

Preparação regioseletiva de éteres cíclicos: influência de ácidos de Lewis na heterociclicização de álcoois bishomoalílicos

Claudia J.A. Avanzi (PG), Lúcia H.B. Baptistella (PQ)*, Paulo M. Imamura (PQ), Leandro V. Melo (TC)

Instituto de Química - UNICAMP, Departamento de Química Orgânica, *lhbb@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: terpenos, R(-) linalol, α(-)-bisabolol, tetraidropirano, tetraidrofurano, cicloeterificações

Introdução

Agentes quimioterápicos de uso corrente são, na sua maioria, derivados ou inspirados em substâncias de origem natural. Estudos com terpenos como o R(-)-linalol (**1a**), extraído do óleo do manjeriço (*Ocimum basilicum*), ou o sesquiterpeno α(-)-bisabolol (**1b**), abundante no óleo essencial da candeia (*Eremanthus erythropappus*), podem ser direcionados ao desenvolvimento de novas sequências sintéticas estereosseletivas para a obtenção de poliéteres cíclicos de maior complexidade. Este é o objetivo do presente trabalho que, em continuidade a projetos anteriores,¹ visa a síntese de sistemas policíclicos tetraidropirânicos (como **4**) e tetraidrofuranicos (como **5**), intermediários para obtenção de compostos análogos a antivirais e antimaláricos.

Resultados e Discussão

A utilização destes substratos naturais, caracterizados pelo sistema hidróxi-γ,δ-insaturado, permitiu a síntese dos heterociclos por reações regioseletivas de epoxidação-ciclização intramolecular. A epoxidação assimétrica das olefinas dimetiladas de **1** utilizando o método de Shi possibilitou a obtenção dos derivados **2a/2b** e **3a/3b** em seletividades condizentes ao esperado. Estes foram submetidos a reações de cicloeterificação ativadas por ácidos de Lewis,² obtendo-se os heterociclos **4** e **5** em seletividades variadas.

Esquema 1: Epoxidação e heterociclicização dos álcoois bishomoalílicos **1a** e **1b**

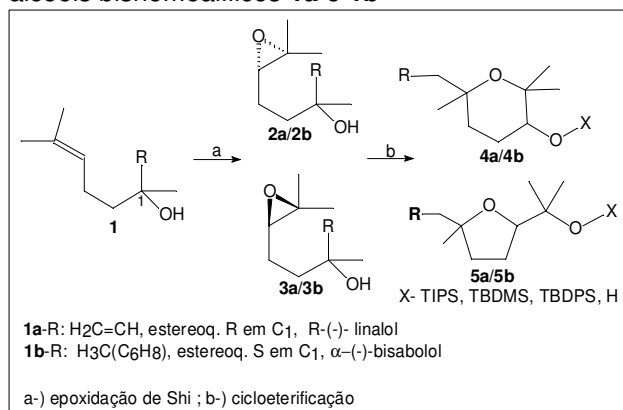


Tabela 1. Cicloeterificação do R(-)-linalol (**1a**) e do α(-)-bisabolol (**1b**)

Substrato	A. Lewis ^a	Tempo	Rendimentos (%)
1a	TIPS-OTf	45 min	4a/4b : X: TIPS; 76% 5a/5b : X: TIPS; 3%
1a	TBDMS-OTf	25 min	4a/4b : X: TBDMS; 52% ^b 5a/5b : X: TBDMS; 48%
1a	TBDPS-Cl	1,5 h	4a/4b : 5a/5b (1:2,5) X: TBDPS, 10% ^c
1a	TIPS-Cl	1,3 h	5a/5b : X: H; 71%
1b	TIPS-OTf ^d	24 h	4a/4b : X: TIPS; 11% 5a/5b : X: TIPS; 25%
1b	TBDMS-OTf	1 h	5a/5b : X: TBDMS; 32% ^e

a) reações conduzidas em CH₃NO₂/2,6-lutidina a 0°C; b) % obtida por análise de RMN ¹H; c) % obtida por CG/EM (conversão de 55%); d) reação conduzida em CH₃NO₂/2,6-lutidina a -10°C; e) conversão de 57%.

Conclusões

O trabalho desenvolvido apresentou resultados promissores na obtenção regioseletiva dos anéis tetraidropirano (THP) e tetraidrofurano (THF) a partir do R(-)-linalol (**1a**). Em sistemas onde R é mais volumoso, como é o caso do α(-)-bisabolol (**1b**), os testes efetuados levaram ao derivado tetraidrofuranico como majoritário (produto cinético), mesmo com a utilização de ácidos de Lewis impedidos, sugeridos na literatura como favoráveis à obtenção de anéis de 6 membros.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP pelo auxílio financeiro ao laboratório.

(a) Baptistella, L. H. B., Nakashima, A., Imamura, P. M., Melo, L. V. 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro, SP, **2009**; (b) Hardy, L.D., Dissertação de Mestrado, IQ-UNICAMP, dez. **2007**; (c) Giunti-Dias, A.J.L. Dissertação de Mestrado, IQ-UNICAMP, **2009**.

² Morimoto Y., Nishikawa Y., Ueba C., Tanaka T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 810-812.