

SÍNTESE DE 2-(1-ALQUENIL)-3-METOXI -1,4-NAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICÂNCER VIA REAÇÃO DE HECK

¹Ilana A. Muller(IC); ¹Maria D. Vargas(PQ); ²José C. Torres(PQ); ²Carla A. da Silva(IC),

³Angelo C. Pinto(PQ) email: ilananit@ig.com.br

¹Instituto de Química – UFF; ²CEFET Química – Unidade Nilópolis; ³Instituto de Química – UFRJ.

Palavras Chave: naftoquinona, reação de Heck, anticâncer

Introdução

Naftoquinonas e seus derivados são amplamente distribuídas na natureza e possuem diferentes atividades farmacológicas, dentre elas: bactericida, fungicida, anti-viral, anti-câncer, anti-parasitária e anti-inflamatória.¹ Em nossas investigações sobre a química das naftoquinonas, desenvolvemos metodologias eficientes para a obtenção de compostos com potenciais atividades farmacológicas, via reações de acoplamento catalisadas por paládio.² Neste trabalho, investigamos a síntese de novas 2-(1-alquenil)-3-metoxi-1,4-naftoquinonas, via reação de Heck.

Resultados e Discussão

O aquecimento da 2-bromo-3-metoxinaftoquinona **1a** com estireno **2a**, na presença de 10% molar de Pd(OAc)₂; 1,1 equiv. de Et₄NBr; 4 equiv. de KOAc, em MeCN, forneceu **3a** em 94% de rendimento e apenas traços do produto **4a** (Tabela: Entrada 1).

A utilização das 2-bromonaftoquinonas **1b**, **1c** e **1d** na reação com o estireno **2a**, sob as mesmas condições, levou ao total consumo dos substratos, porém não foram isolados os produtos de acoplamento, fato atribuído à decomposição dos bromo-derivados **1b-1d** nas condições reacionais.

Por outro lado, variações na estrutura do estireno levaram às respectivas 2-(1-alquenil)-3-metoxi-1,4-naftoquinonas. Por exemplo, o aquecimento da bromonaftoquinona **1a** com o 4-cloroestireno **2b**, forneceu uma mistura das naftoquinonas **3b** (78%) e **4b** (7%), com 100% de conversão. A substituição do cloro pelo flúor na posição C-4 do estireno levou ao aumento da velocidade da reação e o fluoroderivado **3c** foi obtido em 75% de rendimento, juntamente com o análogo hidroxilado **4c** (5%) (Entradas 2 e 3).

Resultados semelhantes foram obtidos nas reações utilizando os estirenos contendo o grupo metoxi **2d** e o metil **2e**, cujos respectivos produtos, **3d** e **3e**, foram obtidos em rendimentos de 86 e 32%, respectivamente, além de traços dos seus análogos hidroxilados **4** (Entradas 4 e 5).

Ensaio preliminares mostraram que as 2-(1-alquenil)-3-metoxi-1,4-naftoquinonas atuam forte-

mente sobre a enzima DNA-topoisomerase II- α , responsável pela transcrição e replicação do DNA.³

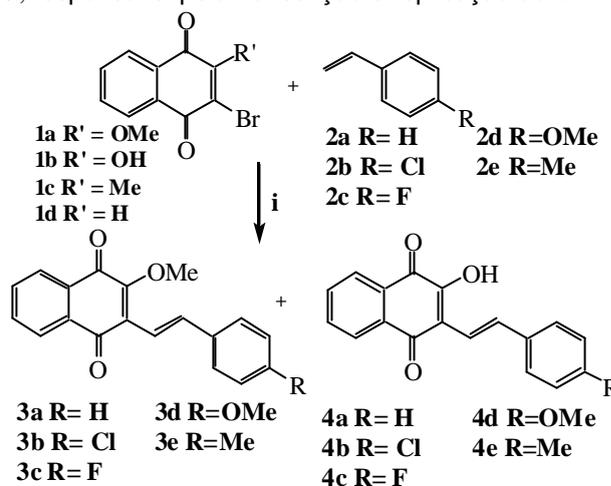


Figura – i. 10% molar Pd(OAc)₂/1,1 equiv. Et₄NBr/4 equiv. KOAc/CH₃CN/refluxo

Entrada	R	Tempo (horas)	Produto 3 (%)	Produto 4 (%)
1	H	3	94	traços
2	Cl	2	78	7
3	F	1	75	5
4	OMe	2	86	traços
5	Me	4	32	traços

TABELA - Rendimento das reações de Heck

Conclusões

Este trabalho mostrou que as reações de acoplamento do composto **1a** com estirenos fornecem as respectivas 2-(1-alquenil)-3-metoxi-1,4-naftoquinonas em bons rendimentos. Entretanto os compostos **1b**, **1c** e **1d**, sob as mesmas condições reacionais, não fornecem produtos de acoplamento. Estes resultados foram atribuídos à decomposição dos bromoderivados **1b**, **1c** e **1d** nas condições da reação.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao programa PRONEX CNPq-FAPERJ pelo apoio financeiro.

¹ Câmara, C.A. *et al. Tetrahedron*, **2002**, 58, 6035 ² Neves, L.C. *et al. 28ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, **2005**, QO-150. ³ Vargas, M. D. *et al. Resultados não publicados*.

