

Síntese de híbridos 4-metil cumarinas-oxazolinas e 4-metil cumarinas, potenciais hits antifúngicos e antichagásicos

Guilherme Arraché Gonçalves, Fernando Cidade Torres, Daniel Fábio Kawano, Vera Lucia Eiffler Lima.

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga (2752), 90610-000 Porto Alegre-RS, Brasil. *e-mail: guiarrache@gmail.com.

INTRODUÇÃO

As cumarinas são encontradas em sua maior parte como um metabólito secundário o qual ocorre naturalmente em diversas famílias de plantas e óleos essenciais e tem sido usadas como aromatizante alimentício e em cosméticos^[1]. O núcleo básico de todas as cumarinas é resultante da fusão dos anéis benzeno e 1,2-pirona, sendo o representante principal a cumarina, também conhecida como 1,2-benzopirona^[1]. Sua atividade está intimamente ligada com o grau de modificação estrutural em seus substituintes disponíveis. Derivados 7-hidroxilados de cumarinas despertam grande interesse terapêutico, pois apresentam diversas atividades biológicas e baixa toxicidade^[4].

A fim de aumentar a diversidade estrutural destas cumarinas o procedimento *Click Chemistry* foi abordado, o qual consiste basicamente na união de azidas e alcinos formando 1,2,3-triazóis, tendo cobre pentahidratado (II) como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor. Os 1,2,3-triazóis ocupam um papel importante não só na química orgânica mas também na química medicinal devido à sua fácil obtenção e às inúmeras atividades biológicas atribuídas aos representantes desta classe^[2]. Por serem anéis contendo três átomos de nitrogênio, dotados de aromaticidade e de um sistema rico em elétrons, este tipo de estrutura confere aos triazóis a capacidade de se ligar facilmente a uma variedade de enzimas e receptores em meio biológico através de diversos tipos de interações, dentre elas ligações de hidrogênio, íon-dipolo, cátion- π e empilhamento π - π ^[3].

Considerando o composto resultante da hibridização entre o núcleo cumarínico e o 1,2,3-triazol como uma estrutura potencialmente ativa do ponto de vista farmacológico, nosso grupo de pesquisa realizou o mapeamento dos grupos farmacofóricos destes compostos e utilizou estas informações na busca de potenciais alvos farmacológicos através da técnica de complementaridade farmacofórica, tendo sido avaliadas mais de 7.000 estruturas do Protein Data Bank. Os três principais alvos sugeridos são mostrados na tabela abaixo:

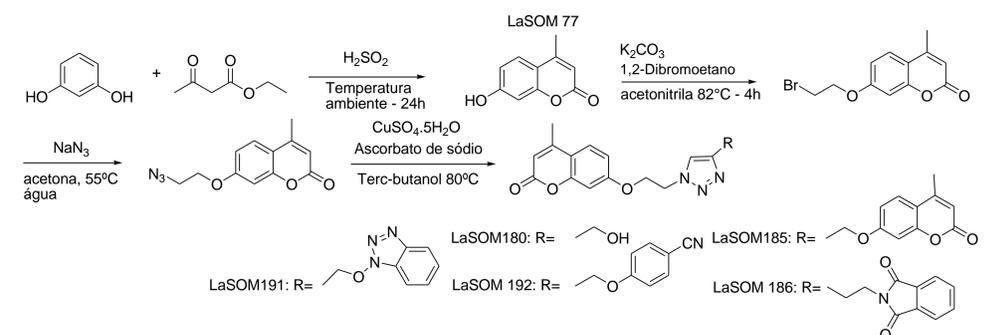
Tabela 1 – Predição de alvos terapêuticos para o híbrido cumarina-1,2,3-triazol pelo software Phrammapper, o qual avalia a complementaridade farmacofórica entre o ligante.

Alvo terapêutico	Código PDB	Número de grupos farmacofóricos	Fit Score
Acetilcolinesterase	1HBJ	9	4,755
Proteína Quinase Dependente de Fosfoinosítido 1 (PKC-1)	2PE1	7	4,542
Trans-sialidase de <i>Trypanosoma cruzi</i>	1S0J	12	4,519

Neste sentido, nosso grupo planejou e sintetizou uma série de híbridos cumarina-1,2,3-triazol a fim de realizar ensaios de viabilidade celular (MTT) em células cancerígenas hepáticas. Os ensaios em relação à Trans-sialidase de *Trypanosoma cruzi* serão realizados posteriormente em colaboração com o grupo da Profa. Dra. Ivone da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP e os ensaios contra a acetilcolinesterase pela Profa. Dra. Arlene Gonçalves Correa do Departamento de Química da UFSCar.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obtivemos o Lasom 77 através de Reação de Pechmann, inserimos um *linker* alifático na posição sete, sintetizamos um derivado contendo um grupamento azida e estamos procedendo com a produção dos respectivos triazóis com variações estruturais na posição 4 do anel triazólico. (Esquema 1).



Esquema 1

Os ensaios de viabilidade celular (MTT) realizados no Laboratório de Toxicologia da Profa. Solange Cristina Garcia nos permitiram avaliar a viabilidade e dano celular após a exposição das linhagens celulares a tratamentos de 24 horas com diferentes concentrações das moléculas sintetizadas. Os resultados foram comparados tanto entre as linhagens saudáveis e cancerígenas, como dos híbridos comparados com o seu precursor (LaSOM 77), bem como com um antitumoral reconhecido (cisplatina). Dentre os híbridos sintetizados o que obteve melhores resultados de toxicidade frente a linhagem de células cancerígenas hepáticas em relação ao antitumoral conhecido (cisplatina) foi o LaSOM 185. (Gráfico 1).

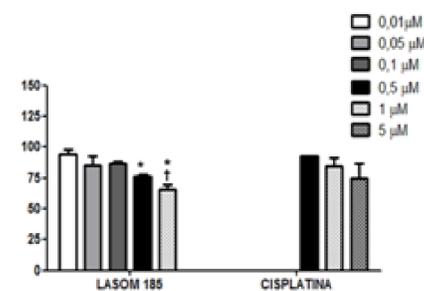


Gráfico 1

CONCLUSÃO

A síntese dos híbridos cumarina-1,2,3-triazol foi realizada com sucesso e apresentou rendimentos satisfatórios. Os testes de viabilidade celular em células cancerígenas hepáticas mostraram-se animadores, e posteriores ensaios serão realizados em relação a Trans-sialidase de *Trypanosoma cruzi* e acetilcolinesterase.

REFERÊNCIAS

- [1] KUSTER, R. M.; ROCHA, L. M. Cumarinas, Cromonas e Xantonomas. In: SIMÕES, C. O. S.; et al. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Universidade/UFRGS/ Ed. da UFSC, 2003. p. 537-556.
- [2] KOLB, H.C.; SHARPLESS, K.B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. Drug Discovery Today, v.8, p.1128-1137, 2009.
- [3] BOCK, V.D.; SPEIJER, D.; HIEMSTRA, H.; MAARSEVEEN, J.H.V. 1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics, Organic Biomolecular Chemistry, v. 5, p. 971-976, 2007.
- [4] MURRAY R.D.H.; MENDEZ J.; BROWN S.A. The Natural Coumarins – Occurrence, Chemistry and Biochemistry. New York - John Wiley, 1982.