

APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE NEGISHI NA FUNCIONALIZAÇÃO DE ISOQUINOLINAS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Natália de Araújo Pereira^{*1}, Evelyn Mirella Lopes Pina Diniz^{1,2}, Giuliano Cesar Clososki^{1,2}, Rafael Augusto Soldi¹

¹Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais e Sintéticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; Universidade de São Paulo, Av. do Café S/N, Ribeirão Preto – SP 14040-903, Brazil; ²Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes 3900, Ribeirão Preto – SP 14040-901, Brazil.

*natalia_pereira15@yahoo.com.br

Palavras Chave: Acoplamento Cruzado de Negishi, Micro-ondas e Isoquinolina.

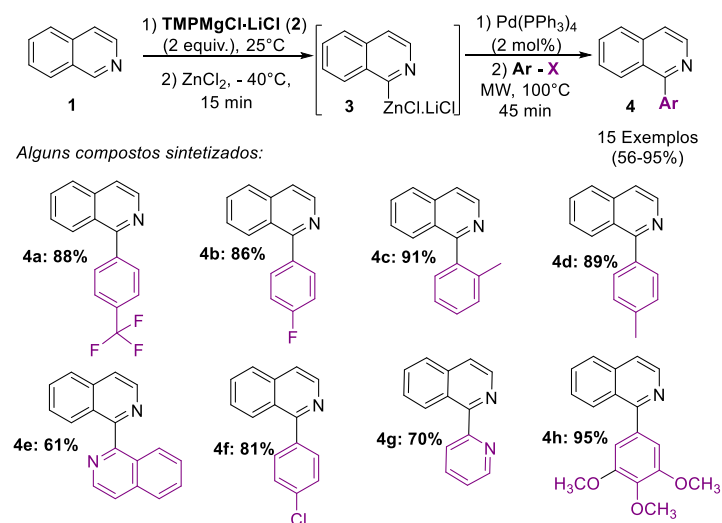
Introdução

As reações de acoplamento carbono-carbono utilizando catalisadores de paládio tem sido de grande importância na síntese orgânica, destacando-se o acoplamento cruzado de Negishi. Para auxiliar no desenvolvimento dessas reações o uso de aquecimento por irradiação de micro-ondas (MW) tornou-se um método vantajoso, permitindo a síntese de compostos heterocíclicos e conduzindo o campo da síntese orgânica para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos e compostos biologicamente ativos.

Assim, o objetivo deste trabalho foi obter, isolar e caracterizar as isoquinolinas funcionalizadas através das metodologias de acoplamento cruzado de Negishi e metalação direta; e realizar testes para atividade biológica dos compostos obtidos.

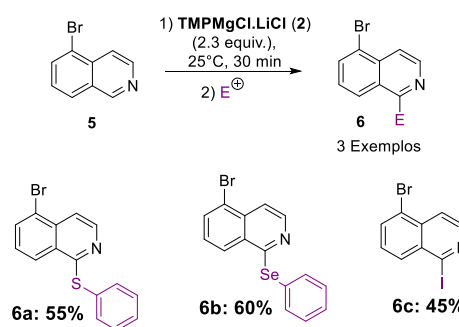
Resultados e Discussão

Após testes para obter a condição favorável para formação do organozinco **3** a partir do TMPMgCl-LiCl (**2**)¹, realizou-se a etapa de acoplamento cruzado de Negishi, em MW, com a isoquinolina, obtendo-se derivados isoquinolínicos em bons rendimentos (56-95%) (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese de 1-aryl-isoquinolinas

Analogamente, a metalação da 5-bromo-isoquinolina foi obtida de acordo com o Esquema 2.



Esquema 2. Funcionalização da 5-bromoisoquinolina

Com o intuito de avaliar o potencial antitumoral das isoquinolinas sintetizadas, foi realizada uma avaliação inicial de citotoxicidade *in vitro* dos produtos obtidos, em células tumorais da linhagem HCT-116 (Célula Humana). Dessa maneira, fez-se um estudo citotóxico pelo método do MTT³ de forma a verificar o percentual de inibição da proliferação da linhagem de células tumorais. Algumas amostras consideradas com potencial citotóxico relevantes são mostradas no Esquema 1 (Exemplos **4a** a **4e**).

Conclusões

Baseando-se nos resultados obtidos, conclui-se que utilização de compostos organometálicos é uma alternativa promissora para a síntese de isoquinolinas funcionalizadas. Além disso, o acoplamento cruzado de Negishi em condições de MW mostrou ser uma eficiente estratégia para preparação de derivados isoquinolínicos com potencial atividade tumoral.

Agradecimentos

USP, FAPESP e CNPq

Referências Bibliográficas

- (a) Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (18), 2958-2961; (b) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681.
- Reux, B.; Nevalainen, T.; Raitio, K.H.; Koskinen, A.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4441-4447.
- Cromwell, H.C.; Berridge, K.C. *The Journal of Neuroscience.* **1996**, *16* (10), 3444-3458.