

## Efeito citotóxico dos precursores sintéticos do ácido nefrosterânico e compostos sintéticos nitroalquil-derivados do D-manitol em células tumorais.

**Nátaly Redua<sup>1,2,3</sup>** (IC), **Erik Machado-Ferreira<sup>1,2</sup>** (PQ), **Mariana M. Lessa<sup>2</sup>** (IC), **Luiza C. Saad<sup>2</sup>** (IC), **Ana Lúcia M. Giannini<sup>2</sup>** (PQ), **Vera L. Patrocínio Pereira<sup>4</sup>** (PQ), **Cleber Barreto<sup>3\*</sup>** (PQ), **Carlos A. G. Soares<sup>1,2\*</sup>** (PQ).

1. Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia para Controle do Câncer. Rio de Janeiro, RJ.

2. Departamento de Genética, Inst. Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, s/nº, Prédio do Centro de Ciências da Saúde, Bl A, sala A2-120 – Cidade Universitária – Rio de Janeiro, RJ.

3. Núcleo de Ciências Químicas - Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro. Rua Senador Furtado, 121 – Maracanã – Rio de Janeiro, RJ.

4. Laboratório de Síntese Estereosseletiva de Substâncias Bioativas - Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais/ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária – Rio de Janeiro, RJ.

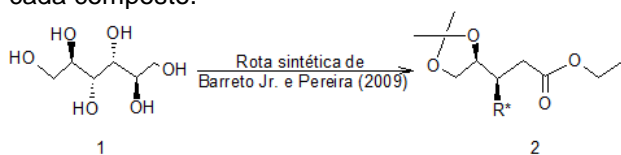
Palavras Chave: síntese, D-manitol, nitroalquilderivados, células HeLa.

### Introdução

Moléculas biologicamente ativas relacionadas a produtos naturais advindos de plantas e micro-organismos podem ser sintetizadas a partir do D-(+)-manitol, um poliol que possui um eixo de simetria e centros estereogênicos, e de nitroalcanos dependendo das condições reacionais e da rota sintética escolhida. Entretanto, pouco se sabe sobre a atividade biológica e a potencial utilização dessas moléculas, bem como seu interesse biotecnológico. Desta forma, o presente trabalho apresenta uma avaliação da atividade citotóxica de diferentes nitroalcanos sintetizados a partir do D-(+)-manitol, em um sistema determinado por teste de viabilidade de células *HeLa* (tumor cervical) por conversão do MTT após 24-72hs de tratamento.

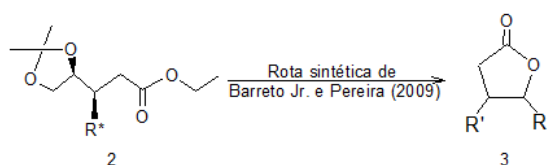
### Resultados e Discussão

Após a síntese química das moléculas pela via descrita por Barreto Jr. e Pereira<sup>1</sup>, foram testadas um total de 13 moléculas, sendo nove derivados do grupo das 3-(nitroalquil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propanoato<sup>2</sup> (**2**) (Fig. 1), e quatro  $\beta,\gamma$ -butirolactonas (**3**) (Fig. 2) produzidas a partir desses nitroalcanos. Dessas moléculas, um composto do grupo das 3-(nitroalquil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propanoato<sup>2</sup> com grupo funcional denominado "R<sup>2</sup>" apresentou atividade citotóxica, bem como todas as quatro moléculas de  $\beta,\gamma$ -butirolactonas testadas, causando reduções de até >90% na viabilidade celular após 72hs, com aprox. 0.3mM de cada composto.



R\* pode ser 9 diferentes grupamentos funcionais denominados R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> e R<sup>9</sup>.

**Figura 1.** Rota sintética geral das 3-(nitroalquil)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)propanoato<sup>2</sup>.



R' pode ser 4 diferentes grupamentos funcionais denominados R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup>; R'' pode ser 2 diferentes grupos funcionais denominados R<sup>5</sup> e R<sup>6</sup>.

**Figura 2.** Rota sintética geral das  $\beta,\gamma$ -butirolactonas.

De fato,  $\beta,\gamma$ -butirolactonas apresentam grande perfil de atividade biológica<sup>3</sup>, com diferentes potenciais de aplicação. As vias celulares impactadas por estes compostos serão ainda investigadas.

### Conclusões

Os dados aqui descritos incluem novos compostos com potencial atividade biológica à classe das  $\beta,\gamma$ -butirolactonas dissustituídas, as quais compõem um grupo com variadas atividades biológicas. Desta forma, o presente trabalho apresenta novos compostos com potencial aplicação médica e permitirá indicar radicais específicos das moléculas para modulação das atividades, fornecendo assim valiosa informação para a criação de novas drogas.

### Agradecimentos

INCT para Controle do Câncer e CNPq.

<sup>1</sup> Barreto Jr., C. B.; Pereira, V. L. P. *Tetrahedron Letters*. **2009**, 50, 6389.

<sup>2</sup> Os grupamentos funcionais relacionados às atividades citotóxicas das moléculas foram omitidos por questões de solicitação de patente.

<sup>3</sup> Seitz, M.; Reiser, O. *Current opinion in chemical biology*, v. 9, n. 3, p. 285-92, **2005**.