

Síntese, atividade antitumoral e antimicrobiana de 3-azalactonas- β -carbolinas.

Franciele Cristina Savariz (PG),¹ Mary Ann Foglio (PQ)², Ana Lucia T. G. Ruiz² (PQ)², Mauricio Ferreira da Rosa (PQ)³, João Ernesto de Carvalho (PQ)², Marta C. T. Duarte (PQ)² and Maria Helena Sarragiotto (PQ)^{1*}.
*mhsarragiotto@uem.br

¹Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR. ²CPQBA, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP. ³Química, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, PR.

Palavras Chave: β -carbolina, azalactonas, 1,3-oxazol-5-oxo, atividade antitumoral, atividade antimicrobiana.

Introdução

Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa demonstraram que a introdução de substituintes apropriados na posição-3 do esqueleto β -carbolínico resultou em compostos com atividade antimicrobiana e antitumoral^{1,2,3}.

Relatos da literatura apontam que compostos contendo a unidade azalactona apresentam diversas atividades farmacológicas, incluindo antimicrobiana e anti-hipertensivo⁴.

Em continuidade aos nossos estudos e com o intuito de obter derivados β -carbolínicos com maior atividade antitumoral e antimicrobiana, neste trabalho sintetizou-se e avaliou-se a atividade biológica de uma série de derivados contendo o grupo azalactona (5-oxo-1,3-oxazolil) substituído, ligado ao C-3 do núcleo β -carbolínico,

Resultados e Discussão

Os compostos 1-fenilsubstituídos 3-carbometóxi- β -carbolínicos (**4a-c**) foram preparados a partir do L-triptofano comercial via reação de Pictet-Spengler¹ com diferentes aldeídos aromáticos. A hidrólise básica de **4a-c**, seguida da reação dos intermediários obtidos **5a-c** com glicil etil ester e posterior hidrólise de **6a-c** forneceu os derivados **7a-c**. A reação de Plöchl-Erlenmeyer de **7a-c** com aldeídos aromáticos levou à formação das 1-fenilsubstituídas 3-azalactonas β -carbolinas (**8-11**) (**Esquema 1**).

Os compostos foram caracterizados através dos dados de IV, RMN ¹H e RMN ¹³C/DEPT/HSQC e massas de alta resolução.

A formação dos derivados **8-11** é evidente nos espectros de RMN¹ devido à presença de um sinal (simpleto) na região de δ_H 7,00-7,56, correspondente ao hidrogênio do carbono metilênico, correlacionado ao sinal de carbono na região de δ_C 126,0-131,0, no espectro de HSQC. Os carbonos da carbonila e imínico da unidade 5-oxo-1,3-oxazol aparecem em δ_C 164,0 e 168,0, respectivamente. No espectro de IV foi observada uma banda de absorção na região de 1780-1816 cm⁻¹, característica do grupo carbonila.

Os compostos **8-11** foram avaliados *in vitro* frente às culturas de células tumorais de glioma (U251), melanoma (UACC-62), mama (MCF7), próstata (PC-3) e ovário (OVCAR-03).

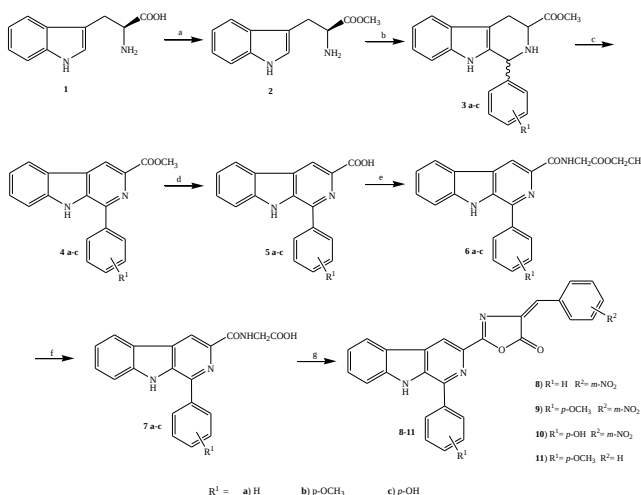
O composto **11** demonstrou atividade antitumoral

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

frente à todas as linhagens de células tumorais testadas, com valores de IC₅₀ de 0,48 e 1,50 μ M, frente as linhagens de glioma (U251) e próstata (PC-3), respectivamente.

Potente atividade frente às células tumorais de glioma (U251) (IC₅₀=0,35 μ M) e ovário (OVCAR-03) (IC₅₀=2,18) μ M, foi observada para o composto **9**.

Os compostos **8-11** foram inativos (IC₅₀ maior que 100 μ g.mL⁻¹) frente às bactérias e fungos testados.



Esquema 1. Reagentes e condições: (a) CH₃OH, H₂SO₄, refluxo, 48 h; 95% (b) Aldeídos (R¹COH), TFA, CH₂Cl₂, refluxo, 48 h; 75-95% (c) S₈, xileno, refluxo, 48 h; 75-85% (d) NaOH, CH₃OH: H₂O, refluxo, 24 h and HCl 5M, 0°C, 3h; 85-90% (e) HCl.NH₂CH₂COOCH₂CH₃, DMAP, DCC, piridina, CH₂Cl₂, t.a., 48 h; 45-56% (f) Na₂CO₃, CH₃OH: H₂O, refluxo, 24h e HCl 5M, 0°C, 3h; 68-77%. g) Aldeído (R¹COH), CH₃COONa, (CH₃CO)O₂, 80°C, 24h; 30-42%.

Conclusões

Neste trabalho foi realizada a síntese e avaliação das atividades antitumoral e antimicrobiana de 4 derivados 1-fenilsubstituídos 3-azalactona- β -carbolínicos. Os derivados **9** e **11** demonstraram potente atividade frente às células tumorais de glioma (U251) e ovário (OVCAR-03) com IC₅₀ na faixa de 2,18-0,35 μ M.

Agradecimentos

Fundação Araucária, CAPES e CNPq.

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

²Barbosa, V. A.; et. al. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 6400.

³Savariz, F. C.; et. al. *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, 21, 288.

⁴Conway, P. A.; et. al.; *Tetrahedron*. 2009, 65, 2935.