

SÍNTESES TOTAIS DAS ENOQUIPODINAS

Camila B. Nascimento e Fernando Macedo Jr.*

Departamento de Química, Universidade Estadual de Londrina, 86057-970 Londrina – PR, Brasil

Recebido em 17/09/2013; aceito em 05/03/2014; publicado na web em 11/06/2014

TOTAL SYNTHESSES OF ENOKIPODINS. Enokipodins comprises a family of sesquiterpenes isolated from the mushroom *Flammulina velutipes*. These substances are attractive synthetic targets due to either their biological potential or structural characteristics. Since their isolation, about a decade ago, a considerable number of successful total syntheses have been published. Both via a racemic or enantioselective approach, these studies describe original and creative synthetic routes, particularly concerning the methodology used for constructing the benzylic quaternary center of these natural products. In this brief review, we discuss the reported total synthesis of enokipodins, focusing on the strategy adopted for the quaternary stereogenic center.

Keywords: enokipodins; quaternary center; enantioselective synthesis.

INTRODUÇÃO

Dentre os diversos organismos vivos, os fungos destacam-se por sua versatilidade em produzir compostos naturais complexos, muito dos quais apresentam reconhecida importância farmacológica.

Flammulina velutipes é um fungo comestível da família Tricolomataceae (Hymenomycetes, Basidiomycota), popularmente conhecido no Japão como *enokitake*.

Os estudos de compostos do seu corpo frutífero resultaram no isolamento de substâncias com ação antitumoral e imunomodulatória. A maioria destes compostos são proteínas, polissacarídeos e glicoproteínas.¹ Também foram isolados deste fungo substâncias como lectinas, esteróis e monoterpenóides.²⁻⁴

Outras pesquisas demonstraram propriedade antimicrobiana do seu extrato, do qual foram isolados sesquiterpenos oxidados do tipo α -cupareno (Figura 1) denominados enokipodina A (1), B (2a) C (3) e D (4a).^{5,6}

Estas substâncias apresentaram resultados promissores quanto a sua atividade antifúngica contra *Cladosporium herbarum* e quanto a sua capacidade de inibição do crescimento de bactérias gram-positivas de conhecida patogenicidade para seres humanos, como *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*.^{5,6} A avaliação das doses inibitórias mínimas (DIM) mostrou que os valores para as enokipodinas A e C para *B. subtilis* foram tão baixas quanto a do antibiótico penicilina G.^{7,8}

Mais recentemente, foram relatados os isolamentos das enokipodinas E à J.⁹ As enokipodinas I (2d) e J (2e) apresentaram atividades antimicrobianas para *B. subtilis* ($IC_{50} = 164,3 \pm 6,2 \mu\text{M}$ e $IC_{50} = 151,2 \pm 4,5 \mu\text{M}$, respectivamente), as enokipodinas F (2c), I (2d) e G (4b) apresentaram atividades antifúngicas para o fungo *Aspergillus fumigatus* ($IC_{50} = 78,6 \pm 8,2 \mu\text{M}$, $233,4 \pm 3,8 \mu\text{M}$ e $235,1 \pm 4,2 \mu\text{M}$). Foram observadas ainda atividades antioxidantes ($IC_{50} = 229,1 \pm 3,6 \mu\text{M}$ para a enokipodina J (2e) utilizando 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH).

Estruturalmente, as enokipodinas apresentam interessantes desafios sintéticos, particularmente devido à presença de um sistema ciclo-pentânico contendo um centro estereogênico quaternário benzílico.

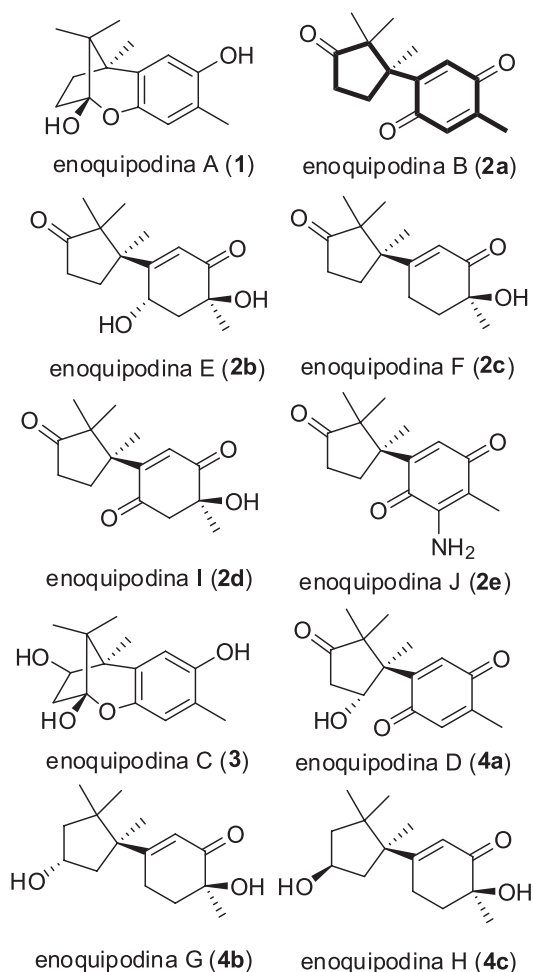


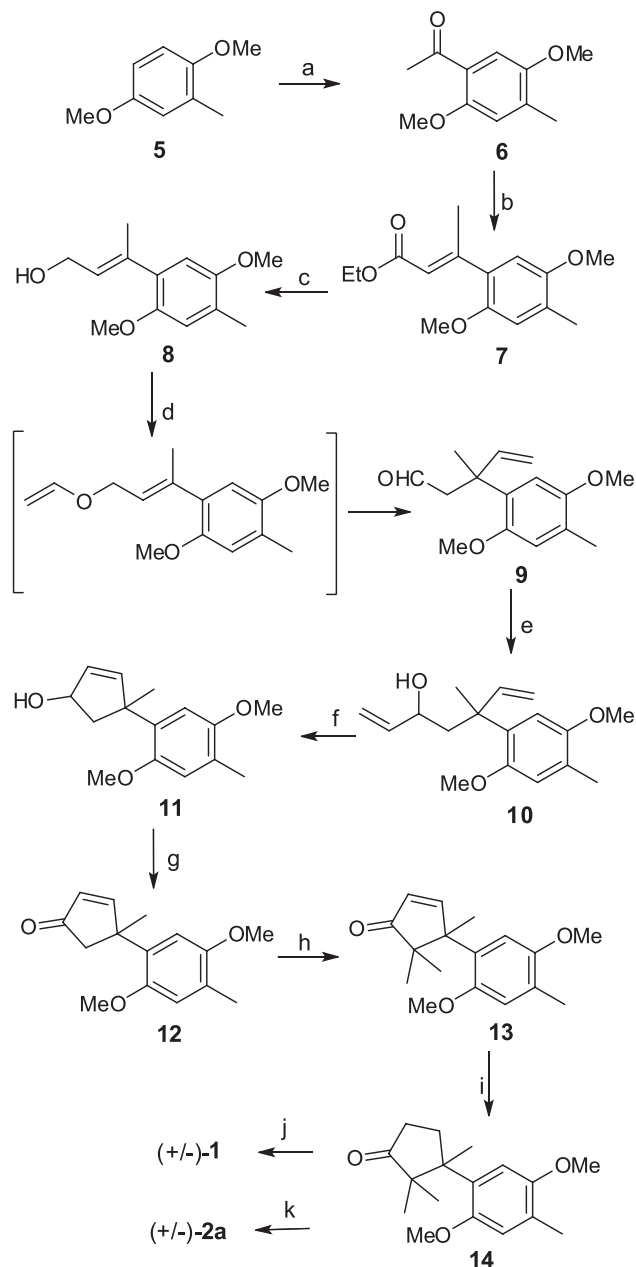
Figura 1. Estruturas químicas das enokipodinas (núcleo cuparênico em destaque na estrutura 2a)

SÍNTESES DAS ENOQUIPODINAS

As peculiaridades estruturais e o potencial biológico associados às enokipodinas levaram Srikrishna e colaboradores a desenvolver uma proposta para a primeira síntese total de alguns destes sesquiterpenos.¹⁰⁻¹²

*e-mail: macedofc@uel.br

Estes autores descreveram a obtenção da (+/-)-enoquipodina A (**1**) partindo do 2,5-dimetoxitolueno (**5**) em 10 etapas (Esquema 1). A construção do centro quaternário benzílico do intermediário **9** foi alcançada por meio de um rearranjo de Claisen do álcool alílico **8** utilizando éter etil-vinílico na presença de acetato mercúrico. Após a reação de Grignard do aldeído **9**, o fechamento do anel de cinco membros foi realizado por metátese de ciclização de olefinas resultando na obtenção do intermediário **11**. A ciclopentanona **14** foi obtida após a oxidação, seguida por alquilação e hidrogenação de **11**. Por fim, o tratamento de **14** com tribrometo de boro forneceu a

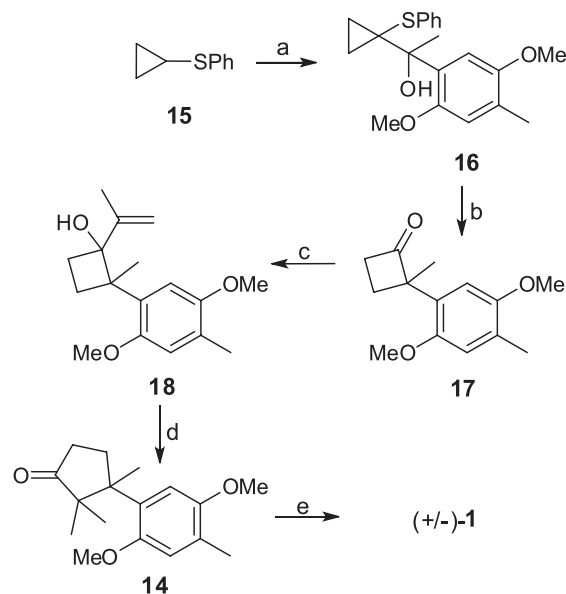


Esquema 1. Rota sintética racêmica para a enoquipodina A proposta por Srikrishna e colaboradores.¹⁰⁻¹² Reagentes, condições e rendimentos: (a) AcCl , CH_2Cl_2 , SnCl_4 , 2 h, 0 °C, t.a., 78%; (b) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{COOEt}$, NaH , THF, refluxo, 5 h, 88%; (c) LiAlH_4 , Et_2O , -70 °C, t.a., 2 h, 91%; (d) $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$, $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, tubo selado, 100 °C, 10 h; 175 °C, 48 h, 63%; (e) $\text{CH}=\text{CHMgBr}$, THF, t.a., 1 h, 88%; (f) $\text{PhCH}=\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{PCy}_3)_2$ (5 mol %), CH_2Cl_2 , t.a., 4 h, 95%; (g) PCC , NaOAc , CH_2Cl_2 , t.a., 1 h, 86%; (h) NaH , THF-DMF, MeI, t.a., 12 h, 77%; (i) H_2 , Pd/C, EtOH, 1 h, 92%; (j) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, t.a., 4 h, 78%; (k) NCA , CH_3CN , H_2O , t.a., 100%

(+/-)-enoquipodina A com 20% de rendimento global.

Os autores também propuseram a obtenção da (+/-)-enoquipodina B (**2a**) através da clivagem oxidativa do intermediário **14** utilizando nitrato cérico de amônio (NCA).

Como resultado de estudos sobre a obtenção de derivados ciclobutanóis, intermediários chave na síntese de alguns cuparenos, Secci e colaboradores propuseram uma nova rota sintética para a (+/-)-enoquipodina A (Esquema 2).¹³ A síntese tem como material de partida sulfeto de ciclopropilfenila **15** que após metalação, reage com a 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona fornecendo o carbinol quiral **16**. O intermediário chave ciclobutanona **17** foi obtido a partir da reação de **16** com ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) em quantidades equimolares. Destaca-se, ainda, uma outra expansão de anel envolvendo o rearranjo semi-pinacol do ciclobutanol **18** que levou à obtenção da ciclopentanona **14**, utilizando tanto APTS como eterato de trifluoreto de boro. O produto final (+/-)-**1** foi obtido em 5 etapas com 44% de rendimento global.

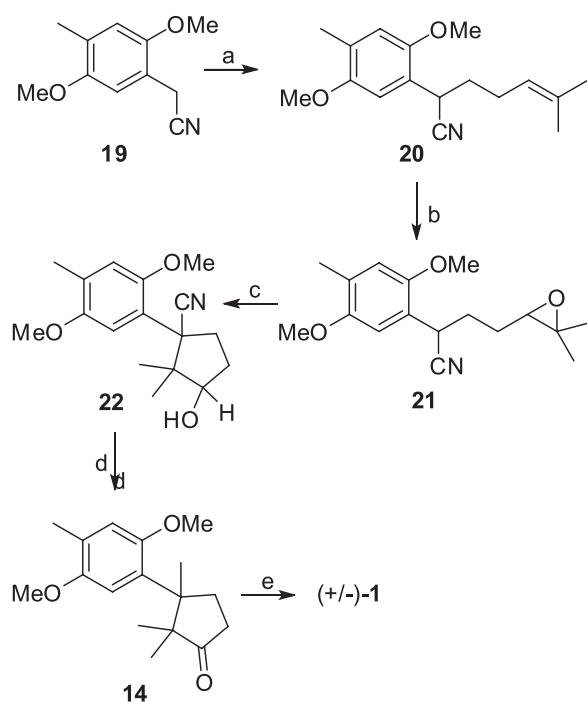


Esquema 2. Rota sintética racêmica para a enoquipodina A proposta por Secci e colaboradores.¹³ Reagentes, condições e rendimentos: (a) i. *n*-BuLi, THF, -20 °C; ii. 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona, THF, -20 °C, t.a., 92%; (b) APTS, C_6H_6 , refluxo, 91%; (c) brometo de isopropenilmagnésio, THF, -40 °C, 71%; (d) APTS, C_6H_6 , refluxo, 94% ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -40 °C, 91%; (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C a t.a., 4 h, 78%

Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra descreveram a obtenção da (+/-)-enoquipodina A (**1**) em 5 etapas (Esquema 3) baseando-se em estudos de reações de carbociclação regio e estereosseletivas de α -aril- δ -epoxinitrilas.¹⁴

A síntese parte da 4-metil-2,5-dimetoxifenilacetoneitrila (**19**) que, após alquilação com hexametildissilazana de lítio (HMDSLi) e 5-iodo-2-metilpent-2-eno, é convertida no intermediário com o centro quaternário benzílico **20**. A α -aril- δ -epoxinitrila **21** foi obtida a partir da oxidação de **20** com ácido *m*-cloroperbenzóico. O derivado cianociclopentílico **22** foi formado por meio da ciclização regioselectiva de **21** catalisada por paládio. A ciclopentanona **14** foi obtida após a redução de **22** com hidreto de diisobutilalúminio e oxidação de Dess Martin. O tratamento de **14** com iodeto de cicloexila forneceu a (+/-)-enoquipodina A (**1**) com 58% de rendimento global.

Em 2004, Kuwahara e Saito propuseram a primeira rota de síntese total enantiosseletiva para as enoquipodinas A (**1**) e B (**2a**) (Esquema 4).¹⁵ A partir do 4-metil-2,5-dimetoxibenzaldeído (**23**), o intermediário quiral **26** foi sintetizado por meio de 7 etapas. Por

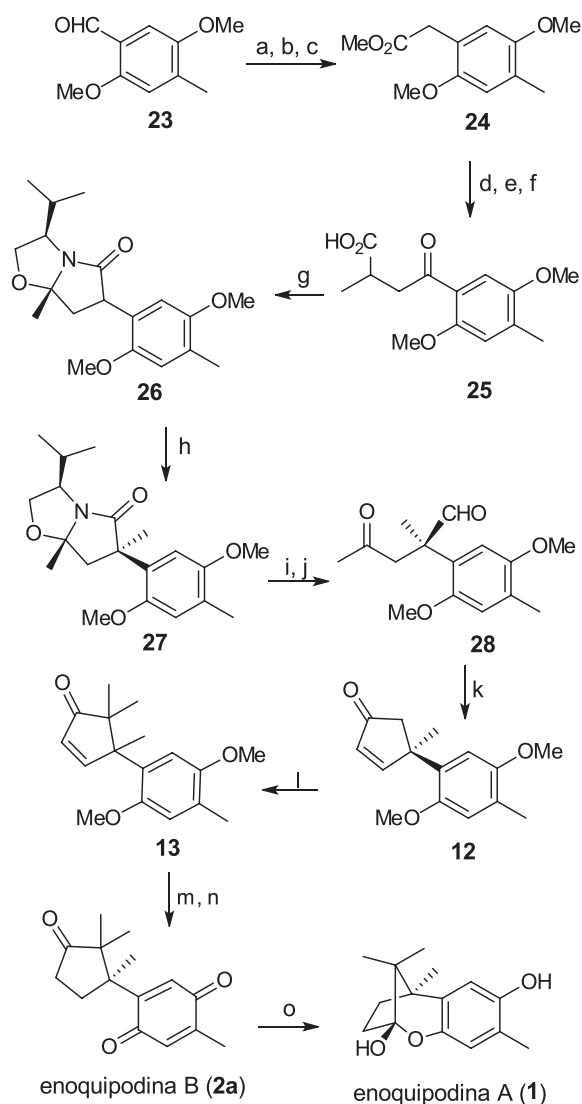


Esquema 3. Rota sintética racêmica para a enoquipodina A proposta por Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra.¹⁴ Reagentes, condições e rendimentos: (a) i. HMDSLi, THF, -78 °C, 30 min; ii. 5-iodo-2-metilpent-2-eno, THF, -78 °C, 3 h, 95%; (b) AMCPB, CH₂Cl₂, 0 °C, 3 h, 95%; (c) HMDSK, PdCl₂, tolueno, 0-110 °C, 1 h, 71%; (d) i. DIBAL-H, benzeno, 0 °C, 4 h; ii. HCl 10%, 30 min; iii. N₂H₄, H₂O, EtOH, trietilenoglicol, 90-120 °C, 45 min; iv. KOH, 150-220 °C, 97%, 2,5 h; v. PCC, CH₂Cl₂, 0 °C, 91%, 1,5 h; (e) iodeto de cicloexila, DMF, 150 °C, 5 h, 93%

sua vez, o centro estereogênico foi criado a partir de uma alquilação diastereosseletiva de **26** utilizando sec-butil-lítio e iodeto de metila. Com a remoção do auxiliar quiral derivado do (*S*)-valinol, o intermediário **28** formado foi convertido na ciclopentenona **12** por meio de uma condensação aldólica intramolecular. A enoquipodina B (**2a**) foi obtida após dimetilação, seguida da hidrogenação e oxidação de **12**. A redução de **2a**, utilizando hidrossulfito de sódio, permitiu ainda a obtenção da enoquipodina A (**1**) com 15% de rendimento global.

Os mesmos autores relataram a obtenção das enoquipodinas C (**3**) e D (**4a**) em cinco e quatro etapas, respectivamente (Esquema 5).¹⁶ O epóxido **29** foi obtido a partir de uma epoxidação estereosseletiva de **13** utilizando peróxido de hidrogênio em meio alcalino. O composto **29** foi convertido em **30** a partir de uma clivagem redutiva utilizando disseleneto de difenila e boroidreto de sódio. Assim, a oxidação de **30** com nitrato cérico de amônio (NCA) levou à síntese da enoquipodina D (**4a**) com 4% de rendimento global. A enoquipodina C (**3**), por sua vez, foi sintetizada com 3,5% de rendimento global a partir da redução de **4a**.

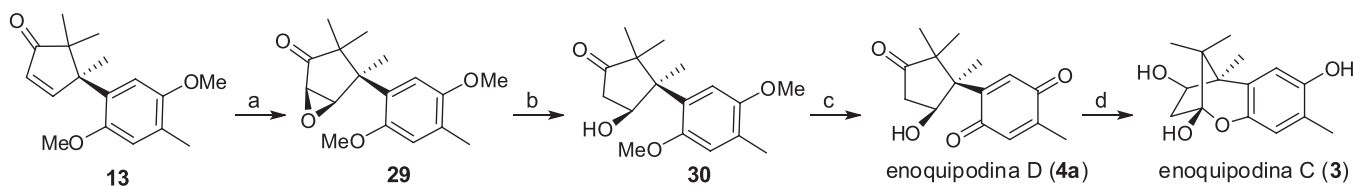
Em 2009, Yoshida e colaboradores estabeleceram uma nova síntese enantiosseletiva para a obtenção das enoquipodinas A (**1**) e B (**2a**) (Esquema 6) a partir do 2,5-dimetoxitolueno.¹⁷ Destaca-se nesta abordagem a construção do centro quaternário por meio da adição do ácido arilborônico **32** a um aleno quiral, catalisada por paládio para a obtenção de **33**. Após um rearranjo de Enchenmoser-Claisen, o álcool alílico **33** foi convertido na amida **34**. A reação de **34** com metil-lítio seguida pela clivagem oxidativa da ligação dupla forneceu o cetoaldeído **36**, que foi transformado no intermediário ciclopentenona **12** a partir de uma condensação aldólica intramolecular. As enoquipodina A (**1**) e B (**2a**) foram obtidas a partir de **12** com 6% e 10% de rendimento global, respectivamente, utilizando a mesma



Esquema 4. Rota sintética enantiosseletiva para as enoquipodinas A e B proposta por Kuwahara e Saito.^{15,16} Reagentes, condições e rendimentos: (a) C₆H₂C(=O)NHCH₂CO₂H, (CH₃CO)₂O, CH₃COONa, 100 °C, 2 h, 88%; (b) i. NaOH 10%, refluxo, 12 h, 88%; ii. NaOH 40%, H₂O₂ 15%, 0 a 25 °C, 12 h, 99%; (c) MeLi, NH₄Cl, refluxo, 1 h, 53%; (d) DAL, 3-cloro-2-metilpropeno, NaI, THF-HMPA (7:1), -78 °C, 3,5 h, 98%; (e) OsO₄, NOM, NaIO₄, THF-H₂O (3:1), t.a., 18 h, 98%; (f) KOH_(aq), THF, 50 °C, 12 h, 98%; (g) (*S*)-valinol, tolueno, refluxo, 15 h, 85%; (h) *s*-BuLi, MeI, THF, -78 °C, 2 h, 88%; (i) Red-Al, THF, 0 °C a t.a., 1,5 h; (j) (*n*-Bu)₄NH₂PO_{4(aq)} 1 mol L⁻¹, EtOH, t.a., 24 h; (k) K₂CO₃, *t*-BuOH, refluxo, 4,5 h, 82%; (l) NaH, MeI, THF-HMPA (5:1), t.a., 17 h, 61%; (m) H₂, Pd/C, EtOAc, t.a., 16 h; (n) NCA, CH₂CN-H₂O (3:2), t.a., 30 min, 79%; (o) Na₂S₂O₄, EtOH-H₂O, t.a., 30 min, 55%

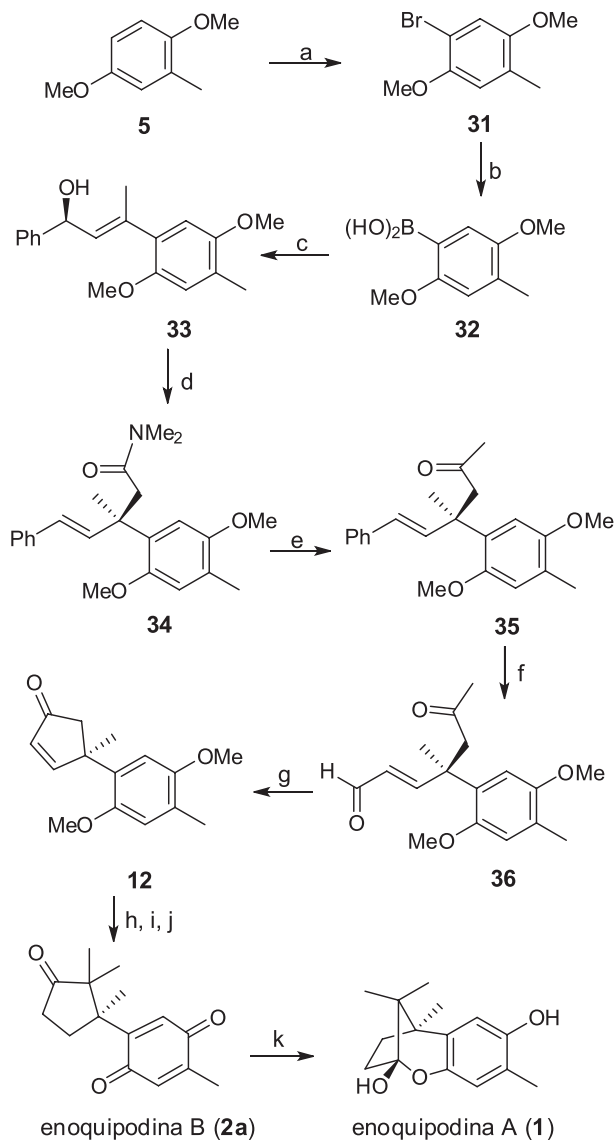
metodologia descrita por Kuwahara e Saito.^{15,16}

Recentemente, Frontier e colaboradores relataram a obtenção da enoquipodina B (**2a**) em apenas seis etapas a partir do 3-metoxi-4-metilbenzaldeído com 38% de rendimento global (Esquema 7).¹⁸ Os centros quaternários vicinais foram criados em uma única etapa por meio de um processo sequencial envolvendo uma ciclicização de Nazarov e um rearranjo de Wagner-Meerwein quimiosseletivo para a obtenção de **38**. A transformação é mediada por um complexo de cobre (II) e um ligante quiral bidentado, cuja estrutura mostrou influenciar tanto os excessos enantioméricos da ciclicização quanto a quimiosseletividade do rearranjo catiônico. Embora baixos excessos enantioméricos tenham acompanhado a ciclicização (20% e.e.),



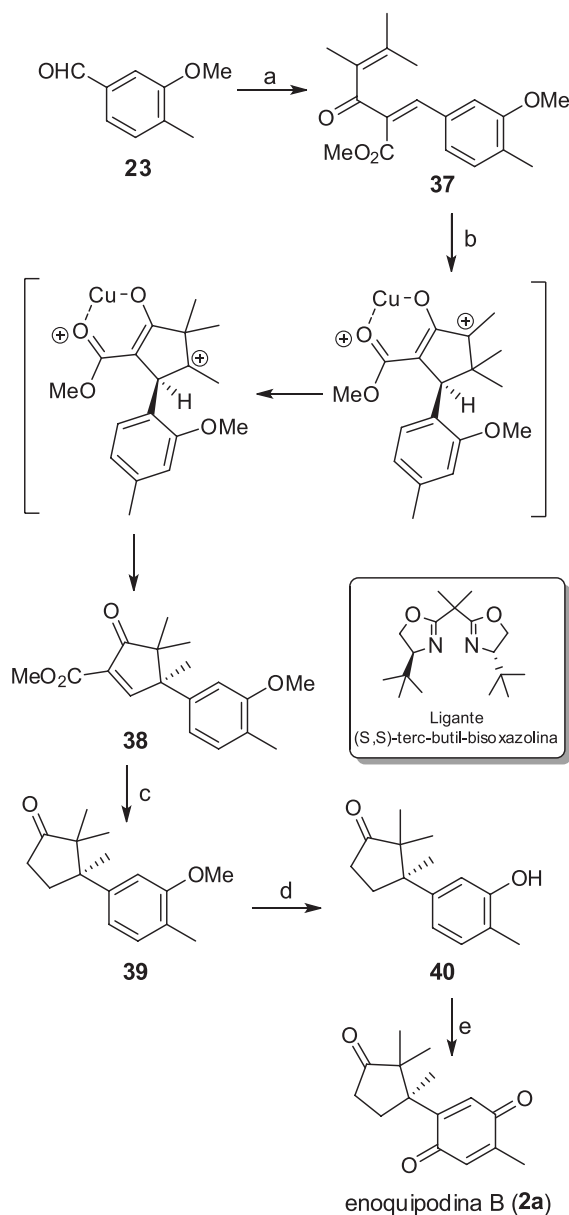
Esquema 5. Rota sintética enantiosseletiva para a enoquipodina C e D proposta por Kuwahara e Saito.¹⁶ Reagentes, condições e rendimentos: (a) H_2O_2 30% aq., NaOH, MeOH, 60 °C, 6,5 h, 51%; (b) $PhSeSePh$, $NaBH_4$, EtOH, AcOH, t.a., 1 h, 68%; (c) NCA, CH_3CN-H_2O (3:2), t.a., 39 min, 78%; (d) $Na_2S_2O_4$, EtOH- H_2O , t.a., 30 min, 89%

a utilização do ligante mostrado no esquema abaixo forneceu uma boa quimiosseletividade para a migração do grupo aromático em detrimento à migração de hidreto. O grupo carbometóxi foi removido



Esquema 6. Rota sintética enantiosseletiva para a enoquipodina A proposta por Yoshida e colaboradores.¹⁷ Reagentes, condições e rendimentos: (a) Br_2 , NaOAc, AcOH, 1 h, 95%; (b) $n-BuLi$, $B(O^iPr)_3$, THF, -78 °C, 30 min, 78%; (c) (S)-1-fenilbuta-2,3-dien-1-ol, $[Pd_2(OH)_2(PPh_3)_4][BF_4]_2$ (5 mol %) Et_3N , dioxano/ H_2O (20/1), 60 °C, 30 min, 68%; (d) $MeC(OMe)_2NMe_2$, xileno, refluxo, 48 h, 80%, 91% e.e.; (e) MeLi; Et_2O , -78 °C, 1 h, 75%; (f) i. OsO_4 , NOM, acetona/ H_2O , t.a., 20 min; ii. $Pb(OAc)_4$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h, 70%; (g) K_2CO_3 , iBuOH , refluxo, 4 h, quant.; (h) NaH, MeI, THF-HMPA, t.a., 1 h, 57%; (i) H_2 , Pd/C, EtOAc, t.a., 22h, quant.; (j) NCA, CH_3CN-H_2O , 0 °C, 20 min, 76%; (k) $Na_2S_2O_4$, EtOH- H_2O , t.a., 30 min, 58%

pela reação de 38 com iodeto de sódio e ácido acético em diglima sob refluxo para a obtenção de 39. A desmetilação de 39 com tribrometo de boro proporciona a obtenção do intermediário 40 que foi facilmente convertido para enoquipodina B (2a) por oxidação com sal de Fremy.



Esquema 7. Rota sintética enantiosseletiva para a enoquipodina B proposta por Frontier e colaboradores.¹⁸ Reagentes, condições e rendimentos: (a) 3,4-dimetil-pent-3-en-2-ona, CH_3COOH , piperidina, benzeno, refluxo, 92%; (b) $[tBuBox-Cu][SbF_6]_2$, CH_2Cl_2 , refluxo, 72% (5:1, 20% e.e.); (c) NaI, CH_3COOH , diglima, refluxo, 30 min, quant.; (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C a t.a., 12 h, 64% (2 etapas); (e) Sal de Fremy, acetona, H_2O , t.a., 12 h, 91%

CONCLUSÃO

As enoquipodinas são substâncias importantes devido aos seus potenciais biológicos pouco explorados. Estruturalmente, esta classe de produtos naturais impõe desafios sintéticos, como a construção de anéis ciclopentanos com um centro quaternário benzílico/alfílico incorporado.

Dentre as sínteses totais racêmicas das enoquipodinas, diferentes estratégias foram adotadas para a construção de centros quaternários benzílicos/alfílicos. Foram empregadas tanto reações clássicas, como o rearranjo de Claisen proposto por Srikrishna e colaboradores¹⁰⁻¹² e a alquilação da 4-metil-2,5-dimetoxifenilacetoneitrila (Luján-Montelongo e Ávila-Zágarra),¹⁴ quanto a metodologia descrita por Secci e colaboradores¹³ para a obtenção de ciclobutanóis envolvendo a reação de sulfeto de ciclopropilfenila com derivados da acetofenona.

As abordagens enantiosseletivas bem sucedidas até o momento consistem na criação do centro quaternário por meio de alquilação diastereosseletiva (Kuwahara e Saito)^{15,16} ou pela adição de um ácido arilborônico a um aleno quirais catalisada por paládio (Yoshida e colaboradores).¹⁷ Neste contexto, destaca-se ainda como uma metodologia promissora a reação sequencial mediada por complexos quirais de cobre (ciclização de Nazarov seguida pelo rearranjo de Wagner-Meerwein).¹⁸

Sejam racêmicas ou enantiosseletivas, as estratégias descritas até então para a síntese das enoquipodinas inspiram o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção destas substâncias e convidam para o aperfeiçoamento de métodos de síntese de outros centros quaternários estruturalmente similares.

REFERÊNCIAS

1. Wasser, S. P.; Weis A. L.; *Crit. Rev. Immunol.* **1999**, *19*, 65.
2. Wang, H.; Ng, T. B.; Ooi, V. E.; *Mycol. Res.* **1998**, *102*, 897.
3. Yaoita, Y.; Matsuki, K.; Iijima, T.; Nakano, S.; Kakuda, R.; Machida, K.; Kikushi, M.; *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 944.
4. Hirai, Y.; Ikeda, M.; Murayama, T.; Ohata, T.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1364.
5. Ishikawa, N. K.; Fukushi, Y.; Yamaji, K.; Tahara, S.; Takahashi, K.; *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 932.
6. Ishikawa, N. K.; Yamaji, K.; Tahara, S.; Fukushi, Y.; Takahashi, K.; *Phytochemistry* **2000**, *54*, 777.
7. Ishikawa, N. K.; Yamaji, K.; Ishimoto, H.; Miura, K.; Fukushi, Y.; Takahashi, K.; *Mycoscience* **2005**, *46*, 39.
8. Melo, M. R.; Paccola-Meirelles, L. D.; Faria, T. J.; Ishikawa, N. K.; *Mycoscience* **2009**, *50*, 78.
9. Wang, Y.; Bao, L.; Yang, X.; Gao, H.; Li, L.; Li, S.; Gao, H.; Yao, X.; Liu, H.; Wen, H.; *Food Chem.* **2012**, *132*, 1346.
10. Srikrishna, A.; Rao, M. S.; *Synlett* **2004**, *2*, 374.
11. Srikrishna, A.; Lakshmi, B. V.; Ravikumar, P. C.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1277.
12. Srikrishna, A.; Rao, M. S.; *Indian J. Chem.* **2010**, *49B*, 1363.
13. Secci, F.; Frongia, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; *Synthesis* **2007**, *7*, 999.
14. Luján-Montelongo, J. A.; Ávila-Zárraga, J. G.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2232.
15. Kuwahara, S.; Saito, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5047.
16. Saito, M.; Kuwahara, S.; *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 374.
17. Yoshida, M.; Shoji, Y.; Shishido, K.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1441.
18. Lebeuf, D.; Wright, C. M.; Frontier, A. J.; *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4835.