

Avanços na Síntese Formal do Ácido (+)-Nefrosterânico a Partir do D-(+)-Manitol

Cleber Bomfim Barreto Junior (PG)*¹, Vera Lúcia Patrocínio Pereira (PQ)¹

¹Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais – NPPN/CCS/UFRJ, Cidade Universitária, 21941-590, Rio de Janeiro.

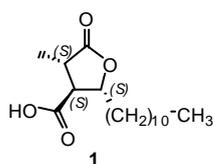
*cleber.barreto@oi.com.br

Palavras Chave: Ácido nefrosterânico, Adição de Michael, Reação de Nef, Síntese Diastereosseletiva Não Racêmica.

Introdução

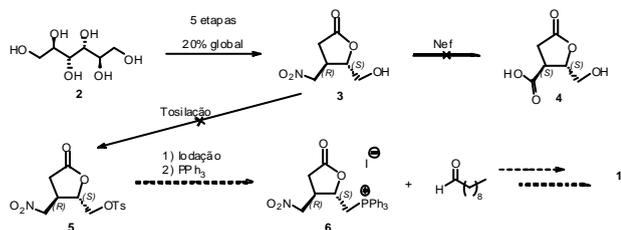
Os ácidos paracônicos pertencem a uma família de γ -butirolactonas trissubstituídas quirais que apresentam um grupo ácido carboxílico na posição β . Estes são isolados de várias espécies de musgos, líquens e fungos e apresentam atividades biológicas importantes, tais como antitumoral, antibiótica, antifúngica.^{1,2} Dentre essa classe de substâncias, o ácido paracônico (+)- nefrosterânico (**1**) tem sido isolado de várias espécies de musgos e líquens, além de filtrados de culturas de *Penicilium sp.*

Devido a importantes aplicações farmacológicas destas classe e dentro de nossa linha de pesquisa, que objetiva a síntese estereosseletiva de substâncias bioativas via metodologia *chiron approach*, propomos a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (**1**) a partir do D-(+)-manitol.



Resultados e Discussão

O esquema 1 mostra a síntese do intermediário



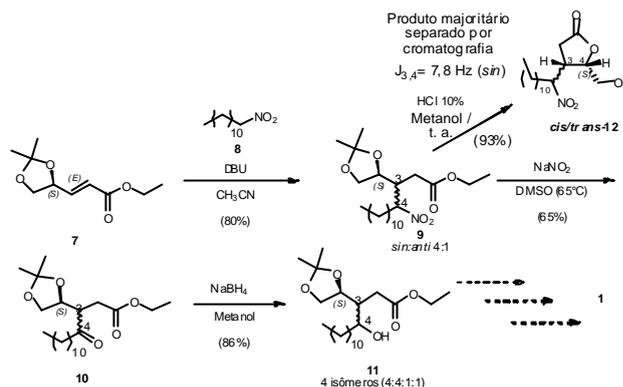
avançado **7** a partir do D-(+)-manitol (**2**).

Esquema 1 - Rota sintética para a síntese do ácido (+)-nefrosterânico (**1**)

A síntese de **3** foi realizada em 5 etapas com rendimento global de 20%.

Com **3** em mãos, imaginamos realizar o alongamento da cadeia carbônica em C5 de **3** através da reação de Wittig. Várias tentativas de tosilação foram realizados porém, sem sucesso. Imaginando que o grupo nitro pudesse estar interferindo na tosilação, então resolvemos oxidá-lo ao derivado de ácido carboxílico **4**. Novamente não obtivemos o

produto desejado após várias metodologias da reação de Nef³ terem sido empregadas. Em vista das dificuldades encontradas, uma nova foi estudada



(esquema 2).

Esquema 2 - Rota sintética para obtenção do ácido nefrosterânico (**1**)

O 1-nitro-dodecano (**8**) foi adicionado ao enoato **7**, gerando o aduto de Michael **9** em 80% de rendimento com moderada diastereosseletividade (*sin:anti* C2-C3 4:1), pela análise da constante de acoplamento de $^3J_{H3,H4}$ e por noediff da lactona **12**, obtida pela lactonização em meio ácido de **11**.

Com o intermediário **9** em mãos, tentamos várias metodologias para a reação de Nef, e a que melhor se adequou foi utilizando NaNO_2 em DMSO obtendo 65% de **10**. A cetona **10** foi reduzida com NaBH_4 gerando o álcool **11** em 86% de rendimento. A redução não foi estereosseletiva, gerando epímeros na posição 4 na proporção de 1:1.

No momento, estamos investigando formas de reduções estereosseletivas da cetona **10** utilizando agentes redutores como K-selectride entre outros.

Conclusões

A nova rota proposta, até o momento, apresentou boa exeqüibilidade e subsequente lactonização seguida de descetalização e clivagem oxidativa com NaO_4 deverá produzir o ácido (+)-nefrosterânico (**1**).

Agradecimentos

CAPES e FAPERJ pelo suporte financeiro.

¹ Jacobi, P. A.; Herradura, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8297.

² Sibi, M. P.; Liu, P. R.; Ji, J. G.; Hajra, S.; Chen, J. X. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1738.

³ Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.