



SÍNTESE DE DERIVADOS β -CETOINDOIS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA E ANTIOXIDANTE

Tábhita Gomes¹ (IC), Erick de Oliveira Lemes¹ (PG), Jaqueline Evangelista de Queiroz¹ (PG), Hérika Danielle Almeida Vidal¹ (PG), Ingrid Vieira Machado¹ (PG), Renata Awad¹ (PG), Gilberto Lúcio Benedito de Aquino¹ (PQ)

*gomestabhita@gmail.com

¹Laboratório de Pesquisa em Bioprodutos e Síntese (LPBioS), Campus de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, Brasil.

Resumo: A doença de Alzheimer (DA) afeta a população de países desenvolvidos e em desenvolvimento e causa impacto na vida dos pacientes. É considerada a forma mais comum de demência, afetando principalmente a população idosa. A doença possui diversas hipóteses que buscam explicar as suas causas com base em vários fatores, como a colinérgica, cascata amiloide, hiperfosforilação da proteína *Tau* e o estresse oxidativo. Medicamentos capazes de inibir as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) estão disponíveis no mercado. A utilização de substâncias como os derivados indólicos também é considerada uma estratégia promissora para evitar os danos causados por radicais livres, que podem ser empregadas na prevenção e tratamento da DA. O objetivo deste estudo foi a otimização da síntese de derivados β -cetoindois e avaliação da inibição da enzima AChE / BChE e avaliação da atividade antioxidante destes compostos.

Palavras-chave: Derivados β -cetoindois. Alzheimer. Acetilcolinesterase. Butirilcolinesterase.

Introdução

A DA afeta a população de países desenvolvidos e em desenvolvimento, podendo causar impacto na vida dos pacientes e de seus familiares. Responsável por provocar neurodegeneração progressiva, a DA é um tipo de demência que normalmente atinge as pessoas idosas, causando danos a memória e dificuldade cognitiva. Esta doença deteriora o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e o córtex cerebral frontal. É relacionada também à disfunção do sistema colinérgico, que é primordial na função adequada da memória (CHEN et al., 2013).

Os medicamentos existentes não são considerados totalmente eficazes para o controle total da doença, assim o desenvolvimento de novos compostos sintéticos ou naturais se faz necessário para uma contribuição mais efetiva do tratamento da DA (KANDA; OLIVEIRA; FRAGA, 2017).

As chalconas estão presentes em plantas e são precursoras na biossíntese de flavonoides. São substâncias que apresentam atividade antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana, anti-inflamatória e outras (BATOVSKA; TODOROVA, 2010).

O indol é um composto orgânico, aromático heterocíclico com uma estrutura bicíclica, sendo um anel pirrólico acoplado a um anel benzênico, conhecido como anel heterocíclicoindol (DOAN et al., 2016).

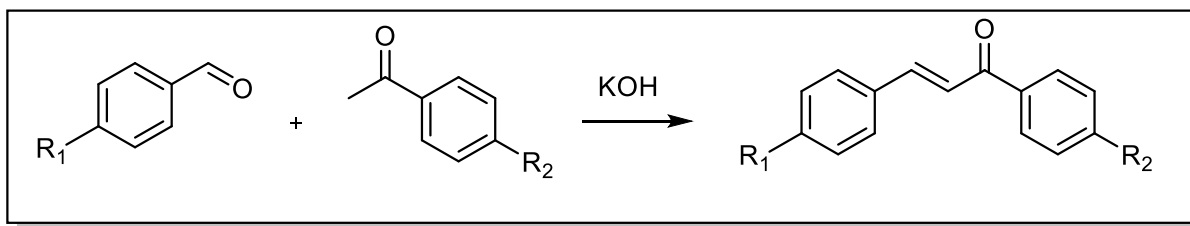
Os derivados indólicos são considerados uma classe de compostos com atividades biológicas, tais como, anticancerígena, antioxidante, anti-reumatóides e anti-HIV. Além disso, possuem importantes ações no sistema imunológico. Diversos derivados indólicos são eliminadores potente de radicais livres que pode ser empregado na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas, como a DA (FARGHALY, 2010).

A realização deste estudo teve como objetivo sintetizar derivados β -cetoindóis e avaliar a inibição da enzima acetilcolinesterase e atividade antioxidante destes compostos.

Materiais e Métodos

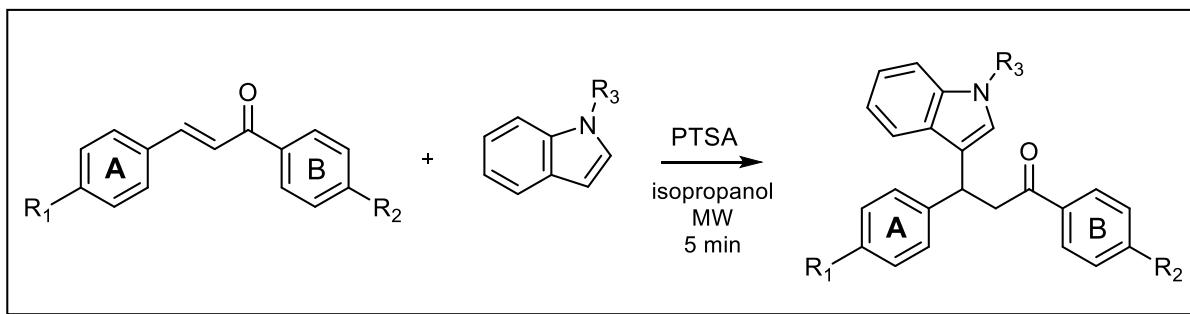
A síntese das chalconas, ilustrada pelo Esquema 1, foi realizada a partir de uma mistura equimolar de acetofenona e benzaldeído substituídos, em 1 ml de etanol absoluto a temperatura ambiente e hidróxido de potássio (KOH) pulverizado.

Esquema 1: Síntese de chalcona



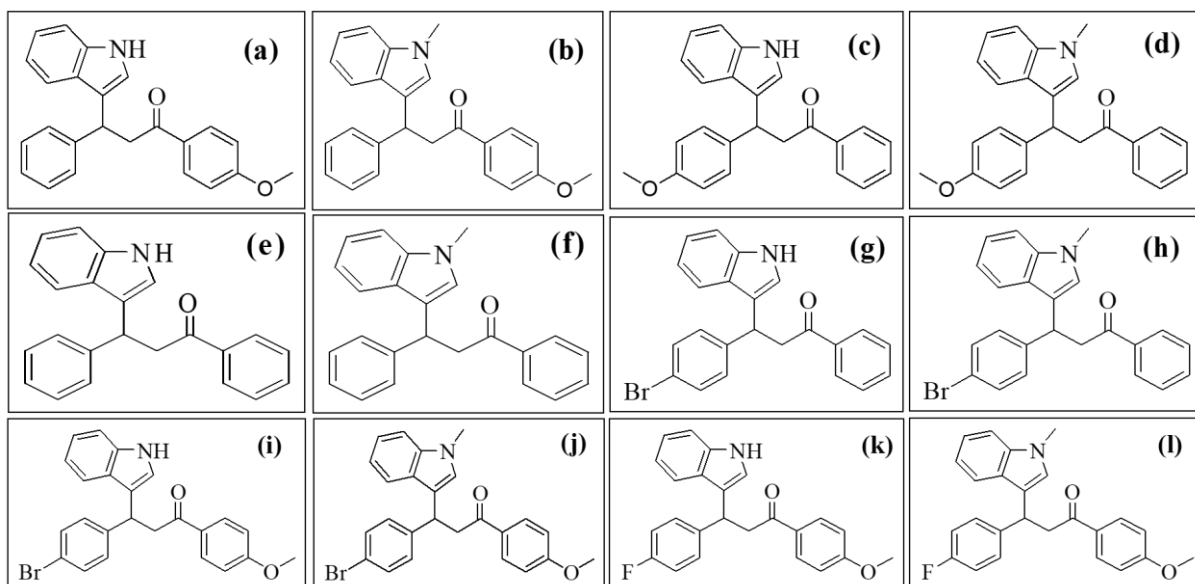
Os β -cetoindóis foram sintetizados a partir de uma mistura equimolar de chalcona e indol ou 1-metilindol, juntamente com ácido p-toluenosulfônico (PTSA) e isopropanol, como ilustra o Esquema 2.

Esquema 2: Síntese dos derivados β -cetoindoís



Obteve-se doze (12) derivados indólicos (Figura 1) com diversos padrões de substituição.

Figura 1: Síntese dos derivados β -cetoindoís



Legenda: (a) 3-(1H-indol-3-il)-1-(4-metoxifenil)-3-fenilpropan-1-ona, (b) 1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-3-fenilpropan-1-ona, (c) 3-(1H-indol-3-il)-3-(4-metoxifenil)-1-fenilpropan-1-ona, (d) 3-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ona, (e) 3-(1H-indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona, (f) 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona, (g) 3-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ona, (h) 3-(4-bromofenil)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-1-fenilpropan-1-ona, (i) 3-(4-bromofenil)-3-(1H-indol-3-il)-1-(4-metoxifenil)propan-1-ona, (j) 3-(4-bromofenil)-1-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propan-1-ona, (k) 1-(4-fluorfenil)-3-(1H-indol-3-il)-3-(4-metoxifenil)propan-1-ona, (l) 1-(4-fluorfenil)-3-(4-metoxifenil)-3-(1-metil-1H-indol-3-il)propan-1-ona.



Foi avaliada a inibição dos compostos pelas enzimas acetilcolinesterase humana (AChE_{hu}) e de *electrophorus electricus* (AChE_{ee}), bem como para a enzima butirilcolinesterase humana (BChE_{hu}).

A avaliação da inibição anticolinesterásica foi realizada pela técnica de cromatografia de afinidade seletiva. Foi utilizado biorreator enzimático acoplado a cromatografia, o que fornece resultados precisos e rápidos, e os compostos podem ser solubilizados em solventes orgânicos.

Resultados e Discussão

As chalconas e os derivados indólicos foram obtidos com rendimentos satisfatórios, quando necessário, foram purificados por recristalização ou em cromatografia em coluna de sílica gel, caracterizados através de métodos cristalográficos e utilizados para a avaliação da atividade biológica.

Através da análise da capacidade dos derivados β -cetoindois em inibir a enzima AChE_{ee} verificou-se que todos os compostos testados tiveram resultado positivo com relação a inibição. Entretanto alguns compostos como o **c**, **g** e **k** tiveram melhor percentuais (40,6; 41,0 e 42,4% respectivamente).

Levando em consideração a inibição das enzimas AChE_{hu} e BChE_{hu} pelos derivados indólicos verificou-se que os substituintes halogenados (Br ou F) demonstram maior atividade em relação aos demais substituintes. Os maiores percentuais de inibição da AChE_{hu} foram apresentados pelos compostos **k** (15,6%) e **l** (19,4%), ambos possuem substituintes semelhantes nos anéis A e B.

Todos os compostos (**3a-3l**) inibiram a BChE_{hu}. Os maiores percentuais de inibição foram apresentados pelos compostos **b** (32,9%) e **l** (32,7%), que não possuem substituintes no anel A.

Os resultados obtidos demonstraram que os compostos testados tiveram melhor capacidade de inibir a enzima BChE_{hu} do que AChE_{hu}. Na DA a enzima BChE tem um aumento de atividade, a sua inibição é considerada uma importante estratégia para ser empregada no tratamento.

Considerações Finais



Sintetizou-se 12 diferentes derivados β -cetoindóis (**a-l**), a partir da reação com 6 diferentes chalconas com indol ou 1-metilindol, com rendimentos satisfatórios. Os compostos sintetizados foram identificados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Cromatografia Gasosa (CG) e Infravermelho (IV).

Os compostos sintetizados (**a-l**) apresentaram a capacidade de inibir a AChE_{ee} e a BChE_{hu}, e os compostos (**e, g, l**) inibiram a AChE_{hu}.

O presente estudo demonstrou que os derivados β -cetoindóis possuem uma ação inibitória com relação a acetilcolinesterase, consequentemente, são compostos com potencial terapêutico satisfatório a serem utilizados na DA.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte dado pela FAPEG, CNPq, CAPES, UEG e LPBioS.

Referências

BATOVSKA, D. I.; TODOROVA, I. T. Trends in utilization of the pharmacological potential of chalconas. **Current Clinical Pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 1-29, 2010.

CHEN, R.; CHANG, W.; LIN, Y.; CHENG, P.; CHEN, Y. Alzheimer's Amyloid- β Oligomers Rescue Cellular Prion Protein Induced Tau Reduction via Fyn Pathways. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 4, n. 9, p. 1287-1296, 2013.

DOAN, S. H.; NGUYEN, K. D.; HUYNH, P. T.; NGUYEN, T. T.; PHAN, N. T. S. Direct C-C coupling of indoles with alkylamides via oxidative C-H functionalization using Fe₃O(BDC)₃ as a productive heterogeneous catalyst. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 423, p. 433-440, 2016.

FARGHALY, A. A. H. Synthesis of some new indole derivatives containing pyrazoles with potential antitumor activity. **Arkivoc**, v. 2010, n. 11, p. 177-187, 2010

KANDA, A. M.; OLIVEIRA, E. F.; FRAGA, F. J. EEG epochs with less alpha rhythm improve discrimination of mild alzheimer's. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 128, p. 12-22, 2017