

Síntese de Candidatos a Neuroesteróides a Partir da Diosgenina

Luiz A. S. Romeiro* (PQ)^{1,2}, Laís F. N. Lemes (IC)¹, Dayde L. Mendonça-Silva (PQ)^{1,2}, Inês S. Resck (PQ)³. luizromeiro@unb.br

¹LADETER, Universidade Católica de Brasília, QS 07, Lote 01, Taguatinga Sul-DF, Brasil, 71966-700; ²Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 70904970; ³Instituto de Química, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 70904970

PalavraChave: neuroesteróides, diosgenina, síntese.

Introdução

Esteróides neuroativos (EN) são hormônios esteroidais sintetizados no sistema nervoso ou em glândulas endócrinas que exercem efeitos sobre o tecido nervoso a partir da interação com receptores de estrogênio nucleares ou receptores membranares, como GABA_A [1]. Ao ativar os receptores GABA_A, responsáveis pela modulação inibitória do SNC, ENs produzem efeitos ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes e neuroprotetores [2], com grande interesse clínico para o controle de doenças como Alzheimer, Parkinson, epilepsia, esclerose múltipla e lesões cerebrais isquêmicas. Entre os NE endógenos, a allopregnanolona (1) é um potente modulador positivo do receptor GABA_A produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes e neuroprotetores em concentrações nanomolares [3].

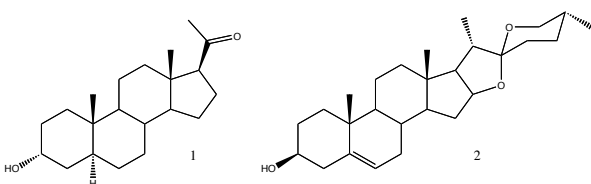


Figura 1. Allopregnanolona e diosgenina

Nesse sentido, este estudo compreende a síntese de novos candidatos a NE planejados a partir de diosgenina (2), visando à determinação das características estruturais relevantes para o reconhecimento molecular dos alvos terapêuticos e estabelecimento de relações entre a estrutura química e atividade farmacológica.

Resultados e Discussão

A metodologia sintética empregada na síntese dos derivados-alvo compreendeu a hidrogenação catalítica da diosgenina com Pd/C à pressão atmosférica fornecendo o derivado 5 α -saturado (LDT211). LDT211 e diosgenina foram submetidos à reação de oxidação com reagente de Jones em acetona, sob banho de gelo, levando às cetonas correspondentes (LDT212 e LDT213). Reação de Mitsunobu de LDT211 e diosgenina com DIAD, trifetilfosfina e ácido *p*-nitrobenzóico em THF anidro levou à obtenção

dos respectivos ésteres, os quais após hidrólise com solução metanólica de KOH 5% levou aos 3-epiderivados (LDT214 e LDT215). Visando estabelecer relação estrutura-atividade com derivados pregnanos, o derivado saturado epiallopregnanolona foi submetido às reações de oxidação à dicetona (LDT216), utilizando o protocolo de Jones e inversão de configuração pela reação de Mitsunobu levando ao esteróide neuroativo allopregnanolona. Todos os derivados foram purificados em coluna cromatográfica e eluída com mistura hexano-acetato de etila sendo obtidos em bons rendimentos e caracterizados por RMN ¹H e ¹³C (Tabela 1).

Tabela 1 – Derivados esteróides planejados a partir da diosgenina e pregnanolona

Composto	R	E	R %	RMN ¹³ C (C3)
LDT211	β -OH	A	99	71,2
LDT212	=O	A	90	211,9
LDT213	=O	A	60	200,1
LDT214	α -OH	A	70	66,8
LDT215	α -OH	A	55	66,9
LDT216	=O	B	87	211,5
1	α -OH	B	71	66,4

Conclusões

Os derivados-alvo foram obtidos em rendimentos satisfatórios e caracterizados por RMN de hidrogênio e carbono-13. A avaliação farmacológica frente aos receptores GABA_A constitui a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UCB, UNB e ao CNPq pelo apoio financeiro.

¹ Vegeto, E. B., Etteri, S., Ghisletti, S., Brusadelli, A., Meda, C., Krust, A. E., Dupont, S., Ciana, P., Chambon, P., Maggi, A. 2003, PNAS, 100 9614.

² Wojtal, K., Trojnar, M. K., Czuczwar, S. J. Pharmacol. Rep., 2006, 58, 335.

³ Ugale, R. R., Mittal, N., Hirani, K.; Chopde, C. T. Brain Res., 2004, 1023, 102.