

2-(1-ALQUENIL)-1,4-NAFTOQUINONAS E 2-ARIL-FURANO-NAFTOQUINONAS INIBIDORAS DA DNA-TOPOISOMERASE II- α

Andressa Esteves-Souza (PQ)^{1,4*}, Carla A. da Silva (IC)², Cinthia da S. Lisboa (IC)², José C. Torres (PQ)², Ilana A. Muller (IC)³, Aurea Echevarria (PQ)¹, Maria D. Vargas (PQ)³, Angelo C. Pinto (PQ)⁴

¹DeQuim - UFRRJ; ²CEFET Química - Unidade Nilópolis; ³Instituto de Química - UFF; ⁴Instituto de Química - UFRJ

Palavras Chave: DNA-topoisomerase, naftoquinona, nor- β -lapachona

e-mail: aesteves@ufrj.br

Introdução

Dentre as classes de compostos mais estudados com potencial atividade anti-câncer encontram-se as quinonas.^{1,2}

Diante do nosso interesse no estudo da atividade anticâncer de derivados quinônicos, neste trabalho apresentamos a avaliação do potencial inibidor das 2-(1-alquenil)-1,4-naftoquinonas **4a-e**, **5a-e**, 2-aril-furanonaftoquinonas **6a-c** e da nor- β -lapachona **7** sobre a enzima DNA-topoisomerase II- α .

Resultados e Discussão

Síntese: Os derivados **4a-e** foram obtidos através de reações de acoplamento de Heck entre **2** e os estirenos.³ O tratamento dos compostos **4a-b** com KOH/H₂O/MeOH e subsequente acidificação com HCl forneceu aos derivados hidroxilados **5a-e**; cujas reações com H₂SO₄ concentrado resultaram na formação de **6a-c** (Figura 1).

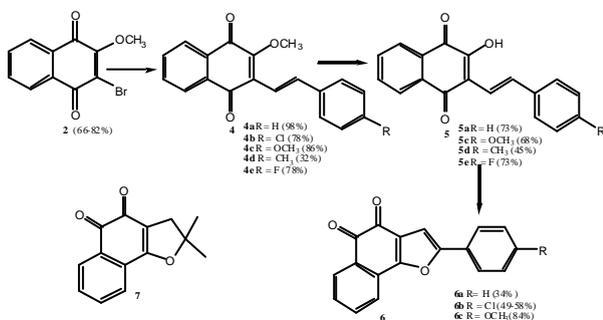


Figura 1. Compostos **4a-d**, **5a-d**, **6a-c** e **7** investigados.

Inibição da DNA-topoisomerase II- α : A avaliação da inibição da atividade da DNA-topoisomerase II- α foi realizada através do ensaio de relaxamento do DNA pBR322, segundo descrito na literatura.⁴ O ensaio envolveu a incubação a 37°C de DNA, enzima, água, tampão de reação e os derivados **4a-e**, **5a-e**, **6a-c** e **7**, por 30 min. Ao fim da incubação, 1 μ L da solução de SDS (4 μ L SDS 10% + 4 μ L glicerol 50% + 4 μ L de azul de bromofenol) foi adicionado à mistura. Em seguida, 10 μ L da solução final foram aplicados em gel de agarose (1%). Após a corrida da eletroforese e revelação (brometo de etídeo, 5 μ g/mL, por 30 min.), o

gel foi lavado com H₂O, levado ao transiluminador e fotografado.

O controle positivo foi a etoposida 2 μ M.

Os resultados obtidos mostram que os compostos testados inibem fortemente a ação da enzima sobre o DNA (Tabela). Em 200nM somente o derivado cíclico **6b** não mostrou atividade. A ciclização dos compostos **5b** e **5c**, originando **6b** e **6c**, levou a perda de atividade na dose de 20nM. No entanto, **5a** quando ciclizado (**6a**) não teve sua ação alterada. Ao comparar a atividade de **6a** com a nor- β -lapachona **7** observamos que a substituição das metilas pela fenila e a presença da insaturação aumentou significativamente a atividade inibidora da enzima.

Tabela. Inibição da atividade da enzima DNA-topoisomerase II- α .

Compostos	Dose de inibição	
	200nM	20nM
4a	++	n.a.
4b	+++	n.a.
4c	+++	+++
4d	++++	++++
4e	+++	++
5a	++++	++++
5b	++++	+++
5c	++++	++++
5d	++++	++
5e	+++	n.a.
6a	++++	++++
6b	n.a.	n.a.
6c	+++	n.a.
7	++++	++

*n.a. não ativo

Conclusões

Em vista dos resultados obtidos, os derivados avaliados atuam fortemente sobre a enzima DNA-topoisomerase II- α , responsável pela transcrição e replicação do DNA, indicando um possível mecanismo de ação destes promissores agentes antiproliferativos.

Agradecimentos

PRONEX-CNPq-FAPERJ

¹ Kesteleyn, B.; De Kimpe, N., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 640. ² Câmara, C.A. et al. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6035. ³ Neves, L.C. et al. *28º Reunião Anual da SBQ*, **2005**, QO-150. ⁴ Esteves-Souza, A. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 492.