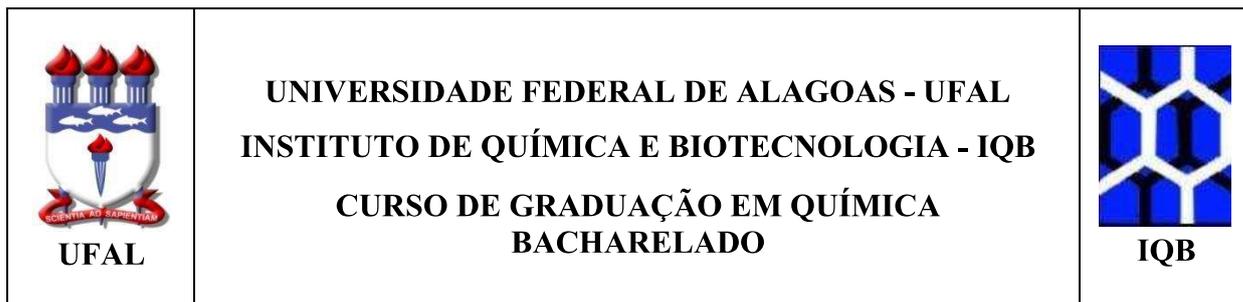


LUCAS FERNANDO DE LIMA COSTA

REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES DA MIRIOCINA DESCRITAS NA
LITERATURA.

Maceió- AL
2021



LUCAS FERNANDO DE LIMA COSTA

REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES DA MIRIOCINA DESCRITAS NA LITERATURA.

Monografia apresentada ao corpo docente do curso de Graduação em Química da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr Ricardo Silva Porto

Maceió-AL
2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

C837r Costa, Lucas Fernando de Lima.

Revisão das principais sínteses da miriocina descritas na literatura / Lucas Fernando de Lima Costa. – 2021.

36 f. : il.

Orientador: Ricardo Silva Porto.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Química: Bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 35-36.

1. Miriocina - Síntese total. 2. Serina C-Pamitoiltransferase. I. Título.

CDU: 547.952



Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)

Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Campus A.C. Simões,
Maceió-AL, 57072-970, Brasil.

www.iqb.ufal.br // Tel: (82) 3214-1384/1189



ATA DE APRESENTAÇÃO E DEFESA DE TCC - IQB

1. Data da apresentação do TCC: 23/02/2021

2. Aluno / matrícula: Lucas Fernando de Lima Costa

3. Orientador(es) / Unidade Acadêmica: Ricardo Silva Porto / IQB

4. Banca Examinadora (nome / Unidade Acadêmica):

<u>Ricardo Silva Porto</u>	(Presidente)	Nota: <u>9,5</u>
<u>Edeildo Ferreira da Silva Junior</u>	(1º avaliador)	Nota: <u>9,5</u>
<u>Dimas José da Paz Lima</u>	(2º avaliador)	Nota: <u>9,5</u>
_____	(3º avaliador)	Nota: _____

5. Título do Trabalho: Revisão das Principais Sínteses da Miriocina Descritas na Literatura.

6. Local: IQB (google meet)

7. Apresentação: Horário início: 14:03 _____ Horário final: _____
Arguição: Horário início: _____ Horário final: _____

8. Nota final: 9,5

9. Justificativa da nota. Em caso de APROVAÇÃO COM RESTRIÇÕES, indicar as principais alterações que devem ser efetuadas no trabalho para que o mesmo venha a ser aprovado.

Em sessão pública, após exposição do seu trabalho de TCC por cerca de 29 minutos, o candidato foi arguido oralmente pelos membros da banca por 56 minutos, tendo como resultado:

APROVADO

APROVADO COM RESTRIÇÕES – mediante modificações no trabalho que foram sugeridas pela banca como condicional para aprovação.

NÃO APROVADO.



Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)

Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Campus A.C. Simões,
Maceió-AL, 57072-970, Brasil.

www.iqb.ufal.br // Tel: (82) 3214-1384/1189



Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da banca, na ordem acima determinada, e pelo candidato:

Maceió, 23 de fevereiro de 2021

Presidente:

F. A. B. L. S. B.

1º Avaliador:

Edilberto Ferreira da Silva Júnior

2º Avaliador:

Dimas José da Paz Lima

3º Avaliador:

Candidato:

Lucas Fernando de Lima. C

REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES DA MIRIOCINA DESCRITAS NA LITERATURA.

MONOGRAFIA DE GRADUAÇÃO

ASSINATURAS:

Lucas Fernando de Lima Costa (Autor)

Prof. Dr. Ricardo Silva Porto (Orientador)

LUCAS FERNANDO DE LIMA COSTA

REVISÃO DAS PRINCIPAIS SÍNTESES DA MIRIOCINA DESCRITAS NA LITERATURA.

Esta monografia de graduação foi julgada adequada para a obtenção do título de Bacharel em química e aprovada em sua forma final pelo professor orientador e pelo Colegiado do Instituto de Química e Biotecnologia (IQB) do Curso de Química da Universidade Federal de Alagoas.

Maceió, 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ricardo Silva Porto (Orientador)

Prof. Dr. Edeildo Ferreira

Prof. Dr. Dimas Lima

AGRADECIMENTOS

A minha família, que sempre me apoiou em todos os momentos durante o percurso da minha graduação.

Ao Professor Edson de Souza Bento, pelos seus ensinamentos e por ter me proporcionado a oportunidade de egresso no NAPRMN

Aos amigos que a iniciação científica me deu, Adilson, Alessandre, Aldir, Lucas, Michelle, Mariel, Prazeres, Raquel, Rosilda, Stephanie que durante todos esses anos sempre me direcionaram e contribuíram para a minha formação.

Ao Professor Ricardo Silva Porto, pelos ensinamentos sobre a síntese orgânica e por acreditar no presente projeto.

Ao Corpo docente do Instituto de Química e Biotecnologia, por todo o conhecimento compartilhado e pelo senso crítico adquirido.

Aos amigos de graduação que tornaram mais fácil essa trajetória, muito obrigado.

*“Everyone that you’ll ever meet knows something
you don’t.”*

(Bill Nye)

RESUMO

A miriocina (ISP-1) é um derivado natural da esfingosina que apresenta atividade inibitória da enzima serina palmitoiltransferase (SPT). A miriocina foi isolada em meados de 1972 utilizando-se do caldo do fungo *Myriococcum albomyces* e *Mycelia sterilia* e teve sua estrutura elucidada em 1973 por meio da técnica de RMN (ressonância magnética nuclear). Em dados publicados recentemente, a miriocina se mostrou potencialmente eficaz no tratamento de doenças cardiovasculares bem como o aumento na capacidade de resposta à insulina. A primeira abordagem sintética com êxito utilizou a D-Frutose como material de partida, sendo necessárias 15 etapas até a obtenção da miriocina. Desde então, diversos métodos estereosseletivos para a síntese da miriocina vêm sendo empregados. O presente trabalho tem como objetivo relatar e descrever as principais estratégias utilizadas na síntese total da miriocina.

PALAVRAS-CHAVE: Miriocina, serina palmitoil transferase, síntese total, ISP-1,

ABSTRACT

Myriocin (ISP-1) is a natural derivative of sphingosine with inhibitory activity to the enzyme Serine Palmitoyltransferase (SPT). Myriocin was isolated in mid-1972 using the broth of the fungus *Myriococcum albomyces* and *Mycelia sterilia*, and its structure was elucidated in 1973 by using NMR (nuclear magnetic resonance). In recently published data, myriocin has been shown to be potentially effective in the treatment of cardiovascular diseases and the increase in the responsiveness to insulin. The first synthetic approach successfully used D-Fructose as a starting material, requiring 15 steps to obtain myriocin. Since then, several stereoselective methods for the synthesis of myriocin have been used. The present work aims to report and describe the main strategies used in the total synthesis of myriocin.

KEY-WORDS: myriocin, serine palmitoyl transferase, total synthesis, ISP-1,

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1 – etapas de início com o 2-desoxi-D-glucitol.....	23
Esquema 2 - Formação do derivado quiral do aminoácido.....	24
Esquema 3 - Formação da miriocina.....	25
Esquema 4 - etapas iniciais com o L-tartarato.....	26
Esquema 5 - formação do esqueleto da miriocina.....	27
Esquema 6 - formação da miriocina pura.....	28
Esquema 7 - formação do análogo 2-epi-miriocina.	29
Esquema 8 - formação do álcool desejado e etapa final da formação da miriocina.....	30
Esquema 9 - Etapa inicial com o ácido benzoico.....	32
Esquema 10 - etapa final da obtenção da miriocina.....	33

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da Esfingosina.....	15
Figura 2 - Estrutura da Miriocina	18
Figura 3 - Publicações envolvendo a Miriocina.	18
Figura 4 - Estruturas da miriocina anidra e triacetato.	20
Figura 5 - Espectro de ^1H do triacetato	20
Figura 6 – ^1H presentes na miriocina de acordo com o ambiente químico.	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - deslocamento químico dos 1H do triacetato por RMN.....	21
Tabela 2 – Metodologias abordadas	34

LISTA DE ABREVIATURAS

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência
DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona
DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica
DIPEA - *N,N*- Diisopropiletilamina
DMAP - 4- Dimetilaminopiridina
DMDO – Dimetildioxirano
DMEAD - Di-2-metoxietil azodicarboxilato
DMF - Dimetilformamida
DMP – Periodinona de dess martin
EDCL - 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HMPA – Hexametilfosforamida
KHMDS - Bis(trimetilsilil)amideto de potássio
LDA – Diisopropil amideto de lítio
MOMCL - Cloreto de metoximetila
MOMOCL - Cloreto de molibdênio
NBS – *N*-Bromossuccinimida
P&D- Pesquisa e desenvolvimento
PFPOH - 2,2,3,3,3-Pentafluoro-1-propanol
PTSH - *p*-Toluenossulfonamida
py – Piridina
RAFTS- Micro domínios de membrana
RMN - Ressonância magnética nuclear
SPT - Serina c-palmitoiltransferase
TBDPS - *terc*-butildifenilsilil
TBDPSCL - Cloreto de *terc*-butil difenilsilano
TEMPO - *N*-Oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
THF – Tetraidrofurano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Síntese orgânica.....	13
1.2. Esfingolipídeos.....	14
1.3. Miriocina	15
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivos geral.....	17
2.2. Objetivos específico	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	18
3.1. Eficácia terapêutica da miriocina	18
3.2. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DA MIRIOCINA.....	19
3.3. SÍNTESE DA MIRIOCINA.....	21
4. PRINCIPAIS ROTAS SINTÉTICAS DA MIRIOCINA.....	22
4.1. SÍNTESE TOTAL DE MIRIOCINA A PARTIR DE 2-DESOXI-D-GLICOSE (YOSHIKAWA et al., 1995).	22
4.2. Alquilação Com C-H Catalisada Por Rh (II) De Du Bois Para Construção De Um Centro Quiral (YAKURA et al., 2017).	25
4.3. Síntese De Uma (E)-Vinilglicina Quaternária Por Alquilação Deconjugativa Assimétrica E Di-Hidroxilação Diastereoseletiva (MARSDEN et al., 2008).	28
4.4. Síntese Total Stereocontrolada De (-)-Miriocina (KAN et al., 2008).	31
5. CONCLUSÃO	34
6. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síntese orgânica

A química é um instrumento fundamental para o desenvolvimento socioeconômico de um país. Tem importante contribuição na descoberta de novos fármacos, produtos agrícolas, matéria prima para aplicações hospitalares e eletrônicas entre outras, cujos benefícios foram plenamente absorvidos pela sociedade. Dentro deste cenário, a indústria farmacêutica é uma das mais lucrativas em razão da busca constante por produtos inovadores. A química está completamente inserida no panorama econômico de qualquer país, por se tratar de área de grande importância econômica, e no Brasil é geradora de milhares de empregos e responsável por parte significativa do PIB. Do ponto de vista econômico, as inovações podem se tornar o diferencial para a competitividade de empresas e países (CORREIA et al., 2002; ARAÚJO, et al., 2018).

A produção de moléculas funcionais, o desenvolvimento de novos processos catalíticos e a descoberta de novas reações químicas também são apontados como desafios de fronteira a serem vencidos. Embora o país possua uma indústria de medicamentos bastante desenvolvida, sua capacidade tecnológica para gerar inovações ainda não é satisfatória, ficando as atividades de P&D basicamente restritas aos setores acadêmicos e públicos de pesquisa (CORREIA et al., 2002; ARAÚJO, et al., 2018).

A síntese orgânica é o ramo da química que estuda a criação e/ou a transformação de substâncias orgânicas, por meio de alterações químicas lógicas e racionais em um determinado substrato. Por meio dessas transformações lógicas, muitos químicos desenvolveram habilidades no manejo das reações para criarem estruturas moleculares complexas (MARKÓ, 2001).

Atualmente, a diferença entre o tempo de uma descoberta científica e a sua aplicação na sociedade, sob forma de um produto tecnológico, foi reduzido significativamente. Entre meados do séc. XIX e o início do séc. XX somente algumas poucas substâncias orgânicas haviam sido obtidas em forma relativamente pura e a determinação de suas estruturas representou um grande desafio para a então emergente Teoria Estrutural. O desenvolvimento da carboquímica, no início do século passado, disponibilizou para os químicos um amplo leque de novas matéria-primas e possibilitou a implantação de indústrias químicas (CORREIA et al., 2002).

O grande avanço experimentado pela síntese orgânica a partir de meados do séc. XX, resultado do avanço experimentado na compreensão dos mecanismos de reação e análise

conformacional, possibilitou uma maior compreensão da reatividade química. A rápida expansão dos métodos espectroscópicos nos anos 60 possibilitou a análise de estruturas químicas de forma não invasiva, fornecendo outra dinâmica ao estudo das reações químicas. Com o avanço da síntese orgânica, os produtos sintéticos começaram a ganhar diversidade e competitividade em relação aos produtos naturais em diversos setores industriais. No setor farmacêutico, atualmente predomina o uso de insumos sintéticos, enquanto o uso de produtos naturais predominou na primeira metade do século passado (CORREIA et al., 2002).

A síntese orgânica tem se desenvolvido de acordo com as necessidades e a curiosidade humana, alguns descobrimentos podem ser considerados como fundamentais no desenvolvimento da química orgânica. Destacam-se as sínteses da uréia por Frederick Wöhler em 1828, e a síntese do corante mauveína por Willian H. Perkin em 1856. O feito de Perkin abriu caminho para o desenvolvimento racional e científico da química medicinal e estabeleceu uma associação entre química orgânica e química medicinal. Uma das definições mais fiéis do que representa a síntese orgânica, dentro de um contexto científico, foi elaborada por E. J. Corey, detentor do prêmio Nobel de Química de 1990: “Um químico sintético é mais que um estrategista com lógica. Ele é um explorador altamente influenciado na arte de especular, imaginar e também criar. Esses elementos dão a ele um toque de artista que dificilmente poderia ser incluído nos compêndios dos princípios básicos de síntese. Esses elementos são reais e extremamente importantes” (CORREIA et al., 2002).

A síntese orgânica se desenvolveu mais rapidamente na segunda metade do séc. XX, devido à descoberta de reações de formação da ligação C-C e ao avanço dos reagentes organometálicos preparados a partir de metais de transição. Ao longo da história muitas sínteses totais de substâncias complexas marcaram o desenvolvimento da área de síntese orgânica, principalmente porque muitas destas sínteses trouxeram à luz novas metodologias (CORREIA et al., 2002).

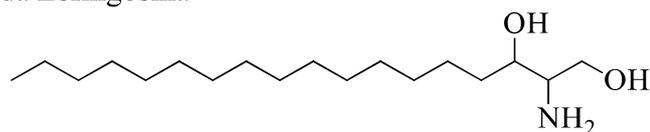
1.2. Esfingolipídios

Esfingolipídios representam uma das maiores classes de lipídios eucariontes. Eles são componentes comuns de membranas e, além de atuar como moléculas de sinalização, tem como uma das características a insolubilidade em água (VELÁSQUEZ et al., 2020). Os lipídios compreendem uma gama de tipos estruturais, com diferentes funções biológicas, sendo constantemente, classificados como de armazenamento ou estruturais. São formados por substâncias anfipáticas, que possuem porções hidrofílicas e lipofílicas, que se organizam como

bicamadas ou micelas em meio aquoso (TINOCO et al., 2015). Os primeiros esfingolípídios foram descobertos por Thudichum em 1880 e desde então mais de 300 tipos já foram identificados. Muitas destas moléculas foram identificadas como sinalizadores celulares cruciais, envolvidas nos processos de regulação do crescimento celular, sobrevivência das células, sistema imune, integridade vascular e epitelial, sendo particularmente importantes nos processos inflamatórios e câncer (TINOCO et al., 2015; Wadsworth et al., 2013).

É possível classificar os esfingolípídios a partir de modificações de uma estrutura básica, que consiste de um aminoálcool (porção hidrofílica) com uma cadeia longa de carbonos (porção lipofílica). Sua estrutura básica apresenta um grupo amina no carbono 2, dois grupos hidroxila nos carbonos 1 e 3 e uma cadeia carbônica composta por 18 átomos, encontrada no esqueleto da Esfingosina (Figura 1), que é o esfingolípídio de forma estrutural mais simples e é precursor de todos os esfingolípídios (TINOCO et al., 2015).

Figura 1 - Estrutura da Esfingosina



Fonte: Autor, 2020.

Esfingolípídios são componentes importantes da bicamada lipídica e contribuem exclusivamente para a estrutura e propriedades funcionais da membrana. Junto com o colesterol, os esfingolípídios formam micro domínios de membrana conhecidos como rafts. O envolvimento dos esfingolípídios com diversas doenças sugere que suas vias metabólicas possam ser consideradas importantes alvos terapêuticos (TINOCO et al., 2020).

1.3. Miriocina

A miriocina é um composto derivado da *mycelia sterilia* e é um potente inibidor da serina palmitoiltransferase, a enzima envolvida na primeira etapa da síntese da esfingosina. A miriocina, sendo inibidora da síntese de ceramida, tem um grande potencial para o tratamento de doenças que são caracterizadas pelo alto nível de ceramida em tecidos afetados, como por exemplo: aretinite pigmentosa (PLATANIA et al., 2019). As ceramidas são uma família dos esfingolípídios que diferem no grupo acila e são intermediários na via de síntese dos esfingolípídeo . As evidências de vários estudos revelaram que a ceramida é um importante mediador da inflamação, e está associado à resistência à insulina e distúrbios metabólicos em

vários modelos animais, bem como em humanos (WOO et al., 2020).

O presente trabalho tem como foco apresentar e descrever as principais sínteses orgânicas para obtenção da miriocina.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos geral

- Apresentar e descrever as principais sínteses presentes na literatura sobre a miriocina.

2.2. Objetivos específico

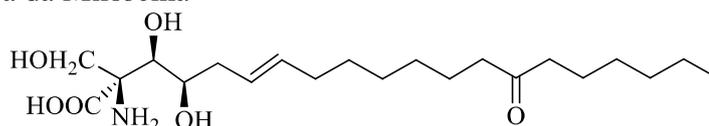
- Realizar o levantamento bibliográfico sobre a miriocina.
- Descrever as metodologias utilizadas para obtenção da miriocina.
- Comparar de forma sucinta as metodologias estudadas.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Eficácia terapêutica da miriocina

A miriocina (Figura 2), também conhecida como termozimocidina ou ISP-1, é um produto natural do tipo esfingosina, inicialmente caracterizado como um metabólito antifúngico dos moldes termofílicos *Mycelia sterilia* e *Myriococcum albomyces* (CHEN et al., 1999). Com fórmula molecular $C_{21}H_{39}O_6N$, a miriocina também é conhecida por apresentar atividade inibitória contra a serina palmitoiltransferase (SPT), uma enzima chave, que catalisa a primeira etapa da biossíntese dos esfingolipídios. Devido a esta atividade, propriedades antiateroscleróticas da miriocina foram também examinadas (MARTINKOVÁ et al., 2012; BONEZZI et al., 2019).

Figura 2- Estrutura da Miriocina

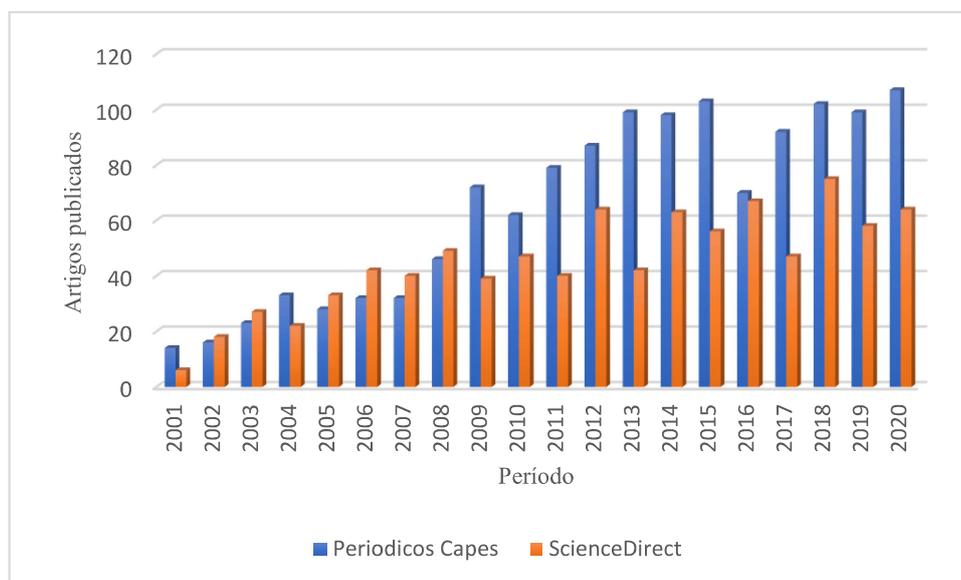


Fonte: Autor, 2021.

A possível eficácia terapêutica da miriocina despertou um interesse neste produto natural, provocando um ressurgimento na investigação sintética e biológica da miriocina e seus análogos (CHEN et al., 1999). Dados publicados anteriormente mostraram que a miriocina, sendo inativadora da SPT, pode ser de uso potencial para o tratamento de doenças cardiovasculares selecionadas, como a aterosclerose. Outros estudos forneceram evidências de que a inibição da síntese de ceramida de *novoo* com miriocina melhorou a homeostase da glicose e aumentou a capacidade de resposta à insulina em todo o corpo em modelos de roedores com diabetes tipo 2. Foi demonstrado que a miriocina reduz além da ceramida do miocárdio o estresse oxidativo. A miriocina é altamente insolúvel na maioria dos solventes aquosos ou orgânicos; seu grupo de cauda é bastante hidrofóbico e o grupo de cabeça polar é densamente funcionalizado (CHEN et al., 1999). O gráfico apresentado na figura 3 reforça a evolução e o grau de interesse apresentado pela comunidade científica, mensurados pelo número de publicações referente ao assunto que tem surgido nas principais plataformas especializadas.

Figura 3- Publicações envolvendo a Miriocina. Fonte: Periódicos capes; ScienceDirect

palavra-chave: Myriocin; Miriocina (Data de acesso: 18/01/2021).



Fonte: Autor, 2021.

Em um estudo publicado recentemente, a miriocina reduziu o peso corporal, melhorou a homeostase da glicose e esteatose hepática reversa na DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) induzida por dieta (KUREK et al., 2015). Além disso, a miriocina teve um efeito inibitório significativo na diminuição do crescimento tumoral em modelo de camundongos. O peso e o volume do tumor foram significativamente reduzidos pela administração intradérmica e intraperitoneal de miriocina em comparação com o controle salino. A maioria dos tecidos tumorais desapareceu nos camundongos que receberam miriocina por via intradérmica em comparação com os do grupo controle (LEE et al, 2012).

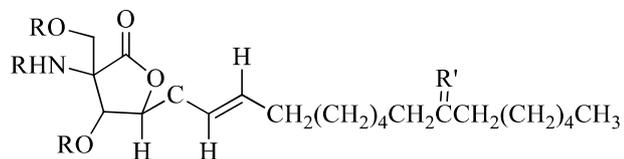
3.2. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DA MIRIOCINA

A miriocina foi isolada por 2 grupos independentes, em 1972 foi isolada do caldo de fermentação do fungo termofílico *Myriococcum albomyces* e *Mycelia sterilia* e do caldo de cultura de *Isalia sinclairii* em 1994 (YAKURA et al, 2017; WADSWORTH et al, 2013). A estrutura da miriocina foi estabelecida como ácido 2-amino-3,4-diidroxi-2-hidroximetil-14-oxoeicos-6-enóico (JUST et al, 1980). A interessante estrutura da miriocina bem como sua notável bioatividade levou a inúmeros estudos sintéticos. Várias sínteses totais da miriocina e seus análogos foram desenvolvidas a partir de diferentes materiais de partida (MARTINKOVÁ et al, 2012).

A estrutura da miriocina foi elucidada em 1973 por BAGLI *et al*, a partir de espectros de RMN (ressonância magnética nuclear) e espectros de massa. Em sua análise, Bagli aqueceu

a miriocina em álcool *terc*-amílico em refluxo durante toda uma noite e em seguida desidratou a miriocina a fim de se obter a miriocina anidra. A miriocina e a miriocina anidra foram acetiladas, gerando o triacetato (Figura 4) com $R = \text{COCH}_3$ e $R' = \text{O}$.

Figura 4- Estruturas da miriocina anidra e triacetato.



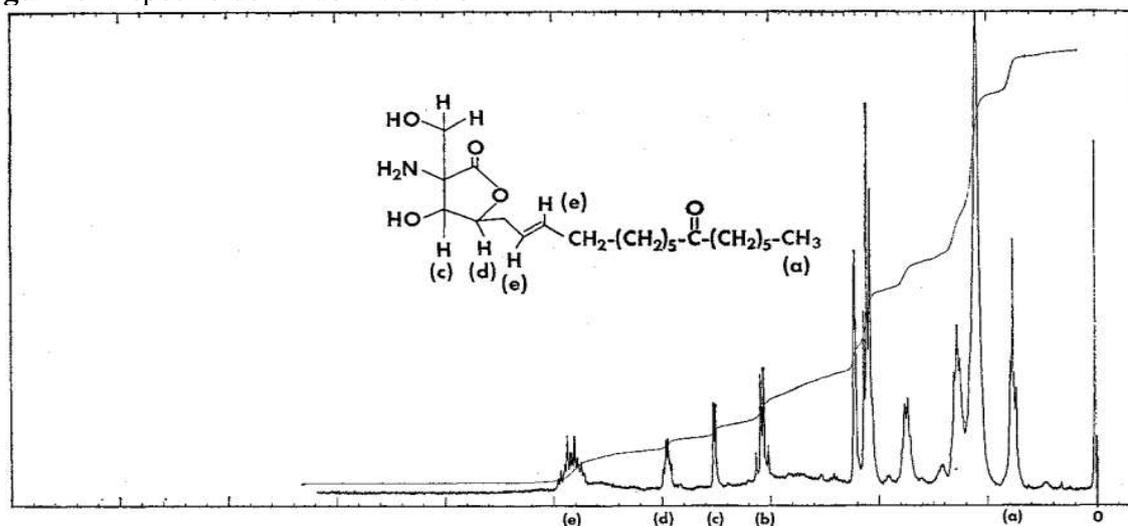
miriocina anidra - $R = \text{H}$; $R' = \text{O}$

triacetato - $R = \text{COCH}_3$; $R' = \text{O}$

Fonte: Adaptado de BAGLI et al., 1973.

Logo após, F. Bagli realizou as aquisições dos espectros de RMN ^1H do triacetato (Figura 5) além da miriocina e da miriocina anidra em espectrômetro operando na frequência de 220 MHz onde foi possível elucidar a estrutura da miriocina

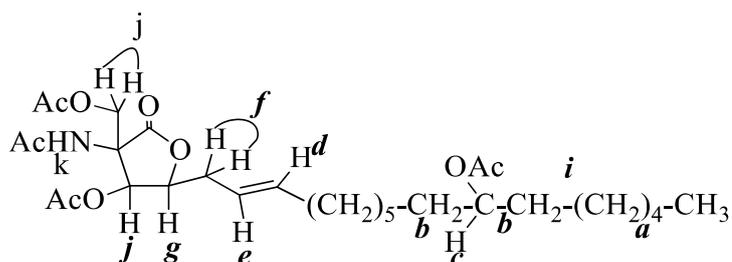
Figura 5- Espectro de ^1H do triacetato



Fonte: BAGLI et al., 1973.

O deslocamento químico (δ) referente a cada H presente na estrutura do triacetato (Figura 6) é apresentado abaixo (Tabela 1).

Figura 6 – ^1H presentes na miriocina de acordo com o ambiente químico.



Fonte: Adaptado de BAGLI et al., 1973.

Tabela 1 - deslocamento químico dos ^1H do triacetato por RMN.

Sinal	δ (ppm)
a	0,86
b	1,47
i	2,09
f	2,37
j	4,5
g	4,7
c	4,84
e	5,25
d	5,65
h	5,74
k	6,2

Fonte: adaptado de BAGLI et al., 1973.

3.3. SÍNTESE DA MIRIOCINA

A primeira abordagem sintética a obter êxito foi alcançada em 15 etapas lineares a partir da D-frutose com o rendimento total de 0,48%, mas o estereocentro quaternário foi instalado por uma reação de strecker na qual o diastereoisômero desejado foi o componente menor em uma mistura 7:2. Vários químicos sintéticos relataram sínteses totais e formais da miriocina, empregando vários métodos para a introdução estereosseletiva de centro quiral, incluindo abertura de epóxido com nucleófilos de nitrogênio, reações aldólicas, éteres de bislactima ou oxazolina, rearranjo de overman de um tricloroacetimidato alílico, hidroximetilação fotolítica de um éter alfa-alcoxicarboxi-cetoxima, resolução cinética enzimática de éster metílico racêmico e alquilação deconjugativa de um desidroaminoácido (YAKURA et al., 2017).

4. PRINCIPAIS ROTAS SINTÉTICAS DA MIRIOCINA

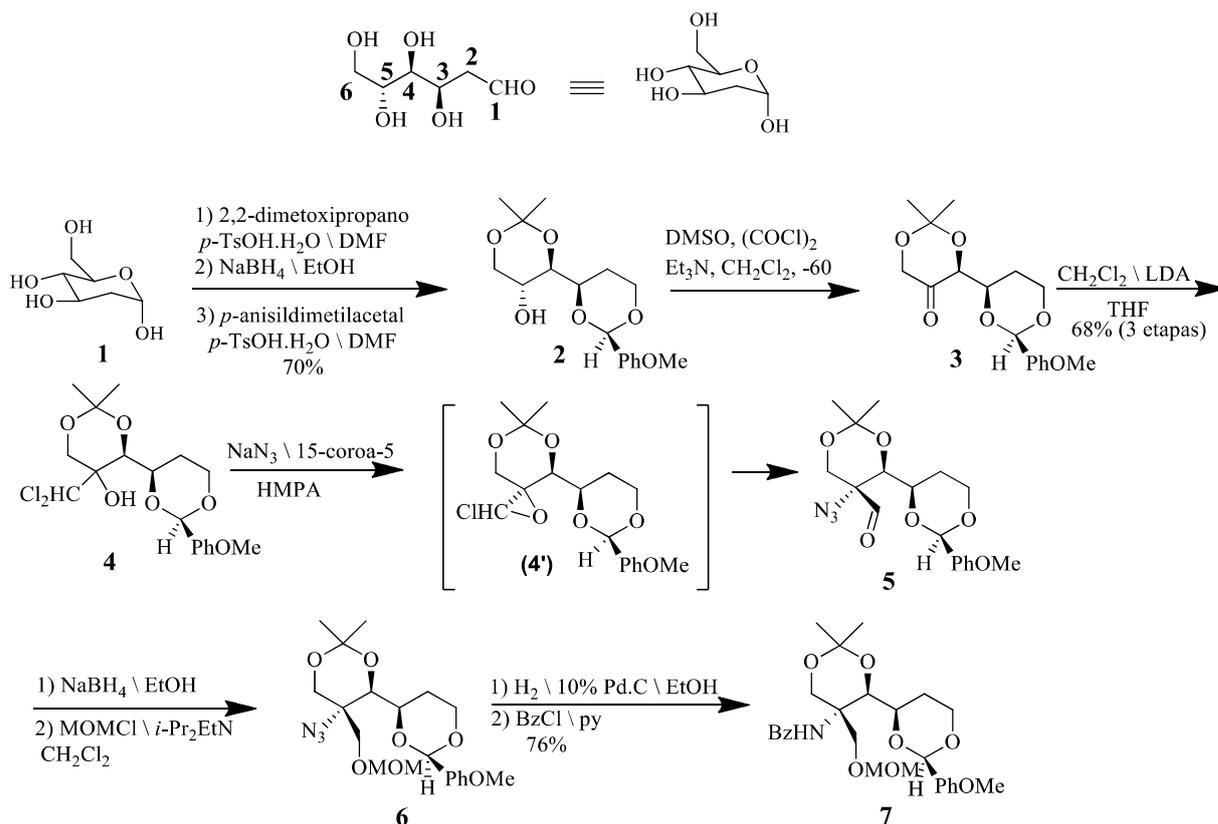
4.1. SÍNTESE TOTAL DE MIRIOCINA A PARTIR DE 2-DESOXI-D-GLICOSE (YOSHIKAWA et al., 1995).

A primeira síntese total da miriocina foi realizada a partir da D-frutose usando uma reação de Strecker na formação do intermediário sintético chave. No entanto, a reação de strecker do derivado de D-frutose ocorreu com baixa diastereosseletividade e o intermediário sintético desejado foi obtido como um produto secundário (YOSHIKAWA et al., 1995). Yoshikawa desenvolveu uma estratégia sintética a partir do 2-desoxi-D-glicose **1** para miriocina **14**, onde centros assimétricos C-3 e C-4 de **1** se correlacionam com C-4 e C-3 da miriocina **14**.

A 2-desoxi-D-glicose foi tratada com 2,2-dimetoxipropano e NaBH₄, seguido por *p*-anissaldeído em DMF na presença de *p*-TsOH.H₂O para fornecer **2** com rendimento de 70%. A oxidação de Swern de **2** forneceu a cetona instável **3** que foi submetida a uma reação de Darzen modificada. O tratamento de **3** com diclorometil-lítio (Diisopropilamida de lítio em diclorometano) a -78° C em THF produziu estereosseletivamente um produto de adição **4**, o que mostrou que a reação de adição ocorreu a partir do lado menos estericamente impedido de **3**.

O tratamento de **4** com azida de sódio (NaN₃) em hexametilfosforamida (HMPA) na presença de 15-coroa-5 como catalisador a 100°C forneceu **5** estereosseletivamente via formação do cloroepóxido nas posições C₅, C₇ e subsequente abertura regioespecífica do anel do cloroepóxido com o ânion azida a partir do lado C α menos estericamente impedido de maneira semelhante à reação de adição de à cetona **3** com um rendimento de 71% (YOSHIKAWA et al., 1995).

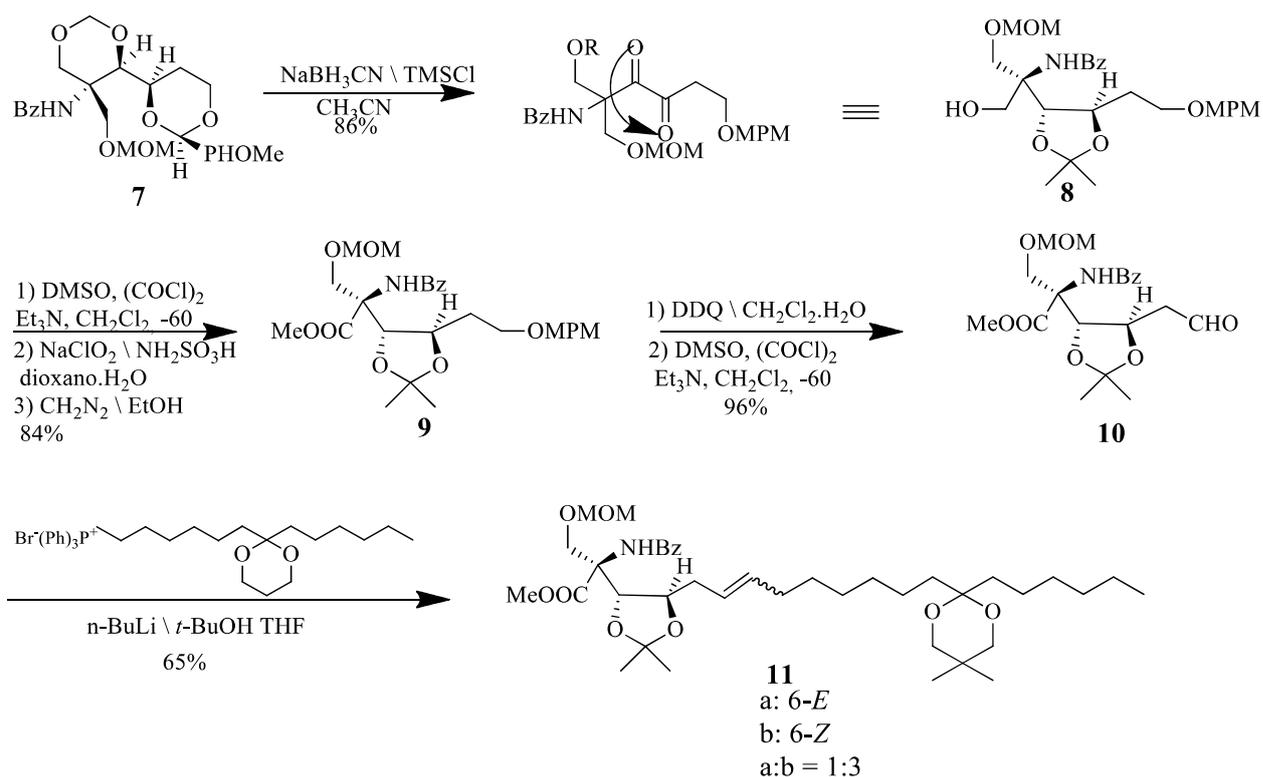
A redução de **5** com NaBH₄ em etanol e tratamento subsequente do produto com cloreto de metoximetil (MOMCl) em diclorometano na presença de *N,N*-diisopropiletilamina produziu **6** de maneira quantitativa (esquema 2). A redução de **6** com hidrogênio paládio 10% sobre carbono em etanol sob atmosfera de hidrogênio seguido da benzoilação com cloreto de benzoíla em piridina resultou em **7** com 76% de rendimento.



Esquema 1 – Formação do intermediário 7

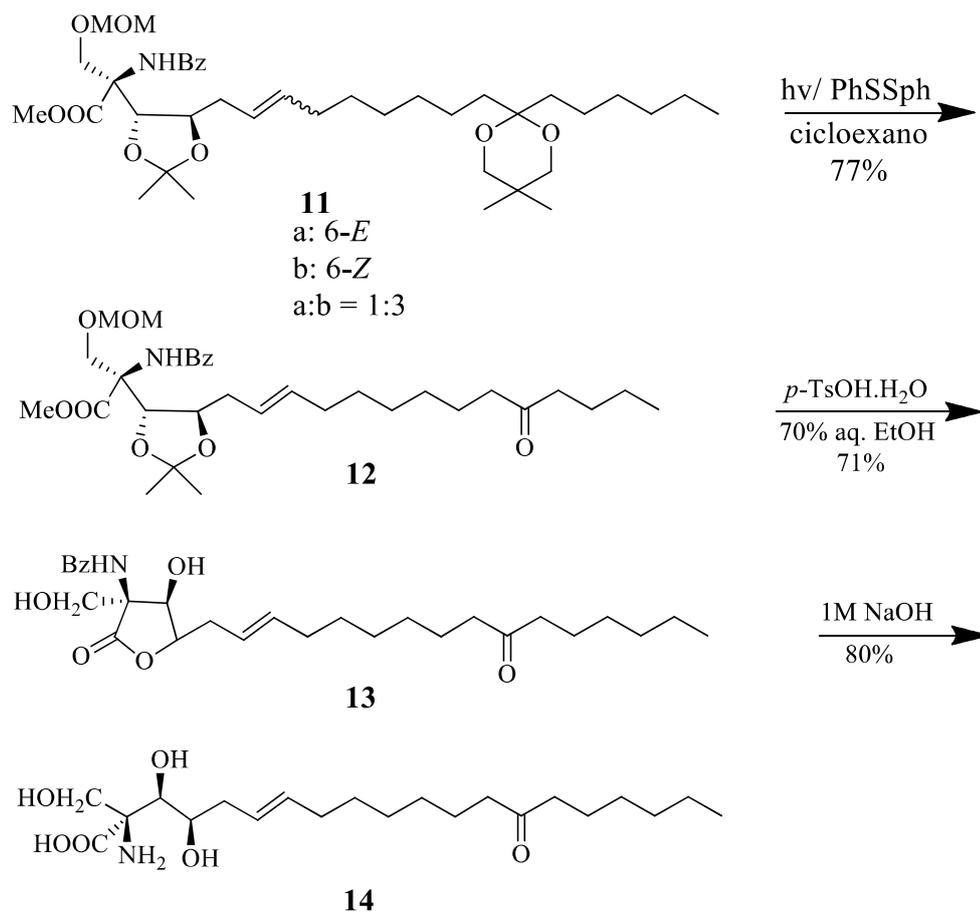
A fim de remover o grupo 1,3-*p*-metoxibenzilideno de 7 foi aplicada a abertura de anel através da redução de abertura do anel do grupo *p*-metoxibenzilideno. O tratamento de 7 com NaBH₃CN (2eq.) e TMSCl (4eq.) em CH₃CN produziu 8 com 86% de rendimento, que foi formado via abertura de anel redutiva regioseletiva do grupo 1,3-*O-p*-metoxibenzilideno para o grupo 1-*O-p*-metoxibenzila e subsequente migração do grupo 4,6-*O*-isopropilideno para as posições 3,4. A oxidação de Swern de 8 resultou no 6-aldeído, que foi tratado com clorito de sódio (NaClO₂) e ácido sulfâmico (NH₂SO₃H) em dioxano-H₂O, seguido de metilação com diazometano para fornecer o derivado aminoácido quiral 9 (YOSHIKAWA et al., 1995).

A desproteção do grupo *p*-metoxibenzila em 9 com 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ) em CH₂Cl₂ seguido por oxidação de Swern forneceu o aldeído 10 que inclui todos os carbonos assimétricos da miriocina 14. O tratamento de 10 com o sal fosfônio, que foi preparado na presença de *n*-BuLi em *t*-BuOH-THF proporcionou o produto de condensação 11 como uma mistura de isômeros *E*-(11a) e *Z*-(11b) em uma proporção de 1:3.



Esquema 2 - Formação do intermediário 11

A isomerização fotoquímica da mistura **11** com lâmpada de mercúrio de alta pressão de 300W na presença de dissulfeto de difenila usando um vaso Pyrex ocorreu com a desproteção do grupo 2,2-dimetil-1,3-dioxano, resultando em uma mistura do isômero *E*-(**12**) como um produto principal e seu isômero *Z*, que foi separado usando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para fornecer **12** com um rendimento de 77%. O tratamento de **12** com *p*-TsOH.H₂O em EtOH a 70% aquoso deu a *N*-benzoilânidro-hidromiriocina **13** através da desproteção dos grupos isopropilideno e metoximetil e subsequente lactonização entre posições 1 e 4. A desproteção e clivagem do anel lactona de **13** com NaOH proporcionaram a formação da miriocina **14** com 5,1% de rendimento total a partir de **1**. Esse método de conversão para miriocina parece ter melhorado o rendimento total em comparação com o rendimento total de 0,48% da D-frutose (YOSHIKAWA et al., 1995).



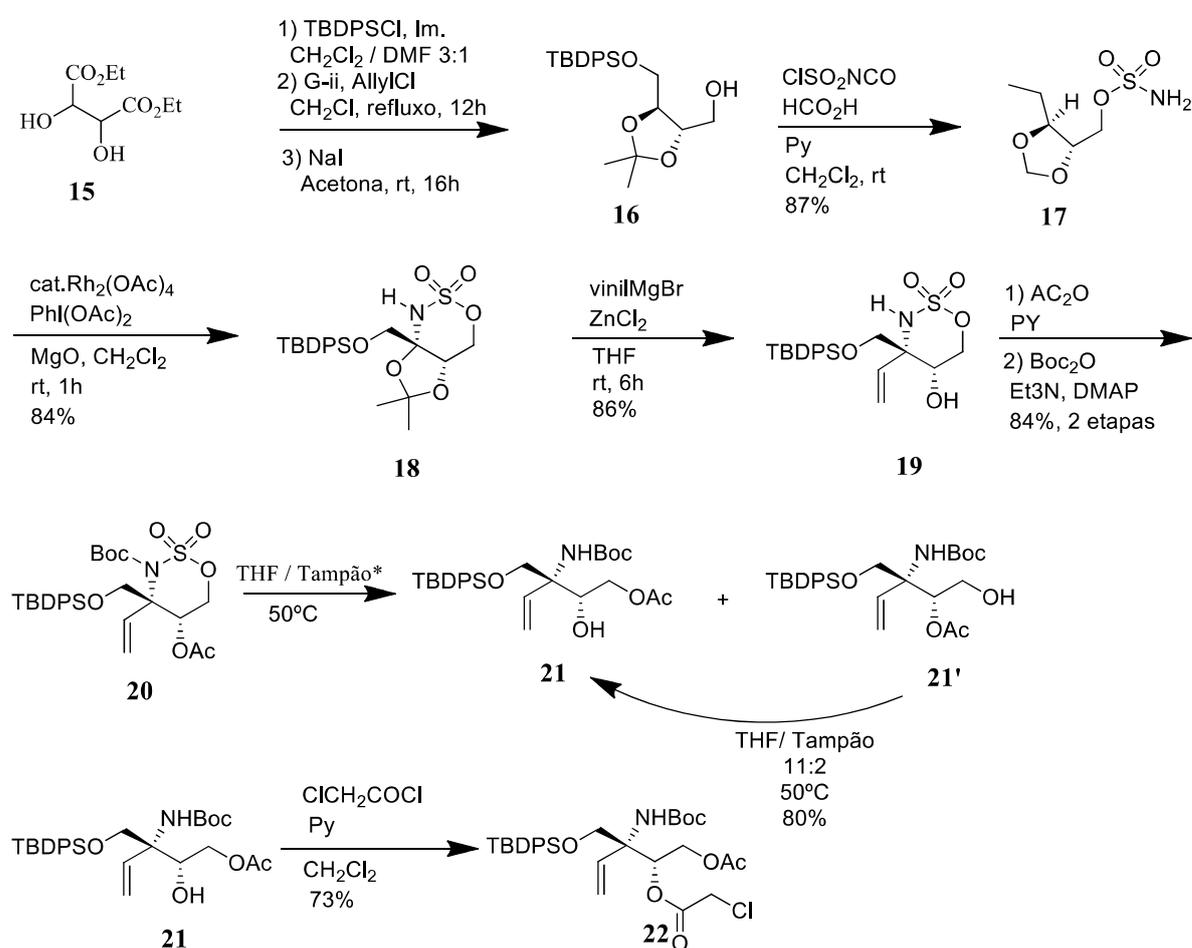
Esquema 3 - Formação da miriocina.

4.2. Alquilação com C-H Catalisada Por Rh (II) De Du Bois Para Construção De Um Centro Quiral (YAKURA et al., 2017).

O L-tartarato de dietila inicial **15** foi convertido no éter mono-*tert*-butildifenilsilil (TBDPS) **16** conhecido de acordo com a literatura. A reação do álcool **16** com clorossulfonilisocianato, ácido fórmico e piridina em diclorometano forneceu o éster de sulfamato **17** com 87% de rendimento. O tratamento de **17** com tetraacetato de dirhódio (II) 1,1 equivalentes de diacetato de feniliodo e 2,3 equivalentes de óxido de magnésio em diclorometano à temperatura ambiente por 1 h forneceu o C-H correspondente ao produto de aminação **18** com um rendimento de 84%. A vinilação de **18** foi realizada de acordo com as condições originais de Du Bois. A reação de **18** com 4,2 equivalentes de brometo de vinilmagnésio na presença de 2,2 equivalentes de cloreto de zinco em THF à temperatura ambiente por 6h produziu **19** como o único produto com 86% de rendimento. Com a construção estereosseletiva do centro quaternário, realizou-se a abertura do anel oxatiazinano de **19** após proteção do grupo OH e NH através da acetilação do grupo hidroxil em **19** seguida

por tertbutoxicarbonilação do grupo amino fornecendo o oxatiazinano protegido **20** com 84% de rendimento para as 2 etapas. O aquecimento de **20** em uma solução THF e tampão (11:2) a 50°C por 24h proporcionam **21** e **21'** com rendimentos de 73% e 23% respectivamente. Para Yakura, tempos de reações mais longos levam a um baixo rendimento do produto desejado devido à decomposição, toda via, a purificação de **21'** sob as mesmas condições de reação resultou na produção de **21** com 80% de rendimento.

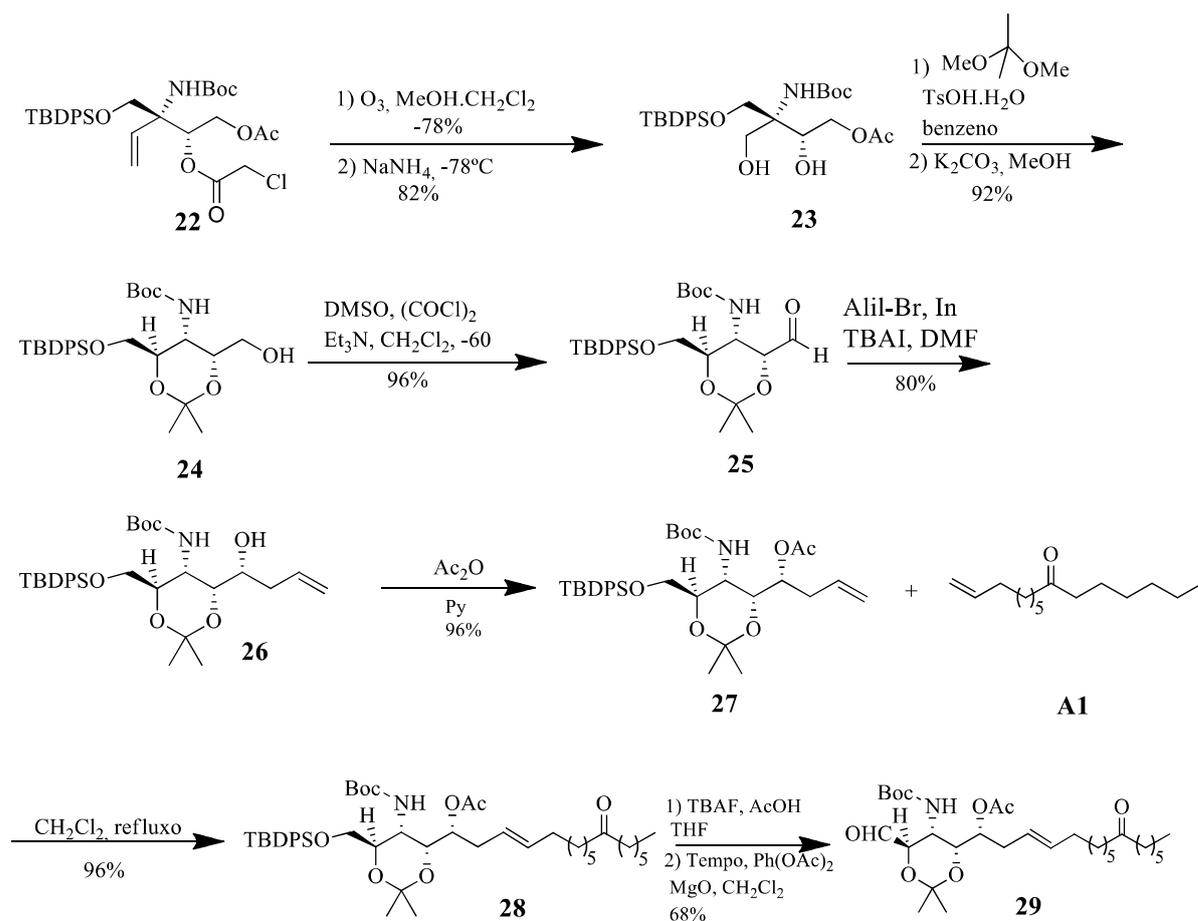
A proteção do grupo OH secundário em **21** com cloreto de cloroacetila e piridina produziu o cloroacetato **22** (YAKURA et al., 2017).



Esquema 4 - etapas iniciais com o L-tartarato.

A ozonólise redutiva de **22** resultou na conversão do grupo vinil em um substituinte hidroximetil e na desproteção do cloroacetil para formação do diol **23** com um rendimento de 82%. Após a proteção do diol como acetonídeo, a metanólise do acetoxi grupo forneceu o álcool **24** com 92% de rendimento. A oxidação de Swern de **24** proporcionou aldeído **25** com

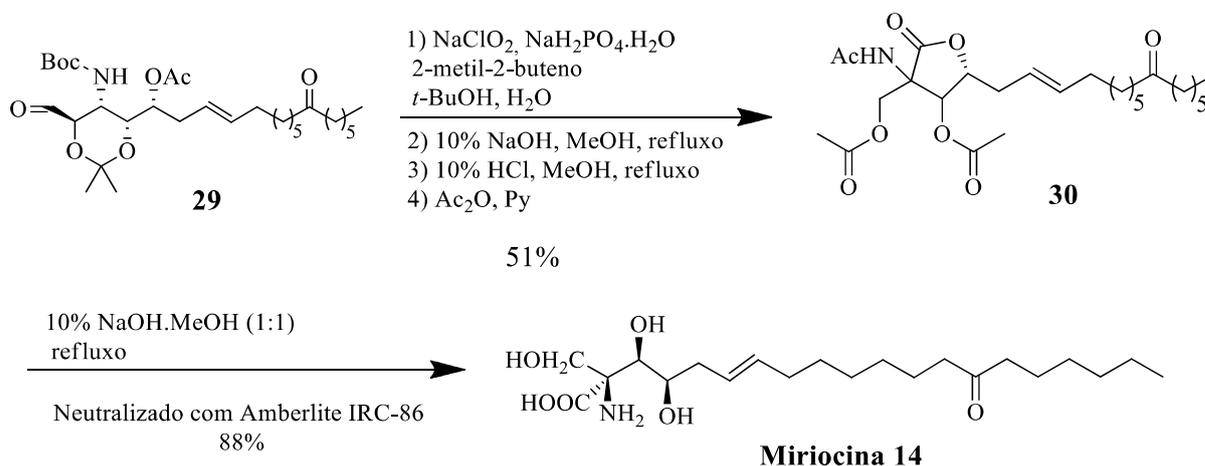
96% de rendimento. O tratamento de **25** com alilbrometo e metal índio na presença de iodeto de tetrabutilamônio em *N,N*-dimetilformamida resultou em **26** como produto principal com um rendimento de 80%. Após a proteção da hidroxila secundária em **26** como um grupo acetoxi, a introdução do grupo alquila de cadeia longa usando a metatase cruzada de Grubbs foi examinada. De acordo com o procedimento relatado por Shibasaki, Kumagai e colaboradores (SHIBASAKI et al., 2011), o alceno **27** foi tratado com 4 equivalentes do alceno **A1** na presença de uma quantidade catalítica do catalisador de Grubbs. Ao usar catalisador de Grubbs de segunda geração em refluxo de diclorometano, obteve-se bons resultados e o produto de acoplamento **28**, que possui todos os carbonos do esqueleto da miriocina, foi obtido com rendimento de 96% após 5,5 h. A desproteção do grupo TBDPS em **28** e subsequente oxidação do grupo hidroxila resultante com 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ e MgO proporcionaram o aldeído **29** (YAKURA et al., 2017).



Esquema 5 - formação do esqueleto da miriocina

A oxidação de **29** para o ácido carboxílico correspondente e desproteção total por hidrólises alcalinas e ácidas sequenciais produziram a miriocina bruta. Como era difícil obter

diretamente miriocina em alta pureza, o produto bruto foi acetilado com anidrido acético em piridina para fornecer a já conhecida gama-lactona **30**. Finalmente, após a saponificação de **30** por neutralização com Amberlite® IRC-86, a miriocina **14** pura foi obtida (YAKURA et al., 2017).



Esquema 6 - formação da miriocina pura.

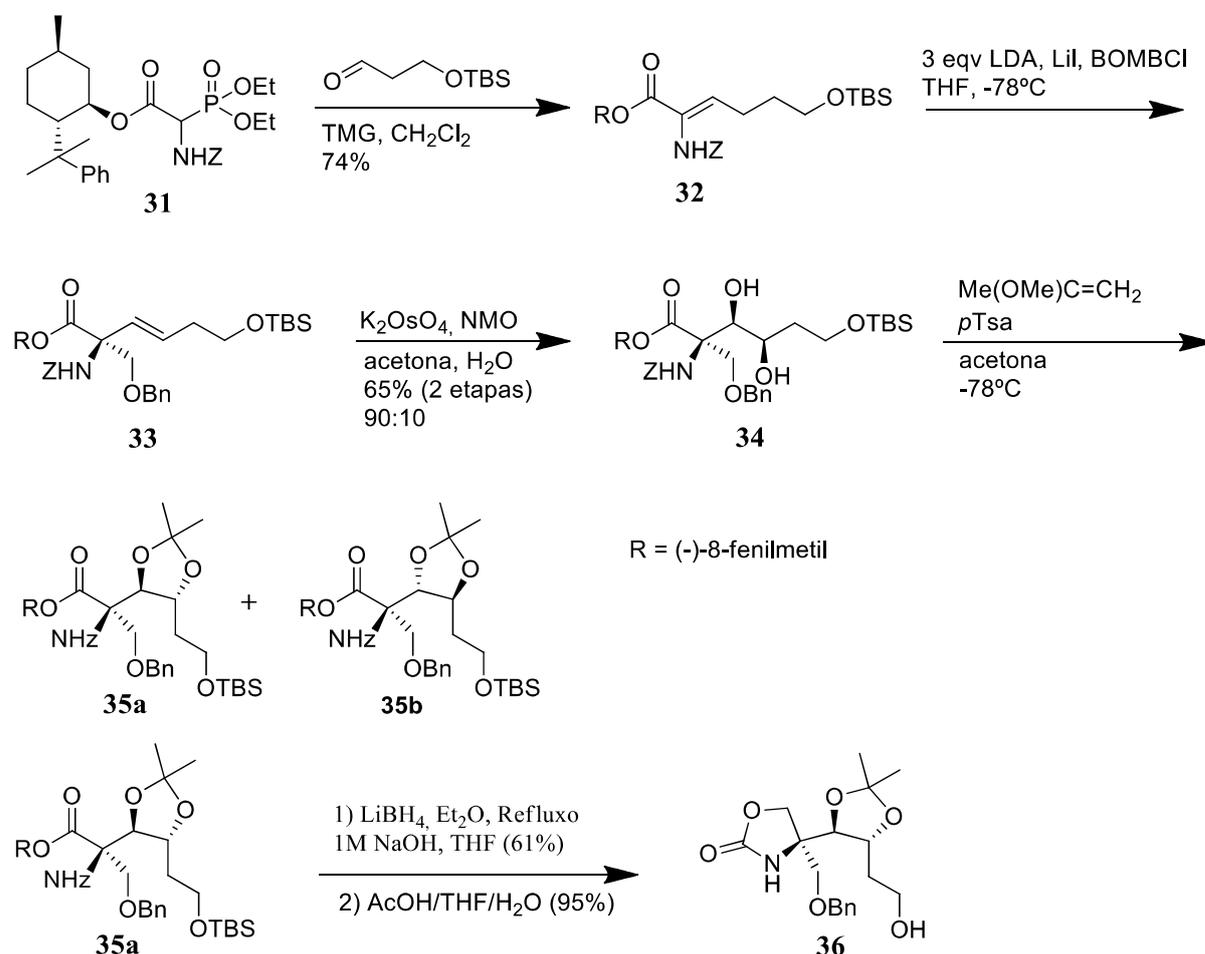
O material sintético exibiu dados espectroscópicos (¹H e ¹³C RMN, e IR) consistentes com os relatados para o produto natural e teve seu ponto de fusão entre 165 ~168° C (YAKURA et al., 2017).

4.3. Síntese De Uma (E)-Vinilglicina Quaternária Por Alquilação Deconjugativa Assimétrica E Di-Hidroxilação Diastereoseletiva (MARSDEN et al., 2008).

Marsden desenvolveu uma estratégia para a síntese do imunossupressor natural miriocina. As principais transformações são a síntese concisa da vinilglicina quaternária **33** usando uma metodologia de alquilação assimétrica deconjugativa e a di-hidroxilação controlada por substrato altamente diastereoseletiva desta olefina para estabelecer a função aminodiol. O primeiro substrato alvo para a alquilação assimétrica foi o desidroaminoácido **32**. Este foi prontamente preparado por meio da condensação do fosfonato **31** por Horner-Wadsworth-Emmons. A alquilação de **32** foi obtida por dupla desprotonação com diisopropilamida de lítio na presença de iodeto de lítio, seguido pela adição de cloreto de benziloximetila (MARSDEN et al., 2008).

O produto alquilado **33** foi formado aparentemente como um único diastereoisômero detectado por RMN ¹H. Deve-se notar que a estereoquímica absoluta esperada dos

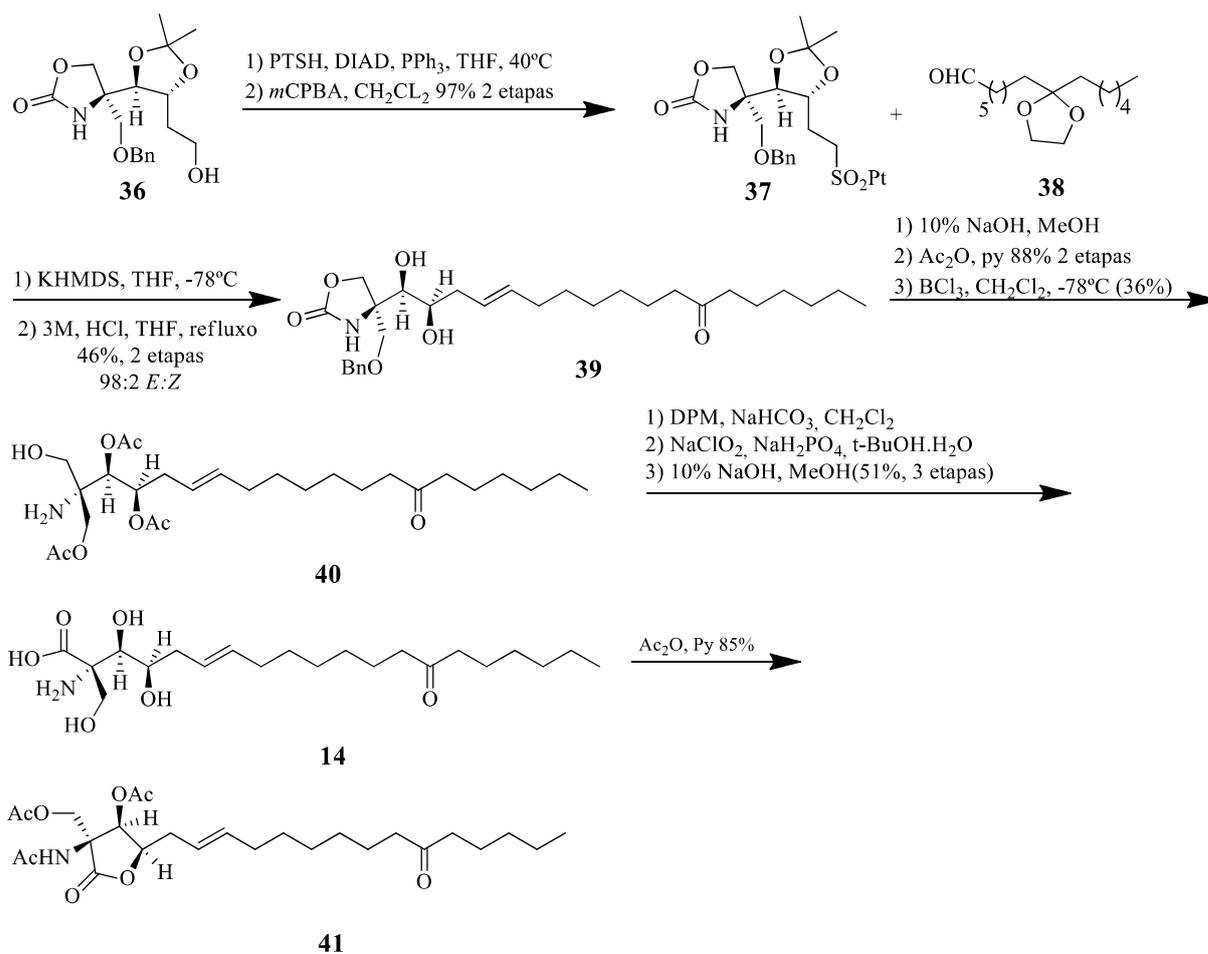
aminoácidos ácido resultante da alquilação de **32** é a oposta a necessária para a miriocina. O composto **33** não pôde ser facilmente purificado e assim foi usado diretamente na reação subsequente de dihidroxilação. A reação de **33** com osmato de potássio sob leves condições de *Upjohn* modificadas deram um efeito altamente diastereoseletivo a reação, fornecendo o diol **34** com 65% de rendimento (para as duas etapas) e uma mistura inseparável 9:1 de diastereoisômeros. A proteção de **34** na forma de um acetonídeo facilitou a separação dos dois diastereoisômeros **35a** (71%) e **35b** (6%) por cromatografia. A relação *syn*-1,2-aminoálcool em **35a** é a mesma encontrada na miriocina. No entanto, a estereoquímica absoluta em **35a** corresponde à do análogo não natural 2-*epi*-miriocina, que foi previamente preparado por Yoshikawa e demonstrado similar a miriocina (MARSDEN et al., 2008).



Esquema 7- formação do análogo 2-*epi*-miriocina.

Para concluir a síntese da miriocina, realizou-se uma inversão formal do centro quaternário assimétrico, em que o substituinte benziloximetil de **35a** forma o ácido carboxílico da miriocina e o carboxilato se torna a cadeia lateral hidroximetil. Esta abordagem tem a vantagem adicional de que **35a**, derivado do auxiliar (-)-8-fenilmentol é prontamente

disponível para fornecer o enantiômero natural da miriocina. A redução do éster em **35a** com borohidreto de lítio seguido da ciclização induzida por base gera uma oxazolidinona estável. A remoção do grupo TBDMS sob condições ácidas leves resultou na formação do álcool **36** com alto rendimento que foi convertido na feniltetrazolil sulfona **37**. A reação de **37** com o aldeído **38** sob as condições anteriormente utilizadas (NaHMDS, THF) deram uma olefinação pouco seletiva (86:14 *E:Z*.) Após a remoção do grupo acetonídeo, a olefina **39** foi isolada como uma mistura de isômeros 92:8, que após recristalização, aumentou para 97:3. Tudo o que restou foi converter o grupo benziloximetil ao ácido carboxílico desejado. Foi necessário ter todas as outras funcionalidades protegidas como ésteres acetílicos/amidas durante a oxidação. A clivagem hidrolítica da oxazolidinona foi seguida de peracetilação e desproteção quimioseletiva do éter benzílico usando tricloreto de boro. O álcool desejado **40** foi obtido com um rendimento de 36% (82% baseado na recuperação de 56% do material de partida (MARSDEN et al., 2008).



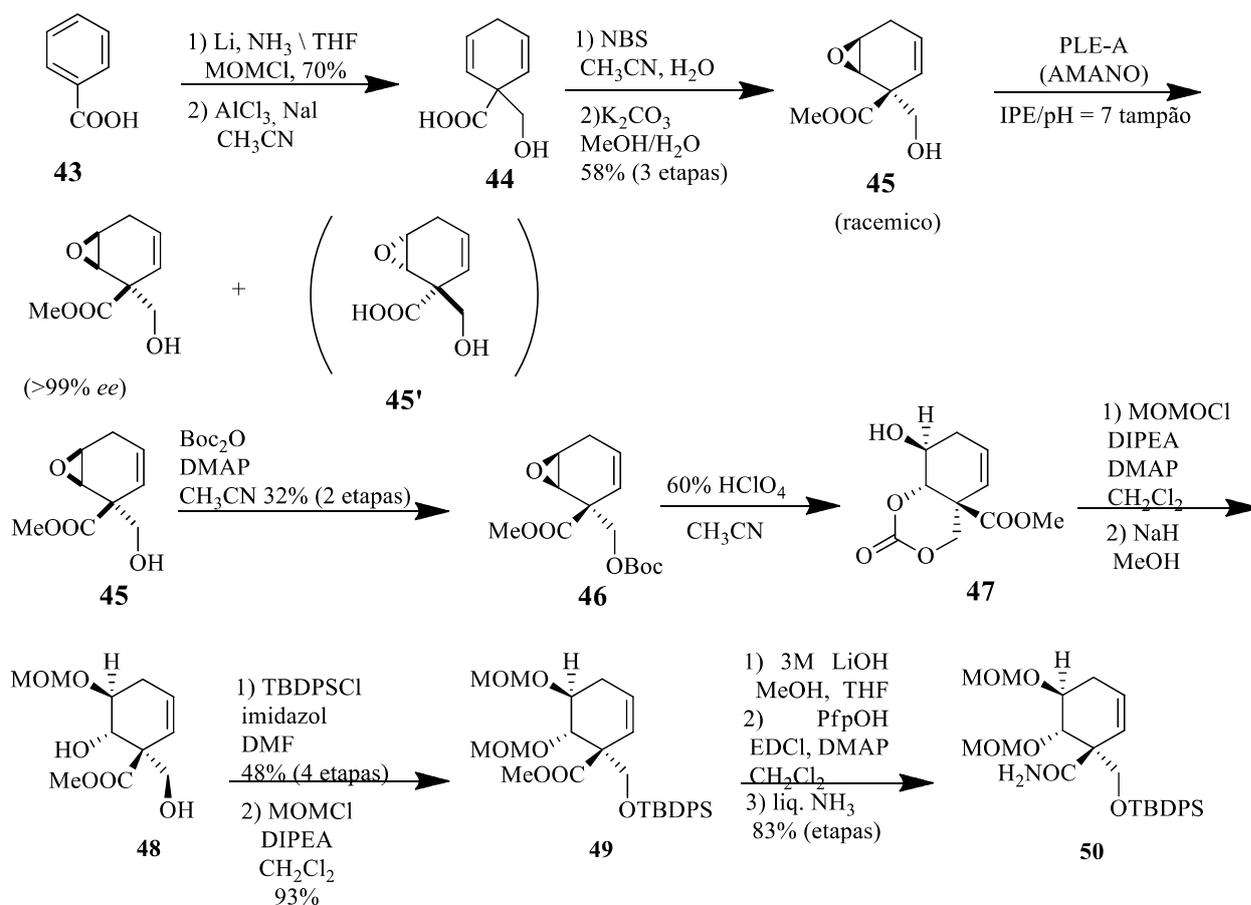
Esquema 8- formação do álcool desejado e etapa final da formação da miriocina.

A oxidação gradual do álcool primário **40** com Periodinana de Dess-Martin seguido de

oxidação de Pinnick forneceu o ácido desejado. Finalmente, a hidrólise dos três ésteres acetato e da acetamida permitiram o isolamento da miriocina **14**. O material possuía dados espectroscópicos, ponto de fusão e rotação óptica de acordo com o relatado na literatura. Como uma confirmação adicional da estrutura, a miriocina foi convertida na peracetil lactona **41**. Novamente, os dados espectroscópicos e rotação óptica, correspondidos os valores conhecidos (MARSDEN et al., 2008).

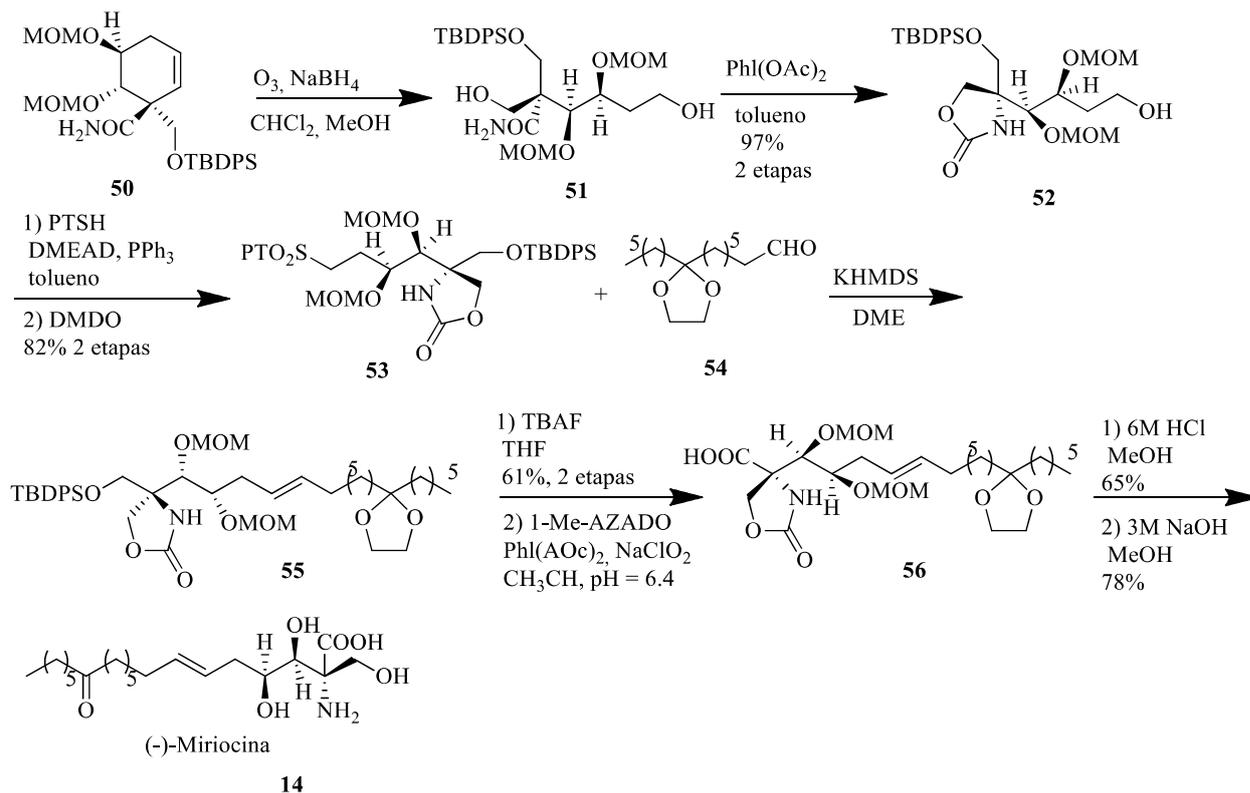
4.4. Síntese Total Estereocontrolada De (-)-Miriocina (KAN et al., 2008).

Kan et al. (2008) prepararam a miriocina a partir do ácido benzóico **43**. O intermediário chave opticamente ativo **46** foi prontamente preparado em seis etapas a partir de **43**, que foi alquilado através do tratamento de **43** com MOMCl em solução de Li e NH₃ líquido. O éter metílico sofreu a clivagem do grupo MOM com AlCl₃ e NaI para fornecer o ácido carboxílico **44**. Após o tratamento de **44** com NBS, a bromolactonização resultou na β-lactona desejada. Sem purificação, a β-lactona foi tratada com K₂CO₃ e MeOH, conduzindo à hidrólise básica da lactona e subsequente formação de epóxido. A conversão para o epóxido enantiomericamente puro **45** foi realizada por hidrólise enzimática. Após o tratamento de **45** racêmico, a hidrólise assimétrica do éster metílico resultou em **45** opticamente ativo (>99% ee). Essa transformação tem uma vantagem: não requer purificação por cromatografia. O composto **45** puro foi obtido por uma extração simples. A conversão ao carbonato desejado **46** foi realizado por tratamento com Boc₂O e DMAP. O carbonato cíclico foi formado pelo tratamento do epóxido **46** com 60% de HClO₄. Uma reação estereoespecífica de abertura de anel forneceu **47** como um único diastereômero. Depois de proteger o álcool secundário com um Grupo MOM, a hidrólise básica do grupo carbonato cíclico de **47** resultou na formação do diol **48**. Após proteger o álcool primário como um derivado do TBDPS e o álcool secundário como éter MOM, a incorporação do átomo de nitrogênio no carbono quaternário foi examinada. O rearranjo de Hofmann deu um excelente resultado para essa transformação, o éster metílico de **49** foi convertido na amida **50** em três etapas, envolvendo hidrólise básica, incorporação de pentafluorofenol (PfpOH) e tratamento com amônia.



Esquema 9 - Obtenção do intermediário 50.

A ligação dupla de **50** foi clivada oxidativamente por ozonólise e tratamento subsequente com NaBH₄ produziu o correspondente diol **51** (KAN et al., 2008). Após o tratamento de **51** com PhI(OAc)₂, o rearranjo de Hofmann desejado ocorreu sem problemas e o anel oxazolidinona de **52** foi formado através do tratamento do isocianato gerado *in situ* com o álcool primário. A condensação de **52** e 1-fenil-1H-tetrazoletiol (PTSH) foi alcançada através de uma reação de Mitsunobu modificada com di-2-metoxietil azodicarboxilato (DMEAD) e PPh₃ mediado por DMDO a oxidação do sulfeto resultou na sulfona desejada **53**. O acoplamento da sulfona **53** e do aldeído **54** foi alcançado por uma reação de Julia-Kocienski, após o tratamento de **53** e **54** com KHMDS, gerando predominantemente o (*E*)-alqueno **55**. Após a desproteção do grupo TBDPS, a transformação do álcool primário em ácido carboxílico **56** foi realizada por meio da oxidação mediada por (1-Me-AZADO), desenvolvida por Iwabuchi e colaboradores. A remoção simultânea dos grupos MOM e cetal de **56** com ácido clorídrico e subsequente hidrólise dos anéis oxazolidinona e lactona com hidróxido de sódio forneceu a (-)-miriocina **14** (KAN et al., 2008).



Esquema 10 - Obtenção da miriocina 14

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi realizado um levantamento bibliográfico acerca das principais rotas sintéticas assimétricas que levaram à obtenção da miriocina, que pode ser obtida através de diferentes rotas sintéticas a partir de diferentes precursores chaves. Entre as sínteses apresentadas, pode-se observar diferentes formas para a construção do estereocentro quaternário (Tabela 2).

É importante ressaltar que o rendimento global não está diretamente ligado ao número de etapas. Dentre as metodologias observadas, a que apresenta a maior eficiência foi a rota proposta por Yakura e colaboradores (2017), enquanto que a rota com menor eficiência foi a propostas por Kan e colaboradores com rendimentos menores em um grande número de etapas. Já rota sintética proposta por Yoshikawa apresentou um aumento no rendimento quando comparado à síntese partindo da D-frutose.

Tabela 2 – Metodologias abordadas

Autor	Etapa chave	Produto	Nº de etapas	Rendimento total
YOSHIKAWA (1995)	reação de Darzen modificada	miriocina	20	5,1%
YAKURA et al., 2017	Alquilação Catalisada Por Rh (II)	miriocina	20	13,2%
MARSDEN et al., 2008	alquilação assimétrica deconjugativa e di-hidroxilação	miriocina / peracetil lactona	20	1,2%
(KAN et al., 2008).	Formação do carbonato opticamente ativo	(-)-miriocina	22	0,71%

Fonte: Autor, 2021.

6. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo.; SANTOS, Victória Laysna dos Anjos.; GONSALVES, Arlan de Assis. Abordagem Didática Para O Desenvolvimento De Moléculas Bioativas: Regra Dos Cinco De Lipinski E Preparação De Heterociclo 1,3,4-Oxadiazol Em Forno De Micro-Ondas Doméstico. **Quim. Nova**, v. 41, v. 1, p. 110-115, 2018.
- BAGLI, Jehan.; KLUEPFEL, Dieter.; ST.-JACQUES, Maurice. Elucidation of Structure and Stereochemistry of Myriocin. Novel Antifungal Antibiotic. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 38, p. 1253-1260, abr., 1973.
- BERHAL, F.; TAKECHI, S.; KUMAGAI, N.; SHIBASAKI, M. Catalytic Asymmetric Amination of N-Nonsubstituted α -Alkoxy carbonyl Amides: Concise Enantioselective Synthesis of Mycestericin F and G. **Chemistry – A European Journal**, v. 17, p. 1915-1921, 2011.
- BONEZZI, Fabiola.; PICCOLI, Marco.; DEI CAS, Michele.; PARONI, Rita.; MINGIONE, Alessandra.; MONASKY, Michelle M.; CARETTI, Anna.; RIGANTI, Chiara.; GHIDONI, Riccardo.; PAPPONE, Carlo.; ANASTASIA, Luigi.; SIGNORELLI, Paola. Sphingolipid Synthesis Inhibition By Myriocin Administration Enhances Lipid Consumption And Ameliorates Pild Response To Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. **Frontiers in Physiology**, v. 10, p. 986, 2019.
- CHEN, James K.; LANE, William S.; SCHREIBER, Stuart L. The identification of myriocin-binding proteins. **Chemistry Biology**, v. 6, n.4, p. 221-235, Abr., 1999.
- CORREIA, Carlos Roque D.; COSTA, Paulo R. R.; FERREIRA, Vitor F. Vinte E Cinco Anos De Reações, Estratégias E Metodologias Em Química Orgânica. **Quim. Nova**, v. 25, n. 1, p. 74-81, 2002.
- JUST, George.; PAYETTE, Daniel R. The synthesis of the (-)-enantiomer of (+)-anhydromyriocin (15). the γ -lactone derived from myriocin (thermozymocidin). **Tetrahedron Letters**, v. 21, p. 3219-3222, 1980.
- KAN, Toshiyuki.; INAI, Makoto.; GOTO, Toshihiro.; FURUTA, Takumi.; WAKIMOTO, Toshiyuki. Stereocontrolled Total Synthesis Of (-)-Myriocin. **Tetrahedron: Asymmetry**, V. 19, P. 2771-2773, dez., 2008.
- KUREK, Krzysztof.; MIKŁOSZ, Agnieszka.; ŁUKASZUK, Bartłomiej.; CHABOWSKI, Adrian.; GÓRSKI, Jan.; ŻENDZIAN-PIOTROWSKA, Małgorzata. Inhibition of Ceramide De Novo Synthesis Ameliorates Diet Induced Skeletal Muscles Insulin Resistance. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 9, 2015.
- LEE, Youn-Sun.; CHOI, Kyeong-Mi.; LEE, Seunghyun.; SIN, Dong-Mi.; LIM, Yong.; LEE, Yong-Moon.; HONG, Jin-Tae.; YUN, Yeo-Pyo.; YOO, Hwan-Soo. Myriocin, a serine palmitoyltransferase inhibitor, supresses tumor growth in a murine melanoma model by inhibiting de novo sphingolipid synthesis. **Cancer Biology Therapy**, v. 13, n. 2, p. 92, jan., 2012
- MARKÓ, István E. The Art of Total Synthesis. **Science**, v. 294, p. 1842-1843, nov. 2001.
- MARSDEN, Stephen P.; JONES, Matthew C. Total Synthesis of the Immunosuppressants Myriocin and 2-epi-Myriocin. **Organic Letters**, V. 10, N. 18, p. 4125-4128, set., 2008.
- MARTINKOVÁ, Miroslava.; GONDA, Jozef.; RASCHMANOVÁ, Jana Špaková.; KUCHAR, Juraj.; JOZEF. KOZÍŠEK. A stereoselective synthesis of an α -substituted α -amino

acid as a substructure for the construction of myriocin. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 23, p. 536–546, 2012.

PLATANIA, Chiara Bianca Maria; CAS, Michele Dei; CIANCIOLO, Simona; FIDILIO, Annamaria; LAZZARA, Francesca; PARONI, Rita; PIGNATELLO, Rosario; STRETTOI, Enrica; GHIDONI, Riccardo; DRAGO, Filippo. Novel ophthalmic formulation of myriocin: implications in retinitis pigmentosa. **Drug Delivery**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 237-243, 1 jan. 2019.

TINOCO, L. W.; FREDI, A. R. O. Esfingolipídios: Metabólitos Bioativos e Modelos para o Planejamento de Fármacos. **Rev. Virtual Quim.**, v. 7, n.4 p. 1384-1401, 2015.

VELÁSQUEZ, MORENO S.D.; TINT, S.H.; TOLEDO, V. Del Olmo.; TORSIN, S.; DE, S.; PÉREZ J.C. The Regulatory Proteins Rtg 1\3govern Sphingolipids Homeostasis in The Human-Associated Yeast *Candida Albicans*. **Cell report**, v.30, p. 620-629, jan., 2020.

WADSWORTH, John M.; CLARKE, David J.; MCMAHON, Stephen A.; LOWTHER, Jonathan P.; BEATTIE Ashley E.; LANGRIDGE-SMITH, Pat R. R.; BROUGHTON, Howard B.; DUNN, Teresa M.; NAISMITH, James H.; CAMPOPIANO, Dominic J. The Chemical Basis of Serine Palmitoyltransferase Inhibition by Myriocin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 135, p. 14276–14285, 2013.

WOO, Chang-Yun; BAEK, Ji Yeon; KIM, Ah-Ram; HONG, Chung Hwan; YOON, Ji Eun; KIM, Hyoun Sik; YOO, Hyun Ju; PARK, Tae-Sik; KC, Ranjan; LEE, Ki-Up. Inhibition of Ceramide Accumulation in Podocytes by Myriocin Prevents Diabetic Nephropathy. **Diabetes & Metabolism Journal**, [S.L.], v. 44, n. 4, p. 581-591, 2020.

YAKURA, Takayuki.; NODA, Narumi.; NAMBU, Hisanori.; UBUKATA, Kana.; FUJIWARA, Tomoya.; TSUGE, Kiyoshi. Total synthesis of myriocin and mycestericin D employing Rh(II) catalyzed C-H amination followed by stereoselective alkylation. **Tetrahedron**, v. 73, p. 868-878, dez., 2017.

YOSHIKAWA, Masayuki.; YOKOKAWA, Yoshihiro.; OKUNO, Yasuhiro.; MURAKAMI, Nobutoshi. Total Syntheses of Myriocin and Z-Myriocin, Two Potent Immunosuppressants, from 2-Deoxy-o-Glucosel. **Tetrahedron**, v. 51, n. 22, p. 6209-6228, mai., 1995.