Síntese de butirolactonas de bactérias Streptomyces: IM-2 e composto análogo

Daniel Previdi[1] (IC), Aline S. Lázaro[1] (PG), Mirela I. Sairre[2*] (PQ), Paulo M. Donate[1] (PQ). *mirela.sairre@ufabc.edu.br

[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;*
[2] *Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Rua Santa Adélia 166, 09210-170 – Santo André – SP.*

Palavras Chave: *Streptomyces, Síntese, butirolactonas.*

Introdução

Streptomycetes são bactérias filamentosas conhecidas pela capacidade de controlar a diferenciação morfológica e produzir numerosos tipos de antibióticos comerciais,[1] entre eles destacam-se a virginiamicina, antraciclina, leocaemomicina e estreptomicina. Suas atividades são controladas por butirolactonas autoreguladoras, tais como as estruturas **1-3**, mostradas na figura 1.

Estes compostos isolados das bactérias, os quais são fatores de crescimento microbiano, apresentam um esqueleto estrutural comum entre eles, ou seja, um anel γ-butirolactônico 2,3-dissubstituído.[2]

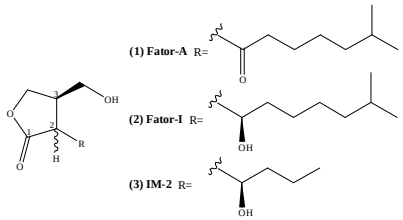
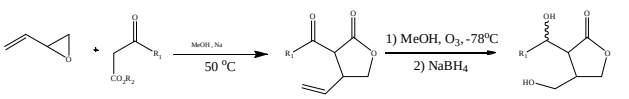


Figura 1. Algumas butirolactonas de *Streptomyces*

Devido ao grande interesse em investigar as propriedades biológicas desses compostos, o nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo uma nova metodologia para a preparação dessas γ-butirolactonas funcionalizadas.

Resultados e Discussão

De acordo com o esquema 1, o planejamento sintético para a síntese de análogos do IM-2 (**2**) foi proposto baseando-se na reação de abertura regiosseletiva do anel oxirano do reagente comercial monóxido de butadieno (**4**), promovida pelo enolato de um β-cetoéster.[3]



(4) **(5)** R_1=CH_3 e R_2=CH_3 **(5a)** R_1=$CH_2CH_2CH_3$ e R_2=CH_2CH_3 **(6)** R_1=CH_3 **(6a)** R_1=$CH_2CH_2CH_3$ **(7)** R_1=CH_3 **(3)** R_1=$CH_2CH_2CH_3$

Esquema 1

O monóxido de butadieno (**4**) foi então submetido a uma reação com o acetoacetato de metila (**5**), fornecendo a butirolactona **6** com 52% de rendimento, como regioisômero majoritário. Esta, por sua vez, foi submetida a uma reação de ozonólise seguida por uma clivagem redutiva com borohidreto de sódio, obtendo-se com 76% o composto **7**, ou seja, um análogo do IM-2 (**3**).

Em seguida, realizou-se a reação entre o 3-oxo-hexanoato de etila (**5a**) e o monóxido de butadieno (**4**), com o objetivo de preparar a butirolactona intermediária **6a**, contendo a cadeia lateral que daria origem ao composto alvo IM-2 (**3**). A butirolactona **6a** foi obtida como regioisômero majoritário, com rendimento de 42%. Realizou-se então a reação de ozonólise de **6a**, seguida da clivagem redutiva do intermediário reacional ozonídeo formado, empregando borohidreto de sódio em excesso. O resultado desta reação foi a obtenção da butirolactona IM-2 (**3**), com rendimento de 56%, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, que foi identificada através de experimentos de RMN de ^{1}H, ^{13}C, HMQC e HMBC na forma de uma mistura de diastereoisômeros, com a proporção de 60:40.

No momento, os diastereoisômeros obtidos estão sendo empregados em diferentes estudos biológicos.

Conclusões

O composto IM-2 (**3**) e um análogo (**7**) foram obtidos com sucesso, mostrando que a nova metodologia proposta é promissora para a obtenção de outros análogos de butirolactonas, através da utilização de β-cetoéstres com diferentes cadeias laterais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES.

[1] Shikura, N.; Nihira, T.; Yamada, Y. *Biochim. & Biophys. Acta* **2000**, *1475*, 329.
[2] Sakuda, S.; Yamada, Y.; *Tetrahedron* **1991**, *32*, 1817.
[3] M. A. Silvestri, C. He, A. Khoram, S. D. Lepore, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 1625.