

Espirocicloexadienonas com atividade anti-proliferativa

Lucimara J Martins¹ (PG), Débora B. Vendramini Costa² (PG), João Ernesto de Carvalho² (PQ) e Fernando Coelho*¹ (PQ).

*lucmartins@iqm.unicamp.br

¹DQO – Instituto de Química – UNICAMP – Caixa Postal 6154 – 13084-970 – Campinas, SP – Brasil;

²CPQBA/UNICAMP – Caixa Postal. 6171 - 13081-970 - Campinas – SP

Palavras Chave: atividade citotóxica, espirocicloexadienonas, aduto de Morita-Baylis-Hillman

Introdução

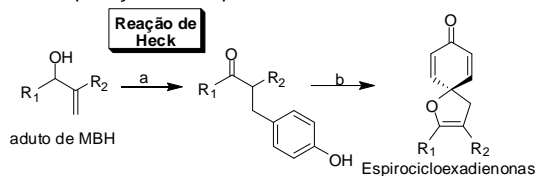
Recentemente nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova estratégia para síntese de espirocicloexadienonas a partir de adutos de MBH. Essa estratégia se baseia em uma reação de Heck, seguida de uma oxidação fenólica catalisada por reagente de iodo hipervalente, do β-cetoéster funcionalizado obtido no acoplamento arílico.^{1,2,3}

A similaridade estrutural dessas substâncias com as Gimnastatinas I-K⁴ e com a Griseofulvina,⁵ que apresentam significativa atividade anti-tumoral, nos estimulou a avaliar o perfil de atividade anti-proliferativa dessas novas espirocicloexadienonas.

Resultados e Discussão

Os compostos foram sintetizados a partir de diferentes adutos MBH (Tabela 1) contendo uma ampla variedade de padrões de substituição, com o objetivo de relacionar esse padrão de substituição com a atividade biológica.

Tabela 1. Preparação das espirocicloexadienonas.



Reagentes e condições: a) Iodofenol (1,2 eq.), Et₃N (2,8 eq.), catalisador de Nájera (0,5mol%), DMF, 110 °C, 2h; b) CH₃CN, PIFA, -10 °C, 15 min.]

Entrada	R ₁	R ₂	% *
1	1, 4-OMePh-	CO ₂ Me	26
2	2, Ph-	CO ₂ Et	55
3	3, 3-OMePh-	NC	24
4	4, C ₂ H ₅	CO ₂ Et	34
5	5, 3,4,5-(OMe) ₃ Ph-	CO ₂ Et	23
6	6, Tiofeno-	CO ₂ Me	36
7	7, Piperonila	CO ₂ Me-	49
8	8, ¹³ C ₉ H ₁₉ -	CO ₂ Me	12
9	9, 4-NO ₂ Ph-	CO ₂ Me	34

* Rendimento para duas etapas; Produtos isolados e purificados.

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 calculado a concentração necessária para inibir totalmente o crescimento celular (TGI) (Tabela 2).

35^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Tabela 2: Valores de TGI das amostras frente às linhagens tumorais humanas, em µg/mL

	U251	UACC-62	NCI-ADR/RES	786-0	NCI-H460	PC-03	OVCAR-03	HT-29	K562
Doxo	> 25	0,36	17,2	1,0	3,36	0,91	3,93	16,23	4,69
1	1,05	0,43	0,39	1,09	4,3	2,19	0,79	1,96	1,80
2	0,53	0,25	<0,25	0,49	9,93	1,42	0,61	1,46	0,63
3	0,69	<0,25	0,27	<0,25	2,22	<0,25	1,07	0,60	<0,25
4	3,55	0,75	4,08	1,77	7,86	3,03	3,25	3,70	3,22
5	0,44	<0,25	1,78	<0,25	2,83	0,33	1,19	0,62	<0,25
6	0,87	0,52	2,37	0,88	2,87	0,75	1,00	1,98	0,50
7	0,25	<0,25	<0,25	<0,25	1,45	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
8	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	1,45	<0,25	0,66	<0,25	<0,25
9	0,3	xx	<0,25	<0,25	3,13	xx	0,52	<0,25	xx

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 (cólon); K562 (leucemia).

Com exceção das espirocicloexadienonas 1, 4 e 6, todas as demais apresentaram efeito anti-proliferativo com diferente graus de seletividade, na escala de concentração nanomolar. O análogo 2 se mostrou consideravelmente seletivo para as linhagens NCI-ADR/RES (ovário multirresistente) (Figura 1).

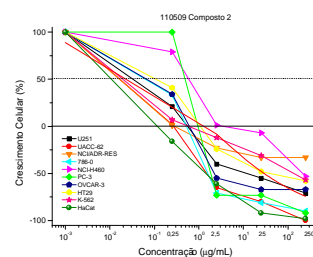


Figura 1. Curva para atividade anti-proliferativa do composto 2.

Conclusões

Os diferentes análogos das espirocicloexadienonas apresentaram promissora atividade antiproliferativa. Estudos visando estabelecer a relação estrutura-atividade e o mecanismo de ação dessas substâncias estão em andamento.

Agradecimentos

Fapesp, CNPq e Capes.

¹Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C.H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437; ²Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 172; ³Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299; ⁴Amagata, T.; Takigawa, K.; Minoura, K.; Numata, A. *Heterocycles* **2010**, 81, 897; ⁵Rønneest, M. H. *et al. J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3342.