Síntese e avaliação biológica de compostos alquiltriazólicos obtidos por reação “click”.

Vanessa Silva Gontijo[1]*(PG), Natalia Torres[1](IC), Rafael José Resende[2](IC), Rosemeire Brondi Alves[1](PQ), Luciana Maria Silva[3](PQ) Fernando Varotti[2](PQ), Rossimiriam Pereira de Freitas[1] (PQ). *vanessagontijo@yahoo.com.br

[1]Laboratório de Síntese Orgânica, Instituto de ciências Exatas. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.
[2]Laboratório de Bioquímica de Parasitos. Universidade Federal de São João del Rei, Campus Dona Lindu– UFSJ.
[3]Fundação Ezequiel Dias, Laboratório de Biologia Celular – FUNED.
Palavras Chave: Hexadecilfosfocolina, Antitumoral, Reação “click

Introdução

A miltefosina ou hexadecilfosfocolina **1** (Figura 1) é uma substância originalmente descrita como antineoplásica e que vem sendo usada em vários países como agente leishmanicida.[1] Durante nossos estudos para a síntese do análogo **2** da miltefosina, testes de triagem pra detecção de atividades biológicas mostraram que o composto **3** possui atividade citotóxica comparável ao do etoposídeo, um agente antineoplásico utilizado em uma grande variedade de tumores.

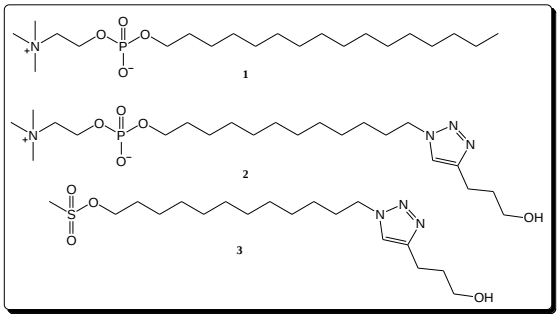


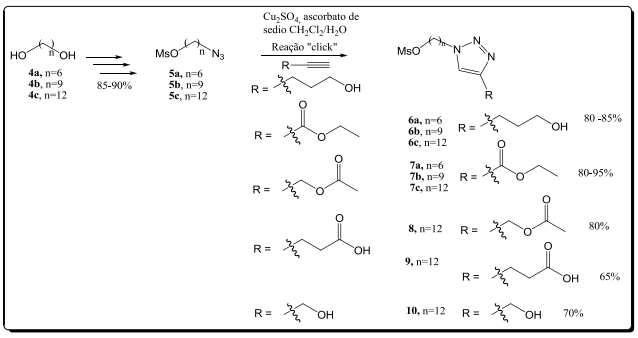
Figura 1. *Miltefosina (**1**), análogo triazólico da miltefosina (**2**) e alquiltriazol citotóxico (**3**).*

Assim, este trabalho teve como objetivo a síntese e avaliação citotóxica de novos análogos do composto triazólico **3**, que seriam obtidos via reação “click”.

Resultados e Discussão

A rota sintética para obtenção dos compostos 1,2,3-triazólicos teve como etapa chave a reação “click” (Esquema 1) ou CuAAC, uma cicloadição entre um alcino e uma azida, catalisada por cobre, para formação de um triazol estável[2]. A reação tem sido muito utilizada na química contemporânea por vários grupos de pesquisa em todo o mundo devido à sua grande aplicabilidade e eficiência na construção de bibliotecas de substâncias com potencial aplicação biológica. As azidas usadas neste trabalho foram derivadas de dióis comerciais que, ao reagirem com alcinos comerciais, produziram alquiltriazóis diversamente funcionalizados segundo representado no Esquema 1.

Os triazóis **6a**, **6b** e **7b** foram testados em células RKO-AS45-1 (ATCC carcinoma do cólon), em diferentes concentrações (1000-0.1µg/mL). A viabilidade celular foi avaliada pelo método colorimétrico MTT. Também foram realizados testes de detecção de apoptose por APO-BrdU TUNEL Assay Kit (Invitrogen cat #A23210) e os resultados foram visualizados num microscópio de fluorescência.



***Esquema 1.** Rota usada para a síntese dos alquiltriazóis.*

Os compostos **6b** e **7b** foram os mais citotóxicos, com CI_{50} igual a 7,86 e 9,37µg/mL, respectivamente. Estes dois compostos foram capazes de induzir a apoptose em concentrações de 10µg/mL (**6b**) e 100µg/mL (**7b**).

Até o momento, 15 derivados triazólicos já foram obtidos e estão em fase de testes para estudos de relação estrutura-atividade.

Conclusões

- A reação “click” mostrou-se eficaz para a obtenção de derivados alquiltriazólicos diversamente funcionalizados com bons rendimentos; a sequência é simples e de fácil realização. Todos os compostos obtidos foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos usuais.

- Os resultados preliminares de avaliação biológica indicaram que esses novos derivados alquiltriazólicos são promissores candidatos a drogas citotóxicas e merecem uma investigação mais aprofundada sobre relação estrutura-atividade.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq, FINEP, UFSJ e UFMG.

[1]Papanastasiou, I.; Prousis, K. C.; Georgikopoulou, K.; Pavlidis, T.; Scoulica, E.; Kolocouris, N.; Calogeropoulou, T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2010**, 20, 5484-5487.
[2]Pereira, G. R.; Santos, L. J.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Freitas, R. P. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 1022-1025.