

GONIOTALAMINA: UMA REVISÃO DE SUAS ROTAS SINTÉTICAS

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana 1; Brenda Lavínia Calixto dos Santos 2; Alana Karoline Penha do Nascimento 3; Juliano Carlo Rufino de Freitas 4

1 Universidade Federal de Campina Grande, rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

2 Universidade Federal de Campina Grande, bcalixto96@gmail.com

3 Universidade Federal de Campina Grande, alana_penha2011@hotmail.com

4 Univerdade Federal de Campina Grande, julianocrf@gmail.com

Introdução

Os produtos naturais perfazem uma fonte privilegiada de moléculas que apresentam uma imensa diversidade de atividades biológicas. Estima-se que metade das drogas utilizadas atualmente na quimioterapia do câncer são produtos naturais ou compostos sintéticos baseados nos mesmos (ALI et al., 1997). Estes produtos de fontes naturais apresentam um ou mais grupos farmacofóricos em sua estrutura, no qual cabe destacar o anel lactônico presente no produto natural (*R*)-gonotiolamina (DE FÁTIMA et al., 2005).

A goniotalamina foi isolada pela primeira vez em 1967 por Hlubucek e Robertson, a partir da casca da *Cryptocarya caloneura*. Embora tenha sido isolada pela primeira vez da espécie *Cryptocarya caloneura* outras espécies apresentam em sua constituição este composto, tais como: *Goniothalamus giganteus* (EL-ZAYAT et al., 1985), *Goniothalamus tapis*, *Goniothalamus scortechinii*, *Goniothalamus fulvus* (MUHAMMAD, SAITO, MATSUURA, apud BLAZQUEZ, et al., 1999) *Goniothalamus uvaroides* (AHMAD, et al., 1991), *Goniothalamus andersonii*, *Goniothalamus macrophyllus*, e *Goniothalamus malayanus* (JEWERS et al., 1972).

Este gênero *Goniothalamus* pertencente a família Annonaceae (JEWERS et al., 1972) compreende cerca de aproximadamente 160 espécies (WIART, 2007), distribuídas em todo o Sudeste da Ásia tropical; o centro de diversidade reside na Indochina e Malásia Ocidental (SAUNDERS, 2003). Apenas 13,7%, ou seja, 22 espécies de *Goniothalamus* foram até agora reconhecidas e investigadas. Dessas 22 espécies apenas cinco são utilizados para fins medicinais, no tratamento da asma, reumatismo, febre, malária, cólera, dor de estômago, abortivo, e repelente de insetos (BURKILL, 1966).

Além disso, diversas espécies deste gênero vem exibindo significativas atividades citotóxicas e anti-proliferativas contra uma variedade de linhagens celulares de câncer, incluindo rim, próstata, câncer da mama, leucemia e pulmão (DE FÁTIMA et al., 2005).

Segundo estudos científicos, esta molécula é capaz de desencadear a morte das células cancerosas por apresentar sobre estas atividade citotóxica (INAYAT-HUSSAIN et al., 2010), antiproliferativa (VENDRAMINI-COSTA et al., 2010), antiangiogênica (ALI et al., 1997) e, de forma concomitante, desencadear os processos de autofagia (DE FÁTIMA et al., 2006) e apoptose (PETSOPHONSAKUL et al., 2013) nestas células.

A atividade da goniotalamina é atribuída à presença em sua estrutura da dupla ligação com geometria *E* (entre o anel aromático e o anel lactônico) e a sistema enônico que se ligam em sítios específicos das células cancerosas (BARCELOS et al., 2012). Além disso, a porção α,β -insaturada das δ -lactona atuam como um aceitador Michael para resíduos de cisteína ou outros nucleófilos em sistemas biológicos (WZOREK et al., 2013).

Mesmo havendo inúmeros estudos dos mais diversos cunhos envolvendo a goniotalamina que constatarem sua capacidade terapêutica, ainda se tem a necessidade de mais pesquisas visando o melhor entendimento de suas propriedades farmacológicas e toxicológicas no tratamento do câncer, bem como a descoberta de mais vias e ações terapêuticas para tal molécula, fato que vem há muito tempo

estimulando a elaboração de novas formas para sua obtenção sintética, buscando um melhor relação custo-benefício.

Como resultado disto nota-se que ao longo do tempo foram desenvolvidos diversos estudos na área química sintética visando a síntese da goniotalamina, utilizando abordagens distintas e diferenciadas para tal fim. Diante do exposto, o trabalho consistiu em realizar um levantamento bibliográfico sobre as rotas sintéticas da goniotalamina desenvolvidas até o momento.

Metodologia

A metodologia adotada foi realizar uma busca na plataforma de pesquisa científica *Web of Science* utilizando como palavra-chave “Goniothalamín”. Foram considerados apenas os trabalhos que relatavam a síntese da goniotalamina publicados desde 1945 até o momento, classificando-os de acordo com o método empregado.

Resultados e discussão

A (*R*)-goniotalamina é um produto natural pertencente a classe das δ -lactonas α,β -insaturada, encontrada principalmente nas plantas da família Annonaceae do gênero *Goniothalamus*. Através da pesquisa na plataforma de dados da *Web of Science* foram encontrados ao todo 176 trabalhos tratando de maneira geral sobre a goniotalamina, dos quais 128 não foram utilizados, por não tratarem da rota sintética para esta molécula. Os 48 trabalhos restantes foram agrupados de acordo com o método de síntese empregado, ou seja, 40 envolvia a síntese por metátese (empregando principalmente reagentes de Grubbs), 4 envolvia a reação de lactonização, 2 envolvia a reação de oxidação e 2 envolvia a reação de seleno-eliminação. A reação de metátese empregada na síntese da goniotalamina foi primeiramente descrita por De Fátima et al. (2005) e desde então vem sendo amplamente empregado nos estudos envolvendo esta molécula. A reação de metátese possibilita a formação de uma nova ligação carbono-carbono do tipo sp^2 de forma intra ou intermolecular, empregado principalmente como agente catalítico o reagente de Grubbs. No mais, as demais propostas sintéticas (com exceção da reação de metátese) correspondem a 20% dos artigos publicados.

Conclusões

A análise dos resultados evidencia que a principal metodologia utilizada para a síntese da goniotalamina é o processo de metátese, já que 80% dos trabalhos utilizam esta estratégia sintética. No mais, os vários métodos de síntese da goniotalamina, demonstram a importância desse composto tanto para a academia quanto para a indústria.

Palavras-Chave: Goniotalamina; rotas sintéticas; metátese.

Fomento

Agradecemos à Universidade Federal de Campina de Grande (UFCG) e ao Centro de Educação e Saúde (CES).

Referências

AHMAD, F. B., TUKOL, W. A., OMAR, S., SHARIF, A. M. 5-Acetyl goniothalamín, a styryl dihydropyrone from *Goniothalamus uvaroides* *Phytochemistry*, v. 30, p 2430 —2431, 1991.
ALI, A.; MACKEEN, M. M.; HAMID, M.; AUN, Q. B.; ZAUZYAH, Y.; AZIMAHTOL, H. L. P.; KAWAZU, K. Cytotoxicity and electron microscopy of cell death induced by goniothalamín. *Planta Med.* v. 63, p 81, 1997.

- BARCELOS, R. C.; AIXETA, V.; VENDRAMINI-COSTA, D. B.; DE CARVALHO, J. E.; BURKILL, I. H. A Dictionary of the Economic Products of the Malay Peninsula. Kuala Lumpur, Malaysia: Ministry of Agriculture and Cooperative; 1966.
- DE FÁTIMA, A.; KOHN, L. K.; ANTONIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E.; PILLI, R. A. (R)-Goniothalamine: total syntheses and cytotoxic activity against cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem.* v. 13, n. 8, p. 2927, 2005.
- DE FÁTIMA, A.; KOHN, L. K.; DE CARVALHO, J. E.; PILLI, R. A. Cytotoxic activity of (S)-goniothalamine and analogues against human cancer cells. *Bioorg. Med. Chem.* v. 14, n. 3, p. 622, 2006.
- EL-ZAYAT, A. A. E.; FERRIGINI, N. R.; MCCLOUD, T. G. K.; MCKENZIE, A. I.; BYRN, S. R.; CASSADY, J. M.; CHANG, C.; MCLAUGHLIN, J. L. Goniothalenol: a novel, bioactive, tetrahydrofurano-2-pyrone from *goniothalamus giganteus* (annonaceae). *Tetrahedron Lett.* v. 26, p. 955, 1985.
- INAYAT-HUSSAIN, S. H.; CHAN, K. M.; RAJAB N. F.; ROSS, D. Goniothalamine-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis via caspase-2 independent and Bcl-2 independent pathways in Jurkat T-cells. *Toxicol. Lett.* v. 193, n. 1, p. 108, 2010.
- JEWERS, K.; DAVIS, J. B.; DOUGAN, J.; MANCHANDA, A. H.; BLUNDEM, G.; KYI, A.; WETCHAPINANN, S. Goniothalamine and its distribution in four *goniothalamus* species. *Phytochemistry.* v. 11, n. 11, p. 2025, 1972.
- MALINSKA, M. WOZNIAK, K.; KEMPINSKA, K.; WIETRZYK, J. Synthesis, characterization and antiproliferative activity of *b*-aryl-*d*-iodo-*c*-lactones. *J. Mol. Struct.* v. 1047, p. 160, 2013.
- MUHAMMAD, Z.; SAITO, I., MATSUURA, T. apud BLAZQUEZ, M. A., BERMEJO, A., ZAFRA-POLO, M. C., CORTES, D. Styryl-lactones from *Goniothalamus* species—A review. *Phytochemical analysis*, v. 10(4), p. 161-170, 1999.
- PETSOPHONSAKUL, P.; POMPIMON, W.; BANJERDPONGCHAI, R. Apoptosis induction in human leukemic promyelocytic HL-60 and monocytic U937 cell lines by Goniothalamine. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* v. 14, n. 5, p. 2885, 2013.
- PILLI, R. A. Synthesis of methoxylated goniothalamine, aza-goniothalamine and γ -pyrones and their in vitro evaluation against human cancer cells. *Bioorg Med chem.* v. 20, n. 11, p. 3635, 2012.
- SAUNDERS R. M. K. A synopsis of *Goniothalamus* species (Annonaceae) in Peninsular Malaysia, with a description of a new species. *Bot. J. Linn. Soc.* v. 142, n. 3, p. 321, 2003.
- VENDRAMINI-COSTA, D. B.; CASTRO, I. B. D. D.; RUIZ, A. L. T. G.; MARQUISSOLO, C.; PILLI, R. A.; CARVALHO, J. E. D. Effect of goniothalamine on the development of Ehrlich solid tumor in mice. *Bioorg. Med. Chem.* v. 18, n. 18, p. 6742, 2010.
- WIART, C. *Goniothalamus* species: A source of drugs for the treatment of cancers and bacterial infections. *Compl. Alt.* v. 3: p. 299, 2007.
- WZOREK, A., GAWDZIK, B.; GŁADKOWSKI, W.; URBANIAK, M.; BARANSKA, A.;