



SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA DE *TRANS-N,N*-DIMETILCARBAMATOS DE CICLOEXILA 2-AMINOSSUBSTITUÍDOS

Julia Poletto (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Diego Alberto dos Santos Yamazaki (PG), Gisele de Freitas Gauze (Orientador), e-mail: gfgbandoch@uem.br.

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

Ciências Exatas e da Terra, Química.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, carbamatos, colinesterases.

Resumo:

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. A mais eficiente estratégia terapêutica para o tratamento sintomático da DA está baseada na hipótese colinérgica e neste contexto sabe-se que os carbamatos apresentam atividade inibitória contra as enzimas acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Em virtude disso, realizou-se a síntese de novos potenciais inibidores de colinesterases.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é classificada como demência primária ou degenerativa, a qual deteriora principalmente o córtex cerebral. O termo demência é derivado do latim que significa “privação da própria mente” e é utilizado para retratar algumas doenças onde ocorre a diminuição generalizada das capacidades intelectuais de indivíduos ativos, causado pela perda ou degeneração das células cerebrais (Giusti, *et al.* 2010).

O tratamento farmacológico para a DA baseia-se na hipótese colinérgica, que considera que a deficiência do neurotransmissor acetilcolina (ACh) diminui a neurotransmissão colinérgica, ocasionando o déficit cognitivo (Tasso, *et al.* 2011). As moléculas de ACh que não participaram da neurotransmissão são hidrolisadas pela enzima acetilcolinesterase (AChE), formando acetil e colinam (Contestabile, 2011). Dependendo do estágio da DA, há um declínio nos níveis de AChE no cérebro e um aumento progressivo da enzima butirilcolinesterase (BuChE), que passa a ser





responsável pela hidrólise da ACh. A avaliação do grupo químico dos fármacos inibidores é fundamental para o estudo de novas drogas anti-DA. Devido à conhecida importância que o grupo carbamato exerce nos sistemas biológicos como inibidores de colinesterases, propomos no presente estudo, realizar a síntese e a avaliação da atividade anticolinesterásica de *trans-N,N*-dimetilcarbamatos de 2-aminocicloexila.

Materiais e métodos

Síntese dos aminoálcoois (2a-d).

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 49 mmol de óxido de cicloexeno e 51 mmol da amina cíclica em 100 mL de água destilada. A reação foi mantida sob agitação vigorosa a 60 °C por 14 horas. Após este período deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi basificada com uma solução 5 M de hidróxido de sódio até pH 12 e extraída com acetato de etila (3x30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto obtido foi seco sob vácuo a temperatura ambiente.

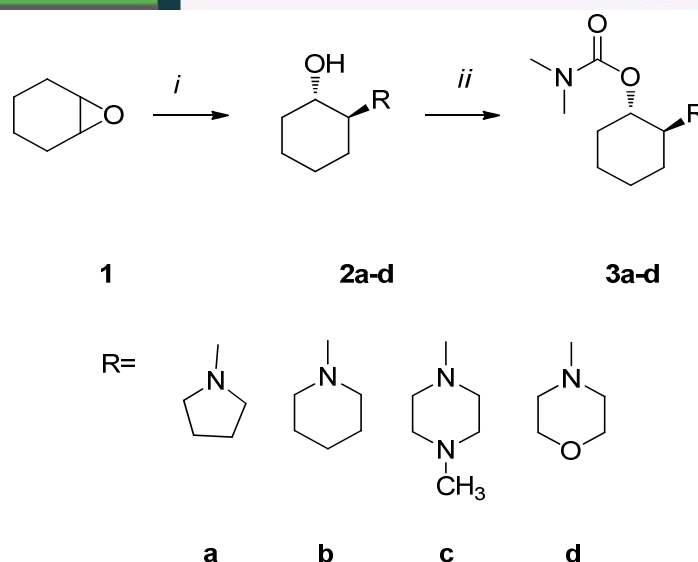
Síntese dos carbamatos (3a-d)

Em um balão de 125 mL, equipado com condensador de refluxo e atmosfera de N₂, dissolveu-se 12 mmol do aminoálcool (**2a-d**) em 70 mL de THF anidro e em seguida adicionou-se 24 mmol de NaH. Aqueceu-se a mistura a 80 °C por 8 horas. Após este tempo, adicionou-se 18 mmol de cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoila. Esta mistura ficou sob refluxo por 16 horas. Esperou-se a reação atingir a temperatura ambiente e verteu-se a mesma sobre uma solução gelada de NaHCO₃ 1% e extraiu-se com diclorometano (3x30 mL). A fase orgânica foi lavada com a solução gelada de NaHCO₃ e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi rotaevaporado e o composto foi deixado sob vácuo.

Resultados e Discussão

A obtenção dos *trans-N,N*-dimetilcarbamatos de cicloexila 2-aminossustituídos foi realizada em duas etapas, partindo do óxido de cicloexeno, de acordo com o Esquema 1. A caracterização dos compostos foi realizada a partir da análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C.





Reagentes e condições: (i) amina cíclica, H₂O, 60 °C, 14h; (ii) Na⁰/THF, 80 °C, 8h e cloreto de *N,N*-dimetil carbamoila, 16h.

Esquema 1. Rota sintética para a obtenção dos *trans-N,N*-dimetilcarbamatos de cicloexila 2-aminossustituídos

Na primeira etapa, os aminoálcoois (**2a-d**) foram preparados por aminólise do óxido de cicloexeno com as respectivas aminas cíclicas em água e sem catalisador, seguindo a metodologia descrita por Bonollo e col. Uma vez que a abertura do epóxido é estereosseletiva, esta metodologia forneceu somente o isômero *trans*, conforme pode ser observado nos espectros de RMN de ¹H. Os compostos foram obtidos puros com bons rendimentos (Tabela 1).

Tabela 1. Rendimentos e características físicas dos aminoálcoois (**2a-d**)

Composto	Rendimento (%)	Características Físicas
2a	85	Líquido marrom
2b	89	Líquido viscoso amarelado
2c	53	Sólido branco amorfo
2d	67	Líquido viscoso amarelado





Para a obtenção dos carbamatos foram testadas três metodologias, descritas na Tabela 2. A melhor condição obtida, para o derivado **3c**, encontra-se na entrada 3. Este composto foi purificado por recristalização em hexano e acetato de etila obtendo-se um rendimento de 76%.

Tabela 2. Condições reacionais para obtenção dos carbamatos.

Entrada	Reagente/ solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rendimento %
1	Piridina (1eq)/THF	Refluxo	24	- ^a
2	Trietilamina	t.a	24	- ^b
3	NaH/THF	Refluxo	24	76

^a Composto obtido em baixa quantidade e não purificado; ^b Composto não obtido.

Conclusões

Os aminoálcoois foram sintetizados com bons rendimentos e devidamente caracterizados. Entre os carbamatos, apenas **3c** foi obtido e purificado com sucesso, sendo que novas tentativas de síntese e purificação dos demais compostos da série estão sendo realizadas.

Agradecimentos

CNPq, PIBIC, UEM.

Referências

BONOLLO, S. FRINGUELLI, F. PIZZO, F. VACCARO, L. A green route to β -amino alcohols *via* the uncatalyzed aminolysis of 1,2-epoxides by alkyl- and arylamines, **Green Chem** v. 8, p. 960-964, 2006.

CONTESTABILE, A. The history of the cholinergic hypothesis, **Behav. Brain Research**. v. 222, p. 334-340, 2011.

GIUSTI, E. SURDO, V. Alzheimer: Cuidados clínicos e aconselhamento familiar: necessidades e tratamento psicológico da demência, **Gryphus**, p. 13-25 e 53-57, 2010.

TASSO, B. CATTO, M. NICOLOTTI, O. NOVELLI, F. TONELLI, M. GIANGRECO, I. PISANI, L. SPARATORE, A. BOIDO, V. CAROTTI, A. SPARATORE, F. Quinolizidinyl derivatives of bi- and tricyclic systems as potent inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase with potential in Alzheimer's disease, **Eur. J. Med. Chem.** v. 46, p. 2170-2184, 2011.

