



# Aplicação da metodologia de preparação de aciloínas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman: Síntese Total do Bupropion e de um Agente Carcinogênico



Mayra Cavallaro (IC), Giovanni W. Amarante (PG), Fernando Coelho (PQ)\*.

\*coelho@iqm.unicamp.br

IQ/DQO - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – 13084-970 – Campinas, SP – Brasil  
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP

Palavras Chave: síntese de fármacos,  $\alpha$ -hidróxi-cetonas, Morita-Baylis-Hillman.

## INTRODUÇÃO

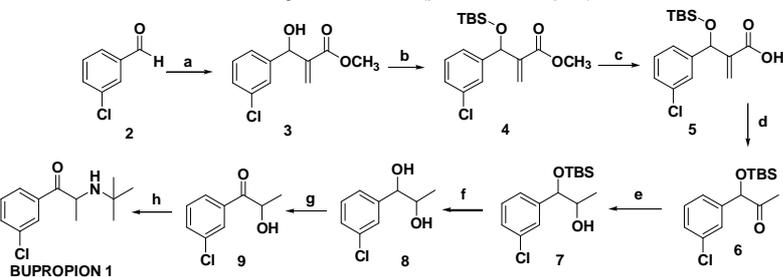
A síntese de produtos naturais e substâncias bioativas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) tem se mostrado eficiente, dando origem à preparação de várias moléculas comercialmente úteis, de maneira simples e versátil.<sup>1</sup> Nessa comunicação apresentamos aplicações, de uma nova metodologia de preparo de aciloínas a partir de adutos de MBH, na síntese total do Bupropion **1**, fármaco utilizado no tratamento da síndrome de abstinência de fumantes e na síntese formal de um agente carcinogênico **10**, utilizado no monitoramento do estresse oxidativo de células de fígado e rins.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese total do Bupropion foi concluída conforme mostrado no esquema

1.

O aduto de MBH **3** foi preparado utilizando procedimento já estabelecido em nosso laboratório com um rendimento de 89%.<sup>2</sup> Reação de siliilação forneceu o éter **4** em 95% de rendimento. A hidrólise do éster siliilado **4** em presença de LiOH em uma mistura 1:1 H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN forneceu o ácido **5** com um rendimento quantitativo. Esse último foi utilizado como substrato para um rearranjo de Curtius, que forneceu a cetona **6** com um rendimento global de 47% (hidrólise e Curtius). Para finalizar a sequência sintética, a cetona **6** foi reduzida, na presença de NaBH<sub>4</sub>, e em seguida o grupo de proteção foi removido, fornecendo o diol **8**, com um rendimento global de 97% (para duas etapas).

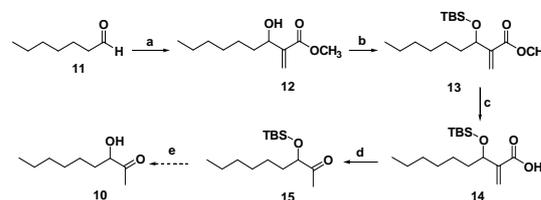


Reagentes e condições: a) Acrilato de metila (excesso), 0.65 eq. DABCO, 5h, 89%; b) 1.3 eq. TBSCl, 2.6 eq. imidazol, DMF, ta, 12h, 95%; c) 10 eq. LiOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 4h, quantitativo; d) *i* = ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, 0°C, 5 min, *ii* = NaN<sub>3</sub>, 2h, *iii* = PhCH<sub>3</sub>, refluxo, 2h, *iv* = H<sub>2</sub>O, refluxo, 12h, 47%; e) 5 eq. NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>OH, 15min, quantitativo; f) 1.2 eq. TBAF, THF, 2h, 97%; g) 1.1 eq. IBX, DMSO, ta, 30 h, 85%; h) *i* = Tf<sub>2</sub>O, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40°C, *ii* = *t*-BuNH<sub>2</sub>, 12h, 75%.

Esquema 1. Síntese Total do Bupropion.

A oxidação da posição benzílica de **8** em presença de IBX forneceu a  $\alpha$ -hidróxi-cetona **9** em 85% de rendimento. Essa última foi tratada com anidrido trifílico e o triflato foi reagido, *in situ*, com a *t*-butilamina para fornecer o Bupropion (**1**), em um rendimento global (duas etapas) de 75%.<sup>3</sup>

A reação de MBH utilizando o heptanal **11** forneceu o aduto **12** em 76% de rendimento. O correspondente ácido **14** foi obtido após etapa de proteção e hidrólise básica, sem necessidade de purificação por cromatografia em coluna. Este ácido foi então submetido às condições de Curtius e forneceu a aciloína **15** em 42% de rendimento global (para três etapas). A partir da obtenção do derivado siliilado **15**, a finalização da síntese do agente carcinogênico **10** pode ser feita a partir de uma reação de remoção do grupo de proteção, assim podemos afirmar que a síntese formal dessa substância foi realizada (Esquema 2).



Reagentes e condições: a) Acrilato de metila (excesso), 0.65 eq. DABCO, 5h, 76%; b) 1.3 eq. TBSCl, 2.6 eq. imidazol, DMF, ta, 12h, quantitativo; c) 10 eq. LiOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 4h, quantitativo; d) *i* = ClCO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, 0°C, 5 min, *ii* = NaN<sub>3</sub>, 2h, *iii* = PhCH<sub>3</sub>, refluxo, 2h, *iv* = H<sub>2</sub>O, refluxo, 12h, 42%; e) 1.2 eq. TBAF, THF.

Esquema 2. Síntese Formal do Agente Carcinogênico.

## CONCLUSÕES

Este trabalho exemplifica claramente a versatilidade dos adutos de MBH bem como da metodologia de preparo de aciloínas com a síntese do Bupropion e de um agente carcinogênico que são compostos de interesse comercial e medicinal.<sup>4</sup>

## AGRADECIMENTOS



1. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyarayama, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891. 2. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437. 3. Fang, Q. K. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3659. 4. Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744.