

Furanonas: uma importante classe de compostos farmacologicamente ativos, presentes em diversas espécies de produtos naturais

Furanones: an important class from active pharmaceutical compounds present in different species of natural products

Marcus Vinícius Nora de Souza*

RESUMO – Furan-2(5H)-ona é uma importante classe química comumente conhecida como furanona, que apresenta inúmeras aplicações. Por exemplo, esta subunidade está presente em um grande número de produtos naturais com diferentes tipos de atividades biológicas, está incorporada em um grande número de compostos sintéticos com vários tipos de aplicação e também é utilizada como intermediário sintético. Assim sendo, o objetivo deste artigo é destacar a importância e a atividade biológica das furanonas em diferentes espécies de produtos naturais.

PALAVRAS-CHAVE – Furan-2(5H)-onas, atividade biológica, produtos naturais.

SUMMARY – Furan-2(5H)-one commonly known as furanone is an important class of compounds, which display several applications. For example, this subunit is present in a large number of natural products, which display a wide range of biological activities, it is incorporated in a large number of synthetic compounds with diverse applications and it can also be used as synthetic intermediate. Due to the importance of this class of compound, the aim of this article is to highlight the biological activity of furanones in a different species of natural products.

KEYWORDS – Furan-2(5H)-ones, biologic activity, natural products.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos, a classe de compostos conhecida como: furan-2(5H)-onas, 2(5H)-furanonas, butenolidas ou comumente conhecidas como furanonas (Figura 1), tem recebido especial atenção de acadêmicos e industriais, tendo em vista estarem presentes em uma ampla variedade de compostos biologicamente ativos (Carter *et al.*, 2002). Furanonas estão incorporadas em produtos naturais e sintéticos com potente atividade biológica em diferentes áreas, tais como nas áreas antiinflamatória, antioxidante, anticancer, anti-HIV, antimicrobiana, antifúngica, androgênica, fitotóxica, cardiotônica, dentre outras (Carter *et al.* 2002). A título de exemplo pode-se mencionar os seguintes produtos naturais (Figura 2):

a) ácido ascórbico (vitamina C) presente em diferentes fontes naturais;

b) disidiolida, isolada a partir de esponjas do Caribe do gênero *Dysidea etheria* com potente atividade antitumoral em carcinoma de pulmão A-549 ($IC_{50} = 4.7\mu M$) e células leucêmicas P-388 ($IC_{50} = 4.7\mu M$) (Mujakka *et al.* 2001);

c) Biatractilolida, extraída de uma planta medicinal chinesa *Atractylodes macrocephala*, que possui promissoras propriedades na redução da pressão sanguínea (Bagal *et al.*, 2003);

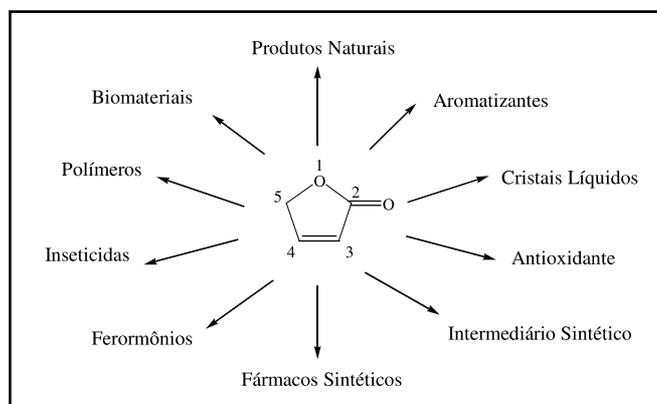


FIG. 1 - Estrutura e diferentes aplicações das furanonas

d) sotolon (3-hidroxi-5,4-dimetil-2(5H)-furanona) um importante aromatizante presente no vinho (Ferreira *et al.*, 2003);

e) O (-)-1893A isolado a partir da fermentação do fungo marinho número 1893 apresentando propriedades inseticidas (Takao *et al.*, 2004);

f) A furanona (1) isolada a partir de plantas *Hortonia* (família *Monimiaceae*), no Sri Lanka, apresentando potente atividade larvicida contra o mosquito da dengue *Aedes aegypti* (Ratnayake *et al.*, 2001) e

g) Dihidroerulina isolada de culturas *Xerula me-*

Recebido em 12/9/2005

Fundação Oswaldo Cruz (Fio-Cruz) - Far-Manguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100 - Manguinhos, 21041-250 - Rio de Janeiro - RJ

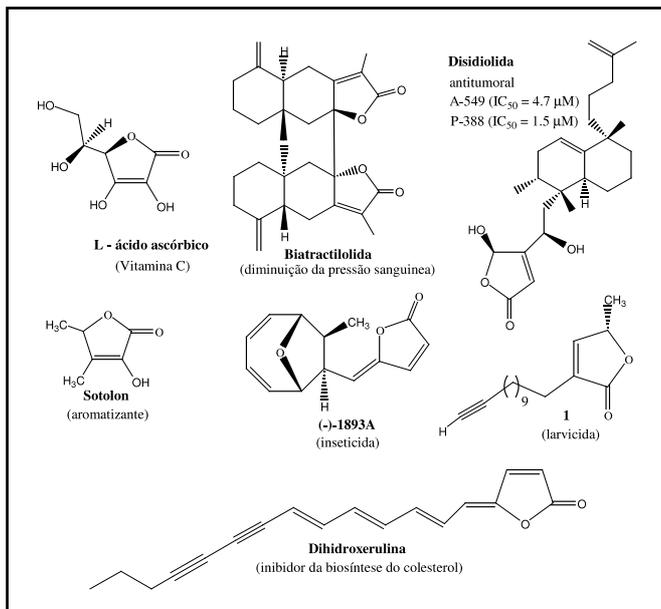
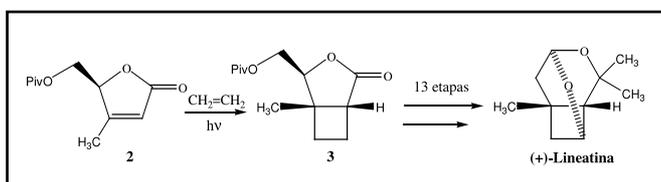


FIG. 2 - Produtos naturais contendo o núcleo furanona



Esquema 1 - Utilização da furanona (2) como intermediário sintético na preparação do produto natural (+)-lineatina

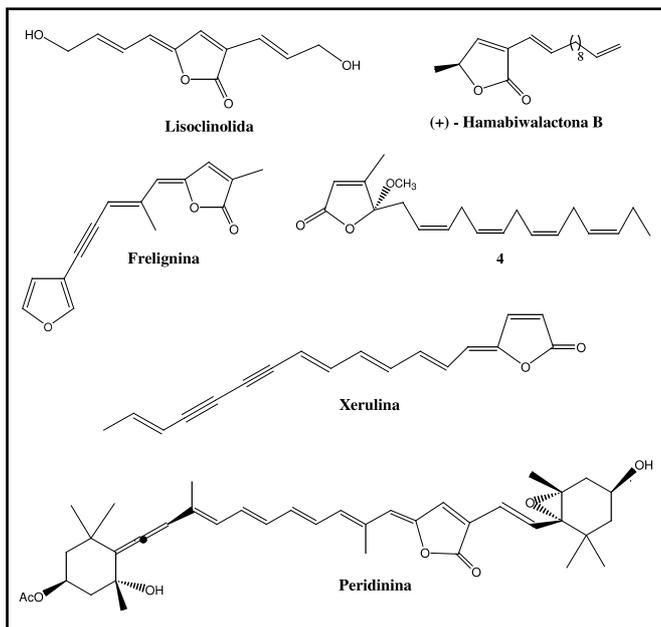
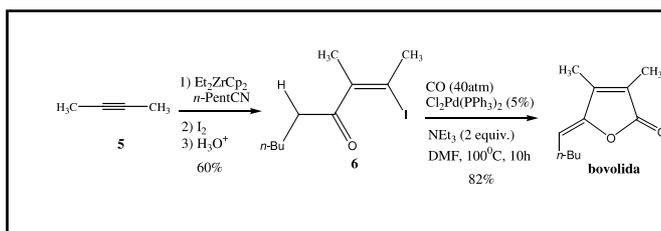


FIG. 3 - Exemplos de furanonas insaturadas



Esquema 2 - Síntese do produto natural bovolida

lanotricha um inibidor não citotóxico da biosíntese do colesterol (Sorg *et al.*, 2005).

Uma outra importante aplicação das furanonas é a sua utilização como intermediário sintético para a obtenção de diferentes substâncias, bem como na preparação de novas metodologias assimétricas. Por exemplo, pode-se destacar a síntese do ferormônio (+)-lineatin (Esquema 1), presente no besouro fêmea da espécie *Trypodendron lineatum* encontrado em florestas da Europa e Américas (Alibés *et al.* 2004). Essa síntese, realizada diastereoseletivamente por Alibés e colaboradores, foi baseada na furanona (2) como intermediário chave que, após 14 etapas, forneceu o produto natural desejado.

O presente artigo tem como objetivo divulgar a importância da classe de compostos conhecida como furanonas.

Furanonas Insaturadas

Furanonas insaturadas estão presentes em diferentes espécies de produtos naturais. Como exemplo pode-se citar (Figura 3):

a) lisoclinolida isolada a partir da *Lissoclinum patella* que exibe atividade antitumoral *in vitro* (Richardson et Ireland 2004);

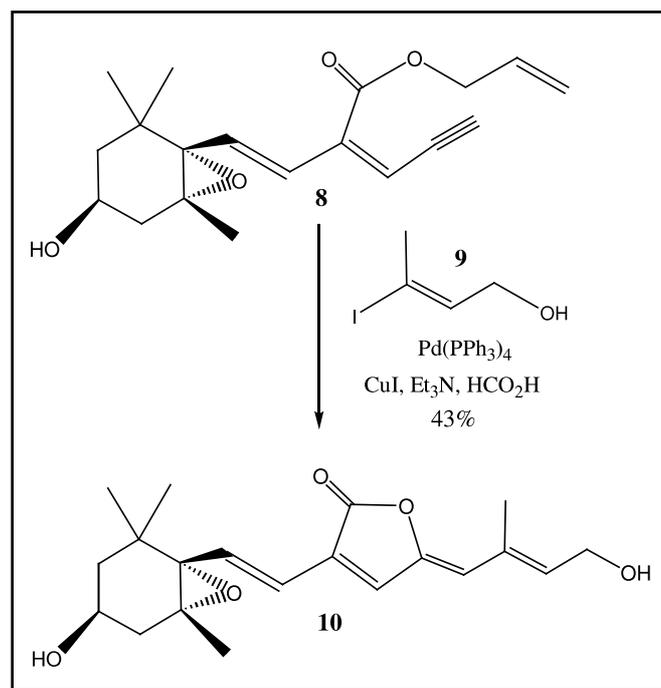
b) hamabiwalactona B, isolada a partir das raízes da árvore *Litsea Japonica* (Min *et al.*, 2004);

c) frelignina, isolada como constituinte do óleo extraído da árvore *Eremophila freelingii* (Chowdhury, 2002);

d) furanona (4), isolada a partir da esponja marinha *Homaxinella sp* (Mansoor *et al.* 2004);

e) xerulina isolada a partir da *Xerula melanotricha* (Sorg *et al.*, 2005);

f) peridinina, isolada a partir de algas responsáveis pelo fenômeno conhecido como maré vermelha (Vaz *et al.* 2005).

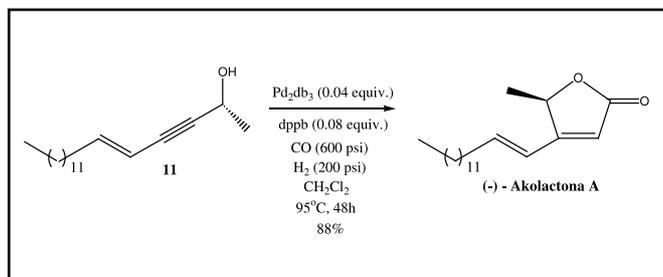


Esquema 3 - Formação do núcleo furanona na síntese do produto natural peridinina

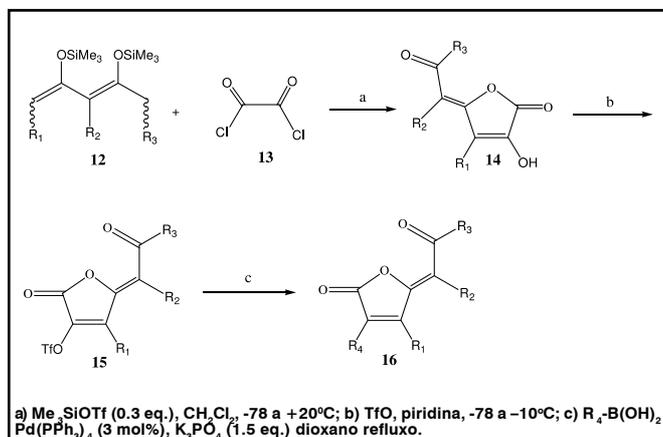
Reações de ciclização e acoplamento catalisadas por paládio são reações extremamente importantes na preparação de furanonas insaturadas, existindo, portanto, grande interesse por diferentes grupos de pesquisa na descoberta de novas metodologias para a sua utilização. A versatilidade das reações catalisadas por paládio pode ser exemplificada pela elegante síntese do produto natural bovolida (Esquema 2), um aromatizante presente na manteiga (Coperet *et al.*, 1995). A etapa chave dessa síntese é baseada no acoplamento de monóxido de carbono seguido de ciclização intramolecular catalisada por paládio, conhecida como reação de Heck.

Uma recente aplicação do emprego do paládio na obtenção de furanonas insaturadas foi realizada por Furuichi e colaboradores (Furuichi *et al.* 2004) na síntese do complexo produto natural peridinina (Figura 3). A utilização de reações catalisadas por paládio foi de vital importância nesta síntese, já que permitiu o acoplamento de diferentes fragmentos deste produto natural, bem como a formação do núcleo furanona 10 (Esquema 3). Uma elegante reação dominó *via* reação de Sonogashira, permitiu o acoplamento dos intermediários 8 e 9 seguido de uma reação intramolecular, fornecendo assim a furanona 10.

Os alquil-2-ol são também importantes intermediários na preparação de furanonas. Estes intermediários, em presença de paládio e monóxido de carbono, são capazes de fornecer, *via* acoplamento e ciclização intramolecular, furanonas funcionalizadas. Um exemplo é a síntese da akolactona A, isolada a partir de uma árvore da Tailândia, *Litsea akoensis*, realizada por Maleckza Jr. e Gallagher (Maleckza Jr. e Gallagher, 2003) a partir do intermediário 11 (Esquema 4).



Esquema 4 - Síntese do produto natural (-)-akolactona A



a) Me₃SiOTf (0.3 eq.), CH₂Cl₂, -78 a +20°C; b) TfO, piridina, -78 a -10°C; c) R₄-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (3 mol%), K₃PO₄ (1.5 eq.) dioxano refluxo.

Esquema 5 - Preparação de furanonas polifuncionalizadas a partir do 1,3-bis-silil enol éter 12 e do cloreto de oxalila 13

Preparação de furanonas a partir de cloreto de oxalila e 1,3-bis-silil enol éter

Langer e Ahmed (Langer et Ahmed, 2004) prepararam diferentes furanonas funcionalizadas a partir do 1,3-bis-silil enol éter 12 e do cloreto de oxalila 13 (Esquema 5)³⁷. Esta metodologia é baseada em uma ciclização [3+2], seguida de uma reação de acoplamento catalisada por paládio conhecida como reação de Suzuki. Estes autores (Langer et Ahmed, 2005) demonstraram o potencial sintético desta metodologia na preparação em poucas etapas e bons rendimentos de dife-

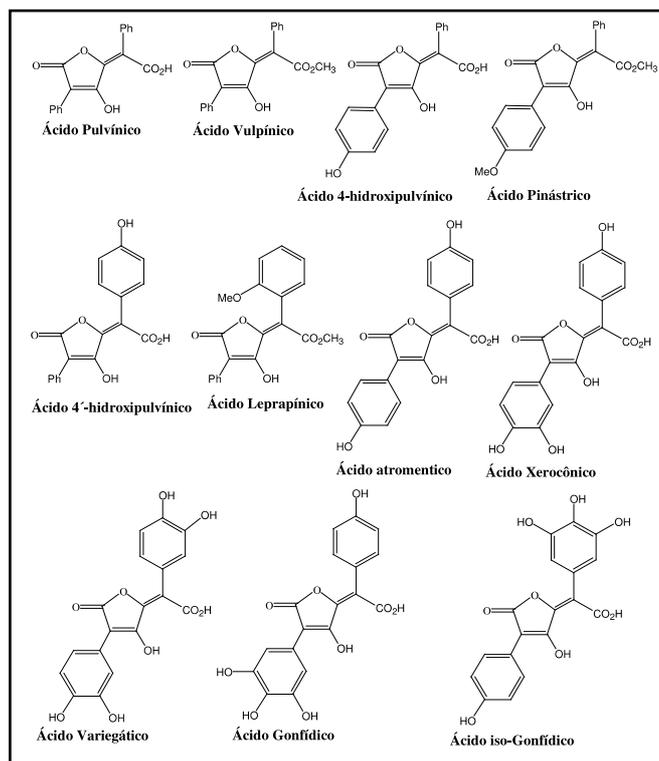
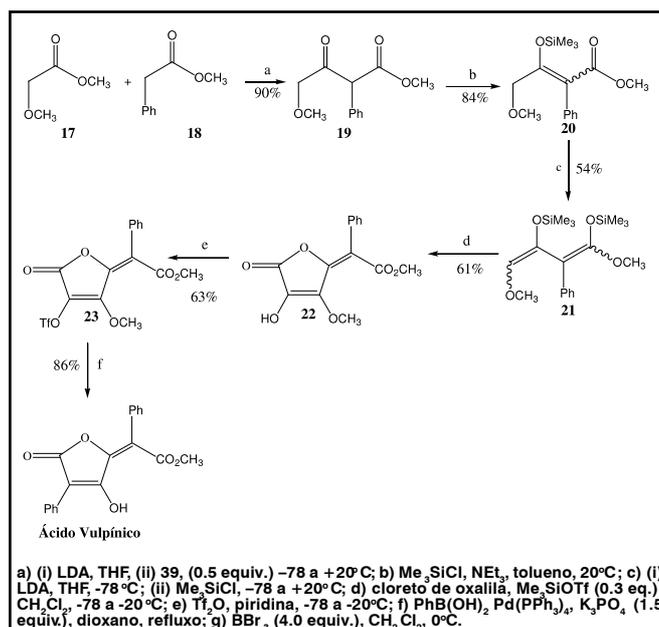


FIG. 4 - Ácidos púnicos, uma classe de furanonas naturais presentes em diferentes espécies terrestres



a) (i) LDA, THF, (ii) 39, (0.5 equiv.) -78 a +20°C; b) Me₃SiCl, NEt₃, tolueno, 20°C; c) (i) LDA, THF, -78°C; (ii) Me₃SiCl, -78 a +20°C; d) cloreto de oxalila, Me₃SiOTf (0.3 eq.), CH₂Cl₂, -78 a -20°C; e) Tf₂O, piridina, -78 a -20°C; f) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄ (1.5 equiv.), dioxano, refluxo; g) BBr₃ (4.0 equiv.), CH₂Cl₂, 0°C.

Esquema 6. Síntese do ácido vulpínico

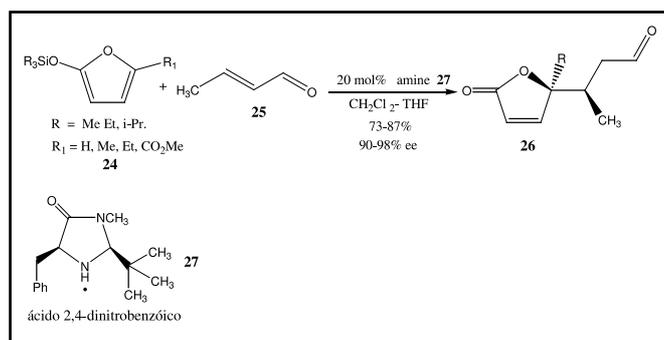
CONCLUSÃO

Devido a sua importância e versatilidade, furanos continuam a ser objeto de estudo por diversos grupos de pesquisa. A obtenção de novas metodologias de síntese para a preparação de furanonas tem permitido a obtenção de inúmeros produtos naturais, a produção de furanonas sintéticas com potentes atividades biológica em diferentes áreas e a preparação de intermediários sintéticos, os quais podem ser utilizados na síntese de diferentes classes de substâncias.

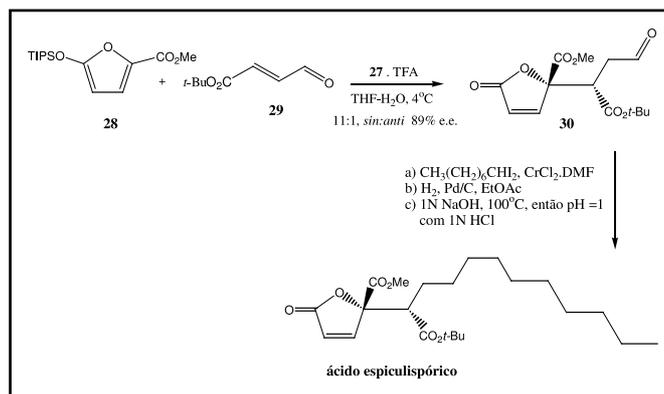
REFERÊNCIAS

1. Alibés, R., March, P., Figueredo, M., Font, J., Racaonde, M., Parella, T., Highly Efficient and Diastereoselective Synthesis of (+)-Lineatin. *Org. Lett.*, v.9, p.1449-52, 2004.
2. Bagal, S.K., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Marquez, R., Cowley, A. Biomimetic Synthesis of Biatractylolide and Biapiasterolide. *Org. Lett.*, v.5, p.3049-52, 2003.
3. Brown, S.P., Goodwin, N.C., Macmillan, D.W.C. The first enantioselective organocatalytic Mukaiyama-Michael reaction: a direct method for the synthesis of enantioenriched gamma-butenolide architecture. *J. Am. Chem. Soc.*, v.125, p.1192-4, 2003.
4. Carter, N.B., Adam, E.N., Sweeney, J.B. Recent developments in the synthesis of furan-2(5H)-ones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, p.2324-42, 2002.
5. Chowdhury A.R. Chemical examination of essential oil from *Parthenium hysterophorus* L. leaves. *Indian Perfumer* v.46, p.45-48, 2002.
6. Coperet C., Sugihara, T., Wu, G., Shimoyama, I., Negishi E. Acylpalladation of Internal Alkynes and Palladium-Catalyzed Carbonylation of (Z)-beta-Iodoenones and Related Derivatives Producing gamma-Lactones and gamma-Lactams. *J. Am. Chem. Soc.*, v.117, p.3422-31, 1995.
7. Ferreira, A.C.S., Barbe, J.C., Bertrand, A. 3-Hydroxy-4,5-dimethyl-2(5H)-furanone: A Key Odorant of the Typical Aroma of Oxidative Aged Port Wine. *J. Agric. Food. Chem.*, v.51, p.4356-63, 2003.
8. Furuichi, N., Hara, H., Osaki, T., Makano, M., Mori, H., Katsumura, S. Stereocontrolled Total Synthesis of a Polyfunctional Carotenoid, Peridinin. *J. Org. Chem.*, v.69, p.7949-59, 2004.
9. Langer, P., Ahmed, Z. Suzuki Cross-Coupling Reactions of gamma-Alkylidenebutenolides: Application to the Synthesis of Vulpinic Acid. *J. Org. Chem.*, v.60, p.3753-6, 2004.
10. Langer, P., Ahmed, Z. Synthesis of natural pulvinic acids based on a '[3+2] cyclization-Suzuki cross-coupling' strategy. *Tetrahedron*, v.61, p.2055-63, 2005.
11. Maleczka, J.R.R.E., Gallagher, W.P. Pmhs - Mediated Couplings of Alkynes or Benzothiazoles with Various Electrophiles: Application to the Synthesis of (-)-Akolactone A. *J. Org. Chem.*, v.68, p.6775-9, 2003.
12. Mansoor, T.A., Hong, J., Lee, C.O., Sim, C.J., Im, K.S., Lee, D.S., Jung, J.H. New Cytotoxic Metabolites from a Marine Sponge *Homaxinella* sp. *J. Nat. Prod.*, v.67, p.721-4, 2004.
13. Min, B.S., Lee, S.Y., Kim, J.H., Kwon, O.K., Park, B.Y., An, R.B., Lee, J.K., Moon, H.I., Kim, T.J., Kim, Y.H., Joung, H., Lee, H.K. Lactones from the leaves of *Litsea japonica* and their anti-complement activity. *Journal of Natural Products*, v.66, p.1388-90, 2004.
14. Mujaoka, H., Kajiwara, J., Hara, J., Yamada, Y. Total Synthesis of Natural Dicydiolide. *J. Org. Chem.*, v.66, p.1429-35, 2001.
15. Pekdemir, T., Tokuinaga, S., Ishigami, Y., Hong, H.J. Removal of cadmium or lead from polluted water by biological amphiphiles. *J. Surfactant Detergents*, v.3, p.43-6, 2000.
16. Ratnayake, R., Karunanatne, V., Bandara, B.M.R., Kumar, V., Macleod, J.K., Simmonds, P. Two New Lactones with Mosquito Larvicidal Activity from Three *Horonia* Species. *J. Nat. Prod.*, v.64, p.376-8, 2001.
17. Richardson, A.D., Ireland, C.M. A profile of the in vitro antitumor activity of lissoclinolide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.195, p.55-61, 2004.
18. Sorg, A., Siegel, K., Brueckner, R. Stereoselective syntheses of dihydroxerulic and xerulinic acid, anti-hypocholesterolemic dyes from the fungus *Xerula melanotricha*. *Chemistry A European Journal*, v.11, p.1610-24, 2005.
19. Takao, K., Yasui, H., Yamamoto, S., Sasaki, D., Kawasaki, S., Watanabe, G., Tadano, K. Asymmetric Total Syntheses of (+)-Mycoepoxydiene and Related Natural Product (-)-1893A: Application of One-Pot Ring-Opening/Cross/Ring-Closing Metathesis to Construct Their 9-Oxabicyclo[4.2.1]nona-2,4-diene Skeleton. *J. Org. Chem.*, v.64, p.8789-95, 2004.
20. Vaz, B., Alvarez, R., Bruckner, R., De Lera, A.R. The Stille Reaction in the Synthesis of Carotenoid Butenolides: Synthesis of 6'-epi-Peridinin. *Org. Lett.*, v.7, p.545-548, 2005.

Endereço para correspondência
Marcus Vinicius Nora de Souza
e-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br



Esquema 7. Utilização de furanos na construção enantioselectivas de furanonas



Esquema 8. Síntese do ácido spiculispórico

rentes ácidos púnicos (Figura 4), uma classe de furanonas naturais presentes em diferentes espécies terrestres.

Um exemplo é a síntese do ácido vulpínico (Esquema 6). A síntese de Langer e Ahmed (Langer et Ahmed, 2004) é baseada na condensação aldólica entre os ésteres 17 e 18 em presença de *N,N*-diisopropilamido de lítio (LDA), seguido pela transformação em silil enol éter 20 e 21. Este intermediário é condensado com o cloreto de oxalila para produzir a hidróxifuranona 22 com a geometria *E*, seguido da transformação em seu correspondente triflato 23. Finalmente, o ácido vulpínico foi obtido após acoplamento de Suzuki entre a furanona 23 e o ácido fenilborônico, seguido da desmetilação quimiosseletiva em presença de BBr₃.

Utilização de furanos na preparação de furanonas

Furanos são importantes precursores para a obtenção de furanonas e devido a sua importância, novas metodologias continuam a ser desenvolvidas. Por exemplo, MacMillan e colaboradores (Brown & al, 2003) empregaram furanos na construção enantioselectivas de furanonas baseada em uma reação de adição 1,4 do tipo Mukaiyama-Michael entre as furanonas 24 e a carbonila α,β -insaturada 25 em presença do sal da amina 27 como auxiliar quiral (Esquema 7). Uma elegante aplicação desta metodologia foi a síntese em apenas quatro etapas do ácido spiculispórico (Esquema 8), um produto natural isolado a partir do *Penicillium spiculisporum*, possuindo aplicação comercial como biosurfactante em processos de descontaminação de metais e produção de polímeros (Pekdemir & al, 2000).