

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE UMA DIIDROISOCUMARINA COM ATIVIDADE INIBITÓRIA SOBRE AROMATASE.

Juliana Cristina Gomes (PG), Fernando A.S. Coelho* (PQ)

julianaiq2004@yahoo.com.br

Instituto de Química – Unicamp - Departamento de Química Orgânica – C.Postal 6154-13084971- Campinas - SP

Palavras Chave: Baylis-Hillman, diidroisocumarina.

Introdução

Recentemente, pesquisadores descreveram o isolamento de uma diidroisocumarina **1** de um extrato da parte aérea de *Xyris pterygoblephara* (Xyridaceae) (Figura 1)¹. Essas plantas recebem o nome popular de sempre-vivas.

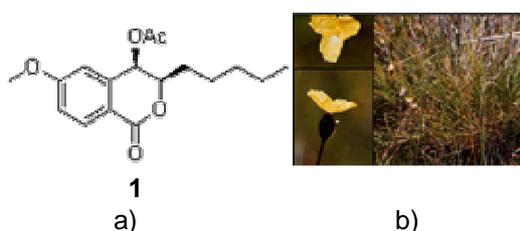


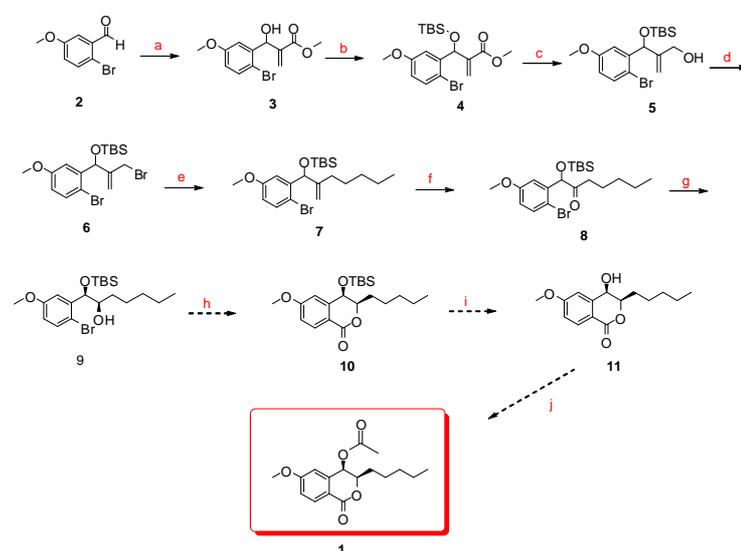
Figura 1: a) Diidroisocumarina, b) *Xyris Pterygoblephara*

Essa substância, quimicamente o acetato de (3R,4R)-(-)-6-metoxi-1-oxo-3-pentil-3,4-diidro-1H-isocromeno-4-ila, apresentou um valor de IC₅₀ de 1,6 ± 0,1 μM, o que a caracteriza como um importante inibidor de aromatase, apresentando uma potência três vezes maior do que aquela demonstrada pelo flavonóide naringina (IC₅₀ = 5,0 μM), utilizado como controle positivo. Entretanto foram necessários 48kg de planta para isolar 0,3g dessa diidroisocumarina, o que impacta na exploração comercial e inviabiliza o cultivo direto da planta, tornando vantajoso a síntese dessa molécula.

Resultados e Discussão

No nosso entender a diidroisocumarina **1**, alvo desse projeto, poderia ser preparada a partir do aduto de Baylis-Hillman **3** obtido através de uma reação entre o acrilato de etila e o aldeído comercial. Uma proteção do aduto de MBH **3** seguida de redução do éster **4** levou a formação do bromoálcool **5**. O brometo **6** foi preparado na presença de trifetilfosfina e tetrabrometo de carbono e colocado na presença de um reagente de Grignard para a formação do intermediário **7**. Este, por sua vez, foi ozonolísado e reduzido estereoseletivamente para a 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

obtenção de **9**. Uma reação de carbonilação de **9** mediada por paládio ou então uma carbonatação de um derivado litiado nos permitirá preparar a lactona de seis membros **10**. A remoção do grupo de proteção sililado será seguida por uma acetilação, finalizando assim a síntese de **1** em sua versão racêmica.



Reagentes e Condições: a) Acrilato de metila, DABCO, t.a., 4 dias, b) TBSCl, DMF, Imidazol, t.a., 2hs c) DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 40min, d) PPh₃, CBr₄, CH₂Cl₂, 0°C, 1h, e) i) Brometo de butila, Mg⁰, THF, 25°C, 45min ii) Brometo de magnésio butil, THF, 70°C, 2hs, f) O₃, MeOH/CH₂Cl₂, -78°C, 15min, g) Zn(BH₄)₂, -20°C, 2 dias, h) CO, Pd⁰ i) TBAF, THF, t.a. j) AcCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C.

Figura 2. Rota sintética para a síntese da Diidroisocumarina **1**.

Conclusões

A síntese da diidroisocumarina **1** envolve apenas 9 etapas reacionais sendo que em todas as etapas já feitas até agora os rendimentos foram maior do que 70%. Além disso, como não existe nenhuma síntese descrita para **1**, o sucesso dessa estratégia nos permitirá descrever a primeira síntese total dessa substância natural.

Agradecimentos

CNPq FAPESP

¹ a) Endringer, D. C.; Guimarães, K. G.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Braga, F. C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1082-1084. b) Guimarães, K. G.; de Sousa Filho, J. D.; Mares-Guia, T. R.; Braga, F. C. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 439-444.