

Otimização da Síntese do LQB-223, um *N*-Tosil-4-deoxiazapterocarpano com Ação Antineoplásica, Antileishmanial e Antimalarial, via Reação de Aza-riilação Catalisada por Paládio em PEG-400.

Julio C. F. Barcellos* (PG)¹, Beatriz H. F. Borges (IC)¹, Rafaela da Silva de Oliveira (IC)², Ayres G. Dias (PQ)³, Camilla D. Buarque (PQ)², Paulo R. R. Costa (PQ)¹

¹Laboratório de Química Bioorgânica (LQB), Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais (IPPN), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). ²Instituto de Química (IQ), Pontifícia Universidade Católica (PUC). ³Instituto de Química (IQ), Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ).

*ju8lioipa@hotmail.com

Palavras Chave: Deoxiapterocarpanos, Aza-riilação, PEG.

Introdução

Como parte de um programa direcionado à descoberta de novas substâncias com ação anticâncer e antiparasitária, sintetizamos substâncias que denominamos de *N*-tosil-4-deoxiazapterocarpanos, através de reações de ariilação de diidronaftalenos com *N*-tosil-*o*-iodoanilinas. O LQB-223 foi o mais ativo (Figura 1), apresentando uma relevante ação antineoplásica em várias linhagens de células,^{1a,b} ação antileishmanial^{1a} *in vitro*, e ação antimalarial em camundongos, com baixíssima toxicidade.²

Devido a importância do LQB-223 nos programas em andamento em nossos laboratórios, neste trabalho apresentamos a otimização de sua síntese, comparando o método de preparação original e modificações que visaram diminuir o tempo reacional e a carga catalítica de paládio.

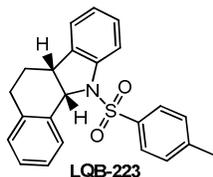


Figura 1: LQB-223, um novo protótipo com ação antineoplásica e antiparasitária

Resultados e Discussão

Como descrito anteriormente, a LQB-223 foi obtida em excelente rendimento pela reação de aza-riilação do diidronaftaleno com a *N*-tosil-*o*-iodoanilina, em acetona sob refluxo, por 4h (Esquema 1, Tabela 1, entrada 1).

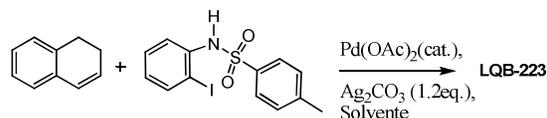
Nos últimos anos o polietilenoglicol (PEG) foi usado algumas vezes como solvente e aditivo em reações de acoplamento catalisadas por metais (Heck-Mizoroki, Suzuki),³ mas não foi avaliado na reação de aza-riilação.

Na tentativa de diminuir o tempo reacional, a reação foi realizada por aquecimento em Micro-ondas, em acetona, conduzindo à LQB-223 em rendimento químico um pouco menor, mas em apenas 40 min. de reação (entrada 2). Entretanto, nestas condições a diminuição da carga catalítica de Pd(OAc)₂ conduziu a grandes decréscimos no

rendimento. Como o uso do MW limita a escala reacional, procuramos alternativas para realizar esta transformação de forma rápida.

Após alguma experimentação, definimos as condições do estudo (Condição C). Em PEG-400, a 170°C o LQB-223 foi formado em menos de 2,5 min. e isolado em 80%, rendimento apenas ligeiramente inferior aos experimentos em acetona (entrada 3). Em contraste com a acetona, quando a reação foi realizada em PEG-400 a carga catalítica pôde ser diminuída até 2,5mol% (entradas 4 e 5), levando à LQB-223 em rendimentos semelhantes.

Esquema 1 e Tabela 1. Síntese do LQB-223 via oxirilação do diidronaftaleno e *N*-tosil *o*-iodo anilina



Condição A: acetona, refluxo Condição B: acetona, MW (200W, 120°C), Condição C: PEG-400, 170°C

Entrada	Cond.	Pd(OAc) ₂	Tempo	Rend.(%)
1	A	10 mol%	12h	85
2	B	10 mol%	40 min.	70
3	C	10 mol%	<2,5 min	80
4	C	5 mol%	25 min	80
5	C	2,5 mol%	40 min	73

Conclusões

Nossos resultados são os primeiros exemplos da literatura sobre o uso de PEG em reações de aza-riilação. Este solvente foi mais eficiente que o MW, tornando a reação mais rápida, sem limitação de escala e possibilitando o uso de menor carga catalítica de Pd(OAc)₂. Outros exemplos desta aza-riilação estão sendo realizados e serão discutidos na apresentação de posters.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ, IPPN-UFRJ

¹ a) Buarque, C.D. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 6885; b) Buarque, C.D. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, no prelo.

² Cortopasi, W.A.; et al. *Plos One* **2014**, no prelo

³ a) Wang W.; Yang Q.; Zhou R.; Fu H.-Y.; Li R.-X.; Chen H.; Li X.-J. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *697*, 1.