

REAÇÕES CLICK PARA OBTENÇÃO DE COMPOSTOS COM POTENCIALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA

Aluno: João Gonçalves Neto
Orientador: Camilla Djenne Buarque Müller

Introdução

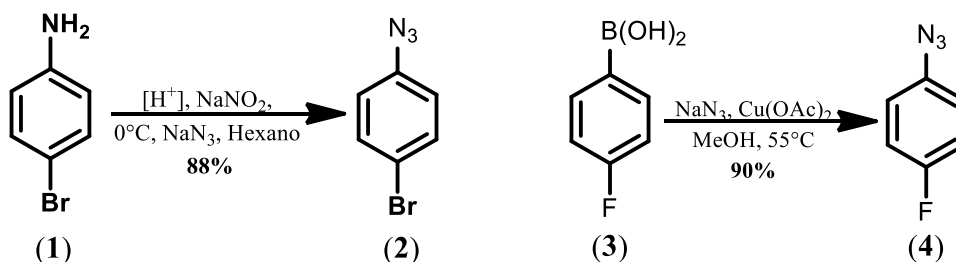
A esquizofrenia é uma doença cerebral crônica caracterizada por múltiplas disfunções psicológicas e cognitivas, que influenciam negativamente tanto a qualidade de vida quanto a saúde daqueles acometidos pela mesma (Singer, 2015). Os modelos de tratamento atuais se baseiam no uso de antipsicóticos (Poter, 2014), entretanto estes apenas conseguem suprimir os sintomas ditos positivos da esquizofrenia, enquanto os ditos negativos e cognitivos permanecem sem uma medicação satisfatória (Singer, 2015). Ainda não se compreende completamente o mecanismo da esquizofrenia, existem diversas teorias. Uma das abordagens mais estudadas é onde há inibição do transportador de glicina (Gly-T1) (Poter, 2014). Um exemplo dentro dessa classe compostos que apresentou inibição do transportador de glicina rGly-T1, são os compostos triazólicos (Sugane, 2013), que são moléculas hetero-aromáticas de origem sintética que apresentam seis elétrons π , classificadas de acordo com sua forma, como vicinais 1,2,3-triazóis ou simétricos 1,2,4-triazóis (MELO, et al 2006). Atualmente a forma mais simples e seletiva de obter triazóis é através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida, catalisada por cobre (CuAAC) desenvolvida por Sharpless e colaboradores que também ficou conhecida como reação “Click Chemistry” (KOLB e SHARPLESS, 2003).

Objetivo

A proposta deste trabalho envolve preparar heterociclos nitrogenados estruturalmente relacionados aos compostos recentemente aprovados para o tratamento da esquizofrenia, em especial os inibidores seletivos de GlyT1. Estes compostos deverão ter em sua estrutura um anel triazólico ligado a anéis aromáticos (ou heterociclos nitrogenados) com distâncias semelhantes aos compostos já existentes.

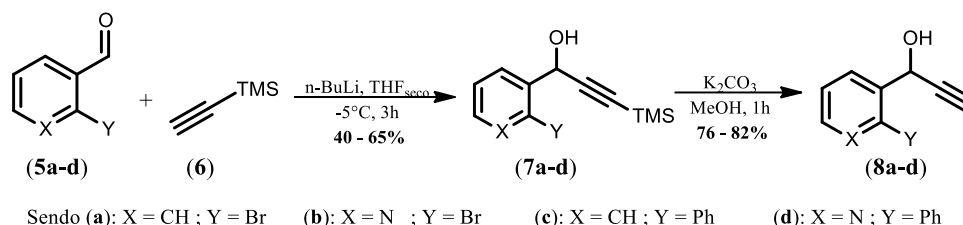
Metodologia/Resultados

Para a síntese dos precursores das reações click, foram estudadas diferentes rotas sintéticas de acordo com os produtos desejados, visando obter as melhores condições experimentais (rendimento alto, redução de subprodutos e solventes menos poluentes). A azidação da 4-Bromoanilina (**1**) para a obtenção do 4-Bromoazidobenzeno (**2**), foi realizada via formação de sal de diazônio seguida da adição da azida de sódio (NaN_3). Para obtenção do 4-Fluorazidobenzeno foi utilizado o Ácido 4-Fluorfenilborônico (**3**), via reação de obtenção de azidas catalisadas por Cobre (II) (ref?)(**4**). Ambas as reações estão representadas no **Esquema 1**.



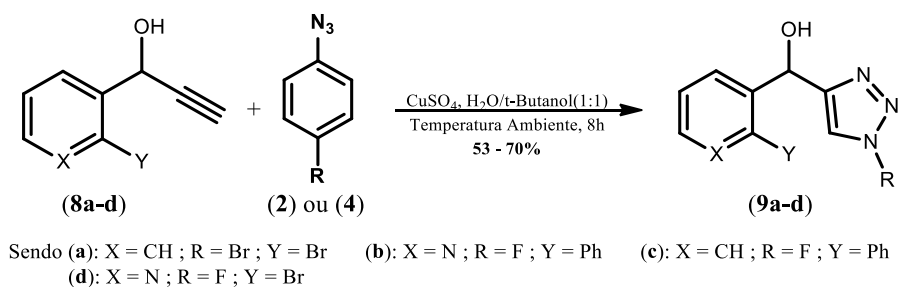
Esquema 1: Reações para a obtenção das azidas usadas na reação Click.

Para a obtenção dos alcinos, os materiais de partida utilizados foram o 2-Bromo benzaldeído (**5a**) e o 2-Bromo 3-piridinaldeído (**5b**). Em alguns casos o Bromo presente na molécula de partida foi substituído pelo grupo fenila através da reação de Suzuki (**5c** e **5d**). Em seguida os reagentes sofreram uma adição 1,2 na carbonila pelo etiniltrimetilsilano (**6**) gerando os produtos (**7a-d**), seguido da eliminação do grupo protetor (**8a-d**) de acordo com o **Esquema 2**.



Esquema 2: Reações para a obtenção dos alcinos usados na reação Click.

Através dos alcinos e as azidas obtidos, foi realizada a reação click de forma a obter os compostos **9a-d** (**Esquema 3**) no **Esquema 3**. Os rendimentos obtidos assim como os substituintes em cada produto estão representados na **Tabela 1**.



Esquema 3: Reação click feita para cada produto desejado.

Tabela 1: Rendimentos para cada produto obtido.

	Produto			
	9a	9b	9c	9d
Rendimento	53 %	60 %	70 %	54 %

Conclusões

A obtenção dos triazóis acima mencionados foi confirmada através de espectros RMN-1H e 13C em rendimentos relativamente altos (xx-xxx%). Todos os compostos estão sendo avaliados quanto a ação anticâncer e para a esquizofrenia através da taxa de inibição do transportador de glicina Gly-T1, em laboratórios da UFRJ e da Fiocruz.

Referências

- SINGER, P.; DUBROQUA, S.; YEE, B. K. Inhibition of Glycine Transporter 1: The Yellow Brick Road to New Schizophrenia Therapy? *Current Pharmaceutical Design*, v. 21, n. 26, p. 3771-3787, 2015.
- PORTER, A. R.; DAWSON, L. A. GlyT-1 Inhibitors: From Hits to Clinical Candidates. *Top Med Chem.* v 13, p. 51–100, 2015.
- SUGANE, T.; TOBE, T.; HAMAGUCHI, W.; SHIMADA, I.; MAENO, K.; MIYATA, J.; SUZUKI, T.; KIMIZUKA, T.; SHUICHI, S.; TSUKAMOTO, S-I. *J. Med. Chem.* v56, p. 5744-5756, 2013.
- MANETSCH, R.; KRASINSKI, A.; RADIC, Z.; RAUSHEL, J.; TAYLON, P.; SHARPLESS, B. H.; KOLB, H. C. In Situ Click Chemistry: Enzyme Inhibitors Made to Their Own Specifications. *J. AM. CHEM. SOC.* 126, 12809-12818, 2004.