

Atividade Antiproliferativa de (*R*)-(+)- e (*S*)-(-)-Naftogoniotalamina

Lucas M. Lira (IC)¹, Cilene Marquissolo (PG)¹, Débora B. Vendramini Costa (PG)², João Ernesto de Carvalho (PQ)², Ronaldo A. Pilli (PQ)^{1,*} (*pili@iqm.unicamp.br)

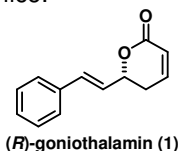
1- Instituto de Química – UNICAMP, CP 6154 - Campinas, SP, 13084-862.

2- CPQBA - UNICAMP, CP 6171, Paulínia, SP, 13083-970

Palavras Chave: análogos de goniotalamina, síntese assimétrica, atividade antiproliferativa, inibição total de crescimento.

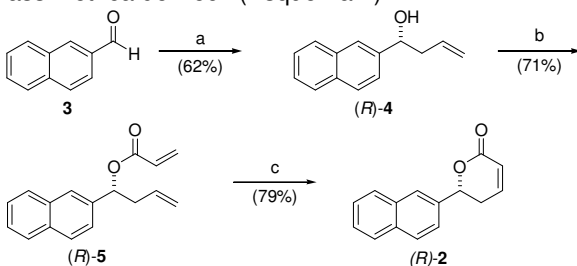
Introdução

O impacto de drogas inspiradas ou análogas de produtos naturais pode ser observado na maioria das áreas terapêuticas¹. Estudos de relação estrutura-atividade possibilitaram a identificação de grupos farmacofóricos responsáveis pela pronunciada atividade antiproliferativa e seletividade mostrada pela (*R*)-goniotalamina (**1**) e seu enantiômero². Os resultados mostraram que a região da lactona α,β -insaturada e as ligações duplas *endo* e *exo* são muito importantes. Inspirados na promissora atividade de goniotalamina, decidimos mascarar a porção estirênica da molécula com um grupo 2-naftil, buscando avaliar o efeito de uma maior rigidez do espaçador químico.



Resultados e Discussão

Ambos os enantiômeros de naftogoniotalamina (*R*)-**2** e (*S*)-**2** foram sintetizados em 3 etapas com rendimento global de 35% utilizando alilação assimétrica de Keck (Esquema 1).



Esquema 1: a) (*R*)-BINOL (10mol%), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, alitributilestanho, CH_2Cl_2 , PM 4Å, -20°C , 60h. b) Cloreto de acrilóia, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C . c) Catalisador de Grubbs (10 mol%), CH_2Cl_2 .

A atividade antiproliferativa de (*R*)-**2** e (*S*)-**2** foi avaliada em um painel de sete linhagens de células tumorais humanas através do método da sulforrodamina B utilizando doxorubicina como controle positivo. Os resultados são mostrados na

Figura 1 e os valores de inibição total de crescimento (TGI) estão expostos na Tabela 1.

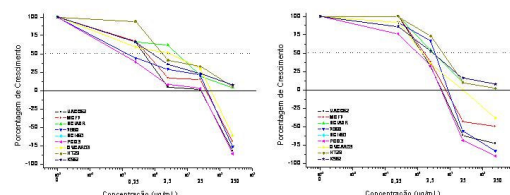


Figura 1. Perfil das curvas para atividade antiproliferativa frente à (*R*)- (à esquerda) e (*S*)- (à direita) naftogoniotalamina.

Tabela 1. Valores de TGI ($\mu\text{g mL}^{-1}$) para (*R*)-**1**, (*S*)-**1**, (*R*)-**2** e (*S*)-**2**.

	DOX ^a	(<i>R</i>)- 2	(<i>S</i>)- 2	(<i>R</i>)- 1	(<i>S</i>)- 1
UACC62	0,945	7,38	5,66	2,95	7,67
MCF-7	119	14,0	10,25	0,435	2,13
NCI/ADR	450	241	134	0,465	6,09
786-0	6,14	13,6	9,19	0,635	1,43
PCO-3	20,0	5,23	4,66	3,22	1,37
OVCAR-3	93,3	33,1	27,9	0,525	4,80
HT-29	nc ^b	> 250	145	1,21	7,57

* a) DOX (doxorubicina) foi empregada como controle positivo; b) Valor não calculado.

Linhagens de células: UACC62 (melanoma); MCF-7 (mama); NCI-ADR (ovário resistente); 786-0 (rim); PCO-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário) and HT-29 (cólon).

Conclusões

A síntese total dos análogos foi realizada em 3 etapas com rendimentos moderados. Apesar de (*R*)- e (*S*)-**2** terem apresentado atividade antiproliferativa inferior àquelas da (*R*)- e (*S*)-**1**, as (*R*)- e (*S*)-naftogoniotalamina (**2**) mostraram-se mais potentes frente às linhagens MCF-7 (mama) e PCO3 (próstata) que o controle positivo doxorubicina.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fapesp e ao CNPq pelo suporte financeiro.

¹ de Fátima, A.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.

² de Fátima, A.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.