

## Síntese e Avaliação Citotóxica de Chalconas Derivadas do Cardanol

Andressa S. Oliveira<sup>1,2,3</sup> (PG), Cláudia S. Luciano<sup>4</sup> (PG), Cláudia O. Pessoa<sup>4</sup> (PQ), Luiz A. S. Romeiro<sup>1,2,3</sup> (PQ)\*

<sup>1</sup>LADETER, Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, UCB-DF; <sup>2</sup>Programa de pós graduação em Ciências Farmacêutica, UnB-DF; <sup>3</sup>Laboratório de Desenvolvimento e Inovações Terapêuticas LDT/NMT/UnB; <sup>4</sup>Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará-CE

Palavras Chave: Chalconas, sínteses, citotoxicidade.

### Abstract

Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Chalcones Derived from Cardanol. Synthesis, characterization and evaluation of the cytotoxic profile of new chalcones derived from CNSL against tumor cell.

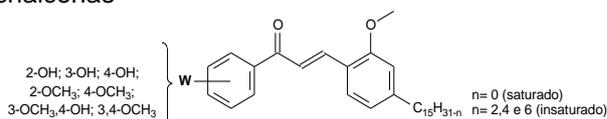
### Introdução

O câncer oscila entre a primeira e a segunda enfermidade com maior índice de mortalidade no mundo. Em face aos alarmantes dados estatísticos faz-se necessário o desenvolvimento de diagnóstico precoce preciso, formas preventivas e tratamentos mais eficazes. As chalconas constituem importante grupo de produtos naturais comumente encontrados em plantas. Caracterizadas como flavonóides de cadeia aberta, possuem sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado considerado como subunidade toxicofórica destes compostos que apresentam inúmeras atividades e.g. anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica e antiproliferativa. Derivados do líquido da casca da castanha do caju (LCC) têm sido amplamente empregados em pesquisas devido ao baixo custo e por suas atividades biológicas. Descrevemos neste trabalho a síntese de novas chalconas derivadas do cardanol saturado (LDT10) e mistura de cardanóis insaturados (LDT10i) e, avaliação do perfil citotóxico frente a linhagens de células tumorais.

### Resultados e Discussão

A mistura de cardanóis foi submetida à hidrogenação catalítica em reator Parr levando ao cardanol saturado (LDT10, 90%). Em seguida LDT10 e LDT10i foram submetidos à *orto*-formilação com paraformaldeído,  $MgBr_2$  e TEA em THF sob refluxo, levando aos respectivos pentadecilbenzaldeídos LDT77 (84%) e LDT77i (78%), os quais foram convertidos aos aldeídos *O*-metilados LDT220 (80%) e LDT220i (71%) pela reação com MeI,  $K_2CO_3$  em acetona sob refluxo. As chalconas foram obtidas em rendimentos de 20 a 80% por meio da síntese de Claisen-Schmidt, utilizando as respectivas acetofenonas (1,0 mmol), LDT220 ou LDT220i (0,5 mmol) e NaOH (500 mg) em etanol (10 mL), em refluxo por 4 horas (método a) ou sob agitação à temperatura ambiente por 12h (método b).

Figura 1. Padrão de substituição das chalconas



A citotoxicidade dos derivados foi avaliada pelo método do MTT em três linhagens celulares, HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-116 (carcinoma de cólon) e PC3 (carcinoma de próstata) à concentração de 100  $\mu$ M. Os valores de inibição variaram de 2% a 100%, o qual, os derivados LDT547 e LDT548 apresentaram potencial inibitório promissor nas três linhagens testadas.

Tabela 1. Avaliação do perfil de citotoxicidade

Código	Avaliação			
	$\mu$ M	Percentual de Inibição		
		HL-60	PC3	HCT-116
LDT546	115,75	6,0	- 6,1	2,15
LDT547	116,27	100,4	81,2	77,3
LDT548	112,38	17,8	17,7	10,3
LDT548i	112,86	98,1	69,0	27,5
LDT549	108,19	24,9	16,1	10,2
LDT551	108,64	70,1	44,5	5,6
LDT552	99,33	13,1	22,0	2,4
LDT552i	99,33	99,9	87,5	97,7
LDT553	148,68	100,1	89,6	98,2

Os resultados preliminares apontam que as chalconas *m*-hidróxi- (LDT547) e *p*-metóxi-substituídas (LDT551) apresentaram atividade em pelo menos duas linhagens bem como os análogos insaturados apresentaram melhor perfil que os correspondentes saturados.

### Conclusões

Nove chalconas foram sintetizadas e avaliadas. A finalização da série insaturada, determinação dos  $IC_{50}$  e o estabelecimento de SAR compreendem as perspectivas deste trabalho.

### Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pelo auxílio financeiro, à CAPES pela concessão de Bolsa à ASO, e à UCB e à UnB pelo uso de facilidades de seus laboratórios.

<sup>1</sup> Bandgar B.P., et. al, Bioorg. Med.Chem. 2010, 18, 1364.

