

^aCaio César dos S. P. Soares (IC), ^aManoel Trindade Rodrigues Júnior (PQ), ^bDébora B. Vendramini Costa (PG), ^bJoão E. de Carvalho (PQ) e ^aRonaldo A. Pilli* (PQ)

^aInstituto de Química, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

^bCentro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, Unicamp, Paulínia, SP, Brasil

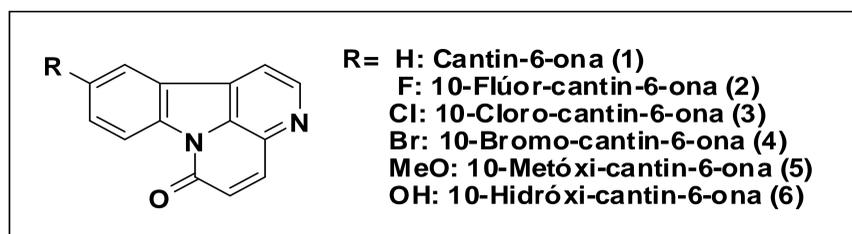
*pilli@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: β -carbolinas, cantin-6-ona, atividade citotóxica

Introdução

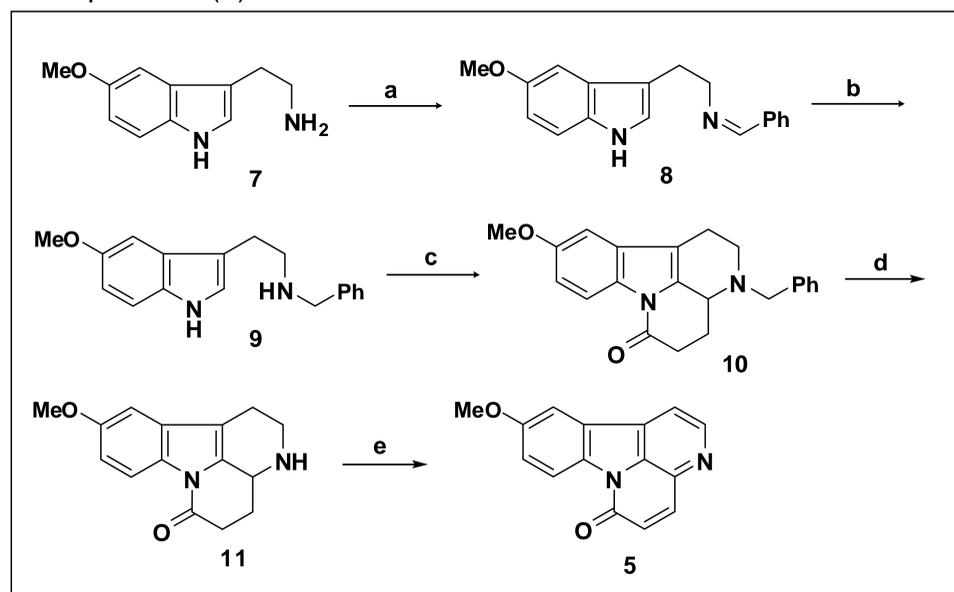
A cantin-6-ona (**1**) foi isolada em 1952 por Haynes¹ a partir da planta australiana *Pentaceras australis* (Rutaceae) e pertence à família dos alcalóides indólicos cantinona. Estes alcalóides possuem um largo espectro de atividades biológicas², com destaque para as atividades contra leishmania, tripanossoma e câncer.

O objetivo deste trabalho é realizar a síntese e a avaliação da atividade citotóxica *in vitro* de derivados da cantin-6-ona (**1**). Em nosso grupo de pesquisa, os análogos 10-flúor-cantin-6-ona (**2**), 10-cloro-cantin-6-ona (**3**) e 10-bromo-cantin-6-ona (**4**) foram sintetizados e a citotoxicidade desses compostos foi avaliada. Dando continuidade à síntese de derivados da cantin-6-ona, neste trabalho, investigamos a preparação da 10-metóxi-cantin-6-ona (**5**), utilizando uma adaptação do protocolo desenvolvido por Czerwinski³ e a síntese do análogo 10-hidróxi-cantin-6-ona (**6**), que pode ser utilizado como material de partida para a preparação de outros derivados de **1**.



Resultados e Discussão

A síntese da 10-metóxi-cantin-6-ona (**5**) (Esquema 1) teve início com a reação entre a 5-metóxi-triptamina (**7**) e o benzaldeído, utilizando-se metanol como solvente, para a produção da imina **8**, após 36 horas de agitação à temperatura ambiente. Na sequência, foi adicionado NaBH₄ ao meio reacional para a redução de **8** e formação da 5-metóxi-benziltriptamina (**9**) em 99% de rendimento.

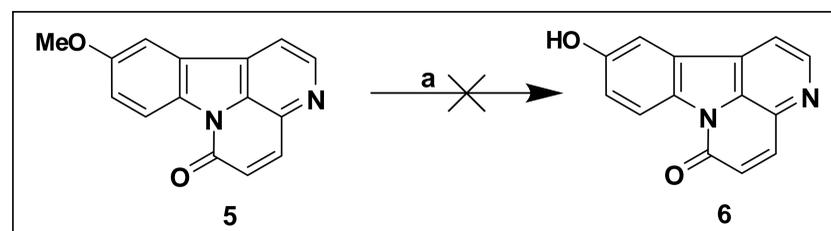


Esquema 1: a) Benzaldeído, metanol, t.a. 36 h; b) NaBH₄, metanol, t.a., 40 min. (99% duas etapas); c) Ácido 2-cetoglutárico, benzeno:dioxano 6:4 (v/v), refluxo, 72 h, 66%; d) H₂, Pd-C 10%, metanol:acetato de etila 1:1 (v/v), t.a., 36 h, 81%; e) MnO₂, tolueno, refluxo, 48 h, 30%;

Com essa amina secundária em mãos, partimos para a reação de Pictet-Spengler, mediante ao tratamento da mesma com ácido 2-cetoglutárico em refluxo de uma mistura benzeno:dioxano 6:4 (v/v) para a formação do composto **10** em rendimento moderado (66%). Em seguida, realizou-se a desproteção do grupo benzila, através de uma reação de hidrogenólise utilizando-se uma mistura metanol:acetato de etila 1:1 (v/v) como solvente, Pd-C 10% como catalisador e H₂. Após 36 horas de agitação à temperatura ambiente, ocorreu a formação do intermediário **11** em 81% de rendimento.

Na última etapa, o composto **11** foi oxidado com MnO₂, em refluxo de tolueno por 48 horas. Após esse período, a mistura reacional foi filtrada em Celite e purificada em coluna cromatográfica de sílica para a obtenção da 10-metóxi-cantin-6-ona (**5**) em 30% rendimento.

Após a preparação da 10-metóxi-cantin-6-ona (**5**), investigamos uma reação de demetilação utilizando BBr₃ em CH₂Cl₂ (Esquema 2) como uma tentativa de preparar o derivado 10-hidróxi-cantin-6-ona (**6**). Porém, não houve reação e o material de partida foi recuperado após um período de 24 horas.



Esquema 2: a) BBr₃ (2 eq.), CH₂Cl₂, -80°C, 24h;

Conclusões

Utilizando uma adaptação da rota de preparação da cantin-6-ona (**1**) desenvolvida por Czerwinski, sintetizamos o produto natural 10-metóxi-cantin-6-ona (**5**) em 5 etapas e 16% de rendimento global, a partir da 5-metóxi-triptamina (**7**), comercialmente disponível. Além disso, verificamos que a reação de demetilação de **5** com BBr₃, nas condições utilizadas, não é eficiente para a preparação da 10-hidróxi-cantin-6-ona (**6**). Frente a esse resultado e à importância de **6** para a preparação de outros derivados, é necessário testar outras reações para realizar a síntese desse composto.

Referências Bibliográficas

- Haynes, H. F.; Nelson, E. R.; Price, J. R. *J. Res. Ser. A* **1952**, *5*, 387.
- a) Ohmoto, T.; Koike, K. *In The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic: San Diego, **1989**; *36*, 135; b) Kardono, L. B. S.; Angerhofer, C. K.; Tsauri, S.; Padmawinata, K.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1360.
- Czerwinski, K. M.; Zifcsak, C. A.; Oberbeck, M.; Randlett, C.; King, M.; Mennen, S. *Synthetic Comm.* **2003**, *33*, 1225.

Agradecimentos