

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

Débora S. S. Costa¹ (PG); Victor de B. Moura² (IC); Katia C. C. Sabino³; Ayres G. Dias² (PQ); Paulo R. R. Costa^{*1} (PQ)

¹ Laboratório de Química Bioorgânica, IPPN, CCS, Ilha da Cidade Universitária, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brasil. ² Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. ³ 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.¹ 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).

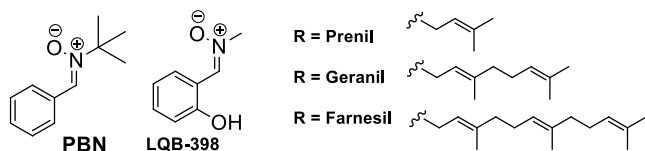
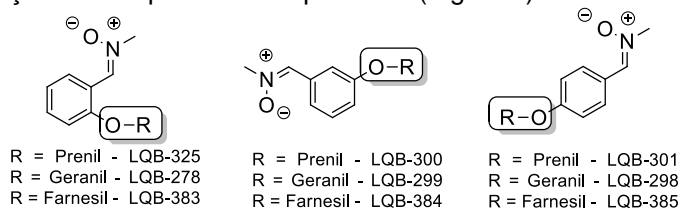


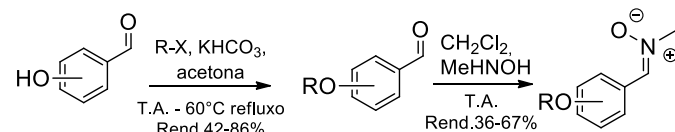
Figura 1. Novos derivados lipossolúveis de Nitronas.

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.³ 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 câncer². 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.¹

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 disponíveis⁴. As nitronas puderam ser

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



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 antineoplásica PC-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 IC₅₀ 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

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