

Síntese e avaliação da atividade citotóxica e toxidez aguda de análogos da primina 3 e 6 alquil-substituídas.

Fábio Fernandes Barbosa¹(IC), Ana C. Lima Leite¹(PQ), Cilene C. Nascimento²(PQ), Rosália M. O. C. Lima²(PQ), Lothar W. Bieber³(PQ) Dalci J. Brondani¹(PQ) *

¹ Departamento de Ciências Farmacêuticas – Laboratório de Planejamento Avaliação e Síntese de Fármacos – LABSINFA, ² Departamento de Antibióticos - Universidade Federal de Pernambuco, ³ Departamento de Química Fundamental – Laboratório de Química Orgânica, Recife, PE, Brasil. CEP: 50740-520 Fone: (81) 2126-8510. e-mail: dalci@ufpe.br

Palavras Chave: Antitumorais, primina, quinonas.

Introdução

A primina (6-pentil-2-metóxi-1,4-bezoquinona) pertence ao grupo de quinonas encontrado na natureza que tem despertado interesse especial por apresentar importantes propriedades terapêuticas, tais como: antimicrobiana¹, tripanocida² e antineoplásica³. Durante muito tempo, a primina foi comercializada para o tratamento do câncer de pele humana, apesar de sua elevada atividade irritativa, efeito que, aliado à baixa procura do produto determinou a sua extinção do mercado. A partir de então, visando estabelecer uma relação estrutura atividade biológica e toxicidade aguda da primina, vários análogos da desta foram sintetizados. O presente trabalho traz a síntese de alguns análogos da primina com a introdução de grupamentos alquílicos nas posições 3 e 6 do anel para verificação da influência da posição e do tamanho da cadeia alquílica. Os compostos obtidos foram testados frente a células da linha KB (câncer nasofaríngeo) assim como submetidos à teste preliminar de toxicidade aguda para determinação da DL₅₀ aproximada.

Resultados e Discussão

1.0 SÍNTESE

Para a obtenção dos compostos 3 e 6 substituídos, inicialmente as hidroxilas das 2-metoxihidroquinona, foram protegidas com dihidropirano (DHP) a 0°C, obtendo-se o composto 1,4-bistetrahidropiranyl éter 2-metoxihidroquinona. Este intermediário sofreu litiação seletiva com n-BuLi. A alquilação seletiva foi obtida utilizando-se hexano como solvente, e THF (0°C), 15-20 horas, obtendo-se derivados 3-alkil-2-metoxi-1,4-hidroquinona-bis (2'-tetraidropiranyl) éter. Análogos 6 substituídos foram obtidos a -100°C, usando THF, como solvente fornecendo exclusivamente os produtos 6-alkil-2-metoxi-1,4-hidroquinona-bis (2'-tetraidropiranyl) éter. A hidrólise ácida e oxidação com Fe³⁺ dos derivados 3 e 6-substituídos conduzem aos compostos desejados.

Comp.	R	R'
3	C ₃ H ₇	H
5	C ₅ H ₁₁	H
7	H	CH ₃
8	H	C ₃ H ₇
9	H	C ₄ H ₉
10	H	C ₅ H ₁₁ (Primina)
11	H	C ₆ H ₁₃

2.0 DETERMINAÇÃO DA TOXIDADE AGUDA E CITOTOXIDADE

Os ensaios de toxicidade aguda revelaram que os 3-alkil-substituídos são menos tóxicos que os 6-alkil-substituídos. Todos os produtos revelaram-se menos tóxicos que a primina, cuja DL₅₀ foi de 14mg/Kg. Os valores de IC₅₀ revelam que todos os compostos foram mais ativos que a primina (10) e que o composto 7 foi o mais ativo da série.

Tabela 1: DL₅₀ para os análogos 3 e 6-alkil-substituídos

Composto	3	5	7	8	9	10 ^a	11
R	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁	H	H	H	H	H
R'	H	H	CH ₃	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₅ H ₁₁	C ₆ H ₁₃
DL ₅₀ (mg/Kg)	80	70	50	50	50	14	50
IC ₅₀ (µg/ml) ^b	4.5	3.5	0.27	3.0	4.7	10	3.6

^a Primina, ^b IC₅₀ adriamicina (Padrão): =10µg/ml.

Conclusões

Os análogos obtidos revelaram-se menos tóxicos e mais ativos que a primina nos ensaios preliminares. O conjunto dos resultados indicam que vários análogos estão aptos para os testes in vivo, de acordo com NCI (National Cancer Institute) uma vez que apresentam IC₅₀ igual ou inferior a 4µg/ml.

Agradecimentos

CNPq, FACEPE.

¹ Thomson, R.H. *Naturally Occuring Quinones*, 2nd ed. London, Acad.Press. 1975, 8-11.

² Santana, C.E., Lima, O.G., Albuquerque, I.L., Lacerda, A.L., Martins, D.G. *Rev. do Inst. de Antib.* Recife 1968, 8, 86.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

³Mello, E.J.T., Amaral, P.C., Andrade, P.P., Andrade, C.R., Anais
XI, Rev. Anual Pesq. Bras**1984**, 95.