

Síntese e caracterização de novos derivados pirrolobenzodiazepínicos acoplados a 1,2,3-triazóis com potencial atividade antitumoral.

Tereza Cristina Santos Evangelista¹(PG), Dinesh Addla¹ (PQ), Carlos Roland Kaiser¹(PQ), e Sabrina Baptista Ferreira ¹(PQ)*

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica (LaSOPB) e LABRMN.

sabrinab@iq.ufrj.br

Palavras Chave: 1,2,3-triazol, pirrolobenzodiazepina, química “click”.

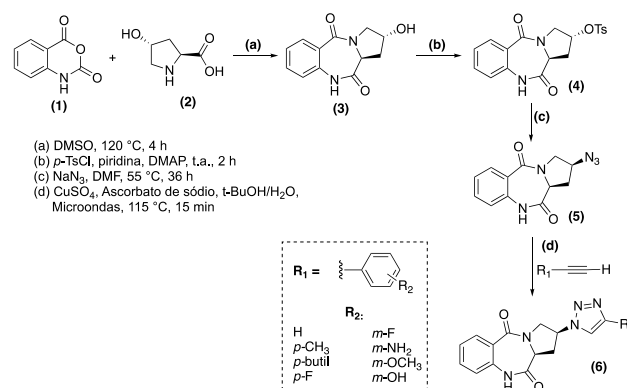
Introdução

O núcleo pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepínico (PBD) faz parte de uma classe de moléculas tricíclicas de ocorrência natural e que exibem um amplo espectro de atividades biológicas, destacando-se suas propriedades antitumorais.¹ Atualmente, alguns esforços têm sido realizados na síntese de novos derivados do PBD acoplados a diferentes unidades químicas, incluindo porções heterociclas e alifáticas que possam potencializar sua atividade anticâncer.^{1,2} Por esses motivos, o presente trabalho visa a síntese de derivados inéditos do PBD acoplados ao núcleo 1,2,3-triazólico como novos análogos com potente atividade antitumoral.

Resultados e Discussão

A síntese dos triazóis foi realizada segundo o esquema reacional apresentado no **Esquema 1**. Para obtenção dos triazóis foi-se necessário a obtenção do intermediário chave azido-PBD (**5**), que foi sintetizado por uma sequência de 3 etapas reacionais. A primeira etapa consiste na formação do derivado pirrolobenzodiazepínico (**3**). Tal intermediário é formado por uma reação de condensação entre o anidrido isatóico (**1**) e a *trans*-4-hidróxi-L-prolina (**2**), em DMSO, à 140 °C, por 4 horas. Em seguida, converteu-se a hidroxila do álcool de (**3**) em um melhor grupo de saída por meio de uma reação de tosilização utilizando-se cloreto de *p*-toluenossulfonila e piridina, à temperatura ambiente, com formação do intermediário (**4**) com 62% de rendimento. A formação do derivado chave azido (**5**) deu-se pela substituição do grupo tosil pelo grupamento azida através da reação de substituição nucleofílica com azida de sódio em DMF, à 55 °C, por 36 horas. Em seguida, a obtenção dos derivados triazólicos do tipo (**6**) foi realizada através da aplicação do conceito da química “click” à reação de cicloadição 1,3-dipolar, conhecida como reação de Huisgen. Para isso, utilizou-se Cu(I) como catalisador na presença de diferentes alcinos terminais como substratos para a reação com o derivado azido-PBD. Os alcinos terminais utilizados foram obtidos comercialmente e são todos derivados do fenilacetileno (**Esquema 1**).

A reação de formação dos derivados triazólicos foi testada sob diversas condições reacionais, incluindo a utilização do ultrassom e sob refluxo. Porém, os resultados mais promissores foram obtidos quando as reações foram realizadas em microondas, à 115 °C, por 15 min. A reação se mostrou eficiente e os produtos foram de fácil isolamento, sendo purificados por cromatografia em coluna para retirada do excesso de alcino utilizado nas reações.



Esquema 1. Rota sintética empregada na obtenção dos derivados pirrolobenzodiazepínicos acoplados a 1,2,3-triazóis

Todos os compostos sintetizados apresentaram pontos de fusão definidos e estruturas químicas confirmadas por espectrometria de RMN de ¹H e de ¹³C e por espectroscopia na região do Infravermelho.

Conclusões

Todos os compostos foram obtidos com rendimentos satisfatórios e a rota sintética apresentou-se eficiente na preparação desses materiais. Além disso, testes de atividade farmacológica serão realizados em parceria com a FIOCRUZ.

Agradecimentos

CNPq, CAPES, Pós-graduação em Química IQ-UFRJ, Faperj.

¹ Varvounis, G. *Molecules*, **2016**, 21 (2), 154

² Banerjee, D. et al. *Chem-Bio Interact.* **2015**, 237, 115–124.