

Síntese de diésteres de quinolinas visando o tratamento da Doença de Alzheimer

Eliel S. T. Santos (IC)¹, Christiane Mapheu Nogueira* (PQ)¹

¹ Universidade Federal do Espírito Santo - Campus São Mateus

Resumo: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa que afeta cerca de 1,2 milhão de pessoas no Brasil, principalmente indivíduos acima de 60 anos. Os principais fármacos licenciados para o tratamento da DA são os inibidores da acetilcolinesterase, como a tacrina e a rivastigmina. As estruturas desses compostos têm sido exploradas como modelo no desenvolvimento de análogos bioativos. Nesse contexto, descobriu-se que o uso de espaçadores metilênicos unindo duas unidades de tacrina possibilita uma dupla interação do composto com a enzima, ligando-se simultaneamente ao sítio ativo catalítico e ao sítio aniônico periférico, o que potencializa a inibição enzimática. Considerando que a terapêutica atual da DA se baseia no aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, este trabalho propôs a síntese de quatro diésteres derivados de quinolina com espaçadores metilênicos, empregando o método de esterificação de Steglich, a fim de obter novos compostos com potencial atividade inibitória frente às colinesterases. A síntese foi realizada por meio da reação entre diácidos e hidróxi-quinolinas, utilizando diciclohexilcarbodiimida como reagente de acoplamento e 4-dimetilaminopiridina como catalisador. Os rendimentos variaram entre 26% e 33%, originando produtos que poderão ser posteriormente avaliados em ensaios de inibição da acetilcolinesterase.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Rivastigmina, Esterificação de Steglich, Inibição enzimática, Acetilcolinesterase.

Introdução

À medida que a população idosa aumenta, ocorre um crescimento significativo da incidência de doenças crônicas incapacitantes, principalmente o Alzheimer. A doença de Alzheimer é caracterizada pelo distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. A doença avançada é caracterizada pela perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas, nomear pessoas e objetos. Além das alterações psíquicas e comportamentais, ela também é responsável por um grande desgaste para os cuidadores (Breijyeh, Karaman; Livingston et al., 2020; Forlenza, 2005).

Apesar dos avanços recentes, a real etiologia da DA continua desconhecida, sem existir ainda um tratamento curativo. Os inibidores das colinesterases são os principais fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer. Seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE) (Forlenza, 2005; Haake et al., 2020).

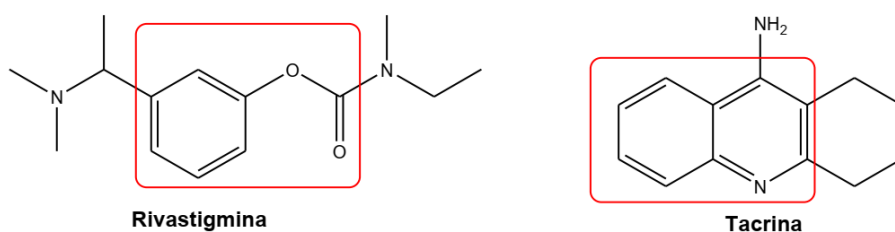
PANG e colaboradores (1996) descobriram através de estudos computacionais, que espaçadores metilênicos unindo duas unidades de tacrina permitiam uma dupla interação do

composto com a enzima AChE, permitindo a ligação da molécula simultaneamente ao sítio ativo catalítico (CAS) e ao sítio aniônico periférico (PAS). Com isso sintetizaram uma série de compostos da bis-tacrina com espaçadores metilênicos. Dentre esses, a bis-(7)-tacrina foi 1.500 vezes mais potente frente à AChE do que a tacrina. Após essa descoberta, vários exemplos de inibidores da colinesterase homo- ou hetero-diméricos ligados por uma cadeia metilênica apareceram na literatura (Velloso, Nogueira, Araújo, 2020).

Dentre os fármacos comerciais, apenas a tacrina e a rivastigmina inibem concomitantemente a AChE e a BuChE, capacidade que pode representar ganhos significativos na terapêutica da doença (Haake et al., 2020). Apesar da utilização da tacrina ser restrita devido ao seu alto risco de hepatotoxicidade, o seu núcleo quinolínico apresenta uma ampla gama de atividades farmacológicas, incluindo a inibição das enzimas colinesterases. Evidências recentes mostram que muitos derivados quinolínicos podem inibir significativamente tanto a AChE quanto a BuChE (Brum et al., 2019; Alzahrani et al., 2024).

Considerando que a terapia farmacológica da Doença de Alzheimer é predominantemente baseada no uso dos inibidores das colinesterases, o presente trabalho propõe a síntese de diésteres de quinolina com espaçadores metilênicos, devido a semelhança estrutural com a rivastigmina e a tacrina (Figura 1).

Figura 1 - Rivastigmina e a tacrina



Fonte: Produção do próprio autor

Metodologia

Para a obtenção dos produtos desejados, foi realizada a reação de esterificação de Steglich, que utiliza a 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador, a diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamento e o clorofórmio como solvente. Os diácidos utilizados foram o ácido adípico e o ácido pimélico, que reagiram separadamente com a 5-hidroxiquinolina e a 8-hidroxiquinolina. A reação ocorreu em temperatura ambiente.

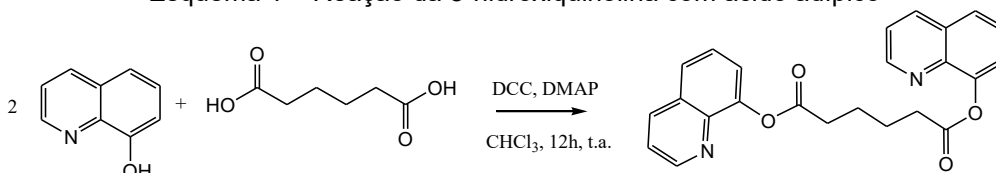
A reação foi realizada em um balão de fundo redondo de 50 mL, onde foi adicionado o diácido (2,0 mmol), DCC (4,4 mmol), DMAP (0,2 mmol) em 15 mL de clorofórmio. Os compostos no meio reacional foram mantidos sob agitação no agitador magnético por 30

minutos. Em seguida, foi acrescentado a hidroxiquinolina (4,0 mmol) no balão, mantendo o meio reacional a uma temperatura ambiente por 12 horas, sob agitação constante. Após o tempo estipulado, o conteúdo do balão foi filtrado, transferindo o líquido para um béquer. O béquer foi mantido em uma capela de exaustão até a evaporação completa do solvente e o produto obtido foi recristalizado em etanol.

Resultados e Discussão

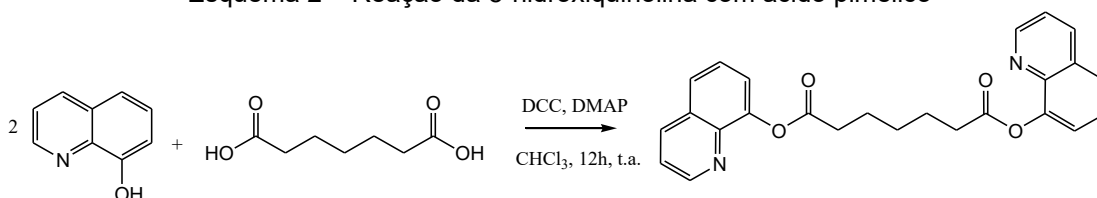
Nas reações foram obtidos os seguintes produtos: hexanodioato de diquinolin-8-ila (Esquema 1); heptanodioato de diquinolin-8-ila (Esquema 2); hexanodioato de diquinolin-5-ila (Esquema 3); heptanodioato de diquinolin-5-ila (Esquema 4). Os rendimentos das reações variaram entre 26% e 33%, conforme apresentado na Tabela 1, variação que pode estar relacionada ao vencimento e à pureza de alguns reagentes, bem como a perdas ocasionais durante as etapas de transferência do produto.

Esquema 1 – Reação da 8-hidroxiquinolina com ácido adípico



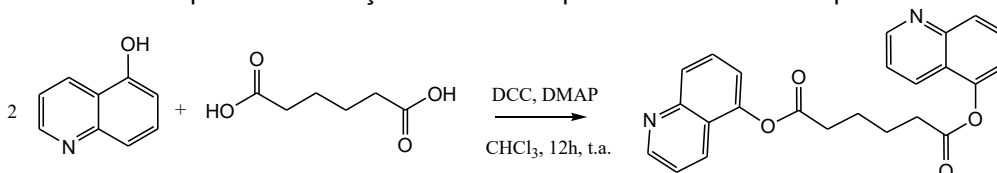
Fonte: Produção do próprio autor.

Esquema 2 – Reação da 8-hidroxiquinolina com ácido pimélico



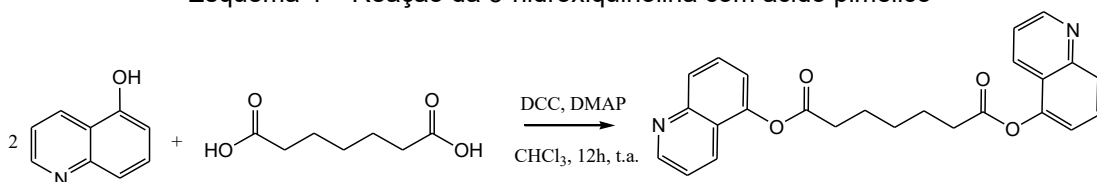
Fonte: Produção do próprio autor.

Esquema 3 – Reação da 5-hidroxiquinolina com ácido adípico



Fonte: Produção do próprio autor.

Esquema 4 – Reação da 5-hidroxiquinolina com ácido pimélico



Fonte: Produção do próprio autor.

Tabela 1 – Reação de esterificação de Steglich com quinolinas e ácidos (2:1)

Esquema	Quinolina	Ácido	Produto	Rend. (%)	Aspecto (sólido)	Faixa de fusão (°C)
1	8-hidroxiquinolina	Adípico	Hexanodioato de diquinolin-8-ila	26,21	Branco	63-73
2	8-hidroxiquinolina	Pimélico	Heptanodioato de diquinolin-8-ila	28,97	Branco	98-110
3	5-hidroxiquinolina	Adípico	Hexanodioato de diquinolin-5-ila	25,65	Branco esverdeado	165-185
4	5-hidroxiquinolina	Pimélico	Heptanodioato de diquinolin-5-ila	32,64	Branco acinzentado	95-103

Fonte: Produção do próprio autor.

Os produtos obtidos foram encaminhados para caracterização por RMN no espectrômetro Varian VNMRS de 11,75 Tesla no Laboratório Multiusuário de RMN da UFF. Após a caracterização, serão realizados ensaios *in vitro* de inibição da acetilcolinesterase utilizando o teste de Ellman, comparando a atividade inibitória com a da rivastigmina, fármaco aprovado para o tratamento da DA.

Considerações Finais

A síntese foi realizada conforme a proposta inicial, e os produtos obtidos ainda precisam ser investigados quanto à sua atividade de inibição da acetilcolinesterase, a fim de confirmar seu potencial terapêutico para a DA. Este trabalho representa o pontapé inicial no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para uma doença que impacta significativamente a vida de milhões de pessoas.

Agradecimentos

Agradeço à UFES pelo apoio, ao CNPq pela bolsa concedida e aos técnicos de laboratório, Flaviane e Jean, pelo grande apoio durante toda a etapa experimental.

Referências

ALZHRANI, Abdullah Y. et al. Synthesis, in vitro biological evaluation and in silico molecular docking study of hydroxy-quinoline based sulfonylhydrazide derivatives as potential acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors. **Journal of Molecular Structure**, [s.l.], v. 1306, n. 7, p. 137884, fev. 2024. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.137884.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020.

BRUM, Juliana de Oliveira C. et al. Synthesis of New Quinoline-Piperonal Hybrids as Potential Drugs against Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 20, n. 16, art. 3944, 14 ago. 2019. DOI: 10.3390/ijms20163944.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 137–148, mai. 2005.

HAAKE, A. et al. An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Drug Safety**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 147–157, 28 jan. 2020.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the lancet commission. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020.

PANG, Y.-P. et al. Highly Potent, Selective, and Low Cost Bis-tetrahydroaminacrine Inhibitors of Acetylcholinesterase. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 271, n. 39, p. 23646–23649, set. 1996.

VELLOSO, M. H. R.; NOGUEIRA, C. M.; ARAÚJO, D. P. Estudos de docking molecular da interação de Bispurinas com acetilcolinesterase para o tratamento da Doença de Alzheimer. **Health and Biosciences**, Espírito Santo, v. 1, n. 2, ago. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jqn/a/gQqYVTzykDtcSVtKvYDxWTP/>. Acesso em: 10 fev. 2025.