

Estudo sobre a Síntese de α -Metileno- γ -Butirolactonas

Daiane Cristina Sass (IC)*, Kleber Thiago de Oliveira (PG), Ellen Christine Polo (IC), Gil Valdo José da Silva (PQ), Mauricio Gomes Constantino (PQ). *daiane@aluno.ffclrp.usp.br

Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP

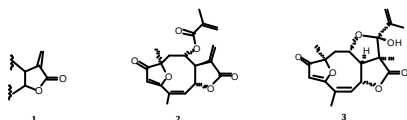
Palavras Chave: lactonas, reagente de Stryker.

Introdução

A síntese de α -metileno- γ -butirolactonas (**1**) tem recebido uma considerável atenção nas últimas décadas devido à grande ocorrência em produtos naturais bioativos.¹

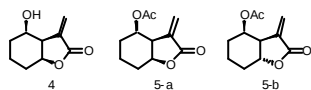
Neste contexto, nosso grupo de pesquisa já há algum tempo tem se interessado pela síntese de alguns sistemas lactônicos (figura 1), em particular algumas lactonas sesquiterpênicas como o 15-desoxigoiazensolido (**2**) e derivados como o eremantolido C (**3**).²

Figura 1



Neste trabalho descrevemos as etapas já realizadas de uma síntese dos compostos **4**, **5-a** e **5-b** (figura 2). O composto **4** apresenta atividade biológica bastante significativa e os compostos **5-a** e **5-b** servirão como modelos para realizarmos alguns estudos de adição conjugada de hidreto ao sistema metilênico destas lactonas. A química de adição conjugada de hidretos vem sendo estudada pelo nosso grupo a algum tempo, utilizando-se o reagente de Stryker³. Neste caso pode-se esperar que ocorra uma reação de ciclização semelhante à ocorrida na suposta transformação biossintética de **2** em **3** e desta maneira teremos um modelo biomimético desta transformação.

Figura 2



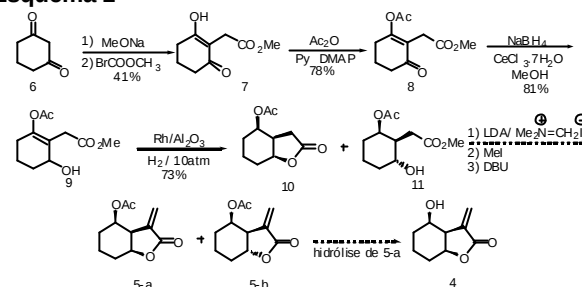
Resultados e Discussão

O composto **7** foi preparado a partir de 1,3-ciclohexanodiona (**6**), bromo-acetato de metila e metóxido de sódio. A redução direta das carbonilas cetônicas de **7** mostrou ser uma transformação difícil de efetuar com reagentes comuns. Optamos pela redução em etapas, preparando inicialmente o enolacetato **8** com anidrido acético e DMAP, obtendo 78 % de rendimento. Redução da carbonila cetônica de **8** com NaBH₄ e CeCl₃·7H₂O forneceu o composto **9** com 81% de rendimento.

A dupla ligação de **9** foi então reduzida com H₂ (10 atm) e catalisador de ródio suportado em alumina

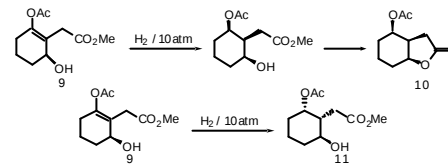
(5%). Após 72 horas de reação foram obtidos os produtos **10** e **11**.

Esquema 1



A lactona **10** é proveniente da adição de hidrogênio na ligação dupla pela face oposta ao grupo OH (esquema 2). Como é comum acontecer com essas lactonas com anéis de 5 e 6 membros fundidos, o diastereoisômero que fornece a lactona com junção de anéis *cis* sofre ciclização com maior facilidade, tendo ocorrido no próprio meio reacional de hidrogenação para a formação de **10**.

Esquema 2



Os compostos **10** e **11** foram devidamente separados e analisados por RMN de ¹H e ¹³C. Em etapas futuras, prosseguiremos na síntese transformando **10** e **11** nas correspondentes α -metileno- γ -butirolactonas **5-a** e **5-b** pelo método de Danishefsky⁴. O composto **5-a** será hidrolisado para a formação do produto natural **4** e os dois compostos **5-a** e **5-b** serão submetidos aos testes com o reagente de Stryker.³

Conclusões

Foi possível concluir, através das reações desenvolvidas até o presente momento, que a rota sintética descrita pelo esquema 1 é bem eficiente, usando reagentes comuns e de fácil manipulação.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP, CAPES e CNPQ pelo apoio financeiro concedido _____

¹ a) Grieco, P. A. *Synthesis* 1975, 67.

² Rügeler, P.; Castro, V.; Mora, G.; Gören, N.; Vichnewski, W.; Pahl, H. L.; Merfort, I.; Schmidt, T. J. *Bioorg. & Med. Chem.* 1999, 7, 2343.

³ Sass, D. C.; Oliveira, K. T.; Silva, G. V.; Constantino, M. G. 28ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química QO-120 2005.

⁴ Danishefsky, S.; Kitara, T.; McKee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6715.