

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA SANTACRUZAMATE A E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E ANTIMALÁRICA

DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER (Autor), FLAVIANE FRANCISCO HILARIO (DEQUI) (Orientador), VICTOR CARDOZO MOREIRA DIAS (Co-Autor)

As desacetilases de histonas (HDACs) e as histonas acetiltransferases (HATs) são enzimas que desempenham um importante papel na regulação do equilíbrio dinâmico da cromatina e estão associadas à expressão e regulação genética (proliferação, migração e apoptose celular). Em 2006, vorinostat foi aprovado pelo FDA como um fármaco antitumoral, que atua por meio da inibição de HDACs, para o tratamento de linfomas cutâneos de células-T. Em 2013, uma nova citotoxina designada Santacruzamate A foi isolada a partir de uma cianobactéria marinha. A Santacruzamate A possui características estruturais semelhantes ao vorinostat e apresentou atividade inibidora de HDAC2, em concentração picomolar. Neste trabalho, foram sintetizados novos análogos da Santacruzamate A, a fim de avaliar a atividade antitumoral e antimalárica. Um dos compostos obtidos apresenta-se fluorescente sob luz ultravioleta, o que possibilita sua utilização como sonda biológica para desvendar mecanismos epigenéticos. As sínteses desses análogos foram realizadas a partir da 1,6-hexanodiamina que na primeira etapa foi monoprotetida por meio de reação com o dicarbonato de di-terc-butila, fornecendo o carbamato correspondente (90% de rendimento). A amina monoprotetida foi submetida à reação com o ácido 4-hidróxi-benzóico, para fornecer a amida (68% de rendimento). Essa amida teve sua hidroxila fenólica eterificada (síntese de Williamson), na qual se empregou carbonato de potássio para fornecer o íon fenóxido que foi submetido à reação com metanossulfonato de 2-propinila- obtido a partir da mesilação do álcool propargílico - fornecendo o alcino éter, em 63% de rendimento. Esse alcino éter foi submetido à reação do tipo “click” com azido-cumarina - sintetizada em três etapas, a partir do nitro acetato de etila usando uma condensação de Knoevenagel - levando à obtenção de um 1,2,3-triazol-1,4-disubstituído, em 96% de rendimento. Os produtos de síntese foram caracterizados por meio de espectrometrias no IV e RMN.

Instituição de Ensino: Universidade Federal de Ouro Preto