

Síntese e avaliação da atividade anticolinesterásica de novos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina contendo diferentes substituintes nas posições -4 e -6 do anel triazínico.

Mariana Silva Leoncio (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Paula Baréa (PG), Débora Cristina Baldoqui (Coorientadora), Maria Helena Sarragiotto (Orientadora), e-mail: mhsarragiotto@gmail.com

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

1060000 – Química; 10601007 – Química Orgânica.

Palavras-chave: β -carbolina; 1,3,5-triazina; AChE.

Resumo

No presente trabalho foram sintetizados híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina **6a**, **7a**, **8a** e **9b** contendo os substituintes hidroxila, etoxila ou butoxila nas posições-4 e -6 do anel 1,3,5-triazínico e os substituintes fenil e 4-metóxi-fenil, 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

Alcaloides β -carbolínicos de origem natural e sintética (CAO, R., 2007) têm despertado o interesse de pesquisadores devido à sua imensa variedade de atividades biológicas como: anticonvulsiva, antimicrobiana, antileishmania e anticolinesterásica (BARÉA, P., 2014; CAO, R., 2007). Esta última está associada à doença de Alzheimer (DA), uma doença neurodegenerativa caracterizada por um distúrbio progressivo de memória e de outras funções cognitivas (Alzheimer's Association, 2014). Atualmente a maioria dos fármacos comerciais utilizados para o tratamento da DA apresentam ação anticolinesterásica. No entanto, os efeitos colaterais causados por esses fármacos, assim como o fato de ainda não haver cura para a DA (Alzheimer's Association, 2014) levam a necessidade do desenvolvimento de compostos mais ativos e menos tóxicos.

Recentemente nosso grupo de pesquisa demonstrou que híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina apresentam capacidade de inibir seletivamente a enzima BuChE (BARÉA, P., 2014). Assim, dando 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 diferentes substituintes 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 os substituintes fenil e 4-metóxi-fenil na posição-1 do núcleo β -carbolínico com o objetivo de obter novos agentes anticolinesterásicos.

Materiais e métodos

*Síntese dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina **6a**, **7b** e **8b***

A síntese dos intermediários β -carbolínicos (**Esquema 1**) foi realizada conforme procedimentos descritos pelo nosso grupo de pesquisa (BARÉA, P., 2014; FORMAGIO, A. S. N., 2008).

Para a preparação dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina, à uma suspensão de cloreto cianúrico em tetraidrofurano, à 0°C, foram adicionados 1 equivalente de carbonato de potássio e 1 equivalente da *N*-aminoetil- β -carbolina-3-carboxamida. Após uma hora, adicionou-se 2 equivalentes de etanol para a síntese de **6a** e 2 equivalentes de butanol para a síntese de **7b**. A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 48 h e a seguir, resfriada e tratada com cerca de 2 mL de água destilada. Os precipitados formados foram filtrados e lavados com etanol o que forneceu os compostos **6a**, **7b** e **8b**.

*Síntese dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina **9b**, **10b** e **11b***

À uma suspensão de cloreto cianúrico em água-acetonitrila 1:1 à 0°C foi adicionado 1 equivalente da *N*-aminoetil- β -carbolina-3-carboxamida. Em seguida foi adicionada gota a gota uma solução de hidróxido de sódio 1 M até pH 10. Após uma hora, adicionou-se 20 mL de etanol para a síntese de **9b** e 15 equivalentes de hidrazina hidratada para a síntese de **10b**. A mistura reacional foi mantida sob refluxo durante 96 h para **9b** e 48 h para **10b** e, a seguir, resfriada e tratada com cerca de 2 mL de água destilada. Os precipitados formados foram recristalizados em etanol fornecendo os compostos **9b** e **10b**.

Para obtenção do híbrido **11b** contendo o heterociclo maleimida nas posições-4 e -6 do anel 1,3,5-triazínico, o intermediário **10b** foi submetido à reação com anidrido maleico (1 equivalente) e acetato de sódio (1 equivalente) em ácido acético sob refluxo.

Avaliação da atividade anticolinesterásica

Para a avaliação da atividade anticolinesterásica dos compostos sintetizados, frente às enzimas AChE e BuChE, utilizou-se o método espectrofotométrico de Ellman modificado (BARÉA, P., 2014).

Resultados e Discussão

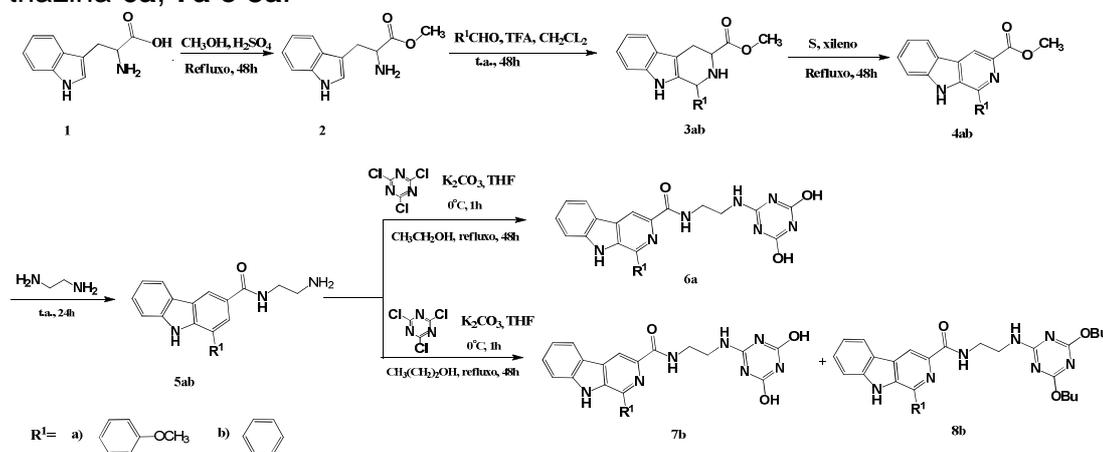
No **Esquema 1** está representada a rota sintética para a obtenção dos novos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina. Os derivados β -carbolínicos foram sintetizados a partir do *L*-triptofano comercial (**1**). Este substrato foi esterificado com metanol, em meio ácido obtendo-se o *L*-triptofano metil éster (**2**). As 1-fenilssubstituído-3-carbometóxi-1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas (**3a-b**) foram obtidas pela condensação de Pictet-Splenger de **2** com 4-metóxi-benzaldeído (**a**) e benzaldeído (**b**), utilizando-se a catálise ácida, conforme procedimento descrito por nosso grupo de pesquisa (FORMAGIO, A. S. N., 2008). Os rendimentos para os compostos **3a-b** foram de 99% e 52%, respectivamente.

Os compostos **3a-b** foram oxidados na presença de enxofre sob refluxo em xileno o que forneceu as 3-carbometóxi- β -carbolicinas **4a-b** em rendimentos de 67% e 97%, respectivamente. A partir de **4a-b** foram obtidas as β -carbolicina-3-carboxamidas **5a** e **5b** com rendimentos de 33% e 94%, respectivamente, por meio da reação de substituição nucleofílica acílica com etilendiamina.

O derivado β -carbolicina-4,6-dissubstituído-1,3,5-triazínico **6a** foi preparado por meio da reação do intermediário **5a** com cloreto cianúrico, na presença de carbonato de potássio e etanol. A síntese de **6a** foi confirmada pelos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ESI-EM. Os sinais em δ_{H} 11,17 (s, 1H) e δ_{H} 11,03 (s, 1H) e, em δ_{C} 160,1 e δ_{C} 155,0 (C-4" e C-6"), indicam a presença dos grupos hidroxila. A formação de **6a** foi confirmado pelo pico em m/z 472,1743 [M + H]⁺ no espectro de massas (ESI-EM).

Empregando as mesmas condições reacionais citadas anteriormente, mas usando butanol como nucleófilo, foi observada a formação de uma mistura de produtos **7a** e **8a**. A recristalização da mistura em etanol forneceu o composto **7a** puro. A síntese de **7a** foi comprovada pela presença de sinais no espectro de RMN ^1H em δ_{H} 10,70 (s, 1H) e δ_{H} 10,48 (s, 1H) referentes ao grupo hidroxila, pelos sinais de RMN de ^{13}C em δ_{C} 156,3 e δ_{C} 156,8 referentes aos carbonos C-4" e C-6" e pelo íon em m/z 442,1633, no espectro de massas.

Esquema 1: Rota sintética para preparação dos híbridos β -carbolicina-1,3,5-triazina **6a**, **7a** e **8a**.

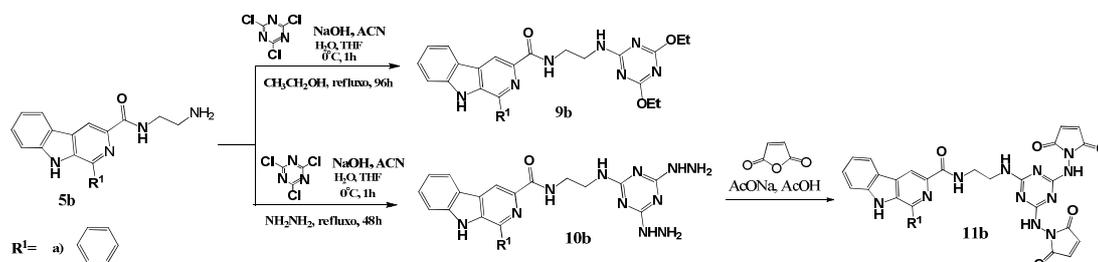


O híbrido β -carbolicina-1,3,5-triazina **9b**, contendo o grupo etoxila nas posições-4 e -6 do anel 1,3,5-triazínico (**Esquema 2**), foi preparado pelo emprego de hidróxido de sódio como base e etanol como nucleófilo, o que forneceu o composto **9b**, em 35% de rendimento. A síntese de **9b** foi comprovada pelos sinais referentes ao grupo etoxila em δ_{H} 4,24 (q, 4H), δ_{H} 1,24 (t, 3H), δ_{H} 1,20 (t, 3H), δ_{C} 62,4 (CH₂), δ_{C} 62,2 (CH₂), 14,3 (CH₃) e δ_{C} 14,2 (CH₃) e pelo íon em m/z 498,2254, no espectro de massas.

O composto **10b** foi sintetizado conforme metodologia descrita pelo nosso grupo de pesquisa. O intermediário **10b** foi submetido à reação com anidrido maleico e acetato de sódio, em ácido acético, para a obtenção do híbrido β -

carbolina-1,3,5-triazina **11b** contendo o heterociclo maleimida nas posições-4 e -6 do anel triazínico.

Esquema 2: Rota sintética para preparação dos híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina **9b**, **10b** e **11b**.



Conclusões:

No presente trabalho foram preparados híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina contendo grupos hidroxila, etoxila e butoxila nas posições-4 e -6 do anel 1,3,5-triazínico, com rendimentos entre 97% e 35%. Os produtos obtidos foram caracterizados com base nos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C e de ESI-EM.

Agradecimentos

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

Referências

Alzheimer's Association. Disponível em: <<http://www.alz.org>>. Acesso em: 03 dezembro 2014.

BARÉA, P. Síntese e avaliação das atividades antileishmania e anticolinesterásica de novos derivados híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina. **Dissertação de Mestrado**, Maringá, 2016.

CAO, R.; PENG, W.; WANG, Z.; XU, A. Beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. **Curr. 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 agents. **Bioorg. Med. Chem.** v.16, p.9660-9667, 2008.