Síntese de novos hidroxamatos para avaliação da atividade antitumoral e antimalárica

FLAVIANE FRANCISCO HILARIO (Autor), DIEGO EDUARDO LIMA SECKLER (Co-Autor), JORGE LUIZ HUMBERTO (Co-Autor), ROSSIMIRIAM PEREIRA DE FREITAS (Co-Autor)

Neste projeto foi proposta a síntese de novos hidroxamatos para avaliação da atividade antitumoral e antimalárica, que atuem por meio da inibição de desacetilases de histonas (HDACs), reconhecida como um mecanismo epigenético, podendo resultar em efeitos biológicos como a diferenciação e apoptose de células tumorais, e a morte de parasitos (espécies de Plasmodium e Toxoplasma). A inibição de HDACs baseia-se na quelação de cátion zinco divalente presente no sítio ativo de HDACs Zn-dependentes. Alguns inibidores de HDACs como o fármaco vorinostat, a tricostatina A e alguns de seus derivados sintéticos apresentam em sua estrutura um grupo hidroxamato considerado responsável pela inibição de HDACs por meio da quelação de cátion zinco divalente. A tentativa de síntese dos hidroxamatos teve como material de partida ésteres (2a-d), sintetizados em 2016 por esse grupo de pesquisa e avaliados quanto à atividade antitumoral contra diferentes linhagens celulares humanas, revelando-se ativos contra as células testadas. O grupo éster dos compostos 2(a-d) foi convertido em ácido carboxílico (3a-d) por meio de hidrólise básica, em bons rendimentos (70-80%). Os ácidos carboxílicos (3a-d) seriam acoplados ao O-(tetrahidro-2H-piran-2-il)hidroxilamina (4), empregando-se reagentes de acoplamento, para obtenção dos compostos 5(a-d). O composto 4, um reagente comercial de elevado custo, foi sintetizado em 2 etapas de reação a partir da N-hidroxiftalimida, com rendimento de 50%. Tentativas de síntese do composto 5a foram realizadas, obtendo-se esse composto, por meio da reação de acoplamento entre o ácido carboxílico 3a e o composto 4, com rendimento de 25%. Os compostos obtidos foram caracterizados por CCD e espectroscopia de RMN. Devido ao término desse projeto de pesquisa, não foi possível obter os hidroxamatos desejados, mas a síntese desses continua sendo realizada devido aos bons resultados obtidos. A etapa final da síntese consistiria na hidrólise ácida dos compostos 5(a-d).

Instituição de Ensino: Universidade Federal de Ouro Preto

ISSN: 21763410