



Avaliação da atividade anticolinesterásica de derivados β -cetoindois

Letícia de Sousa Santos¹ (IC)*, Renata Awad¹ (PG), Hérika Danielle Almeida Vidal¹ (PG), Jaqueline Evangelista de Queiroz¹ (PG), Ingrid Vieira Machado¹ (PG), Erick de Oliveira Lemes¹ (PG), Gilberto Lúcio Benedito de Aquino¹ (PQ)

*leticia.sousa.s@outlook.com

¹Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese (LPBioS), Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás – BR-153, 3105 – Fazenda Barreiro do Meio, Anápolis, Brasil.

Resumo: A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem irreversível e progressiva, sendo considerada na população idosa a forma mais comum de demência. A inibição de acetilcolinesterase (AChE) é a base para a principal linha de tratamento, resultando na elevação dos níveis de acetilcolina (ACh). Busca por compostos que possam ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da doença vêm sendo realizada nos últimos anos, dentre os achados, pode citar as chalconas e seus análogos. Os derivados β -cetoindois, podem ser obtidos a partir de chalconas que possuem inúmeras propriedades biológicas, como: antioxidante, anti-inflamatória, anticolinesterásica e antifúngica, podendo considerar como promissor no tratamento da DA. O presente trabalho tem como objetivo sintetizar e avaliar atividade anticolinesterásica e definir uma relação entre a estrutura e a atividade destes compostos como potenciais anticolinesterásicos. Dos derivados indólicos utilizados, todos apresentaram atividade contra ambas as enzimas, acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), tais resultados são promissores, pois um fármaco capaz de inibir ambas as enzimas pode se tornar preferível no tratamento da DA.

Palavras-chave: Alzheimer, Anticolinesterásicos, Chalconas, Síntese.

Introdução

A DA não possui cura e a principal forma de tratamento é através de inibidores colinesterásicos. Todavia, os medicamentos existentes no mercado além de possuírem um custo relativamente alto e apresentarem efeitos colaterais, são inaptos na redução de sua progressão, proporcionando apenas a estabilidade do declínio cognitivo (KORCZYN, A. D.; 2012; PATNAIK, N.; 2015).

Reverter os danos neuronais, reativando as sinapses é considerado um grande desafio, bem como encontrar compostos que atuem significativamente na



inibição da enzima AChE para gerar aumento da neurotransmissão colinérgica (NG; OR; IP, 2015).

Atualmente, estão sendo desenvolvidas novas moléculas para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) (Alzheimer's Association 2017). Dentre esses compostos, tem-se os derivados indólicos, formados a partir da inserção de indol em cetonas α - β insaturadas presente nas chalconas (BARAKAT et al., 2013). No setor farmacêutico os derivados indólicos são alvos de interesse, estudados por sua ação sobre o sistema nervoso central, podendo também ser utilizados no tratamento da DA (PEREIRA et al., 2010).

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo avaliar a relação entre a estrutura e a atividade destes compostos como potenciais anticolinesterásicos.

Material e Métodos

Todas as chalconas foram sintetizadas através da condensação aldólica de Claisen-Schmidt via catálise básica pela reação de quantidades equimolares de acetofenonas e benzaldeídos substituídos. Misturou-se a acetofenona com diferentes benzaldeídos em 1ml de álcool etílico (EtOH) 95%. Em seguida, foi adicionado o catalisador, hidróxido de potássio (KOH) pulverizado, até a formação do precipitado. Após a formação do precipitado, o mesmo foi suspenso em etanol 95% gelado e filtrado a vácuo e o sólido lavado com água até neutralização. Quando necessário, foram purificadas por recristalização em EtOH a quente (BARAKAT et al., 2013).

Os derivados indólicos foram sintetizados a partir da reação equimolar da chalcona (obtidas anteriormente) com indol em acetonitrila, utilizando 10% de ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TsOH) como catalisador. A solução foi deixada sob refluxo por cinco horas e posteriormente vertida em água gelada para formação do precipitado. O precipitado foi filtrado a vácuo e o sólido foi recristalizado em álcool isopropílico, quando necessário. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia em fase gasosa (CG).



Resultados e Discussão

Tabela 1: Dados analíticos da síntese de β -cetoindóis

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	Ponto de fusão (°C)	Rendimento (%)
1	F	H	NO ₂	163,5 - 165,0	66
2	F	NO ₂	H	163,2 - 164,9	73
3	F	H	F	116,0 - 117,1	79
4	F	H	H	110,0 - 113,0	88
5	F	H	CH(CH ₃) ₂	72,8 - 74,0	89
6	F	H	CH ₃	136,4 - 137,6	92
7	F	H	OCH ₃	100,9 - 101,8	94
8	F	H	Br	140,7 - 141,8	88

Para a síntese das fluorchalconas, reagiram-se quantidades equimolares de 4-fluoracetofenona com benzaldeídos substituídos via catálise básica. Todos apresentando rendimento acima de 60%, com pontos de fusão dentro do padrão.

A síntese de derivados indólicos sob refluxo foram obtidos através da síntese de (2E)-1-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-em-1-ona, apresentando rendimentos satisfatórios, com exceção de alguns compostos. Das oito sínteses de derivados indólicos, apenas um composto precipitou de forma pura, e os demais passaram por processo de purificação, utilizando a técnica de recristalização em álcool isopropílico. Os rendimentos mais baixos podem ser explicados pela perda de massa no processo de recristalização, já que os compostos que obtiveram rendimentos maiores, foram isentos desse processo.

A técnica para avaliar a inibição anticolinesterásica foi realizada por meio da cromatografia de afinidade seletiva, embora a maioria descrita na literatura são realizadas por técnicas colorimétricas (reagente de Ellman) (KHOABI et al., 2013; MANJUNATHA et al., 2017).

Foi realizado o ensaio de triagem com a acetilcolinesterase de *electrophorus electricus* (AChE_{ee}), a fim de verificar quais compostos possuem atividade anticolinesterásica e todos apresentaram atividade sobre a enzima AChE_{ee}. Alguns compostos apresentaram maior atividade inibitória que outros.

O padrão utilizado para a avaliação de inibição das enzimas AChE e BChE foi a galantamina. O único composto capaz de inibir as duas enzimas foi o 1-(4-



fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propano-1-ona, com percentual de inibição de 63,2%, cujo grupamento nitro se encontra na posição *para*.

Os resultados sugerem que os derivados indólicos apresentam potencial para o uso no tratamento da Doença de Alzheimer, uma vez que exibem atividade inibitória contra a AChE e BChE.

Considerações Finais

Todos apresentaram atividade anticolinesterásica em pelo menos uma das enzimas, com exceção do composto 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-nitrofenil)propano-1-ona, o qual apresentou atividade significativa para as duas enzimas testadas.

Os compostos podem ser considerados futuros protótipos para terapêutica da Doença de Alzheimer por apresentarem atividade anticolinesterásica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPEG, CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro e a UEG-CCET, LPBioS e a USP-Ribeirão Preto pelo suporte técnico.

Referências

Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's Disease Facts and Figure. **Alzheimer's association report**, v.13, p. 325-373, 2017.

AWAD, Renata. Síntese e Avaliação Antioxidante e Anticolinesterásica de Derivados de Indoís; Orientador Gilberto Lúcio Benedito de Aquino. Anápolis, 2018.

BARAKAT, A.; ISLAM, M. S.; KARAM, M. A.; AL-OTHAM, Z. A. Highly enantioselective Friedel Crafts alkylation of indoles with α - β - unsaturated ketones



with simple Cu(II)oxazolineeimidazoline catalysts. **Tetrahedron**, v. 69, p. 5185-5192, 2013.

KORCZYN, A. D. Why have we Failed to Cure Alzheimer's Disease? **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 29, n.2, p. 275-282, 2012.

MANJUNATHA, K. S.; MANU, C. P.; SATYANARAYAN, N. D.; VINAY, K. N.; VINEETHA, M. S.; SUNIL-MORE, S. Acetylcholinesterase inhibitory effect of 3-(1H-indol-3-yl)-1-3-diphenylpropan-1-one derivatives. **Asian Journal of pharmaceutical and clinical research**, v. 10, n. 8, 2017.

NG, Y. P.; OR, T. C. T.; IP, N. Y. Plant alkaloids as drug leads for Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, v. 89, p. 260-270, 2015.

PATNAIK, N. Cure for Alzheimer's Disease. **World Journal of Neuroscience**, v. 5, p. 328-330, 2015.

PEREIRA, D. M.; FERRERES, F.; OLIVEIRA, J. M.; GASPAR, L.; FARIA, J.; VALENTÃO P.; SOTTOMAYOR, M.; ANDRADE, P. B. pharmacological effects of Catharanthus roseus root alkaloids in acetylcholinesterase inhibition and cholinergic neurotransmission. **Phytomedicine**, v. 17, n.8/9, p. 646-652, 2010.