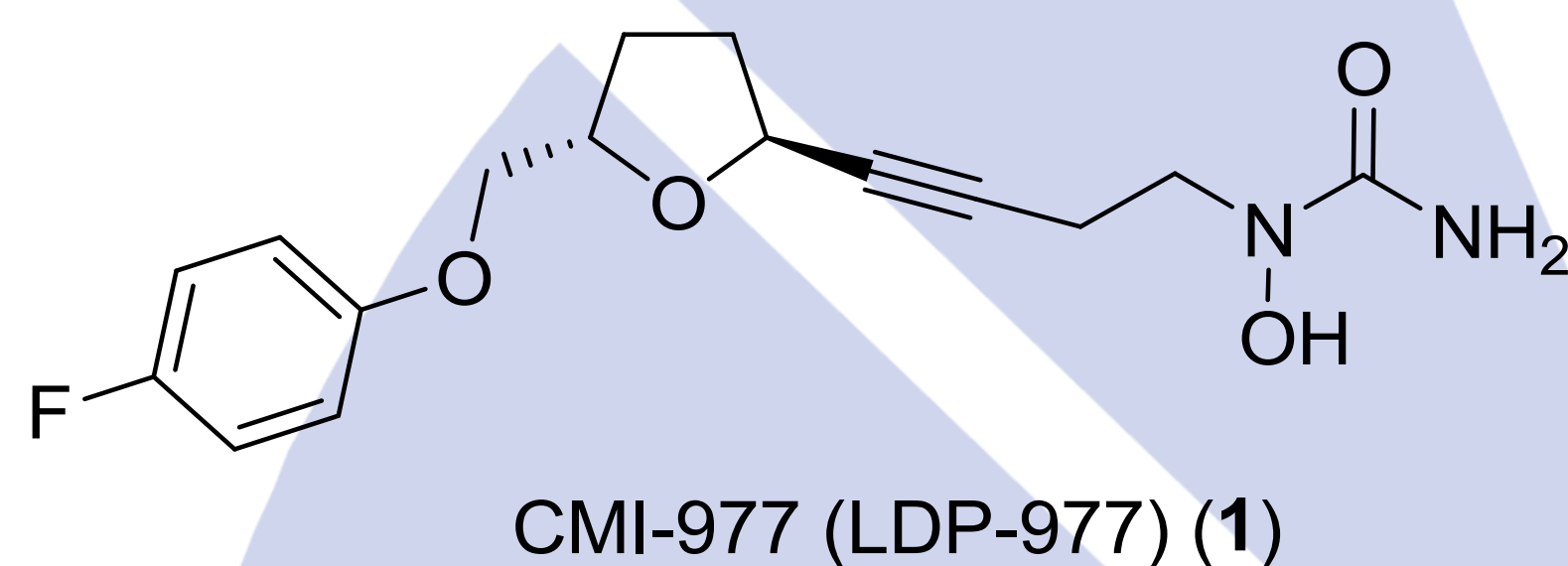


INTRODUÇÃO

A asma trata-se de uma doença inflamatória crônica do sistema respiratório, resultando na redução e até mesmo obstrução do fluxo de ar para os pulmões. Hoje, cerca de 5% da população adulta dos EUA são afligidos por esta doença, sendo responsável em 1995 por mais de 5000 mortes neste país. No Brasil, é a terceira maior causa de hospitalização pelo SUS (Sistema Único de Saúde).

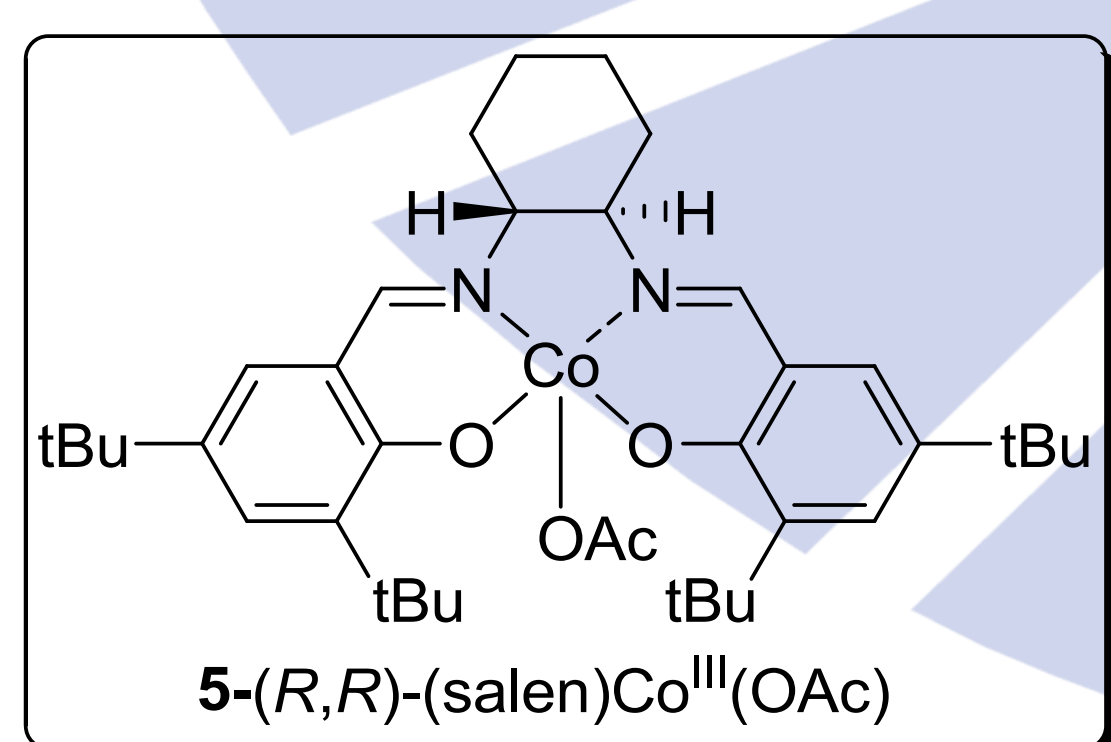
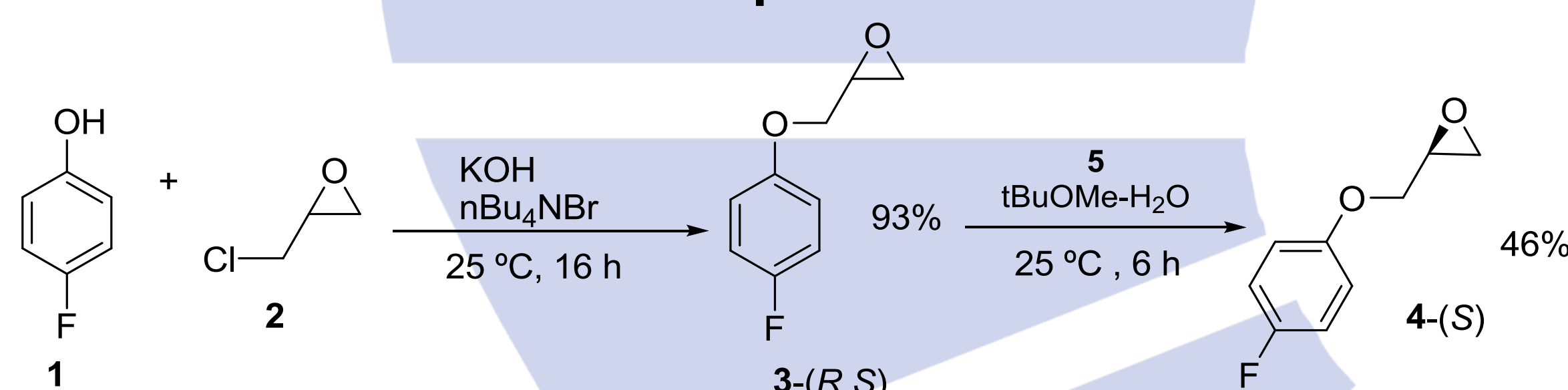
O Composto CMI-977, posteriormente renomeado como LDP-977, foi descoberto pela CytoMed Inc. USA, mostrando-se como um proeminente candidato no tratamento de asma crônica através da inibição da rota de ação da enzima 5-lipoxigenase e assim, bloqueando a produção de leucotrienos (mediadores inflamatórios).



RESULTADOS E DISCUSSÃO

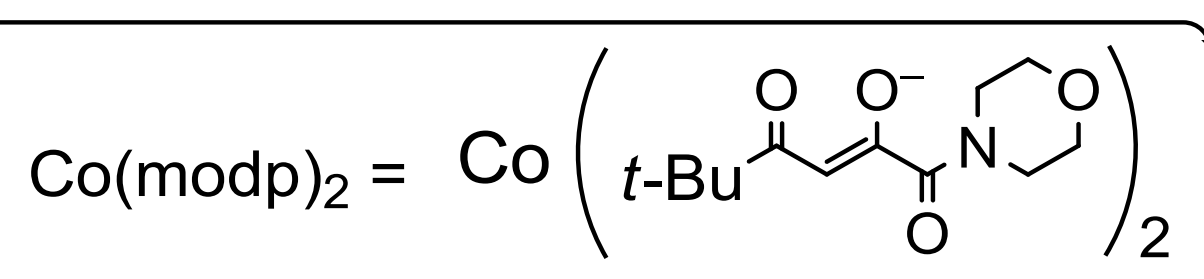
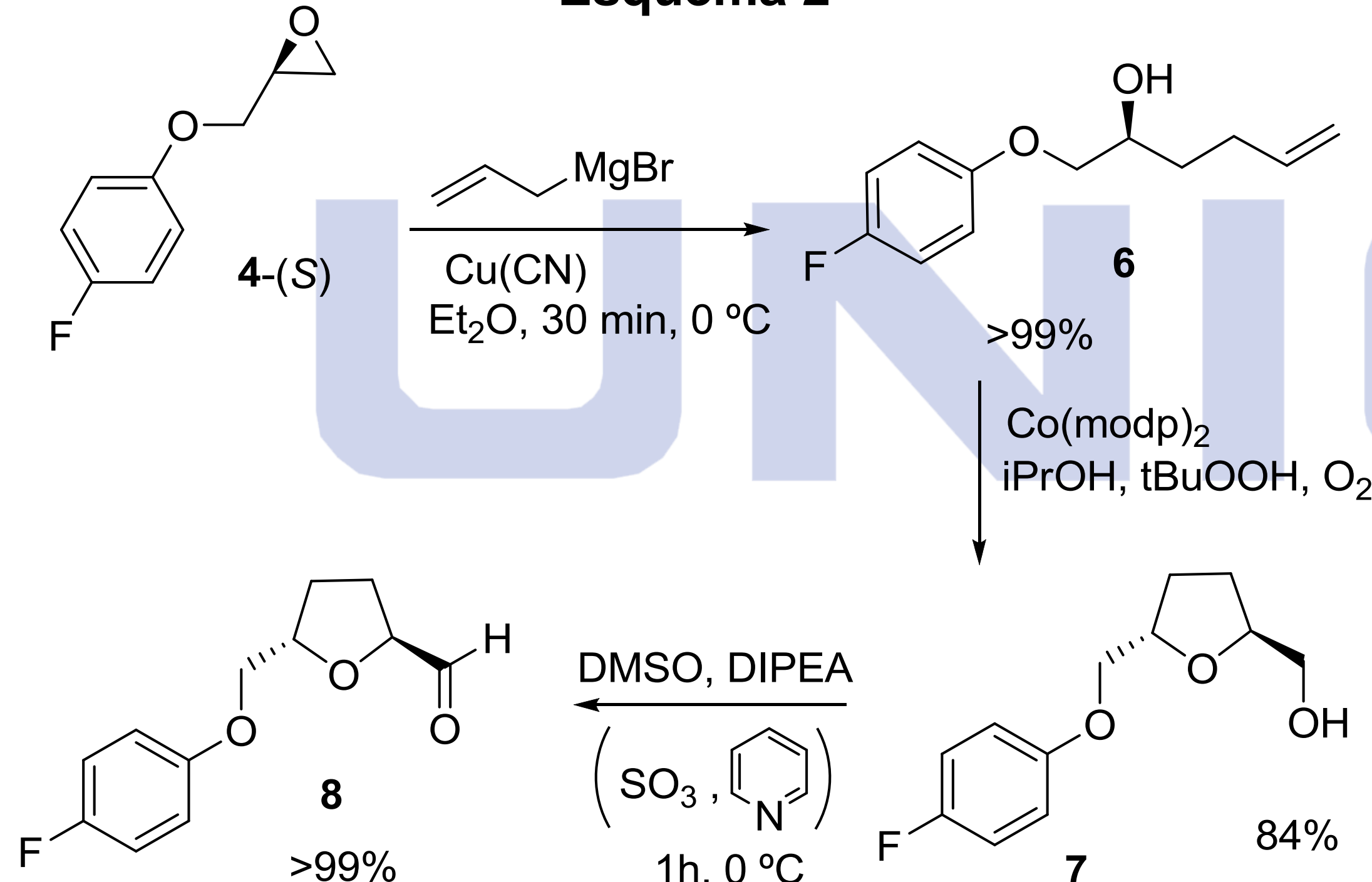
Nossa estratégia sintética para a síntese total da CMI-977 iniciou-se com a reação do *p*-fluorofenol **2** com a epiclorigrina racêmica **3**, obtendo-se o epóxido racêmico **4** (93% rendimento), que foi resolvido através de resolução cinética hidrolítica sob as condições de Jacobsen, utilizando-se o catalizador **5**, e obtendo-se **4-(S)** (46% rendimento).

Esquema 1



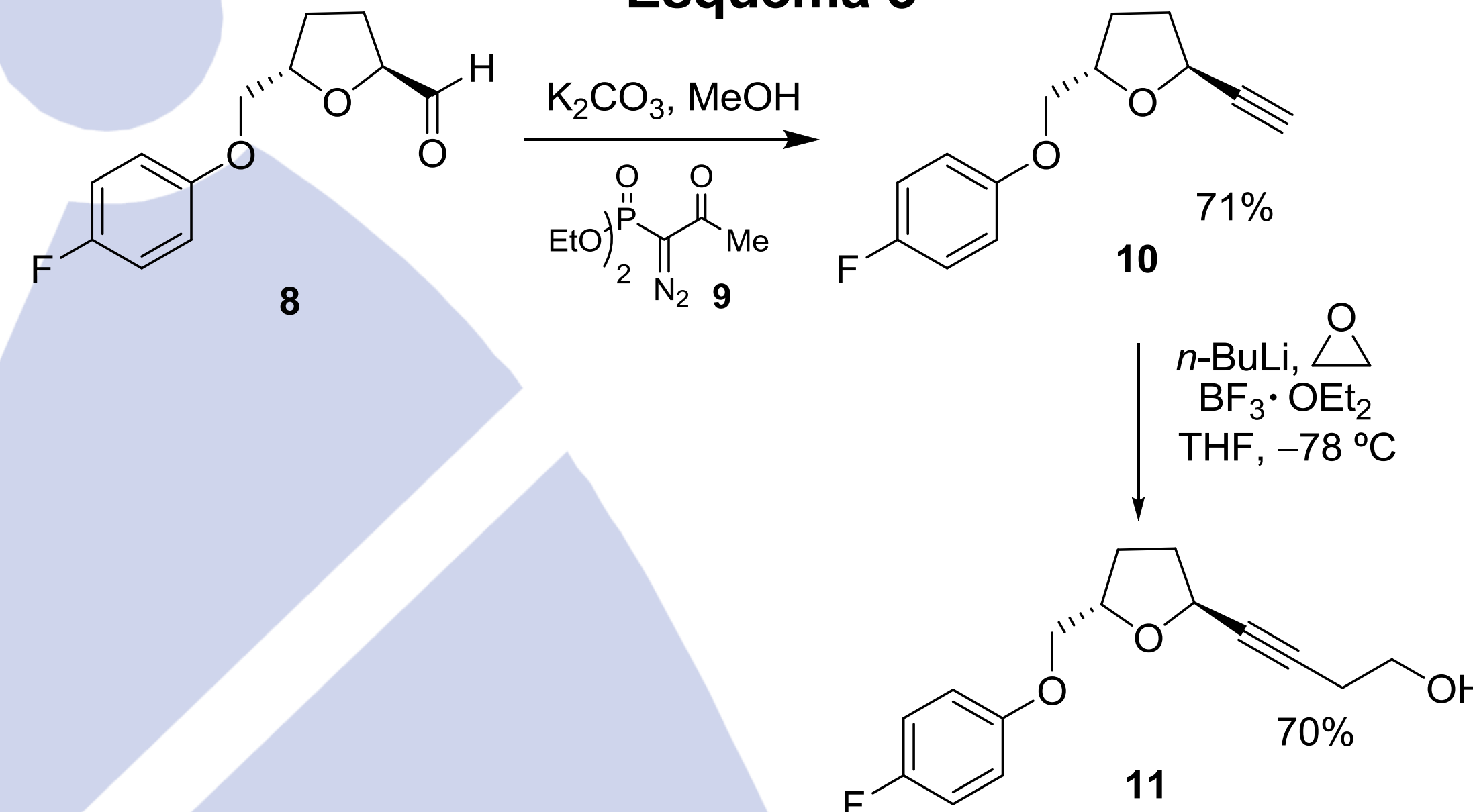
O epóxido **4-(S)** foi então submetido a uma abertura de anel através da reação com brometo de alilmagnésio, levando ao hidroalqueno **6** (rendimento >99%, e.e. 94%). Em sequência, formou-se o anel *trans*-THF através da reação de ciclização oxidativa segundo o protocolo de Mukaiyama, obtendo-se o composto **7** (84% rendimento), que foi então oxidado ao aldeído **8** sob as condições de Parikh-Doering (rendimento >99%).

Esquema 2



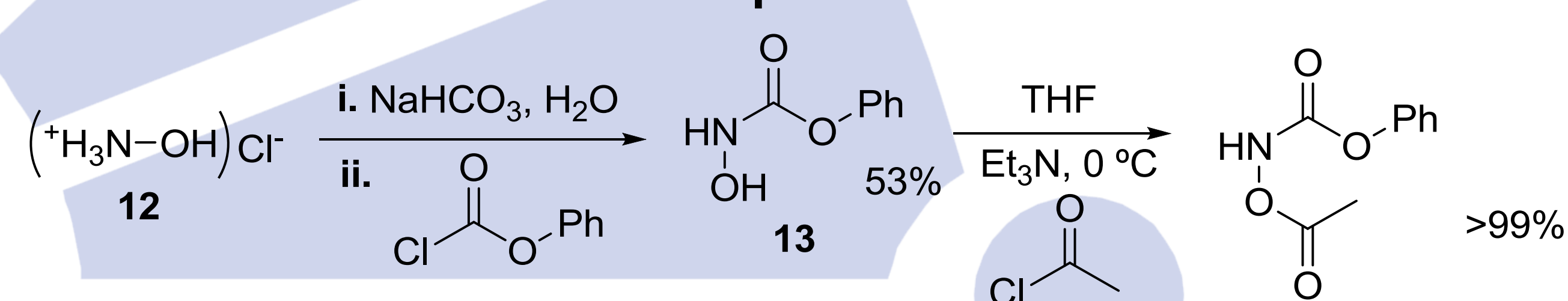
A Homologação de Seyferth-Gilbert de **8** com o reagente de Ohira-Bestmann **9** levou à formação do alceno **10** (71% rend.).² O tratamento de **10** com *n*-BuLi e óxido de etileno levou ao álcool **11** em 70% de rendimento.

Esquema 3



O próximo passo foi a preparação do hidroxycarbamato **13** (53% rend.), seguido pela acetilação deste com cloreto de acetila, obtendo-se **14** (rend. >99%).

Esquema 4

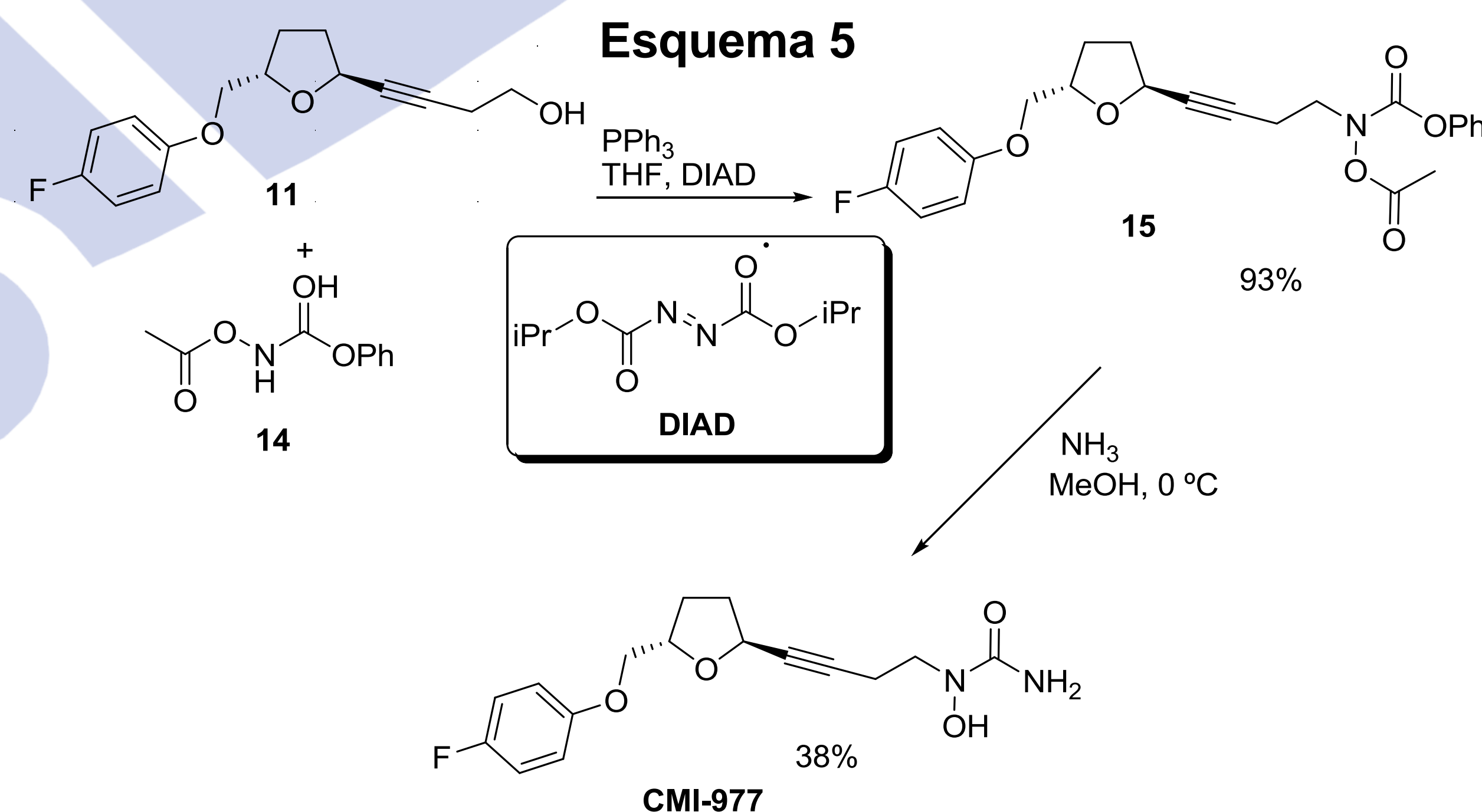


Na sequência, **11** e **14** foram utilizados em uma reação similar à reação de Mitsunobu, fornecendo **15** em 93% de rendimento.

15 foi então submetido à reação com NH₃·MeOH, fornecendo **CMI-977** como um sólido branco em 38% rendimento.

Dados espectrais e físicos obtidos para a amostra sintética coincidiram perfeitamente com os reportados na literatura³ para este composto.

Esquema 5



CONCLUSÃO

A síntese dos intermediários **8**, **10** e **15** foi realizada em bons rendimentos. A ciclização oxidativa de Mukaiyama forneceu o anel *trans*-THF e sua estereoquímica absoluta foi determinada pela comparação do desvio de rotação óptica obtido por polarimetria e dados da literatura³. Concluímos que a síntese total da CMI-977 em 9 etapas e rendimento global de 7%.

BIBLIOGRAFIA

- (a) Inoki, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 19, 67.
(b) Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4046.
- Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G. J.; Bestmann, H. J. *Synlett* **1996**, 521.
- Gurjar, M. K.; Murugaiah, A. M. S.; Radhakrishna, P.; Ramana, C. V.; Chorghade, M. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1363.

APOIO