



SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS β -CARBOLÍNICOS CONTENDO O GRUPO CARBOXAMIDA-PIRAZOL SUBSTITUÍDO NA POSIÇÃO-3

Gabriel Payão Rossetto (PIBIC/FA/UEM), Maria Helena Sarragiotto (Orientadora), e-mail: mhsarragiotto@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Exatas/Maringá, PR.

Ciências Exatas e da Terra - Química

Palavras-chave: β -carbolinas, pirazóis, síntese.

Resumo

Alcalóides β -carbolínicos apresentam um amplo espectro de propriedades bioquímicas e farmacológicas e em função disto, vários trabalhos têm sido desenvolvidos principalmente dentro da área de síntese e atividade farmacológica. Buscou-se neste projeto a síntese de derivados com um grupo fenilssubstituído na posição-1, e do grupo carboxamida-pirazol, na posição-3 do anel β -carbolínico. As sínteses foram realizadas a partir da reação de β -carbolina-3-carboidrazidas com reagentes 1,3-dicarbonílicos. Duas rotas foram propostas inicialmente, porém apenas a reação com o etoximetilenomalonato de dietila levou aos produtos esperados. As reações com o oxociclopentanoato de etila resultaram na obtenção de produtos não-ciclizados, mesmo com a utilização de diferentes condições reacionais.

Introdução

Alcalóides β -carbolínicos são alvos de muitos trabalhos dentro da área de Química Medicinal, tendo como enfoque principal a preparação e a avaliação de suas atividades farmacológicas. Os resultados obtidos por nosso grupo de pesquisa demonstraram que a presença de um grupo fenilssubstituído na posição-1, e de diferentes grupos, incluindo heterociclos, na posição-3 do anel β -carbolínico, resultou em compostos com potente atividade biológica.

Tendo em vista essas informações e a importância da obtenção de derivados β -carbolínicos mais ativos, nos interessamos pela incorporação de um novo heterociclo, o núcleo pirazol, na posição-3 da unidade β -carbolínica. O interesse por este núcleo deve-se às atividades descritas na literatura para compostos contendo o mesmo, tais como antileucêmica,



antitumoral, antiproliferativa, além de sua capacidade de exercer efeito anticâncer.

Materiais e métodos

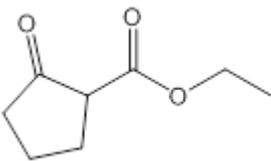
Síntese dos intermediários β -carbolina-3-carboidrazidas 5(a-d): realizada conforme descrito em um trabalho anterior do grupo de pesquisa (FORMAGIO et al., 2009).

Síntese das β -carbolidinas 6(a-d)/ obtenção dos intermediários 8(a-d).

Uma mistura de **5(a-d)** (2 mmol) e de oxociclopentanoato de etila (4 mmol) foi aquecida a 200 °C por 24 h. Deixou-se resfriar até temperatura ambiente e o precipitado formado foi filtrado e lavado com água.

Uma mistura de **5(a-b)** (2 mmol) e de oxociclopentanoato de etila (4 mmol) foi tratada com os reagentes especificados (**Quadro 1**). O tratamento da mistura reacional resultou na obtenção do produto **8(a-b)**.

Quadro 1 – Condições reacionais testadas para a síntese de **6(a-b)**.

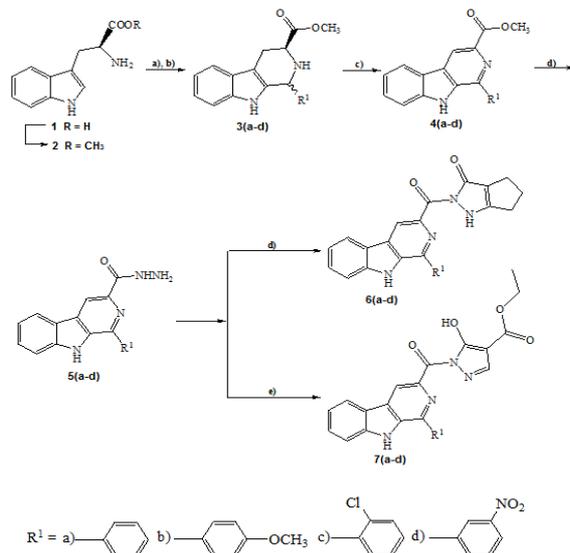
Reagente dicarbonílico	Condições	Tempo reacional
	i. 5b , 2 eq. K ₂ CO ₃ , EtOH, refluxo	48 h
	ii. 5a , 2 eq. KOH, DMF, 100 °C	48 h
	iii. 5a , 2 eq. K ₂ CO ₃ , CH ₃ CN, refluxo	72 h
	iv. 5a , 2 eq. K ₂ CO ₃ , DMF, refluxo	72 h
	v. 5a , 1,2 eq. t-BuOK, DMF, t. a.	72 h

Síntese das 1-fenilsubstituídos-3-(4-etoxicarbonil-5-hidroxi-pirazol-1-il)- β -carbolidinas 7(a-d).

Uma mistura equimolar de **5(a-d)** (2 mmol), etoximetilenomalonato de dietila (2 mmol) e carbonato de potássio anidro (2 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi mantida sob refluxo por 24 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo. A seguir adicionou-se água destilada (15 mL). O sólido obtido foi filtrado e lavado com água para fornecer **7(a-d)**.

Resultados e Discussão

A rota sintética proposta para preparação dos derivados pirazólicos está mostrada no **Esquema 1**.

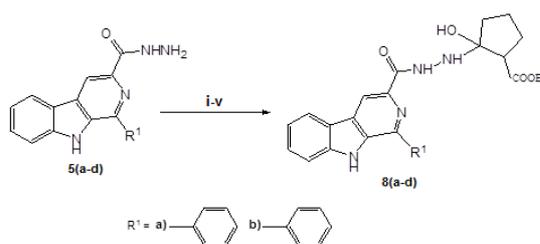


Condições: **a)** MeOH, H₂SO₄, refluxo, 48 h; **b)** R¹CHO, CH₂Cl₂, TFA, t. a., 48 h; **c)** S/xileno, refluxo, 48 h. **d)** NH₂NH₂.H₂O, etanol, refluxo, 48h. **e)** etil oxo-ciclopentano-2-carboxilato, 200 °C, 2h. **f)** dietil etoximetileno malonato, CH₃CN, K₂CO₃, refluxo, 12 h.

Esquema 1 – Rota sintética para a preparação dos derivados β-carbólicos 6(a-d) e 7(a-d).

A preparação dos derivados **5(a-d)** foi realizada de acordo com procedimento descrito em trabalho anterior de nosso grupo (FORMAGIO et al., 2009). A obtenção dos produtos foi confirmada pela comparação dos dados espectroscópicos de RMN ¹H e ¹³C/DEPT com os publicados anteriormente (BARBOSA et al., 2011).

Para a preparação dos derivados **6(a-d)** e **7(a-d)** seguiu-se metodologia inicialmente proposta por Rostom (ROSTOM, 2010). Esperava-se que o produto **6(a-d)** fosse obtido pela condensação de **5(a-d)** com oxociclopentanoato de etila, à 200°C, porém nestas condições não houve reação. Outras condições para a síntese, tais como o uso de K₂CO₃, KOH e t-BuOK como bases, em diferentes solventes (**Tabela 1**) foram também testadas, mas, em todas as condições foram obtidos os produtos não-ciclizados **8(a-b)** (**Esquema 2**), com consumo de **5(a-b)**.





Esquema 2– Obtenção dos produtos não-ciclizados **8(a-b)**.

Por outro lado, a reação de **5(a-d)** com etoximetileno malonato de dietila na presença de carbonato de potássio, em acetonitrila, forneceu os produtos **7(a-d)**. Pela análise do espectro de RMN ^1H , observou-se a presença de um sinal em 8,14 ppm que foi atribuído ao CH do núcleo pirazol, confirmando a formação de **7(a-d)**.

Conclusões

A reação das 1-fenilsussubstituídos- β -carbolina-3-carboidrazidas **5(a-d)** com etoximetileno malonato de dietila, com carbonato de potássio em acetonitrila, forneceu os derivados triazólicos **7(a-d)** propostos no projeto. As condições reacionais utilizadas para a reação de **5(a-d)** com o reagente dicarbonílico oxociclopentanoato de etila levaram a formação dos intermediários não-ciclizados **8(a-d)**, ao invés dos pirazóis **6(a-d)** inicialmente propostos.

Agradecimentos

A Fundação Araucária pela bolsa de Iniciação Científica.

Referências

BARBOSA, V. A.; FORMAGIO, A. S.; SAVARIZ, F. C.; FOGGIO, M. A.; SPINDOLA, H. M.; CARVALHO, J. E. de; MEYER, E.; SARRAGIOTTO, M. H., *Synthesis and antitumor activity of β - carboline 3-(substituted-carbohydrazide) derivatives*. **Bioorg. Med. Chem.**, v.19, p,6400-6408, 2011.

FORMAGIO, A. S. N.; SANTOS, P. R.; ZANOLI, K.; UEDA-NAKAMURA, T.; TONIN, L. T. D.; NAKAMURA, C. V.; SARRAGIOTTO, M. H. *Synthesis and antiviral activity of β -carboline derivatives bearing a substituted carbohydrazide at C-3 against poliovirus and herpes simplex virus (HSV-1)*. **Eur. J. Med. Chem.**, v.44, p.4695-4701, 2009.

ROSTOM, S.A.F. Polysubstituted pyrazoles, part 6. *Synthesis of some 1-(4-chlorophenyl)-4- hydroxy-1H-pyrazol-3-carbonyl derivatives linked to nitrogenous heterocyclic ring systems as potential antitumor agents*. **Bioorg. Med. Chem.** v.18, p. 2767–2776, 2010.