

## Estudos visando a síntese de potenciais inibidores seletivos da COX-2.

Luis G. Souza-Filho (PG), Bruno R. V. Ferreira (PG), Rodrigo V. Pirovani, Fernando Coelho (PQ).

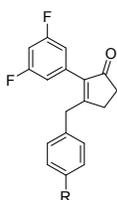
lfilho@iqm.unicamp.br

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

Palavras Chave: Morita –Baylis – Hillman, inibidor COX-2, ciclopentenona .

### Introdução

As ciclopentenonas são prostanóides derivados da prostaglandina D<sub>2</sub>, sendo essa última um subproduto do metabolismo do ácido araquidônico presente no processo inflamatório. As ciclopentenonas desempenham diversas atividades biológicas, a saber: anti-inflamatória, antineoplásica e antiviral<sup>1</sup>. Devido a importância biológica das ciclopentenonas, iniciamos em nosso laboratório um trabalho que visa sintetizar e avaliar ciclopentenonas com estrutura semelhante à mostrada abaixo (Figura 1) utilizando um aduto de Morita-Baylis-Hillman como substrato para a nossa estratégia sintética.<sup>2</sup>

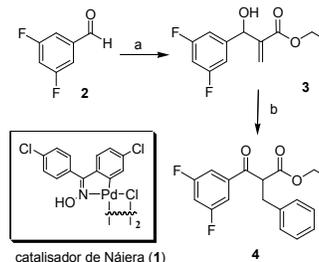
R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

**Figura 1:** Ciclopentenonas com potencial atividade anti-inflamatória.

Nessa comunicação relatamos os resultados preliminares da síntese dessas ciclopentenonas, que se inicia através de uma reação de Heck sobre um aduto de Morita-Baylis-Hillman, utilizando o paladacilo (1, Esquema 1), de Najera como catalisador.<sup>3</sup>

### Resultados e Discussão

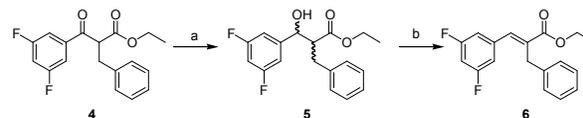
Nosso trabalho se iniciou com a preparação do aduto de Morita-Baylis-Hillman (3), utilizando condições já previamente estabelecidas em nosso laboratório, empregando o 3,5-difluorobenzaldeído comercial (2) como substrato.<sup>2</sup> O α-metileno-β-hidroxi éster (3) foi obtido em 1 hora, com um rendimento de 97% (Esquema 1). Em seguida esse aduto foi utilizado como substrato para uma reação de Heck intermolecular utilizando como catalisador, o paladacilo (1) derivado de uma oxima, desenvolvido por Najera e cols.<sup>3</sup> Nessa reação de Heck utilizamos o iodobenzeno no acoplamento, visando testar a exequibilidade dessa proposta. Obtivemos como produto de Heck, o β-cetoéster (4), com um rendimento de 79%. Esse resultado constitui um dos primeiros exemplos do uso desse catalisador com acrilatos altamente funcionalizados, tais como os adutos de Morita-Baylis-Hillman.



**Reagentes e condições:** a. DABCO, acrilato de etila, ultra-som, 1 h, t.a., 97%; b. DMF, 110 °C, 0,5mol% catalisador de Najera, 3h, 79%.

**Esquema 1:** Preparação de um β-cetoéster modelo.

Tendo o β-cetoéster em mãos partimos para testar a estratégia inicialmente idealizada. Assim, (4) foi reduzido com NaBH<sub>4</sub> em MeOH para fornecer o álcool benzílico derivado em 70% de rendimento, em uma mistura de diastereoisômeros, cuja proporção não foi determinada. Em seguida, o β-hidroxi éster foi tratado com uma quantidade catalítica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para fornecer um derivado acrilato, que será utilizado como substrato para a homologação de um átomo de carbono, que dará origem a ciclopentenona (Esquema 2).



**Reagentes e condições:** a. NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 1h, t.a, 70%; b. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> cat., THF, t.a. 2h, 76%.

**Esquema 2:** Preparação de um derivado cinâmico funcionalizado.

O cinamato (6) será utilizado como substrato para uma homologação de dois carbonos, visando assim a síntese de uma ciclopentenona modelo.

### Conclusões

Relatamos nessa comunicação a síntese do cinamato (6), substrato-chave para a síntese de ciclopentenonas com potencial ação anti-inflamatória.

### Agradecimentos



<sup>1</sup> Straus, D.S.; Glass, C.K. *Medical Research Reviews* **2001**, vol. 21, Nº 3, 185-210; <sup>2</sup> Coelho, F. e col. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437.; <sup>3</sup> Alonso, D.A.; Najera C.; Pacheco, M. A. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 172-183.