

Artigo

A Química Medicinal no Polo de Xistoquímica do IQ-UFRJ

Silva, Joaquim F.M.;* Gonçalves, Biank T.; Estrada, Gizelda O. D.; Yaunner, Ricardo S.;
Hoelz, Lucas V. B.

Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (1), 17-25. Data de publicação na Web: 2 de Fevereiro de 2009

<http://www.uff.br/rvq>

The Medicinal Chemistry at the “Polo de Xistoquímica” of the IQ-UFRJ

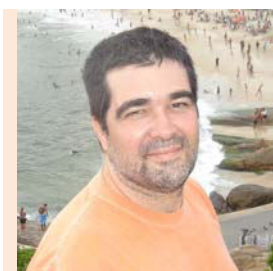
Abstract: The Medicinal Chemistry laboratory of the “Polo de Xistoquímica” of the IQ-UFRJ has been developing projects in the area of Medicinal Chemistry for seven years, conducting research on new anti-hypertensive, antidepressant, antibiotic and antiviral agents. In the last five years, a doctor and six masters in science developed their works in this laboratory, and at this moment, four undergraduate and a master student are working there. Fourteen scientific articles were published in the last five years and two patents are in the process of filing.

Keywords: medicinal chemistry, anti-hypertensive, antidepressant, transport P

Resumo

O laboratório de Química Medicinal do Polo de Xistoquímica do IQ-UFRJ vem desenvolvendo projetos na área de Química Medicinal há sete anos, realizando pesquisas acerca de novos agentes anti-hipertensivos, antidepressivos, antimicrobianos e antivirais. Nos últimos cinco anos, formamos um doutor e seis mestres em ciências, e contamos, no momento, com quatro doutorandos e um mestrando. Foram publicados 14 artigos científicos nos últimos cinco anos e duas patentes estão em processo de depósito.

palavras-chave: química medicinal, anti-hipertensivos, antidepressivos, transporte P



Joaquim Fernando Mendes da Silva cursou graduação em Farmácia na UFRJ e obteve seu doutoramento em Química Orgânica no Instituto de Química da UFRJ. Realizou estágio pós-doutoral no University College London (UCL) sob a supervisão do Prof. C. Robin Ganellin, FRS. Atualmente orienta teses na área de Química Medicinal, sendo credenciado no Programa de Pós-Graduação em Química. Além da atuação na pós-graduação *strictu sensu*, é também coordenador do curso de Especialização em Ensino de Química e assumiu recentemente a Direção Adjunta de Graduação do IQ-UFRJ.

*Polo de Xistoquímica, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Avenida Athos da Silveira Ramos, 149 Bloco A - 7º andar, CEP 21941-909 Cidade Universitária - Rio de Janeiro - RJ.

E-mail para correspondência: joaquim@iq.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20090004](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20090004)

A Química Medicinal no Polo de Xistoquímica do IQ-UFRJ

Joaquim F.M. Silva, * Biank T. Gonçalves, Gizelda de O. D. Estrada, Ricardo S. Yaunner,
Lucas V. B. Hoelz

Polo de Xistoquímica, Departamento de Química Orgânica,
Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro,
Avenida Athos da Silveira Ramos, 149, Bl. A, 7º andar, CEP 21941-909, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ.
joaquim@iq.ufrj.br

Recebido em 15 de novembro de 2008

1. Introdução

2. Bloqueadores de receptores adrenérgicos

3. Ligantes do Transporte P

4. Agentes moduladores do estresse oxidativo

1. Introdução

As atividades de pesquisa do Laboratório de Química Medicinal do Pólo de Xistoquímica (PXQMed) do Instituto de Química da UFRJ tiveram início em 2001. Nossas duas linhas de pesquisa são: o desenvolvimento de compostos com atividade moduladora de ligantes de aminas biogênicas, visando o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da hipertensão e da depressão endógena, e o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, especialmente aqueles capazes de modular o estresse oxidativo em microrganismos. Relatamos a seguir alguns resultados obtidos em três projetos específicos.

2. Bloqueadores de receptores adrenérgicos

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de morte entre homens e mulheres em todo o mundo e um desafio à saúde pública

principalmente em países subdesenvolvidos, onde a carência na estrutura de saúde é alarmante. Segundo a Organização Mundial de Saúde, as DCVs vitimarão 24 milhões de pessoas por ano até 2030.¹ A hipertensão (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg) é a DCV mais comum e em geral, os demais distúrbios cardiovasculares (insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, doença coronariana, acidente vascular cerebral, morte cardíaca súbita e angina de peito) estão associados aos altos níveis de pressão arterial.²

A idéia do desenvolvimento de fármacos bloqueadores dos receptores β -adrenérgicos representou um grande avanço na terapêutica das DCVs. O conceito de que um bloqueador β -adrenérgico pode ser útil no tratamento destas doenças foi introduzido por James Black no final dos anos 50, na tentativa de obter um fármaco eficaz no tratamento da angina de peito.³ A descoberta do propranolol incentivou a síntese de outras substâncias contendo o núcleo ariloxipropanolamina. Desde então, o núcleo

ariletanolamina, presente nos primeiros antagonistas e agonistas parciais testados, praticamente caiu no esquecimento dos pesquisadores. De fato, esta classe sempre se mostrou com baixa potência bloqueadora dos receptores β_1 -adrenérgicos, quando comparados ao propranolol e seus subseqüentes análogos.⁴ As principais relações estrutura-atividade da série das ariloxipropanolaminas são: (i) um anel aromático (podendo ser heterocíclico); (ii) uma unidade oxipropanol contendo álcool secundário na configuração *S*; e (iii) uma amina secundária contendo uma cadeia alquila com no mínimo dois átomos de carbono como substituinte ($R_2 = \text{terc-Bu}$, *i*-Pr, *sec*-Bu, Figura 1).⁵

A fim de estudar mais detalhadamente as relações estrutura-atividade das ariletanolaminas, desenvolvemos uma rota sintética que fornece compostos com substituintes doadores de hidrogênio na posição *orto* à cadeia lateral etanolamina (Figura 1). De fato, ariletanolaminas contendo grupamentos nesta posição foram muito pouco investigados como moduladores da atividade cardiovascular.³ Baseados nisto, propusemos uma avaliação farmacológica *in vitro* e *in vivo* desta série de ariletanolaminas para investigar a atividade destas substâncias como antagonistas dos receptores β_1 -adrenérgicos. Ao longo desta investigação, uma ariletanolamina com atividade cardiovascular similar ao propranolol foi obtida, com valores de $IC_{50} = 38,6 \pm 11,1 \mu\text{M}$. Importantes efeitos cardiovasculares também foram observados em experimentos de Langendorff e em experimentos *in vivo* utilizando ratos normais e hipertensos (SHR), demonstrando queda da pressão arterial e efeitos cronotrópicos negativos. Somando-se a isto, esta substância bloqueou os efeitos *in vivo* do isoproterenol e diminuiu a contratilidade da musculatura lisa vascular induzida por fenilefrina.⁶ Atualmente, encontramos-nos em processo de patenteamento dos compostos obtidos, juntamente com os Prof. Dr. Gisele Zapata-Sudo e Roberto Takashi Sudo, do Departamento de Farmacologia do ICB-UFRJ.

Ao longo deste trabalho, interessantes efeitos anisotrópicos foram observados para α -cetoamidas e suas respectivas mandelamidas obtidas como precursores de ariletanolaminas. Tais efeitos foram observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3 , CD_3OD e $\text{DMSO}-d_6$ e, em alguns casos, com uma boa correlação com cálculos teóricos DFT-GIAO

(B3LYP/6-311++G**//B3LYP/6-31G*). Uma avaliação conformacional sistemática destas substâncias foi realizada utilizando metodologia em duas etapas utilizando cálculos PM3 e DFT (B3LYP/6-31G*) com excelente confiabilidade e economia do tempo computacional. Foi observado que ligações hidrogênio intramoleculares têm participação significativa na conformação de tais compostos.⁷

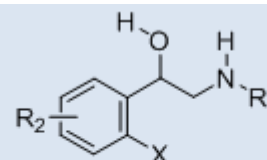


Figura 1. Estrutura geral de derivados da classe das ariletanolaminas sintetizados em nosso laboratório.

Atualmente, estamos explorando a síntese de novos agentes com atividade dupla anti-hipertensiva e antioxidante, visando desenvolver fármacos para terapias intensivas de tecidos infartados, e que necessitam de uma proteção eficiente frente ao estresse oxidativo. Uma avaliação quantitativa acerca dos parâmetros que melhor se correlacionam com a atividade antioxidante de derivados fenólicos, mostrou que os mais relevantes foram a energia da dissociação da ligação O-H e o potencial de ionização.⁸

3. Ligantes do Transporte P

A depressão endógena é um distúrbio psicossomático caracterizado por alterações afetivas, possuindo três sintomas básicos: a inibição psíquica (redução dos processos psíquicos, comprometendo a memória, a motivação e o rendimento intelectual), o estreitamento vivencial (levando à incapacidade de sentir prazer) e o sofrimento moral (sentimentos de autodepreciação, inferioridade e fragilidade). Ela pode ser uma doença de etiologia própria ou pode surgir secundária a algum outro processo patológico, como diabetes (estima-se que 30% dos diabéticos sofram de depressão). Também são comuns os casos de depressão na velhice e no período pós-parto, e estima-se que, no geral, 17% da população adulta sofram de distúrbios depressivos em alguma época de suas vidas.⁹

As origens bioquímicas da depressão não são completamente compreendidas. Uma das principais propostas está na alteração dos níveis de neurotransmissores no Sistema Nervoso Central (SNC), em especial norepinefrina e serotonina. Esta hipótese sustenta que ocorre uma redução das concentrações de aminas biogênicas nas fendas sinápticas de junções neuronais cerebrais, diminuindo, assim, a ativação de neurônios pós-sinápticos. Esta hipótese é sustentada pelos mecanismos de ação de alguns dos principais fármacos empregados na terapia da depressão, como os inibidores da monoaminooxigenase (IMAO) e os antidepressivos tricíclicos. Os IMAO (e.g., iproniazida, pargilina e meclobemida) inibem as monoaminooxidasas, enzimas responsáveis pela metabolização destes neurotransmissores, enquanto que os agentes tricíclicos são inibidores do processo de recaptação, responsável pelo transporte das aminas biogênicas para o botão pré-sináptico.⁹

A ampla aceitação desta teoria levou ao desenvolvimento de fármacos com maior seletividade para a inibição da recaptação de neurotransmissores específicos. Por exemplo, desipramina, amoxapina e nomifensina são inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina, enquanto que amitriptilina, fluoxetina e fluvoxamina agem seletivamente sobre a recaptação de serotonina. Outros antidepressivos, como a mianserina e a trazodona, não agem sobre a recaptação neuronal, mas atuam de forma a aumentar ou mimetizar a ação das aminas biogênicas na fenda sináptica. A mianserina é um inibidor dos receptores α_2 -adrenérgicos, e assim aumentaria a liberação de catecolaminas na fenda sináptica, já que estes receptores, ao se ligarem ao agonista endógeno, inibem a liberação do mesmo a partir do botão sináptico. Já a trazodona é metabolizada a um agonista dos receptores serotoninérgicos, agindo assim diretamente sobre os mesmos.⁹

Apesar dos progressos obtidos com o uso dos atuais agentes antidepressivos, ainda há alguns problemas de ordem clínica a serem solucionados.¹⁰ Entre eles, podemos citar:

- *Cerca de 30% dos pacientes não respondem aos antidepressivos em uso clínico;*
- *Nos pacientes que respondem ao tratamento, há um período de cerca de dois meses entre o início do uso da medicação e o surgimento do efeito*

terapêutico, o que em muitos casos leva a uma resposta emocional negativa por parte do paciente, que pode, inclusive, tentar o suicídio;

- *Um grande número de agentes antidepressivos possui efeitos colaterais severos devido ao bloqueio de receptores pós-sinápticos neuronais, como no caso dos antidepressivos tricíclicos (e.g., amitriptilina), que são antagonistas dos receptores colinérgicos e adrenérgicos.*

Um dos problemas para o desenvolvimento de novos agentes antidepressivos é o fato de que o alvo terapêutico (receptor) ainda não ser totalmente conhecido. A teoria da inibição da recaptação de neurotransmissores na fenda sináptica sofre diversas objeções, tais como¹⁰:

- *Apesar da inibição da recaptação neuronal ocorrer imediatamente após o início do tratamento, os efeitos clínicos levam até oito semanas para se iniciarem. Isto indica que apenas a inibição da recaptação não é suficiente para o efeito antidepressivo, sendo necessária a intervenção de processos mais lentos;*
- *Não há correlação entre a potência de inibição da recaptação e a potência terapêutica. Também não se observam diferenças significativas entre as potências clínicas de antidepressivos que sejam inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou de norepinefrina, ou entre estes e os agentes não-seletivos. Esta ausência de correlação também não envolve parâmetros farmacocinéticos diferenciados entre estes compostos;*
- *Alguns compostos inibidores da recaptação neuronal não possuem atividade antidepressiva, como a cocaína e as anfetaminas.*

Por sua vez, alguns compostos com atividade antidepressiva possuem fraca atividade inibitória dos processos de recaptação, como no caso dos chamados antidepressivos atípicos (e.g., trimipramina, mianserina e bupropiona).

Al-Damluji e colaboradores, trabalhando no *Royal Free Hospital*, associado ao *University College London (UCL)*, durante experimentos envolvendo mecanismos celulares e bioquímicos da ação de catecolaminas em neurônios hipotalâmicos peptidérgicos pós-sinápticos (especificamente em uma linhagem imortalizada produtora de GnRH -

hormônio de liberação de gonadotrofina), descobriram a presença de receptores α_1 -adrenérgicos, como esperado a partir de outros estudos sobre a fisiologia destes neurônios. Entretanto, além destes receptores, foi descoberto um processo de recaptação de alta afinidade, o que se tratava de uma novidade inesperada, já que os processos de recaptação conhecidos ocorrem nos neurônios pré-sinápticos.¹¹

Em ensaios envolvendo o uso de [³H]-prazosina, um ligante seletivo dos receptores α_1 -adrenérgicos, observou-se que este era acumulado nos neurônios pós-sinápticos após seu deslocamento dos receptores adrenérgicos por prazosina não-marcada. Este fenômeno poderia ser explicado pela presença de um transportador específico, ativado por prazosina, e que foi denominado de "Transporte P". Estudos bioquímicos posteriores demonstraram que este transporte de prazosina é inibido por antidepressivos tricíclicos de modo competitivo, demonstrando que estas moléculas competem pelo mesmo sítio de ligação, sendo que as concentrações de antidepressivos necessárias para a inibição do transporte de prazosina são similares às aquelas obtidas durante o uso clínico dos mesmos. Entretanto, apesar de se ligarem ao Transporte P, os antidepressivos não são capazes de ativá-lo sozinhos para que ocorra a internalização destes fármacos. Este mesmo fenômeno foi observado com os antidepressivos atípicos, como a mianserina e a fluvoxamina.¹²

Outros estudos demonstraram que este processo de recaptação de prazosina é dependente da integridade da célula, não ocorrendo em preparações de membrana dos neurônios peptidérgicos estudados. O Transporte P também não foi observado em neurônios pré-sinápticos noradrenérgicos ou em células da glia, demonstrando ser um processo específico dos receptores pós-sinápticos. Foi ainda demonstrado que este é um processo de transporte ativo, acoplado a uma V-ATPase e que os compostos transportados são acumulados em vesículas citoplasmáticas. Entretanto, nenhum dos neurotransmissores conhecidos testados, incluindo norepinefrina e serotonina, é acumulado pelo Transporte P. Desta forma, o ligante endógeno para este sistema ainda é desconhecido.¹³

Baseados nestes dados, Al-Damluji e colaboradores formularam uma nova hipótese para

o mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos tricíclicos e atípicos: uma vez internalizados por intermédio do Transporte P nos neurônios pós-sinápticos, estas substâncias são armazenadas em vesículas ácidas, cuja função normal é a degradação de receptores pós-sinápticos internalizados (*turnover* do receptor). Uma vez que possuem caráter básico, ao se acumularem nestas vesículas estes fármacos causam uma elevação dos valores de pH, reduzindo a taxa de degradação dos receptores, deixando os receptores pós-sinápticos mais responsivos aos efeitos excitatórios dos neurotransmissores e reduzindo os sintomas clínicos da depressão. Através desta hipótese, o intervalo entre o início da administração dos antidepressivos e a observação de seus efeitos clínicos poderia ser explicado devido à cinética lenta de internalização destes fármacos pelo Transporte P, já que eles não são capazes de ativar este sistema isoladamente, levando então semanas para que sua acumulação produza efeitos significativos na alteração do pH destas vesículas. Assim, a compreensão dos requisitos estruturais para a interação de fármacos com o Transporte P e sua ativação poderá levar ao desenvolvimento de novos agentes de início de ação mais rápido, o que seria de grande vantagem principalmente para o tratamento de pacientes com tendências suicidas.¹⁰

Os ligantes conhecidos para o Transporte P podem ser divididos em dois grupos¹³:

- *Grupo A: substâncias que interagem com o Transporte P, ativando-o e sendo internalizadas por este. O protótipo deste grupo é a prazosina (Figura 2).*
- *Grupo B: substâncias que interagem com o transporte P e que são por este internalizadas, sem, entretanto, serem capazes de ativá-lo sozinhas. As substâncias pertencentes a esta classe são as feniletilaminas e os antidepressivos tricíclicos.*

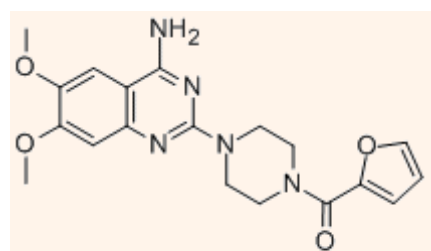


Figura 2. Estrutura da prazosina

O desenvolvimento de novos antidepressivos baseados na ativação e internalização via Transporte P deve, então, partir do padrão estrutural da prazosina, um ligante dos receptores α_1 -adrenérgicos muito utilizado na terapia antihipertensiva. Para estabelecer as relações estrutura-atividade para estes ligantes do Grupo A, o Prof. Al-Damluji associou-se ao Prof. C. Robin Ganellin, do Departamento de Química do UCL, famoso por seus trabalhos na área de Química Medicinal, tendo sido responsável pelo desenvolvimento da cimetidina, o primeiro fármaco de ação sobre os receptores H_2 -histaminérgicos, hoje amplamente utilizados no combate aos problemas relacionados ao aumento da acidez gástrica. Diversos compostos foram sintetizados, a maioria deles mantendo o núcleo quinazolínico da prazosina, outros também alterando este padrão, de forma a definir os requisitos estruturais para a interação com o Transporte P. Os dados de relação estrutura-atividade encontrados podem ser resumidos da seguinte forma¹⁴:

- *É fundamental a presença de um grupamento amina de caráter básico, que possa gerar a forma catiônica correspondente em porcentagens significativas no pH fisiológico. Assim, a remoção do grupamento amino na posição 4 abole a interação com o Transporte P;*
- *O anel nitrogenado da quinazolina, embora não seja fundamental para a atividade, gera compostos de maior atividade de que quando é substituído por cadeias alquila ou pelo anel benzimidazólico, provavelmente devido à sua basicidade;*
- *Os grupamentos metoxila contribuem para a afinidade pelo Transporte P;*
- *A substituição do anel furoila por acetila, benzoila ou fenila gera substâncias com menor afinidade ao Transporte P.*

Durante o ano de 2005, tive a oportunidade de realizar estágio pós-doutoral (BEX-CAPES) sob a supervisão do Prof. Ganellin no UCL (Londres, Reino Unido), trabalhando na síntese de novos derivados da prazosina a fim de avaliar outros requisitos estruturais para a interação com o Transporte P. Foram sintetizados vinte compostos, em que as principais modificações estruturais realizadas foram:

- *Ligação de grupamentos alquila ou arila em N-4;*
- *Alteração do padrão de substituição do anel benzênico;*
- *Substituição do anel furoila por outros grupamentos acila;*
- *Substituição do anel piperazínico por anéis aromáticos.*

Findo o período do estágio pós-doutoral, eu, o Prof. Ganellin e o Prof. Al-Damluji estabelecemos uma parceria dando continuidade a este projeto, ficando a síntese de novos compostos sob minha responsabilidade. Assim, a síntese de ligantes do Transporte P visando o desenvolvimento de novos agentes antidepressivos tornou-se uma nova linha de pesquisa do laboratório de pesquisa sob minha responsabilidade, diretamente vinculado ao Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da UFRJ e ao Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica do IQ/UFRJ. Os primeiros resultados deste projeto conjunto foram publicados recentemente.¹⁵

Um dos principais parâmetros de interação da prazosina e seus derivados com o receptor α_1 -adrenérgico é a basicidade do anel heterocíclico, uma vez que a forma protonada é a que efetivamente se liga ao receptor. Por outro lado, dados de relação estrutura-atividade obtidos pelo Prof. Ganellin sugerem que o anel benzênico não é fundamental para a capacidade de ligação ao Transporte P. Assim, pretendemos sintetizar e avaliar a atividade de piridinas 2,4,6-trissubstituídas, derivadas da 4-dimetilaminopiridina, que devem apresentar os maiores valores de pK_a entre todos os análogos de prazosina já sintetizados.

Reações de aminação de sistemas aromáticos e heteroaromáticos constituem etapas importantes na síntese de fármacos. Dentre as metodologias disponíveis para esta funcionalização, encontram-se as reações de Ullmann¹⁶ e Buchwald-Hartwig¹⁷, que empregam, respectivamente, Cu(I) e Pd(0) como catalisadores. Visando desenvolver sistemas piridínicos contendo cicloalquilaminas ligadas na posição 2 do anel, com potencial atividade antidepressiva por interação com o Transporte P, estudamos a reação de 2-bromopiridina e cicloalquilaminas na presença de CuI e de Pd/C, comparando rendimentos destas reações quando submetidas a aquecimento térmico convencional e por ação de microondas.^{18, 19}

Em uma primeira etapa, estudamos a reação entre 2-bromopiridina e piperidina na presença de um dos catalisadores acima, com aquecimento térmico ou microondas. As reações empregando Pd/C e microondas foram ineficientes devido à projeção do meio reacional. De forma a controlar o aquecimento do meio, empregamos a técnica de MORE (reações de realce em forno de microondas).^{18,19} A introdução de um becher contendo água dentro do forno de microondas permitiu o controle do aquecimento do meio reacional, levando a taxas de conversão (CG-EM) semelhantes às obtidas com Pd/C e aquecimento em placa. Entretanto, foi possível observar a formação de produtos de *homocoupling* (2,2'-bipiridina) nas reações catalisadas por Pd, o que não se observa nas reações de Ullmann. Posteriormente, realizamos estas reações em reator de microondas, e a reação de Ullmann levou à conversão total de 2-bromopiridina em 2-piperidilpiridina, sem formação de 2,2'-bipiridina, em potência de 100 W por 30 minutos. Nesta mesma potência, a reação de Buchwald-Hartwig gerou 26% do produto desejado e 29% do produto de *homocoupling*.

Em seguida, exploramos a reação entre 2-bromopiridina e morfolina ou N-metilpiperazina. Da mesma forma que nas reações anteriores, as reações envolvendo Pd(0) geram uma mistura de produtos de *homo* e *heterocoupling*, enquanto que a reação de Ullmann leva apenas à formação do produto de *heterocoupling* em rendimentos entre 90 a 98%, mesmo empregando o forno de microondas convencional. Dentre as metodologias estudadas, a mais adequada para a obtenção de 2-cicloalquilaminopiridinas a partir de 2-bromopiridina é a reação de Ullmann com aquecimento promovido por microondas, quando se obtêm altas taxas de conversão, sem a formação de produto de *homocoupling*.

4. Agentes moduladores do estresse oxidativo

Nas últimas duas décadas, os produtos naturais fenólicos tornaram-se verdadeiras vedetes nos periódicos de Química Medicinal, devido às suas propriedades farmacológicas e nutricionais benéficas à saúde humana. Os compostos fenólicos são potentes antioxidantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana, anti-inflamatória,

antitumoral e antiviral.²⁰ Estas propriedades farmacológicas estão atribuídas, em muitos casos, aos ácidos fenólicos, uma das classes que constituem o grupo dos compostos naturais fenólicos. Os compostos naturais fenólicos prenilados também desempenham papel importante na mediação de vários processos biológicos, como por exemplo, arnebinol (**1**) (Figura 3), um inibidor da biossíntese das prostaglandinas. Outros fenóis prenilados exibem atividade antifúngica, antitumoral, anti-HIV e anti-Alzheimer.²¹

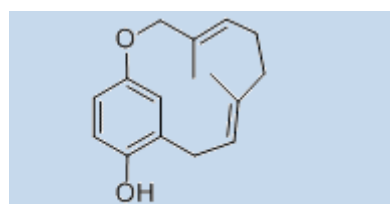


Figura 3. Estrutura do arnebinol

A artepilina C ou ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico (Figura 4) é um dos principais ácidos fenólicos prenilados encontrado na própolis brasileira. Além de possuir diversas propriedades farmacológicas a artepilina C é usada como marcador fitoquímico para avaliar a qualidade da própolis brasileira.²²

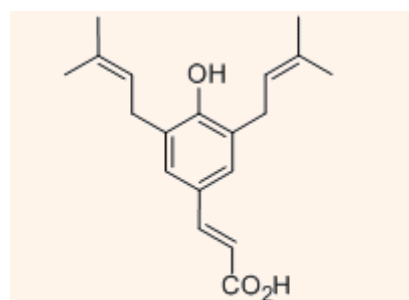


Figura 4. Estrutura da artepilina C

A primeira e única síntese total da artepilina C foi relatada por Uto e colaboradores e produz uma mistura de produtos de C- e O alquilação.²³ Considerando o fato de que ácidos fenólicos e compostos fenólicos prenilados são importantes modelos para a síntese de produtos naturais, o desenvolvimento de novas metodologias torna-se, então, uma importante contribuição para a obtenção de derivados fenólicos com possíveis propriedades farmacológicas.

Neste projeto, temos como proposta desenvolver uma nova metodologia de síntese para artepilina C e seus derivados, tendo como etapas chave reações de acoplamento carbono-carbono (C-C) catalisadas por paládio ou níquel e avaliar a atividade antioxidante destes derivados fenólicos obtidos por meio da capacidade de seqüestro do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazida)²⁴ e pela inibição da oxidação lipídica em sistema modelo β -caroteno / ácido linoléico.²⁵ Também pretendemos buscar correlações entre a atividade antimicrobiana e o possível, e quase paradoxal, efeito pró-oxidante que estas substâncias podem apresentar no sistema biológico, devido à complexação com íons metálicos, gerando sistemas capazes de promover reações do tipo Fenton.²⁶ Como resultados, obtivemos uma

metodologia eficiente para a realização de reações de Heck em sistemas fenólicos não protegidos e multissubstituídos, com altas taxas de conversão e seletividade para os estereoisômeros E.^{27,28}

Referências Bibliográficas

- ¹ Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>. Acesso em 7 janeiro 2009.
- ² Oates, J.A. *Fármacos Anti-Hipertensivos E A Terapia Farmacológica Da Hipertensão Em Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª Ed., P. 571, 1996.
- ³ Black, J. W.; Stephenson, J. S. *Lancet* **1962**, 2, 311. [CrossRef]
- ⁴ Main, B. G. *β -Adrenergic Receptor In Hansch, C. Comprehensive Medicinal Chemistry: The Rational Design, Mechanistic Study & Therapeutic Application of Chemical Compounds*. V.1, Oxford, Pergamon Press. Pharmaceutical Division, Alderly Park, 187, 1990.
- ⁵ Howe, R.; Rao, B. S. *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 1118. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Gonçalves, B. T. *Ariletanolaminas Orto-Substituídas Como Novos Agentes Cardiovasculares*. Tese De Doutorado Em Química Orgânica, IQ-UFRJ, 2008.
- ⁷ Gonçalves, B. T. ; Esteves, P. M. ; Pinto, A. C.; Kaiser, C. R. ; Silva, F. L. ; Miguez, E. ; Silva, J. F. M. *Magn. Res. Chem.* **2008**, 46, 418. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Hoelz, L. V. B.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.
- ⁹ Brody, T. M.; Larner, J.; Minneman, K. P.; Neu, H. C.; *Human Pharmacology – Molecular To Clinical*. 2nd Ed., Mosby-Year Book Inc., St. Louis ,952, 1994.
- ¹⁰ Al-Damluji, S. *Curr. Drug Targets – CNS Neurol. Disord.: Drug Targets* **2004**, 3, 201. [PubMed]
- ¹¹ Al-Damluji, S.; Krsmanovic, L. Z.; Catt, K. J. *Br. J. Pharmacol.* **1993**, 109, 299. [PubMed]
- ¹² Al-Damluji, S.; Kopin, I. J. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, 117, 111. [PubMed]
- ¹³ Al-Damluji, S.; Kopin, I. J. *Br. J. Pharmacol.* **1998**, 124, 693. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Zunszain, P. A.; Federico, C.; Sechi, M.; Al-Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3681. [CrossRef]
- ¹⁵ Silva, J. F. M.; Walters, M.; Al-Damluji, S.; Ganellin, C. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7254. [CrossRef]
- ¹⁶ Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428-39. [CrossRef]
- ¹⁷ Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969. [CrossRef]
- ¹⁸ Hamilton, S. K.; Wilkinson, D. E.; Hamilton, G. S.; Wu, Y. O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2429. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Sanseverino A. M. *Quim. Nova* **2002**, 25, 660. [CrossRef]
- ²⁰ Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J. *J. Nutr. Biochem.* **2002**, 13, 572. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Mori, K.; Waku, M.; Sakakibara, M. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2825. [CrossRef]

- ²² Silva, J. F. M.; Souza, R. M.; Souza, M. C.; Patitucci, M. L. *Z. Naturforsch. C* **2007**, *62*, 801. [[CrossRef](#)]
- ²³ Uto, Y.; Hirata, A.; Fujita, T.; Takubo, S.; Nagasawa, H.; Hori, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2355. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Estrada, G. O. D.; Silva, J. F. M.; Antunes, O. A.C. *Lett. Drug Des. Discovery*, **2008**, *5*, 88. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Silva, J. F. M.; Souza, M. C.; Matta, S. R.; Andrade, M. R.; Vidal, F. V. N. *Food Chem.* **2006**, *99*, 431. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Ku, C. S.; Mun, S. P. *Biores. Technol.* **2008**, *99*, 4503. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Shin, J. K.; Kim, G. N.; Jang, H. D. *J. Med. Food* **2007**, *10*, 32. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Estrada, G. O. D.; Souza, A. L. F.; Silva, J. F. M.; Antunes, O. A. C. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 1734. [[CrossRef](#)]