

Síntese de (R)-(-)-3-metil-4,7-diidro-2-benzoxoninas-1-(3H)-ona-(5Z), Análogos de Produtos Naturais

Luis Gabriel Valdivieso Gelves (PG), Carlos R. Kaiser (PQ)*

kaiser@iq.ufrj.br

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT-Bloco A, Cid. Univ., Rio de Janeiro-RJ, CEP21949-909

Palavras Chave: Reação de Heck, Esterificação de Mitsunobu, Lactonas de anel médio, RMN.

Introdução

Numerosas revisões denotam a importância sintética, e características estruturais atrativas em relação à reatividade e utilidade dos heterociclos de nove membros na área farmacológica e industrial, como intermediários centrais na síntese de moléculas mais complexas.¹ As estratégias, utilizadas para o fechamento do anel de nove membros, tem sido esterificação, metátese de olefinas e ozonólise.^{2,3} Existem relatos com o uso da ciclização intramolecular de Heck.⁴

Aqui são relatadas a síntese e caracterização de análogos estruturais das nanolactonas presentes nos metabólitos marinhos Neohalicholactona e Halicholactona, isolados da esponja *Halichondria okadaï* e das Topsentolides A₁, A₂, B₁, B₂, B₃, C₁ e C₂, isolados da esponja marinha *Topsentia SP*, que apresentaram atividade inibidora contra lipoxigenase de leucócitos polimorfonucleares (PMN) de porcos e atividade citotóxica em linhagens de células tumorais sólidas, em humanos, respectivamente.^{5,6}

Resultados e Discussão

A reação de ciclização intramolecular de Heck (Pd(AcO)₂/PPh₃/Et₃N/DMF) dos ésteres quirais sintetizados pela reação de Mitsunobu (PPh₃/DEAD/Et₂O; com inversão da configuração) entre os respectivos ácidos o-bromados (Ácidos 6-bromo-3,4-metilenedioxi-benzóico, 2-bromo-5-nitrobenzóico, 2-bromo-4-clorobenzóico, 2-bromo-5-metoxibenzóico) e o (S)-(+)-5-hexen-2-ol, levaram a obtenção das respectivas benzo-lactonas 9-endo, em rendimentos globais de 38-54% (Fig. 1).

A elucidação estrutural dos compostos foi feita pela análise dos espectros de IV, RMN 1D e 2D e CG/EM. O monômero (1) de m/z 246 (Fig. 2) não apresentou insaturação-exocíclica, pois o Dept-135 e HMQC não mostraram o sinal característico de um grupamento =CH₂. A análise do espectro COSY revelou as correlações entre os hidrogênios metilênicos H-4 com H-6 (5,61 ppm) e de ambos H-7 com H-5 (5,67ppm), compatível com uma estrutura com migração da dupla ligação na reação de Heck. O H-8 (6,68 ppm) mostrou correlação com C-7 (35,1 ppm) no espectro de HMBC (resumo Fig. 2) e H-8 com H-7β (2,86 ppm) no espectro NOESY. No espectro de RMN ¹H os sinais de *pseudo-*

segunda-ordem do H-5 e H-6 revelaram que a ligação dupla tem configuração Z pois ³J_{H-5,H-6} = 10,8 Hz.

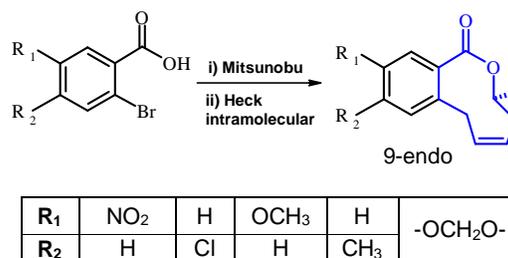


Figura 1. Derivados sintetizados via Reação de Heck intramolecular.

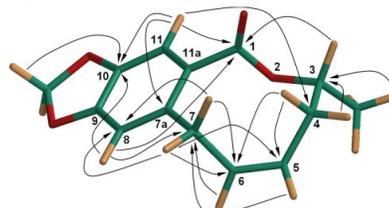


Figura 2. Correlações HMBC presentes na estrutura (1), otimizada por métodos *Ab initio* MP2/6-31G*.

Conclusões

Através da combinação de diversos métodos espectroscópicos obtiveram-se informações suficientes para a identificação estrutural dos compostos sintetizados. Foi possível obter benzo-lactonas 9-endo de configuração Z, com migração da dupla ligação na reação de Heck, permitindo o desenvolvimento de uma metodologia, que promete bons resultados para futuras pesquisas.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ.

¹ Tymoshenko, D. O. 12.27 Nine-Membered Rings. *AMRI, Elsevier Ltd. All rights reserved* 2008, Albany, NY, USA, 1-65.

² Shiina, Isamu. *Chem. Rev.* 2007, 107 (1), 239.

³ Ferraz, Helena M. C.; Bombonato, Fernanda I.; Sano, Myrian K.; Jr., Luiz S. L. *Quim. Nova* 2008, 31 (4), 885.

⁴ Gibson, Susan E.; Guillo, Nathalie; Matthew J. Tozer. *Chem. Commun.*, 1997, 637

⁵ Kigoshi, H.; Niwa, H.; Yamada, K.; Stout, T. J.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 2427.

⁶ Luo, X.; Li, F.; Hong, J.; Lee, C.; Sim, C. J.; Im, K. S.; Jung, J. H.; *J. Nat. Prod.* 2006, 69 (4), 567.