

Síntese e caracterização de derivados 3-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il-carboxamida) β -carbolínicos.

Manuela Ribeiro Panice¹ (PG), Valéria Aquilino Barbosa¹ (PG), 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.

Palavras Chave: β -carbolinas, síntese, isoindol

Introdução

O núcleo β -carbolina está presente em vários produtos naturais e sintéticos. Pesquisas tem sido desenvolvidas para a síntese destes compostos por apresentarem uma gama de propriedades farmacológicas.

Em trabalhos desenvolvidos anteriormente por nosso grupo de pesquisa, foi sintetizada uma série de derivados com diferentes substituintes nas posições-1 e -3 do núcleo β -carbolínico¹. A introdução de grupos heterocíclicos na posição-3 deste núcleo levou a uma potente atividade antitumoral frente a linhagens de células tumorais humanas².

Estudos descritos na literatura mostram que compostos contendo o núcleo 1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol apresentam atividade anti-inflamatória³.

De acordo com esses relatos, neste trabalho realizou-se a síntese caracterização de derivados β -carbolínicos contendo o grupo 1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-carboxamida na posição-3, para posterior avaliação das atividades antitumoral e anti-inflamatória.

Resultados e Discussão

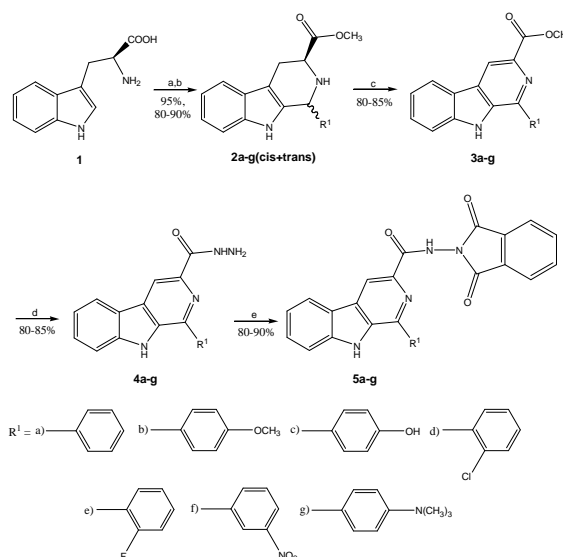
A rota para a síntese dos derivados β -carbolínicos contendo núcleo 3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-carboxamida (**5a-g**) esta ilustrada no **Esquema 1**. Os derivados 3-carbometóxi- β -carbolínicos (**3a-g**) foram preparados pela condensação do L-triptofano metil éster com diferentes aldeídos aromáticos, 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 carbohidrazidas **4a-g**. A reação destas com anidrido ftálico em xileno, forneceu os compostos 3-(1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-2-il-carboxamida)- β -carbolínicos (**5a-g**), com rendimentos na faixa de 80-90%.

As estruturas dos compostos foram confirmadas pelos dados espectroscópicos de IV, RMN ¹H e RMN ¹³C/DEPT.

No espectro de IV foram observadas três bandas referentes à absorção das carbonilas em 1735, 1700 e 1665 cm⁻¹.

A introdução do núcleo 3-dioxo-1,3-diidro-isoindol foi confirmada pela ausência do sinal em 4,00 ppm referente aos hidrogênios do grupo NH₂. Os sinais

na região 7,00–8,00 ppm, referente aos hidrogênios aromáticos, também confirmam a presença do núcleo desejado. O aparecimento de sinais na região de 120-135 ppm no espectro de ¹³C, em conjunto com o sinal para a carbonilas em 165,4 ppm evidenciam a presença do grupo 3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-carboxamida na posição-3 do esqueleto β -carbolínico.



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48hs; b) Aldeído (R₁COH), CH₂Cl₂, TFA, t. amb., 48hs; c) S/xileno, refluxo, 48hs; d) NH₂NH₂.H₂O, EtOH, refluxo, 72 hs; e) anidrido ftálico, xileno, refluxo, 48hs.

Esquema 1. Síntese dos derivados (**5a-g**).

Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese de novos derivados β -carbolínicos contendo diferentes grupos na posição-1 e o grupo 1,3-dioxo-1,3-diidro-isoindol-carboxamida (**5a-g**) na posição-3, que foram obtidos com rendimento global de 41%, em cinco etapas a partir do L-triptofano comercial.

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.

³Pluempunapat, W.; et. al. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 1501.