

Atividade Anticolinesterásica de Compostos Organofosforados da Classe dos Fosforamidatos

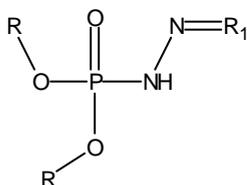
Aline Figueira Lira¹(IC), Nathália Ferreira de Araújo¹(IC), Vinicius Tomaz Gonçalves¹(PG), João Batista Neves DaCosta¹(PQ), Emerson Guedes Pontes¹(PQ) e Victor M. Rumjanek¹(PQ)* e-mail: victor.rumjanek@gmail.com

¹ Departamento de Química – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro BR 465 km 7 Seropédica 23890-000 RJ

Palavras Chave: organofosforados, inibição enzimática, atividade biológica.

Introdução

Compostos organofosforados são conhecidos inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), e é desta maneira que agem como pesticidas em geral¹. Além desta aplicação, alguns compostos organofosforados têm sido investigados quanto à sua capacidade de minimizar os efeitos nocivos do mal de Alzheimer, agindo nesta situação também sobre a acetilcolinesterase, como inibidores reversíveis². É necessário, portanto, que o mecanismo de interação entre os diferentes organofosforados e a enzima acetilcolinesterase seja muito bem compreendido e para tal fim, avaliamos a atividade anticolinesterásica de 12 fosforamidatos, cujas estruturas são mostradas abaixo.



- | | |
|---|---|
| (1) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | (7) R=butil; R ₁ =C(CH ₃)CH ₂ CH ₃ |
| (2) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =C(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | (8) R=butil; R ₁ =C(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ |
| (3) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =C(CH ₃) ₂ | (9) R=butil; R ₁ =C(CH ₃) ₂ |
| (4) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =C(CH ₃)CH ₂ COCH ₃ | (10) R=butil; R ₁ =C(CH ₃)CH ₂ COCH ₃ |
| (5) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =cicloexilideno | (11) R=butil; R ₁ =cicloexilideno |
| (6) R= <i>i</i> -propil; R ₁ =antraquinonilideno | (12) R=butil; R ₁ =antraquinonilideno |

A avaliação da atividade inibidora foi feita utilizando-se o método de Ellman modificado em conjunto com uma leitora de microplacas de 96 poços³. O pesticida comercial acefato, da classe dos fosforamidatos, foi empregado como controle.

Resultados e Discussão

Os compostos **1**, **3**, **4**, **6**, **7** e **9** não foram capazes de inibir a AChE, mesmo a uma concentração de 40 mM. Os organofosforados mais ativos foram os compostos **10** e **12**. Na concentração de 4 mM, **10** e **12** geraram inibições de cerca de 18% e 30% respectivamente. Nesta mesma concentração, o controle acefato gerou uma inibição de 25%.
31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Aumentando a concentração do inibidor para 10 mM, o composto **10** produziu 75% de inibição. Infelizmente, naquela concentração não foi possível determinar a percentagem de inibição de **12**, pois este composto é também amarelo e o aumento de sua concentração interfere com a absorção pelo reagente do método de Ellman.

Os compostos **5** e **11** somente apresentaram alguma atividade a partir da concentração de 20 mM, quando foram capazes de gerar inibição de 13% e 25%, respectivamente. Na concentração de 40 mM a inibição gerada por **5** foi de 73%. Não foi possível determinar a inibição de **11** naquela concentração por motivos de solubilidade.

Finalmente, os compostos menos ativos **2** e **8** só apresentaram inibição a uma concentração de 40 mM de 20% e 30%, respectivamente.

Conclusões

Dado que os compostos mais ativos são **10** e **12**, nota-se que estes dois possuem em comum tanto o mesmo substituinte alcóxico (butil) quanto uma carbonila de cetona posicionada praticamente à mesma distância do carbono da imida. Assim, pode-se concluir que a presença destes dois grupamentos deve ser importante para a atividade do inibidor, fato este que é corroborado por resultados obtidos por Gholivand e colaboradores, que observaram atividade elevada em fosforamidatos com grupos carbonila⁴. O próximo passo neste pesquisa será a investigação cinética (Lineweaver-Burke) da inibição de **10** e **12** a fim de determinar se ela é reversível ou irreversível.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq e CAPES por bolsas e auxílios.

¹Pardio, V. T.; Ibarra, N. e Rodriguez, M. A, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 6057.

²Taylor, P. *Neurology* **1998**, *51*, 3335.

³Rhee, I. K.; de Ment, M.; Ingkaninan, K. e Verpoorte, R. *J. Chromatography A* **2001**, *915*, 217.

⁴ Gholivand, K.; Mojahed, F.; Salehi, A.; Naderi-Manesh, H e Khajeh, K. *J. Enz. Inhib. and Med. Chem.* **2006**, *21*, 521.