

Planejamento e Síntese de *N*-Alquil-*N*-2-arilpiperazinas Candidatas a Agentes Antiproliferativos

Karolyne Vilela de Oliveira* (IC)¹, Luiz Antonio Soares Romeiro (PQ)^{1,2}. Karolyne.vilela@gmail.com

¹ Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF

² Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília - DF

Palavras Chave: citotoxicidade, câncer, arilpiperazinas, síntese.

Introdução

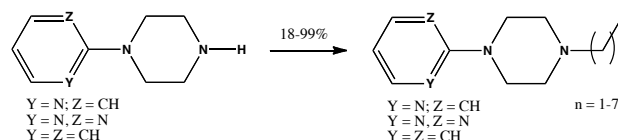
O câncer consiste num conjunto de doenças causadas pelo crescimento desordenado das células em tecidos e órgãos. A procura de novos agentes mais efetivos e menos tóxicos tem sido alvo de intensos estudos. A perifosina, um alquilfosfolípido sintético semelhante aos de ocorrência natural, representa uma nova classe de agentes antitumorais que tem como alvo as membranas celulares, sendo caracterizado como antagonista da fosforilação da proteína quinase B, e desta forma, um agente antiproliferativo. O ligante NSC126188, uma *N*-alquil-*N*-metilpiperazina, similar a perifosina, atua como agonista da RhoB induzindo apoptose em células HeLa.

Neste sentido, este trabalho compreende a síntese de três séries de compostos, análogos ao ligante NSC126188, com diferentes arilpiperazinas, as quais atuam como grupo farmacofórico bem como variação no grupo alquila, entre quatro e oito unidades de carbonos, visando modular o perfil de atividade destes candidatos a agentes antiproliferativos.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na síntese dos derivados-alvo compreendeu a mistura do haleto de alquila (1,00 mmol), seguida da adição da arilpiperazina (1,25 mmol), trietilamina (1,25 mmol) e acetonitrila (0,5 mL) em um tubo reator. O sistema reacional foi colocado em um erlenmeyer e exposto à radiação microondas em um forno doméstico, durante 2 minutos (2 x 1') a 50% de potência. A mistura foi transferida para coluna cromatográfica e eluída com mistura clorofórmio/etanol fornecendo os derivados-alvo em bons rendimentos (Tabela 1). Neste estudo foram empregados brometos e iodetos de alquila. Pode-se observar que as reações com os iododerivados apresentaram subprodutos além do derivado-alvo, em face de sua maior reatividade, enquanto que brometos correspondentes, conduziram apenas ao produto desejado, com maior facilidade na purificação em coluna cromatográfica. Todos os compostos intermediários e finais foram caracterizados por métodos espectroscópicos de análise.

Tabela 1. Dados dos derivados-alvo e rendimentos



Derivado	Massa Molecular	Rendimento(%)
LDT 34	220,320 u	18
LDT 35	234,347 u	38
LDT 36	248,384 u	39
LDT 37	262,400 u	37
LDT 38	276,348 u	46
LDT 232	232,376 u	86
LDT 233	246,407 u	87
LDT 234	234,397 u	88
LDT 235	274,371 u	96
LDT 236	219,246 u	69
LDT 237	233,362 u	99
LDT 238	247,392 u	70
LDT 239	261,402 u	92
LDT 240	275,270 u	91

Os derivados contendo o grupo piridina (LDT34 a LDT38) apresentaram baixos rendimentos possivelmente devido à alquilação dos nitrogênios aromáticos. Os derivados das séries contendo as subunidades fenila e piridila apresentaram rendimentos que variaram de bons a excelentes.

Conclusões

A metodologia sintética forneceu os derivados-alvo em bons rendimentos em sua maioria. O estudo metodológico permitiu avaliar a reatividade dos haloderivados, onde alquilbrometos permitiram reações mais limpas, sem a necessidade de separação de misturas complexas quando comparados com os iododerivados. O estudo da atividade dos derivados-alvo em linhagens de células tumorais e o estabelecimento de relações estrutura-atividade compreendem as perspectivas deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Católica de Brasília pelo suporte financeiro e ao CNPQ pela bolsa PIBIT a KV Oliveira.

¹ Silva, B. V., et. Al., Química Nova, **2009**, 32 (2), 453-462.

² Yang, S. S., Et. Al., Euro. J. Med. Chem., 2011, 46, 2861-2866.

³ Prendergast, G.C., Nature Reviews/ Cancer, **2001**, 1, 162-168.

⁴ Kim, B. V., et Al., Invest New Drugs, **2001**, 29 (5), 853-860.