

Síntese da (2S)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona um *sinton* quiral de um fármaco com atividade anti-*Leishmania*.

Rodrigo S. Martins (PG)*, Davila S. Zampieri (PG), Paulo J. S. Moran (PQ), J. Augusto R. Rodrigues (PQ)

*Email: rsmartins@iqm.unicamp.br

LabioSin - Instituto de Química - Caixa Postal 6154 - CEP 13084-862 - Campinas-SP, Brazil

Palavras Chave: Fermento de pão, redução de dicetonas, α -hidroxi-cetonas, neolignanas, anti-leishmania.

Introdução

As neolignanas são lignóides de reconhecida atividade biológica. Elas são dímeros resultantes do acoplamento oxidativo de alilfenóis e propenilfenóis, cruzado ou entre si, frequentemente observado em plantas da família Myristicaceae, sendo o gênero *Viola* o mais representativo nas Américas¹.

Recentemente, Barata e colaboradores estudaram a atividade das neolignanas isoladas da planta *Viola surinamensis* a virolina (**1**) e a surinamesina (**2**). A partir destas duas neolignanas, Barata *et al.*, sintetizaram vários análogos e derivados sintéticos das mesmas. Ao fim dos estudos observaram que o racemato do análogo sintético de **1**, a 2-(feniltio)-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**3**) e seus derivados apresentaram resultados promissores na atividade contra *Leishmania donovani* (figura 1)².

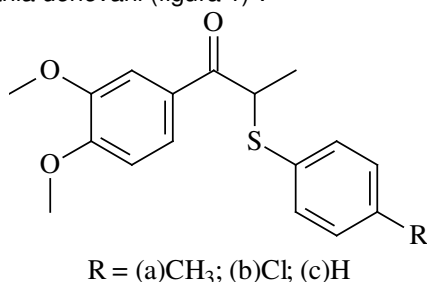
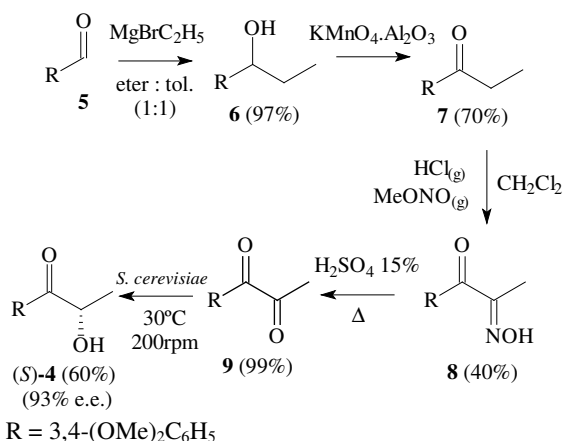


Figura 1. Análogo sintético da neolignana **1**.

Neste trabalho, sintetizamos e caracterizamos a (2S)-2-hidroxi-1-(3,4-dimetoxifenil)-1-propanona (**4**), uma molécula ainda não descrita na literatura, e um precursor quiral importante de **3**.

Resultados e Discussão

A síntese de **4** começou com uma reação de Grignard entre o veratraldeído (**5**) e o brometo de etila, obtendo-se o propanol **6**. Após a oxidação de **6** à cetona **7**, realizou-se uma α -oximação de **7** para obter a α -ceto-oxima **8**, seguida de uma hidrólise ácida para obter-se a α -dicetona **9** com 27% de rendimento global (esquema 1).



Esquema 1. Síntese da α -dicetona **9** a partir de **5**.

Para redução enantio- e quimiosseletiva de **9**, optou-se pela utilização da *Saccharomyces cerevisiae* como biocatalisador, pois além da facilidade do manuseio deste micro-organismo, ele apresenta ótimos rendimentos e e.e. descritos na literatura³. Realizou-se, então, a biorredução da dicetona **9** (500mg) mediada pelo fermento de pão (10g de fermento de pão EMULZIN em 1L de água destilada) obtendo-se após 1h15' de reação (30°C e 180rpm), a hidroxiketona **4** com 60% de rendimento e 93% de e.e.

O próximo passo foi caracterizar o centro assimétrico de **4** através da análise de ¹H RMN dos ésteres de **4** derivados do (S)- e (R)-MPA⁴. Através deste procedimento constatamos que o enantiômero obtido foi o (S)-**4** com o valor de $[\alpha]_D = +43^\circ$ (c=1.5, CHCl₃) e 93% de e.e.

Conclusões

O fermento de pão é uma importante ferramenta na síntese moléculas opticamente puras. E com sucesso da síntese de **4**, futuramente poderemos obter o análogo sintético das neolignanas **3** através de uma S_N2 entre **4** e o tiofenol.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq

¹ Gottlieb, O.R.; *Fortschr. Chem. Org. Naturist.*, **1978**, 35, 1.

² Barata, L.E.S. *et al.*, *Phytochemistry*, **2000**, 55, 589.

³ Rodrigues, J.A.R.; Moran, P.J.S.; *Quim. Nova*, **2001**, 24, 893.

⁴ Trost, B.M.; *et al.*; *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2370