

tions of Tellurium Reagents", A ser publicado em "Synthesis".

- 60 N. Petragnani e M. M. Campos, *Organometal. Chem. Rev.*, **2**, 61 (1967).
- 61 N. Petragnani, *Annals of The New York Academy of Sciences*, **192**, 10 (1972).
- 62 N. Petragnani, *Tetrahedron*, **11**, 15 (1960).
- 63 N. Petragnani e M. M. Campos, *Anais Assoc. Brasil. Quim.*, **22**, 3 (1963).
- 64 N. Petragnani, *Chem. Ber.*, **96**, 247 (1963).
- 65 D. Seebach e A. K. Beck, *Chem. Ber.*, **108**, 31 (1975).
- 66 H. Rheinboldt e N. Petragnani, *Chem. Ber.*, **89**, 1270 (1956).
- 67 N. Petragnani, J. V. Comasseto e N. H. Varella, *J. Organometal. Chem.*, **120**, 375 (1976).
- 68 N. Petragnani, L. Torres e K. J. Wynne, *J. Organometal. Chem.*, **92**, 185 (1975).
- 69 L. Torres, "Novas Espécies Aniônicas do Telúrio e Teluretos Orgânicos Assimétricos", Tese de Doutorado, apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1973.
- 70 N. Petragnani, L. Torres, K. J. Wynne e D. J. Williams, *J. Organometal. Chem.*, **76**, 241 (1974).
- 71 L. Torres, "Novas Espécies Aniônicas do Telúrio (IV)", Dissertação de Mestrado, apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1972.
- 72 J. V. Comasseto, "Novas Espécies Aniônicas do Telúrio (IV)", Dissertação de Mestrado, apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, 1975.
- 73 N. Petragnani, L. Torres, K. J. Wynne e W. Maxwell, *J. Organometal. Chem.*, **55**, 295 (1973).
- 74 N. Petragnani, J. V. Comasseto e Y. Kawano, *J. Inorg Nucl. Chem.*, **38**, 608 (1976).
- 75 N. Petragnani e G. Vicentini, *Boletim 249, Química 5: 75. Universidade de São Paulo*, 1959.
- 76 J. V. Comasseto, J. T. B. Ferreira e J. A. Fontanilas, *J. Organometal. Chem.*, **000** (1984).
- 77 M. M. Campos, N. Petragnani e C. Thomé, *Tetrahedron*, **5** (1960).
- 78 M. M. Campos, E. L. Suranyi, H. de Andrade e N. Petragnani, *Tetrahedron*, **20**, 2797 (1964).
- 79 M. M. Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron*, **18**, 527 (1962).
- 80 M. M. Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron Lett.*, **11** (1959).
- 81 M. M. Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron*, **18**, 527 (1962).
- 82 J. V. Comasseto e N. Petragnani, *Synth. Commun.*, **13**, 889 (1983).
- 83 J. V. Comasseto, F. A. Carvalho e N. Petragnani, Resultados não publicados.
- 84 N. Petragnani, *Tetrahedron*, **12**, 219 (1961).

SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS SESQUITERPÊNICOS

Helena M. C. Ferraz

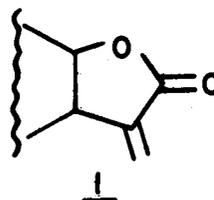
Gil V. J. da Silva

Instituto de Química da
Universidade de São Paulo
Caixa Postal 20.780 – São Paulo, SP

1. Sínteses de α -metileno- γ -lactonas

1.1. Introdução

Diversos produtos naturais sesquiterpênicos apresentam em sua estrutura o agrupamento α -metileno-lactona **1**

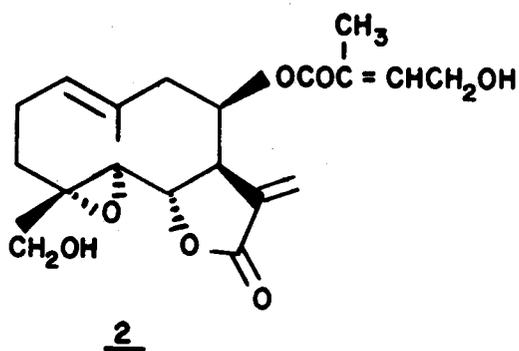


Essas lactonas sesquiterpênicas apresentam algumas propriedades biológicas interessantes, dentre as quais se destaca a atividade anticarcinogênica, o que confere um grande interesse ao estudo desta classe de substâncias. Sua ação citotóxica está intimamente relacionada, conforme provado por vários pesquisadores, com a presença em sua estrutura da mencionada unidade funcional **1**. A capacidade deste sistema de atuar como centro reativo é atribuída a uma reação de adição tipo Michael por nucleófilos biológicos^{2,3,4}.

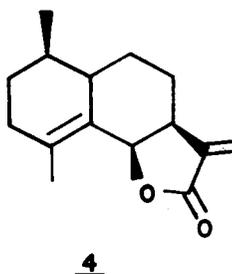
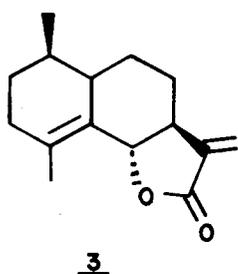
Tais lactonas pertencem a uma classe de terpenóides que é formada pela condensação de três unidades isoprênicas, sendo que a maioria delas é encontrada em plantas da família das Compostas⁵. Na biossíntese, o anel lactônico é obtido com estereoquímica definida durante a ciclização e as transformações oxidativas. A grande variedade dessas substâncias se deve não só aos diversos tipos possíveis de esqueletos, mas predominantemente a variações do padrão de oxidação dentro de cada uma dessas estruturas.

Com relação a sua estrutura, as lactonas sesquiterpênicas podem ser divididas em vários grupos, de acordo com seu tipo de esqueleto carbônico⁶. Destes, citaremos aqui apenas aqueles mais representativos (ou seja, os mais abundantes), dos quais, de uma certa maneira, derivam todos os outros: as germacranolidas, as eudesmanolidas e as guaianolidas.

As germacranolidas, que se caracterizam por possuírem um anel carbônico de 10 membros, podem ser representadas pela Eupahissopina **2**⁷, substância com atividade citotóxica:

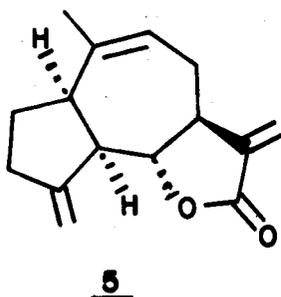


As eudesmanolidas possuem dois anéis de 6 membros fundidos, e por isso são chamadas também de perhidronaftalenos. Apenas a título de exemplo, já que são inúmeros os produtos naturais que se enquadram nesta classe, citaremos dois que consideramos bastante ilustrativos: a Arbusculina 3^8 e a Frulanolida 4^9 , substâncias que se caracterizam por provocar reações alérgicas cutâneas, são exemplos de estruturas contendo a γ -lactona ligada ao anel ciclohexânico através de junção *trans* e *cis*, respectivamente.

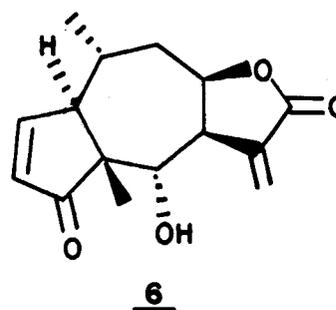


Relacionado com as eudesmanolidas, existe um grupo restrito de lactonas denominadas Baquenolidas^{10,11}, cujo esqueleto apresenta a peculiaridade de possuir uma junção espiro, além de conter a dupla ligação em posição β -carbonílica, e do qual trataremos separadamente mais adiante.

Enfim, temos as guaianolidas, que são compostos contendo anéis carbocíclicos de 5 e 7 membros, e por isso também denominados perhidroazulenos. Como exemplo desta classe, escolhemos a Eremantina 5^{12} , substância isolada de plantas brasileiras e que possui a propriedade de inibir a penetração da cercária do *Schistosoma mansoni* na pele.



Possuindo um esqueleto carbônico semelhante ao das guaianolidas, diferenciado apenas na posição de um grupo metila, existem as pseudoguaianolidas, grupo que contém um número bastante significativo de lactonas isoladas. A substância anticarginogênica Helenalina 6^{13} é um dos representantes mais estudados deste grupo, também chamado de classe das Helenanolidas.



Considerando o grande interesse que existe pela química de α -metileno-lactonas, conclui-se ser conveniente o estudo de novos caminhos sintéticos que venham complementar, ampliar ou modificar os métodos já existentes, tornando-os assim de aplicação mais geral ou, então, mais simples e econômicos. Com este intuito, foram desenvolvidos em nosso grupo alguns projetos de síntese da unidade estrutural α -metileno- γ -lactona 1, seja a nível de modelos, seja como parte da síntese de um produto natural.

Destes projetos de pesquisa resultaram duas dissertações de mestrado^{14,15} e três teses de doutoramento^{16,17,18}, sendo que um outro trabalho encontra-se ainda em fase de desenvolvimento¹⁹.

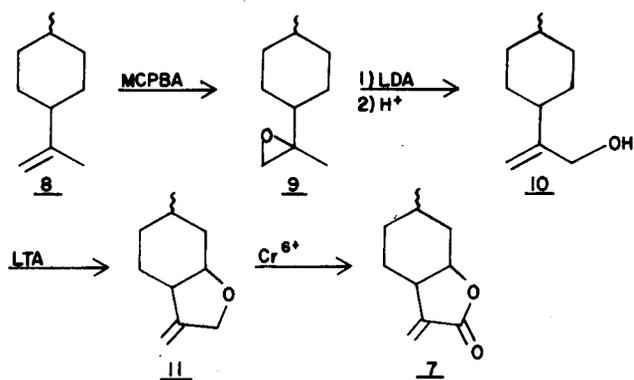
Discutiremos a seguir cada um dos trabalhos realizados.

1.2. Sínteses de modelos utilizando como matéria-prima um monoterpeno natural abundante

O primeiro trabalho efetuado¹⁴ consta da síntese da α -metileno- γ -lactona monoterpênica 7 (isômeros *cis* e *trans*), usando como material de partida o p-menteno 8; seu objetivo era demonstrar a viabilidade de transformação do grupo isopropenílico, encontrado em uma grande variedade de p-mentenos naturais, na função α -metileno- γ -lactona.

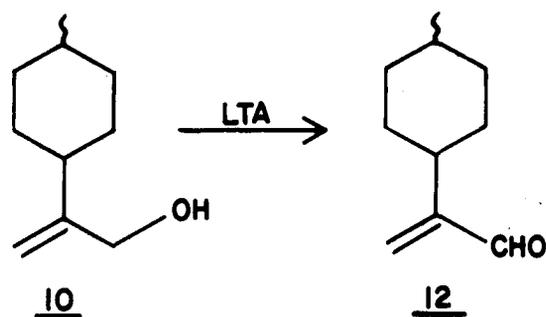
A proposta inicial consistia numa série de oxidações sucessivas do grupo isopropenílico, constituindo, provavelmente, uma transformação biomimética (Esquema 1). O material de partida 8 foi obtido por redução da dihidrocarvona.

ESQUEMA 1



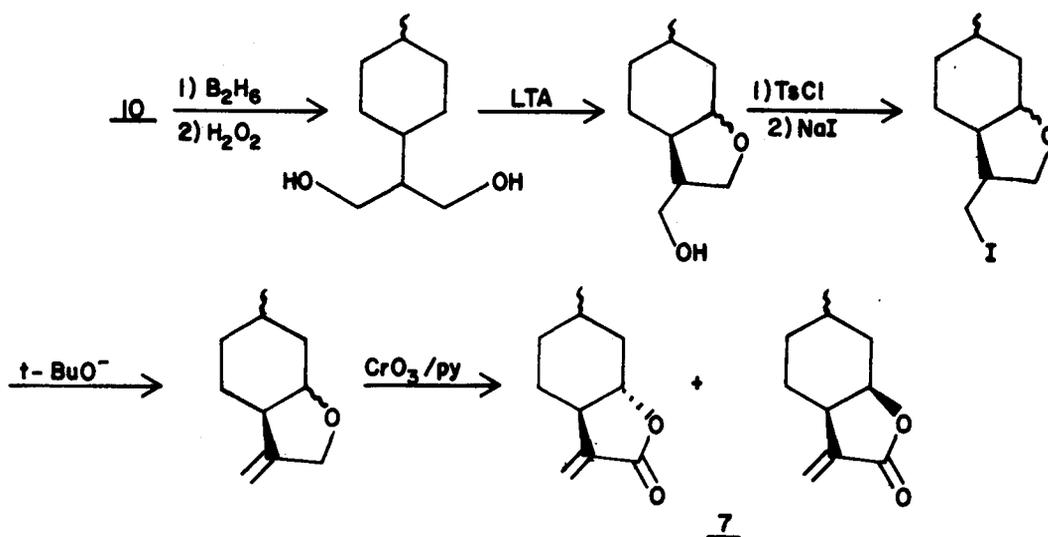
Entretanto, a reação de ciclização do álcool alílico 10 com LTA (tetra-acetato de chumbo) não forneceu

o éter 11 esperado; o produto principal foi o aldeído correspondente 12:

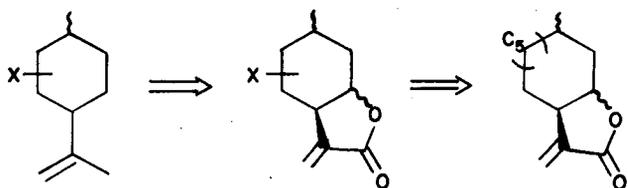


Em vista disso, várias modificações foram tentadas, tendo-se finalmente obtido a lactona 7 pela sequência mostrada no Esquema 2.

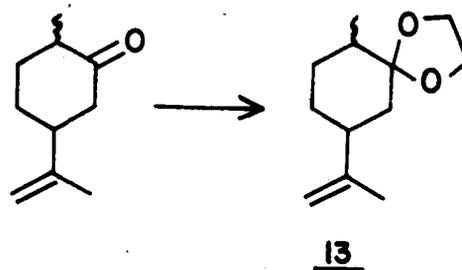
ESQUEMA 2



O mesmo caminho sintético foi posteriormente aplicado¹⁶ à síntese de uma lactona monoterpênica mais complexa, contendo um grupo funcional que poderia ser utilizado para a incorporação de mais 5 carbonos à sua estrutura, proporcionando, assim, a obtenção de α -metileno- γ -lactonas sesquiterpênicas.

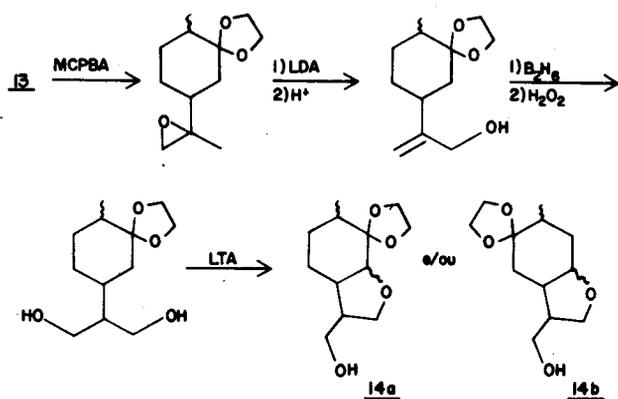


A matéria-prima escolhida para esta síntese foi a dihidrocarvona, cuja carbonila foi protegida sob forma de cetal.



A partir deste cetal, a seguinte sequência de transformações químicas foi efetuada (Esquema 3).

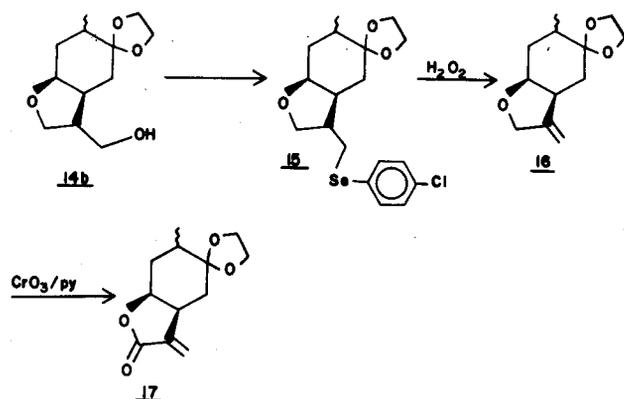
ESQUEMA 3



A razão de se esperar uma possível mistura de regio e estereoisômeros do álcool-éter *14* é que esse provém de um diol por ciclização com LTA. Entretanto, uma análise detalhada deste produto (rmn, cgl, etc.) demonstrou ser o isômero *14b* o principal produto da reação.

Uma vez obtido *14*, a etapa seguinte consistia na eliminação de H_2O , para fornecer a dupla ligação exocíclica. Sabe-se que a eliminação direta de álcoois primários é relativamente difícil, envolvendo condições drásticas, e uma das maneiras de contornar o problema consiste em transformar o grupo hidroxila em melhor "leaving-group". O composto *14* foi então transformado no seleneto *15*, o qual, por tratamento com H_2O_2 , forneceu a olefina *16*. O produto final *17* foi obtido, após se testarem vários reagentes oxidantes, pelo tratamento de *16* com $CrO_3 \cdot 2py$ (Esquema 4). A análise espectral da lactona *17* mostrou ser esta o isômero *cis*, e provou também estar correta a estrutura anteriormente atribuída ao intermediário *14b*.

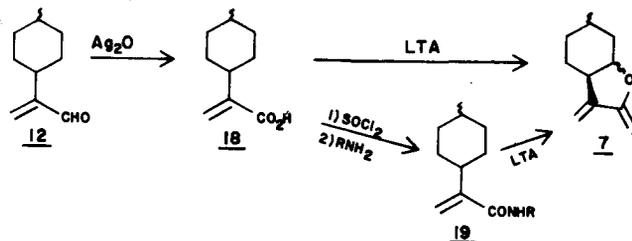
ESQUEMA 4



Deve-se mencionar ainda um terceiro trabalho¹⁵ que foi baseado nos mesmos princípios sintéticos acima discutidos, e cujo objetivo era utilizar o aldeído *12* (já obtido

anteriormente pelo tratamento do álcool *10* com LTA) para obtenção da α -metileno- γ -lactona monoterpênica *7*. No esquema 5 são mostradas as transformações planejadas neste trabalho.

ESQUEMA 5



O ácido *18* deveria ser lactonizado por processos termolíticos ou fotoquímicos envolvendo tetra-acetato de chumbo (LTA). As amidas *19*, derivadas de *18*, poderiam eventualmente substituir o ácido na etapa de ciclização, aplicando-se uma reação fotoquímica descrita para amidas saturadas²⁰.

Entretanto, a aplicabilidade desta reação, tanto ao ácido *18* como às amidas α, β -insaturadas *19* mostrou-se inviável, não se conseguindo obter, por este método, o produto final desejado *7*.

1.3. Síntese de modelos utilizando reagentes orgânicos de selênio

Um segundo tipo de projeto, visando à formação específica de α -metileno- γ -lactonas com junção *cis* ou *trans*, bem como à aplicação de reagentes orgânicos de selênio, foi desenvolvido em uma tese de doutoramento¹⁷.

Uma grande parte dos métodos descritos na literatura consiste da α -metilação de lactonas pré-formadas e, portanto, com a estereoquímica já definida na junção dos anéis. Em um segundo grupo de métodos, enquadram-se aqueles onde a construção do anel lactônico se faz posteriormente à introdução da unidade metilênica^{21,22,23}.

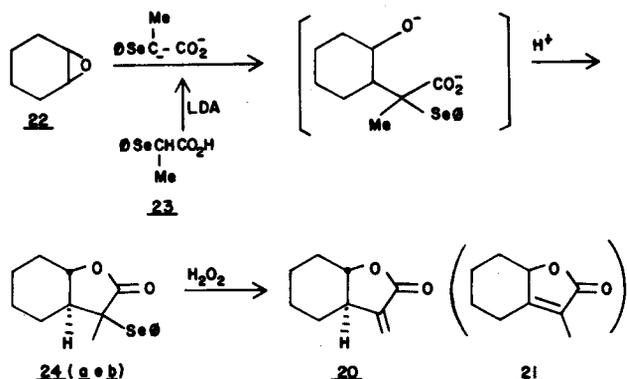
Nos esquemas sintéticos planejados no trabalho em discussão, dois critérios básicos, comuns a ambos os modelos (*cis* e *trans*) foram considerados: primeiro, o emprego de seleneto como precursor imediato da dupla ligação, levando em conta a constante preocupação de nosso grupo com a química orgânica do selênio, bem como sua crescente aplicação em química sintética²⁴; segundo, a formação de um anel lactônico já contendo todos os elementos necessários à obtenção da dupla ligação. Neste caso, o grupamento $\phi Se-$ poderia atuar, também, como protetor da dupla terminal em um sistema carbonílico α, β -insaturado.

Desta maneira, três sínteses foram realizadas, as quais serão comentadas a seguir:

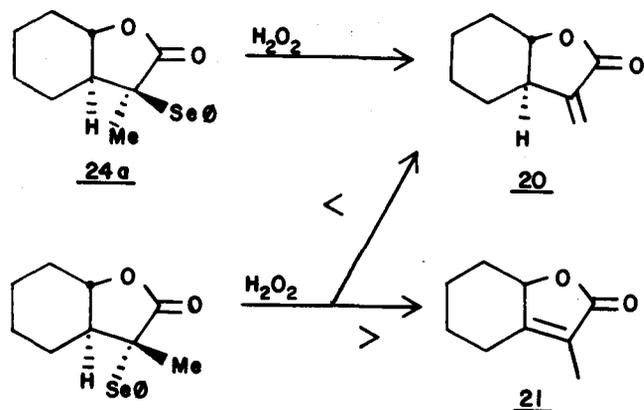
1.3.1. Síntese da α -metileno- γ -lactona trans 20

Este caminho sintético consistiu da construção, em apenas duas etapas, do modelo 20, conforme se mostra no esquema 6.

ESQUEMA 6



Utilizando como material de partida o epóxido 22 (facilmente acessível a partir do ciclohexano), obteve-se a α -metil- α -fenilseleno-lactona 24, pela reação de abertura nucleofílica de 22 com o diânion do ácido-2-fenilseleno propiônico 23. É interessante notar que, nessa etapa, esperava-se a formação de uma mistura isomérica em relação ao carbono α -carbonílico e, entretanto, houve formação quase que exclusiva de somente um dos isômeros (24a). Este fato foi evidenciado por análise espectral do produto obtido e confirmado na etapa subsequente, quando o tratamento de 24 com H₂O₂ forneceu a lactona desejada 20 numa proporção de 9 : 1 em relação ao seu isômero com dupla endocíclica 21, que seria o principal produto da reação de oxidação-eliminação do isômero 24b (devido à eliminação *syn* de selenóxidos):



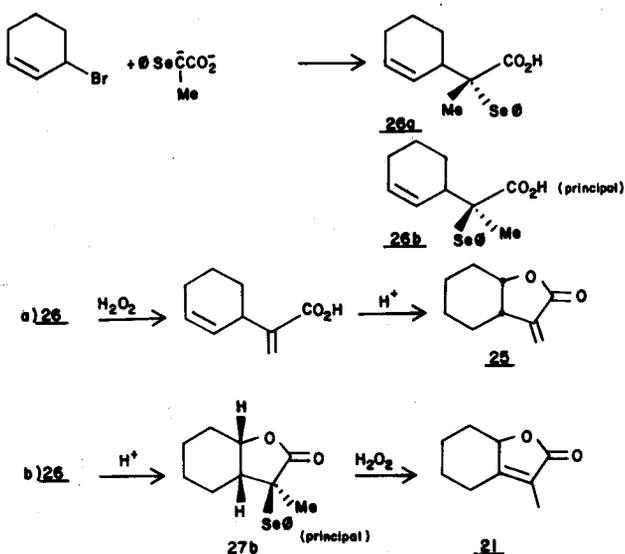
1.3.2 Síntese da α -metileno- γ -lactona cis 25: método a

O primeiro caminho sintético planejado para a construção da cis-lactona 25 emprega como intermediário-chave o ácido γ, δ -insaturado 26, obtido pela reação entre o 3-bromociclohexeno e o diânion do ácido 2-fenilseleno propiônico 23 (portanto, o mesmo *sinton* utilizado no método descrito em 1.3.1.).

À semelhança dos resultados obtidos na preparação da lactona *trans* 24, esta reação forneceu dois isômeros, porém com grande predominância de um deles (proporção de 9 : 1, por cgl).

A partir de 26, duas sequências foram efetuadas, sendo que uma delas (sequência a) forneceu o produto final desejado com ótimos rendimentos, ao passo que a outra (sequência b) levou predominantemente à formação da lactona com dupla endocíclica 21. Estes resultados (juntamente com outros estudos, efetuados paralelamente, sobre iodolactonização) permitiram a atribuição da estereoquímica correta tanto aos isômeros 26a e 26b, como aos isômeros a e b da lactona 27. As reações encontram-se resumidas no Esquema 7.

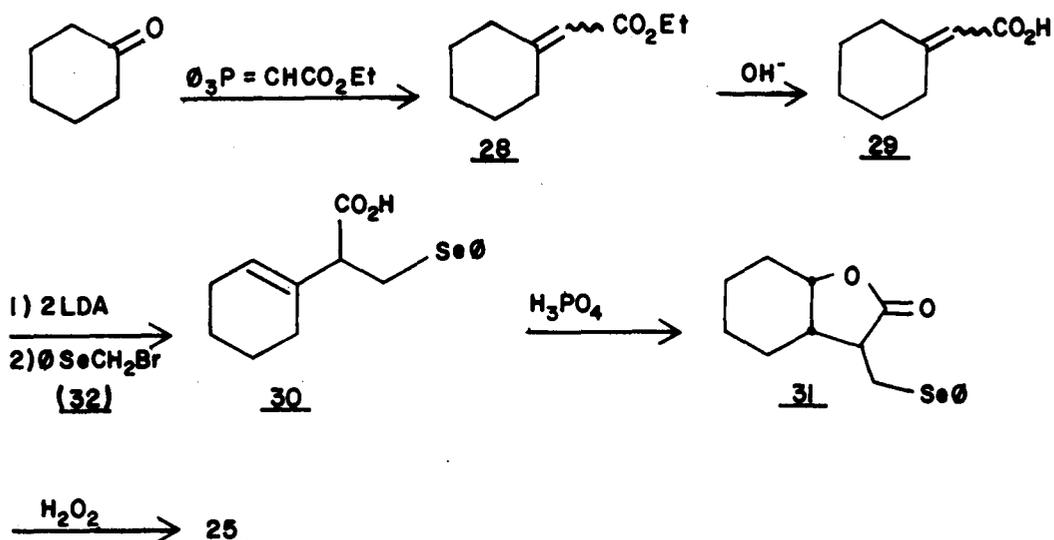
ESQUEMA 7



1.3.3. Síntese da α -metileno- γ -lactona cis 25: método b

O segundo caminho sintético efetuado para a construção da cis-lactona 25 envolve um precursor que possui o grupo ϕ Se- em posição β -carbonílica, o que oferece a vantagem óbvia de evitar a formação do isômero endocíclico indesejado. O Esquema 8 resume as reações efetuadas.

ESQUEMA 8



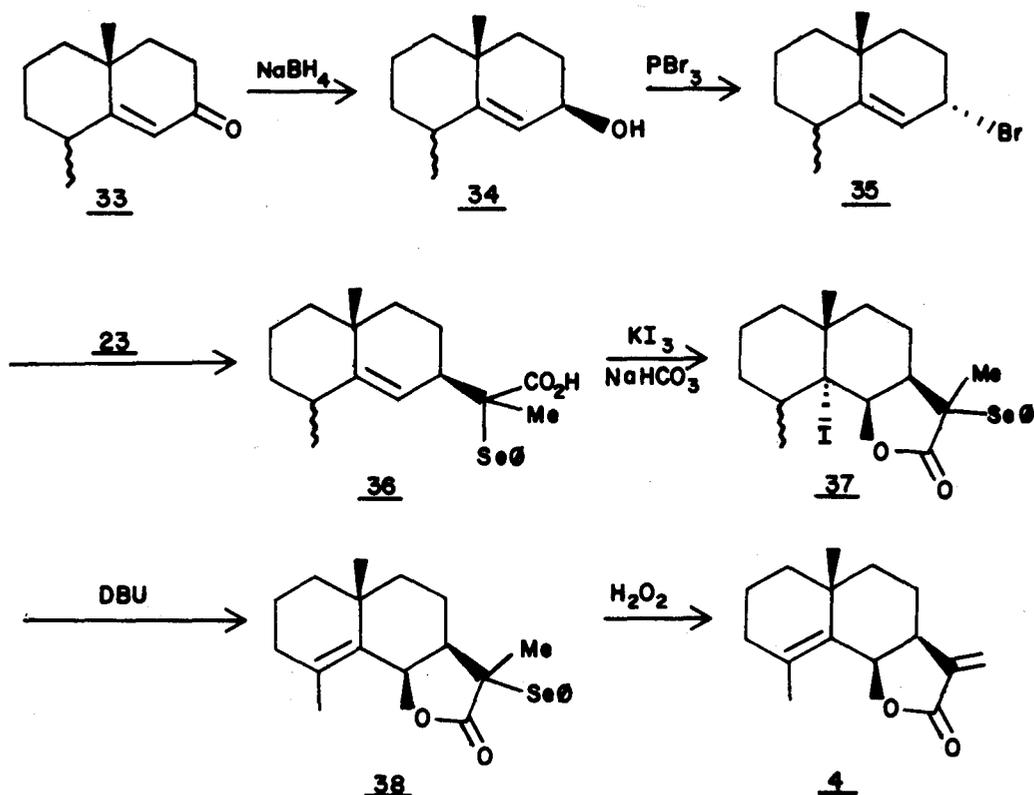
1.4. Síntese Total da Frulanolida

O ciclohexilideno-acetato de etila 28 foi preparado pela reação de Wittig entre ciclohexanona e carboximetileno-trifenilfosforana. Hidrólise básica deste, seguida de α -alquilação desconjugativa com $\text{OSe}-\text{CH}_2\text{Br}$ (32), forneceu o ácido β, γ -insaturado 30. Lactonização em meio ácido e posterior eliminação de selenóxido do intermediário 31 levou à formação da *cis*-lactona desejada 25.

Com base nos estudos efetuados para a preparação do modelo 25 (método *a*, descrito em 1.3.2.) a substância natural Frulanolida 4 foi sintetizada recentemente em nosso laboratório¹⁸. Deve-se salientar aqui que esta é, até onde sabemos, a primeira síntese total de uma lactona sesquiterpênica efetuada no Brasil.

A seqüência sintética desenvolvida neste trabalho está resumida no Esquema 9 abaixo.

ESQUEMA 9



A estratégia básica deste caminho sintético consiste na construção do intermediário-chave **36**, que possui todas as funcionalidades necessárias para sua posterior conversão no produto desejado **4**. Assim, partindo-se da octalona **33** – que é obtida por uma reação de anelação de Robinson entre 2,6-dimetilciclohexanona e metilvinilcetona²⁵ – o ácido **36** foi preparado em 3 etapas: redução de **33** com borohidreto de sódio forneceu preferencialmente o álcool pseudo-equatorial **34**; sua reação com PBr_3 levou ao brometo pseudo-axial **35**; uma nova inversão na configuração em C-7, pela reação de **35** com o diânion do ácido **23**, forneceu o intermediário-chave **36** com o

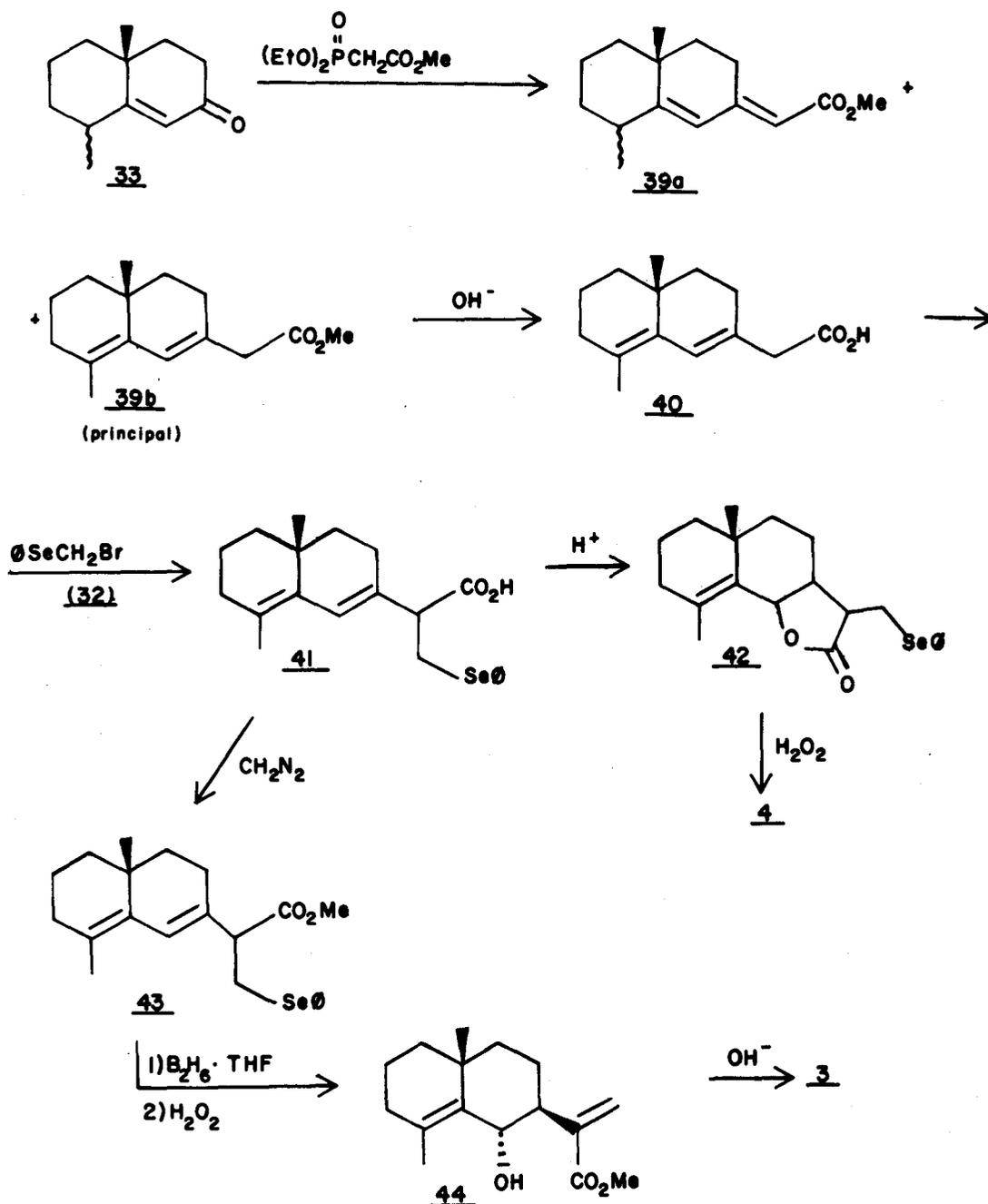
grupo substituinte em posição pseudo-equatorial (estereoquímica correta para a obtenção do produto final).

Iodolactonização de **36**, seguida de eliminação de HI, forneceu a lactona **38** que foi, por sua vez, transformada em Frulanolida por tratamento com $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$.

1.5. Síntese em Desenvolvimento

Os estudos efetuados para a síntese do modelo **25** (método *b*, descrito em 1.3.3.) estão atualmente sendo aplicados à síntese da Arbusculina B **3** e da Frulanolida **4**, conforme mostrado no Esquema 10 abaixo¹⁹.

ESQUEMA 10

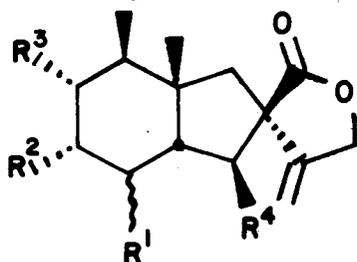


O ácido 41, intermediário comum à construção tanto da *Frulanolida* (lactonização em meio ácido e eliminação de selenóxido) como da *Arbusculina B* (esterificação, hidroboração com concomitante eliminação de selenóxido, e hidrólise do éster), foi preparado em 3 etapas a partir da mesma octalona 33 utilizada para a síntese descrita no item 1.4. Reação de Horner entre a octalona 33 e fosfonato forneceu os ésteres isoméricos 39a e 39b, numa proporção de 1 : 4, respectivamente; hidrólise seletiva desta mistura levou à obtenção do ácido 40 puro, que foi então alquilado com $\text{OSe}-\text{CH}_2\text{Br}$ para fornecer o intermediário-chave 41. As etapas finais do Esquema 10 estão atualmente sendo estudadas.

2. Síntese de β -metileno-lactonas: Baquenolidas

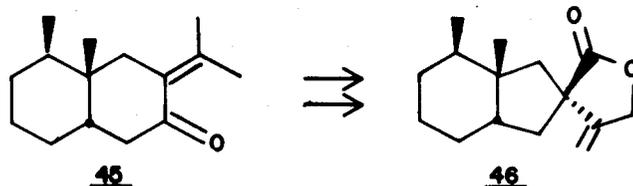
2.1. Introdução

As baquenolidas^{1,9,11} constituem um grupo de lactonas sesquiterpênicas que apresentam como peculiaridade estrutural um grupamento espiro- β -metileno- γ -lactônico, cuja estrutura básica é a seguinte:



Os grupos metilas em *cis* e a junção *cis* dos anéis aparecem também em compostos de um outro grupo de ses-

quiterpenos chamados eremofilanos, sendo estes considerados os precursores biogênicos^{2,6} das baquenolidas:



As eremofilanolidas, por sua vez, são consideradas biogênicamente derivadas das eudesmanolidas^{2,7}. Desta forma, fica demonstrada a situação das baquenolidas na classificação geral das lactonas sesquiterpênicas.

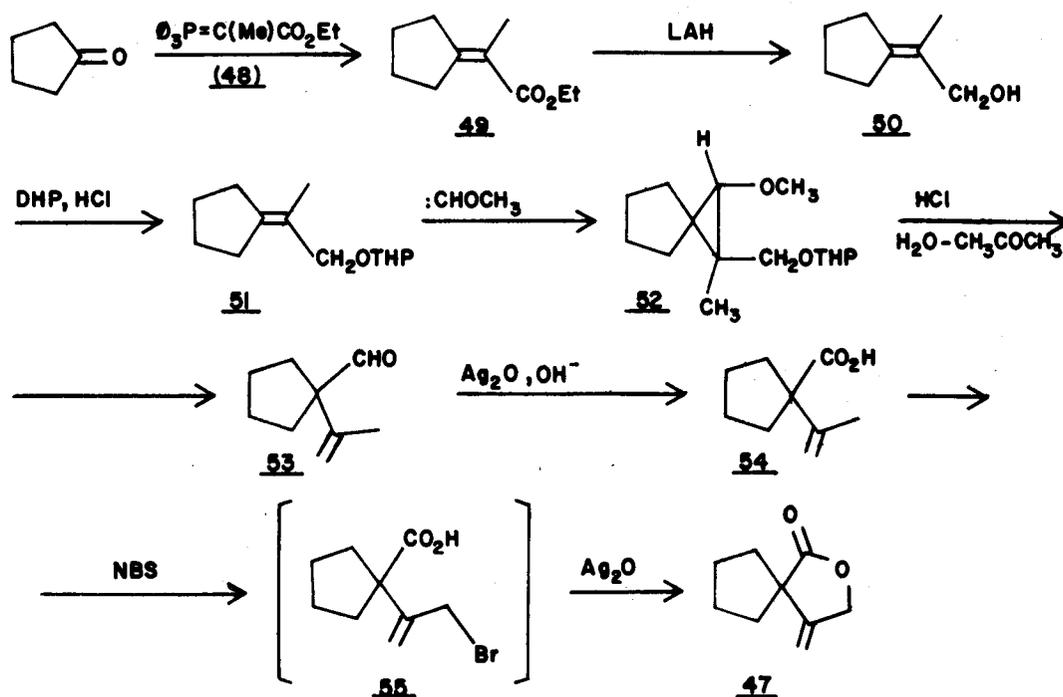
As baquenolidas foram isoladas de várias plantas da família das compostas⁵, muitas delas conhecidas por suas propriedades antitussivas e pépticas. Há ainda controvérsias a respeito de uma possível atividade citotóxica da baquenolida A (46)^{2,8,2,9}.

2.2. Espiro- β -metileno-lactonas: síntese de um composto modelo

Além das possíveis propriedades biológicas, as baquenolidas apresentam uma estrutura interessante do ponto de vista sintético, como por exemplo o grupamento espiro-lactona. Assim, foram realizadas em nossos laboratórios algumas sínteses do composto modelo 47, tendo em vista uma posterior síntese total da baquenolida A. Deste trabalho resultaram duas dissertações de mestrado^{30,31} e duas teses de doutoramento^{32,33}.

2.2.1. Síntese de 47: método a³⁰

ESQUEMA 11

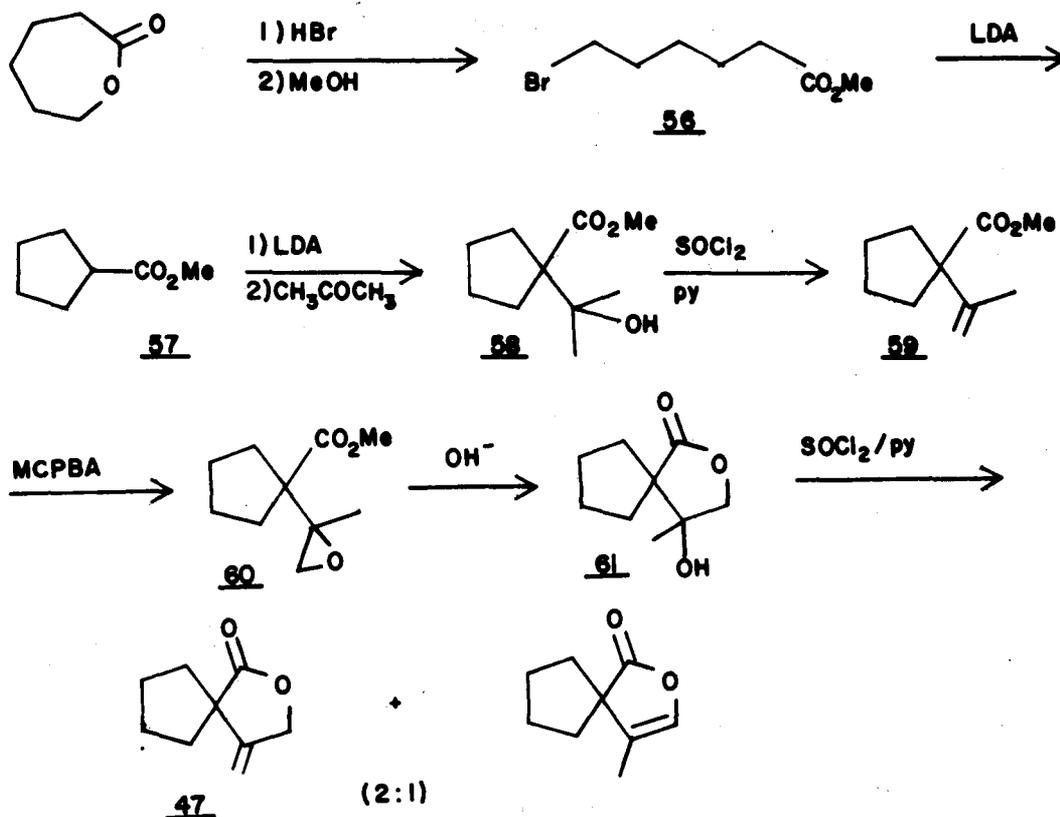


A reação de Wittig entre ciclopentanona e a fosforana 48, seguida da redução do éster resultante 49 com LiAlH_4 forneceu o álcool 50, o qual foi protegido na forma de éter tetra-hidropirânico. A adição de metóxi-carbeno (gerado *in situ* pelo tratamento de diclorometil-metil éter com metil-lítio) à dupla olefínica do composto 51

forneceu o ciclopropano 52. A fragmentação do ciclopropano 52 com HCl , e a oxidação do aldeído formado levou ao ácido β, γ -insaturado 54. Esse ácido foi lactonizado via brometo alílico fornecendo a β -metilenolactona 47.

2.2.2. Síntese de 47: método b³¹

ESQUEMA 12

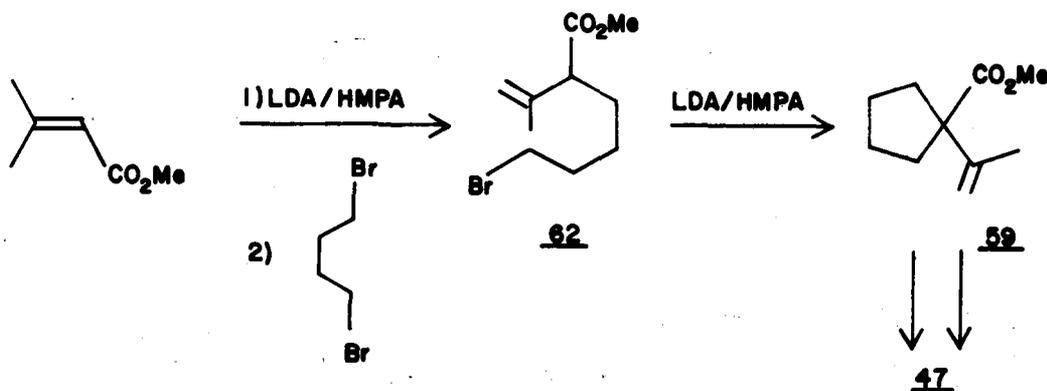


A matéria-prima utilizada nesta síntese foi ϵ -caprolactona, que tratada com HBr gasoso e MeOH forneceu o ω -bromo-éster 56. O composto 56 tratado com LDA sofre uma alquilação intramolecular resultando no éster 57. A reação de condensação entre o enolato do éster 57 e acetona forneceu o álcool 58, que foi a seguir desidratado. A epoxidação da ligação dupla do éster insaturado

59 forneceu o composto 60. O tratamento de 60 com NaOH levou à hidróxi-lactona 61, que por desidratação forneceu uma mistura de lactonas insaturadas com predominância do composto com a ligação dupla exocíclica: a β -metilenolactona 47.

2.2.3. Síntese de 47: método c³⁴

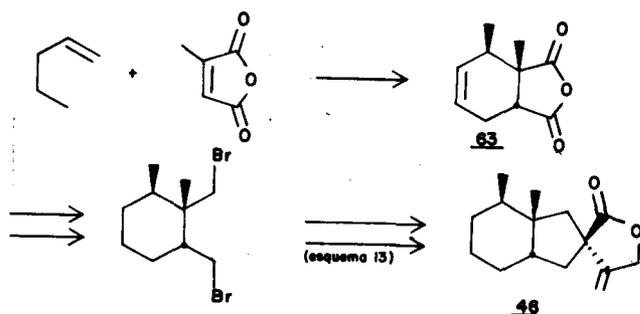
ESQUEMA 13



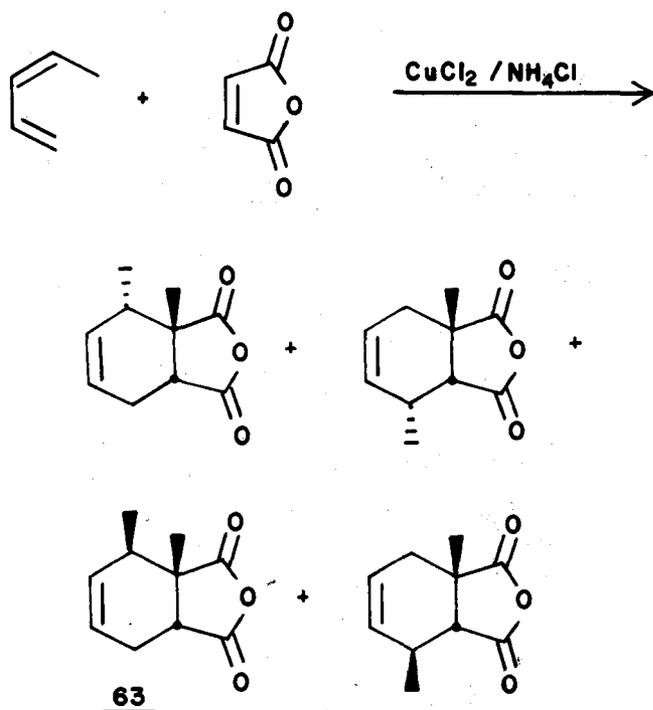
A alquilação de β,β -dimetilacrilato de metila com 1,4-dibromobutano forneceu o composto 62, o qual através de uma alquilação intramolecular resultou no éster insaturado 59. A transformação do composto 59 na β -metilenolactona 47 pôde ser feita empregando reações apresentadas nos Esquemas 11 e 12.

2.3. Reações de Diels-Alder ³²

O composto modelo cujas sínteses apresentamos na seção 2.2 constitui formalmente uma parte da molécula da baquenolida. A síntese da outra parte da molécula foi estudada através de reações de Diels-Alder. Essa reação permite obter numa única etapa, três dos quatro centros assimétricos da baquenolida. A síntese total da baquenolida A poderia então ser completada de acordo com o seguinte esquema:



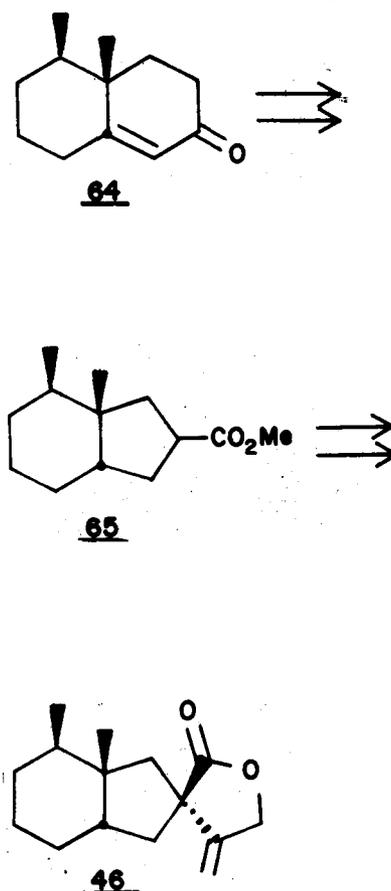
A reação entre cis-piperileno e anidrido citracônico, catalisada por uma mistura de $\text{Cu}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{Cl}$, forneceu quatro produtos, sendo o composto desejado 63 o componente minoritário da mistura.



Embora essa reação tenha sido inadequada à síntese total da baquenolida, este trabalho resultou num interessante estudo das reações de Diels-Alder ^{35,36}.

2.4. Síntese Total da Baquenolida A ³³

A síntese total da baquenolida A foi realizada de acordo com o seguinte esquema geral:



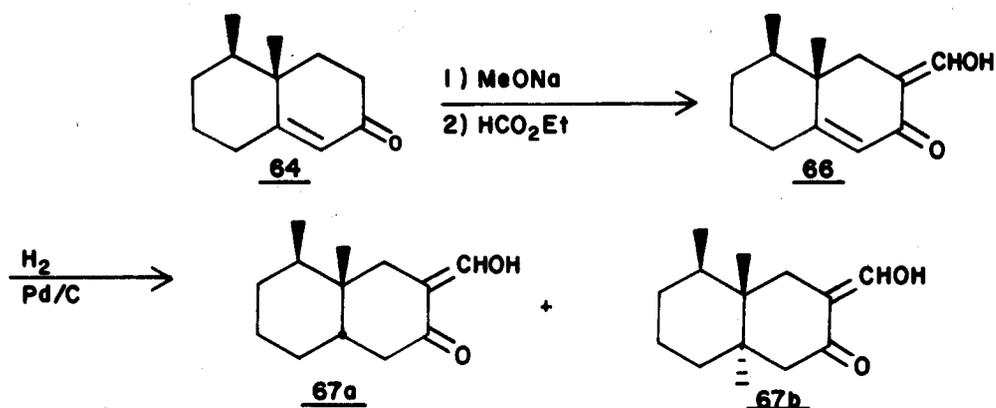
A síntese divide-se em duas partes:

1) a obtenção do éster 65: a octalona 64, descrita na literatura ³⁷ e já apresentando dois dos centros assimétricos, foi considerada uma matéria-prima conveniente.

2) a transformação do éster 65 na baquenolida: baseada na síntese do composto modelo 47 apresentada na seção 2.2.

A octalona 64 foi inicialmente transformada em formil-decalona 67 – Esquema 14 – seguindo um método descrito na literatura ³⁸.

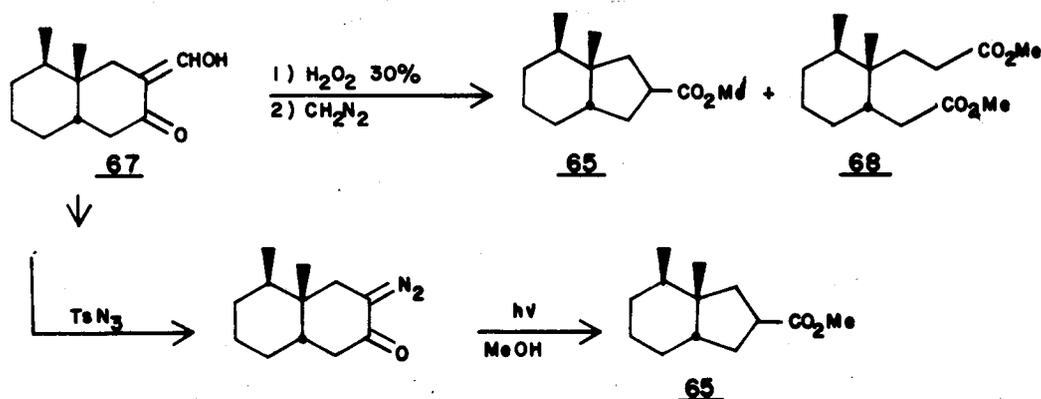
ESQUEMA 14



A hidrogenação catalítica do composto 66 leva à formação preferencial do composto saturado 67a com junção *cis* entre os anéis (3-4: 1).

A obtenção do éster 65 a partir da formil-decalona 67 envolve uma reação de contração de anel³⁹ e foi realizada por dois métodos (Esquema 15).

ESQUEMA 15

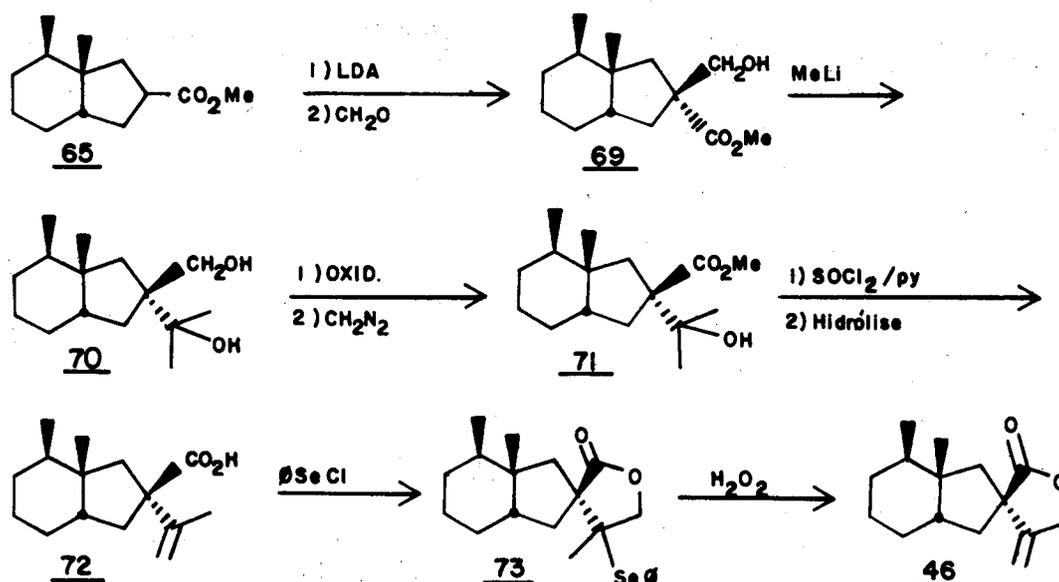


O tratamento do composto 67 com H₂O₂ 30%, seguido de esterificação com diazometano, forneceu o éster 65 após purificação em coluna de sílica-gel. Este método apresenta o inconveniente de formar também o composto 68, não desejado. Para evitar esse problema, um método

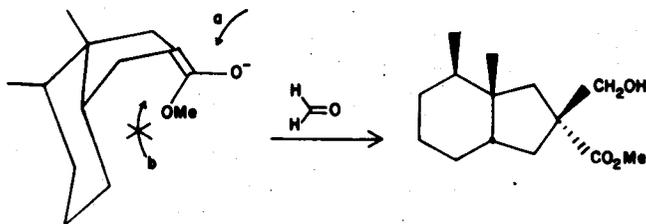
alternativo foi empregado: tratamento do composto 67 com nitreto de p-toluenossulfonila e irradiação da diazocetona em metanol.

O esquema 16 apresenta a sequência de reações que permitiram a transformação do éster 65 em bakkenolida A.

ESQUEMA 16



O tratamento do enolato do éster 65 com formaldeído forneceu o hidróxi-éster 69 com a estereoquímica desejada, em virtude do ataque pelo lado menos impedido da molécula:



Esta direção de ataque não permite o emprego de acetona como no esquema 12, o que seria vantajoso por levar diretamente ao composto 71. Em vez disso, foi necessário acrescentar três reações ao esquema: o tratamento do composto 69 com metil-lítio para transformar a função éster num álcool terciário, a oxidação do álcool primário e a esterificação do ácido resultante com diazometano. A desidratação do composto 71, seguida de hidrólise do éster, forneceu o ácido insaturado 72. A selenolactonização desse ácido, seguida pela eliminação do selenóxido, resultou na baquenolida A.

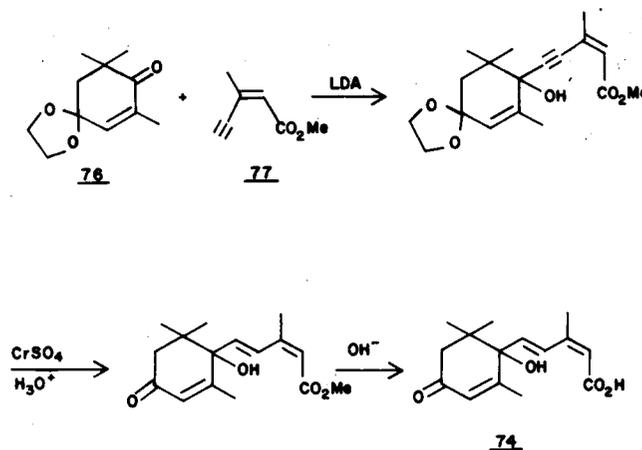
3. Síntese do ácido abscísico e substâncias correlatas⁴⁰

Finalmente, um terceiro tipo de trabalho, visando à síntese do ácido abscísico 74 e da dicetona 75 resultou numa tese de doutoramento⁴⁰.

O ácido abscísico 74⁴¹ é um composto encontrado em plantas superiores que apresenta importantes funções hormonais, para garantir a sobrevivência da planta em condições adversas.

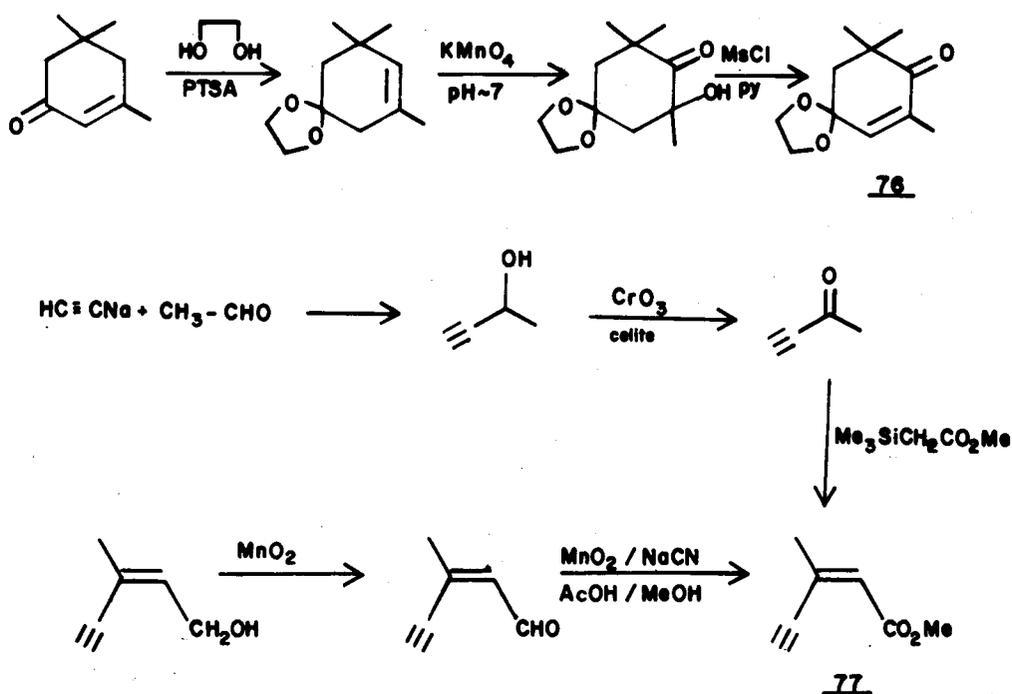
Este composto foi sintetizado por um caminho convergente, envolvendo a cetona 76 e o éster 77, através da seqüência resumida no Esquema 17.

ESQUEMA 17



A cetona 76 foi sintetizada em 3 etapas a partir da isoforona. O éster 77, por sua vez, foi obtido através de 2 caminhos diferentes envolvendo derivados acetilênicos, conforme mostra o Esquema 18:

ESQUEMA 18

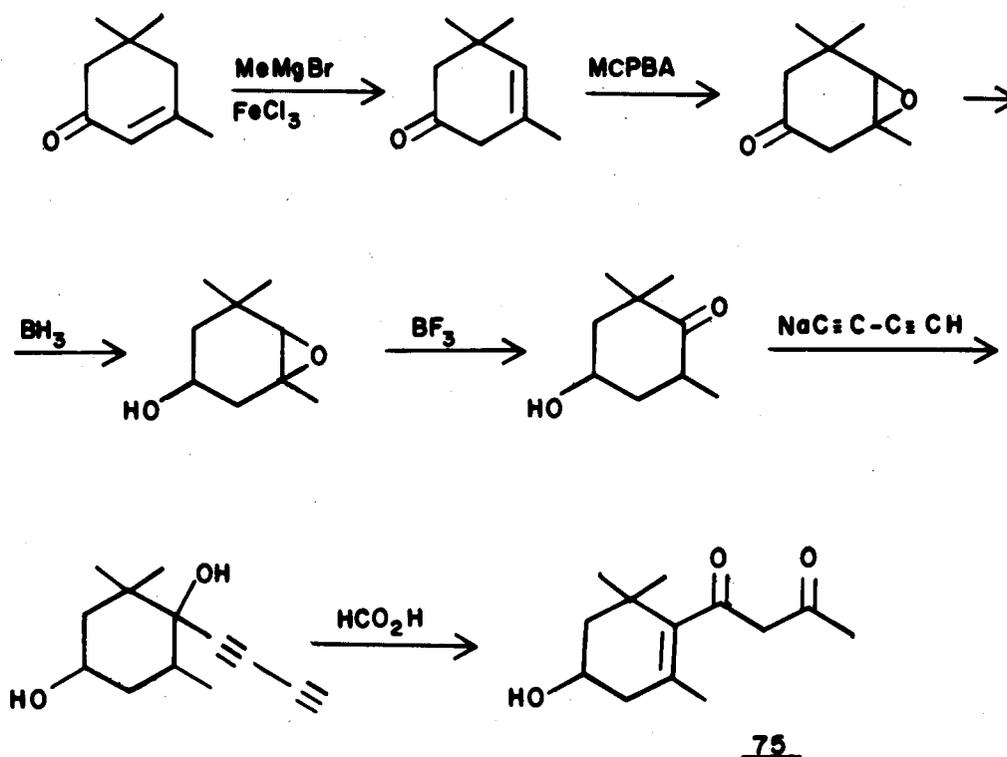


A dicetona 75 é um metabolito extracelular recentemente isolado^{4,2} de culturas do dinoflagelado *Prorocentrum minimum*, que mostrou atividade biológica em testes de laboratório. Este composto apresenta algumas seme-

lhanças estruturais com o ácido abscísico, podendo ser sintetizado a partir da mesma matéria-prima (isoforona)^{4,3}.

Desta maneira, a dicetona 75 foi preparada segundo o Esquema 19.

ESQUEMA 19



Referências Bibliográficas

- ¹ T. K. Devon e A. I. Scott "Handbook of Naturally Occurring Compounds", Vol. 2, Ac. Press, N. York, 1972.
- ² S. M. Kupchan et al., Science 168, 376 (1970).
- ³ S. M. Kupchan et al., J. Med. Chem. 14, 1147 (1971).
- ⁴ C. H. Smith et al., Biochem. Biophys. Acta 276, 94 (1972).
- ⁵ N. H. Fischer, E. J. Olivier, H. D. Fischer, in "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 38, W. Herz et al. Ed., Springer, Wien, 1979.
- ⁶ H. Yoshioka et al., "Sesquiterpene Lactones", University of Tokyo Press, Tokyo, 1973.
- ⁷ K. H. Lee et al., Tetrahedron Lett., 1051 (1976).
- ⁸ M. A. Irwin e T. A. Gessman, Phytochem. 8, 2411 (1969).
- ⁹ G. W. Perold, J. C. Muller e J. Ourisson, Tetrahedron 28, 5797 (1972).
- ¹⁰ Y. Kitahara et al., Tetrahedron Lett., 369 (1968).
- ¹¹ K. Naya et al., Chem. Ind. (London), 318 (1968).
- ¹² P. M. Baker et al., J. Pharm. Pharmac. 24, 853 (1972).
- ¹³ K. H. Lee et al., J. Med. Chem. 16, 299 (1973).
- ¹⁴ a) J. T. B. Ferreira, "A Síntese de uma α -metileno- γ -

-lactona", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S.P., 1975.

b) T. J. Brocksom, J. T. B. Ferreira, Synth. Commun. 11, 105 (1981).

¹⁵ A. S. Rodrigues, " α -Metileno- γ -butirolactonas", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S. P., 1978.

¹⁶ a) J. T. B. Ferreira, " α -Metileno- γ -butirolactonas: compostos modelos", Tese de Doutorado, I. Q. USP, S. P., 1979.

b) T. J. Brocksom, J. T. B. Ferreira Synth. Commun. 11, 000 (1981).

¹⁷ a) H. M. C. Ferraz, "Síntese de α -Metileno- γ -lactonas: aplicação de reagentes orgânicos de selênio", Tese de Doutorado, I. Q. USP, S. P., 1979.

b) N. Petragnani e H. M. C. Ferraz Synthesis 476 (1978).

¹⁸ a) M. Yonashiro, "Sobre a Síntese da Frulanolida", Tese de Doutorado, I. Q. USP, S. P., 1984.

b) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz e M. Yonashiro Synthesis, no prelo.

¹⁹ J. A. V. Oliveira, Dissertação de Mestrado, em preparação (Orientador: J. V. Comasseto).

²⁰ D. H. R. Barton e A. J. L. Beckwith Proc. Chem. Soc., 335 (1963).

²¹ P. A. Grieco, Synthesis, 67 (1975).

- ²² R. B. Gammil, C. A. Wilson e T. A. Bryson, *Synth. Commun.* 5, 245 (1975).
- ²³ N. Petragani, H. M. C. Ferraz e J. V. J. Silva, "Methods for the synthesis of α -Methylene Lactones", revisão a ser publicada em *Synthesis*.
- ²⁴ D. L. J. Clive, *Tetrahedron* 34, 1049 (1978).
- ²⁵ W. C. Still e F. L. Van Middlesworth, *J. Org. Chem.* 42, 1258 (1977).
- ²⁶ Y. Kitahara et al., *Nippon Kagaku Zasshi*, 90 221 (1969); *Chem. Abst.* 70, 115339 (1969).
- ²⁷ I. Kitagawa et al., *Chem. Pharm. Bull.* 22, 2662 (1974).
- ²⁸ G. R. Jemieson et al., *Phytochem.* 15, 1713 (1976).
- ²⁹ B. Hladon et al., *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 30, 611 (1978).
- ³⁰ a) M. G. Constantino, "Sobre a Síntese de Bakkenolida", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S. P., 1974.
b) S. F. Campbell et al., *Synth. Commun.* 5, 353 (1975).
- ³¹ a) H. M. C. Ferraz, "Síntese de uma espiro- β -metileno- γ -lactona", Dissertação de Mestrado, I. Q. USP, S. P., 1976.
b) N. Petragani et al. *Synthesis*, 112 (1977).
- ³² M. G. Constantino, "Caminhos Sintéticos para Bakkenolidas", Tese de Doutorado. I. Q. USP, S. P., (1977).
- ³³ G. V. J. Silva, "Síntese Total da (\pm)-Baquenolida A", Tese de Doutorado, I. Q. USP, S. P., 1984.
- ³⁴ T. J. Brocksom, M. G. Constantino, H. M. C. Ferraz, *Synth. Commun.* 7, 483 (1977).
- ³⁵ T. J. Brocksom e M. G. Constantino, *J. Org. Chem.* 47, 3450 (1982).
- ³⁶ T. J. Brocksom e M. G. Constantino, *An. Acad. Bras. Ciênc.*, 54, 655 (1982).
- ³⁷ P. A. Zoretic, J. A. Golen e M. D. Saltzman, *J. Org. Chem.* 46, 3554 (1981).
- ³⁸ E. Piers e R. D. Smillie, *J. Org. Chem.* 35, 3997 (1970).
- ³⁹ D. Redmore e C. D. Gutsche, *Adv. Alicycl. Chem.* 3, 1 (1971).
- ⁴⁰ P. Marcos Donate, "Síntese do Ácido Absísico e Substâncias Correlatas", Tese de Doutorado, USP - SP (1984).
- ⁴¹ R. S. Burden e H. F. Taylor, *Pure and Appl. Chem.* 47, 203 (1976).
- ⁴² R. J. Andersen, M. J. LeBlanc e F. W. Sum, *J. Org. Chem.* 45, 1169 (1980).
- ⁴³ M. G. Constantino, P. M. Donate e N. Petragani, *Tetrahedron Lett.* 23, 1051 (1982).

LIGNÓIDES

COM ATENÇÃO ESPECIAL À QUÍMICA DAS NEOLIGNANAS*

Otto R. Gottlieb
Masayoshi Yoshida

Instituto de Química da Universidade de
São Paulo - Caixa Postal 20.780
São Paulo - SP

Resumo

Lignóides, arilpropanóides oligoméricos, possuem atividade aleloquímica nas plantas nas quais ocorrem e ação farmacológica no homem, fato que já levou a aplicações terapêuticas importantes. Os grupos mais numerosos são constituídos pelas lignanas, derivadas pela condensação oxidativa de álcoois cinâmicos entre si ou com ácidos cinâmicos, e pelas neolignanas, derivadas pela condensação oxidativa de alifenóis e de propenilfenóis entre si ou cruzada. A química das lignanas é conhecida desde longa data. A química das neolignanas começou a ficar conhecida apenas recentemente. A revisão presente cons-

titui uma tentativa de classificação dos tipos estruturais neolignânicos com base na racionalização de sua biossíntese através de mecanismos de acoplamento oxidativo de fenóis envolvendo oxidação mono-eletrônica e bielectrônica de precursores. Os radicais fenóxido, *orto* ou *para*, resultantes da primeira destas reações, por acoplamento direto ou cruzado, e os quinonametídeos resultantes da segunda, por interação com um carbanion oriundo de unidade precursora não oxidada (condensação de Michael), formam o grosso dos tipos neolignânicos. Oxidação monoeletrônica também pode ser acompanhada de metoxilação. Os quinonacetais resultantes, por adição de unidades precursoras não oxidadas (Diels-Alder) formam outros tipos neolignânicos. Entre as reações características de neolignanas figuram os rearranjos hidrobenzofurano-biciclo [3.2.1] octânico, hidrobenzofurano-espiro [5.5] undecânico, nico, tetralona-indanônico (pinacol-pinacolônico), do grupo alila no sistema hidrobenzofurânico da

*Trabalho através do qual desejamos testemunhar o sentimento de permanente inspiração derivado do fato de pertencermos ao IQ, USP, instituição que vive em um ambiente de harmonia e esperança na certeza de que aqui perdurará a convicção de que é através do desenvolvimento científico básico próprio, mais do que através da adaptação de tecnologias alheias, que nascerá o Brasil do futuro.