

Preparação de Ésteres e Metanonas Análogas à Fenstatina com Potencial Antitubulínico.

Camila Santos Suniga Tozatti (PG)^{a*}, Rejane G. D. Khodyuk (IC)^a, Edson dos A. dos Santos (PG)^a, Marcos S. do Amaral (PQ)^b, Dênis P. de Lima(PQ)^a

*milasuniga@yahoo.com.br

^aDepartamento de Química, CCET / Campo Grande-UFMS; ^bDepartamento de Física, CCET / Campo Grande-UFMS

Palavras-Chave: *combretastatina A4, antitubulínico, metanonas, ésteres.*

Introdução

A Combretastatina A4 ou CA4 (1) é um composto capaz de interromper o processo de divisão celular pela inibição da polimerização dos microtúbulos. Estas substâncias agem destruindo o endotélio do tumor, resultando na morte das células por falta de oxigênio e nutrientes; elas também bloqueiam o transporte de sangue para novos capilares, causando a estabilização do tumor [1]. A CA4 pode ser encontrada como um produto natural isolado da casca da árvore africana *Combretum cafrum* (Combretaceae), a CA4 diminui a vascularização abaixo de um décimo da tolerância máxima por dose, e tem sido combinada com outras terapias ou utilizada de forma única [2]. A fenstatina (2) descoberta por acaso por Pettit e colaboradores em 1998 é um análogo da combretastatina e apresenta atividade antitubulínica comparável com CA4 e atividade citotóxica ligeiramente menor [3].

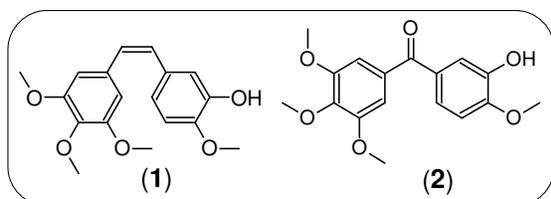


Figura 1. Estrutura da CA4 (1) e Fenstatina (2).

Resultados e Discussão

Neste trabalho elaboramos rotas de síntese para compostos análogos à Fenstatina. Os compostos 3-5 foram obtidos através de reação de Friedel-Crafts descrita por Cushman e colaboradores [4]. Os compostos 6-8 foram obtidos através de reações de esterificações e posterior rearranjo de Fries utilizando AlCl₃ anidro e aquecimento a 140°C [5]. E todos os ésteres foram sintetizados em meio aquoso básico, a temperatura ambiente e partindo-se do respectivo cloreto de ácido e fenol.

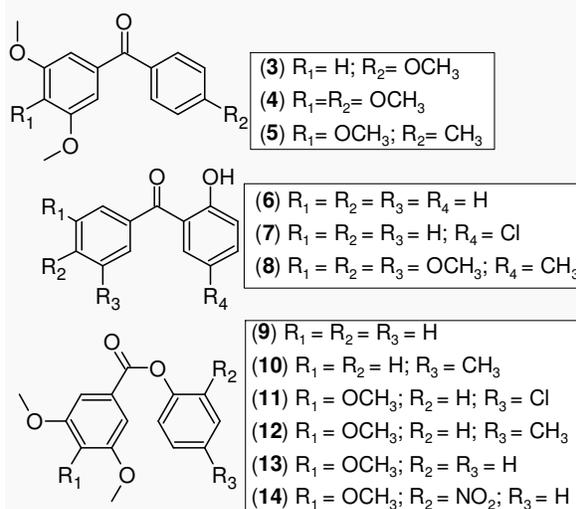


Figura 2. Substâncias sintetizadas e análogas à fenstatina.

Conclusões

As reações de esterificação e de preparação de cetonas através da reação de Friedel-Crafts apresentaram bons rendimentos e os análogos 3-5 e 9-14 foram obtidos através de poucas etapas. Os compostos de 4-6 apresentaram rendimentos mais baixos, entretanto a reação é útil para a preparação de α-hidroxicetonas. Neste contexto, espera-se obter bons resultados quanto à atividade antitubulínica dos compostos sintetizados.

Agradecimentos

Capex e Propp-UFMS

¹ LAWRENCE, N. J., RENNISON, D. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. **2001**, 11, p.51-54.

² LIPPERT, J. W. Bioorganic e medicinal chemistry. **2006**, 15, p.605-615.

³ PETTIT, G. R., TOKI, B. *et al.* Journal of Medicinal Chemistry.1998, 41, p.1688-1695.

⁴ CUSHMAN, M., NAGARATHANAM, D., GOPAL, D., HE, HU-M., LIN, C. M., HAMEL, E., Journal of Medicinal Chemistry. **1992**, 35, p.2293.

⁵ ROY, H. N. e MAMUN, A. H. Synthetic Communications, **2006**, 36, p.2975-2981.