

(+/-) Goniodiol e (+/-) Leiocarpina A via reação de Morita-Baylis-Hillman.

Paulo H. S Paioti (PG), Fernando Coelho (PQ) *

Unicamp – IQ/DQO/LSPNF- Cidade Universitária Zeferino Vaz - Caixa Postal 6154 - 13083-970, Campinas- SP

¹ coelho@iqm.unicamp.br; ² paulopaioti@iqm.unicamp.br

Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), Goniodiol, Leiocarpina A, Estiril-lactonas

Introdução

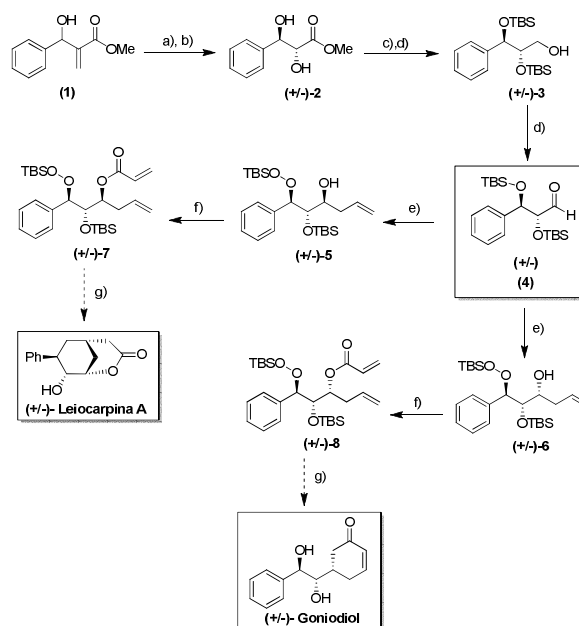
Desde de 1972, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é extensamente utilizada como metodologia branda, barata e de fácil execução para a preparação de compostos polifuncionalizados via formação de uma ligação σ C-C entre a posição α de uma olefina ativada e o carbono eletrofílico de aldeídos e aldiminas, utilizando uma base de Lewis como catalisador.¹

Nesse trabalho descrevemos a preparação de intermediários avançados para a síntese de duas estiril-lactonas, a (+/-)-Goniodiol e (+/-)-Leiocarpina A, a partir de um aduto de MBH. Essas estiril-lactonas foram isoladas de árvores presentes em florestas tropicais asiáticas do gênero *Goniothalamus*, da família de plantas Annonaceae, e não raramente apresentam elevada atividade citotóxica antifúngica, antitumoral e antibiótica (Esquema 1).^{2,3}

Resultados e Discussão

A sequência sintética inicia-se com a reação de MBH entre benzaldeído e acrilato de metila, na presença de DABCO como catalisador. O aduto de MBH (**1**) foi obtido em 82% de rendimento, após 9 dias de reação, a 0 °C. A reação de ozonólise da ligação dupla do aduto (**1**), seguida de redução *in situ* com NaBH₄ forneceu, preferencialmente, o diol *anti* (**2**) com diastereosseletividade *anti* : *sin* (95:5), e rendimento de 70%, para as duas etapas. O diol (**2**) foi di-protetido com TBSCl/imidazol, e em seguida a função éster foi reduzida com DIBAL-H para fornecer o triol (**3**) em 75% de rendimento, para as duas últimas etapas. Tratamento de (**3**) com IBX forneceu o diol-aldeído (**4**), em 88% de rendimento. O aldeído (**4**) foi utilizado como substrato para uma reação de alilação com brometo de alilmagnésio levando aos alcoóis homoalílicos (**5**) e (**6**) em 82% de rendimento, e com diastereosseletividade 58:42, em favor do composto 1,2-*anti*-2,3-*anti* (**5**). Os diastereoisômeros (**5**) e (**6**) foram facilmente separados por cromatografia, e tratados separadamente com cloreto de acrilóila, para fornecer os ésteres acrílicos (**7**) e (**8**), em 60% de rendimento. A síntese do (+/-)-Goniodiol será finalizada através de uma reação de metátese de olefinas com a substância (**8**), utilizando o catalisador de Grubbs II, seguida de desproteção.³⁴ Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

das hidroxilas.² A mesma sequência deve conduzir o composto (**7**) à (+/-)-Leiocarpina A, via adição intramolecular 1,4 de Michael da hidroxila benzílica à lactona α,β -insaturada (Esquema 1).³



Reagentes e Condições: a) i. O₃, MeOH, 20 min, t.a. ii. S(CH₃)₂ iii) NaBH₄, CH₂Cl₂, -78°C a t.a., 3h, 70% (2 etapas); b) TBSCl, imidazol, DMF, t.a., 94%; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 79%; d) IBX, DMSO, t.a., 88%; e) BrMgCH₂CHCH₂, THF, 0°C, 82%; f) cloreto de acrilóila, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 5 min., 60%; g) i. 20 mol % catalisador de Grubbs de primeira geração, [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh], CH₂Cl₂, refluxo; ii. TBAF, CH₂Cl₂, 0°C a t.a..

Esquema 1. Sequência sintética para a preparação de estiril-lactonas a partir de um aduto de MBH.

Conclusões

Os intermediários (**7**) e (**8**) foram sintetizados em 8 etapas, a partir do aduto de MBH com rendimentos globais de 11% e 9% respectivamente, e deve nos permitir finalizar a síntese total do (+/-)-Goniodiol e (+/-)-Leiocarpina A.

Agradecimentos

À Fapesp e ao CNPq pelo financiamento.

¹ Amarante, G.W.; Milagre, H.M.S; Vaz, B.R.; Ferreira, B.R.V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74(8), 3031.

² Yadav, J.S.; Das, S.; Mishra, A.K.; *Tetrahedron Asym.*, **2010**, 21, 2443.

³ Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Purmina, K.V.; Rao, R.S.; Yadav, J.S; *Synthesis*, **2009**, 8, 1386.