

Reação de Heck intramolecular proibida pela regra de Baldwin: Um estudo visando à síntese de Pterocarpenos

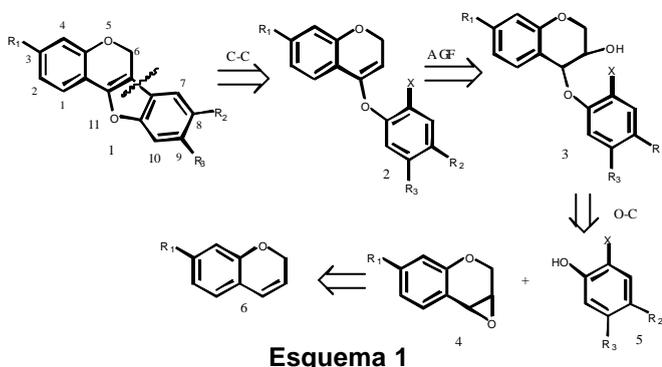
Danilo P. Sant'Ana(PG)¹, Vagner D. Pinho(PG)¹, Paulo R. R. Costa(PQ)¹. *lqb@nppn.ufrj.br*

¹Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais -Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPPN-UFRJ)

Palavras Chave: reação de Heck, pterocarpenos, pterocarpanos

Introdução

Pterocarpanos, 6a-hidroxipterocarpanos e pterocarpenos são isoflavonóides¹ que atuam como fitoalexinas, ou seja substâncias de defesa das plantas à invasões por bactérias, fungos e vírus. Ao longo dos últimos anos vem aumentando o interesse nestas substâncias com a descoberta novas atividades biológicas e o estudo de análogos sintéticos.^{1,2} Embora haja diversas sínteses para pterocarpanos e 6a-hidroxipterocarpanos, são poucas as abordagens descritas para pterocarpenos **1**.³ Tendo isso em vista, o nosso grupo vem desenvolvendo uma nova estratégia para a obtenção desse grupo de substâncias, cuja análise retrosintética é mostrada no esquema 1.

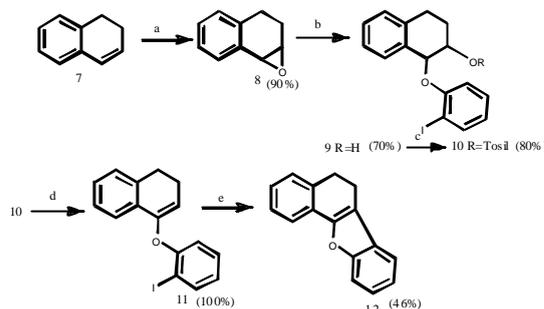


A rota foi planejada de tal forma que a ligação C-C entre os carbonos 6a do anel pirano e 6b do anel aromático fosse feita através de uma reação de Heck intramolecular,⁴ formando o anel de 5 membros, “desfavorecida” pela regra de Baldwin. A ligação C-O entre o carbono 11a e o oxigênio 11 viria da abertura do epóxido **4** por fenóis *orto*-substituídos (**5**), estratégia essa já utilizada anteriormente na síntese de pterocarpanos através de ciclização radicalar.⁵

Resultados e Discussão

Os cromenos **6** vêm sendo preparados em escala de multi-grama em nosso laboratório. Porém, devido ao esforço e tempo despendido para sintetiza-los, decidimos realizar um estudo modelo usando a molécula **7**, disponível comercialmente, como substrato (Esquema 2).

Todas as reações mostradas no esquema 2 foram purificadas por cromatografia em gel de sílica, exceto o epóxido **8**, dado sua instabilidade neste adsorvente.



a) Ac. *m*-cloroperbenzóico, CH₂Cl₂, NaHCO₃ 0,5M, t.a.; b) O-Iodofenol, NaOH, H₂O, refluxo; c) TsCl, CHCl₃, piridina, t.a.; d) KO^tBu, THF, t.a.; e) Pd(AcO)₂, P(Ph)₃, NaHCO₃, DMF, 110°C

Esquema 2

Epoxidação de **7** forneceu **8** em ótimos rendimentos. Abertura do epóxido em **8**, usando o *orto*-iodofenol como nucleófilo, conduziu a **9** de forma regioselectiva. Este derivado foi tosilado e o produto resultante (**10**) eliminado em meio básico para fornecer **11**, intermediário chave da nossa proposta sintética. A ciclização de **11** a **12** mediada por Paládio ocorreu em rendimentos razoáveis.

Conclusões

A reação de Heck intramolecular está em fase de otimização. Os resultados obtidos sugerem que pterocarpenos naturais possam ser preparados por esta estratégia.

Agradecimentos

CNPq, UFRJ, FINEP, FAPERJ.

¹ Veitch, N.C.; *Nat. Prod. Rep.* 2007, 24(2), p. 417.

² da Silva, A.J.M., A.L. Coelho, A.B.C. Simas, et al.; *Bioorg. Med.Chem.Lett.* 2004, 14(2), p. 431; Militao, G.C.G., I.N.F.

Dantas, C. Pessoa, et al.; *Life Sci.* 2006, 78(20), p. 2409.

³ Muruges, M.G., K. Subburaj;G.K. Trivedi; *Tetrahedron.* 1996, 52(6), p. 2217.; Antus, S., A. Gottsegen, P. Kolonits, et al.; *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I.* 1982(6), p. 1389.

⁴Dyker, G. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; John Wiley & Sons:New York, 2000; Vol. 1, p 1255.

⁵Gopalsamy, A.;K.K. Balasubramanian; *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* 1988(1), p. 28.