

Helena M. C. Ferraz e M. Elena Payret-Arrúa

Instituto de Química - Universidade de São Paulo - 05508-900 - São Paulo - SP

Recebido em 14/8/97; aceito em 5/1/98

SYNTHETIC STRATEGIES FOR NONACTIC ACID. Nonactic Acid is the monomeric unity of the Nactines, an important class of polyether antibiotics. This review focuses on the approaches to the syntheses of the above mentioned unity, which have been accomplished in the period from 1971 to date.

Keywords: nonactic acid; synthetic strategies.

1. INTRODUÇÃO

O Ácido Nonático (**1**) constitui a unidade monomérica da Nonactina (**2a**), um poliéter da classe das Nactinas. Estas, por sua vez, consistem de uma série de macrotetraídeos, isolados pela primeira vez em 1955 de culturas de *Streptomyces*^{1,2}. Entre estas encontram-se, além da Nonactina (**2a**), a Monactina (**2b**), a Dinactina (**2c**), a Trinactina (**2d**) e a Tetranactina (**2e**) (Figura 1).

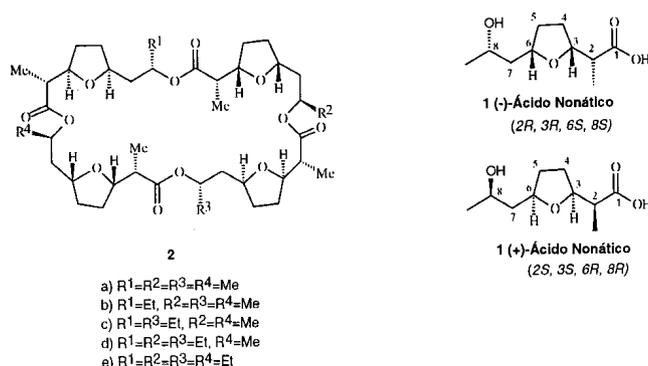


Figura 1.

Estes macrotetraídeos têm suscitado interesse pelas suas diversas atividades biológicas³, sobretudo pela sua capacidade de agir como transportadores de íons através de membranas biológicas⁴. Tais substâncias formam complexos 1:1 com íons de metais alcalinos e alcalino-terrosos^{3,4}, particularmente com íons potássio⁵, através da coordenação com os oxigênios das carbonilas e dos tetraidrofuranos. Como consequência de suas propriedades ionofóricas, atuam como inibidores da fosforilação oxidativa de ADP a ATP³.

A Nonactina, representante mais simples da série e principal metabólito, é constituída de quatro unidades monoméricas, sendo duas de (+)-Ácido Nonático e duas de (-)-Ácido Nonático, na seqüência (+)-(-)-(+)-(-). Portanto, a Nonactina apresenta configuração *meso*. Sua estrutura, bem como sua estereoquímica, foram elucidadas por Prelog e colaboradores⁶ que, conseqüentemente, estabeleceram a estereoquímica do Ácido Nonático.

Como se pode observar, o Ácido Nonático - que de agora em diante abreviaremos por AN - possui quatro centros assimétricos (C_2 , C_3 , C_6 e C_8), com configurações absolutas $2R$, $3R$, $6S$, $8S$, para o enantiômero (-), e $2S$, $3S$, $6R$, $8R$, para

o enantiômero (+). Os hidrogênios em C_6 e C_3 , que fazem parte do anel tetraidrofuranico, encontram-se em configuração relativa *cis* entre si.

Pelas razões expostas anteriormente quanto à atividade biológica das Nactinas, e por ser a unidade monomérica da Nonactina, o AN tornou-se um alvo atraente para os químicos orgânicos sintéticos. E foi assim que, em 1971, Beck e Henseleit publicaram a sua primeira síntese racêmica⁷, sendo que cinco anos depois Schmidt et al.⁸ descreveram a sua primeira síntese assimétrica.

Nosso grupo de pesquisa vem se dedicando, há vários anos, ao estudo de reações de ciclização, visando sobretudo à obtenção de tetraidrofuranos⁹⁻¹¹, de onde surgiu nosso interesse em efetuar um levantamento bibliográfico sobre as sínteses do AN.

Nesse trabalho serão apresentadas as sínteses do AN publicadas na literatura, fazendo-se uma subdivisão de acordo com o tipo de precursor utilizado em cada metodologia.

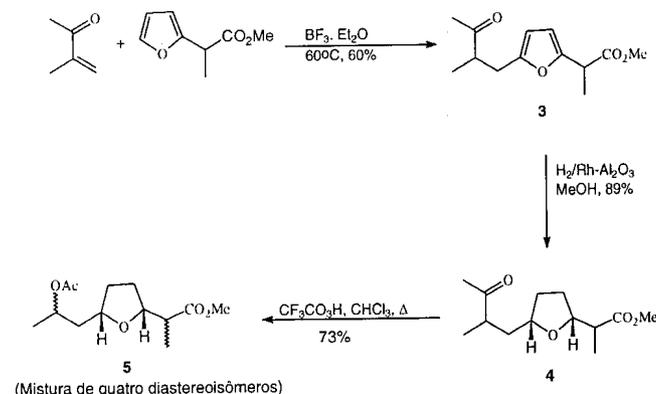
2. SÍNTESES DO ÁCIDO NONÁTICO

2.1. A partir de precursores furânicos

Neste item serão apresentados os exemplos mais representativos da metodologia que utiliza o anel furânico ou tetraidrofuranico substituído como precursor para sintetizar o AN.

As sínteses que serão mostradas apresentam um tipo de estratégia em comum para estabelecer a estereoquímica *cis* dos centros C_3 e C_6 , que é a hidrogenação catalítica de intermediários furânicos 2,5-dissubstituídos.

Assim sendo, no esquema 1 é mostrada a primeira síntese do éster metílico do AN, realizada por Beck e Henseleit⁷.



Esquema 1.

Por hidrogenação catalítica do intermediário **3** obtém-se o tetraidrofurano dissustituído **4** com a estereoquímica *cis*, requerida pelo AN, em C₃ e C₆. Esta seqüência sintética não prevê o controle da estereoquímica nos centros C₂ e C₈ e, portanto, uma vez desprotegida a hidroxila em C₈, é obtida uma mistura dos quatro diastereoisômeros possíveis para o éster do AN, como mostrado na figura 2.

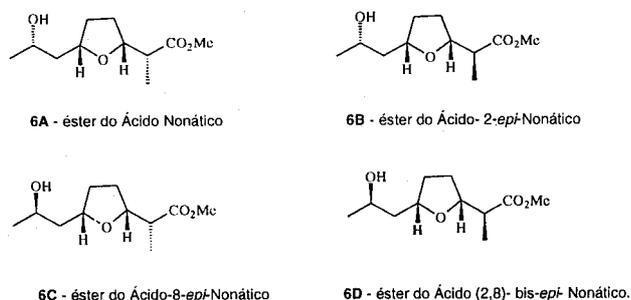
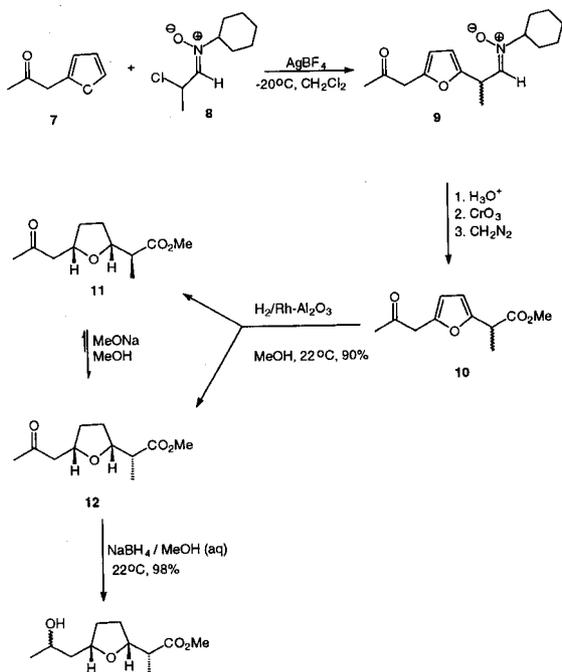


Figura 2.

Uma vez que nesta primeira síntese se resolve o problema da estereoquímica *cis* para os centros C₃ e C₆, as sínteses publicadas daí em diante, e que utilizam este tipo de estratégia, refletem formas de melhorar o controle estereoquímico nos outros centros assimétricos (C₂ e C₈). Isto significa o estudo da epimerização do centro C₂ e o estudo da redução da carbonila em C₈ de forma estereosseletiva.

Assim, Gerlach e Wetter¹² efetuaram a síntese do AN mostrada no esquema 2.

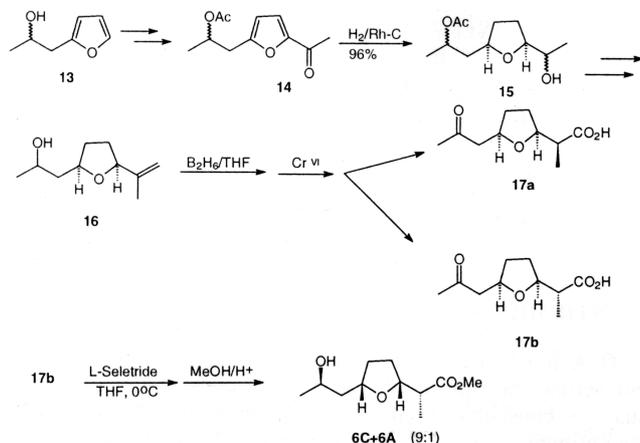


Esquema 2.

Observa-se que, uma vez obtido o intermediário cetônico **11**, os autores realizam uma epimerização da metila em C₂, catalisada por base, favorecendo a formação de **12** na proporção de 4:1

(**12:11**). É esta, de fato, a única vantagem observada sobre a primeira síntese, uma vez que também não se resolveu a estereoquímica no centro C₈, já que pela redução da carbonila do intermediário **12** com NaBH₄ obteve-se uma mistura (1:1) em C₈ para o éster do AN.

Posteriormente, White e colaboradores¹³ planejaram e realizaram duas rotas alternativas para sintetizar o AN. A primeira delas está descrita no esquema 3.



(éster do Ácido 8-*epi*-Nonático + éster do Ácido Nonático)

Esquema 3.

Nesta síntese os autores sugerem que, uma vez obtido o intermediário cetônico **17**, numa proporção de 2:1 (**17a:17b**), a partir de **17b** seja efetuada a redução da carbonila em C₈ utilizando L-Selectride. A figura 3 mostra como o agente redutor se complexa com os oxigênios presentes na molécula, tornando uma das faces preferida para o ataque à carbonila e melhorando a estereosseletividade da reação, já que finalmente os autores obtêm o éster 8-*epi*-nonático numa proporção de 9:1, embora o seu primeiro objetivo fosse sintetizar o AN.

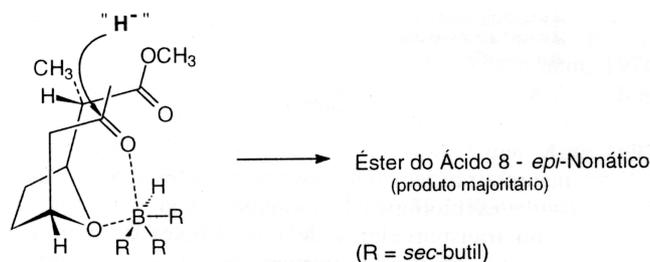
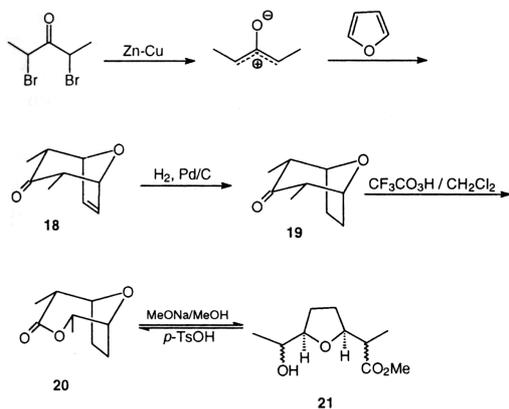


Figura 3.

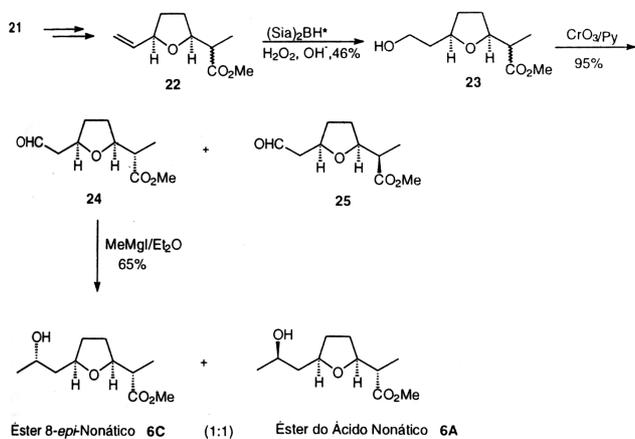
A segunda rota proposta pelos mesmos autores¹³ vincula a cicloadição do cátion oxalílico gerado a partir de uma α,α -dibromocetona ao furano, fornecendo o intermediário bicíclico **18**, que é transformado em **21** em mais três etapas (Esquema 4).

Uma vez preparado **21**, foi efetuada a homologação da cadeia lateral, obtendo-se desta forma o grupo hidroxipropil na posição C₆. No esquema 5 são mostradas as etapas-chave desta segunda parte da síntese.

Como se pode observar, estas duas rotas sintéticas finalmente fornecem o éster do AN, porém deixando a desejar na estereosseletividade das reações para obtenção da estereoquímica correta dos centros C₂ e C₈.



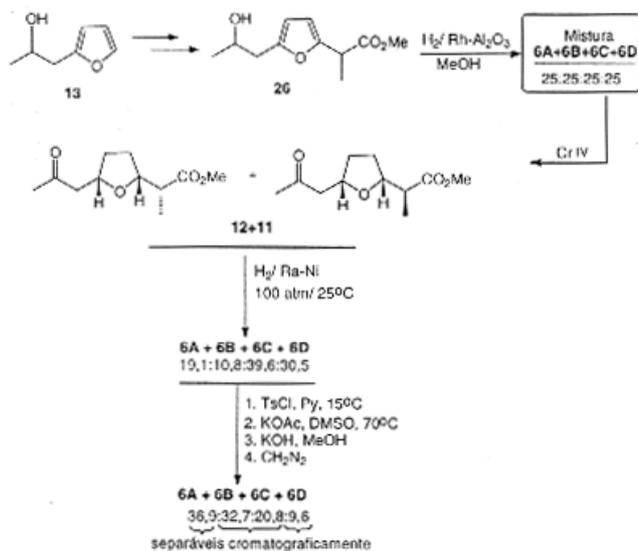
Esquema 4.



* $(Sia)_2BH$ = disiamil-borana

Esquema 5.

Por combinação de hidrogenação seletiva do intermediário cetônico e epimerização de C_2 , Schmidt e colaboradores⁸ desenvolveram um esquema para enriquecer em AN a mistura de iguais quantidades dos diastereoisômeros em C_2 e C_8 (Esquema 6).

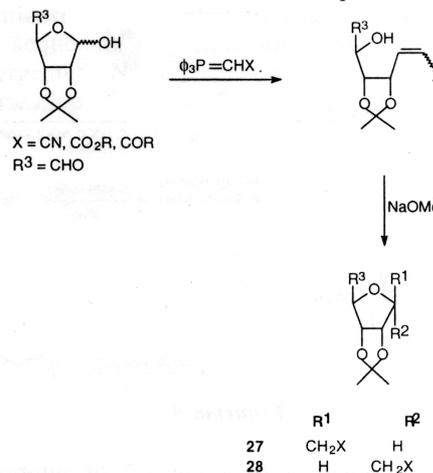


Esquema 6.

2.2. A partir de carboidratos

Açúcares podem ser empregados como matérias primas quirais para a síntese de inúmeras substâncias, apresentando a vantagem, entre outras, de seu baixo custo.

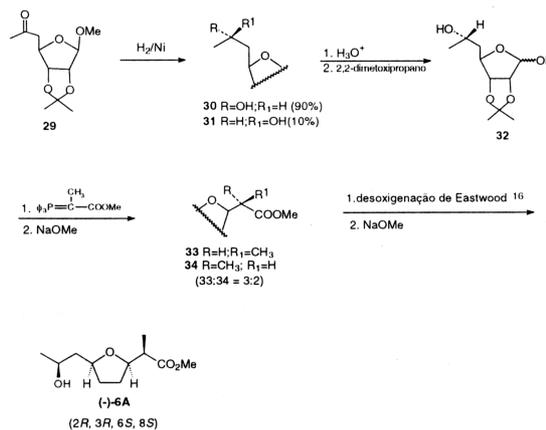
É sabido que C-glicosídeos, como **27** e **28**, podem ser obtidos como produtos de controle cinético ou termodinâmico, respectivamente, da reação de 2,3-O-isopropilideno-furanoses com ilidas de fósforo estabilizadas¹⁴ (Esquema 7).



Esquema 7.

Baseados neste fato, Sun e Fraser-Reid¹⁵ planejaram sintetizar, assimetricamente, sistemas furânicos 2,5-dialquilsustituídos; e isto os levou, em consequência, a efetuar a síntese dos enantiômeros (+) e (-) do éster do AN.

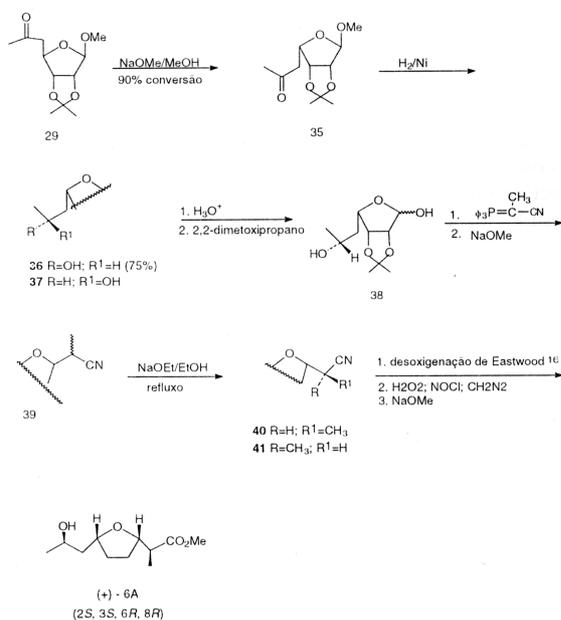
No esquema 8 é mostrada a síntese do (-) nonactato de metila (-)-**6A**, que emprega o glicosídeo **29** como material de partida.



Esquema 8.

A cetona **29** foi sintetizada a partir da D-ribose em três etapas, com 62% de rendimento. Por meio da sua hidrogenação com Ra-Ni, obteve-se preferencialmente o álcool **30**. Ficou, desta forma, determinada a configuração *S* do centro correspondente a C_8 do (-)-AN. A seguir, a aldose **32**, pela reação de Moffat¹⁴, forneceu os estereoisômeros **33** e **34**, em condições de controle cinético, na proporção de 3:2, respectivamente. Neste ponto, **33** e **34** foram separados por cromatografia e posteriormente **34** foi convertido a **33**. As etapas finais levaram à obtenção do éster do AN.

O esquema 9 mostra a sequência efetuada para o (+)-nonactato de metila¹⁵.



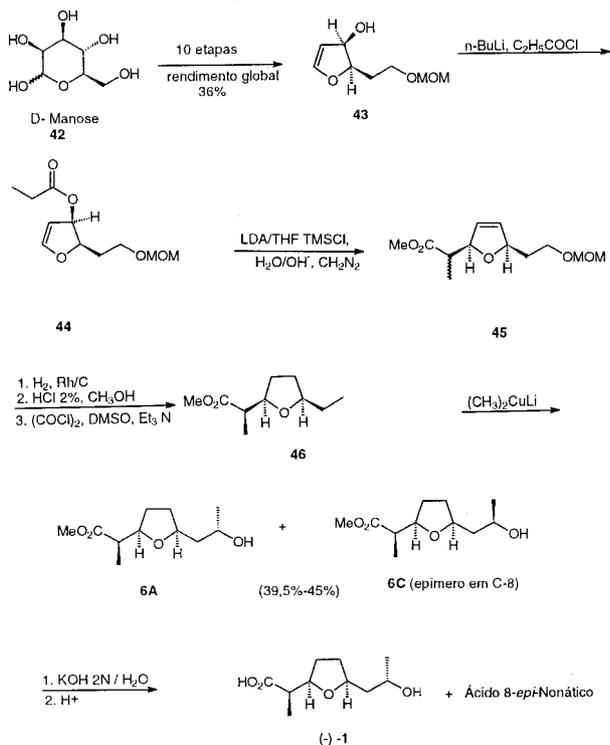
Esquema 9.

Baseados na sequência do esquema 7, os autores efetuaram uma conversão, em meio básico, de **29** em **35**, isômero termodynamicamente favorecido¹⁵. A seguir foram feitas as reações já comentadas para o outro estereoisômero.

Supondo uma conversão total dos epímeros (**31**↔**30**, **34**↔**33**), obtém-se transformação de **30** em (-)-**6A** e de **36** em (+)-**6A**, com aproximadamente 45% de rendimento total.

Mais tarde, Ireland e Vever^{17a} também efetuaram a síntese dos enantiômeros (+) e (-) do AN, utilizando a D-gulono- γ -lactona e a D-manose, respectivamente, como precursores quirais.

No esquema 10 são mostradas as principais etapas da síntese do enantiômero (-) do AN.

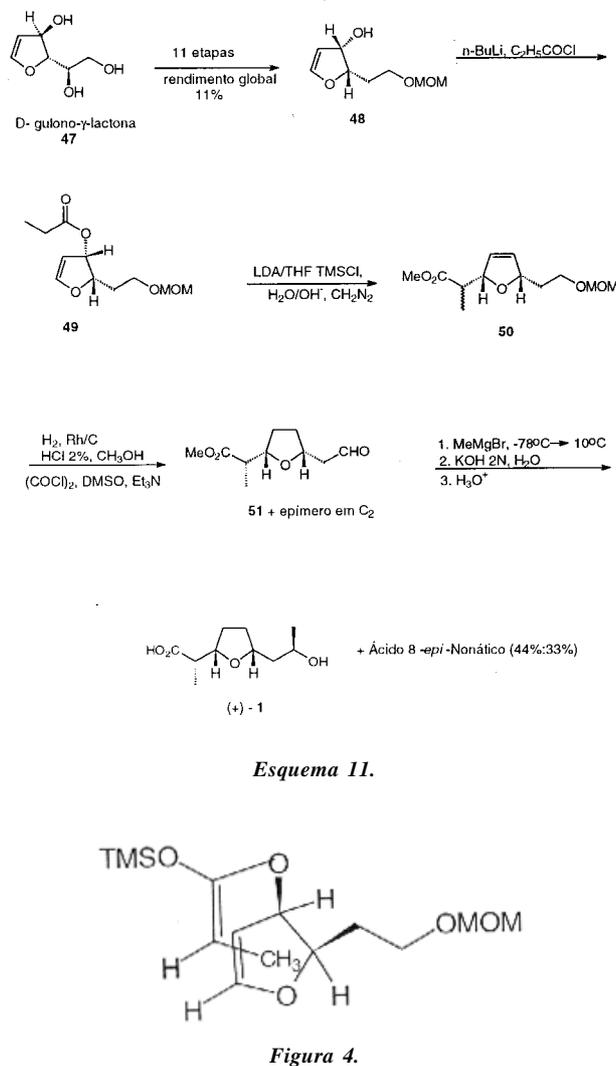


Esquema 10.

No esquema 11 são mostradas algumas etapas da síntese do (+)-AN e de seu epímero em C₈¹⁷.

A etapa chave em ambas as sínteses mostradas acima envolve um rearranjo [3,3]-sigmatrópico de Claisen de silil-cteno-acetais.

Sabe-se, por um trabalho previamente publicado pelo mesmo grupo^{17b}, que ao enolizar com LDA/THF, ésteres dos tipos **44** e **49**, intermediários das sínteses, formam-se preferencialmente enolatos do tipo Z. Desta forma fica bem estabelecido o substrato que sofre o rearranjo de Claisen, assim como também que este ocorre através de um estado de transição tipo barco. A figura 4 ilustra a conformação proposta pelos autores para o rearranjo de Claisen de **44** em **45**, que fornece o (-) AN e seu epímero em C₈.



Esquema 11.

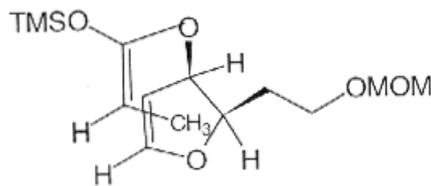
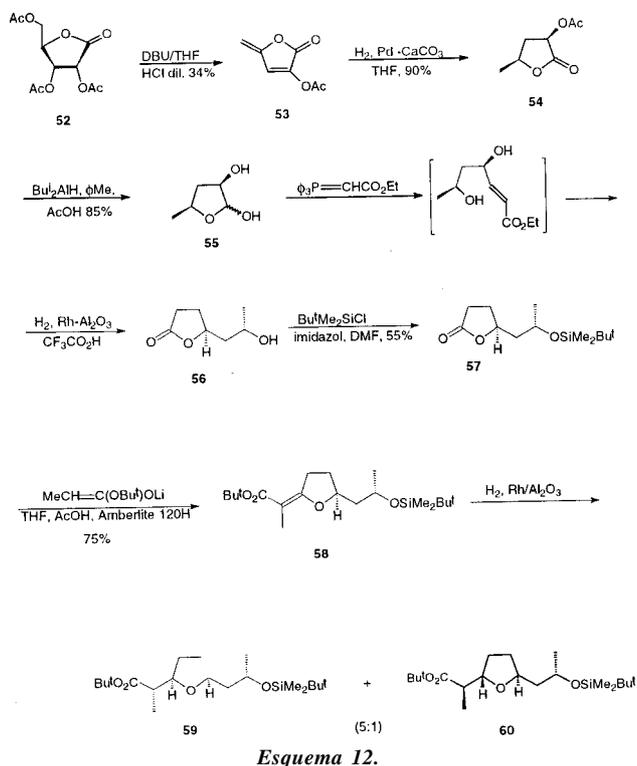


Figura 4.

Ambas as sínteses realizadas não chegam a definir o centro C₈, uma vez que a metila nesta posição é introduzida de maneira pouco seletiva.

Em 1982 foi preparado um derivado do AN, o (\pm) nonactato de *t*-butil-8-O (*t*-butildimetilsilano), partindo da 2,3,5-tri-O-acetil-D-ribono-lactona (**52**)¹⁸, um derivado de açúcar de baixo custo (esquema 12).

A lactona **52** sofre inicialmente uma dupla eliminação de ácido acético, fornecendo o dieno **53**. Por meio de uma hidrogenação estericamente controlada são definidos em **54** dois dos quatro centros quirais do AN, correspondentes a C₆ e C₈.

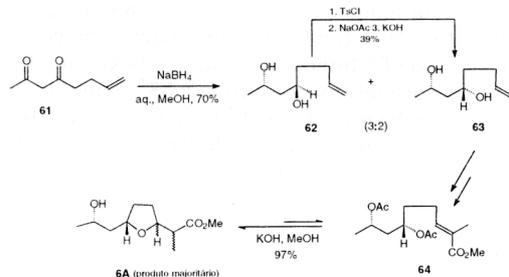


É interessante observar que esta metodologia introduz, de uma maneira diferente das mostradas até agora, a cadeia lateral em C₃. Os autores propõem a condensação da lactona **57** com 2-litio-propanoato de *tert*-butila, fornecendo **58** com a geometria *E* na dupla ligação. A seguir, mediante hidrogenação catalítica utilizando Rh/Al₂O₃, são definidos os outros dois centros (C₂ e C₃). É importante notar aqui que, além de **59**, também foi obtido o outro estereoisômero possível (**60**), como produto da reação de hidrogenação, na proporção de 5:1, respectivamente. Mais adiante, quando forem mostradas outras metodologias sintéticas, a reação de hidrogenação da dupla ligação para definir os centros C₂ e C₃ será comentada mais detalhadamente.

De um modo geral, as sínteses do AN, ou de qualquer de seus derivados, partindo de matérias primas como carboidratos, apresentam a vantagem de, utilizando dois açúcares diferentes, fornecer os dois enantiômeros separadamente.

2.3. A partir de substratos insaturados envolvendo reações de ciclização

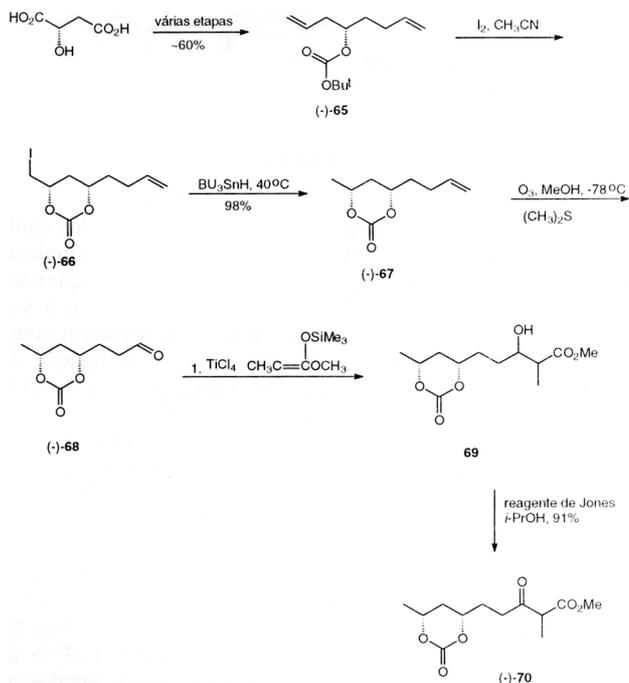
Gerlach e Wetter¹² foram os primeiros a propor uma síntese para o AN partindo de um substrato acíclico, a qual envolve no seu decorrer uma etapa de ciclização. (Esquema 13).



A dicetona **61** foi reduzida com NaBH₄, obtendo-se uma mistura dos dióis **62** e **63**. A partir do diol **63**, em duas etapas, obtém-se **64**, que por tratamento com base, sofre perda dos grupos acetatos e, ao mesmo tempo, uma ciclização via reação de Michael intramolecular.

Por meio desta síntese os autores conseguem definir apenas os centros C₆ e C₈, sendo que foram obtidos os quatro possíveis enantiômeros, pelo fato de C₂ e C₃ não estarem definidos.

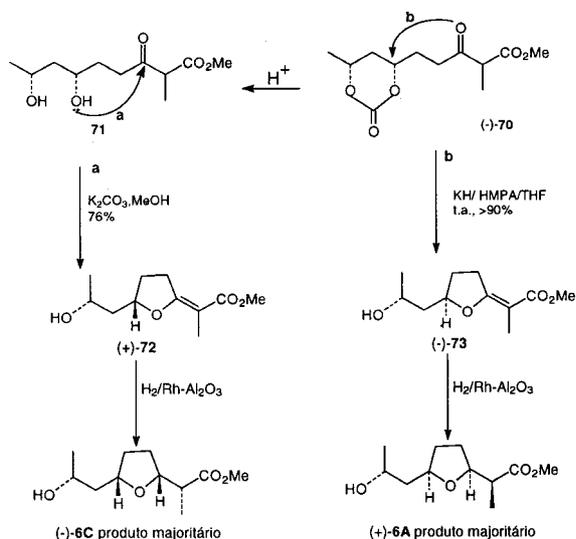
Já Bartlett e colaboradores¹⁹ descrevem uma rota que passa pelo mesmo intermediário opticamente ativo para sintetizar, de forma enantiospecífica, ambos os enantiômeros (+) e (-) do AN. Esta sequência constitui uma estratégia de síntese enantiodivergente²⁰. No esquema 14 é mostrada a obtenção do intermediário chave **70**.



Como se pode observar no esquema 14, inicialmente foi preparado o intermediário **65**, a partir do (S)-(-)-ácido málico opticamente puro. O iodeto **66** foi obtido por meio de uma iodociclização diastereosseletiva de **65**. Desta forma, os autores conseguiram a relação desejada para os centros C₆ e C₈ correspondentes do AN. Posteriormente, por redução da ligação C-I de **66**, obteve-se o carbonato **67** em 98% de rendimento. A seguir, por ozonólise de **67**, condensação de **68** com o trimetilsilil enol éter do propionato de metila e oxidação de Jones da *b*-hidroxi cetona **69**, obteve-se o β -ceto éster (-)-**70**.

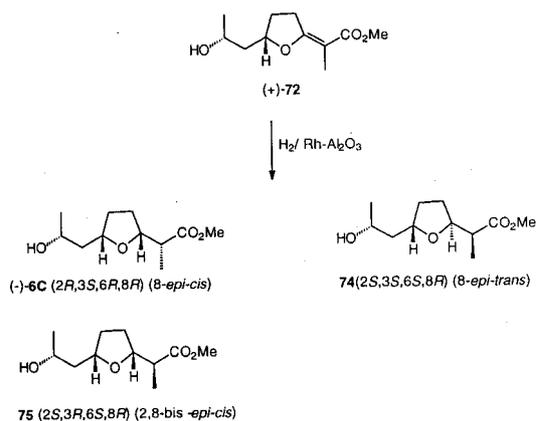
O β -ceto éster (-)-**70** é o intermediário chave para sintetizar o éster do AN, como está descrito no esquema 15.

O anel tetraidrofuranico pode ser obtido por duas vias alternativas que levam a um ou outro enantiômero do AN (ou de seu éster). Pela alternativa **a**, o anel tetraidrofuranico é formado através da reação de ciclização do ceto-diól **71**. Tem-se, neste caso, o ataque do oxigênio da hidroxila ao carbono carbonílico, fornecendo o enol-éter (+)-**72** com 76% de rendimento. O fechamento também pode ser induzido pelo ataque do oxigênio carbonílico ao carbono C₆ do intermediário (-)-**70**, pela alternativa **b**. Inicialmente forma-se o enolato do β -ceto-éster, facilitando assim a O-alkilação intramolecular, com inversão da configuração em C₆, sendo que o íon carbonato funciona como um excelente grupo de partida.



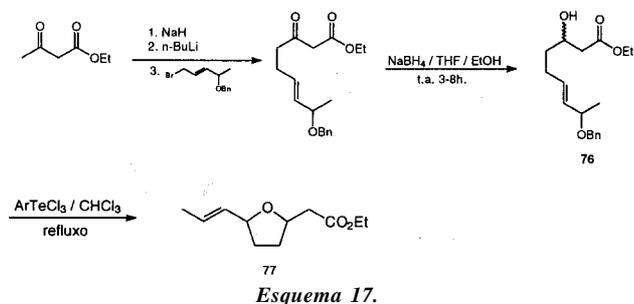
Quanto à reação de hidrogenação da dupla ligação dos enol éteres intermediários **72** e **73**, os autores discutem as implicações decorrentes da estereoquímica dos substratos em questão. Para que os centros C₂ e C₃ possam ser obtidos com a sua configuração relativa em C₆ correta, tem-se de levar em conta dois fatores importantes: a) a geometria da dupla ligação do enol éter tem de ser *E*; b) a sua hidrogenação pode ser dirigida estericamente pela face *cis* ao hidrogênio em C-6. De fato, por uma comunicação do mesmo grupo^{19a}, efetuada anteriormente a este trabalho, sabe-se que a estereoquímica da ligação dupla é *E*, e que a hidrogenação catalítica na presença de Rh-Al₂O₃ fornece uma mistura de enantiômeros, com os hidrogênios em C-3 e C-6 *cis* ou *trans*, numa proporção de 85:15.

Quando o substrato opticamente ativo é hidrogenado (por exemplo, (+)-**72**) obtém-se o éster metílico do (-)-ácido 8-*epi*-Nonático, em maior proporção, juntamente com os estereoisômeros **74** e **75**, (esquema 16). A proporção entre os três ((-)-**6C**:**74**:**75**) é de 88:9:3, respectivamente. Resultados análogos foram obtidos ao hidrogenar, nas mesmas condições, o enol éter (-)-**73**.

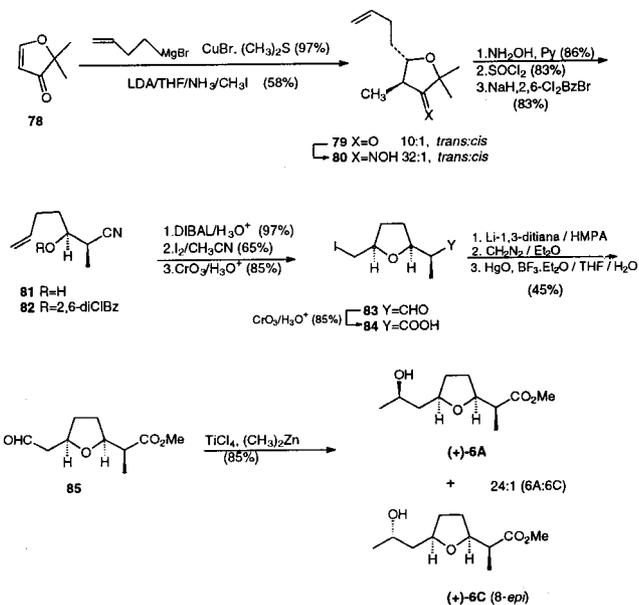


Apesar dos autores terem obtido, por meio desta sequência, uma mistura de epímeros, embora separáveis, do éster metílico do AN, consideramos estes resultados como um marco inicial para discussão dos trabalhos que serão apresentados a seguir, desde que a maioria, de uma ou outra forma, se refere a ele.

Em uma tentativa de aplicar a metodologia de telurociclofuncionalização à síntese de precursores análogos a **72** ou **73**, o β-hidróxi-éster **76** foi preparado e submetido a tratamento com tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio. Entretanto, observou-se a eliminação do grupamento benzílico, com formação predominante do éter cíclico **77**¹¹ (esquema 17).



Baldwin e McIver²¹ realizaram uma síntese diastereosseletiva racêmica do éster do AN em onze etapas, partindo da 2,2-dimetil-3(2H)-furanona **78**. (Esquema 18).

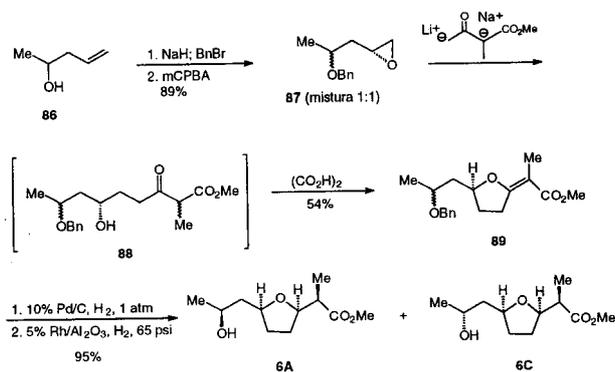


Observa-se que já nas primeiras transformações, consegue-se determinar a configuração relativa correta para os centros C₂ e C₃. Os autores utilizaram a metodologia desenvolvida por Bartlett e Rychnovsky²², de ciclização de 4-alquênil éteres com iodo, para formação do anel tetrahydrofurânico 2,5-dissubstituído.

Mediante esta iodociclização obteve-se **83** como uma mistura de isômeros 50/1 (*cis/trans*), em relação aos centros C₃ e C₆. A oxidação de **83** forneceu o ácido carboxílico **84**, que por sua vez, em três etapas, foi convertido a **85**, permitindo-se desta forma a funcionalização desejada na posição C₈. Os autores conseguiram melhorar a seletividade da reação de redução da carbonila em relação às já existentes na literatura. White e colaboradores¹³ por exemplo, utilizando L-Selectride, obtiveram os ésteres 8-*epi*-Nonático e Nonático (**6A**:**6C**) na proporção de 9:1, e Ireland e Vever¹⁷ que utilizaram dimetilcuprato de lítio, obtiveram **6A**:**6C** na proporção de 1:1. Supõe-se que inicialmente acontece uma pré-complexação entre o aldeído **85** em solução

de CH_2Cl_2 e o TiCl_4 , de modo que quando é adicionado o reagente redutor, $(\text{CH}_3)_2\text{Zn}$, é favorecida a formação de **6A**, na proporção de 24:1 em relação ao seu enantiômero 8-*epi* (**6C**).

Mais tarde, Lygo e colaboradores²³ desenvolveram uma metodologia para obter um intermediário tetraidrofuranico, precursor chave do AN, semelhante ao já obtido por Bartlett e colaboradores¹⁹ (esquema 19).

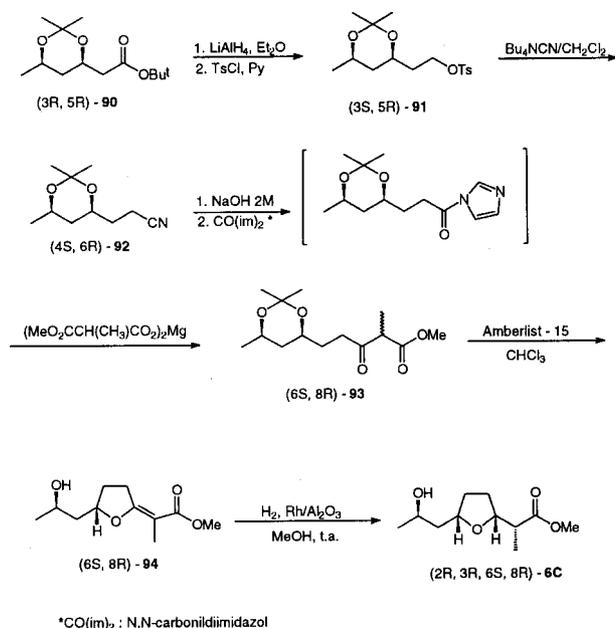


Esquema 19.

A metodologia consiste basicamente na abertura de um epóxido, devidamente funcionalizado na posição β, por ataque nucleofílico do diânion do β-ceto-éster, gerando assim o ε-hidroxi-β-cetoéster **88**. Este, por sua vez, sofre ciclização em meio ácido, fornecendo desta forma o precursor chave **89** com 54% de rendimento.

Embora esta síntese não tenha apresentado estereosseletividade quanto ao carbono correspondente a C_8 do AN, demonstrou-se eficiente para obtenção do intermediário **89**. A partir de **89** os autores empregaram a já discutida hidrogenação catalítica, proposta por Bartlett e colaboradores¹⁹, obtendo desta maneira uma mistura do (±) - Nonactato de metila e seu epímero em C_8 , **6A** e **6C** respectivamente.

Deschenaux e Jacot-Guillarmod^{24a} efetuaram uma síntese de **6C**, semelhante à anterior, mas de forma enantiospecífica, como é mostrado no esquema 20.



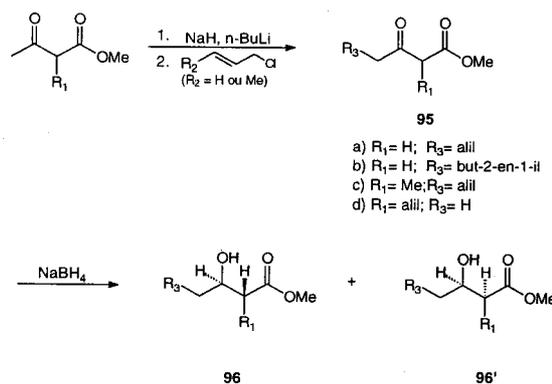
*CO(im)₂: N,N-carbonilimidiazol

Esquema 20.

Esta metodologia utiliza o acetonídeo assimétrico **90** como material de partida, cuja preparação já tinha sido publicada pelo mesmo grupo^{24b}. Assim sendo, os autores iniciam a síntese com dois dos quatro centros assimétricos do AN já estabelecidos (os correspondentes a C_6 e C_8). Os outros dois centros são definidos através da hidrogenação catalítica relatada por Bartlett e colaboradores¹⁹.

Embora os autores finalmente obtenham o éster do ácido 8-*epi*-Nonático, trata-se de uma excelente estratégia, pois envolve oito etapas, com um rendimento global de aproximadamente 27%.

Ainda visando à obtenção de precursores do AN, ou de seus derivados, Iqbal e colaboradores²⁵ efetuaram um estudo da estereosseletividade das reações de ciclização eletrofílica de substratos α ou γ-alil-β-hidroxiésteres com *m*-CPBA. No esquema 21 é mostrada a preparação dos substratos utilizados pelos autores.



Esquema 21.

Uma vez obtida a mistura dos diastereoisômeros **96** e **96'**, estes foram separados e a sua ciclização com *m*-CPBA foi estudada. Na tabela 1 são mostrados os resultados obtidos.

Sabe-se, pela literatura²⁶, que a ciclização eletrofílica de 4-alquenoís leva à formação de substratos com estereoquímica preferencialmente *trans* na junção do anel. No entanto observa-se, na tabela 1, que na reação de ciclização dos três primeiros substratos (itens 1-3) os autores conseguem uma alta estereosseletividade *cis*, o que é interessante ao se tratar de intermediários chaves para a síntese do AN ou de seus derivados. A explicação que os autores sugerem para esta alta estereosseletividade surge da hipótese de que a reação de ciclização passe por um intermediário como o mostrado na figura 5.

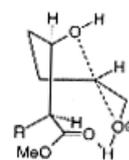


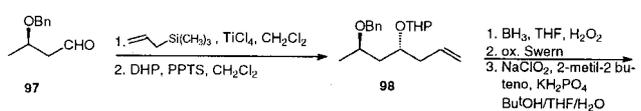
Figura 5.

Com este intermediário propõe-se uma estabilização da oxirana protonada, que se forma intermediariamente, pelo grupamento metoxycarbonílico do éster, através de uma ligação de hidrogênio; isto faz com que a sua energia seja baixa e favoreça a estereoquímica *cis* da junção do anel. Nos outros casos - itens 4-6 da Tabela 1 - a interação entre a oxirana e o grupamento éster não aconteceria, favorecendo a estereoquímica *trans*.

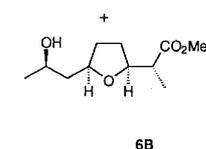
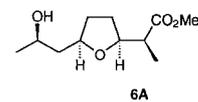
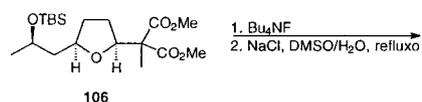
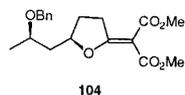
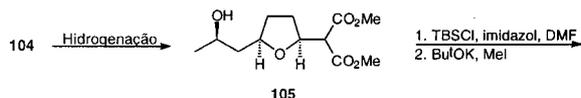
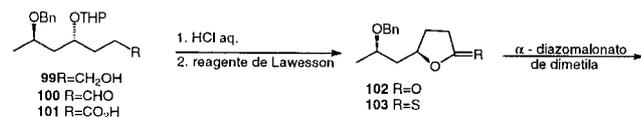
Honda e colaboradores²⁷ propõem uma nova estratégia para obter o tetraidrofurano α, β-insaturado **104**, explorando uma metodologia desenvolvida por Takano e colaboradores²⁸. Trata-se essencialmente da preparação da lactona quiral tetraidro-2-furanotona e a sua condensação com um composto diazo-carbônico, como é mostrado no esquema 22.

Tabela 1. Síntese de tetraidrofuranos a partir de α ou α -alil- β -hidroxiésteres, ci-clizados com *m*-CPBA / CH₂Cl₂ / 0- ∞ t.a., 6-7h.

	β -hidroxi éster	Produtos (proporção)	Rendimento(%)
1			95
2			89
3			78
4			92
5			87
6			81



introdução da metila, criando desta forma o centro assimétrico em C₂. Desta série de reações foi obtida uma mistura, na proporção de 1:1, do (+)-nonactato de metila e seu epímero em C₂, como é mostrado no esquema 23.



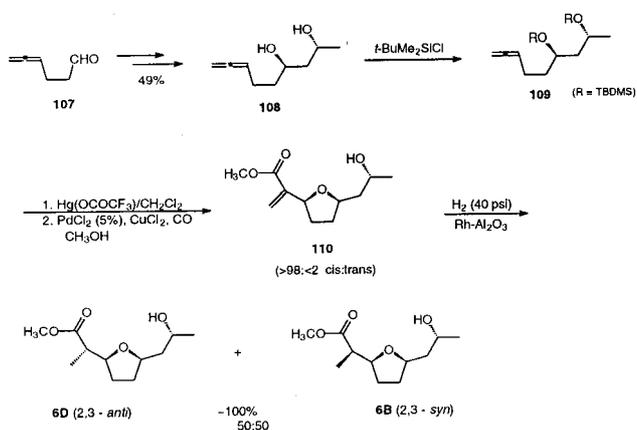
Esquema 22.

Esquema 23.

Como se pode observar, trata-se de uma sequência bastante trabalhosa (10 etapas) para obter **104**, que possui apenas dois dos quatro centros assimétricos necessários.

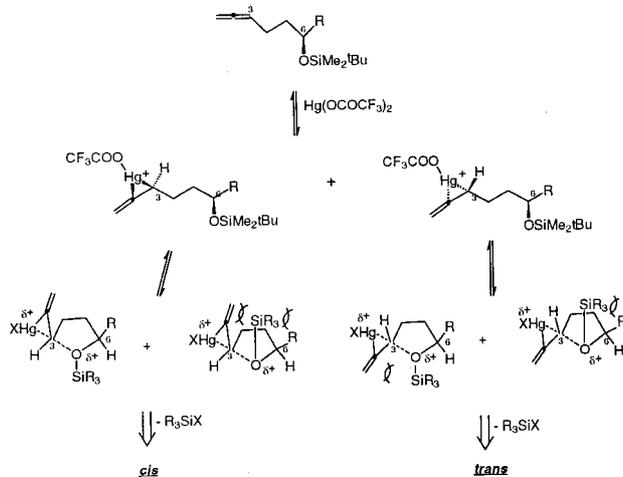
A partir de **104**, foi efetuado ainda um estudo minucioso para a otimização da etapa de hidrogenação da dupla ligação, já que neste caso se tratava de um diéster α,β -insaturado. A melhor condição encontrada foi a que utiliza Pd/C/MeOH 5% - HCl, 7atm, embora forneça uma mistura de estereoisômeros nos centros correspondentes a C₃ e C₆ (*cis/trans*: 4/1). Os autores realizam, ainda, mais quatro etapas para redução do diéster e

Walkup e Park²⁹ propuseram uma rota estereosseletiva para a preparação de ésteres do AN, por oximercuriação de alenos devidamente funcionalizados. O intermediário chave é o diol **108** na conformação *anti*. No esquema 24 são mostradas as principais etapas desta síntese.



Esquema 24.

Observa-se, pelo esquema acima, que o diol protegido **109** já possui dois dos quatro centros quirais necessários (C_6 e C_8). Este intermediário sofre uma oximercuriação intramolecular, formando intermediariamente o trifluoro acetato de mercúrio vinílico, que por transmetalção e carbonilação fornece a mistura de tetraidrofuranos 2,5-dissubstituídos, **110**, com alta estereosseletividade *cis*. Esta alta estereosseletividade pode ser explicada pela complexação do íon mercúrio com a ligação dupla do aleno, formando-se uma mistura de complexos *syn* e *anti*; a seguir tem-se o ataque nucleofílico do grupamento siloxi em C_3 , pelo lado menos impedido da molécula, dando preferência à passagem pelo intermediário que leva à formação do produto *cis* (Esq. 25).



Esquema 25.

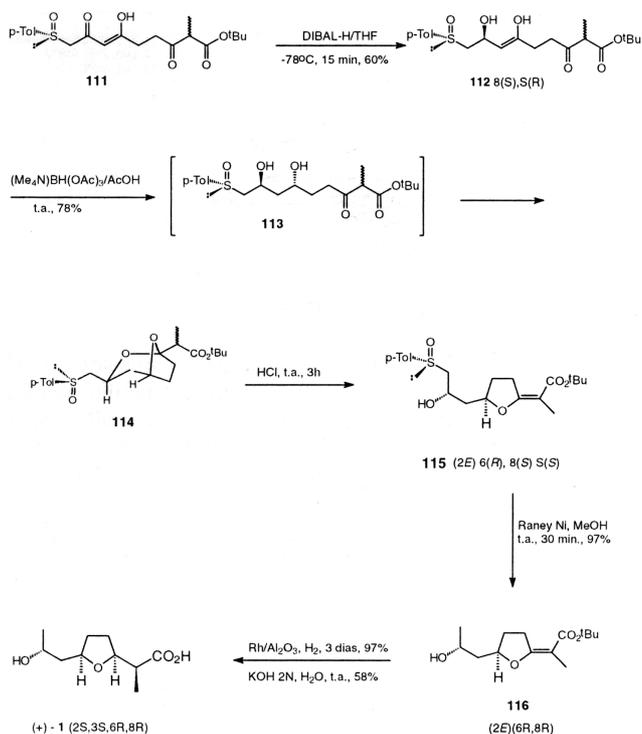
Na etapa de ciclização cria-se mais um centro quiral, o correspondente a C_3 . A última etapa - redução da ligação dupla C_2-C_9 - não apresentou seletividade alguma.

Esta síntese mostrou-se bastante eficiente no sentido de envolver poucas etapas (quatro no total) que, por sua vez, apresentaram uma alta estereosseletividade (com exceção da última). O rendimento total desta síntese foi de cerca de 20%, a partir do aldeído **107**.

Mais tarde, Soladié e Dominguez³⁰ relataram as sínteses enantiosseletivas do (+)-AN e do (-)-Ácido 8-*epi*-Nonático, sendo que a questão chave desta estratégia reside na etapa de redução assimétrica do éster **111**.

A preparação deste foi desenvolvida pelo mesmo grupo³¹ e envolve uma série de etapas (que não serão aqui descritas) com um rendimento total de 60%.

A seguir será mostrada somente a sequência que os autores empregaram para o (+)-AN, a partir do ceto-sulfóxido quiral **111**, com um rendimento total de 12%. (Esq. 26)³⁰.



Esquema 26.

Sabe-se, por um trabalho desenvolvido anteriormente pelos mesmos autores³², que a redução do ceto-sulfóxido **111** envolve uma transferência de hidreto de um intermediário, no qual o DIBAL encontra-se quelado pelo sulfóxido; e que a utilização de quantidades equivalentes do redutor seria suficiente para reduzir seletivamente a carbonila em β , sendo desnecessária a proteção das outras presentes na molécula.

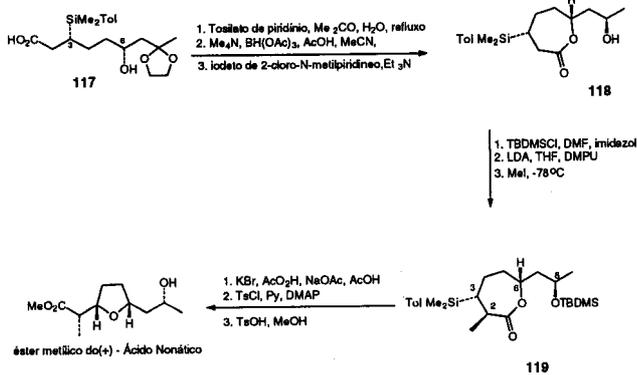
O composto **112** é reduzido nas condições descritas, fornecendo assim o diol *anti* **113**. Este diol não é isolado, e cicliza espontaneamente para formar o acetal bicíclico **114**. Em meio ácido ocorre a abertura do anel de sete membros, obtendo-se o tetraidrofurano **115**. Como este é um intermediário conhecido para a síntese do AN, os autores aplicaram a redução de Bartlett e colaboradores^{19b}, completando assim a sequência.

Fleming e Ghosh³³ efetuaram a síntese do (+)-Nonactato de metila e do (-)-Nonactato de metila, utilizando compostos organossilício para controlar a relação estereoquímica entre os centros quirais.

O material de partida utilizado nesta síntese é o ácido homouiral **117**. Este ácido possui dois centros assimétricos, e foi preparado em doze etapas, pelos mesmos autores, com um rendimento total de 40%.

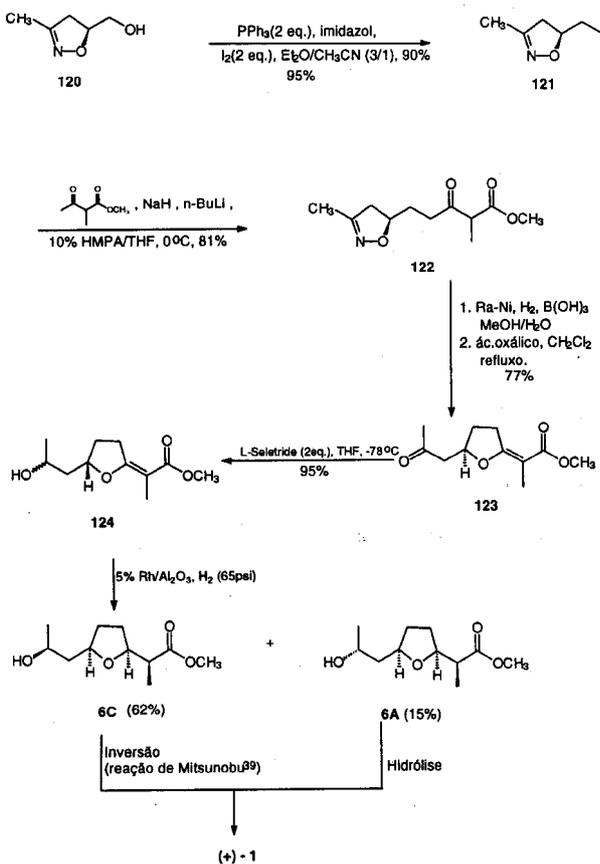
No esquema 27 são mostradas as etapas desta rota, partindo de **117**.

Inicialmente, **117** foi tratado de acordo com a metodologia de Evans³⁴ para redução de 3-hidroxicetonas, fornecendo dióis 1,3-*anti*, e, a seguir, com o reagente de Mukaiyama³⁵ para fornecer a lactona **118**. Proteção da hidroxila seguida de metilação diastereosseletiva, fornece **119**. Neste ponto a molécula possui os quatro centros quirais necessários. A lactona sofre abertura e o intermediário cicliza novamente, com inversão da estereoquímica em $C-3$, fornecendo o (+)-nonactato de metila, com um rendimento global de 43% a partir de **117**.



Esquema 27.

Recentemente, Kim e Lee³⁶ realizaram as sínteses do (+)-nonactato de metila e do (-)-*epi*-nonactato de metila, partindo da isoxazolina oticamente ativa **120** e de seu antípoda, respectivamente. A primeira delas está mostrada no esquema 28.

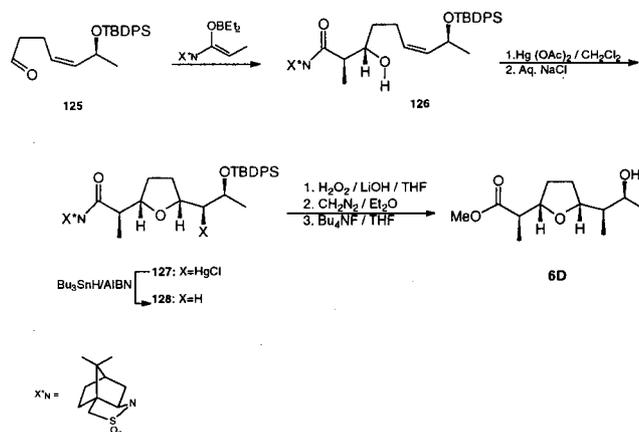


Esquema 28.

A isoxazolina **120**, preparada pelos mesmos autores³⁷, foi convertida no iodeto **121** com um rendimento de 95%. Ao tratar o iodeto com o diânion do 2-metil acetoacetato de metila, obteve-se o intermediário chave da síntese em 81% de rendimento. Utilizando a metodologia de Curran³⁸, de clivagem de anéis 2-isoxazolidínicos, e uma desidratação em meio ácido seguida de ciclização, obteve-se o éster intermediário **124**, já utilizado em outras sínteses do AN. Daí em diante os autores repetem a seqüência utilizada por Bartlett et al.¹⁹

Com base nas investigações realizadas sobre a diastereosseletividade da reação de oximercuriação intramolecular de uma série de γ -hidroxialquenos, Perlmuter e colaboradores⁴⁰ efetuaram a síntese enantiosseletiva de dois diastereoisômeros do nonactato de metila.

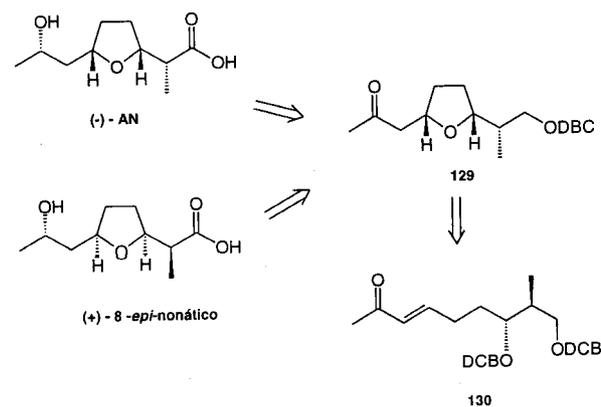
O esquema 29 ilustra a síntese para o 2,8-di-*epi*-nonactato de metila.



Esquema 29.

A etapa chave desta síntese reside na oximercuriação intramolecular para obtenção do intermediário **127**. O grupo sililoxi na posição alílica (OTBDPS), juntamente com a esteoquímica *Z* do alqueno, permitiu a alta diastereosseletividade 1,3 *syn* desta etapa da síntese.

Mais recentemente, Kajiwara et al.⁴¹ efetuaram a síntese do (-) AN e do (+)-8-*epi*-nonático. Trata-se de uma síntese também enantiosseletiva, e que utiliza a cetona **129** como intermediário para ambos os enantiômeros, como mostra o esquema 30.



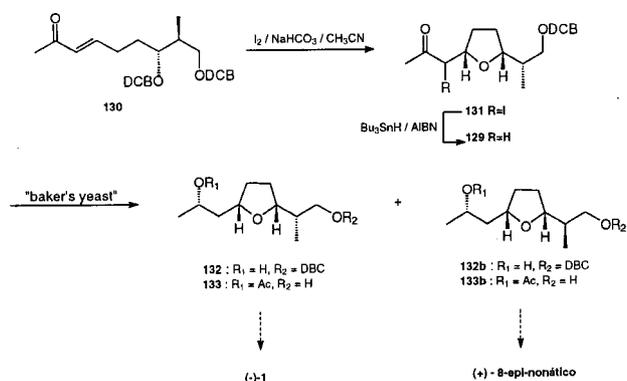
Esquema 30.

A cetona α,β -insaturada **130** foi preparada em quatro etapas, com um rendimento global de 38%. Para obter o intermediário chave da síntese foi efetuada sua iodociclicização, seguindo a metodologia desenvolvida por Bartlett e Rychnovsky²², o que permitiu obter os centros C₃ e C₆ em relação *cis* requeridos pelo AN.

No esquema 31 são mostradas algumas das etapas da síntese efetuada pelos autores.

Este último artigo, de Kajiwara et al.⁴¹ datado de 1997, vem demonstrar o grande interesse que até hoje suscita esta molécula relativamente simples, sintetizada pela primeira vez há cerca de vinte e cinco anos. A partir de então, e até o presente,

mais de 30 sínteses do Ácido Nonático - além de inúmeros estudos-modelo - foram publicadas na literatura.



Esquema 31.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem à FAPESP e ao CNPq pelos auxílios e bolsas concedidos.

REFERÊNCIAS

- Corbaz, R.; Ettlinger, L.; Gäumann E.; Keller-Schierlein, W.; Kradoffer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähner, H.; *Helv. Chim. Acta.* **1955**, *38*, 1445.
- Keller-Schierlein, W.; Gerlach, H.; *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **1968**, *26*, 161.
- Graven, S. N.; Lardy, H. A.; Estrada-O, S.; *Biochemistry* **1967**, *6*, 365.
- a) Pioda, L. A.; Wachter, H. A.; Dohner, R. E.; Simon, W.; *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1373.
b) Wipf, H. K.; Pioda, L. A.; Stefarac, Z.; Simon, W.; *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 377.
- Prestegard, J. H.; Chan, S. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4440.
- a) Dominguez, J.; Dunitz, J. D.; Gerlach, H.; Prelog, V.; *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 129.
b) Beck, J.; Gerlach, H.; Prelog, V.; Voser, W.; *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 621.
- Beck, G.; Henseleit, E.; *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 21.
- Schmidt, V.; Gombos, J.; Haslinger, E.; Zak, H.; *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2628.
- Sano, M. K.; Payret-Arrúa, M. E.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; 15^a RASBQ, *Resumos* **1992**, QO-097.
- Sano, M. K.; Payret-Arrúa, M. E.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; 5th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, *Abstracts* **1992**, PS-002, p. 42.
- Payret-Arrúa, M. E.; Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; 17^a RASBQ, *Resumos* **1994**, QO-037.
- Gerlach, H.; Wetter, H.; *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306.
- Arco, M. J.; Tramell, M. H.; White, J. O.; *J. Org. Chem* **1975**, *41*, 2075.
- Ohrui, H.; Jones, G. H.; Moffatt, J. G.; Madox, M. L.; Christensen, A.T.; Brya, E.S.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602.
- Sun, K. M.; Fraser-Reid, B.; *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2732.
- Eastwood, F. W.; Harrington, K. J.; Josan, J. S.; Pura, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **1970**, 5223.
- a) Ireland, R. E.; Vevert J. P.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4259.
b) Ireland, R. E.; Vevert J. P.; *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 572.
- Barret, A. G. M.; Sheth, H. G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 170.
- a) Bartlett, P. A.; Jernstedt, K. K.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1607.
b) Bartlett, P. A.; Meadows, J. D.; Ottow, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5304.
- Trost, B. M.; Timko, J. M.; Stanton, J. L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 436.
- Baldwin, S. W.; McIver, J. M.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 320.
- Rychnovsky, S. D.; Bartlett, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3963.
- a) Lygo, B.; O'Connor, N.; Wilson, P. R.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6881.
b) Lygo, B.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6896.
- a) Deschenaux, P. F.; Jacot-Guillarmod, A.; *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1861
b) Masoni, C.; Deschenaux, P. F.; Kallimopoulos, T.; Jacot-Guillarmod, A.; *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1284.
- Iqbal, J.; Pandey, A.; Chauhan, B. P. S.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4143.
- a) Bartlett, P. A.; *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2.
b) Boivin, T. L. B.; *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309.
- Honda, T.; Ishige, H.; Araki, J.; Akimoto, S.; Hirayama, K.; Tsubuki, M.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 79.
- Takano, S.; Tomita, S.; Takahashi, M.; Ogasawara, K.; *Synthesis* **1987**, 1116.
- Walkup, R. D.; Park, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1597.
- Solladié, G.; Dominguez, C.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3898.
- Solladié, G.; Ghatou, N.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1605.
- Solladié-Cavallo, A.; Suffert, J.; Adib, A.; Solladié, G.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6649.
- Fleming, I.; Ghosh, S. K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2285.
- Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560.
- Mukaiyama, T.; Usui, M.; Saigo, K.; *Chem. Lett.* **1976**, 49.
- Kim, B. H.; Lee, J. Y.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3361.
- Kim, B. H.; Lee, J. Y.; Kim, K.; Whang, E. D.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 27.
- Curran, D. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5826.
- Mitsunobu, O.; *Synthesis* **1981**, 1.
- Bratt, K.; Garavelas, A.; Perlmutter, P.; Westman, G.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2109.
- Takatori, K.; Tanaka, K.; Matsuoka, K.; Morishita, K.; Kajiwara, M.; *Synlett* **1997**, *2*, 159.