

# Estudos Visando à Síntese Total da (+)-*trans*-Triquentrina A

**Iris R. M. Tébéka<sup>1\*</sup> (PG), Giovanna B. Longato<sup>2</sup> (PG), João E. de Carvalho<sup>2</sup> (PQ), Ana L. T. G. Ruiz<sup>2</sup> (PQ), Luiz F. Silva Jr.<sup>1</sup> (PQ)**

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade de São Paulo, CP 26077 CEP 05513-970 São Paulo – SP, Brasil

<sup>2</sup>CPQBA / Universidade Estadual de Campinas, CP 6171 CEP 13083-970 Campinas – SP, Brasil

\*iris@iq.usp.br, luizfsjr@iq.usp.br

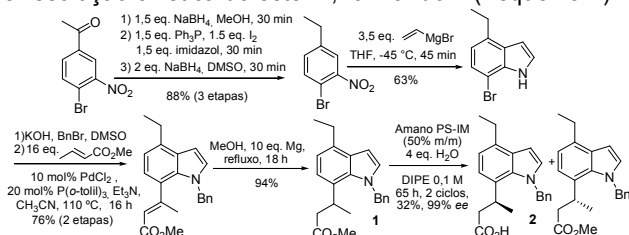
Palavras Chave: síntese total, indol, triquentrina, contração de anel, resolução cinética, atividade antiproliferativa.

## Introdução

A (+)-*trans*-triquentrina A é um produto natural marinho, isolado em 1986,<sup>1</sup> cuja única síntese racêmica diastereoseletiva foi desenvolvida pelo nosso grupo.<sup>2</sup> Até o momento, apenas foi efetuada uma síntese assimétrica do isômero não natural da molécula.<sup>3</sup> A seguir descrevem-se resultados recentes sobre a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A.

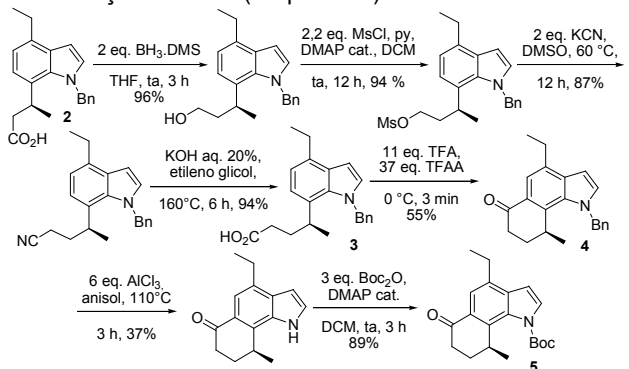
## Resultados e Discussão

As primeiras 7 etapas da síntese já haviam sido previamente otimizadas,<sup>4</sup> e encontrou-se a condição ótima para a resolução cinética do éster **1**, formando **2** (Esquema 1).



**Esquema 1.** Preparação de **1** e resolução cinética.

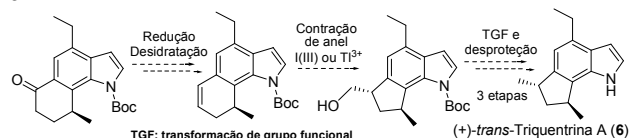
O ácido **2** foi homologado a **3**, que forneceu o produto **4** (Esquema 2). Após remoção da benzila e proteção do nitrogênio, obtém-se **5**. Estudos anteriores<sup>5</sup> indicam que a seletividade do trinitrato de tálio frente a olefinas é prejudicada na presença de dupla ligação indólica rica em elétrons. O mesmo efeito deve ser observado com reagentes de I(III), justificando assim o uso do grupo Boc, retirador de elétrons, para a proteção do nitrogênio antes da contração de anel. (Esquema 3).



**Esquema 2.** Homologação de **2** e obtenção de **5**.

Testes de atividade antiproliferativa GI<sub>50</sub> (inibição de crescimento) de intermediários obtidos ao longo da síntese foram efetuados (Tabela 1). Os compostos **8** e **11** apresentaram um efeito citostático maior na linhagem de ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos

(NCI-ADR/RES), em comparação à outra linhagem de ovário (OVCAR-3), sendo o composto **8** mais potente que o **11**.



**Esquema 3.** Sequência de etapas finais.

**Tabela 1.** Dados de atividade antiproliferativa GI<sub>50</sub>\*

|               | 1)    | 2)    | 3)   | 4)   | 5)    | 6)   | 7)   | 8)    |
|---------------|-------|-------|------|------|-------|------|------|-------|
| Doxorrubicina | 0,028 | 0,082 | 2,3  | 0,14 | 0,025 | 0,21 | 0,63 | 0,089 |
| <b>7</b>      | 25,6  | 26,3  | 31,5 | 28,5 | 41,4  | 40,4 | 25,4 | 22,1  |
| <b>8</b>      | 3,1   | 4,3   | 5,6  | 4,0  | 7,4   | 10,2 | 7,4  | 5,3   |
| <b>9</b>      | >250  | >250  | >250 | >250 | >250  | >250 | >250 | >250  |
| <b>10</b>     | 30,3  | 31,4  | 44,7 | 29,6 | 43,3  | 38,9 | 29,3 | 69,3  |
| <b>11</b>     | 24,3  | 26,4  | 10,2 | 24,6 | 28,7  | 49,0 | 26,8 | 21,8  |
| <b>rac-11</b> | 22,5  | 14,5  | 7,5  | 13,8 | 14,7  | 47,7 | 24,2 | 10,8  |

1) U251 (glioma); 2) MCF-7 (mama); 3) NCI-ADR/RES (ovário com fenótipo de resistência a múltiplos drogas); 4) 786 (rim); 5) NCI-H460 (pulmão, tipo não células pequenas); 6) PC-3 (próstata); 7) OVCAR-3 (ovário); 8) HaCat-62 (melanoma). \* µg/mL

## Conclusões

A resolução cinética de **1** forneceu **2** com excelente ee. Obteve-se **5**, que fornecerá o substrato para contração de anel, que levará à molécula alvo **6** em 4 etapas. Testes de atividade antiproliferativa apontaram o composto **8** como sendo o mais promissor.

## Agradecimentos

Aos profs. L. H. Andrade e M. J. Kato (IQ-USP) e R. O. M. A. Souza (UFRJ) e CNPq/Fapesp/CAPES.

<sup>1</sup>Capon, R.J.; MacLeod, J.K.; Scammels, P.J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 6546. <sup>2</sup>Silva, L.F., Jr.; Craveiro, M.V. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5417. <sup>3</sup>Silva, L.F., Jr.; Craveiro, M.V.; Tébéka, I.R.M. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3875. <sup>4</sup>Tébéka, I.R.M.; Silva, L.F., Jr. *14<sup>th</sup> BMOS* **2011**, PS2-176. <sup>5</sup>Silva, L.F., Jr.; Craveiro, M.V.; Gambardella, M.T.P. *Synthesis*, **2007**, 24, 3851.