

Síntese de *N*-Tosil-aza-pterocarpanos e Derivados com Potencial Ação Antineoplásica e Leishmanicida

Carlos Henrique D. Guimarães¹ (IC), Bruna R. M. Alves¹ (IC), Camilla D. Buarque^{1*} (PQ), Paulo R.R. Costa² (PQ). Camilla-buarque@puc-rio.br

¹Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rua Marquês de S. Vicente, 225, Gávea - Rio de Janeiro, RJ-Brasil-22453-900. ²Laboratório de Química Bioorgânica (LQB), Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais, Centro de Ciência e Saúde, Bl H, Ilha da Cidade Universitária, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brazil, 21941-590.

Aza-arilação de Heck, iodo-anilinas, aza-pterocarpanoquinona, *N*-sulfonamida-desidroaza-pterocarpano, antineoplásico, leishmanicida

Introdução

Como parte de um programa para o desenvolvimento de novas substâncias com ação antineoplásica e leishmanicida, uma série de pterocarpanos e naftoquinonas foram sintetizados e apresentaram potente ação antineoplásica e leishmanicida¹, e duas novas classes de substâncias inéditas, as aza-pterocarpanoquinonas (**1**) e os *N*-sulfonamidas-desidroaza-pterocarpanos (**2**) foram descobertas² (Figura 1). Com o objetivo de ampliar os estudos de mecanismo de ação *in vitro* e realizar estudos *in vivo* da ação leishmanicida, preparamos **2a** em condições reacionais mais otimizadas (menor carga catalítica de paládio e de Ag₂CO₃). Para ampliar o estudo da relação entre a estrutura química e as propriedades biológicas (SAR), preparamos o análogo da *N*-sulfonamida-desidropterocarpano **2b** e o derivado, *N*-carbóxi-benzil-desidroaza-pterocarpano **3** (Figura 1).

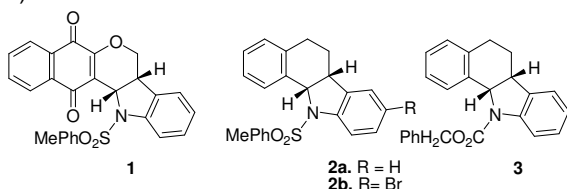
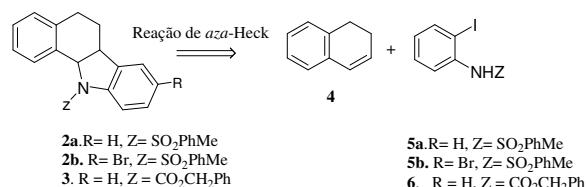


Figura 1: Substâncias previamente sintetizadas com ação antitumoral e leishmanicida

Resultados e Discussão

Para a síntese de **2** e **3**, a etapa chave da proposta sintética é uma reação de aza-arilação de Heck catalisada por paládio entre o diidronaftaleno **4** e os derivados da orto-iodoanilina **5** (Esquema 1).



Esquema 1. Estratégia sintética para obtenção dos produtos de aza-arilação de Heck **2** e **3**

Todas as reações foram realizadas na presença de Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e acetona. Enquanto que para a obtenção dos produtos **2b** e **3**, só foi possível empregando Pd(OAc)₂ 10 mol% e 3 equiv. de

Ag₂CO₃ com rendimentos moderados (entradas 4 e 5), para a obtenção do produto **2a**, conseguimos reduzir a carga catalítica de Pd(OAc)₂ para 5 mol% (entrada 2) ou a quantidade de Ag₂CO₃ para 1,5 equiv. (entrada 3), embora com uma queda do rendimento final.

Tabela 1. Condições e rendimento para a reação catalisada por Pd(OAc)₂ entre **4** e **5**

Entrada	Condição	Produto	Rendimento (%)
1	A	2a	87%
2	B	2a	63
3	C	2a	53
4	A	2b	45% (em otimização)
5	A	3	28%

Condição A: Pd(OAc)₂ 10 mol%, Ag₂CO₃ (3 equiv.), iodoanilina **5a**, **5b** ou **6**, acetona; **condição B:** Pd(OAc)₂ 5 mol%, Ag₂CO₃ (3 equiv.), iodoanilina **5a**; **condição c:** Pd(OAc)₂ 10 mol%, Ag₂CO₃ (1,5 equiv.), iodoanilina **5a**

Conclusões

Embora em menor rendimento, foi possível obter o produto **2a** em melhores condições reacionais que a descrita anteriormente, tornado viável a síntese em maior escala para a continuidade dos estudos de mecanismo de ação e estudo *in vivo* da ação leishmanicida. Os produtos **2b** e **3** forma obtidos em menor rendimento que **2a**, porém são produtos inéditos e poderemos prosseguir com o estudo da relação entre estrutura e atividade (SAR).

Agradecimentos

A Central Analítica do NPPN-UFRJ, FAPERJ, CNPq

¹ Netto, C. D.; da Silva, A. J. M.; Salustiano, E. J. S.; Bacelar, T. S.; Rica, I. G.; Cavalcante, M. C. M.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 1610.; Costa, P. R. R.; da Silva, A.J.M.; Rumjanek, V. M.; Rossi-Bergmann, B.; Salustiano, E. J.; Netto, C. D.; Pacienza-Lima, W.; Torres-Santos, E. C.; Cavalcante, M. D. M.; Seabra, S. H.; Rica, I. G. Patent WO2010054452-A1; BR200806047-A2, **2010**

² Buarque, C. D.; Netto, C. D.; Militão, G. C. G.; Lima, D. J. B.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Cunha-Junior, E. F.; Torres-Santos, E. C.; Costa, P.R.R.. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, *19*, 6885,