

Avaliação da Atividade Citotóxica de Ciclopenta[b]indóis derivados do Aduto de Morita-Baylis-Hillman

Marília Simão Santos (PG), Manoel Trindade Rodrigues Júnior (PQ), Ana Lúcia T.G. Ruiz(PQ), Débora B. Vendramini Costa (PG), João Ernesto de Carvalho (PQ) e Fernando Coelho (PQ)

marsantos@iqm.unicamp.br

DQO – Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – 13084-970 – Campinas, SP – Brasil

Palavras Chave: atividade citotóxica, ciclopenta[b]indóis, aduto de Morita-Baylis-Hillman

Introdução

O sistema ciclopenta[b]indol está presente na estrutura de diferentes alcalóides. A micotoxina Paspalina, o alcalóide monoterpênide Yuehchukene e o derivado MK-0524 são exemplos de substâncias que apresentam esse padrão estrutural. Esse último é um antagonista do receptor de prostaglandina D2, (Figura 1).¹⁻³

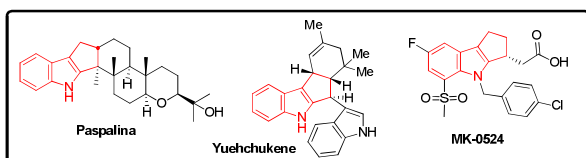
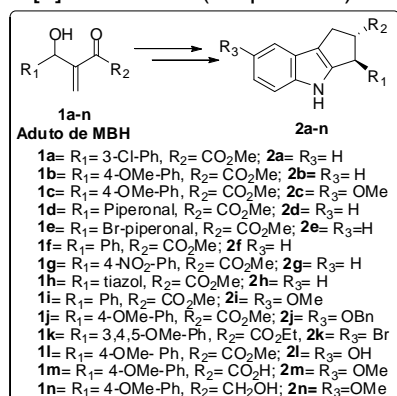


Figura 1. O padrão ciclopenta[b]indol em substâncias naturais biologicamente ativas.

Recentemente desenvolvemos uma nova síntese para a preparação de esqueletos ciclopenta[b]indóis a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Nesse estudo relatamos os resultados preliminares da avaliação citotóxica *in vitro* das substâncias **2a-n** em células tumorais humanas.

Resultados e Discussão

A oxidação dos adutos de MBH (**1a-n**) com ácido 2-iodoxibenzóico seguida de adição de Michael de indol deu origem aos substratos 1,3-dicarbonilados b-substituídos, que foram reduzidos seletivamente na presença de NaBH₄. Tratamento do álcool resultante em meio ácido (ácido trifílico) forneceu os ciclopenta[b]indóis **2a-n** (Esquema 1).



Esquema 1. Ciclopenta[b]indóis testados.

A atividade antiproliferativa foi avaliada em nove linhagens de células tumorais humanas através do método de sulforrodamina B, utilizando doxorubicina como controle positivo. A partir das curvas concentração-efeito, foi calculada a concentração necessária para inibir totalmente o crescimento celular (TGI) (tabela 1).

Tabela 1: Valores de TGI das amostras frente às linhagens tumorais humanas, em µg/mL.

	U251	UACC-62	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC3	OVCAR-3	HT-29	K562
Doxorrubicina	0,97	0,66	>25	7,3	0,25	0,18	1,9	0,32	>25
2a	6,6	9,7	>250	34,6	72,5	14,8	9,8	92,8	>250
2b	24,0	11,9	>250	170,9	>250	13,7	8,3	8,3	>250
2c	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	23,2	>250
2d	5,2	6,7	>250	>250	12,8	64,8	19,4	12,0	>250
2e	27,6	>250	>250	>250	7,9	>250	>250	78,8	31,4
2f	14,1	14,7	>250	40,9	20,4	19,0	28,9	5,8	0,96
2g	128,9	205,7	>250	>250	35,6	>250	>250	29,9	>250
2h	27,6	37,1	>250	53,2	20,3	37,2	35,0	51,4	>250
2i	5,0	18,5	113,8	219,3	6,8	23,0	17,8	0,91	<0,25
2j	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	13,1	>250
2k	19,1	>250	>250	>250	10,9	28,3	11,6	10,8	2,7
2l	2,0	1,5	2,3	16,0	2,8	3,8	0,93	2,3	6,4
2m	129,9	75,9	>250	>250	142,4	>250	114,4	>250	30,8
2n	13,4	41,8	>250	38,2	11,1	17,7	13,7	11,5	>250

U251 (glioma, SNC); UACC-62 (melanoma); NCI-ADR/RES (ovário, com fenótipo de resistência a múltiplas drogas) 786-0 (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT-29 (côlon); K562 (leucemia).

Os derivados **2f**, **2i**, **2k** e **2l** apresentaram efeito antiproliferativo para as linhagens K562 (leucemia), OVCAR-3 (ovário) e NCI-ADR/RES (ovário multiresistente). O derivado **2i** mostrou alta atividade citotóxica, sendo 100 vezes mais ativo que o controle, além seletividade para a linhagem K562 (leucemia) (Figura 2).

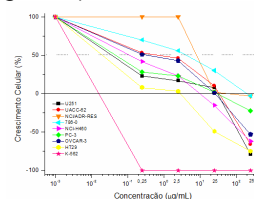


Figura 2. Curva para atividade antiproliferativa do derivado **2i**.

Conclusões

Os derivados ciclopenta[b]indóis apresentaram interessante atividade antiproliferativa. Estudos visando o desenvolvimento de análogos mais eficazes e seletivos estão em andamento.

Agradecimentos

À Fapesp e ao CNPq pelo apoio financeiro

¹ Harrison, C.A. Leineweber, R.; Moody, C.J. Williams, M.J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 1127; ² Yadav, A.K.; Peruncheralathan, S.; Ila, H; Junjappa, H *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1388; 3. Griffith, D.A.N. *et al. Biorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 301.