

Novo método para a síntese de butirolactonas análogas do Fator-I

Daniel Previdi (IC),^{1*} Carlos Murilo Romero Rocha (IC),¹ Pedro Henrique Zana Ribeiro (IC),¹ Mirela Inês de Sairre (PQ),² Paulo Marcos Donate (PQ)¹

¹ Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900, 14040-901 - Ribeirão Preto – SP; *danielprevidi@yahoo.com.br

² Departamento de Física e Informática, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 369, 13566-590, São Carlos – SP.

Palavras Chave: *Streptomyces*, Fator-A, Fator-I, Butirolactonas, Síntese

Introdução

Alguns compostos derivados de butirolactonas têm grande importância no desenvolvimento celular de microorganismos. Em 1976, Khokhlov e colaboradores¹ isolaram a partir de *Streptomyces griseus* um composto com a propriedade de controlar a citodiferenciação e induzir a produção do antibiótico estreptomicina nesta linhagem de bactéria. Posteriormente, outros compostos análogos também foram isolados, apresentando um esqueleto estrutural comum entre eles, ou seja, um anel γ -butirolactônico 2,3-dissubstituído.² A figura 1 mostra duas estruturas desse tipo, denominadas Fator-A (1) e Fator-I (2), que são fatores de crescimento microbiano.

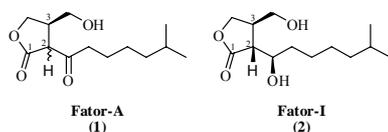
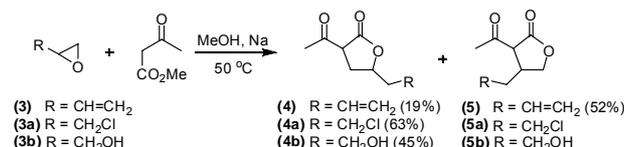


Figura 1. Estruturas do Fator-A (1) e do Fator-I (2). Devido ao grande interesse em investigar as propriedades biológicas desses compostos, o nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo um novo método de preparação dessas γ -butirolactonas funcionalizadas.

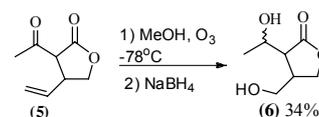
Resultados e Discussão

Inicialmente, foram realizadas algumas reações baseadas no método clássico de Traube e Lehman³ para preparar derivados dessas butirolactonas. Conforme mostrado no esquema 1, os experimentos realizados com os epóxidos epicloridrina (3a) e glicidol (3b) forneceram as lactonas 4a (63%) e 4b (45%), respectivamente, provenientes da abertura do anel oxirano pelo ataque ao carbono menos substituído. Em contrapartida, a reação utilizando o epóxido monóxido de butadieno (3), forneceu a butirolactona 5 como regioisômero majoritário (52%), ou seja, ocorreu preferencialmente um ataque ao carbono mais substituído do epóxido. Esse último resultado pode ser explicado pelo fato de que epóxidos ligados diretamente a sistemas contendo elétrons π favorecem reações regioseletivas do tipo adição-1,2.



Esquema 1

Uma vez obtidos outros derivados da lactona 5, estes poderiam dar origem a compostos análogos do Fator-A (1) e/ou do Fator-I (2), dependendo da quimiosseletividade de uma reação de redução. Conforme mostrado no esquema 2, a lactona 5 foi submetida a uma reação de ozonólise, seguida por uma clivagem reductiva do intermediário ozonídeo formado, empregando o boro-hidreto de sódio.



Esquema 2

O resultado desta reação foi a obtenção do composto 6, proveniente da redução das duas carbonilas presentes na molécula às respectivas hidroxilas. O composto 6, que foi isolado com 34% de rendimento, teve a sua estrutura elucidada através de experimentos de RMN-1D de ¹H e ¹³C e RMN-2D de HMQC e HMBC, que mostraram a presença de uma mistura de dois diastereoisômeros (55:45). Atualmente, esta última reação está sendo otimizada para poder produzir análogos do Fator-I (2) com melhor rendimento.

Conclusões

Um análogo do Fator-I (2) foi obtido com sucesso, apesar do baixo rendimento, mostrando que a nova metodologia proposta é promissora para a obtenção de outros análogos de butirolactonas, através da utilização de β -cetoésteres com diferentes cadeias laterais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES.

¹ Khokhlov, A. S.; *Bioorg. Khim.* **1976**, *2*, 1142.

² Sakuda, S.; Yamada, Y.; *Tetrahedron* **1991**, *32*, 1817.

³ Traube, W.; Lehman, E.; *Ber.* **1901**, *34*, 1980.