

Síntese do produto natural 5'-metil-[5-(4-acetoxi-1-butilil)]-2,2'-bitiofeno isolado de *Porophyllum ruderale*.

Carla Maria B. Gomes¹ (PG), Paula Baréa¹ (PG), Celso V. Nakamura² (PQ), Fernanda A. Rosa¹ (PQ), Maria Helena Sarragiotto¹ (PQ)* mhsarragiotto@uem.br

¹Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá - Av. Colombo, 5790, Zona 7, Maringá - PR.

²Departamento de Análises Clínicas - Universidade Estadual de Maringá - Av. Colombo, 5790, Zona 7, Maringá - PR.

Palavras Chave: bitiofeno, *Porophyllum ruderale*, *Leishmania amazonensis*

Abstract

Synthesis of the natural product 5'-methyl-[5-(4-acetoxy-1-butylnil)]-2,2'-bithiophene isolated of *Porophyllum ruderale*. Compound **2** was synthesized by the reduction of aldehyde **3** followed by Sonogashira coupling of **4** with 3-butyln-1-ol, and acetylation of intermediate **6**.

Introdução

Os produtos naturais **1** e **2**, isolados de *Porophyllum ruderale* (Jacq.) Cass., apresentaram potente atividade e seletividade frente às formas promastigotas (PRO) e amastigotas (AMA) de *Leishmania amazonensis* (Figura 1)^{1,2}.

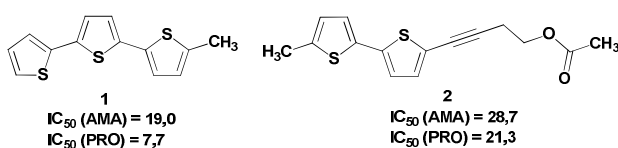
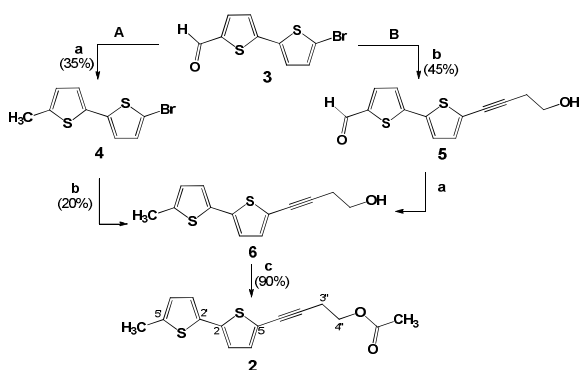


Figura 1: Estruturas dos compostos **1** e **2** e seus valores de IC₅₀ (µg/mL) frente a *Leishmania amazonensis*

Neste trabalho realizou-se a síntese do composto **2**, ainda não descrita na literatura, visando a continuidade da avaliação de seu potencial biológico.

Resultados e Discussão

A síntese de **2** foi proposta segundo dois caminhos (A e B) (Esquema 1).



Condições: a) NH₂NH₂·H₂O/KOH, n-BuOH, refluxo, 20 hs. b) 3-butyln-1-ol/Pd(PPh₃)₂Cl₂/CuI, Et₃N, atm N₂, 70 °C, 48 hs. c) Ac₂O, piridina, t. amb., 48 hs.

Esquema 1: Rota sintética para a síntese do produto natural **2**.

Para a preparação de **2** pelo caminho **A**, o 5'-bromo-[2,2'-bitiofeno]-5-carboxaldeído (**3**) foi submetido a reação de redução de Wolff-Kishner, com hidrazina hidratada em meio básico, o que forneceu o produto **4**. A reação de acoplamento de Sonogashira³ de **4** com 3-butin-1-ol, promovida pelo catalisador Pd(PPh₃)₂Cl₂ na presença de iodeto de cobre (I), forneceu o intermediário **6**, após purificação por coluna cromatográfica em sílica gel. A obtenção de **6** foi confirmada por dados de RMN de ¹H, pela presença dos sinais em δ_H 3,82 e δ_H 2,73 referentes aos hidrogênios metilênicos H-4'' e H-3'', respectivamente, além do sinal em δ_H 2,48 referente à metila, proveniente da redução da carbonila do aldeído.

O intermediário **6** foi também obtido pelo caminho **B**, pela reação de Sonogashira de **3** com 3-butin-1-ol, seguida da reação de redução do produto de acoplamento **5**, utilizando as mesmas condições reacionais descritas no caminho **A**. Neste caso observou-se a formação do intermediário **6** em mistura com o seu precursor **5**, não sendo possível a separação destes por cromatografia em coluna.

Desta forma, o caminho **A** foi o que apresentou melhores resultados para a preparação de **6** e, conseqüentemente, do produto natural **2**.

A reação de acetilação do álcool **6**, com anidrido acético em piridina forneceu o composto **2**, cujos dados espectroscópicos de RMN foram concordantes com os descritos por Takahashi e col.¹ para o produto natural 5'-metil-[5-(4-acetoxi-1-butilil)]-2,2'-bitiofeno.

Conclusões

A partir do trabalho desenvolvido foi possível a síntese do produto natural **2** pela rota proposta no caminho **A**.

Agradecimentos

DQI-UEM, CAPES, CNPq

¹ Takahashi, H. T.; Novello, C. R.; Ueda-Nakamura, T.; Dias-Filho, B. P.; De Mello, J. C. P.; Nakamura, C. V. *Molecules* **2011**, *16*, 3469-3478.

² Takahashi, H. T.; Britta, E. A.; Longhini, R.; Ueda-Nakamura, T.; De Mello, J. C. P.; Nakamura, C. V. *Planta Med.* **2013**, *79*, 330 – 333.

³ Shaik, B.; Park, J. H.; An, T. K.; Noh, Y. R.; Yoon, S. B.; Park, C. E.; Yoon, Y. J.; Kim, Y. H.; Lee, S. B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8191 – 8198.