SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE HÍBRIDOS β-CARBOLINA-TIAZOL COMO POTENCIAIS AGENTES ANTITUMORAIS

Samira Dib Perez de Paula Silva (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Débora Laís Gonçalves (PG), Debora Cristina Baldoqui (Coorientador), Maria Helena Sarragiotto (Orientador). E-mail: mhsarragiotto@uem.br

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

Química/Química Orgânica

Palavras-chave: Derivados β-carbolínicos; Tiazóis; Síntese.

RESUMO

O câncer constitui um importante problema de saúde pública mundial, devido à sua elevada incidência e mortalidade e aos impactos sociais e econômicos associados à doença. No Brasil, o câncer é a segunda causa de morte por doença, apenas superada pelas doenças cardiovasculares. Apesar dos avanços na descoberta de novos quimioterápicos ocorridos nos últimos anos, alguns medicamentos disponíveis têm-se mostrado incapazes de matar a células cancerígenas sem afetar as células normais. Desta forma, a busca por fármacos que atuem de forma mais específica continua sendo uma importante área de pesquisa. Nesse contexto, compostos β-carbolínicos vem sendo largamente estudados devido à variedade de importantes propriedades farmacológicas que apresentam, incluindo a antitumoral. Outra classe de compostos que desempenham um importante papel na química medicinal são os derivados contendo o núcleo tiazol, os quais apresentam uma gama de atividades, tais como anticâncer, antioxidante, antiparasitária, antimalárica, antimicrobiana, entre outras. Os estudos relatados sobre o núcleo tiazol evidenciam a importância deste para a atividade biológica. Desta forma, a incorporação desta unidade ao núcleo β-carbolínico poderia potencializar as atividades biológicas, principalmente a antitumoral, de derivados β-carbolínicos. Em continuidade aos nossos estudos e, visando novos compostos com potencial atividade antitumoral, neste trabalho realizamos a síntese e caracterização de novos híbridos β-carbolina-tiazol. Os derivados foram obtidos por meio da reação de Hantzsch entre as 1-fenil-substituídas-β-carbolina-3-tiossemicarbazonas e as 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4′-metoxiacetofenona ou 2-bromo-4′-(trifluorometil)acetofenona. A caracterização dos produtos foi realizada com base na análise de seus dados espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H e ^{13}C.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer, alguns fármacos apresentam baixa seletividade, podendo afetar também células normais, o que evidencia a necessidade da descoberta de

novos compostos com maior especificidade e eficácia. Nesse contexto, os compostos β-carbolínicos vêm sendo amplamente estudados devido à variedade de propriedades farmacológicas que apresentam, incluindo a atividade antitumoral. Estudos anteriores realizados por nosso grupo de pesquisa demonstraram que diferentes modificações estruturais no núcleo β-carbolínico podem influenciar suas atividades biológicas, incluindo a atividade antitumoral (FORMAGIO et al., 2008; SAVARIZ et al., 2012; BRAND et al., 2019; PANICE et al., 2019). Além dos derivados β-carbolínicos, compostos contendo o núcleo tiazol também apresentam importante potencial biológico, com relatos de atividades anticâncer, antioxidante, antiparasitária, antimalárica e antimicrobiana (FATHY, 2024). A importância desse núcleo para a atividade biológica é evidenciada pela presença do tiazol em diferentes compostos biologicamente ativos e fármacos. Dessa forma, a hibridação molecular entre os núcleos β-carbolina e tiazol pode constituir uma estratégia promissora para a obtenção de novos compostos com potencial atividade antitumoral. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar uma série de derivados β-carbolínicos contendo o grupo fenilssubstituído na posição-1 e o núcleo tiazol na posição-3 do núcleo β-carbolina, visando avaliar seu potencial como agentes antitumorais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Instrumentação

Os espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro de Bruker, modelo AVANCE III HD 300 MHz, utilizando-se DMSO-d_6 ou $CDCl_3$, como solventes, e o TMS como referência interna. As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em placas de sílica gel, eluidas com mistura de solventes e reveladas sob radiação ultravioleta (256/366 nm).

Preparação das carboidrazidas **(5a-e)**:
Uma solução das 3-carbometóxi-β-carbolinas **4a-e** (1 mmol) em etanol (5 mL) foi submetida à reação com hidrazina hidratada 50 % (20 equivalentes). A mistura foi mantida sob refluxo por 48 horas. Ao término da reação, a solução foi resfriada em banho de gelo, e o precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com etanol.

*Preparação das 1-(fenil)-β-carbolina-3-tiossemicarbazida (**6**):*
À uma suspensão de 1-(fenil)-β-carbolina-3-carbohidrazida (1 mmol) (**5a-e**) em água destilada (30 mL), adicionou-se tiocianato de potássio (4 mmol) e 10 gotas de ácido clorídrico concentrado. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 48 h. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada, obtendo-se os produtos **6a** e **6c** em rendimento de 78% e 72% respectivamente.

*Síntese dos híbridos β-carbolina-tiazol (**7-9**):*
À uma solução dos intermediários (**6a** e **6c**) (0,4mmol), em acetona (15 mL), foi adicionado 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4′-metoxiacetofenona ou 2-bromo-4′ (trifluorometil)acetofenona (0,4mmol). A reação foi mantida em refluxo por 2- 3 horas.

A mistura reacional foi neutralizada com uma solução aquosa de carbonato de sódio 5% e extraída com acetato de etila, fornecendo os produtos **7c**, **8c** e **9a**, com rendimento de 70%, 64% e 60% respectivamente. Os produtos **7a** e **8a** foram obtidos com rendimentos de 76% e 73%, a partir da evaporação da acetona e lavagem do precipitado formado com água destilada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética para a preparação dos híbridos β-carbolina-tiazol **7-9** está apresentada na **Figura 1**. Os intermediários **3a-e** foram obtidos a partir da condensação do *L*-triptofano metil éster com diferentes aldeídos aromáticos, seguida da oxidação das tetraidro-β-carbolinas, conforme procedimentos previamente descritos por nosso grupo (FORMAGIO et al., 2008). Posteriormente, as 3-carbometóxi-β-carbolinas **4a-e** foram submetidas à reação com hidrato de hidrazina, fornecendo as carboidrazidas **5a-e**. A reação desses intermediários com tiocianato de potássio, em meio ácido, levou à formação das β-carbolina-tiossemicarbazonas **6a e 6c**. Para os intermediários **6b** e **6d** a reação não foi completa observando-se a formação de 30% dos produtos através de RMN de ^{1}H. Para o **6e** recuperou-se apenas o material de partida.

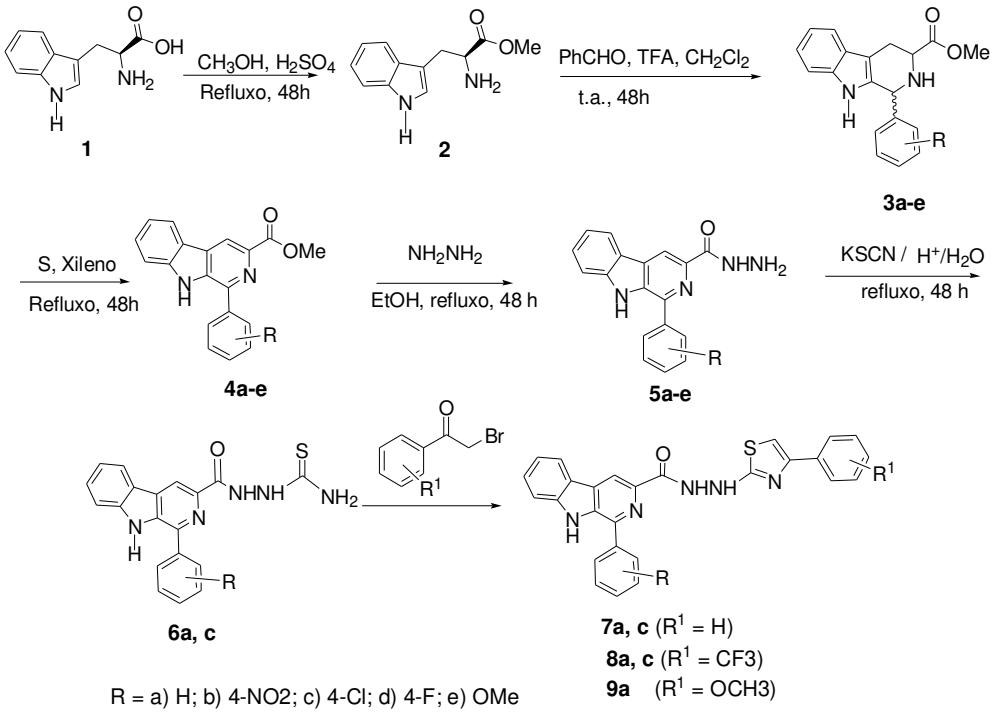


Figura 1. Rota sintética para preparação das β-carbolina-tiazol **7-9**.

Para a síntese dos híbridos β-carbolina-tiazol os intermediários (**6a e 6c**) foram submetidos a reações de ciclização (reação de Hantzsch) com 2-bromoacetofenona, 2-bromo-4′-metoxiacetofenona ou 2-bromo-4′-(trifluorometil)acetofenona, em acetona, sob refluxo em diferentes tempos reacionais. A formação dos produtos foi

confirmada com base nos dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C por meio dos sinais em δ_H 7,24 e δc 103,66, referentes ao H-5'' e C-5'', respectivamente, além dos sinais em δc 173, 26 (C-2'') e δc 159,33 (C-4'') relacionados ao tiazol, utilizando como solvente DMSO-d_6. Para os produtos cujos os espectros foram obtidos em $CDCl_3$, os sinais do H-5''do núcleo tiazólico foram observados em δ_H 6,92 a 7,01 confirmando a formação dos produtos desejados.

CONCLUSÕES

No presente trabalho foram sintetizados híbridos β-carbolina-tiazol, a partir da reação das β-carbolina-tiossemicarbazonas com diferentes α-bromoacetofenonas. Os derivados obtidos foram caracterizados com base em seus dados de RMN de ^{1}H e de ^{13}C. Os resultados indicaram que a rota sintética e as condições utilizadas foram adequadas para a obtenção dos híbridos β-carbolina-tiazol propostos no trabalho.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária, DQI e UEM

REFERÊNCIAS

BRAND, G.; GOMES, C. M. B.; COSTA, W. F.; FOGLIO, M. A.; RUIZ, A. L. T. G.; SARRAGIOTTO, M. H. Synthesis and antitumor activity of novel 1-substituted 3-(4,5-substituted 1,2,4-triazol-3-yl)-β-carboline derivatives. **Synthesis**, v. 51, p. 573–577, 2019.

FATHY, U. Thiazole derivatives: prospective and biological applications. **J. Sulfur Chem.**, v. 45, p. 786–828, 2024.

FORMAGIO, A. S. N.; TONIN, L. T. D.; FOGLIO, 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) β-carboline. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, p. 9660–9667, 2008.

PANICE, M. R.; LOPES, S. M. M.; FIGUEIREDO, M. C.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGLIO, M. A.; FORMAGIO, A. S. N.; SARRAGIOTTO, M. H.; MELO, T. M. V. D. P. E. New 3-tetrazolyl-β-carbolines and β-carboline-3-carboxylates with anti-cancer activity. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 179, p. 123–132, 2019.

SAVARIZ, F. C.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, L. T. G.; DUARTE, M. C. T.; ROSA, M. F.; MEYER, E.; SARRAGIOTTO, M. H. Synthesis and evaluation of new β-carboline-3-(4-benzylidene)-4H-oxazol-5-one derivatives as antitumor agents. **Molecules**, v. 17, p. 6100–6113, 2012.