

Atividade Citotóxica de 1,4-naftoquinonas amino substituídas obtidas por reação de Mannich

Renata G. de Almeida (IC)^a, Nathalia M. de Oliveira (IC)^a, Maria do Carmo F. R. Pinto (TC)^b, Letícia V. Costa-Lotufó (PQ)^c, Manoel O. de Moraes (PQ)^c, Bruno C. Cavalcanti (PQ)^c, Cláudia Pessoa (PQ)^c e Eufrânio N. da Silva Júnior (PQ)^{a*} eufranio@ufmg.br

^aUniversidade Federal de Minas Gerais, CEP:31270-901, Belo Horizonte, MG. ^bUniversidade Federal do Rio de Janeiro, CEP 21941-971, Rio de Janeiro, RJ. ^cUniversidade Federal do Ceará, CEP:60430-270 Fortaleza, CE, Brazil

Palavras Chave: quinonas, reação de Mannich, lausona.

Introdução

Nos últimos anos diversas naftoquinonas foram avaliadas contra diferentes linhagens de células tumorais.¹ Dentre os representantes de destaque de uma ampla família de substâncias naftoquinoidais encontram-se a lausona, o lapachol e a β -lapachona, esta última em fase II de estudos clínicos contra diversos tipos de tumores,² Figura 1.

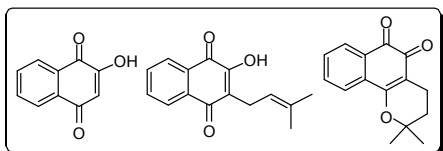


Figura 1. Lausona, lapachol e β -lapachona, quinonas precursoras de diversas substâncias antitumorais.

Nosso grupo de pesquisa vem se dedicando em identificar substâncias naftoquinoidais com potente atividade antitumoral.^{1,3} Neste contexto faz-se necessária a avaliação de 1,4-naftoquinonas contra linhagens de células tumorais

Resultados e Discussão

Para o estudo da atividade antitumoral de 1,4-naftoquinonas foram avaliados sete derivados da lausona previamente descritos, sintetizados pela reação de Mannich,⁴ Figure 2.

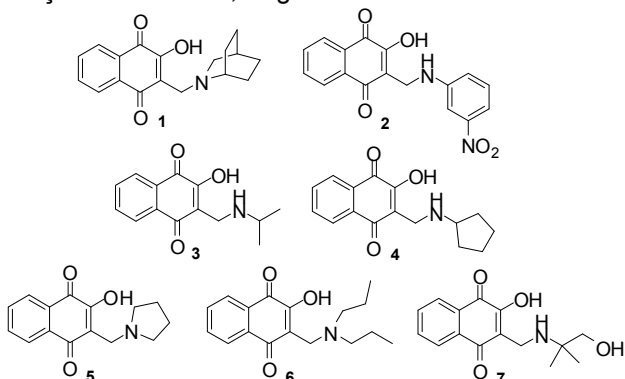


Figura 2. 1,4-naftoquinonas obtidas pela reação de Mannich.

As quinonas **1-7** foram submetidas aos ensaios de citotoxicidade frente às células neoplásicas humanas

HCT-8 (côlon) e MDAMB-435 (melanoma) e SF295 (sistema nervoso central). A determinação das porcentagens de inibição média das substâncias foi realizada pelo método do MTT.

HCT-8 foi à linhagem mais sensível frente às substâncias avaliadas. Contra MDA-MB435 o composto **1** apresentou atividade promissora indicando o tipo de substituinte a ser inserido em novos derivados.

As substâncias aqui descritas não foram mais ativas do que doxorubicina ou β -lapachona (controles positivos), mas representam uma nova classe de compostos a ser estudada mais amplamente.

Tabela 1. Atividade citotóxica das substâncias 1-7.

| MTT-72h | Linhagens Celulares - IC ₅₀ µg/mL (IC95%) | | |
|-------------|--|------------------------|------------------------|
| Substâncias | HCT-8 | MDA-MB435 | SF295 |
| 1 | 11,93 (9,73-14,12) | 7,90 (5,38-11,60) | >25 |
| 2 | 14,44 (12,33-16,91) | >25 | 18,41 (17,03-23,20) |
| 3 | 15,70 (13,44-1834) | >25 | 20,34 (16,97-23,71) |
| 4 | >25 | 21,91 (16,88-23,43) | >25 |
| 5 | >25 | >25 | >25 |
| 6 | 14,76 (10,54-18,88) | 21,98 (20,15-23,99) | >25 |
| 7 | 10,39 (9,11-11,84) | >25 | 16,18 (14,93-18,99) |

Conclusões

Os derivados avaliados apresentaram baixa a moderada atividade frente às três linhagens de células tumorais, mas sinalizam como uma nova classe de substâncias para subseqüentes estudos visando à obtenção de substâncias com potente atividade antitumoral.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, UFRJ, UFC e UFMG.

¹da Silva Júnior, E. N. et al. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 504.

²da Silva Júnior, E. N. et al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 635.

³da Silva Júnior, E. N. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 399.

⁴Leffler, T. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3222.