

CONDICIONES DE OXIDACIÓN DIFERENCIAL DE CICLOBUTANOLES

Juan A. Caturelli Kuran y Albertina G. Moglioni.

Cátedra de Química Medicinal, Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, C1113AAD, Argentina, juan_caturelli@yahoo.com.ar.

Introducción

El anillo ciclobutánico se encuentra presente en numerosos productos naturales, tales como (-)-Biyouyagina A¹ y (+)-Kelsoeno² (Figura 1). Por otra parte, los carbociclos de cuatro miembros son precursores muy útiles para la síntesis de nucleósidos³ y aminoácidos.⁴

El interés en los compuestos ciclobutánicos lleva a la continua búsqueda de métodos eficientes para su preparación. La cicloadición [2+2]⁵ se cuenta entre los métodos más difundidos para la obtención de ciclobutanonas. Estas pueden a su vez presentar una variedad de aplicaciones sintéticas entre ellas la obtención de las ciclopentanonas⁶, γ -butirolactonas.⁷ Estos últimos compuestos, son útiles precursores de δ -amino- γ -hidroxiácidos, compuestos de gran interés como inhibidores de la proteasa del HIV e inhibidores de la γ -secretasa. Por su parte, los ácidos paracónicos son γ -butirolactonas naturales conteniendo un ácido carboxílico en posición 3 como funcionalidad característica.⁸ Estos compuestos presentan propiedades antineoplásicas⁹ y antibióticas, entre muchas otras. La ausencia de un método general para la síntesis de γ -butirolactonas quirales, llevó a la búsqueda de variadas aproximaciones a su síntesis con estrategias muy diversas. Recientemente se reportaron varias síntesis de γ -butirolactonas a partir de α -amino ésteres¹⁰ o epoxi-alcoholes.¹¹ Sin embargo la estereoselectividad obtenida no fue satisfactoria. Aquí nosotros presentamos una metodología optimizada para la obtención de ciclobutanonas o γ -butirolactonas a partir de un mismo ciclobutanol de partida, dependiendo del reactivo oxidante utilizado.

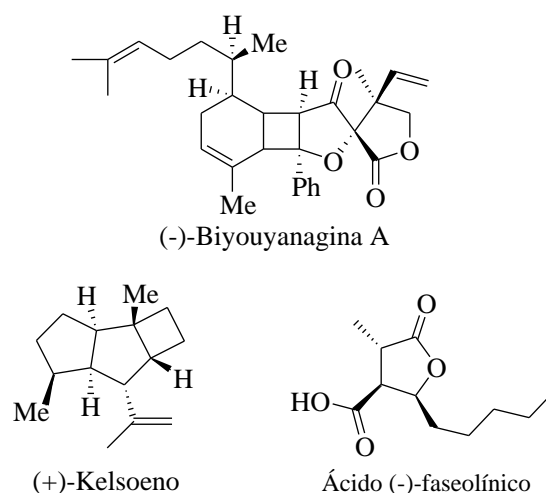
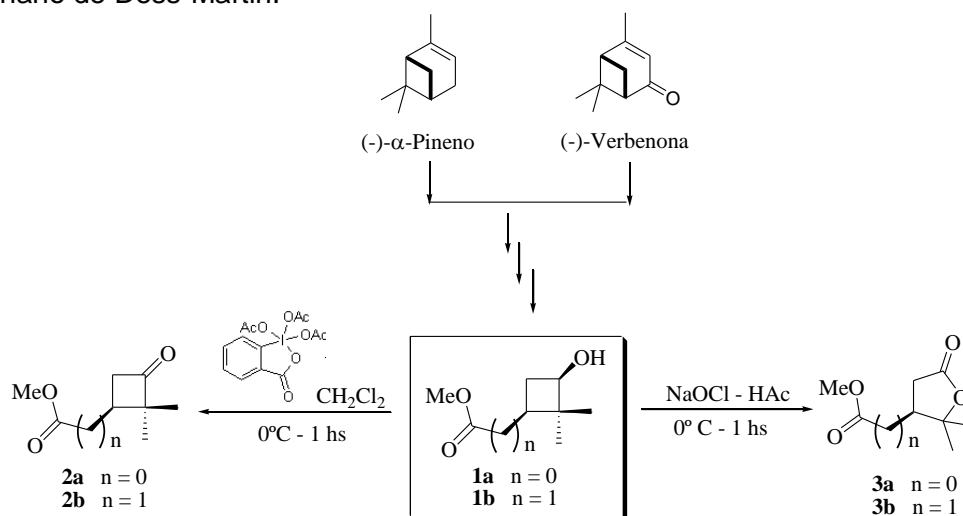


Figura 1.- Estructura de productos naturales bioactivos

Resultados

Partiendo de (-)- α -pineno y (-)-verbenona y siguiendo una metodología previamente puesta a punto en el grupo de investigación se obtuvieron los ciclobutanoles **1a** y **b** (Esquema 1). Las dificultades encontradas en cuanto a la falta de reproducibilidad observada en la oxidación de los mismos a las correspondientes ciclobutanonas llevó a ensayar varios agentes oxidantes sobre ellos. Los reactivos utilizados fueron: tetróxido de rutenio, dicromato de piridinio, hipoclorito de sodio y periodinano de Dess-Martin.



Esquema 1.- Oxidación de ciclobutanoles

En la tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos con los diferentes agentes oxidantes utilizados.

Reactivo \ Sustrato	RuCl ₃ / NaIO ₄	PDC ^a	DMP ^b	NaOCl
1a	2a/3a	2a/3a	2a	3a
1b	2b/3b	2b/3b	2b	3b

^a Dicromato de piridinio. ^b Periodinano de Dess- Martin.

Conclusiones

El empleo de diferentes agentes oxidantes en la reacción de oxidación de ciclobutanoles ha permitido seleccionar al DMP como el agente más adecuado para la obtención de ciclobutanona a partir de ciclobutanol.

El uso de oxidantes basados en Cr (VI) y Ru (VIII) conlleva a la obtención del producto de oxidación esperado (ciclobutanona) y un producto de sobreoxidación, una

butirolactona, cuya estructura pudo ser asignada en base a experimentos de RMN mono y bidimensionales.

El empleo de hipoclorito de sodio produce como único producto la butirolactona por sobreoxidación total de la ciclobutanona intermediaria. Este producto se obtiene como un único regioisómero y tal como ha sido observado para otras ciclobutanonas¹² correspondería al producto equivalente al de un reordenamiento de Baeyer-Villiger.

Se ha comprobado que el comportamiento observado para las ciclobutanonas empleando hipoclorito de sodio no es aplicable a metil ciclobutil cetonas dado que en estos casos no se observa el producto correspondiente al reordenamiento.

Referencias

- ¹ Tanaka, N.; Okasaka, M.; Ishimaru, Y.; Takaishi, Y.; Sato, M.; Okamoto, M.; Oshikawa, T.; Ahmed, S. U.; Consentino, L. M.; Lee, K.-H.; *Org. Lett.*, 2005, 7, 2997.
- ² Cheng, S.-Y.; Dai, C.-F.; Duh, C.-Y., *J. Nat. Prod.*, 2007, 70, 1449.
- ³ a) Hergueta, A. R.; Fernández, F.; López, C.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47, 1314. b) Hergueta, A. R.; Fernández, F.; López, C.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; *Chem. Pharm. Bull.* 2001, 49, 1174.
- ⁴ Ortuño, R. M.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 237.
- ⁵ Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J-F.; *J. Org. Chem.* 2012, 77, 1710-1721.
- ⁶ Greene, A. E.; Charbonnier, F.; Luche, M. J.; Moyano, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 4752.
- ⁷ De Azevedo, M. B. M.; Greene, A. E.; *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4940.
- ⁸ Bandichhor, R.; Nosse, B.; Reiser, O.; *Top Curr. Chem.*, 2005, 243, 43-72.
- ⁹ a) Maier, D. I.; Marimon, G.; Stortz, C. A.; Adler, M. T.; *J. Nat. Prod.*, 1999, 62, 1565; b) Park, B. K.; Nakagawa, M.; Hirota, A.; Nakayama, M.; *J. Antibiot.*, 1988, 41, 751.
- ¹⁰ Nadin, A.; Sánchez López, J. M.; Neduvelil, J. G.; Thomas, S. R.; *Tetrahedron* 2001, 57, 1861.
- ¹¹ Aguilar, N.; Moyano, N. A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* 1998, 63, 3560.
- ¹² Horton, J. A.; Laura, M. A.; Kalbag, S. M.; Petterson, R. C., *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 3366.