

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEUCÊMICA

Rosanne Pinto de Albuquerque Melo
rpamelo@gmail.com

Luana Pinto de Albuquerque Melo Souza
luanapams-se@hotmail.com

Resumo: A Química Medicinal tem como objetivo o planejamento, a síntese e a otimização de compostos biologicamente ativos que possam auxiliar na melhora e na manutenção da saúde da população. Entre os compostos estudados por essa vertente da química, dar-se-á destaque neste trabalho às chalconas, que são estruturas encontradas largamente na natureza, e que estão presentes nas várias partes das plantas, sendo precursores naturais dos flavonóides. Essa vasta gama de atividades é em grande parte atribuída às inúmeras possibilidades de substituições nos anéis aromáticos das chalconas, pois a metodologia de síntese das mesmas, baseada na condensação aldólica de Claisen-Schmidt, possibilita a obtenção de uma grande quantidade de compostos, uma vez que existem inúmeros benzaldeídos e acetofenonas comerciais que podem ser combinados, fornecendo a variedade estrutural pretendida. A reação de síntese das chalconas é relativamente rápida, acontece à temperatura ambiente, utilizando água e etanol como solventes de reação, sendo estes aspectos ambientalmente positivos por tornar o processo mais limpo, além de envolver reagentes atóxicos e de baixo custo, estando dentro do princípio da “Química Verde” uma vez que despontam como a idealidade, com sua economia atômica e a menor geração de resíduos. O interesse pela obtenção de chalconas naturais e de análogos sintéticos tem crescido bastante devido às inúmeras propriedades farmacológicas que estes compostos possuem (ação antiinflamatória, antipirética, analgésica, antimalárica e antibacteriana). Estudos prévios demonstraram que a estrutura simples e o fácil processo de obtenção destes compostos os tornam interessantes para a realização de estudos de estrutura-atividade, sendo testados inúmeros substituintes e muitos ainda precisam ser avaliados com o intuito de elucidar o mecanismo de ação das chalconas, que poderiam representar importantes alternativas terapêuticas para diferentes tipos tumorais

Palavras-Chave: Chalconas, Claisen-Schmidt, Química Verde, propriedades farmacológicas.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas representam atualmente a segunda maior causa de mortes no Brasil. Dentre essas enfermidades, os casos de câncer, em especial de leucemia, vem aumentando ano após ano. Desta maneira, o uso de uma ferramenta química que possibilite a busca por novos tratamentos é necessária. Uma classe de compostos que vem recebendo grande atenção dos grupos de pesquisa são as trimetoxichalconas, em especial as 3,4,5-trimetoxichalconas (Figura 01) que são descritas na literatura como potenciais agentes antitumorais, apresentando também atividade antileucêmica.

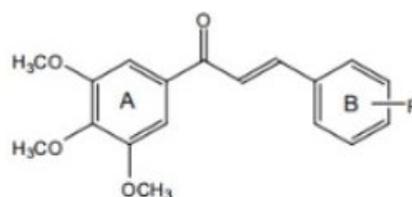


Figura 01 - Estruturas das 3,4,5 - trimetoxichalconas.
R= substituinte.

As Chalconas são substâncias que são encontradas em produtos naturais, as quais podem ser extraídas de plantas ou obtidas por meios sintéticos e, quando naturais, são encontradas em vegetais, principalmente nas flores tais como, “tulipas”, “verônica” e “trevo azedo”. Apresentam cadeia aberta que contém dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona de três carbonos, ou seja,

são cetonas α,β -insaturadas, em que um anel aromático está diretamente ligado à carbonila (anel A) e o outro ao carbono β da função olefínica (anel B), conforme Figura 02.

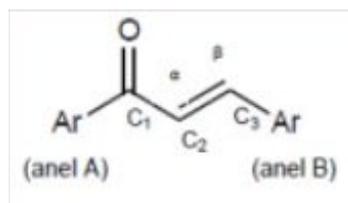


Figura 02 - Estrutura geral das chalconas.

Ar = hetero-aromático ou anel aromático.

As chalconas têm se destacado nos últimos anos devido suas propriedades farmacológicas atribuídas à presença de α, β -insaturações. Diversas dessas propriedades são referentes a esse grupo de compostos, como: antiinflamatória, antifúngica, antileishmania, antitumoral, antioxidante, antitubercular. Apesar de ser um produto natural, fonte de inúmeras pesquisas científicas, o isolamento pioneiro de chalconas só foi realizado em 1910 por Kametaka e Perkin, mediante manipulação de extratos da espécie *Carthamus tinctorius* - flores de açafrão. Estes compostos orgânicos são encontrados largamente nos vegetais, principalmente nas pétalas das flores, onde tem um importante papel na polinização das plantas, pois sua cor amarela atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras plantas.

Um dos métodos mais utilizados para a obtenção destas moléculas é a condensação aldólica de Claisen-Schmidt, que se dá através da reação de uma cetona com um aldeído aromático, catalisada por uma base, após o tempo reacional a síntese é neutralizada com um ácido. As chalconas sintetizadas serão obtidas via Química Verde por se utilizar água e etanol, fazendo uso de reagentes não tóxicos, de baixo custo e disponível comercialmente. Outra análise da literatura mostra que a reação pode ser acelerada via onda de ultrassom, tendo bons rendimentos em seus resultados.

As chalconas têm sido amplamente

estudadas em virtude de suas inúmeras propriedades e, conseqüentemente, da sua potencial aplicação em diversas áreas da indústria. Esses compostos apresentam, em seu esqueleto, um sistema bastante conjugado capaz de conferir pigmento amarelo às pétalas de algumas plantas de uso medicinal. Por outro lado, também podem ser encontrados em caules, raízes, folhas, frutos e sementes. Seus dois estereoisômeros, Z e E, (Figura 03) são precursores comuns na biossíntese de flavonóides e isoflavonóides. Entretanto, estudos demonstraram que, em extratos vegetais, o produto majoritário isolado é o isômero trans, uma vez que estes são considerados mais estáveis termodinamicamente.

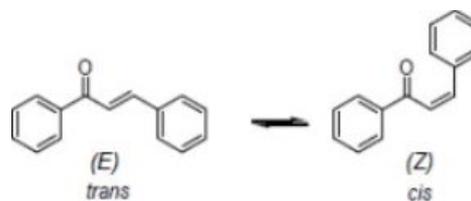


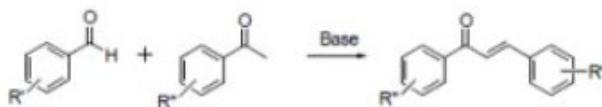
Figura 3 - Estereoisômeros de chalconas.

Devido à facilidade da síntese de chalconas e de sua versatilidade em atividades biológicas, elas vêm se tornando valiosos intermediários para a síntese de novos fármacos, além disso, as chalconas possuem uma estrutura muito flexível, o que permite sintetizar outras substâncias com atividades biológicas e farmacológicas muito exploradas, entre elas, anticâncer, antiviral, antidiabético e antibacteriana.

Estudos realizados com linhagens de tumor de fígado demonstraram que as chalconas possuem maior potência inibitória sobre a proliferação celular, quando comparadas a flavonoides, cromonas, flavonas, isoflavonas e cumarinas. Assim, é possível sugerir que as chalconas podem representar alvos de grande relevância para o desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento do câncer.

As reações de condensação aldólica entre

aril-cetonas e derivados de benzaldeído mostram ser a estratégia sintética mais utilizada para a construção do núcleo chalcônico (Esquema 1).



Esquema 1 - Esquema Geral das reações de Condensação Aldólica.

MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente foi realizado um estudo teórico sobre o tema do trabalho, através de leitura de diversos artigos e monografias a fim de conhecer propriedades, estrutura, composição, síntese e particularidades das chalconas. Em seguida os produtos de condensação aldólica foram preparados, utilizando a acetofenona e 3,4,5-trimetoxiacetofenona, e os aldeídos: benzaldeído, o-nitrobenzaldeído e *p*-nitrobenzaldeído, além do cloreto de benzoíla para a síntese de análogos das chalconas.

A metodologia utilizada foi:

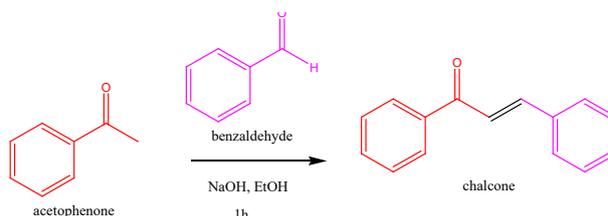
- 1- Em um balão de 50 mL foram diluídos 6 mmol (0,24g) de NaOH em 2 mL de etanol e 1 mL de água;
- 2- Nessa solução, foram acrescentados 5 mmol (0,6mL) de cetona e 5 mmol (0,28mL) de aldeído. A solução foi mantida sob agitação por 1 hora;
- 3- A reação foi acompanhada através de cromatografia em camada delgada (CCD) (Eluente: Acetato de etila: hexano 1:1);
- 4- Em seguida, foi adicionada uma solução HCl 0,5% até neutralizar o pH,;
- 5- Por fim, foi feita (i) a extração com solvente orgânico (CH₂Cl₂), (ii) recristalização e (iii) cálculo de rendimento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prevenção e controle do câncer em nosso país – de dimensões continentais e fortes diferenças regionais por abrigar uma população de comportamentos, crenças e atitudes de modo bem diversificado – representa, atualmente, um dos grandes desafios que a saúde pública enfrenta. A descrição da distribuição dos tipos mais incidentes de câncer, por meio do tempo, tem sido uma das principais estratégias para o estabelecimento de diretrizes em políticas públicas e, principalmente, para o planejamento de ações de prevenção e controle do câncer. Diante dos dados exorbitantes de mortalidade frente ao câncer, o uso de uma ferramenta química que possibilite a procura por novos fármacos para o tratamento das leucemias, e também de outras enfermidades, se faz necessária.

Dentro deste contexto, a obtenção/ síntese e purificação de trimetoxichalconas e seus análogos, que são classes de compostos orgânicos que vêm recebendo grande atenção dos grupos de pesquisa, em especial as 3,4,5-trimetoxichalconas, que são descritas na literatura como potenciais agentes antitumorais, apresentando também atividade antileucêmica apresentam-se viáveis, visto que é utilizado metodologias versáteis, reagentes atóxicos e de baixo custo, seguindo o princípio da Química Verde e sustentabilidade, com a intenção de obter novos compostos líderes que possam proporcionar uma alternativa para o tratamento da leucemia.

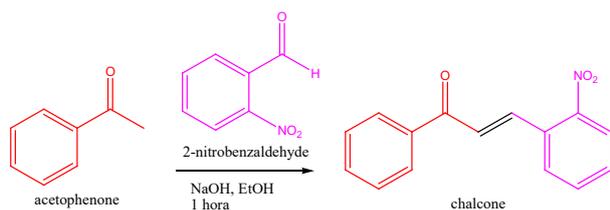
As reações de síntese estão ilustradas abaixo:



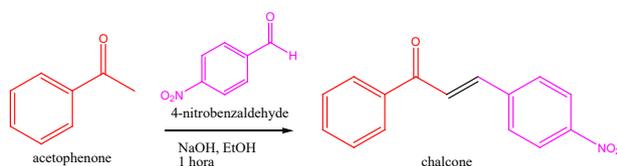
Síntese 01 - Síntese de chalconas utilizando benzaldeído e acetofenona (Rendimento 60%).



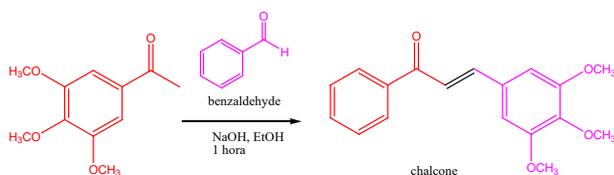
Síntese 02 - Síntese de chalcona utilizando acetofenona e *o*-nitrobenzaldeído (Rendimento 65%).



7 Síntese 03 - Síntese de chalcona utilizando acetofenona e *p*-nitrobenzaldeído (Rendimento 70%).



Síntese 03 - Síntese de chalcona utilizando 3,4,5-trimetóxiacetofenona e benzaldeído (Rendimento 70%).



CONCLUSÕES

A relevância dos compostos naturais, incluindo as “chalconas”, no tratamento e na prevenção do câncer está sendo

muito evidenciada, formando um grupo de compostos naturais derivados dos flavonóides que apresentam diferentes propriedades biológicas e farmacológicas. Muitos trabalhos demonstram efeitos biológicos para as chalconas, incluindo efeito antiinflamatório, antioxidante, antimalárico e antitumoral. Diferentes substituintes nos anéis das chalconas podem resultar em compostos com diferentes atividades biológicas, apresentando dessa forma, a versatilidade sintética, que é uma grande vantagem sobre outros produtos naturais.

A proposta do trabalho foi bastante promissora, uma vez que sintetizou-se compostos orgânicos que apresentam potenciais atividades farmacológicas e como perspectivas para futuros trabalhos, pretende-se (i) otimizar as reações de sínteses para aumentar o rendimentos das chalconas sintetizadas e (ii) testar a atividade biológica das moléculas bioativas sintetizadas em parcerias com o Departamento de Farmácia de Instituições de Ensino Superior.

REFERÊNCIAS

- Rogério, K. R.; Vítório, F.; Kümmerle, A. E.; Graebin, C. S. *Rev. Virtual Quim.*, 2016, 8 (6), 1934.
- Marsaioli, A. J.; Porto, A. L. M.; *Biocatálise e Biotransformação – Fundamentos e Aplicações*, Schoba: Salto, 2010, vol. 1.
- Liese, A.; Seelbach, K.; Wandrey, C.; *Industrial Biotransformations*, 1st ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2000.
- Faber, K.; *Biotransformations in Organic chemistry*, 4th ed., Springer-Verlag: Berlin, 2000.
- Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* 2003, 26, 123; Prado, A. G. S.; *Quim. Nova* 2003, 26, 738.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; “Farmacognosia da Planta ao Medicamento”. Porto Alegre, UFSC, 6ª ed., 2007.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.; “Farmacognosia da Planta ao Medicamento”. Porto Alegre, UFSC, 6ª ed., 2007.

Rogmanoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Lopez, O. C.; Preti, D.; Tolomeo, M.; et al. (2008). Design, synthesis, and biological evaluation of thiophene analogues of chalcones. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 5367-5376.

VOSKIENE, A.; MICKEVICIUS, V.; Cyclization of Chalcones to Isoxazole and Pyrazole Derivates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2009.

Dyrager, C.; Wickström, M.; Fridén-Saxin, M.; Friberg, A.; Dahlén, K.; Wallén, E. A. A.; Gullbo, J.; Grøtli, M. e Luthman, K., *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 2659.

Kimura, Y.; Aoki, T.; Ayae, S. *Plant Cell Physiol.* 2001, 42, 1169.

Ávila, H. P. Atividade Antibacteriana de Chalconas. 2008. 78f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Cara, C. L.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Cristina, A. D.; Zonta, N.; Balzarini, J.; Brancale, A.; Taradas, S.; Hamel, E.; *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 5367.

ADOKAR, Mayur R.; Synthesis and Green Bromination of Some Chalcone and Their Antimicrobial Screening. *International Research Journal of Pharmacy*, 2013.

PANDHURNEKAR, Chandrashekhar P.; MESHRAM, Ekta M.; CHOPDE, Himani N.; BATRA, Rameshkumar J.; Synthesis, Characterization, and Biological Activity of 4-(2-Hydroxy-5-(aryl-diazenyl)phenyl)-6-(aryl)pyrimidin-2-ols Derivatives. *Organic Chemistry International*, 2013.