

Síntese e Avaliação de Novos Candidatos a Inibidores de Acetilcolinesterase Planejados a partir do Cardanol

Luciana C. Nascente^{1,2*} (PG), Maria Lucilia dos Santos³ (PQ), Tatiana F. M. A. Areas⁴ (PG), Karen S. T. Vieira⁴ (IC), Nathalia N. F. Gambôa⁴ (IC), Newton G. Castro⁴ (PQ), João B. L. Martins² (PQ) e Luiz Antonio Soares Romeiro^{1,2} (PQ). E-mail. luacamargo@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília–DF; ²Instituto de Química, Universidade de Brasília–DF; ³Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Universidade de Brasília–DF; ⁴ Laboratório de Farmacologia Molecular, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro–RJ.

Palavras Chave: cardanol, derivados amínicos, inibidores AChE

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em idosos a partir dos 60 anos de idade tendo em vista seus aspectos neuropatológicos degenerativos que afetam principalmente a memória recente. Um dos possíveis tratamentos é a restauração do nível do neurotransmissor acetilcolina (ACh) pela inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE). Face à alta demanda por agentes terapêuticos dessa natureza, descrevemos neste trabalho os resultados relacionados à síntese de novos derivados amínicos a partir do cardanol, planejados a partir da estratégia de hibridação molecular entre a rivastigmina e a espectralina, representando um novo padrão molecular para agentes desta classe.

Resultados e Discussão

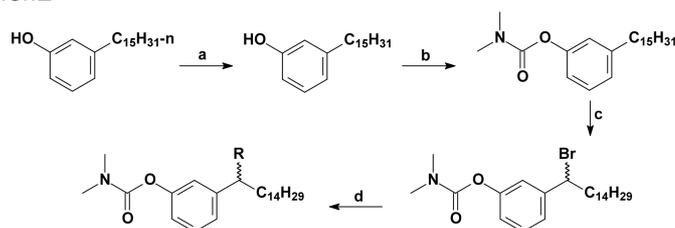
A metodologia convergente (Esquema 1) compreendeu hidrogenação catalítica do cardanol (98%) destilado do LCC técnico, proteção da hidroxila fenólica com grupo carbamato (90%), seguida de bromação benzílica (95%). Por fim, o derivado bromado foi submetido à substituição nucleofílica com as respectivas aminas sob radiação microondas em um forno doméstico, fornecendo os derivados-alvo (Tabela 1). Estes foram submetidos à avaliação de perfil inibitório frente à acetilcolinesterase de *Electrophorus electricus* utilizando o método de Ellman. A velocidade máxima da reação foi determinada em triplicata, cujas médias foram expressas como percentual de atividade relativa ao controle (solvente).

Tabela 1 – Derivados-alvo rendimentos (R%) e IC₅₀ (nM) para AChE

Composto	R	R %	IC ₅₀ (µM)
LDT182	Pirrolidina	95	84,3
LDT183	Dietilamina	62	251,1
LDT184*	Piperidina	86	--
LDT185	Dimetilamina	77	50,0
LDT187*	N-metilbenzilamina	68	--

* < 25% a 100 µM

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química



Esquema 1. Reagentes e condições: a) H₂, Pd/C, EtOH, 60 psi, 98%; b) NaH 60%, Cloreto *N,N*-Dimetilcabamoila, THF, t.a., 90% c) NBS, (BzO)₂, CCl₄, refluxo, 97% d) aminas secundárias, TEA, CH₃CN, microondas (62-95%).

Os compostos LDT182, LDT183 e LDT185 inibiram a AChE de forma concentração-dependente, enquanto LDT184 e LDT187 mostraram baixa atividade, inibindo a enzima menos que 25% a 100 µM. LDT185 foi o mais potente, sugerindo a importância da liberdade conformacional dos grupos metila, restritos conformacionalmente em LDT182, que apresentou diminuição da atividade em 59,3%. A adição de grupos etila em LDT183 diminuiu a atividade em 19,9%, onde o homólogo conformacionalmente restrito (LDT184), apresentou baixa atividade. LDT187 apresentou baixa potência, mesmo a 100 µM, o que sugere restrição de volume para o grupo benzila.

Conclusões

Os compostos-alvo foram obtidos em rendimentos e pureza satisfatórios. O estudo sistemático, visando à compreensão de características estruturais eletrônicas/hidrofóbicas necessárias à inibição seletiva da enzima (AChE), constitui a perspectiva deste trabalho.

Agradecimentos

Os autores agradecem à UCB, UnB e UFRJ pelo apoio financeiro, bem como à CAPES pela bolsa de LC Nascente.

¹ Júnior, C. V. e Bolzani, V., *Quim. Nova.*, **2004**, *27*, 655-660.

² Boyle, et al., *J. Méd. Chem.*, **1997**, *40*, 3009-3013.