



Síntese do Alcaloide Cenocladamida e Análogos, e Avaliação de Atividade Citotóxica.

Carla C. F. Santos*, Luiz F. T. Novaes, Julio C. Pastre, Thais P. Banzato, João E. de Carvalho

Resumo

Apesar da semelhança estrutural com a piplartina, um composto que apresentou atividade biológica frente às células relacionadas ao câncer de próstata, a cenocladamida permanece como um potencial agente citotóxico inexplorado. Nesse sentido, este trabalho descreve a síntese da cenocladamida e uma biblioteca de 11 análogos, além de resultados iniciais de atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de câncer.

Palavras-chave:

Cenocladamida, síntese total, câncer.

Introdução

A piplartina, uma *N*-acil amida natural encontrada em *Piper cenocladum*, demonstrou atividade anti-proliferativa frente a células tumorais. Tal como esta, a cenocladamida (**1**) também pode ser isolada da mesma espécie¹ e, apesar de apresentar similaridade estrutural com a piplartina (**Figura 1**), permanece como um potencial agente quimioterápico pouco explorado.² Visando a avaliação de atividade anticâncer, a cenocladamida e uma biblioteca de 11 análogos foram sintetizadas.

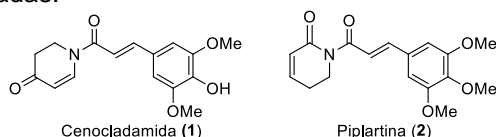
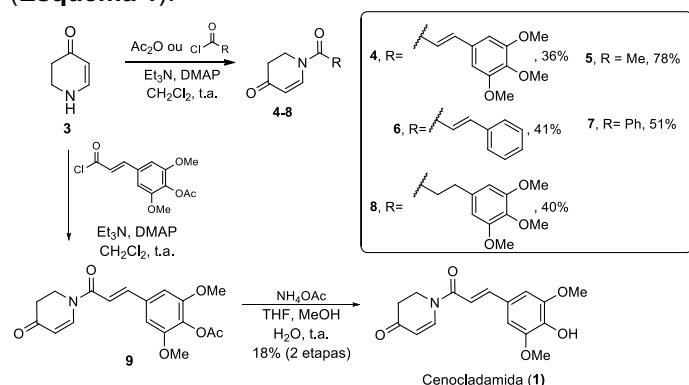


Figura 1. Estrutura da Cenocladamida (**1**) e piplartina (**2**).

Resultados e Discussão

O núcleo 2,3-dihidro-4-piridinona (**3**) foi sintetizado seguindo os protocolos relatados por Brimiouille e Bach³. O heterociclo **3** foi submetido a uma reação de acilação com anidrido acético ou cloretos de acila, preparados a partir de seus respectivos ácidos carboxílicos, para obter os análogos **4-8**. Para a síntese do produto natural **1**, foi realizada uma etapa adicional, envolvendo a desproteção do acetato fenólico de **9** com acetato de amônio (**Esquema 1**).²

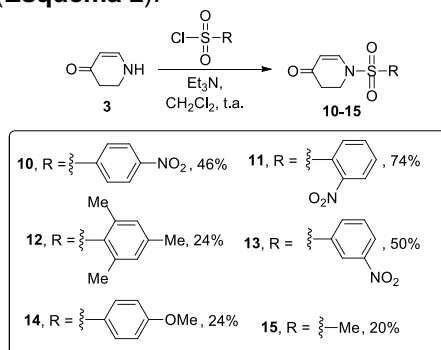


Esquema 1. Síntese da cenocladamida e análogos **4-8**.

O produto natural **1** e os análogos **4-8** foram avaliados frente a um painel de nove linhagens celulares de câncer e a linhagem não-tumoral HaCat (queratinócitos orais imortalizados). Os compostos **4** e **6** demonstraram atividade mais pronunciada.

Os valores obtidos de TGI (*Total Growth Inhibition*) para a linhagem K-562 (leucemia) foram iguais a 41 μ M para o análogo **4** e 80 μ M para o análogo **6**. Os mesmos análogos, quando ensaiados frente à linhagem não tumoral, apresentaram TGI igual a 547 μ M e 541 μ M, respectivamente. O maior valor de TGI para a linhagem HaCat, quando comparado ao TGI para K-562 demonstra que os análogos em questão apresentam uma seletividade de ação para a linhagem tumoral.

A fim de continuar os estudos de relação estrutura-atividade para compostos baseados na estrutura da cenocladamida, uma nova biblioteca de compostos foi preparada. Os novos análogos tiveram o grupo amida substituído pelo bioisómero sulfonamida e sua síntese feita a partir da reação do heterociclo **3** com cloretos de sulfonila (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntese dos análogos **11-16**.

Conclusões

A síntese da cenocladamida (**1**) e de uma biblioteca de onze análogos foi desenvolvida. Estes compostos estão sob avaliação citotóxica em colaboração com o grupo de pesquisa do prof. Dr. João Ernesto de Carvalho (FCF-Unicamp). Até o momento os análogos **4** e **6** demonstraram maior potência frente à linhagem K-562 e seletividade quando comparados quanto à ação na linhagem não-tumoral HaCat.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP (proc. 14/26378-2), ao FAEPEX-Unicamp (proc. 0877/14) e ao CNPq.

¹ Dodson, C. D.; Dyer, L. A.; Seacy, J.; Wright, Z.; Letourneau, D. K. *Phytochemistry*. **2000**, *53*, 51.

² Santos, C. C. F.; Paradelo, L. S.; Novaes, L. F. T.; Dias, S. M. G.; Pastre, J. C. *MedChemComm*. **2017**, *8*, 755.

³ Brimiouille, R.; Bach, T. *Science* **2013**, *342*, 840.