

Atividade Antiproliferativa de Aldiminas Derivadas do *trans*-Cinamaldeído contra Células de Tumores Humanos

Cleiton Moreira da Silva (PG)^{1*}, Ana Lúcia Tasca Góis Ruiz (PQ)², João Ernesto de Carvalho (PQ)², Rosemeire Brondi Alves (PQ)¹, Ângelo de Fátima (PQ)¹.

¹Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, ICEx, UFMG, Belo Horizonte, MG. *E-mail: cleitonubaufv@yahoo.com.br

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

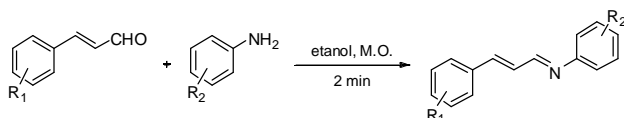
Palavras Chave: Aldiminas, *trans*-cinamaldeído, câncer, atividade antiproliferativa.

Introdução

Aldiminas se apresentam como uma importante classe de compostos na busca por novos agentes antiproliferativos para o tratamento de neoplasias. Estudos sugerem que essas substâncias podem ser seletivamente hidrolisadas pelas células tumorais, atuando como agentes alquilantes e como antimetabólitos além de exibirem comprovada atividade antioxidante^{1,2}. No presente trabalho descreve-se a síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de quatro aldiminas derivadas do *trans*-cinamaldeído frente a sete linhagens de células tumorais.

Resultados e Discussão

Os compostos 1-4 foram obtidos por meio da irradiação de soluções etanólicas contendo aldeídos e aminas aromáticas (1:1) em reator DISCOVER CEM® (Esquema 1). As aldiminas 1-4 foram obtidas em 84-96% de rendimento e foram devidamente caracterizadas por análises de I.V. e RMN de ¹H e de ¹³C.



R₁ = H, R₂ = 2-OH (1); R₁ = H, R₂ = 4-OH (2);
R₁ = 2-NO₂, R₂ = 2-OH (3); R₁ = 2-NO₂, R₂ = 4-OH (4).

Esquema 1. Síntese das aldiminas 1-4 empregando-se radiação de micro-ondas.

A inibição da proliferação celular foi determinada usando o ensaio colorimétrico da sulforrodamina B e a doxorubicina (DOX) foi utilizada como controle positivo³. Os resultados são mostrados na Tabela 1. Todos os compostos avaliados apresentaram pronunciada atividade citotóxica contra as linhagens de células estudadas (valores de CI₅₀ < 27,2 µg.mL⁻¹). Na menor concentração avaliada (0,25 µg.mL⁻¹) a aldimina 1 inibiu em 100% o crescimento de quatro das oito linhagens células estudadas. A aldimina 3 apresentou valor de CI₅₀ para a linhagem de ovário-resistente (NCI-ADR/RES) similar ao observado

para a DOX (Tabela 1). Interessantemente, essa aldimina foi 55 vezes mais tóxica para as células NCI-ADR/RES do que para a linhagem não-tumoral VERO (Tabela 1). A aldimina 4 mostrou-se muito ativa contra as linhagens de glioma (U251) e NCI-ADR/RES, apresentando valores de CI₅₀ cinco vezes menores do que aqueles observados para as células VERO (Tabela 1). A aldimina 2 apresentou valores de CI₅₀ para as células tumorais da mesma ordem de grandeza aos observados para VERO. Todas as aldiminas mostraram-se menos tóxicas que a DOX sobre a linhagem de células normais VERO.

Tabela 1. CI₅₀* (µg.mL⁻¹) de algumas aldiminas sobre linhagens de células tumorais

Composto	Linhagens de Tumores Humanos							
	U251	MCF7	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	OVCAR-03	HT29	VERO
1	<0,25	<0,25	<0,25	2,6	11,0	<0,25	7,1	3,9
2	1,8	2,9	22,2	7,8	16,8	3,8	6,2	3,9
3	1,9	2,6	0,36	27,2	8,6	6,7	3,7	20,0
4	0,76	1,1	0,72	23,4	7,1	2,7	4,1	3,9
DOX**	0,040	<0,025	0,24	0,028	0,013	0,31	0,14	1,0

*Concentração necessária para inibir 50 % do crescimento celular. U251 (glioma); MCF7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rím); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); OVCAR-03 (ovário); HT29 (colorretal); VERO (célula epitelial renal de macaco); **Doxorrubicina (DOX).

Conclusões

A radiação de micro-ondas mostrou-se uma forma de aquecimento adequada para a obtenção das aldiminas 1-4 em elevados rendimentos e curtos períodos de reação. Os resultados de atividade antiproliferativa para as aldiminas 1-4 apontam as mesmas como promissores protótipos para a busca por novos agentes antitumorais.

Agradecimentos

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

¹ Kamel, M.M.; Ali, H.I.; Anwar, M.M.; Mohamed, N.A.; Soliman, A.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 572.

² Chen, L.X.; Tang, J.J.; Luo, H.; Jin, X.L.; Dai, F.; Yang, J.; Qian, Y.P.; Li, X.Z.; Zhou, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2417.

³ Euzébio, F.P.G.; dos Santos, F.J.L.; Piló-Veloso, D.; Alcântara, A.F. C.; Ruiz, A.L.T.G.; Foglio, M.A.; Ferreira-Alves, D.L.; de Fátima, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *23*, 8172.