

Síntese de 3-Alquenil-delta-Valerolactonas por Meio do Rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de Morita-Baylis-Hilman.

Tiago C. A. F. Rodrigues (PG), Wender A. da Silva* (PQ), Angelo H. L. Machado (PQ)

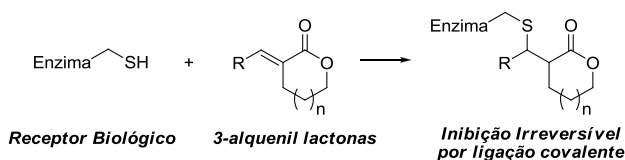
wender@unb.br

Instituto de Química – Universidade de Brasília

Palavras Chave: Rearranjo, Claisen, Morita-Baylis-Hilman, Valerolactona.

Introdução

Aceptores de Michael, tais como 3-alquenil-lactonas, têm obtido especial atenção por inibir irreversivelmente receptores biológicos de interesse, como é o caso das Quinases.¹ Tal ação é atribuída à possibilidade de cadeias laterais nucleofílicas de aminoácidos, como as cisteínas, presentes no sítio ativo desses receptores se ligarem covalentemente a estas substâncias, por meio de uma adição 1,4, e inibirem a interação dessas enzimas com seus ligantes naturais.

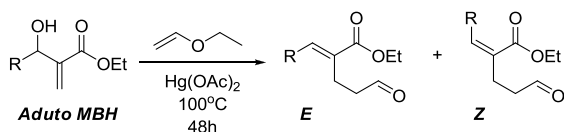


Esquema 1: Inibição irreversível causada por Aceptores de Michael.

Nosso interesse recente na investigação do rearranjo de Claisen clássico em adutos de Morita-Baylis-Hilman (MBH) nos permitiram propor uma nova rota de síntese para 3-alquenil-delta-valerolactonas.

Resultados e Discussão

Tabela 1. Avaliação do rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de MBH.



R	Conversão (%) ^a	Rendimento (%)	E/Z ^a
metil	90	77	3:1
etil	97	75	3:1
isopropil	100	97	7:1
(E)-prop-1-enil	94	75	3,5:1
fenil	85	70	31:1
3-nitrofenil	90	63	24:1
4-clorofenil	72	70	17:1
4-bromofenil	47	43	17:1
benzodioxolil	62	45	27:1

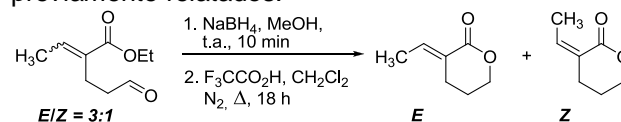
^aDados obtidos por RMN¹H 300 MHz do bruto de reação

Os rearranjos de Claisen entre os adutos e etilviniléter foram realizados a 100°C por 48 horas

na presença de acetato de mercúrio(II). Conversões superiores a 90% foram obtidas para os adutos oriundos de aldeídos alifáticos. Ao contrário do relatado para o rearranjo de Johnson-Claisen de adutos de MBH, o isômero *E* foi obtido majoritariamente.²

O rearranjo de Claisen realizado em adutos oriundos de aldeídos aromáticos apresentou conversões que variaram de 47-90%. Contudo, as seletividades observadas foram superiores a 17:1, também em favor do isômero *E*, semelhante ao relatado para rearranjo de Johnson-Claisen de adutos de MBH.²

A mistura de isômeros obtida no rearranjo do aduto oriundo do acetaldeído, R = metila, foi submetida à redução do grupo aldeído, rendendo a mistura de álcoois correspondente em rendimento quantitativo. Esta foi submetida à ação de ácido trifluoroacético sob-refluxo de diclorometano por 18 horas rendendo, após separação dos isômeros por cromatografia, 41% do isômero *E* e 19% do isômero *Z* das lactonas desejadas, cujos dados espectroscópicos se mostraram em acordo com os previamente relatados.³



Esquema 2: Síntese das 3-alquenil-delta-valerolactonas.

Conclusões

A metodologia proposta para a preparação das 3-alquenil-delta-valerolactonas a partir do rearranjo de Claisen clássico de adutos de MBH se mostrou viável. A preparação de novos membros desta classe de lactonas a partir de outros adutos de MBH estão em curso no nosso grupo de pesquisas.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, DPP/UnB

¹ Garuti, L.; Roberti, M.; Bottegoni, G. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2981.

² Basavai, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett.* **1996**, 747.

³ Krawczyk, E. *Synthesis* **2006**, 716.