

Planejamento e Síntese de Novos Candidatos a Inibidores de Acetilcolinesterase Planejados a Partir do Cardanol

Luciana C. Nascente^{1*} (PQ), Laís Flávia Nunes Lemes¹ (IC) Maria Lucilia dos Santos² (PQ) e Luiz Antonio Soares Romeiro^{1,3} (PQ). E-mail. luacamargo@gmail.com

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília-DF; ²Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Universidade de Brasília-DF; ³Faculdade de Ciências da Saúde, Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília-DF.

Palavras Chave: Cardanol, derivados amínicos, inibidores AChE

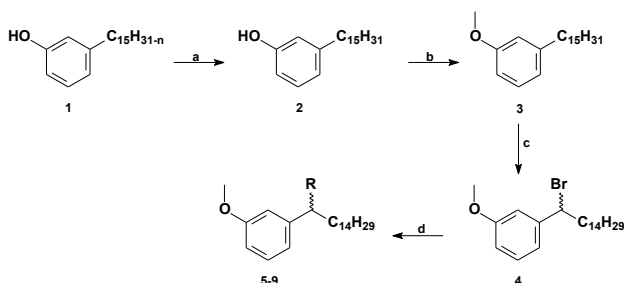
Introdução

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).

Recentemente, alcalóides piperidínicos isolados de *Cassia spectabilis* (sin. *Senna spectabilis*, Fabaceae) e alguns derivados fenólicos não isoprenóides do LCC bem como os seus derivados semi-sintéticos apresentaram relevante atividade anticolinesterase. Neste sentido, baseando-se em trabalhos recentes em nosso grupo de pesquisa, 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 estratégia sintética convergente para obtenção dos derivados-alvo (Esquema 1) compreende a exploração de procedimentos clássicos e.g. proteção de grupos funcionais, hidrogenação catalítica, redução com hidretos metálicos e reações de substituição nucleofílica bimolecular.



Esquema 1: Reagentes e condições: a) H₂, Pd/C, EtOH, 30 psi, 98%; b) MeI, K₂CO₃, MeOH, 90%; c) NBS, (BzO)₂, CCl₄, refluxo; d) aminas secundárias, TEA, CH₃CN, Microondas (79-97%)

A síntese dos novos derivados foi iniciada a partir da hidrogenação catalítica do cardanol, destilado do 34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

LCC técnico, com Pd/C por 2 h a 30 psi em rendimento de 98%, seguida da proteção da hidroxila fenólica com MeI/K₂CO₃ em metanol, 90%. Posteriormente foi realizado a bromação benzílica com NBS/(BzO)₂ em CCl₄ sob refluxo por 4 horas, no qual não foi isolado devido a sua instabilidade. Por fim, o derivado bromado, foi submetido à substituição nucleofílica com as respectivas aminas em TEA/MeCN. Para as aminas pirrolidina dietilamina, piperidina e N-metilbenzilamina a reação foi realizada sob radiação microondas em um forno doméstico durante 2 x 90" a 50% de potência. Para as aminas dietilamina e dimetilamina a reação ocorreu sob refluxo por 3h e 24h, respectivamente. Após purificação em coluna cromatográfica eluída com clorofórmio-etanol, os derivados-alvo foram obtidos em excelentes rendimentos, os quais foram transformados em seus respectivos cloridratos (Tabela 1).

Tabela 1: Rendimentos dos derivados amínicos

Composto	R	Rend. %
5	Pirrolidina	97
6	Piperidina	95
7	Dietilamina	91
8	Dimetilamina	79
9	N-metilbenzilamina	97

Conclusões

Os compostos-alvo foram obtidos em rendimentos e pureza satisfatórios explorando reações clássicas da literatura. A avaliação farmacológica e 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 ao CNPq pelo apoio financeiro

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

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

³ Nascente, L.C. *et al.*; Resumos da 32^a RASBQ, **2008**.

⁴ Paula, *et al.*, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, 446, 304-308.

⁵ Paula, *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3754-3759.