

Síntese e Avaliação da Atividade Antineoplásica de α -Arltetralonas.

Jorge L. O. Domingos^{1*} (PQ), Talita de A. Fernandes² (PQ), Claudia do Ó Pessoa³ (PQ), Assuero Silva Meira³ (PG), Paulo R. R. Costa (PQ)²

¹Dep. de Química Orgânica, Instituto de Química-Universidade do Estado do Rio de Janeiro; ²Laboratório de Química Bioorgânica, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais-Universidade Federal do Rio de Janeiro; ³Lab. Oncologia Experimental – Universidade Federal do Ceará

Palavras Chave: Isoflavonóides, Desoxi-isoflavonóides, Atividade antineoplásica

Introdução

Algumas isoflavononas (Figura 1) encontradas em plantas da família das leguminosas apresentam ação antineoplásica¹ enquanto que um grupo de isoflavanonas sintéticas foram descritas como inibidoras da enzima aromatase.² Cabe ressaltar que esta enzima, que transforma hormônios andrógenos em estrógenos, é um alvo terapêutico usado no tratamento de neoplasias hormônio dependentes.

As α -aril-tetralonas (Figura 1) ou 1-desoxi-isoflavanonas não ocorrem na natureza e até este trabalho não haviam sido avaliadas quanto a sua atividade antineoplásica. Sabendo-se que o sítio ativo da aromatase é apolar, a troca do átomo de oxigênio no anel B das isoflavanonas por um átomo de oxigênio (troca bioisostérica) poderia levar a substâncias com maior afinidade pela enzima. Assim, consideramos as 1-desoxi-isoflavanonas como candidatas a antineoplásicos.

Nesta comunicação mostramos os resultados otimizados para síntese de uma série de α -aril-tetralonas, obtidas através da reação de α -arilação catalisada por paládio. A atividade antitumoral desses dois grupos de substâncias foi avaliada.

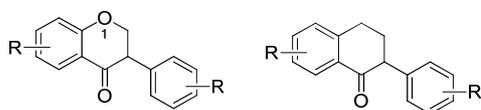
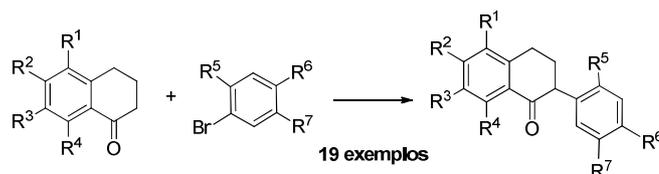


Figura 1- Estruturas de isoflavanonas e 1-deoxi-isoflavanonas.

Resultados e Discussão

As α -ariltetralonas foram preparadas pela reação de α -arilação de uma série de tetralonas contendo diferentes substituintes oxigenados, disponíveis comercialmente, com *O*-alcoxi-bromoarenos portando variados padrões de substituição. As reações foram catalisadas por paládio, em meio aquoso e sob irradiação de micro-ondas, sendo obtidas as α -ariltetralonas em rendimentos de 60-90% (Esq. 1).³



Esquema 1 – Preparação de ariltetralonas.

Condição:- Pd₂(dba)₃ (2.5 mol%), (tBu)₃PHBF₄ (10 mol%), KOH (2 eq.), Dioxana-H₂O (4/1, v/v), 80 W, 100 °C (40 min)

Os estudos de citotoxicidade foram realizados pelo método MTT, em linhagens de células tumorais de ovário (OVCAR-8), glioblastoma humano (SF-295) e carcinoma de cólon humano (HCT116), na concentração padrão de 25µg/mL (DMSO).

Foram consideradas com elevada atividade as amostras com percentual de inibição maior que 75%. Como mostrado na Figura 2, as células OVCAR-8 foram mais sensíveis a variações da estrutura das moléculas alvo e as células HCT116 as menos sensíveis, sendo inibidas por um número maior de compostos.

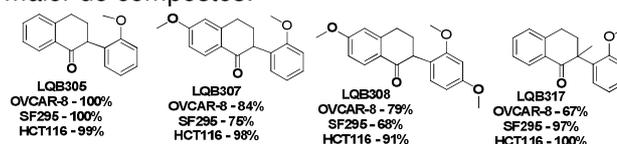


Figura 2- Citotoxicidade de algumas ariltetralonas

Conclusões

As α -ariltetralonas foram preparados em bons rendimentos, de forma rápida e em meio aquoso. A reação apresenta um amplo escopo, permitindo a preparação de 19 derivados com diferentes padrões de substituição no anel C. Mostramos, pela primeira vez na literatura, a ação antineoplásica destas substâncias.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, FAPERJ

¹ Luo, M., *Chemico-Biological Interactions*, **2010**, 188, 151–160

² Bonfield, K., *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2603-2613

³ Costa, P. R. R., *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014** (aceito)

DOI: 10.1002/ejoc.201301505