

Síntese de derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas com potencial atividade antitumoral

Mauro Gomes da Silva (PG)*, Celso Amorim Camara (PQ), Tania Maria Sarmento Silva (PQ)

e-mail: mauro.gomes@pgq.ufrpe.br

Laboratório de Síntese de Compostos Bioativos, Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Rua Dom Manoel de Medeiros s/n, Dois Irmãos, Recife, CEP 52.171-900, PE-Brasil

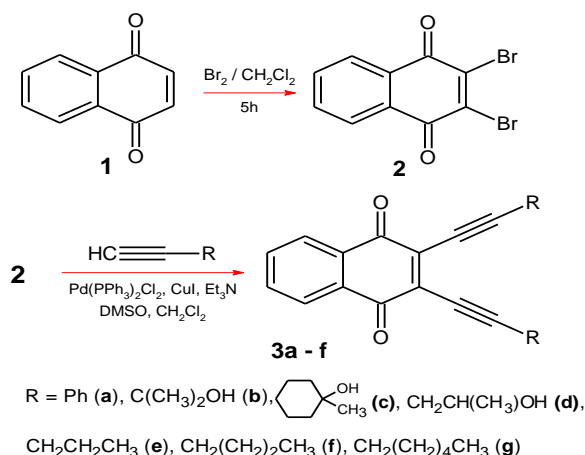
Palavras Chave: 2,3-diino-1,4-naftoquinona, sonogashira, antitumoral.

Introdução

As naftoquinonas são substâncias de grande interesse farmacológico devido a apresentarem uma ampla variedade de atividades biológicas, inclusive antitumoral.¹⁻² Estas naftoquinonas contendo substituintes acetilênicos no anel quinonoídico são intermediários promissores na síntese de quinonas heterocíclicas e compostos insaturados altamente reativos.³ O presente trabalho tem por objetivo sintetizar via reação de Sonogashira⁴ derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinonas (3a-g) através do acoplamento cruzado entre o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (2) e alcinos terminais catalisado por um complexo de paládio (II) e CuI.

Resultados e Discussão

Em nossa estratégia sintética foi preparado inicialmente o 2,3-dibromo-1,4-naftoquinona (2) a partir da 1,4-naftoquinona (1), utilizando Br₂ em diclorometano a temperatura ambiente, obtendo após cristalização um rendimento de 65%. Em seguida os derivados diacetilênicos (3a-g) foram sintetizados através do composto 2 e diversos alcinos terminais em uma mistura de solventes (1:1) DMSO/DCM, trietilamina e um sistema catalítico de Pd(PPh₃)₂Cl₂ / CuI (esquema 1). A reação foi realizada em atmosfera de argônio para evitar a desativação do ciclo catalítico e reduzir a formação de produto de homoacoplamento entre alcinos. Além deste sistema catalítico, utilizou-se o Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂.PPh₃ e diversas combinações de solventes/bases com o intuito de se obter melhores rendimentos, sem sucesso. As reações foram acompanhadas por CCD, onde tiveram tempos reacionais entre 1 a 4 horas. Após o término das reações, os produtos (3a-g) foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel alcançando rendimentos que variaram de 15 – 55% (tabela 1). Os produtos foram caracterizados pelas análises espectroscópicas de IV e RMN ¹H e ¹³C.



Esquema 1. Síntese dos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona

Tabela 1. Derivados acetilênicos da 1,4-naftoquinona

Composto	Rend %*	Pf (°C)
3a	45	151 - 152 decomp.
3b	42	138 - 139 decomp.
3c	30	109 - 110
3d	15	135 - 136
3e	38	92 - 93
3f	55	68 - 69
3g	38	54 - 55

*Após isolamento em coluna cromatográfica

Conclusões

A partir das reações de acoplamento tipo Sonogashira foram sintetizados quatro novos derivados 2,3-diino-1,4-naftoquinona (3d-g) com potencial atividade antitumoral.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro, FACEPE, CAPES, Central Analítica da UFPE e CENAPESQ.

¹ Pérez-Sacau, E.; Diaz-Peñate, R. G.; Estévez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Garcia-Castellano, L. P.; Campillo, M.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 696.

² Silva, M. N. da; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.

³ Romanov, V. S.; Ivanchikova, I.D.; Moroz, A.A.; Shavartsberg M.S. *Russ.Chem. Bull.*, **2005**, *54*, 1686-1689.

⁴ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.