

Reação de Morita-Baylis-Hillman na síntese de Fármacos: Síntese Total Formal de um agente antiinflamatório estruturalmente relacionado ao DFP.

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

*amarante@iqm.unicamp.br

UNICAMP, Instituto de Química, CP 6154, CEP: 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

Palavras Chave: Antiinflamatório, análogo do DFP, Aduto de Morita-Baylis-Hillman.

Introdução

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) vem sendo utilizada como uma alternativa eficiente para a formação de novas ligações s C-C.¹ Alguns anos atrás, um composto análogo do DFP **1** foi identificado pela indústria farmacêutica Merck e Co, em um estudo de SAR, como um inibidor seletivo da enzima COX-2. Este composto agiu seletivamente nesta enzima, inibindo a inflamação sem efeitos colaterais sobre a cascata do ácido araquidônico, consequentemente evitando efeitos indesejáveis sobre a mucosa gástrica.²

Neste trabalho apresentamos uma nova estratégia para a síntese formal racêmica de **1** a partir de um aduto de MBH.

Resultados e Discussão

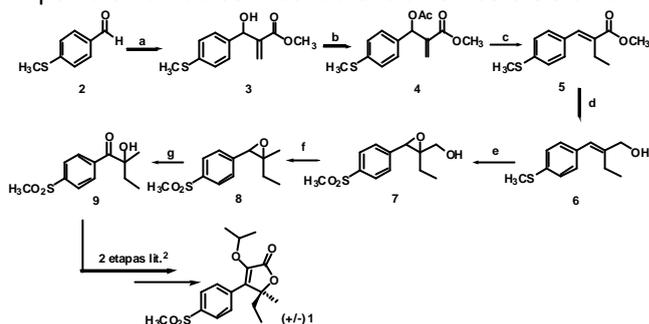
A síntese formal racêmica do análogo do DFP foi preparada conforme descrito no esquema 1.

O 4-(Metiltio)-benzaldeído **2** foi sonificado na presença de acrilato de metila e DABCO em 48h para fornecer o aduto de MBH **3** em 78% de rendimento. O cinamato **5** foi obtido após proteção de **3** com cloreto de acetila, seguida da adição de metila utilizando um organocuprato. A estereoquímica de **5** foi confirmada através de experimento de nOe. A redução de **5** com DIBAL-H forneceu o álcool alílico **6** em 89% de rendimento.

O epóxido **8** foi obtido a partir do álcool **6** em três etapas. Na primeira etapa, o composto **6** foi tratado com *m*-CPBA em diclorometano para fornecer o epóxi-álcool **7** em 90% de rendimento. O intermediário **7** foi então tratado com MsCl, Et₃N em diclorometano, conduzindo a um composto mesilado que após uma simples extração foi submetido a reação de redução em presença de LiAlH₄. Esta etapa forneceu o epóxido **8** em 70% de rendimento (para duas etapas).

A princípio a aciloína **9** poderia ser obtida a partir do epóxido **8** após uma reação de hidrogenólise com abertura do epóxido, seguida de uma oxidação na posição benzílica. O intermediário de hidrogenólise foi preparado e caracterizado, porém a oxidação

benzílica utilizando reagente a base de iodo hipervalente não se mostrou eficiente neste sistema.



Reagentes e condições: a) Acrilato de metila (excesso), 0.65 eq. DABCO, 48h, 78%; b) 1.3 eq. AcCl, 1.3 eq. Et₃N, DMAP (cat.), CH₂Cl₂, 0°C, 12h, 88%; c) 2.4 eq. CH₃Li, 1.2 eq. CuI, éter, -40°C, 10h, 60%; d) 2.5 eq. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 89%; e) 4 eq. *m*-CPBA, CH₂Cl₂, ta, 12h, 90%; f) *i* = 1.3 eq. MsCl, 1.3 eq. Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C, 15min, *ii* = 5.0 eq. LiAlH₄, THF, 0°C - ta, 30 min, 70% (sobre 2 etapas); g) Pd (OAc)₂, Batocuproína, H₂O, O₂, 100°C, 48h, 55%.

Esquema 1. Preparação da aciloína **9**.

Alternativamente, empregamos uma metodologia utilizando um reagente preparado *in situ* a partir de acetato de paládio II que permitiu a obtenção da aciloína **9** em uma etapa a partir do epóxido **8** em 55% de rendimento. A *a*-hidróxi cetona **9** foi utilizada por Leblanc *et al.*² para a síntese do análogo desejado, assim a partir da obtenção de **9** pela seqüência descrita, podemos dizer que a síntese formal de **1** foi realizada.

Conclusões

Em conclusão, esta estratégia permitiu-nos a preparação da aciloína **9** que consite na síntese formal do análogo do DFP. A síntese assimétrica está em fase de conclusão e para tal empregamos a metodologia de epoxidação descrita por Sharpless. Neste trabalho, demonstramos o potencial sintético da reação de Morita-Baylis-Hillman para a preparação de compostos de interesse farmacêutico.

Agradecimentos

FAPESP e CNPq pelo suporte financeiro.

¹a) Basavaiah, D., et al. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. b) Santos, L. S.; Pavam, C. H; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 4030. ²Leblanc, Y *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3317.