

SÍNTESE DE DERIVADOS DA *N*-BENZILPIPERIDIN-4-ONA, POTENCIAIS INIBIDORES DA ENZIMA ACETILCOLINESTERASE

CESAR EMILIANO HOFFMANN DA SILVA¹; DANIEL SCHUCH DA SILVA²;
WILSON CUNICO³

¹Universidade Federal de Pelotas – cehoff18@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – danielschuch08@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas– wjcunico@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

A química medicinal é um dos pilares para a manutenção da qualidade da saúde humana, pois, entre seus objetivos, está a busca por novos candidatos a fármacos, que possam permitir tratamento para diversas enfermidades atuais. Neste sentido, a doença de Alzheimer (DA) representa um grande desafio. A DA é a doença neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC) mais comum e corresponde a cerca de 60% a 80% dos diagnósticos de demência (NEUGROSCHL, 2011), afetando principalmente seres humanos idosos com idade entre 65 a 75 anos. Pelo menos 5 milhões de pessoas são acometidas com esta enfermidade apenas na Europa, gerando um gasto de 55 bilhões de euros por ano (WALDEMAR, 2007).

Uma das hipóteses de tratamento para a DA se baseia na inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE). Em indivíduos com DA, os níveis de acetilcolina encontram-se abaixo do normal, e isso está relacionado com os principais sintomas da doença. (LAWRENCE, 1995). Assim, uma das classes de medicamentos utilizados no tratamento se baseiam nesta inibição, melhorando o quadro da doença. Ainda, diferentes moléculas candidatas à fármaco continuam sendo desenvolvidas e pesquisadas para este alvo, com o intuito de melhorar as opções terapêuticas. Entre estas, inclui-se moléculas advindas da *N*-benzilpiperidin-4-ona que já apresentaram importantes resultados para esta finalidade. Além da inibição da AChE, essas estruturas também podem apresentar atividade antitumoral e antiinflamatória (CATTO, 2013).

O resultado da síntese é a formação do anel benzênico com dois grupos ciano e um grupo amino, em conjunto com a porção da *N*-benzilpiperidin-4-ona. A formação desta porção da molécula está relacionada a importantes resultados de inibição da atividade da AChE. A porção *N*-benzilpiperidin-4-ona inclusive está presente no fármaco donepezil, utilizado no tratamento da DA, de estrutura semelhante aos compostos sintetizados neste trabalho. A figura 1 abaixo demonstra a similaridade entre os compostos sintetizados e o donepezil. Portanto, o objetivo deste trabalho é explorar a estrutura e atividade de moléculas inéditas derivadas da *N*-benzilpiperidin-4-ona, com o intuito de verificar o potencial de inibição na AChE. Além disso, o trabalho almeja verificar o efeito de diferentes substituintes em determinadas posição da estrutura, relacionando estas modificações com a atividade farmacológica.

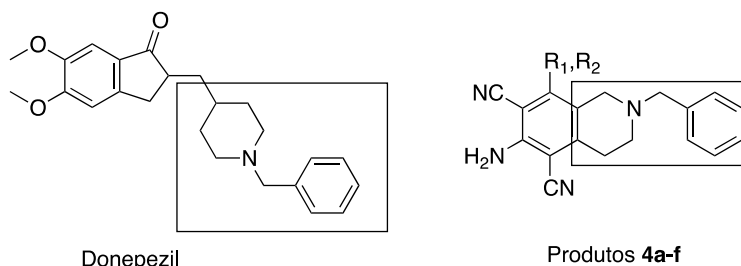


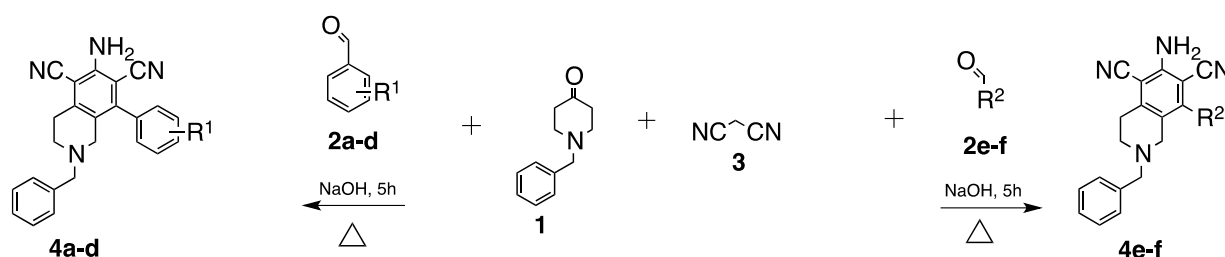
Figura 1. Estrutura do donepezil e dos produtos obtidos

2. METODOLOGIA

A síntese se baseia no trabalho de SUKUMARAPILLAI (2016), com modificações. Utilizando a metodologia multicomponente *one-pot* com aquecimento convencional, em uma balão de 5 ml, em refluxo de etanol, a síntese dos produtos parte de um equivalente da N-benzilpiperidin-4-ona (**1**), com um equivalente dos aldeídos (**2a-m**), e dois equivalentes de malononitrila (**3**). A reação ocorre em 5 horas e utiliza Hidróxido de Sódio como catalisador. Após as 5h, os produtos foram obtidos através de filtração á vácuo, e se necessário a purificação é realizada por cromatografia por coluna. O andamento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD), e por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da metodologia sintética escolhida, foram sintetizados 6 derivados da N-benzilpiperidin-4-onas com baixos a regulares rendimentos. Os aldeídos utilizados foram em boa parte benzaldeídos com substituintes de grupos e posições diferentes, de modo a explorar a relação entre estrutura e atividade para a inibição da AChE. Além disso, se explorou outros aldeídos aromáticos e alifáticos ainda não estudados na literatura. O esquema 1 apresenta a condição reacional com os reagentes numerados e identificados, bem como os produtos:



Esquema 1. Reação e condições para a síntese das moléculas desejadas 4a-f

A **Tabela 1** apresenta os resultados obtidos até o momento, incluindo os rendimentos dos seis compostos sintetizados, bem como os códigos de cada composto e os seus respectivos substituintes e rendimentos obtidos para a síntese proposta:

Tabela 1. Códigos, Substuintes e Rendimentos para os compostos 4a-f

Código	R ¹	R ²	Rendimento (%)
4a	H	-	43
4b	2-Cl	-	38
4c	3-Cl	-	35
4d	4-SCH ₃	-	47
4e	-	Butil	15
4f	-	piridin-3-il	36

As moléculas **4a**, **4b** e **4e** foram caracterizadas por CG-EM e RMN de próton (^1H) e de carbono (^{13}C).

A síntese demonstra que, adaptando a metodologia utilizada por SUKUMARAPILLAI (2016) para uma escala menor, os rendimentos menos satisfatórios. Buscou-se explorar utilizar quantidades menores para economia dos reagentes em comparação com a síntese original, o que pode contribuir para o menor rendimento na reação. Neste trabalho, utilizou-se 1 mmol, em contraste com os 5 mmol utilizados na metodologia de referência. Observou-se, também, que os benzaldeídos apresentaram maiores rendimentos em relação aos demais aldeídos utilizados, em contraste com o aldeído alifático do produto **4e**. Entretanto mesmo com baixos rendimentos foi possível a obtenção dos produtos. As moléculas obtidas são inéditas e seguirão para testes de atividade biológica para avaliar a importância da estrutura na inibição da atividade enzimática, com pequenas alterações em posições do anel benzênico advindas de benzaldeídos substituídos e de diferentes aldeídos.

Vale salientar que estas moléculas também apresentam fluorescência, o que possibilita futuros testes desta propriedade, podendo ser utilizadas para pesquisas de outras funções além do escopo desse trabalho, como por exemplo marcadores biológicos.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizado a síntese de seis novos compostos derivados da N-benzilpiperidin-4-ona obtendo os produtos de maneira satisfatória, visando futuros testes de atividade farmacológica. Assim, ainda é necessário avaliar a atividade de inibição da AChE pelos compostos sintetizados, bem como a toxicidade dos compostos. A síntese, embora tenha funcionado de acordo com a referência, também pode ser melhorada explorando novas variáveis, como o tempo, uso de mais etapas, entre outros, para melhorar a eficiência, rendimento e obtenção dos produtos desejados. Além disso, também se deseja explorar novos compostos que devem ser obtidos a partir de diferentes aldeídos, gerando compostos com diferentes substituintes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CATTO, M; PISANI, L; LEONETTI, F; *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of coumarinalkylamines as potent and selective dual binding site inhibitors of acetylcholinesterase. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, vol. 21, no. 1, p. 146–152, 2013.

LAWRENCE, A; SAHAKIAN, B. Alzheimer Disease, Attention, and the Cholinergic System - **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, 1995

NEUGROSCHL, J; WANG, Sophia. Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment Across the Spectrum of Disease Severity. **Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, vol. 78, no. 4, p. 596–612, 2011.

SUKUMARAPILLAI, D; KOOI-YEONG, K; KIA, Y; *et al.* Design, synthesis and cholinesterase inhibitory evaluation study of fluorescent N-benzylpiperidine-4-



one derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, vol. 25, no. 8, p. 1705–1715, 2016

WALDEMAR, G.; DUBOIS, B.; EMRE, M.; *et al.* Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. **European Journal of Neurology**, vol. 14, no. 1, 2007.