

SÍNTESE DA (EPI-) DIIDRODEOXIARTEANUÍNA B, ARTENUINA B E SECO/ABEO CADINANOS E SEUS DERIVADOS COMO PROTÓTIPOS DE NOVOS ANTIMALARIAIS

Palavras-Chave: ANTIMALÁRICOS, ARTEMISININA, SESQUITERPENOS POLIOXIGENADOS,
SÍNTESE TOTAL.

Autores(as):

MARIA LUÍZA F. E SILVA, DQO – UNICAMP

VÍTOR DE S. MACEDO (coorientador), DQO - UNICAMP

Prof. Dr. PAULO C. M. DE L. MIRANDA (orientador), DQO - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A artemisinina (**1**, **Figura 1**) é um sesquiterpeno polioxigenado isolado da planta *Artemisia annua* que se distingue por sua estrutura única contendo um grupo 1,2,4-trioxano, uma subunidade que apresenta notável atividade antimalarial. O perfil de metabólitos secundários da *Artemisia annua* é dominado por sesquiterpenos, de forma muito semelhante a outras plantas da família *Asteraceae*, que apresentam as lactonas sesquiterpênicas como principais fitoquímicos com diversas atividades biológicas, incluindo relevante potencial antibacteriano, antiviral, anticancerígeno e antimalárico.^[2]

Entretanto, a *A. annua* é singular em termos de diversidade estrutural uma vez que mais de seiscentos metabólitos secundários já foram caracterizados até hoje, incluindo 50 sesquiterpenos do tipo cadinano (**2**), amorfanho (**3**) e muurolano (**4**), com exceção do esqueleto bulgarano (**5**) que, por apresentar uma restrição estérea mais severa causada pelo grupo isopropil em posição axial, é raramente encontrado na natureza (**Figura 1**).^[3] Outra característica única do perfil metabólico da *A. annua* é a alta taxa de polioxigenação de alguns destes metabólitos com um número muito grande de terpenos com a subunidade hidroperóxido alílica ou endoperóxido. Tal fato sugere que a biogênese de muitos destes produtos naturais, incluindo a própria artemisinina, pode ser oriunda de reações de oxidação espontâneas de precursores terpênicos, com especial destaque para processos envolvendo reações radicalares com o oxigênio molecular, ou mesmo fotoquímicos envolvendo o oxigênio singlete.^[3]
[4]. [5].

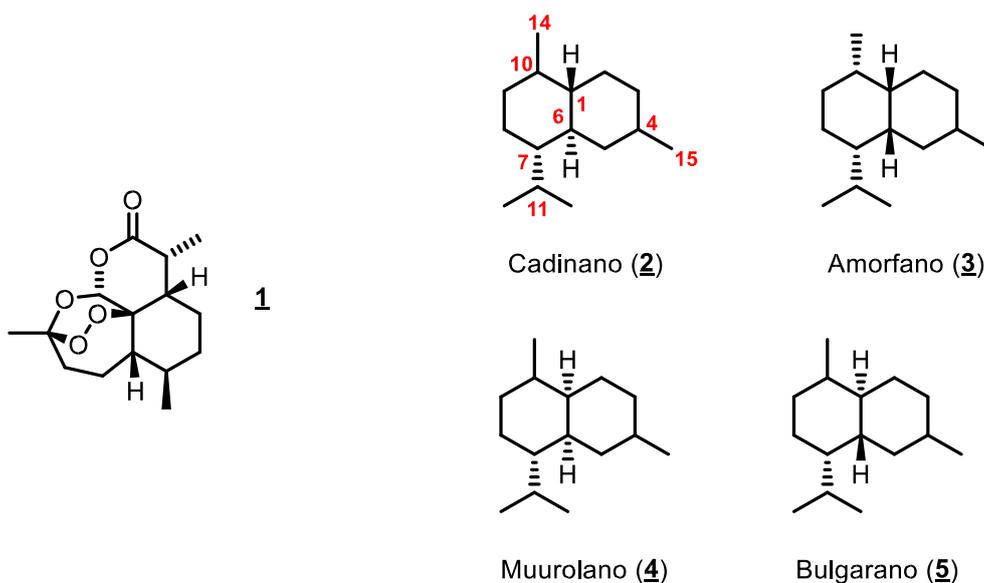


Figura 1. Estrutura da artemisinina (**1**), um *seco*-cadinano polioxygenado isolado da *A. annua*, e dos sesquiterpenos amorfano, bulgarano, cadinano e muurolano. A numeração destacada em vermelho é comum para todos os esqueletos mostrados, inclusive para a artemisinina que é um *seco*-cadinano.

Embora inúmeras sínteses totais da artemisinina (**1**) tenham sido relatadas, menos esforços foram concentrados na síntese de seus precursores biossintéticos, a diidrodesoxiarteanuína B (**6**) e a (*epi*)-dihidrodesoxiarteanuína B (**7**) (**Figura 2**) — todos igualmente metabólitos da planta medicinal *A. annua*, a qual é comumente usada no tratamento da malária. Embora os intermediários **6** e **7** sejam essenciais para a compreensão da lógica química da biossíntese da artemisinina, sua abundância natural é extremamente baixa, tornando seu isolamento direto impraticável. Portanto, esse trabalho apresenta como objetivo principal estudar a síntese total desses compostos para posterior análise dos mesmos como protótipos de novos antimalaríais.

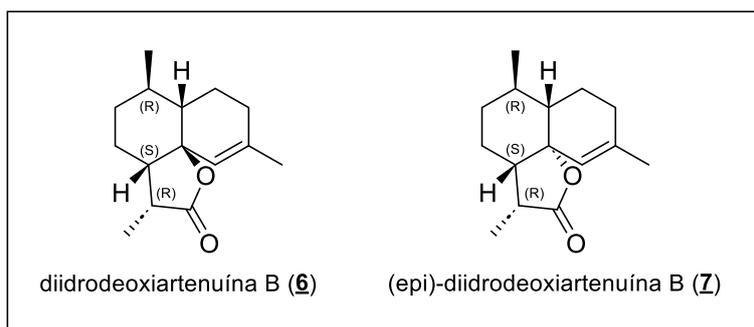
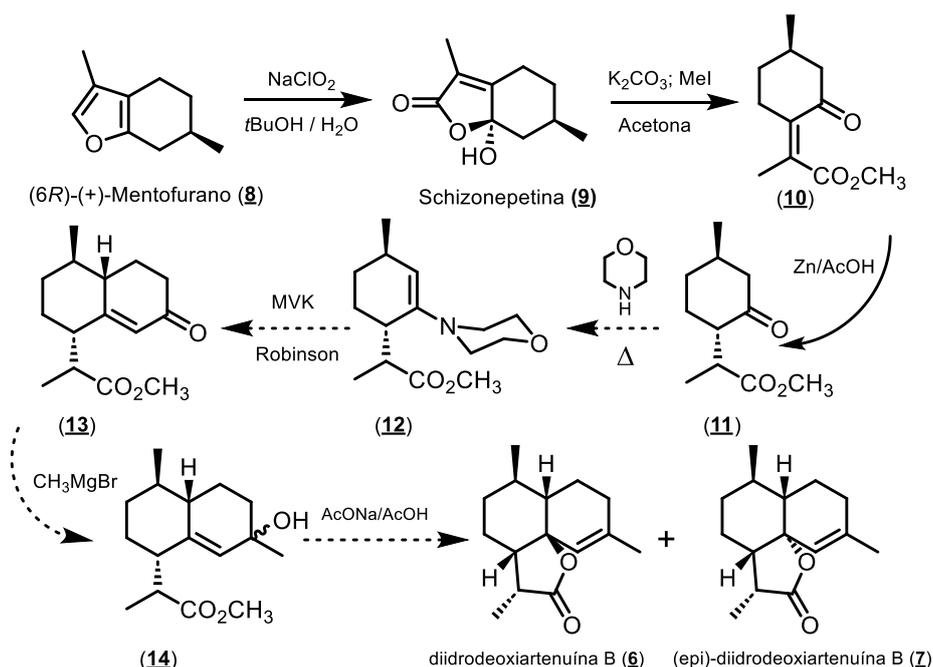


Figura 2. Estrutura dos sesquiterpenos de interesse diidrodesoxiartenuína B (**6**) e (*epi*)-dihidrodesoxiartenuína B (**7**).

METODOLOGIA:

Para abordar essa questão, foi proposta uma rota sintética baseada principalmente em reações clássicas da Química Orgânica, incluindo adição de Michael e anelação de Robinson, para obter as estruturas em questão, partindo de um reagente acessível, o (6*R*)-(+)-mentofurano, permitindo o

potencial escalonamento do processo, como mostra o **Esquema 1** a seguir.

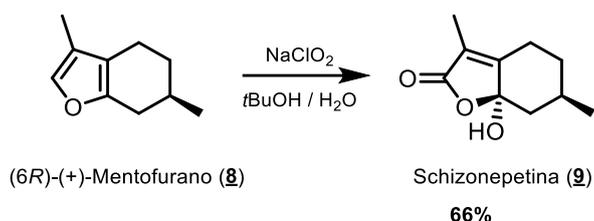


Esquema 1. Estratégia sinttica empregada visando a obtenção dos sesquiterpenos **6** e **7**, empregando o (6R)-(+)-mentofurano (**8**) como material de partida, por meio de reaoes orgânicas clássicas.

A rota sinttica proposta inicia com a clivagem oxidativa do composto **8**, seguida da abertura e esterificação da lactona **9**, levando à formação do éster insaturado **10**. A próxima etapa consiste na redução do éster, utilizando zinco em meio a ácido acético, levando à forma reduzida **11**. A partir do éster reduzido, a próxima reação envolve a formação de uma enamina a fim de favorecer a adição de Michael com a metilvinilcetona, possibilitando a anelação de Robinson e assim obtendo o produto desejado. Neste ponto, restam apenas duas etapas para a conclusão da rota. A primeira é a metilação utilizando brometo de metil magnésio, seguido de uma equilibração com um tampão para obter ambos os ismeros **6** e **7**. É esperado que o ismero **7** seja predominante em relação ao **6**, por se tratar de uma *trans*-decalina com uma lactona de cinco membros com sistema de fusão *cis*.

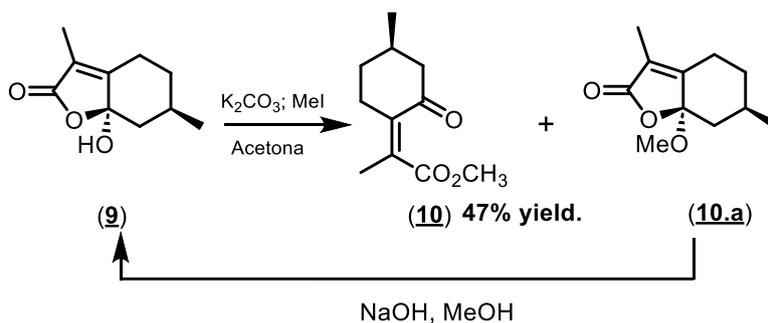
RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A síntese da schizonepetina (**9**) foi bem-sucedida com a oxidação da unidade furnica do (6R)-(+)-mentofurano (**8**) em *t*-BuOH-H₂O,^[6] proporcionando um rendimento de 66%, o que pode ser observado através do espectro de RMN obtido, o qual se encontra de acordo com o esperado e fornecido pela literatura (a presença de um singlete em 1,76 ppm, característico de um H vinílico, integrando para 3H's e um duplete em 0,96 ppm, também integrando para 3H's, característico da metila alifática).



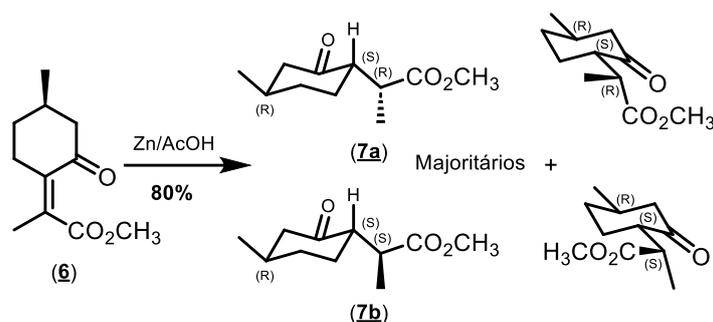
Esquema 2. Síntese da schizonepetina (**9**).

A abertura e esterificação da schizonepetina (**9**) foi realizada utilizando iodo metano (MeI) e carbonato de potássio (K_2CO_3) para a formação do composto **10**.^[7] Devido a presença de alguns subprodutos, como a molécula **10.a** e o baixo rendimento obtido (47%), foram testadas algumas outras espécies de carbonato visando a otimização da reação, como o carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) e o carbonato de lítio (Li_2CO_3), contudo não houve sucesso, visto que a formação de subprodutos e a presença de material de partida ao final da reação continuou sendo semelhante em ambos os testes. Apesar do rendimento não ser o esperado, uma vantagem a ser observada é a possibilidade de recuperação de parte do material de partida (**9**) não reagido, que pode ser recristalizado, purificado e empregado em outras reações, como pode ser observado no **Esquema 3** a seguir.



Esquema 3. Síntese do intermediário (**10**).

A etapa seguinte consiste na redução do éster **10** em Zn/AcOH sob atmosfera de N_2 , com agitação por 1,5 horas a 110°C .^[8] Como pode ser observado no **Esquema 4** a seguir, houve a formação de 4 diastereoisômeros, com 80% de rendimento, dois quais pretende-se aumentar a concentração do diastereoisômero de interesse (que também seria o mesmo composto que o produto termodinâmico, segundo cálculos de DFT realizados) no decorrer das reações subsequentes, devido à característica estereoconvergente da rota sintética escolhida.



Esquema 4. Síntese dos intermediários **7a** e **7b**.

CONCLUSÃO:

Empregando a síntese total dos compostos **6** e **7** a partir do mentofurano (**8**) como material de partida, estabelecemos com sucesso três dos cinco centros estereogênicos presentes em ambas as moléculas-alvo, utilizando transformações clássicas em síntese orgânica. Das sete etapas planejadas até o acesso ao produto natural desejado conseguimos completar três e esperamos finalizar o projeto no segundo ano de bolsa. Os cálculos de DFT feitos pelo grupo indicam que a configuração (*R*) no estereocentro do α -éster presente nos compostos **6** e **7** é termodinamicamente favorecida, apoiando assim uma abordagem estereoconvergente para a obtenção de ambos os produtos naturais.

BIBLIOGRAFIA

- [1] XU, X. X.; ZHU, J.; HUANG, D. Z.; ZHOU, W. S. Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin. *Tetrahedron*, [S.l.], v. 42, p. 819–828, 1986. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)87487-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)87487-1).
- [2] RUSTAIYAN, Abdolhossein; FARIDCHEHR, Afsaneh. Constituents and biological activities of selected genera of the Iranian Asteraceae family. *Journal of Herbal Medicine*, v. 25, p. 100405, fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100405>.
- [3] BROWN, Geoffrey. The biosynthesis of artemisinin (qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L. *Molecules*, Basel, v. 15, n. 11, p. 7603–7698, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules15117603>.
- [4] SCHRAMEK, N.; WANG, H.; MARGL, W. R.; KEIL, B.; RADYKEWICZ, T.; WINZENHÖRLEIN, B.; BEERHUES, L.; BACHER, A.; ROHDICH, F.; GERSHENZON, J.; LIU, B.; EISENREICH, W. Artemisinin biosynthesis in growing plants of *Artemisia annua*. A ^{13}C study. *Phytochemistry*, v. 71, p. 179–187, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.10.015>.
- [5] WEN, W.; YU, R. Artemisinin biosynthesis and its regulatory enzymes: Progress and perspective. *Pharmacognosy Reviews*, v. 5, p. 189–194, 2011. <http://doi.org/10.4103/0973-7847.91118>.
- [6] ANNANGUDI, S. P.; SUN, M.; SALOMON, R. G. An efficient synthesis of 4-oxoalkenoic acids from 2-alkylfurans. *Synlett*, v. 2005, n. 9, p. 1468–1470, 2005. DOI: 10.1055/s-2005-869833. <https://doi.org/10.1055/s-2005-869833>.
- [7] BROWN, G. D.; WONG, H. Total synthesis of (\pm) maculalactone A, maculalactone B and maculalactone C and the determination of the absolute configuration of natural (+) maculalactone A by asymmetric synthesis. *Tetrahedron*, v. 60, p. 5439–5451, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.04.060>
- [8] LANGE, J. H. M.; KLUNDER, A. J. H.; ZWANENBURG, B. Thermal generation of 2-alkyl-3-carbethoxy-cyclopentadienones from angularly alkylated tricyclo[5.2.1.2,6]decadienones. Their use in the synthesis of cyclopentenoids and dihydrosarkomycins. *Tetrahedron (Tetrahedron Symposia-in-Print)*, v. 47, n. 8, p. 1509–1524, 18 fev. 1991.