

Planejamento e síntese de análogos bioisotéricos da capsaicina com potencial atividade antitumoral.

Maurício Temotheo Tavares*¹ (PG), Roberto Parise Filho¹ (PQ). *mau_tavares@yahoo.com.br

¹Laboratório de Planejamento e Síntese de Substâncias Bioativas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo – Av. Prof. Lineu Prestes, 580 – Butantã – Cidade Universitária, São Paulo, SP.

Palavras Chave: Capsaicina, Bioisoterismo, Análogos sulfonamídicos, Atividade antitumoral

Introdução

A capsaicina (Fig.1), substância responsável pela sensação pungente gerada por pimentas do gênero *Capsicum*¹, possui diversas propriedades biológicas interessantes, entre elas estão os efeitos analgésicos, antioxidantes e, recentemente descoberta, ação antitumoral seletiva em diversas linhagens celulares anormais, como os melanomas, gliomas e glioblastomas².

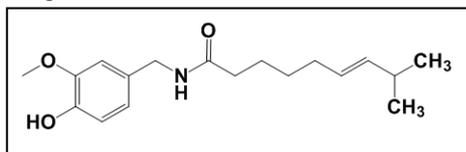


Figura 1. Fórmula estrutural da capsaicina.

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo planejar e sintetizar análogos funcionais da capsaicina, utilizando o bioisoterismo como modificação molecular norteadora e também avaliar seus potenciais efeitos antitumorais.

Resultados e Discussão

A síntese dos compostos foi planejada a partir da estrutura da capsaicina e para tanto, utilizaram-se como reagentes iniciais a piperonilamina e cloretos de sulfanoíla, com o intuito de obterem-se sulfonamidas com diferentes cadeias laterais (alifáticas e aromáticas) (Fig.2).

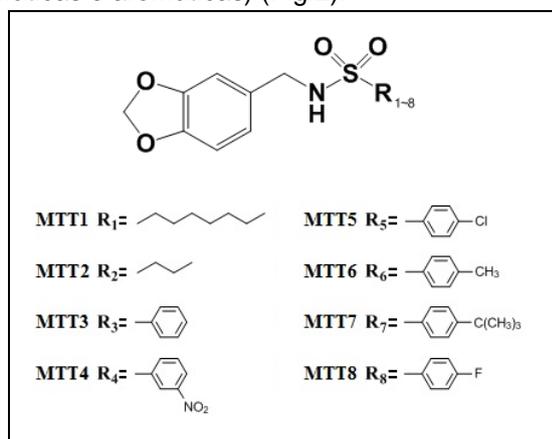


Figura 2. Série de análogos sintetizados.

Utilizando a metodologia de Deng & Mani (2006)³, as reações foram realizadas em uma única etapa, em meio aquoso, utilizando-se quantidades

equimolares dos reagentes de partida. Os reagentes foram mantidos sob agitação constante por 3 h. No decorrer do processo houve correção do pH com solução saturada de Na₂CO₃. Posteriormente o produto foi filtrado e recristalizado em sistema hexano:clorofórmio. Em seguida foram realizadas análises de CCD, RMN ¹H e foi determinada a faixa de fusão de todos os compostos.

Tabela 1. Principais resultados obtidos para os compostos MTT1 a MTT8.

Composto	Análises		
	Rf (cm)	Faixa de fusão (°C)	Rendimento (%)
MTT1	0,46	82,3 ~ 83,0	65,5
MTT2	0,42	60,2 ~ 61,2	66,7
MTT3	0,38	77,1 ~ 77,6	80,2
MTT4	0,22	120,4 ~ 121,4	79,6
MTT5	0,26	135,0 ~ 135,8	80,6
MTT6	0,34	134,2 ~ 134,5	85,0
MTT7	0,32	135,5 ~ 137,1	82,4
MTT8	0,30	120,7 ~ 121,8	62,4

Todos os produtos apresentaram rendimento entre 65 e 85%, considerado satisfatório. A estreita faixa de fusão, junto aos resultados obtidos por CCD indicam elevado grau de pureza dos compostos.

Os espectros de RMN ¹H apresentaram um tripleto largo em ~4,80 ppm, característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo sulfonamídico, e um singleto em ~5,90ppm correspondente aos dois hidrogênios ligados ao anel dioxólico, comprovando a formação dos produtos.

Conclusões

Durante o estudo, foram obtidos oito análogos bioisotéricos (sulfonamídicos) da capsaicina, com elevado grau de pureza e satisfatório rendimento.

Em ensaios preliminares, certos compostos apresentaram atividade inibitória de crescimento da ordem de 70%, à concentração de 50 µmol/L, sobre linhagens de adenocarcinoma mamário.

Agradecimentos

CAPES e CNPq.

¹ Conway, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1530.

² Surh, Y. J. *Nat. Cancer Inst.* **2002**, *94*, 1263.

³ Deng, X.; Mani, N.S. *Green Chemistry.* **2006**, *8*, 835.