

ARIL-ENONAS COMO INTERMEDIÁRIOS PARA SÍNTESE DE INIBIDORES ALOSTÉRICOS DA FOSFODIESTERASE-4 (PDE-4)

Aluno: Francisco Renan Lopes Farias

Orientador: Jones Limberger

Introdução

– Reações de acoplamento

A inserção regio e estereoseletiva de fragmentos orgânicos em substratos olefínicos representa um desafio na síntese orgânica¹. A importância destas reações pode ser ilustrada pela estrutura multiarilada de várias olefinas bioativas, por exemplo, (Z)-tamoxifeno, CDP840², combretastatina³ e outros. As reações de acoplamento catalisadas por paládio são uma das estratégias mais eficazes para inserir grupos arila em compostos olefínicos como, por exemplo, a Reação de Heck e Reação de Suzuki em brometos de vinila. O grupo carbonila conjugado com a ligação dupla C=C em chalconas conduz a arilação para o carbono β por Reação de Heck. A formação de brometos de vinila na posição α por reações de bromação, permitem a arilação regiocontrolada por meio de Reação de Suzuki.

– Fosfodiesterase - 4

A fosfodiesterase-4 (PDE-4) é uma das enzimas da família das PDEs. Esse tipo de enzima se encontra presente principalmente em células do sistema nervoso central e do sistema respiratório tornando-a um importante alvo molecular para diversos tipos de doenças como a asma, doenças pulmonares crônicas obstrutivas, mal de Alzheimer, etc. Diversos inibidores da PDE-4 já foram sintetizados e são utilizados na indústria farmacêutica. Porém, estes possuem efeitos colaterais como diarreia, vômitos, etc.⁴

O ramo a ser desenvolvido é a síntese de inibidores alostéricos da PDE-4, ou seja, inibidores não competitivos, diferentes dos fármacos utilizados atualmente. A partir de estudos previamente realizados, sabe-se que tais inibidores possuem características fundamentais para a execução de sua função nas enzimas PDE-4.

Objetivos

O projeto tem como principal objetivo a síntese de compostos poliarilados com potencial inibição alostérica das enzimas PDE-4 a partir de reações de acoplamento C-C. Após a síntese dos compostos, a atividade farmacológica dos mesmos será avaliada através de colaboração com a FIOCRUZ.

Metodologia

A síntese de chalconas foi realizada por condensação aldólica (KOH, etanol, temperatura ambiente por 4h). Após, escolhemos o acoplamento entre a molécula **1a** e 4-iodoanisol como modelo de reação para otimização. Portanto, testamos várias bases, ligantes e solventes e os melhores resultados foram obtidos com um sistema composto por Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, K₂CO₃ e DMF. Para a última etapa da reação, fizemos uma bromação seguida de reação de Suzuki utilizando Pd(OAc)₂, P(o-tol)₃, K₂CO₃ e tolueno/etanol por 2h.

Resultados e discussão

Inicialmente, as chalconas **1a-f** foram sintetizadas por condensação dos respectivos arilaldeídos e acetofenonas, com rendimentos variando de 60 a 92%. Os produtos **2b-2f** foram

obtidos com rendimentos variando de 20 a 80% (Tabela 1, Figura 1). Deve-se mencionar que os grupos ligados aos anéis de chalcona não afetaram a relação E/Z dos produtos arilados. Os produtos **2a** e **2d** podem ser obtidos como diastereoisômeros únicos a partir da mistura E/Z por recristalização.

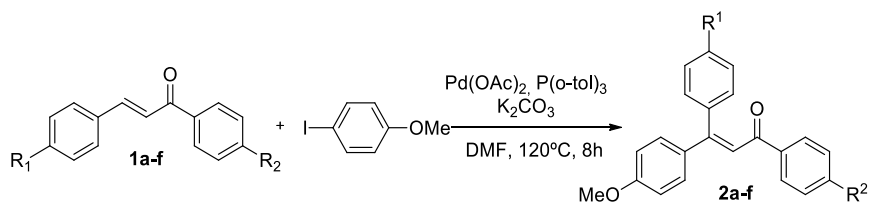


Figura 1. Reação de Heck a partir das chalconas sintetizadas e iodoanisol

Tabela 1: Resultados das reações de Heck em chalconas 1a-f

R ₁	R ₂	Produto	Rendimento (%)	E/Z
H	H	2a	82	76:24
OMe	H	2b	49	-
OMe	OMe	2c	80	-
CN	H	2d	20	71:29
H	F	2e	66	72:28
H	NH ₂	2f	26	75:25

Também sintetizamos os produtos **3** por uma bromação seguida de acoplamento cruzado de Suzuki (Figura 2) a partir do produto **2b**. Com esta estratégia, a chalcona totalmente arilada desejada foi obtida com sucesso com rendimentos de aproximadamente 50%.

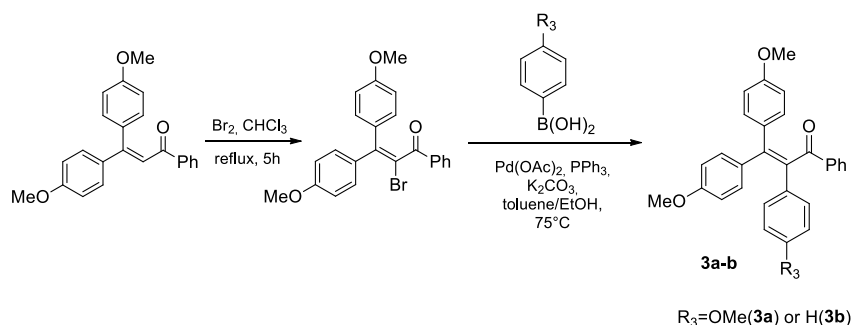


Figura 2. Bromação do produto de Heck e posterior acoplamento de Suzuki

Conclusão

Em resumo, descrevemos aqui um protocolo para a arilação total regioselectiva de chalconas. A arilação em uma posição β foi conseguida por reações de Heck, enquanto que a arilação da posição α foi possível por uma sequência de bromação / eliminação de bromo seguida por um acoplamento de Suzuki.

Referências

- 1 Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L. RSC Advances 2014, 4, 45558
- 2 Muraoka, N.; Mineno, M.; Itami, K.; Yoshida, J., J. Org. Chem. 2005, 70(17), 6933
- 3 Suzuki, A. J. Org. Chem. 1999, 576, 147
- 4 Burgin, A. B.; Magnusson, O. T.; Singh, J.; Witte, P.; Staker, B. L.; Bjornsson, J. M.; Thorsteinsdottir, M.; Hrafnisdottir, S.; Hagen, T.; Kiselyov, A. S.; Stewart, L. J.; Gurney, M. E. Nat. Biotechnol. 2010, 28, 63–U93.