

CEX - CÂMARA DE CIÊNCIAS EXATAS E DOS MATERIAIS (COMUNICAÇÃO COORDENADA)

NOME: TAIS ARTHUR CORRÊA

TÍTULO: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS DA 15-DIIDROXI-48-DIAMINOANTRAQUINONA NOVOS ANÁLOGOS DA MITOXANTRONA

AUTORES: TAIS ARTHUR CORRÊA, TAÍS ARTHUR CORRÊA, MAURO VIEIRA DE ALMEIDA, SABRINY FRANCISCA GOMES

AGÊNCIA FINANCIADORA (se houver): PApq

PALAVRA CHAVE: MITOXANTRONA, IMUNOSSUPRESSORES, ANTRAQUINONAS

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença, mediada por um mecanismo imunológico, que acomete o sistema nervoso central, levando a desmielinização. Ainda não existe uma cura para EM, como para outras doenças autoimunes. Os tratamentos atualmente disponíveis objetivam retardar a progressão da doença, e por acreditar que o processo inflamatório é o responsável pela desmielinização e neurodegeneração, drogas anti-inflamatórias, imunossupressoras e imunomodulatórias são utilizadas. Frente a isso, muitas pesquisas vêm sendo realizadas buscando novas alternativas terapêuticas para o tratamento da EM, pois além do fato das terapias supracitadas apresentarem vários efeitos adversos os custos são elevados. A Mitoxantrona é exemplo de substância antraquinônica que possui atividade imunossupressora e antitumoral. Análogos dessa substância têm sido preparados em nosso grupo de pesquisa apresentando atividades imunossupressora e anti-inflamatória promissoras. Neste trabalho optou-se por preparar compostos análogos a mitoxantrona com diferentes tamanhos de cadeias carbônicas. A escolha das cadeias lipofílicas esta baseada em trabalhos publicados por nosso grupo de pesquisa, onde aminoálcoois e diaminas contendo 12 e 14 carbonos apresentaram atividade leishmanicida, antituberculose e imunossupressora. Dessa forma, com o intuito de averiguar se quando acoplados a antraquinona a atividade imunossupressora sofreria alteração os compostos foram planejados. Assim, descrevemos a síntese de novos análogos da Mitoxantrona.

A primeira etapa da rota sintética envolveu a obtenção do intermediário leuco-tetraidroxiantraquinona através da reação da 1,5-diamino-4,8-diidroxiantraquinona com diotônio de sódio em meio alcalino. A reação foi mantida sob agitação e refluxo por 1h e após esse tempo, resfriada sob banho de gelo. O sólido marrom escuro formado foi filtrado, solubilizado em 20 mL de água destilada e adicionado à solução 2 gotas de ácido clorídrico concentrado. A suspensão foi filtrada e o sólido lavado com uma solução de ácido acético a 20% e uma mistura de éter etílico/etanol (1:1, v/v), sendo posteriormente transferido para um balão e seco a vácuo a 40°C. O intermediário leucoquinizarim foi obtido como um sólido marrom escuro em 71% de rendimento.

A próxima etapa consistiu na condensação da amina (dodecilamina) ou dos aminoálcoois lipofílicos previamente sintetizados com o intermediário leucoquinizarim em etanol, sob aquecimento (40-60°C) e atmosfera de nitrogênio por 24h. A condensação da amina ou aminoálcool com o intermediário leva a formação de uma imina (base de Schiff) que em seguida é oxidada a amina devido a presença de oxigênio no meio reacional. Em todas as reações foi observada a formação de uma mistura de compostos coloridos, sendo o majoritário um produto azul de alta polaridade. Os compostos finais foram obtidos como sólidos ou semissólidos azuis, após purificação por coluna cromatográfica, em rendimentos que variaram entre 17 a 29%.

Todos os compostos foram devidamente caracterizados através de seus espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, espectroscopia na região do infravermelho e ponto de fusão para os compostos sólidos. Neste trabalho foram sintetizados 4 compostos sendo 3 inéditos. Estes compostos serão enviados para avaliações biológicas quanto às suas propriedades em doenças autoimunes e processos inflamatórios.