

## Estudo semissintético de *trans*-desidrocrotonina para obtenção de diterpenos bioativos do tipo clerodano

Maria Aparecida M. Maciel<sup>1\*</sup> (PQ), Breno Almeida Soares (PG)<sup>1</sup>, Rosane Nora Castro<sup>2</sup> (PQ), Luan Silveira Alves de Moura (IC)<sup>1</sup>, Carlos R. Kaiser (PQ)<sup>3</sup>, Adailton J. Bortolluzzi (PQ)<sup>4</sup>, Andressa Esteves-Souza (PQ)<sup>2</sup>, Aurea Echevarria (PQ)<sup>2</sup> e-mail: [mammaci@hotmai.com](mailto:mammaci@hotmai.com)

<sup>1</sup>Centro de Ciências Exatas e da Terra, Departamento de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN; <sup>2</sup>Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ; <sup>3</sup>Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, RJ; <sup>4</sup>Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC

Palavras Chave: *trans*-desidrocrotonina, *trans*-crotonina, *Croton cajucara*, síntese

### Introdução

*Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae), uma espécie medicinal nativa da região Amazônica do Brasil, representa um recurso terapêutico alternativo para tratamento de várias doenças<sup>1</sup>. O metabólito majoritário *trans*-desidrocrotonina (DCTN), isolado das cascas do caule deste *Croton* encontra-se correlacionado com grande parte das propriedades medicinais desta planta<sup>1</sup>. Neste trabalho, o diterpeno tipo 19-*nor*-clerodano DCTN teve sua estrutura química modificada possibilitando a formação de derivados clerodânicos (Figura 1).

### Resultados e Discussão

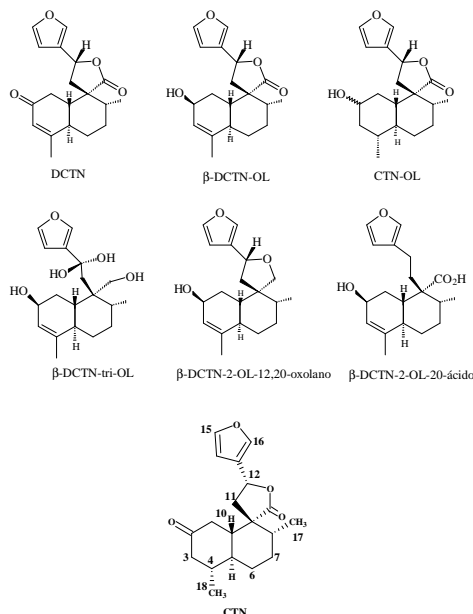
A redução catalítica (RC) da DCTN foi realizada de acordo com o apresentado na Tabela 1. Para as reações RC-2 e RC-3 houve formação de sub-produtos. No entanto, a repetição deste experimento utilizando-se Pd/C 10% (Aldrich, recém comprado) foi regioespecífica na presença de EtOH, tendo sido obtido quantitativamente o derivado CTN. Esta mesma síntese regioespecífica, na presença de clorofórmio (RC-1) não foi reproduzida para Pd/C 10% recém adquirido. A redução da DCTN com NaBH<sub>4</sub> (em etanol, t.a., 15min.) forneceu uma mistura derivativa complexa contendo as misturas epiméricas DCTN-OL e CTN-OL.

**Tabela 1.** Condições reacionais para redução catalítica da DCTN

Código	Solvente	Pressão	Tempo	Derivados	R. time	Reendimento
RC-1	CHCl <sub>3</sub>	atm	6h	CTN	11.226	100%
				CTN	11.128	51.66%
RC-2	EtOH	5 barr	2h	*	12.298	25.80%
				*	12.298	22.54%
				CTN	11.269	31.18%
RC-3	EtOH	atm	6h	*	12.323	42.54%
				*	12.395	26.29%
				CTN	11.269	31.18%

As análises dos dados de RMN dos derivados obtidos em reações processadas com tempos reacionais superiores a 30 min. indicou a formação majoritária de β-DCTN-OL e β-CTN-OL em uma mistura derivativa complexa contendo α-CTN-OL; DCTN-tri-OL (2,12,20-OL); DCTN-2-OL-12,20-oxolano e DCTN-2-OL-20-ácido (Figura 1). As sínteses foram também monitoradas via CG-EM [GCMS-Shimadzu-QP2010 Plus-Coluna capilar Varian C-8 Factor four 25m x 0,25mm x 0,25 μm]. A completa caracterização do clerodano CTN-semissintético foi obtido por RMN (Espectrômetro Bruker DRX600) e Difração de raios-X. Os assinalamentos mais significativos que confirmam sua estrutura são [RMN de <sup>1</sup>H [CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz, δ (ppm) J 34<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

(Hz)]: 2,16 (H3a, *dd*, J=12.81;12.77); 2,35 (H3e, *ddd*, J=12.77;3.85;2.30); 1,42 (H4, *m*, J=12,81;11.28, 6.41;3.66); 1.06 (H18, *d*, J=6.47); 1.48 (H10, *ddd*, J=13.63;10.80;3.01). A metila (Me-18) secundária apresentou estereoquímica idêntica a observada para a CTN natural (isolada anteriormente com baixa ocorrência natural)<sup>2</sup>. Os dados de RMN de <sup>1</sup>H dos demais derivados, bem como análises de CG-EM, permitiram suas caracterizações parciais. A mistura sintética obtida com o uso de NaBH<sub>4</sub> foi ensaiada frente a células da leucemia humana K562 após 96h em cultura, com valor de IC<sub>50</sub> = 38,25 ± 3,8 μM. O efeito de inibição não foi observado para ambos DCTN e CTN.



**Figura 1.** Derivados semissintéticos obtidos de DCTN

### Conclusões

Os estudos da espécie medicinal *Croton cajucara* foram ampliados pela síntese do derivado regioespecífico CTN e de novos derivados semissintéticos com potencial bioativo. O CTN-semissintética teve sua estrutura química avaliada por difração de raios-X e espectroscopia de RMN de alta resolução. A mistura sintética obtida com o uso de NaBH<sub>4</sub> apresentou atividade citotóxica moderada.

### Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com o apoio da CAPES.

<sup>1</sup> Maciel, MAM e cols. (2000) *Journal of Ethnopharmacology*, 70(1): 41-55.

<sup>2</sup> Maciel, MAM e cols. (1998) *Phytochemistry* 49(3): 823-828.