

## PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE HÍBRIDOS ESTILBENO-QUINONA ATRAVÉS DE REAÇÕES DE MIZOROKI-HECK EM PEG-400: SUBSTÂNCIAS COM POTENCIAL ATIVIDADE BIOLÓGICA

Felipe C. Demidoff<sup>1\*</sup>, Fabricia P. S. Peres<sup>1</sup>, Chaquip D. Netto<sup>2</sup>

1. Estudante de IC do Curso de Farmácia da UFRJ - *Campus Macaé*

2. Pesquisador da UFRJ - *Campus Macaé / Orientador*

### Resumo:

Estilbenos e quinonas são duas classes de produtos naturais bioativos. Nesse contexto, a hibridização molecular entre esses compostos pode gerar novas substâncias com potencial atividade biológica. O objetivo deste trabalho é a síntese de uma série de híbridos estilbeno-quinona através de reações de Mizoroki-Heck em PEG-400, uma metodologia eficiente e ambientalmente amigável para a formação de ligações C-C.

Primeiramente, foi realizado um estudo com diferentes condições reacionais, estabelecendo-se o protocolo ideal para a reação de acoplamento. Em seguida, uma série de estirenos funcionalizados foi sintetizada a partir de reações de Wittig, com bons rendimentos. Estes estirenos foram acoplados à 3-iodolausona, originando os compostos de interesse. Nessas reações, foi observada uma relação direta entre o perfil eletrônico dos estirenos e sua reatividade, com materiais de partida deficientes em elétrons mostrando-se mais reativos frente ao iodeto de arila.

**Palavras-chave:** Heck; estilbeno; quinona.

**Apoio financeiro:** CNPq, CAPES, PIBIC-UFRJ, FAPERJ.

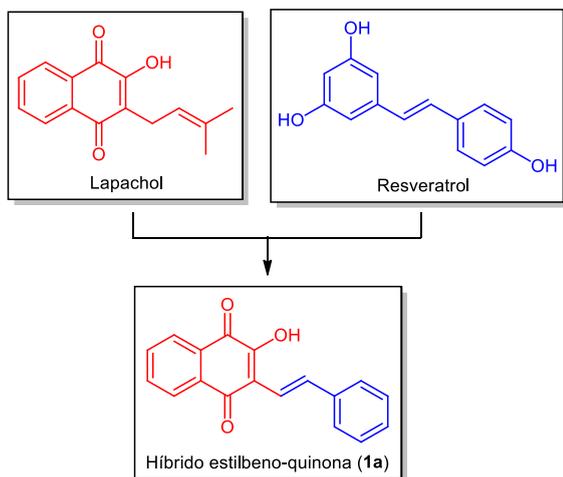
**Trabalho selecionado para a JNIC pela instituição:** UFRJ.

### Introdução:

As reações de acoplamento catalisadas por paládio constituem um dos mais importantes métodos para a construção de ligações carbono-carbono, destacando-se a reação de Mizoroki-Heck (MH). Dentre os avanços recentes neste campo, a utilização de meios reacionais livres de ligantes e o emprego de solventes ambientalmente amigáveis vão ao encontro dos princípios preconizados pela química verde. Nesse contexto, a reação de Mizoroki-Heck em polietilenoglicol (PEG) têm sido amplamente descrita na literatura como uma das metodologias mais eficazes e benignas para a síntese de produtos naturais, compostos bioativos e de relevância farmacêutica<sup>1</sup>.

Em se tratando de produtos naturais, quinonas e estilbenos são duas classes de metabólitos especiais dotados de uma ampla gama de propriedades biológicas. O resveratrol, um estilbeno isolado da casca de uvas roxas, é reconhecido como antioxidante, anti-inflamatório, antitumoral e antifúngico<sup>2</sup>; o lapachol, uma naftoquinona extraída da casca de espécies do gênero *Tabebuia*, é um notório agente citotóxico, amplamente utilizado como modelo para o desenvolvimento de compostos com atividade antitumoral, antimicrobiana e antiparasitária<sup>3</sup>. Considerando o potencial farmacológico de ambas as substâncias, a hibridização molecular entre resveratrol e lapachol pode originar compostos com promissora ação biológica (esquema 1).

O esqueleto híbrido estilbeno-quinona **1a** não é inédito, tendo sua síntese reportada pela primeira vez em 1936 por Samuel Hooker através da reação da lausona com ácido fenilacético<sup>4</sup>. As atividades antifúngica e antiparasitária deste composto foram descritas por Cushion e colaboradores em 1997<sup>5</sup> e Ferreira e colaboradores em 2002<sup>6</sup>, respectivamente. Desde então, metodologias alternativas para a obtenção desta substância foram estudadas<sup>7</sup>. Contudo, poucos derivados foram relatados na literatura<sup>8</sup>.

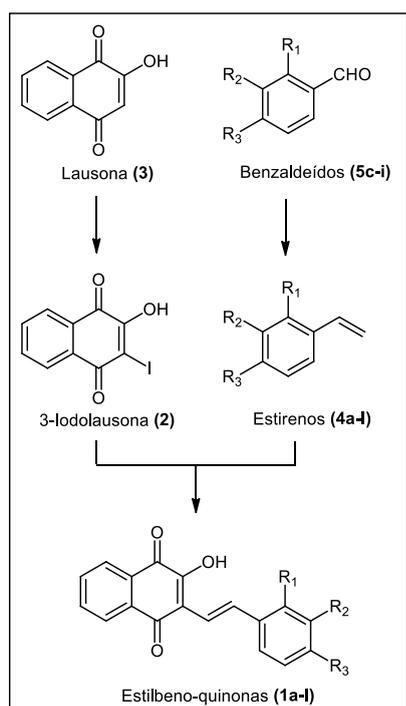


**Esquema 1.** Hibridização molecular entre lapachol e resveratrol, produzindo o híbrido estilbeno-quinona **1a**.

Este trabalho tem como objetivos o planejamento e síntese de uma família de derivados homólogos da estilbenos-quinona **1a** a partir de reações de MH em PEG-400.

### Metodologia:

A síntese dos compostos foi planejada a partir de uma rota sintética convergente (esquema 2), tendo como etapa chave a reação de MH entre a 3-iodolausona e uma série de estirenos funcionalizados. A 3-iodolausona (**2**) foi obtida através da iodação da lausona (**3**) com o complexo iodo-morfolina<sup>9</sup>, enquanto os estirenos (**4a-l**) foram adquiridos comercialmente ou obtidos a partir dos respectivos benzaldeídos (**5c-i**) por meio de reações de Wittig<sup>10</sup>.



**Esquema 2.** Rota sintética para as estilbenos-quinonas **1a-l**.

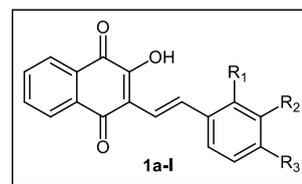
Com o intuito de determinar as condições ideais para as reações de Mizoroki-Heck em PEG-400, um breve estudo desta metodologia foi efetuado, tendo a estilbeno-quinona **1a** como alvo. Neste estudo, variações no tipo de base (carbonato de prata, carbonato de potássio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, trietilamina e diisopropilamina), carga catalítica (1, 5 e 10 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>), temperatura (90 e 140 °C) e tempo de reação (1, 5, 15, 30 e 60 minutos) foram exploradas. O método com maior rendimento e seletividade foi escolhido para a síntese dos demais compostos da série.

A 3-iodolausona foi purificada por recristalização em ácido acético glacial. Os demais intermediários sintéticos e produtos finais foram purificados por cromatografia em coluna *flash*, utilizando um gradiente de acetato de etila em hexano como fase móvel. A caracterização estrutural foi realizada por determinação do ponto de fusão, técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, uni e bidimensionais, bem como espectrometria de massas de baixa e alta resolução.

### Resultados e Discussão:

Os intermediários sintéticos foram obtidos com bons rendimentos. O estudo da reação de MH entre estireno e 3-iodolausona determinou as condições ideais (NaOH, 10% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 15 min. a 90 °C), que foram utilizadas nos demais acoplamentos.

Foi observada uma correlação direta entre o perfil eletrônico dos estirenos e sua reatividade (figura 1), que pode ser explicada pela hipótese de que quando iodetos de arila são usados, a coordenação à olefina ocorre pela dissociação de um ligante (nesse caso PEG-400), formando um complexo neutro que favorece a reação com substratos elétronicamente deficientes<sup>11, 12</sup>.



<b>1a:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H, 81%	<b>1g:</b> R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = OCH <sub>2</sub> O, 17%
<b>1b:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OMe, 23%	<b>1h:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = NO <sub>2</sub> , 98%
<b>1c:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = OH, 20%	<b>1i:</b> R <sub>1</sub> = NO <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H, 87%
<b>1d:</b> R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = OMe, R <sub>3</sub> = OH, 7%	<b>1j:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>2</sub> = NO <sub>2</sub> , 81%
<b>1e:</b> R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = OH, R <sub>3</sub> = OMe, 20%	<b>1k:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = Cl, 65%
<b>1f:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = OMe, R <sub>3</sub> = H, 32%	<b>1l:</b> R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = CF <sub>3</sub> , 81%

**Figura 1.** Estilbeno-quinonas sintetizadas neste trabalho.

**Conclusões:**

Neste trabalho foram determinadas as condições ideais para o acoplamento de MH entre estireno e 3-iodolouso em PEG-400, uma metodologia ambientalmente amigável e eficiente para a construção de ligações C-C. Utilizando esse protocolo, uma família de 12 estilbeno-quinonas foi sintetizada, das quais 8 são inéditas (**1c-h**, **1j** e **1l**).

**Referências bibliográficas:**

[1] Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F.; Patrikeeva, L. S.; Khemchyan, L. L.; Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. **PEG as an alternative reaction medium in metal-mediated transformations.** *Coordination Chemistry Reviews*, 256, 2012, 2893-2920.

[2] Shen, T.; Wang, X.-N.; Lou, H.-X. **Natural stilbenes: an overview.** *Natural Product Reports*, 26, 2009, 916-935.

[3] Da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V. **Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na  $\beta$ -lapachona e derivados.** *Química Nova*, 26(3), 2003, 407-416.

[4] Hooker, S. C. **Condensation of aldehydes with  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -naphthoquinone. Synthesis of hydrolapachol.** *Journal of the American Chemical Society*, 58(7), 1936, 1163-1167.

[5] Cushion, M. T.; Chen, F.; Kloepfer, N. **A cytotoxicity assay for evaluation of candidate anti-*Pneumocystis carinii* agents.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(2), 1997, 379-387.

[6] Ferreira, R. A.; Oliveira, A. B.; Gualberto, S. A.; Vitor, R. W. A. **Activity of natural and synthetic naphthoquinones against *Toxoplasma gondii*, in vitro and in murine models of infection.** *Parasite*, 9, 2002, 261-269.

[7] Fiorito, S.; Epifano, F.; Bruyère, C.; Mathieu, V.; Kiss, R.; Genovese, S. **Growth inhibitory activity for cancer cell lines of lapachol and its natural and semi-synthetic derivatives.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 2014, 454-457.

[8] Melamidou-Xenikaki, E.; Tsanakopoulou, M.; Chatzistefanou, M.; Hadjipavlou-Litina, D. **Styryl and functionalized aryl derivatives of lawsone through metal-free cross-coupling**

**of its  $\text{BF}_3$ -activated phenyliodonium ylide with cinnamaldehydes and arylaldehydes.** *Tetrahedron*, 71, 2015, 5650-5661.

[9] Perez, A. L.; Lamoureux, G.; Herrera, A. **Synthesis of iodinated naphthoquinones using morpholine-iodine complex.** *Synthetic Communications*, 34(18), 2004, 3389-3397.

[10] Chen, P.-Y.; Wu, Y.-H.; Hsu, M.-H.; Wang, T.-P.; Wang, E.-C. **Cerium ammonium nitrate-mediated the oxidative dimerization of p-alkenylphenols: a new synthesis of substituted ( $\pm$ )-trans-dihydrobenzofurans.** *Tetrahedron*, 69, 2013, 653-657.

[11] Cabri, W.; Candiani, I.; Bodeschi, A. **Palladium-catalyzed arylation of unsymmetrical olefins. Bidentate phosphine ligand controlled regioselectivity.** *Journal of Organic Chemistry*, 57, 1992, 3558-3563.

[12] Cabri, W.; Candiani, I. **Recent developments and new perspectives in the Heck reaction.** *Accounts of Chemical Research*, 28, 1995, 2-7.