

INTRODUÇÃO

Embora o uso de produtos naturais *in natura* como insumos na indústria farmacêutica tenha decrescido ao longo dos últimos anos, estas substâncias ainda vêm sendo bastante usadas como fonte de inspiração. Dos 847 fármacos de baixo peso molecular (micromoléculas) lançados no mercado entre 1981 e 2006, foram 43 produtos naturais, 232 produzidos por hemissíntese a partir de produtos naturais e 572 obtidos por síntese total. Vale ressaltar que 262 destes produtos sintéticos, as moléculas possuíam um grupo farmacofórico inspirado em produtos naturais ou que poderiam ser considerados análogos de produtos naturais. Em um estudo prévio na literatura, a coronarina C (**1**) e coronarina D (**2**) isolados da *Hedychium coronarium* mostraram inibição de crescimento das células V-79 de hamster chinês clonado. Neste trabalho estamos apresentando resultados da obtenção de derivados da coronarina D (**2**) e os testes realizados para inibição de fosfatases.

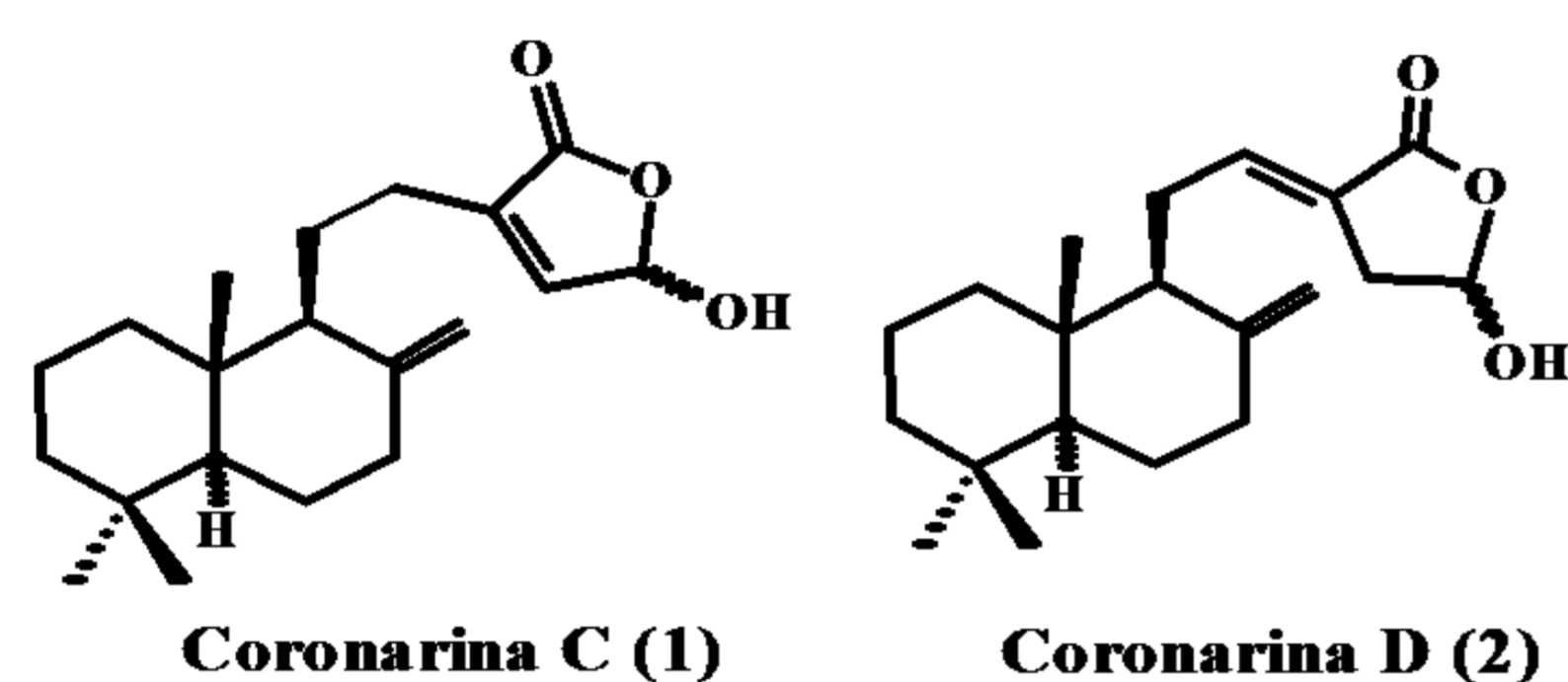


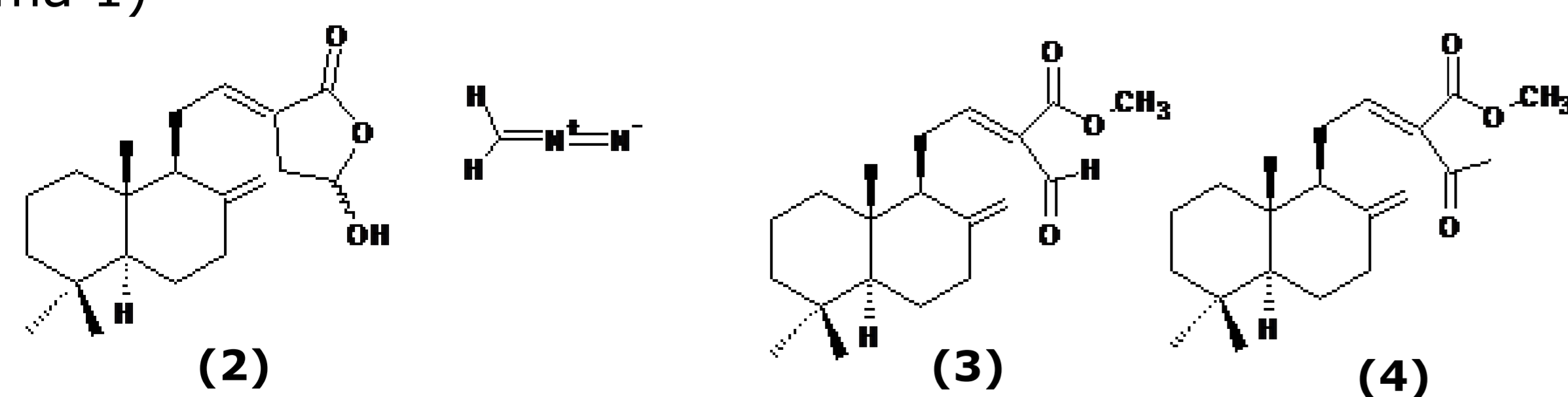
Figura 1. Estrutura dos compostos 1 e 2.

METODOLOGIA

Os compostos coronarina D (**2**), O-etil-coronarina D (**6**) e (E)-labda-8(17),12-dieno-15,16-dial (**7**) foram isolados a partir do extrato diclorometânico do tubérculo da *Hedychium coronarium*. As transformações químicas foram realizadas utilizando reações convencionais e todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna e foram identificados através da análise de dados de RMN ¹H.

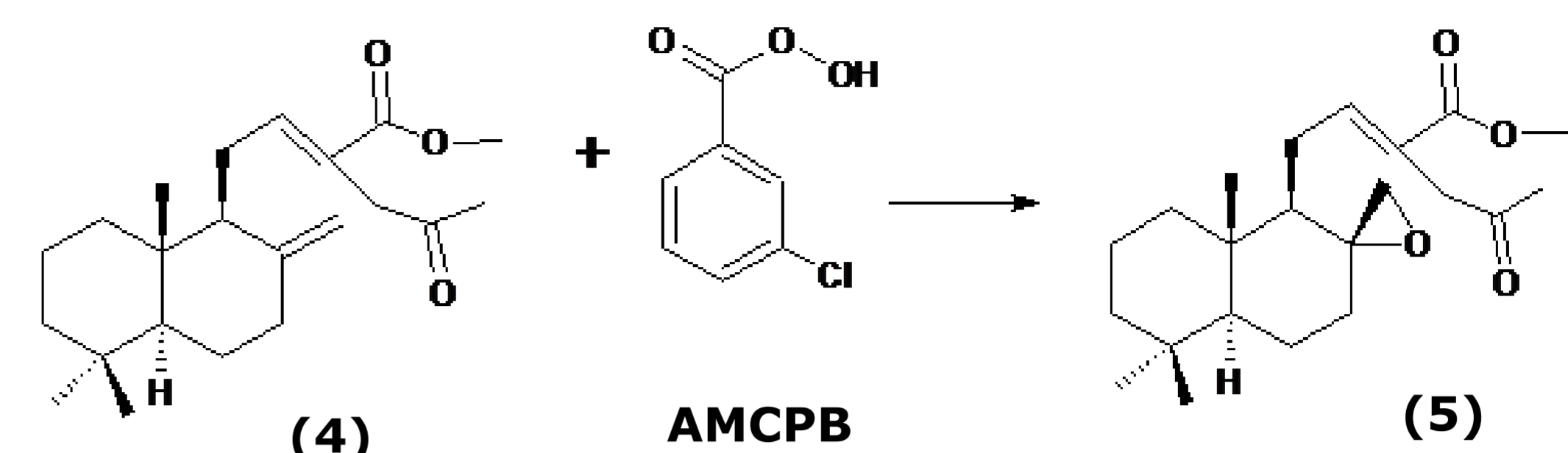
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em um estudo prévio, tratamento de **2** em meio ácido (TsOH/MeOH) levou a formação do correspondente metil cetal em bons rendimentos. Com objetivo de obter novos derivados, a coronarina D (**2**) foi tratado com excesso de CH₂N₂ para obter o correspondente éster-aldeído **3**. No entanto, ao final da reação, foi observada a formação do ceto-éster **4** como produto majoritário além do esperado éster-aldeído e **3** (4:1). (Esquema 1)



Esquema 1. Reação de **2** com diazometano.

O ceto-éster **4** foi em seguida submetido a reação de epoxidação utilizando aMCPB. (Esquema 2).



Esquema 2. Reação de epoxidação do composto **4**

Estes derivados (**3**, **4** e **5**) estão sendo encaminhados para realização de testes de atividade como inibidor de enzima e como antiproliferativo. Paralelamente os compostos coronarina D (**2**), coronarina D etoxilada (**6**), (E)-labda-8(17),12-dieno-15,16-dial (**7**) foram submetidos a testes para verificar a capacidade de inibição de três tipos diferentes de fosfatases (**cdc25b** e **PTP1B** e LMW). Os resultados obtidos encontram-se no Gráfico abaixo.

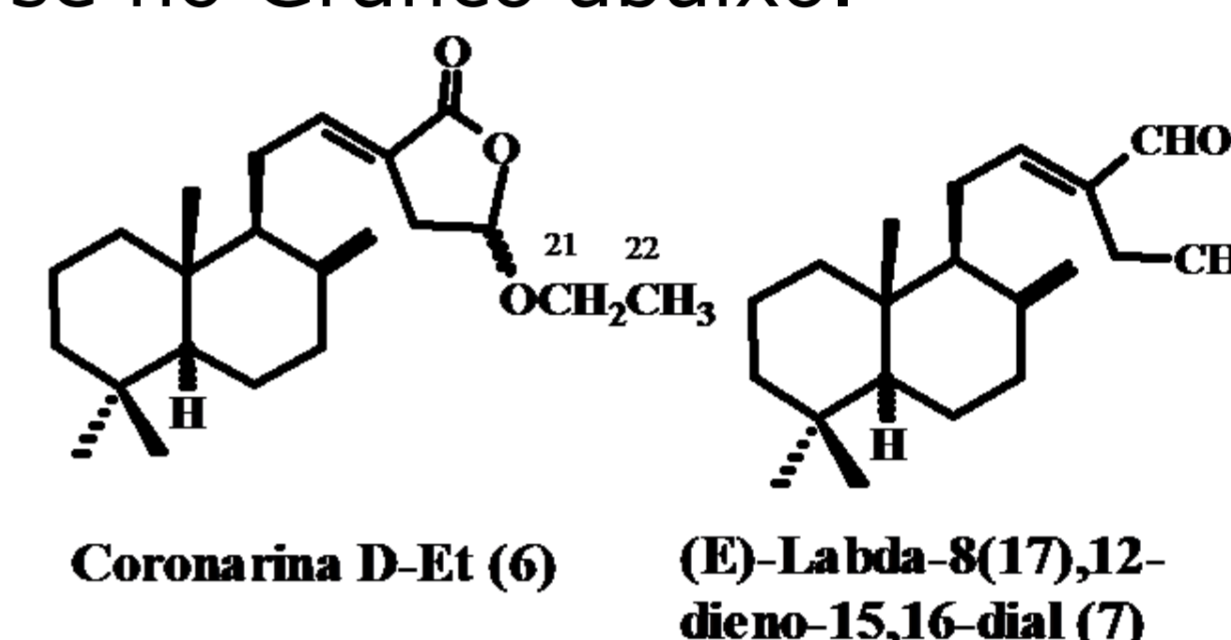
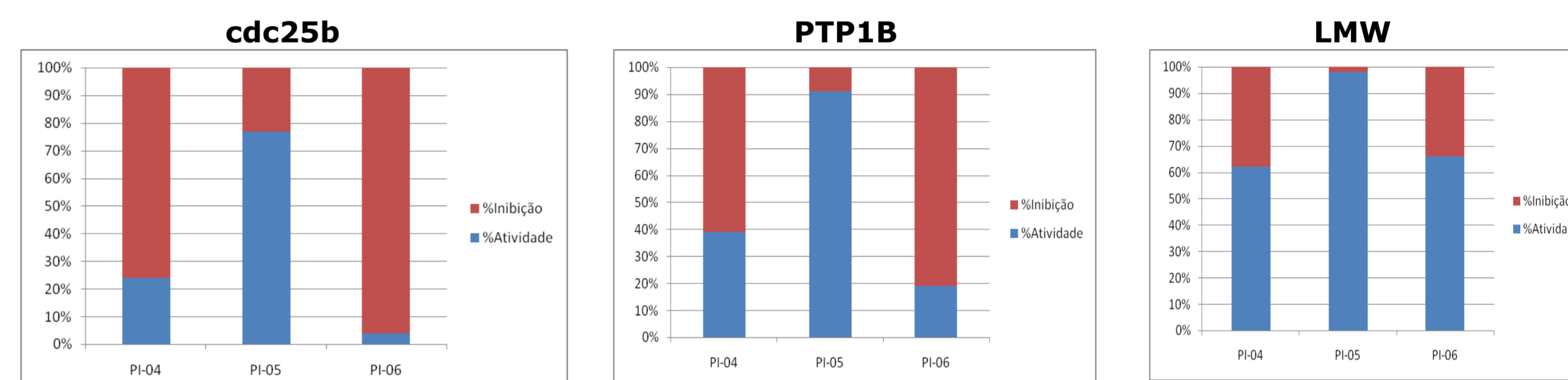


Figura 2. Os compostos 6 e 7 avaliados no teste de inibição de fosfatases.



*PI – 04: Coronarina D (**2**), PI-05: Coronarina D Etoxilada (**6**) e PI-06: Dialdeído (**7**)

Gráfico 1. Os gráficos representam a porcentagem de inibição das enzimas **cdc25b**, **PTP1B** e **LMW**, respectivamente.

Para enzima **cdc25b**, o dialdeído (**7**) foi o que apresentou melhor inibição (96%) seguida da coronarina D (**2**).

Em relação a enzima **PTP1B**, houve destaque para a coronarina D (**2**) e para o dialdeído que inibiram em 61% e 81%, respectivamente.

Quanto aos ensaios feitos para enzima **LMW**, nenhum dos compostos apresentou resultados satisfatórios pois as inibições ficaram menores que 50%.

CONCLUSÕES

O processo de obtenção de derivados da coronarina D apresentou algumas dificuldades que surgiram durante o desenvolvimento do projeto como baixos rendimentos de algumas reações e nas etapas de purificação de alguns compostos.

Nos testes de atividade biológica, o dialdeído **7** foi o que mostrou maior potencial como inibidor da enzima **cdc25b** e **PTP1B**.

AGRADECIMENTOS