

Síntese do 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)tio]benzeno e seus derivados sulfóxido e sulfona, análogos da Combretastatina A4

Paulo César Prado (IC), Edson dos Anjos dos Santos (PG), Dênis Pires de Lima (PQ)*

*e-mail: dpireslima@ufms.br

Departamento de Química, CCET/ UFMS, Av. Sen. Filinto Muller, 1555, LP4, Cidade Universitária, Campo Grande – MS, CEP 79070-900.

Palavras-Chave: Combretastatina A4, Enxofre, Antitumoral.

Introdução

O produto natural combretastatina A4 (CA4) (**Figura 1**), isolado da espécie africana *Combretum caffrum*, é um potente VDA (do inglês *Vascular Disrupting Agent*).¹ Os VDAs causam a obstrução ou destroem seletivamente os vasos sanguíneos pré-existentes que permeiam os tumores, causando a interrupção do fluxo de oxigênio e nutrientes.² Vários estudos objetivaram a obtenção de análogos com diferentes grupos espaçadores entre os anéis aromáticos da CA4 (substitutos à dupla ligação), dentre eles, estudos realizados pelo grupo de pesquisa SINTMOLB (LP4-DQI/UFMS) culminaram na preparação do 1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxifenil) tio]benzeno (**1**) (**Figura 1**), um análogo do tipo 5-S, ou seja, com o átomo de enxofre ligado à posição 5 do anel A, que apresentou atividade semelhante a CA4.³

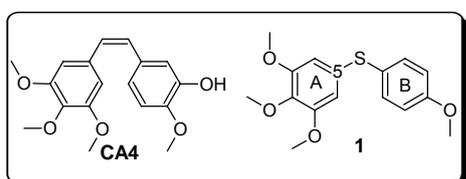


Figura 1. Estrutura da CA4 e do sulfeto **1**.

Resultados e Discussão

Neste trabalho, exploramos uma rota de síntese para preparação de novos análogos da CA4 com átomo de enxofre como grupo espaçador, onde este estaria ligado à posição **4** do anel A (análogos do tipo 4-S, compostos **6**, **7** e **8**) (**Figura 2**). A etapa inicial foi a metilação dos grupos OH do pirogalol (**2**) para a obtenção do 1,2,3-trimetoxibenzeno (**3**), usando iodeto de metila em acetona sob refluxo. O 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (**4**) foi preparado pelo tratamento de **3** com NIS na presença de TFA.⁴ A próxima etapa foi o acoplamento do 4-tiocresol (**5**) com o iodeto **4** em atmosfera inerte (N₂) catalisado pelo complexo de neocuproína-Cu⁺ e tratamento com *t*-BuONa,⁵ formando o 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)tio]benzeno (**6**). Em seguida, o composto **6** foi oxidado para 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil) sulfonil]benzeno (**7**) por reação com um equivalente de *m*CPBA em diclorometano e para 1,2,3-trimetoxi-

5-[(4-metilfenil)sulfonil]benzeno (**8**), com 2 equivalentes deste mesmo oxidante.⁶

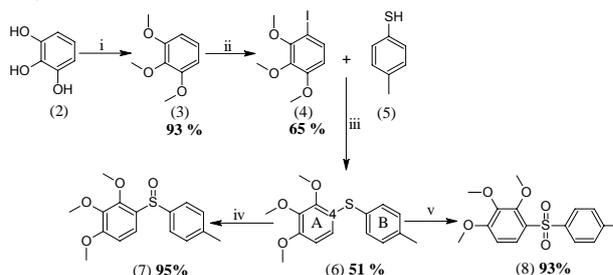


Figura 2. Rota Sintética para a preparação dos compostos **6**, **7** e **8**. Reagentes e condições: (i) CH₃I, acetona, Δ, 24 h; (ii) NIS, TFA, ACN, 25 °C, 5 h; (iii) neocuproína, CuI, *t*-BuONa, tolueno, 110 °C, 70 h; (iv) 1 eq. *m*CPBA, CH₂Cl₂, t.a., 24 h; (v) 2 eq. *m*CPBA, CH₂Cl₂, t.a., 24h.

Todas as estruturas dos compostos obtidos foram confirmadas por técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H e de ¹³C e por experimentos bidimensionais de gHMBC e gHSQC.

Conclusões

Os análogos **6**, **7** e **8** foram obtidos com bons rendimentos e através de uma rota sintética com poucas etapas. Em pesquisa realizada nos bancos de dados disponíveis não se encontraram informações sobre a obtenção desses análogos. Esses compostos serão avaliados biologicamente quanto às atividades citotóxicas em linhagens de células tumorais e atividade antitubulínica.

Agradecimentos

Ao CNPq, UFMS e a Fundect.

¹Pettit, G. R.; Thornhill, A.; Melody, N.; Knight, J. C. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 380.

²Pilat, M. J.; LoRusso, P. M. *Vascular disrupting agents. J. Cell. Biochem.* **2006**, 99, 1021.

³Barbosa, E. G.; Bega, L. A. S.; Beatriz, A.; Sarkar, T.; Hamel, E.; Do Amaral, M. S.; De Lima, D. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2685.

⁴Castanet, A.; Colobert, F.; Broutin, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5047.

⁵Bates, C.G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2803.

⁶Clennan, e. L.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 111, 5787.