

Síntese de isósteros análogos da escopoletina: uma cumarina isolada de *Polygala sabulosa* A.W. Bennett

*Leandro Espíndola (IC), Cristian Soldi (PG), Moacir G. Pizzolatti (PQ).

*lekobrownjr@hotmail.com

Departamento de Química, UFSC, Florianópolis, SC, CEP 88040-900.

Palavras Chave: Inserir: *Polygala sabulosa*, quinolinonas, atividades biológicas

Introdução

A espécie *Polygala sabulosa*, conhecida popularmente como “Timuto Pinheirinho” é uma pequena erva que cresce no sul meridional da Serra do Mar. As plantas do gênero *Polygala* são utilizadas na medicina folclórica para o tratamento de algumas patologias, incluindo distúrbios intestinais e renais, e é usado também como analgésico e expectorante¹. Recentemente, relatamos a presença das cumarinas 6-metoxi-7-preniloxicumarina e escopoletina as quais exibiram interessante efeito analgésico e tripanocida². Agora, nosso interesse está na preparação de derivados isósteros para avaliar o efeito que estas modificações causarão na atividade biológica. Em um primeiro momento, este trabalho visa a síntese da 6-metoxi-7-hidroxi-2-quinolinona (QUIN), com o objetivo de avaliar o efeito sobre a atividade biológica quando se troca o grupamento lactona pelo grupamento lactama.

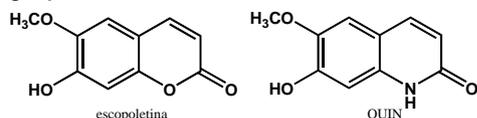


figura 1- estrutura da escopoletina e molécula alvo

Resultados e Discussão

Após um estudo das rotas sintéticas possíveis para alcançar o produto final, julgamos a vanilina como um viável reagente de partida por se tratar de aldeído aromático que possui o mesmo padrão de substituição do composto alvo, o que facilita a síntese através de metodologias clássicas para a inserção e modificação dos grupos funcionais necessários.

Antes de inserir o grupamento nitro na vanilina, vimos a necessidade de proteger estérico/eletronicamente o carbono C5 do anel para que não competisse com o C6 na reação de nitração. Assim, a primeira etapa foi a benzilação da hidroxila utilizando brometo de benzila e KCO_3 em acetona (97% de rendimento).

Em seguida, foi realizada a nitração utilizando-se uma solução HNO_3/H_2SO_4 com temperatura próxima a $0^\circ C$ (conforme figura 2).O produto nitrado (2) foi obtido com 86% de rendimento.

A etapa subsequente e uma das mais delicadas, foi a redução do grupo nitro a grupo amino (figura 1).

Nesta etapa reproduzimos o procedimento descrito por Raitio “et. al” (2005)³, o qual utiliza ferro em uma mistura de etanol/ácido acético e água. O composto 2-amino-6-benzilvanilina (3) foi obtido com um rendimento de 44%.

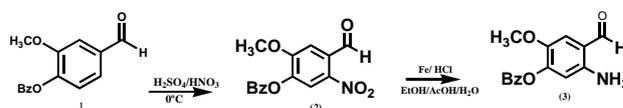


Figura 2- nitração e redução

A ciclização foi realizada com sucesso (60% de rendimento) utilizando dietilmalonato e piperidina em etanol. (figura3)

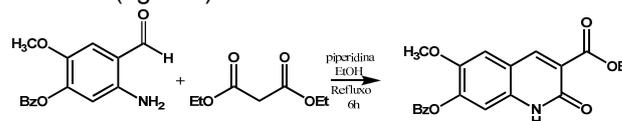


Figura 3- ciclização

Para realizar a hidrólise do grupo éster utilizamos uma solução de HCl 2 mol/L a $60^\circ C$. (53,3% de rendimento)

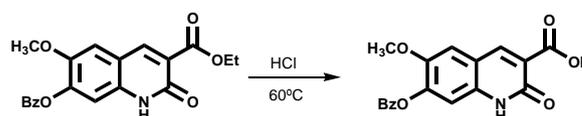


Figura 4- hidrólise do grupo éster

As etapas subsequentes: como descarboxilação e debenzilação ainda estão sendo estudadas e otimizadas para alcançar o produto final QUIN. Todos os intermediários foram caracterizados através dos dados de IV, RMN de 1H e ^{13}C e análise elemental.

Conclusões

As metodologias utilizadas até o momento tem se mostrado eficientes uma vez que os produtos estão sendo obtidos com rendimentos satisfatórios

Agradecimentos

PIBIC/UFSC, CAPES, CNPq

1- Pizzolatti, M.G. “et al”. *Biochemical Systematics and Ecology*. 32, 603-606

2- Pizzolatti, M.G. “et al”. *Journal Pharmacy and Pharmacology* 2006, 58: 107-112

3- RAITIO, K. H.; “et al”. *Medicinal Chemistry*. 2005, 49. 2022-2027

