

UTILIZAÇÃO DO D-MANITOL EM SÍNTESE ORGÂNICA

Pedro S. M. de Oliveira e Vitor F. Ferreira*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de S. João Batista, s/n, 24020-141 Niterói - RJ, Brasil

Marcus Vinicius N. de Souza

Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos, Fundação Oswaldo Cruz, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 25/4/08; aceito em 25/7/08; publicado na web em 20/1/09

D-MANNITOL IN ORGANIC SYNTHESIS. D-mannitol is used in several fields including food, pharmaceuticals, cosmetics and textiles being an important carbohydrate found widespread in nature. Due to its chirality, it is largely used in organic synthesis with several applications, such as ligands, polymers, chiral pool, for preparation of small chiral building blocks, key intermediates in total synthesis. In this context, the aim of this review is to highlights recent applications of D-mannitol, especially in total synthesis.

Keywords: mannitol; carbohydrate; synthesis.

INTRODUÇÃO

O D-Manitol é um carboidrato natural encontrado em diversos vegetais, como beterraba, cebola, aipo, figo e azeitonas (Figura 1).¹ Além disso, está presente em alguns exsudatos de árvores e algas marinhas, dos quais pode ser obtido por meio de extração com álcool a quente. O maná² obtido da *Fraximus ornus* (Fam. *Oleaceae*) pode conter de 60 a 90% deste carboidrato.³

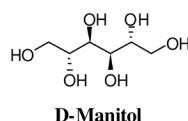
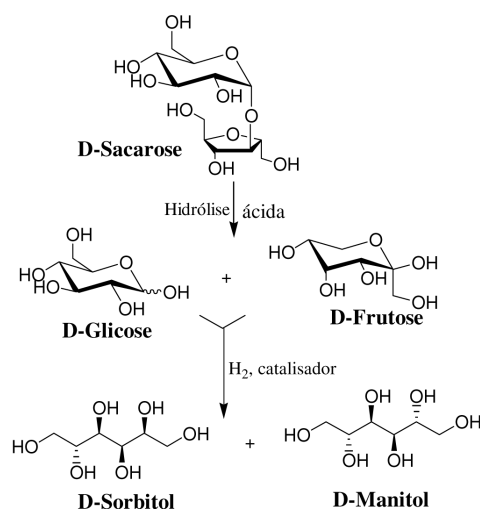


Figura 1. Estrutura do D-Manitol

Este carboidrato não pode ser considerado como abundante na natureza e sua distribuição taxonômica é limitada. Portanto, sua extração comercial de fontes naturais não é economicamente viável. Entretanto, ele é facilmente obtido industrialmente a partir da mistura de D-sorbitol/D-manitol (Esquema 1), que é obtida pela hidrogenação do açúcar invertido (mistura comercial de D-glicose e D-frutose derivada da D-sacarose).

O D-Manitol é uma substância encontrada sob a forma de pó branco, que ao cristalizar adquire a forma de prismas ortorrômbicos e, às vezes, aglomerados de agulhas finas. Seu sabor é levemente doce, inodoro e provoca certo frescor ao entrar em contato com nosso paladar. Seu ponto de fusão é entre 165-168 °C, sua densidade é aproximadamente 1,52 g/mL a 20 °C e é altamente solúvel em água e piridina, bem como em álcool a quente. É pouco solúvel em álcool a frio e insolúvel em éter etílico.⁴ Sua solução aquosa mostra-se inativa ou levemente levógira.⁵

Por ser uma matéria-prima de baixo custo, é bastante utilizada para os mais diversos fins comerciais e científicos. A importância e a aplicabilidade desta matéria-prima quiral são motivações suficientes para periodicamente revermos os avanços que foram alcançados utilizando-a, principalmente, em síntese orgânica. O objetivo desta revisão foi apresentar as diversas aplicações do D-Manitol, em especial no que diz respeito a sua utilização e versatilidade como material de partida na síntese de ligantes e de diversas sínteses totais de produtos naturais complexos.



Esquema 1. Síntese industrial do D-Manitol

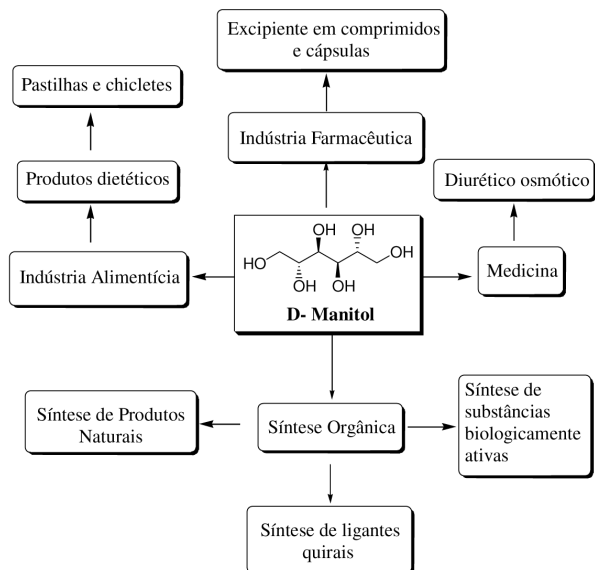
APLICAÇÕES GERAIS

Por ser um poliol altamente versátil apresenta diferentes aplicações, sendo utilizado para os mais diversos fins, que estão resumidos no Esquema 2. Na indústria farmacêutica, é usado como excipiente em comprimidos, especialmente aqueles destinados a se dissolverem na boca, devido à agradável sensação de doçura e frescor mencionada anteriormente. Por não ser higroscópico, é aconselhável em comprimidos contendo compostos sensíveis à umidade, tais como ácido acetilsalicílico e vitamina C, além de possuir excelentes propriedades de compressão mecânica. É um carboidrato incapaz de ser absorvido no trato gastrointestinal, sendo eliminado com facilidade por filtração glomerular. Dessa forma, o D-Manitol encontra aplicação na medicina⁶ como um diurético osmótico, sendo utilizado em neuroanestesia e neuroreanimação⁷ para diminuir o volume e edema cerebrais em pacientes com traumatismo craniano⁸ e a pressão intraocular. Também é útil como agente de diagnóstico em provas de função renal e no tratamento e prevenção de falência aguda renal, reduzindo o acúmulo excessivo de fluido celular e, assim, aumentando a excreção urinária. O mecanismo pelo qual o D-Manitol atua como um diurético osmótico

*e-mail: cegvito@vm.uff.br

reside no fato de ser uma molécula grande, que permanece no espaço vascular corporal. Esse fenômeno cria um gradiente osmótico entre o tecido e o espaço intravascular, o que resulta em um movimento de líquido do primeiro para o último.

Por sua característica edulcorante, torna-se bastante atraente do ponto de vista da indústria alimentícia dietética, pois é um carboidrato que possui valor calórico reduzido, uma vez que é absorvido apenas parcialmente no intestino delgado. O restante é metabolizado por bactérias presentes no intestino grosso. Além disso, a pouca quantidade que é absorvida não depende da insulina para ser metabolizada.



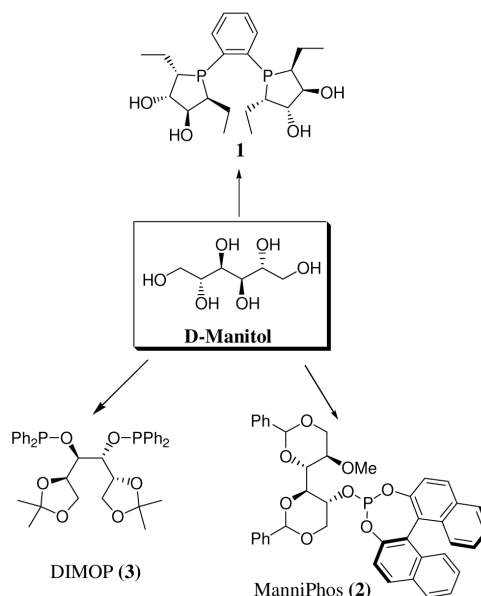
Esquema 2. Aplicações gerais do D-Manitol

D-MANITOL EM SÍNTESE ORGÂNICA

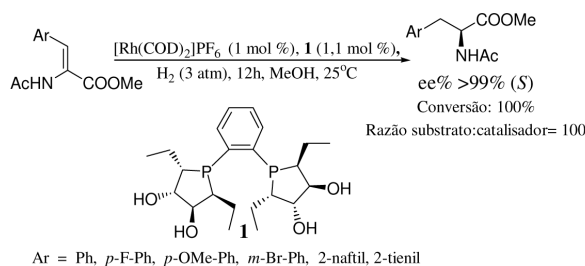
Do ponto de vista estrutural, o D-Manitol possui eixo de simetria C_2 e 4 centros estereogênicos. Essas características, aliada ao baixo custo, permitiram que fosse utilizado amplamente na síntese de diversos ligantes quirais com o objetivo de serem aplicados em reações de catálise assimétrica.⁹ Para demonstrar a importância dos ligantes quirais baseados no D-manitol, foram selecionados os ligantes **1-3** (Esquema 3) e as reações em que foram aplicados como indutores de quiralidade.

Zhang e colaboradores prepararam o ligante **1**, uma substância do tipo difosfolano, que foi testado em reações de hidrogenação assimétrica de deidroaminoácidos pró-quirais, visando a obtenção de α -aminoácidos quirais. O complexo $Rh[(COD)_2]PF_6$ foi utilizado como catalisador não quiral nestas reações de hidrogenação para formar *in situ* um complexo com o ligante **1** que efetivamente catalisasse a reação. Os resultados obtidos demonstraram que o catalisador é bastante eficiente, levando a excelentes resultados¹⁰ de enantiosseletividade (Esquema 4).

A síntese do ligante **1** iniciou-se a partir da proteção das hidroxilas do D-manitol seguida de hidrólise seletiva das hidroxilas 1, 2, 5 e 6, obtendo-se o monoacetônio **4**. Posteriormente, a proteção seletiva das hidroxilas primárias 1 e 6 com cloreto de *p*-toluenossulfonila seguido de uma S_N2 intramolecular em meio básico forneceu o bis-epóxido **5**, que foi convertido ao seu derivado dialquilado através de reação com CH_3CH_2MgBr e, em seguida, convertido ao seu sulfato cíclico **6** através de uma reação de esterificação com cloreto de tionila ($SOCl_2$) seguida de uma oxidação com cloreto de rutênio III ($RuCl_3$) e periodato de sódio ($NaIO_4$). O ataque nucleofílico de fenil-1,2-difosfina ao sulfato **6**, na presença de *n*-butil-lítio, permitiu obter-se o composto **7** que, em seguida, foi submetido a uma reação



Esquema 3. Alguns exemplos de ligantes quirais derivados do D-manitol



Esquema 4. Hidrogenação assimétrica induzida pelo ligante **1**

de hidrólise branda dos grupos isopropilideno em presença de ácido metanossulfônico para obtenção do ligante **1** (Esquema 5).

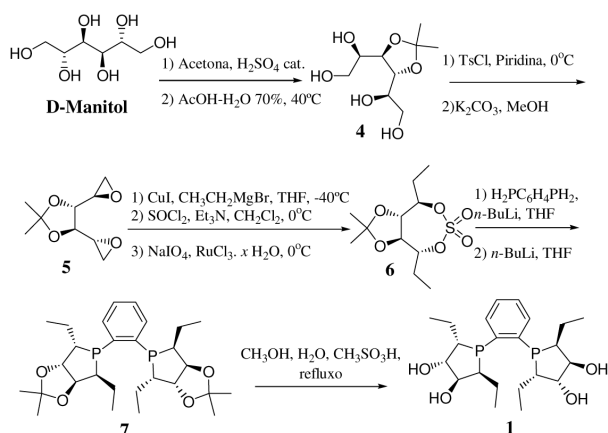
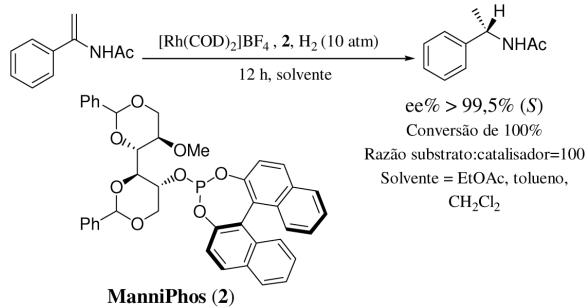
Outro ligante quiral derivado do D-Manitol e utilizado com sucesso na reação de hidrogenação foi a substância ManniPhos (**2**) preparada por Huang e colaboradores¹¹ que se mostrou altamente enantiosseletiva para obtenção de acetaminas quirais a partir da redução assimétrica de enamidas (Esquema 6).

A síntese do ligante ManniPhos¹² se iniciou pela transformação do D-Manitol em seu derivado 1,3:4,6-Di-*O*-benzilideno-D-Manitol **8**.^{13,14} Em seguida, alquilou-se seletivamente uma das hidroxilas restantes obtendo-se **9** que após reação com tricloreto de fósforo (PCl_3), seguida da adição de trietilamina e 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) forneceu **2** (Esquema 7).

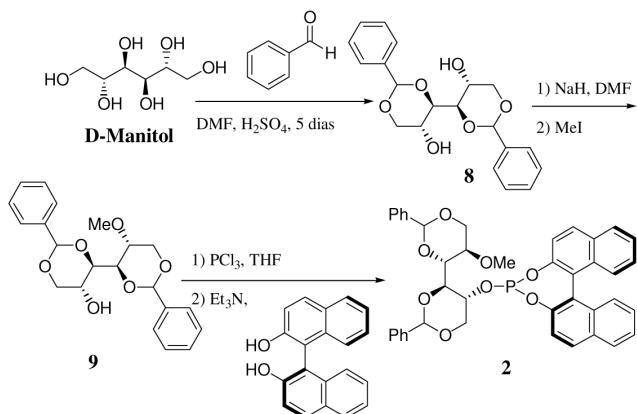
Chan e colaboradores sintetizaram o ligante DIMOP (**3**) também para ser utilizado como ligante quiral no complexo $Rh[(COD)_2]BF_4$. Dos ligantes apresentados anteriormente este é o mais simples do ponto de vista estrutural e o mais fácil de ser preparado. A reação modelo utilizada para testar a eficiência de **3** como indutor de quiralidade foi a reação de hidrogenação do ácido (*Z*)-acetamidocinâmico e seus análogos amido-acrilatos, que produziram derivados de α -aminoácidos com excelentes excessos enantioméricos,¹⁵ com seletividade para o enantiômero *R* (Esquema 8).

O ligante DIMOP (**3**) foi preparado a partir da reação entre o derivado 1,2,5,6-Di-*O*-isopropilideno-D-manitol **10** e dois equivalentes de diclorofenilfosfina em tetraidrofurano (THF) seco, trietilamina como base e quantidade catalítica de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) (Esquema 9).

As sínteses e os usos dos ligantes quirais **1-3**, que foram mostradas nos parágrafos precedentes, demonstram o quanto de importância tem o D-manitol para a síntese assimétrica. Porém, sua utilidade em síntese

Esquema 5. Síntese do ligante **1** a partir do D-Manitol

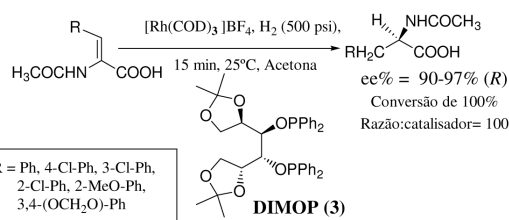
Esquema 6. Redução assimétrica de enamidas induzida pelo ligante ManniPhos

Esquema 7. Síntese do ligante ManniPhos (**2**) a partir do D-manitol

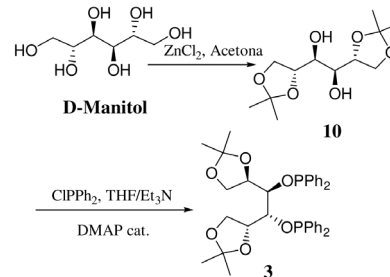
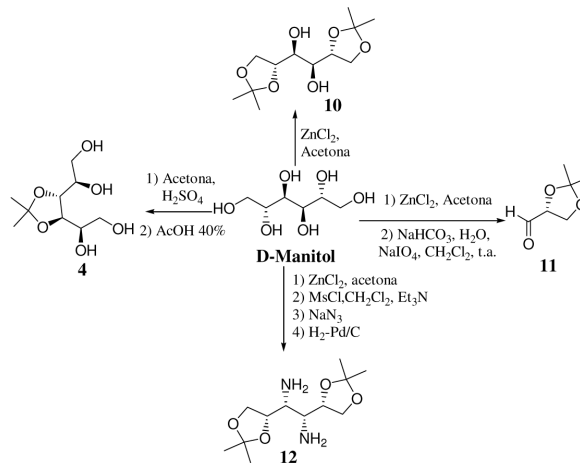
orgânica ultrapassa em muito apenas este aspecto. Do ponto de vista da síntese orgânica, o D-manitol é um excelente material de partida para síntese de blocos de construção quirais (*chiral building blocks*)¹⁶ úteis na obtenção de diversos compostos enantiomericamente puros e biologicamente ativos (Esquema 10). No que diz respeito à síntese de produtos naturais, o D-manitol já foi extensivamente utilizado para obtenção de substâncias bastante complexas. Neste contexto, serão apresentadas a seguir, sínteses totais recentes de produtos naturais, com estrutura complexa, utilizando o D-manitol como substrato quiral de partida (Figura 2).

(+)-Goniopipirona

A (+)-Goniopipirona, (+)-Goniofufurona e (+)-7-epi-Goniofufurona são γ -lactonas obtidas espécies do gênero *Goniothalamus* pertencentes à família *Annonaceae* (Figura 3). Estas lactonas estão



Esquema 8. Hidrogenação assimétrica do ácido Z-acetamidocinâmico catalisado por Rh

Esquema 9. Síntese do DIMOP (**3**) a partir do D-manitol.

Esquema 10. Alguns blocos e substratos quirais obtidos do D-manitol

presentes em diversas espécies de arbustos e árvores presentes na Ásia.¹⁷ A medicinal tradicional tem utilizado o extrato de folhas e raízes destas plantas no tratamento de edemas, reumatismos, como repelente de mosquitos e abortivo. Devido a sua importância farmacológica, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar seus constituintes, suas atividades biológicas, bem como realizar suas respectivas sínteses.^{18,19}

Yadav e Agrawal desenvolveram rotas sintéticas para estas três γ -lactonas naturais (Figura 3) utilizando o D-manitol como material de partida.²⁰ No entanto, para exemplificar, destacaremos somente o planejamento e a síntese da γ -lactona Goniopipirona, que apresenta promissoras propriedades antitumorais (Esquema 12).

O planejamento elaborado para a obtenção destas γ -lactonas racionalizado por Yadav e Agrawal foi baseado em três intermediários chaves, **13**, **14** e **15**, tendo como reações fundamentais a formação de anéis de sete membros por metátese de olefinas²¹ e uma reação de ciclização intramolecular (Esquema 11).

Para a obtenção do primeiro intermediário-chave **15** foram necessárias seis etapas reacionais a partir do D-manitol. Primeiramente, ele foi convertido no seu respectivo triacetônio **16** utilizando-se acetona e ácido sulfúrico em quantidade catalítica. A mono-desproteção regioselectiva das hidroxilas terminais em meio ácido do triacetônio

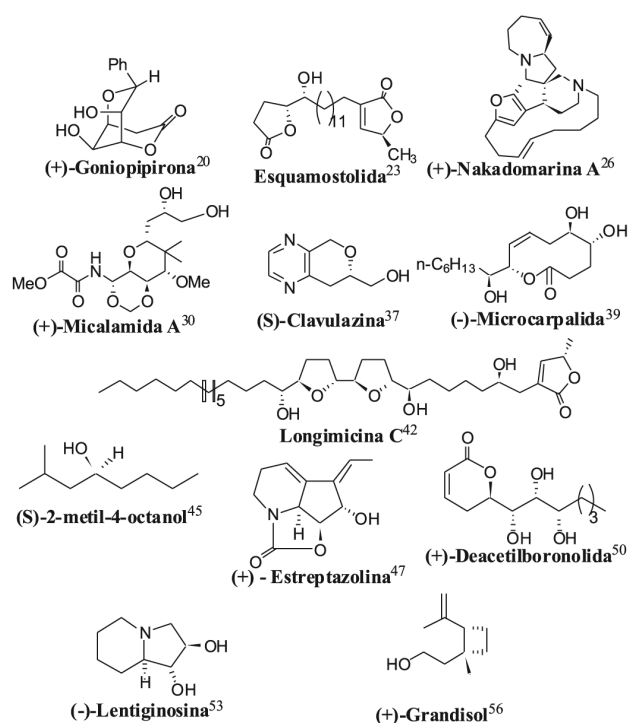


Figura 2. Produtos naturais sintetizados a partir do D-manitol

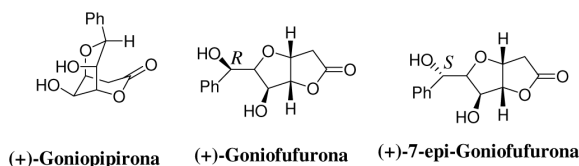
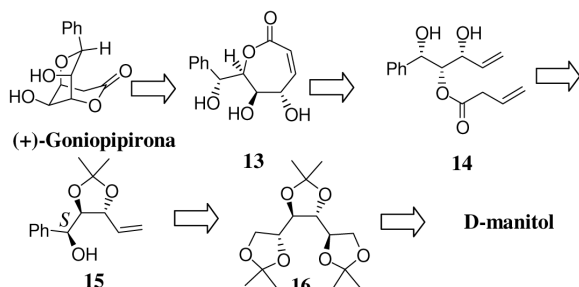
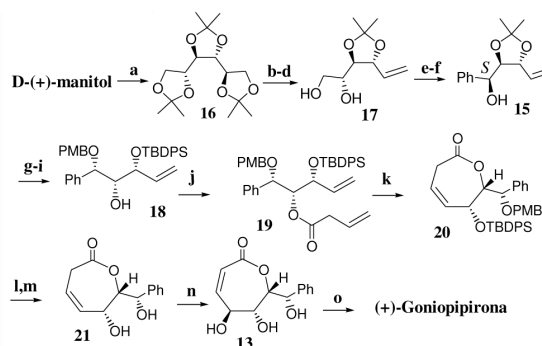


Figura 3. γ -Lactonas naturais obtidas de espécies do gênero *Goniothalamus*



Esquema 11. Retrossíntese da Goniopipirona

16, seguida de uma reação utilizando trifetilfosfina, iodo e imidazol,²² forneceu o derivado olefínico **17**. Esse derivado após clivagem oxidativa do diol para um aldeído utilizando-se tetraacetato de chumbo (IV) e o emprego do reagente de Grignard brometo de fenilmagnésio forneceu uma mistura de produtos em proporção diastereoisomérica de 1,5:1 que após cromatografia em coluna forneceu o intermediário chave **15** com configuração *S*. Posteriormente, a partir desse intermediário **15**, a substância **18** foi sintetizada primeiramente protegendo-se a hidroxila secundária com *p*-metóxi-benzila (PMB), seguido da desproteção do diol e, finalmente, proteção regiosseletiva da hidroxila primária com o reagente cloreto de *t*-butildifenilsilil (TBDPSCI). Após esterificação do intermediário **18** utilizando-se o ácido vinil acético, diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) e *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador foi obtido o derivado **19**. A próxima etapa sintética consistiu na obtenção da lactona de sete membros **20**, que foi realizada



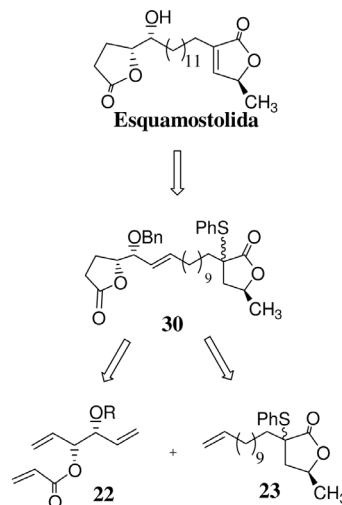
a) (i) H₂SO₄, acetona, 25 °C, 6 h (ii) aq. NaOH, 85%; b) (i) EtOH, H₂O, HCl, 45 °C, 1 h, (ii) K₂CO₃, 99%; c) (i) PPh₃, imidazol, iodo, PhCH₃, 110 °C, 3h, (ii) aq. Na₂S₂O₃, aq. NaHCO₃, 81%; d) CuCl₂·2H₂O, CH₃CN, 0 °C, 40 min, 99,9%; e) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 99%; f) PhMgBr, THF, 0-25 °C, 8 h, 78%; g) brometo de *p*-metóxi-benzila, NaH, THF, 0-25 °C, 6h, 93%; h) AcOH-H₂O 5:2, 50 °C, 4h, 99%; i) TBDPSCI, imidazol, CH₂Cl₂, 0-25 °C, 12 h, 95%; j) ácido vinilacético, DCC, DMAP, CH₃CN, 0-25 °C, 10 h, 77%; k) 5 mol % catalisador de Grubbs de segunda geração, PhH, 80 °C, 10 h, 82%; l) Ph₃CBF₄, CH₂Cl₂, 25 °C, 30 s, 95%; m) CBr₄, MeOH, 65 °C, 12 h, 85%; n) *t*-BuOOH-VO(acac)₂, PhH, 0-25 °C, 10 h, 80%; o) DBU, CHCl₃, 25 °C, 0,5 h, 84%.

Esquema 12. Síntese total da (+)-Goniopipirona

utilizando a reação de metátese de olefinas em 82% de rendimento. Em seguida foram realizadas as reações de desproteção dos dois grupos protetores fornecendo, assim, a lactona **21**, que em presença de ácido *m*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) sofreu oxidação fornecendo a lactona chave **13** em 80% de rendimento e numa proporção de 5:1 em relação ao seu estereoisômero. Finalmente, a reação de ciclização intramolecular em presença de uma base estericamente impedida, o 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) forneceu em excelentes condições e rendimentos (84%), a γ -lactona (+)-Goniopipirona.

Esquamostolida

A esquamostolida (*squamostolide*) é uma bis-lactona natural pertencente à classe das acetogeninas anonáceas (Esquema 13). A família *Annonaceae* possui cerca de 400 substâncias isoladas de aproximadamente 37 espécies.¹⁸ Essa classe de substâncias é encontrada em diferentes áreas tropicais e subtropicais, sendo sua estrutura básica normalmente constituída por uma cadeia carbônica variando de 9 a 34

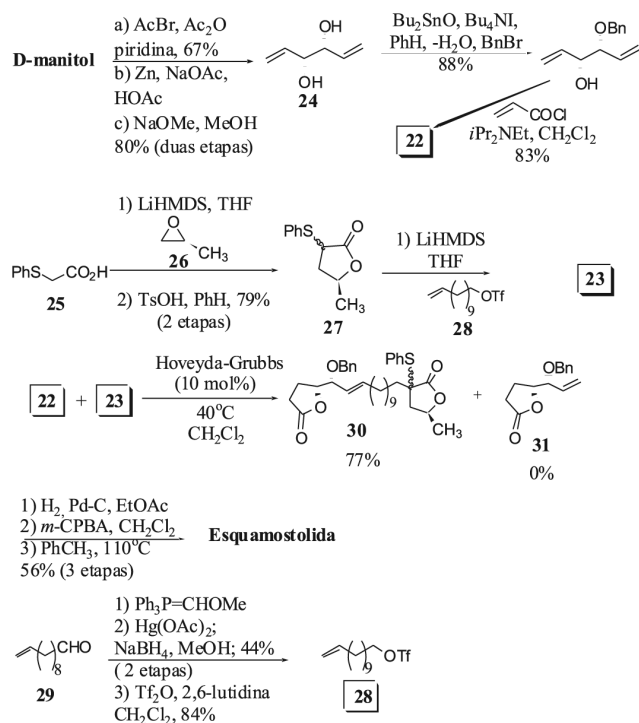


Esquema 13. Retrossíntese da esquamostolida

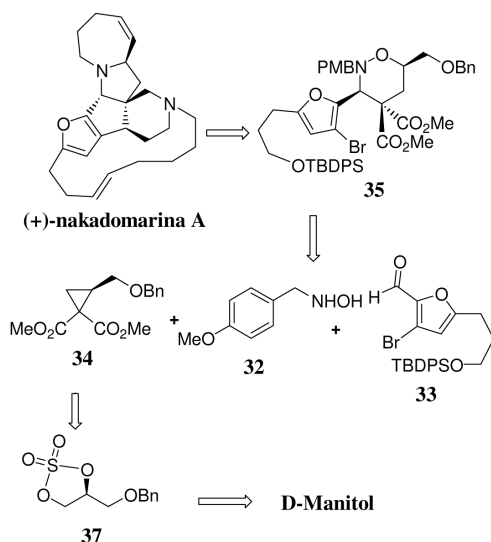
átomos de carbono (C_9 - C_{34}) e uma γ lactona terminal, apresentando um amplo espectro de atividades biológicas, como antitumoral, antimalária, antibiótica, inseticida, dentre outras. Devido à importância da família das acetogeninas anonáceas, Quinn e colaboradores²³ sintetizaram a esquamostolida²⁴ utilizando o D-manitol como material de partida (Esquema 13). A estratégia sintética de Quinn baseou-se na síntese convergente entre os fragmentos sintons **22** e **23**, tendo como etapa chave a reação de metátese de olefinas para obtenção do intermediário **30**. A síntese do trieno **22** foi realizada em cinco etapas utilizando D-manitol como material de partida. Primeiramente, esse carboidrato foi convertido no dieno **24** através da bromoacetilação, eliminação reductiva e reação de saponificação. Finalmente, o trieno **22** foi sintetizado após a monobenzilação, seguido da esterificação da hidroxila do dieno **24**. No que se refere à lactona **23**, sua síntese foi realizada em apenas duas etapas a partir do ácido tiofenilacético **25**, que após a alquilação de seu enolato com o epóxido **26**, seguido da lactonização em presença de meio ácido forneceu a lactona **27**. Em seguida, o triflato **28**, preparado em três etapas, reação de Wittig, hidrólise seguida de redução e formação do triflato, a partir do 10-undecenal **29**, foi adicionado ao enolato formado, obtendo-se o intermediário-chave **23**. A etapa chave desta síntese foi baseada na reação de metátese de olefinas entre os sintons sintetizados **22** e **23**. Neste contexto, Quinn e colaboradores tentaram diferentes catalisadores e condições reacionais, sendo o catalisador de Hoveyda-Grubbs o que apresentou melhor resultado para a obtenção do intermediário **30** (77% de rendimento, Esquema 14), sem a formação da lactona **31**. Em seguida, o produto natural esquamostolida foi obtido em 56% de rendimentos (três etapas), após a desproteção do grupo benzila, redução da dupla ligação, oxidação do enxofre e termólise.

(+)-Nakadomarina A

A (+)-Nakadomarina A (Esquema 15) é um alcalóide pertencente à família das manzaminas e, dentre estas, a única que apresenta um anel furânico em sua estrutura.²⁵ Esse alcalóide foi isolado pela primeira vez da esponja marinha *Amphimedon sp.* por Kobayashi e

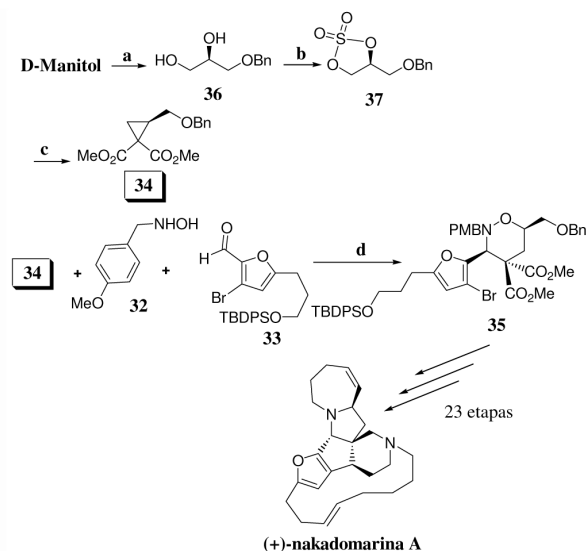


Esquema 14. Síntese do produto natural esquamostolida



Esquema 15. Retrossíntese da Nakadomarina A

colaboradores, em 1997, na ilha japonesa de Okinawa, apresentando promissora atividade antitumoral. A síntese total realizada por Young e Kerr²⁶ utiliza como etapa chave uma cicloadição de três componentes entre a hidroxilamina **32**, o aldeído **33** e o ciclopropânico **34**. O intermediário-chave obtido foi a oxazina **35**, que teve sua configuração absoluta determinada pela quiralidade do anel ciclopropânico **34** (Esquema 15). Este, por sua vez, é obtido opticamente puro a partir do D-manitol em 6 etapas (Esquema 16). Primeiramente, obteve-se o intermediário benzilado **36**, após a proteção das hidroxilas primárias do D-manitol com 2,2-dimetoxipropano (2,2-DMP) seguida de clivagem oxidativa do diol com periodato de sódio, redução da carbonila com hidreto de boro e sódio, benzilação da hidroxila livre com cloreto de benzila (BnCl) e posterior hidrólise do grupo isopropilideno. Em seguida, este derivado foi convertido ao seu respectivo sulfato cíclico **37**, que após reagir com malonato de dimetila em dimetoxietano (DME) forneceu o derivado ciclopropânico **34** desejado.^{27,28}

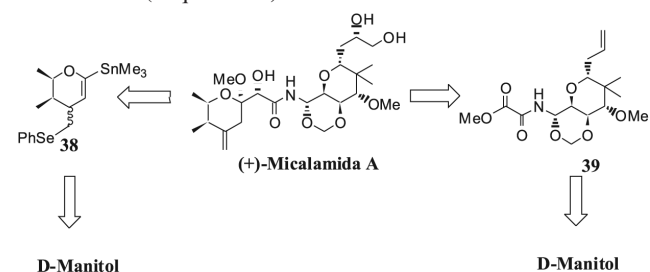


a) (i) 2,2-DMP, TsOH, H_2O ; (ii) $NaIO_4$; (iii) $NaBH_4$; (iv) BnCl, *n*- Bu_4NI , NaOH; (v) H_2SO_4 ; b) (i) $SOCl_2$, CCl_4 ; (ii) $RuCl_3 \cdot 3H_2O$, $NaIO_4$, MeCN; c) Malonato de dimetila, NaH, DME; d) 15% $Yb(OTf)_3$, peneira molecular 4A, $100^\circ C$.

Esquema 16. Síntese da (+)-nakadomarina A

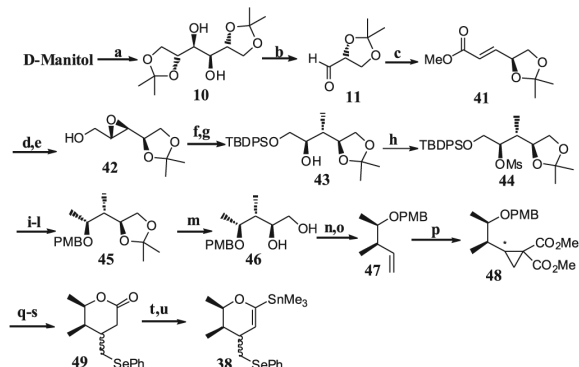
(+)-Micalamida A

A (+)-Micalamida A é um produto natural marinho que foi isolado de esponjas do gênero *Mycale*²⁹ nas proximidades do porto de Otago na Nova Zelândia, sendo capaz de inibir em concentrações submolares a síntese de proteínas e do DNA, possuindo a característica de atuar bloqueando a ativação de células T, apresentando promissoras atividades antitumoral, antiviral e imunossupressora.³⁰ Kagawa e colaboradores³¹ sintetizaram-na, de modo convergente, a partir dos fragmentos **38** e **39**, ambos obtidos inicialmente a partir do D-manitol (Esquema 17).



Esquema 17. Retrossíntese da (+)-Micalamida A

Primeiramente, a construção do fragmento **38** foi iniciada a partir do intermediário **10**, seguida da clivagem oxidativa deste diol para obtenção de **11**³² (Esquema 18). A reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons deste derivado com **40** forneceu o intermediário **41**. Posteriormente, a redução de **41** com o hidreto de diisobutilalúminio (DIBAL-H) seguida da reação de epoxidação assimétrica de Sharpless, forneceu o epóxi-álcool **42** em 88% de rendimento, que teve sua hidroxila protegida com o cloreto *t*-butildifenilsilil (TBDPSCI) e, em seguida, sofreu uma reação de metilação-abertura de epóxido regioseletiva para fornecer **43** numa mistura dos regioisômeros 1,2-diol e 1,3-diol em razão de 7:1. A mesilação do intermediário **43** forneceu **44**, que através reações de desproteção do grupo silyl,



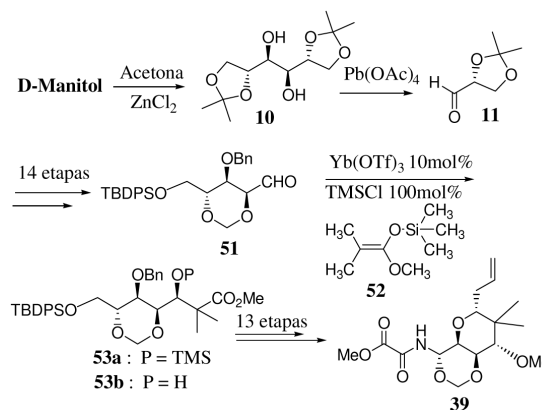
- a) ZnCl_2 , acetona; b) NaIO_4 , NaHCO_3 , H_2O , t.a.;
 c) $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{P}=\text{O}(\text{OEt})_2$ (**40**); d) DIBAL-H, THF, -78°C ; hidroperóxido de cumeno; e) (+) -DIPT, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, peneira molecular 3A, CH_2Cl_2 , -40°C , 88% (2 etapas);
 f) TBDPSCI, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 ; g) Me_2CuLi , Et_2O , -40°C , 88% (2 etapas), dr=3:1, 1,2 -diol: 1,3-diol (7:1);
 h) MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; recristalização, 69%; i) TBAF;
 j) K_2CO_3 ; k) LiAlH_4 , Et_2O ; l) NaH , PMBCl ; m) $\text{AcOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1:1), 55°C , 78% (5 etapas); n) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, K_2CO_3 , PhH ;
 o) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeBr}^-$, BuLi , THF, 69% (2 etapas); p) diazomalonato de dimetila, CuOTf (cat.) CH_2Cl_2 -Tolueno (1:1), 81%, dr=3:1;
 q) CAN $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, (10:1); r) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , EtOH , 80°C ;
 s) LiI , DMF, 150°C , 83% (3 etapas); t) KHMDS , HMPA, THF, PhNTf_2 ; u) $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$, LiCl , $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$, THF, 70°C , 84% (2 etapas).

Esquema 18. Síntese do fragmento esquerdo da (+)-Micalamida A

formação e abertura do epóxido e proteção do grupo hidroxila com cloreto de *p*-metoxibenzila (PMBCl) permitiu obter **45**. Desproteção do grupo isopropilideno do composto **45** forneceu **46**. Esse diol foi então transformado na olefina **47** através de uma clivagem oxidativa seguida de uma reação de Wittig. Finalmente, utilizou-se triflato de cobre (CuOTf) para promover uma ciclopropanação intermolecular fornecendo **48** em uma mistura de diastereoisômeros na proporção 3:1. Após a remoção do grupo protetor de **48** foi realizada uma reação de lactonização com di-seleneto de di-fenila e hidreto de boro e sódio seguida da reação de Krapcho^{33,34} para fornecer a lactona **49**. Esta foi então convertida no enol triflato correspondente, que foi transformado no vinil estanho **38** através de procedimento também já descrito na literatura³⁵ (Esquema 18).

A síntese do fragmento direito **39**, proposta pelos autores, utilizou o aldeído **51** a partir do gliceraldeído **11**. Para a obtenção do intermediário **39** realizou-se uma reação do tipo aldol cruzada promovida por um ácido de Lewis entre o aldeído **51** e o metil-trimetilsilil-dimetilaceteno acetal **52**. Nessa reação, utilizou-se o triflato de itérbio [$\text{Yb}(\text{OTf})_3$] como ácido de Lewis, obtendo-se uma mistura de dois produtos **53a** e **53b** que após 13 etapas levou ao fragmento **39** (Esquema 19).

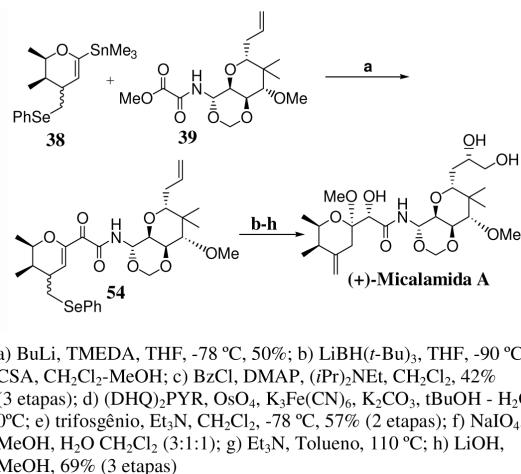
Os fragmentos **38** e **39** foram facilmente acoplados via formação de carbânion de **38** com butil-lítio como base levando ao produto **54**, que então foi submetido a uma série de reações de transformação de suas funções para fornecer a (+)-Micalamida A (Esquema 20).



Esquema 19. Síntese do fragmento direito da (+)-Micalamida A

(S)-Clavulazina

A (S)-Clavulazina é um produto natural isolado pela primeira vez do coral *Clavularia viridis*³⁶ por Watanabe e colaboradores, em 1988, na ilha de Okinawa no Japão. Esse alcalóide apresenta importante atividade antimicrobiana e herbicida. Em termos estruturais tem um núcleo pirânico fundido a um núcleo pirazínico possuindo apenas um centro assimétrico (Esquema 21)³⁷. A sua síntese foi realizada pela primeira vez, por Nagaiah e colaboradores³⁸ a partir do D-manitol, especialmente focada no uso do derivado gliceraldeído **11** (Esquema 21). Esse intermediário foi submetido a uma reação de adição nucleofílica à carbonila com brometo de alila, obtendo-se o intermediário **55**. O derivado **56** foi obtido através de uma reação de alilação da hidroxila de **55** utilizando também brometo de alila em éter. Subseqüentemente, desprotegeram-se as hidroxilas do acetoni-deo **56** com solução de HCl, fornecendo o diol **57**. A oxidação do diol com periodato de sódio e solução saturada de bicarbonato de sódio em diclorometano, seguida de redução da carbonila com hidreto de boro e sódio em metanol forneceu o derivado **58**. O álcool **58** obtido foi em seguida reagido com cloreto de metoximetila (MOMCl) para fornecer **59**. Através de uma reação de metátese de olefinas,²¹

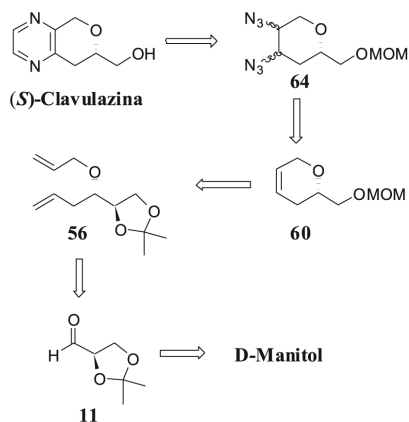
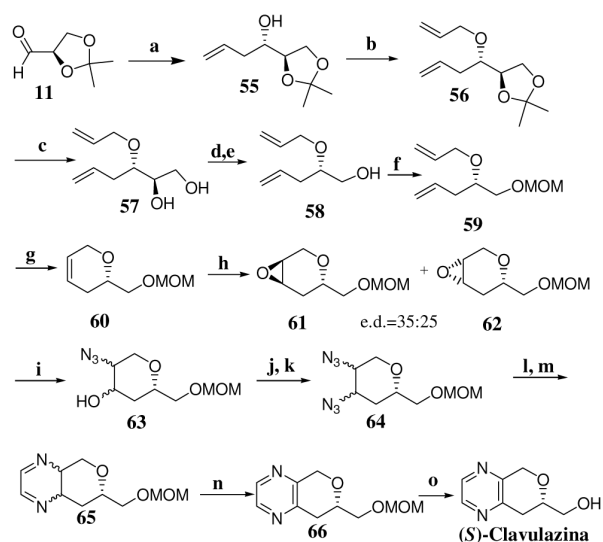


Esquema 20. Síntese da (+)-Micalamida A a partir dos fragmentos 38 e 39

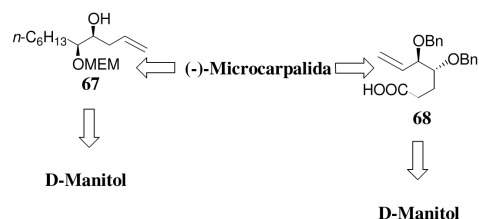
o intermediário diênico **59** foi convertido no derivado olefínico **60**, que por sua vez foi epoxidado com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA), obtendo-se a mistura dos diastereoisômeros **61** e **62** na proporção de 75:25, respectivamente. Posteriormente, foi realizada a abertura desses epóxidos com azida de sódio obtendo-se **63**. Após converter a hidroxila do mesmo em um bom grupo abandonador com cloreto de mesila (MsCl), através de uma reação de S_N2, substituiu-se esse grupo novamente por azido com NaN₃. O derivado di-azido **64** foi então hidrogenado e, posteriormente, o produto de sua redução foi ciclizado com solução etanólica de glicoxal 40% para fornecer o derivado **65** que, em seguida, foi aromatizado através de uma reação de desidrogenação com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) em tolueno para fornecer **66**. Desproteção desse intermediário com solução de HCl 2N e THF levou à obtenção da (*S*)-clavulazina (Esquema 22).

(-)-Microcarpalida

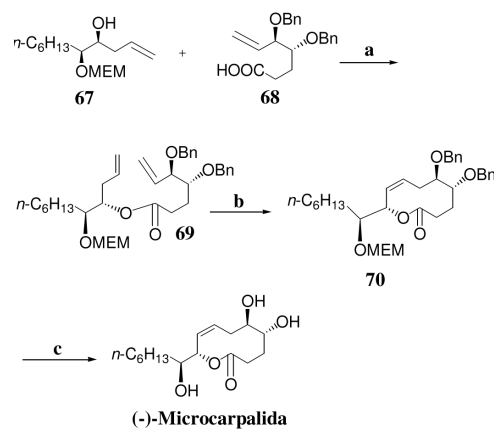
A (-)-Microcarpalida é uma substância isolada de um fungo endofítico presente na casca da árvore *Ficus microcarpa* L. (Esquema 23), que foi isolada e caracterizada por Hemscheidt e colaboradores em 2001. Esse produto natural apresenta em sua estrutura uma lactona de dez membros, e é capaz de atuar rompendo os filamentos de actina em células musculares, constituindo-se assim uma substância potencialmente capaz de levar ao desenvolvimento de novos fármacos anticâncer.³⁹ Sua síntese total foi realizada a partir dos intermediários **67** e **68** (Esquema 24),⁴⁰ através de uma reação de esterificação utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC) e 4-(*N,N*-dimetilamino)

Esquema 21. Retrossíntese da (*S*)-Clavulazina

a) Zn, THF, brometo de alila, NH₄Cl, 0 °C, 2 h; b) NaH, THF, brometo de alila, 0 °C, 3 h; c) HCl 2N, THF, t. a., 3 h; d) 1) NaIO₄, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C, t. a., 8 h; e) NaBH₄, MeOH, 15 min; f) DIPEA, MOMCl, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h; g) catalisador de Grubbs, CH₂Cl₂, t. a., 3 h; h) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 4 h; i) NaN₃, EtOH:H₂O (3:1), NH₄Cl, 80 °C, 6 h; j) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h; k) NaN₃, DMF, 100 °C, 12 h; l) Pd/C, H₂, EtOH, t. a., 4h; m) glicoxal 40%, peneira molecular 4A, EtOH, 80 °C, 36 h; n) DDQ, tolueno, 80 °C, 24 h; o) HCl 2N, THF, 0 °C, t. a., 1 h.

Esquema 22. Síntese da (*S*)-Clavulazina

Esquema 23. Retrossíntese da (-)-Microcarpalida

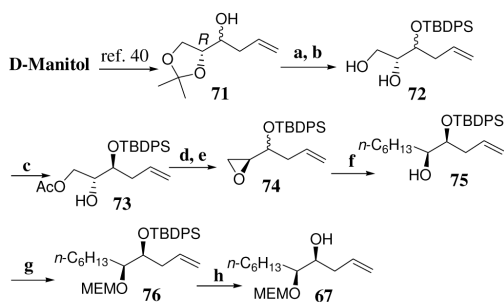


a) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, t. a., 12 h, 80%; b) 20 mol %, (PCy₃)₂Ru(Cl)₂CH=Ph, CH₂Cl₂, refluxo, 28 h, 70%; c) TiCl₄, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 75%.

Esquema 24. Síntese da (-)-Microcarpalida a partir dos precursores 67 e 68

piridina (DMAP), obtendo-se o intermediário-chave diênico **69**, que foi submetido a uma reação de metátese de olefinas²¹ obtendo-se **70**. Após a desproteção das hidroxilas com cloreto de titânio em diclorometano, obteve-se a (-)-microcarpalida em 42% de rendimento (Esquema 24).

A síntese do precursor **67** foi iniciada a partir de **71**, o qual foi preparado de acordo com procedimento já descrito na literatura⁴¹ em uma razão diastereoisomérica de 9:1 em relação ao isômero desejado (*R,S*). Este álcool intermediário foi então protegido com o grupo *t*-butildifenilsilila (TBDPS), e submetido a uma reação de desproteção do grupo isopropilideno fornecendo **72**, seguida de uma acilação seletiva da hidroxila primária, fornecendo **73** como um diastereoisômero puro, após separá-lo por cromatografia. Após a obtenção do epóxido terminal **74** em duas etapas, promoveu-se a abertura deste epóxido com cuprato de *n*-pentila obtendo-se **75**, que foi protegido com o grupo 2-metoxietoximetila (MEM) **76**. Finalmente, a dessilação deste derivado forneceu o fragmento **67** (Esquema 25).



- a) TBDPSCl, imidazol, DMAP cat., DMF, t.a., 12 h, 95%; b) 50% AcOH, 12 h 98%; c) AcCl, 2,4,6-colidina, CH₂Cl₂, -78 °C, 85%; d) 1) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; e) K₂CO₃, MeOH, t.a., 70% (2 etapas); f) CH₃(CH₂)₄MgBr, CuI, THF, -23 °C, 70%; g) MEMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 80%; h) TBAF, THF, t.a., 24 h, 90%.

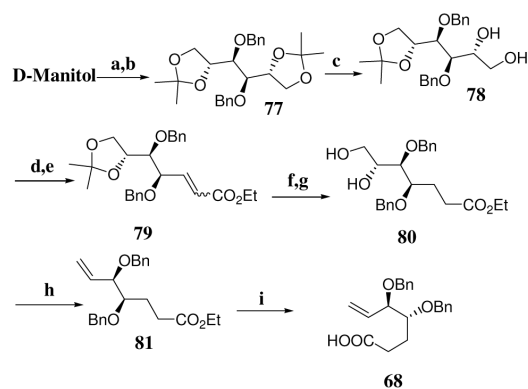
Esquema 25. Síntese do precursor **67** utilizado na síntese da (-)-Microcarpalida

A síntese do fragmento **68** também se iniciou a partir do D-Manitol, que foi submetido a uma reação de proteção seletiva das hidroxilas 1, 2, 5 e 6 seguida de benzilação das hidroxilas restantes 3 e 4, obtendo-se o intermediário **77**,⁴² que foi desprotegido seletivamente para fornecer o derivado diol **78** (Esquema 26). Em seguida, esse diol foi clivado por periodato e submetido a uma olefinação de Wittig obtendo-se **79** na razão diastereoisomérica de *E/Z*: 7:3. A redução da ligação dupla desses diastereoisômeros com H₂ sobre Pd-C seguida de desproteção do acetonídeo forneceu o derivado **80**. O tratamento desse derivado com trifenilfosfina, imidazol e iodo permitiu obter o éster **81**, que foi saponificado ao fragmento **68** (Esquema 26).

Longimicina C

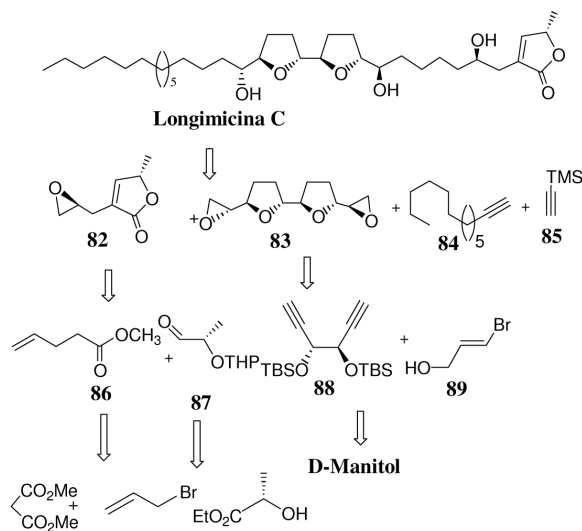
A longimicina C, assim como a esquamostolida (squamostolide) (Esquema 12), pertence à classe das acetogeninas anonáceas. Este produto natural apresenta promissoras perspectivas antitumorais e foi sintetizado por Yao e colaboradores⁴³ a partir do D-Manitol, que basearam sua estratégia em uma síntese convergente contendo quatro fragmentos chaves **82**, **83**, **84** e **85** a partir de malonato de dimetila, brometo de alila, L-Lactato de etila e D-Manitol (Esquema 27).

Para a preparação do primeiro intermediário-chave, a lactona **82** (Esquema 28), foi utilizada a substância **86**, que é facilmente obtida a partir do malonato de dimetila (CH₂(CO₂CH₃)₂) e brometo de alila (CH₂=CHCH₂Br) e o lactal protegido com tetraidropirano (THP) **87**, também facilmente preparado a partir da redução do L-Lactato de etila. A síntese da lactona **82** teve início com uma reação aldólica



- a) 2,2-dimetoxipropano, DMF, *p*-TsOH cat., 80%; b) NaH, BnBr, TBAI, THF, 0 °C a t.a., 95%; c) MeOH, HCl conc., 0 °C a t.a., 60%; d) NaIO₄, THF-H₂O (2:1); e) Ph₃P=CHCO₂Et, CH₂Cl₂, t.a., 80% (2 etapas); f) H₂, Pd/C, EtOAc, *n*-BuNH₂ cat., 90%; g) MeOH, HCl conc., 0 °C a t.a., 90%; h) PPh₃, imidazol, I₂, tolueno, 80 °C, 70%; i) LiOH, THF-H₂O-MeOH (3:1:1), t.a., 90%.

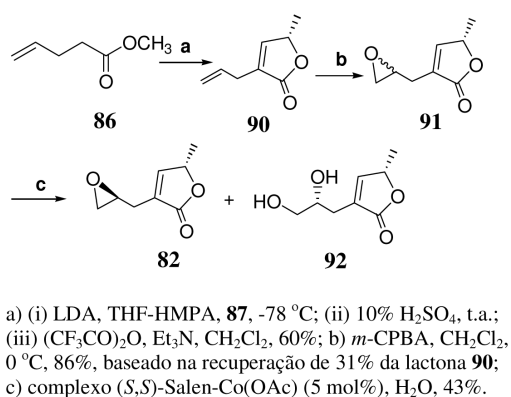
Esquema 26. Síntese do precursor **68** utilizado na síntese da (-)-Microcarpalida



Esquema 27. Retrossíntese do produto natural longimicina C

da substância **86** com **87** utilizando-se diisopropil amideto de lítio (LDA) como base em uma mistura de solventes tetraidrofurano (THF) e hexametilfosforamida (HMPA), que após reação de desproteção e lactonização em meio ácido, em uma só etapa, seguido da reação de β-eliminação forneceu o intermediário **90**. Em seguida, esse intermediário **90** foi reagido com ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) para a formação do epóxido **91**, que sofreu uma resolução cinética hidrolítica com o complexo (*S,S*)-Salen-Co(OAc), fornecendo a lactona **82** com 43% de rendimento e com um excesso diastereoisomérico de 99%de, bem como o diol **92** como outro produto da reação com 50% de rendimento (70%de).

Para a preparação do segundo intermediário-chave, o diepóxido **83**, as hidroxilas primárias do D-manitol foram benzoiladas, e em seguida, as secundárias foram protegidas com o grupo isopropilideno, utilizando-se o 2,2-dimetóxi-propano (2,2-DMP) em presença de ácido *p*-toluenossulfônico em quantidades catalíticas, obtendo-se assim dois acetais cíclicos que, em seguida, foram convertidos nos seus respectivos derivados desprotegidos **93** e **94**. Após a desproteção em meio básico das hidroxilas primárias, os derivados **93** e **94** foram convertidos nos seus respectivos derivados clorados **95** e **96** com

Esquema 28. Síntese do intermediário **82**

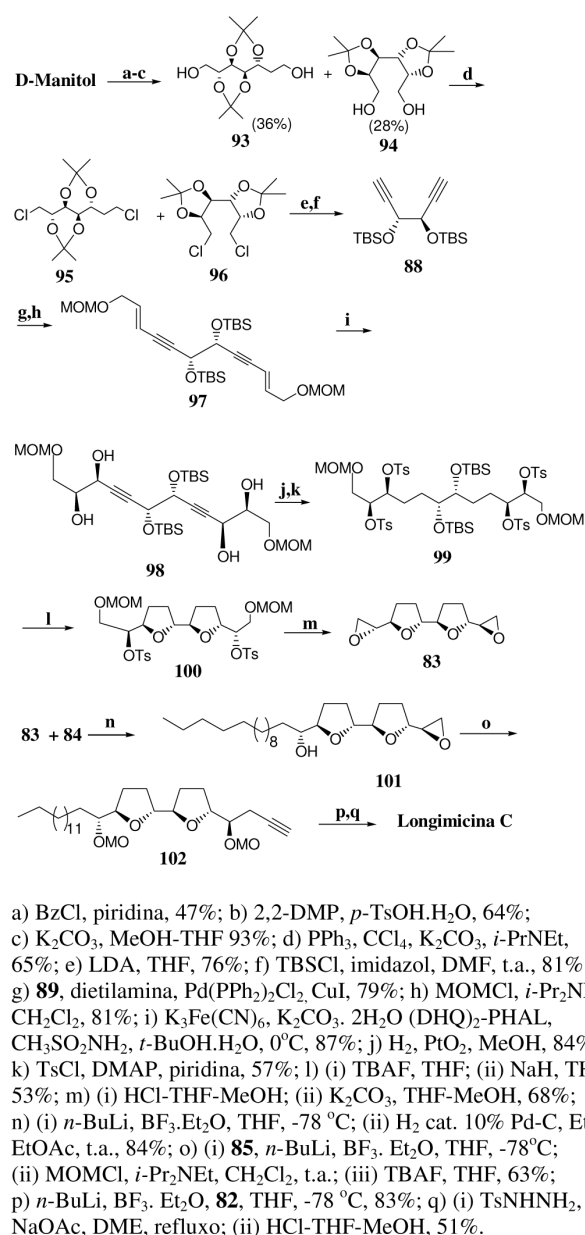
trifenilfosfina e tetracloreto de carbono em meio básico. A próxima etapa consistiu na síntese da substância **88**, que foi baseada na reação de eliminação das substâncias **95** e **96** utilizando o LDA como base forte, produzindo-se um dialcino terminal. Essa reação ocorreu sem a presença de epimerização do grupamento diol, que foi protegido em seguida com cloreto de tributilsilil (TBSCl) obtendo-se **88** em 81% de rendimento. Posteriormente, o sinton **88** foi acoplado com o 3-bromo-prop-2-en-1-ol (**89**) em presença de paládio em quantidades catalíticas (reação de Sonogashira),⁴⁴ produzindo o poliol insaturado **97**, após proteção das hidroxilas terminais com MOMCl (Esquema 29). Finalmente, baseado em reações de proteção e desproteção, diidroxilação assimétrica de Sharpless,⁴⁵ redução das triplas ligações e ciclização intramolecular em meio básico, os anéis tetraidropiranos e os epóxidos foram obtidos, fornecendo o intermediário chave **83**. Este intermediário chave foi acoplado com o alcino **84** que, com as condições utilizadas, *n*-butillítio e o complexo trifluor-borano-éter etílico (BF₃.Et₂O), produziu a abertura regioselectiva de um dos anéis oxirânicos, que após redução da ligação tripla forneceu a substância **98**. Em seguida, a partir de **98**, o intermediário **99** foi obtido em 83% de rendimento pela abertura do outro anel oxirânico com o alcino trimetilsilil acetileno **85**, *n*-butil-lítio e complexo BF₃.Et₂O. Finalmente, o produto natural longimicina C foi obtido após reação de acoplamento entre o intermediário **99** com a lactona **82**, redução da tripla ligação e desproteção do grupo protetor metoximetila (MOM) (Esquema 29).

(S)-2-metil-4-octanol

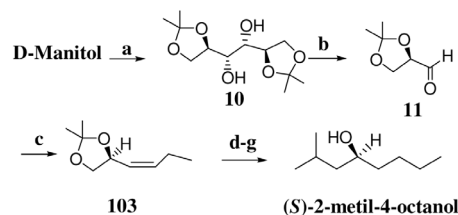
A partir do D-Manitol, Zarbin e colaboradores⁴⁵ realizaram uma eficiente síntese da substância (S)-2-metil-4-octanol (Esquema 30), produto natural que é um atrativo sexual produzido especificamente pelos machos da broca da cana-de-açúcar *Sphenophorus levis*.⁴⁶ Esta espécie é encontrada na América Latina, com 14 espécies descritas no Brasil. A síntese deste produto natural foi baseada no (*R*)-gliceraldeído acetonídeo **11**, que após cinco etapas reacionais forneceu a molécula alvo desejada com um excesso enantiomérico de 99,5%.

(+)-Estreptazolina

(+)-Estreptazolina é um antibiótico lipofílico isolado pela primeira vez em 1981 por Drautz e Zahner a partir de culturas do *Streptomyces viridochromagenes*.⁴⁷ Esse tricíclico natural apresenta promissoras atividades antifúngicas e antibacterianas, sendo sintetizado por Trost e colaboradores utilizando o D-manitol como material de partida em 11 etapas⁴⁸ (Esquema 31). Sua análise retrossintética foi baseada primeiramente na formação do sistema tricíclico, que seriam as etapas finais de sua síntese, sendo baseada no intermediário-chave

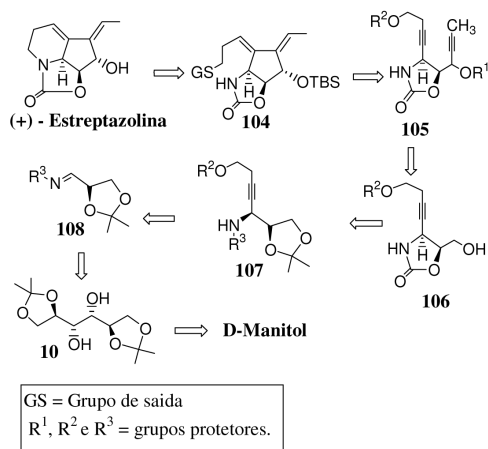


Esquema 29. Síntese do produto natural longimicina C



Esquema 30. Síntese do produto natural (S)-2-metil-4-octanol

105. Este diino, após reação de ciclização em presença de paládio para formar o 1,3-dieno **104**, fornece a molécula alvo desejada através de uma reação de ciclização intramolecular. A construção do anel oxazolidinona **106** foi realizada nas etapas preliminares da síntese



Esquema 31. Retrossíntese do produto natural (+)-Estreptazolina

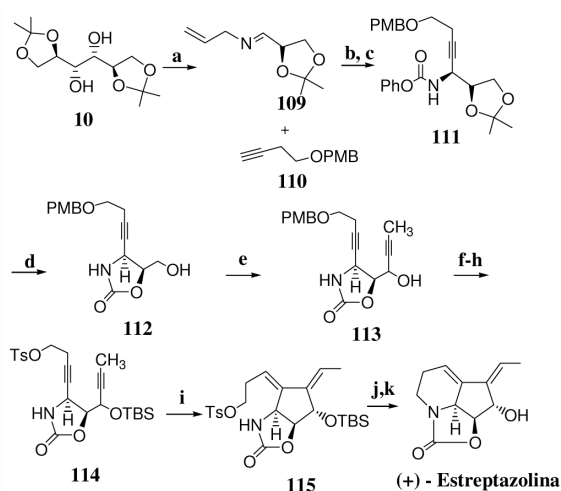
utilizando-se o diacetoneídeo **10**, advindo do D-Manitol.

Trost e colaboradores sintetizaram a oxazolidinona **112** (Esquema 32) através da clivagem oxidativa do diacetoneídeo **10** utilizando periodato, seguido da formação da imina **109** com alilamina. Após acoplamento do alcino **110**, clivagem do grupo alil, introdução da função carbamato, obteve-se **111**. A desproteção em meio ácido e reação de ciclização deste derivado **111** forneceu a oxazolidinona **112** em 88% de rendimento. Esta oxazolidinona **112** foi utilizada na preparação do diino **113**, sintetizado através da oxidação do álcool e reação de Grignard. Na etapa da reação de Grignard foi adicionado cloreto de zinco (II) a baixa temperatura, que forneceu uma mistura diastereoisomérica de 6:1 com 50% de rendimento em duas etapas. Em seguida, após reação de proteção, desproteção e transformação da hidroxila primária em um bom grupo abandonador (tosilação), o diino **114** foi obtido em 75% de rendimento, que é um intermediário fundamental para a obtenção do produto natural desejado. As etapas finais da síntese foram baseadas na ciclização redutiva do diino **114** em presença de paládio como catalisador, que forneceu eficientemente o bico 1,3-dieno **115** em 64% de rendimento. Finalmente, após ciclização intramolecular e desproteção do grupo silila, o antibiótico (+)-estreptazolina foi obtido em 11 etapas (Esquema 32).

(+)-Deacetilboronolida

Singh e colaboradores^{49,50} realizaram a síntese e estudos de produtos naturais baseados no D-manitol como material de partida.^{51,52} Como exemplo, pode-se mencionar a síntese de δ -lactonas α,β -insaturadas.⁵³ Neste contexto, foram realizadas as sínteses dos produtos naturais (+)-boronolida, (+)-deacetilboronolida e (+)-dideacetilboronolida (Figura 4), originárias de plantas do continente africano, que são utilizadas na medicinal tradicional de certas tribos africanas.⁵³ Esta classe de substâncias possui diferentes atividades biológicas, tais como antifúngica,⁵⁴ antitumoral, antimalárica e inseticida.^{55,56}

As sínteses das δ -lactonas α,β -insaturadas foram baseadas nos intermediários **116** a **119** preparados a partir do D-Manitol (Esquema 33). O intermediário **116** foi preparado a partir do D-manitol, que foi convertido no triacetoneídeo **16**, seguido da monodesproteção seletiva de um dos dióis terminais utilizando-se ácido clorídrico. O intermediário **117** foi sintetizado após benzoilação da hidroxila primária, inversão da configuração da hidroxila secundária com cloreto de mesila (MsCl) e introdução do grupo propil utilizando-se um cuprato, preparado *in situ* a partir de *n*-propillítio e cianeto de cobre, reagente esse que forneceu o intermediário **117** com excelente rendimento (98%). O epóxido **118** foi preparado a partir da desproteção regio-



a) NaIO₄, H₂O, 0 °C, alilamina, 1,2 dicloroetano, 0 °C, t.a., 95%; b) (i) CHCCH₂CH₂OPMB (**110**), *n*-BuLi, Me₃Al, PhCH₃, -78 °C; (ii) -78 °C - t.a., 69%, e.d. = 13:1; c) (i) [Pd(dba)₂], dpbb, ácido 2-tiosalicílico, THF, 60 °C; (ii) PhOCOCI, sol. NaHCO₃, t.a., 99%, e.d. = 13:1; d) (i) *p*-TsOH, MeOH; (ii) K₂CO₃ (sólido), t.a., 88%; e) (i) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, DCM, -78 °C; (ii) ZnCl₂, -78 °C, brometo de propinilmagnésio, THF, -78 °C, t.a., 50%, e.d. = 6:1; f) TBSCl, imidazol, CH₂Cl₂, t.a., 75% (+13% C3 epímero); g) DDQ, aquoso CH₂Cl₂, 0 °C até t.a., 93%; h) *p*-TsCl, piridina, 0 °C, t.a., 75%; i) [Pd₂(dba)₃.CHCl₃], HCO₂H, Et₃SiH, PhCH₃, t.a., 64%; j) NaH, THF, 0 °C, t.a., 84%; k) TBAF, THF, 0 °C, 99%.

Esquema 32. Síntese do produto natural (+)-estreptazolina

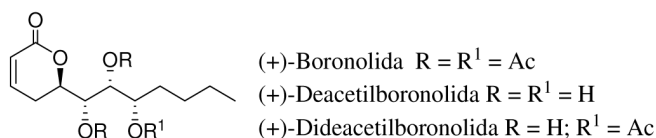
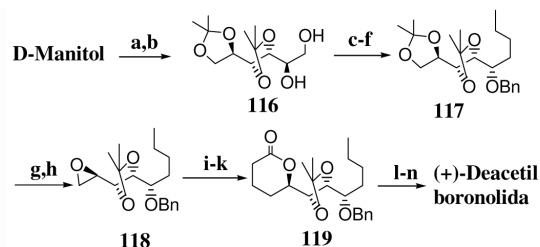


Figura 4. Estruturas dos produtos naturais (+)-boronolida, (+)-deacetilboronolida e (+)-dideacetilboronolida



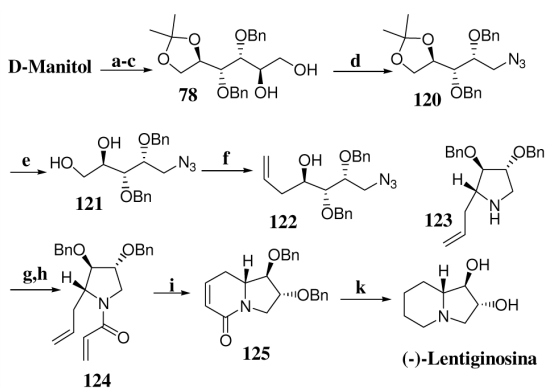
a) (i) H₂SO₄, acetona, 25 °C, 6 h (ii) aq. NaOH, 85%; b) HCl, 45 °C, 1 h, 42%; c) PhCOCl, piridina, DMAP (cat.), DCM, -80 a -20 °C, 4 h, 83%; d) (i) MsCl, Et₃N, DCM, -80-20 °C, 10 h; (ii) K₂CO₃, MeOH, t.a., 2,5 h, 82%; e) Pr₂CuCNLi, THF, -80 °C, 8 h, 98%; f) NaH, BnBr, THF, t.a., 12 h, 95%; g) CuCl₂, H₂O, MeCN, 0 °C, 45 min, 85%; h) (i) TsCl, piridina, DCM, 0 °C, 24 h, (ii) K₂CO₃, MeOH, 0 °C; 1 h, 72%; i) CH₂=CHCH₂MgBr, CuCN, THF, -80 a -40 °C, 12 h, 96%; j) (i) BH₃.DMS, PhCH₃, 0 °C q t.a., 12 h, (ii) EtOH, 3M, NaOH (30%) H₂O₂, 2 h, 77%; k) Ag₂CO₃-celite, PhH, 85 °C, 12 h, 72%; l) (i) H₂-Pd-C, EtOH, t.a., 12 h, 100%; m) (i) LDA, PhSeBr, THF, HMPA, -80 °C, (ii) 30% H₂O₂, piridina, t.a., 6 h, 50%; n) Amberlite IR 120 H⁺, 70 °C, H₂O, 90%.

Esquema 33. Síntese do produto natural (+)-dideacetilboronolida

seletiva das hidroxilas terminais, seguido da tosilção da hidroxila primária em presença de carbonato de potássio. A lactona **119** foi obtida utilizando-se reação de Grignard ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$) para a abertura do epóxido, hidratação para a obtenção de um álcool primário e, finalmente, oxidação do diol em lactona empregando-se o reagente de oxidação de Fetizon (Ag_2CO_3).⁵⁷ Em seguida, a título de exemplo, este intermediário foi transformado em três etapas no produto natural (+)-deacetilboronolida. Primeiramente, com a desproteção do grupo benzila, seguido da formação da δ -lactona α,β -insaturada, e finalmente, com a desproteção do grupo protetor isopropilideno.

(+)-Lentiginosina

Outro trabalho realizado por Singh e colaboradores utilizando o D-Manitol como material de partida foi a síntese do alcalóide indolizidínico dihidroxilado (+)-lentiginosina,⁵⁸ que foi isolado em 1990 a partir das folhas da *Astragalus lentiginosus*.⁵⁹ Este produto natural é um potente inibidor competitivo da enzima aminoglicosidase (IC_{50} 5 $\mu\text{g/mL}$) apresentando também atividade anti-HIV.⁶⁰ Essa síntese foi baseada no intermediário **78**, obtido a partir do D-manitol, através de reações clássicas de carboidratos, a saber: formação do 1,2,5,6-Di-O-isopropilideno-D-manitol **10** (Esquema 10) em presença de cloreto de zinco (II) como ácido de Lewis e acetona, benzilação das hidroxilas secundárias e desproteção seletiva de um dos grupos isopropilidenos utilizando cloreto de acetila em metanol a 0 °C (Esquema 34). Em seguida, o intermediário **78** foi convertido no derivado azida **120** através de reações clássicas, primeiramente, na clivagem oxidativa de dióis em aldeído em presença de tetraacetato de chumbo (IV), redução do aldeído formado no seu respectivo álcool com borohidreto de sódio (NaBH_4), tosilção e introdução do grupo azido utilizando-se azida de sódio (NaN_3). Posteriormente, o intermediário **121** foi obtido após desproteção do grupo isopropilideno em meio ácido, que em seguida foi convertido no álcool homo alílico **122** através da clivagem oxidativa do diol em aldeído e adição do aliltributil estanho em presença de tetracloreto de estanho como ácido de Lewis em 82% de rendimento. Após mesilação da hidroxila, redução do grupo azido com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) e reação de ciclização, a pirrolidina **123**



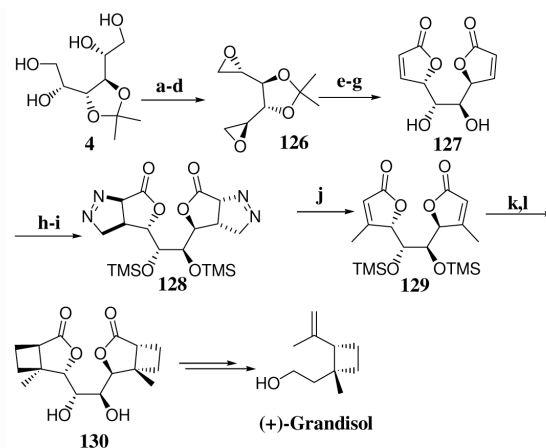
a) ZnCl_2 , acetona, 60%; b) NaH , BnBr , THF, 80%; c) AcCl (5 equiv.), MeOH , 0 °C, 5 min 88%; d) (i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 3 h; (ii) NaBH_4 , EtOH , 3 h; (iii) TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 12 h; (iv) NaN_3 , DMF , 80 °C, 8 h, 80%; e) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $\text{THF-H}_2\text{O}$ (4:1), 65 °C, 8 h, 97%; f) (i) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 , 3 h, 82%; (ii) SnCl_4 , $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 1h, 82%; g) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 6 h, 92%; h) LiAlH_4 , THF, refluxo, 65 °C, 12 h; i) cloreto de acrilóila, Et_3N , CH_2Cl_2 , 12 h; j) benzilideno-bis- PCy_3 -diclororrutênio (10 mol %), tolueno refluxo, 24 h, 86%; k) (i) 10% Pd/C , H_2 , 24 h; (ii) LiAlH_4 , THF, refluxo, 6 h.

Esquema 34. Síntese do produto natural (-)-Lentiginosina

foi obtida em 68% de rendimento. Essa pirrolidina **123**, após reação de acilação da amina utilizando-se cloreto de acrilóila forneceu o intermediário **124**, que foi submetido à reação de metátese de olefinas, produzindo-se o biciclo **125**. Finalmente, o alcalóide indolizidínico dihidroxilado (-)-lentiginosina foi sintetizado após desproteção dos grupos benzilas e redução da função carbonila.

(+)-Grandisol

O (+)-Grandisol é o principal constituinte do feromônio de atração sexual do besouro *Anthonomous grandis* Boheman, uma praga comum em plantações de algodão. Esse produto natural foi sintetizado enantioselectivamente a partir do D-manitol por Figueredo e colaboradores.⁶¹ Essa síntese iniciou-se a partir do monoacetoneído do D-manitol **4** (Esquema 35) obtido comercialmente. O intermediário bis-butenolídico **127** foi obtido a partir do bis-epóxido **126** através de uma seqüência reacional do tipo *one-pot*, sendo a primeira etapa uma dupla adição do dianion do ácido fenil-selenoacético, seguida de uma lactonização induzida por ácido acético e posterior oxidação com peróxido de hidrogênio das funções seleneto e conseqüentemente eliminação térmica. Após proteção das hidroxilas desse intermediário com cloreto de trimetilsilil (TMSCl), introduziram-se as metilas nas posições β -carbonílicas após tratamento com diazometano, obtendo-se a bis-pirazolina **128** que, após pirólise, forneceu o intermediário chave α,β -bis-butenolídico **129**. A etapa chave foi uma dupla fotocicloadição [2+2] as duas insaturações do intermediário α,β -bis-butenolídico **130**, permitindo a obtenção do (+)-Grandisol (Esquema 35).



a) TBSCl , DMF , imidazol, 25 °C, 1,25 h; b) MsCl , DCM , Et_3N , 0 °C, 30 min.; c) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, t.a., 4 h; 4) NaOH (aq.), THF-MeOH, 0 °C, 30 min.; e) $\text{PhSeCHCO}_2\text{H}$; f) AcOH , aquec.; g) H_2O_2 , AcOH , THF, 0 °C; h) TMSIm , THF, t.a., 4 h; i) CH_2N_2 , éter-THF, t.a., 48 h; j) 1,4-dioxano, aquecimento; k) CH_2N_2 , λ , Acetona, -78°C, 6h; l) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, t.a., 16h

Esquema 35. Síntese do (+)-Grandisol

CONCLUSÃO

O uso de matérias-primas oriundas de fontes renováveis continua sendo uma excelente opção para o desenvolvimento de novas substâncias de maior valor agregado. O D-manitol é um carboidrato que está dentro deste contexto, independentemente de qualquer outro uso para ele, haja vista que ele já é um fármaco utilizado na clínica médica. Entretanto, tem outras importantes aplicações em diferentes áreas do conhecimento científico como, por exemplo, nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia, demonstrando a sua grande importância e aplicabilidade. Devido a sua fácil produção industrial, baixo custo e estrutura quiral, ele também possui significativa aplicação em síntese

orgânica, sendo capaz de ser usado com sucesso como material de partida na síntese de diferentes tipos e classes de substâncias como, por exemplo, ligantes quirais, substâncias enantiomericamente puras, blocos de construção quirais (*chiral building blocks*), produtos biologicamente ativos, dentre outras. Esta revisão teve como objetivo mostrar como o D-manitol pode ser utilizado na síntese orgânica moderna como substrato quiral de partida na síntese total de produtos naturais complexos obtidos de diferentes fontes da natureza. Os exemplos selecionados demonstraram a versatilidade do D-manitol que é facilmente comprovada pelo grande número de sínteses totais de produtos naturais complexos, recentemente relatados na literatura.

REFERÊNCIAS

1. <http://inventabrasilnet.t5.com.br/manitol.htm>, acessada em Maio 2006.
2. Utiliza-se este termo para designar certas secreções açucaradas, secas, exsudadas dos tecidos vegetais. De modo geral, as farmacopéias descrevem como maná a secreção originada do *Fraximus ornus*, espécie de freixo da região mediterrânica cultivada desde há séculos na Sicília e Calábria.
3. Costa, A. F.; *Farmacognosia*, 5ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2002, vol. II.
4. Martin, E. W.; Cook, E. F.; Leuallen, E. E.; Osol, A.; Tice, L. F.; van Meter, C. T.; *Farmacía Práctica de Remington*, 2ª ed., Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana: Ciudad de México, 1965.
5. Costa, A. F.; *Farmacognosia: Farmacognosia Experimental*, 3ª ed., Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2000, vol. III.
6. A forma medicamentosa do D-manitol é conhecida como Osmitol® e, em geral, é uma solução aquosa entre 15 a 25%.
7. Archer, D. P.; Freymond, D.; Ravussin, P.; *Ann. Fr. Anesth.* **1995**, *14*, 77.
8. Duchateau, F. X.; Burnod, A.; Chollet, C.; Ricard, H.; Samain, E.; Marty, J.; *Ann. Fr. Anesth.* **2004**, *23*, 879.
9. Diéguez, M.; Pamies, O.; Claver, C.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.
10. Zhang, X.; Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489.
11. Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355.
12. Baggett, N.; Stribblehill, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, *10*, 1123.
13. Vederas, J. C.; Garneau, S.; Qiao, L.; Walker, S.; Chen, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6473.
14. Goodman, J. M.; Winn, C. L.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7091.
15. Chen, Y.; Li, X.; Tong, S. K.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 957.
16. Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 267.
17. Alali, F. Q.; Liu, X. X.; McLaughlin, J. L.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 504.
18. Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D.; *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 269.
19. Blazquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D.; *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161.
20. Yadav, V. K.; Agrawal, D.; *Chem. Commun.* **2007**, *48*, 5232.
21. Ferreira, V. F., da Silva, F. C.; *Química Nova na Escola* **2005**, n. 22, 3.
22. Garegg, P. J.; *Pure App. Chem.* **1984**, *56*, 845.
23. Quinn, K. J.; Smith, A. G.; Cammarano, C. M.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4881.
24. Xie, H. H.; Wei, X. Y.; Wang, J. D.; Liu, M. F.; Yang, R. Z.; *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 588.
25. Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9236.
26. Young, I. S.; Kerr, M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465.
27. Burgess, K.; Ho, K. K.; Ke, C. Y.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767.
28. Burgess, K.; Ke, C. Y.; *Synthesis* **1996**, *12*, 1463.
29. Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Pannell, L. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4850.
30. Galvin, F.; Freeman, G. J.; Razi-Wolf, Z.; Benacerraf, B.; Nadler, L.; Reiser, H.; *Eur. J. Immunol.* **1993**, *23*, 283.
31. Kagawa, N.; Ihara, M.; Toyota, M.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 875.
32. Takano, S.; Kurotaki, M.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1986**, 403.
33. Krapcho, A. P.; *Synthesis* **1982**, 805.
34. Krapcho, A. P.; *Synthesis* **1982**, 893.
35. Farina, V.; Krishnamurty, V.; Scott, W. J.; *Org. React.* **1997**, *50*, 1.
36. Watanabe, K.; Iguchi, K.; Fujimori, K.; *Heterocycles* **1998**, *49*, 269.
37. Shen, Y. C.; Ko, C. L.; Cheng, Y. B.; Chiang, M. Y.; Khalil, A. T.; *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 1421.
38. Kumar, S. P.; Nagaiah, K.; Chorghade, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7149.
39. Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L.; Hemscheidt, T.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479.
40. Ghosh, S.; Rao, R. V.; Shashidhar, J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5479.
41. Mulzer, J.; Angermann, A.; Münch, W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *5*, 825.
42. Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Rao, M. H. V. R.; Kunwar, A. C.; Cho, H.; Ghosh, A. K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10121.
43. He, Y. T.; Xue, S.; Hu, T. S.; Yao, Z. J.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5393.
44. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467.
45. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH Verlag: Weinheim, 2004.
46. Zarkin, P. H. G.; Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; De Oliveira, A. R. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 331.
47. Drautz, H.; Zaehner, H.; Kupfer, E.; Keller-Schierlein, W.; *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1752.
48. Trost, B. M.; Chung, C. K.; Pinkerton, A. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4327.
49. Raina, S.; Singh, V. K.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4479.
50. Prasad, K. R.; Anbarasan, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1146.
51. Chandrasekhar, M.; Raina, S.; Singh, V. K.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4969.
52. Saravanan, P.; Raina, S.; Sambamurthy, T.; Singh, V. K.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2669.
53. Chandrasekhar, M.; Chandra, K. L.; Singh, V. K.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4039.
54. Watt, J. M.; Breyer-Brandwijk, M.G.; *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*, Edinburgh: Livingstone, 1962.
55. Van Puyvelde, L.; Dube, S.; Uwimana, E.; Uwera, C.; Dommissie, R. A.; Esmans, E. L.; Van Schoor, O.; Vlietinck, A.; *Phytochemistry* **1979**, *18*, 1215.
56. Van Puyvelde, L.; De Kimpe, N.; Dube, S.; Chagnon-Dube, M.; Boily, Y.; Borremans, F.; Schamp, N.; Anteonis, M. J. O.; *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2753.
57. Fétizon, M.; Golfier, M.; *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chim.* **1968**, 267, 900.
58. Chandra, K. L.; Chandrasekhar, M.; Singh, V. K.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4630.
59. Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D.; *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.
60. Burgess, K.; Henderson, I.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4045.
61. De March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163.