

MÉTODOS DE OBTENÇÃO E APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE TIAZÓIS, UMA IMPORTANTE CLASSE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Marcus Vinícius Nora de Souza*, Sabrina B. Ferreira, Jorge Souza Mendonça, Marília Costa e Fabiane Ramos Rebello
 Fundação Oswaldo Cruz, Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco, 100, 21041-250 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 12/11/03; aceito em 25/5/04; publicado na web em 9/9/04

METHODOLOGIES FOR THE PREPARATION AND SYNTHETIC APPLICATION OF THIAZOLES, AN IMPORTANT CLASS OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS. Thiazoles comprise an important class of heterocyclic compounds present in many potent biologically active molecules. This heterocyclic ring also shows various applications in organic synthesis to obtain new compounds. This paper presents different methodologies for the preparation of thiazole ring systems, as well as their synthetic applications.

Keywords: thiazole; biological activity; synthesis.

INTRODUÇÃO

Os compostos tiazolínicos (Figura 1) são uma importante classe de compostos heterocíclicos que apresentam um amplo espectro de atividade biológica, tais como atividades anticâncer¹, antibacteriana², antidepressiva³, antiinflamatória⁴, herbicida⁵ dentre outras. O núcleo tiazolínico está presente, também, como subunidade em diversas moléculas biologicamente ativas. Como exemplo, podemos mencionar o sulfatiazol⁶, um importante fármaco antimicrobiano, o ritonavir (Norvir[®]) medicamento utilizado no combate ao vírus HIV⁷, as epotilonas A e B, produtos naturais que possuem uma potente atividade antitumoral⁸ e o pirofosfato de tiamina⁹, presente em uma variedade de enzimas que catalisam reações de descarboxilação (descarboxilases) e de condensação do tipo aldólica (aldolases) (Figura 2). Esta classe de compostos apresenta, também, potencial aplicação em síntese orgânica, podendo ser utilizada em reações de condensação, oxidação, transformação de grupos funcionais e formação de ligação carbono-carbono¹⁰. O presente trabalho tem como objetivo apresentar diferentes metodologias para a obtenção de núcleos tiazolínicos, bem como suas aplicações em síntese orgânica.

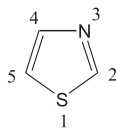


Figura 1. Núcleo tiazolínico

PREPARAÇÃO DE TIOAMIDAS E TIOURÉIAS

Devido à presença de compostos tiocarbonilados como tioamidas, tiouréias, isocianatos, etc., em diferentes metodologias para a preparação de núcleos tiazolínicos, faz-se necessário, primeiramente abordar a preparação de compostos tiocarbonilados, que pode ser realizada basicamente por dois reagentes: o primeiro, consiste na utilização do pentasulfeto de fósforo (P_4S_{10})¹¹ (Esquema 1). No entanto, este método apresenta diversas desvantagens, já que requer excesso de P_4S_{10} , ambiente inerte, solvente anidro (dioxano ou tetrahydrofurano), um tempo prolongado de reação e baixos rendimentos. Um segundo reagente, que pode ser empregado de maneira muito mais

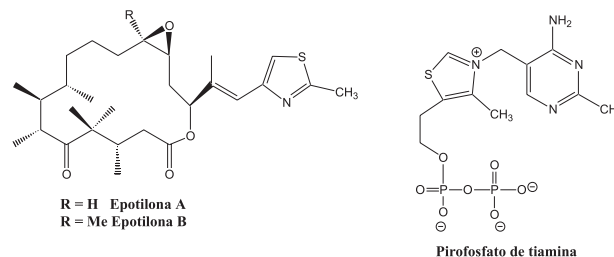
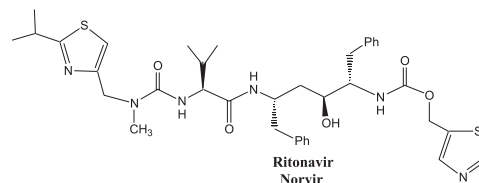
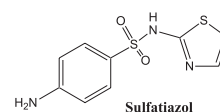


Figura 2. Importantes moléculas bioativas que possuem núcleo tiazolínico

eficaz que o pentasulfeto de fósforo na obtenção de compostos tiocarbonilados a partir de compostos carbonilados, consiste na utilização do 1,3-ditio-2,4-difosfato-2,4-disulfeto-2,4-bis(4-metóxi-fenil), comumente conhecido como reagente de Lawesson¹² (Esquema 1). Este reagente permite uma reação eficaz, limpa, de fácil purificação, realizada em condições brandas e com excelentes rendimentos (Esquema 1).

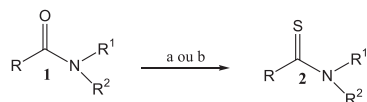
O mecanismo desta reação é baseado na formação de um intermediário chave **3**, que é similar ao da reação de Wittig para formação de olefinas a partir de aldeídos e cetonas (Esquema 2).

MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE TIAZÓIS

Síntese de núcleos tiazolínicos a partir de compostos α -halocarbonílicos

Esta metodologia, desenvolvida por Hantzsch em 1887¹³, é baseada na condensação de compostos α -halocarbonílicos com

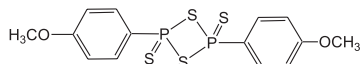
*e-mail: marcos_souza@far.fiocruz.br



- a R = Ph R¹ = R² = CH₃
 b R = Bn R¹ = R² = CH₃
 c R = Ph R¹ = R² = CH₃
 d R = Bn R¹ = R² = CH₃
 e R = Ph R¹ = H R² = CH₃
 f R = Bn R¹ = H R² = CH₃

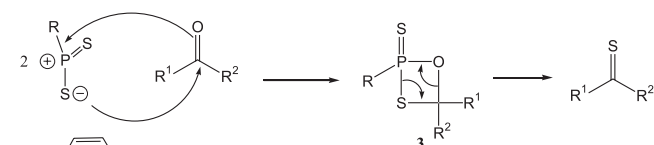
a) Método Clássico: THF, refluxo, excesso de P₄S₁₀, tempo prolongado (40-70%)

b) Reagente de Lawesson, THF, t.a. (80-95%)



Reagente de Lawesson

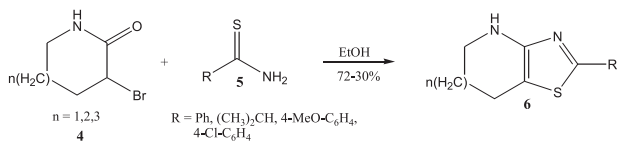
Esquema 1. Diferentes metodologias para obtenção de tioamidas



R¹ e R² = H, alquil, aril ou NH₂

Esquema 2. Proposta mecanística da reação de Lawesson

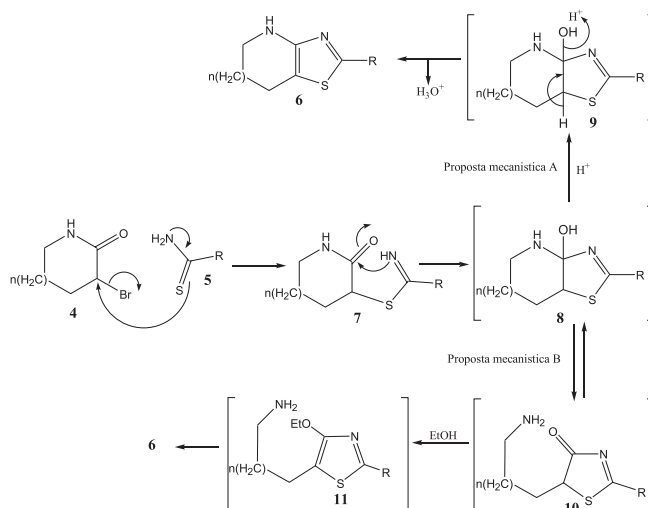
tioamidas ou tiouréias substituídas ou não, sendo um dos primeiros e mais amplos métodos sintéticos empregados para obtenção de tiazóis substituídos¹³. Como exemplo, apresentamos a obtenção de tiazóis-4-amino condensados **6**, que podem ser facilmente preparados, utilizando α -bromolactamas **4** e tioamidas **5**¹⁴, sendo a reação aplicada com α -bromolactamas de seis, sete e oito membros (Esquema 3).



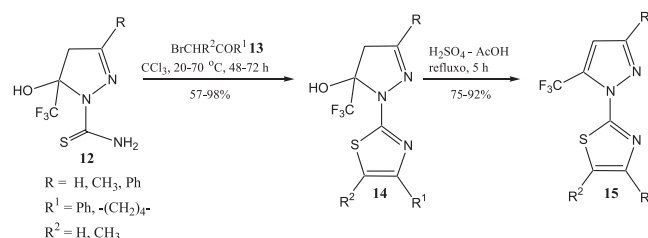
Esquema 3. Preparação de tiazóis 4-amino condensados, utilizado-se α -bromolactamas e tioamidas via metodologia de Hantzsch

O mecanismo da reação de α -lactamas halogenadas **4** e tioamidas **5**¹⁴ (Esquema 4) pode ser explicado primeiramente pelo ataque nucleofílico do composto **5** sobre a bromo lactama **4**, fornecendo assim, o intermediário **7**. Após esta etapa, ocorre a ciclização, que produz o intermediário **8**, podendo a formação do produto **6** ocorrer por dois caminhos mecanísticos diferentes: o primeiro é a aromatização *via* desidratação em meio ácido **9**, o segundo ocorre pela abertura do biciclo **8**, seguido de um ataque nucleofílico do etanol sobre a carbonila do intermediário **10** com posterior desidratação, produzindo o intermediário **11**. Após substituição nucleofílica aromática, obtêm-se os respectivos tiazóis **6** (Esquema 4).

Um outro exemplo importante da utilização da metodologia de Hantzsch é a síntese de pirazolitiazóis **15**, realizada por Bonacorso e colaboradores¹⁵, a partir de tiocarboxiamidas substituídas **12** e diferentes 2-bromocetonas **13**. Após desidratação em meio ácido do intermediário **14**, os pirazolitiazóis foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 5).



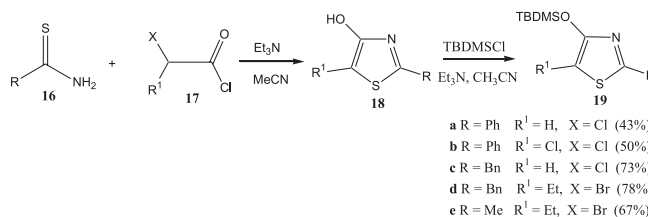
Esquema 4. Proposta mecanística para a formação de tiazóis 4-amino condensados, utilizado-se α -bromolactamas e tioamidas



Esquema 5. Síntese de pirazolitiazóis a partir de tiocarboxiamidas substituídas e diferentes 2-bromocetonas

Preparação de núcleos tiazolínicos hidroxilados na posição C-4

A reação de tioamidas **16** e α -haloacilas **17** é um método importante para a obtenção de tiazóis hidroxilados **18** na posição C-4 (Esquema 6)¹⁶. Se a reação é conduzida em presença de cloreto de terbutildimetilsilila (TBDMSCl), obtêm-se em uma etapa ("one-pot") tiazóis hidroxilados **19a-e** na posição C-4 com rendimentos entre 43 e 78% (Esquema 6).

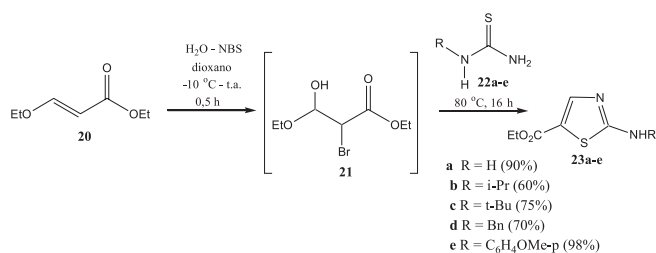


- a R = Ph R¹ = H, X = Cl (43%)
 b R = Ph R¹ = Cl, X = Cl (50%)
 c R = Bn R¹ = H, X = Cl (73%)
 d R = Bn R¹ = Et, X = Br (78%)
 e R = Me R¹ = Et, X = Br (67%)

Esquema 6. Obtenção "one-pot" de 4-t-butilsililoxitiazóis a partir de tioamidas e α -haloacilas

Síntese de 5-carboxilatos-2-aminotiazóis

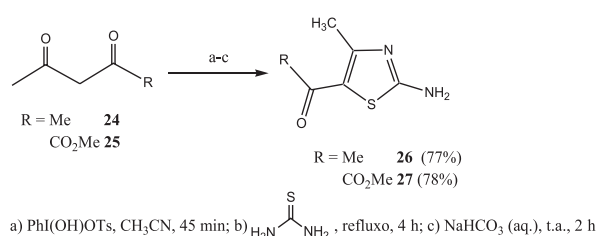
Um método eficiente de preparação de 5-carboxilatos-2-aminotiazóis **23a-e** foi realizado por Zhao e colaboradores¹⁷. Esse método consiste na preparação *in situ* do α -haloéster **21**, a partir do β -etóxiacrilato de etila **20** em presença de *N*-bromosuccinimida (NBS), seguido da condensação com diferentes tiouréias **22a-e**, fornecendo assim, 5-carboxilatos-2-aminotiazóis *N*-substituídos **23a-e** em bons rendimentos (60-98%) (Esquema 7).



Esquema 7. Preparação “one-pot” de 5-carboxilatos-2-aminotiazóis *N*-substituídos a partir do β-etóxiacrilato de etila

Iodos hipervalentes

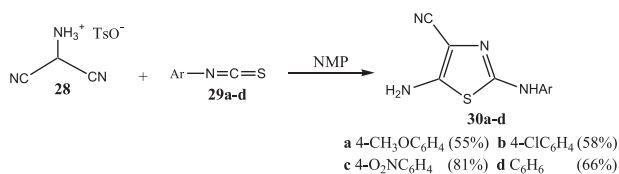
A utilização de reagentes contendo iodios hipervalentes é uma modificação da síntese de Hantzsch (Esquema 3), que consiste no tratamento de compostos β-dicarbonilados **24** e **25** com hidróxi(tosiloxi)iodo benzeno e tiouréia, fornecendo 5-carboximetil-4-metil-2-aminotiazóis **26** e **27** em 77 e 78%, respectivamente (Esquema 8)¹⁸. Essa metodologia apresenta as seguintes vantagens em relação à síntese de Hantzsch: não utiliza compostos α-halocarbônicos e a reação é realizada “one-pot”.



Esquema 8. Utilização de iodo hipervalente na preparação do 5-carboximetil-4-metil-2-aminotiazóis

Síntese de tiazóis a partir de α-aminonitrilas

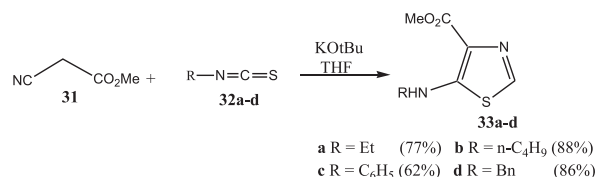
A síntese de tiazóis a partir de α-aminonitrilas como material de partida é conhecida como Cook-Heilbron¹⁹. Como exemplo, pode-se mencionar a preparação de 2-amilamino-4-ciano-5-aminotiazóis **30a-d** a partir de *p*-toluenosulfonato de aminomalonalnitrila **28** e aril isotiocianatos **29a-d**, em presença de 1-metil-2-pirolidiona (NMP) como solvente (Esquema 9)²⁰.



Esquema 9. Preparação de 2-amilamino-4-ciano-5-aminotiazóis a partir de *p*-toluenosulfonato de aminomalonalnitrila e de aril isotiocianato

Síntese de 4-ácidos carboxílicos-5-aminotiazóis

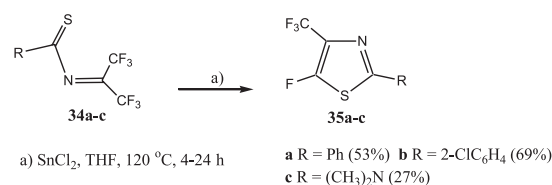
A síntese de 4-carboximetil-5-aminotiazóis **33a-d** (62-88%)²¹ foi realizada por Matsumoto e colaboradores, utilizando α-isocianoacetatos **31** e alquil ou aril isotiocianato **32a-d**, em presença de base para a obtenção de núcleos tiazolínicos 4,5-substituídos (Esquema 10).



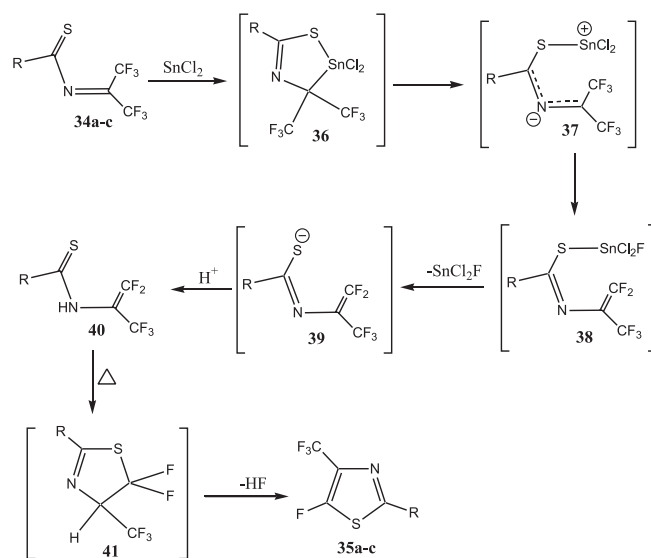
Esquema 10. Síntese de 4-ácidos carboxílicos-5-aminotiazóis a partir de α-isocianoacetatos e isotiocianatos em presença de base

Preparação de tiazóis fluorados em posição C-5

A preparação de núcleos tiazolínicos fluorados em posição C-5 **35a-c** (27-69%)²² foi realizada por Burger e colaboradores, utilizando 4,4'-bis(trifluormetil)tiocarboxamidas **34a-c**, em presença de cloreto de estanho II (SnCl₂) (Esquema 11). O mecanismo proposto (Esquema 12)²² é baseado inicialmente na formação do intermediário cíclico **36** que, após abertura do anel **37**, é capaz de doar um átomo de flúor ao cloreto de estanho, obtendo-se o intermediário **38**. Após a saída da espécie SnCl₂F, ocorre a formação do intermediário **39**, o qual fornece, após protonação, o produto **40**. Após aquecimento, tem-se o intermediário cíclico **41** que, após a eliminação de HF, fornece os respectivos tiazóis 5-fluorados **35a-c**.



Esquema 11. Preparação de tiazóis fluorados em posição C-5 utilizando-se 4,4'-bis(trifluormetil)tiocarboxamidas em presença de SnCl₂

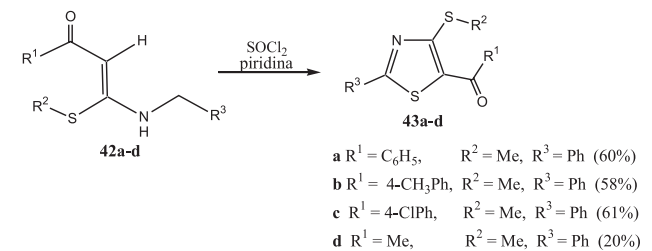


Esquema 12. Proposta mecânica para a preparação de tiazóis fluorados em posição C-5

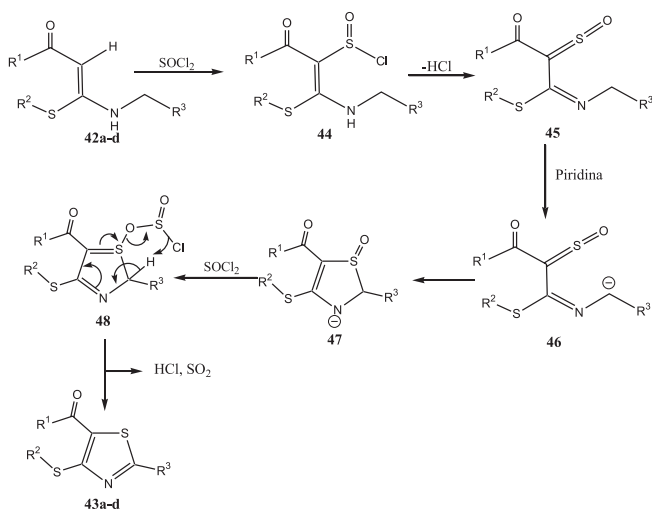
Preparação de 5-tiotiazóis

A preparação de 5-tiotiazóis **43a-d** (21-61%)²³ foi realizada por Junjappa e colaboradores, utilizando como material de partida *S,N*-acetal cetocetenos **42a-d**, em presença de cloreto de tionila e piridina (Esquema 13). O mecanismo desta reação (Esquema 14)²³ é baseado

na formação do sulfeno **45** que, após abstração de hidrogênio em presença de piridina, fornece o intermediário **46** que, em seguida, sofre ciclização obtendo-se os correspondentes *S*-óxidos tiazolinas **47**. Após a reação do intermediário **47** com cloreto de tionila, obtêm-se os compostos **48**, os quais são convertidos em 5-tiotiazóis **43a-d**.



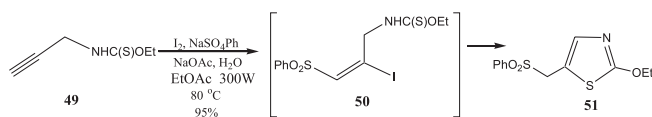
Esquema 13. Preparação de 5-tiotiazóis utilizando-se *N,S*-acetal cetocetenos em presença de cloreto de tionila e piridina



Esquema 14. Proposta mecânica para a preparação de 5-tiotiazóis

Preparação de derivados 2-etóxtiazol

A preparação do derivado 2-etóxtiazol **51** (95%)²⁴ foi realizada por Ziegler e colaboradores, utilizando *N*-acilpropargililicarbamatos **49**, que são convertidos regioselectivamente em (*E*)-β-iodo(vinil) sulfonas **50**, por meio de benzenosulfonato de sódio e iodo, em presença de acetato de etila e água (Esquema 15).



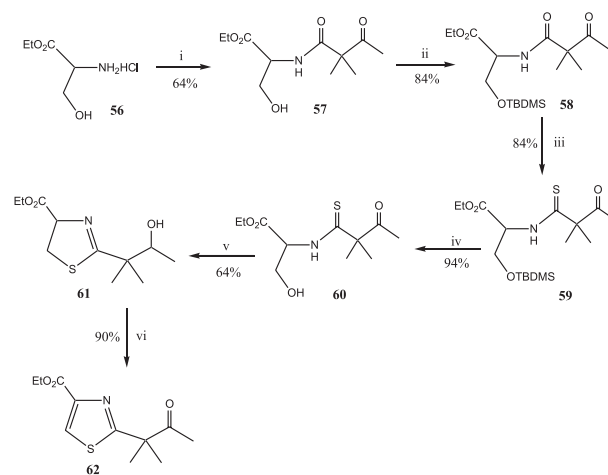
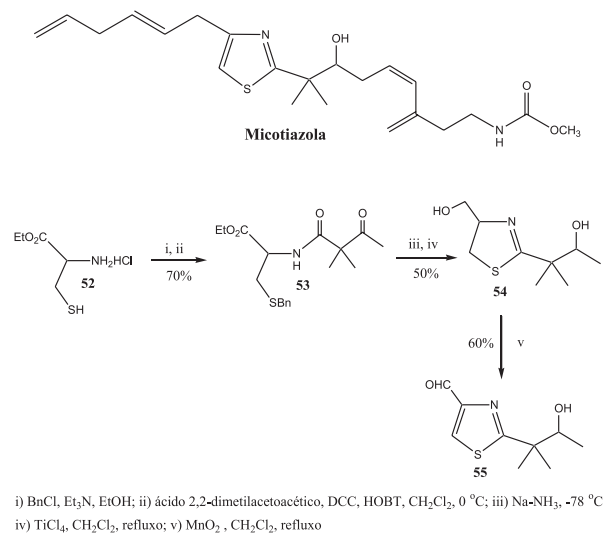
Esquema 15. Preparação de derivados 2-etóxtiazóis a partir de *N*-acilpropargililicarbamatos

Síntese a partir de aminoácidos

Uma metodologia importante na preparação de núcleos tiazolínicos é a utilização de aminoácidos como material de partida. Como exemplo, pode-se citar a síntese de tiazóis 2,4-dissubstituídos, intermediários chaves **55** e **62** (Esquema 16)²⁵ na síntese do produto natural marinho micotiazol, isolado a partir da *Spongia mycofijiensis*, possuindo potente atividade antielmíntica. Manta e colaboradores realizaram a síntese desse núcleo, utilizando aminoácidos como pro-

duto de partida²⁵. O primeiro esquema sintético utilizou-se o cloridrato do éster etílico da L-cisteína **52** como material de partida. Após benzilação do enxofre e acoplamento peptídico com ácido 2,2-dimetilacetoacético em presença de DCC (diciclohexilcarbodiimida) e HOBT (1-hidroxibenzotriazol), tem-se o sinton **53**. A desproteção do grupo benzila foi realizada em presença de sódio e amônia, seguida da ciclização em presença de TiCl₄, fornecendo o intermediário **54** que, após oxidação com MnO₂, produziu o tiazol 2,4-dissubstituído **55** com 60% de rendimento (Esquema 16)²⁵.

Uma outra proposta sintética realizada por Malta (Esquema 16)²⁵, consiste na utilização do cloridrato do éster etílico da L-serina **56** que, após acoplamento peptídico com ácido 2,2-dimetilacetoacético, em presença de DCC (diciclohexilcarbodiimida) e HOBT (1-hidroxibenzotriazol), levou ao intermediário **57**. Após a proteção do álcool **57** com TBDMSCl foi realizada a transformação da cetona em tiocetona, utilizando o reagente de Lawesson produzindo, assim, o produto **59**. Em seguida, foi realizada a desproteção do álcool **59** em presença de TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio), fornecendo o intermediário **60**. A ciclização deste intermediário é realizada em presença do reagente de Burgess-PEG, obtendo-se o composto **61**. Finalmente, tem-se a oxidação deste sinton, fornecendo o tiazol 2,4-dissubstituído **62** (Esquema 16).



Esquema 16. Preparação da síntese de tiazóis 2,4-dissubstituídos a partir de aminoácidos, intermediários chaves na síntese do produto natural marinho micotiazol

A importância da utilização de aminoácidos²⁶ na síntese de núcleos tiazolínicos quirais **63a-d** pode ser ilustrada pelo planejamento sintético dos peptídeos cíclicos marinhos lissoclinamida **6** e ulitiaciclâmida **B**, elaborado por Pattenden e colaboradores²⁶ (Figura 3).

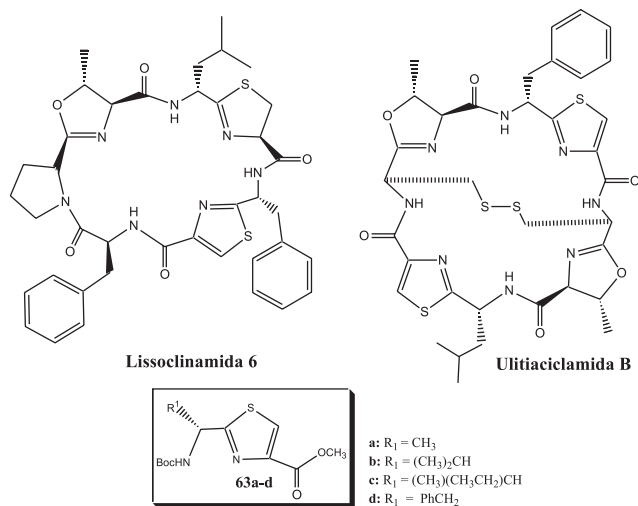


Figura 3. Lissoclinamida **6** e Ulitiaciclâmida **B**, peptídeos cíclicos marinhos

Na construção dos núcleos tiazolínicos quirais **63a-d**, (Esquema 17) três rotas sintéticas foram realizadas²⁶: a primeira foi baseada na condensação de aminoácidos *N*-protegidos **64a-d** e imino éteres **65a-d**, obtendo os intermediários **66a-d** (30-65%), que após oxidação forneceram tiazóis quirais **63a-d** (84-88%). A segunda consiste na ciclodesidratação de β-hidroxitioamidas **68a-d**, usando as condições de Mitsunobu²⁷ ou o reagente de Burgess²⁸, fornecendo os intermediários **66a-d** (40-50%). Finalmente, o acoplamento de tioamidas **69a-d** com bromo piruvato de etila, seguido de desidratação, fornece os respectivos tiazóis quirais **63a-d** (35-44%) (Esquema 17).

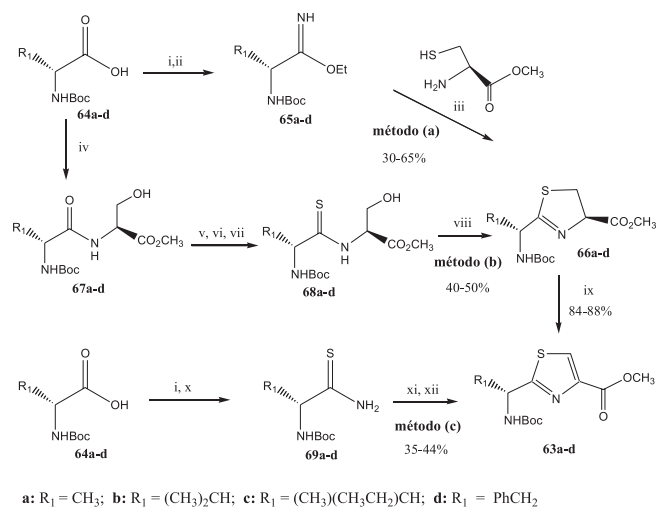
Ao comparar as três rotas sintéticas, Pattenden observou que a primeira rota era a melhor, pois as substâncias de partida utilizadas eram de baixo custo. Outra importante vantagem da primeira rota sintética é que os tiazóis quirais são obtidos sem perda do excesso enantiomérico e em alta escala²⁶.

APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE TIAZÓIS

Além da atividade biológica dos núcleos tiazolínicos, essa classe de compostos heterocíclicos possui, também, importantes aplicações sintéticas, podendo ser empregada em diferentes tipos de reações de condensação, oxidação, transformação de grupos funcionais e formação de ligação carbono-carbono.

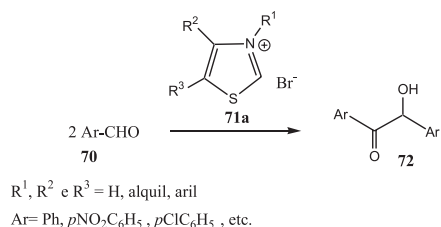
Sais tiazólicos como catalisadores

Sais tiazólicos podem catalisar reações químicas, sendo amplamente estudados. Como exemplo, pode-se mencionar sua utilização catalítica em reações de condensação de aldeídos, sendo importante o “design” do catalisador para a interação entre os aldeídos aromáticos **70** e os sais tiazólicos **71a,b** (Esquema 18)²⁹. O mecanismo desta reação foi proposto pela primeira vez por Breslow³⁰, baseado no acoplamento dos aldeídos aromáticos **70** com os sais tiazólicos **71a,b**, formando os compostos dipolares **73** e **74** que, em seguida reagem com outra molécula de aldeído **70**, fornecendo a benzoína **75** que, após a regeneração do catalisador **71b**, produz o composto **72** (Esquema 19).

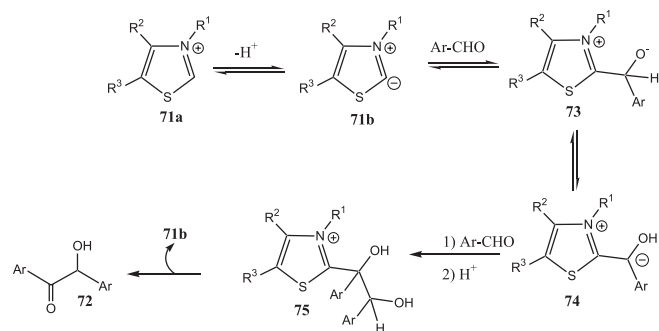


i, EtOCOCI-Et₃N, -78 °C; NH₂OH, -30 °C; ii, Et₃O⁺PF₆⁻, CH₂Cl₂; iii, cisteína metilada, EtOH; iv, serina metilada, HOBT, DCC; v, TBSCl, imidazol, DMF; vi, reagente de Lawesson, PhH, 80 °C; vii, TBAF, THF; viii, reagente de Burgess (hidróxido de metóxicarbonilsulfamiloiltriethylamônio, sal inerte), THF, 65 °C; ix, MnO₂, CH₂Cl₂; x, reagente de Lawesson, DME, t.a.; xi, KHCO₃, DME, BrCH₂COCO₂Et, t.a.; xii, ácido trifluoroacético, piridina, DME, 0 °C

Esquema 17. Síntese de núcleos tiazolínicos quirais utilizando aminoácidos como material de partida



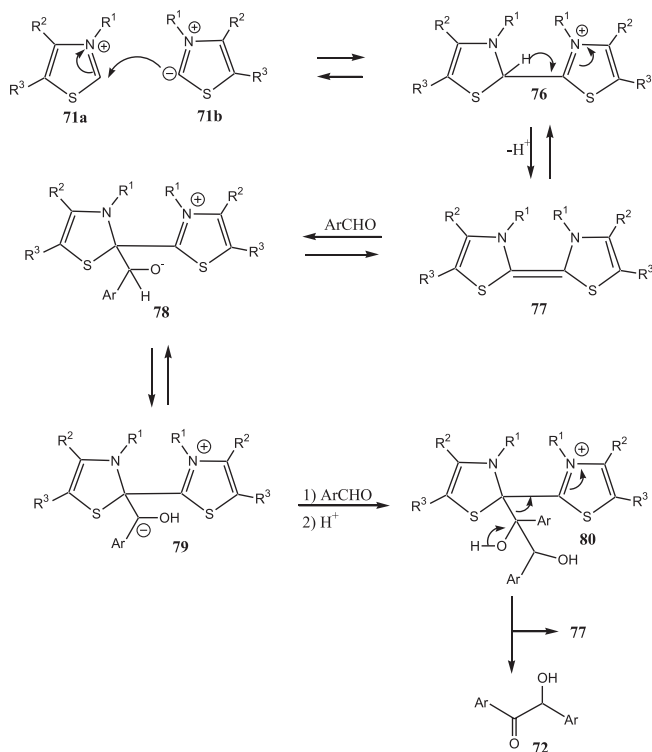
Esquema 18. Utilização catalítica de sais tiazólicos em reações de condensação benzoinica



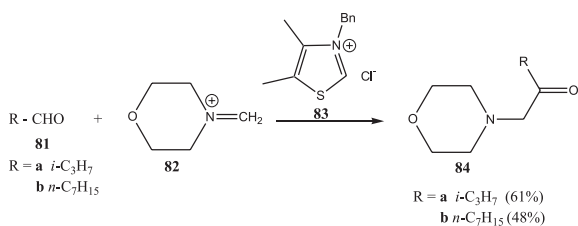
Esquema 19. Proposta mecanística para reações de condensação benzoinica em presença de sais tiazólicos como catalisadores

Uma outra proposta mecanística (Esquema 20)³¹ é baseada na dimerização dos intermediários **71a,b**, que forneceu o bis(ilideno-tiazolina)s **77**, que reage com o aldeído, fornecendo os intermediários em equilíbrio **78** e **79**. Após a condensação do intermediário **79** com outra molécula de aldeído, a benzoína **80** formada produz o aldeído **72**, bem como a regeneração do catalisador **77**.

Sais tiazólicos também catalisam diferentes reações relacionadas com a condensação benzoinica. Um exemplo é a reação de aldeídos **81a,b** e sais imínicos **82** em presença do sal tiazólico **83**, o qual atua como catalisador na obtenção de α-amino cetonas **84a,b** (Esquema 21)³².

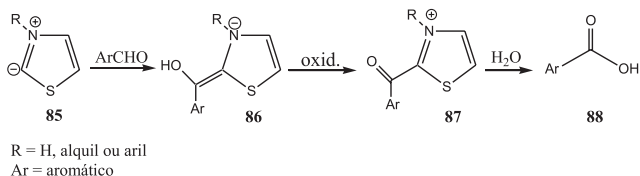


Esquema 20. Proposta mecanística baseada na formação de bis(tilideno-tiazolina)s atuando como catalisador em reações de condensação benzoinica



Esquema 21. Reação de aldeídos e sais imínicos em presença do sal tiazólico 79

A oxidação de aldeídos aromáticos em ácidos carboxílicos **88**, pode também ser catalisada em presença de sais tiazólicos **85** (Esquema 22)³³. O mecanismo da reação é similar ao apresentado nos Esquemas 19 e 20.

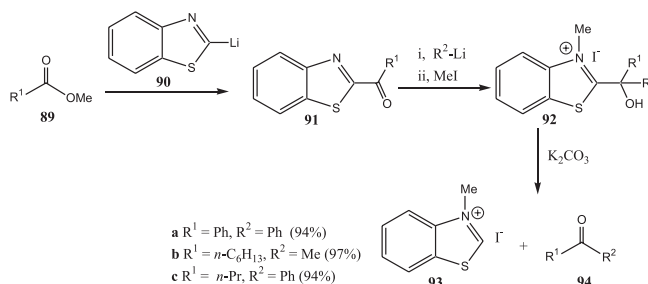


Esquema 22. Esquema geral de oxidação de aldeídos aromáticos em ácidos carboxílicos catalisados em presença de sais tiazólicos

Preparação de cetonas a partir de ésteres

A preparação de cetonas a partir de ésteres pode ser facilmente obtida pela utilização de 2-acilbenzotiazóis **91**, preparados pela condensação de benzotiazóis litiados **90** em posição 2, e os respectivos ésteres **89** (Esquema 23)³⁴. As 2-acilbenzotiazóis **91** formadas

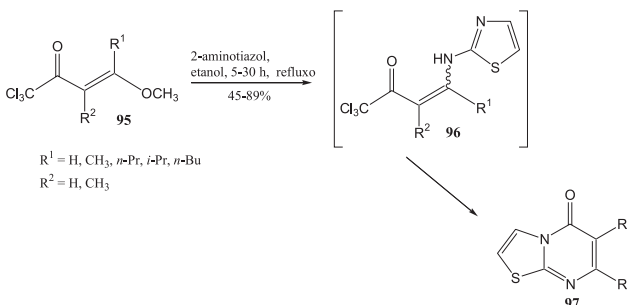
reagem com um composto litiado, seguido da formação de um sal em presença de iodeto de metila, obtendo-se o intermediário **92** que, após a utilização de base fornece as respectivas cetonas **94a-c** (94-97%) e o sal benzotiazólico **93**, que atua como catalisador (Esquema 23).



Esquema 23. Preparação de cetonas a partir de ésteres utilizando-se 2-acilbenzotiazóis, pela etapa de transformação do núcleo tiazolínico em aldeído

Preparação de 5H-tiazolo[3,2-a] pirimidin-5-onas

O núcleo tiazolínico foi empregado com sucesso por Bonacorso e colaboradores na síntese de 5H-tiazolo[3,2-a] pirimidin-5-onas **97**³⁵, utilizando β-alcoxivinil triclorometil cetonas **95**³⁶, que foram condensadas com 2-amino tiazol fornecendo o bi-heterociclo **97** (Esquema 24). Esta classe de compostos, especialmente o 7-metil-5H-tiazolo [3,2-a] pirimidin-5-onas, apresentou interessante atividade antiúlcera e antiinflamatória após administração oral.

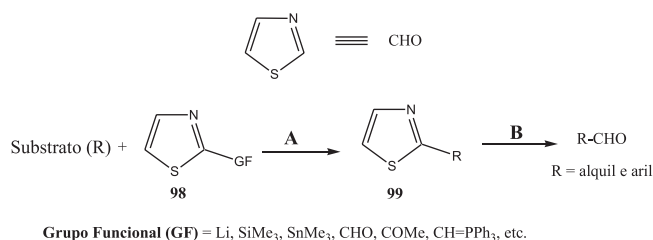


Esquema 24. Preparação de 5H-tiazolo[3,2-a] pirimidin-5-onas

FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-C

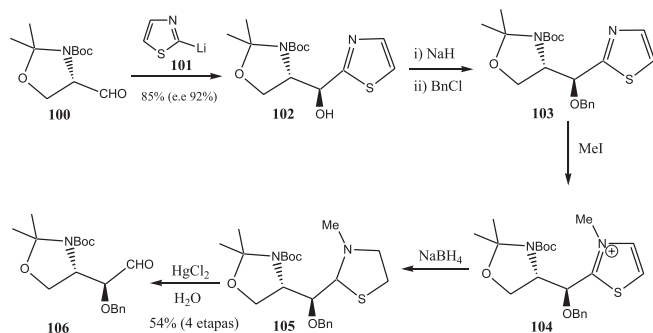
Uma aplicação sintética importante dos núcleos tiazóis é a sua equivalência com o grupo aldeídico (Esquema 25), contribuindo assim para a formação de ligação carbono-carbono em diferentes sistemas³⁷. De maneira geral, o grupo funcional aldeído é introduzido primeiramente pela funcionalização do núcleo tiazolínico em posição C-2 com diferentes grupos funcionais (GF) **98**, tais como lítio, os compostos siliados e estanilados, os aldeídos, as cetonas e os reagentes de Wittig (Esquema 25). Após a funcionalização dos núcleos tiazolínicos, o substrato R em questão é acoplado originando o composto **99**, seguido pela etapa de transformação do núcleo tiazolínico em aldeído (Esquema 25).

Como exemplo, pode-se citar a introdução do grupo funcional aldeído ao serinal *N,N*-diprotetido **100**, a qual se inicia com o acoplamento do núcleo tiazolínico, 2-lítio tiazol **101**, obtendo-se o composto *sin* **102** em 85% de rendimento e com excesso enantiomérico (e.e) de 92%, pois a adição ao grupo aldeídico ocorre com seletividade diastereofacial. Após benzilação do álcool formado **103**,



Esquema 25. Equivalência dos núcleos tiazolínicos com o grupo aldeídico e sua aplicação para a formação de ligação carbono-carbono em diferentes sistemas

N-metilação do núcleo tiazolínico **96**, redução do anel em presença de boridreto de sódio **105** e, finalmente, utilização do cloreto de mercúrio II, há a obtenção do grupo funcional aldeído **106** com rendimento de 54% (quatro etapas)³⁸ (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese de α -hidroialdeídos, utilizando-se tiazóis para formação de ligação C-C

Um bom exemplo da importância dos núcleos tiazolínicos na formação de ligação C-C é a síntese total de azaaçúcares³⁹ realizada por Dondoni e colaboradores. Esses produtos naturais, como por exemplo a (+)-nojirimicina e (+)-manonojirimicina³⁹ (Figura 4) são, respectivamente, potentes inibidores de glicosidase e manosidase. Essa classe de compostos tem sido avaliada como capaz de inibir a glicoproteína viral, essencial para a replicação do vírus HIV. Dondoni e colaboradores realizaram uma elegante síntese assimétrica da (-)-nojirimicina e (-)-manonojirimicina, antípodas de seus produtos naturais (Esquema 27)³⁹. Essa síntese utiliza a L-serina **107** como material de partida que, após algumas transformações, fornece o sinton **108**, ao qual foi introduzido o composto 2-litiotiazol **101**, obtendo-se o intermediário chave **109** em 82% de rendimento. Graças à introdução deste grupo, pode-se obter uma redução esterocontrolada que, dependendo do reagente empregado (NaBH₄ ou Red-Al), fornece os compostos **110** e **111** com alto excesso enantiomérico (e.e) 94 e 95%, respectivamente (Esquema 27). Após siliilação do álcool secundário, transformação do grupo tiazolínico em aldeído, desproteção do grupo siliil em meio ácido e ciclização, obtêm-se a (-)-nojirimicina e (-)-manonojirimicina em 80 e 72% respectivamente (Esquema 27)³⁹. É importante ressaltar que, a partir da D-serina, se pode obter pelo mesmo processo sintético os produtos naturais (+)-nojirimicina e (+)-manonojirimicina.

CONCLUSÃO

Devido a sua importância, os núcleos tiazolínicos têm sido muito estudados, representando uma importante classe de compostos heterocíclicos, já que estão presentes em diversas substâncias com

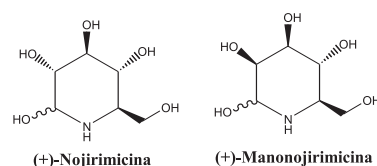
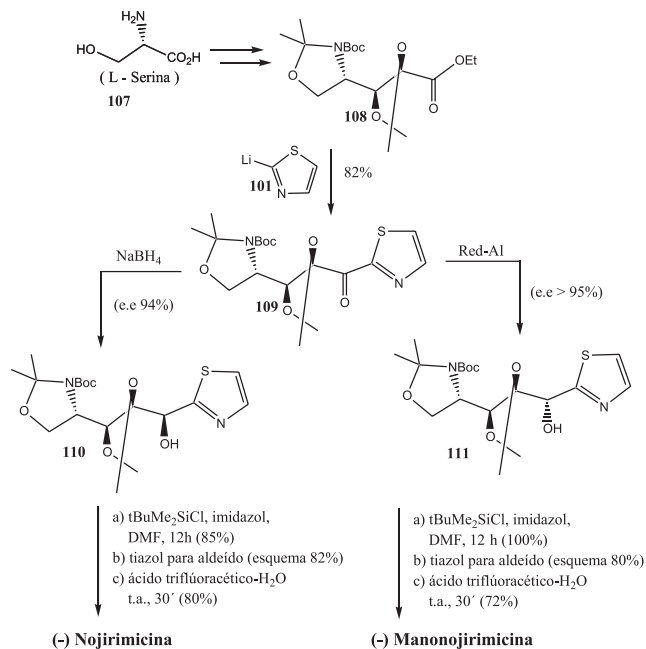


Figura 4. Produtos naturais (+)-nojirimicina e (+)-manonojirimicina, potentes inibidores de glicosidase e manosidase



Esquema 27. Síntese assimétrica da (-)-nojirimicina e (-)-manonojirimicina

potente atividade biológica, bem como apresentam diversas aplicações sintéticas para obtenção de novos compostos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a profa. de português T. H. da Silva pela revisão do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Busonera, B.; Poni, G.; Cabras, C. A.; La Colla, P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4785.
- Maccioni, E.; Cardia, M. C.; Bonsignore, L.; Plumitallo, A.; Pellerano, M. L.; De Logu, A.; *Il Farmaco* **2002**, *57*, 809; Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. F.; Kumari, N. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313.
- Funakoshi, T.; Chaki, S.; Kawahima, N.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, R.; Kumagai, T.; Nazakato, A.; Kameo, K.; Goto, M.; Okuyama, S.; *Life Sci.* **2002**, *71*, 1371; Harmet, J. J.; Veronique, R.; Dolo, C.; Charnet, C.; Spinnewyn, B.; Cornet, S.; Rolland, A.; Marin, J. G.; Bigg, D.; Chabrier, P. E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *14*, 157.
- Ingelman, S. M.; Simi, A.; Tindberg, N.; WO 0135959, **2001**. (CA 134:361399)
- Laber, B.; Usunow, G.; Wiecko, E.; Franke, W.; Franke, H.; Kohn, A.; *Pestic. Biochem. Physiol.* **1999**, *63*, 173.
- Kleemann, A.; Engel, J.; *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents and Applications*, 4th ed., ThiemeStuttgart: New York, 2001.
- De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 366.
- Kamath, K.; Jordan, M. A.; *Cancer Res.* **2003**, *18*, 6026; Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Ley, S. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *22*, 2521; Nicolau, K.C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2014; Balog, A.; Meng, D.; Kamenecka, T.; Bertinato, P.; Su, D. S.; Sorenson, E.; Danishefsky, S. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2801.

9. Care, D. E.; *Science* **2000**, *287*, 818; Svergun, D. I.; Petoukhov, M. V.; Koch, M. H.; Konig, S.; *J. Biol. Chem.* **2000**, *287*, 818; Leonardi, R.; Fairhurst, S. A.; Kriek, M.; Lowe, D. J.; Roach, P. L.; *FEBS Lett.* **2003**, *539*, 95; Park, Y. H.; Dorrestein, P. C.; Zhai, H.; Kinsland, C.; McLafferty, F. W.; Begley, T. P.; *Biochemistry* **2003**, *42*, 12430. Meenick, K.; Sprinz, K. J.; Reddick, J. J.; Kinsland, C.; Begley, T. P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4139.
10. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science: New York, 1996, vol. 3; Katritzky, A. R.; Rees, C. W. *Em Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Potts, K. T., ed.; 1984, vols. 1-8, Pergamon Press: Oxford.
11. Hurd, R. N.; DeLaMeter, G.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45.
12. Scheibye, S.; Pedersen, E. S.; Lawesson, S. O.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229; Clausen, K.; Thorsen, M.; Lawesson, S. O.; *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3635; Lajote, J.; Lepine, F.; Maziak, L.; Belleau, B.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.
13. Hantsch, A.; Weber, J. H.; *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 3118; Moreno, I.; Tellitu, I.; SanMartin, R.; Badia, D.; Carrilo, L.; Dominguez, E.; *Tetrahedron* **1999**, *40*, 5067; Bailey, N.; Dean, A. W.; Judd, D. B.; Middlemiss, J. D.; Storer, R.; Watson, S. P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1409; Moody, C. J.; Swann, E.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1039; Masharagui, S. H.; Keehn, P. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4461.
14. Uchikawa, O.; Aono, T.; *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1545; Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 313; Commereuc, A. G. J.; Murphy, J. A.; Dewis, M. L.; *Org. Lett.* **2003**, *16*, 2785; Kazzouli, S. E.; Raboin, S. R.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3193; Cetusic, J. R. P.; Green III, F. R.; Graupner, P. R.; Oliver, M. P.; *Org. Lett.* **2002**, *8*, 1307.
15. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synthesis* **2002**, 1079.
16. Kopka, I. E.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *31*, 3765.
17. Zhao, R.; Gove, S.; Sundeen, J. E.; Chen, B. C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2101; Marcantonio, K. M.; Frey, L. F.; Murry, J. A.; Chen, C.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8845; Katritzky, A. R.; Wang, X.; Maimait, R.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8077.
18. Moriarty, R. M.; Vaid, B. K.; Duncan, M. P.; Stuart, G. L.; Prakash, O.; Goyal, S.; *Synthesis* **1992**, 845.
19. Cook, A. H.; Downer, J. D.; Heilbron, I.; *J. Chem. Soc.* **1948**, 2028; Capp, C. W.; Cook, A. H.; Heilbron, I.; *J. Chem. Soc.* **1948**, 1340; Cook, A. H.; Heilbron, I.; Smith, E.; *J. Chem. Soc.* **1949**, 1440.
20. Freeman, F.; Darrick, S. H. L. K.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4645; Cocco, M. T.; Onnis, V.; *Synthesis* **1993**, 199.
21. Suzuki, M.; Noriya, T.; Matsumoto, K.; Niyoshi, M.; *Synthesis* **1982**, 874; Guy, R. G.; Mountford, P.; *Tetrahedron* **1987**, *28*, 117.
22. Burger, K.; Geith, K.; Hubi, D.; *Synthesis* **1988**, 189; Coyanis, E. M.; Della Védora, C. O.; Haas, A.; Merz, A.; *J. Mol. Struct.* **2003**, *660*, 147.
23. Rahman, H. I.; Junjappa, H.; *Synthesis* **1984**, 250.
24. Short, K. M.; Ziegler, Jr.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 71.
25. Serra, G.; Mahler, G.; Manta, E.; *Heterocycles* **1998**, *48*, 2035; Crews, P.; Kakou, Y.; Quinoa E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4365; Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6579; Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T.; *Org. Lett.* **2000**, *14*, 2149.
26. Boden, C. D. J.; Pattenden, G.; Ye T.; *Synlett* **1995**, 417; Jayaprakash, S.; Pattenden, G.; Viljoen, M. S.; Wilson, C.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6637; Arrault, A.; Legrand, A. W.; Gonzalez, F.; Subielos, N. B.; Banaigs, B.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4041; Clough, J.; Chen, S.; Gordon, E. M.; Hackbarth, C.; Lam, S.; Trias, J.; White, R. J.; Candiani, G.; Donadio, S.; Romano, G.; Ciabatti, R.; Jacobs, J. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3409; De Roy, P. L.; Charette, A. B.; *Org. Lett.* **2003**, *22*, 4163.
27. Gaelotti, N.; Montagne, C.; Poncet, J.; Jouin, P.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2807; Wipf, P.; Miller, C. P.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6267.
28. Wipf, P.; Fritch, P. C.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5397.
29. Matsumoto, T.; Ohishi M.; Inoue, S.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 603; Sheehan, J.C.; Hara, T.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1196; Knight, R. L.; Leper, F. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1891.
30. Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1762; Breslow, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719.
31. Castells, J.; Lopez-Calahorra, F.; Domingo, L.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4433; Castells, J.; Domingo, L.; Lopez-Calahorra, F.; Martf, J.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 517.
32. Castells, J.; Lopez-Calahorra, F.; Bassedas, M.; Urrios, P.; *Synthesis* **1988**, 315; Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J.; Reider, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *39*, 9696.
33. Jimerez, L.; Diederich, F.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2759.
34. Chikashita, H.; Ishihara, M.; Takigawa, K.; Itoh K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3261.
35. Bonacorso, H. G.; Wastowski, A. D.; Muniz, M. N.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9315.
36. Siqueira, G. M.; Flores, A. F. C.; Clar, G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Quim. Nova* **1994**, *17*, 24.
37. Dondoni, A.; *Synthesis* **1998**, 1681; Patil, N. T.; John, S.; Sabharwal, S. G.; Dhavale, D. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2155; Compain, P.; Martin, O. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077; Bordier, A.; Compain, P.; Martin, O. R.; Ikeda, K.; Asano, N.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 47; Koos, M.; Steiner, B.; Micova, J.; Langer, V.; Durek, V.; Gyepesova, D.; *Carbohydr. Res.* **2001**, *332*, 351.
38. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1439; Dondoni, A.; Perrone, D.; Merino, P.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8074.
39. Dondoni, A.; Merino, P.; Perrone, D.; *Tetrahedron* **1993**, *14*, 2939.