UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FRANCO JAZON CAIRES

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DA CARAMBOXINA, UMA TOXINA ISOLADA DE *Averrhoa carambola*

Versão Corrigida

(A versão original se encontra disponível na Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – USP)

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências, obtido no Programa de Pós-Graduação em Química

Orientador: Prof. Dr. Giuliano César Clososki

Ribeirão Preto - SP
2019

RESUMO

CAIRES, F.J. **Estudos visando a síntese da caramboxina, uma toxina isolada de *Averrhoa carambola***. 2019. 137f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

Relatos sobre a toxicidade da fruta carambola (*Averrhoa carambola*) em pacientes com disfunção renal, com alguns desses pacientes chegando ao óbito, foram atribuídos a uma toxina denominada caramboxina, um aminoácido não peptídico derivado da fenilalanina, recentemente isolada por pesquisadores da Universidade de São Paulo. Com isso, este estudo foi planejado com o objetivo principal de investigar estratégias de síntese que permitiriam a síntese total da toxina. A partir do desenvolvimento inicial de uma rota sintética que empregou um aril-triflato para uma reação de acoplamento cruzado de Heck e a olefina acrilaldeído, que não se mostrou efetiva, outras rotas sintéticas foram planejadas empregando uma olefina derivada do aminoácido serina ou fazendo uso de produtos sintetizados durante o estudo, através de reações que conduzissem à molécula alvo. Apesar dos resultados negativos obtidos, a variação de estratégias permitiu maior compreensão acerca da síntese, além de contribuir para o estudo de diferentes metodologias. Entretanto, uma rota que fez uso da reação de acoplamento cruzado de Negishi com composto organozinco oriundo da serina como etapa chave, foi capaz de levar à síntese total da caramboxina, permitindo inclusive obter o produto assimétrico, conforme observado em análises de quantificação de enantiômeros. Com bons rendimentos na obtenção dos blocos de construção e na etapa chave de acoplamento, a rota exigiu dez etapas, desde os materiais de partida até a desproteção total, apresentando 33% de rendimento global, com boa reprodutibilidade e escalabilidade. Assim, com a obtenção da caramboxina sintética poderão ser respondidas várias lacunas, tanto em nível molecular (mecanismo de ação), quanto sobre sua farmacocinética.

Palavras-chave: caramboxina, síntese total, toxina, aminoácido, acoplamento de Negishi

1. INTRODUÇÃO

Desde o tempo dos grandes pensadores gregos, a humanidade tenta compreender a matéria, a fim de utilizá-la em seu benefício. Com isso, muitas teorias foram propostas ao longo dos tempos acerca de suas propriedades e usos. Todavia, a descoberta da síntese da ureia, a partir de materiais inorgânicos, feita por Wöhler em 1828, foi um evento chave na história da química e da ciência como um todo, não apenas derrubando a teoria do vitalismo, mas se tornando o ponto de partida para a criação da química orgânica, como novo ramo da química (NICOLAOU, 2000).

O impacto da descoberta de Wöhler, ainda que acidental, foi tão importante que dela derivaram outras grandes descobertas em áreas diversas da ciência e que tiveram como resultado, grandes mudanças na história humana. Hoje, não é possível imaginar a criação de fármacos, novos materiais, agroquímicos e o aumento da compreensão de fenômenos biológicos sem a química orgânica e principalmente, sem a química orgânica sintética. E dentro da química orgânica sintética, a síntese total de substâncias naturais ocupa lugar de destaque, por ser responsável não apenas pela obtenção de produtos de interesse em escala apreciável, mas também pela compreensão acerca da reatividade e de aspectos estruturais de compostos orgânicos, fatores estes que impulsionam a química orgânica, bem como áreas correlatas como biologia e medicina (NICOLAOU, 2000).

É plenamente possível compreender a importância da síntese total. O conhecimento empírico da humanidade acerca das diversas propriedades de plantas e organismos sempre despertou o interesse da ciência. Com a evolução do conhecimento científico e de diferentes técnicas de análise, foi possível então identificar quais eram os compostos responsáveis pelos efeitos conhecidos. De fato, os produtos naturais ou metabólitos secundários produzidos por plantas, fungos e outros organismos, são diretamente responsáveis pelo avanço da química orgânica sintética, bem como por mudanças históricas no progresso e desenvolvimento da sociedade, seja na área medicinal, de novos materiais ou de produtos com diferentes aplicações em ramos diversos. Muitas descobertas que mudaram o curso da humanidade estão relacionadas com essas substâncias e até hoje a pesquisa por novos fármacos é guiada em grande parte pela descoberta de produto naturais, graças à grande diversidade de organismos e à variedade de estruturas com

potenciais atividades e propriedades. Contudo, um limitador comum para esse ramo de pesquisa é a quantidade isolada dessas substâncias, frequentemente pequena e que acarreta difícil obtenção em escala apreciável e impossibilita um estudo completo de seus efeitos e características, tampouco sua aplicação medicinal ou material (NICOLAOU, 2000).

Um exemplo clássico que ilustra esse processo é o caso do ácido acetilsalicílico, popularmente conhecido como aspirina e seu precursor natural, a salicina. Hipócrates, patrono da medicina cientifica, já relatava seus efeitos no século V, antes de Cristo. O composto natural salicina presente nas folhas do salgueiro (gênero *Salix*) tinha ação analgésica e antitérmica conhecida entre curandeiros de diferentes povos, embora não fosse compreendido o que causava esses efeitos (RAVIÑA, 2011). Com a evolução do conhecimento científico e da pesquisa de produtos naturais e a partir do isolamento do princípio ativo presente na casca do salgueiro por Johan Buchner em 1828, foi possível compreender melhor sua estrutura e então, em 1897, o laboratório Bayer foi responsável por sintetizar o ácido acetilsalicílico, cujos efeitos eram semelhantes, mas sua toxicidade era menor, o que levou à criação do primeiro fármaco sintético (JEFFREYS, 2004). Outro exemplo de molécula natural que promoveu grande avanço científico e progresso humano foi a quinina, que definiu as bases para o estudo de heteroátomos presentes em estruturas orgânicas, levando a outras grandes descobertas de alto impacto para a ciência (NICOLAOU, 2004).

Ainda que a síntese total tenha sido capaz de formar estruturas antes consideradas impossíveis e tenha levado a química orgânica sintética a patamares antes inimagináveis, diversos produtos naturais com atividades biológicas ou potenciais atividades de grande interesse ainda têm sido descobertos e representam grandes desafios e oportunidades igualmente recompensadoras para a academia e para a indústria. Todavia, é importante mencionar também que muitos obstáculos ainda demandam atenção dos pesquisadores e a eficiência tem destaque nesse rol de adversidades, dado que, embora muitos produtos sejam passíveis de serem obtidos sinteticamente, as rotas desenvolvidas são por vezes muito complexas e seus rendimentos são baixos, o que desestimula a indústria a aplicá-las apesar da alta demanda por esses compostos. Um exemplo para essa problemática é o paclitaxel (Taxol®), que embora possua vias sintéticas de obtenção (HIRAI et al., 2015; NICOLAOU et al., 1994; WENDER et al., 1997), a elevada demanda pelo fármaco promoveu metodologias semissintéticas ou biológicas para sua obtenção. Contudo, a

síntese do mesilato de eribulina (comercializado como Halaven®), representa um caso de síntese total de sucesso para a obtenção de um produto complexo e de potente ação biológica, que advém de um precursor natural presente na esponja marinha *Halichondria*, cuja estrutura que passou por uma modificação, permitindo sua obtenção em escala adequada, sem que seu efeito fosse perdido, mostrando o potencial da ação conjunta de pesquisadores e indústria na geração de processos eficientes e de grande impacto para a síntese orgânica (HUANG, 2018).

Outro ponto desafiador para a química orgânica sintética e sua aplicação, a incorporação de princípios de sustentabilidade e química verde podem ser a chave para um novo marco dentro da área. A obtenção de reagentes de forma sustentável, bem como a criação de novas metodologias que incorporem essa prática são objetivos a serem atingidos, de forma a beneficiar não somente as pessoas, mas também preservar o planeta e seus recursos. A interdisciplinaridade com outras áreas da ciência também é outro fator importante que pode impulsionar o avanço da humanidade e ampliar as fronteiras do que a síntese é capaz de prover para o progresso (NICOLAOU, 2009).

1.1. A caramboxina, sua origem e seus efeitos

Nativa de regiões tropicais da Ásia como a Índia, Filipinas e Indonésia, a carambola é o fruto da caramboleira, espécie pertencente à família *Oxilidaceae*, gênero *Averrhoa*. O fruto, considerado exótico, apresenta coloração que varia do verde, passando pelo amarelo até a cor âmbar quando maduro. Possui forma bem característica, ao apresentar cinco gomos longitudinais e quando seccionada, apresenta forma de estrela, dando nome ao fruto em países de língua inglesa. Seu sabor é descrito como uma variação do doce ao azedo. O fruto é muito consumido na Europa, Estados Unidos e Austrália e também nas regiões produtoras e além do consumo *in natura* e em sucos, a carambola é processada para produção de doces, geleias, conservas, entre outras preparações (YAACOB, 1995; RAY, 2012).

No Brasil, a carambola foi introduzida no início do século XVIII e se adaptou bem nas regiões tropicais do país. A maior parte das áreas cultivadas está situada no Sudeste e o comércio entre os anos de 2000 a 2003, foi de cerca de 2000 toneladas por ano entre consumo interno e exportações (BASTOS, 2004), o que mostra o quão relevante é a cultura da carambola.

Além de ser apreciada como alimento, rico em nutrientes como vitamina C e betacaroteno (precursor da vitamina A), e minerais como fósforo e potássio, o uso da carambola na medicina popular é conhecido (MUTHU et al., 2016). É usualmente empregada para amenizar os efeitos de febres, tosses e inflamações de pele. Estudos indicam também que extratos do fruto podem ter ação antiulcerogênica (OTUKI et al., 2011). Todavia, apesar de todos os seus benefícios nutricionais e funcionais, a carambola também contém quantidade apreciável de ácido oxálico, um composto cuja ingestão pode causar a formação de cálculos renais e processos inflamatórios, sobretudo em indivíduos com pré-disposição para doenças desse sistema, o que representa um risco de progressão e agravamento dessas doenças (ERMER et al., 2016; MUTHU et al., 2016).

O primeiro relato de intoxicação por carambola data de 1980, descrito através do trabalho de MUIR e LAM (1980). Nesse trabalho, extratos de carambola foram experimentados em ratos saudáveis, causando sua morte após aplicação intraperitoneal. Em 1993, um surto de intoxicação pelo consumo da fruta foi reportado, afetando pacientes com doença renal crônica. Entre os sintomas relatados estavam agitação e confusão mental, soluço intratável, vômitos e convulsões e somente com o uso de hemodiálise foi possível a reversão do quadro clínico observado. Membros do corpo clínico que também consumiram a fruta antes do surto não apresentaram quaisquer complicações (BARRETTI, 2015).

Até então, a correlação encontrada entre os relatos levava à hipótese de que a carambola continha um agente que promovia os quadros observados, embora sua natureza não fosse conhecida. Somente em 1998, a partir do estudo clínico de seis casos de intoxicação por carambola, com um dos pacientes chegando a óbito, Moyses-Neto e colaboradores foram capazes de determinar que o composto presente na carambola tinha efeito neurológico, estabelecendo dessa forma, a hipótese de existência de uma toxina no fruto, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e causar os sintomas relatados nos estudos anteriores e outros não previamente observados, como a progressão da condição clínica do paciente para estado de mal epiléptico (OLIVEIRA e AGUIAR, 2015; NETO et al., 1998).

Como consequência desses resultados, outros trabalhos sobre o tema surgiram, reforçando a ação neurotóxica do ativo presente no fruto e a escolha da diálise como tratamento eficaz, assim como a relação entre o consumo de carambola e a piora no quadro clínico de doença renal em qualquer estágio, levando rapidamente à falha da

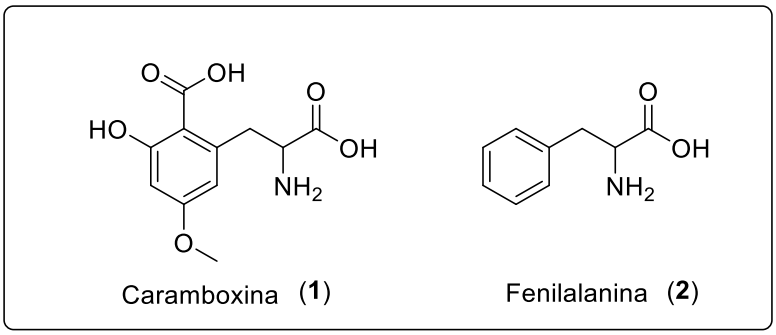
função renal. Em 2001, Chen e colaboradores indicaram o ácido oxálico como suposto responsável pela toxicidade observada, todavia, outro estudo de Neto e colaboradores relacionou o teor elevado do composto no fruto apenas a danos causados no tecido renal. A ingestão de ácido oxálico através do fruto causaria o sequestro de cálcio em níveis séricos e devido à baixa solubilidade dos cristais de oxalato, o acúmulo destes levaria ao rompimento das células renais levando ao dano observado. No entanto, o consumo de outras fontes de ácido oxálico, como o espinafre, não causava a mesma intoxicação observada quando comparada com o consumo de carambola (CHEN, 2001; NETO et al., 2009).

Em 2005, outro resultado importante para a compreensão da toxicidade por carambola foi alcançado por Carolino e colaboradores, que conseguiram identificar uma fração com atividade neurotóxica atuando sobre o sistema GABA, especificamente sobre receptores GABA, causando sua inibição. Além disso, o estudo foi capaz de indicar características da toxina responsável, como tendo massa molecular abaixo de 500 Da e estrutura não peptídica, diferindo do ácido oxálico (CAROLINO, 2005). Estudos posteriores contribuiriam para mostrar que a toxina estaria presente apenas no fruto (FERREIRA et al., 2008).

Finalmente, em 2013, Garcia-Caraisco e colaboradores apontaram a estrutura responsável pelo efeito neurotóxico observado. Batizada de caramboxina (figura 1), em associação com o nome do fruto, a toxina isolada de forma bioguiada apresentava esqueleto similar ao da fenilalanina, cujas características estruturais foram determinadas por análises espectrométricas. A análise de espectrometria de massas de alta resolução indicou que o composto apresentava pico com *m/z* de 256,0823 e fórmula molecular $[C_{11}H_{13}NO_6+H]^+$ (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).

Este trabalho, escolhido para a capa do prestigiado periódico alemão *Angewantde Chemie International Edition*, causou grande impacto social, levando a um grande interesse, em nível mundial, da imprensa falada e escrita sobre as pesquisas realizadas nas dependências da USP e o trabalho ganhou destaque em "*Hot of the Press*" do periódico *Natural Product Reports* e na seção "*Editors Choice*" da *Science* (HILL e SUTHERLAND, 2014; HINES, 2013). Tamanho impacto fez com que a divulgação científica alcançasse o público em geral, sendo divulgado em veículos de informação, como sites e jornais (PORTAL G1, 2013).

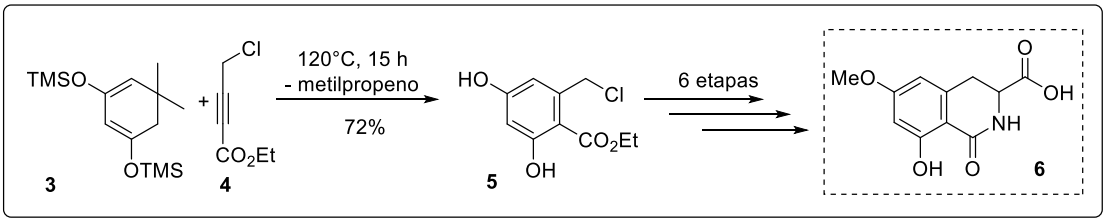
Figura 1. Representação das estruturas da caramboxina e da fenilalanina



Fonte: próprio autor

Além da descoberta da caramboxina, foi possível notar que a mesma quando armazenada em água sob temperatura ambiente, passava por uma mudança estrutural que conduzia a uma perda de sua atividade neurotóxica. A análise espectrométrica do produto de degradação mostrou que era obtido um composto análogo **6**, uma lactama com estrutura fechada em dois anéis (esquema 1). Afim de compreender a perda da toxicidade observada, o composto foi sintetizado por Silva Jr. e quando estudado não apresentou atividade biológica semelhante à da caramboxina (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013; QUINTILIANO e SILVA JR, 2012).

Esquema 1. Representação da síntese da lactama análoga à caramboxina



Fonte: Adaptado de Quintiliano e Silva Jr (2012)

Além da determinação da toxina, em acordo com os dados obtidos por Carolino et al., indicou-se que a ação da caramboxina ocorre sobre o sistema GABAérgico. O sistema GABAérgico é composto de neurônios que secretam o ácido gama-aminobutírico de onde advém sua nomeclatura e faz parte dos principais sistemas de neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC), juntamente com o sistema glutamatérgico, responsável pela secreção do neurotransmissor ácido glutâmico. Através da secreção de GABA, é promovido efeito inibidor sobre o SNC, levando a um estado sedativo. De efeito contrário, o sistema glutamatérgico é responsável pelo aumento da excitação do SNC e seus receptores podem ser divididos em dois grupos:

os ionotrópicos, de resposta mais rápida e os metabotrópicos, de resposta mais lenta. Ambos os sistemas têm grande importância na regulação dos processos inibitórios e excitatórios do sistema nervoso central, de forma que a alteração desse mecanismo de liberação e captação de cada neurotransmissor poder acarretar consequências graves para o funcionamento correto do corpo humano (WATANABE et al., 2002).

A caramboxina ao atravessar a barreira hematoencefálica, interage com o sistema GABAérgico alterando as ligações do GABA com seus receptores e bloqueando a atuação desse neurotransmissor, o que também altera a captação do glutamato de forma inibitória. Ao bloquear a captação do glutamato, a CBX modifica os mecanismos excitatórios das células neuronais e o excesso de glutamato que permanece na fenda sináptica promove efeitos de superestimulação que levam à morte neuronal. Quando o neurônio morre, o glutamato captado previamente é liberado agravando o efeito causado pela CBX, explicando o quadro convulsivo observado nos pacientes (OLIVEIRA e AGUIAR, 2015; CAROLINO et al., 2005; GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).

1.2. Aminoácidos, suas características e sua síntese

Aminoácidos são moléculas que contém um grupo amino e um grupo carboxila, o que define o nome dessa classe de moléculas e constituem uma das cinco famílias mais importantes de produtos naturais. Além dessas duas características estruturais, aminoácidos contém uma cadeia lateral variável e sua classificação é feita de acordo com as demais características estruturais desses compostos, como polaridade mensurada, estrutura de cadeia lateral ou localização de seu grupo amino em relação ao grupo carboxila (recebendo letras gregas em sua nomenclatura como alfa, beta, atingido até delta). Em bioquímica, os alfa-aminoácidos são especialmente importantes, dado que sua abundância natural é superior à dos demais tipos, portanto, são referidos apenas como “aminoácidos” (NÁJERA e SANSANO, 2007).

Outro aspecto estrutural importante dessas moléculas está relacionado com sua isomeria espacial. Ao observarmos a estrutura de um aminoácido, podemos inferir que o carbono (chamado também de carbono alfa) no qual estão ligados os grupos amino, carboxila e a cadeia lateral é um carbono assimétrico. Dessa maneira, aminoácidos são moléculas quirais e graças a esse aspecto, podem ser encontrados como enantiômeros *L* e *D*, excluindo-se a glicina, cujo carbono alfa é simétrico. Contudo,

embora sejam possíveis os dois enantiômeros, aqueles de configuração *L* são muito mais abundantes na natureza. *D*-Aminoácidos, embora mais raros, podem ser encontrados na constituição de paredes celulares de bactérias ou atuar como neurotransmissor, como ocorre com a *D*-serina, por exemplo. Embora a nomenclatura *L* e *D* seja suficiente para indicar a estereoquímica absoluta de aminoácidos por terem apenas um carbono assimétrico, a designação *S/R* também pode ser empregada e nesse caso, a maioria dos aminoácidos recebe a classificação *S* (BERG, 2002).

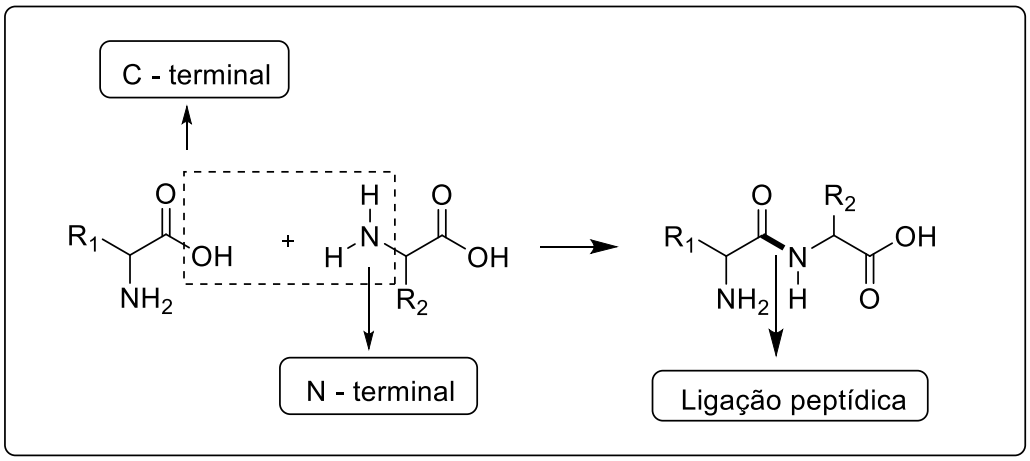
Curiosamente, embora o número de alfa-aminoácidos naturais esteja se aproximando de 1000, apenas 22 aminoácidos são encontrados no material genético de organismos vivos e dentre eles, 2 são incorporados através de mecanismos especiais. Em organismos eucariotos, como nos seres humanos, 21 deles são expressos através do código genético, embora 9 deles sejam caracterizados como essenciais, uma vez que o corpo não é capaz de sintetizá-los, exigindo que sejam obtidos através da alimentação. Esses 21 aminoácidos são especialmente importantes apesar do pequeno número, pois são classificados como proteinogênicos, o que significa que são responsáveis pela síntese de proteínas através do maquinário celular (BERG, 2002; AMBROGELLY et al., 2007; WILLIANS, 1989).

As proteínas por sua vez, podem então ser compreendidas como estruturas mais complexas formadas a partir da combinação de aminoácidos, de forma equivalente a polímeros e são de extrema importância para uma série de processos e funções de um organismo. Tecidos musculares humanos por exemplo, são constituídos de actina e miosina, duas proteínas responsáveis pelos mecanismos de movimento. Enzimas (outro exemplo de estrutura proteica) por sua vez, agem catalisando reações bioquímicas diversas (BERG, 2002).

Quando dois aminoácidos são combinados, é obtido então um peptídeo, ou mais precisamente um dipeptídeo, que recebe esse nome devido à formação de uma ligação peptídica, cuja composição ocorre através de uma reação de condensação do grupo amino (N-terminal) de uma unidade aminoácido participante, cujo caráter químico é básico, com o grupo carboxila de outro (C-terminal), de caráter ácido, resultando em uma função amida (figura 2). A ligação de outra unidade em uma das funções restantes do peptídeo formado levaria à obtenção de um tripeptídeo. Logo, com a inserção de mais unidades, um polipeptídeo seria obtido. Como as proteínas são classificadas como macromoléculas, decorre que o número de unidades

presentes é bastante elevado e pode atingir dezenas de milhares de monômeros (BERG, 2002; MONTALBETTI e FALQUE, 2005).

Figura 2. Terminações de aminoácidos e a ligação peptídica entre eles



Fonte: Adaptado de Berg (2002)

Além dos proteinogênicos, existe também a classe de aminoácidos não-proteinogênicos. Embora não sejam responsáveis pela expressão de proteínas em organismos, a importância desse grupo de moléculas não é menor. Podemos encontrar aminoácidos não-proteinogênicos como precursores de moléculas, em vias metabólicas ou atuando como intermediários, como é o caso da citrulina, que atua no ciclo da ureia. O GABA, pertencente à mesma classe, também não gera proteínas, mas atua como neurotransmissor. Além disso, podemos encontrá-los em fármacos, como a levotiroxina, utilizada para o tratamento de deficiência hormonal da tireoide (KASPERKIEWICZ et al., 2012; CURIS, 2005; WATKINS e EVANS, 1981; COLUCCI et al., 2013).

Hoje, com a tecnologia automatizada e em fase sólida de síntese de polipeptídeos, o acesso a novas estruturas proteicas, enzimas, hormônios e materiais elevou a importância dos aminoácidos, especialmente os alfa-aminoácidos, a um novo patamar. Por serem blocos formadores desses produtos, eles podem ser empregados em áreas diversas, sejam acadêmicas (medicina, biologia, química medicinal e orgânica) ou industriais (farmacêutica, alimentícia, de insumos agrícolas e materiais), exigindo que sejam obtidos em escala maior do que a natureza pode prover (WILLIANS, 1989).

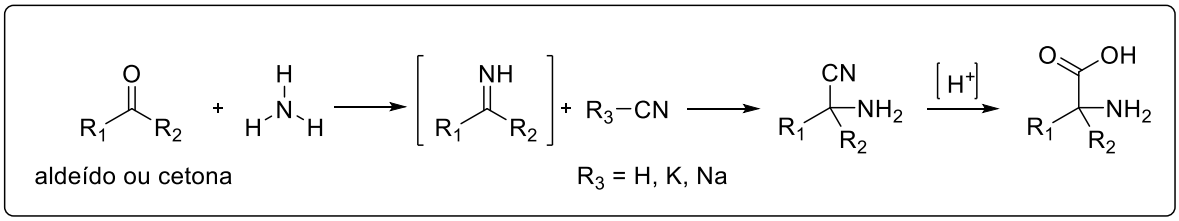
Decorrente dessa necessidade, numerosas metodologias de síntese desses compostos foram desenvolvidas e são conhecidas na literatura. Entre aquelas

utilizadas na química orgânica sintética, podemos citar as reações de substituição nucleofílica de alfa-halo ácidos, a alquilação nucleofílica ou eletrofílica da glicina, a aminação de enolatos e metodologias com reagentes organometálicos. Além destas, outras que merecem destaque compreendem as metodologias de abertura de aziridinas, reações multicomponentes como a reação de Strecker, a reação de Ugi e a reação de Petasis e também as reações de acoplamento cruzado (WILLIANS, 1989; NÁJERA e SANSANO, 2007).

Uma das metodologias mais conhecidas para a síntese de aminoácidos, a reação de Strecker foi publicada pela primeira vez em 1850, pelo químico alemão Adolph Strecker e é especialmente importante, pois é uma das primeiras reações multicomponentes descobertas, além de empregar o conceito de economia atômica, o que permite obter produtos em poucas etapas sintéticas, economizando também tempo e recursos. Além disso, a reação também pode ser empregada em escala industrial (KOUZNETSOV e GALVIS, 2018).

A metodologia de Strecker emprega componentes bastante simples como cetonas e aldeídos, amônia e uma fonte de nitrilas em um único sítio de reação, no qual uma imina é formada como produto intermediário e que em seguida reage com a nitrila, resultando numa alfa-aminonitrila, obtida com alto rendimento. Uma vez sintetizado, a hidrólise do produto promove a formação de um alfa-aminoácido (esquema 2). Curiosamente, a descoberta de Strecker levou à síntese da alanina antes mesmo que a molécula fosse isolada (WANG et al., 2011).

Esquema 2. Representação da reação de Strecker para a síntese de aminoácidos



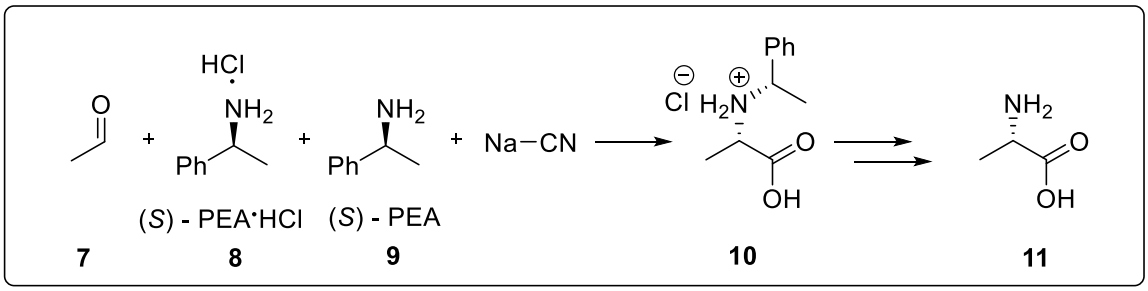
Fonte: Adaptado de Kouznetsov e Galvis (2018)

Por ser uma reação robusta, a síntese de Strecker ainda tem largo emprego na obtenção de diferentes aminoácidos, de origem natural ou não. Entretanto, modificações na metodologia foram propostas ao longo do tempo para que fossem obtidos aminoácidos de maneira enantiosseletiva, já que a metodologia original era capaz de sintetizar apenas racematos. Entre as mais efetivas mudanças, o uso de

aminas opticamente puras como auxiliares quirais e o emprego de catalisadores quirais recebem destaque (KOUZNETSOV e GALVIS, 2018; WANG et al., 2011).

O primeiro resultado empregando um auxiliar quiral foi reportado por Harada em 1963, sendo também a primeira estratégia de síntese enantiosseletiva de aminoácidos. Ao empregar a (*S*)-alfa-feniletilamina, foi possível obter o produto aminoácido desejado com 90% de excesso enantiomérico (esquema 3), (WANG et al., 2011; HARADA, 1963).

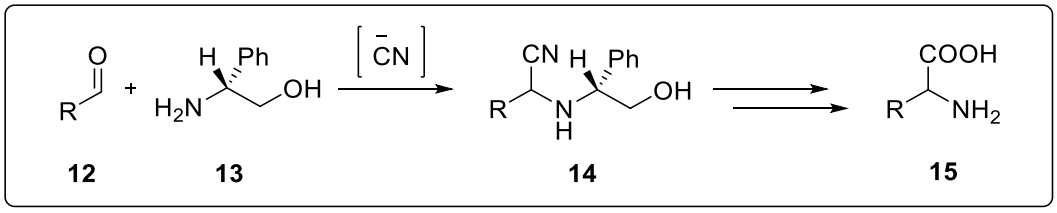
Esquema 3. Reação enantioseletiva baseada na reação de Strecker



Fonte: Adaptado de Wang (2011)

Fazendo uso de alfa-fenilglicinol como auxiliar quiral, Chakraborty e colaboradores e Hosangadi e colaboradores obtiveram bons resultados na síntese de aminoácidos diversos com excelente estereosseletividade e rendimento para uma série de aldeídos alifáticos e aromáticos (esquema 4), (CHAKRABORTY et al., 1995; DAVE e HOSANGANDI, 1999; WANG et al., 2011).

Esquema 4. Reação estereoseletiva utilizando auxiliar quiral

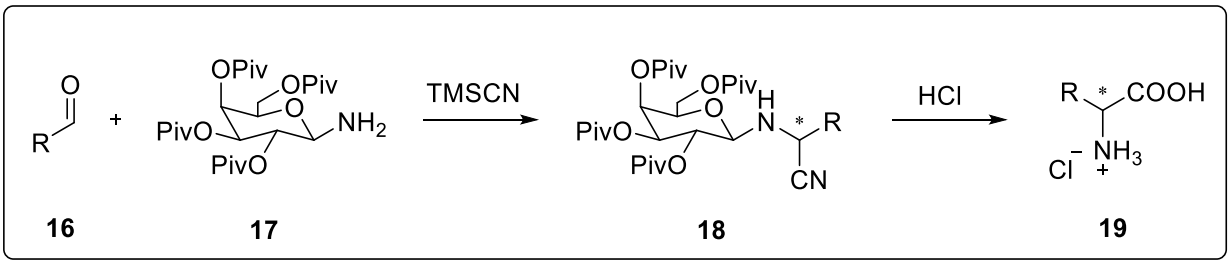


Fonte: Adaptado de Wang (2011)

Já no trabalho de Kunz e colaboradores, o auxiliar quiral empregado foi a N-galactosilimina, sintetizada a partir da galactosilamina, bem como o emprego de TMSCN e um ácido de Lewis em uma estratégia modificada de estudos iniciais. Bons resultados foram atingidos através dessa metodologia, cujos tempos reacionais eram pequenos e feitos sob temperatura ambiente. De acordo com o solvente utilizado, um

determinado diasteroisômero era obtido (esquema 5), (KUNZ et al., 1988; WANG et al., 2011).

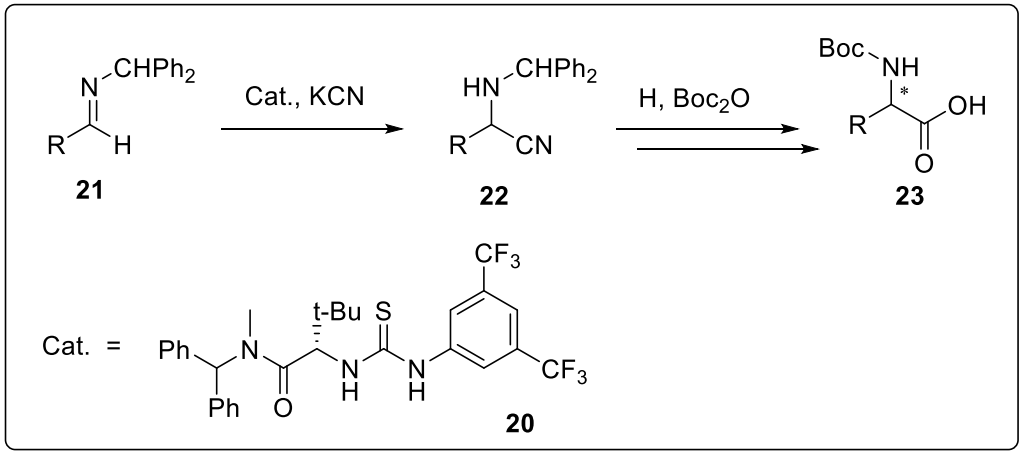
Esquema 5. Emprego da N-galactosilimina para a metodologia de Kunz



Fonte: Adaptado de Wang (2011)

Já para o emprego de catalisadores quirais, o primeiro resultado encontrado na literatura pertence ao grupo de Lipton, reportado em 1996. Empregando um catalisador orgânico, foi possível a obtenção de produtos com bons rendimentos e elevado excesso enantiomérico. A partir do resultado descoberto por Lipton, muitos outros catalisadores foram desenvolvidos, ora empregando metais de transição, ora fazendo uso de moléculas orgânicas. Entre as diferentes metodologias desenvolvidas, além de Lipton, que abriu caminho para essa estratégia, podemos destacar o trabalho de Jacobsen e colaboradores. Em seu estudo, o grupo foi capaz fazer uso de um catalisador de estrutura relativamente simples a partir da tiouréia, sem a necessidade de metais de transição. Outro aspecto a favor dessa metodologia, foi a grande variedade de aldeídos passíveis de serem utilizados como substratos na formação de iminas, bem como as condições reacionais brandas e de elevada escalabilidade, que permitiriam a obtenção de aminoácidos com alta pureza enantiomérica (esquema 6), (WANG, 2011).

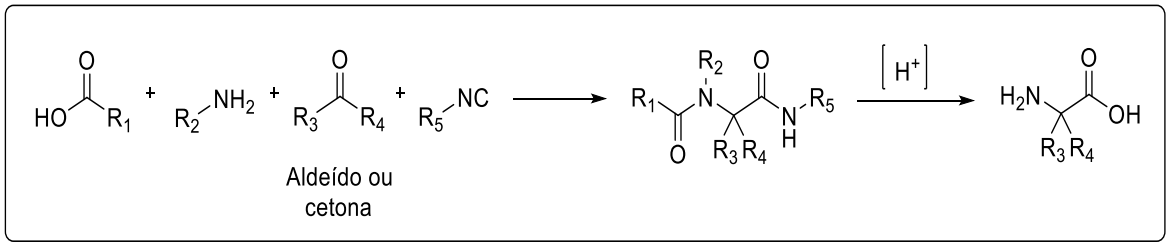
Esquema 6. Emprego de catalisador quiral na metodologia de Strecker



Fonte: Adaptado de Wang (2011)

Outra estratégia sintética multicomponente para a obtenção de aminoácidos é a reação de Ugi, que emprega 4 reagentes, sendo também nomeada por essa razão, U-4CR. Desenvolvida por Ivar Ugi em 1959, a reação emprega aminas primárias, aldeídos ou cetonas, isonitrilas e um ácido carboxílico que levam à formação de uma alfa-amino acilamida, que após hidrólise, resulta em um alfa-aminoácido, embora de forma racêmica. O esquema 7 ilustra a reação de Ugi (DÖMLING e UGI, 2000).

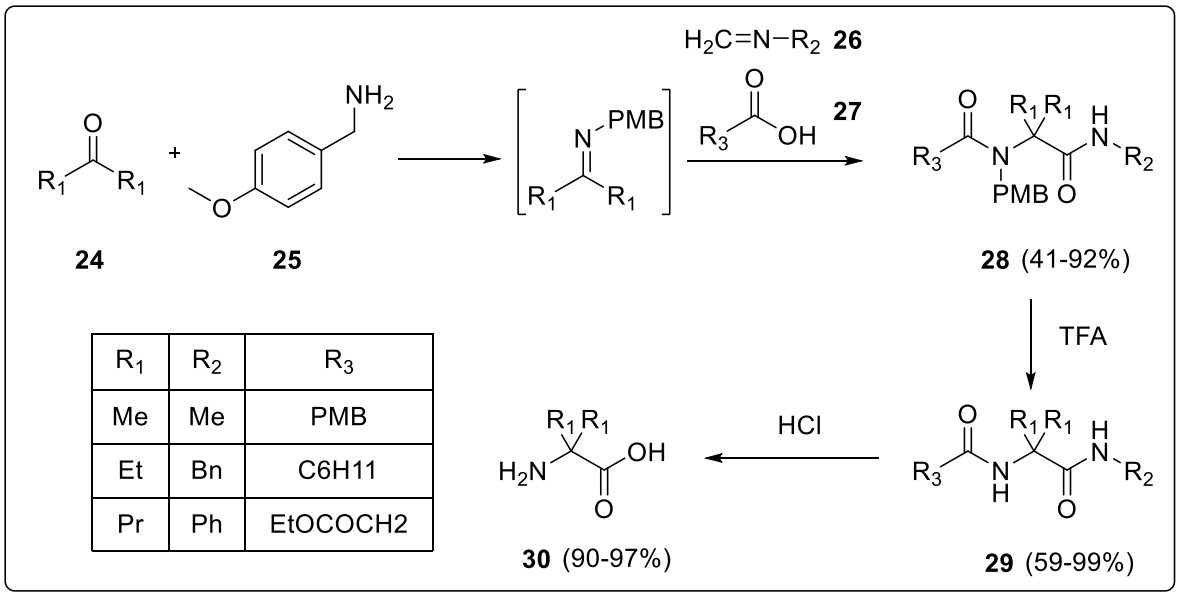
Esquema 7. Metodologia de Ugi para a síntese de aminoácidos



Fonte: Adaptado de Dömling e Ugi (2000)

Soloshonok e Sorochinsky em um trabalho de revisão mostraram uma metodologia de síntese de aminoácidos alfa,alfa-disubstituídos através da reação de Ugi com bons rendimentos. O esquema 8 resume a metodologia com alguns exemplos de substituintes e o rendimento obtido (SOLOSHONOK e SOROCHINSKY, 2010).

Esquema 8. Metodologia de síntese de aminoácidos α, α-disubstituídos

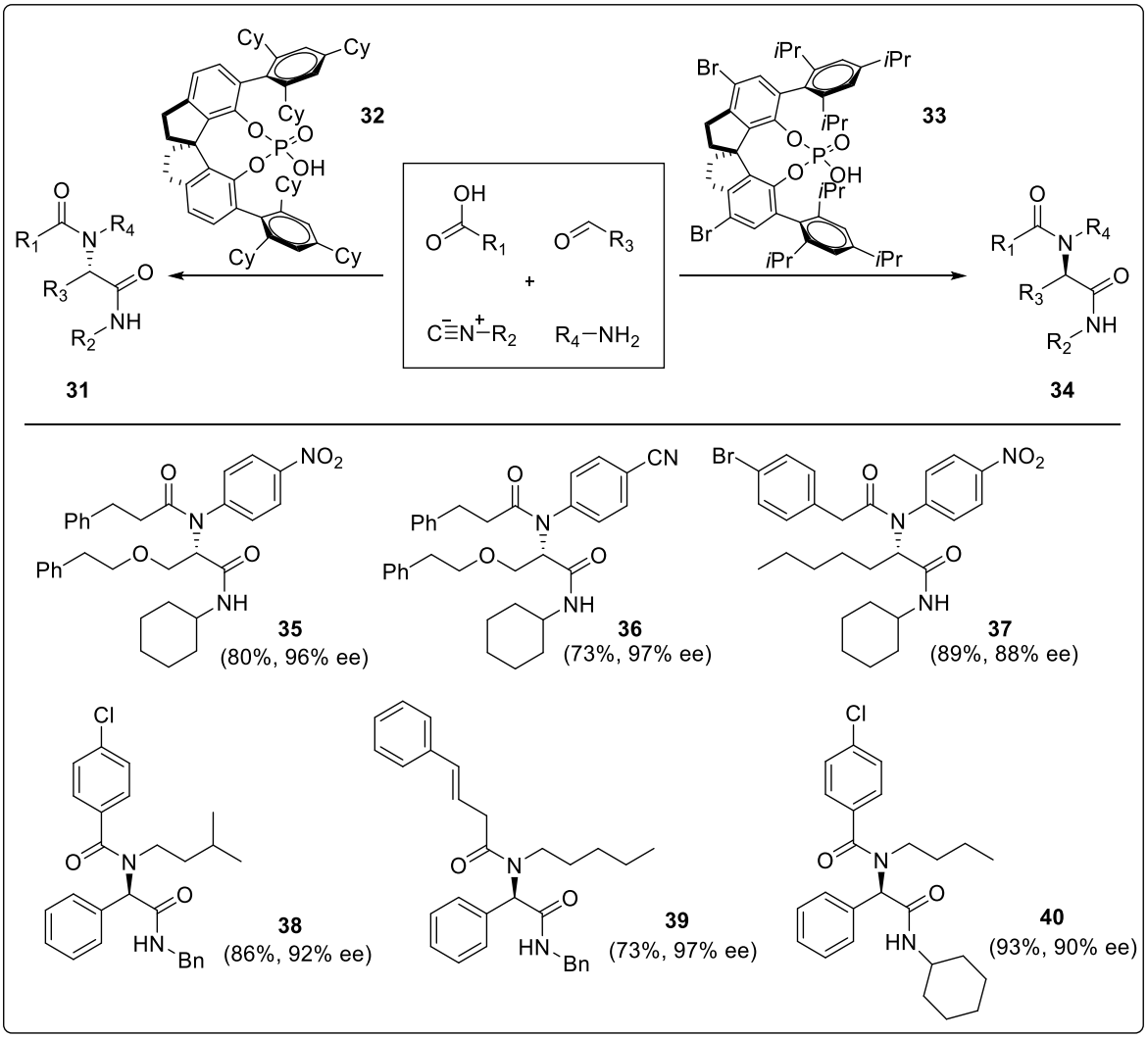


R_1	R_2	R_3
Me	Me	PMB
Et	Bn	C6H11
Pr	Ph	EtOCOCH2

Fonte: Adaptado de Soloshonok e Sorochinsky (2010)

Embora o emprego de aminas quirais tenham tornado a metodologia mais ampla a partir de 1962, ao lhe conferir maior enantiosseletividade, somente em trabalhos mais recentes isso foi incorporado de maneira mais eficiente (WANG et al, 2018, RIVA, 2018). Um exemplo de uma metodologia enantioseletiva que emprega a reação de Ugi pode ser visto no extenso trabalho de Zhang et al, no qual a utilização de um catalisador baseado no ácido fosfórico sob condições reacionais brandas permitiu o acesso a diversas estruturas similares a peptídeos, presentes em produtos naturais e moléculas biologicamente ativas. O esquema 9 mostra o esquema reacional e algumas estruturas desenvolvidas (ZHANG et al., 2018).

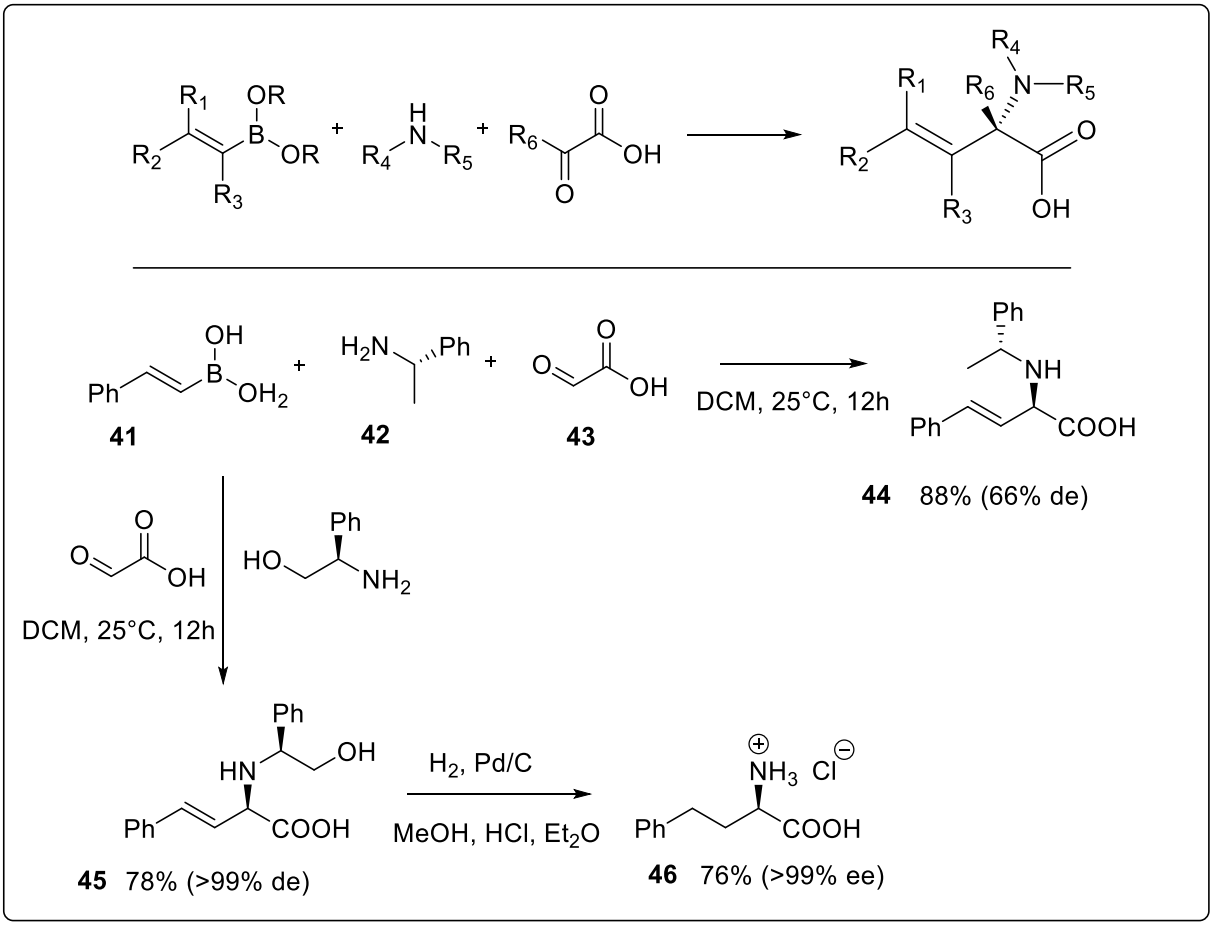
Esquema 9. Metodologia de Zhang para síntese assimétrica por meio da reação de Ugi



Fonte: Adaptado de Zhang et al (2018)

Ainda na classe de reações multicomponentes, a reação de Petasis, reportada em 1993, é outra estratégia para a síntese de aminoácidos. Baseada na reação de Mannich, metodologia esta que também apresenta aspecto multi-reagente e promove a formação de um produto beta-amino carbonílico, a reação de Petasis faz uso de um ácido borônico no lugar dos compostos carbonílicos, nucleófilos comuns na reação de Mannich. A exploração da metodologia com relação à estereosseletividade mostrou que o emprego de aminas quirais promovem excelente seletividade, considerando que a reação ocorre sob temperatura ambiente. O esquema 10 ilustra a reação de Petasis e uma aplicação da mesma, demonstrando sua boa capacidade de síntese de aminoácidos, de maneira assimétrica (PETASIS e AKRITOPOULOU, 1993).

Esquema 10. A reação de Petasis e um exemplo de aplicação



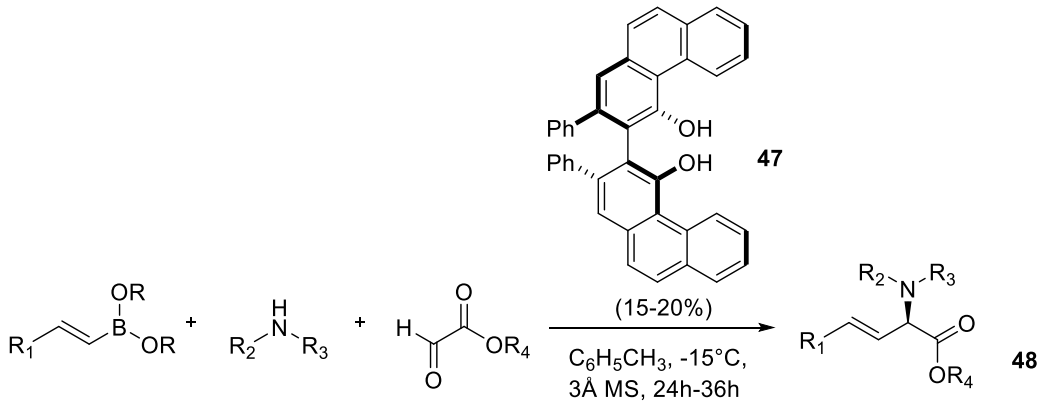
Fonte: Adaptado de Petasis e Akritopoulou (1993)

Diferente das outras reações multicomponentes discutidas, a reação de Petasis promove uma síntese mais direta de aminoácidos não naturais mediante o emprego de aminas diversas, ácido glioxílico e especialmente, da escolha do ácido borônico, característica que se mostrou vantajosa por serem reagentes tolerantes a grupos funcionais diversos e não exigirem condições reacionais severas. Ésteres borônicos também podem ser empregados, embora menores rendimentos sejam observados, o que pode ser atribuído ao impedimento estérico causados por essa estrutura (PETASIS e ZAVIALOV, 1997). Outro aspecto relevante é a reatividade desses compostos, promovida pela preferência de ataque às iminas formadas, diante de funções carbonila que estejam presentes. Além disso esses reagentes têm baixa toxicidade, tornando-os seguros para uso, aspecto importante para atingir critérios de química verde (FYFE e WATSON, 2017).

Através dessa metodologia, Lou e colaboradores desenvolveram uma metodologia assimétrica através do uso de catalisadores quirais usados em reações

de boronatos, aliando as vantagens da reação de Petasis com controle de seletividade para sintetizar alfa-aminoácidos quirais. O esquema 11 mostra a metodologia e algumas estruturas selecionadas obtidas (LOU e SHAUS, 2008).

Esquema 11. Metodologia de Lou empregando catalisadores quirais

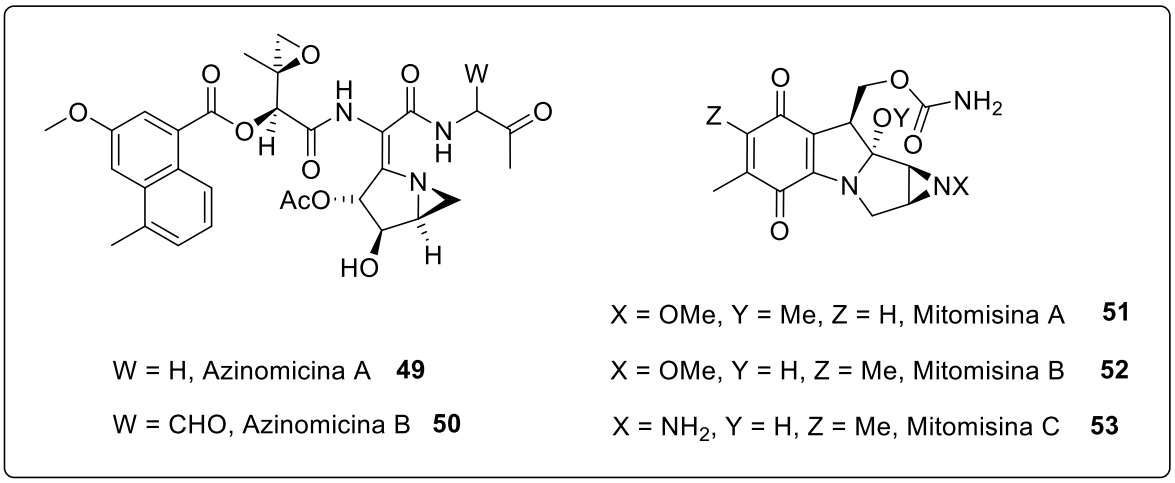


R	R1	R2	R3	R4	rend. (%)	er
CH_3	Ph	Bn	Bn	Et	90	90:10
Et	3-C_4H_3S	Bn	Bn	Et	87	95:5
Et	Ph	Bn	CH_2-COEt	Et	94	95:5

Fonte: Adaptado de Lou e Shaus (2008)

Utilizadas como intermediários na síntese de produtos diversos graças à versatilidade de metodologias que foram desenvolvidas, as aziridinas se tornaram alternativas muito úteis na obtenção de aminoácidos opticamente ativos. Os azaciclopropanos, como também são conhecidos, são estruturas análogas aos epóxidos presentes em diversos produtos naturais, cujas atividades biológicas se mostraram promissoras, entre os quais destacam-se as mitosanas e azomicinas (figura 3). Logo, se tornaram blocos de construção muito importantes na química medicinal e sintética (SWEENEY, 2002).

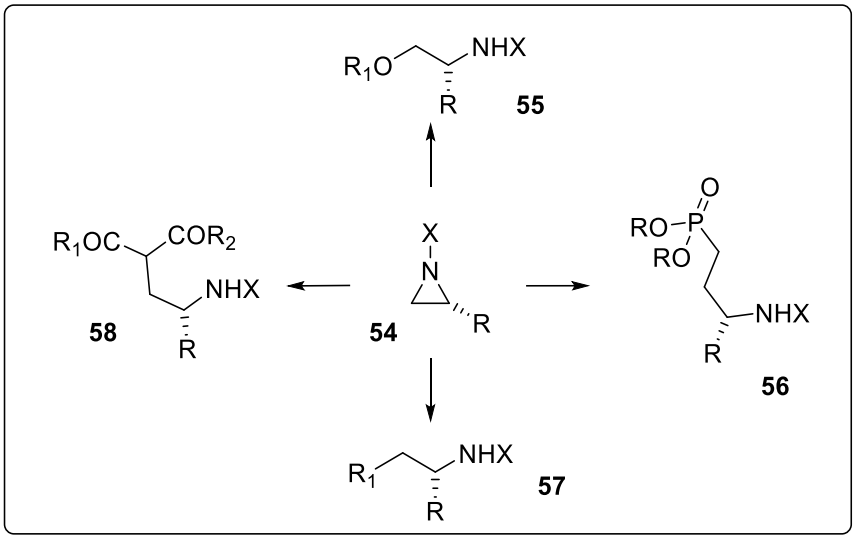
Figura 3. Estruturas de Azinomicinas e Mitosanas



Fonte: Adaptado de Sweeney (2002)

Na maioria das metodologias que as envolvem, as aziridinas são submetidas à abertura de seu anel constituinte, normalmente através de ataque nucleofílico ao carbono menos substituído, dado que esse aspecto é facilitado pela sua estrutura e consequentemente torna as condições reacionais relativamente brandas, permitindo assim, a obtenção de diversas moléculas, de acordo com a necessidade. A figura 4 mostra algumas dessas estruturas, acessíveis através de aziridinas substituídas (SWEENEY, 2002).

Figura 4. Estruturas obtidas através da abertura de aziridinas

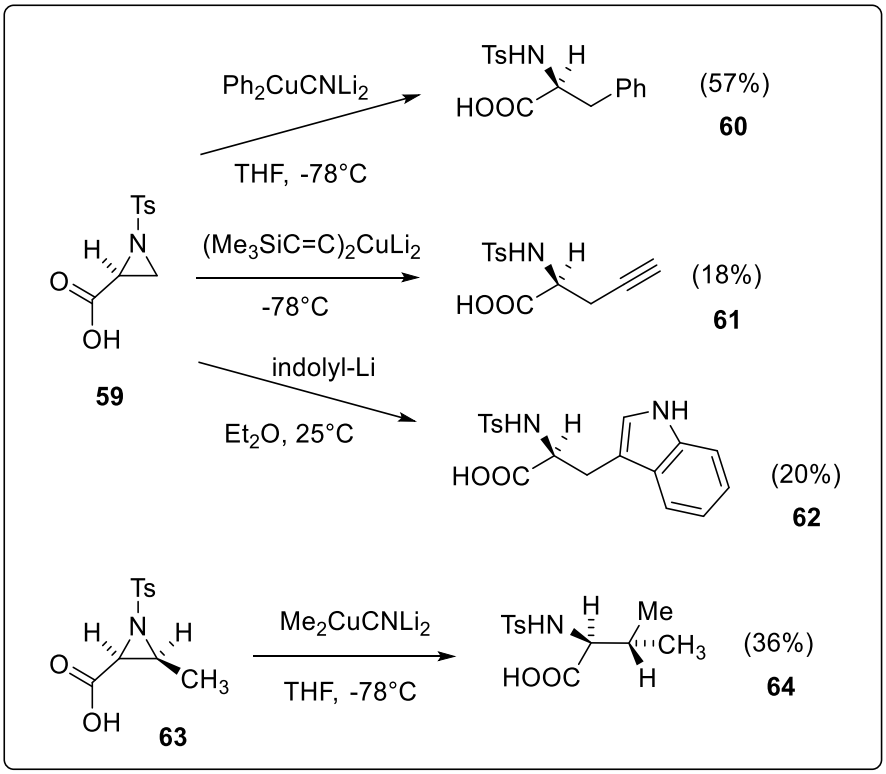


Fonte: Adaptado de Sweeney (2002)

Outro ponto interessante a respeito do emprego dessas moléculas envolve a estereoquímica dos substituintes ligados a elas, normalmente mantida durante a

abertura. O trabalho de Beresford e colaboradores por exemplo, forneceu uma metodologia regioespecífica para a síntese de uma variedade de alfa-aminoácidos opticamente puros ao empregar as aziridinas e cupratos de ordem superior. O esquema 12 mostra algumas das condições utilizadas e os aminoácidos obtidos (BERESFORD et al., 2006).

Esquema 12. Reações de obtenção de aminoácidos catalisadas por cupratos de ordem superior



Fonte: Adaptado de Beresford et al. (2006)

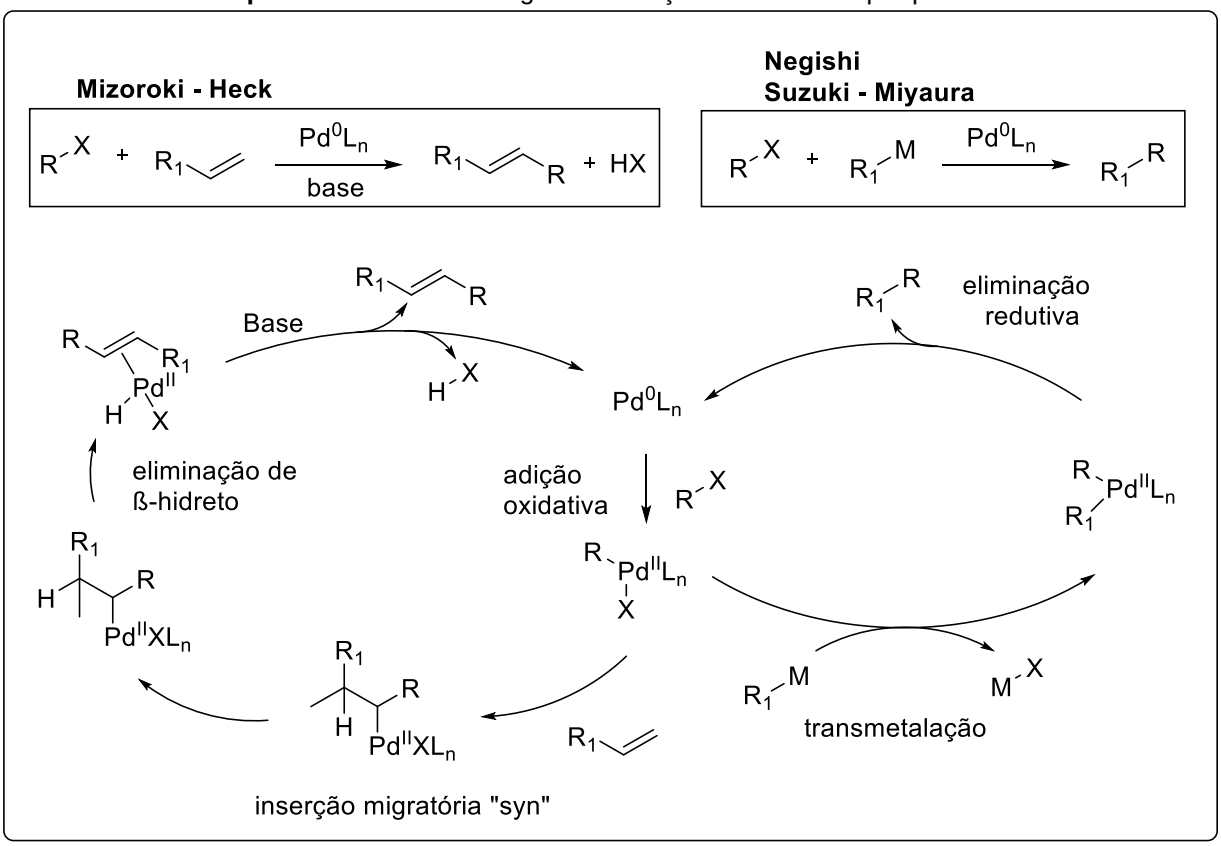
1.3. As reações catalisadas por paládio e sua importância sintética

Embora essas metodologias fossem capazes de promover a síntese de diversas moléculas e aminoácidos úteis, o advento das reações de acoplamento promoveu uma revolução na química orgânica sintética permitindo o alcance a estruturas complexas de maneira efetiva. Apesar da disponibilidade de metodologias para a criação de estruturas, a ligação entre átomos de carbono é reconhecidamente de difícil formação, dado que esses átomos são estáveis. Assim, diferentes metodologias foram desenvolvidas ao longo dos anos e se tornaram ferramentas poderosas em virtude de seu grande potencial para formação dessas ligações entre carbonos, com variados pares de acoplamento e de maneira seletiva e eficiente, permitindo a construção de

estruturas que antes seriam consideradas impossíveis. O surgimento dessas reações não fora apenas relevante para a criação dessas moléculas, sobretudo aquelas de origem natural, notavelmente complexas, mas revolucionaram a química como um todo, impulsionando o desenvolvimento de outras metodologias e a forma de se pensar em síntese (NICOLAOU et al. 2005; COLACOT, SNIECKUS et al., 2012).

Baseadas na química do paládio como catalisador, comum às reações de acoplamento mais conhecidas como as de Mizoroki-Heck, Sonogashira, Suzuki-Miyaura, Stille, Negishi e Tsuji-Trost, estas metodologias se tornaram indispensáveis ferramentas sintéticas. Como reconhecimento de sua importância para a química como um todo, em 2010, Richard Heck, Akira Suzuki e Ei-ichi Negishi, foram laureados com o prêmio Nobel pelo desenvolvimento desse campo e pela sua contribuição à ciência (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). O mecanismo geral para essas reações é ilustrado pelo esquema 13.

Esquema 13. Mecanismo geral de reações catalisadas por paládio



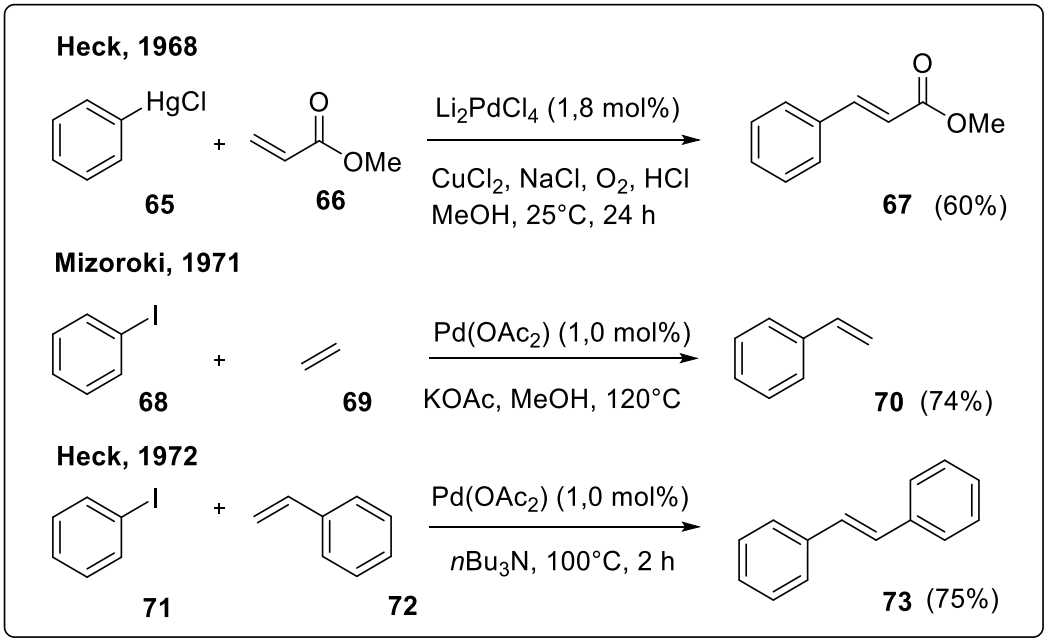
Fonte: Adaptado de Colacot, Snieckus et al. (2012)

Para compreender esse campo da química orgânica sintética, representada por essas três reações tão relevantes, é preciso entender seu histórico. Embora essas

metodologias montem as bases da química catalítica do paládio para formação de ligações C-C, os primeiros relatos do uso de metais como agentes mediadores para a ligação entre carbonos datam do século 19 com o trabalho de Glaser, que utilizou o cloreto de cobre para promover um homoacoplamento do difenilacetileno. Mais tarde, o trabalho de Ullman em 1901 foi reconhecido pela característica de promover o acoplamento entre carbonos ligados a halogênios, aspecto que seria explorado nos trabalhos seguintes (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012; NICOLAOU et al., 2005). Ainda que os resultados obtidos até então fossem importantes, alguns efeitos colaterais impediam que essa área da química orgânica pudesse florescer, como a baixa seletividade das reações e a consequente formação de subprodutos, a severidade das condições reacionais e a obtenção de apenas produtos homoacoplados (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Assim, em 1941, com o advento da catálise a partir dos resultados encontrados por Job no ano de 1924, Meerwein e Karasch conseguiram bons resultados, ainda que limitados, mas que levaram a uma constatação fundamental ao promover o acoplamento de moléculas diferentes entre si: o uso de metais em quantidade catalítica (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Porém, mesmo com todos os avanços obtidos até então, foram os trabalhos de Cadiot-Chodkiewicz e Castro-Stephens que, ao conseguirem formar produtos de acoplamento de maneira seletiva, permitiram formar a base para as reações de acoplamento modernas. E com o desenvolvimento do processo de Wacker, que empregava paládio, um importante passo seria dado em seguida (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012).

Após esse longo período, com o conhecimento acumulado até então, os anos 70 foram prósperos para o desenvolvimento das reações de acoplamento como as conhecemos. Entre 1968 e 1973, Heck e Mizoroki conseguiram, independentemente, desenvolver uma reação entre haletos de alquila, arila e benzila com alcenos, catalisada por paládio. Embora tenha sido inicialmente empregado um reagente organomercúrio, este foi substituído por halogênios por serem compostos menos tóxicos e, portanto, mais seguros. O esquema 14 mostra as reações desenvolvidas (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012; HECK e NOLLEY, 1972; HECK, 1968; MIZOROKI et al., 1971).

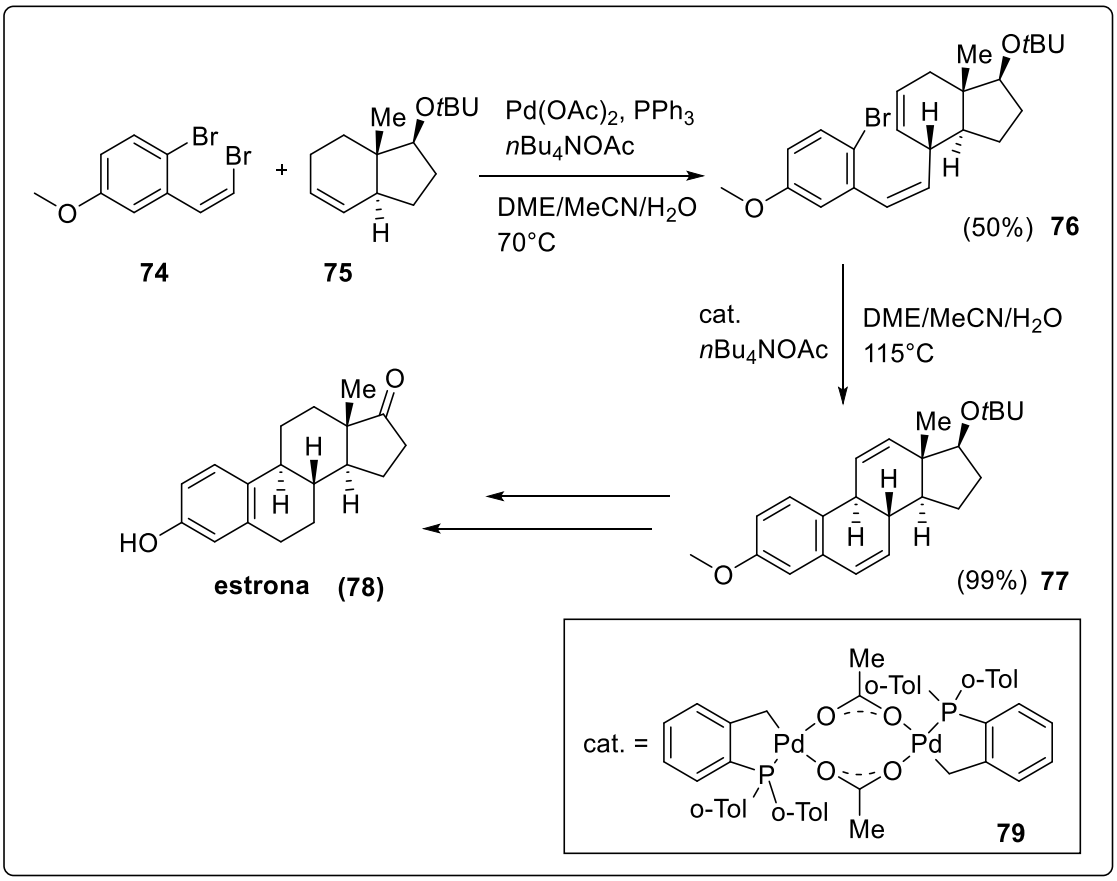
Esquema 14. As reações desenvolvidas por Richard Heck e Mizoroki



Fonte: Adaptado de Heck e Nolley (1972), Heck (1968), Mizoroki et al. (1971)

Graças à sua aplicabilidade e tolerância química, o advento da reação de Mizoroki-Heck promoveu grandemente o avanço da síntese orgânica e da química, com diversos trabalhos publicados e novas estruturas sintetizadas tanto na academia quanto industrialmente, sobretudo na indústria farmacêutica (NICOLAOU et al., 2005). Com o tempo, muitas outras melhorias seriam implementadas para aumentar a efetividade da metodologia, desenvolvendo seu potencial à plenitude. Como exemplo de aplicação no campo da síntese total, a reação de Heck tem destaque na obtenção do hormônio natural estrona, um hormônio natural biosintetizado no ovário. O esquema 15 ilustra a rota sintética desenvolvida por Tietze e colaboradores, que utiliza a reação de Heck em duas etapas (NICOLAOU et al., 2005; TIETZE et al., 1998).

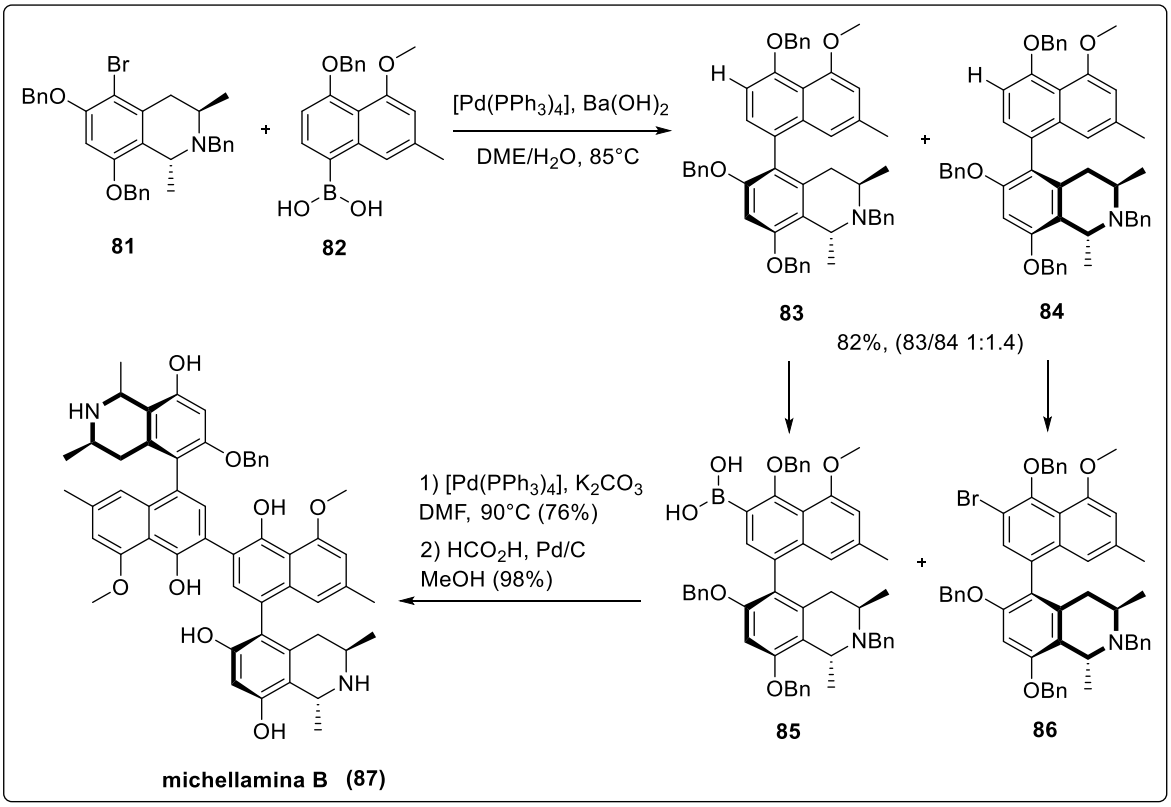
Esquema 15. Síntese da estrona por Tietze e colaboradores



Fonte: Adaptado de Tietze (1998)

Também desenvolvida no período, em 1979, Suzuki relatou os primeiros resultados de sua metodologia, com base nos dados expostos por Negishi e Heck acerca da reatividade do boro (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Hoje conhecida como acoplamento de Suzuki-Miyaura, a reação se tornou muito explorada por suas características reacionais brandas e pela estabilidade dos reagentes organoboro frente ao ar e à umidade, aspectos altamente apreciados pela indústria (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Ao longo do tempo, modificações do reagente organoboro e a seleção da base mais correta mostraram a capacidade da metodologia de se tornar ainda mais seletiva, ampliando sua aplicabilidade (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012; MALUENDA e NAVARRO, 2015). Um exemplo interessante de aplicação da reação de Suzuki é a síntese total da Michellamina B, um alcaloide natural com propriedades contra o vírus do HIV cuja estrutura foi obtida pelo grupo de Dawson, dado no esquema 16 (HOBBS et al 1996; NICOLAOU et al., 2005). Esse exemplo é interessante por mostrar a capacidade dessa metodologia em formar ligações entre anéis, superior a outras metodologias (NICOLAOU et al., 2005).

Esquema 16. Síntese da Michellamina B por Dawson e colaboradores



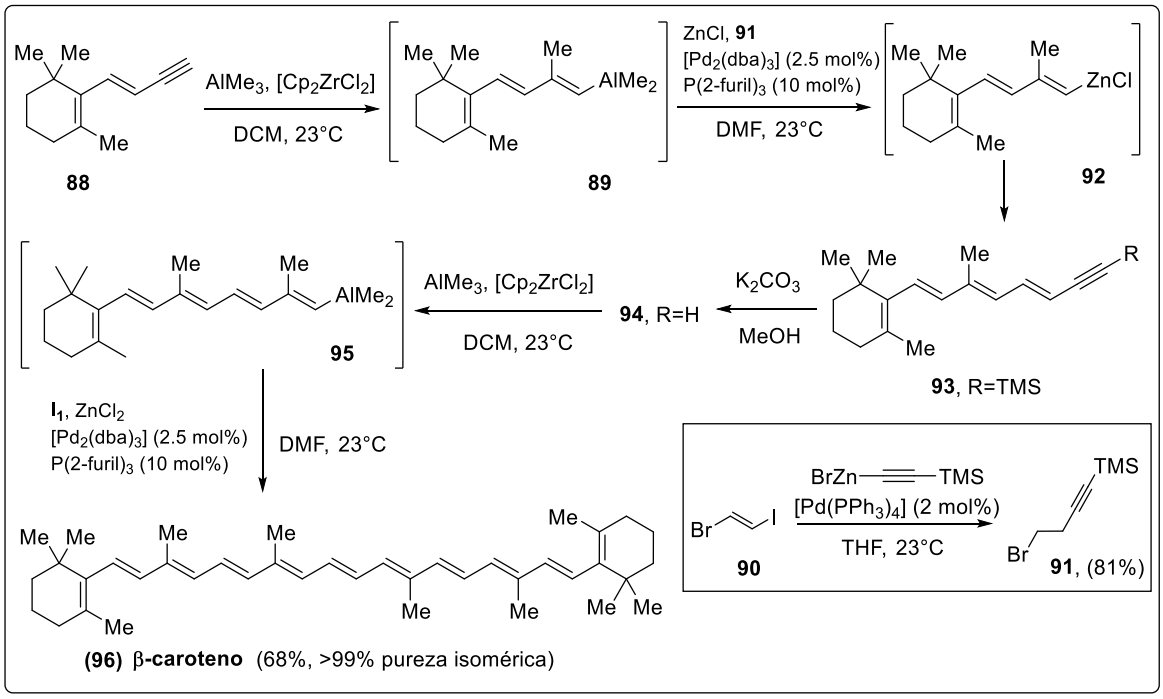
Fonte: Adaptado de Hobbs (1996)

Em 1976, Negishi publicou os primeiros trabalhos acerca do desenvolvimento de uma nova reação de acoplamento, empregando compostos de níquel como catalisadores e reagentes organoaluminio (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Esse último aspecto é importante e fora observado durante o desenvolvimento de outras reações de acoplamento, sobretudo por Karasch. Diferindo da metodologia de Mizoroki-Heck, o acoplamento de Negishi incorpora uma transmetalação da espécie organometálica introduzida, promovendo a formação da ligação entre o par de acoplamento e regenerando o catalisador para um novo ciclo catalítico (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012). Embora os primeiros resultados indicassem que a metodologia era funcional, o emprego do paládio levou a uma melhor estereosseletividade. A substituição do alumínio pelo zinco em estudos posteriores também produziu resultados relevantes, dado que reagentes organozinco são nucleófilos de elevada reatividade em reações de acoplamento e são pouco tóxicos, além de serem preparados por diferentes procedimentos (NICOLAOU et al., 2005). Além disso, a troca do metal promovida nesses estudos permitiu identificar o potencial do boro e do estanho, mostrando que outros metais poderiam ser aplicados na

formação do componente organometálico para a etapa de transmetalação, inspirando pesquisadores a investigarem esses elementos (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012).

Apesar de sua potencialidade, a reação de Negishi permaneceu por um tempo à sombra de outras reações de acoplamento, como a de Suzuki e Stille (NICOLAOU et al., 2005). No entanto, a metodologia se mostrou bastante versátil com relação aos grupos funcionais empregados e requerendo condições reacionais brandas (KING et al, 1977). Um destaque de sua aplicação é a síntese do betacaroteno por Negishi e seu grupo, ilustrado no esquema 17. Altamente eficiente, a rota desenvolvida foi capaz de promover a síntese do alvo com 99% de pureza estereoisomérica, 68% de rendimento na etapa final e 41% de rendimento global (NICOLAOU et al., 2005; ZENG e NEGISHI, 2001).

Esquema 17. Síntese de β-caroteno por Negishi e colaboradores



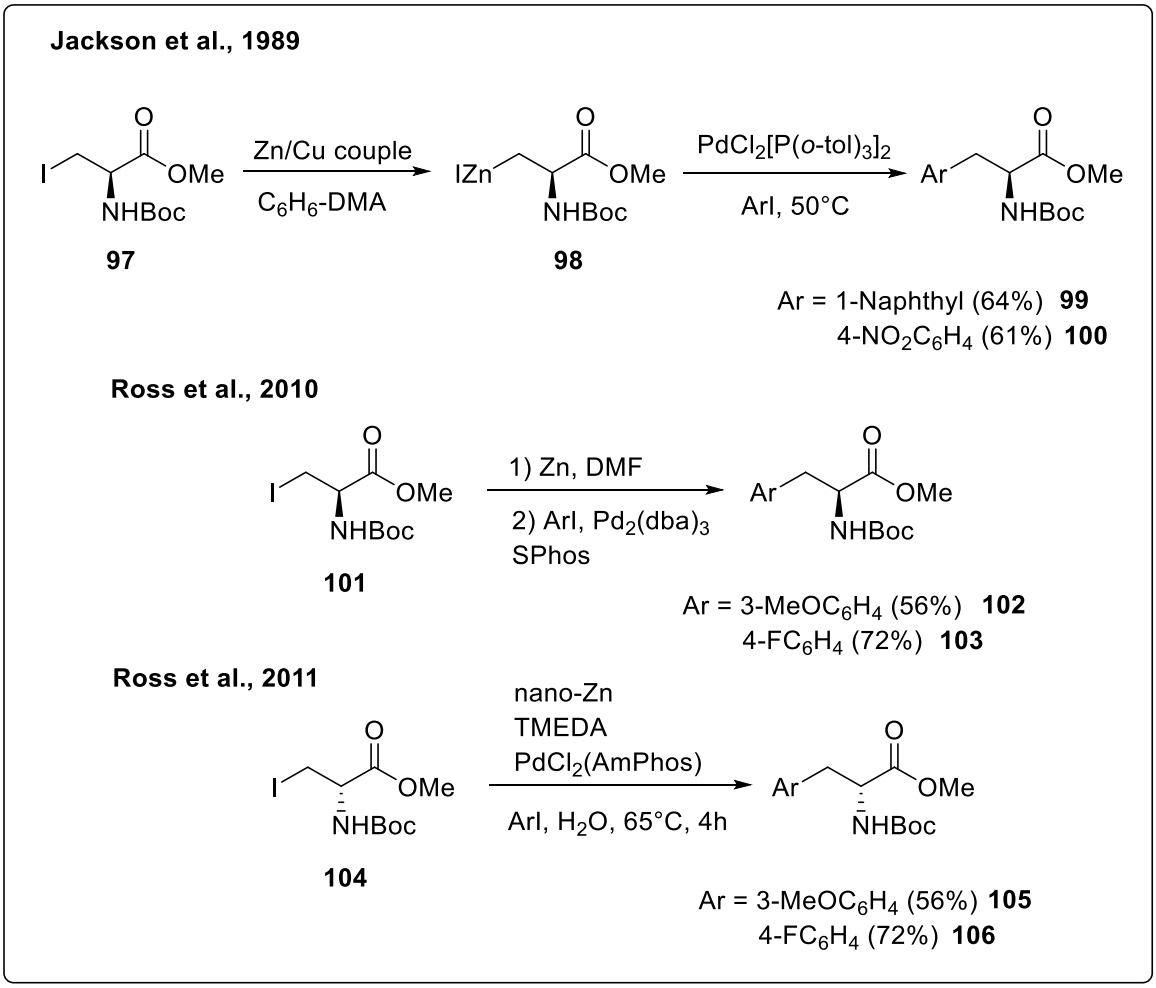
Fonte: Adaptado de Zeng e Negishi (2001)

Com o desenvolvimento da metodologia, o acoplamento cruzado de Negishi se tornou uma técnica poderosa para a síntese de aminoácidos não naturais. Com o trabalho pioneiro de Jackson em 1989, que empregou um derivado da serina para a formação de um intermediário organozinco, foi possível a obtenção desses compostos com bons rendimentos e de maneira estereoespecífica, sobretudo para aminoácidos

aromáticos, permitindo o acesso a variados alfa-aminoácidos derivados da fenilalanina (BRITTAIN e COBB, 2018).

Além da síntese de alfa-aminoácidos, a metodologia desenvolvida por Jackson também permitiu a obtenção de beta e gama-aminoácidos e se mostrou bastante tolerante a substratos diversos. Melhorias, como a utilização de ligantes, capazes de estabilizar o paládio com consequente aumento do rendimento e o emprego de TMEDA permitindo a reação em água, tornaram a metodologia ainda mais versátil e importante para a síntese de aminoácidos e derivados. O esquema 18 ilustra a metodologia desenvolvida por Jackson e colaboradores, bem como metodologias aprimoradas (BRITTAIN e COBB, 2018; JACKSON et al., 1989; ROSS et al., 2010; ROSS et al., 2011).

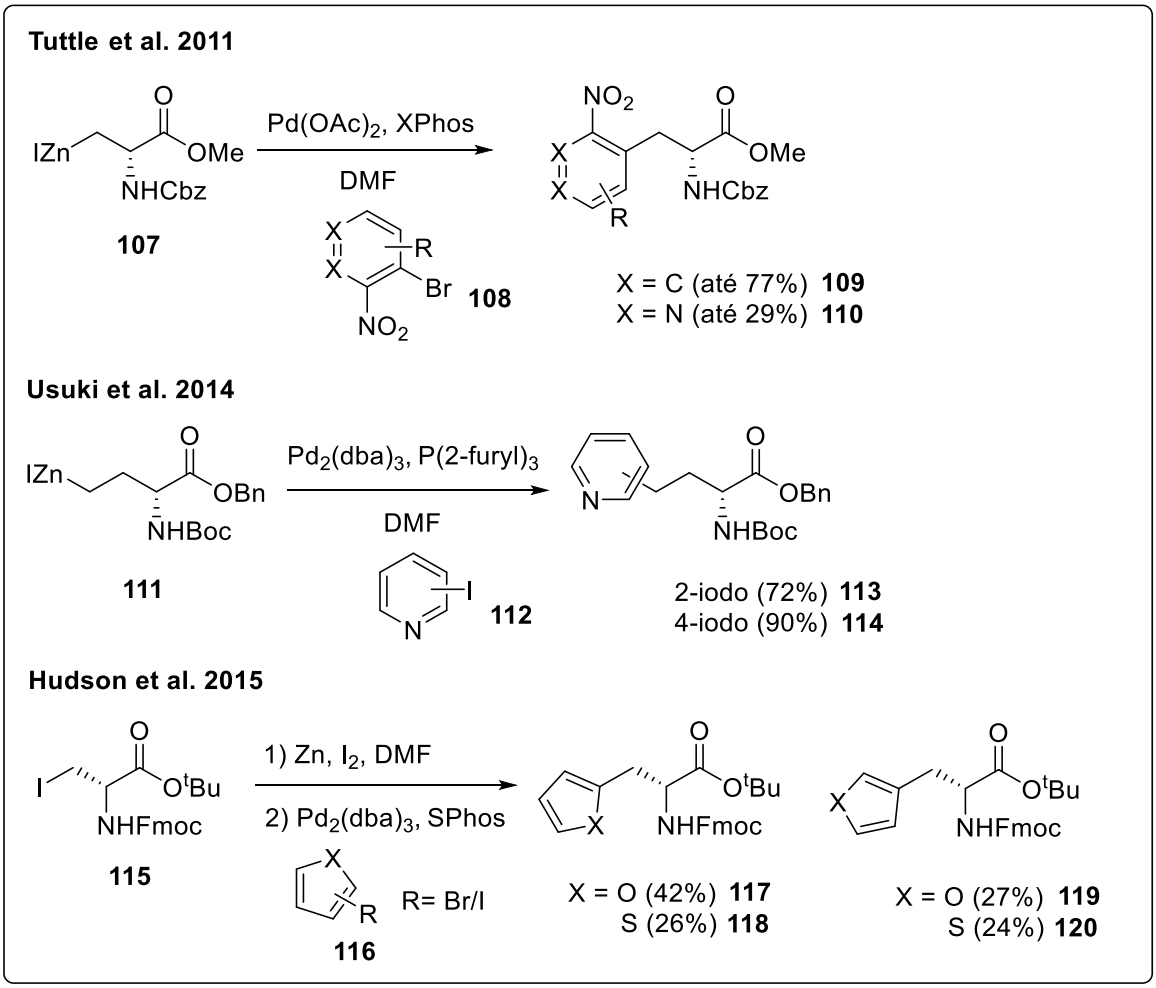
Esquema 18. Metodologias estereoespecíficas desenvolvidas por Jackson e colaboradores



Fonte: Adaptado de Jackson et al (1989), Ross et al (2010, 2011)

Aminoácidos com núcleos heteroaromáticos também podem ser obtidos através da reação acoplamento de Negishi. Göbel relatou em seu trabalho a síntese de alguns desses compostos ao incluir heteroaromáticos como a quinolina e a pirimidina como substratos, com ótimos rendimentos (SUHARTONO et al, 2010). Com o tempo, trabalhos como o de Tuttle, Usuki e Cobb trouxeram mais resultados, empregando metodologias baseadas no trabalho de Jackson. O esquema 19 resume algumas dessas metodologias e seus resultados (BRITTAIN e COBB, 2018; HUDSON et al., 2015; TUTTLE et al., 2011; USUKI et al., 2014).

Esquema 19. Metodologias desenvolvidas por Tuttle, Usuki e Cobb

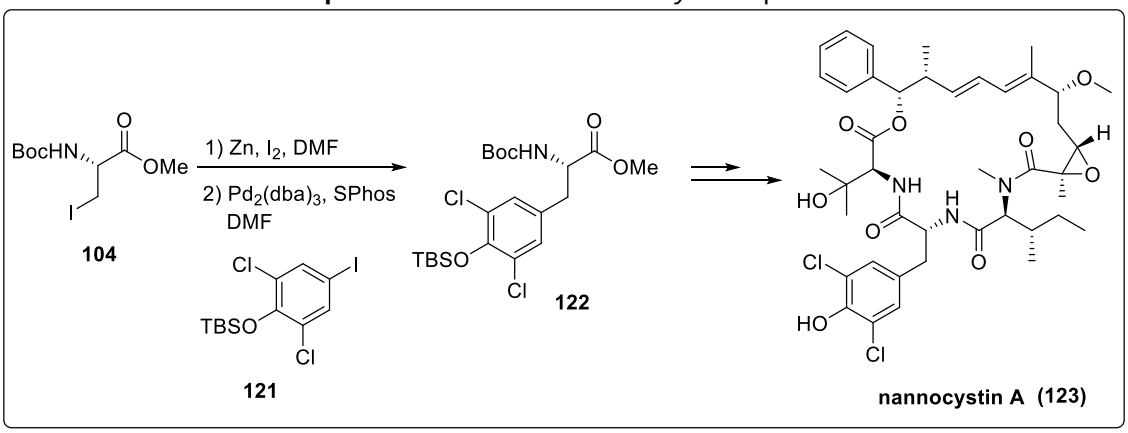


Fonte: Adaptado de Hudson et al (2015), Tuttle et al (2011) e Usuki et al (2014)

Produtos naturais com estruturas contendo aminoácidos foram beneficiadas pela metodologia de Jackson, permitindo a síntese desses produtos de maneira mais efetiva. A síntese da "*nannocystin A*", molécula que mostrou relevantes resultados para a inibição do crescimento de células tumorais, reportada por Liu em 2017, faz

uso do acoplamento de Negishi para a síntese de um derivado de fenilalanina importante para a rota sintética. O esquema 20 ilustra a síntese da *nannocystin A* (BRITTAIN e COBB, 2018; LIU et al., 2017).

Esquema 20. Síntese da *nannocystin A* por Liu



Fonte: Adaptado de Liu et al. (2017)

Como é possível observar, os estudos acerca dessas diferentes metodologias reacionais ao longo de 40 anos renderam diversas outras descobertas e fomentaram o entendimento de aspectos importantes para o avanço da química como um todo. Além da formação de ligações entre carbonos, também foi possível desenvolver a formação de ligações heterogêneas, como mostrado por Miyaura, que ampliou estudos de ligações carbono-boro e Buchwald e Hartwig que desenvolveram metodologias de acoplamento formando ligações carbono-nitrogênio, diversificando o alcance das reações de acoplamento para a química sintética (COLACOT, SNIECKUS et al., 2012).

3. CONCLUSÃO

Com a síntese total da caramboxina alcançada, incluindo seu produto opticamente ativo, a disponibilidade da toxina para estudos diversos abre possibilidades para distintas áreas de pesquisa como a toxicologia, bioquímica, química medicinal, entre outras, o que representa oportunidades para a ciência brasileira, devido ao impacto da descoberta do composto.

Embora sua síntese tenha sido redesenhada ao longo do estudo, de acordo com os resultados obtidos a cada etapa, essa variação nas reações e técnicas empregadas permitiram uma maior compreensão da reatividade de determinados reagentes, ampliando os conhecimentos relativos à sua síntese total. A síntese através da reação de Heck por exemplo, permitiu a obtenção de **138** com excelente rendimento e eficiência, porém quando o substrato **143** foi empregado, a reação não produziu resultados relevantes.

Decorrente dessas observações, as reações de acoplamento baseadas em paládio mostraram mais uma vez sua relevância e versatilidade para a química orgânica sintética, ao estarem presentes em todas as rotas estudadas neste trabalho, compondo etapas-chave para a obtenção da caramboxina, com destaque para a reação de acoplamento cruzado de Negishi, utilizada na rota sintética que conduziu à molécula alvo e que fez uso de um intermediário mais reativo, ainda que funcionalizado, considerando as reações de acoplamento cruzado

Com o desenvolvimento da rota sintética já é possível traçar planejamentos para trabalhos futuros, permitindo que compostos análogos com potencial atividade biológica sejam obtidos e estudados.

Com um satisfatório rendimento global de 33% em 10 etapas, com boa reprodutibilidade e escalabilidade, podemos dizer que esta é uma rota eficiente, empregando reações conhecidas e consolidadas, permitindo inclusive a síntese de CBX assimétrica. Isso representa um importante objetivo cumprido não apenas para a realização deste trabalho, mas também para o grupo de pesquisa onde o estudo foi realizado, dado seu histórico com a caramboxina, desde o isolamento do produto natural.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA, S. **Chiral separation by liquid chromatography**. American Chemical Society, 1991, p239

AMBROGELLY, A.; PALIOURA, S.; SÖLL, D. Natural expansion of the genetic code. **Nature Chemical Biology**, v. 3, n. 1, p. 29–35, 2007.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5° Ed., Boodmin: MPG Books, 2003.

ATMURI, N. Preparation of N-(Boc)-Allylglycine Methyl Ester Using a Zinc-mediated, Palladium-catalyzed Cross-coupling Reaction. **Organic Syntheses**, v. 92, n. Note 1, p. 103–116, 2015.

BARRETTI, P. Star fruit intoxication in chronic kidney disease patients: from the first clinical description to caramboxin. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 4, p. 429–430, 2015.

BASTOS, D. C. A Cultura da carambola. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 26, n. 2, p. 193–384, jun. 2008.

BERESFORD, K. J. M.; CHURCH, N. J.; YOUNG, D. W. Synthesis of α-amino acids by ring opening of aziridine-2-carboxylates with carbon nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 1, p. 151–154, jan. 1995.

BERG, J.; TYMOCZKO, J.; STRYER, L. **Biochemistry, 5° ed.**, New York: W.H. Freeman, 2002.

BERTHIOL, F.; DOUCET, H.; SANTELLI, M. Synthesis of β-aryl ketones by tetraphosphine/palladium catalysed Heck reactions of 2- or 3-substituted allylic alcohols with aryl bromides. **Tetrahedron**, v. 62, n. 18, p. 4372–4383, 2006.

BOLTE, B. et al. Modular Total Syntheses of the Marine-Derived Resorcylic Acid Lactones Cochliomycins A and B Using a Late-Stage Nozaki-Hiyama-Kishi Macrocyclization Reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 1, p. 460–470, 2015.

BRITTAIN, W. D. G.; COBB, S. L. Negishi cross-couplings in the synthesis of amino

acids. **Organic and Biomolecular Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 10–20, 2017.

HINES, P. J. Editors' Choice. **Science**, v. 342, n. 6164, p1292, 2013.

CABRI, W. et al. 1,10-Phenanthroline Derivatives: A New Ligand Class in the Heck Reaction. Mechanistic Aspects. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 26, p. 7421–7426, 1993.

CAROLINO, R. O. G. et al. Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit Averrhoa carambola (Oxalidaceae: Geraniales). **Neurochemistry International**, v. 46, n. 7, p. 523–531, 2005.

CHAKRABORTY, T. K.; AZHAR HUSSAIN, K.; VENKAT REDDY, G. A-Phenylglycinol As Chiral Auxiliary in Diastereoselective Strecker Synthesis of A-Amino Acids. **Tetrahedron**, v. 51, n. 33, p. 9179–9190, 1995.

CHEN, C. L. et al. Acute oxalate nephropathy after ingestion of star fruit. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 37, n. 2, p. 418–422, 2001.

COLACOT, T. J.; SNIECKUS V. et al. Palladium-catalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 nobel prize. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, n. 21, p. 5062–5085, 2012.

COLUCCI, P. et al. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism. **European Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 40–47, 2013.

CURIS, E. et al. Almost all about citrulline in mammals. **Amino Acids**, v. 29, n. 3, p. 177–205, 2005.

DAVE, R. H.; HOSANGADI, B. D. A simple and efficient diastereoselective Strecker synthesis of optically pure α-arylglycines. **Tetrahedron**, v. 55, n. 37, p. 11295–11308, 1999.

DE MELLO, M. B. M. et al. An alternative approach to differentially substituted 2-oxazoline chalcogen derivatives. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 794, p. 11–16, 2015.

DEL BEL, M. et al. Enantioselective Chemical Syntheses of the Furanosteroids (-)-Viridin and (-)-Viridiol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 20, p. 6819–6822, 2017.

DIETZ, C. et al. Structural verification via convergent total synthesis of dipeptide–lipids isolated from Porphyromonas gingivalis. **Tetrahedron**, v. 72, n. 47, p. 7557–7569, 2016.

DÖMLING, A.; UGI, I. Multicomponent Reactions with Isocyanides. **Angewandte Chemie**, v. 39, n. 18, p. 3168–3210, 2000.

ERMER, T. et al. Oxalate, inflammasome, and progression of kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 363–371, 2016.

FERREIRA, E. B. et al. Hypoglycemic effect of the hydroalcoholic extract of leaves of Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 339–343, 2008.

FERREIRA, P. M. T.; MAIA, H. L. S.; MONTEIRO, L. S. High yielding synthesis of heterocyclic β-substituted alanine derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 21, p. 4099–4102, 1999.

FYFE, J. W. B.; WATSON, A. J. B. Recent Developments in Organoboron Chemistry: Old Dogs, New Tricks. **Chem.**, v. 3, n. 1, p. 31–55, 2017.

GARCIA-CAIRASCO, N. et al. Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 49, p. 13067–13070, 2013.

WUTS, P. G. M.; ZER, P.; GREENE, T. W. **Greene's Protective Groups in Organic Synthesis**. 5° Ed. John Wiley & Sons, Inc., 2007.

GHOSH, S.; PRADHAN, T. K. Stereoselective total synthesis of (+)-Varitriol, (-) Varitriol, 5'-epi-(+)-Varitrioiol, and 4'-epi-(-)Varitriol from D-Mannitol. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 6, p. 2107–2110, 2010.

HECK, R. F. The Palladium-Catalyzed Arylation of Enol Esters, Ethers, and Halides. A New Synthesis of 2-Aryl Aldehydes and Ketones. J**ournal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 20, p. 5535–5538, 1968.

HECK, K. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution

Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320–2322, 1972.

HILL, R. A.; SUTHERLAND, A. Hot off the Press. **Natural Product Reports**, v. 35, n. 8, p. 702–706, 2018.

HIRAI, S. et al. Formal total synthesis of (-)-taxol through Pd-catalyzed eight-membered carbocyclic ring formation. **Chemistry - A European Journal**, v. 21, n. 1, p. 355–359, 2015

HOBBS, P. D. et al. The first stereospecific synthesis of michellamine B. **Chemical Communications**, n. 8, p. 923–924, 1996.

HUANG, P. Q.; YAO, Z. J.; HSUNG, R. P. **Efficiency in Natural Product Total Synthesis**. 1° Ed. John Wiley & Sons, Inc., 2018.

HUDSON, A. S. et al. A direct method for the synthesis of orthogonally protected furyl- and thienyl- amino acids. **Amino Acids**, v. 47, n. 4, p. 779–785, 2015.

KAISE, H.; SHIMOKAWA, J.; FUKUYAMA, T. TMSCN/DBU-mediated facile redox transformation of α,β- unsaturated aldehydes to carboxylic acid derivatives. **Organic Letters**, v. 16, n. 3, p. 727–729, 2014.

KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 46, p. 6250–6284, 2004.

KASPERKIEWICZ, P.; GAJDA, A. D.; DRĄG, M. Current and prospective applications of non-proteinogenic amino acids in profiling of proteases substrate specificity. **Biological Chemistry**, v. 393, n. 9, p. 843–851, 2012.

KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, n. 19, p. 683, 1977.

KOUZNETSOV, V. V.; GALVIS, C. E. P. Strecker reaction and α-amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. **Tetrahedron**, v. 74, n. 8, p. 773–810, 2018.

KÜMMERLE, A. E. et al. Design, synthesis and analgesic properties of novel

conformationally-restricted N-acylhydrazones (NAH). **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 17, p. 4963–4966, 2009.

KUNZ, H. et al. Reversal of asymmetric induction in stereoselective strecker synthesis on galactosyl amine as the chiral matrix. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 35, p. 4397–4400, jan. 1988.

LI, B. et al. Aqueous phosphoric acid as a mild reagent for deprotection of tert-butyl carbamates, esters, and ethers. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 24, p. 9045–9050, 2006.

JACKSON, R. F. W.; WYTHES, M. J.; WOOD, A. Synthesis of enantiomerically pure protected β-aryl alanines. **Tetrahedron Letters**, v. 30, n. 43, p. 5941–5944, jan. 1989.

JEFFREYS, D. **Aspirin: The Story of a Wonder Drug**. Bloomsbury, 2004.

LIU, Q.; HU, P.; HE, Y. Asymmetric Total Synthesis of Nannocystin A. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 17, p. 9217–9222, 2017.

LOU, S.; SCHAUS, S. E. Asymmetric Petasis Reactions Catalyzed by Chiral Biphenols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 22, p. 6922–6923, jun. 2008.

MALUENDA, I.; NAVARRO, O. Recent developments in the Suzuki-Miyaura reaction: 2010-2014. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 7528–7557, 2015.

MITSUNOBU, O. The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products. **Synthesis**, v. 1981, n. 01, p. 1–28, 1981.

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 44, n. 2, p. 581–581, fev. 1971.

MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005.

MUIR, C. K.; LAM, C. K. Depressant action of Averrhoa carambola. **Medical Journal**

of Malaysia, v. 34, n. 3, p. 279–280, 1980.

MUTHU, N. et al. Nutritional, Medicinal and Toxicological Attributes of Star-Fruits (*Averrhoa Carambola* L.): A review. v. 12, n. 12, p. 420–424, 2016.

NÁJERA, C.; SANSANO, J. M. Catalytic asymmetric synthesis of α-amino acids. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 11, p. 4584–4671, 2007.

NEJJAR, A.; PINEL, C.; DJAKOVITCH, L. Heck Arylation of α,β-Unsaturated Aldehydes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 345, n. 5, p. 612–619, maio 2003.

NETO, M. M. et al. Star fruit: Simultaneous neurotoxic and nephrotoxic effects in people with previously normal renal function. **NDT Plus**, v. 2, n. 6, p. 485–488, 2009.

NETO, M. M.; ROBL, F.; NETTO, J. C. Nephrology Dialysis Transplantation Intoxication by star fruit (Averrhoa carambola) in six dialysis patients ? (Preliminary report) Case reports. **Star**, p. 570–572, 1998.

NICOLAOU, K. C. et al. Total synthesis of taxol. **Nature**, v. 367, n. 6464, p. 630–634, 17 fev. 1994

NICOLAOU, K. C. et al. The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 39, n. 1, p. 44–122, 2000.

NICOLAOU, K. C.; BULGER, P. G.; SARLAH, D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, n. 29, p. 4442–4489, 2005.

NICOLAOU, K. C. Inspirations, discoveries, and future perspectives in total synthesis. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 3, p. 951–972, 2009.

OLIVEIRA, E. S. M. DE; AGUIAR, A. S. DE. Why eating star fruit is prohibited for patients with chronic kidney disease? **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 2, p. 241–247, 2015.

OTUKI, M. F. et al. Analysis of the potential topical anti-inflammatory activity of Averrhoa carambola L. in mice. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, 2011.

PETASIS, N. A.; AKRITOPOULOU, I. The boronic acid mannich reaction: A new method for the synthesis of geometrically pure allylamines. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 4, p. 583–586, 1993.

PETASIS, N. A.; ZAVIALOV, I. A.; ANGELES, L. A New and Practical Synthesis of α-Amino Acids from Alkenyl Boronic Acids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 7863, n. 12, p. 445–446, 1997.

PICOTIN, G.; MIGINIAC, P. Activation of Zinc By Trimethylchlorosilane: An Improved Procedure For The Preparation of β-hydroxy Esters From Ethyl Bromoacetate And Aldehydes Or Ketones (reformatsky Reaction). **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 4796–4798, 1987.

PORTAL G1. Substância tóxica da carambola pode causar insuficiência renal, diz USP. Disponível em: <http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/noticia/2013/12/substancia-toxica-da-carambola-pode-causar-insuficiencia-renal-diz-usp.html> Acesso em: 16 de agosto de 2016.

QUINTILIANO, S. A. P.; SILVA, L. F. Practical synthesis of a functionalized 1-oxo-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 53, n. 29, p. 3808–3810, 2012.

RAVIÑA, E. **The Evolution of Drug Discovery**. 1° Ed. Wiley-VCH, 2011.

RAY, P. K. **Breeding Tropical and Subtropical Fruits**. 1° Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2002.

RILATT, I.; CAGGIANO, L.; JACKSON, R. F. W. Development and applications of amino acid derived organometallics. **Synlett**, n. 18, p. 2701–2719, 2005.

RIVA, R. Enantioselective four-component Ugi reactions. **Science (New York, N.Y.)**, v. 361, n. 6407, p. 1072–1073, 2018.

ROSS, A. J.; LANG, H. L.; JACKSON, R. F. W. Much improved conditions for the Negishi cross-coupling of iodoalanine derived zinc reagents with aryl halides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 1, p. 245–248, 2010.

ROSS, A. J. et al. Evidence for the role of tetramethylethylenediamine in aqueous negishi cross-coupling: Synthesis of nonproteinogenic phenylalanine derivatives on

water. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 6, p. 1727–1734, 2011.

SAJEWICZ, M. et al. Experimental and model investigation of the oscillatory transenantiomerization of L-α-phenylalanine. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v. 31, n. 13, p. 1986–2005, 2008.

SHEN, R. et al. Lobatamide C: Total Synthesis, Stereochemical Assignment, Preparation of Simplified Analogues, and V-ATPase Inhibition Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 26, p. 7889–7901, jul. 2003.

SOLOSHONOK, V. A.; SOROCHINSKY, A. E. Practical methods for the synthesis of symmetrically α,α- disubstituted α-amino acids. **Synthesis**, n. 14, p. 2319–2344, 2010.

SUHARTONO, M. et al. Synthetic aromatic amino acids from a negishi cross-coupling reaction. **Synthesis**, n. 2, p. 293–303, 2010.

SWEENEY, J. B. Aziridines: Epoxides' ugly cousins? **Chemical Society Reviews**, v. 31, n. 5, p. 247–258, 2002.

TIETZE, L. F.; NOBEL, T.; SPESCHA, M. Synthesis of enantiopure estrone via a double heck reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, n. 35, p. 8971–8977, 1998.

TUTTLE, J. B. et al. Synthesis of ortho-substituted nitroaromatics via improved Negishi coupling conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 41, p. 5211–5213, 2011.

UGI, I.; WERNER, B.; DÖMLING, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. **Molecules**, v. 8, n. 1, p. 53–66, 2003.

USUKI, T. et al. Improved Negishi Cross-Coupling Reactions of an Organozinc Reagent Derived from *L*-Aspartic Acid with Monohalopyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 51, n. 1, p. 269–273, jan. 2014.

WAINER, I.W. **HPLC chiral stationary phases for the steriochemical resolution of enantiomeric compounds. The current state of the art**. 2° Ed. New York: Dekker, 1993. p.139-182.

WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric Strecker Reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6947–6983, 2011.

WANG, Q. et al. Still Unconquered: Enantioselective Passerini and Ugi Multicomponent Reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 51, n. 5, p. 1290–1300, 2018.

WATANABE, M. et al. GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. **International Review of Cytology**, v. 213, p. 1–47, 2002.

WATKINS, J. C.; EVANS, R. H. Excitatory Amino Acid Transmitters. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 21, n. 1, p. 165–204, 1981.

WENDER, P. A. et al. The pinene path to taxanes. 6. A concise stereocontrolled synthesis of taxol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 119, n. 11, p. 2757–2758, 1997.

WERNER, E. W.; SIGMAN, M. S. Operationally simple and highly (E)-styrenyl-selective heck reactions of electronically nonbiased olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 25, p. 9692–9695, 2011.

WILLIANS, R. M. **Synthesis of Optically Active α-Amino Acids**. 1° Ed. Pergamon Press, 1989.

YAACOB, O. The Production of Economic Fruits in South-East Asia.Oxford University Press, 1995.

YANG, Y. Q. et al. Facile access to α,β-dehydroalanine and α,β-dehydroamino butyric acid derivatives from DL-serines and threonines. **Synthetic Communications**, v. 46, n. 11, p. 977–982, 2016.

ZANARDI, F. et al. γ-Substituted pyrrole-based silyl dienol ethers as α-amino acid enolate equivalents: a versatile entry to racemic α-substituted α-amino acids. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, n. 19, p. 2471–2475, 1995.

ZENG, F.; NEGISHI, E. I. A novel, selective, and efficient route to carotenoids and related natural products via Zr-catalyzed carboalumination and Pd- and Zn-catalyzed cross coupling. **Organic Letters**, v. 3, n. 5, p. 719–722, 2001.

ZHANG, J. et al. Asymmetric phosphoric acid-catalyzed four-component Ugi reaction. **Science**, v. 361, n. 6407, 2018.