

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS β -CARBOLINA-CLOROPIRIMIDINA COMO POTENCIAIS AGENTES ANTICOLINESTERÁSICOS

Samira Dib Perez de Paula Silva (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

Compostos β -carbolínicos apresentam uma ampla variedade de atividades biológicas, incluindo a atividade anticolinesterásica frente às enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Inibidores colinesterásicos são utilizados clinicamente para minimizar o progresso da doença de Alzheimer (DA), uma doença multifatorial neurodegenerativa que leva a perda progressiva da memória e compromete a capacidade cognitiva, influenciando significativamente na qualidade de vida das pessoas. Estudos anteriores de nosso grupo de pesquisa demonstraram a atividades anticolinesterásica de derivados β -carbolínicos frente às enzimas AChE e BuChE. Além de compostos β -carbolínicos, o núcleo pirimidínico está presente em uma variedade de compostos com atividade anticolinesterásica. Em continuidade aos nossos estudos, com o objetivo de obter compostos com potencial atividade anticolinesterásica, neste trabalho realizamos a síntese de uma série derivados β -carbolínicos contendo os grupos fenilssubstituído na posição-1 e o núcleo pirimidina na posição-3 do núcleo β -carbolina. Os derivados obtidos foram caracterizados com base na análise de seus dados espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa multifatorial caracterizada pela perda progressiva da memória e pelo comprometimento cognitivo, o que reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Dentre as hipóteses propostas para explicar sua patogênese, destaca-se a colinérgica, associada à diminuição dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh), cuja hidrólise em colina e ácido acético é catalisada pelas enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE) (COLOVIC et al., 2013). Os fármacos aprovados para o tratamento, como donepezila, rivastigmina e galantamina promovem apenas melhora sintomática e apresentam eficácia limitada frente à progressão da doença. Devido a necessidade da descoberta de novos medicamentos que sejam mais eficazes para o tratamento da DA, várias classes de compostos têm sido exploradas, dentre elas, os compostos β -carbolínicos. Estudos

anteriores de nosso grupo de pesquisa demonstraram a atividades anticolinesterásica de derivados β -carbolínicos frente às enzimas AChE e BuChE (BARÉA et al., 2022; BARÉA et al., 2023). Além de β -carbolinas, pirimidinas também exibem potencial biológico, incluindo atividade anticolinesterásica (BOUALIA et al., 2019), o que torna a hibridação molecular entre esses núcleos uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos inibidores colinesterásicos.

Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar uma série de derivados β -carbolínicos contendo o grupo fenilssubstituído na posição-1 e o núcleo pirimidina na posição-3 do núcleo β -carbolina, visando avaliar seu potencial como agentes anticolinesterásicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Instrumentação

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos no espectrômetro de Bruker, modelo AVANCE III HD 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-e e 6a-e

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

Preparação das carboidrazidas (**6a-e**): uma solução das 3-carbometóxi- β -carbolinas **4a-e** (1 mmol) em etanol (5 mL) foi submetida à reação com hidrazina hidratada 50 % (20 equivalentes). A mistura foi mantida sob refluxo por 48 horas. Ao término da reação, a solução foi resfriada em banho de gelo, e o precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com etanol.

Síntese das β -carbolina-cloropirimidinas (7a-e e 8a-e)

A uma solução dos intermediários (**5a-e**) ou (**6a-e**) (1 mol) em butanol (3 mL) foi adicionado 4,6-dicloropirimidina (2 equivalentes) e N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (1,5 equivalentes). A reação foi mantida sob refluxo por tempos variados, entre 10 horas a 26 horas. Ao término da reação, a solução foi resfriada em banho de gelo, e o precipitado formado foi filtrado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética para a preparação das β -carbolina-cloropirimidinas **7a-e** e **8a-e** está apresentada na **Figura 1**. Os intermediários **5a-e** e **6a-e** foram obtidos conforme procedimento previamente descrito por nosso grupo (FORMAGIO et al., 2008), a partir da condensação do *L*-triptofano metil éster com diferentes aldeídos aromáticos, oxidação das tetraidro- β -carbolinas (**3a-e**), seguida da reação das 3-carbometóxi- β -carbolinas (**4a-e**) com etilenodiamina e hidrazina hidratada.

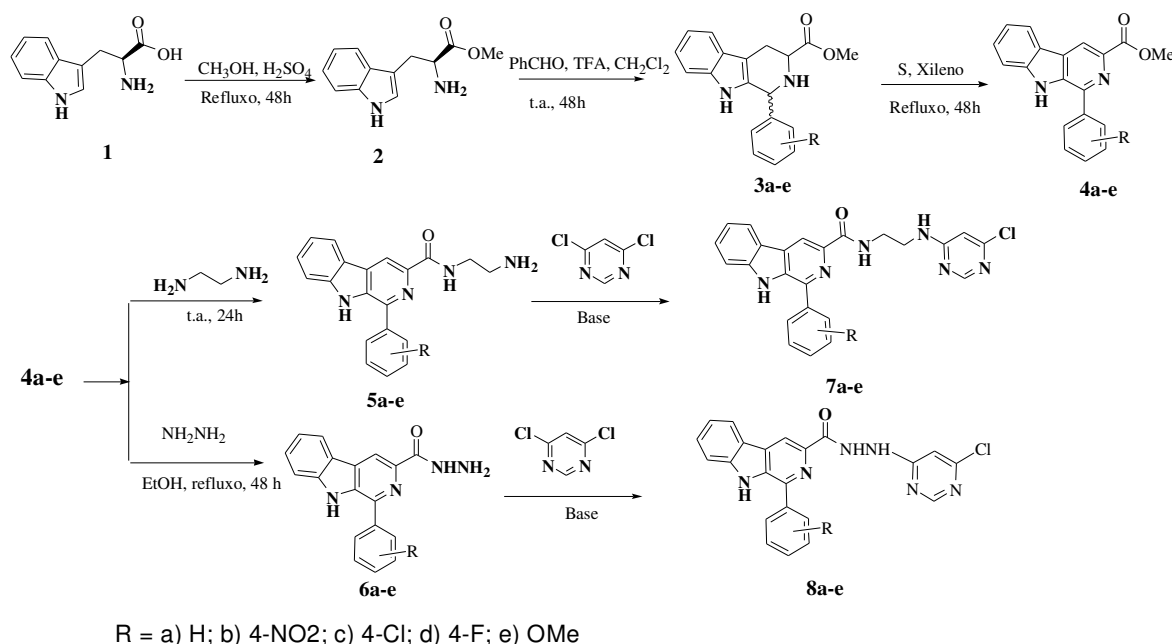


Figura 1. Rota sintética para preparação das β -carbolina-cloropirimidinas **7a-e** e **8a-e**.

Para a síntese das β -carbolina-cloropirimidinas **7a-e** e **8a-e**, os intermediários **5a-e** e **6a-e** foram submetidos a reações de substituição nucleofílica aromática com 4,6-dicloropirimidina sob diferentes condições, tais como trietilamina ou *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base, etanol ou butanol como solvente, além de diferentes tempos reacionais, temperaturas e proporções molares. A condição mais eficiente foi aquela onde utilizou-se butanol, 2 equivalentes de 4,6-dicloropirimidina e 1,5 equivalente de DIPEA, sob refluxo, a qual forneceu as β -carbolina-cloropirimidinas em rendimentos de 40% a 65%. A formação dos produtos foi confirmada com base nos dados de RMN de ¹H e ¹³C. Para o derivado **7a**, os sinais δ_H 6.50/ δ_C 104,3 (H-5/C-5) e δ_H 8,21/ δ_C 157,5 (H-2/C-2) confirmaram a presença do núcleo pirimidínico. Os sinais na região de δ_H 7,30 a 8,82 e δ_H 11,83 foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos e ao NH indólico, respectivamente, do núcleo β -carbolínico. No caso de **8a**, os sinais do núcleo pirimidínico foram observados em δ_H 6,53/ δ_C 101,0 (H-5/C-5) e δ_H 8,38/ δ_C 158,8 (H-2/C-2). Os sinais em δ_H 11,93 (NH indólico), δ_H 8,86 (H-4), δ_H 7,30 a 8,47 (H-aromáticos) e na região de δ_C 113,2 a 142,0 (C-aromáticos) correspondem ao núcleo β -carbolínico. Os demais derivados apresentaram dados espectroscópicos em regiões similares a **7a** e **8a**, os quais

foram consistentes com os esperados para os compostos sintetizados.

CONCLUSÕES

No presente trabalho foram sintetizados derivados β -carbolina-cloropirimidina, contendo os espaçadores N-(aminoetil)-formamida (**7**) e carboidrazida (**8**), entre os núcleos β -carbolina e pirimidina, a partir da reação das N-(2-aminoetil)- β -carbolina-3-carboxamidas (**5**) e β -carbolina-3-carboxamidas (**6**) com 4,6-dicloropirimidina. Os derivados obtidos foram caracterizados com base em seus dados de RMN uni- e bidimensionais. Os resultados indicaram que a rota sintética e condições utilizadas foram eficientes, fornecendo derivados β -carbolina-cloropirimidina como proposto no trabalho.

AGRADECIMENTOS

CNPq, Fundação Araucária, DQI e UEM

REFERÊNCIAS

- BOUALIA, I.; DERABLI, C.; BOULCINA, R.; BENSOUICI, C.; YILDIRIM, M.; BIRINCI Y, ARZU.; MOKRANI, EL. H.; DEBACHE, A. Synthesis, molecular docking studies, and biological evaluation of novel alkyl bis(4-amino-5-cyanopyrimidine) derivatives. **Arch. Pharm. Chem.**, v. 352, n. 11, p. 1900027, 2019.
- BARÉA, P.; BARBOSA, V. A.; YAMAZAKI, D. A. D. S.; GOMES, C. M. B.; NOVELLO, C. R.; COSTA, W. F. D.; GAUZE, G. F.; SARRAGIOTTO, M. H. Anticholinesterase activity of β -carboline-1, 3, 5-triazine hybrids. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v. 58, p. e19958, 2022.
- BARÉA, P.; DOS SANTOS YAMAZAKI, D. A.; SOUZA LIMA, D.; SEIXAS, F. A. V.; COSTA, W. F.; DE FREITAS GAUZE, G.; SARRAGIOTTO, M. H. Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of β -carboline derivatives as cholinesterase inhibitors. **J. Mol. Struct.**, v. 1273, p. 134291, 2023.
- COLOVIĆ, M.B.; KRSTIĆ, D.Z.; LAZAREVIĆ-PAŠTI, T.D.; BONDŽIĆ, A.M.; VASIĆ, V.M.; Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. **Curr. Neuropharmacol.**, v. 11, p. 315-335, 2013.
- 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) β -carboline. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, p. 9660-9667, 2008.