

SÍNTESE TOTAL DE UM NOVO β -D-GLICOPIRANOSÍDEO COM PROMISSORA APLICAÇÃO ANTINEOPLÁSICA

José T. de M. Cavalcanti Júnior¹; Cláudia L. A. Almeida²; Juliano C. R. de Freitas³; Paulo H. Menezes²; Jonh A. M. Santos¹

¹Instituto Federal de Pernambuco – Campus Barreiros (IFPE)

²Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco (DQF-UFPE)

³Centro de Educação e Saúde - Universidade Federal de Campina Grande (CES-UFPG)

Palavras-Chave: Glicosídeo Poliacetileno, Câncer, Produto Natural.

Introdução

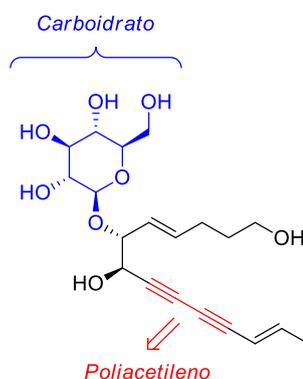
O câncer ou neoplasma maligno é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células malignas que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo (National Cancer Institute, 2021). Diariamente, mais de 52.900 indivíduos são diagnosticados com câncer, e mais de 27.000 pessoas perdem suas vidas para esta doença. Estima-se que até 2040, haverá 28 milhões de novos casos e 16,2 milhões de mortes em todo o mundo (Liu *et al.*, 2024). Apesar de todos os avanços científicos e tecnológicos em diagnósticos, com determinação precisa de localização, tamanho, estágio e características moleculares, o câncer ainda é uma das doenças que mais causam temor na sociedade, por ter se tornado estigma de morbidade, mortalidade e dor (Pulumati *et al.*, 2023).

Nas últimas décadas, esforços extensivos foram direcionados e continuam a ser despendidos na identificação de fatores de risco que causam o câncer. A neoplasia pode ser causada por vários agentes, tais como, certas substâncias químicas, energia radiante, certos vírus, agentes poluidores, deficiências alimentares, fatores hereditários e mutação celular de origem desconhecida (Wu *et al.*, 2018). Embora nenhum medicamento ou tratamento definitivo contra o câncer tenha ainda sido encontrado, tem-se obtido grande progresso na compreensão das causas do câncer e no desenvolvimento de novos quimioterápicos. O tratamento do câncer varia de acordo com o tipo e a gravidade da doença, podendo ser usada cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou, ainda, a combinação dessas técnicas (Silva *et al.*, 2012). A quimioterapia antineoplásica é o método que utiliza compostos químicos, administrados geralmente por via oral ou intravenosa, que agem neutralizando as células cancerígenas, evitando o seu crescimento e divisão. Uso clínico desses fármacos exige que os benefícios sejam confrontados com a sua toxicidade, na procura de um resultado terapêutico favorável (Anand *et al.*, 2023).

Dessa maneira, um grande número de moléculas naturais, semissintéticas e sintéticas têm sido avaliadas quanto à sua ação frente a diferentes linhagens de células malignas, entre as quais, os glicosídeos poliacetilênicos têm mostrado resultados promissores (Wei *et al.*, 2016). Estes compostos constituem uma importante classe de produtos naturais que podem ser encontrados em fungos, alga marinhas e plantas medicinais. Os glicosídeos poliacetilênicos são caracterizados pela presença em sua estrutura de uma porção açúcar e um sistema de ligações triplas conjugadas, que lhes conferem propriedades moleculares e bioativas únicas (Santos *et al.*, 2021). Como exemplo, He *et al.* (2020) relataram que a Lobetiolina, um

glicosídeo poliacetilênico isolado da *Codonopsis pilosula*, exibiu potente atividade antitumoral ao induzir a apoptose *in vitro* de células cancerígenas do cólon (Figura 1).

Figura 1. Estrutura da Lobetiolina, um glicosídeo poliacetilênico com potente atividade antitumoral.

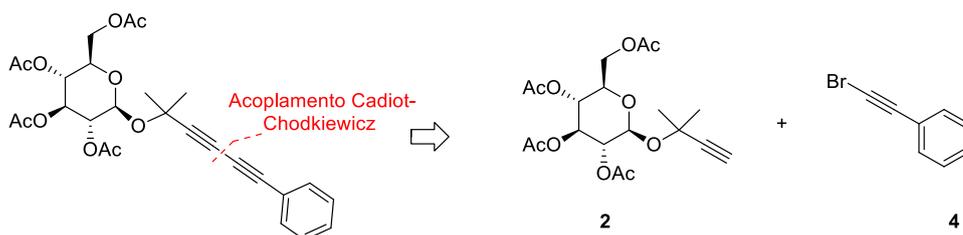


Nessa perspectiva, o objetivo desse trabalho foi sintetizar e avaliar a ação antitumoral do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo, um novo glicosídeo poliacetilênico com potencial aplicação no tratamento do câncer.

Material e Métodos

Para a obtenção do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **5** foi adotada uma estratégia sintética baseada na desconexão da ligação C(sp)-C(sp) da molécula alvo. Como mostrado na análise retrossintética (Esquema 1), o acoplamento de Cadiot-Chodkiewicz entre os compostos **2** e **4** foi a etapa chave para a síntese do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **5**.

Esquema 1. Análise retrossintética do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **5**.



O composto **2** foi preparado em duas etapas reacionais através da rota sintética relatada por Rasheed *et al.*, (2015) pela qual, inicialmente a D-glicose é acetilada em meio básico e na sequência, o produto é submetido a reação de glicosilação com o álcool apropriado. A reação de glicosilação foi catalisada pelo $\text{BF}_3 \cdot \text{OME}_2$. Paralelamente, o composto **4** foi obtido por meio da bromação do fenilacetileno empregando um protocolo já disponível na literatura (Hofmeister *et al.*, 1984).

Preparados os intermediários **2** e **4**, na sequência foi realizada a síntese do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo **5**. Em um balão de fundo redondo, o composto **2** (0,207 g, 0,5 mmol) foi dissolvido em diclorometano (4,0 mL) e em seguida foi adicionado Et_3N (1,0 mL) e o composto **4** (1,0 mmol). Na sequência foi

adicionado o $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (17,55 mg, 0,025 mmol) e CuI (9,25 mg, 0,05 mmol). A mistura reacional foi mantida sob argônio em agitação e temperatura ambiente durante 2,0 h, quando foi observado a formação do produto por CCD. Após esse tempo, a mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de NH_4Cl e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o produto foi concentrado sob pressão reduzida. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna.

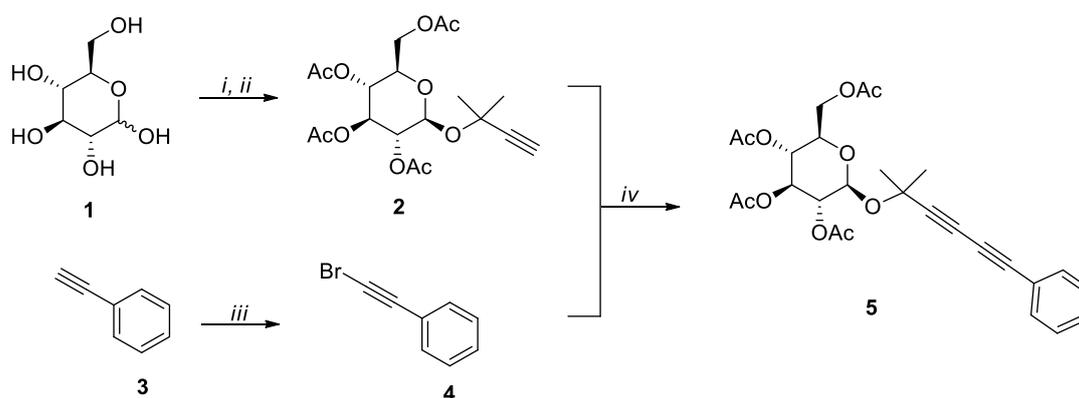
Resultados e Discussão

A obtenção do novo glicosídeo poliacetilênico (6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-glicopiranosídeo) se deu por meio de uma abordagem sintética convergente em quatro etapas reacionais, conforme apresentado no esquema 2.

Na primeira etapa foi realizado a acetilação da *D*-glicose em meio básico levando a formação do composto **1**, o qual, foi obtido em 10 min e com 98% de rendimento. Na sequência, o composto **1** foi submetido a uma reação de glicosilação de Fischer levando a formação do β -glicosídeo **2** com um rendimento de 65% em 24 h. O β -glicosídeo foi obtido com alta estereosseletividade ($\beta/\alpha = 86/14$). Diversos fatores controlam a das reações de glicosilação, todavia, dois efeitos são preponderantes para explicar a formação preferencial do anômero beta em detrimento do alfa: a interação 1,3-diaxiais e assistência anquimérica. Estes resultados estão de acordo com os dados da literatura (Nigudkar, Demchenko, 2015).

O 1-bromo-2-fenilacetileno **4** foi obtido em 2,0 h e em um rendimento de 84% por meio da bromação do fenilacetileno empregando o método de Hofmeister *et al.* (1984) com modificações.

Esquema 2. Síntese total do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-glicopiranosídeo. Reagentes e Condições: (i) Ac_2O , NaOAc , 140 °C, 10 min, 98%; (ii) **45c**, $\text{BF}_3 \cdot \text{OMe}_2$, CH_2Cl_2 , 25 °C, 24 h, 65%; (iii) NBS , AgNO_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 h, 84%; (iv) CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 2,0 h, 72%.



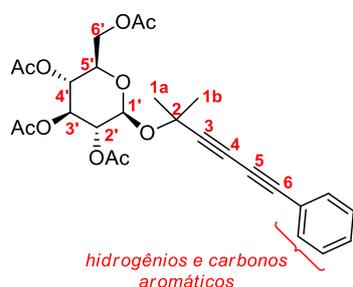
Uma vez sintetizados os intermediários **2** e **4**, a próxima etapa foi a obtenção do inédito glicosídeo poliacetilênico **5** a partir da reação de acoplamento cruzado tipo Cadiot-Chodkiewicz. Essa reação consiste no acoplamento $\text{C}(\text{sp})\text{-C}(\text{sp})$ entre um alquino terminal e um haloalquino na presença de uma base, normalmente aminas, e catalisada por cobre. O composto **5** foi obtido em 2,0 h e rendimento de 72%, ao utilizar 0,5 mmol do β -glicosídeo **2**, 1,0 mmol do 1-bromo-2-fenilacetileno **4**, 10 mol % de CuI , 5 mol % $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$, 1,0 mL de Et_3N , 4 mL de CH_2Cl_2 e em temperatura ambiente.

Os compostos **2** e **4** foram caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas e os dados estão de acordo com a literatura (Rasheed *et al.*, 2015). A estrutura do novo glicosídeo poliacetilênico **5** foi confirmada por RMN ^1H e ^{13}C . Os dados estão sumarizados na tabela 1.

Tabela 1. Dados espectroscópicos do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo (**5**).

Glicosídeo poliacetilênico	Posição	RMN (CDCl_3)	
		$^1\text{H}^a$	$^{13}\text{C}^b$
	1a	1,56 (3H, s)	30,0
	1b	1,52 (3H, s)	29,3
	2	—	62,2
	3	—	79,3
	4	—	72,9
	5	—	73,8
	6	—	83,1
	aromáticos	7,52-7,49 (2H, m) 7,39-7,30 (3H, m)	132,6 129,5 128,5 121,2
	Glucosil		
	1'	4,95 (1H, d, 7,8)	97,4
	2'	4,97 (1H, dd, 9,9; 7,8)	68,6
	3'	5,29 (1H, t, 9,4)	72,8
	4'	5,04 (1H, dd, 9,9; 9,3)	72,9
	5'	3,77 (1H, ddd, 10,0; 5,3; 2,3)	71,2
	6'a	4,25 (1H, dd, 12,3; 5,9)	67,6
	6'b	4,13 (1H, dd, 12,0; 2,4)	

[a] δ ppm (mult., J em Hz), 300 MHz. [b] δ ppm, 75 MHz.



Conclusões

A síntese convergente do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo, um novo glicosídeo poliacetilênico, foi alcançada após 4 etapas reacionais e com rendimento global de 46%. Atualmente, está sendo realizado no nosso laboratório a avaliação antineoplásico *in vitro* do 6-fenil-1-metil-hexa-3,5-diín-2-il 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glicopiranosídeo frente a diferentes linhagens de células cancerígenas.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao IFPE pela bolsa de iniciação científica e a UFPE pela caracterização dos compostos.

Referências

- ANAND, U.; DEY, A.; CHANDEL, A. K. S.; SANYAL, R.; MISHRA, A.; PANDEY, D. K.; DE FALCO, V.; UPADHYAY, A.; KANDIMALLA, R.; CHAUDHARY, A.; DHANJAL, J. K.; DEWANJEE, S.; VALLAMKONDU, J.; PÉREZ DE LA LASTRA, J. M. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367-1401, 2022.
- HE W.; TAO, W.; ZHANG, F.; JIE, Q.; HE, Y.; ZHU, W.; TAN, J.; SHEN, W.; LI, L.; YANG, Y.; CHENG, H. SUN D. Lobetyolin induces apoptosis of colon cancer cells by inhibiting glutamine metabolism. *J Cell Mol Med*, 24(6), 3359-3369, 2020.
- HOFMEISTER, H.; ANNEN, K.; LAURENT, H.; WIECHERT, R. A Novel entry to 17 α -bromo- and 17 α -iodoethynyl steroids. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 23, 9, 727–729, 1984.
- LIU, B.; ZHOU, H.; TAN, L.; SIU, K. T. H.; GUAN, X.-Y. Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies. *Sig Transduct Target Ther*, 9 (175), 2024.



NATIONAL CANCER INSTITUTENIH. What Is Cancer?, 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.

NIGUDKAR, S. S.; DEMCHENKO, A. V. Stereocontrolled 1,2-cis glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. *Chemical Science*, 6, 2687-2704, 2015.

PULUMATI, A.; PULUMATI, A.; DWARAKANATH, B. S.; VERMA, A.; PAPINENI, R. V. L. Technological advancements in cancer diagnostics: Improvements and limitations. *Cancer Rep (Hoboken)*, 6(2), e1764, 1-7, 2023.

RASHEED, O. K.; LAWRENCE, A.; QUAYLE, P.; BAILEY, P. D. A modular approach to functionalised dyes. *Synlett*, 27, 6, 905-911, 2015.

SANTOS, J. A. M.; SANTOS, C. L. A. A.; FREITAS FILHO, J. R., MENEZES, P. H.; FREITAS, J. C. R. Polyacetylene Glycosides: Isolation, Biological Activities and Synthesis. *Chemical Record*, 22, 1, 2021.

SILVA, P.L.N.; RUAS, P.R.; BARBOSA, H.A.; SOARES, L.M.; ROCHA, G.G. o significado do câncer: percepção de pacientes. *Revista de Enfermagem*, 12 (7), 6828-6833, 2013.

WEI, W.-C.; LIN, S.-Y.; LAN, C.-W.; HUANG, Y.-C.; LIN, C.-Y.; HSIAO, P.-W.; YANG, N.-S. Inhibiting MDSC differentiation from bone marrow with phytochemical polyacetylenes drastically impairs tumor metastasis. *Scientific Reports*, 6(1), 1-12, 2016.

WU, S.; ZHU, W.; THOMPSON, P.; Hanun, Y. A. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nat Commun.*, 9 (3490), 2018.