

## Síntese Química para Estudos de Atividade Biológica

Gabrielly M. de Barros Moreira (EM), Joyce L. Rebollo (EM), Najla G. Santos (EM), Ronaldo A. Pilli (PQ).

### Resumo

O desenvolvimento de um novo fármaco é um processo longo que envolve várias etapas até que uma estrutura química com a atividade biológica desejada seja encontrada. Neste trabalho descrevemos a síntese da 2,4-dimetoxigoniotalamina, análogo sintético do produto natural goniotalamina. Esses dois compostos apresentaram atividade citotóxica promissora frente a linhagens de câncer de mama e ovário nos testes realizados *in vitro*. A síntese da 2,4-diOMe-GNT foi alcançada em 20% de rendimento e em escala de gramas a fim de realizar testes *in vivo* em modelos animais que desenvolvem câncer de mama.

*Palavras Chave:* Goniotalamina, Síntese Química, Atividade Biológica

### Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo moderno e o seu tratamento inclui o uso de agentes quimioterápicos. De acordo com estudo recente, uma parcela significativa dos agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer são produtos naturais ou compostos inspirados na estrutura de produtos naturais.

Há vários anos, nosso laboratório estuda a ação citotóxica de moléculas inspiradas na estrutura de produtos naturais frente a linhagens de câncer humano. A goniotalamina, produto natural isolado de espécies presentes na biodiversidade brasileira, e seu análogo 2,4-dimetoxilado apresentaram um perfil promissor nos testes *in vitro* realizados frente as linhagens de câncer de mama (MCF-7) e de ovário (OVCAR).<sup>1</sup>

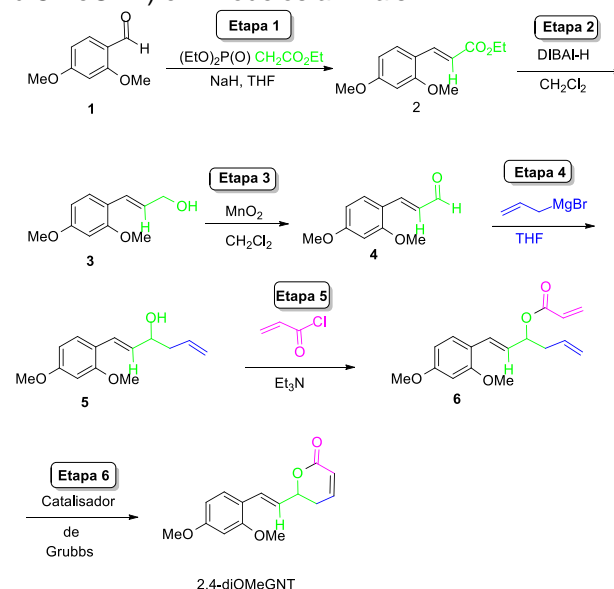
A partir desses resultados, planejamos avaliar *in vivo* a ação desses compostos em modelos animais sendo então necessária a preparação desses dois compostos em escala de gramas.

### Resultados e Discussão

A síntese do análogo 2,4-dimetoxilado da goniotalamina (2,4-diOMeGNT) utilizou a rota de síntese já desenvolvida em nosso laboratório para a goniotalamina (GNT).<sup>2</sup> O aldeído 2,4-dimetoxibenzaldeído disponível comercialmente foi transformado no éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **2** através de uma reação de olefinação. A redução do éster **2** ao álcool correspondente **3** foi seguida de oxidação ao aldeído **4** mediante tratamento com  $MnO_2$ . A alilação do aldeído **4** forneceu o álcool secundário **5** que, após esterificação com cloreto de acrilóila, resultou no éster **6**. A reação de fechamento de anel por metátese de olefinas levou ao produto desejado (2,4-diOMeGNT).

Estudos *in vivo* serão agora iniciados a fim de se avaliar a atividade citotóxica da goniotalamina

(GNT) e da 2,4-dimetoxigoniotalamina (2,4-diOMeGNT) em modelos animais.



### Conclusões

A síntese da 2,4-dimetoxigoniotalamina (2,4-diOMeGNT) foi alcançada em 6 etapas e rendimento de aproximadamente 20% a partir do aldeído comercial 2,4-dimetoxibenzaldeído. Estudos *in vivo* serão agora realizados em modelos animais.

### Agradecimentos

Ao Instituto de Química e a FAPESP pelo apoio e ao PIBIC-EM pelas bolsas concedidas.

<sup>1</sup> de Fatima, A., Kohn, L. K., Antonio, M. A., de Carvalho, J.E., Pilli, R. A., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.

<sup>2</sup> De Fatima, A., Pilli, R. A., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721