



“Preparação de inibidores da AOX baseados nas estruturas dos produtos naturais coletoclorina B & D – parte II”

Palavras-Chave: inibidor enzimático, síntese orgânica total, Oxidase alternativa.

Autores: Gustavo de Paiva Ramalho (IC), DQO – IQ
Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (orientador), DQO – IQ
Mst. Gilberto Gaspar Duarte Ortin, DQO – IQ

Introdução

Coletoclorinas são meroterpenoides oriundos de uma biossíntese e possuem anel benzênico hexassubstituído derivado do resorcinol. Esses compostos têm a capacidade de inativar a proteína de membrana mitocondrial Oxidase Alternativa (AOX) presente na cadeia respiratória de diversos protozoários e fungos tais como os patógenos humanos *Trypanosoma brucei*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptosporidium parvum*, *Blastocystis hominis*, e o patógeno do *Theobroma cacao* (cacaueiro), *Moniliophthora perniciosa*, causador da doença denominada de vassoura-de-bruxa a qual pode levar o cacaueiro à morte, acarretando em prejuízos econômicos aos produtores de cacau.

A AOX tem a capacidade de transferir elétrons diretamente para o oxigênio caso o complexo III da cadeia respiratória principal esteja inibido, permitindo com que o organismo se mantenha vivo em ambiente de estresse oxidativo. Caso o complexo III e a AOX estejam inibidas, esses organismos não conseguem respirar de nenhuma outra maneira e, portanto, morrem.

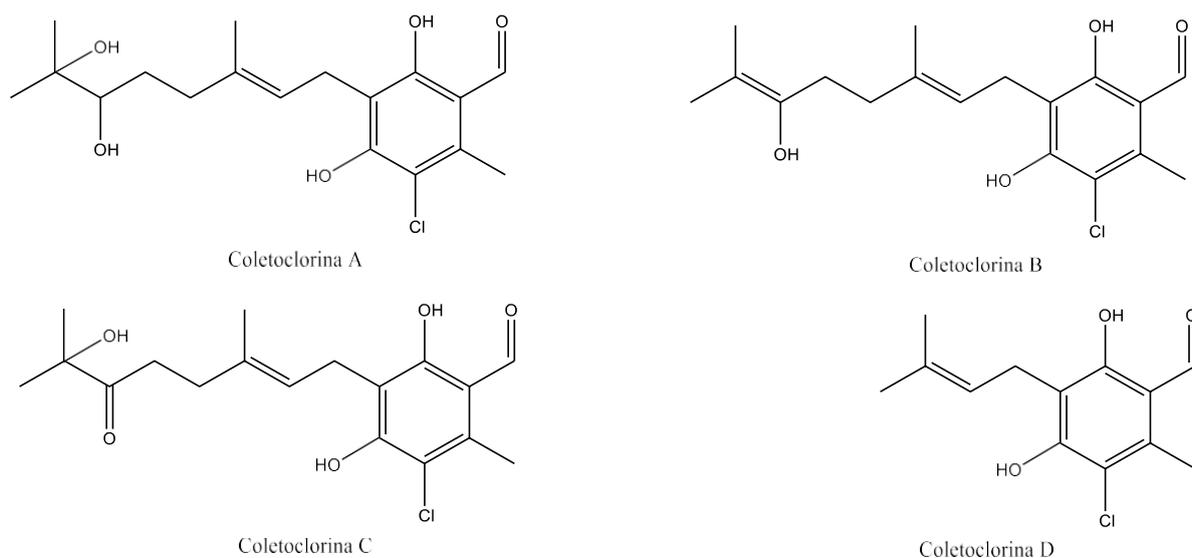


Figura 1 - coletoclorinas de A a D.

O desenvolvimento de uma rota sintética eficiente para as coletoclorinas naturais e alguns derivados sintéticos é de grande interesse social e econômico, visto que estas substâncias têm potencial para tratar enfermidades humanas negligenciadas, além de controlar pragas agrícolas que atacam as lavouras de cacau e cupuaçu acarretando grandes prejuízos financeiros aos agricultores.

Objetivo

Este trabalho visa realizar a síntese total e a caracterização por RMN ^1H e ^{13}C das coletoclorinas B, D (ilustrados na Figura 1) e alguns derivados sintéticos destas estruturas e posteriormente os devidos ensaios biológicos *in vivo* e *in vitro*.

Metodologia

A primeira rota sintética dos meroterpenoides teria a dioxinona como material de partida sendo submetida às reações de iodação, alquilação, acoplamento Suzuki, ciclização e cloração, para a obtenção dos meroterpenóides como demonstra a Figura 2.

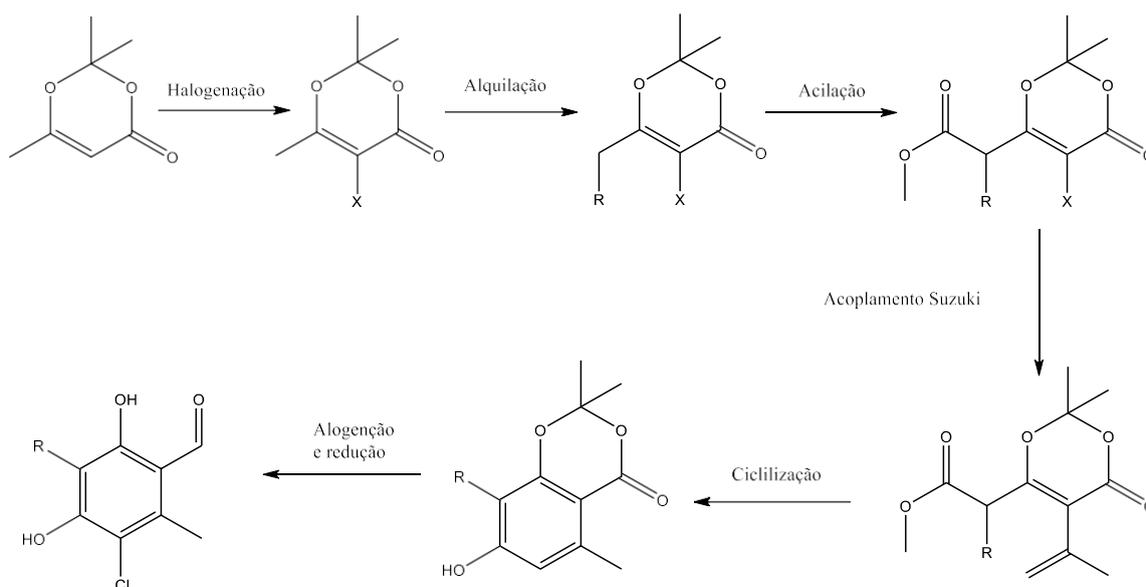


Figura 2 - Rota sintética original.

Na reação de acoplamento Suzuki ao invés da formação da ligação C-C, como era esperado, a ligação carbono-halogênio (C-Br ou C-I) foi reduzida à ligação C-H. Imaginamos que este problema se deve ao fato do eletrófilo formado após a adição oxidativa do Pd⁰ torna a ligação CH₂ alfa-carbonila ainda mais ácida (Figura 2). Como o meio reacional é alcalino (carbonato de céσιο) ocorre a desprotonação deste hidrogênio ocasionando o aumento da densidade eletrônica no eletrófilo fazendo com que ele deixe de se comportar como eletrófilo, não permitindo a sua reação com o boronato que é seu parceiro reacional. Por consequência, durante o isolamento ácido há a troca do paládio por hidrogênio inviabilizando a estratégia.

Devido este fato, foi traçado uma nova rota sintética para o preparo dos meroterpenoides, descrita pela Figura 3.

A primeira etapa reacional utiliza-se de 3 equivalente-mol (eq) de NBS, 30 mol% de AIBN, dissolvidos em benzeno, ocorrendo sob aquecimento de 80° C por 4h. A segunda etapa utiliza-se o dioxinona bromada e 6 eq de fosfito de trimetila, que é utilizado, também como solvente, gerando o respectivo fosfonato de dimetila. Neste momento, o nosso trabalho se encontra na purificação deste produto, mas o espectro do material isolado bruto sugere a formação do produto desejado (assinalado com “*” na Figura 3).

Em seguida pretendemos realizar uma reação de Tsuji-Trost com acetato de prenila para que se possa alquilar a posição alfa do fosfonato ativado. Nesta reação o paládio reage com o acetato de prenila formando um complexo π -alílico

após a adição oxidativa e este intermediário atuaria como eletrófilo sofrendo, então, ataque nucleofílico da base conjugada do fosfonato ativado.

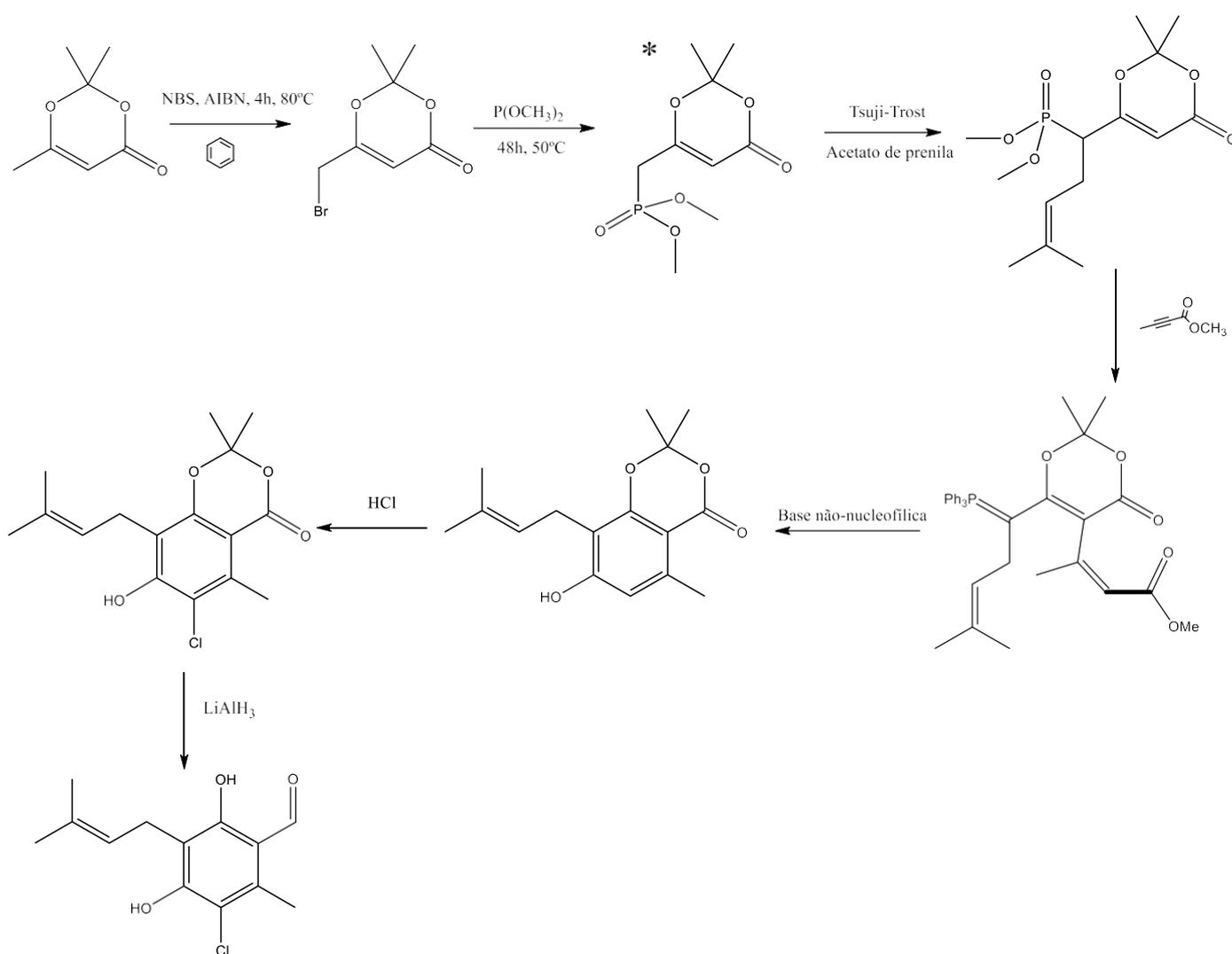


Figura 3 – Rota sintética para as coletochlorinas envolvendo a reação de Tsuji-Trost para a prenilação seguida pela adição de Michael no tetrolato de metila.

As etapas seguintes envolvem a adição de Michael do fosfonato alquilado no tetrolato de metila e a subsequente aromatização do sistema via uma reação de Wittig, segundo relatos de Ding e colaboradores. Com estas variações seria possível chegar aos mesmos intermediários sintéticos que eram descritos na rota sintética original.

Resultados e discussão

As reações de halogenação tanto da primeira (utilizando bromo e iodo), quanto da segunda rota sintética são eficientes e apresentam rendimentos satisfatórios.

O fato de não ocorrerem as reações de acoplamento esperadas e a impossibilidade de se purificar alguns compostos foram um fator retardante do desenvolvimento da síntese total dos meroterpenoides, contudo novas rotas sintéticas foram traçadas e estão em teste experimental com grandes potenciais de sucesso. Cada composto sintetizado é, sempre, devidamente caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .

Referências

- (1) Kosuge, Y.; Suzuki, A.; Tamura. *S. Agr. Biol. Chem.* 1974, 38, 1265-1267.
- (2) Masi, M.; Cimmino, A.; Boari, A.; Tuzi, A.; Zonno, M. C.; Baroncelli, R.; Vurro, M.; Evidente, A. *J. Agric. Food Chem.* 2017, 65, 1124-1130.
- (3) García-Pajón, C. M.; Collado, I. G. *Nat. Prod. Rep.* 2003, 20, 426-431.
- (4) Barsottini, M. R. O.; Pires, B. A.; Vieira, M. L.; Pereira, J. G. C.; Costa, P. C. S.; Sanitá, J.; Coradini, A.; Mello, F.; Marschalk, C.; Silva, E. M.; Paschoal, D.; Figueira, A. V. O.; Rodrigues, F. H. S.; Cordeiro, A. T.; Miranda, P. C. M. L.; Oliveira, P. S. L.; Sforça, M. L.; Carazzolle, M. F.; Rocco, S. A.; Pereira, G. A. *G. Pest Manag. Sci.* 2019, 75, 1295- 1303.
- (5) Costa, P. C. S.; Barsottini, M. R. O.; Vieira, M. L.; Pires, B. A.; Evangelista, J. S.; Zeri, A. C. M.; Nascimento, A. F. Z.; Silva, J. S.; Carazzolle, Pereira, G. A. G.; Sforça, M. L.; Miranda, P. C. M. L.; Rocco, S. A.; *J. Mol. Struct.* 2020, 1208, 127903.
- (6) Ran, H.; Li, S. M. *Nat. Prod. Rep.* 2021, 38, 240-263
- (7) Leng, W.; Liao, H.; Yao, H.; Ang, Z.; Xiang, S.; Liu. *X. Org. Lett.* 2017, 19, 416-419.
- (8) Liu, W.; He, H.; Dai, L.; You, S. *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 7376-7379.
- (9) Cao, W.; Shi, Z.; Fan, C.; Sun, R. *Chin. J. Chem.* 2004, 22, 1174-1176.
- (10) Ding, W.; Zhang, P.; Cao, W. *Tet. Lett.* 1987, 28, 81-82.
- (11) Jones, R; Tankard, M; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1991, 240-241.
- (12) Bodurow, C., Carr, M. Moore, L. L. *Org. Prep. Proc. Int.* 1990, 22, 109–111.