

Síntese do Fragmento Polar de Fitoesfingosinas

Nathalia Christina Gonçalves Yamakawa (PG), Fernando Coelho (PQ)*.

*nathalia@wundo.net

*coelho@iqm.unicamp.br

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - 13083-970.

Palavras Chave: Esfingosina, Morita-Baylis-Hillman.

Introdução

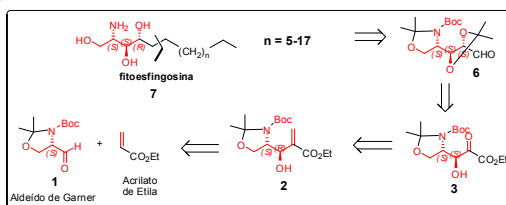
Esfingolípídeos pertencem a uma classe de compostos que se caracterizam por apresentar uma base esfingóide, constituída de uma cadeia carbônica longa e uma extremidade polar, na qual se encontram grupamentos hidroxilas e amina, de configuração relativa e absoluta bem determinadas. Estas substâncias encontram-se distribuídas em membranas celulares e podem induzir diversas respostas biológicas como apoptose, coagulação sanguínea, comunicação celular, entre outros.¹

Devido a essa importância biológica, o presente trabalho aborda uma estratégia sintética para a preparação do fragmento polar de fitoesfingosinas utilizando a reação de Morita-Baylis-Hillman como reação base para formação do esqueleto.

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser régio-, químio- e estereosseletiva; e ser econômica do ponto de vista estrutural pois fornece moléculas pequenas e polifuncionalizadas de grande interesse sintético.²

Resultados e Discussão

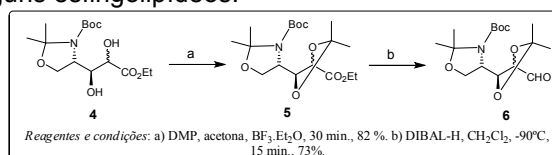
Como mostrado no esquema 1, o fragmento 6 pode ser preparado a partir de uma reação de redução químio- e estereosseletiva da carbonila cetônica do α -ceto éster 3. Esse, por sua vez pode ser obtido a partir de uma reação de clivagem oxidativa da ligação dupla do intermediário 2, que pode ser preparado, com bom controle da estereoquímica, a partir da reação de Morita-Baylis-Hillman entre o aldeído de Garner e o acrilato de etila.



Esquema 1. Análise Retrossintética para Preparação do Fragmento Polar

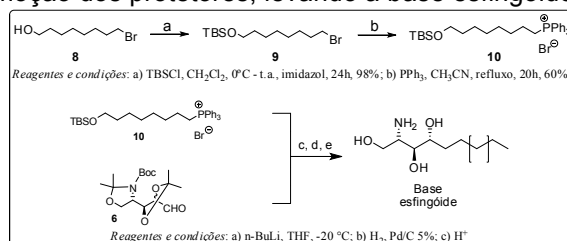
Após a redução do intermediário 3 descrito em trabalhos anteriores³, a preparação do acetonídeo 5 foi executada pelo tratamento de 4 com 2,2-dimetoxipropano em meio ácido, obtendo-se 82% de rendimento, em 30 minutos de reação, levando a um produto sólido cristalino, o qual está sendo

avaliado por experimentos de cristalografia de raios-x para determinação da configuração relativa e absoluta. Em seguida, a redução parcial do grupamento éster presente em 5, sob condições controladas, utilizando hidreto de diisobutilalumínio, culminou no aldeído 6 em 73% de rendimento, nos permitindo obter o fragmento polar presente em alguns esfingolípídeos.



Esquema 2. Preparação do fragmento polar

A base esfingóide pode então ser obtida a partir de uma cadeia com bromo em uma porção e um álcool protegido na outra, e neste caso, para $n = 5$, obteve-se um sal de fosfonônio, com rendimento de 59% para as duas etapas. Por fim, uma reação de Wittig, permitirá o acoplado da cadeia carbônica ao fragmento polar, seguida da redução da dupla e remoção dos protetores, levando a uma base esfingóide.



Esquema 3. Preparação da base esfingóide

Conclusões

Em resumo, uma nova abordagem à preparação de fitoesfingosinas foi descrita a partir da reação de MBH de maneira simples e eficiente. Estudos adicionais estão em andamento visando estabelecer a estereoquímica.

Agradecimentos

Ao CNPq e FAPESP pelo auxílio financeiro.

¹ a) Hannun, Y.A.; Obeid, L.M. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 139-150; b) Kitatani, K.; Idkowiak-Baldys, J.; Hannun, Y. A. *Cellular Signalling* **2008**, *20*, 1010-1018; c) Zhang, Y.; Li, X.; Becker, K. A.; Gulbins, E. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, *1788*, 178-183.

² a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova* **2000**, *23*, 98-103. b) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.

³ Yamakawa, N. C. G.; Freire, K. R. L.; Coelho, F. A. S. 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química..