

# Sínteses dos 5-desoxipterocarpenos, pterocarpeno e cumestano

Danilo P. Sant'Ana (PG) \*, Vagner D. Pinho(PG), Marta C. L. S. Maior (IC), Paulo R. R. Costa (PQ).  
[lqb@nppn.ufrj.br](mailto:lqb@nppn.ufrj.br)

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

Palavras Chave: *Síntese de Produto Natural, Pterocarpenos, Cumestanos, Antiestrogênio*

## Introdução

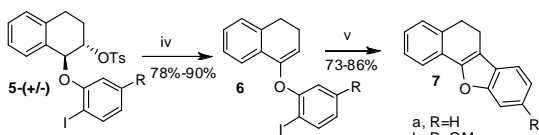
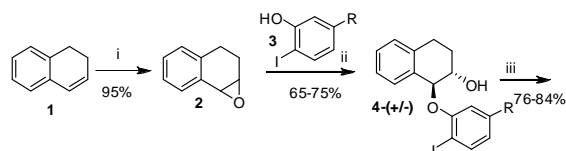
A partir do relato de Lerner e colaboradores, no qual descreveram o primeiro composto não-esteroidal com atividade antiestrogênica (MER25),<sup>1</sup> atenção foi dirigida para o desenvolvimento de vários anti-hormônios como o Tamoxifen®. Recentemente 5-desoxipterocarpenos, pterocarpenos foram protegidos por patente como bioligantes de receptores estrogênicos.<sup>2</sup> Além do mais alguns cumestanos também tiveram ação estrogênica relatada.<sup>3</sup>

Apesar dessa importância farmacológica, poucas abordagens foram descritas para a síntese desses compostos.

O Objetivo desse trabalho foi desenvolver uma nova abordagem que pudesse levar a síntese de 5-desoxipterocarpenos, pterocarpeno e cumestano

## Resultados e Discussão

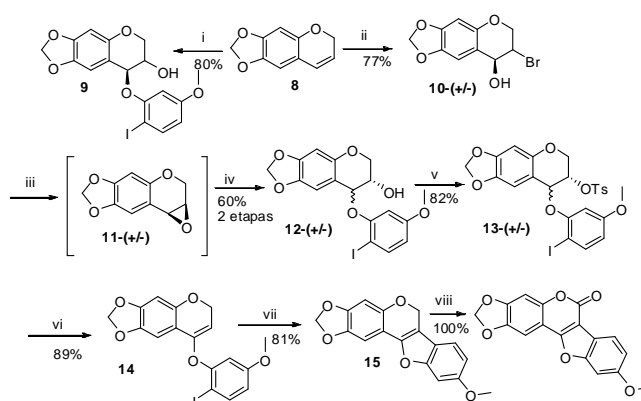
Para a síntese dos 5-desoxipterocarpenos (**7a**) e (**7b**) foi usado como material de partida o 1,2-diidronaftaleno (**1**) comercial. O composto (**1**) foi tratado com ácido *meta*-cloroperbenzóico sob condições de tamponamento para formar o epóxido (**2**). O epóxido (**2**) foi regioseletivamente aberto pelos iodofenóis (**3a**) e (**3b**) para formar os alcoóis (**4a**) e (**4b**). Esses alcoóis foram tosilados sob condições padrões para formar os compostos (**5a**) e (**5b**). Estes compostos foram reagidos com *t*BuOK fornecendo as olefinas (**6a**) e (**6b**). Estes compostos foram convertidos para os respectivos 5-desoxipterocarpenos (**7a**) e (**7b**) na presença de 5 mol% de Pd(AcO)<sub>2</sub>.



(i) MCPBA, NaHCO<sub>3</sub> 0.5 M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 °C a t.a., 1.5 h; (ii) **3** (1.5 equiv.) NaOH 100 °C, 2 h; (iii) TsCl, piridina, CHCl<sub>3</sub> 1:3, t.a., 12 h; (iv) *t*BuOK, THF 0 °C a rt, 1 h; (v) Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 mol %); TBACl, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 5–12 h.

O próximo passo foi a aplicação das reações otimizadas, para a síntese de pterocarpenos. O cromeno (**8**) foi submetido às mesmas condições de

epoxidação usada anteriormente, levando exclusivamente ao composto (**9**). Alternativamente, preparou-se a bromidrina (**10**). O composto (**10**) foi transformado no álcool (**12**), quando tratado com NaH e subsequente adição do fenol (**3b**). É razoável aceitar que o epóxido (**11**) é um intermediário nessa reação. As etapas de tosilação e formação da olefina (**14**) foram realizadas como descrito para a síntese de 5-desoxipterocarpenos. Finalmente o pterocarpeno (**15**) foi obtido através de uma reação de Heck intramolecular



(i) MCPBA, NaHCO<sub>3</sub> 0.5 M, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 °C a t.a., 1.5 h; (ii) NBS, H<sub>2</sub>O, DMSO, 0 °C a t.a. 15 min; (iii) NaH (2 equiv) THF, rt, 20 min; (iv) **3b**, t.a., 12 h; (v) TsCl, piridina, CHCl<sub>3</sub> 1:3, rt, 12 h; (vi) *t*BuOK, THF 0 °C a t. a., 1 h; (vii) Pd(AcO)<sub>2</sub> (5 mol %) TBACl, NaHCO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 2 h; (viii) DDQ, THF t.a., 2h

O cumestano (**16**) pode ser obtido, de forma quantitativa pela simples oxidação de (**15**).

## Conclusões

Desenvolvemos uma nova abordagem sintética para a síntese de 5-desoxipterocarpenos, pterocarpenos e cumestanos. Esta abordagem vem sendo investigada para a síntese de novos isoflavonóides. Esses resultados deram origem a uma publicação em revista de bom índice de impacto.<sup>4</sup>

## Agradecimentos

CAPES, FAPERJ, FINEP e CNPq pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Lerner, L. J.; Holthaus, F. J.; Thompson, C. R. *Endocrinology* 1958, 63, 295

<sup>2</sup> Miller, C.P.; Collini, M.D.; Morris, R.L.; Singhaus, R.R., Jr. US Patent 2006/0004087 A1.

<sup>3</sup> Bickoff, E. M.; Livingston, A. L.; Booth, A. N. *Arch. Biochem. Biophys.* 1960, 88, 262.

<sup>4</sup> Sant'Ana, D. P.; Pinho, V.P.; Maior, M. C.; Costa, P. R. *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 3753.