

# Síntese e Avaliação da Atividade Citotóxica de Híbridos de Piplartina com Grupos Doadores de Óxido Nítrico.

Julio C. Milan<sup>1</sup> (PG), Ronaldo A. Pilli<sup>1</sup> (PQ)\*

<sup>1</sup>Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Unicamp, Campinas-SP, Brasil.

Palavras Chave: Piplartina, Drogas Híbridas, Doadores de Óxido Nítrico, Câncer.

## Introdução

A resistência a múltiplas drogas é o maior impedimento no combate ao câncer e decorre do efluxo celular de fármacos pela ação de enzimas xenobióticas como a glutatona-S-transferase (GST), responsável por catalisar a ligação da glutatona (GSH) aos sítios aceptores de Michael dos fármacos e conduzi-los ao exterior da célula evitando aumento da concentração das espécies reativas de oxigênio (ROS). Este trabalho apresenta a síntese de híbridos da piplartina (**1**), produto natural que apresenta alta seletividade em células tumorais humanas, com doadores de óxido nítrico visando a inibição da GST e diminuição dos níveis de GSH, aumentando os níveis de ROS e diminuindo o efluxo celular.

## Resultados e Discussão

A piplartina (**1**), preparada de acordo com procedimento desenvolvido em nosso laboratório<sup>1</sup> foi tratada com  $\text{AlCl}_3$  para fornecer o análogo demetilado **2** (Figura 1).

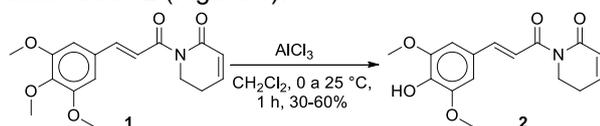


Figura 1. Síntese da piplartina (**1**) e do análogo **2**.

A oxidação do ácido **3** com peróxido de hidrogênio forneceu a sulfona **4**, utilizada para síntese da 3,4-bis(fenilsulfonil)-furoxana (**5**), conhecido doador de NO e produto necessário à síntese dos espaçadores hidroxilados **6-8** (Figura 2).

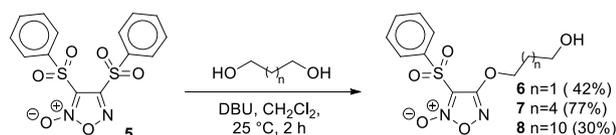
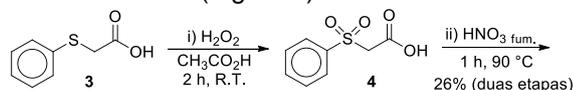


Figura 2. Síntese das furoxanas **6-8**.

A nitração dos álcoois **9-11** forneceu os brometos **12-14** que, após reação de Finkelstein, proporcionaram os iodetos **15-17**, mais reativos que os ésteres nitratos na etapa de substituição com

hidróxido, produzindo os doadores de NO com espaçadores hidroxilados **18-20** (Figura 3).

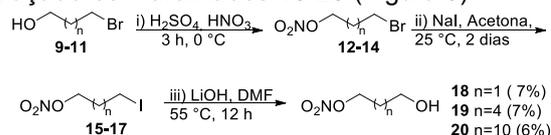


Figura 3. Síntese dos ésteres nitratos.

A reação de Mitsunobu entre **2** e os espaçadores hidroxilados **6-8** e **18-20** forneceu os híbridos **24-26** e **21-22** (Figura 4). Estudos iniciais com a piplartina demetilada **2** e o híbrido **25** frente a linhagens celulares de câncer humano de glioma (U251) e cólon (HT-29) mostraram que o híbrido **25** apresentou uma toxicidade de aproximadamente duzentas vezes superior em relação às células não cancerígenas (HaCat) para as duas linhagens de câncer citadas acima (Tabela 1).

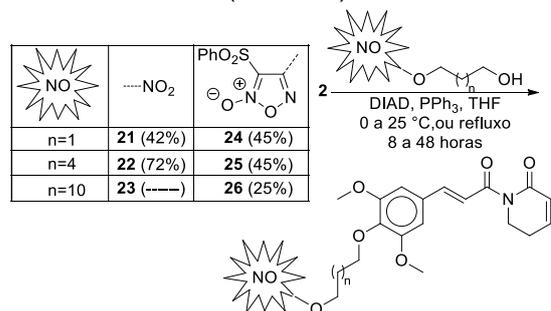


Figura 4. Preparação dos híbridos **21-26**.

Tabela 1. Valores de  $\text{LC}_{50}$  em  $\mu\text{mol/L}$  para o híbrido **25** e para **2**.

Linhagem celular	<b>25</b>	<b>2</b>
U251	3,75	91,9
HT-29	3,30	87,7
HaCat	>788	>824

## Conclusões

Face aos resultados de citotoxicidade encontrados, os demais híbridos (bem como o híbrido **23**) serão analisados frente a linhagens celulares de câncer humano.

## Agradecimentos

CNPq – FAPESP (proc. #09/51602-5)

<sup>1</sup> Barcelos, R. C. *et al*, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2725.