

Síntese Total da Iangonina

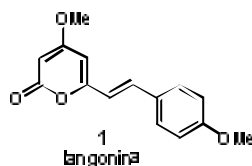
Angélica Venturini Moro (PG), Flávio S. P. Cardoso (IC), Carlos Roque Duarte Correia (PQ)*

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, CEP. 13084-917, Campinas, SP
roque@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: iangonina, kavalactonas, reação de Heck, paládio, sais de diazônio.

Introdução

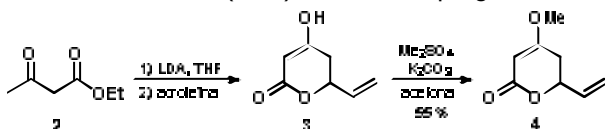
Piper methysticum (kava-kava) é um arbusto nativo da Oceania que tem sido usado por mais de 3.000 anos pelos seus efeitos medicinais, tais como sedativo, relaxante muscular, diurético e ansiolítico.¹ Diversos componentes têm sido isolados das raízes da kava-kava, sendo que das quinze lactonas isoladas, seis delas são conhecidas por promover efeitos psicoativos: kavaína, demetoxiangonina, metisticina, dihidrocavaína, dihidrometiscinina e iangonina. Dentre essas lactonas, a iangonina **1** é um dos maiores componentes do extrato da kava-kava e tem sido indicada como a responsável pela atividade farmacológica da planta.²



Resultados e Discussão

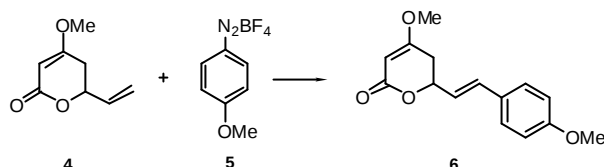
Nossa estratégia para a síntese da iangonina envolve a utilização da olefina **4**, juntamente com sal de diazônio em uma reação de Heck. Para tanto, o composto **3**, foi convenientemente preparado por condensação aldólica do acetoacetato de etila com acroleína e subsequente lactonização. A lactona bruta foi submetida à metilação, pelo uso de Me_2SO_4 e K_2CO_3 , fornecendo a olefina **4** em 55% de rendimento.

De posse da olefina desejada **4**, iniciaram-se os testes para a obtenção de uma condição ideal para a reação de Heck, envolvendo o sal de diazônio **5**. Inicialmente, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi empregado como



catalisador em metanol a 80 °C e o produto **6** não foi obtido. Quando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi empregado sob atmosfera de CO, juntamente com NaOAc como base em benzonitrila, à temperatura ambiente, o aduto de Heck foi formado em apenas 20% de rendimento.

Não foi observada uma melhora significativa no rendimento reacional com a mudança da espécie de paládio envolvida. O uso de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalisador levou a obtenção do composto **6** em somente 30% de rendimento. Entretanto, quando a temperatura reacional foi aumentada para 80 °C, o aduto de Heck foi obtido de maneira regio- e estereosseletiva, com 68% de rendimento do isômero *E*.

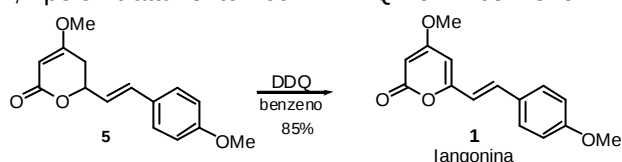


#	cat.	base	solv.	T (°C)	rend. (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	-	MeOH	80	-
2*	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	NaOAc	PhCN	25	20
3	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOAc	PhCN	25	30
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	NaOAc	PhCN	80	68

* Atmosfera de CO

Essa reação de Heck ainda encontra-se em estudo em nosso grupo de pesquisa, visando aumentar o rendimento reacional.

O composto **5** é facilmente convertido na iangonina **1**, pelo tratamento com DDQ em benzeno. A



iangonina é obtida em 85% rendimento, após a reação de oxidação.

Conclusões

Até o momento, a reação de Heck da olefina **4** e o sal de diazônio **5** forneceram o composto **6** em rendimento moderado. Entretanto, a iangonina foi sintetizada eficientemente através de uma rota simples, curta e de baixo custo.

Agradecimentos

FAPESP, CNPQ e CAPES.

¹ Bilia, A. R.; Gallori, S.; Vincieri, F. F. *Life Sciences* **2002**, 70, 2581.

² Matsuda, H.; Hirata, N.; Kawaguchi, Y.; Naruto, S.; Takata, T.; Oyama, M.; Iinuma, M.; Kubo, M. *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, 29, 834.