

SÍNTESE E ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA DE DERIVADOS β -CARBOLÍNICOS CONTENDO O NÚCELO AMINOPIRIMIDINA

João Otavio Rodrigues Pereira (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Débora Laís Gonçalves (PG),
Débora Cristina Baldoqui (Coorientador), Maria Helena Sarragiotto (Orientador). E-
mail: mhsarragiotto@uem.br

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

Química/Química Orgânica

Palavras-chave: β -carbolina; pirimidina; síntese orgânica.

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa multifatorial que provoca a perda progressiva da memória e prejudica a função cognitiva, impactando de maneira significativa a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Embora ainda não exista uma cura para a DA, há tratamentos disponíveis que podem auxiliar na melhoria dos sintomas. Os inibidores colinesterásicos estão entre os medicamentos usados atualmente, tendo como alvo as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), que causam hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Compostos β -carbolínicos têm demonstrado uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo atividade anticolinesterásica. Em estudos recentes conduzidos pelo nosso grupo, foram sintetizados híbridos de β -carbolina-1,3,5-triazina, que exibiram potente atividade contra as enzimas AChE e BuChE. Dando continuidade a essa linha de pesquisa, neste trabalho propusemos a síntese, caracterização e avaliação da atividade anticolinesterásica de uma série de derivados β -carbolínicos, contendo o grupo aminopirimidina na posição-3 do núcleo β -carbolina.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem multifatorial neurodegenerativa que afeta a capacidade cognitiva, causando perda da memória, o que compromete a qualidade de vida das pessoas (Larson, Kukull, Katzman, 1992). Dentre as hipóteses propostas para explicar a patogênese da DA, destaca-se a hipótese colinérgica, a qual está associada aos níveis do neurotransmissor ACh, cuja diminuição é causada pela hidrólise da acetilcolina, catalisada pelas enzimas colinesterases AChE e BuChE, resultando na formação de colina (Chol) e ácido acético (AcOH). Uma estratégia desenvolvida para retardar a progressão da DA envolve o uso de inibidores de AChE e BuChE, os quais restauram os níveis sinápticos de ACh no cérebro.

A atividade anticolinesterásica dos compostos β -carbolínicos é bem relatada na literatura e já foi demonstrada em trabalhos do nosso grupo de pesquisa. Híbridos β -carbolina-1,3,5-triazina sintetizados por Baréa *et al.* (2022) apresentaram inibição seletiva da enzima BuChE, exibindo valores de IC₅₀ na faixa de 0.98 a 18.82 μ M.

Outra classe de compostos com potencial biológico significativo consiste nos derivados pirimidínicos, como descrito em estudos de Ahmad *et al.* (2016). Em virtude dos resultados promissores obtidos por nosso grupo, das atividades descritas para pirimidinas, além da necessidade da descoberta de novos potenciais inibidores colinesterásicos, neste trabalho propusemos a síntese de compostos β -carbolínicos contendo o grupo aminopirimidina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Instrumentação

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro de RMN Bruker, modelo AVANCE III HD 300 MHz, frequência do núcleo ^1H a 300 MHz, utilizando-se DMSO- d_6 ou CDCl_3 , como solventes, e o 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 sob radiação ultravioleta (256/366 nm).

Síntese dos intermediários 5a-b e dos derivados 6a-b

Preparação das N-(2-aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamidas (**5a-b**): uma solução das 3-carbometóxi- β -carbolinas **4a** (1 mmol) ou **4b** (1 mmol), em 1 mL de etilenodiamina, foi mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente. Após este período, a solução foi tratada com água destilada em banho de gelo. O precipitado formado foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada.

Síntese dos híbridos β -carbolina-6-cloropirimidina (**6a-b**): uma solução dos intermediários **5a** (1,5 mmol) ou **5b** (1,5 mmol) em etanol (10 mL) foi adicionada gota a gota em uma solução de 4,6-dicloropirimidina (1,5 mmol) e DIPEA (1,5 mmol) em etanol (10 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, em refluxo, por 6 horas para **5a** e 24 horas para **5b**. Após o período reacional, a reação foi tratada com água destilada e filtrada a vácuo.

Reação da mistura de 6b e 7b com benzilamina

A mistura contendo **6b** e **7b** (1mmol) foi submetida a reação com a benzilamina (2,0 mmol), DIPEA (5 mmol) e butanol (15 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação, em refluxo por 48 horas. Após o período reacional, a mistura reacional foi tratada com água destilada e filtrada a vácuo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos derivados β -carbolínico-6-aminopirimidinas foi proposta a partir da reação do intermediário **5** com 4,6-dicloropirimidina comercial, seguido da reação de **6** com diferentes aminas (**Figura 1**).

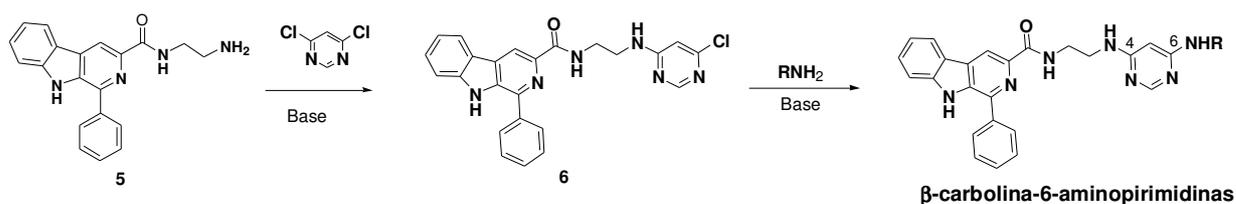


Figura 1. Rota sintética para a síntese das β -carbolina-aminopirimidinas propostas.

Para síntese dos intermediários **5a-b** foi utilizado o procedimento empregado por nosso grupo (Formagio *et al.*, 2008), a partir da condensação do triptofano metil éster com aldeídos aromáticos, seguida da reação das 3-carbometóxi- β -carbolicinas (**4**) com etilenodiamina. A rota sintética está apresentada na **Figura 2**.

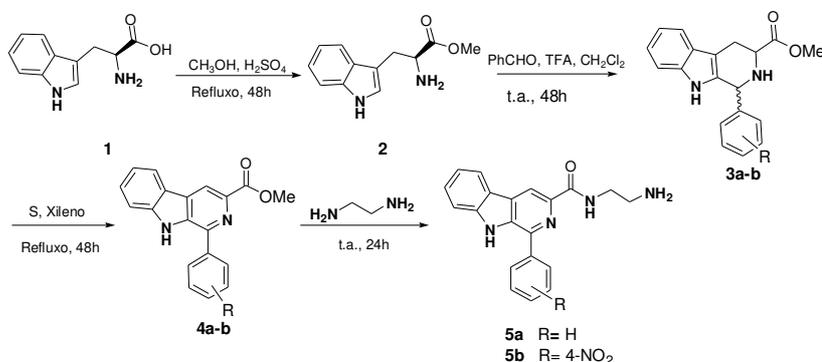


Figura 2. Rota sintética para preparação dos intermediários **5a-b**.

Para a síntese das β -carbolina-6-cloropirimidina (**6a**), o intermediário **5a** foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica aromática com 4,6-dicloropirimidina comercial, em meio básico, usando etanol como solvente, sob diferentes condições tais como: temperatura ambiente e refluxo, diferentes tempos reacionais, uso de trietilamina ou diisopropiletilamina (DIPEA) como base, além de variação do número de equivalentes dos reagentes e bases. Em todas as condições experimentais ocorreu a formação do produto desejado, a β -carbolina-6-cloropirimidina (**6a**), juntamente com um produto dissustituído (**7a**), devido a substituição dos dois átomos de cloro da pirimidina (**Figura 3**). A melhor condição reacional foi a que uma solução do intermediário **5a**, em etanol, foi adicionada gota a gota à uma solução de 4,6-dicloropirimidina e DIPEA em etanol, sob refluxo, por 6 horas, fornecendo os produtos **6a** e **7a** em uma proporção 0,4:1, respectivamente. A formação dos produtos foi confirmada pela análise do espectro de RMN ¹H, o qual apresentou os sinais do núcleo pirimidínico em δ_H 6.79 (s, 1H, H-5'') e δ_H 8.21 (s, 2H, H-2'') para o produto **6a**, enquanto que para o produto **7a** os sinais foram observados em δ_H 6.52 (s, 1H, H-5'') e δ_H 8.21 (s, 2H, H-2''). Os sinais em δ_H 8,83 (s, H-4), δ_H 8,41 (d, H-5), δ_H 8,13 (d, H-2' H-6'), δ_H 7,32 (ddd, H-6), δ_H 7,35-7,72 (m, H-7, H-8, H-3', H-4', H-5'), e o δ_H 8,86 e 11,85 (s, 9-NH) foram atribuídos ao núcleo β -carbólico.

Visando obter o produto monossustituído, em maior proporção, o intermediário **5b**, contendo o grupo 4-nitrofenil no C-1, foi submetido à reação com a 4,6-dicloropirimidina, o que resultou na formação dos produtos monossustituído (**6b**) e dissustituído (**7b**) em uma proporção de 0,9:1, respectivamente, evidenciado pelos sinais do núcleo pirimidínico em δ_H 6.80 (d, 1H, H-5) e δ_H 8.21 (s, 2H, H-2) para **6b**, e δ_H 6.50 (s, 1H, H-5) e δ_H 8.21 (s, 2H, H-2) para o produto dissustituído **7b**.

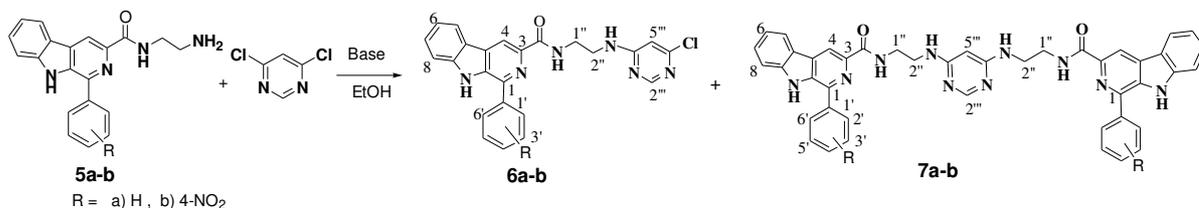


Figura 3. Reação de formação dos compostos **6a-b** e **7a-b**.

A mistura contendo os compostos **6b** e **7b** foi submetida à reação com benzilamina (2,0 mmol), DIPEA (5 mmol) e butanol (15 mL), sob refluxo por 48 horas. A reação forneceu uma mistura de produtos, conforme observado pela análise do espectro de RMN 1H . Para a confirmação da formação do produto esperado, a β -carbolina-6-benzilaminopirimidina, será necessária a purificação do produto bruto da reação.

CONCLUSÕES

No presente trabalho foram sintetizados os intermediários N-(2-aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamidas (**5a-b**) a partir da condensação do triptofano metil éster com aldeídos aromáticos, seguida da reação das 3-carbometóxi- β -carbolicinas (**4**) com etilenodiamina. A reação de **5a-b** com 4,6-dicloropirimidina forneceu as β -carbolina-6-cloropirimidinas (**6a-b**), juntamente com os produtos de substituição dos dois átomos de cloro da 4,6-dicloropirimidina pela β -carbolina.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária e UEM

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. *et al.*, Rational design and synthesis of dihydropyrimidine based dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. **Bioorg. Chem.**, v. 69, p. 91–101, 2016.
- BARÉA, P. *et al.*, Anticholinesterase activity of β -carboline-1,3,5-triazine hybrids. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 58, p. e19958-67, 2022.
- FORMAGIO, A.S. *et al.*, 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) β -carboline. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, p. 9660, 2008.

LARSON, E. B. *et al.*, Cognitive Impairment: Dementia and Alzheimer's Disease. **Annu. Rev. Public Health**, v. 13, p. 431, 1992.