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

Ana Clara Oliveira Abido (PIBIC/CNPq), Elaine Chamorro Reis (coorientadora) (PG)
Fernanda Andreia Rosa (Orientadora), e-mail: farosa@uem.br.

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

Química~~Ciências exatas e da terra- Química:~~ Síntese orgânica

Palavras-chave: atividade anticolinesterásica, doença de alzheimer, chalcona.

Resumo:

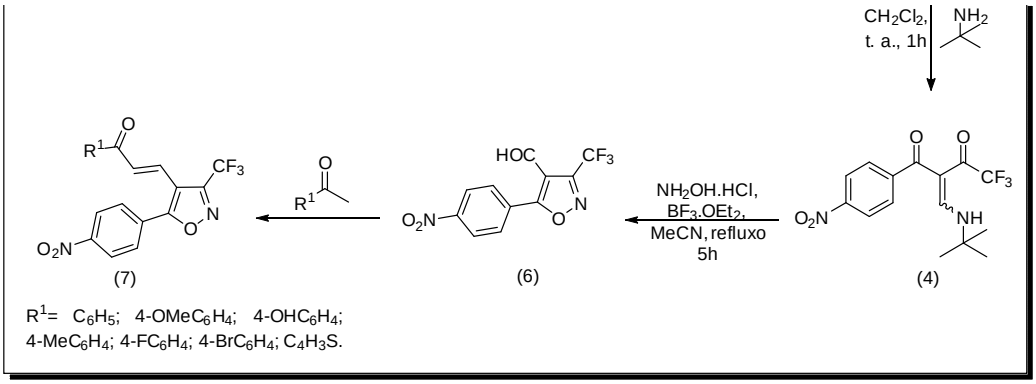
A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo crônico e progressivo, sendo a maior responsável pelos casos de demência em todo o mundo. Dado a complexidade da DA, ainda não há um tratamento capaz de reverter completamente os impactos dessa doença. Entretanto, estudos apontam que inibidores de colinesterases (ChEIs) atuam na regularização da sinalização neural, e possuem potencial para retardar a piora clínica de pacientes com DA. Desse modo, a síntese de novos compostos ChEIs é de grande interesse para o tratamento da DA. Tendo em vista, o perfil farmacológico dos derivados isoxazólicos e de chalconas como inibidores colinesterásicos, torna-se evidente o interesse pela síntese de novos derivados híbridos isoxazol-chalcona, como via estratégica para o design de possíveis candidatos a novos fármacos. Assim, o objetivo deste projeto consistiu na síntese e na avaliação da atividade anticolinesterásica de novos híbridos isoxazol-chalcona trifluormetilados. A rota de síntese proposta foi estabelecida com base em metodologias descritas na literatura. Os precursores foram obtidos com ótimos rendimentos (70 a 95%). Contudo os testes para síntese dos novos híbridos foram sem sucesso. Portanto, não foi possível avaliar a atividade anticolinesterásica dos compostos de interesse.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo crônico e progressivo, sendo a maior responsável pelos casos de demência em todo o mundo. Dado a complexidade da DA não há consenso em sua causa, bem como não há um tratamento capaz de reverter completamente os danos causados por essa doença. Estudos apontam que pacientes com quadro clínico avançado possuem uma diminuição significativa nos níveis de acetilcolina (ACh) e butirilcolina (BCh), o que seria ocasionado pelo aumento de atividade das colinesterases (AChEI e BChEI). Nesse contexto, inibidores de colinesterase (ChEIs), atuam na regularização da sinalização neural, e consequentemente, possuem potencial para retardar a piora clínica de pacientes com DA (Anand R, Gill K. D.; Mahdi A. A. 2014). Desse modo, a

síntese de novos compostos ChEIs é de grande interesse para o tratamento da DA. Tendo em vista o perfil farmacológico do aza-heterociclo isoxazol e dos derivados de chalconas, como inibidores colinesterásicos, torna-se evidente o interesse pela síntese de novos derivados híbridos isoxazol-chalcona, a fim de promover o sinergismo, bem como aumentar o potencial da atividade biológica. Assim, o objetivo deste projeto consistiu na síntese de novos híbridos isoxazol-chalcona trifluormetilados e a avaliação de sua atividade anticolinesterásica. Além disso, o grupo de pesquisa Síntese de Heterociclos (SINTHET) apresenta um *know-how* de metodologias para síntese dos precursores ideais para os híbridos de interesse (**Esquema 1**).

Esquema 1. Rota de síntese proposta para os novos híbridos isoxazol-chalcona trifluormetilados



Fonte: o autor

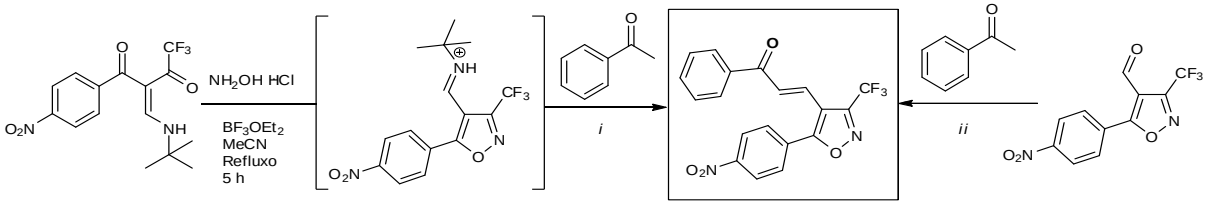
Materiais e Métodos

O plano de trabalho foi conduzido conforme a rota de síntese proposta para os compostos de interesse. Os precursores *β*-enaminocetona (**2**), *β*-enaminodicetona (**3**) e (**4**), bem como 4-formil-isoxazol (**6**) foram preparados de acordo com metodologias previamente descritas na literatura (Rosa *et al*., 2000; Pianoski *et al*., 2020).

Resultados e Discussão

Os precursores **2**, **4** e **6** foram obtidos com bons rendimentos que variaram de 70 a 95%. A seguir, a partir do 4-formil isozaxol (**6**) foram realizados testes para obtenção dos híbridos isoxazol-chalcona (**7**) (**Tabela 1**).

Tabela 1- Testes para síntese dos híbridos isoxazol- chalcona



(4) (5) (7) (6)

Entr.	Precursor	Solvente	Temp.	Tempo	Aditivos	Conversão[b] (%)	Produto
1[a]	**4**	EtOH/H_2O	t.a.	24 h	KOH	0	**5**
2[a]	4	EtOH/H_2O	Refluxo	24 h	KOH	0	-
3	4	MeCN	t.a.	24 h	KOH	0	**5**
4	6	EtOH/H_2O	t.a.	24 h	KOH	0	**6**
5	6	EtOH/H_2O	Refluxo	24 h	KOH	0	-
6	6	EtOH, atm inerte	Refluxo	24 h	Na(s) (8eq.)	0	-
7	6	EtOH/H_2O	Refluxo	24 h	2 eq. p-TSA	0	-
8	6	AcOH	Refluxo	24 h	-	0	6
9	6	AcOH	Refluxo	48 h	-	0	6
10	6	EtOH	Refluxo	24 h	2 eq. p-TSA	90	7 + 6
11	6	EtOH	Refluxo	48 h	2 eq. p-TSA	90	7 + 6
12	6	EtOH	Refluxo	96 h	2 eq. p-TSA	0	6
13	6	EtOH	Refluxo	48 h	4 eq. p-TSA	0	6
14	6	EtOH	Refluxo	96 h	10%M $AlCl_3$	0	-
15	6	EtOH	Refluxo	7 dias	1 eq. $AlCl_3$	0	-
16	6	CH_3CN	Refluxo	24 h	2 eq. CF_3COOH	0	6
17[c]	6	EtOH	Refluxo	96h	2 eq. Ácido p-toluenossulfônico 1,2 eq. Fenilidrazina	0	-

[a] Adição lenta da mistura de KOH e acetofenona (1.2 equiv.) em EtOH/H_2O durante 15 min.
[b] Refere-se a conversão do precursor formil isoxazol no híbrido isoxazol-chalcona, e foi estabelecida com base nos sinais observados no espectros de RMN de ^{1}H.
[c] Adição inicial de ácido p-toluenossulfônico (2 eq.), após 48h adição de fenilidrazina (1,2 eq.).

Todos os testes foram acompanhados por CCD e tiveram seus produtos finais avaliados por espectroscopia de RMN de ^{1}H, porém, em nenhum deles foram observados os sinais característicos do produto desejado.

No caso das entradas 10 e 11: Além dos sinais do formil isoxazol **6**, foi observado um dupleto em 7,71 ppm (*J*= 15,97) de integral aproximadamente igual a 1, que indicaria a formação do produto. A fim de caracterizar esse produto, este foi submetido a etapa de purificação (por coluna cromatográfica). Porém, com base no espetro de RMN de ^{1}H pós coluna, foi constatado por meio da persistência dos sinais do formil isoxazol **6** que não houve separação do produto desejado.

O teste da entrada 17 foi realizado com a finalidade de investigar uma possível abertura do anel isoxazólico, contudo o perfil do espectro de RMN de ^{1}H do produto obtido não permitiu uma conclusão a esse respeito.

Por fim, a bolsista acompanhou os ensaios de atividade anticolinesterásica de diversos compostos sintéticos, que foram obtidos e avaliados pela coorientadora deste projeto.

Conclusões

Os blocos precursores *β*-enaminocetona, *β*-enamino dicetonas e 4-formil isoxazol foram obtidos com ótimos rendimentos (de 70 a 95%). A partir dos precursores foram realizados diversos testes para síntese dos novos híbridos isoxazol-chalcona trifluormetilados, contudo sem sucesso. Portanto, não foi possível avaliar a atividade anticolinesterásica dos compostos de interesse. Ainda assim, a bolsista teve oportunidade de aprendizado acerca da metodologia de avaliação do potencial ChEI de compostos sintéticos.

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Maringá que possibilitou a realização do projeto, assim como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) pelo apoio financeiro. À orientadora Dra. Fernanda Andreia Rosa, coorientadora Ma. Elaine Chamorro Reis e membros do grupo de pesquisa Síntese de Heterociclos (SINTHET), pelo auxílio durante o desenvolvimento da pesquisa.

Referências

Anand R, Gill K. D., Mahdi A. A. **Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future**. Neuropharmacology. (2014).

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

Rosa, F. A. *et al.* **N- and C-Acylation in β- Enamino Ketones: Structural Effects on Regiocontrol**. *Synlett* **20,** 3165–3171 (2007).

S Schneider L. **A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease**. Dialogues Clin Neurosci. (2000).