

A SÍNTESE DE SESQUITERPENOS PERIDROAZULÊNICOS DO TIPO GUAIANO*

Elisabete T.C. Pesquero, Fernando C. Silva, Luiz G.O. Matias, Marco A. Ceschi, Ursula Brocksom e Timothy J. Brocksom
Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, C. Postal 676, CEP 13560 São Carlos – SP

A new synthetic strategy has been developed for guaiane type sesquiterpenes. The hydrindane carbon skeleton is built up from homochiral *p*-menthane monoterpenes, by ring expansion sequences leading to various cycloheptenone derivatives. A pentannulation protocol, involving allylation, Wacker oxidation and intramolecular aldol condensation leads to homochiral norguaianes belonging to both naturally occurring enantiomeric series. A second pentannulation protocol leads directly to the pseudo-guaiane carbon skeleton. A pyridoguaiane, related to naturally occurring guaiane alkaloids, has been synthesised by a hetero-hexannulation strategy.

The importance of guaiane type sesquiterpenes is presented from phytochemical, biological and synthetic viewpoints. A retrosynthetic analysis linking guaiane sesquiterpenes and *p*-menthane monoterpenes is discussed.

INTRODUÇÃO

Os sesquiterpenos¹ com esqueleto carbônico peridroazulênico formam vários grupos importantes de produtos naturais, onde se incluem os guaianos. Estes guaianos e seus derivados análogos são bastante numerosos, apresentando grande diversificação funcional e estereoquímica, ao mesmo tempo que se verifica um espectro grande de significativas atividades biológicas³.

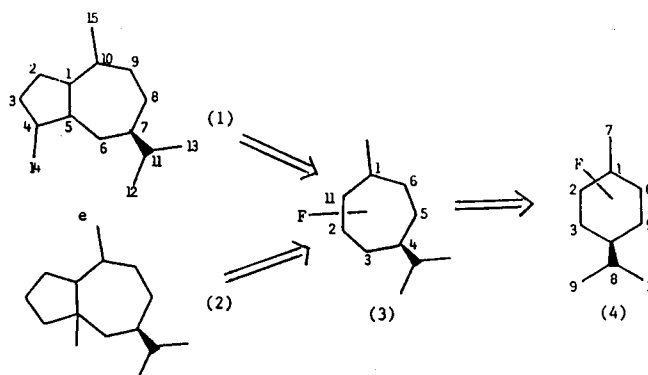
Nos últimos trinta anos houve intensa investigação sobre a ocorrência, o isolamento e a determinação estrutural destes sesquiterpenos, que atualmente leva a cerca de quatro mil compostos conhecidos. Paralelamente, as investigações farmacológicas demonstraram atividades biológicas tão diversas, algumas apresentadas a seguir: hormônios de plantas, hormônios de insetos, intermediadores entre plantas e insetos (via aérea e via contato), proteção cutânea contra invasão de parasitas e agentes de alergia assim como de problemas dermatológicos. Certamente as atividades biológicas de toxicidade contra células cancerígenas e, também, contra fungos, protozoários e parasitas, receberam maior destaque e conduziram ao interesse redobrado nesta área. Entretanto, é importante constatar que há também toxicidade contra células normais e, até então, não se sabe de um sesquiterpeno natural que foi liberado para a comercialização como remédio. Conclui-se que metabólitos secundários que apresentam um espectro largo de atividades biológicas pecam pela falta de especificidade farmacológica. Por outro lado, houve portanto um enorme avanço científico na descoberta e identificação de sesquiterpenos com potencial farmacológico.

Paralelamente surgiu um enorme interesse em síntese total de sesquiterpenos³⁻⁵, motivado também pelo inerente desafio sintético. De certa forma, a história da disciplina Síntese Orgânica^{6,7} está diretamente ligada aos sesquiterpenos^{8,9}.

Dentro deste contexto, aliando o nosso interesse pela química de produtos naturais e por síntese orgânica, direcionamos nossas pesquisas à síntese dos sesquiterpenos guaianos.

Em seguida apresentamos uma análise retrossintética destes sesquiterpenos e os resultados experimentais obtidos em nosso laboratório.

ANÁLISE RETROSSINTÉTICA



Inicialmente, simplificamos as estruturas dos produtos naturais para os seus esqueletos carbônicos, mantendo tão somente a configuração absoluta de um centro quiral que é encontrada em plantas superiores terrestres¹⁰. Então, os sesquiterpenos naturais do tipo guaiano (1) e pseudoguaiano (2)¹¹ são peridroazulênicos contendo um grupo isopropílico β em C-7 e dois grupos metílicos, de configuração relativas variáveis em C-4 e C-10 (numeração normal destes produtos naturais). A primeira seqüência retrossintética envolve a retirada completa do anel de cinco carbonos e do carbono 14, conduzindo a um intermediário sintético homoquiral comum para os dois grupos (1) e (2). Este processo retrossintético é coerente desde que o cicloheptano (3) é funcionalizado (indicado como F na estrutura 3) de forma apropriada a permitir uma pentannulação¹², e portanto indica funções orgânicas em carbonos 2 e/ou 11 (numeração anormal derivada da estrutura 4 e a numeração clássica dos monoterpenos do tipo *p*-mentano).

A segunda seqüência retrossintética envolve a modificação do tamanho do anel de sete carbonos em 3 para seis carbonos

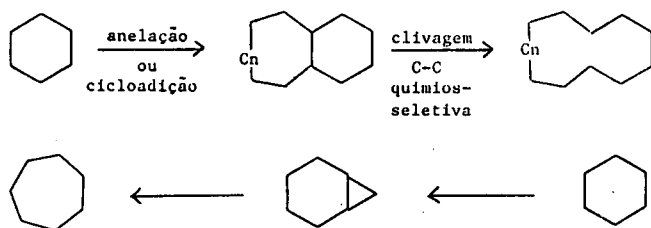
(*) Em homenagem ao Prof. Dr. Otto Richard Gottlieb, pela sua inestimável contribuição ao desenvolvimento da Química Orgânica Brasileira.

em 4. Este processo transforma o intermediário cicloeptano homóquiral (3), de disponibilidade direta muito limitada, em um intermediário cicloexano homóquiral (4), de muito mais disponibilidade sintética. Ao mesmo tempo, a seqüência sintética de 4 a 3 é uma expansão de anel por um carbono, de metodologia sintética acessível.

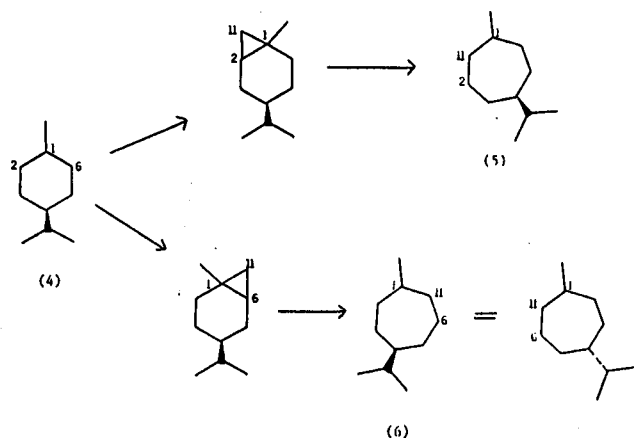
O esqueleto carbônico 4 representa os monoterpênos do tipo p-mentano, que são produtos naturais disponíveis em quantidades que permitem seu uso como matérias primas em síntese orgânica, além do fato de vários p-mentanos naturais homóquiraes serem disponíveis nas duas formas enantioméricas, contendo frequentemente funcionalidade (F) nos carbonos 1 e/ou 2¹³.

Este planejamento retrossintético exige a transformação do p-mentano homóquiral (4) em cicloeptano (3) por expansão de anel, e a seguir independentemente em guaiano (1) e pseudo-guaiano (2) por pentanelação. Estas duas seqüências sintéticas necessitam agora de análises retrossintéticas mais detalhadas.

A expansão de anel por um carbono a partir de compostos monocíclicos comuns enquadra-se perfeitamente no planejamento de síntese de anéis médios e de macrociclos. O esquema a seguir ilustra o conceito sintético geral e a sua aplicação à transformação em questão.



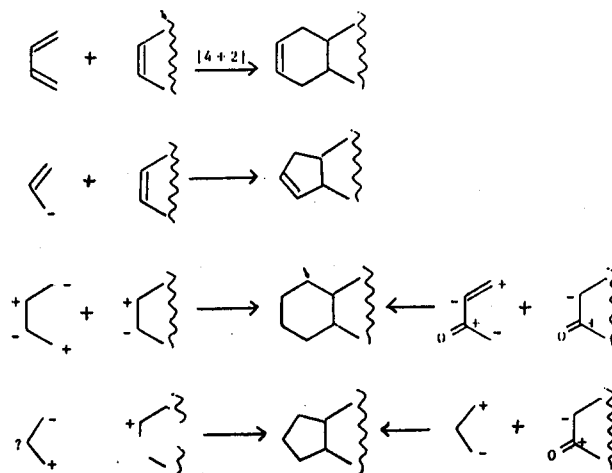
No caso específico dos p-mentanos (4), existe uma faceta estrutural marcante que permite enormes vantagens sintéticas, quando percebida e aproveitada. Os p-mentanos (4) são "pró-quirais" devido ao plano de simetria que atravessa a estrutura entre os carbonos 1 e 4, supondo que há livre rotação dos grupos metílico e isopropílico. Assim, a assimetria molecular dos p-mentanos ocorre quando há funções nos carbonos 2,3,5 e/ou 6. Sinteticamente, então, é possível mudar de série enantiomérica executando reações químicas numa série enantiomérica¹⁴, por transposição de funções de um lado do plano para o outro, ou *via* reações efetuadas em lados diferentes. O esquema a seguir ilustra esta possibilidade para a transformação química desejada de 4 a 3.



Os produtos 5 e 6 destas duas seqüências paralelas são de séries enantioméricas e, assim, a análise retrossintética acima apresentada conduz à conclusão de que se pode sintetizar as duas séries enantioméricas dos sesquiterpenos guaianos (1) e (2) a partir de uma única série enantiomérica dos p-mentanos (4).

A cicloadição/anelação do carbono extra C-11 aos p-mentanos (4) é equivalente à reação química com carbenos, e a clivagem quimiosseletiva C-C é plausível devido à relativamente baixa energia de ligação do sistema bicíclico. A execução deste planejamento é discutida a seguir.

A pentanelação do cicloeptano homóquiral 3 contendo funcionalidade nos carbonos 2 e/ou 11 também envolve conceitos de cicloadição ou anelação, que demonstram como a pentanelação é muito mais difícil do que a semelhante hexanelação. O esquema a seguir ilustra estes conceitos.



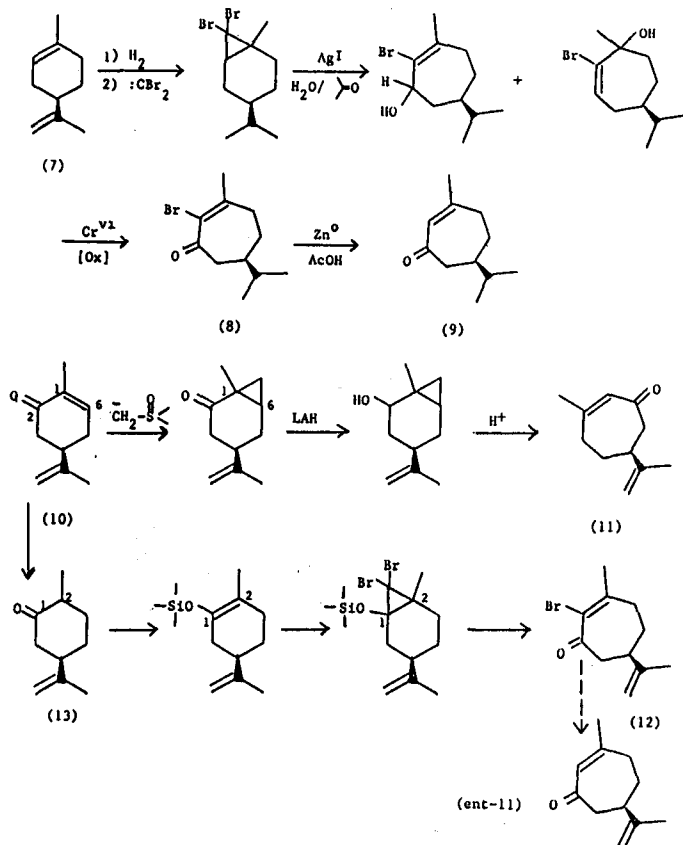
A cicloadição [4+2] entre dienófilo e dieno que leva a anéis de seis membros (a reação de Diels-Alder) é de enorme importância e larga aplicação em síntese. A reação equivalente entre "dienófilo" e carbânion alílico¹⁵, que levaria a anéis de cinco membros, é evidentemente limitada pela dificuldade na obtenção de precursores alílicos e sua transformação *in situ* em carbânions.

A anelação clássica envolvendo reações químicas iônicas aproveita a polaridade alternada natural das funções quando envolve anéis de seis membros. O exemplo da anelação de Robinson entre uma cetona cíclica e metil vinil cetona esclarece melhor a situação proposta no esquema anterior. O carbono carbonílico é naturalmente positivo, efeito transmitido pela dupla ligação conjugada ao carbono β, enquanto carbonos α carbonílicos são negativos *via* seus enolatos. A situação correspondente para anéis de cinco membros implica num sinton com polaridade idêntica em carbonos vizinhos ou inversão de polaridade ("umpolung"), que normalmente é limitada pela dificuldade em obter os precursores. Esta situação é demonstrada a seguir com a discussão dos resultados obtidos.

RESULTADOS

Inicialmente estudamos a expansão de anel de alguns p-mentanos naturais e abundantes. As funções orgânicas encon-

tradas nestes p-mentanos são ligações duplas e grupos carbonílicos. Escolhemos a reação de adição de carbenos a ligações duplas, seguida por clivagem, embora a reação de cetonas cíclicas com diazoalcanos também permita chegar a expansão de anel¹⁶. O esquema a seguir apresenta resumidamente os resultados experimentais obtidos.

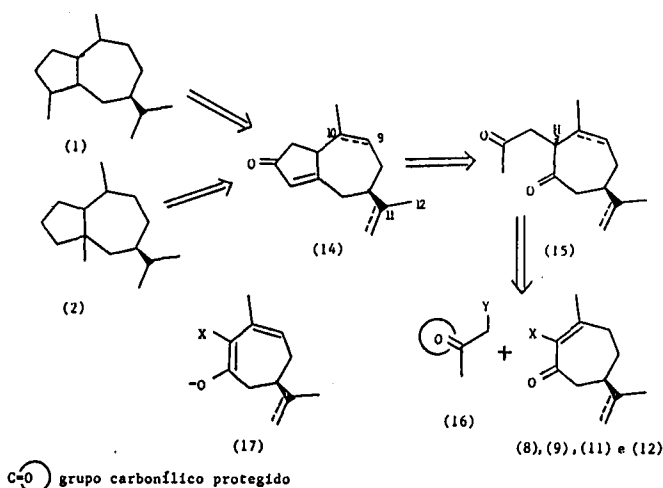


A transformação de limoneno (7) em α -bromo-cicloheptenona (8) e cicloheptenona (9) também foi efetuada com outros substratos, demonstrando assim a sua generalidade¹⁷. A carvona (10) foi transformada em cicloheptenonas (11)^{18,19} e (12)²⁰, de séries enantioméricas, por dois caminhos sintéticos que ilustram a pro-quiralidade dos p-mentanos. Ciclopropanação direta de carvona (10) incorpora o carbono extra entre C-1 e C-6, enquanto redução a diidrocarvona (13) e formação regioseletiva do enol-éter de sílcio permite incorporar o carbono extra entre C-1 e C-2. Estes três caminhos sintéticos conduzem rapidamente a intermediários homoquirais cicloheptânicos com funcionalidade apropriada nos carbonos C-2 e C-11 de 8, 9, 11 e 12.

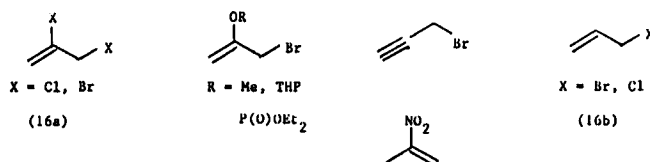
A seqüência sintética escolhida para a pentanelação foi dirigida pela função α,β -enona (com ou sem bromo) presente nas cicloheptenonas, como apresentado a seguir.

Os dois esqueletos carbônicos principais (1) e (2) podem ser obtidos do intermediário hidrindenona (14) por alquilação em α ou por adição 1,4 m β da enona. Planejou-se manter as duas ligações duplas em C-9, C-10 e C-11, C-12 devido à frequente presença de funções orgânicas nestes carbonos nos produtos naturais. Assim, a hidrindenona 14 leva diretamente à dicetona 1,4 (15) por reação de aldol intramolecular, e posteriormente às cicloheptenonas já sintetizadas mais o sinton 16. Esta pentanelação é seqüência análoga à reação de Robinson

anteriormente mencionada, onde a metil vinil cetona é substituída pelo sinton 16. Tratamento das cicloheptenonas com base fraca em condições propícias para equilíbrio entre a cetona e os enolatos leva preferencialmente ao enolato "termodinâmico" 17, que seria alquilado regioseletivamente no carbono α . Assim, o produto esperado desta alquilação é 15, mas era imprevisível propor a posição da dupla ligação antes conjugada com o grupo carbonílico e a estereoquímica relativa desta cadeia lateral introduzida. De fato, a flexibilidade conformacional de anéis de sete não permite análises conformacionais tão precisas quanto em anéis de seis, e portanto a reatividade e a seletividade das reações eram imprevisíveis.



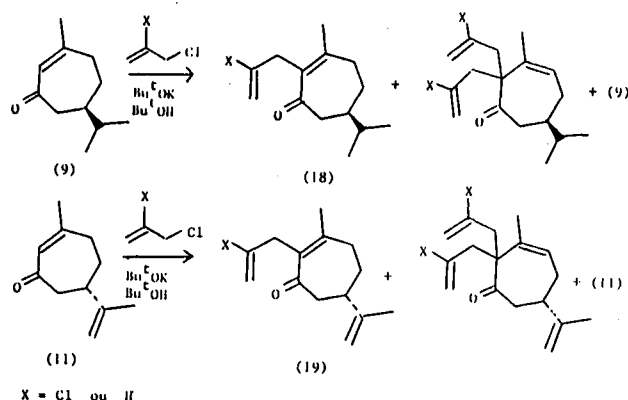
O sinton 16 já foi amplamente estudado¹², com resultados relativamente desanimadores no sentido de mostrar o que não funciona. A proteção do grupo carbonílico de 16 é aconselhável devido à indiscriminada reatividade da cloroacetona, além de problemas sérios no seu manuseio. Entretanto, proteção do grupo carbonílico na forma usual de cetil cíclico elimina substituições nucleofílicas no carbono vizinho, porque passa a ser carbono tipo neopentílico. Proteção do grupo carbonílico como carbono sp^2 é preferida, porque deste modo a substituição nucleofílica se processa facilmente, ficando então o problema de como recuperar o grupo carbonílico. Algumas soluções já propostas para o sinton 16 são listadas a seguir.



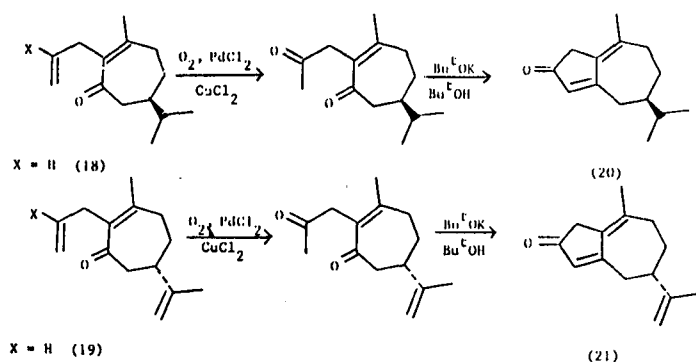
Análise comparativa destes sintons quanto a sua disponibilidade ou síntese, sua reatividade em alquilação e sua posterior transformação em grupo carbonílico, levou a estudar 2,3-dicloropropeno (16a) e cloreto de alila (16b)²¹.

A α -bromo-cicloheptenona 8 foi logo eliminada devido à impossibilidade de efetuar qualquer reação de alquilação, sem haver decomposição do sistema α -bromo-enona²². As alquilações da cicloheptenona 9 com 16a e 16b levam aos produtos

monoalquilados em rendimentos satisfatórios (ca. 50%), mas sempre acompanhados pela matéria prima e por produtos de dialquilação. Resultados semelhantes são obtidos com a cicloeptenona 11, em termos de rendimentos (ca. 50%) e demais produtos. O esquema a seguir resume estes resultados.



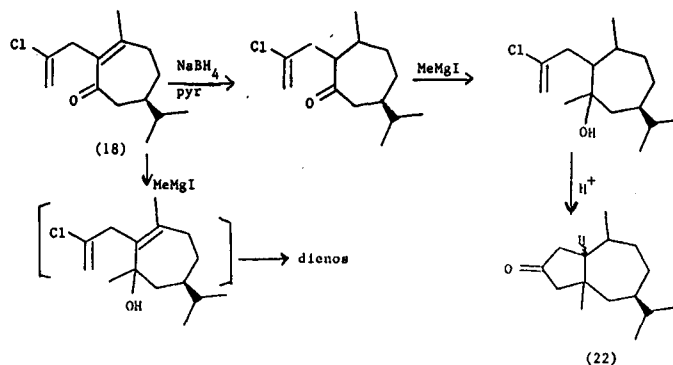
As tentativas de transformar o grupo clorovinílico (18, X=Cl) em grupo acetonílico por reações hidrolíticas foram infrutíferas ou de baixo rendimento. Esta reação, já descrita, se processa com ácidos fortes e sais de mercúrio, mas ainda assim não levou ao produto desejado (veja a seguir). Assim, passou-se a estudar a reação de Wacker, que oxida quimiosseletivamente ligações duplas terminais para cetonas metílicas. Em seguida estes produtos foram tratados com base para ciclização através da reação de aldol intramolecular, como mostrado a seguir.



Iniciou-se recentemente o estudo da incorporação do último carbono que transformaria os nor-guaianos 20 e 21 em guaianos (1) e pseudo-guaianos (2). A alquilação de 20 e 21 com base e iodometano já foi testada e apresenta polialquilação, provavelmente em função do sistema estendido de conjugação. Igualmente, a adição 1,4 de metil-Grignard complexo com cobre leva a polialquilação. Na próxima fase deste trabalho pretende-se estudar algumas reações mais quimiosseletivas para efetuar estas transformações finais.

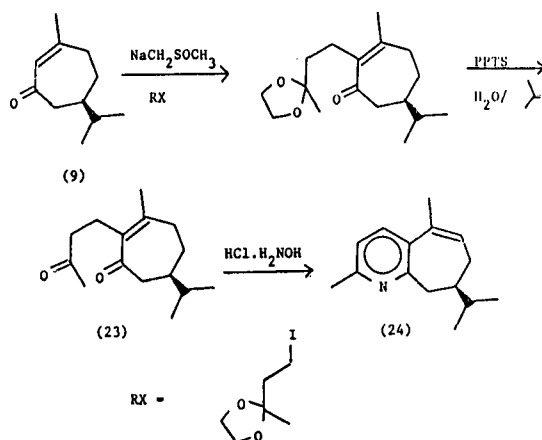
Paralelamente, foram desenvolvidos caminhos sintéticos que utilizam as cicloeptenonas como intermediários para a obtenção direta dos pseudo-guaianos (2) e de um alcalóide guaiano. O intermediário 18 foi reduzido na ligação dupla

conjugada, alquilado por adição 1,2 de metil-Grignard e então ciclizado com ácido sulfúrico a uma mistura diastereoisomérica de pseudo-guaianos (22). A adição 1,2 de metil-Grignard diretamente ao intermediário 18 conduziu a uma mistura complexa de dienos isoméricos de posição.



Pretende-se agora reestudar mais detalhadamente esta sequência sintética para determinar as estruturas dos diastereoisômeros formados, as suas proporções e, eventualmente, como modificar a diastereosseletividade das reações envolvidas.

A clássica hexanelação de Robinson permite incorporar uma cadeia lateral de quatro carbonos que normalmente é ciclizada a uma ciclohexanona, como apresentado acima. A obtenção de intermediário 1,5 dicetona 23 pode ser aproveitada para sintetizar um alcalóide guaiano (24), com anel heteroarômico tipo piridina, como mostrado a seguir.



CONCLUSÃO

As importantes investigações científicas na área de química de produtos naturais têm levado ao isolamento e determinação estrutural de novas substâncias, frequentemente com atividades biológicas significativas. As estruturas tridimensionais, determinadas por métodos espectroscópicos cada vez mais sofisticados, tornam-se então objetivo de pesquisas de planejamento e execução de síntese. Estas atividades têm conduzido, também, a novas técnicas cromatográficas e espectroscópicas. Assim, existe uma simbiose importante entre a química de produtos naturais e a síntese orgânica.

Procura-se demonstrar como a descoberta de sesquiterpenos do tipo guaiano levou a um desafio sintético, que é tratado através de uma análise retrossintética e de um posterior planejamento de síntese. O planejamento leva à tentativa de execução, com os resultados parciais obtidos acima apresentados, que é certamente um bom caminho para a formação de recursos humanos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao decisivo apoio financeiro concedido pelas agências de fomento: FAPESP, CNPq, CAPES e FINEP. As matérias primas foram gentilmente doadas por Dragoso S.A., São Paulo; Dierberger S.A., São Paulo; Firmenich et Cie., Suíça; SCM Organic Chemicals, Estados Unidos. Os autores também agradecem aos demais colegas do laboratório, em especial ao Sr. Antonio P. Loureiro Filho, pela colaboração indispensável na execução dos experimentos ora apresentados.

REFERÊNCIAS E NOTAS

1. Fraga, B.M.; *Natural Product Reports*, (1990), 7, 61 e 515 e revisões aí citadas.
2. Picman, A.K.; *Biochem. Syst. Ecol.* (1989), 14, 255.
3. Heathcock, C.H.; "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, J. Wiley, New York, vol. 2, 1973.
4. Heathcock, C.H.; Graham, S.L.; Pirrung, M.C.; Plavav, F.; White, C.T.; "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, J. Wiley, New York, vol. 5, 1983.
5. Vandewalle, M.; de Clercq, P.; *Tetrahedron* (1985), 41, 1767.
6. Corey, E.J.; Cheng, X-M.; "The Logic of Chemical Synthesis", J. Wiley, 1989.
7. Corey, E.J.; Prêmio Nobel de Química, 1990; veja entrevista em *Chem. Brit.*, fevereiro de 1989, p. 113.
8. A síntese de Longifoleno: veja Corey, E.J.; Mitra, B.H.; Vatakencherry, P.A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1964), 86, 478.
9. A síntese de Cariofileno: veja Corey, E.J.; Mitra, B.H.; Uda. H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1964), 86, 485.
10. Em algumas plantas inferiores terrestres e espécies marinhas, os sesquiterpenos enantioméricos são encontrados.
11. Foram isolados em números muito menores outros produtos naturais deste grupo, com o anel de cinco carbonos aberto (seco-guaianos) ou com um carbono a menos neste mesmo anel (nor-guaianos). As suas sínteses totais se enquadram na análise retrossintética apresentada para os dois principais tipos de guaianos.
12. Ramaiah, M.; *Synthesis* (1984), 529.
13. Brocksom, T.J.; et al.; in "Química Orgânica Sintética", ed. J.V. Comasseto (1987), 24.
14. Klein, F.; Ohloff, G.; *Tetrahedron* (1963), 19, 1091.
15. Trost, B.M.; *Angew. Chem.* (1986), 25, 1.
16. A reação com diazoalcanos é mais violenta e, portanto, menos quimiosseletiva e reconhecidamente pouco regioseletiva, levando a misturas complexas de produtos.
17. Brocksom, T.J.; Pesquero, E.T.C.; Lopes, F.T.; *Synth. Communun.* (1990), 20, 1181.
18. Silva, F.C.; Dissertação de Mestrado, DQ-UFSCar, 1988.
19. Matias, L.C.O.; Dissertação de Mestrado, DQ-UFSCar, 1990.
20. Ceschi, M.A.; Dissertação de Mestrado, DQ-UFSCar, prevista para 1991.
21. O cloreto de alila fornece maior rendimento de mono-alkilação, enquanto o brometo de alila fornece principalmente o produto de di-alkilação. Agradecemos ao Prof. Dr. Vitor Ferreira, DQ-UFF, por ter proposto os experimentos necessários.
22. Pesquero, E.T.C.; Tese de Doutorado, DQ-UFSCar, 1990. A função α -bromo-enona merece um estudo completo de sua reatividade química.