

Síntese de híbridos tacrina-lofina, compostos com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer

João Paulo Bizarro Lopes** (IC), Jessé Sobieski da Costa (PG), Marco Antonio Ceschi* (PQ)

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9500, Campus do Vale, 91501-970,

*mceschi@iq.ufrgs.br, **joapaulobl_chespirito@ibest.com.br

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), para a qual ainda não há um tratamento eficaz, é uma doença neurodegenerativa que se manifesta progressivamente no organismo, acarretando perda progressiva e irreversível das funções cerebrais. Apesar da natureza multifatorial desta doença, as estratégias terapêuticas atuais para o tratamento sintomático da DA baseiam-se primariamente na restauração do nível de acetilcolina, um neurotransmissor decisivo no desempenho cognitivo. Neste sentido, a estratégia ou terapia colinérgica tem como alvo principal restaurar o nível da acetilcolina pela inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), responsáveis pela degradação da acetilcolina.

A Tacrina (1) foi o primeiro fármaco aprovado como inibidor de colinesterases (ChEs) pela FDA (*Food and Drug Administration* – dos Estados Unidos) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA). (Figura 1). É conhecido da literatura que compostos diméricos, como o *bis-tacrina* (2), possuem maior atividade inibitória por interagir com os dois sítios ativos das ChEs.¹

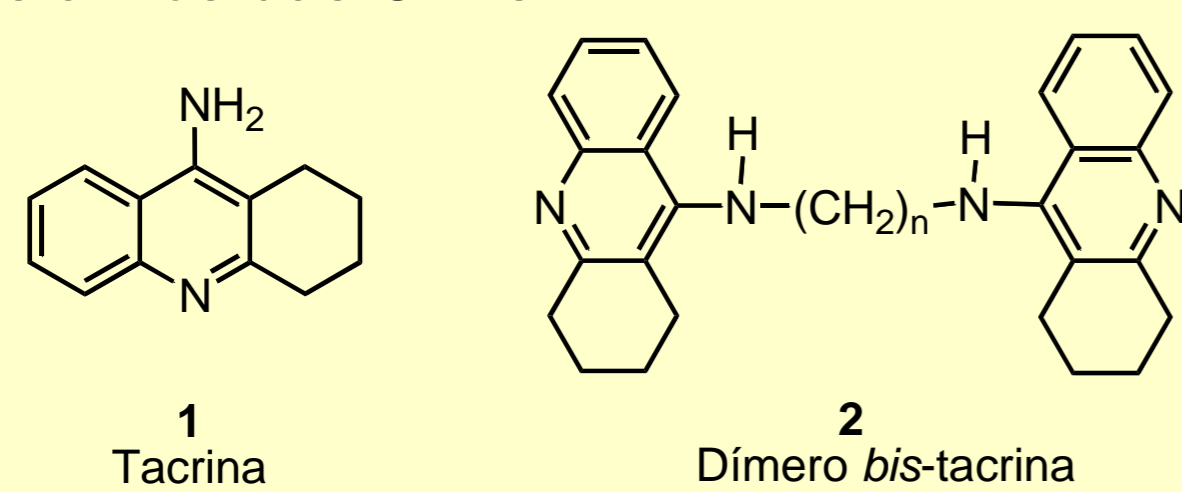


Figura 1: Tacrina e dímero *bis-tacrina*.

Nosso grupo de pesquisa está envolvido na síntese de inibidores de colinesterases (ChEs) como potenciais fármacos para a DA.^{2, 3} Como parte de nossos estudos direcionados para a síntese e a avaliação biológica de compostos com atividade inibitória de ChEs, descrevemos aqui a síntese de uma nova série de híbridos tacrina-lofina ligados por uma cadeia alquílica. (Figura 2)

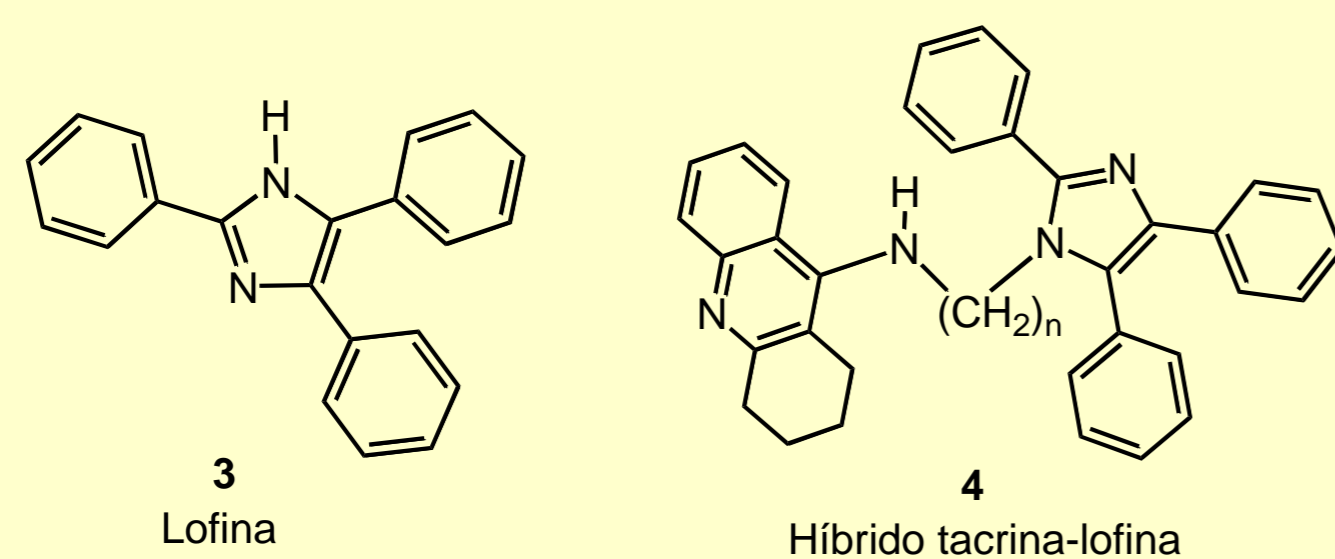
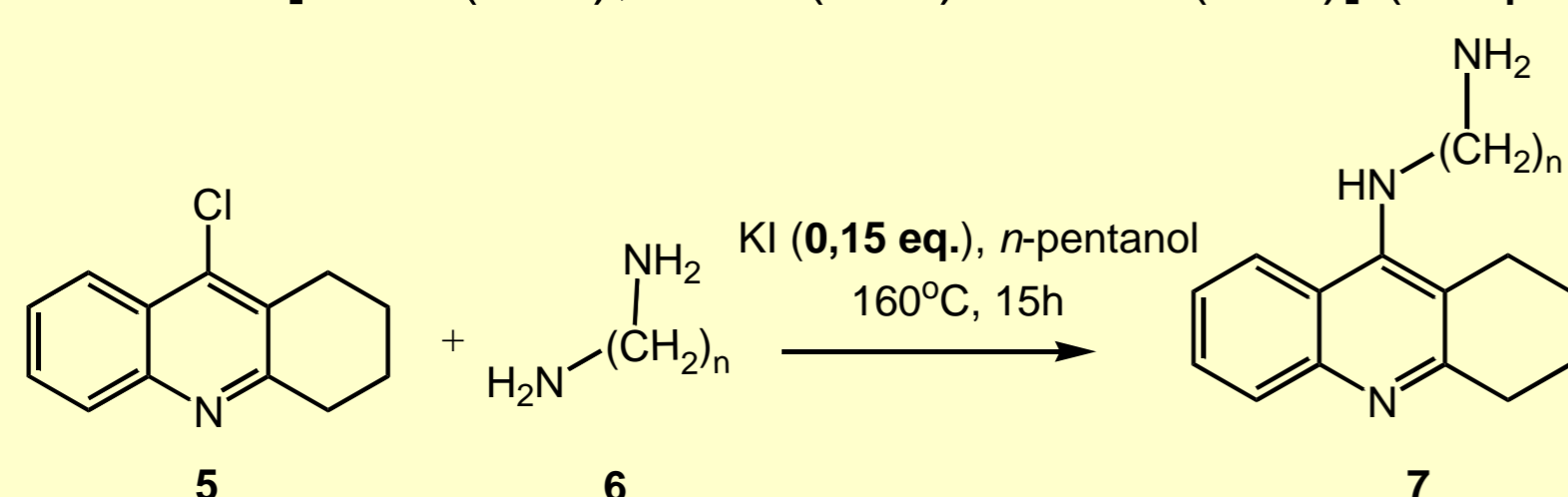


Figura 2: Lofina e híbridos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os intermediários 7 são precursores chave para a síntese dos híbridos tacrina-lofina e são preparados a partir da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (5) e 1,(n)-alcanodiamina (6).⁴ As reações foram feitas na presença de iodeto de potássio como catalisador e *n*-pentanol anidro como solvente. Os produtos foram obtidos com bom rendimentos [90% (n=6), 87% (n=7) e 95% (n=8)] (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese da amina intermediária.

A reação *one-pot* tetracomponente entre 7, benzila (8), aldeídos 9 e acetato de amônio (NH₄OAc) ocorre na presença de ácidos de Lewis e leva a formação dos híbridos 4a-k. A Tabela 1 mostra a avaliação das diferentes atividades catalíticas dos ácidos de Lewis para síntese dos híbridos tacrina-lofina. (Esquema 2)

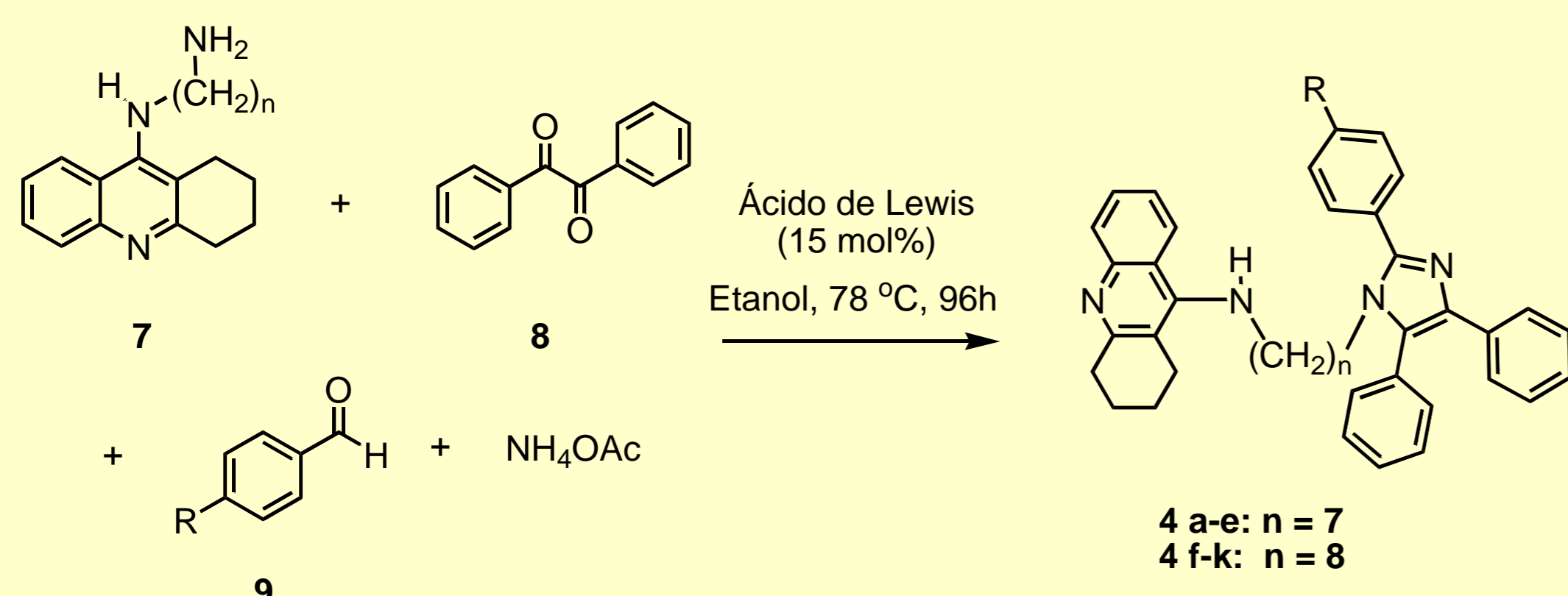


Tabela 1: Avaliação catalítica dos ácidos de Lewis.

| Entrada | Catalisador ^b | Rendimento ^c (%) |
|---------|---------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | FeCl ₃ | 45,8 |
| 2 | SnCl ₂ · 2H ₂ O | 40,4 |
| 3 | AlCl ₃ | 44,0 |
| 4 | InCl ₃ | 55,0 |
| 5 | BF ₃ · Et ₂ O | 32,5 |

^a Composto 4f: n = 8 e R = H; ^b 15 mol%; ^c Após purificação por cromatografia em coluna.

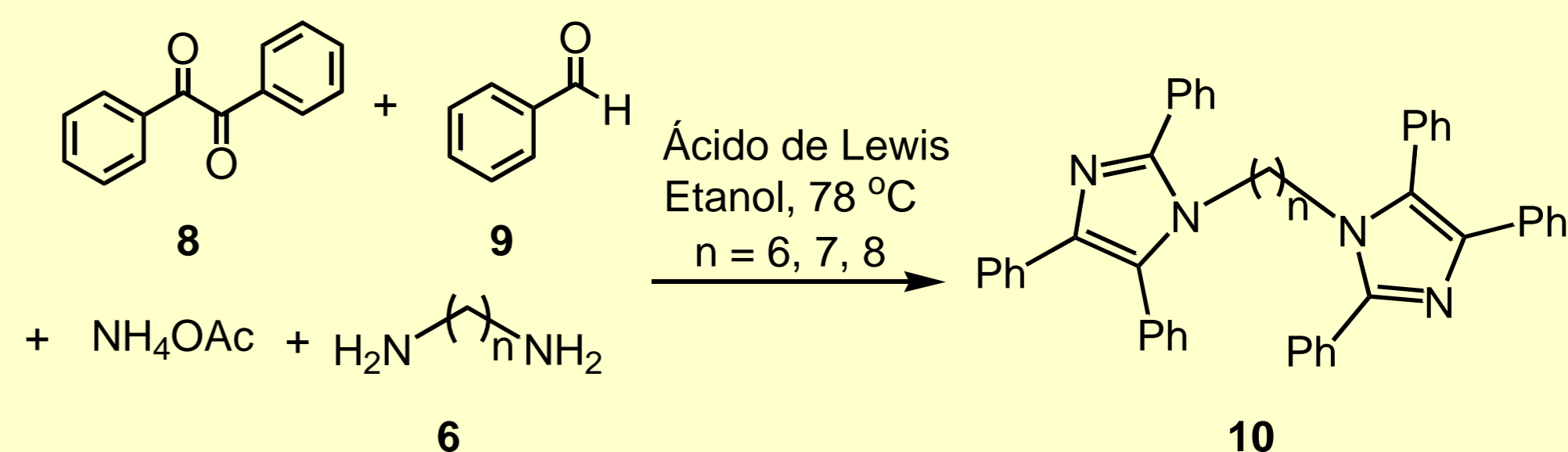
Uma série de novos compostos, híbridos tacrina-lofina, foi sintetizada com objetivo de avaliar a influência de diferentes grupos substituintes na atividade biológica. Neste trabalho a seleção dos compostos foi feita pela mudança do aldeído de partida. O melhor rendimento obtido nesta série de compostos foi utilizando o 4-metóxi-benzaldeído (Tabela 2).

Tabela 2: Síntese dos híbridos tacrina-lofina.^a

| Entrada | R | n | Rendimento ^b (%) |
|---------|---------------------------|---|-----------------------------|
| 1 | H | 7 | 4a – 54 |
| 2 | <i>p</i> -Cl | 7 | 4b – 33 |
| 3 | <i>p</i> -F | 7 | 4c – 52 |
| 4 | <i>p</i> -CN | 7 | 4d – 53 |
| 5 | <i>p</i> -OMe | 7 | 4e – 44 |
| 6 | H | 8 | 4f – 55 |
| 7 | <i>p</i> -Cl | 8 | 4g – 57 |
| 8 | <i>p</i> -F | 8 | 4h – 41 |
| 9 | <i>p</i> -NO ₂ | 8 | 4i – 39 |
| 10 | <i>p</i> -CN | 8 | 4j – 33 |
| 11 | <i>p</i> -OMe | 8 | 4k – 74 |

^a Catalisador: cloreto de índio 15% mol; ^b Após purificação por coluna cromatográfica.

A reação tetracomponente também foi usada para a síntese dos dímeros *bis-lofina* (10). Este composto é importante como um referencial comparativo da atividade biológica com os compostos tacrina-lofina e *bis-tacrina*.



Esquema 3: Síntese tetracomponente do *bis-lofina*.

Tabela 3. Síntese do *bis-lofina* 10 usando diferente ácidos de Lewis.

| Entrada | n | Catalisador ^a | Tempo (h) | Rendimento ^b (%) |
|---------|---|--------------------------|-----------|-----------------------------|
| 1 | 6 | InCl ₃ | 4 | 29,9 |
| 2 | 7 | FeCl ₃ | 24 | 25,9 |
| 3 | 8 | FeCl ₃ | 4 | 37,2 |
| 4 | 8 | InCl ₃ | 4 | 36,7 |

^a Quantidade de catalisador : 10% mol; ^b Após purificação por coluna cromatográfica.

CONCLUSÕES

Neste trabalho foram obtidos novos híbridos tacrina-lofina e análogos *bis-lofina* via reação *one-pot* tetracomponente. Observou-se maior rendimento para a reação utilizando-se cloreto de índio (InCl₃) como catalisador. As amostras foram encaminhadas para a avaliação do potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE).

AGRADECIMENTOS



Colaborações – Avaliação Biológica
Instituto de Biociências - UFRGS
Paula Lunardi (PG);
Carlos A. S. Gonçalves (PQ)

REFERÊNCIAS

- Kozurkova, M.; Hamulakova, S.; Gasova, Z.; Paulikova, H.; Kristian, P.; *Pharmaceuticals* **2011**, *4*, 382.
- Pisoni, D. S., da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.
- da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
- Huang, Z.; Luo, W.; Li Y.; Huang, S.; Tan, J.; Ou, T.; Li, D.; Gu, L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 763.