

Estudos visando a síntese da biotina a partir da hidantoína

Waléria Rodvalho (PG)*, Inês Sabioni Resck (PQ), Hugo Clemente de Araújo (PQ)

waleria@unb.br

Laboratório J. R. Mahajan - Instituto de Química - UnB - Brasília - DF

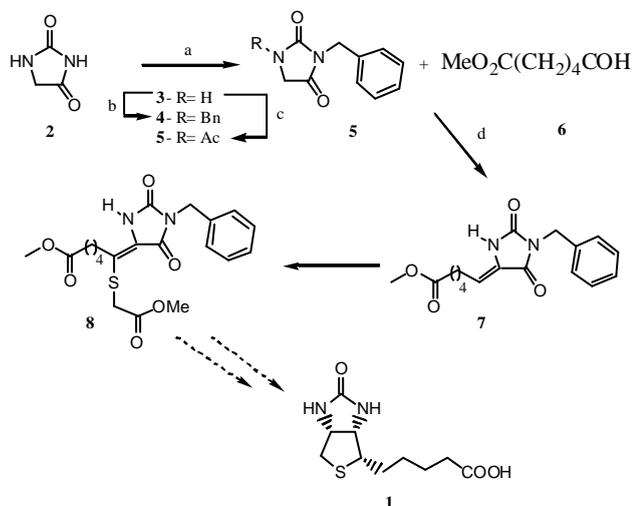
Palavras Chave: biotina, hidantoína, síntese

Introdução

A biotina (**1**) é uma vitamina hidrossolúvel que atua como co-enzima nas reações de carboxilação de importantes processos metabólicos como gluconeogênese e síntese de ácidos graxos.¹

Pela sua importância biológica e comercial, a biotina se tornou um interessante alvo sintético e gerou, ao longo de seis décadas, inúmeros artigos e patentes.²

Neste trabalho comunicamos uma nova rota sintética para essa vitamina a partir da hidantoína (**2**), uma substância que possui o anel ureídico. Na seqüência, ilustrada no esquema 1, as reações de alquilação/acilação da hidantoína e a condensação aldólica cruzada resultaram nos produtos desejados.



Reagentes e Condições: a) MeOH, KOH, BnBr, refluxo 72 h, 50%; b) BuLi, THF, 0 °C, 2 h, seguida de refluxo 12 h, 85%; c) Ac₂O, refluxo 24 h, 85%; d) **5** e **6**, *t*-BuOK, dioxano, 0 °C, depois t.a. por 20 h, 52%.

Esquema 1

Resultados e Discussão

A alquilação e a acilação da hidantoína tem por finalidade aumentar a solubilidade dos produtos formados em solventes de diferentes polaridade e evitar reações colaterais. A *N*-alquilação de **2** com brometo de benzila, na tentativa de se obter o composto **4** em uma etapa, foram realizadas com bases e alguns solventes como KF/Al₂O₃/DME³, triton B/DMF, DBU/DME, NaH/DME e KOH/MeOH. Para todos os experimentos somente o produto **3** (p.f. 138-29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

141 °C) foi obtido em rendimentos que variaram de 36 a 50%. Reações preliminares com K₂CO₃/DMF forneceu uma mistura equimolar de **3** e **4** mesmo após 48 horas de refluxo.⁴ A conversão de **3** em **4** foi feita com BuLi/THF em 85% de rendimento após purificação por recristalização de acetato de etila. O composto mono-alquilado **3** também foi submetido à acilação com anidrido acético para gerar o composto **5** (p.f. 90-92 °C) em bom rendimento (85%).

A reação de condensação aldólica cruzada entre derivados de hidantoína com benzaldeído é bem conhecida na literatura, mas há poucos exemplos de reações de hidantoína com aldeídos acíclicos.^{4,5} Nessa etapa, a condensação aldólica cruzada entre o composto **5** e o 6-oxo-hexanoato de metila (**6**), obtido pela ozonólise do ciclo-hexeno,⁶ em presença de *t*-BuOK/dioxano forneceu o composto **7** em 52% de rendimento. Outras condições em meio ácido para reações de condensação aldólica cruzada entre o composto **5** e o aldeído **6** estão sendo também estudadas bem como a adição conjugada⁷ para obtenção do intermediário chave **8**.

Conclusões

As reações realizadas até o presente momento mostraram a viabilidade da metodologia apresentada para obter a biotina em menos etapas, utilizando matérias-primas disponíveis e de baixo custo.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Instituto de Química/UnB, Capes e FINEP (Projeto CT-Infra-Institucional 970/2001)

¹ a) Alvarez, D. P.; Vargas, R. S. S; Del Rio, A. L. *Archives of Medicine Research* **2002**, 439. b) McMahon, R. J. *Annual Review of Nutrition* **2002**, 22, 221.

² De Clerq, P. J. *Chemical Review* **1997**, 97, 1755.

³ Blass, B. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9301.

⁴ Ulgheri, F., Orrú, G., Crisma, M., Spanu, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1047.

⁵ a) Mio, S.; Ichinose, R.; Goto, K.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 2111.

b) Nakazawa, M. Eur.Pat.Appl. EP 1 179 599 A2, 13 Febr. **2002**.

⁶ Claus, R. E.; Stuard, L. S. *Organic Syntheses*, CV 7, 168. b)

⁷ Cheng, S.; Comer, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1179