

Síntese e avaliação da atividade antitumoral de derivados 3-(imido-carboxamida)- β -carbolínicos.

Manuela Ribeiro Panice¹ (PG), Valéria Aquilino Barbosa¹ (PG), João E. Carvalho² (PQ), Mary Ann Foglio² (PQ), Ana Lúcia T. G. Ruiz² (PQ), Emerson Meyer¹ (PQ) e Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ).
*mhsarragiotto@uem.br

1. Departamento de Química - Universidade Estadual de Maringá – Av. Colombo, 5790, Zona 07, Maringá-PR.

2. CPQBA/UNICAMP, CP 6171, 13081-970, Campinas - SP.

Palavras Chave: β -carbolinas, síntese, imido-carboxamida, atividade antitumoral.

Introdução

O núcleo β -carbolina está presente em vários produtos naturais e sintéticos, muitos deles apresentando importantes atividades farmacológicas. Devido a isto, diversas pesquisas tem sido realizadas para a obtenção destes, tanto pela síntese, como pelo isolamento a partir de produtos naturais. Trabalhos desenvolvidos por nosso grupo com compostos β -carbolínicos 1,3-dissubstituídos mostraram que a introdução de grupos heterocíclicos na posição-3 deste núcleo leva a produtos com potente atividade frente a linhagens de células tumorais humanas^{1, 2}.

Neste trabalho realizou-se a síntese e a avaliação da atividade de derivados β -carbolínicos contendo os grupos imido-carboxamida na posição-3, frente a diferentes células tumorais humanas

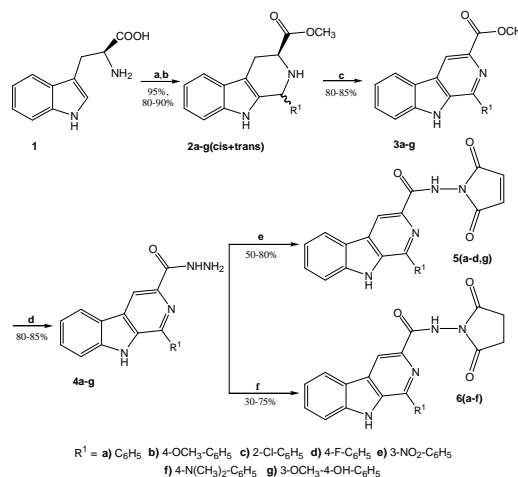
Resultados e Discussão

A rota sintética para os derivados β -carbolínicos contendo os núcleos N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-1-il)-3-carboxamida **5(a-d,g)** e N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-3-carboxamida **6(a-f)**, esta ilustrada no **Esquema 1**. Os derivados 3-carbometóxi- β -carbolínicos (**3a-g**) foram preparados pela condensação do L-triptofano metil éster com diferentes aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler, seguida da oxidação com enxofre de **2a-g**. A reação de substituição nucleofílica de **3a-g** com hidrazina hidratada forneceu as carboidrazidas **4a-g**. A reação de adição nucleofílica destas com anidridos (maleico e succínico), forneceu as 3-maleimida-carboxamidas **5(a-d,g)** e 3-succinimida-carboxamidas **6(a-f)**, respectivamente. As estruturas dos compostos foram confirmadas pelos dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C/DEPT.

A atividade antitumoral dos derivados sintetizados foi avaliada frente a diferentes culturas de células tumorais humanas e à célula normal HaCaT (queratinócito humano). Dentre os compostos contendo o núcleo N-(2,5-dioxo-2,5-diidropirrol-2-il), os derivados com os grupos fenil (**5a**) e 2-clorofenil (**5c**) na posição-1, apresentaram potente atividade e seletividade para células tumorais humanas de ovário (GI₅₀=0,75 μ M) e

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

ovário resistente (GI₅₀=0,94 μ M) para (**5a**) e, também para células de ovário (GI₅₀=0,45 μ M) para (**5c**)³. Para os compostos contendo o núcleo N-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-il) **6(a-f)**, o derivado com o grupo 2-cloro-fenil (**6c**) na posição-1, apresentou significativa atividade frente as células tumorais humanas de ovário resistente (GI₅₀= 5,40 μ M) e ovário (GI₅₀=16,55 μ M).



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48 h; b) Aldeído (R₁CHO), CH₂Cl₂, TFA, t. a., 48 h; c) S/xileno, refluxo, 48 h; d) NH₂NH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 72 h; e) anidrido maleico, AcONa, AcOH, refluxo, 24 h; f) anidrido succínico, TsOH, tolueno, Dean-Stark, 48 h.

Esquema 1. Síntese dos derivados **5(a-d,g)** e **6(a-f)**.

Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese de novos derivados β -carbolínicos contendo os grupos imido-carboxamidas **5(a-d,g)** e **6(a-f)** na posição-3. Os resultados dos ensaios de atividade antitumoral demonstraram significativa atividade e seletividade para alguns dos derivados sintetizados.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, Fundação Araucária e DQI-UEM.

¹Formagio, A. N.; et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9660.

²Savariz, F.C.; et.al. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 288.

³Panice, M. R.; et al. I Simpósio Ibero-americano em Investigação de Câncer, **2013**.