

Preparação de Intermediários Avançados para a Síntese de 5,6-seco-Tremulanos.

Shirley Muniz Machado (PG)* e Gil Valdo José da Silva (PQ)

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, Brasil

* Tel.: +55 (016)-36023879 Fax: +55 (016)-36024838 e-mail: shirleymma@pg.ffclrp.usp.br

Palavras Chave: 5,6-seco-tremulano, lactona sesquiterpénica, síntese de produtos naturais.

Introdução

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

A uma nova classe de lactonas sesquiterpénicas apresentando um esqueleto 5,6-seco-tremulano, pertencem os produtos naturais Conocenolido A (**1**) e Conocenolido B (**2**).³ cujas estruturas são apresentadas na figura 1.

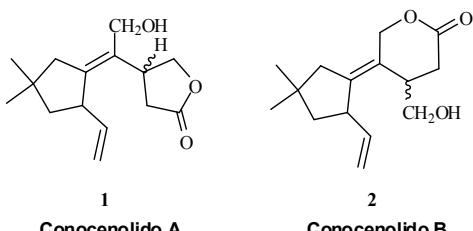


Figura 1: Conocenolido A (**1**) e Conocenolido B (**2**).

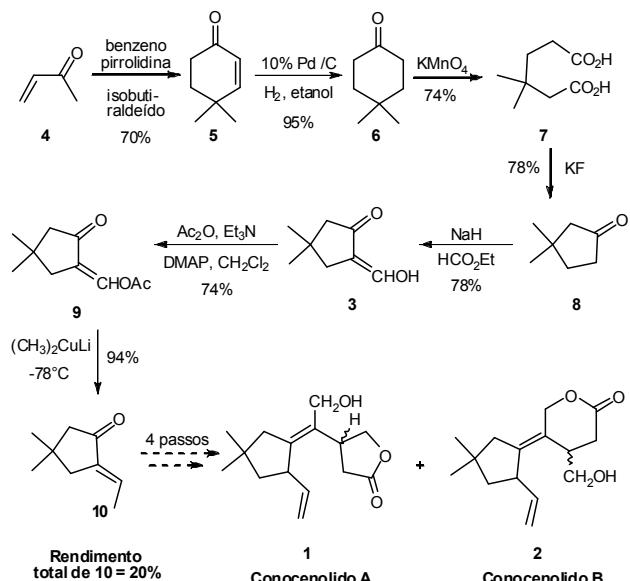
A síntese dos compostos **1** e **2** apresenta desafios interessantes relacionados à estereoseletividade das reações, destacando-se a formação de ligações duplas tetrassubstituídas, que é um problema não completamente dominado na literatura.⁴

Resultados e Discussão

O esquema sintético proposto para a preparação de **1** e **2** é baseado na utilização do intermediário **3** que apresenta o anel de ciclopentano adequadamente substituído. Dentre as alternativas para a preparação do composto **3** decidimos um método descrito por Stephen e Turner⁵ (etapas iniciais do esquema 1). Deste modo, a cetona metílica e vinílica (**4**) foi transformada em 4,4-dimetilciclo-hex-2-enona (**5**) com 70% de rendimento. A hidrogenação catalítica da ligação dupla C=C do composto **5** produziu a 4,4-dimetil-ciclo-hexanona (**6**) com 95 % de rendimento. Posteriormente o composto **6** tratado com solução alcalina de KMnO₄ forneceu o diácidio **7** com 74 % de rendimento. Este sob aquecimento na presença de KF anidro forneceu a cetona **8** com 78% de rendimento. A cetona **8** foi formilada, resultando em **3** com 78% de rendimento.

Em seguida, o composto **3** foi acetilado utilizando anidrido acético, trietilamina e DMAP a 0°C, o que resultou no composto **9** com 74% de rendimento. Posteriormente, o composto **9** foi tratado com dimetilcuprato de lítio resultando no intermediário **10** com 94% de rendimento.

Esquema 1: Rota sintética para obtenção de Conocenolido A (**1**) e Conocenolido B (**2**).



Conclusões

O composto **10**, que é um intermediário avançado da síntese de 5,6-seco-tremulanos, foi obtido com bom rendimento global. Este composto será utilizado como material de partida em estudos de reações de olefinação visando a obtenção 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. e Lee, K. H.; *Planta Med.* **2005**, 71, 1176-1178.

² Rodriguez, E., Towers, G. H. N., e Mitchell, J. C.; *Phytochemistry* **1976**, 15, 1573-1580.

³ Liu, D. Z., Wang, F. e Liu.; J. K.; *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1503-1506.

⁴ Negishi, E.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C. e Hattori, H.; *Acc. Chem. Res.*; **2008**, 41, 1474-1485.

⁵ Stephen, W. R. e Turner, R. B.; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2870-2873.