

Artigo

Métodos de Síntese e Bioatividade de 3-Carboxi-quinolin-4(1H)-onasPutarov, N. B.;^a Carvalho, E. M.;^b Aguiar, A. P.^{a,*}*Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (2), 374-395. Data de publicação na Web: 31 de janeiro de 2014<http://www.uff.br/rvq>**Methods of Synthesis and Bioactivity of 3-Carboxy-quinolin-4(1H)-ones**

Abstract: The 3-carboxy-quinolin-4(1H)-ones constitute an important group of antimicrobial agents widely used in treatment of several diseases. The nalidixic acid, the first quinolone derivative developed as antibacterial agent in the early 1960s, was used as prototype to this group improvement. However, these compounds were neglected until the development of fluoroquinolones. The research associated to these antibiotics has been developed since ciprofloxacin was employed in the late 1980s, and from that period on it has been object of study.

The versatility of 3-carboxy -quinolin-4(1H)-ones is associated to their wide range of biological activities reported in the literature, such as: antibacterial, antiviral, antiprotozoal, antifungal, and antitumoral. This review gives a highlight to the main synthetic methodologies for the synthesis of these heterocycles: Gould-Jacobs, Grohe-Heitzer, Baylis-Hillman, reactions employing transition metals and solid-phase reactions. Additionally, examples of the influence of chiral substituents on antibacterial activity are presented.

Keywords: 4(1H)-Quinolone; bioactivity; synthesis.

Resumo

As 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas constituem uma importante classe de agentes antimicrobianos amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças. O ácido nalidíxico, o primeiro derivado de quinolona desenvolvido como agente antibacteriano, no início da década de 1960, foi utilizado como protótipo para o aperfeiçoamento desta classe. Contudo, estes compostos foram negligenciados até o desenvolvimento das fluoroquinolonas. A pesquisa associada a estes antibióticos cresceu a partir da introdução da ciprofloxacina, no fim da década de 1980 e desde então tem sido objeto de estudo.

A versatilidade das 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas esta associada às diferentes bioatividades reportadas na literatura, tais como: antibacteriana, antiviral, antiprotozoária, antifúngica e antitumoral. Esta revisão reporta as principais metodologias sintéticas deste heterociclo: Gould-Jacobs, Grohe-Heitzer, Baylis-Hillman, as reações empregando metais de transição e reações em fase sólida. Adicionalmente, exemplos da influência de substituintes quirais na atividade antibacteriana são apresentados.

Palavras-chave: 4(1H)-Quinolona; bioatividade; síntese.

* Instituto Militar de Engenharia, Laboratório de Síntese Orgânica, Seção de Engenharia Química, Praça General Tibúrcio 80, CEP: 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ alcino@ime.eb.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20140027](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140027)

Métodos de Síntese e Bioatividade de 3-Carboxi-quinolin-4(1H)-onas

Nathalia B. Putarov,^a Erika M. de Carvalho,^b Alcino P. de Aguiar^{a,*}

^a Instituto Militar de Engenharia, Laboratório de Síntese Orgânica, Seção de Engenharia Química, Praça General Tibúrcio 80, CEP: 22290-270, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^b Fundação Oswaldo Cruz, Departamento de Síntese Orgânica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos / Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, CEP 21041-250, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* alcino@ime.eb.br

Recebido em 16 de agosto de 2013. Aceito para publicação em 22 de novembro de 2013

1. Introdução

2. Métodos de síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona

2.1. Reação de Gould-Jacobs: Síntese a partir de anilina

2.2. Reação de Grohe-Heitzer

2.3. Reação de Baylis-Hillman: Síntese a partir do aduto do Baylis-Hillman

2.4. Uso de metais de transição

2.5. Síntese em fase sólida

3. Aplicação das metodologias de Gould-Jacobs e Grohe-Heitzer na síntese de derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas com substituintes quirais

4. Conclusões

1. Introdução

A 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona é um heterociclo constituído por um núcleo benzo- γ -piridona, o qual possui um átomo de nitrogênio e uma carbonila nas posições 1 e 4, respectivamente. Este heterociclo compõe uma das mais importantes classes de agentes antimicrobianos amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças, como por exemplo, infecções respiratórias, urinárias, gastrointestinais, ginecológicas, osteomielite, prostatite, blenorragia.¹⁻³ Esta classe tem tido

uma posição de destaque no mercado farmacêutico por mais de quatro décadas. Além disso, a organização mundial de saúde⁴ recomenda alguns derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona como fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose.⁵⁻⁷ É relatado na literatura diferentes bioatividades para os derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona, dentre as quais: antiviral,⁸ antiprotozoária,⁹ antifúngica¹⁰ e antitumoral.¹¹ Desta forma, ainda hoje se investe no desenvolvimento de metodologias sintéticas e na pesquisa para a compreensão do mecanismo de ação dessas moléculas.¹²

Desde a descoberta da bioatividade em 1962 por Leshner¹³ diferentes 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas vem sendo sintetizadas ao longo dos anos, as quais podem ser

agrupadas em função de sua bioatividade ou estrutura química, conforme apresentado na Figura 1.¹⁴⁻¹⁶

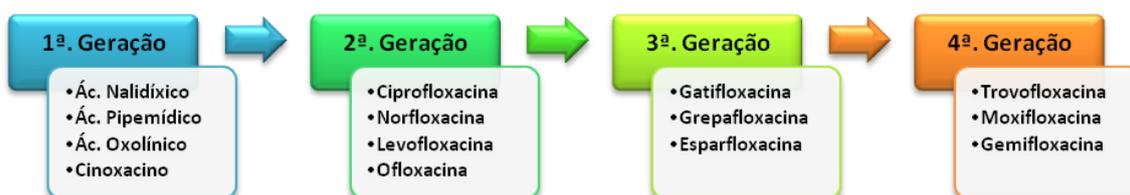


Figura 1. Exemplos de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas ao longo dos anos agrupadas em função da estrutura química

O ácido nalidíxico (**1**) foi o primeiro derivado de quinolona isolado, o qual foi obtido como produto secundário na síntese da cloroquina ao longo do desenvolvimento da pesquisa de agentes antimaláricos.¹³ Os derivados de quinolonas de primeira (ácidos nalidíxico e pipemídico) e segunda (norfloxacina (**2**)) gerações são indicadas exclusivamente, para o tratamento de infecções do trato geniturinário (Figura 2).

Negligenciadas até o desenvolvimento das fluoroquinolonas (2ª geração), o interesse na pesquisa nesta classe de antibióticos cresceu

a partir da introdução da ciprofloxacina (**3**), no fim da década de 80.¹⁷ Este derivado foi a primeira 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona disponível para o uso sistêmico devido ao aprimoramento farmacocinético, além do maior espectro de ação comparado aos derivados anteriores. A síntese da levofloxacina (**4**), no final dos anos 90, possibilitou um novo impulso no uso de quinolonas. Este derivado apresentou propriedades semelhantes à ciprofloxacina (**3**) e elevada atividade antipneumocócica (Figura 2).^{18,19}

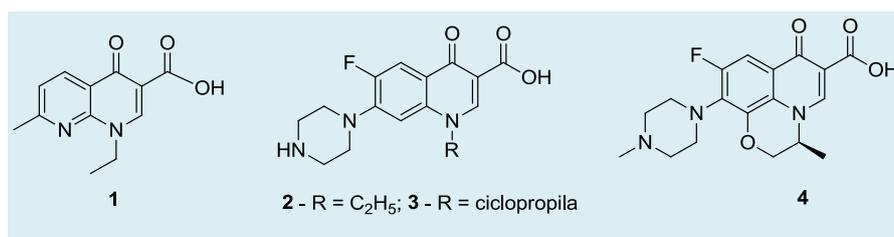


Figura 2. Derivados de quinolonas: ácido nalidíxico (**1**), norfloxacina (**2**), ciprofloxacina (**3**), levofloxacina (**4**)

A síntese da ciprofloxacina (**3**) e levofloxacina (**4**) alavancou a pesquisa do mecanismo de ação e de novas metodologias sintéticas desta classe de compostos. A descoberta do mecanismo de ação foi fundamental para compreender a relação estrutura-atividade, ampliar a bioatividade, a farmacocinética e reduzir a toxicidade (Figura 3). Atualmente é conhecido que a atividade

antibacteriana dos derivados da 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona está relacionada à inibição da DNA-topoisomerase, também denominada DNA-girase, a qual é essencial para a replicação do DNA bacteriano e segregação cromossômica.²⁰ Este processo de reconhecimento molecular fármaco-DNA do micro-organismo ocorre via ligação de hidrogênio e depende do grupo carboxílico,

α -insaturado em C-3 do anel heterocíclico antibacteriana. que é, portanto, essencial para a atividade

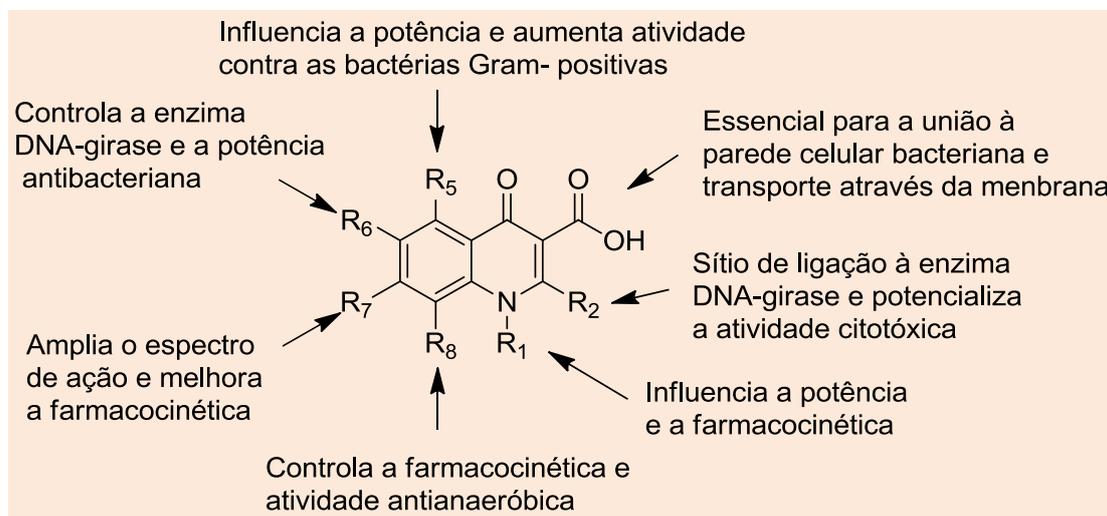


Figura 3. Relação estrutura-atividade antibacteriana de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas. (adaptado de Tillotson, 1996)¹⁷

A propriedade antibacteriana dos diferentes derivados é influenciada pela natureza dos substituintes no esqueleto da 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona. A manipulação destes substituintes tem possibilitado a ampliação do espectro de ação, combinando elevada potência e maior biodisponibilidade. Tais características permitiram o emprego em formulações orais e intravenosas, capazes de promover altos níveis séricos e ter boa distribuição sistêmica destes compostos.¹⁹

Há relatos na literatura sobre o aumento da resistência de micro-organismos²¹ às 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas de 1ª e 2ª gerações, reações adversas inesperadas no sistema nervoso central, fototoxicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e interação droga-droga após avaliações clínicas de várias 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas pós-comercialização.¹⁹ O desenvolvimento de novos derivados com maior espectro de ação, principalmente associada a cepa bacteriana resistente, tem um caráter estratégico no combate a

diferentes doenças causadas por estes patógenos. Desta forma, novas metodologias sintéticas que possibilitem a elaboração do esqueleto básico e funcionalizado das 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas de forma rápida e eficiente é fundamental para descoberta de novos derivados.

Após 50 anos da síntese do primeiro derivado de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona (ácido nalidíxico) utilizado como medicamento existem mais de 10 mil derivados patenteados. Contudo apenas dois por cento foram desenvolvidos e investigados em estudos clínicos, além disso, apenas vinte derivados foram comercializados com sucesso.²²⁻²⁴ Recentemente, novos derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas têm alcançado a fase de estudo pré-clínico, como UB-8902²⁵ e IMB-070593²⁶ e estudos clínicos como o composto JNJ-Q2²⁷ (Figura 4).

Diante da importância destes derivados, este artigo reporta uma revisão dos métodos de síntese das 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona descritos na literatura.

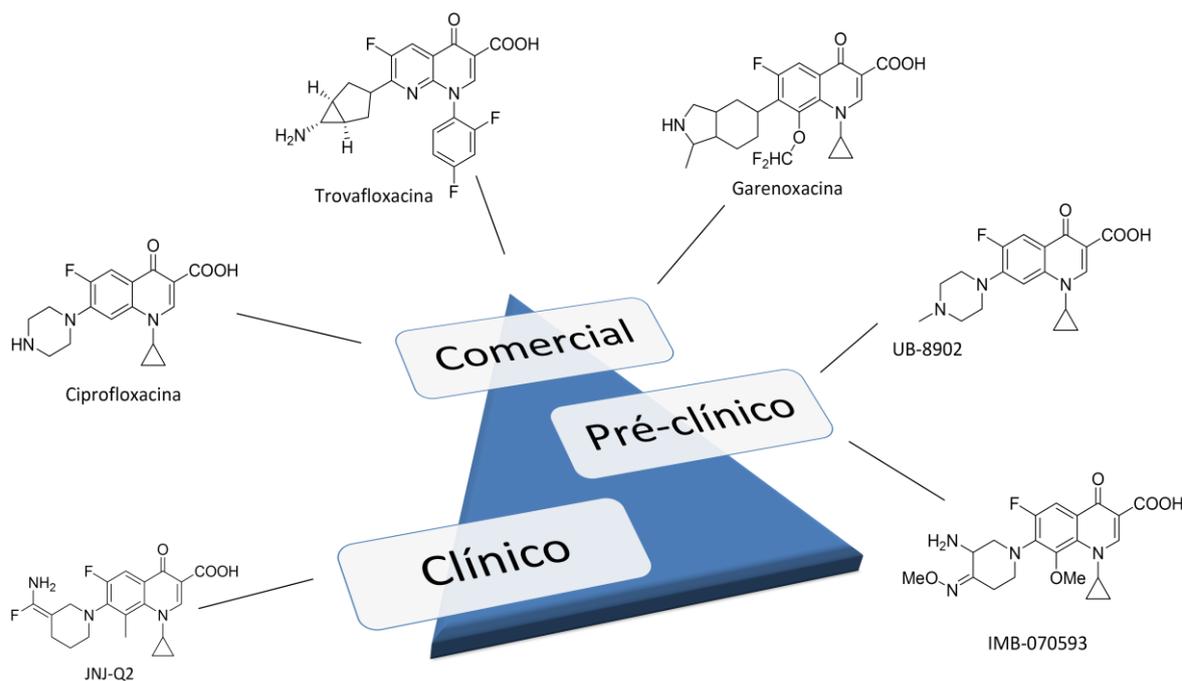


Figura 4. Derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas em desenvolvimento ou comercializados

2. Métodos de síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona

A primeira síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona foi reportada por Niementowski em 1894.²⁸ O tratamento de acetofenona com anilina *orto*-substituída forneceu a 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona em baixo rendimento (5%). Após este trabalho e com a descoberta da atividade biológica do núcleo benzo- γ -piridona diversas estratégias

sintéticas foram desenvolvidas. Estes procedimentos tiveram como foco aumentar o rendimento das reações, reduzir o tempo reacional, facilitar o isolamento dos produtos e sintetizar derivados com maior espectro de ação.

Os métodos de síntese desenvolvidos para a obtenção das 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona compõem quatro diferentes grupos, os quais são dependentes da estratégia utilizada para formação do anel benzo- γ -piridona (Figura 5).

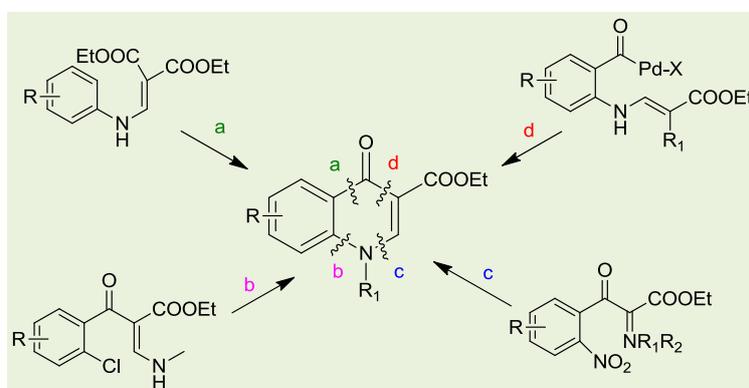


Figura 5. Estratégias sintéticas para formação do anel benzo- γ -piridona. (adaptado de Krasnykh, 2009)¹⁴

2.1. Reação de Gould-Jacobs: Síntese a partir de anilina

Esta metodologia consiste basicamente na adição de anilinas (**5**) substituídas a etoximetileno malonato de dietila (EMME). O intermediário **6** formado é aquecido na

ausência de solvente fornecendo o produto ciclizado **7**. Este procedimento forneceu diferentes derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**9**), após hidrólise, em rendimentos baixos a moderados (Figura 6). Este método sintético ficou conhecido pelo nome dos pesquisadores que o aprimoraram, Gould-Jacobs.²⁹

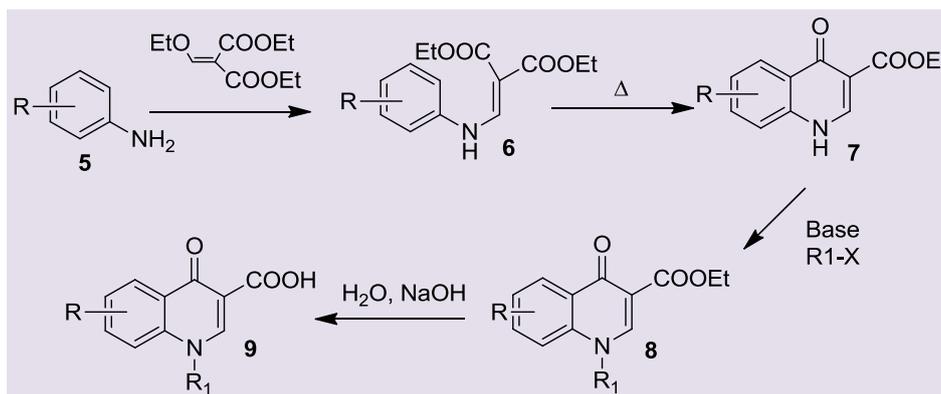


Figura 6. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona empregando a metodologia de Gould-Jacobs. (adaptado de Gould-Jacobs, 1939)²⁹

A primeira etapa consiste em uma reação de adição nucleofílica à ligação dupla, a qual é seguida de uma eliminação de uma molécula de etanol. Este processo é favorecido pela presença de grupos retiradores de elétrons na estrutura do eletrófilo (Figura 7). Posteriormente ocorre uma cicloacilação (ciclização de Lappin), em altas temperaturas para a formação dos derivados 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas.

Conforme descrito na literatura, a natureza do grupo substituinte retirador de elétrons pode favorecer tanto uma reação envolvendo um único estado de transição, ou uma reação em várias etapas formando um intermediário que pode ser isolado.³⁰ A metodologia de Gould-Jacobs produz apenas aminas secundárias que podem ser funcionalizadas a partir de uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.¹²

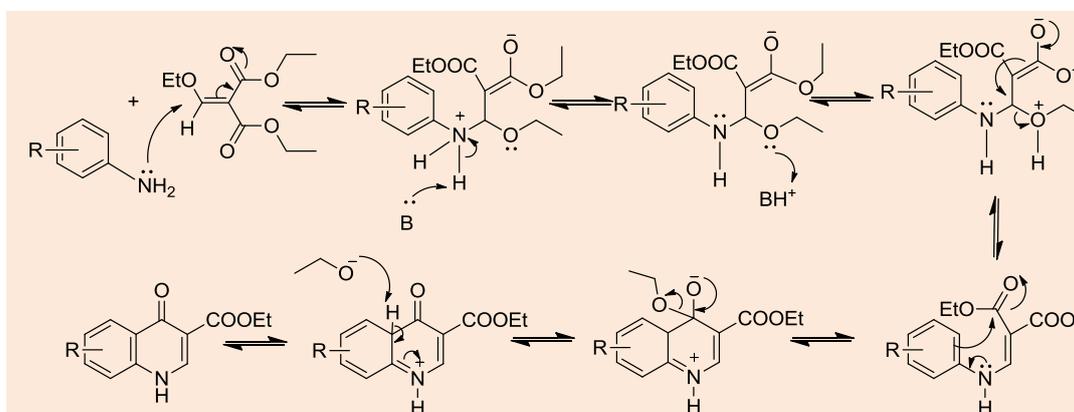


Figura 7. Proposta de mecanismo para reação Gould-Jacobs

2.1.1. Influência dos substituintes na anilina

A natureza e a posição dos substituintes nas anilinas são fundamentais para a bioatividade e determinante para o perfil farmacocinético e toxicidade do núcleo benzo- γ -piridona (Figura 3), além de ser um fator limitante para o uso da metodologia de Gould-Jacobs.

O uso de anilinas *para*-substituídas tem fornecido 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas com maior bioatividade, as quais tem um papel importante na atividade inibitória da enzima DNA-girase.³¹ É reportado na literatura que a eficiência da atividade antibacteriana é influenciada na ordem F > H > NH₂ > Me > Br.³²

Os bons rendimentos (98-90%) da reação de Gould-Jacobs são dependentes da presença de grupos doadores de elétrons na posição *orto* e *para* da anilina, visto que tais grupos aumentam o caráter nucleofílico da amina.³³ Substituintes retiradores de elétrons nestas posições geralmente conduzem a formação dos produtos em baixos rendimentos.

Alguns pesquisadores reportaram que halogênios na posição *para*, como *p*-flúor ou *p*-cloro anilina, forneceram derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas em rendimentos de 25–30 %, respectivamente.^{34,35}

Anilinas *meta*-substituídas favorecem a obtenção de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas substituídas no C-7 em detrimento da posição C-5 provavelmente devido ao impedimento espacial causado pelos demais substituintes.^{36,37} Além disso, anilinas *meta*-substituídas tanto com doadores de elétrons quanto com retiradores, fornecem misturas de produtos de difícil separação em baixos rendimentos.^{38,39}

2.1.2. Influência do solvente

Fluídos de transferências de calor como óleo mineral (>275°C), difenil éter (259°C) e Dowtherm A (mistura eutética de difenil éter com bifenila (257°C), são utilizados tradicionalmente como solventes nestas reações porque facilitam a etapa de ciclização (Figura 8). É relatado na literatura que este procedimento forneceu diferentes derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**7a-i**) em bons rendimentos (Tabela 1) empregando anilinas *orto*, *para* e *meta*-substituídas (**5a-i**).⁴⁰ Entretanto, estes solventes apresentam uma série de inconvenientes, tais como odores desagradáveis e maior dificuldade na etapa de purificação dos produtos.

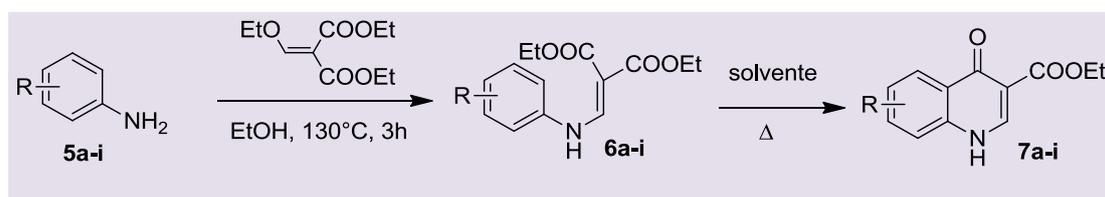


Figura 8. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas empregando diferentes solventes. (adaptado de Albrecht, 2010)³³

Tabela 1. Influência do solvente na obtenção de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas usando anilinas substituídas^a

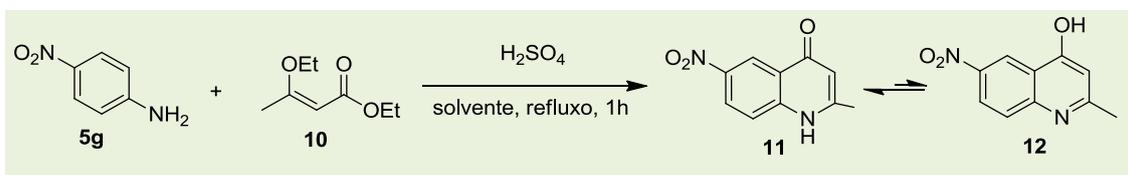
| Quinolona | Substituinte | Condição de reação | tempo (h) | Rendimento (%) ^a |
|-----------|--|--------------------|-----------|-----------------------------|
| 7a | H | Sem solvente | 16 | – ^b |
| 7a | H | Óleo mineral | 0,3 | 95 |
| 7b | <i>p</i> -MeO | Sem solvente | 20 | 61 |
| 7b | <i>p</i> -MeO | Difenil-éter | 1 | 90 |
| 7c | <i>p</i> -flúor | Dowtherm A | 8 | 29 |
| 7d | <i>m</i> -flúor | Difenil-éter | 4 | 41 |
| 7e | <i>p</i> -cloro | Dowtherm A | 1 | 60 |
| 7f | <i>p</i> -CF ₃ | Difenil-éter | 4 | 25 |
| 7g | <i>p</i> -NO ₂ | Dowtherm A | 1 | 76 |
| 7h | <i>o</i> -NO ₂ | Dowtherm A | 0,3 | 80 |
| 7i | <i>m</i> -OCH ₂ CF ₃ | Difenil-éter | 6 | 9 |

^asem solvente – 100 °C; dowtherm A – 257 °C; difenil-éter – 259 °C; óleo mineral - >275 °C;

^bnão houve conversão a 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona

Outros solventes considerados atípicos foram utilizados por Brouet⁴⁰ na síntese em maior escala de derivados de 2-metil-4(1*H*)-quinolonas (**11**) (Figura 9), os quais estão

destacados na Tabela 2. Segundo o autor o aumento da temperatura da reação, em função do solvente utilizado, forneceu melhores rendimentos (25-70%).

**Figura 9.** Metodologia de Brouet para formação de 6-nitro-2-metil-4(1*H*)-quinolona (**11**). (adaptado de Brouet, 2009)⁴⁰**Tabela 2.** Influência do solvente na eficiência das reações de síntese de 6-nitro-2-metil-4(1*H*)-quinolona (**11**)

| | Solvente | | | | |
|------------|--------------------|----------------|-----------------------|------------------------|------------|
| | tetraidronaftaleno | 2-nitrotolueno | benzoato de isobutila | 2,6-di-terc-butilfenol | Dowtherm A |
| P.E. (°C) | 208 | 222 | 240 | 253 | 257 |
| Rendimento | 44% | 51% | 66% | 65% | 65% |

Também é reportado na literatura que o uso de ácidos fortes como ácido clorossulfônico (pKa= -6,0) e ácido sulfúrico fumegante (pKa= -3,90 e 1,96) ou uma mistura destes favorece o processo de ciclização.⁴¹

Uma alternativa de solvente para a ciclização é a utilização de ácido polifosfórico (APF – pKa = - 2,15; 7,10; 12,4), o qual favorece o uso de menores temperaturas na etapa de ciclização (90-120°C).⁴²⁻⁴⁴ Entretanto, este procedimento em maiores

escalas tem como um fator limitante a dificuldade de homogeneização do meio reacional. Assim, uma opção para realizar este procedimento é o reagente de Eaton, o qual consiste em uma solução de pentóxido de fósforo em ácido metanossulfônico na

proporção de 1:10 (Figura 10).⁴⁵ Zewge reportou a síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas substituídas em excelentes rendimentos empregando o reagente de Eaton.⁴⁶

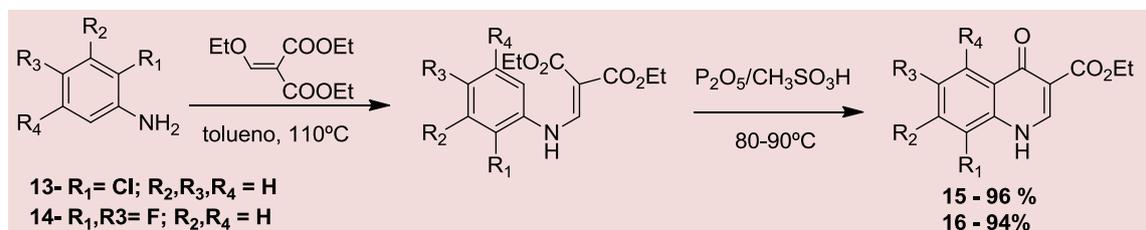


Figura 10. Uso do reagente de Eaton na etapa de ciclização de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas substituídas. (adaptado de Zewge, 2007)⁴⁶

No início dos anos noventa, Tianyu e Yuanyuan,⁴⁷ com base em dados de RMN ¹H e ¹³C, calcularam as energias dos possíveis intermediários e estado de transição na síntese de derivados de 2-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas substituídas na posição 2 do anel heterociclo, utilizando o método de DFT B3LYP/6-31G*. Os autores propuseram um mecanismo para as reações com APF e com reagente de Eaton (Figura 11). Segundo os autores a Z-enamina (**EN**) sofre um ataque nucleofílico para formar o intermediário **IN1**. Comparando os valores de energia dos

intermediários (**IN1**) usando o reagente de Eaton ou APF foi constatado que o primeiro apresentou menor energia, sendo o produto obtido em maior rendimento.

Também se encontra na literatura rotas sintéticas empregando o método de Gould-Jacobs modificado, onde etoxi-metileno malonato de dietila reage com anilinas *N*-substituídas (**18**) (Figura 12), as quais são obtidas pela aminação redutiva de aldeídos e cetonas com tetra-hidreto de boro e sódio em meio ácido ou triacetoxiboroidreto.⁴¹

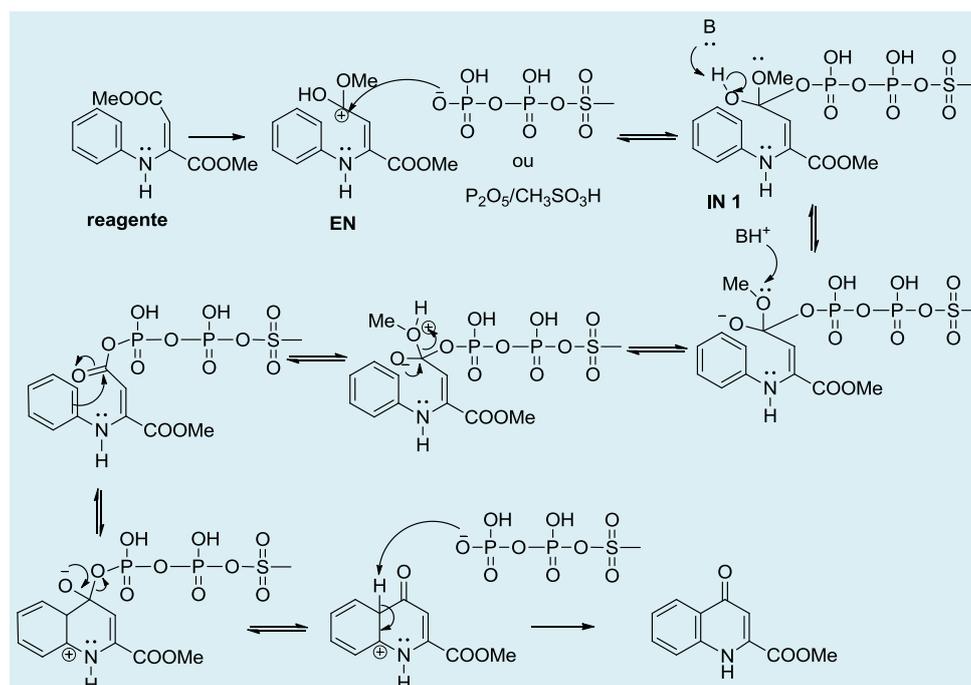
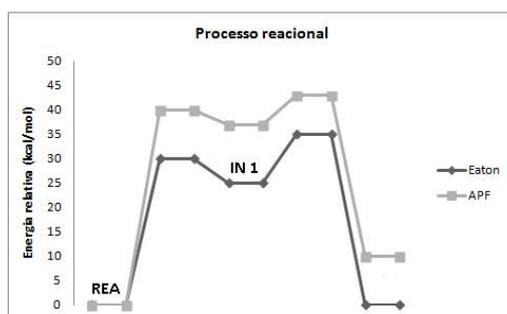


Figura 11. Gráfico de energia de formação dos intermediários (**IN 1**) e proposta de mecanismo da síntese de 2-carboxi-quinolin-4(1H)-onas usando o reagente de Eaton. (adaptado de Tianyu e Yuanyuan, 1991)⁴⁷

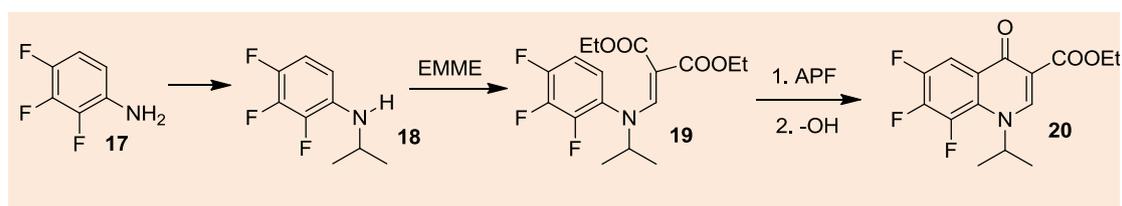


Figura 12. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona (**20**) empregando etoxi-mileno malonato de dietila (EMME). (adaptado de Pintille, 2012)⁵¹

2.1.3. Uso de micro-ondas

A síntese assistida por micro-ondas empregando anilinas *orto* (**21**) e dissubstituídas (**24**) é uma alternativa atrativa

para obtenção de derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas (**23** e **26**). Esta metodologia usa condições brandas e apresenta alta seletividade na etapa de ciclização.⁴² Por exemplo, a *o*-metoxi-anilina (**21**) quando submetida ao método de Gould-

Jacob usando Dowtherm ou difenil éter não forneceu a respectiva 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**23**). Entretanto, quando o meio reacional foi submetido a irradiação por micro-ondas (250 °C) durante 10 minutos, o produto foi obtido em 78%.³³ A metodologia empregando irradiação por micro-ondas

permitiu a síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas com derivados retiradores de elétrons presentes nas posições C-6 e C-7 da 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**26**). Essa reação ocorreu entre 3-cloro-4-flúor-anilina (**24**) e EMME^{42,48,49} (Figura 13).

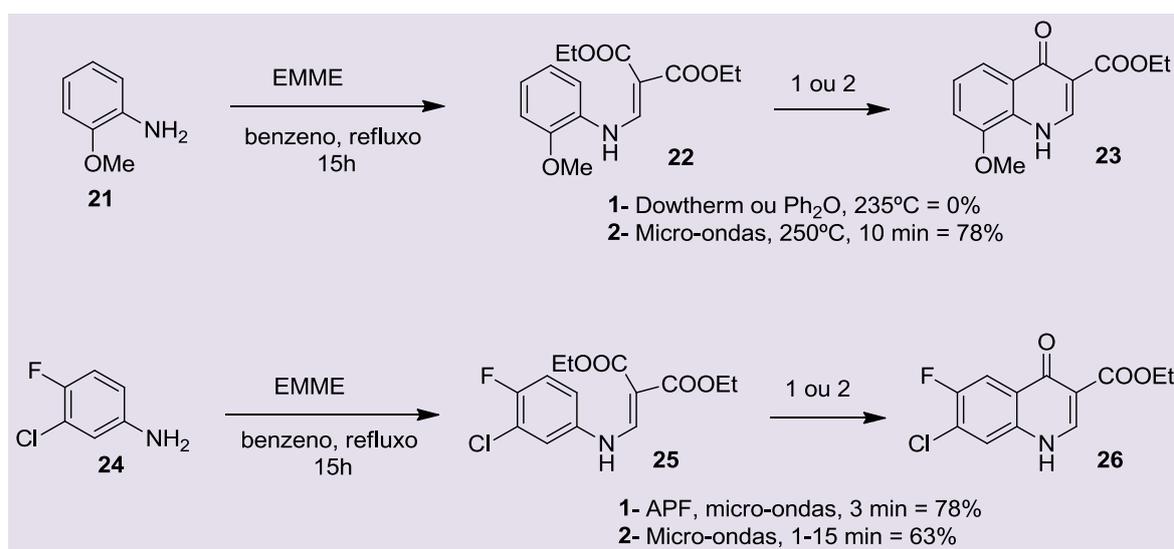


Figura 13. Influência das condições reacionais na formação de derivados 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**23** e **26**) (adaptado de Kidway, 1998;⁴² Albrecht, 2010³³)

2.2. Reação de Grohe-Heitzer

A metodologia de síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas ficou mais abrangente a partir da cicloacilação de Grohe-Heitzer.⁵⁰ Neste método o tratamento do cloreto de ácido (**27**) com metileno malonato de dietila (**28**) forneceu o intermediário **29**, o qual após descarboxilação⁵¹ forneceu (**30**) como produto. Alternativamente este produto foi obtido pela reação da metil-fenil-cetona com carbonato de etila⁵⁰ (Figura 14). O produto **30**

após reação com *o*-formiato de etila formou (**31**), o qual através de uma adição nucleofílica produziu o composto **32**, o qual tratado com hidreto de sódio forneceu derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**33**).

Esta metodologia pode ser utilizada para a síntese de diferentes quinolonas contendo substituintes nitrogenados no C-7, tais como: trovafloxacina,⁵² ciprofloxacina,⁵³ e temafloxacina⁵⁴.

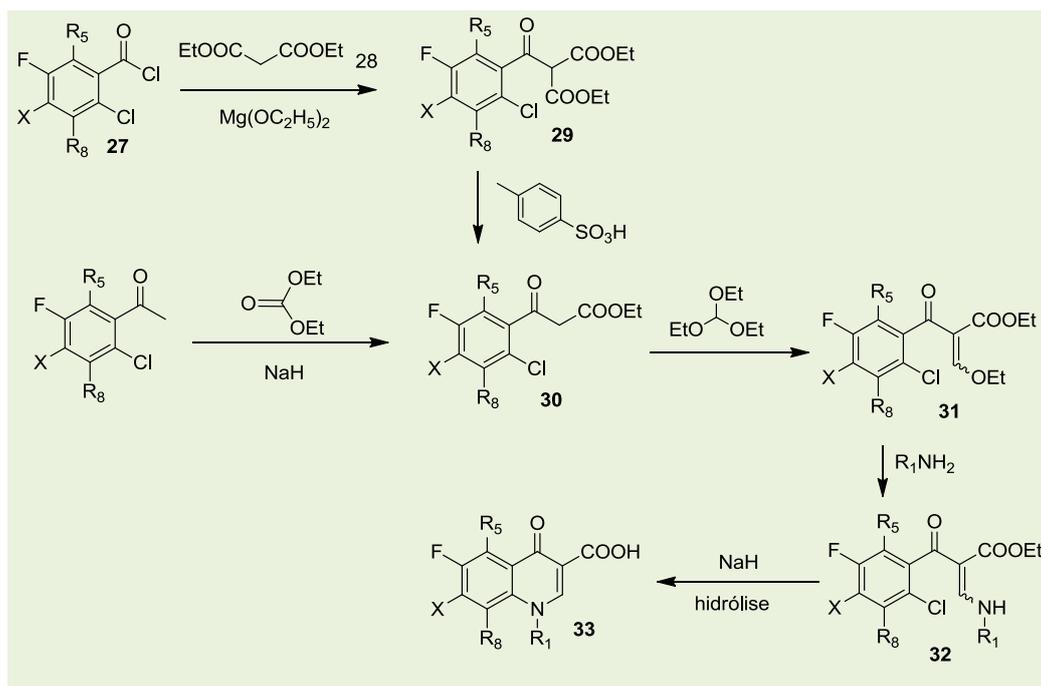


Figura 14. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**33**) usando a metodologia de Grohe-Heitzer. (adaptado de Pintille, 2012)⁵¹

2.3. Reação de Baylis-Hillman: Síntese a partir do aduto de Baylis-Hillman

Neste método a etapa de ciclização para a formação do anel benzo- γ -piridona ocorre via

aduto de Baylis-Hillman (**36**) (Figura 15). Este intermediário é formado a partir da reação entre compostos carbonilados, como *o*-nitrobenzaldeído (**34**), com acrilato de etila em meio ácido.⁵⁵

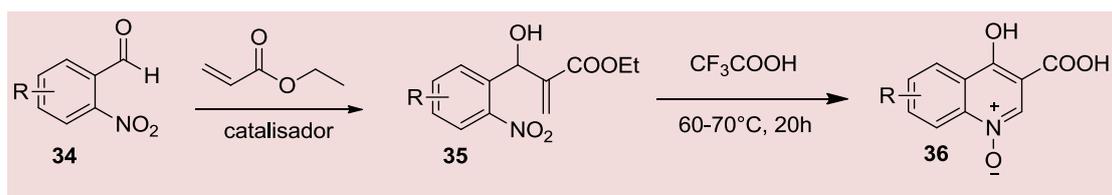


Figura 15. Síntese do aduto de Baylis-Hillman (**36**). (adaptado de Kim, 2000)⁵⁵

Segundo os autores, após a formação de **35**, ocorre a abstração do próton da posição benzílica pelo grupo nitro para a formação do intermediário instável **35a**. A ciclização para formar o anel de cinco membros seguida de rearomatização produziu o derivado N-hidróxi-oxazolidina (**35b**). O ácido trifluoroacético protonou **35b** formando o intermediário **35c**, que pela perda de uma

molécula de água forneceu o derivado nitroso **35d**. A adição à ligação dupla, conjugada a carbonila, seguida pela redução do éster a ácido carboxílico, produziu o íon **35e**, o qual aromatiza formando o derivado N-óxido **36**. Este último tratado com trifetilfosfina (Ph_3P) forneceu a 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**37**) (Figura 16).

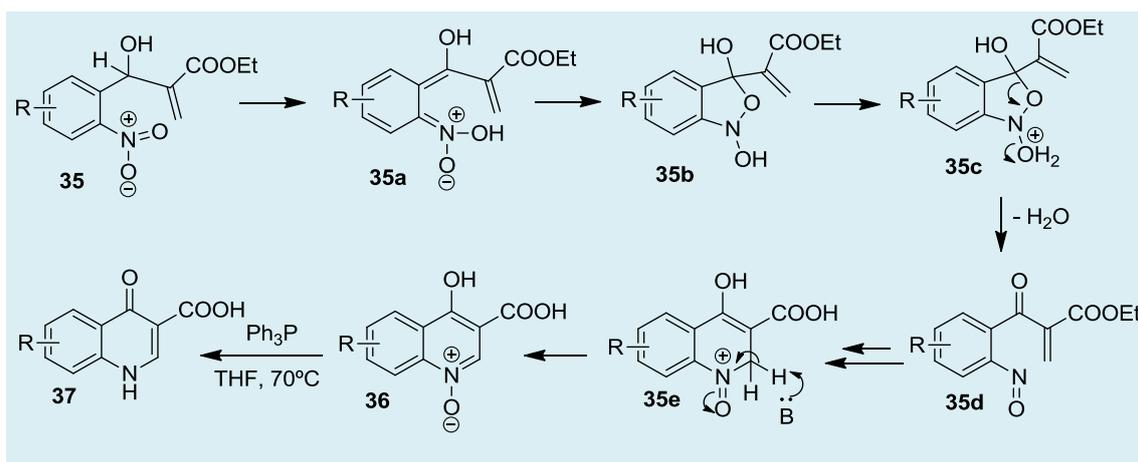


Figura 16. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**37**) a partir do aduto de Baylis-Hillman (**36**). (adaptado de Kim, 2000)⁵⁵

2.4. Uso de metais de transição

Métodos menos tradicionais para a síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona fazem uso de metais de transição, como as reações de carbonilação catalisada por paládio.⁵⁶⁻⁵⁸ É reportado na literatura a síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas substituídas no C-2 a partir de reação de acoplamento redutivo mediada por titânio e redução catalisada por rutênio.^{59,60}

Derivados da 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona contendo uma variedade de substituintes em diferentes posições foram obtidos através de

reações catalisadas por paládio.⁶¹ A reação de carbonilação empregando a enamina (**38**), a qual reagiu com cloreto de paládio, trifenilfosfina e carbonato de potássio em DMF a 120°C sob 20 Kg/cm² em presença de monóxido de carbono forneceu o intermediário acil paládio (**39**). Através desta metodologia vários derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**40a-c**) (Figura 17) foram sintetizados com rendimentos entre 24-82% (Tabela 3). Essa estratégia permite o uso de reagentes menos específicos, diferentes do EMME, viabilizando a inserção de substituintes na posição C-2 do heterociclo de forma direta.

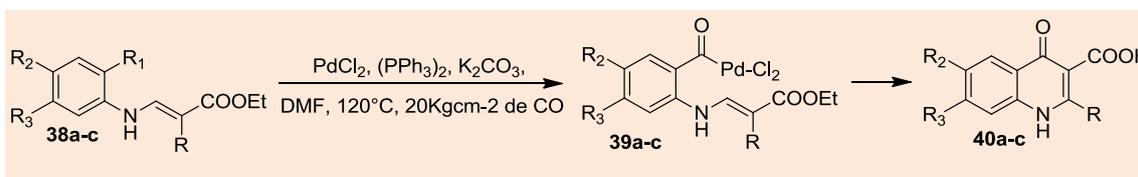


Figura 17. Síntese da 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**40a-c**) empregando reações catalisadas por paládio. (adaptado de Torri, 1991)⁶¹

Tabela 3. Influência do substituinte na síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona (**40a-c**) em reações catalisadas por paládio

| Entrada | R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Rendimento (%) |
|------------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 40a | Me | Br | H | H | 82 |
| 40b | Me | Br | F | Cl | 75 |
| 40c | Me | Br | F | F | 37 |

2.5. Síntese em fase sólida

A síntese orgânica em fase sólida (SOFS)⁶²⁻⁶⁵ vem sendo uma alternativa viável na síntese de diferentes 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas. Srivastava *et al.*,⁶⁶ preparam derivados da 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona a partir do tratamento da resina Merrifield (clorometilpoliestireno/divinilbenzeno) (**41**) com ácido 4-aminobenzóico (**42**) em presença de uma base (Cs_2CO_3) para fornecer o intermediário (**43**). A reação do éster (**43**)

com EMME forneceu a enamina (**44**) que aquecida em presença de Dowtherm ciclizou produzindo a 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona ainda acoplada à resina (**45**) (Figura 18).

A vantagem deste método é a facilidade em purificar e isolar o produto em menor tempo quando comparados à síntese clássica. Neste caso, a mistura de ácido trifluoroacético e diclorometano (TFA/ CH_2Cl_2 - 1:1) libera a 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona (**46**) da resina Merrifield com rendimento de 98%.

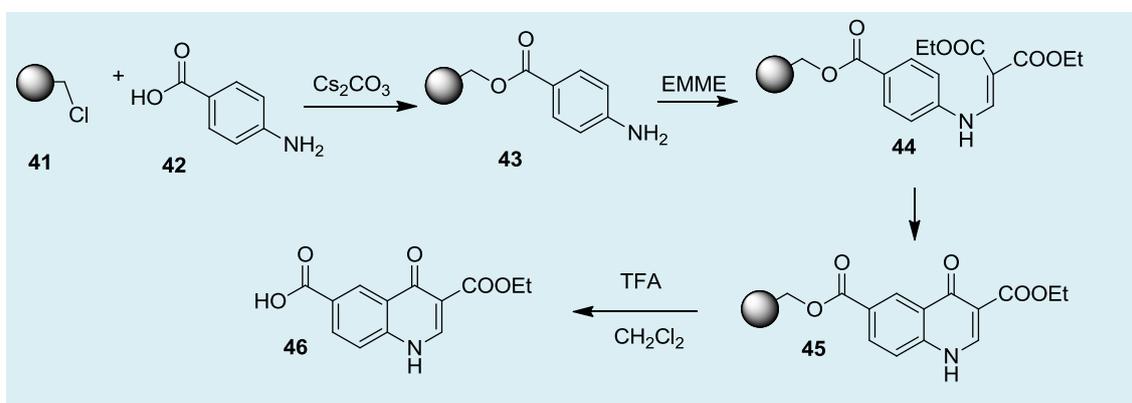


Figura 18. Síntese de derivados da 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona (**46**) em fase sólida. (adaptado de Srivastava, 1999)⁶⁶

Uma abordagem um pouco diferente do uso da SOFS consiste na utilização de alumina ácida que atua como suporte e catalisador. Kidwai,⁴⁸ tratou o derivado de anilina **24** com EMME empregando alumina ácida e micro-ondas. Esta reação forneceu **25**, o qual foi

ciclizado para a formação do núcleo benzo- γ -piridona **26**. A vantagem desta estratégia é que a reação permanece seca, ou seja, sem a interferência de subprodutos da reação como o etanol, além da otimização do tempo reacional e dos rendimentos (Figura 19).

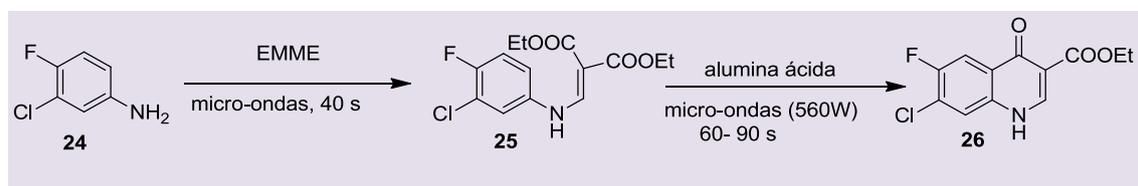


Figura 19. Síntese de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas (**26**) utilizando alumina ácida como suporte sólido. (adaptado de Kidwai, 1998)⁴²

A síntese em fase sólida também foi empregada para obtenção de uma pequena biblioteca de 3-carboxi-quinolin-4(1H)-onas (incluindo o derivado Ciprofloxacina)

utilizando a tecnologia DIVERSOMER® Este procedimento emprega síntese em fase sólida, síntese orgânica e processo de automação com o propósito de criar

bibliotecas de compostos orgânicos.⁶⁷ A primeira reação consistiu na transesterificação do éster 2,4,5-trifluorobenzoilacetato de etila (**48**) empregando a resina de Wang (**47**), a qual forneceu o β -cetoéster **49** (Figura 20).

A condensação de Knoevenagel com a dimetilformamida e aminas primária resultou na formação das enaminas (**50**), as quais tratadas com tetrametil-guanidina (TMG) produziram as respectivas 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**51**) ligadas ao polímero.

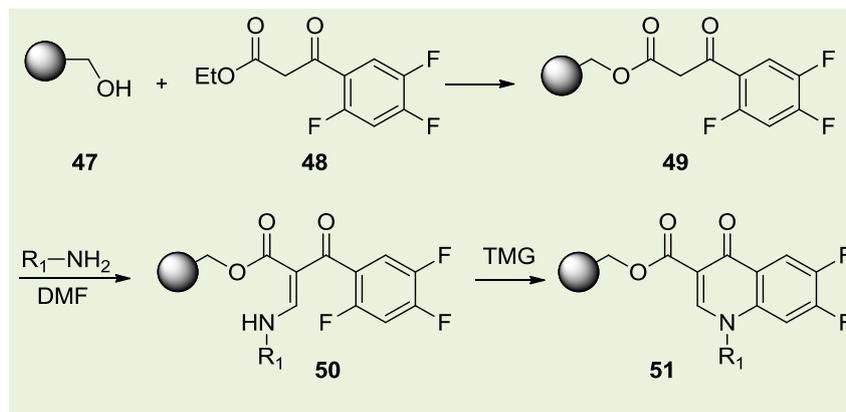


Figura 20. Síntese de derivado de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas (**51**) empregando fase sólida. (adaptado de Villalgorido, 1998)⁶⁷

3. Aplicação das metodologias de Gould-Jacobs e Grohe-Heitzer na síntese de derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas com substituintes quirais

No final da década de 1980 impulsionados pelos resultados obtidos nas pesquisas que tiveram como objetivo determinar a relação da estrutura com a bioatividade, vários

pesquisadores avaliaram a influência da estereoquímica na bioatividade, na biodisponibilidade e na toxicidade dos derivados das 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas. Diferentes autores investigaram a influência de substituintes quirais ligados ao N-1, tal como na levofloxacina (**4** - 2ª geração), ou de substituintes quirais ligados ao C-7, como observado na esparfloxacina (**52** - 3ª geração) e na sitafloxacina (**53** - 4ª geração) (Figura 21).

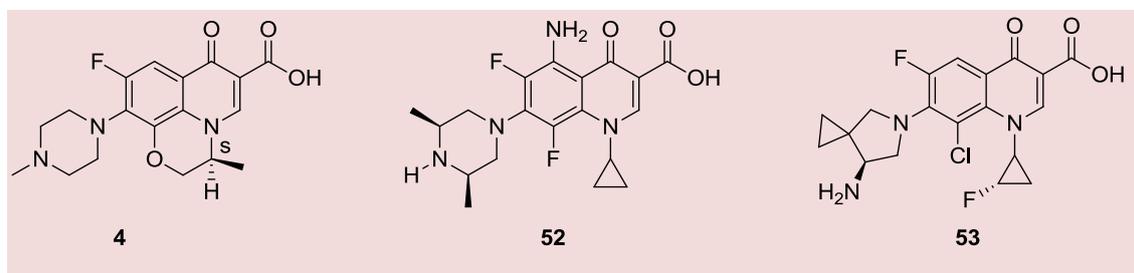


Figura 21. Estrutura da Levofloxacina (**4**), esparfloxacina (**52**) e sitafloxacina (**53**)

Ao longo dos anos alguns derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas foram sintetizados como racematos, por exemplo:

flumequina, ofloxacina, lomefloxacina, tosufloxacina, grepafloxacina, clinafloxacina, gemifloxacina e gatifloxacina (Figura 22). No

entanto, foi observado que a orientação dos centros quirais perto do núcleo benzo- γ -piridona, como por exemplo o grupo metila da ofloxacin, e o átomo de flúor na sitafloxacin pode ser muito importante para a atividade antibacteriana do composto.

Contudo, as rotas sintéticas desenvolvidas para a síntese de derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas com substituintes quirais baseia-se em modificações principalmente dos métodos de Gould-Jacobs e Grohe-Heitzer.^{68,69}

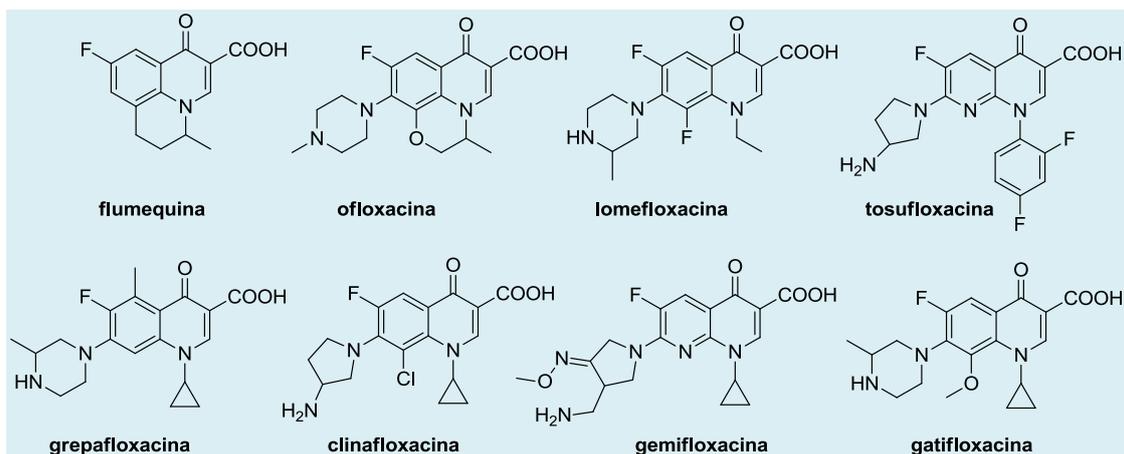


Figura 22. Derivados de 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-onas sintetizados como racematos

A (*S*)-metil ofloxacin, denominada levofloxacin (**4**) é de 128 vezes mais potente do que o enantiômero (*R*)-metil *in vitro*, e duas vezes tão ativo quanto o racemato ofloxacin.^{70,71} No caso da levofloxacin, a síntese enantiomérica apresentou outra vantagem referente a solubilidade aquosa, este isômero é 10 vezes mais solúvel em água do que o racemato ofloxacin.⁷²

Diversas metodologias foram reportadas tentando desenvolver sínteses eficientes do núcleo benzoxazina quiral da levofloxacin (**4**).^{73,74} Neste contexto Parai,⁶⁸ reagiu 6-bromo-2,3-difluoro-fenol (**54**) com o derivado da *N*-(*t*-butoxicarbonil)-L-alanina (**55**), onde após três etapas obteve o intermediário **58** (Figura 23).

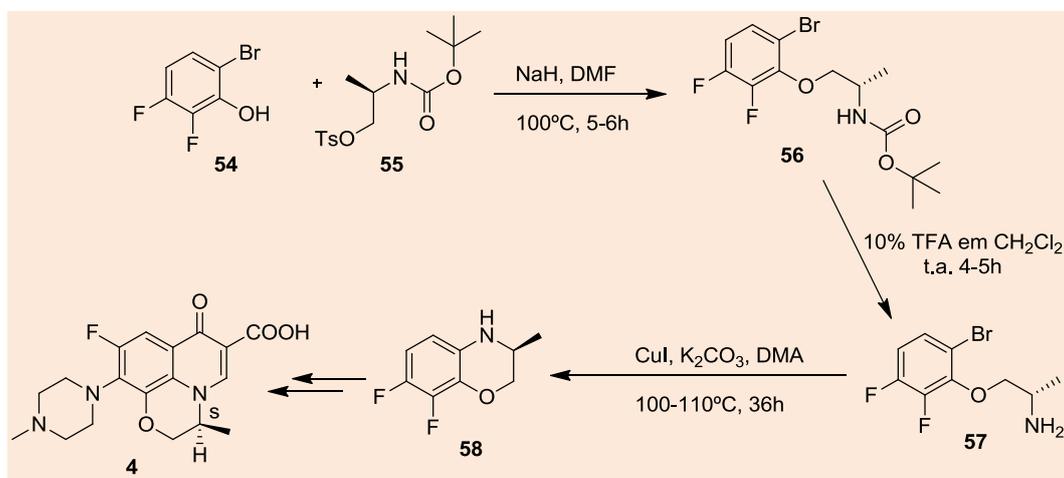


Figura 23. Síntese da levofloxacin (**4**) empregando o intermediário quiral **58** (adaptado de Parai, 2009)⁶⁸

A relação *cis* dos átomos de nitrogênio e flúor no anel do ciclopropano de derivados de 4(1*H*)-quinolonas como a sitafloxacina (**53**) tem sido reportado como fator importante na bioatividade. Neste contexto o isômero *cis* fornece compostos mais ativos, quando comparado ao isômero *trans*, contra bactérias Gram-positivas como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*.

Recentemente, Odagiri⁶⁹ sintetizou e avaliou, *in vitro*, a atividade antibacteriana de derivados da sitafloxacina (**53**) (Figura 24). O autor tratou o ceto-éster **60** com o sal **59**

obtendo o intermediário quiral **61**, o qual foi ciclizado fornecendo **62**. O autor comprovou que derivados da 3-carboxi-quinolin-4(1*H*)-ona contendo substituintes quirais no C-7, em especial com configuração (*S*), apresentam atividade contra bactérias Gram-positivas e negativas (*Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae*). A bioatividade foi observada mesmo frente a cepas multirresistentes como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* resistente.^{75,76}

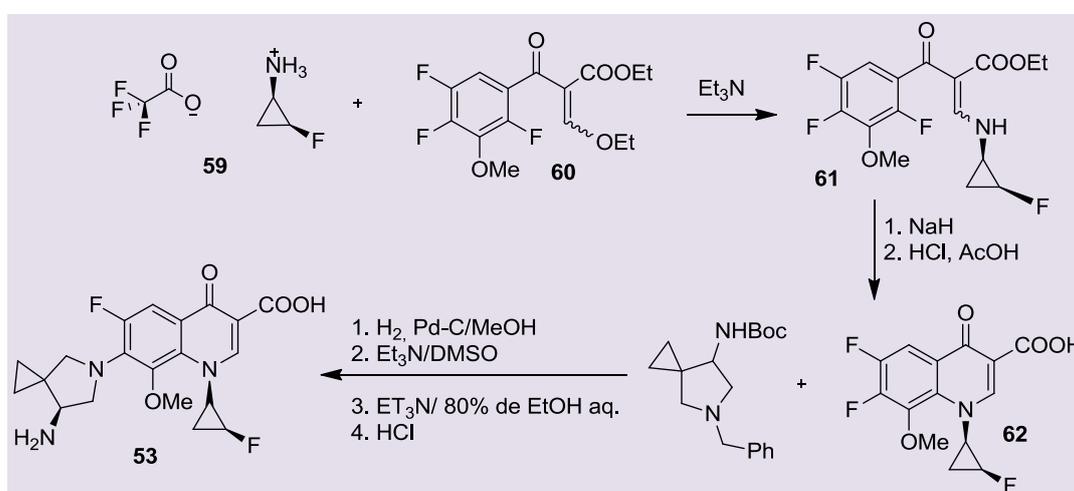


Figura 24. Síntese da sitafloxacina (**53**) com substituintes quirais. (adaptado de Kimura, 1994)⁷⁶

Substituintes quirais em C-7, apesar de estarem distantes do núcleo benzo- γ -piridona, contribuem significativamente na atividade biológica.^{77,78} Um exemplo é o caso da orientação relativa do grupo metil da piperazina, um substituinte em C-7, presente na estrutura da esparfloxacina (**52**) (Figura

25), que interfere na seletividade com a topoisomerase II. O isômero *cis* é inativo não apresentando interação com a enzima enquanto o isômero *trans* atua como um potente antibacteriano similar a mistura racêmica da esparfloxacina.⁷⁹

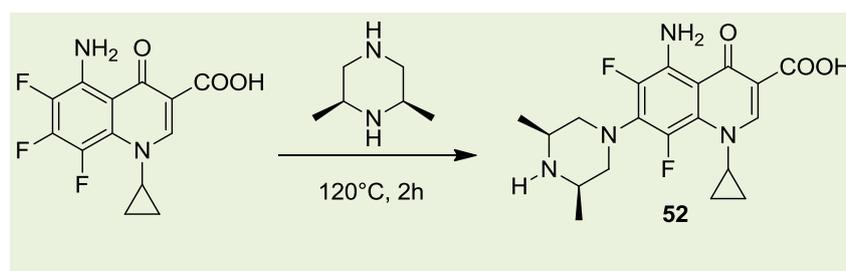


Figura 25. Síntese da esparfloxacina (**52**) empregado piperazina quiral. (adaptado de Miyamoto, 1990)⁸⁰

4. Conclusões

Após cinco décadas o núcleo benzo- γ -piridona continua sendo alvo de intensa pesquisa científica. Até o momento resultou na comercialização de cerca de 20 produtos dentre os quais, a levofloxacina e a ciprofloxacina são os mais prescritos. A relação estrutura-atividade antibacteriana dos derivados 3-carboxi-quinolin-4(1H)-ona, está razoavelmente esclarecida, embora recentemente relatos de diferentes bioatividades foram reportados na literatura. O aumento de cepas resistentes e o aparecimento de efeitos adversos requerem que mais pesquisas focando a relação estrutura-toxicidade sejam realizadas. Como o potencial terapêutico destes heterociclos é abrangente e alterações em suas estruturas podem afetar a farmacodinâmica e o perfil farmacocinético, o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais simples e eficientes ainda constitui um desafio sintético.

Referências Bibliográficas

¹ Salgado, C. J.; Colen, L. B. Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis. *Seminars in Plastic Surgery* **2009**, *23*, 90. [CrossRef] [PubMed]

² Magri, V.; Montanari, E.; Škerk, V.; Markotić, A.; Marras, E.; Restelli, A.; Naber, K. G.; Perletti, G. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for chronic bacterial prostatitis: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction. *Asian Journal of Andrology* **2011**, *13*, 819. [CrossRef] [PubMed]

³ Penna, G. O.; Hajjar, L. A.; Braz, T. M. Gonorréia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* **2000**, *33*, 451. [CrossRef]

⁴ Sítio da Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/en/>>. Acesso em: 2 agosto 2013.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

⁵ Arbex, M. A.; Varella, M. C. L.; Siqueira, H. R.; Mello, F. A. F. Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais. Parte 2: fármacos de segunda linha. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* **2010**, *36*, 641. [CrossRef]

⁶ Branco, F. S. C.; Pinto, A. C.; Boechat, N. A. Química Medicinal de Novas Moléculas em Fase Clínica para o Tratamento da Tuberculose. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 287. [Link]

⁷ Vasconcelos, T. R. A.; Facchinetti, V.; Gomes, C. R. B.; Souza, M. V. N. Perspectives on the development of novel potentially active quinolones against tuberculosis and cancer. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 866. [CrossRef] [PubMed]

⁸ Chen, Y-L.; Zacharias, J.; Vince, R.; Geraghty, R. J.; Wang, Z. C-6 aryl substituted 4-quinolone-3-carboxylic acids as inhibitors of hepatitis C virus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2012**, *20*, 4790. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Holzgrabe, U.; Engstler, M.; Meinel, L.; Braunschweig, H.; Damme, A.; Puhl, S.; Jung, J.; Kaiser, M.; Stich, A.; Neidermeier, S.; Jones, N. G.; Hiltensperger, G. Synthesis and Structure–Activity Relationships of New Quinolone-Type Molecules against *Trypanosoma brucei* *Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 2538. [CrossRef] [PubMed]

¹⁰ Zhou, C.H.; Wang, Y.; Damu, G. L. V.; Geng, R-X.; Yang, D-C. Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 5363. [CrossRef]

¹¹ Hu, G. Q.; Wu, K. X.; Wang, G. Q.; Duan, N. N.; Wen, X. W.; Cao, T. Y.; Jun, Y.; Wei, W.; Xie, S. Q.; Huang, W. L. Synthesis and antitumor and antibacterial evaluation of fluoro-quinolone derivatives (III): Mono- and bis-Schiff-bases. *Chinese Chemical Letters* **2011**, *23*, 515. [CrossRef]

¹² Ahmed, A.; Daneshtalab, M. Nonclassical biological activities of quinolone derivatives.

- Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science* **2012**, *15*, 52. [PubMed]
- ¹³ Leshner, G. Y.; Forelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. D. 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry* **1962**, *5*, 1063. [PubMed]
- ¹⁴ Krasnykh, O. P.; Boteva, A. A. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2009**, *45*, 1. [Link]
- ¹⁵ Mphahlele, M. J. Synthesis of 2-arylquinolin-4(1H)-ones and their transformation to N-alkylated and O-alkylated derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2010**, *47*, 1. [CrossRef]
- ¹⁶ Guimarães, D. O; Momesso, L. S.; Pupo, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Química Nova* **2010**, *33*, 667. [CrossRef]
- ¹⁷ Tillotson, G. S. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *Journal Medical Microbiology* **1996**, *44*, 320. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁸ Appelbaum P. C.; Hunter P. A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2000**, *16*, 5. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Andriole, V. T. The Quinolones: Past, Present, and Future *Clinical Infectious Diseases* **2005**, *41*, 113. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Aldred, K. J.; McPherson, S. A.; Jr, C. L.; Kerns, R. J.; Osheroff, N. Topoisomerase IV-quinolone interactions are mediated through a water-metal ion bridge: mechanistic basis of quinolone resistance. *Nucleic Acids Research*, **2013**, *41*, 4628. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Khawcharoenporn, T.; Vasoo, S.; Ward, E.; Singh, K. High rates of quinolone resistance among urinary tract infections in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* **2012**, *30*, 68. [CrossRef] [PubMed]
- ²² Massari, S.; Daelemans, D.; Manfroni, G.; Sabatini, S.; Tabarrini, O.; Pannecouque, C.; Cecchetti, V. Studies on anti-HIV quinolones: New insights on the C-6 position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 667. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Cowley, R.; Leung, S.; Fisher, N.; Al-Helal, M.; Berry, N. G.; Lawrenson, A. S.; Sharma, R.; Shone, A. E.; Ward, S. A.; Biagini, A. G.; O'Neill, P. M. The development of quinolone esters as novel antimalarial agents targeting the Plasmodium falciparum bc1 protein complex. *MedChemComm* **2012**, *3*, 39. [CrossRef]
- ²⁴ Gong, L.; Tan, Y-C.; Boice, G.; Abbot, S.; McCaleb, K.; Iyer, P.; Zuo, F.; Porto, D. J.; Wong, B.; Chang, A.; Tran, P.; Hsieh, G.; Niu, L.; Shai, A.; Reuter, D.; Lukacs, C. M.; Kammlott, U.; Kuglstatler, A.; Goldstein, D. Discovery of a novel series of 4-quinolone JNK inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 7381. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Vila, J.; Sánchez-Céspedes, J.; Sierra, J. M.; Piqueras, M.; Nicolás, E.; Freixas, J.; Giralt, E. Antibacterial evaluation of a collection of norfloxacin and ciprofloxacin derivatives against multiresistant bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2006**, *28*, 19. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ Guo, H.; Lv, K.; Wu, J.; Wang, J.; Liu, M.; Wei, Z.; Cao, J.; Sun, Y. Synthesis and in vitro antibacterial activity of quinolone/naphthyridone derivatives containing 3-alkoxyimino-4-(methyl)aminopiperidine scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 1754. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Morrow, B.J.; Abbanat, D.; Baum, E. Z.; Crespo-Carbone, S. M.; Davies, T. A.; He, W.; Shang, W.; Queenan, A. M.; Lynch, A. S. Antistaphylococcal activities of the new fluoroquinolone JNJ-Q2. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy* **2011**, *55*, 5512. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Niementowski, S. Synthesen der Chinolinderivate. *Chemische Berichte* **1894**, *27*, 1394. [Link]
- ²⁹ Gould, Jr. R. G.; Jacobs, W. A. The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinolines. *Journal of The American Chemical Society* **1939**, *61*, 2890. [CrossRef]
- ³⁰ Skugor, M. M.; Stimac, V.; Palej, I.; Lugaric, D.; Paljetak, H. C.; Filic, D.; Modric, M.; Dilovic, I.; Gembarovski, D.; Mutak, S.; Haber,

- V. E.; Holmes, D. J.; Ivezic-Schoenfeld, Z.; Alihodzic, S. 4''-O-(ω -Quinolylamino-alkylamino)propionyl derivatives of selected macrolides with the activity against the key erythromycin resistant respiratory pathogens. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 6547. [CrossRef]
- ³¹ Domagala, J. M.; Hanna, L. D.; Heifetz, C. L.; Hutt, M. P.; Mich, T. F.; Sanchez, J. P.; Solomon, M., New structure-activity relationships of the quinolone antibacterials using the target enzyme. The development and application of a DNA gyrase assay. *Journal of Medicinal Chemistry* **1986**, *29*, 394. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Hooper, D. C. *Quinolone Antimicrobial Agents*. American Society for Microbiology Press, 3a ed., Washington, D C, USA, 2003.
- ³³ Albrecht, M.; Osetska, O.; Rantanen, T.; Frohlich, R.; Bolm, C. Microwave-Assisted Preparation of Quinolone and Quinoline Derivatives. *Synlett* **2010**, *7*, 1081. [CrossRef]
- ³⁴ Lai, Y-Y.; Huang, L-J.; Lee, K-H.; Xiao, Z.; Bastow, K. F.; Yamori, T.; Kuo, S-C. Synthesis and biological relationships of 3',6-substituted 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid derivatives as antimitotic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 265. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Corelli, F.; Mugnaini, C.; Nocerino, S.; Pedani, V.; Pasquini, S.; Tafi, A.; De Chiaro, M.; Bellucci, L.; Valoti, M.; Guida, F.; Luongo, L.; Dragoni, S.; Ligresti, A.; Rosenberg, A.; Bolognini, D.; Cascio, M. G.; Pertwee, R. G.; Moaddel, R.; Maione, S.; Di Marzo, V. Investigations on the 4-Quinolone-3-Carboxylic Acid Motif Part 5: Modulation of the Physicochemical Profile of a Set of Potent and Selective Cannabinoid-2 Receptor Ligands through a Bioisosteric Approach. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 920. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Gurnos, J. *Em Chemistry of Heterocyclic Compounds*. Wiley; New York, 1977.
- ³⁷ Cecchetti, V.; Cruciani, G.; Filipponi, E.; Fravolini, A.; Tabarrini, O.; Xin, T. Synthesis and antibacterial evaluation of [1,3]benzothiazino[3,2-a]quinoline- and [3,1]benzothiazino[1,2-a]quinoline-6-carboxylic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1997**, *5*, 1339. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Lucero, B. d'A.; Gomes, C. R. B.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Faro, L. V.; Alvarenga, L.; Souza, M. C. B. V.; Souza, T. M. L.; Ferreira, V. F. Synthesis and anti-HSV-1 activity of quinolonic acyclovir analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 1010. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Santo, R. D.; Costi, R.; Roux, A.; Miele, G.; Crucitti, G. C.; Iacovo, A.; Rosi, F.; Lavecchia, A.; Marinelli, L.; Giovanni, C. D.; Novellino, E.; Palmisano, L.; Andreotti, M.; Amici, R.; Galuuzo, C. M.; Palamara, A. T.; Pommier, Y.; Marchand, C. Novel Quinolonyl Diketo Acid Derivatives as HIV-1 Integrase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Activities. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 4744. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Brouet, J-C.; Willians, J. D.; Peet, N. P.; Gu, S. A Survey of Solvents for the Conrad-Limpach Synthesis of 4-Hydroxyquinolones. *Synthetic Communications*, **2009**, *39*, 5193. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴¹ Pintile, L.; Negut, C.; Oniscu, C.; Caproiu, M. T.; Nechifor, M. Synthesis and Antibacterial Activity of Some Novel Quinolones. *Romanian Biotechnological Letters* **2009**, *60*, 871. [Link]
- ⁴² Kidway, M. Misra, P.; Kumar, R.; Saxena, R. K.; Bradoo, S.; Gupta, R. Microwave Assisted Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolone Derivatives. *Monatshefte für Chemie* **1998**, *129*, 962. [CrossRef]
- ⁴³ Wang, H-K.; Bastow, K. F.; Cosentino, M. L.; Lee, K-H. Antitumor Agents. 166. Synthesis and Biological Evaluation of 5,6,7,8-Substituted-2-phenylthiochromen-4-ones. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 1975. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁴ Zhang, Y.; Guiguemde, A.; Sigal, M.; Zhu, F.; Connelly, M. C.; Nwaka, S.; Guy, R. K. Synthesis and structure-activity relationships of antimalarial 4-oxo-3-carboxyl quinolones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 2756. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁵ Eaton, P. E.; Carlson, G. R.; Lee, J. T. Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid. A Convenient Alternative to Polyphosphoric

- Acid. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, *23*, 4071. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Zewge, D.; Chen, C-Y.; Deer, C.; Dorner, P. G.; Hughes, D. L. A. Mild and Efficient Synthesis of 4-Quinolones and Quinolone Heterocycles. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 4276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Tianyu, L.; Yuanyuan, Q. Mechanism Analysis for Catalytic Synthesis of 4-quinolones Derivatives by Eaton's reagent. *Sciencepaper Online* **1991**, 1-6. [[Link](#)]
- ⁴⁸ Kidwai, M.; Misra, P.; Kumar, R.; Saxena, R. K.; Gupta, R.; Bradoo, S. Microwave Assisted Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolone Derivatives. *Monatshefte Chemie* **2000**, *129*, 961. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Roy, A.; Sardar, S. M.; Salve, B. U.; Rishipathak, D. D. Studies on Synthesis and Biological Evaluation of Some Substituted Fluoroquinolones. *International Journal of ChemTech Research* **2009**, *1*, 34. [[Link](#)]
- ⁵⁰ Grohe, K.; Heitzer, H. Cycloaracylierung von Enaminen, I. Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsäuren. *European Journal of Organic Chemistry* **1987**, *31*, 29. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Pintille, L. Em Antimicrobial Agentes. Natl. Inst. Chem. Pharm. Res. Dev., Bucharest, Rom.; Linder, 2012, cap. 12.
- ⁵² Brighty, K. E. US, **1991**. (CA 5162402)
- ⁵³ Sreuff, B.; Helmut, L. US, 3108, **1994**. (CA 5286754)
- ⁵⁴ Randall, J. L.; Ellen, G. J. US, 02-15, **1996**. (CA 2196538 A1)
- ⁵⁵ Kim, J. N.; Lee, K. Y.; Kim, H. S.; Kim, T. Y. Synthesis of 3-Ethoxycarbonyl-4-hydroxyquinoline N-Oxides from the Baylis-Hillman Adducts of o-Nitrobenzaldehydes. *Organic Letters* **2000**, *2*, 343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Huang, J.; Chen, Y.; King, A. O.; Dilmeghani, M.; Larsen, R. D.; Faul, M. M. A Mild, One-Pot Synthesis of 4-Quinolones via Sequential Pd-Catalyzed Amidation and Base-Promoted Cyclization. *Organic Letters* **2008**, *10*, 2609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Genelot, M.; Dufaud, V.; Djakovitch, L. Heterogeneous metallo-organocatalysis for the selective one-pot synthesis of 2-benzylidene-indoxyl and 2-phenyl-4-quinolone. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 976. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Batail, N.; Genelot, V.; Dufaud, V.; Joucla, L.; Djakovitch, L. Palladium-based innovative catalytic procedures: Designing new homogeneous and heterogeneous catalysts for the synthesis and functionalisation of N-containing heteroaromatic compounds. *Catalysis Today* **2011**, *173*, 2. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁹ Sun, F.; Zhao, X.; Shi, D. An efficient one-step synthesis of 2-arylquinolin-4(1H)-ones with the aid of a low-valent titanium reagent. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 5633. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Ueno, S.; Shimizu, R.; Maeda, R.; Kuwano, R. Synthesis of 4-Quinolones through Nickel-Catalyzed Intramolecular Amination on the β -Carbon of o-(N-Alkylamino)propiophenones. *Synlett*, **2012**, *23*, 1639. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Torri, S.; Okumoto, H.; Xu, L. H. Palladium-catalyzed carbonylation to form 2-substituted 1,4-dihydro-4-oxo-quinoline. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32*, 237. [[CrossRef](#)]
- ⁶² Huang, X.; Liu, Z. Preparation of a resin-bound cyclic malonic ester and a facile solid-phase synthesis of 4(1H)quinolones. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 7655. [[CrossRef](#)]
- ⁶³ Huang, X.; Liu, Z. Solid-Phase Synthesis of 4(1H)-Quinolone and Pyrimidine Derivatives Based on a New Scaffold Polymer-Bound Cyclic Malonic Acid Ester. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 6731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Tang, J.; Wu, M-G.; Huang, X. Chinese A Facile Solid Phase Synthesis of 2-Alkylthio-4(1H)-quinolones. *Chinese Journal of Chemistry* **2003**, *21*, 585. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Vanková, B.; Hlavác, J.; Soural, M. Solid-Phase Synthesis of Highly Diverse Purine-Hydroxyquinolinone Bisheterocycles. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2010**, *12*, 890. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ rivastava, S. K.; Haq, W.; Murthy, P. K.; Chauhan, P. M. S. Solid phase synthesis of quinolones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 1885. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Villalgordo, J. M.; Obrecht, D.; Chucholowsky, A. Solid-Phase Synthesis of 3H-Quinazolin-4-ones Based on an Aza Wittig-Mediated annulation Strategy. *Synlett* **1998**, *12*, 1405. [[CrossRef](#)]

- ⁶⁸ Parai, M. K.; Panda, G. A convenient synthesis of chiral amino acid derived 3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]thiazines and antibiotic levofloxacin. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4703. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Odagiri, T.; Inagaki, H.; Sugimoto, Y.; Nagamochi, M.; Miyauchi, R. N.; Kuroyanagi, J.; Kitamura, T.; Komoriya, S.; Takahashi, H. Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Novel 7-[7-Amino-7-methyl-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-8-methoxyquinolines with Potent Antibacterial Activity against Respiratory Pathogens. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56*, 1974. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁰ Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Yokohama, S.; Imamura, M.; Sakano, K.-I.; Furukawa, M. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1986**, *29*, 163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Hoshino, K.; Sato, K.; Akahane, K.; Yoshida, A.; Hayakawa, I.; Sato, M.; Une, T.; Osada, Y. Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1991**, *35*, 309. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Une, T.; Fujimoto, T.; Sato, K.; Osada, Y. In vitro activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, *32*, 1336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Satoh, K.; Inenaga, M.; Kanai, K. Synthesis of a key intermediate of levofloxacin via enantioselective hydrogenation catalyzed by iridium(I) complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2657. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Adrio, J.; Carretero, J. C.; Ruano, J. L. G.; Pallares, A.; Vicioso, M. An Efficient Synthesis of Ofloxacin and Levofloxacin from 3,4-Difluoroaniline. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1563. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. (Fluorocyclopropyl)quinolones. 2. Synthesis and Stereochemical structure-activity relationships of chiral 7-(7-amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-1-(2-fluorocyclopropyl)quinolone antibacterial agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, *37*, 3344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁶ Kawakami, K.; Takahashi, H.; Ohki, H.; Kimura, K.; Miyauchi, S.; Takemura, M. Studies on 8-methoxyquinolones: synthesis and antibacterial activity of 7-(3-amino-4-substituted)pyrrolidinyl derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* **2000**, *48*, 1667. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Chu, D. T. W.; Nordeen, C. W.; Hardy, D. J.; Swanson, R. N.; Giardina, W. J.; Pernet, A. G.; Plattner, J. J. Synthesis, antibacterial activities, and pharmacological properties of enantiomers of temafloxacin hydrochloride. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 168. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Rosen, T.; Chu, D. T. W.; Lico, I. M.; Fernandes, P. B.; Shen, L.; Borodkin, S.; Pernet, A. G. Asymmetric synthesis and properties of the enantiomers of the antibacterial agent 7-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid hydrochloride. *Journal of Medicinal Chemistry* **1988**, *31*, 1586. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁹ Miyamoto, T.; Matsumoto, J.; Chiba, K.; Egawa, H.; Shibamori, K.-i.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Okada, H.; Kataoka, M.; Fujita, M.; Hirose, T.; Nakano, J. Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. Part 14. Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *Journal of Medicinal Chemistry* **1990**, *33*, 1645. [[CrossRef](#)]