

Síntese e avaliação da atividade anticolinesterásica de derivados piridínicos 2,3,6-substituídos

Amanda Danuello^{1*} (PG), Marcos Pivatto¹ (PQ), Marília Valli¹ (PG), Luiz Carlos Dias² (PQ), Maria Cláudia M. Young³ (PQ), Carlos A. Manssour Fraga⁴ (PQ), Vanderlan da Silva Bolzani¹ (PQ).

*danuello@yahoo.com.br

¹ Núcleo de Bioensaios, Biossíntese e Ecofisiologia de Produtos Naturais (NuBBE), IQ-UNESP, Araraquara-SP, Brasil

² Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, SP

³ Seção de Fisiologia e Bioquímica de Plantas, Instituto de Botânica, São Paulo, SP

⁴ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), FF-UFRJ, Rio de Janeiro, RJ

Palavras Chave: derivados piridínicos, inibidores de acetilcolinesterase.

Introdução

A acetilcolinesterase (AChE) exerce um papel fundamental na memória e cognição. Os inibidores de acetilcolinesterase (IACHÉ) são utilizados na terapia de diversas patologias como doença de Parkinson, esclerose múltipla, tratamento de dependentes em morfina e cocaína e doença de Alzheimer.¹ Com o auxílio de estudos computacionais utilizando a AChE, foi planejado um alvo que está sendo sintetizado e os intermediários obtidos até o momento foram avaliados quanto a atividade anticolinesterásica.

Resultados e Discussão

A primeira etapa da rota proposta consistia na proteção seletiva da hidroxila ligada ao grupo piridínico de **1** e **2** com acetato. Para este tipo de reação seria necessária a adição de um equivalente de base em relação ao substrato para uma proteção seletiva na posição 3 do álcool. A metodologia utilizada para a reação de acetilação com Ac₂O² levou aos produtos di-substituídos **3** e **4** e a metodologia com AcCl³ levou aos produtos substituídos na hidroxila metil-piridínica **5** e **6**.

Outra alternativa foi utilizar o grupo protetor benzil⁴ que levou aos produtos substituídos na hidroxila ligada ao grupo piridínico **9–10**.

Os resultados obtidos nas reações de proteção com Ac e Bn são aparentemente contraditórios, pois em ambos os casos ocorre um ataque nucleofílico do oxigênio ao carbono eletrofílico de um halogeneto ou cloreto de ácido e se esperaria que a hidroxila protegida fosse a mesma, já que o alcóxido formado na posição 3 do anel piridínico é mais nucleofílico que a hidroxila 2-metil-piridínica. Assim, uma proposta fundamenta-se na acetilação da hidroxila piridínica seguida de uma migração do grupo protetor para a hidroxila metil-piridínica, formando o produto **5** ou **6**. Para validar esta proposta foi realizada a proteção com benzil⁴, que levou a formação de dois produtos, sendo que no *work-up* da reação de destes produtos se transformou no outro (**7** ou **8**), protegido na hidroxila metil-piridínica.

Finalmente os compostos **11–12** foram obtidos pela reação de oxidação de **9–10** com MnO₂.

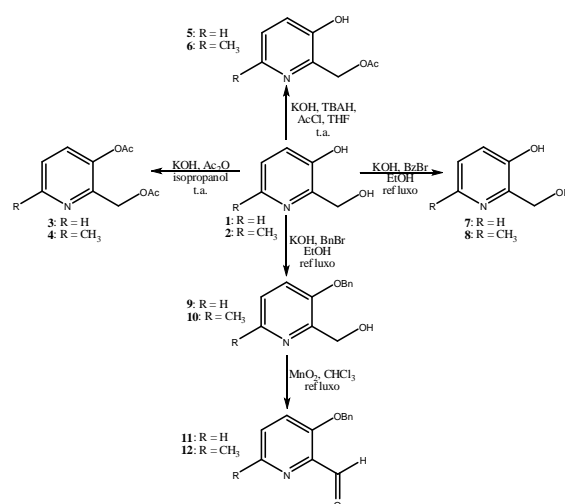


Figura 1. Síntese dos derivados piridínicos 3–12.

Os derivados piridínicos foram submetidos ao ensaio qualitativo por bioautografia⁵, utilizando como padrão positivo a fisostigmina e Hex:AcOEt (1:1) como fase móvel. Todos os compostos apresentaram inibição da AChE, sendo o aldeído **11** aquele que apresentou melhor perfil inibitório.

Conclusões

O ensaio preliminar da atividade anticolinesterásica foi muito promissor, já que todos os compostos apresentaram inibição da enzima e os estudos sintéticos possibilitaram uma proposta de migração do grupo acetato levando aos compostos **5** e **6**.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPESP.

¹ Lange, J. H. M. et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1338.

² Srivastana, V.; Tandon, A.; Ray, S. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 2703.

³ Illi, V. O. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *26*, 2431.

⁴ Takeda, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4431.

⁵ Marston, A.; Kissling, J.; Hostettmann, K. *Phytochem. Anal.* **2002**, *13*, 51.