

Estudos visando à síntese do fragmento C₁-C₆ da (–)-putaminoxina

Bruno T. Vilalba (IC), Graziela G. Bianco (PQ), Luiz S. Longo Jr^{*} (PQ).

luiz.longo@unifesp.br

Universidade Federal de São Paulo, CEP 09972-270, Diadema – SP – Brasil

Palavras Chave: decalactonas, putaminoxina, resolução enzimática, CALB.

Introdução

Lactonas de anel médio (8 a 11 membros) são alvos sintéticos importantes e unidades estruturais presentes em um grande número de produtos naturais.¹ Como exemplos de decalactonas naturais podemos citar a putaminoxina (Figura 1), isolada e extraída do fungo *Phoma putaminum*, sendo um policetideo substituído em C₉ com um grupo *n*-propila, o qual apresenta atividade fitotóxica significativa *in vitro*.²

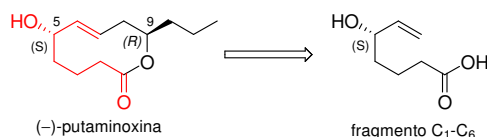
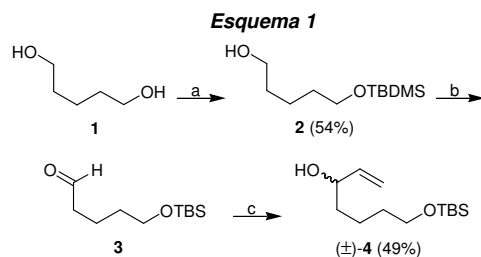


Figura 1. (–)-putaminoxina.

Neste trabalho, apresentamos os resultados parciais obtidos na preparação do fragmento C₁-C₆ [ácido (S)-5-hidróxi-hept-6-enóico], utilizando como etapa chave a resolução cinética enzimática do álcool alílico (±)-4 mediada por CALB (*Candida antarctica* lipase), conforme descrito a seguir.

Resultados e Discussão

A síntese do fragmento C₁-C₆ iniciou-se com a reação de proteção do 1,5-pentanodiol (**1**) com cloreto de *t*-butil-dimetil-silila (TBDMSCl) em THF, levando ao álcool monoprotetido **2** em 54% de rendimento. Em seguida, **2** foi oxidado ao aldeído **3**, utilizando condições de Swern, seguido da reação com brometo de vinilmagnésio em THF, levando ao álcool racêmico (±)-4 em 45% de rendimento para as duas etapas (Esquema 1).



Reagentes e condições: a) 1) NaH, THF, ta, 45min; 2) TBDMSCl, ta, 45min; b) 1) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 20min; 2) Et₃N, -78°C→ta, 75min; c) brometo de vinil magnésio, THF, N₂, 0 °C, 80 min.

A CALB foi escolhida para a etapa de resolução, uma vez que esta enzima apresentou bons resultados na resolução de alcoóis alílicos.³

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos na obtenção de (–)-4 e de (–)-5, a partir de (±)-4. A configuração absoluta atribuída aos compostos **4** e **5** foi baseada na regra de Kazlauskas.⁴

Tabela 1. Resolução cinética enzimática de (±)-4.

		Álcool (R)-4		Acetato (S)-5	
Entrada	Tempo	ee ^a (%)	[α] _D ²⁰	ee ^a (%)	[α] _D ²⁰
1	1h20	43	–3,2	98,5	–7,1
2	5h	60	–5,3	98	–7,7
3	24h	99	–6,0	91	–5,9
4	48h	>99,9	–6,8	77	–5,3

^aee determinado em CG quiral: coluna β-ciclodextrina, t_i=100 °C, rampa: 2 °C/min; t_r=180 °C.

A entrada 3 apresenta o melhor resultado observado, sendo que tanto o álcool (R)-4, quanto o acetato (S)-5 foram obtidos em bons excessos enantioméricos (ee). Foi possível observar que a reação em 48 horas acarretou no decréscimo do ee do acetato (S)-5 (entrada 4), embora o ee do álcool (R)-4 tenha permanecido inalterado; (R)-4 e (S)-5 puderam ser isolados em 48% e 50% de rendimento, respectivamente. Considerando que a CALB reage com os dois enantiômeros de **4**, tempos maiores de reação permitem a ocorrência da acilação mais lenta do isômero (R)-4, explicando a diminuição do ee do acetato (S)-5 observada.

Conclusões

A resolução enzimática do álcool alílico (±)-4 com CALB e acetato de vinila como agente acilante durante 24 horas permitiu a obtenção de (R)-4 e (S)-5 com bom ee e rendimento. As reações que dão prosseguimento à síntese do fragmento C₁-C₆ da (–)-putaminoxina estão em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

CNPq, CAPES e FAPESP.

¹(a) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Longo Jr, L. S. *Synthesis* **2007**, 2007, 3261; (b) Ferraz, H. M. C.; Bombonato, F. I.; Sano, M. K.; Longo Jr, L. S. *Quim. Nova* **2008**, 31, 885.

²Evidente et al. *Phytochemistry* **1995**, 40, 1637.

³Chopracka, A. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 101.

⁴Kazlauskas, R. J. *J. Org. Chem* **1991**, 56, 2656.