



PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DA AOX BASEADOS NAS ESTRUTURAS DOS PRODUTOS NATURAIS COLETOCLORINA B & D – PARTE I

Palavras-Chave: Inibidores Enzimáticos, Meroterpenoides,
Acoplamento Cruzado de Suzuki-Miyaura

Autores:

Pedro Carvalho (IC), Instituto de Química

MSc. Gilberto Ortin, Instituto de Química

Prof. Dr. Paulo Miranda, Instituto de Química

INTRODUÇÃO:

As coletoclorinas (estruturas **1-4** mostradas na Figura 1) formam uma classe de produtos naturais de biossíntese mista conhecida como meroterpenoides e, neste caso, isoladas de fungos ascomicetos do gênero *Colletotrichum*.¹⁻³ Um aspecto químico interessante dessas moléculas é a presença de um anel benzênico hexassubstituído derivado do resorcinol. Há diversas outras moléculas derivadas de resorcinol como o ácido grifólico (**5**) a ascoclorina (**6**), a ascoclorina (**7**) (Figura 1) além de diversos macrociclos. Várias destas moléculas apresentam ampla atividade biológica, destacando-se antiviral, antifúngica e antitripanossoma. Esses compostos interagem com a enzima oxidase alternativa (AOX), necessária para patógenos como o *Tripanossoma brucei* (agente causador da doença do sono - uma doença negligenciada amplamente disseminada na África) e o fungo *Moniliophthora perniciosa* (causador da vassoura-de-bruxa que acomete o cacau).^{4,5}

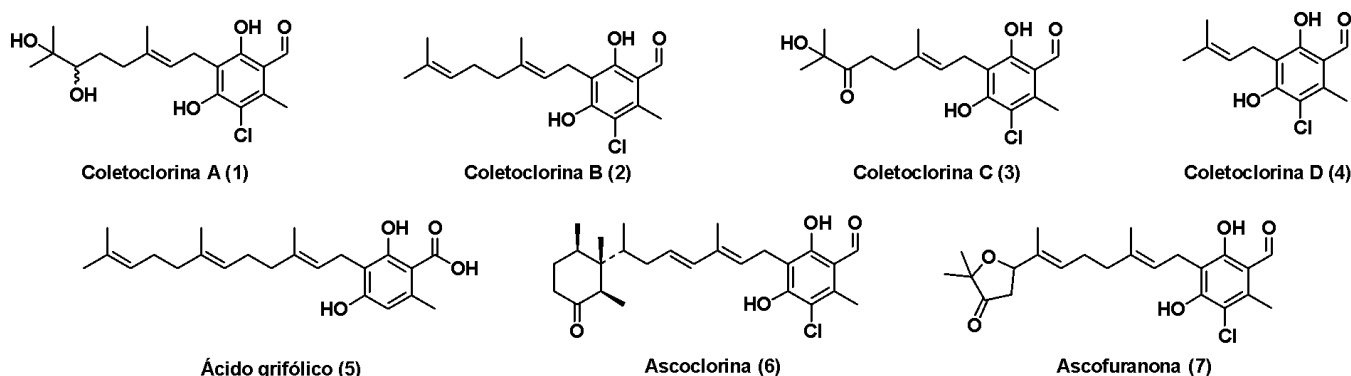
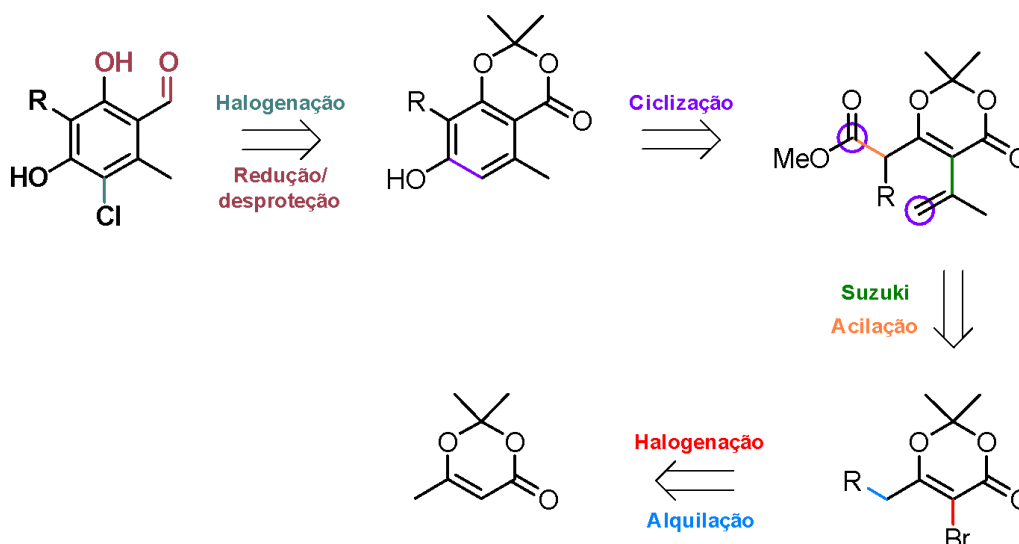


Figura 1. Estruturas das coletoclorinas A-D (1-4), do ácido grifólico (5), da ascoclorina (6) e da ascoclorina (7).

Em razão da destacada atividade biológica destes compostos várias rotas sintéticas foram descritas para a síntese dessas moléculas.⁶ Grande parte dessas rotas apresentam entraves, como baixos rendimentos, uso de condições reacionais drásticas, impossibilitando a utilização delas em grande escala na produção dessas moléculas. Além disso, muitas foram descritas há décadas, estando tecnologicamente defasadas e gerando muitos isômeros e subprodutos.⁶ Logo, torna-se importante o desenvolvimento de rotas sintéticas mais modernas e eficientes para essas moléculas.

METODOLOGIA:

Este projeto visa a síntese total das coletoclorinas B e D (compostos 2 e 4 na Figura 1) seguindo a análise retrossintética mostrada no Esquema 1. Para ambos os casos a sequência começa com a bromação da dioxinona pela *N*-bromossuccinimida (etapa em vermelho no Esquema 1) e sua posterior alquilação (etapa em azul) mediada por disopropilamido de lítio(LDA)/brometo de geranila (para a coletoclorina B) ou por LDA/brometo de prenila (para a coletoclorina D). Na continuação, o acoplamento cruzado de Suzuki permitirá a inserção da cadeia isopropenilíca (etapa em verde) e a acilação deste produto por cloroformiato de metila em LDA/THF (etapa em laranja) levaria a um intermediário sintético que, potencialmente, deve sofrer ciclização para fornecer o resorcilato (etapa em roxo) já com cinco substituintes no anel aromático. Após etapas de cloração com *N*-clorossuccinimida (turquesa) e redução/desproteção (marrom) as coletoclorinas B e D seriam obtidas.

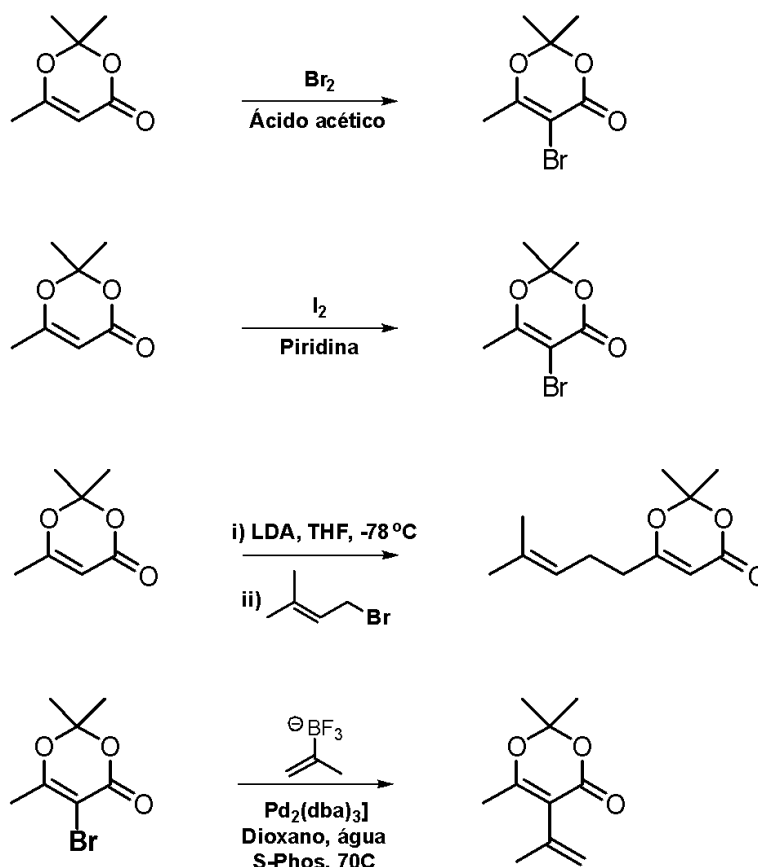


Esquema 1. Análise retrossintética para o preparo das coletoclorinas B e D (2 e 4) a partir da dioxinona.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Após estes primeiros quatro meses de bolsa conseguiu-se fazer tanto a bromação quanto a iodação da dioxinona com bons rendimentos (entre 70 e 85% de rendimento). A bromação pode ser feita tanto pela *N*-bromossuccinimida como pelo bromo em meio de ácido acético. Já a iodação pode ser realizada pelo iodo molecular em piridina e DMF (Esquema 2). Em uma segunda frente, a dioxinona foi alquilada em 75% de rendimento pelo brometo de prenila empregando o diisopropilamido de lítio (LDA) em tetraidrofurano (THF) a -78°C (Esquema 2).

Completando este estudo do modelo inicial, o acoplamento de Suzuki foi efetivado usando tanto o trifluoroborato de isopropenila quanto o boropinacolato de isopropenila empregando o paládio(0) tetrakis(trifenilfosfina) ou o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como fontes de paládio e o ligante S-Phos como pré-catalisador (Esquema 2).



Esquema 2. Análise retrossintética para o preparo das coletoclorinas B e D (2 e 4) a partir da dioxinona.

A efetivação do acoplamento cruzado pode ser facilmente percebida pela modificação dos deslocamentos químicos dos quatro grupos metila do produto no material isolado, assim como os dos hidrogênios vinílicos, que tiveram seu padrão de acoplamento significativamente alterado. Todavia, as tentativas de purificação deste composto ainda foram infrutíferas, onde acabamos por isolar apenas o material desprotegido – o composto β -dicarbonilado.

CONCLUSÕES:

As reações de halogenação da dioxinona, a sua alquilação e o acoplamento cruzado de Suzuki conseguiram ser efetivados a contento. Precisamos investigar ainda a melhor forma de purificação do produto do acoplamento de Suzuki. Apesar de termos trabalhado apenas quatro meses neste projeto, conseguimos avançar aproximadamente até a metade da estratégia proposta inicialmente. Nos próximos meses deveremos investigar, além da melhor forma de purificação do produto da Suzuki, a reação de acilação deste com o cloroformiato de metila – o que já deveria fornecer o produto de ciclização muito próximo aos objetivos finais: as coletoclorinas B e D.

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.