

Principais rotas sintéticas para obtenção da gioniotalamina: uma revisão**Main synthetic routes for gioniotalamine: a review**

DOI:10.34117/bjdv6n8-099

Recebimento dos originais:08/07/2020

Aceitação para publicação:11/08/2020

Rodrigo Ribeiro Alves Caiana

Mestrando em Ciências Naturais e Biotecnologia (PPGCNBiotec) pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Instituição: Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande

Endereço: Sítio Olho D'água da Bica S/N, Cuité – PB, Brasil

E-mail:rodrigoriibeiroalves@hotmail.com

Brenda Lavínia Calixto dos Santos

Farmacêutica da Residência Multiprofissional em Assistência Materno – Infantil pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Endereço: Praça Tequinha Farias, Nº 13 - Centro, Santa Cruz – RN, Brasil

E-mail:bcalixto96@gmail.com

Alana Karoline Penha do Nascimento

Mestranda em Ciências Naturais e Biotecnologia (PPGCNBiotec) pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG)

Instituição: Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande

Endereço: Sítio Olho D'água da Bica S/N, Cuité – PB, Brasil.

E-mail:alana_penha2011@hotmail.com

Herbert Igor Rodrigues de Medeiros

Mestrando em Farmacoquímica (PPGPNSB) pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

Instituição: Universidade Federal da Paraíba. UFPB, Campus I - Cidade Universitária, João Pessoa – PB, Brasil

E-mail:igorpls_15@hotmail.com

Romário Jonas de Oliveira

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco

Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE, Brasil

E-mail:romario.jonas@live.com

Jadson de Farias Silva

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco

Endereço:R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE, Brasil

E-mail:Jadson_nf@hotmail.com

Cosme Silva Santos

Doutorando em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE).
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil
E-mail:cosme.quimica_21@hotmail.com

Josefa Aqueline Cunha Lima

Doutoranda em Química (PPGQ) pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)
Instituição: Departamento de Química, Universidade Federal Rural de Pernambuco
Endereço: R. Manuel de Medeiros, Campus Dois Irmãos, Bloco 2 - Dois Irmãos, Recife – PE,
Brasil.
E-mail:akelinecunha@gmail.com

RESUMO

A goniotalamina foi isolada primeiramente da casca de *Cryptocarya caloneura*, fazendo parte da extensa classe dos produtos naturais. Diversos relatos apontam a capacidade desta molécula desencadear a morte de células cancerígenas desenvolvendo sobre estas uma atividade citotóxica, antiproliferativa, antiangiogênica e desencadeando processos de autofagia e apoptose. Mesmo havendo inúmeros estudos envolvendo esta molécula, ainda se tem a necessidade de mais pesquisas visando seu melhor entendimento, fato que vem há muito tempo estimulando a elaboração de novas formas para sua obtenção sintética. Desta forma, o presente trabalho traz um levantamento bibliográfico sobre as rotas sintéticas da goniotalamina publicadas no meio científico. Para isso foi realizada uma busca na plataforma de pesquisa científica *Web of Science* utilizando a palavra-chave “*Goniothalamine*”, considerando apenas os trabalhos que relatavam sua síntese, classificando-os de acordo com o método de obtenção sintética empregado. Como resultado, foram obtidos um total de 176 trabalhos que tratavam sobre a goniotalamina, dos quais 128 não abordavam de sua obtenção sintética. Dos 48 trabalhos restantes, 40 trabalhos envolviam a síntese por metátese, 4 trabalhos a reação de lactonização, 2 trabalhos a reação de oxidação e 2 trabalhos a reação de seleno-eliminação para a obtenção da goniotalamina. Conclui-se 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.

ABSTRACT

Goniotalamine was first isolated from *Cryptocarya caloneura* bark, and is part of the extensive class of natural products. Several reports point out the capacity of this molecule to trigger the death of cancer cells developing on them a cytotoxic, antiproliferative, antiangiogenic activity and triggering processes of autophagy and apoptosis. Even though there are numerous studies involving this molecule, there is still a need for further research aiming at its better understanding, a fact that has been stimulating the elaboration of new forms for its synthetic obtaining for a long time. Thus, the present work brings a bibliographic survey on the synthetic routes of goniotalamine published in the scientific environment. For this, a search was made in the scientific research platform *Web of Science* using the keyword "Goniothalamine", considering only the works that reported their synthesis, classifying them according to the synthetic method used. As a result, a total of 176 papers

on goniotalamine were obtained, of which 128 did not deal with its synthetic obtention. Of the 48 remaining works, 40 involved the synthesis by metastasis, 4 works involved the lactonization reaction, 2 works involved the oxidation reaction and 2 works involved the selene-elimination reaction to obtain goniotalamine. It is concluded that the main methodology used for the synthesis of goniotalamine is the process of metastasis, since 80% of the studies use this synthetic strategy. Moreover, the various methods of goniotalamine synthesis demonstrate the importance of this compound for both academia and industry.

Keywords: Goniotalamine, synthetic routes, metastasi.

1 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).

O 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 outras espécies deste gênero vem exibindo significativas atividades citotóxicas e antiproliferativas 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 constata 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 uma 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.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sobre os trabalhos que tivessem relação com a goniotalamina na plataforma de pesquisa científica *Web of Science*, uma plataforma que conta com aproximadamente 12.000 periódicos indexados, mostrando-se como uma das mais relevantes plataformas de pesquisa internacionais.

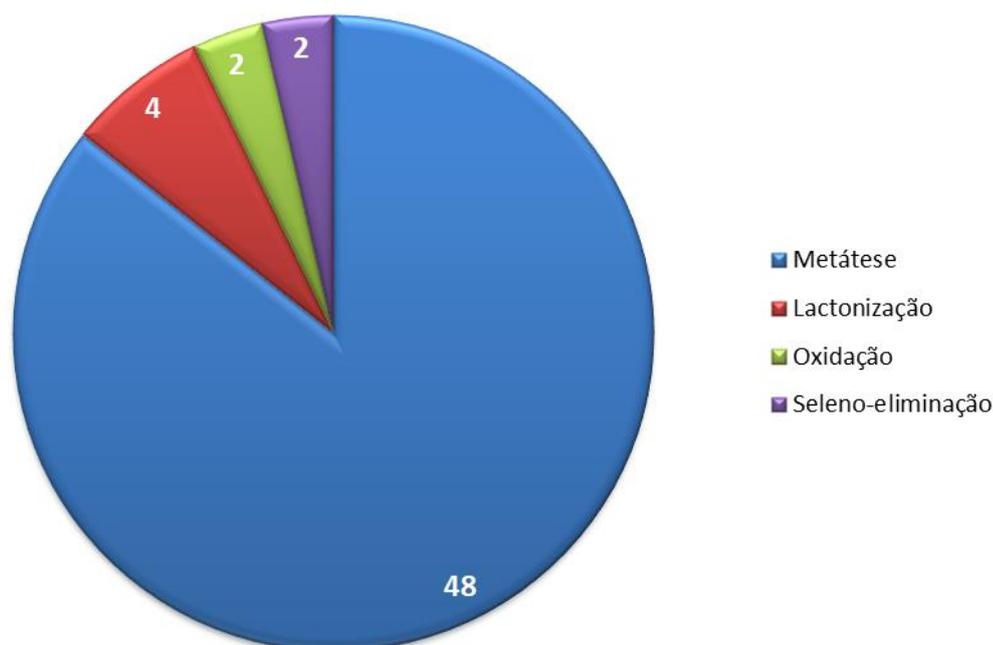
Para a obtenção das pesquisas publicadas utilizou-se a palavra-chave “Goniothalamín”. Foram excluídos da análise os trabalhos que abordavam outras aplicações sobre a goniotalamina, sendo considerados apenas aqueles que tratavam quanto a obtenção sintética dessa molécula. Foram recuperadas as publicações desde 1945 até maio de 2017, classificando-os de acordo com o método empregado. Para a interpretação e elaboração de alguns dos resultados da pesquisa foi utilizado o programa *Microsoft Excel* 2010.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A (R)-goniotalamina é um produto natural pertencente à classe das δ -lactonas α,β -insaturadas, 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 que tratavam de maneira geral sobre a goniotalamina.

Destes trabalhos, 128 não discorriam quanto à obtenção sintética desta molécula, sendo, portanto, desconsiderados durante a análise. Conforme apresentado no gráfico apresenta na Figura 1, os 48 trabalhos restantes foram agrupados de acordo com o método de síntese empregado, ou seja, 40 envolviam a síntese por metátese (empregando principalmente reagentes de Grubbs), 4 envolviam a reação de lactonização, 2 envolviam a reação de oxidação e 2 envolviam a reação de seleno-eliminação para a obtenção da goniotalamina.

Figura 1. Representação gráfica do número de relatos de acordo com a rota sintética empregada para obtenção da goniotalamina.



Fonte: Dados da pesquisa.

Dentre as diferentes rotas sintéticas encontradas, a síntese da goniotalamina através da reação de metátese se destacou, estando presente em 40 dos 48 trabalhos avaliados. Esta rota sintética foi primeiramente empregada na síntese da goniotalamina por De Fátima et al. (2005) e desde então vem sendo amplamente utilizada nos estudos envolvendo esta δ -lactona α,β -insaturada. A reação de metátese possibilita a formação de uma nova ligação carbono-carbono do

tipo sp² de forma intra ou intermolecular, empregado principalmente como agente catalítico o reagente de Grubbs.

Também é possível notar que as demais rotas sintéticas têm representatividade semelhante entre si para a obtenção da goniotalamina, correspondendo a aproximadamente 17% das metodologias empregadas para este fim nos trabalhos analisados.

4 CONCLUSÃO

A análise dos resultados evidencia que a principal metodologia utilizada para a síntese da goniotalamina é o processo de metátese, já que aproximadamente 83% dos trabalhos analisados 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.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a PRONEM/FACEPE (APQ-0476-1.06/14) pelo apoio financeiro e a CAPES pelas bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

AHMAD, F. B., TUKOL, W. A, OMAR, S., SHARIF, A M. 5-Acetyl goniotalamin, 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 goniotalamin. *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)-Goniotalamin: 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)-goniotalamin 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.1.; BYRN, S. R.; CASSADY, J. M.; CHANG, C.; MCLAUGHLIN, J. L. Goniotalenol: a novel, bioactive,

tetrahydrofurano-2-pyrone from goniiothalamus giganteus (annonaceae). *Tetrahedron Lett.* v. 26, p 955, 1985.

INAYAT-HUSSAIN, S. H.; CHAN, K. M.; RAJAB N. F.; ROSS, D. Goniiothalamine-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. Goniiothalamine and its distribution in four goniiothalamus 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 Goniiothalamus 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 Goniiothalamine. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* v. 14, n. 5, p. 2885, 2013.

PILLI, R. A. Synthesis of methoxylated goniiothalamine, aza-goniiothalamine 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 Goniiothalamus 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 goniiothalamine on the development of Ehrlich solid tumor in mice. *Bioorg. Med. Chem.* v. 18, n. 18, p. 6742, 2010.

WIART, C. Goniiothalamus 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.;