

Síntese total de α -Metileno- γ -Butirolactona

Daiane Cristina Sass (PG)*, Kleber Thiago de Oliveira (PQ), Gil Valdo José da Silva (PQ), Mauricio Gomes Constantino (PQ). *daiane-sass@pg.fccrlp.usp.br

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

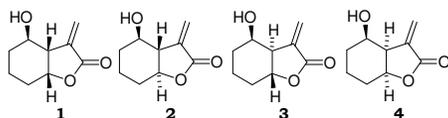
Palavras Chave: síntese de lactona, produto natural, alfa-metileno-gama-butirolactona.

Introdução

A síntese de compostos que apresentam unidades α -metileno- γ -butirolactonas tem recebido uma considerável atenção nas últimas décadas devido à grande ocorrência desta unidade estrutural em produtos naturais bioativos.¹

Desta maneira, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado à síntese de alguns tipos de α -metileno- γ -butirolactonas, em especial à síntese das lactonas diastereoméricas **1**, **2**, **3**, **4** apresentadas na *figura 1*. Lactonas deste tipo são de grande interesse biológico, pois elas apresentam alta atividade citotóxica, e em alguns casos, em especial o composto **4**, atividades contra células leucêmicas.²

Figura 1



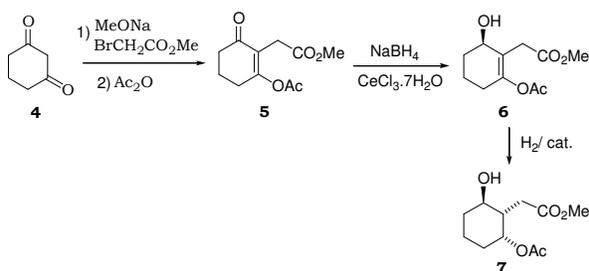
Alguns métodos de preparação destas lactonas já estão descritos na literatura,³ porém envolvem muitas etapas e reagentes pouco usuais em síntese orgânica.

Desta forma resolvemos desenvolver uma rota sintética mais eficiente, com utilização de reagentes comuns e de fácil manipulação.

Resultados e Discussão

Em trabalhos anteriores⁴ foi descrita a preparação do composto **7** a partir da 1,3-ciclohexadiona em apenas 4 etapas (*esquema 1*), com rendimento global de 37%.

Esquema 1



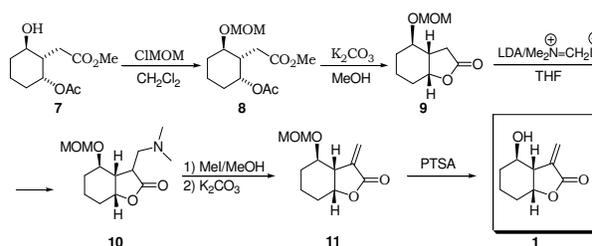
Dando continuidade ao trabalho, a lactona **1** foi obtida a partir do intermediário **7**, conforme mostrado no *esquema 2*.

Inicialmente o composto **7** foi submetido a uma reação com clorometoxi-metil-éter (MOMCl) na

presença de di-isopropil-etil-amina (DIPEA), formando o composto **8**. Em seguida, a reação de **8** com K_2CO_3 forneceu a lactona **9**.

O composto **10** foi obtido após 6 horas de reação a partir da reação de **9** com LDA e sal de Eschenmoser ($Me_2N=CH_2$).⁵ Este foi então submetido à reação com MeI e K_2CO_3 dando origem à lactona **11**. Em seguida realizamos a desproteção da hidroxila em meio ácido (PTSA/MeOH) durante 6 horas, obtendo-se assim o composto **1** com rendimento de 85%.

Esquema 2



Dessa forma a lactona **1** foi obtida com rendimento global de 12%. A síntese das outras lactonas diastereoméricas **2**, **3** e **4** estão sendo executadas de maneira semelhante à síntese apresentada neste trabalho.

Conclusões

Em apenas 9 etapas, com rendimento global de 12% e com utilização de reagentes comuns, foi possível a síntese da α -metileno- γ -butirolactona (**1**).

Agradecimentos

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

¹ a) Grieco, P. A. *Synthesis* **1975**, 67. b) Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 94. c) Petragani, N.; Ferraz, H. M. C.; Silva, G. V. J. *Synthesis* **1986**, 157.

² Cassady, J. M.; Byrn, S. R.; Stamos, I. K.; Evans, S. M.; Mckenzie, A. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 815. b) Aziza, J.; Font, J.; Ortuno, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 46, 1931. c) Koch, S. C.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2725. d) Ando, M.; Ibayashi, K.; Minami, N.; Nakamura, T.; Isogai, K.; Yoshimura, H. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 433.

³ Grieco, P. A.; Marinovic, N.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1670.

⁴ Sass, D. C.; Polo, E. C.; Oliveira, K. T.; Silva, G. V.; Constantino, M. G. *29ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química, QO-84*, **2006**.

⁵ Danishefsky, S.; Kitara, T.; Mckee, R.; Schuda, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6715.