

Estudos visando à síntese total da aza-isoaltolactona

Marcelo Rodrigues dos Santos (PG), Angélica Venturini Moro (PG), Carlos Roque D. Correia (PQ)*

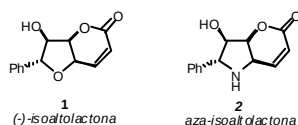
Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, CEP. 13084-917, Campinas, SP.
roque@igq.unicamp.br

Palavras Chave: reação de Heck, sais de diazônio, paládio, isoaltolactona, aza-isoaltolactona, estrillactonas.

Introdução

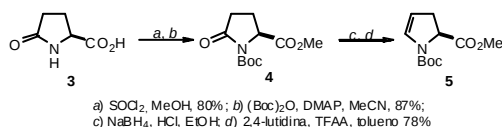
As estrillactonas formam uma classe de produtos naturais, que exibem significantes atividades biológicas, tais como antitumorais, além de propriedades antibióticas e antifúngicas. Em função dessas promissoras atividades farmacológicas e por sua diversidade estrutural desafiadora, muitos esforços tem sido centrados no desenvolvimento de metodologias para a síntese desses compostos.¹

A (-)-isoaltolactona, um membro da família das estrillactonas, foi sintetizado por Correia e col. utilizando a arilação de Heck em enol éteres endocíclicos.² Desde então, nosso interesse se voltou para a síntese do análogo nitrogenado da isoaltolactona, a aza-isoaltolactona. Esse análogo não apresenta síntese descrita na literatura e pode conter interessante atividade biológica.



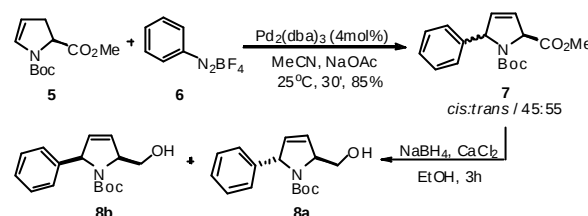
Resultados e Discussão

Os enecarbamatos endocíclicos são versáteis intermediários na construção de moléculas N-heterocíclicas e alcalóides.³ Nesse contexto, o enecarbamato **5** foi preparado seguindo um protocolo desenvolvido no grupo, que envolve inicial esterificação do ácido L-pirolglutâmico **3**, seguida da proteção do nitrogênio com Boc. Por fim, a redução da lactama e eliminação da hidroxila pelo uso de TFAA, fornece a olefina desejada **5** em bons rendimentos globais.

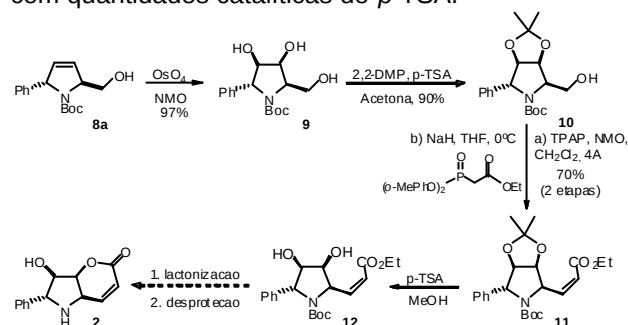


A reação de Heck utilizando sais de diazônio se constitui na etapa chave para a síntese da aza-isoaltolactona. A reação catalisada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ocorre com um excelente rendimento (85%) em uma reação rápida e de fácil manipulação. O aduto de Heck **7** foi reduzido, permitindo a separação dos diastereoisômeros formados durante a arilação. Ambos os diastereoisômeros **8a** e **8b** são de interesse para a síntese das aza-estrillactonas.

31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Neste trabalho, o composto *trans* **8a** foi diidroxilado pelo uso de OsO_4/NMO e as duas hidroxilas secundárias do composto **9** foram protegidas na forma de um acetonídeo **10**. Oxidação do álcool primário com TPAP forneceu o respectivo aldeído, que foi submetido a reação de HWE, utilizando-se o fosfonato de Ando para gerar a olefina **11**. O composto **12** foi obtido pelo tratamento de **11** com quantidades catalíticas de *p*-TSA.



Estudos visando à síntese da aza-isoaltolactona ainda encontram-se em estudos em nosso grupo de pesquisa. As últimas etapas consistem em uma reação de lactonização e desproteção.

Conclusões

Até o momento, bons resultados foram obtidos na rota sintética visando a síntese da aza-isoaltolactona, com destaque para a reação de Heck empregando sal de diazônio. Com o intermediário avançado **12** em mãos, nossa expectativa é de alcançarmos a aza-isoaltolactona em mais uma etapa.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES

- ¹ Chen, J.; Lin, G. Q.; Liu, H. Q. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8111.
² Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 15, 2279.
³ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6646.