

# Síntese e Avaliação da Atividade Citotóxica de Novos Compostos Derivados do Safrol

Luciana C. Nascente<sup>\*1,2</sup> (PG), Maysa S. Oliveira<sup>1</sup> (IC), Bruno C. Cavalcanti<sup>3</sup> (PG), Manuel O. de Moraes<sup>3</sup> (PQ), Cláudia do Ó Pessoa<sup>3</sup> (PQ), Leticia V. Costa-Lotuf<sup>3</sup> (PQ), Luiz A. S. Romeiro<sup>1,2</sup> (PQ)<sup>1</sup>; E-mail: [luacamargo@gmail.com](mailto:luacamargo@gmail.com)

<sup>1</sup>Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília – DF; <sup>2</sup>Instituto de Química, Universidade de Brasília; <sup>3</sup>Laboratório de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará – CE.

Palavras Chave: safrol, células tumorais, atividade citotóxica.

## Introdução

A procura e o desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos mais efetivos e menos tóxicos tem sido alvo de intensos estudos. Recentemente, Carrasco e colaboradores<sup>1</sup> mostraram que o eugenol induziu apoptose em células de leucemia HL-60 por meio da geração de espécies reativas de oxigênio *in situ* bem como inibiu o crescimento de melanomas via inibição da atividade do alvo transcrípcional E2F-1. Nitrocompostos aromáticos são bem conhecidos por serem ativados *in situ* a espécies radicalares, as quais, por sua vez, induzem à formação de radicais hidroxila. Descrevemos neste trabalho a síntese de novas estruturas (Figura 1) baseadas no metronidazol, planejadas a partir do safrol bem como a avaliação da atividade citotóxica em linhagens de células tumorais.

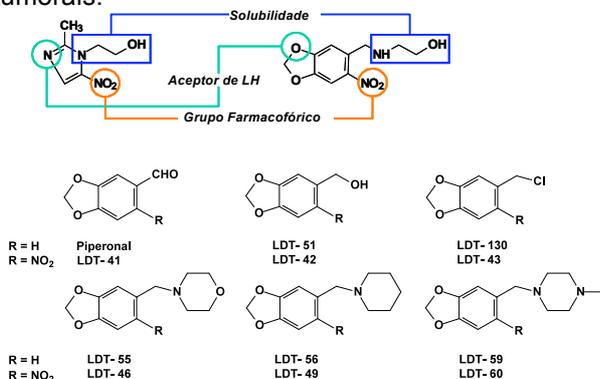


Figura 1: Planejamento Estrutural de Novos Derivados do Safrol

## Resultados e Discussão

A metodologia sintética da série I foi iniciada pela síntese do LDT41 e posteriormente redução ao álcool LDT42 que por sua vez foi interconvertido ao cloreto LDT43 com rendimento global de 80,3% para as três etapas. A partir do LDT43, os derivados-alvo LDT46 (86%), LDT49 (96%), LDT60 (85%) foram preparados explorando a reação de  $SN_2$  sob a influência da radiação microondas. Os derivados da série II foram sintetizados utilizando catálise heterogênea com montmorilonita K10 como suporte, seguida da redução do intermediário

iminico com boridreto de sódio, o qual após purificação forneceu os derivados-alvo LDT51(96%), LDT55 (76%), LDT56 (83%), LDT58 (85%). Os novos compostos foram caracterizados por espectroscopia de IV, <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C-RMN.

A atividade citotóxica dos novos compostos foi avaliada pelo método Alamar Blue utilizando células tumorais MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma). Foram incubados durante 72 horas em concentrações que variaram de 25 a 0,048 µg/mL e as células plaqueadas em placas de 96 cavidades nas seguintes densidades:  $0,3 \times 10^6$  (HL60),  $0,6 \times 10^5$  (SF295 e HCT-8) e  $0,1 \times 10^6$  (MDA-MB435). As absorvâncias foram obtidas com o auxílio de espectrofotômetro de placa a 550 nm.

Considerando o perfil biológico, LDT41 apresentou moderada atividade citotóxica para a linhagem HL60 (IC<sub>50</sub>: 7,19) e não foi significativo para as demais linhagens. LDT43, por sua vez, apresentou significante atividade citotóxica para todas as linhagens: HL60 (IC<sub>50</sub>: 1,44), SF295 (IC<sub>50</sub>: 1,60), MDAMB-435 (IC<sub>50</sub>: 0,33) e HCT-8 (IC<sub>50</sub>: 0,20). Os demais compostos não apresentaram citotoxicidade nas condições do teste realizado, incluindo aquelas com ausência do grupo nitro, mostrando que a sua presença é relevante para a atividade.

## Conclusões

Os compostos-alvo foram facilmente preparados explorando procedimentos clássicos da síntese orgânica incluindo reações em forno de microondas convencional. A avaliação *in vitro* mostrou que LDT-43 possui potencial citotóxico significativo nas quatro linhagens utilizadas. Novos derivados visando o estudo da subunidade metilenodioxola estão em curso para validar esta classe de compostos bioativos.

## Agradecimentos

À UCB, UnB e UFC pelo auxílio financeiro, bem como à CAPES pela bolsa de LC Nascente e MS Oliveira.

<sup>1</sup> Carrasco, H. A., *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*(3), 543.

<sup>2</sup> Zhi-Jun, Y., et. al., *J. Immunol. Methods* **1997**, *210*, 25.