

Síntese e avaliação da atividade citotóxica de dicetopiperazinas substituídas

Maristela B. Martins* (IC), Ivone Carvalho (PQ), Patrícia H. Ribeiro (IC), Auro Nomizo (PQ)

maris_martins@yahoo.com.br

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Avenida do Café, s/ nº, Ribeirão Preto SP

Palavras Chave: dicetopiperazina, síntese, citotoxicidade

Introdução

2,5-Dicetopiperazinas são dipeptídeos cíclicos, frequentes em produtos naturais, com diversas atividades biológicas, a serem exploradas para obtenção de fármacos^{1,2}, devido a: inibição de enzimas α -glucosidase e glicogênio fosforilase, modulação de receptores GABA, atividades antifúngica e antimicrobiana. Propriedades como citotoxicidade³ e inibição de PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio, relacionado a angiogênese, metástase e invasão)⁴ são especialmente importantes e podem contribuir para a descoberta de novos agentes antitumorais.

Sua estrutura possui características interessantes para o desenvolvimento de novos fármacos: mimetismo de farmacóforos peptídicos, resistência à proteólise, estereoquímica definida, conformação peculiar, grupos doadores e aceptores de ligações de hidrogênio e ampla diversidade estrutural em função das cadeias laterais⁵. Devido à relativa simplicidade estrutural do núcleo dicetopiperazínico, sua obtenção sintética tem sido realizada, tanto em solução³ como em fase sólida⁵, principalmente pela ciclização de dipeptídeos. Este trabalho objetivou sintetizar ciclo(L-Phe-L-Ser) (**1**) e ciclo(D-Phe-L-Ser) (**2**), e avaliar sua atividade citotóxica.

Resultados e Discussão

A rota sintética baseou-se no emprego de grupos de proteção com reatividade suficientemente distinta para permitir clivagens seletivas, proporcionando o acoplamento adequado sem reações cruzadas.

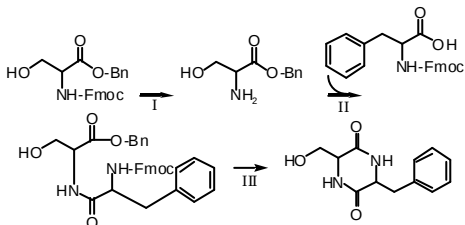
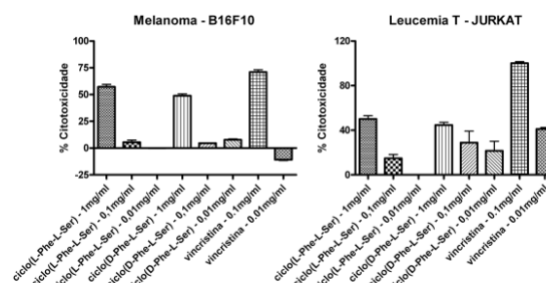


Figura 1. Rota para síntese dos compostos **1** e **2**.

A partir do resíduo de serina N- e O-protetido, na etapa I, o grupo amino foi liberado pela remoção de Fmoc, tendo permanecido inalterado o grupo protetor Bn da função carboxílica. Com o grupo amino da fenilalanina bloqueado e ativação de seu grupo car-

boxílico livre por PyBOP, foi conduzida a formação da ligação amida (etapa II) em catálise mediada por DIEA. A etapa III envolveu desproteção do grupo amino terminal do dipeptídeo, tornando o nitrogênio reativo para realizar ataque nucleofílico à carbonila terminal, da qual foi deslocado o grupo O-Bn. A ciclização intramolecular espontânea gerou o núcleo dicetopiperazínico substituído por cadeias laterais hidróxi-metilênica e benzílica, correspondentes aos aminoácidos precursores serina e fenilalanina, nesta ordem. Os produtos **1** e **2** foram caracterizados por RMN-¹H e os rendimentos obtidos em sua síntese foram, respectivamente: 83% e 91% em I; 62% e 49% em II; 75% e 53 % em III; 39% e 24% no total.

Os compostos diastereoisoméricos sintetizados foram submetidos a ensaios de citotoxicidade *in vitro* em células tumorais: Melanoma (B16F10) e Leucemia T (Jurkat). Foi verificado que ambos os compostos apresentam significativa atividade citotóxica em concentração de 4,27 mM (1 mg/mL), na qual **1**



apresentou 57,2% e 50,1% de citotoxicidade e **2**, 48,9% e 44,6% de citotoxicidade, respectivamente.

Figura 2. Citotoxicidade dos compostos **1** e **2** contra células tumorais B16F10 e Jurkat.

Conclusões

Os produtos finais ciclo(L-Phe-L-Ser) e ciclo(D-Phe-L-Ser) foram obtidos com sucesso pela síntese em solução e apresentaram atividade citotóxica nas células estudadas. Novos derivados com diferentes cadeias laterais e configurações serão preparados para estudo de relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

FAPESP

- ¹ Li, W.; Yang, J. H. *J. Comb. Chem.* **2002**, 4(2), 106-108.
- ² Long, D.D. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.I.* **2001**, 8, 807-813.
- ³ Kanoh, K. *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, 7, 1451-1457.
- ⁴ Folkes, A. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11(19), 2589-2592.
- ⁵ Wang, D. X. et al. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43(5), 865-867.