

Estudos visando a síntese total do (±)-Medusasídeo-A

Mariana C. Manzini e Fernando Coelho*

UNICAMP - IQ/DQO - Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos

Introdução

Lignanas são moléculas encontradas em uma grande variedade de vegetais¹. São divididas em 5 classes estruturais principais, as ariltetralinas, as dibenzilbutirolactonas, os dioxabicyclooctanos, os dibenzocyclooctadienos e os dibenzilbutanodióis.

Esses compostos tem despertado interesse na comunidade acadêmica e industrial devido à pronunciada atividade biológica antitumoral e antiviral.

Utilizando a reação de Morita-Baylis-Hillman, desenvolvemos uma nova rota para a preparação do intermediário-chave da lactona mais utilizada para a síntese dessa classe de moléculas (Figura 1).

O Medusasídeo-A é uma lignana utilizada na medicina tradicional chinesa para a cura de artrite reumatóide, dismenorréia e ginopatias (Figura 1, 18). Não existe na literatura nenhuma síntese total descrita, até o momento, para o Medusasídeo-A. No nosso entender podemos sintetizá-lo a partir de 10 utilizando a sequência mostrada na Figura 2. Os resultados preliminares obtidos na exploração dessa estratégia são relatados nessa comunicação.

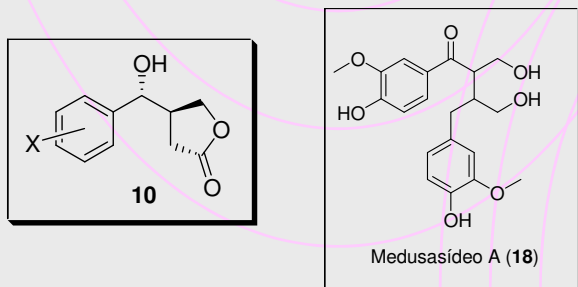


Figura 1. Lactona-chave (10), Medusasídeo A (18)

Metodologia

O método de síntese escolhido foi baseado na análise retrosintética da molécula em questão. O aduto de Morita-Baylis-Hillman é sintetizado a partir do acrilato de metila e a vanilina protegida com o grupo pivaloila. As reações seguintes são, proteção da hidroxila do aduto de MBH, cianetação da dupla ligação, formação do anel lactônico, alquilação, abertura do anel lactônico, proteção das hidroxilas, oxidação da hidroxila secundária e remoção dos grupos de proteção (Figura 2).

Bibliografia

1) (a) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* 1997, 46, 5029. (b) Ward, R.S. *Tetrahedron* 1992, 46, 5029. (c) Charlyon, J. L. *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 1447.

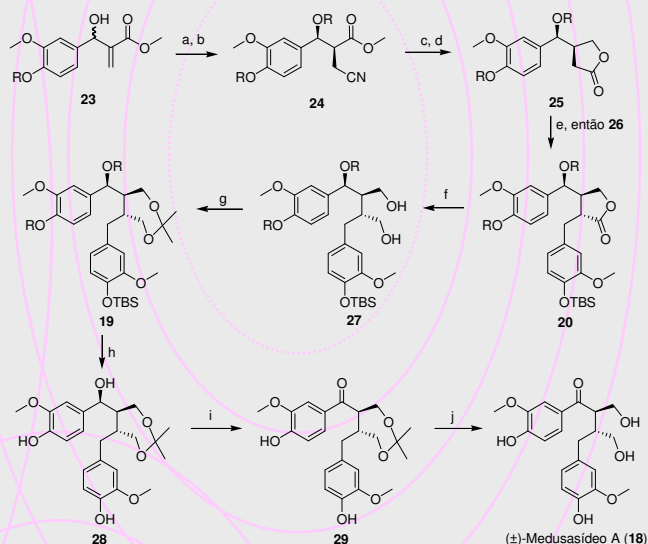


Figura 2. Rota de síntese proposta para a preparação de 18

Discussão

O aldeído necessário para a preparação de 23 foi obtido, em 85% de rendimento, através da reação da vanilina com cloreto de pivaloila. A reação de Morita-Baylis-Hillman foi realizada na presença de excesso de acrilato de metila e DABCO para fornecer o aduto 23 em 75% de rendimento. A etapa de adição de Michael com cianeto de sódio em DMF : H₂O foi realizada e forneceu o produto 24 com 45% de rendimento, em uma proporção diastereoisomérica de 2:1 (*anti*; *syn*).

Conclusão

A rota sintética proposta neste projeto apresentou bons resultados e bom rendimento em pequena escala. A continuação desse trabalho está em andamento, utilizando a mesma estratégia apresenta na Figura 2.

Agradecimentos

