

# Síntese de Compostos Cumarínicos-1,2,3-Triazóis análogos ao Novobiocin planejados como possíveis inibidores da HSP-90

Daiana de Fatima Portella Franco<sup>1</sup> (PG) & Arthur Eugen Kümmerle<sup>1</sup> (PQ).

<sup>1</sup> Departamento de Química – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro BR 465 km 7 Seropédica 23890-000 RJ.

Palavras Chave: câncer, HSP-90, novobiocin, triazóis.

## Introdução

HSP 90 (Heat shock protein) são chaperonas ATP-dependentes abundantes no citosol. Em células normais existem como homodímeros e estão associadas, principalmente à homeostase celular, sendo responsáveis por: promover o enovelamento, ativação e estabilização de mais de 200 proteínas; regulação da expressão gênica e atuação em eventos de sinalização. Dentre as proteínas que a HSP 90 exerce sua função, 50 estão relacionadas diretamente ao crescimento celular. Em células malignas, a HSP 90 encontra-se desregulada, na forma de um complexo de super-chaperona. Proteínas oncogênicas dependentes do maquinário da HSP 90 são capazes de se ligar a este complexo, a fim de promover sua ativação, adaptação e proliferação. Dessa forma, a HSP 90 é reconhecida como um alvo terapêutico para o tratamento do câncer.

O primeiro produto natural identificado como inibidor do sítio C-terminal da HSP 90 foi o Novobiocin, pertencente à família dos antibióticos cumarínicos. Este inibidor prejudica várias vias oncogênicas, conduzindo a morte da célula tumoral. Atualmente, estudos vêm sendo realizados para elucidar a relação estrutura-atividade do Novobiocin e sintetizar novos inibidores mais ativos, derivados desta classe.

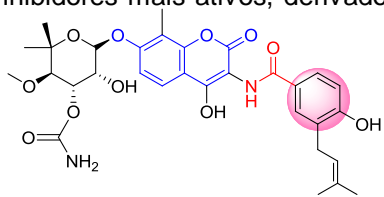


Figura 1: Estrutura do Novobiocin

Assim, o objetivo deste trabalho foi sintetizar análogos do novobiocin através da síntese da série isóstera de 1,2,3-triazóis derivados do núcleo cumarínico da 7-OH-cumarina.

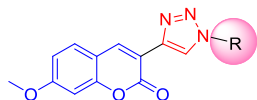


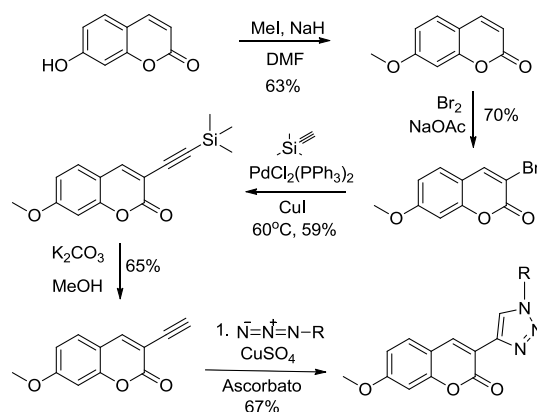
Figura 2: Estrutura da Série de triazóis

## Resultados e Discussão

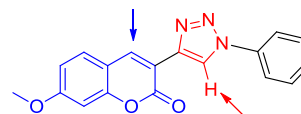
A síntese da série é inédita e pode ser obtida a partir de 5 etapas reacionais: alquilação da hidroxila da 7-hidroxi-cumarina, usando hidreto de sódio e iodeto de metila em DMF (R= 63%); bromação da posição 3 utilizando bromo e acetato de sódio em ácido acético (R= 70%); síntese do alcino chave

36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

para a formação dos triazóis, através de reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, utilizando-se para tal iodeto de cobre, etinil-trimetilsilano (TMS-acetileno), trietilamina (Et<sub>3</sub>N) e complexo de paládio (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>) em acetonitrila (R= 59%); desproteção do alcino, a partir de carbonato de potássio em metanol (65%) e síntese do anel triazólico, através de reação “Click Chemistry”, utilizando azidas ligadas a diferentes anéis aromáticos e catalisador de cobre.



O produto final obtido pela reação com a fenil-azida foi analisado por RMN <sup>1</sup>H, sendo observado os sinais singletos com deslocamentos de 8,84 ppm e 8,81 ppm correspondentes aos hidrogênios presentes no anel de triazólico e cumarínicos, respectivamente, provando a formação do produto desejado.



## Conclusões

Os resultados são positivos, já que se obteve o produto final em rendimentos sintéticos satisfatórios. Por ser uma série inédita, o estudo da atividade biológica, torna-se promissor.

## Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES, FAPERJ e UFRRJ por bolsas e auxílios.

ZHAO, H. & BLAGG, B. S. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23 (2013) 552–557;  
 Gunaherath, G. M. K. B. *et. al. Bioorganic & Medicinal Chemistry* 21 (2013) 5118–5129;  
 Cruz, I. N. *et. al. Analytical Biochemistry* 438 (2013) 107–109