

Síntese de novos 1,2,3-triazóis derivados de fluorenonas com potencial atividade antineoplásica.

Sabrina B. Ferreira ¹(PQ)*, Michel V. Menezes ¹(IC), Carlos R. Kaiser ¹(PQ)

1- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, LABRMN.

sabrinab@iq.ufrj.br

Palavras Chave: triazol, 9-fluorenona, Corey-Chaykovsky, câncer

Introdução

O câncer é uma doença que afeta milhões de seres humanos, sendo responsável por 23% de todas as mortes e a segunda principal causa de morte depois das doenças cardiovasculares.¹ A urgência na descoberta de novos medicamentos antineoplásicos tem motivado essa pesquisa e desenvolvimento. É descrito na literatura diversas propriedades medicinais para as fluorenonas e derivados 1,2,3-triazólicos tais como a atividade antineoplásica encontrada em compostos naturais como a Dengibisina (**1**), Dendroflorina (**2**) e análogos de Resveratrol triazólicos (**Figura 1**).^{2,3}

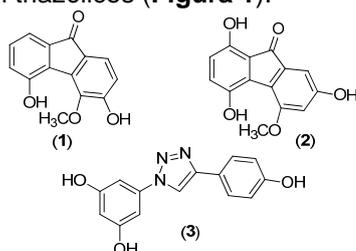


Figura 1. Compostos com atividade antineoplásica.

Neste trabalho foi proposta a síntese de uma série de compostos inéditos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico acoplado a porção fluorenona para posterior avaliação de sua atividade antineoplásica.

Resultados e Discussão

A metodologia compreendeu a epoxidacao das fluorenonas comerciais (**4a-d**) via reação de Corey-Chaykovsky, seguido da abertura nucleofílica das oxiranas (**2a-d**) com azida de sódio e posterior fechamento do anel triazólico via reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen com alcinos terminais aplicando os conceitos de química click.

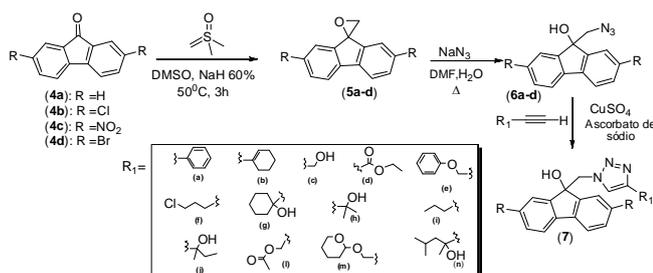


Figura 2. Rota sintética empregada na obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos.

A preparação dos derivados oxirânicos com rendimentos de 70-85% compreendeu a adição de um grupo metileno a fluorenonas comerciais com posterior ciclização via reação de Corey-Chaykovsky. Esta síntese é amplamente conhecida na literatura, sendo utilizada como protocolo para preparação de diversas oxiranas substituídas. Neste caso, a confirmação da epoxidação pode ser verificada principalmente pela ausência do sinal em torno de 190,1 ppm no espectro de RMN ¹³C das oxiranas sintetizadas e ausência da banda de absorção de carbonila no espectro de infravermelho.

Em seguida os derivados azidos foram obtidos em rendimentos quantitativos e a espectroscopia na região do Infravermelho evidenciou a existência do grupamento azida pela presença, no espectro, de uma banda intensa em torno de 2100 cm⁻¹.

Os derivados 1,2,3-triazólicos, obtidos até o momento, foram com rendimentos de moderados a excelentes, de 65-95% e tiveram as suas estruturas confirmadas através de métodos espectroscópicos, tais como infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C. Tendo como uma das características de obtenção do anel triazólico o deslocamento químico do H do anel na faixa de 7,6-8,4 ppm.

Conclusões

Os resultados obtidos, até o momento, são satisfatórios estando dentro do planejado, o que nos deixa otimistas quanto à obtenção das demais substâncias. A avaliação farmacológica será realizada em parceria com o pesquisador Dr. Floriano P. Silva-Jr da Fiocruz.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPQ, Programa de Pós-Graduação em Química-UFRJ

¹ Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C.S.; Manderville, R. A. *Org. Letters*, **2003**, 5, 113.

² Fan, C.; Wang, W.; Wang, Y.; Qin, G.; Zhao, W. *Phytochemistry*, **2001**, 57, 1255.

³ Pagliai, F.; Pirali, T.; Del Grosso, E.; Di Brisco, R.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 467.