

Síntese assimétrica do produto natural (+)-(1S, 3R)-mutisiántol e determinação de sua configuração absoluta

Helena M. C. Ferraz (PQ)[†], Luiz F. Silva Jr.^{aq} (PQ), Graziela G. Bianco^a (PG)

luizfsjr@iq.usp.br

^aInstituto de Química, Universidade de São Paulo, 05513-970, São Paulo – SP, Brasil. [†]in memoriam.

Palavras Chave: (+)-mutisiántol, hidrogenação assimétrica, contração de anel.

Introdução

O sesquiterpeno fenólico (+)-mutisiántol (**1**) (Figura 1a) foi isolado como um único enantiômero das raízes da *Mutisia homoeantha* em 1979 por Bolhman e col.¹ No entanto, a configuração absoluta deste indano natural não foi determinada. Anteriormente, promovemos a síntese total do (±)-mutisiántol a partir do 2-metil-anisol, utilizando uma contração de anel mediada por tâlio(III) como etapa-chave.² Recentemente, apresentamos nossos resultados na obtenção do enantiômero não-natural (-)-mutisiántol, obtendo-se a tetralina (+)-**3** através da hidrogenação assimétrica de **2**, com o catalisador de Ir-PHOX **4**. Comunicamos também o sucesso obtido na obtenção de (-)-**3** utilizando-se o catalisador **5** (Figura 1b e Esquema 1).³

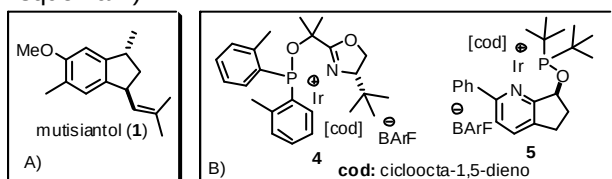
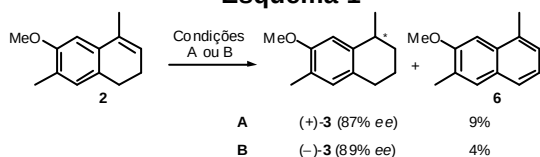


Figura 1. a) mutisiántol; b) catalisadores **4** e **5**.

Esquema 1³

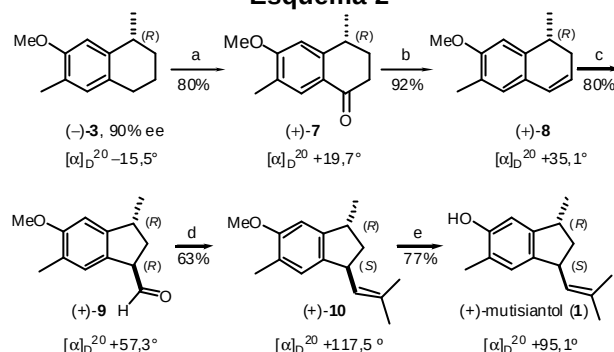


A) 2 mol% **4**, 100 atm H₂(g), CH₂Cl₂, ta, 2 h. B) 0,75 mol% **5**, 100 atm H₂(g), CH₂Cl₂, ta, 2 h.

Resultados e Discussão

A partir de (-)-**3** iniciamos a síntese de (+)-**1**, de acordo com o otimizado para a síntese de (-)-**1**. A oxidação de (-)-**3** levou à tetralona (+)-**7**, sendo que sua configuração absoluta foi atribuída como sendo (*R*) por comparação do $[\alpha]_D$ com o valor da literatura.⁴ Esta determinação permitiu elucidar a configuração absoluta do produto natural (+)-**1**. Reações subsequentes levaram à olefina (+)-**8**, que sofreu contração de anel promovida por TTN em MeCN, em alta diastereosseletividade, levando ao *trans* aldeído (+)-**9**. Reações posteriores de Wittig e de desproteção do éter metílico da olefina **10** forneceram o (+)-(1S, 3R)-**1** (Esquema 2).

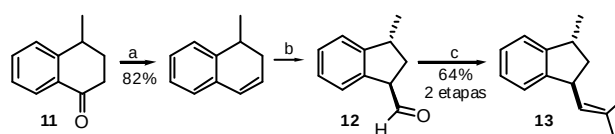
Esquema 2



Reagentes e condições: a) HOAc/H₂O, CrO₃; b) i) NaBH₄, THF/MeOH, ii) Tolueno, APTS, 71 °C; c) Ti(NO₃)₃, MeCN, 0 °C; d) 2 eq. C₃H₆PPh₃, THF, 10 °C, 40 min; e) EtSNa, 130 °C, 4 h.

Estudos de atividade biológica de (+)- e (-)-**1**, assim como de alguns intermediários assimétricos e racêmicos, como a olefina **10** e o aldeído **9**, estão sendo realizados. Decidimos sintetizar os compostos **12** e **13**, modelo do mutisiántol, para investigar a influência dos grupos do anel aromático na ação biológica. Para isso, a partir de **11** realizamos as mesmas reações já otimizadas para as sínteses do (+)- e do (-)-**1** (Esquema 3).

Esquema 3



Reagentes e condições: a) i) NaBH₄, MeOH, ii) Tolueno, APTS, 71 °C; b) Ti(NO₃)₃, MeCN, 0 °C; c) C₃H₆PPh₃, THF, 10 °C.

Conclusões

Foi possível concluir a primeira síntese assimétrica de (+)-**1** em 11 etapas e rendimento global de 14%, bem como determinar sua configuração absoluta.

Agradecimentos

Prof. Andreas Pfaltz, Marcus G. Schrems. FAPESP, CNPQ, CAPES,

(1) Bohlmann, F. *et al.* *Phytochemistry* **1979**, 18, 99.

(2) Ferraz, H. M. C. *et al.* *Tetrahedron* **2003**, 59, 5817.

(3) Ferraz, H. M. C. *et al.* 12th BMOS - PS070, Itapema - SC -2007.

(4) Chavan, S. P. *et al. Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 643.