

Síntese e Avaliação da Atividade Antiproliferativa de Di-Hidro- γ -Pironas e γ -Pironas Análogas da Goniotalamina.

Julio Cezar Pastre (PQ),^{1,*} Débora B. Vendramini-Costa (PG),² João Ernesto de Carvalho (PQ),² Ronaldo Aloise Pilli (PQ)¹. juliopastre@iqm.unicamp.br

¹ Instituto de Química, UNICAMP. ² Divisão de Farmacologia e Toxicologia, CPQBA, UNICAMP.

Palavras Chave: goniotalamina, análogos, di-hidro- γ -pironas, γ -pironas, citotoxicidade.

Introdução

A goniotalamina **1** (Figura 1) apresenta citotoxicidade significativa contra uma variedade de linhagens de células tumorais humanas.¹ Na tentativa de desenvolver novos análogos com maior atividade e seletividade, decidimos preparar di-hidro- γ -pironas e γ -pironas análogas da goniotalamina.

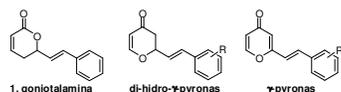
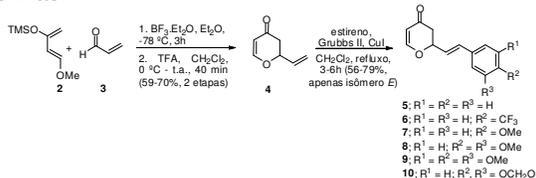


Figura 1. Goniotalamina e análogos desejados.

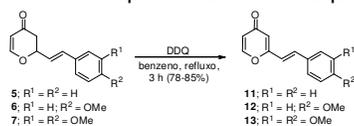
Resultados e Discussão

A síntese das di-hidro- γ -pironas **5-10** foi efetuada empregando-se a sequência descrita no Esquema 1, envolvendo uma reação de hetero Diels Alder, seguida por uma reação de metátese cruzada de olefinas.²



Esquema 1. Síntese das di-hidro- γ -pironas **5-10**.

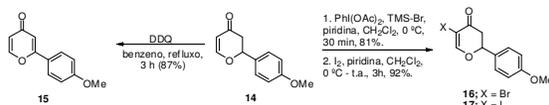
A síntese das γ -pironas **11-13** foi realizada por meio de oxidação das correspondentes di-hidro- γ -pironas com DDQ, conforme apresentado no Esquema 2.



Esquema 2. Síntese das γ -pironas **11-12**.

Para avaliar a importância da unidade estiril das di-hidro- γ -pironas para a atividade citotóxica, o derivado arilado **14** (Esquema 3) foi preparado de acordo com a metodologia descrita por Rawal.³ Em seguida, a síntese da γ -pirona **15** foi realizada usando a oxidação com DDQ. Finalmente, as α -bromo- e α -iodo-di-hidro- γ -pironas **16** e **17** foram preparadas pela bromação e iodação do composto **14**, respectivamente (Esquema 3).

35^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 3. Síntese da aril- γ -pirona **15** e das α -bromo- e α -iodo-aryl-di-hidro- γ -pironas **16** e **17**.

Os análogos preparados foram avaliados frente a um painel de 7 linhagens de células tumorais humanas (glioma, mama, mama resistente a múltiplos fármacos, rim, pulmão, ovário e cólon). Em geral, as di-hidro- γ -pironas e γ -pironas mostraram-se menos potentes do que a goniotalamina, sendo que as γ -pironas foram bem menos citotóxicas do que as correspondentes di-hidro- γ -pironas. Por outro lado, as di-hidro- γ -pironas **16** e **17** apresentaram atividade antiproliferativa bastante superior quando comparadas aos outros representantes desta série. A redução da atividade antiproliferativa das di-hidro- γ -pironas pode ser correlacionada com a menor natureza aceptora de elétrons da unidade lactona viníloga presente nestes análogos, ao passo que a falta de potência das γ -pironas pode ser atribuída à maior conjugação com o anel aromático.

Conclusões

Uma série de di-hidro- γ -pironas e γ -pironas análogas da goniotalamina foi preparada e avaliada frente a um painel de 7 linhagens de células tumorais humanas. Os resultados mostram a importância da lactona α,β -insaturada para a atividade antiproliferativa, sendo que a presença de átomos de halogênio na posição C- α pode resultar em análogos mais potentes para estudos futuros.

Agradecimentos

Agradecemos à FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro e pela concessão das bolsas.

¹ (a) de Fátima *et alii*. *Biorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622. (b) de Fátima *et alii*. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, *176*, 143.

² Pastre, J. C.; Pilli, R. A. *14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Brasília, **2011**.

³ Huang, Y.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3321.