

Síntese enantioselectiva de γ -lactonas

Gustavo Pozza Silveira (PQ)*, Joseph Marino (PQ)
 gpsilveira@hotmail.com; joseph.p.marino@nd.edu

Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556.

Palavras Chave: γ -Lactonas quirais, Síntese enantioselectiva, Sulfiliminas

Introdução

Embora sulfiliminas (SFM) sejam consideradas análogos nitrogenados de sulfóxidos essa classe de compostos recebeu uma menor atenção na literatura.¹ No entanto, recentemente, o grupamento SFM foi identificado como sendo uma nova ligação covalente em tecido epitelial² mostrando assim a importância deste grupo também em produtos naturais.

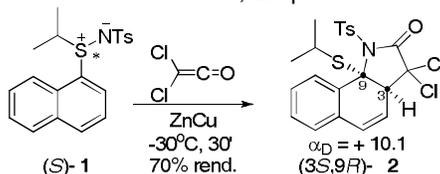
Por mais de duas décadas nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo as reações de γ -lactonização envolvendo vinil sulfóxidos quirais e dicloroceteno.³ Esta reação foi posteriormente utilizada na síntese total de vários produtos naturais pelo nosso³ e demais grupos de pesquisa⁴.

Recentemente, uma extensão dessa metodologia foi publicada simultaneamente pelo nosso grupo⁵ bem como pelo grupo do Prof. Padwa⁶ utilizando vinil sulfiliminas, ao invés de sulfóxidos, para preparação de γ -lactamas racêmicas.

Neste trabalho são apresentados os primeiros exemplos de γ -lactamas quirais preparadas através da reação de naftil SFM quirais e dicloroceteno.

Resultados e Discussão

Tratamento da 1-naftil SFM quiral ($\geq 99\%$ ee) com COCCl_2 , na presença de ZnCu, à -30°C forneceu a (3*S*,9*R*)-isopropil benzo[*g*]indol γ -lactama **2** ($\geq 99\%$ ee) em 70% de rendimento, Esquema 1.

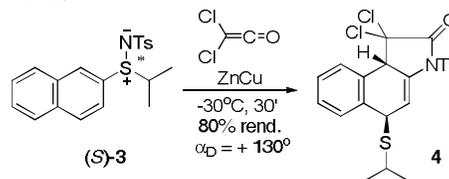


Esquema 1

Por sua vez, ao proceder-se a reação de γ -lactamização nas condições padrão (COCCl_2 , ZnCu, -30°C , 30 min.) utilizando a (S)-SFM **3** ($\geq 98\%$ ee) como material de partida obteve-se o produto inesperado benzo[*e*]indol γ -lactama **4** em 80% de rendimento ($\geq 98\%$ ee), Esquema 2.

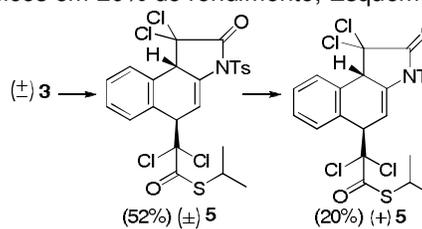
1. (a) Ruano, J. L. G.; Alemparte, C.; Clemente, F. R.; Gutierrez, L. G.; Gordillo, R.; Castro, A. M. M.; Ramos, J. H. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2919. (b) Taylor, P. C. *Sulfur Rep.* **1999**, *21*, 241.

2. Vanacore, R.; Ham, A.-J. L.; Voehler, M.; Sanders, C. R.; Conrads, T. P.; Veenstra, T. D.; harpless, K. B.; Dawson, P. E.; Hudson, B. G. *Science* **2009**, *325*, 1230.



Esquema 2

Com o objetivo de obter um racemato para as determinações de excesso enantiomérico (ee) da γ -lactama **4**, procedeu-se a reação entre a (\pm)-2-naphthylsulfilimina **3** e dicloroceteno, na presença de ZnCu. Porém, como não havia preocupação com relação a formação de produtos quirais, a mistura reacional foi mantida reagindo por 12 h à temperatura ambiente. No entanto, a lactama **5** foi obtida como um novo produto inesperado em 52% de rendimento. Análise da estrutura de raios-X para o mono-cristal obtido para a γ -lactama **5** mostrou que apenas um dos enantiômeros cristaliza durante o processo de cristalização ($\geq 99\%$ ee). Portanto, um produto quiral e isolado a partir de reagentes racêmicos em 20% de rendimento, Esquema 3.



Esquema 3

Conclusões

Foi apresentado o primeiro exemplo de γ -lactamização enantioselectiva a partir da reação entre naftil sulfiliminas quirais e dicloroceteno. Ademais, foi preparado uma γ -lactona inédita com 2 centros quirais através de reagentes racêmicos.

Agradecimentos

University of Notre Dame

3. Marino, J. P. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 667. Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; de Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.

4. (a) Kosugi, H.; Mirura, Y.; Kanna, H.; Uda, H. *T. Asymm.* **1993**, *4*, 1409. (b) Burke, S. D.; Shankaran, K.; Helber, M. *J. T. Lett.* **1991**, *32*, 4655. (c) Bravo, P.; Arnone, A.; Bandiera, P.; Bruche, L.; Ohashi, Y.; Ono, T.; Sekine, A.; Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *111*, 2787.

5. Marino, J. P.; Zou, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1915.6.

6. (a) Wang, Q.; Nara, S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 839. (b) Wang, Q.; Nara, S.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8538.