



SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DA KAVAÍNA E DE SEUS ANÁLOGOS



Aline F. P. Pinto, Roberta L. Drekenner e Ronaldo A. Pilli

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Instituto de Química – Agência financiadora: CNPq
Palavras-chave: Lactonas – Kavalactonas – Kava-kava – Kavaína

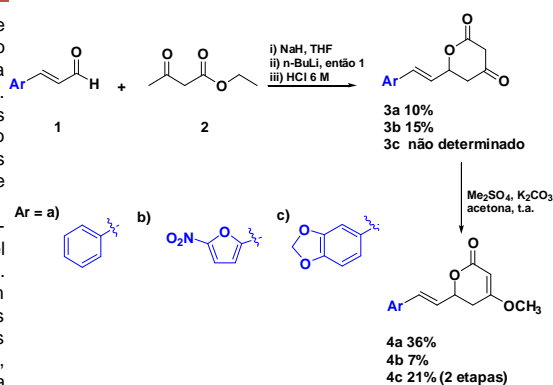
Introdução

Kava (*Piper misthyscum*) é um arbusto comumente encontrado em Ilhas do Pacífico sul, sendo suas raízes o ingrediente principal para a preparação de uma bebida desintoxicante e tranqüilizante chamada kava-kava.

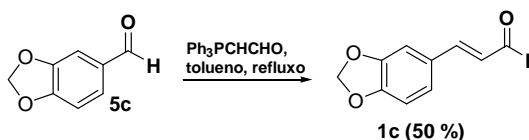
Kavalactonas ou kavapiranonas são constituintes amplamente encontrados nas raízes deste arbusto e são considerados como os princípios ativos responsáveis pela atividade farmacológica apresentada em humanos e animais.

Em 2003, produtos derivados da infusão de kava-kava foram banidos devido a sua possível hepatotoxicidade relacionada à alta dosagem diária. Alguns estudos relativos a toxicidade de kava-kava foram realizados, sendo que falharam em demonstrar efeitos colaterais para as preparações de kava-kava e seus constituintes para dosagens de 100 mg/ Kg/ dia, correspondendo esta a 10 vezes a dosagem terapêutica recomendada.¹

Considerando-se as atividades farmacológicas descritas para os extratos de kava, a falta de estudos sistemáticos quanto à atividade de kavalactonas isoladas e rotas sintéticas extensas, propusemos a síntese de um dos constituintes de kava, a kavaína (**4a**) e de alguns de seus análogos naturais.



Esquema 1: Obtenção da kavaína (**4a**) e análogos **4b** e **4c**.



Esquema 2: Reação de Wittig para obtenção do aldeído **1c**.

Resultados e discussão

Primeiramente foi realizada a síntese do intermediário **3a** através de uma reação aldólica entre o enolato, gerado a partir do acetato de etila (**2**) com NaH e *n*-BuLi, com *trans*-cinamaldeído (**1a**). A próxima etapa envolveu uma reação de metilação do intermediário **3a**, obtido em 10% de rendimento na etapa anterior, utilizando sulfato de dimetila como agente metilante e carbonato de potássio como base fornecendo a kavaína (**4a**) em 36% de rendimento. A partir do aldeído **1b** foi alcançada a preparação do análogo 5-nitrofuril **4b**, porem em baixo rendimento.

A síntese da forma racêmica do análogo **4c** iniciou-se com a reação de Wittig para homologação de dois carbonos do aldeído **5c** (Esquema 2). Após obtenção do aldeído **1c**, foi realizada a mesma seqüência de reações descrita para o aldeído **1a**, obtendo-se o análogo de kavaína **4c**, em 21% de rendimento para as duas etapas.

Conclusões

Após realizarmos diversas tentativas de síntese da kavaína (**4a**) em sua forma racêmica, a metodologia descrita mostrou-se satisfatória para a síntese da kavaína e de alguns de seus análogos, entretanto alguns rendimentos devem ser melhorados. Testes biológicos de atividade anti-tumoral estão em andamento.

Referências bibliográficas

¹Yamazaki, Y.; Hashid, H.; Arita, A.; hamaguchi, K.; Shimura, F. *Food and Chemical toxicology* **2008**, *46*, 3732.