

Uso da Reação de Morita-Baylis-Hillman em Química Orgânica. Uma nova abordagem para a Síntese Total da Vidalenolona.

Marília S. dos Santos (IC), Valeria Ganzella (PG) e Fernando Coelho (PQ)* (coelho@iqm.unicamp.br)

DQO – Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – 13084-970 – Campinas, SP - Brasil.

Palavras Chave: Vidalenolona, Morita-Baylis-Hillman, Epoxidação, Síntese total.

Introdução

A Vidalenolona (Figura 1) é 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 um potencial candidato para testes de atividade antiproliferativa.

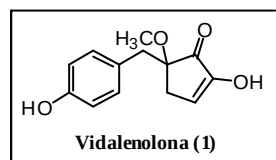


Figura 1: Estrutura da Vidalenolona

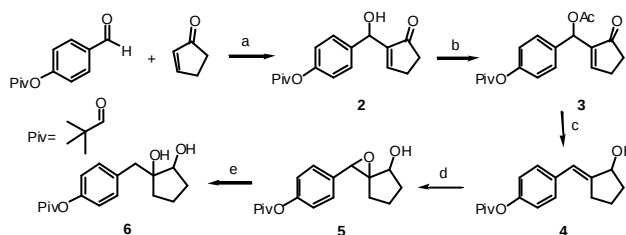
A configuração absoluta do único centro assimétrico presente nessa molécula não foi determinada pelos autores que a isolaram. Nesse trabalho descrevemos os resultados de uma nova abordagem sintética que nos permitiu preparar, numa versão racêmica, um intermediário avançado para a síntese total desse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

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) obtido da reação entre a 2-ciclopentenona e um derivado do 4-hidroxibenzaldeído. Recentemente, Lou e cols.³ relataram uma modificação que permitiu realizar com sucesso essa reação. Assim, a 2-ciclopentenona e o 4-pivaloil-benzaldeído foram tratados na presença de benzoimidazol e solução de bicarbonato de sódio numa mistura de THF e água para fornecer o aduto **2**, em um rendimento de 88%. Esse último reúne em sua estrutura todo o esqueleto de carbono do produto natural. Dando continuidade a sequência, o aduto **2** foi acetilado e em seguida tratado com NaBH₄ em metanol para fornecer o álcool alílico **4**, que foi utilizado como substrato em uma reação de

epoxidação na presença de ácido *m*-cloroperbenzóico em diclorometano, em 30% de rendimento global (três etapas). A abertura regioselectiva do epóxido na presença de Pd/C 10% e atmosfera de hidrogênio (60 psi) levou à formação do diol **6**, que é um intermediário avançado para a síntese do produto natural, em 57% de rendimento (Esquema 1).



Reagentes e condições: a) Benzoimidazol, sol. NaHCO₃ (1 mol/L), THF:H₂O, 5h, 88%; b) CH₃COCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 8h, 0 °C→t.a., 8h, 81%; c) NaBH₄, MeOH, 0 °C→t.a., 10h, 64% d) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0°C→t.a., 2,5h, 59%; e) Pd/C 10%, H₂(60 psi), MeOH, t.a, 8h, 57%.

Esquema 1. Síntese do intermediário avançado **6**

Conclusões

O diol **6** é um intermediário avançado da sequência proposta, pois uma reação de oxidação seletiva deve fornecer uma cetona hidroxilada, que será o substrato para uma reação de O-alkilação, seguida de uma reação de oxidação em posição α -carbonila e hidrólise do grupo pivaloila. Uma modificação na etapa de epoxidação nos permitirá desenvolver uma versão assimétrica dessa metodologia, para determinar a configuração absoluta do produto natural.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a Fapesp pelo suporte financeiro. MSS agradece a FAEP/Unicamp pela Bolsa de IC.

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

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

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