização de EtOH como solvente único) e referem apenas necessitar de uma filtração do produto precipitado após arrefecimento. Uma simples filtração terá maior interesse no ponto de vista da química verde em contrapartida com a evaporação a vácuo do tolueno, seguida de uma purificação por coluna cromatográfica e a eventual evaporação do eluente das várias frações extraídas.

De qualquer modo, tendo tido por base o uso de tolueno no modelo explorado em laboratório, foi possível determinar que ao submeter os reagentes a uma temperatura de 50 °C neste solvente, uma análise por TLC revela o consumo total de material de partida após 15min, em contraste com o refluxo de 1h de acordo com o protocolo seguido pela patente em causa.<sup>57</sup>

Inicialmente, de forma a comparar os resultados da reação em tolueno com a reação em solventes alternativos, cada ensaio contava com a utilização de **3c** como material de partida previamente purificado por coluna cromatográfica. No entanto, a purificação de **3c** para cada ensaio requer um consumo considerável de solventes orgânicos e de sílica. Desta forma, procedeu-se à utilização de **3c** como material de partida sem purificação prévia. Esta nova abordagem, ilustrada na Figura 24, resulta num rendimento global de 45%, enquanto a abordagem que parte do composto **3c** purificado (Figura 22) resulta num rendimento global de 34,7%. Conclui-se, portanto, que para além da vantagem ao nível da diminuição do número de passos de purificação, o método ilustrado na Figura 24 resulta num aumento significativo do rendimento, tendo sido por isto escolhido para os restantes ensaios em DES.

Os DES aplicados a esta reação foram escolhidos com base em alguns dos critérios já mencionados para as reações anteriores. Nomeadamente, razões como o mediatismo do

ChCl/U (1:2) e do ChCl/Gli (1:2) nesta temática, e por outro lado, a falta de exemplos do uso da mistura Bet/U/Gli (1:2:2), levaram a que estes fossem escolhidos.

O passo de substituição com ciclopropilamina foi ensaiado com sucesso em todos os DES referidos, originando rendimentos de 34% em ChCl/U (1:2), 55% em ChCl/Gli (1:2) e 52% em Bet/U/Gli (1:2:2). Os valores de rendimento obtidos para os DES testados com sucesso encontram-se numa gama comparável com a do rendimento médio obtido para o modelo que utiliza tolueno como solvente (45%). No entanto, a utilização dos solventes alternativos requer, neste caso, que o crude seja extraído da mistura eutética com recurso a uma extração com acetato de etilo antes de proceder ao seu isolamento por coluna cromatográfica. No entanto, a utilização de tolueno requer um processo de evaporação moroso e um gasto energético considerável.

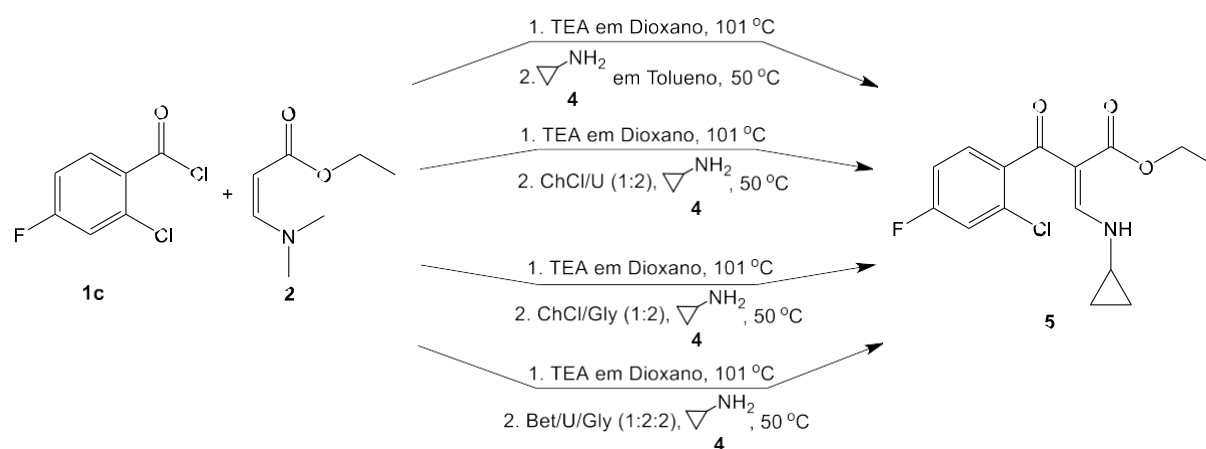


Figura 24 - Esquema reacional da abordagem escolhida para comparações entre o uso de várias misturas eutéticas. O isolamento por cromatografia de coluna toma lugar apenas após a realização dos dois passos de reação

Apesar de não se observar uma dissolução homogênea deste material de partida nos DES da mesma forma que nos solventes orgânicos, a alteração da mistura reacional após a adição de ciclopropilamina (um reagente líquido) é visualmente evidente, passando instantaneamente de uma mistura amarelada e heterogênea para uma mistura de maior homogeneidade e de cor mais escura. A temperatura de reação de 50 °C foi escolhida de forma a garantir a viscosidade adequada de cada solvente eutético, de forma a permitir uma agitação uniforme. À vista de todas estas condições, garantidas de igual forma para cada DES utilizado nesta reação, foi possível concluir por análise de TLC que o material de partida é consistentemente consumido em 15 min de reação, dando origem ao produto pretendido.

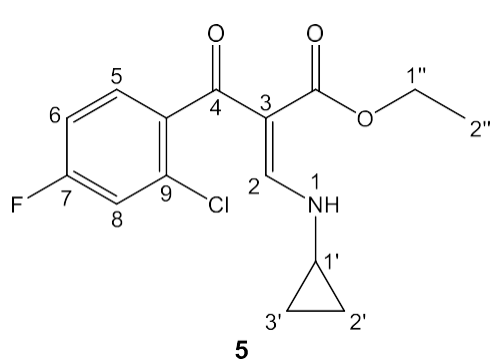
Tabela 4 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto 5)

DES/solvente utilizado	Teor de água (massa)	Rendimento global obtido
------------------------	----------------------	--------------------------

Reação em Tolueno (Partindo de <b>3c</b> purificado)	N/A	34,7%
Reação em Tol (Partindo de <b>3c</b> sem purificação)	N/A	45%
ChCl/U (1:2)	0,3%	34%
CHCl/Gli (1:2)	0,4%	55%
Bet/U/Gli (1:2:2)	0,6%	52%

Pela análise do espectro de  $^1\text{H}$  RMN (Tabela 5) é possível caracterizar a molécula obtida e distinguir os sinais gerados pelos seus prótons do grupo substituinte ciclopropilamino- em contraposição com o grupo dimetilamino- do material de partida. É o exemplo do multipletto na região do espectro a  $\delta$  2,92-3,03 ppm, que dá indicação do acoplamento típico para o próton da posição 1', adicionando a isto a integração de 1 próton. O conjunto de sinais na zona mais blindada, a  $\delta$  0,80-0,94 ppm corresponde às restantes posições do ciclopropilo 2'/3'. Para além destes e do sinal a  $\delta$  11,03 ppm (indicativo do próton da posição 1), os restantes sinais mantêm um perfil semelhante aos dos sinais observados no espectro da espécie anterior, com a particularidade da ligeira deslocação dos seus desvios químicos devido à eletrodoação introduzida pelo grupo ciclopropilamino- em relação ao dimetilamino-.

Tabela 5 - Sinais do espectro de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN para o composto **5**

Composto	$^1\text{H}$ RMN	$^{13}\text{C}$ RMN
 <p style="text-align: center;"><b>5</b></p>	$\delta$ 11,03 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H, H1); 8,24 (dd, $J = 13,8, 0,7$ Hz, 1H, H2); 7,16 (dd, $J = 8,5, 6,0$ Hz, 1H, H8); 7,07 (ddd, $J = 8,7, 3,7, 2,4$ Hz, 1H, H6); 6,97 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H, H5); 3,97 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H1''); 3,03 – 2,92 (m, 1H, H1'); 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H2''); 0,94 – 0,80 (m, 5H, H3'/2')	$\delta$ 192,66; 166,63; 163,10; 161,54 – 160,60; 139,04; 130,92; 128,43; 116,37; 113,67; 101,37; 59,81; 30,55; 13,87; 6,56.

## 2.3 Síntese do 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (6)

A patente do método de Grohe que se adaptou nos subcapítulos anteriores não descreve o protocolo para as seguintes reações desta via sintética (reação de ciclização, seguida por uma reação de desproteção e finalizada com uma reação de substituição do fluoreto pela piperazina), referindo brevemente apenas o tipo de reações que se podem suceder. Por esta razão, esta reação e restantes de ciclização foram adaptadas de outros artigos já referenciados em reações cima.<sup>54,56,63</sup>

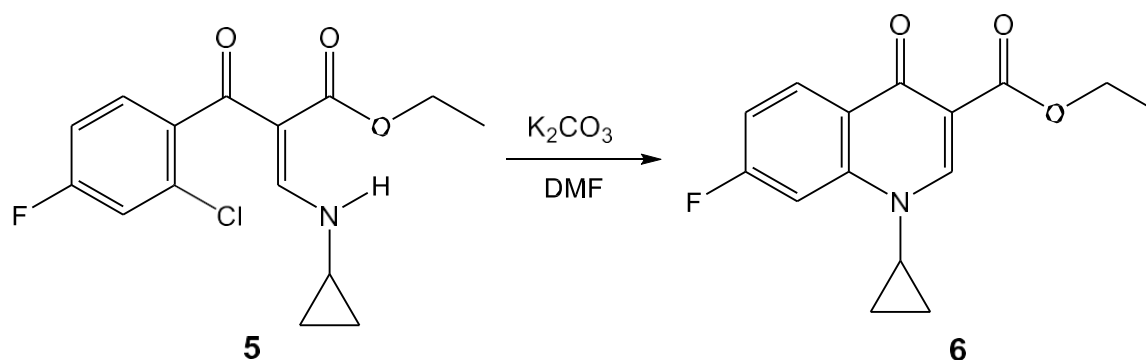


Figura 25 - Esquema reacional da reação de ciclização que dá origem ao produto 6

Segue-se uma reação de ciclização sujeita à utilização de carbonato de potássio como base, ilustrada na Figura 25. A presença do reagente básico nesta reação catalisa o ataque nucleofílico intramolecular, que resulta na ciclização e sucessiva formação de HCl como produto secundário face ao papel do grupo cloreto como grupo de saída (Figura 26).

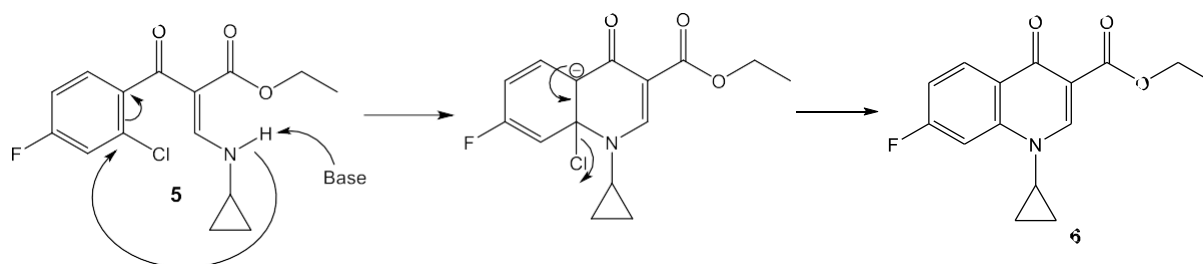


Figura 26 - Mecanismo de ciclização proposto para a síntese de 6

Para este efeito, a ciclização descrita nos protocolos adaptados é descrita em duas versões. Uma primeira versão em que se utilizam 10 mL de trietilamina para cada 10 mmol de material de partida, em 50 mL de DMF, e uma segunda versão em que são utilizados 1,4 mmol de  $K_2CO_3$  para cada 1,3 mmol de material de partida em 8 mL de DMF.<sup>54,63</sup> A primeira versão sugere um aquecimento a 105 - 110 °C e a segunda a 100 °C, para tempos de reação de 3h e 1h, respetivamente. Ambas as reações têm como objetivo a síntese do mesmo derivado, que

se distingue da espécie sintetizada no trabalho da presente tese pela presença do grupo funcional nitro na posição 6 e pelo cloreto no lugar do fluoreto na posição 7.

Primeiramente, foi testada com sucesso a reação entre 0,8 mmol de **5** e 0,8 mmol de  $K_2CO_3$  em 4,6 mL de DMF a 100 °C. Para os vários ensaios realizados observa-se por TLC o consumo total do material de partida após 1h de reação, e após filtração a vácuo do produto precipitado a frio no balão reacional, o produto com a forma de um pó branco é obtido com um rendimento de 32,7% (em contraposição com o rendimento de 92% para a síntese do análogo na literatura).<sup>63</sup>

O método com recurso à trietilamina foi também testado, porém sem sucesso após várias tentativas. Este consiste na mistura de 0,8 mmol do produto **5** numa solução com 1,11 mL de TEA (1 eq.) em 4,6 mL de DMF. Sucessivas análises por TLC permitem concluir que a reação não progrediu, mesmo nos ensaios em que houve uma adição gradual de TEA até 8 equivalentes, ou com o aquecimento da reação a refluxo.<sup>54</sup>

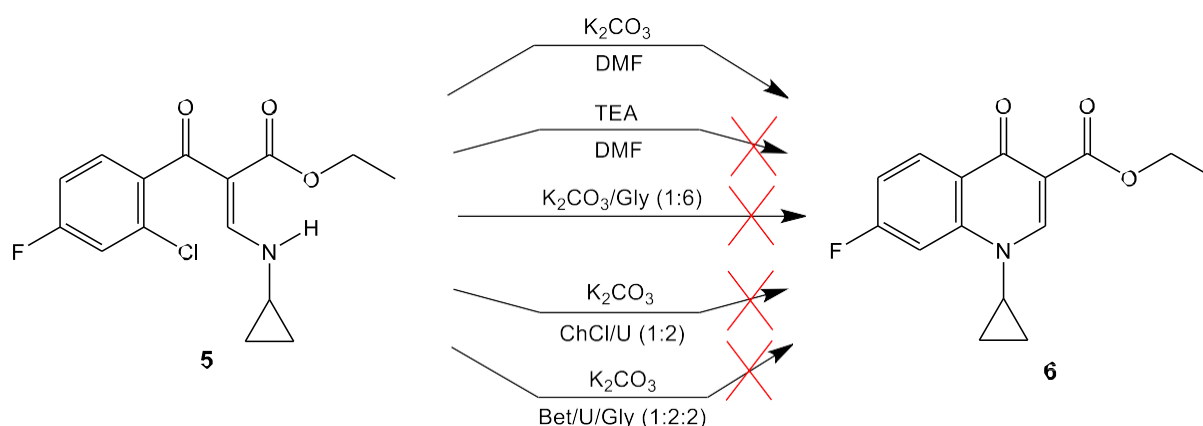


Figura 27 - Esquema reacional dos vários de ensaios para a síntese de **6** em várias misturas eutéticas diferentes. O modelo de reação em solvente orgânico com o uso de carbonato potássio foi o único ensaio com sucesso

Ao utilizar como modelo de comparação a reação catalisada pelo carbonato de potássio, foram realizados ensaios de teste, em que o solvente DMF foi substituído por uma mistura eutética diferente para cada ensaio. Foi considerada a hipótese da utilização de um DES composto por glicerol e  $K_2CO_3$ , uma mistura estudada em várias proporções molares por Naser *et al.*<sup>64</sup> Foi eleita a proporção molar 1:6 para o  $K_2CO_3$ /Gli utilizado como meio da reação, uma proporção cuja viscosidade é baixa o suficiente para permitir uma mistura homogênea com o material de partida à temperatura de 80 °C. No entanto, a reação de ciclização não progrediu mesmo após 48h de agitação à temperatura referida, da mistura entre 3 g deste solvente e 0,8 mmol de material de partida. Foi obtido o mesmo resultado para um ensaio em que a mesma quantidade de material de partida foi primeiro dissolvida em 3 g de DES, e posteriormente

adicionado 1 equivalente de  $K_2CO_3$  na sua forma de reagente sólido. Métodos idênticos foram testados para DES alternativos a este (esquematizados na Figura 27), como o ChCl/U (1:2) e Bet/U/Gli (1:2:2), em que primeiro se verificou o resultado da reação na ausência de  $K_2CO_3$  na forma de reagente sólido e posteriormente a adição deste, num intervalo de temperaturas entre 80 - 110 °C durante até 48h de reação. Para todos os ensaios desta reação em DES como solvente alternativo não foi possível obter o produto pretendido, uma vez que a análise por TLC revela que o material de partida permanece inalterado.

Tabela 6 - Rendimento obtido para cada DES/solvente utilizado (composto 6)

DES/Solvente utilizado	Teor de água (massa)	Rendimento
DMF e $K_2CO_3$	N/A	32,7%
DMF e TEA	N/A	Não obtido
$K_2CO_3$ /Gli (1:6)	2%	Não obtido
ChCl/U (1:2)	0,9%	Não obtido
Bet/U/Gli (1:2:2)	0,8%	Não obtido

O espectro  $^1H$  RMN do produto **6** diferencia-se do espectro do seu material de partida sobretudo pelo desaparecimento do sinal de protão da amina secundária. Seguindo os dados na Tabela 7, o grupo ciclopropilo é indicado pelo sinal a  $\delta$  3,42 ppm para o protão da posição 1' e os grupos de sinais a  $\delta$  1,12-1,16 ppm e  $\delta$  1,31-1,37 ppm indicam as posições 2'/3'. O sinal de maior desvio químico a  $\delta$  8,57 ppm trata-se do protão da posição 2 (posição  $\beta$  na ligação  $\alpha,\beta$ -insaturada), e na zona dos aromáticos os sinais a  $\delta$  7,14, 7,55 e 8,48 ppm indicam os protões em 5, 6 e 8 respetivamente. Por fim, o grupo etilo é revelado no espectro por dois sinais, a posição 2'' pelo tripleto a  $\delta$  1,40 ppm e a posição 1'' pelo quarteto a  $\delta$  4,38 ppm.

Tabela 7 - Sinais do espectro de  $^1H$  RMN para o composto **6**

Composto	$^1H$ RMN	$^{13}C$ RMN
<p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	$\delta$ 8,57 (s, 1H, H2); 8,48 (dd, $J = 8,9, 6,4$ Hz, 1H, H8); 7,55 (dd, $J = 10,3, 2,4$ Hz, 1H, H6); 7,14 (ddd, $J = 9,0, 8,0, 2,4$ Hz, 1H, H5); 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H1''); 3,42 (td, $J =$	$\delta$ 173,71; 166,47; 165,74; 163,96; 149,18; 142,32; 130,88; 125,38; 113,90; 111,73; 102,86; 61,16; 34,64; 14,55; 8,32.

	7,0, 3,6 Hz, 1H, H1'); 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H2"); 1,37 – 1,31 (m, 2H, H3'); 1,16 – 1,12 (m, 2H, H2').	
--	--	--

## 2.4 Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (7)

A desproteção do grupo etilo presente no composto **6**, ilustrada na Figura 28, converte este material de partida da sua forma de éster para o ácido carboxílico que diz respeito ao composto **7**. A estratégia utilizada para a hidrólise do éster trata-se de um mecanismo de catálise ácida, demonstrado na Figura 29.

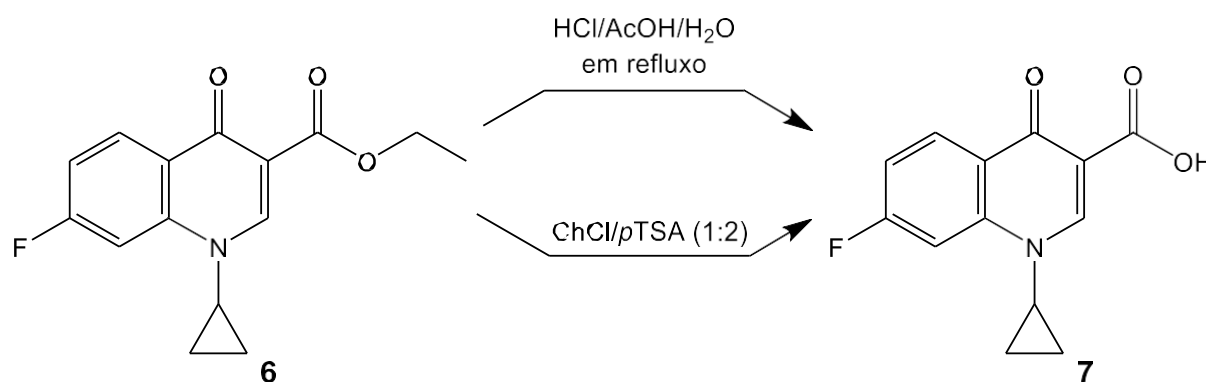


Figura 28 - Esquema reacional da desproteção do grupo etilo

O protocolo adaptado na presente tese recorre ao refluxo de 10 mmol de um substrato análogo em 60 mL de uma solução de HCl(conc.)/AcOH/H<sub>2</sub>O num rácio de volumes equivalentes e dá origem a rendimentos entre 90-95% após filtração a vácuo do precipitado.<sup>54</sup> De acordo com a literatura, a desproteção de análogos a este composto pode ser feita em alternativa com recurso a uma solução aquosa de NaOH.<sup>63</sup>

Para estabelecer uma reação modelo de acordo com o protocolo escolhido foram adicionados 0,4 mmol do composto **6** a 2,4 mL da solução ácida supramencionada e a mistura foi submetida a refluxo durante 2h. Após arrefecimento da mistura reacional, o produto precipitado a frio foi filtrado a vácuo, recolhido como cristais brancos muito pequenos com um rendimento de 66,4%.

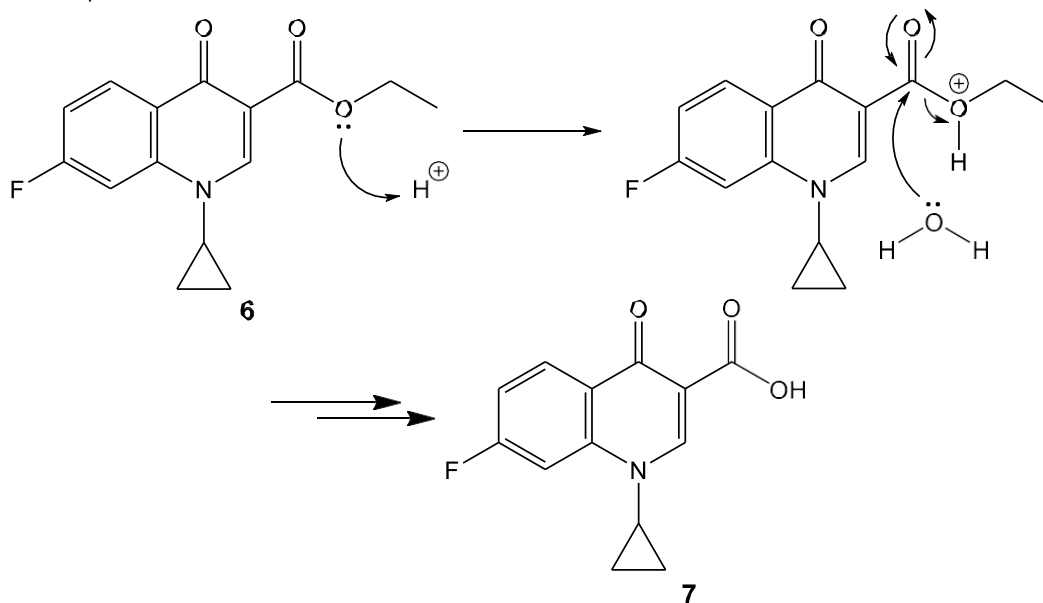


Figura 29 - Mecanismo proposto para a catálise ácida responsável pela hidrólise do éster

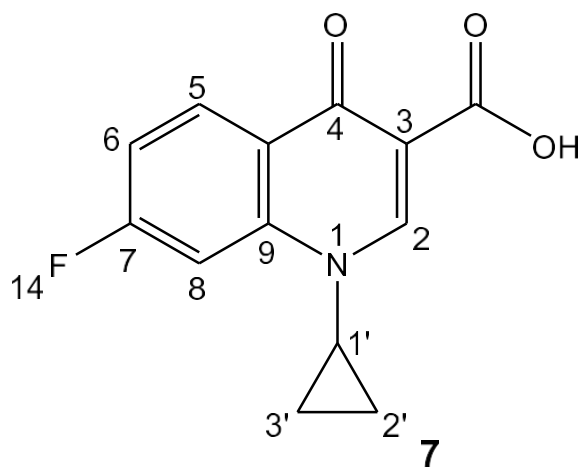
Como alternativa à solução aquosa ácida, foi preparada a mistura eutética  $ChCl/pTSA$  (1:2). Este DES de pH ácido foi escolhido por ter sido utilizado previamente e com sucesso por outros autores, como é o exemplo do artigo por Annes *et al.*, já referido no capítulo de introdução.<sup>26</sup> Devido à aparente boa solubilidade do material de partida neste DES e à sua baixa viscosidade à temperatura ambiente, esta reação foi realizada sem aquecimento. Foram então adicionados 3 g deste DES a 1,4 mmol do composto **6** em agitação. Após 15 min, verifica-se por TLC o consumo do material de partida e formação de uma nova mancha de  $R_f$  ligeiramente diferente no eluente 3:7 (AcOEt/Hex). O tratamento do crude da reação foi feito de duas formas alternativas, filtração a vácuo ao dissolver o DES em mistura com água destilada, ou extração com acetato de etilo, seguida de evaporação a vácuo do solvente orgânico. A filtração a vácuo resulta num rendimento de 65,7% enquanto a extração com acetato de etilo resulta num rendimento de 99%. No entanto, esta última representa desvantagens ao nível da sustentabilidade como a necessidade do uso de solventes de extração, o uso de sulfato de sódio para secar a fase orgânica e o gasto energético gerado pela evaporação do solvente a vácuo.

Tabela 8 - Rendimento obtido para cada DES/Solvente utilizado (composto 7)

DES/Solvente utilizado	Teor de água (massa)	Rendimento
Solução HCl(conc.)/AcOH/H <sub>2</sub> O	N/A	66,4%
ChCl/ <i>p</i> TSA seguido de extração com AcOEt	7,5%	99%
ChCl/ <i>p</i> TSA seguido de filtração a vácuo	8,9%	65,7%

Os sinais de <sup>1</sup>H RMN que comprovam a formação do produto desejado (registados na Tabela 9), estão de acordo com os dados da literatura previamente referida, havendo relativamente ao espectro do produto 6 uma ligeira variação global nos desvios químicos, o desaparecimento dos sinais dos prótons alifáticos do grupo etilo, e o aparecimento do sinal a  $\delta$  14,68 ppm correspondente ao próton ácido.<sup>63</sup>

Tabela 9 - Sinais do espectro de <sup>1</sup>H RMN para o composto 7

Composto	<sup>1</sup> H RMN
	$\delta$ 14,68 (s, 1H, -OH), 8,89 (s, 1H, H2), 8,55 (dd, J = 8,9, 6,1 Hz, 1H, H8), 7,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H, H6), 7,36 – 7,30 (m, 1H, H5), 3,64 – 3,51 (m, 1H, H1'), 1,48 – 1,14 (m, 6H, H2'/H3').

## 2.5 Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-(piperazin-1-ilo)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (9)

A síntese do produto **9**, ilustrada na Figura 30, é feita a partir da reação entre o produto **7** e a piperazina (**8**), ilustrada na Figura 30, tendo por base o protocolo descrito por Cecchetti *et al.*<sup>63</sup> Propõe-se um mecanismo de substituição nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar), tal como apresentado na Figura 31, ocorrendo a substituição do fluoreto pela piperazina na posição 7 da molécula.

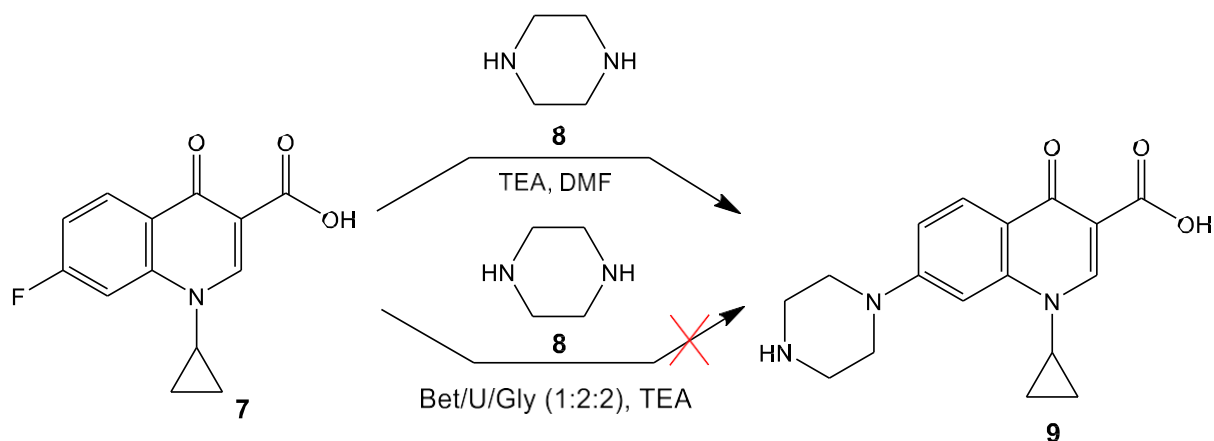


Figura 30 - Esquema reacional para a síntese do produto **9**

Foi testada a substituição do solvente DMF por Bet/U/Gli (1:2:2), um DES eleito, mais uma vez, devido às razões já referidas para a sua utilização em reações anteriores. Foram utilizados 1,5 g de DES para cada 0,124 g (0,5 mmol) do material de partida **7**. No entanto, após 24 h em agitação e aquecimento a 110 °C, a reação não progrediu.

Para a aplicação da reação modelo em solvente orgânico foi obtida uma amostra um sólido amarelado e pálido, que correspondeu a um rendimento de 2,2%.

Na Tabela 10 estão registados os sinais que apoiam a evidência da presença do produto **9** na mistura obtida. Estes sinais estão em concordância com o espectro de <sup>1</sup>H RMN obtido para esta mesma estrutura, denominada como SQ-4004 no artigo redigido por Park *et al.*<sup>65</sup>

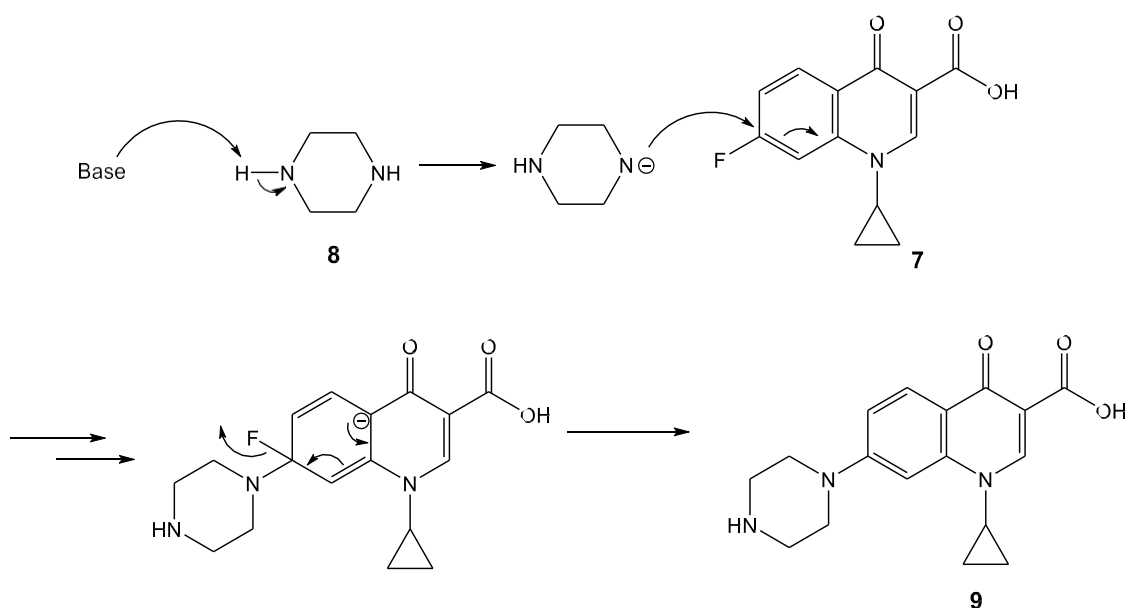


Figura 31 - Mecanismo proposto para a substituição aromática nucleofílica ( $S_NAr$ ) que dá origem ao produto **9**

Os sinais de  $^1H$  RMN em causa são em tudo semelhantes aos do produto **7**, com a exceção do multiplete a  $\delta$  2,88 ppm que integra para 4 protões e que representa os hidrogénios alifáticos da piperazina.

Tabela 10 - Sinais do espetro de  $^1H$  RMN para o composto **9**

Composto	$^1H$ RMN
	$\delta$ 8,70 (s, 1H, H2), 8,26 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H, H8), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H5), 7,13 (dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz, 1H, H6), 3,49 (td, $J = 7,1, 3,6$ Hz, 1H, H1), 3,46 – 3,39 (m, 4H, H12), 3,14 – 3,03 (m, 4H, H11), 1,40 – 1,33 (m, 2H, H2' ou 3'), 1,21 – 1,14 (m, 2H, H2' ou 3').

## CONCLUSÃO E PERSPETIVAS FUTURAS

O objetivo deste trabalho, a síntese de um análogo da ciprofloxacina através de uma via sintética adaptada ao uso de solventes eutéticos, obteve sucesso parcial. Foi possível obter o produto final pretendido através da via sintética delineada, passando por cada reação nas suas condições modelo. A substituição dos solventes orgânicos voláteis foi bem-sucedida apenas em duas das cinco reações incluídas na via sintética.

As reações de sucesso na adaptação aos DES são a reação com a ciclopropilamina, que dá origem ao produto **5**, e a reação de desproteção do éster, que forma o produto **7**. Apesar de a maioria das reações realizadas em laboratório terem apresentado rendimentos inferiores aos relatados na literatura, o rendimento obtido na síntese do produto **5** com a aplicação de DES manteve-se semelhante ao rendimento obtido para a reação realizada num solvente orgânico volátil. Desta forma, destacam-se para a síntese de **5**, os rendimentos de 34% em ChCl/U (1:2), 55% em ChCl/Gli (1:2) e 52% em Bet/U/Gli (1:2:2), que se comparam com o rendimento de 45% obtido para a reação em tolueno. A vertente da síntese do composto **7** que visa poupar no gasto de solvente, ao efetuar uma filtração a vácuo em vez de uma extração, resultou num rendimento de 65,7% em ChCl/*p*TSA e 66,4% numa solução de HCl(conc.)/AcOH/H<sub>2</sub>O.

Os sucessos e insucessos registados nesta dissertação constituem um primeiro passo para a continuação do estudo da relação dos DES com estas reações. Será de interesse futuro otimizar as condições das reações em que foi possível substituir os VOCs por uma mistura eutética, de modo a aferir se são alcançados novos patamares de sustentabilidade, ou se a aplicação de DES de forma otimizada poderá dar origem a melhores rendimentos, como é o caso com alguns exemplos da literatura. Para o caso das reações em que não foi possível

cumprir o objetivo deste projeto, estes dados podem ser considerados um ponto de partida para o futuro estudo aprofundado destas reações, que mantêm ainda o estatuto de novidade.





## MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Preâmbulo geral

Todos os reagentes e solventes utilizados, discriminados na Tabela 5, foram utilizados sem posterior purificação ou pós-processamento.

A secagem dos solventes orgânicos foi realizada com *molecular sieves* 3Å, ativados num forno a 300 °C durante 3 horas, sendo os solventes utilizados após 24-72h de secagem.

Foram utilizadas as balanças Precisa 205A e KERN ABJ-NM (ambas com um erro de 0,05 mg).

Os DES utilizados foram preparados a partir de reagentes comerciais com agitação e aquecimento a 60-80 °C por 2-3h. O teor de água de cada DES foi determinado por titulação coulométrica de Karl Fischer, num coulômetro KF-831 em reação com hidranal coulomat-AG.

Todas as reações foram analisadas por cromatografia de camada fina (TLC), tendo sido usadas placas de sílica gel 60 F254 de suporte de alumínio (Macherey-Nagel 818333). A revelação de TLC foi feita com uma lâmpada ultravioleta ( $\lambda = 245$  nm) e sempre que necessário foram utilizados reveladores químicos (ácido fosfomolibdico e solução de permanganato de potássio).

As colunas cromatográficas foram feitas com sílica gel 0,04 - 0,063 mm (labbox SGEC-060-500) utilizando um fluxo de ar comprimido numa coluna de 400 mm, sendo a massa de sílica utilizada escolhida com base na massa de amostra a isolar.

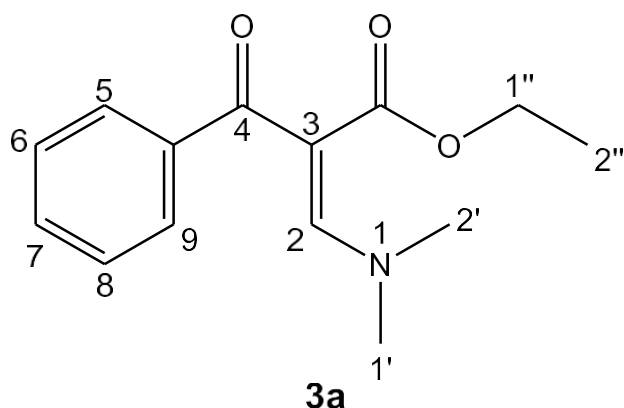
Os espetros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN foram adquiridos com um Bruker Avance III 400, a 400 MHz e 101 MHz, respetivamente.

Tabela 11 - Lista de reagentes e solventes utilizados

Reagente/Solvente	Nr.º CAS	Marca Comercial	Grau de Pureza
3-(N,N-dimetilamino)acrilato de etilo	924-99-2	BLD Pharm	≥99,91%
Acetato de etilo	141-78-6	Honeywell	≥99,5%
Ácido Láctico	50-21-5	Sigma-Aldrich	≥85%
Ácido para-toluenosulfónico	6192-52-5	TCI	>98,0%
Benzoilacetato de etilo	94-02-0	TCI	>95,0%
Carbonato de potássio	584-08-7	Sigma-Aldrich	≥99,0%
Ciclopropilamina	765-30-0	TCI	>95,0%
Cloreto de 2,4-clorobenzoílo	21900-54-9	TCI	>98,0%
Cloreto de 2-clorobenzoílo	609-65-4	TCI	>98,0%
Cloreto de benzoílo	98-88-4	TCI	>98,0%
Cloreto de colina	67-48-1	Sigma-Aldrich	≥98%
Cloreto de sódio	7647-14-5	Honeywell	≥99,0%
Diclorometano	75-09-2	Sigma-Aldrich	≥99,8%
Dimetilformamida	68-12-2	Scharlau	≥99,8%
Dioxano	123-91-1	Sigma-Aldrich	≥99,8%
Etanol	64-17-5	Honeywell	≥99,8%
Éter de petróleo	8032-32-4	Sigma-Aldrich	N/A
Éter dietílico	60-29-7	Sigma-Aldrich	≥99,8%
Glicerol	56-81-5	Honeywell	≥99,0%
Hexano	110-54-3	Carlo Erba	≥95%
Metanol	67-56-1	Carlo Erba	≥99,9%
N,N-Dimetilformamida dimetila-cetal	4637-24-5	TCI	>96,0%
Sulfato de sódio anidro	7757-82-6	Panreac	≥99%
Tolueno	108-88-3	Sigma-Aldrich	≥99,7%
Trietilamina	121-44-8	Carlo Erba	≥99,5%
Ureia	57-13-6	Scharlau	≥99%

## 4.2 Procedimento Experimental

### 4.2.1 Síntese do 2-benzoíl-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3a)



#### 4.2.1.1 Método A: Partindo de cloreto de benzoílo (adaptado de Grohe *et al.*)<sup>57</sup>

A um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados 5 mmol (0,58 mL) de cloreto de benzoílo (**1a**) em 2,5 mL de dioxano anidro, 5 mmol (0,72 mL) de 3-(*N,N*-dimetilamino)acrilato de etilo (**2**) lentamente e 5 mmol (0,7 mL) de trietilamina gota-a-gota, com o balão submerso em banho de gelo. A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 3h e, de seguida, aquecida a 50-60 °C durante 1h. A reação foi controlada por TLC com Hex/AcOEt (7:3). O solvente foi evaporado a vácuo e ao crude resultante foram adicionados 20 mL de DCM e 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi extraída numa ampola de decantação e a fase aquosa extraída outras duas vezes com 10 mL de DCM. Depois de juntas, as fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o DCM evaporado a vácuo. Algumas das espécies presentes no óleo obtido foram isoladas por coluna cromatográfica de eluente Hex/AcOEt (14:1). Concluiu-se por <sup>1</sup>H RMN, no entanto, que nenhuma destas corresponde ao composto desejado.

Este protocolo foi repetidamente ensaiado variando factores como a ordem de adição de reagentes, a proporção de equivalentes de reagentes em relação ao cloreto de benzoílo como reagente limitante (de 1 a 1,22 equivalentes do reagente **2**), a temperatura (submetendo a reação à temperatura de refluxo do solvente) e ao alargamento do tempo de reação (até 12h de refluxo). Todas as variantes de ensaios realizados produziram resultados idênticos, não havendo sucesso na obtenção e isolamento do produto desejado.

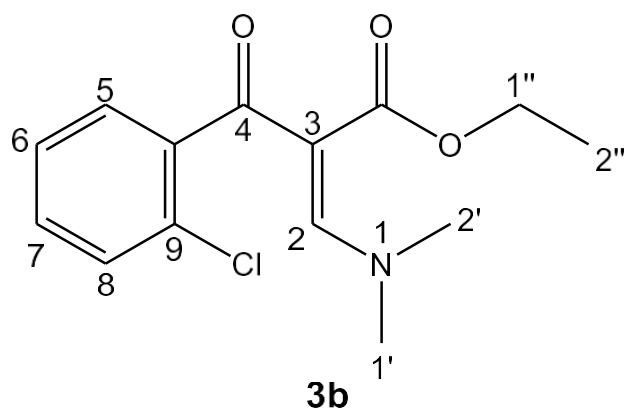
#### 4.2.1.2 Método B: Partindo de benzoilacetato de etilo (adaptado de Gupton *et al.*)<sup>66</sup>

Foram adicionados 1 mmol (0,17 mL) de benzoilacetato de etilo e 4 mmol (0,53 mL) de DMFA a um balão de 100 mL e dissolvidos em 3,6 mL de DMF. A mistura foi aquecida a 75-80 °C, controlada por TLC com Hex/AcOEt (7:3), e deixada em agitação e aquecimento durante a noite (21h). Os solventes foram removidos a vácuo, dando origem a um óleo acastanhado. O composto foi purificado por coluna cromatografia de eluente Hex/AcOEt (14:1). Embora o espectro <sup>1</sup>H RMN mostre uma pequena contaminação de solventes, a formação do produto desejado foi confirmada.

Este protocolo foi ensaiado alterando apenas o solvente orgânico mencionado anteriormente por 3 g de ChCl/U (1:2) e a mistura foi deixada durante a noite (21h) sob agitação e aquecimento. A partir de análise por TLC é retirada a elação de que de entre os vários materiais de decomposição resultantes deste ensaio, nenhum corresponde ao produto anteriormente obtido.

Não foram realizados ensaios sucessivos para esta reação.

#### 4.2.2 Síntese do 2-(2-clorobenzoí)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (**3b**) (adaptada de Grohe *et al.*)<sup>57</sup>

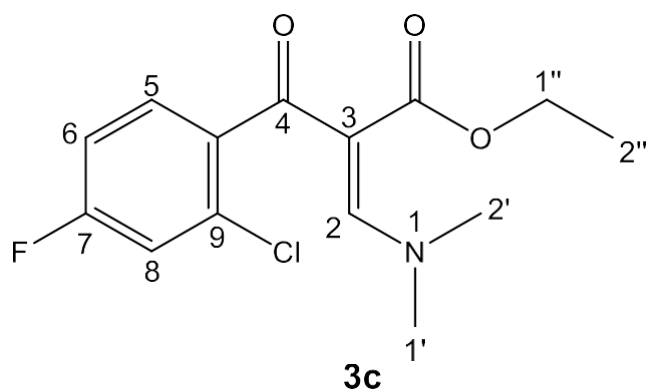


Foram adicionados 5 mmol (0,63 mL) de cloreto de 2-clorobenzoílo (**1b**), 6 mmol (0,86 mL) de 3-(*N,N*-dimetilamino)acrilato de etilo (**2**) e 6 mmol (0,84 mL) de TEA em 2,5 mL de dioxano seco a um balão de 100 mL, em virtude de uma adição lenta dos reagentes em banho de gelo. A mistura foi deixada em agitação durante 45 min, seguida de aquecimento a refluxo durante 2h. A reação foi controlada por TLC com Hex/AcOEt (7:3). O solvente foi evaporado a vácuo e ao crude resultante foram adicionados 20 mL de DCM e transferido para uma ampola de decantação. Ao material dissolvido em DCM foram adicionados 20 mL de água destilada e após agitação vigorosa a fase orgânica foi extraída. Foi feito um segundo passo de *work-up*

com uma solução aquosa 1M de HCl com objetivo de remover a TEA que pudesse ter ficado na mistura resultante. Após extração da fase orgânica a mesma foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o solvente evaporado a vácuo. Concluiu-se que o produto desejado não foi obtido em nenhum dos ensaios.

Este protocolo foi repetido mediante a substituição dos 2,5 mL de dioxano seco por 7 g de ChCl/U (1:2), passando pelo mesmo processo de agitação e aquecimento durante a noite (21h). O material obtido foi tratado com um *work-up* DCM/H<sub>2</sub>O, seguida de uma lavagem da fase orgânica com brine e secagem desta mesma fase com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por análise de TLC concluiu-se que a mistura de compostos dissolvidos no solvente orgânico não inclui o produto desejado.

#### 4.2.3 Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoí)l)-3-(dimetilamino)acrilato de etilo (3c) (adaptada de Grohe *et al.*)<sup>57</sup>



A um balão de 100 mL contendo 2,5 mL de dioxano anidro foram adicionados 5 mmol (0,64 mL) de cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzoílo (**1c**), 6 mmol (0,86 mL) de 3-(*N,N*-dimetilamino)acrilato de etilo (**2**), lentamente e com o balão da mistura submerso em banho de gelo, e 6 mmol (0,84 mL) de TEA. A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 1h e, de seguida, aquecida a refluxo (110 °C) durante 1h. Este processo foi controlado por TLC com Hex/AcOEt (7:3). De seguida, o solvente foi evaporado a vácuo e adicionados aproximadamente 20 mL de DCM ao crude. Depois de juntar 10 mL de água destilada, a fase orgânica foi extraída numa ampola de destilação e a fase aquosa foi extraída duas vezes adicionais com 10 mL de DCM. Depois de juntas, as fases orgânicas foram secas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e o DCM evaporado a vácuo. O produto desejado, um sólido amarelo, foi isolado com sucesso por coluna cromatográfica de eluente Hex/AcOEt (14:1) com um rendimento de 45%.

Este método foi replicado com sucesso na utilização de até 8 mmol de reagente limitante (**1c**) em 4 mL de dioxano seco (com adição dos restantes reagentes nas mesmas proporções relativas que anteriormente).

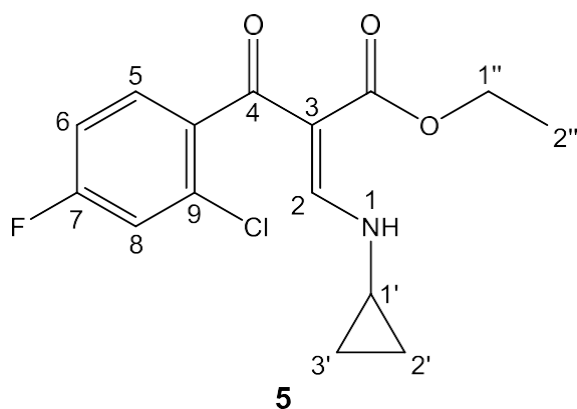
Para esta mesma reação foi testada a substituição do dioxano, enquanto solvente, pelos solventes eutéticos ChCl/Urea (1:2), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Gli (1:6) e Bet/Urea/Gli (1:2:2). Para ambos os primeiros DES mencionados, este protocolo foi replicado tanto na presença como na ausência de trietilamina, enquanto o último foi utilizado apenas na presença desta. Não foi possível isolar o produto por via da aplicação de DES como solventes alternativos.

R<sub>f</sub> = 0,1

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H, H2), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H8), 7.08 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H, H6), 6.98 (td, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H5), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H5'), 3.14 (d, J = 153.4 Hz, 6H, H9/9'), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H6').

<sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.64, 163.95, 161.45, 158.87, 138.80, 134.58 – 131.49, 130.49, 116.90, 113.87, 61.68, 60.08, 49.23, 48.17, 42.79, 13.86.

#### 4.2.4 Síntese do 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo (**5**) (adaptada de Grohe *et al.*)<sup>57</sup>



##### 4.2.4.1 Método A: Partindo de 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(dietilamino)acrilato de etilo previamente isolado

Num balão de 100 mL foram dissolvidos 1 mmol (0,334 g) de 2-(2-cloro-4-fluorobenzoíl)-3-(dietilamino)acrilato de etilo (**3c**) em 1,2 mL de tolueno. Após adição de 1,22 mmol (0,09 mL) de ciclopropilamina (**4**), a mistura foi deixada a refluxo durante 1h. Esta reação foi controlada por TLC com Hex/AcOEt (3:2). O solvente foi de seguida evaporado a vácuo e o produto

isolado por coluna cromatográfica (eluente Hex/AcOEt numa razão de 15:1 inicialmente e diminuída progressivamente até 7:1), o que resultou num rendimento de 34,7%.

Esta reação foi ensaiada mediante a substituição do tolueno por ChCl/U (1:2), ChCl/Gli (1:2), Bet/U/Gli (1:2:2) e Bet/LA (1:2). Análises de espectros  $^1\text{H}$  RMN permitiram concluir que o produto desejado é obtido em cada variante. Os produtos obtidos nesta abordagem não foram purificados por coluna cromatográfica.

#### 4.2.4.2 Método B: Partindo de 2-cloro-4-fluorobenzoílo sem purificação intermédia

Inicialmente foram dissolvidos, em 2,5 mL de dioxano seco, 1 mmol (0,13 mL) de cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzoílo (**1c**) ao qual foram adicionados 1 mmol (0,14 mL) de 3-(*N,N*-dimetilamino)acrilato de etilo (**2**) e 1 mmol (0,14 mL) de TEA. A mistura foi aquecida a 110 °C durante 1h (e controlada por TLC com Hex/AcOEt (7:3) e, após evaporação do solvente, redissolvida em DCM. A fase orgânica foi extraída depois da adição de água destilada e agitação vigorosa. Depois da extração da fase aquosa remanescente com uma nova porção de DCM, as fases orgânicas recolhidas foram combinadas e lavadas com uma solução saturada de NaCl, secas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o seu solvente evaporado a vácuo.

Sem passar por um passo de purificação por coluna cromatográfica, o crude obtido foi dissolvido em 1,2 mL de tolueno num balão de 100 mL, ao qual foram adicionados 1,22 mmol (0,09 mL) de ciclopropilamina (**4**). Depois de 15 min de aquecimento a 50 °C, a mistura foi analisada por TLC com Hex/AcOEt (3:2), o solvente foi evaporado a vácuo e o produto purificado por coluna cromatográfica de eluente Hex/AcOEt (15:1). Através deste método o produto obtido foi isolado com um rendimento de 45%.

Uma vez testada esta abordagem sem purificação por coluna cromatográfica entre os dois passos de reação em questão, foram realizados ensaios em que o procedimento supra-mencionado é repetido, alterando apenas a inclusão de 1,2 mL de tolueno por 3 g de DES, seguida de um processo de *work-up* após os 15 min de aquecimento, de modo a extrair o produto obtido do solvente eutético escolhido como meio da reação. O *work-up* em questão consistiu na dissolução do crude reacional em 5 mL de água destilada, de forma a reduzir a sua viscosidade e auxiliar a transferência para uma ampola de decantação onde o acetato de etilo (20 mL) foi eleito como solvente orgânico de extração. A fase aquosa foi extraída de novo com uma porção de 20 mL de acetato de etilo e após a junção das fases orgânicas e a sua lavagem, 1x com água destilada e 1x com solução saturada de NaCl, secagem com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e evaporação do acetato de etilo, o produto foi purificado por coluna cromatográfica de eluente idêntico ao do método anterior.

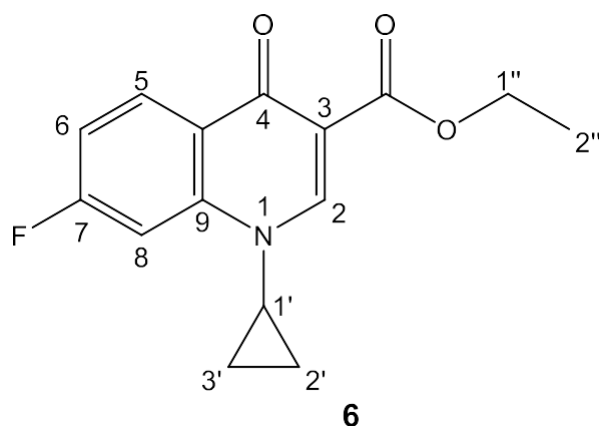
A abordagem descrita foi repetida em ChCl/U (1:2), ChCl/Gli (1:2), Bet/U/Gli (1:2:2) e Bet/LA (1:2), tendo sido obtidos rendimentos de 34%, 55% e 52% respectivamente, não sendo possível a purificação do produto obtido na reação mediada pelo último DES.

R<sub>f</sub> = 0,6

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H, H1), 8.24 (dd, *J* = 13.8, 0.7 Hz, 1H, H2), 7.16 (dd, *J* = 8.5, 6.0 Hz, 1H, H8), 7.07 (ddd, *J* = 8.7, 3.7, 2.4 Hz, 1H, H6), 6.97 (td, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H, H5), 3.97 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H5'), 3.03 – 2.92 (m, 1H, H9), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H6'), 0.94 – 0.80 (m, 5H, H10/10').

<sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 192.66, 166.63, 163.10, 161.54 – 160.60, 139.04, 130.92, 128.43, 116.37, 113.67, 101.37, 59.81, 30.55, 13.87, 6.56.

#### 4.2.5 Síntese do 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo (6)



#### boxilato de etilo (6) (adaptada de Cecchetti *et al.*)<sup>63</sup>

A um balão de 100 mL foram adicionados 1,3 mmol (0,405 g) de 2-(2-cloro-4-fluorobenzoil)-3-(ciclopropilamino)acrilato de etilo e 1,4 mmol (0,193 g) de carbonato de potássio e dissolvidos em 8 mL de DMF. A mistura foi aquecida a 100 °C por 1h e controlada por TLC com Hex/AcOEt (1:1). O crude resultante foi arrefecido num frigorífico durante a noite e o precipitado filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Foram secos 0,118 g de produto obtido, confirmando um rendimento de 32,7%.

Este protocolo foi repetido com sucesso a uma escala de até 6 mmol de material de partida (22,5% de rendimento).

Este método foi repetido usando 1 mmol de material de partida em 1,4 g do DES K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Gli (1:6), a 80-115 °C. Apesar de várias tentativas esta reação não foi sucedida.

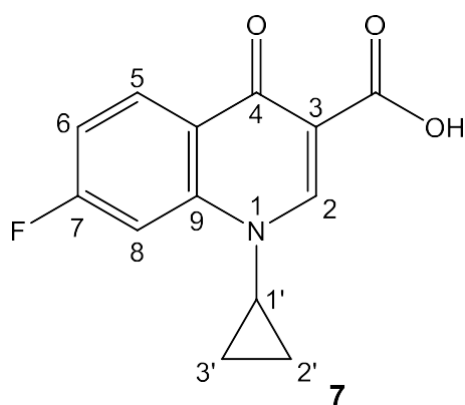
Utilizando 3 g do DES referido com adição progressiva de um equivalente de  $K_2CO_3$  a cada 1 h de reação os resultados foram semelhantes. A reação foi ainda testada em ChCl/U (1:2), Bet/U/Gli (1:2:2), e Bet/LA (1:2), na proporção de 3 g de DES para cada 1 mmol de material de partida. Foram realizados ensaios em ChCl/U (1:2) tanto na presença de 2 equivalentes  $K_2CO_3$ , adição progressiva de TEA até 7 equivalentes, ou na ausência de qualquer base. No entanto, não se observou sucesso em qualquer dos ensaios em DES.

R<sub>f</sub> = 0,14

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (s, 1H, H2), 8.48 (dd, *J* = 8.9, 6.4 Hz, 1H, H8), 7.55 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H, H6), 7.14 (ddd, *J* = 9.0, 8.0, 2.4 Hz, 1H, H5), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H5'), 3.42 (td, *J* = 7.0, 3.6 Hz, 1H, H9), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H6'), 1.37 – 1.31 (m, 2H, H10), 1.16 – 1.12 (m, 2H, H10').

<sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.71, 166.47, 165.74, 163.96, 149.18, 142.32, 130.88, 125.38, 113.90, 111.73, 102.86, 61.16, 34.64, 14.55, 8.32.

#### 4.2.6 Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (7) (adaptada de Glushkov *et al.*)<sup>54</sup>



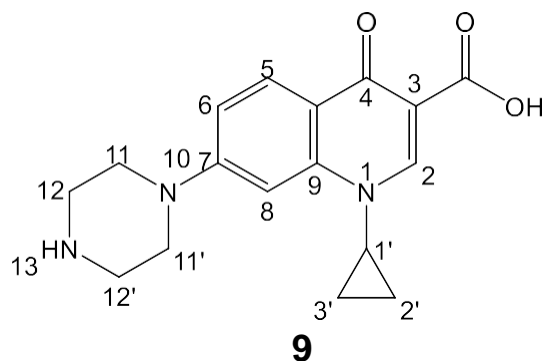
A desproteção do grupo etilo foi efetuada partindo de 1 mmol (0,275 g) de 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo dissolvidos em 6 mL de uma solução em refluxo constituída por partes volúmicas equivalentes de água destilada, ácido acético glacial e ácido clorídrico concentrado. Esta reação foi controlada por TLC com Hex/AcOEt (1:1). Depois do arrefecimento durante a noite no frigorífico, o precipitado obtido foi filtrado e lavado com água e uma porção de cerca de 5 mL de etanol. Foram assim isolados 0,164 g do produto na forma de um pó branco, com um rendimento de 65,7%.

Foi possível realizar esta reação de desproteção, para 0,368 g (1,4 mmol) do material de partida dissolvido em 3 g  $\text{CHCl}_3/\rho\text{TSA}$  (1:2) em alternativa à solução aquosa de ácidos. Para esta variante manteve-se a agitação da mistura à temperatura ambiente e após 15 min, uma análise por TLC revela a transformação completa do carboxilato inicial. O produto desta reação foi tratado de formas diferentes em diferentes ensaios. Por um lado, extraído com acetato de etilo (seguido da secagem e evaporação do solvente), para dar origem a 99% de rendimento e em alternativa filtrado a vácuo, resultando no rendimento de 66,4%.

$R_f = 0,09$

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.68 (s, 1H, -OH), 8.89 (s, 1H, H2), 8.55 (dd,  $J = 8.9, 6.1$  Hz, 1H, H8), 7.73 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H, H6), 7.36 – 7.30 (m, 1H, H5), 3.64 – 3.51 (m, 1H, H1'), 1.48 – 1.14 (m, 6H, H2'/H3').

#### 4.2.7 Síntese do ácido 1-ciclopropil-7-(piperazin-1-ilo)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico (9) (adaptada de Cecchetti *et al.*)<sup>63</sup>



A um balão de 25 mL foram adicionados 0,05 g (0,2 mol) de ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico, e 0,026 g (0,3 mol) de piperazina e 3,6 equivalentes de TEA (0,1 mL) em 1 mL de DMF. A mistura foi aquecida a 100 °C durante 1h, analisada por TLC com Hex/AcOEt (1:1), e depois de arrefecida à temperatura ambiente, o crude resultante foi filtrado a vácuo com lavagens de água, resultando num produto sólido com uma cor amarelada pálida (rendimento de 2,2%).

$R_f = 0,06$

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (s, 1H, H2), 8.26 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H8), 7.17 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H5), 7.13 (dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz, 1H, H6), 3.49 (td,  $J = 7.1, 3.6$  Hz, 1H, H1), 3.46 – 3.39 (m, 4H, H12), 3.14 – 3.03 (m, 4H, H11), 1.40 – 1.33 (m, 2H, H2' ou 3'), 1.21 – 1.14 (m, 2H, H2' ou 3').





## BIBLIOGRAFIA

1. Curzons, A. D., Constable, D. J. & Cunningham, V. L. Pharmaceutical Compounds LCA Case Studies Cradle-to-Gate Life Cycle Inventory and Assessment of Pharmaceutical Compounds (2004).
2. Kernaghan, S. M., Coady, T., Kinsella, M. & Lennon, C. M. A tutorial review for research laboratories to support the vital path toward inherently sustainable and green synthetic chemistry. *RSC Sustainability* **2**, 578–607 (2024).
3. Constable, D. J. C., Jimenez-Gonzalez, C. & Henderson, R. K. Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Org Process Res Dev* **11**, 133–137 (2007).
4. Slater, C. S. *Towards a Greener Manufacturing Environment*. <https://www.researchgate.net/publication/285784634> (2009).
5. Ma, J. & Li, L. VOC emitted by biopharmaceutical industries: Source profiles, health risks, and secondary pollution. *Journal of Environmental Sciences* **135**, 570–584 (2024).
6. FREEMANTLE, M. DESIGNER SOLVENTS. *Chemical & Engineering News Archive* **76**, 32–37 (1998).
7. Abbott, A. P., Boothby, D., Capper, G., Davies, D. L. & Rasheed, R. K. Deep Eutectic Solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids. *J Am Chem Soc* **126**, 9142–9147 (2004).
8. Omar, K. A. & Sadeghi, R. Physicochemical properties of deep eutectic solvents: A review. *Journal of Molecular Liquids* vol. 360 119524 (2022).
9. Alonso, D. A. *et al.* Deep Eutectic Solvents: The Organic Reaction Medium of the Century. *European J Org Chem* **2016**, 612–632 (2016).
10. Paul, P. E. V., Sangeetha, V. & Deepika, R. G. Emerging trends in the industrial production of chemical products by microorganisms. in *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry* 107–125 (Elsevier, 2018).

11. Lewis, R. D., France, S. P. & Martinez, C. A. Emerging Technologies for Biocatalysis in the Pharmaceutical Industry. *ACS Catal* **13**, 5571–5577 (2023).
12. Hauer, B. Embracing Nature's Catalysts: A Viewpoint on the Future of Biocatalysis. *ACS Catalysis* vol. 10 8418–8427 (2020).
13. Hollmann, F. & Fernandez-Lafuente, R. Grand Challenges in Biocatalysis. *Frontiers in Catalysis* **1**, (2021).
14. Castro, G. R. & Knubovets, T. Homogeneous Biocatalysis in Organic Solvents and Water-Organic Mixtures. *Critical Reviews in Biotechnology* vol. 23 195–231 (2003).
15. Holtmann, D. & Hollmann, F. Is water the best solvent for biocatalysis? *Molecular Catalysis* **517**, (2022).
16. Wang, M. *et al.* The Role of Glycerol in Preserving Proteins Needs to Be Reconsidered. *ACS Sustain Chem Eng* **10**, 15175–15185 (2022).
17. Jesus, A. R., Paiva, A. & Duarte, A. R. C. Current developments and future perspectives on biotechnology applications of natural deep eutectic systems. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* vol. 39 (2023).
18. Arnodo, D., Maffei, E., Marra, F., Nejrotti, S. & Prandi, C. Combination of Enzymes and Deep Eutectic Solvents as Powerful Toolbox for Organic Synthesis. *Molecules* vol. 28 (2023).
19. Domingues, L., Duarte, A. R. C. & Jesus, A. R. How Can Deep Eutectic Systems Promote Greener Processes in Medicinal Chemistry and Drug Discovery? *Pharmaceuticals* **17**, 221 (2024).
20. Yu, D., Xue, Z. & Mu, T. Deep eutectic solvents as a green toolbox for synthesis. *Cell Reports Physical Science* vol. 3 (2022).
21. Abera Tsedalu, A. A Review on Olefin Metathesis Reactions as a Green Method for the Synthesis of Organic Compounds. *Journal of Chemistry* vol. 2021 (2021).
22. Ravindar, L. *et al.* Carbonyl-olefin metathesis: A key review. *Organic Chemistry Frontiers* vol. 5 1381–1391 (2018).
23. Raj, V. & Lee, J. 2H/4H-Chromenes—A Versatile Biologically Attractive Scaffold. *Frontiers in Chemistry* vol. 8 (2020).
24. Batista Jr., J. M. *et al.* Natural Chromenes and Chromene Derivatives as Potential Antitrypanosomal Agents. *Biol Pharm Bull* **31**, 538–540 (2008).
25. Ma, K., Zhao, L., Yue, Y. & Yin, C. Chromene-based fluorescent probes for sensing and bioimaging. *Chemical Physics Reviews* **3**, (2022).

26. Annes, S. B., Vigneshwar, K., Nivedha, K., Manojveer, S. & Ramesh, S. Deep Eutectic Solvent Mediated Alkyne-Carbonyl Metathesis (ACM) Reaction for the Synthesis of 2H-Chromene Derivatives. *ChemistrySelect* **4**, 6245–6249 (2019).
27. Kepp, K. P. A Quantitative Scale of Oxophilicity and Thiophilicity. *Inorg Chem* **55**, 9461–9470 (2016).
28. George, N. *et al.* Chemistry and Pharmacological Activities of Biginelli Product- A Brief Overview. *Curr Drug Discov Technol* **16**, 127–134 (2019).
29. Saleem Khan, M. *et al.* Deep eutectic solvent mediated synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and evaluation of biological activities targeting neurodegenerative disorders. *Bioorg Chem* **118**, (2022).
30. Alvi, S., Alam, M. & Ali, R. A facile catalyst-free one-pot three component synthesis of pharmacologically important indole-centered 4H-chromenes in a deep eutectic solvent (DES). *J Mol Liq* **390**, (2023).
31. Valipour, Z., Hosseinzadeh, R., Sarrafi, Y. & Maleki, B. Natural Deep Eutectic Solvent as a Green Catalyst for the One-pot Synthesis of Chromene and 4H-Pyran Derivatives. *Org Prep Proced Int* **56**, 105–117 (2024).
32. Ghosh, S. K. & Nagarajan, R. Deep eutectic solvent mediated synthesis of quinazolinones and dihydroquinazolinones: Synthesis of natural products and drugs. *RSC Adv* **6**, 27378–27387 (2016).
33. Narasimhan, B., Sharma, D. & Kumar, P. Benzimidazole: A medically important heterocyclic moiety. *Medicinal Chemistry Research* vol. 21 269–283 (2012).
34. Gioia, M. L. Di *et al.* Green synthesis of privileged benzimidazole scaffolds using active deep eutectic solvent. *Molecules* **24**, (2019).
35. Condensation Reaction. in *Applied Organic Chemistry* 69–109 Wiley (2021).
36. bin Ahmad Kamar, A. K. D., Ju Yin, L., Tze Liang, C., Tjin Fung, G. & Avupati, V. R. Rhodanine scaffold: A review of antidiabetic potential and structure–activity relationships (SAR). *Medicine in Drug Discovery* vol. 15 (2022).
37. Tejchman, W. *et al.* Highly efficient microwave synthesis of rhodanine and 2-thiohydantoin derivatives and determination of relationships between their chemical structures and antibacterial activity. *RSC Adv* **9**, 39367–39380 (2019).
38. Bouregghda, C. *et al.* Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Lett* **62**, (2021).

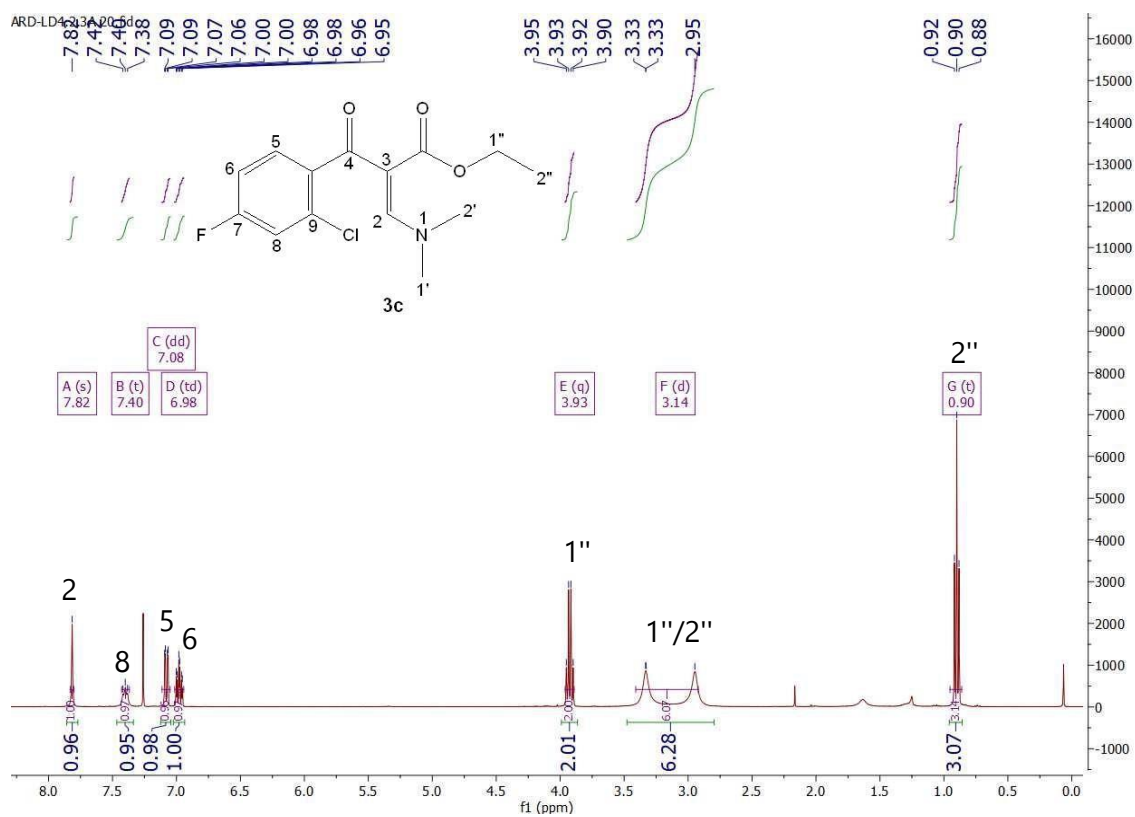
39. Hesse, S. Synthesis of 5-arylidenerhodanines in L-proline-based deep eutectic solvent. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **19**, 1537–1544 (2023).
40. Molnar, M. *et al.* Environmentally friendly approach to Knoevenagel condensation of rhodanine in choline chloride: Urea deep eutectic solvent and QSAR studies on their antioxidant activity. *Molecules* **23**, 1DUMMY (2018).
41. Jesus, A. R., Marques, A. P. & Rauter, A. P. An easy approach to dihydrochalcones via chalcone in situ hydrogenation. in *Pure and Applied Chemistry* vol. 88 349–361 (Walter de Gruyter GmbH, 2016).
42. Jesus, A. R. *et al.* Targeting type 2 diabetes with  $\alpha$ -glucosyl dihydrochalcones as selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: Synthesis and biological evaluation. *J Med Chem* **60**, 568–579 (2017).
43. Adnan, D., Singh, B., Mehta, S. K., Kumar, V. & Kataria, R. Simple and solvent free practical procedure for chalcones: An expeditious, mild and greener approach. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry* **3**, (2020).
44. Zhao, Q. *et al.* Ionic liquid catalyzed solvent-free synthesis of chalcone and its derivatives under mild conditions. *Chin J Chem Eng* **33**, 160–166 (2021).
45. Cardellini, F. *et al.* Room temperature deep eutectic solvents of (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid and sulfobetaines: Hydrogen bond-based mixtures with low ionicity and structure-dependent toxicity. *RSC Adv* **5**, 31772–31786 (2015).
46. Piemontese, L. *et al.* Deep Eutectic Solvents as Effective Reaction Media for the Synthesis of 2-Hydroxyphenylbenzimidazole-based Scaffolds en Route to Donepezil-Like Compounds. *Molecules* **25**, (2020).
47. Quivelli, A. F. *et al.* Sustainable and Scalable Two-Step Synthesis of Thenfadil and Some Analogs in Deep Eutectic Solvents: From Laboratory to Industry. *ACS Sustain Chem Eng* **10**, 4065–4072 (2022).
48. Zy, Vo., Campaigne, E. & Johnson, R. E. *3-Substituted Thiophenes. XII. Bromination of p-3-Thienylacrylic Acid (1) Zyx.*
49. Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. Hays. & Brundage, R. Pauline. 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *J Med Pharm Chem* **5**, 1063–1065 (1962).
50. Andriole, V. T. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases* **41**, S113–S119 (2005).
51. Brighty, K. E. & Gootz, T. D. Chemistry and Mechanism of Action of the Quinolone Antibacterials. in *The Quinolones* 33–97 Elsevier (2000).

52. Mokrushina, G. A., Charushin, V. N. & Chupakhin, O. N. Relationship between structure and antibacterial activity in the fluoroquinolone series of compounds. *Pharm Chem J* **29**, 590–606 (1995).
53. Charushin, V. N., Nosova, E. V., Lipunova, G. N. & Chupakhin, O. N. Fluoroquinolones: Synthesis and Application. in *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2* 111–179 Springer International Publishing, Cham (2014).
54. Glushkov, R. G., Marchanko, ~ N B, Levshin, I. B. & Dronova, L. N. *DRUG SYNTHESIS METHODS AND MANUFACTURING TECHNOLOGY SYNTHESIS AND AMINATION OF 1-ALKYL-6-NITRO-4-OXO-7-CHLORO-1,4-DIHYDROQUINOLINE-3-CARBOXYLIC ACIDS. Translated from Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* vol. 31 (1997).
55. Hryhoriv, H., Kovalenko, S. M., Georgiyants, M., Sidorenko, L. & Georgiyants, V. A Comprehensive Review on Chemical Synthesis and Chemotherapeutic Potential of 3-Heteroaryl Fluoroquinolone Hybrids. *Antibiotics* **12**, 625 (2023).
56. Grohe, K. & Heitzer, H. Cycloaracylierung von Enaminen, I. Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäuren. *Liebigs Ann Chem* **1987**, 29–37 (1987).
57. Grohe, K. 3-Amino-2-benzoylacrylic acid derivatives and a process for their preparation. (1985).
58. Clayden, J., Greeves, N. & Warren, S. *Organic Chemistry*. (Oxford University Press, 2012).
59. Beyzaei, H., Motraghi, Z., Aryan, R., Mehdi Zahedi, M. & Samzadeh-Kermani, A. Green One-pot Synthesis of Novel Polysubstituted Pyrazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Acta Chim Slov* 911–918 (2017).
60. Chen, J., Wang, Y., Leng, S., Xu, L. & Xie, Z. Excellent performance separation of trypsin by novel ternary magnetic composite adsorbent based on betaine-urea- glycerol natural deep eutectic solvent modified MnFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>-MWCNTs. *Talanta* **248**, 123566 (2022).
61. Lv, J., Yu, J.-C., Feng, G.-J., Luo, T. & Dong, H. Stannous chloride as a low toxicity and extremely cheap catalyst for regio-/site-selective acylation with unusually broad substrate scope. *Green Chemistry* **22**, 6936–6942 (2020).
62. Wu Ziwen, C. J. Preparation method of 2-MCPD, D5-2-MCPD and 13C3-2-MCPD. (2021).
63. Cecchetti, V. *et al.* 6-Aminoquinolones: A New Class of Quinolone Antibacterials? *J Med Chem* **38**, 973–982 (1995).
64. Naser, J., Mjalli, F., Jibril, B., Al-Hatmi, S. & Gano, Z. Potassium Carbonate as a Salt for Deep Eutectic Solvents. *International Journal of Chemical Engineering and Applications* 114–118 (2013)

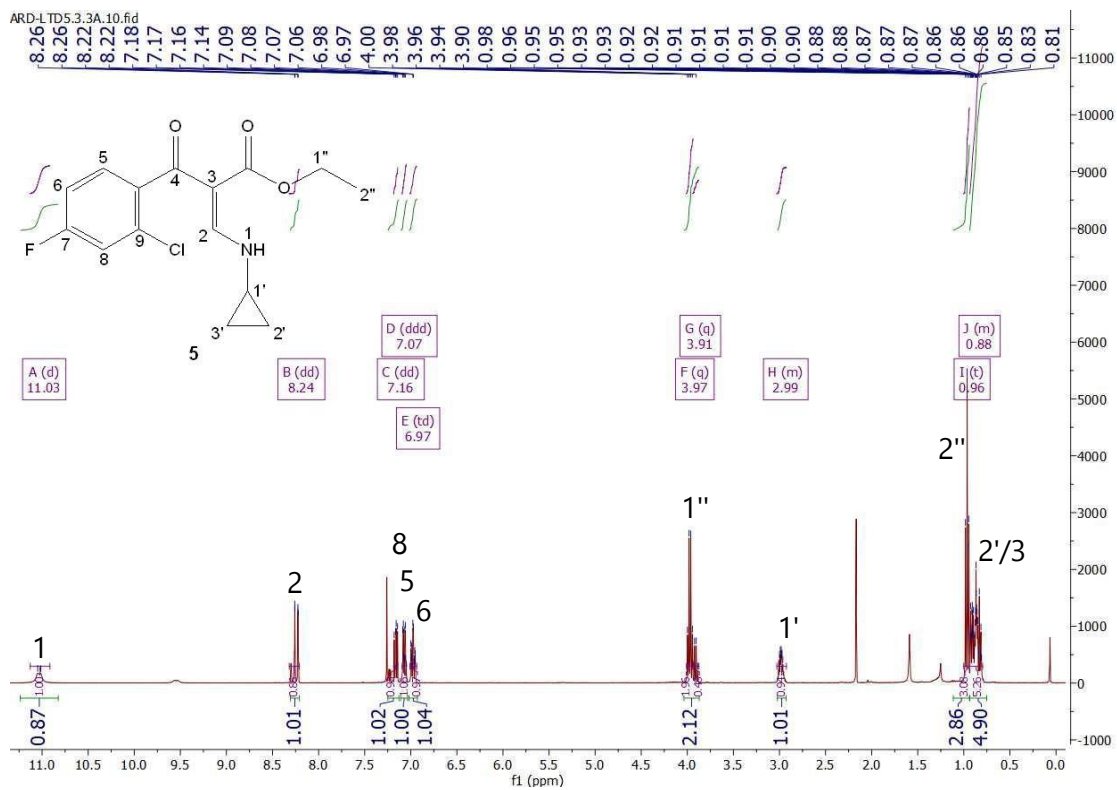
65. Park, C.-H. *et al.* Identification, biological activity, and mechanism of the anti-ischemic quinolone analog. *Bioorg Med Chem* **15**, 6517–6526 (2007).
66. Gupton, J. T. *et al.* The application of vinylogous iminium salt derivatives to an efficient synthesis of the pyrrole containing alkaloids Rigidin and Rigidin E. *Tetrahedron* **62**, 8243–8255 (2006).

### A.1 Espetros de <sup>1</sup>H RMN

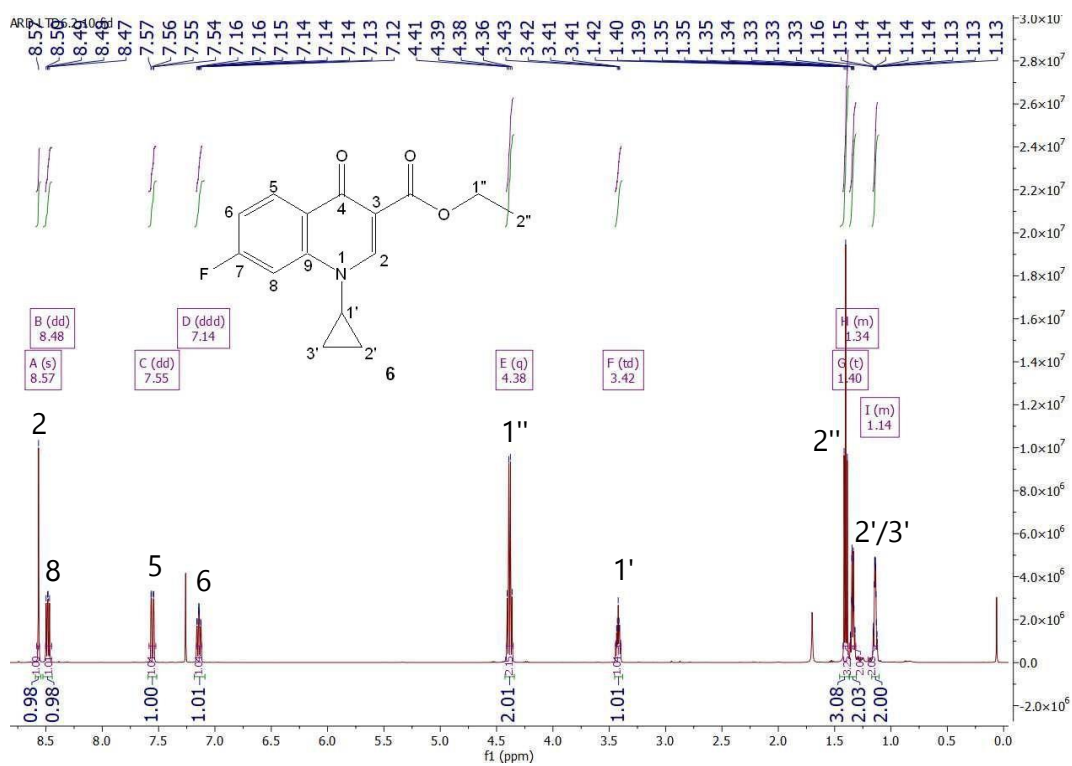
Anexo 1 - Espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto 3c



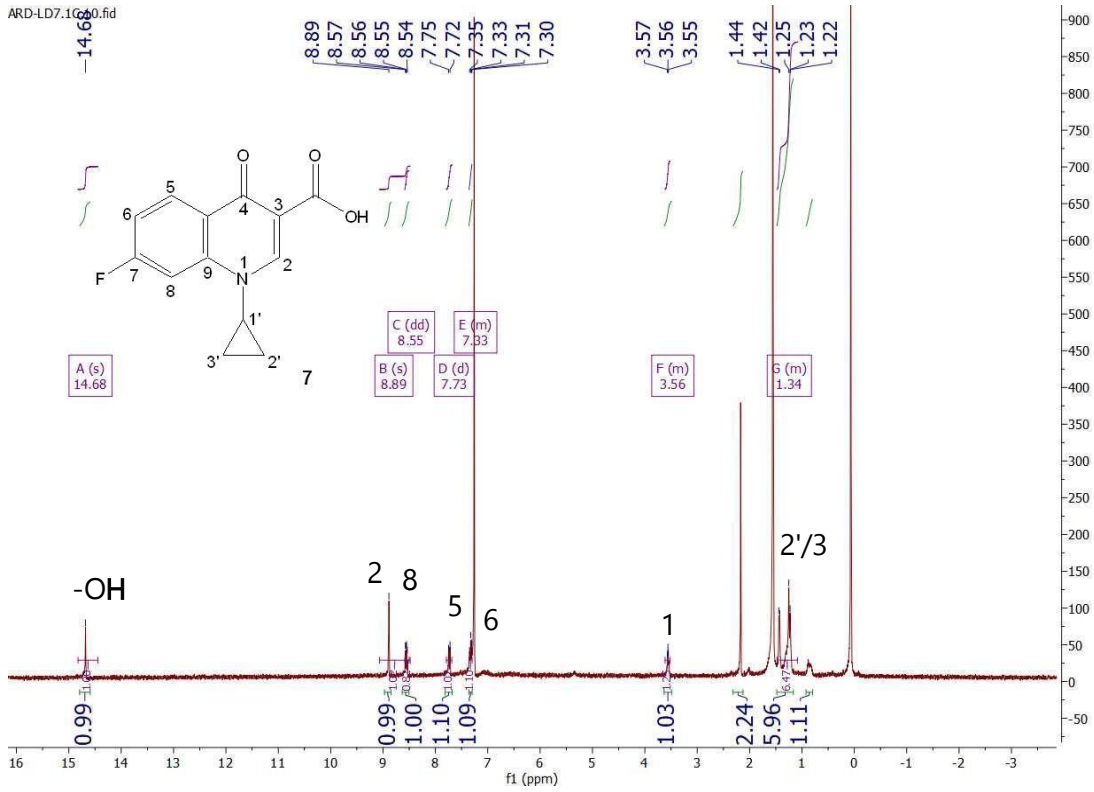
Anexo 2 - Espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto 5



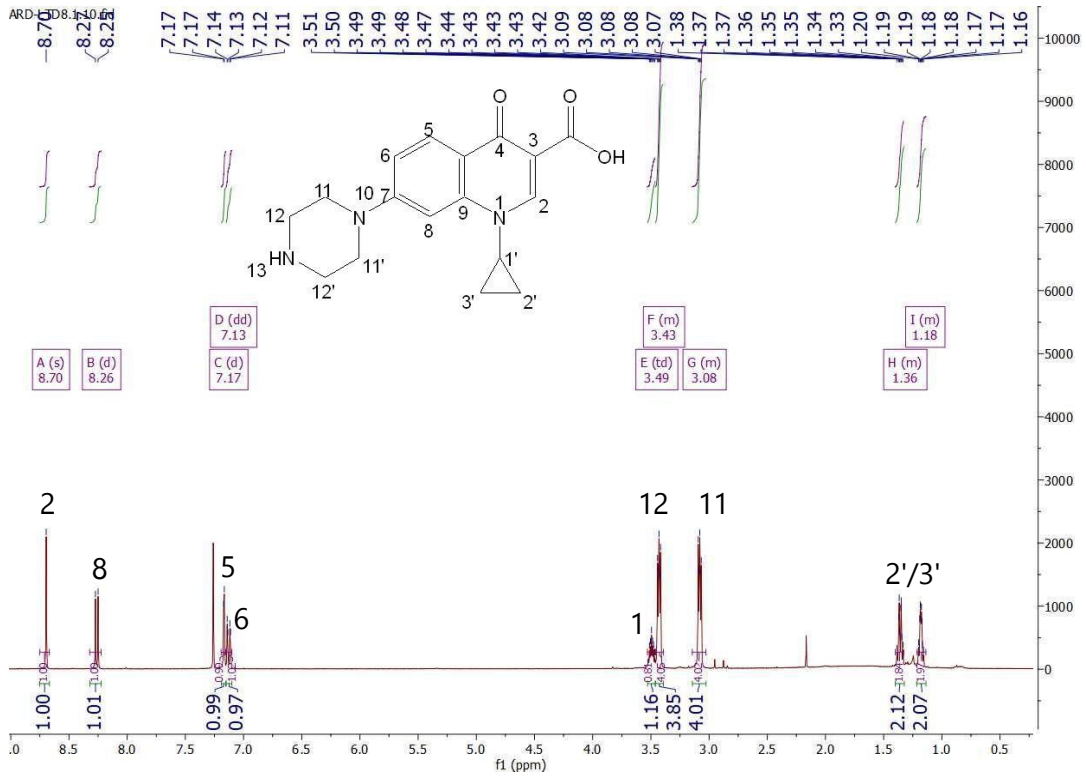
Anexo 3 - Espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto 6



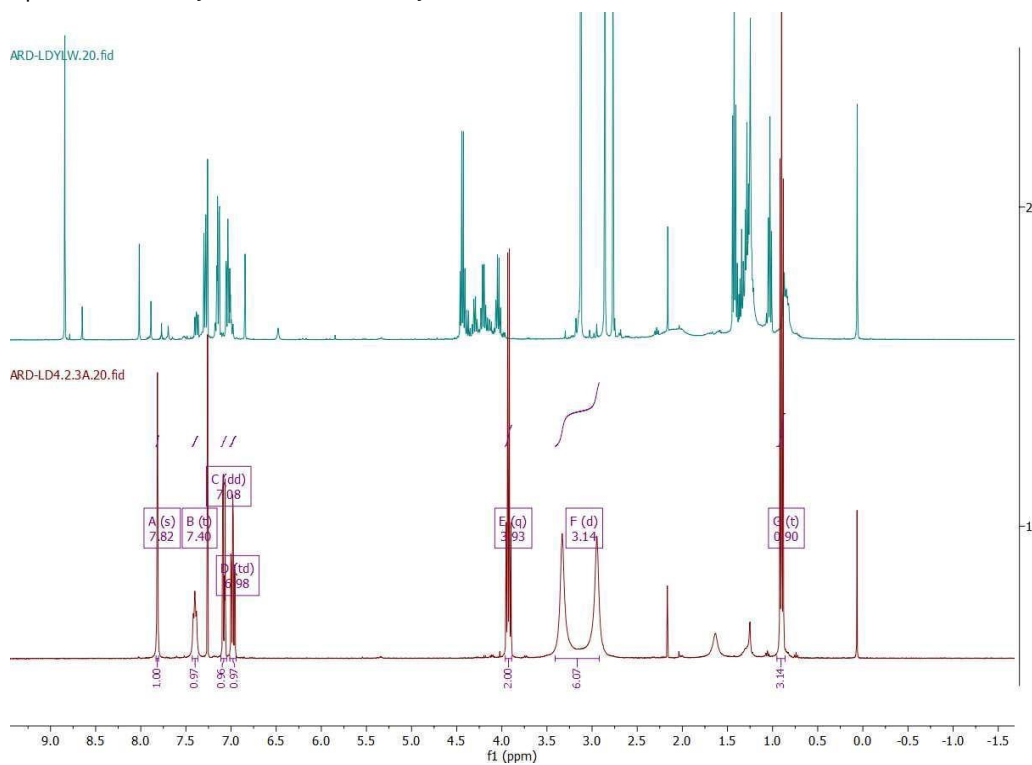
Anexo 4 - Espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto 7



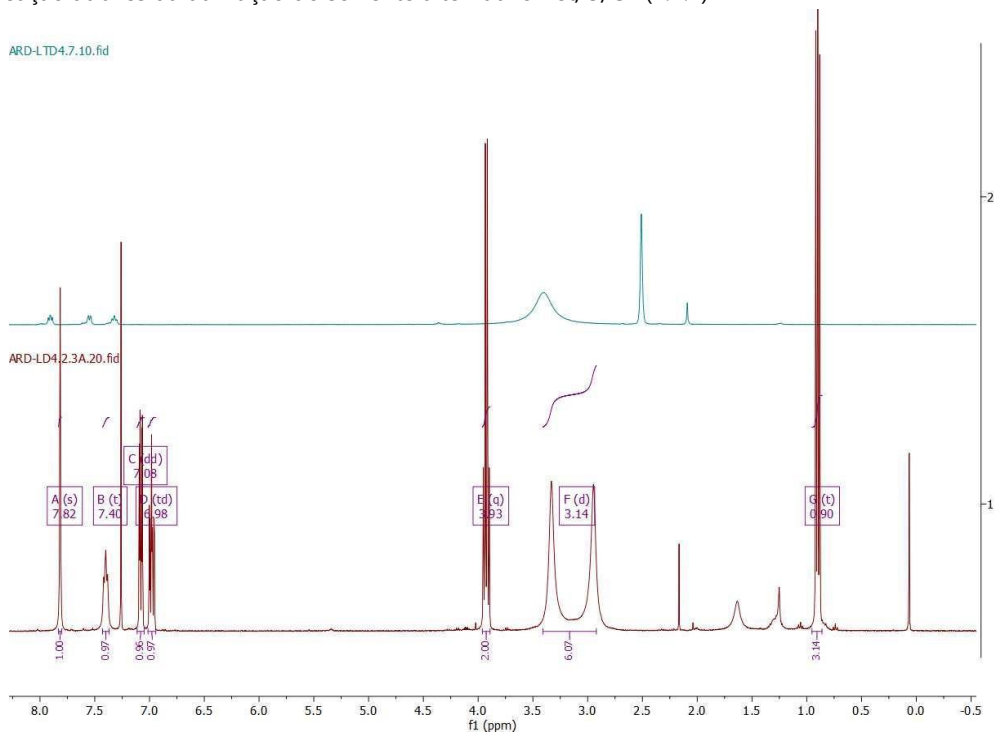
Anexo 5 - Espectro de <sup>1</sup>H RMN do produto 9



Anexo 6 - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **3c** (a vermelho), comparado com o espectro da mistura de compostos obtida pela mesma reação através da utilização do solvente alternativo  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Gli}$  (1:6)

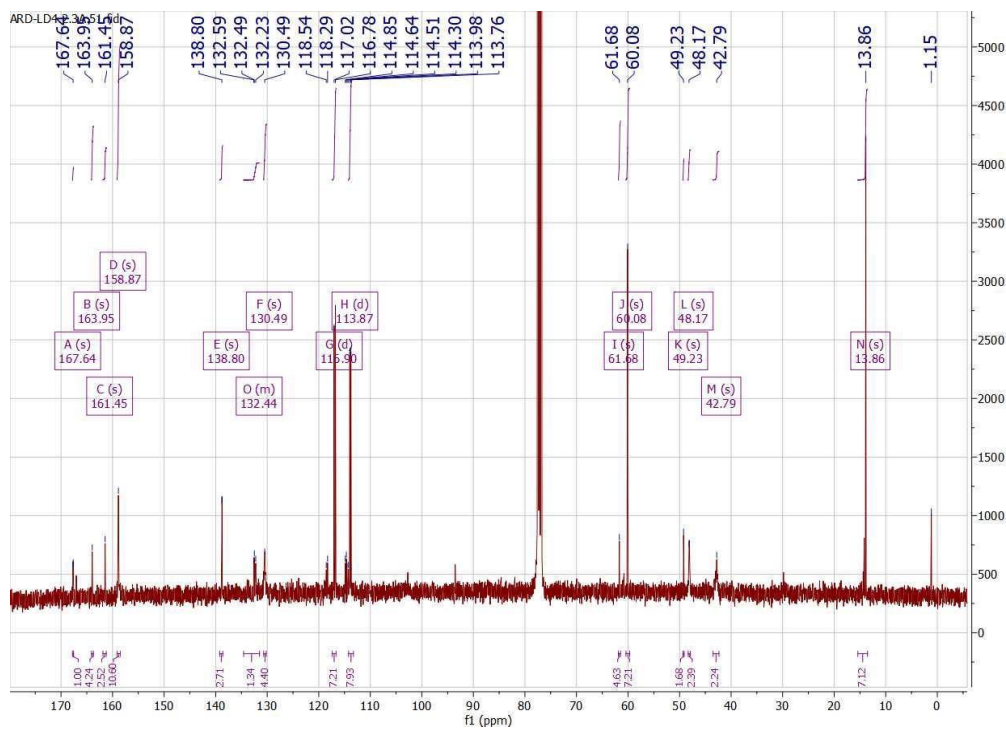


Anexo 7 - Espectro de  $^1\text{H}$  RMN do composto **3c** (a vermelho), comparado com o espectro do composto obtido pela mesma reação através da utilização do solvente alternativo  $\text{Bet}/\text{U}/\text{Gli}$  (1:2:2)

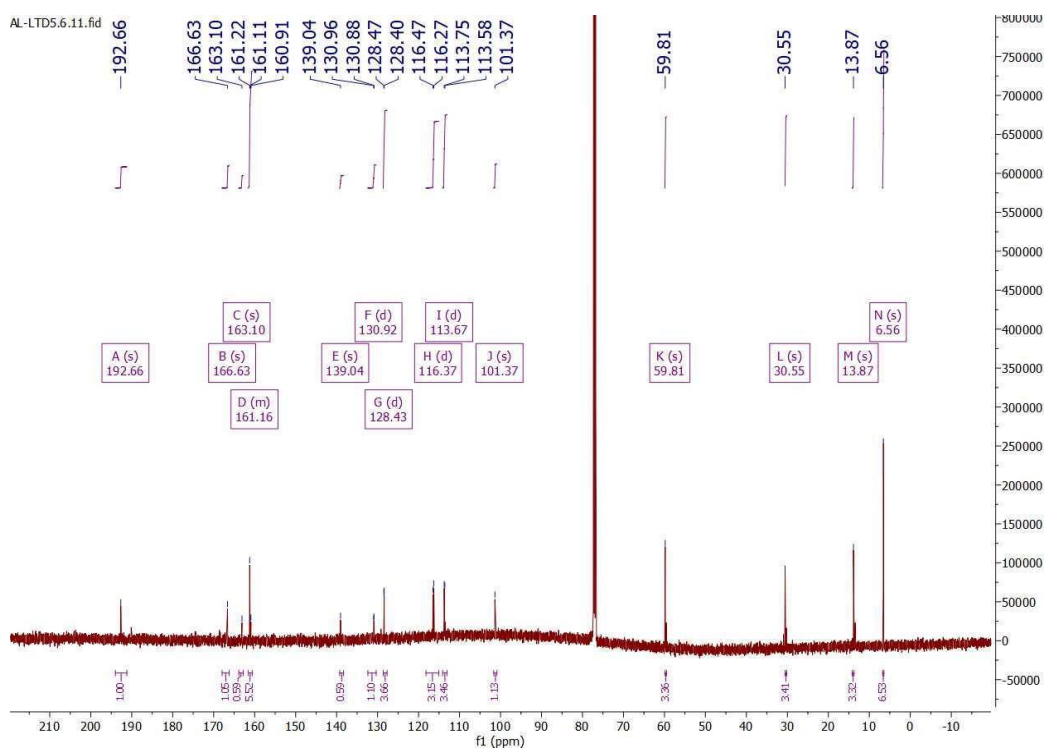


## A.2 Espectros $^{13}\text{C}$ RMN

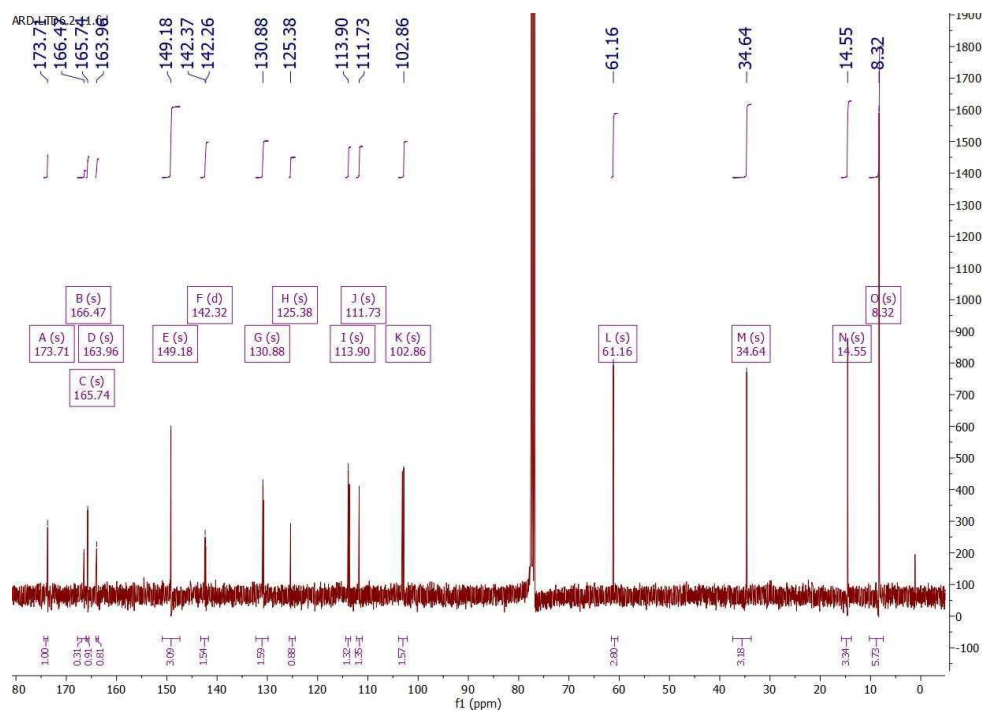
Anexo 8 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do produto 3c



Anexo 9 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do produto 5



Anexo 10 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN do produto 6







2024

LUÍS DOMINGUES

UTILIZAÇÃO DE SOLVENTES EUTÉTICOS COMO SOLVENTES ATIVOS ALTERNATIVOS PARA A SÍNTESE DE FÁRMACOS

**Nova**  
NOVA SCHOOL OF  
SCIENCE & TECHNOLOGY