

Síntese Enantiosseletiva do *R*(-)-Nebracetam e Análogos a Partir de Enoatos Derivados do *D*(+)-Manitol.

Evanoel Crizanto de Lima ¹(PG), Ayres G. Dias ²(PQ), Paulo R. R. Costa ¹(PQ), lgb@nppn.ufrj.br

1-Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais - Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPPN-UFRJ); 2-Departamento de Química Orgânica - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (DQO-UERJ);

Palavras Chave: Nebracetam, síntese enantiosseletiva, 2-pirrolidona.

Introdução

A maioria das estratégias promissoras para o tratamento preventivo e sintomático da doença de Alzheimer incluem, entre outros, o uso de agentes nootrópicos. Estes são fármacos capazes de promover uma melhora na aprendizagem e memória, facilitar o fluxo de informações entre os hemisférios cerebrais e proteger o cérebro contra danos físicos ou químicos.¹ Dentre estes agentes nootrópicos encontra-se o Nebracetam (**1**), e seu fumarato (WEB 1881), em fase final de aprovação para o uso clínico na forma de racematos. Apesar do enantiômero *levo* ser reconhecidamente o mais ativo, nenhuma informação sobre a configuração de seu centro quiral foi até hoje descrita.²

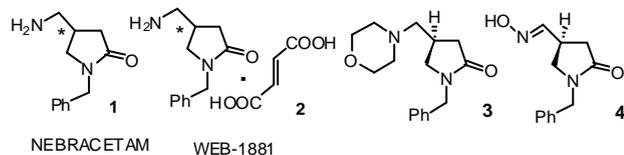
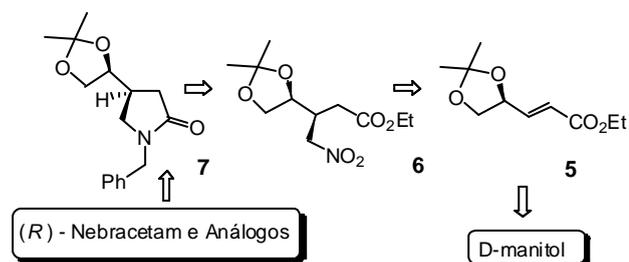


Figura 1

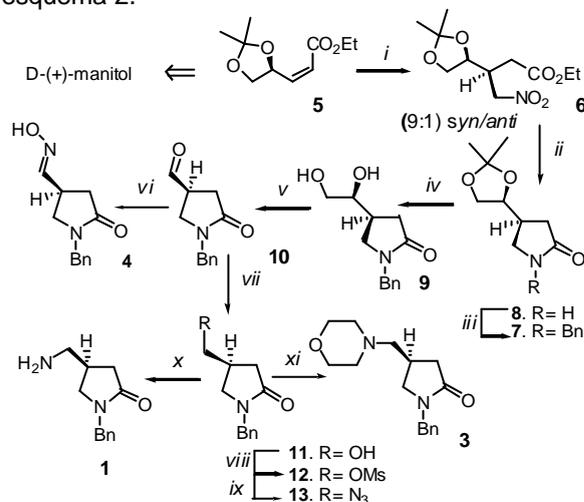
Neste trabalho, nós descrevemos pela primeira vez a síntese enantiosseletiva e o assinalamento da configuração absoluta do antípoda mais ativo do Nebracetam, (**1**), e análogos, **3** e **4**, figura 1. Em nossa estratégia o centro quiral de **1** é obtido pela adição conjugada *syn* ao aceitador **2** preparado a partir do *D*(+)-manitol. A pirrolidona **7** é o intermediário principal, sendo facilmente construída pela redução e ciclização *in situ* da função nitro de **6**, esquema 1.³ A porção isopropelidênica de **7** é a precursora da ramificação metilamino pela sequência de desproteção, clivagem oxidativa e transformação da função hidroxila obtida em amina, esquema 1.



Esquema 1

Resultados e Discussão

O aduto *syn* **6** foi submetido a ciclização reductiva dando origem a pirrolidona **8**, que após benzilação teve sua porção isopropelidênica desprotegida e submetida à clivagem oxidativa em bons rendimentos. O aldeído precursor **10** não racemiza nas condições reacionais e deu origem à oxima *E* em 89 % de rendimento. Após a redução de **10**, a ramificação metileno-hidroxi da pirrolidona foi ativada na forma do mesilato **12**, submetida à substituição com azida de sódio e reduzida para obtenção do (*R*)-Nebracetam levógiro (mais ativo). O mesilato **12** quando tratado com morfolina deu origem ao derivado cíclico *R*-**3**, esquema 2.



i. MeNO₂, DBU, MeCN, -30°C, 2d, 70% ; ii. NH₄HCO₂, Pd/C, MeOH, sonicação, 2h, 86%; iii. NaH, BnBr, 1d, 87%; iv. HCl 6N, 6h, 84%; v. NaIO₄, MeOH/H₂O, 94%; vi. NH₂OH.HCl, NaHCO₃, Na₂SO₄, CH₂Cl₂, 89%; vii. NaBH₄, MeOH, 79%; viii. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 96%; ix. NaN₃, DMF, 90%; x. Na₂S, MeOH, H₂O, 79%; xi. Morfolina, dioxana, ref., 15h, 53%.

Esquema 2

Conclusões

O *levo* Nebracetam e os análogos **3** e **4** foram obtidos com bons rendimentos a partir de **6** tendo seus centros quirais com as configurações *R*, *R* e *S*, respectivamente. A rota proposta mostrou-se como uma nova opção para a síntese enantiosseletiva desta classe de fármacos.

¹ Prous, J., Castañer, R.M., Graul, A. *Drugs of the Future*. **1993**, *18*, 18.

² Gualtieri, F. *et al. Curr. Pharm. Des.* **2002**, *8*, 125.

³ Domingos, J.L.O.; Lima, E.C., Dias, A.G.; Costa, P.R.R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*, 2313.