

Síntese de Pterocarpano via arilação de Oxa-Heck catalisada por paládio

Camilla Djenne Buarque Müller (PG), Juliana B. de Lima (IC), Alcides J.M. da Silva (PQ) e Paulo R.R.Costa*(PQ) lqb@nppn.ufrj.br

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPPN-UFRJ)

Palavras Chave: Metalacão, Oxa- Heck, Pterocarpano

Introdução

Durante as últimas décadas, diversos extratos de plantas contendo pterocarpanos com atividade anti-veneno de serpente têm sido relatados na literatura.

Dois pterocarpanos, o Edunol e o bioisômero do edunol (1) que apresenta um grupo benzila ao invés do grupo prenila em C-4 (Figura 1), haviam sido previamente sintetizados em nosso laboratório via arilação de oxa-Heck entre cromenos e organomercuriais empregando paládio estequiométrico. Ambos apresentaram atividade antimiotóxica e antiproteolítica contra os venenos de *B. Jararaca* e *B. Jararacussu*, porém o Edunol apresentou toxicidade em concentrações acima de 0,3 mM (inibição da liberação de CK), enquanto que 1, além de não ter apresentado grau de toxicidade mesmo em concentrações de 100 mM (inibição da liberação de CK), também apresentou atividade antifosfolipase A₂.

Os resultados indicam que a atividade anti-veneno de serpente estão intimamente relacionados à presença da cadeia lateral em G4 e que esta foi acentuada pela troca do grupo prenila por benzila.¹

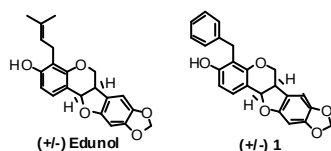


Figura 1

Com o objetivo de avaliar melhor a atividade antiofídica de 1, preparamos o análogo 2, um precursor do pterocarpano 3, que não apresenta padrão de substituição no anel D, empregando quantidade catalítica de Pd(OAc)₂.

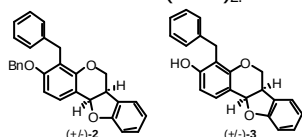
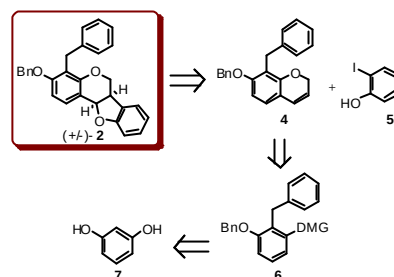


Figura 2

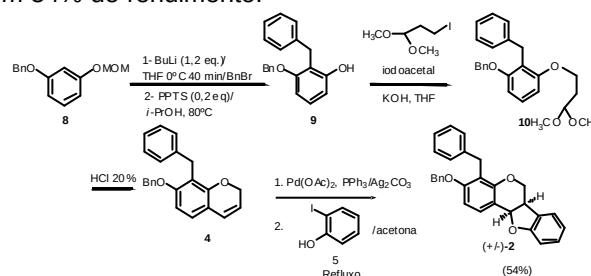
Resultados e Discussão

Para a obtenção do pterocarpano 2, a estratégia envolve a arilação catalítica de oxa-Heck entre o cromeno 4, derivado do resorcinol (7), e o o-iodo-fenol (5), disponível comercialmente (Esquema 1).



Esquema 1

Para a obtenção do cromeno substituído pela benzila, partimos do resorcinol protegido que foi submetido a seqüência reacional apresentada no Esquema 2 a seguir para posterior acoplamento de Heck com o o-iodo-fenol. O pterocarpano 2 foi obtido com 54% de rendimento.



Esquema 2

Conclusões

Empregando a metodologia desenvolvida por Kiss e colaboradores² para a obtenção de pterocarpanos, preparamos o pterocarpano benzilado 2 através do acoplamento catalítico entre o cromeno 3 e o o-iodo-fenol 4 tornando a síntese mais barata e menos tóxica, já que não há o emprego de mercúrio. Após a hidrogenólise do grupo benzila, o pterocarpano 3 será submetido aos ensaios farmacológicos in vivo para avaliação da potencial atividade antiofídica.

Agradecimentos

A Central Analítica do NPPN-UFRJ, CAPES, CNPq and PRONEX

¹ da Silva, A.J.M.; Coelho, A. L.; Simas, A.B.C.; Moraes, R.A.M.; Pinheiro, D.A.; Fernandes, F.F.A.; Arruda, E.Z.; Costa, P.R.R.; Melo, P.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 431

² Kiss, L.; Kurtán, T.; Antus,S.; Brunner, H. *Arkivoc* **2003** (v), 69