

SÍNTESE DE COMPOSTOS TRIAZÓLICOS COM POTENCIAL AÇÃO ANITUMORAL PARA LINHAGENS CELULARES DE GLIOBLASTOMA

Aluno: Eduardo Ferrari Ometto Colombo

Orientador: Camilla Djenne Buarque

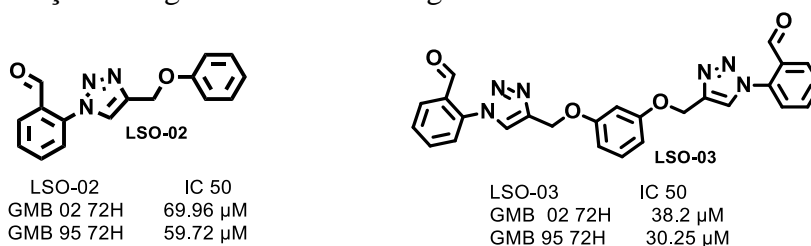
Introdução

O glioblastoma (gbm) é um tumor caracterizado pelo seu alto grau de proliferação, invasão tecidual e necrose, sendo classificado como o mais maligno e incurável. Os Gbms são resistentes aos tratamentos anti-câncer adotados atualmente, tais como quimio e radioterapias (Biochim Biophys Acta, 2012). Para melhor compreensão dos alvos terapêuticos e melhor planejamento dos fármacos, são necessários estudos adicionais dos mecanismos moleculares que levam a esta malignização.

Os triazóis são substâncias hetero-aromáticas de origem sintética que apresentam seis elétrons π , classificados de acordo com sua forma isométrica, como vicinais 1,2,3-triazóis ou simétricos 1,2,4-triazóis (MELO, et al 2006). Um dos métodos mais versáteis para a obtenção de triazóis é a cicloadição de Huisgen entre azida e alcinos terminais. Sharpless e colaboradores desenvolveram uma metodologia seletiva para a síntese de triazóis, usando sais de cobre (I) como catalisador. Esta metodologia, também conhecida como click chemistry, facilitou de forma regioespecífica a cicloadição entre alcinos e azidas, produzindo apenas triazóis 1,4-dissubstituídos.

Objetivos/ Justificativa

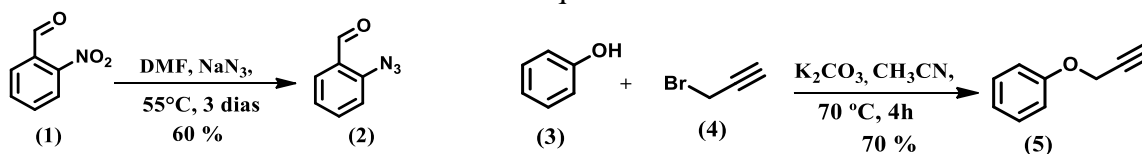
Com base na importância biológica dos compostos contendo grupos 1,2,3-triazóis, e diante dos resultados preliminares obtidos para os compostos LSO-02 e LSO-03 (Esquema 1), que apresentaram ação significativa em linhagens celulares de glioblastomas (GMB 02 e GMB 72), o presente trabalho visa realizar modificações no composto LSO-02 com a finalidade de potencializar sua ação biológica diante das linhagens celulares Gbms.



Esquema 1: Compostos que apresentaram atividade para linhagens de glioblastomas.

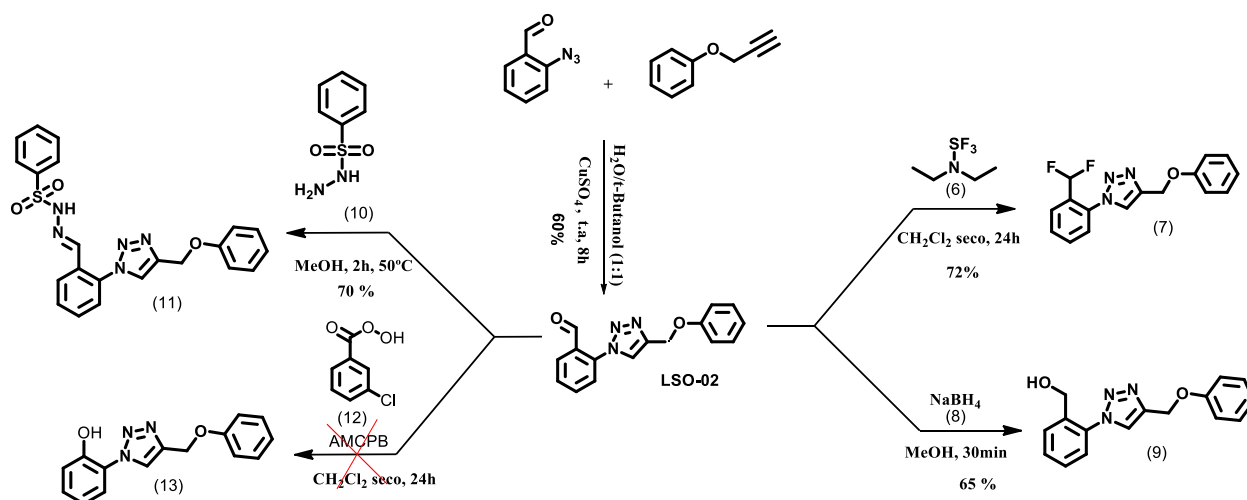
Metodologia/Resultados

Para a síntese do LSO-02, primeiramente realizou-se a azidação do 2-nitrobenzaldeído (1) via substituição nucleofílica aromática para a obtenção do 2-azidobenzaldeído (2). Paralelamente, a reação do propargil-fenol (5) foi realizada via substituição nucleofílica do brometo de propargila (4) pelo fenol (3). Ambas as metodologias adotadas apresentaram bons rendimentos e encontram-se descritas no Esquema 2.



Esquema 2: Precursores utilizados na síntese do LSO-02.

Após a obtenção dos precursores, sintetizou-se a LSO-02 via click chemistry, na presença de sulfato de cobre (II) como catalisador. O produto obtido apresentou rendimento de 60% (Esquema 3). Após a síntese do LSO-02 pôde-se realizar as seguintes modificações.



Esquema 3: Modificações realizadas no composto LSO-02.

Para obtenção dos compostos (7 e 11) realizou-se a reação de adição a carbonila presente no LSO-02. A primeira reação consiste na fluoração via DAST (6) para obtenção do composto (7), já para obtenção do composto (11) foi utilizada a sulfonilhidrazina (10), ambos os produtos apresentaram rendimentos em torno de 70%.

A obtenção do composto 9 ocorreu através da redução da carbonila presente na LSO-02 com borohidreto de sódio (8) com um rendimento de 65%. Dentre as modificações propostas não foi possível a obtenção do Composto 13 por meio da reação de Baeyer-villiger utilizando AMCPB (12), portanto outras abordagens sintéticas estão sendo estudadas para a obtenção do produto (13).

Conclusões

Todos os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética (RMN) de Hidrogênio e Carbono. As modificações realizadas na molécula LSO-02, apresentaram bons rendimentos (entre 65 e 72%). Os produtos obtidos foram enviados para a avaliação biológica em linhagens celulares Gbms em um laboratório da UFRJ.

Referências

- 1- AGALAVE, S.G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chem. Asian J.* 6, 2696 – 2718, 2011.
- 2- KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie-International Edition*, v. 40, n. 11, p. 2004–+, 2001.
- 3- KOLB, H.C.; SHARPLESS, K. B. *Drug Discovery Today*, 8, 1128 – 1137, 2003
- 4- Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti R.; Ferreira V.F.; de Souza M. C. B. V.; Ferreira M. L.G.; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicações e atividades farmacológicas. *Química Nova*, v.29, São Paulo, 2006.
- 5- STOKES, J. B.; LIU, S.; DRIVER, T.G. Rh2(II)-Catalyzed Nitro Migration Reactions: Selective Synthesis of 3-Nitroindoles from β -Nitro Styryl Azides. *J. Am. Chem. Soc.*, p.4702–4705, 2011.
- 6- KOMMAGALLA, Y.; CORNEA, S.; RIEHLE, R.; TORCHILIN, V.; DEGTEREV, A.; RAMANA, C.V. *Med. Chem. Comm.* v. 5, p. 1359-1363, 2014