

Síntese e avaliação da citotoxicidade de derivados do nerol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos

Adalberto M. da Silva^{1,3} (PQ), Raoni P. Siqueira² (PG), Higor S. Pereira² (IC), Victor H. Sousa Gonçalves² (IC), Gustavo C. Bressan² (PQ), Róbson R. Teixeira^{1*} (PQ).

¹Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil

²Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil

³Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Catarinense, Araquari, Santa Catarina, Brasil

Palavras Chave: Reação “Click”, Atividade citotóxica, Nerol, Triazóis.

Abstract

Synthesis and cytotoxic evaluation of nerol derivatives containing 1,2,3-triazole portions

Nerol derivatives having 1,2,3-triazole portions were synthesized and screened for their cytotoxic activity.

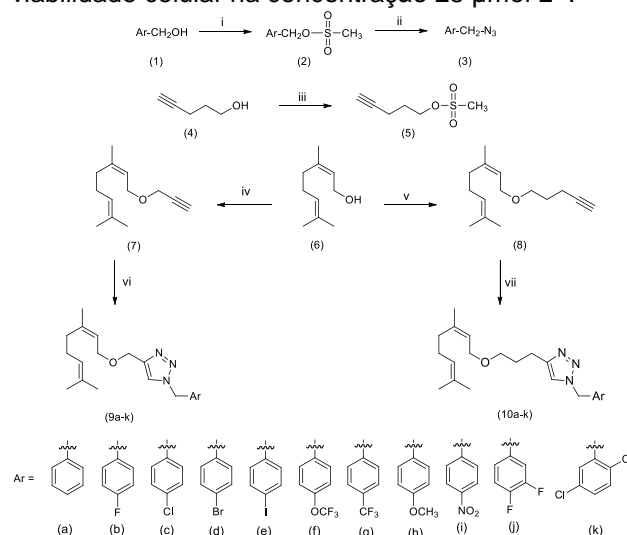
Introdução

Aproximadamente 35% dos fármacos disponíveis são de origem natural e destes 80% são produtos naturais modificados ou fármacos semi-sintéticos.^[1] O nerol é um componente de diversos óleos essenciais. Estudos realizados com seu isômero *trans*, o geraniol, indicaram que esta substância possui efeito antioxidante e anticancerígeno.^[2] Dentro deste contexto, este trabalho objetivou a obtenção de derivados triazólicos do nerol e a avaliação do potencial citotóxico destes derivados. A etapa chave envolvida na preparação dos derivados correspondeu à reação “click” ou CuAAC (reação de cicloadição (C) entre um Alcino (A) e uma azida (A), catalisada por cobre (Cu)). Os compostos obtidos foram avaliados contra a linhagem de leucemia mieloide HL60. Salienta-se que a leucemia é um tipo importante de câncer e que segundo previsão divulgada pelo INCA^[3], estima-se que, no Brasil, o número de novos casos de leucemia para o ano de 2016 seja de 5.540 casos em homens e de 4.530 em mulheres.

Resultados e Discussão

Uma série de 22 compostos derivados do Nerol, contendo núcleos 1,2,3-triazólicos, foram sintetizados empregando como etapa chave a reação “click” conhecida como CuAAC. As reações CuAAC foram conduzidas em EtOH/H₂O e à temperatura ambiente (Esquema 1). Os derivados triazólicos foram obtidos com rendimentos variando de 40% a 97 % e suas estruturas foram confirmadas via espectroscopia no IV e de RMN (¹H e ¹³C) e espectrometria de massas. Para avaliar o potencial citotóxico dos derivados sintetizados foi utilizado o método MTT. Assim, a linhagem de leucemia mieloide HL60 foi incubada com diferentes

concentrações (25, 50 and 100 μmol L⁻¹) de cada composto por 48 h. Os resultados indicaram significativa atividade citotóxica para maioria dos compostos, sendo os mais ativos as substâncias 9e, 9f e 10e, os quais inibiram mais de 80% da viabilidade celular na concentração 25 μmol L⁻¹.



Esquema 1. Reagentes e condições para a síntese de (9a-k) e (10a-k): (i) e (iii) TEA, Ms-Cl, DCM, -50 °C; (ii) NaN₃, DMSO; (iv) NaH, THF, brometo de propargila, 40 °C; (v) NaH, THF, composto 5, 40 °C; (vi) e (vii) ascorbato de sódio, CuSO₄, EtOH, H₂O.

Conclusões

A síntese de derivados do nerol contendo núcleos 1,2,3-triazólicos ocorreu, de modo geral, com rendimentos satisfatórios. Foi observado significativo efeito citotóxico para a maioria das moléculas sintetizadas, destacando-se os compostos 9e, 9f e 10e.

Agradecimentos

FAPEMIG, CNPq, CAPES, IFC e UFV

¹ Newman, D. J. and Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.

² Sall, C.; Dombrowsky, L.; Bottzeck, O.; Praud-Tabariès, A.; Blache, Y.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2011**, *21*, 1493.

³ INCA (2015). Números. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>> Acesso em: 04 de Janeiro de 2016.