

Síntese e Caracterização de Novos Derivados Benzilidenos da Digoxina: Estratégias para Otimização Estereosseletiva

Andreza A. F. Ribeiro (PG)^{1*}, Eduarda M. Mendonça (G)¹, Ericke C. Oliveira (G)¹, Jefferson L. Princival (PQ)², José A. F. P. Villar (PQ)¹.

¹Laboratório de Síntese Orgânica e NanoEstruturas, ²Laboratório de Catálise Orgânica, Universidade Federal de São João del Rei, campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, MG, CEP: 35.501-296. Brasil.

*andrezafreitas1005@gmail.com

RESUMO

Neste trabalho é apresentada a síntese e a caracterização de novos derivados de digoxina obtidos por meio de reações de condensação com aldeídos aromáticos alquilados, resultando em análogos benzilidenos com potenciais aplicações biológicas. A rota sintética mostrou-se eficiente e reprodutível, embora a separação estereoisomérica tenha se mostrado desafiadora. O estudo também estabelece uma base sólida para a otimização estrutural e a investigação de propriedades farmacológicas em trabalhos futuros.

Palavras-chave: digoxina, benzilideno, aldeídos

Introdução

A digoxina é um esteroide cardiotônico formado por um núcleo esteroide tetracíclico ligado a três resíduos de açúcar e uma insaturação na posição C-17 do anel esteroide (Figura 1) (1). Reações de condensação entre a porção lactônica da digoxina e aldeídos, comerciais ou sintetizados, resultam em derivados denominados benzilidenos digoxina (BD's), com atividades anticancerígenas e neuroprotetoras *in vitro* já relatadas (2,3). Entretanto, a síntese desses derivados geralmente resulta em misturas de isômeros (Z/E), sendo a separação por CLAE e a obtenção estereosseletiva ainda um desafio. Neste trabalho é proposta a síntese de novos derivados de digoxina, com o objetivo de otimizar a separação dos isômeros e avaliar sua atividade na Na⁺/K⁺-ATPase, visando a ativação seletiva de subunidades específicas da enzima, que conferem propriedades funcionais únicas, já exploradas em estudos anteriores do grupo (4).

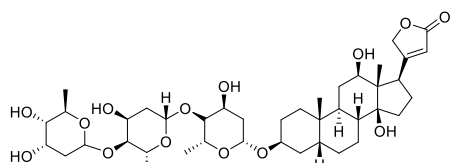


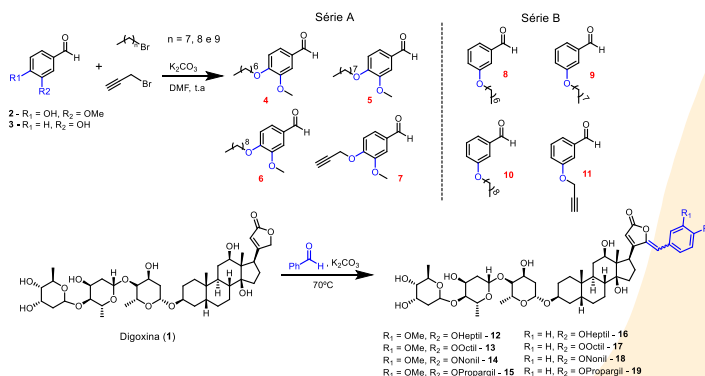
Figura 1. Estrutura química da digoxina.

Experimental

Todos os compostos foram sintetizados em escala laboratorial (< 1g) empregando reações clássicas em síntese orgânica. Não foi necessário uma etapa de purificação. Todos os reagentes foram obtidos comercialmente com alta pureza. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e por cromatografia líquida e alta eficiência (CLAE). Os compostos obtidos foram totalmente caracterizada por técnicas espectroscópicas e espectrométricas (RMN e MS).

Resultados e Discussão

Os aldeídos da série A (4, 5, 6 e 7) foram obtidos a partir da vanilina e da série B (8, 9, 10 e 11), foram obtidos a partir do 3-hidróxibenzaldeído, por meio de uma reação de *O*-alquilação com K₂CO₃ como base. As BD's foram obtidas através de uma reação de condensação aldólica vinílica, conforme ilustrado no Esquema 1. Os compostos foram totalmente caracterizados e em todos os casos foi possível observar a formação equimolar dos estereoisômeros (Z/E). A análise por CLAE em coluna C18 tradicional novamente não forneceu nenhum indício de separação. Atualmente, o grupo investiga estratégias para otimizar o preparo de forma estereosseletiva. Entre as abordagens planejadas estão a avaliação de diferentes bases inorgânicas para favorecer a seletividade E/Z, teste de condições reacionais alternativas e o emprego de cromatografia líquida de alta eficiência com colunas específicas para esteroides e duplas ligações.



Esquema 1. Síntese das novas BD's derivadas da digoxina.



Para representar a caracterização dos compostos apresentamos os espectros de massas de alta resolução (HRMS) e de RMN de ^1H para o composto **15**. É possível observar, conforme figura 2, o íon majoritário com m/z 975,4751, em modo positivo, com valor esperado de m/z 975,4713 para o aduto de sódio (figura 2).

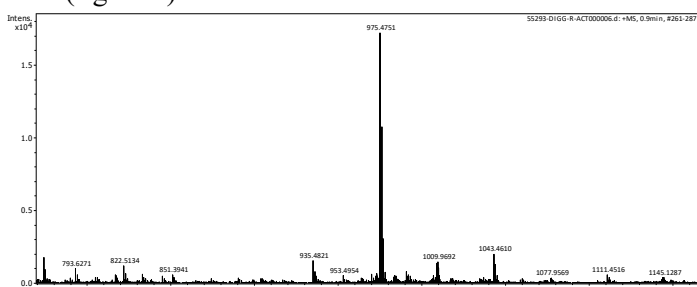


Figura 2. Espectro de HRMS do composto (**15**).

Na caracterização por RMN de ^1H (figura 3), é possível observar na região entre 6,5 e 7,5 ppm os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos, o que evidencia a formação do produto condensação.

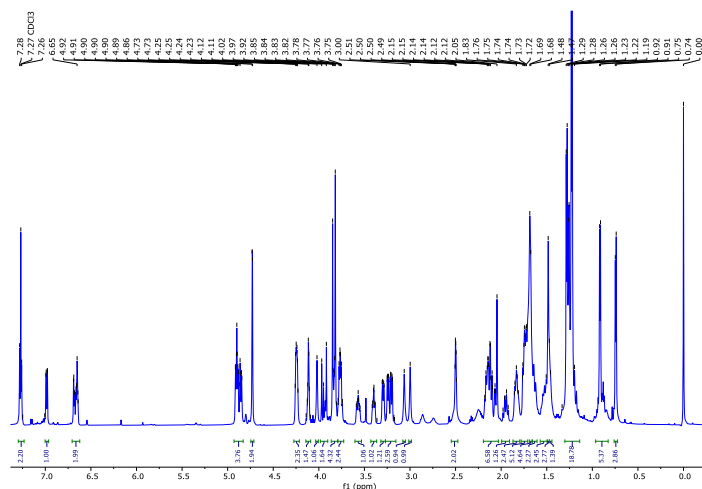


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H do composto (**15**).

Conclusões

O estudo desenvolvido possibilitou a obtenção de 16 compostos, incluindo 8 novos benzilidenos digoxina, com rendimentos variando de 90–98% na síntese dos aldeídos e de 33–52% na síntese dos compostos **12-19**. O processo de síntese e purificação transcorreu de forma eficiente, permitindo a obtenção de produtos com boa pureza. Este trabalho não apenas evidenciou a viabilidade sintética da série proposta, mas também forneceu moléculas promissoras e com potenciais aplicações biológicas futuras. Ademais, a construção dessa biblioteca de compostos estabelece uma base sólida para estudos subsequentes de otimização estrutural e investigação de propriedades farmacológicas.

Agradecimentos



Referências

1. DIEDERICH M; MULLER F; CERELLA C. *Biochem Pharmacol.* **2017**, 125, 1-1.
2. ILVA, L. N. D. et al. *Experimental Cell Research.* **2017**, 359, 291–298.
3. DE SOUZA GONÇALVES, B. et al. *Journal of Cellular Biochemistry*, **2019**, 120, 17108–17122.
4. VIEIRA, L. et al. 21-Benzylidene digoxin, a novel digoxin hemi-synthetic derivative. *Int. Immunopharmacol.*, v. 65, p. 174–181, **2018**.