

Avanços em Síntese Total: Uma Nova Abordagem para a Síntese dos Ácidos Pterídicos A e B

por David Rodrigues da Rocha

Data de publicação na Web: 14 de Agosto de 2009

Recebido em 27 de Julho de 2009

Aceito para publicação em 6 de Agosto de 2009

DOI: [10.5935/1984-6835.20090026](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090026)

A síntese de substâncias orgânicas com estruturas complexas, muitas das quais isoladas de fontes naturais, continua sendo um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos. A obtenção dessas substâncias muitas vezes exige o desenvolvimento de novos reagentes químicos ou de novas metodologias sintéticas. Tanto os novos reagentes como as novas metodologias podem, entretanto, encontrar aplicações para a síntese de outros produtos naturais, até então, inacessíveis. A história da química está repleta de métodos sintéticos inspirados na síntese de uma molécula ou de uma classe de moléculas que hoje fazem parte do repertório dos químicos sintéticos.¹

Os ácidos pterídicos A e B (Figura 1) são bons exemplos de moléculas desafiadoras do ponto de vista sintético. Estes produtos naturais são policetídeos espirocíclicos que foram isolados

por Igarashi e colaboradores, em pequenas quantidades, a partir do caldo fermentativo da bactéria *Streptomyces hygrosopicus* TP-A0451, apresentando-se neste na proporção 3,2:1 (ácido pterídico A : ácido pterídico B). Estes espirocetais apresentam como propriedade a grande capacidade de promover,

em pequenas concentrações, o crescimento de raízes adventícias.²

Os ácidos pterídicos 1 e 2 apresentam estruturas bastante complexas. Nestas estruturas pode-se observar a presença de um [6,6]-espirocetal que sustenta sete centros estereogênicos, além de uma cadeia lateral insaturada que possui outro

estereocentro e um ácido carboxílico terminal. As estruturas destes ácidos foram inicialmente determinadas por experimentos de NOESY e HMBC, e posteriormente, por síntese total.^{3,4}

O ácido pterídico A apresenta dois efeitos anoméricos, com os substituintes em C14 e C15 ocupando posições pseudo-axiais, enquanto o

“... o desafio de se sintetizar uma molécula com 8 centros estereogênicos, com uma unidade espirocetal altamente substituída e com uma insaturação interna foi o que mais nos atraiu para este projeto...”

diz o Prof. Dias sobre o trabalho publicado no *Journal of Organic Chemistry* em Julho de 2009.

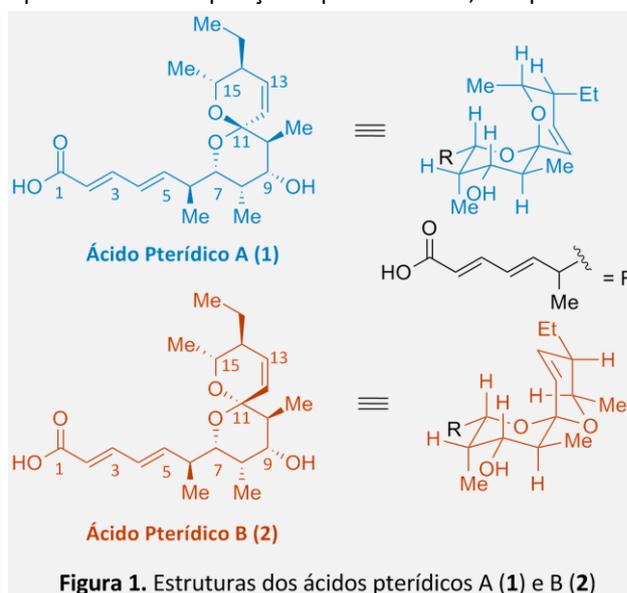
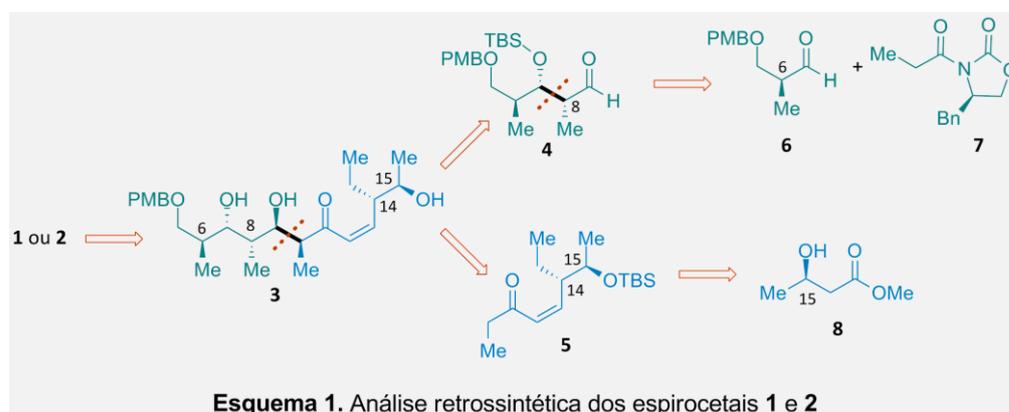


Figura 1. Estruturas dos ácidos pterídicos A (1) e B (2)



Esquema 1. Análise retróssintética dos espirocetais 1 e 2

Advances in Total Synthesis: A New Approach to the Synthesis of Pteridic Acids A and B

Abstract: This communication overview the total synthesis of pteridic acids A and B recently published by L. C. Dias and A. G. Salles Jr. in *The Journal of Organic Chemistry* which was achieved by a new synthetic route. These natural products are among the most complex molecules already synthesized in Brazil.

keywords: total synthesis; natural products; pteridic acids A and B

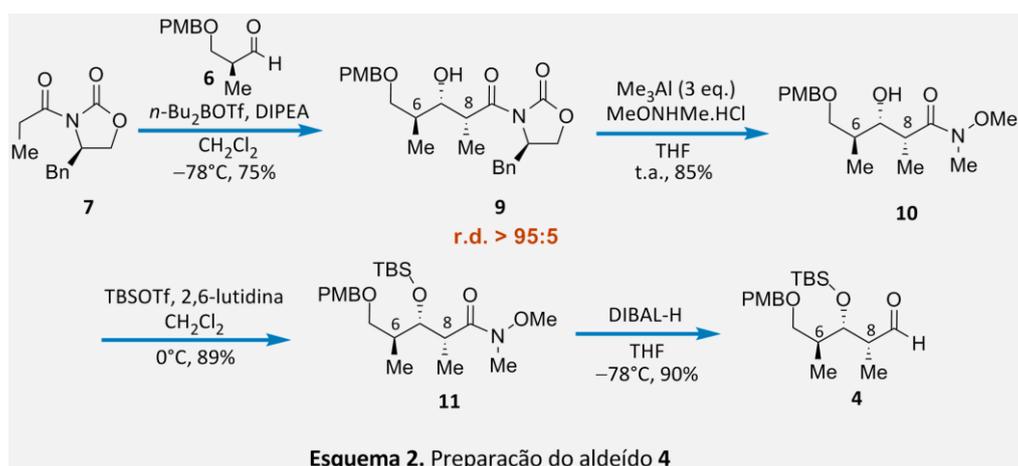
Resumo: Esta resenha trata da síntese total dos ácidos pterídicos A e B, recentemente publicada por L. C. Dias e A. G. Salles Jr. no *Journal of Organic Chemistry*, a qual foi realizada seguindo uma nova rota sintética. Estes produtos naturais estão entre os compostos de maior complexidade estrutural já sintetizados no Brasil.

palavras-chave: síntese total; produtos naturais; ácidos pterídicos A e B

ácido pterídico **1** apresenta apenas um efeito anomérico, embora os substituintes em C14 e C15 ocupam posições pseudo-equatoriais (Figura 1).

Em trabalho recente,⁴ dedicado ao Prof. Vitor Francisco Ferreira, os pesquisadores brasileiros L. C. Dias e A. G. Salles Jr., do Instituto de Química da UNICAMP, publicaram numa das mais prestigiosas revistas da área de química, uma nova abordagem para a síntese dos ácidos pterídicos **1** e **2**. Nesta síntese, os autores empregaram como etapa chave, uma reação aldólica entre um enolato de lítio de uma etilcetona quiral (*Z*)- α,β -insaturada e um aldeído quiral (Esquema 1). Esta reação, inédita na literatura, foi utilizada com sucesso na preparação do fragmento **3** (C5-C15).

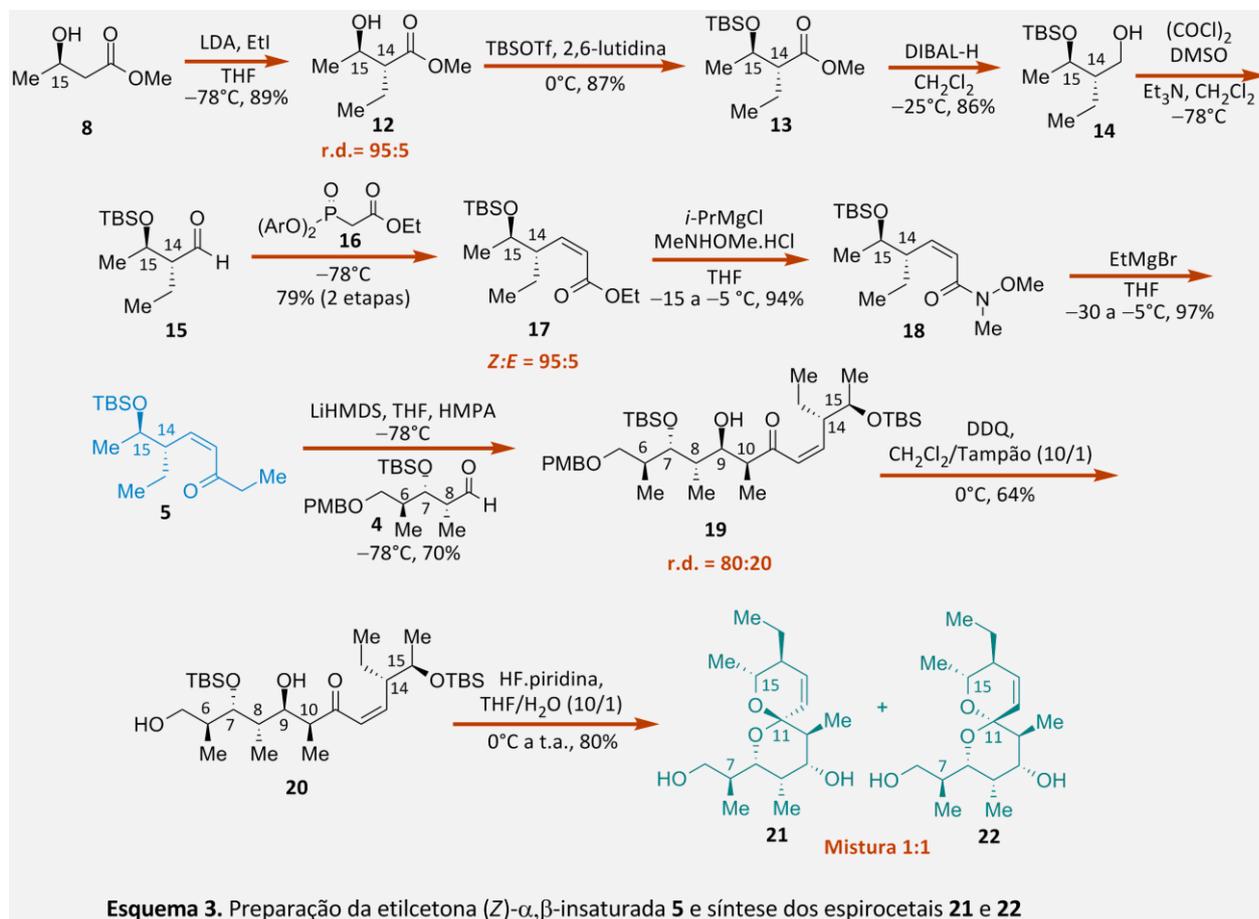
A preparação do aldeído **4** envolveu uma reação aldólica assimétrica de Evans entre o aldeído **6** e a *N*-propioniloxazolidinona **7**, a



remoção do auxiliar oxazolidinona, a proteção da hidroxila em **10** como um éter de TBS e a redução da amida de Weinreb **11** com DIBAL-H (Esquema 2).

Alcançada a síntese do aldeído **4**, os autores partiram para a preparação da etilcetona **5**, correspondente ao fragmento de C10 a C16. A obtenção deste fragmento começou com a reação de alquilação de Frater do hidróxiéster **8** comercial que levou a formação de **12**. Foi, então, feita a proteção da hidroxila na forma de éter de TBS, e, em seguida, a redução do

éster **13** utilizando DIBAL-H, para produzir o álcool primário **14**. Este álcool foi oxidado com o reagente de Swern ao aldeído **15**, o qual quando tratado com o fosfonato **16**, sob as condições de reação de Horner-Wadsworth-Emmons, produziu o éster (*Z*)- α,β -insaturado **17**. Esta reação garante a geometria *Z* para a ligação dupla entre C12 e C13 no produto final. Conversão do éster **17** a amida de Weinreb **18**, seguida da reação de Grignard com EtMgBr levou a cetona **5**, com a geometria *Z* da ligação dupla assegurada (Esquema 3).



A reação aldólica entre os fragmentos **5** e **4** gerou o aduto anti-Felkin **19** com diastereosseletividade de 80:20. Esta reação, utilizada para acoplar os dois fragmentos acima mencionados, constituiu a etapa chave desta síntese total, apresentando como inovação a utilização de uma etilcetona quiral (*Z*)- α,β -insaturada.

O aduto **19** foi purificado por cromatografia de adsorção em coluna e, em seguida, tratado com DDQ em CH_2Cl_2 , para a remoção do grupo protetor de PMB conduzindo ao álcool **20**. A remoção dos grupos protetores TBS em C7 e C15, seguida da ciclização das hidroxilas livres com a carbonila em C8 levou aos espirocetais **21** e **22**, na proporção de 1:1 (Esquema 3).

Os espirocetais foram separados por cromatografia de adsorção em coluna e o espirocetal **21** foi oxidado com TEMPO e BAIB, em CH_2Cl_2 , ao aldeído **23**, o qual foi homologado com o fosfonato **24** nas condições de Horner-Wadsworth-Emmons para gerar o éster α,β -insaturado

Entrevista com o coordenador do grupo de pesquisas e co-autor do artigo original

David: Como surgiu a idéia da realização desse trabalho publicado em 2009 no *Journal of Organic Chemistry*?

Luiz: Do ponto de vista químico, o desafio de se sintetizar uma molécula com 8 centros estereogênicos, com uma unidade espirocetal altamente substituída e com uma insaturação interna foi o que mais nos atraiu para este projeto. Tendo em vista a experiência de nosso grupo de pesquisas em sínteses estruturalmente complexas e, em particular, sínteses de outros espirocetais menos substituídos, resolvemos embarcar nesta empreitada. Também é bem conhecida a importância dos espirocetais como moléculas que apresentam atividade em ensaios de citotoxicidade, particularmente, como anti-tumorais. Estas duas vertentes se encontram neste projeto e justificam a escolha deste alvo molecular para síntese.

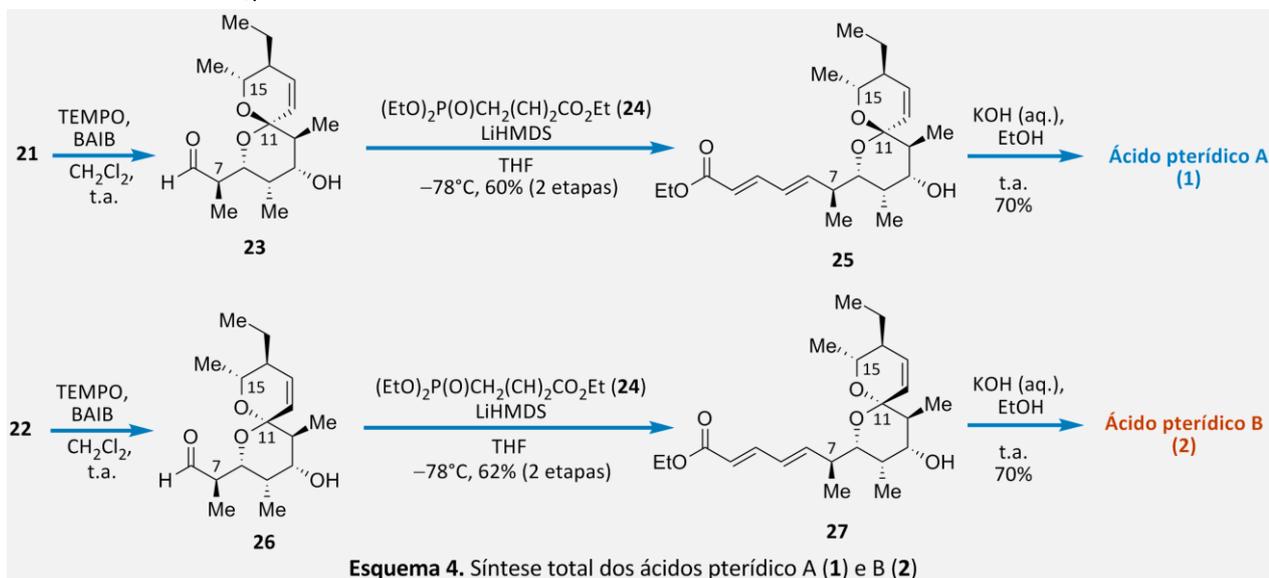
David: Quanto tempo levou para o término dessas pesquisas e quantos alunos e outros pesquisadores trabalharam neste projeto?

Luiz: Este projeto levou três anos para ser finalizado e contou com o trabalho de apenas um aluno, o co-autor nesta publicação e aluno de doutorado em meu grupo, Airton Gonçalves Salles Jr. Há ainda outros resultados interessantes não apresentados neste trabalho.

David: Quantos pesquisadores, incluindo alunos de graduação e pós-graduação, técnicos, recém-doutores e outros pesquisadores associados trabalham hoje em seu laboratório?

Luiz: O grupo conta no momento com 8 alunos de Doutorado, 2 de Mestrado, 2 de Iniciação Científica, 2 pos-docs e 1 técnico. Tem sempre gente nova entrando e a tendência é manter um grupo com cerca de 15-18 pessoas. Não dá para administrar mais que isso em virtude das várias atividades de extensão das que participo. Neste espaço eu quero ressaltar meu orgulho de trabalhar em colaboração com meus alunos de graduação, pós-graduação e com pesquisadores de pós-doutorado. Graças ao esforço de meus colaboradores, concluímos sínteses totais de moléculas que certamente estão entre as mais complexas do ponto de vista estrutural já sintetizadas no Brasil. Vale destacar que todas estas sínteses totais foram realizadas em meu laboratório de pesquisas no IQ-UNICAMP, sem ajuda de colegas ou de infraestrutura de laboratórios do exterior. São sínteses iniciadas e concluídas aqui!

... Continua



Esquema 4. Síntese total dos ácidos pterídico A (1) e B (2)



Resumo da biografia do Prof. Luiz Carlos Dias [saiba mais: [Link para o CV Lattes](#)]

Nascido em Balneário Camboriú, SC, possui Graduação em Química pela Universidade Federal de Santa Catarina (1988), Doutorado em Química pela UNICAMP (1993) e Pós-Doutorado pela Harvard University, EUA (1994-1995). É Professor Titular do IQ/UNICAMP e Pesquisador 1B do CNPq. Atua como *referee* de diversos periódicos internacionais e como assessor de agências de fomento nacionais. Foi Secretário Geral do 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (8th BMOS, 1996-1998), Secretário Geral da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) em dois mandatos (2000-2004), Coordenador e Presidente da Comissão Organizadora de quatro reuniões anuais da SBQ (24a., 25a., 26a. e 27a. RASBQ), Editor do Boletim Eletrônico da SBQ por 6 anos (2000-2006), Membro do Conselho Consultivo da SBQ (2006-2008) e Membro de Comissões Organizadoras e Científicas de vários eventos internacionais.

Atualmente é Editor do *Journal of the Brazilian Chemical Society* - JBCS (desde 2005), membro do Corpo Editorial da Revista Virtual de Química (RVQ), Membro do Comitê de Assessoramento de Química (CA-QU) do CNPq (2007-2010) e Coordenador Adjunto da Área de Química na CAPES (2008-2010). Tem 70 publicações em periódicos internacionais, ministrou mais de 50 conferências em Universidades e Congressos no Brasil e no Exterior e tem cerca de 40 textos e entrevistas publicados em jornais e revistas, além de vários Editoriais nos periódicos JBCS e *Química Nova*. Orientou 19 alunos de Mestrado, 7 alunos de Doutorado, 25 alunos de iniciação científica e supervisionou 6 pós-doutorandos. Em 2003 e 2008 recebeu as Medalhas de Mérito Científico comemorativas dos 40 e dos 45 anos, respectivamente, do programa de pós-graduação em Química da UFRJ e em 1999, a Medalha JBCS. É Membro Titular da Academia de Ciências do Estado de São Paulo - ACIESP (eleito em 2007).

correspondente **25**. Hidrólise básica com KOH 10% do éster **25** levou ao ácido pterídico A (**1**) (Esquema 4). A mesma sequência de reações descrita para a obtenção de **1** a partir do espirocetal **21** foi realizada com **22**, gerando o ácido pterídico B (**2**) (Esquema 4).

Os ácidos pterídicos A (**1**) e B (**2**) foram obtidos com rendimentos globais de 2,9 e 2,8%, respectivamente. A rota de síntese usada por Dias e Salles Jr. para a preparação desses ácidos se destaca pela convergência e elegância. As estratégias para a obtenção dos estereocentros em C9 e C10, através de uma reação aldólica mediada por enolato de lítio, e para a espirocetalização, poderão vir a ser empregadas na síntese de análogos destes compostos. As estruturas destes ácidos de natureza policetídica estão entre as mais complexas sintetizadas até os dias de hoje no País.

Referências bibliográficas

- ¹ a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11929; [CrossRef] b) Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530. [CrossRef]
- ² Igarashi, Y.; Iida, T.; Yoshida, R.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 764 [Link].
- ³ a) Nakahata, T.; Fujimura, S.; Kuwahara, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4584; [CrossRef] b) Nakahata, T.; Kuwahara, S. *Chem. Commun.* **2005**, 1028; [CrossRef] [PubMed] c) Paterson, I.; Anderson, E. A.; Findlay, A. D.; Knappy, C. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4768 [CrossRef].
- ⁴ Dias, L. C.; Salles Jr., A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5584. [CrossRef]



e-mail: davidrocha@uol.com.br
Universidade Federal Fluminense,

Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil
David Rodrigues da Rocha é doutorando do Programa de Pós-graduação em Química da UFF, sob orientação dos Professores Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF) e Wilson da Costa Santos (FF-UFF). Seu trabalho envolve a síntese de novos derivados de naftoquinonas e carboidratos. DRR agradece à FAPERJ pela bolsa de doutorado.

... continuação da entrevista

David: O que pode nos dizer sobre os trabalhos em andamento em seu laboratório e o que podemos esperar de novidades para os próximos anos?

Luiz: A área é muito dinâmica e sempre estamos atentos e novas idéias e trabalhos podem surgir sem uma previsão inicial. Contudo, pode-se esperar a conclusão de outras sínteses totais de moléculas relativamente complexas e interessantes do ponto de vista de atividade farmacológica, como por exemplo, a dictioatrina, o salinectal e a goniotrionina, moléculas com destacada atividade. No contexto de controle da estereoquímica em sistemas acíclicos, nossos trabalhos com enolatos de boro de metilcetonas em indução assimétrica 1,5 tem merecido bastante destaque. Em 2008, meu laboratório foi credenciado pela OMS como Centro Mundial de Referência em Química Medicinal e Síntese Orgânica para Doença de Chagas, juntamente com o laboratório dos professores Adriano Andricopulo, Glaucius Oliva e Otávio Thiemann, do IF da USP de São Carlos. O objetivo desta iniciativa envolve a síntese de moléculas com elevado potencial de desenvolvimento pré-clínico. As moléculas alvo foram indicadas pela OMS e até o momento concluímos a síntese de cerca de 100 análogos já enviados para testes de atividade anti-Chagas em São Carlos e para os laboratórios da OMS na África. O Projeto é muito promissor em termos de impacto social. Em outra frente de pesquisas, sou membro do Comitê de Governança e Gestão (CGA) do IM-INOFAR, aprovado recentemente pelo MCT, FAPERJ e CNPq e coordenado pelo Prof. Eliezer Barreiro, da UFRJ. Entre outras atividades, estou envolvido com a síntese de princípios ativos de fármacos que tenham forte impacto para o Sistema Único de Saúde (SUS) e no momento estamos trabalhando na obtenção do primeiro princípio ativo em colaboração com a Farmoquímica Cristália.

David: Em sua opinião, quais são os requisitos básicos para que um aluno possa receber o título de Doutor?

Luiz: Formação sólida, muita dedicação, paixão, entusiasmo e curiosidade. Nem sempre é assim, mas deveria ser.

David: O que o levou a escolher essa profissão de químico e de cientista?

Luiz: Os contatos iniciais com ciência durante meu primeiro grau estudando em Escola Pública em minha cidade natal, Balneário Camboriú-SC, não foram lá muito estimulantes. Tenho mais lembranças das aulas de Educação Moral e Cívica, História e Geografia, do que das aulas de Ciências. Na época, não havia colégio de segundo grau em Balneário Camboriú. Havia em Itajaí, cidade vizinha, com apenas 2 opções: Assistente de Administração ou Contabilidade. Cursei o primeiro ano e optei pela habilitação Assistente de Administração nos 2 anos seguintes. Nos dois primeiros anos tive contato com Química, com um professor pouco motivador e de certa forma desinteressado, mas comeci a sentir algo diferente no ar! Comecei a gostar e me interessar por aquela disciplina curiosa e foi decepcionante cursar o último ano sem Química. Concluí o segundo grau e prestei o vestibular tendo sido aprovado em primeira opção para uma nova paixão que surgia em minha vida: a Química. Iniciei meu curso de graduação na UFSC, onde comeci a acompanhar a literatura na área de síntese orgânica. No início de 1988, ainda como aluno de graduação, assisti a um curso do Prof. Timothy Brockson, em uma Escola de Verão na UFSCar e me apaixonei de vez pela área de síntese orgânica. Depois fiz doutorado na UNICAMP e pós-doutorado em Harvard, EUA. A escolha de ser cientista vem também da curiosidade que sempre senti, pela vontade de descobrir e aprender. E o mais importante é a gente poder se divertir enquanto trabalha, aprendendo coisas novas a cada dia, tendo contato com pessoas interessantes e claro, muito importante, sendo o chefe. Ah, como é bom ser chefe!

David: O que mais gosta da Química?

Luiz: Química faz parte da minha vida, adoro as aventuras rumo ao desconhecido. Eu adoro Química, suas interfaces com outras áreas e disciplinas e sou fascinado pela Química Orgânica, particularmente a área de Síntese Orgânica. Gosto também do que a Química proporcionou em minha vida. Fiz muitos amigos e sou bem-vindo de Norte a Sul deste País e no exterior. Isto também deve-se ao meu envolvimento em diversas atividades de extensão. Adoro Química, adoro ciência e adoro o que faço. Hoje me sinto feliz e realizado com a opção por cursar Química feita há alguns anos atrás, quando muitas dúvidas sobre o que seguir surgem em nossas cabeças imaturas. Tenho muito orgulho de exercer atividade tão nobre e contribuir para a formação qualificada de profissionais e cidadãos.

David: De todas as atividades que faz no seu trabalho, qual aquela que mais gosta?

Luiz: São muitas que gosto, mas vou destacar algumas neste espaço. Faço o meu trabalho com muito respeito, ética, seriedade, paixão e intensidade! Tenho também a convicção que nós cientistas, neste País, não podemos ficar apenas envolvidos com nossos trabalhos de pesquisas em nossos laboratórios. Temos a obrigação de dar também nossa contribuição em atividades de política científica, as quais certamente exigem extrema dedicação. Desde o início da carreira, me envolvi com atividades de extensão fora do IQ-UNICAMP que hoje tenho muito orgulho de ter desempenhado, destacando vários cargos na SBQ e atualmente junto a CAPES e CNPq. Apesar de jovem iniciando na carreira, sempre dediquei boa parte do tempo a estas atividades, trabalhando muito pelos interesses da comunidade química brasileira. Uma das que mais gosto é ministrar aulas. Outra, que faz o coração bater muito forte é minha atuação como pesquisador e orientador. Adoro participar de eventos e congressos e ministrar seminários e conferências. É sempre muito bom receber os aceites de nossos trabalhos e ver os artigos publicados, que sempre merecem comemorações memoráveis. O importante é estar sempre motivado e pronto para motivar!

David: Além de torcer pelo Vasco da Gama, o que mais gosta de fazer quando não está trabalhando?

Luiz: Curtir a família - tenho duas filhas e uma terceira chegando, jogar futebol (sempre fui bom de bola...), tomar uma cervejinha, conversar com os amigos, ler, incluindo gibis, que coleciono muitos... O coração vascaíno andou sofrendo um pouco nos últimos anos, mas o sentimento não pode parar!