

Estudos sobre a síntese de dois tremulanos

Shirley Muniz Machado (PG)^{1*}, Gil Valdo José da Silva (PQ)¹ *shirleymma@pg.ffclrp.usp.br

Dep. de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes n°3900, 14040-901, Ribeirão Preto-SP, Bra sil

Palavras Chave: Tremulanos, Conocenolido A, Conocenolido B, síntese.

Introdução

As lactonas sesquiterpênicas tem recebido grande atenção de pesquisadores de diversas áreas devido à lista de atividades biológicas que apresentam, destacando-se, entre outras, sua ação citotóxica e antitumoral.^{1,2}

Em 1993, da cultura líquida do fungo *Pellinus tremulae*, foram isolados compostos pertencentes a uma nova classe de sesquiterpenos denominados Tremulanos.³ Esta classe de compostos apresenta substituições nas posições 2,3,6, e 9 do anel peridroazulênico (1). Conferindo isomeria posicional com os esqueletos já conhecidos, lactarano (3) e melurano (4) (Figura 1).

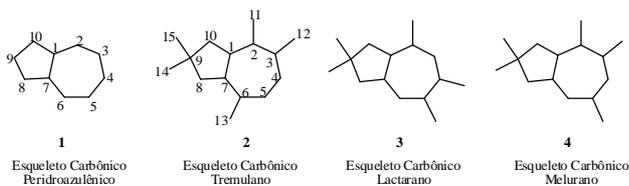


Figura 1: Esqueleto Tremulano e seus isômeros.

Recentemente, seis novos tremulanos foram isolados da cultura líquida do fungo *Conocybe siliginea*, dentre eles duas lactonas sesquiterpênicas, 5,6-seco-tremulanos,⁴ a saber: Conocenolido A (5) e Conocenolido B (6).

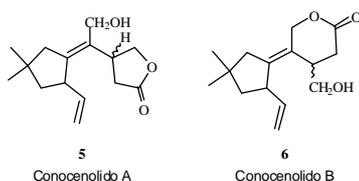


Figura 2: Lactonas sesquiterpênicas 5,6-seco-tremulanos.

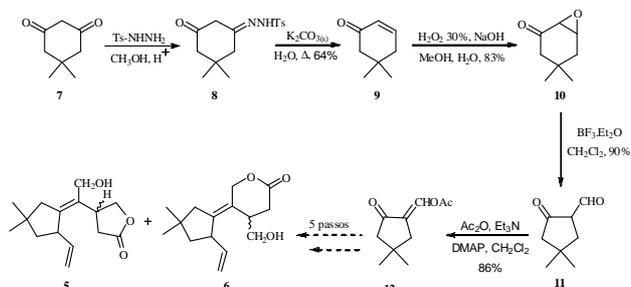
Resultados e Discussão

Uma rota sintética comum para a obtenção dos produtos naturais Conocenolido A (5) e Conocenolido B (6) está apresentada no Esquema 1.

A proposta sintética inicia com a transformação do reagente comercial 5,5-dimetilciclo-hexano-1,3-diona (7) em monotosil-hidrazona (8). Esta sob aquecimento em solução aquosa de carbonato de potássio⁵ fornece 5,5-dimetilciclo-hex-2-en-1-ona (9) com 64 % de rendimento.

O intermediário 9 submetido às condições de epoxidação⁶ de dupla conjugada à carbonila (H₂O₂ 30%, solução aquosa de NaOH e metanol) fornece a epóxi-cetona (10) com 83% de rendimento. O intermediário 10 na presença de quantidade catalítica de ácido de Lewis (BF₃.Et₂O) resulta na obtenção do β-cetoaldeído⁷ (11) com excelente rendimento (90%). O β-cetoaldeído (11) sob condições reacionais de acetilação fornece o intermediário 12 com 86% de rendimento.

Esquema 1: Rota sintética comum para a obtenção de Conocenolido A (5) e Conocenolido B (6).



Conclusões

O intermediário (*Z*)-(4,4-dimetil-2-oxociclo-pentilideno) acetato de metila (12) foi preparado a partir de 5,5-dimetilciclo-hexano-diona com rendimento global de 46%. Este intermediário será utilizado como precursor comum para a síntese dos produtos naturais Conocenolido A e Conocenolido B.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq and CAPES.

1. Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., Raccuglia, R. A., Bastow, K. F., Wu, C. C. and Lee, K. H.; *Planta Medica*, **2005**, 71, 1176-1178.
2. Rodriguez, E., Towers, G. H. N., and Mitchell, J. C.; *Phytochemistry*, **1976**, 15, 1573-1580.
3. Ayer, W. A. and Cruz, E. R.; *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 7529- 7534.
4. Liu, D. Z., Wang, F. and Liu, J. K.; *Journal of Natural Products*, **2007**, 70, 1503-1506.
5. Hiegel, G. A. and Burk, P.; *Journal of Organic Chemistry*, **1973**, 38, 3637-3639.
6. Bergman, R. and Magnusson, G.; *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51, 212-217.
7. Obuchi, K., Hayashibe, S., Asaoka, M. and Takei, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 3206-3208.