

Timothy J. Brocksom (**)

Elisabete T. Canevarolo (**)

RESUMO

A síntese de lactonas sesquiterpênicas do tipo guaiano é de interesse devido as atividades biológicas associadas às estruturas complexas deste grupo de produtos naturais. Planejou-se a sua síntese a partir de monoterpenos abundantes isolados de óleos essenciais brasileiros. Assim p-ment-l-eno foi transformado em 2-bromo-6-isopropil-3-metil-ciclohept-2-enona por adição de dibromocarbene, expansão de anel com rearranjo usando AgNO_3 , e finalmente oxidação com clorocromato de piridínio. Redução quimiosseletiva do bromo com zinco em ácido acético e alquilação termodinâmica em α com 2,3-dicloropropeno forneceu a 2-cloroalil cetona α,β -insaturada. Tratamento com ácido sulfúrico concentrado efetuou hidrólise e desidratação a um furano anelado a um ciclohepteno de estrutura de um oxa-guaiano.

INTRODUÇÃO

As lactonas sesquiterpênicas são produtos naturais encontrados principalmente na família Composita (Heywood et al., 1977). O seu isolamento e elucidação estrutural tem sido bastante estudadas nos últimos vinte anos (Fischer et al., 1979), com entusiasmo redobrado desde que descobriu o largo espectro de atividades biológicas associadas com estes produtos naturais (Rodríguez et al., 1976). Paralelamente os estudos de síntese orgânica tiveram início e, nos últimos dez anos esta área tornou-se uma das mais profícuas de química (compare-se Heathcock, 1973 e Heathcock et al., 1983).

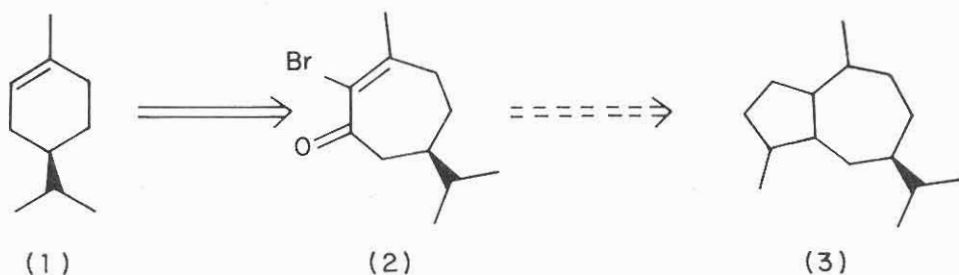
Iniciou-se um programa de síntese orgânica de lactonas sesquiterpênicas que levou recentemente à apresentação de resultados sobre a síntese de lactonas monoterpênicas análogas (Brocksom & Ferreira, 1981a e b). Em seguida planejou-se sintetizar alguns grupos de sesquiterpenos dentro da mesma estratégia geral de utilizar como matéria prima os

(*) Este trabalho foi parcialmente financiado pelo CNPq, FAPESP, FINEP e CAPES

(**) Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Caixa Postal 676, 13560 - São Carlos, SP.

monoterpenos abundantes isolados de óleos essenciais brasileiros. Escolheu-se como alvo sintético inicial os guaianos (3), e seus congêneres pseudoguaianos, secoguaianos e norguaianos, devido a riqueza de exemplares com importantes atividades biológicas. A análise retrosintética levou a propor um caminho sintético a partir de p-ment-1-eno (1), que por uma seqüência inédita de reações produz o composto novo 2-bromo-6-isopropil-3-metil-ciclohept-2-enona (2) conforme mostrado no esquema 1 (Brocksom *et al.*, enviado para publicação).

Esquema 1

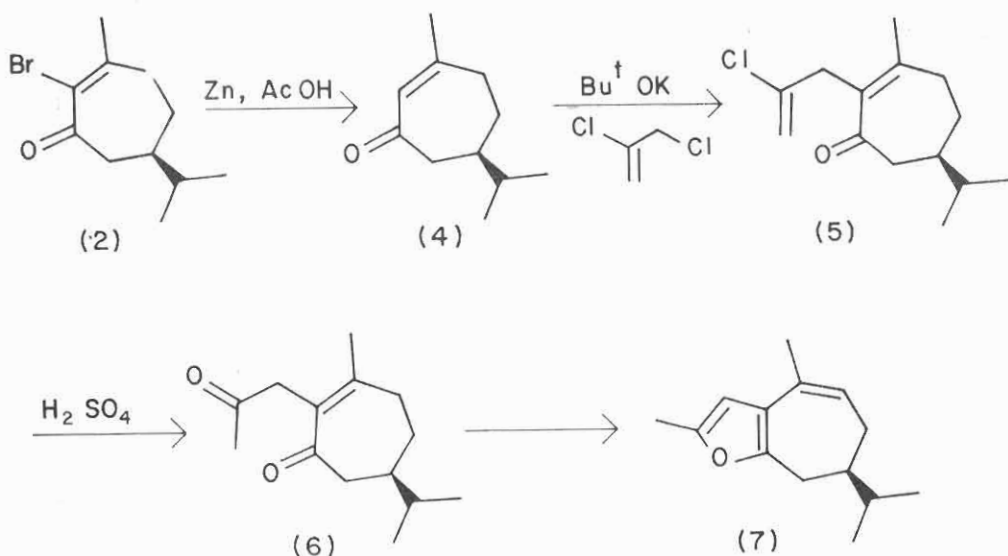


Atualmente estuda-se metodologia para transformar esta α -bromocetona (2) em guaianos (3), e dentro deste trabalho desenvolveu-se uma síntese de um furano - guaiano que ora apresenta-se nesta comunicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alquilação convencional da α -bromocetona (2) com haletos de alquila e t-butoxi-
do de potássio mostrou-se ineficaz provavelmente devido a eliminação de bromo e forma-
ção de um carbeno reativo. Assim, redução quimiosseletiva de (2) com zinco metálico em
ácido acético levou a formação da cetona α,β -insaturada (4) em 99% rendimento (esquema
2). Agora a monoalquilação convencional desta cetona (4) em condições termodinâmicas,
com 2,3-dicloropropeno e t-butoxi-
do de potássio forneceu o produto desejado (5) em 41% rendimento.

Esquema 2



Reação da 2-cloroolefina α,β -insaturada (5) com ácido sulfúrico concentrado provocou hidrólise da cloroolefina à cetona (6), que nas condições fortemente ácidas desidratou o sistema 1,4-dicarbonílico a um furano com conseqüente migração da ligação dupla. Assim foi formado, em 47% rendimento, o furano-guaiano (7), com evidente semelhança estrutural ao esqueleto básico (3) dos guaianos. Todos os compostos novos, (2), (4), (5) e (7), tiveram suas estruturas comprovadas por métodos espectroscópicos convencionais (IV, ^1H RMN e EM), após rigorosa purificação por métodos cromatográficos, e os rendimentos citados são de produto isolado.

Esta última reação de ciclização do sistema 1,4-dicarbonílico de (6) poderia em outras condições levar a formação do esqueleto básico (3) dos guaianos, sendo então uma reação de aldol. Entretanto formou-se o furano-guaiano (7) que possui uma estrutura de veramente interessante. Inicialmente nota-se que o esqueleto de (7) é de um oxa-guaiano, contendo uma ligação dupla metilada como na maioria dos guaianos naturais. A função furânica é comum nos sesquiterpenos dos grupos eudesmano, germacrano, elemmano e eremofilano, onde representa o nível de oxidação biosintética do grupo isopropílico. Enfim, a estrutura é sugestiva de atividades biológicas e portanto planeja-se preparar quantidades maiores para que se possa efetuar os ensaios biológicos necessários.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio concedido pelos órgãos de fomento à pesquisa: CNPq, FAPESP, FINEP e CAPES. O p-menteno (1) utilizado neste trabalho foi generosamente doado pelas companhias Firmenich e Cie., Suíça, e SCM Chemicals Corp., Estados Unidos.

SUMMARY

The synthesis of guaiane type sesquiterpene lactones is important due to the biological activities associated with their complex structures. The synthetic plan starts with abundant monoterpenes isolated from Brazilian essential oils. Thus p-menth-l-ene was converted into 2-bromo-6-isopropyl-3-methyl-cyclohept-2-enone by cycloaddition with dibromocarbene, ring expansion using AgNO_3 and PCC oxidation. Chemoselective reduction with zinc/acetic acid and thermodynamic alkylation in α with 2,3-dichloropropene gave a 2-chloroallyl α,β -unsaturated ketone. Treatment with concentrated sulphuric acid effected hydrolysis and dehydration to a furan fused to a cycloheptene with an oxaguaiane structures.

Referências bibliográficas

- Brocksom, T.J.; Canevarolo, E.T.; Lopes, F.T. - 1985. The Synthesis of Cycloheptane Precursors of Guaiane and Pseudoguaiane Sesquiterpenes (no prelo).
- Brocksom, T.J. & Ferreira, J.T.B. - 1981a. A Biomimetic Synthesis of α -Methylene- γ -Butyrolactones, *Synth. Commun.*, 11: 105.
- - 1981b. A Regio- and Stereo-selective Synthesis of a Monoterpene- α -Methylene- γ -butyrolactone, *Synth. Commun.*, 11: 1005.
- Fischer, N.H.; Olivier, E.J.; Fischer, H.D. - 1979. In: *The Biogenesis and Chemistry of Sesquiterpene Lactones*, em *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*, Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G.W., eds. Vienna, Springer-Verlag. v.38, p. 47-430.
- Heathcock, C.H. - 1973. In: *The Total Synthesis of Sesquiterpenes*, em *The Total Synthesis of Natural Products*. ApSimon, J. ed. New York, Wiley-Interscience. v.2, p. 197-558.
- Heathcock, C.H.; Graham, S.L.; Pirrung, M.C.; Plavac, F.; White, C.T. - 1983. In: *The Total Synthesis of Sesquiterpenes, 1970-1979*, em *The Total Synthesis of Natural Products*. ApSimon, J. ed. New York, Wiley-Interscience. v.5, p. 1-550.
- Heywood, V.H.; Harborne, J.B.; Turner, B.L. - 1977. *The Biology and Chemistry of the Composite*. London, Academic Press. 2v.
- Rodriguez, E.; Towers, G.H.N.; Mitchell, J.C. - 1976. Biological Activities of Sesquiterpene Lactones. *Phytochem.*, 15: 1573.