

Síntese de Oxazinanonas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Marcelo Fabiano André ^{1*} (PG), Fernando Coelho ¹ (PQ).

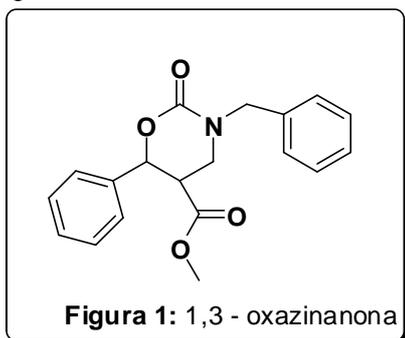
mandre@iqm.unicamp.br

Instituto de Química – Unicamp – Departamento de Química Orgânica – C. Postal 6154 – 13084-971 – Campinas, SP

Palavras Chave: Morita –Baylis – Hillman, adição de Michael, oxazinanona.

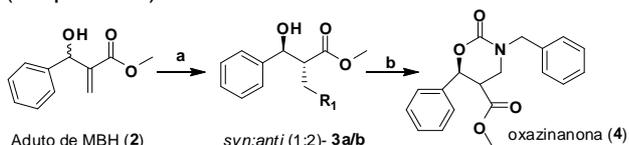
Introdução

1,3-Oxazinan-2-onas são importantes heterociclos que estão presentes em uma gama de produtos naturais com atividade biológica, tais como a maitansina¹ e seus derivados, que exibem uma variedade de atividades biológicas, como por exemplo, anti-inflamatória, anti-alérgica, anti-asmática, agentes para o tratamento de úlceras, etc.² Recentemente foi desenvolvida em nosso laboratório uma metodologia para a preparação das oxazinanonas. A estratégia sintética foi baseada na utilização de adutos de Morita-Baylis-Hillman³, via adição conjugada de amina, seguido de ciclização com trifosgênio.



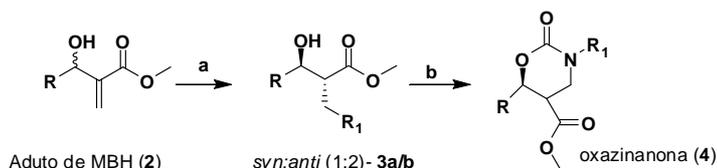
Resultados e Discussão

O aduto de MBH **2** foi preparado de acordo com procedimento descrito previamente em nosso grupo de pesquisa³, em 60% de rendimento. A adição de Michael de benzilamina sobre **2**, leva à formação do β-amino-éster **3 a/b** em 80% com a mistura de diastereoisômeros, em que *anti* foi moderadamente majoritário (2:1). Após purificação cromatográfica, a 1,3-Oxazinan-2-ona **4** pôde ser preparado com 87% de rendimento, a partir do amino-álcool (**3a**) (Esquema 1).



Reagentes e condições: a. NH₂CH₂Ph, 18h, 80%; b. trifosgênio, CH₂Cl₂, 0 °C, 87%.

Esquema 1: Preparação da Oxazinanona (**4**).



Reagentes e condições: a. NH₂CH₂Ph, 18h, 80%; b. trifosgênio, CH₂Cl₂, 0 °C, 87%.

Tabela 1. Preparação de Oxazinanonas a partir de adutos de MBH.

| Entrada | R | R1 | Rdt(%) ^b |
|---------|------------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1 | Ph (3) | -(CH ₂)Ph | 87 |
| 2 | Piperonil (5) | -(CH ₂)Ph | 88 |
| 3 | Piperonil (8) | -(CH ₂) ₂ Ph | 85 |

b. Rendimento da etapa de ciclização.

Conclusões

Em resumo, apresentamos uma metodologia simples e direta para a preparação de várias oxazinanonas, a partir dos adutos de MBH, em **3** etapas, com rendimento global médio de 55%. Até onde vai o nosso conhecimento, esse é o primeiro relato de preparação desse tipo de heterociclo a partir de adutos de MBH. A metodologia é uma alternativa extremamente viável para exploração desta classe farmacológica e abre possibilidade para síntese assimétrica das mesmas. Trabalho que já está em andamento no nosso laboratório.

Agradecimentos



¹Cassady, J. M.; K. K.; Floss, H. G.; Leinster, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1-26.

² Ella-Menye, J.R.; Charma, V.; Wang, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 70, 463.

³ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437.