

# Síntese de dímeros contendo os núcleos 2-hidroxifenilbenzoxazol e 2-hidroxifenilbenzotiazol com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer.

Ana Júlia Soares (IC)\*\*, 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, \*\*soares.anaj@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa progressiva em que há a perda irreversível das funções cerebrais. O principal método de tratamento usado atualmente é a restauração dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) pela utilização de fármacos que inibem as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), responsáveis pela hidrólise do mesmo.<sup>1</sup>

Pang e colaboradores realizaram a síntese de compostos do tipo bis(n)tacrina e observaram que estes compostos apresentaram maior eficiência na inibição das enzimas colinesterases (ChEs). O composto bis(7)tacrina (Figura 1) foi o que obteve melhores resultados.<sup>2</sup> O composto bis(8)lofina (Figura 1), sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa, apresentou o melhor resultado para a inibição da AChE na série de 5 dímeros.<sup>3</sup>

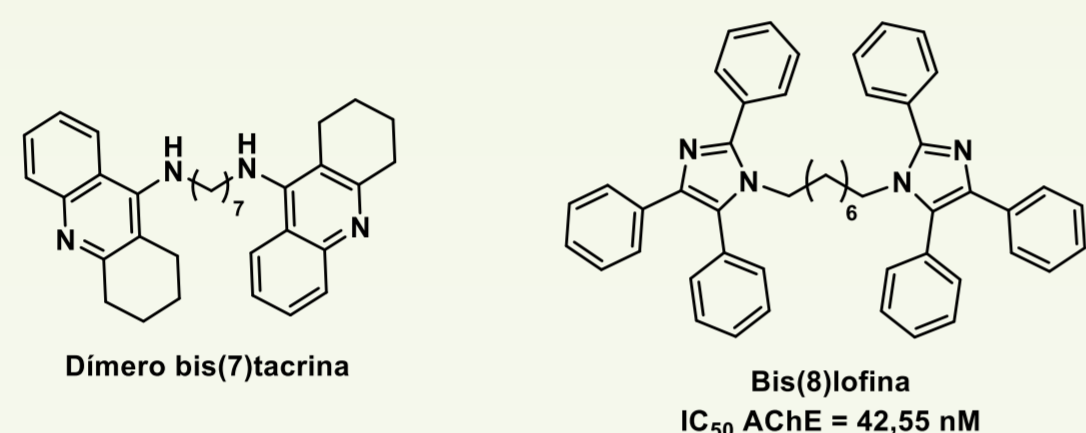


Figura 1: Dímero bis(7)tacrina e dímero bis(8)lofina.

A partir dos estudos de Pang, compostos contendo núcleos farmacológicos separados por uma cadeia alquílica estão sendo sintetizados e testados como inibidores das ChEs, buscando interagir com o sítio catalítico ativo (CAS) e o sítio aniônico periférico (PAS) das enzimas para que haja maior eficácia da restauração dos níveis de acetilcolina. Devido ao caráter multifatorial da DA, é de interesse que esses fármacos apresentem caráter "multifatorial", ou seja, que eles possam interagir simultaneamente com os diferentes fatores da doença.<sup>3,4</sup>

O núcleo benzazol têm inúmeras aplicações biológicas devido às suas propriedades antifúngicas, antibactericidas e antioxidantes. Além disso, existem estudos que usam derivados do benzazol como agentes de imageamento no estudo da DA, já que estes compostos tem a habilidade de interagir com fibrilas do peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ). Ainda, outros derivados do benzazol apresentaram uma capacidade de inibição da agregação peptídica e papéis neuroprotetores.<sup>5,6</sup> Dessa forma, os derivados do benzazol, 2-hidroxifenilbenzoxazol e o 2-hidroxifenilbenzotiazol (Figura 2) são núcleo promissores para síntese de composto inibidores das ChEs. Neste trabalho foram sintetizados homo e heterodímeros contendo os núcleos derivados do benzazol, separados por uma cadeia espaçadora de metilenos.

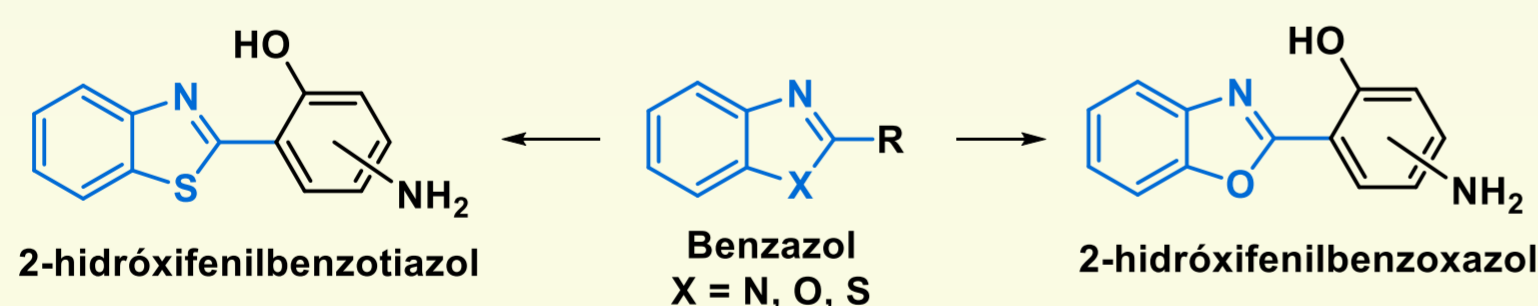
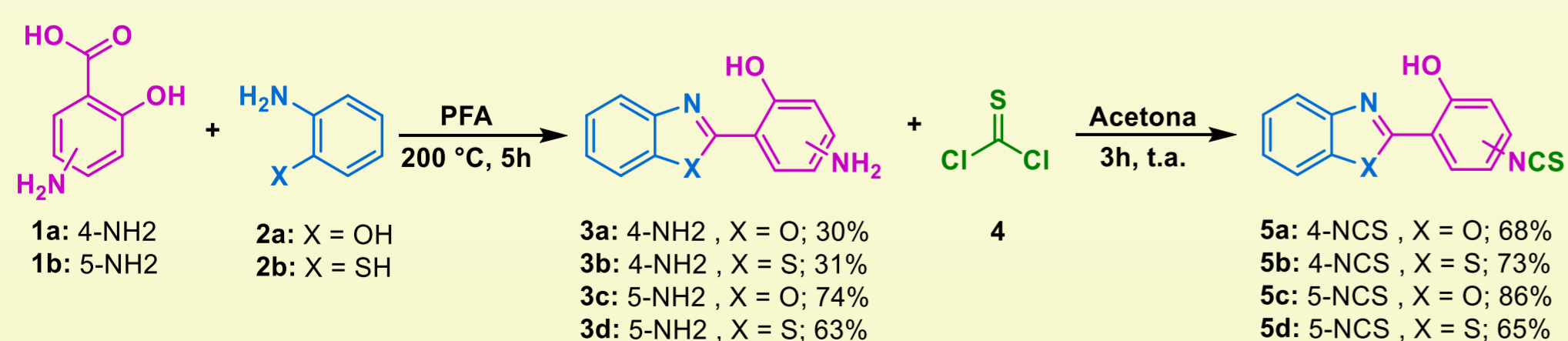


Figura 2: Núcleo benzazol e derivados 2-hidroxifenilbenzoxazol e o 2-hidroxifenilbenzotiazol.

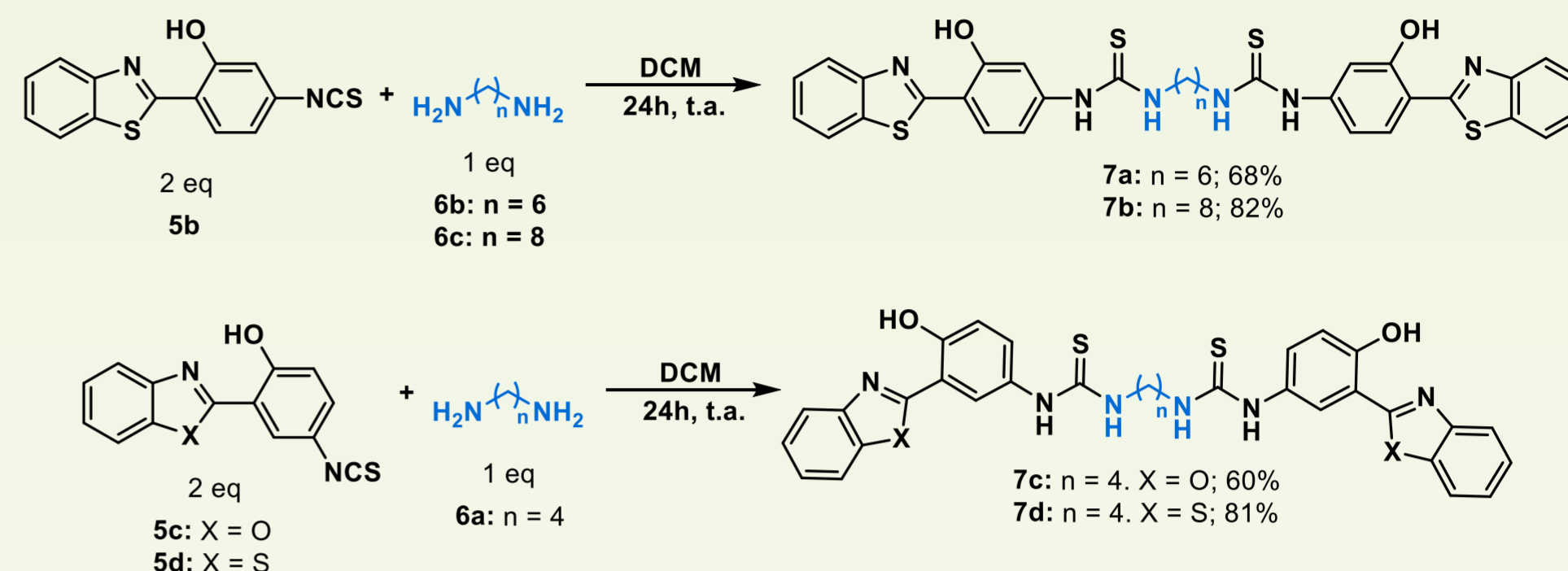
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos dímeros se inicia pela preparação dos compostos amino(2-hidroxifenil)benzazóis (**3a-d**), a partir da reação de condensação entre ácidos aminosalicílicos (**1a-b**) com o 2-aminofenol (**2a**) ou o 2-aminotiofenol (**2b**), seguida pela obtenção dos intermediários isotiocianato(2-hidroxifenil)benzazóis (**5a-d**) através da reação com tiofosfênio (**4**, Esquema 1).



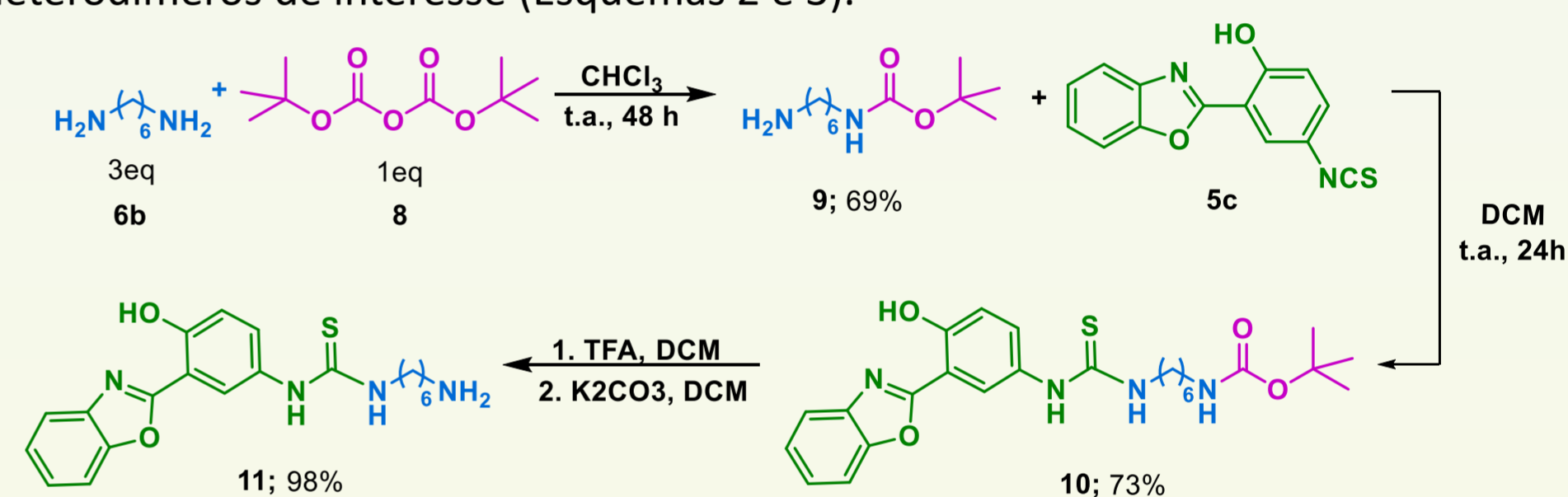
Esquema 1: Rota sintética para obtenção dos intermediários isotiocianato(2-hidroxifenil)benzazóis.

Os homodímeros bis(n)2-hidroxifenilbenzoxazol (**7a-b**) e bis(n)2-hidroxifenilbenzotiazol (**7c-d**) são obtidos pela reação entre 2 equivalentes do intermediário isotiocianato(2-hidroxifenil)benzazol (**5a-d**) com 1 equivalente da 1, n-alcanodiamina (**6a-c**, Esquema 2) em DCM à temperatura ambiente por 24 h.

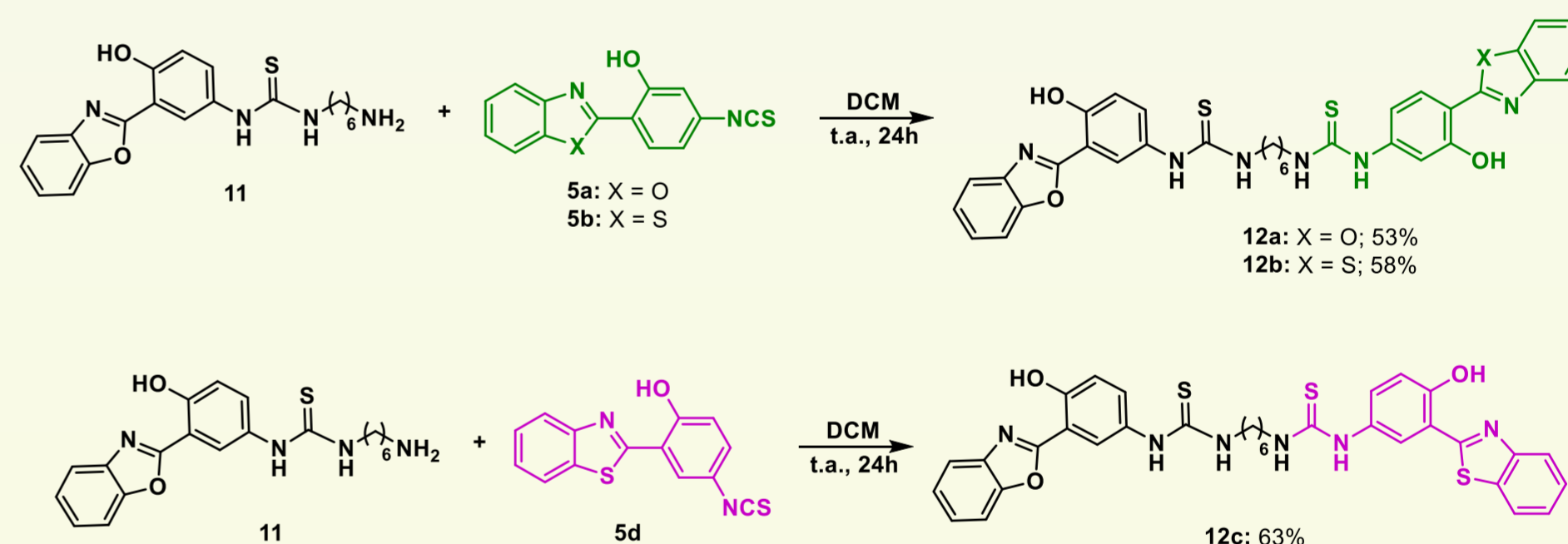


Esquema 2: Síntese dos homodímeros bis(n)2-hidroxifenilbenzazol.

Os heterodímeros são obtidos em 4 etapas. Inicialmente é realizada a proteção da 1,6-hexanodiamina (**6b**) com o dicarbonato de di-terc-butila (BOC<sub>2</sub>O, **8**), seguido da reação com o 2-(5-isotiocianato-2-hidroxifenil)benzoxazol (**5c**) e posterior desproteção para obtenção do intermediário N-alquilaminobenzoxazol (**11**). Após, a reação deste intermediário com os isotiocianato(2-hidroxifenil)benzazóis (**5a-b, d**) resulta nos heterodímeros de interesse (Esquemas 2 e 3).



Esquema 2: Preparação dos intermediários N-alquilaminobenzoxazol.



Esquema 3: Síntese dos heterodímeros bis(6)2-hidroxifenilbenzazol.

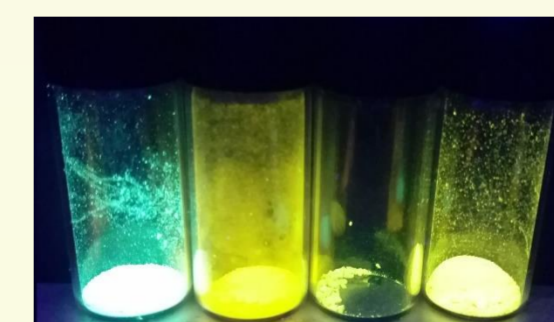


Figura 3: Fluorescência dos compostos **7c**, **7d**, **12a** e **12c**, respectivamente.

## CONCLUSÃO

Foram sintetizados sete dímeros bis(n)benzazol, sendo quatro destes homodímeros e três heterodímeros com cadeia espaçadora de 4, 6 e 8 metilenos. Os rendimentos variaram entre 53 - 63%. Todos os híbridos foram purificados por centrifugação e devidamente caracterizados através de RMN de hidrogênio e carbono.

Será realizada a análise desses compostos quanto à inibição das ChEs, em parceria com o Laboratório de Bioquímica de Proteínas e Peptídeos na Fundação Oswaldo Cruz - IOC (FioCruz), no Rio de Janeiro.

## AGRADECIMENTOS



## REFERÊNCIAS

1. Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *362*, 329-344.
2. Pang, Y. P.; et. al. *Brimijoin, S. J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646-23649.
3. Da Costa, J. S.; et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556-563.
4. Ceschi, M. A.; et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 758-772.
5. Keri, R.S.; et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4559-4569.
6. Noël, S.; et. al. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7747-7762.