

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVOS 1-(4-FLUORFENIL)- β -CARBOLINA-3-CARBONIL- α -AMINOFOSFONATOS COMO POTENCIAIS AGENTES ANTILEISHMANIAIS

Débora Laís Gonçalves (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Aline Rufino de Oliveira (PG), Debora Cristina Baldoqui (Coorientadora), Maria Helena Sarragiotto (Orientadora), e-mail: ra107500@uem.br.

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

Química/Química Orgânica

Palavras-chave: β -carbolina, α -aminofosfonato, leishmaniose.

Resumo:

Tetraidro- β -carbolinas e β -carbolinas apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, tais como atividade antileishmania, antitumoral, anticonvulsiva, antimicrobiana, antiparasitária e inibitória das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Devido ao potencial de alcalóides β -carbolínicos no desenvolvimento de agentes antiprotozoários nosso grupo de pesquisa vem, desde o ano de 2003, desenvolvendo trabalhos enfocando a síntese, avaliação da atividade antileishmania e estudos de relação estrutura-atividade destes compostos. Visto a necessidade da busca por novos potenciais candidatos a agentes antileishmaniais, este trabalho teve como objetivo a síntese e caracterização de uma nova série de derivados híbridos β -carbolina- α -aminofosfonatos contendo o grupo 4-fluorfenil na posição-1 do núcleo β -carbolínico e diferentes substituintes na unidade fosfonato.

Introdução

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários parasitas do gênero *Leishmania*, família Trypanosomatidae, e pode se manifestar de diferentes formas clínicas, sendo elas a leishmaniose visceral, cutânea e mucocutânea. Os medicamentos utilizados clinicamente para o tratamento das leishmanioses causam efeitos colaterais, são caros, tóxicos e de uso prolongado, podendo ainda ocorrer, em alguns casos, o surgimento de resistência durante o tratamento. Devido a isto, é de grande importância a busca por novos compostos mais eficientes e menos tóxicos para o tratamento das leishmanioses. Neste contexto, os compostos β -carbolínicos (β Cs) vem sendo amplamente estudados, uma vez que possuem uma variedade de propriedades farmacológicas, destacando-se a atividade antileishmania.

Além dos compostos β -carbolínicos, os organofosforados (OPs) tem despertado o interesse de pesquisadores devido a diversidade de atividades

biológicas e aplicações como precursores sintéticos para importantes fármacos, sendo as principais aplicações como agentes antileishmaniais e antitumorais (REZAEI *et al.*, 2011). Os α -aminofosfonatos são compostos organofosforados e apresentam variadas atividades biológicas, incluindo atividade antileishmania (TEJERÍA *et al.*, 2019).

Considerando a gama de atividades biológicas descritas para compostos β -carbolínicos e α -aminofosfonatos e, a necessidade da busca por potenciais candidatos a agentes antileishmaniais, neste projeto desenvolvemos a síntese de novos derivados com potencial atividade antileishmania, a partir da introdução de um grupo α -aminofosfonato no núcleo β -carbolínico.

Materiais e métodos

Geral

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos no espectrômetro de RMN Bruker, modelo AVANCE III HD 300 MHz, utilizando-se o CDCl_3 como solvente e o tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel (250 μm – UV₂₅₄), suspensas em alumínio (20x20 cm) da Whatman. As eluições foram realizadas com uma mistura de solventes e as placas foram reveladas em iodo e radiação ultravioleta (256/366 nm). Todas as reações foram acompanhadas com CCDA.

Síntese dos compostos 5a, 5b, 8a

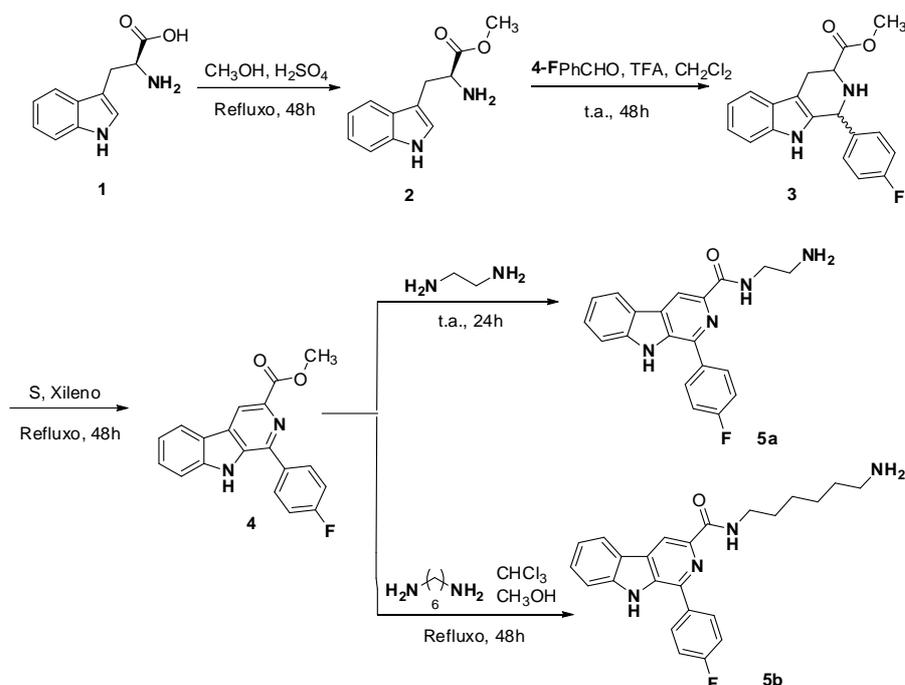
Preparação da N-(2-aminoetil)-1-(4-fluorfenil)- β -carbolina-3carboxamida (**5a**): O composto 1-fenil-3-carbometóxi- β -carbolina **4** (1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de etilenodiamina e agitado por 24 horas a temperatura ambiente. Após este período, a solução obtida foi tratada com água destilada em banho de gelo. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada.

Preparação da N-(6-aminoetil)-1-(4-fluorfenil)- β -carbolina-3carboxamida (**5b**): A uma solução de hexametilendiamina (0,70 g) em clorofórmio (2 mL), sob refluxo, foi adicionada uma solução de **4** (0,3 mmol) em 0,5 mL de metanol). A mistura reacional foi refluxada por 36 h. Em seguida, foi resfriada e tratada com 2 mL de água destilada, o precipitado formado foi filtrado e lavado com uma mistura de água-etanol (1:1).

Preparação do β -carbolínico- α -aminofosfonato (**8a**): Uma solução do intermediário **5a** (0,2 mmol), benzaldeído (0,2 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.

Resultados e Discussão

A rota sintética para obter os intermediários *N*-(2-aminoetil)-1-(4-fluorofenil)- β -carbolina-3-carboxamida (**5a**) e *N*-(6-aminoexil)-1-(4-fluorofenil)- β -carbolina-3-carboxamida (**5b**) está mostrada no **Esquema 1**. A metodologia utilizada foi baseada nos procedimentos desenvolvidos anteriormente por nosso grupo de pesquisa (FORMAGIO *et al.*, 2008).

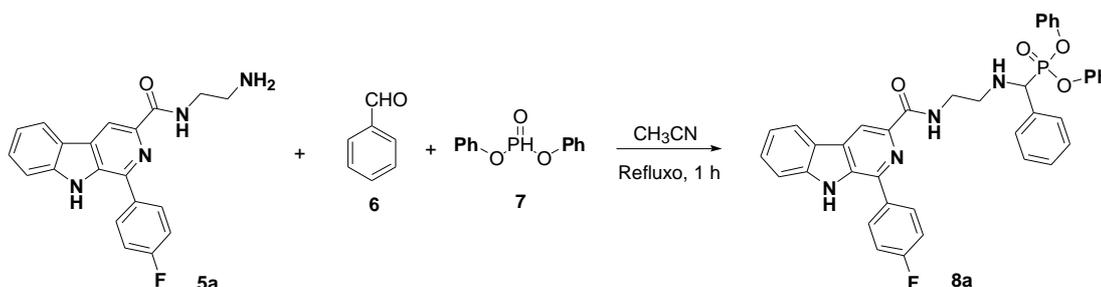


Esquema 1. Rota sintética para preparação dos intermediários **5a-b**

Os intermediários β -carbolínicos (**5a-b**) foram sintetizados a partir da esterificação do *L*-triptofano comercial com metanol, em meio ácido, obtendo-se o *L*-triptofano metil éster (**2**) com rendimento de 89%. Posteriormente foi realizada a reação de condensação de Pictet-Spengler do *L*-triptofano metil éster (**2**) com 4-flúor benzaldeído em meio ácido, fornecendo a tetraidro- β -carbonila (**3**) com rendimento de 90%. O composto **3** foi então oxidado, sem purificação prévia, com enxofre em refluxo, utilizando xileno, fornecendo assim a 1-(4-fluorofenil)-3-carbometóxi- β -carbolina (**4**), em 89% de rendimento. Após isto, o composto **4** foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica com etilenodiamina e hexametilenodiamina obtendo-se as carboxamidas **5a** e **5b**, em rendimentos de 92% e 75%, respectivamente.

Após a obtenção dos intermediários β -carbolínicos (**5a**) foi então realizada a preparação dos compostos β -carbolínico- α -aminofosfonatos a partir da reação de Kabachnik-Fields entre o composto (**5a**), benzaldeído (**6**) e difenil fosfito (**7**) em meio de acetonitrila sob agitação durante 1 hora, obtendo-se o derivado β -carbolínico- α -aminofosfonato (**8a**), em 82% de rendimento (**Esquema 2**).

A formação de (**8a**) foi confirmada pelas análises de RMN ^1H e ^{13}C , através dos sinais de hidrogênios metilênicos do grupo aminoetil em δ_{H} 2,95-3,21 e 3,62-3,81 que correlacionam com os sinais de carbonos em δ_{C} 45,7 ($\text{CH}_2\text{-2''}$) e δ_{C} 34,5 ($\text{CH}_2\text{-1''}$). Em δ_{H} 4,41 pode-se observar um dubleto, relativo ao grupo (N-CH-P) e com constante de acoplamento de $^2\text{J}_{\text{H-P}} = 30,0$ Hz, correlacionado ao carbono em δ_{C} 59,1 (C-P $^1\text{J}_{\text{CH-P}} = 132,5$ Hz).



Esquema 2. Síntese dos compostos β -carbolínicos- α -aminofosfonatos.

Conclusões

O presente trabalho resultou na síntese dos intermediários β -carbolínicos **5a,b** contendo o substituinte 4-fluor fenil na posição-1, bem como na síntese do híbrido β -carbolina- α -aminofosfonato (**8a**) proposto. A reação de Kabachnik-Fields mostrou-se um método simples e eficaz para a obtenção do híbrido (**8a**), o qual foi obtido em 82% de rendimento.

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária, UEM

Referências

FORMAGIO, A.S. *et al.* 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**, v. 16, p. 9660-9667, 2008.

REZAEI, Z. K. *et al.* Design, Synthesis, and antifungal activity of new α -aminophosphonates. **International Journal of Medicinal Chemistry**, v. 3, p. 11-15, 2011.

TEJERIA, A. *et al.* Antileishmanial activity of new hybrid tetrahydroquinoline and quinoline derivatives with phosphorus substituents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 18-31, 2019.