



Síntese de Inibidores de Acetilcolinesterase Derivados de Amidas de Ácidos Graxos com Núcleo Ciclopentano

Isabelly R. Monteiro (G),¹ Liseth S. Osorio (PQ),^{1*} Guilherme de O. Ferraz (PG),¹ Gabriela M. Furlani (PG),¹ Beatriz F. Laranjeira (G),¹ Antônio J. Demuner (PQ)¹, João Paulo V. Leite (PQ)¹, Marcelo H. dos Santos (PQ).

isabelly.monteiro@ufv.br, liss86suarez@gmail.com

¹Departamento de Química, UFV

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo sintetizar amidas a partir do ácido hidnocárpico, isolado das sementes de *Carpotroche brasiliensis* (sapucaína), e avaliar sua atividade inibitória frente à colinesterase. A extração foi realizada por maceração em hexano, seguida de isolamento cromatográfico em sílica impregnada com nitrato de prata. A caracterização estrutural foi feita por IV, RMN e EM. O ácido foi convertido em cloreto ácido com cloreto de tionila em DMA, permitindo a amidação one-pot com aminas aromáticas, com rendimentos entre 74–82%. As aminas utilizadas incluíram 4-cloroanilina, 4-metoxianilina, 4-fluoroanilina e 3,4-dicloroanilina. As amidas apresentaram inibição moderada na atividade da acetilcolinesterase, sendo que o ácido precursor e a amida com 4-cloroanilina foram inativos. Os dados sugerem que alterações estruturais adicionais, como o uso de aminas alifáticas ou novos grupos substituintes, podem potencializar a atividade desses derivados.

Palavras-chave: Ácidos graxos ciclopenteno, Síntese de amidas, Acetilcolinesterase Sapucaína, Óleo de chaulmoogra.

Introdução

A população idosa apresenta maior vulnerabilidade a diversas doenças, entre elas as neurodegenerativas, sendo a Doença de Alzheimer a mais prevalente. Este transtorno é a principal causa de demência em idosos e, apesar dos avanços na pesquisa, sua etiologia ainda não está completamente elucidada. Um dos fatores envolvidos na progressão da doença é a redução nos níveis de acetilcolina (ACh), neurotransmissor fundamental na transmissão dos impulsos nervosos. A degradação da ACh é promovida pelas enzimas colinesterases, principalmente a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BChE), que catalisam sua hidrólise em colina e ácido acético, comprometendo a função sináptica. Diante disso, o desenvolvimento de novos inibidores de colinesterase representa uma estratégia promissora para o tratamento sintomático da doença. Nesse contexto, compostos contendo o grupo funcional amida têm se destacado pela sua atividade inibitória. A conversão do ácido hidnocárpico em derivados amídicos, portanto, constitui uma abordagem relevante para a investigação de novos candidatos à inibição da AChE (1,2,3).

Experimental

Obtenção do ácido hidnocárpico e síntese das amidas

Sementes secas de *Carpotroche brasiliensis* foram trituradas e extraídas por maceração com hexano, permitindo a obtenção do extrato lipídico. O ácido hidnocárpico foi isolado por cromatografia em coluna contendo sílica gel impregnada com nitrato de prata (10% m/v), utilizando sistemas eluentes apropriados e monitoramento por CCD. A seguir, o ácido isolado foi convertido ao correspondente cloreto de acila utilizando cloreto de tionila em presença de dimetilacetamida. A reação de amidação foi realizada em etapa única (“one-pot”), empregando quatro aminas aromáticas: 4-cloroanilina, 4-metoxianilina, 4-fluoroanilina e 3,4-dicloroanilina. Os produtos foram obtidos com rendimentos entre 74% e 82%. Ressalta-se que o cloreto de tionila exige manuseio cuidadoso, sendo indispensável o uso de capela e equipamentos de proteção individual devido à sua toxicidade e reatividade.



Resultados e Discussão

As amidas obtidas foram caracterizadas por técnicas espectroscópicas, incluindo infravermelho médio (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN), possibilitando a atribuição detalhada dos sinais correspondentes aos carbonos da cadeia estrutural derivada do ácido hidnocárpico. Em seguida, tanto o ácido isolado quanto os derivados amídicos foram avaliados quanto à sua capacidade de inibir a enzima acetilcolinesterase. Os resultados indicaram que, de modo surpreendente, o composto precursor e a amida (R)-N-(4-clorofenil)-11-(ciclopent-2-en-1-il)undecanamida apresentaram respostas semelhantes, sem diferenças estatisticamente significativas, evidenciando baixa ou nenhuma atividade inibitória. As demais amidas analisadas demonstraram apenas uma modesta inibição enzimática, sugerindo que as alterações estruturais realizadas a partir do ácido hidnocárpico tiveram efeito limitado sobre sua interação com a acetilcolinesterase.

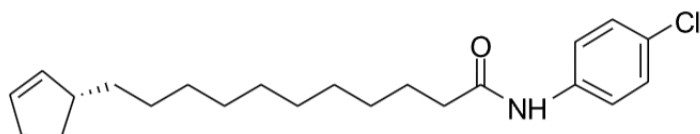
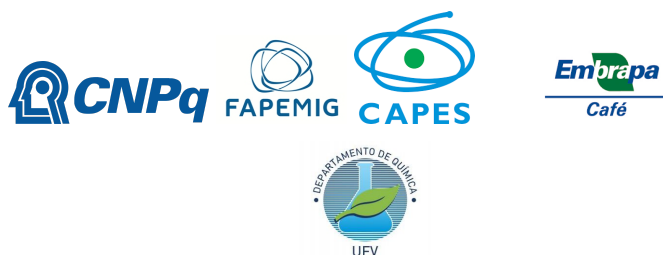


Figura 1. Estrutura química da amida sintetizada derivada do ácido hidnocárpico: (R)-N-(4-clorofenil)-11-(ciclopent-2-en-1-il)undecanamida.

Conclusões

Embora o processo de isolamento tenha envolvido certa complexidade, o ácido hidnocárpico foi obtido com sucesso, apresentando rendimento de 12%. A partir desse ácido, foram sintetizados quatro derivados amídicos inéditos, com rendimentos superiores a 74%, com o objetivo de avaliar seu potencial como inibidores da enzima acetilcolinesterase. Entretanto, o ácido isolado não apresentou atividade inibitória relevante, e os derivados obtidos mostraram comportamentos similares, sem diferenças significativas. Esses resultados sugerem que a introdução de aminas aromáticas com distintas propriedades eletrônicas e estéricas não foi suficiente para promover um efeito expressivo na atividade biológica dos compostos.

Agradecimentos



Referências

1. Para artigos em revistas: D. C. da Silva Barbosa, et al., *Ind. Crops Prod.* **2020**, *151*, 112372. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112372>.
2. Para artigos em revistas: S. C. C. Batista, *Pharmacogn. Res.* **2022**, *14*, 321–327. <https://doi.org/10.5530/pres.14.3.47>.
3. Para artigos em revistas: M. Hassan, et al., *J. Theor. Biol.* **2018**, *458*, 169–183. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.09.018>.