

Síntese de β -aminoácidos como ligantes de transportadores EAAT's e VGLUT-1 de glutamato potencialmente ativos em neurodegenerações

Cibele Venancio Luchez (PG), João Paulo dos Santos Fernandes (PQ)*

Laboratório de Insumos Naturais e Sintéticos (LINS), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Rua São Nicolau 210, 09913-030 Centro, Diadema-SP, Brasil. *joao.fernandes@unifesp.br

Palavras-chave: β -aminoácidos, β -aminoésteres, EAAT, β -enaminoésteres, glutamato, VGLUT-1

Introdução

O glutamato é considerado o principal aminoácido excitatório do sistema nervoso central, sendo fundamental para o funcionamento normal das funções cerebrais. Entretanto, sua alta concentração o torna um agente neurotóxico, podendo desencadear doenças neurodegenerativas.¹ Assim, os transportadores de glutamato são alvos atrativos para o planejamento de agentes neuroprotetores. O presente trabalho propõe planejamento e síntese de β -enaminoésteres, β -aminoésteres e β -aminoácidos para posterior avaliação de atividade ligante em transportadores EAAT e VGLUT-1, além de auxiliar na elucidação das características estruturais para correta interação com o alvo farmacológico.

Resultados e Discussão

Os compostos, planejados a partir do ligante DL-TBOA,² são apresentados na Figura 1. Pode-se verificar que os aminoácidos apresentam grupos com características semelhantes ao ligante padrão. Considerando a flexibilidade do DL-TBOA, é possível prospectar que há possibilidade de interação dos nossos compostos com os transportadores EAAT e VGLUT-1.

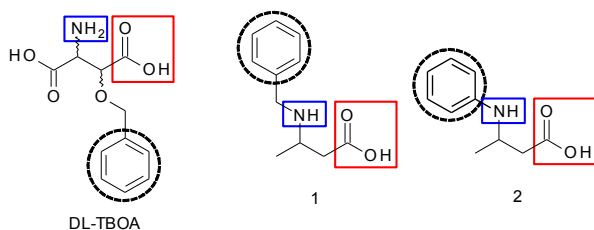


Figura 1. Compostos planejados.

A primeira etapa da obtenção dos compostos baseou-se no método previamente publicado por nosso grupo.³ Os compostos foram sintetizados partindo da condensação do acetoacetato de etila com as aminas correspondentes, na presença de ácido acético, e submetidos à irradiação ultrassônica¹. Posteriormente, a redução da enamina foi realizada utilizando triacetoxiboridreto de sódio, preparado *in situ*.⁴ Ao final, os ésteres foram hidrolisados utilizando NaOH em THF (figura 2).

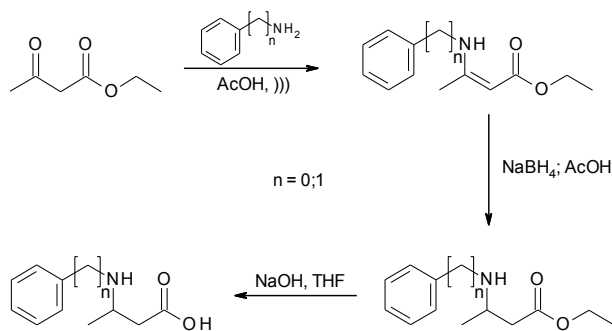


Figura 2: Esquema sintético para a obtenção dos compostos planejados

A primeira etapa foi feita através da metodologia assistida por irradiação ultrassônica. Esta metodologia é considerada pelos preceitos da química verde, já que ocorre em temperatura ambiente, sem a presença de solvente, com baixo tempo reacional e com um ótimo rendimento. Para obtenção dos aminoésteres, utilizou-se triacetoxiboridreto de sódio, um redutor mais brando que o boridreto de sódio, que preserva o éster e tem sido utilizado em uma ampla variedade de substratos que inclui cetonas acíclicas e cíclicas alifáticas, aldeídos alifáticos e aromáticos.⁴ Os aminoácidos finais foram hidrolisados por saponificação, que rendeu ótimos rendimentos.

Conclusões

Conclui-se que os métodos sintéticos utilizados foram eficientes, com obtenção dos compostos com um ótimo rendimento. Iniciaremos os ensaios biológicos nas próximas etapas, e esperamos que os resultados auxiliem na elucidação do farmacóforo para a interação com os EAAT e VGLUT-1.

Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq pelo suporte financeiro ao grupo.

¹Rousseaux, G.C.J. *Toxicol Pathol.* **2008**, *21*, 25.

²Shimamoto, K. *et al. Bioorg. Med. Chem Lett.*, **2000**, *10*, 2407.

³Pancote, C.G. *et al. Synthesis* **2009**, *23*, 3963.

⁴Abdel-Magid, A. F. *et al., Tetrahedron Letters*, **2004**, *39*, 5598.