

SAFROL E EUGENOL: ESTUDO DA REATIVIDADE QUÍMICA E USO EM SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS BIOLÓGICAMENTE ATIVOS E SEUS DERIVADOS

Paulo R. R. Costa

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Centro de Ciências da Saúde - Bl H - Cidade Universitária - Universidade Federal do Rio de Janeiro - 21941-590 - Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 15/7/98; aceito em 26/3/99

SAFROLE AND EUGENOL: STUDY OF THE CHEMICAL REACTIVITY AND USE IN THE SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE NATURAL PRODUCTS AND ITS DERIVATIVES.

The chemical reactivity of safrole, eugenol, piperonal, vanillin and derivatives toward ozone, aluminium chloride, brominating agents and butyl lithium was investigated. The synthesis of naturally occurring anthraquinones, furo-naphthoquinones, naphthoquinones, lignans and pterocarpanes from these easily available starting materials is also discussed.

Keywords: safrole; eugenol; allylbenzenes

Introdução

Estudo da Reatividade Química do Safrol, Eugenol e Derivados

Reações de Ozonólise

Adições de Bromo ao Safrol

Reações do Safrol e Derivados com Cloreto de alumínio

Síntese de Produtos Naturais e Derivados a Partir do Safrol, Eugenol e Derivados

Síntese de Naftoquinonas, Furo-naftoquinonas e Antraquinonas

Síntese Formal do Feromônio de *Danaus plexippus* a Partir do Piperonal

Síntese Enantiosseletiva de Lignanas a Partir do Safrol, Eugenol e Derivados

Síntese de Pterocarpanos a Partir do Piperonal e Vanilinas

INTRODUÇÃO

O safrol (**1**) é um alilbenzeno natural de distribuição ampla no reino vegetal¹. É, entretanto, em espécies das famílias *Aristolochiaceae*, *Lauraceae* e *Piperaceae* que se pode encontrar-lo armazenado em quantidades apreciáveis². Ocorre como principal componente do óleo essencial de *Sassafras albidum* (Nuttal) Nees, uma Laurácea encontrada na região oriental dos Estados Unidos. Uma outra espécie de Laurácea, a *Ocotea pretiosa* (Nees.) Mez., é bastante abundante no vale do rio Itajaí-Açú, no estado de Santa Catarina, sendo do arraste a vapor de seu tronco e lenho que se produz, no Brasil, o óleo de Sassafras, cujo teor em **1** é superior a 90%. O Brasil é um dos principais produtores deste óleo, sendo o produto originário da China e de Formosa, constituído de uma das frações do destilado da madeira canforeira (*Cinnamomum camphora* Sieb) e conhecido como "óleo marron de cânfora"

ou "Sassafras artificial", o maior concorrente do óleo brasileiro. A produção em grande escala do óleo brasileiro, feita a partir do arraste a vapor do lenho da planta adulta, vem colocando em risco as reservas naturais de *Ocotea pretiosa* (Nees.) Mez, que necessita de muitos anos para alcançar o tamanho ideal para a exploração. As espécies da família *Aristolochiaceae* que contêm **1** parecem não ter importância econômica no Brasil, porém algumas espécies da família Lauracea que ocorrem na região amazônica apresentam elevados teores de **1** nas folhas e partes aéreas e poderiam se tornar uma alternativa para a produção deste alilbenzeno².

O piperonal (**2**), um derivado do safrol (**1**), é de distribuição mais restrita e menos abundante no reino vegetal^{1,2}. Entretanto, **2** é facilmente preparado por isomerização da dupla ligação em **1**, seguido de oxidação e é também, desta forma, um produto relativamente barato, de fácil acesso e disponível comercialmente.

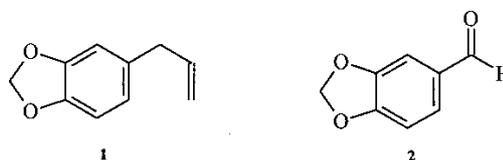


Figura 1

O óleo de Sassafras, devido a seu aroma característico, já foi usado como aromatizante de alimentos, porém o seu uso para este fim está proibido devido a sua toxicidade. Estudos realizados com ratos mantidos sob dieta alimentar contendo **1** evidenciaram efeitos hepatotóxicos e cancerígenos. Entretanto, o óleo de Sassafras ainda é utilizado como aromatizante de produtos técnicos, como inseticidas e desinfetantes. Reside, no entanto, na obtenção de **1** e seu derivado **2**, importantes intermediários em síntese orgânica, a principal aplicação do óleo de Sassafras. A presença de um anel aromático substituído por um padrão catecolico mascarado na forma de um grupo acetal, faz de **1** e **2** matérias-primas de grande interesse. Quando as moléculas alvo possuem em suas estruturas anéis aromáticos contendo a porção metilenodioxibenzeno ou orto-dihidroxibenzeno, o uso destas substâncias como matérias-primas é estrategicamente vantajoso. Neste sentido, **1** e **2** têm sido amplamente utilizados na preparação de diversos grupos de produtos naturais biologicamente ativos como lignanas^{3a}, neo-lignanas e diversos tipos de alcalóides^{3b}, bem como substâncias sintéticas originárias de programas de desenvolvimento planejado de

e-mail:PRRCOSTA@nppn.ufrj.br

fármacos. Algumas entre estas substâncias são de uso corrente em clínica médica⁴ enquanto outras encontram-se em diferentes fases de avaliação farmacológica⁵. Sem dúvida, a utilização do safrol (**1**) como matéria-prima na preparação de fármacos de natureza catecólica⁶, como a dopamina, a dopa, a α -metil dopa, o isoproterenol, entre outros, é o principal fator responsável pelo grande volume de transações comerciais envolvendo o óleo de Sassafras. A transformação do grupo metilenodioxibenzeno presente em **1**, no grupo o-diidroxibenzeno (núcleo catecólico) presente na estrutura destes fármacos é uma etapa importante nos procedimentos sintéticos adotados.

O metileugenol (**3**), também um alilbenzeno como o safrol (**1**), é encontrado em espécies de Sassafras cultivadas em São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Espírito Santo, porém a sua obtenção em escala faz-se principalmente a partir da metilação do eugenol (**4**)^{1,2}. Este alilbenzeno é obtido do óleo de cravo (*Syzygium aromaticum* Mer & Per), muito apreciado como condimento, e do óleo de alfavacão (*Ocimum gratissimum* L. var. eugenol). O Brasil é também um grande exportador de eugenol.

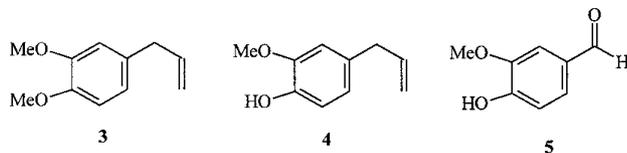


Figura 2

Entre os usos do eugenol (**4**) destacam-se o emprego no alívio a dor de dente, como anti-séptico em odontologia e na fabricação de dentífricos, em perfumaria, saboaria e como clarificador em histologia². O eugenol é também usado como matéria-prima para a obtenção de vanilina (**5**), empregada na aromatização de doces, chocolates, sorvetes e tabacos². O uso de **3**, **4** e **5** como matéria-prima em síntese de produtos naturais biologicamente ativos e produtos farmacêuticos é bastante comum quando as moléculas alvo possuem em suas estruturas o núcleo catecólico mono ou dimetilado, bem como o núcleo catecólico livre²⁻⁶.

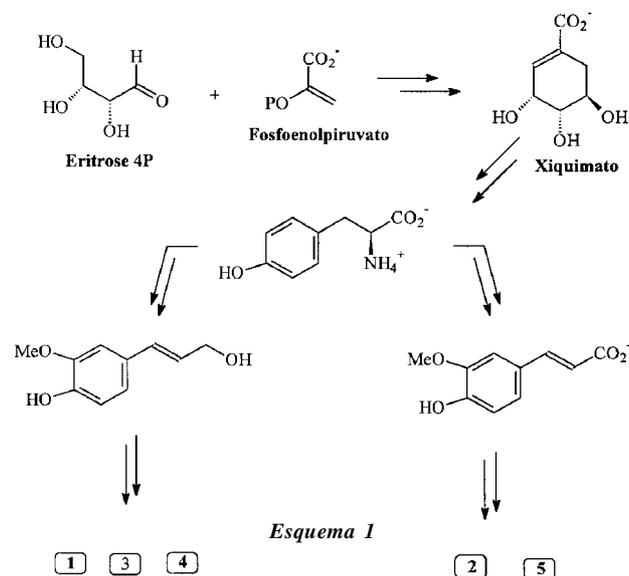
Tanto **1** quanto **4** pertencem ao grupo dos arilpropanóides monoméricos (C₆C₃). Até onde sabemos, não há qualquer estudo relatado na literatura sobre a biossíntese de destes alilbenzenos. Entretanto, há informações que permitem supor os prováveis processos envolvidos na formação de **4**, considerado o precursor de **1**. O ácido Xiquímico (Esquema 1), oriundo da condensação da eritrose 4P com o fosfoenolpiruvato, é o intermediário na biossíntese do ácido cinâmico, precursor comum de **1** e **4** e importante intermediário de numerosos grupos de produtos naturais encontrados no reino vegetal. Os aldeídos **2** e **5** são oriundos da degradação dos correspondentes ácido cinâmicos¹.

A despeito da química de **1**, **2**, **3**, **4** e **5** ser amplamente estudada, tanto por grupos acadêmicos quanto pelo segmento industrial, resultados originais relativos às suas reatividades químicas e usos como matéria-prima em síntese orgânica foram obtidos em nosso laboratório. Estes resultados são sumarizados neste artigo⁷.

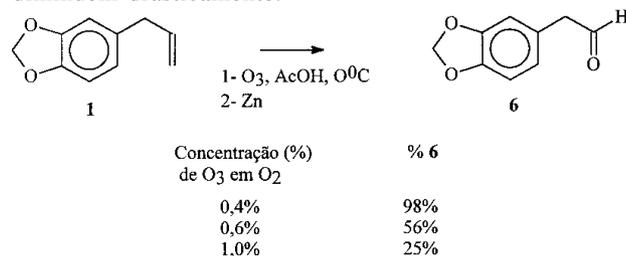
ESTUDO DA REATIVIDADE QUÍMICA DO SAFROL, EUGENOL E DERIVADOS

Reações de Ozonólise

No início da década de 1980, nosso grupo interessou-se pela preparação de naftoquinonas dioximetiladas e o 3,4-metilenodioxifenilacetaldeído (**6**) foi considerado como intermediário chave para cumprir estes objetivos. Elegemos a reação de ozonólise de **1** como método mais adequado para a sua preparação⁸. Esta reação, descrita pela primeira vez⁹ em 1933, mostrou-se de difícil reprodução. Após estudos sistemáticos observamos que o rendimento de **6**, bem como a sua pureza, eram fortemente dependentes da concentração



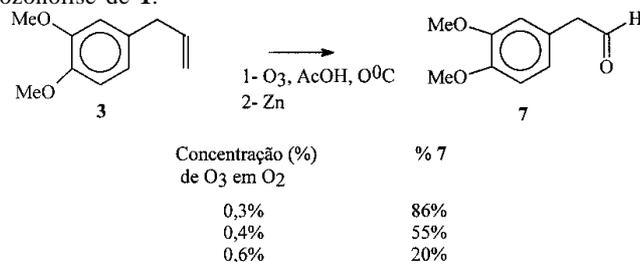
de O₃ em O₂ usada como mistura oxidante (Esquema 2). Enquanto a ozonólise realizada com uma corrente de O₂ contendo uma concentração de 0,4% de O₃ fornece **6** em rendimento quantitativo e alto grau de pureza, a medida que a concentração de O₃ aumenta, o rendimento e a pureza de **6** diminuem drasticamente.



Esquema 2

Os resultados mostrados no Esquema 2 foram atribuídos à presença, na estrutura de **1**, de dois sítios reativos frente ao ozônio, a ligação dupla e o anel aromático rico em elétrons. O ataque ao anel aromático levaria, inicialmente, a substâncias insaturadas não aromáticas que sofreriam nova oxidação a produtos de baixo peso molecular. Esta hipótese foi corroborada quando o diidrosafrol foi submetido às mesmas condições de ozonólise e uma mistura complexa de produtos não aromáticos foi obtida.

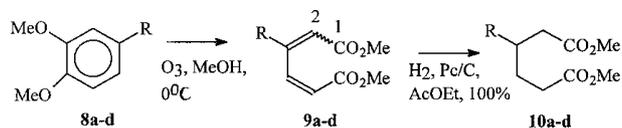
Resultados semelhantes foram obtidos quando o O-metil eugenol (**3**) foi submetido às mesmas condições reacionais (Esquema 3)⁸. Cabe ressaltar, entretanto, que o anel aromático em **3** mostrou-se mais reativo, tendo sido necessário utilizar menores concentrações de ozônio para a obtenção de resultados (rendimento e pureza) semelhantes aos verificados para a ozonólise de **1**.



Esquema 3

Por outro lado, todas as tentativas de ozonólise de **4** conduziram a misturas bastante complexas de produtos⁸. Estes resultados mostram que anéis aromáticos fenólicos são mais reativos que a ligação olefínica frente ao ozônio. Devido a esta alta reatividade, a reação de ozonólise é empregada industrialmente para a eliminação de resíduos fenólicos no tratamento de efluentes industriais¹⁰.

Uma aplicação sintética clássica da ozonólise de um anel o-dimetoxibenzeno a um derivado mucônico foi descrita por Woodward¹¹ na síntese total da estricnina. Tendo em vista este precedente, procedemos a ozonólise de **8a-e**, facilmente obtidos a partir de **3** e contendo diferentes substituintes não reativos frente ao ozônio na cadeia lateral. Tal qual observado por Woodward, a ozonólise de **8a-d**, realizada em metanol e não mais em ácido acético e utilizando uma corrente de oxigênio contendo 0,3% de ozônio, conduziu diretamente, sem o uso de nenhum sistema redutor, aos derivados mucônicos **9a-d** como uma mistura de isômeros *E* e *Z* ao nível da ligação dupla em C₂ (Esquema 4)¹². Estes derivados mucônicos tiveram as suas estruturas confirmadas pela hidrogenação catalítica aos correspondentes adipatos **10a-d**. Cabe ressaltar que a ozonólise da *O*-metil vanilina (**8e**) conduziu ao produto de oxidação do grupo aldeído, o 3,4-metilenodioxibenzoato de metila, em 20% de rendimento. Como esperado, a oxidação do anel aromático é desfavorecida pela presença de substituintes retiradores de elétrons por ressonância. Por outro lado, **8f** quando submetido às mesmas condições reacionais gerou uma mistura complexa de produtos, provavelmente devido à oxidação da posição benzílica, ativada pela presença do grupo acetato.

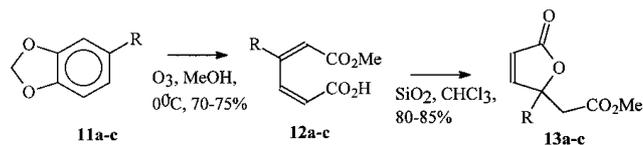


a, R = nPr; b, R = CH₂CH₂OAc; c, R = CH₂CH₂OH; d, R = CH₂CH₂CO₂Me;
e, R = CHO; f, R = CH₂OAc

9a, 45%, E/Z=55/45; **9b**, 40%, E/Z=71/29; **9c**, 40%, E/Z=72/28; **9d**, 47%, E/Z=60/40

Esquema 4

Ao contrário da ozonólise do anel aromático veratrólico, não encontramos na literatura relatos para a ozonólise do grupo metilenodioxibenzeno. A possibilidade de clivagem oxidativa deste sistema aromático em derivados de **1** foi, então, investigada pela primeira vez em nosso grupo de pesquisa (Esquema 5)¹².



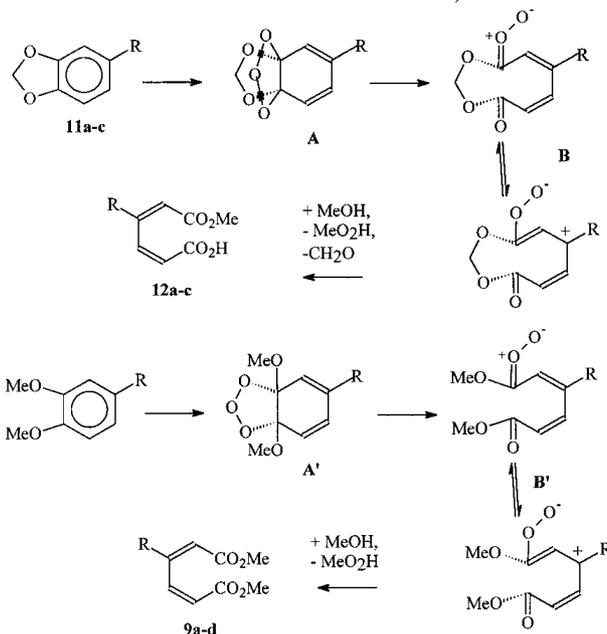
a, R = nPr; b, R = CH₂CH₂OAc; c, R = CH₂CH₂OH

Esquema 5

As reações de ozonólise de **11a-c**, substratos facilmente preparados a partir de **1**, foram realizadas nas mesmas condições das reações mostradas no Esquema 4 e da mesma forma, conduziram rapidamente a substâncias não aromáticas derivadas do ácido mucônico. Entretanto, em contraste com os resultados anteriores, neste caso obteve-se não um diéster metílico mais um mono ester metílico derivado do ácido mucônico, de forma completamente regioesletiva. A reação mostrou-se também totalmente estereosseletiva, conduzindo aos derivados mucônicos, identificados como **12a-c**, com geometria *Z,Z* ao nível das ligações duplas. Com o intuito de caracterizar de forma inambígua a estrutura de **12a-c**, o produto bruto obtido em cada reação foi dissolvido em CH₂Cl₂ e à solução adicionou-se gel de

sílica. As misturas resultantes foram mantidas sob agitação e após 3 dias obteve-se, por simples filtração, as lactonas **13a-c**, oriundas de uma reação de Michael intramolecular, confirmando a total regioquímica e estereoquímica da reação de ozonólise.

Uma proposta mecanística que explica os resultados obtidos foi sugerida e é mostrada no Esquema 6¹². Os ozonídeos primários **A** e **A'**, formados a partir da adição de ozônio ao sistema dimetoxibenzeno e metilenodioxibenzeno, respectivamente, sofreriam uma quebra regioespecífica da ligação sigma entre os carbonos 3 e 4, favorecida pela presença do substituinte em C₆, conduzindo aos intermediários **B** e **B'**, respectivamente. Enquanto que **B** permite uma rotação ao nível da ligação C₂-C₃, conduzindo a uma isomerização da dupla ligação em C₂, em **B'** esta isomerização é impedida pela sua natureza cíclica (ligação dupla *trans* é desfavorecida em anéis de 9 membros).



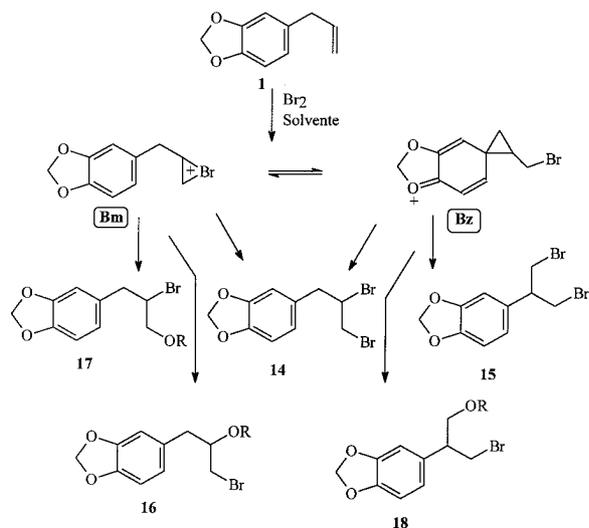
Esquema 6

O uso da reação de ozonólise do anel aromático em derivados do safrol, bem como o emprego dos aldeídos **6** e **7** como intermediários na síntese de produtos naturais e seus derivados será discutido nas próximas seções.

Adição de Bromo ao Safrol

A assistência anchimérica de anéis aromáticos em reações de solvólise, conduzindo à formação de íons benzenônios não clássicos, era assunto em voga nos anos setenta. Em 1973, houve um primeiro relato na literatura sobre este tipo de participação em reações de bromação de alilbenzenos¹³, coincidindo com as nossas primeiras experiências em reações de bromação de **1**.

A adição de bromo à **1**, investigada inicialmente em CHCl₃, conduziu a uma mistura dos dibrometos **14** e **15**, este último de estrutura rearranjada, sugerindo a intervenção de um intermediário não clássico metilenodioxibenzenônio (**Bz**, Esquema 7)¹⁴. A formação do dibrometo rearranjado **15** mostrou-se fortemente dependente da polaridade e do poder de solvatação aniônico do solvente utilizado e da presença de brometo de tetrabutilamônio no meio reacional¹⁵. Em cada solvente estudado, a proporção de **15** obtida aumentava com a diluição e diminuía com a concentração de brometo adicionada previamente ao meio reacional. Em solventes nucleofílicos (misturas contendo água, álcoois e ácidos carboxílicos) uma mistura dos adutos **16**, **17** e **18** foi também obtida. Estes dados foram interpretados como condizentes com a proposta mecanística mostrada no Esquema 7.



Esquema 7

Na presença de brometo de terabutylamônio 0,3M, os intermediários **Bm** e **Bz** seriam rapidamente consumidos e a quantidade de íon benzenônio (**Bz**) no meio reacional seria proveniente diretamente do complexo de transferência de carga formado entre o bromo e a ligação dupla em **1**. Nestas condições a distribuição de produtos (**15/14**) foi considerada como cineticamente controlada e a formação de **15** mostrou-se proporcional ao poder ionizante do meio reacional (Figura 3), independentemente do tipo de solvente utilizado¹⁵. De fato, o estado de transição que leva ao intermediário **Bz**, precursor de **15**, apresenta uma maior separação de cargas sendo, desta forma, mais estabilizado por solventes de alto poder ionizante (Y) do que o estado de transição que conduz ao intermediário **Bm**, onde a separação de cargas é menor.

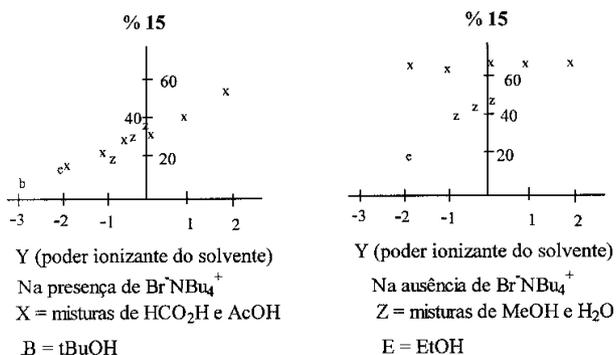


Figura 3

Na ausência de brometo de tetrabutylamônio, a distribuição de produtos se originaria a partir dos intermediários **Bm** e **Bz** após equilíbrio. Na maioria dos solventes utilizados, quando se realizou a reação de adição de Br₂ a soluções dez vezes mais diluídas de **1**, a relação **15/14** tendeu para 62/38, sugerindo que o equilíbrio tende para **15**, termodinamicamente mais estável (quebra de uma ligação C-Br em **Bm** e formação de uma ligação C-C em **Bz**). Esta distribuição de produtos foi alcançada sem necessidade de diluição quando se utilizou solventes ácidos como o ácido acético e o ácido fórmico (Figura 3) e este fato foi atribuído à melhor solvatação do brometo em solução com conseqüente diminuição da velocidade da última etapa, possibilitando o estabelecimento do equilíbrio entre os intermediários. Este fato foi comprovado quando se comparou a percentagem de rearranjo formado em ácido acético e ácido

acético deuterado. No solvente deuterado, de menor poder de solvatação eletrofílica, ocorreu uma substancial diminuição do produto de rearranjo (65% em AcOH e 40% em AcOD), mostrando claramente a importância da solvatação do brometo na formação do produto de rearranjo. Como os álcoois são solvantes eletrofílicos mais fracos que os ácidos carboxílicos, o efeito isotópico nesta classe de solvente deveria ser menor. De fato, as % de rearranjo em MeOH e MeOD são muito próximas (42% em MeOH, 38% em MeOD)¹⁵.

Um outro fator estudado foi a regioselectividade do ataque das espécies nucleofílicas aos intermediários bromônio (**Bm**) e benzenônio (**Bz**)¹⁶. Adição de bromo à **1**, usando como solvente álcool t-butílico contendo 20% água, leva à formação de uma fração apolar principal (dibrometo) e uma fração secundária polar (bromidrina). A fração apolar constituía-se exclusivamente do dibrometo **14**, não rearranjado, mostrando que neste meio reacional não ocorre a formação do íon benzenônio **Bz**. Desta forma, a distribuição de bromidrinas obtidas (**16/17**) é proveniente exclusivamente do íon bromônio **Bm**, tornando possível o cálculo do fator de regioselectividade do ataque a este intermediário (Figura 4).

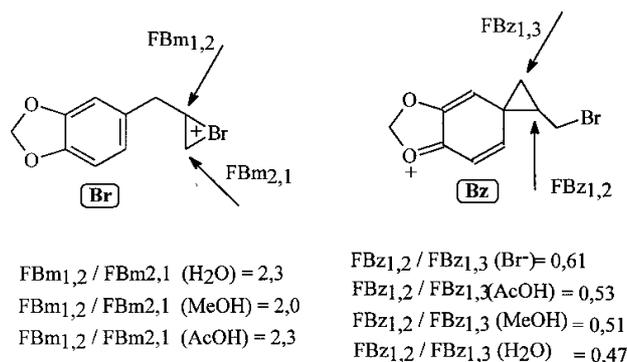
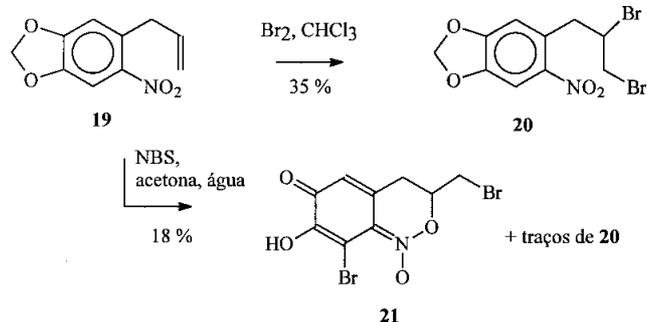


Figura 4

Por outro lado, quando se usou NBS como agente de bromação em acetona/20% água como solvente, uma fração minoritária de dibrometos (**15/14**) foi obtida na proporção de 62/38, enquanto que uma distribuição de 57/20/23 foi obtida para as bromidrinas **16**, **17** e **18**, respectivamente. Conhecido o fator de regioselectividade para o ataque de água ao intermediário **Bm**, calculou-se o fator para o ataque de água ao **Bz** ($FBz_{1,2} / FBz_{1,3} = 0,51$, Figura 4). Foi possível também calcular o fator de regioselectividade para o ataque do brometo à **Bz**. ($FBz_{1,2} / FBz_{1,3} = 0,61$). A diferença entre a formação de produtos rearranjados nas frações de bromidrinas e dibrometos deve-se assim, em parte, à menor regioselectividade do ataque da água pelo C₃ do íon benzenônio **Bz** quando comparado com o brometo. Porém, esta diferença só se explica totalmente se aceitarmos que a água ataca o íon bromônio **Bm**, mais duro, mais rapidamente que o íon benzenônio **Bz**, enquanto que uma situação reversa é observada para o ataque do brometo¹⁷. Tendo em vista que a distribuição de produtos em condições equilibrantes depende da afinidade de cada espécie nucleofílica pelos intermediários presentes, não é possível, nestas condições, determinar a proporção de **Bm** e **Bz** efetivamente presente no meio reacional.

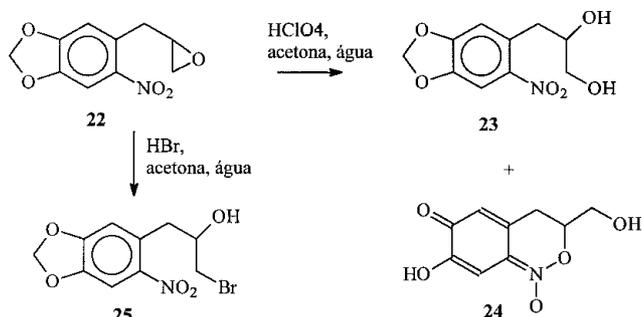
Investigamos ainda o efeito do substituinte na posição 6 de **1**, no curso reacional. Grupos desativantes diminuem a habilidade do anel aromático de formar íons do tipo benzenônio e, como esperado, a quantidade de rearranjo nas bromações efetuadas com o 6-bromosafrol foram menores que 15% em condições onde **1** produzia 65% de rearranjo. Para o 6-nitrosafrol (**19**), não se obteve a formação do dibrometo rearranjado (Esquema 8), porém o desenvolvimento de uma

cor vermelha intensa e uma drástica redução do rendimento foram observados. A cor desenvolvida foi atribuída a uma participação do grupo nitro, entretanto os intermediários resultantes desta participação conduziram a produtos instáveis, explicando o rendimento mais baixo obtido e a formação de uma quantidade apreciável de material resinoso escuro¹⁸. Por outro lado, quando se efetuou a reação de **19** com NBS em acetona/água como solvente (Esquema 8), a mesma cor se desenvolveu e neste caso foi possível isolar a lactona nitrônica **21**, sendo este o primeiro relato na literatura sobre a participação anchimérica de grupo nitro em reações de bromação¹⁸.



Esquema 8

De forma semelhante, a reação do nitroepóxido **22** com ácido perclórico 15% desenvolve também uma cor vermelha intensa, conduzindo a uma mistura do diol **23** e da lactona nitrônica **24**¹⁸. Por outro lado, a reação com HBr forneceu exclusivamente a bromodrina **25**, embora a mesma cor intensa tenha se desenvolvido no meio reacional (Esquema 9).



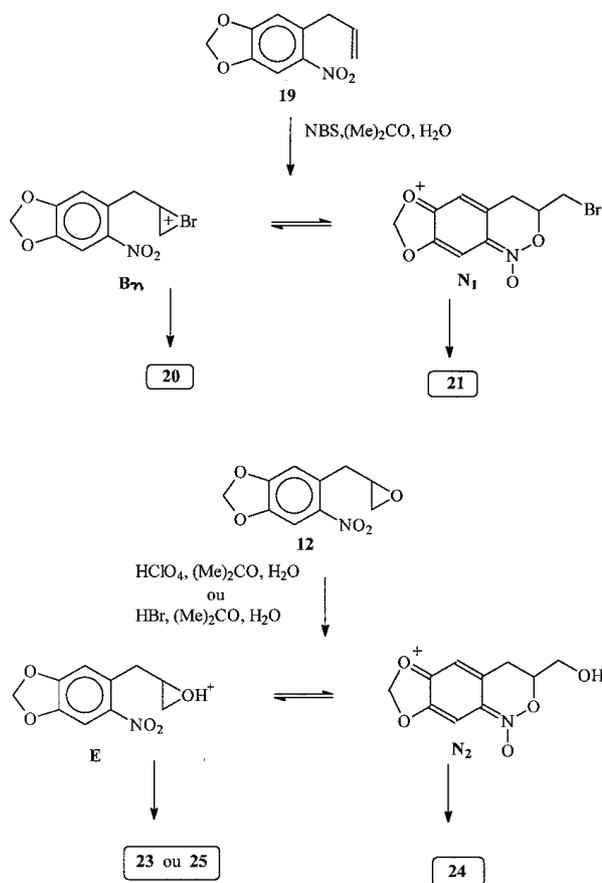
Esquema 9

Os resultados obtidos nos Esquemas 8 e 9 foram interpretados¹⁸ mecanisticamente. Adição de NBS a **19** (Esquema 10) levaria aos intermediários **Bn** e **N₁**, que estariam em equilíbrio. Os traços de dibrometo não rearranjado (**20**) resultariam do ataque do brometo a **Bn**, cátion mais mole. Por outro lado, a água atacaria preferencialmente **N₁**, cátion mais duro, no carbono dioximetilênico, conduzindo a **21**.

Por outro lado, um equilíbrio entre os cátions **E** e **N₂** resultaria da adição de HClO_4 ou HBr a **12** (Esquema 10). No caso da adição de HBr, o brometo atacaria seletivamente **E**, levando à bromodrina **25**, enquanto que na reação catalisada por HClO_4 a água atacaria os intermediários com menor seletividade, conduzindo a uma mistura de **23** e **24**¹⁸.

Reação do Safrol e Derivados com Cloreto de Alumínio

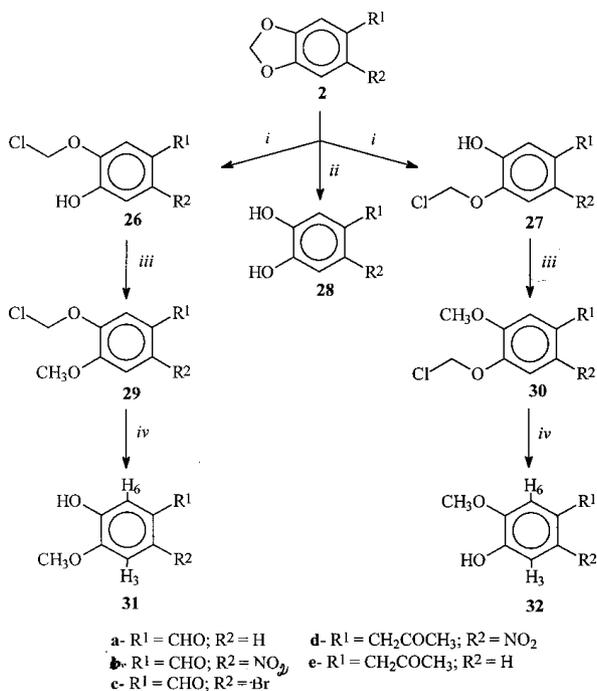
Tendo em vista a importância da reação de remoção do grupo metilenodioxí em derivados do safrol para a produção de substâncias de natureza catecólica, reinvestigou-se este tipo de transformação em nosso grupo. Dentre os diversos reagentes



Esquema 10

utilizados com este objetivo, o emprego do cloreto de alumínio em solventes halogenados, descrito por Goodman e cols, nos pareceu o mais adequado e mais barato¹⁹. O protocolo destes pesquisadores consiste, numa primeira etapa, de reação com o cloreto de alumínio em diclorometano, seguido de hidrólise do intermediário clorometileno formado com ácido clorídrico sob refluxo. Reinvestigamos²⁰ esta transformação usando o piperonal (**2**), seus derivados 6-nitrosafrol (**2b**) e 6-bromosafrol (**2c**), bem como as cetonas **2d** e **2e**, como substratos (Esquema 11). Uma importante modificação foi introduzida, permitindo a obtenção dos correspondentes produtos catecólicos **28a-e** a partir dos substratos **2a-e**, respectivamente, em uma única etapa. As condições de hidrólise utilizadas foram mais brandas ou seja, após o consumo dos substratos na etapa de reação com o cloreto de alumínio em diclorometano (verificado por TLC) adicionou-se água ao meio reacional e a mistura bifásica foi mantida sob agitação magnética por uma noite à temperatura ambiente. Mais importante, verificou-se que os catecóis migram para a fase aquosa enquanto que impurezas da reação permanecem na fase orgânica. Simples extração da fase aquosa forneceu os catecóis puros, como verificado por RMN ¹H.

Adicionalmente, quando a reação foi interrompida com ácido acético glacial, os derivados clorometileno **26** ou **27** puderam ser isolados e caracterizados²¹. Metilação da hidroxila fenólica destes intermediários em meio neutro (diazometano em sílica) seguido de hidrólise branda do clorometil eter conduziu a produtos monometilados. No caso de **2a-c** observou-se a formação totalmente regioselectiva dos intermediários clorometileno **26a-c**, que por metilação e hidrólise conduziram aos catecóis monometilados **31a-c**. Quando **2d** foi usado como substrato, uma regioselectividade reversa foi obtida, conduzindo ao intermediário clorometileno **27d** e, consequentemente, ao catecol monometilado **32d**.



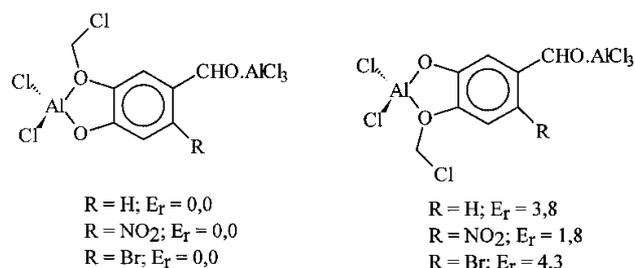
Esquema 11

Foram efetuados cálculos teóricos²² usando métodos semiempíricos (AM1) para complexos dos substratos com 1 e 2 equivalentes de cloreto de alumínio e os valores obtidos para os comprimentos de ligação entre os átomos de oxigênio e o carbono acetílico do grupo metilendioxi são mostrados na Figura 5.

| | | |
|----------------------|-------------------------|----------------------|
| | 2a, R = H | |
| | 2b, R = NO ₂ | |
| | 2c, R = Br | |
| dC^*-O' | $dC^*-O'' (A^\circ)$ | dC^*-O' |
| $dC^*-O'' (A^\circ)$ | | $dC^*-O'' (A^\circ)$ |
| 2a 1,427 | 1,426 | 2a 1,427 |
| 2b 1,428 | 1,427 | 2b 1,428 |
| 2c 1,428 | 1,429 | 2c 1,428 |
| | | 2c 1,429 |
| | | |
| dC^*-O' | $dC^*-O'' (A^\circ)$ | dC^*-O' |
| $dC^*-O'' (A^\circ)$ | | $dC^*-O'' (A^\circ)$ |
| 2a 1,420 | 1,459 | 2a 1,464 |
| 2b 1,421 | 1,462 | 2b 1,463 |
| 2c 1,416 | 1,460 | 2c 1,461 |

Figura 5

Como se pode notar, a complexação com 1 equivalente de cloreto de alumínio não altera os comprimentos de ligação, que se modificam, entretanto, após a segunda complexação, mostrando que somente neste ponto os substratos estão ativados para a clivagem. Estes dados são compatíveis com os resultados experimentais, onde um excesso de cloreto de alumínio é necessário para que a transformação ocorra em bom rendimento químico. Foram também calculadas as energias dos produtos de reação, os possíveis fenolatos de alumínio isoméricos (Figura 6). Estes dados mostram que há uma concordância entre a estabilidade do fenolatos e as regioseletividades obtidas experimentalmente, sugerindo que os estados de transição ocorrem tardiamente, compatível com o desenvolvimento de cargas em um solvente pouco polar como o CH₂Cl₂.



Conduz aos regioisômeros observados experimentalmente

Figura 6

Adicionalmente, calculou-se as energias de ativação para a obtenção dos dois possíveis derivados clorometileno-oriundos da reação do cloreto de alumínio com o piperonal (2). Os resultados obtidos são totalmente concordantes com os dados experimentais, formação regioseletiva do derivado clorometileno-oriundo **26a**, mostrando que o controle da regioseletividade ocorre na etapa de abertura da ponte dioximetilênica e não na etapa de coordenação do substrato com o cloreto de alumínio. O presente estudo é o primeiro relato da investigação mecanística envolvendo a reação do grupo metilendioxi-benzeno com AlCl₃. Em função da praticidade experimental, o método tem sido eventualmente usado em nosso laboratório para a preparação de substâncias catecolícas simples, usadas como intermediários em projetos sintéticos em curso.

SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS E DERIVADOS A PARTIR DO SAFROL, EUGENOL E DERIVADOS

Síntese de Naftoquinonas, Furo-naftoquinonas e Antraquinonas

O lapachol (**33**), uma naftoquinona natural isolada de espécies de *Tabebuia*¹, foi usada nos anos setenta em clínica, no combate à neoplasias como o carcinoma de Walker-256 e o sarcoma de Yoshida²³. Estudos descritos na literatura haviam mostrado que a presença de grupos metoxila no anel aromático de **33** alterava a sua atividade frente a linhagens de células cultivadas em laboratório.

Nosso grupo de pesquisas esteve interessado em síntese de quinonas com atividade anti-cancerígena e o primeiro alvo foi a preparação de **35**, um análogo dioximetileno de **33** (Figura 7).

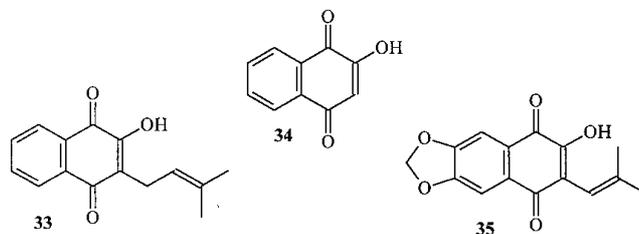
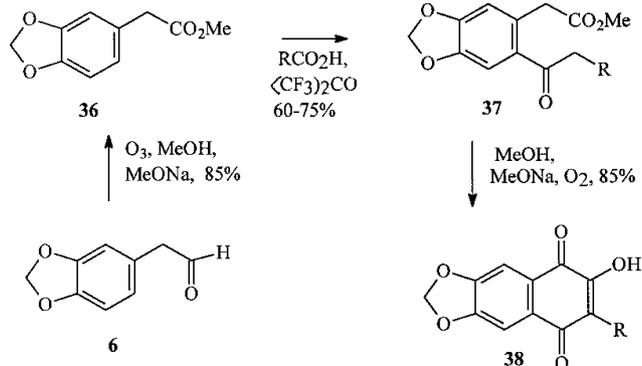


Figura 7

Os métodos disponíveis à época para a preparação de **33** baseavam-se na alquilação da Lawsonia (**34**) com brometo de isoprenila e conduziam a formação de mistura de produtos. Buscamos desenvolver um método onde a cadeia prenilica fosse introduzida antes da formação do sistema quinônico, de maneira a contornar os problemas anteriormente mencionados. Uma solução bastante satisfatória foi conseguida na síntese de **38**, usado como modelo para o desenvolvimento da metodologia (Esquema 13)²⁴.

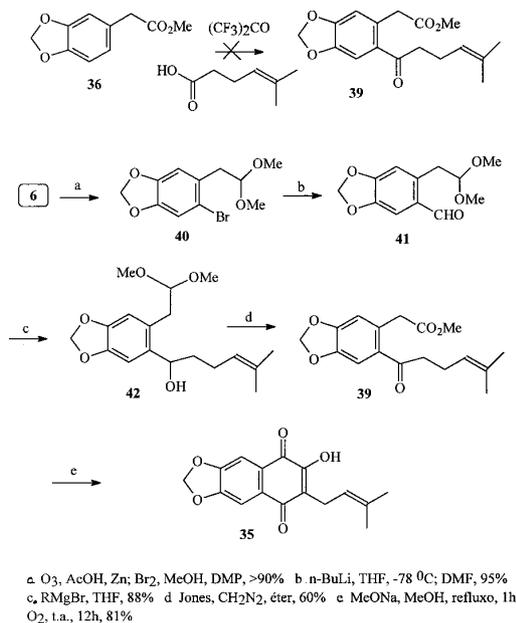
O 3,4-metilenodioxifenil acetato de metila (**36**) foi obtido pela ozonólise de **6**, em meio de MeOH/MeONa (Esquema 12). Este produto foi então acilado com diversos ácidos alifáticos usados como modelo. As condições de acilação não podiam utilizar ácidos de Lewis, devido à sensibilidade do anel metilenodioxio a este tipo de reagente e o método de escolha foi o uso do anidrido trifluoroacético que gera "in situ" um anidrido misto o qual reage com o anel aromático fortemente ativado de **36** na ausência de catalisador. O produto de acilação (**37**) foi então tratado em meio básico ocorrendo uma condensação de Dieckman, seguido de oxidação com oxigênio, no mesmo pote, do m-naftol resultante, conduzindo a naftoquinona **38** em bom rendimento e excelente grau de pureza, sem necessidade de purificação cromatográfica.



Esquema 12

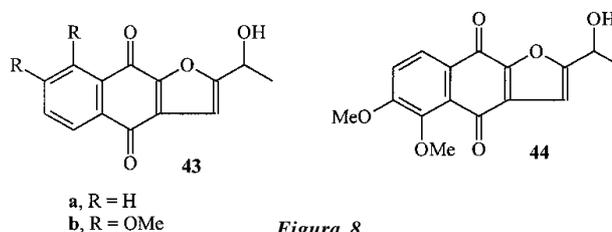
De posse destes resultados preliminares positivos, buscamos utilizar a mesma sequência sintética para a preparação de **35**. Infelizmente, quando se tentou acilar **36** com o ácido 5-metil-4-hexenóico, este ácido foi totalmente consumido sem levar, entretanto, à formação do produto de acilação desejado, **39** (Esquema 13). Desta forma, a síntese de **35** precisou ser modificada na etapa de acilação. A introdução do substituinte em C₆ foi efetuada, de forma alternativa, em duas etapas, envolvendo a formulação inicial de **40** (facilmente preparado a partir de **6**) através da intermediação do correspondente organolítico gerado por troca halogênio-metal com BuLi, seguido de adição de dimetilformamida. Ao aldeído gerado (**41**) adicionou-se o reagente de Grignard do brometo de homoalila, conduzindo ao intermediário **42**. A introdução de outros álcoois na posição 6 do anel aromático foi realizada, em uma etapa, por reação do derivado litiado de **40** com aldeídos alifáticos como o butiraldeído, por exemplo. Oxidação de **42** com reagente de Jones, seguido de metilação "in situ" com diazometano levou ao intermediário chave **39** que por tratamento em meio básico na presença de oxigênio conduziu à molécula alvo **35**²⁵. Embora a sequência inicial de reações tenha sido modificada, a etapa chave que conduziu à formação do anel naftoquinônico já substituído foi mantida. Da mesma forma que o observado para **38** (Esquema 12), **35** foi obtido em excelente grau de pureza, dispensando qualquer tipo de separação cromatográfica. Infelizmente, **35** não mostrou-se ativo quando avaliado em cultura de células KB, ensaio o lapachol é ativo.

Em meados dos anos 1980, Kingston e Rao isolaram^{26a}, de uma espécie brasileira de Tabebuia, duas novas furonaftoquinonas citotóxicas, **43a** e a cetona correspondente. Estas substâncias mostraram-se mais ativas que o lapachol em ensaios com cultura de células KB. Estes produtos naturais foram preparados em nosso grupo de pesquisas, porém este trabalho não será discutido pois não utilizou como matérias-primas derivados do safrol ou eugenol²⁷. Em 1984, Braga e cols isolaram^{26b-c} uma furonaftoquinona estruturalmente relacionada, contendo o anel A substituído por dois grupos metoxila. Entretanto, com base nos dados espectroscópicos disponíveis, não foi possível decidir, de forma inambígua entre as estruturas **43b** e **44** (Figura 8).



a. O₃, AcOH, Zn; Br₂, MeOH, DMP, >90% b. n-BuLi, THF, -78 °C; DMF, 95%
c. RMgBr, THF, 88% d. Jones, CH₂N₂, éter, 60% e. MeONa, MeOH, refluxo, 1h
O₂, t.a., 12h, 81%

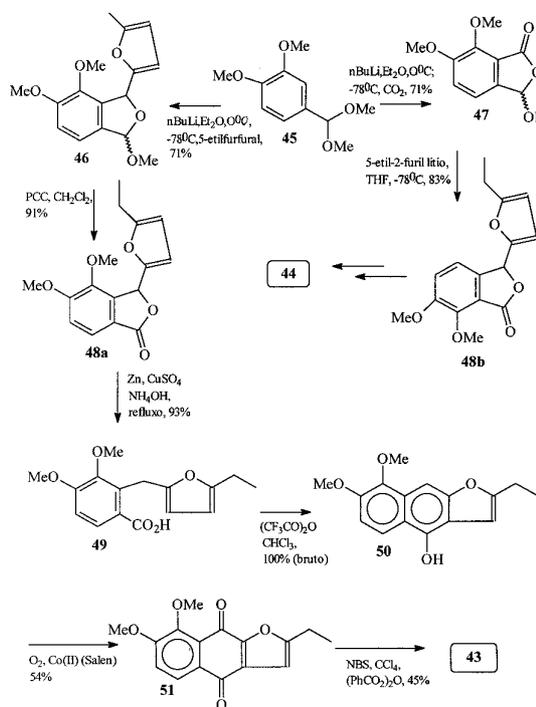
Esquema 13



a, R = H
b, R = OMe

Figura 8

Desenvolvemos em nosso laboratório uma estratégia sintética que propiciou a obtenção deste par de isômeros, de forma regioseletiva (Esquema 14)^{28,29}. Ambas as moléculas alvo puderam ser obtidas a partir da mesma matéria-prima, o dimetil acetal da O-metil vanilina (**45**), facilmente preparado a partir da vanilina (**5**).



Esquema 14

A etapa chave consistiu no desenvolvimento de uma metodologia original, que permitiu o acesso aos ftalídios isoméricos **48a** e **48b**, em duas etapas a partir de **45**, usando uma reação de litiação orto dirigida para controlar a regioseletividade^{28,29}. O ftalido **46** foi reduzido ao correspondente ácido carboxílico **49**. Este produto foi ciclizado e o correspondente furonaftol resultante (**50**) foi imediatamente oxidado à furonaftoquinona **51**. A última etapa da síntese consistiu na hidroxilação da posição benzílica do grupo etila ligado ao anel furânico em **51**, conduzindo à furonaftoquinona **43**. Outras abordagens sintéticas foram também investigadas, porém não conduziram aos produtos naturais desejados³⁰. Uma sequência sintética semelhante foi usada para transformar **48b** em **44**. O produto **43** foi sintetizado independentemente por Snieckus e cols e mostrou-se idêntico espectroscopicamente ao produto natural³¹.

Entre as antraquinonas, nossos objetivos iniciais concentraram-se na obtenção de **52a-c**, isolados de *Hedyotis diffusa*³², planta cujos extratos são usados na medicina popular na China e na Índia (Figura 9). O anel A em **52a-b** apresenta um padrão de substituição idêntico ao da vanilina, enquanto que em **52c** o padrão de substituição corresponde ao da isovanilina³³.

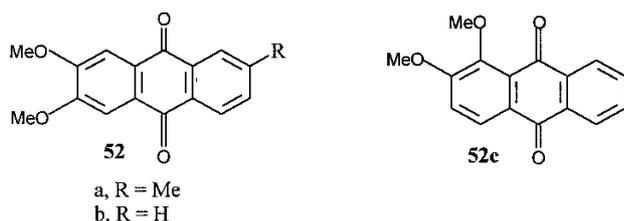
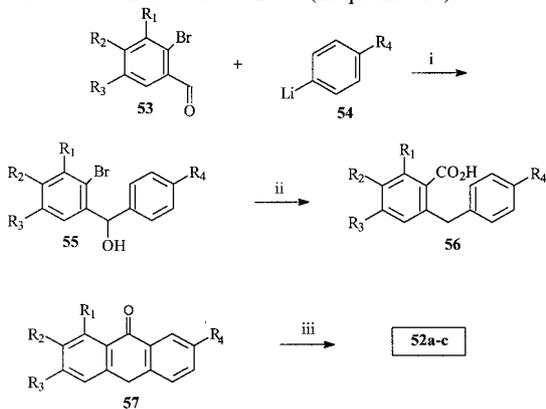


Figura 9

Estas substâncias foram sintetizadas³³ a partir dos bromoaldeídos isoméricos **53a** e **53c**, preparados a partir da vanilina por protocolos desenvolvidos em nosso laboratório^{33,30}. A estes aldeídos adicionou-se para-metilfenil lítio e fenil lítio, preparados a partir do para-iodotolueno e bromobenzeno, respectivamente, conduzindo aos difenil carbinóis **55a-c**. O grupo hidroxila nestes derivados foi quimiosseletivamente eliminado e os produtos resultantes foram tratados com *n*BuLi, fornecendo os correspondentes arilítio derivados através de uma reação de troca halogênio-metal. A reação destas espécies intermediárias com dióxido de carbono possibilitou a obtenção dos ácidos **56a-c**, respectivamente. Estes ácidos foram ciclizados por tratamento com anidrido trifluoroacético e as cetonas aromáticas resultantes **57a-c** foram oxidadas, conduzindo a obtenção das substâncias alvo **52a-c** (Esquema 15).



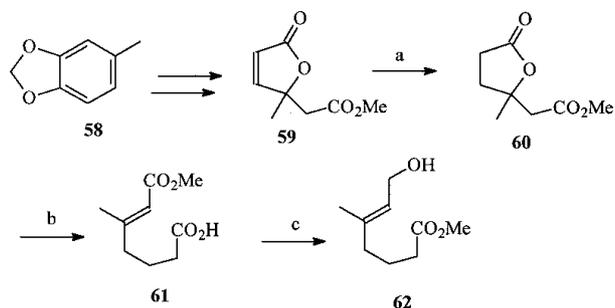
a, R₁ = H, R₂ = R₃ = OMe, R₄ = Me; b, R₁ = H, R₂ = R₃ = OMe, R₄ = H
 c, R₁ = R₂ = OMe, R₃ = R₄ = H
 i, THF, -78°C, 66-88%; ii, CF₃CO₂H, NaBH₄, 88-96%; *n*-BuLi, -78°C, CO₂, 75-85%
 iii, (CF₃CO)₂O, 88-92%; CrO₃, 88-92%

Esquema 15

Síntese Formal do Feromônio de *Danaus plexippus* a Partir do Piperonal

A regioseletividade observada na ozonólise do anel aromático de derivados do safrol nos estimulou a preparar unidades terpenoídicas através desta sequência sintética. Nosso alvo inicial foi a síntese estereosseletiva de **62**, previamente utilizado por Trost e cols³⁴ na síntese do feromônio de *Danaus plexippus*.

Utilizamos como matéria-prima o produto **58**, facilmente acessível por redução catalítica do piperonal (**2**) (Esquema 16)³⁵. Este produto foi transformado no butenolido **59** como previamente descrito para outros substratos no Esquema 5. A ligação dupla C-C em **59** foi reduzida com NaBH₄ na presença de NiCl₂, conduzindo à butirolactona **60**. Entre as várias condições de eliminação estudadas, o tratamento de **60** com DBU em THF sob refluxo forneceu o produto de eliminação E₂ (**61**) de forma estereosseletiva (E/Z = 7/1). Redução do grupo ester em **61**, seguido de esterificação do ácido resultante levou ao intermediário **62**³⁵.



a, NaBH₄, NiCl₂, 90%; b, DBU, THF, refluxo, 83% (E/Z = 7/1); c, Dibal, Tol/CH₂Cl₂; CH₂N₂, Et₂O, 90%

Esquema 16

Síntese Enantiosseletiva de Lignanas a Partir do Safrol, Eugenol e Derivados

As lignanas são produtos naturais distribuídos no reino vegetal tanto em angiospermas quanto em gimnospermas³⁶. São biossintetizadas através da dimerização oxidativa de unidades fenilpropanoídicas C₆C₃, oriundas da via do ácido xiquímico e compreendem uma variedade de sub-classes estruturalmente bem distintas. Diversos componentes desta classe de substância apresentam propriedades biológicas, entre as quais destacam-se a ação inibidora da topoisomerase (candidatos a drogas anti-câncer), ação anti-Paf e anti-viral. Cabe ressaltar que a podofilotoxina é usada clinicamente no tratamento do câncer de pele enquanto que seus derivados semi-sintéticos, o etoposídeo e o tenoposídeo, encontram uso clínico no tratamento do câncer de testículo e de pulmão.

Tendo em vista as importantes propriedades farmacológicas observadas em lignanas naturais e seus derivados, nos sentimos estimulados a tentar desenvolver caminhos sintéticos alternativos para a obtenção deste grupo de substâncias, de forma enantiomericamente pura ou enriquecida. Inicialmente concentramos nossa atenção nas lignanas dibenzil butirolactônicas **63** e **64** (Figura 10).

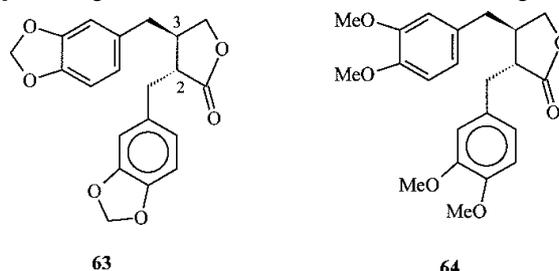
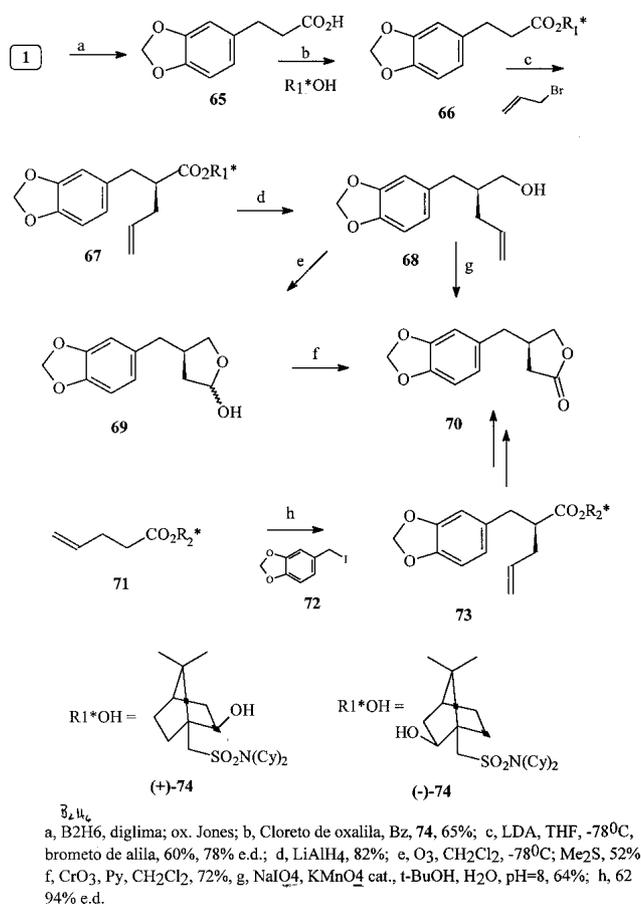


Figura 10

Como à época em que este trabalho foi realizado vinhamos desenvolvendo uma linha de pesquisa relacionada à preparação de novos auxiliares de quiralidade^{37,38}, a primeira estratégia abordada baseou-se no uso de reações de alquilação assimétrica usando estes indutores quirais, de forma a obter a configuração *S* no futuro C₃ da molécula alvo de forma estereosseletiva. Duas desconexões complementares foram investigadas e são mostradas no Esquema 17.



Esquema 17

Na primeira desconexão, o safról (**1**) sofreu uma reação de hidroboração, seguido de oxidação do álcool primário resultante ao ácido 3,4-metilenodioxifenil propiônico **65**. Este ácido foi então esterificado com diversos auxiliares de quiralidade derivados do (-)-β-pineno, preparados em nosso grupo de pesquisas^{37,38}, derivados de açúcares, preparados no grupo do Prof. Ferreira³⁹, e com o álcool (+)-74, derivado da cânfora (auxiliar de Oppolzer)⁴⁰. Estes ésteres quirais foram então desprotonados com LDA e alquilados com brometo de alila. Embora os auxiliares derivados do (-)-β-pineno e de açúcares tenham mediado reações de Friedel-Crafts³⁸ e de Diels-Alder³⁹, respectivamente, com excesso diastereoisoméricos (e.d.) satisfatórios, na reação em estudo apenas e.d. muito baixos a regulares foram obtidos, de forma que concentramos nossos esforços no uso do auxiliar de Oppolzer como fonte de transferência de quiralidade. A alilação do éster **66**, obtido pela esterificação de **65** com (+)-74, conduziu ao éster **67** em razoável e.d. (78%). Redução deste produto forneceu o álcool homoalílico **68**. Foram realizadas diversas tentativas de transformar este composto na lactona **70**, precursor descrito na literatura para a síntese da lignana **63**. A ozonólise de **68** ao hemiacetal **69**, seguido de oxidação deste intermediário à lactona **70** ocorreu de forma satisfatória. Por outro lado, tratamento de **68** com NaIO₄ na presença de KMnO₄ cat. permitiu a transformação de **68** em **70** em uma única etapa⁴¹.

De forma a tentar aumentar o rendimento ótico da síntese, uma alternativa foi investigada, baseada na alquilação do éster quiral **71**, derivado da esterificação do auxiliar de Oppolzer (-)-74 com o ácido homoalílico. O uso deste auxiliar na forma levôgera se fez necessário para a obtenção do produto de alquilação com a quiralidade exigida para a obtenção de lignanas naturais. Este éster foi desprotonado e alquilado com o iodeto de piperonila (**72**). Em contraste com a alilação de **66**, o éster alilado **73** foi obtido com um excesso diastereoisomérico excelente (94%)⁴¹. Este produto foi transformado no álcool homoalílico **67**, que havia sido previamente preparado e transformado na lactona **70**. A síntese desta lactona representa a síntese formal da lignana **63**³⁶.

Embora satisfeitos com o nível de indução assimétrica obtido na síntese formal descrita no esquema anterior, o processo mostrou-se oneroso para a preparação em escalas necessárias ao desenvolvimento de sínteses totais, devido ao elevado preço do auxiliar de Oppolzer. Decidimos então buscar uma rota alternativa que baseou-se no uso do éster quiral **75**, facilmente obtido a partir do manitol em escalas de multigramas⁴², como acceptor de Michael de unidades benzílicas oxigenadas presentes nas moléculas das lignanas (Figura 11).

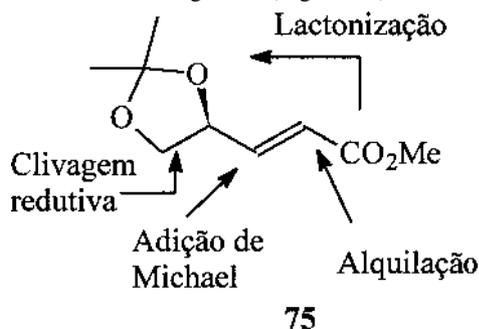
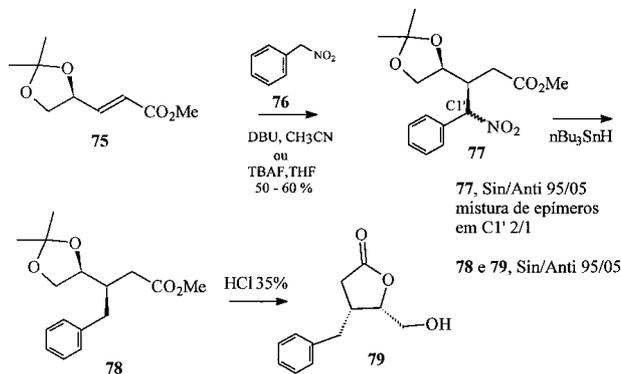


Figura 11

Uma das unidades benzílicas seria introduzida como um nucleófilo, via reação de Michael *sin*-estereosseletiva à **75**, enquanto a outra unidade viria de uma reação de alquilação em um estágio mais avançado da síntese. Como alternativa ao uso de unidades benzílicas organometálicas⁴³, decidiu-se usar um carreador destas espécies e o primeiro grupo considerado para este fim foi o grupo nitro. Experiências prévias em nosso laboratório mostraram que a adição de nitrometano a **75** ocorre com alta estereosseletividade *sin*, necessária aos nossos propósitos⁴⁴. Desta forma, optou-se pelo uso inicial do nitrofenil metano (**76**) como um nucleófilo modelo (Esquema 18)⁴⁵.

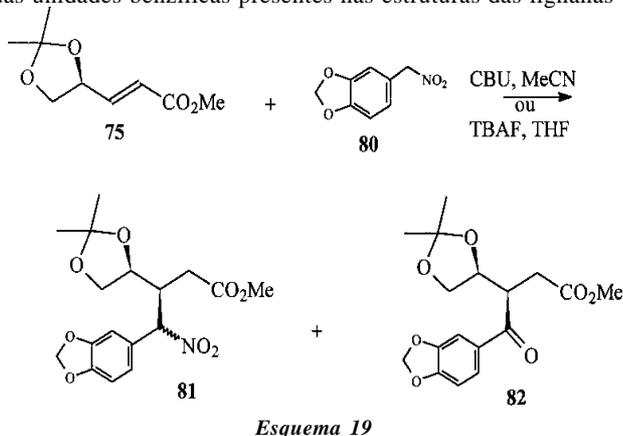


Esquema 18

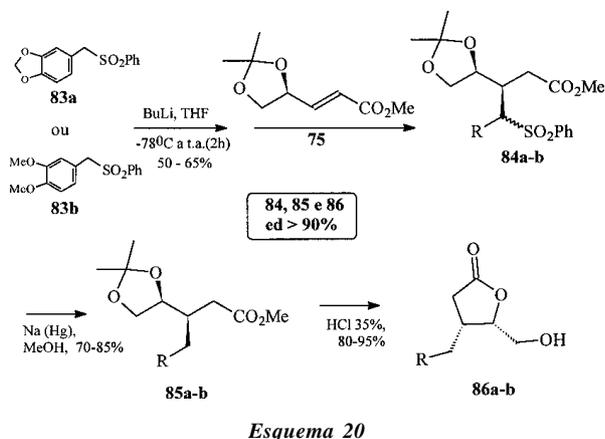
A adição de Michael de **76** a **75**, na presença de TBAF ou DBU procedeu-se, como esperado, de forma estereosseletiva *sin*, conduzindo a **77** como uma mistura de epímeros em C1'.

A redução da ligação C-N no aduto **77** foi efetuada e o produto resultante (**78**) foi então transformado na lactona **79**, um modelo adequado para a preparação do esqueleto de lactonas dibenzilbutirolactônicas⁴⁶.

De posse destes resultados encorajadores, procedemos a preparação do nitro derivado oxigenado **80**, necessário à síntese da lignana **63** (Esquema 19)⁴⁰. Em contraste com a obtenção de **76**, que foi realizada a partir da reação do brometo de benzila com nitrito de sódio em rendimentos razoáveis (50-60%), a reação do brometo de piperonila com nitrito de sódio conduziu a **80** em baixos rendimentos (20-30%). Apesar disto, resolvemos estudar a adição de **80** ao éster **75** (Esquema 19). Neste caso, entretanto, o produto de adição constituiu-se de uma mistura do aduto desejado (**81**) e um produto oriundo de uma reação do tipo Nef (**82**), cromatograficamente inseparáveis. Este resultado inviabilizou o uso do grupo nitro como carreador das unidades benzílicas presentes nas estruturas das lignanas⁴⁶.



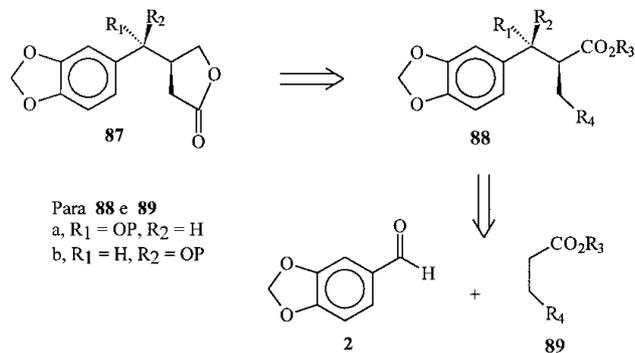
Devido a estes resultados, decidimos então avaliar a viabilidade do grupo sulfona como carreador destas espécies (Esquema 20)^{46,47}. Em contraste com a preparação dos derivados benzílicos nitrados, a obtenção tanto de **83a** quanto de **83b** a partir dos correspondentes brometos benzílicos ocorreu em excelente rendimento químico. Estes derivados foram então transformados nos correspondentes carbânions por reação com *n*BuLi e à estes carbânions foi adicionado, a -78°C, o éster **75**. Quando as reações foram interrompidas a -78°C, uma mistura equimolecular de adutos *Sin* (**84a-b**) e *Anti* foi obtida. Entretanto, quando as misturas reacionais foram deixadas alcançar a temperatura ambiente e, após 2h interrompidas, um único estereoisômero *Sin* foi obtido em cada caso, produtos **84a** e **84b**, respectivamente⁴⁸.



Na etapa seguinte estes produtos foram transformados nos adutos **85a** e **85b**, por clivagem da ligação C-S. Estes adutos

foram então transformados nas lactonas **86a** e **86b**, respectivamente, e estas lactonas constituem uma síntese formal para a obtenção das lignanas **63** e **64**. Outras unidades benzílicas oxigenadas vêm sendo usadas neste trabalho e a síntese total de diversas lignanas encontra-se em etapa final de desenvolvimento em nosso laboratório. Este procedimento sintético, além de ser altamente estereosseletivo, mostrou-se bastante adequado à trabalhos em escalas de multigramas^{46,48}.

Com base em uma retroanálise semelhante à descrita no Esquema 17, as lactonas **87a** e **87b** foram consideradas como precursores adequados de lignanas oxigenadas na posição benzílica, como a podofilotoxina e seus derivados (Esquema 21). A lactona *anti*-**87a**, seria oriunda do produto de condensação aldólica *anti*-**88a**, enquanto que seu epímero, lactona *sin*-**87b** se originaria do aduto *sin*-**88b**, ambos preparáveis a partir da condensação dos enolatos de **89a-b** com o piperonal (**2**). O grupo R₄ de **89** deveria conter uma função facilmente oxidável, pois seria o precursor do carbono carbonílico nas lactonas alvo.



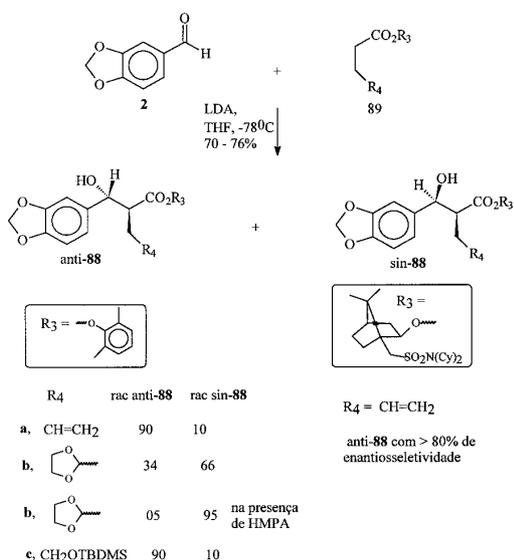
Esquema 21

O estudo da etapa de condensação aldólica foi iniciado na forma racêmica, usando ésteres de **89** com o 2,6-dimetilfenol⁴⁹. Estes ésteres dão reconhecidamente enolatos de geometria E, e na ausência de HMPA deveriam conduzir aos produtos de condensação aldólica *anti*. Por outro lado, o uso de HMPA deveria conduzir aos adutos de configuração relativa *sin*. Os dados no Esquema 22 mostram que, à excessão do éster **89b**, esta tendência foi mantida. A menor estereosseletividade obtida neste caso foi atribuída à formação do enolato de geometria Z, proveniente de efeitos de quelação do grupo acetal no átomo de lítio, no estado de transição na etapa de desprotonação. Esta suposição foi comprovada pelo armadilhamento dos enolatos intermediários com TBDMSCl. De fato, enquanto que os silicetenocetais oriundos dos ésteres **89a** e **89c** são puros e de geometria E, o oriundo do ácido **89b** é constituído de uma mistura de isômeros geométricos na proporção de 34:66 (E/Z).

O ácido **89a**, esterificado com o indutor de Oppolzer, foi também condensado com **2**, permitindo a obtenção de *anti*-**88** com boa estereosseleção π -facial (Esquema 22). A preparação de lignanas envolvendo esta estratégia vem sendo considerada em nosso grupo de pesquisa.

Síntese de Pterocarpanos a Partir do Safrol, Piperonal e Vanilinas

Pterocarpanos são produtos naturais do grupo dos isoflavonóides que aparecem principalmente em plantas infectadas por fungos ou vírus. Atribui-se a estas substâncias um papel de fitoalexina, ou seja, produtos de defesa das plantas à invasão de predadores⁵⁰. A análise da literatura nos últimos anos mostra um renascimento no interesse de pterocarpanos com o aparecimento de novas substâncias desta classe com atividade contra o veneno de cobras peçonhentas⁵¹, contra



Esquema 22

virus⁵² e com ação anti-câncer⁵³. Nossos primeiros esforços no sentido de preparar moléculas desta classe foram dirigidas ao flavonóide **90**, usado como substância modelo, a partir do dibrometo **15**, que já contém a unidade C₆-C₃ presente na estrutura alvo (Figura 12)⁵⁴.

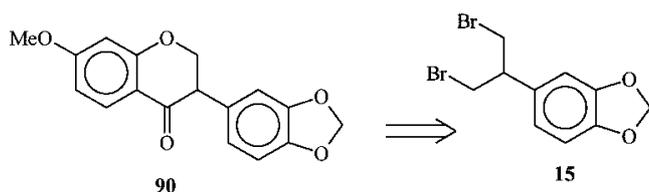
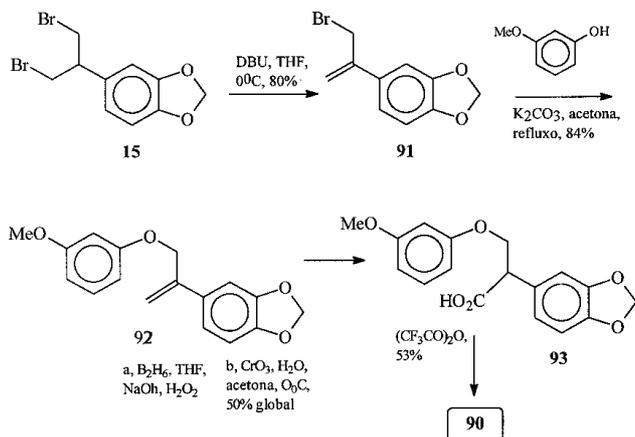


Figura 12

O dibrometo **15** sofreu uma reação de eliminação E₂ na presença de DBU, conduzindo ao brometo alílico **91** (Esquema 23). Este produto foi usado como agente alquilante do resorcinol mono-O-metilado, gerando o éter **92**. Hidroboração de **92**, seguido de oxidação do álcool primário resultante conduziu ao ácido **93**. Este intermediário foi ciclizado à molécula alvo **90**, na presença de anidrido trifluoracético.

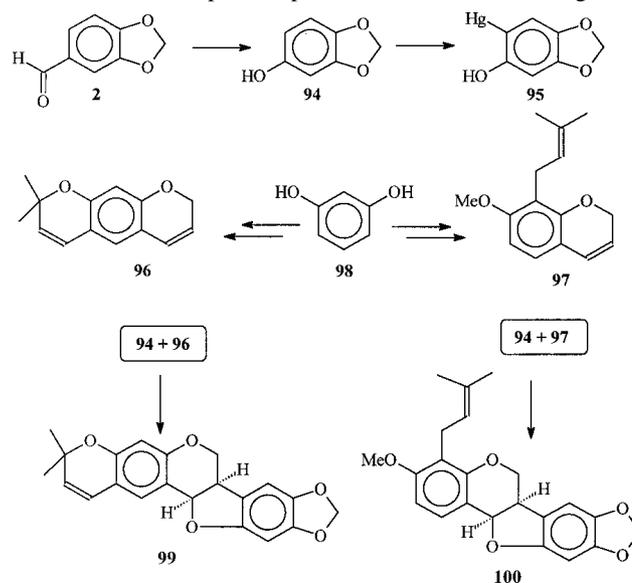


Esquema 23

Paralelamente a estes estudos, consideramos outra possibilidade sintética que envolvia a preparação do esqueleto pterocarpânico diretamente, através de um acoplamento do

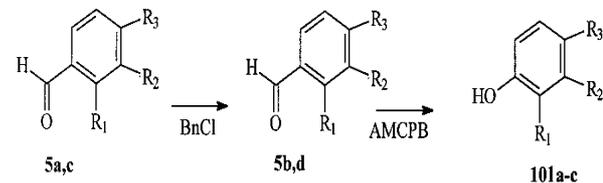
tipo Heck, desenvolvido por Inuro e cols, entre cromenos derivados do resorcinol e um derivado organomercurial do sesamol, oriundo do piperonal (**2**), (Esquema 24). Usando esta estratégia, fomos capazes de preparar^{55,56} dois pterocarpanos, **99** e **100**, através do acoplamento quimiosseletivo dos cromenos **96** e **97**, preparados a partir do resorcinol (**98**), com o derivado organomercurial **95**, oriundo do piperonal (**2**) por reação de Bayer-Villiger seguido de mercuração do anel aromático.

Estudos de litiação orto-dirigida envolvendo novos derivados resorcinólicos e, pela primeira vez na literatura, derivados pterocarpânicos vêm sendo empreendidos em nosso grupo, visando a síntese de pterocarpanos naturais e seus análogos^{57,58}.



Esquema 24

O sucesso obtido nestas sínteses nos estimulou a usar esta mesma estratégia para preparar pterocarpanos com diferentes padrões de oxigenação nos anéis A e D⁵⁹. Desta forma, a vanilina (**5a**) e a isovanilina (**5c**), produtos disponíveis no mercado a preços acessíveis, foram consideradas matérias-primas iniciais adequadas para cumprir estes objetivos. Estes aldeídos fenólicos tiveram as suas hidroxilas livres protegidas na forma de um éter benzílico (**5b** e **5d**). Estes produtos foram então submetidos à oxidação de Bayer-Villiger com ácido m-cloroperbenzóico, conduzindo aos respectivos fenóis **101a-c**.



- a, $R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = OH$; b, $R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = OBn$
 c, $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = OMe$; d, $R_1 = H, R_2 = OBn, R_3 = OMe$

Esquema 25

Estes produtos podem ser transformados tanto nos cromenos quanto nos correspondentes organomercuriais, precursores dos anéis A e D de futuros pterocarpanos. A combinação destas unidades pode conduzir a obtenção de diversos pterocarpanos e cumestanos. De fato, algumas destas espécies já foram preparadas de maneira satisfatória, permitindo a síntese de alguns produtos naturais e derivados sintéticos. Os resultados detalhados deste trabalhos serão submetidos a publicação brevemente⁶⁰.

COMENTÁRIOS FINAIS

A reatividade química do safrol, eugenol e derivados foi amplamente reinvestigada em nosso laboratório, possibilitando o uso destas matérias-primas naturais abundantes na síntese de diversos produtos naturais.

Entre 1979 e 1983 tivemos a oportunidade de desenvolver alguns projetos de colaboração dentro da linha de pesquisas do Prof. Eliezer J. Barreiro (FF, UFRJ). Entre os alvos sintetizados a partir do safrol incluem-se derivados da indometacina⁶¹ e derivados de prostaglandinas⁶². Estes trabalhos, foram recentemente discutidos em Química Nova⁶³.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pela bolsa de produtividade. Ao CNPq, FUJB, FAPERJ, PADCT, e PRONEX pelos auxílios financeiros a diversos projetos. O autor agradece, adicionalmente, a participação fundamental de doutores e professores colaboradores, estudantes de iniciação científica, mestrandos e doutorandos. Os devidos créditos são dados nas referências e notas.

REFERÊNCIAS

1. a, Torssel, K. B. G., *Natural Product Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, 1983; b, Weiss, V. e Edwards, J. M., *The Biosynthesis of Aromatic Compounds*, John Wiley & Sons, Chichester, 1983; c, Geissman, T. e Crout, D. G., *Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism*, Freman, Couper & Co., California 1969.
2. a, Rizzini, C. T. e Mors, W. B., *Botânica Econômica Brasileira*, EPU/EDUSP, São Paulo, 1976; b, Amorim, M. B., *Dissertação de Mestrado*, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais (NPPN)-UFRJ, 1989; c, Lopes, C. C., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1983.
3. a. Ward, R. S.; *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 183; McaRae, W. D.; Towers, G. H. N.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1207. b. Shamma, M., *The isoquinoline Alkaloids*, Academic Press, N.Y. 1972.
4. a. Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, McGraw-Hill, N. Y. 1996.
5. *Drug Discovery Today*, Elsevier, vários volumes.
6. a. Burger, A; *Medicinal Chemistry*, 3th Ed., John Wiley and Sons, N. Y., 1970; b. Wermuth, C. G., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, N. Y., 1996, c, Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A.; *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th, Williams and Wilkins, Baltimore 1996.
7. Trabalho comemorativo da criação do Laboratório de Síntese Assimétrica (LASA) / NPPN-UFRJ. Foram incluídos apenas os resultados que envolveram o uso do safrol, eugenol e derivados como matéria-prima.
8. Lopes, C. C., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1983; Costa, P. R. R.; Lopes, C. C.; *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1982**, *54*, 4.
9. Hanh, G.; Schales, O.; *Ber.* **1934**, *67*, 1486.
10. Bailey, P. S., *Ozonation in Organic Chemistry*, Academic Press, N. Y. 1982.
11. Woodward, R. B.; Cava, M. P. Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K., *Tetrahedron* **1963**, *19*, 247.
12. Pinheiro, S., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1985. a. Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Lopes, C. C.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4155; b. Pinheiro, S.; Lopes, C. C.; Costa, P. R. R.; *Quím. Nova*, **1986**, *9*, 221; c. Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Lopes, C. C.; *Quím. Nova* **1986**, *9*, 177.
13. Fain, D.; Toullec, J.; Dubois, J. E.; *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1725.
14. a. Costa, P. R. R.; Rabi, J. A.; *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1975**, *47*, 357., b. Costa, P. R. R.; Rabi, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4535.
15. Costa, P. R. R.; Rabi, J. A.; Queiroz, W. M.; *J. Chem. Research (S)* **1984**, 20
16. Costa, P. R. R.; Rabi, J. A.; *J. Chem. Research (S)* **1984**, 22.
17. Foi verificado experimentalmente para a adição de bromo em metanol à derivados do etileno, que a razão entre dibrometos e bromoidrinas diminui com a introdução de grupos alquila na ligação dupla. Os íons bromônio substituídos seriam mais duros e em consequência seriam atacados mais rapidamente pelo metanol (nucleófilo duro) que pelo brometo (nucleófilo mole). Dubois, J.E.; Durand, M.H.; Mouvien, G.; Chretien, J.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2993.
18. Costa, P. R. R.; Torres, L. B.; Rabi, J. A.; *J. Chem. Research (M)* **1983**, 201.
19. Avery, M. A.; Verlander, M. S.; Goodman, M.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2750.
20. Amorim, M. B., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1989; Amorim, M. B.; Costa, P. R. R.; Patente Brasileira, 59B, 1987.
21. Silva, A. J. M.; *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ 1993.
22. Amorim, M. B.; *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1997; Amorim, M. B.; Silva, A. J. M.; Costa, P. R. R., Trabalho submetido a publicação.
23. Driscoll, J. S.; Flazard, G. F.; Wood, W. D.; Goldin, A.; *Cancer Chem Rep.* **1974**, *4*, 1.
24. Lopes, C. C., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1983; Lopes, C. C.; Costa, P. R. R.; *Synth. Comm.* **1983**, *13*, 691.
25. Costa, J. C. S., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1989; Costa, J. C. S.; Costa, P. R. R.; *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 713.
26. a. Rao, M. M.; Kingston, D. G. I.; *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 600. b. Oliveira, A. B.; Zani, C. L.; Oliveira, G. G.; Resumos dos trabalhos do XVI Congresso Latino-Americano de Química, 1984, 446; c, Oliveira, A. B., Resumos da 38^o Reunião anual da SBPC, 1986, 626.
27. Lopes, C. C.; *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1989; Lopes, C. C.; Lopes, R. C. S.; Pinto, A. V.; Costa, P. R. R.; *J. Heterocyc. Chem.* **1984**, *21*, 621.
28. Lopes, R. S. C., *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1989; Costa, P. R. R.; Lopes, C. C.; Lopes, R. C. S.; Marinho, M. F. G., Castro, R. N.; *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1723.
29. Lopes, C. C.; *Tese de Doutorado* NPPN-UFRJ, 1989; Lopes, C. C.; Lima, E. L. S.; Monteiro, A. J.; Costa, P. R. R.; *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1731.
30. Lopes, R. S. C., *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1989; a. Costa, P. R. R.; Silva, A. J. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C. *Synlett* **1996**, 783.; b. Lopes, C. C.; Costa, P. R. R., *Quím. Nova* **1985**, *8*, 5.
31. Zani, C. L.; Oliveira, A. B.; Snieckus, V.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6561.
32. HO, T-I; Chen, G-P; Lin, Y-C; Lin, Y-M; Chen, F-C.; *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1988.
33. Almeida, W. P.; *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1990. Almeida, W. P.; Costa, P. R. R.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4507.
34. Trost, B. M.; Bogdanowicz, J. M.; Frazee, W. J.; Salzman, T. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *100*, 5512.
35. Pinheiro, S.; *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1991; Pinheiro, S.; Castro, R.N.; Fernandes, M.F.G.; Costa, P.R.R.; *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 703.
36. Ward, R. S.; *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *10*, 183.
37. Trabalhos em colaboração com o prof. Jean d'Angelo, Université Paris XI, relativos à Tese de Doutorado de Mario L. A. A. Vasconcellos. a, Vasconcellos, M. L. A. A.; d'Angelo, J.; Desmaelle, D.; Costa, P. R. R.; Potin, D.; *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 353. b, Vasconcellos, M. L. A. A.; Desmaelle, D.; Costa, P. R. R.; d'Angelo, J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4921.

38. Trabalhos em colaboração com o prof. Vasconcellos a. Cabral, L. M.; Costa, P. R. R.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Barreiro, E. J.; Castro, R. N.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3671. b. Dumas, F.; Alencar, K. G.; Mahuteau, J.; Barbero, M. J. L.; Miet, C.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 1963. c. Costa, P. R. R.; Casbral, L. M.; Schmidt, L. L.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7021.
39. Trabalhos em colaboração com o prof. Vitor F. Ferreira, IQ-UFF Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Filho, H. C. A.; Pinheiro, S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 67. b. Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; Alencar, K. G.; Filho, H. C. A.; Ferreira, C. N.; Pinheiro, S.; *J. Carbohydrate Chem.* **1996**, *15*, 691. c. Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, S.; Perrone, C. C.; Costa, P. R. R.; Ferreira, V. F.; *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 2671.
40. Oppolzer, W.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1969.
41. Filho, U. F., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1993; Filho, H. C. A., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1991; Filho, H. C. A.; Filho, U. F. L.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. A. A.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1219.
42. a, Leonard, J.; Mohialdin, S.; Swain, P. A.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3529, b, Mann, J.; Partlett, N.; Thomaz, A. J.; *J. Chem. Research (S)* **1987**, 396, c, Marshal, J. A.; Trometer, J. D.; Cleary, D. G.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13173.
43. a, Lipstutz, B. H., Hackmann, C.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7437; b, Ley, S.V.; Cox, L. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3315; c, Ren, P. D.; Jin, K. H.; Yao, Z. P.; *Synth. Comm.*, 1997, *27*, 2761; d, Cai, M.Z., Song, C.S., Huang, X., *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3087.
44. *Dissertação de Mestrado* Patrocínio, V. L., NPPN-UFRJ, 1990; Patrocínio, V. L., Costa, P. R. R.; Correia, C. R.; *Synthesis* **1994**, 474.
45. Um estudo metodológico e mecanístico foi realizado para a adição de uma série de derivados do nitrometano com enoatos derivados do manitol. Trabalhos em colaboração com a prof. Vera L. Patrocínio. a, Costa, J. S.; *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1996; b, Dias, A. G., *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1998; Costa, J. S.; Dias, A. G.; Monteiro, M. D.; Anholetto, A. L.; Patrocínio, V. L.; Costa, P. R. R.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4002.
46. Dias, A.G., *Tese de Doutorado*, NPPN-UFRJ, 1998,
47. Ferreira, A. R. G., *Dissertação de Mestrado*; Ferreira, A. R. G.; Dias, A. G.; Pinto, A.C.; Costa, P. R. C.; Míguas, E.; Silva, A. J. R.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5305.
48. Ferreira, A. R. G.; Dias, A. G.; Pinto, A. C.; Costa, P. R. C.; Míguas, E.; Silva, A. J. R.; trabalho em fase de redação.
49. Pinheiro, S., *Tese de Doutorado*, IQ-UFRJ, 1991; Marinho, M. F. G., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-UFRJ, 1993; Costa, P. R. R.; Fernandes, M. F. G.; Pinheiro, S.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1325.
50. a, Tahara, S.; Ibrahim, R. K.; *Phytochemistry* **1995**, *18*, 1073; b, Donnelly, D. M. X.; Boland, G. M.; *Nat. Prod. Rep.* **1975**, 320.
51. a. Nakagawa, M.; Nakanishi, K.; Vick, J. A.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3855; b. Darko; L. L.; Nakanishi, K.; Nakagawa, M.; *Eur. Pat. Appl.* 1983, E. P. 89229; *Chem. Abstr.* **1984**, *100*, 39587.
52. a, Engler, T. A.; Lynch, K. O. .; Reddy, J. P.; Gregory, G. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1229; b, Boyd, M.; Mckee, T. C.; Bokesch, H. R.; McCormick, J. L.; Rashid, M. A.; Spielvogel, D.; Gustfson, K. R.; Alavanja, M. M.; Cardellina, J. H.; *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 431.
53. a, Kojima, R.; Fukushima, S.; Ueno, A ; Saiki, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2555; b, Wall, M.; Chaudhuri, S.K.; Huang, L.; Fullas, F.; Brown, D. M.; Wani, M., *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1966.
54. Saraiva, M. C., *Dissertação de Mestrado*, NPPN, 1989; Saraiva, M. C.; Santos, D. F.; Costa, P. R. R.; Rabi, J. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1990**, *1*, 191.
55. Coelho, A. S., *Tese de Doutorado*, NPPN, 1992; Vasconcellos, M. L. A. A., *Dissertação de Mestrado*, NPPN, 1989; Coelho, A. L.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Rabi, J.; Costa, P. R. R.; *Synthesis* **1992**, *10*, 914.
56. Lichtenfels, R. A., *Dissertação de Mestrado*, NPPN, 1993, Lichtenfels, R. A.; Coelho, A. L.; Costa, P. R. R., *J. Chem. Soc., Purbin Trans 1* **1995**, 949.
57. Coelho, A. S., Prof. Visitante, UFRJ-1995, Bolsista de pós-Doutorado FAPERJ, 1997.
58. Simas, A. B. C.; Prof. Visitante, UFRJ-1995. Atualmente prof. Adjunto no NPPN-UFRJ; Para resultados recentes em litiação de derivados resorcinólicos ver: Simas, A. B. C.; Coelho, A. L.; Costa, P. R. R.; *Synthesis* **1999**, 1017.
59. Silva, A. J. M., Bolsista de pós-Doutorado, PRONEX (1997) e Faperj(1998).
60. Foram preparados e ensaiados farmacologicamente mais de vinte substâncias, entre pterocarpanos e cumestanos substituídos nos anéis A e D. Foram identificadas substâncias muito ativas que inibem a ação do venenos de cobras "in vitro" e "in vivo" (camundongos), atuando através da inibição da enzima Fosfolipase A2 presente nestes venenos. Outras substâncias inibem fortemente o crescimento viral (*Herps simplex*) "in vitro". Foram identificadas ainda substâncias que competem com o fluornitrazepam em ensaios de "binding" em receptores Gabaérgicos e substâncias que inibem o crescimento de células cancerosas de mama. Estes resultados estão sendo considerados para patente e/ou publicação.
61. a, Costa, P. R. R.; Barreiro, E. J.; Barros, P. R. V. R.; Queiroz, W. M.; *J. Chem. Res. (M)* **1982**, 1142. b, Costa, P. R. R.; Barros, P. R. V. R.; Queros, W. M.; Lima, M.E.F.; Barreiro, E. J.; *Quím. Nova* **1984**, *5*, 112.
62. Coelho, F. A. S., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-1983; Farias, F. M. C., *Dissertação de Mestrado*, NPPN-1985; a, Farias, M. M. C.; Barreiro, E. J.; Coelho, F. A. S.; Costa, P. R. R.; *Quím. Nova* **1984**, *7*, 111. b, Barreiro, E.J.; Costa, P. R. R.; Coelho, F. A. S.; Farias, F. M. C.; *J. Chem. Res (M)* **1985**, 2301.
63. Barreiro, E. J.; Mansur, C. A. F.; *Quím. Nova* **1999**, *5*, 74.