

Síntese de novos derivados de carboidratos com potencial atividade na neurotransmissão colinérgica

David R. da Rocha (PG)¹, Vitor F. Ferreira* (PQ)¹, Wilson da C. Santos* (PQ)²

¹Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEG, 24020-150, Niterói, RJ. ²Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, LTPN, CCM, 24241-000, Niterói, RJ

e-mail:cegvito@vm.uff.br; wsantos@vm.uff.br

Palavras Chave: Neurotransmissão colinérgica, carboidratos, aminoalcoois.

Introdução

No sistema nervoso, a transmissão de impulsos nervosos é o processo responsável pela comunicação celular sináptica entre os neurônios ou destes com os músculos e glândulas. Este fundamental evento fisiológico é mediado por substâncias químicas específicas denominadas neurotransmissores como, p.ex., a acetilcolina (Ach), molécula responsável pela neurotransmissão colinérgica. Os receptores onde este neurotransmissor atua são divididos em duas classes: receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos.¹ A neurotransmissão colinérgica vem constituindo-se em um crescente alvo de estudos, uma vez que eventuais alterações fisiopatológicas no processo podem estar relacionadas com diversos distúrbios neurodegenerativos centrais e periféricos, como Doença de Alzheimer, Parkinsonismo e *Miastenia gravis*. Em geral, as substâncias sintéticas preparadas para atuar neste sistema com finalidade terapêutica são semelhantes estruturalmente à acetilcolina, porém são planejadas alterações estruturais que permitam proporcionar menor susceptibilidade à enzima acetilcolinesterase, maior seletividade para os receptores muscarínicos ou nicotínicos ou atuação como agonista ou antagonista nestes sítios.²

Resultados e Discussão

As rotas sintéticas estão apresentadas a seguir.

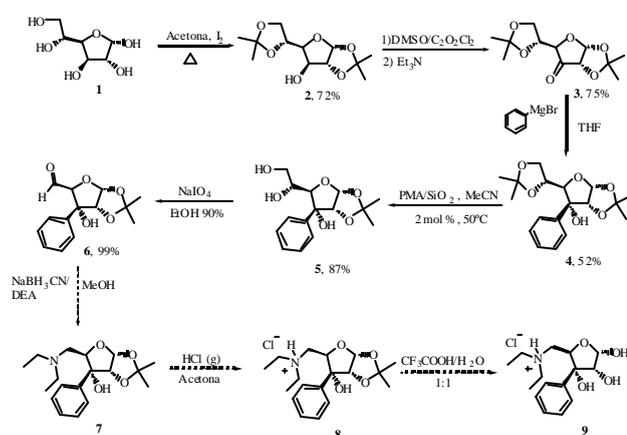


Figura 1. Obtenção de derivados C3' fenílicos

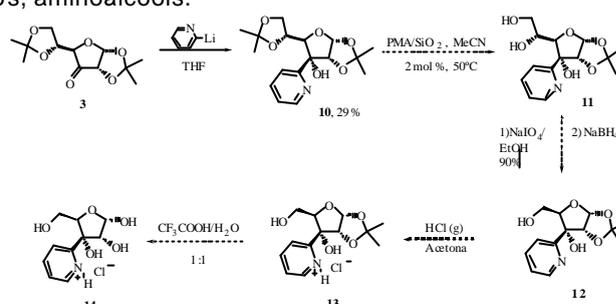


Figura 2. Obtenção de derivados C3' piridínicos

O diacetônio **2** foi preparado a partir de **1** com 72% de rendimento. Então, foi realizada a oxidação da hidroxila ligada ao carbono C3 usando a metodologia de Swern, obtendo-se o intermediário **3** em 75%. Tendo-se **3** em mãos, realizou-se a adição de brometo de fenil magnésio em THF anidro, obtendo-se **4** com 52% de rendimento. Para obtenção do intermediário **10**, fez-se a adição de 2lítio-piridina, gerada *in situ*, à carbonila de **3**. A partir de **4**, procedeu-se a remoção seletiva do grupo isopropilideno que protege as hidroxilas dos carbonos C5 e C6 usando ácido fosfomolibdico adsorvido em sílica, obtendo-se **5** com 87% de rendimento. Então, fez-se a clivagem oxidativa da ligação C5-C6 usando NaIO₄ em EtOH 90%, gerando **6** com 99% de rendimento.

Conclusões

Os resultados obtidos até o momento neste trabalho são satisfatórios, estando dentro de nossa perspectiva temporal, o que nos deixa otimistas quanto a obtenção das substâncias desejadas, as quais serão submetidas a testes farmacológicos, em modelos experimentais de neurotransmissão.

Agradecimentos

CNPq, FAPERJ e CAPES

¹Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L.; Buxton, L. L. O.; Blumenthals, D., eds.; 11th ed., McGraw-Hill: New York, 2006.

²Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A., *Principles of Medicinal Chemistry*, 4th ed., Williams & Wilkins: Media, 1995.