

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA DE NOVOS HÍBRIDOS β -CARBOLINA-AMINOFOSFONATO

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, atividade anticolinesterásica.

Resumo:

A doença de Alzheimer (DA), a qual tem como principais sintomas o esquecimento e a desorientação no tempo e espaço, vem apresentando grande crescimento de casos. O tratamento da DA geralmente é realizado com inibidores colinesterásicos (IChEs) que melhoram os sintomas cognitivos, função e comportamento, mas que possuem muitos efeitos colaterais. Compostos β -carbolínicos apresentam uma grande variedade de atividades biológicas, dentre elas, inibitória das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), as quais são associadas à DA. Esta classe de alcaloides vem sendo estudada pelo nosso grupo de pesquisa, tendo como foco a síntese e avaliação de suas atividades biológicas. Outra classe de compostos que desempenham um importante papel na química medicinal são os α -aminofosfonatos, devido à variedade de atividades biológicas exibidas, incluindo atividade anticolinesterásica. Desta forma, em continuidade ao trabalho de nosso grupo de pesquisa e, com o objetivo de obter novos derivados com maior potencial anticolinesterásico, neste projeto propusemos a síntese e avaliação da atividade frente às enzimas AChE e BuChE de novos híbridos β -carbolina-3-aminofosfonato.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pela alteração na área do cérebro conhecida como hipocampo e afeta as funções cognitivas como memória, atenção, concentração e linguagem. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), 70% dos casos de demência são causados pelo Alzheimer (OPAS/OMS, 2020). O tratamento da DA é geralmente realizado com inibidores colinesterásicos (IChEs), os quais levam a uma melhora dos sintomas cognitivos atuando na fenda sináptica e inibindo as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), aumentando a quantidade de neurotransmissores no cérebro. No entanto, os fármacos usados atuam sintomaticamente, não interrompendo

os processos neurodegenerativos associados a doença. Devido a isto, um grande número de pesquisas vem sendo desenvolvidas na busca de novos compostos para tratamento da DA. Neste contexto, compostos β -carbolínicos tem despertado grande atenção, uma vez que apresentam uma variedade de atividades biológicas, dentre elas, atividade inibitória da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Outra classe de compostos que desempenham um importante papel na química medicinal são os α -aminofosfonatos, que exibem uma variedade de atividades biológicas exibidas, incluindo atividade anticolinesterásica (REN *et al.*, 2016). Com o propósito de buscar novos derivados com potencial atividade anticolinesterásica, neste trabalho propusemos a síntese e avaliação da atividade, frente às enzimas AChE e BuChE, de novos híbridos β -carbolina-3-aminofosfonato, levando em consideração a atividade anticolinesterásica descrita para compostos β -carbolínicos e α -aminofosfonatos.

Materiais e métodos

Geral

Os espectros de RMN ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo AVANCE III HD 300 MHz, utilizando-se o DMSO- d_6 como solvente e o tetrametilsilano (TMS) como referência interna. As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em placas de sílica gel, eluídas com mistura de solventes e reveladas em iodo e sob radiação ultravioleta (256/366 nm). Todas as reações foram acompanhadas com CCDA. As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel 60 (0,063-0,2mm / 70-230 mesh ASTM) eluídas com misturas de acetato de etila/metanol em ordem crescente de polaridade.

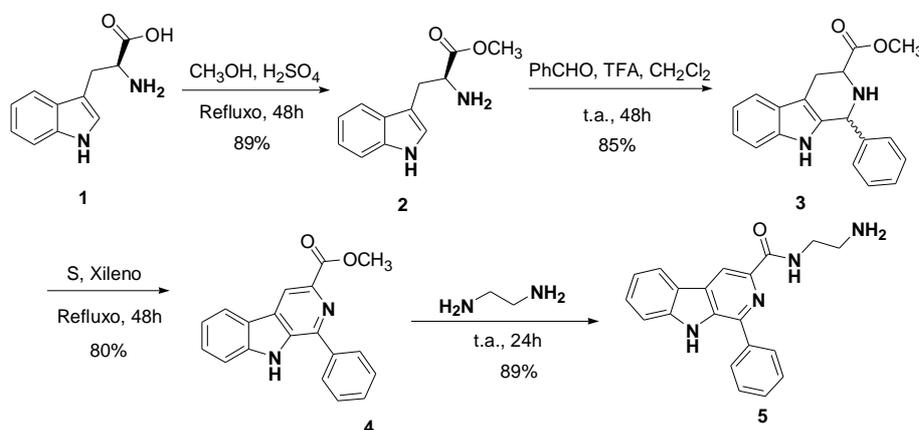
Síntese dos compostos **5a**, **8a-c** e **9d-e**

Preparação da N-(2-aminoetil)-1-fenil- β -carbolina-3-carboxamida (**5**): O composto 1-fenil-3-carbometóxi- β -carbolina **4** (1 mmol) foi solubilizado em 1 mL de etilenodiamina e mantido sob agitação 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 dos β -carbolina- α -aminofosfonato (**8a-c** e **9d-e**): Uma mistura de **5** (0,2 mmol), aldeído (benzaldeído, *p*-ansaldeído, *m*-nitrobenzaldeído, *p*-nitrobenzaldeído e *o*-flúorbenzaldeído) (0,2 mmol) e fosfito (dibenzilfosfito e dibutilfosfito) (0,2 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi mantida sob refluxo por 5 horas para **8a** e por 48 horas para os compostos **8b-c** e **9d-e**. Após o período reacional, os solventes foram evaporados em evaporador rotativo e os produtos brutos purificados por coluna cromatográfica (sílica gel; acetato de etila/metanol 5 a 50%, MeOH).

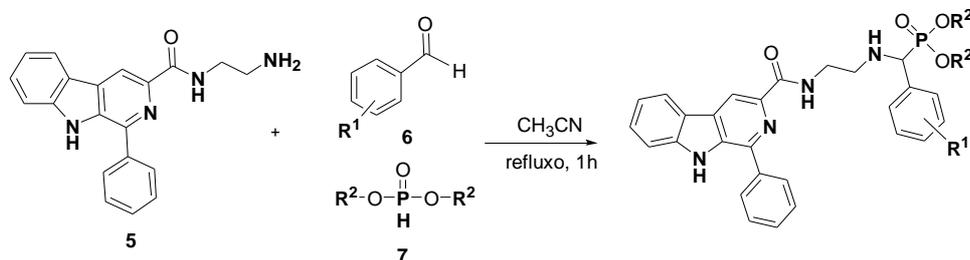
Resultados e Discussão

Para a síntese dos híbridos β -carbolina-3-aminofosfonato propostos, obtivemos inicialmente o intermediário *N*-(2-aminoetil)-1-fenil- β -carbolina-3-carboxamida (**5**), conforme rota sintética mostrada no **Esquema 1**. A metodologia utilizada foi baseada nos procedimentos descritos por nosso grupo de pesquisa (FORMAGIO *et al.*, 2008).



Esquema 1. Rota sintética para preparação do intermediário **5**.

Para a preparação do intermediário **5**, realizou-se a esterificação do *L*-triptofano (**1**) com metanol, em meio ácido, obtendo-se o *L*-triptofano metil éster **2**. O *L*-triptofano metil éster (**2**) foi submetido a reação de condensação de Pictet-Splenger com benzaldeído, catalisada por ácido, o que forneceu uma mistura de diastereoisômeros *cis/trans* da tetraidro- β -carbolina (**3**). O intermediário **3** foi oxidado, na presença de enxofre, em xileno, obtendo-se o composto 1-fenil-3-carbometóxi- β -carbolina (**4**). O composto **4** foi submetido a reação de substituição nucleofílica com etilenodiamina, obtendo-se o *N*-(2-aminoetil)-1-(fenilssubstituídos)- β -carbolina-3-carboxamida (**5**). Para a preparação dos α -aminofosfonatos (**8a-c** e **9d-e**) empregou-se a reação de Kabachnik-Fields *one-pot* entre o intermediário **5** e os respectivos aldeídos (**6**) e fosfitos (**7**) (**Esquema 2**), conforme descrito por Oliveira *et al.* (2016).



R¹: a) Ph b) 4-OMe c) 3-NO₂ d) 4-NO₂ e) 2-F

R²: But ; -CH₂Ph

8a-c: R² = But

9b-e: R² = -CH₂Ph

Esquema 2. Síntese dos híbridos β -carbolina-3-aminofosfonato.

A formação de (**8a**) foi confirmada pelas análises RMN ¹H e de ¹³C, através dos sinais de hidrogênios metilênicos do grupo aminoetil em δ_{H} 3,75 e 3,01, que correlacionam com os sinais em δ_{C} 38,5 (CH₂-1'') e δ_{C} 48,0 (CH₂-2''). Em

δ_H 4,26 observa-se um duplete, característico do grupo (N-CH-P), com J_{H-P} = 18,0 Hz, correlacionado ao carbono em δ_C 59,9 (C-P J_{C-P} = 151,5 Hz). Os sinais relativos aos substituintes butoxila (-OBu) do grupo butilfosfonato foram observados em δ_H 0,75-0,95/ δ_C 13,8(**CH**₃CH₂CH₂CH₂O); δ_H 1,27-1,72/ δ_C 18,8; 32,6 (CH₃**CH**₂CH₂CH₂O) e δ_H 3,96-4,08/ δ_C 65,5-67,3 (CH₃CH₂CH₂**CH**₂O). Os espectros de RMN de ¹H para os demais compostos obtidos apresentaram sinais concordantes com as estruturas dos aminofosfonatos propostos, principalmente, pelos dupletos do sistema (N-CH-P) na região de δ_H 3,98 a 4,99, com J_{H-P} na faixa de 19 a 22 Hz.

O composto **8a** foi avaliado *in vitro* frente as enzimas AChE e BuChE, e as percentagens de inibição destas foram determinadas para a concentração de 100 μ M. Este derivado não foi ativo frente a a AChE, mas apresentou atividade moderada para a enzima BuChE, com valor de IC₅₀ igual a 10,20 μ M.

Conclusões

O presente trabalho resultou na síntese dos derivados β -carbolínicos **8** e **9**, contendo grupos butil- ou benzilfosfonato e diferentes substituintes no anel benzênico da unidade α -aminofosfonato. A reação de Kabachnik-Fields mostrou-se um método simples e eficaz para a obtenção dos híbridos propostos. O composto **8a** apresentou atividade moderada para a enzima BuChE, com valor de IC₅₀ igual a 10,20 μ M.

Agradecimentos

CNPq, Fundação Araucária e UEM.

Referências

FORMAGIO, A.S.; 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) beta-carboline. **Bioorg. Med. Chem.**, 2008, v. 16, p. 9660-9667.

OLIVEIRA, A. R.; KATLA, R.; ROCHA, M. P. D.; ALBUQUERQUE, T. B.; SILVA, C. D. G.; KUPFER, V. L.; RINALDI, A. W.; DOMINGUES, N. L. C. Zinc Di(L-prolinate)-Mediated Synthesis of α -Aminophosphonates under Mild Conditions. **Synthesis**, 2016, v. 48, p. 4489-4494.

OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/>. Acesso: 20/08/2021

REN, Z. L.; ZHANG, J.; LI, H. D.; CHU, M. J.; ZHANG, L. S.; YAO, X. K.; XIA, Y.; HAI, X.; CAO, H. Q. Design, Synthesis and Biological Evaluation of α

30° Encontro Anual de Iniciação Científica
10° Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



11 e 12 de novembro de
2021

Aminophosphonate Derivatives Containing a Pyrazole Moiety. **Chem. Pharm. Bull.**, 2016, v. 64, p. 1755–1762.