

Síntese de Derivados Glicosilados do Ácido Acantoico

Francisco Otávio Bastos da Silva (IC), Jéssica Fernandes Auzier (PG), Yasmin Camarão Dias (PG), Maria Lúcia Belém Pinheiro (PQ), Emmanoel Vilaça Costa (PQ) e Alisson Meza Novais* (PQ)

*alissonmeza@ufam.edu.br

Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Instituto de Ciências Exatas (ICE), Programa de Pós-Graduação em Química. Av. Gal. Rodrigo Otávio, 6200, Coroado I.

Palavras-Chave: Ácido Acantoico, Semissíntese, Pimaradieno

Introdução

O ácido acantoico (AA, Figura 1) é um diterpeno do tipo pimaradieno isolado de plantas das famílias Araliaceae, Asteraceae e Annonaceae. Dentre as espécies dessa última família, a *Annona amazonica* é uma planta nativa da região amazônica, a partir da qual, Pinheiro e colaboradores relataram o isolamento expressivo de grande quantidade de ácido acantoico a partir das cascas da planta, o que chegou a perfazer 65% da massa do extrato hexânico (PINHEIRO et al., 2009). Essa quantidade de AA isolado por peso bruto de material vegetal torna *A. amazonica* a espécie que mais produz ácido acantoico conhecida atualmente.

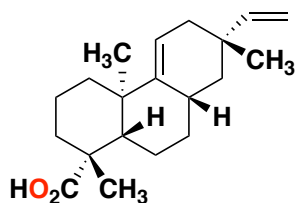


Figura 1 – Ácido Acantoico

A obtenção de uma substância natural em grande quantidade e com razoável complexidade estrutural abre uma oportunidade ímpar para estudos de semissíntese, uma vez que é possível iniciar a pesquisa partindo de boa quantidade da substância, cujas características moleculares de difícil controle já estão bem definidas (e.g. centros quirais com configuração definida). Com relação às propriedades biológicas, já foram relatadas as atividades anti-inflamatória e antifibrótica (KANG et al., 1996), efeito protetor a danos celulares e estresse oxidativo (PARK et al., 2004), atividade antidislipídica (JAYASURIYA et al., 2005), antidiabética (NA et al., 2006) e antitumoral (KIM et al., 2012). Entre essas, a atividade anti-inflamatória tem sido a mais amplamente estudada. Cabe ressaltar que a maior parte desses estudos foi realizada na Ásia, onde a substância foi isolada pela primeira vez. É na floresta Amazônica, no entanto, que existe uma matriz a partir da qual é possível extrair quantidades massivas de ácido acantoico. Neste sentido, dispomos de uma abundante e privilegiada fonte renovável como objeto para estudos de

modificação molecular e semissíntese, visando a incrementar as propriedades biológicas da substância. Nesse sentido, este trabalho objetiva realizar modificações estruturais na estrutura do ácido acantoico, em especial, a inserção de resíduos de açúcares de forma a gerar novas estruturas anfífilas com propriedades biológicas melhoradas.

Material e Métodos

O ácido acantoico foi isolado do extrato hexânico das cascas de *A. amazonica*, as quais foram coletadas e preparadas pelo grupo do professor Dr. Emmanoel Vilaça Costa, DQ/UFAM. Para purificação do ácido acantoico, realizou-se cromatografia líquida em coluna com sílica-gel de fase normal do tipo *flash* (230–400 mesh), com sistema de eluente inicial constituído por hexano puro, sendo realizado gradiente com proporção crescente de diclorometano. O ácido acantoico foi obtido como cristais brancos, cuja estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN comparada com dados da literatura [13].

Para as reações de glicosilações, escolheu-se o método de Uchiyama e Hindsgaul (1996), os quais reportam o uso de monossacarídeos protegidos em suas hidroxilas com o grupo trimetilsilil (TMS). Esses derivados glicídicos são convertidos nos seus respectivos C₁-iodetos *in situ* por meio do tratamento com TMSI, os quais, depois de formados, reagem com os aceptores de glicosidação via S_N1 com nucleófilos oxigenados (álcoois/fenóis). Essa abordagem é vantajosa sinteticamente, pois além de mais economicamente viável, garante a formação da ligação O-glicosídica com hidroxilas alcoólicas dos substratos aceptores com o carbono anomérico normalmente em configuração β.

Eleveu-se a D-glucose como primeiro açúcar a ser testado neste trabalho, tendo em vista sua ampla disponibilidade e baixo custo. A reação de perssilação, que levou à síntese da 1,2,3,4,6-penta-O-trimetilsilil-α-D-glicopirranose, seguiu o procedimento descrito por Gynther e colaboradores [20] (Figura 2). Misturou-se 0,500 g (2,775 mmol) de D-glucose anidra com 2,51 mL de trietilamina e 15 mL de DMF. O sistema foi resfriado a 4 °C, e a seguir, foram adicionados 2,51 mL (18,04 mmol) de TMSI. A reação foi mantida em temperatura ambiente e agitação magnética por 4 horas. A reação foi finalizada com água gelada, e o produto foi extraído com hexano,

apresentando-se como um óleo transparente. A análise por espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C confirmou a estrutura do produto com bom grau de pureza, não tendo sido necessária etapa posterior de purificação. O anômero obtido foi o α .

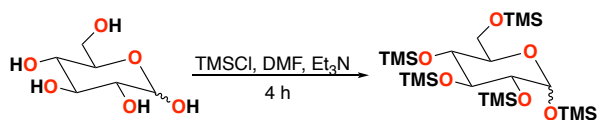


Figura 2. Reação de persilação da D-glucose.

Com o produto 1,2,3,4,6-penta-O-trimetilsilil- α -D-glicopiranosose em mãos, planejamos a redução do grupo carboxila do ácido acantoico para álcool primário, através do qual realizaríamos a reação de O-glicosilação com o produto obtido na etapa anterior. Inicialmente, tentamos realizar uma reação de esterificação de Fischer simples com o ácido acantoico, misturando 0,05 g (0,16 mmol) de ácido acantoico em 5 mL de metanol e 0,05 mL de ácido sulfúrico concentrado. A reação não aconteceu, mesmo sob refluxo, e o ácido acantoico foi recuperado totalmente.

A seguir, procedemos a reação de redução com LiAlH_4 do ácido acantoico diretamente. Uma quantidade de 0,05 g (0,16 mmol) de AA foi tratada com quantidades crescentes de solução de LiAlH_4 em THF, tendo sido necessários o equivalente a 1,1 mL da solução para provocar a redução completa do material de partida (1,1 mmol). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e a estrutura do produto acantol foi confirmada por espectroscopia de RMN.

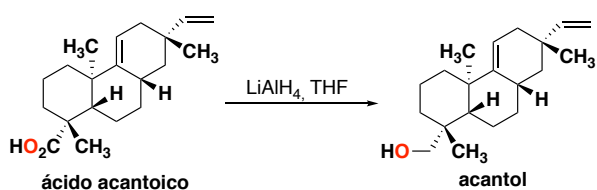


Figura 3. Reação de redução do ácido acantoico a acantol.

Resultados e Discussão

Foi possível estudar as reações de proteção da D-glucose com o grupo TMS de acordo com a proposta original de pesquisa. A glicose foi escolhida como monossacarídeo protótipo inicial de estudo pelo baixo custo e pela boa reatividade deste açúcar. De acordo com os espectros de RMN ^1H e ^{13}C , podemos assegurar que a reação foi realizada com êxito. Além dos sinais de hidrogênios típicos de monossacarídeos entre 3,30 e 3,90 ppm, um duplete em 5,01 ppm com constante de acoplamento de 3,1 Hz referente ao hidrogênio ligado ao carbono anomérico nos permite concluir que o anômero obtido é do tipo α . O sucesso da persilação pode ser comprovado pelos simples que aparecem entre 0,00 e 0,50 ppm, onde podem ser contados 5 simples mais intensos, correspondendo cada um a um grupo TMS ligado a um dos cinco oxigênios não equivalentes dos

grupos álcool do material de partida. As metilas de cada grupo TMS são quimicamente equivalentes entre si, e caem em campo alto em virtude do efeito amplo de blindagem promovido pelo átomo de silício.

Com relação às reações de redução, pudemos sintetizar o acantol com sucesso via redução do grupo carboxila do ácido acantoico, no entanto, merece destaque a dificuldade em fazê-lo, uma vez que foi necessária grande quantidade de hidreto de lítio e alumínio, aproximadamente 7 equivalentes de LAH para 1 equivalente em mol do material de partida, aproximadamente. A baixa reatividade da carboxila também pode ser comprovada por uma tentativa de esterificação de Fischer simples com metanol. Mesmo com excesso de metanol e ácido, em temperatura de refluxo, não fomos capazes de esterificar a carboxila de AA. Também tentamos realizar a redução com um sistema constituído por NaBH_4 em THF e iodo, sem sucesso.

Por fim, tendo sintetizado o acantol com êxito, passaremos para a nossa última etapa experimental, isto é, o do estudo do acoplamento do açúcar D-glucose persilado com o acantol sintetizado.

Conclusões

Até o momento, fomos capazes de sintetizar o acantol com sucesso, entretanto, às expensas de elevado excesso de LAH, tendo falhado outros métodos, como o que versa sobre o uso de NaBH_4 em sistema com iodo. Também pudemos realizar a persilação da glicose para posterior utilização deste intermediário como agente de glicosilação. O anômero produzido foi o do tipo α . Assim, esperamos iniciar em breve os estudos das reações de glicosidação a partir dos produtos sintetizados neste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UFAM, CAPES, CNPq e FAPEAM pelo apoio financeiro e estrutura necessária à realização dessa pesquisa.

GYNTHNER, M.; ROPPONEN, J.; LAINE, K.; LEPPÄINEN, J.; HAAPAKOSKI, P.; PEURA, L.; JÄRVINEN, T.; RAUTIO, J. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 3348.

JAYASURIYA, H.; HERATH, K. B.; ONDEYKA, J. G.; et al. *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68, 1247.

KANG, H. S.; KIM, Y. H.; LEE, C. S.; LEE, J. J.; CHOI, I.; PYUN, K. H. *Cell Immunol.*, **1996**, 170, 212.

KIM, K. N.; HAM, Y. M.; MOON, J. Y.; et al. *Food Chem.*, **2012**, 135, 2112.

NA, M.; OH, W. K.; KIM, Y. H.; CAI, X. F.; KIM, S.; KIM, B. Y.; AHN, J. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 3061.

PARK, E. -J.; ZHAO, Y. -Z.; KIM, Y. H.; LEE, J. J.; SOHN, D. H. *Planta Med.*, **2004**, 70, 321.

PINHEIRO, M. L. B.; XAVIER, C. M.; SOUZA, A. D. L.; et al. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, 20, 1095.

UCHIYAMA, T.; HINDSGAUL, O. *Synlett*, **1996**, 6, 499.