

Síntese da (epi-)diidrodeoxiartenuína B, artenuína B e seco/abeo-cadinanos e seus derivados como protótipos de novos antimalariais

Palavras-Chave: Antimalariais, Artemisinina, Sesquiterpenos polioxigenados

Vítor de S. Macedo¹; Christian Rocque Maior¹; Prof. Dr. Paulo Miranda¹ (orientador)

¹ Instituto de Química - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Este projeto visa a síntese total de dois metabólitos secundários da *Artemisia annua*, os sesquiterpenos diidrodeoxiartenuína B (**1**) e diidroepideoxiartenuína B (**2**), apresentados na Figura 1, a partir do (6*R*)-(+)-mentofurano. Além da síntese dessas duas moléculas, temos interesse no estudo da obtenção da artemisinina (**3** Figura 1) a partir dos sesquiterpenos diidrodeoxiartenuína B (**1**) e diidroepideoxiartenuína B (**2**) por oxidação com ¹O₂ e/ou ozonólise.

A artemisinina (**3**) é um sesquiterpeno altamente oxigenado, sendo uma estrutura única na natureza por conter uma subunidade 1,2,4-trioxano, que garante a esse composto uma acentuada atividade antimalarial. A principal forma de obtenção de **3**, é a partir da extração vegetal da planta chinesa *Artemisia annua*. Porém, além dessa molécula, **3**, a planta apresenta uma diversa variedade de metabólitos com o perfil de sesquiterpenos, sendo a *A. annua*, uma espécie ímpar dentre as demais da família *Asteraceae* neste aspecto (BROWN, 2010; SCHRAMEK *et al.*, 2010; WEN & YU, 2011).

A artemisinina (**3**) é uma molécula que merece a atenção das pesquisas, justamente pela sua evidenciada atividade no tratamento de diferentes tipos de malária, acarretadas por alguns tipos de protozoários do gênero *Plasmodium* (*vivax*, *falciparum*, *malariae* e *ovale*), sendo essa uma doença endêmica de vários países, incluindo o Brasil.

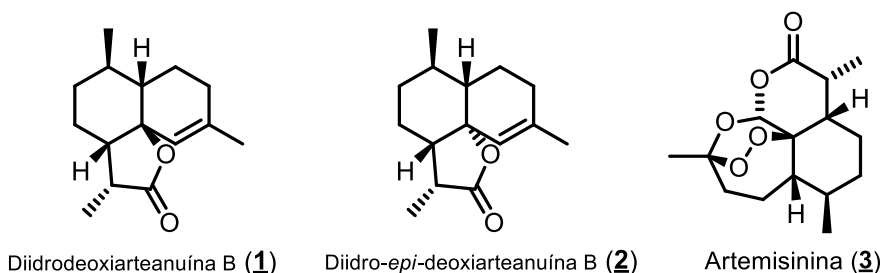


Figura 1. Estrutura dos sesquiterpenos diidrodeoxiartenuína B (**1**), diidroepideoxiartenuína B (**2**) e da artemisinina (**3**), um seco-cadinano polioxigenado isolado da *Artemisia annua*.

METODOLOGIA:

REAÇÕES EMPREGADAS:

Partindo do (6*R*)-(+)-mentofurano, temos a sequência de reações observadas no esquema que segue (Figura 2).

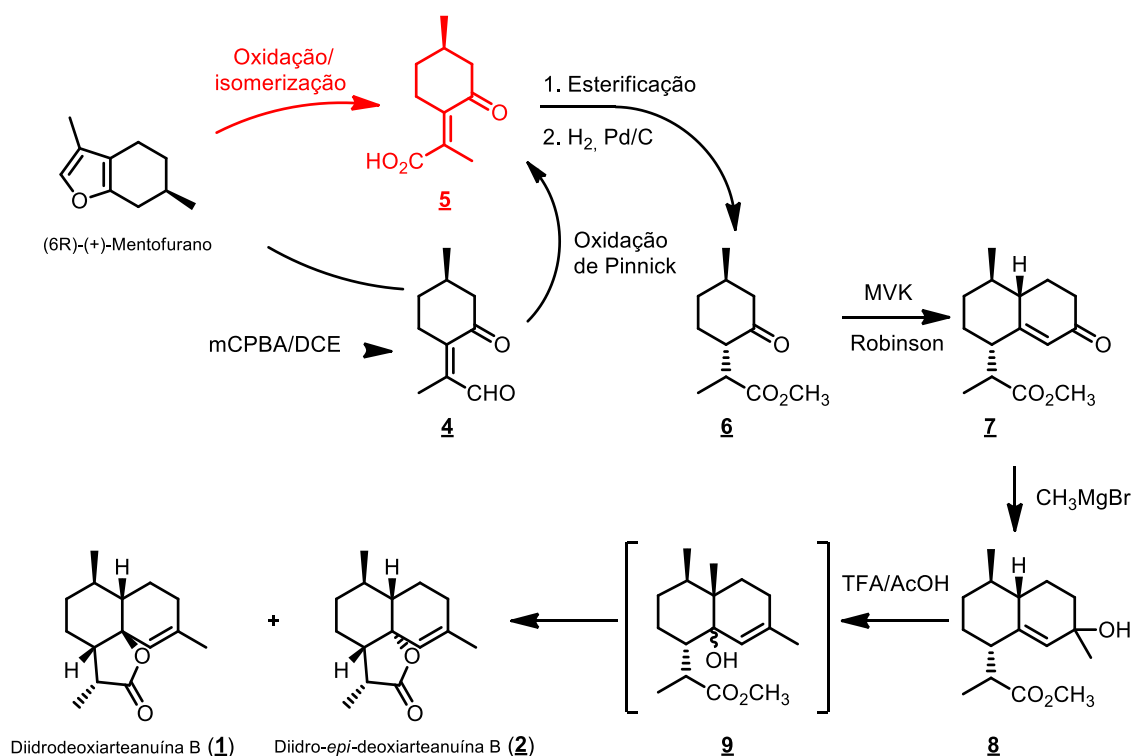


Figura 2. Proposta de síntese dos sesquiterpenos dihidrodeoxiartenuína B (**1**) e dihidro-*epi*-deoxiartenuína B (**2**) a partir do (6*R*)-(+)-mentofurano envolvendo reações tradicionais em química orgânica em seis etapas.

A rota se inicia com uma clivagem oxidativa, seguida de uma isomerização, afim de obter o ácido carboxílico **5**, derivado do (6*R*)-(+)-mentofurano (rota em vermelho). Em seguida, temos a esterificação de Steglich, seguida da hidrogenação do éster obtido, levando ao composto **6**, como mostrado na figura acima (Figura 2). Após a obtenção do éster hidrogenado **6**, espera-se que seus dois substituintes estejam, majoritariamente, na posição equatorial. Com a anelação de Robinson utilizando a metilvinilcetona (MVK), espera-se obter a octalona **7**, que é o produto termodinâmico desta transformação (ZHOU *et al.*, 1986). A síntese dos sesquiterpenos dihidrodeoxiartenuína B (**1**) e epidiidrodeoxiartenuína B (**2**) ocorrerá com a adição 1,2 de brometo de metilmagnésio à **7**. Espera-se que a epidiidrodeoxiartenuína B (**2**) seja o isômero predominante neste processo em função de ser uma *trans*-decalina com uma lactona de 5 membros com padrão de fusão *cis*.

Anteriormente, a ideia inicial era utilizar a rota que passa pelo aldeído **4** oriundo da reação de hidrólise ácida da subunidade furânica do (6*R*)-(+)-mentofurano, que forneceria o composto 1,4-dicarbonilado **4** (BUTIN *et al.*, 2001). Em seguida, teríamos a continuidade da síntese, como descrito anteriormente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A rota se inicia pela reação de oxidação do mentofurano à hidroxifuranona (**10** na Figura 4) e a sua subsequente isomerização ao ácido **5**. Essa rota foi utilizada como alternativa a uma anteriormente proposta que antes passava pelo aldeído **4**. O problema com essa rota foi a baixa estabilidade do produto, onde possivelmente com a presença de uma olefina e uma segunda carbonila no produto esperado, o *m*-CPBA poderia gerar os produtos **a** e **b** da oxidação de Baeyer-Villiger sem seletividade, indicados por ii) na Figura 3 (JENNINGS, 1983).

O mecanismo de reação é demonstrado em i) na Figura 3 para um composto carbonilado genérico, onde o ácido benzoico residual do *m*-CPBA ativa a carbonila por uma ligação hidrogênio e permite que sofra um ataque nucleofílico do peroxiácido formando o intermediário de Criegee. Por meio de um mecanismo concertado, um dos substituintes do hemiacetal intermediário migra para o oxigênio do grupo peróxido enquanto um ácido carboxílico sai. Esta etapa de migração é considerada a etapa determinante da velocidade desta transformação. Por fim, a desprotonação do íon oxocarbênio produz uma mistura de ésteres ou lactonas (**a-d**). No caso em que a ativação da carbonila é feita na carbonila do aldeído formam-se **a** ou **b**, e quando feita na carbonila cetônica formam-se as lactonas **c** ou **d** (KÜRTI, 2005).

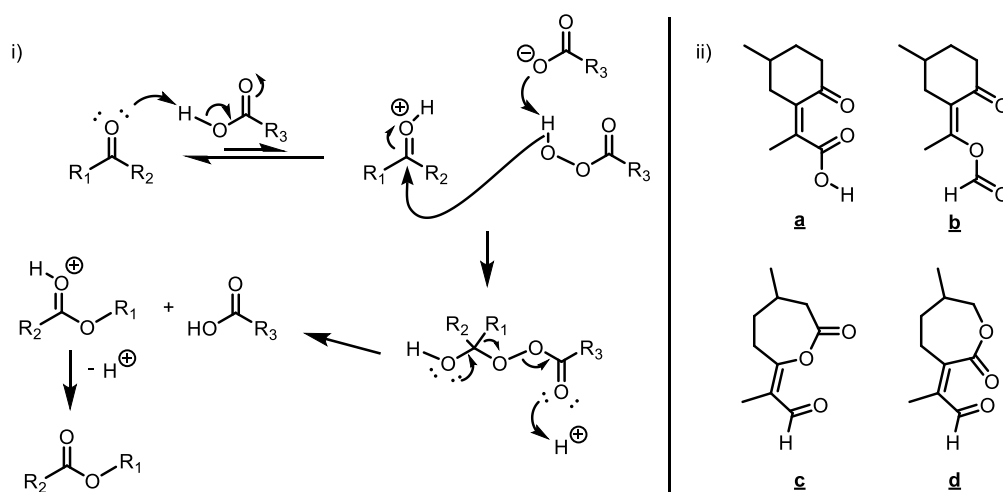


Figura 3. Mecanismo da oxidação de Baeyer-Villiger em i) e em ii) os subprodutos **a-d**.

Isto posto, a rota alternativa sanou os problemas da anterior e possibilitou atingir melhores resultados e dar continuidade a rota. Essa rota propõe a obtenção do ácido **3** por meio da isomerização de uma hidroxifuranona intermediária (**10**) a partir da oxidação do mentofurano, como indica a Figura 4, neste caso com a geometria *E*. (SALOMON, 2005).

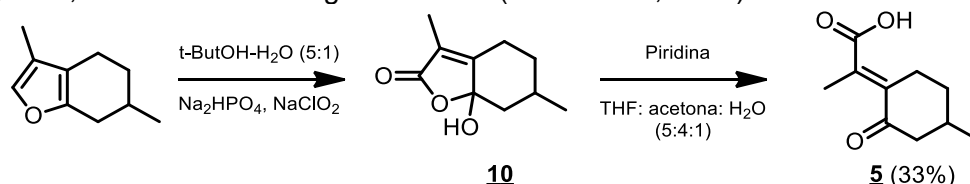


Figura 4. Oxidação do mentofurano à hidroxifuranona **10** e a sua subsequente isomerização ao ácido **5**.

Após a síntese do ácido **5**, avaliaram-se três reações distintas para formar o seu respectivo éster metílico (**11**, Figura 5). Fez-se uso de iodeto de metila em meio básico, de diazometano e da esterificação de Steglich. Das reações utilizadas, o uso do protocolo de Steglich foi a mais eficiente.

Na Figura 5 observa-se o seu mecanismo, onde partimos de uma desprotonação do hidrogênio ácido pela carbodiimida, seguido pelo ataque ao carbono da carbodiimida pelo oxigênio desprotonado. Em seguida, o DMAP (catalisador) ataca a carbonila pelo seu nitrogênio e se liga a molécula. Após o ataque do catalisador temos que a carbonila é reestabelecida e há uma quebra na ligação entre o carbono da carbonila e o oxigênio do ácido, liberando o fragmento que pertencia a carbodiimida. No passo seguinte temos o ataque a carbonila pelo oxigênio do metanol. Em seguida, a carbonila é reestabelecida e o catalisador é removido da molécula. Por fim, temos uma transferência de próton e o éster é formado (LUTJEN, 2018).

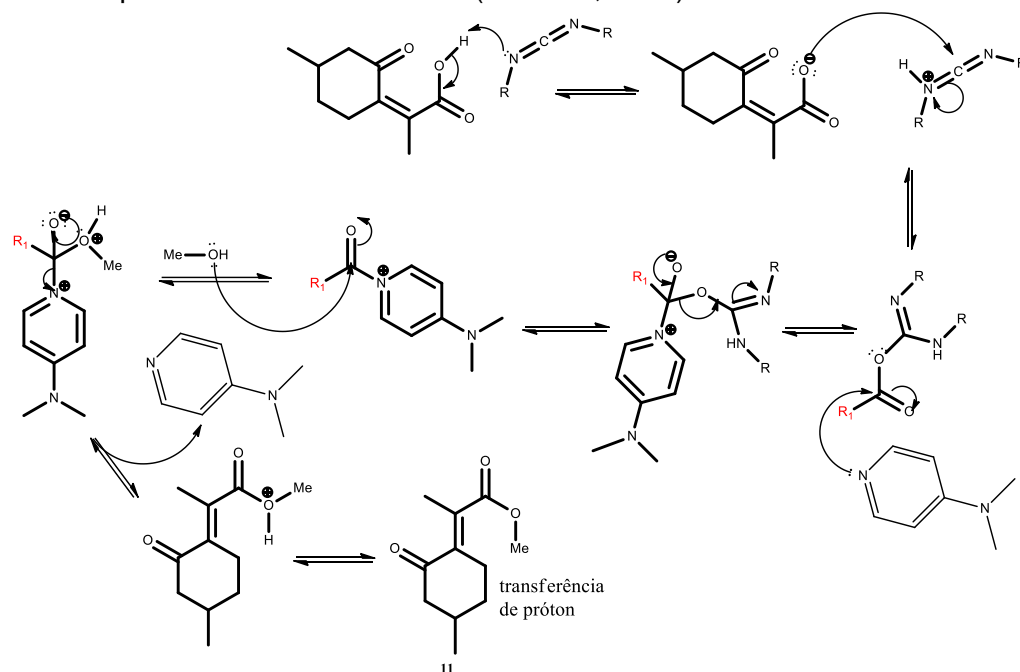


Figura 5. Mecanismo de esterificação do ácido **5** via protocolo de Steglich.

CONCLUSÕES:

Após esse um ano de projeto, avançamos praticamente até metade do projeto, conseguindo isolar o éster **11** e caracterizá-lo com RMN de prótons e por espectrometria de massas. Além disso, foi possível identificar que a rota previamente proposta não seria viável e propusemos uma alternativa que se mostrou viável ao obter o ácido **5** (33% de rendimento) com a sua devida caracterização com RMN 1D e 2D, espectro de infravermelho e fragmentação com o espectrofotômetro de massas.

Além de uma alternativa para a rota de obtenção do ácido, três propostas para a rota de obtenção do éster foram estudadas e a que se mostrou melhor foi a pelo protocolo de Steglich que resultou em um rendimento de 25%, em comparação com a esterificação com diazometano (4% de rendimento) e com iodeto de metila (9% de rendimento).

BIBLIOGRAFIA

- Acton, N. e Roth, R. J. On the conversion of dihydroartemisinic acid into artemisinin. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3610.
- Avery, M. A.; Chong, W. K. M. e White, C. J. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial constituent of *Artemisia annua*. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 974.
- Brown, G. D. The biosynthesis of artemisinin (qinghaosu) and the phytochemistry of *Artemisia annua* L. (qinghao). *Molecules* **2010**, 15, 7603.
- Butin, A. V.; Stroganova, T. A.; Lodina, I. V. e Krapivin, G. D. Furan ring opening-indole ring closure - A new modification of the Reissert reaction for indole synthesis. *Tet. Lett.* **2001**, 42, 2031.
- Jennings, P. W e Gingerich, S. B. Mechanism for the m -Chloroperbenzoic Acid Oxidation of Trialkyl-Substituted Furans. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1286-1288.
- Kürti, L. e Czakó, B. "Strategic applications of named in organic synthesis", Elsevier, 1ª edição, **2005**, 28.
- Lutjen, A. B.; Quirk, M. A.; Barbera, A. M. e Kolonko, E. M. Synthesis of (E) -cinnamyl ester derivatives via a greener Steglich esterification. Elsevier **2018**, 5292.
- Salomon, R. G.; Sun, M. e Annangudi, S. P. An Efficient Synthesis of 4-Oxoalkenoic Acids from 2-Alkylfurans. *Synlett* **2005**, No. 9, 1468–1470.
- Schramek, N.; Wang, H.; Margl, W. R.; Keil, B.; Radykewicz, T.; Winzenhörlein, B.; Beerhues, L.; Bacher, A.; Rohdich, F.; Gershenzon, J.; Liu, B. e Eisenreich, W. Artemisinin biosynthesis in growing plants of *Artemisia annua*. A ¹³CO₂ study. *Phytochemistry* **2010**, 71, 179.
- França, T. C.C.; Santos, M. G. e Figueroa-Villar J. D. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. *Quim. Nova* **2008**,31,1271-1278
- Xu, X. X.; Zhu, J.; Huang, D. Z. e Zhou, W. S. Total synthesis of artenuin e deoxyartenuin. *Tetrahedron* **1986**, 42, 819.
- Wen, W. e Yu, R. Artemisinin biosynthesis and its regulatory enzymes: Progress and perspective. *Pharmacogn. Rev.* **2011**, 5, 189.