



Atividade antitumoral de compostos triazólicos derivados da Guttiferona-A

Beatriz F. Laranjeira (G)¹, Dayana A. Rodrigues (PQ)^{1*}, Gabriela M. Furlani (PG)¹, Júnio G. Silva (PQ)², Bianca L. de Sousa (PQ)¹, Antônio J. Demuner (PQ)¹, Marisa Ionta (PQ)³, Marcelo H. dos Santos (PQ)¹.

¹Departamento de Química, UFV; ²Departamento de Química, UFMG; ³Departamento de Biologia Celular, Unifal.
dayanaufvjm@hotmail.com

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi sintetizar novos compostos triazólicos a partir da Guttiferona-A e posteriormente testar a atividade biológica deles contra linhagens celulares cancerígenas. Os derivados triazólicos foram sintetizados utilizando uma reação *click* a partir da guttiferona propargilada e azidas orgânicas, ambos previamente sintetizados. A caracterização da estrutura dos compostos foi feita por RMN de ¹H e de ¹³C, HSQC, IV e ESI-MS e foram obtidos rendimentos de 52 a 95%. O teste de viabilidade celular foi feito por meio do ensaio colorimétrico do sal tetrazólio MTS contra células MCF-7, HepG2, A549 e HaCaT, e a partir deste teste foram selecionados os compostos mais promissores para a determinação do IC₅₀. Em geral a Guttiferona-A apresentou inibição maior, mas os compostos 5, 9 e 11 demonstraram bom potencial além de serem menos tóxicos para as células normais.

Palavras-chave: Guttiferona-A, 1,2,3-triazóis, anticâncer, hibridização molecular

Introdução

O câncer é a segunda maior causa de mortes globalmente, caracterizada pelo crescimento anormal de células que pode se originar de quase todos os tecidos e órgãos do corpo, sendo o câncer de mama um dos tipos mais comuns (1-2). A prevalência dessa doença faz com que seja necessário encontrar novos tratamentos que sejam mais eficazes e que tenham menos efeitos colaterais.

Inicialmente extraída da planta *Symphonia globulifera* e encontrada em uma variedade de outras incluindo a *Garcinia aristata*, a Guttiferona-A apresenta várias atividades biológicas comprovadas, sendo de bastante interesse a atividade antitumoral e especificamente a atividade contra câncer de mama (2).

Uma estratégia usada para obter novos compostos bioativos é a hibridização molecular, onde duas moléculas são unidas por meio de um elo (3). Não só os núcleos 1,2,3-triazólicos podem ser usados como elos de hibridização molecular, como derivados triazólicos tem efeito anticâncer comprovado por meio de mecanismos de ação diversos (3-4).

Assim, derivados da Guttiferona-A contendo o anel 1,2,3-triazólico seriam um bom ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de câncer.

Experimental

Síntese dos derivados triazólicos da Guttiferona-A

Para a síntese do composto propargilado foram adicionados a um balão reacional 1 eq da Guttiferona-A e 2 eq de carbonato de potássio anidro em 60 mL de acetona anidra junto a peneira molecular 4 Å. Depois de 30 minutos foram adicionados 2 eq de brometo de propargila e a mistura foi mantida em agitação em temperatura ambiente por 48 horas.

As azidas orgânicas foram sintetizadas a partir de 1 eq de NaN₃ e 1,5 eq do brometo de benzila ou álcool mesilado correspondente em 10

mL de DMSO. Esta mistura ficou sob agitação em temperatura ambiente por 6 horas.

Com os derivados propargilados e as azidas orgânicas foi possível sintetizar os compostos triazólicos. Em um balão foram adicionados 1 eq do composto propargilado, 1,4 eq da azida orgânica em 5 mL de DCM e 5 mL de água destilada, em seguida foram adicionados 0,8 eq de ascorbato de sódio e 0,4 eq de sulfato de cobre pentahidratado e a mistura foi deixada em agitação em temperatura ambiente por 12 horas.

Ensaio de viabilidade celular e determinação de IC₅₀

Para o ensaio de viabilidade celular as linhagens celulares usadas foram MCF-7 (derivada de câncer de carcinoma de mama), A549 (derivada de adenocarcinoma pulmonar), HepG2 (derivada de carcinoma hepatocelular) e HaCaT (queratinócitos derivado de pele humana). As células foram semeadas em uma placa de 96 poços com concentrações de 2x10⁴ (HepG2 e HacaT), 1x10⁴ (MCF-7) e 5x10³ (A549) de células por poço, as substâncias foram utilizadas por 48 horas em uma concentração de 40 µM. A viabilidade celular foi avaliada por meio de um ensaio colorimétrico do sal tetrazólio MTS e a partir deste resultado foi feita a determinação do IC₅₀ dos compostos mais promissores na linhagem HepG2 por meio de curvas dose-resposta.

