

Síntese de Espiroquinonas altamente funcionalizadas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Rodrigo V. Pirovani (PG), Bruno R. Vilachã Ferreira (PG), Fernando Coelho* (PQ).

rpirovani@iqm.unicamp.br

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

Palavras Chave: Espiroquinonas, Reação Morita-Baylis-Hillman, Reação Heck.

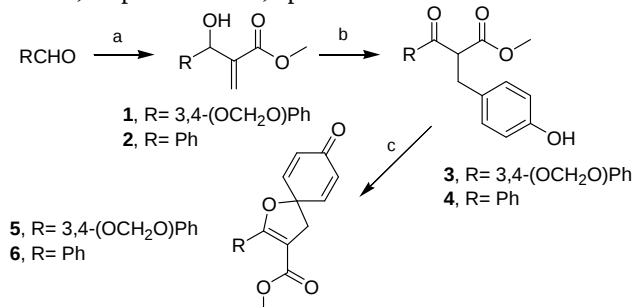
Introdução

Visando a síntese de produtos naturais de uma maneira fácil e eficiente, nosso grupo de pesquisa vem explorando o potencial e a versatilidade da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).¹

Anéis espiros estão presentes em uma gama bastante variada de produtos naturais, principalmente alcalóides que apresentam importantes atividades biológicas. Assim, estratégias que permitam a incorporação desse padrão estrutural são relevantes. Mostramos a seguir uma sequência, que permite a fácil preparação desse tipo de anel com padrão estrutural incomum, utilizando como substrato os adutos de MBH.

Resultados e Discussão

Nossa estratégia sintética se inicia com a preparação do aduto de MBH, através da reação do piperonal e do benzaldeído com um excesso de acrilato de metila, catalisada por DABCO e ultrassom com rendimento de 70 e 91%, respectivamente, apresentado na Tabela 1.¹



Reagentes e condições: a. acrilato de metila, DABCO, t.a., ultrassom, 98h; b. Iodofenol (1,2 eq.), Et₃N (2,8 eq.), catalisador de Nájera I (0,5 mol%), DMF, 110 °C, 3h; c. PIFA (2 eq.), CH₃CN, - 5 °C, 40 min.

Esquema 1. Preparação de espiroquinonas, a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman.

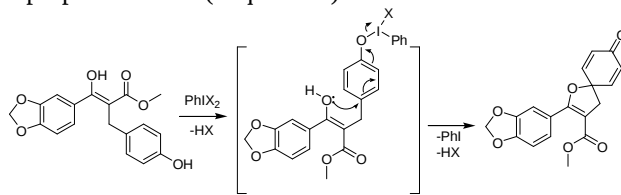
Esses adutos foram então submetidos a uma reação de Heck intermolecular com o 4-iodofenol, na presença de um paladacilo derivado de oximas (catalisador de Nájera I)², fornecendo os α -benzil- β -ceto ésteres **3** e **4**, em 87% e 90% de rendimento, respectivamente. Incorporamos intencionalmente a hidroxila fenólica, com o objetivo de efetuarmos um acoplamento fenólico oxidativo (Esquema 1).

Tabela 1: Rendimento para as etapas apresentadas no esquema 1.

Entrada	R	a (%)	b (%)	c (%)
1	Piperonil	70	87	70
2	Fenil	91	82	60

Assim, o tratamento dos adutos de Heck com [bis(trifluoroacetóxi)iodo]benzeno (PIFA), em acetonitrila anidra levou a formação de um sistema espiro, com um rendimento de 70% para espiro composto **6**, e 60% para o **7**.

Muito provavelmente, a espiroquinona deve ter sido formada a partir de um ataque nucleofílico da hidroxila presente na forma enólica do β -cetoéster, de acordo com o proposto abaixo (Esquema 2)³.



Esquema 2. Proposta mecanística para explicar a formação de uma espiroquinona a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman.

Conclusões

Em resumo, apresentamos uma estratégia simples e direta para a preparação de espiroquinonas heterocíclicas, em 3 etapas, com 43% e 45% de rendimento global para a preparação de **6** e **7**. A partir de um estudo metodológico, realizado com sucesso, em nosso grupo de pesquisa para a formação de β -cetoésteres em excelentes rendimentos e seletividade, passaremos a explorar a formação de uma biblioteca de novos compostos heterocíclicos contendo anéis espiros, que por sua vez, poderão vir a ser testados visando avaliar as suas atividades como agentes antitumorais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e Capes

¹Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437.

²Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M.C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 172.

³Zhdankin, V.V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299.