

Síntese de derivados graxos do GABA.

Renata F. Ongaratto¹ (IC)*, Karina L. Soares¹ (IC), Francieli P. Callegaro¹ (IC), Rodrigo C. Duarte¹ (PQ), Luciana A. Piovesan¹ (PQ) e Marcelo G. Montes D'Oca¹ (PQ), Vinícius A. Vasconcelos² (IC), Adriana X. da Silva² (PQ). *renataongaratto@hotmail.com

¹Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica, Universidade Federal de Rio Grande – FURG, Rio Grande, RS.

²Laboratório de Eletrofisiologia e Metabolismo Cerebral, Universidade Federal de Alagoas – UFAL, Maceió, AL.

Palavras Chave: GABA, ácidos graxos, lipofilicidade.

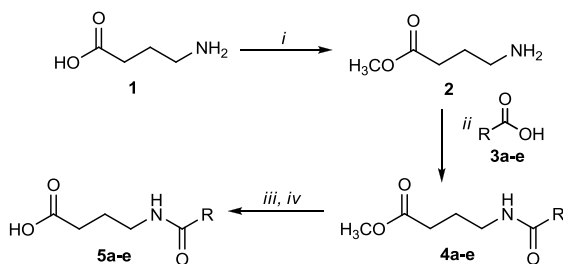
Introdução

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é o maior neurotransmissor inibitório do Sistema Nervoso Central, sendo que o sistema GABAérgico foi associado com desordens neurológicas e psiquiátricas e é um alvo potencial para intervenção terapêutica em tais desordens. Estudos demonstraram que a terapia de reposição direta com GABA pode ser viável, porém, em pH fisiológico, o GABA se encontra como um íon dipolar impermeável a barreira hematoencefálica.¹ Nosso grupo de pesquisa tem estudado a influência da cadeia graxa na atividade biológica de compostos orgânicos, através do desenvolvimento de metodologias sintéticas para o aumento da lipofilicidade de moléculas biologicamente ativas através da inserção de cadeias graxas.^{2,3} Dessa forma o objetivo deste trabalho é a síntese de novos *N*-acilaminoésteres graxos e *N*-acilaminoácidos graxos, a partir da inserção de cadeias graxas na molécula de GABA, que posteriormente serão estudados quanto a sua influência na atividade elétrica cerebral de ratos.

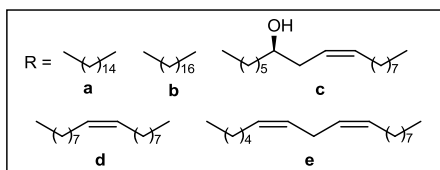
Resultados e Discussão

A síntese dos compostos foi feita de acordo com o **Esquema 1**,^{4,5} que inicia com a esterificação do GABA (**1**). Através da acilação do aminoéster **2**, com os ácidos graxos **3a-e**, foram obtidos os *N*-acilaminoésteres graxos **4a-e**, que após hidrólise originaram os *N*-acilaminoácidos graxos **5a-e**.

Esquema 1



i) SOCl_2 , MeOH, 68 °C, 4 h. ii) DCC, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h. iii) THF:MeOH, NaOH/ H_2O , 0 °C, 4 h. iv) HCl 6M.



Conforme a **Tabela 1**, a maioria dos *N*-acilaminoésteres e *N*-acilaminoácidos graxos sintetizados foram obtidos em bons rendimentos. A caracterização estrutural e de pureza de todos os compostos foi feita através espectroscopia de infra-vermelho (IV), cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C).

Tabela 1. Rendimentos dos *N*-acilaminoésteres graxos e *N*-acilaminoácidos graxos sintetizados.

Composto	Rend (%)	Composto	Rend (%)
4a	88	5a	64
4b	62	5b	79
4c	88	5c	42
4d	54	5d	79
4e	74	5e	92

Conclusões

A metodologia sintética empregada se mostrou eficiente na obtenção dos *N*-acilaminoésteres graxos e *N*-acilaminoácidos graxos derivados do GABA, resultando em moléculas que podem permear mais facilmente a barreira hematoencefálica, devido a sua lipofilicidade. Posteriormente, será feito um estudo das propriedades da atividade elétrica cerebral em ratos sendo utilizado o modelo da DAC para todos os compostos sintetizados e uma análise histológica da viabilidade do tecido cerebral após aplicação intraperitoneal dos compostos.

Agradecimentos

À CAPES, CNPq e FAPERGS.

¹ Goldberg, J. *Perspect. Med. Chem.* **2010**, 4, 23.

² D'Oca, C. R. M.; Marinho, T. G.; Hack, C. R. L.; Duarte, R. C.; D'Oca, M. G. M.; Coelho, T.; da Silva, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 525.

³ D'Oca, M. G. M.; Lopes, C. R.; Ros, C.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villareyes, J. A. M. *Quím. Nova* **2010**, 33, 1335.

⁴ Andersson, P. G.; Guijarro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7364.

⁵ Ghosh, P. Y. K.; Bhattacharya, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7334.