

Nova azo-*N*-acilhidrazona como protótipo de fármaco multi-alvo para o tratamento da doença de Alzheimer

Matheus G. R. Gomes^{1,2} (PG), Leandro L. da Silva² (PQ), Diego Paschoal¹ * (PQ), Andréa L. F. de Souza³ (PQ)

matheusgunargomes20@gmail.com, diegopaschoal01@gmail.com, andrealuzia@iq.ufrj.br

¹Núcleo de Química Teórica e Computacional de Macaé, Polo Ajuda, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus UFRJ-Macaé, Macaé, RJ, Brasil; ²Laboratório de Catálise e Síntese de Substâncias Bioativas, Polo Ajuda, Universidade Federal do Rio de Janeiro – Campus UFRJ-Macaé, Macaé, RJ, Brasil; ³Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, AChE, azo-*N*-acilhidrazona, modelagem molecular.

Introdução

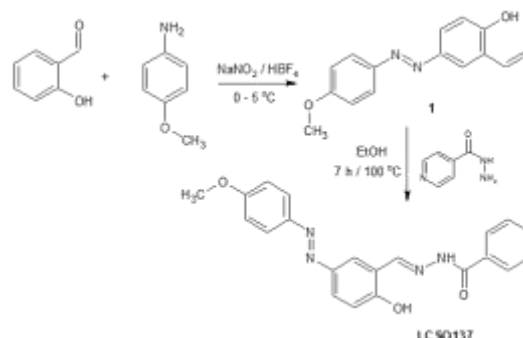
Existem atualmente cerca de 50 milhões de pessoas com demência, o que leva a perda gradativa das capacidades cognitivas, de acordo com a OMS. Estima-se que a doença de Alzheimer (DA) seja a principal causa de demência acometendo cerca de 60 a 70% dos portadores. A DA caracteriza-se histopatologicamente pelo surgimento de agregados do peptídeo β -amiloide e emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios, além de gliose tecidual. As acilhidrazonas são reconhecidas por apresentarem atividades anticâncer, atividade antioxidante, dentre outras². Assim, o objetivo do presente trabalho é a síntese, caracterização e modelagem molecular de uma nova azo-*N*-acilhidrazona como protótipo de fármaco multi-alvo para o tratamento da DA.

Resultados e Discussão

A síntese da nova azo-*N*-acilhidrazona (LCSO137) foi realizada em duas etapas de acordo com o Esquema 1. A síntese do intermediário (1) foi realizada empregando a clássica metodologia de diazotação, com formação de ácido nitroso *in situ* e temperaturas entre 0 - 5 °C, obtendo-se um sólido amarelo (P.F. 110 - 113 °C) com rendimento de 70%. A síntese da LCSO137 foi realizada através da condensação do intermediário 1 e isoniazida usando ácido acético glacial como catalisador em etanol sob refluxo por 7 horas. A reação forneceu um sólido amarelo (P.F. 246 - 249 °C) com 57% de rendimento. Os compostos foram caracterizados por espectrometria de massas de alta resolução, infravermelho, RMN ¹H e ¹³C e UV-vis.

Foram realizados cálculos de química quântica para a previsão da estrutura e auxílio na caracterização da azo-*N*-acilhidrazona. A geometria da molécula foi otimizada no nível B3LYP/def2-SVP/C-PCM (DMSO). Cálculos de frequência

harmônica foram realizados no mesmo nível para caracterizar a estrutura como ponto de mínimo na SEP e para analisar os modos normais de vibração. Previsões de RMN também foram realizadas no nível PWP/def2-TZVPP/C-PCM(DMSO). Todos os cálculos foram realizados no programa ORCA 4.2.0.



Esquema 1. Síntese da LCSO137.

Estudos de modelagem molecular estão em andamento e, posteriormente, estudos da atividade quelante e antioxidante (método DPPH) e avaliação da inibição da AChE serão realizados.

Conclusões

No presente trabalho foi proposta uma nova azo-*N*-acilhidrazona (LCSO137). A síntese e caracterização da molécula já foram realizadas e, posteriormente, estudos relacionados a potencial atividade contra a DA serão realizados.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer o apoio às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ.

¹De falco et al. *Química Nova* **2016**, 39, 63.

²Ponka et al. *Febs Letter*, **1979**, 97, 2.

³Chen et al. *J. of Inorg. Biochem.*, **2018**, 180, 194–203.