

Síntese do Produto Natural 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guaia-4,11-dien-6,12-olideo.

Francisco Frederico Pelinson Arantes¹ (PG), Luiz Cláudio Almeida Barbosa^{1*} (PQ), Filipe Faria Rodrigues¹(IC), Célia Regina Álvares Maltha¹ (PQ), Antônio Jacinto Demuner¹ (PQ), José Roberto de Oliveira Ferreira² (PG), Patrícia Costa Marçal² (PG), Manoel Odorico de Moraes² (PQ), Cláudia Pessoa² (PQ). *lcab@ufv.br

¹ Universidade Federal de Viçosa, Av. PH. Rolfs s/n – Viçosa – MG. CEP: 36570-000. Departamento de Química – Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA).

² Universidade Federal do Ceará, Rua Coronel Nunes de Melo- Fortaleza- MG. CEP: 60.430-270. Departamento de Fisiologia e Farmacologia - Laboratório de Oncologia Experimental (LOE).

Palavras Chave: lactona sesquiterpênica, guaianolídeo, síntese, fotoquímica, citotoxicidade.

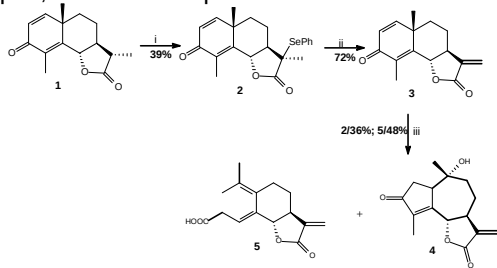
Introdução

As lactonas sesquiterpênicas apresentam um amplo espectro de atividades biológicas^{1,2}, e os guaianolídeos representam um dos maiores grupos dessas lactonas, com cerca de 500 compostos já isolados a partir de diversas fontes naturais. A biodisponibilidade desses compostos é geralmente baixa, e a obtenção de derivados sintéticos é de grande importância para o avanço no estudo das propriedades biológicas dos mesmos. A α -santonina (**1**), um eudesmanolídeo natural disponível comercialmente, constitui um bom material de partida para a síntese de derivados guaianolídeos³.

Dentre os vários guaianolídeos de origem natural reportados na literatura encontra-se o 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guaia-4,11-dien-6,12-olideo (**4**), que se destaca pela citotoxicidade apresentada contra linhagens tumorais humanas⁴. Embora o isolamento desse composto já tenha sido descrito⁴, não há nenhum relato de sua síntese na literatura. Portanto, o objetivo desse trabalho foi sintetizar o guaianolídeo **4** e avaliar a atividade citotóxica contra as linhagens tumorais HL-60 (leucemia), SF-295 (sistema nervoso central) e HCT-8 (colon).

Resultados e Discussão

A lactona sesquiterpênica **4** foi sintetizada a partir da α -santonina, numa sequência de três etapas, conforme Esquema 1.



Esquema 1: i) LDA, PhSeCl, THF, -78°C, 3h; ii) H₂O₂, AcOH, THF, 0°C, 2h; iii) h ν , AcOH/H₂O 1:1 v/v, 21h.

A reação da α -santonina (**1**) com diisopropilamido de lítio (LDA), produzido *in situ*,

seguida pela captura do organolítio com cloreto de fenil selênio produziu o composto 3-oxo-7 α H,6 β H,11-(fenilselenil)-eudesma-1,4-dien-6,12-olideo (**2**) com rendimento de 39%. Em seguida, a reação com peróxido de hidrogênio resultou na formação do 3-oxo-7 α H,6 β H-eudesma-1,4,11-trien-6,12-olideo (**3**) com rendimento de 72%. A irradiação do composto **3** com luz UV proveniente de uma lâmpada de alta pressão (125 W), utilizando-se como solvente a mistura ácido acético/água 1:1 v/v, produziu a lactona **4** com rendimento de 36%. Essa reação também produziu o ácido 11,13-dehidroisofotossantonico (**5**) com rendimento de 48%. As estruturas de todos os compostos foram confirmadas por meio das espectroscopias no IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectrometria de massas.

A citotoxicidade da lactona **4** foi avaliada contra as linhagens tumorais HL-60 (leucemia), SF-295 (sistema nervoso central) e HCT-8 (colon). Os resultados mostraram que a lactona **4** exibiu citotoxicidade contra as linhagens tumorais testadas, com valores de IC₅₀ de 5,70, 10,30 e 8,30 μ M, respectivamente.

Conclusões

O 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guaia-4,11-dien-6,12-olideo (**4**), produto natural descrito na literatura⁴, foi sintetizado a partir da α -santonina. A metodologia desenvolvida poderá ser utilizada para o preparo de novos derivados guaianolídeos, e assim avançar no estudo farmacológico dessa classe de compostos.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPEMIG.

¹ Arantes, F. F. P., Barbosa, L. C. A., Alvarenga, E. S., Demuner, A. J., Bezerra, D. P., Ferreira, J. R. O., Costa-Lotufo, L. V., Pessoa, C. e Moraes, M. O., *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3739.

² Barbosa, L. C. A., Costa, A. V., Piló-Veloso, D., Lopes, J. L. C., Hernandez-Terrones, M. G., King-Diaz, B. e Lotina-Hensen, B., *Z. Naturforsch* **2004**, *59*, 803.

³ Barges, V., Blay, G., Cardona, L., García, B., Pedro, J. R., *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1703.

⁴ Zhang, S., Zhao, M., Bai, L., Hasegawa, T., Wang, J., Wang, L., Xue, H., Deng, Q., Xing, F., Bai, Y., Sakay, J.; Bai, J., Koyanagi, R., Tsukumo, Y., Kataoka, T., Nagai, K., Hirose, K. e Ando, M., *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1425.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.