

Síntese e Avaliação da atividade Antineoplásica de Chalconas

Carolina C. De Souza;¹ (PG), Gardenia C.G Militão;² (PQ), Arinici M. Costa;² (PG), Jorge Luis O. Domingos;¹ (PQ), Ayres G. Dias;^{3*} (PQ), Manoel O. Moraes;² (PQ), Claudia O. Pessoa;² (PQ), Leticia V.Costa-Lotuf;² (PQ), Paulo Roberto R. Costa.^{1*} (PQ),
E-mail : Iqb@nppn.ufrj.br

¹Laboratório de Química Biorgânica, NPPN, CCS, UFRJ, Cidade Universitária, 21941-590, RJ, Brasil.

²Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 60430-270, CE, Brasil.

³Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, UERJ, Rio de Janeiro, 22250-040, RJ, Brasil.

Palavras-chave: chalconas, atividade antineoplásica

Introdução

Ao longo dos anos vários trabalhos têm relatado o amplo espectro de atividades biológicas de chalconas naturais e sintéticas e o grande esforço que vem sendo feito visando compreender como essas substâncias exercem tais atividades.^{1,2} Nesse trabalho nos relatamos a síntese de uma serie de três famílias de chalconas (**1a-f**, **2a-d** e **3a,c,d**, Fig. 1). A atividade citotóxica desses compostos nas linhagens celulares de leucemia (HL-60), câncer de cólon (HCT-8), glioblastoma (SF-295) e melanoma (MDA-MB435) foi estudada. Uma nova série onde o anel A é constituído do núcleo pirrólico, com características neutras, (**5**), também foi preparada.

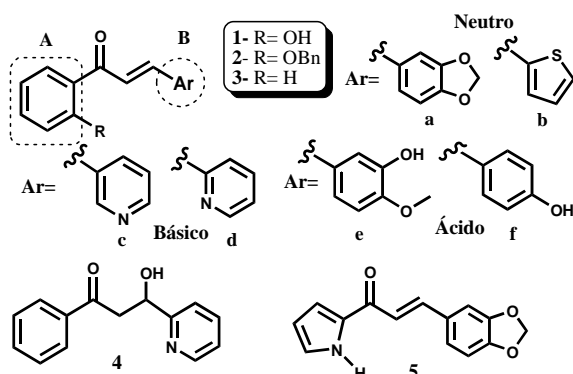


Figura 1. Chalconas avaliadas nesse trabalho.

Resultados e Discussão

As chalconas foram produzidas em rendimentos que oscilaram significativamente em função dos substituintes presentes no aldeído precursor (34-88%). Aldeídos possuidores de grupos puxadores de elétrons como 2 e 3-carboxialdeidopiridinas, sofrem reação de Canizarro nas condições empregadas inviabilizando a rota tradicional (KOH, Metanol, t.a.).^{1,2} As chalconas **3c,d** foram preparadas pela reação de condensação aldólica do enolato da respectiva acetofenona após tratamento com LDA. O intermediário pôde ser eliminado após mesilação *in situ*. Na busca de informações sobre a natureza da ação analisamos o LUMO das chalconas, mas não foi possível estabelecer uma relação clara entre os valores obtidos e a atividade. A presença da hidroxila fenólica diminui a atividade

dos produtos. Os compostos mais ativos possuíam em B ramificações piridinil, **2c,d** e **3c,d** enquanto o precursor **4** não apresentou atividade significativa. A toxicidade avaliada em células PMBC sugere que **1a**, é a substância mais promissora do grupo **1**. Os grupos **2** e **3** encontram-se sob avaliação.

Tabela 1. Atividade citotóxica das chalconas.

Chalc.	Energia LUMO	HL60	HCT8	SF 295	MDA MB435	PMBC IC ₅₀
1a	1,48331	10,5	13,1	19,0	45,2	41,1
1b	1,49164	11,7	22,2	32,2	48,7	26,5
1c	1,22782				17,3	-
1d	1,39415	8,4	10,2	8,9	12,9	10,7
1e	1,36683					-
1f	1,40334					-
2a	1,71569					-
2b	1,62509					-
2c	1,51168	8,6	9,5	4,4	8,9	-
2d	1,64584	0,95	4,4	3,8	3,8	-
3a	1,48331	16,3	19,0	32,0	27,8	-
3c	1,39415	4,8	15,8	9,1	22,0	-
3d	1,50183	2,4	4,3	3,8	7,2	-
4	-					-
5	2,300	25,3	24,9	34,0	41,9	-

Atividade antineoplásica- IC₅₀ (µM)-medida por MTT.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ e FAPERJ

¹ Go, M.L.; Wu, X.; Liu, X.L. *Curr.Med.Chem.*, **2005**, 12, 483.²

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Aponte, J. C. *et alii. J.Med.Chem.* **2008**, 51, 6230.