

# Síntese de novos derivados híbridos 1,2,3-triazóis-benzodiazepínicos com potencial aplicação antitumoral

Marianna A. M. Gusmão<sup>1</sup> (IC), Gabriel A. I. de Souza<sup>1</sup> (IC), Júlia Lemos<sup>1</sup> (IC), Stephanie C. G. Fantinatti<sup>1</sup> (PG), Tereza C. S. Evangelista<sup>1</sup> (PQ), Sabrina B. Ferreira<sup>1\*</sup> (PQ)

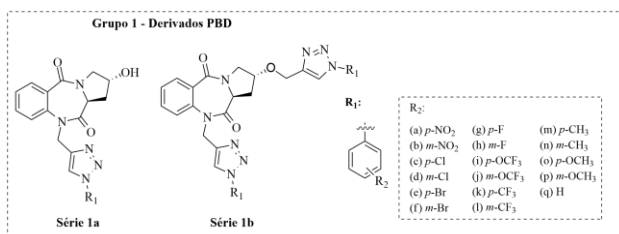
sabrinab@iq.ufrj.br

<sup>1</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Laboratório de Síntese Orgânica e Prospecção Biológica

Palavras Chave: 1,2,3-triazol, benzodiazepina, carbazol, câncer, click chemistry

## Introdução

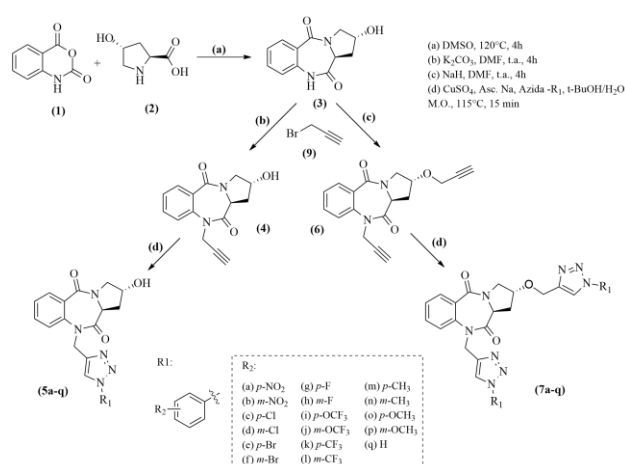
De acordo com a OMS, o câncer é uma das principais causas de morte no mundo, correspondendo a 10 milhões de mortes em 2020.<sup>1</sup> Uma doença que pode afetar qualquer parte do corpo devido à sua rápida multiplicação celular, células estas que apresentam alterações em seu DNA. Infelizmente, a maioria dos medicamentos quimioterápicos exibem baixa seletividade e especificidade para células cancerígenas, resultando em graves efeitos colaterais.<sup>2,3</sup> Neste contexto, o presente trabalho irá explorar derivados híbridos 1,2,3-triazol-pirrolbenzodiazepina (PBD) como possíveis ligantes seletivos de DNA por serem grupos capazes de interromper a replicação do DNA.<sup>4,5</sup> O objetivo deste projeto traz a síntese do **Grupo 1 – Derivados PBD**, ilustrados na **Figura 1**. **Figura 1**. Séries de derivados 1,2,3-triazólicos-PBD a serem sintetizados.



## Resultados e Discussão

O **Esquema 1** apresenta o planejamento metodológico para obtenção dos triazóis da **série 1a** e bis-triazóis da **série 1b**. Inicia-se com a preparação do núcleo pirrolbenzodiazepínico (**3**) a partir da reação de condensação entre o anidrido isotópico (**1**) e *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**2**) a 140°C, por 4 horas. Em seguida, a formação do alcinos intermediários (**4**) e (**6**) é promovida pela substituição Nucleofílica bimolecular entre (**3**) e o reagente comercial brometo de propargila, tendo a diferenciação de obtenção das séries nas quantidades estequiométricas e na base para abstração do próton: em apenas um centro, porção NH da lactama para a **série 1a** ou nos dois

centros, o anterior mais a porção OH na **série 1b**.



**Esquema 1.** Esquema reacional para obtenção dos derivados 1,2,3-triazóis e bis-triazóis 1,4-dissubstituídos **5a-q** e **7a-q**.

Na terceira etapa dos derivados triazólicos **5a-q** e **7a-q**, emprega-se o conceito da química "Click" à reação de cicloadição 1,3-dipolar, com o auxílio do catalisador Cu(I) na presença do derivado alcino (**4**) ou (**6**) e diferentes azidas, previamente sintetizadas, provenientes das anilinas obtidas comercialmente.

## Conclusões

Os resultados obtidos, até o momento, são satisfatórios com rendimentos variando entre 57-95%, correspondendo aos derivados **5a**, **5c**, **5m** e **5q**, sendo este último produto do projeto da Doutora Tereza Cristina do nosso grupo de pesquisa.

## Agradecimentos

FAPERJ e Programa de Pós-graduação em Química da UFRJ

<sup>1</sup> World Health Organization. Acessado em 18 de agosto de 2022.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Câncer. Acessado em 18 de agosto de 2022.

<sup>3</sup> Barbosa, I. R.; et al. *Medicine (Baltimore)*, 94 (16): e746, 1, 2015.

<sup>4</sup> Bae, Y. H.; Park, K. *Journal of Controlled Release*, 153 (3), 198, 2011.

<sup>5</sup> Thurston, D. E.; et al. *Angewandte Chemie International Edition*, 56, 462, 2017.