

# Planejamento e síntese de flavonóides visando atividade biológica

Cíntia Janine Kiekow, Luciana Dalla Vechia, Tatiane Hauschild, Grace Gosmann

Departamento de Produção de Matéria-Prima - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil  
e-mail: cjkiekow@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O termo *câncer* é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

No Brasil, constitui a segunda causa de morte e apresenta estimativas crescentes, apontando para a ocorrência de 489.270 novos casos de câncer<sup>1</sup> para 2010.

A distribuição destes casos, segundo localização primária, mostra-se heterogênea entre os Estados e as capitais do país, sendo que as regiões Sul e Sudeste, de modo geral, apresentam as maiores taxas<sup>1</sup>.

Diante desse cenário, fica clara a necessidade de estudos para prevenção, controle e tratamento do câncer.

Aos flavonóides são relatados diversos efeitos biológicos, onde pode ser destacado seu potencial na prevenção do câncer devido às suas propriedades antioxidantes, antiinflamatórias e citotóxicas.

Sua abordagem torna-se ainda mais atraente por apresentarem baixa toxicidade, uma vez que a quimioterapia causa importantes efeitos adversos nos pacientes.

A literatura descreve que a atividade antitumoral de flavonóides depende de vários fatores estruturais como o esqueleto carbônico (como flavonas/flavonóis/flavanonas/ chalconas) e o(s) grupamento(s) substituintes utilizados na molécula. Devem ser considerados também os tipos de células tumorais e/ou enzimas utilizadas nos ensaios biológicos.

Dessa maneira, foi planejada a síntese de 12 compostos entre chalconas, flavonas e flavanonas com um padrão de substituição variado, que serão testados de modo a fornecer uma futura avaliação da relação estrutura-atividade.

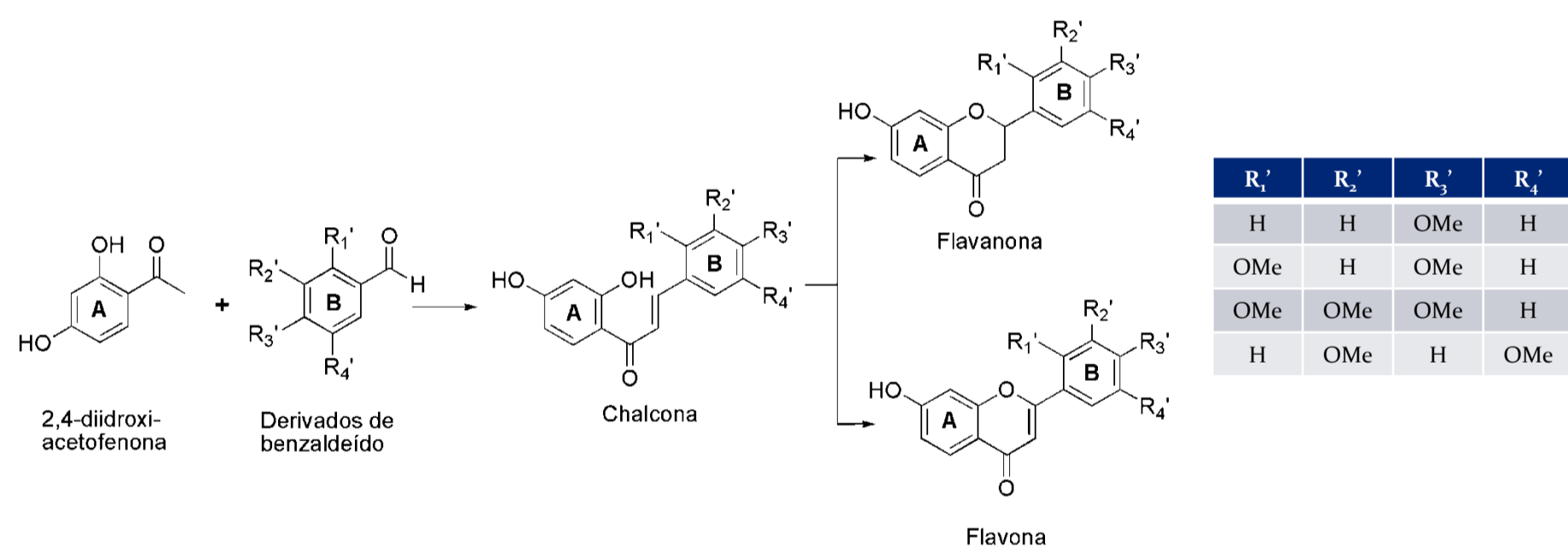
Baseado na literatura, o planejamento adotou os seguintes critérios:

### Anel A:

- Presença de hidroxila em C2 pela relação com as atividades biológicas descritas<sup>5</sup>, sua capacidade de eliminação de radicais livres e necessidade da mesma na síntese dos compostos cíclicos (flavonas e flavanonas);
- Introdução de hidroxila em C4 pela relação com as atividades biológicas descritas<sup>4</sup>, sua capacidade de eliminação de radicais livres e presença deste grupamento nos compostos cíclicos bioativos.

### Anel B:

- Metoxilas como ponto de partida para derivatizações.



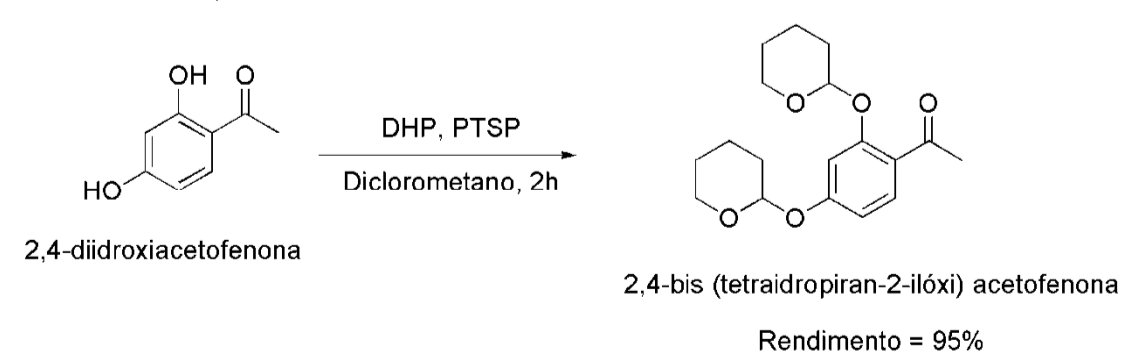
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### SÍNTESE DE CHALCONAS

A síntese de chalconas baseia-se na condensação aldólica dos materiais de partida, derivados da acetofenona e do benzaldeído.

#### Proteção das hidroxilas com diidropirano

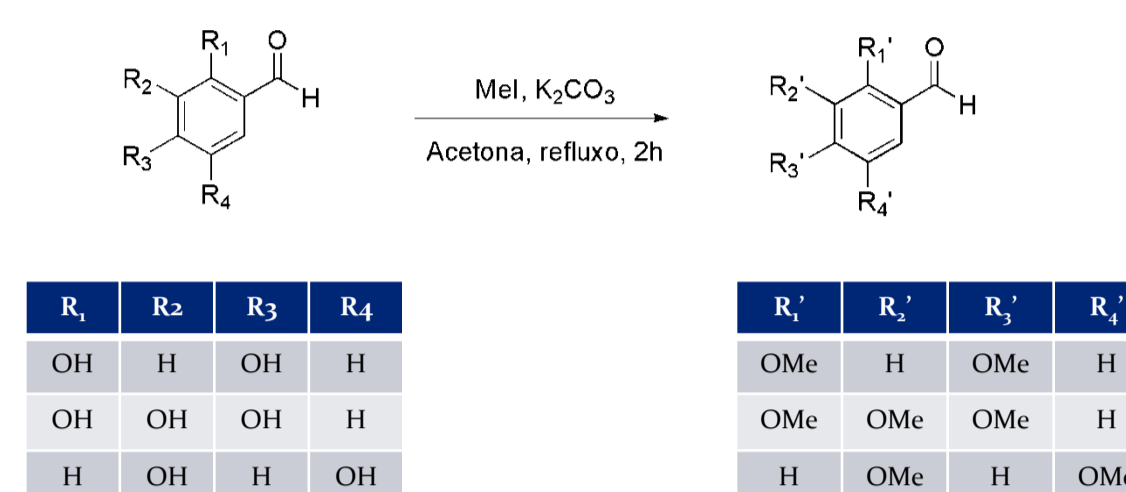
Devido a dificuldade na síntese de chalconas hidroxiladas tanto em meio básico quanto em meio ácido, optou-se por proteger previamente as hidroxilas do respectivo material de partida com grupamento protetor resistente ao meio básico e que fornecessem alto rendimento, sendo assim, a proteção com diidropirano apresentou-se como solução eficientes.



Esquema 1: Proteção das hidroxilas da 2,4-diidroxiacetofenona

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

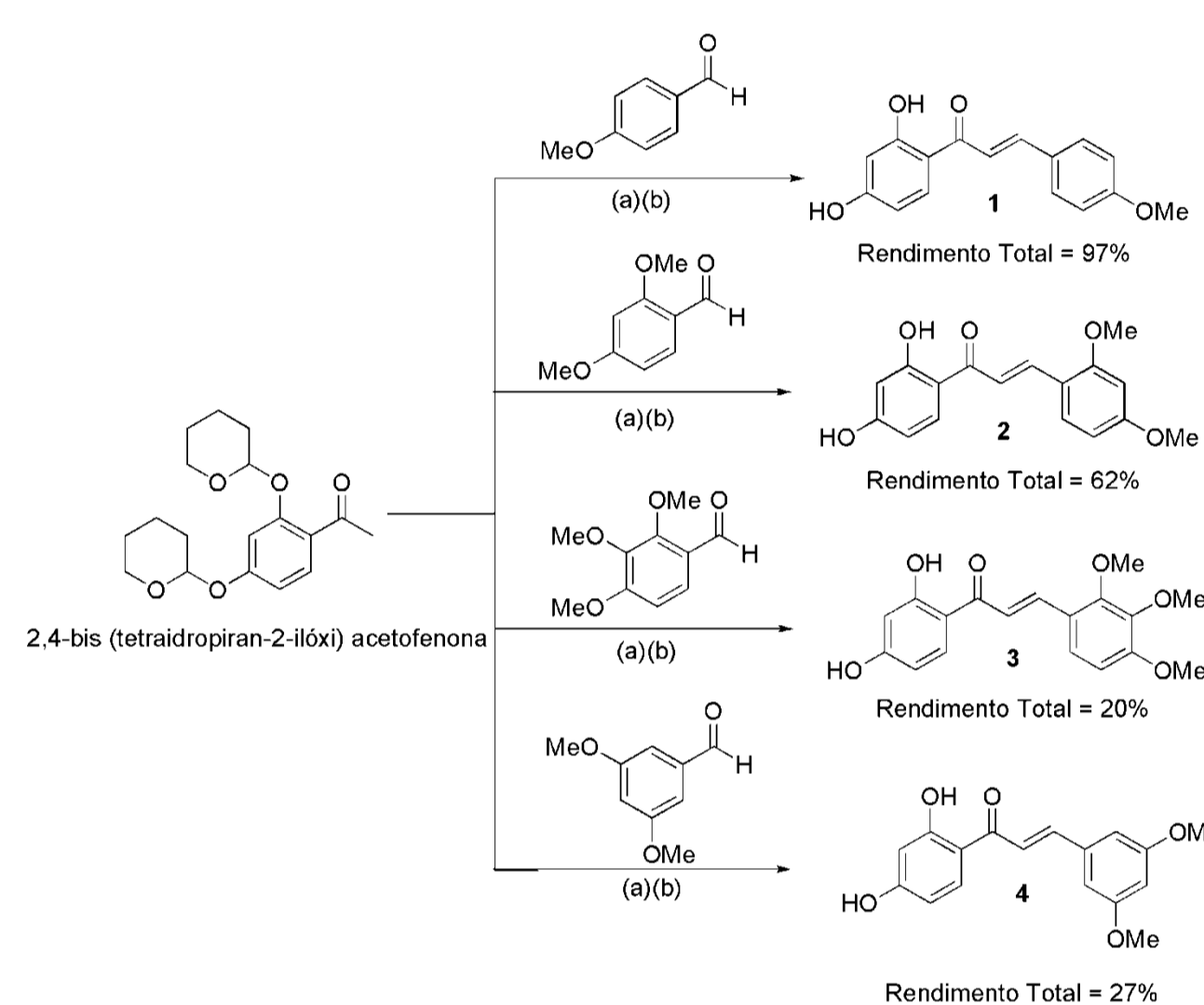
### O- metilação das hidroxilas com iodometano



Faixa de rendimento: 70- 89%

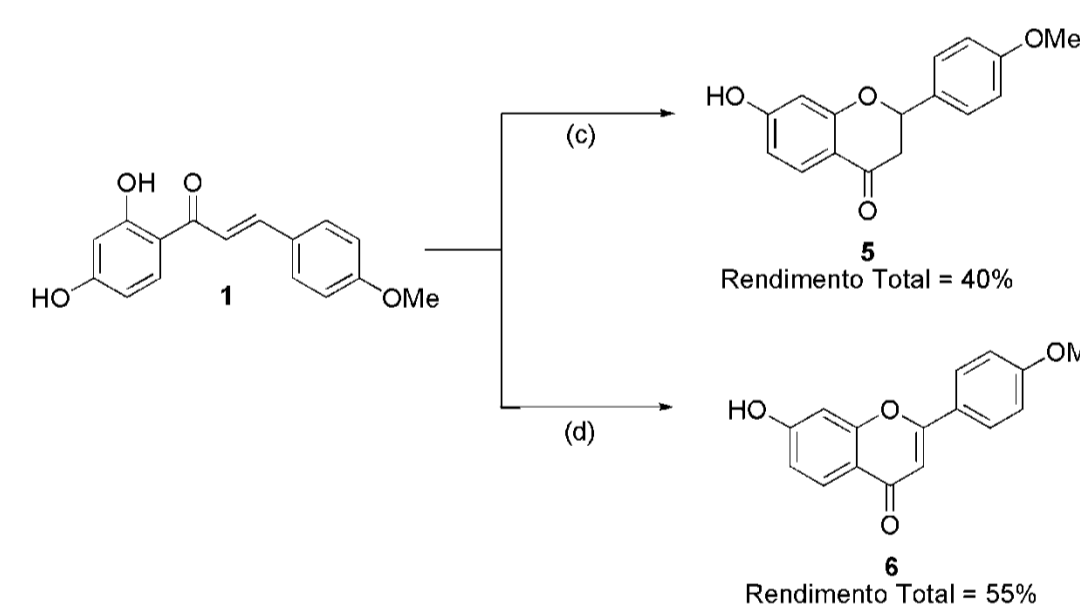
Esquema 2: Reações de O-metilação das hidroxilas dos derivados de benzaldeído<sup>2</sup>

### Condensação aldólica



Esquema 3: Condensações aldólicas em meio básico. Reagentes e condições: (a) NaOH 40%, Metanol, 24h; (b) HCl 4M, 5h

### SÍNTESE DE FLAVANONA E FLAVONA



Esquema 4: Síntese de Flavanona e Flavona. Reagentes e condições: (c) HCl 25% / MeOH, refluxo; (d) I<sub>2</sub>/ DMSO, refluxo

## CONCLUSÃO

Chalconas, flavonas e flavanonas foram planejadas de forma a proporcionar uma diversidade química para futura avaliação da relação entre as estruturas químicas e as atividades antitumoral, antiinflamatória e antioxidante.

Até o momento, foram sintetizadas 4 chalconas, 1 flavona e 1 flavanona, sendo que os compostos 1, 5 e 6 tiveram suas estruturas elucidadas através de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C, e espectrometria de massas. Os demais produtos foram analisados por RMN <sup>1</sup>H, cujos sinais foram atribuídos aos compostos esperados, e as respectivas análises por RMN de <sup>13</sup>C e espectrometria de massas estão em andamento.

Os rendimentos obtidos para condensação das chalconas foram de 20-97% de acordo com a substituição no anel. Já os compostos flavanona e flavona, apresentaram rendimentos de 40% e 55%, respectivamente;

Tanto a proteção com diidropirano quanto a O-metilação das hidroxilas foram altamente eficientes. As demais reações estão sendo otimizadas para que se tenham melhores rendimentos.

## PERSPECTIVAS

Após a conclusão da série de compostos propostos, esses serão testados para as atividades antitumoral (em diferentes linhagens celulares), antiinflamatória e antioxidante e, com base nos resultados farmacológicos, será estabelecida uma relação estrutura-atividade avaliando a importância da flexibilidade do esqueleto molecular e o padrão de substituição dos compostos.

## Referências:

- 1-WHO [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=321](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=321). 2- KHATIB, S.; NERYA, O.; MUSA, R.; SHMUEL, M.;TAMIR, S.; VAYA, J. Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the importance of a 2,4-substituted resorcinol moiety. 2005 **Bioorg Med Chem** 13: 433-441. 3-BANDGAR, B. P.; GAWANDE S. S.; BODADE R. G.; TOTRE J. V.; KHOBRADE C. N. Synthesis and biological evaluation of simple methoxylated chalcones as anticancer, anti-inflammatory and antioxidant agents.2010 **Bioorg Med Chem** 18:1364-1370. 4-SRINIVASAN B.; JOHNSON T. E.; LAD R.; XING C. Structure- activity relationship studies of chalcone leading to 3-hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxychalcone and its analogues as potent nuclear factor  $\kappa$ B inhibitors and their anticancer activities.2009 **J Med Chem** 52: 7228-7235. 5-CABRERA M.; SIMOENS M.; FALCHI G.; LAVAGGI M. L.; PIRO O. E.; CASTELLANO E. E.; VIDAL A.; AZQUETA A.; MONGE A.; CERAIN A. L.; SAGRERA G.; SEOANE G.; CERECETTO H. GONZALEZ M. Synthetic chalcones, flavanones, and flavones as antitumoral agents: Biological evaluation and structure-activity relationship.2007 **Bioorg Med Chem** 15: 3356-3367. 6-VECHIA L. D.; GNOATTO S. C. B.; GOSMANN G. Derivada oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante.2009 **Química Nova** 32(5): 1245-1252.

Agradecimentos: ao CNPq, à CAPES, às centrais de RMN da UFRGS, à UNIPROT-MS (CBIOT/ UFRGS) e ao PPGCF/UFRGS