

Síntese de um novo análogo triazólico arotinoidal (ACMB-1) “Via Click Chemistry” com potencial atividade anticâncer

Tais M. Garcia¹ (PG), Mariana A. A. Aleixo (IC),¹ Tatiana B. Cassamale (PG),¹ Maria F. C. Matos (PQ),¹ Luiz H. Viana (PQ),¹ Gabriela R. Hurtado (PQ),¹ Palimécio G. Guerrero Jr. (PQ),² Sandro L. Barbosa (PQ),³ Adriano C. M. Baroni (PQ)*¹ *adriano@nin.ufms.br

¹ Departamentos de Farmácia-Bioquímica e Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande – MS, Brasil,

² Depto de Biologia e Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, UTFPR, Curitiba – PR, Brasil,

³ Depto de Farmácia-Bioquímica, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina – MG, Brasil.

Palavras-chave: agentes arotinoidais, agentes anti-câncer, click chemistry, azidas, acetilenos.

Introdução

Os retinóides são uma classe de análogos naturais e sintéticos da vitamina A, estruturalmente relacionados ao ácido trans-retinóico (ATRA). Esta classe de compostos está envolvida na fisiologia da visão e como agentes morfogênicos durante o processo embrionário. Eles possuem um importante papel no crescimento e diferenciação de uma grande variedade de células normais e malignas e podem inibir a proliferação celular e induzir a diferenciação e apoptose a nível celular sendo vários deles utilizados na terapia do câncer.¹

Dentro dessa família se destacam os agentes arotinoidais (derivados sintéticos da vitamina A), como o TTNPB (temaroteno) e a Targretina (bexaroteno). O TTNPB apesar de possuir uma boa atividade anti-câncer possui teratogenicidade elevada.¹ A Targretina é um composto com ótima atividade anti-câncer porém não está livre de efeitos colaterais.² Dentro deste contexto, é do interesse de nosso grupo de pesquisa o planejamento, a síntese e a avaliação da atividade anti-câncer de novas moléculas bioativas através de processos de modificação molecular. Neste resumo mostramos nossos resultados na síntese de um novo análogo triazólico arotinoidal (ACMB-1) utilizando a abordagem “Click Chemistry”.

Resultados e Discussão

Utilizando-se o conceito de bioisosterismo, o novo análogo triazólico foi planejado a partir da modificação molecular do potente derivado arotinoidal AM-80,³ o qual possui um grupamento amida que é um bioisótero de anéis 1,2,3-triazólicos (Figura 1).

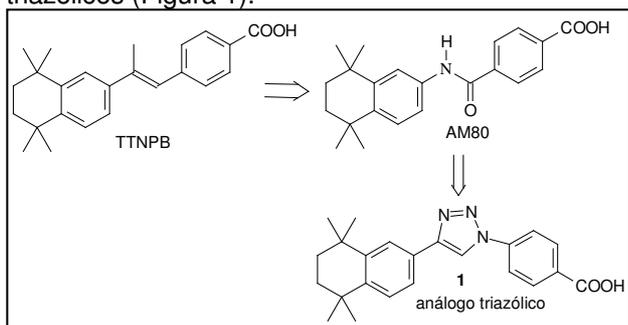
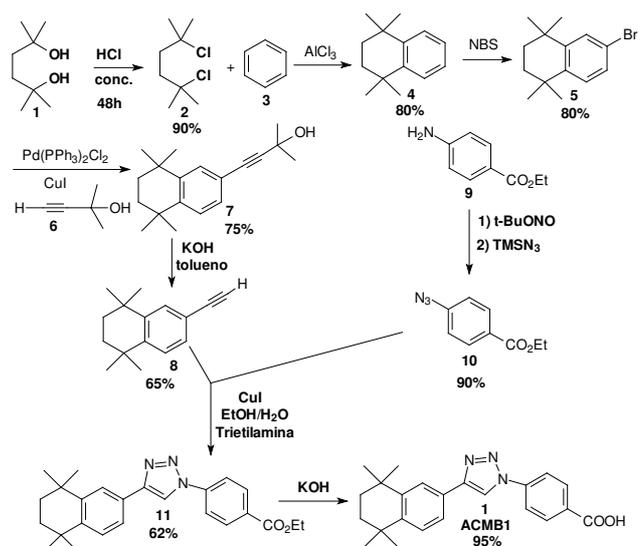


Figura 1. Planejamento estrutural

33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

A primeira etapa de nossa pesquisa foi a preparação do acetileno terminal **8**, matéria-prima na síntese do análogo triazólico de interesse **1**. Posteriormente a azida **10** foi obtida pela reação da benzocaína **9** com t-BuONO e TMSN₃. A reação de cicloadição entre **8** e **10** forneceu o análogo **11** e, após hidrólise do grupamento éster o análogo triazólico de interesse **1** (ACMB-1) foi obtido (Esquema 1).

Esquema 1



Conclusões

O composto ACMB-1 foi obtido em bons rendimentos e foi submetido a testes de atividade anti-câncer. Atualmente estamos fazendo alguns ajustes na obtenção deste composto utilizando o ácido *p*-aminobenzóico como material de partida.

Agradecimentos

FUNDECT-MS, PROPP-UFMS, CNPq, CAPES

¹Simoni D.; Roberti M. Invidiata P. F.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2308-2318.

² Barnard, J. H.; Collings, J. C.; Whitin, A.; Przyborski, S. A.; Marder, T. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11430.

³ Yoshimura, H.; Kikuchi, K.; Hibi, S.; Tagami, K.; Ishibahi, T. A.; Tai, K.; Hida, T.; Tokuhara, N.; Nagai, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 409.