



Uso da Reação de Morita-Baylis-Hillman em Síntese Orgânica. Síntese da Vidalenolona.

Marília S. dos Santos (IC)*, Valeria Ganzella (PG) e Fernando Coelho (PQ)

PIBIC/CNPq

*marilia_sds@yahoo.com.br ; coelho@iqm.unicamp.br

UNICAMP, Instituto de Química, Cidade Universitária Zeferino Vaz,

Barão Geraldo, Campinas- SP, 13083-970, Brasil.



Palavras Chave: Vidalenolona - Morita-Baylis-Hillman - Antiproliferativa.

INTRODUÇÃO

A Vidalenolona (Figura 1) é um metabólito fenólico isolado de algas vermelhas da espécie *Vidalia* sp.¹ Essa substância natural exibe um padrão estrutural incomum e a presença de um sistema 1,2-dicetona em sua estrutura a transforma em uma potencial candidata para testes de atividade antiproliferativa.

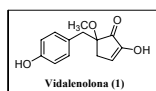


Figura 1: Estrutura da Vidalenolona

A configuração absoluta do único centro assimétrico presente nessa molécula não foi determinada pelos autores que a isolaram. Nesse trabalho descrevemos os resultados de uma nova abordagem sintética que nos permitiu preparar, numa versão racêmica, um intermediário avançado para a síntese total desse produto natural marinho.

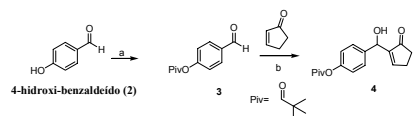
METODOLOGIA

Realizar a síntese da Vidalenolona utilizando como etapa chave a reação de Morita-Baylis-Hillman. Esta estratégia permitirá posteriormente sintetizar a versão enantiomericamente pura do metabólito.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um trabalho anterior² relatamos os resultados preliminares obtidos em estudos que visavam a síntese de **1**, utilizando uma outra estratégia sintética. Os problemas ocorridos no desenvolvimento do trabalho nos levaram a propor a alternativa descrita nessa comunicação.

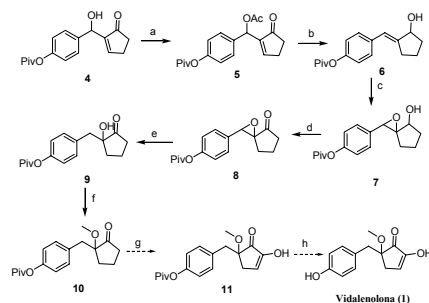
No nosso entender a nossa molécula alvo pode ser preparada através de algumas reações de interconversões de grupos funcionais de um aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Esta reação permite em uma única etapa a formação de todo esqueleto carbônico da molécula de interesse. O aduto **4** pode ser obtido da reação entre a 2-ciclopentenona e um derivado do 4-hidroxibenzaldeído **3**. Recentemente, Lou e cols.³ relataram uma modificação que permitiu realizar com sucesso essa reação. (Esquema 1).



Reagentes e condições: a) Cloreto de pivaloila, CH_2Cl_2 , Et_3N , 5°C , 1h, 93%; b) Benzimidazol, sol. 1M NaHCO_3 , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, t.a., 18h, 50%.

Esquema 1: Formação do aduto MBH **4**.

Dando continuidade a seqüência, o aduto **4** foi acetilado fornecendo o intermediário **5**, que em seguida foi tratado com NaBH_4 para fornecer o álcool alílico **6**. Este foi utilizado como substrato em uma reação de epoxidação. Este epóxido **7** foi oxidado através de reação com TPAP. A abertura regioselectiva do epóxido **8** levou à formação do álcool **9**. O álcool **9** foi tratado com MeOTf dando o intermediário **10**. (Esquema 2).



Reagentes e condições: a) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 3h, 91%; b) NaBH_4 , MeOH , 0°C , 30 min., 75%; c) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 2h, 72%; d) TPAP, CH_2Cl_2 , 4Å, 1h, 87%; e) H_2 , Pd/C, MeOH , 12h, 77%; f) MeOTf , HMPA, -78°C , 12h, 54%; g) i. THF , LDA, -78°C , CH_3SSCH_3 ; ii. CuO/CuCl_2 ; h) Hidrólise do resíduo pivalato.

Esquema 2: Síntese da Vidalenolona racêmica

Outras condições experimentais foram utilizadas objetivando maiores rendimentos na etapa de metilação (Tabela 1).

Tabela 1: Estratégias para obtenção do intermediário **10**.

Reagentes e Condições	Rendimento
Espanja de próton, Me_3OBF_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}_2$, 4Å, t.a	----
NaH , CH_3I , THF , 0°C	----
NaH , CH_3I , THF , t.a	----
$[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{NLi}$, CH_3I , THF , -78°C	----
NaH , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, HMPA, THF , t.a	----
NaH , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, HMPA, THF , t.a.	----
Espanja de próton, Me_3OBF_4 , CH_2Cl_2 , 20h	17%
$[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{NLi}$, MeOTf , HMPA, THF , -78°C , 12h	54%

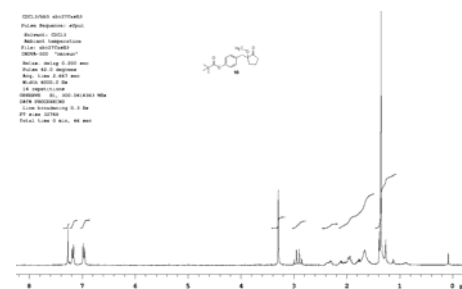


Figura 2: Espectro de ^1H RMN do intermediário avançado **10**.

CONCLUSÃO

O intermediário avançado **10** apresenta quase todas as funções presentes na molécula do produto natural. As dificuldades encontradas na reação de metilação são justificadas pelo alto impedimento estérico da hidroxila terciária. No estágio atual do trabalho estamos a apenas duas etapas do término da síntese racêmica (reação de oxidação em posição α -carbonila e hidrólise do grupo pivaloila).

Para realização da síntese assimétrica haverá modificação em apenas uma etapa da rota desenvolvida, as demais serão idênticas. Esse fato dá uma vantagem adicional, pois uma vez que a rota sintética já está bem estabelecida haverá maior facilidade e rapidez na execução da síntese assimétrica.

AGRADECIMENTOS



¹ Yoo, H. -D.; Ketchum, S. O.; France, D.; Bair, K.; Genwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2002** 65, 51.

² Ganzella, V.; Coelho, F. *27ª Reunião Anual da SBQ*, 2004, Salvador, BA, QO095

³ Luo, S.; Wang, P. G.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 555.