



UNICAMP

Síntese e Atividade Citotóxica de Análogos Halogenados do Alcalóide Cantin-6-ona

^aCaio César dos S. P. Soares (IC), ^aManoel Trindade Rodrigues Junior (PQ), ^bDébora B. Vendramini Costa (PG), ^bJoão E. de Carvalho (PQ) e ^aRonaldo A. Pilli* (PQ)

^aInstituto de Química, Unicamp, Campinas, SP, Brasil

^bCentro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, Unicamp, Paulínia, SP, Brasil

*pilli@iqm.unicamp.br

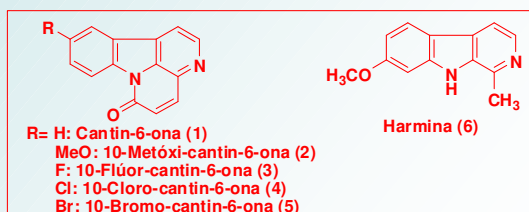


Palavras Chave: β -carbolinas, cantin-6-ona, atividade citotóxica

Introdução

A cantin-6-ona (1) foi isolada em 1952 por Haynes¹ a partir da planta australiana *Pentaceras australis* (Rutaceae) e pertence à família dos alcalóides indólicos cantinona. Estes alcalóides possuem um largo espectro de atividades biológicas², com destaque para as atividades contra Leishmania, Tripanossoma e câncer.

Neste trabalho, descrevemos a síntese de derivados halogenados da cantin-6-ona na posição 10 (3-5), e a avaliação da citotoxicidade *in vitro* dos análogos 3 e 5.



Em seguida, os compostos 12a-c sofreram reação de Bischler-Napieralski, mediante utilização de POCl_3 , levando à formação das iminas 13a-c. A última etapa envolveu a reação de ciclização intramolecular, na qual os compostos 13a-c foram tratados com DBU para a obtenção dos derivados halogenados da cantin-6-ona (3-5).

Os compostos 3 e 5 foram testados contra dez linhagens de células tumorais humanas: U251 (glioma); UACC-72 (melanoma); MCF-7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT29 (colorretal); K562 (leucemia). A atividade antiproliferativa foi determinada em um método colorimétrico com sulforrodamina B, utilizando doxorubicina (Dox) como controle positivo e cantin-6-ona (1), 10-Metóxi-cantin-6-ona (2) e harmina (6) como referências. Concentrações de 0,25; 2,5; 25,0 e 250 $\mu\text{g/mL}$ foram utilizadas e a porcentagem de crescimento foi determinada depois de 48h do tratamento celular.

Tabela 1: Valores de GI_{50} / TGI ($\mu\text{g/mL}$) para a Doxorubicina (Dox), cantin-6-ona (1), 10-metóxi-cantin-6-ona (2), derivados (3 e 5) e Harmina (6).

	DOX	1	2	3	5	6
U251	0,025 / 0,25	10,1 / 250	3,2 / 121,4	6,7 / >250	155,7 / >250	6,6 / 102,0
UACC-62	0,025 / 0,22	16,9 / 250	2,1 / 117,0	4,6 / 162,4	44,4 / >250	3,6 / >250
MCF7	<0,025 / >25	2,9 / 19,9	2,4 / 250	1,8 / >250	23,4 / >250	3,3 / 73,8
NCI-ADR/RES	0,21 / >25	3,7 / 55,2	2,4 / 64,4	9,4 / >250	250 / >250	10,9 / >250
746-0	0,061 / 1,9	7,4 / 89,6	18,8 / >250	49,9 / >250	119,4 / >250	17,2 / 153,5
NCI-H460	<0,025 / 0,7	3,9 / 31,3	2,5 / 21,6	8,8 / >250	>250 / >250	4,3 / 26,4
PC-3	0,068 / >25	5,2 / 27,4	5,4 / >250	33,8 / >250	80,9 / >250	10,6 / >250
OVCAR-03	0,094 / 3,5	3,7 / 21,7	5,7 / >250	35,9 / >250	147,3 / >250	120 / >250
HT29	0,10 / >25	2,8 / >250	2,2 / >250	7,9 / >250	101,1 / >250	5,3 / >250
K-562	0,066 / 1,5	0,96 / >250	0,99 / >250	3,3 / >250	60,0 / >250	2,2 / 43,7
VERO	NT / NT	4,3 / 76,5	6,7 / >250	27,8 / >250	88,4 / >250	14,7 / >250

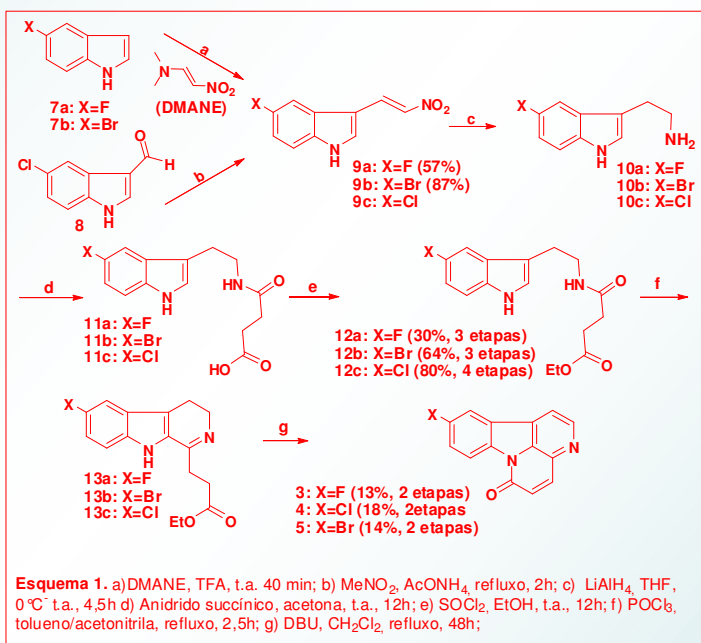
GI_{50} : concentração responsável por 50% de inibição do crescimento celular;

TGI: concentração mínima que causa a inibição total do crescimento;

VERO: célula de rim de macaco verde; célula não tumoral;

Resultados e Discussão

A síntese dos análogos halogenados iniciou-se pela obtenção das nitrolefinas correspondentes (9a-c). Para isso, duas metodologias foram empregadas, a primeira envolveu a reação de 7a-b com DMANE em TFA, já a segunda metodologia empregada envolveu a reação de 8 com $\text{MeNO}_2/\text{AcONH}_4$. Na seqüência, a redução dos produtos 9a-c com LiAlH_4 produziu as triptaminas halogenadas 10a-c. A reação das aminas 10a-c com anidrido succínico levou a formação dos compostos 11a-c, que foram tratados com $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$, gerando os ésteres 12a-c.



Conclusões

Sintetizamos os análogos halogenados (3, 4, e 5) da cantin-6-ona (1) e avaliamos a citotoxicidade *in vitro* dos derivados 3 e 5 frente a dez linhagens de células tumorais humanas. Os resultados de atividade citotóxica de 3 foram mais promissores que os resultados do derivado 5. O análogo 3 apresentou valores de GI_{50} para as linhagens U251, UACC-62 e MCF7, e um valor de TGI para a linhagem UACC-62 inferiores aos da cantin-6-ona (1).

1-Haynes, H. F.; Nelson, E. R.; Price, J. R. *J. Res. Ser. A* **1952**, 5, 387.

2- a) Ohmoto, T.; Koike, K. *In The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic: San Diego, **1989**; 36, 135; b) Kardono, L. B. S.; Angerhofer, C. K.; Tsauri, S.; Padmawinata, K.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1360.

3- Agaton, F. S.; Lagoutte, D.; Poupon, E.; Roblot, F.; Fournet, A.; Gantier, J. C.; Hocquemiller, R. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1581.

