

Aspectos da Síntese Orgânica no Desenvolvimento de Métodos e de Moléculas Biologicamente Ativas

David Rodrigues da Rocha, Vitor Francisco Ferreira e Wilson da Costa Santos

A síntese orgânica é um dos pilares da indústria farmoquímica. Igualmente a outras áreas da ciência, avanços ocorrem rapidamente. Os processos químicos são inovados com novas reações, condições reacionais mais simples, acoplamento de reações, processos multicomponentes, novos catalisadores mais eficientes, etc. As indústrias de insumos de química fina e farmoquímicas precisam estar alerta para esta evolução, não apenas para a procura de novos fármacos, como também para os processos implantados, visando sempre a uma melhor adequação destes às novas demandas ambientais. Este trabalho procura enfatizar as questões relacionadas com as políticas industriais e como estas estão relacionadas às estratégias utilizadas no planejamento de uma síntese.

Palavras-chave: *síntese orgânica; métodos; farmoquímicos.*

The organic synthesis is one of the pillars of pharmaceutical industry. Also to other areas of science, advances occur rapidly. The chemical processes are improved with new reactions, simplest reactions, coupling between reactions, multi-process components, new catalysts that are more efficient and so on. The fine chemicals and pharmaceutical industries need to be aware to these developments, not only for the search for new drugs, but also to the established process, aiming always better and suitability process of the new environmental demands. This paper seeks to emphasize issues related to industrial policies and how they relate the strategies used in planning a synthesis.

Keywords: *organic synthesis; methods; pharmaceutical industry.*

Aspectos Históricos

A síntese Orgânica é o ramo da química que estuda a criação e/ou a transformação de substâncias orgânicas, através de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato¹. Através destas transformações lógicas, muitos químicos desenvolveram pura arte no manejo das reações para criarem estruturas moleculares complexas. Estas verdadeiras obras-sintéticas podem ser comparadas na sua beleza com famosas pinturas e esculturas expostas nos museus de arte².

Professor E. J. Corey, Prêmio Nobel de Química em 1990, resumiu de forma brilhante o espírito da síntese orgânica e os estrategistas que trabalham na área com o texto: “Um químico sintético é mais que um lógico e estrategista. Ele é um explorador altamente influenciado a especular, imaginar e também criar. Estes elementos dão a ele um toque de artista o qual dificilmente poderia ser incluído nos compêndios dos princípios básicos de síntese. Estes elementos são reais e extremamente importantes”.

Atualmente, uma visão mais prática tem sido observada na síntese orgânica em função da importância econômica das moléculas-alvo. A síntese orgânica precisa ser praticada de forma a transcender a curiosidade intelectual e deve ser continuamente alimentada com novos métodos sintéticos que desafiem as necessidades atuais da humanidade.

Como em outras áreas das ciências naturais, a síntese orgânica nasceu da combinação entre a oportunidade e a necessidade. A síntese da uréia por F. Wöhler, em 1828, foi uma grande oportunidade para a modificação dos conceitos vigentes (postulado da força vital). Já a síntese do corante Púrpura de Mauve (mauveína e pseudomalveína) em 1856, desenvolvida por W. H. Perkin³, considerada a primeira síntese industrial, nasceu da necessidade de substituição de um corante natural de custo muito elevado (Púrpura de Tyrian), mas que era economicamente atrativo (Figura 1)⁴.

A síntese orgânica se desenvolveu mais rapidamente na segunda metade do século 20, pois além das necessidades das sociedades modernas serem maiores, houve também a descoberta de muitas novas reações, principalmente nas reações de formação da ligação C-C e no maior entendimento da química dos compostos

organometálicos de transição. Pode-se dividir a segunda metade do século em eras⁵:

- i. *Década de 50*: era das sínteses totais orientadas pelas estruturas;
- ii. *Década de 60*: era das metodologias sintéticas (ex. reações de Wittig, organocupratos, etc). Moléculas mais complexas, como por exemplo, prostaglandinas e esteróides são sintetizadas;
- iii. *Década de 70*: continua a ênfase em metodologia e estratégia biomiméticas e novas sínteses utilizando organometálicos;
- iv. *Década de 80*: ênfase no desenvolvimento de reações enantiosseletivas envolvendo catalisadores quirais, tais como a epoxidação de Sharpless, reação aldólica, a hidrogenação catalítica empregada na síntese da L-DOPA pela Monsanto e dos catalisadores quirais contendo o ligante BINAP, desenvolvido por R. Noyori. O prêmio Nobel de Química de 2001 faz justiça ao enorme avanço científico proporcionado por essas tecnologias, agradecendo os químicos William S. Knowles, R. Noyori e K. Barry Sharpless, pioneiros no uso da catálise assimétrica;
- v. *Década de 90*: continua a ênfase em síntese assimétrica, moléculas com maior número de estereocentros são preparadas em menor número de etapas. Catalisadores quirais são desenvolvidos para um grande número de reações.

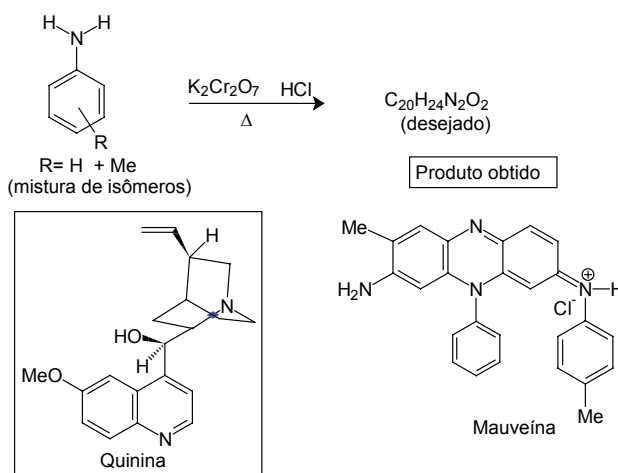


Figura 1: Relação entre a preparação corante Púrpura de Mauve e a Quinina

Ao longo da história, muitas sínteses totais de substâncias desafiadoras marcaram a evolução da síntese orgânica, principalmente porque estas sínteses trouxeram novas metodologias de construção dos fragmentos carbônicos das moléculas. Por exemplo, já em 1904 a síntese do α -terpineol e em 1917 a síntese da tropinona trouxeram uma sofisticada abordagem retrossintética.

A síntese de um alvo complexo como, ciclooctatetraeno⁶, tropinona⁷ e a quinina⁸, foram consideradas grandes realizações da síntese orgânica na primeira metade do século (Figura 2). Cabe lembrar que nesta primeira metade do século, as únicas ferramentas analíticas e espectroscópicas disponíveis eram: o infravermelho e o ultra-violeta. O uso de aparelhos comerciais de ressonância magnética nuclear e de espectrometria de massas na pesquisa científica só foi iniciado na segunda metade da década de 60.

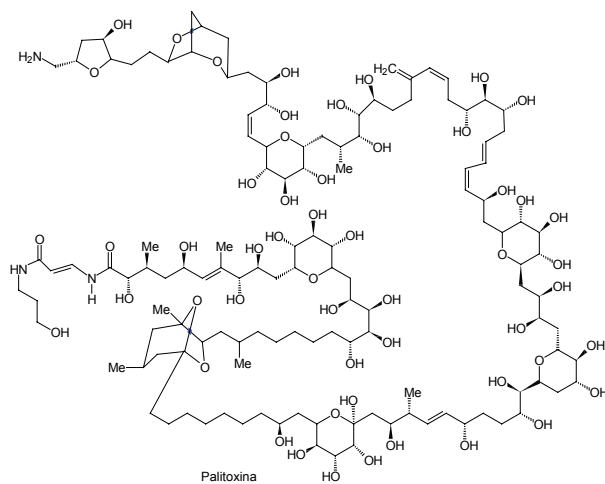


Figura 3: Estrutura da Palitoxina

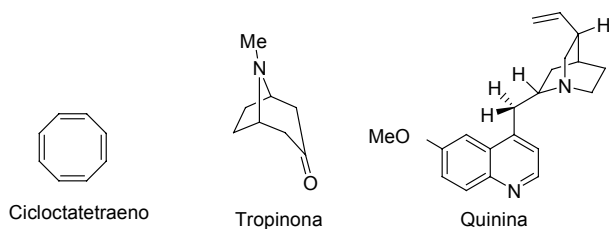


Figura 2: Exemplos de substâncias sintetizadas na primeira metade do século 20

Atualmente, a evolução da síntese alcança níveis surpreendentes, como pode ser comprovada com as sínteses da palitoxina (Figura 3) ($C_{129}H_{223}N_3O_{54}$, $264 = 1,844674407371 \times 10^{19}$ estereoisômeros), que bloqueia canais de sódio. Ela foi isolada do zoantídeo *Palythoa sp.*, e é considerada uma das substâncias não-peptídicas mais tóxicas (DL_{50} em camundongo <100 ng/kg) descritas na literatura. Sua síntese foi realizada por Y. Kishi e colaboradores⁹ em 1982, mas levou muitos anos para ser completada. Outras duas estruturas complexas que selecionamos e que apresentam atividade antitumoral foram a do taxol (Figura 4), utilizada no tratamento do câncer, realizada concomitantemente pelo professores R. A. Holton e K.C. Nikolau^{10,11} em 1994, e, mais recentemente, a (-)-Calistatina A realizada pelo grupo do Prof. L. C. Dias¹².

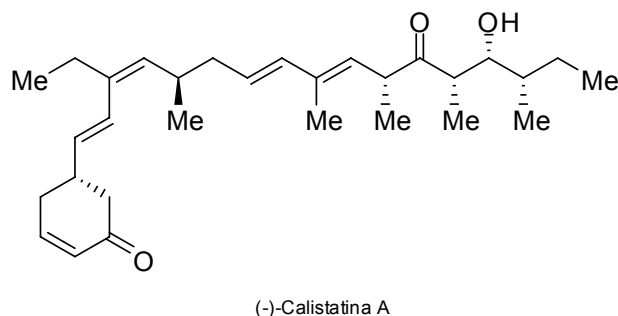
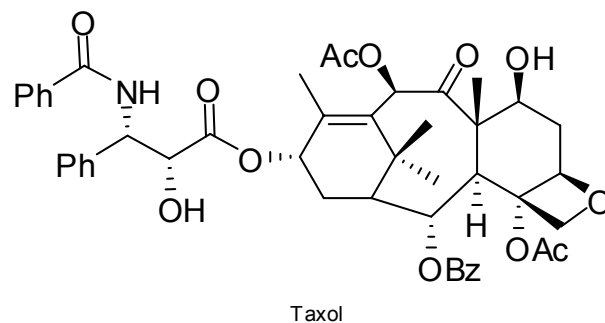


Figura 4: Estruturas do Taxol e da (-)-Calistatina A

A motivação para se desenvolver uma síntese pode estar baseada em diferentes interesses sendo que alguns são pessoais. Por exemplo, pode-se iniciar uma síntese como um desafio intelectual de desenvolver algo complexo ou porque a estrutura-alvo é bela e intrigante (arte em síntese orgânica). Na maioria dos casos, as primeiras sínteses totais de produtos naturais importantes não são eficientes e, portanto, se as substâncias são importantes do ponto de vista biológico, são necessárias rotas curtas e com reagentes baratos, e bem eficientes (praticidade). Em outras situações, são desenvolvidas sínteses buscando provar alguma propriedade intrínseca da substância (oportunidade) ou a sua estereoquímica (necessidade). Os exemplos que demonstram estes dois últimos pontos levantados estão apresentados na Figura 5.

O 1-bromotripticeno (Figura 5) foi sintetizado para se verificar a estabilidade do seu respectivo íon carbênio e, compará-lo com a estabilidade do íon carbênio gerado a partir do brometo de tritila (brometo de trifenilmetano). A periplanona é um feromônio sexual de uma espécie de barata americana (*Periplaneta americana*). Esta substância foi isolada a partir do odor emitido de 75.000 baratas fêmeas virgens (200 µg). Com esta quantidade foi impossível fazer-se a identificação estrutural completa. Então, os possíveis isômeros foram sintetizados e comparados com a periplanona natural, comprovando-se assim inequivocamente a estrutura deste feromônio.

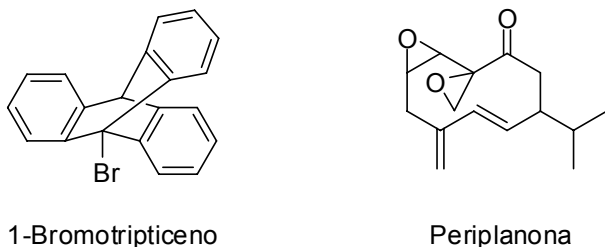


Figura 5: Exemplos de substâncias motivaram uma síntese

A Questão Ambiental

As empresas farmoquímicas fazem parte do conjunto da sociedade e têm como objetivo promover o bem-estar da mesma, criando soluções para problemas de saúde que ainda não foram resolvidos e, portanto, deveriam estar inseridas num contexto de desenvolvimento sócio-econômico sustentável. Desta forma, e considerando

a atual conjuntura mundial, existe a necessidade de processos mais limpos. Neste aspecto, são as questões ambientais que têm direcionado a síntese orgânica para o desenvolvimento de novas reações e novos métodos, mais eficientes que os antigos¹³.

As novas estratégias sintéticas são muito mais elegantes e eficientes. As inovações tecnológicas nesta área estão associadas à redução do número de etapas reacionais, utilização de reagentes mais baratos, menos tóxicos, diminuição da quantidade de rejeitos gerados, etc. Entretanto, não podemos perder de vista que, em algumas situações, processos que geram menos resíduos podem ser mais caros. Tudo depende das políticas industriais e ambientais e o quanto as sociedades estão dispostas a pagar por estes processos.

Já há algum tempo, a área da Química vem trabalhando com a concepção de uma química ambientalmente mais recomendável, e que também é chamada de Química Verde¹⁴. Neste aspecto, muitas ações concomitantes precisam ser tomadas para avançar numa química sintética mais adequada ao meio ambiente, sem perder a noção da sua importância, por exemplo, na indústria farmacêutica. As ações mais adequadas para uma química limpa são, por exemplo, educação ambiental, substituição de processos químicos, eliminação de resíduos e, em último caso, o tratamento de resíduos, novos materiais poliméricos degradáveis, uso de CO₂ como matéria-prima em novos processos, desenvolvimento de reações sem catalisadores metálicos, reações sem solventes ou com solventes facilmente recicláveis, reflorestamento, etc. Porém, a principal necessidade é a substituição dos combustíveis fósseis (recursos não renováveis) e utilização de novas fontes energéticas¹⁵. Acredita-se que os combustíveis fósseis sejam um dos grandes responsáveis por danosos efeitos com impacto ambiental negativo, como, por exemplo, o aquecimento global. Sob esta ótica, os biocombustíveis surgem com força como viáveis alternativas ao impacto ambiental causado pelos combustíveis fósseis. Trata-se de produtos oriundos de biomassa renovável, o que os tornam únicos com relação a emissões de dióxido de carbono. Diversos produtos naturais brasileiros podem produzir biocombustíveis, o que torna o Brasil um país estratégico nesta questão¹⁶.

Outra ação importante é a substituição dos processos químicos antigos, nas indústrias farmoquímicas, por

processos mais modernos e menos agressivos ao meio ambiente. Estas ações poderiam ser enquadradas num modelo de desenvolvimento sustentável, preservacionista, no qual o dano aos recursos naturais seria reduzido, ainda que com a exploração do meio ambiente. Dentre as ações de política ambiental mais empregadas pelas indústrias farmoquímicas, podemos citar: limitações para a descarga de esgoto, regulação para emissões de partículas no ar, prevenção da poluição para resíduos tóxicos, e a avaliação de impactos ambientais¹⁷.

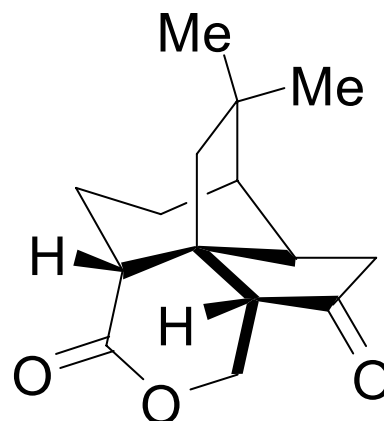
Essa postura crítica e esse conjunto de ações parecem demonstrar que há uma preocupação crescente com a necessária preservação ambiental e a exploração racional de seus recursos. Tais atitudes podem ser interpretadas como uma mudança de paradigmas e expressão de preocupações por parte das empresas. Por exemplo, a Sociedade Norte-Americana de Química estima que haja 11 milhões de substâncias químicas no mundo, das quais 80 mil utilizadas na indústria alimentícia e farmacêutica, e também no uso doméstico. Porém, somente cerca de 6% possui dados de toxicidade!

Motivação

Retornando à questão da síntese orgânica, vemos que algumas substâncias foram sintetizadas dezenas de vezes. Por exemplo, a (-)-quadrona (Figura 6) foi sintetizada 16 vezes por rotas totalmente diferentes, sendo 13 na forma racêmica (+/-), duas para o enantiômero (+) e apenas uma para o enantiômero com a configuração natural (-).

Existem muitas motivações para se iniciar uma aventura sintética, mas, o que deve ser levado em consideração numa “síntese ideal”? Abaixo estão apresentados alguns pontos que podem ser considerados fundamentais na suposta “síntese ideal”:

- i. Ter rendimento total elevado;
- ii. Utilizar material de partida de baixo custo e disponível em grandes quantidades (carboidratos, terpenos, aminoácidos, intermediários abundantes oriundos das indústrias de química fina, etc);
- iii. Ser operacionalmente simples;
- iv. Etapas envolvendo multicomponentes;
- v. Ser segura e sem sub-produtos agressivos ao meio ambiente.



(-)-Quadrona

Figura 6: Estrutura da (-)-Quadrona

A eficiência em uma síntese está baseada na importância de se formarem ligações C-C ou na possibilidade de formarem anéis, e envolve os seguintes aspectos: número de reações/etapas, rendimento global, reagentes, rendimentos individuais, matérias primas e condições experimentais. Por um conceito empírico de Hendricson, a eficiência poderia levar apenas em consideração o número de reações construtivas para formar o esqueleto da molécula. Qualquer outro tipo de reação na síntese que não fosse dessa classe seriam reações complementares e, então, diminuiriam a eficiência da síntese, como proteção e desproteção. Este conceito está resumindo na representação abaixo:

$$\text{Eficiência de uma síntese} = \frac{\text{Número de reações construtivas}}{\text{Número total de reações}}$$

A química tem sido rotulada, pelos ambientalistas e pela parte leiga da população, como a causadora dos grandes problemas ambientais da humanidade. De certa forma é verdade, pois a maioria das sínteses realizadas pelas indústrias, principalmente a farmoquímica, não se preocupa com os rejeitos gerados durante o processo. A

Tabela 1 mostra claramente que a indústria farmoquímica gera cerca de 25-100 Kg de lixo químico para cada Kg de produto.^{18,19}

Tendo em vista qual o modelo de desenvolvimento ambientalmente mais adequado ao desenvolvimento de uma nação, nunca se deve esquecer que prevenir a formação de rejeito deve vir em primeiro lugar, pois a ação de remover ou eliminar, após a sua criação, é dispendiosa e incorreta.

Em vista deste fator negativo para o meio ambiente, atualmente tem sido levado em consideração nas sínteses um fator denominado “economia de átomos^{18,20}, ou seletividade atômica (SA)²¹”. Este requisito para a síntese envolve a incorporação máxima de átomos das matérias-primas no(s) produto(s).

$$SA = \frac{\text{Peso Molecular do Produto Desejado}}{\text{Soma de Todos os Pesos Moleculares de Todas as Substâncias Produzidas}}$$

Tabela 1: Produtos Industriais

Segmento Industrial	Produção Bruta (ton)
Refinamento de óleos	~0,1
Ind. Química Pesada	<1-5
Química Fina	5-50
Farmoquímica	25-100

O óxido de etileno, importante intermediário para a síntese orgânica e para o setor industrial, é produzido por epoxidação do etileno. Na primeira rota apresentada, a seletividade atômica é de 25%, ou seja, mesmo que o rendimento químico das reações seja de 100%, para cada quilograma de óxido de etileno sintetizado haverá a formação de 3 quilogramas de subproduto. A segunda rota é mais eficiente e adequada, pois a seletividade atômica é de 100%, ou seja, não há formação de subproduto (Esquema 1).

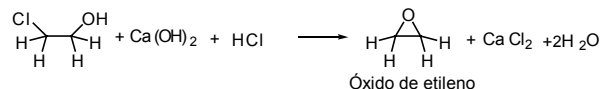
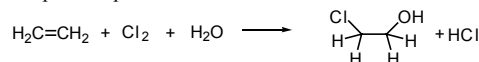
Outro exemplo interessante é a produção de metacrilato de metila, importante monômero para a produção de materiais poliméricos. A primeira rota tem uma seletividade atômica de 46%, enquanto que a rota desenvolvida pela

empresa química SHELL tem apenas uma etapa com 99% de seletividade atômica (Esquema 2).

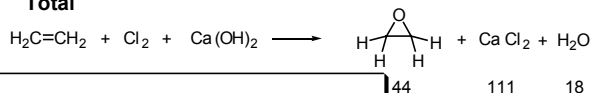
As reações processadas por via eletroquímica são muito importantes, pois apresentam alta economia atômica. O exemplo apresentado a seguir, a dimerização da acrilonitrila com adição de hidrogênio, numa célula pareada, produz a 1,4-butironitrila em alta economia atômica (Esquema 3).²²

É possível criar alternativas atraentes mesmo para reações bem conhecidas. A economia atômica pode ser melhorada com o processo de separação e reutilização dos reagentes (catalisadores). O Esquema 4, representa a acetilação do álcool benzílico com uma base similar ao N,N-dimetilamino piridina (DMAP), porém o catalisador está suportado numa partícula de sílica e óxido de ferro. Esse catalisador tem propriedades magnéticas, que o permite ser separado da reação.²³

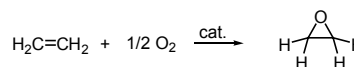
Esquema 1: Seletividades atômicas para a preparação do óxido de etileno obtido por dois processos diferentes



Total



$$\text{Seletividade Atômica} = \frac{44}{173} = 25\%$$



$$\text{Seletividade Atômica} = 100\%$$

Planejamento

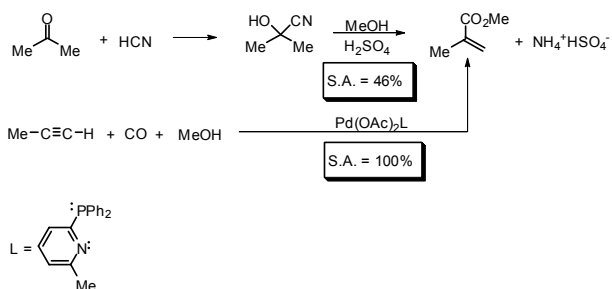
Vários fatores relacionados com a estrutura da molécula alvo podem tornar uma síntese mais complexa. Estes fatores são importantes e devem ser levados em consideração no planejamento da síntese, para que esta tenha mais chance de sucesso. Dentre estes fatores mostrados na Figura 7, o número de estereocentros é o

fator que mais aumenta a complexidade da síntese. Esta área da síntese orgânica é tratada de forma independente, conhecida como síntese assimétrica.

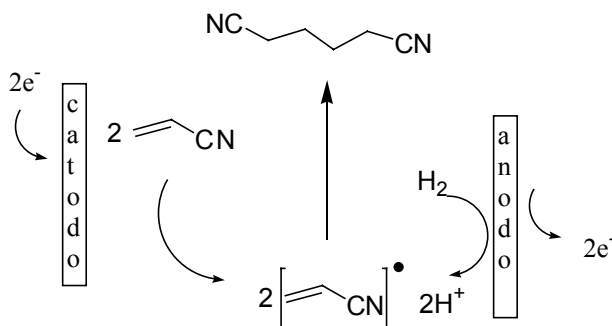
A síntese assimétrica é uma das fronteiras atuais da química orgânica que objetiva a preparação de substâncias enantiomericamente puras através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero. Basicamente, as abordagens em síntese assimétrica devem levar em consideração a criação de estereocentros.^{24,25}

Normalmente, a síntese assimétrica é estudada como um capítulo mais avançado no curso de síntese orgânica^{26,27,28} que, de certa forma, segue historicamente as sínteses totais que na maioria dos casos iniciais são racêmicas (ver exemplo da (-)-quadrona).

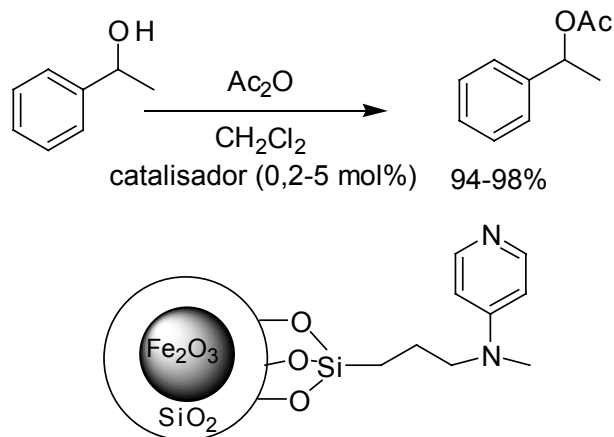
Esquema 2: Preparação do metacrilato de metila



Esquema 3: Dimerização da acrilonitrila via eletroquímica



Esquema 4: Acetilação utilizando catalisador básico com propriedades magnéticas



As abordagens utilizadas em síntese assimétrica incluem os usos de substratos quirais (“*chiron approach*”) e de substratos pró-quirais. Neste caso faz-se uso de auxiliares quirais, reagentes quirais e de catálise assimétrica. Cabe ressaltar que, em todas essas abordagens, as substâncias quirais empregadas nas sínteses (como substratos ou como auxiliares, reagentes ou catalisadores) são necessariamente produtos naturais ou seus derivados sintéticos, haja vista que, em última análise, a natureza é a única fonte de substâncias quirais. Dentre as substâncias naturais, os carboidratos, terpenos, α -aminoácidos e os alcalóides, além de alguns hidroxiácidos, são as principais fontes primárias usadas em síntese assimétrica. Como exemplo, pode-se citar a L-sorbose que foi utilizada como bloco de construção quiral na síntese do *chalcogran*, ou a (-)-carvona, um monoterpene natural, que foi utilizada em várias sínteses (Figura 8).

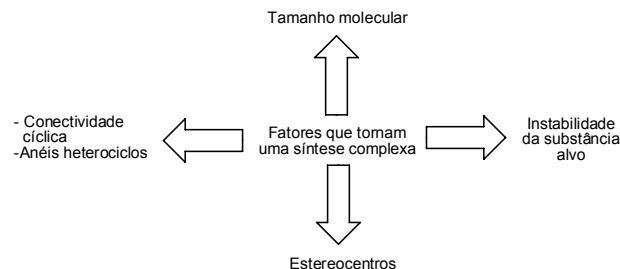


Figura 7: Fatores estruturais que podem tornar uma síntese mais complexa

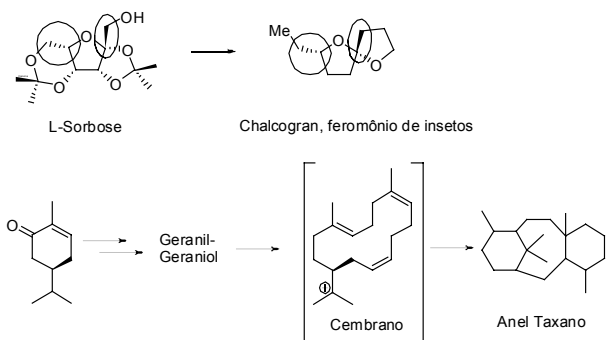


Figura 8: Sínteses assimétricas a partir de substratos quirais

Nas sínteses atuais há mais lógica aplicada no planejamento do que nas sínteses desenvolvidas no passado. Este fato pode ser atribuído à complexidade das moléculas-alvo objetivadas nas sínteses atuais. A complexidade de uma síntese aumenta devido a um ou mais fatores mostrados Figura 7, portanto, é necessário examinar um maior número de alternativas.

Após a etapa de análise da estrutura-alvo e dos possíveis fatores de complexidade contidos no alvo, vem a etapa de elaboração do plano sintético que está resumida na Figura 9. Deve-se ressaltar que na etapa de identificação das reações planejadas, algumas transformações não são ainda conhecidas. Porém, se a reação é muito desejada ela deve ser então inventada. Esta é uma situação muito comum na literatura. Muitas sínteses totais trazem no seu corpo novas transformações, e, desta forma, além da própria síntese total, aumentam-se também o conhecimentos das transformações químicas.

Existem coletâneas de reações que estão sistematizadas nos livros textos e nos artigos revisões. Nas duas últimas décadas houve uma expansão enorme de reações de aplicações gerais, inicialmente em conexão com os elementos silício²⁹, mercúrio³⁰, boro³¹, fósforo, tálio³², telúrio^{33,34} e selênio^{35,36}.

Desde a década de 80 os elementos dos grupos dos metais de transição dominam a área conhecida como Química dos Organometálicos de Transição na formação de ligação C-C, principalmente com os elementos paládio, níquel, ferro, cromo, molibdênio, zircônio e rutênio. Várias reações baseadas nestes elementos foram descobertas. Algumas mais relevantes estão citadas a seguir:

- i. Acoplamento de Stille com organoestanho;
- ii. Adições de Organocupratos;
- iii. Reações mediadas por metais de transição³⁸;
- iv. Reações de formação de anel via metátesis^{39,40};
- v. Inserções de diazo compostos catalisadas por Rh⁴¹;
- vi. Resolução cinética⁴²;
- vii. Adição de Michael e Anelação de Robinson⁴³;
- viii. Adição de organometálicos;
- ix. Alquilação e acilação de Friedel-Craft;
- x. Condensação de Claisen;
- xi. Eletrociclicização π -radicalar;
- xii. Reação aldólica⁴⁴;
- xiii. Reação de α -alquilação;
- xiv. Reação de Diels-Alder;
- xv. Reação de Paulson-Khand;
- xvi. Reação de Wittig e Honner-Emons;
- xvii. Rearranjos sigmatrópicos exemplificados nos rearranjos de Cope e Claisen;
- xviii. Síntese de Fisher para indóis.

Além das reações de formação de ligação C-C, deve-se ressaltar que as inserções, remoções e interconversões de grupos funcionais representam a maioria das reações envolvidas numa síntese. Em algumas situações o esqueleto carbônico já está estruturado e, desta forma, só é necessária a manipulação de grupos funcionais. Na maioria dos casos estão envolvidas as seguintes reações: redução, oxidação, halogenação, nitração, epoxidação e sililação.

Tanto nas reações de formação das ligações C-C como nas manipulações de grupos funcionais, algumas técnicas aumentam a eficiência destas transformações e simplificam as condições experimentais. Estas técnicas são:

- i. Catálise por transferência de fases;
- ii. Reações suportadas ou catalisadas por polímeros (orgânicos e inorgânicos)⁴⁵;
- iii. Reações em fase sólida;
- iv. Reações eletroquímicas⁴⁶;
- v. Reações com alta pressão⁴⁷;
- vi. Uso de ultrassom (sonoquímica)⁴⁸;

- vii. Uso de microondas e reações fotoquímicas^{49,50};
- viii. Reações em líquidos iônicos^{51,52};
- ix. Termólise a alta temperatura em curto espaço de tempo⁵³.

Análise Retrossintética

No início do século (até o início da década de 50) as reações eram classificadas de acordo com o tipo de substrato no qual ocorriam as transformações, ou seja, reações do tipo substituição eletrofilica aromática, condensação envolvendo ésteres, adição à carbonila, etc. Identificar o material de partida adequado se constituía uma das maiores dificuldades dos projetos sintéticos antes da introdução do conceito de retrossíntese.⁵⁴

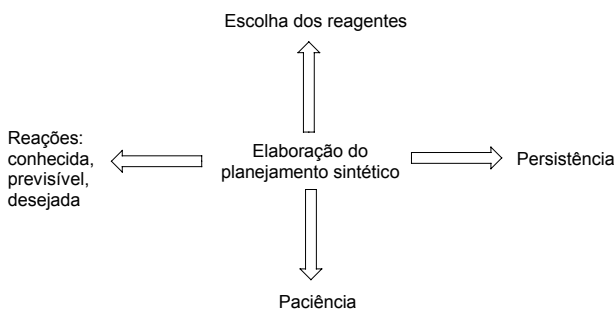


Figura 9: Planejamento sintético

As sínteses eram desenvolvidas por seleção de materiais de partida que de alguma forma se assemelhassem com a substância-alvo. A escolha dos reagentes e dos caminhos sintéticos deve seguir algumas normas básicas, a saber:

- i. Análise lógica detalhada da molécula-alvo para ver se existe métodos para simplificar a molécula (remover grupos lábeis, remover grupos funcionais e estereoquímica, transformar na direção de intermediários similares; uso de grupos protetores, simetria molecular);
- ii. Identificação de subestruturas através do reconhecimento de padrões estruturais;
- iii. Maior conhecimento possível das reações químicas envolvidas (analogias e precedentes em conexão com as tecnologias atuais);
- iv. Avaliação das etapas críticas (retorno ao sistema se a solução não for adequada);
- v. Verificar se existem problemas similares resolvidos ou são necessárias inovações (novas tecnologias);
- vi. Entendimento de estereoquímica, mecanismo, reatividade das substâncias e uma boa dose de intuição, inspiração e persistência.

O fluxograma apresentado na Figura 10 mostra algumas sugestões que devem ser levadas em consideração na elaboração de um planejamento sintético.

A possibilidade de diferentes abordagens sintéticas, que procuram soluções mais viáveis, levou vários pesquisadores a realizarem diferentes rotas sintéticas para a uma mesma molécula. Existem substâncias que apresentam mais de dez sínteses descritas na literatura. O grande número de sínteses para uma mesma substância mostra que há um grande interesse econômico por ela. Na maioria dos casos, procura-se obter a substância em maior rendimento possível e em menor número de etapas. Por exemplo, a estriquinina, um importante alcalóide, teve a sua primeira síntese realizada em 27 etapas e atualmente já se pode realizá-la em 12 etapas (Figura 11). Woodward e colaboradores, em 1954, realizaram a síntese racêmica em 0,00017%⁸, e Bodwell, em 2002, a sintetizou na forma enantiomericamente pura (-) em 10% de rendimento. Obviamente, esta diferença reside na evolução da química orgânica sintética. Bodwell teve a sua disposição novas reações mais eficientes do que Woodward dispunha em 1954. Diminuir o número de etapas de muitas outras moléculas continua sendo o objetivo de muitos grupos de pesquisa.

A evolução da síntese orgânica de forma mais lógica foi iniciada mais sistematicamente nos trabalhos de R.B Woodward na década de 50. Em 1967 E.J. Corey introduziu o conceito de retrossíntese via *shinton*⁵⁵. Esta abordagem, mais sistemática, depende mais da percepção de particularidades estruturais do que de similaridade com os materiais de partida da molécula-alvo. De fato, nesta abordagem, os materiais de partida podem não ter nenhuma relação com a substância que está sendo sintetizada. A análise retrossintética tem as seguintes vantagens:

- i. Sistematização dos procedimentos;
- ii. Simplificação da análise;

- iii. Pode ser adaptado a programas interativos mediados por computador⁵⁶;
- iv. Em termos didáticos, o ensino pode ser mais bem planejado.

A retró síntese, visando ao uso de matérias-primas quirais e abundantes (síntese assimétrica), foi sistematizado por S. Hannessian que introduziu o conceito de retró síntese via *chiron* (*Chiral synthon*)^{57,58}. O *chiron* é um fragmento quiral derivado de fonte natural ou intermediário quiral facilmente disponível. Diferentemente da abordagem via *synthon*, o *chiron* deve ser escolhido pela similaridade com a molécula-alvo e com o reagente, de modo a se utilizar o maior número de centros quirais deste, como nos casos das sínteses da biotina e da cefalosporina a partir do aminoácido L-cisteína (Figura 12). A seta dupla indica que se está trabalhando de trás para frente.

Outra forma de se pensar a retró síntese, se a

substância se tratar de um produto natural, é seguir um possível caminho biossintético de formação da substância imitando a natureza. Esta síntese é chamada de síntese biomimética ou biossintética. A grande dificuldade neste caso é que muitos caminhos biossintéticos são desconhecidos. Outras formas de se obter informações sobre possíveis fragmentos para as retró sínteses são através de degradações químicas e dados sobre as fragmentações das substâncias na espectrometria de massas.

As retró sínteses via *synthon*, via *chiron* ou biomiméticas consistem basicamente em transformar progressivamente a molécula-alvo em unidade mais simples e, se possível, em substâncias comercialmente disponíveis. A seta dupla, mostrada no esquema a seguir, indica uma desconexão. Sua direção é sempre no sentido contrário da reação ou reações propostas. Uma etapa de desconexão pode incluir mais de uma transformação química ou uma reação multicomponente.

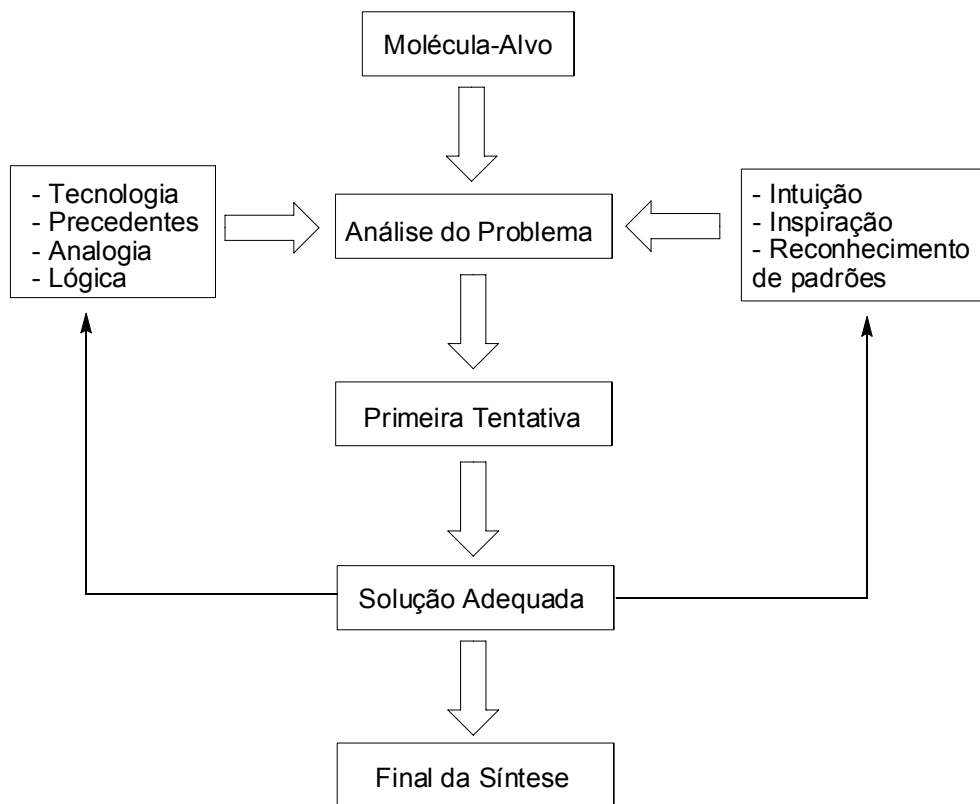
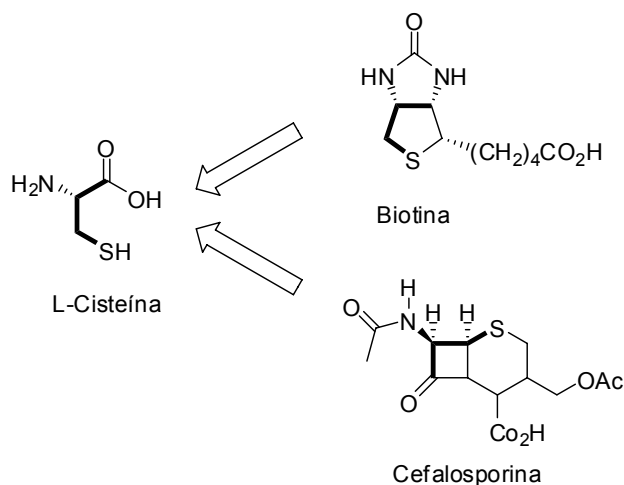
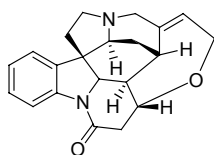


Figura 10: Fluxograma para um planejamento sintético

No Esquema 5 apresentamos dois exemplos muito interessantes de reações multicomponentes, sendo que no primeiro apresenta-se uma reação dominó assimétrica de multicomponente utilizando um organocatalisador quirais⁵⁹. A complexidade estrutural nos esqueletos carbônicos, economia atômica e a variação estrutural são as características mais relevantes deste tipo de reação, principalmente quando se busca novas estruturas químicas com atividade farmacológica promissora⁶⁰.



P. Magnus
(27 etapas, 1992)



R.B. Woodward
(27 etapas, 1954)

L.E. Overman
(20 etapas, 1993)

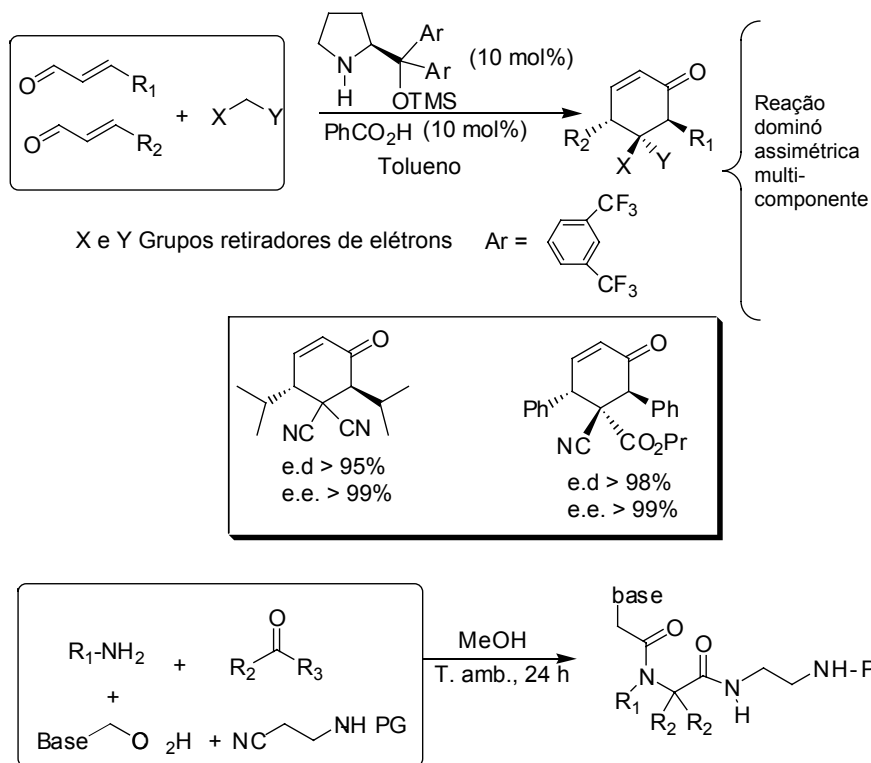
Estriquinina

M.E. Kuehne
(19 etapas, 2002)

Figura 11: Algumas sínteses realizadas para a estriquinina

Figura 12: Sínteses tendo a L-cisteína como chiron

Esquema 5: Reações multicomponentes mostrando diversidade e complexidade



Considerações Finais

Após esta breve digressão sobre aspectos da síntese orgânica e a sua relação com a produção de insumos e fármacos pelas indústrias, pode-se fazer alguns prognósticos a respeito do seu futuro para os próximos anos. Sem dúvida nenhuma, a síntese orgânica continuará desempenhando papel fundamental na preparação de novas substâncias que aumente a expectativa de vida para a humanidade. Em termos científicos pode-se especular que tenhamos grande desenvolvimento nas seguintes áreas: maior uso de sínteses enzimáticas com biocatalisadores; desenvolvimento da química combinatorial⁶¹ para descoberta de novas drogas e novos materiais; sínteses especialmente desenhadas para atividades biológicas desejadas; sínteses mais eficientes e mais curtas; desenvolvimento de catalisadores mais eficientes; uso de técnicas reacionais menos agressivas ao meio ambiente.⁶²

Sejam quais forem os rumos que sejam dados às buscas por novos fármacos, a síntese orgânica continuará tendo papel central. Porém, os processos antigos de produção de fármacos em uso devem ser revistos e otimizados, buscando outros processos mais sintonizados com os graves problemas ambientais atuais.

REFERÊNCIAS

1. a) Lindberg, T.; *Strategies and Tactics in organic synthesis*; Editor. Academic Press, Orlando, **1975**; b) Bindraanel, J. S.; Bindra, R.; *Criativity in organic synthesis*; Academic Press; NY, **1975**; c) Carruthers, W.; S. Hirzel; *Some modern methods of organic synthesis*; 3rd Ed.; Stuttgart, **1984**; d) Fuhrhop, J.; Penzlin, G.; *Organic synthesis*; Verlag Chemie; Weinheim, **1983**; e) Smith, M.B.; *Organic synthesis*; McGraw-Hill; NY, **1994**; f) Fleming, I.; *Selected Organic Synthesis*; Jonh Willey & Sons, London, **1973**.
2. Markó, I.E.; *Science* **2001**, *294*, 1842-1843.
3. Perkin, W. H.; *J. Chem. Soc.* **1862**, 230.
4. Esta descoberta foi ao acaso, pois na realidade Perkin queria sintetizar a quinina, alcalóide natural e com atividade antimalárica, da qual ele só conhecia a fórmula molecular $C_{20}H_{24}N_2O_2$.
5. Correia, C.R.D.; Costa, P.R.R.; Ferreira, V.F.; *Quím. Nova* **2002**, *25* (sup.) 74-81.
6. Willstätter, R.; Waser, Ernst; *Ber. Deutschen Chem. Gesellschaft* **1911**, *44*, 3423-3445.
7. Robinson, R.; *J. Chem. Soc., Transaction* **1917**, *III*, 762-768.
8. Woodward, R.B.; Cava, M.P.; Ollis, W.D.; Hunger, A.; Däniker, H.U.; Schenker, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749-4751.
9. a) Armstrong, R. W.; Beau, J.-M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W.-H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter Jr., W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530; Suh, E. M.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205; b) Berlink, R. G. S.; <http://www.sbq.org.br/PN-NET/causo2.htm>
10. A síntese do taxol teve uma disputa extremamente controversa quanto ao detentor do mérito de “primeira síntese total” e envolveu os grupos dos profs. Holton e Nicolaou.
11. Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H.-B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597; *ibid* 1994, *116*, 1599; Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J.; *Nature* **1994**, *367*, 630.
12. Dias, L.C.; Meira, P.R.R.; *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4762-4773.
13. Sanseverino, A.M.; *Quím. Nova* **2000**, *23*, 102-107.
14. Lenardão, E.J.; Freitag, R.A.; Dabdoub, M.J.; Batista, A.C.F.; Silveira, C.C.; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123-129.
15. Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 255.
16. Ribeiro, S. K.; EF.; *Scientific American Brasil*, edição 53, outubro/2006.

17. Estratégia Global da Biodiversidade – diretrizes de ação para estudar, salvar e usar de maneira sustentável e justa a riqueza biótica da Terra. Programa das Nações Unidas para o meio Ambiente, **1992**.
18. Dupont, J.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825-831.
19. Sheldon, R.A.; *J. Mol. Catal.* **1996**, *107*, 75-83.
20. Merat, L.M.O.C.; San Gil, R.A.S.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 779-781.
21. Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259-281; C. R. D. Correia, P.R.R. Costa, V. F. Ferreira, *Quim. Nova* *25* (supl. 1) 82 (2002).
22. Paddon, C.A.; Atobe, M.; Fuchigami, T.; He, P.; Atts, P.; Haswell, S.J.; Pritchard, G.J.; Bull, S.D.; Marken, F.; *J. Appl. Electrochem.* **2006**, *61*, 617-634.
23. Dlaigh, C.; Corr, S.A.; Gunko, Y.; Connon, S.J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4329-4332.
24. Pinheiro, S.; Ferreira, V. F.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 312-318.
25. a) Trost, B.M.; *Stereocontrolled Organic Synthesis: A Chemistry for the 21st Century*; Blackwell, Oxford, **1994**; b) Davies, S. G.; Brown, J. M.; Pratt, A. J.; Fleet, G.; *Chemistry in Britain* **1989**, 259.
26. Aitken, R.A.; Gopal, J.; *Asymmetric Synthesis*; Aitken, R.A.; Kilényi, S. N.; Editors, Blackie Academic & Professional, London **1994**, cap.4.
27. Seoane, C.; *Teaching organic synthesis: Why, how, what?*; *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 41-46.
28. As sínteses ditas assimétricas, pelo conceito apresentado por Eliel, são sínteses de substâncias quirais feitas *de novo* a partir de uma substância aquiral. Quanto às sínteses ditas estereosseletivas são aquelas onde o pesquisador parte de um substrato quiral e realiza a síntese do produto desejado.
29. Colvin, E.; *Silicon in organic synthesis*; Butterworths, London, **1981**.
30. Larock, R. C.; *Organomercury compounds in organic synthesis*; Springer Verlag; NY, **1985**.
31. Brown, H. C.; *Organic synthesis via borane*; Wiley; NY, **1985**.
32. Ferraz, H. M. C.; *Quim. Nova* **1989**, *12*, 155-165; Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; *Quim. Nova* **1990**, *13*, 88-95.
33. Comasseto, J. V.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 138-148.
34. Ferraz, H. M. C.; Comasseto, J. V.; de Borba, E. B.; *Quim Nova* **1992**, *15*, 298-301.
35. Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B.; do Canto, M. M.; *Quim. Nova* **1979**, *2*, 58-79.
36. Liotta, D.; *Organoselenium Chemistry*; Wiley, NY, **1981**.
37. a) Negishi, E.; *Organometallic in organic synthesis*; Wiley, NY, **1980**; b) Pearson, J.; *Metallo-organic chemistry*; Wiley, NY, **1985**; c) Davies, S. G.; *Organotransition metal Chemistry: application to organic synthesis*; Pergamon Press, Oxford, **1982**.
38. Catellani, M.; Motti, E.; Della Ca, N.; Ferraccioli, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4153-4165.
39. Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Quim. Nova na escola* **2005**, *22*, 3-9.
40. Clavier, H.; Grela, K.; Kirschning, A.; Mauduit, M.; Nolan, S.P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6786-6801.
41. Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861-2903.
42. Kizirian, J.-C.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.
43. Gawley, R. E.; *Synthesis*, **1976**, 777-794.
44. Guillena, G.; Najera, C.; Ramon, D.J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249-2293.
45. *Preparative chemistry using supported reagents*; P. Laszlo Ed.; Academic Press, NY, **1987**.
46. Kyriacou, D. K.; *Electrocatalysis for organic synthesis*; Wiley, NY, **1986**.
47. Watanabe, M.; Sato, T.; Inomata, H.; Smith Jr., R. L.; Arai, K.; Kruse, A.; Dinjus, E.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5803-5821.
48. Li, J. T.; Wang, S. X.; Chen, G. F.; Li, T. S.; *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 415-436.
49. Dallinger, D.; Kappe, C. O.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563-2591.

50. Svoboda, J.; König, B.; *Chem Rev.* **2006**, *106*, 5419-5430.
51. Pârvulescu, V. I.; Hardacre, C.; *Chem Rev.* **2007**, *107*, 2615-2665.
52. Greaves, T. L.; Drummond, C. J.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 206-37.
53. Brown, R. F. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *61*, 1156-1165.
54. Corey, E. J.; Cheng, X.-M.; *The logic of Chemical Synthesis*; Wiley, NY, **1989**.
55. Corey, E. J.; *Pure & Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19.
56. E.J. Corey e colaboradores desenvolveram também o primeiro programa de análise retrossintética mediado por computador que foi chamado de OCSS (Organic Chemical Simulation for Synthesis).
57. Hanessian, S.; Franco, J.; Larouche, B.; *Pure & Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1887-1910.
58. Hanessian S. *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: New York, **1983**.
59. Carlone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K.A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101-1104.
60. a) A. Dömling; *Curr. Opinion Chem. Biol.* **2002**, *6*, 306-313. b) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D.G.; *Curr. Opinion Chem. Biol.* **2005**, *9*, 266-276.
61. Furlán, R. L. E.; Labadie, G. R.; Pellegrinet, S. C.; Ponzio, V. L.; *Quim. Nova* **1996**, *19*, 411-422
62. Ferreira, V.F.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 165.

David Rodrigues da Rocha¹, Vitor Francisco Ferreira^{*1}, Wilson da Costa Santos²

¹Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de S. João Batista s/n Centro 24020-150, Niterói, RJ, Brasil.

²Departamento de Farmácia e Administração Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense, R. Mário Viana 523, Santa Rosa 24241-000, Niterói, RJ, Brasil.

*E-mail: cegvito@vm.uff.br