

## Alcalóides guanidino-terpênicos de *Pterogyne nitens*: isolamento, síntese e atividade antitumoral

Luis O. Regasini<sup>1\*</sup> (PG), Murilo M. Assonuma<sup>1</sup> (IC), Maysa Furlan<sup>1</sup> (PQ), Eliezer J. Barreiro<sup>2</sup> (PQ), Cláudia do Ó Pessoa<sup>3</sup> (PQ), Letícia V. Lotufo<sup>3</sup> (PQ), Vanderlan da S. Bolzani<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> NuBBE – Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais, Dep. Química Orgânica, Instituto de Química, UNESP – Araraquara – SP, <sup>2</sup> Faculdade de Farmácia, UFRJ – RJ, <sup>3</sup> Faculdade de Farmácia, UFC – CE.

\*regasini@iq.unesp.br

Palavras Chave: alcalóides, guanidinas, *Pterogyne nitens*, Fabaceae, antitumoral

### Introdução

Um número reduzido de guanidinas tem sido obtido de vegetais superiores.<sup>1</sup> *Pterogyne nitens* (Fabaceae) é a única espécie do gênero e representa uma fonte de inúmeros alcalóides guanidínicos citotóxicos.<sup>2</sup> Estes apresentam estruturas moleculares simples e expressiva bioatividade, sendo valiosos modelos para estudos de síntese total e de relação estrutural-atividade (REA). Dessa forma, descreve-se o isolamento de três alcalóides inéditos e dois conhecidos (pteroginidina e galegina), bem como a síntese e avaliação antitumoral em linhagens celulares humanas de uma série de 31 análogos.

### Resultados e Discussão

A fração *n*-butanólica proveniente do extrato etanólico das folhas foi submetida à sucessivas CC- fase normal, fornecendo três novos alcalóides (nitensidinas D-F).

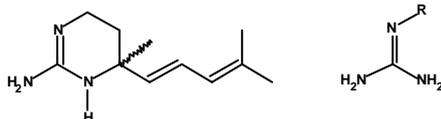
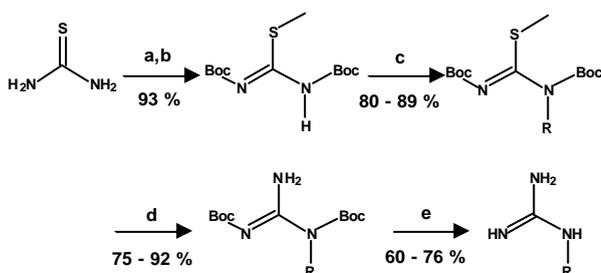
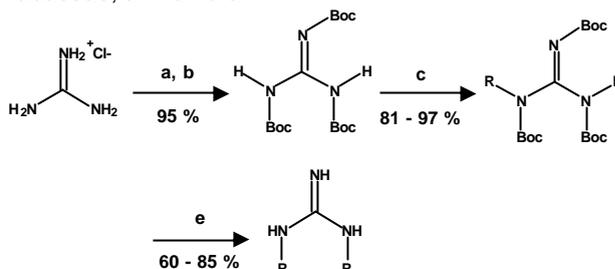


Figura 1. Alcalóides guanidínicos inéditos obtidos das folhas de *Pterogyne nitens* (R = *isoprenila* ou *geranila*)

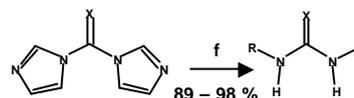
O planejamento retrossintético direcionou o preparo de análogos com variações estruturais em suas duas subunidades: o núcleo guanidínico central e os seus substituintes terpênicos e conseqüentemente, tal estudo inferiu importantes dados de REA.



Esquema 1. Rota sintética para obtenção de guanidinas *N*-monossustituídas (R = *isoprenila*, *geranila*, *farnesila*, *isopentila* ou *benzila*)



Esquema 2. Rota sintética para obtenção de guanidinas *N,N*-dissustituídas (R = *isoprenila*, *geranila*, *farnesila*, *isopentila* ou *benzila*)



Esquema 3. Preparo de análogos oxigenados e sulfurados (R = *geranila*, *isopentila* ou *benzila*, X = O, S ou SCH<sub>3</sub>)

As condições reacionais: **a-** CH<sub>3</sub>I, DMSO; **b-** Boc<sub>2</sub>O, KOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 °C; **c-** R-Br, KOH, Bu<sub>4</sub>NI, DCM:H<sub>2</sub>O (1:1); **d-** NH<sub>4</sub>OH, EtOH:H<sub>2</sub>O (4:1); **e-** CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, refluxo, *p*-dioxano, CC-troca iônica; **f-** R-NH<sub>2</sub>, DCM, 0°C ? ta, mostraram-se eficazes para as transformações planejadas tendo rendimentos moderados a altos. Isoprenilguanidinas mostraram-se mais ativas que geranil ou farnesilguanidinas. As permutas bioisostéricas do núcleo guanidínico pelos grupamentos pseudotiouréia, tiouréia e uréia revelou significativo decréscimo da ação citotóxica. Os análogos benzílicos e isopentílicos apresentaram Cl<sub>50</sub> similar aos derivados terpênicos.

### Conclusões

Os análogos sintéticos mostraram-se potentes agentes antitumorais (Cl<sub>50</sub> abaixo do nível micromolar), com ação superior às guanidinas naturais e doxorubicina (controle positivo), configurando-se como excelentes protótipos para o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos.

### Agradecimentos

FAPESP, Biota – FAPESP, CAPES e CNPQ.

<sup>1</sup> Berlinck, R. G. S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 339.

<sup>2</sup> Bolzani, V. S.; Gunatilaka, A. A. L. e Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **1995**, *51*, 1683.