

SÍNTESE DE DERIVADOS (BUTILAMINOMETIL-1,3,4-OXADIAZOLIL)- β -CARBOLÍNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTITUMORAL.

Ligia Rocco¹ (IC), Franciele C. Savariz¹ (PG), Pamela T. Bandeira¹ (IC), Manuela R. Panice¹ (PG), Emerson Meyer (PQ)¹ e Maria Helena Sarragiotto^{1*} (PQ). * mhsarragiotto@uem.br

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

Palavras Chave: Síntese, β -carbolinas, Base de Mannich, 1,3,4-oxadiazol.

Introdução

Compostos 2-tioxo e 2-ona-1,3,4-oxadiazol β -carbolínicos foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa e apresentaram atividade antitumoral frente a diferentes linhagens de células tumorais humanas com valores de IC₅₀ inferiores a 1 μ M¹.

Savariz² relata que bases de Mannich derivadas dos compostos 2-tioxo-1,3,4-oxadiazol- β -carbolínicos sintetizados apresentaram um aumento significativo da atividade antitumoral em relação à dos respectivos heterocíclicos de partida, com valores de IC₅₀ de 0,32 μ M.

Com o propósito de aumentar a atividade anticâncer das 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol) β -carbolinas sintetizadas, realizamos a preparação de uma série de bases de Mannich destes compostos para posterior avaliação da atividade antitumoral frente à culturas de células tumorais humanas.

Neste trabalho descrevemos a síntese e caracterização de novas 3-(2-ona-3-butilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolinas contendo diferentes grupos fenilssubstituído na posição-1.

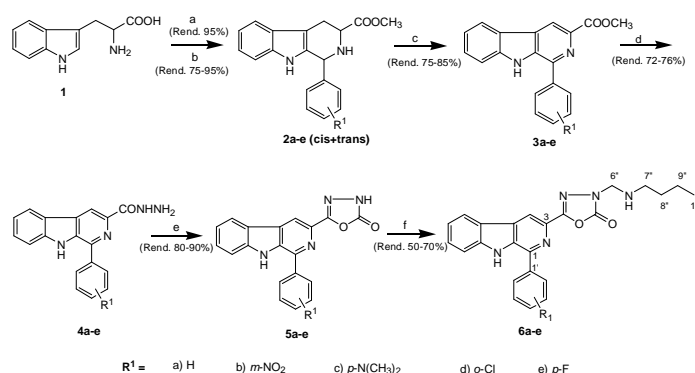
Resultados e Discussão

A rota proposta para a síntese dos compostos 3-(2-ona-3-butilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**) está mostrada no **Esquema 1**. Conforme procedimento anteriormente descrito³, os derivados 3-(2-ona-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**5a-e**), foram preparados a partir da esterificação do L-triptofano comercial, seguida pela condensação com diferentes aldeídos aromáticos, formando as tetraidro- β -carbolinas (**2a-e**), que foram oxidadas e posteriormente submetidas à reação de substituição nucleofílica com hidrazina hidratada, fornecendo as 3-hidrazil- β -carbolinas (**4a-e**)¹. Estas foram submetidas à reação com CDI, obtendo os derivados heterocíclicos **5a-e**, estes por sua vez, formam submetidos à reação com formaldeído (37%) e butilamina fornecendo os compostos 3-(2-ona-3-butilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**) com rendimentos de 50-70% (**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).

Os espectros de RMN ¹³C apresentaram sinais referentes ao heterociclo 2-ona-1,3,4-oxadiazol em δ_c 160,2 (C=O) e δ_c 157,0 (C=N).

No espectro de IV observou-se a banda de absorção em 1710 cm⁻¹ correspondente a carbonila. A formação da base de Mannich foi evidenciada devido à presença do grupo metilênico no espectro de RMN ¹H em δ_H 5,72 (s, 2H) e pelo sinal de um carbono metilênico no espectro de RMN ¹³C/DEPT em 65,8 ppm. A presença do grupo N-butil foi confirmada devido aos sinais no espectro de RMN ¹H em δ_H 9,63 (sl, 1H, NH), δ_H 3,23 (t, 2H, J=7,0 Hz), δ_H 1,48 (quint, 2H, J = 7,0 Hz), δ_H 1,31 (sext., 2H, J = 7,2 Hz) e δ_H 0,89 (t, 3H, J = 7,2 Hz) e em δ_c 40,7 (C-7''), δ_c 29,1 (C-8''), δ_c 19,4 (C-9'') e δ_c 13,6 (C-10'') no espectro de RMN ¹³C.



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; **f)** Formaldeído (37%), Butilamina, EtOH, 60°C, 24h.

Esquema 1: Síntese dos derivados 6a-e.

Conclusões

Neste trabalho realizou-se a síntese de 5 compostos 1-fenilssubstituído-3-(2-ona-3-butilaminometil-1,3,4-oxadiazol-5-il)- β -carbolínicos (**6a-e**), em seis etapas a partir do L-triptofano comercial com rendimento global na faixa de 15-36%.

Agradecimentos

Fundação Araucária, CNPQ, CAPES.

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

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

³Savariz, F.C.; et.al. *Trabalho 1135, 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, 2010.