

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HÍBRIDOS β -CARBOLINA-1,3,5-TRIAZINA CONTENDO O GRUPO ISOPROPIL NAS POSIÇÕES-4 E -6 DO ANEL 1,3,5-TRIAZÍNICO

Mariana Silva Leoncio (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Paula Barea (PG), Maria Helena Sarragiotto (Orientador), e-mail: mhsarragiotto@gmail.com

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

10600000 – Química; 10601007 – Química Orgânica.

Palavras-chave: β -carbolina, 1,3,5-triazina, híbridos

Resumo

Compostos β -carbolínicos apresentam uma gama de atividades biológicas, tais como antitumoral, antimicrobiana, antiparasitária e inibitória das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). O potencial farmacológico de derivados β -carbolínicos despertou nosso interesse pelo seu estudo, tendo como foco o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários, antitumorais e anticolinesterásicos a partir desta classe de compostos. Com este propósito, no presente trabalho foram sintetizados híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina contendo o substituinte isopropil nas posições-4 e -6 do heterocíclo 1,3,5-triazina e diferentes substituintes na posição-1 do núcleo β -carbolínico. Os compostos sintetizados foram caracterizados com base nos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C e de ESI-EM.

Introdução

Compostos β -carbolínicos constituem uma classe de alcaloides amplamente estudada por apresentarem uma gama de atividades biológicas, tais como antitumoral, antimicrobiana, antiparasitária e anticolinesterásica (CAO, R., 2007). O potencial farmacológico de derivados β -carbolínicos despertou nosso interesse pelo seu estudo, tendo como foco o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários, antitumorais e anticolinesterásicos a partir desta classe de compostos. Nos trabalhos realizados pelo nosso grupo, com foco no desenvolvimento de novos agentes antileishmania, foram sintetizadas várias séries de derivados β -carbolínicos e, os compostos preparados, foram testados em formas promastigota e amastigota de *Leishmania amazonensis*. Vários dos compostos sintetizados e avaliados apresentaram potente atividade antileishmania para ambas as formas, além de alto índice de seletividade, sendo mais tóxicos para as células do parasita que para células normais (PEDROSO, TONIN, et al., 2011; TONIN, PANICE et. al., 2010).

Em trabalho recente, uma série de híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina contendo diferentes espaçadores entre as unidades β -carbolina e 1,3,5-triazina e diferentes substituintes nas posições-4 e -6 do anel triazínico e na posição-1 do núcleo β -carbolínico foi sintetizada e testada em *Leishmania amazonensis* (BARÉA, BARBOSA, et al., 2018), Os resultados dos ensaios mostraram que alguns dos compostos sintetizados foram fortemente ativos e, também, que a atividade antileishmania pode ser potencializada com a inserção de diferentes

substituintes na posição-1 do núcleo β -carbolínico. A presença do grupo 4-metóxilfenil, por exemplo, levou a um aumento da atividade em cerca de 30 vezes em comparação com o grupo fenil, além de diminuir significativamente a citotoxicidade. Esses resultados sugerem que a atividade antileishmania pode ser potencializada ao inserir diferentes substituintes na posição -1 do núcleo β -carbolínico. Por isso, em continuidade aos estudos desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa, neste trabalho foi desenvolvida a síntese de novos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina contendo o substituinte isopropilamino nas posições-4 e -6 do anel 1,3,5-triazínico, o grupo *N*-aminoetil-3-carboxamida entre as unidades β -carbolina e 1,3,5-triazina e diferentes substituintes na posição -1 do núcleo β -carbolínico com o intuito de posteriormente investigar suas atividades antileishmania.

Materiais e métodos

Síntese dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina 6a-d

A síntese dos intermediários β -carbolínicos (**Esquema 1**) foi realizada conforme procedimentos descritos pelo nosso grupo de pesquisa (FORMAGIO, TONIN, et al., 2008).

Para o preparo dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina (**6a-d**) foi adicionado à uma suspensão de cloreto cianúrico, em água-acetonitrila 1:1, à 0°C, 1 equivalente do intermediários *N*-aminoetil- β -carbolina-3-carboxiamida (**5a-d**), suspensos em THF. Em seguida, foi adicionado gota a gota uma solução de hidróxido de sódio 1 M até pH 10. Após uma hora de agitação, adicionou-se 10 equivalente de isopropilamina, a mistura reacional foi mantida sob refluxo por 48h e a seguir, resfriada e tratada com 2 mL de água destilada. Os precipitados formados foram recristalizados em etanol, fornecendo os compostos **6a-d** em rendimentos de 55 a 67%.

Síntese do híbrido β -carbolina-1,3,5-triazina 6e

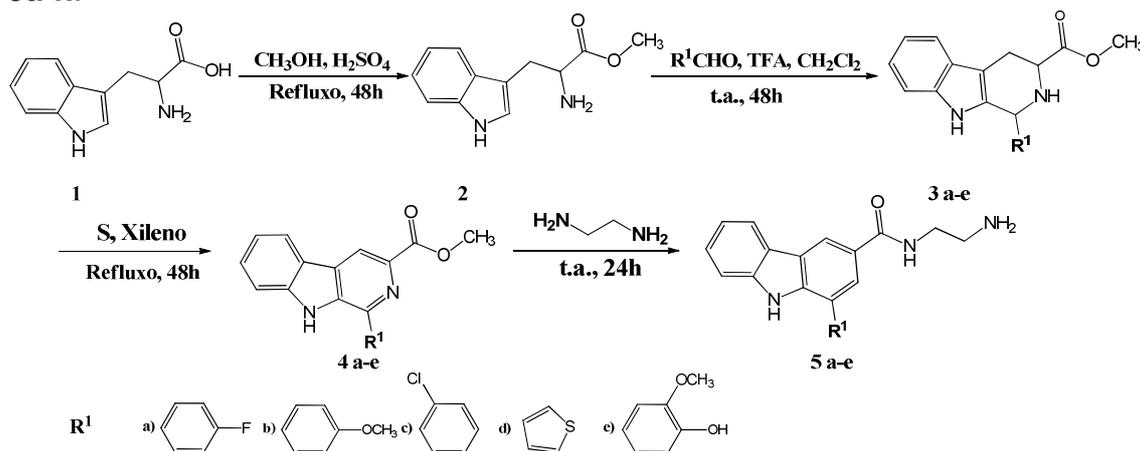
À uma suspensão de cloreto cianúrico (1mmol), em tetrahydrofurano (THF), a 0°C, foi adicionado 1 equivalente de carbonato de potássio e, após agitação por 30 minutos, 1 equivalente de *N*-aminoetil- β -carbolina-3-carboxiamida (**5e**). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 1 hora. Após este tempo reacional, foram adicionados 10 equivalentes de isopropilamina. As misturas reacionais foram mantidas sob refluxo durante 48h e, a seguir, resfriadas e tratadas com cerca de 2 mL de água destilada, o que forneceu o composto **6e** em rendimento de 42%.

Resultados e Discussão

No **Esquema 1** está representada a rota sintética para a obtenção dos novos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina. Os derivados β -carbolínicos foram sintetizados a partir do *L*-triptofano comercial (**1**). Este substrato foi esterificado com metanol, em meio ácido obtendo-se o *L*-triptofano metil-éster (**2**). As 1-fenilsubstituído-3-carbometóxi-1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas (**3a-e**) foram obtidas pela condensação de Pictet-Splenger de **2** com 4-flúor-benzaldeído (**a**), 4-metoxi-benzaldeído (**b**), 2-cloro-benzaldeído (**c**), 2-tiofeno-carboxaldeído (**d**) e 3-metoxi-4-hidroxi-benzaldeído (**e**) (FORMAGIO, TONIN, et al., 2008).

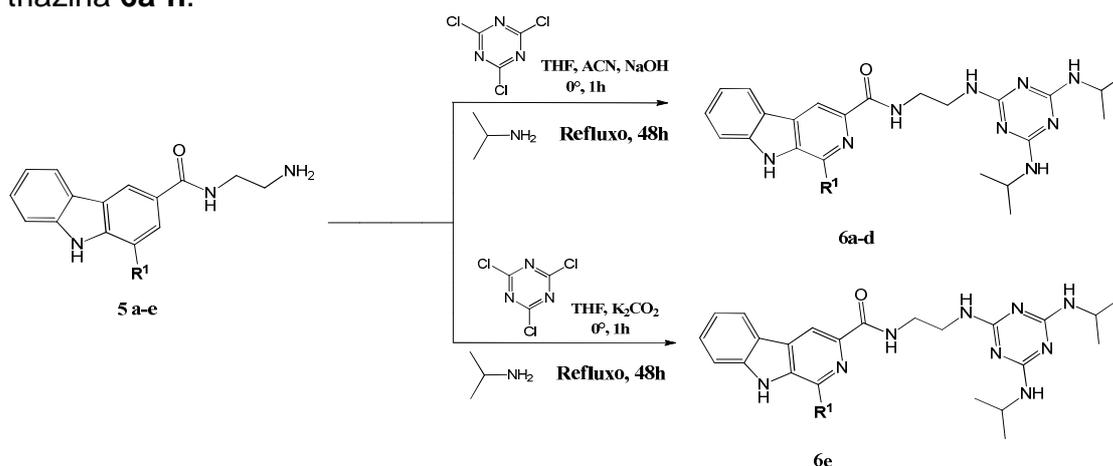
Os compostos **3a-e** foram oxidados na presença de enxofre sob refluxo em xileno o que forneceu as 3-carbometóxi- β -carbolicinas **4a-e** em rendimentos de 18 a 67%. A partir de **4a-e** foram obtidas as β -carbolicina-3-carboxamidas **5a-e** com rendimentos de 37 a 69%, por meio da reação de substituição nucleofílica acídica com etilenodiamina.

Esquema 1: Rota sintética para a preparação dos intermediários β -carbolicina **5a-h**.



Os derivados β -carbolicina-4,6-dissubstituído-1,3,5-triazínico **6a-d** (**Esquema 2**) foram preparados por meio da reação dos intermediários **5a-e** com cloreto cianúrico utilizando como solvente uma mistura de água-acetonitrila-THF, hidróxido de sódio como base e isopropilamina como nucleófilo. Por outro lado, o derivado **6e** foi obtido pela reação do intermediário **5e** com cloreto cianúrico na presença de carbonato de potássio e isopropilamina.

Esquema 2: Rota sintética para preparação dos híbridos β -carbolicina-1,3,5-triazina **6a-h**.



Os produtos foram caracterizados pelos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C e por HRMS. A síntese dos compostos **6a-d** foi confirmada a partir dos espectros de RMN pela presença dos sinais em δ_{H} 0,86 – 1,12 (12H, CH_3), em δ_{H} 4,00 – 4,06 (1H, CH), em δ_{C} 22,5 – 22,7 (CH_3) e em δ_{C} 40,1 – 41,6 (CH) referentes aos hidrogênios metilênicos do grupo isopropilamino.

Para o composto **6e** as análises dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C indicaram a formação de uma mistura de produtos, além disso, não foi possível obter o composto **6e** em sua forma pura a partir de recristalização.

Conclusões

O presente trabalho resultou na síntese dos compostos **6a-e** contendo diferentes substituintes no núcleo β -carbolínico e o grupo isopropilamino nas posições -4 e -6 do anel triazínico, os quais foram sintetizados a partir das reações com cloreto cianúrico com os intermediários *N*-aminoetil- β -carbolina-3-carboxamidas (**5a-e**) em meio básico, os produtos foram obtidos em rendimentos moderados na faixa de 37 a 67%.

Agradecimentos

À Fundação Araucária, ao CNPQ, à CAPES e ao DQI-UEM.

Referências

BARÉA, P.; BARBOSA, V. A.; BIDÓIA, D. L.; de PAULA, J. C.; STEFANELLO, T. F.; da COSTA, W.F.; NAKAMURA, C. V.; SARRAGIOTTO, M. H., *Synthesis, antileishmanial activity and mechanism of action studies of novel β -carboline-1,3,5-triazine hybrids*. **Eur. J. Med. Chem.**, v.150, p. 579-590, 2018.

CAO, R.; PENG, W.; WANG, Z.; XU, A., *Beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions*. **Curre. Med. Chem.**, v. 14, p. 479-500, 2007

FORMAGIO, A. S. N.; TONIN, L. T. D.; FOGLIO, M. A.; MADJAROF, C.; de CARVALHO, J. E.; DA COSTA, W. F.; CARDOSO, F. P.; SARRAGIOTTO, M. H., *Beta-carboline-3-carboxamide derivatives as promising antileishmanial agentes*. **Bioorg. Med. Chem.** v.16, p.9660-9667, 2008.

PEDROSO, R. B.; TONIN, L.T.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B.P.; SARRAGIOTTO, M.H.; NAKAMURA, C.V., *Beta-carboline-3-carboxamide derivates as promising antileishmanial agentes*. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v.105, p. 549-557, 2011.

TONIN, L. T. D.; PANICE, M. R.; NAKAMURA, C. V.; ROCHA, K. J. P.; SANTOS, A. O. dos; UEDA-NAKAMURA, T.; COSTA, W. F. DA; SARRAGIOTTO, M. H., *Antitrypanosomal and antileishmanial activities of novel *N*-alkyl-(1-phenylsubstituted- β -carboline)-3-carboxamides*. **Biomed. Pharmacother.**, v.64, p. 386-389, 2010.