

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE β -CARBOLINAS CONTENDO O GRUPO 2-ONA-1,3,4-OXADIAZOLIL NA POSIÇÃO-3.

Franciele Cristina Savariz¹ (PG), Camila de M. Kisukuri¹ (IC), Valéria A. Barbosa¹ (PG), Manuela R. Panice¹ (PG), Emerson Meyer (PQ)¹ e Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ). *mhsarragiotto@uem.br

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

Palavras Chave: síntese, β -carbolinas, 2-ona-1,3,4-oxadiazol.

Introdução

Em trabalhos anteriores sintetizamos diversos derivados β -carbolínicos com diferentes substituintes, nas posições-1 e 3 do anel β -carbolínico, visando um estudo de relação estrutura/atividade. A presença de grupos heterociclos na posição-3 resultou em compostos com elevada atividade antitumoral, frente a células tumorais de rim (786-0), pulmão (NCI-460) e ovário (OVCAR), com valores de IC₅₀ inferiores a 0,5 μ M^{1,2}. Relatos na literatura demonstram que compostos contendo o grupo 2-ona-1,3,4-oxadiazolil possuem diversas atividades farmacológicas³, dentre elas, antidiabética, antiinflamatória, analgésica, antiasmática, diurética e antifúngica⁴.

Com o objetivo de avaliar o efeito da introdução de novos heterociclos na posição-3 do núcleo β -carbolínico, neste trabalho realizamos a síntese e caracterização de novas 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolinas contendo diferentes grupos fenilssubstituído na posição-1, para posterior avaliação da atividade antitumoral frente a culturas de células tumorais humanas.

Resultados e Discussão

A rota proposta para a síntese dos compostos 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**) está mostrada no **Esquema 1**.

Os derivados 1-fenilssubstituído-3-hidrazil- β -carbolínicos (**5a-e**) foram preparados a partir da esterificação do L-triptofano comercial, seguida pela condensação com diferentes aldeídos aromáticos, via reação de Pictet-Spengler, formando as tetrahydro- β -carbolinas (**3a-e**), as quais foram aromatizadas e posteriormente submetidas à substituição nucleofílica com hidrazina hidratada, fornecendo as 3-hidrazil- β -carbolinas (**5a-e**)¹.

Para a introdução do grupo 2-ona-1,3,4-oxadiazol, o composto 1-fenil-3-hidrazil- β -carbolina (**5a**) foi inicialmente submetido à reação com cloreto de dimetilcarbamil em piridina, observando-se apenas a introdução do dimetilcarbamil na posição-3, não ocorrendo a ciclização.

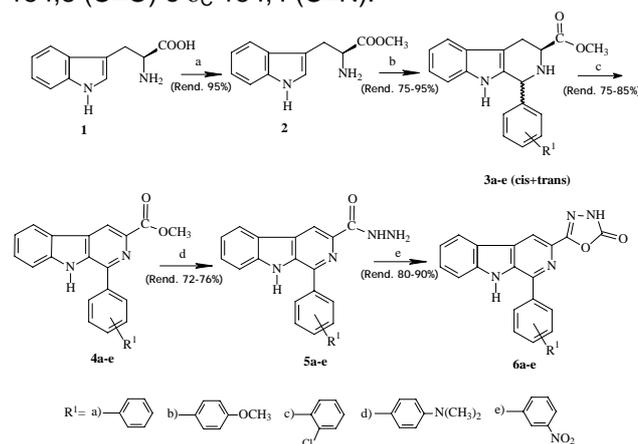
Alternativamente, utilizou-se carbonildiimidazol (CDI), trietilamina e tetraidrofurano (THF) como solvente, obtendo-se os produtos desejados, mas em baixos rendimentos (~40%).

A utilização de N,N-dimetilformamida (DMF) ao invés de THF, como solvente, resultou na obtenção

dos compostos 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**), com rendimentos na faixa de 80-90% (**Esquema 1**).

Os compostos foram caracterizados por espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ¹H) e carbono-13 (RMN ¹³C/DEPT).

A presença do grupo 2-ona-1,3,4-oxadiazol na posição-3 nos derivados (**6a-e**) foi confirmada devido à banda de absorção no espectro de IV em 1740 cm⁻¹ correspondente a carbonila, além do sinal no espectro de RMN ¹H em 11,45 ppm referente ao NH e dos sinais no espectro de RMN ¹³C em δ _C 154,8 (C=O) e δ _C 154,4 (C=N).



Esquema 1: Síntese dos derivados 6 a-e.

Condições: **a)** MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48h; **b)** Aldeído (R₁COH), CH₂Cl₂, TFA, temp. amb., 48h; **c)** S₈/xileno, refluxo, 48h; **d)** NH₂NH₂.H₂O, etanol, refluxo, 72h; **e)** CDI, trietilamina, DMF, 1h a 0°C e temp. amb., 24h.

Conclusões

A síntese dos derivados 1-fenilssubstituído-3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**) foi realizada em bons rendimentos (80-90%), a partir das 3-hidrazil- β -carbolinas (**5a-e**) utilizando carbonildiimidazol (CDI), trietilamina e DMF como solvente da reação.

Agradecimentos

Fundação Araucária, CAPES, DQI _____

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

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

³Aboara, A. S.; et.al. *Bioorg. Med. Chem.*. **2006**, *14*, 1236.

⁴Farghaly, A.; et. al. *Arquivoc.*. **2006**, *XI*, 76-90.