

Síntese de Novos Agentes Candidatos a Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase Planejados a Partir do Cardanol

Laís F. N. Lemes^{1,2} (PG)*, Luciana C. Nascente^{1,2} (PG), Luiz A. S. Romeiro^{1,2} (PQ)
laisflavia@ibest.com.br

¹Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas, Universidade Católica de Brasília – DF; ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília – DF; ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília – DF;

Palavras Chave: Acetilcolinesterase, Cardanol, Alzheimer

Introdução

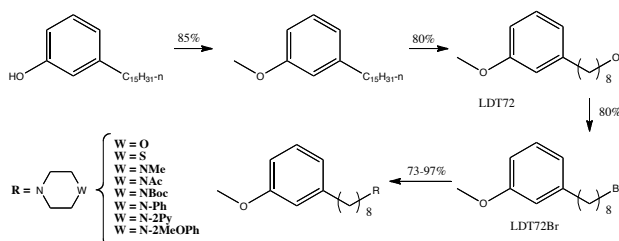
A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa de natureza crônica que compromete gravemente a qualidade de vida dos portadores, sendo acompanhada de alterações comportamentais com progressiva perda de memória, distúrbios emocionais e mudanças de personalidade, culminando em incapacitação do indivíduo, depressão, demência e morte. A DA está relacionada a diversas alterações fisiopatológicas e.g. como baixos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh), placas senis formadas pelo depósito extracelular da proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares devido hiperfosforilação da *tau*. As abordagens terapêuticas disponíveis para o tratamento da DA são baseadas em sua maioria, na hipótese colinérgica, onde inibidores da acetilcolinesterase (iAChE) são usados para compensar parcialmente a hipofunção colinérgica, restaurando os níveis de ACh e possibilitando melhora dos processos cognitivos, como memória e atenção nesses pacientes.

A busca por novas entidades químicas úteis ao tratamento da DA tem recebido grande atenção da Química Medicinal. Descrevemos no presente estudo a utilização do cardanol na síntese de novos agentes terapêuticos candidatos a inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE), úteis ao tratamento da doença de Alzheimer.

Resultados e Discussão

As metodologias sintéticas empregadas compreenderam a O-alkilação da mistura de cardanóis com iodeto de metila (4 eq) e K₂CO₃ (2 eq) em acetona fornecendo a mistura de cardanóis metilada. Em seguida a mistura obtida foi submetida à reação de ozonólise em meio contendo metanol/diclorometano (1:1), a – 70°C sob agitação magnética com borbulhamento de O₃. O intermediário ozonídeo formado na reação foi reduzido na presença de NaBH₄ (3 eq) sob banho de gelo e agitação vigorosa, e posteriormente, o excesso do agente redutor desativado com HCl 10% a mistura reacional extraída e purificada por cromatografia em gel de sílica, fornecendo o

derivado álcool LDT72. A partir desse intermediário, foi realizada reação de halogenação utilizando acetonitrila, trifetilfosfina (1 eq) e tetrabrometo de carbono (1 eq) a temperatura ambiente *overnight* protegido da luz, fornecendo o intermediário bromado LDT72Br. De posse desse intermediário-chave foram realizadas reações de substituição nucleofílica bimolecular sob influência de radiação microondas durante 2 minutos (2 x 1,0') à potência 50% utilizando tubo reator a amina correspondente (2 eq), trietilamina (2 eq) e o intermediário bromado em acetonitrila, fornecendo os derivados correspondentes em rendimentos de 73 a 97%



Esquema 1 – Rota sintética dos derivados-alvo

Conclusões

Os intermediários e derivados alvo foram obtidos em rendimentos de bom a excelente, os quais foram caracterizados por métodos espectrofotométricos.

Os padrões estruturais propostos mostraram-se promissores em resultados parciais tendo como perspectiva a obtenção e racionalização de todos resultados farmacológicos no estabelecimento da relação estrutura atividade e validação do planejamento estrutural.

Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES pela concessão de bolsa a Laís F. N. Lemes, à Central Analítica do IQ/UnB (Projeto FINEP-CT INFRA nº 0970/01), e ao CNPq e à Universidade Católica de Brasília pelo auxílio financeiro.

¹Belluti, F.; *et al European Journal of Medicinal Chemistry*, **2011**, 46, 1682-1693

²Bolognesi, M. L.; *et al, Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 2655–2658