

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

GABRIEL VITOR DE LIMA MARQUES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS
E ANÁLOGOS DO CANABIDIOL**

Belo Horizonte

2021

GABRIEL VITOR DE LIMA MARQUES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS
E ANÁLOGOS DO CANABIDIOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Barbosa de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Fabrício de Araújo Moreira

Belo Horizonte

2021

M357s Marques, Gabriel Vitor de Lima.
Síntese e avaliação da atividade antioxidante de derivados e análogos do canabidiol / Gabriel Vitor de Lima Marques. – 2021.
220 f. : il.

Orientadora: Renata Barbosa de Oliveira.
Coorientador: Fabrício de Araújo Moreira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Cannabis – Teses. 2. Canabidiol – Teses. 3. Síntese Orgânica – Teses. 4. Antioxidantes – Teses. 5. Química Medicinal – Teses. I. Oliveira, Renata Barbosa de. II. Moreira, Fabrício de Araújo. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.19



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DO ALUNO GABRIEL VITOR DE LIMA MARQUES

Realizou-se, no dia 26 de agosto de 2021, às 08:00 horas, por videoconferência, a 356ª defesa de dissertação, intitulada SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE DERIVADOS E ANÁLOGOS DO CANABIDIOL, apresentada por GABRIEL VITOR DE LIMA MARQUES, número de registro 2019672191, graduado no curso de FARMACIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Renata Barbosa de Oliveira - Orientadora (UFMG), Prof(a). Fabricio de Araujo Moreira - Coorientador (UFMG), Prof(a). Jarbas Magalhães Resende (UFMG), Prof(a). Lilian Sibelle Campos Bernardes (UFSC).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 26 de agosto de 2021.



Documento assinado eletronicamente por **Jarbas Magalhaes Resende, Professor do Magistério Superior**, em 26/08/2021, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Barbosa de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 26/08/2021, às 12:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lilian Sibelle Campos Bernardes, Usuário Externo**, em 26/08/2021, às 12:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 26/08/2021, às 23:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0913974** e o código CRC **C67701F7**.

Referência: Processo nº 23072.243727/2021-74 SEI nº 0913974

“Ithaka” por Konstantinos Kaváfis (1863-1933)

As you set out for Ithaka

*hope your road is a long one,
full of adventure, full of discovery.*

*Laistrygonians, Cyclops, angry
Poseidon — don't be afraid of them:
you'll never find things like that on
your way as long as you keep your
thoughts raised high, as long as a
rare excitement stirs your spirit and
your body.*

*Laistrygonians, Cyclops, wild
Poseidon — you won't encounter
them*

*Unless you bring them along inside
your soul, unless your soul sets them
up in front of you.*

Hope your road is a long one.

*May there be many summer
mornings when, with what pleasure,
what joy, you enter harbors you're
seeing for the first time.*

*May you stop at Phoenician trading
stations to buy fine things, mother of
pearl and coral, amber and ebony,
sensual perfume of every kind — as
many sensual perfumes as you can;*

*And may you visit many Egyptian
cities*

*to learn and go on learning from their
scholars.*

*Keep Ithaka always in your mind.
Arriving there is what you're destined
for.*

*But don't hurry the journey at all.
Better if it lasts for years,
so you're old by the time you reach
the island, wealthy with all you've
gained on the way, not expecting
Ithaka to make you rich.*

*Ithaka gave you the marvelous
journey.*

*Without her you wouldn't have set
out.*

She has nothing left to give you now.

*And if you find her poor, Ithaka won't
have fooled you.*

*Wise as you will have become, so full
of experience, you'll have
understood by then what these
Ithakas mean.*

(Tradução por Edmund Keeley)

“Ítaca” por Konstantinos Kaváfis (1863-1933)

Ao partir para Ítaca

*espere que a viagem seja longa,
cheia de aventuras, cheia de
descobertas.*

*Lestrigões, ciclopes, o furioso
Poseidon — não os tema!*

*Nunca os encontrará em seu
caminho contanto que mantenha
seus pensamentos altivos, contanto
que uma rara emoção atice seu
espírito e corpo.*

*Lestrigões, ciclopes, o selvagem
Poseidon — não os encontrará!*

*A não ser que os carregue contigo
dentro de sua alma, a não ser que
sua alma os ponha diante de você.*

Espere que a viagem seja longa.

*Que haja muitas manhãs de verão
que, com prazer, com alegria, você
entre em portos que nunca antes
tenha visto.*

*Que pare nos comércios fenícios
para comprar coisas lindas,
madrepérolas e corais, âmbar e
ébano, perfumes sensuais de todo
tipo — tantos quantos você puder!*

*Que visite várias cidades egípcias
para aprender e continuar
aprendendo com seus professores.*

*Sempre mantenha Ítaca em sua
mente.*

Chegar lá é o seu destino.

*Mas não apresse a viagem, de forma
alguma.*

*Melhor que ela dure por anos, que
você chegue velho à ilha, rico de
tudo que conseguiu no caminho, não
esperando que Ítaca o faça rico.*

*Ítaca te deu uma viagem
maravilhosa.*

Sem ela, você não teria partido.

Ela já não tem mais nada a te dar.

*E se a achar pobre, Ítaca não te
enganou.*

*Sábio como se tornou, tão cheio de
experiência, até lá terá entendido o
que Ítaca significa.*

(Tradução por mim mesmo)

AGRADECIMENTOS, COMENTÁRIOS E REFLEXÕES

Bom, talvez essa parte aqui não faça muito sentido pra quem estiver lendo. Aliás, talvez outras partes ao longo do trabalho também não façam, mas daí já é pesquisa científica, qualquer coisa a gente combina e discute de boas. Mas essa daqui é mais pra mim mesmo.

Me formei em Farmácia querendo mudar de curso. No nono período passei em Veterinária e pensei demais em ir, mas acabei ficando. Tentei ENEM pra Medicina também, mas não rolou. E continuei na Farmácia. E por não saber o que fazer depois, continuei na pós na Farmácia. E acho que foi a escolha certa.

Muita coisa rolou nesse tempo. Não necessariamente boas. Tiveram muitas coisas boas sim, sem dúvidas. Tive meus amigos de sempre e conheci pessoas novas incríveis, as mais tops do mundo mesmo. Adotamos uma gata, a Suzane von Richthofen, ou Susu pros íntimos. Mas teve muita coisa horrível. Teve abismo. Lugares mais baixos que a fossa das Aleutas.

Perdi peso, ganhei peso, coloquei quatro brincos, tive cabelo grande, cortei cabelo, perdi cabelo, perdi a paciência, perdi pessoas queridas, perdi muita coisa. Frequentei uns rolê muito insanos rsrs, alguns carnavais, alguns cabrais, algumas várias coisas. Conheci o melhor sabor de pizza do mundo (metade pepperoni com tomate seco, metade escondidinho de carne seca) e logo depois virei vegetariano, conheci muita música nova, ganhei muita coisa. Descobri que tenho depressão do espectro bipolar e explicou muita coisa.

Parafraseando o poema que coloquei ali atrás (caso não tenha lido, volta lá, vale a pena), a viagem realmente não foi fácil. Pra escrever isso aqui, por exemplo, tá sendo um desafio, porque a tecla P do teclado não quer funcionar então tô tendo que usar Ctrl+C Ctrl+V. Não sei se cheguei a enfrentar ciclopes e o furioso Poseidon (talvez no dia da formatura da Laiana que tive que atravessar a Alfredo Balena com água até metade da perna). Também não sei se enfrentei lestrigões, talvez tenha enfrentado, mas confesso que não saberia reconhecer um na rua.

Tinha planejado fazer essa parte aqui toda com metáforas de barcos e viagem naval por causa do poema da Ítaca, mas depois de quebrar a cabeça por

muitos meses percebi que não sei nada de barcos. E não sei muito sobre química orgânica também, não sei muito sobre farmácia, não sei muito sobre muita coisa. Percebi que parece que quanto mais você sabe, menos você sabe. E de fato, não sabemos nada mesmo, né. Não sei nem sobre o que é esse trabalho. Sei que não é um trabalho sobre síntese orgânica. É um trabalho que contém síntese orgânica. Sei também que não é um trabalho sobre aspectos antropológicos do uso de plantas medicinais, apesar de ter isso aqui também. Mas não é sobre isso. Acho que é mais sobre as motivações que me fizeram querer trabalhar com isso.

Acho que é sobre trabalhar com um tema polêmico e inédito no nosso laboratório, pra ser alguma coisa diferente. É sobre já gostar muito antes de toxicologia, ter assistido uma aula do Fabrício sobre drogas de abuso num curso de extensão e ter ficado mais doido ainda com o assunto. Mas sobre ser apaixonado com química medicinal e perguntar a orientadora se não tinha como a gente fazer alguma coisa que englobasse química medicinal, toxicologia e farmacologia kkkk.

É sobre as discussões internas que tive sobre o significado e função social do profissional farmacêutico. Afinal de contas, não nos formamos pra só dependurar o diploma na parede, a intenção é que demos algum retorno pra sociedade, né? Sobre entender que, pra mim, não faz sentido só sintetizar alguma coisa, ou dispensar alguma coisa na drogaria. É entender de onde veio o *pharmakon*, por quem era usado, pra quem era usado, como era usado, quais os significados e contextos de uso e como tudo isso pode ser estendido da antiguidade até os dias de hoje. Prazer? Escapismo? Necessidade? Dependência?

É sobre ter tido a oportunidade de dar uma aula sobre bruxaria e me identificar muito mais do que eu imaginaria. Não só me identificar, mas identificar o contexto que a gente vive. Entender que apesar de não sermos mais queimados em praça pública, nós, cientistas, somos umas das bruxas de hoje. Somos perseguidos, descreditados, menosprezados, nos cortam investimento e oportunidades, não nos dão garantia de nada além do desemprego iminente e quando acontece algum B.O. é a nós que vêm recorrer. "Ah, faz um remédio

novo aí pra esse vírus”, “ah, cria um teste novo aí”, “ah, faz uma vacina!”. Fazer como? E pior (ou melhor) que conseguimos fazer. Milagre, quase. Situações que a pesquisa não prossegue porque não temos verba, de levarmos material de casa pra trabalhar. De termos que pagar pra trabalhar porque nos cortam a bolsa de pouco mais de um salário mínimo pra um profissional de nível superior em regime de dedicação exclusiva com carga horária infinita, já que a gente trabalha tanto no laboratório quanto em casa. Dias de semana e finais de semana, manhã, tarde, noite, feriado. Não tem nada disso, é tudo dia de trabalho. Porque temos que entregar algo. E depois disso tudo, ainda não temos valor nenhum pra muita gente.

É sobre me entender como um ser político. Que tudo é política. Que o preço do pente de ovo, já que agora não como mais carne, depende de política. Que o preço da passagem de ônibus pra ir ver meus pais depende de política. Que poder sair com meus amigos (gatilho isso kk) é um ato político. Que existir como cientista é um ato político. E que falta de posicionamento é falta de ser. Que em momentos de crise, quem escolhe não se posicionar segura a mão do algoz.

É sobre terminar a pós-graduação, aos 25 anos de idade, no país que mais mata LGBTQIA+ no mundo. Sobre não ter tido o destino que o meu xará em Embu das Artes teve esse ano, de levar três tiros na cabeça numa barbearia por ser quem ele era, e o mesmo destino que tantos outros. E por todos os meus amigos/amigas/amigues. E por todos que não tiveram as oportunidades que tive, tenho e provavelmente terei.

É sobre as mais de 600 mil pessoas que morreram no Brasil (até a data - importante lembrar que todas eram contribuintes para este trabalho), vítimas da pandemia de COVID-19 num governo completamente despreparado, negacionista, corrupto e genocida.

É sobre a galera que participou direta ou indiretamente desse trabalho, todo mundo do laboratório de QF, os porteiros do prédio que abriram a porta pra mim oito da noite no domingo pra eu ir embora depois de ter ficado 10 horas lá, sobre o pessoal que transporta reagente e sobre as moças da limpeza.

Acho que é sobre todo mundo que viajou comigo (tentando fazer alguma metáfora sofrida sobre o poema aqui) nesse período de tempo. Todo mundo que soprou algum ventinho nas velas do meu barquinho e me ajudou de qualquer forma que tenha sido durante esses dois anos e meio do mestrado. Obrigado, de verdade. São muitas pessoas pra agradecer, ia ficar listando gente aqui o resto da vida. Caso seja apoiador do atual governo federal, muito provavelmente não tenho muito a te agradecer.

Mas algumas pessoas eu queria agradecer especialmente.

Primeiro meus pais, Rosilene e Célio, por sempre terem feito tanta questão de que eu estudasse desde kidzinho e continuasse me aprimorando nesse rolê (e também obviamente por me ajudarem a me manter aqui em BH por todos esses anos).

Agradecer à Bianca por me emprestar o guarda-chuva pra quando tá chovendo demais da conta. Pelo rolê todo e por ter me salvado numa noite de agosto e permitir, literalmente, que eu escrevesse esse textão cafona.

À Juliana, minha psicóloga, por basicamente tudo kkkk, pelas discussões sobre relações, afetividade, prioridades, política e sobre o terrível, inevitável e melancólico Saturno. Agradecer ao acaso pelo primeiro psicólogo não ter tido disponibilidade e ter te indicado pra mim, porque acho que esse acompanhamento tem sido a coisa mais importante e mais sincera que me propus a fazer em toda a minha vida. Fazer essa dissertação foi bem difícil, mas as situações que passo naquelas umas horas semanais são muito mais difíceis. Mas muito necessárias. Obrigado por se disponibilizar a me acompanhar nesse tempo. E por me ajudar a juntar os caquinhos e tentar fazer um mosaico bem bonito. Definitivamente me atravessou e vou levar pra vida inteira isso que tenho construído nesse tempo nosso juntos.

E obviamente, agradecer à Renata, que foi a única pessoa que respondeu meu e-mail sobre iniciação científica lá mil anos atrás em 2015 e tem sido uma verdadeira mãe científica pra mim (e pros outros meninos do lab também). Uma das melhores professoras e pessoas que tive a sorte de encontrar nessa experiência chamada UFMG. Completa e total inspiração pra mim que tô

começando essa jornada acadêmica. Muito obrigado de verdade por todo o apoio, incentivo, por todas as oportunidades, pela paciência e por sempre acreditar que as coisas vão dar certo mesmo com tudo já destruído pegando fogo gente desmaiada espalhada no chão. E por ter topado esse trabalho. Valeu mesmo.

Tinha prometido pra mim mesmo que depois que eu terminasse a dissertação ia tirar umas semanas sabáticas e nunca mais ia ler e escrever nada na vida e ia me comunicar única e exclusivamente por figurinha de WhatsApp, mas pelo andar da carruagem e pelo tanto de coisa que vou ter que fazer agora pra frente, acho que meus planos foram por água abaixo.

Esse trabalho é muito pessoal pra mim. Foi feito com muito sofrimento, muita vontade de desistir, mas também muita alegria. Mais de um ano escrevendo esse trem. É mais ou menos isso, gente. Fiz o que dei conta de fazer. Espero que eu seja aprovado nem que seja por dó.

“Odysseus und Polyphem” por Arnold Böcklin, 1896.



Fonte: Iborio, 2018.

RESUMO

Cannabis é um nome geral dado a plantas do gênero *Cannabis* sp., da família das *Cannabaceae*, utilizadas como insumo terapêutico, religioso, espiritual, narcótico e recreativo há milênios. Apresenta dezenas de substâncias chamadas fitocanabinoides, dentre elas o Δ^9 -tetraidrocanabinol, responsável pela característica psicoatividade da *cannabis*, e o canabidiol, fitocanabinoide não-psicoativo com diversas atividades terapêuticas descritas e em investigação, como atividades analgésica, anti-inflamatória, antioxidante, neuroprotetora, anticonvulsivante e antiespasmódica. O canabidiol, no entanto, possui características físico-químicas desfavoráveis para a administração por via oral, como alta hidrofobicidade que influencia diretamente na sua solubilidade e consequente absorção, além de extenso metabolismo via hepática. A fim de obter substâncias mais hidrossolúveis e mais potentes, neste trabalho foram sintetizadas 16 substâncias, dentre elas derivados e análogos do canabidiol e olivetol. Suas atividades antioxidantes foram avaliadas em dois ensaios *in vitro* distintos, o DPPH e ABTS⁺. Três substâncias, **4**, **8** e **9**, demonstraram, no geral, atividade equiparável ao canabidiol em ambos os testes e uma delas, **6**, apresentou atividade superior ao canabidiol e ao controle positivo no ensaio DPPH. Nenhuma das substâncias sintetizadas foi, no entanto, capaz de desempenhar atividade superior a 50% nos ensaios para atividade antioxidante.

Palavras-chave: *Cannabis*, Canabidiol, Síntese Orgânica, Antioxidante, Química Medicinal.

ABSTRACT

Cannabis is a general name given to plants of the *Cannabis* sp. genus, of the *Cannabaceae* family, used as therapeutic, religious, spiritual, narcotic and recreational input for millennia. It has dozens of substances called phytocannabinoids, including Δ^9 -tetrahydrocannabinol, responsible for the characteristic psychoactivity of cannabis, and cannabidiol, a non-psychoactive phytocannabinoid with several therapeutic activities described and under investigation, such as analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, anticonvulsant and antispasmodic activities. Cannabidiol, however, has unfavorable physicochemical characteristics for oral administration, such as high hydrophobicity that directly influences its solubility and consequent absorption, in addition to extensive hepatic metabolism. In order to obtain more water-soluble and more potent substances, 16 substances were synthesized in this work, including derivatives and analogues of cannabidiol and olivetol. Their antioxidant activities were evaluated in two different in vitro assays, the DDPH and ABTS⁺. Three substances, **4**, **8** and **9**, showed, in general, activity comparable to cannabidiol in both tests and one of them, **6**, showed activity superior to cannabidiol and to the positive control in the DDPH assay. None of the synthesized substances was, however, capable of performing an activity greater than 50% in the tests for antioxidant activity.

Keywords: Cannabis, Cannabidiol, Organic Synthesis, Antioxidant, Medicinal Chemistry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cannabis. À esquerda, um exemplar de planta pré-floral jovem; ao centro, destaque de estrutura reprodutora masculina; à direita, destaque de estrutura reprodutora feminina.....	25
Figura 2 – Diferenças anatômicas entre diferentes espécies de cannabis - <i>C. sativa</i> , <i>C. indica</i> e <i>C. ruderalis</i>	26
Figura 3 – Alguns usos tradicionais de cannabis: à esquerda, sementes para fins alimentícios; à direita, tecelã hmong de cânhamo; abaixo, vestes tradicionais de cânhamo de um rito funerário coreano confuciano.....	28
Figura 4 – “Bhang Eaters Before Two Huts”, c. 1790. Pintura representando o uso tradicional de cannabis pelos povos indianos.....	30
Figura 5 – Propaganda dos Cigarros Índios, à base de <i>C. indica</i> , vendidos no Brasil pela Grimault & Cia, indústria francesa.	33
Figura 6 – À esquerda, os músicos John Lennon e Yoko Ono no protesto pacífico conhecido como Bed-In, em 1969. À direita, manifestação popular contra a intervenção militar estadunidense no Vietnã, em Washington, EUA, em 1971. Abaixo, jovem hippie oferece flor a militar como forma de protesto.....	34
Figura 7 – Estrutura química da canabissativina e anidrocanabissativina, dois alcaloides encontrados em cannabis.....	38
Figura 8 – Proposta estrutural inicial para o canabinol.....	39
Figura 9 – Estrutura do canabinol e propostas estruturais do CBD e de um tetraidrocanabinol.....	40
Figura 10 – Propostas das posições da instauração na porção alicíclica e suas respectivas numerações no CBD.	42
Figura 11 – Etapas para obtenção do ácido mentanocarboxílico e seu éster metílico a partir do (-)-CBD e (-)-mentol. Configurações absolutas do CBD e Δ^9 -THC.....	44
Figura 12 – Exemplos de tipos comuns de fitocanabinoides.....	45
Figura 13 – Exemplos de conversões envolvendo diferentes fitocanabinoides.....	46
Figura 14 – Estruturas enantioméricas do Δ^9 -THC, HU-210/HU-211 e [3 H]CP-55940.	48

Figura 15 – Estruturas cristalográficas dos receptores canabinoides. À direita, o receptor CB1 complexado com o antagonista AM6538 (PDB ID: 5TGZ); à esquerda, o receptor CB2 complexado com o antagonista AM10257 (PDB ID: 5ZTY).	51
Figura 16 – Estruturas químicas de endocanabinoides.	52
Figura 17 – Biossíntese e degradação de etanolamidas de ácidos graxos.	54
Figura 18 – Biossíntese e degradação de 2-araquidonoilglicerol.	55
Figura 19 – Comparação estrutural entre o dronabinol (Δ^9-THC) e a nabilona.	58
Figura 20 – Exemplos de metabólitos do CBD.	60
Figura 21 – Mecanismo de isomerização do CBD a Δ^9-THC em meio ácido.	61
Figura 22 – Produtos de degradação do CBD em suco gástrico artificial.	61
Figura 23 – Estruturas de derivados reduzidos, fluorados e carbonilados no núcleo terpenoide do CBD.	64
Figura 24 – Estruturas de análogos do CBD derivados de terpenos, análogos naturais e simplificados.	65
Figura 25 – Exemplos de derivados a partir da modificação das hidroxilas fenólicas.	66
Figura 26 – Derivados halogenados do CBD.	67
Figura 27 – Exemplos de análogos 1,4-benzoquinônicos do CBD.	68
Figura 28 – Estruturas de análogos fitocanabinoides com encurtamento de cadeia lateral.	69
Figura 29 – Exemplos de análogos do CBD com a cadeia lateral em C-5' modificada.	69
Figura 30 – Esquema de modificações moleculares propostas para este trabalho.	71
Figura 31 – Estrutura tridimensional, superfície molecular de van der Waals e farmacóforos do CBD.	77
Figura 32 – Sobreposição molecular e mapeamento de potenciais eletrostáticos dos cinco compostos mais similares (em cinza) ao CBD (em verde).	80

Figura 33 – Sobreposição molecular e mapeamento de potenciais eletrostáticos dos cinco compostos menos similares (em cinza) ao CBD (em verde).	80
Figura 34 – Mecanismo de alquilação das hidroxilas fenólicas.	85
Figura 35 – Esquema do mecanismo da hidrogenação catalítica.	89
Figura 36 – Proposta estrutural de possível subproduto envolvendo C-9 na hidrogenação catalítica do canabidiol com Pt/C.	90
Figura 37 – Mecanismo simplificado de hidroformilação do eteno utilizando o catalisador RhH(PPh₃)₃CO.	93
Figura 38 – Estruturas químicas do dímero de metoxi(ciclooctadieno)ródio (I), trifenilfosfina e tris(2,4-di-tert-butilfenil)fosfito.	94
Figura 39 – Proposta estrutural de possível dialdeído formado.	95
Figura 40 – Comparação entre reatividades de alcenos não-funcionalizados.	96
Figura 41 – Etapas da reação de hidroaminometilação do CBD para obtenção de 6.	98
Figura 42 – Proposta de mecanismo de formação e equilíbrio entre íon imínio e enamina.	98
Figura 43 – Relações espectrométricas de <u>6a</u>.	99
Figura 44 – Mecanismos propostos para hidrólise de ésteres pela técnica descrita.	100
Figura 45 – Proposta de mecanismo para obtenção de RAC3 a partir do carveol e olivetol.	102
Figura 46 – Exemplos de possíveis produtos da reação de condensação para obtenção de RAC3, como o análogo anormal do CBD, um análogo multissubstituído e o produto do ataque nucleofílico ao carbono insaturado.	103
Figura 47 – Proposta estrutural de <u>8</u> e explicitação da diferença entre hidrogênios aromáticos dos análogos propostos.	105
Figura 48 – Proposta de mecanismo de redução da isoforona.	106
Figura 49 – Expansão do mapa de contornos de HMBC de <u>9</u> (400 MHz, CDCl₃).	107
Figura 50 – Proposta de mecanismo da oxidação do veratraldeído a ácido verátrico com prata em meio alcalino.	109

Figura 51 – Proposta de mecanismo de obtenção de amidas a partir do ácido 3,5-diidroxibenzoico utilizando HOBt/EDAC e amidas obtidas.....	110
Figura 52 – Esquema de neutralização do radical DPPH.....	112
Figura 53 – Gráfico de correlação das médias das porcentagens de AAT e amostras testadas no ensaio DDPH.....	112
Figura 54 – Esquema de neutralização do radical ABTS^{•+}.....	113
Figura 55 – Gráfico de correlação das porcentagens das médias de AAT e amostras testadas no ensaio ABTS^{•+}.....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade 2D das substâncias propostas em relação ao CBD.	73
Tabela 2 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 2D das substâncias propostas em relação ao CBD.	73
Tabela 3 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade 3D das substâncias propostas em relação ao CBD.	75
Tabela 4 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 3D das substâncias propostas em relação ao CBD.	75
Tabela 5 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD.	77
Tabela 6 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD.	78
Tabela 7 – Relação entre estruturas, códigos alfabéticos e códigos numéricos.	81
Tabela 8 – Evidências espectrométricas da obtenção de 1, 2 e 3.	86
Tabela 9 Taxa de conversão do CBD em derivado aldeído de acordo com o reagente auxiliar da hidroformilação.	95
Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais.	117
Tabela 11 – Resultados do ensaio DDPH.	219
Tabela 12 – Resultados do ensaio ABTS+.	220

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OMe})]_2$	dímero de metoxi(ciclooctadieno)ródio (I)
~	aproximadamente
2D	bidimensional
3D	tridimensional
AAT	atividade antioxidante total
ABTS ⁺	<i>2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt</i> , do inglês, sal diamônio de ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)
ác. carbox.	ácido carboxílico
AEC	antes da era comum
AMPc	monofosfato cíclico de adenosina
arom.	aromático
c.	cerca
CBD	canabidiol
d	duplete (ressonância magnética nuclear)
def. ang.	deformação angular
diast.	diastereoisomérico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPH	<i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i> , do inglês, 2,2-difenil-1-picril-hidrazil
EC	era comum
EDAC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
est.	estiramento
F	forte (infravermelho)
f	fraca (infravermelho)
F.F.	faixa de fusão
FRAP	<i>ferric reducing antioxidant power</i> , do inglês, poder antioxidante redutor férrico
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> , do inglês, correlação heteronuclear de múltipla ligação
I.V.	infravermelho

J	constante de acoplamento
lit.	literatura
m	média (infravermelho)
m	multiplete (ressonância magnética nuclear)
M.M.	massa molar
olef.	olefínico
OLV	olivetol
q	quarteto (ressonância magnética nuclear)
qt	quinteto (ressonância magnética nuclear)
RMN	ressonância magnética nuclear
s	simpleto (ressonância magnética nuclear)
s.d.	sem data
sx	sexteto (ressonância magnética nuclear)
t	tripleto (ressonância magnética nuclear)
TBPP	tris(2,4-di-tert-butilfenil)fosfito
td	tripleto duplo (ressonância magnética nuclear)
THF	tetraidrofurano
TPTZ	<i>2,3,5-triphenyltetrazolium chloride</i> , do inglês, cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazol
δ	deslocamento químico
Δ^9 -THC	Δ^9 -tetraidrocanabinol
$\bar{\nu}_{max}$	número de onda máximo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Contexto histórico do uso de cannabis por milênios	27
1.2 Fitocanabinoides: a descoberta do canabidiol e do Δ^9- tetraidrocanabinol.....	37
1.3 O sistema endocanabinoide.....	47
1.4 Canabinoides na medicina contemporânea	57
1.5 Farmacocinética do canabidiol.....	59
1.6 Exemplos de derivados e análogos sintéticos do canabidiol.....	62
1.6.1 Modificações estruturais no núcleo terpenoide.....	63
1.6.2 Modificações estruturais no núcleo difenólico	65
1.6.3 Modificações estruturais na cadeia lateral.....	68
2 OBJETIVOS.....	71
2.1 Objetivos gerais	71
2.2 Objetivos específicos	71
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	72
3.1 Estudos computacionais.....	72
3.2 Síntese	81
3.2.1 Obtenção dos derivados alquilados 1, 2 e 3 do canabidiol	85
3.2.2 Obtenção do derivado reduzido 4 do canabidiol	88
3.2.3 Obtenção dos derivados aldeído 5 e amino 6 do canabidiol	91
3.2.4 Obtenção dos análogos 8 e 9 do canabidiol	101
3.2.2 Obtenção dos análogos 11 a 16 do olivetol.....	108
3.3 Ensaio de atividade antioxidante.....	111
3.3.1 Ensaio de captura de radical livre DDPH	111
3.3.3 Ensaio de captura de radical livre ABTS^{•+}	113
4 MATERIAIS E MÉTODOS	116

4.1 Estudos computacionais.....	116
4.1.1 Computadores e softwares.....	116
4.1.2 Conjunto de dados	116
4.1.3 Cálculo de similaridades 2D e 3D.....	124
4.2 Síntese	126
4.2.1 Preparo de soluções e secagem de solventes.....	128
4.2.1.1 Preparo de solução saturada de NaHCO₃.....	128
4.2.1.2 Secagem de diclorometano	128
4.2.2 Caracterização do CBD	128
4.2.3 Síntese do (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2',6'-dietoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (1).....	129
4.2.4 Síntese do (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2',6'-dibutoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (2).....	130
4.2.5 Síntese do dietil 2,2'-(((1'<i>R</i>,2'<i>R</i>)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diil)bis(oxi))diacetato (3).....	132
4.2.6 Síntese do (1'<i>S</i>,2'<i>S</i>)-2'-isopropil-5'-metil-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (4).....	133
4.2.7 Síntese do diacetato de (1'<i>S</i>,2'<i>S</i>)-5'-metil-2'-((<i>S</i>)-4-oxobutan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (5a).....	134
4.2.8 Síntese do diacetato de (1'<i>S</i>,2'<i>S</i>)-5'-metil-2'-((<i>S</i>)-4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (6a).....	135
4.2.9 Síntese do (1'<i>S</i>,2'<i>S</i>)-5'-metil-2'-(4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (6).....	137
4.2.10 Síntese do 3,5,5-trimetilciclohex-2-enol (7)	138
4.2.11 Procedimento geral para condensação do olivetol com álcoois alílicos.....	139
4.2.12 Síntese do (3'<i>R</i>)-6'-metil-6-pentil-3'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (8).....	140

4.2.13 Síntese do 3',3',5'-trimetil-6-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (9).....	141
4.2.14 Síntese do ácido 3,4-dimetoxibenzoico (10).....	142
4.2.15 Procedimento geral para obtenção de amidas a partir de ácidos carboxílicos com hidroxibenzotriazol.....	143
4.2.16 Síntese da <i>N</i> -ciclohexil-3,5-diidroxibenzamida (11).....	143
4.2.17 Síntese da 3,5-diidroxil- <i>N</i> -propilbenzamida (12)	144
4.2.18 Síntese da 3,5-diidroxil- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamida (13)	145
4.2.19 Síntese da <i>N</i> -ciclohexil-3,4-dimetoxibenzamida (14)	146
4.2.20 Síntese da 3,5-diidroxil- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamida (15)	147
4.2.21 Síntese da 3,4-dimetoxil- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamida (16)	148
4.3 Ensaio de atividade antioxidante.....	149
4.3.1 Ensaio de captura de radical livre DDPH.....	149
4.3.2 Ensaio de captura de radical livre ABTS ⁺	149
5 CONCLUSÃO	151
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153
ANEXO A - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA	
MAGNÉTICA NUCLEAR	178
A.1 Canabidiol (CBD).....	178
A.1.1 Espectro de infravermelho de CBD	178
A.1.2 Espectro de RMN de ¹ H de CBD (600 MHz, acetona-d ₆)	179
A.1.3 Espectro de RMN de ¹ H de CBD - expansão (600 MHz, acetona-d ₆)	179
A.1.4 Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT135 de CBD (150 MHz, acetona-d ₆)	180
A.1.5 Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT135 de CBD - expansão (150 MHz, acetona-d ₆)	180
A.2 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2',6'-dietoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (1)	181

A.2.1 Espectro de infravermelho de (1).....	181
A.2.2 Espectro de RMN de ^1H de (1) (200 MHz, CDCl_3)	181
A.2.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (1) (50 MHz, CDCl_3)... ..	182
A.2.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (1) - expansão (50 MHz, CDCl_3)	182
A.3 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2',6'-dibutoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (2)	183
A.3.1 Espectro de infravermelho de (2).....	183
A.3.2 Espectro de RMN de ^1H de (2) (200 MHz, CDCl_3)	183
A.3.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (2) (50 MHz, CDCl_3)... ..	184
A.3.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (2) - expansão (50 MHz, CDCl_3)	184
A.4 Dietil 2,2'-(((1' <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-5'-metil-4'-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diil)bis(oxi))diacetato (3).....	185
A.4.1 Espectro de infravermelho de (3).....	185
A.4.2 Espectro de RMN de ^1H de (3) (400 MHz, CDCl_3)	185
A.4.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (3) (100 MHz, CDCl_3). ..	186
A.4.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (3) - expansão (100 MHz, CDCl_3)	187
A.5 (1' <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-2'-isopropil-5'-metil-4'-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (4)	188
A.5.1 Espectro de infravermelho de (4).....	188
A.5.2 Espectro de RMN de ^1H de (4) (400 MHz, CDCl_3)	188
A.5.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (4) (100 MHz, CDCl_3). ..	189
A.5.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (4) – expansão (100 MHz, CDCl_3)	190
A.6 Diacetato de (1' <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-5'-metil-2'-((<i>S</i>)-4-oxobutan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (5a)	191
A.6.1 Espectro de RMN de ^1H de (5a) (600 MHz, CDCl_3)	191

A.6.2 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (5a) (150 MHz, CDCl_3)	191
A.6.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (5a) - expansão (150 MHz, CDCl_3)	192
A.7 Diacetato de (1'S,2'S)-5'-metil-2'-((S)-4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (6a)	193
A.7.1 Espectro de RMN de ^1H de (6a) (600 MHz, acetona-d6)	193
A.7.2 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (6a) (150 MHz, acetona-d6)	193
A.7.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (6a) – expansão (150 MHz, acetona-d6)	194
A.8 (1'S,2'S)-5'-metil-2'-(4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (6)	195
8.1 Espectro de RMN de ^1H de (6) (600 MHz, CDCl_3)	195
A.8.2 Espectros de RMN de ^{13}C e expansão de (6) (150 MHz, CDCl_3)	195
A.9 3,5,5-trimetilciclohex-2-enol (7)	196
A.9.1 Espectro de infravermelho de (7)	196
A.9.2 Espectro de RMN de ^1H de (7) (400 MHz, CDCl_3)	196
A.9.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (7) (100 MHz, CDCl_3)	197
A.10 (3'R)-6'-metil-6-pentil-3'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (8)	198
A.10.1 Espectro de infravermelho de (8)	198
A.10.2 Espectro de RMN de ^1H de (8) (400 MHz, CDCl_3)	198
A.10.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (8) – 160-100 ppm (100 MHz, CDCl_3)	199
A.10.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (8) – 45-10 ppm (100 MHz, CDCl_3)	199
A.10.5 Mapa de contornos de COSY de (8) (400 MHz, CDCl_3)	200
A.10.6 Mapa de contornos de HMQC de (8) (400 MHz, CDCl_3)	201

A.11 3',3',5'-trimetil-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (9)	202
.....	
A.11.1 Espectro de RMN de ¹H de (9) (400 MHz, CDCl₃)	202
A.11.2 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (9) (100 MHz, CDCl₃)	202
.....	
A.11.3 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (9) - expansão (100 MHz, CDCl₃)	203
A.11.4 Mapa de contornos de COSY de (9) (400 MHz, CDCl₃)	203
A.11.5 Mapa de contornos de HMQC de (9) (400 MHz, CDCl₃)	204
A.11.6 Mapa de contornos de HMBC de (9) (400 MHz, CDCl₃)	204
A.12 Ácido 3,4-dimetoxibenzoico (10)	205
A.12.1 Espectro de infravermelho de (10)	205
A.12.2 Espectro de RMN de ¹H de (10) (400 MHz, DMSO-d₆)	205
A.12.3 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (10) (100 MHz, DMSO-d₆)	206
.....	
A.13 N-ciclohexil-3,5-diidroxibenzamida (11)	207
A.13.1 Espectro de infravermelho de (11)	207
A.13.2 Espectro de RMN de ¹H de (11) (400 MHz, DMSO- d₆)	207
A.13.3 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (11) (100 MHz, DMSO-d₆)	208
.....	
A.14.1 Espectro de infravermelho de (12)	209
A.14.2 Espectro de RMN de ¹H de (12) (400 MHz, DMSO- d₆)	209
A.14.3 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (12) (100 MHz, DMSO-d₆)	210
.....	
A.15.1 Espectro de infravermelho de (13)	211
A.15.2 Espectro de RMN de ¹H de (13) (400 MHz, DMSO- d₆)	211
A.15.3 Espectros de RMN de ¹³C e DEPT135 de (13) (100 MHz, DMSO-d₆)	212
.....	
A.16 N-ciclohexil-3,4-dimetoxibenzamida (14)	213

A.16.1 Espectro de infravermelho de (14).....	213
A.16.2 Espectro de RMN de ¹ H de (14) (400 MHz, CDCl ₃)	213
A.16.3 Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT135 de (14) (100 MHz, CDCl ₃)	214
A.17.1 Espectro de infravermelho de (15).....	215
A.17.2 Espectro de RMN de ¹ H de (15) (400 MHz, CDCl ₃)	215
A.17.3 Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT135 de (15) (100 MHz, CDCl ₃)	216
A.18 3,4-dimetoxi- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamida (16).....	217
A.18.1 Espectro de infravermelho de (16).....	217
A.18.2 Espectro de RMN de ¹ H de (16) (400 MHz, DMSO-d ₆)	217
A.18.3 Espectros de RMN de ¹³ C e DEPT135 de (16) (100 MHz, DMSO- d ₆)	218
ANEXO B – RESULTADOS DOS ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	219
B.1 Ensaio DDPH.....	219
B.2 Ensaio ABTS ⁺	220

1 INTRODUÇÃO

O gênero de plantas *Cannabis*, pertencente à família *Cannabaceae*, é usualmente descrito como sendo constituído por apenas três espécies: *Cannabis sativa* L., *Cannabis indica* Lam. e *Cannabis ruderalis* Janisch. *Cannabis* é um gênero de angiospermas, dioicas (apresentam aparelhos reprodutores masculinos e femininos em plantas separadas, porém, com certa raridade, apresentam inflorescências bissexuais) e manifestam um ciclo de vida anual, ou seja, crescem, florescem, se reproduzem e morrem num intervalo de aproximadamente um ano (CLARKE, 1999; MOLITERNI *et al.*, 2004; HARTSEL *et al.*, 2016).

Morfológicamente, são herbáceas, eretas, e variam de um a até seis metros de altura, dependendo da espécie em questão. As folhas de *cannabis*, famosas por seu formato palmado, apresentam de três a nove lobos, dispostos em ordem de tamanho crescente em direção ao eixo médio da folha, e nervuras actinódromas. Sobre o aparelho reprodutor, enquanto as flores masculinas são mais pálidas, apresentam-se em panículas, com estames cadentes e anteras esverdeadas, a partir das quais o pólen é liberado através de um poro em suas extremidades, as flores femininas são verde-escuras, semi-sésseis e se apresentam em pares, contendo, cada uma, um ovário com estiletos ramificados em duas projeções com estigmas em suas extremidades (**Figura 1**). A polinização com conseqüente fecundação da planta feminina dá origem a um aquênio (fruto seco) envolvendo a semente. Notadamente, na grande maioria da parte aérea das *Cannabis* spp. estão presentes tricomas, não-glandulares e glandulares, sendo estes, importantes para a produção e armazenamento de compostos fitocanabinoides (CLARKE, 1999; HARTSEL *et al.*, 2016; RAMAN *et al.*, 2017; FARAG e KAYSER, 2017).

Figura 1 – *Cannabis*. À esquerda, um exemplar de planta pré-floral jovem; ao centro, destaque de estrutura reprodutora masculina; à direita, destaque de estrutura reprodutora feminina.



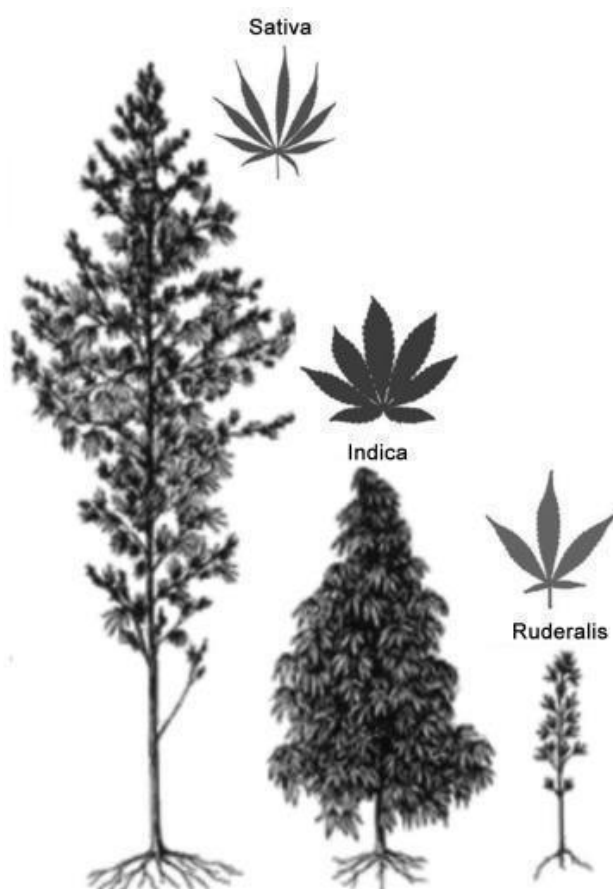
Fonte: Adaptado de Clarke e Merlin (2013).

Possivelmente nativas do centro e centro-sul asiáticos e com importante disseminação pela Eurásia, essas plantas apresentam ampla distribuição geográfica e relativa facilidade de adaptação em diferentes ambientes, como áreas agrícolas, prados, encostas, leitos fluviais, terrenos alagadiços e até biomas mais áridos, por exemplo. Apesar do heliotropismo e termofilia, são capazes de se desenvolver em climas mais temperados e com menos exposição à luz solar, contudo, sua atividade fisiológica é reduzida em comparação às plantas que crescem nos ambientes mais favoráveis (SCHULTES *et al.*, 1974; CLARKE e WATSON, 2002; CLARKE e MERLIN, 2013).

A primeira espécie anteriormente citada, *C. sativa*, foi descrita nos moldes da taxonomia moderna inicialmente por Carl Linnaeus, proeminente botânico sueco, em seu livro *Species Plantarum*, de 1753, como pertencente a um gênero monotípico, isto é, o gênero *Cannabis* seria composto apenas de uma espécie. Linnaeus tomou como base para sua classificação os espécimes observados em seus estudos pela Europa, onde as plantações tinham a finalidade primordial de produção de fibras, as quais levam o nome de cânhamo. No século seguinte, no ano de 1811, o naturalista francês Jean-Baptiste de Lamarck, comparando o material vegetal europeu descrito por Linnaeus com os exemplares de *cannabis* encontrados na Índia, baseando-se em aspectos morfológicos e na poderosa atividade psicoativa, descreveu uma nova espécie,

C. indica, sugerindo que o gênero *Cannabis* era politípico, ou seja, multi-espécies. O mesmo ocorreu em 1924, no trabalho do botânico soviético Dmitri Erastovich Janischevsky que, ao analisar exemplares de *cannabis* encontrados na Rússia, verificou que não se encaixavam nas descrições previamente publicadas, descrevendo a diferente espécie como *C. ruderalis* (**Figura 2**) (HARTSEL *et al.*, 2016; MCPARTLAND, 2017; PARTRIDGE, 2018).

Figura 2 – Diferenças anatômicas entre diferentes espécies de cannabis - *C. sativa*, *C. indica* e *C. ruderalis*.



Fonte: Hartsel *et al* (2016).

No entanto, a classificação taxonômica de *Cannabis* spp. é, até hoje, controversa. Enquanto autores defendem que são espécies diferentes, outros se posicionam a favor do conceito de ser uma mesma espécie altamente variada e adaptável. De toda forma, atualmente é difícil classificar dos pontos de vista taxonômico e quimiotaxonômico uma planta do gênero devido aos longos anos de manipulação e *breeding* (técnicas de cruzamento entre espécies com objetivo de gerar plantas filhas com características mais desejáveis), gerando novas

subespécies e variedades, o que influencia diretamente nas propriedades físicas e fitoquímicas dos exemplares vegetais (EMBODEN, 1974; SCHULTES *et al.*, 1974; HARTSEL *et al.*, 2016; MCPARTLAND e GUY, 2017).

Independente das discordâncias e incertezas taxonômicas, essas plantas, que convivem conosco há milhares de anos, foram de inegável impacto para a história da humanidade e são promissoras fontes de inspiração para novos (ou nem tão novos assim) agentes terapêuticos, como veremos ao longo deste trabalho.

1.1 Contexto histórico do uso de cannabis por milênios

Cerca de 10 mil anos atrás, com o final do Último Período Glacial, o clima do planeta foi se tornando mais ameno e seco, condições climáticas que favoreceram o cultivo de plantas para subsistência, o que foi crucial para o desenvolvimento do fenômeno da agricultura na chamada Revolução Neolítica. A domesticação de espécies vegetais e animais, outrora selvagens, cujos proveitos eram obtidos por meio da coleta e da caça, teve como consequência a transição do caráter nômade para o estabelecimento de colônias fixas, das quais viriam a se desenvolver comunidades e cidades, cerca de cinco mil anos mais tarde (TAUGER, 2011; CLARKE e MERLIN, 2013).

Junto ao arroz, soja, cevada e milhete, a *cannabis* é considerada um dos cinco grãos principais para os povos da antiguidade. As sementes encontradas no aquênio da *cannabis*, ricas em proteínas (como albumina, edestina e uma proteína com altos teores de metionina e cistina) e em ácido graxos insaturados essenciais (como ácido linoleico e ácido linolênico) serviam como alimento, insumo para outros fins culinários e até produção de sabões. Apesar da *cannabis* não ser mais comumente utilizada na constituição da dieta, em certas comunidades do Nepal contemporâneo, por exemplo, ainda são usadas para tais atribuições (TOUW, 1981; ODANI e ODANI, 1998; CARVALHO, MIRANDA e PEREIRA, 2006; WANG *et al.*, 2008).

Os caules de *cannabis*, por sua vez, após sofrerem um processo de decomposição pela água corrente, davam origem ao cânhamo, uma fibra vegetal maleável, de fácil manuseio, duradoura e resistente à água. Utilizada na criação

de cordas para ferramentas, amarração de animais, velas e cordame para construção de barcos, confecção de tecidos para indumentárias, malhas para proteção, papéis e outras quaisquer finalidades aplicáveis, esta fibra assumiu papel importante no cotidiano e desenvolvimento de civilizações ao longo da história (**Figura 3**) (LI, 1974; CLARKE e MERLIN, 2013).

Figura 3 – Alguns usos tradicionais de *cannabis*: à esquerda, sementes para fins alimentícios; à direita, tecelã hmong de cânhamo; abaixo, vestes tradicionais de cânhamo de um rito funerário coreano confuciano.



Fonte: Adaptado de Clarke e Merlin (2013).

Para exemplificar a longa convivência com o cânhamo, relíquias ancestrais arqueológicas datam o uso dessa fibra vegetal como tecido em aproximadamente 8000 antes da era comum (AEC) na antiga Mesopotâmia (atual Irã e Iraque), e em 4000 AEC e 3000 AEC, como material para cordas, na China e no Cazaquistão, respectivamente; e, impressionantemente, até o início do século XIX, estima-se que cerca de 80% dos tecidos, velas, cordas, entre outros itens, eram produzidos a partir do cânhamo (TOUW, 1981; ZUARDI, 2006; ZATTA, MONTI e VENTURI, 2012).

Outros usos, talvez os mais notórios, da *cannabis* são em decorrência de suas propriedades farmacognósticas. Especula-se que a descoberta dessas propriedades tenha se dado primeiramente em regiões nas quais as condições climáticas favoreciam a produção de metabólitos secundários pela planta, como na região do Himalaia, com disseminação gradual por outros territórios, como China, Índia, Anatólia, África Mediterrânea e posteriormente pela África Subsaariana (KALANT, 2001).

Utilizada como atordoante para facilitar a captura de peixes, a *cannabis* é, possivelmente, a primeira planta a ser cultivada para fins não alimentícios. A *Pen Ts'ao Ching* (a mais antiga farmacopeia do mundo, de origem chinesa e de tradições orais, compilada por volta do século I, mas relacionada a períodos que datam de 2700 AEC) cita que “o *Ma-fen* (“fruto” da *cannabis*) se ingerido em excesso, pode fazer com que o usuário enxergue demônios”. Associada com a cultura xamanista dos nativos centro-asiáticos, acreditava-se que a *cannabis*, junto ao ginseng, auxiliava necromantes a alcançar poderes premonitórios e a iluminação do ser (TOUW, 1981; ZUARDI, 2006).

Os primeiros povos a utilizar *cannabis* tanto como instrumento terapêutico quanto narcótico foram os povos da região da Índia, cerca de 1000 AEC, principalmente devido à sua conotação religiosa. Essas finalidades eram, por muitas vezes, atreladas. Descrita nas *Vedas* (coleção de textos sagrados do hinduísmo) como uma das cinco plantas sagradas, acreditava-se que tinha surgido a partir de uma gota de *amrita* (néctar sagrado) que caiu do paraíso na terra e que era capaz de trazer alegria e liberdade para quem a usasse (TOUW, 1981; ZUARDI, 2006). Sabia-se que a resina produzida pelos tricomas e pelas flores femininas tinham propriedades enteógenas, portanto, algumas partes da planta eram tradicionalmente utilizadas em preparos específicos. Eram comuns três preparos: *bhang*, o menos potente dentre os três, que consistia em folhas secas de *cannabis*, algo próximo à maconha dos dias atuais; *ganja*, feita a partir de flores não-fertilizadas, nas quais a resina se adere; e *charas*, o equivalente ao haxixe, a mais potente de todas, feita basicamente de resina pura (**Figura 4**) (KHALANT, 2001; ZUARDI, 2006; RUSSO, 2007).

Figura 4 – “*Bhang Eaters Before Two Huts*”, c. 1790. Pintura representando o uso tradicional de cannabis pelos povos indianos.



Fonte: Wikimedia Commons, The San Diego Museum of Art, domínio público

O uso entorpecente de *cannabis* variava desde ocasiões mais casuais, como casamentos e reuniões familiares, festivais que celebravam a chegada de estações, como a famosa festa das cores *Holi*, a cerimônias de importante cunho religioso, como a *Durga Puja*. Entende-se que a *cannabis* era tão significativa e respeitada para esses povos quanto o vinho da comunhão ou a hóstia são para os cristãos (TOUW, 1981; KALANT, 2001). Já por sua outra faceta, a medicina ayurvédica utilizava a *cannabis* praticamente como uma panaceia: como analgésico, antiespasmódico, anticonvulsivante, anti-inflamatório, afrodisíaco e anafrodisíaco, estimulante de apetite, tratamento de doenças do trato feminino, abortivo, indutor de parto, entre várias outras aplicações (MERZOUKI, ED- DERFOUFI e MESA, 2000; LOZANO, 2001; ZUARDI, 2006).

Os povos semitas também já possuíam conhecimento sobre as propriedades psicoativas da *cannabis* séculos antes da Era Cristã, inclusive sobre as fases de euforia inicial e disforia tardia provocadas pelo uso da planta. Seus usos medicinais variavam de unguentos para lesões externas e preparações orais para doenças diversas e “mazelas do espírito”. Era comum na região mesopotâmica/persa o uso de incensos a base de *cannabis* em certos

rituais sociais, como em funerais, por exemplo, sendo até citada na versão em aramaico do Antigo Testamento da Bíblia para fins aromáticos e entorpecentes. Quase dois milênios mais tarde, em torno do ano 1000 da era comum (EC), a *cannabis* ainda se fazia presente em tratados médicos, como nos de Avicena, polímata árabe da época, indicada para diversas condições de saúde. Propõe-se que a *cannabis* foi introduzida no continente africano por mercadores árabes antes do século XV (BENET, 1975; TOUW, 1981; ZUARDI, 2006).

Por meio de escravos africanos, principalmente os provenientes de Angola, o Brasil foi a primeira localidade da América do Sul a ser introduzida à cultura da *cannabis*. O próprio termo “maconha”, termo adotado na língua portuguesa para comumente se referir ao preparo tradicional da *cannabis* por esses povos, contendo folhas e flores secas, tem origem no dialeto nativo dessas populações traficadas para o Brasil por Portugal. Comum nas áreas rurais do nordeste brasileiro, a *cannabis* era utilizada principalmente em rituais culturais e mágico-religiosos, como o catimbó, em celebração às deidades cridas por essas populações, bem como para algumas finalidades terapêuticas, como analgesia e antiespasmódico. Por ser associada a esses grupos étnico-raciais mais vulneráveis, a maconha era conhecida como “ópio dos pobres” e até os dias atuais carrega uma conotação pejorativa e estereotipada no Brasil (GONTIÈS e ARAÚJO, 2003; CARLINI, 2006; ZUARDI, 2006).

Devido à demonização do conhecimento herbal pela influência da Igreja Católica durante a Idade Média, as propriedades terapêuticas da *cannabis* foram sendo ocultadas e omitidas em território europeu. Apesar de alguns pesquisadores já terem citado propriedades benéficas medicinais da planta, como os ingleses John Parkinson, Robert Burton e Nicholas Culpeper no século XVII, até o século XIX o uso de *cannabis* na Europa era predominantemente como cânhamo, e em menor proporção, as sementes eram utilizadas como alimento e fonte de óleos, ou a planta no geral como medicamento homeopático (ZUARDI, 2006; PISANTE e BIFULCO, 2018).

Com a invasão de Napoleão ao Egito, na virada do século XVIII para o século XIX, três cientistas do exército francês, Isaac Silvestre de Sacy, Pierre-Charles Rouyer e René-Nicolas Desgenettes, observaram o uso de haxixe pelos

habitantes locais e o exportaram para a França a fim de serem conduzidos experimentos com a droga. Anos depois, por volta de 1840, o psiquiatra Jacques-Joseph Moreau, após seus estudos na África Setentrional, também levou a *cannabis* à França e testou diferentes preparações em si próprio e em seus alunos para testar suas propriedades psicotomiméticas, sob a justificativa de que ele “*viu no haxixe, mais especificamente em seus efeitos nas capacidades mentais, um método poderoso e único para investigar a gênese de doenças mentais*”. Alguns notórios franceses em Paris na década de 1840, como os escritores Alexandre Dumas, Charles Baudelaire, Théophile Gautier e Victor Hugo, eram membros do chamado *Club des Hashischins* (clube dos comedores de haxixe), que serviu de objeto de estudo para Moreau. Isso, de certa forma, contribuiu para o aumento da popularidade da droga e o uso para fins hedonísticos e recreativos (ABEL, 1980; KHALANT, 2001; ZUARDI, 2006).

No Reino Unido, os estudos das propriedades terapêuticas da *cannabis* surgiram do trabalho do médico irlandês William Brooke O'Shaughnessy, professor de química e matéria médica em Calcutá, que notou o uso de *cannabis* na medicina tradicional ayurvédica, principalmente como antiespasmódico. Suas observações acerca da eficácia da *cannabis* no tratamento da dor, convulsões e vômitos decorrentes de doenças infecciosas como raiva, tétano e cólera — doenças essas que eram grandes problemas de saúde pública na Europa no século XIX — foram de grande importância para a medicina ocidental. As aplicações da *cannabis* como hipnótico, sedativo, analgésico, anticonvulsivante e no tratamento sintomático de doenças infecciosas, agora de forma mais disseminada na Europa, levou-a a ser incluída na farmacopeia britânica (e posteriormente na americana) e a ser comercializada na forma de tinturas, extratos e comprimidos por grandes laboratórios farmacêuticos de vários países, como Merck, Burroughs Wellcome, entre outros (ALDRICH, 1997; KHALANT, 2001; ZUARDI, 2006; PISANTE e BIFULCO, 2018).

Nessa mesma época, no Brasil recém-independente de Portugal, com a repercussão das pesquisas de Moreau e dos poetas da época na França, a popularidade da *cannabis* cresceu entre a classe médica do país. O que era antes de uso quase restrito por escravos africanos e indígenas, passou a ser

adotado para fins terapêuticos pela sociedade branca brasileira (**Figura 5**) (CARLINI, 2006).

Figura 5 – Propaganda dos Cigarros Índios, à base de *C. indica*, vendidos no Brasil pela Grimault & Cia, indústria francesa.



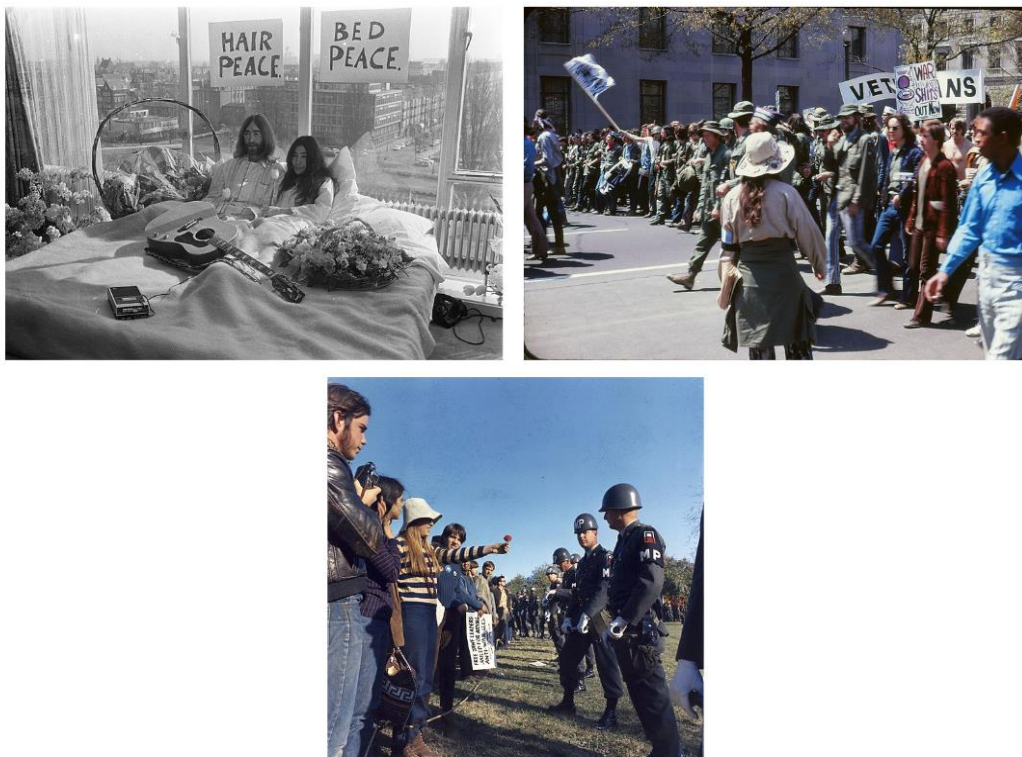
Fonte: Carlini (2006)

No início do século XX, com a eficácia terapêutica interpessoal bastante flutuante dos produtos à base de *cannabis*, suas composições com dosagens incertas e pouco padronizadas, efeitos psicoativos, o medo de um “surto” de abuso de *cannabis* e o surgimento de medicamentos eficazes contendo princípios ativos bem definidos e para as mesmas indicações clínicas da *cannabis*, como a aspirina, e vacinas para doenças infectocontagiosas, a popularidade da *cannabis* entrou em declínio (ZUARDI, 2006; PISANTE e BIFULCO, 2018).

Em 1937 foi instaurada a Lei de Taxação da Marihuana (*Marihuana Tax Act*) nos Estados Unidos, pelo Serviço Nacional de Narcóticos, um departamento governamental. Esta medida proibicionista criou uma rigorosa burocracia que sujeitava ao pagamento de altíssimas quantias de dinheiro pelo uso medicinal, industrial e quaisquer outros intencidos de *cannabis*. Anos depois, a *cannabis* foi retirada da farmacopeia americana e entrou pra lista de drogas de abuso (ZUARDI, 2006; PISANTE e BIFULCO, 2018).

Os propósitos hedonísticos da *cannabis* e de outros entorpecentes, como opioides, estimulantes e psicodélicos, tomaram grande força na segunda metade do século XX. Isso ocorreu principalmente em razão de movimentos culturais e até religiosos, como o *jazz*, o *blues*, o movimento *hippie*, o rastafári, o resgate da literatura do século anterior e o *rock 'n roll*, protagonizados por célebres artistas, como Bob Marley, Janis Joplin, Jimi Hendrix, *The Beatles* e *The Doors*, cujos trabalhos influenciam na cultura popular até os dias atuais. Contextualizados por um cenário de inquietação e inconformação política de um século marcado por guerras, membros desses movimentos adotavam o discurso da disseminação da paz, do amor, do uso de drogas de abuso e de posturas controversas para a época como forma de contracultura, como protesto (**Figura 6**) (DOUSE, 1973; SAVISHINSKY, 1994; SINGER e MIRHEJ, 2006; SANDBERG, 2012; KAMINSKI, 2016; WÜNSCH, 2017).

Figura 6 – À esquerda, os músicos John Lennon e Yoko Ono no protesto pacífico conhecido como *Bed-In*, em 1969. À direita, manifestação popular contra a intervenção militar estadunidense no Vietnã, em Washington, EUA, em 1971. Abaixo, jovem hippie oferece flor a militar como forma de protesto.



Fonte: Wikimedia Commons, domínio público.

No Brasil, o Decreto-Lei nº 891 de 1938 passou a considerar como ilegal o plantio, cultivo e colheita da *cannabis* em todo território nacional. Em 1976, a Lei nº 6.368 declara crime com pena de prisão portar qualquer quantidade de *cannabis* para uso pessoal ou não. Porém, fortuitamente em 2006, com a Lei nº 11.343, e 2019, com a Lei nº 13.840, o indivíduo que porta pequena quantidade de *cannabis* para uso pessoal ou cultiva para consumo próprio não é mais sentenciado a prisão, e sim, sujeito a serviços comunitários e programas de educação em saúde. Vale ressaltar que o transporte, cultivo e comércio de quantidades maiores ainda se enquadram no crime de tráfico de drogas, sujeito a até 15 anos de prisão (BRASIL, 1938; 2006, 2019a; CARLINI, 2006).

Atualmente, algumas localidades já descriminalizaram o uso recreacional de *cannabis*, como a Argentina, África do Sul, Canadá, Geórgia e Uruguai, e alguns estados dos Estados Unidos, como Califórnia, Washington e Colorado. Alguns estabelecimentos licenciados dos Países Baixos também possuem autorização para comercializar produtos contendo a planta. Vários outros países, como Alemanha, Reino Unido, Chile, Nova Zelândia e, recentemente, o próprio Brasil, em abril de 2020, entre outros, autorizam a venda de produtos à base de *cannabis* para fins medicinais (REHM e FISCHER, 2015; FISCHER *et al.*, 2019; ANVISA, 2020). No Brasil, um importante marco regulatório, a RDC 379/19, apresenta e regulariza os trâmites legais relacionados ao uso de *cannabis* medicinal, desde a produção, comércio e fiscalização até a prescrição e dispensação desses medicamentos e, em junho de 2021, foi aprovado o texto base do projeto de lei 399/15, que dispõe sobre a viabilização da comercialização de medicamentos que contenham *cannabis* em sua composição (BRASIL, 2019b; 2021). Outro importante órgão é a organização não-governamental sem fins lucrativos ABRACE - Associação Brasileira de Apoio *Cannabis* Esperança, sediada em João Pessoa, Paraíba, que, desde 2017, atua no apoio a pesquisas com *cannabis* e no suporte a pacientes e famílias que necessitam do uso de medicamentos à base da planta para diversas condições clínicas, contando hoje com mais de cinco mil associados em todo o país (ABRACE ESPERANÇA, s.d.). Essas resoluções governamentais e iniciativas são extremamente importantes para garantir menos

burocracia, legalidade, acesso à saúde e qualidade de vida para milhares de pessoas.

É importante ressaltar que, apesar da sua relativa segurança, de forma alguma, o uso de *cannabis* está isento de riscos, assim como qualquer outra droga de abuso. Com uma estimativa de ser utilizada por mais de 200 milhões de pessoas no mundo todo em 2010, é uma droga com baixo potencial de adicção quando comparada a outras drogas, com um percentual de dependência por volta de 9%, mas que pode chegar ao dobro quando introduzida a indivíduos com idades inferiores a 18 anos (FISCHER *et al.*, 2019; NIDA, 2021).

Além do potencial carcinogênico e desfechos broncopulmonares e cardiovasculares inerentes ao fumo, forma mais comum de administração da droga, o comprometimento das capacidades motoras, de reflexo e decisão ao uso agudo da droga são fatores de risco para acidentes, além da possível ocorrência de sintomas psicóticos quando utilizada em altas doses, como delírios e alucinações. Aumento de frequência cardíaca também é um desfecho clínico comum, sendo delicado para pacientes com condições cardíacas preexistentes. Um outro ponto importante é a via de administração. Por via oral, os desfechos toxicológicos demoram mais a aparecer e usualmente ocorrem em potência bem mais acentuada, portanto, o cuidado ao utilizar essa via de administração é mandatório. Há algumas associações entre o uso crônico de *cannabis* e alguns desfechos psiquiátricos, como ansiedade, depressão, comportamento suicida e esquizofrenia, porém, com variados níveis de evidências. Indivíduos mais jovens, especialmente menores de 16 anos, nos quais o sistema nervoso central ainda se encontra em desenvolvimento, são mais propensos a desenvolverem distúrbios mentais, comportamentais e, conseqüentemente, sociais devido ao uso da droga (OMS, 2016; FISCHER *et al.*, 2019; SOHN, 2019; NIDA, 2021). Tendo isso em vista, algumas estratégias são interessantes para a promoção de saúde e diminuição de riscos associados ao consumo da droga. Ações de educação em saúde e drogas, por exemplo, são ferramentas importantes para auxiliar na construção de consciência sobre o uso de substâncias e seus potenciais impactos na vida de cada um e nos seus entornos.

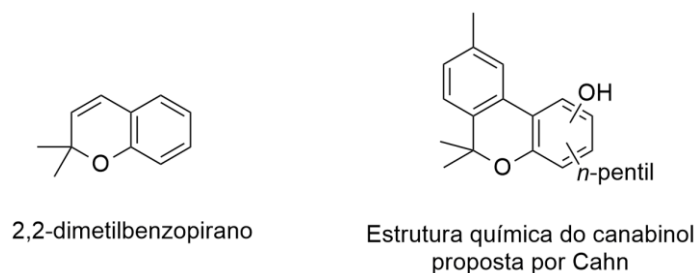
Esforços para a desconstrução do estigma, legalização do uso da planta e a exploração de potenciais terapêuticos vêm sendo colocados em foco ao longo das últimas seis décadas, devido às descobertas relacionadas aos princípios ativos da *cannabis* na década de 1960 e seus desdobramentos promissores para a medicina contemporânea.

Utilizada há milênios como alimento, produção de fibras e instrumento religioso, terapêutico e recreacional, fonte de fitocompostos de eficácia comprovada para condições clínicas de difícil manejo, hoje é proibido seu plantio, cultivo, uso e aquisição — até para pesquisadores que se propõem a trabalhar com essa planta! — na grande maioria dos países. *Cannabis* é, quiçá, uma das maiores controvérsias na humanidade contemporânea.

1.2 Fitocanabinoides: a descoberta do canabidiol e do Δ^9 -tetraidrocanabinol

Apesar do uso ancestral e milenar de *cannabis* em diversas regiões do globo e de já se conhecerem algumas características de seus princípios ativos, fatores causais dos efeitos psicossomáticos da planta só foram esclarecidos bem mais recentemente, no século XX (PERTWEE, 2009). No norte do continente africano era tradicional um preparo da planta, semelhante ao processo de enfloração, no qual eram dispostas folhas e flores em uma mistura de água e manteiga e posteriormente a camada de manteiga era retirada e utilizada para fins que fossem convenientes. Essa “captura” dos efeitos terapêuticos e recreativos da *cannabis* pela manteiga já dava indício da natureza lipofílica de seus componentes biologicamente ativos (KHALANT, 2001).

Observou-se também, na segunda metade do século XIX, que o componente psicoativo da *cannabis* não era um alcaloide, classe fitoquímica que ganhava popularidade devido à nicotina do tabaco, à morfina do ópio e outros fitocomponentes conhecidos na época. Alguns alcaloides da *cannabis* foram encontrados por meio de técnicas de extração e purificação de extratos da planta, como a canabissativina e a anidrocanabissativina, derivados da espermidina, cujas estruturas só foram elucidadas na década de 1970 (**Figura 7**). Porém, devido às suas baixas concentrações na matéria vegetal e à baixa atividade quando administrados em modelo animal, a ideia de que esses

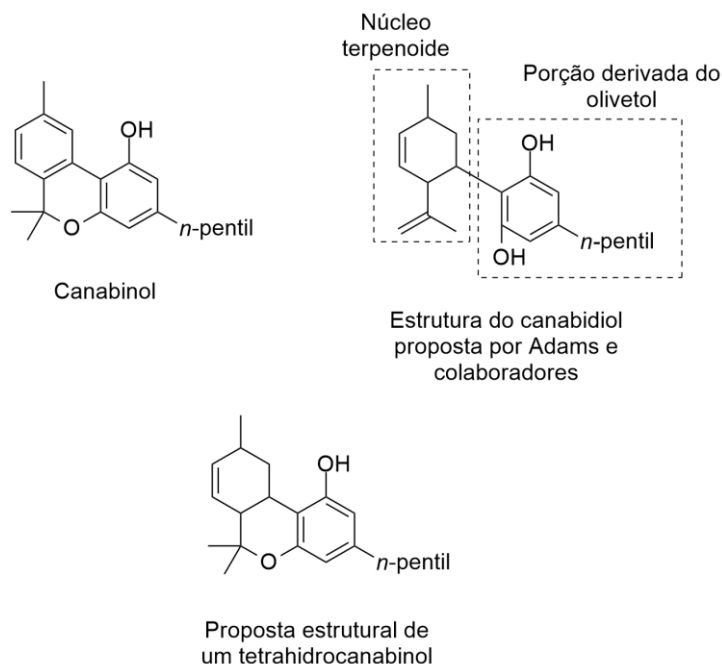
Figura 8 – Proposta estrutural inicial para o canabinol.

Fonte: Cahn (1933).

Por terem sido identificados outros fenóis em testes analíticos qualitativos do extrato da resina, estudos conseguintes foram realizados e um derivado cristalino após reação com cloreto de 3,5-dinitrobenzoíla foi isolado. Mais especificamente, um derivado *bis*-3,5-dinitrobenzoato, ou seja, sugestivo que tenha como precursor um composto difenólico (confirmado posteriormente por meio de outros métodos qualitativos). Após amonólise do éster formado, identificou-se um composto cuja fórmula molecular se mostrava compatível com $C_{21}H_{30}O_2$ ou $C_{21}H_{32}O_2$ (não sendo possível fazer distinção utilizando os métodos analíticos disponíveis) (ADAMS, HUNT e CLARK, 1940).

Com o forte indicativo da presença de um grupo *n*-pentila em um anel fenólico na nova molécula, corroborado por testes qualitativos e pela suposição de que seria derivado do olivetol (*n*-pentilresorcinol), conservando assim o mesmo padrão de substituição da porção aromática, o canabinol seria originado a partir da condensação de um núcleo terpenoide com o olivetol. Este raciocínio permitiu, assim, a elucidação da estrutura do canabinol. Porém, com a presença de duas hidroxilas fenólicas, excluiu-se a existência de um anel pirano na nova molécula, ao contrário do canabinol. O difenol proposto foi nomeado, então, canabidiol (CBD). Permaneceu incerta, no entanto, a posição da insaturação na porção alicíclica da molécula (**Figura 9**) (ADAMS *et al.*, 1940a; ADAMS *et al.*, 1940c; ADAMS, HUNT e CLARK, 1940; ADAMS, CAIN e BAKER, 1940; TODD, 1940; GHOSH, TODD e WRIGHT, 1941).

Figura 9 – Estrutura do canabinol e propostas estruturais do CBD e de um tetraidrocanabinol.



Fontes: Adams, Hunt e Clark (1940); Adams *et al.* (1940c); Todd (1940); Wollner *et al.* (1942).

Tanto o canabinol quanto o CBD não apresentaram a atividade característica do uso de *cannabis* em modelo animal e o princípio ativo (ou princípios ativos) responsável(is) por essa atividade permanecia(m) não esclarecido(s). Todavia, algumas observações experimentais realizadas por grupos de pesquisadores resultaram em descobertas importantes. No âmbito da fitoquímica, Haagen-Smit e colaboradores isolaram um cristal a partir da *cannabis*, com estrutura química não identificada, que apresentou a atividade clássica da planta em modelo canino. Já no âmbito da química orgânica sintética, Adams e colaboradores e Todd, Ghosh e Wilkinson identificaram compostos tetraidrocanabinoides, derivados da ciclização do CBD em meio ácido e um intermediário de síntese do canabinol, respectivamente, que apresentaram potente atividade psicoativa em modelo canino (ADAMS *et al.*, 1940b; TODD, 1940; PERTWEE, 2006).

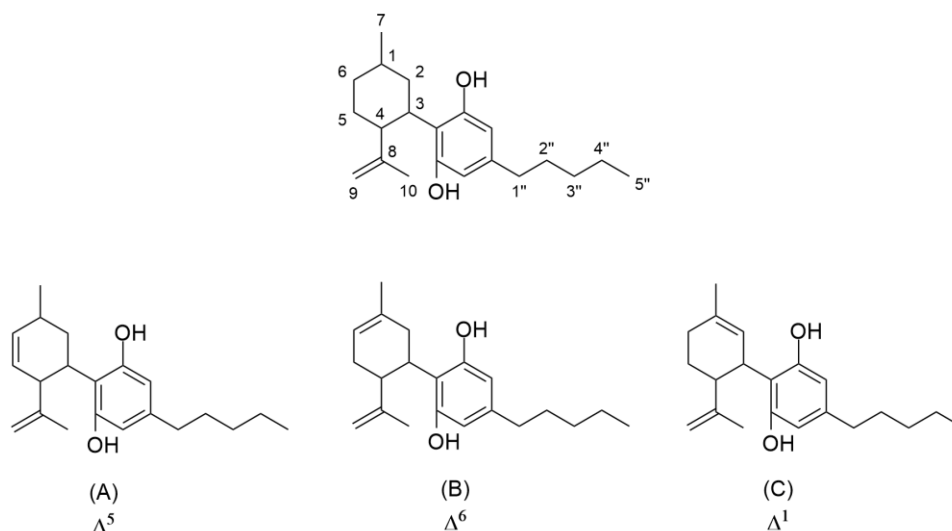
A posição da ligação dupla no núcleo terpenoide destes tetraidrocanabinoides, no entanto, assim como no CBD, permanecia incerta. Assumia-se que a composição do óleo vermelho extraído de *cannabis* seria uma

mistura muito rica em compostos quimicamente relacionados, como o canabinol, CBD e uma variedade de isômeros de tetraidrocanabinóis, e talvez até diversas outras substâncias não correlacionadas de outras classes fitoquímicas, e que a psicoatividade característica do uso da planta seria decorrente desta mistura (ADAMS, HUNT e CLARK, 1940; ADAMS *et al.*, 1940c; WOLLNER *et al.*, 1942).

Apesar dos grandes esforços de brilhantes cientistas na primeira metade do século XX, como Robert Sidney Cahn, Roger Adams, Alexander Todd e outros, o único composto completamente elucidado estruturalmente até o início da década de 1960 era o canabinol, tido até então como desprovido de atividade farmacológica (posteriormente averiguou-se que, na verdade, apresenta psicoatividade, mas muito baixa). A falta da estrutura exata de outros fitocannabinoides se mostrava um empecilho no prosseguimento de testes farmacológicos com o CBD e os tetraidrocanabinoides, que necessitam de materiais e métodos bem estabelecidos para a observação e interpretação de resultados confiáveis (MECHOULAM e SHVO, 1963; GAONI e MECHOULAM, 1971; HARTSEL *et al.*, 2016).

Por meio de dados espectrométricos de absorção no ultravioleta obtidos por Adams e colaboradores na década de 1940, sabia-se que o CBD não possuía ligação dupla conjugada ao anel aromático derivado do olivetol ou com o alceno terminal, portanto, só seriam possíveis três posições para a insaturação, conforme mostrado na **Figura 10** (ADAMS *et al.*, 1940c; MECHOULAM e SHVO, 1963).

Figura 10 – Propostas das posições da insaturação na porção alicíclica e suas respectivas numerações no CBD.



Fonte: Mechoulam e Shvo, 1963; Morales, Reggio e Jagerovic, 2017.

No início da década de 1960, os professores israelenses Raphael Mechoulam e Youval Shvo utilizaram com maestria a técnica analítica de ressonância magnética nuclear de hidrogênio para finalmente atribuir a posição da insaturação no núcleo terpenoide. Estes autores averiguaram que o espectro de RMN de ^1H do CBD apresentava apenas três sinais referentes a hidrogênios olefínicos, sendo dois deles referentes ao metileno do alceno terminal e um referente a outra insaturação. Essa informação aliada à presença de simpletos referentes aos hidrogênios de dois grupos metilas vinílicos e somente um correspondente à um grupo metila ligado a uma cadeia saturada, assinalados na **Figura 10** nos carbonos 7 (1,68 ppm), 10 (1,80 ppm) e 5'' (0,88 ppm), respectivamente, fez com que a proposta (A), com insaturação Δ^5 , fosse excluída (MECHOULAM e SHVO, 1963).

Notou-se também a presença de um duplete ($J = 11$ Hz) em 3,85 ppm no espectro de RMN de ^1H do CBD e em 3,58 ppm no espectro do derivado éster dinitrobenzoato (modificações nas hidroxilas fenólicas) do CBD, referentes ao hidrogênio H-3. Com base no valor do deslocamento químico referente a H-3, relativamente alto para ser apenas hidrogênio ligado a um carbono benzílico, porém plausível se vizinho a uma insaturação, foi possível corroborar a hipótese da estrutura C (**Figura 10**), com insaturação Δ^1 , ser a correta. A presença da

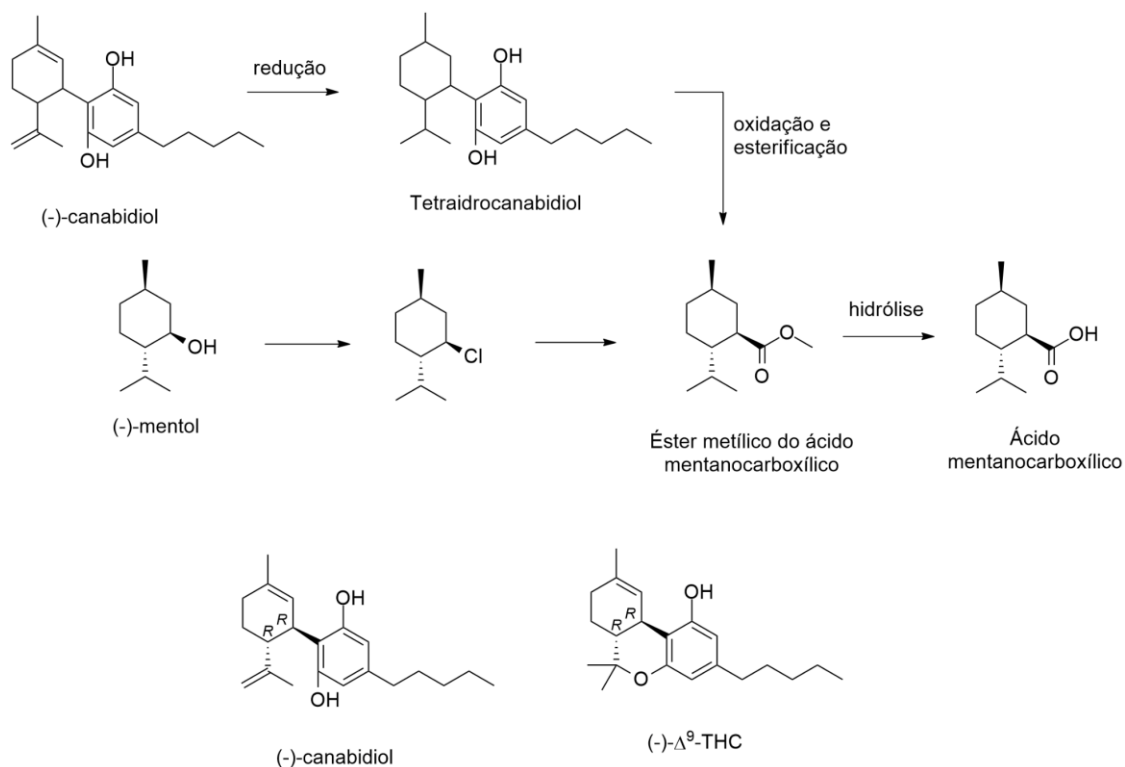
insaturação Δ^1 , por anisotropia, desblindaria o hidrogênio H-3, alterando seu deslocamento químico para os valores observados no espectro. Outra evidência da posição Δ^1 da olefina alicíclica do CBD foi obtida por meio do espectro de um derivado do CBD contendo o núcleo terpenóide saturado. Neste caso, o sinal referente ao hidrogênio H-3 encontra-se em 2,60 ppm, típico de hidrogênio ligado a carbono benzílico, junto aos hidrogênios H-1", comprovando a presença da insaturação vizinha ao carbono 3 na molécula original (MECHOULAM e SHVO, 1963).

Outra necessidade acerca dos estudos de determinação estrutural dos fitocanabinoides além da posição da olefina era a configuração dos carbonos assimétricos, para se ter, de fato, a estrutura totalmente elucidada tanto do CBD quanto do principal composto reportado como responsável pela psicoatividade, o Δ^9 -tetraidrocanabinol (Δ^9 -THC, reportado na época como Δ^1 -tetraidrocanabinol devido a convenções de nomenclatura e numeração de átomos) (GAONI e MECHOULAM, 1964; MECHOULAM e HANUŠ, 2002).

Baseando-se nos resultados de Adams e colaboradores da década de 1940, Mechoulam e Gaoni utilizaram a mesma metodologia para comparar o CBD e derivados específicos com moléculas com estereoquímica já bem determinada. Após a redução do (-)-CBD, a forma natural do fitocanabinoide, obteve-se um tetraidrocanabidiol (mais especificamente, uma mistura de epímeros do carbono 1, separados por técnicas cromatográficas), que após oxidação e esterificação gerou o éster metílico do ácido mentanocarboxílico, e posteriormente, hidrolisou-se ao ácido carboxílico correspondente, conforme mostrado na **Figura 11**. Paralelamente, a partir do (-)-mentol, monoterpeneo quimicamente já bem estabelecido quanto às suas configurações, fez-se o mesmo éster metílico de ácido mentanocarboxílico e posteriormente o ácido carboxílico. Tanto o éster quanto o ácido obtidos a partir do (-)-CBD apresentaram dados físico-químicos e espectrométricos idênticos aos obtidos do (-)-mentol, como espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear, rotatividade específica e fator de retenção em cromatografia de camada delgada, sendo possível estabelecer categoricamente as configurações dos carbonos assimétricos do CBD, comprovadas posteriormente por cristalografia

de raio-X (MECHOULAM e GAONI, 1967; GAONI e MECHOULAM, 1971; JONES *et al.*, 1977).

Figura 11 – Etapas para obtenção do ácido mentanocarboxílico e seu éster metílico a partir do (-)-CBD e (-)-mentol. Configurações absolutas do CBD e Δ^9 -THC.



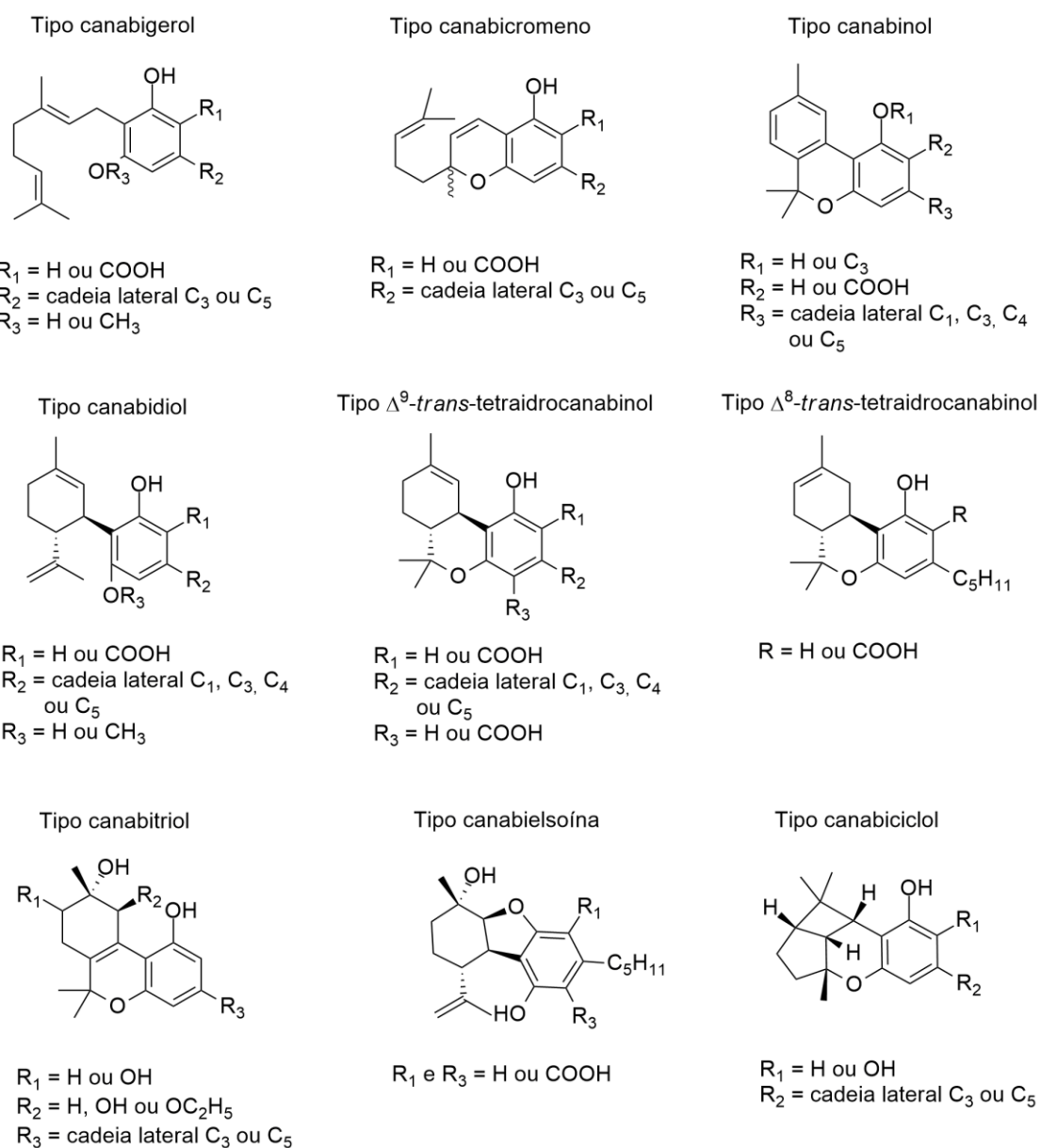
Fontes: Mechoulam e Gaoni (1967); Gaoni e Mechoulam (1971).

Como já havia sido observado por diversos pesquisadores, o Δ^9 -THC podia ser obtido a partir do CBD, como produto de ciclização, portanto, postulou-se que as configurações dos carbonos quirais seriam as mesmas que a do material de partida, o que foi comprovado posteriormente por sínteses totais (MECHOULAM e GAONI, 1967; GAONI e MECHOULAM, 1971).

Com o advento de técnicas de extração, purificação e análises mais modernas e precisas, ao longo das décadas foi possível realizar o isolamento e caracterização de diversas moléculas pertencentes a diversas classes químicas na *cannabis*, tanto na resina quando em outras partes do corpo vegetal, como caule, folhas e sementes. Centenas de metabólitos primários e secundários como terpenos, flavonoides heterosídeos, açúcares, proteínas, enzimas,

glicoproteínas, hidrocarbonetos e ácidos graxos, vitaminas, pigmentos, entre outros, foram descritos em trabalhos investigando os componentes químicos presentes nesta planta de uso milenar. Dentre essas classes, os fitocanabinoides, encontrados em suas formas neutras ou ácidas, somam mais de 80 diferentes compostos, agrupados em tipos, como representado na **Figura 12**, além de tipos miscelâneos que divergem estruturalmente dos mais comumente encontrados (BRENNEISEN, 2007; HARTSEL *et al.*, 2016; LU e POTTER, 2017).

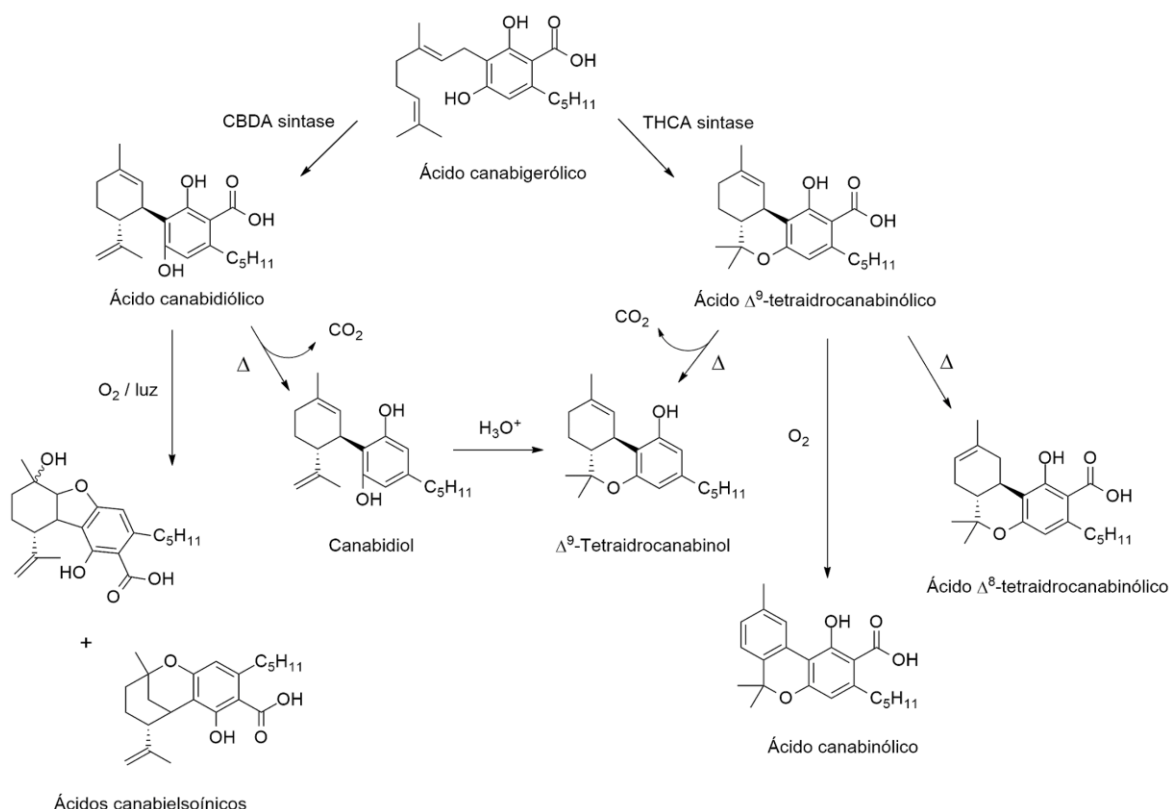
Figura 12 – Exemplos de tipos comuns de fitocanabinoides.



Fonte: Brenneisen (2007); Lu e Potter (2017).

Muitos fitocanabinoides são metabólitos de uma mesma via biossintética, sendo alguns interconvertíveis quando submetidos a determinadas condições reacionais, tanto no microambiente celular vegetal quanto em condições externas relacionadas à catálise enzimática, temperatura, pH, oxigênio e incidência luminosa (**Figura 13**) (ADAMS *et al.*, 1940d; HARTSEL *et al.*, 2016).

Figura 13 – Exemplos de conversões envolvendo diferentes fitocanabinoides.



Legenda: CBDA: ácido canabidiólico; THCA: ácido Δ^9 -tetraidrocanabinólico. Fontes: Mechoulam e Hanuš (2002); Hartsel *et al.* (2016).

Admirar a grande diversidade e a complexidade bioquímica presente em apenas uma espécie vegetal nos faz sentirnos humildes perante o universo de biomoléculas presentes nos seres vivos que nos rodeiam. Trabalhos extensivos e laboriosos foram, são e sempre serão feitos para entender e elucidar a estrutura de moléculas que nos acompanham há milênios. Mas, felizmente, o contato com essas fontes de segredos naturais nesse oceano de desconhecimento nos instiga a procurar sempre mais formas de compreender o

nosso entorno. Muitas dessas moléculas potencialmente úteis para o uso humano, seja como fármaco ou com qualquer outra finalidade cabível, muitas potencialmente tóxicas e muitas mais que talvez jamais viremos a ter conhecimento.

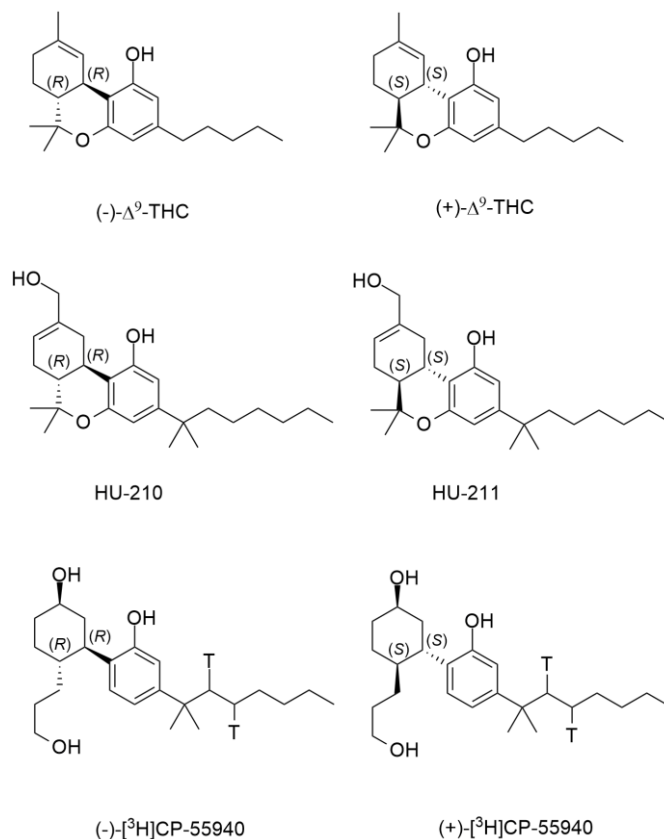
Fortuitamente, o estudo da *cannabis* nos possibilitou compreender não somente a fisiologia e bioquímica do vegetal, mas também a nossa própria fisiologia e possibilitou o desenvolvimento de medicamentos para condições clínicas que, muitas vezes, pareceram intransponíveis.

1.3 O sistema endocanabinoide

Apesar das descobertas nos âmbitos químicos com a caracterização de diversos fitocanabinoides e outros compostos fitoquímicos, uma incerteza ainda se fazia presente: de que forma os fitocanabinoides, em especial o Δ^9 -THC, atuam farmacodinamicamente para os desfechos fisiológicos característicos do uso de *cannabis*?

Inicialmente, até a década de 1980, aproximadamente, considerava-se que a própria lipofilicidade dos fitocanabinoides era responsável pela psicoatividade, ou seja, teriam ação inespecífica, sem a necessidade de receptores, sítios de ligação e mediadores bioquímicos específicos para tais efeitos. Estudos que demonstraram atividade canabinoide típica induzida por (+)- Δ^9 -THC (**Figura 14**), enantiômero sintético do fitocanabinoide (-)- Δ^9 -THC corroboraram para o descrédito da ideia de receptores celulares, já que são majoritariamente de natureza protéica, ou seja, quirais, podendo ser sensíveis a mínimas mudanças de conformação estrutural dos ligantes (MECHOULAM e HANUŠ, 2000; MECHOULAM e PARKER, 2013; MACCARRONE *et al*, 2015).

Figura 14 – Estruturas enantioméricas do Δ^9 -THC, HU-210/HU-211 e $[^3\text{H}]$ CP-55940.



Já outros trabalhos da época demonstraram uma atividade muitas vezes maior do canabinoide sintético HU-210 quando comparado ao enantiômero HU-211 (**Figura 14**), o que ia na contramão das estipulações anteriores, levantando a suposição de que os estudos que apontaram atividade para $(+)\text{-}\Delta^9\text{-THC}$ utilizaram amostras contaminadas com o enantiômero natural da molécula. Tais achados evocaram com mais propriedade a hipótese de que os canabionoides exerciam sua atividade por atuarem em receptores estereoespecíficos (PATON, 1975; DEVANE *et al.*, 1988; MECHOULAM e HANUŠ, 2000).

Consequente a essa constatação, diversos grupos de pesquisa se propuseram a identificar os receptores envolvidos na farmacodinâmica dos canabionoides no sistema nervoso central. Utilizando $(-)\text{-}[^3\text{H}]\text{CP-55940}$ e $(+)\text{-}[^3\text{H}]\text{CP-55940}$ (**Figura 14**), enantiômeros análogos sintéticos do $\Delta^9\text{-THC}$ marcados com trítio, com potente atividade biológica, William Devane, do grupo da professora Allyn Howlett, na época na Universidade de St. Louis, EUA, publicou, em 1988, a existência de um receptor em cérebro de ratos que

dispunha de alta afinidade, estereosseletividade e farmacologicamente distinto, critérios estes adotados para a caracterização de um receptor específico para canabinoides. A confirmação veio, dois anos depois, por meio de um estudo no qual o grupo de Lisa Matsuda conseguiu clonar e expressar o dito receptor canabinoide a partir de um banco de DNA complementar de ratos. Esse receptor foi nomeado, então, receptor canabinoide tipo 1 (CB1) (DEVANE *et al.*, 1988; MATSUDA *et al.*, 1990; LU e POTTER, 2017).

Inicialmente encontrado no cérebro de ratos, Herkenham e colaboradores (1990) demonstraram que esses receptores também estão presentes em cérebros de outros mamíferos, como cães, porquinhos-da-índia, macacos e humanos. Além disso, também foram capazes de mostrar a densidade desses receptores em determinadas regiões do sistema nervoso central, característica particularmente bem conservada entre espécies, sendo abundantemente encontrados nos gânglios da base, hipocampo, córtex cerebral e cerebelo, áreas intrinsecamente ligadas à cognição, aprendizado, memória e coordenação motora, e com moderada distribuição em outras áreas do sistema nervoso central (LU e POTTER, 2017). Outro achado interessante que pode explicar a certa segurança cardiorrespiratória frente ao uso de altas doses de Δ^9 -THC é a baixa densidade de receptores CB1 no bulbo do tronco encefálico, estrutura responsável pelo controle dessas funções autônomas.

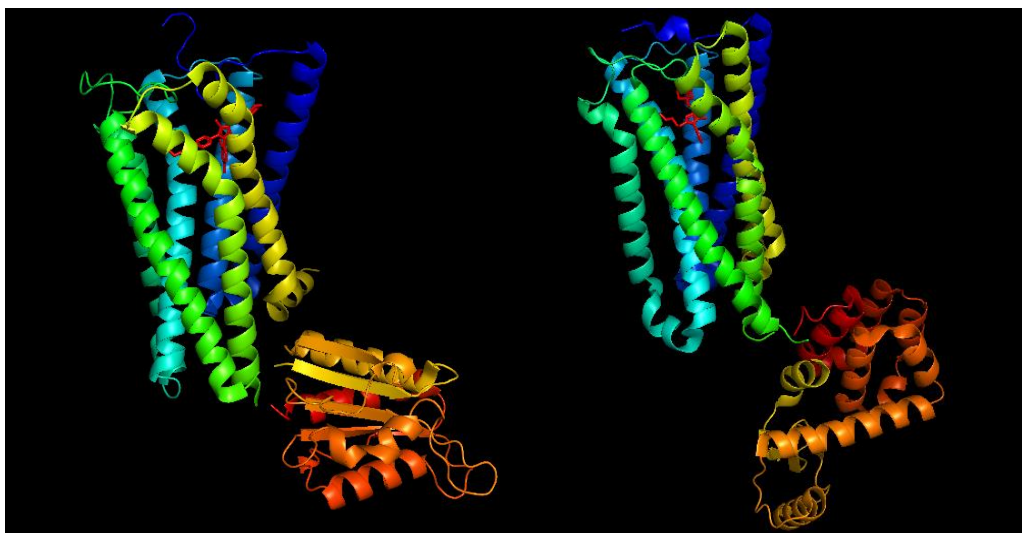
A descoberta dos receptores CB1 foi importante para explicar a psicoatividade do uso de *cannabis*. Porém, além da clássica intoxicação pela planta, outros desfechos clínicos já haviam sido observados, como efeitos analgésico, anti-inflamatório, sedativo, anticonvulsivante, antiemético, imunossupressor, entre outros. A distribuição de receptores CB1 foi constatada em vários tecidos periféricos, como fígado, pâncreas, tecido adiposo e tecidos do trato sexual, porém em quantidade muito inferior à encontrada no sistema nervoso central (MUNRO, THOMAS e ABU-SHAAR, 1993; ZUARDI, 2008; LU e POTTER, 2017; KHALANT, 2021). A partir de então surgiram vários questionamentos. De que forma os efeitos não-psicoativos da *cannabis* se dariam então? Seriam mediados apenas por ação central? Os receptores CB1 nos tecidos periféricos atuariam dessa maneira? Seria por interação com outros

alvos moleculares ou receptores não-canabinoides? Ou haveria outros tipos de receptores canabinoides?

Em 1993, Munro, Thomas e Abu-Shaar, do Laboratório de Biologia Molecular do Conselho de Pesquisa Médica em Cambridge, Reino Unido, utilizando técnicas de clonagem com dados de DNA complementar, descreveram a ocorrência de um receptor canabinoide em macrófagos de baço de ratos — que, posteriormente, foi identificado na maioria das células, tecidos e órgãos do sistema imune, mas, que inicialmente, não era detectado no sistema nervoso central. O novo receptor foi dado como um receptor canabinoide periférico e nomeado como receptor canabinoide tipo 2 (CB2) (MUNRO, THOMAS e ABU-SHAAR, 1993; MECHOULAM e HANUŠ, 2000; LU e POTTER, 2017). Atualmente, sabe-se que, além de outros órgãos como medula óssea, pâncreas, pulmões e útero, os receptores CB2 também estão presentes no sistema nervoso central, mas não em tanta quantidade quanto os CB1, ou seja, não são receptores exclusivamente periféricos. Outra característica interessante acerca dos receptores CB2 é que sua expressão pode ser induzida frente a alguns processos patológicos neurodegenerativos, como doença de Alzheimer e doença de Huntington, em células neuronais que em condições hígdas não apresentam o dado receptor (MACCARRONE *et al.*, 2015; LU e POTTER, 2017).

Estruturalmente, os receptores canabinoides CB1 e CB2 são receptores acoplados à proteína G, ou seja, são compostos por sete domínios transmembrana, sendo o CB1 constituído de 472 resíduos de aminoácidos e o CB2, um pouco menor, de 360 resíduos de aminoácidos (**Figura 15**). A transdução de sinais por esses receptores se dá usualmente via proteínas da família $G_{i/o}$, com efeitos inibitórios sobre a adenilato ciclase, e conseqüentemente do AMPc e seus desdobramentos bioquímicos subsequentes, e regulatórios sobre canais iônicos de cálcio e potássio. Por outro lado, em modelos experimentais, foi constatada a modulação via proteínas G_s e G_q , de caráter excitatório, estimulando a adenilato ciclase, o fluxo de íons cálcio e ativação de fosfolipases, o que demonstra a complexidade da sinalização do sistema (CARVALHO *et al.*, 1997; TURU e HUNYADY, 2009; LU e POTTER, 2017).

Figura 15 – Estruturas cristalográficas dos receptores canabinoides. À direita, o receptor CB1 complexado com o antagonista AM6538 (PDB ID: 5TGZ); à esquerda, o receptor CB2 complexado com o antagonista AM10257 (PDB ID: 5ZTY).



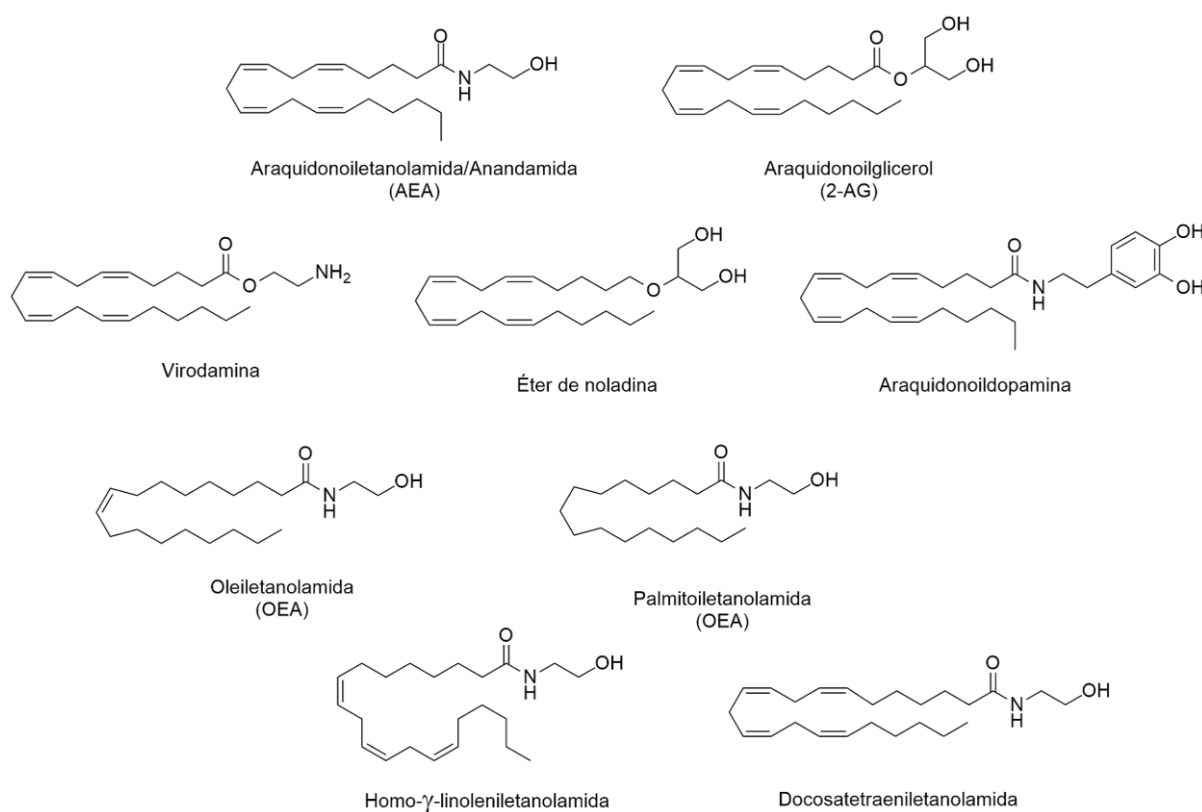
Fonte: Hua *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2019.

Mas afinal de contas, qual o motivo biológico de tais receptores canabinoides? Será que evolutivamente esses receptores foram desenvolvidos especificamente para o contato com fitocomponentes da *cannabis* em algum momento da vida? Essa ideia de que o organismo disporia de todo um gasto energético para expressar essas proteínas com esse único propósito parecia bastante surreal para a comunidade científica dedicada a esses temas. A ideia mais plausível é de que, na verdade, existiriam substâncias próprias, ligantes endógenos, que ativariam esses receptores e, coincidentemente, compartilhariam essa característica com fitocomponentes. Porém, nenhuma biomolécula, hormônio ou neurotransmissor conhecido produzia qualquer tipo de atividade frente aos receptores, mas devido à natureza lipofílica do Δ^9 -THC e dos demais ligantes sintéticos esperava-se que o agonista natural conservasse essa característica (MECHOULAM e HANUŠ, 2000). Afinal de contas, qual seria (ou quais seriam) o(s) ligante(s) endógeno(s)?

Após a identificação e elucidação dos receptores CB1 e CB2, esforços de grupos de pesquisa se direcionaram para a descoberta dos ligantes endógenos destes receptores. Em 1992, foi identificado o primeiro agonista endógeno de

receptor CB1. Após diversos procedimentos cromatográficos sequenciais, 0,6 mg de um composto foi isolado a partir de 4,5 kg de cérebro de porco, sendo capaz de demonstrar a típica atividade induzida por *cannabis* e de deslocar do receptor o agonista marcado com trítio [³H]HU-243 (3-dimetilheptil-11-hidroxi-hexahidrocanabinol) nos ensaios *in vitro*. Após análise do tempo de retenção em cromatografia a gás, dados de RMN e espectrometria de massa, foi constatado que o composto era, como esperado, lipofílico: um derivado ácido graxo, mais especificamente, a etanolamida do ácido araquidônico (AEA) (**Figura 16**). A nova substância identificada foi batizada anandamida, sendo que *ananda*, do sânscrito, significa “felicidade” (DEVANE *et al.*, 1992; MECHOULAM e HANUŠ, 2000).

Figura 16 – Estruturas químicas de endocanabinoides.



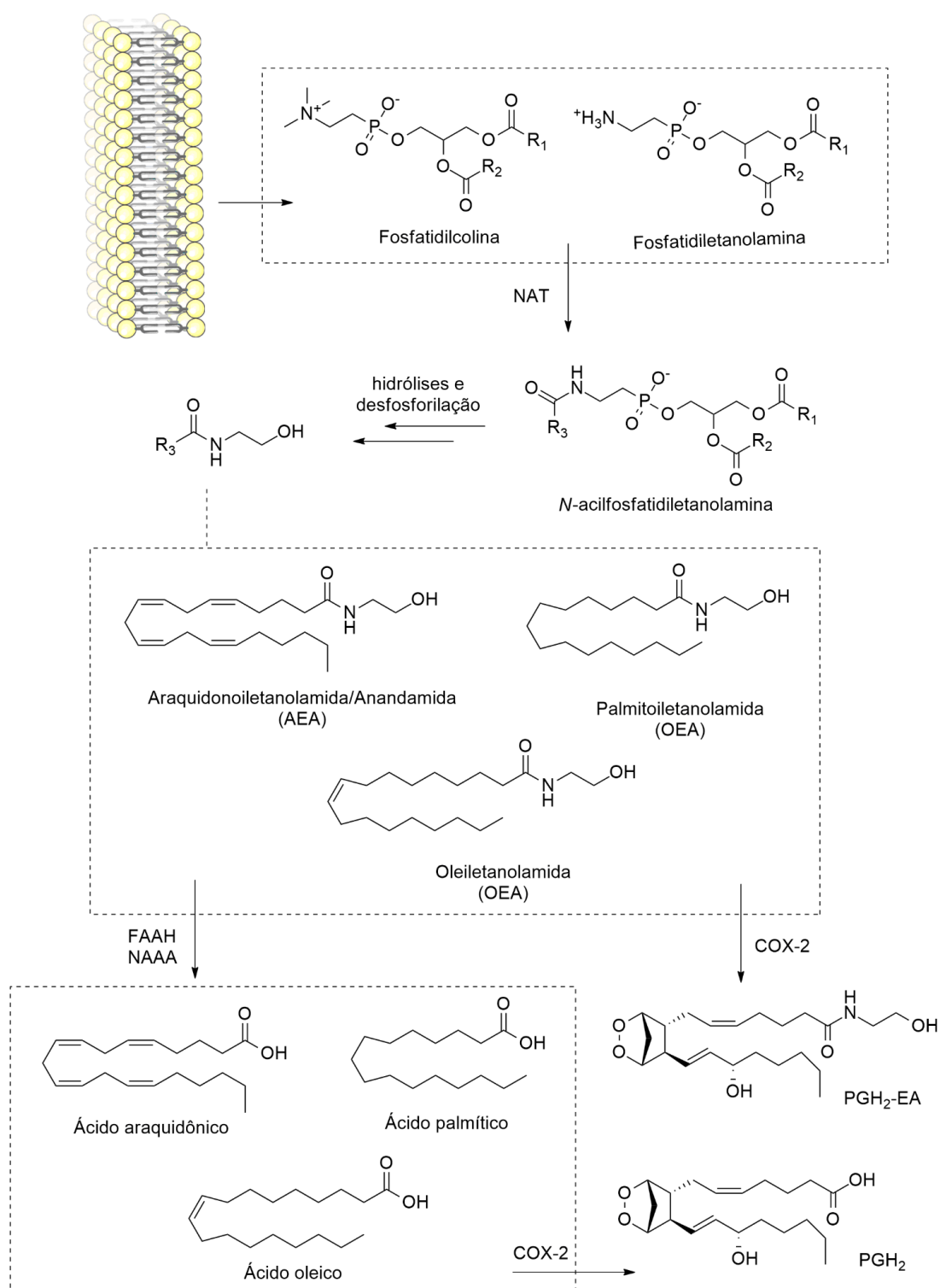
Fontes: Martin, Mechoulam e Razdan (1999); Battista *et al.* (2012); Maccarrone *et al.* (2015).

Nos anos subsequentes foram descritos outros agonistas endógenos dos receptores canabinoides (**Figura 16**), em sua maioria derivados do ácido araquidônico, como o 2-araquidonoilglicerol (2-AG), isolado inicialmente de intestino delgado de cães, mas também derivados de outros ácidos graxos, como

ácido palmítico e ácido oleico. Surgia assim uma nova classe de biomoléculas: os endocanabinoides (MECHOULAM *et al.*, 1995; MARTIN, MECHOULAM e RAZDAN, 1999).

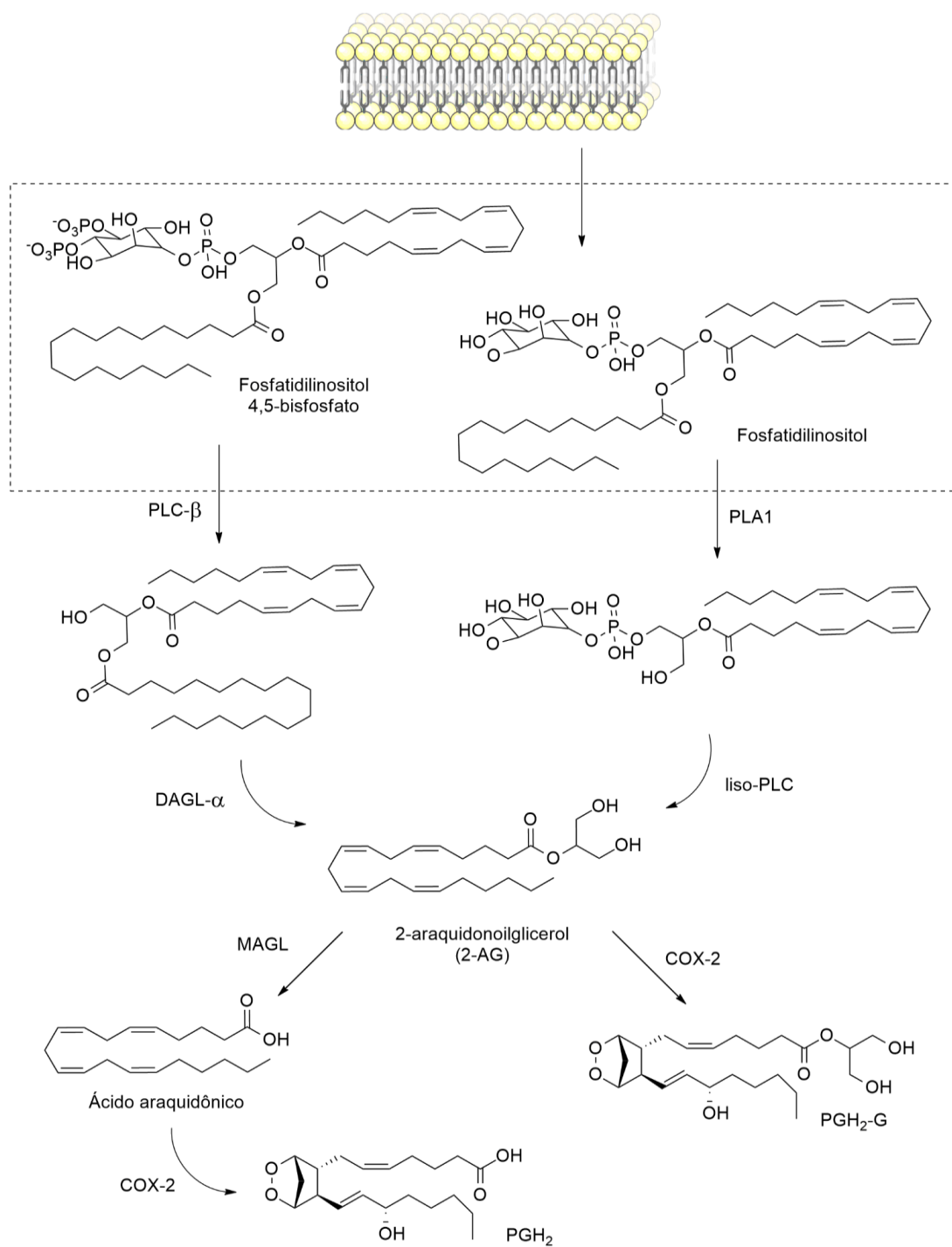
Obtidos a partir de fosfolípidos de membrana, como por exemplo, da fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina no caso da AEA e do fosfatidilinositol e fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato no caso do 2-AG, a biossíntese desses compostos se dá por diversas etapas de biotransformações enzimáticas, como hidrólises catalisadas por lipases e desfosforilações catalisadas por fosfatases. Além da ciclooxigenase-2 (COX-2) que pode participar da degradação dos endocanabinoides metabolizando-os a prostaglandinas pró-inflamatórias, outras enzimas são de destaque na etapa de degradação dos endocanabinoides: a hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH, do inglês *fatty acid amide hydrolase*), principal responsável pela degradação da AEA a ácido araquidônico, bem como de outras etanolamidas de ácidos graxos a seus respectivos ácidos graxos; e a amidase ácida de *N*-aciletanolamina (NAAA, do inglês *N-acylethanolamine acid amidase*) (**Figura 17**). No caso do 2-AG, além também da ciclooxigenase 2 (COX-2), a principal enzima responsável pela sua degradação em ácido araquidônico e glicerol é a monoacilglicerol lipase (MAGL, do inglês *monoacylglycerol lipase*) (**Figura 18**) (TUO *et al.*, 2016).

Figura 17 – Biossíntese e degradação de etanolamidas de ácidos graxos.



Legenda: NAT: *N*-aciltransferase; PGH₂: prostaglandina H₂; PGH₂-EA: etanolamida de prostaglandina H₂. Fonte: TUO *et al.* (2016).

Figura 18 – Biossíntese e degradação de 2-araquidonoilglicerol.



Legenda: PLC-β: fosfolipase β; PLA1: fosfolipase A1; DAGL-α: diacilglicerol lipase; MAGL: monoacilglicerol lipase. Fonte: TUO *et al.* (2016).

Além dos receptores canabinoides, os endocanabinoides também são capazes de ativar outros receptores, como o receptor vaniloide tipo-1 (TRPV1, do inglês *transient receptor potential vanilloid type-1*), o receptor ativado por proliferadores de peroxissomos (PPAR, do inglês *peroxisome proliferator-*

activated receptor) e o receptor 55 acoplado à proteína G (GPR55, do inglês G protein-coupled receptor 55), cada um com suas afinidades pelos receptores e agonismos característicos, parcial ou total. Dentre os próprios receptores canabinoides, a AEA tem afinidade muito maior do que o 2-AG, porém este é agonista total de ambos receptores, enquanto a AEA se comporta como agonista parcial (BATTISTA *et al.*, 2012; LU e POTTER, 2017).

Assim como a AEA e o 2-AG, o Δ^9 -THC é um fitocanabinoide capaz de se comportar como um agonista ortostérico de CB1 e CB2, desencadeando as respostas farmacológicas clássicas do uso da substância, como euforia, analgesia e relaxamento. O Δ^9 -THC apresenta maior afinidade pelos receptores do que seu enantiômero, (+)- Δ^9 -THC, porém, menores afinidade e atividade que alguns agonistas sintéticos, como o HU-210 e o CP55490 (**Figura 14**), e é considerado como um agonista parcial CB1 e CB2. O CBD, por sua vez, não é capaz de desencadear as respostas farmacológicas típicas dos outros agonistas canabinoides, o que se é explicado pela sua farmacodinâmica: o CBD não se comporta como agonista dos receptores CB1 e CB2, mas sim, antagonista alostérico, sendo capaz de se ligar aos receptores concomitantemente ao Δ^9 -THC. Dados experimentais também demonstram que o CBD é capaz de atuar como um agonista inverso no sítio ortostérico em concentrações menores que as que atua como antagonista (HOWLETT *et al.*, 2002; PERTWEE, 2008; SHAHBAZI *et al.*, 2020).

A presença de receptores suscetíveis à ação de ligantes endógenos em diversos tecidos, bem como suas modulações frente a estímulos específicos, sugerem a participação desses componentes em diversos processos fisiológicos e patológicos, como cognição, memória, neuroproteção, resposta imune e inflamatória, analgesia e proalgesia, apetite, fertilidade, neoplasias e doenças cardiovasculares, entre outros (BATTISTA *et al.*, 2012). Esse conjunto de sinalizadores, alvos moleculares e respostas biológicas interligadas e bem reguladas caracterizam o chamado sistema endocanabinoide. Trabalhar com o sistema endocanabinoide se mostra uma estratégia promissora para o controle de muitas condições clínicas, como dor neuropática, ansiedade, distúrbios de humor, depressão, síndromes metabólicas, obesidade, esclerose múltipla, câncer, glaucoma, osteoporose, entre outras, por meio da inibição das enzimas

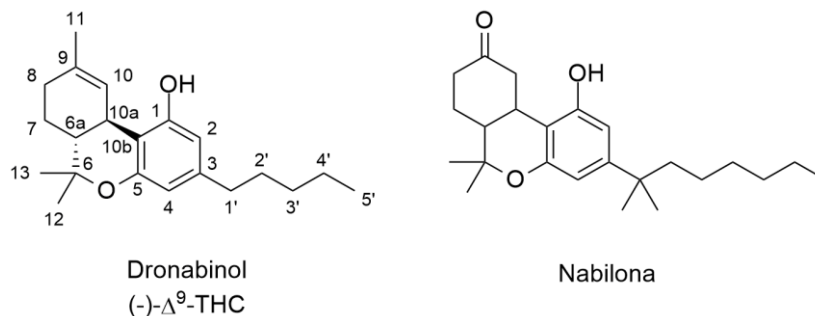
que degradam os endocanabinoides ou da modulação de receptores do sistema (PERTWEE, 2008; TURU e HUNYADY, 2010; BATTISTA *et al.*, 2012).

1.4 Canabinoides na medicina contemporânea

Com os avanços nos campos da fitoquímica e farmacologia canábicas na segunda metade do século XX, a planta e seus derivados passaram a ser novamente considerados alternativas terapêuticas interessantes — de certa forma, resgatando as tradições milenares do uso de *cannabis*.

O primeiro canabinoide utilizado na clínica médica contemporânea foi o Δ^9 -THC sintético, em meados da década de 1980, sob o nome de dronabinol (Marinol®, Solvay Pharmaceuticals), indicado como estimulante de apetite, característica já há muito correlacionada com o uso de *cannabis*, para o tratamento de anorexia com perda de peso em pacientes com AIDS e como antiemético para pacientes em quimioterapia irresponsivos a agentes terapêuticos convencionais (PERTWEE, 2008). Em 1985, o FDA (United States Food and Drug Administration) concedeu registro aprobatório a um outro fármaco canabinoide, um canabimimético sintético, a nabilona (Cesamet®, Valeant Pharmaceuticals), potente agonista dos receptores CB1 e CB2, sintetizada inicialmente na década de 1970 (**Figura 19**). Comercializada na forma de racemato, estruturalmente, apresenta algumas diferenças em comparação a seu análogo natural: a cadeia lateral do fenol é um *n*-heptil ao invés do *n*-pentil do Δ^9 -THC e o carbono benzílico C1' é dimetilado. A insaturação em C9 foi reduzida na nabilona e o grupo metila C11 do núcleo terpenoide substituído por uma cetona. Devido a isso, a nabilona não se converte a Δ^9 -THC por ação do metabolismo, além de não afetar exames toxicológicos para rastreamento de uso de narcóticos. Assim como o dronabinol, a nabilona também é empregada como antiemético, mas apresenta um perfil farmacocinético mais favorável, com melhor biodisponibilidade e maior duração do efeito. As reações adversas são similares às do dronabinol, como sonolência, vertigem, euforia e xerostomia, porém em menores intensidades (VALEANT PHARMACEUTICAL INTERNATIONAL, 2006; PERTWEE, 2008; BALTER e HANEY, 2017).

Figura 19 – Comparação estrutural entre o dronabinol (Δ^9 -THC) e a nabilona.



Em 2010, um outro medicamento, fitoterápico, foi aprovado para uso pelo FDA. O Sativex® (GW Pharmaceuticals), um spray para pulverização bucal constituído por uma mistura equimolar de Δ^9 -THC e CBD, foi o primeiro medicamento no mundo à base de *cannabis* a ser disponibilizado ao público. Indicado para o tratamento de espasmos moderados a graves secundários à esclerose múltipla em pacientes que não obtiveram resposta clínica adequada com outros medicamentos, em 2017 conseguiu registro na ANVISA, sendo comercializado no Brasil sob o nome de Mevatyl® (Ipsen) (BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA, 2017; GW PHARMACEUTICALS, 2021). Um ano depois, em 2018, o FDA aprovou o medicamento Epidiolex® (GW Pharmaceuticals) tendo como princípio ativo apenas o CBD, para o tratamento de convulsões em pacientes diagnosticados com síndrome de Dravet e síndrome de Lennox-Gastaut (GW PHARMACEUTICALS, 2018).

Inicialmente negligenciado, nas últimas três décadas o CBD tem chamado muita atenção como possível fármaco. Além de não exibir efeitos tóxicos como o Δ^9 -THC e apresentar um perfil de segurança robusto, diversos estudos demonstram o potencial do CBD frente a diversos modelos biológicos bastante promissores e acompanhamentos clínicos positivos (KOGAN e MECHOULAM, 2007; IFFLAND e GROTENHERMEN, 2017), como por exemplo:

- atividade anti-inflamatória (BURSTEIN, 2015);
- atividades antioxidante e neuroprotetora (CAMPOS *et al.*, 2016; BORGES e DA SILVA, 2017);

- atividades analgésica e anti-hiperalgésica (inclusive no manejo de nevralgias) (DEVINSKY *et al.*, 2014; MLOST, BRYK e STAROWICZ, 2020);
- atividade anticonvulsivante (LAZARINI-LOPES *et al.*, 2020);
- manejo de distúrbios psiquiátricos (DEVINSKY *et al.*, 2014);
- atividade antitumoral (MASSI *et al.*, 2013);
- atividade antimicrobiana (BLASKOVICH *et al.*, 2021).

Sabe-se que o CBD é capaz de interagir com dezenas de alvos moleculares, como os receptores CB1 e CB2, os receptores TRPV1, PPAR γ , GPR55, o receptor serotoninérgico 5HT $_{1A}$, os receptores opioides δ e μ e enzimas como a FAAH (NAKANO *et al.*, 2019; DRUGBANK, 2021), porém os mecanismos de ação pelo qual desempenha seus desfechos farmacológicos ainda não são totalmente elucidados.

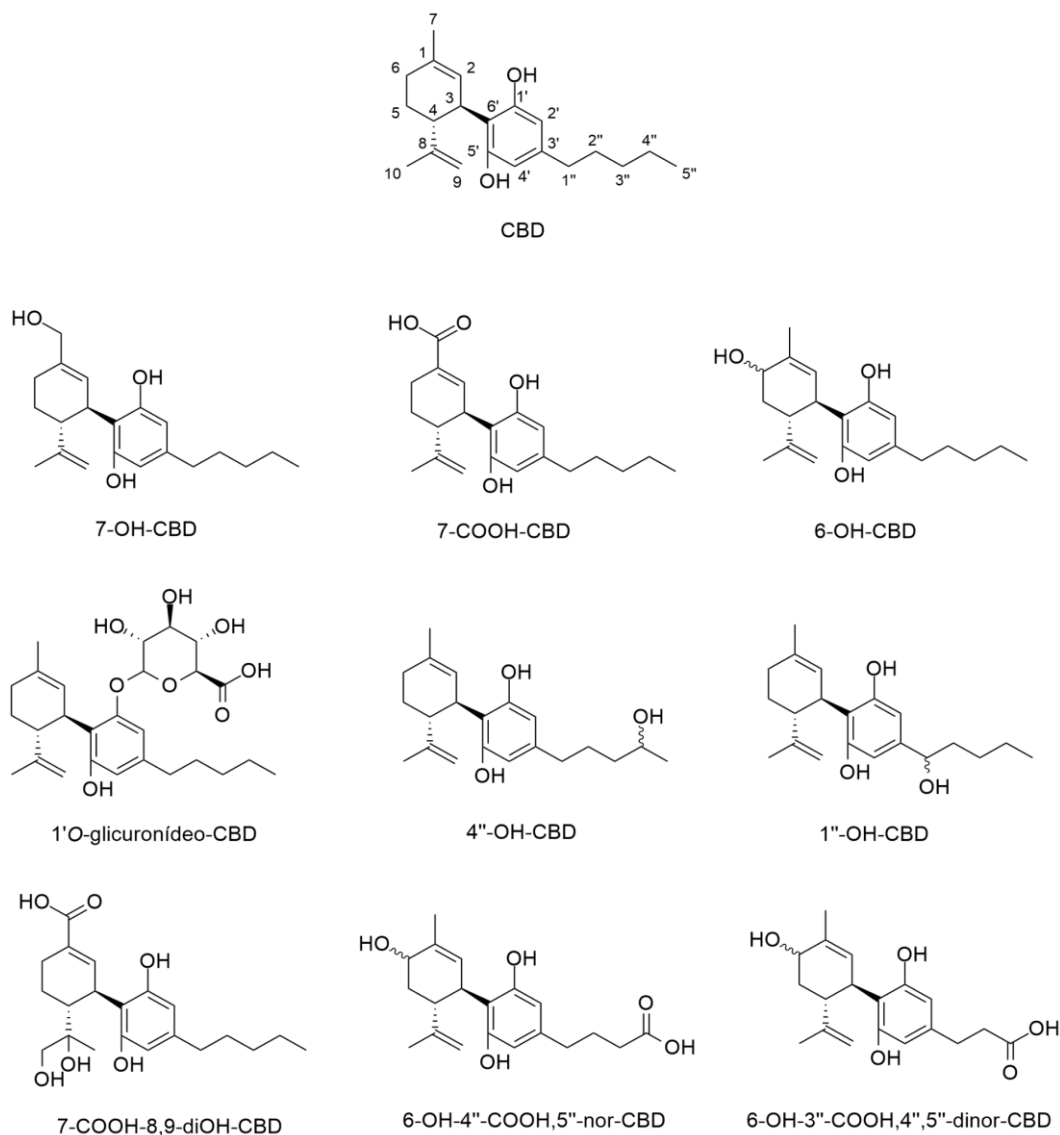
1.5 Farmacocinética do canabidiol

Apesar do seu emprego farmacológico, o CBD apresenta algumas características farmacocinéticas bastante desfavoráveis. Além de ser muito lipofílico (logP ~ 6,2), suas hidroxilas fenólicas são ácidos muito fracos, com pKa ~ 9,1, se mantendo majoritariamente em sua forma livre no pH fisiológico, e ao ser administrado por via oral, não se solubiliza devidamente no trato gastrointestinal comprometendo assim sua absorção (NAKANO *et al.*, 2019; DRUGBANK, 2021).

Outro empecilho farmacocinético da administração oral do CBD é o extenso metabolismo de primeira passagem que sofre. Dezenas de metabólitos já foram isolados e caracterizados, em sua maioria produtos de oxidação. Acredita-se que as enzimas do citocromo P450 e os microsossomos de fígado humano sejam os principais responsáveis por essa metabolização, tendo como principais metabólitos os derivados hidroxilados nas posições C-7, C-6 α , C-6 β , C-1'' e C-4'', além de serem identificados derivados hidroxilados também em todas as outras posições da cadeia lateral. Alguns derivados ácidos carboxílicos também foram identificados, como nas posições C-7 e C-5'', inclusive concomitantemente a hidroxilações em outras posições. Além de oxidação, o CBD sofre algumas outras reações de metabolismo, como glicuronidação nas

hidroxilas fenólicas e nos derivados ácidos formados e também há a ocorrência de encurtamento da cadeia lateral, com posterior oxidação ou não (**Figura 20**) (HARVEY e MECHOULAM, 1990; JIANG *et al.*, 2011; UJVÁRY e HANUŠ, 2016).

Figura 20 – Exemplos de metabólitos do CBD.

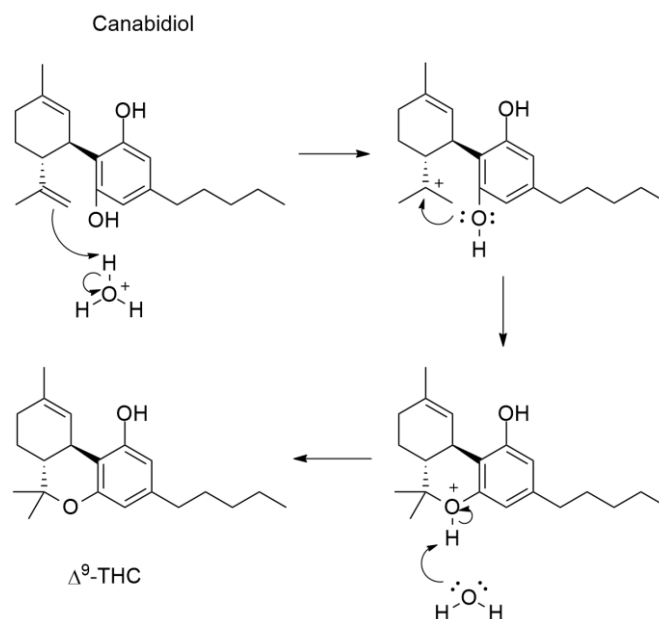


Fontes: Harvey e Mechoulam (1990); Jiang *et al.* (2011); Ujváry e Hanuš (2016).

Há também uma preocupação quanto à estabilidade do CBD no estômago, já que se sabe que ele isomeriza a Δ^9 -THC em meio ácido (**Figura 21**). Em 2007, Watanabe e colaboradores identificaram a estrutura de produtos de degradação do CBD em suco gástrico artificial, incluindo o Δ^9 -THC (**Figura 22**). Tais achados geraram certa controvérsia na comunidade científica quanto à aplicabilidade da ocorrência desse fenômeno em seres humanos (NAHLER *et*

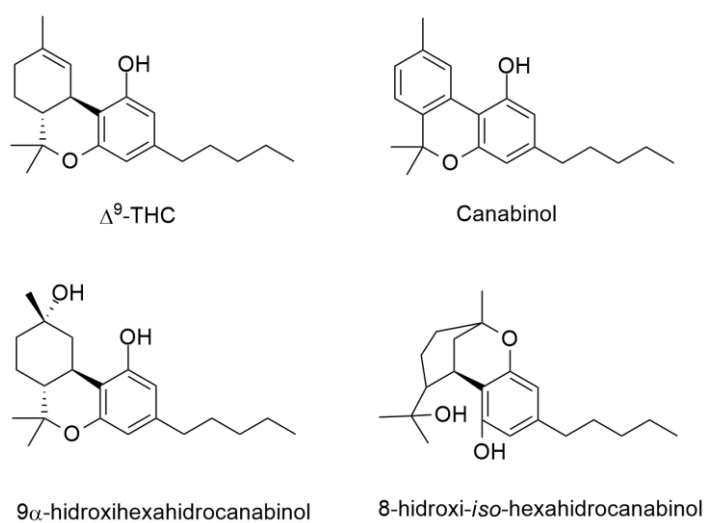
al., 2017), porém outros autores descrevem algumas evidências científicas que refutam tal declaração, como o surgimento de sinais clínicos característicos da intoxicação por Δ^9 -THC e detecção do próprio Δ^9 -THC e seus metabólitos após administração de CBD (BONN-MILLER, BANKS e SEBREE, 2017; HLOŽEK *et al.*, 2017).

Figura 21 – Mecanismo de isomerização do CBD a Δ^9 -THC em meio ácido.



Fonte: Marzullo *et al* (2020).

Figura 22 – Produtos de degradação do CBD em suco gástrico artificial.



Fonte: Watanabe *et al.* (2007).

Levando em consideração todos esses fatores, a biodisponibilidade oral do CBD é bastante reduzida, variando de 6% a 9% (CHERNIAKOV *et al.*, 2017; NAKANO *et al.*, 2019). Apesar disso ainda é eficaz como fármaco, usualmente em dosagens que variam de menos de 1 mg/kg a 50 mg/kg por dia, dependendo da indicação clínica e do paciente (MILLAR *et al.*, 2019). Porém isso não descarta o emprego de estratégias que tentem viabilizar uma melhor biodisponibilidade oral, como técnicas de formulação ou mesmo modificações moleculares.

1.6 Exemplos de derivados e análogos sintéticos do canabidiol

Tendo em vista a extensa gama de atividade biológica apresentada pelo CBD, grupos de pesquisa em química medicinal se empenham em desenvolver análogos e derivados a fim de melhorar sua potência e eficácia, bem como seus parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos. A abordagem sintética de seus metabólitos já bem conhecidos, como os derivados hidroxilados e carboxilados, e de fitocanabinoides possibilitou o estabelecimento de diferentes rotas de síntese para obtenção de novos derivados e análogos do CBD, sejam com propósitos acadêmicos ou industriais (PIRRUNG, 2020).

A síntese de substâncias já identificadas e de novas entidades químicas contribuem não só para os propósitos puramente químicos, como para a determinação de propriedades físico-químicas, espectrométricas e da própria abordagem sintética em si, mas também possibilita a avaliação farmacológica destas substâncias de forma isolada. Um exemplo de avaliação farmacológica que explicita bem a influência de pequenas modificações estruturais nas propriedades das moléculas se deu com as sínteses do (+)-CBD e seus derivados, com as quais observaram que a inversão dos centros quirais fizeram com que as novas moléculas conseguissem se ligar no sítio ortostérico dos receptores CB1 e CB2, ao contrário do composto natural (HANUŠ *et al.*, 2005).

Para uma abordagem mais prática, o CBD será dividido em três porções estruturais distintas, sendo elas o núcleo terpenoide (+)-*p*-menta-2,8-dien-1-ila, ou limonenila, o difenol e a cadeia lateral *n*-pentila do resorcinol. As modificações moleculares podem se dar em apenas uma das porções ou simultaneamente em

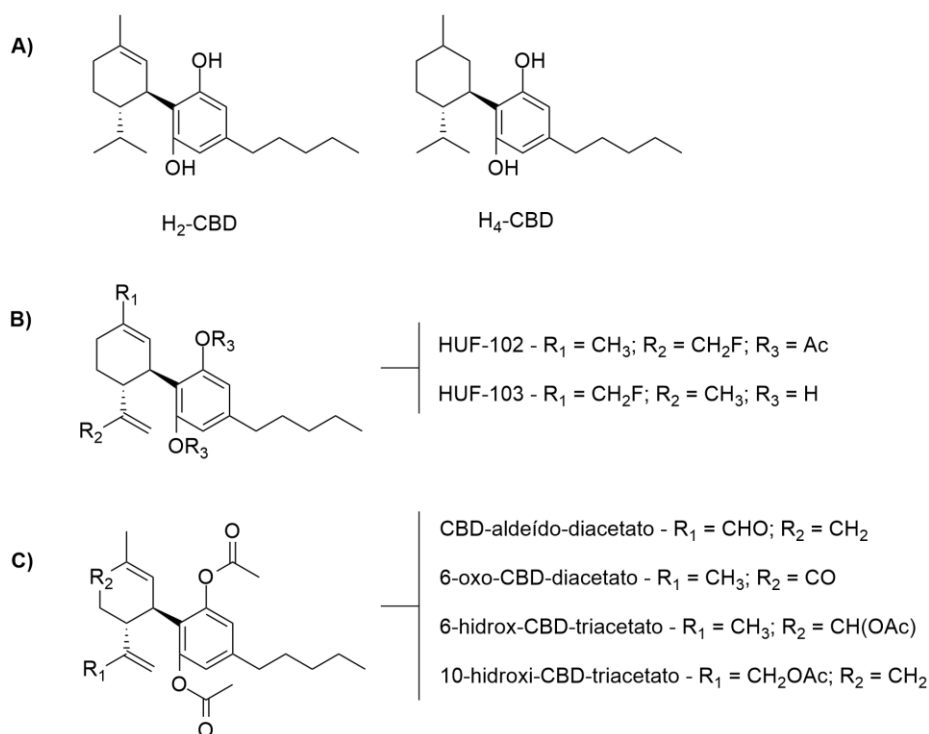
outras porções. A seguir, serão apresentados alguns exemplos de substâncias descritas de acordo com cada porção modificada.

1.6.1 Modificações estruturais no núcleo terpenoide

Dentre as modificações mais pontuais no núcleo limonenila temos, por exemplo, derivados reduzidos do CBD por meio de hidrogenação catalítica com PtO_2 , o H_2 -CBD, com a olefina terminal reduzida, e o H_4 -CBD, com tanto a olefina terminal quanto a endocíclica reduzidas (**Figura 23-A**). Estas duas substâncias demonstraram atividade anti-inflamatória em testes *in vitro*, e ao contrário do CBD, têm certa afinidade pelo sítio ortostérico do receptor CB1. A introdução de halogênios na estrutura do CBD também foi explorada, de forma mais extensa como substituintes no anel aromático, porém alguns exemplos na porção terpenoide também são encontrados, como os derivados que apresentam um átomo de flúor como substituinte nas posições C-7 (HUF-103) e no C-10 (HUF-102) (**Figura 23-B**). Estas duas substâncias foram testadas em ensaios comportamentais em camundongos para avaliação de atividades ansiolítica e antidepressiva, por exemplo, mas geraram pouca ou nenhuma resposta (USAMI *et al.*, 1999; MORALES, REGGIO e JAGEROVIC, 2017).

Grupos funcionais carbonilados, como cetona, aldeído e hidroxacetato, também foram introduzidos no anel ciclohexenila, em C-6, e na porção propenila, em C-10, como visto na **Figura 23-C**. Apesar do derivado aldeído ter se mostrado bastante tóxico, essas substâncias demonstraram potencial anticonvulsivante em testes *in vivo*, em especial o 10-hidroxi-CBD-triacetato, porém com menor eficácia que o CBD (CARLINI, MECHOULAM e LANDER, 1975; MORALES, REGGIO e JAGEROVIC, 2017).

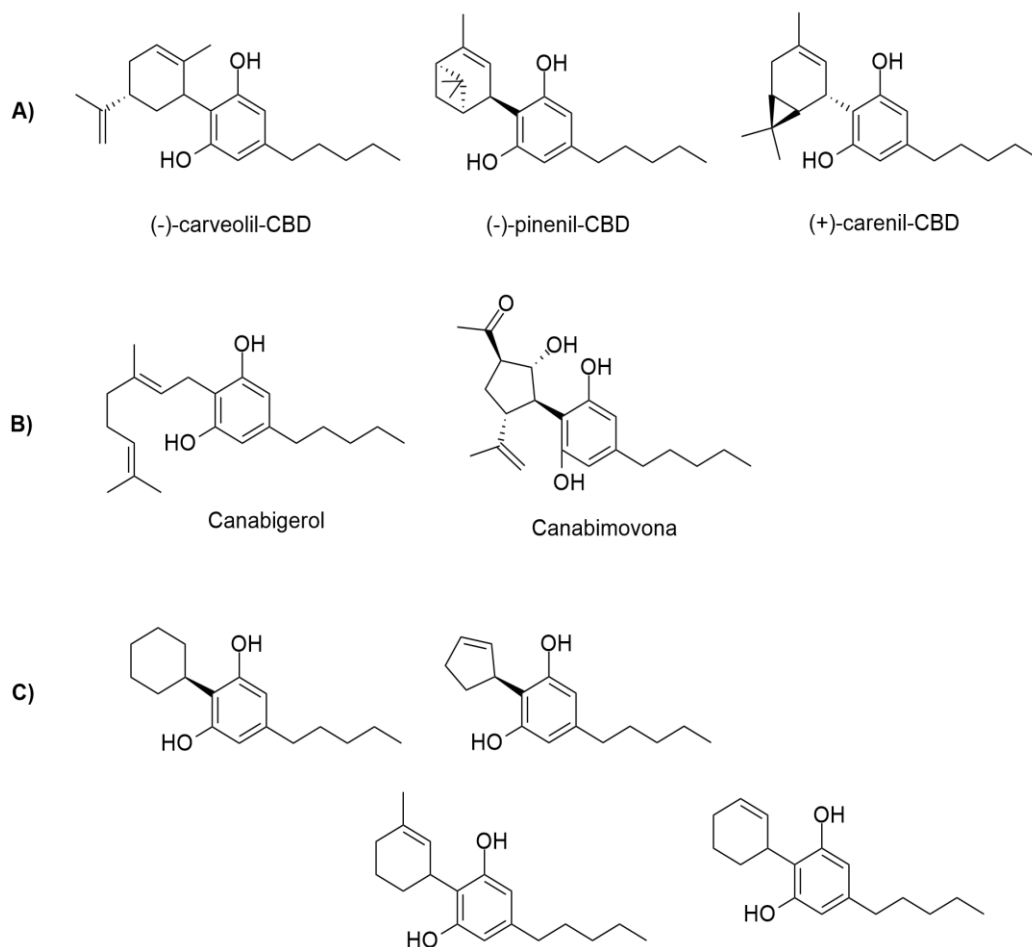
Figura 23 – Estruturas de derivados reduzidos, fluorados e carbonilados no núcleo terpenoide do CBD.



Fonte: Morales, Reggio e Jagerovic (2017).

Modificações em maior extensão da estrutura também foram realizadas, com completa substituição da porção terpenoide. Análogos obtidos a partir da condensação de resorcinois com outros terpenos, como o carveol, pineno e careno, e análogos naturais do CBD já encontrados na planta, como o canabigerol e o recentemente isolado canabimovona, apresentam estrutura relativamente complexa e com estereoquímica definida (**Figura 24-A e 24-B**) (MARTIN *et al.*, 1987; MORALES, REGGIO e JAGEROVIC, 2017). Outros análogos, desenvolvidos a partir da estratégia de simplificação molecular, contam com estruturas bem mais simples, porém mantendo as características típicas desta porção, como lipofilia e volume (**Figura 24-C**) (BAEK e KIM, 1987).

Figura 24 – Estruturas de análogos do CBD derivados de terpenos, análogos naturais e simplificados.

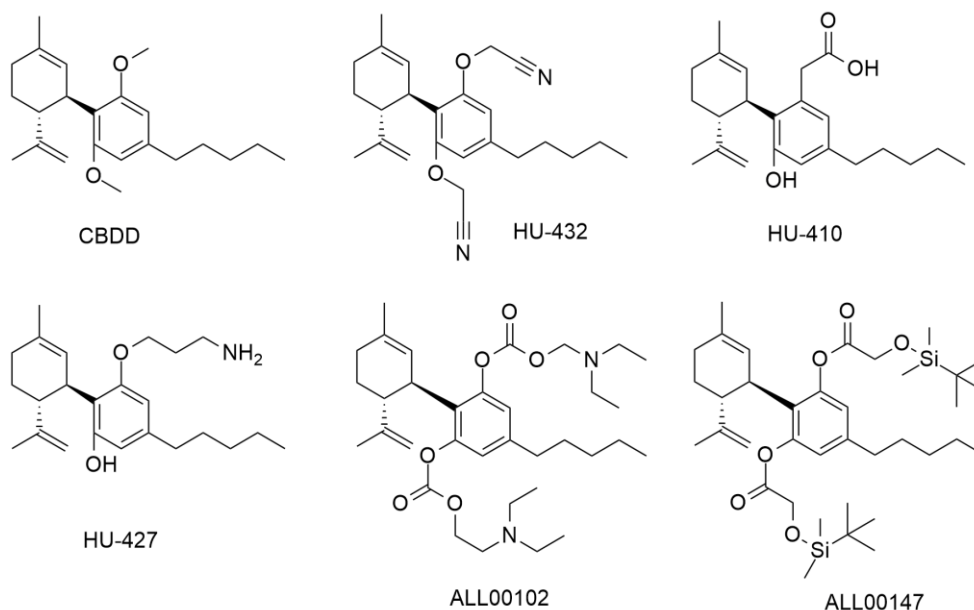


Fontes: Baek e Kim (1987); Martin *et al.* (1987); Morales, Reggio e Jagerovic (2017).

1.6.2 Modificações estruturais no núcleo difenólico

As hidroxilas fenólicas do CBD são pontos interessantes para a introdução de novos grupos à molécula. Além de derivados acetilados, como mostrado na **Figura 23**, derivados alquilados e acilados em apenas uma ou nas duas hidroxilas também foram obtidos com grande variedade estrutural (**Figura 25**).

Figura 25 – Exemplos de derivados a partir da modificação das hidroxilas fenólicas.



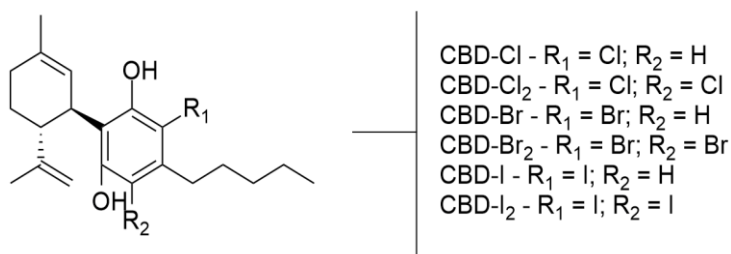
Fonte: Morales, Reggio e Jagerovic (2017).

O CBD-1',5'-dimetil éter (CBDD), produto de metilação das duas hidroxilas fenólicas, se mostrou um inibidor potente e seletivo da 15-lipoxigenase (ALOX15), importante enzima no metabolismo de ácidos graxos poliinsaturados, potencial auxiliar para ganho de massa corpórea em camundongos e protótipo para o tratamento de aterosclerose, por exemplo (TAKEDA *et al.*, 2011; TAKEDA *et al.*, 2015; MORALES, REGGIO e JAGEROVIC, 2017).

Outros derivados alquilados do CBD, como HU-432, derivado dialquilado com o grupo acetonitrila, e HU-427, derivado monoalquilado com o grupo *n*-propilamina, e o derivado ácido fenilacético HU-410, demonstraram atividade anti-inflamatória e, devido à introdução de grupos polares, parâmetros físico-químicos mais favoráveis que o CBD, como solubilidade em água, estabilidade e biodisponibilidade. Outra modulação farmacocinética foi realizada com o desenvolvimento dos derivados dicarbonato ALL00102 e diglicolato ALL00147, dois pró-fármacos. A introdução de grupos lipofílicos facilita a administração via transdérmica, que posteriormente sofrem hidrólise, liberando o CBD (MORALES, REGGIO e JAGEROVIC, 2017).

Modificações diretamente no anel, seja introduzindo novos substituintes, alterando padrões de substituição ou a estrutura geral do anel também foram realizadas. Usami e colaboradores (1999) descreveram a síntese de derivados aril-halogenados e a avaliação farmacológica comparativa de suas atividades anticonvulsivantes, do efeito sobre sistema locomotor e sobre o prolongamento do sono induzido por barbitúricos (**Figura 26**). Constatou-se que os produtos halogenados, em especial os mono-halogenados, foram capazes de alterar o perfil farmacológico do CBD, como aumento de sedação e aumento de latência da ocorrência de convulsões tônicas.

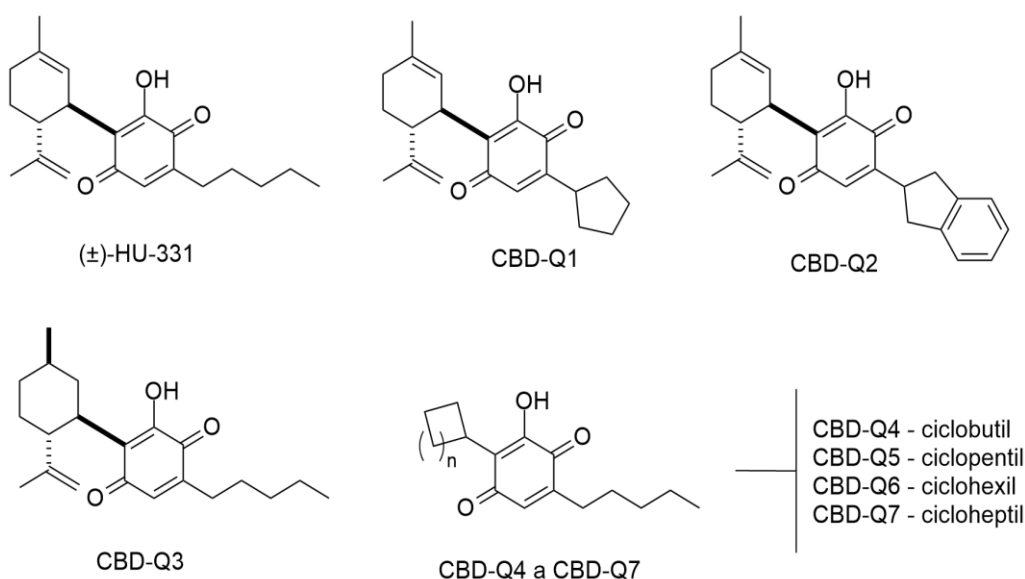
Figura 26 – Derivados halogenados do CBD.



Fonte: Usami *et al.* (1999).

A substituição do núcleo difenólico por quinonas monocíclicas foi amplamente explorada por Waugh e colaboradores (2019) (**Figura 27**). Tendo em vista o potencial anticarcinogênico do CBD, o referente estudo sintetizou diversos compostos com grande diversidade estrutural e avaliou suas capacidades inibitórias frente à enzima topoisomerase II, alvo molecular de fármacos importantes na terapia oncológica, como etoposídeo e doxorrubicina. Resultados promissores foram encontrados, principalmente com a substância CBD-Q5, análogo simplificado do comercial (±)-HU-331 contendo um anel ciclopentila ao invés do tradicional núcleo terpenoide, desta forma, não apresentando grupos reativos, conferindo relativa estabilidade metabólica.

Figura 27 – Exemplos de análogos 1,4-benzoquinônicos do CBD.



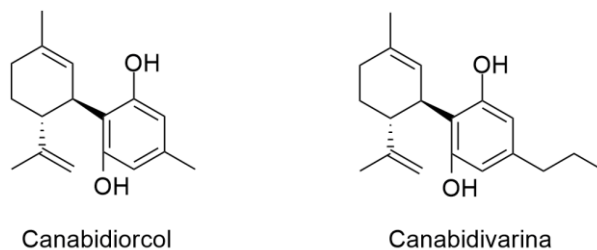
Fonte: Waugh *et al.* (2019).

1.6.3 Modificações estruturais na cadeia lateral

Modificações na cadeia lateral *n*-pentila em C-3' também foram realizadas, incluindo alongamentos, encurtamentos, introdução de insaturações, anéis, heteroátomos e novos grupos funcionais, a fim de modular parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

A substituição da cadeia *n*-pentila pela cadeia 1',1'-dimetilheptila, por exemplo, já é conhecida e empregada em diversos análogos devido ao aumento drástico da afinidade pelos receptores canabinoides, como visto no análogo HU-211 (**Figura 14**), que desempenhou papel crucial nas descobertas da farmacologia canabinoide. O encurtamento da cadeia, por outro lado, se mostra interessante quando se deseja menor afinidade pelos receptores canabinoides, em especial o CB₁. Alguns fitocannabinoides apresentam cadeias laterais encurtadas, como o canabidiol e a canabidivarina (**Figura 28**), esta, isolada em 1969, mas que apenas recentemente ganhou notoriedade importante como potencial fármaco anticonvulsivante, via mecanismo independente de receptores CB₁. Até a presente data, a canabidivarina se encontra em estudos clínicos de fase II como fármaco no tratamento de epilepsia, no manejo de pacientes no espectro autista e com síndrome de Prader-Willi (HILL, *et al.*, 2012; HILL, *et al.*, 2013; JUNG, *et al.*, 2019; U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2021).

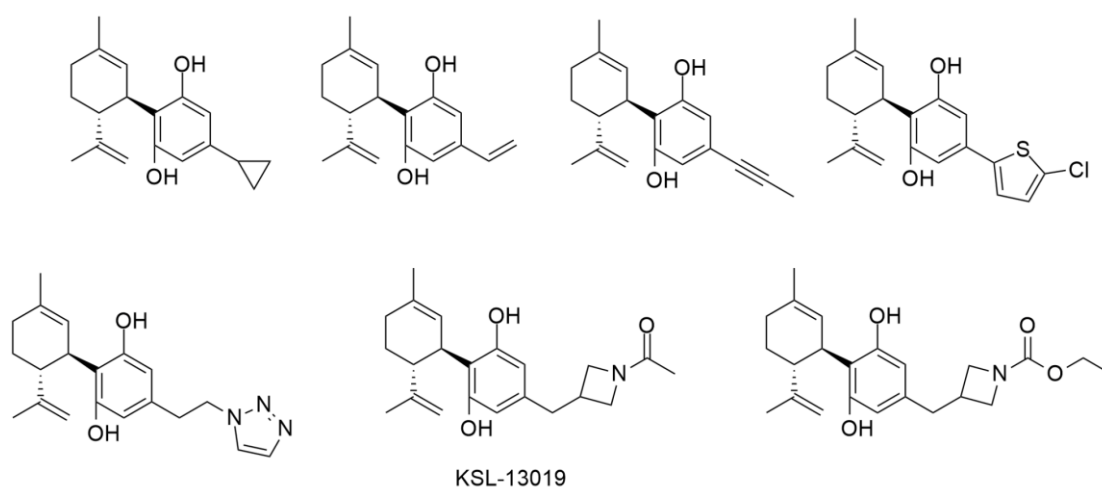
Figura 28 – Estruturas de análogos fitocanabinoides com encurtamento de cadeia lateral.



Fonte: Jung *et al.* (2019)

Modificações estruturalmente mais expressivas foram realizadas na cadeia lateral do CBD, seja restringindo a rotação da cadeia com a adição de ciclos e insaturações ou aumentando a hidrofilia da molécula pela adição de grupos mais polares (**Figura 29**). O composto KSL-13019, que apresenta um grupo *N*-acetilazetidino, em especial, possui $\log P = 3,4$, consideravelmente menor que o CBD, e apresentou atividade superior ao próprio CBD em testes farmacológicos para avaliação de neuroproteção (KINNEY, *et al.*, 2016; GONG, *et al.*, 2019; JUNG, *et al.*, 2019).

Figura 29 – Exemplos de análogos do CBD com a cadeia lateral em C-5' modificada.



Fontes: Kinney *et al.* (2016); Gong *et al.* (2019).

A obtenção de novas moléculas abre muitas possibilidades de trabalho e investigação científica, seja no âmbito da química ou farmacologia. Com os

canabinoides não é diferente. A observação da modulação de propriedades físico-químicas, diferentes respostas a diversos receptores e diferentes desfechos farmacológicos e o entendimento da relação estrutura-atividade são questões muito instigantes e trazem diversas ideias e possibilidades para abordagens futuras. E, quem sabe, novos entendimentos da homeostasia, fisiologia e patofisiologia humanas, bem como possíveis novos medicamentos.

2 OBJETIVOS

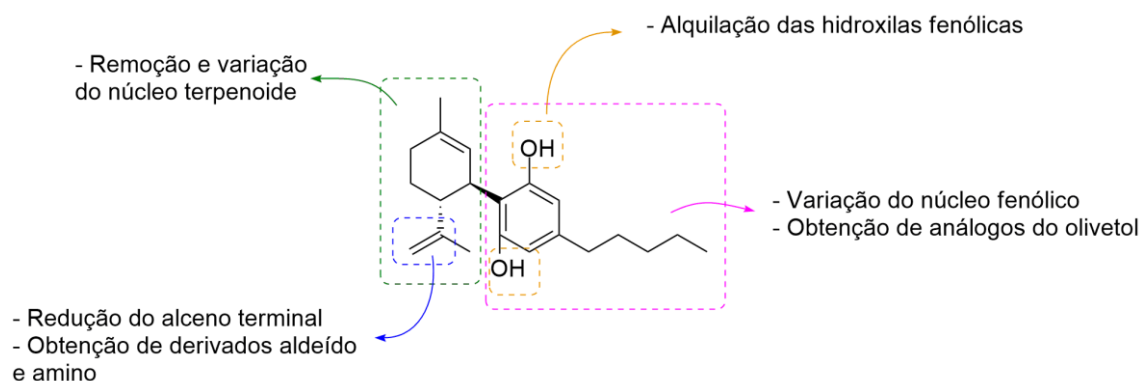
2.1 Objetivos gerais

Tendo em vista os tópicos abordados anteriormente, com esse trabalho objetivou-se a síntese de derivados e análogos do CBD mais hidrossolúveis, a fim de melhorar seus parâmetros físico-químicos e, por consequente, garantir uma farmacocinética mais favorável, além de buscar por novas interações moleculares que aumentem sua potência.

2.2 Objetivos específicos

- Planejamento de derivados e análogos a serem sintetizados e cálculo computacional de similaridade destas novas substâncias com o CBD;
- Obtenção de derivados alquilados nas hidroxilas em C-2';
- Obtenção de derivado com a olefina terminal reduzida do CBD;
- Obtenção de um intermediário aldeído em C-9 e derivados amino a partir de reação de hidroaminometilação;
- Obtenção de análogos do CBD a partir da condensação do olivetol com análogos do núcleo terpenoide;
- Obtenção de análogos do olivetol;
- Avaliação da atividade antioxidante por meio de modelos *in vitro*.

Figura 30 – Esquema de modificações moleculares propostas para este trabalho.



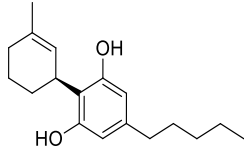
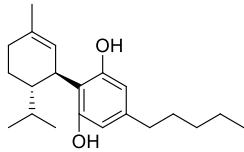
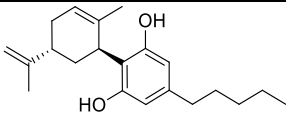
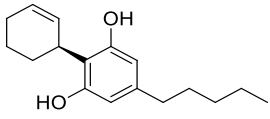
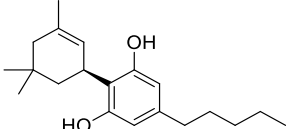
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estudos computacionais

Como abordado anteriormente, as propriedades estruturais do CBD são imprescindíveis para suas atividades características e notoriamente distintas de outras substâncias com estruturas relativamente próximas, como o enantiômero (+)-CBD e o isômero de função Δ^9 -THC. Em química medicinal, a relação estrutura-atividade, estudo que compreende a comparação de estruturas e suas atividades, bem como a influência de modificações moleculares nas propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, é uma estratégia recorrente e imprescindível para o *design* de novos potenciais compostos bioativos. Espera-se que compostos estruturalmente similares sejam mais propensos a demonstrar atividades também similares, mas que possuam reatividades, parâmetros físico-químicos e desempenhos farmacológicos diferentes, em maior ou menor extensão (BENDER e GLEN, 2004; MAGGIORA *et al.*, 2013). Porém, como visto no CBD, pequenas modificações podem levar a alterações drásticas nas atividades observadas.

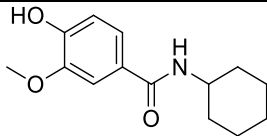
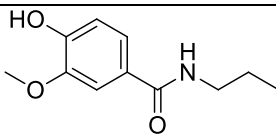
Apesar de similaridade ser um conceito bastante subjetivo, ferramentas matemáticas e computacionais nos permitem delimitar a amplitude desse objeto de estudo, adotando critérios de análise para posterior comparação entre substâncias, como conectividade de ligações, presença e/ou ausência de grupos específicos, volume molecular e densidade eletrônica. Desta forma, foram analisadas as similaridades bidimensional, tridimensional e eletrostática ao CBD do conjunto de dados de substâncias propostas para este trabalho e os resultados descritos nas **Tabelas 1 a 6**. As descrições dos parâmetros analisados podem ser vistas no tópico 4.1.3 deste trabalho.

Tabela 1 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade 2D das substâncias propostas em relação ao CBD.

Ranking	Código	Estrutura	CT*
1	RAC12		1,000
2	CBDR1		0,990
3	RAC3		0,990
4	RAC9		0,990
5	RAC6		0,971

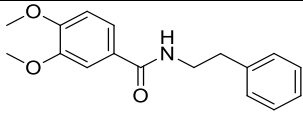
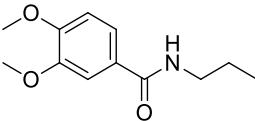
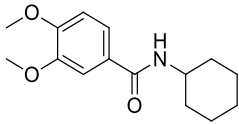
*CT: Coeficiente de Tanimoto

Tabela 2 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 2D das substâncias propostas em relação ao CBD.

Ranking	Código	Estrutura	CT*
73	VANAD1		0,494
74	VANAD2		0,491

*CT: Coeficiente de Tanimoto

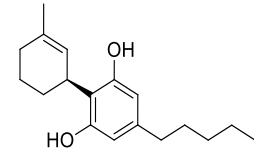
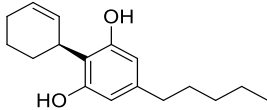
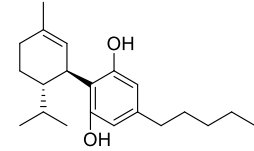
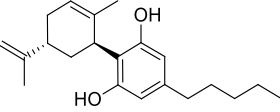
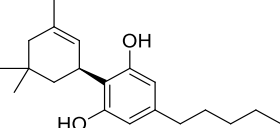
Tabela 2 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 2D das substâncias propostas em relação ao CBD (conclusão).

Ranking	Código	Estrutura	CT*
75	VERAD3		0,485
76	VERAD2		0,472
77	VERAD1		0,470

*CT: Coeficiente de Tanimoto

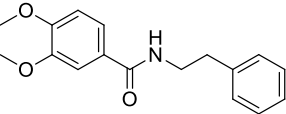
Neste trabalho constatou-se que as substâncias propostas mais similares nos critérios adotados para cálculo da similaridade bidimensional são aquelas mais conservadoras em relação à extensão de modificações, como esperado, já que considera no cálculo a estrutura (*fingerprints*), com o derivado metilciclohexenil-olivetol (RAC12) ocupando o primeiro lugar, sucedido pelo derivado reduzido do CBD (CBDR1) e mais três derivados do olivetol – o derivado carveolila (RAC3), o derivado ciclohexenila (RAC9) e o derivado isoforonila (RAC6) ocupando a quinta colocação (**Tabela 1**). Além de apresentarem a mesma estereoquímica que o CBD em relação ao centro quiral proveniente da conectividade entre o núcleo terpenoide e o olivetol, nenhum apresenta o alceno terminal responsável pela ciclização do CBD em Δ^9 -THC, o que pode conferir potencial estabilidade às substâncias propostas. As últimas colocações da relação de similaridade bidimensional (**Tabela 2**) são ocupadas por benzamidas derivadas do ácido vanílico (sufixo VAN) e do ácido verátrico (sufixo VER), o que pode ser explicado pelo padrão de substituição no anel aromático, a presença de grupos metoxila ao invés de hidroxilas fenólicas, presença de amidas e a ausência de um análogo ao núcleo terpenoide conectado ao anel aromático.

Tabela 3 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade 3D das substâncias propostas em relação ao CBD.

Ranking	Código	Estrutura	CT* <i>combo</i>	CT* <i>shape</i>	CT* <i>color</i>
1	RAC12		1,900	0,900	0,999
2	RAC9		1,876	0,877	0,999
3	CBDR1		1,873	0,984	0,889
4	RAC3		1,801	0,804	0,997
5	RAC6		1,757	0,869	0,888

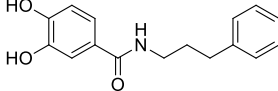
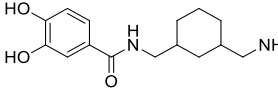
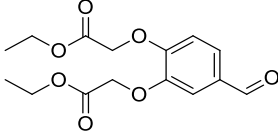
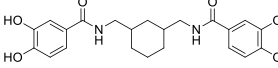
*CT: Coeficiente de Tanimoto

Tabela 4 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 3D das substâncias propostas em relação ao CBD.

Ranking	Código	Estrutura	CT* <i>combo</i>	CT* <i>shape</i>	CT* <i>color</i>
73	VERAD3		0,682	0,513	0,169

*CT: Coeficiente de Tanimoto

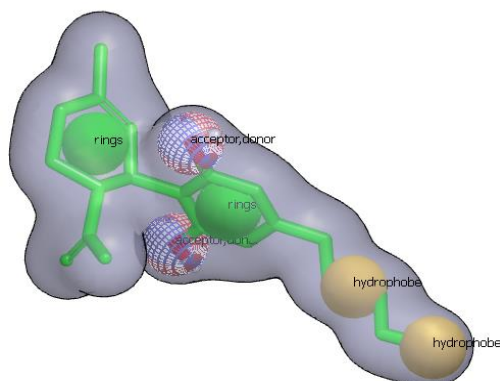
Tabela 4 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade 3D das substâncias propostas em relação ao CBD (conclusão).

Ranking	Código	Estrutura	CT* <i>combo</i>	CT* <i>shape</i>	CT* <i>color</i>
74	RBO1		0,678	0,554	0,124
75	RBO2		0,675	0,566	0,110
76	DBAACE		0,669	0,588	0,081
77	RBO3		0,513	0,320	0,192

*CT: Coeficiente de Tanimoto

Já a similaridade tridimensional se dá pela sobreposição de moléculas, com comparação dos volumes, disposições espaciais, campos de interação moleculares e farmacóforos, por exemplo (ECKERT e BAJORATH, 2007). Na **Figura 31** é possível ver a representação tridimensional do CBD com suas principais características estruturais: a presença de dois anéis ligados, a presença de grupos doadores/aceptores de ligações de hidrogênio no segundo anel e uma cadeia lateral hidrofóbica. Moléculas que se encaixem bem nesse modelo tridimensional com características compatíveis ao CBD são mais prováveis de exercerem atividades similares.

Figura 31 – Estrutura tridimensional, superfície molecular de van der Waals e farmacóforos do CBD.



Assim como na similaridade bidimensional, os cinco compostos com maiores *scores* foram derivados do olivetol RAC3, RAC6, RAC9 e RAC12, e o derivado reduzido do CBD CBDR1, corroborando com as propostas anteriormente citadas sobre os possíveis fatores que levam a essa observação (**Tabela 3**). Já dentre os últimos colocados no *ranking* de similaridades, destacam-se os compostos RBO1, RBO2 e RBO3, derivados do ácido 3,4-diidroxibenzoico, sendo este último um composto dimérico que desponta como último na lista, principalmente devido seu baixo *score* no Tanimoto *color* (**Tabela 4**).

Outra abordagem adotada para os estudos tridimensionais foi a determinação da similaridade eletrostática entre os analitos e o CBD, ou seja, baseada na densidade eletrônica aliada às propriedades tridimensionais das moléculas, como visto nas **Tabelas 5 e 6**.

Tabela 5 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD.

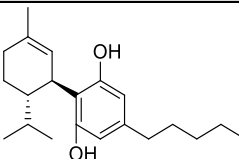
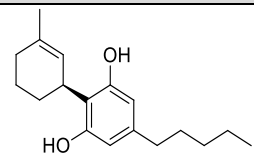
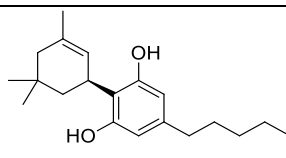
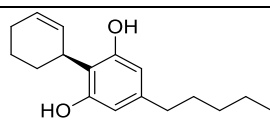
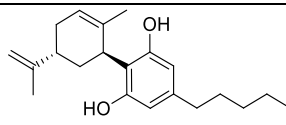
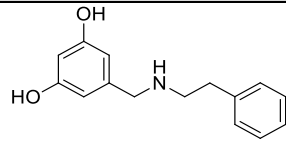
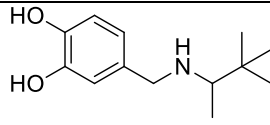
Ranking	Código	Estrutura	ET* <i>combo</i>	ET PB**	CT*** <i>shape</i>
1	CBDR1		1,945	0,961	0,984

Tabela 5 – Ranking dos cinco melhores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD (conclusão).

Ranking	Código	Estrutura	ET* <i>combo</i>	ET PB**	CT*** <i>shape</i>
2	RAC12		1,833	0,933	0,900
3	RAC6		1,808	0,939	0,869
4	RAC9		1,806	0,929	0,877
5	RAC3		1,672	0,868	0,804

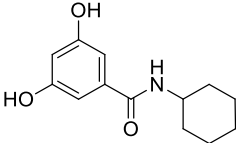
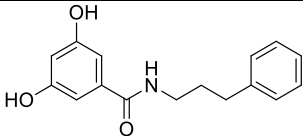
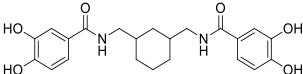
*ET: Eon Tanimoto; **PB: Poisson-Boltzmann; ***CT: Coeficiente de Tanimoto.

Tabela 6 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD.

Ranking	Código	Estrutura	ET* <i>combo</i>	ET PB**	CT*** <i>shape</i>
73	ABZAR3		0,448	-0,044	0,492
74	DBAAR8		0,413	-0,024	0,437

*ET: Eon Tanimoto; **PB: Poisson-Boltzmann; ***CT: Coeficiente de Tanimoto.

Tabela 6 – Ranking dos cinco piores colocados na análise de similaridade eletrostática das substâncias propostas em relação ao CBD (conclusão).

Ranking	Código	Estrutura	ET* <i>combo</i>	ET PB**	CT*** <i>shape</i>
75	ABZAD1		0,403	-0,082	0,485
76	ABZAD3		0,378	-0,064	0,441
77	RBO3		0,289	0,004	0,285

*ET: Eon Tanimoto; **PB: Poisson-Boltzmann; ***CT: Coeficiente de Tanimoto.

Assim como nas outras abordagens de similaridade, como esperado, os cinco primeiros colocados com maiores *scores* são o derivado reduzido do CBD (CBDR1) e outros quatro derivados do olivetol (RAC12, RAC6, RAC9 e RAC3, respectivamente). Na **Figura 32** é possível ver a sobreposição dos grupos presentes nos derivados do olivetol com boa equiparação das hidroxilas fenólicas, porções com alta densidade eletrônica (representadas em vermelho), e as porções correspondentes ao núcleo terpenoide apresentam apenas ligeiro desvio espacial comparativamente ao protótipo. Devido a esses fatores, esses compostos apresentam os maiores *scores* dentre as substâncias propostas. Por outro lado, os cinco últimos colocados, três derivados do ácido 3,5-diidroxibenzoico (sufixo ABZ) e dois derivados do 3,4-diidroxibenzaldeído (sufixo DBA) apresentam grande disparidade tanto na sobreposição molecular quanto nos potenciais eletrostáticos, com prevalência de áreas de deficiência eletrônica (representadas em azul). Em especial, o último colocado, RBO3, apresenta grande diferença eletrostática devido à presença de numerosos grupos com alta

densidade eletrônica, como hidroxilas e amidas nas regiões onde estariam posicionados grupos hidrofóbicos no CBD (Figura 32).

Figura 32 – Sobreposição molecular e mapeamento de potenciais eletrostáticos dos cinco compostos mais similares (em cinza) ao CBD (em verde).

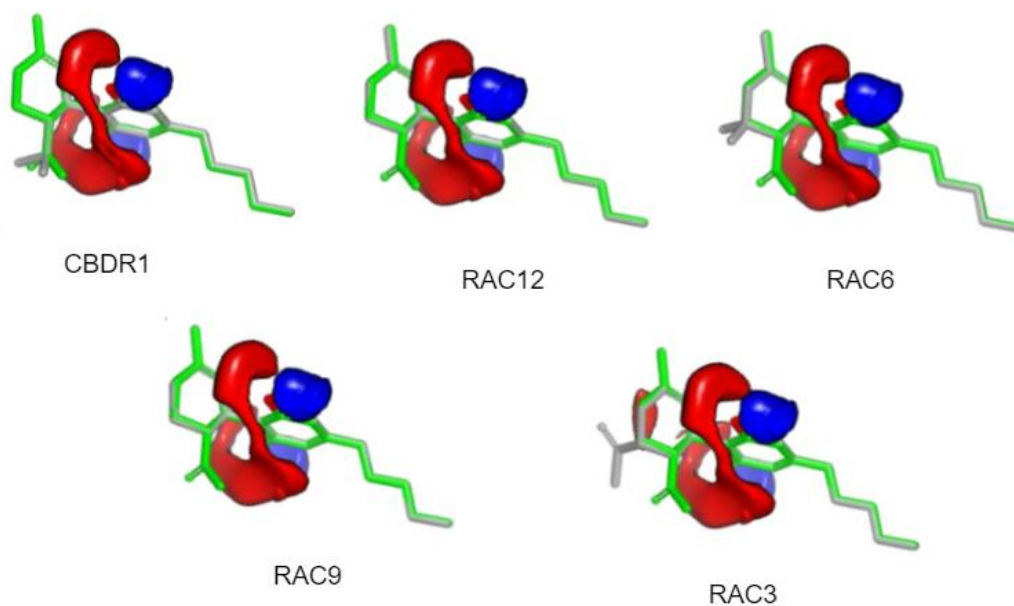
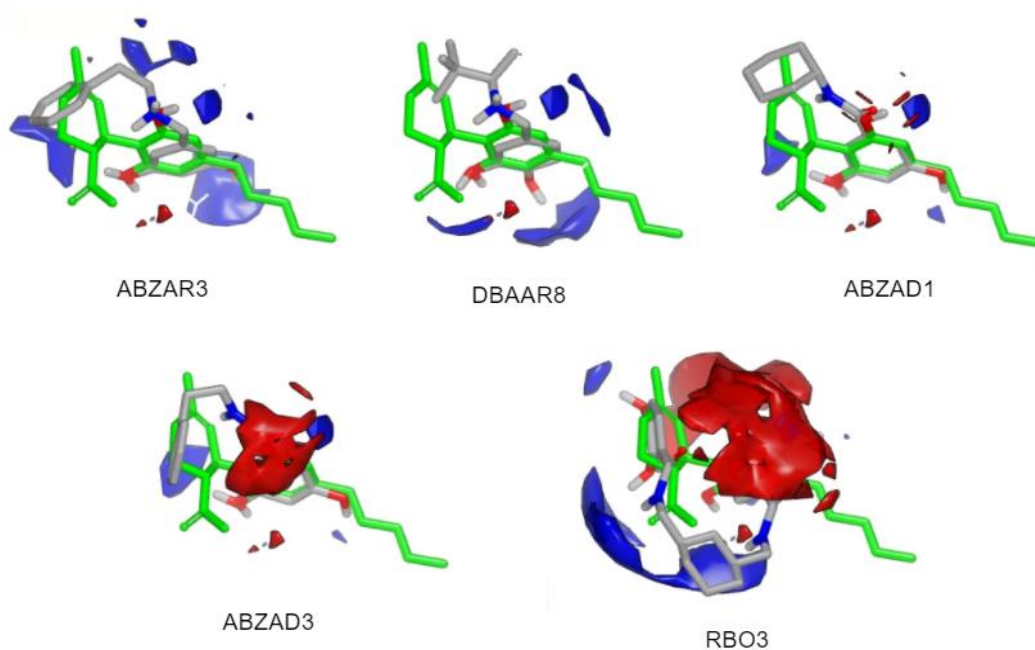


Figura 33 – Sobreposição molecular e mapeamento de potenciais eletrostáticos dos cinco compostos menos similares (em cinza) ao CBD (em verde).



Com os estudos computacionais observou-se que os compostos mais similares são os derivados 4-substituídos do olivetol – RAC3, RAC6, RAC9 e RAC12 e o derivado com o alceno terminal reduzido do CBD. Derivados benzamida demonstraram, no geral, pior desempenho nos estudos de similaridade. A presença de grupos metoxilas, múltiplas hidroxilas e amidas impactaram negativamente nas similaridades espaciais e eletrostáticas, devido aos volumes, disposições dos grupos e diferenças nas densidades eletrônicas, mas isto não os torna piores candidatos para síntese, como será abordado posteriormente.

3.2 Síntese

Para fins práticos, foram conferidos códigos numéricos para os produtos finais propostos e intermediários de síntese obtidos, como explicitado na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Relação entre estruturas, códigos alfabéticos e códigos numéricos.

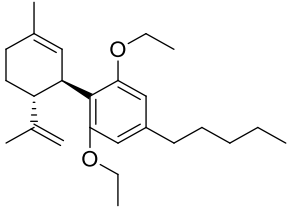
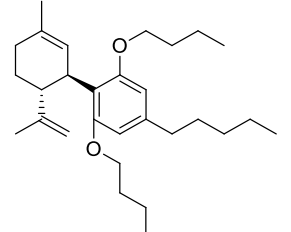
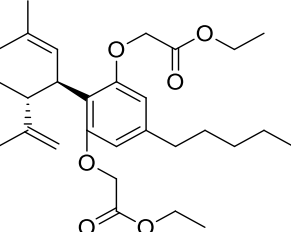
Estrutura	Código alfabético	Código numérico
	CBDDET	<u>1</u>
	CBDDBU	<u>2</u>
	CBDACE	<u>3</u>

Tabela 7 – Relação entre estruturas, códigos alfabéticos e códigos numéricos (continuação).

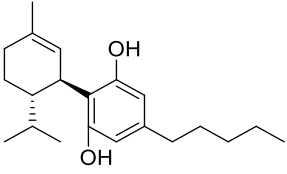
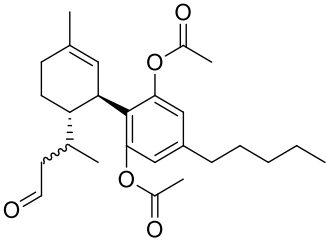
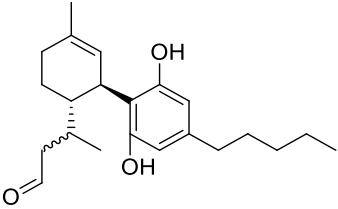
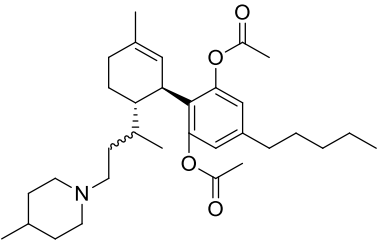
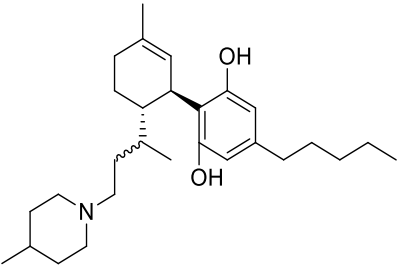
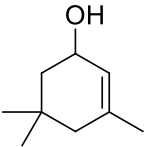
Estrutura	Código alfabético	Código numérico
	CBDR1	<u>4</u>
	-	<u>5a</u>
	CBDHF1	<u>5</u>
	-	<u>6a</u>
	CBDMPP	<u>6</u>
	-	<u>7</u>

Tabela 7 – Relação entre estruturas, códigos alfabéticos e códigos numéricos (continuação).

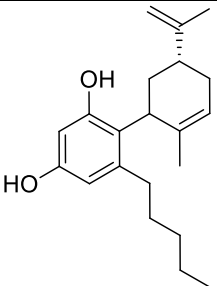
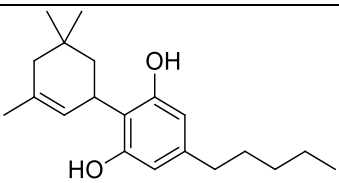
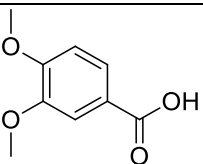
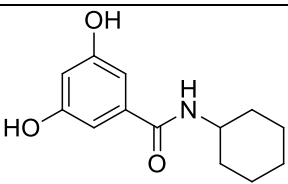
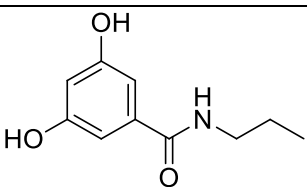
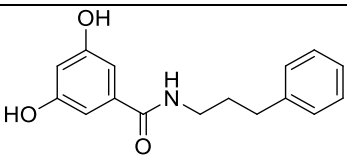
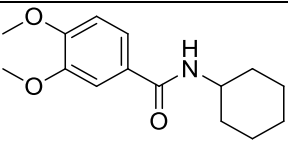
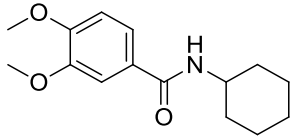
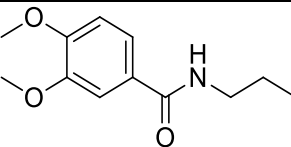
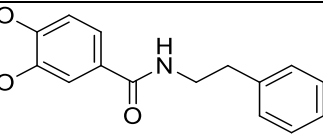
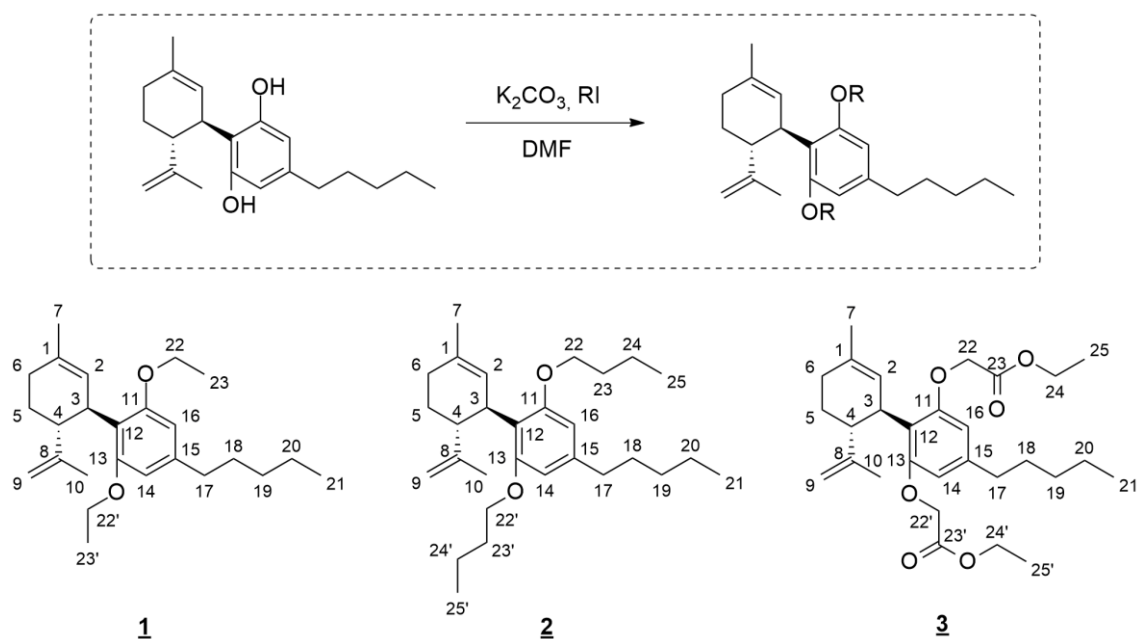
Estrutura	Código alfabético	Código numérico
	-	<u>8</u>
	RAC6	<u>9</u>
	-	<u>10</u>
	ABZAD1	<u>11</u>
	ABZAD2	<u>12</u>
	ABZAD3	<u>13</u>
	VERAD1	<u>14</u>

Tabela 7 – Relação entre estruturas, códigos alfabéticos e códigos numéricos (conclusão).

Estrutura	Código alfabético	Código numérico
	VERAD1	<u>14</u>
	VERAD2	<u>15</u>
	VERAD3	<u>16</u>

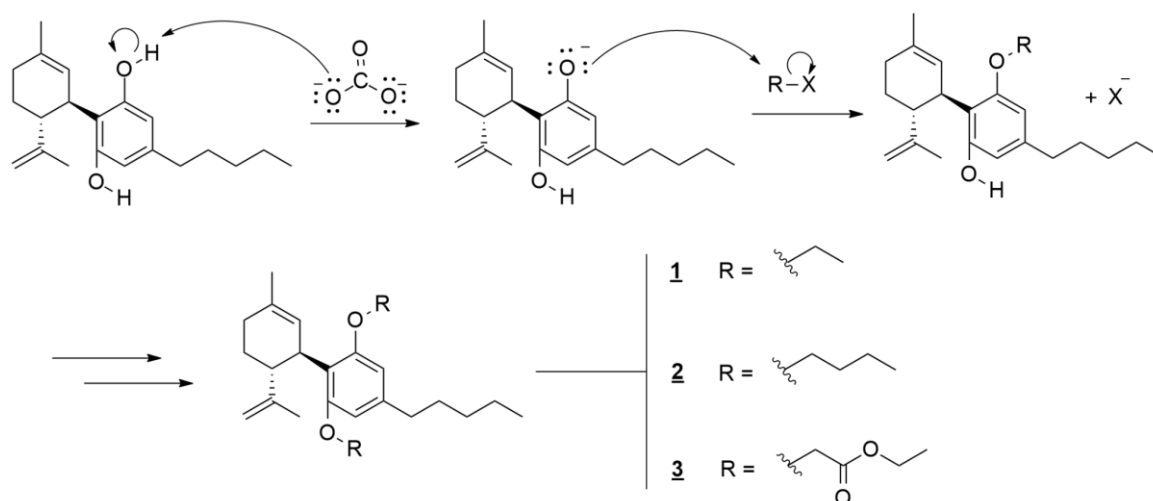
As substâncias obtidas neste trabalho foram escolhidas para serem sintetizadas devido às suas viabilidades sintéticas e disponibilidades de reagentes. Os estudos computacionais se deram posteriormente ao início das sínteses, portanto as substâncias mais promissoras nos estudos de similaridade não necessariamente foram as escolhidas para síntese.

3.2.1 Obtenção dos derivados alquilados **1**, **2** e **3** do canabidiol



A obtenção dos compostos **1**, **2** e **3**, derivados dialquilados do CBD, se deu pela metodologia descrita por Hanuš e colaboradores (2005), utilizando K_2CO_3 como base para formação do fenóxido que atuará como nucleófilo, atacando o carbono eletrofílico ligado a halogênio dos correspondentes haletos de alquila em reações do tipo S_N2 , como esquematizado na **Figura 34**. O excesso de base no meio reacional possibilita a desprotonação das duas hidroxilas fenólicas, tornando possível a formação do derivado dialquilado.

Figura 34 – Mecanismo de alquilação das hidroxilas fenólicas.



As obtenções de **1** e **2** foram realizadas com seus respectivos iodetos de alquila com rendimentos de 95,3% e 67,7%, respectivamente. A formação destes produtos foi evidenciada pela análise dos seus espectros no infravermelho, com ausência de bandas referentes ao estiramento das ligações O-H na região de 3500 cm⁻¹ e presença de bandas fortes típicas de estiramento de ligação C-O na região de 1100 cm⁻¹, indicando a alquilação das hidroxilas fenólicas. Nos espectros de RMN de ¹H de **1** e **2** podem-se observar sinais de hidrogênios de carbonos ligados a oxigênio em torno de 3,90 ppm e, nos espectros de RMN de ¹³C e subespectro DEPT135, sinais de carbonos metilênicos ligados a oxigênio em 64,1 ppm para **1** e 68,4 ppm para **2** corroboram a hipótese que as alquilações foram bem sucedidas, como visto na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Evidências espectrométricas da obtenção de 1, 2 e 3.

Substância	I.V. ($\bar{\nu}_{max}$ /cm ⁻¹)	¹ H, δ /ppm		¹³ C, δ /ppm	
		H-22/H-22'	H-24/H-24'	<u>C</u> -22	<u>C</u> -24
CBD	3519 e 3407 (O-H)	-	-	-	-
1	~1100 (C-O)	4,03-3,87, m	-	64,1	-
2	~1100 (C-O)	3,94-3,91, m	1,76-1,30, m	68,4	20,0
	1762 (C=O éster)				
3	1736 (C=O éster)	4,51-4,43, m	4,29-4,22, m	66,8	61,3
	1192 (C _{arom} -O)				
	~1100 (C-O)				

Apesar de, teoricamente, os sinais referentes a H-22 e H-22' (ligados ao carbono vizinho ao oxigênio) de **1** e **2** serem quartetos e tripletos, respectivamente, por se apresentarem sobrepostos no espectro e com deslocamentos químicos muito próximos a H-3, a determinação de suas constantes de acoplamento não foi possível de ser feita adequadamente, sendo caracterizados, por ordens práticas, como multipletos.

A obtenção de **3** se deu, em um primeiro momento, por tentativa de alquilação utilizando bromoacetato de etila como agente alquilante sob as mesmas condições utilizadas para síntese de **1** e **2**, variando apenas a quantidade de solvente. Apesar da constatação da mudança da aparência física, de um sólido branco cristalino para um óleo amarelo, dados espectrométricos não corroboram para a formação do derivado alquilado, e sim, que foi recuperada uma mistura dos materiais de partida: CBD e bromoacetato de etila. No espectro de RMN de ^1H desta mistura observamos um simpleto com integral para quatro hidrogênios em 4,56 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao haleto sobrepostos aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado ao oxigênio do éster. Já no espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT135 é visível apenas um sinal na região característica de carbono ligado a oxigênio, em 65,5 ppm, além da ausência de sinais referentes ao carbono carbonílico de éster. Outro sinal de carbono metilênico é observado em 28,8 ppm, atribuível a carbono ligado a bromo. Como os espectros apresentam sinais idênticos ao do CBD e partindo da evidência de apenas um sinal correspondente a $\text{C}-\text{O}$ no espectro de RMN de ^{13}C , sendo ele atribuível ao material de partida, sugere-se que a alquilação não foi efetiva, obtendo-se uma mistura dos materiais de partida.

Em um segundo momento, a tentativa de obtenção de **3** foi repetida utilizando iodoacetato de etila. O iodeto, base mais fraca que o brometo, se mostra mais favorável como grupo abandonador. Com essa abordagem, foi constatada a formação do produto desejado, mas com resquícios dos materiais de partida que permaneceram mesmo após a purificação. No infravermelho, constata-se uma discreta banda em 3443 cm^{-1} referente às hidroxilas do CBD remanescentes, bandas em 1762 cm^{-1} e 1736 cm^{-1} , do estiramento das ligações $\text{C}=\text{O}$ carbonílicas e banda forte em $\sim 1100\text{ cm}^{-1}$, do estiramento da ligação $\text{C}-\text{O}$. Já no espectro de RMN de ^1H de **3** podem ser observados, dentre outros, os sinais em 4,51-4,43 ppm referentes aos H-22/H-22' e em 4,29-4,22 ppm referentes aos H-24/H-24'. No espectro de RMN de ^{13}C deste produto é possível observar um sinal em 169,3 ppm pertencente ao carbono carbonílico do éster e sinais em 66,8 ppm e 61,3 ppm referentes aos C-22/C-22' e C-24/C-24', respectivamente.

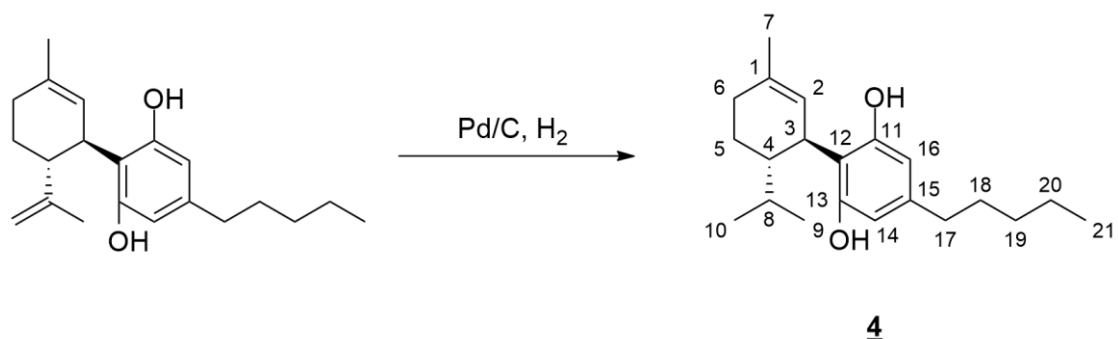
O composto **3** se mostra bastante interessante do ponto de vista da química medicinal, pois, por possuir um grupamento éster hidrolisável, poderia ser metabolizado pela ação de esterases a um derivado diácido carboxílico, que por sua vez seria mais hidrossolúvel que seu precursor.

As tentativas de obtenção de derivados dialquilados utilizando bromoetanol, bromoacetonitrila, 1,3-dibromopropano e ácido 3-iodopropiônico não foram bem sucedidas, em todas sendo recuperado o material de partida.

A síntese dos derivados alquilados **1**, **2** e **3**, à primeira vista, parece contraproducente com a proposta do trabalho de obter substâncias mais hidrossolúveis, devido à alta lipofilicidade do CBD, parâmetro farmacocinético desfavorável. De fato, como esperado, a introdução de cadeias alquílicas torna o produto mais lipofílico, sendo os valores de logP calculados para **1**, **2** e **3** iguais a 6,54, 7,89 e 6,20, respectivamente, contra 5,20 do CBD. Porém, algumas vantagens podem ser destacadas para esses compostos:

- Aumento da estabilidade devido à inviabilização das hidroxilas fenólicas, participantes dos mecanismos de degradação por ciclização do CBD;
- Investigação da influência das hidroxilas fenólicas para as atividades biológicas do CBD;
- Busca por interações adicionais nos sítios ativos com os possíveis alvos moleculares do CBD.

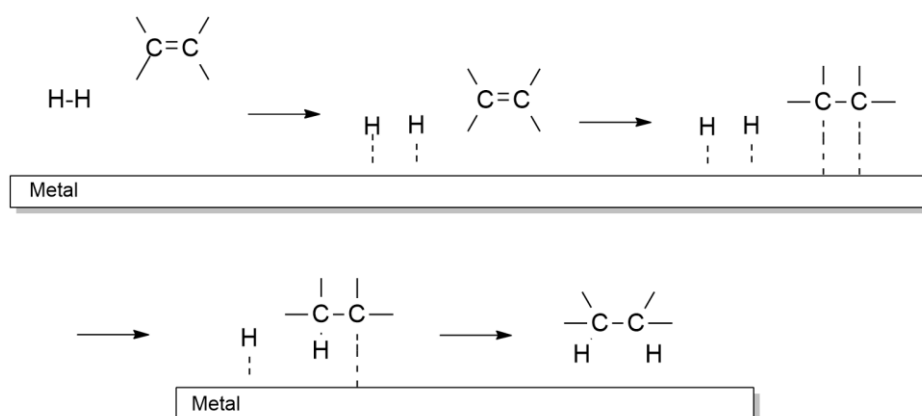
3.2.2 Obtenção do derivado reduzido **4** do canabidiol



Visando o aumento da estabilidade do CBD, foi realizada a redução da ligação dupla terminal, ligação esta, envolvida em mecanismos de degradação do composto, como abordado anteriormente.

Inicialmente, foi proposta a tentativa de redução por meio de reação de hidrogenação catalítica utilizando platina adsorvida em carvão ativado como catalisador. O carvão, no caso desses reagentes adsorvidos, é importante para aumentar a área de superfície do metal catalisador, proporcionando assim, maior contato com o substrato a ser reduzido. Nesse tipo de reação, o catalisador atua como uma superfície na qual acontecerá a reação. O gás hidrogênio da atmosfera reacional saturada tem sua ligação H-H rompida e os átomos se ligam ao metal. O alceno (ou outro grupo funcional a ser reduzido), ao se aproximar do metal, tem sua ligação π enfraquecida e também se liga ao metal. Dessa forma, os dois reagentes, alceno e hidrogênio, são alocados próximos um ao outro e a reação é favorecida, resultando no derivado reduzido (ASHENHURST, 2020; MANIS, 2020) (**Figura 35**).

Figura 35 – Esquema do mecanismo da hidrogenação catalítica.

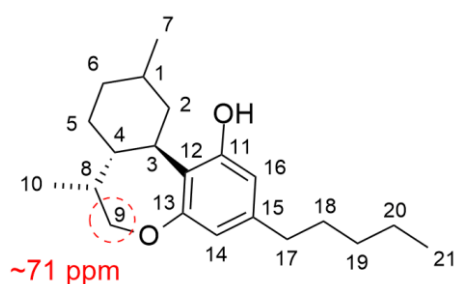


O produto da reação, no entanto, não se mostrou compatível com o esperado. No espectro de RMN de 1H , apesar de não serem identificados os sinais dos H-9, como esperado, também não é possível identificar o sinal característico de H-2, hidrogênio da olefina endocíclica, que, normalmente, apareceria em torno de 5,2 ppm. Observam-se, também, dupletos referentes aos hidrogênios metílicos H-7 e H-9/H-10 em torno de 0,8 ppm e 0,7 ppm, mais blindados do que observado no CBD. Já no espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT135, os sinais referentes aos carbonos insaturados C-1, C-2,

C-8 e C-9 não são identificados, mas sim, a presença de um sinal para C-2 como carbono metilênico em 40,4 ppm e sinais para os carbonos metínicos C-1 e C-8 em 33,8 ppm e 28,8 ppm, respectivamente, o que corrobora para a proposta da formação do derivado dirreduzido.

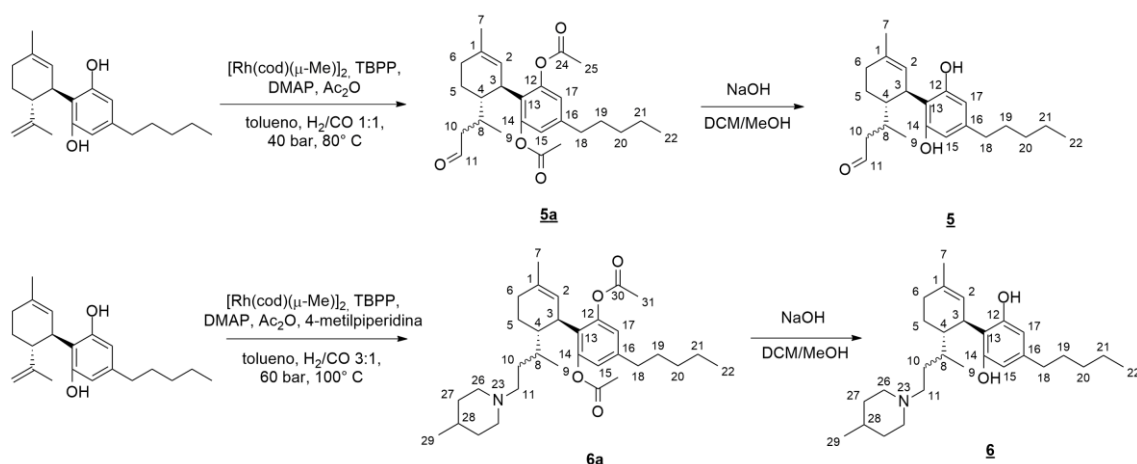
Adicionalmente, notam-se ainda dois sinais de $\underline{C}H_2$, de menor intensidade que os demais, em torno de 71,0 ppm, o que pode indicar reações intramoleculares resultando em derivados cíclicos da hidroxila fenólica com C-9, formando dois diastereoisômeros, nos quais os deslocamentos químicos dos carbonos participantes das novas ligações C-O seriam compatíveis com os encontrados nos experimentos de RMN (**Figura 36**).

Figura 36 – Proposta estrutural de possível subproduto envolvendo C-9 na hidrogenação catalítica do canabidiol com Pt/C.



Posteriormente, a reação foi repetida, porém o catalisador substituído por paládio adsorvido em carvão ativado, sob as mesmas condições reacionais. Deste modo, foi constatada a formação de **4**, o produto desejado monorreduzido e não ciclizado, com rendimento de 93,7%, com a ausência dos sinais de H-9 no espectro de RMN de 1H e sinais referentes a C-8 e C-9 na região característica de carbonos insaturados no espectro de RMN de ^{13}C , sendo mantida a insaturação, constatada pela presença de um sinal referente a H-2 em 4,96-4,94 ppm e sinais referentes a C-1 e C-2 em 141,8 ppm e 108,9 ppm, respectivamente, ao contrário da tentativa anterior.

3.2.3 Obtenção dos derivados aldeído **5** e amino **6** do canabidiol



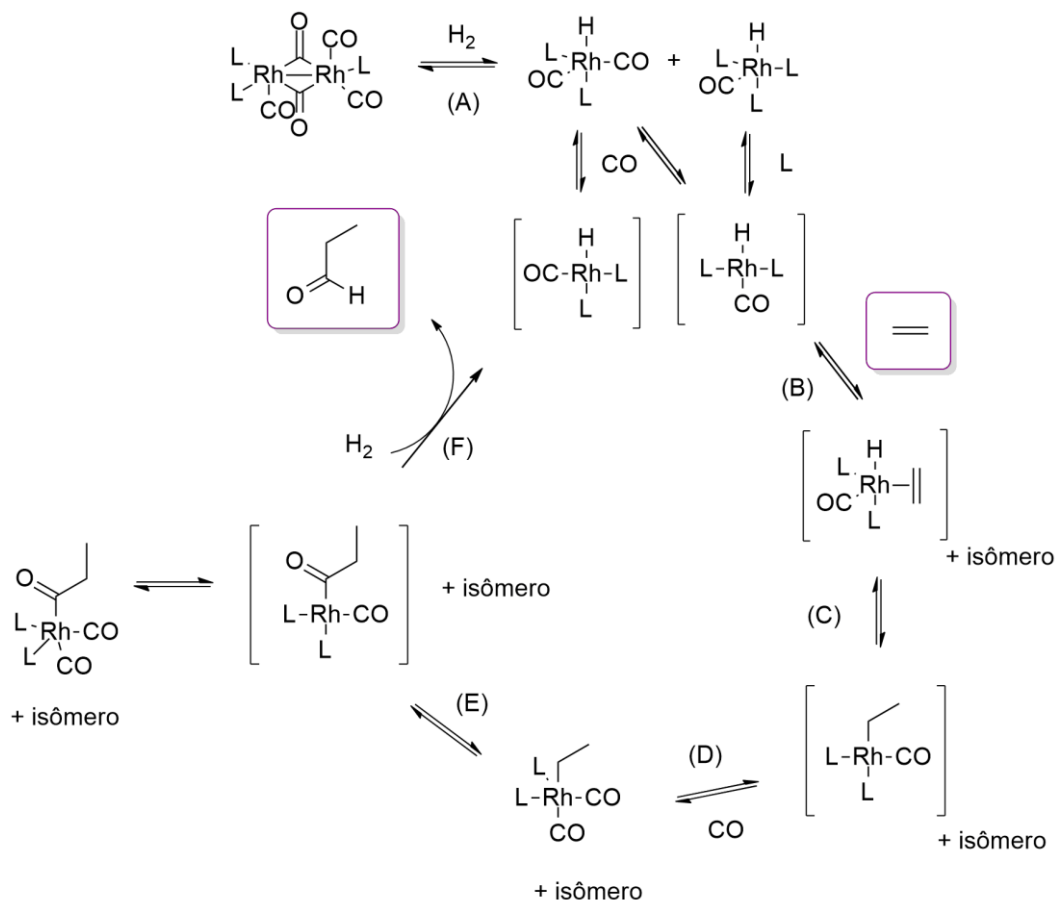
No intuito de se obter substâncias mais hidrossolúveis, foram propostos derivados do CBD a partir de um intermediário aldeído por meio da reação de hidroformilação.

A hidroformilação, nome atual para o anteriormente chamado “processo oxo”, é um método de funcionalização de alcenos, consistido na exposição do alceno a uma atmosfera de singás, ou gás de síntese, no caso, uma mistura equimolar de monóxido de carbono e hidrogênio, na presença de um catalisador metálico, resultando na formação de aldeídos. Desde sua descoberta acidental em 1938 pelo químico alemão Otto Roelen, é amplamente adotada em âmbito industrial para obtenção de bilhões de quilos de derivados aldeídos, em especial na produção de butiraldeído a partir do propileno (PRUETT, 1979; WIESE e OBST, 2006; FRANKE, SELENT e BÖRNER, 2012; DELOLO, DOS SANTOS e GUSEVSKAYA, 2019).

Complexos com metais de transição são tipicamente utilizados para essa reação de catálise homogênea, sendo os mais ativos os complexos de ródio e cobalto, utilizados nos âmbitos industriais. Outros metais também ganham destaque na academia, como rutênio e platina, este em especial, no estudo de catálise assimétrica. Além dos metais de transição, reagentes auxiliares fosforados trivalentes são utilizados como ligantes coordenados aos metais nesse tipo de reação. Tem-se que essa associação é bastante positiva para a reatividade do catalisador (FROHNING, KOHLPAINNER e BOHNEN, 2002; FRANKE, SELENT e BÖRNER, 2012).

Em termos mecanísticos, a hidroformilação é uma reação bastante complexa, podendo ser visto o esquema do mecanismo simplificado da hidroformilação do eteno, como exemplo (**Figura 37**). Na etapa (A) há a formação do hidridometal a partir do dímero de catalisador na presença de gás hidrogênio, com posterior dissociação de um grupo carbonila ou trifenilfosfina para formação do intermediário quaternário de ródio. O ródio então, se coordena à ligação dupla da olefina (B), que resultará no intermediário alquilmetal (C). Apesar da etapa (B) ter sido representada com seta de equilíbrio químico, não foi provado experimentalmente se essa coordenação é, de fato, reversível. A etapa (C) é crucial para a conectividade dos produtos, já que pode ocorrer a formação tanto do *n*-alquila quanto do *iso*-alquila, dependendo de qual extremidade do alceno o ródio se ligar, o que influencia diretamente na estrutura dos alcenos finais obtidos. Posteriormente, o monóxido de carbono se coordena ao ródio (D), o que leva à formação da espécie acilmetálica (E), que sofre clivagem pelo gás hidrogênio, gerando o aldeído de interesse, no caso, o propionaldeído, e regenerando o catalisador (F) (FROHNING, KOHLPAINTNER e BOHNEN, 2002; VAN LEEUWEN, 2004). Os isômeros indicados na figura são relativos às diferentes coordenações dos ligantes auxiliares ao átomo de ródio.

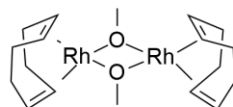
Figura 37 – Mecanismo simplificado de hidroformilação do eteno utilizando o catalisador $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3\text{CO}$.



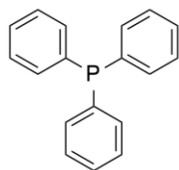
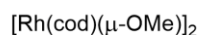
Legenda: L: PPh_3 . Fontes: Frohning, Kohlpaintner e Bohnen (2002); van Leeuwen (2004).

Em um primeiro momento, foi feita a tentativa de hidroformilação do CBD, empregando como catalisador o dímero de metoxi(ciclooctadieno)ródio (I) $[\text{Rh}(\text{cod})(\mu\text{-OMe})_2]$ e trifenilfosfina como reagente auxiliar (**Figura 38**). Após 48 horas de reação, foi constatada por CG a formação de um pico único, encontrando-se uma taxa de conversão de 79% do CBD em produto. Nos espectros de RMN, todavia, foi constatada a presença de dois aldeídos distintos. No espectro de RMN de ^{13}C observam-se dois sinais em 205,6 ppm e 203,9 ppm, sendo este bem menos intenso que o mais desprotegido. No espectro de RMN de ^1H , observa-se um duplete ($J = 3,0$ Hz) em 9,59 ppm com integral para 1 H e um tripleto ($J = 2,4$ Hz) em 9,44 ppm com integral para 0,2 H.

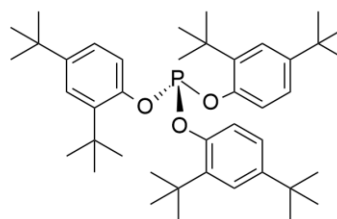
Figura 38 – Estruturas químicas do dímero de metoxi(ciclooctadieno)ródio (I), trifenilfosfina e tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito.



Dímero de metoxi(ciclooctadieno)ródio (I)



Trifenilfosfina



Tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito



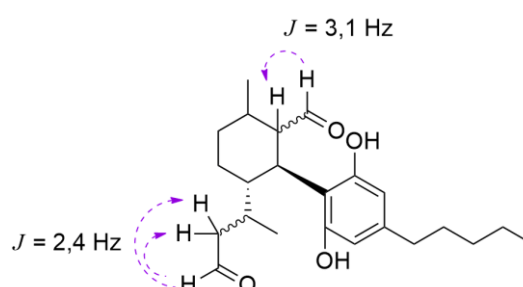
Em uma segunda tentativa de hidroformilação, substituiu-se o reagente auxiliar trifenilfosfina por tris(2,4-di-*tert*-butilfenil)fosfito (TBPP) (**Figura 38**) e pelo monitoramento por CG constatou-se que essa mudança foi vantajosa em relação ao rendimento. Apesar de o início da reação ter sido mais lento, como descrito na **Tabela 9**, a taxa de conversão foi superior à taxa da reação com trifenilfosfina, até atingir um patamar de equilíbrio em 95%.

Tabela 9 Taxa de conversão do CBD em derivado aldeído de acordo com o reagente auxiliar da hidroformilação.

Tempo (h)	Taxa de conversão (%)	
	PPh ₃	TBPP
0	0	0
4	20	10
8	29	34
24	59	87
48	79	95

Apesar da melhor taxa de conversão, a formação de uma mistura de produtos semelhante à obtida na reação anterior foi observada pela análise de seus espectros de RMN, o que indica que a reação não foi satisfatoriamente seletiva. Devido aos desdobramentos dos sinais de hidrogênio, propõe-se que a hidroformilação possa ter ocorrido nas duas olefinas do canabidiol, a terminal (tripleto) e a endocíclica (duplete) (**Figura 39**). A presença de sinais referentes a H-2, C-1 e C-2 insaturados indicam, no entanto, que haveria uma mistura diastereoisomérica de produtos monoaldeídos e dialdeídos.

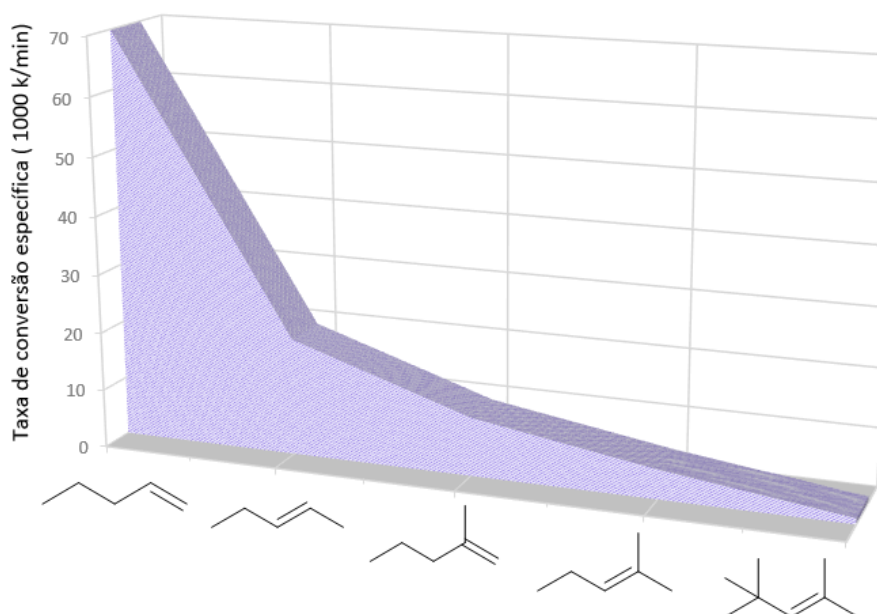
Figura 39 – Proposta estrutural de possível dialdeído formado.



As proporções entre as integrais dos sinais de hidrogênio referentes aos hidrogênios dos aldeídos indicam um evento curioso. No espectro de RMN de ¹H desta mistura, o sinal do derivado aldeído formado predominantemente, em cerca de cinco vezes, resulta em um duplete, correspondendo, provavelmente, ao derivado do alceno endocíclico. Controversamente, na hidroformilação os

alcenos não funcionalizados mais substituídos são menos favorecidos em termos de reatividade do que aqueles menos substituídos, como visto na **Figura 40**. Em teoria, então, o alceno que deveria ter sido principalmente convertido seria o terminal. Frente a isto, supõe-se que as hidroxilas fenólicas livres poderiam desempenhar um papel coordenando e posicionando o ródio de modo que favorecesse a hidroformilação da olefina endocíclica.

Figura 40 – Comparação entre reatividades de alcenos não-funcionalizados.



Fonte: Adaptado de Frohning, Kohlpaintner e Bohnen (2002).

Apesar das propostas, não foi possível chegar a uma conclusão satisfatória da estrutura da mistura obtida, que fosse totalmente compatível com os dados observados nos espectros.

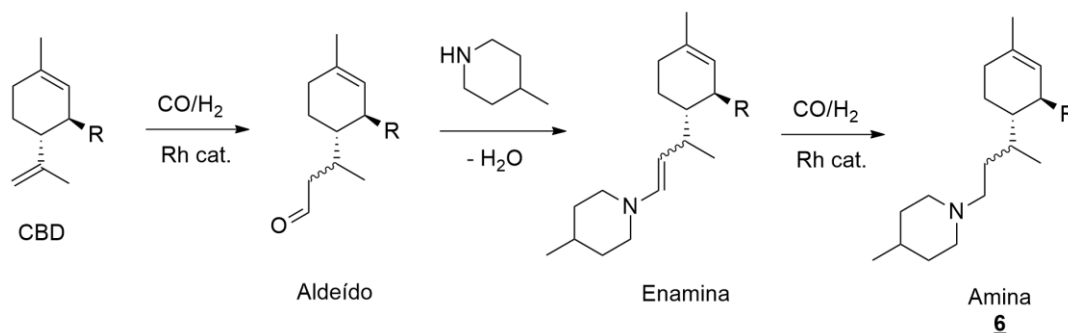
Tendo essa possibilidade em vista, realizou-se a hidroformilação nas mesmas condições reacionais da tentativa anterior, mas com a adição de anidrido acético, a fim de acetilar as hidroxilas fenólicas e possivelmente aumentar a seletividade da reação. Dessa forma, pela análise do espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT135 nota-se um sinal compatível com os carbonos das carbonilas dos grupos acetila em 169,3 ppm e outro sinal dos grupos metilas em 25,1 ppm, confirmando a acetilação. Os sinais dos hidrogênios dos grupos acetilas não são identificáveis de forma isolada devido à

alta densidade de sinais sobrepostos na região de hidrogênios alifáticos. São identificáveis também dois multipletos idênticos no espectro de RMN de ^1H em 9,62 ppm e 9,47 ppm, além da presença de sinal do H-2 insaturado em 5,14 ppm. Como o aspecto dos sinais dos hidrogênios de aldeído são similares e suas integrais são próximas, 0,3 e 0,2, respectivamente, acredita-se que a reação tenha ocorrido apenas no alceno terminal, obtendo-se uma mistura diastereoisomérica dos os aldeídos desejados **5a** com as hidroxilas fenólicas acetiladas.

A partir do derivado aldeído pode-se obter outras substâncias mais hidrossolúveis, como o derivado reduzido a álcool e o oxidado a ácido carboxílico.

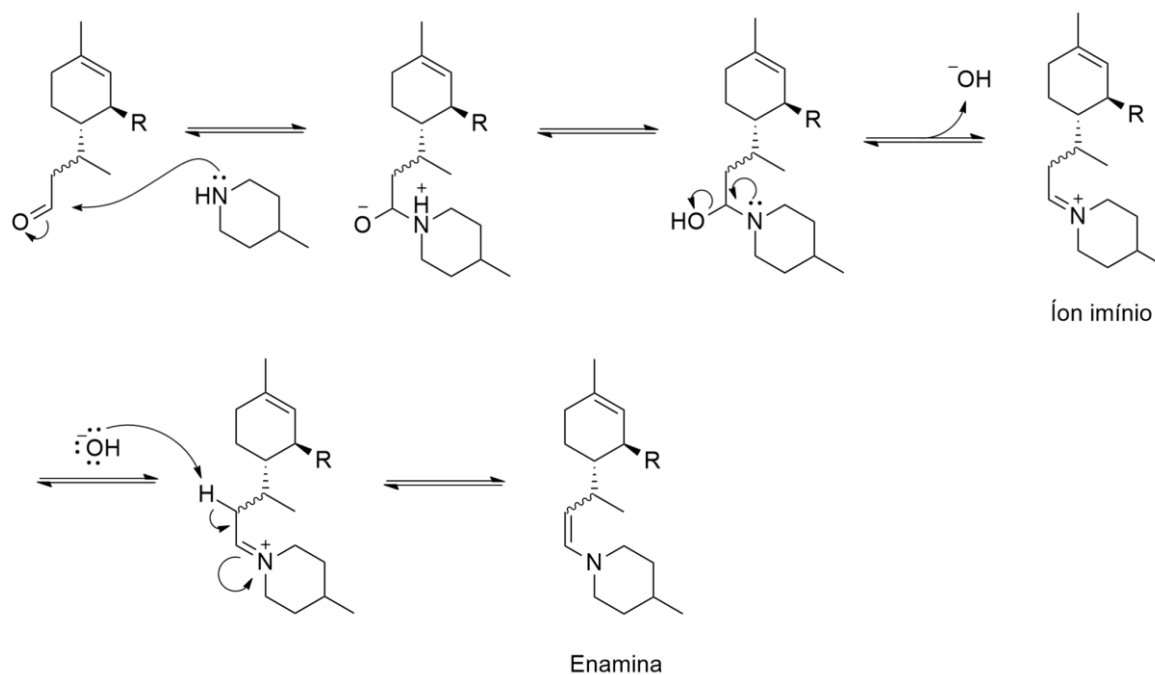
Outra estratégia adotada para obter substâncias mais hidrofílicas foi a introdução de grupo amino ionizável na estrutura do CBD a partir de uma reação de hidroaminometilação. Essa reação se baseia numa hidroformilação seguida de uma aminação redutiva, um processo *tandem*, no qual múltiplos ciclos catalíticos ocorrem simultaneamente. Três etapas consecutivas ocorrem nessa reação, como visto na **Figura 41**: primeiramente há a formação dos diastereoisômeros aldeídos a partir da hidroformilação. Imediatamente após suas formações, o grupo aldeído reage com a amina presente no meio, no caso deste trabalho, a 4-metilpiperidina, formando o intermediário enamina (**Figura 42**). A enamina então se coordena com o catalisador de ródio e este propicia a hidrogenação da ligação dupla formada com hidrogênio proveniente do singás, obtendo-se uma mistura final diastereoisomérica de derivados amino (MELO, PEREIRA-JÚNIOR e DOS SANTOS, 2012; KALCK e URRUTIGOÏTY, 2018). Para garantir a hidrogenação foi utilizada uma proporção de 3:1 H_2/CO nesta reação.

Figura 41 – Etapas da reação de hidroaminometilação do CBD para obtenção de 6.



*cat.: catalisador.

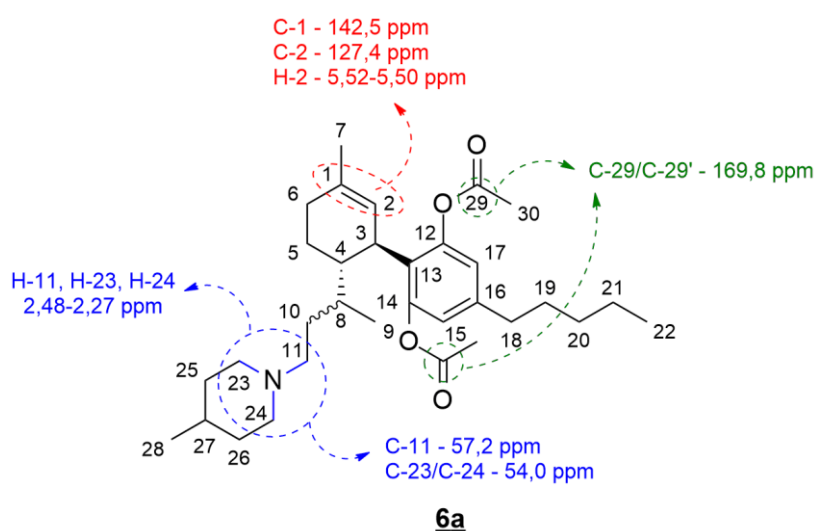
Figura 42 – Proposta de mecanismo de formação e equilíbrio entre íon imínio e enamina.



Em uma primeira tentativa de hidroaminometilação a reação foi realizada com o mesmo catalisador de ródio utilizado nas reações de hidroformilação e TBPP como reagente auxiliar. Porém, supondo que a hidroformilação nas mesmas condições resultou numa mistura de mono e dialdeídos, a hidroaminometilação foi repetida utilizando a estratégia de acetilação das hidroxilas a fim de tentar aumentar a seletividade da reação. De fato, os espectros de RMN corroboram para a formação dos derivados amino **6a**. Apesar

da resolução dos espectros, em especial o de RMN de ^1H , não ser satisfatória (provavelmente devido à formação de mais um centro quiral e obtenção de mistura de diastereoisômeros), em meio a sinais duplicados pode-se notar alguns pontos interessantes nos espectros. Além da presença do sinal referente a H-2 em 5,52-5,50 ppm, no espectro de RMN de ^1H é possível identificar certa densidade de sinais na região entre 2,48-2,27 ppm, compatível com a presença dos hidrogênios ligados aos carbonos ligados ao nitrogênio da porção amino, bem como sinais de $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ em 57,2 ppm e 54,0 ppm, referentes a C-11 e C-23/C-24, respectivamente, no espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT135. Observa-se ainda um sinal em 169,8 ppm, indicando a acetilação das hidroxilas fenólicas (**Figura 43**).

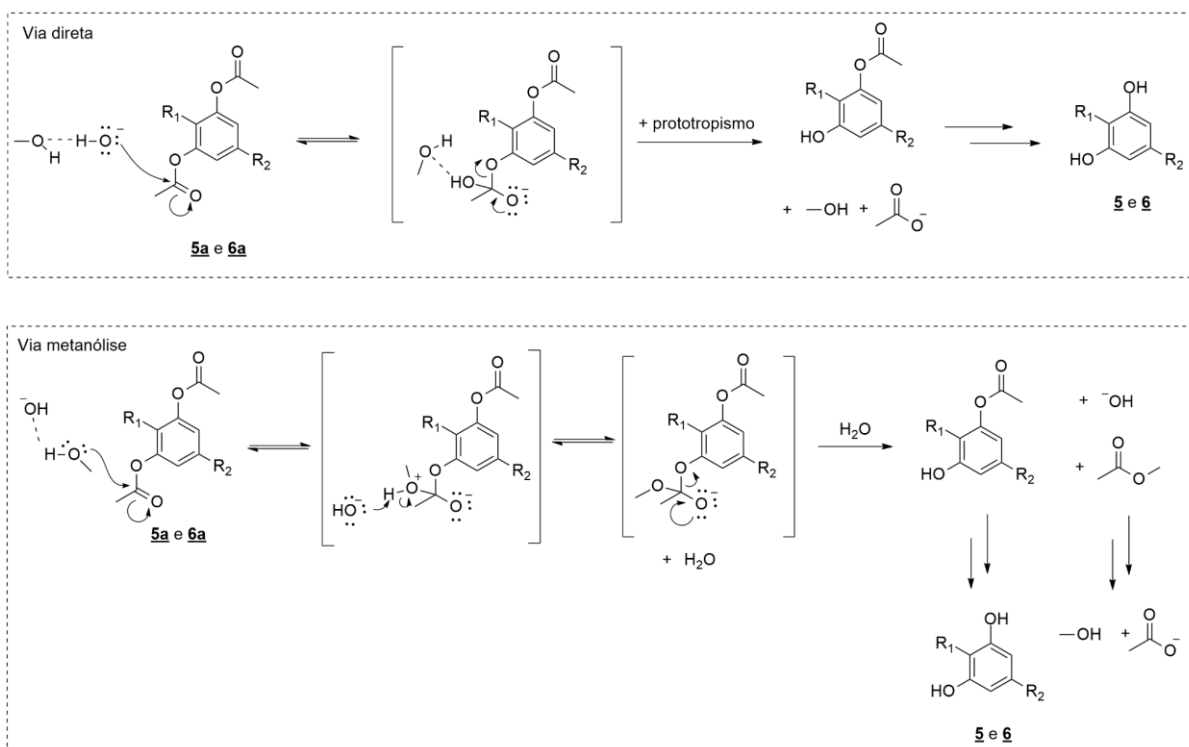
Figura 43 – Relações espectrométricas de 6a.



Para a desacetilação dos derivados obtidos por meio da hidroformilação e hidroaminometilação optou-se por adotar um método mais brando para hidrólise de éster. A técnica descrita por Theodorou e colaboradores (2007) consiste em uma saponificação em meio não-aquoso, utilizando uma mistura de diclorometano e metanol na proporção 9:1, a temperatura ambiente e na presença de pequena quantidade de solução aquosa de hidróxido de sódio diluída (**Figura 44**). No referido trabalho, é descrita a hidrólise do éster do acetato de fenila, ou acetilfenol, utilizando a proporção éster/solução de NaOH 0,3 mol/L 1:1,5 em apenas cinco minutos. Como 5a e 6a possuem o mesmo padrão estrutural do acetato de fenila, adotou-se a metodologia descrita, porém foi

utilizado o dobro da proporção de solução de hidróxido, 1:3, já que as substâncias obtidas neste trabalho são diacetiladas.

Figura 44 – Mecanismos propostos para hidrólise de ésteres pela técnica descrita.



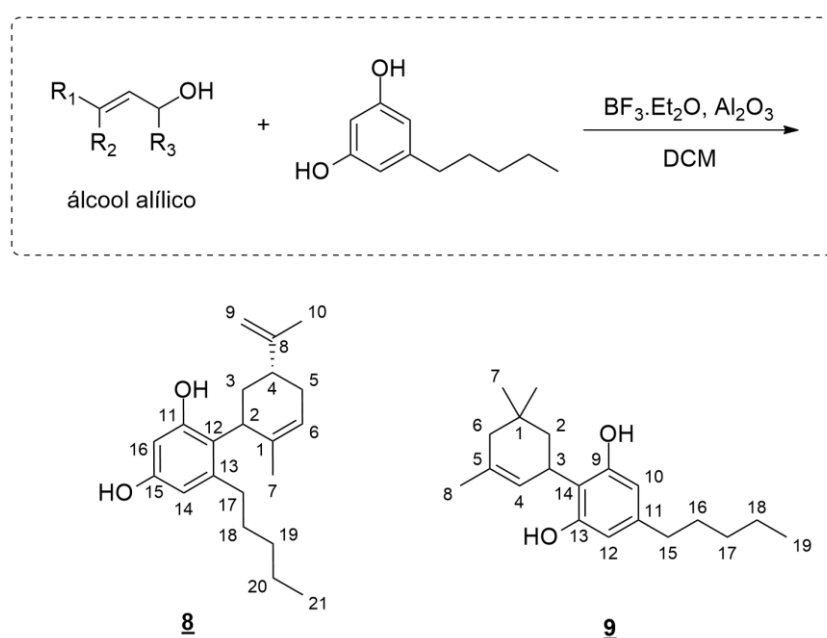
O derivado acetilado aldeído **5a** foi submetido às condições reacionais propostas por quatro horas. Durante a reação supõe-se que houveram indicativos visuais da formação do fenóxido de **5a** devido à mudança da coloração do meio de amarelo claro para roxo, mesmo fenômeno observado quando se submete CBD a meio alcalino, provavelmente devido a extensão da conjugação do difenóxido, contra apenas o anel aromático da substância na forma livre. Por CCD, notou-se a formação de produtos mais polares, mas pela análise do espectro de RMN de ^{13}C constata-se a presença de sinal característico de carbono carbonílico de éster em 169,3 ppm, indicando que o tempo reacional não foi suficiente para hidrólise completa do éster do material de partida e obtenção de **5** sem maiores necessidades de purificação.

Já a tentativa de hidrólise dos ésteres de **6a** se deu sob as mesmas condições reacionais estipuladas para a hidrólise de **5a**, porém o tempo reacional foi ajustado para uma reação *overnight*. Após aproximadamente 20 horas de

reação e posterior elaboração e isolamento do produto, constatou-se, por RMN de ^{13}C , a ausência do sinal de carbono carbonílico do éster do material de partida em 169,8 ppm, indicando que a hidrólise foi bem sucedida e obtenção da mistura de diastereoisômeros de **6**.

Por ter um grupamento amino ionizável, **6** apresenta hidrossolubilidade teórica maior que o CBD em sua forma de cloridrato, com logP predito de 3,43, podendo ser potencialmente melhor absorvido no trato gastrointestinal e podendo, também, exercer novas interações moleculares com os receptores por meio do grupamento adicionado à molécula.

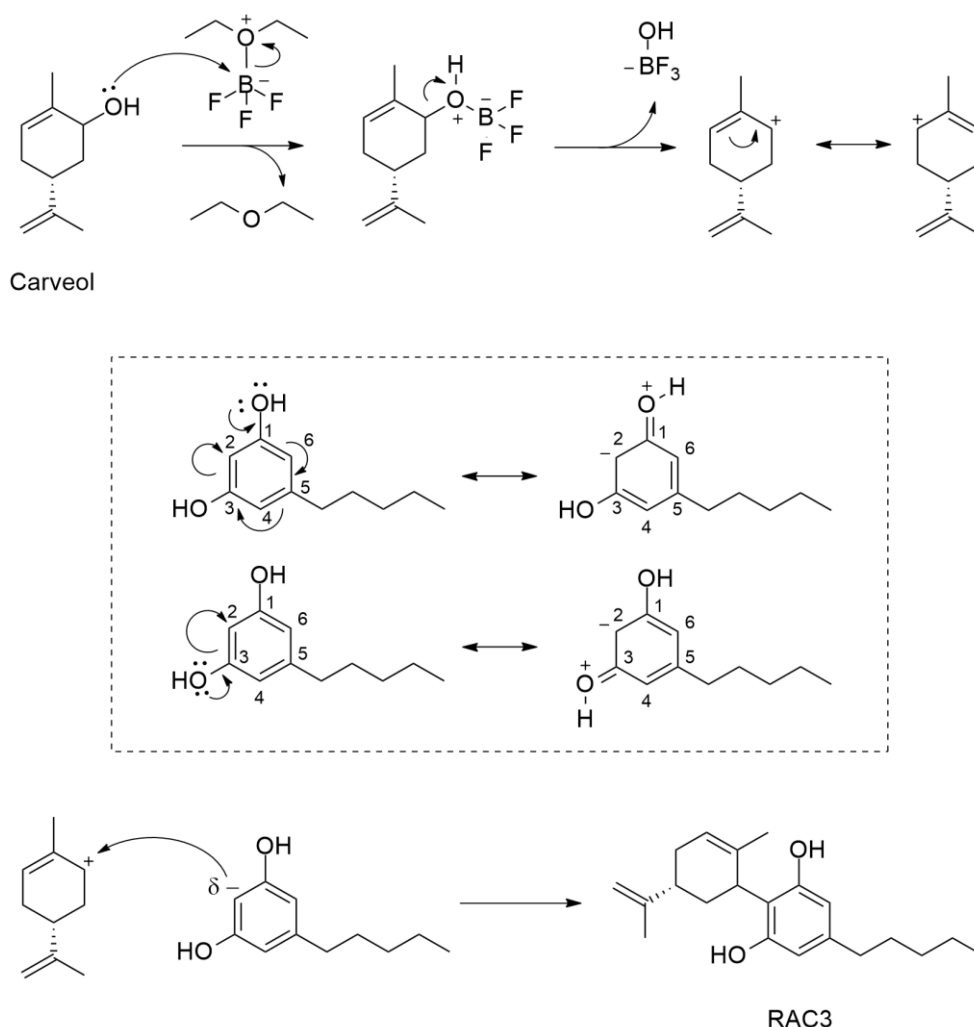
3.2.4 Obtenção dos análogos **8** e **9** do canabidiol



Com o objetivo de obter novos análogos do CBD avaliando a influência da estrutura do núcleo terpenoide neste trabalho foram propostas diversas substâncias provindas deste conceito. Baek, Srebnik e Mechoulam, em 1985, descreveram um método superior aos utilizados anteriormente para obtenção de canabinoides sintéticos a partir da condensação de resorcinois e álcoois alílicos monoterpênicos, utilizando eterato de trifluoreto de boro e alumina como catalisador da reação. Foi observado que o uso da alumina contribui para aumento dos rendimentos e evita a ciclização dos produtos durante a reação, como a formação de Δ^9 -THC durante obtenção do CBD (RAZDAN, 1981; BAEK e KIM, 1987; BAEK e KIM, 1992; BAEK, KIM e KIM, 1994; BAEK, YOOK e SEOK, 1995; HANUŠ *et al.*, 2005).

O eterato de trifluoreto de boro, por sua vez, atua como um ácido de Lewis em uma alquilação de Friedel-Crafts modificada (**Figura 45**). Um par de elétrons do oxigênio da hidroxila do álcool alílico ataca o átomo de boro, liberando éter etílico. O novo grupo formado atua como um bom grupo abandonador e é eliminado, formando um carbocátion na entidade química que atuará como eletrófilo. A formação deste carbocátion é favorecida pela presença da ligação dupla conjugada do álcool alílico, que estabiliza a carga positiva formada por ressonância. O resorcinol, então, ataca o eletrófilo, resultando no produto de condensação.

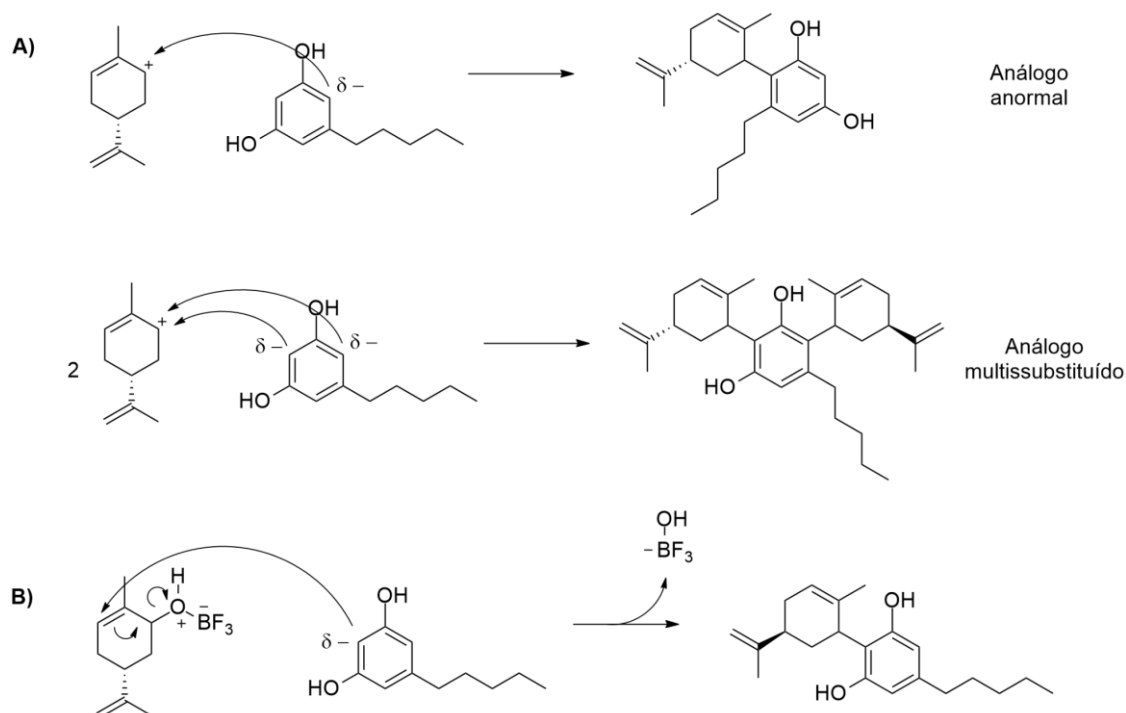
Figura 45 – Proposta de mecanismo para obtenção de RAC3 a partir do carveol e olivetol.



A posição 2 do olivetol é a mais favorecida para realizar o ataque nucleofílico por estar em *orto* a dois grupos hidroxila, ativadores por ressonância,

e *para* à cadeia *n*-pentila, ativadora por efeito indutivo. Porém, as posições 4 e 6 também são passíveis de realizarem este ataque por também serem ativadas pelos substituintes do anel aromático do olivetol, podendo ser obtidos outros produtos como o análogo anormal do CBD e análogos multissubstituídos (**Figura 46-A**). Como precaução para evitar a obtenção de produtos multissubstituídos utiliza-se o álcool alílico como reagente limitante e 0,2 equivalente de excesso de resorcinol. É possível ainda que a condensação ocorra com o ataque nucleofílico do resorcinol ao carbono da ligação dupla do álcool alílico, com liberação do grupo trifluoro(hidroxi)borato no meio (**Figura 46-B**).

Figura 46 – Exemplos de possíveis produtos da reação de condensação para obtenção de RAC3, como o análogo anormal do CBD, um análogo multissubstituído e o produto do ataque nucleofílico ao carbono insaturado.



Inicialmente, foi proposta a tentativa de síntese de RAC1, produto proposto da condensação do carveol com o ácido 3,5-diidroxibenzoico, análogo do olivetol, porém com um grupo ácido carboxílico ao invés da cadeia *n*-pentila. O espectro no IV do produto, no entanto, não acusou a formação do produto esperado, já que não foram observadas bandas características de estiramento O-H e estiramento de COO-H, e se via presente uma banda característica de

estiramento de ligação C=O em 1716 cm^{-1} e outra em 1681 cm^{-1} de estiramento da ligação C=C conjugada à carbonila, indicando uma possível oxidação do carveol a carvona. A reação foi repetida, porém ajustando o tempo reacional de dez segundos para uma hora, na tentativa de se obter o produto de condensação. Porém, constatou-se por CCD que se obteve uma mistura dos materiais de partida recuperados.

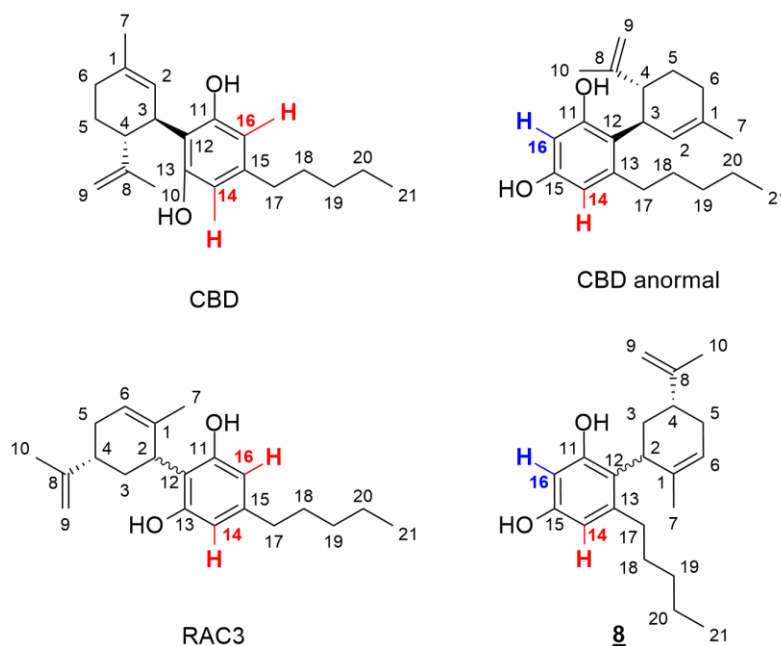
A tentativa de obtenção de RAC2, proveniente da condensação do carveol com o 2,4-dimetilfenol também não foi bem sucedida, recuperando-se, assim como na primeira tentativa de obtenção de RAC1, o produto de oxidação do carveol. Supõe-se que a dificuldade inicial de estabelecimento das condições reacionais (temperatura controlada, atmosfera de nitrogênio, secagem de solvente, adição meticulosa de reagentes, duração de cada etapa) tenha influenciado bastante no insucesso dessas reações.

Já a obtenção de RAC3, produto da condensação do carveol com o olivetol, foi realizada estritamente de acordo com o procedimento padrão, e na segunda tentativa, após mais experiência com a montagem e execução da reação, se mostrou mais promissora. Por CCD foram constatados vários produtos, e após um longo e lento processo de purificação, isolou-se aproximadamente 80,0 mg de um produto cujos espectros de RMN se mostraram compatíveis com o produto desejado. No espectro de RMN de ^1H , observam-se sinais atribuíveis ao hidrogênio olefínico endocíclico, em 5,92-5,88, e para os olefínicos terminais, em 4,71-4,69 ppm. Nota-se também sinais característicos atribuíveis à cadeia *n*-pentila do olivetol na região de hidrogênios alifáticos no espectro de RMN de ^1H . Essas informações aliadas corroboram para a efetiva condensação entre a porção terpenoide e o olivetol.

Entretanto, nota-se uma disparidade importante com o espectro esperado: os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos não se mostraram como um único simpleto, o que indicaria a equidade entre os hidrogênios, mas sim, se apresentaram como quatro simpletos distintos entre 6,29-6,15 ppm, referentes a dois hidrogênios aromáticos duplicados. Isso indica que, pelos sinais referentes aos hidrogênios serem diferentes, o padrão de substituição do anel aromático pode não ser o mesmo que o padrão encontrado no CBD,

sugerindo que os hidrogênios aromáticos do produto isolado se encontram em diferentes ambientes químicos. Frente ao achado experimental, foi proposta, a princípio, a obtenção de uma mistura diastereoisomérica, que explicaria os sinais duplicados de **8**, análogo do CBD-anormal (**Figura 47**).

Figura 47 – Proposta estrutural de **8 e explicitação da diferença entre hidrogênios aromáticos dos análogos propostos.**

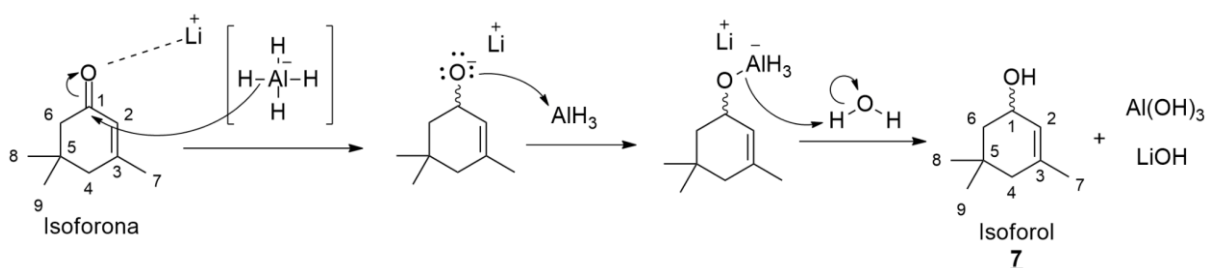


Para confirmação de tal proposta, no entanto, é necessária a realização de experimento complementar de RMN bidimensional HMBC (*heteronuclear multiple bond correlation*, do inglês, correlação heteronuclear de múltipla ligação). Caso a correlação que comprove a formação do análogo anormal não seja encontrada, sugere-se que a disposição tridimensional dos grupos do análogo RAC3 poderia alterar o ambiente químico dos hidrogênios de modo com que eles não sejam equivalentes entre si.

Para a tentativa de obtenção de **9**, produto da condensação do olivetol com o isoforol, foi necessário o preparo do álcool alílico a partir de sua cetona correspondente, a isoforona. Para tal, utilizou-se hidreto de lítio alumínio, reagente amplamente empregado para o preparo de álcoois a partir de substâncias carboniladas (SOLOMONS e FRYHLE, 2012). Como a isoforona é uma cetona pró-quiral e o agente redutor utilizado não é estereosseletivo,

espera-se que o produto seja obtido na forma de racemato (**Figura 48**). De fato, por RMN foi possível confirmar a redução da isoforona pela ausência de sinal de carbono carbonílico da cetona e pela presença de sinal de $\underline{\text{C}}\text{HO}$ no espectro de RMN de ^{13}C , bem como pela presença dos sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-4, H-4', que se apresentam como dupletos em 1,85 ppm e 1,61 ppm, e de H-6 e H-6', que se apresentam como dupletos duplos em 1,67 ppm e 1,23 ppm, confirmando a formação da mistura de isômeros. O rendimento da reação, todavia, foi relativamente baixo, 41,0%. Estima-se que, por ser um óleo essencial, tenha volatilizado durante a elaboração da reação e purificação e parte de sua massa tenha sido perdida para o meio.

Figura 48 – Proposta de mecanismo de redução da isoforona.

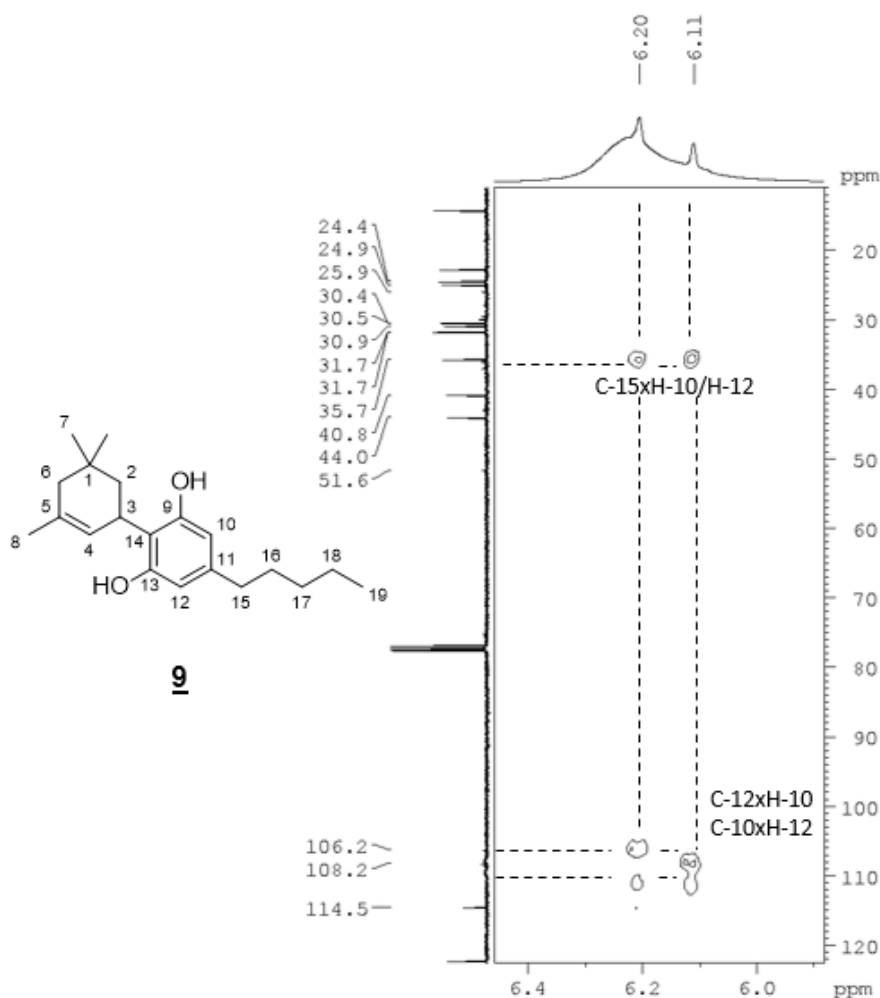


Já na síntese de **9**, realizada segundo o procedimento geral para obtenção dos derivados de condensação, foi obtida uma mistura complexa de produtos, assim como em **8**. Nos espectros de RMN do produto isolado após purificação por CCS, também são notáveis evidências espectrométricas da formação do análogo de condensação, como por exemplo, simpletos referentes aos hidrogênios dos grupamentos metilas da porção isoforonila em 1,77 ppm e 0,98 ppm, e sinais característicos da cadeia *n*-pentila do olivetol ao longo da região de hidrogênios alifáticos no espectro de RMN de ^1H .

Todavia, observou-se o mesmo fenômeno de discrepância entre os hidrogênios aromáticos, apresentando dois simpletos, um em 6,20 ppm e o outro em 6,11 ppm, sobrepostos por um sinal largo referente aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas. Porém o mapa de contornos HMBC indica a correlação entre estes dois hidrogênios com C-15, entre C-12xH-14 e C-14xH-12 (**Figura 49**), sugerindo que a condensação do olivetol com o isoforol ocorreu de acordo com o proposto. Essa diferença entre os sinais dos hidrogênios pode ser explicada pela presença dos dois enantiômeros formados, que por influência do grupo

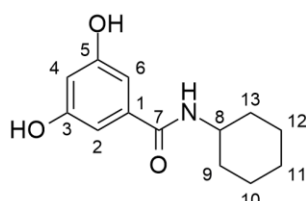
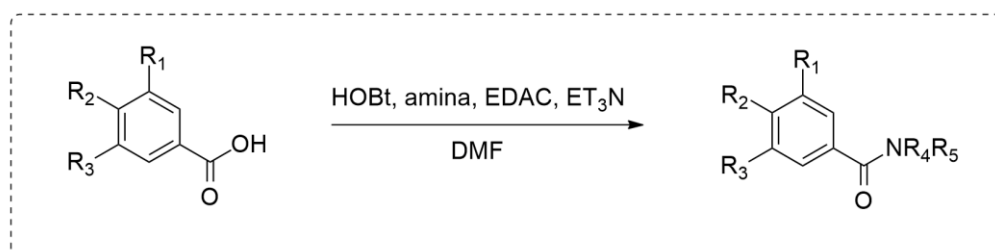
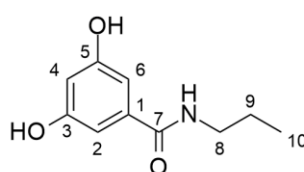
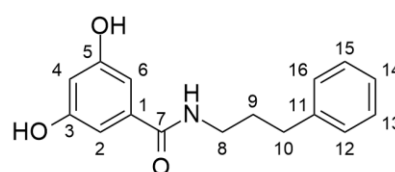
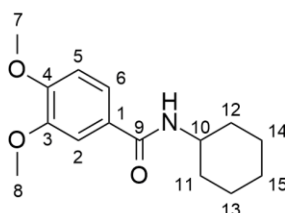
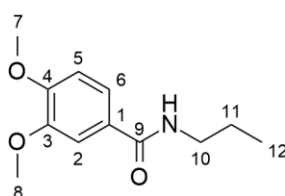
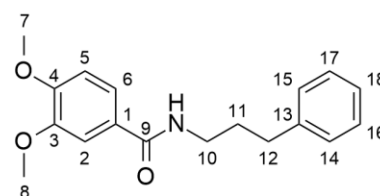
isoforonila há a presença de ambientes químicos distintos para os hidrogênios aromáticos.

Figura 49 – Expansão do mapa de contornos de HMBC de **9 (400 MHz, CDCl₃).**



É questionável, no entanto, o quão viáveis são essas reações em âmbitos não acadêmicos. Com montagens laboriosas, rendimentos classicamente baixos e obtenção de misturas complexas, a rentabilidade dessas reações é um tanto quanto discutível para aplicação na indústria farmacêutica. Porém, são muito interessantes no quesito de descobrimento de novos compostos bioativos, já que permitem grande variedade estrutural em sua concepção.

3.2.2 Obtenção dos análogos **11** a **16** do olivetol

**11****12****13****14****15****16**

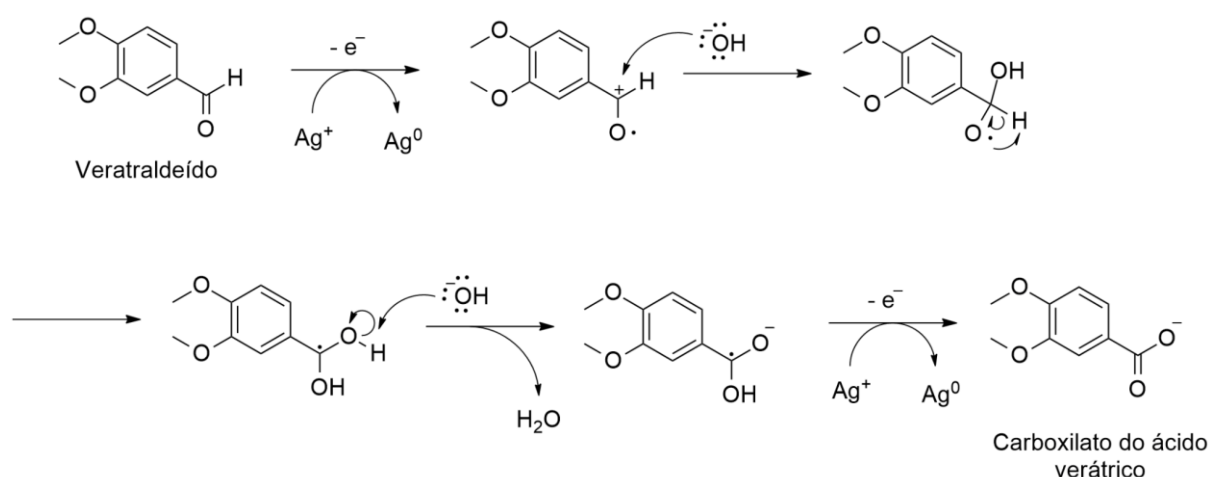
O olivetol, bioprecursor do CBD, demonstrou em estudos *in vitro* atividades antioxidantes e anticolinérgicas, características promissoras para aplicação em modelos de doenças neurodegenerativas (TASLIMI e GULÇIN, 2018). Apesar dos análogos do olivetol terem demonstrado pior desempenho nos estudos computacionais deste trabalho, como esperado, devido à ausência de um núcleo terpenoide e pela presença de outras funcionalidades nas moléculas, a síntese de moléculas mais simples, aquirais, empregando metodologias com bons rendimentos e purificações mais simples são de grande valia para a prática da química medicinal.

Neste trabalho foi proposta a síntese das amidas **11**, **12** e **13**, derivadas do ácido 3,5-diidroxibenzoico, que dispõem do mesmo padrão de substituição de hidroxilas fenólicas que o olivetol, e das amidas **14**, **15** e **16**, derivadas do ácido verátrico, ou ácido 3,4-dimetoxibenzoico, cujo padrão de substituição dos grupos oxigenados do anel aromático é diferente do olivetol, além de apresentarem metoxilas ao invés de hidroxilas. Essa diferença é interessante para avaliação

da influência da disposição dos grupos hidroxila e de suas viabilidades para as atividades biológicas porventura investigadas.

Para a síntese de **14**, **15** e **16** foi necessário o preparo do material de partida, o ácido verátrico, a partir do veratraldeído. Para tal, optou-se por empregar uma condição oxidante moderada, com o uso de solução de hidróxido de sódio na presença de nitrato de prata. Semelhante ao uso do reagente de Tollen — sal amoniacal de prata na popularmente chamada reação do espelho de prata, o metal atua como catalisador da oxidação, sendo reduzida à prata metálica durante o processo e resultando na espécie química de interesse oxidada, como visto na **Figura 50**.

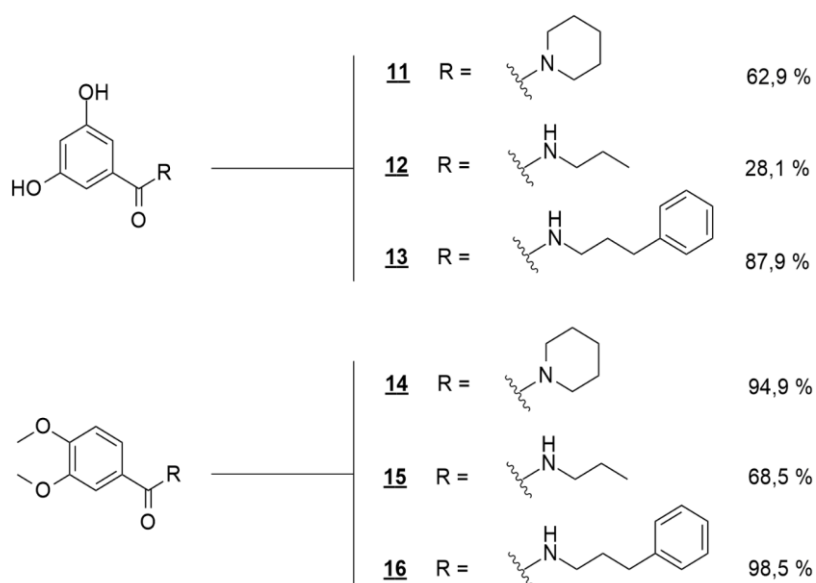
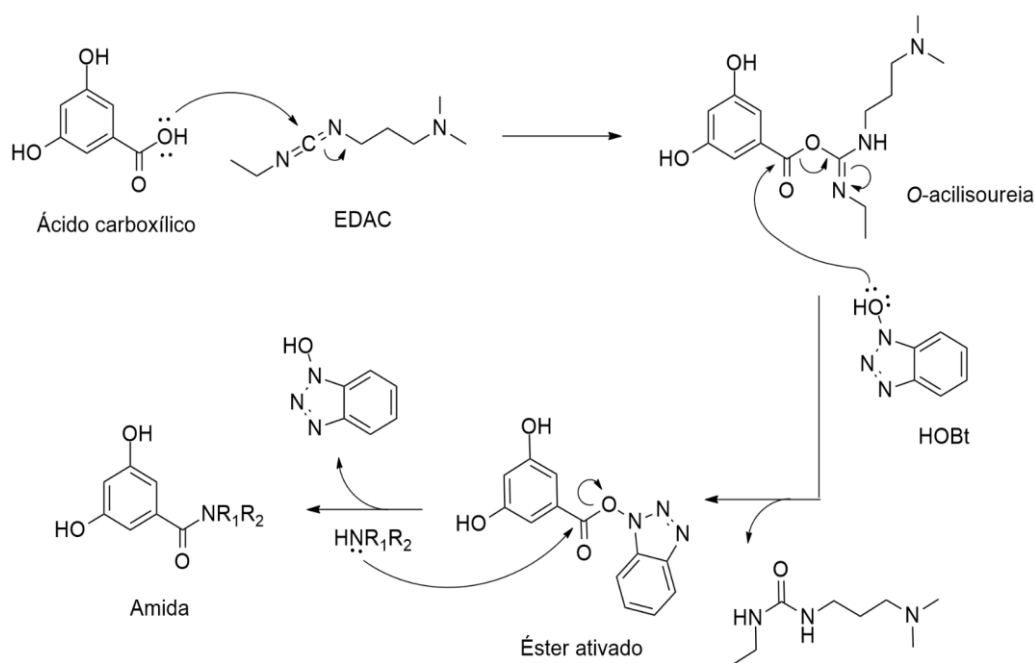
Figura 50 – Proposta de mecanismo da oxidação do veratraldeído a ácido verátrico com prata em meio alcalino.



Para a obtenção dos derivados propostos, optou-se pelo emprego de uma metodologia clássica de acoplamento para obtenção de amidas, muito utilizada na síntese de peptídeos, a associação do 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) e uma carbodiimida (KÖNIG e GEIGER, 1970; SCHREY *et al.*, 2000). Neste trabalho, a carbodiimida utilizada foi o cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC), cujo carbono eletrofílico do grupo carbodiimida sofre um ataque nucleofílico de o par de elétrons do oxigênio da hidroxila do ácido carboxílico, formando um intermediário *O*-acilisourea (**Figura 50**). Logo em seguida, o par de elétrons do grupo hidroxila do HOBt ataca o carbono eletrofílico da carbonila da espécie química formada, liberando um derivado ureia no meio, formando um éster ativado. É importante que esta troca

ocorra, já que o intermediário *O*-acilureia é bastante instável e, caso a cinética da formação da amida seja lenta, o intermediário pode se rearranjar antes mesmo de haver a formação do produto desejado. Portanto, substitui-se este grupo abandonador por outro mais estável. O par de elétrons livres do nitrogênio da amina, por sua vez, ataca o carbono carbonílico do éster ativado, regenerando o HOBt e dando origem à amida de interesse (**Figura 51**).

Figura 51 – Proposta de mecanismo de obtenção de amidas a partir do ácido 3,5-diidroxibenzoico utilizando HOBt/EDAC e amidas obtidas.



As amidas propostas foram obtidas com bons rendimentos, variando de 62,9% a 98,5%, com exceção de **12**, obtida com 28,1% de rendimento. Isso se deve à necessidade de uma segunda purificação do produto, já que por RMN constatou-se a presença de resquícios do ácido carboxílico e de amina. De toda forma, supõe-se que a amina de partida não tenha sido satisfatoriamente removida, já que o produto final se apresentou oleoso e é descrito na literatura como um sólido (HE *et al.*, 2014).

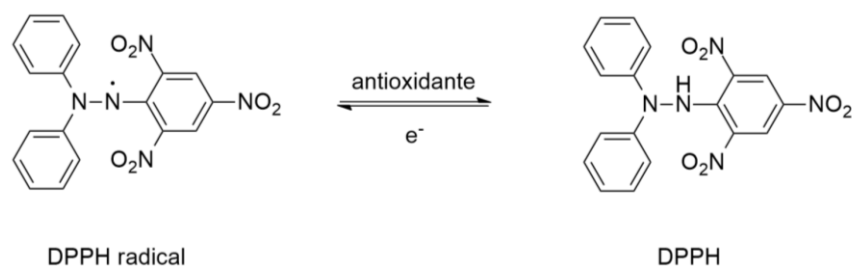
3.3 Ensaios de atividade antioxidante

De forma a avaliar os potenciais antioxidantes dos compostos finais sintetizados neste trabalho, foram utilizados dois ensaios *in vitro*, o ensaio de captura de radical livre DDPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*, do inglês, 2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e o ensaio de captura de radical livre ABTS^{•+} (*2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt*, do inglês, sal diamônio de ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico)), cujas metodologias se encontram descritas na seção 4.3 deste trabalho. Nos dois ensaios o CBD e o olivetol (OLV) foram incluídos para fins comparativos. Os resultados completos dos ensaios se encontram no **Apêndice B** deste trabalho. Todas as substâncias, incluindo os controles positivos, foram testadas na concentração de 0,3 mmol/L.

3.3.1 Ensaio de captura de radical livre DDPH

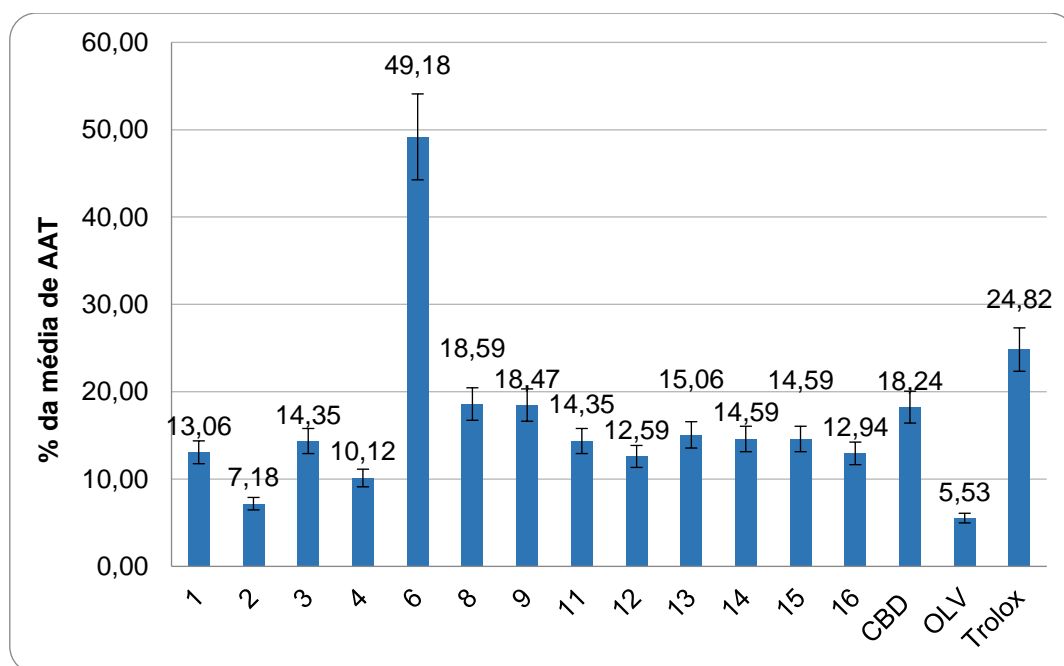
O ensaio de captura de radical livre DDPH se baseia na capacidade de neutralização do radical na espécie DPPH radical, formado durante o processo de dissolução do reagente (**Figura 52**). A leitura por espectrofotômetro se faz possível devido a perda da intensidade da cor violeta da espécie radicalar ao ser neutralizada pela presença de um composto com ação antioxidante (RUFINO *et al.*, 2007).

Figura 52 – Esquema de neutralização do radical DPPH.



Os resultados das porcentagens das médias das atividades antioxidantes totais (AAT) para as amostras testadas podem ser vistos na **Figura 53**. O Trolox (ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico), um análogo hidrossolúvel da vitamina E com propriedades antioxidantes (WU *et al.*, 1990; FORREST *et al.*, 1994) foi usado como controle positivo neste ensaio.

Figura 53 – Gráfico de correlação das médias das porcentagens de AAT e amostras testadas no ensaio DDPH.



Neste ensaio nota-se que a atividade de **6**, derivado metilpiperidino do CBD, foi bem superior às demais, inclusive ao Trolox, com $49,18 \pm 2,76\%$ de AAT, contra $24,82 \pm 2,15\%$ do controle positivo. As substâncias análogas ao CBD **8** e **9** demonstraram atividades equiparáveis à do CBD, em torno de 18% de AAT, enquanto os derivados alquilados (**1** a **3**) e o reduzido **4** demonstraram

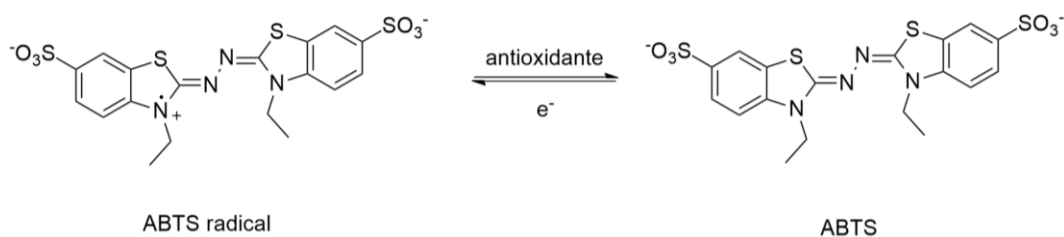
atividades ligeiramente inferiores ao CBD, no geral. As amidas do OLV (**11** a **16**) apresentaram atividade superior ao próprio OLV, que por sua vez demonstrou a menor atividade dentre as amostras testadas, com $5,53 \pm 0,20\%$ de AAT.

Tendo esses resultados em vista, estima-se que a presença de um grupamento metilpiperidina contribui significativamente para a atividade antioxidante neste modelo. A presença de grupamentos amida conjugados ao anel aromático também aumentaram a atividade das substâncias testadas. No entanto, nenhuma das substâncias testadas, inclusive o controle positivo, demonstrou atividade antioxidante superior a 50%.

3.3.3 Ensaio de captura de radical livre ABTS^{•+}

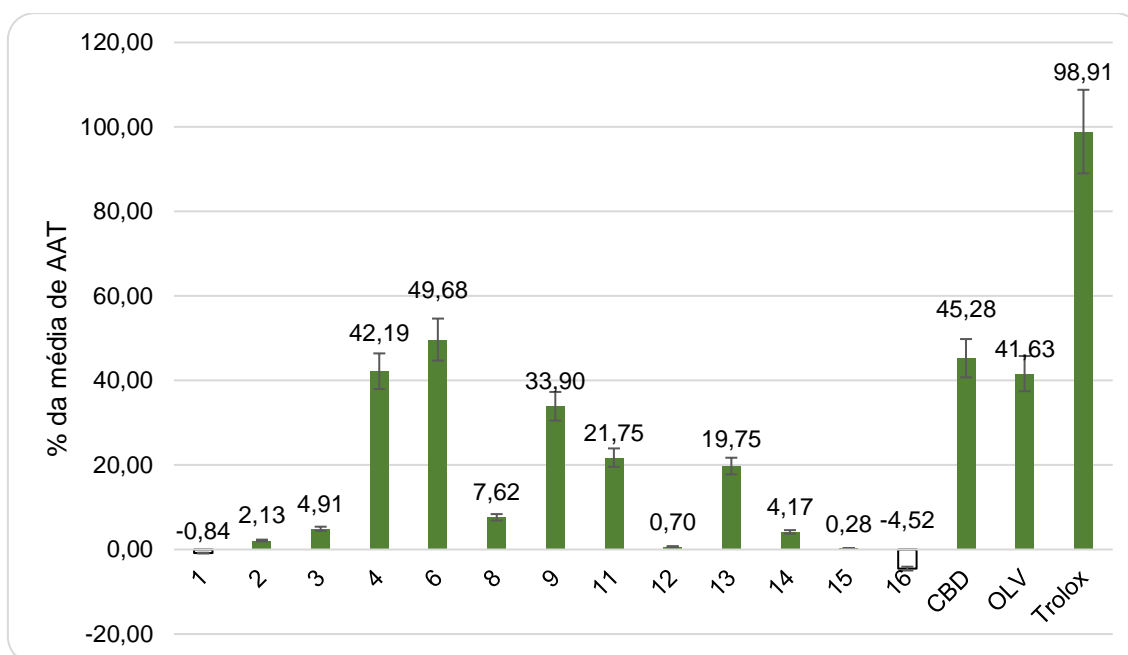
O ensaio de captura do radical livre ABTS^{•+} se baseia na capacidade de neutralização do radical ABTS^{•+} pelas substâncias testadas (**Figura 54**), formado pela reação do ABTS neutro com persulfato de potássio *in situ*. A leitura por espectrofotômetro se faz possível devido a descoloração do meio azul, característica da espécie catiônica radicalar (RE *et al*, 1999).

Figura 54 – Esquema de neutralização do radical ABTS^{•+}.



Os resultados das porcentagens das médias das AAT para as amostras testadas podem ser vistos na **Figura 55**. O Trolox foi usado como controle positivo neste ensaio.

Figura 55 – Gráfico de correlação das porcentagens das médias de AAT e amostras testadas no ensaio ABTS+.



Dentre as amostras testadas, o derivado reduzido **4** e o derivado metilpiperidino **6** do CBD demonstraram porcentagem de AAT próxima ao CBD $42,19 \pm 1,39\%$ e $49,68 \pm 1,40\%$, respectivamente, tendo o derivado amino superado o próprio CBD, que apresentou $45,28 \pm 1,29\%$ de AAT no ensaio. Os derivados alquilados do CBD (**1** a **3**) demonstraram baixa atividade no ensaio, indicando possível contribuição negativa das hidroxilas alquiladas para a atividade avaliada. Dentre os análogos do CBD, o análogo isoforonila **9** apresentou atividade superior ao análogo carveolila **8**. Já em relação aos análogos do OLV, as amidas derivadas do ácido verátrico (**14** a **16**) apresentaram atividade, em média, menor que as amidas derivadas do ácido 3,5-diidroxibenzoico (**11** a **13**), corroborando para a hipótese da influência positiva de hidroxilas livres para a atividade antioxidante. Nenhuma das amostras, no entanto, superou o controle positivo.

Como os ensaios *in vitro* operam por diferentes mecanismos moleculares, a adoção de múltiplas metodologias de avaliação da mesma atividade para as substâncias testadas se faz interessante para cobrir o máximo de atividade possível. Caso uma substância não performe de maneira satisfatória em um ensaio, ela pode apresentar atividade considerável em outro

ensaio com outra metodologia, evitando assim uma substância seja descartada como um potencial antioxidante.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Estudos computacionais

4.1.1 Computadores e softwares

As análises computacionais foram realizadas em computador pessoal e em computadores do Laboratório de Modelagem Molecular do Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia (FAFAR) da UFMG, todos com sistemas operacionais Microsoft Windows 10. Os seguintes programas foram utilizados para realização deste trabalho: ChemDraw Ultra 12.0.2 (COUSINS, 2011), para construção das estruturas em 2D; BIOVIA Discovery Studio 2019 (DASSAULT SYSTÈMES, 2019), para construção e visualização das estruturas em 3D; KNIME 4.2.3 (BERTHOLD *et al.*, 2009), para cálculo de similaridade bidimensional; OMEGA 2.5.1.4 (HAWKINS *et al.*, 2010; OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE, 2013a), para obtenção das conformações tridimensionais do conjunto de dados em seus mínimos de energia; QUACPAC 1.6.3.1 (OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE, 2013b), para a definição dos estados de ionização das moléculas; vROCS 3.2.1.4 (OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE, 2015), para cálculo de similaridade tridimensional; EON 2.2.0.5 (OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE, 2013c), para cálculo de similaridade eletrostática; e VIDA 4.3.0.4 (OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE, 2014), para visualização e análise dos modelos de similaridade tridimensionais.

As predições das propriedades *drug-like* (propriedades físico-químicas, lipofilia, solubilidade em água, parâmetros farmacocinéticos, violação de regras de *druglikeness* e biodisponibilidade) dos compostos propostos foram realizadas utilizando a plataforma *online* SwissADME (DAINA, MICHIELIN e ZOETE, 2017).

4.1.2 Conjunto de dados

Para a preparação do conjunto de dados, foram propostos diversos derivados e análogos estruturais do CBD e análogos do olivetol para síntese de acordo com a disponibilidade de reagentes e suas viabilidades sintéticas (**Tabela 10**).

As estruturas 2D foram desenhadas utilizando o ChemDraw Ultra 12.0.2. Os análogos do CBD tiveram as configurações de seus centros quirais oriundos da ligação núcleo terpenoide/resorcinol fixadas em *R*, como no composto natural, e os novos centros quirais formados nas reações de hidroformilação e hidroaminometilação foram estabelecidos como *S*, para padronização de configuração. As moléculas em 2D foram convertidas em 3D com auxílio do BIOVIA Discovery Studio 2019 e salvas em formato “.sdf” e “.mol2”.

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais.

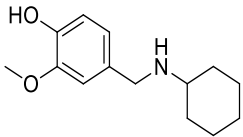
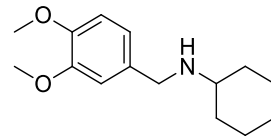
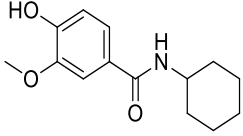
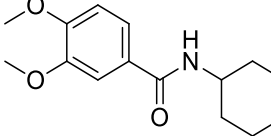
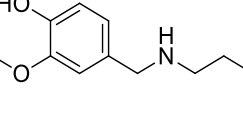
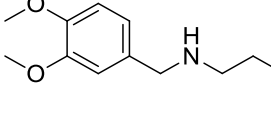
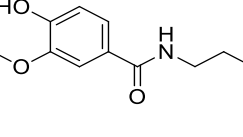
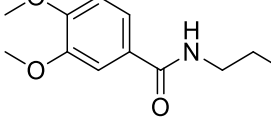
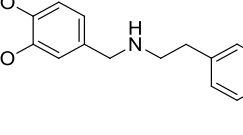
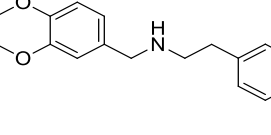
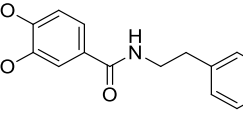
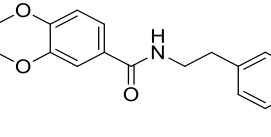
Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
VANAR1		VERAR1	
VANAD1		VERAD1	
VANAR2		VERAR2	
VANAD2		VERAD2	
VANAR3		VERAR3	
VANAD3		VERAD3	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
ABZAR1		DBADBU	
ABZAD1		DBAENH	
ABZAR2		DBAEOH	
ABZAD2		DBAETB	
ABZAR3		DBAMCN	
ABZAD3		DBAECN	
DBADET		DBAACE	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

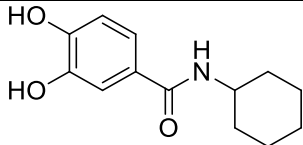
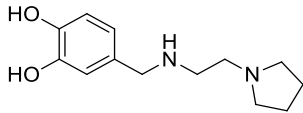
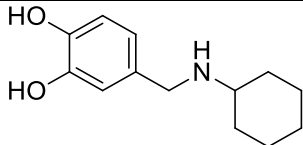
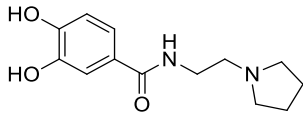
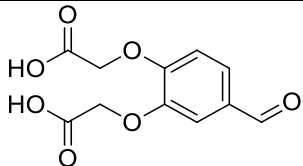
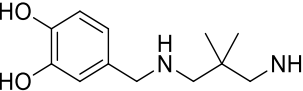
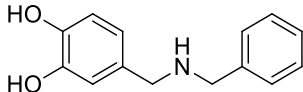
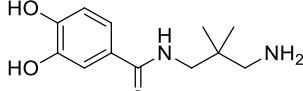
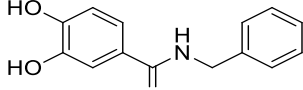
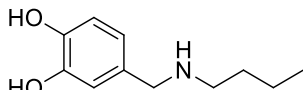
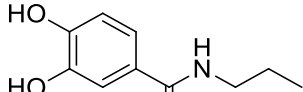
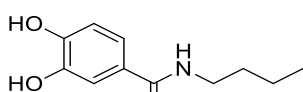
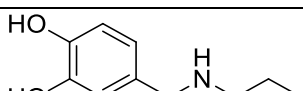
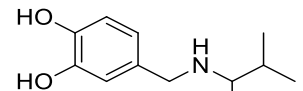
Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
DBAAD1		DBAAR4	
DBAAR1		DBAAD4	
DBAACX		DBAAR5	
DBAAR2		DBAAD5	
DBAAD2		DBAAR6	
DBAAR3		DBAAD6	
DBAAD3		DBAAR7	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

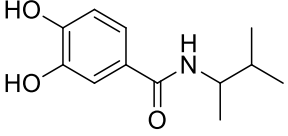
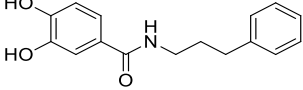
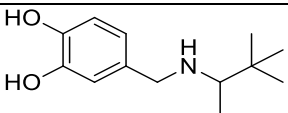
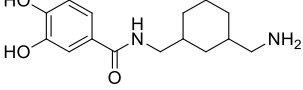
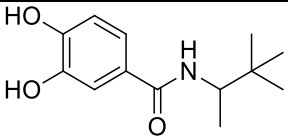
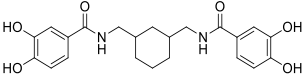
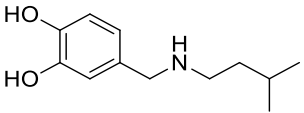
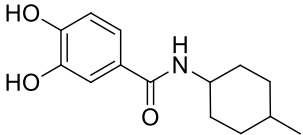
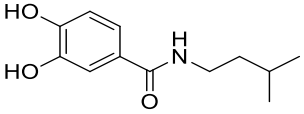
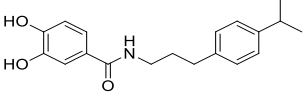
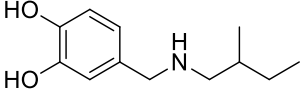
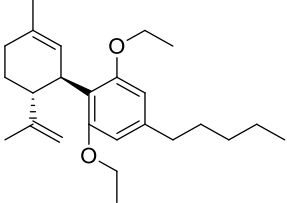
Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
DBAAD7		RBO1	
DBAAR8		RBO2	
DBAAD8		RBO3	
DBAAR9		RBO4	
DBAAD9		RBO5	
DBAAR10		CBDDDET	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

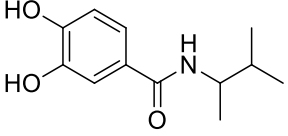
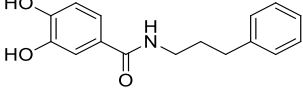
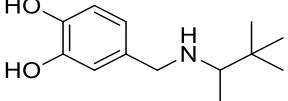
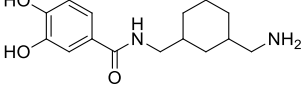
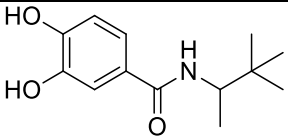
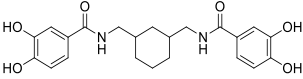
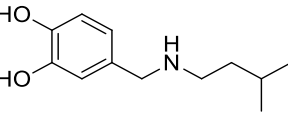
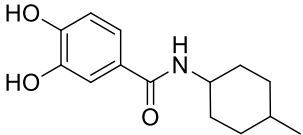
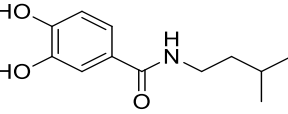
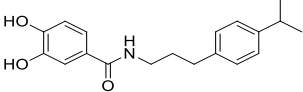
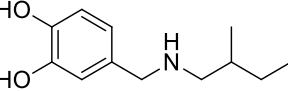
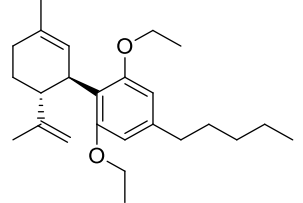
Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
DBAAD7		RBO1	
DBAAR8		RBO2	
DBAAD8		RBO3	
DBAAR9		RBO4	
DBAAD9		RBO5	
DBAAR10		CBDDDET	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
CBDDBU		CBDECN	
CBDENH		CBDACE	
CBDEOH		CBDACX	
CBDETB		RAC1	
CBDMCN		RAC2	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (continuação).

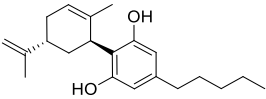
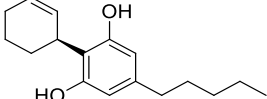
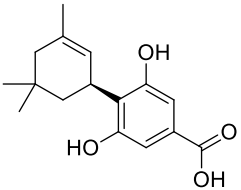
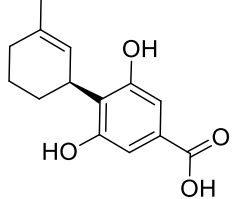
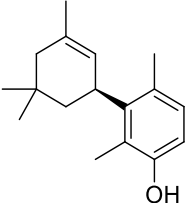
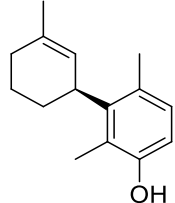
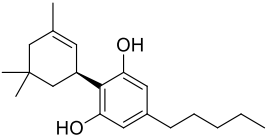
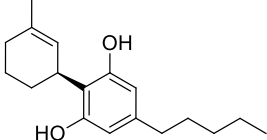
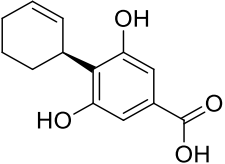
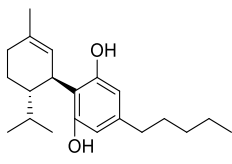
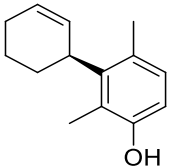
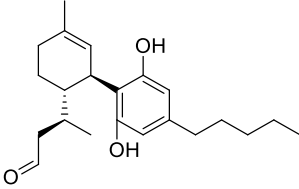
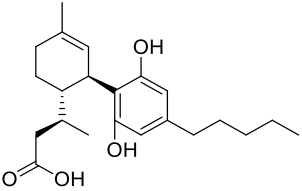
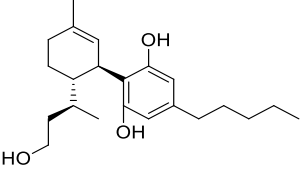
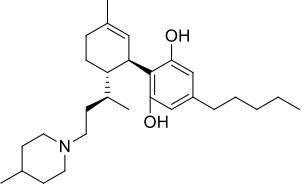
Código alfabético	Estrutura	Código alfabético	Estrutura
RAC3		RAC9	
RAC4		RAC10	
RAC5		RAC11	
RAC6		RAC12	
RAC7		CBDR1	
RAC8		CBDHF1	

Tabela 10 – Substâncias propostas analisadas nos ensaios computacionais (conclusão).

Código alfabético	Estrutura
CBDHF2	
CBDHF3	
CBDMPP	

4.1.3 Cálculo de similaridades 2D e 3D

Para o cálculo de similaridade bidimensional, os arquivos em “.sdf” contendo as estruturas do CBD e das moléculas propostas para síntese foram comparadas utilizando o programa KNIME 4.2.3 tendo como parâmetro análise de *fingerprints* moleculares Pubchem. A similaridade bidimensional é baseada na comparação de *fingerprints* moleculares entre duas moléculas, ou seja, na contagem de grupos funcionais ou fragmentos componentes da estrutura bidimensional, por exemplo, anéis aromáticos, uma sequência de três carbonos ligados por ligações saturadas, heteroátomos, entre outros vários. Essa grandeza é expressa por meio do coeficiente de Tanimoto (CT), dado por

$$CT(A, B) = \frac{c}{a+b-c},$$

no qual *a* e *b* são os números de componentes dos compostos em comparação A, analito, e B, protótipo, respectivamente, e *c* é o número de componentes

semelhantes entre os dois compostos. Tendo isso em vista, o coeficiente varia entre 0, no caso de A e B não compartilharem nenhuma característica em comum, e 1, no caso de A e B serem iguais. Portanto, quanto mais próximo de 1, mais similar B de A (WILLETT, 2006; MAGGIORA *et al.*, 2013).

Para o cálculo de similaridade tridimensional, as moléculas em formato “.sdf” tiveram ajuste do estado de ionização mais abundante em pH = 7,4 utilizando o programa QUACPAC 1.6.3.1. Para continuidade dos estudos, as substâncias para análise descritas em suas representações tridimensionais necessitam de um processo de análise conformacional, ou seja, diferentes conformações estáveis são geradas para cada molécula e as energias de cada conformação são calculadas empregando o programa OMEGA 2.5.1.4. A conformação de menor energia, termodinamicamente mais favorável, portanto, mais provável de ser a encontrada na natureza, foi selecionada para construção do modelo. Para as outras moléculas, foram usadas as 30 conformações de menor energia. Por utilizar a sobreposição de moléculas, o cálculo de similaridade tridimensional necessita de abordagens matemáticas bem mais complexas, sendo mais oneroso em tempo computacional que as análises unidimensionais (massa molar, logP, pKa, etc) ou bidimensionais (SHIN *et al.*, 2015).

O programa vROCS 3.2.1.4, empregado para condução desses experimentos, utiliza funções gaussianas para sobreposição das moléculas em análise e cálculo dos volumes sobrepostos, podendo ser expressa essa relação também por meio de um coeficiente de Tanimoto, dado por

$$CT(A, B) = \frac{v_{A,B}}{v_A + v_B - v_{A,B}},$$

no qual v_A corresponde ao volume do analito, v_B ao volume do protótipo e $v_{A,B}$ ao volume compatível após sobreposição. Quanto maior o coeficiente, maior a similaridade tridimensional entre as moléculas (SHIN *et al.*, 2015).

Para este trabalho, foram calculados três diferentes coeficientes de Tanimoto: Tanimoto *shape*, relativo ao volume molecular; Tanimoto *color*, relativo aos grupos funcionais; e Tanimoto *combo*, que corresponde à soma dos

outros dois coeficientes. Assim, é possível ranquear as moléculas de acordo com seus *scores* finais e distinguir as contribuições de cada parâmetro analisado para a similaridade tridimensional.

Para o cálculo de similaridade eletrostática, as moléculas em formato “.mol2” foram comparadas com o CBD e ranqueadas empregando o programa EON 2.2.0.5 e o banco de dados previamente alinhado com o CBD. A expressão dos resultados deste estudo se dá pelo Eon Tanimoto (ET) combo, obtido pela soma do Tanimoto *shape*, já abordado anteriormente, com o *score* Eon Tanimoto Poisson-Boltzmann (ET PB), que expressa a similaridade eletrostática de fato entre as porções moleculares sobrepostas. Este indicador é calculado pela equação de Poisson-Boltzmann, dada por

$$\nabla \cdot \varepsilon(r) \nabla \Phi(r) = -4\pi \left\{ \rho(r) + \lambda(r) \sum_i q_i n_i \exp \left[\frac{-q_i \Phi(r)}{k_b T} \right] \right\},$$

que leva em consideração o potencial eletrostático e distribuição de carga dos grupos presentes nas moléculas (SOARES e FERREIRA, 2004). Foi utilizado o programa VIDA 4.3.0.4 para análise dos resultados obtidos.

4.2 Síntese

As sínteses, em sua maioria, foram realizadas no Laboratório de Química Farmacêutica do Departamento de Produtos Farmacêuticos da FAFAR-UFMG. O CBD utilizado neste trabalho foi gentilmente cedido pelo Professor Dr. Fabrício de Araújo Moreira do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG. Os outros reagentes e solvente, salvo especificados, utilizados foram obtidos comercialmente e utilizados sem purificação prévia.

As reações de hidroformilação e hidroaminometilação foram realizadas pelos colaboradores Dr. Jesus Alberto Avendaño Villarreal, orientado pelo Professor Dr. Eduardo Nicolau dos Santos, ambos do Laboratório de Catálise Organometálica do Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas (DQ-ICEx) da UFMG, no Laboratório de Reações Especiais (DQ-ICEx) da UFMG. A caracterização por cromatografia a gás (CG) foi realizada em cromatógrafo CG-

FID Shimadzu GC-2010 com auto injetor AOC-20i com coluna de fase apolar Restek RTX®-5MS 60 m 0,25 μm , também em colaboração com os doutores supracitados no Laboratório de Catálise Organometálica.

As análises dos produtos obtidos por cromatografia de camada delgada, ponto de fusão e espectrometria no infravermelho também foram realizadas no Laboratório de Química Farmacêutica (LQF) do Departamento de Produtos Farmacêuticos da FAFAR-UFMG. Para as cromatografias em camada delgada (CCD) utilizou-se sílica gel 60 G Merck em camadas de 0,25 mm de espessura sobre placas de vidro. Para as purificações por meio de cromatografia em coluna de sílica tradicional (CCS) utilizou-se sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh Merck) e, para cromatografia em coluna de sílica flash (CCSF), utilizou-se sílica gel 60 (0,015-0,040 mm Merck). As temperaturas das faixas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF 301. Os espectros no infravermelho foram obtidos em aparelho Spectrum One, Perkin-Elmer com sistema ATR, e as respectivas absorções máximas descritas em número de onda como $\bar{\nu}_{max} / \text{cm}^{-1}$. A determinação da rotatividade óptica específica do CBD foi realizada em polarímetro Bellingham Stanley ADP220, também no LQF da FAFAR-UFMG.

Os espectros de RMN foram obtidos em espectrômetros Bruker AVANCE DPX 200 MHz, AVANCE III Onebay e Nanobay 400 MHz e AVANCE NEO 600 MHz no Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução (LAREMAR) do DQ-ICEx da UFMG. Foram utilizados solventes deuterados com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os respectivos deslocamentos químicos foram descritos como δ / ppm e os valores de J descritos em Hz. As multiplicidades dos sinais de ^1H foram descritas como s (simpleto), d (duplete), t (triplete), td (triplete duplo), q (quarteto), qt (quinteto), sx (sexteto) e m (multiplete).

As numerações nas representações estruturais a seguir têm apenas finalidade de caracterização, não necessariamente condizentes com as numerações IUPAC. Os espectros de RMN e I.V. completos das substâncias caracterizadas se encontram no **Apêndice A** deste trabalho.

4.2.1 Preparo de soluções e secagem de solventes

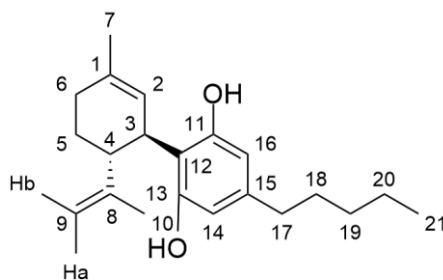
4.2.1.1 Preparo de solução saturada de NaHCO₃

A um béquer de vidro adicionou-se 1,0 L de água destilada, mantido sob agitação magnética a 60 °C. Em seguida, adicionaram-se, aos poucos, aproximadamente 160,0 g de NaHCO₃. O sistema foi mantido sob agitação até a solubilização completa do soluto. Posteriormente, o aquecimento foi desligado, a solução foi resfriada à temperatura ambiente e armazenada em um frasco de plástico para usos posteriores.

4.2.1.2 Secagem de diclorometano

A um balão de fundo redondo acoplado a um condensador adicionaram-se 50 mL de diclorometano e 2,5 g (5% m/v) de CaH₂. O solvente foi mantido sob refluxo e agitação magnética por duas horas. Posteriormente, o solvente foi resfriado à temperatura ambiente, foi filtrado e armazenado para uso posterior.

4.2.2 Caracterização do CBD



CBD

F.M.: C₂₅H₃₈O₂

M.M.: 370,4 g/mol

F.F.: 66,4-67,5 °C; lit.: 66,0-67,0 (MALFAIT *et al.*, 2000)

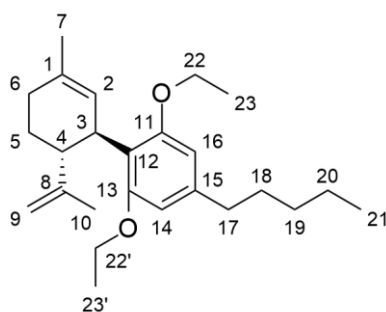
$[\alpha]_D^{24,9} = -124^{\circ}$ (1,00, MeOH); lit.: -127° (1,32, 95% EtOH) (AFAQ *et al.*, 2021)

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3519 (m, O-H, est.); 3407 (m, O-H, est.); 3075 (m, C-H sp², est.); 2964-2829 (f, C-H sp³, est.); 1623 (m, C=C, olef., est.); 1581 (F, C=C, arom., est.); 1442 (F, C-H₂, def. ang.); 1374 (m, C-H₃, def. ang.); ~1200 (F, C_{arom}-O, est.).

RMN ^1H (600 MHz, acetona- d_6), δ /ppm: 6,16 (2 H, s, H-14 e H-16); 5,30 (1 H, s, H-2); 4,50-4,49 (1 H, m, Hb-9); 4,44-4,43 (1 H, m, Ha-9); 4,02-3,99 (1H, m, H-3); 2,92 (1 H, td $J_{4,3} = 10,5$ Hz, $J_{4,5} = 4,2$ Hz e 4,5 Hz, H-4); 2,36 (2 H, t, $J_{17,18} = 7,6$ Hz, 2x H-17); 2,23-2,18 (1 H, m, 1x H-6); 2,02-1,99 (1 H, m, 1x H-6'); 1,76-1,71 (2 H, m, 2x H-5); 1,68 (3 H, s, 3x H-7); 1,66 (3 H, s, 3x H-10); 1,52 (2 H, qt, $J_{18,17 \text{ e } 19} = 7,4$ Hz, 2x H-18); 1,35-1,25 (4 H, m, 2x H-19 e 2x H-20); 0,87 (3 H, t, $J_{21,20} = 7,1$ Hz, 2x H-21).

RMN ^{13}C (150 MHz, acetona- d_6), δ /ppm: 157,3 (C-11 e C-13), 149,8 (C-8); 142,3 (C-15); 134,4 (C-1); 126,9 (C-2); 115,3 (C-12); 110,6 (C-9); 108,3 (C-14 e C-16); 46,0 (C-4); 36,9 (C-3); 36,2 (C-17); 32,3 (C-6); 31,7 (C-19); 31,3 (C-18); 30,3 (C-5); 23,7 (C-7); 23,2 (C-20); 19,5 (C-10); 14,4 (C-21).

4.2.3 Síntese do (1*R*,2*R*)-2',6'-dietoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (**1**)



1

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 100,0 mg (0,3 mmol) de CBD, 237,3 mg (1,6 mmol) de K_2CO_3 e 3,0 mL de DMF. O balão foi fechado com uma rolha de borracha e a mistura de reação foi mantida sob agitação magnética por cinco minutos. Posteriormente, adicionaram-se 183,5 mg (3,7 mmol) de iodoetano. O balão foi envolvido com papel de alumínio para proteção contra a luz e a reação foi mantida sob agitação magnética, temperatura ambiente por aproximadamente 24 horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano/éter etílico 8:2; revelador: vapor de iodo). Após evidência do consumo do material de partida, adicionaram-se 200 mL de água destilada ao meio reacional e extraiu-se com 3x20 mL de éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com 25 mL de solução de NaCl 35,6% p/v, secada com

sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se 112,3 mg (95,3% de rendimento) de **1** na forma de um óleo amarelo.

F.M.: C₂₅H₃₈O₂

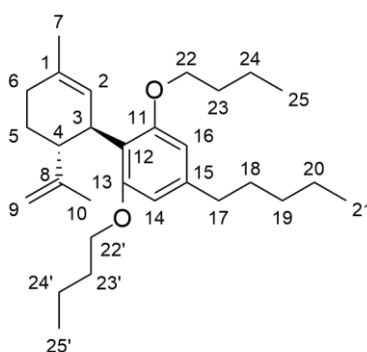
M.M.: 370,4 g/mol $\bar{\nu}_{max} \delta J$

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3070 (f, C-H sp², est.); 2976-2829 (m, C-H sp³, est.); 1606 (m, C=C, olef., est.); 1579 (m, C=C, arom., est.); 1431 (m, C-H₂, def. ang.); 1388-1342 (m, C-H₃, def. ang.); 1232 (m, C_{arom}-O, est.); ~1100 (F, C-O, est.).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 6,31 (2 H, s, H-14 e H-16); 5,25 (1 H, s, H-2); 4,46-4,42 (2 H, m, H-9); 4,03-3,87 (5 H, m, H-3, 2x H-22 e 2x H-22'); 2,94 (1 H, m, H-4); 2,52 (2 H, t, $J_{17,18} = 7,4$ Hz, 2x H-17); 2,29-1,53 (12 H, m, 2x H-5, 2x H-6, 3x H-7, 3x H-10, 2x H-18); 1,46-1,32 (10 H, m, 2x H-19, 2x H-20, 3x H-23, 3x H-23'); 0,91 (3 H, t, $J_{21,20} = 6,5$ Hz, H-21).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 149,7 (C-8); 141,9 (C-15); 131,0 (C-1); 126,5 (C-2); 119,1 (C-12); 105,6 (C-14 e C-16); 64,1 (C-22 e C-22'); 45,4 (C-4); 36,6 (C-17); 36,2 (C-3); 31,9-29,8 (C-5, C-6, C-18 e C-19); 23,6 (C-7); 22,8 (C-20); 19,4 (C-10); 15,2 (C-23 e C-23'); 14,3 (C-21).

4.2.4 Síntese do (1*R*,2*R*)-2',6'-dibutoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (**2**)



2

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 102,0 mg (0,3 mmol) de CBD, 240,7 mg (1,6 mmol) de K₂CO₃ e 5,0 mL de DMF. O balão foi fechado com rolha de borracha e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por

cinco minutos. Posteriormente, adicionaram-se 221,9 mg (1,2 mmol) de 1-iodobutano. O balão foi envolvido com papel de alumínio para proteção contra a luz e a reação foi mantida sob agitação magnética, temperatura ambiente por aproximadamente 96 horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano/éter etílico 8:2; revelador: vapor de iodo). Após evidência do consumo do material de partida, adicionaram-se 200 mL de água destilada ao meio reacional e extraiu-se com 3x20 mL de éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com 25 mL de solução de NaCl 35,6% p/v, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se 93,3 mg (67,7% de rendimento) de **2** na forma de um óleo alaranjado.

F.M.: C₂₉H₄₆O₂

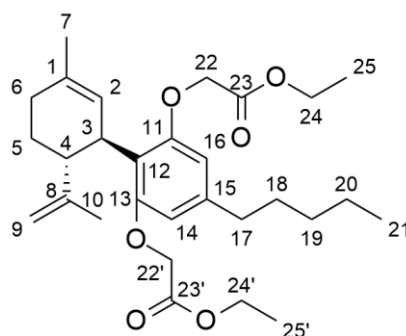
M.M.: 424,4 g/mol

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3071 (f, C-H sp², est.); 2957-2870 (m, C-H sp³, est.); 1643 (m, C=C, olef., est.); 1579 (m, C=C, arom., est.); 1430 (m, C-H₂, def. ang.); 1376 (m, C-H₃, def. ang.); 1232 (m, C_{arom}-O, est.); ~1100 (F, C-O, est.).

RMN ¹H (200 MHz, acetona-d₆), δ /ppm: 6,69 (2 H, s, H-14 e H-16); 5,46 (1 H, s, H-2); 4,40 (2 H, m, 2x H-9); 4,05-3,99 (1 H, m, H-3); 3,94-3,91 (4 H, m, 2x H-22 e 2x H-22'); 3,10-2,97 (1 H, m, H-4); 2,51 (2 H, t, $J_{17,18} = 7,5$ Hz, 2x H-17); 2,21-2,12 (1 H, m, 1x H-6); 1,93 (1 H, m, 1x H-6); 1,76-1,30 (22 H, m, 2x H-5, 3x H-7, 3x H-10, 2x H-18, 2x H-19, 2x H-20, 2x H-23, 2x H-23', 2x H-24, 2x H-24'); 0,99-0,85 (9 H, m, 3x H-21, 3x H-25, 3x H-25').

RMN ¹³C (50 MHz, acetona-d₆), δ /ppm: 149,9 (C-8); 142,5 (C-15); 130,9 (C-1); 127,7 (C-2); 110,2 (C-9); 105,8 (C-14 e C-16); 68,4 (C-22 e C-22'); 45,6 (C-4); 36,9 (C-3); 36,9 (C-17); 32,4-29,8 (C-5, C-6, C-18, C-19, C-23 e C-23'); 23,6 (C-7); 23,1 (C-20); 20,0 (C-24 e C-24'); 19,6 (C-10); 14,3 (C-21 ou C-25 e C-25'); 14,2 (C-21 ou C-25 e C-25').

4.2.5 Síntese do dietil 2,2'-(((1'*R*,2'*R*)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diil)bis(oxi))diacetato (**3**)



3

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 50,0 mg (0,2 mmol) de CBD, 130,0 mg (1,0 mmol) de K_2CO_3 e 5,0 mL de DMF. O balão foi fechado com rolha de borracha e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por cinco minutos. Posteriormente, adicionaram-se 34,0 mg (0,6 mmol) de iodoacetato de etila. O balão foi envolvido com papel de alumínio para proteção contra a luz e a reação foi mantida sob agitação magnética, temperatura ambiente por aproximadamente 5 horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: éter de petróleo/éter etílico 9:1; revelador: vapor de iodo). Após evidência do consumo do material de partida, adicionaram-se 100 mL de água destilada ao meio reacional e extraiu-se com 3x20 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 25 mL de salina, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se 55,9 mg (72,3% de rendimento) de **3** na forma de um óleo alaranjado.

F.M.: $C_{29}H_{42}O_6$

M.M.: 486,6 g/mol

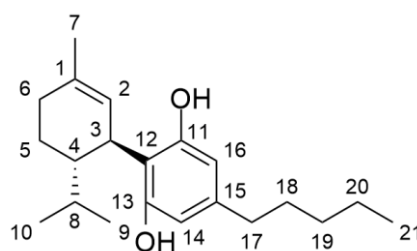
I.V., $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$: 3071 (f, C-H sp^2 , est.); 2957-2856 (m, C-H sp^3 , est.); 1762 (m, C=O éster, est.); 1736 (m, C=O éster, est.); 1668 (m, C=C, olef., est.); 1580 (m, C=C, arom., est.); 1432 (m, C-H₂, def. ang.); 1376 (m, C-H₃, def. ang.); 1192 (F, C_{arom}-O, est.); ~1100 (F, C-O, est.).

RMN 1H (MHz, $CDCl_3$), δ/ppm : 6,25 (2 H, s, H-14 e H-16); 5,57 (1 H, s, H-2); 4,64 (1 H, m, 1x H-9); 4,56-4,53 (1 H, m, 1x H-9'); 4,51-4,43 (4 H, m, 2x H-

22, 2x H-22'); 4,29-4,22 (4 H, m, 2x H-24, 2x H-24'); 4,11-4,08 (1 H, m, H-3); 3,04 (1 H, td, $J_{4,5} = J_{4,5'} = 4,3$ Hz, $J_{4,3} = 10,7$ Hz, H-4); 2,49-2,37 (2 H, m, 2x H-17); 2,27-2,17 (1 H, m, 1x H-6); 2,10-1,94 (1 H, m, 1x H-6'); 1,82-1,76 (2 H, m, 2x H-5); 1,67-1,64 (6 H, m, 3x H-7, 3x H-10); 1,59-1,48 (2 H, m, 2x H-18); 1,34-1,22 (10 H, m, 2x H-19, 2x H-20, 3x H-25, 3x H-25'); 0,89-0,86 (3 H, m, 3x H-21).

RMN ^{13}C (MHz, CDCl_3), δ /ppm: 169,3 (C-23 e C-23'); 149,5 (C-8); 142,2 (C-15); 131,9 (C-1); 124,4 (C-2); 113,9 (C-12); 111,0 (C-9); 66,8 (C-22 ou C-22'); 66,6 (C-22 ou C-22'); 61,3 (C-24 e C-24'); 46,4 (C-4); 37,3 (C-3); 35,7 (C-17); 31,7-28,6 (C-5, C-6, C-18 e C-19); 23,9 (C-7); 22,7 (C-20); 20,6 (C-10); 14,4 (C-21 ou C-25 e C-25'); 14,2 (C-21 ou C-25 e C-25').

4.2.6 Síntese do (1'S,2'S)-2'-isopropil-5'-metil-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (**4**)



4

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 50 mg (0,2 mmol) de CBD, 10,4 mg de paládio adsorvido em carvão ativado e 10,0 mL de acetato de etila. O balão foi fechado com rolha de borracha acoplado com uma agulha e, em seguida, o ar atmosférico do meio reacional foi eliminado com fluxo de nitrogênio por meio de um balão de borracha acoplado ao sistema. Posteriormente, a atmosfera no interior do balão foi saturada com fluxo de hidrogênio por meio de outro balão de borracha. O balão foi envolvido com papel de alumínio para proteção contra a luz, sob agitação magnética e atmosfera de H_2 *overnight*. A mistura de reação foi filtrada com dois papéis de filtro e o filtrado foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se 47,0 mg (93,7% de rendimento) de **4** na forma de um óleo laranja.

F.M.: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$

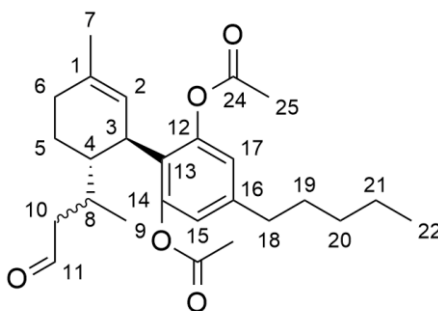
M.M.: 316,5 g/mol

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3400 (m, O-H, est.), ~3000 (f, C-H sp², est.); 2958-2857 (F, C-H sp³, est.); 1627 (m, C=C, olef., est.); 1582 (m, C=C, arom., est.); 1440 (F, C-H₂, def. ang.); 1366 (m, C-H₃, def. ang.); 1219 (m, C_{arom}-O, est.).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 6,18 (1H, s, H-14 ou H-16); 6,14 (1 H, s, ArOH); 6,12 (1H, s, H-14 ou H-16); 5,07 (1 H, s, ArOH); 4,96-4,94 (1 H, m, H-2); 3,00 (1 H, td, $J_{3,4} = 11,3$ Hz, $J_{3,2} = 4,0$ Hz, H-3); 2,42 (2 H, t, $J_{17,18} = 11,7$ Hz, 2x H-17); 2,18 (3 H, s, 3x H-7); 2,06-1,99 (1 H, m, H-4); 1,80-1,45 (5 H, m, 2x H-5, 2x H-6, 1x H-8); 1,38-1,26 (4 H, m, 2x H-18, 2x H-19); 0,90-0,87 (5 H, m, H-20 e H-21); 0,84 (3 H, d, J_9 ou $10,8 = 7,0$ Hz, 3x H-9 ou 3x H-10); 0,70 (3 H, d, J_9 ou $10,8 = 7,0$ Hz, 3x H-9 ou 3x H-10)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 155,6 (C-11 e C-13); 154,2 (C-15); 141,8 (C-1); 115,2 (C-12); 108,9 (C-2); 108,0 (C-14 e C-16); 44,5 (C-4); 40,2 (C-17); 38,1 (C-3); 35,4 (C-6); 35,3 (C-19); 31,6 (C-18); 30,6 (C-5); 28,6 (C-8); 22,5 (C-20); 22,5 (C-7); 21,6 (C-9 e C-10); 14,0 (C-21).

4.2.7 Síntese do diacetato de (1'S,2'S)-5'-metil-2'-((S)-4-oxobutan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (**5a**)



5a

A um reator de aço foram adicionados 150,0 mg (0,5 mmol) de CBD, 146,9 mg (0,7 mmol) de anidrido acético, 0,6 mg (0,005 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 3,9 mg (0,006 mmol) de TBPP, 0,4 mg (0,0006 mmol) de ([Rh(cod)(μ -OMe)]₂) e 10,0 mL de tolueno. O sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de CO/H₂ (1:1), pressão de 40 bar e a 80 °C por 48 horas. A reação foi monitorada por CG (fluxo: 1,6 mL/min; temperatura de injeção: 320 °C;

programa: 120 °C - 1 min até 320 °C em 20 °C/min). Após término da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em CCS (eluente: hexano), obtendo-se 198,2 mg de uma mistura dos diastereoisômeros de **5a** na forma de um óleo viscoso amarelo claro.

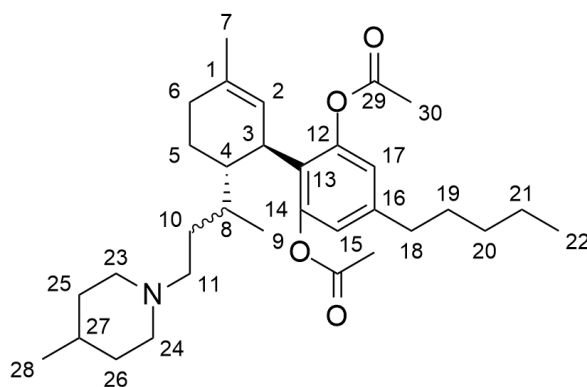
F.M.: C₂₆H₃₆O₅

M.M.: 428,6 g/mol

RMN ¹H (MHz, CDCl₃), δ/ppm: 9,62-9,62 (1 H, m, diast., H-11); 9,47-9,47 (1 H, m, diast., H-11); 6,74-6,73 (2 H, m, H-15 e H-17); 5,14 (1 H, s, H-2); 3,49-3,36 (1 H, m, H-3); 2,58-2,54 (3 H, m, 1x H-10, 2x H-18); 2,41-1,91 (15 H, m, H-4, 2x H-6, 1x H-10', 2x H-20, 2x H-21, 3x H-25, 3x H-25'); 1,87-1,76 (2 H, m, 2x H-5); 1,65-1,61 (6 H, m, 3x H-7, H-8, 2x H-19)

RMN ¹³C (MHz, CDCl₃), δ/ppm: 203,8 (C-11); 169,3 (C-24 e C-24'); 150,1 (C-12 e C-14); 142,9 (C-16); 133,4 (C-1); 125,8 (C-13); 124,7 (C-15 e C-17); 121,5 (C-2); 49,6 (C-10); 42,5 (C-4); 37,2 (C-3); 35,4 (C-18); 31,7-30,5 (C-5, C-6, C-19 e C-20); 28,9 (C-8); 23,5 (C-7); 22,6 (C-21); 21,1 (C-25 e C-25'); 14,2 (C-22).

4.2.8 Síntese do diacetato de (1'S,2'S)-5'-metil-2'-((S)-4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (**6a**)



6a

A um reator de aço foram adicionados 150,0 mg (0,5 mmol) de CBD, 146,9 mg (0,7 mmol) de anidrido acético, 0,6 mg (0,005 mmol) de 4-dimetilaminopiridina, 3,9 mg (0,006 mmol) de TBPP, 0,4 mg (0,0006 mmol) de [Rh(cod)(μ-OMe)]₂, 143,0 mg (1,4 mmol) de 4-metilpiperidina e 10,0 mL de

tolueno. O sistema foi fechado e mantido sob atmosfera de CO/H₂ (1:3), pressão de 60 bar e a 100 °C por 48 horas. A reação foi monitorada por CG (fluxo: 1,6 mL/min; temperatura de injeção: 320 °C; programa: 120 °C - 1 min até 320 °C em 20 °C/min). Após término da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em CCS (eluentes: diclorometano/NH₄OH 99,5:0,5; diclorometano/acetona/metanol/NH₄OH 97,5:1:1:0,5; as proporções de acetona e metanol foram aumentadas juntas de 1 em 1 até diclorometano/acetona/metanol/NH₄OH 89,5:5:5:0,5), obtendo-se 33,3 mg de uma mistura de diastereoisômeros de **6a** na forma de um óleo roxo.

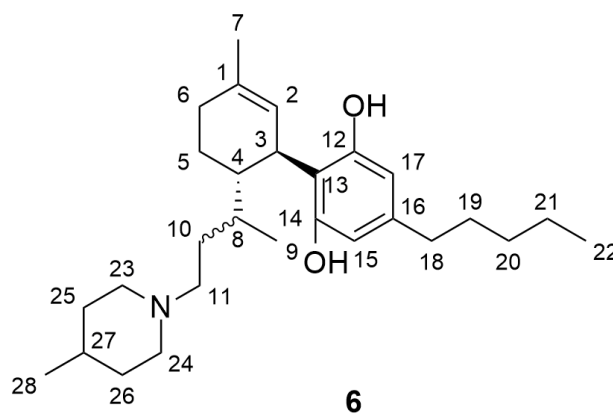
F.M.: C₃₂H₄₉NO₄

M.M.: 511,7 g/mol

RMN ¹H (600 MHz, acetona-d₆), δ/ppm: 6,62-6,2 (2 H, m, H-15 e H-17); 5,31 (1 H, s, diast., H-2); 3,94-3,88 (1 H, m, H-3); 2,98-2,87 (2 H, m, H-23 ou H-24); 2,48-2,27 (8 H, m, 2x H-11, 2x H-18, H-23 ou H-24); 2,13-1,55 (19 H, m, H-4, 2x H-5, 2x H-6, 3x H-7, 2x H-19, 1x H-25, 1x H-26, 1x H-27, 3x H-30, 3x H-30'); 1,49-1,14 (8 H, m, 2x H-10, 2x H-20, 2x H-21, 1x H-25, 1x H-26); 0,96-0,77 (9 H, m, 3x H-9, 3x H-22, 3x H-28).

RMN ¹³C (150 MHz, acetona-d₆), δ/ppm: 169,8 (C-29 e C-29'); 157,7 (C-12 e C-14); 151,6 (C-16); 142,5 (C-1); 127,3 (C-2); 127,1 (C-13); 115,3 (C-15 e C-17); 57,2 (C-11); 54,0 (C-23 e C-24); 41,1 (C-4); 36,5 (C-8); 36,1 (C-18); 32,2 (C-3); 32,5-29,4 (C-6, C-10, C-19, C-25, C-26 e C-27); 23,9 (C-5); 23,8 (C-7); 23,3 (C-21); 21,2 (C-28); 18,8 (C-30 e C-30'); 15,2 (C-9); 14,4 (C-22).

4.2.9 Síntese do (1'S,2'S)-5'-metil-2'-(4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (**6**)



A um balão de fundo redondo contendo 33,4 mg da mistura de isômeros aminos solubilizados em 3 mL de uma mistura clorofórmio/metanol 9:1, adicionou-se 0,7 mL de solução de NaOH 0,3 mol/L. O balão foi fechado com rolha de borracha e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente *overnight*. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1, 3 gotas de NH₄OH; reveladores: vapor de iodo). Após aproximadamente 20 horas de reação, o meio reacional foi acidificado com solução de HCl 1 mol/L e extraiu-se com 2x20,0 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório, obtendo-se 24,0 mg de uma mistura dos diastereoisômeros de **6** na forma de um semissólido amarelo.

F.M.: C₂₈H₄₅NO₂

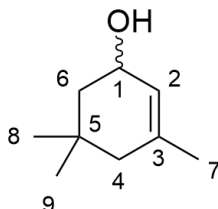
M.M.: 427,7 g/mol

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 6,69-6,59 (2 H, m, H-15 e H-17); 5,52-5,50 (2 H, m, diast., H-2); 2,47-1,85 (8 H, m, 2x H-11, 2x H-18, 2x H-23, 2x H-24); 1,83-1,41 (19 H, m, H-4, 2x H-5, 2x H-6, 3x H-7, 2x H-19, 1x H-25, 1x H-26, 1x H-27); 1,43-1,24 (8 H, m, 2x H-10, 2x H-20, 2x H-21, 1x H-25, 1x H-26); 0,97-0,83 (9 H, m, 3x H-9, 3x H-22, 3x H-28).

RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 156,1 (C-12 e C-14); 143,3 (C-16); 143,0 (C-16); 139,6 (C-1); 124,9 (C-2 e C-13); 115,2 e 115,2 (C-15 e C-17); 56,3 (C-11); 54,1 (C-23 ou C-24); 52,6 (C-23 ou C-24); 42,8 (C-4); 35,8-35,5 (C-8 e

C-18); 32,1-29,5 (C-3, C-6, C-10, C-19, C-25, C-26, C-27); 23,8-22,7 (C-5, C-7, C-21); 21,2 (C-28); 15,1 (C-9); 14,3 (C-22).

4.2.10 Síntese do 3,5,5-trimetilciclohex-2-enol (**7**)



7

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 100,0 mg (0,7 mmol) de isoforona e 10,0 mL de THF seco comercial. O sistema foi fechado com tubo de cloreto de cálcio e mantido sob agitação magnética e banho de gelo por 10 minutos. Ainda sob banho de gelo, adicionaram-se, cuidadosamente, 99,2 mg (2,9 mmol) de LiAlH_4 . O sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por duas horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 1:1; revelador: vapor de iodo). Após evidência do consumo do material de partida, sob banho de gelo, adicionaram-se, lentamente, 20,0 mL de água destilada. Filtrou-se o precipitado formado e o filtrado foi parcialmente evaporado em evaporador rotatório. Extraíu-se o resíduo obtido com 4x20,0 mL de acetato de etila, a fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 42,0 mg (41,0% de rendimento) de **7** na forma de um óleo incolor.

Quantidades adicionais do produto foram sintetizadas pela mesma metodologia.

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$

M.M.: 140,2 g/mol

I.V., $\bar{\nu}_{\text{max}}$ / cm^{-1} : 3330 (m, O-H, est.); 2951-2826 (m, C-H sp^3 , est.); 1673 (f, C=C, olef., est.); 1455-1437 (m, C-H₂, def. ang.); 1363 (m, C-H₃, def. ang.); 1018 (F, C-O, est.).

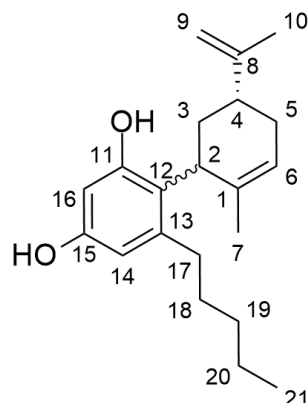
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 5,42 (1 H, m, H-2); 4,25-4,23 (1 H, m, H-1); 1,85 (1 H, d, $J_{4,4'} = 17,4$ Hz, H-4); 1,76 (1 H, dd, $J_{6,1} = 6,3$ Hz, $J_{6,6'} = 12,3$ Hz, H-6); 1,68 (3 H, s, H-7); 1,61 (1 H, d, $J_{4',4} = 17,3$ Hz, H-4'); 1,23 (1 H, dd, $J_{6',1} = 3,4$ Hz, $J_{6',6} = 12,3$ Hz, H-6'); 0,99 (3 H, s, H-8 ou H-9); 0,88 (3 H, s, H-8 ou H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 136,1 (C-3); 123,8 (C-2); 66,9 (C-1); 45,3 (C-4 ou C-6); 44,2 (C-4 ou C-6); 31,3 (C-7); 31,2 (C-5); 26,3 (C-8 ou C-9); 23,6 (C-8 ou C-9).

4.2.11 Procedimento geral para condensação do olivetol com álcoois alílicos

A um balão bitubulado de fundo redondo, com a boca lateral fechada com rolha de borracha e a superior acoplada a um condensador de refluxo fechado também com rolha de borracha, sob agitação magnética contendo uma suspensão de 2,0 g de alumina (grau de atividade I) em 20,0 mL de diclorometano seco, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 0,3 mL de BF_3 -eterato. O sistema foi mantido sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 15 minutos e, então, aquecido à refluxo (40 °C) por um minuto. Em seguida, adicionaram-se, solubilizados em 5,0 mL de diclorometano seco, 1 equivalente do álcool alílico e 0,8 equivalente de olivetol com uma seringa e interrompeu-se a reação em 10 segundos com 10,0 mL de solução aquosa a 10% de bicarbonato de sódio, também com uma seringa. Posteriormente, adicionaram-se mais 50,0 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10% ao meio reacional, transferiu-se a mistura para um funil de separação e extraiu-se com 50,0 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com 30,0 mL de solução de NaCl 35,6%, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi, posteriormente, purificado por CS.

4.2.12 Síntese do (3'*R*)-6'-metil-6-pentil-3'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (**8**)

**8**

A obtenção de **8** se deu pelo procedimento geral para condensação do olivetol com álcoois alílicos descrito no item 4.2.11. Utilizaram-se 110,0 mg (0,7 mmol) de carveol e 150,0 mg (0,8 mmol) de olivetol. A reação foi purificada por CCSF (eluentes: éter de petróleo; éter de petróleo/acetato de etila 97,2:2,5; éter de petróleo/acetato de etila 95:5), obtendo-se 78,2 mg de uma mistura diastereoisomérica de **8** na forma de um óleo alaranjado.

F.M.: C₂₁H₃₀O₂

M.M.: 314,4 g/mol

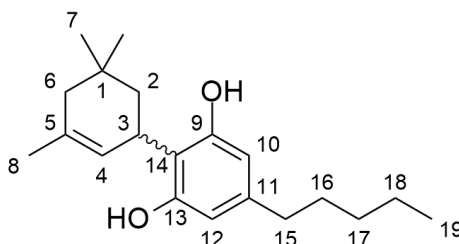
I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3424 (O-H); 3082 (C-H sp², est.); 2956-2856 (C-H sp³, est.); 1628 (C=C, olef.); 1579 (C=C, arom.); 1439 (C-H₂, def. ang.); 1376 (C-H₃, def. ang.); 1222 (C_{arom}-O).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 7,03 (1 H, s, ArOH); 6,28-6,24 (1 H, m, diast., H-14); 6,16-6,15 (1 H, m, diast., H-16); 5,92-5,88 (1 H, m, H-6); 4,99-4,96 (1 H, m, ArOH); 4,71-4,69 (2 H, m, 2x H-9); 3,97 (1 H, m, diast., H-2); 3,78 (1 H, s, diast., H-2); 2,45-2,41 (2 H, m, 2x H-17); 2,35-1,89 (5 H, m, 2x H-3, H-4, 2x H-5); 1,77-1,70 (6 H, m, 3x H-7, 3x H-10); 1,61-1,52 (2 H, m, 2x H-18); 1,35-1,26 (4 H, m, 2x H-19, 2x H-20); 0,90-0,87 (3 H, t, $J_{21,20} = 6,8$ Hz, 3x H-21).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 156,9 (C-11); 156,0 (C-11); 154,0 (C-15); 153,7 (C-15); 148,9 (C-8); 148,8 (C-8); 143,0 (C-13); 142,9 (C-13); 136,9 (C-

1); 136,2 (C-1); 127,2 (C-6); 126,8 (C-6); 113,3 (C-12); 112,2 (C-12); 109,4 (C-14); 109,2 (C-14); 109,0 (C-9); 108,9 (C-9); 107,5 (C-16); 104,3 (C-16); 41,4 (C-4); 36,9 (C-2); 36,8 (C-2); 35,4 (C-17); 31,6-26,7 (C-3, C-5, C-18 e C-19); 22,5 (C-7); 22,5 (C-20); 20,9 (C-10); 13,9 (C-21).

4.2.13 Síntese do 3',3',5'-trimetil-6-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (**9**)



9

A obtenção de **9** se deu pelo procedimento geral para condensação do olivetol com álcoois alílicos descrito no item 4.2.11. Utilizaram-se 100,0 mg (0,7 mmol) de **8** e 160,0 mg (0,9 mmol) de olivetol. A reação foi purificada por CCS (eluentes: hexano; hexano/acetato de etila 97,2:2,5; hexano/acetato de etila 95:5; hexano/acetato de etila 97,5:2,5) obtendo-se 38,7 mg (17,9% de rendimento) de **9** na forma de um óleo alaranjado.

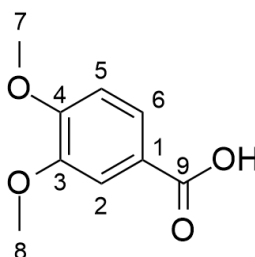
F.M.: C₂₀H₃₀O₂

M.M.: 302,4 g/mol

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 6,20-6,11 (3 H, m, H-10, H-12 e ArOH); 5,03 (1 H, s, ArOH); 5,57 (1 H, s, H-4); 3,96 (1 H, m, H-3); 2,43 (2 H, t, J_{15,16} = 7,7 Hz, H-15); 2,02 (1 H, d, J_{6,6'} = 17,6 Hz, H-6); 1,77 (3 H, s, H-8); 1,70 (1 H, d, J_{6',6} = 17,6 Hz, H-6'); 1,61-1,51 (3 H, m, H-2 e H-16); 1,42-1,39 (1 H, m, H-2); 1,31-1,26 (4 H, m, H-17 e H-18); 0,98 (6 H, s, H-7); 0,88 (3 H, t, J_{19,18} = 6,8 Hz, H-19).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 143,1 (C-9 e C-13); 139,9 (C-11); 122,3 (C-4); 114,5 (C-5); 108,2 (C-12 ou C-14); 106,2 (C-12 ou C-14); 44,0 (C-2); 40,8 (C-6); 35,7 (C-15); 31,7 (C-17); 31,7 (C-1); 30,9 (C-16); 30,4 (C-7); 24,9 (C-3); 24,4 (C-8); 22,7 (C-18); 14,2 (C-19).

4.2.14 Síntese do ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**10**)



10

A um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 120,0 mg (0,7 mmol) de AgNO_3 e 1,0 mL de água destilada. Após a solubilização do sal, adicionaram-se 56,3 mg (0,3 mmol) de veratraldeído e 3,0 mL de etanol. O sistema foi mantido sob agitação por cinco minutos e, posteriormente, adicionaram-se 1,35 mL de solução de NaOH 1 mol/L. O sistema foi mantido sob agitação magnética a 70 °C por 24 horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 1:1, 3 gotas de CH_3COOH ; revelador: 2,4-dinitrofenilhidrazina). Após evidência do consumo do material de partida, filtrou-se o meio reacional, lavando-se com 50,0 mL de água destilada quente. Ao filtrado, adicionaram-se 25,0 mL de solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com 15,0 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi acidificada com 20,0 mL de solução de HCl 1 mol/L e extraiu-se com 2 x 20,0 mL de acetato de etila. A nova fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 36,0 mg (58,0% de rendimento) de **10** na forma de um sólido amarelo pálido.

F.M.: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$

M.M.: 182,2 g/mol

F.F.: 177,9-180,7 °C; lit.: 179,0-182,0 °C (SIGMA ALDRICH, 2021)

I.V. ($\bar{\nu}_{\text{max}}$ / cm^{-1}): 3004 (f, C-H sp^2 , est.); 2964-2837 (f, C-H sp^3 , est.); ~3000-1864 (f, larga, O-H ác. carbox., est.); 1670 (F, C=O, est.); 1587 (m, C=C arom., est.); 1351 (m, C-H₃, def. ang.); 1232 (F, C_{arom}-O, est.); 1022 (F, C-O, est.).

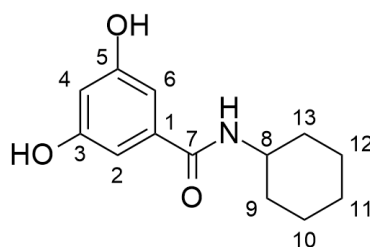
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ /ppm: 12,67 (1 H, s, COOH); 7,56 (1 H, d, $J_{6,5} = 8,2$ Hz, H-6); 7,44 (1 H, s, H-2); 7,03 (1 H, d, $J_{5,6} = 8,2$ Hz, H-5); 3,82 (3 H, s, H-7 ou H-8); 3,79 (3 H, s, H-7 ou H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6), δ /ppm: 167,1 (C-9); 152,6 (C-4); 148,3 (C-3); 123,2 (C-6); 122,9 (C-1); 111,9 (C-2); 110,9 (C-5); 55,6 (C-7 ou C-8); 55,4 (C-8 ou C-9).

4.2.15 Procedimento geral para obtenção de amidas a partir de ácidos carboxílicos com hidroxibenzotriazol

A um balão de fundo redondo adicionaram-se 1,0 equivalente do ácido carboxílico, 0,5 equivalente de hidroxibenzotriazol e 3,0 mL DMF. O balão foi fechado com rolha de borracha e, após solubilização dos reagentes no meio, adicionaram-se 1,0 equivalente da amina e 1,0 equivalente de trietilamina. Em sequência, adicionaram-se 1,2 equivalentes de EDAC. A reação foi monitorada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 8:2; revelador: vapor de iodo). Após evidência do consumo do material de partida, adicionaram-se 20,0 mL de água destilada ao meio reacional e extraiu-se com 25,0 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 20,0 mL de solução de HCl 1 mol/L, 20,0 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 20,0 mL de solução de NaCl 35,6%. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se como resíduo a amida desejada.

4.2.16 Síntese da *N*-ciclohexil-3,5-diidroxibenzamida (**11**)



11

A obtenção de **11** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de ácido 3,5-

diidroxibenzoico, obtendo-se 66,9 mg (62,9% de rendimento) de **11** na forma de um sólido branco.

F.M.: C₁₃H₁₇NO₃

M.M.: 235,3 g/mol

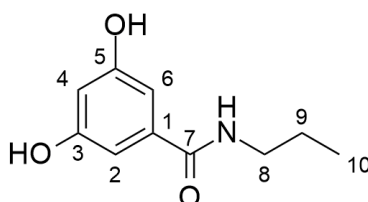
F.F.: 255,1-257,3 °C; lit.: 203,0-205,0 °C (ARSLAN *et al.*, 2015)

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3376 (m, O-H, est.); 3277 (m, N-H, est.); 3068 (f, C-H sp², est.); 2932-2857 (f, C-H sp³, est.); 1556 (F, C=O, est.; F, C=C, arom., est.; F, N-H, def. ang.); 1447 (m, C-H₂, def. ang.); 1149 (F, C_{arom}-O, est.).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 9,39 (2 H, s, 2 x OH); 7,95 (1 H, d, $J_{NH,H-8} = 7,7$ Hz, CONH); 6,65 (2 H, s, H-2 e H-6); 6,32 (1 H, s, H-4); 3,68 (1 H, s, H-8); 1,75-1,71 (4 H, m, 2x H-9 e 2x H-13); 1,59-1,57 (1 H, m, 1x H-11); 1,27 (4 H, m, 2x H-10 e 2x H-12); 1,10 (1 H, m, 1x H-11)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 166,2 (C-7); 158,6 (C-3 e C-5); 137,6 (C-1); 105,9 (C-2 e C-6); 105,3 (C-4); 48,7 (C-8); 32,8 (C-9 e C-13); 25,7 (C-10 ou C-12); 25,4 (C-10 ou C-12).

4.2.17 Síntese da 3,5-diidroxi-*N*-propilbenzamida (**12**)



12

A obtenção de **12** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. O resíduo da evaporação do solvente foi lavado com solução saturada de NaHCO₃ gelada, e extraída com 2x15,0 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente removido em evaporador rotatório. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de ácido 3,5-diidroxibenzoico, obtendo-se 37,7 mg (28,1 % de rendimento) de **12** na forma de um óleo alaranjado.

F.M.: C₁₀H₁₃NO₃

M.M.: 295,2 g/mol

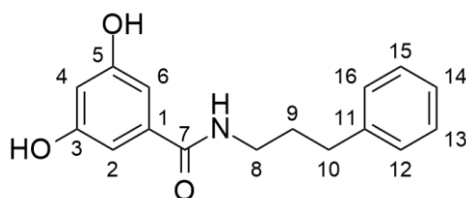
F.F.: óleo; lit.: 133-134 °C (HE *et al.*, 2014)

I.V., $\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹: 3222 (m, O-H, est.; m, N-H, est.; f, C-H sp², est.); 2963 - 2875 (f, C-H sp³, est.); 1641 (m, C=O amida, est.); 1585-1544 (F, C=C arom., est.); 1505 (m, N-H, def. ang.); 1445 (m, C-H₂, def. ang.); 1339 (F, C-H₃, def. ang.); 1151 (F, C_{arom}-O, est.).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 9,41 (2 H, s, 2x ArOH); 8,20 (1 H, tripleto, CONH); 6,65 (2 H, m, H-2 e H-6); 6,33 (1 H, m, H-4); 3,14 (2 H, q, $J_{8,9}$ ou $CONH$ = 6,5 Hz, $J_{8,9}$ ou $CONH$ = 6,3 Hz, H-8); 1,48 (2 H, sx, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,3$ Hz, H-9); 0,86 (3 H, t, $J_{10,9} = 7,3$ Hz, H-10)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 166,4 (C-7); 158,2 (C-3 e C-5); 137,1 (C-1); 105,4 (C-2 e C-6); 104,9 (C-4); 40,9 (C-8); 22,4 (C-9); 11,4 (C-10).

4.2.18 Síntese da 3,5-diidroxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (**13**)



13

A obtenção de **13** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de ácido 3,5-diidroxi-benzoico, obtendo-se 108,3 mg (87,9% de rendimento) de **13** na forma de um sólido bege.

F.M.: C₁₆H₁₇NO₃

M.M.: 271,3 g/mol

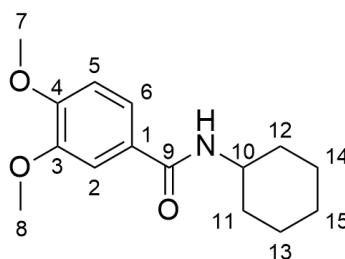
F.F.: 130,4-133,0 °C

I.V. ($\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹): 3409 (f, O-H, est.); 3322 (f, N-H, est.); 3083-3018 (C-H sp², est.); 2948-2873 (f, C-H sp³, est.); 1631 (m, C=O amida, est.); 1583 (F, C=C arom., est.); 1553 (F, N-H, def. ang.); ~1450 (m, C-H₂, def. ang.); 1338 (m, C-H₃, def. ang.); 1163 (F, C_{arom}-O, est.).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 9,43 (2 H, s, 2x ArOH); 8,26 (1 H, tripletoide, CONH); 7,29-7,15 (5 H, m, H-12, H-13, H-14, H-15 e H-16); 6,67 (2 H, m, H-2 e H-6); 6,35 (1 H, m, H-4); 3,21 (2 H, m, H-8); 2,60 (2 H, q, $J_{10,9} = 7,5$ Hz, H-10); 1,79 (2 H, qt, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,5$ Hz, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ /ppm: 166,5 (C-7); 158,2 (C-3 e C-5); 141,8 (C-1); 137,0 (C-11); 128,3 (C-12 e C-16); 128,3 (C-13 e C-15); 125,7 (C-15); 105,4 (C-2 e C-6); 104,9 (C-4); 38,8 (C-8); 32,6 (C-10); 30,9 (C-9).

4.2.19 Síntese da *N*-ciclohexil-3,4-dimetoxibenzamida (**14**)



14

A obtenção de **14** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de **10**, obtendo-se 95,9 mg (94,9% de rendimento) de **14** na forma de um sólido branco.

F.M.: C₁₅H₂₁NO₃

M.M.: 263,3 g/mol

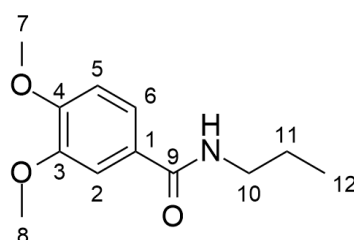
F.F.: lit.: 173,3-175,1 °C; lit.: 169,0 °C (RIGBY e LAURENT, 1998)

I.V. ($\bar{\nu}_{max}$ /cm⁻¹): 3290 (m, N-H, est.); 3085 (f, C-H sp², est.); 2935-2852 (f, C-H sp³, est.); 1624 (F, C=O amida, est.); 1582 (m, C=C arom., est.); 1513 (F, N-H, def. ang.); 1448 (m, C-H₂, def. ang.); 1330 (m, C-H₃, def. ang.); 1227 (F, C_{arom}-O, est.); 1022 (m, C-O, est.).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,42 (1 H, s, CONH); 7,27 (1 H, m, H-6); 6,83 (1 H, d, $J_{5,6} = 8,2$ Hz, H-5); 6,08 (1 H, m, H-2); 3,96 (1 H, m, H-10); 3,91 (3 H, s, H-7 ou H-8); 3,90 (3 H, s, H-7 ou H-8); 2,03-2,01 (2 H, m, H-11 ou H-12); 1,76-1,73 (2 H, m, H-12 ou H-11); 1,67-1,64 (1 H, m, H-15); 1,46-1,37 (2 H, m, H-13 ou H-14); 1,28-1,17 (3 H, m, H-14 ou H-13 e H-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 166,1 (C-9); 151,4 (C-1); 148,8 (C-2); 127,7 (C-4); 119,0 (C-5); 110,6 (C-3); 110,1 (C-6); 55,9 (C-7 ou C-8); 48,6 (C-10); 33,2 (C-11 e C-15); 25,5 (C-13); 24,9 (C-12 e C-14).

4.2.20 Síntese da 3,5-diidroxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (**15**)



15

A obtenção de **15** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de **10**, obtendo-se 58,7 mg (68,5% de rendimento) de **15** na forma de um sólido branco.

F.M.: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

M.M.: 223,3 g/mol

F.F.: 103,9-105,2 °C; lit.: 140,0-142,0 °C (NARASIMHAN *et al.*, 2009)

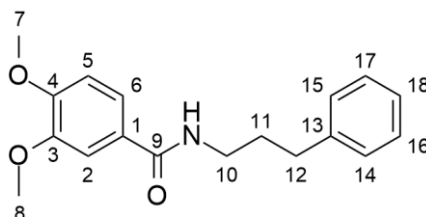
I.V. ($\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3294 (m, N-H, est.); 3085 (f, C-H sp^2 , est.); 3000-2840 (f, C-H sp^3 , est.); 1629 (F, C=O amida, est.); 1582 (m, C=C arom., est.); 1506 (F, N-H, def. ang.); ~1450 (m, C-H₂, def. ang.); 1309 (m, C-H₃, def. ang.); 1229 (F, C_{arom}-O, est.); 1019 (m, C-O, est.).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,74 (1 H, s, CONH); 7,30 (1 H, m, H-6); 6,84 (1 H, m, H-5); 6,43 (1 H, s, H-2); 3,90 (6 H, s, H-7 e H-8); 3,40 (2 H, t,

$J_{10,11} = 6,2$ Hz, 2x H-10); 1,64 (2 H, m, 2x H-11); 0,97 (3 H, t, $J_{12,11} = 7,4$ Hz, 2x H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 167,3 (C-9); 151,7 (C-4); 149,0 (C-3); 127,6 (C-1); 119,4 (C-6); 110,7 (C-5); 110,4 (C-2); 56,1 (C-7 e C-8); 41,9 (C-10); 23,1 (C-11); 11,6 (C-12).

4.2.21 Síntese da 3,4-dimetoxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (**16**)



16

A obtenção de **16** se deu pelo procedimento geral de obtenção de amidas descrito no item 4.2.15. Utilizaram-se 70,0 mg (0,4 mmol) de **10**, obtendo-se 100,5 mg (98,5% de rendimento) de **16** na forma de um sólido bege.

F.M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

M.M.: 299,4 g/mol

F.F.: 106,8-109,0 °C

I.V. ($\bar{\nu}_{\text{max}}$ / cm^{-1}): 3320 (m, N-H, est.); 3084-3008 (f, C-H sp^2 , est.); 2969-2840 (f, C-H sp^3 , est.); 1630 (F, C=O amida, est.); 1599-15883 (m, C=C arom., est.); 1508 (F, N-H, def. ang.); ~1450 (m, C-H₂, def. ang.); 1315 (m, C-H₃, def. ang.); 1231 (F, C_{arom}-O, est.); 1019 (m, C-O, est.).

RMN ^1H (MHz, CDCl_3), δ/ppm : 7,39 (1 H, s, CONH); 7,28-7,15 (6 H, m, H-6, H-14, H-15, H-16, H-17 e H-18); 6,80 (1 H, m, H-5); 6,28 (1 H, m, H-2); 3,89 (6 H, s, H-7 e H-8); 3,48 (2 H, m, 2x H-10); 2,70 (2 H, m, 2x H-12); 1,95 (2 H, m, 2x H-11).

RMN ^{13}C (MHz, CDCl_3), δ/ppm : 167,3 (C-9); 151,8 (C-4); 149,1 (C-3); 141,6 (C-13); 128,7 (C-14 e C-15); 128,5 (C-16 e C-17); 127,4 (C-1); 126,2 (C-

18); 119,4 (C-6); 110,7 (C-2); 110,4 (C-5); 56,1 (C-7 e C-8); 40,0 (C-10); 33,6 (C-12); 31,3 (C-11).

4.3 Ensaios de atividade antioxidante

Os ensaios para avaliação da atividade antioxidante dos compostos sintetizados foram realizados pelas colaboradoras mestranda Adna Rafaella Barbosa de Souza, doutoranda Elaine Carvalho Minighin e Professora Dra. Renata Adriana Labanca, no Laboratório de Nutrição Experimental do Departamento de Alimentos da FAFAR-UFMG.

Para as leituras de absorvância dos seguintes ensaios foi utilizado o espectrofotômetro UV-VIS Micronal AJX-1900.

4.3.1 Ensaio de captura de radical livre DPPH

O procedimento foi realizado baseado nos métodos descritos por Bhullar *et al.* (2013) e Rufino *et al.* (2017), com modificações e em triplicata. Foi preparada uma solução reagente de DPPH 0,2 mmol/L em DMSO e armazenada em frasco âmbar. Em seguida, as amostras para teste foram diluídas em DMSO a concentração de 2 mmol/L e preparadas para leitura misturando 300 µL de cada solução amostral com 1,8 mL de reagente DPPH. As leituras de absorvância foram realizadas após 30 minutos de incubação, em ambiente escuro e a temperatura ambiente, tendo como branco DMSO e a solução do reagente de DPPH como controle a 517 nm em espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em porcentagem de atividade antioxidante e foram obtidos pela equação

$$\%AAT = \frac{(A_{con} - A_{am})}{A_{con}} \times 100,$$

na qual A_{con} corresponde à absorvância da solução controle de DPPH e A_{am} à absorvância das amostras.

4.3.2 Ensaio de captura de radical livre ABTS⁺

O teste de captura do radical livre ABTS⁺ foi realizado de acordo com os métodos descritos por Re *et al.* (1999), com modificações e em triplicata. A solução reagente de ABTS⁺ foi preparada com 1,0 mL da solução estoque de

ABTS 7 mmol/L, 1,0 mL da solução de persulfato de potássio 24,5 mmol/L e 8,0 mL de água destilada. A solução do reagente ficou protegida da luz e a temperatura ambiente por 16 horas. Após o período de incubação, uma alíquota da solução do radical foi diluída em DMSO até que a leitura da absorbância fosse $0,7 \pm 0,03$, a 734 nm em espectrofotômetro. As amostras foram preparadas misturando 20,0 μ L de cada solução amostral a 2 mmol/L com 2,0 mL da solução de reagente ABTS⁺. As leituras foram feitas após 6 minutos a 734 nm em espectrofotômetro, utilizando como branco DMSO e como controle a solução do radical livre ABTS⁺. Os resultados da atividade antioxidante foram obtidos por meio da inibição da absorbância do radical frente às amostras, e os valores foram calculados de acordo com a equação

$$\%AAT = \frac{(A_{con} - A_{am})}{A_{con}} \times 100 ,$$

descrita a seguir, sendo A_{con} a absorbância da solução controle de DPPH e A_{am} a absorbância das amostras.

5 CONCLUSÃO

Para a obtenção de substâncias com perfis farmacocinéticos mais favoráveis, mais hidrossolúveis, com melhor absorção e maior potência tendo como protótipo o CBD, bem como investigar grupos farmacofóricos e a influência de determinadas porções das moléculas para as atividades, neste trabalho foram propostas diversas substâncias derivadas e análogas do CBD e do olivetol, sendo sintetizados quatro intermediários (**5a**, **6a**, **7** e **10**) e 12 produtos finais, sendo sete do total (**1**, **2**, **3**, **5a**, **6a**, **6** e **9**) inéditas.

Os estudos computacionais de similaridade 2D, 3D e eletrostática se mostraram coesos e apontaram com maiores *scores* os análogos da série de sufixo RAC obtidos por reações de condensação com o olivetol – RAC3, RAC6 (**9**), RAC9 e RAC12.

De modo geral, as etapas de síntese foram efetivas com rendimentos satisfatórios entre 58,0% e 98,5%, exceto para a obtenção do intermediário **7**, devido à volatilidade do material; dos análogos **8** e **9** do CBD, provavelmente devido a múltiplos subprodutos formados durante as reações e parcial recuperação dos materiais de partida; e de **12**, devido à dificuldade de purificação. Pela perspectiva da química medicinal, as reações de condensação para obtenção de análogos próximos do CBD, no entanto, são bastante promissoras para a obtenção de análogos com grande diversidade estrutural, possibilitando assim investigar a contribuição de grupos específicos para as atividades das substâncias.

A atividade antioxidante dos produtos finais sintetizados foi avaliada *in vitro* em dois ensaios distintos, o DDPH e o ABTS^{•+}. O derivado metilpiperidino **6** do CBD apresentou atividade superior à do CBD e ao controle positivo no ensaio DDPH e comparável ao CBD no ensaio do ABTS^{•+}. As substâncias **4**, **8** e **9**, no geral, performaram de maneira satisfatória, com porcentagens de atividade antioxidante equiparáveis ao CBD.

Acredita-se que os resultados deste trabalho sejam importantes para a construção de uma relação entre as estruturas moleculares e as atividades biológicas, bem como na modulação de parâmetros físico-químicos e

farmacocinéticos, possibilitando assim, o desenvolvimento de análogos mais eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, E. L.. The Hashish Club. In: ABEL, Ernest L.. **Marihuana: The First Twelve Thousand Years**. Nova York: Springer Science, 1980. p. 148-170.

ABRACE ESPERANÇA - Transparência., [s.d.]. Disponível em: <<https://abraceesperanca.org.br/home/transparencia-abrace/>>. Acesso em: 8 mar. 2021

ADAMS, R. *et al.* Conversion of cannabidiol to a product with marihuana activity. A type reaction for synthesis of analogous substances. Conversion of cannabidiol to cannabinol. *Journal of the American Chemical Society*, v. 62, n. 8, p. 2245–2246, ago. 1940b. doi: [10.1021/ja01865a508](https://doi.org/10.1021/ja01865a508)

ADAMS, R. *et al.* Structure of Cannabidiol. VI. Isomerization of Cannabidiol to Tetrahydrocannabinol, a Physiologically Active Product. Conversion of Cannabidiol to Cannabinol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 9, p. 2402–2405, set. 1940d.

ADAMS, R. *et al.* Structure of Cannabidiol. VIII. Position of the double bonds in cannabidiol. Marihuana activity of tetrahydrocannabinols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 62, n. 9, p. 2566–2567, set. 1940c. [10.1021/ja01866a510](https://doi.org/10.1021/ja01866a510)

ADAMS, R., CAIN, C. K.; BAKER, B. R.. Structure of Cannabinol. II. Synthesis of Two New Isomers, 3-Hydroxy-4-n-amil- and 3-Hydroxy-2-n-amil 6,6,9-Trimethyl-6-dibenzopyrans. **Journal Of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 62, n. 8, p. 2201-2204, ago. 1940. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a082>.

ADAMS, R., *et al.* Structure of Cannabinol. I. Preparation of an Isomer, 3-Hydroxy-1-n-amil-6,6,9-trimethyl-6-dibenzopyran. **Journal Of The American Chemical Society**, [s.l.], v. 62, n. 8, p. 2197-2200, ago. 1940a. <http://dx.doi.org/10.1021/ja01865a081>.

ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H.. Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. **Journal Of The**

American Chemical Society, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 196-200, jan. 1940. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja01858a058>.

AFAQ, W. *et al.* Successful Separation of Cannabidiol Enantiomers by LC-UV Analysis using Lux Amylose Chiral Columns. 2021. Disponível em: <<https://www.phenomenex.com/ViewDocument/?id=successful%20separation%20of%20cannabidiol%20enantiomers%20by%20lc-uv%20analysis%20using%20lux%20amylose%20chiral%20columns>>. Acesso em 05 jul. 2021

ALDRICH, M. History of Therapeutic Cannabis. In: MATHRE, Mary Lynn (ed.). **Cannabis in Medical Practice: a legal, historical and pharmacological overview of the therapeutic use of marijuana**. Jefferson: McFarland, 1997. Cap. 3. p. 35-55.

ANVISA. Anvisa autoriza primeiro produto à base de Cannabis. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/anvisa-autoriza-primeiro-produto-a-base-de-cannabis/219201?p_p_auth=QqssILSs&inheritRedirect=false. Acesso em: 26 maio 2020

ARSLAN, M. *et al.* Synthesis of 3,4-dihydropyrrolidine-2,5-dione and 3,5-dihydroxybenzoic acid derivatives and evaluation of the carbonic anhydrase I and II inhibition. **Journal Of Enzyme Inhibition And Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 30, n. 6, p. 896-900, 6 mar. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/14756366.2014.983917>.

ASHENHURST, J.. **Reagent Friday: Palladium on Carbon (Pd/C)**. 2020. Disponível em: <https://www.masterorganicchemistry.com/2011/11/25/palladium-on-carbon-pdc/>. Acesso em: 14 jul. 2021.

BAEK, S.; KIM, H.-J.. Boron Trifluoride Etherate on Alumina - A Modified Lewis Acid Reagent (II). Alkylation of 5-(1,1-dimethylheptyl)-Resorcinols. **Bulletin Of The Korean Chemical Society**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 117-118, 1992.

BAEK, S.; KIM, Y. A Simple and Convenient Method for the Synthesis of Olivetols. **Bulletin Of The Korean Chemical Society**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 272-274, 1987.

BAEK, S.; Y.-C., KIM.; Y.-O., KIM.; Boron Trifluoride Etherate on Alumina - A Modified Lewis Acid Reagent (VI). Synthesis of Acetoxymethyl-1-cyclohexen-5-yO-S'-alkylresorcinol Diacetate Derivatives. **Bulletin Of The Korean Chemical Society**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 507-508, 1994.

BAEK, S.; YOON, C.-N.; HAN, SEOK, D.-S.. Boron Trifluoride Etherate on Alumina - A Modified Lewis Acid Reagent (V). A Convenient Single-step Synthesis of Cannabinoids. **Bulletin Of The Korean Chemical Society**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 293-296, 1995.

BAEK, S.-H.; SREBNIK, M.; MECHOULAM, R.. Boron Trifluoride Etherate in Alumina - A Modified Lewis Acid Reagent. An Improved Synthesis of Cannabidiol. **Tetrahedron Letters**, Great Britain, v. 26, n. 8, p. 1083-1086, 1985.

BALTER, R.E; HANEY, M.. The Synthetic Analog of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC): nabilone. pharmacology and clinical application. **Handbook Of Cannabis And Related Pathologies**, [S.L.], p. 821-827, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00099-5>.

BATTISTA, N.; TOMMASO, M. D.; BARI, M.; MACCARRONE, M. The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers In Behavioral Neuroscience**, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 1-7, mar. 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00009>.

BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA. Bula do medicamento Mevatyl®. Disponível em <<https://ipsen.com/websites/IPSENCOM-PROD/wp-content/uploads/sites/17/2019/04/04124129/Bula-do-Paciente-Mevatyl.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

BENDER, A.; GLEN, R. C.. Molecular similarity: a key technique in molecular informatics. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S.L.], v. 2, n. 22, p. 3204, 2004. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b409813g>.

BENET, S. 1975. Early diffusion and folk uses of hemp. In: Rubin, V. (Ed.). *Cannabis and Culture*. The Hague: Mouton. "Cannabis and Culture," Rubin, Vera & Comitas, Lambros, (eds.) 1975. 39-49

BEN-SHABAT, S. *et al.* New Cannabidiol Derivatives: synthesis, binding to cannabinoid receptor, and evaluation of their antiinflammatory activity. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 49, n. 3, p. 1113-1117, fev. 2006. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm050709m>.

BERTHOLD, M. R. *et al.* KNIME - the Konstanz information miner: version 2.0 and beyond. **ACM SIGKDD Explorations Newsletter**, v. 11, n. 1, p. 26-31, nov. 2009.

BHULLAR, K. *et al.* Curcumin and Its Carbocyclic Analogs: structure-activity in relation to antioxidant and selected biological properties. **Molecules**, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 5389-5404, 10 maio 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules18055389>.

BLASKOVICH, M. A. T. *et al.* The antimicrobial potential of cannabidiol. **Communications Biology**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-18, 19 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-020-01530-y>.

BONN-MILLER, M. O.; BANKS, S. L.; SEBREE, T. Conversion of Cannabidiol Following Oral Administration: authors' response to grotenhermen *et al.* **Cannabis And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 5-7, jan. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2016.0038>.

BORGES, R.; SILVA, A.B.F.. Cannabidiol as an Antioxidant. **Handbook Of Cannabis And Related Pathologies**, [S.L.], p. e122-e130, 2017. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-800756-3.00093-4>.

BRASIL (a). **Lei nº 13.840, de 5 de junho de 2019**. Altera as Leis nºs 11.343, de 23 de agosto de 2006, 7.560, de 19 de dezembro de 1986, 9.250, de 26 de dezembro de 1995, 9.532, de 10 de dezembro de 1997, 8.981, de 20 de janeiro de 1995, 8.315, de 23 de dezembro de 1991, 8.706, de 14 de setembro de 1993, 8.069, de 13 de julho de 1990, 9.394, de 20 de dezembro de 1996, e 9.503, de

23 de setembro de 1997, os Decretos-Lei nºs 4.048, de 22 de janeiro de 1942, 8.621, de 10 de janeiro de 1946, e 5.452, de 1º de maio de 1943, para dispor sobre o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas e as condições de atenção aos usuários ou dependentes de drogas e para tratar do financiamento das políticas sobre drogas. Constituição (2019). Brasília, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/L13840.htm.

Acesso em: 26 maio 2020.

BRASIL (b). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 327, de 9 de dezembro de 2019**. Dispõe sobre os procedimentos para a concessão da Autorização Sanitária para a fabricação e a importação, bem como estabelece requisitos para a comercialização, prescrição, a dispensação, o monitoramento e a fiscalização de produtos de Cannabis para fins medicinais, e dá outras providências. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/web/dou>>. Acesso em: 8 mar. 2021.

BRASIL. **Decreto-lei nº 891, de 25 de novembro de 1938**. Aprova a Lei de Fiscalização de Entorpecentes. Constituição (1938). Rio de Janeiro, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/1937-1946/del0891.htm.

Acesso em: 26 maio 2020.

BRASIL. **Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006**. Institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas; define crimes e dá outras providências. Constituição (2006). Brasília, Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Lei/L11343.htm#view. Acesso em: 26 maio 2020.

BRASIL. **Projeto de lei nº 399, de 23 de fevereiro de 2015**. Altera o art. 2º da Lei nº 11.343, de 23 de agosto de 2006, para viabilizar a comercialização de medicamentos que contenham extratos, substratos ou partes da planta Cannabis sativa em sua formulação. Câmara dos Deputados. Brasília. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=947642>. Acesso em: 07 jul 2020.

BRENNEISEN, R. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. *In*: ELSOHLY, M. A. **Marijuana and the Cannabinoids**. 1. ed. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. v. 1, cap. 2, p. 17-50.

BURSTEIN, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1377-1385, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>.

CAHN, R. S. 174. Cannabis indica resin. Part III. The constitution of cannabiol. **Journal Of The Chemical Society (resumed)**, [s.l.], p. 1342, 1932. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/jr9320001342>.

CAHN, R. S. LXXXVI.— Cannabis Indica resin. Part II. **J. Chem. Soc.**, [s.l.], p. 630-638, 1931. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/jr9310000630>.

CAHN, R. S. LXXXVI.— Cannabis Indica resin. Part II. **Journal Of The Chemical Society (resumed)**, [s.l.], p. 630-638, 1931. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/jr9310000630>

CAHN, R. S.. 326. Cannabis indica resin. Part IV. The synthesis of some 2: 2-dimethyldibenzopyrans, and confirmation of the structure of cannabiol. **Journal Of The Chemical Society (resumed)**, [s.l.], p. 1400, 1933. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/jr9330001400>.

CAMPOS, A. C. *et al.* Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 112, p. 119-127, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.033>.

CARLINI E. A., MECOULAM R., LANDER N. Anticonvulsant activity of four oxygenated cannabidiol derivatives. **Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology**. 1975 Sep;v. 12, n. 1, p 1-15, set. 1975. PMID: 1188178

CARLINI, E. A.. A história da maconha no Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, [s.l.], v. 55, n. 4, p. 314-317, 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0047-20852006000400008>.

CARVALHO, I.; MIRANDA, I.; PEREIRA, H.. Evaluation of oil composition of some crops suitable for human nutrition. **Industrial Crops And Products**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 75-78, jul. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2006.03.005>.

CARVALHO, W. A. *et al.* Biologia Molecular dos Receptores Farmacológicos e seus Sistemas Efetores de Interesse em Anestesiologia. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [S.L.], v. 47, n. 2, p. 152-167, mar. 1997.

CHAKRABORTY, D.; GOWDA, R. R.; MALIK, P.. Silver nitrate-catalyzed oxidation of aldehydes to carboxylic acids by H₂O₂. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 50, n. 47, p. 6553-6556, nov. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.09.044>.

CHERNIAKOV, I. *et al.* The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 109, p. 21-30, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.003>.

CLARKE, R. C.. Botany of the Genus Cannabis. In: RANALLI, Paolo (ed.). **Advances in Hemp Research**. Binghamton: Food Products Press, 1999. Cap. 1. p. 1-20. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=UEaTaDYGI2UC&oi=fnd&pg=PA1&dq=cannabis+tall&ots=Syrp59BS2y&sig=lwheQHZRAYNSsLv_8z0yPYy6b2k#v=twopage&q&f=false. Acesso em: 14 maio 2020.

CLARKE, R. C.; MERLIN, M. D.. **Cannabis: Evolution and Ethnobotany**. Los Angeles: University Of California Press, 2013. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=SnUIDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR11&dq=cannabis+botany+description&ots=b3t0tWuhP1&sig=9ejgRu_hQpMLuz0Fk1ICpkVU32Y&redir_esc=y#v=onepage&q&f=true. Acesso em: 15 maio 2020.

CLARKE, R. C.; WATSON, D. P.. Botany of Natural Cannabis Medicines. In: GROTENHERMEN, Franjo; RUSSO, Ethan. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. 1. ed. Binghamton: The

Haworth Integrative Healing Press, 2002. v. 1, cap. 1, p. 3-14. Disponível em: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=JvlyVk2IL_sC&oi=fnd&pg=PR15&dq=cannabis+taxonomy&ots=ADoPr3sNdL&sig=soz_NLXasWRonbkXH7J1a9rT7O8&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 13 maio 2020.

COUSINS, K. R.. Computer Review of ChemDraw Ultra 12.0 ChemDraw Ultra 12.0. CambridgeSoft, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140. www.cambridgesoft.com. **Journal Of The American Chemical Society**, [S.L.], v. 133, n. 21, p. 8388-8388, jun. 2011. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/ja204075s>.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V.. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-13, 3 mar. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep42717>.

DASSAULT SYSTÈMES. BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019. Disponível em: <https://3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization.html>. Acesso em: 14 jun. 2021.

DELOLO, F. G.; DOS SANTOS, E. N.; GUSEVSKAYA, E. V.. Anisole: a further step to sustainable hydroformylation. **Green Chemistry**, [S.L.], v. 21, n. 5, p. 1091-1098, 2019. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8gc03750g>.

DEVANE, W. A. *et al.* Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 605–613, nov. 1988.

DEVANE, W. *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, [S.L.], v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 18 dez. 1992. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1470919>.

DEVINSKY, O. *et al.* Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**, [S.L.], v. 55, n. 6, p. 791-802, 22 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12631>.

DOUSE, M. (1973). Contemporary Music, Drug Attitudes and Drug Behaviour. *Australian Journal of Social Issues*, 8(1), 74–80. doi:10.1002/j.1839-4655.1973.tb00507.x

DRUGBANK (comp.). **Cannabidiol**. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061>. Acesso em: 14 abr. 2021.

ECKERT, H.; BAJORATH, J.. Molecular similarity analysis in virtual screening: foundations, limitations and novel approaches. **Drug Discovery Today**, [S.L.], v. 12, n. 5-6, p. 225-233, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2007.01.011>.

ELSOHLY, M. A. *et al.* Anhydrocannabisativine, a New Alkaloid from Cannabis sativa L. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 67, n. 1, p. 124, jan. 1978. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1002/jps.2600670135>.

EMBODEN, W. A. Cannabis: a polytypic genus. **Economic Botany**, v. 28, n. 3, p. 304-310, 1974.

FARAG, S.; KAYSER, O. The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: PREEDY, V. R. (ed.). **Handbook of Cannabis and Related Pathologies**: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment. Elsevier, 2017. Cap. 1. p. 3-12.

FISCHER, B. *et al.* Introducing the evidence-based population health tool of the Lower-Risk Cannabis Use Guidelines to Brazil. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 550-555, dez. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0239>.

FORREST, V. J. *et al.* Oxidative stress-induced apoptosis prevented by trolox. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 675-684, jun. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90182-1](http://dx.doi.org/10.1016/0891-5849(94)90182-1).

FRANKE, R.; SELENT, D.; BÖRNER, A.. Applied Hydroformylation. **Chemical Reviews**, [S.L.], v. 112, n. 11, p. 5675-5732, 31 ago. 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/cr3001803>.

FROHNING, C. D.; KOHLPAINNER, C.N W; BOHNEN, H-W.. Hydroformylation (Oxo Synthesis, Roelen Reaction). In: CORNILS, Boy; HERRMANN, Wolfgang A. (ed.). **Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic**: volume 1: applications. 2. ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. Cap. 2. p. 31-103.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation and structure of Δ^1 -tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. **Journal of the American Chemical Society**, v. 93, n. 1, p. 217–224, jan. 1971.

GAONI, Y.; MECHOULAM, R. Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 8, p. 1646–1647, abr. 1964.

GHOSH, R.; TODD, A. R.; WRIGHT, D. C., 31. Cannabis indica. Part VI. The condensation of pulegone with alkyl resorcinols. A new synthesis of cannabinol and of a product with hashish activity, **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 137, 1941. doi:10.1039/jr9410000137

GONG, X. *et al.* Synthesis of CBD and Its Derivatives Bearing Various C4'-Side Chains with a Late-Stage Diversification Method. **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 85, n. 4, p. 2704-2715, 30 dez. 2019. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.9b02880>.

GONTIÈS, B.; ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. **Mneme - Revista de Humanidades**. V.4 - N.7 - fev./mar. de 2003

GW PHARMACEUTICALS. Bula do medicamento Epidiolex®. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2021.

GW PHARMACEUTICALS. **Sativex®**. Disponível em: <<https://www.gwpharm.com/healthcare-professionals/sativex#>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

HANUŠ, L. O. *et al.* Enantiomeric cannabidiol derivatives: synthesis and binding to cannabinoid receptors. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 1116, 2005. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/b416943c>.

HARTSEL, J. A., *et al.* Cannabis sativa and Hemp. **Nutraceuticals**, p. 735-754, 2016. Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-12-802147-7.00053-x>.

HARVEY, D. J.; MECOULAM, R.. Metabolites of cannabidiol identified in human urine. **Xenobiotica**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 303-320, jan. 1990. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/00498259009046849>.

HAWKINS, P. C. D. *et al.* Conformer generation with OMEGA: algorithm and validation using high quality structures from the Protein Databank and Cambridge Structural Database. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 50, n. 4, p. 572-584, 2010.

HE, Q. *et al.* Size-Regulable Vesicles Based on Anion- π Interactions. **Chemistry - A European Journal**, [S.L.], v. 20, n. 24, p. 7486-7491, 13 maio 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201400074>.

HERKENHAM, M. *et al.* Cannabinoid receptor localization in brain. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 1932-1936, 1 mar. 1990. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.5.1932>.

HILL, A. *et al.* Cannabidiol is anticonvulsant in mouse and rat. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 167, n. 8, p. 1629-1642, 29 nov. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02207.x>.

HILL, T. D. M. *et al.* Cannabidiol-rich cannabis extracts are anticonvulsant in mouse and rat via a CB1 receptor-independent mechanism. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 170, n. 3, p. 679-692, 17 set. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.12321>.

HLOŽEK, T. *et al.* Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. **European**

Neuropsychopharmacology, [S.L.], v. 27, n. 12, p. 1223-1237, dez. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.10.037>.

HOWLETT, A. C. *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. **Pharmacological Reviews**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 161-202, 1 jun. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/pr.54.2.161>.

HUA, T. *et al.* Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB1. **Cell**, [S.L.], v. 167, n. 3, p. 750-762, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.004>. Depositado no Protein Data Bank sob o código 5TGZ.

IBORIO, E.. **Odysseus und Polyphem**. 2018. Disponível em: <https://historia-arte.com/obras/odiseo-y-polifemo>. Acesso em: 21 jul. 2021.

IFFLAND, K.; GROTENHERMEN, F.. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. **Cannabis and cannabinoid research**, v. 2, n. 1, p. 139-154, 2017. doi: 10.1089/can.2016.0034

JIANG, R. *et al.* Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. **Life Sciences**, [S.L.], v. 89, n. 5-6, p. 165-170, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2011.05.018>.

JONES, P. G. *et al.* Cannabidiol. **Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry**, v. 33, n. 10, p. 3211–3214, 1 out. 1977.

JUNG, B. *et al.* Synthetic Strategies for (-)-Cannabidiol and Its Structural Analogs. **Chemistry – An Asian Journal**, [S.L.], v. 14, n. 21, p. 3749-3762, 8 out. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/asia.201901179>.

KALANT, H.. Medicinal Use of Cannabis: history and current status. : History and Current Status. **Pain Research And Management**, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 80-91, 2001. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2001/469629>.

KALCK, P.; URRUTIGOITY, M.. Tandem Hydroaminomethylation Reaction to Synthesize Amines from Alkenes. **Chemical Reviews**, [S.L.], v. 118, n. 7, p. 3833-3861, mar. 2018. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00667>.

KAMINSKI, L. F. O movimento hippie nasceu em Moscou: imaginário anticomunista, contracultura e repressão no Brasil dos anos 1970.. **Antíteses** [Internet]. 2016; 9(18):467-493. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=193349764019>

KOGAN, N. M.; MECHOULAM, Raphael. Cannabinoids in health and disease. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 413-430, dez. 2007. Servier International. <http://dx.doi.org/10.31887/dcns.2007.9.4/nkogan>.

KÖNIG, W.; GEIGER, R.. Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: aktivierung der carboxylgruppe mit dicyclohexylcarbodiimid unter zusatz von 1-hydroxy-benzotriazolen. **Chemische Berichte**, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 788-798, mar. 1970. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cber.19701030319>.

LAZARINI-LOPES, W. *et al.* The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: from behavior and mechanisms to clinical insights. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 111, p. 166-182, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.01.014>.

LI, H. . An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China. **Economic Botany**, 28(4), 437-448. (oct - dec. 1974). Retrieved May 24, 2020, from www.jstor.org/stable/4253540

LI, X. *et al.* Crystal Structure of the Human Cannabinoid Receptor CB2. **Cell**, [S.L.], v. 176, n. 3, p. 459-467, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.011>. Depositado no Protein Data Bank sob o código 5ZTY.

LOZANO, I.. The Therapeutic Use of Cannabis sativa (L.) in Arabic Medicine. **Journal Of Cannabis Therapeutics**, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 63-70, jan. 2001. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1300/j175v01n01_05.

LU, D.; POTTER, D. E.. Cannabinoids and the Cannabinoid Receptors: An Overview. In: PREEDY, V. R. (ed.). **Handbook of Cannabis and Related Pathologies**: biology, pharmacology, diagnosis, and treatment. Elsevier, 2017. Cap. 58. p. 553-563. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007563000685?dgcid=raven_sd_recommender_email. Acesso em: 20 dez. 2020.

MACCARRONE, M. *et al.* Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after thc. **Trends In Pharmacological Sciences**, [S.L.], v. 36, n. 5, p. 277-296, maio 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2015.02.008>.

MAGGIORA, G. *et al.* Molecular Similarity in Medicinal Chemistry. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 57, n. 8, p. 3186-3204, 11 nov. 2013. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm401411z>.

MALFAIT, A. M. *et al.* The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 97, n. 17, p. 9561-9566, 1 ago. 2000. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.160105897>.

MANIS, A.. **Catalytic Hydrogenation of Alkenes II**. 2020. Disponível em: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Alkenes/Reactivity_of_Alkenes/Catalytic_Hydrogenation_of_Alkenes](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Alkenes/Reactivity_of_Alkenes/Catalytic_Hydrogenation_of_Alkenes). Acesso em: 14 jul. 2021.

MARTIN, A. R. *et al.* Structure-Anticonvulsant Activity Relationships of Cannabidiol Analogs. In: RAPAKA, Rao S.; MAKRIYANNIS, Alexandros (ed.). **Structure-Activity Relationships of the Cannabinoids**. 79. ed. Washington, Dc: U.s. Government Printing Office, 1987. p. 48-58.

MARTIN, B.R.; MECHOULAM, R.; RAZDAN, R.K.. Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. **Life Sciences**, [S.L.], v. 65, n. 6-7, p. 573-595, jul. 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00281-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00281-7).

MARZULLO, P. *et al.* Cannabidiol as the Substrate in Acid-Catalyzed Intramolecular Cyclization. **Journal of Natural Products**. [S.L.], v. 83, n. 10, p. 2894–2901, 29 set. 2020. ACS Publications. doi: [10.1021/acs.jnatprod.0c00436](https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00436)

MASSI, P. *et al.* Cannabidiol as potential anticancer drug. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 75, n. 2, p. 303-312, 10 jan. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04298.x>.

MATSUDA, L. A. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, [S.L.], v. 346, n. 6284, p. 561-564, ago. 1990. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/346561a0>.

MCPARTLAND, J. M.. Cannabis sativa and Cannabis indica versus "Sativa" and "Indica". In: CHANDRA, Suman; LATA, Hemant; ELSOHLI, Mahmoud A. (ed.). **Cannabis sativa L. - Botany and Biotechnology**. A: Springer, 2017. Cap. 4. p. 101-122. Disponível em:

<https://books.google.com.br/books?id=yfokDwAAQBAJ&pg=PA102&lpg=PA102&dq=cannabis+sativa+first+discribed+linnaeus&source=bl&ots=YvfLkR31QV&sig=ACfU3U1NFGOO3IGlweZQ2KpJefnltKOU6A&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjytp-Uj7XpAhVwGLkGHfEGBfsQ6AEwA3oECAYQAQ#v=onepage&q&f=false>.

Acesso em: 15 maio 2020.

MCPARTLAND, J. M.; GUY, G. W.. Models of Cannabis Taxonomy, Cultural Bias, and Conflicts between Scientific and Vernacular Names. **The Botanical Review**, [s.l.], v. 83, n. 4, p. 327-381, 22 jun. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12229-017-9187-0>.

MECHOULAM, R. *et al.* Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 83-90, jun. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00109-d](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-d).

MECHOULAM, R.; GAONI, Y. The absolute configuration of Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the major active constituent of hashish. **Tetrahedron Letters**, v. 8, n. 12, p. 1109–1111, 1 jan. 1967.

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. **Chemistry And Physics Of Lipids**, [s.l.], v. 108, n. 1-2, p. 1-13, nov. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00184-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5).

MECHOULAM, R.; HANUŠ, L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 121, n. 1–2, p. 35–43, dez. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/S0009-3084(02)00144-5)

MECHOULAM, R.; PARKER, L. A. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, v. 64, n. 1, p. 21–47, 3 jan. 2013.

MECHOULAM, R.; SHVO, Y. Hashish—I: The structure of Cannabidiol. **Tetrahedron**, v. 19, n. 12, p. 2073–2078, 1 jan. 1963. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-x.

MELO, D. S.; PEREIRA-JÚNIOR, S. S.; DOS SANTOS, E. N.. An efficient method for the transformation of naturally occurring monoterpenes into amines through rhodium-catalyzed hydroaminomethylation. **Applied Catalysis A: General**, [S.L.], v. 411-412, p. 70-76, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apcata.2011.10.021>.

MERZOUKI, A.; ED-DERFOUFI, F.; MESA, J. M.. Hemp (*Cannabis sativa* L.) and abortion. **Journal of ethnopharmacology**, v. 73, n. 3, p. 501-503, 2000.

MILLAR, S.A. *et al.* A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 85, n. 9, p. 1888-1900, 19 jul. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14038>.

MLOST, J.; BRYK, M.; STAROWICZ, K.. Cannabidiol for Pain Treatment: focus on pharmacology and mechanism of action. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 22, p. 8870, 23 nov. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21228870>.

MOLITERNI, V. M. C. *et al.*. The sexual differentiation of *Cannabis sativa* L.: a morphological and molecular study. : A morphological and molecular study. **Euphytica**, v. 140, n. 1-2, p. 95-106, jan. 2004. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10681-004-4758-7>.

MORALES, P.; REGGIO, P. H.; JAGEROVIC, N. An Overview on Medicinal Chemistry of Synthetic and Natural Derivatives of Cannabidiol. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 422, 28 jun. 2017.

MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M.. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, [S.L.], v. 365, n. 6441, p. 61-65, set. 1993. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/365061a0>.

NAHLER, G. *et al.* A Conversion of Oral Cannabidiol to Delta9-Tetrahydrocannabinol Seems Not to Occur in Humans. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 81-86, jan. 2017. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2017.0009>.

NAKANO, Y. *et al.* Development of a Novel Nanoemulsion Formulation to Improve Intestinal Absorption of Cannabidiol. **Medical Cannabis And Cannabinoids**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 35-42, 4 abr. 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000497361>.

NARASIMHAN, B. *et al.* Hansch analysis of veratric acid derivatives as antimicrobial agents. **European Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 689-700, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.05.008>.

NIDA. Is marijuana addictive?. **National Institute on Drug Abuse website**. <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/marijuana/marijuana-addictive>. July 2, 2020 Accessed March 28, 2021.

ODANI, S.; ODANI, S.. Isolation and primary structure of a methionine-and cystine-rich seed protein of Cannabis sativa. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 62, n. 4, p. 650-654, 1998.

OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE (org.). **EON 2.2.0**. Santa Fe, NM, USA. 2013c
Disponível em:
<https://docs.eyesopen.com/applications/rocs/releasenotes/version3.2.1.html>.
Acesso em: 14 jun. 2021.

OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE (org.). **ROCS 3.2.1**. Santa Fe, NM, USA. 2015 Disponível em: <https://docs.eyesopen.com/applications/rocs/releasenotes/version3.2.1.html>. Acesso em: 14 jun. 2021.

OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE (org.). **VIDA v4.3.0**. Santa Fe, NM, USA. 2014 Disponível em: <https://docs.eyesopen.com/vida/releasenotes.html#vida-v4-3-0-august-2014>. Acesso em: 14 jun. 2021.

OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE. **OMEGA 2.5.1.4**. Santa Fe, NM, USA. 2013a. Disponível em: https://docs.eyesopen.com/applications/omega/releasenotes/version2_5_1.html. Acesso em: 14 jun. 2021.

OPENEYE SCIENTIFIC SOFTWARE. **QUACPAC 1.6.3.1**. Santa Fe, NM, USA. 2013b. Disponível em: https://docs.eyesopen.com/applications/quacpac/releasenotes/version1_6_3.html. Acesso em: 14 jun. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **The health and social effects of nonmedical cannabis use**. 2016. Disponível em: https://www.who.int/substance_abuse/publications/msbcannabis.pdf. Acesso em: 15 mar. 2021.

PARTRIDGE, C. H.. Hashishdom. In: PARTRIDGE, Christopher Hugh. **High Culture: drugs, mysticism, and the pursuit of transcendence in the modern world**. Drugs, Mysticism, and the Pursuit of Transcendence in the Modern World. Nova York: Oxford University Press, 2018. p. 88-124. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=boJZDwAAQBAJ&pg=PA89&lpg=PA89&dq=Janischevsky+botanist&source=bl&ots=bfGusilzGM&sig=ACfU3U3C5wTei3QQ2i5mSugZnkHwBJvcqA&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwi-ofSvkrXpAhU_J7kGHXBBBy8Q6AEwAXoECAoQAQ#v=twopage&q&f=false. Acesso em: 15 maio 2020.

PATON, W. Pharmacology of Marijuana. **Annual Review Of Pharmacology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 191-220, abr. 1975. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pa.15.040175.001203>.

PERTWEE, R G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and δ 9-tetrahydrocannabivarin. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 153, n. 2, p. 199-215, jan. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.

PERTWEE, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. **British Journal Of Pharmacology**, [s.l.], v. 147, n. 1, p. 163-171, 2 fev. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>.

PIRRUNG, M. C.. Synthetic Access to Cannabidiol and Analogs as Active Pharmaceutical Ingredients. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 63, n. 21, p. 12131-12136, 12 jun. 2020. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00095>.

PISANTI, S.; BIFULCO, M.. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. **Journal Of Cellular Physiology**, [s.l.], v. 234, n. 6, p. 8342-8351, 11 nov. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27725>.

PRUETT, R. L.. Hydroformylation. **Catalysis And Organic Syntheses**, [S.L.], p. 1-60, 1979. Elsevier. [http://dx.doi.org/10.1016/s0065-3055\(08\)60320-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0065-3055(08)60320-2).

RAMAN, V. *et al.*. Morpho-Anatomy of Marijuana (*Cannabis sativa* L.). **Cannabis Sativa L. - Botany And Biotechnology**, p. 123-136, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_5.

RAZDAN, R. K.. The Total Synthesis of Cannabinoids. **Total Synthesis Of Natural Products**, [S.L.], v. 4, p. 185-262, 1981. John Wiley & Sons, Inc.. <http://dx.doi.org/10.1002/9780470129678.ch2>.

RE, R. *et al.*. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology And Medicine**, [S.L.], v. 26, n. 9-10, p. 1231-1237, maio 1999. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00315-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00315-3).

REHM, J; FISCHER, B. Cannabis legalization with strict regulation, the overall superior policy option for public health. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 97, n. 6, p. 541-544, 2 maio 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.93>.

RIGBY, J. H.; LAURENT, S.. Addition of Alkyl and Aryl Isocyanides to Benzyne. **The Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 63, n. 19, p. 6742-6744, set. 1998. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jo980929q>.

RUFINO, M. *et al.* Metodologia Científica: Determinação da Atividade Antioxidante Total em Frutas pelo Método de Redução do Ferro (FRAP). **EMBRAPA Comunicado Técnico 125**, p. 3-6, 2006.

RUFINO, M. *et al.* Metodologia Científica: Determinação da Atividade Antioxidante Total em Frutas pela Captura do Radical Livre DPPH. **EMBRAPA Comunicado Técnico 127**, p. 1-3, 2007.

RUSSO, E. B.. History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. **Chemistry & Biodiversity**, [s.l.], v. 4, n. 8, p. 1614-1648, 21 ago. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.200790144>.

SANDBERG, S.. Cannabis culture: a stable subculture in a changing world. : A stable subculture in a changing world. **Criminology & Criminal Justice**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 63-79, 28 maio 2012. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1748895812445620>.

SAVISHINSKY, N. J. Rastafari in the Promised Land: The Spread of a Jamaican Socioreligious Movement among the Youth of West Africa. **African Studies Review**, v. 37, n. 3, p. 19, dez. 1994.

SCHREY, A. *et al.* Synthesis and Functional Studies of a Membrane-Bound THF-Gramicidin Cation Channel. **Angewandte Chemie International Edition**, [S.L.], v. 39, n. 5, p. 900-902, 3 mar. 2000. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3773\(20000303\)39:53.0.co;2-d](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1521-3773(20000303)39:53.0.co;2-d).

SCHULTES, R. E., *et al.* Cannabis: An Exemple of Taxonomic Neglect.. Botanical Museum Leaflets, p. 337-367, v. 23, n. 9, 1974. Harvard University.

SHAHBAZI, F. *et al.* Cannabinoids and Cannabinoid Receptors: the story so far. **Isience**, [S.L.], v. 23, n. 7, p. 1-22, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.isci.2020.101301>.

SHIN, W.-H. *et al.* Three-Dimensional Compound Comparison Methods and Their Application in Drug Discovery. **Molecules**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 12841-12862, 16 jul. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules200712841>.

SIGMA ALDRICH (org.). 3,4-Dimethoxybenzoic acid. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/BR/en/product/aldrich/d131806?context=product>. Acesso em: 06 jun. 2021.

SINGER, M.; MIRHEJ, G. High Notes: The Role of Drugs in the Making of Jazz. **Journal Of Ethnicity In Substance Abuse**, [s.l.], v. 5, n. 4, p. 1-38, 17 nov. 2006. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.1300/j233v05n04_01.

SOARES, T. A.; FERREIRA, R.. Aplicação da equação de Poisson-Boltzmann ao cálculo de propriedades dependentes do pH em proteínas. **Química Nova**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 640-647, ago. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422004000400019>.

SOHN, E.. Weighing the dangers of cannabis. **Nature**, [S.L.], v. 572, n. 7771, p. S16-S18, 28 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/d41586-019-02530-7>.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.. Álcoois a partir de compostos carbonílicos: oxidação-redução e compostos organometálicos. In: SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.. **Química Orgânica 1**. 10. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2012. Cap. 12. p. 555-560.

SOLVAY PHARMACEUTICALS. Bula do medicamento Marinol®. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/018651s021lbl.pdf. Acesso em: 14 abr. 2021.

TAKEDA, S. *et al.* Cannabidiol-2',6'-dimethyl Ether as an Effective Protector of 15-Lipoxygenase-Mediated Low-Density Lipoprotein Oxidation in Vitro. **Biological And Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 34, n. 8, p. 1252-1256, 2011. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.34.1252>.

TAKEDA, S. *et al.* Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether stimulates body weight gain in apolipoprotein E-deficient BALB/c. KOR/Stm Slc-Apoeshl mice. **The Journal**

Of Toxicological Sciences, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 739-743, 2015. Japanese Society of Toxicology. <http://dx.doi.org/10.2131/jts.40.739>.

TASLIMI, P.; GULÇIN, İ.. Antioxidant and anticholinergic properties of olivetol. **Journal Of Food Biochemistry**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 1-12, 19 fev. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.12516>.

TAUGER, M. B.. The origins of agriculture and the dual subordination. In: TAUGER, M. B. **Agriculture in World History**. Nova York: Routledge, 2011. Cap. 1. p. 3-14. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=gPZb78oXek8C&oi=fnd&pg=PP7&dq=history+of+agriculture&ots=3E-R9hP-uj&sig=uHedC0l1EjTeBUb8BI1EKS67L48#v=onepage&q&f=false>. Acesso em: 15 maio 2020.

THEODOROU, V. *et al.* A simple method for the alkaline hydrolysis of esters. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 48, n. 46, p. 8230-8233, nov. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.09.074>.

TODD, A. R. Chemistry of the Hemp Drugs. **Nature**, [s.l.], v. 146, n. 3713, p. 829-830, dez. 1940. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/146829a0>.

TOUW, M. The Religious and Medicinal Uses of Cannabis in China, India and Tibet. **Journal Of Psychoactive Drugs**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 23-34, jan. 1981. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>.

TUO, W. *et al.* Therapeutic Potential of Fatty Acid Amide Hydrolase, Monoacylglycerol Lipase, and N-Acylethanolamine Acid Amidase Inhibitors. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 4-46, 14 nov. 2016. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00538>.

TURU, G.; HUNYADY, L.. Signal transduction of the CB1 cannabinoid receptor. **Journal Of Molecular Endocrinology**, [S.L.], v. 44, n. 2, p. 75-85, 20 jul. 2009. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/jme-08-0190>.

U.S. National Library of Medicine. **Cannabidivarin**. 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=cannabidivarin&cntry=&state=&city=&dist=>. Acesso em: 18 maio 2021.

UJVÁRY, I.; HANUŠ, L.. Human Metabolites of Cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. **Cannabis And Cannabinoid Research**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 90-101, dez. 2016. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/can.2015.0012>.

USAMI, N. *et al.* Synthesis and Pharmacological Evaluation in Mice of Halogenated Cannabidiol Derivatives. **Chemical And Pharmaceutical Bulletin**, [S.L.], v. 47, n. 11, p. 1641-1645, 1999. Pharmaceutical Society of Japan. <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.47.1641>.

VALEANT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL. Bula do medicamento Cesamet®. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf. Acesso em: 14 abr. 2021.

VAN LEEUWEN, P. W. N. M.. Rhodium Catalysed Hydroformilation. In: VAN LEEUWEN, P. W. N. M.. **Homogeneous Catalysis**: understanding the art. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2004. Cap. 8. p. 139-174.

WANG, X. *et al.* Characterization, amino acid composition and in vitro digestibility of hemp (*Cannabis sativa* L.) proteins. **Food Chemistry**, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 11-18, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.06.064>.

WATANABE, K. *et al.* Conversion of cannabidiol to Δ^9 -tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in artificial gastric juice, and their pharmacological effects in mice. **Forensic Toxicology**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 16-21, 20 mar. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11419-007-0021-y>.

WAUGH, T. M. *et al.* Monocyclic Quinone Structure-Activity Patterns: synthesis of catalytic inhibitors of topoisomerase II with potent antiproliferative activity. **Chemmedchem**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 114-124, 28 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201900548>.

WIESE, K.-D.; OBST, D.. Hydroformylation. **Topics In Organometallic Chemistry**, [S.L.], p. 1-33, ago. 2006. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/3418_015.

WIKIMEDIA COMMONS. File:John Lennon en zijn echtgenote Yoko Ono op huwelijksreis in Amsterdam. John Lenn, Bestanddeelnr 922-2302.jpg. Disponível em:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:John_Lennon_en_zijn_echtgenote_Yoko_Ono_op_huwelijksreis_in_Amsterdam._John_Lenn,_Bestanddeelnr_922-2302.jpg. Acesso em: 08 julho 2020.

WIKIMEDIA COMMONS. File:Vietnam War protest in Washington DC April 1971.jpg. Disponível em:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vietnam_War_protest_in_Washington_DC_April_1971.jpg. Acesso em: 08 julho 2020.

WIKIMEDIA COMMONS. File:Vietnam-protest-flower-mp.jpg. Disponível em: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vietnam-protest-flower-mp.jpg>. Acesso em: 08 julho 2020.

WIKIMEDIA COMMONS; THE SAN DIEGO MUSEUM OF ART. File:Bhang eaters before two huts (6124556163).jpg. Disponível em: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bhang_eaters_before_two_huts_\(6124556163\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bhang_eaters_before_two_huts_(6124556163).jpg). Acesso em: 24 maio 2020.

WILLETT, P.. Similarity-based virtual screening using 2D fingerprints. **Drug Discovery Today**, [S.L.], v. 11, n. 23-24, p. 1046-1053, dez. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2006.10.005>.

WOLLNER, H. J. et al. Isolation of a Physiologically Active Tetrahydrocannabinol from Cannabis Sativa Resin. **Journal of the American Chemical Society**, v. 64, n. 1, p. 26–29, jan. 1942.

WU, T.-W. *et al.* The cytoprotective effect of Trolox demonstrated with three types of human cells. **Biochemistry And Cell Biology**, [S.L.], v. 68, n. 10, p. 1189-1194, 1 out. 1990. Canadian Science Publishing. <http://dx.doi.org/10.1139/o90-176>.

WÜNSCH, S. How the Summer of Love came to San Francisco 50 years ago. **Deutsche Welle**. 25 ago. 2017. Disponível em: <https://www.dw.com/en/how-the-summer-of-love-came-to-san-francisco-50-years-ago/a-40236165>. Acesso em: 09 jul. 2020.

ZATTA, A.; MONTI, A.; VENTURI, G. Eighty Years of Studies on Industrial Hemp in the Po Valley (1930--2010). **Journal Of Natural Fibers**, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 180-196, jul. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15440478.2012.706439>.

ZUARDI, A. W. History of cannabis as a medicine: a review. : a review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 153-157, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462006000200015>.

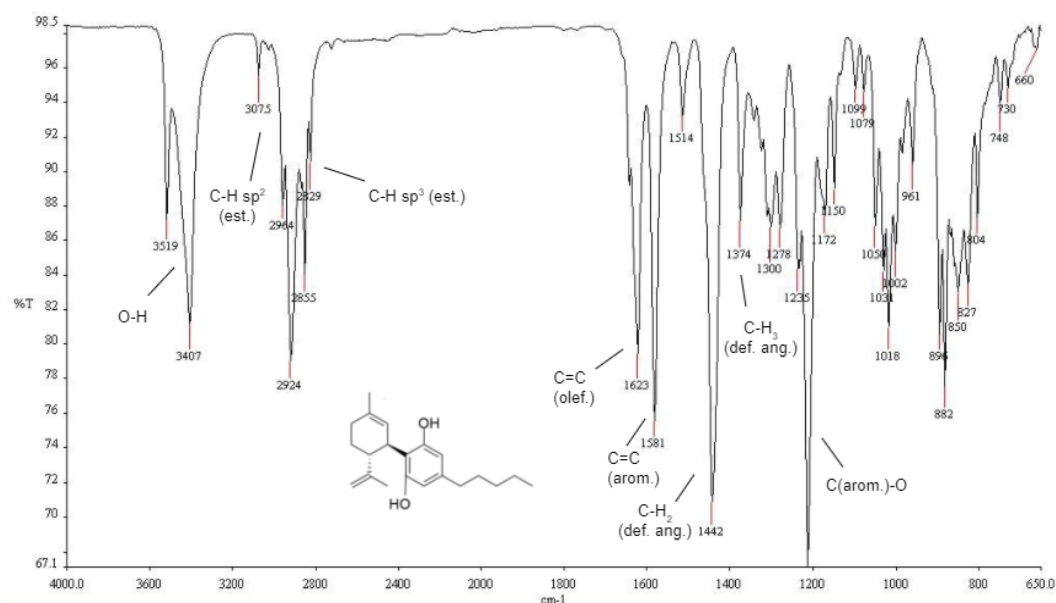
ZUARDI, A. W.. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 271-280, set. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462008000300015>.

ANEXO A - ESPECTROS DE INFRAVERMELHO E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

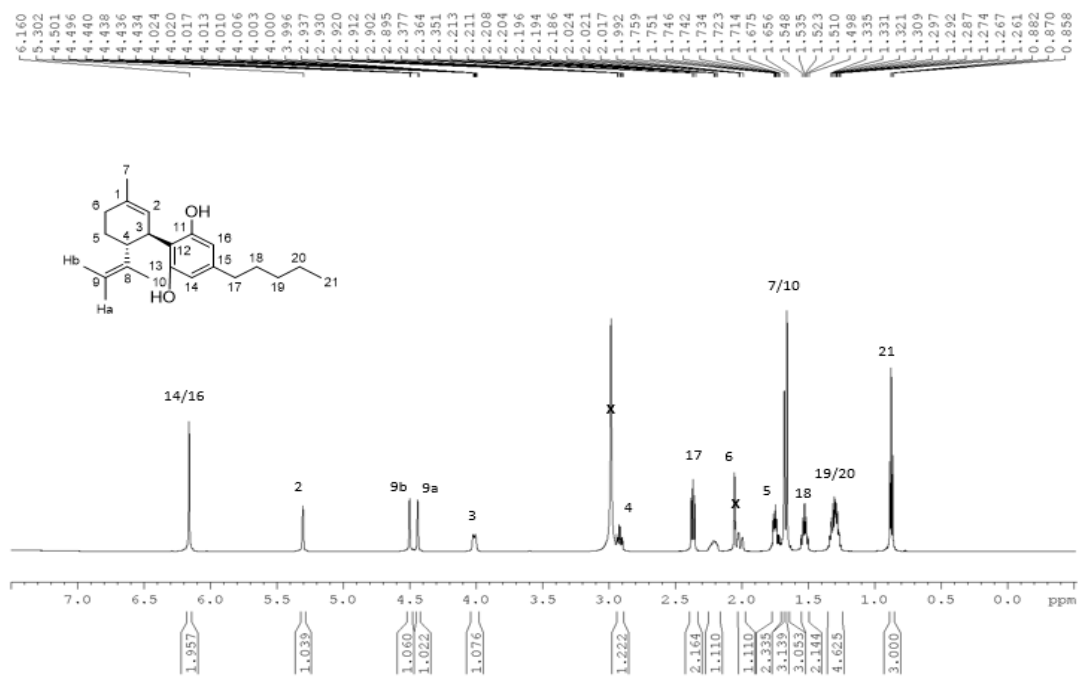
Os sinais assinalados com um X em negrito nos espectros de RMN são referentes aos solventes utilizados para condução dos experimentos e devem ser desconsiderados.

A.1 Canabidiol (CBD)

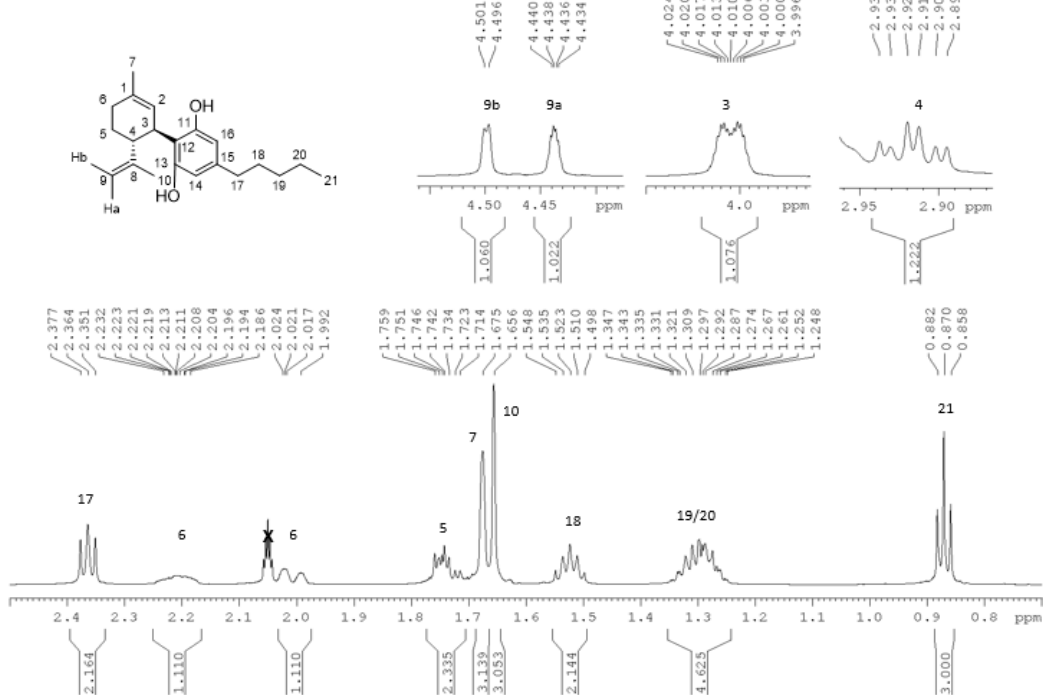
A.1.1 Espectro de infravermelho de CBD



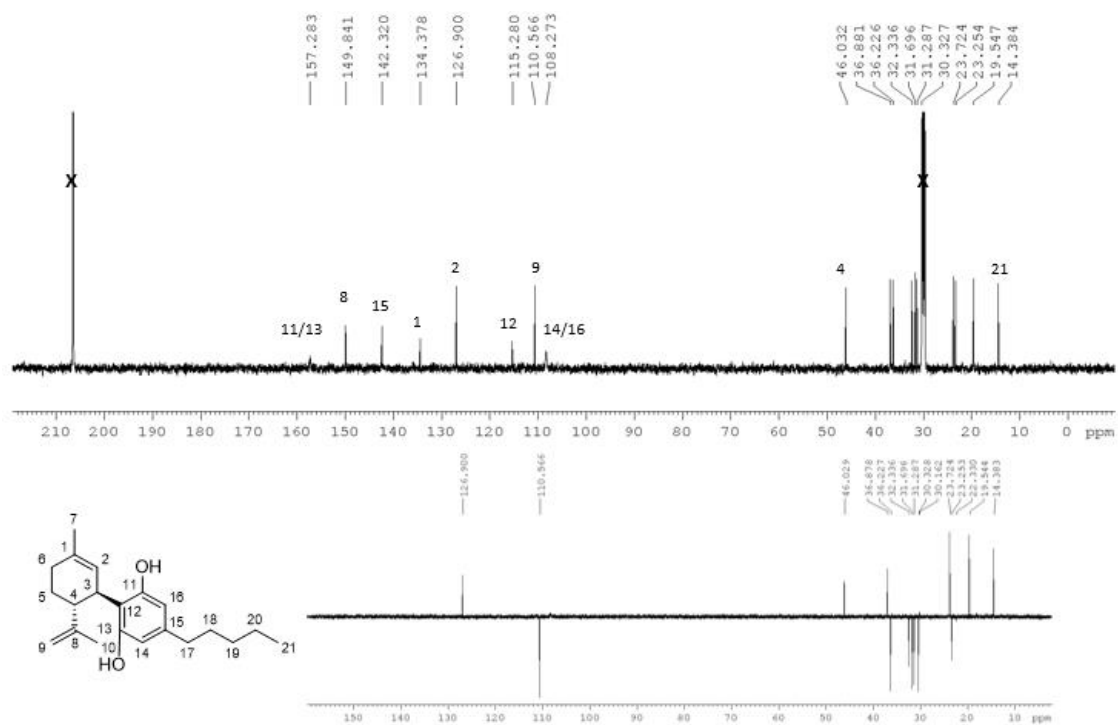
A.1.2 Espectro de RMN de ^1H de CBD (600 MHz, acetona- d_6)



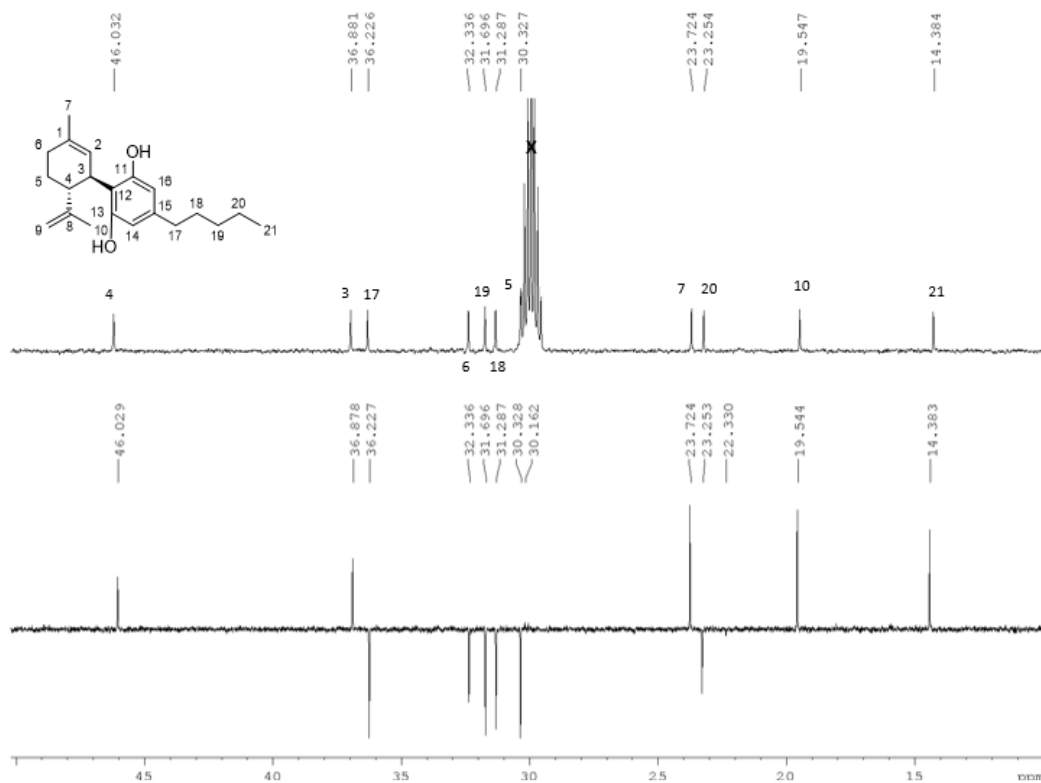
A.1.3 Espectro de RMN de ^1H de CBD - expansão (600 MHz, acetona- d_6)



A.1.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de CBD (150 MHz, acetona- d_6)

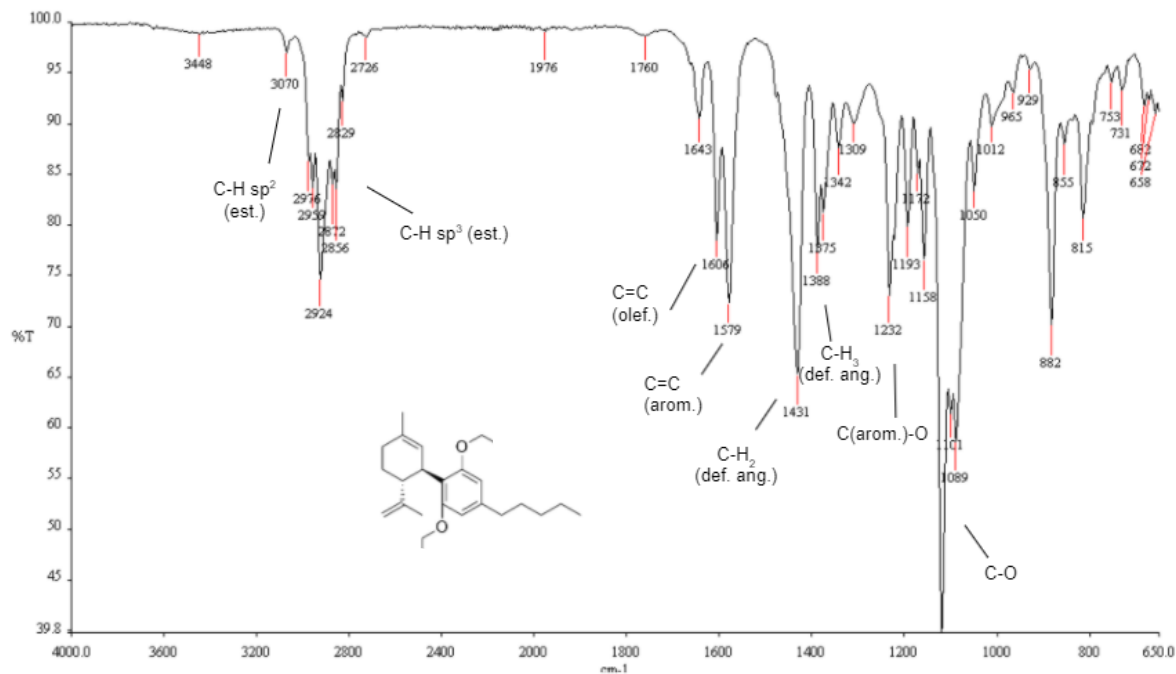


A.1.5 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de CBD - expansão (150 MHz, acetona- d_6)

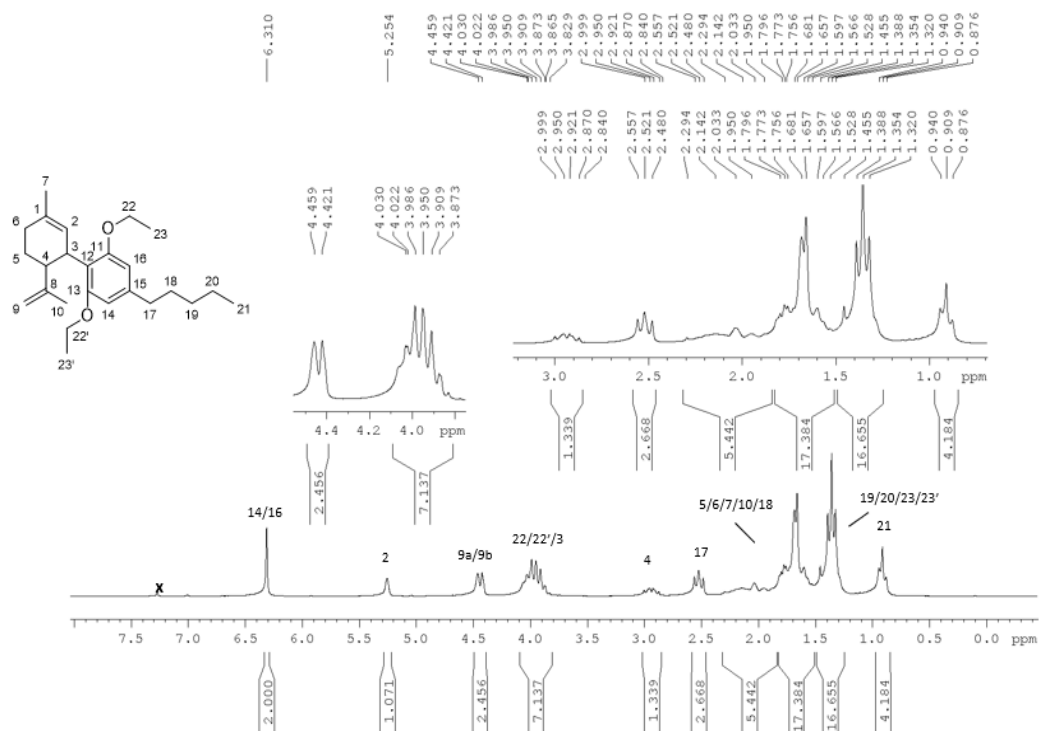


A.2 (1*R*,2*R*)-2',6'-dietoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (**1**)

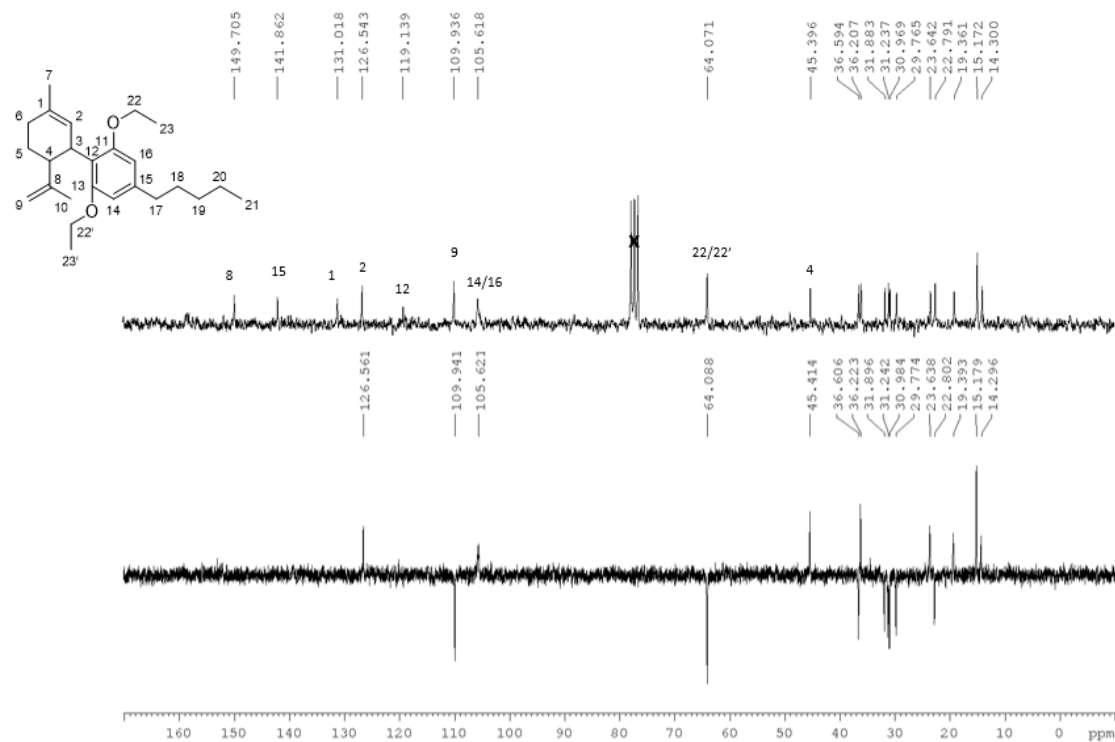
A.2.1 Espectro de infravermelho de (**1**)



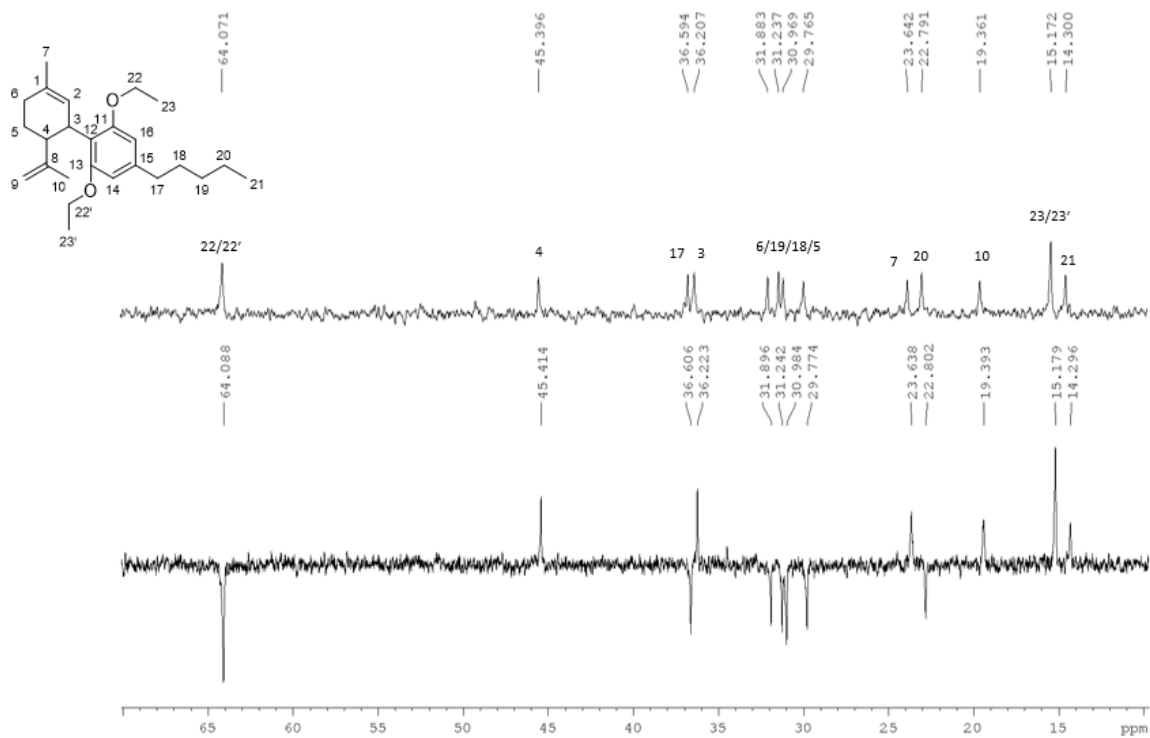
A.2.2 Espectro de RMN de ¹H de (**1**) (200 MHz, CDCl₃)



A.2.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (1) (50 MHz, CDCl_3)

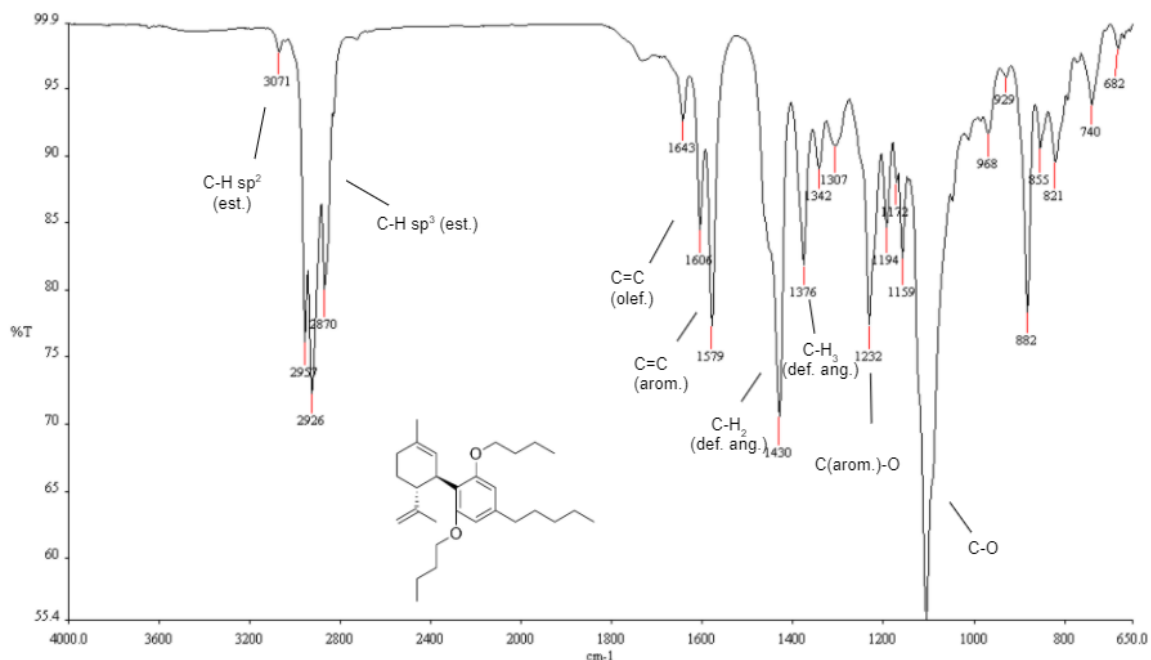


A.2.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (1) - expansão (50 MHz, CDCl_3)

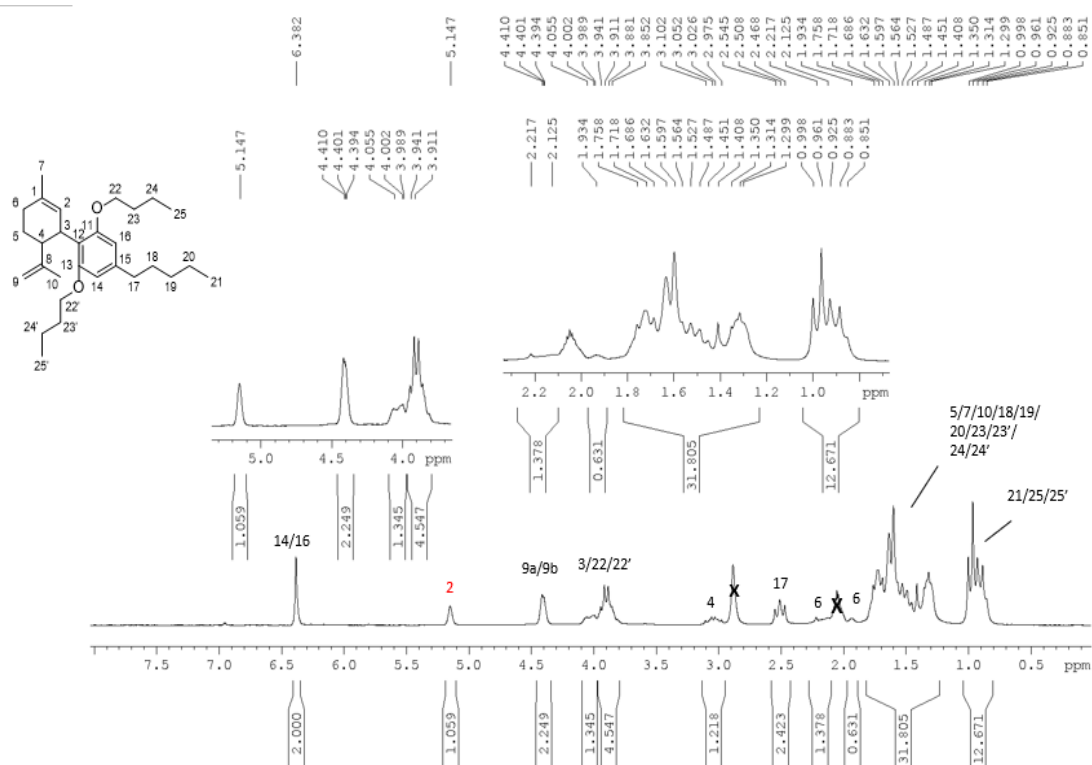


A.3 (1*R*,2*R*)-2',6'-dibutoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetraidro-1,1'-bifenila (2)

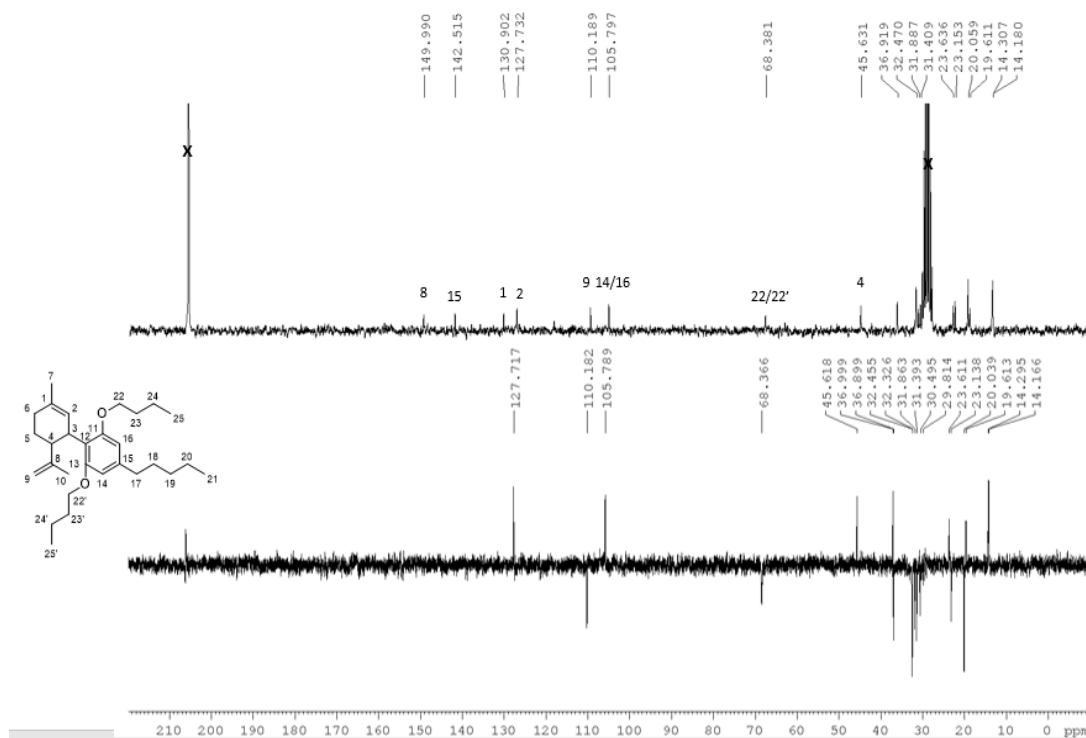
A.3.1 Espectro de infravermelho de (2)



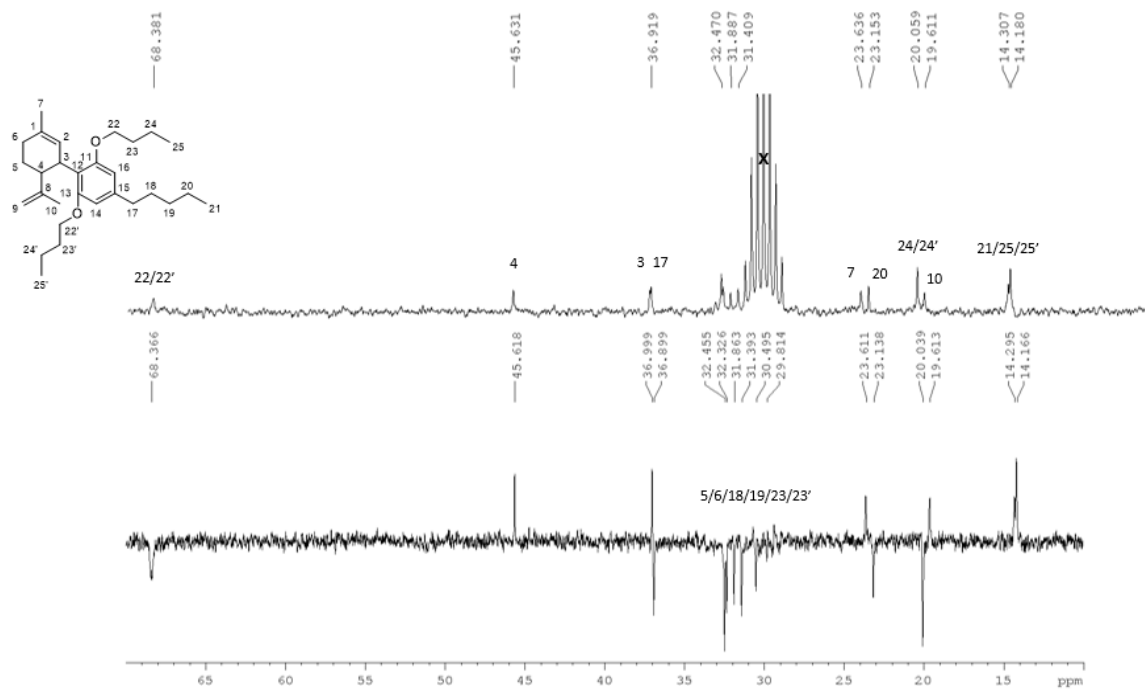
A.3.2 Espectro de RMN de ¹H de (2) (200 MHz, acetona-d₆)



A.3.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (2) (50 MHz, acetona- d_6)

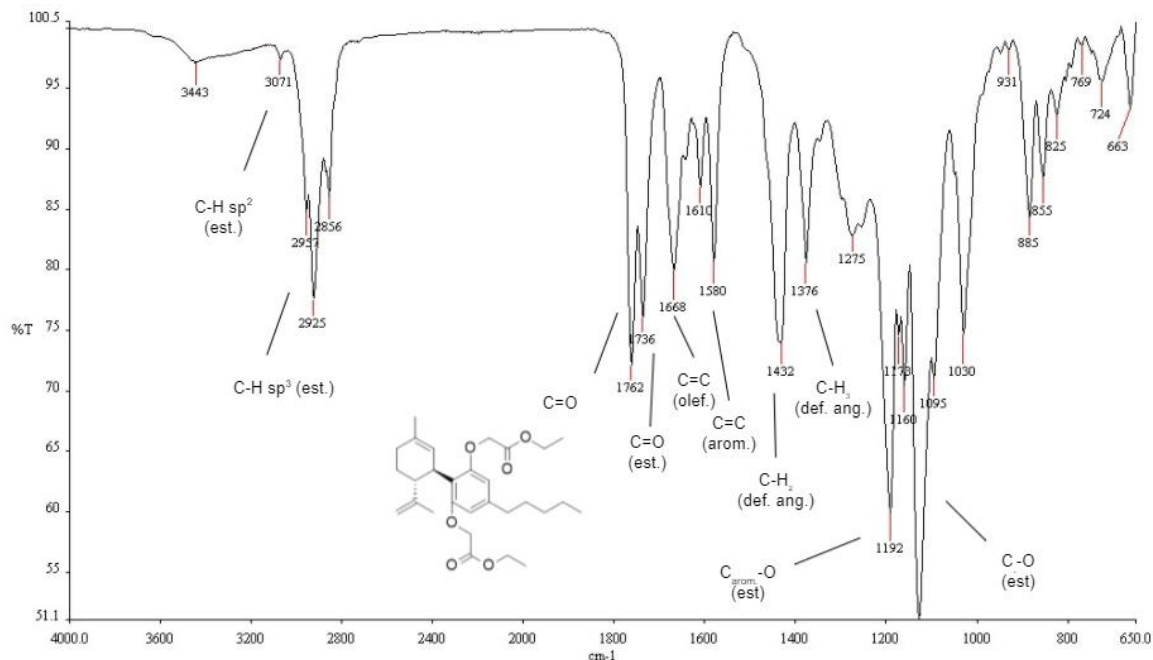


A.3.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (2) - expansão (50 MHz, acetona- d_6)

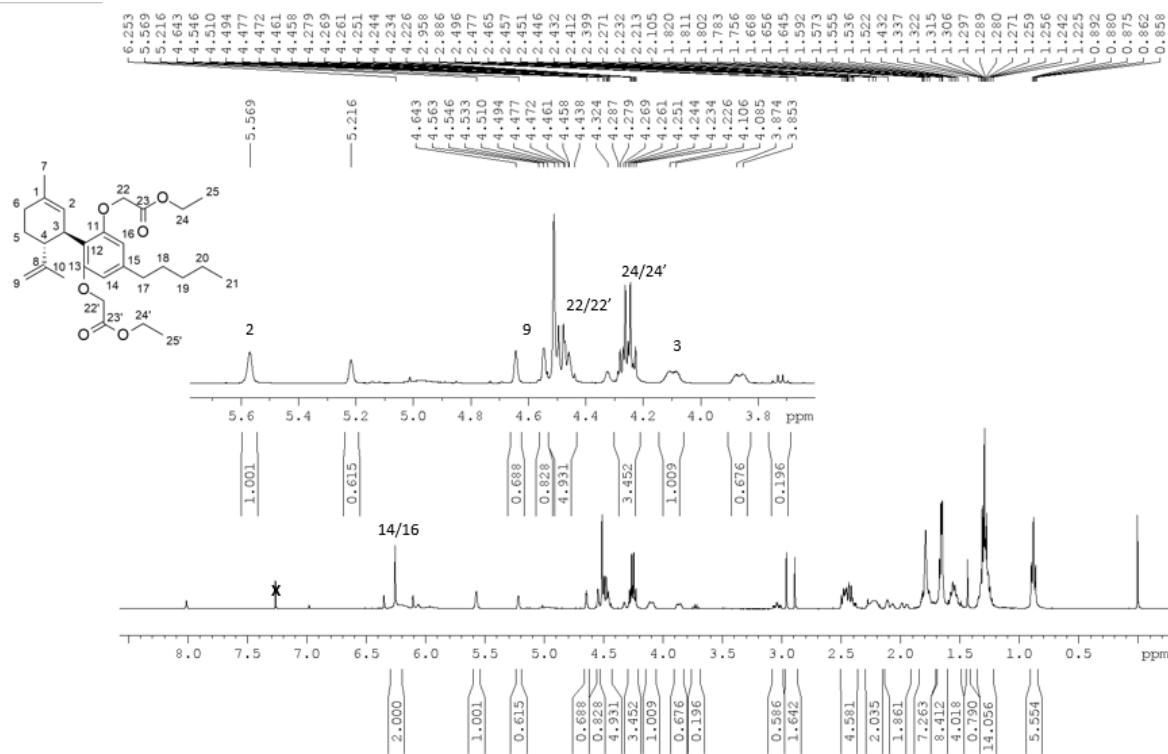


A.4 Dietil 2,2'-(((1'*R*,2'*R*)-5'-metil-4-pentil-2'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diil)bis(oxi))diacetato (3)

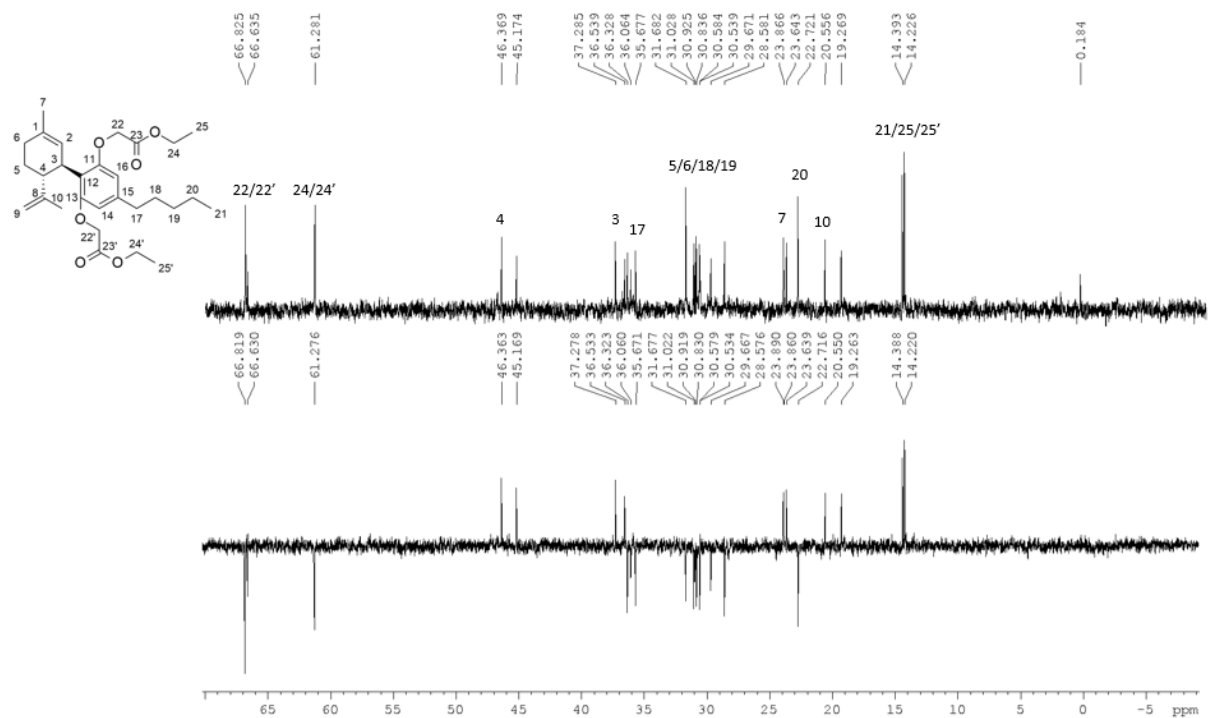
A.4.1 Espectro de infravermelho de (3)



A.4.2 Espectro de RMN de ^1H de (3) (400 MHz, CDCl_3)

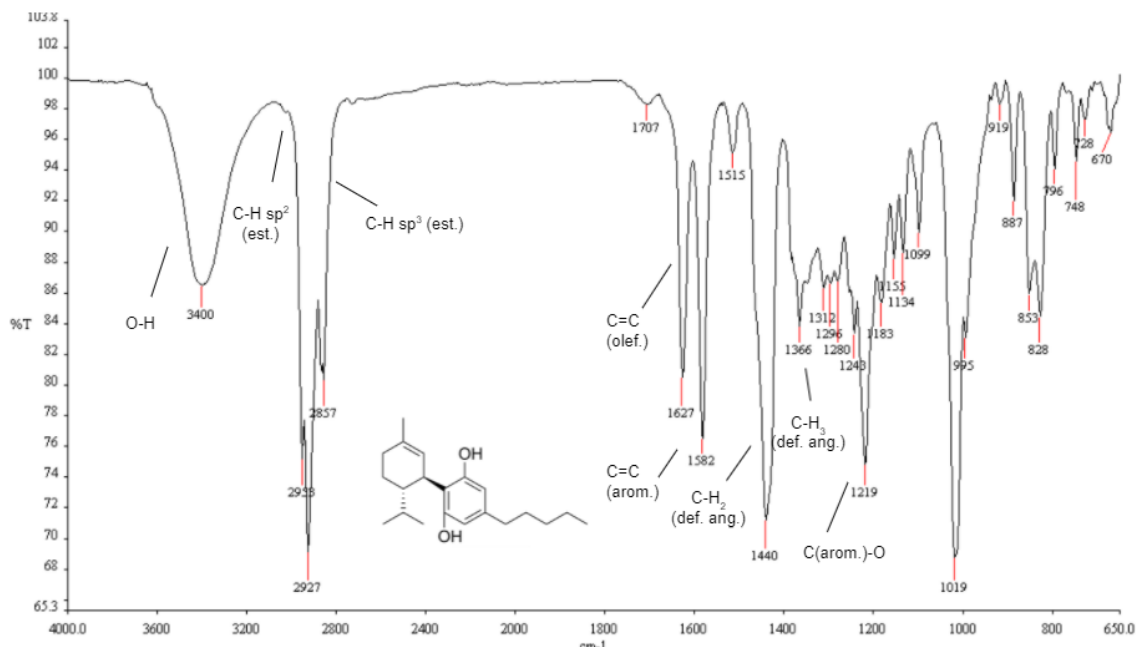


A.4.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (3) - expansão (100 MHz, CDCl_3)

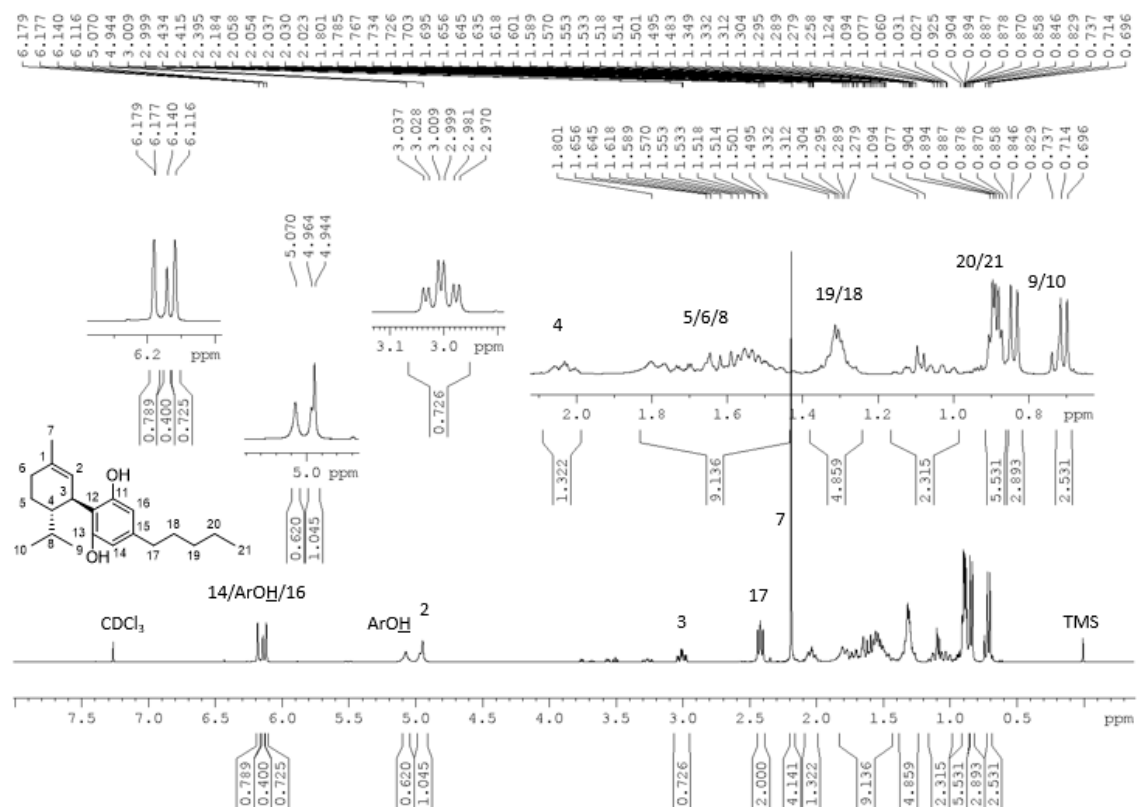


A.5 (1'S,2'S)-2'-isopropil-5'-metil-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (4)

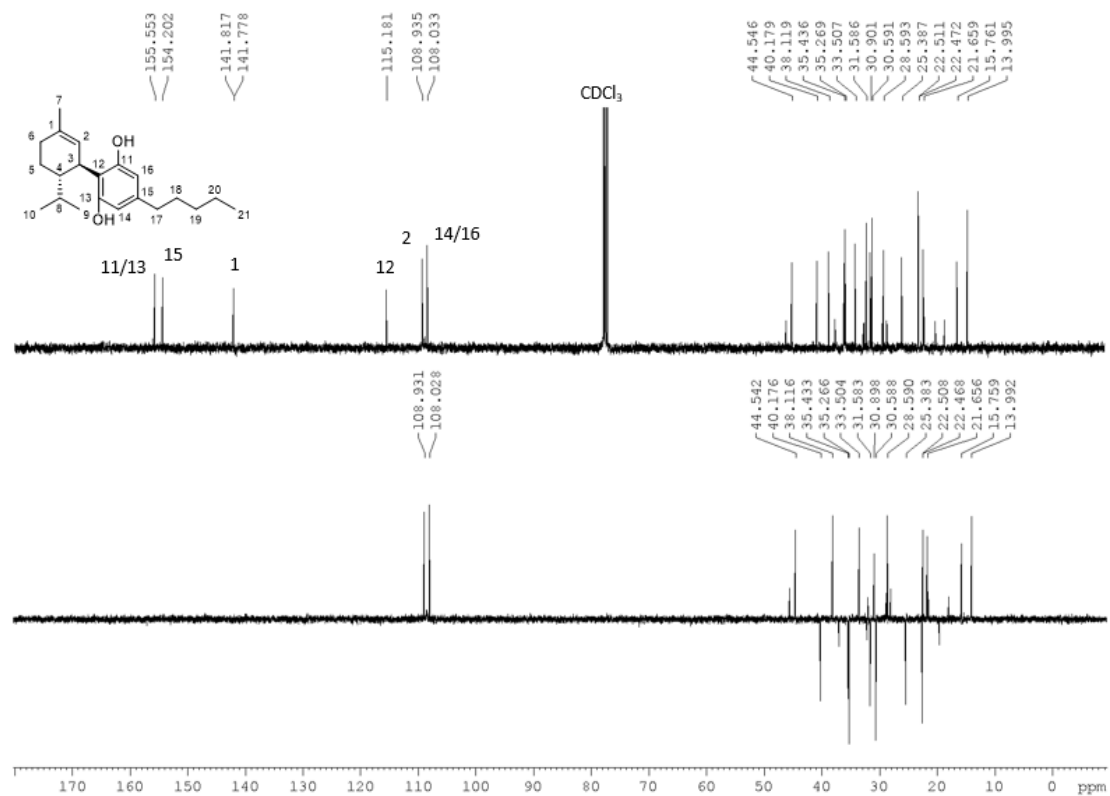
A.5.1 Espectro de infravermelho de (4)



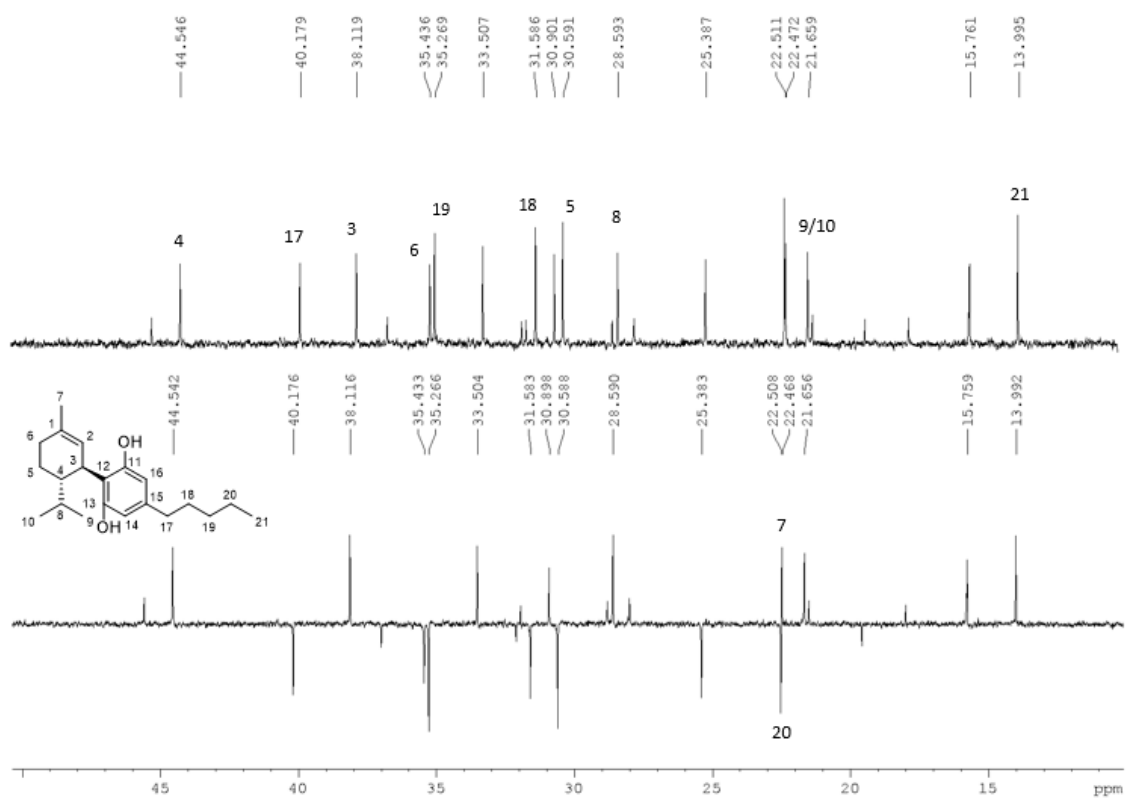
A.5.2 Espectro de RMN de ¹H de (4) (400 MHz, CDCl₃)



A.5.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (4) (100 MHz, CDCl_3)

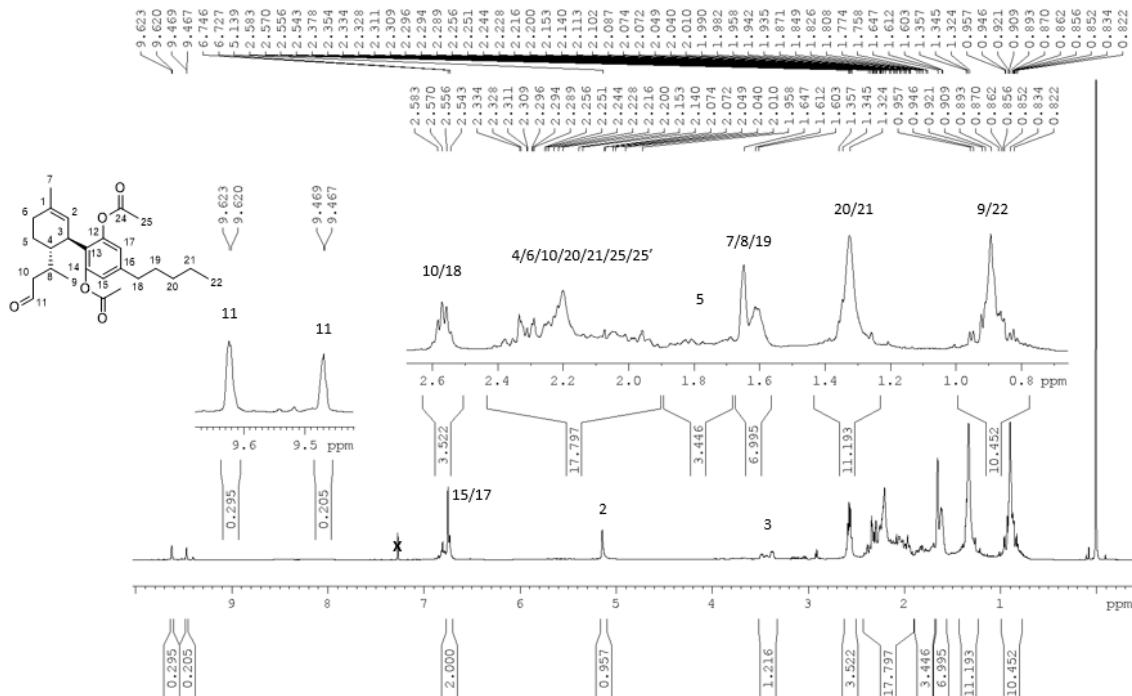


A.5.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (4) – expansão (100 MHz, CDCl_3)

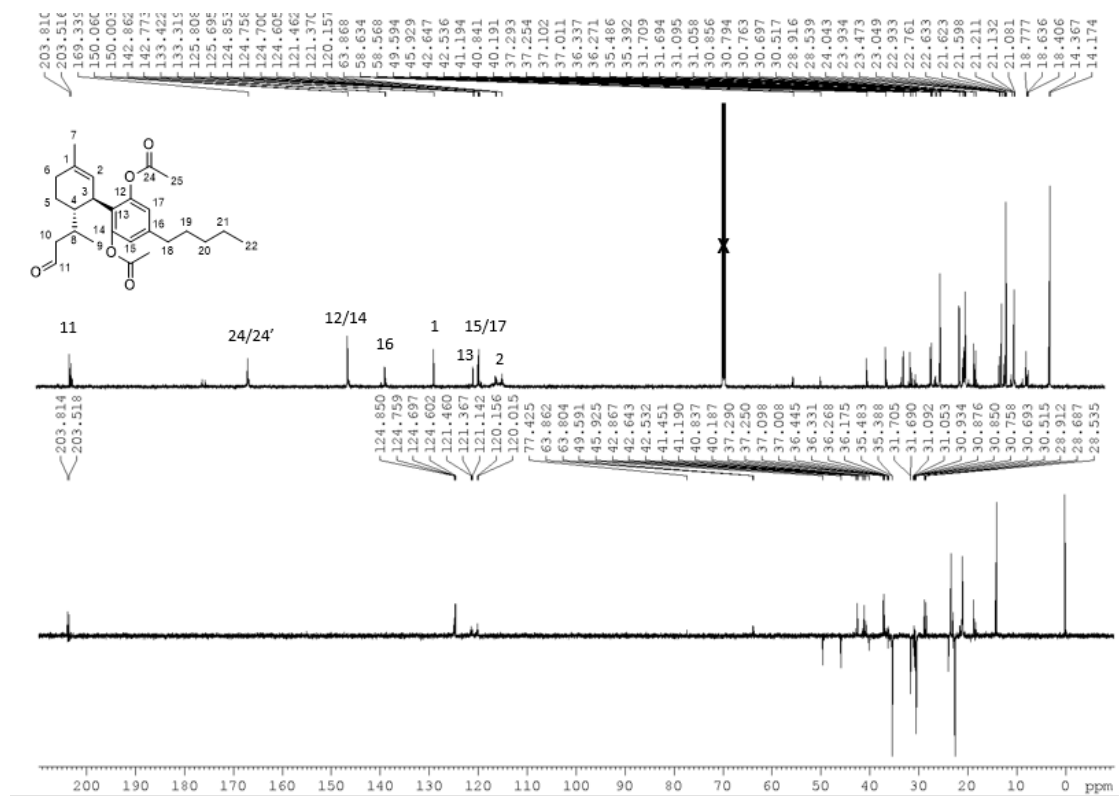


A.6 Diacetato de (1'S,2'S)-5'-metil-2'-((S)-4-oxobutan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (**5a**)

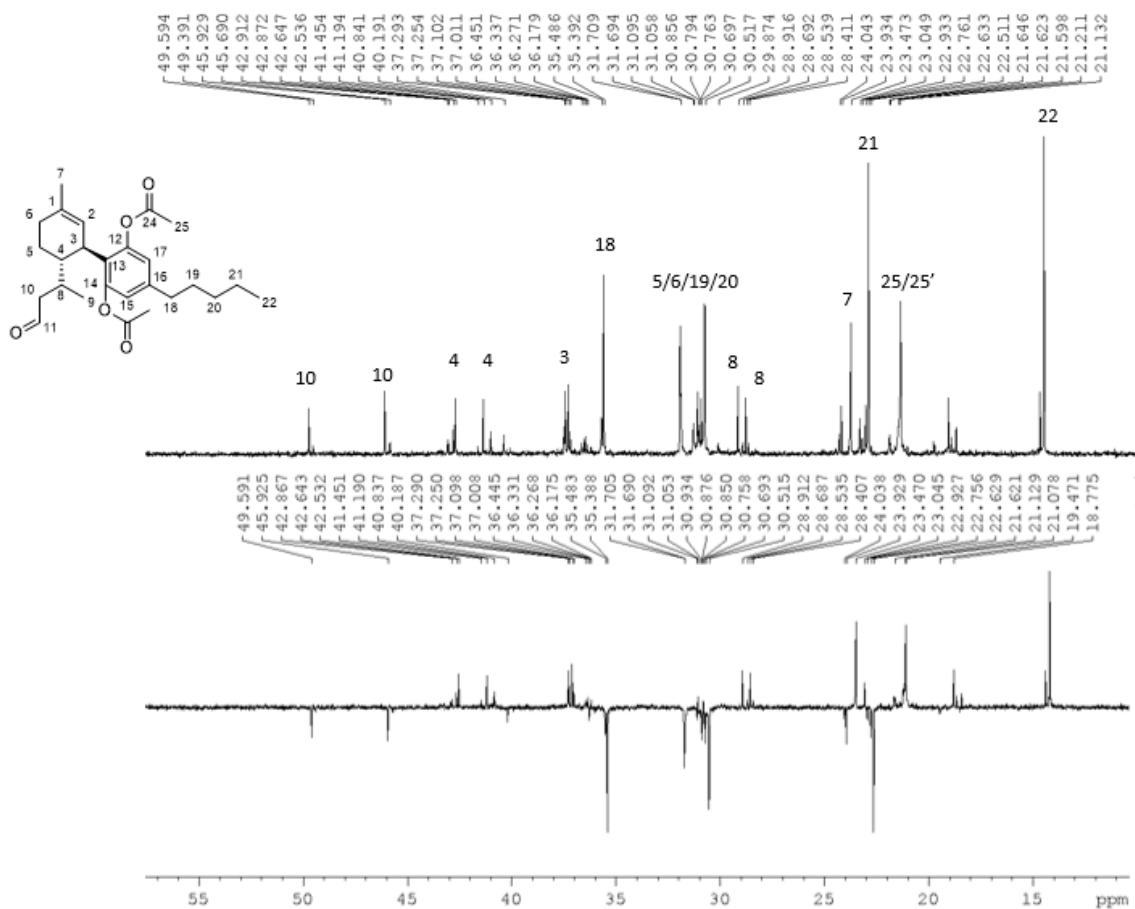
A.6.1 Espectro de RMN de ^1H de (**5a**) (600 MHz, CDCl_3)



A.6.2 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (**5a**) (150 MHz, CDCl_3)

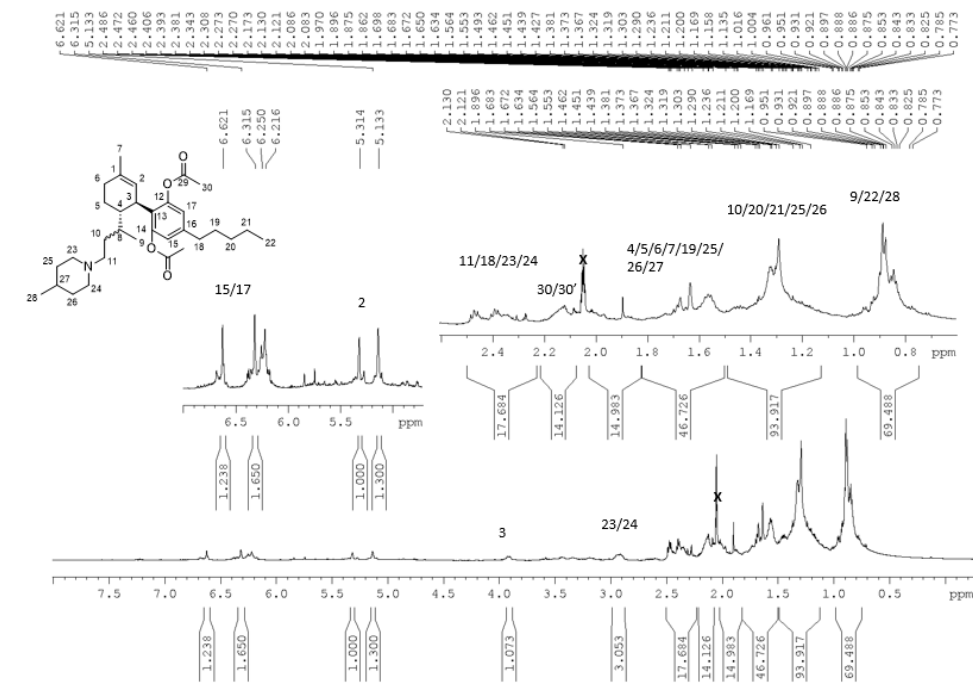


A.6.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (5a) - expansão (150 MHz, CDCl_3)

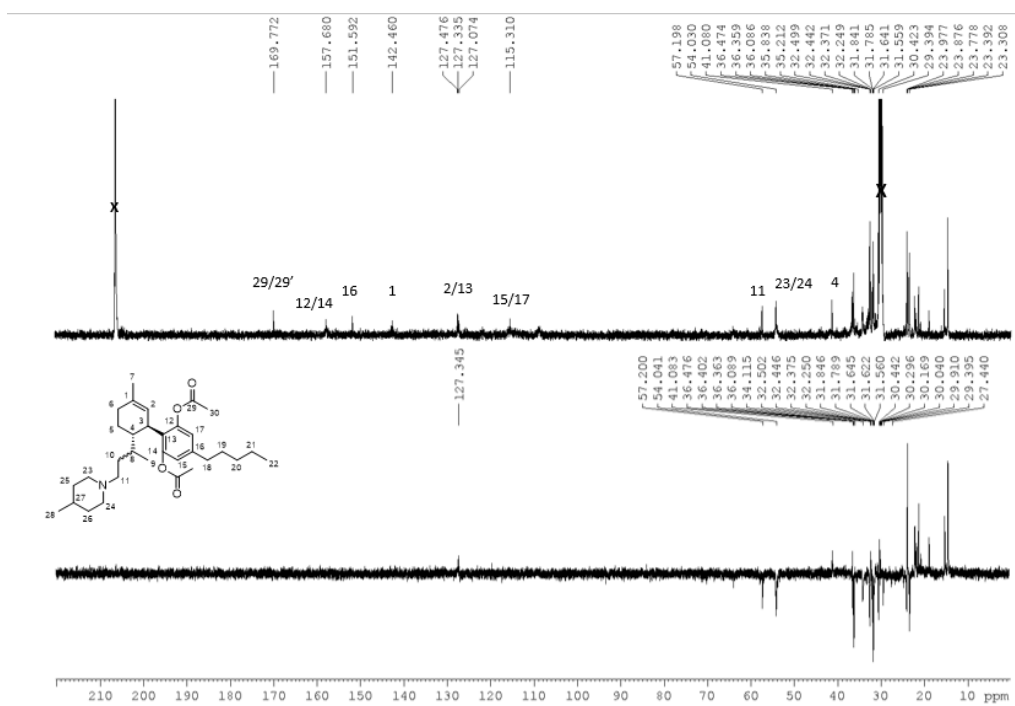


A.7 Diacetato de (1'S,2'S)-5'-metil-2'-((S)-4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diila (6a)

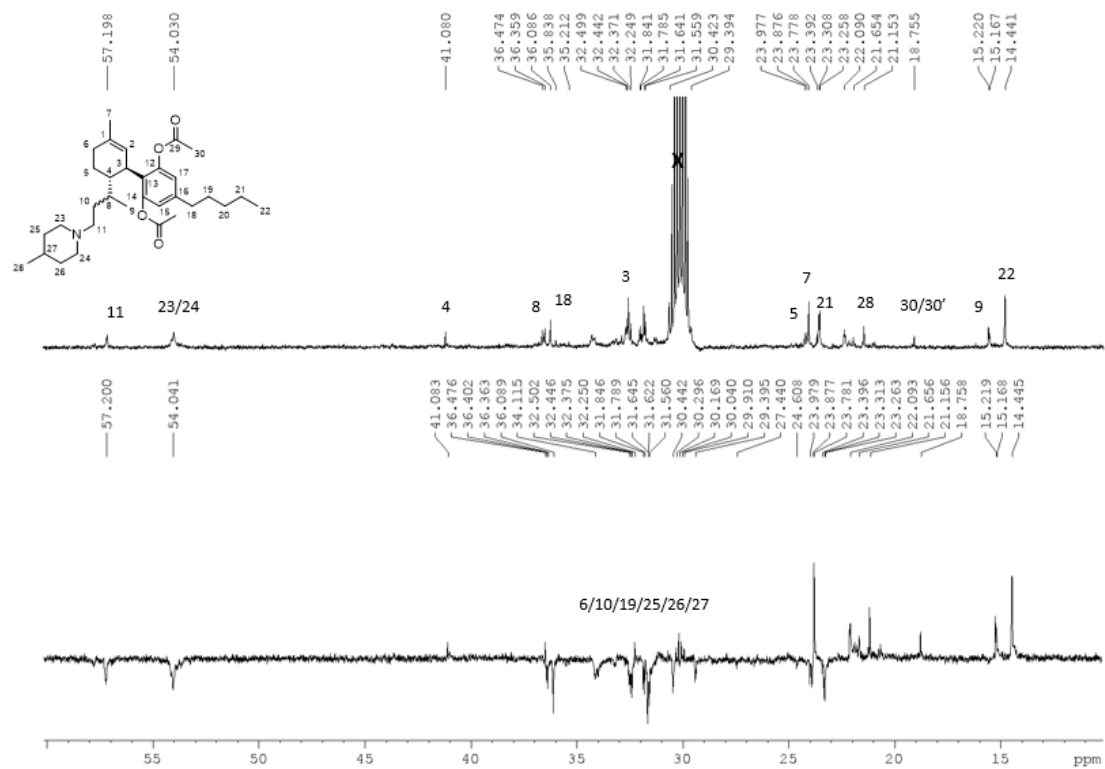
A.7.1 Espectro de RMN de ^1H de (6a) (600 MHz, acetona-d6)



A.7.2 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (6a) (150 MHz, acetona-d6)

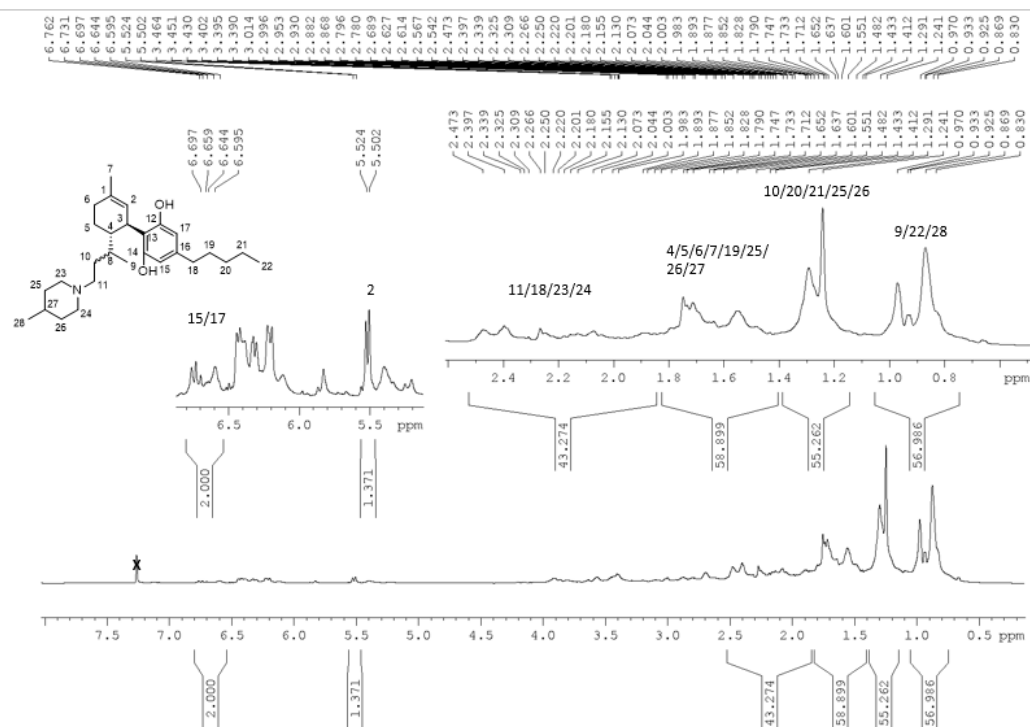


A.7.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (6a) – expansão (150 MHz, acetona-d6)

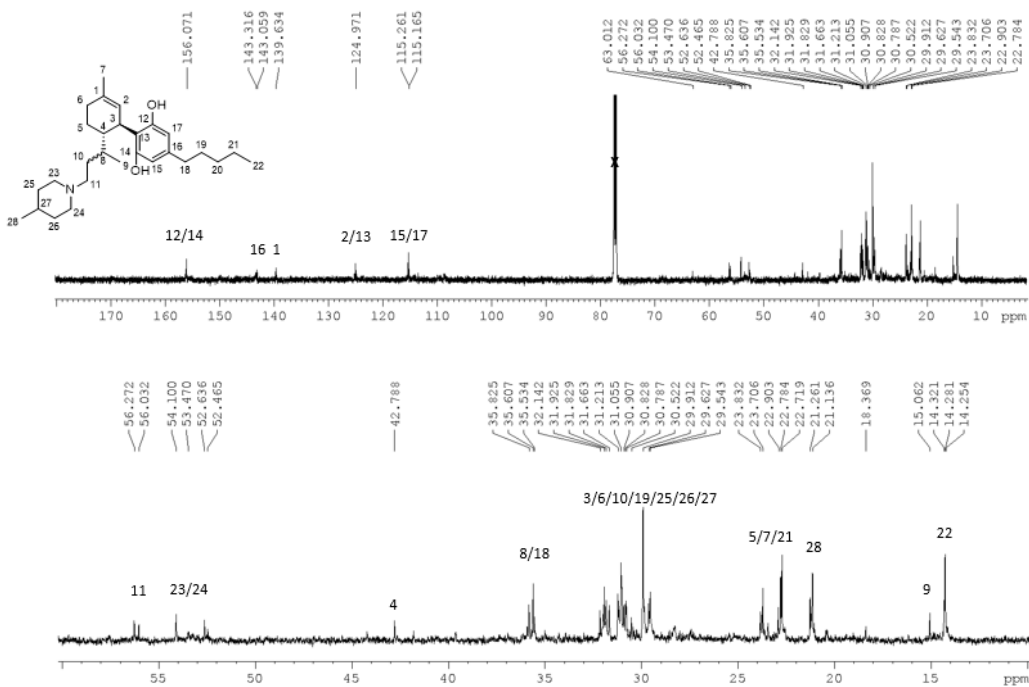


A.8 (1'S,2'S)-5'-metil-2'-(4-(4-metilpiperidin-1-il)butan-2-il)-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (6)

8.1 Espectro de RMN de ^1H de (6) (600 MHz, CDCl_3)

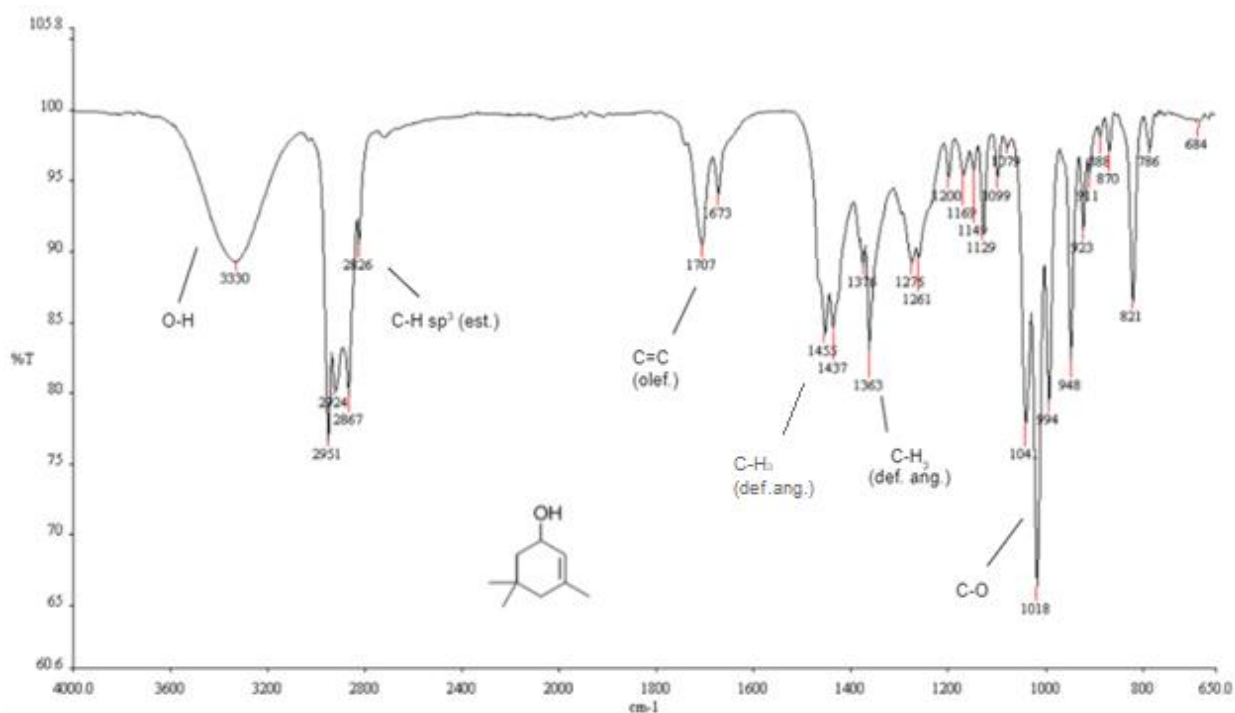


A.8.2 Espectros de RMN de ^{13}C e expansão de (6) (150 MHz, CDCl_3)

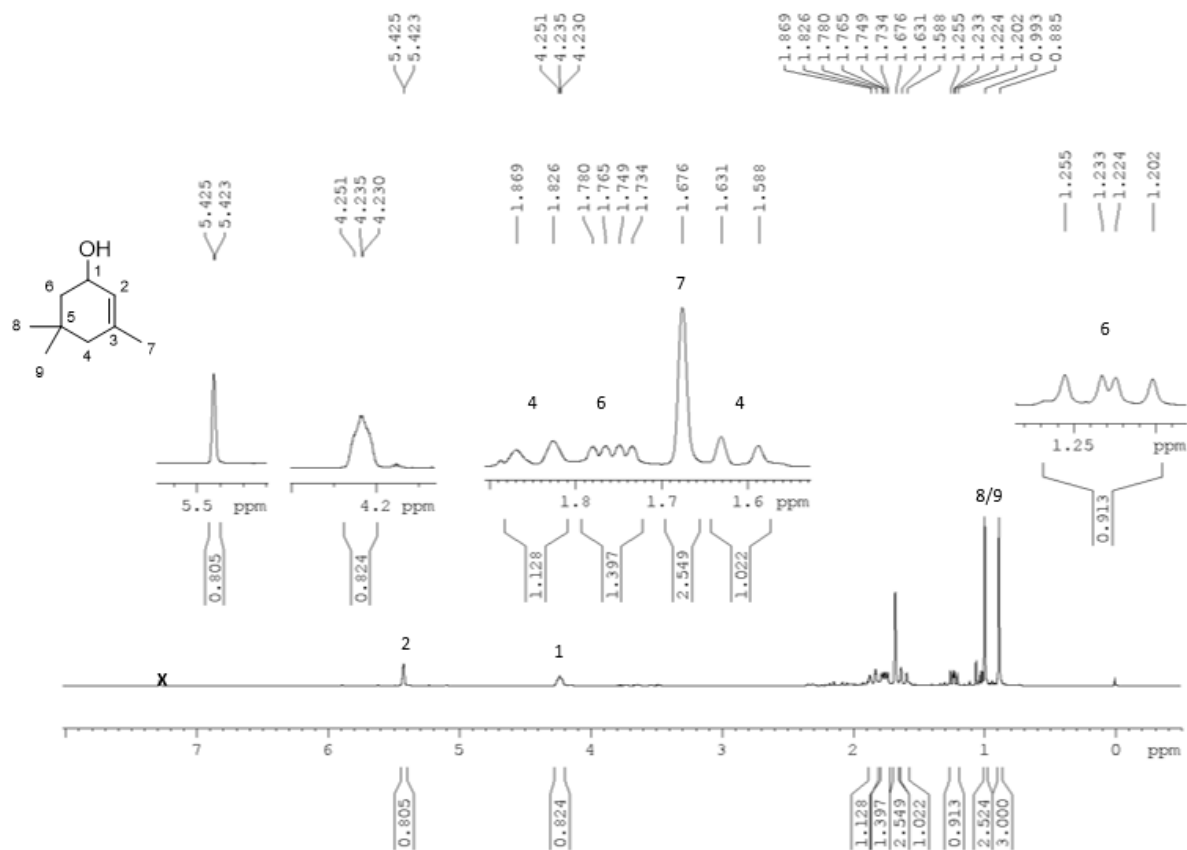


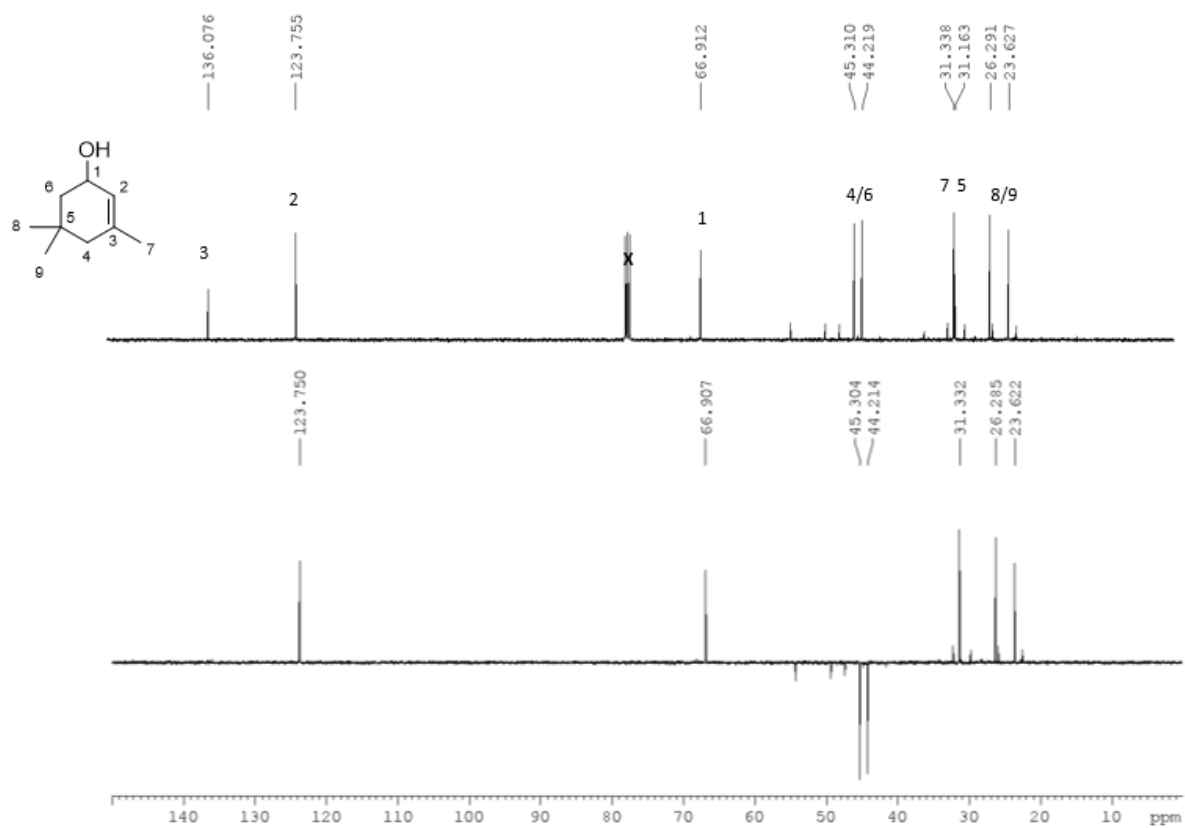
A.9 3,5,5-trimetilciclohex-2-enol (7)

A.9.1 Espectro de infravermelho de (7)



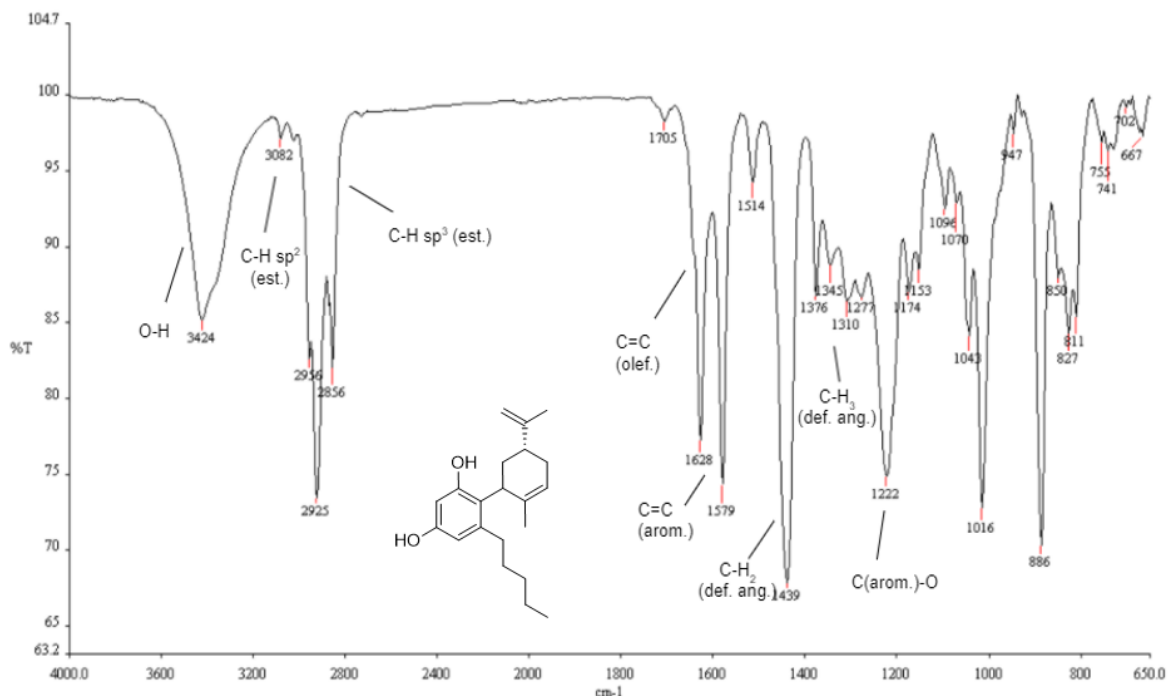
A.9.2 Espectro de RMN de ¹H de (7) (400 MHz, CDCl₃)



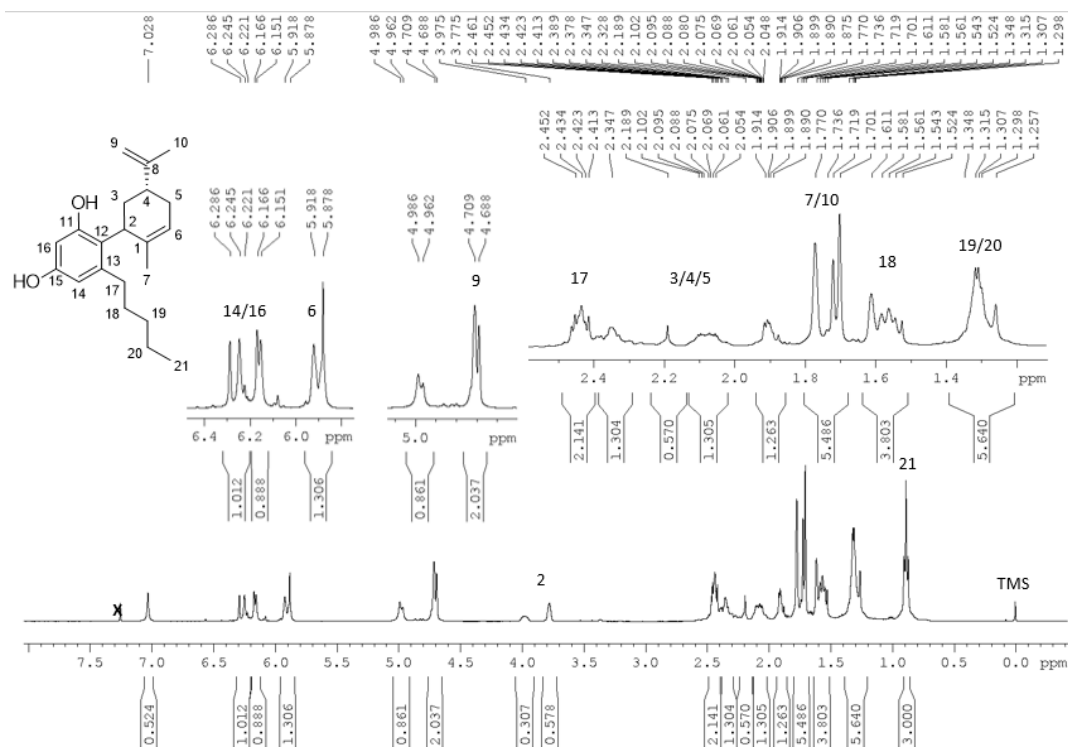
A.9.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (7) (100 MHz, CDCl_3)

A.10 (3'R)-6'-metil-6-pentil-3'-(prop-1-en-2-il)-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,4-diol (8)

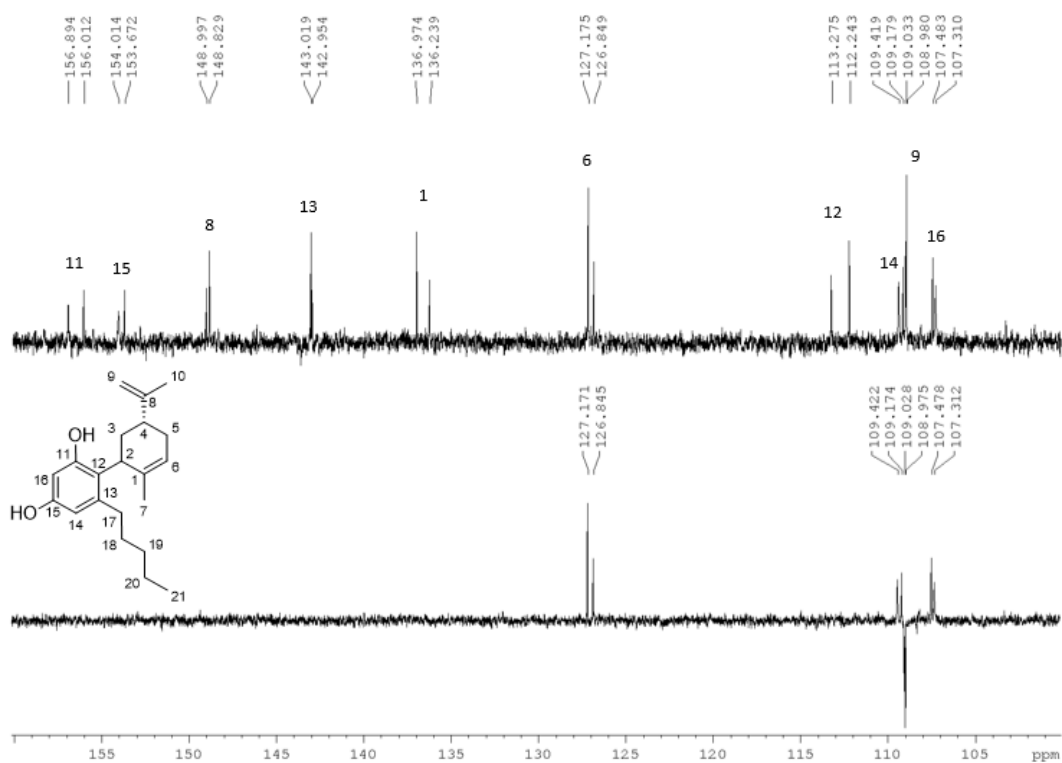
A.10.1 Espectro de infravermelho de (8)



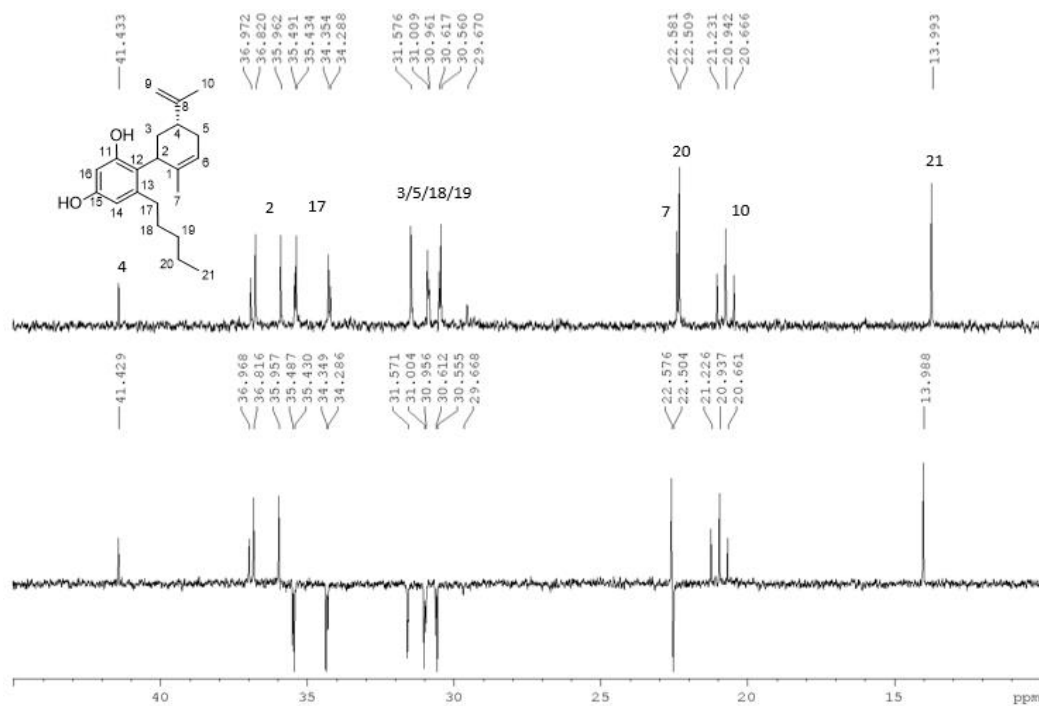
A.10.2 Espectro de RMN de ¹H de (8) (400 MHz, CDCl₃)

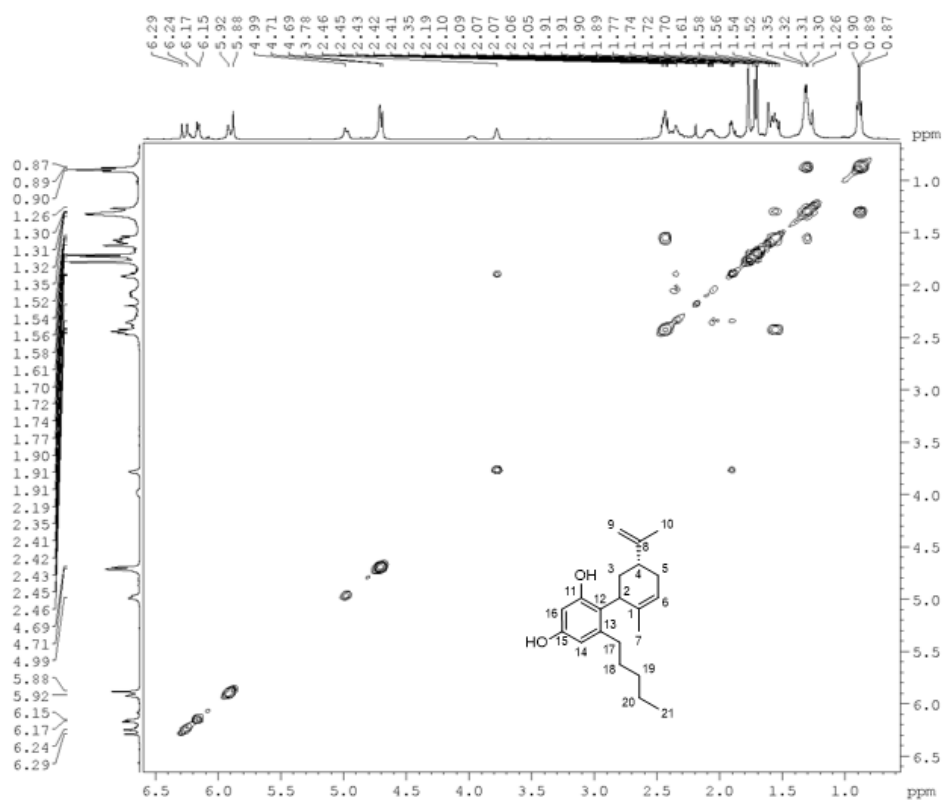


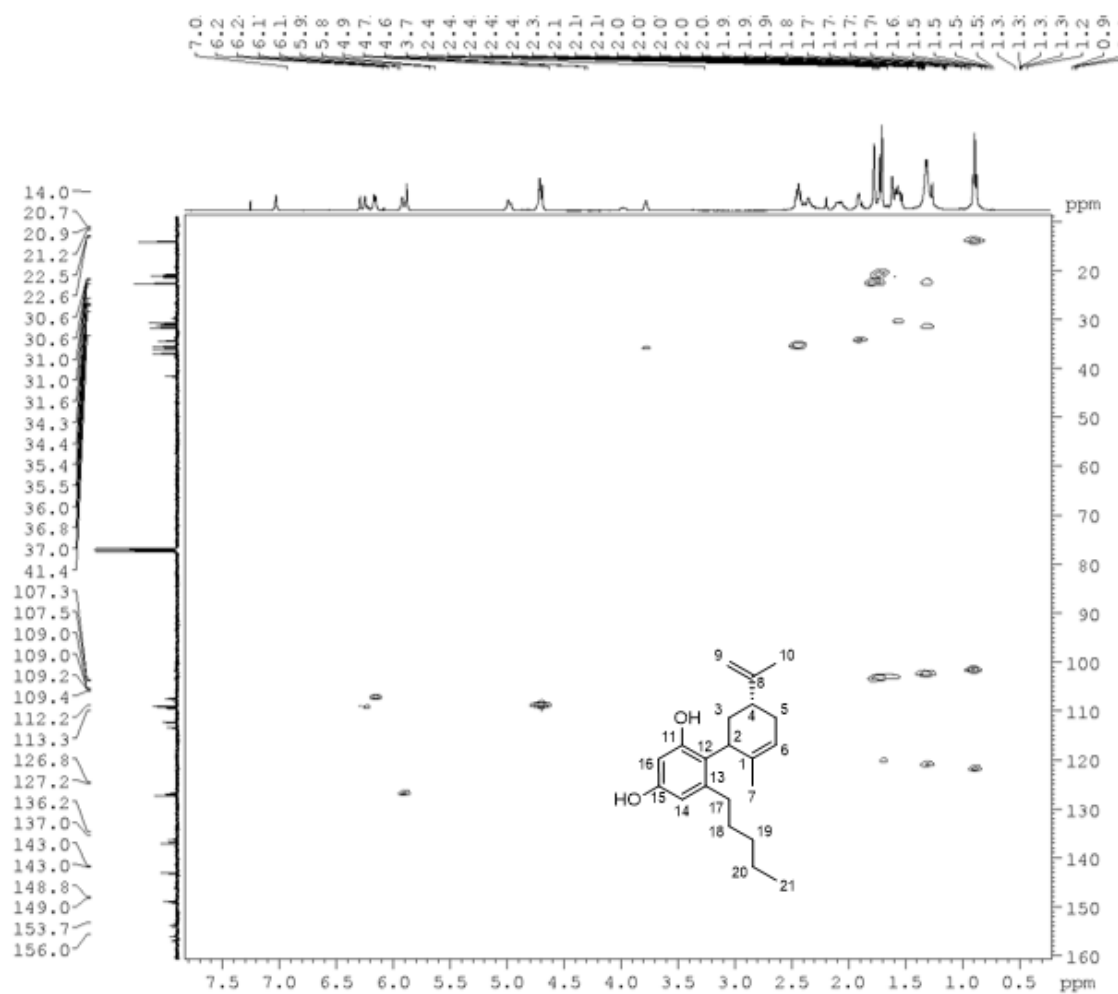
A.10.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (8) – 160-100 ppm (100 MHz, CDCl_3)



A.10.4 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (8) – 45-10 ppm (100 MHz, CDCl_3)

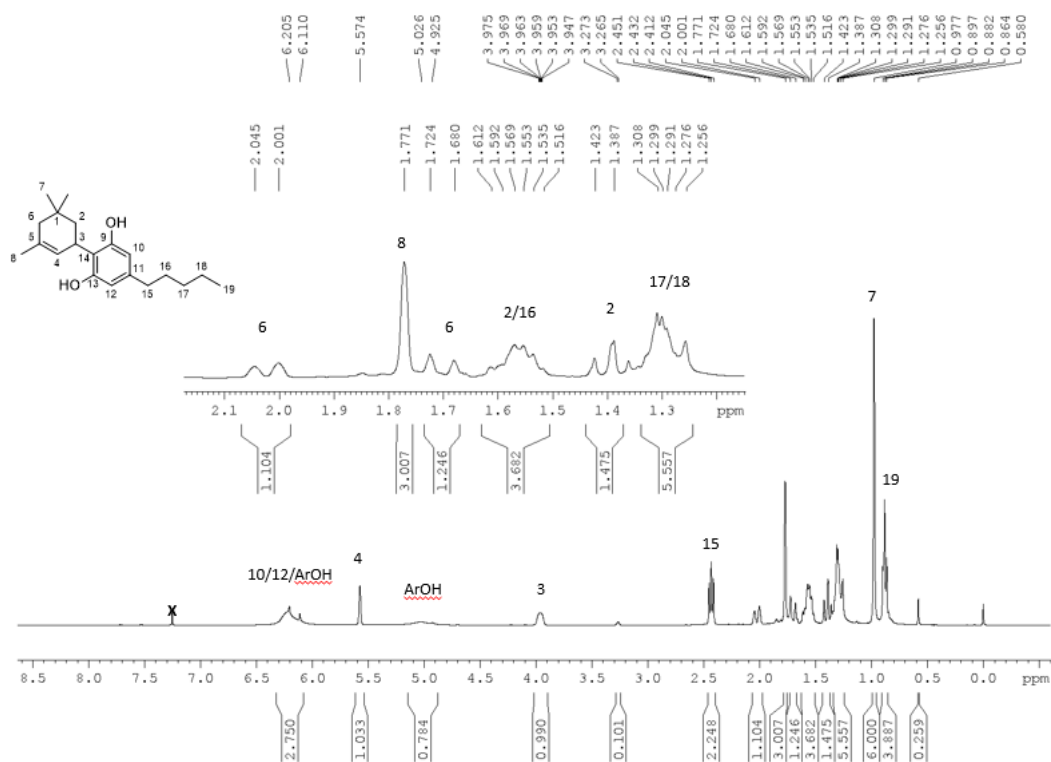


A.10.5 Mapa de contornos de COSY de (8) (400 MHz, CDCl₃)

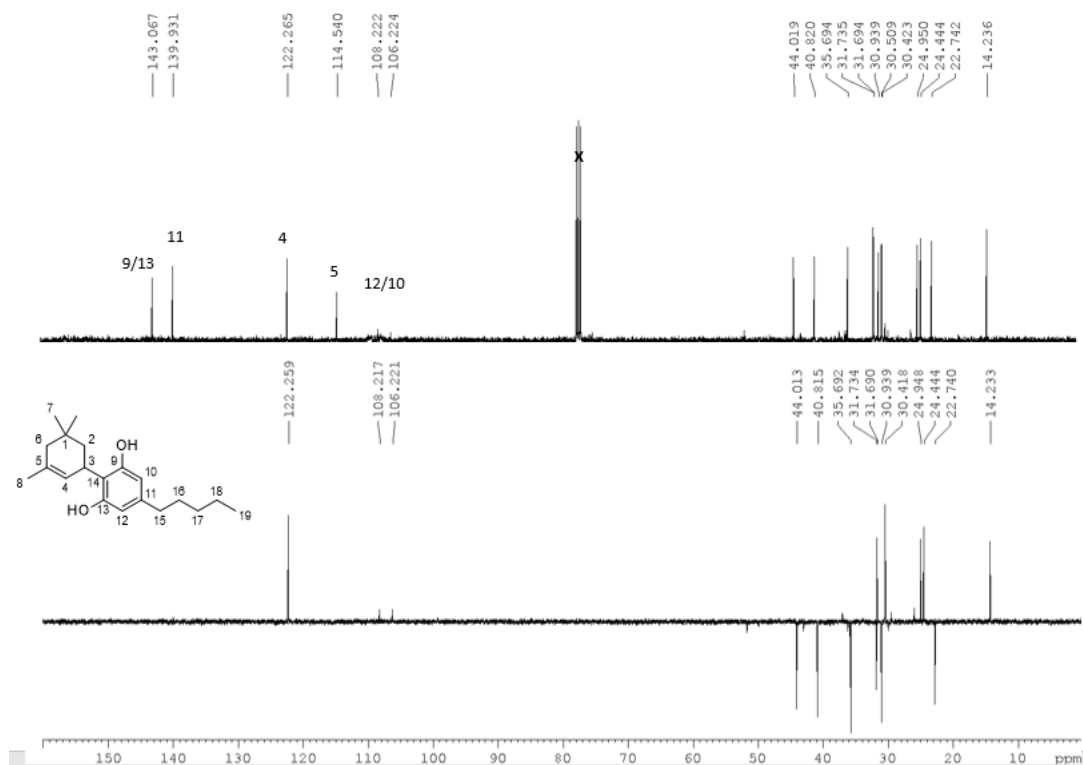
A.10.6 Mapa de contornos de HMQC de (8) (400 MHz, CDCl₃)

A.11 3',3',5'-trimetil-4-pentil-1',2',3',4'-tetraidro-[1,1'-bifenil]-2,6-diol (9)

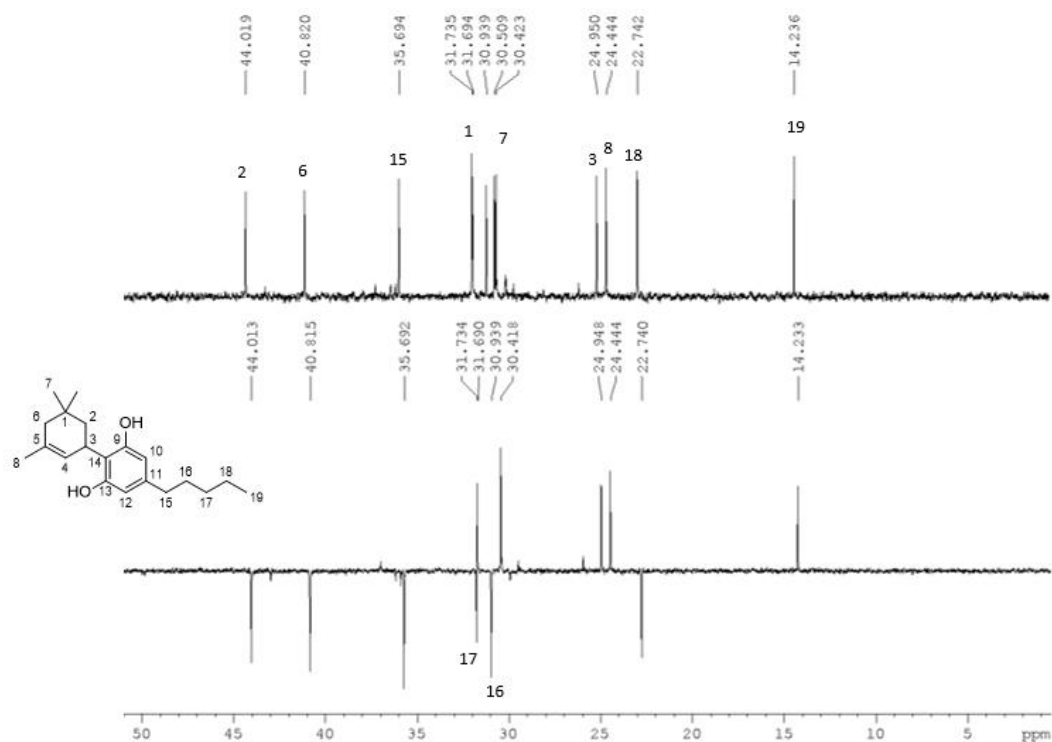
A.11.1 Espectro de RMN de ^1H de (9) (400 MHz, CDCl_3)



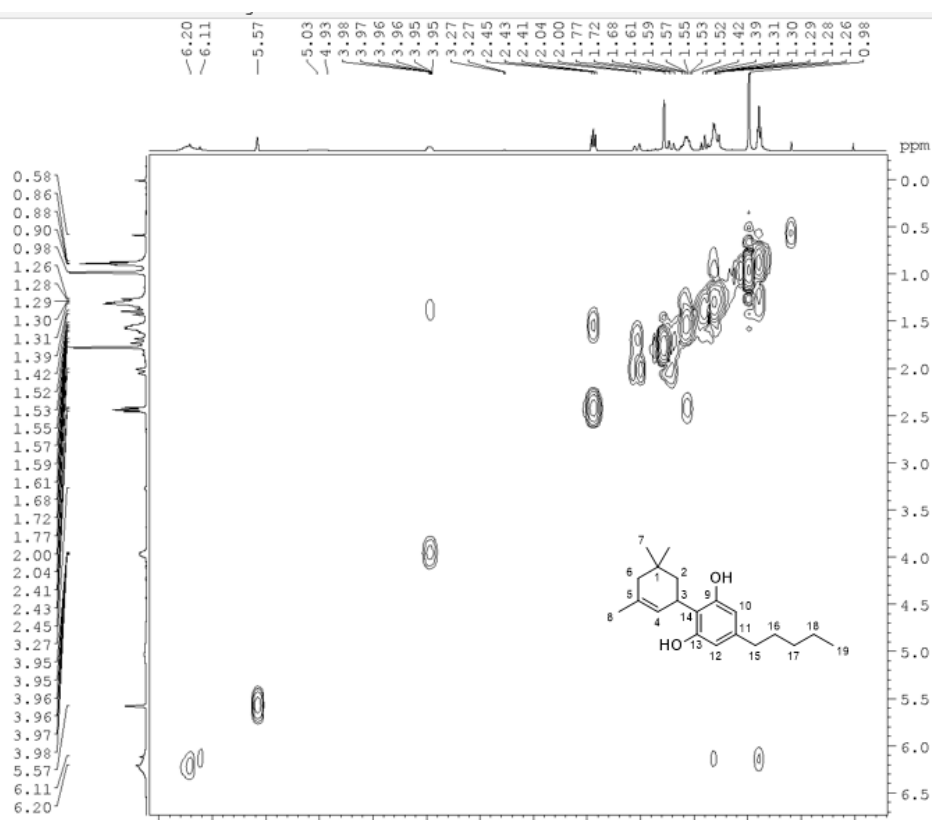
A.11.2 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (9) (100 MHz, CDCl_3)



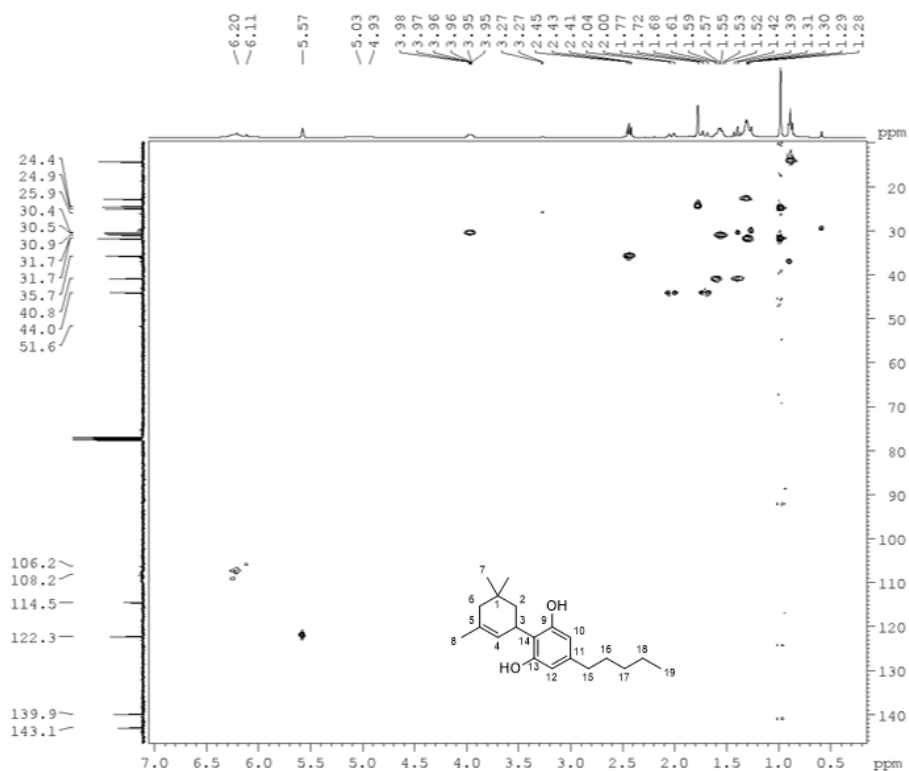
A.11.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (9) - expansão (100 MHz, CDCl_3)



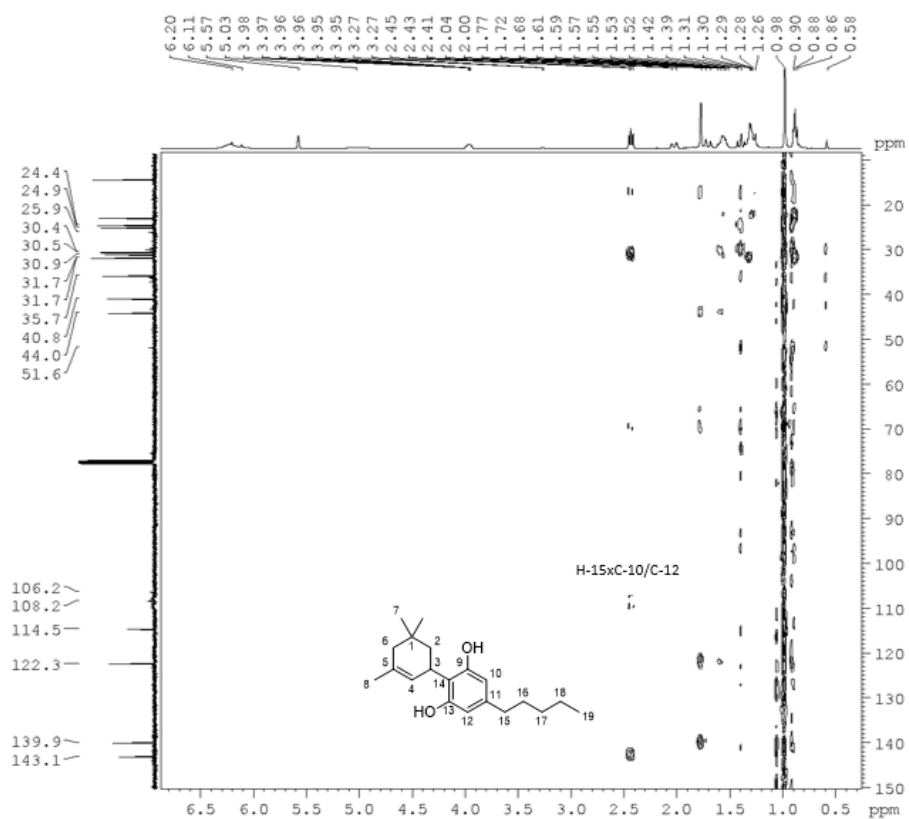
A.11.4 Mapa de contornos de COSY de (9) (400 MHz, CDCl_3)



A.11.5 Mapa de contornos de HMQC de (9) (400 MHz, CDCl₃)

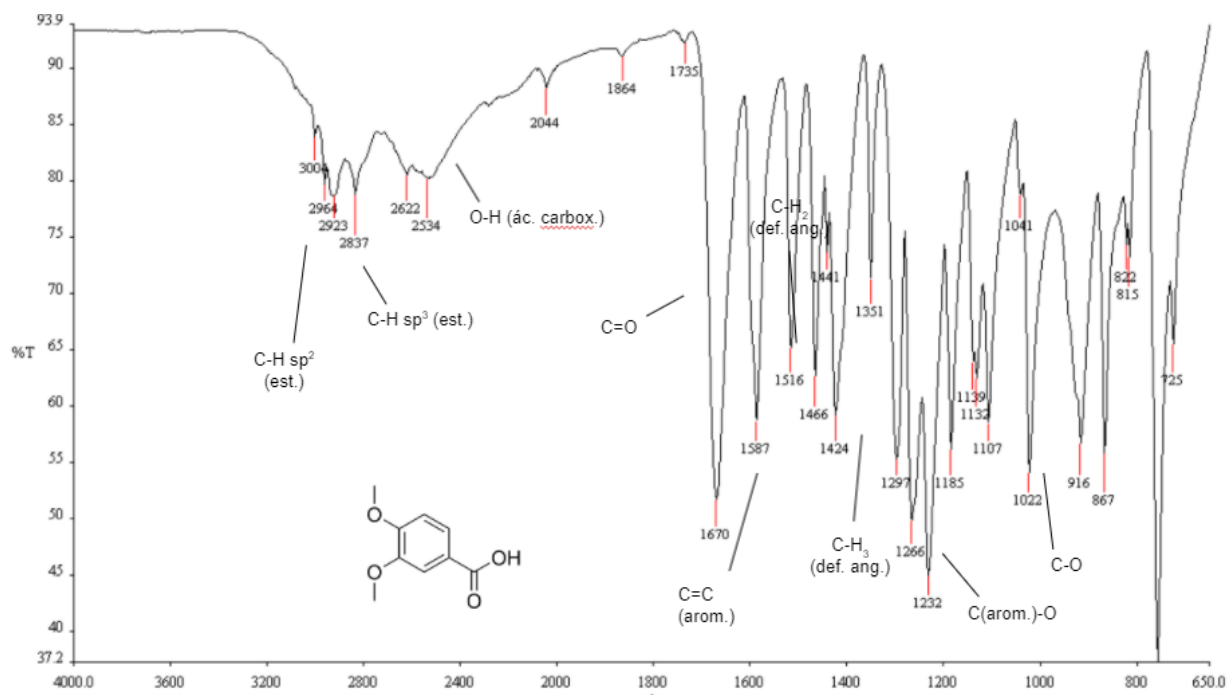


A.11.6 Mapa de contornos de HMBC de (9) (400 MHz, CDCl₃)

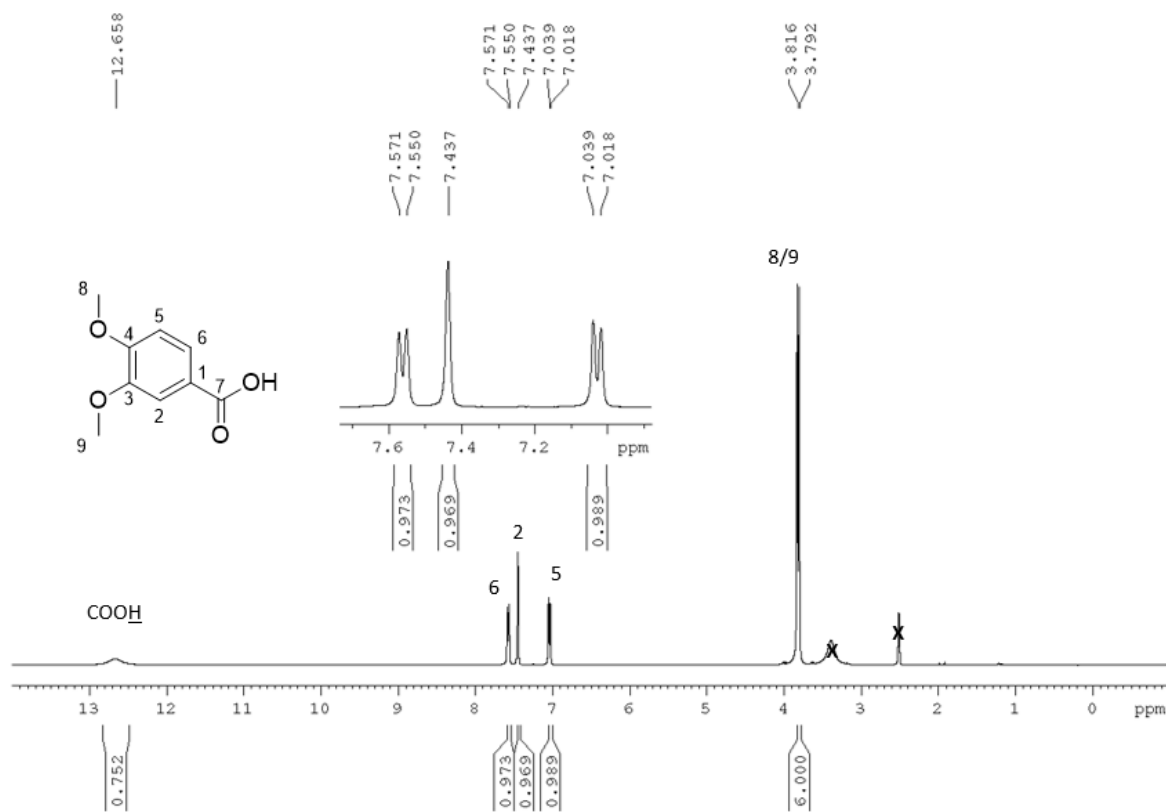


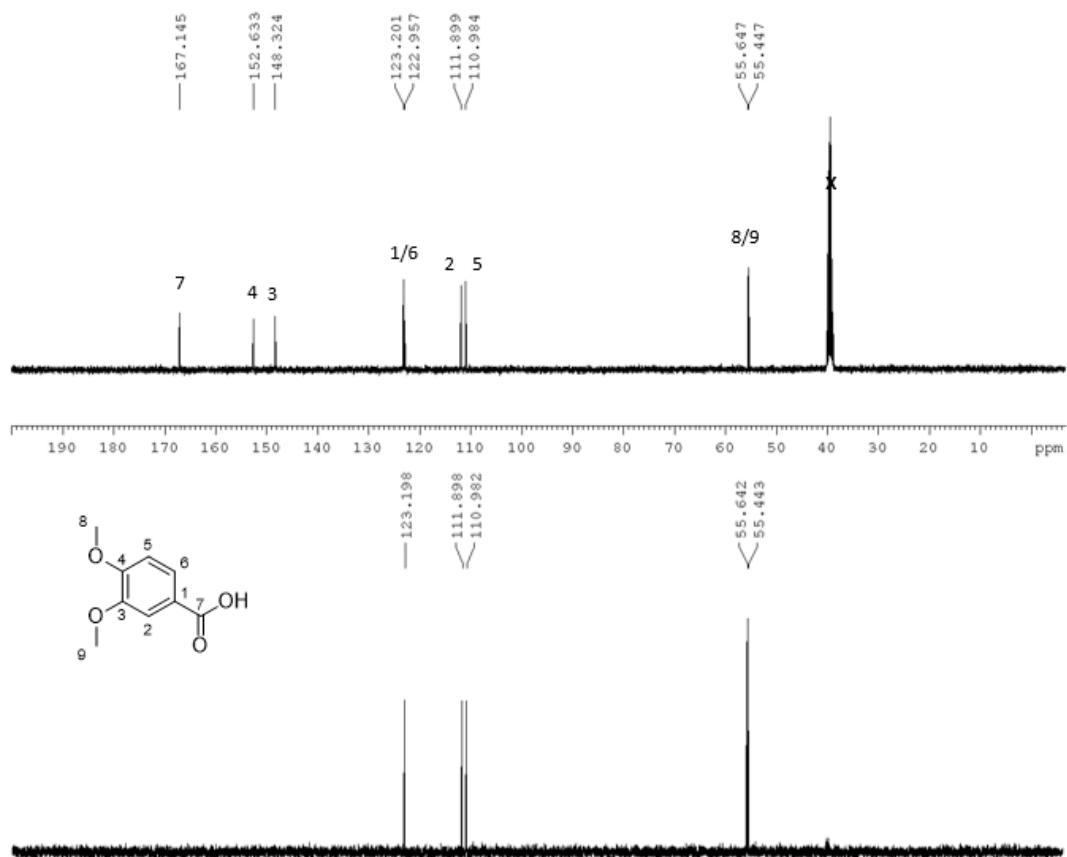
A.12 Ácido 3,4-dimetoxibenzoico (10)

A.12.1 Espectro de infravermelho de (10)



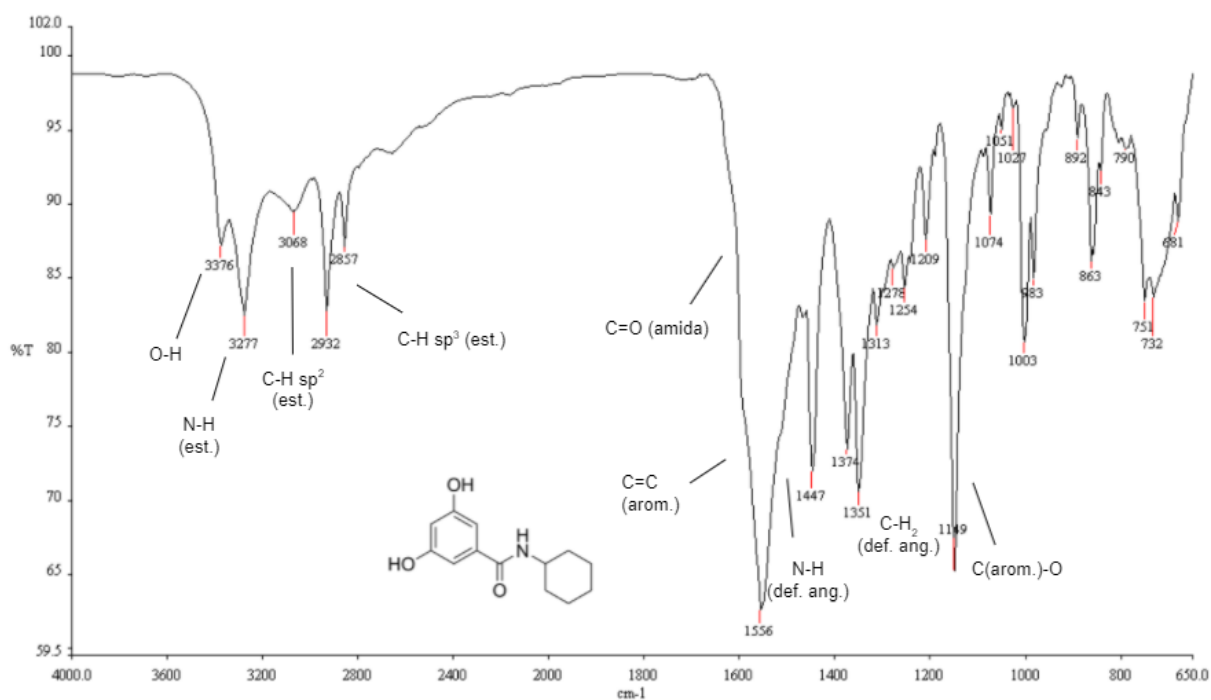
A.12.2 Espectro de RMN de ^1H de (10) (400 MHz, DMSO-d₆)



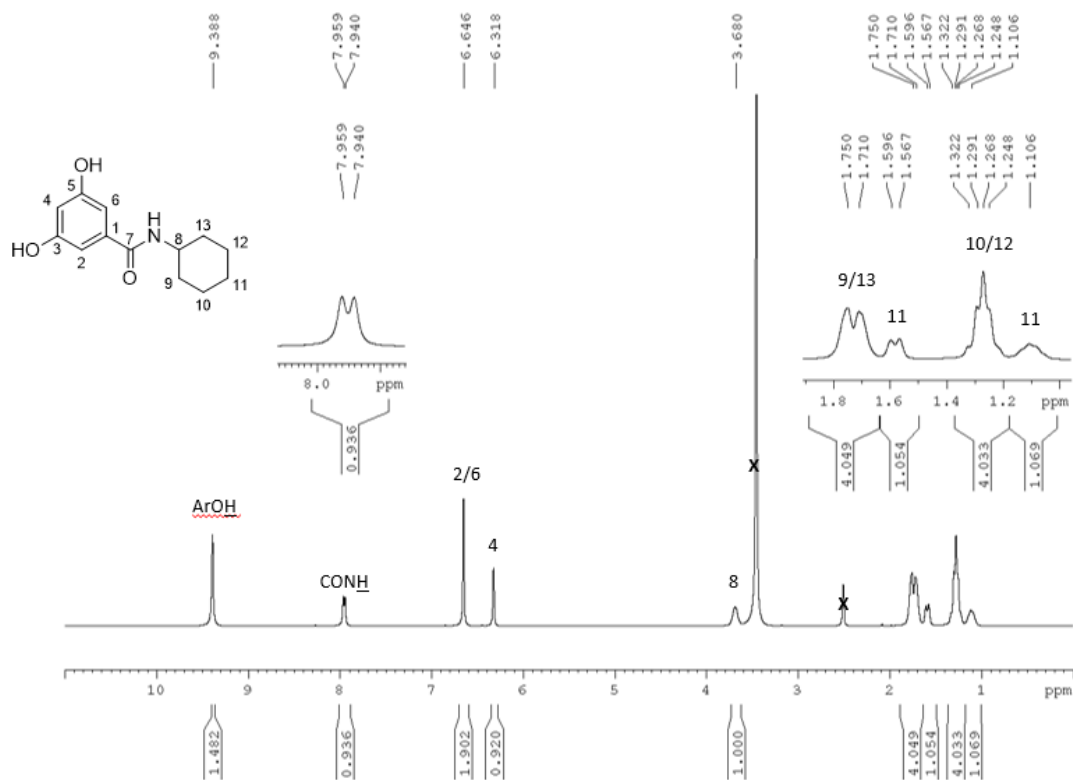
A.12.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (10) (100 MHz, DMSO- d6)

A.13 *N*-ciclohexil-3,5-diidroxibenzamida (**11**)

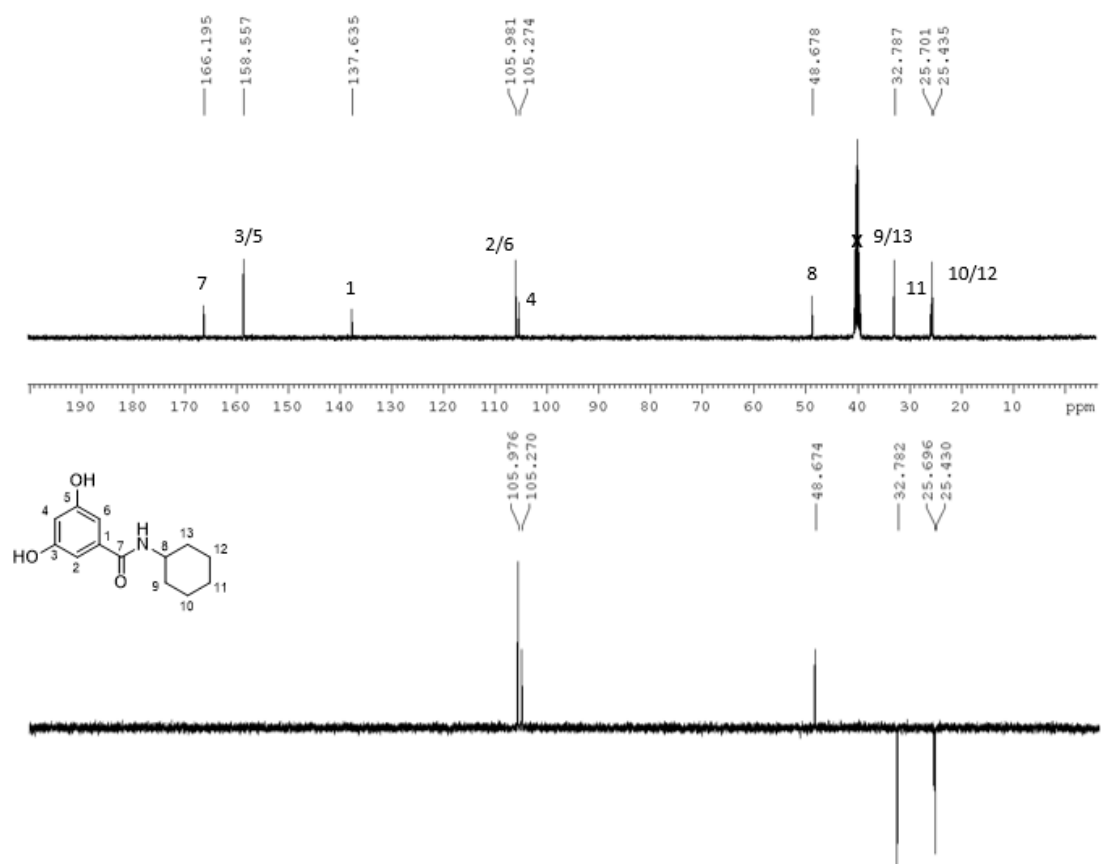
A.13.1 Espectro de infravermelho de (**11**)



A.13.2 Espectro de RMN de ^1H de (**11**) (400 MHz, DMSO- d_6)

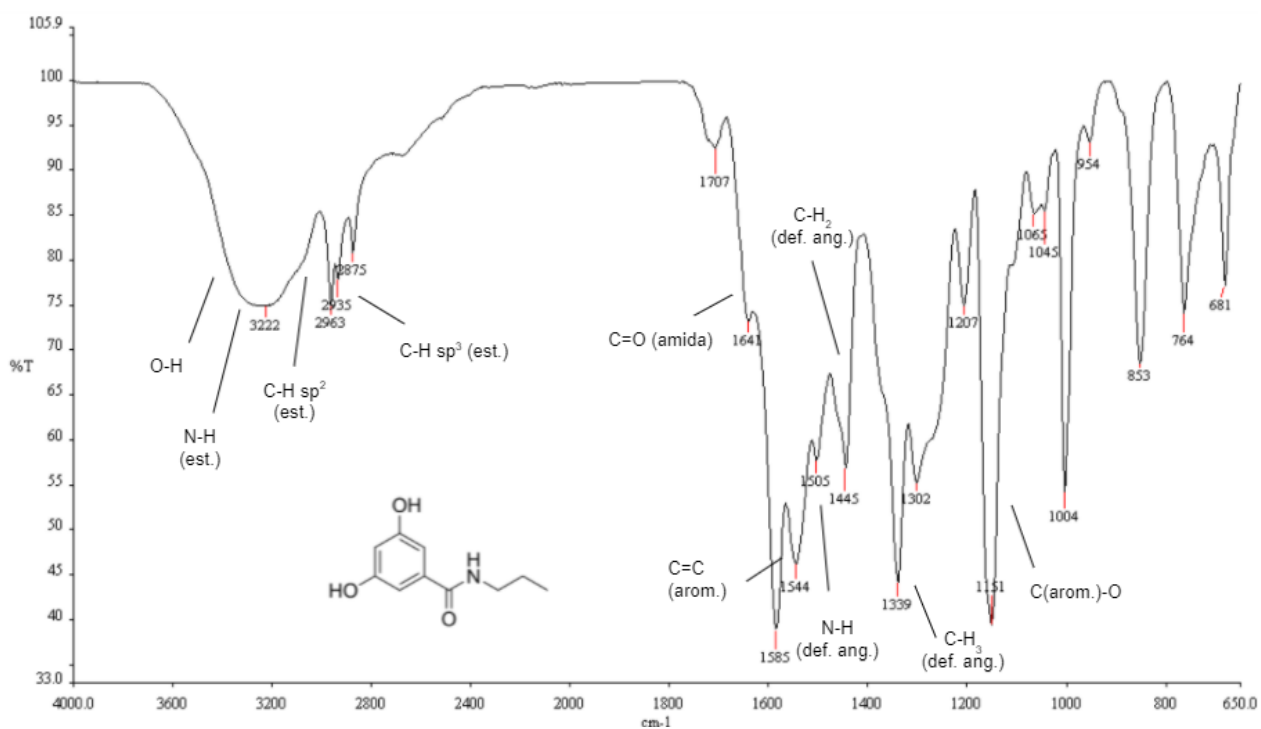


A.13.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (11) (100 MHz, DMSO- d6)

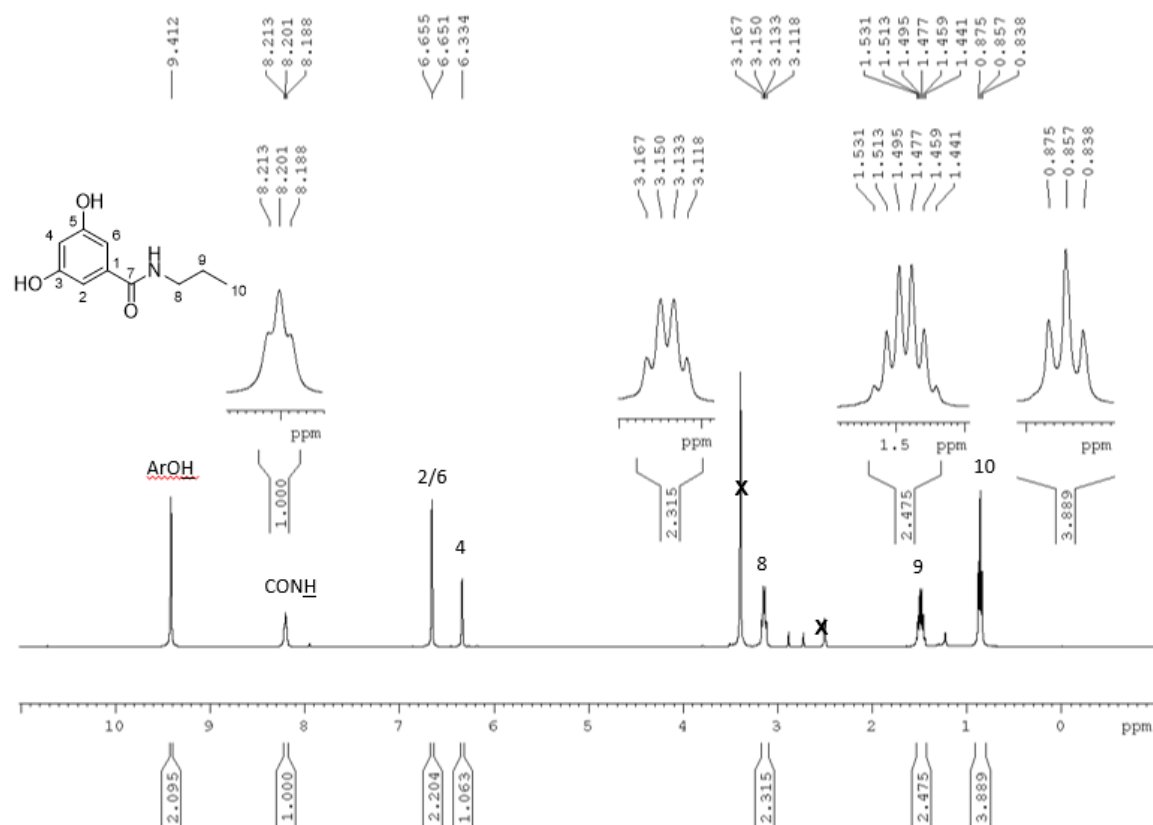


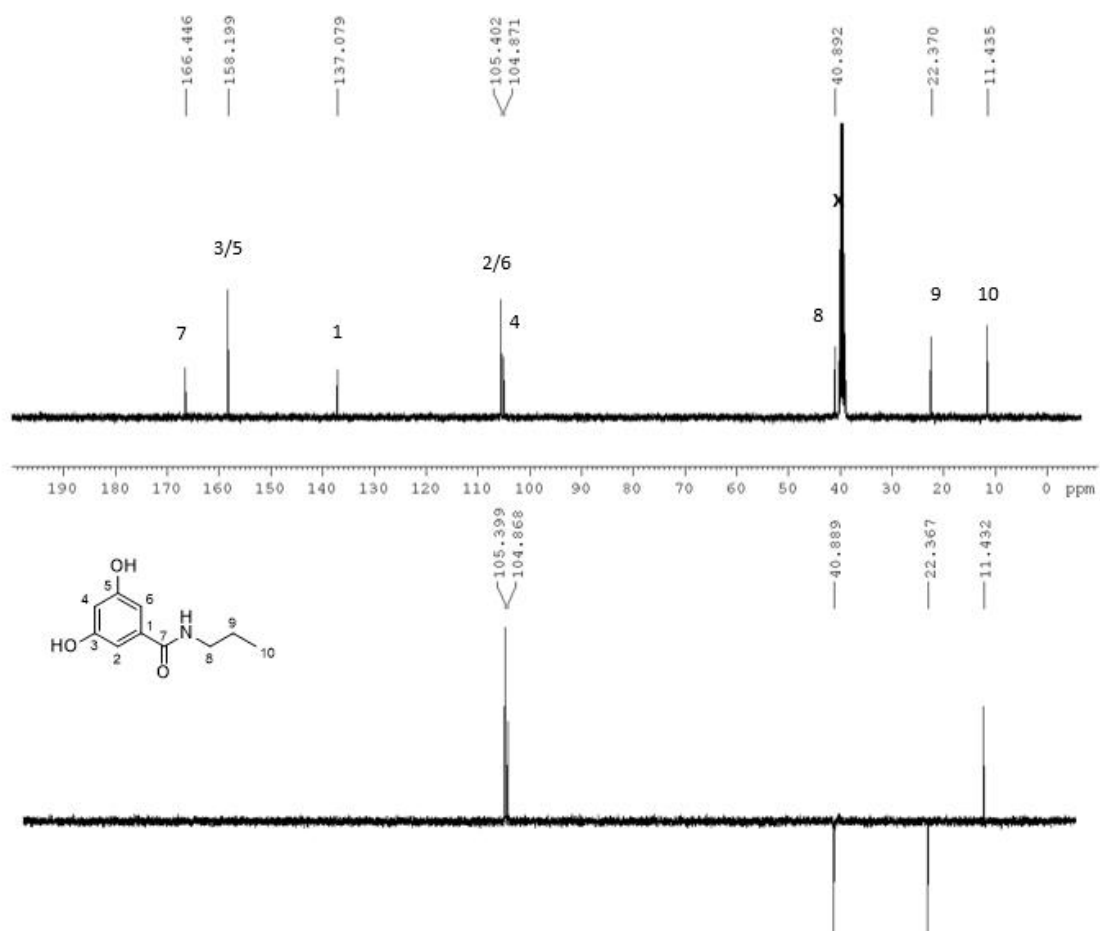
A.14 3,5-diidroxi-N-propilbenzamida (12)

A.14.1 Espectro de infravermelho de (12)



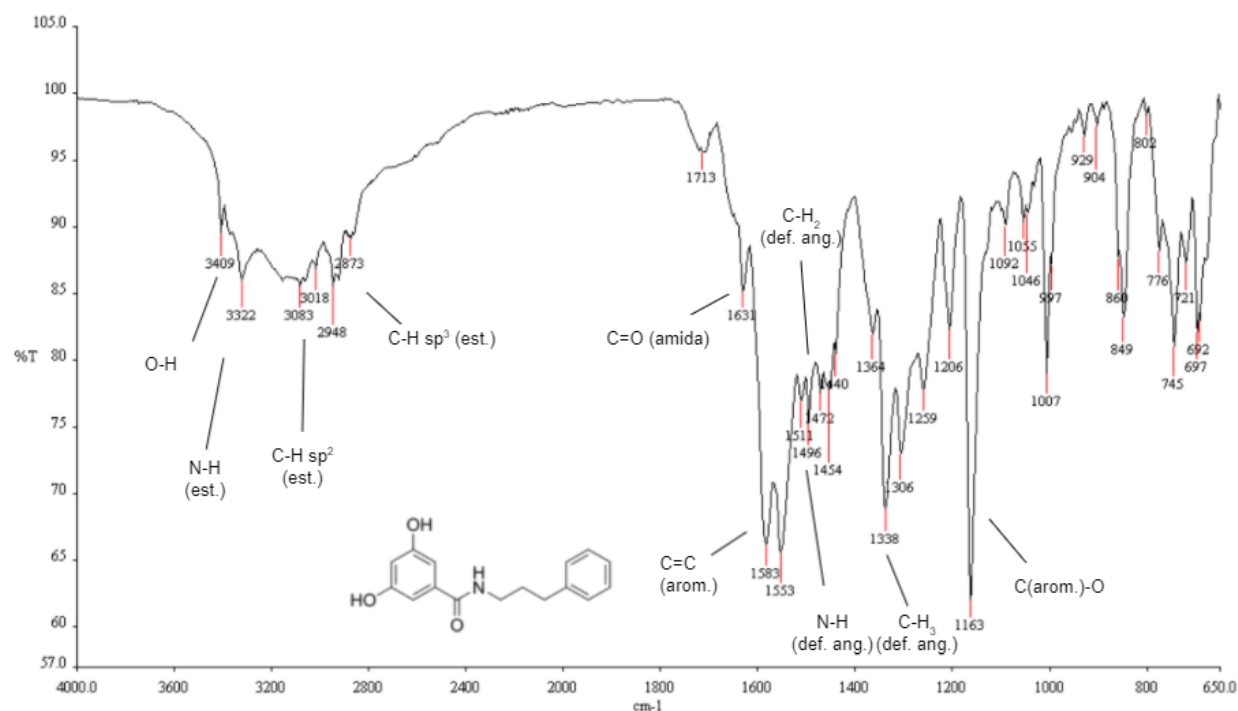
A.14.2 Espectro de RMN de ¹H de (12) (400 MHz, DMSO- d₆)



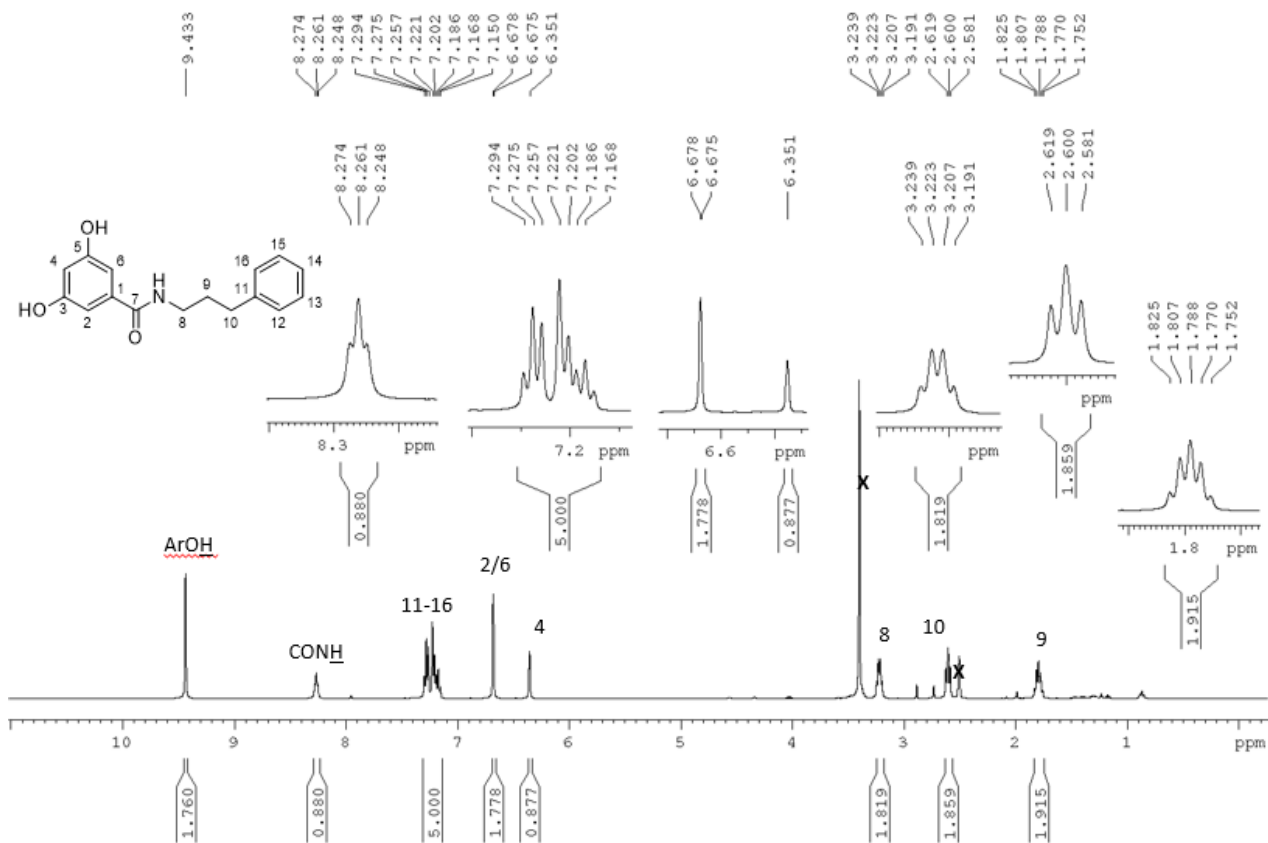
A.14.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (12) (100 MHz, DMSO-d6)

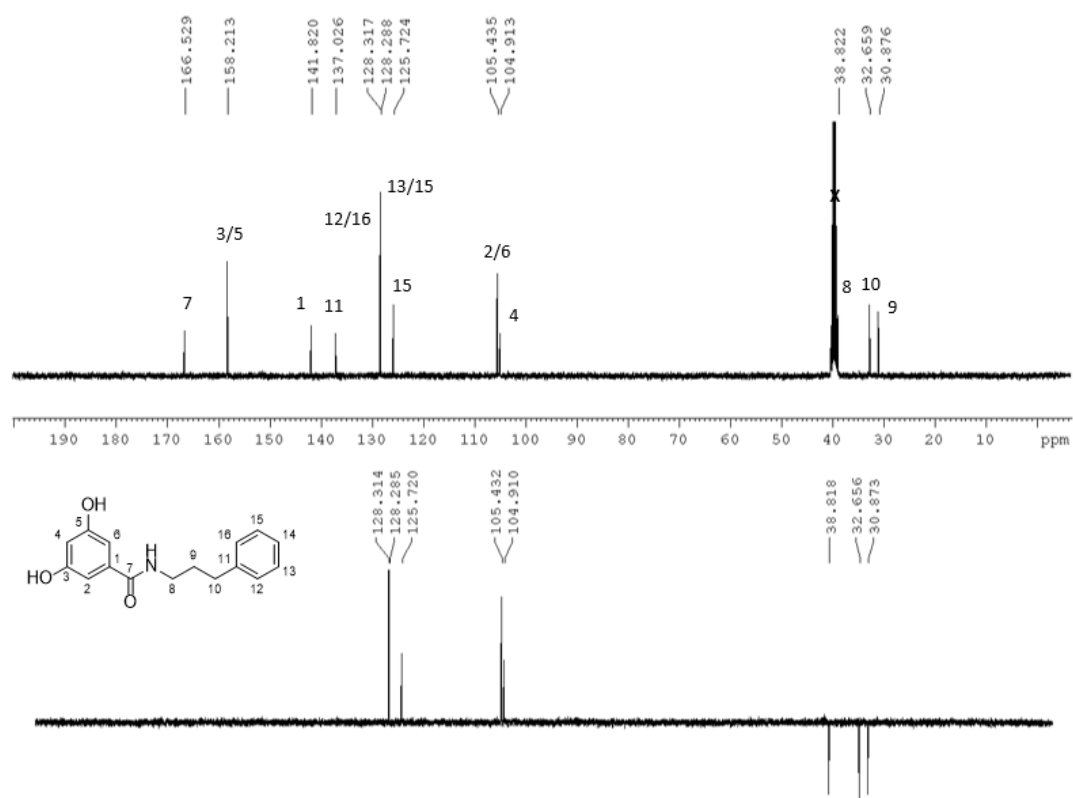
A.15 3,5-diidroxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (13)

A.15.1 Espectro de infravermelho de (13)



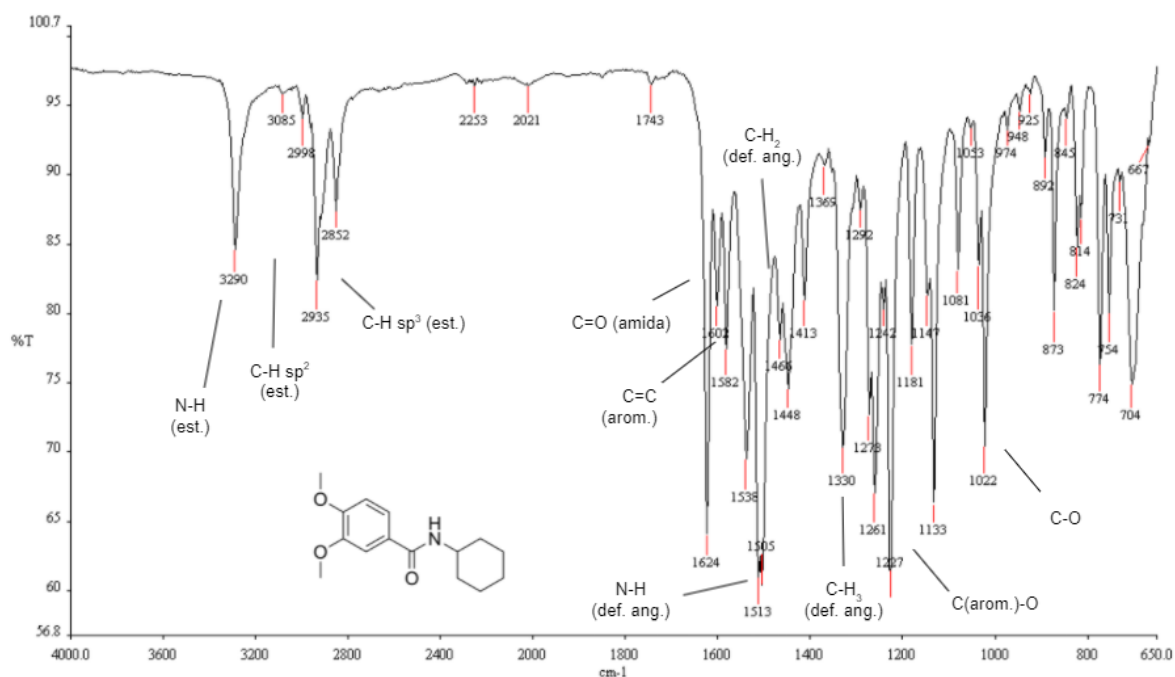
A.15.2 Espectro de RMN de ^1H de (13) (400 MHz, DMSO- d_6)



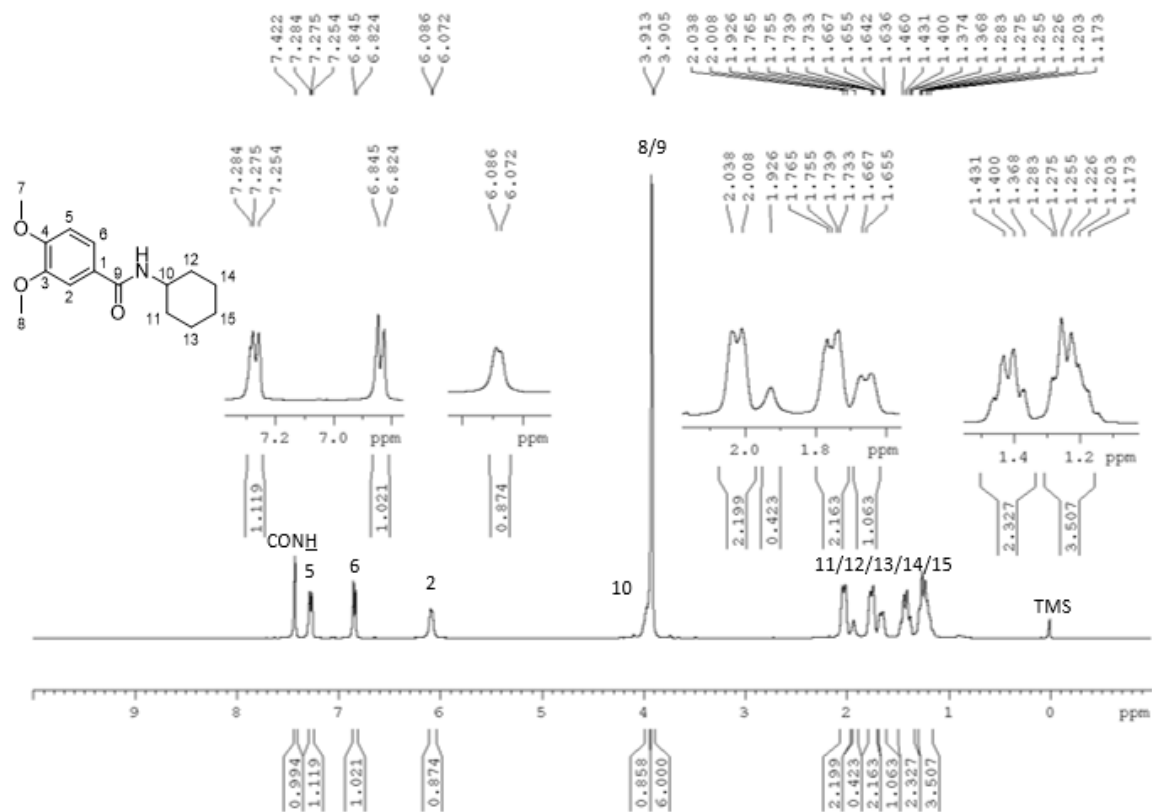
A.15.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (13) (100 MHz, DMSO- d6)

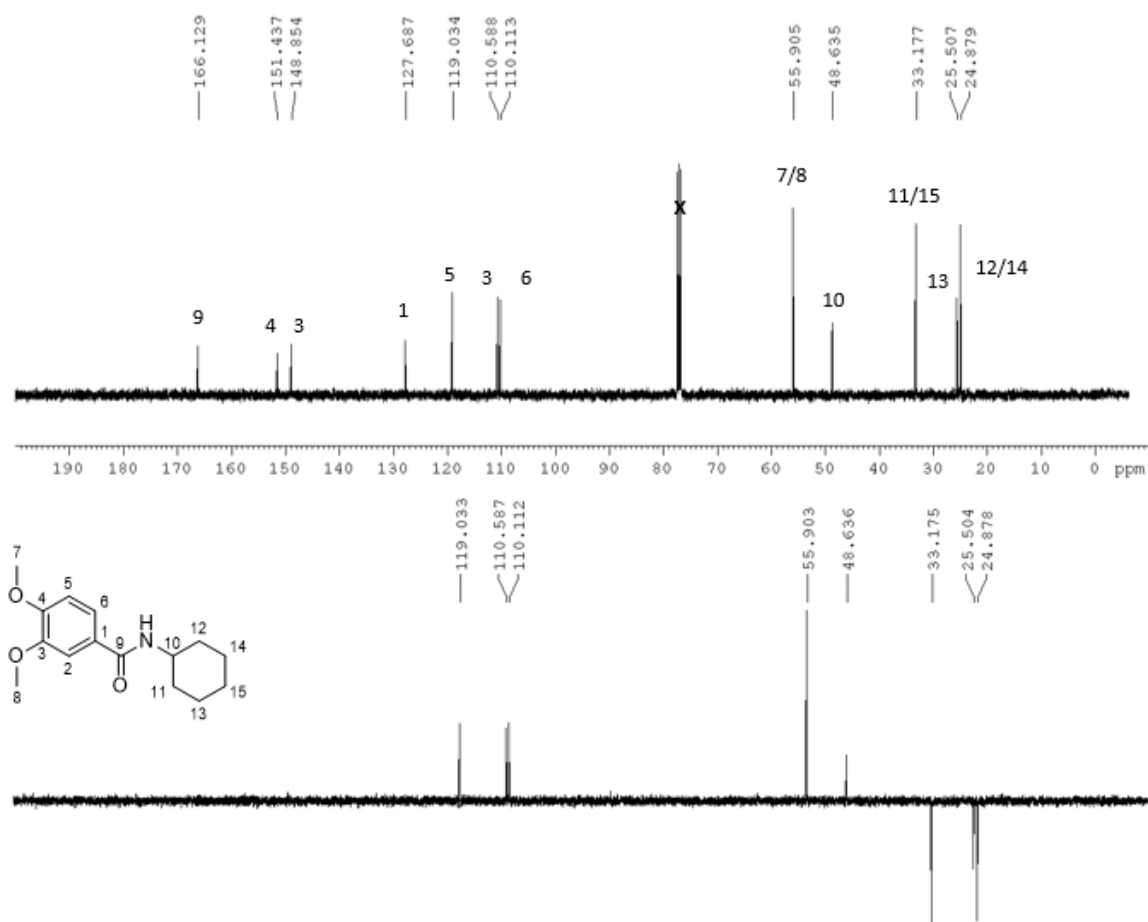
A.16 *N*-ciclohexil-3,4-dimetoxibenzamida (**14**)

A.16.1 Espectro de infravermelho de (**14**)



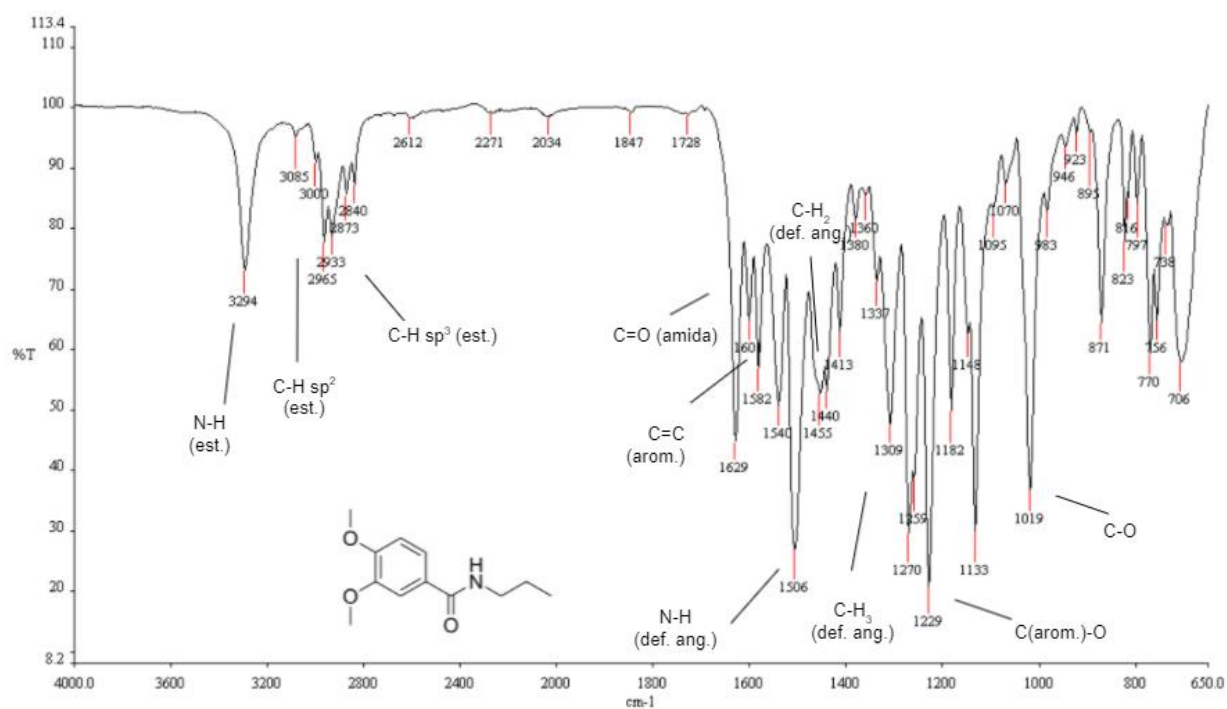
A.16.2 Espectro de RMN de ^1H de (**14**) (400 MHz, CDCl_3)



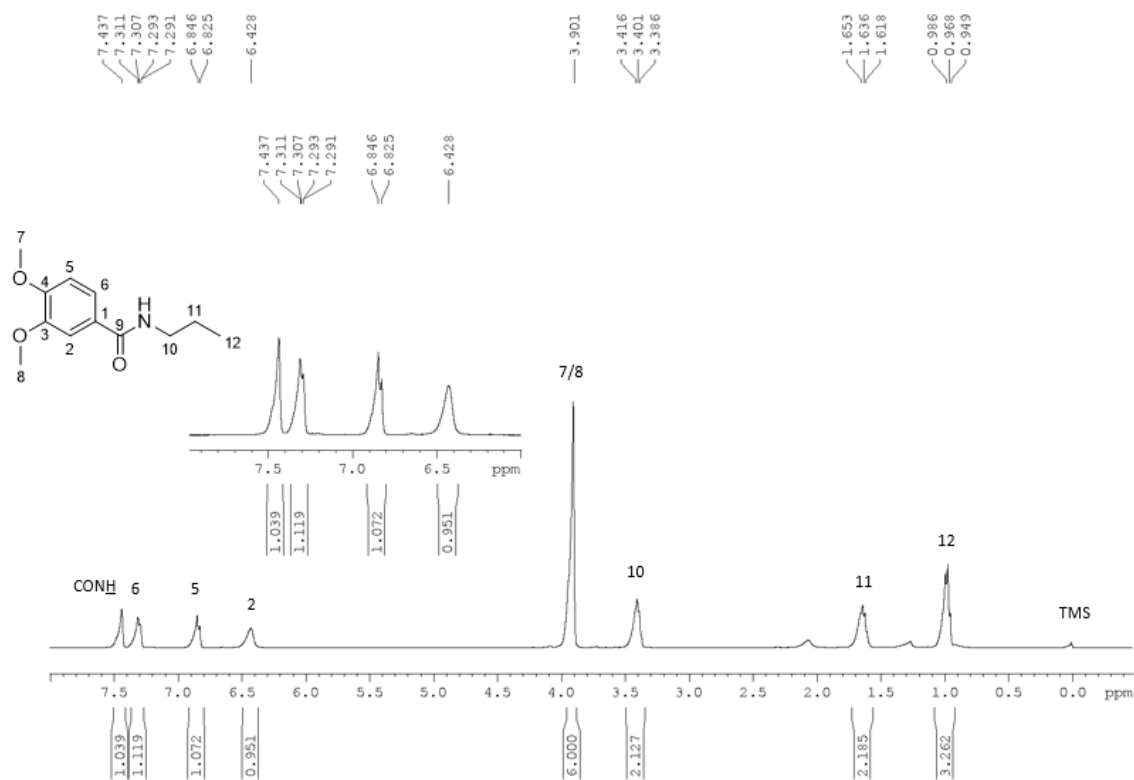
A.16.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (14) (100 MHz, CDCl_3)

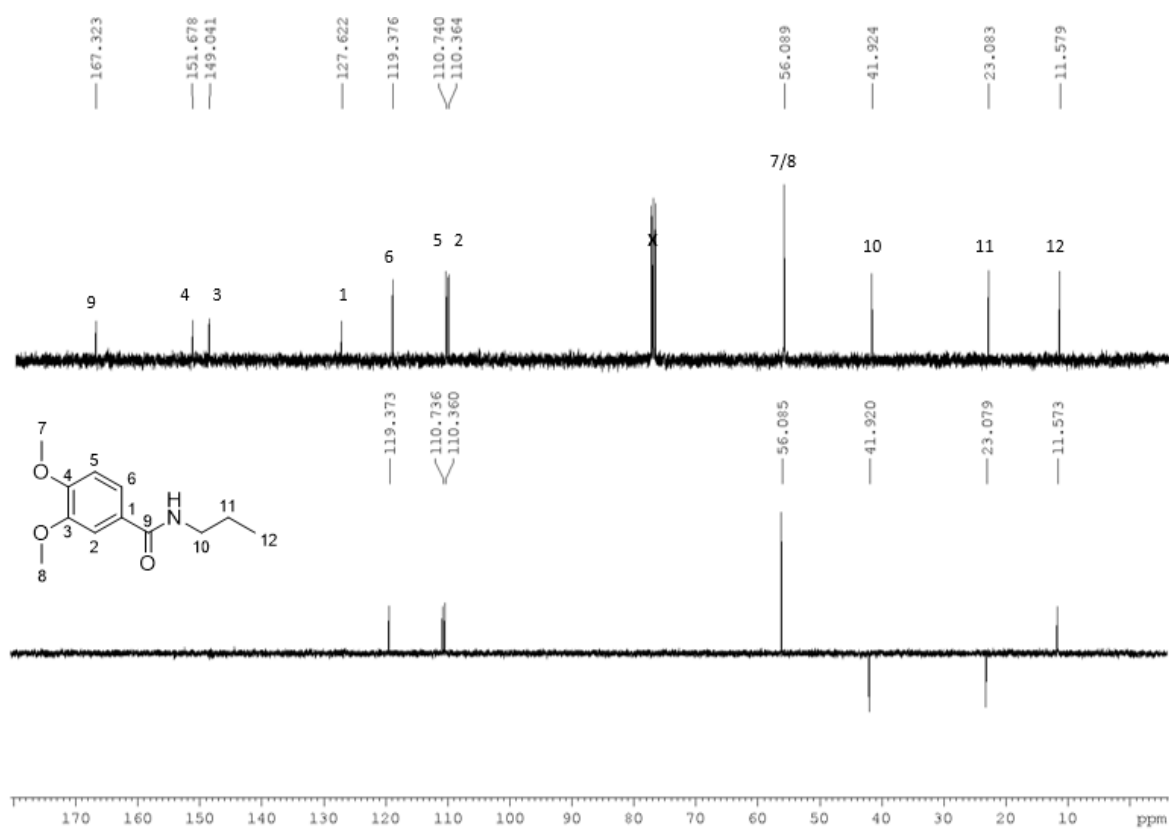
A.17 3,5-diidroxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (15)

A.17.1 Espectro de infravermelho de (15)



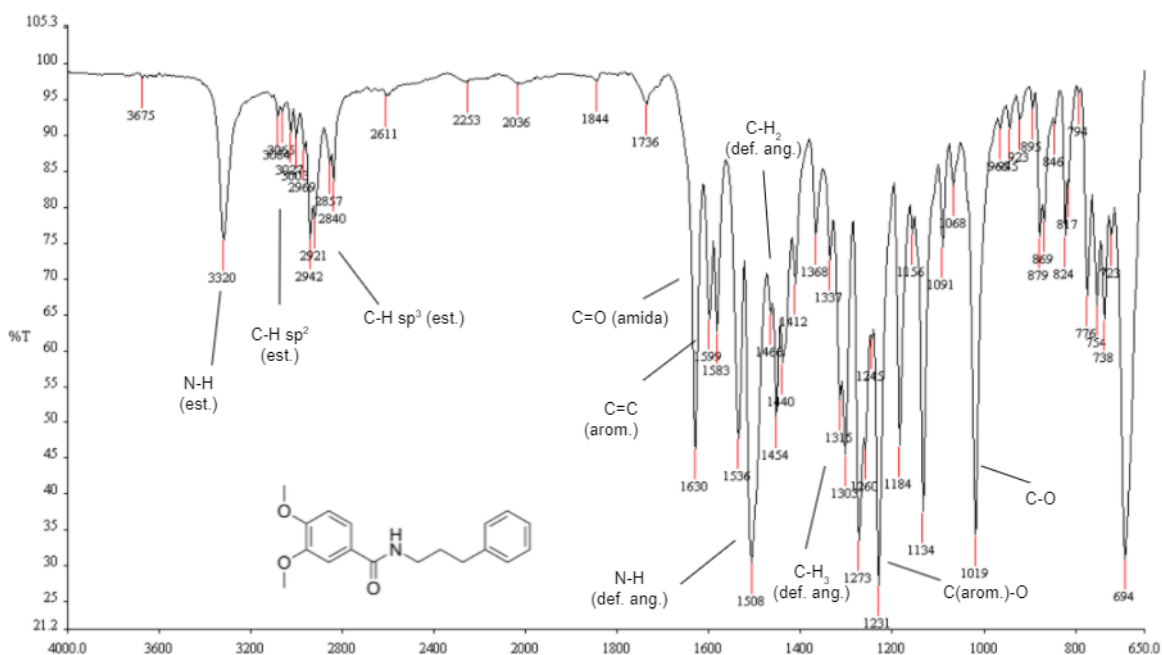
A.17.2 Espectro de RMN de ¹H de (15) (400 MHz, CDCl₃)



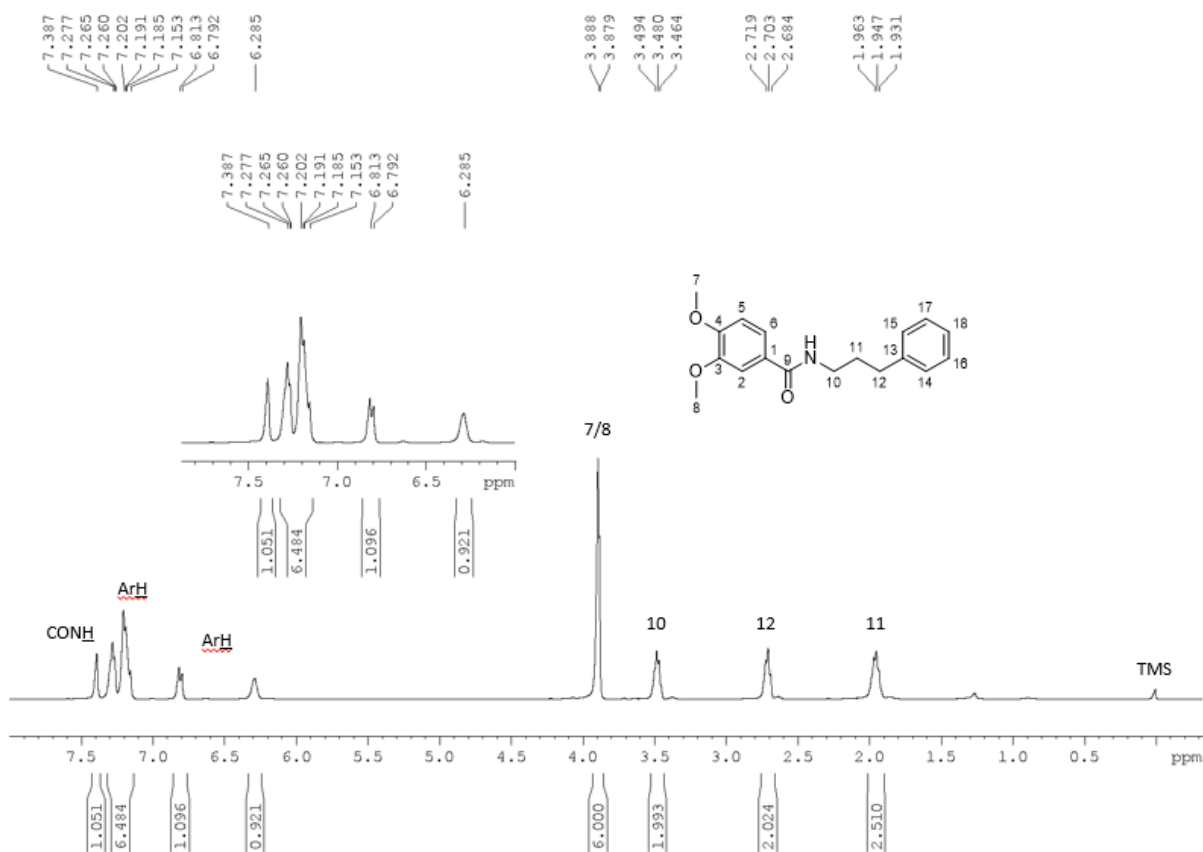
A.17.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (15) (100 MHz, CDCl_3)

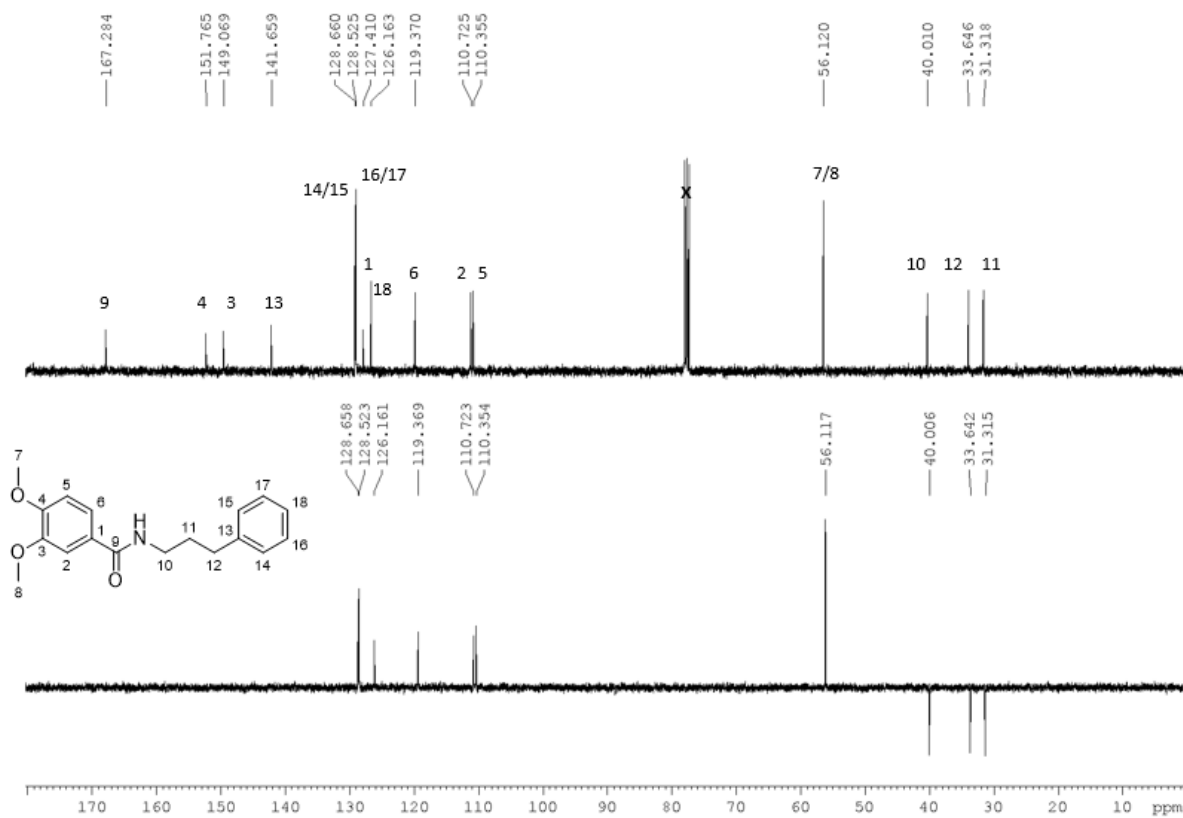
A.18 3,4-dimetoxi-*N*-(3-fenilpropil)benzamida (**16**)

A.18.1 Espectro de infravermelho de (**16**)



A.18.2 Espectro de RMN de ^1H de (**16**) (400 MHz, DMSO- d_6)



A.18.3 Espectros de RMN de ^{13}C e DEPT135 de (16) (100 MHz, DMSO-d₆)

ANEXO B – RESULTADOS DOS ENSAIOS DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

B.1 Ensaio DDPH

Tabela 11 – Resultados do ensaio DDPH

Nome	Concentração (mM)	Leituras			Media	% de atividade antioxidante				DP	CV (%)
		1	2	3		1	2	3	média		
controle		0,282	0,285	0,283	0,283						
1	0,3	0,244	0,246	0,249	0,246	13,88	13,18	12,12	13,06	0,89	6,80
2	0,3	0,263	0,264	0,262	0,263	7,18	6,82	7,53	7,18	0,35	4,92
3	0,3	0,241	0,244	0,243	0,243	14,94	13,88	14,24	14,35	0,54	3,76
4	0,3	0,255	0,254	0,255	0,255	10,00	10,35	10,00	10,12	0,20	2,01
6	0,3	0,149	0,135	0,148	0,144	47,41	52,35	47,76	49,18	2,76	5,61
8	0,3	0,231	0,231	0,23	0,231	18,47	18,47	18,82	18,59	0,20	1,10
9	0,3	0,234	0,227	0,232	0,231	17,41	19,88	18,12	18,47	1,27	6,89
11	0,3	0,243	0,242	0,243	0,243	14,24	14,59	14,24	14,35	0,20	1,42
12	0,3	0,245	0,24	0,241	0,242	13,53	15,29	14,94	14,59	0,93	6,40
13	0,3	0,241	0,24	0,241	0,241	14,94	15,29	14,94	15,06	0,20	1,35
14	0,3	0,243	0,241	0,242	0,242	14,24	14,94	14,59	14,59	0,35	2,42
15	0,3	0,248	0,247	0,248	0,248	12,47	12,82	12,47	12,59	0,20	1,62
16	0,3	0,245	0,247	0,248	0,247	13,53	12,82	12,47	12,94	0,54	4,17
CBD	0,3	0,229	0,232	0,234	0,232	19,18	18,12	17,41	18,24	0,89	4,87
OLV	0,3	0,268	0,267	0,268	0,268	5,41	5,76	5,41	5,53	0,20	3,69
Trolox	0,3	0,21	0,209	0,22	0,213	25,88	26,24	22,35	24,82	2,15	8,65

Legenda: DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação

B.2 Ensaio ABTS⁺Tabela 12 – Resultados do ensaio ABTS⁺.

Código	Concentração (mM)	Leituras				% de atividade antioxidante				DP	CV (%)
		controle	1	2	3	1	2	3	média		
1	0,3	0,702	0,681	0,708	0,762	4,22	0,42	-7,17	-0,84	5,80	-687,39
2	0,3	0,709	0,695	0,714	0,708	3,61	0,97	1,80	2,13	1,35	63,34
3	0,3	0,711	0,655	0,655	0,684	6,29	6,29	2,15	4,91	2,40	48,77
4	0,3	0,721	0,383	0,401	0,397	43,76	41,12	41,70	42,19	1,39	3,29
6	0,3	0,699	0,343	0,355	0,336	49,93	48,18	50,95	49,68	1,40	2,82
8	0,3	0,685	0,642	0,646	0,652	8,29	7,71	6,86	7,62	0,72	9,44
9	0,3	0,681	0,463	0,437	0,494	34,14	37,84	29,73	33,90	4,06	11,97
11	0,3	0,7	0,537	0,525	0,546	21,61	23,36	20,29	21,75	1,54	7,07
12	0,3	0,719	0,694	0,716	0,726	3,21	0,14	-1,26	0,70	2,28	327,41
13	0,3	0,703	0,563	0,579	0,589	21,70	19,47	18,08	19,75	1,82	9,24
14	0,3	0,685	0,671	0,697	0,699	6,68	3,06	2,78	4,17	2,17	52,07
15	0,3	0,719	0,694	0,716	0,726	2,80	-0,28	-1,68	0,28	2,29	818,54
16	0,3	0,719	0,721	0,715	0,715	-5,10	-4,23	-4,23	-4,52	0,50	-11,17
CBD	0,3	0,686	0,386	0,38	0,398	45,56	46,40	43,86	45,28	1,29	2,86
OLV	0,3	0,714	0,411	0,422	0,426	42,84	41,31	40,75	41,63	1,08	2,59
Trolox	0,3	0,717	0,01	0,008	0,005	98,58	98,86	99,29	98,91	0,36	0,36

Legenda: DP = desvio padrão; CV = coeficiente de variação