

# Síntese de *N*-Metilarilnitronas Derivadas de Hidroxibenzaldeídos e Avaliação da Ação Antineoplásica.

Débora S. S. Costa<sup>1</sup> (PG); Victor de B. Moura<sup>2</sup> (IC); Katia C. C. Sabino<sup>3</sup>; Ayres G. Dias<sup>2</sup> (PQ); Paulo R. R. Costa<sup>\*1</sup> (PQ)

<sup>1</sup> Laboratório de Química Bioorgânica, IPPN, CCS, Ilha da Cidade Universitária, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brasil. <sup>2</sup> Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. <sup>3</sup> Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

debbora.may@gmail.com

Palavras Chave: Nitronas, citoproteção, antineoplásicos.

## Introdução

Como parte de um programa direcionado à descoberta de novas substâncias com ação citoprotetora, descrevemos a síntese e avaliação de arilnitronas em quadro de isquemia/reperfusão em camundongos.<sup>1</sup> No presente trabalho descrevemos a síntese de *N*-Metilarilnitronas derivadas de benzaldeídos *O*-prenilados, geranilados e farnesilados com potencial ação antineoplásica e citoprotetora (Figura 1).

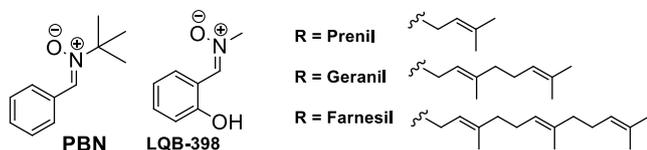
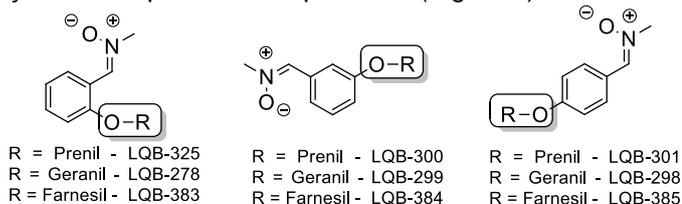


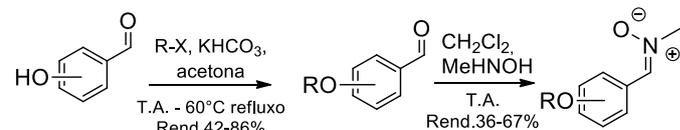
Figura 1. Novos derivados lipossolúveis de Nitronas.

O PBN e seus derivados têm alcançado resultados promissores em diversos modelos animais de câncer como carcinoma hepatocelular colino-deficiente, glioma e câncer de colon, câncer de próstata e câncer de mama.<sup>3</sup> Por outro lado, Geraniol e Farnesol, isoprenóides acíclicos encontrados no óleo essencial de frutas cítricas, têm mostrado atividade antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* frente a diferentes tipos de câncer.<sup>2</sup> Assim a união destes dois farmacóforos promove uma potencial atividade antineoplásica sinérgica além de satisfazer a necessidade de altos valores de log P, pois *N*-Metil nitronas com baixos valores de log P não são ativas como citoprotetores por via oral por serem mais rapidamente hidrolisadas.<sup>1</sup>

## Resultados e Discussão

A preparação destes produtos é mostrada no Esquema 1. As reações de *O*-alquilação foram realizadas usando hidroxibenzaldeídos (isômeros *o*, *m* e *p*) e brometos comercialmente disponíveis<sup>4</sup>. As nitronas puderam ser

preparadas a partir dos produtos *O*-alquilados, em condições bem brandas.<sup>1</sup>



Esquema 1. Síntese das Nitronas.

Investigamos o efeito antineoplásico sobre células tumorais prostáticas (PC-3) (Tabela 1). Exceto pelo LQB-278, LQB-298 e LQB-385, as demais substâncias foram inativas, mostrando a importância dos grupos geranila e farnesila para a atividade biológica.

Tabela 1. Efeito antineoplásicos em Linhagem de células de próstata\*

Entrada	Compostos	Ação antineoplásicaPC-3*
1	LQB 398	>200 µM
2	LQB 301	>200 µM
3	LQB 278	16,5 µM
4	LQB 299	110,4 µM
5	LQB 298	49,4 µM
6	LQB 383	>200 µM
7	LQB 384	>200 µM
8	LQB 385	50 µM

\* (valores de IC<sub>50</sub> calculados através do método MTT).

## Conclusões

A relação *orto* entre o grupo nitrona e a porção olefínica ligada ao átomo de oxigênio levou à substância mais ativa antineoplásica. No momento estamos preparando os derivados hidrogenados deste composto, LQB 278, para investigar o papel da insaturação na atividade observada.

## Agradecimentos

FAPERJ, IPPN-UFRJ, LAMAR, CNPq, CAPES

<sup>1</sup>Dias A. G., *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3995; Costa P. R. R., *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3572; <sup>2</sup>Ahmad *et al*, **2011**; Burke *et al*, **1997**; Vinothkumaret *al*, **2012**; <sup>3</sup>Floyd *et al*, **2011**; Khallow *et al*, **2002**; Kim *et al*, **2011**; <sup>4</sup>Jiří Pospíšil e Milan Potáček *J.Org.Chem.* **1998**, *63*,864-866.