

Planejamento, síntese e avaliação antimalárica de Chalconas e Flavonas.

Amanda T. Ouchida (IC)¹, Ludmila O. Andrade (IC)¹, Renata C. de Paula (PG)², Alaíde Braga de Oliveira (PQ)², Fernando P. Varotti (PQ)¹, Clebson L. Weber (PG)¹, Alfredo R. M. de Oliveira (PQ)³, José Augusto F. P. Villar (PQ)^{1*}.

¹Laboratório de Síntese Orgânica – UFSJ – Campus Centro Oeste Dona Lindu / Divinópolis/MG

²Departamento de Produtos Farmacêuticos – UFMG, Belo Horizonte/MG

³Laboratório de Síntese Orgânica – UFPR, Curitiba/PR

*zevillar@ufs.j.edu.br

Palavras Chave: Chalcona, flavona, antimaláricos.

Introdução

A malária é a principal doença parasitária de grande crescimento no mundo, e uma das mais preocupantes para a saúde pública em regiões tropicais e subtropicais^[1]. Além disso, a evolução contínua da resistência do parasita à drogas é um sério dilema e, assim, a pesquisa de novos avanços na quimioterapia antimalárica é um problema vital. Recentemente, uma série de chalconas e flavonas têm sido previamente sintetizadas e identificados como potenciais antimaláricos^[2,3]. O objetivo deste trabalho é a síntese e avaliação antimalárica de hidroxi-chalconas e hidroxi-flavonas.

Resultados e Discussão

A partir do resorcinol (1) foi sintetizado a resacetofenona (2) seguida de proteção com 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP), utilizando PPTS/CH₂Cl₂, obtendo (3). Na próxima etapa (3) foi submetido à reação de condensação aldólica com diferentes aldeídos aromáticos. A partir desse ponto os derivados de (4) foram desprotegidos utilizando um HCl/EtOH, obtendo-se (5) com rendimentos entre 70 e 80% ou foram submetidos à ciclização, para a formação das flavonas, obtendo-se (6) com rendimentos que variaram de 40 – 60%. Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

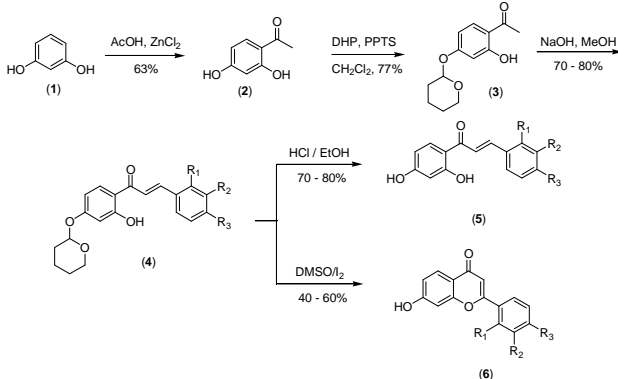


Figura 1. Rota de Síntese das Chalconas e Flavonas.

Derivados de chalconas (4), (5) e flavonas (6) tiveram a sua atividade antimalárica in vitro avaliadas pelo teste de incorporação de hipoxantina-[H3] contra uma cepa cloroquina-resistente de *P. falciparum* (clone W2) e apresentaram uma redução significativa da parasitemia. Dos 12 compostos sintetizados e testados, 7 apresentaram IC50 abaixo de 50 µg/mL com destaque a molécula **F** com IC50 = 1,56 µg/mL.

Tabela 1. Tabela de IC50 para os compostos sintetizados.

Composto	IC50 (µg/mL)	IC50 (µM)
A	14	39,24
B	2,39	8,84
C	5,18	18,21
D	15	54,6
E	14	52,18
F	1,56	5,03
G	3,98	11,76
C.Q.	0,2	0,39

Conclusões

A síntese das chalconas e flavonas foram realizadas com sucesso e outras moléculas com substituição no anel B estão sendo preparadas. Pretendemos agora realizar a síntese de novos compostos e avaliar a estrutura/atividade.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq, UFSJ e UFPR.

¹ Valla, A.; Valla, B.; Cartier, D.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Potier, P. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2006**, 46, 142–146.

² Dominguez, J., Charrisa, J., Lobo, L., Gamboa, N., Rosenthale, P. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2001**, 36, 555–560.

³ Zdzisawa Nowakowska. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2007**, 42, 125–137.