

NOVA SÍNTESE DA SARCOMICINA – VIA DA α -TROPOLONA¹

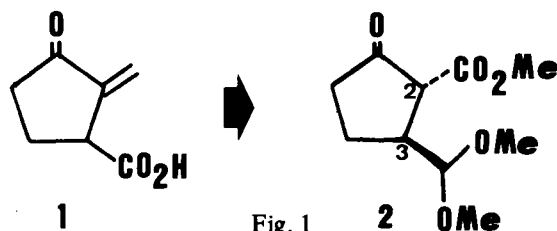
E. J. Barreiro

Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos,
13.560 – São Carlos, S.P.

Recebido em 04/02/83

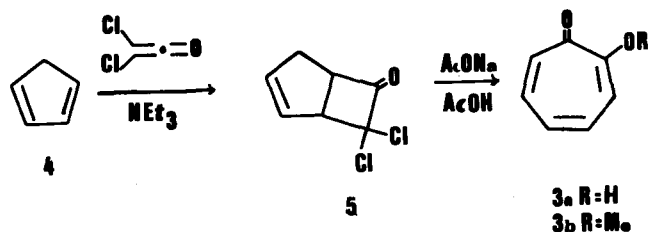
A sarcomicina **1** é o ácido 2-metileno-3-cetociclopentano carboxílico, descoberta por Umezawa e colaboradores em 1953,² isolada de cepas de *Streptomyces erythrocromogenes*. Esta substância pertence ao grupo dos ácidos ciclopentânicos funcionalizados³ e apresenta propriedades antibióticas e anti-tumorais demonstradas por Oboshi⁴, o que tem motivado diversos pesquisadores a estudarem um método de síntese para (**1**). Assim, em 1957 Toki^{5a} desenvolveu a primeira rota sintética utilizando, em uma determinada etapa, uma condensação de Mannich, que não possuiu a regioespecificidade desejada conforme foi demonstrado posteriormente.^{5b} Decorridos vinte anos Marx e Minaskanian desenvolveram uma síntese de (**1**) utilizando como precursor a carbometoxi-2-ciclopenten-2-ona-1,⁶ substância de difícil acesso. Boeckman e colaboradores descreveram em 1980 uma elegante metodologia para a síntese de (**1**) partindo do hidroximetil-4-ciclohexeno.⁷ Nos últimos anos foram descritas três novas sínteses alternativas para sarcomicina (**1**),⁸ o que demonstra o contínuo interesse do químico orgânico sintético nesta substância.

Neste trabalho descrevemos um método de síntese da sarcomicina (**1**) empregando como substância de partida a dimetoximetil-3-carbometoxi-2-ciclopentanona (**2**),⁹ um versátil intermediário sintético acessível pela via da α -tropolona (**3a**)¹⁰.



A obtenção de (**3a**) está descrita no esquema 1. A partir do ciclo-pentadieno (**4**) obteve-se o derivado dihalogenado (**5**), através de uma reação de ciclo-adição com o dicloroaceteno gerado *in situ*, a partir do cloreto de tri-cloro acetila em trietilamina. Subseqüente rearranjo de (**5**) em meio tamponado de ácido acético fornece a α -tropolona (**3a**).¹¹

Esquema 1



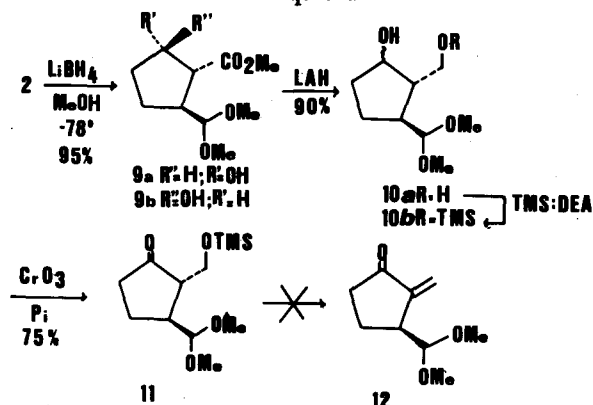
O composto **2** foi obtido a partir do éter metílico da α -tropolona (**3b**), preparado por tratamento de (**3a**) com uma solução éterea de diazometano, conforme descrito no esquema 2. Inicialmente, uma solução metanólica de (**3b**) foi irradiada fotoquimicamente para fornecer o metoxi-7-biciclo[3.2.0]heptadien-3,6-ona-2 (**6**) em 80% de rendimento, via o intermediário (**7**).¹² Hidrogenação catalítica da ligação dupla conjugada de (**6**) em presença de dióxido de platina, permite a obtenção do derivado (**8**) em 70% de rendimento como um óleo incolor.¹³ Quando uma solução metanólica deste último intermediário (**8**) é submetida às condições de uma reação de cisão oxidativa da ligação dupla por passagem de uma corrente de ozônio-oxigênio, seguido de tratamento do ozonídeo intermediário com dióxido de enxofre à baixa temperatura, é obtido o derivado desejado (**2**)¹⁴ em 42% de rendimento global a partir da α -tropolona.

A metodologia estudada para a síntese de (**1**) a partir de (**2**), fundamentou-se na possibilidade de transformar o grupamento carbometoxila em C-2 de (**2**) na função insaturada de (**1**), e o substituinte em C-3, uma função aldeídica latente, no grupamento ácido carboxílico da sarcomicina (**1**). (Figura 1).

No esquema 3 está descrita a abordagem sintética inicialmente estudada para atingir esse objetivo. Redução de (**2**) com hidreto de boro e lítio em metanol, à baixa temperatura forneceu, estereoseletivamente, uma mistura diastereoisomérica de álcoois ciclopentânicos (**9**), em 95% de rendimento.¹⁰ Esta mistura quando submetida à ação do hidreto de alumínio e lítio forneceu em 90% de rendimento o diol (**10a**). Tratamento do diol (**10a**) com uma solução de trimetilsilil-dietilamina (TMS:DEA)¹⁰ em acetonitrila forneceu regioesletivamente o silano primário (**10b**), que oxidado pelo reagente de Collins gerado *in situ*¹⁵ produziu a cetona (**11**). Este composto (**11**) permitiu verificar a possibilidade de introduzir a dupla ligação exocídica presente em (**1**) através de uma reação de eliminação catalisada por ácido. Infelizmente,

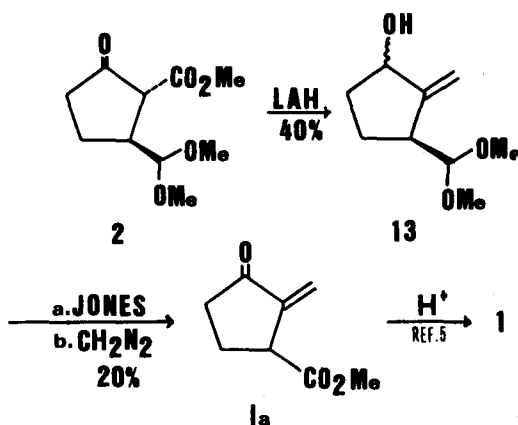
te, esta etapa não pode ser efetuada com êxito, à despeito das inúmeras tentativas realizadas, não tendo sido possível evidenciar em nenhuma oportunidade a presença de (12) entre os produtos formados na reação.

Esquema 3



Desta forma a metodologia sintética para a introdução da função exo-metilênica no anel foi modificada, sendo mostrada no esquema 4.

Esquema 4



Antecipou-se a possibilidade de obtenção da função insaturada de (1), partindo-se diretamente do β -cetoéster (2) através de redução com hidreto de alumínio e lítio (LAH)¹⁶. De fato, a redução de (2) por LAH permitiu o isolamento, após cromatografia em coluna de gel de sílica, do produto bruto de reação, o álcool alílico desejado (13) em 40% de rendimento. A síntese da sarcomicina pode então ser completada com duas etapas suplementares. Oxidação de (13) com excesso do reagente de Jones,¹⁷ a baixa temperatura, em acetona, seguida pelo imediato tratamento do produto bruto obtido com uma solução etérea de diazometano forneceu o éster metílico da sarcomicina (1a), que, de acordo com Toki,⁵ pode ser hidrolisado em meio ácido para fornecer (1).

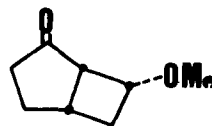
O método sintético desenvolvido permite a obtenção de (1) em poucas etapas, com bom rendimento global, utilizando como matéria-prima uma substância de fácil acesso pela via da α -tropolona.

Agradecimentos:

O autor expressa seu reconhecimento a Central Analítica do NPPN-UFRJ pelos espectros realizados.

Referências:

- E. J. Barreiro, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3605 (1982), resultados preliminares foram descritos nos Resumos da 31ª Reunião Anual da SBPC, D.2.3., 371 (1979).
- H. Umezawa, T. Takeuchi, K. Nitta, T. Yamamoto e S. Yamaoka, *J. Antibiot., Ser. A*, **6**, 101 (1953).
- Para alguns exemplos de síntese de membros desta classe de produtos naturais, veja: a) metilenomicina A: Y. Takahashi, K. Isoke, H. Hagiwara, H. Kosugi e H. Uda, *Chem. Comm.*, 714 (1981); b) terreína: A. J. H. Klunder, N. Bose e B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.*, 4557 (1981); c) criptosporiopsina: W. McGathen, J. Van den Handen e L. A. Mitscher, *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 157 (1969); d) kijelmannianona: H. Irie, J. Katakawa, M. Tomita e Y. Mizuno, *Chem. Lett.*, 637 (1981); e) pentenomicinas: A. B. Smith, S. J. Branca, N. N. Pilla e M. A. Guacirro, *J. Org. Chem.*, **47**, 1855 (1982).
- S. Oboshi e K. Aoki, *Chemoth.*, **4**, 91 (1956).
- a) K. Toki, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **30**, 450 (1957); *idem*, *ibid*, **31**, 333 (1958); b) R. K. Hill, P. J. Foley Jr. e L. A. Gardella, *J. Org. Chem.*, **32**, 2330 (1967).
- J. N. Marx e G. Minaskanian, *Tetrahedron Lett.*, 4175 (1979); *idem*, *J. Org. Chem.*, **47**, 3306 (1982).
- R. K. Boeckman Jr., P. C. Naegely e S. D. Arthur, *J. Org. Chem.*, **45**, 752 (1980).
- a) Y. Kobayashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4295 (1981); b) A. B. Smith III, *J. Org. Chem.*, **47**, 3333 (1982); c) A. P. Kozikowski, *J. Amer. Chem. Soc.*, **104**, 4023 (1982).
- A. E. Greene e P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.*, 2215 (1975).
- A. E. Greene, M. A. Teixeira, E. J. Barreiro, A. Cruz e P. Crabbé, *J. Org. Chem.*, **47**, 2553 (1982).
- R. A. Minns, *Org. Synth.*, **57**, 117 (1977).
- W. G. Dauben, K. Koch, S. L. Smith e O. L. Chapman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **85**, 2616 (1963).
- Nesta reação se formam 8% de tetraidroderivado i, purificável por cromatografia em coluna de gel de sílica:



- W. E. Noland e R. D. DeMaster, *Org. Synth.*, **52**, 135 (1972).
- M. A. Teixeira, tese de Docteur-ès-Sciences d'Etat, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, França, 1980.
- A. S. Drieding e J. A. Hartman, *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 939 (1953).
- K. Bowden, I. M. Heibron, E. R. H. Jones e B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946).