

SÍNTESE DE TETRAHIDROACRIDINONAS COM ATIVIDADE ANTICÂNCER

Marina Brandão da Fonseca¹, Luma Godoy Magalhães², Adriano Defini Andricopulo³, Cedric Stephan Graebin⁴

1. discente do curso de Química Industrial DEQUIM/ICE/UFRRJ; 2. doutoranda do curso de física (IFSC/USP-São Carlos, SP); 3. Professor IFSC/USP-São Carlos, SP; 4. Professor DEQUIM/ICE/UFRRJ

Palavras-chave: química orgânica; química medicinal; síntese orgânica.

Introdução

Câncer é o nome dado a 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 ano de 2012 foram registrados 14 milhões de casos de câncer no mundo, e a tendência é que esse número continue aumentando; além desse problema, o alto custo e grande incidência de efeitos adversos dos tratamentos atualmente disponíveis levam à necessidade de novas alternativas para o tratamento desta doença.

A reação multicomponente de Hantzsch envolve uma ciclocondensação de um aldeído, um β -cetoéster e amônia em ácido acético ou em refluxo com álcool por um longo tempo reacional de modo a formar como produto uma 1,4-dihidropiridina em bons rendimentos. Compostos do tipo 1,4-dihidropiridina apresentam uma série de atividades biológicas, tais como: anti-hipertensiva, antioxidante e anticâncer.

O objetivo deste trabalho é Sintetizar compostos, utilizando como base a reação descrita por Hantzsch, que tenham estrutura molecular semelhantes à dos compostos já utilizados no tratamento de pessoas com neoplasias, que tenham uma boa atividade anticâncer, para que possam servir para uma nova forma de tratamento.

Metodologia

Uma família de compostos foi sintetizada, seguindo a metodologia descrita por Christophe Tratat e colaboradores em 2002. A metodologia utilizada é descrita na figura abaixo:

1a	R1 = R2 = fenil
1b	R1 = R2 = 3,4-metilenodioxo
3a-1j	R3 = H
3a-2j	R3 = 3-metoxi
3a-3j	R3 = 4-metoxi
3a-4j	R3 = 3-hidroxi
3a-5j	R3 = 4-nitro
3a-6j	R3 = 2-tiofenil
3a-6j	R3 = 3-nitro

No projeto são utilizados como reagente um aldeído aromático, ciclohexanodiona e uma amina (α -naftilamina ou β -naftilamina ou 3,4-metilenodioxianilina) e como solvente etanol. A reação segue em refluxo por 24hs em uma temperatura de 75°C e em seguida temos uma etapa de filtração e recristalização. A confirmação da presença do produto idealizado é feita pelas análises de ressonância magnética nuclear, que faz um espectro simples de integração dos hidrogênios e análise do carbono 13 para cada novo composto sintetizado. Posteriores testes biológicos (ensaio de *Wound Healing*, Ensaio de Migração em Câmara de Boyden, Ensaio de Proliferação celular, Citometria de fluxo e ensaios de polimerização da tubulina) foram realizados no Instituto de Física de São Carlos da USP.

Resultados e Discussão

Os rendimentos das reações vão de aproximadamente 10% até 85%.

Os produtos já tiveram identidade confirmada pelos métodos espectroscópicos são os referentes as reações ACR-1 (R1 = R2 = fenil, R3 = H), ACR-2 (R1 = R2 = fenil, R3 = 3-metoxi), ACR-3 (R1 = R2 = fenil, R3 = 4-metoxi), ACR-6 (R1 = R2 = fenil, R3 = 3-hidroxi), ACR-19 (R1 = R2 = fenil, R3 = 4-nitro), ACR-20 (R1 = R2 = 3,4-metilenodioxo, R3 = 4-nitro), ACR-13 (R1 = R2 = fenil, R3 = 2-tiofenil), ACR-23 (R1 = R2 = 3,4-metilenodioxo, R3 = 3-nitro) e ACR-24 (R1 = R2 = 3,4-metilenodioxo, R3 = 2-furan). Outros produtos tiveram confirmação de sua identidade, mas apresentaram também impurezas e aguardam novos testes espectroscópicos.

As análises biológicas já realizadas indicaram que alguns compostos apresentam atividade anticâncer. Quando comparamos esses compostos com a colchicina (padrão positivo), vemos que esses tem comportamentos similares, ou seja, inibem a polimerização de microtúbulos. Esses compostos são: ACR-10 (R₃ = 3-NO₂), ACR-13 (R₃ = 2-tiofenil) e ACR-14 (R₃ = 3,4,5-trimetoxi).

Conclusão

Podemos concluir que o projeto vem obtendo bons resultados, uma vez que as análises realizadas pelos métodos espectroscópicos vêm confirmando a identificação dos produtos esperados e as análises biológicas também têm obtido resultados satisfatórios, pois os compostos que já passaram por esses testes tiveram atividade anticâncer confirmadas.

Referências Bibliográficas

- SAINI, A.; KUMAR, S.; SANDHU, J. S. Hantzsch reaction: recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines. **Journal of Scientific & Industrial Research**, Patiala, fev. 2008. vol. 67. p. 95-111.
- TRATRAT, C.; GIORGI-RENAULT, S.; HUSSON, H.P. A multicomponent reaction for the One-Pot synthesis of 4-Aza-2,3-didehydropodophyllotoxin and derivatives. **Organic letters**, Paris, 2002. Vol. 4.