

PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSTOS β -CARBOLÍNICOS- α -AMINOFOSFONATOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTILEISHMANIA.

Bruno Toschi Valeze (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Aline Rufino de Oliveira (PG), Débora Cristina Baldoqui (Coorientadora), Maria Helena Sarragiotto (Orientadora), e-mail: mhsarragiotto@uem.br

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

Ciências Exatas e da Terra – Química.

Palavras-chave: β -carbolina, organofosforados, leishmaniose.

Resumo

Tetraidro- β -carbolinas e β -carbolinas apresentam uma grande variedade de atividades biológicas, entre essas se destacam antitumoral, antileishmania, anticonvulsiva, antimicrobiana, antiparasitária e inibitória das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). O potencial de alcaloides β -carbolínicos no desenvolvimento de agentes antiprotozoários nos levou ao estudo desta classe de compostos. Neste contexto, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo trabalhos enfocando a síntese, caracterização, avaliação da atividade antileishmania e estudos voltados para relação estrutura-atividade de compostos β -carbolínicos. Dando continuidade aos estudos realizados por nosso grupo de pesquisa e tendo em vista a necessidade de desenvolvimento de novos agentes antileishmania, a proposta deste trabalho é a síntese de uma nova série de derivados híbridos β -carbolina- α -aminofosfonatos, os quais serão avaliados posteriormente frente a *Leishmania amazonensis*.

Introdução

A leishmaniose é uma das principais doenças negligenciadas, sendo esta uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Leishmania* e da família Trypanosomatidae, sendo transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas. Existem três formas principais da doença, sendo elas a leishmaniose visceral caracterizada pelos sintomas de febre, perda de peso, aumento do baço e fígado junto a anemia, a leishmaniose cutânea a qual caracteriza-se por lesões avermelhadas com bordas elevadas, deixando cicatrizes e a leishmaniose mucocutânea responsável pela destruição parcial das regiões das mucosas; garganta, nariz e boca. Atualmente 12 milhões de pessoas estão infectadas, sendo que anualmente são registrados cerca de 700 mil a 1 milhão de novos casos, registrando cerca de 20 a 30 mil mortes. Atualmente é de suma importância a busca e desenvolvimento de novos medicamentos capazes de apresentarem efeitos farmacológicos desejados no tratamento da Leishmaniose. Nesse contexto, os compostos β -carbolínicos vem sendo largamente estudados devido à variedade de importantes propriedades farmacológicas que apresentam, destacando-se a

atividade antileishmania. Outra classe de compostos que têm se destacado devido seu potencial como agente antileishmania são os compostos organofosforados, os quais constituem uma grande classe de produtos químicos utilizados em todo mundo na agricultura como substituintes de compostos clorados, como também na medicina (SANTOS e DONNICI, 2007; BHAGAT et al., 2014). Atualmente, essa classe de compostos tem atraído à atenção de pesquisadores devido a grande diversidade de atividades biológicas e aplicações como precursores sintéticos para importantes fármacos, sendo as principais aplicações como agentes antileishmania, inibidores de HIV protease e antitumorais (BHAGAT et al., 2014).

Tendo em vista a gama de atividades biológicas descritas na literatura para compostos β -carbolínicos e organofosforados, e dando continuidade aos estudos do nosso grupo de pesquisa, neste projeto desenvolvemos a síntese de novos derivados com potencial atividade antileishmania, a partir da incorporação de um grupo fosfonato ao núcleo β -carbolínico.

Materiais e métodos

Obtenção dos espectros: Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro de RMN Bruker, modelo AVANCE III HD 500 MHz, utilizando DMSO como solvente e de referência interna o TMS.

Preparação da 1-fenil3-carbometóxi- β -carbolina (4): Foi preparada de acordo com a rota mostrada no **Esquema 1**, utilizando o procedimento descrito por nosso grupo de pesquisa (FORMAGIO et al., 2008).

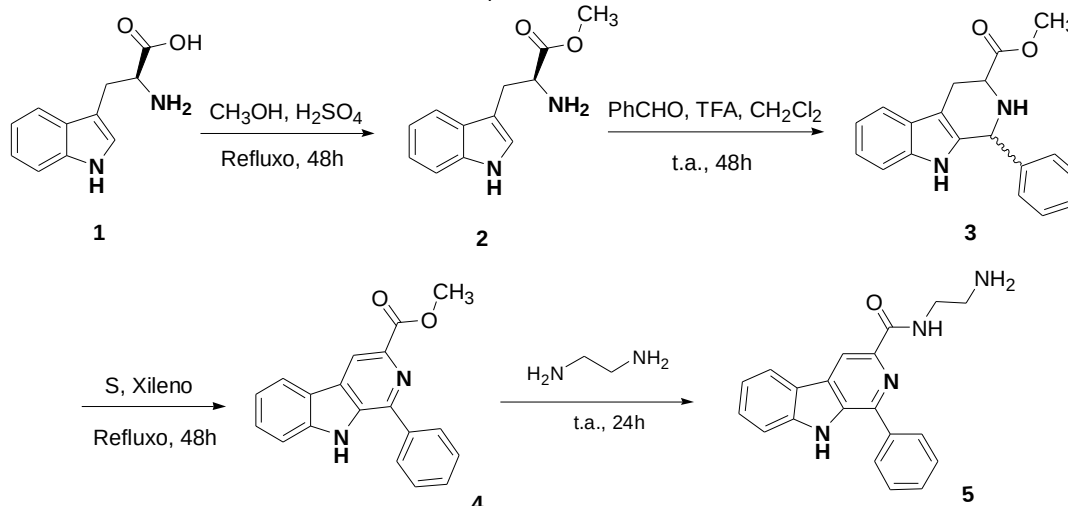
Preparação da N-(aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamida (5): O intermediário **4** (1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de etilenodiamina e agitado por 24 horas a temperatura ambiente. Em seguida, a solução obtida foi tratada com água destilada e permaneceu em banho de gelo. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada.

Preparação dos híbridos β -carbolina-3-aminofosfonatos (8a-f): Uma solução do intermediário **5** (0,1 mmol), aldeídos aromáticos (**6a-f**) (0,1 mmol) e o difenil fosfito (**7**) (0,2 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi mantida sob agitação por 1 h. Ao fim do tempo reacional o precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com acetonitrila, o que forneceu os compostos **8a-f**.

Resultados e Discussão

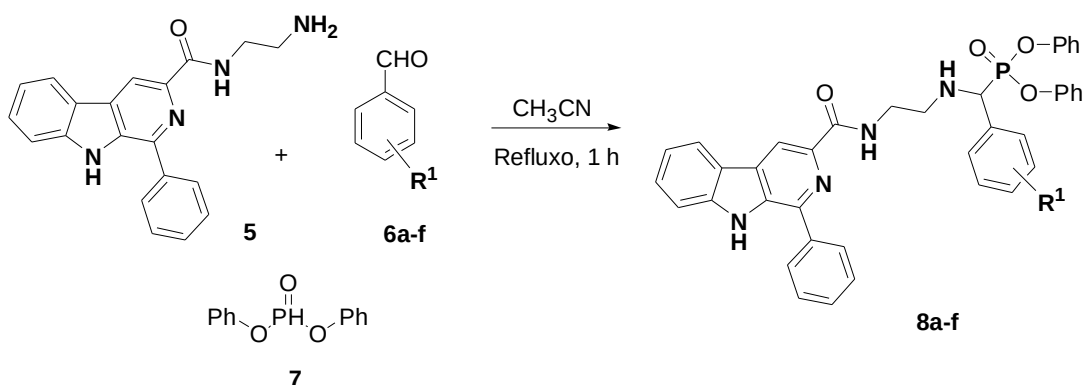
A rota sintética para a preparação da N-(aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamida (**5**) está mostrada no **Esquema 1**. O intermediário β -carbolínico (**5**) foi sintetizado a partir da esterificação do L-triptofano comercial com metanol, em meio ácido, obtendo-se o L-triptofano metil éster (**2**) com rendimento de 98%. Posteriormente foi realizada a reação de condensação de Pictet-Spengler do L-triptofano metil éster (**2**) com benzaldeído em meio ácido, fornecendo a tetraidro- β -carbolina (**3**) com rendimento de 90%. O composto **3** foi então oxidado, sem purificação prévia, com enxofre em refluxo, utilizando xileno, fornecendo assim a 1-fenil-3-carbometóxi- β -

carbolina (**4**) com rendimento de 89%. A partir do derivado (**4**) obteve-se a *N*-(aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamidas (**5**), por meio de uma reação de substituição nucleofílica acílica com etilenodiamina, com rendimento de 89%.



Esquema 1

Após a obtenção do intermediário (**5**) foi então realizada a preparação dos β -carbolínico- α -aminofosfonatos (**8a-f**) a partir da reação de Kabachnik-Fields (CHERKASOV, R. A., 1998; KEGLEVICH e BÁLINT, 2012) entre o intermediário (**5**), aldeídos aromáticos (**6**) e difenil fosfito (**7**) em refluxo durante 1 hora, conforme mostrado no **Esquema 2**.



R^1 : a) H-Ph, b) 4F-Ph, c) 4Cl-Ph, d) 2Cl-Ph, e) 2F-Ph, f) 4OMe-Ph.

Esquema 2

A formação dos híbridos β -carbolina- α -aminofosfonatos foi confirmada pelas análises de RMN ^1H e ^{13}C , devido, principalmente, a presença dos sinais de hidrogênios metilênicos do grupo aminoetil na região de δ_{H} 2,80 - 3,00 e δ_{H} 3,00 - 3,30, que correlacionam com os sinais de carbonos na região de δ_{C} 34,0 - 37,0 ($\text{CH}_2\text{-}2''$) e δ_{C} 45,0 - 47,0 ($\text{CH}_2\text{-}1''$). Em δ_{H} 4,30 - 4,40 pode-se observar um dubleto com integral relativa a um hidrogênio ($\text{N-CH}_2\text{-P}$) e com constante de acoplamento de $^2J_{\text{H-P}} \sim 25,0$ Hz, os quais estão correlacionados com os sinais de carbono na região de δ_{C}

58,0-60,0 referente ao carbono ligado diretamente ao fósforo (C-P) com constante de acoplamento de $^2J_{CH-P} \sim 133$ Hz. O sinal em δ_H 11,0 foi atribuído ao hidrogênio do grupo NH indólico. Além destes, foram observados sinais em δ_H 6,70 - 9,07 correlacionados com os sinais em δ_C 111,5-156,5, referentes aos de hidrogênios e carbonos aromáticos do núcleo β -carbolina e do grupo fosfonato.

Conclusões

A reação de Kabachnik-Fields do intermediário (**5**) com aldeídos aromáticos (**6**) e difenil fosfito (**7**) constituiu um método simples e eficaz para a obtenção dos novos β -carbólico- α -aminofosfonatos (**8a-f**) propostos. Os compostos foram obtidos com rendimentos na faixa de 70 a 85% e caracterizados pelas análises de seus dados espectroscópicos de RMN de 1H e ^{13}C .

Agradecimentos

Fundação Araucária/UEM

Referências

BHAGAT, S.; SHAH, P.; GARG, S. K.; MISHRA, S.; KAUR, P. K. α -aminophosphonates as novel anti-leishmanial chemotypes: synthesis, biological evaluation, and CoMFA studies. **Medicinal Chemistry Communication**, London, v. 5, p. 665-670, 2014.

CHERKASOV, R. A. The Kabachnik-Fields reaction: Synthetic potential and the problem of the mechanism. **Russian Chemical Reviews**, Moscow, v. 67, n. 10, p. 857-882, 1998.

FORMAGIO, A.S.; TONIN, L. T. D.; FOGGIO M.A.; MADJAROF, C.; CARVALHO, J.E.; COSTA, W.F.; CARDOSO, F.P.; SARRAGIOTTO, M.H. Synthesis and antitumoral activity of novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol-5-yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl) beta-carboline. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, Dortmund- Germany, v. 16, p. 9660-9667, 2008.

KEGLEVICH, G.; BÁLINT, E. The Kabachnik-Fields Reaction: mechanism and Synthetic Use. **Molecules**, Basel- Switzerland, v. 17, n. 11, p. 12821-12835, 2012.

SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007.