



## POTENCIAIS AGENTES TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ESTUDO TEÓRICO-EXPERIMENTAL DE *TRANS*-4-MORFOLINILCARBAMATOS DE 2-ARILAMINOCICLOEXILA

Andrew Matheus Frederico Rozada (PIBIC/CNPq/Uem), Gisele de Freitas Gauze Bandoch (Orientador), e-mail: giselegauze@yahoo.com.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Exatas /Maringá, PR.

### Ciências Exatas e da Terra, Química

**Palavras-chave:** Modelagem molecular, Inibidores de colinesterases, Hipótese colinérgica.

### Resumo:

A **doença de Alzheimer** (DA) é uma das principais causas de deterioração mental em pessoas com mais de 60 anos de idade. Ainda não há cura para a doença, porém é possível minimizar seus efeitos e sua progressão. A estratégia terapêutica que se mostrou mais eficiente para o tratamento da DA, está baseada na hipótese colinérgica, que considera que a deficiência cognitiva é uma consequência da deficiência de acetilcolina (ACh) e diminuição da neurotransmissão colinérgica. Os inibidores de colinesterases do tipo carbamato já são conhecidos a algum tempo sendo que propôs-se no presente estudo, realizar a síntese e a avaliação teórico-experimental de *trans*-4-morfolinilcarbamatos de 2-arilaminocicloexila como potenciais inibidores de colinesterases. Os cálculos realizados mostraram a preferência dos compostos da série proposta pela conformação com ambos os grupos na posição equatorial (**ee**).

### Introdução

A **doença de Alzheimer** (DA) é uma das principais causas de deterioração mental em pessoas com mais de 60 anos de idade e sua incidência está aumentando com o envelhecimento da população mundial.<sup>1</sup> Mesmo havendo diversos estudos focados nesta doença, as causas da DA não tem sido completamente elucidadas e infelizmente ainda não há cura para a mesma. Todavia, é possível minimizar seus danos e sua progressão. A mais eficiente estratégia terapêutica para o tratamento sintomático da DA

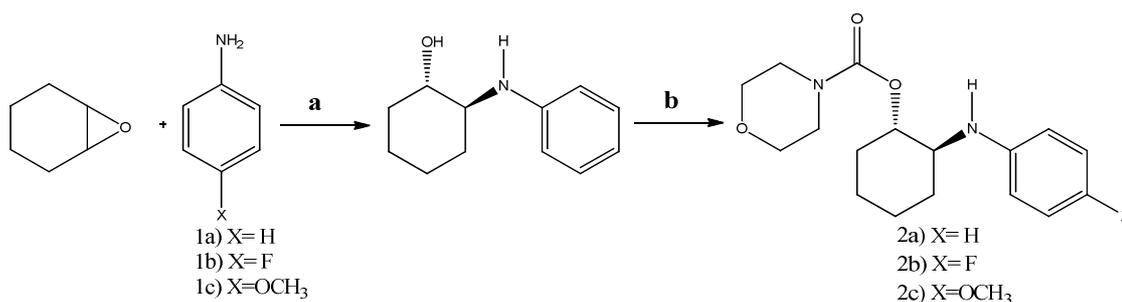


está baseada na hipótese colinérgica, que considera que a deficiência cognitiva é uma consequência da deficiência de acetilcolina (ACh) e diminuição da neurotransmissão colinérgica.<sup>2</sup> Inúmeros relatos sobre as múltiplas funções das colinesterases na patogênese e desenvolvimento da DA, tem tornado a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE) alvos muito atrativos para o desenvolvimento de novas drogas anti-DA. Neste contexto, os inibidores de colinesterases do tipo carbamato são conhecidos há algum tempo. O primeiro inibidor da AChE utilizado na DA foi a fisostigmina, um composto contendo o grupo carbamato. Não obstante, a alta incidência de efeitos colinérgicos colaterais (náusea, vômito, cólica abdominal, suor e fasciculações) associados a altas doses do composto tem estimulado pesquisas por outros carbamatos anticolinesterásicos que sejam mais atividade, mais seguros e melhor tolerados.<sup>3</sup>

Devido à conhecida importância que o grupo carbamato exerce como anticolinesterásicos, propomos no presente estudo, realizar a síntese e a avaliação teórico-experimental de *trans*-4-morfolinilcarbamatos de 2-arilaminocicloexila como potenciais inibidores de colinesterases. A estrutura dos compostos foi selecionada de acordo com a correlação com as drogas comprovadamente ativas rivastigmina, fisostigmina e neostigmina.<sup>4</sup>

## Materiais e métodos

Os compostos *trans*-4-morfolinilcarbamatos de 2-arilaminocicloexila foram obtidos de acordo com a rota sintética apresentada na Figura 1.



Reagentes e condições: **a)** H<sub>2</sub>O, 65 °C, 24 h e **b)** NaH/THF, 80 °C, 8 h e cloreto de 4-morfolinilcarbamoila, 16 h

**Figura 1.** Rota sintética para obtenção dos *trans*-4-morfolinilcarbamatos de 2-arilaminocicloexila

Os cálculos computacionais foram realizados com o pacote de programas Gaussian 09. Para averiguar a conformação preferencial dos carbamatos (**2a-2c**), foram obtidas superfícies de energia potencial (através do giro de



determinados diedros), em HF/3-21G(d,p), com a finalidade de observarmos a posição de menor energia que os grupos adotam no espaço. As estruturas foram então otimizadas em nível de teoria (rB3lyp/6-31++G(d,p)) e caracterizadas como mínimos absolutos por meio de cálculos de frequências vibracionais.

## Resultados e Discussão

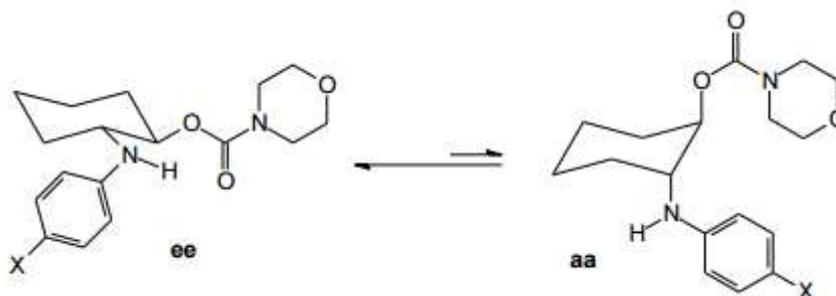
A obtenção dos compostos se deu em duas etapas partindo do óxido de cicloexeno. Realizou-se na primeira etapa da síntese, uma reação de abertura de epóxido com as aminas aromáticas, obtendo-se os aminoálcoois com rendimento de 61% a 80%.

Para a obtenção dos carbamatos foram testadas quatro metodologias: utilizando piridina, DMAP como catalisador e piridina como solvente, sódio metálico para a obtenção do alcóxido e CDI como intermediário para a reação. Dentro dessas metodologias a que forneceu um resultado mais satisfatório foi a utilização do sódio metálico para retirar o hidrogênio da hidroxila. Os compostos foram purificados por eluição em coluna cromatográfica clássica, utilizando sílica gel 60 como fase estacionária e eluindo hexano/acetato de etila em gradiente crescente de polaridade.

Foram realizados os cálculos teóricos para a determinação do equilíbrio conformacional dos compostos, os resultados obtidos encontram-se na Tabela 1. A análise dos dados mostra que todos os confôrmeros diaxial (**aa**) apresentam uma maior energia em relação aos confôrmeros diequatorial (**ee**). Isso se deve a presença de grupos volumosos na posição axial que gera uma repulsão com os hidrogênios 1,3-diaxiais, desestabilizando esse confôrmero. Assim, o equilíbrio conformacional está deslocado para o confôrmero **ee**.



**Tabela 1.** Valores de energia população e momento de dipolo para cada confômero do *trans*-4-morfolinilcarbamatos de 2-arilaminocicloexila obtidos por cálculos teóricos.



Composto		E corr (Kcal/mol)	$\mu$	$\Delta E$ (Kcal/mol)	População(%)
2a	ee	-625709,634	3,22	0	98,8
	aa	-625706,995	3,68	2,64	1,2
2b	ee	-687988,214	5,01	0	98,4
	aa	-687985,755	5,68	2,46	1,6
2c	ee	-697554,279	3,71	0	92,3
	aa	-697552,806	3,11	1,47	2,7

## Conclusões

Os compostos foram sintetizados com rendimentos satisfatórios. Os cálculos teóricos mostraram a preferência dos compostos estudados nessa série pelos confôrmeros **ee** em relação aos confôrmeros **aa**.

## Agradecimentos

PIBIC, UEM e CNPq e Fundação Araucária

## Referências

1. FRANCIS, P. T et al.; The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 66, p. 137-147, 1999.
2. BENZI, G.; MORETTI, A. Is there a rationale for the use of acetylcholinesterase inhibitors in the therapy of Alzheimer's disease? **European Journal of Pharmacology**, Italy, v. 346, p. 1-13, 1998
3. BERTOLUCCI, P. H. F; MINETT, T.S.C;. Terapia colinérgica na doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, São Paulo, v. 8, p. 11-14, 2000
4. MINATI, L et al.; Alzheimer's Disease and Other Dementias, **American Journal**. United States of America, v. 24, p. 95-121, 2009