

## Estudos para a síntese de novos análogos do alcalóide marinho Teoneladina C

Alessandra M.M.N. Gonçalves<sup>1</sup>(PG), Camila S. Barbosa<sup>1</sup>(IC), Mayara G.S. Santos<sup>1</sup>(IC), José Augusto F. P. Villar<sup>1</sup>(PQ), Gustavo H.R. Viana<sup>1</sup>(PQ)\*.

\*viana@ufsj.edu.br

<sup>1</sup> Laboratório de Síntese Orgânica, Universidade Federal de São João Del Rei- UFSJ-Campus Centro-Oeste.: 35501-296, Divinópolis-MG, Brasil

Palavras Chave: alcalóides marinhos, 3-alkilpiridínicos.

### Introdução

A toxicidade de alcalóides marinhos tem sido bem documentada por diversos programas de triagem de bioatividade e muitas dessas substâncias isoladas apresentam potentes atividades citotóxicas e farmacológicas. A teoneladina C isolada em 1989 em esponjas da ordem Haplosclerida é um exemplo desses alcalóides (Figura 1).

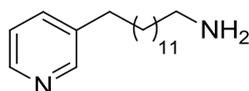
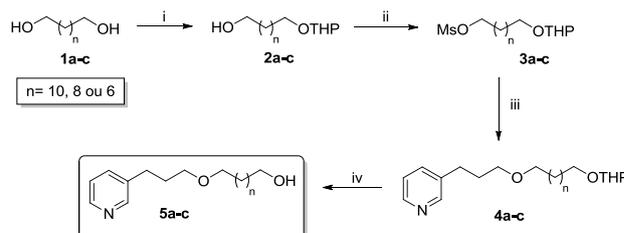


Figura 1. Alcalóide marinho teoneladina C

Nos últimos anos nosso grupo de pesquisa vem realizando a síntese de diversos análogos desse alcalóide. Nossos estudos sugerem que modificações na amina primária da teoneladina C são capazes de alterar a atividade desse composto. Constatamos que alguns dos compostos sintetizados apresentaram boa atividade antimalárica<sup>1</sup> e ação seletiva contra linhagens tumorais de melanoma e câncer de cólon<sup>2</sup>. Neste trabalho descrevemos uma nova rota de síntese para a preparação de novos intermediários análogos de alcalóides 3-alkilpiridínicos que possibilitarão introduzir novas modificações em posições fundamentais para a sua bioatividade.

### Resultados e Discussão

O composto chave **5** foi preparado em 4 etapas (Esquema 1). A proteção seletiva de uma das hidroxilas dos dióis comercialmente disponíveis **1a-c** forneceu os compostos protegidos correspondentes **2a-c**. Esses alcoóis protegidos seletivamente foram então mesilados para fornecer os derivados **3a-c**. Eterificação do 3-piridinopropanol comercial com os derivados mesilados em condições de transferência de fase resultou na formação dos éteres **4a-c**. Estes por sua vez foram desprotegidos e levaram à obtenção dos compostos **5a-c**.

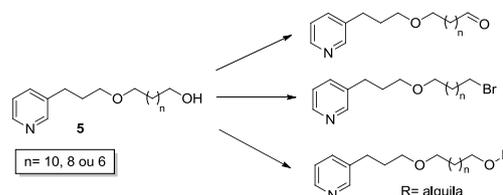


Reagentes e rendimentos: i) NaHSO<sub>4</sub>, DMSO, DHP/hexano, 30-50°C, 7-10h, 72-96%; ii) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 24h, 70-90%; iii) 3-piridinopropanol, NaOH, Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O, t.a., 72h, 48-60%; iv) HCl 1mol/L, MeOH, 12h, t.a., 96-100%;

**Esquema 1.** Síntese dos intermediários 3-alkilpiridínicos.

Todos os compostos obtidos foram caracterizados por técnicas espectroscópicas usuais.

A partir do composto **5** serão realizadas substituições da hidroxila por outros grupos visando melhorar a bioatividade desses compostos conforme ilustrado no Esquema 2.



**Esquema 2.** Proposta de modificações a serem realizadas a partir do composto **5**.

### Conclusões

Este trabalho descreve a síntese de uma categoria nova e promissora de compostos análogos de alcalóides 3-alkilpiridínicos com bons rendimentos. Essa classe de compostos permite que modificações sejam introduzidas facilmente em suas estruturas. Os bioensaios com todos os compostos já sintetizados e os em planejamento ainda serão realizados.

### Agradecimentos

À FAPEMIG pelo suporte financeiro concedido.

<sup>1</sup> Hilário, F.F. *et al. Chem Biol Drug Des.* **2011**, 78, 477.

<sup>2</sup> Pereira, J.R.C.S. *et al. Biomedicine & Preventive Nutrition* **2012** (in press)