

Síntese Total Diasterosseletiva da (+)-Baquenolida A

Vânia M. T. Carneiro (PG), Helena M. C. Ferraz (PQ)[†], Eloisa E. Ishikawa (IC), Luiz F. Silva, Jr. (PQ)*

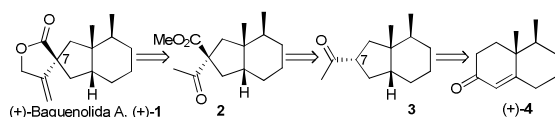
* luizfsjr@iq.usp.br

Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077, CEP 05513-970, São Paulo SP, Brasil.

Palavras Chave: Contração de anel, (+)-Baquenolida A, trinitrato de tálio.

Introdução

A (+)-baquenolida A, (+)-1, é o representante mais conhecido da classe de produtos naturais denominada de bacanos.^{1,2} Diversas rotas sintéticas foram desenvolvidas para os bacanos,² dentre as quais, ressaltamos o trabalho de Greene e col.³ Nesse trabalho, apresentaremos uma nova e diastereosseletiva síntese de (+)-1, utilizando como etapa chave uma reação de contração de anel.



Resultados e Discussão

Os compostos (±)- e (+)-4 foram sintetizados como descrito na literatura.^{4,5} Diversas condições foram testadas para a contração de anel de octalonas (Tabela 1). A diluição mostrou ser um fator importante nas reações com trinitrato de tálio (TTN) (entradas 5-9), favorecendo o rearranjo intramolecular em detrimento das oxidações intermoleculares. Resultados inferiores foram obtidos com diacetato de iodobenzeno (DIB) como oxidante (entradas 10-14). O produto da reação de contração de anel (+)-7 foi hidrogenado diastereosseletivamente, hidrolisado e tratado com MeLi, originando a cetona 3. A alta seletividade da hidrogenação para formação do composto com junção *cis* se deve ao fato da hidrogenação ocorrer pela face convexa de 7, menos impedida estericamente. 3 foi reagido com HMDS e TMSI, fornecendo um enol éter de silício termodinâmico que foi tratado com MeLi e CNCO₂Me, dando origem a (+)-2 na forma de um único diastereoisômero. A criação diastereosseletiva do centro quaternário C7 em 2 é devida à formação do enolato de lítio que reage com CNCO₂Me apenas pela face convexa. As etapas finais da síntese foram: a) α-hidroxilação do grupo cetona de (+)-2 com DIB; b) lactonização do hidróxi-éster promovida por H⁺; c) reação de Wittig em (+)-8 levando a (+)-1.

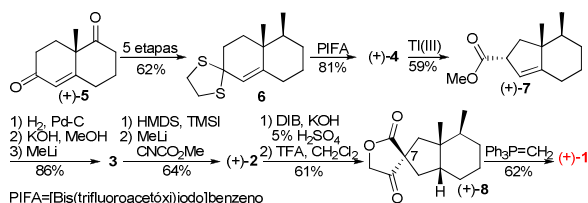


Tabela 1. Oxidação de octalonas.

Entr.	Subs.	Condições ^a	Produto (R)
1	(+)-4	0 °C, 30 min, 12 mL	(+)-7 (48%) ^{b,c}
2	(+)-4	TMOF ^d , 0 °C, 15 min	(+)-7 (36-40%) ^e
3	(+)-4	MeCN:MeOH:TMOF (1:1:1), ta, 10 min	(+)-7 (38%) ^e
4	(±)-4	TMOF:TFE ^f (1:1), 0 °C, 5 min	(±)-7 (15%) ^e
5	(+)-4	0 °C, 15 min	(+)-7 (38%) ^{c,e}
6	(±)-4	0 °C, 15 min, 10 mL	(±)-7 (51%) ^g
7	(±)-4	ta, 5 min, 10 mL	(±)-7 (52%) ^g
8	(+)-ou (±)-4	ta, 10 min, 20 mL	(+)-ou (±)-7 (59%) ^g
9	(±)-4	ta, 30 min, 40 mL	(±)-7 (58%) ^g
10	(+)-4	DIB, TMOF, <i>p</i> -TsOH, 0 °C à ta, 2 h	(+)-7 e (+)-9 (28%, 1:1) ^{e,h}
11	(+)-4	DIB, HNO ₃ , ta, 17,5 h, 20 mL	(+)-7 e (+)-9 (40%, 1:1) ^{g,h}
12	(+)-4	DIB, <i>p</i> -TsOH, ta, 1 h, 20 mL	(+)-7 e (+)-9 (36%, 1:1) ^{g,h}
13	(±)-10	DIB, TMOF, <i>p</i> -TsOH, -40 à 0 °C, 3,5 h	(+)-11 e (+)-12 (22%, 2,3:1) ^{e,h}
14	(±)-13	DIB, TMOF, <i>p</i> -TsOH, 0 °C, 4 h	(+)-14 e (+)-15 (27%, 1:1) ^{e,h}
15	(±)-10	ta, 10 min, 20 mL	(±)-11 (14%) ^{b,g}
16	(±)-13	ta, 10 min, 20 mL	(±)-14 (48%) ^g

^a1,1 eq. TTN; Volume: mL/mmol. ^b1,2 eq. TTN. ^cTMOF:MeOH (4:3). ^dTMOF: trimetilortoformiato. ^eVolume: 7 mL/mmol. ^fTFE: 2,2,2-Trifluoroetanol. ^gTMOF:MeOH (7:3). ^h2 eq. DIB e 1 eq. AH.

Conclusões

Uma nova síntese total da (+)-baquenolida A foi concluída em 15 etapas a partir da cetona (+)-5.

Agradecimentos

À FAPESP, ao CNPq e à CAPES.

¹ Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C. e Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369.

² Revisão: Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2001**, 671.

³ Brocksom, T. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15313.

⁴ Paquette, L. A.; Wang, T.-Z.; Phillipppo, C. M. G. e Wang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3367.

⁵ Piers, E.; Britton, R. W. e de Waal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 831.

[†] In memoriam, 1948-2007.