

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA: TRÊS DÉCADAS DE EVOLUÇÃO NO COMBATE ÀS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Nuno A.L. Pereira, Maria M.M. Santos*

Research Institute for Medicines (iMed.U LISBOA), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa
 mariasantos@ff.ulisboa.pt

NMDA Receptor Antagonists: three decades of progress in the struggle against neurodegenerative disorders – *N-Metil-D-Aspartate (NMDA) receptors are ion channels of the ionotropic glutamate receptors (iGluR) family. They are located in the neuron cell membrane and play a very important role in the cognition, learning and memory functions. When overactivated they induce neuron death that can lead to neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's diseases.*

Neurodegenerative disorders are one of the major scourge among society, especially in developed countries where life expectancy is higher. Since NMDA receptors were revealed 33 years ago, intense research has uncovered its true role in the function of the central nervous system. In particular, in several neurological and psychiatric diseases NMDA receptor dysfunction is observed. Currently, the available treatments that target NMDA receptors are only able to slow down the biochemical pathway progression of mental dementia through chronicle uptake regimes. For this reason, NMDA receptors have captured much research attention in the struggle against neurodegenerative disorders which accordingly with World Health Organization (WHO) affect over 36 million individuals worldwide. This article focus on a brief review of the main NMDA receptor antagonists developed so far.

Os receptores *N*-Metil-D-Aspartato (NMDA) são canais iónicos da família dos receptores do glutamato (iGluR). Estão localizados nas membranas dos neurónios, tendo um papel importante na cognição, aprendizagem e memória. Quando estes receptores têm uma actividade exacerbada induzem a morte neuronal dando origem a patologias neurodegenerativas, tais como as doenças de Alzheimer e de Parkinson.

As doenças neurodegenerativas são um dos maiores flagelos da sociedade actual, em particular nos países desenvolvidos onde a esperança média de vida é maior. Desde a sua descoberta há 33 anos, os receptores NMDA têm sido alvo de intensa investigação devido ao seu papel fundamental na função do sistema nervoso central. Em particular, em várias doenças neurológicas e psiquiátricas ocorrem disfunções do receptor NMDA. Actualmente o tratamento mais comum passa pela administração de medicamentos para utilização crónica que apenas atrasam os processos bioquímicos inerentes à evolução da enfermidade. Por esta razão, os receptores de NMDA têm sido um importante alvo terapêutico para o combate da demência mental que, segundo a Organização Mundial de Saúde, afecta cerca de 36 milhões de pessoas a nível mundial. Este artigo pretende fornecer aos leitores uma breve revisão dos principais antagonistas dos receptores NMDA sintetizados até hoje.

OS RECEPTORES *N*-METIL-D-ASPARTATO

Os receptores NMDA são heterómeros tetraméricos formados por diferentes combinações de subunidades, que juntas formam o canal iónico. As subunidades são divididas em três subfamílias de acordo com a homologia das suas sequências: GluN1, GluN2 (GluN2A, GluN2B, GluN2C e GluN2D), e GluN3 (GluN3A e GluN3B) [1].

Para ser funcional um receptor NMDA necessita de pelo menos uma subunidade GluN1 e uma subunidade GluN2 (Figura 1) contendo o sítio de ligação para os agonistas. Para serem activados, é necessária a ligação simultânea de dois agonistas endógenos, a glicina e o (*S*)-glutamato. Após a ligação dos agonistas, com a despolarização simultânea da membrana neuronal, ocorre a abertura do canal iónico com a libertação dos iões magnésio (Mg^{2+}) que o

bloqueiam, sendo assim possível a passagem de iões Na^+ e Ca^{2+} para o interior da célula e de iões K^+ para o exterior desta [2-4].

Uma activação excessiva dos receptores NMDA, causada por um excesso de (*S*)-glutamato (Figura 1), conduz a um aumento excessivo dos níveis de Ca^{2+} intracelular causando morte celular neuronal (fenómeno chamado de excitotoxicidade) [1]. Existem diversos locais de ligação no receptor NMDA, além do local de ligação do glutamato, que permitem diversas interacções alostéricas, tais como, sítio de ligação da glicina, sítio de ligação de poliaminas, sítio de ligação do zinco, sítio de ligação da fenciclidina, sítio de fosforilação, assim como sítios que podem ser modulados por diferentes pH e estados redox. Várias espécies químicas (ex: protões, poliaminas e Zn^{2+}), que são encontradas endogenamente no sistema nervoso central, actuam como potentes moduladores dos receptores de NMDA.

Veja todos os benefícios para sócios em www.spq.pt

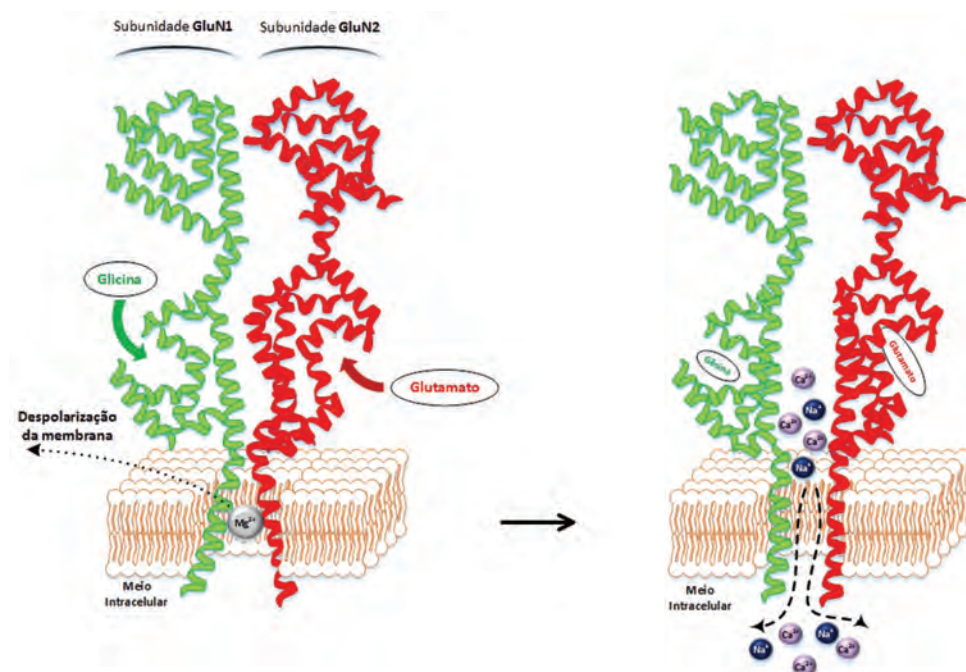


Figura 1 – Representação esquemática de um receptor NMDA. A alteração do potencial de membrana durante a sinapse causa a liberação do íon Mg^{2+} . Ao mesmo tempo, ocorre a ligação simultânea dos agonistas, glicina na subunidade GluN1 (verde) e glutamato na subunidade GluN2 (vermelho), o que confere ao receptor permeabilidade para os íons Ca^{2+} e Na^{+} para o interior do neurônio de forma a restabelecer o potencial de membrana

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR NMDA

As principais famílias de compostos desenvolvidos como antagonistas (bloqueiam a ação dos agonistas) dos receptores NMDA podem ser divididas em: bloqueadores do canal iônico, compostos que actuam no sítio de ligação da glicina e compostos que actuam no sítio de ligação do

glutamato (Figura 2). Nos últimos anos, numa tentativa de contornar os problemas associados aos efeitos secundários observados com alguns dos antagonistas descritos para os receptores de NMDA, têm sido desenvolvidos antagonistas alostéricos e selectivos para receptores NMDA contendo a subunidade GluN2B, uma vez que estes receptores parecem contribuir preferencialmente para a excitotoxici-

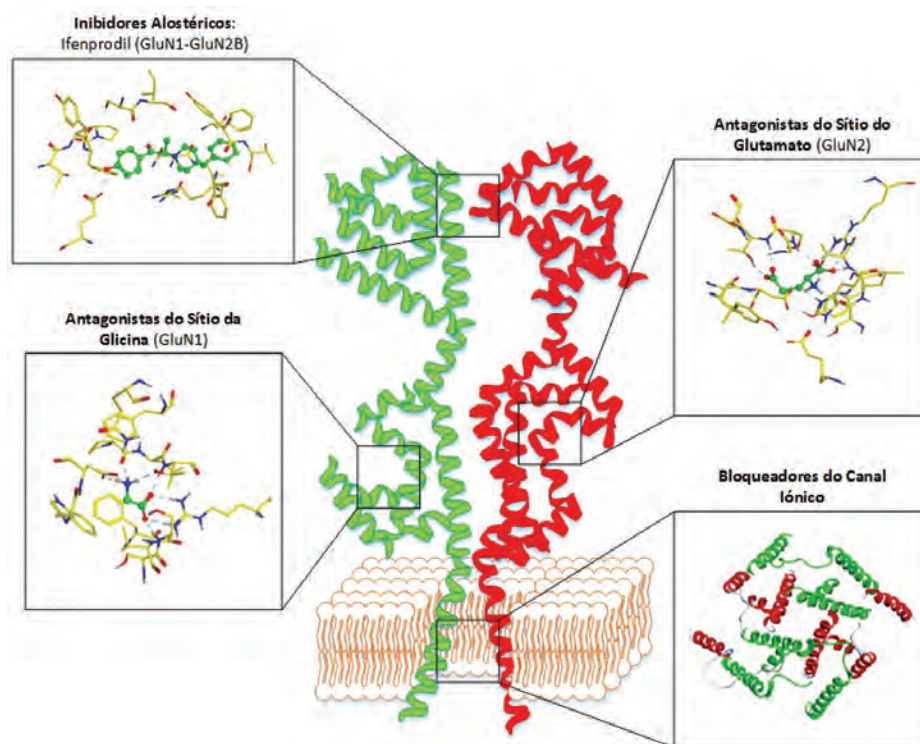


Figura 2 – Representação esquemática dos vários sítios de ligação dos principais antagonistas do receptor NMDA. Sítio de ligação para inibidores alostéricos selectivos como o Ifenprodil (pdb: 3QEL); sítio de ligação da glicina (pdb: 1PB7); sítio de ligação do glutamato (pdb: 3OEN); bloqueadores do canal iônico – até hoje ainda não foram reveladas estruturas cristalográficas deste tipo de inibidores com este receptor - Na figura está representada a vista inferior do poro iônico de um NMDAR (pdb. 4PE5)

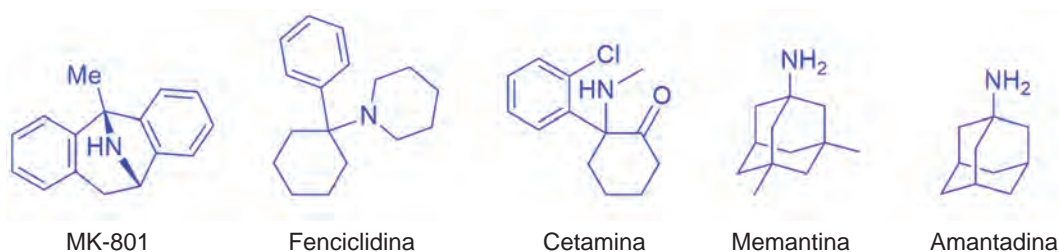


Figura 3 – Alguns exemplos de bloqueadores do canal iónico

dade quando comparado com outros subtipos de receptores NMDA [2,5].

▪ Bloqueadores do Canal Iónico

O primeiro composto identificado como bloqueador de canal foi a fenciclidina (PCP) (Figura 3). Inicialmente sintetizada em 1926 foi patenteada na década de 50 pela indústria farmacêutica *Parke, Davis and Company* como anestésico sob o nome comercial *Sernyl*. Com os primeiros estudos em modelos animais, verificou-se que actuava como estimulante do sistema nervoso central a doses baixas e como antidepressivo a doses mais elevadas. Em 1965 o seu desenvolvimento foi cancelado devido aos efeitos secundários intoleráveis em humanos, nomeadamente alucinações, delírios e desorientação [6].

Em 1965, a mesma indústria farmacêutica desenvolveu a cetamina (Figura 3). No entanto, no decorrer dos ensaios clínicos realizados com a cetamina, os pacientes queixaram-se de alucinações e distúrbios motores o que inviabilizou a sua utilização como agente terapêutico em humanos [7,8].

As propriedades psicotrópicas da PCP e cetamina tornaram-nos em drogas recreativas de abuso de grande sucesso nas décadas de 70 e 80 do século XX, sendo actualmente usadas como anestésicos em veterinária e no estudo da esquizofrenia em modelos animais [9,10].

Em meados da década de 80 foi sintetizado pelos laboratórios *Merck-Sharp and Dohme Research* o composto MK-801 (Figura 3), o qual actua de forma não competitiva no mesmo sítio de inibição que a PCP e a cetamina [11,12].



Figura 4 – Medicamentos vendidos em Portugal com o princípio activo memantina ou amantadina

No início dos anos 90 do século XX, os bloqueadores de canal que entraram em ensaios clínicos tinham elevada afinidade para o receptor NMDA. No entanto, observou-se que estes compostos exerciam efeitos secundários intoleráveis. Actualmente é geralmente aceite que os compostos com moderada afinidade para o canal iónico têm um maior potencial terapêutico. Este conceito foi fortalecido pelos resultados obtidos em ensaios clínicos com dois bloqueadores de canal iónico fracos, a memantina e a amantadina (Figura 3). A memantina foi aprovada em 2002 pela EMEA (Agência Europeia dos Medicamentos) e em 2003 pela FDA, para ser comercializada, respectivamente, na Europa e nos EUA, para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a severa [13-14]. Actualmente, a memantina é comercializada nos EUA e em vários países europeus e de outros continentes (Figura 4). Por outro lado, a amantadina foi aprovada para utilização em terapia de combinação em pacientes com doença de Parkinson [15].

▪ Sítio de ligação da Glicina

O sítio de ligação da glicina foi descoberto por *Johnson e Ascher* em 1987, quando foi demonstrado que a glicina funcionava como estimulante da abertura do canal iónico [16,17].

Logo após essa descoberta os compostos *R-(+)-HA966* e o ácido quinurénico foram os primeiros antagonistas do receptor NMDA a serem classificados como antagonistas do sítio da glicina [18]. Estas estruturas serviram de base para o desenvolvimento de novas moléculas com melhor catividade e selectividade para o receptor NMDA. Substituições no anel heterocíclico do ácido quinurénico deram origem a classes importantes de potentes antagonistas do sítio de

ligação da glicina: 2-carboxi-indoles [19,20], e 2-carboxitetra-hidroquinolinas. Em particular, a fenilureia tetra-hidroquinolina L-689560 é um dos mais potentes antagonistas do sítio da glicina desenvolvidos até à data [21].

Derivados de quinoxalinadionas e de hidroxiquinolonas apresentaram melhor actividade *in vivo* em comparação com antagonistas do sítio de ligação da glicina contendo grupos ácido carboxílico na sua estrutura, possivelmente devido a melhor penetração da barreira hemato-encefálica [22,23]. Na Figura 5 estão representadas as estruturas dos compostos mais potentes desenvolvidos para cada uma destas famílias.

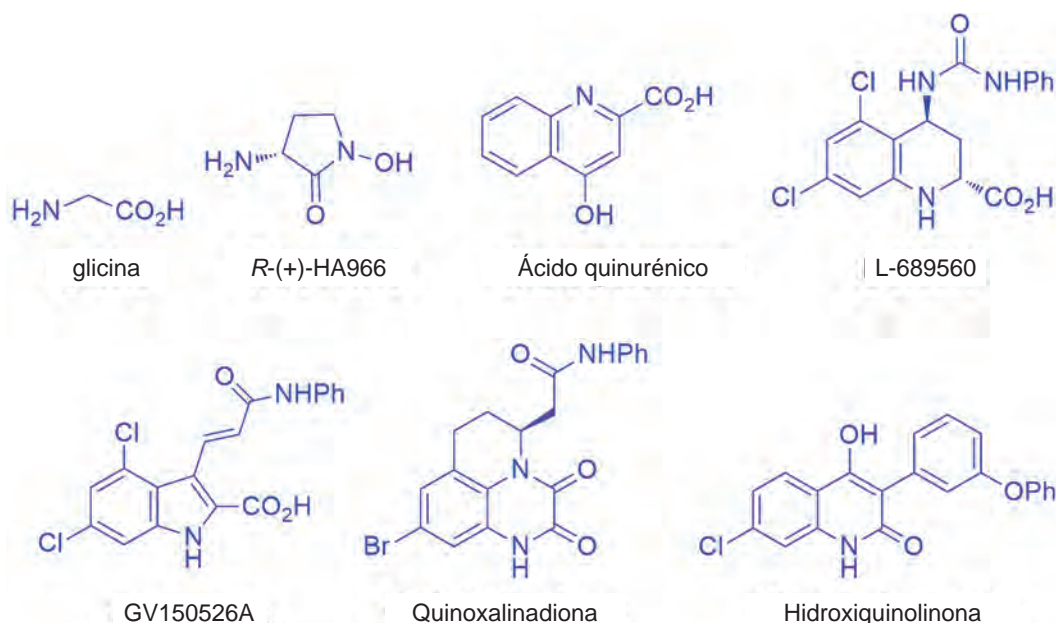


Figura 5 – Compostos que actuam no sítio de ligação da glicina

▪ Sítio de ligação do Glutamato

Os primeiros registos de antagonistas do receptor NMDA que actuam no sítio de ligação do glutamato surgiram no início da década de 80 do século XX, tendo como base o desenvolvimento de compostos (Figura 6) que mimetizavam o seu ligando endógeno, o (S)-glutamato. Todos os compostos desenvolvidos são caracterizados pela presença de pelo menos três grupos com carga, em que os dois grupos ácidos têm uma distância média de 3,5 a 4 Å [24,25]. Em particular, o composto CGS-19755 (Figura 6) chegou a entrar em ensaios clínicos, mas teve que ser retirado devido a efeitos secundários que envolviam alucinações e neurotoxicidade [26].

Estes compostos mostraram ser agonistas selectivos para os receptores NMDA, em relação aos outros dois receptores ionotrópicos de glutamato. No entanto, foram incapazes de discriminar entre diferentes subtipos de receptores NMDA. Por esse motivo, aumentou o interesse no desenvolvimento de compostos que apresentem selectividade para determinadas subunidades de receptores NMDA, sendo a subunidade mais estudada até hoje a GluN2B.

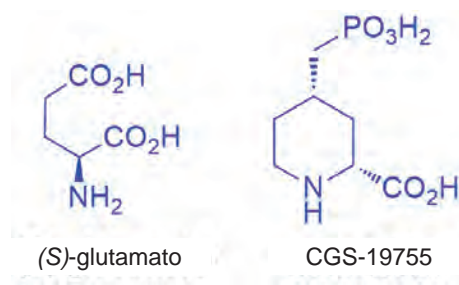


Figura 6 – Estrutura do glutamato e do composto CGS-19755

▪ Inibidores selectivos para a subunidade GluN2B

Nos últimos trinta anos, os avanços farmacológicos no estudo de antagonistas selectivos para receptores NMDA

contendo subunidades GluN2B levou a uma melhor compreensão da função dos receptores NMDA no sistema nervoso central. Enquanto a subunidade GluN1 é expressa virtualmente em todo o cérebro durante a fase de desenvolvimento, a subunidade GluN2B está tipicamente localizada no córtex e hipocampo do sistema nervoso central. Dessa forma, compostos que inibam receptores NMDA contendo subunidades GluN2B apresentam efeitos secundários mais toleráveis que bloqueadores de canal ou antagonistas competitivos de glutamato e glicina que afectam todos os subtipos de receptores NMDA [27]. A inibição da subunidade GluN2B impede a ligação do (S)-glutamato à subunidade, inibindo a abertura do canal iónico. Os compostos mais estudados são o ifenprodil (Figura 7) e os seus derivados (ex: Ro 25-6981 (Roche) e CP-101,606 (Pfizer) que actuam inibindo selectivamente receptores contendo GluN2B [5] [28,29]. Apesar de inicialmente ser um composto muito promissor, o ifenprodil teve que ser retirado de ensaios clínicos devido a efeitos secundários indesejados e baixa biodisponibilidade [30].

▪ À procura de novos antagonistas do receptor de NMDA

Em 2009, foi descrita uma nova classe de antagonistas de receptores NMDA que possuem um núcleo de oxazolidina [31]. Com base nessa informação, decidimos sintetizar uma série de oxazolopirrolidonas, análogos rígidos das oxazolidinas, contendo uma amida que permite o aumento do número de interações com o receptor. O estudo envolveu a síntese de uma série de oxazololactamas enantiopuras (Esquema 1), utilizando (S)-fenilalaninol como indutor quiral. Os produtos finais foram isolados com rendimentos de 70-92% através de uma reacção de ciclocondensação. A actividade inibitória dos compostos sintetizados nos receptores NMDA foi avaliada através da medição da capacidade dos compostos inibirem o aumento de cálcio intracelular, induzida por NMDA, em culturas *in vitro* de neurónios de rato, tendo-se identificado o composto I (Figura 8) com

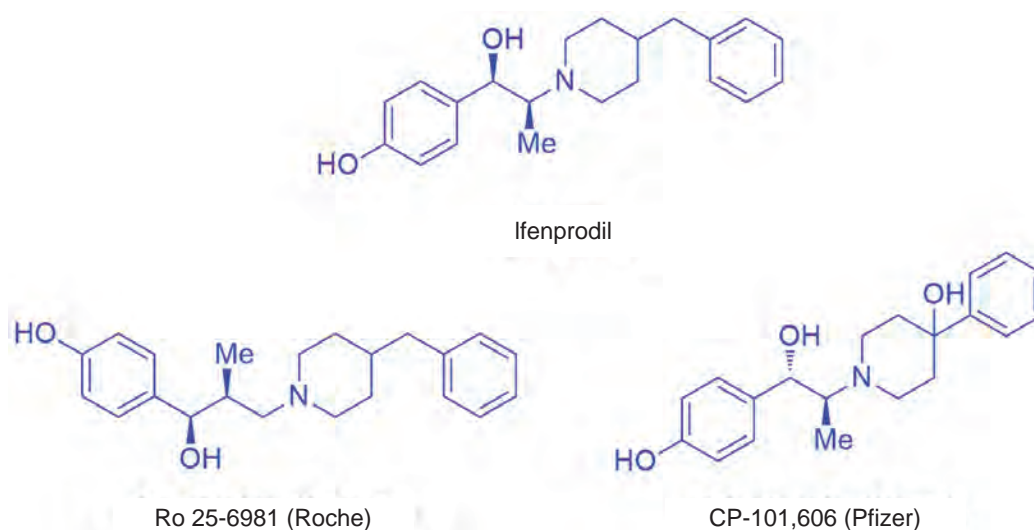


Figura 7 – Antagonistas selectivos para a subunidade GluN2B do receptor NMDA

um valor de IC_{50} superior ao do controlo positivo, a amantadina ($IC_{50} = 92 \mu M$) [32].

No seguimento destes resultados positivos, e tendo em conta que vários compostos derivados de triptofano são activos para o receptor NMDA, decidimos sintetizar uma série de oxazolopiperidonas derivadas de triptofanol e testá-las como antagonistas do receptor de NMDA [33]. Os compostos foram sintetizados, com elevada estereoselectividade, através de uma reacção de ciclocondensação entre triptofanol enantiopuro e δ -oxo-ésteres racémicos ou proquirais [34-38]. De seguida, avaliou-se a actividade inibitória dos compostos sintetizados nos receptores NMDA, tendo-se identificado o composto II (Figura 8, IC_{50} de $63 \mu M$), que mostrou ser 1,5 vezes mais activo que a amantadina, um antagonista do receptor NMDA clinicamente aprovado [33].

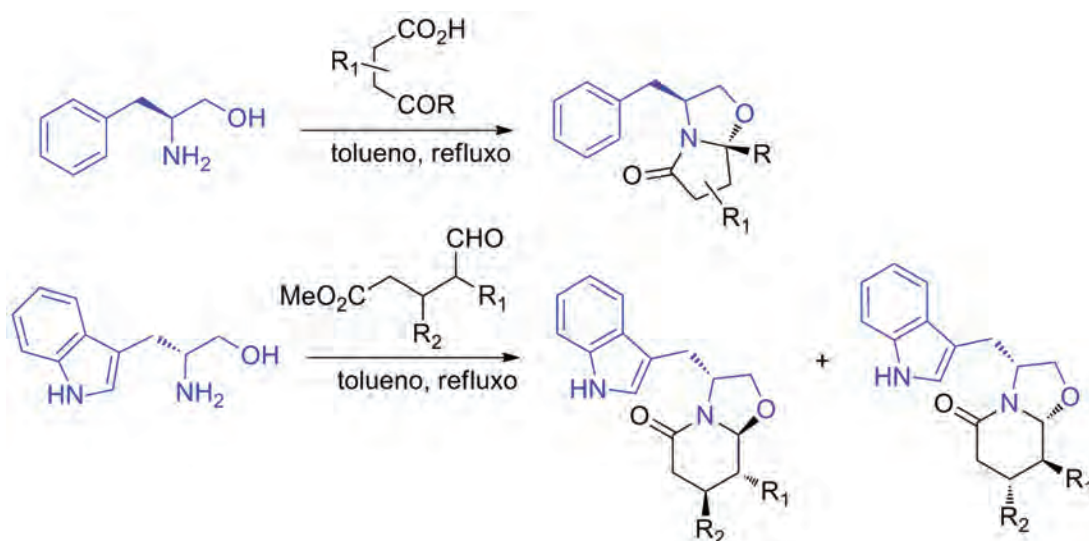
CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vários antagonistas do receptor NMDA têm sido estudados para a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e

acidentes vasculares cerebrais devido às suas propriedades neuroprotectoras. Actualmente é reconhecido na comunidade científica que os antagonistas de receptores NMDA não devem bloquear totalmente a sua actividade, uma vez que a actividade fisiológica destes receptores é essencial para a função normal neuronal.

Apesar de a maior parte dos antagonistas competitivos que avançaram para ensaios clínicos terem apresentado efeitos secundários intoleráveis (alucinações, perdas de memória e problemas motores), existem já no mercado antagonistas não competitivos (ex: os agentes anestésicos fenciclidina e cetamina). Um caso particular de sucesso no desenvolvimento de antagonistas do receptor NMDA foi a aprovação, pela FDA e EMEA, da administração da memantina para reduzir a progressão da doença de Alzheimer em fase avançada [39].

Até agora, o sucesso nesta área de investigação tem sido limitado devido à complexidade da organização molecular destes receptores, tendo apenas sido descrita este ano a estrutura tridimensional do receptor (Figura 9). Esta des-



Esquema 1 – Lactamas enantiopuras sintetizadas

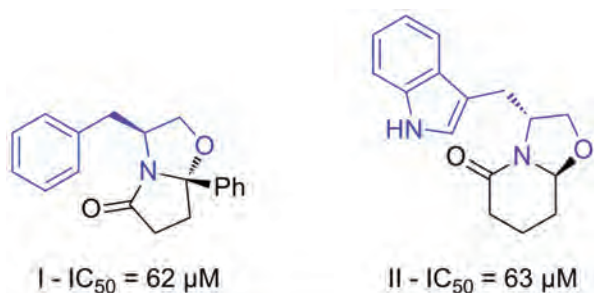


Figura 8 – Compostos que actuam como antagonistas do receptor NMDA

coberta abre portas para o desenvolvimento de novos fármacos com possível aplicação terapêutica no tratamento de doenças neurodegenerativas em que existe uma actividade exacerbada dos receptores NMDA [40].



Figura 9 – Estrutura cristalográfica do recetor NMDA GluN1-GluN2B publicada recentemente na revista *Science* [40]

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação para a Ciência e Tecnologia o financiamento através dos projectos PTDC/QUI-QUI/111664/2009 e PEst-OE/SAU/UI4013/2014.

REFERÊNCIAS

- [1] C.G. Lau, R.S. Zukin, *Nat. Rev. Neurosci.* **8** (2007) 413-426
- [2] D. Stroebel, P. Paoletti, *Nature* **511** (2014) 162-163
- [3] P. Paoletti, J. Neyton, *Curr. Opin. Pharmacol.* **7** (2007) 39-47
- [4] P. Paoletti, C. Bellone, Q. Zhou, *Nat. Rev. Neurosci.* **14** (2013) 383-400
- [5] L. Mony, J.N.C. Kew, M.J. Gunthorpe, P. Paoletti, *Br. J. Pharmacol.* **157** (2009) 1301-1317
- [6] *Phencyclidine (PCP) Abuse: An Appraisal*, in "NIDA Research Monograph 21", M.C. Carreira, R.C. Stillman (ed), National Institute on Drug Abuse, USA, 1978.
- [7] B.A. Chizh, *J. Psychopharmacol.* **21** (2007) 259-271
- [8] M.J. Niciu, I.D. Henter, D.A. Luckenbaugh, C.A. Zarate, D.S. Charney, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **54** (2014) 119-139
- [9] L.-B. Wan, C.F. Levitch, A.M. Perez, J.W. Brallier, D.V. Iosifescu, L.C. Chang, A. Foulkes, S.J. Mathew, D.S. Charney, J.W. Murrough, *J. Clin. Psychiatry* (2014, in press) DOI: 10.4088/JCP.13m08852
- [10] C.E. McKibben, G.P. Reynolds, T.A. Jenkins, *J. Psychopharmacol.* **28** (2014) 955-963
- [11] E.H.F. Wong, J.A. Kemp, T. Priestley, A.R. Knight, G.N. Woodruff, L.L. Iversen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83** (1986) 7104-7108
- [12] M. Yuzaki, A. Miyawaki, K. Akita, Y. Kudo, A. Ogura, H. Ino, K. Mikoshiba, *Brain Res.* **517** (1990) 51-56
- [13] C.G. Parsons, W. Danysz, G. Quack, *Neuropharmacology* **38** (1999) 735-767
- [14] C.G. Parsons, A. Stoffler, W. Danysz, *Neuropharmacology* **53** (2007) 699-723
- [15] F. Ory-Magne, J.C. Corvol, J.P. Azulay, A.M. Bonnet, C. Brefel-Courbon, P. Damier, E. Dellapina, A. Destee, F. Durif, M. Galitzky, T. Lebouvier, W. Meissner, C. Thalamos, F. Tison, A. Salis, A. Sommet, F. Viallet, M. Vidailhet, O. Rascol, *Neurology* **82** (2014) 300-307
- [16] J.W. Johnson, P. Ascher, *Nature* **325** (1987) 529-531
- [17] P.D. Leeson, L.L. Iversen, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 4053-4067
- [18] E.J. Fletcher, J.D. Millar, S. Zeman, D. Lodge, *Eur. J. Neurosci.* **1** (1989) 196-203
- [19] J.E. Huettner, *Science* **243** (1989) 1611-1613
- [20] R. DiFabio, A.M. Capelli, N. Conti, A. Cugola, D. Donati, A. Feriani, P. Gastaldi, G. Gaviraghi, C.T. Hewkin, F. Micheli, A. Missio, M. Mugnaini, A. Pecunioso, A.M. Quaglia, E. Ratti, L. Rossi, G. Tedesco, D.G. Trist, A. Reggiani, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 841-50
- [21] P.D. Leeson, R.W. Carling, K.W. Moore, A.M. Moseley, J.D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A.C. Foster, S. Grimwood, J.A. Kemp, G.R. Marshall, K. Hoogsteen, *J. Med. Chem.* **35** (1992) 1954-1968
- [22] R. Nagata, N. Tanno, T. Kodo, N. Ae, H. Yamaguchi, T. Nishimura, F. Antoku, T. Tatsuno, T. Kato, Y. Tanaka, M. Nakamura, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 3956-3968
- [23] R.W. Carling, P.D. Leeson, K.W. Moore, C.R. Moyes, M. Duncton, M.L. Hudson, R. Baker, A.C. Foster, S. Grimwood, J.A. Kemp, G.R. Marshall, M.D. Tricklebank, K.L. Saywell, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 754-765
- [24] C. Bonaccorso, N. Micale, R. Ettari, S. Grasso, M. Zappala, *Curr. Med. Chem.* **18** (2011) 5483-5506
- [25] R.M. Santangelo, T.M. Acker, S.S. Zimmerman, B.M. Katzman, K.L. Strong, S.F. Traynelis, D.C. Liotta, *Expert Opin. Ther. Pat.* **22** (2012) 1337-1352.
- [26] J. Grotta, W. Clark, B. Coull, L.C. Pettigrew, B. Mackay, L.B. Goldstein, I. Meissner, D. Murphy, L. LaRue, *Stroke* **26** (1995) 602-605

- [27] L. Mony, L. Krzaczkowski, M. Leonetti, A. Le Goff, K. Alarcon, J. Neyton, H.O. Bertrand, F. Acher, P. Paoletti, *Mol. Pharmacol.* **75** (2009) 60-74
- [28] K.K. Ogden, S.F. Traynelis, *Trends Pharmacol. Sci.* **32** (2011) 726-733
- [29] K. Williams, *Curr. Drug Targets* **2** (2001) 285-298
- [30] E. Falck, F. Begrow, E. Verspohl, B. Wunsch, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **88** (2014) 96-105
- [31] F.C.-F. IP, N.Y.-Y. IP, H.-J. Zhu, "New oxazolidine derivatives are *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists useful e.g. to treat e.g. amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, neuropathic pain, stroke, epilepsy and brain trauma", WO2009092324, 2009
- [32] N.A.L. Pereira, F.X. Sureda, M. Turch, M. Amat, J. Bosch, M.M.M. Santos, *Monatsh. Chem.* **144** (2013) 473-477
- [33] N.A.L. Pereira, F.X. Sureda, R. Esplugas, M. Perez, M. Amat, M.M.M. Santos, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24** (2014) 3333-3336
- [34] M. Amat, M.M.M. Santos, O. Bassas, N. Llor, C. Escolano, A. Gomez-Esque, E. Molins, S.M. Allin, V. McKee, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **72** (2007) 5193-5201.
- [35] M. Amat, M.M.M. Santos, A.M. Gomez, D. Jokic, E. Molins, J. Bosch, *Org. Lett.* **9** (2007) 2907-2910
- [36] M.M.M. Santos, *Tryptophan-Derived Oxazolopiperidone Lactams: Valuable Building Blocks for the Enantioselective Synthesis of Piperidine-Containing Alkaloids*, in M.C. Carreira, J. Marco-Contelles (ed), "Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis", Research Signpost, India, 2011, capítulo 3, 69-82.
- [37] M. Pérez, F. Arioli, G. Rigacci, M.M.M. Santos, A. Gómez-Esqué, C. Escolano, P. Florindo, C. Ramos, M. Amat, *Eur. J. Org. Chem.* (2011) 3858-3863
- [38] M. Amat, C. Ramos, M. Perez, E. Molins, P. Florindo, M.M.M. Santos, J. Bosch, *Chem. Commun.* **49** (2013) 1954-1956
- [39] D. Olivares, V.K. Deshpande, Y. Shi, D.K. Lahiri, N.H. Greig, J.T. Rogers, X. Huang, *Curr. Alzheimer Res.* **9** (2012) 746-758.
- [40] E. Karakas, H. Furukawa, *Science* **344** (2014) 992-997.

ACTUALIDADES CIENTÍFICAS

LUZ VISÍVEL PROMOVE CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Em contraste com a grande variedade de sistemas catalíticos que estão disponíveis para controlar a estereoquímica de reacções de cicloadição promovidas termicamente, poucos métodos com eficácia similar existem para o controlo estereoquímico de reacções de cicloadição promovidas fotoquimicamente. Um grande desafio ainda não solucionado na concepção de reacções de fotocicloadição catalíticas enantiosselektivas tem sido a dificuldade de controlar a racemização que ocorre pela fotoexcitação directa de substratos ainda não coordenados ao catalisador.

Um grupo de químicos da Universidade de Wisconsin-Madison, EUA, desenvolveu uma estratégia para a eliminação do problema da racemização em reacções de fotocicloadição [2+2] assimétrica de cetonas α,β -insaturadas, com formação dos correspondentes ciclobutanos, usando um sistema de catalisador duplo, um dos quais um fotocatalisador de um metal de transição que absorve luz visível, e um ácido de Lewis como co-catalisador estereosselektivo. A independência destes dois catalisadores permite maior alcance, maior flexibilidade estereoquímica e melhor eficiência do que os métodos de cicloadição fotoquímicos enantiosselektivos reportados até à data.

"Uma das razões para que este campo tenha falhado até agora é que um único catalisador tinha que fazer ambos os papéis, ou seja, absorver a luz e controlar a quiralidade", referiu Tehshik Yoon, um dos investigadores. "Modificando o catalisador único, alteram-se ambos os efeitos. Ao separar os dois papéis, pode-se fazer todo o tipo de alterações para promover a enantiosselektividade sem diminuir a capacidade do catalisador fotoquímico", concluiu.

Esta técnica pode ser muito importante para os químicos sintéticos que procuram compostos enantiosselektivamente puros, nomeadamente no âmbito do desenvolvimento de fármacos.

(Fontes: <http://www.sciencedaily.com/releases/2014/04/140424143653.htm>; J. Duet *et al*, *Science*, **344** (2014)392-396 doi: 10.1126/science.1251511

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)



ANO INTERNACIONAL DA LUZ 2014 - CALL FOR PAPERS

Envie os seus manuscritos para bquimica@quimica.uminho.pt

Made in Europe for the World

2011. Volume 4. 12 Issues

ISSN print 1864-5631

ISSN electronic 1864-564X

ChemSusChem

- brings together the latest developments in chemistry, energy and materials research for a more sustainable future
- publishes Communications, Full Papers, Reviews, Highlights, Book Reviews and more
- is published monthly
- is a sister of *Angewandte Chemie*

 **WILEY**
ONLINE LIBRARY
wileyonlinelibrary.com



ChemPubSoc
Europe

Impact Factor*:
4.767

*2009 Journal Citation Reports®
(Thomson Reuters, 2010)



Supported by

ACES

For further information and to subscribe
please send an e-mail to:

cs-journals@wiley.com (Americas, Europe, Middle
East and Africa, Asia Pacific)

service@wiley-vch.de (Germany, Austria, Switzerland)

cs-japan@wiley.com (Japan)

www.chemsuschem.org

 **WILEY-VCH**