

Planejamento e Síntese de Novos Nitroderivados Candidatos a Agentes Citotóxicos.

Karolyne Vilela de Oliveira^{1*}(IC), Luciana de Camargo Nascente¹(PQ), Luiz Antonio Soares Romeiro^{1,2}(PQ), E-mail: karolyne.vilela@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Universidade Católica de Brasília – DF, ²Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília, DF

Palavras Chave: Nitroderivados, Safrol, Atividade Citotóxica

Introdução

Câncer é uma doença causada pelo crescimento desordenado de células que ocorrem em tecidos e órgãos. A busca e o desenvolvimento de novos agentes citotóxicos mais efetivos e menos tóxicos têm sido alvo de intensos estudos. Recentemente, Carrasco e colaboradores (2008) mostraram que nitroanálogos do eugenol induziram 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 transcricional E2F-1.

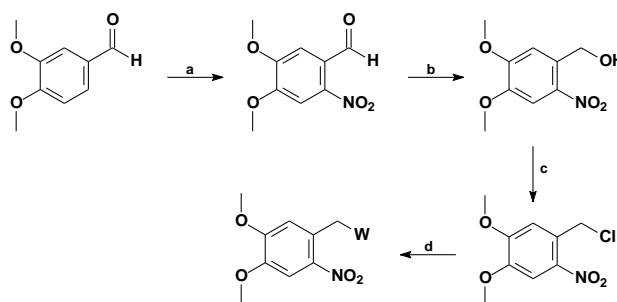
Trabalhos recentes em nosso grupo de pesquisa mostraram que nitroderivados do safrol apresentaram atividade citotóxica para linhagens de células tumorais e.g. MDA-MB435 (melanoma), HL60 (leucemia), HCT-8 (côlon) e SF295 (glioblastoma). Neste sentido, este trabalho compreende a síntese de uma nova série de nitrocompostos, candidatos a agentes citotóxicos.

Resultados e Discussão

A síntese dos novos nitrocompostos (Esquema 1) teve início pela nitração do 3,4-dimetóxi-benzalaldeído (DM) com HNO₃/H₂SO₄ seguida de redução com NaBH₄/metanol fornecendo o álcool correspondente em rendimento de 93%. Após purificação em coluna cromatográfica foi realizado a conversão ao halogeneto por reação com TCT/DMSO à temperatura ambiente por 20'. Por sua vez, o derivado nitroclorado, não isolado, foi submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular (SN₂), utilizando aminas aromáticas, na presença de trietilamina e acetonitrila, sob radiação microondas em forno doméstico durante 60 segundos (4 x 15") a 50% de potência, fornecendo os derivados-alvo em excelentes rendimentos.

Os derivados apresentaram sinais característicos em torno de 144,1 ppm identificados em seus espectros de RMN ¹³C devido a substituição do hidrogênio no carbono 6 pelo grupo nitro. Adicionalmente, a absorção intensa a 3410 cm⁻¹ no infravermelho, referente ao estiramento do grupo OH, corroborando a caracterização do álcool

correspondente. O halogeneto foi caracterizado pelo deslocamento do sinal correspondente ao grupo metileno benzílico para campo alto pela identificação de singletos em torno de 4,99 ppm e 43,8 ppm, nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C, respectivamente. Posteriormente, o aparecimento de sinais, nos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C, correspondentes aos grupos metilênicos ligados à nitrogênio possibilitou a caracterização dos derivados amínicos.



Esquema 1. Reagentes e condições: a) HNO₃, H₂SO₄, 93%; b) NaBH₄, MeOH, 80%; c) TCT, DMSO; d) W = aminas secundárias, TEA, CH₃CN, Microondas (83-95%)

Conclusões

Os compostos-alvo foram facilmente preparados explorando procedimentos clássicos da síntese orgânica incluindo reações em forno de microondas convencional e obtidos em excelentes rendimentos. A caracterização por meio de espectroscopia no IV e RMN (¹H, ¹³C) permitiu elucidar as estruturas dos compostos sintetizados. A avaliação do perfil citotóxico, bem como o estudo da relação estrutura-atividade desta classe de compostos bioativos, compreende a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao suporte financeiro cedido pela Universidade Católica de Brasília.

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

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

³ Nascente, L. C. et. al.; Resumos da 32ª RASBQ, **2008**.