

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA DE NOVOS HÍBRIDOS PIRAZOL-CHALCONA TRIFLUORMETILADOS

Julia Namy Araújo Futata (PIBIC/CNPq), Elaine Chamorro Reis (PG),  
Fernanda Andreia Rosa (Orientadora), e-mail: ra112261@uem.br

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

**Ciências Exatas e da Terra / Química / Química Orgânica**

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, heterociclos, pirazol-chalcona

### Resumo:

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência no mundo e uma das doenças mais comuns na população idosa. Uma das formas de tratamento mais aceitas para DA está relacionada ao aumento dos níveis de acetilcolina (ACh) e butirilcolina (BCh) por meio de inibidores de colinesterases (AChEI e BChEI). Assim, diversos estudos têm sido direcionados à busca por novos inibidores de AChE / BChE para o tratamento da DA. Nesse sentido, os compostos do tipo chalcona têm atraído considerável atenção, pois apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas que incluem atividade anticolinesterásica. Adicionalmente, o núcleo pirazol também tem recebido destaque em virtude da versatilidade de atividades biológicas que seus derivados apresentam, entre elas, ação anticolinesterásica. Dessa forma, considerando o perfil farmacológico dos derivados pirazólicos e de chalconas como inibidores colinesterásicos, torna-se evidente o interesse pela síntese de novos derivados híbridos pirazol-chalcona, como estratégia para o *design* de novos agentes ativos como possíveis candidatos a novos fármacos. Este estudo ainda foi motivado pela existência de metodologias desenvolvidas pelo grupo de pesquisa, Síntese de Heterociclos- SINTHET, para síntese de 4-formil-*N*-arilpirazóis trifluormetilados que são precursores ideais para síntese dos compostos de interesse.

### Introdução

A doença de Alzheimer (DA), a principal causa de demência no mundo, é uma das doenças mais comuns na população idosa; sendo caracterizada por perda de memória, comprometimento da linguagem e digressão da capacidade intelectual. Entre as hipóteses mais aceitas para origem da doença, está a diminuição dos níveis de acetilcolina (ACh) no hipocampo e no córtex. Como resultado, uma variedade de inibidores da acetilcolinesterase (AChEI) são comumente prescritos para o tratamento da

DA, sendo que os principais incluem: donepezila, rivastigmina e galantamina (Anand, 2014).

Outra forma de colinesterase presente no cérebro dos mamíferos é a butirilcolinesterase (BChE), cuja atividade aumenta quando há diminuição significativa da atividade da AChE. Logo, a atividade inibitória da BChE (BChEI) e a busca por novos inibidores de AChE / BChE são de grande interesse para o tratamento da DA.

Nesse sentido, determinados compostos têm atraído considerável atenção, pois apresentam um amplo espectro de atividades farmacológicas, entre elas o potencial inibitório da AChE e BChE. Este é o caso dos compostos do tipo chalcona, usualmente preparados pela condensação de Claisen-Schmidt, método simples e robusto, e do núcleo pirazólico, formado por um anel de cinco membros composto por três átomos de carbonos, e dois nitrogênios em posições adjacentes, (Liu, 2016). Cabe ainda destaque para o grupo trifluormetila (-CF<sub>3</sub>), que também tem sido considerado de grande interesse, já que a introdução de um ou mais átomos de flúor em compostos bioativos consistiria em mais uma estratégia para promoção das propriedades farmacológicas desses compostos, como uma consequência da influência do átomo em suas propriedades químicas e físicas, como exemplo, o aumento da lipofilicidade, (Uneyama, 2009).

## Materiais e métodos

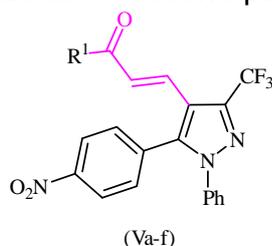
A rota de síntese dos compostos **I**, **II**, **III** e **IV** foi estabelecida com base em metodologias previamente descritas na literatura (Pianoski, 2020). Quanto à síntese dos novos híbridos pirazol-chalcona, a otimização foi realizada no presente trabalho (**Esquema 1**). A identificação e caracterização estrutural dos compostos sintetizados foi realizada por meio da espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

**Esquema 1.** Rota sintética para obtenção dos híbridos pirazol-chalcona **Va-f**.

## Resultados e Discussão

A rota sintética teve início com preparo do substrato  $\beta$ -enaminodiketona **III**, conforme procedimento descrito na literatura. A seguir, a síntese do núcleo pirazólico foi procedida com base em metodologia desenvolvida pelo grupo SINTHET- Síntese de Heterociclos, por meio de reação de ciclocondensação da  $\beta$ -enaminodiketona **III** com fenilidrazina, na presença do ativante de carbonilas  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . Enfim, a partir do precursor 4-formilpirazol trifluorometilado **IV** e de diferentes aril cetonas, foram realizados testes para obtenção dos pirazóis-chalcona **V**. Assim, foi observada a melhor condição reacional para síntese dos compostos alvo **V**, quando empregados 15 equivalentes de  $\text{KOH}$  em etanol: água (1:3), por 24 horas, a  $65^\circ\text{C}$ . Os híbridos chalcona-pirazol **Va-f** foram obtidos com rendimentos de 40-98% (**Tabela 1**).

**Tabela 1.** Rendimento dos híbridos chalcona-pirazol **Va-f**



Composto	R <sup>1</sup>	Tempo de Reação (h)	Rendimento* (%)
----------	----------------	---------------------	-----------------

<b>Va</b>	Ph	24	98
<b>Vb</b>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	95
<b>Vc</b>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	77
<b>Vd</b>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	78
<b>Ve</b>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	40
<b>Vf</b>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> S	48	50

\*Rendimentos dos produtos purificados por recristalização em EtOH.

Por fim, os compostos **Va**, **Vb** e **Ve** foram avaliados em relação ao seu potencial inibitório das enzimas AChE e BChE. Os resultados são apresentados na **Tabela 2**.

**Tabela 1-** Resultados de atividade anticolinesterásica dos compostos sintetizados **Va**, **Vb** e **Vc**.

Composto	IC <sub>50</sub> AChE (µM ± SD)	IC <sub>50</sub> BuChE (µM) *
<b>Va</b>	18,4 ± 2,7	> 35
<b>Vb</b>	17,6 ± 2,0	> 35
<b>Ve</b>	32,0 ± 1,4	> 35

\* Acima de 35 µM as amostras apresentaram baixa solubilidade nas condições do teste.

Murtaza e colaboradores (2019) ao avaliarem diversos derivados de chalcona para inibição da AChE, encontraram valores de IC<sub>50</sub> que variaram de 4,5 a 32,8 µM. Sendo que a menor concentração foi obtida quando o grupo NO<sub>2</sub> também estava presente na estrutura como substituinte do anel aromático. Portanto, os resultados do presente trabalho poderiam ser considerados promissores, ressaltando a necessidade de estudos que explorassem ainda mais a relação estrutura-atividade para os híbridos pirazol-chalcona.

## Conclusões

As β-enaminocetona **I** e β-enaminodicetona **III** foram obtidas com rendimentos moderados, entre 60 a 66%, enquanto que o precursor 4-formilpirazol trifluormetilado **IV** foi obtido com bom rendimento (86%). Os novos híbridos pirazol-chalcona **Va-f** foram sintetizados por meio de uma metodologia simples, com rendimentos que variaram de moderados à excelentes, entre 40 e 98%. A conclusão da atividade inibitória da AChE e BChE da série dos compostos **Va-f**, prevista no projeto, foi impossibilitada, pois devido a pandemia de COVID-19, não foi possível avaliar a atividade de todos os derivados chalcona-pirazol obtidos neste trabalho.

## Agradecimentos

CNPq, Universidade Estadual de Maringá.

## Referências

ANAND, R., Gill, K. D. & Mahdi, A. A. Therapeutics of Alzheimer's disease Past, present and future. **Neuropharmacology**. 76, 27–50 (2014).

LIU, H. et al. Design, synthesis and preliminary structure – activity relationship investigation of nitrogen-containing chalcone derivatives as acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors: a further study based on Flavokawain B Mannich base derivatives a. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem.** 31, 580–589 (2016).

UNEYAMA, K. & Sasaki, K. in **Fluorinated heterocyclic compounds: Synthesis, chemistry, and applications** (ed. Petrov, V. A.) 533 (A John Wiley & Sons, 2009).

PIANOSKI, K. E. et al. 1,2-Addition to trifluoromethylated  $\beta$ -enamino diketones: regioselective synthesis of trifluoromethyl-containing azomethine pyrazoles and isoxazoles. **Org. Biomol. Chem.** 18, 2524–2537 (2020).

MURTAZA, S. et al. Synthesis and Evaluation of Chalcone and its Derivatives as Potential Anticholinergic Agents. **Lett. Drug Des Discov.** 16, 322-332 (2019).