

## Síntese, Caracterização e Modelagem Molecular de Tetracetonas como Potenciais Inibidores da Tirosinase.

Andréia Aguiar Vieira (PG), José Daniel Figueroa Villar\* (PQ).

Instituto Militar de Engenharia – IME, Departamento de Engenharia Química (figueroa@ime.eb.br).

Palavras Chave: tetracetona, tirosinase, antineoplásicos.

### Introdução

A tirosinase é uma enzima que catalisa a oxidação de fenóis na formação da melanina, protegendo a pele contra a fotocarcinogênese.<sup>1</sup>

Desta forma, derivados de tetracetonas são compostos promissores contra o melanoma, pois inibem a tirosinase evitando a produção anormal da melanina.<sup>2</sup>

Neste trabalho reportamos a síntese, modelagem molecular e caracterização de três tetracetonas com potencial atividade antineoplásica como inibidores da tirosinase.

### Resultados e Discussão

Neste trabalho foram sintetizadas e caracterizadas três tetracetonas como potenciais inibidores da tirosinase. Estes compostos foram preparados de acordo com a rota sintética apresentada na Figura 1.

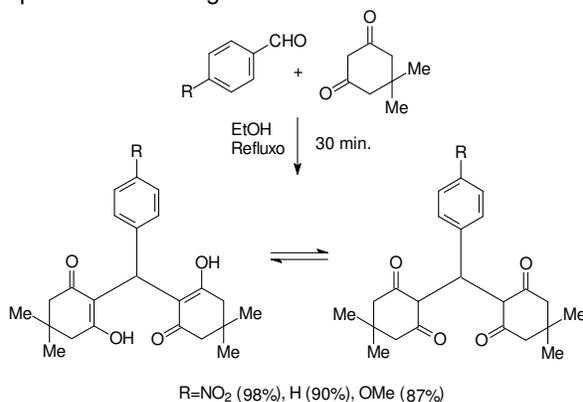


Figura 1: Esquema de síntese das tetracetonas.

A caracterização por <sup>13</sup>C RMN destes produtos mostrou duplicação dos sinais dos anéis da dimedona, o que foi atribuído a ocorrência de enolização de um das carbonilas em cada anel e a formação de duas ligações de hidrogênio. Esta conformação foi simulada por modelagem molecular usando B3LYP como método de cálculo com o conjunto de base 6-311+G\*\*, confirmando que a estrutura otimizada de mais baixa energia possui a enolização dos dois anéis bicarbonílicos e ainda a formação de duas ligações de hidrogênio (1,8 e 1,7 Å), como mostrado na Figura 2a. As tetracetonas apresentam uma conformação que as assemelha

com o complexo binuclear de cobre forma parte do sítio ativo da tirosinase na sua forma oxi (Figura 2b).

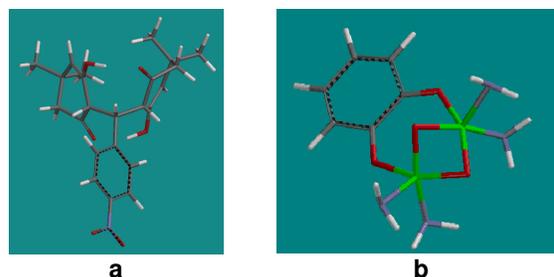
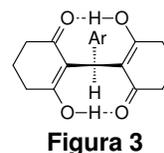


Figura 2: Complexo binuclear do sítio ativo da tirosinase

Estudos por RMN variando a temperatura mostram que os sinais duplicados se convertem em um único sinal na temperatura de 55±1 °C para a tetracetona do benzaldeído. Este resultado indica que a forma enolizada com ligações de hidrogênio é capaz de persistir em temperaturas acima de 37 °C.

### Conclusões

A forma enolizada e com ligações de hidrogênio intramoleculares das tetracetonas (Figura 3) faz com que aumente sua semelhança com a estrutura do complexo bimetalico da tirosinase podendo assim inibi-la.



Estes resultados indicam que tetracetonas são promissores agentes para o tratamento de melanomas, o que está de acordo com os resultados de atividade biológica reportados por Khan et. Col.<sup>1</sup>

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ pelo apoio financeiro.

<sup>1</sup> Seo, S. Y.; Sharma, V. K.; Sharma, N. J. *Agric. Food Chem.* 2003, 51, 2837.

<sup>2</sup> Khan, K. M.; Maharvi, M. G.; Khan, M. T. H.; Shahnaz, P.; Begum, S. J. A. e Choudhary, M. I. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2006, 14, 344.