

Adutos de Biginelli: Preparação e Atividade Antiproliferativa contra Células de Tumores Humanos

Daniel L. da Silva (PG)^{1*}, Samira R. Pacheco (IC)¹, Ana Lúcia T.G. Ruiz (PQ)², João Ernesto de Carvalho (PQ)², Adão A. Sabino (PQ)¹, Ângelo de Fátima (PQ)¹.

¹Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, ICEx, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. *E-mail: daniells@qui.mest.ufmg.br

²Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA), Universidade Estadual de Campinas, Paulínia, SP.

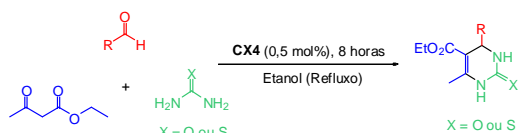
Palavras Chave: Atividade antiproliferativa, câncer, adutos de Biginelli.

Introdução

Adutos de Biginelli são obtidos a partir da reação multicomponente de ciclocondensação, entre aldeído, acetoacetato de etila e uréia ou tiouréia (Esquema 1). Estes compostos apresentam promissoras atividades biológicas, tais como: atividade antiproliferativa, anti-hipertensiva e antifúngica². Neste trabalho, foram avaliadas as atividades antiproliferativas de vinte e seis diidropirimidinonas/tionas frente a sete linhagens de células de câncer humano.

Resultados e Discussão

Os adutos de Biginelli foram sintetizados com rendimentos de 31-92%, empregando-se 0,5 mol% do ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno (**CX4**) como catalisador (Esquema 1).



- | | |
|---|---|
| (1) R = C ₆ H ₅ , X=O | (14) R = 4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃ , X=S |
| (2) R = C ₆ H ₅ , X=S | (15) R = -4OH-3,5-OCH ₃ -C ₆ H ₂ , X=O |
| (3) R = 4-OH-C ₆ H ₄ , X=O | (16) R = -4OH-3,5-OCH ₃ -C ₆ H ₂ , X=S |
| (4) R = 4-OH-C ₆ H ₄ , X=S | (17) R = 4-SCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=O |
| (5) R = 3-OH-C ₆ H ₄ , X=O | (18) R = 4-SCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=S |
| (6) R = 3-OH-C ₆ H ₄ , X=S | (19) R = 3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ , X=O |
| (7) R = 3, 4-OH-C ₆ H ₃ , X=O | (20) R = 3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ , X=S |
| (8) R = 3,4-OH-C ₆ H ₃ , X=S | (21) R = 4-F-C ₆ H ₄ , X=O |
| (9) R = 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=O | (22) R = 4-F-C ₆ H ₄ , X=S |
| (10) R = 4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=S | (23) R=C ₃ H ₇ , X=O |
| (11) R = 3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=O | (24) C ₃ H ₇ , X=S |
| (12) R = 3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ , X=S | (25) C ₆ H ₁₁ , X=O |
| (13) R = 4-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃ , X=O | (26) C ₆ H ₁₁ , X=S |

Esquema 1. Compostos de Biginelli sintetizados.

A atividade antiproliferativa dos compostos **1-26** foi avaliada frente às seguintes linhagens de células de câncer humano: U251 (glioma), NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (células de pulmão não pequenas), PC-3 (próstata), OVCAR-03 (ovário), HT-29 (cólon). Os compostos-testes foram avaliados em concentrações que variaram de 0,25-250 µg/mL. Doxorubicina (DOX) foi empregado como controle positivo. As linhagens U251, NCI-ADR/RES e OVCAR-03 foram as mais sensíveis aos adutos de Biginelli testados. Sete compostos apresentaram

valores de CI₅₀ (concentração para inibir 50% do crescimento) inferiores a 10 µg/mL contra células das linhagens U251 e NCI-ADR/RES, enquanto que as células da linhagem OVCAR-03 tiveram seu crescimento comprometido por nove adutos de Biginelli (CI₅₀ < 10 µg/mL). A linhagem HT-29 foi a menos sensível (CI₅₀ < 10 µg/mL) das linhagens estudadas. Os adutos **7** e **16** foram os mais ativos para a linhagem U251 (CI₅₀ de 0,25 µg/mL e 0,77 µg/mL, respectivamente). A linhagem NCI-ADR/RES foi tão sensível ao aduto **13** (CI₅₀ = 0,25 µg/mL) quanto ao controle positivo DOX (CI₅₀ = 0,14 µg/mL). Para a linhagem PC-3 o composto **26** foi o composto mais ativo apresentando um valor de CI₅₀ (0,46 µg/mL) na mesma ordem de grandeza ao observado para a DOX (CI₅₀ = 0,24 µg/mL). Os compostos **6**, **17**, **18** e **26** foram os mais ativos frente à linhagem 786-0, com valores de CI₅₀ menores que 5,5 µg/mL. O composto **10** foi o mais potente na inibição do crescimento celular da linhagem OVCAR-03 (CI₅₀ = 0,99 µg/mL). Os compostos **17** e **26** apresentaram valores de CI₅₀ próximos (CI₅₀ ≈ 3,5 µg/mL) para a linhagem NCI-H460. Dentre todos os adutos de Biginelli avaliados os compostos **17** e **26** foram aqueles que apresentaram maior espectro de ação frente às células avaliadas. O aduto **17** foi ativo contra as linhagens U251, NCI-ADR/RES, 786-0, NCI-H460 e PC-3, enquanto que o aduto **26** foi eficiente contra as linhagens 786-0, NCI-H460, PC3 e OVCAR-03.

Conclusões

Os adutos de Biginelli objeto deste estudo mostraram-se promissores protótipos para o desenvolvimento de novos agentes antitumorais. Os adutos **17** e **26** foram as mais potentes substâncias frente a um maior número de linhagens estudadas.

Agradecimentos

À FAPEMIG, ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro.

¹Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. *Molec. Div.* **2009**, *25*, 5.