ÁREA DE SUBMISSÃO: PRODUTOS NATURAIS E QUÍMICA MEDICINAL –
PNQM40

SÍNTESE, ANÁLISE QUÍMICA E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO DERIVADO IMIDAZOLIDÍNICO MG- 2/LPSF CANDIDATO A FÁRMACO ANTICÂNCER

T. L. SILVA¹, M. C. V. A. OLIVEIRA¹, I. R. PITTA¹ e M. R. GALDINO-PITTA¹

¹Laboratório de Planejamento e Síntese de Fármacos, Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco.

E-mail para contato: limatacylla@gmail.com

RESUMO – *Os derivados hidantoínicos se destacam por apresentar diferentes propriedades terapêuticas, entre elas, a propriedade anti-câncer. Milhões de pessoas em todo o mundo são vítimas de tal doença, e os seus tratamentos, além de apresentarem toxicidade e diversos efeitos colaterais, são de alto custo. Desta forma, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar uma molécula inédita derivada da imidazolidina-2,4-diona promissora no tratamento do câncer, e caracteriza-la através da técnica analítica de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de massas (CG-EM), desvendando a pureza da nova molécula, através do desenvolvimento de uma metodologia analítica, bem como o seu perfil de fragmentação.*

Palavras-chave: Síntese. CG-EM. Derivado hidantoínico.

ABSTRACT - *The hydantoin derivatives are distinguished by their different therapeutic properties, among them the anti-cancer property. Millions of people around the world are victims of such a disease and their treatments, besides presenting toxicity and several side effects, are very costly. Thus, the present work aimed to synthesize a new molecule derived from the promising imidazolidine-2,4-dione in the treatment of cancer, and characterized by the analytical technique of Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry (GC-MS), revealing the purity of the new molecule, through the development of an analytical methodology, as well as its fragmentation profile.*

Keyword: Synthesis. GC-MS. Hydantoin derivatives.

1. INTRODUÇÃO

Os derivados hidantoínicos vêm se destacando na pesquisa e no desenvolvimento de novos fármacos devido a sua diversidade de propriedades terapêuticas. Entre as atividades podemos citar como exemplo fungicida, herbicida, antimicrobiana, antiparasitária, antiinflamatória, anticonvulsivante, atividades hipolipidêmicas, anti-hipertensivos, antiviral, antiarrítmicos e também anticâncer (TIJSMA *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2008). Estes derivados demonstram resultados significativos contra

alguns tumores, como câncer do pulmão, próstata, mama, carcinoma laringológico, leucemia, colo do útero e ovário (SHANKARAIHA *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2017; MARINOVA *et al.*, 2016.) o que pode representar uma alternativa farmacêutica valiosa frente ao combate a células cancerígenas.

O câncer está entre as principais doenças que acometem pessoas no mundo, onde em 2015, um total de 8,8 milhões de pessoas morreram de câncer. Isso é quase 1 em cada 6 das mortes globais (WHO, 2017). No Brasil, é estimado que surjam 600 mil novos doentes por ano (INCA, 2016). O tratamento do câncer pode ser realizado de três principais formas, a cirúrgica, radioterapia e terapia sistêmica. Além do alto custo, o maior desafio nos tratamentos são superar os seus diversos efeitos colaterais. Segundo o Instituto Oncoguia (2015) são mais de 40 efeitos que os pacientes estão suscetíveis entre eles estão a perda ou ganho de peso, náusea e vômitos, hemorragias e problemas de coagulação, infecção, insônia, entre outros, e ainda há também os efeitos adversos não esperados. Portanto, vários esforços têm sido feitos para o avanço no descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos que sejam eficazes, menos tóxicos e com menos efeitos colaterais.

Sendo assim, o principal objetivo do presente trabalho é contribuir para o desenvolvimento de uma molécula inédita derivada da imidazolidina-2,4-diona, com promissora atividade anticâncer, através da síntese e caracterização estrutural pela técnica analítica de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM). Tal técnica trata-se de um método analítico o qual combina características de cromatografia gasosa e espectrometria de massas na identificação de diferentes substâncias. Esclarecendo assim, o perfil de fragmentação bem como a pureza do composto.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para obtenção do derivado MG-2/LSPF, a síntese foi dividida em 2 etapas. Inicialmente foi sintetizado o MG-1/LPSF através de uma reação de *n*-alquilação utilizando como reagentes a hidantoína e o cloreto de benzila substituído. Em seguida, o MG-1/LPSF reagiu com um aldeído, através da reação de condensação de Knoevenagel, formando o composto do presente trabalho. Para análise e caracterização estrutural foi utilizada a técnica de Cromatografia Gasosa acoplada ao Espectrômetro de Massas. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila (ACN) na proporção de 0,2 mg/mL, e passadas para um vaio estéril através de filtro de 0.2µm. As amostras em solução foram aplicadas em coluna Restek rtx-5 de dimensões 30m x 0.25mm x 0.25µm, de um Cromatógrafo Gasoso associado a Espectrômetro de Massas modelo QP-2010 (Shimadzu), com o gás hélio servindo de fase móvel. A temperatura de aplicação da solução com amostra foi de 310 °C, e a progressão da temperatura durante a passagem do material é apresentada a seguir: 0,01 min - 1 min: Temperatura Final (TF): 40°C, sem variação; 1 min - 7 min: TF: 160°C, variação de 20°C/min; 7 min - 23 min: TF: 320°C, variação de 10°C/min; 23 min - 30 min: TF: 320°C, sem variação; 30 min - Fim da corrida.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da metodologia empregada na síntese, foi possível obter os cristais de coloração amarela, em 24h com apenas duas etapas reacionais. Com a utilização da técnica de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de massas, foi possível

observar que a amostra obteve um tempo de retenção de 23,6 min e apresentou 100% de pureza (Fig. 1).

Figura 1 – Cromatograma (CG) do MG-2/LPSF. Pureza = 100% e Tr = 23,6 min.

De acordo com a figura 2, podemos identificar o pico referente à massa molecular (M) no valor de 322 m/z e o pico base de 121 m/z , representando o íon tropílio substituído. O pico equivalente a 91 m/z também equivale ao íon tropílio sem substituição. A formação do íon tropílio é característico da presença do anel aromático no composto, onde através da ionização há uma quebra na ligação beta em relação ao anel, sendo este estabilizado por ressonância (SILVERSTEIN *et al*, 2015). Podemos identificar também o pico de 130 m/z equivalente ao grupamento C_8H_7RN e o 77 m/z a um anel aromático.

Figura 2 – Perfil de fragmentação do MG-2/LPSF.

4. CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, podemos verificar que através da técnica empregada para análise e caracterização foi possível identificar a pureza total do composto e comprovar sua estrutura química por meio do seu padrão de fragmentação. Podemos considerar ainda que, a metodologia de síntese foi satisfatória para a obtenção do composto hidantônico, pois, o composto foi obtido através de duas etapas reacionais, representando um baixo custo de síntese.

5. REFERÊNCIAS

- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Estimativa/2016, Incidência do Câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/dados-apresentados.pdf>> Acesso em: 11/11/2017.
- INSTITUTO ONCOGUIA. **Efeitos colaterais do tratamento**. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/efeitos-colaterais/134/50/>> Acesso em: 11/11/2017.
- LIU, J.; ZHANG, K.; MAI, X.; WEI, J.; LIAO, Y.; ZHONG, Y.; LIU, Y.; FENG, L.; LIU, C. Synthesis, Anticancer Evaluation and Docking Study of 3-Benzoyloxyhydantoin Derivatives. **Medicinal Chemistry**, v. 12, p.37—47, 2016.
- MARINOVA, P.; MARINOVA, M.; KAZAKOVA, M.; FEDEOROVA, Y.; SLAVCHEV, A.; BLAZHEVA, D.; GEORGIEV, D.; PENCHEV, P.; SARAFIAN, V.; STOYANOV, N. Study on the Synthesis, Characterization and Bioactivities of 3-Methyl-9'-fluorenespiro-5-hydantoin. **Acta Chim. Slov.** v. 63, p. 26-32, 2016.
- SHANKARAI AH, N.; NEKKANTI, S.; CHUDASAMA, K. J.; SENWAR, K. R.; SHARMA, P.; JEENGAR, M. K.; NAIDU, V. G. M.; SRINIVASULU, V.; SRINIVASULU, G.; KAMAL, A. Design, synthesis and anticancer evaluation of tetrahydro- β -carboline-hydantoin hybrids. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 24, n. 23, p. 5413-5417, 2014.
- OLIVEIRA, S. M.; SILVA, J. B. P.; HERNANDES, M. Z.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I.R. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. **Quim. Nova.**, v. 31, n. 3, p. 614-622, 2008.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 2015.
- TIJMSMA, A.; THIBAUT, J. H.; FRANCO, D.; DALLMEIER, K.; NEYTS, J. Hydantoin: The mechanism of its in vitro anti-enterovirus activity revisited. **Antiviral Research**. v. 133, p. 106-109, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>> Acesso em: 11/11/2017.
- ZHANG, M., LIANG, Y-R., LI, H., LIU, M-M., WANG, Y., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Hydantoin Bridged Analogues of Combretastatin A-4 as Potential Anticancer Agents, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2017.

6. AGRADECIMENTOS

Ao Núcleo de Pesquisa em Inovação Terapêutica Suely Galdino, ao Instituto Suely Galdino, ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Inovação Farmacêutica, a Universidade Federal de Pernambuco, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico e a Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco.