

Síntese e avaliação antitumoral de compostos *N*-acilidrazônicos derivados da L-serina

Thais Cristina Mendonça Nogueira^{1,2*}(PG), Alessandra Campbell Pinheiro¹(PQ), Marcus Vinícius Nora de Souza¹(PQ), Raquel Carvalho Montenegro³(PQ), Leticia Veras Costa Lotufo⁴(PQ), Manoel Odorico de Moraes⁴(PQ), Cláudia do Ó Pessoa⁴(PQ), Felipe Augusto Rocha Rodrigues⁴(PG).

*e-mail: thaiscmn@yahoo.com.br

¹Instituto de Tecnologia em Fármacos-Far Manguinhos-FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco, 100 – Manguinhos, Rio de Janeiro-RJ, ²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, CP 68563, 21945-970- Rio de Janeiro – RJ, ³Universidade Federal do Pará, Laboratório de Genética Humana e Médica, Belém, PA, Brazil, ⁴Laboratório de Oncologia Experimental, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

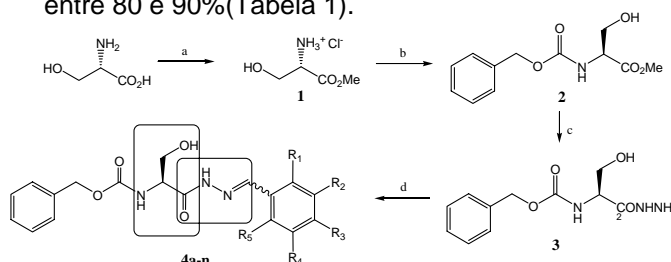
Palavras Chave: hidrazonas, L-serina, câncer

Introdução

O câncer, em suas diversas manifestações, é uma doença grave, sendo maior causa de óbitos em todo o mundo (cerca de 8 milhões de pessoas ao ano)¹. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de compostos derivados do aminoácido L-serina e contendo a subunidade *N*-acilidrazônica, pois essas classes de compostos apresentam significativa atividade antitumoral em testes clínicos^{2,3}.

Resultados e Discussão

A rota sintética utilizada para a obtenção dos produtos de interesse é descrita no esquema 1. Os derivados **4a-n** foram obtidos com rendimentos entre 80 e 90%(Tabela 1).



Reagentes e condições: (a) MeOH, SOCl₂, t.a., 24h, 99%; (b) CbzCl, NaHCO₃, H₂O, t.a., 3h, 93%; (c) N₂H₄.H₂O (80%), EtOH, t.a., 24h, 78%; (d) EtOH, ArCHO, 80°C, 3-24h, 80-90%.

Esquema 1. Síntese de compostos *N*-acilidrazônicos derivados da L-serina.

Tabela 1. Identificação e rendimentos dos derivados sintetizados

	Substituintes					Rend (%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
4a	H	H	H	H	H	85
4b	NO ₂	H	H	H	H	80
4c	H	NO ₂	H	H	H	80
4d	H	H	NO ₂	H	H	82
4e	H	CN	H	H	H	82
4f	H	H	CN	H	H	80
4g	OH	H	H	H	H	89
4h	OH	OH	H	H	H	81
4i	OH	H	OH	H	H	85
4j	OH	H	H	OH	H	87
4k	OH	OCH ₃	H	H	H	80
4l	H	OH	OH	H	H	80
4m	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	83
4n	OH	H	OCH ₃	H	H	80

As substâncias sintetizadas tiveram suas estruturas confirmadas por EM/ESI, IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, e foram testadas *in vitro* frente a células cancerígenas a 25µg/mL, por meio do ensaio colorimétrico MTT. Os compostos **4g**, **4h**, **4i**, **4k** e **4n** foram considerados ativos contra ao menos 2 linhagens de células cancerígenas e o IC₅₀ desses compostos foi calculado (Tabela 2).

Tabela 2. Atividade citotóxica de compostos *N*-acilidrazônicos derivados da L-serina em linhagens de células cancerígenas.

Compostos	IC ₅₀ ^a			
	HCT-8	HL-60	MDAMB-435	SF-295
4g	13,59	>25	>25	>25
4h	2,04	5,98	>25	9,66
4i	>25	>25	>25	>25
4k	>25	>25	>25	>25
4n	8,58	4,13	>25	>25
Dox	0,01	0,02	0,48	0,23

^aIC₅₀ = concentração que induz 50% de inibição do crescimento celular em µg/mL. Linhagens de células: HL-60 (leucemia); MDA-MB-435 (melanoma); SF-295 (sistema nervoso); HCT-8 (côlon)

Conclusões

Dentre todos os compostos sintetizados, o composto **4h**, com IC₅₀ de 2.04 e 9.66, em HCT-8 e SF-295, respectivamente, apresentou maior atividade antitumoral *in vitro*. Este composto se apresenta moderadamente seletivo para linhagens de células HCT-8, e estes resultados podem ser considerados como um bom ponto de partida para o desenvolvimento de protótipos candidatos à fármacos contra o câncer de cólon.

¹National Institute Cancer. <http://www.cancer.gov> (Acessado em 10 de dezembro, 2010).

²Jiao, X. Wang, L.; Xiao, Q.; Xie, P.; Liang, X. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2009**, *11*(3), 274.

³Rollas, S.; Küçüküzümlü, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910.