

Síntese de díodes Benzotiazol-1,5-Benzodiazepina visando marcadores de peptídeos β -amilóides

Felipe L. Coelho¹ (PG), Leandra F. Campo^{1*} (PQ)

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Grupo de Pesquisa em Fotoquímica Orgânica. Av. Bento Gonçalves, 9500. Bairro Agronomia. CEP 91501-970, Porto Alegre, RS.

Palavras Chave: Benzotiazol, 1,5-Benzodiazepinas, Peptídeos β -amilóides.

Introdução

Dentre as diversas classes de heterociclos com potencial aplicação para a marcação de peptídeos β -amilóides destaca-se a classe dos Benzotiazóis como por exemplo o ¹⁸F-Flutemetamol e o ¹¹C-PIB, sendo que o primeiro já possui licença pela FDA (*Food and Drug Administration*) para análises em seres humanos. O desenvolvimento de marcadores para esses peptídeos está relacionado ao diagnóstico da doença de Alzheimer, onde o peptídeo β -amilóide configura-se como um dos principais biomarcadores da doença. O presente trabalho visa à elaboração de um método de síntese de novos compostos utilizando um Benzotiazol como bloco de construção para a união com 1,5-Benzodiazepinas - que possuem alta atividade biológica - formando assim díodes com potencial aplicação na marcação de peptídeos β -amilóides.

Resultados e Discussão

Para a formação do Benzotiazol **3** (Figura 1) realizou-se uma condensação entre o aminotiofenol e o ácido 3,4-diaminobenzóico em ácido polifosfórico, a 180 °C por 5 horas.

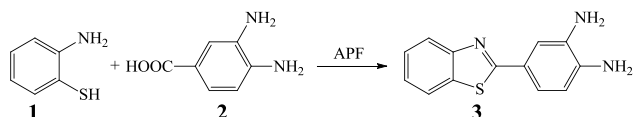


Figura 1. Síntese do Benzotiazol **3**.

Após a caracterização de **3** por RMN de ¹H e de ¹³C, foram realizadas reações empregando **3** e dois equivalentes de acetofenona (Figura 2) na presença de diferentes catalisadores tendo como objetivo a formação do anel diazepínico conforme mecanismo já elucidado na literatura para a formação de 1,5-Benzodiazepinas.¹

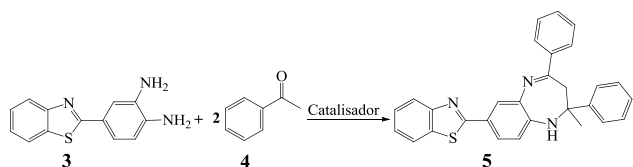


Figura 2. Síntese do díode Benzotiazol-1,5-Benzodiazepina **5**.

38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Diferentes catalisadores e condições reacionais foram testadas para a obtenção do díode desejado. Dentre os catalisadores utilizados (Tabela 1) aquele que se obtiveram os melhores resultados foi o triflato de itérbio, sendo que outros compostos descritos na literatura como excelentes catalisadores para a formação de diazepinas a partir da *o*-fenilenodiamina² não se mostraram ativos na síntese do díode **5**. As quantidades dos catalisadores testados variaram de 5-30 mol%. Realizou-se as reações em metanol, acetonitrila e acetato de etila, à temperatura ambiente ou refluxo durante 6-24 horas. O produto desejado foi obtido em maiores rendimentos utilizando acetonitrila a 25 °C durante 24 h, sendo o rendimento de 60 %.

Tabela 1. Catalisadores testados na síntese de **5**.

Catalisador	Rendimento
Sem catalisador	NR
Glicerina	NR
Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico	< 10 % ^a
Ácido Acético	NR
Cloreto Cianúrico	11%
AgNO ₃	NR ^b
NBS	NR ^b
SnCl ₂	NR
Yb(OTf) ₃ (10mol %)	60 %

NR: Não reagiu. ^aPresença de impurezas. ^bMistura complexa de produtos.

Conclusões

Após os testes realizados, encontrou-se um método de síntese do díode desejado utilizando como catalisador triflato de itérbio 10 mol%, em acetonitrila, à 25 °C e 24h. Novos díodes estão sendo sintetizados empregando diferentes cetonas.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, IQ-UFRGS, GPFOA

¹ Chandra, R., *Green Chem.* **2006**, 8 (6), 519-521.

² Salve, P. S. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* **2013**, 4 (3), 345-370.