

SÍNTESE DA ANIDROMEVALONOLACTONA

Paulo M. Imamura e Angela R. Araujo

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas (C. Postal 6154, CEP 13081 - Campinas – SP)

Recebido em 30/07/90

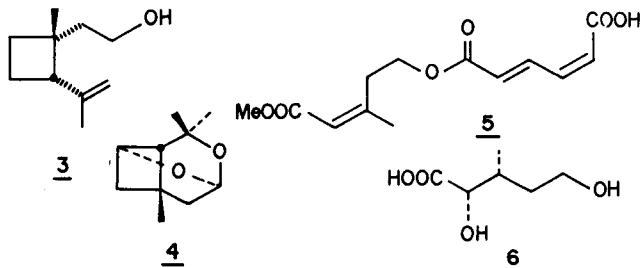
Synthesis of anhydromevalonolactone 1 is described in 6 steps starting from ethyl acetoacetate.

INTRODUÇÃO

Anidromevalonolactona 1 é normalmente obtida através da desidratação da mevalonolactona 2, um importante precursor biogenético de terpenos e esteróides¹.



Atualmente, a utilização da anidromevalonolactona 1 como intermediário chave para a síntese de vários produtos naturais está se tornando cada vez mais freqüente, como por exemplo na síntese dos feromônios grandisol 3² e lineatina 4^{2,3} e fragmentos de macromoléculas como 5⁴ e ácido verrucarínico 6⁵.



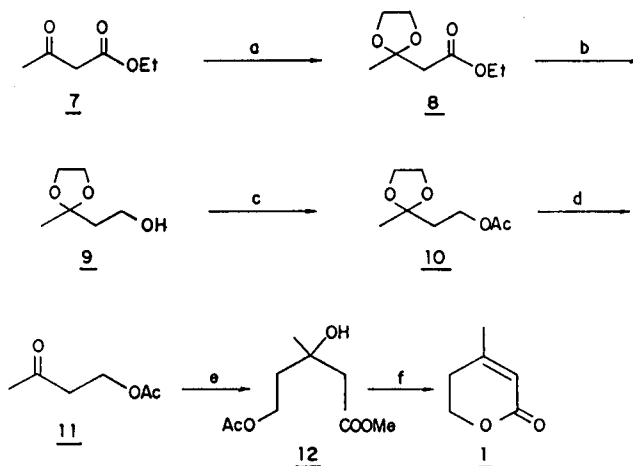
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora a obtenção da anidromevalonolactona 1 esteja descrita na literatura por rotas bastante simples e eficazes^{6,7}, as matérias-primas utilizadas nem sempre são produtos comerciais ou de fácil acesso. Deste modo, considerando esses aspectos e a necessidade de obtermos a anidromevalonolactona 1 em quantidade para um projeto em andamento em nosso laboratório, propusemos uma nova rota para sua síntese a partir do acetoacetato de etila 7, produto facilmente obtível e de baixo custo (esquema I).

Como mostrado no esquema acima, uma seqüência clássica de reações permitiu a obtenção da 4-acetoxi-2-butanona 11⁸ a partir de 7 em bom rendimento, ou seja: a) proteção da cetona com etileno glicol em meio ácido⁹, b) redução do éster com hidreto de lítio e alumínio em éter etílico anidro, c) proteção da hidroxila como acetato com anidrido acético em piridina e d) desproteção do cetol 1,3-dioxolano com o sal p-toluenosulfonato de piridínio (PTS) em acetona¹⁰.

A reação de Reformatsky entre o intermediário 11 e bromoacetato de metila na presença de Zn e I₂ em dioxano foi

ESQUEMA I



a) Etileno glicol, TsOH, Bz; b) LiAlH₄, éter etílico; c) Ac₂O, piridina; d) PPTS, acetona; e) Bromoacetato de metila, Zn, I₂, dioxano ultrasom; f) Resina Amberlite IR-120 H⁺, MeOH.

realizada com irradiação de ultrasom, levando à obtenção do β-hidroxi éster 12 em 70% de rendimento. A utilização desta nova técnica para reações de Reformatsky foi primeiramente descrita por Boudjouk e colab¹¹ que, com substratos carbônicos simples, observaram reações muito rápidas e em ótimos rendimentos. No caso do nosso substrato β-acetoxicetônico 11, pudemos realmente constatar uma reação muito rápida (15 min.), no entanto em rendimento apenas comparável ao descrito pelo método de Reformatsky convencional¹² (4 h, 62% de rendimento). A partir de 12 a anidromevalonolactona 1 poderia ser obtida via mevalonolactona 2, conforme descrito por Hoffman e colab¹³. É conhecido na literatura que a hidrólise de ésteres pode ser feita com resina trocadora de íons¹⁴, portanto resolvemos testar o comportamento de 12 sob condições de hidrólise com resina Amberlite IR-120 em metanol a 50°C. Para nossa surpresa, após acompanhamento da reação durante 24 horas por cromatografia da camada delgada e manipulação adequada do meio reacional, obtivemos diretamente a anidromevalonolactona 1 a partir de 12 em 60% de rendimento.

CONCLUSÃO

Apesar do baixo rendimento global (24%), a anidromevalonolactona 1 pode ser facilmente preparada por esta seqüência, o suficiente para os propósitos de muitos projetos de síntese.

EXPERIMENTAL

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro Perkin-Elmer modelo 399B em filmes sobre celas de KBr. Como referência foi utilizada a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno. Os espectros de RMN¹H foram registrados em espectrômetro Varian T-60 (60 Mz) ou Bruker WP-80 (80 MHz), utilizando CCl₄ como solvente e TMS como referência interna. A irradiação ultrasônica foi conduzida em um banho de limpeza Thornton modelo T-7 (110 V, 40 W, 40 KHz). As cromatografias em camada delgada foram efetuadas em sílica gel GF 254 da Merck sobre suporte de vidro e os compostos foram detectados por irradiação por irradiação com lâmpada ultravioleta 254 nm e pulverização com revelador para terpenos (HOAc: H₂SO₄: anisaldeído; 50:1, 0 : 0, 5) seguido de carbonização numa placa de aquecimento.

As cromatografias em colunas foram realizadas em sílica gel (0,06 – 0,2 mm) da Merck.

3,3-etilenodioxibutanoato de etila 8: Este composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito por Paulson e colab.⁹

2,2-etilenodioxo-4-butanol 9: A uma suspensão de LiAlH₄ (654 mg, 17,2 mmol) em éter etílico anidro (20 ml), a 0°C sob agitação magnética, foi adicionado gota a gota uma solução de 8 (3 g, 17,2 mmol) em éter etílico anidro (15 ml). Após a adição, a temperatura foi elevada a temperatura ambiente e deixado sob agitação por 30 minutos. A seguir, a solução foi resfriada a 0°C e o excesso de hidreto foi cuidadosamente destruído pela adição de solução de NaOH 10%. A mistura reacional foi filtrada em funil de placa porosa compactada com celite e a fração orgânica filtrada, foi lavada com solução saturada de NaCl. A fase etérea foi então seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador fornecendo o composto 9 praticamente puro (única mancha por CCD-2,27 g, quantitativo). ν_{max} 3420 (O-H); δ_{H} (60 MHz, CCl₄) 1,30 (s, 3H), 1,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6 Hz, 2H) e 3,90 (s, 4H).

2,2-etilenodioxo-4-acetoxibutano 10: A uma solução de 9 (2,5 g, 18,9 mmol) em piridina anidra (5 ml) foi adicionado anidrido acético (3 ml, 27,2 mmol) e a solução agitada durante uma noite a temperatura ambiente. Ao bruto reacional foi adicionado cuidadosamente água (30 ml) e a solução resultante extraída com éter etílico (3 x 30 ml). A fase etérea foi lavada com água (3 x 30 ml), seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (hexano: éter etílico 95:5) fornecendo o composto 10 (3,29 g, quantitativo) ν_{max} 1725 (C = O), δ_{H} (60 MHz, CCl₄) 1,28 (s, 3H), 1,90 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H), 3,86 (s, 4H) e 4,06 (t, J = 6 Hz, 2H).

4-acetoxi-2-butanona 11: Uma solução de 10 (3,0 g, 17,2 mmol) em acetona (30 ml) e algumas gotas de água e quantidade catalítica de sal p-to-luenossulfonato de piridíneo (5 mg) foi refluxada durante uma noite. Evaporação da acetona forneceu um material oleoso o qual foi diluído em éter etílico (30 ml) e lavado com água (3 x 30 ml). A fase etérea foi então seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada. Destilação do produto bruto a pressão reduzida (63 – 66°C, 5 mmHg) forneceu o composto 11 (1,79 g, 80%). ν_{max} 1710-1750 (C = O e OAc), δ_{H} (60 MHz, CCl₄) 1,98 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6 Hz, 2H) e 4,23 (t, J = 6 Hz, 2H).

3-metil-3-hidroxi-5-acetoxipentanoato de metila 12: A uma solução de 11 (500 mg, 3,84 mmol) em dioxano (8 ml)

sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado bromoacetato de metila (0,5 ml, 4,6 mmol), zinco em pó (452 mg, 6,5 mmol) e iodo (195 mg, 0,76 mmol).

A mistura reacional foi então submetida às ondas ultrasônicas durante 15 minutos e em seguida adicionada a uma mistura de água-gelo (10 ml) e extraída com CH₂Cl₂ (3x20 ml). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (hexano: éter etílico 4:1) fornecendo o composto 12 (549 mg, 70%) ν_{max} 3500 (O-H), 1710-1750 (C = O, OAc, COOMe), δ_{H} (80 MHz, CCl₄) 1,12 (s, 3H), 1,75 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 3,32 (s, 1H), 3,65 (s, 3H) e 4,13 (t, J = 6 Hz, 2H).

5,6-diidro-4-metil- α -pirona (anidromevalonolactona) 1: A uma solução de 12 (1,20 g, 5,9 mmol) em uma mistura 1:1 de água e metanol (100 ml), foi adicionada resina Amberlite IR 120 (20 g) e aquecida a 50°C durante 24 horas. Após resfriar a mistura reacional a temperatura ambiente, a solução foi filtrada em um funil de placa porosa empacotado com celite e o solvente evaporado no rotaevaporador. Purificação do bruto reacional por cromatografia de coluna de sílica (hexano: éter etílico 95:5) forneceu a anidromevalonolactona 1 (400 mg, 60%) ν_{max} 1720 (C = O), δ_{H} (60 MHz, CCl₄) 2,00 (s, 3H), 2,36 (t, J = 6 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6 Hz, 2H) e 5,66 (sl, 1H); EM m/z (M⁺): 112.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, CAPES-PICD e FINEP pelos auxílios concedidos. A.A.R. Araujo agradece a FUEM-Maringá – PR, pelo afastamento concedido para a realização do seu doutoramento.

REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Goodwin, T. U. Ed.; "Natural Substances formed Biologically from Mevalonic Acid", Academic Press, New York (1970).
2. Mori, K.; "The Total Synthesis of Natural Products", ApSimon Ed., Wiley-Interscience, New York, Vol. 4, p. 80, (1982).
3. White, J. D.; Avery, M. A.; Carter, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1982), **104**, 5486.
4. White, J. D.; Carter, J. P.; Kazer, H. S.; *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 929.
5. Herold, P.; Mohr, P.; Tamm, C.; *Helv. Chim. Acta*, (1983), **66**, 744.
6. a) a partir de 4-metil-5,6-diidropirano: Bonadies, F.; Di Fabio, R.; *J. Org. Chem.*, (1984), **49**, 1647.
b) a partir de 4-hidroxi-2-butanona: Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hadin, P. A.; *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 1854. Ver também ref. 3 e 4.
7. Para síntese de mevalonolactona, ver:
a) Ferrabosch, P.; Canevotti, R.; Grisenti, P.; Santaniello, E.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1987), 2301 e ref. citadas.
b) Zamir, L. O.; Souriol, F.; Nguyen, C. D.; *Tetrahedron Lett.*, (1987), **28**, 3059 e ref. citadas.
8. Anezaki, T.; Iriuchima, M.; Yagi, K.; Hattori, M.; Kobayashi, M.; Ozawa, K.; *Japan Kokai* 7486315. *Chem. Abstr.*, (1975), **82**, 139352c. A 4-acetoxi-2-butanona se encontra atualmente disponível comercialmente pela Aldrich.
9. Paulson, D. R.; Hartwig, A. L.; Moran, G. F.; *J. Chem. Educ.*, (1973), **50**, 216.
10. Sterzyki, R.; *Synthesis*, (1979), 724.
11. Han, B. H.; Boudjouk, P.; *J. Org. Chem.*, (1982), **47**, 5030.
12. Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H.; Popják, G.; Gore, I. Y.; *Biochem. J.*, (1958), **69**, 146.
13. Hoffman, C. H.; Wagner, A. F.; Wilson, A. N.; Walton, E.; Shunk, C. H.; Wolf, D. E.; Holly, F. W.; Folkers, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1957), **79**, 2316.
14. Astle, M.; Oscar, J. A.; *J. Org. Chem.*, (1961), **26**, 1713.