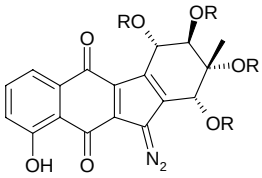
Preparação de um novo benzofluoreno visando a síntese de *kinamicinas*

Andreas A. von Richthofen (IC), Cláudio di Vitta* (PQ), Liliana Marzorati (PQ)
"e-mail: cldvitta@iq.usp.br"

Introdução

Estruturas benzofluorênicas, tais como aquelas encontradas nas *kinamicinas*, têm despertado o interesse de muitos grupos de pesquisa, tanto pelo desafio sintético[1], como pelas propriedades antibióticas e antitumorais que tais compostos apresentam[2]. Neste trabalho reportamos uma nova aproximação ao esqueleto quadricíclico (6-6-5-6) desta classe de moléculas, a partir de precursores baratos e acessíveis.

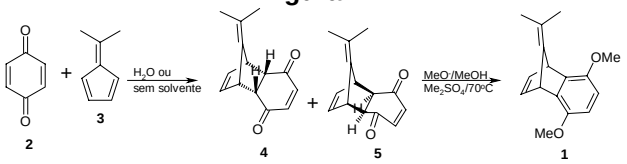


Kinamicinas R=Ac ou H

Resultados e Discussão

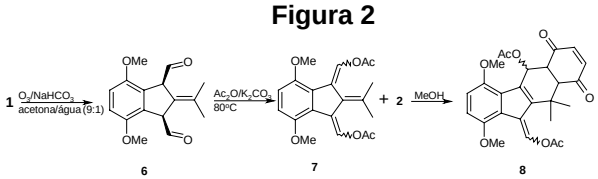
Iniciou-se a síntese da hidroquinona **1**[3] pela reação de Diels-Alder entre a benzoquinona (**2**) e o 6,6-dimetilfulveno (**3**), na ausência de solvente. Após 10h, o aduto **4**, majoritariamente formado, mostrou-se instável (em virtude da rápida reação de *retro* Diels-Ader), o que dificultou sua purificação. Sendo assim usou-se a mistura bruta na etapa seguinte sem purificação ou foi preparado o aduto ***5***, termicamente mais estável (obtido pela reação entre **2** e **3**, em água[4]). **5** foi obtido em 85% de rendimento, depois de 24 horas de reação. Após purificação por cromatografia, **5** foi submetido à ação básica de metóxido de sódio e eletrofílica de sulfato de dimetila, originando a hidroquinona dimetilada **1**, em 70% de rendimento.

Figura 1.



Tendo-se **1** em mão, iniciamos os estudos de sua ozonólise. Utilizamos, inicialmente, metanol como solvente[5] e efetuamos o work-up oxidativo (H_2O_2/ácido fórmico). Notamos a formação de uma mistura complexa de difícil separação. Porém, utilizando uma mistura de acetona e água como solvente[6], desenvolvemos o seguinte procedimento: dissolvemos o composto **1** e um equivalente de $NaHCO_3$ em acetona e água (9:1) e tratamos a solução resultante, resfriada em banho de gelo/NaCl, com um fluxo de ar, contendo 1 mmol/h de O_3, por 40 minutos. A seguir, excesso de água foi adicionado e extraímos com diclorometano, o que rendeu o dialdeído **6**, em rendimento de 75%.

Figura 2



O composto **6**, quando tratado com anidrido acético e carbonato de potássio anidro, a 80°C, sob atmosfera inerte[7], rendeu o bis-enol éster **7,** em 30% de rendimento. Embora a configuração de **7** ainda não tenha sido determinada, acredita-se que exista uma relação *cis* entre os grupos acetila, pois foi observado apenas um sinal de hidrogênio olefínico, em 8,13 ppm, no seu espectro de ^{1}H-RMN. Por fim, a reação de Diels-Alder de **7** com 3 equivalentes de **2**, em metanol, gerou, após 3 dias, o composto **8**, em 40% de rendimento. Atualmente estamos estudando maneiras de otimizar a formação do bis-enol **7,** bem como sua reação de Diels-Alder com dienófilos, visando a síntese de novos compostos benzofluorênicos.

Conclusões

Neste trabalho, apresentamos uma nova rota sintética para um derivado benzofluorênico. Embora os rendimentos da produção de **7** e **8** tenham sido baixos, a acessibilidade dos materiais utilizados e a variedade de grupos funcionais presentes em **8**, passíveis de funcionalização, justificam o prosseguimento dos estudos.

Agradecimentos

Agradecemos o CNPQ pelo apoio financeiro

[1] Xiaoguang L., and Porco, J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (46), 14790-14791,
T. Kumamoto et al. / Tetrahedron **2007,** 63, 5189–5199
[2] W. Zeng et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. **2006,** 16, 5148–5151
[3] Buttrus, H. N.; Cornforth, J.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. **1987**, 851
[4] Griesbeck, A. B.; TL **1988**, 29, 3477
[5] Perry, R. H.; J. Org. Chem. **1959**, 829
[6] Schiaffo, C. E., Dussault, P. H.; *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (12), 4688-4690
[7] Barbier, P., Benezra, C.; J. Org. Chem. **1983**, 48 (16), 2705-2709