



UFRRJ



PROPPG
Pro-Reitoria de Pesquisa
e Inovação
UFRRJ



RAIC 21/22
IX Reunião Anual de
Iniciação Científica

RAIDTEC 21/22
III Reunião Anual de Iniciação em
Desenvolvimento Tecnológico
e Inovação

Nossas Cientistas:

*mulheres e ciência no Brasil,
ontem e hoje*



1. Carolina Maria de Jesus
2. Bertha Lutz
3. Maria Conceição
4. Lélia Gonzales
5. Mayana Zatz
6. Sonia Guimarães

SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVAS 3-(1,2,3-TRIAZOL)- NAH-CUMARINAS PLANEJADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

IX Reunião Anual de Iniciação Científica da UFRRJ (RAIC 2021/2022) e III Reunião Anual de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (RAIDTEC 2021/2022) - UFRRJ, 0ª edição, de 15/05/2023 a 19/05/2023
ISBN dos Anais: 978-65-5465-041-0

MACIEL; Daniela Duarte ¹, NADUR; Nathalia Fonseca ², KÜMMERLE; Arthur Eugen ³

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. A DA é a principal causa de declínio cognitivo em adultos, sobretudo idosos, representando mais da metade dos casos de demência. O uso de compostos híbridos com potencial inibidor para mais de um alvo, como a enzima acetilcolinesterase (AChE), agregação β -amiloide e GSK-3 β vem sendo apontado como de grande valia para o tratamento da DA devido a possibilidade de inibir simultaneamente alvos que contribuem para a instalação e manutenção da doença. Desta forma, o objetivo deste trabalho é a síntese e a avaliação farmacológica das novas cumarinas-triazolicas, planejadas como inibidores competitivos e seletivos das colinesterases e de eventos fibrilares, e anti-neuroinflamatórios como possíveis agentes úteis no tratamento sintomático e modificadores de processos envolvidos na DA. A etapa sintética inicia-se pela síntese da 7-hidroxicumarina através de uma condensação de Pechmann, com rendimento de 70%. Posteriormente, realizou-se uma reação de *O*-alquilação com uma série de dibrometos com diferentes tamanhos de cadeia (2 e 3 carbonos) em meio básico. O rendimento obtido após processo de purificação em coluna cromatográfica foi de 46 e 54%, respectivamente. Em seguida foi realizado a bromação da posição 3 do núcleo cumarínico via reação de bromação em meio ácido, com rendimentos de 87 e 93%. Na etapa seguinte foi realizada a reação de acoplamento cruzado de Sonogashira para a obtenção do composto 7-(bromoalcoxi)-3-((trimetilsilil)etenil)-cumarina, que após purificação em coluna cromatográfica apresentou rendimentos de 54 e 62%. O alcino-TMS obtido foi então submetido a uma reação de desproteção com rendimentos de 76 e 94%. Paralelamente, a azido-acetato de etila foi obtida através da reação de substituição nucleofílica entre o bromoacetato de etila e o nucleófilo azida de sódio, com rendimento de 96%. A reação de ciclização 1,3-dipolar

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, danielamaciel@ufrj.com

² Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, nathaliafn18@gmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, akummerle@hotmail.com

conhecida como “*click-chemistry*” entre os alcinos e a azida, para a formação do heterociclo 1,2,3-triazol, está em fase de testes. A síntese dos compostos planejados está sendo executada de forma satisfatória e todos os compostos obtidos foram caracterizados estruturalmente através de análises de RMN ¹H e ¹³C. As perspectivas sintéticas consistem nas reações para obtenção da *N*-acilidrazona, para assim se obter os compostos híbridos 7-alcoxi-amino-3-triazol-NAH-cumarinas planejados, além de submetê-las a testes farmacológicos para avaliar a atividade dos compostos quanto à inibição das colinesterases e possivelmente sobre a agregação β-amiloide. Ademais, serão realizadas avaliações em modelos teóricos de permeabilidade ao sistema nervoso central e de interação com os biorreceptores alvos por modelagem molecular.

PALAVRAS-CHAVE: Cumarina, triazol, *N*-acilidrazona, Acetilcolinesterase, neuroinflamatórios, Doença de Alzheimer

¹ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, danielamaciel@ufrj.com

² Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, nathaliafn18@gmail.com

³ Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, akummerle@hotmail.com