

Planejamento e Síntese de Chalconas Candidatas a Agentes Citotóxicos

Andressa S. Oliveira (IC)^{1*}, Carinne B. Fonseca (IC)², Laís F. N. Lemes (IC)¹, Luciana C. Nascente (PQ)¹, Luiz A. S. Romeiro (PQ)^{1,2} andressasouza@live.com

¹LADETER, Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF; ² Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro – DF

Palavras Chave: chalconas, citotoxicidade, linhagens tumorais

Introdução

As chalconas constituem importante grupo de produtos naturais bem como precursores da síntese de diferentes classes de flavonóides comumente encontrados em plantas. Caracterizadas como flavonóides de cadeia aberta, as chalconas possuem sistema α,β -insaturado considerado como subunidade toxicofórica destes compostos que apresentam inúmeras atividades farmacológicas como anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico e atividade antiproliferativa. O objetivo deste estudo compreende a síntese de novas chalconas para posterior avaliação do perfil citotóxico frente a linhagens de células tumorais visando estabelecer relações estrutura-atividade.

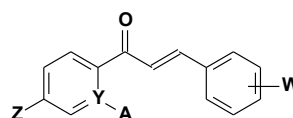
Resultados e Discussão

As chalconas foram obtidas pela reação do respectiva acetofenona (0,5 mmol) e aldeídos aromáticos (1,0 eqv) em solução de NaOH 15M (0,5 mL) à frio, sob agitação magnética durante 3 a 5 minutos (método a) ou solução KOH/Etanol 20% (0,500 g) aquecida à temperatura de 132°C durante 3 minutos (método b) As misturas foram vertidas em béquer contendo gelo e água e acidificadas a pH 1 com HCl concentrado, permanecendo em geladeira durante 16 horas. Em seguida os compostos foram filtrados e recristalizados em etanol, fornecendo os derivados-alvo. A pureza das chalconas foi avaliada em cromatoplasas de sílica em alumínio e reveladas como único composto em luz ultravioleta. Os derivados foram caracterizados por RMN de Hidrogênio e Carbono-13 e ponto de fusão.

As chalconas foram obtidas em pureza satisfatória e rendimento que variaram de 25 a 99%, as quais foram caracterizadas em ¹HRMN pela ausência dos sinais referentes ao grupo acetil com singlete em 2,20 ppm da acetofenona bem como o aparecimento de multipletos em 7,59 ppm e 8,06 ppm referentes à dupla ligação conjugada à cetona. Os sinais em ¹³CRMN em 121,3 ppm e 145,1 ppm corroboram a presença da insaturação bem como pela ausência de sinal em 30,7 ppm referente ao grupo acetil. Os derivados apresentaram sinais característicos da subunidade B proveniente dos aldeídos aromáticos, que confirma a reação cruzada típica da reação de Claisen-Schmidt. Considerando os métodos a e b, a síntese dos compostos à

quente apresentou melhores resultados, sugerindo que a etapa de desidratação é favorecida pela alta temperatura, levando ao produto termodinâmico com configuração E.

Tabela 1. Planejamento, padrão estrutural e rendimentos das chalconas



Compostos	Z	Y	A	W	R%
ASO-01	H	C	H	3,4-OCH ₂ O	99
ASO-02	H	C	H	4-(CH ₃) ₂ N	25
ASO-03	OCH ₃	C	H	4-OCH ₃	65
ASO-04	OCH ₃	C	H	3,4-OCH ₂ O	48
ASO-05	OCH ₃	C	H	4-CN	61
ASO-06	OCH ₃	C	H	4-(CH ₃) ₂ N	35
ASO-07	OCH ₃	C	H	4-Cl	69
ASO-08	H	N	-	3,4-OCH ₂ O	83
ASO-09	H	C	OH	4-OCH ₃	40
ASO-10	H	C	OH	3,4-OCH ₂ O	73
ASO-11	H	C	OH	4-CN	26
ASO-12	H	C	OH	4-(CH ₃) ₂ N	77
ASO-13	H	C	OH	4-Cl	52

Conclusões

As metodologias sintéticas para a obtenção das chalconas forneceram os derivados finais bons em rendimentos em sua maioria e pureza satisfatórios. A identificação das características espectroscópicas permitiu elucidar as estruturas dos compostos sintetizados bem como sua caracterização por ponto de fusão. A avaliação das chalconas sintetizadas visando à modulação do citotóxico frente a linhagens de células tumorais constitui a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UCB pela concessão de Bolsa PIC-UCB à Andressa S. Oliveira, a UnB e ao CNPq pela concessão de Bolsa à Laís F. N. Lemes.

¹ Cabrera, M. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 5391-5399

² Ye, C.-L. *et al.*, *Leukemia Res.*, **2005**, 29, 887-892.

³ Srinivasan *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 7228-7235

⁴ Rao, Y. K. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, 17, 7909-7914