

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE 2-(BENZILIDENOCARBOIDRAZIDA)-BENZOCANTINONAS.

Camila M. B. Leite¹ (PG), Franciele C. Savariz (PG)¹, 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, Cantin-6-ona, Benzilidenocarboidrazida.

Introdução

As cantin-6-onas são caracterizadas como uma subclasse de alcalóides β -carbolínicos contendo um anel adicional. Uma gama de atividades é relatada para estes compostos, tais como, antibacteriana¹, tripanocida bem como atividade frente às células tumorais de leucemia, carcinoma de tireóide e carcinoma hepático com IC₅₀ na faixa de 10 a 40 μ M². A maioria dos trabalhos da literatura refere-se à avaliação de compostos isolados de produtos naturais e substituídos por grupos metoxila ou hidroxila nas posições -5 ou 8.

Devido a isto, e com o objetivo de realizar estudos de relação estrutura-atividade, direcionamos nosso trabalho para a síntese de uma série de novas cantin-6-onas contendo diferentes substituintes na posição-2.

Trabalhos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa demonstraram que derivados β -carbolínicos com o grupo benzilidenocarboidrazida apresentam potente atividade antitumoral frente a diversas linhagens de células tumorais, bem como, atividade antiviral frente ao herpes simples tipo1 e ao poliovírus³.

Neste trabalho realizamos a síntese e caracterização de uma série de novas 2-benzilidenocarboidrazida benzo[4,5]cantin-6-onas, para posteriores ensaios biológicos.

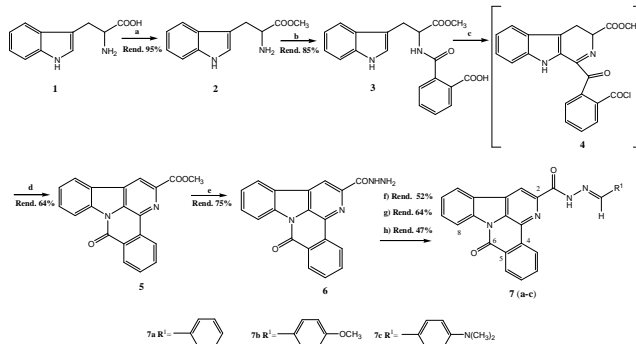
Resultados e Discussão

A rota proposta para a síntese das 2-benzilidenocarboidrazida benzo[4,5]cantin-6-onas (**7 a-c**) está apresentada no **Esquema 1**.

Para a síntese do núcleo benzo[4,5]cantin-6-onas (**5**) utilizou-se como base o procedimento descrito por Soriano-Ágaton e colaboradores para a síntese deste núcleo não substituído na posição-2⁵. A introdução de substituinte nesta posição foi visualizada a partir do uso do L-triptofano comercial como material de partida. Este foi esterificado e submetido à reação de adição nucleofílica com anidrido fitálico, fornecendo o intermediário **3**. A ciclização de Bischler-Napieralski de **3**, utilizando o reagente de Vilsmeier, e posterior ciclização intramolecular de **4**, seguido de oxidação, forneceu a 2-metilester benzo[4,5]cantin-6-ona (**5**). O tratamento de **5** com hidrazina hidratada originou a 2-carboidrazida **6**, que a partir de uma reação de adição nucleofílica com os aldeídos aromáticos apropriados resultou na obtenção dos compostos desejados (**7a-c**).

Os compostos sintetizados foram caracterizados por dados espectroscópicos de RMN ¹H e RMN ¹³C/DEPT.

Como exemplo, apresentamos os dados para o composto **7a**. A presença do grupo benzilidenocarboidrazida na posição-2 da unidade benzo[4,5]cantin-6-ona, foi confirmada devido a observação no espectro de RMN ¹H dos sinais referentes ao hidrogênio imínico em δ_H 8,84 (s, 1H) e o sinal em δ_H 12,19 (s, 1H) referente ao NH. No espectro de RMN ¹³C observou-se os sinais δ_C 149,4 (C=N), do carbono imínico, e δ_C 160,38 (C=O). O sinal em 158,38 ppm refere-se à carbonila do núcleo cantin-6-ona.



Condições: a) MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48h; b) anidrido fitálico, CH₂Cl₂, t. a., 3h; c) SOCl₂, DMF, CHCl₃, t. a., 13h; d) DBU, CH₂Cl₂, t. a., 24h; e) NH₂NH₂·H₂O, CHCl₃/EtOH (1:1), refluxo, 48h; f) H₂O/H₂SO₄cat. 65°C, benzaldeído/EtOH refluxo, 48h; g) *p*-metoxibenzaldeído, DMF, *p*-TsOH, 80°C, 30 min., ultrassom; h) *p*-dimetilaminobenzaldeído, DMF, 60W, 10 min.

Esquema 1: Síntese das 2-benzilidenocarboidrazida benzo[4,5]cantin-6-onas (**7 a-c**).

Conclusões

Neste trabalho realizou-se a síntese das 2-benzilideno-carboidrazida benzo[4,5]cantin-6-onas (**7a-c**), em seis etapas a partir do L-triptofano comercial, com rendimento global de 18-25%.

Agradecimentos

CNPQ e CAPES.

¹ O'Donnell, G.; Gibbons, S. *Phytotherapy Research*, 2007, 21, 653.

² Ammirante, M.; Giacomo, R.; De Martino, L.; Rosati, A.; Festa, M.; Gentilella, A.; Pascale, M. C.; Belisario, M. A.; Leone, A.; Turco, M. C.; De Feo, V. *Cancer Research*, 2006, 66, 4385.

³ Formagio, A. S. N.; *Tese de doutorado*. Universidade Estadual de Maringá, Brasil, Mar., 2008.

⁴ Soriano-Agato, F.; Lagoutte, D.; Poupon, E.; Roblot, F.; Fournet, A.; Gantier, J. C.; Reynald, H. *Journal of Natural Products*, 2005, 68, 1581.