

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

Bruna Silva Terra

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (±)-GALANTAMINA
E SÍNTESE DE HÍBRIDOS DONEPEZIL-ÁCIDO LIPÓICO**

Belo Horizonte

2017

UFMG / ICEx / DQ. 1246^a

T. 563^a

Bruna Silva Terra

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA (±)-GALANTAMINA
E SÍNTESE DE HÍBRIDOS DONEPEZIL-ÁCIDO LIPÓICO**

Tese apresentada ao Departamento de
Química do Instituto de Ciências Exatas da
Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2017

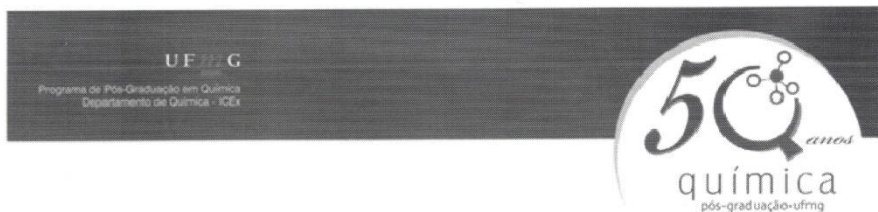
Terra, Bruna Silva
T315e Estudos visando a síntese total da (+)-galantamina
2017 e síntese de híbridos donepezil-ácido lipóico
T [manuscrito] / Bruna Silva Terra. 2017.
xxi, 206 f. : il.

Orientador: Ângelo de Fátima.
Coorientador: Fernando Cesar de Macedo Jr.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química inorgânica - Teses 2. Alzheimer, Doença
de - Teses 3. O Síntese total- Teses 4. Híbridos -
Teses I. Fatima, Ângelo de , Orientador II. Junior
Macedo, Fernando Cesar de Coorientador III. Título.

CDU 043



**"Estudo Visando a Síntese Total da (±)-Galantamina e Síntese de Híbridos
Donepezil-Ácido Lipóico"**

Bruna Silva Terra

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Ângelo de Fátima - Orientador
UFMG

Prof. Ângelo Henrique de Lira Machado
UnB

Prof. Sergio Antonio Fernandes
UFV

Prof. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Prof. Rossimiriam Pereira de Freitas
UFMG

Belo Horizonte, 29 de novembro de 2017.

Eu dedico esse trabalho aos meus pais,
Claudine e Lucinéia, que sempre foram
minhas inspirações, meus exemplos e
meus orgulhos para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e MTA acima de tudo.

Aos meus pais, Claudine e Lucineia pela educação, caráter e virtudes que me deram e por serem meus orgulhos e meus exemplos de vida. Agradeço ao meu irmão João Lucas e minha cunhada Styphanie pelo carinho e por terem me dado o melhor presente da vida, minha sobrinha Maria Clara que me fez sentir um amor enorme e uma grande alegria em ser tia, Amo vocês.

Ao meu namorado Jean, pelo carinho, compreensão e companheirismo durante esses anos juntos, Te amo.

Agradeço ao meu orientador Ângelo pela constante orientação e ensinamento durante todos estes anos.

Ao meu co-orientador Fernando (UEL) pela orientação e discussões desde a Iniciação Científica, obrigada por ter me guiado na vida acadêmica, e ter me feito apaixonar pela síntese orgânica!

As minhas Marias amadas: Clinascia e Aura, pela amizade e companheirismo. Levo vocês sempre no coração.

Ao Pedro Henrique, meu “filhote” amado, melhor IC da vida. Meu muito obrigada por ter abraçado esse projeto como se fosse seu, por cada esforço e dedicação para dar certo, e deu!

Ao Maluquete, amigo que chegou nos 45 do segundo tempo para dar aquela injeção de ânimo que me faltava para concluir esse doutorado! Obrigada por ter me ajudado a finalizar esse doutorado, pela amizade, pelos conselhos!

À amiga Taniris, que muito mais do que animar meus dias, sempre esteve ao meu lado em todos os momentos desse doutorado, sempre com uma palavra amiga, uma consultoria, sempre torcendo por cada reação dar certo, muito obrigada!

Aos amigos geqobianos Carlitos, Breno, Yuri, 98, Gabi, Cleiton, Angélica, Camila, Victor, Pantaneiro, Leonardo, Juliana, Zaqueu, Carol, pessoas que fizeram que esses anos fossem mais prazerosos, que apesar de cada dificuldade, sempre presentes dando apoio acadêmico ou de vida! Vocês fazem do Geqob o melhor grupo de pesquisa da UFMG.

À Rose, minha “mãe mineira”, o meu Muito Obrigada por ter sido muito mais do que uma ótima professora, por ter se preocupado comigo sempre, e sempre me ajudando a seguir em frente! Você é daquelas pessoas que fazem diferença na nossa vida e que levarei sempre em meu coração.

Ao Djalma, meu “tio mineiro”, por todo carinho e por ter me adotado!

Aos amigos Luciana, Izabel, Rafa, Louise, Marco, Josana, Fernanda, Breno, Gabriel, Eduardo, Vanessa: Obrigada!

À Yuslin e à Sabrina, minhas “roommates” amadas, cada uma do seu jeito, fizeram/fazem da nossa república um Lar!

Aos professores do Departamento de Química da UFMG. Obrigada pela disposição em ensinar e por se preocuparem com o aprendizado do aluno.

À Aline de Oliveira e ao prof. Dr. Heitor Avelino de Abreu (Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais) pela colaboração nos estudos dos cálculos teóricos.

Às professoras Dra. Manuela Bartolini e Dra. Maria Laura Bolognesi (Departamento de Farmácia de Biotecnologia, Universidade de Bologna, Bologna – Itália) pela colaboração nos testes de determinação da inibição da atividade das enzimas AChE e BuChE.

Aos professores Dr. Teodorico C. Ramalho e Dra. Elaine Fontes Ferreira da Cunha (Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras) pela colaboração nos estudos de docking molecular.

Ao professor Dr. Felipe Terra Martins (Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás) pela determinação da estrutura cristalográfica.

A todos os funcionários do DQ-UFMG, em especial ao Sr. Luiz, pelo carinho e sorriso com os quais fui recebida todos os dias.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que de alguma forma fizeram parte da minha vida e à aqueles que ainda farão.

SUMÁRIO

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLO.....	iv
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	xv
LISTA DE TABELAS	xvii
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT	xx
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL	1
1.1 Introdução	2
1.1.1 Doença de Alzheimer	2
CAPÍTULO II – GALANTAMINA.....	7
2.1 Introdução	8
2.1.1 Galantamina: Atividade anti-colinesterásica e obtenção	8
2.1.2 Galantamina: sínteses totais	10
2.1.3 Alquilação de Friedel-Crafts	19
2.2 Objetivo	22
2.3 Resultados e Discussões	24
2.3.1 Síntese do álcool 43	24
2.3.2 Síntese do intermediário 44	35
2.3.3 Reação de acoplamento entre os álcoois (43/48/49) e fenol 44 ...	37
2.3.4 Formação do anel furânico	47
2.3.5 Formação do núcleo azepínico.....	64
2.4 Conclusões	67
CAPÍTULO III – HÍBRIDO DOPENEZIL-ÁCIDO LIPÓICO	68
3.1 Introdução	69
3.1.1 Donepezil.....	70
3.1.2 Ácido Lipóico	74

3.2	Objetivos	77
3.3	Resultados e Discussões	79
3.3.1	Sínteses e caracterizações.....	79
3.3.2	Ensaio biológico	88
3.4	Conclusões	93
CAPÍTULO IV – CONSIDERAÇÕES GERAIS		94
4.1	Considerações Gerais.....	95
CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL		97
5.1	Generalidades metodológicas.....	98
5.2	Métodos cromatográficos	98
5.3	Temperaturas de Fusão	98
5.4	Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas	99
5.4.1	Infravermelho.....	99
5.4.2	Ressonância Magnética Nuclear	99
5.4.3	Espectrometria de massas	99
5.5	Procedimentos referentes às reações do capítulo II	100
5.5.1	2-(2-hidroxi-6-oxocicloex-1-en-1-il)acetato de metila (45)	100
5.5.2	2-(2-hidroxietil)cicloex-2-en-1-ol (46)	101
5.5.3	2-(2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-enol (43)	102
5.5.4	2-(2-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-ol (48)	103
5.5.5	Acetato de 2-(6-hidroxicicloex-1-en-1-il)etil (49)	104
5.5.6	(2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-enona (51)	105
5.5.7	N-(3-hidroxi-4-metoxibenzil)- <i>N</i> -metil carbamato de <i>tert</i> -butila (44)	106
5.5.8	3-((2-(2-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (42)	107
5.5.9	(3-((2-(2-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (55)	109

5.5.10	(3-((2-(2-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (56)	110
5.5.11	Reação de Friedel-Crafts: procedimento geral.....	111
5.5.12	3-((2-(2-hidroxietil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (68)	111
5.5.13	(4-metoxi-3-((2-(2-oxoetil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)benzil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butila (69)	112
5.5.14	Reação de remoção do grupo protetor carbamato e aminação reductiva <i>one pot</i>	113
5.6	Difração de raios-X.....	114
5.7	Cálculos Teóricos.....	114
5.8	Procedimentos referentes às reações do capítulo III	115
5.8.1	5,6-dimetóxi-2,3-diidro-1 <i>H</i> -indan-1-ona (22).....	115
5.8.2	4-Formilpiperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (23)	116
5.8.3	4-((5,6-Dimetóxi-1-oxo-1,3-diidro-2 <i>H</i> -indan-2-ilideno)metil)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butila (24).....	117
5.8.4	5,6-Dimetoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ona (20).....	118
5.8.5	2-((1-(5-(1,2-Ditiolan-3-il)pentanoil)piperidin-4-il)metil)-5,6-dimetóxi-2,3-diidro-1 <i>H</i> -indan-1-ona (17).....	119
5.8.6	(2-(4-((5,6-Dimetoxi-1-oxo-2,3-diidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)metil)piperidin-1-il)etil)carbamato de <i>tert</i> -butila (19).....	121
5.8.7	Trifluoroacetato de 1-(2-aminoetil)-4-((5,6-dimetóxi-1-oxo-2,3-diidro-1 <i>H</i> -inden-2-il)metil)piperidin-1-ilo (28).....	122
5.8.8	<i>N</i> -(2-(4-((5,6-Dimetóxi-1-oxo-2,3-diidro-1 <i>H</i> -indan-2-il)metil)piperidin-1-il)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamida (18)	123
5.9	Determinação da inibição da atividade das enzimas AChE e BuChE	124
5.10	Sequestro de radicais DPPH	125
5.11	Cálculos teóricos.....	125

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abs – absorbância

Ac – acetila

ACh – acetilcolina

AChE – acetilcolinesterase

ADHL – ácido diidrolipóico

AL – ácido lipóico

ANVISA – agência nacional de vigilância sanitária

AOF – acoplamento oxidativo fenólico

APP – proteína precursora de amiloide

APP – proteína precursora de amiloide

ATCh - iodeto de acetiltiocolina

ATR – reflectância total atenuada

BACE-1 – enzima β -secretase

Boc – *tert*-butiloxicarbonil

BTCh – iodeto de butiriltiocolina

BuChE – butirilcolinesterase

C_{Ar} – carbono aromático

CAS – sítio catalítico

CC – coluna cromatográfica

CCD – cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – clorofórmio deuterado

CG-EM – cromatográfica gasosa acoplada a espectrometria de massas

cm⁻¹ – centímetros recíprocos

COSY – “Correlation Spectroscopy”

d – duplete

dd – duplete duplo

ddd- duplo duplete duplo

DA – doença de Alzheimer

da – duplete aparente

DCM - diclorometano

Dcpe - 1,2-*bis*(dicicloexilfosfino)etano
dd – duplete duplo
DEPT – “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”
DIAD – diisopropil azodicarboxilato
Dig – digonal
DIPEA – diisopropiletilamina
DMA - dimetilacetamida
DMDO - dimetildioxirana
DMF – dimetilformamida
DMP – Periodinano de Dess-Martin
DPPH – radical 2,2-difenil-1-picrilidrazilo
ERN – espécie reativa de nitrogênio
ERO – espécie reativa de oxigênio
ESI-MS - espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização electrospray
FC – alquilação de Friedel-Crafts
FDA – “*Food and Drug Administration*”
GEMDOCK – “*Generic Evolutionary Method for molecular DOCK*”
HMBC – “heteronuclear multiple bond correlation”
HOMO – “*Highest Occupied Molecular Orbital*”
HSQC – “heteronuclear single quantum correlation”
IBX – ácido 2-iodoxibenzoico
ICR – “*Intrinsic Reaction Coordinate*”
IV – espectrometria no infravermelho
J – constante de acoplamento em Hertz
kcal.mol⁻¹ – quilocalorias por mol
KGDH – enzima α -cetoglutarato desidrogenase
LMAD – ligante multi alvo dirigido
Ltd. – companhia limitada
LUMO – “*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*”
M – molar
m – multiplete
m/z – relação massa/carga
MeCN – acetonitrila
MeOD – metanol deuterado

MVD – “*Molegro Virtual Docker*”
NBS – *N*-bromossuccinimida
NIS – *N*-iodossuccinimida
Noesy – “nuclear overhauser effect spectroscopy”
NXS – *N*-halossuccinimida
ORAC – “*oxygen radical absorbance capacity*”
ORTEP – “*Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program*”
pag. – página
PAMPA-BBB – “*parallel artificial membrane permeability assay – blood brain barrier*”
PAS – sítio aniônico periférico
PCM – “*Polarizable Continuum Model*”
PDB – “*Protein Data Bank*”
PDH – enzima piruvato desidrogenase
PES – “*Potential Energy Surface*”
pKa – constante de dissociação
PLP – “*Piecewise Linear Potential*”
ppm – partes por milhão
PTSA – ácido *para*-tolueno sulfônico
PyBOP – “*hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidino-fosfônio*”
qui - quinteto
rf – fator de retenção
RMN de ¹³C – ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN de ¹H – ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
rpm – rotações por minuto
s – simpleto
sl – simpleto largo
S_N2 – reação de substituição nucleofílica bimolecular
T – temperatura
t – tripleto
ta – temperatura ambiente
TBAF – fluoreto de tetrabutilamônio
TBDPS – *terc*-butildifenilsilano
TBDPSCI – cloreto de *terc*-butildifenilsilano

TBS – *tert*-butildimetilsilano
TBSCl – cloreto de *tert*-butildimetilsilano
td – tripleto duplo
TES – trietilsilano
Tet – tetraédrica
TFA – ácido trifluoro acético
THF – tetraidrofurano
TMS – tetrametilsilano
TMSOTf – triflato de trimetilsilano
Tr – tempo de retenção
Trig – trigonal
Troc - formato de tricloroetilo
UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais
UV – ultravioleta
))) – ultrassom
 δ – deslocamento químico em ppm
 ν – Estiramento
 ΔE^{ele} – variação da energia eletrônica
 ΔG^{term} – correção térmica para a energia livre de Gibbs
 ΔG^{total} – energia livre de Gibbs
 $\Delta \Delta G^{\text{solv}}$ – variação da energia de solvatação

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

- Figura I. 1. A formação do A β partindo da APP no processo amiloidogênico da DA (adaptado de H.W. Querfurth e F.M. Laferb, 2010). 4
- Figura I. 2. Fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer. 5

Capítulo II

- Figura II. 1. Estrutura química da (-)-galantamina. 8
- Figura II. 2. Foto das plantas *Narcisos cultivar (A)*,²² *Leucojum aestivum (B)*²³ e *Ungernia victoria(C)*²⁴ 9
- Figura II. 3. Estruturas propostas dos subprodutos formados na reação de alquilação da 1,3-cicloexadiona. 25
- Figura II. 4. Representação do equilíbrio ceto-enólico do composto **45**. 26
- Figura II. 5. Representação ORTEP da estrutura do composto **45** 27
- Figura II. 6. Equilíbrio entre os isômeros rotacionais de **44**. 36
- Figura II. 7. Estrutura do produto **53** obtido na reação de Mitsunobu. 40
- Figura II. 8. Estrutura da substância resultante da reação de **43** com DIAD (**54**) 41
- Figura II. 9. Ciclizações segundo as regras de Baldwin.⁶⁵ 48
- Figura II. 10. Estrutura de **56a-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -3. 61
- Figura II. 11. Estrutura de **56b-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2. .. 62
- Figura II. 12. Estrutura de **56d-c2**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO-3. ... 63

Capítulo III

- Figura III. 1. Estrutura da Vincristina 69
- Figura III. 2. Estruturas químicas dos compostos que levaram à descoberta do donepezil. 71
- Figura III. 3. Interações do donepezil com resíduos de aminoácidos na abertura do sitio ativo da AChE (adaptado de Kryger *et al.*, 1999)⁹⁶ 72
- Figura III. 4. Híbridos multialvos contendo o donepezil na estrutura. 73
- Figura III. 5. A estrutura do ácido lipóico (AL) e do ácido diidrolipóico (ADHL). 74

Figura III. 6. Híbridos com a estrutura do ácido lipóico.	76
Figura III. 7. Planejamento dos híbridos 17 e 18.	77
Figura III. 9. Modelagem molecular para (A) AChE/ 17 ; (B) AChE/ 18 ; (C) BuChE/ 17 ; (D) BuChE/ 18	90
Figura III. 10. Porcentagem de sequestro de radical DPPH frente aos híbridos sintetizados.	91

Anexo 1

Figura A1. 1. Espectro de RMN de ^1H do composto 45 (200 MHz, CDCl_3)....	137
Figura A1. 2. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT (acima) do composto 45 (50 MHz, CDCl_3).	137
Figura A1. 3. Espectro no infravermelho de 45 (ATR, cm^{-1}).....	138
Figura A1. 4. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto 45	138
Figura A1. 5. Espectro de RMN de ^1H do composto 45a (200 MHz, CDCl_3)..	139
Figura A1. 6. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT (acima) do composto 45a (50 MHz, CDCl_3).	139
Figura A1. 7. Cromatograma da reação de alquilação da 1,3-cicloexadiona.	140
Figura A1. 8. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 11,4.	140
Figura A1. 9. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 12,5.	140
Figura A1. 10. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 14,6.	140
Figura A1. 11. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 17,2.	141
Figura A1. 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 46 (200 MHz, CDCl_3)..	142
Figura A1. 13. Mapa de contornos COSY obtido para o composto 46 (200 MHz, CDCl_3)	142
Figura A1. 14. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT (acima) do composto 46 (50 MHz, CDCl_3)	143
Figura A1. 15. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto 46	143
Figura A1. 16. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 46	144
Figura A1. 17. Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (200 MHz, CDCl_3)..	144

Figura A1. 18. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 43 (50 MHz, CDCl_3).	145
Figura A1. 19. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto 43	145
Figura A1. 20. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 43	146
Figura A1. 21. Espectro de RMN de ^1H do composto 48 (200 MHz, CDCl_3). ..	146
Figura A1. 22. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 48 (100 MHz, CDCl_3).	147
Figura A1. 23. Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (200 MHz, CDCl_3). ..	147
Figura A1. 24. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 49 (100 MHz, CDCl_3).	148
Figura A1. 25. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto 49	148
Figura A1. 26. Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (200 MHz, CDCl_3). ..	149
Figura A1. 27. Espectro de RMN de ^1H do composto 50 (200 MHz, CDCl_3). ..	149
Figura A1. 28. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 50 (100 MHz, CDCl_3).	150
Figura A1. 29. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto 50	150
Figura A1. 30. Espectro de RMN de ^1H do composto 51 (200 MHz, CDCl_3). ..	151
Figura A1. 31. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 51 (50 MHz, CDCl_3).	151
Figura A1. 32. Espectro de RMN de ^1H de 44 (200 MHz, CDCl_3).	152
Figura A1. 33. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 44 (50 MHz, CDCl_3).	152
Figura A1. 34. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto 44	153
Figura A1. 35. Espectro de RMN de ^1H da 52 (200 MHz, CDCl_3).	153
Figura A1. 36. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 52 (50 MHz, CDCl_3).	154
Figura A1. 37. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 52	154
Figura A1. 38. Espectro de RMN de ^1H da mistura de 43 e 42 (400 MHz, CDCl_3).	155
Figura A1. 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 53 (400 MHz, CDCl_3). ..	155
Figura A1. 40. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 53	156

Figura A1. 41. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto 53	156
Figura A1. 42. Espectro de RMN de ^1H de 54 (400 MHz, CDCl_3).	156
Figura A1. 43. Mapa de contornos COSY do composto 54 (400 MHz, CDCl_3).	157
Figura A1. 44. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 54	157
Figura A1. 45. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto 54	157
Figura A1. 46. Espectro de RMN de ^1H de 42 (400 MHz, CDCl_3).	158
Figura A1. 47. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 42 (50 MHz, CDCl_3)	158
Figura A1. 48. Mapa de contornos COSY obtido para o composto 42 (400 MHz, CDCl_3)	159
Figura A1. 49. Mapa de contornos HSQC obtido para 42 (400 MHz, CDCl_3).	159
Figura A1. 50. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto 42	160
Figura A1. 51. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 42	160
Figura A1. 52. Espectro de RMN de ^1H do 55 (400 MHz, CDCl_3).	161
Figura A1. 53. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 55 (100 MHz, CDCl_3).	161
Figura A1. 54. Espectro de RMN de ^1H do 56 (400 MHz, CDCl_3).	162
Figura A1. 55. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto 56 (100 MHz, CDCl_3).	162
Figura A1. 56. Espectro de absorção na região de infravermelho (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto 56	163
Figura A1. 57. Espectro de RMN de ^1H do 58 (400 MHz, CDCl_3).	163
Figura A1. 58. Mapa de contornos HSQC obtido para 58 (400 MHz, CDCl_3).	164
Figura A1. 59. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 58	164
Figura A1. 60. Espectro de RMN de ^1H do 60 (400 MHz, CDCl_3).	165
Figura A1. 61. Mapa de contornos HSQC obtido para 60 (100 MHz, CDCl_3).	165
Figura A1. 62. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 60	166
Figura A1. 63. Espectro de RMN de ^1H do 62 (400 MHz, CDCl_3).	166
Figura A1. 64. Mapa de contornos HSQC obtido para 62 (400 MHz, CDCl_3).	167
Figura A1. 65. Espectro de RMN de ^1H do 63 (400 MHz, CDCl_3).	167
Figura A1. 66. Espectro de RMN de ^{13}C do 63 (100 MHz, CDCl_3 , $D_1 = 6$ s).. ..	168
Figura A1. 67. Mapa de contornos HSQC obtido para 63 (400 MHz, CDCl_3).	168

Figura A1. 68. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto 63 .	169
Figura A1. 69. Espectro de RMN de ^1H da mistura de 63 com 64 (400 MHz, CDCl_3).	169
Figura A1. 70. Mapa de contornos HSQC obtido da mistura de 63 com 64 (400 MHz, CDCl_3).	170
Figura A1. 71. Espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de 63 com 64	170
Figura A1. 72. Ampliação do sinal em 552,1594 do espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de 63 com 64	171
Figura A1. 73. Ampliação do sinal em 632,0701 do espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de 66 com 64	171
Figura A1. 74. Espectro de RMN de ^1H da mistura de 67 (400 MHz, CDCl_3).	172
Figura A1. 75. Mapa de contornos HSQC obtido da mistura de 67 (400 MHz, CDCl_3).	172
Figura A1. 76. Espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de 67 .	173
Figura A1. 77. Espectro de RMN de ^1H do 68 (400 MHz, CDCl_3).	173
Figura A1. 78. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT (acima) do composto 68 (50 MHz, CDCl_3).	174
Figura A1. 79. Mapa de contornos HSQC obtido para 68 (400 MHz, CDCl_3).	174
Figura A1. 80. Espectro de absorção na região de infravermelho (KBr , cm^{-1}) obtido para o composto 68 .	175
Figura A1. 81. Espectro de RMN de ^1H do 69 (400 MHz, CDCl_3).	175
Figura A1. 82. Mapa de contornos HSQC obtido para 69 (400 MHz, CDCl_3).	176
Figura A1. 83. Espectro de absorção na região de infravermelho (KBr , cm^{-1}) obtido para o composto 69 .	176
Figura A1. 84. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da amina-fenol 72 formada na reação de desproteção do grupo protetor carbamato	177

Anexo 2

Figura A2. 1. Espectro de RMN de ^1H de 21 (400 MHz, CDCl_3).	179
Figura A2. 2. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT (acima) de 21 (100 MHz, CDCl_3).	179
Figura A2. 3. Espectro de absorção na região do infravermelho de 21 (ATR, cm^{-1}).	180

Figura A2. 4. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 21	180
Figura A2. 5. Espectro de RMN de ^1H de 24 (400 MHz, CDCl_3).	181
Figura A2. 6. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) de 24 (100 MHz, CDCl_3).	181
Figura A2. 7. Mapa de contornos Noesy de 24 (400 MHz, CDCl_3).	182
Figura A2. 8. Espectro de absorção na região do infravermelho de 24 (ATR cm^{-1}).	182
Figura A2. 9. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 24	183
Figura A2. 10. Espectro de RMN de ^1H de 20 (400 MHz, CDCl_3).	183
Figura A2. 11. Espectro de absorção na região do infravermelho de 20 (ATR, cm^{-1}).	184
Figura A2. 12. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 20	184
Figura A2. 13. Espectro de RMN de ^1H de 17 (400 MHz, CDCl_3).	185
Figura A2. 14. Espectro de RMN de ^1H (expansão 3,7 a 2,4 ppm) de 17 (400 MHz, CDCl_3).	185
Figura A2. 15. Espectro de RMN de ^1H (expansão 2,0 a 1,15 ppm) de 17 (400 MHz, CDCl_3).	186
Figura A2. 16. Mapa de contornos COSY de 17 (400 MHz, CDCl_3).	186
Figura A2. 17. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) de 17 (100 MHz, CDCl_3).	187
Figura A2. 18. Espectro de RMN de ^{13}C (expansão 20 a 60 ppm) de 17 (100 MHz, CDCl_3).	187
Figura A2. 19. Mapa de contornos HSQC de 17 (400 MHz, CDCl_3).	188
Figura A2. 20. Mapa de contornos HMBC de 17 (400 MHz, CDCl_3).	188
Figura A2. 21. Espectro de absorção na região do infravermelho de 17 (ATR, cm^{-1}).	189
Figura A2. 22. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 17	189
Figura A2. 23. Espectro de RMN de ^1H de 19 (400 MHz, CDCl_3).	190
Figura A2. 24. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) de 19 (100 MHz, CDCl_3).	190

Figura A2. 25. Espectro de absorção na região do infravermelho de 19 (KBr, cm^{-1}).....	191
Figura A2. 26. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 19	191
Figura A2. 27. Espectro de RMN de ^1H de 27 (400 MHz, MeOD).....	192
Figura A2. 28. Espectro de RMN de ^{13}C de 27 (100 MHz, MeOD).....	192
Figura A2. 29. Espectro de absorção na região do infravermelho de 27 (KBr, cm^{-1}).....	193
Figura A2. 30. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 27	193
Figura A2. 31. Espectro de RMN de ^1H de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	194
Figura A2. 32. Espectro de RMN de ^1H (expansão 3,7 a 2,6 ppm) de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	194
Figura A2. 33. Espectro de RMN de ^1H (expansão 2,6 a 1,3 ppm) de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	195
Figura A2. 34. Mapa de contornos COSY de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	195
Figura A2. 35. Mapa de contornos COSY (expansão 8 a 5,7 ppm) de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	196
Figura A2. 36. Espectro de RMN de ^{13}C de 18 (100 MHz, CDCl_3).....	196
Figura A2. 37. Espectro de RMN de ^{13}C (expansão 20 a 60 ppm) de 18 (100 MHz, CDCl_3).....	197
Figura A2. 38. Mapa de contornos HSQC de 18 (400 MHz, CDCl_3).....	197
Figura A2. 39. Espectro de absorção na região do infravermelho de 18 (ATR, cm^{-1}).....	198
Figura A2. 40. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS-MS) no modo positivo de 18	198

Anexo 3

Figura A3. 1. Estruturas dos estados de transição calculados.....	200
Figura A3. 2. Estruturas de 56a-c2 , e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -1.....	201
Figura A3. 3. Estruturas de 56b-c2 , e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2.....	202
Figura A3. 4. Estruturas de 56c-c1 , e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO	

-2.....	203
Figura A3. 5. Estruturas de 56c-c2 , e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO	
-2.....	204
Figura A3. 6. Estruturas de 56d-c1 , e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO	
-3.....	205

LISTA DE ESQUEMAS

Capítulo II

Esquema II. 1. Rota bio sintética da (-)-galantamina.....	10
Esquema II. 2. Metodologias para formação do centro quaternário na síntese da galantamina.....	11
Esquema II. 3. Mecanismos das reações de acoplamento oxidativo fenólico (A) e da reação de Heck (B).	12
Esquema II. 4. Primeira síntese total da (±)-galantamina descrita por Barton e Kirby.	13
Esquema II. 5. Síntese do bromidrato de (-)-galantamina.....	15
Esquema II.6. Rota de síntese para obtenção da (-)-galantamina empregando a reação de Heck descrita por Trost e Toste.	17
Esquema II. 7. Síntese da (-)-flustramina B utilizando a reação de Friedel-Crafts	19
Esquema II. 8. Esquema geral da reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC) catalisada por Sm(OTf) ₃ de acordo com Hajra e colaboradores ^{58, 60} e a estrutura do exemplo 37	20
Esquema II. 9. Mecanismo proposto por Hajra e colaboradores para reação de FC catalisada por Sm(OTf) ₃	21
Esquema II. 10. Análise retró sintética da galantamina.....	22
Esquema II. 11. Síntese do composto 45	24
Esquema II. 12. Mecanismo de formação dos produtos 45 e 45a	25
Esquema II. 13. Síntese da substância 46	28
Esquema II. 14. Mecanismo proposto para formação do 46	30
Esquema II. 15. Reações de proteção da hidroxila primária de 46	32

Esquema II. 16. Reação de oxidação do álcool secundário de 43	35
Esquema II. 17. Síntese do intermediário 44	35
Esquema II. 18. Metodologia modificada para obtenção de 44	37
Esquema II. 19. Reação de Mitsunobu entre 48 e 44	43
Esquema II. 20. Mecanismo da reação de Mitsunobu para formação do 42 (i) e dos produtos secundários 53 (ii) e 54 (iii).....	46
Esquema II. 21. Possíveis produtos a serem formados na reação de FC.....	47
Esquema II. 22. Reação de FC com o aduto 42 , empregando-se NBS.	48
Esquema II. 23. Reação de FC com o aduto 55 , empregando NBS.	50
Esquema II. 24. Reação de FC com o aduto 56 , empregando-se NBS.	51
Esquema II. 25. Reação de FC com o aduto 55 , empregando NIS.....	53
Esquema II. 26. Reação de FC com o aduto 56 , empregando NIS.....	53
Esquema II. 27. Possíveis estereoisómeros que podem ser formados na reação de FC.	57
Esquema II. 28. Nova rota de síntese proposta para obtenção da (±)-galantamina.....	64
Esquema II. 29. Reação de remoção do grupo TBS obtendo 68	64
Esquema II. 30. Oxidação do álcool 68 ao aldeído 69	65
Esquema II. 31. Reação de desproteção de 69 seguida da tentativa de reação de aminação redutiva <i>one pot</i>	66

Capítulo III

Esquema III. 1. Análise retrossintética dos híbridos 17 e 18	78
Esquema III. 2. Síntese da indanona 22	79
Esquema III. 3. Síntese do aduto da aldol 24	80
Esquema III. 4. Síntese da substância 20	82
Esquema III. 5. Síntese do híbrido 17	84
Esquema III. 6. Síntese do fragmento 19	85
Esquema III. 7. Síntese da amina 27	86
Esquema III. 8. Síntese do híbrido 18	87

LISTA DE TABELAS

Capítulo II

Tabela II. 1. Principais rotas de síntese para a obtenção da galantamina	18
Tabela II. 2. Procedimentos de elaboração da reação de redução utilizando LiAlH ₄	29
Tabela II. 3. Condições da reação de Mitsunobu entre 43 e 44	38
Tabela II. 4. Atribuição dos sinais no RMN de ¹ H da mistura contendo 43 e 42	39
Tabela II. 5. Condições da reação de Mitsunobu entre 49 e 44	44
Tabela II. 6 Metodologias empregadas para as reações de FC e respectivos produtos obtidos.....	55
Tabela II. 7. Variações energéticas ^(a) entre as conformações c1 e c2.	58
Tabela II. 8. Variações energéticas e energia de ativação (ΔG^\ddagger) dos processos investigados. ^(a)	59
Tabela II. 9. Variações energéticas ^(a) para formação dos produtos	60
Tabela II. 10. Diferenças energéticas ^(a) entre os orbitais.....	60

Capítulo III

Tabela III. 1. Dados de RMN de ¹ H de 20 versus dados da literatura. ¹²¹	83
Tabela III. 2. Potencial de inibição da AChE e BuChE pelos híbridos 17 , 18 e o composto de referência donepezil.....	89

Anexo 1

Tabela A1. 1 Constantes de cela e determinação estrutural por DRXM de 45	141
---------------------------------------------------------------------------------------	-----

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por danos cognitivos nos pacientes, como diminuição na memória de curto prazo, perda da fala e na linguagem, dano na coordenação motora e na capacidade de aprendizado dos pacientes. Dentre os fármacos utilizados para o tratamento da DA, a galantamina e o donepezil são responsáveis por inibirem as enzimas colinesterases e aumentarem o nível da acetilcolina na fenda sináptica. Esses fármacos são paliativos, ou seja, diminuem os sintomas da doença, sem interferirem em seu progresso.

Dentre os fármacos utilizados para a DA, a galantamina é a única derivada de fontes naturais, sendo extraída do bulbo de diferentes espécies da família *Amaryllidaceae* com um rendimento máximo de 0,5% (extrato seco). Existem várias rotas de síntese descritas para a galantamina as quais utilizam, em sua maioria, reações de acoplamento oxidativo fenólico ou a reação de Heck, como etapa chave. Entretanto, mesmo com as diversas rotas de síntese descritas, até o momento a galantamina ainda obtida de fontes naturais. Esse trabalho visa uma rota de síntese inovadora para obtenção da galantamina, utilizando a reação de Friedel-Crafts como etapa chave.

O desenvolvimento de novos fármacos que possam retardar o progresso da DA faz-se necessário, uma vez que os já existentes são paliativos, tendo efeito apenas nos estágios iniciais a moderados da doença. Uma estratégia para o desenvolvimento de novos fármacos para doenças complexas, como a DA, é baseado no chamado ligantes multialvos-dirigidos (LMAD). Essa estratégia baseia-se na hibridização de diferentes grupos farmacofóricos de substâncias que interagem com diferentes alvos fisiológicos de determinada doença. Neste trabalho, sintetizaram-se dois híbridos donepezil-ácido lipóico, com potencial capacidade de interagirem com as enzimas colinesterases e de apresentarem atividades antioxidantes. Os híbridos sintetizados diferem no espaçador entre as unidades farmacofóricas, sendo um híbrido conectado diretamente e o outro com espaçador de dois carbonos entre as unidades farmacofóricas. Esses híbridos foram sintetizados em quatro etapas com 42% e em seis etapas com 19% de rendimento global, respectivamente. O híbrido que

contem o espaçador mostrou uma atividade moderada em inibir as enzimas ChE. Essa atividade, inferior ao donepezil (fármaco de referência), pode ser atribuída a não observação da interação com o aminoácido Trp86A do sítio ativo da AChE, nos estudos de docking. Em relação à atividade antioxidante, todos os compostos mostraram-se ativos pelo ensaio de DPPH, destacando-se o híbrido que contém o espaçador que mostrou uma capacidade superior em sequestrar radicais DPPH que o ácido lipóico (fármaco de referência) e o outro híbrido.

Palavras chaves: Doença de Alzheimer, galantamina, síntese total, híbridos, donepezil e ácido lipóico

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathogenesis characterized by cognitive impairment in patients, such as short-term memory impairment, speech and language loss, impaired motor coordination, and patient learning ability. Galanthamine and donepezil are two important drugs used to treat AD. Its mechanism of action is involved with an inhibition of cholinesterase enzymes which increase in the level of acetylcholine in the synaptic cleft. These drugs are palliative, that is, they reduce the symptoms of the disease, without interfering in its progress.

Galanthamine is the only one drug derived from natural sources, being extracted from the bulb of different species of the family *Amaryllidaceae* with a maximum efficiency of 0.5% (dry extract). There are several synthetic routes described for galanthamine, usually based on phenolic oxidative coupling reactions or the Heck reaction as a key step. However, even with the various routes of synthesis described, until now galanthamine is still obtained from natural sources. This work describes a synthetic route to obtain galanthamine, using the reaction of Friedel-Crafts as key step.

In addition, since the drugs are palliative, having an effect in the early to moderate stages of the Alzheimer disease, the development of drugs that may slow the progress of AD is necessary. One strategy for the development of novel drugs for complex diseases such as AD is call multi-target direct ligands (MTDLs). This strategy is based on the hybridization of different pharmacophore groups of drugs that interact with different targets of the disease. In this work, we synthesized two hybrids donepezil-lipoic acid, with ability to interact with cholinesterase enzymes and with antioxidant activity. The hybrids differ by connection between the pharmacophoric units, with one are directly connected and the other has a linker between the pharmacophoric units. These were synthesized in four steps with 42% and in six steps with 19% overall yield, respectively. Hybrid with linker showed moderate activity in inhibiting ChE enzymes. This lower activity than donepezil (reference drug) can be attributed to non-observation of the interaction with the amino acid Trp86A in CAS of the AChE in the docking studies. In relation to antioxidant activity, all compounds

were shown to be active by the DPPH assay, since hybrid with linker showed a superior ability to sequester DPPH radicals than lipoic acid (reference drug) and the other hybrid.

Keywords: Alzheimer diseases, galanthamine, total synthesis, hybrids, donepezil, lipoic acid.

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Introdução

1.1.1 Doença de Alzheimer

A demência é uma das principais preocupações relacionadas à saúde pública mundial. Estimativas indicam que o número total de pessoas com demência na atualidade é de 47 milhões e a expectativa é que em 2030 atinge 75 milhões de pessoas e em 2050, 132 milhões de pessoas.^{1, 2} A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa responsável por aproximadamente 60-70% dos casos de pacientes com demência com mais de 65 anos. Em 2015, o custo mundial da sociedade com os casos de demência foi estimado como sendo de US \$ 818 bilhões.^{1, 2}

Pacientes afetados pela DA sofrem danos cognitivos progressivos, como uma diminuição na memória de curto prazo, perda da fala e problemas na linguagem, dano na coordenação motora e capacidade de aprendizado.³

A DA é patologicamente caracterizada por uma deposição extracelular do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) em placas senis, formação intracelular de emaranhados neurofibrilares contendo uma forma hiperfosforilada da proteína Tau, estresse oxidativo, anormalidade mitocondrial, processos neuroinflamatórios e perda neuronal, principalmente no córtex frontal e hipocampo.^{4, 5}

A DA é também caracterizada pela redução nos níveis de acetilcolina na fenda sináptica.⁶ Essa “hipótese colinérgica”, proposta por Bartus e colaboradores em 1982⁷ postula que o declínio cognitivo sofrido pelos pacientes com DA resulta de uma deficiência de acetilcolina, ou neurotransmissão colinérgica. A acetilcolina é degradada na fenda sináptica pelas enzimas colinesterases. Em humanos existem dois principais tipos dessas proteínas, a enzima acetilcolinesterase (AChE) e a enzima butirilcolinesterase (BuChE).⁸

A elucidação da estrutura tridimensional da AChE revela que essa enzima possui dois sítios ativos: o sítio catalítico (CAS), onde o substrato acetilcolina se liga, e o “sítio aniônico periférico” (PAS), localizado no início da abertura do sítio ativo.⁹

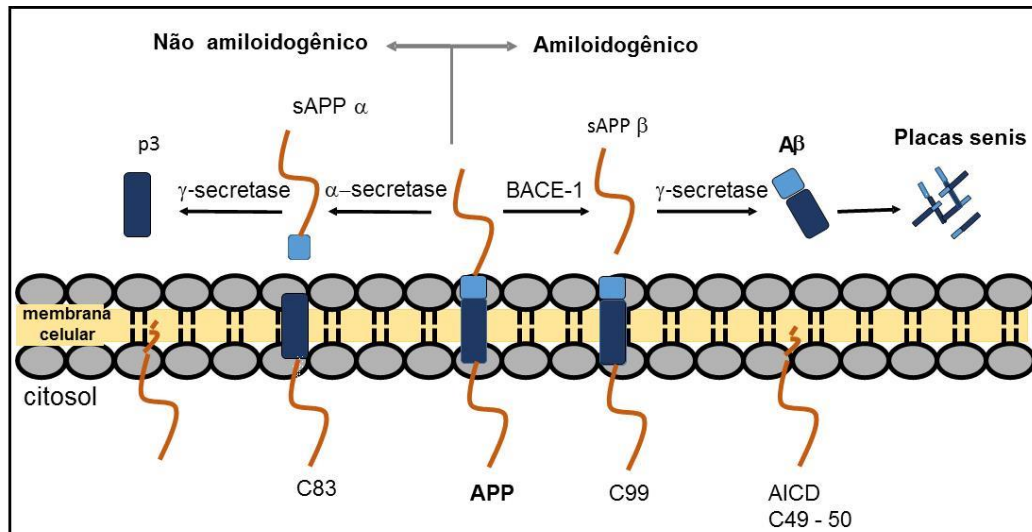
A AChE também parece estar envolvida no processo de formação das placas senis.¹⁰ O peptídeo β -amiloide tem uma interação com os aminoácidos da região do PAS da AChE, levando à formação de um complexo AChE- β -amiloide, que promove a agregação do peptídeo até a formação das placas senis.¹¹

O peptídeo β -amiloide é formado por uma clivagem anormal da proteína precursora de amiloide (APP). A APP é uma proteína transmembrana natural e, no metabolismo normal, as enzimas secretases clivam essa proteína, liberando o peptídeo p3 solúvel formado por 36 a 43 resíduos de aminoácidos. No processo amiloidogênico, a APP é clivada pela β -secretase (BACE-1) levando a formação dos peptídeos insolúveis $A\beta_{40}$ ou $A\beta_{42}$, que se agregam e formam as placas amiloides (Figura I. 1, pag. 4).¹²

Em 1992, Hardy e Higgins¹³ propuseram que as placas amiloides eram o agente causador da patologia de Alzheimer e as outras alterações fisiológicas eram consequência disso. O agregado $A\beta$ é tóxico para o neurônio, levando à formação de placas senis e morte celular. As placas amiloides rompem o equilíbrio de cálcio, aumentando a concentração de cálcio intraneuronal. Essa alta concentração de cálcio citosólico promove a fosforilação da proteína Tau, levando a formação de emaranhados neurofibrilares.¹³

Nas proximidades das placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares ocorre um extensivo estresse oxidativo em função de uma grande formação de espécies reativas de oxigênio (ERO).^{14,5} A formação de ERO é associada com a neurotoxicidade do $A\beta$.¹⁵

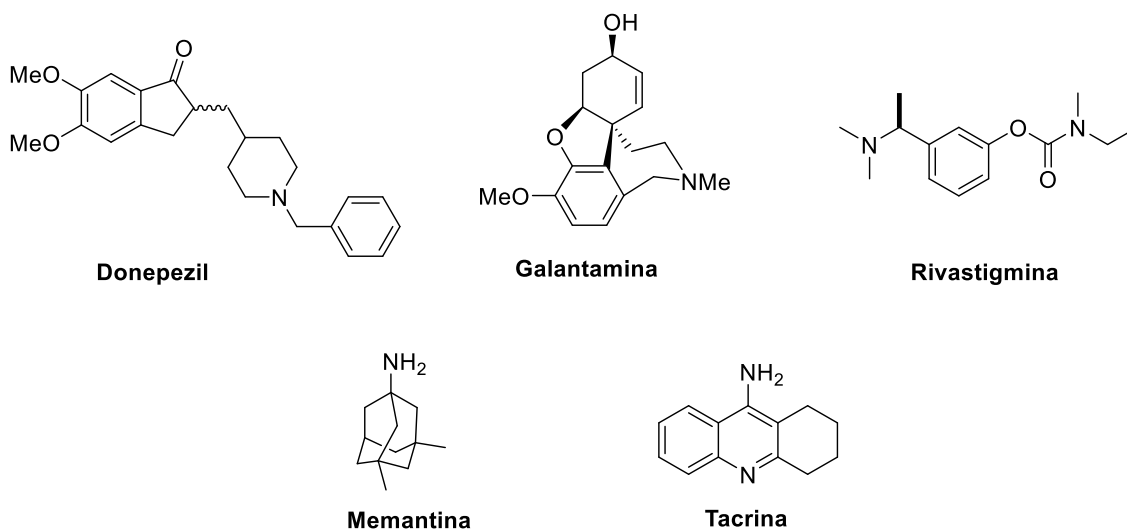
Figura I. 1. A formação do A β partindo da APP no processo amiloidogênico da DA (adaptado de Querfurth e Laferb, 2010¹²).



A produção de ERO é também relacionada ao equilíbrio de cálcio. A perda do balanço do influxo de cálcio afeta as enzimas mitocondriais e a produção de ERO é uma parte normal da cadeia transportadora de elétrons, porém níveis excessivos dessas espécies danificam proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos.¹⁴

Os fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da DA são classificados em dois grupos: fármacos que inibem enzimas colinesterases, como o donepezil, a galantamina, a rivastigmina e a tacrina, e o fármaco antagonista de glutamato, a memantina (Figura I. 2, pag. 5).¹⁶ Desses fármacos citados, a tacrina não é mais usada devido à sua elevada hepatotoxicidade.^{17, 18}

Figura I. 2. Fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer.



Dentre os fármacos citados (Figura I. 2), a galantamina é a única derivada de fontes naturais. Além disso, esses fármacos são paliativos e não curativos o que remete apenas ao tratamento sintomático no estágio inicial a moderado da doença.

Diante disso, há uma necessidade de obtenção da galantamina *via* síntese, uma vez que, com o aumento da população com a DA, as fontes naturais podem não suprir a demanda. Além do mais, há a necessidade de desenvolvimento de fármacos que possam parar o progresso da doença, ou até mesmo extingui-la. Essa tese de doutorado teve como objetivo sanar essas duas demandas para a DA.

O Capítulo II refere-se à galantamina, sua obtenção a partir de fontes natural e sinteticamente. O capítulo aborda o desenvolvimento de uma rota de síntese inédita para obtenção da galantamina, a qual propõe a reação de Friedel-Crafts como etapa chave. Serão abordadas todas as etapas da rota de síntese proposta, assim como as análises espectroscópicas para a caracterização de cada intermediário.

No capítulo III será descrita a atividade biológica do donepezil e do ácido lipóico, e a estratégia para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos para a Doença de Alzheimer, baseada no chamado ligante multialvos-dirigidos (LMAD). Essa estratégia envolve a hibridização de dois ou mais grupos

farmacofóricos diferentes em um único composto que pode interagir com vários alvos simultaneamente. Será mostrada a síntese de híbridos donepezil-ácido lipóico, assim como as análises espectroscópicas para a caracterização de cada intermediário e suas atividades biológicas.

O capítulo IV apresenta as conclusões gerais do desenvolvimento desse trabalho e o capítulo V corresponde à parte experimental do trabalho.

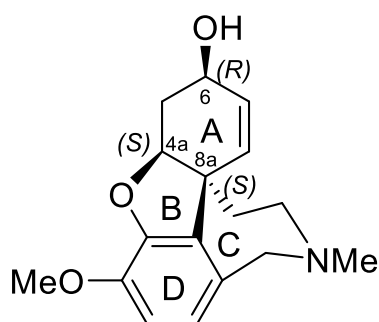
CAPÍTULO II – GALANTAMINA

2.1 Introdução

2.1.1 Galantamina: Atividade anti-colinesterásica e obtenção

A (-)-galantamina (Figura II. 1) foi aprovada pelo FDA, (*Food and Drug Administration*), em 2001, como inibidor da acetilcolinesterase no tratamento sintomático da doença de Alzheimer e é largamente utilizada até os dias atuais, sendo comercializada como Razadyne[®] ou Reminyl[®] (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda).¹⁹ Entre os fármacos empregados para o tratamento da DA, a (-)-galantamina é a única derivada de fontes naturais.

Figura II. 1. Estrutura química da (-)-galantamina.



A (-)-galantamina é um alcaloide isolado do bulbo de diferentes espécies da família *Amaryllidaceae*. Esse produto natural foi isolado, pela primeira vez em 1952, da espécie *Galanthus woronowii*, por Proskurmina e Yakovleva.⁸ Posteriormente, Bubeva-Ivanova e colaboradores a isolaram a partir de *Galanthus nivalis*, *Narcissus pseudonarcissus* e de *Leucojum aestivum*.^{8, 19}

Esse alcaloide também foi isolado em outras plantas dos gêneros *Amaryllis*, *Hippeastrum*, *Lycoris*, *Ungernia*, *Narcissus*, *Zephyranthes*, *Hymenocallis*, e *Haemanthus*. Entretanto, na Europa e nos Estados Unidos da América, a principal fonte de galantamina é *Narcissus pseudonarcissus*. Na China, ela é extraída principalmente de *Lycoris radiata* e no Uzbequistão e Cazaquistão de *Ungernia victoria*.^{19, 20}

O teor de galantamina nas plantas utilizadas para a extração industrial, referente à porcentagem do peso seco, é de $\approx 0,5\%$ em *Leucojum aestivum*, de 0,10% a 0,15% em cultivos de *Narciso cultivar* e acima de 0,52% na *Ungernia victoria* (Figura II. 2).^{20, 21}

Figura II. 2. Foto das plantas *Narcisos cultivar* (A),²² *Leucojum aestivum* (B)²³ e *Ungernia victoria*(C)²⁴

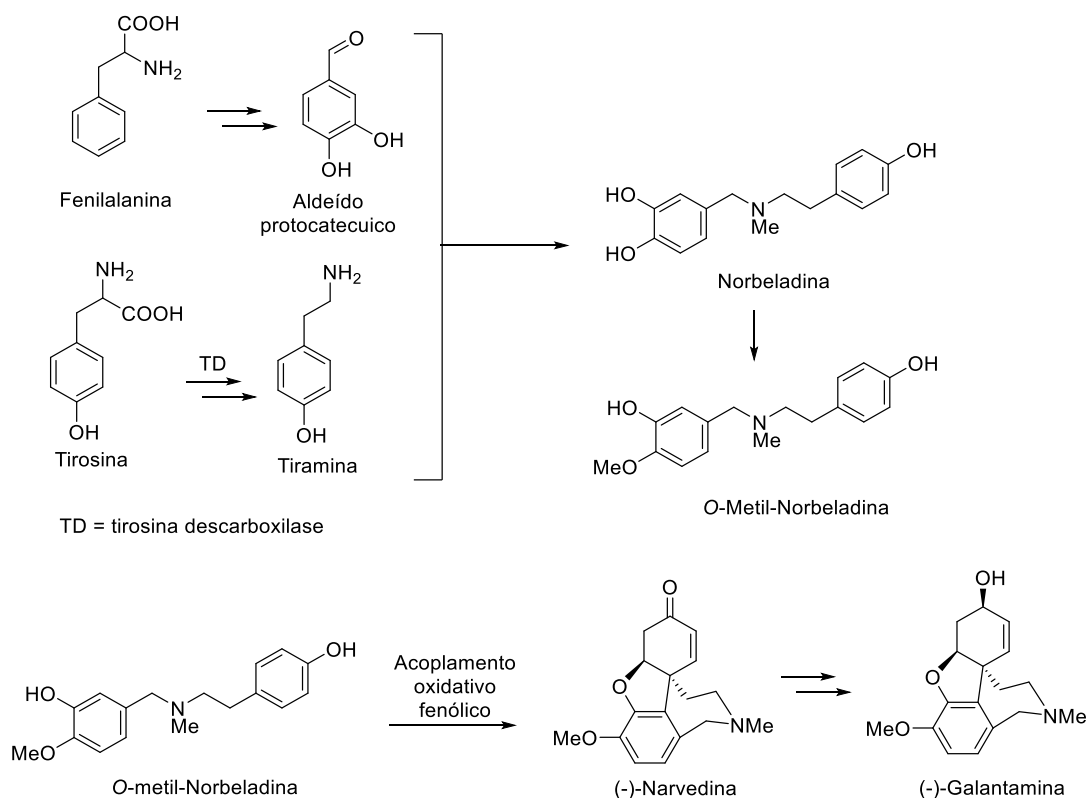


Fonte: **A:** DaffSeek – Daffodil database; **B:** Go Botany - *Leucojum aestivum* summer snowflake; **C:** Plantarium - *Ungernia victoris* Vved

A determinação da estrutura química da galantamina, 5,6,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, foi realizada por Kobayashi em 1956.²⁵ Sua estrutura consiste em quatro anéis fundidos, sendo um cicloexeno, um diidrofurânico, um azepínico e um aromático, denominados anéis A, B, C e D, respectivamente. Em 1960, Barton²⁶ determinou a configuração absoluta dessa substância (Figura II. 1, pag. 8), sendo 4aS,6R,8aS.

A rota de biossíntese da galantamina foi proposta por Barton e Kirby.²⁷ A O-metil-norbeladina é obtida a partir dos aminoácidos fenilalanina e tirosina após várias etapas. A conversão da o-metilnoberladina à (-)-narvedina envolve o acoplamento oxidativo *orto-para* fenólico (AOF) intramolecular mediada pela enzima citocromo P450.¹⁹ A (-)-narvedina é o intermediário avançado mais próximo da galantamina, visto que já possui os quatros anéis e os três centros estereogênicos. Após a redução da cetona e metilação do nitrogênio desse intermediário avançado, obtém-se a galantamina (Esquema II. 1, pag. 10).

Esquema II. 1. Rota biossintética da (-)-galantamina.



2.1.2 Galantamina: sínteses totais

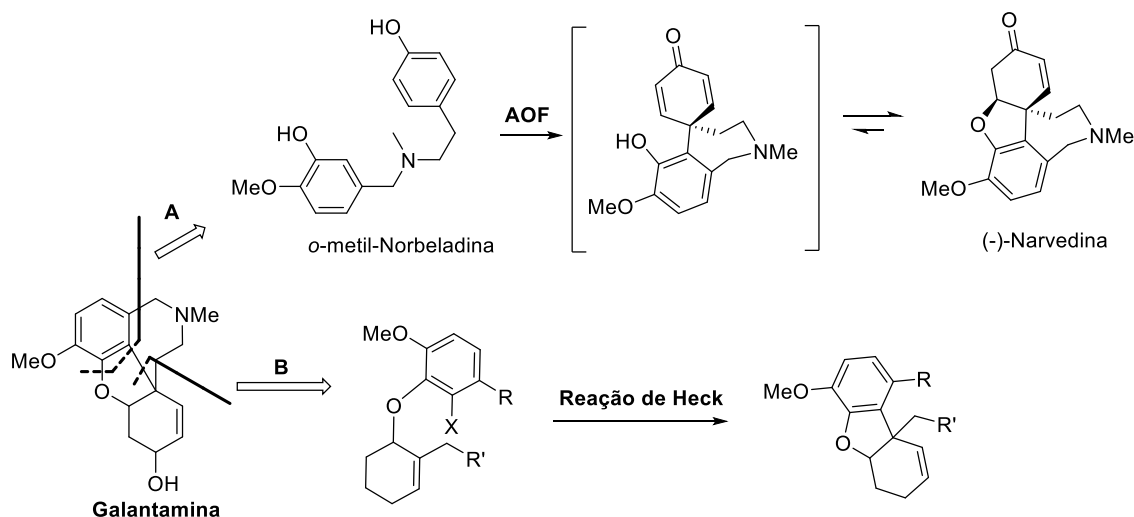
Há descrito na literatura, diversas rotas de sínteses totais para a obtenção da galantamina. A maioria dessas rotas emprega a reação de acoplamento oxidativo fenólico (AOF), uma estratégia biomimética, ou a reação de Heck como metodologias para formação do centro quaternário, como descrito no esquema II. 2, pag. 11.

A utilização da reação de acoplamento oxidativo fenólico na obtenção da galantamina foi descrita por Barton e Kirby em 1962²⁷ na primeira síntese total deste alcaloide. Baseado no estudo descrito por Barton e Kirby, vários outros autores descreveram rotas de síntese para obtenção da galantamina, utilizando metodologias aprimoradas da reação AOF como etapa chave.²⁸⁻³⁷

A reação de Heck foi descrita pela primeira vez em uma síntese total da galantamina em 2000, nos estudos desenvolvidos por Trost e Toste.³⁸ Essa abordagem introduzida por Trost e Toste inspirou vários outros autores a

proporem sínteses totais da galantamina utilizando essa reação, ou reações análogas, como etapa chave.³⁹⁻⁴⁹

Esquema II. 2. Metodologias para formação do centro quaternário na síntese da galantamina.

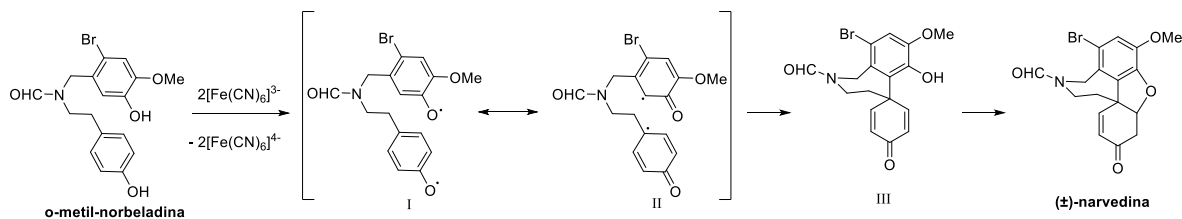


A reação de acoplamento oxidativo fenólico consiste em uma reação radicalar. Inicialmente forma o radical nas hidroxilas fenólicas, formando o intermediário **I**, que está em ressonância com o intermediário **II**. Ocorre então, a formação da ligação C-C no intermediário **II**, levando a formação de **III**. Este sofre uma reação de adição conjugada na ligação dupla, formando a (\pm)-narvedina (**A**, Esquema II. 3).

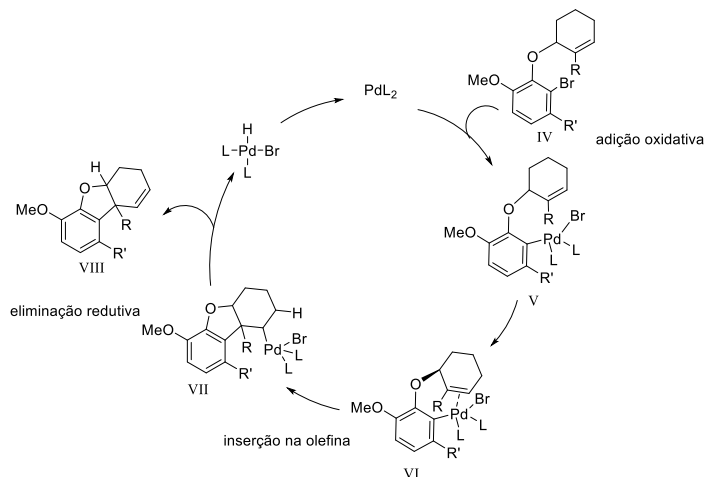
A reação de Heck consiste em um ciclo catalítico mediado por paládio. A primeira etapa, chamada de adição oxidativa, consiste na adição oxidativa do substrato eletrofílico **IV** na espécie ativa de Pd(0), gerando o aduto **V**. Após liberação de um sítio de ligação, e subsequente coordenação da olefina resultando num complexo- π há a formação de **VI**. A etapa seguinte ocorre à inserção do Pd na ligação dupla, formando **VII**. A próxima etapa, chamada de eliminação redutiva, consiste na eliminação de um β -hidreto coordenado no paládio, formando o produto de acoplamento de Heck e hidreto de paládio. Por último, é necessário uma base para a reciclagem do hidreto de paládio (Pd(II)) a espécie ativa (Pd(0)) para reinício do ciclo catalítico. (**B**, Esquema II. 3).

Esquema II. 3. Mecanismos das reações de acoplamento oxidativo fenólico (A) e da reação de Heck (B).

A) Acoplamento oxidativo fenólico (AOF)



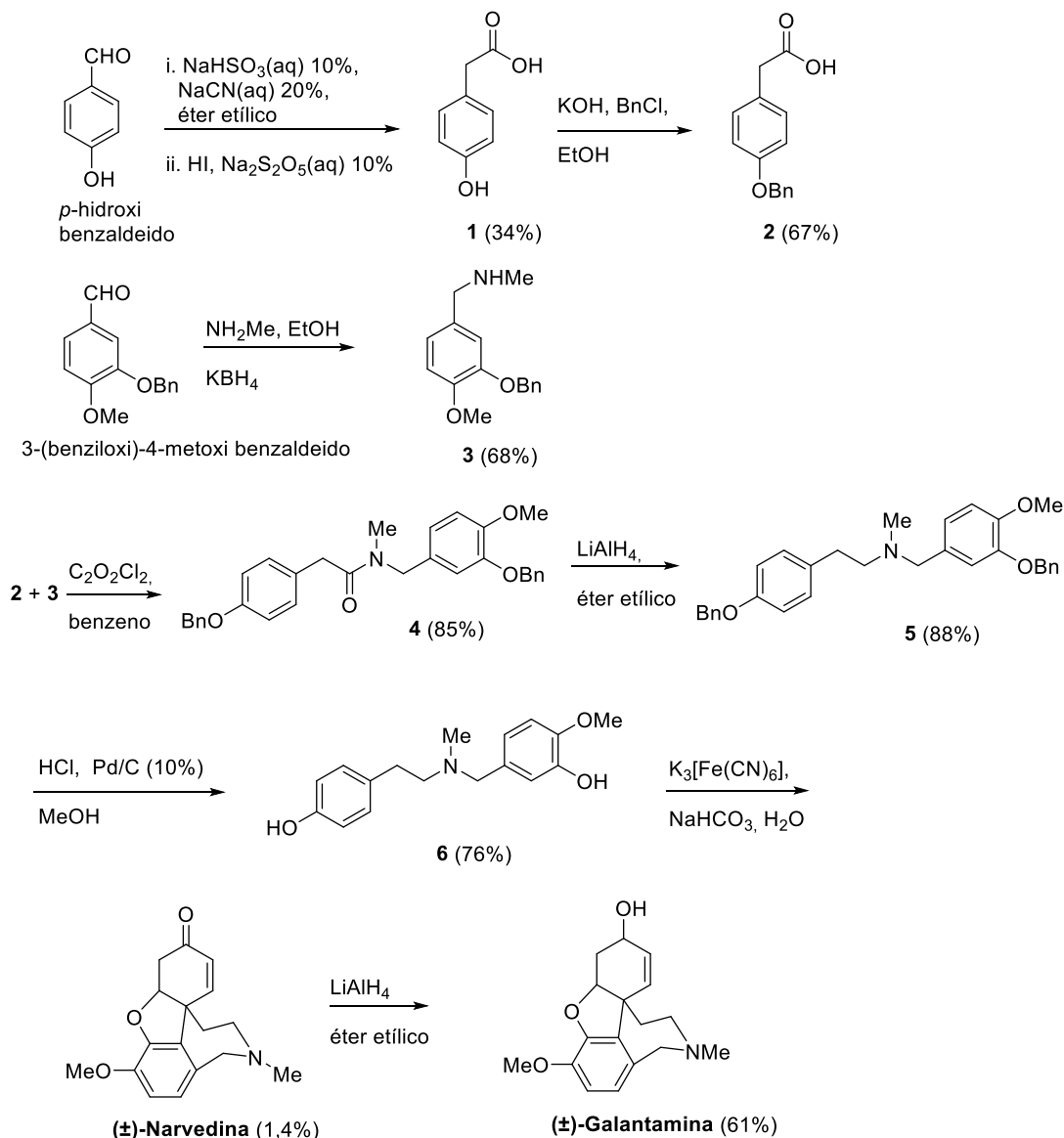
B) Reação de Heck



A síntese total desenvolvida por Barton e Kirby²⁷ inicia-se com a conversão do *p*-hidroxibenzaldeído no ácido *p*-benziloxifenilacético (**2**) em três etapas (Esquema II. 44, pag. 13). Já a amina **3** foi obtida por meio do tratamento do 3-(benziloxi)-4-metoxi benzaldeído com metil-amina (NH₂Me) seguida por redução *in situ* da imina formada (Esquema II. 4, pag. 13).

A amida **4** foi obtida pelo acoplamento dos compostos **2** e **3**. Após a redução de **4** com LiAlH₄ e remoção do grupo benzila por hidrogenólise, formou-se a norbeladina (**6**). A norbeladina foi submetida às condições da reação de acoplamento oxidativo fenólico (AOF) para obtenção da narvedina. Os autores testaram diversas metodologias, com diferentes agentes oxidantes, sendo que a utilização de ferrocianeto de potássio (K₃[Fe(CN)₆]) forneceu os melhores resultados. Ainda sim, a (±)-narvedina foi isolada em apenas 1,4%. Os autores descrevem que o produto majoritário da reação decorre da polimerização de **6**, mesmo em condições de alta diluição. A síntese da (±)-galantamina foi concluída com a redução da (±)-narvedina por LiAlH₄ (Esquema II. 4 pag. 13). Nesta rota de síntese, a (±)-galantamina foi obtida em nove etapas com 0,37% de rendimento global.

Esquema II. 4. Primeira síntese total da (±)-galantamina descrita por Barton e Kirby.



Outra síntese total que emprega a reação AOF, e que merece destaque, foi a desenvolvida em 1998 por pesquisadores da Indústria Farmacêutica Sanochemia, em parceria com pesquisadores da Universidade de Tecnologia de Vienna.³⁷ Nesta rota de síntese a (-)-galantamina foi obtida, na escala de quilogramas, em nove etapas, com 24% de rendimento global (Esquema II. 5 A, pag. 15).

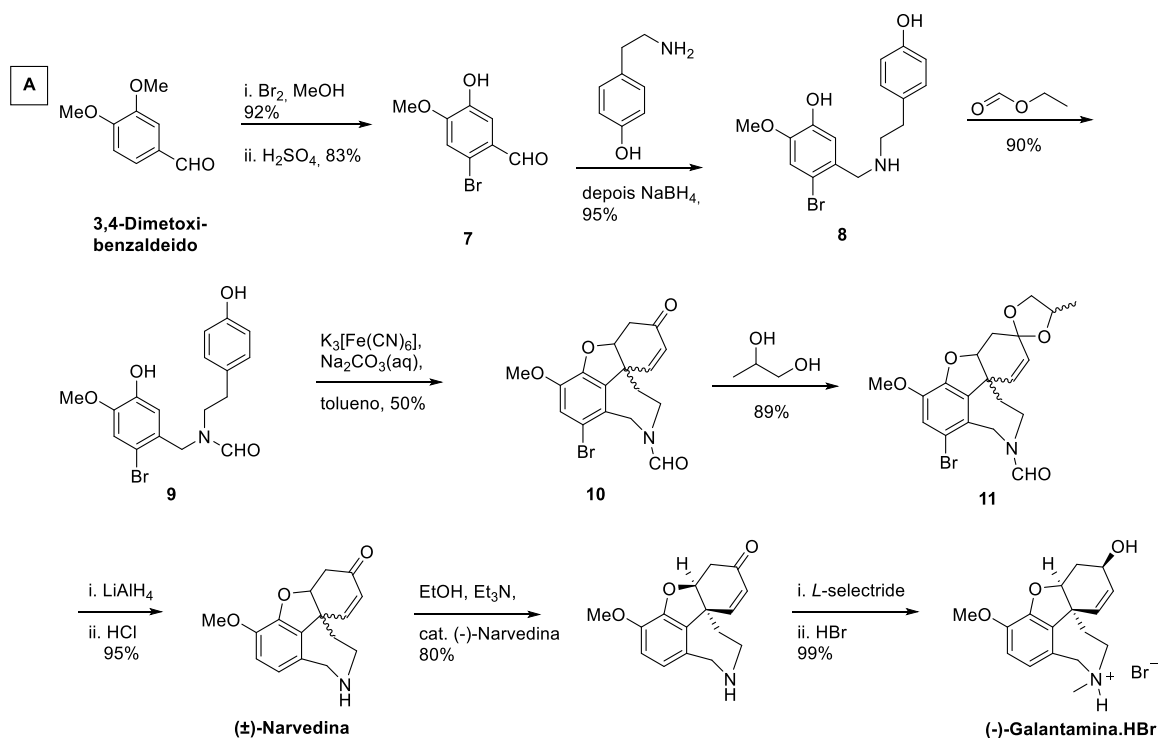
O composto **7** foi obtido após bromação do 3,4-dimetoxi-benzaldeído seguido da desmetilação. O composto **9** foi obtido após reação de aminação redutiva de **7** com a tiramina, seguida da *N*-formilação com formiato de etila. O

AOF foi realizado utilizando-se ferrocianato de potássio, formando a bromoformil-narvedina **10** com 50% de rendimento. A (\pm)-narvedina foi obtida após acetalização com propileno glicol, redução do grupo formila, desproteção do acetal e remoção do brometo (Esquema II. 5 **A**, pag. 15).

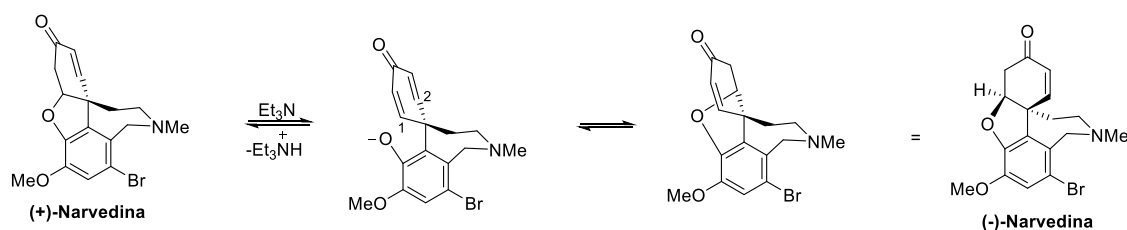
A (-)-narvedina foi obtida após resolução cinética dinâmica da (\pm)-narvedina, por meio de uma reação de retro-Michael, na qual a (-)-narvedina é utilizada como catalisador (Esquema 5 **B**, pag. 15). Nesta resolução, a primeira etapa consiste na abstração de um próton α -carbonila por uma molécula da trietilamina, formando o aduto de Michael. Nesta etapa, o ataque α - β -insaturado pode acontecer no carbono 1 ou 2. Quando acontece no carbono 2, leva a formação da (-)-narvedina. A (-)-narvedina, utilizada como catalisador, favorece que a (-)-narvedina que se forma na reação cristalize, deslocando o equilíbrio para a sua formação. Redução da (-)-narvedina com *L*-selectride seguido do tratamento com ácido bromídrico levou à formação do bromidrato de (-)-galantamina, em uma escala de 4 kg (Esquema II. 5, **A**, pag. 15).

Outras indústrias farmacêuticas, tais como Jubilant Organosys Ltd. Aurobindo Pharma Ltd., Reddy's Laboratories, Emcure Pharmaceuticals Ltd., adaptaram e/ou aprimoraram algumas etapas da rota desenvolvida por Czollner, a fim de aumentar a eficiência da obtenção da (-)-galantamina.¹⁹

Esquema II. 5. Síntese do bromidrato de (-)-galantamina



B Resolução cinética dinâmica por meio da reação Retro-Michael



A rota de síntese descrita por Trost e Toste em 2000³⁸ iniciou-se pela reação de alquilação alílica assimétrica catalisada por paládio entre a 2-bromo-isoavanilina e o carbonato alílico **12** na presença de um ligante quiral, levando à formação do éter **13** (Esquema II. 6, pag. 17). Os autores relataram que a tentativa de realizar a reação de Heck com esse substrato não levou à formação do produto desejado. Portanto, **13** foi convertido no derivado reduzido protegido **14**. A reação de Heck na presença de Pd(OAc)₂ e do ligante 1,2-bis(dicicloexilfosfino)etano (dcpe) levou à formação do produto desejado **15** com 50% de rendimento e à formação do composto mono desprotegido (**16**) com 19%, totalizando 69% de conversão (Esquema II. 6, pag. 17).

Após quatro etapas de interconverções de grupos funcionais, seguida por uma reação de olefinação de Wittig, obteve-se o composto **19** que, por meio de uma reação de desproteção, seguida de aminação redutiva, resultou na ciclização do anel azepínico (**20**). A galantamina, por sua vez, poderia ser obtida após oxidação alílica. Entretanto, os autores relataram que essa reação utilizando dióxido de selênio ou peroxibenzoato de *tert*-butila não levou à formação do produto desejado. Portanto os autores recorreram a um protocolo de quatro etapas, o qual inclui reação de epoxidação, abertura do epóxido com fenilseleneto, oxidação seguida de eliminação e isomerização, sendo então obtida a (-)-galantamina (Esquema II. 6, pag. 17).

Devido à necessidade do desenvolvimento de um protocolo de quatro etapas para introduzir a hidroxila alílica em **20**, os autores propuseram uma nova rota de síntese para a galantamina, na qual o anel azepínico é formado após a introdução da hidroxila alílica.⁵⁰ Esta nova rota de síntese para a galantamina (8 etapas, 96% ee, 15% de rendimento global) mostrou uma melhoria significativa de rendimento e supera muito dos problemas da primeira rota de síntese (14 etapas, 88% ee, 2% de rendimento global).

Existem ainda outras metodologias para a formação do anel diidrofurânico para síntese da galantamina na literatura.⁵¹⁻⁵⁵ Essas sínteses, e as que empregam a reação de AOF ou de Heck estão sumarizadas na Tabela II. 1, pag. 18.

Essa tabela foi adaptada de Fátima e colaboradores,⁵⁶ e contém um resumo das principais sínteses totais descritas até o momento para a galantamina, incluindo o rendimento global, o número de etapas, a reação chave utilizada na síntese e a sequência de formação dos anéis.

Apesar de todas essas rotas de síntese descritas para obtenção da galantamina, incluindo a rota de síntese que proporciona sua obtenção em grande escala, até agora não há uma síntese total que seja viável economicamente e sua aquisição para comercialização é a partir de extração de fontes naturais.¹⁹

Esquema II.6. Rota de síntese para obtenção da (-)-galantamina empregando a reação de Heck descrita por Trost e Toste.

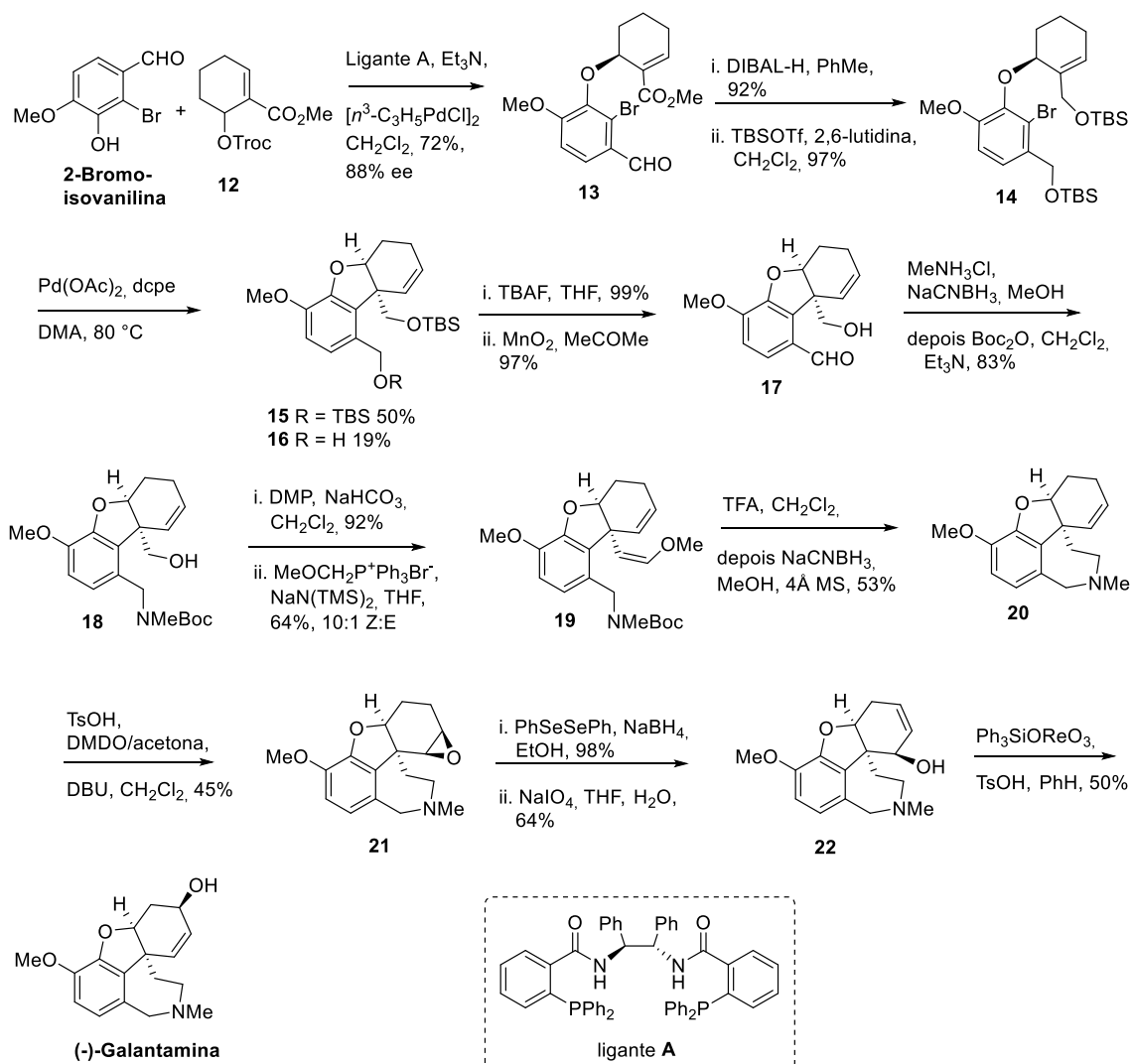


Tabela II. 1. Principais rotas de síntese para a obtenção da galantamina

Nº de etapas	Rendimento global	Estereo-isômero	Reação chave	Sequência de formações dos anéis	ref.
13	0,6%	(-)	AOF	AD→ABCD	31
9	0,37%	(±)	AOF	AD→ABCD	27
9	24%	(-)	AOF	AD→ABCD	37
14	23 %	(-)	AOF	AD→ACD→ABCD	36
8	13%	(±)	Reação de Heck	AD→ABD→ABCD	40
8	15%	(-)	Reação de Heck	AD→ABD→ABCD	38, 50
14	3%*	(-)	Reação de Heck	A→AD→ABD→ABCD	43
15	3%	(±)	Acoplamento de Stille e reação de Diels-Alder	AD→ABD→ABCD	44
12	20%	(-)	Reação de Heck	AD→ABD→CD	46
14	3 %	(-)	Reação de Heck	AD→ABD→ABCD	47
11	5%	(±)	Reação de Heck	AD→ABD→ABCD	49
10	6%	(+)	Reação de Heck	AD→ABD→ABCD	48
13	3%	(±)	Rearranjo semipinacol	AD→ABD→ABCD	51
19	5%	(+)	Rearranjo de Johnson-Claisen	AD→ABD→ABCD	52
15	9%	(-)	Anelação de Larock	D→DBC→DBCA	53
16	2%	(±)	Reação de Ader-ene	A→B→ABC-ABCD	54
8	63%	(-)	Alquilação de fenol intramolecular	AD→ABD→ABCD	55

*Este valor é calculado a partir de um intermediário avançado

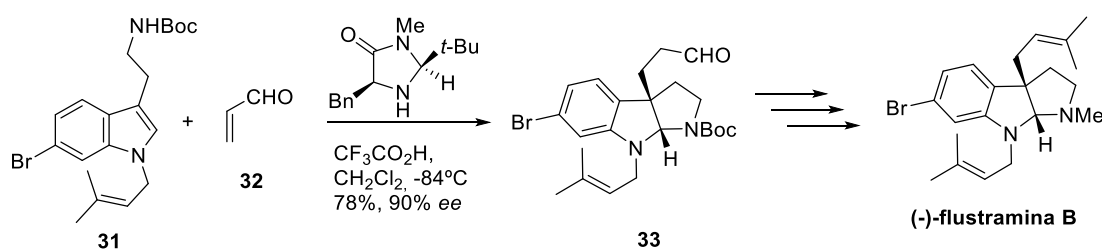
2.1.3 Alquilação de Friedel-Crafts

O desenvolvimento de metodologias para a formação da ligação carbono-carbono é um dos maiores desafios em química orgânica. Dentre as metodologias existentes para formação dessa ligação destaca-se a reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC).⁵⁷

A alquilação de FC consiste em uma reação de substituição eletrofílica aromática e é dividida em quatro categorias: i) as reações de arenos com olefinas ativadas por ácidos de Brønsted, *via* intermediário carbocatiônico, ii) as reações de arenos com epóxidos, iii) as reações de arenos com olefinas deficientes em densidade eletrônica, *via* adição 1,4-conjugada, iv) as reações de arenos com olefinas ativadas por ácidos de Lewis. Dada à diversidade de espécies eletrofílicas passíveis de serem empregadas nas reações FC, esta reação constitui uma estratégia útil para a formação de ligações carbono-carbono em suas versões inter- e intramoleculares.⁵⁸

A reação de Friedel-Crafts vem sendo empregada rotineiramente como etapa importante em sínteses totais de produtos naturais bioativos. Austin e colaboradores⁵⁹ descreveram a síntese do alcaloide (-)-flustramina B utilizando a reação de alquilação de Friedel-Crafts intermolecular assimétrica entre **31** e **32**, para formação do centro quaternário, na presença de uma imidazolidinona como catalisador, formando **33** (Esquema II. 7).

Esquema II. 7. Síntese da (-)-flustramina B utilizando a reação de Friedel-Crafts

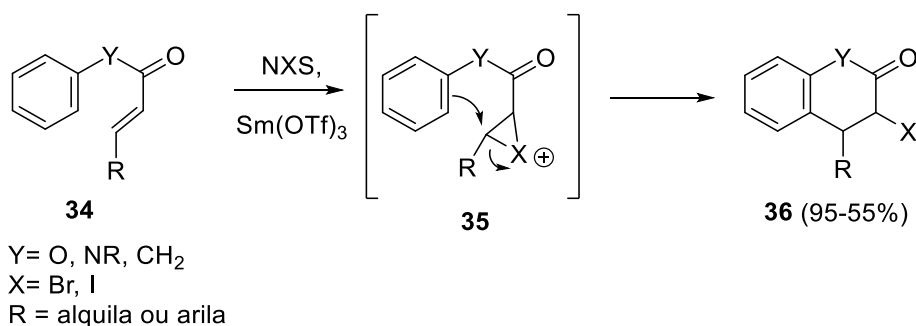


Hajra e colaboradores^{58, 60} descreveram o uso de ácidos de Lewis na presença de *N*-halossuccinimida por meio da reação de alquilação de FC, para formação do núcleo de cromanonas, cromanos, quinolonas, tetraidroquinolinas e tetralinas empregando-se alcenos ativados como espécies eletrofílicas

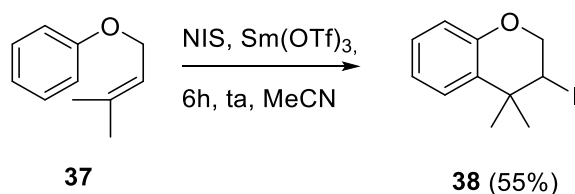
(Esquema II. 8). Os autores relataram a síntese na sua versão inter- e intramolecular com obtenção dos produtos com ótimos rendimentos. Dentre os substratos utilizados pelos autores, destaca-se o **37**, no qual sua cadeia carbônica consiste em um éter aromático e alifático, além de ter uma ligação dupla tri-substituída, que após a reação forma um carbono quaternário (**38**).

Esquema II. 8. Esquema geral da reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC) catalisada por $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ de acordo com Hajra e colaboradores^{58, 60} e a estrutura do exemplo **37**.

Esquema geral da síntese de Friedel-Crafts intramolecular

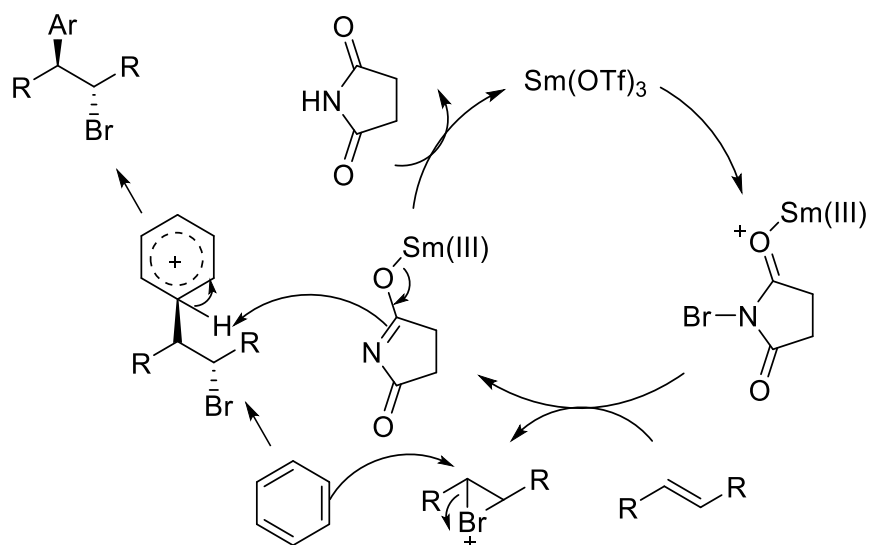


Exemplo



Os autores propõem que o mecanismo da reação se inicia com a ativação do NBS pelo triflato de samário ($\text{Sm}(\text{OTf})_3$), facilitando a formação do íon halônio com a olefina. A reação do composto que contém o bromônio com o anel aromático leva à formação do produto da reação de FC e à regeneração do catalisador $\text{Sm}(\text{III})$ (Esquema II. 9, pag. 21).

Esquema II. 9. Mecanismo proposto por Hajra e colaboradores para reação de FC catalisada por $\text{Sm}(\text{OTf})_3$.



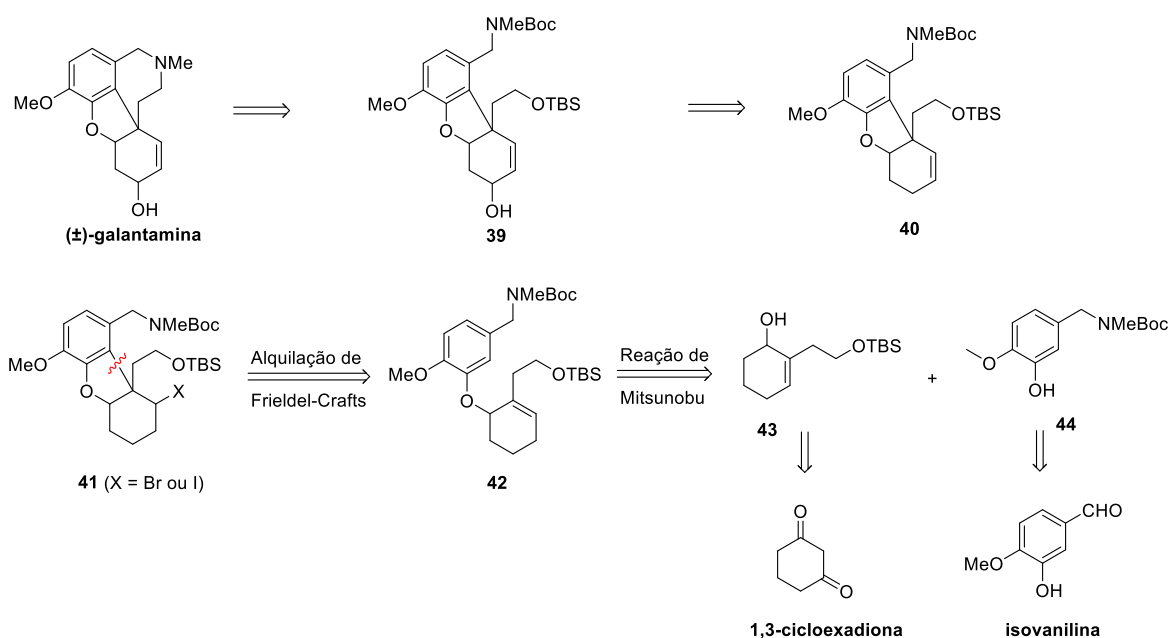
Considerando a importância da reação de Friedel-Crafts na formação de ligações carbono-carbono, e sua aplicação em sínteses totais, associado à demanda para obtenção da galantamina por síntese, este trabalho propõe a utilização da reação de Friedel-Crafts como etapa chave para formação do centro quaternário, inaugurando, portanto, uma nova estratégia para obtenção desse importante alcaloide utilizado no tratamento da DA.

2.2 Objetivo

Nesta parte do trabalho teve-se como objetivo geral a obtenção da galantamina por meio de uma rota de síntese inédita utilizando a reação de alquilação de Friedel-Crafts intramolecular como etapa chave.

A estratégia de síntese foi proposta de acordo com a análise retrossintética em que o acoplamento entre os intermediários **43** e **44** ocorre por meio da reação de Mitsunobu (Esquema II. 10). O intermediário **43** seria obtido a partir da 1,3-cicloexadiona, em três etapas. A primeira etapa consiste na reação de alquilação da cicloexadiona com o bromo acetato de metila. A segunda etapa consiste na redução completa do composto carbonílico com hidreto de lítio alumínio e, a terceira na proteção seletiva da hidroxila primária do diol. A proposta de obtenção do intermediário **44** envolve a conversão do grupo formila da isovanilina à *N*-metilamina correspondente protegida com o di-*tert*-butil dicarbonato (Esquema II. 10).

Esquema II. 10. Análise retrossintética da galantamina.



A formação do centro quaternário concomitante ao fechamento do anel diidrofurânico se baseia na reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC) do

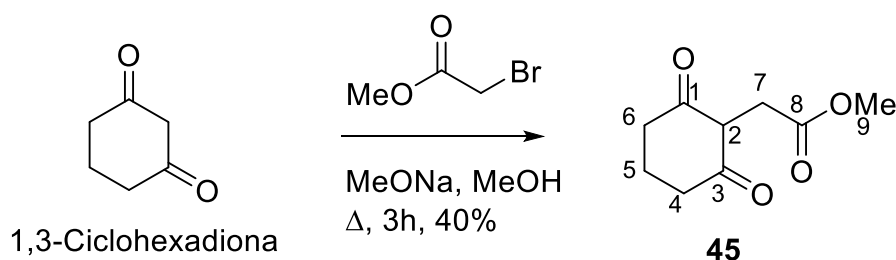
substrato **42** catalisada por triflato de samário na presença de *N*-halosuccinimida (NXS) (Esquema II. 10, pag. 22). Esse composto **42** é estruturalmente similar ao substrato **37** (Esquema II. 8, pag. 20) empregado por Hajra e colaboradores. Em seguida, após a eliminação do halogênio do composto **41**, seguido de uma reação de oxidação alílica **39** será formado. O plano de síntese da (\pm)-galantamina é concluído com a formação do núcleo azepínico após a desproteção e conversão da hidroxila em um grupo abandonador adequado, seguida da remoção do grupo protetor carbamato. Assim, a amina livre resultante irá substituir o grupo abandonador, por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) (Esquema II. 10, pag. 22).

2.3 Resultados e Discussões

2.3.1 Síntese do álcool 43

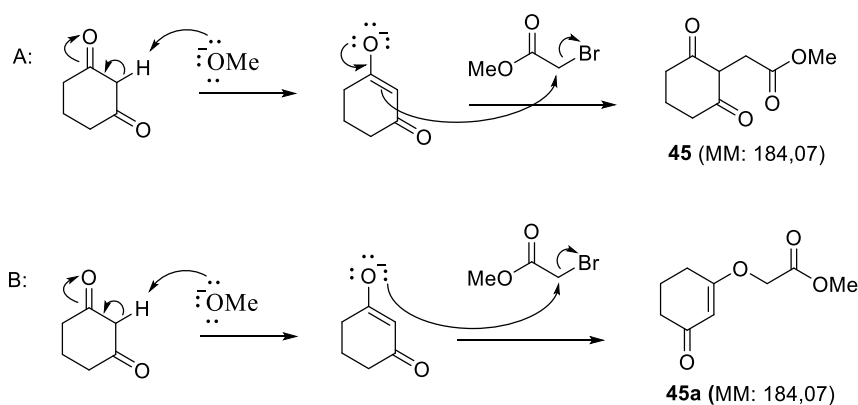
A síntese da galantamina iniciou-se pela obtenção do intermediário **43**, a partir da cicloexadiona, em três etapas. A primeira delas consistiu na reação de alquilação da 1,3-cicloexadiona com o bromoacetato de metila em metóxido de sódio (MeONa). A mistura de reação foi mantida em refluxo por 3 horas, resultando na formação do produto **45** (Esquema II. 11).

Esquema II. 11. Síntese do composto **45**.



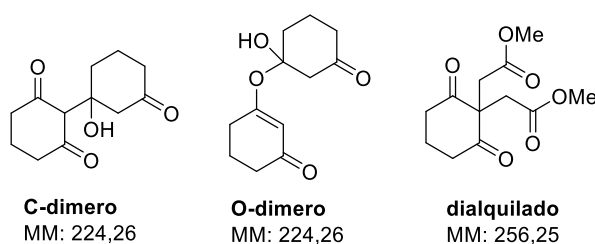
Esta reação foi descrita por Sass e colaboradores⁶¹ e os autores relataram a obtenção de **45** com 85% de rendimento. Entretanto, este composto foi obtido em nosso laboratório em um rendimento máximo de 40%. A fim de identificar os fatores que justificassem o baixo rendimento na obtenção do produto desejado, o produto bruto de reação foi analisado em cromatógrafo a gás acoplado à um espectrômetro de massas (CG-EM). Foi observada por cromatografia a presença de quatro picos com intensidades significativas com tempos de retenção de 11,4, 12,5, 14,6 e 17,2 minutos (Figura A1. 7, pag. 140) referentes a quatro produtos diferentes. Os espectros de massas dos dois componentes de menor tempo de retenção (*tr*) apresentaram o pico correspondente ao íon molecular do produto desejado (m/z 184) (Figura A1. 8 e Figura A1. 9, pag. 140). A formação de dois isômeros de massa molar 184 pode ser entendida, considerando-se a possibilidade de formação dos produtos de C-alquilação (**45**) e o de O-alquilação (**45a**) (Esquema II. 12, pag. 25)

Esquema II. 12. Mecanismo de formação dos produtos **45** e **45a**.



No espectro de massas referente à substância com tempo de retenção de 14,6 minutos observou-se um pico em $m/z = 224$ (Figura A1. 10, pag. 140). Este pico pode ser atribuído à formação de dímero da 1,3-cicloexadiona (Figura II. 3). No espectro de massas referente à substância com tempo de retenção de 17,2 minutos observou-se um pico com $m/z = 256$ (Figura A1-11, pag. 141). Este pico pode ser atribuído à formação do composto dialquilado (Figura II. 3). A formação desses subprodutos contribui para o baixo rendimento de obtenção do produto de interesse, ou seja, do produto C-alkilado **45**.

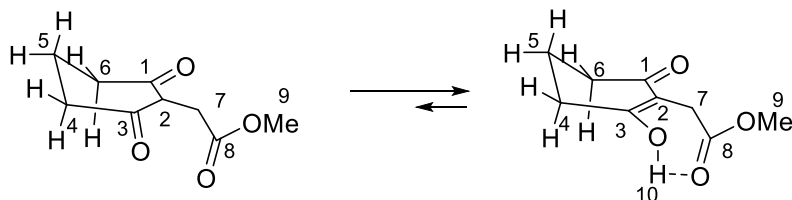
Figura II. 3. Estruturas propostas dos subprodutos formados na reação de alquilação da 1,3-cicloexadiona.



A caracterização da substância **45** foi realizada por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C , por espectroscopia na região do infravermelho e por espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 1, pag. 137) observou-se um sinal em 7,74 ppm, que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila (H-10). Este sinal revelou que, no equilíbrio ceto-enólico apresentado por **45**, a forma enólica é favorecida. Esta forma é

predominante possivelmente devido à formação da ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio da carbonila do éster metílico presente em **45** (Figura II. 4).

Figura II. 4. Representação do equilíbrio ceto-enólico do composto **45**.



No espectro de RMN de ^1H da substância **45** (Figura A1. 1, pag. 137) observou-se ainda um sinal em 3,80 ppm que foi atribuído ao hidrogênio H-2 do composto na forma ceto. Considerando as integrais dos sinais percebe-se que a razão entre as formas enólica e ceto no equilíbrio é de 4:1, respectivamente. O tripleto em 2,48 ppm (4H, $J = 6,0$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios H-4 e H-6 correspondentes à forma enólica e o quinteto em 1,98 ppm (2H, $J = 6,0$ Hz) ao H-5. Já o multipletto entre 2,65-2,76 ppm foi atribuído aos H-4 e o H-6 correspondentes ao composto na forma ceto e o multipletto entre 2,91-2,93 ppm ao H-5. O simpleto em 3,68 ppm e o simpleto em 3,39 ppm foram atribuídos aos hidrogênios do grupo metila H-9 e aos hidrogênios metilênicos H-7, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 2, pag. 137) observou-se os sinais em 187,9 e 109,2 ppm, correspondentes aos carbonos olefínicos C-3 e C-2, respectivamente. Um sinal em 203,9 ppm, característico de carbonila de cetona (C-1) e outro em 174,5 ppm, característico de carbonila de éster (C-8) foram observados. O sinal dos carbonos metilênicos C-4, C-5 e C-6 e C-7 foram observados com fases negativas no espectro DEPT 135. Os dados de RMN estão de acordo com o descrito por Sass e colaboradores.⁶¹

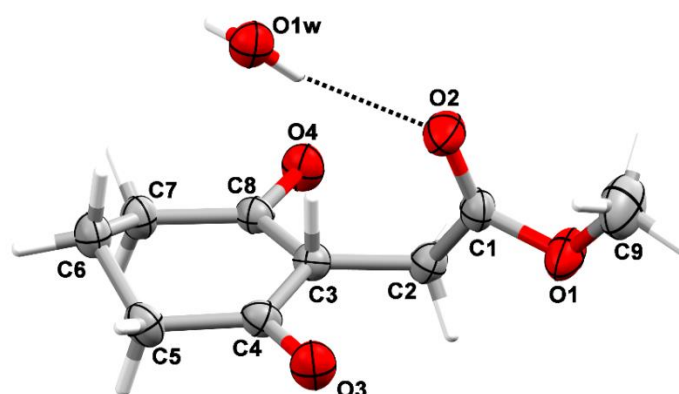
As bandas em 3451 e em 2606 cm^{-1} , no espectro na região do infravermelho de **45** (Figura A1. 4, pag. 138), são referentes ao estiramento da ligação OH, sendo a primeira atribuída à fração de moléculas com a hidroxila livre e a segunda, mais larga e em região de menor comprimento de onda, às hidroxilas envolvidas em ligação de hidrogênio. A banda de estiramento da

ligação C=O da carbonila de éster foi observada em 1703 cm^{-1} , coerentemente com a presença de carbonila α,β -insaturado (forma enólica).⁶² Em 1586 cm^{-1} observou-se uma banda característica da ligação dupla.

A recristalização do composto **45** em água permitiu a obtenção de cristais adequados para análise por difratometria de raios-X. O diagrama ORTEP de **45** está apresentado na Figura II. 5 e os dados relacionados à coleta e refinamento de sua estrutura cristalina encontram-se na Tabela A1. 1 (pag. 141).

Como pode ser observado, na forma cristalina o composto **45** esta na forma ceto estabilizada por uma interação de hidrogênio com uma molécula de água. Em contrapartida, em soluções não aquosas a ligação de hidrogênio intramolecular é favorecida, deslocando o equilíbrio para a forma enólica.

Figura II. 5. Representação ORTEP da estrutura do composto **45**⁴⁹



O regioisômero **45a** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 5, pag. 139) observa-se a presença de três simpletos em 5,25, 4,51 e 3,80 ppm atribuídos aos hidrogênios H-2, H-7 e H-9, respectivamente. O quinteto em 2,01 ppm (2H, $J = 7\text{ Hz}$) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos endocíclicos H-5, e os tripletos em 2,53 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) e 2,36 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) aos hidrogênios H-6 e H-4,

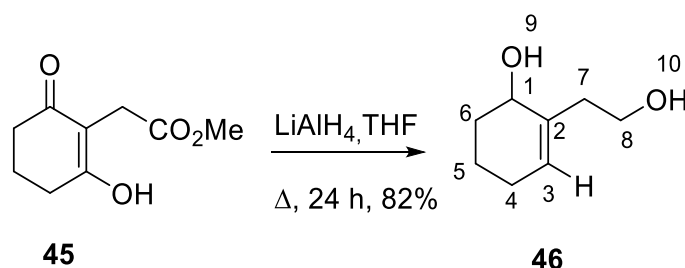
⁴⁹ A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada para a substância **45**.

respectivamente. A caracterização está de acordo com o descrito em literatura.⁶³

No espectro de RMN de ¹³C da substância **45a** (Figura A1. 6, pag. 139) foram observados os sinais em 199,4 e 176,6 ppm, referentes à carbonila de cetona C-1 e carbonila do éster C-8, respectivamente. Os sinais em 164,5 ppm e 103,4 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-2, respectivamente. O sinal em 64,6 ppm foi atribuído ao carbono metilênico exocíclico (C-7) e o sinal em 52,5 ppm ao carbono da metoxila (C-9). Os sinais em 36,7, 28,6 e 21,1 ppm, todos com fase negativa no espectro DEPT 135, foram atribuídos aos carbonos metilênicos do anel.

O éster **45** foi reduzido com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄) de acordo com a metodologia adaptada de Peters e colaboradores (Esquema II. 13).⁶⁴

Esquema II. 13. Síntese da substância **46**

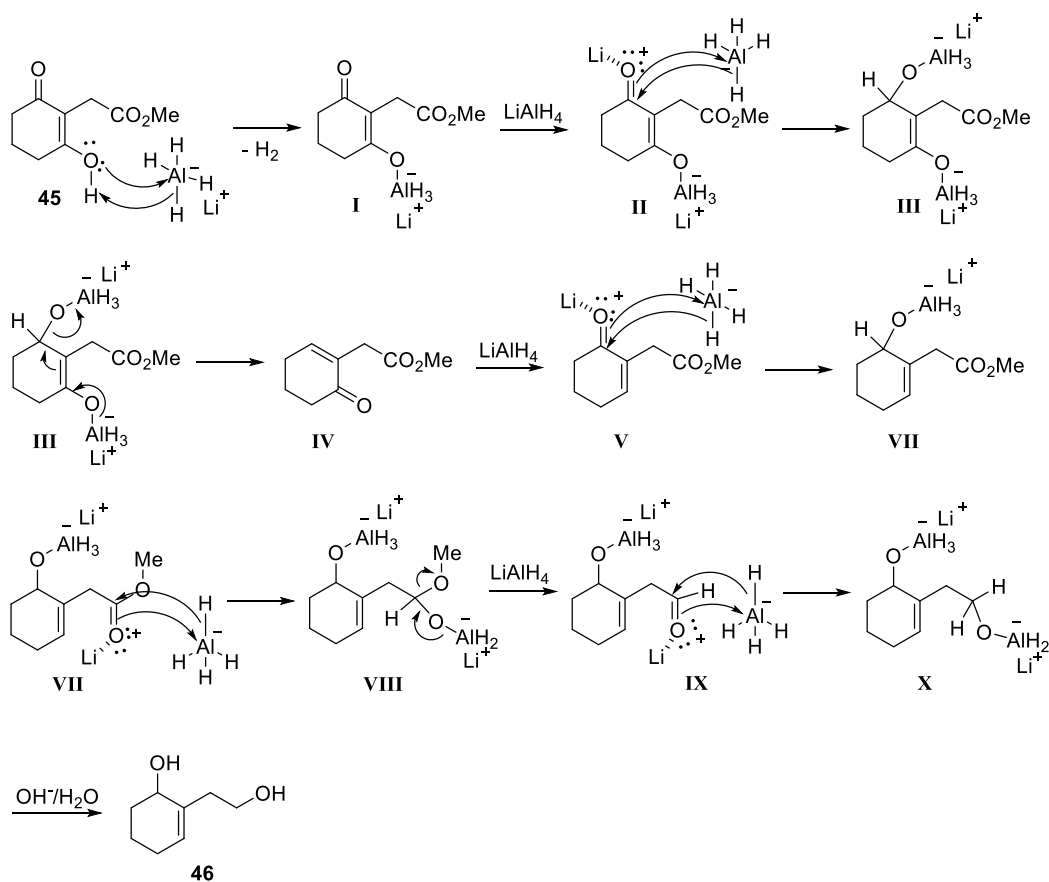


O produto desejado **46** foi obtido com 82% de rendimento. O tratamento da reação descrita por Peters e colaboradores é realizado utilizando-se água e uma solução de NaOH 10%. Neste procedimento forma-se um precipitado amorfo, difícil de manusear e há necessidade de uma grande quantidade de éter etílico para extrair o produto deste precipitado. Testaram-se outros procedimentos buscando uma melhor recuperação do produto desejado do meio de reação (Tabela II. 2, pag. 29). O procedimento utilizando água e solução de NaOH 15% (Tabela II. 2, experimento 2, pag. 29) proporcionou a obtenção do produto em melhor rendimento (82%).

Tabela II. 2. Procedimentos de elaboração da reação de redução utilizando LiAlH_4

Experimento	Tratamento da reação		Rendimento
	Condições	Procedimento	
1	Água e solução NaOH 10%	Resfriamento da reação à T = 0 °C, adição de água seguida da solução de NaOH e lavagem do precipitado com éter dietílico	73%
2	Água e solução NaOH 15 %	Resfriamento da reação à T = 0 °C, adição de água seguida da solução de NaOH e mais água, adição de MgSO_4 , e lavagem do precipitado com acetato de etila	82%
3	Solução HCl 3M Sal de Rochelle	Extração da fase aquosa com diclorometano	37%
4	(solução saturada de tartarato de Na e K)	Extração da fase aquosa com diclorometano	50%

Nesta reação, além da redução das carbonilas, há a formação de uma ligação dupla pela eliminação de um oxigênio. Propõe-se que, primeiramente, ocorra uma reação ácido-base pela captura do próton da hidroxila pelo hidreto, formando-se H_2 e o intermediário **I**. Após redução da carbonila de cetona, há a formação do intermediário **IV**. Este composto sofre redução da cetona formada e do grupo éster, levando à formação da substância **46** desejada (Esquema II. 14, pag 30).

Esquema II. 14. Mecanismo proposto para formação do **46**.


No espectro de RMN de ^1H obtido para o **46** (Figura A1. 12, pag. 142), observaram-se o simpleto em 5,64 ppm e em 4,05 ppm referentes ao hidrogênio vinílico (H-3) e ao carbinólico (H-1), respectivamente. Os multipletos entre 3,76-3,88 ppm e entre 3,55-3,67 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-8 diastereotópicos da cadeia lateral. Observou-se no mapa de contornos COSY (Figura A1. 13, pag. 142) que estes sinais estão acoplados com os multipletos entre 2,38-2,45 ppm e entre 2,22-2,28 ppm, sendo, portanto, estes últimos atribuídos aos hidrogênios H-7. O sinal largo em 2,03 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-4 do anel identificados pela correlação deste sinal com o do sinal do H-3 em 5,65 ppm no COSY. O multipletto entre 1,56-1,76 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-5 e H-6. A caracterização está de acordo ao descrito na literatura por Peters e colaboradores.⁶⁴

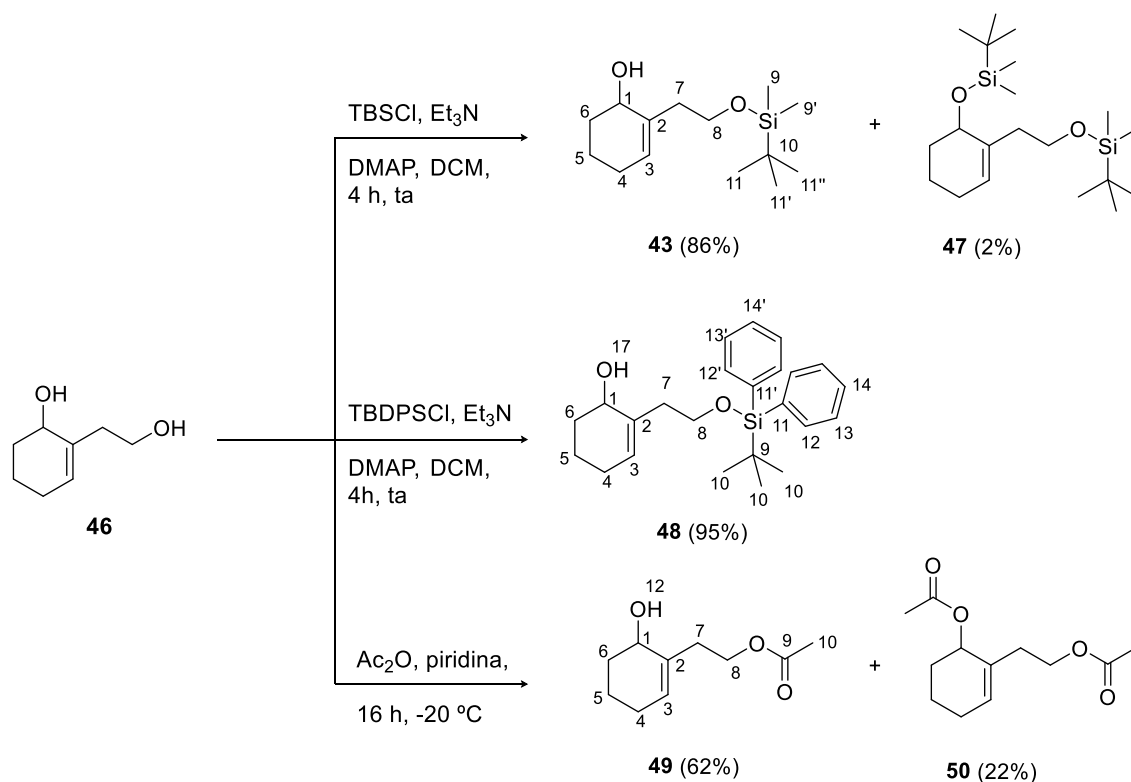
O espectro de RMN de ^{13}C obtido para o **46** (Figura A1. 14, pag. 143) aliado à análise do espectro de DEPT 135, revelou a presença dos cinco grupos metilênicos da molécula. Os sinais em 67,1, 128,1 e 137,3 foram atribuídos ao carbono carbinólico C-1, e aos carbonos olefínicos C-3 e C-2, respectivamente. O sinal em 128,1 ppm foi atribuído ao metino C-3. No espectro de absorção na região de infravermelho (Figura A1. 15, pag. 143) observou-se uma banda larga e intensa em 3299 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH.

No espectro de ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 16, pag. 144), observou-se o pico referente ao íon de m/z 165,0886 compatível com $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Para o estudo da reação de Friedel-Crafts, detalhadas na sessão 3.4, realizou-se a proteção da hidroxila primária com três grupos protetores distintos: *terc*-butil-dimetilsilila (TBS), *terc*-butil-difenilsilila (TBDPS) e o grupo acetila (Ac) (Esquema II. 15, pag. 32).

Assim, a proteção seletiva da hidroxila primária de **46** foi realizada empregando-se os reagentes de silício TBSCl e TBDPSCI. A reação processou-se utilizando trietilamina (Et_3N) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP),⁶⁵ durante quatro horas à temperatura ambiente. Sob essas condições **43** e **48** foram obtidos com 86% e 95%, respectivamente (Esquema II. 15, pag. 32). Na reação utilizando TBSCl, o produto di-protetido (**47**) foi obtido com 2% de rendimento, enquanto que na reação com TBDPSCI não se observou a formação do produto diprotetido.

O tratamento do diol **46** com anidrido acético em piridina, a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ resultou na formação do produto monoacetilado (**49**) com 62% de rendimento enquanto o produto diacetilado (**50**) foi formado com 22% (Esquema II. 15, pag. 32).

Esquema II. 15. Reações de proteção da hidroxila primária de **46**.


Estas reações consistem em uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), a qual é altamente influenciada por fatores estéricos. Assim sendo, a reatividade de álcoois primários é superior à de álcoois secundários. Desta forma, a proteção da hidroxila primária ocorre regioseletivamente.⁶⁶ Quando foram empregados os grupos de silício, a regioseletividade foi muito evidente, visto que são grupos com maior volume, o que favorece a monoproteção. Entretanto, a regioseletividade da acetilação foi menos pronunciada, visto que o anidrido acético apresenta, comparativamente, um menor impedimento estérico.

O éter de silício **43** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C e por espectroscopia no infravermelho e por massas de alta resolução. No espectro de RMN de ¹H (Figura A1. 17, pag. 144) observou-se a presença de dois simpletos em 0,09 e em 0,91 ppm atribuídos aos hidrogênios dos grupos metilas (H-9) e do grupo *terc*-butila (H-11) do grupo *terc*-butil-dimetil-silila, respectivamente. O duplo duplete duplo em 3,66 ppm ($J = 9$ Hz, $J = 10$ Hz, $J = 4$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio H-8a. Além disso, o multiplete entre 3,76-3,86

ppm foi atribuído ao hidrogênio H-8b e ao hidrogênio da hidroxila remanescente. O multiplete entre 1,51 e 2,44 ppm foi atribuído ao hidrogênio metilênico H-7 e o triplete em 5,57 ppm ($J = 4$ Hz) ao hidrogênio vinílico H-3.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 18, pag. 145) os sinais em 26,1 e -5,3 ppm foram atribuídos aos carbonos da *terc*-butila (C-11) e das metilas (C-9) do grupo protetor *terc*-butil-dimetil-silano (TBS). Avaliação das fases do espectro de DEPT 135 permitiram atribuir os sinais em 18,2, 25,9, 31,4, 38,9 e 64,6 ppm aos carbonos metilênicos. Similarmente, os sinais em 67,1 e em 127,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C-1 e C-3, respectivamente.

No espectro obtido na região do infravermelho para este composto (Figura A1. 19, pag. 145), observou-se em 3381 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação OH remanescente. Uma banda em 1254 cm^{-1} característica da deformação angular simétrica da metila (Si-CH_3) e outra em 835 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação Si-C foram observadas. Em 1082 cm^{-1} observou-se a banda referente ao estiramento assimétrico das ligações Si-O-C.

No espectro de ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 20, pag. 146), observou-se o pico referente ao íon de m/z 279,1757 compatível com $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

O éter de silício **48** foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 21, pag. 146), a presença do grupo protetor TBDPS foi confirmada pela presença dos multipletos entre 7,39-7,48 (6H) e 7,69-7,73 ppm (4H) atribuídos aos hidrogênios aromáticos (H-12, H-13 e H-15) e ao simpleto em 1,09 ppm (9H) atribuído aos hidrogênios da *terc*-butila. Os outros sinais são similares aos observados no espectro de **43**.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 22, pag. 147) os sinais em 27,6, 127,9, 129,9, 130,0 e 135,8 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos do grupo protetor TBDPS. Os outros sinais são similares aos observados no espectro de **43**.

O espectro de RMN de ^1H do produto monoacetilado **49** (Figura A1. 23, pag. 147) diferiu-se dos anteriores devido à presença do simpleto em 2,04 ppm (3H) referente à metila do grupo acetila. Os outros sinais observados foram semelhantes aos relatados para **43** e **48**. A presença do sinal de RMN de ^{13}C

(Figura A1. 24, pag. 148) em 171,4 ppm referente à carbonila do grupo acetila confirma a acetilação.

No espectro obtido na região do infravermelho para este composto (Figura A1. 25, pag. 148) observou-se em 3421 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação OH remanescente.

Os produtos di-protetidos também foram caracterizados por espectroscopia de RMN. No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 26, pag.149) obtido para o composto diprotetido **47**, observaram-se a presença de dois doublets em 1,01 e 1,00 ppm integrando para 9H cada, referentes aos hidrogênios da *tert*-butila (H-11 e H-14) do grupo protetor e três doublets em 0,20 e 0,15 ppm integrando para 12H no total, referentes aos hidrogênios das metilas (H-9 e H-12) do grupo silano. Esses sinais confirmam a presença de dois equivalentes do grupo TBS. A integral do sinal presente na região de 4,00-3,50 ppm foi de apenas dois hidrogênios.

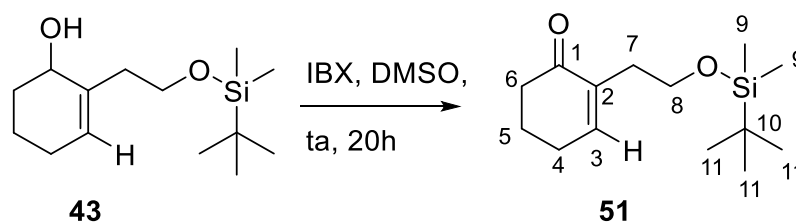
No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 27, pag. 149) obtido para o produto diacetilado **50**, observaram-se os doublets em 2,04 e 2,08 ppm referentes as duas metilas dos grupos acetais. Além disso, o doublet em 5,30 ppm atribuído ao hidrogênio carbinólico H-1 apresentou um maior deslocamento comparado ao doublet atribuído à H-1 de **49** (4,08 ppm).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 28, pag. 150), observaram-se dois sinais em 171,1 e 171,0 ppm referentes aos carbonos carbonílicos C-9 e C-11.

No espectro de absorção na região de infravermelho (Figura A1. 29, pag. 150) observou-se a banda em 1731 cm^{-1} referente ao estiramento das carbonilas.

A regioesletividade da proteção da hidroxila conforme esperado foi confirmada pela oxidação da hidroxila secundária de **43** com o ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) em DMSO^{67} levando a formação da cetona correspondente (**51**) com 54% de rendimento (Esquema II. 16, pag. 35).

Esquema II. 16. Reação de oxidação do álcool secundário de **43**.

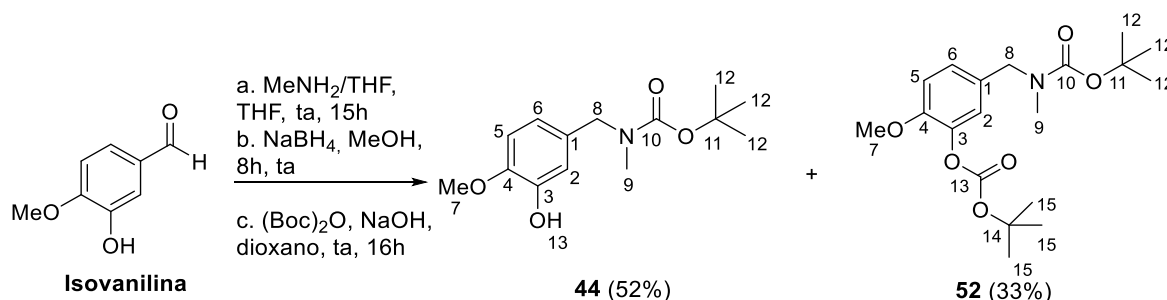


O sinal em 199,6 ppm no espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 31, pag. 151), atribuído à carbonila da cetona C-1, confirma a regioseletividade da proteção.

2.3.2 Síntese do intermediário 44

O intermediário **44** foi obtido após conversão *one pot* do grupo formila da isovanilina na amina protegida.⁴³ Inicialmente, ocorre a formação da imina pela condensação do aldeído com MeNH_2 . Após completo consumo do material de partida, a imina foi reduzida com NaBH_4 , levando à formação da amina. Essa por sua vez, foi protegida na forma de carbamato de *tert*-butila, levando à formação do produto desejado **44** com 52% de rendimento e do produto di-protegido **49** com 33% de rendimento (Esquema II. 17).

Esquema II. 17. Síntese do intermediário **44**

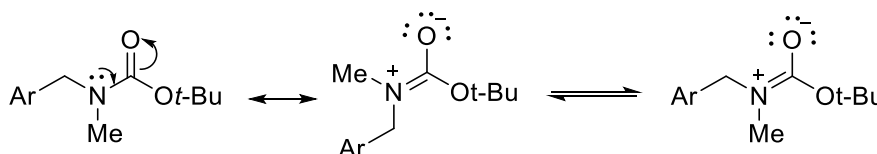


O composto **44** foi caracterizado por RMN e por espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 32, pag. 152) observou-se a presença de um simpleto em 1,48 ppm referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila (H-12) do grupo carbamato. O simpleto em 3,87 ppm foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila (H-7), enquanto o

simpleto em 2,79 ppm aos hidrogênios H-9. O simpleto em 4,32 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-8 e o simpleto em 5,75 ppm foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila fenólica (H-13). O multiplete entre 6,69-6,82 ppm refere-se aos hidrogênios aromáticos.

Os sinais de RMN de ^{13}C (Figura A1. 33, pag. 152) de **44** em 28,6, 33,8 e 56,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C-12, C-9 e C-7, respectivamente. Os sinais em 145,9 e 146,0 ppm, foram atribuídos aos carbonos aromáticos oxigenados (C-3 e C-4), enquanto o sinal em 131,5 ppm ao carbono aromático não hidrogenado C-1. Os sinais em 119,2, 114,1 e 110,8 ppm, por comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C e DEPT 135, foram atribuídos aos carbonos aromáticos hidrogenados C-2, C-5 e C-6. Da mesma maneira, os sinais em 51,6 e 52,3 ppm foram atribuídos ao carbono metilênico C-8. A existência destes dois sinais pode ser atribuída ao fato de que a barreira rotacional em torno da ligação N-C10 é relativamente alta devido à deslocalização eletrônica no sistema carbamato.^{68,69} Assim, tem-se a formação de dois isômeros rotacionais, nos quais os carbonos C-8 encontram em ambientes químicos levemente diferentes (Figura II. 6).

Figura II. 6. Equilíbrio entre os isômeros rotacionais de **44**.



No espectro ESI-MS no modo negativo (Figura A1. 34, pag. 153), observou-se o pico referente ao íon de m/z 266,1351 compatível com $[\text{M} + \text{H}]^-$.

O espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 35, pag. 153) de **52** observou-se dois simpletos integrados para 9H cada, em 1,55 e 1,47 ppm. Esses sinais são característicos de hidrogênios de *tert*-butila. Neste caso, a presença desses dois sinais revela que o composto apresenta dois grupos protetores carbamatos. Além do mais, não foi observado o sinal referente ao hidrogênio da hidroxila fenólica.

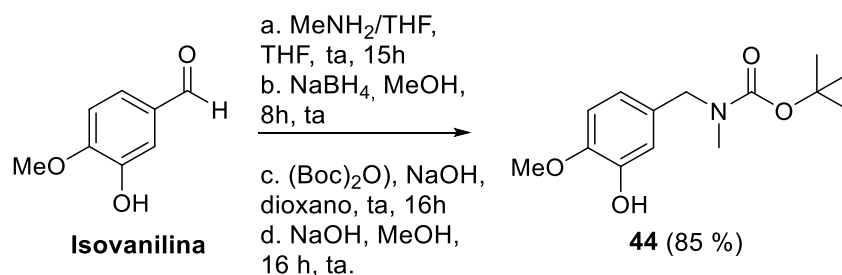
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 36, pag. 154) de **52** a presença de duas unidades do grupo protetor carbamato foi confirmada devido à presença de dois sinais intensos em 28,5 e 27,7 ppm característicos dos

carbonos metílicos do grupo *terc*-butila (C-12 e C-15). Além disso, foi observado no espectro dois sinais em 83,5 e 79,7 ppm, ausentes no subespectro DEPT 135, referentes aos carbonos não hidrogenados C-11 e C-14 do grupamento *terc*-butila.

No espectro ESI-MS no modo negativo (Figura A1. 37, pag. 154), observou-se o pico referente ao íon de m/z 390,1774 compatível com $[M + Na]^+$.

A fim de melhorar a eficiência na obtenção de **44** adicionou-se uma nova etapa de reação que consistiu em adicionar NaOH (2M) em uma solução metanólica do bruto de reação após a reação de proteção com o carbonato de di-*terc*-butila. Essa nova etapa desprotegeu seletivamente o carbonato da substância **52** que se forma. Nesta metodologia, **44** foi isolado com 85% de rendimento (Esquema II. 18).

Esquema II. 18. Metodologia modificada para obtenção de **44**.



2.3.3 Reação de acoplamento entre os álcoois (43/48/49) e fenol **44**

A reação de escolha para o acoplamento entre os álcoois **43/48/49** e o fenol **44** foi a reação de Mitsunobu. Esta metodologia consiste em uma reação de substituição de álcoois primários ou secundários por um agente nucleofílico, na presença de um composto dialquilazodicarboxilato e trifenilfosfina ou trialkilfosfina. Os nucleófilos oxigenados podem ser ácido carboxílico, levando à formação de éster, ou fenol, levando à formação de éter. Compostos nucleofílicos nitrogenados também podem ser utilizados, dentre eles iminas, hidroxamatos, heterociclos nitrogenados e ácido hidrazoico.⁷⁰

Foram testadas três diferentes condições experimentais a fim de se otimizar o rendimento do produto de Mitsunobu para o álcool secundário **43** e o fenol **44**. As condições avaliadas encontram-se na Tabela II. 3.

Tabela II. 3. Condições da reação de Mitsunobu entre **43** e **44**.

	Condição	equivalência	Rendimento
		43 e 44	(%)
A	DIAD, PPh ₃ , DCM, ta, 24 h	1,1:1	7
B	DIAD, PPh ₃ , THF, Δ, 3,5 h	1:1,1	22
C	DIAD, PBu ₃ , THF, ta, 24 h	1:1,1	68

Na condição **A**, adaptada de Maurya e colaboradores⁷¹ o álcool **43** é utilizado em excesso. Entretanto, isso dificultou o procedimento de purificação do produto de acoplamento **42**, uma vez que esse apresentou o mesmo R_f do **43**. No espectro de RMN de ¹H (Figura A1. 38, pag. 155) da fração da coluna com R_f de 0,35 (eluente = hexano:acetato de etila 6:1) pode se observar que há uma mistura do álcool de partida e do produto desejado, na proporção de 4:1. Essa proporção foi calculada baseando-se nos simpletos em 5,57 ppm e 5,76 ppm, referentes aos hidrogênios vinílicos de **43** e **42**, respectivamente. Na Tabela II. 4 (pag. 39) há a correlação dos sinais com os respectivos hidrogênios de cada composto. O rendimento de **42**, baseando-se na proporção obtida pelo RMN de ¹H, foi de 7%.

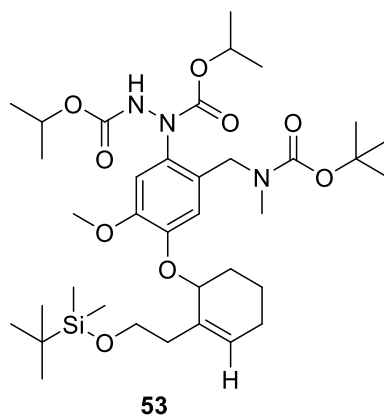
Tabela II. 4. Atribuição dos sinais no RMN de ^1H da mistura contendo **43** e **42**

Hidrogênio	δ	Hidrogênio	δ
1	4,02	1	4,60
2	--	2	--
3	5,57	3	5,76
4	2,08-1,53	4	2,08-1,53
5	2,08-1,53	5	2,08-1,53
6	2,08-1,53	6	2,08-1,53
7	2,42-2,38 e 2,23-2,17	7	2,50-2,45 e 2,35- 2,28
8	3,69-3,63 e 3,79-3,78	8	3,75-3,71
9	0,09 e 0,08	9	--
10	--	10	6,83-6,77
11	0,91	11	--
12	3,79-3,78	12	6,83-6,77
		13	6,83-6,77
		14	--
		15	3,82
		16	4,31
		17	2,80-2,76
		18	--
		19	--
		20	1,49
		21	0,01
		22	--
		23	0,86

Nessa reação observou-se a formação de produtos secundários, tais como o aduto de substituição eletrofílica entre o composto aromático altamente ativado **42**, e o DIAD (**53**; com 32% de rendimento; Figura II. 7, pag. 40). No

espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 39, pag. 155) obtido para **53**, os sinais entre 7,08 e 6,75 ppm foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos. A observação do quarteto em 4,12 ppm (2H, $J = 8\text{Hz}$) e do triplete em 1,26 ppm (12H, $J = 8\text{Hz}$) esta coerente com a presença dos grupos metila e isopropila do DIAD ligados na estrutura do composto.

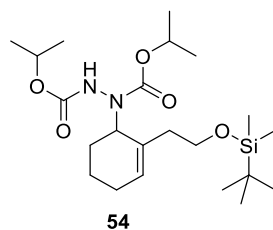
Figura II. 7. Estrutura do produto **53** obtido na reação de Mitsunobu



A fórmula molecular desta estrutura ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9\text{Si}$) foi confirmada por ESI-MS. No espectro no modo positivo observou-se o pico com $m/z = 730,4182$ corresponde à $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (Figura A1. 40, pag. 156). Além disso, em modo negativo (Figura A1. 41, pag. 156), observou-se um pico com $m/z = 706,3961$ que corresponde à $[\text{M} + \text{Na}]^-$.

Outro produto formado (**54**, Figura II. 8, pag. 41), isolado com 14% de rendimento, foi proposto a partir da análise do espectro de RMN de ^1H e de espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 42, pag. 156) a presença do esqueleto do DIAD na estrutura do produto foi proposta pela observação do multiplete entre 4,76-4,96 (2H) e o multiplete entre 1,23-1,28 (12H), referentes aos hidrogênios das metilas e dos CH do grupo *iso*-propila, respectivamente. No mapa de contornos COSY (Figura A1. 43, pag. 157), observa-se a correlação entres estes dois sinais. Os outros sinais estão de acordo com a estrutura de **54**.

Figura II. 8. Estrutura da substância resultante da reação de **43** com DIAD (**54**)



O espectro ESI-MS no modo positivo apresentou um pico com $m/z = 465,2625$ (Figura A1. 44, pag. 157), que corresponde à $[M + Na]^+$, e um pico menos intenso com $m/z = 443,2447$ referente ao aduto protonado. Além disso, em modo negativo (Figura A1. 45, pag. 157), observou-se um pico com $m/z = 441,2659$ que corresponde à massa do composto desprotonado.

Diante do baixo rendimento e da dificuldade de purificação do produto desejado, realizou-se a reação de Mitsunobu segundo a metodologia **B** adaptada de Satcharoen e colaboradores,⁴³ na qual se emprega **43** como material de partida limitante e **44** em excesso. Empregou-se o DIAD e a trifenilfosfina em THF sob refluxo (Tabela II. 3)

Essa metodologia se mostrou mais eficiente, pois como o **43** é o material de partida limitante, a reação ocorreu até o seu consumo total, facilitando a purificação do produto desejado. Outra vantagem desta metodologia é que, nesta reação, não foi observada a formação do produto secundário **53**. Embora três vezes superior ao obtido na condição **A** (Tabela II. 3), o rendimento produto de interesse **42** continuou baixo (22%). O baixo rendimento na formação de **42** a partir desta metodologia deve-se à formação do subproduto **54**, que foi isolado com 46% de rendimento.

Visto que nenhuma das metodologias anteriormente descritas levou a formação de **42** em condições satisfatórias, testou-se a substituição da trifenilfosfina por tri-*n*-butilfosfina (PBU₃) segundo metodologia adaptada de Leisch e colaboradores.⁷² Uma vez que a PBU₃ é uma fosfina mais nucleofílica, espera-se o que produto de Mitsunobu seja obtido em melhores rendimentos. O sistema de reação permaneceu durante 24 horas à temperatura ambiente (Condição **C**, Tabela II. 3). Esta metodologia permitiu o isolamento do produto **42** com 68% de rendimento.

O produto **42** foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ^1H obtido para o produto **42** (Figura A1. 46, pag. 158), observa-se a presença de um simpleto integrando para 9H em 1,49 ppm, atribuído aos hidrogênios da *terc*-butila do carbamato (H-20), indicando a presença do grupo carbamato. O simpleto em 4,31 ppm (2H) foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-16 e o simpleto em 2,80 ppm (3H) os hidrogênios metílicos H-17. O multipletto entre 6,76-6,85 ppm (3H) foi atribuído aos hidrogênios aromáticos. Em 5,75 ppm e em 4,59 ppm observaram-se a presença de dois simpletos integrando para um hidrogênio cada, sendo atribuídos ao hidrogênio vinílico (H-3) e ao hidrogênio carbinólico (H-1), respectivamente. O simpleto em 3,81 ppm foi atribuído aos hidrogênios da metoxila e o multipletto entre 3,67-3,76 ppm aos hidrogênios metilênicos H-8. Os multiplettos entre 2,28-2,35 e 2,45-2,52 ppm foram atribuídos aos H-7 e o multipletto entre 1,53-2,15 ppm foi atribuído aos hidrogênios do anel cicloexeno. Os simpletos em 0,86 ppm (9H) e 0,01 (6H) ppm são característicos dos hidrogênios da *terc*-butila (H-23) e das metilas (H-21) do grupo TBS, respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C de **42** (Figura A1. 47, pag. 158) foram observados dois sinais em 26,1 e 28,6 ppm, ambos com fase positiva no espectro DEPT 135. O primeiro foi atribuído aos carbonos metílicos do grupo *terc*-butila do grupo TBS (C-23), e o segundo sinal foi atribuído aos carbonos da *terc*-butila do grupo carbamato (C-20). O sinal em 33,8 ppm refere ao carbono C-17. No mapa de contornos HSQC (Figura A1. 49, pag. 159) observou-se a correlação entre simpleto em 4,31 ppm e o carbono em 52,1 ppm, que não foi observado no espectro de RMN de ^{13}C . Este sinal foi atribuído ao carbono metilênico C-16. A ausência desse sinal no espectro de RMN de ^{13}C pode ser atribuída à influência do nitrogênio vizinho, que em função do seu momento quadrupolar interfere na relaxação deste carbono. As atribuições inequívocas foram realizadas com o auxílio do mapa de contornos COSY e HSQC (Figura A1. 48 e Figura A1. 49, pag. 159).

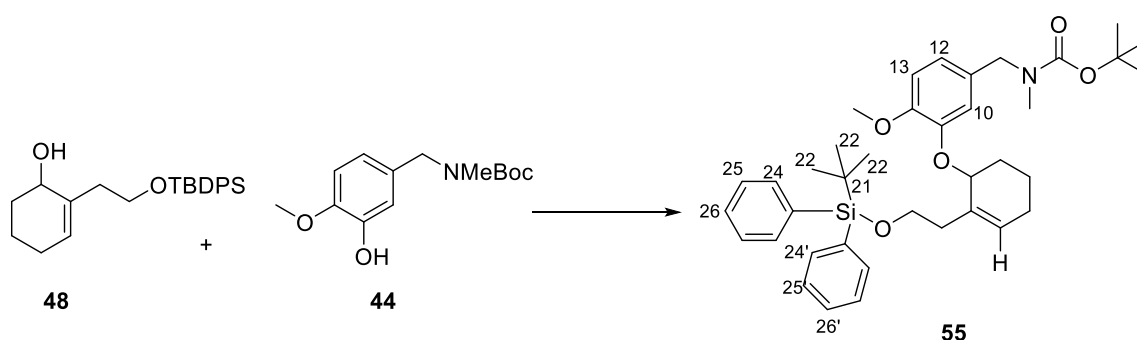
No espectro obtido na região do infravermelho para este composto (Figura A1. 50, pag. 160), a banda referente ao estiramento da ligação C=O do carbamato foi observada em 1694 cm^{-1} . A banda em 1253 cm^{-1} é característica

da deformação angular da metila (Si-CH₃) e a banda em 834 cm⁻¹ do estiramento da ligação Si-C. Esses valores estão de acordo com o esperado.⁶²

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 51, pag. 160), observou-se o pico referente ao íon de *m/z* 528,3056 compatível com [M + Na]⁺.

Realizou-se ainda a reação de Mitsunobu entre o fenol **44** e o álcool **48** utilizando a condição **C**, descrita anteriormente (Esquema II. 19). Nestas condições, o produto **55** foi isolado com 61% de rendimento.

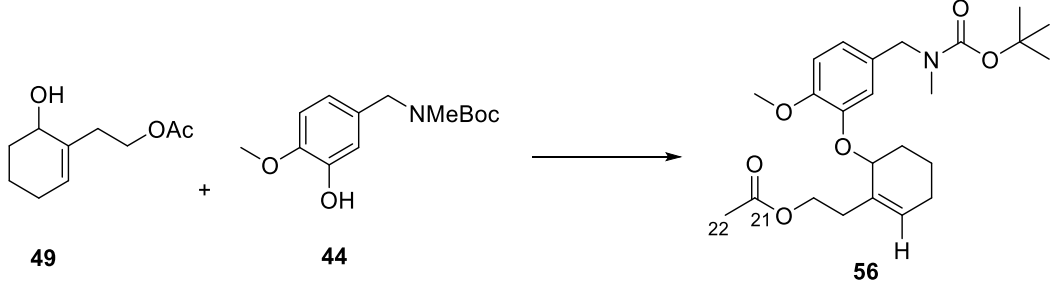
Esquema II. 19. Reação de Mitsunobu entre **48** e **44**.



O aduto **55** foi caracterizado por RMN de ¹H e de ¹³C. No espectro de RMN de ¹H obtido para o produto **55** (Figura A1. 52, pag. 161) os multipletos entre 7,33-7,43 e entre 7,66-7,69 ppm foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos H-24, H-25, H-26. Os demais sinais foram semelhantes aos observados para o aduto **42**.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura A1. 53, pag. 161) os sinais em 135,8, 129,6, 129,4, 127,7 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos hidrogenados C-24, C-25 e C-26. Os outros sinais também foram semelhantes aos observados para o aduto **55**.

A reação de Mitsunobu entre o fenol **44** e o álcool **49** foi realizada sob duas condições. A primeira consistiu na condição **C** utilizada para os álcoois anteriores, e a segunda na condição **D**, que consistiu no uso de DIAD e PPh₃ em THF, tendo sido realizada sob ultrassom (Tabela II. 5, pag.44)

Tabela II. 5. Condições da reação de Mitsunobu entre **49** e **44**.


Condições	equivalência 49 e 44	Rendimento (%)
C DIAD, PBU ₃ , THF, ta, 48h	1:1,1	46
D DIAD, PPh ₃ , THF, ta,))) , 3h	1:1,1	77

Na condição **C**, o produto **56** foi obtido com apenas 46% de rendimento. Este baixo rendimento foi associado ao não consumo total do material de partida, que mesmo depois de 48h de reação, foi recuperado com 43%.

Na nova condição **D** adaptada de Lepore e He,⁷³ a qual emprega ultrassom e PPh₃, o produto desejado **56** foi isolado com 77% de rendimento após 3 horas de reação.

No espectro de RMN de ¹H (Figura A1. 54, pag. 162) de **56** observou-se um simpleto em 1,99 ppm referente aos hidrogênios da metila do grupo acetila (H-22). Os demais sinais foram semelhantes aos observados para o aduto **42**. No espectro de RMN de ¹³C (Figura A1. 55, pag. 162) o sinal em 171,3 ppm foi atribuído a carbonila do grupo acetila (C-21), e assim como para o espectro de RMN de ¹H, no espectro de RMN de ¹³C os outros sinais foram semelhantes ao observado no espectro de **42**.

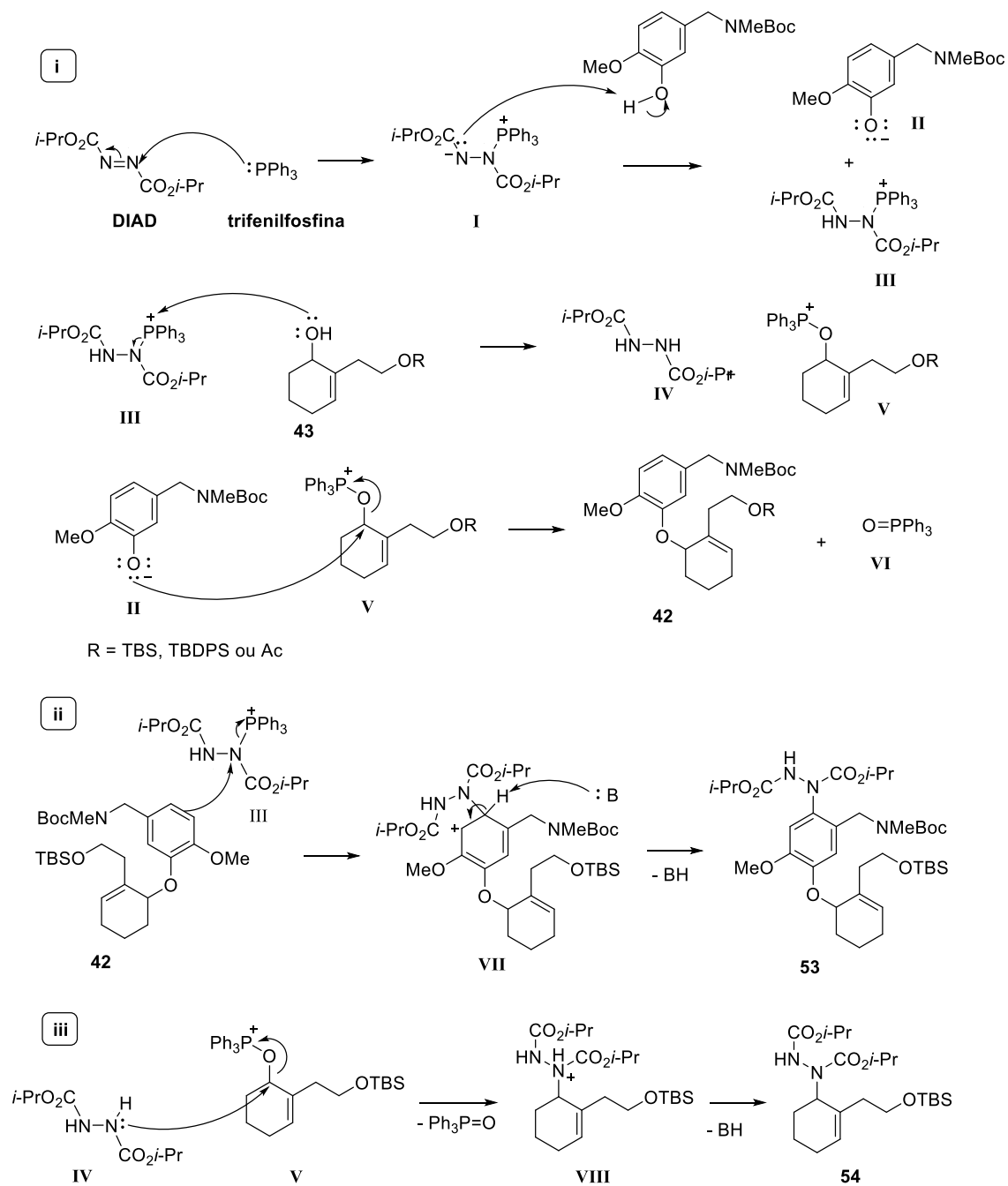
Quanto ao mecanismo da reação de Mitsunobu, descrito para a obtenção de **42**, ocorre inicialmente a formação do aduto zwitteriônico **I**, pelo ataque do par de elétrons não ligantes do fósforo da trifetilfosfina ao nitrogênio do DIAD (**i**, Esquema II. 20, pag. 46). Em seguida, ocorre uma reação ácido-base de **I** com o fenol (**44**), levando à formação do fenóxido **II** e do intermediário **III**. Posteriormente, ocorre o ataque do par de elétrons não ligantes do oxigênio do álcool (**43**) ao fósforo de **III**, dando origem à hidrazina **IV** e ao intermediário **V**. Por fim, por meio de uma reação de substituição

nucleofílica bimolecular (S_N2), ocorre o ataque do par de elétrons não ligantes do fenóxido **II** ao carbono oxigenado do intermediário **V**, levando à formação do produto desejado **42** e ao óxido de trifenilfosfina (**VI**).

Conforme mencionado anteriormente, a formação do produto **53** (ii, Esquema II. 20, pag. 46), ocorre por meio de uma reação de substituição eletrofílica aromática entre o **43** e o intermediário **III**. Nessa etapa, ocorre um ataque dos pares de elétrons do anel aromático ao nitrogênio de **III**. Após uma captura do próton do intermediário **VII** por uma base do meio, há a re-aromatização do anel e a formação de **53**.

A formação do produto **54** (iii, Esquema II. 20, pag. 46) ocorre por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) entre os intermediários **IV** e **V**. O par de elétrons do nitrogênio de **IV** ataca o carbono carbinólico de **V** levando a formação do composto **54** e óxido de trifenilfosfina.

Esquema II. 20. Mecanismo da reação de Mitsunobu para formação do **42** (i) e dos produtos secundários **53** (ii) e **54** (iii).



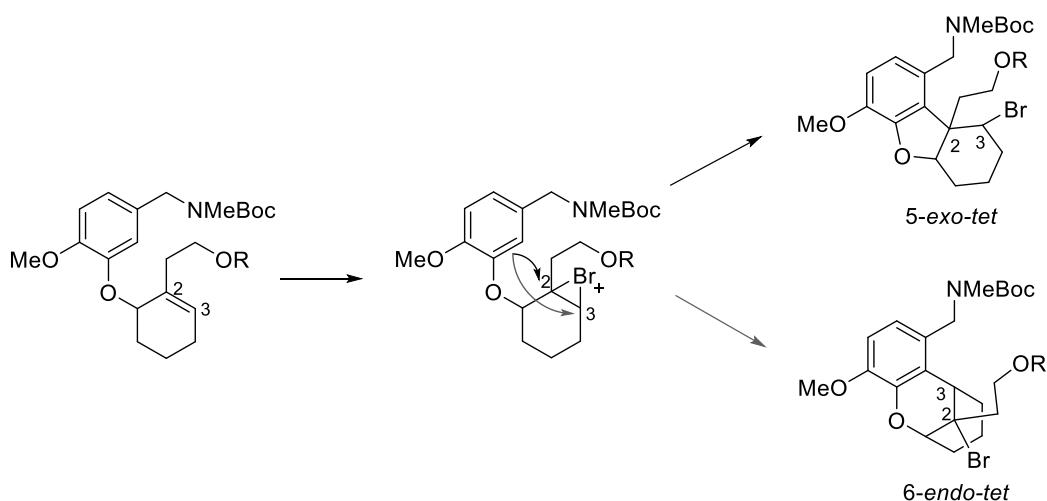
2.3.4 Formação do anel furânico

O estudo visando a formação do núcleo furânico foi realizado por meio da reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC) com o aduto de Mitsunobu.

Realizou-se a reação de FC de acordo com a metodologia desenvolvida por Hajra e colaboradores.^{58, 60} Essa envolve o uso de *N*-halossuccinimida, no caso NBS ou NIS, para formação dos intermediários bromônio ou iodônio, respectivamente. Além disso, a metodologia envolve a utilização de um ácido de Lewis, sendo o triflato de samário Sm(OTf)₃, o mais eficiente nas sínteses descritas pelos autores.

Nesta reação, há a possibilidade de formação de dois anéis, um de 5 membros, levando ao produto desejado, e um de 6 membros conforme Esquema II. 21.

Esquema II. 21. Possíveis produtos a serem formados na reação de FC.



A preferência na formação de anéis pode ser antecipada de acordo com as regras de Baldwin. Esta regra avalia a formação de anéis de três a sete membros e a sua regioseletividade, pela avaliação de três fatores que indicam se a ciclização é favorável ou desfavorável. Os fatores são (i) o tamanho do anel a ser formado; (ii) se a ligação a ser quebrada será parte do novo anel (*endo*) ou não (*exo*) e (iii) hibridização do átomo eletrofílico (sp: dig; sp²: trig; sp³: tet).^{66, 74} A previsão de favorecimento ou não é indicada na Figura II. 9.

Figura II. 9. Ciclizações segundo as regras de Baldwin.⁶⁶

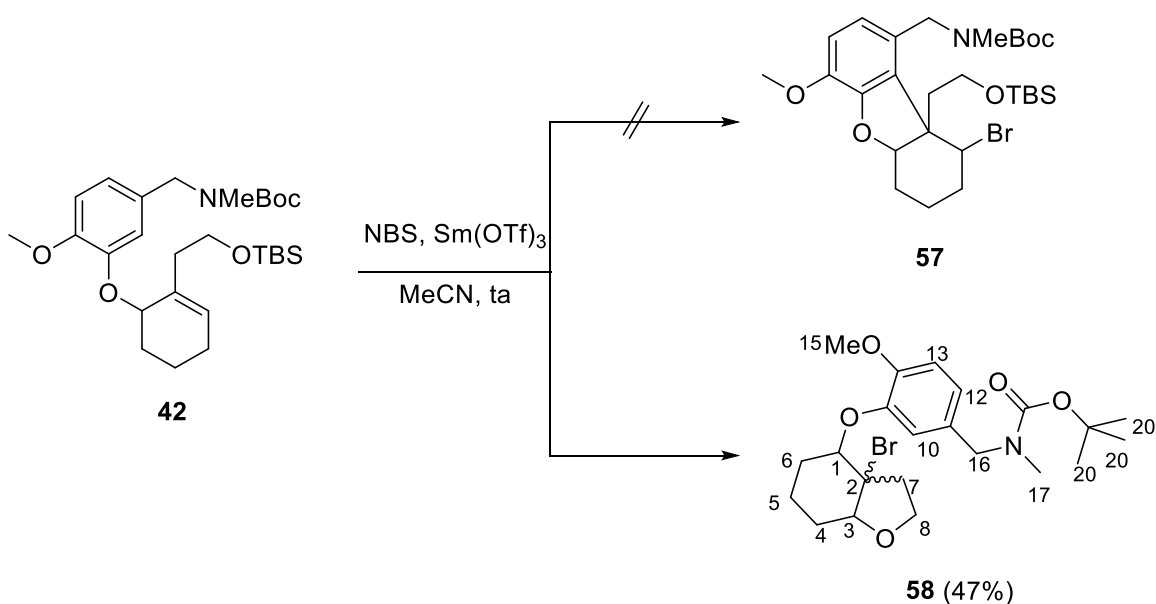
	endo					exo				
tet	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3
trig	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3
dig	3	4	5	6	7	7	6	5	4	3

DESFAVORÁVEL FAVORÁVEL

Dentre os possíveis produtos a serem formados na reação, o produto desejado consistiu em um produto 5-*exo-tet*, favorecido de acordo com as regras de Baldwin, enquanto o outro consiste em um produto 6-*endo-tet*, desfavorecido.

Inicialmente foi realizada a reação de FC utilizando-se o NBS, como fonte de bromo para formação do bromônio. O primeiro substrato testado foi o **42**. Utilizou-se o Sm(OTf)₃ em acetonitrila anidra (Esquema II. 22).

Esquema II. 22. Reação de FC com o aduto **42**, empregando-se NBS.



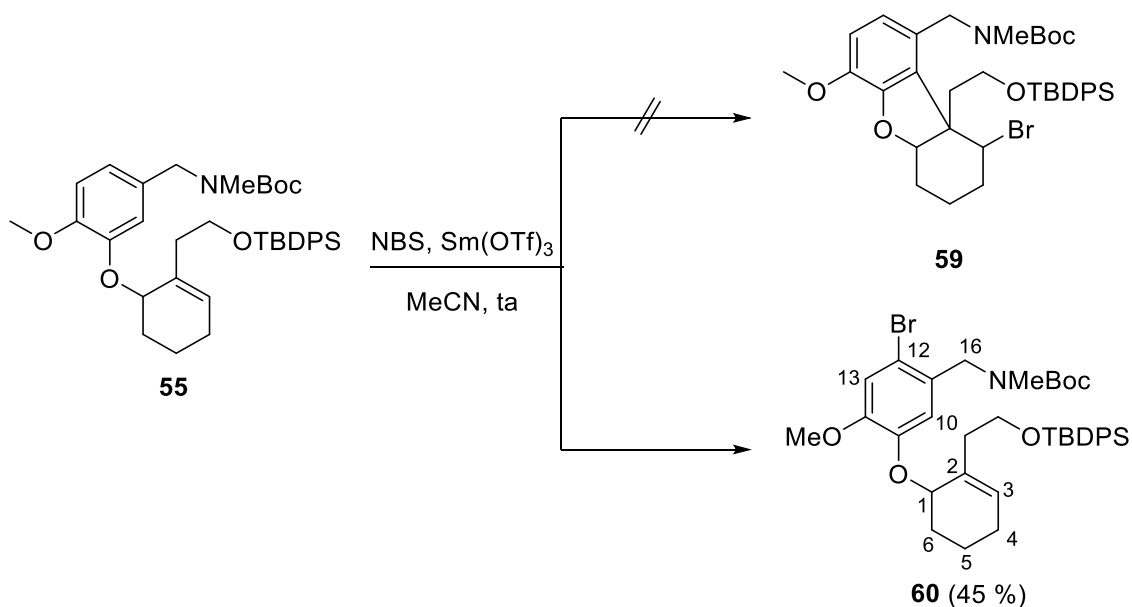
Entretanto, nestas condições não houve formação do produto desejado. Ocorreu a desproteção do grupo protetor de silício, e o oxigênio atuou como nucleófilo abrindo o bromônio, levando à formação de **58** com 47% de rendimento (Tabela II. 6, experimento 1, pág. 53). A desproteção pode ter sido catalisada pelo $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, visto que há relatos na literatura de que triflatos promovem essa desproteção.^{75, 76} Além disso, também pode ter sido promovida pelo NBS, uma vez que tem relatos do seu uso para a desproteção de éter de trimetilsilano (TMS)⁷⁷ ou éter de *tert*-butildimetilsilano, na presença de β -ciclodextrina em água.⁷⁸

No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 57, pag. 163) do produto **58**, observou-se a presença de um multipletto entre 6,68-6,84 ppm que foi atribuído aos três hidrogênios aromáticos. O sinal largo em 4,11 ppm e o dupletto duplo em 3,94 ppm (1H, $J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios carbinólicos H-1 e H-3, respectivamente. Esses sinais apresentam correlação com fase positiva no mapa de contornos HSQC (Figura A1. 58, pag. 164). Também em conformidade com as fases nos seus respectivos mapas de contornos HSQC, o multipletto entre 3,97-3,41 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-8 e o multipletto entre 2,39-2,47 (1H) e entre 3,06-3,13 (1H) ppm ao H-7. A desproteção do éter de silício foi confirmada principalmente devido a não observação dos sinais referentes aos hidrogênios das metilas e do grupo *tert*-butila do grupo TBS entre 0 à 1 ppm.

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 59, pag. 164) de **58**, observou-se os picos referentes aos íons de m/z 492,1352 e m/z 494,1334 compatíveis com as massas nominais do composto **58** mais um íon sódio. A observação de dois picos com intensidades semelhantes deve-se ao fato da abundância isotópica do ^{81}Br ser 98% do ^{79}Br .⁷⁹

Em virtude da labilidade do grupo TBS nas condições empregadas, realizou-se a reação de ciclização utilizando-se o produto **55** contendo um grupo de silício mais resistente a desproteção, TBDPS. Utilizou-se o $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ e NBS em acetonitrila anidra (Esquema II.23, pag. 50).

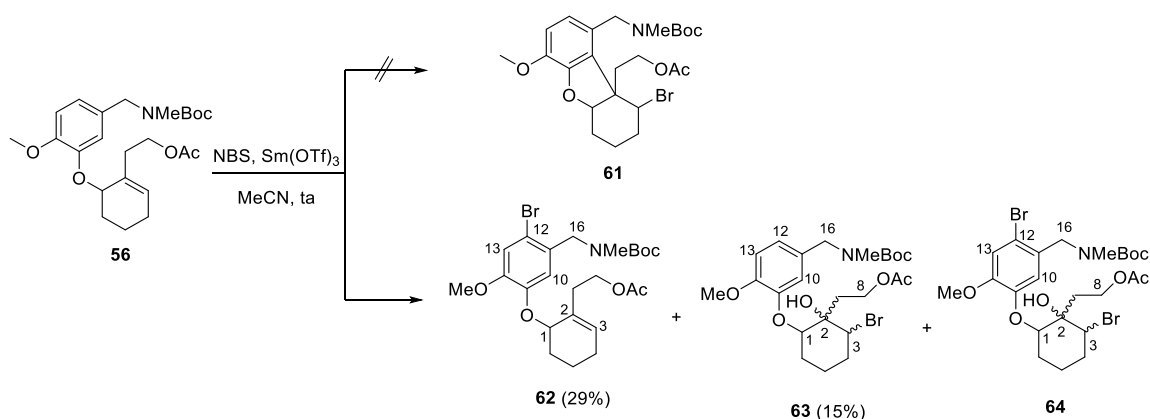
Esquema II. 23. Reação de FC com o aduto **55**, empregando NBS.



Nestas condições isolou-se **60** com 45% de rendimento (Tabela II. 6, experimento 1, pag. 53), além de recuperar 26% do material de partida. O espectro de ESI-MS de **60** (Figura A1. 62, pag. 166) apresentou os picos com intensidades similares referentes aos íons com m/z 730,3349 e 732,3452, compatível com as massas do produto desejado (**59**) mais um íon sódio, entretanto, a análise do espectro de RMN de ¹H desse produto (Figura A1. 60, pag. 165) permitiu concluir que se formou um isômero do produto desejado, decorrente da bromação do anel aromático.

Esta evidência decorre do fato de que embora se observe no espectro de RMN de ¹H (Figura A1. 60, pag. 165) o simpleto em 6,97 (1H) e o multiplete entre 6,73-6,83 (1H) ppm referente a apenas dois hidrogênios aromáticos. O simpleto em 5,74 ppm refere-se ao hidrogênio vinílico H-3. A presença deste sinal e dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos integrandos apenas para 2H caracterizam a bromação do anel aromático. Os outros sinais do espectro de RMN de ¹H estão de acordo com a estrutura **60**.

O composto acetilado **56** também foi submetido às mesmas condições de ciclização com NBS e Sm(OTf)₃ em acetonitrila (Esquema II. 24, pag. 51).

Esquema II. 24. Reação de FC com o aduto **56**, empregando-se NBS.

Da separação por cromatografia em coluna do material bruto desta reação foram isolados três produtos, além do material de partida recuperado em 20%. Um deles foi identificado como o produto da bromação do anel aromático (**62**) obtido em 29%. Um segundo composto formado foi identificado como **63**, produto de abertura do bromônio pela água (>15%). O produto de bromação do anel aromático de **63** também foi detectado (**64**).

No espectro de RMN de ^1H de **62** (Figura A1. 63, pag. 166) observaram-se um simpleto em 7,02 ppm (1H) e um multipletto entre 6,81-6,90 ppm (1H), totalizando dois hidrogênios aromáticos. Esses sinais são semelhantes aos observados no espectro de **60** (um simpleto em 6,97 (1H) e um multipletto entre 6,73-6,83 (1H) ppm). O simpleto em 5,78 ppm refere ao hidrogênio vinílico H-3. Os outros sinais são muito similares aos descritos para a substância **60**.

O mapa de contornos HSQC obtido para **62** (Figura A1. 64, pag. 167), observa-se apenas uma correlação para cada sinal dos hidrogênios aromáticos, indicando, portanto dois carbonos aromáticos hidrogenados em 116,3 e 117,7 ppm.

No espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 65, pag. 167) obtido para o produto **63** observou-se um multipletto entre 6,84-6,88 ppm integrando para três hidrogênios, o que indica que não houve bromação do anel aromático. Além disso, a ausência de sinal em torno de 5,78 ppm, releva que houve adição à ligação dupla, compatível com a formação do intermediário bromônio, entretanto este sofreu subsequente abertura intermolecular pelo ataque nucleofílico da água, provavelmente na etapa de tratamento da reação. Além

disso, observou-se um duplete duplo em 4,58 ppm (1H, $J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz), sendo atribuído ao hidrogênio H-3, ligado a um carbono sp^3 bromado. Observou-se ainda, um multiplete entre 4,28-4,32 ppm (5H), atribuído ao hidrogênio carbinólico H-1 e aos hidrogênios metilênicos H-8 e H-16. Estas atribuições foram confirmadas no mapa de contornos HSQC (Figura A1. 67, pag. 168) visto que este sinal se correlaciona com três sinais distintos, em 51,8 e 60,4 ppm atribuídos aos metilenos C-8 e C-16, e em 80,1 ppm, atribuído ao carbono C-1.

A regioquímica da abertura do bromônio foi confirmada pelos dados de RMN de ^{13}C (Figura A1. 66, pag. 168). Nesse observou-se o sinal em 59,1 ppm, que apresentou correlação com o duplete duplo atribuído ao H-3 e um sinal em 74,4 ppm, sem correlações no mapa de contornos HSQC, portanto atribuído ao carbono não hidrogenado C-2. Esses dados corroboram o ataque da água no carbono C-2.

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 68, pag. 169) de **63**, observou-se os picos com intensidades similares referentes aos íons de m/z 552,1604 e 554,1490 compatíveis com $[M + Na]^+$.

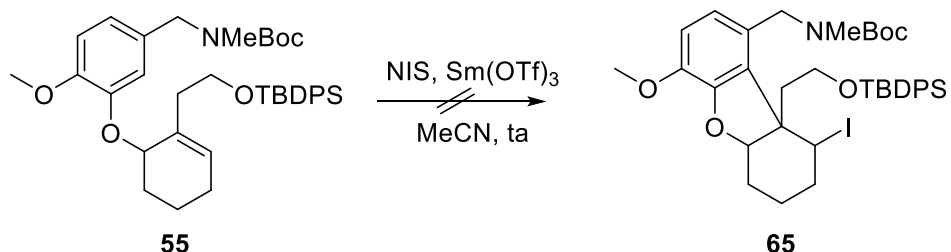
O composto **64** foi caracterizado como componente de uma mistura com **63**, por meio da análise do espectro ESI-MS no modo positivo e do espectro de RMN de 1H . No espectro ESI-MS em modo positivo (Figura A1. 71 a 73, pag. 170-171) observaram os picos com intensidade similares com m/z 552,1594 e 554,1579 e os picos com intensidade de 1:2:1 com m/z 630,0714, 632,0701 e 634,0678 compatíveis com à $[M + Na]^+$ de **63** e **64**, respectivamente.

No espectro de RMN de 1H (Figura A1. 69, pag. 169) observaram-se um simpleto em 7,05 ppm (1H) e um multiplete entre 6,79-6,92 ppm (1,74H). As integrais corroboram com a presença dos dois compostos nessa fração. No mapa de contornos HSQC (Figura A1. 70, pag. 170) observaram-se que o simpleto em 7,05 ppm apresenta correlação com um carbono em 116,3 ppm e o multiplete entre 6,84-6,82 ppm apresenta correlação com três carbonos (111,9, 119,3 e 123,2 ppm).

Uma vez que não foi possível obter o produto desejado utilizando-se o NBS, realizou-se a reação de FC utilizando o NIS, para formação do iodônio. Nessa condição, não se empregou o substrato **42** altamente susceptível à desproteção pelo $Sm(OTf)_3$ e pelo NIS⁸⁰ conforme discutido anteriormente.

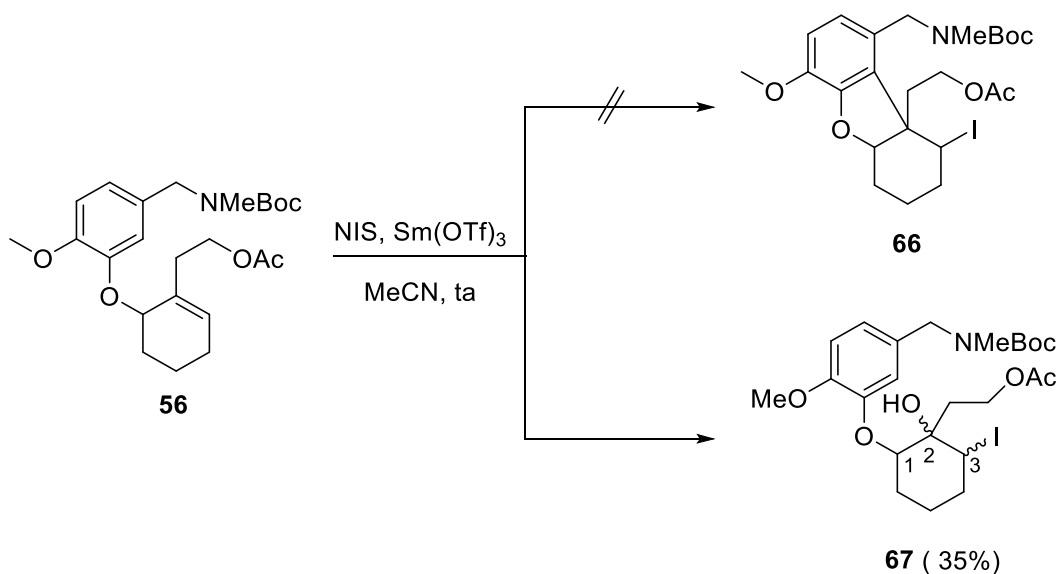
O composto **55** foi então submetido às condições de ciclização empregando-se NIS e $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ (Esquema II. 25). Porém, mesmo após 24h, não se observou a formação de nenhum produto, recuperando-se apenas o material de partida.

Esquema II. 25. Reação de FC com o aduto **55**, empregando NIS.



Realizou-se a reação com o aduto **56**, empregando-se também NIS e $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ em acetonitrila anidra. A utilização desse substrato também não levou a formação do produto desejado **66**. Por outro lado, o produto de abertura do iodônio pela água (**67**) foi formado com 35% (Esquema II. 26). Nestas condições também se recuperou o material de partida com 25% de rendimento.

Esquema II. 26. Reação de FC com o aduto **56**, empregando NIS.



A formação de **67** foi evidenciada por análise do espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A1. 76, pag. 173), onde se observou o pico referente ao

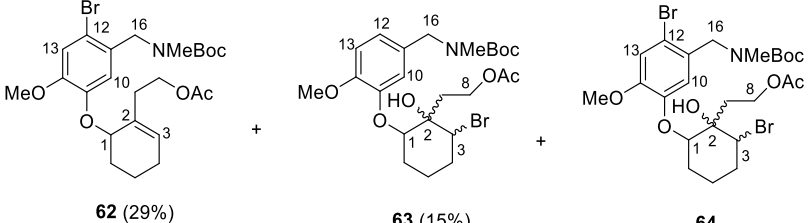
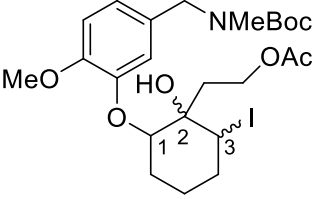
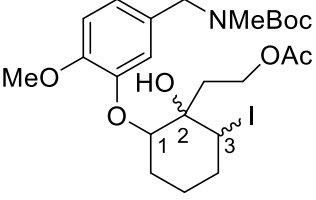
íon de m/z 600,1410 compatível com a massa nominal do composto **67** mais um íon sódio. Pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 74, pag. 172) observa-se que **67** esta como uma mistura dos diastereoisômeros, diferente do observado para **63**. Este fato deve-se a presença do duplete duplo em 4,79 ppm (1H, $J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz), atribuído ao hidrogênio H-3 e que os outros sinais são semelhantes aos atribuídos para o composto **63**, mas a integral é o dobro do esperado para o produto **67**, tal como o multiplete entre 6,84-6,91 ppm (6H) atribuídos aos hidrogênios aromáticos. O multiplete entre 4,25-4,50 ppm foi atribuído ao H-3 diastereoisomérico, além dos H-1, H-8, H-16.

A temperatura da reação foi então aumentada, a fim de analisar como este parâmetro influenciaria a formação dos produtos. Entretanto, não houve diferença de resultado com relação à reação realizada à temperatura ambiente. Assim, realizou-se a reação utilizando-se 50 mol% do $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ (Tabela II. 6, experimento 6, pag. 55). Nessa condição o produto majoritário foi o **67** (54%), e o material de partida foi recuperado em apenas 10%. Também realizou a reação utilizando $\text{Cu}(\text{OTf})_3$, à temperatura ambiente, mas não foi observado diferença da reação utilizando $\text{Sm}(\text{OTf})_3$.

Na tabela II. 6 (pag. 55) está sumarizado todas as condições testadas para a reação de Friedel-Crafts para os diferentes substratos.

Tabela II. 6 Metodologias empregadas para as reações de FC e respectivos produtos obtidos

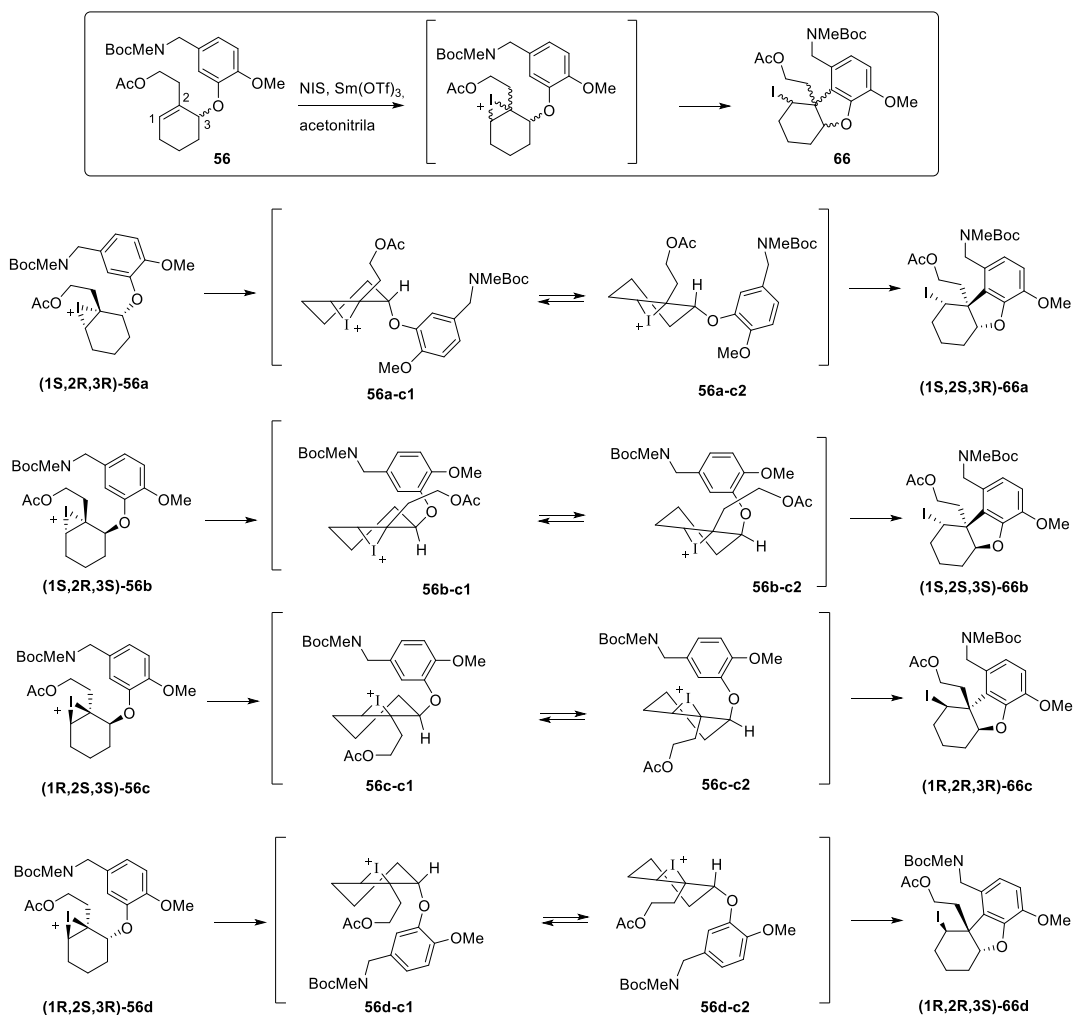
Experimento	Fonte do halogênio	Grupo protetor	Temperatura, Tempo	Produto formado	Observação
1	NBS	TBS	ta, 4h, Sm(OTf) ₃ 10 mol%	<p>58 (47%)</p>	Observou-se na CCD o produto decorrente da bromação do anel aromático, porém esse não foi isolado puro para caracterização.
2		TBDPS	ta, 24h, Sm(OTf) ₃ 10 mol%	<p>60 (45 %)</p>	Recuperou o material de partida com 26%.

3		Ac	ta, 24h, $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 10 mol%	 <p>62 (29%) 63 (15%) 64</p>	Recuperou-se o material de partida com 20%.
4	NIS	TBDPS	ta, 24, $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 10 mol%	--	Recuperou o material de partida com rendimento quantitativo.
5		Ac	ta ou sob refluxo, 24h, $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ou $\text{Cu}(\text{OTf})_3$ 10 mol%	 <p>67 (35%)</p>	Recuperou o material de partida com 25%.
6		Ac	ta, 24h, $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 50 mol%	 <p>67 (45 %)</p>	Recuperou o material de partida com 10%.

A fim de entender o motivo pelo qual o produto desejado da reação de FC não foi formado, realizou-se um estudo teórico dessa reação. Nesse estudo foram levados em consideração todos os isômeros que podem ser obtidos na etapa de formação do iodônio (**56a** - **56d**), assim como do produto final (**63a** - **63d**) (Esquema II. 27)

As simulações computacionais para os processos de interesse (Esquema II. 27) foram realizadas empregando-se o funcional de troca e correlação LC- ω PBE,⁸¹⁻⁸⁵ o conjunto de funções de base 6-3111+G(d,p) para os átomos de carbono, oxigênio, nitrogênio e hidrogênio. Para o átomo de iodo foi empregado o pseudopotencial LANL2DZ. Todos os cálculos foram executados no programa Gaussian 09.⁸⁶ e foi considerado a acetonitrila como solvente pelo método PCM (*Polarizable Continuum Model*).

Esquema II. 27. Possíveis estereoisômeros que podem ser formados na reação de FC.



Inicialmente, observou-se que a variação energética entre as conformações das espécies investigadas ocorreram no intervalo de 0,4 a 3,6 kcal mol⁻¹ (Tabela II. 7). A variação total da energia livre de Gibbs (ΔG^{total}) é calculada como: $\Delta G^{\text{total}} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta G^{\text{term}} + \Delta\Delta G^{\text{solv}}$, em que ΔE^{ele} é a variação da energia eletrônica, ΔG^{term} é a correção térmica para a energia livre de Gibbs e $\Delta\Delta G^{\text{solv}}$ é a variação da energia de solvatação. O valor de ΔG^{term} é dependente da temperatura, a qual foi estipulada igual a 298,15 K. O valor de $\Delta\Delta G^{\text{solv}}$ foi estimado considerando a acetonitrila como solvente no método PCM (*Polarizable Continuum Model*).

Em todos os possíveis isômeros, as conformações **c1** são ligeiramente mais favoráveis que as conformações **c2**, sendo que a interconversão do confômero **56d-c1** para o **56d-c2** é a mais energética.

Tabela II. 7. Variações energéticas^(a) entre as conformações c1 e c2.

Processo	ΔE^{ele}	ΔG^{term}	$\Delta\Delta G^{\text{solv}}$	^(b) ΔG^{total}
56a-c1 → 56a-c2	-4,2	1,7	3,4	0,9
56b-c1 → 56b-c2	1,2	0,1	0,2	1,5
56c-c1 → 56c-c2	1,8	-0,1	-1,3	0,4
56d-c1 → 56d-c2	6,3	0,2	-2,9	3,6

(a) Valores energéticos dados em kcal mol⁻¹. (b) $\Delta G^{\text{total}} = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta G^{\text{term}} + \Delta\Delta G^{\text{solv}}$.

Na sequência foram propostos os possíveis estados de transição empregando-se o método QST3. As energias de ativação (Tabela II. 8, pag. 59) dos processos foram calculadas para cada uma das conformações **c1** e **c2**. As estruturas dos estados de transição encontram-se na Figura A3. 1 (pag. 200)

Dentre os estados de transição encontrados, o que decorre do confômero **56d-c2** é o que possui a menor energia de ativação, entretanto, este confômero é mais energético que o **56d-c1**. Para o composto **56b**, em ambos os confômeros foi possível determinar um estado de transição, entretanto para o confômero **56b-c1** a energia de ativação foi menor. O confômero **56c-c1** foi o que apresentou a maior energia de ativação para o estado de transição, e para o confômero **56c-c2** não foi possível determinar o estado de transição correspondente. O confômero **56a-c1** foi o que apresentou

a segunda maior energia de ativação para o estado de transição e para o seu confôrmero correspondente **56a-c2** não foi possível prever nenhum estado de transição.

Tabela II. 8. Variações energéticas e energia de ativação (ΔG^\ddagger) dos processos investigados.^(a)

Processo	ΔE^{ele}	ΔG^{term}	$\Delta \Delta G^{\text{solv}}$	^(b) ΔG^\ddagger
56a-c1 → ts-56a-c1	19,3	0,4	0,1	19,8
56a-c2 → ts-56b-c2	--	--	--	--
56b-c1 → ts-56b-c1	9,0	-0,1	1,8	10,7
56b-c2 → ts-56b-c2	13,4	0,0	3,0	16,4
56c-c1 → ts-56c-c1	29,7	3,0	-0,3	32,4
56c-c2 → ts-56c-c2	13,5	-0,3	--	--
56d-c1 → ts-56d-c1	17,3	1,1	0,0	18,4
56d-c2 → ts-56d-c2	7,3	0,9	0,0	8,2

(a) Valores energéticos dados em kcal mol⁻¹. (b) $\Delta G^\ddagger = \Delta E^{\text{ele}} + \Delta G^{\text{term}} + \Delta \Delta G^{\text{solv}}$.

Calcularam-se ainda as variações energéticas para a formação dos produtos **62a-62d** a partir de cada confôrmero precursor (Tabela II. 9, pag. 60). Analisando o valor de ΔG^{total} , a formação de todos os produtos são termodinamicamente favoráveis, sendo que a conversão de **56a-c1** para **62a** é a que apresenta o menor valor de ΔG^{total} (-24,9 kcal.mol⁻¹). Interessantemente, não foi possível determinar o estado de transição desta conversão. As formações dos produtos **62b** e **62d** apresentaram ΔG^{total} favoráveis (-21,4 e -20,3 kcal. mol⁻¹, respectivamente), corroborando o fato de que as energias de ativação para os estados de transições (Tabela 8) desses produtos foram as menores calculadas.

Tabela II. 9. Variações energéticas^(a) para formação dos produtos

Processo	ΔE^{ele}	ΔG^{term}	$\Delta\Delta G^{solv}$	^(b) ΔG^{total}
56a-c1 → 62a	-36,8	3,5	8,4	-24,9
56a-c2 → 62a	-26,4	1,3	7,7	-17,4
56b-c1 → 62b	-18,7	1,8	-4,5	-21,4
56b-c2 → 62b	-16,0	2,2	-2,2	-16,0
56c-c1 → 62c	-19,4	2,5	0,7	-16,2
56c-c2 → 62c	-27,2	5,7	6,8	-14,7
56d-c1 → 62d	-17,9	4,3	0,8	-12,8
56d-c2 → 62d	-27,8	4,2	3,3	-20,3

(a) Valores energéticos dados em kcal mol⁻¹. (b) $\Delta G^{total} = \Delta E^{ele} + \Delta G^{term} + \Delta\Delta G^{solv}$.

Entretanto, mesmo que as formações dos produtos sejam termodinamicamente favorável pelos cálculos, os produtos não foram formados. Portanto para as estruturas otimizadas dos compostos intermediários foram determinados os orbitais HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) e outros orbitais relevantes. As diferenças energéticas entre os orbitais HOMO e LUMO, bem como HOMO-n e LUMO são dados na Tabela II. 10.

 Tabela II. 10. Diferenças energéticas^(a) entre os orbitais

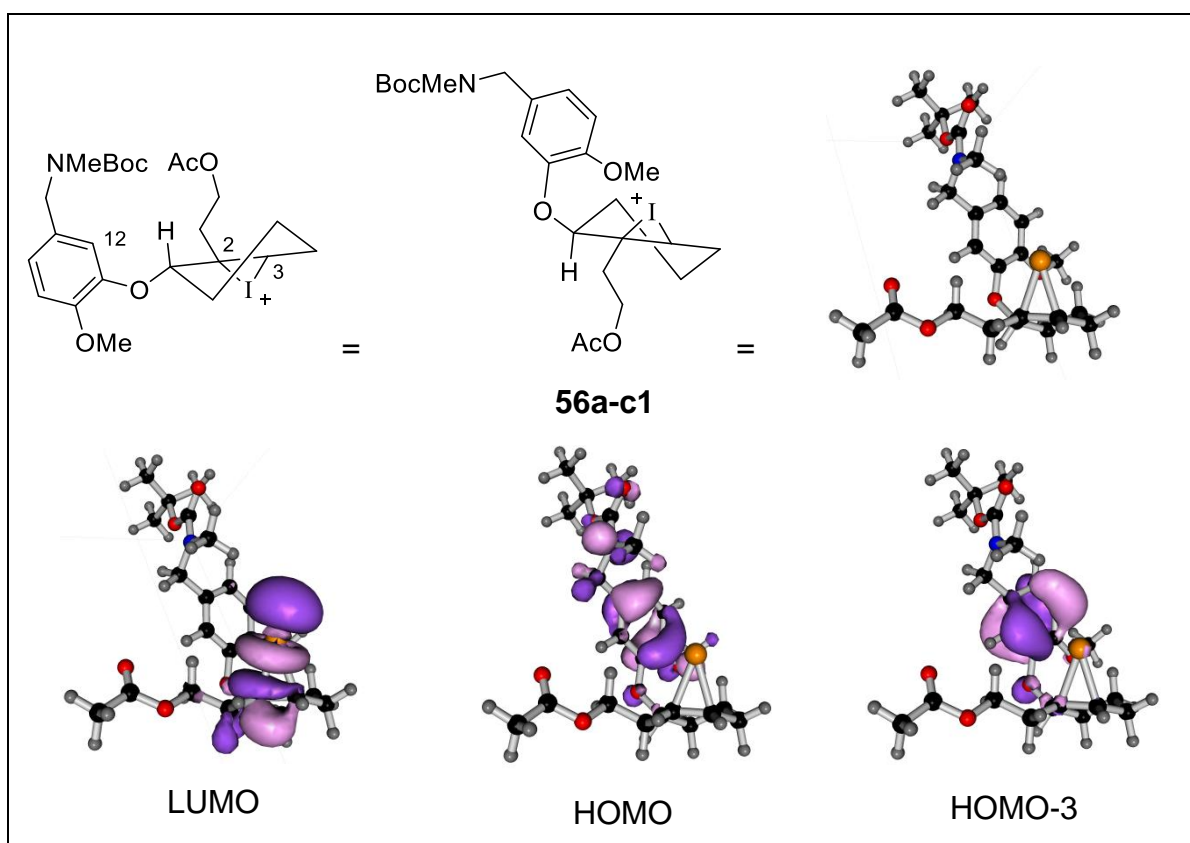
Espécie	LUMO - HOMO	LUMO - HOMO-n
56a-c1	164,3	187,5
56a-c2	162,5	187,9
56b-c1	154,0	179,9
56b-c2	169,8	196,8
56c-c1	162,7	186,7
56c-c2	162,7	186,7
56d-c1	159,3	182,0
56d-c2	141,3	169,5

(a) Valores energéticos dados em kcal mol⁻¹.

Na Figura II. 10 são apresentadas as estruturas do confômero **56a-c1**, que possui o menor valor de ΔG^{total} para a formação de **62a**, em diferentes perspectivas e em 3D. Além disso, observam-se os orbitais LUMO, HOMO e HOMO-3 desse composto. A densidade de carga em seu orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) encontra-se no carbono C-2 do iodônio. Este fato confirma que, caso a reação ocorra, irá formar o produto 5-*exo-tet*, como esperado pelas regras de Baldwin.

O ataque nucleofílico deveria ocorrer por meio de C-12 do anel aromático, entretanto, o HOMO, mais próximo, que apresenta maior densidade de carga em C-12 é o HOMO-3. Este HOMO-3 é energeticamente menos disponível que o HOMO, e $23,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ mais alto em energia.

Figura II. 10. Estrutura de **56a-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -3.

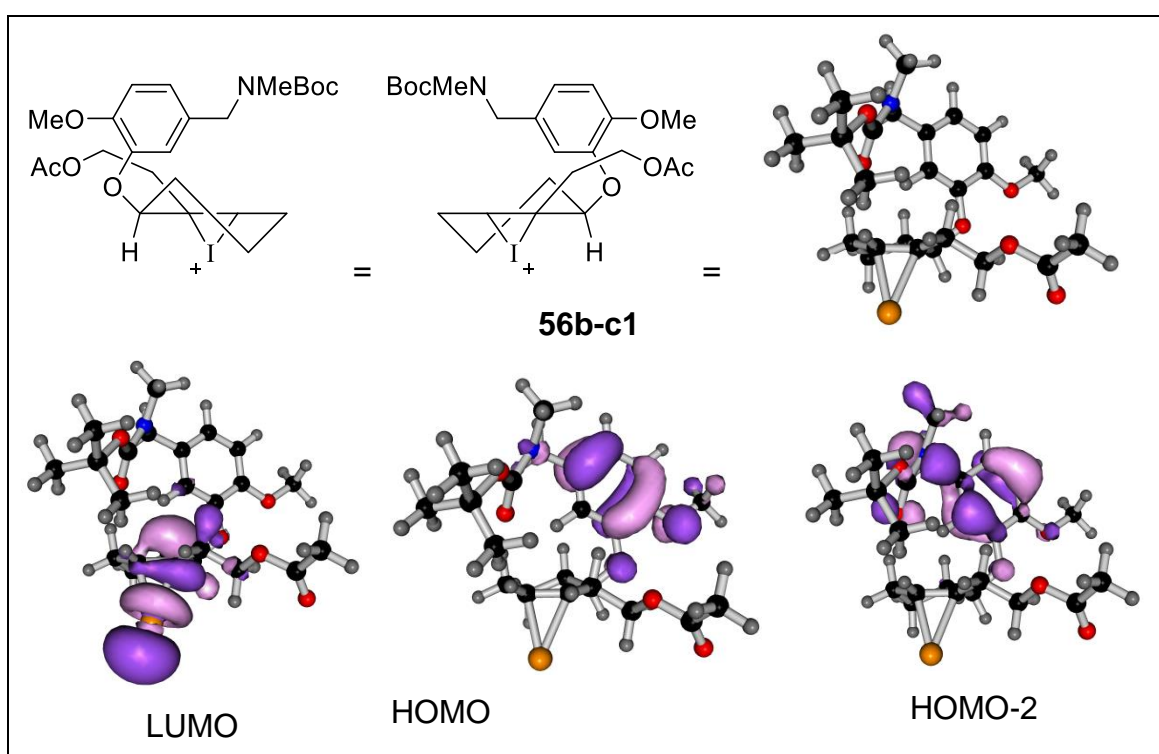


Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

As diferentes perspectivas de estrutura do confômero **56b-c1**, que foi o que apresentou a segunda menor energia de ativação para o estado de

transição, assim como sua estrutura em 3D, encontram-se na Figura II. 11. Além disso, observam-se os orbitais LUMO, HOMO e HOMO-2 desse composto. A densidade de carga em seu orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) também se encontra no carbono C-2 do iodônio. Neste, o orbital que apresenta densidade de carga em C-12 é o HOMO-2. Esse HOMO-2 também é energeticamente menos disponível que o HOMO, e 25,9 kcal.mol⁻¹ mais alto em energia.

Figura II. 11. Estrutura de **56b-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2.

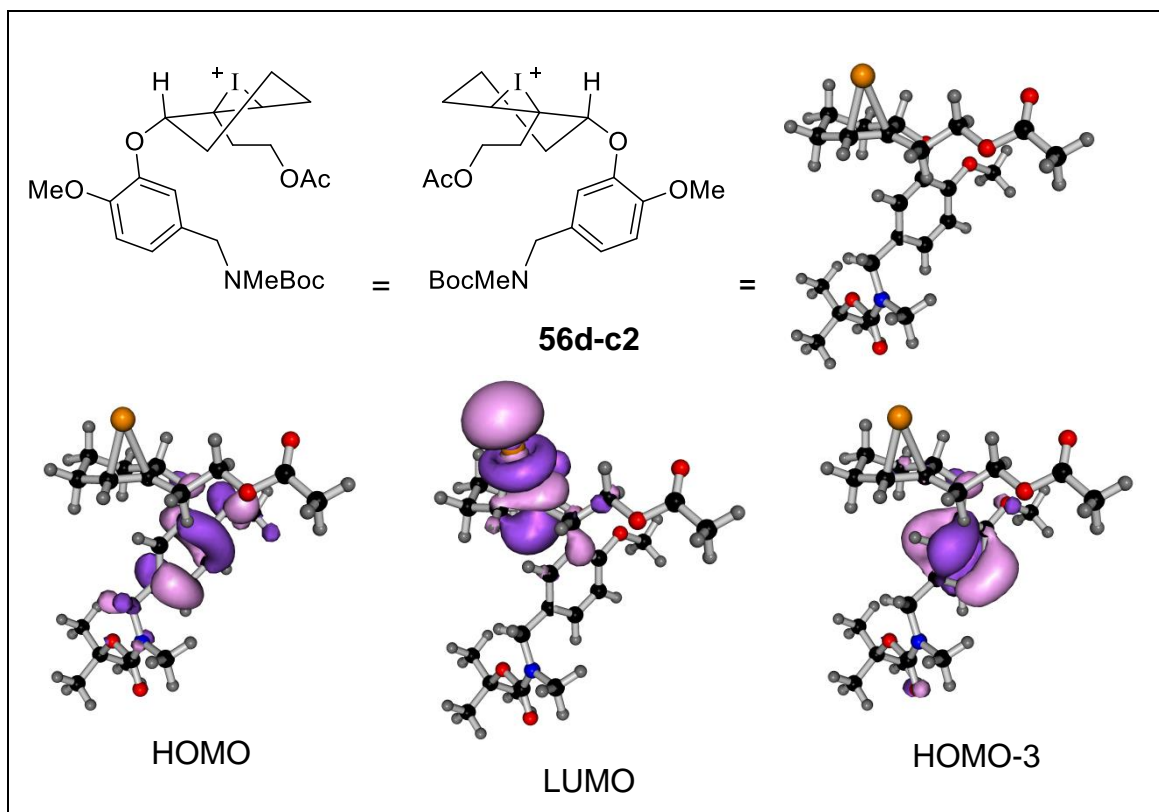


Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

As diferentes perspectivas de estrutura do confômero **56d-c2**, que foi o que apresentou a menor energia de ativação para o estado de transição, assim como sua estrutura em 3D encontram-se na Figura II. 12 (pag. 63). Além disso, observam-se os orbitais LUMO, HOMO e HOMO-3 desse composto. A densidade de carga em seu orbital molecular desocupado de menor energia (LUMO) também encontra-se no carbono C-2 do iodônio. Neste, o orbital que apresenta densidade de carga em C-12 é o HOMO-3. Esse HOMO-3 também é

energeticamente menos disponível que o HOMO, e $28,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ mais alto em energia.

Figura II. 12. Estrutura de **56d-c2**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO-3.



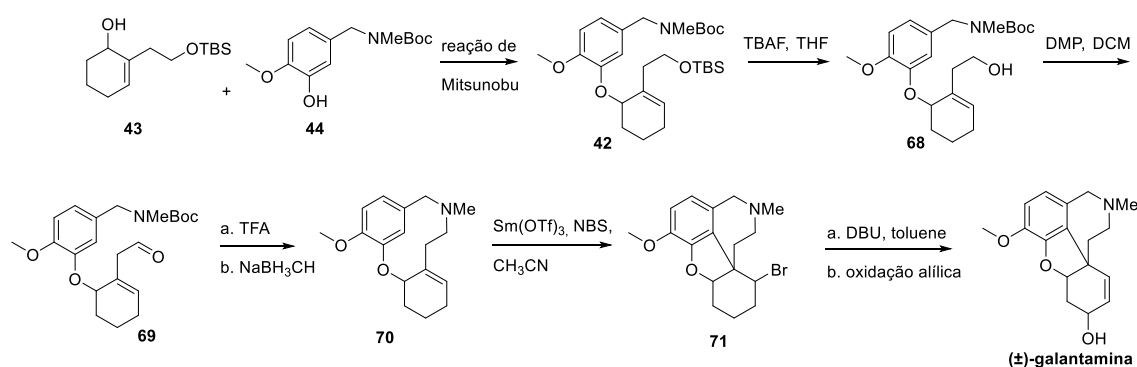
Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Após análise dos orbitais envolvidos na reação, observa-se que a diferença energética entre os orbitais HOMO-*n* e LUMO são muito altas ($>169,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$), além do mais o orbital que apresenta densidade de carga em C-12 é o HOMO-*n* em todos os casos, que são orbitais com energias maiores, portanto menos disponíveis. As estruturas otimizadas, assim como os orbitais LUMO, HOMO, e HOMO-*n* para os outros compostos estão apresentados nas Figuras A3. 2 a 6 (pag. 200 a 205)

2.3.5 Formação do núcleo azepínico

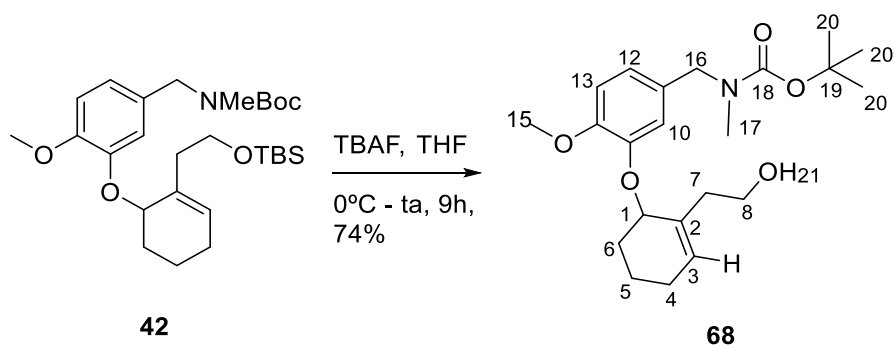
Em virtude dos problemas apresentados na rota sintética descrita anteriormente, foi elaborada uma nova rota na qual consiste na formação do anel azepínico antes do anel furânico (Esquema II. 28).

Esquema II. 28. Nova rota de síntese proposta para obtenção da (\pm)-galantamina



Para avaliar essa rota o produto **42** foi submetido a condições de desililação,⁸⁷ utilizando-se o fluoreto de *tetra*-butil amônio (TBAF) em THF (Esquema II. 29). O álcool correspondente (**68**) foi obtido com 74% de rendimento.

Esquema II. 29. Reação de remoção do grupo TBS obtendo **68**.



O espectro de RMN de ^1H (Figura A1. 77, pag. 173) de **68** não se observaram os simples em 0,87 (9H) e 0,02 (6H) ppm, referentes aos hidrogênios do grupo *terc*-butila e metila do éter sililado, respectivamente, o

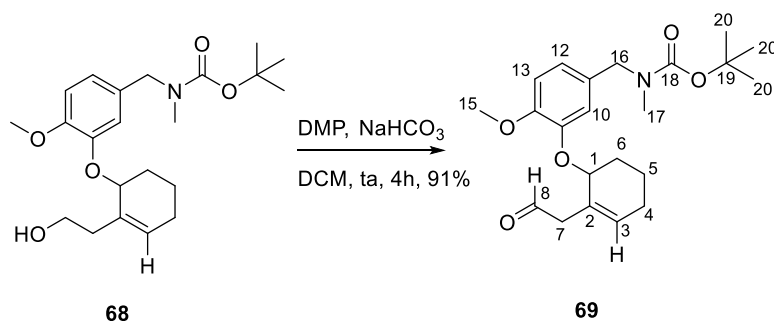
que comprova a desproteção do éter. Adicionalmente, observou-se um sinal largo em 2,58 ppm, característico de grupamento -OH, que não era notado no espectro do material de partida. Dois sinais largos foram observados em 2,81 e 2,78 ppm, atribuídos aos hidrogênios metílicos H-17. A presença destes dois sinais pode ser explicada pela formação dos isômeros rotacionais, como explicado para o composto **44** (pag. 36).

A ausência do grupo TBS também foi confirmada pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura A1. 78, pag. 174) no qual não são observados os sinais referentes aos carbonos do grupo *tert*-butila e dos grupos metílicos. O sinal referente ao carbono benzílico (C-16) e os sinais referentes aos carbonos aromáticos hidrogenados não foram observados. Isso pode ser atribuído à influência do nitrogênio vizinho, que em função do seu momento quadrupolar interfere na relaxação deste carbono. No mapa de contornos HSQC (Figura A1. 75, pag. 172), destaca-se a correlação entre o sinal referente aos hidrogênios metilênicos H-16 e o carbono C-16 (51,8 ppm) além das correlações do multipeto referente aos hidrogênios aromáticos e os carbonos aromáticos (111,2, 115,2 e 120,2 ppm).

No espectro obtido na região do infravermelho para este composto (Figura A1. 80, pag. 175) observou-se em 3460 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação OH, evidenciando a desproteção do grupo TBS. A banda referente ao estiramento da ligação C=O do carbamato foi observada em 1692 cm^{-1} . Esses valores estão de acordo com o esperado.⁶²

Na sequência, realizou-se a oxidação da hidroxila remanescente utilizando-se o reagente periodinano de Dess-Martin (DMP) em diclorometano, sendo obtido o aldeído **69** com 91% de rendimento (Esquema II. 30).^{88, 89}

Esquema II. 30. Oxidação do álcool **68** ao aldeído **69**.



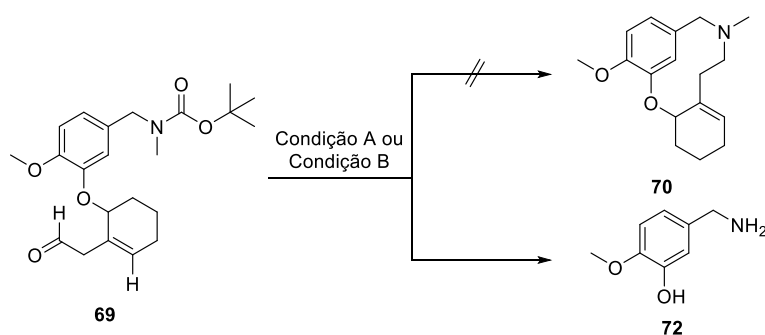
A oxidação do álcool **68** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H de **69**. (Figura A1. 81, pag. 175). Nesse espectro observou-se o tripleto em 9,73 ppm (1H, $J = 4$ Hz) atribuído ao hidrogênio do aldeído (H-8). Os dois dupletos aparentes em 3,37 ppm ($J = 16$ Hz) e em 3,16 ppm ($J = 16$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-7. Os outros hidrogênios da substância apresentaram sinais semelhantes aos observados para o precursor.

No mapa de contornos HSQC (Figura A1. 82, pag. 176) obtido para **69**, observaram-se cinco correlações com fase invertida em 17,9, 25,5, 27,9 49,5 52,1 ppm, sendo os mesmos atribuídos aos carbonos metilênicos C-4, C-5, C-6, C-7 e C-16.

No espectro obtido na região do infravermelho para este composto (Figura A1. 83, pag. 176), observou-se em 1722 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação C=O do aldeído, e em 2838 e 2720 cm^{-1} as bandas referentes ao estiramento da ligação C-H do aldeído, confirmando a oxidação da hidroxila. A banda referente ao estiramento da ligação C=O do carbamato foi observada em 1694 cm^{-1} . Esses valores estão de acordo com o esperado.⁶²

Na sequência, foi realizada a reação para remoção do grupo protetor carbamato e reação de aminação reductiva *one pot* para formação do anel azepínico (Esquema II. 31). Realizaram-se duas condições, a **A**, no qual se utilizou ácido trifluoroacético (TFA) à temperatura ambiente ou à $0\text{ }^\circ\text{C}$ ⁴⁴ e a **B**, no qual utilizou-se triflato de trimetilsilano (TMSOTf) e 2,4,6-colidina à $0\text{ }^\circ\text{C}$.⁹⁰ Entretanto, em ambas as condições, houve clivagem da ligação éter, levando à formação da amina-fenol **72** (Figura A1. 84., pag. 177).

Esquema II. 31. Reação de desproteção de **69** seguida da tentativa de reação de aminação reductiva *one pot*.



Condição A: TFA, DCM, ta ou 0°C , 24 h, depois NaCNBH_3 , MeOH, 0°C à ta, 7h.

Condição B: TMSOTf, 2,4,6-colidina, DCM, 0°C , 2 h, depois NaCNBH_3 , MeOH, 0°C à ta, 4h.

2.4 Conclusões

Foram propostas duas rotas de sínteses inéditas para obtenção da (\pm)-galantamina baseada na reação de alquilação de Friedel-Crafts para formação do centro quaternário. A primeira rota consistiu na formação do anel furânico antes do anel azepínico e a segunda rota inverteu-se a ordem de formação dos anéis (azepínico antes do furânico). A síntese do intermediário comum às duas rotas, o produto de Mitsunobu **42**, foi realizada em quatro etapas e com rendimento global de 19%.

Para a rota de síntese em que o anel furânico seria formado antes do azepínico realizou-se a síntese de outros dois produtos de Mitsunobu, o **55** (4 etapas, 19% de rendimento global) e o **56** (4 etapas, 16% de rendimento global). A reação de Mitsunobu mostrou-se ser uma metodologia viável para o acoplamento entre os álcoois **43**, **48** e **49** e o fenol **44**, e dentre as metodologias testadas, a condição empregando PBU_3 possibilitou a obtenção de **42** e **55** com rendimentos de 68% e 61%, respectivamente. Entretanto, para a obtenção de **56**, a condição D, na qual emprega PPh_3 sob irradiação de ultrassom, foi a melhor (77% de rendimento).

Os álcoois **43**, **48** e **49**, utilizados como substratos para a reação de Mitsunobu, foram sintetizados regioseletivamente em três etapas, a partir da 1,3-cicloexadiona, com 28%, 31% e 20% de rendimento global, respectivamente. O fenol **44** foi obtido em apenas uma etapa a partir da isovanilina com 85% de rendimento.

Entretanto, a síntese da (\pm)-galantamina não foi concluída por nenhuma das duas rotas propostas. Na primeira rota, a reação de Friedel-Crafts não levou a formação do produto desejado, devido, provavelmente, à alta diferença energética entre os orbitais HOMO- n e LUMO. Conseqüentemente o centro quaternário não foi formado, não sendo possível a síntese do anel furânico.

A segunda rota proposta também não levou a formação do produto desejado, nas condições testadas, uma vez que na etapa de fechamento do anel azepínico, a primeira reação foi à remoção do grupo protetor carbamato, em condições ácidas. Essas condições favoreceram a clivagem da ligação éter, formando o composto amino-fenol **72**.

CAPÍTULO III – HÍBRIDO DOPENEZIL-ÁCIDO LIPÓICO

3.1 Introdução

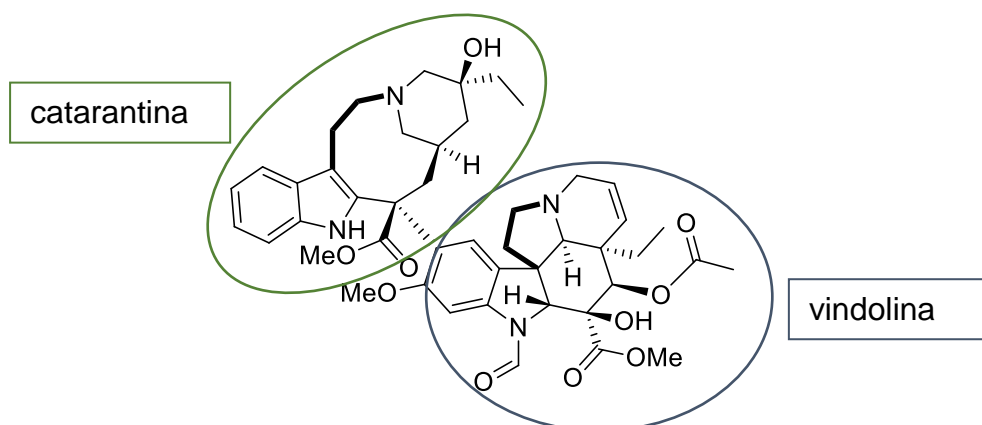
Como mencionado no capítulo I, a DA é uma doença complexa relacionada a múltiplos mecanismos fisiopatológicos, envolvendo diferentes alvos moleculares. Os fármacos aprovados para os pacientes acometidos com essa doença são paliativos e não curativos, o que remete apenas ao tratamento sintomático no estágio inicial à moderado da doença.⁹¹

Diante disto faz-se necessário o desenvolvimento de fármacos que possam interagir com diferentes alvos fisiopatológicos da DA e que possam retardar a evolução da doença e/ou inibir a morte neuronal.

Uma estratégia efetiva para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos é baseada no chamado ligante multialvos-dirigidos (LMAD).⁹² Essa estratégia envolve a hibridização de dois ou mais grupos farmacofóricos diferentes em um único composto que pode interagir com vários alvos simultaneamente.¹⁶

A hibridização é uma técnica inspirada na própria natureza, sendo evidenciada na estrutura de produtos naturais. Muitos produtos bioativos são construídos a partir de fragmentos de diferentes vias de biossíntese. Um exemplo é a vincristina, um alcaloide dimérico indólico, contendo em sua estrutura subunidades dos alcaloides vindolina e da catarantina (Figura III. 1).⁹³

Figura III. 1. Estrutura da Vincristina



Os compostos híbridos podem ser classificados de acordo com a forma pela qual os grupos farmacofóricos estão ligados, e. g. i) híbridos conjugados: quando os grupos farmacofóricos estão ligados por um espaçador, que não faz

parte dos fármacos separadamente; ii) híbridos fundidos: quando os grupos farmacofóricos estão diretamente ligados, não havendo um espaçador entre eles.⁹⁴

As vantagens de compostos híbridos são que eles reduzem o risco de interações medicamentosas, quando comparados à administração de múltiplos medicamentos, e simplificam os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.^{94, 95} O uso de fármacos conhecidos, que já apresentam informações quanto as suas características físico-químicas, farmacológicas, toxicidade e mecanismo de ação tende a tornar-se mais rápido e mais eficiente o desenvolvimento de novos medicamentos.⁹⁶ Além disso, o sucesso do tratamento de uma doença complexa, como AD, pode ser maior.⁹⁵

3.1.1 Donepezil

Dentre os fármacos empregados para o tratamento da DA, o donepezil (Figura I. 2, pag. 5) representa um ponto de partida útil para o planejamento racional de novas LMADs capazes de inibir a enzima AChE e, ao mesmo tempo, interagir com outros alvos fisiopatológicos da DA.^{97, 98}

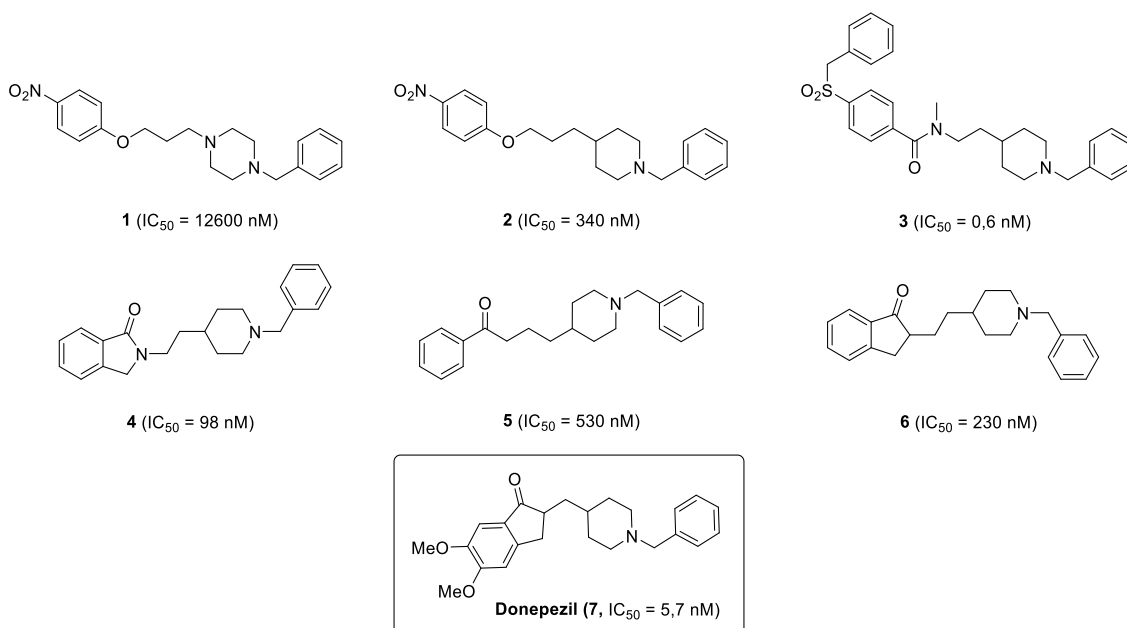
O desenvolvimento do donepezil começou em 1983, quando Sugimoto e colaboradores procuravam por novos derivados da tacrina.⁹⁹ A falha na descoberta de um derivado da tacrina não tóxico levou os pesquisadores a focarem na pesquisa e desenvolvimento de derivados da benzila-piperazina. A pesquisa iniciou-se quando o composto *N*-benzilapiperazina (Figura III. 2, composto **1**, pag. 71), sintetizado inicialmente como um agente antiarterioesclerose, apresentou atividade satisfatória frente à enzima AChE ($IC_{50} = 12600$ nM).⁹⁹ Estudos posteriores revelaram que uma mudança do anel piperazínico para o anel piperidínico conduziu a um derivado (Figura III. 2, composto **2**, pag. 71) 37 vezes mais potente que o precursor **1** ($IC_{50} = 340$ nM).⁹⁹

Uma atividade cerca de 567 vezes mais potente foi observada quando substituiu-se a função éter do composto protótipo pela função amida e trocou-se o substituinte do anel aromático (Figura III. 2, , pag. 71, composto **3**, $IC_{50} = 0,6$ nM). Entretanto, por apresentar uma taxa de biodisponibilidade baixa e um

curto tempo de ação, o candidato a fármaco **3** não avançou nos testes clínicos.¹⁰⁰ Um composto contendo o anel γ -lactama foi sintetizado e apresentou uma atividade moderada (Figura III. 2, composto **4**, $IC_{50} = 98$ nM). Em estudos subsequentes, os autores relataram a substituição da função amida pela função cetona (Figura III. 2, composto **5**: $IC_{50} = 530$ nM e **6**: $IC_{50} = 230$ nM). Apesar de possuir uma atividade mais moderada os compostos com a subunidade indanona, apresentam um tempo de ação mais prolongado.⁹⁹

No total os autores sintetizaram mais de 700 análogos e em 1995 identificaram o donepezil (**7**) como o análogo que apresentou melhor atividade inibitória da enzima AChE ($IC_{50} = 5,7$ nM). O donepezil foi o segundo fármaco aprovado pelo FDA, em 1996, para o tratamento da DA como um inibidor da enzima AChE.⁹⁹⁻¹⁰³

Figura III. 2. Estruturas químicas dos compostos que levaram à descoberta do donepezil.

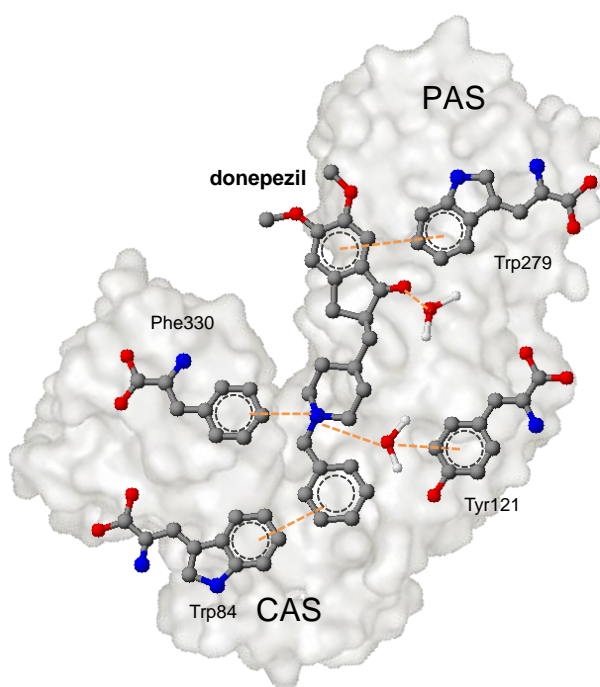


Os enantiômeros do donepezil exibem efeitos inibitórios semelhantes, uma vez que eles rapidamente se interconvertem em solução aquosa, por meio do intermediário ceto-enol.⁹⁹

A estrutura tridimensional da AChE, quando elucidada através da técnica de cristalografia de raios X, revelou que o sítio ativo da enzima possui dois

sítios de ligação, sendo um o sitio catalítico (CAS), onde ocorre a hidrólise da acetilcolina, e o sítio aniônico periférico (PAS), área ainda não bem definida, que se encontra na entrada do sítio ativo da enzima.¹⁰⁴ O donepezil estabelece importante interação nos dois sítios de ligação da AChE. O anel dimetóxi-indanona interage com o resíduo aromático Trp279 por meio de uma interação π - π clássica no sitio aniônico periférico (PAS). A porção benzílica interage com os resíduos aromáticos do Trp84 na parte inferior do sitio catalítico (CAS). O átomo de nitrogênio protonado no anel piperidina faz a interação cátion- π com o grupamento fenila da Phe330 e, mediado pelas moléculas de água, faz ligações de hidrogênio com a Tyr121 localizado entre o CAS e o PAS (Figura III. 3).¹⁰⁵

Figura III. 3. Interações do donepezil com resíduos de aminoácidos na abertura do sitio ativo da AChE (adaptado de Kryger *et al.*, 1999)¹⁰⁵



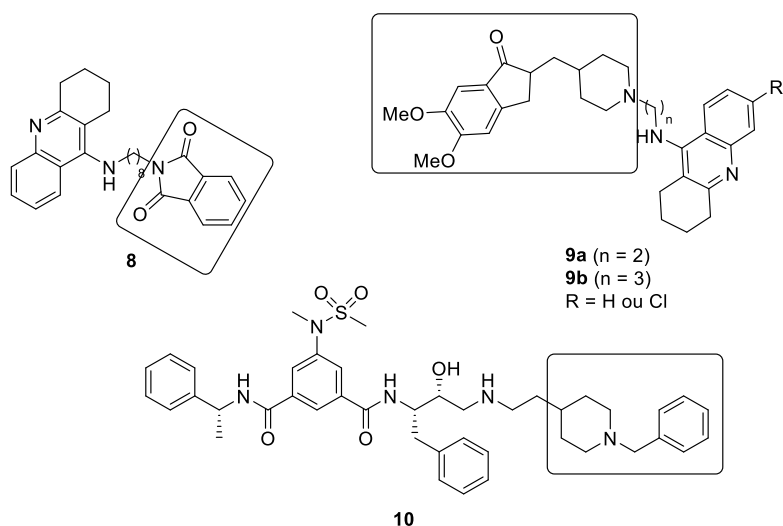
Entre os muitos candidatos a novos fármacos baseados no donepezil,⁹⁷ destacam-se alguns híbridos. Alonso e colaboradores⁹ relataram híbridos donepezil-tacrina como compostos capaz de interagir com o PAS e o CAS da AChE. Eles conectaram a estrutura da tacrina e a indanona do donepezil com

espaçadores de diferentes comprimentos, sendo o composto **8** (Figura III. 4) o mais ativo ($IC_{50} AChE = 2,4 \text{ nM}$; $IC_{50} BuChE = 90 \text{ nM}$) entre os híbridos sintetizados.

Camps e colaboradores¹⁰⁶ descreveram vários híbridos contendo a estrutura 5,6-dimetoxi-2-[(4-piperidinil)metil]-1-indanona do donepezil e a unidade da tacrina ou 6-clorotacrina, conectados por diferentes espaçadores (Figura III. 4, composto **9**). Esses híbridos inibiram a AChE ($IC_{50} = 0,27$ a $2,28 \text{ nM}$), a BuChE ($IC_{50} = 8,06$ a 136 nM) e também a agregação do peptídeo β -amiloide induzida pela AChE.

Zhu e colaboradores¹⁰⁷ desenvolveram alguns híbridos capazes de inibir a AChE e a BACE-1 e conseqüentemente, diminuir o depósito do peptídeo β -amiloide. Eles propuseram alguns híbridos entre a subunidade *N*-benzilapiperidina do donepezil e o grupo diamidabenzila presente em um composto capaz de inibir a BACE-1 (Figura III. 4, composto **10**). O composto **10** se mostrou como um eficiente inibidor da AChE ($IC_{50} = 1,8 \text{ }\mu\text{M}$) como também da BACE-1 ($IC_{50} = 0,567 \text{ }\mu\text{M}$). Além disso, esse composto exibiu potencial para suprimir a neurotoxicidade induzida por H_2O_2 em ensaios celulares.¹⁰⁷

Figura III. 4. Híbridos multialvos contendo o donepezil na estrutura.

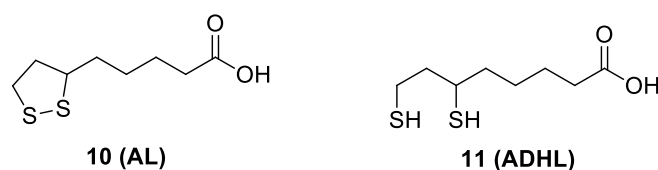


3.1.2 Ácido Lipóico

O ácido lipóico (AL) (Figura III. 5) é um dissulfeto de ocorrência natural presente em quase todos os alimentos de origem animal e vegetal. AL, um versátil cofator para enzimas mitocondriais, como a α -cetoglutarato desidrogenase (KGDH) e a piruvato desidrogenase (PDH), é um antioxidante universal, o qual opera em membrana e em fase aquosa, e também funciona em sinergismo com outros antioxidantes, como a vitamina C.¹⁰⁸

Além disso, o AL e sua forma reduzida, o ácido diidrolipóico (ADHL) (Figura III. 5) têm uma importante função nas condições de estresse oxidativo,^{108, 109} exercendo propriedades importantes como: sequestrador de espécies reativas de oxigênio (ERO), aumento do nível de glutathiona e outras enzimas antioxidantes, indução da redução de processos inflamatórios, eliminação de produtos da peroxidação de lipídeos, formação de quelatos de metais de transição redox-ativos e aumento dos níveis de acetilcolina (ACh), produzido pela ativação da colina-acetiltransferase.¹⁰⁹ Desse modo, AL é uma substância neuroprotetora contra a citotoxicidade induzida pelo peptídeo β -amilóide e pode ser um potencial fármaco contra DA, possivelmente estabilizando funções cognitivas.^{110,16}

Figura III. 5. A estrutura do ácido lipóico (AL) e do ácido diidrolipóico (ADHL).



Baseado na estratégia ligantes multialvos-dirigidos, vários híbridos foram planejados e sintetizados contendo a estrutura do AL. A maioria dos híbridos descritos mantiveram a atividade antioxidante, assim como apresentaram outras atividades como inibição de enzimas envolvidas na DA (AChE e BuChE), atividade neuroprotetora, anti-inflamatória ou antiproliferativa, entre outras.^{111, 112}

Híbridos contendo a subunidade benzila-piperazina do donepezil e o ácido lipóico foram amplamente descritos.¹¹³⁻¹¹⁶ Por exemplo, o grupo de pesquisa de Pakr em 2013 e 2014^{113, 114} propôs híbridos entre o ácido lipóico e a subunidade 1-benzila piperidin-4-il do donepezil com diferentes substituintes nas posições *orto*, *meta* ou *para* do anel aromático e avaliaram seu potencial de inibição frente a AChE e BuChE. Dentre os híbridos avaliados o **12a** (Figura III. 6, pag. 76), que não contém substituinte no anel aromático, foi o que apresentou melhor atividade frente a AChE ($IC_{50} = 1,75 \mu M$). Eles observaram que compostos com substituinte no anel aromático perdem a atividade contra AChE, porém são mais seletivos contra BuChE. Infelizmente, os autores não avaliaram o potencial desses híbridos contra outros alvos da DA.

O híbrido **12b** (Figura III. 6, pag. 76) sintetizado nos estudos de Prezzaveto e colaboradores em 2013¹¹⁵, apresentou atividade agonista σ_1 e propriedades antioxidantes.

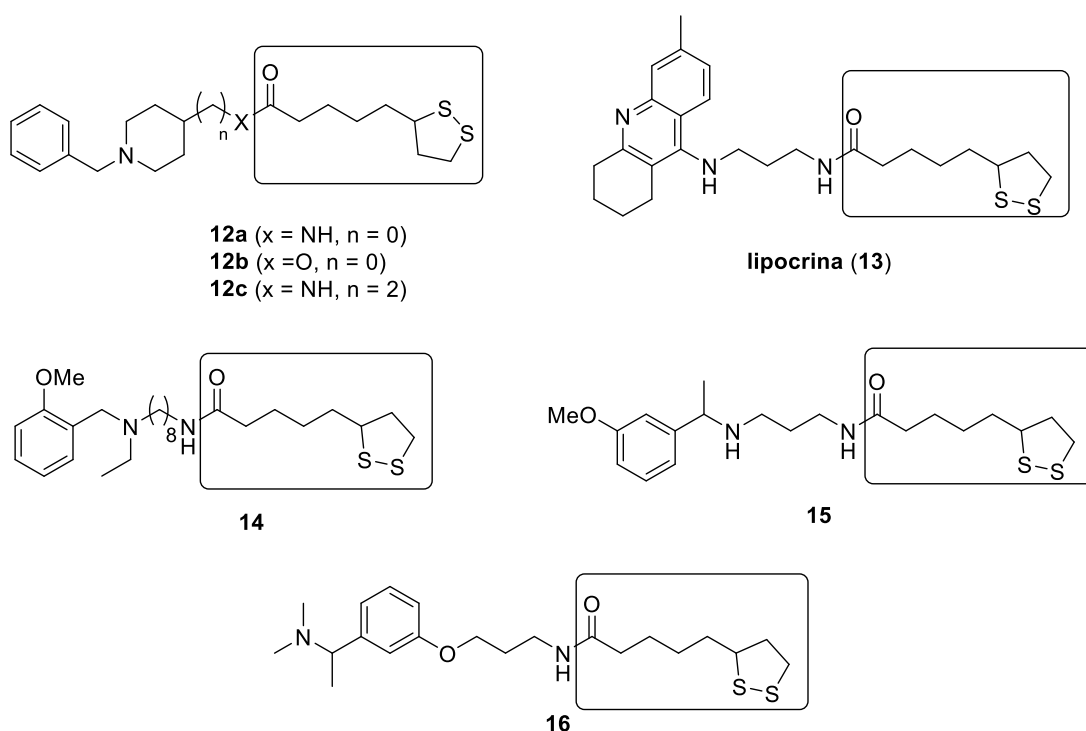
Nos estudos de Estrada e colaboradores em 2016¹¹⁶ o híbrido **12c** (Figura III. 6, pag. 76) foi o mais eficiente para inibir a enzima AChE, além de apresentar atividade de inibição da BuChE e BACE-1. Também apresentou potencial antioxidante no teste ORAC e permeabilidade da barreira hematoencefálica no teste de PAMPA-BBB.¹¹⁶

Rosini e colaboradores relataram, em 2005, alguns híbridos entre o AL e a tacrina.¹¹⁷ O híbrido mais efetivo, chamado lipocrina (Figura III. 6, composto **13**, pag. 76) apresentou diversas propriedades biológicas incluindo a inibição da AChE em concentrações subnanomolares ($IC_{50} = 0,253 \text{ nM}$). O composto também interage com os resíduos de aminoácidos da região PAS da AChE com inibição concomitante da agregação de $A\beta$ induzida pela AChE. A lipocrina exibiu, ainda, capacidade de proteger células contra espécies reativas de oxigênio (ERO).¹¹⁷ Devido a esse perfil peculiar, a lipocrina é considerada um dos primeiros e melhor sucedido caso de LMAD.

Após o sucesso da lipocrina, Rosini e colaboradores¹¹⁰ também desenvolveram e sintetizaram outros híbridos nos quais combinaram o ácido lipóico e inibidores de AChE já conhecidos, como a memoquina (Figura III. 6, composto **14**, pag. 76) e a rivastigmina (Figura III. 6, compostos **15** e **16**, pag. 76). Dentre os compostos **14** à **16**, o **14** foi o que melhor inibiu a AChE ($IC_{50} = 25,8 \mu M$), entretanto ele foi menos ativo do que o composto protótipo lipocrina

(13). Os compostos **15** e **16** foram bem menos ativos ($IC_{50} = 74,1 \mu M$ e $IC_{50} = 25,2 \mu M$). Os compostos **13-16** demonstraram efeito de inibição dose-dependente na formação de ERO. Os autores avaliaram o potencial inibitório de **14** frente a agregação de $A\beta$ induzida pela AChE, e apresentou-se menos potente que a lipocrina. O resultado é consistente com a menor eficácia de inibição da AChE de **14**.¹¹⁰

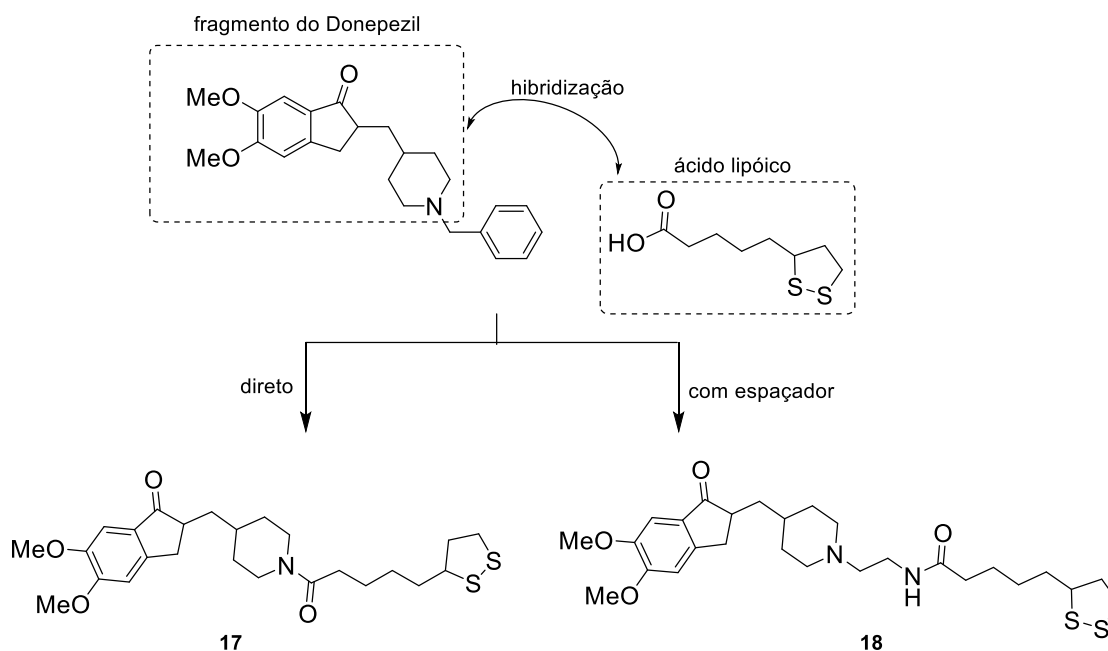
Figura III. 6. Híbridos com a estrutura do ácido lipóico.



3.2 Objetivos

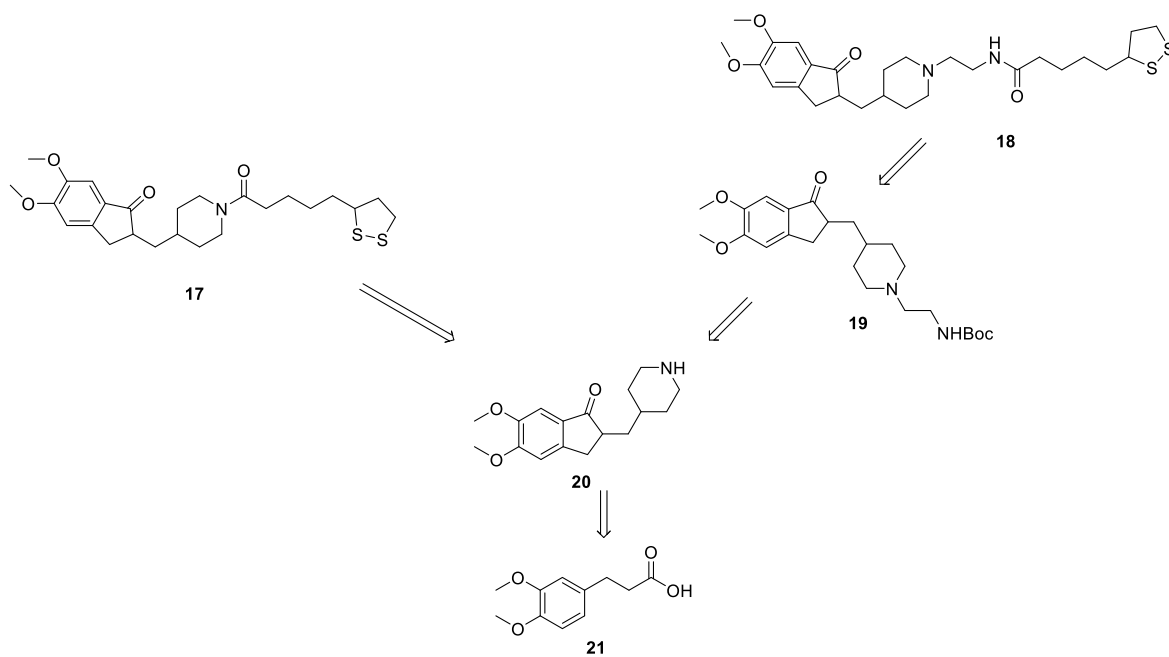
Diante da necessidade do desenvolvimento de novos fármacos para a DA, e do potencial dos fármacos donepezil e ácido lipóico (AL) como protótipos para o desenvolvimento de LMAD, o objetivo dessa parte do trabalho foi a hibridização do grupo farmacofórico indanona-piperidina do donepezil com o ácido lipóico. Foram projetados dois híbridos inéditos (Figura III. 7), um no qual eles estão diretamente conectados (**17**) e outro contendo um espaçador entre as duas unidades farmacofóricas (**18**).

Figura III. 7. Planejamento dos híbridos **17** e **18**.



Os híbridos foram propostos a partir do intermediário comum **20**. Este pode ser preparado a partir do ácido **21**. O híbrido **17** foi planejado por conexão direta de **20** com AL (**10**). O híbrido **18** foi planejado, a partir de **20** em etapas de introdução do conector, remoção do grupo protetor e acoplamento final com AL (**10**). (Esquema III. 1, pag. 78)

Esquema III. 1. Análise retrossintética dos híbridos 17 e 18.



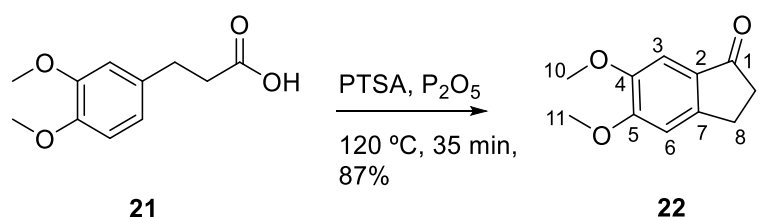
3.3 Resultados e Discussões

3.3.1 Sínteses e caracterizações

3.3.1.1 Síntese e caracterização do fragmento **20**

A rota de síntese iniciou-se pela obtenção do fragmento **20**, comum para a preparação dos dois híbridos. A primeira etapa consistiu na síntese da indanona **22** por meio de uma reação de acilação de Friedel-Crafts intramolecular (Esquema III. 2). Utilizaram-se ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) e pentóxido de fosforo (P_2O_5) e o produto desejado foi obtido com 87% de rendimento de acordo com a metodologia descrita por Barbe e Charette.¹¹⁸

Esquema III. 2. Síntese da indanona **22**.



A indanona **22** foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , por espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. No RMN de ^1H (Figura A2. 1, pag. 179) observaram-se dois simpletos em 7,08 ppm (1H) e em 6,81 ppm (1H), referentes aos hidrogênios aromáticos (H-3 e H-6). Os simpletos em 3,88 (3H) e 3,82 ppm (3H) foram atribuídos aos hidrogênios das metoxilas (H-10 e H-11). O tripleto em 2,96 ppm (2H, $J = 6$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-9 e o multipletto entre 2,59-2,56 ppm (2H) aos hidrogênios metilênicos H-8.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A2. 2, pag. 179) apresentou um sinal em 205,7 ppm, característico de carbono carbonílico (C-1). Os sinais em 155,5, 150,5, 149,5 e 130,0 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos não hidrogenados e os sinais em 107,6 e 104,3 ppm aos carbonos aromáticos

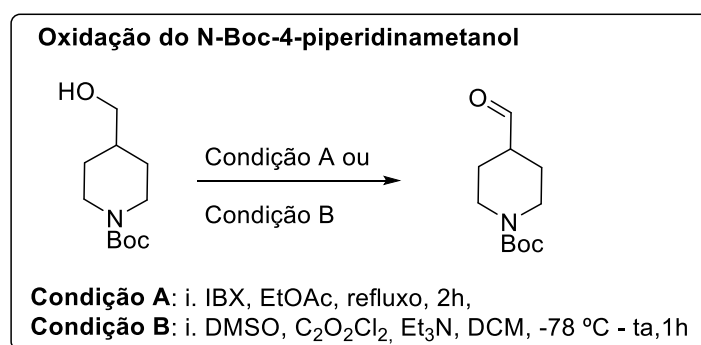
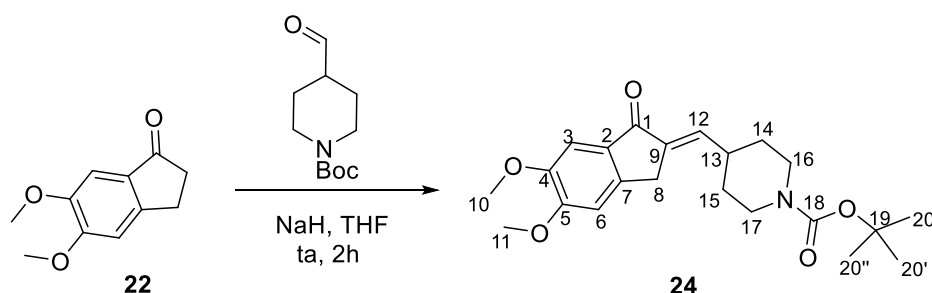
hidrogenados, pois apresentaram-se com fase positiva no espectro DEPT 135. Os sinais em 36,6 e 25,6 ppm, que apresentaram-se com fase negativa no espectro DEPT 135, foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-8 e C-9 e os sinais em 56,3 e 56,1 ppm, que apresentaram-se com fase positiva no espectro DEPT 135, foram atribuídos aos carbonos das metoxilas.

No espectro obtido na região do infravermelho de **22** (Figura A2. 3, pag. 180) observou-se uma banda em 1688 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O. Os dados espectroscópicos estão de acordo com o descrito por Fillion e colaboradores.¹¹⁹

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2. 4, pag. 180), observou-se o pico referente ao íon de m/z 193,0863 compatível com $[M + Na]^+$.

A próxima etapa consistiu na obtenção do aduto da condensação aldólica **24** (Esquema III. 3). Inicialmente, realizou-se a reação de oxidação do álcool *N*-Boc-4-piperidinametanol ao aldeído correspondente e, na sequência, procedeu-se reação de condensação aldólica em meio básico deste aldeído com a indanona **22**, segundo a metodologia descrita por Huang e colaboradores com modificações.¹²⁰

Esquema III. 3. Síntese do aduto da aldol **24**.



Para a reação de oxidação foram testadas duas metodologias diferentes. Na condição **A** utilizou-se o ácido 2-iodoxibenzóico (IBX) em acetato de etila, segundo metodologia adaptada de Renou *et al.*¹²¹ e a condição **B** seguiu as condições de oxidação de Swern¹²², metodologia adaptada de Muhlhausen *et al.*^{122, 123} Foi utilizado o bruto de reação na próxima etapa.

Na reação de condensação aldólica, utilizou-se NaH em THF e **24** foi obtido com 72% e 84% de rendimento, após as duas etapas, utilizando a metodologia de oxidação com IBX (Condição A) e Swern (Condição B), respectivamente.

A substância **24** foi caracterizada por espectroscopia de RMN de ¹H, RMN de ¹³C, por espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução. No espectro de RMN de ¹H (Figura A2. 5, pag. 181) os simpletos em 7,30 ppm (1H) e 6,91 ppm (1H) foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos. O multipletto entre 6,60-6,63 ppm foi atribuído ao hidrogênio vinílico H-12 e os simpletos em 3,98 (3H) e 3,93 (3H) ppm foram atribuídos aos hidrogênios das metoxilas. O simpleto em 3,62 ppm (2H) foi atribuído ao hidrogênios metilênicos H-8 e o dupletto em 4,13 ppm (2H, $J = 12$ Hz), o triplete em 2,83 ppm (2H, $J = 12$ Hz), o multipletto entre 2,53-2,44 ppm (1H) e o dupletto em 1,71 ppm (2H, $J = 12$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios do anel piperidínico. O simpleto em 1,48 ppm (11 H) foi atribuído aos hidrogênios do grupo *tert*-butila e a dois hidrogênios do anel piperidínico.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura A2. 6, pag. 181), observou-se que o sinal em 192,7 ppm atribuído ao carbono carbonílico (C-1) encontra-se com um menor deslocamento químico que no espectro da indanona **21**. Isto pode ser atribuído ao fato de que a carbonila de **24** está conjugada com a ligação dupla formada, tornando o carbono carbonílico com maior densidade eletrônica, tendo seu sinal correspondente em uma região mais blindada do espectro. O sinal em 138,7 ppm foi atribuído ao carbono vinílico C-12. O aparecimento dos sinais em 31,0 e 29,7 ppm, com fase negativa no espectro DEPT 135, reforçam a presença do anel piperidínico na molécula, sendo atribuídos aos C-14/C-15 e C-16/C-17, assim como os sinais em 79,8 e 28,3 ppm atribuídos aos carbonos C-19 e C-20, respectivamente.

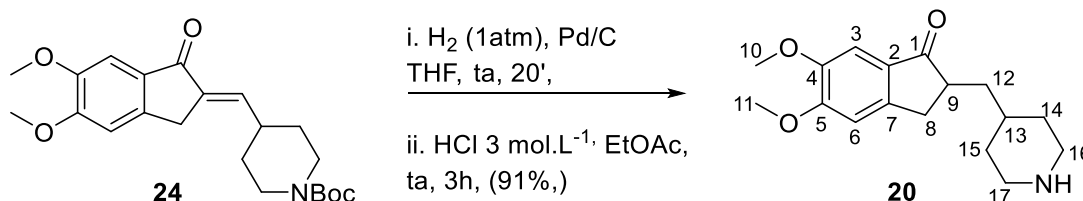
A presença da banda em 1685 cm⁻¹ no espectro na região do infravermelho de **24** (Figura A2. 8, pag. 182) corresponde ao estiramento da

ligação C=O e a banda em 1652 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C=C. Estes dados estão de acordo com o descrito por Renou e colaboradores.¹²¹

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2. 9, pag. 183), observou-se o pico referente ao íon de m/z 410,1931 compatível com $[M + Na]^+$.

Na sequência, efetuou-se reação de hidrogenação da ligação dupla de **24** utilizando Pd/C e atmosfera de H_2 a 1 atm, metodologia adaptada de Gant¹²⁴, seguida da remoção do grupo protetor carbamato¹²⁵ utilizando-se uma solução de HCl 3 mol.L^{-1} durante 3 horas sob agitação magnética (Esquema III. 4). O intermediário **20** foi obtido com 91% de rendimento. A etapa de redução se completa com 20 minutos. Com mais tempo de reação, observa-se a redução completa da carbonila.

Esquema III. 4. Síntese da substância **20**.



No espectro de RMN de 1H (Figura A2. 10, pag. 183) obtido para o composto **20**, não se observou o sinal em 6,61 ppm, confirmando a hidrogenação da ligação dupla. Além disso, também não se observou o simpleto em 1,5 ppm referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila, o que comprova o sucesso da desproteção do grupo carbamato. Os outros sinais característicos foram observados e estão de acordo com o descrito na literatura (Tabela III. 1, pag. 83).¹²¹

Tabela III. 1. Dados de RMN de ^1H de **20** versus dados da literatura.¹²¹

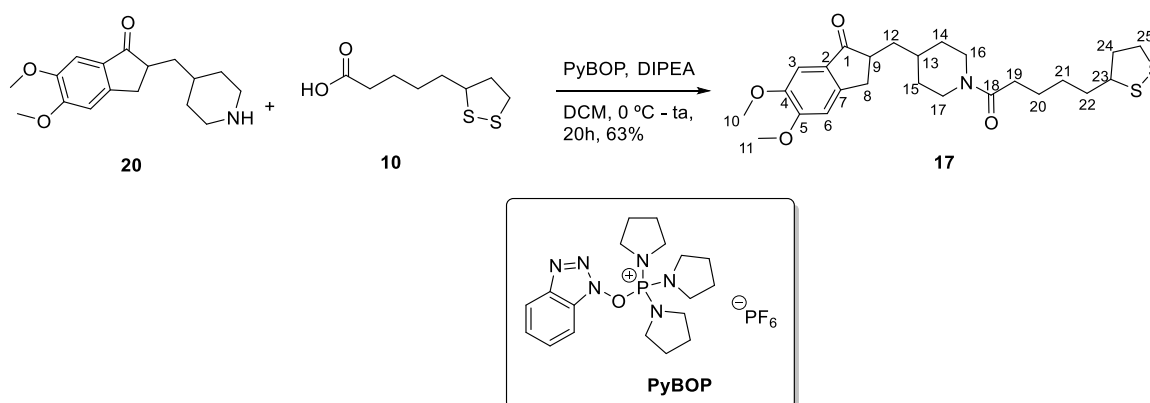
Dados de RMN de ^1H obtido (400 MHz, CDCl_3)			Dados de RMN de ^1H descrito na literatura (300 MHz, CDCl_3)		
δ	multiplicidade	integral	δ	multiplicidade	integral
1,18-1,43	m	3	1,14-1,33	m	3
1,61-1,85	m	3	1,56-1,77	m	3
1,86-2,00	m	1	1,82-1,91	m	1
2,55	sl	2	2,56-2,70	m	4
2,63-2,84	m	4	3,04-3,10	m	2
3,14-3,32	m	2	3,17-3,26	m	1
3,91	s	3	3,87	s	3
3,97	s	3	3,93	s	3
6,86	s	1	6,83	s	1
7,17	s	1	7,13	s	1

A banda em 3403 cm^{-1} no espectro na região do infravermelho de **20** (Figura A2. 11, pag. 184) corresponde ao estiramento da ligação N-H, confirmando a eficiência da remoção do grupo protetor. Neste espectro observou-se a banda em 1682 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O, e não observa a banda referente ao estiramento da ligação dupla entre os carbonos C-9 e C-12.

No espectro ESI-MS, no modo positivo, (Figura A2. 12, pag. 184), observou-se o pico referente ao íon de m/z 290,1761 compatível com $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

3.3.1.2 Sínteses e caracterizações dos híbridos **17** e **18**

O híbrido **17** foi obtido com 63% de rendimento (Esquema III. 5, pag. 84), por meio da reação de amidação da substância **20** com o ácido lipóico (**10**) utilizando-se o reagente de acoplamento PyBOP® (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfônio) e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA).¹²⁶

Esquema III. 5. Síntese do híbrido **17**.

O híbrido **17** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , por espectroscopia na região do infravermelho e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de RMN de ^1H (Figura A2. 13 a 15, pag.185 a 186) obtido para o composto os multipletos entre 2,70-2,71 e 1,86-1,95 ppm e o quinteto em 3,59 ppm ($J = 8$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios metínicos H-9, H-13 e H-23, respectivamente. Estes sinais apresentam correlação com fase positiva no espectro HSQC (Figura A2. 19, pag. 188). O multipletto entre 2,70-2,73 ppm e dupletto duplo em 3,28 ppm ($J = 20$ Hz, $J = 8$ Hz) foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-8. Os multipletos entre 1,23-1,29, 1,86-1,95 e 3,09-3,22 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos do anel piperidínico (H-14, H-15, H-16 e H-17) e os multipletto entre 1,49-1,56, 1,64-1,77, 1,86-1,95 e 2,44-2,53 ppm aos hidrogênios metilênicos do ácido lipóico (H-19, H-20, H-21, H-22, H-24 e H-25).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A2. 17 e 18, pag. 187) observaram-se o sinal em 207,3 e em 172,9 ppm, atribuídos a carbonila C-1 e C-18, respectivamente. Os sinais em 45,2, 34,4 e 56,6 ppm, foram atribuídos aos carbonos metínicos C-9, C-13 e C-23, respectivamente. Os sinais em 32,5 e 38,6 ppm, foram atribuídos aos carbonos metilênicos referentes ao anel piperidínico C-14/C16 e C-15/C-17, respectivamente, e os sinais em 32,5, 25,6, 29,2, 38,7 e 40,5 ppm aos carbonos metilênicos do ácido lipóico (C-19, C-20, C-21, C-22, C-24 e C-25). As atribuições inequívocas de **17** foram realizadas com o auxílio dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC (Figura A2. 16, 19 e 20, pag. 186 e 188).

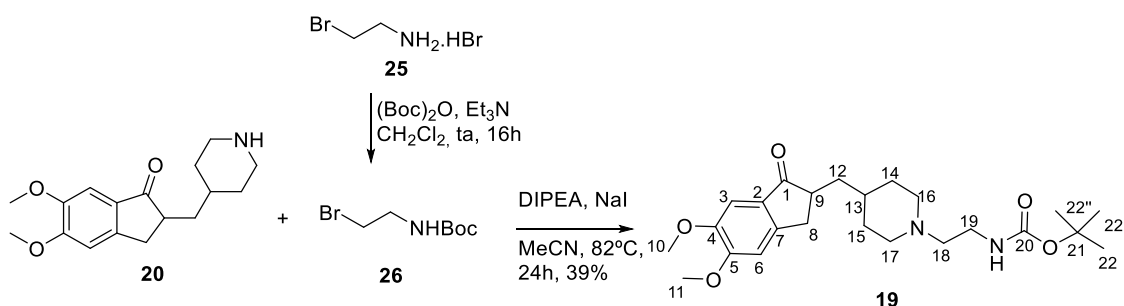
No espectro na região do infravermelho de **17** (Figura A2. 21, pag. 189) observaram-se a banda corresponde ao estiramento da ligação C=O da cetona em 1691 cm^{-1} , e a banda referente ao estiramento da ligação C=O da amida em 1630 cm^{-1} .⁶²

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2. 22, pag. 189), observou-se o pico referente ao íon de m/z 500,1859 compatível com $[M + \text{Na}]^+$.

A síntese do intermediário **19**, inédito, foi realizada pela reação da amina **20** com o brometo **26** (Esquema III. 6). Este foi obtido a partir da proteção do bromidrato de 2-bromoetilamina (**25**) com o dicarbonato de di-*tert*-butila em meio básico com rendimento quantitativo.¹²⁷

A metodologia empregada para síntese de **19** (39% de rendimento) foi por meio do uso de DIPEA e NaI em acetonitrila.¹²⁸ Realizou-se, também, o procedimento utilizando-se K_2CO_3 e KI em DMF,¹²⁹ entretanto o produto foi obtido com apenas 25% de rendimento.

Esquema III. 6. Síntese do fragmento **19**.



A eficiência no acoplamento do espaçador ao anel piperidínico pode ser constatada pela observação de um simpleto em 1,46 ppm no espectro de RMN de ^1H (Figura A2. 23, pag. 190) atribuído aos hidrogênios H-22 do grupo *tert*-butila do composto **19**. Além disso, o multipletto entre 4,08-4,13 ppm (2H) foi atribuído aos hidrogênios H-19 e o multipletto entre 1,62-1,81 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-18.

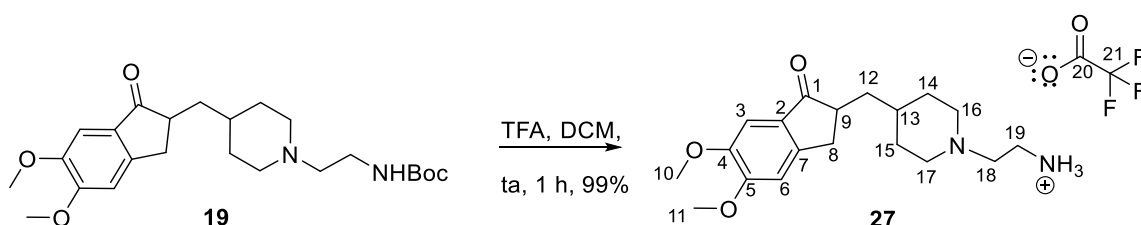
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A2. 24, pag.190) os sinais em 28,7 e 79,5 ppm foram atribuídos aos carbonos referentes ao grupo *tert*-butila. Os

sinais em 45,4 e 34,8 ppm foram atribuídos aos carbonos C-9 e C-13 e os sinais em 32,0, 33,0, 33,6, 38,9 e 44,2 ppm aos carbonos metilênicos.

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2. 26, pag. 191), observou-se o pico referente ao íon de m/z 433,2684 compatível com $[M + H]^+$.

Em seguida, realizou-se a remoção do grupo protetor carbamato de **19** (Esquema III. 7). Para este substrato utilizou-se o ácido trifluoroacético (TFA) em diclorometano e **27**, substância também inédita, foi obtida com rendimento quantitativo.¹³⁰

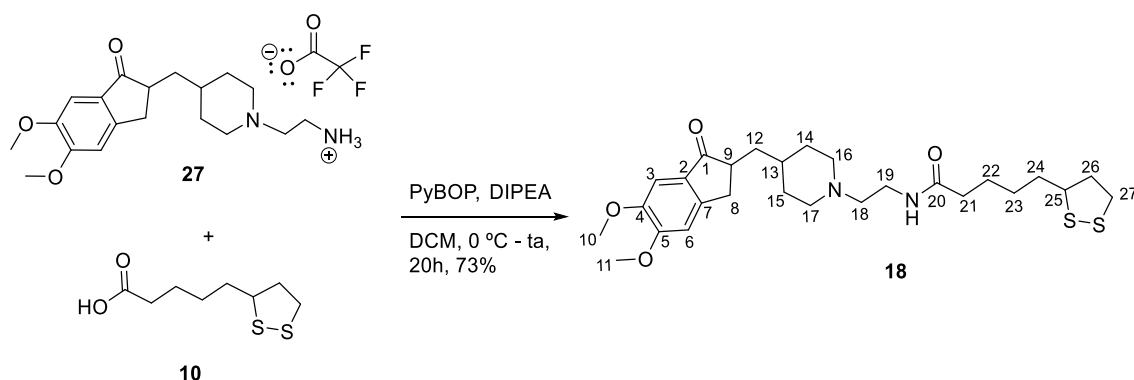
Esquema III. 7. Síntese da amina **27**.



A remoção do grupo protetor pode ser confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H de **27** (Figura A2. 27, pag.192). Nesse não se observou o sinal em aproximadamente 1,5 ppm referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila, como observado no espectro de RMN de ^1H do material de partida (**19**) (Figura A2. 23, pag. 190). Os parâmetros espectroscópicos de RMN de ^1H dos demais sinais estão de acordo com o esperado para a molécula.

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2, 30, pag. 193), observou-se o sinal referente ao íon de m/z 333,2166 compatível com $[M + H]^+$. Este dado confirma que apenas um nitrogênio de **27** está protonado.

O composto **27** foi convertido no híbrido **18** com 73% de rendimento, por meio da reação com o ácido lipóico nas mesmas condições da reação de amidação descrita para obtenção do híbrido **17** (Esquema III. 8, pag. 87).¹²⁶

Esquema III. 8. Síntese do híbrido **18**.

O espectro de RMN de ^1H obtido para o híbrido **18** é muito semelhante ao espectro do híbrido **17** (Figura A2. 31 a 33, pag. 194 e 195). Dentre as diferenças relevantes, cita-se a presença dos sinais referentes aos hidrogênios metilênicos (H-18 e H-19) do espaçador de **18**. O tripleto em 2,77 ppm ($J = 5$ Hz) foi atribuído ao H-18 e o multipletto entre 3,48-3,52 ppm ao H-19. O sinal largo em 7,05 ppm foi atribuído ao N-H. Os multipletos entre 2,67-2,71 ppm e o quinteto em 3,58 ppm ($J = 8$ Hz), que apresentaram correlações com fase positiva no mapa de contornos HSQC (Figura A2. 36, pag. 196), foram atribuídos aos hidrogênios H-9, H-13 e H-23, respectivamente.

O sinal em 173,8 ppm observado no espectro de RMN de ^{13}C (Figura A2. 36 e 37, pag. 196 e 197), atribuído ao carbono da carbonila da amida (C-20), evidencia a formação do híbrido **18**. Além disso, pode-se observar o sinal em 207,2 ppm, atribuído ao carbono da cetona (C-1). Os sinais em 104,6 e 107,6 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos hidrogenados (C-3 e C-6) pois apresentaram correlação com sinais referentes aos hidrogênios aromáticos no mapa de contornos HSQC (Figura A2. 38, pag. 197). Os sinais em 129,2, 148,8, 149,8 e 155,9 ppm foram atribuídos aos carbonos aromáticos não hidrogenados. Por meio da análise do mapa de contornos HSQC pode-se atribuir os sinais em 32,7, 44,8 e 56,7 ppm, aos carbonos C-13, C-9 e C-25, respectivamente. Os sinais em 57,5 e 34,7 ppm foram atribuídos aos carbonos metilênicos do espaçador C-18 e C-19, respectivamente. As atribuições inequívocas tanto para os hidrogênios quanto para os carbonos de **18** foram

realizadas com o auxílio dos mapas de contornos COSY e HSQC (Figura A2. 34, 35 e 38, pag. 195, 196 e 197).

No espectro na região do infravermelho de **18** (Figura A2. 39, pag. 198) observou-se a banda em 1688 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=O da cetona. Observaram-se duas bandas referentes ao estiramento da ligação N-H, isso ocorre porque há ligação de hidrogênio intermolecular (forma *s-cis*) e intramolecular (*s-trans*). Também se observou a banda harmônica da amida em 3073 cm^{-1} .⁶²

No espectro ESI-MS no modo positivo (Figura A2. 40, pag. 198), observou-se o pico referente ao íon de m/z 521,2452 compatível com $[M+H]^+$.

3.3.2 Ensaios biológicos

3.3.2.1 Ensaio de inibição das enzimas AChE e BuChE e modelagem molecular

Inicialmente, determinou o potencial de inibição dos novos híbridos donepezil-ácido lipóico (**17** e **18**) em inibir as enzimas AChE e BuChE de soro humano pelo método de Ellman.¹³¹ Os resultados desse teste foram expressos como valores de IC_{50} (Tabela III. 2, pag. 89), ou seja, a concentração de inibidor que reduz a atividade das colinesterases em 50%.

Em particular, a atividade anti-BuChE teve um maior interesse de avaliação, pois estudos mostraram que, com a progressão da DA, a atividade de BuChE em regiões específicas do cérebro aumenta enquanto a atividade de AChE é muito reduzida.¹³²

O híbrido **18** apresentou uma atividade moderada frente às enzimas ChE, sendo mais ativo frente à enzima BuChE. Diante desse resultado, o híbrido **18** possui um comportamento oposto ao donepezil, que é um inibidor seletivo de AChE. O híbrido **17**, por sua vez, não foi solúvel nas condições de ensaio e não pôde ser avaliado.

Tabela III. 2. Potencial de inibição da AChE e BuChE pelos híbridos **17**, **18** e o composto de referência donepezil

Compostos	IC ₅₀ hAChE (μM)	IC ₅₀ hBuChE (μM)	BuChE/AChE
	±EPM	±EPM	
17	n.s.	n.s.	--
18	171 ± 10	62,9 ± 5,4	0,37
Donepezil	0,0203 ± 0,0013	7,13 ± 0,19	351

n.s. – não solúvel nas condições do experimento;

EPM – Erro padrão da média.

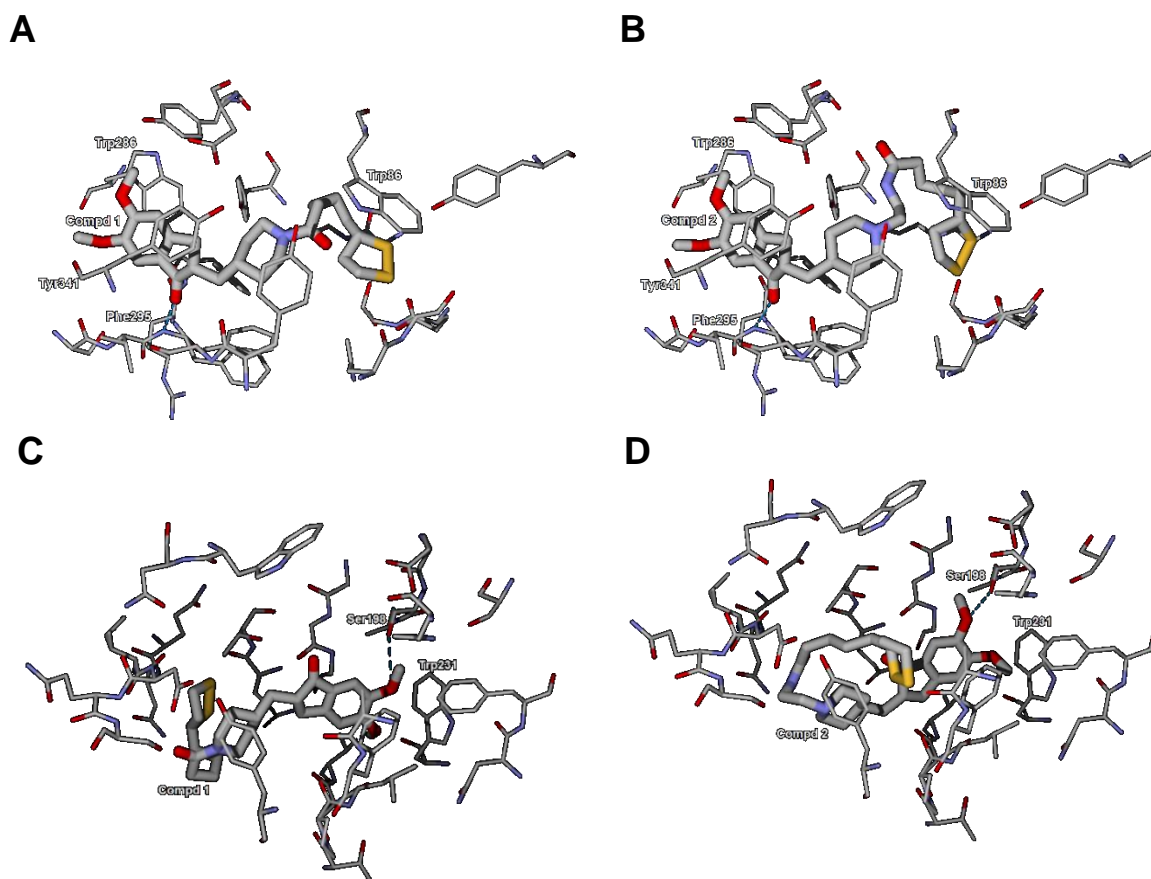
A fim de investigar a menor atividade do híbrido **18** frente às ChE e obter informações sobre o modo de ligação foram realizados estudos de *docking* dos híbridos **17** e **18** com as enzimas AChE e BuChE. O potencial de ligação nos sítios ativos da AChE e da BuChE foram calculados usando o algoritmo de detecção de cavidade incorporado do programa *Molegro*. A enzima BuChE tem uma cavidade maior de 482,3 Å³, enquanto que a AChE tem uma cavidade de 363,0 Å³.^{133, 134}

O híbrido **18** formou um complexo proteína/ligante mais estável com ambas as ChE se comparado ao híbrido **17**. Em relação às interações com a AChE, o donepezil, **17** e **18** interagiram com o resíduo de aminoácido Phe295A através de ligação de hidrogênio. O donepezil interagiu com o Trp86A (resíduo de aminoácido do CAS), o Trp286A e o Tyr341A (resíduo de aminoácido do PAS) através de interações π-π. Os híbridos **17** e **18** interagiram com os resíduos de aminoácido do PAS (Trp286A e Tyr341) por meio da interação π-π (Figura III. 8, pag. 90).

A interação com o aminoácido do CAS (Trp86A) não foi observada, uma vez que a porção benzílica foi substituída pela estrutura do ácido lipóico. Este é um fato que pode explicar a menor atividade observada do híbrido **18** no ensaio biológico. Quanto a BuChE, donepezil, **17** e **18** formaram interações de ligação de hidrogênio com o resíduo de aminoácido Ser198A. Além disso, o donepezil estabeleceu a interação π-π com o resíduo de aminoácido Trp231 e o grupo

metoxila de ambos híbridos interagiram com o resíduo de aminoácido Trp231A (Figura III. 8).

Figura III. 8. Modelagem molecular para (A) AChE/**17**; (B) AChE/**18**; (C) BuChE/**17**; (D) BuChE/**18**.



A atividade do híbrido **18**, em comparação com os híbridos benzil-piperidina-ácido lipóico relatados na literatura,¹¹³⁻¹¹⁶ sugerem que as interações com o CAS e o PAS do donepezil são importantes para a atividade desse fármaco. Essa importância pode ser explicada, pois nos híbridos os quais uma fração do donepezil foi substituída foi observado uma menor inibição das ChE.

Nota-se que a força das interações moleculares foi menor para o híbrido **17** quando comparado com **18**. Esse resultado sugere que a adição de grupo metilênico causa um aumento das interações hidrofóbicas com os resíduos do bolso hidrofóbico, resultando em maior afinidade de ligação com ambas as enzimas. Essa característica sugere que a inclusão de um grupo com maiores

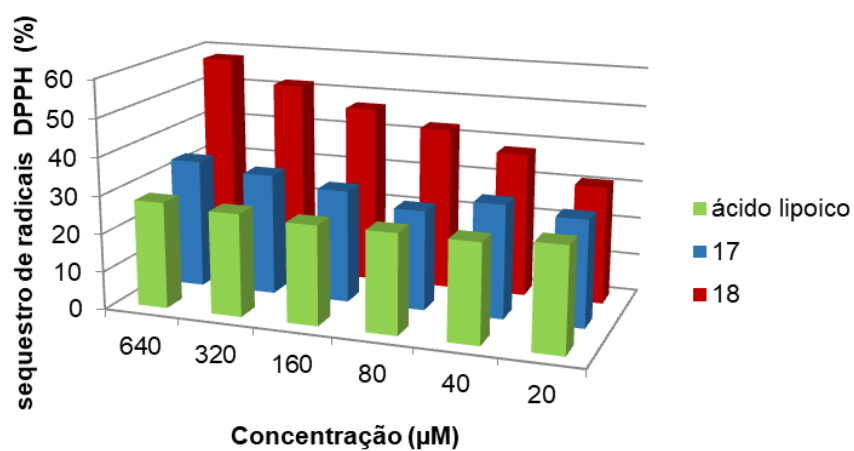
interações hidrofóbicas entre as duas unidades hibridizadas pode ser favorável para a atividade biológica.

Sabe-se que o sítio ativo da BuChE é maior que da AChE,^{133, 134} portanto, substituintes volumosos, bem como cadeias de espaçadores longas, podem ter um impacto benéfico maior na seletividade e na interação com BuChE.

3.3.2.2 Atividade antioxidante - ensaio de sequestro de radicais DPPH

A atividade antioxidante foi determinada utilizando-se o ensaio de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).¹³⁵ Neste ensaio, foram incubados os compostos-testes em diferentes concentrações (20-640 μM) em meio etanólico de DPPH a 100 μM . A leitura da absorbância foi realizada, após 30 minutos de incubação, a 517 nm. Na Figura III. 9 (pag. 92) é apresentado a atividade de sequestro dos radicais DPPH pelos híbridos e pelo ácido lipóico, expressa em porcentagem de sequestro. Todos os compostos testados apresentaram potencial em diminuir a concentração do radical DPPH (Figura III. 9, pag. 92). O híbrido **18** apresentou-se mais efetivo no sequestro de radicais DPPH, sendo mais eficiente que o ácido lipóico. Seu EC_{50} , ou seja, a concentração que sequestra 50% dos radicais DPPH, foi de 300 μM . O híbrido **17** exibiu uma menor capacidade em sequestrar radicais DPPH, comparado ao híbrido **18**, entretanto foi similar ao ácido lipóico. As atividades de **17** e do ácido lipóico não dependeram das concentrações, resultando em uma porcentagem de sequestro similar em todas as concentrações testadas. A atividade do ácido lipóico em sequestrar radicais DPPH está de acordo com o relatado.¹³⁶

Figura III. 9. Porcentagem de sequestro de radical DPPH frente aos híbridos sintetizados.



3.4 Conclusões

Neste trabalho foram sintetizados dois híbridos inéditos donepezil-ácido lipóico contendo a subunidade indanona-piperidina do donepezil. O híbrido **17** sintetizado por conexão direta dos dois grupos farmacofóricos foi obtido em quatro etapas com 42% de rendimento global, enquanto o híbrido **18**, que possui um espaçador entre as duas unidades, foi sintetizado em seis etapas, com 19% de rendimento global.

O híbrido **18** apresentou-se como um inibidor seletivo de BuChE, mesmo que menos potente que o donepezil. Em particular, a atividade inferior ao donepezil foi atribuída à perda da interação com Trp86A, um aminoácido do PAS da AChE, uma vez que a subunidade benzilica de donepezil foi substituída pelo AL. A seletividade de **18** em relação à BuChE foi explicada pelo maior cavidade do sitio ativo desta enzima, que pode acomodar melhor o híbrido **18**. Finalmente, um resultado bastante interessante, foi que o híbrido **18** apresentou melhor capacidade de sequestro de radicais DPPH em relação ao AL.

CAPÍTULO IV – CONSIDERAÇÕES GERAIS

4.1 Considerações Gerais

Este trabalho visou o desenvolvimento de substâncias capazes de interagir com os alvos atualmente descritos para a Doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença neurodegenerativa complexa relacionada a múltiplos mecanismos fisiopatológicos, envolvendo diferentes alvos moleculares. Os pacientes afetados pela DA sofrem danos cognitivos progressivos, como uma diminuição na memória de curto prazo, perda da fala e na linguagem, dano na coordenação motora e na capacidade de aprendizado dos pacientes.

Os fármacos utilizados para o tratamento da DA, donepezil, galantamina, rivastigmina, memantina, são paliativos e não curativos. O que remete apenas ao tratamento sintomático no estágio inicial à moderado da doença.

O Capítulo 2 consistiu no estudo que visou o desenvolvimento de uma rota de síntese inédita para obtenção da galantamina, um alcaloide terciário isolado do bulbo de diferentes espécies da família *Amaryllidaceae*, visto que, apesar de existirem várias rotas de sínteses descritas até o momento não há uma síntese total que seja utilizada para obtenção dessa substância.

Foi proposta uma rota de síntese inédita para a galantamina utilizando a reação de alquilação de Friedel-Crafts (FC) intramolecular como etapa chave para formação do núcleo furânico. Nessa etapa seria formado o centro quaternário da galantamina. Entretanto, a reação de FC não levou à formação do produto desejado, impossibilitando a continuidade da rota de síntese.

Uma alternativa para esse problema seria a formação do anel azepínico antes da obtenção do núcleo furânico. Entretanto, essa rota também não levou à formação do produto desejado, uma vez que a remoção do grupo protetor carbamato, em condições ácidas, favoreceu a clivagem da ligação éter, impossibilitando a formação do núcleo azepínico.

O capítulo 3 descreveu a síntese de híbridos donepezil-ácido lipóico inéditos contendo a subunidade indanona-piperidina do donepezil. Foram sintetizados dois híbridos, um no qual as subunidades estão diretamente conectadas (híbrido **17**) e outro contendo um espaçador entre as duas unidades farmacofóricas (híbrido **18**). Foram avaliadas as atividades inibitórias

das enzimas colinesterases e antioxidante desses híbridos. Na atividade anti-ChE, o híbrido **18** apresentou ser um inibidor seletivo de BuChE, entretanto foi menos potente que o donepezil. Essa atividade moderada foi atribuída à falta de interação entre **18** e o resíduo de Trp86A do PAS da enzima AChE, uma vez que o grupo benzila, responsável por essa interação, foi substituído pelo ácido lipóico. A seletividade em relação à BuChE foi explicada pela maior cavidade do sitio ativo desta enzima, que pode acomodar melhor o híbrido **18**. As atividades do híbrido **17** não foram avaliadas, devido à sua baixa solubilidade nas condições dos testes.

Em relação à atividade antioxidante, o híbrido **18** apresentou uma atividade promissora, uma vez que sua capacidade de sequestro de radicais DPPH foi superior ao do AL. A atividade do híbrido **17** foi semelhante à do AL.

CAPÍTULO V – PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Generalidades metodológicas

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros, conforme indicado pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica. O metanol foi seco por meio de refluxo com magnésio metálico e iodo. O tetraidrofurano foi seco percolando-o através de coluna de alumina ativada, seguida de destilação sob sódio metálico e benzofenona como indicador. O diclorometano e a acetonitrila foram secos, mantendo-os sob refluxo com hidreto de cálcio por duas horas e então destilando-os. O acetato de etila foi seca, mantendo-o sob refluxo com carbonato de potássio por duas horas e então destilando-o.

5.2 Métodos cromatográficos

Os processos de purificação e separação por cromatografia de adsorção em coluna (CC) foram realizados utilizando-se gel de sílica flash grau técnico 60Å (40-63 µm) ou gel de sílica comum grau técnico 60 Å (60-200 µm) como fase estacionária. As placas de cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD) de sílica foram reveladas em luz UV254nm e/ou por imersão em soluções de permanganato de potássio, vanilina, sulfato cérico ou ácido fosfomolibdico seguida de aquecimento ou ainda por imersão em cuba saturada com vapor de iodo. Os cromatogramas foram obtidos em cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu modelo GCMS-QP5000-99604 (Grupo de Estudo em Química Orgânica e Biológica, Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG).

5.3 Temperaturas de Fusão

As temperaturas de fusão, não corrigidas, foram determinadas em um aparelho GEHAKA-PF1500.

5.4 Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas

5.4.1 Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos pela técnica de ATR em espectrofotômetro SpectroOnePerkin Elmer (Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG) ou em pastilhas de KBr em espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR GX (Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG).

5.4.2 Ressonância Magnética Nuclear

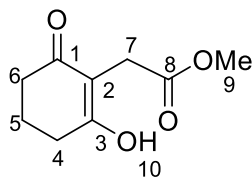
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono treze (RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente) foram obtidos em espectrômetro Bruker *Avance* DPX 200 com sonda BBO multinuclear e espectrômetro Bruker *Avance*-III 400 com sonda de detecção inversa de tripla ressonância ($^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$) de 5 mm, equipada com bobina para emprego de pulsos de gradiente de campo (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG). Os espectros foram calibrados a partir dos sinais residuais dos solventes ou a partir do sinal do padrão interno (TMS). A multiplicidade dos sinais nos espectros de RMN de ^1H foi indicada conforme a seguinte convenção: d (duplete), da (duplete aparente), dd (duplete duplo), ddd (duplo duplete duplo), m (multiplete), qui (quinteto), s (simpleto), sl (sinal largo), t (triplete), td (triplete duplo). Os espectros de DEPT (“Distortionsless Enhancement by Polarization Transfer”) com ângulo de 135° foram utilizados na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos.

5.4.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização Electrospray (ESI-MS) modelo SHIMADZU LC-ITTOF (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG) e no modelo MICROTOF-Bruker Daltonics (Central Analítica, Instituto de Química da Universidade de São Paulo).

5.5 Procedimentos referentes às reações do capítulo II

5.5.1 2-(2-hidroxi-6-oxocicloex-1-en-1-il)acetato de metila (45)



Em um balão tritubulado, mantido sob atmosfera inerte, adicionaram-se o metanol (10 mL) e o sódio metálico (0,460 g, 20 mmol), lentamente. Após completo consumo do sódio, adicionaram-se a 1,3-ciclohexanodiona (2,226 g, 19,87 mmol) e, em seguida, o bromoacetato de metila (2,23 mL, 24,05 mmol). A mistura de reação foi colocada sob aquecimento e permaneceu sob refluxo e agitação magnética por 3 horas. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Ao resíduo formado, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 6% (5 mL). A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3x 15 mL). À fase aquosa, adicionaram-se gotas de uma solução de ácido clorídrico 4 mol L⁻¹ até que o pH estivesse em 5, então, parte da água foi evaporada sob pressão reduzida. A fase aquosa permaneceu em geladeira, e o produto desejado **45** precipitou, tendo sido filtrado e seco sob vácuo (1,46 g, 40%).

Fórmula molecular: C₉H₁₂O₄

Aspecto: sólido branco

Faixa da temperatura de fusão: 112,8 – 116,1 °C (Lit: 134-136 °C)⁶¹

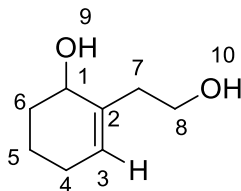
IV (ATR, cm⁻¹): 3451, 2949, 2606, 1703, 1651, 1586, 1455, 1432, 1384, 1351, 1276, 1228, 1192, 1175, 1151, 1111, 1070, 1023, 991, 917

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,98 (qui, 2H, *J* = 6,0 Hz, H-5), 2,48 (t, 4H, *J* = 6,0 Hz, H-4, H-6), 3,38 (s, 2H, H-7), 3,68 (s, 3H, H-9), 7,73 (s, 1H, H-10).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição) 20,7 (C-5), 27,8 (C-7), 32,8 (C-4, C-6), 52,4 (C-9), 109,1 (C-2), 174,5 (C-8), 187,9 (C-3), 204,0 (C-1).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[M - H]^-$: 183,0658; encontrado: 183,0634; erro: 1,31 ppm.

5.5.2 2-(2-hidroxiethyl)cicloex-2-en-1-ol (**46**)



Adicionou-se **45** (0,690 g, 3,48 mmol) aos poucos, em um balão de 125 mL, contendo uma suspensão de LiAlH_4 (0,687 g, 18,10 mmol) em THF anidro (33 mL), sob banho de gelo. Em seguida retirou-se o banho de gelo e a mistura foi aquecida à temperatura de refluxo e mantida sob agitação por 24 horas. Após esse período, a reação foi resfriada à temperatura ambiente e, depois, em banho de gelo. Adicionaram-se água destilada lentamente (0,6 mL), solução de hidróxido de sódio 15% (0,6 mL), seguida de mais água destilada (3x 0,6 mL). Após a formação de um precipitado branco adicionou-se MgSO_4 . O sólido foi filtrado à vácuo e lavado diversas vezes com acetato de etila. A fase orgânica resultante foi concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: acetato de etila:hexano [4:1], revelador: vanilina) e o produto desejado **46** foi isolado com 82% (0,41g) de rendimento.

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$

Aspecto: líquido viscoso transparente

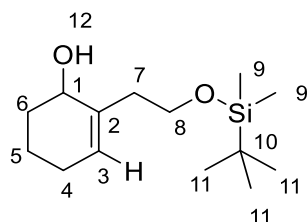
IV (ATR, cm^{-1}): 3299, 2930, 2863, 1707, 1662, 1437, 1355, 1335, 1278, 1179, 1163, 1045, 985, 950, 912

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm, multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,56-1,78 (m, 4H, H-5, H-6), 2,03 (sl, 2H, H-4), 2,15-2,29 (m, 1H, H-H-7a), 2,38-2,45 (m, 1H, H-7b), 3,55-3,67 (m, 1H, H-8a), 3,74- 3,88 (m, 3H, H-8b, H-9 e H10), 4,05 (sl, 1H, H-1), 5,64 (sl, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 17,9 (C-5), 25,7 (C-4), 31,9 (C-6), 39,0 (C-7), 62,7 (C-8), 67,1 (C-1), 128,1 (C-3), 137,3 (C-2).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 165,0892; encontrado: 165,0886; erro: 0,36 ppm.

5.5.3 2-(2-((*terc*-butildimetilsili)oxi)etil)ciclohex-2-enol (**43**)



Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **46** (0,324 g, 2,28 mmol) em diclorometano anidro (6 mL), adicionaram-se DMAP (0,031 g, 0,251 mmol), Et_3N (0,349 mL, 2,51 mmol) e, então, TBSCl (0,361 g, 2,39 mmol). Manteve-se a mistura de reação sob agitação à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse período, adicionou-se à reação uma solução saturada de NaCl (10 mL). Em um funil de separação foi separado a fase orgânica e a fase aquosa e esta foi extraída com éter etílico (4x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-a sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina) e o produto desejado **42** foi isolado com 86% (0,50g) de rendimento.

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$

Aspecto: líquido viscoso transparente

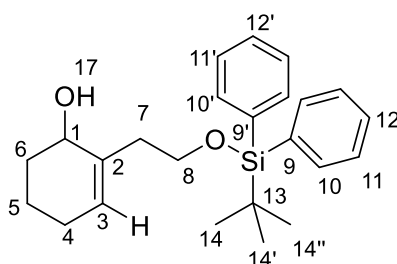
IV (ATR, cm^{-1}): 3381, 2929, 2857, 1471, 1254, 1082, 835, 812, 775.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm, multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 0,09 (s, 6H, H-9), 0,91 (s, 9H, H-11), 1,52-1,61 (m, 1H, H-5a), 1,66-1,81 (m, 3H, H-5b e H-6), 2,01 (sl, 2H, H-4), 2,19-2,26 (m, 1H, H-7a), 2,37-2,44 (m, 1H, H-7b), 3,66 (ddd, 1H, $J = 9\text{Hz}$, $J = 10\text{Hz}$, $J = 4\text{ Hz}$, H-8a), 3,76-3,86 (m, 2H, H-8b e H-12), 4,02-4,03 (m, 1H, H-1), 5,57 (t, 1H, $J = 4$, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ (ppm, atribuição): -5,3 (C-9), 18,2 (C-5), 18,5 (C-10), 25,9 (C-4), 26,1 (C-11), 31,4 (C-6), 38,9 (C-7), 64,6 (C-8), 67,1 (C-1), 127,2 (C-3), 138,5 (C-2).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 279,1757; encontrado: 279,1647; erro: 3,94 ppm.

5.5.4 2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-ol (**48**)



Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **46** (0,200 g, 1,41 mmol) em diclorometano anidro (3 mL), adicionaram-se DMAP (0,021 g, 0,169 mmol), Et_3N (0,235 mL, 1,69 mmol) e, então, TBDPSCI (0,465 g, 1,69 mmol). Manteve-se a mistura de reação agitando à temperatura ambiente por 4 horas. Após esse período, adicionou-se à reação uma solução saturada de NaCl (10 mL). Separaram-se as fase orgânica e a fase aquosa e esta foi extraída com éter etílico (4x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-a sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina) e o produto desejado **48** foi isolado com 95% (0,51 g) de rendimento.

Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$

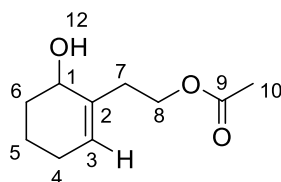
Aspecto: líquido viscoso transparente

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm, multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,09 (s, 9H, H-14), 1,59-1,64 (m, 1H, H-5a), 1,74-1,87 (m, 3H, H-5b e H-6), 1,97-2,02 (m, 1H, H-4a), 2,07-2,13 (m, 1H, H-4b), 2,26-2,33 (m, 1H, H-7a), 2,40-2,46 (m, 1H, H-7b), 2,72, (sl, 1H, OH), 3,71-3,77 (m, 1H, H-8a), 3,80-

3,85 (m, 1H, H-8b), 4,11 (t, 1H, $J = 4$ Hz, H-1), 5,60 (t, 1H, $J = 4$ Hz, H-3), 7,39-7,48 (m, 6H, H_{Ar}), 7,69-7,73 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): 18,3 (C-5), 19,3 (C-9), 25,9 (C-4), 27,0 (C-14), 31,7 (C-6), 38,2 (C-7), 65,0 (C-8), 67,2 (C-1), 127,6 (C-3), 127,9 (C_{Ar}), 129,9 (C_{Ar}), 130,0(C_{Ar}), 133,4(C_{Ar}), 135,8 (C_{Ar}), 137,8 (C-2).

5.5.5 Acetato de 2-(6-hidroxicicloex-1-en-1-il)etil (49)



Em um balão de 25 mL, contendo **46** (0,200 g, 1,41 mmol), sob banho de gelo, adicionaram-se piridina (5 mL) e, então, gota-a-gota, anidrido acético (0,159 mL, 1,69 mmol). Manteve-se a mistura de reação à -20 °C por 16 horas. Após esse período, adicionou-se à reação uma solução de HCl 3 mol.L⁻¹ até pH ≈3. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (4x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-a sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: acetato de etila:hexano [1:2], revelador: vanilina) e o produto desejado **49** foi isolado com 62% (0,16 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₀H₁₆O₃

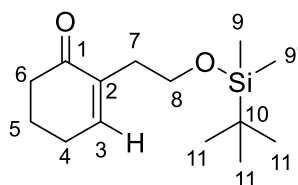
Aspecto: líquido transparente

IV (ATR, cm⁻¹): 3421, 2933, 2863, 1736, 1718, 1436, 1385, 1365, 1236, 1030, 984.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,54-1,79 (m, 4H, H-5 e H-6), 1,98, (sl, 2H, H-4), 2,04 (s, 3H, H-10), 2,32-2,39, (m, 1H, H-7a), 2,45-2,52 (m, 1H, H-7b), 4,08 (t, 1H, $J = 4$ Hz, H-1), 4,12-4,26 (m, 2H, H-8), 5,61 (t, 1H, $J = 4$ Hz, H-3).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): 18,2 (C-5), 21,2 (C-10), 25,7 (C-4), 32,4 (C-6), 34,0 (C-7), 63,9 (C-8), 67,4 (C-1), 128,0 (C-3), 135,7 (C-2), 171,4 (C-9).

5.5.6 (2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-enona (**51**)



Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **43** (0,050 g, 0,19 mmol) em dimetilssulfoxido (2 mL), adicionou-se o IBX (0,2427 g, 0,39 mmol). Manteve-se a mistura agitando à temperatura ambiente por 20 horas. Após este período, adicionaram-se à mistura de reação uma solução saturada de tiosulfato de sódio (5 mL) e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (5 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-a sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica comum, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina) e o produto desejado **51** foi isolado com 39% (0,02g) de rendimento (54% de rendimento considerando a recuperação do material de partida).

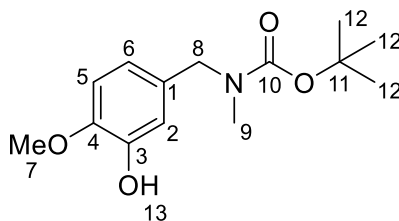
Fórmula molecular: C₁₄H₂₆O₂Si

Aspecto: líquido viscoso transparente

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 0,02 (s, 6H, H-9), 0,88 (s, 9H, H-11), 1,92-2,05 (m, 2H, H-5), 2,32-2,46 (m, 6H, H-4, H-6 e H-7), 3,64 (t, 2H, *J* = 6 Hz, H-8), 6,81 (t, 1H, *J* = 3Hz, H-3).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): -5,1 (C-9), 18,5 (C-10), 23,3 (C-5), 26,1 (C-11), 26,3 (C-4), 33,5 (C-6), 38,7 (C-7), 62,0 (C-8), 136,7 (C-2), 147,7 (C-3), 199,6 (C-1).

5.5.7 N-(3-hidroxi-4-metoxibenzil)-N-metil carbamato de *terc*-butila (44)



Em um balão de 50 mL, contendo uma solução do 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (0,500 g, 3,29 mmol) em metanol (4,5 mL), adicionou-se, gota-a-gota, a MeNH₂/THF 2 mol.L⁻¹ (3,29 mL, 6,58 mmol). A mistura de reação permaneceu à temperatura ambiente por 15 horas. Após esse período, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo formado foi solubilizado em metanol (45 mL) e, então, adicionou-se peneira molecular 4Å à solução e após 15 minutos, sob agitação, adicionou-se o NaBH₄ (0,273 g, 7,23 mmol). A mistura de reação permaneceu à temperatura ambiente por 8 horas. Após esse período, filtrou-se a reação e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo formado foi solubilizado em 1,4-dioxano (16 mL) e em seguida foram adicionados 8 mL de uma solução de NaOH 1 mol.L⁻¹ e (Boc)₂O (0,835 mL, 3,63 mmol). A mistura de reação permaneceu à temperatura ambiente por 16 horas. Após esse período, evaporou-se o dioxano e adicionaram-se metanol (4 mL) e uma solução de NaOH 2 mol.L⁻¹ (2 mL) e manteve-se sob agitação por 16 h. Em seguida, evaporou o metanol e adicionaram-se gotas de uma solução de ácido clorídrico 3 mol.L⁻¹, até que o pH estivesse em 7. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (3x 20 mL). Reuniram-se as fases orgânicas e o conjunto foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto foi recristalizado em éter de petróleo e o produto **44** isolado com 52% (0,73 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₄H₂₁NO₄

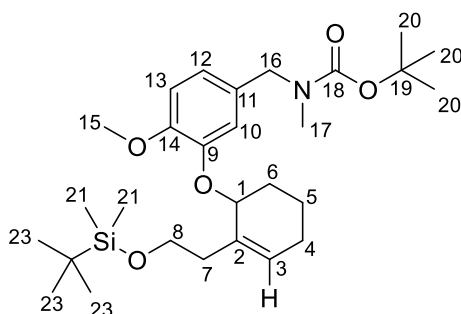
Aspecto: sólido branco

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,48 (s, 9H, H-12), 2,79 (s, 3H, H-9), 3,87 (s, 3H, H-7), 4,32 (s, 2H, H-8), 5,75 (s, 1H, H-13), 6,69-6,82 (m, 3H, H-2, H-5 e H-6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ (ppm), atribuição): 28,7 (C-13), 33,8 (C-9), 52,3 (C-8), 56,2 (C-7), 79,8 (C-11), 110,8 (C_{ar}), 114,1 (C_{ar}), 119,2 (C_{ar}), 131,5 (C-1), 145,9 (C_{ar}), 146,0 (C_{ar}), 156,1 (C-10).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[\text{M} - \text{H}]^-$: 266,1393; encontrado: 266,1351; erro: 1,58 ppm.

5.5.8 3-((2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil(metil)carbamato de *tert*-butila (**42**)



Procedimento A: Reação de Mitsunobu em DCM

Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **44** (0,208 g, 0,779 mmol) e trifetilfosfina (0,245g, 0,935 mmol) em diclorometano (2 mL), sob banho de gelo, transferiu-se uma solução de **43** (0,239 g, 0,935 mmol) em diclorometano (1 mL). A mistura ficou sob agitação por 5 minutos, e então, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de DIAD (0,243 mL, 1,246 mmol). A mistura de reação permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 horas. Após, evaporou-se o solvente e tentou-se purificar o produto por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina). O produto desejado **42** não foi isolado puro.

Procedimento B: Reação de Mitsunobu em THF

Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **44** (0,2295 g, 0,859 mmol) e trifetilfosfina (0,409g, 1,562 mmol) em THF (8 mL), transferiu-se uma solução de **43** (0,200 g, 0,781 mmol) em THF (2 mL). A mistura ficou sob agitação por 5 minutos, e então, adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de DIAD (0,3076 mL, 1,562 mmol). A mistura de reação foi mantida sob refluxo por 3,5 h. Após esse período, esfriou-se a mistura à temperatura ambiente e

evaporou-se o solvente. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina) e o produto **42** foi isolado com 21 % (0,100 g) de rendimento.

Procedimento C: Reação de Mitsunobu com *n*-Bu₃P em THF

Uma solução de tri-*n*-butilfosfina (0,081 mL, 0,6433 mmol) e DIAD (0,1301, 0,6433 mmol) em THF (1 mL), foi transferido, após 15 minutos de agitação à -10 °C para um balão, que continha uma solução de **43** (0,110 g, 0,4289 mmol) e de **44** (0,1261 g, 0,4718 mmol) em THF (0,5 mL) a -78°C. A mistura final foi mantida a temperatura ambiente por 24 h. Após esse período o bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:6], revelador: vanilina) e o produto **42** foi isolado com 68 % (0,15 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₈H₄₇NO₅Si

Aspecto: líquido transparente

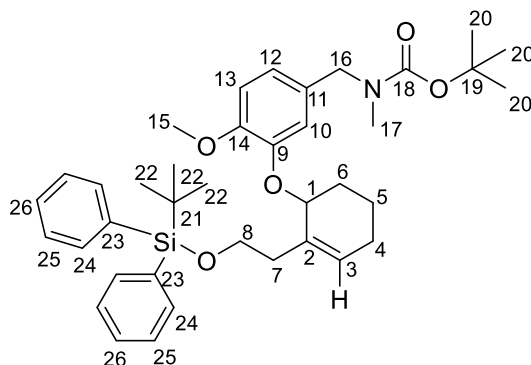
IV (ATR, cm⁻¹): 2929, 2857, 1694, 1606, 1589, 1508, 1471, 1462, 1441, 1423, 1390, 1253, 1231, 1135, 1099, 1085, 834, 810, 773.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 0,01 (s, 6H, H-21), 0,86 (s, 9H, H-23), 1,48 (s, 9H, H-20), 1,53-1,55 (m, 1H, H-5a), 1,62-1,68 (m, 1H, H-6a), 1,78-1,79 (m, 1H, H-5b), 1,94-1,97 (m, 2H, H-4a, H-6b), 2,10-2,15 (m, 1H, H-4b), 2,28-2,35 (m, 1H, H-7a), 2,45-2,52 (m, 1H, H-7b) 2,79 (s, 3H, H-17), 3,67-3,76 (m, 2H, H-8), 3,81 (s, 3H, H-15), 4,31 (s, 2H, H-16), 4,59 (s, 1H, H-1), 5,75 (s, 1H, H-3), 6,76-6,85 (m, 3H, H-10, H-12 e H-13).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): -5,1 (C-21), 18,1 (C-5), 18,5 (C-22), 25,6 (C-4), 26,1 (C-23), 27,9 (C-6), 28,6 (C-20), 33,8 (C-17), 38,0 (C-7), 56,0 (C-15), 62,9 (C-8), 74,9 (C-1), 79,8 (C-19), 112,1 (C_{ar}), 116,5 (C_{ar}), 120,8 (C_{ar}), 129,2 (C-3), 130,6 (C-11), 133,9 (C-2), 147,9 (C_{ar}), 150,3 (C_{ar}).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 528,3122; encontrado: 528,3056; erro: 1,25 ppm.

5.5.9 (3-((2-(2-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil)(metil)carbamato de *tert*-butila (55)



Uma solução de tri-*n*-butilfosfina (0,4814 mL, 1,9275 mmol) e DIAD (0,3899 g, 1,9275 mmol) em THF (3 mL), foi transferido, após 15 minutos de agitação à -10 °C para um balão que continha uma solução de **48** (0,4885 g, 1,285 mmol) e de **44** (0,3779 g, 1,414 mmol) em THF (1,5 mL) a -78°C. A mistura final foi mantida a temperatura ambiente por 24 h. Após, o bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:4], revelador: vanilina) e o produto **55** foi isolado com 61 % (0,49 g) de rendimento.

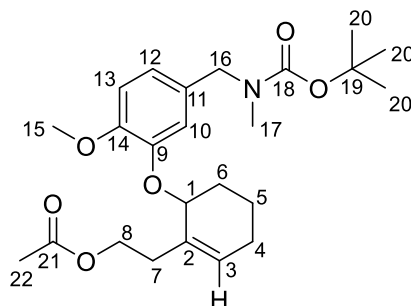
Fórmula molecular: C₃₈H₅₁NO₅Si

Aspecto: líquido transparente

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 0,06 (s, 9H, H-22), 1,51 (s, 9H, H-20), 1,62-1,81 (m, 3H, H-5, H-6a), 1,96-2,00 (m, 2H, H-4a, H-6b), 2,12-2,18 (m, 1H, H-4b), 2,38-2,45 (m, 1H, H-7a), 2,56-2,62 (m, 1H, H-7b), 2,81 (s, 3H, H-17), 3,75 (s, 3H, H-15), 3,80-3,90 (m, 2H, H-8), 4,33 (s, 2H, H-16), 4,60 (s, 1H, H-1), 5,77 (s, 1H, H-3), 6,83 (sl, 3H, H-10, H-12 e H-13), 7,33-7,44 (m, 7H, H_{Ar}), 7,66-7,69 (m, 4H, H_{Ar}).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): 18,1 (C-5), 19,4 (C-21), 25,7 (C-4), 27,1 (C-22), 28,0 (C-6), 28,7 (C-20), 33,9 (C-17), 37,7 (C-7), 56,0 (C-15), 63,5 (C-8), 75,0 (C-1), 112,4 (C_{Ar}), 112,4 (C_{Ar}), 127,7 (C-3), 129,4 (C_{Ar}), 129,6 (C_{Ar}), 130,7 (C_{Ar}), 134,0, 134,4 (C_{Ar}), 135,8 (C_{Ar}), 147,9 (C_{Ar}),

5.5.10 (3-((2-(2-((*terc*-butildifenilsilil)oxi)etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil)(metil)carbamato de *terc*-butila (56)



Em um tubo de ensaio adicionaram-se **49** (0,140 g, 0,7609 mmol), **44** (0,1934 g, 0,7246 mmol), a trifenilfosfina (0,1996 g, 0,7609 mmol) e o THF anidro (0,247 mL). Essa mistura de reação foi colocada sob irradiação de ultrassom por 15 minutos. Após esse período, adicionou-se o DIAD (0,15 mL, 0,7609 mmol), gota-a-gota, durante 2 minutos. Manteve-se a mistura por mais 1,5 hora sob irradiação de ultrassom. Após, o bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano:cloroformio [1:3:3], revelador: vanilina) e o produto **56** foi isolado com 77 % (0,24 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₄H₃₅NO₆

Aspecto: líquido incolor

IV (KBr, cm⁻¹): 2935, 2870, 2837, 1737, 1695, 1600, 1509, 1443, 1391, 1366, 1242, 1173, 1140, 1031, 988, 878, 806, 770.

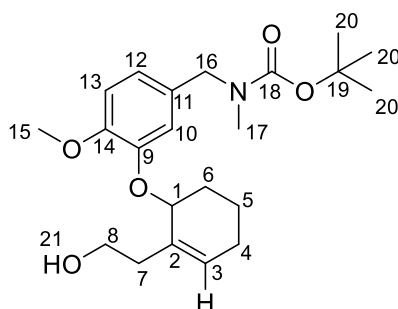
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,49 (s, 9H, H-20), 1,55-1,80 (m, 3H, H-5, H-6a), 1,94-1,99 (m, 5H, H-4a, H-6b, H-22), 2,12-2,17 (m, 1H, H-4b), 2,41-2,49 (m, 1H, H-7a), 2,57-2,64 (m, 1H, H-7b), 2,79 (s, 3H, H-17), 3,82 (s, 3H, H-15), 4,15-4,19 (m, 1H, H-8a), 4,26-4,32 (m, 3H, H-8b e H-16), 4,61 (sl, 1H, H-1), 5,77 (s, 1H, H-3), 6,79-6,87 (m, 3H, H-10, H-12 e H-13).

RMN de ¹³C (1000 MHz, CDCl₃, δ (ppm, atribuição): 18,2 (C-5), 21,2 (C-22), 25,7 (C-4), 28,0 (C-6), 28,7 (C-20), 33,8 (C-7), 33,9 (C-17), 56,1 (C-15), 63,7 (C-8), 75,0 (C-1), 79,8 (C-19), 112,3 (C_{ar}), 117,5 (C_{ar}), 121,4 (C_{ar}), 129,6 (C-3), 130,8 (C-11), 133,4 (C-2), 147,8 (C_{Ar}), 150,6 (C_{Ar}), 171,3 (C-21)

5.5.11 Reação de Friedel-Crafts: procedimento geral

Em um balão contendo uma solução do material de partida (1mmol) em acetonitrila anidra (1 mL) adicionaram-se o NXS (1,1 mmol) e o $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ (10 mol%). Manteve-se a reação agitando a temperatura ambiente ou sob refluxo. Após, adicionou-se água na mistura de reação e extraiu com éter etílico (3x de 10 mL). Reuniram-se ambas as fases orgânicas e o conjunto foi seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:2], revelador: vanilina).

5.5.12 3-((2-(2-hidroxi-etil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)-4-metoxibenzil(metil)carbamato de *terc*-butila (68)



Em um balão de 25 mL, contendo uma solução de **42** (0,1033 g, 0,204 mmol) em THF (1,5 ml), mantido em banho de gelo, adicionou-se o fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF.THF 1M) (0,245 mL, 0,245 mmol). A mistura de reação permaneceu à temperatura ambiente por 9 horas. Após esse período, adicionou-se uma solução de cloreto de amônio saturada, extraiu-se a fase aquosa com diclorometano, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório, obtendo-se um líquido transparente, que foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:1], revelador: vanilina). O produto desejado **69** foi isolado com 74% (0,04 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₂H₃₅NO₅

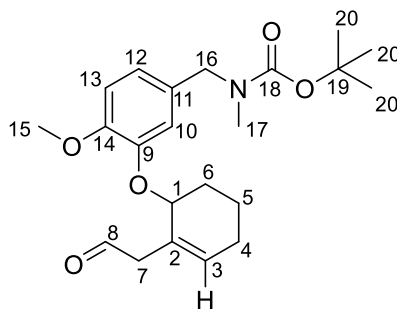
Aspecto: líquido transparente

IV (KBr, cm⁻¹): 3460, 2932, 2870, 2838, 1692, 1510, 1442, 1394, 1366, 1258, 1234, 1140, 1052, 1030, 992, 878.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,49 (s, 9H, H-20), 1,55-1,70 (m, 1H, H-5a), 1,79-1,80 (m, 2H, H-5b, H-6a), 2,03-2,07 (m, 1H, H-4a), 2,15-2,21 (m, 1H, H-4b), 2,28-2,33 (m, 1H, H-7a), 2,51-2,58 (m, 1H, H-7b), 2,62 (sl, 1H, H-21), 2,78-2,81 (m, 3H, H-17), 3,64-3,70 (m, 1H, H-8a), 3,72-3,78 (m, 1H, H-8b), 3,82 (s, 3H, H-15), 4,31-4,34 (m, 2H, H-16), 4,62 (s, 1H, H-1), 5,87 (s, 1H, H-3), 6,77-6,84 (m, 3H, H-10, H-12, H-13).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm), atribuição): 17,8, (C-5) 25,7 (C-4), 27,6 (C-6), 28,7 (C-20), 33,9 (C-17), 39,1(C-7), 56,0 (C-15), 61,9 (C-8), 74,3(C-1), 79,8(C-19), 111,9 (C_{ar}), 115,5 (C_{ar}), 120,9 (C_{ar}), 130,8 (C-11), 130,9 (C-3), 133,6 (C-2), 147,2 (C_{ar}), 150,0 (C_{ar}).

5.5.13 (4-metoxi-3-((2-(2-oxoetil)ciclohex-2-en-1-il)oxi)benzil)(metil)carbamato de *terc*-butila (**69**)



Em um balão de 25 mL, mantido a 0 °C, contendo DMP (0,1739 g, 0,41 mmol) e NaHCO₃ (0,0861 g, 1,025 mmol), adicionou-se por meio de uma cânula uma solução de **68** (0,080 g, 0,205 mmol) em diclorometano anidro (5 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação, à temperatura ambiente, por 4 horas e então, foi filtrada em uma coluna de celite, eluindo-se com diclorometano. Após concentrar o solvente em evaporador rotatório, o bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica, eluente: acetato de etila:hexano [1:2], revelador: vanilina). O produto desejado **69** foi isolado com 91% (0,072 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₂H₃₁NO₅

Aspecto: líquido transparente

IV (KBr, cm⁻¹): 2972, 2934, 2876, 2838, 1722, 1692, 1510, 1442, 1392, 1366, 1260, 1172, 1140, 1028.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,49 (s, 9H, H-20), 1,59-1,65 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,81 (sl, 1H, H-17), 3,16 (da, 1H, *J* = 16 Hz, H-7a), 3,37 (da, 1H, *J* = 16 Hz, H-7b), 3,81 (s, 3H, H-15), 4,31 (sl, 2H, H-16), 4,57 (s, 1H, H-1), 5,87 (sl, 1H, H-3), 6,83 (sl, 3H, H-10, H-12, H-13), 9,73 (t, 1H, *J* = 4 Hz H-8)

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm), atribuição): 18,0 (CH₂) 25,6 (CH₂), 27,7 (CH₂), 28,5 (C-20), 33,7 (C-17), 49,3 (C-7), 55,7 (C-15), 75,6 (C-1), 112,0 (C_{ar}), 118,0 (C_{ar}), 125,5 (C_{ar}), 132,5 (C-3)

5.5.14 Reação de remoção do grupo protetor carbamato e aminação redutiva *one pot*

Procedimento A: Reação com TFA

Em um balão contendo uma solução de **69** (0,065 g, 0,167 mmol) em diclorometano anidro (3 mL), a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, o TFA (1 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação a 0 °C ou a temperatura ambiente. Após 24 h, evaporou-se o diclorometano e adicionou-se o MeOH (4 mL) e em seguida, à 0 °C, adicionou-se o NaCNBH₃ (0,052 g, 0,834 mmol) e manteve-se a mistura de reação sob agitação a temperatura ambiente por 7 horas. Após, adicionou-se água na mistura de reação e extraiu com diclorometano (3x de 10 mL). Reuniram-se as fases orgânicas e o conjunto foi seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: diclorometano:metanol:triethylamina [9:1:1], revelador: vanilina).

Procedimento B: Reação com TMSOTf

Em um balão contendo uma solução de **69** (0,060g, 0,154 mmol) e 2,4,6-colidina (0,030 mL, 0,231 mmol) em diclorometano anidro (4 mL), a 0 °C, adicionou-se, gota-a-gota, o TMSOTf (0,04mL, 0,231 mmol). Manteve-se a mistura de reação sob agitação a 0 °C por 2 horas. Após, evaporou-se o diclorometano e adicionou-se o MeOH (4 mL) e em seguida, à 0 °C, adicionou-se o NaCNBH₃ (0,052 g, 0,834 mmol) e manteve-se a mistura de reação sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Após, adicionou-se água na mistura de reação e extraiu com diclorometano (3x de 10 mL). Reuniram-se as fases orgânicas e o conjunto foi seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash, eluente: diclorometano:metanol:triethylamina [9:1:1], revelador: vanilina).

5.6 Difração de raios-X

As medidas de difração foram realizadas em difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, equipado com lente CCD câmera de 95 mm. O experimento de difração de raios X foi realizado à temperatura ambiente. A coleta e redução dos dados foram realizadas, empregando-se os programas: COLLECT27 (monitoramento do experimento de difração de raio X), HKL Denzo-Scalepack software package²⁸ (indexação, integração e escalonamento de dados brutos), SIR200429 (resolução da estrutura), SHELXL-9730 (refinamento da estrutura), MERCURY31 e ORTEP-332 (análise da estrutura e representação gráfica). A estrutura cristalográfica de **45** foi determinada em colaboração com o professor Dr. Felipe Terra Martins (Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás).

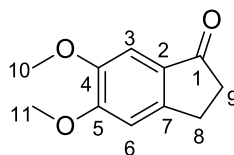
5.7 Cálculos Teóricos

Foi empregado o nível de teoria LC- ω PBE/6-311+G(d,p)⁸¹⁻⁸⁵, como implementado no programa Gaussian 09.⁸⁶ Como critério para a convergência de otimização de geometria foi considerado 10^{-7} Hartree para a energia e 10^{-6}

Hartree Bohr⁻¹ para às forças. A busca pelos Estados de Transição (TS) foi feita usando o método QST3.¹³⁷ A análise vibracional foi realizada por meio do cálculo das frequências de vibração harmônicas de modo analítico. Os intermediários dos mecanismos foram espécies com todas as frequências harmônicas reais no PES (*Potential Energy Surface*), enquanto as TSs apresentam uma frequência imaginária. Cálculos de Coordenada de Reação Intrínseca (IRC)¹³⁸ foram realizados a partir de cada TS. Os cálculos teóricos foram realizados em colaboração com o professor Dr. Heitor Avelino de Abreu e a sua aula de doutorado Aline de Oliveira (Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais).

5.8 Procedimentos referentes às reações do capítulo III

5.8.1 5,6-dimetóxi-2,3-diidro-1*H*-indan-1-ona (22)



Em um balão bitubulado adicionaram-se o ácido *p*-toluenossulfônico (5,11 g, 36 mmol) e pentóxido de fósforo (6,85 g, 36 mmol). A mistura de reação foi mantida sob aquecimento a 120 °C por 30 minutos. Em seguida, adicionou-se o ácido 3-(3,4-dimetóxi-fenil)propanoico (0,631 g, 3,00 mmol) e manteve-se a agitação magnética da mistura de reação por 5 minutos. Após este período, adicionou-se água destilada gelada à mistura de reação ainda quente. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 15mL). As fases orgânicas reunidas, foram lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio, secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:1], revelador: UV e vanilina) e o produto desejado **21** foi obtido com 87% (0,51 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Faixa da temperatura de fusão: 118-119 °C (Lit: 116-118 °C)¹¹⁹

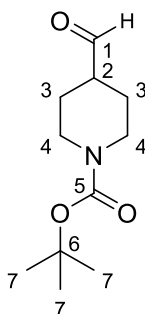
IV (ATR, cm⁻¹): 3001, 2923, 2853, 1688, 1604, 1590, 1500, 1457, 1440, 1423, 1364, 1309, 1264, 1245, 1211, 1188, 1175, 1156, 1118, 1074, 1038, 985, 962, 847, 816, 780, 710

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ (multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 2,56-2,59 (m, 2H, H-8), 2,96 (t, 2H, *J* = 5,6 Hz, H-9), 3,82 (s, 3H, H-10), 3,88 (s, 3H, H-11), 6,81 (s, 1H, H-6), 7,08 (s, 1H, H-3).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 25,6 (C-8), 36,6 (C-9), 56,1 (C-10 ou C-11), 56,3 (C-11 ou C-10), 104,3 (C-3), 107,6 (C-6), 130,0 (C-7), 149,5 (C_{Ar}), 150,5 (C_{Ar}), 155,5 (C_{Ar}), 205,7 (C-1)

HRMS (ESI): *m/z* calculado - [M + H]⁺: 193,0864; encontrado: 193,0863; erro: 0,05 ppm.

5.8.2 4-Formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (**23**)



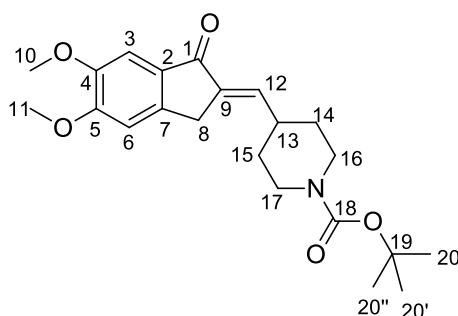
Procedimento A: Oxidação com IBX

Em um balão, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se o 4-(hidróximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (**23**; 0,86 g, 4 mmol), acetato de etila anidro (14 mL) e o ácido 2-iodóxibenzóico (2,24 g, 8 mmol). A mistura foi aquecida e mantida sob refluxo por 2 horas. Após esse período, a mistura de reação foi resfriada, o sólido em suspensão foi filtrado a vácuo, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. Então a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto da reação foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

Procedimento B: Oxidação de Swern

Em um balão, sob atmosfera de argônio, uma solução do cloreto de oxalila (0,2 mL, 2,2 mmol) em diclorometano anidro (5 mL) foi resfriada à -78 °C e em seguida adicionou-se uma solução do dimetilssulfóxido (0,31 mL, 4,4 mmol) em diclorometano (1 mL). Após 10 minutos, adicionou-se uma solução do 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**23**; 0,43 g, 2,0 mmol) em diclorometano (1 mL). Então, após 15 minutos adicionou-se a trietilamina (1,4 mL, 10,2 mmol), e aqueceu a reação até temperatura ambiente. Após 1 hora, adicionaram-se 10 mL de água destilada, e extraiu a fase orgânica com diclorometano (4x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto da reação foi utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação.

5.8.3 4-((5,6-Dimetóxi-1-oxo-1,3-diidro-2*H*-indan-2-ilideno)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (**24**)



Em um balão, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução da indanona (**21**) (0,19 g, 1 mmol) em THF anidro (5 mL) adicionou-se o hidreto de sódio (0,05 g, 1,2 mmol, 60% em óleo mineral). A mistura de reação foi mantida, sob agitação, por 30 minutos. Após, adicionou-se lentamente uma solução do aldeído 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila em THF (1 mL), e manteve-se a reação sob agitação, a temperatura ambiente, por mais 2 horas. Após este período, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. Ao resíduo formado, adicionou-se água destilada, e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por

cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila:hexano [1:1], revelador: UV e vanilina) e o produto desejado **24** foi obtido com 84% (0,32 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₂H₂₉NO₅

Aspecto: líquido viscoso amarelo

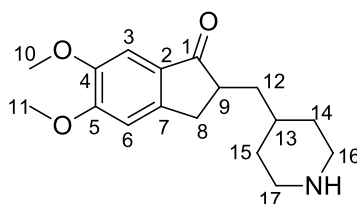
IV (ATR, cm⁻¹): 3057, 2975, 2934, 2852, 1685, 1652, 1605, 1588, 1500, 1465, 1423, 1393, 1365, 1305, 1288, 1275, 1265, 1255, 1234, 1216, 1171, 1153, 1130, 1088, 1074, 1031, 1005, 996, 973, 942, 924, 899, 865, 841, 815, 800, 762, 732, 701, 666.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,48 (s, 11H, H-20. H-14), 1,69-1,72 (m, 2H, H-15), 2,44-2,53 (m, 1H, H-13), 2,83 (t, 2H, *J* = 12 Hz, H-16), 3,62 (s, 2H, H-8), 3,93 (s, 3H, H-10), 3,98 (s, 3H, H-11), 4,12-4,15 (m, 2H, H-17), 6,60-6,63 (m, 1H, H-12), 6,91 (s, 1H, H-6), 7,30 (s, 1H, H-3).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 28,8 (C-20). 29,8 (C-14). 31,2 (C-8), 37,6 (C-13), 43,6 (C-16), 56,5 (C-10 ou C-11), 56,6 (C-11 ou C-10), 79,9 (C-19), 105,4 (C-3), 107,6 (C-6), 132,1 (C-9), 136,3 (C_{Ar}), 138,7 (C-12), 144,7 (C_{Ar}), 149,9 (C_{Ar}), 155,1 (C_{Ar}), 155,8 (C-18), 192,8 (C-1).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - [M + Na]⁺: 410,1944; encontrado: 410,1931; erro: 0,32 ppm.

5.8.4 5,6-Dimetoxi-2-(piperidin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**20**)



Em um balão, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se **24** (0,22 g, 0,57 mmol), o THF (5 mL) e o paládio (0,01 g, 10% suportado em carvão). A mistura de reação foi submetida ao fluxo de gás hidrogênio durante 20 minutos. Após esse período, o catalisador foi removido por filtração à vácuo em celite e lavado com metanol. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o

resíduo foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e adicionou-se uma solução de HCl 3 mol.L⁻¹ (8 mL). A mistura de reação foi mantida, sob agitação, por 3 horas. Após esse período, concentrou-se o solvente sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o resíduo foi dissolvido com uma solução de NaHCO₃ saturada e extraiu-se a solução resultante com diclorometano (3x). As fases orgânicas foram secas com sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório e o produto desejado **20** foi obtido com 91% rendimento (0,17 g).

Fórmula molecular: C₁₇H₂₃NO₃

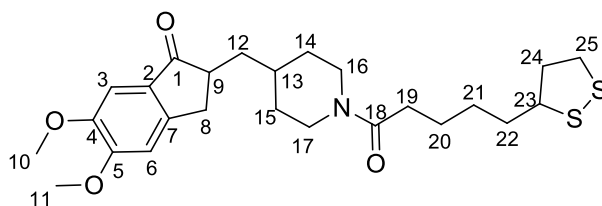
Aspecto: sólido amarelado

IV (ATR, cm⁻¹): 3403, 2926, 2850, 2732, 1682, 1605, 1590, 1500, 1463, 1316, 1265, 1218, 1120, 1040, 1004, 975, 862, 789.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ(multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,18-1,43 (m, 3H), 1,61-1,85 (m, 3H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,55 (sl, 2H), 2,63-2,84 (m, 4H), 3,14-3,32 (m, 2H, H-8), 3,91 (s, 3H, H-10 ou H-11), 3,97 (s, 3H, H-11 ou H-10), 6,86 (s, 1H, H-6), 7,17 (s, 1H, H-3).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - [M + H]⁺: 290,1756; encontrado: 290,1761; erro: -0,17 ppm.

5.8.5 2-((1-(5-(1,2-Ditiolan-3-il)pentanoil)piperidin-4-il)metil)-5,6-dimetóxi-2,3-diidro-1*H*-indan-1-ona (17)



Em um balão **A**, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se o material de partida **20** (0,1 g, 0,27 mmol), a *N,N* diisopropiletilamina (0,25 g, 1,97 mmol), e o diclorometano (4,5 mL). Em outro balão **B**, também sob atmosfera inerte e em banho de gelo, adicionaram-se o ácido lipóico (0,06 g, 0,25 mmol), o PyBOP (0,13 g, 0,25 mmol) e o diclorometano (4 mL). A mistura **A** foi mantida, sob agitação, por 30 minutos. Em seguida, a mistura do balão **B** foi transferida

para o balão **A**, e a reação foi mantida, sob agitação a temperatura ambiente, por 20 horas. Após esse período, adicionou-se água destilada a reação, e extraiu-se a mistura com diclorometano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio anidro, e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila/metanol (5%), revelador: UV e reagente de dragendorff) e o produto desejado **17** foi obtido com 63% (0,081 g) de rendimento.

Fórmula molecular: $C_{25}H_{35}NO_4S_2$

Aspecto: sólido amarelado

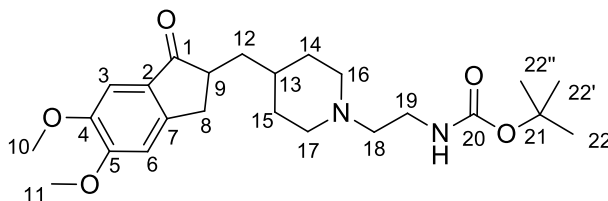
IV (ATR, cm^{-1}): 2924, 2848, 1691, 1630, 1607, 1591, 1499, 1452, 1437, 1363, 1341, 1312, 1263, 1224, 1213, 1153, 1121, 1072, 1036, 968, 861, 840, 792, 765, 730, 700

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,23-1,29 (m, 3H, H-14, H-16a), 1,38-1,44 (m, 2H, H-12), 1,49-1,56 (m, 2H, H-21), 1,64-1,77 (m, 4H, H-20 e H-22), 1,86-1,95 (m, 5H, H-13, H-16b, H-24, H-25a), 2,44-2,53 (m, 3H, H-19 e H-25b), 2,70-2,71 (m, 2H, H-8a e H-9), 3,09-3,22 (m, 3H, H-15 e H-17), 3,28 (dd, 1H, $J = 20$ Hz, $J = 8$ Hz, H-8b), 3,59 (qui, 1H, $J = 8$ Hz, H-23), 3,91 (s, 3H, H-10 ou H-11), 3,97 (s, 3H, H-11 ou H-10), 6,88 (s, 1H, H-6), 7,16 (s, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 25,6 (C-20), 29,2 (C-21), 32,5 (C-19), 33,6 (C-8), 34,4 (C-13), 34,7 (C-22), 38,6 (C-15 e C-17), 38,7 (C-24), 40,5 (C-16 e C-25), 45,2 (C-9), 56,3 (C-11 ou C-10), 56,4 (C-11 ou C-10), 56,6 (C-23), 104,7 (C-3), 107,6 (C-6), 129,3 (C-2), 148,8 (C-7), 149,8 (C-4), 155,9 (C-5), 172,9 (C-18), 207,3 (C-1).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[M + Na]^+$: 500,1905; encontrado: 500,1859; erro: 0,92.

5.8.6 (2-(4-((5,6-Dimetoxi-1-oxo-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)etil)carbamato de *terc*-butila (19)



Em um balão, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se o composto **20** (0,20 g, 0,61 mmol), a acetonitrila anidra (12 mL), o iodeto de sódio (0,09 g, 0,61 mmol) e a *N,N*-diisopropiletilamina (0,16 g, 1,22 mmol). Em seguida, uma solução do (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butila (0,18 g, 0,79 mmol) em acetonitrila anidra (1 mL) foi adicionada, gota-a-gota. Em seguida, a mistura de reação foi aquecida a temperatura de refluxo e mantida sob agitação por 24 horas. Após esse período, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo foi solubilizado em acetato de etila e lavado com solução de carbonato de potássio 1 M. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 15 mL). As fases orgânicas foram secadas com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila:metanol [4:1], revelador: UV e reagente de dragendorff) e o produto desejado **19** foi obtido com 39% (0,10 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₄H₃₆N₂O₅

Aspecto: líquido marrom

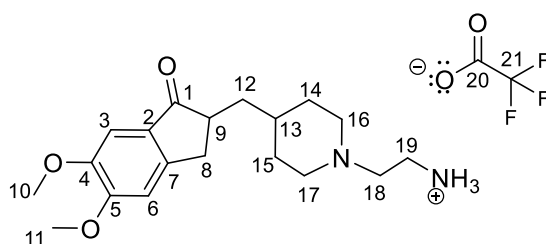
IV (ATR, cm⁻¹): 3426, 2920, 2852, 1692, 1626, 1468, 1364, 1316, 1256, 1170, 1118, 1042.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,14-1,41 (m, 6H), 1,46 (s, 9H, H-22), 1,62-1,81 (m, 4H), 1,88-1,94 (m, 1H, H-13), 2,68-2,76 (m, 4H), 3,25 (dd, 1H, *J* = 8Hz, *J* = 20 Hz, H-9), 3,91 (s, 3H, H10 ou H-11), 3,96 (s, 3H, H10 ou H-11), 4,08 – 4,13 (m, 2H, H-19), 6,86 (s, 1H, H-6), 7,17 (s, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 28,7 (C-22), 32,0 (CH_2), 33,0(CH_2), 33,6(CH_2), 34,8 (C-13), 38,9 (CH_2), 44,2 (CH_2), 45,4 (C-9), 56,3 (C-10 ou C-11), 56,4(C-11 ou C-10), 79,5 (C-21), 104,7 (C-3), 107,6 (C-6), 129,5 (C_{Ar}), 148,8(C_{Ar}), 149,8(C_{Ar}), 155,1(C_{Ar}), 155,8(C-20), 207,7 (C-1).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[\text{M} + \text{H}]^+$: 433,2624; encontrado: 433,2684; erro: 0,42.

5.8.7 Trifluoroacetato de 1-(2-aminoetil)-4-((5,6-dimetóxi-1-oxo-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-íio (**28**)



Em um balão, sob banho de gelo, contendo uma solução de **19** (0,080 g, 0,18 mmol) em diclorometano (1,2 mL), adicionou-se o ácido trifluoroacético (1,2 mL). A reação foi mantida sob agitação por 1 hora. Após esse período, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório, e o produto desejado **28** foi obtido com rendimento quantitativo (0,082 g).

Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$

Aspecto: sólido amarelado

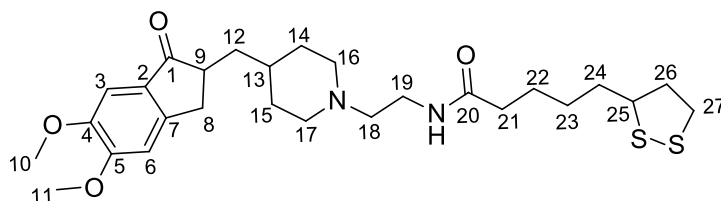
IV (ATR, cm^{-1}): 3422, 2958, 2922, 2872, 2852, 1690, 1610, 1500, 1458, 1318, 1268, 1204, 1128, 1036.

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 1,35-1,36 (m, 1H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,18 (sl, 2H), 3,52 (sl, 4H, H-18 e H-19), 3,70 (sl, 2H, H-8), 3,92 (s, 3H, H-10 ou H-11), 4,00 (s, 3H, H-11 ou H-10) 7,12 (s, 1H, H-3), 7,21 (s, 1H, H-6), 7,94-7,95 (m, 1H, NH).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ : 19,5, 30,9, 33,2, 34,3, 39,0, 46,3, 54,6, 54,9, 56,6, 56,9, 105,5, 109,2, 129,9, 151,3, 151,5, 157,9, 209,9.

HRMS (ESI): m/z calculado - $[M + H]^+$: 333,2178 ; encontrado: 333,2166 ; erro: 0,36.

5.8.8 *N*-(2-(4-((5,6-Dimetóxi-1-oxo-2,3-diidro-1*H*-indan-2-il)metil)piperidin-1-il)etil)-5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamida (**18**)



Em um balão **A**, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se o composto **28** (0,11 g, 0,24 mmol), a *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 g, 1,76 mmol), e o diclorometano anidro (4 mL). Em outro balão **B**, também sob atmosfera inerte e em banho de gelo, adicionaram-se o ácido lipóico (0,05 g, 0,22 mmol), o PyBOP (0,11 g, 0,22 mmol) e o diclorometano anidro (3,5 mL). A mistura **A** foi mantida sob agitação por 30 minutos. Após esse período, a mistura do balão **B** foi transferida para o balão **A**, e a mistura de reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 20 horas. Após esse período, adicionou-se água destilada à reação, e extraiu-se com diclorometano (3x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de magnésio anidro, e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O bruto de reação foi purificado por cromatografia (sílica flash, eluente: acetato de etila/metanol (10%), revelador: UV e reagente de dragendorff) e o produto desejado **18** foi isolado com 74% (0,08 g) de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₇H₄₀N₂O₄S₂

Aspecto: líquido amarelo

IV (ATR, cm⁻¹): 3395, 3266, 3073, 2926, 2854, 2642, 2531, 1688, 1606, 1591, 1546, 1501, 1460, 1440, 1316, 1266, 1222, 1121, 1038, 965, 864, 798.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 1,40-1,52 (m, 3H, H12 e H27a), 1,63-1,76 (m, 7H, H-13, H-16a, H-23, H-22, H-26b), 1,83-1,96 (m, 4H, H-16b, H-24, H-27a), 2,26 (t, 2H, *J* = 8 Hz, H-21), 2,32-2,40 (m, 2H, H-14b e H-16b), 2,42-2,50 (td, 1H, *J* = 16Hz, *J* = 8 Hz, H-26b), 2,67-2,71 (m, 2H, H-9 e H-8a), 2,77 (t, 2H, *J* = 5 Hz, H-18), 3,08-3,21 (m, 4H,

H-15 e H-17), 3,28 (dd, 1H, $J = 20\text{Hz}$, $J = 8\text{Hz}$, H8-b), 3,48-3,52 (m, 2H, $J = 5\text{ Hz}$, H-19), 3,58 (qui, 1H, $J = 8\text{ Hz}$, H-25), 3,91(s, 3H, H-10 ou H-11), 3,97(s, 3H, H-11 ou H-10), 6,86 (s, 1H, H-6), 7,05 (sl, 1H, NH), 7,16 (s, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 25,4 (C-22), 29,0 (C-12), 29,8 (C14 e C-16) 30,0 (C-24), 32,7 (C-13), 33,8 (C-8), 34,7 (C-19), 36,3(C-21), 38,1(C-23), 38,6(C-26), 40,4(C-27), 44,8 (C-9), 53,7(C-H15 e H17), 56,3 (C-10 ou C-11), 56,4(C-11 ou C-10), 56,7 (C-25), 57,5 (C-18), 104,6 (C-3), 107,6 (C-6), 129,2(C-2), 148,8(C-7), 149,8(C-10), 155,9(C-11), 173,8 (C-20), 207,2 (C-1).

HRMS (ESI): m/z calculado - $[\text{M} + \text{H}]^+$: 521,2507; encontrado: 521,2452; erro: 1,06.

5.9 Determinação da inibição da atividade das enzimas AChE e BuChE

A capacidade do composto **18** e do donepezil em inibir a atividade das ChE foi realizada utilizando o método de Ellman.¹³¹ Os ensaios de taxa inicial foram realizados a 37 °C com espectrômetro de dupla fenda Jasco V-530 seguindo a taxa de absorvância a 412 nm por três minutos. A solução estoque de AChE foi preparada dissolvendo a enzima AChE humana recombinada (E.C.3.1.1.7) pó liofilizada (Sigma, Itália) em 0,1 mol.L⁻¹ de tampão fosfato (pH = 8) contendo 0,1% Triton X-100. A solução estoque da enzima BuChE foi preparada dissolvendo a enzima BuChE de soro humano (E.C. 3.1.1.8) pó liofilizada (Sigma, Itália) em solução aquosa de gelatina 0,1%. A solução final do ensaio consiste em 0,1 mol.L⁻¹ de tampão fosfato pH 8 com a adição de 340 μM de ácido 5,5'-ditio-bis(2-nitrobenzoico), 0,02 unit/mL de AChE humana recombinada ou BuChE de soro humano e 550 μM de substrato (iodeto de acetiltiocolina, ATCh ou iodeto de butiriltiocolina, BTCh, respectivamente). A solução estoque de **18** foi preparada em metanol e diluída em metanol, enquanto o donepezil foi solubilizado em água e as diluições foram preparadas em água. Cinco concentrações diferentes foram selecionadas do composto-teste de modo a obter a inibição da atividade enzimática entre 20 e 80%. Alíquotas de 50 μL de concentrações crescentes do inibidor foram adicionadas na solução do teste e pré incubadas por 20 minutos a 37 °C com a enzima antes da adição do substrato. Os ensaios foram realizados com um branco

contendo todos os componentes, exceto AChE ou BuChE, a fim de explicar a reação não enzimática. As taxas de reação foram comparadas e a porcentagem de inibição na presença do inibidor foi calculada. Cada concentração foi analisada em duplicata, e os valores de IC₅₀ foram determinados graficamente a partir da curva de log da concentração/% de inibição. (GraphPad Prism 4.03 software, GraphPad Software Inc.). Os ensaios de determinação da inibição da atividade das enzimas ChE foram realizados em colaboração com as professoras Dra. Manuela Bartolini e Dra. Maria Laura Bolognesi (Departamento de Farmácia de Biotecnologia, Universidade de Bologna, Bologna – Itália).

5.10 Sequestro de radicais DPPH

A habilidade dos híbridos em sequestrar o radical 2,2-difenil-1-picrihidrazil (DPPH) foi determinada de acordo com a metodologia de Gulcin, com modificações.¹³⁹ A triagem foi realizada incubando 50 µL de cada composto-teste em 50 µL de solução etanólica de DPPH a 200 µM. A concentração final dos compostos testados foi de 640 a 20 µM e do DPPH foi de 100 µM. O sistema foi mantido sob agitação a 600 rpm e na ausência de luz por 30 minutos. A absorvância (Abs) foi registrada a 517 nm. Cada concentração foi realizada em triplicata. Os percentuais de sequestros foram calculados utilizando a fórmula: $100 - (\text{Abs}_{\text{teste}}/\text{Abs}_{\text{controle}}) \times 100$.

5.11 Cálculos teóricos

As coordenadas dos cristais das enzimas humanas AChE e BuChE foram obtidas do *Protein Data Bank* (código PDB: 4BDT¹⁴⁰ e 5LKR¹⁴¹, respectivamente). Donepezil, híbridos **17** e **18** foram ancorados em ambos sítios de ligação usando o *Molegro Virtual Docker* (MVD)^{133, 134} um programa que prevê a conformação mais estável de ligação entre o ligante e a macromolécula. *MolDock Scoring Function* (MolDock Score) empregado pelo programa MVD é regulado em um novo algoritmo de pesquisa híbrida,

chamado de evolução diferencial guiada. Este algoritmo combina a técnica de otimização da evolução diferencial com um algoritmo de previsão da cavidade durante o procedimento de busca, o que permite um reconhecimento rápido e preciso dos modos de ligação. É derivado do *Piecewise Linear Potential* (PLP), um potencial simplificado cujos parâmetros são adequados às estruturas proteína-ligante e funções de pontuação de dados de ligação¹³³ e ampliados no programa GEMDOCK (*Generic Evolutionary Method for molecular DOCK*)¹⁴² com um novo termo de ligação de hidrogênio e novos esquemas de cobrança. Apenas moléculas de ligantes são consideradas flexíveis durante a simulação de *docking*. Assim, uma solução candidata é codificada por uma série de números de valor real que representam a posição, orientação e conformação do ligante como coordenadas cartesianas para a tradução do ligante, quatro variáveis que especificam a orientação do ligante (codificado como vetor de rotação e um ângulo de rotação) e um ângulo para cada ângulo de torção flexível no ligante. Os cálculos teóricos foram realizados em colaboração com os professores Dr. Teodorico C. Ramalho e Dra. Elaine Fontes Ferreira da Cunha (Departamento de Química, Universidade Federal de Lavras).

Referências

1. WHO Mental health - Dementia - DEM module. www.who.int/mental_health/mhgap/trainingmanuals_tohp_dem/en/ (acessado 19-10-2017)
2. WHO Dementia. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/ (accessado 08-09-2017).
3. Bolognesi, M. L.; Matera, R.; Minarini, A.; Rosini, M.; Melchiorre, C., Alzheimer's disease: new approaches to drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* **2009**, *13* (3), 303.
4. Bolognesi, M. L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C., Multi-target-directed drug design strategy: from a dual binding site acetylcholinesterase inhibitor to a trifunctional compound against Alzheimer's disease. *J Med Chem* **2007**, *50* (26), 6446.
5. Pratico, D., Peripheral biomarkers of oxidative damage in Alzheimer's disease: the road ahead. *Neurobiol Aging* **2005**, *26* (5), 581.
6. Garibotto, V.; Tettamanti, M.; Marcone, A.; Florea, I.; Panzacchi, A.; Moresco, R.; Virta, J. R.; Rinne, J.; Cappa, S. F.; Perani, D., Cholinergic activity correlates with reserve proxies in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* **2013**, *34* (11), 2694.
7. Bartus, R. T.; Dean, R. L., 3rd; Beer, B.; Lippa, A. S., The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* **1982**, *217* (4558), 408.
8. Heinrich, M.; Lee Teoh, H., Galanthamine from snowdrop--the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J Ethnopharmacol* **2004**, *92* (2-3), 147.
9. Alonso, D.; Dorransoro, I.; Rubio, L.; Muñoz, P.; García-Palomero, E.; Del Monte, M.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Castro, A.; Medina, M.; Martínez, A., Donepezil-tacrine hybrid related derivatives as new dual binding site inhibitors of AChE. *Bioorg Med Chem* **2005**, *13* (24), 6588.
10. Inestrosa, N. C.; Alvarez, A.; Calderon, F., Acetylcholinesterase is a senile plaque component that promotes assembly of amyloid beta-peptide into Alzheimer's filaments. *Mol Psychiatry* **1996**, *1* (5), 359.
11. Inestrosa, N. C.; Alvarez, A.; Perez, C. A.; Moreno, R. D.; Vicente, M.; Linker, C.; Casanueva, O. I.; Soto, C.; Garrido, J., Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron* **1996**, *16* (4), 881.
12. Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M., Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2010**, *362* (4), 329.
13. Hardy, J. A.; Higgins, G. A., Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **1992**, *256* (5054), 184.
14. Gibson, G. E., Interactions of oxidative stress with cellular calcium dynamics and glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* **2002**, *32* (11), 1061.
15. Behl, C.; Moosmann, B., Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free Radic Biol Med* **2002**, *33* (2), 182.
16. Bolognesi, M. L.; Bartolini, M.; Tarozzi, A.; Morroni, F.; Lizzi, F.; Milelli, A.; Minarini, A.; Rosini, M.; Hrelia, P.; Andrisano, V.; Melchiorre, C., Multitargeted drugs discovery: balancing anti-amyloid and anticholinesterase capacity in a single chemical entity. *Bioorg Med Chem Lett* **2011**, *21* (9), 2655.

17. Galisteo, M.; Rissel, M.; Sergent, O.; Chevanne, M.; Cillard, J.; Guillouzo, A.; Lagadic-Gossmann, D., Hepatotoxicity of tacrine: occurrence of membrane fluidity alterations without involvement of lipid peroxidation. *J Pharmacol Experim Therap* **2000**, *294* (1), 160.
18. Blackard, W. G. J.; Sood, G. K.; Crowe, D. R.; Fallon, M. B., Tacrine: A cause of fatal hepatotoxicity? *J Clin Gastroenterol* **1998**, *26* (1), 57.
19. Janssen, B.; Schäfer, B., Galantamine. *ChemTexts* **2017**, *3* (2), 7.
20. Berkov, S.; Ivanov, I.; Georgiev, V.; Codina, C.; Pavlov, A., Galanthamine biosynthesis in plant in vitro systems. *Engineering in Life Science* **2014**, *14* (6), 643.
21. Berkov, S.; Georgieva, L.; Kondakova, V.; Atanassov, A.; Viladomat, F.; Bastida, J.; Codina, C., Plant sources of galanthamine: phytochemical and biotechnological aspects. *Biotechnol Biotechnolog Equip* **2009**, *23* (2), 1170.
22. DaffSeek – Daffodil database with photos. <http://daffseek.org/detail-page/?cultivar=carlton> (accessado 09/03/2017).
23. Go Botany - *Leucojum aestivum* summer snowflake. <https://gobotany.newenglandwild.org/species/leucojum/aestivum/> (accessado 09/03/2017).
24. Plantarium - *Ungernia victoris* Vved. <http://www.plantarium.ru/page/image/id/63893.html> (accessed 09/03/2017).
25. Kobayashi, S.; Shingu, T.; Uyeo, S., Structure of galanthamine and lycoramine. *Chem Ind* **1956**, 177.
26. Barton, D.; Kirby, G., The synthesis of galanthamine. *Proceed Chem Soc* **1960**, (11), 392.
27. Barton, D. H. R.; Kirby, G. W., 153. Phenol oxidation and biosynthesis. Part V. The synthesis of galanthamine. *J Chem Soc*, **1962**, 806
28. Kametani, T.; Yamaki, K.; Yagi, H.; Fukumoto, K., Modified total synthesis of (+/-)-galanthamine through phenol oxidation. *J Chem Society D: Chemi Comm* **1969**, (8), 425.
29. Kametani, T.; Seino, C.; Yamaki, K.; Shibuya, S.; Fukumoto, K.; Kigasawa, K.; Satoh, F.; Hiiragi, M.; Hayasaka, T., Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. Part CCCLXXXVI. Alternative total syntheses of galanthamine and N-benzylgalanthamine iodide. *J Chem Soc C: Organic* **1971**, (0), 1043.
30. Kametani, T.; Shishido, K.; Hayashi, E.; Seino, C.; Kohno, T.; Shibuya, S.; Fukumoto, K., Syntheses of heterocyclic compounds CCCXCVI. Alternative total synthesis of (+/-)-galanthamine. *J Orgc Chem* **1971**, *36* (9), 1295.
31. Shimizu, K.; Tomioka, K.; Yamada, S.; Koga, K., Stereochemical studies. LIV. A biogenetic-type asymmetric synthesis of optically active galanthamine from L-tyrosine. *Chem Pharm Bull* **1978**, *26* (12), 3765.
32. Krikorian, D.; Vlahov, R.; Parushev, S.; Chinova, M.; Vlahov, I.; Schäfer, H.-J.; Duddeck, H.; Snatzke, G., Synthesis of galanthamine: Intramolecular para-ortho-coupling of diaryl ethers by anodic oxidation. *Tetrahedron Lett* **1984**, *25* (28), 2969.
33. Vlahova, R.; Krikorian, D.; Spassov, G.; Chinova, M.; Vlahov, I.; Parushev, S.; Snatzke, G.; Ernst, L.; Kieslich, K.; Abraham, W.-R.; Sheldrick, W. S., Synthesis of galanthamine and related alkaloids - new approaches. I. *Tetrahedron* **1989**, *45* (11), 3329.
34. Kita, Y.; Arisawa, M.; Gyoten, M.; Nakajima, M.; Hamada, R.; Tohma, H.; Takada, T., Oxidative intramolecular phenolic coupling reaction induced by a

- hypervalent iodine(iii) reagent: leading to galanthamine-type amaryllidaceae alkaloids. *J Org Chem* **1998**, *63* (19), 6625.
35. Node, M.; Kodama, S.; Hamashima, Y.; Baba, T.; Hamamichi, N.; Nishide, K., An efficient synthesis of (\pm)-narwedine and (\pm)-galanthamine by an improved phenolic oxidative coupling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (16), 3060.
36. Kodama, S.; Hamashima, Y.; Nishide, K.; Node, M., Total synthesis of (-)-galanthamine by remote asymmetric induction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (20), 2659.
37. Czollner, L.; Frantsits, W.; Kuenburg, B.; Hedenig, U.; Fröhlich, J.; Jordis, U., New kilogram-synthesis of the anti-Alzheimer drug (-)-galanthamine. *Tetrahedron Lett* **1998**, *39* (15), 2087.
38. Trost, B. M.; Toste, F. D., Enantioselective total synthesis of (-)-galanthamine. *J Am Chem Soc* **2000**, *122* (45), 11262.
39. Pilger, C.; Westermann, B.; Flörke, U.; Fels, G., A new stereoselective approach towards the galanthamine ring system via an intramolecular heck reaction. *Synlett* **2000**, *2000* (08), 1163.
40. Guillou, C.; Beunard, J.-L.; Gras, E.; Thal, C., An efficient total synthesis of (\pm)-galanthamine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (24), 4745.
41. Parsons, P. J.; Charles, M. D.; Harvey, D. M.; Sumoreeah, L. R.; Shell, A.; Spoor, G.; Gill, A. L.; Smith, S., A general approach to the galanthamine ring system. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42* (11), 2209.
42. Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D., Divergent enantioselective synthesis of (-)-galanthamine and (-)-morphine. *J Am Chem Soc* **2005**, *127* (42), 14785.
43. Satcharoen, V.; McLean, N. J.; Kemp, S. C.; Camp, N. P.; Brown, R. C. D., Stereocontrolled synthesis of (-)-galanthamine. *Org Lett* **2007**, *9* (10), 1867.
44. Chang, J. H.; Kang, H.-U.; Jung, I.-H.; Cho, C.-G., Total synthesis of (\pm)-galanthamine via a C3-selective Stille coupling and IMDA cycloaddition cascade of 3,5-dibromo-2-pyrone. *Org Lett* **2010**, *12* (9), 2016.
45. Kato, T.; Tanimoto, H.; Yamada, H.; Chida, N., Total synthesis of (+)- and (-)-galanthamine. *Heterocycles* **2010**, *82* (1), 563.
46. Chen, J.-Q.; Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Liu, S.; Zhou, Q.-L., Total synthesis of (-)-galanthamine and (-)-lycoramine via catalytic asymmetric hydrogenation and intramolecular reductive Heck cyclization. *Org Lett* **2012**, *14* (11), 2714.
47. Choi, J.; Kim, H.; Park, S.; Tae, J., Asymmetric total synthesis of (-)-galanthamine via intramolecular Heck reaction of conjugated diene. *Synlett* **2013**, *24* (03), 379.
48. Endoma-Arias, M. A. A.; Hudlicky, T., Chemoenzymatic total synthesis of (+)-galanthamine and (+)-narwedine from phenethyl acetate. *Chem Eu. J* **2016**, *22*, 14540.
49. Nugent, J. y.; [a]; Nugent, J. e.; Banwell, M. G., An eleven-step synthesis of galanthamine from commercially available materials. *Eur J Org Chem.* **2016**, 5862.
50. Trost, B. M.; Tang, W., An efficient enantioselective synthesis of (-)-galanthamine. *Angew Chem Int Ed* **2002**, *41* (15), 2795.
51. Hu, X.-D.; Tu, Y. Q.; Zhang, E.; Gao, S.; Wang, S.; Wang, A.; Fan, C.-A.; Wang, M., Total synthesis of (\pm)-galanthamine. *Org Lett* **2006**, *8* (9), 1823.
52. Tanimoto, H.; Kato, T.; Chida, N., Total synthesis of (+)-galanthamine starting from d-glucose. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (36), 6267.
53. Li, L.; Yang, Q.; Wang, Y.; Jia, Y., Catalytic asymmetric total synthesis of (-)-galanthamine and (-)-lycoramine. *Angew Chem Int Ed Engl* **2015**, *54* (21), 6255.

54. Nugent, J.; Matoušová, E.; Banwell, M. G., A total synthesis of galanthamine involving de novo construction of the aromatic C-ring. *Eur J Org Chem* **2015**, (17), 3771.
55. Magnus, P.; Sane, N.; Fauber, B. P.; Lynch, V., Concise Syntheses of (–)-galanthamine and (±)-codeine via intramolecular alkylation of a phenol derivative. *J Am Chem Soc* **2009**, 131 (44), 16045.
56. de Fatima, A.; Terra, B. S.; da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Araujo, D. P.; Neto, L. d. S.; Aquino, R. A. N. d., From nature to market: Examples of natural products that became drugs. *Rec Pat Biotechnol* **2014**, 8 (1), 76.
57. Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A., Catalytic asymmetric Friedel–Crafts alkylation of β,γ -unsaturated α -ketoesters: Enantioselective addition of aromatic C–H bonds to alkenes. *Angew Chem Int Ed* **2001**, 40 (1), 160.
58. Hajra, S.; Maji, B.; Bar, S., Samarium triflate-catalyzed halogen-promoted Friedel–Crafts alkylation with alkenes. *Org Lett* **2007**, 9 (15), 2783.
59. Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C., Enantioselective organocatalytic construction of pyrroloindolines by a cascade addition–cyclization strategy: Synthesis of (–)-flustramine B. *Proceed Nat Acad Sci Un Stat Am* **2004**, 101 (15), 5482.
60. Hajra, S.; Maji, B.; Karmakar, A., Lewis acid catalyzed intramolecular haloarylation of tethered alkenes using N-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett* **2005**, 46 (49), 8599.
61. Sass, D. C.; Oliveira, K. T. d.; Constantino, M. G., Synthesis of homoallylic oxygenated α -methylene- γ -butyrolactones: a model for preparing biologically active natural lactones. *Tetrahedron Lett* **2008**, 49 (40), 5770.
62. Barbosa, L. C. A., *Espectroscopia no infravermelho nas caracterizações dos compostos orgânicos*. **2007**.
63. McIntosh, J. M.; Beaumier, P. M., The alkylation of cyclic diketone thallium(i) salts. *Can J Chem* **1973**, 51 (6), 843.
64. Peters, J. A. M.; Posthumus, T. A. P.; Van Vliet, N. P.; Zeelen, F. J.; Johnson, W. S., Biomimetic polyene cyclizations. Total synthesis of dl-19-nor-4-pregnen-20-one. Asymmetric induction by the initiating center. *J Org Chem* **1980**, 45 (11), 2208.
65. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A., First total synthesis of aspinolide b, a new pentaketide produced by *aspergillus ochraceus*. *J Org Chem* **2000**, 65 (19), 5910
66. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. 2 ed.; USA, **2012**.
67. Shafawati, M. T. S.; Inagaki, F.; Kawamura, T.; Mukai, C., Syntheses of 6-8-5 tricyclic ring systems by carbonylative [2+2+1] cycloaddition of bis(allene)s. *Tetrahedron* **2013**, 69 (5), 1509.
68. Modarresi-Alam, A. R.; Najafi, P.; Rostamizadeh, M.; Keykha, H.; Bijanzadeh, H.-R.; Kleinpeter, E., Dynamic ¹H NMR Study of the barrier to rotation about the c–n bond in primary carbamates and its solvent dependence. *J Org Chem* **2007**, 72 (6), 2208.
69. Zhao, P.; Cao, S.; Guo, Y.; Gao, P.; Wang, Y.; Peng, M.; Zhao, Y., Investigation of the C–N bond rotation of spirophosphorane carbamates by dynamic NMR and DFT calculation. *Tetrahedron* **2015**, 71 (46), 8738.

70. Kutti, L.; Czakó, B., *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. **2005**.
71. Maurya, S. K.; Gollapalli, D. R.; Kirubakaran, S.; Zhang, M.; Johnson, C. R.; Benjamin, N. N.; Hedstrom, L.; Cuny, G. D., Triazole inhibitors of cryptosporidium parvum inosine 5'-monophosphate dehydrogenase. *J Med Chem* **2009**, *52* (15), 4623.
72. Leisch, H.; Omori, A. T.; Finn, K. J.; Gilmet, J.; Bissett, T.; Ilceski, D.; Hudlický, T., Chemoenzymatic enantiodivergent total syntheses of (+)- and (-)-codeine. *Tetrahedron* **2009**, *65* (47), 9862.
73. Lepore, S. D.; He, Y., Use of sonication for the coupling of sterically hindered substrates in the phenolic Mitsunobu reaction. *J Org Chem* **2003**, *68* (21), 8261.
74. Brandt, C. A.; Comasseto, J. V.; Ferraz, H. M. C., Ciclofuncionalizações envolvendo reagente de enxofre, selênio e telúrio. *Química Nova* **1991**, *14* (3), 165.
75. Bartoli, G.; Cupone, G.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Sambri, L.; Tagarelli, A., Deprotection of t-butylidimethylsilyl ethers promoted by cerium(IV) triflate. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43* (34), 5945.
76. Gopinath, P.; Nilaya, S.; Muraleedharan, K. M., Highly Chemoselective esterification reactions and Boc/THP/TBDMS discriminating deprotections under samarium(iii) catalysis. *Org Lett* **2011**, *13* (8), 1932.
77. Khazaei, A.; Rostami, A.; Raiatzadeh, A.; Mahboubifar, M., N-Bromosuccinimide (NBS) — Selective and effective catalyst for trimethylsilylation of alcohols and phenols using hexamethyldisilazane and their regeneration under mild and neutral reaction conditions. *Can J Chem* **2007**, *85* (5), 336.
78. Reddy, M. S.; Narender, M.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R., A Facile β -cyclodextrin-catalyzed oxidative deprotection of tert-butyl-dimethylsilyl (TBDMS) ethers with NBS in water. *Synthesis* **2005**, *2005* (05), 714.
79. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S., *Introduction to Spectroscopy, a Guide for students of organic chemistry*, 3^o edition ed.; **2001**.
80. Karimi, B.; Zamani, A.; Zareyee, D., N-Iodosuccinimide (NIS) as a mild and highly chemoselective catalyst for deprotection of tert-butylidimethylsilyl ethers. *Tetrahedron Lett* **2004**, *45* (49), 9139.
81. Heyd, J.; Scuseria, G. E.; Ernzerhof, M., Hybrid functionals based on a screened Coulomb potential. *J Chem Phys* **2003**, *118* (18), 8207.
82. Heyd, J.; Scuseria, G. E.; Ernzerhof, M., Erratum: "Hybrid functionals based on a screened Coulomb potential" *J Chem Phys* **2006**, *124* (21), 219906.
83. Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E.; Perdew, J. P., Tests of functionals for systems with fractional electron number. *J Chem Phys* **2007**, *126* (15), 154109.
84. Vydrov, O. A.; Heyd, J.; Krukau, A. V.; Scuseria, G. E., Importance of short-range versus long-range Hartree-Fock exchange for the performance of hybrid density functionals. *J Chem Phys* **2006**, *125* (7), 074106.
85. Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E., Assessment of a long-range corrected hybrid functional. *J Chem Phys* **2006**, *125* (23), 234109.
86. Frisch, J., M.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, R., J.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J., M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, J., A.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.;

- Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, V.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, Y., C.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A., *GAUSSIAN 09*. Inc., Pittsburgh PA: **2009**.
87. Maddess, M. L.; Lautens, M., Preparation of homoallylic homopropargylic alcohols from 2-vinyloxiranes. *Org Lett* **2005**, *7* (16), 3557.
88. Fürstner, A.; Hannen, P., Platinum- and gold-catalyzed rearrangement reactions of propargyl acetates: Total syntheses of (-)- α -Cubebene, (-)-Cubebol, sesquicarene and related terpenes. *Chem Eur J* **2006**, *12* (11), 3006.
89. Dess, D. B.; Martin, J. C., Readily accessible 12-I-5 oxidant for the conversion of primary and secondary alcohols to aldehydes and ketones. *J Org Chem* **1983**, *48* (22), 4155.
90. Zhang, A. J.; Russell, D. H.; zhu, J.; Burgess, K., A method for removal of N-Boc protecting groups from substrates on TFA-sensitive resins. *Tetrahedron Lett* **1998**, *39* (41), 7439.
91. Tumiatti, V.; Minarini, A.; Bolognesi, M. L.; Milelli, A.; Rosini, M.; Melchiorre, C., Tacrine derivatives and Alzheimer's disease. *Curr Med Chem* **2010**, *17* (17), 1825.
92. Cavalli, A.; Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Rosini, M.; Tumiatti, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C., Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem* **2008**, *51* (3), 347.
93. Tsogoeva, S. B., Recent progress in the development of synthetic hybrids of natural or unnatural bioactive compounds for medicinal chemistry. *Mini Rev Med Chem* **2010**, *10* (9), 773.
94. Morphy, R.; Rankovic, Z., Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *J Med Chem* **2005**, *48* (21), 6523.
95. Bolognesi, M. L., Polypharmacology in a single drug: multitarget drugs. *Curr Med Chem* **2013**, *20* (13), 1639.
96. Viegas-Junior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A., Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr Med Chem* **2007**, *14* (17), 1829.
97. Rodrigues Simoes, M. C.; Dias Viegas, F. P.; Moreira, M. S.; de Freitas Silva, M.; Riquiel, M. M.; da Rosa, P. M.; Castelli, M. R.; dos Santos, M. H.; Soares, M. G.; Viegas, C., Jr., Donepezil: an important prototype to the design of new drug candidates for Alzheimer's disease. *Mini Rev Med Chem* **2014**, *14* (1), 2.
98. Ismaili, L.; Refouvelet, B.; Benchekroun, M.; Brogi, S.; Brindisi, M.; Gemma, S.; Campiani, G.; Filipic, S.; Agbaba, D.; Esteban, G.; Unzeta, M.; Nikolic, K.; Butini, S.; Marco-Contelles, J., Multitarget compounds bearing tacrine- and donepezil-like structural and functional motifs for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* **2017**, *151*, 4.
99. Sugimoto, H.; Yamanishi, Y.; Iimura, Y.; Kawakami, Y., Donepezil hydrochloride (E2020) and other acetylcholinesterase inhibitors. *Curr Med Chem* **2000**, *7* (3), 303.
100. Sugimoto, H., Structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: Donepezil hydrochloride for the treatment of Alzheimer's Disease. *Pure Appl Chem*, **1999**, *71*, 2031.

101. Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Imura, Y.; Sasaki, A.; Kawakami, Y.; Nakamura, T., Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[2-(N-benzoylamino)ethyl]piperidine derivatives. *J Med Chem* **1990**, *33* (7), 1880.
102. Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Imura, Y.; Sasaki, A.; Araki, S.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K., Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-(2-phthalimidoethyl)piperidine and related derivatives. *J Med Chem* **1992**, *35* (24), 4542.
103. Sugimoto, H.; Imura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K., Synthesis and structure-activity relationships of acetylcholinesterase inhibitors: 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxindan-2-yl)methyl]piperidine hydrochloride and related compounds. *J Med Chem* **1995**, *38* (24), 4821.
104. Kim, H. Y.; Kim, K., Protein glycation inhibitory and antioxidative activities of some plant extracts in vitro. *J Agricul Food Chem* **2003**, *51* (6), 1586.
105. Kryger, G.; Silman, I.; Sussman, J. L., Structure of acetylcholinesterase complexed with E2020 (Aricept): implications for the design of new anti-Alzheimer drugs. *Structure* **1999**, *7* (3), 297.
106. Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gomez, T.; Munoz-Torrero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M. V.; Camins, A.; Pallas, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J., Novel donepezil-based inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. *J Med Chem* **2008**, *51* (12), 3588.
107. Zhu, Y.; Xiao, K.; Ma, L.; Xiong, B.; Fu, Y.; Yu, H.; Wang, W.; Wang, X.; Hu, D.; Peng, H.; Li, J.; Gong, Q.; Chai, Q.; Tang, X.; Zhang, H.; Shen, J., Design, synthesis and biological evaluation of novel dual inhibitors of acetylcholinesterase and beta-secretase. *Bioorg Med Chem* **2009**, *17* (4), 1600.
108. Durrani, A. I.; Schwartz, H.; Nagl, M.; Sontag, G., Determination of free α -lipoic acid in foodstuffs by HPLC coupled with CEAD and ESI-MS. *Food Chem* **2010**, *120* (4), 1143.
109. Holmquist, L.; Stuchbury, G.; Berbaum, K.; Muscat, S.; Young, S.; Hager, K.; Engel, J.; Munch, G., Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* **2007**, *113* (1), 154.
110. Rosini, M.; Simoni, E.; Bartolini, M.; Tarozzi, A.; Matera, R.; Milelli, A.; Hrelia, P.; Andrisano, V.; Bolognesi, M. L.; Melchiorre, C., Exploiting the lipoic acid structure in the search for novel multitarget ligands against Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem* **2011**, *46* (11), 5435.
111. Koufaki, M.; Detsi, A.; Kiziridi, C., Multifunctional lipoic acid conjugates. *Curr Med Chem* **2009**, *16* (35), 4728.
112. Bolognesi, M. L.; Minarini, A.; Tumiatti, V.; Melchiorre, C., Lipoic acid, a lead structure for multi-target-directed drugs for neurodegeneration. *Mini Rev Med Chem* **2006**, *6* (11), 1269.
113. Kim, B.; Lee, S.; Jang, M.; Shon, M. Y.; Park, J. H., Development of cholinesterase inhibitors using (α)-lipoic acid-benzyl piperazine hybrid molecules. *Bull Kor Chem Soc* **2013**, *34* (11), 3322.
114. Lee, S. H.; Kim, B. C.; Kim, J. K.; Lee, H. S.; Shon, M. Y.; Park, J. H., Development of cholinesterase inhibitors using 1-benzyl piperidin-4-yl (α)-lipoic amide molecules. *Bull Kor Chem Soc* **2014**, *35* (6), 1681.

115. Prezzavento, O.; Arena, E.; Parenti, C.; Pasquinucci, L.; Aricò, G.; Scoto, G. M.; Grancara, S.; Toninello, A.; Ronsisvalle, S., Design and synthesis of new bifunctional sigma-1 selective ligands with antioxidant activity. *J Med Chem* **2013**, *56* (6), 2447.
116. Estrada, M.; Perez, C.; Soriano, E.; Laurini, E.; Romano, M.; Pricl, S.; Morales-Garcia, J. A.; Perez-Castillo, A.; Rodriguez-Franco, M. I., New neurogenic lipoic-based hybrids as innovative Alzheimer's drugs with sigma-1 agonism and beta-secretase inhibition. *Fut Med Chem* **2016**, *8* (11), 1191.
117. Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre, C., Rational approach to discover multipotent anti-alzheimer drugs. *J Med Chem* **2005**, *48* (2), 360.
118. Barbe, G.; Charette, A. B., Highly Chemoselective metal-free reduction of tertiary amides. *J Am Chem Soc* **2008**, *130* (1), 18.
119. Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M., Meldrum's acids as acylating agents in the catalytic intramolecular Friedel–Crafts reaction. *J Org Chem* **2005**, *70* (4), 1316.
120. Huang, L.; Hao, X.; Mu, S.; Zhang, J., A process for preparing donepezil hydrochloride. CN 102127006: **2011**.
121. Renou, J.; Dias, J.; Mercey, G.; Verdelet, T.; Rousseau, C.; Gastellier, A.-J.; Arboleas, M.; Touvrey-Loiodice, M.; Baati, R.; Jean, L.; Nachon, F.; Renard, P.-Y., Synthesis and in vitro evaluation of donepezil-based reactivators and analogues for nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase. *RSC Adv* **2016**, *6* (22), 17929.
122. Omura, K.; Swern, D., Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide. a preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron* **1978**, *34* (11), 1651.
123. Mühlhausen, U.; Ermert, J.; Herth, M. M.; Coenen, H. H., Synthesis, radiofluorination and first evaluation of (\pm)-[18F]MDL 100907 as serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist for PET. *J Label Compd Radiopharm* **2008**, *52*, 6.
124. Gant, T. G.; Sarshar, S.; Shahbaz, M. M. Indanone inhibitors of acetylcholinesterase. US20100143505 A1 **2010**.
125. Stahl, G. L.; Walter, R.; Smith, C. W., General procedure for the synthesis of mono-N-acylated 1,6-diaminohexanes. *J Org Chem* **1978**, *43* (11), 2285.
126. Schieferdecker, S.; Nett, M., A fast and efficient method for the preparation of the 5-lipoxygenase inhibitor myxochelin A. *Tetrahedron Lett* **2016**, *57* (12), 1359.
127. Luescher, M. U.; Vo, C.-V. T.; Bode, J. W., SnAP Reagents for the synthesis of piperazines and morpholines. *Org Lett* **2014**, *16* (4), 1236.
128. Szabo, M.; Klein Herenbrink, C.; Christopoulos, A.; Lane, J. R.; Capuano, B., Structure–activity relationships of privileged structures lead to the discovery of novel biased ligands at the dopamine D₂ receptor. *J Med Chem* **2014**, *57* (11), 4924.
129. Das, D.; Maeda, K.; Hayashi, Y.; Gavande, N.; Desai, D. V.; Chang, S. B.; Ghosh, A. K.; Mitsuya, H., Insights into the mechanism of inhibition of CXCR4: identification of Piperidinyethanamine analogs as anti-HIV-1 inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**, *59* (4), 1895.
130. Halim, M.; Tremblay, M. S.; Jockusch, S.; Turro, N. J.; Sames, D., Transposing Molecular Fluorescent Switches into the Near-IR: Development of Luminogenic Reporter Substrates for Redox Metabolism. *J Am Chem Soc* **2007**, *129* (25), 7704.
131. Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherstone, R. M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacol* **1961**, *7* (2), 88.

132. Greig, N. H.; Utsuki, T.; Yu, Q.; Zhu, X.; Holloway, H. W.; Perry, T.; Lee, B.; Ingram, D. K.; Lahiri, D. K., A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. *Curr Med Res Opin* **2001**, *17* (3), 159.
133. Gehlhaar, D. K.; Verkhivker, G. M.; Rejto, P. A.; Sherman, C. J.; Fogel, D. R.; Fogel, L. J.; Freer, S. T., Molecular recognition of the inhibitor AG-1343 by HIV-1 protease: conformationally flexible docking by evolutionary programming. *Chem Biology* **1995**, *2* (5), 317.
134. Thomsen, R.; Christensen, M. H., MolDock: A New technique for high-accuracy molecular docking. *J Med Chem* **2006**, *49* (11), 3315.
135. Molyneux, P., The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin J Sc. Technol* **2003**, *26* (2), 211.
136. Melagraki, G.; Afantitis, A.; Igglessi-Markopoulou, O.; Detsi, A.; Koufaki, M.; Kontogiorgis, C.; Hadjipavlou-Litina, D. J., Synthesis and evaluation of the antioxidant and anti-inflammatory activity of novel coumarin-3-aminoamides and their alpha-lipoic acid adducts. *Eur J Med Chem* **2009**, *44* (7), 3020.
137. Dykstra, C. E.; Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G. E., *Theory and Applications of Computational Chemistry The First Forty Years*. Amsterdam, **2005**; Vol. 1st ed.
138. Fukui, K., The path of chemical reactions - the IRC approach. *Acc Chem Res* **1981**, *14* (12), 363.
139. Gülçin, İ., Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight. *Inn Food Sci Emerg Technol* **2010**, *11* (1), 210.
140. Nachon, F.; Carletti E Fau - Ronco, C.; Ronco C Fau - Trovaslet, M.; Trovaslet M Fau - Nicolet, Y.; Nicolet Y Fau - Jean, L.; Jean L Fau - Renard, P.-Y.; Renard, P. Y., Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-Alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyrylcholinesterase. *Biochem J* **2013**, *453* (3), 393.
141. Košak, U.; Knez, D.; Coquelle, N.; Brus, B.; Pišlar, A.; Nachon, F.; Brazzolotto, X.; Kos, J.; Colletier, J.-P.; Gobec, S., N-Propargylpiperidines with naphthalene-2-carboxamide or naphthalene-2-sulfonamide moieties: Potential multifunctional anti-Alzheimer's agents. *Bioorg Med Chem* **2017**, *25* (2), 633.
142. Yang, J. M., Development and evaluation of a generic evolutionary method for protein-ligand docking. *J Comput Chem* **2004**, *25* (6), 843.

ANEXO 1

Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , na região do infravermelho e espectros de massas referentes às substâncias do capítulo II

Figura A1. 1. Espectro de RMN de ^1H do composto **45** (200 MHz, CDCl_3).

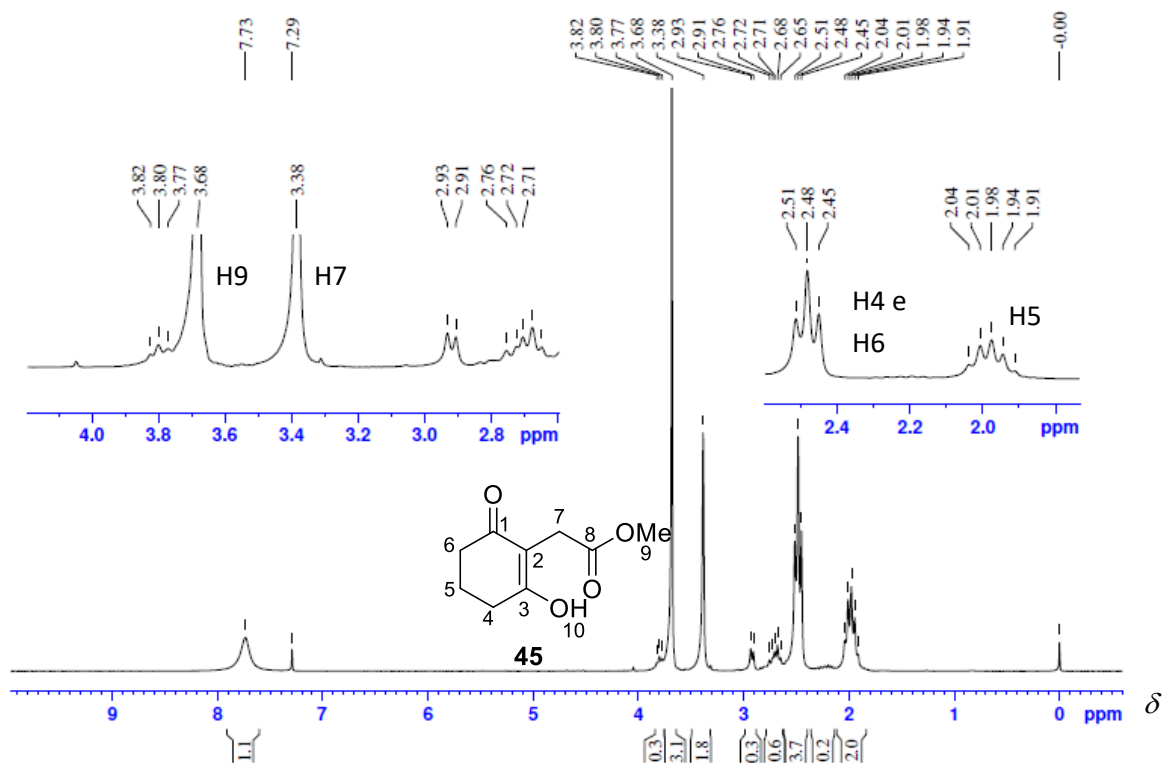


Figura A1. 2. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **45** (50 MHz, CDCl_3).

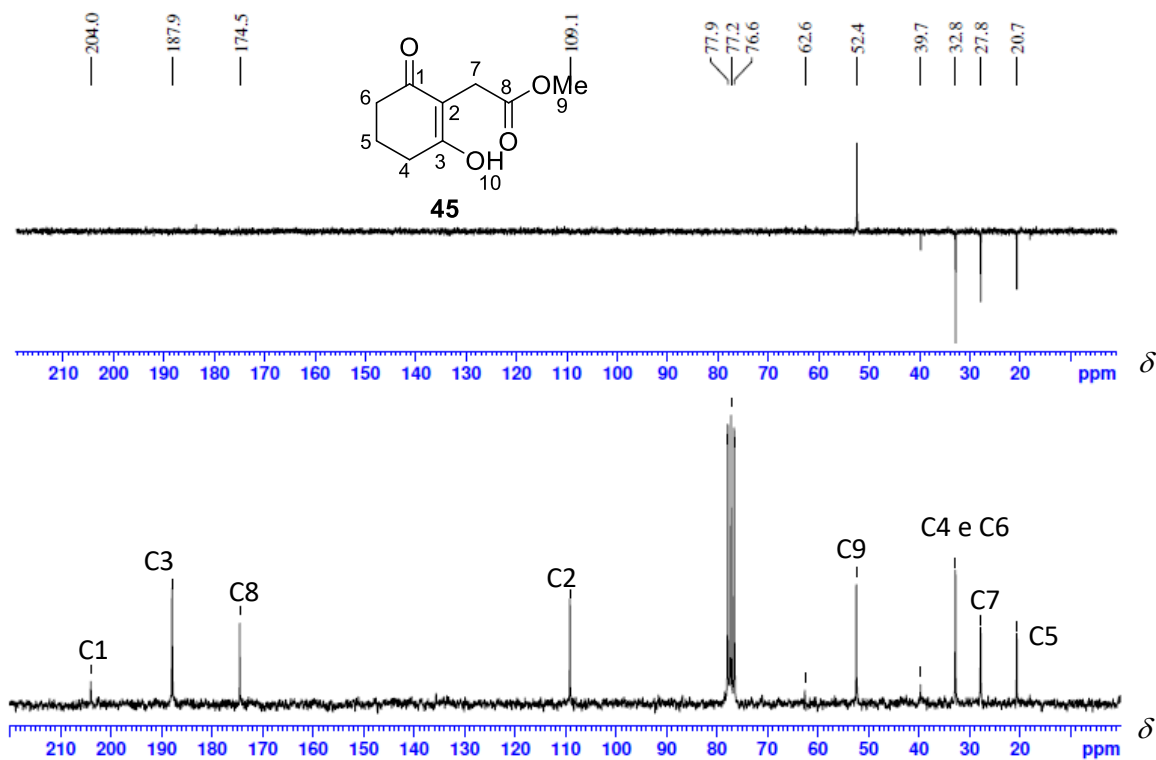


Figura A1. 3. Espectro no infravermelho de **45** (ATR, cm^{-1}).

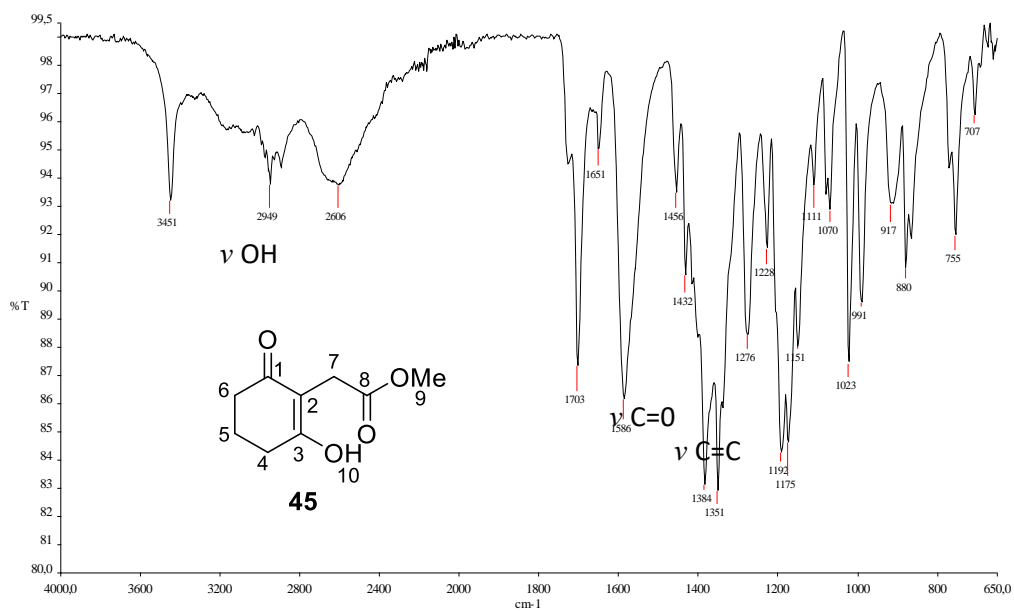


Figura A1. 4. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto **45**.

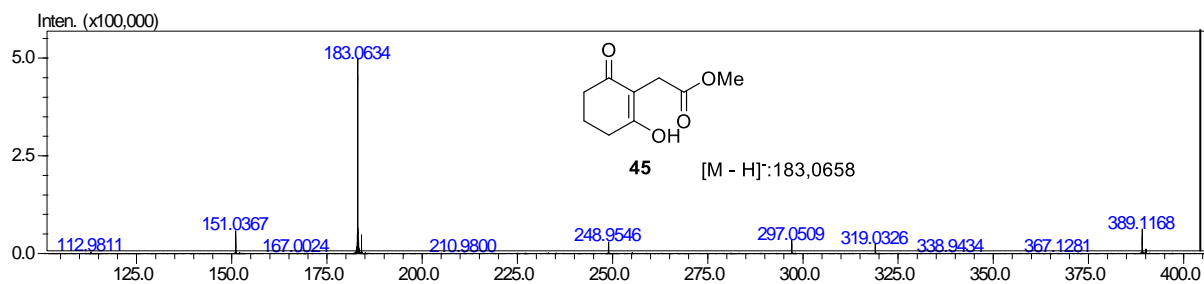


Figura A1. 5. Espectro de RMN de ^1H do composto **45a** (200 MHz, CDCl_3).

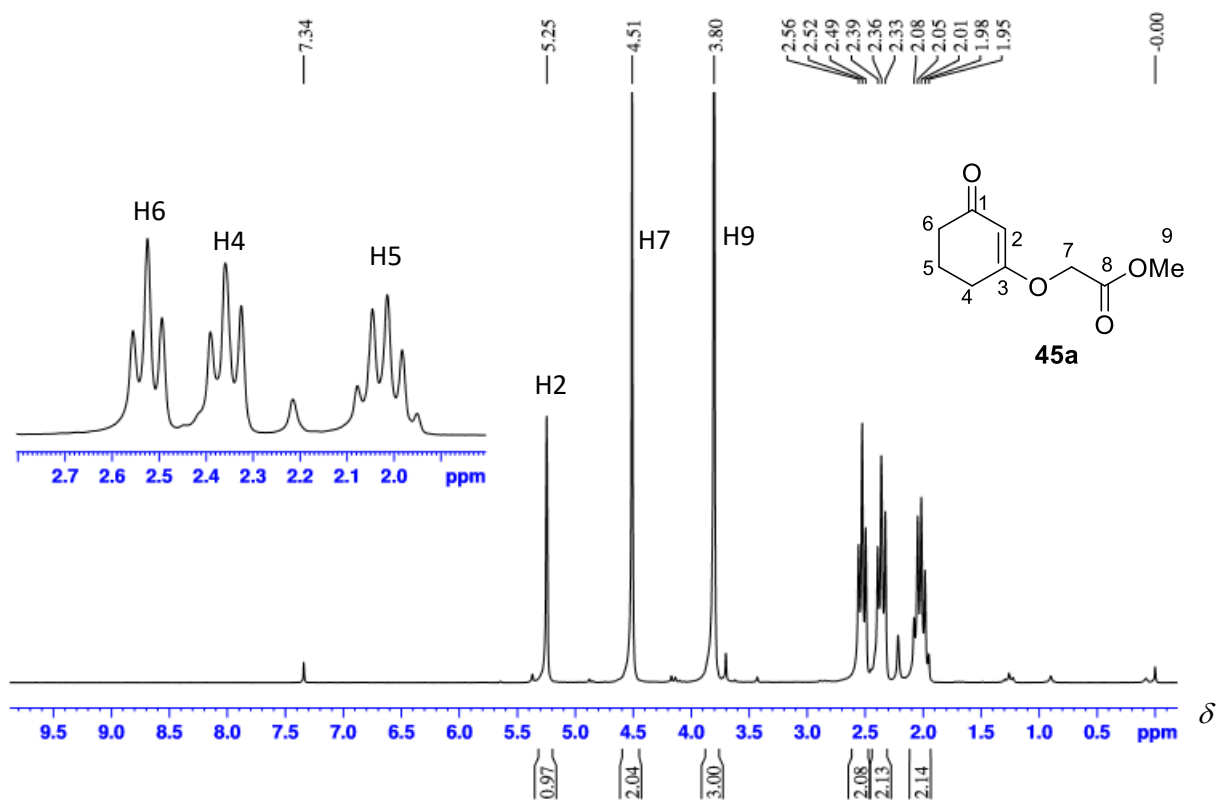


Figura A1. 6. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **45a** (50 MHz, CDCl_3).

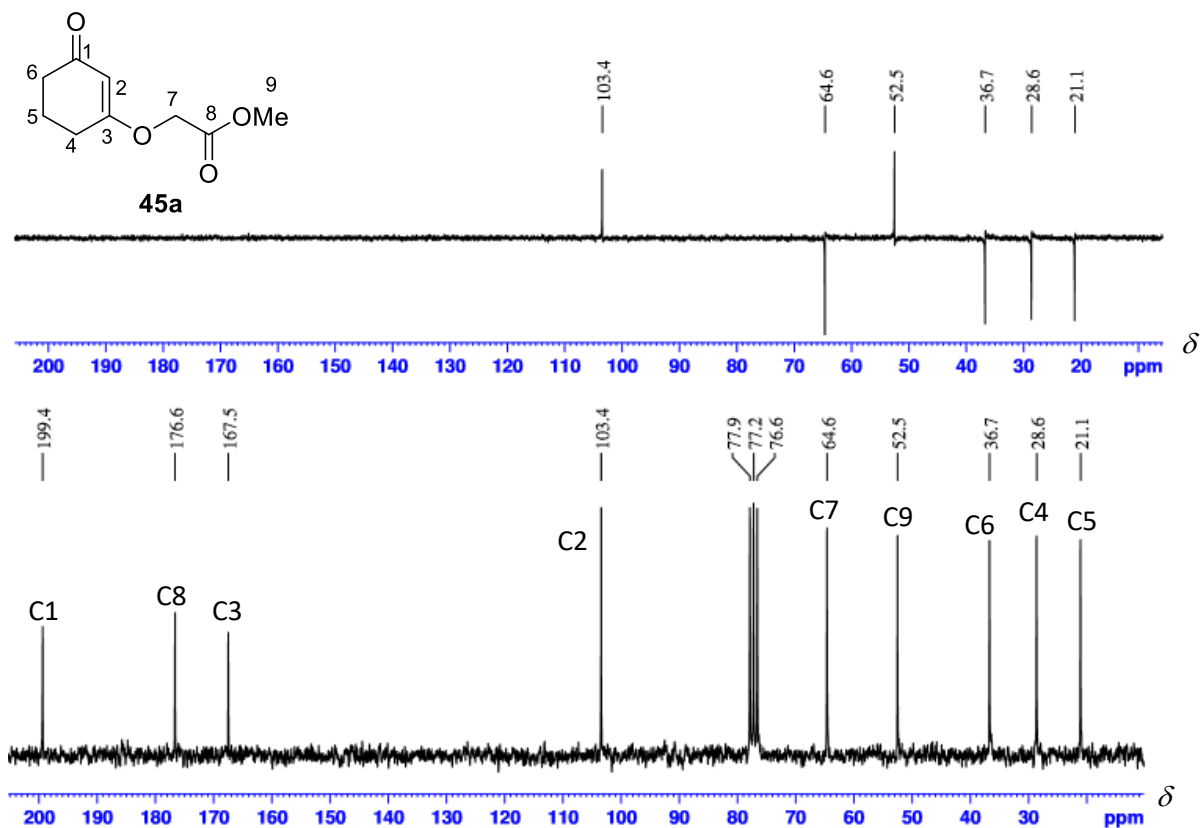


Figura A1. 7. Cromatograma da reação de alquilação da 1,3-cicloexadiona.

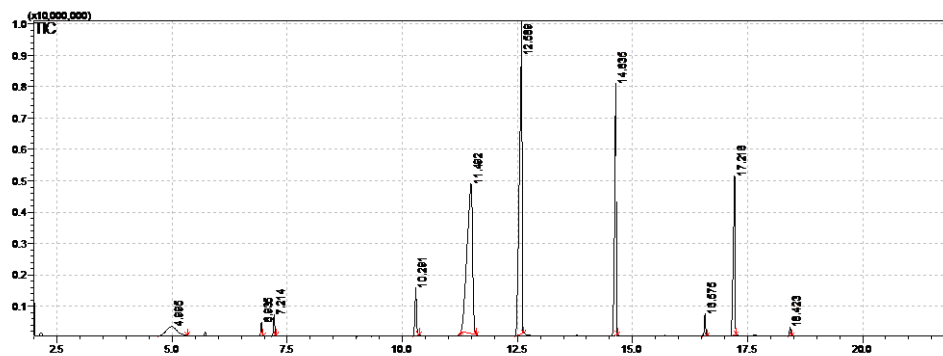


Figura A1. 8. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 11,4.

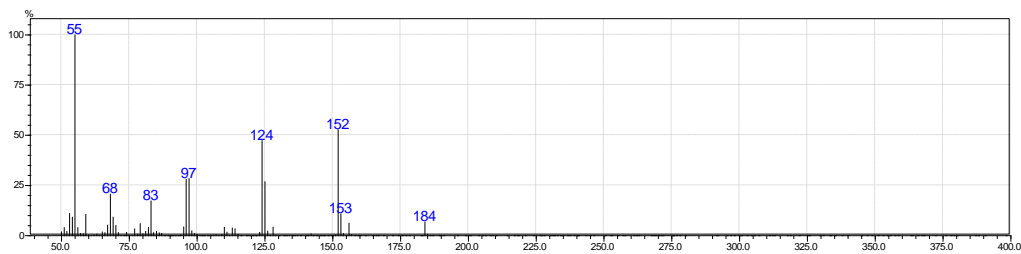


Figura A1. 9. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 12,5.

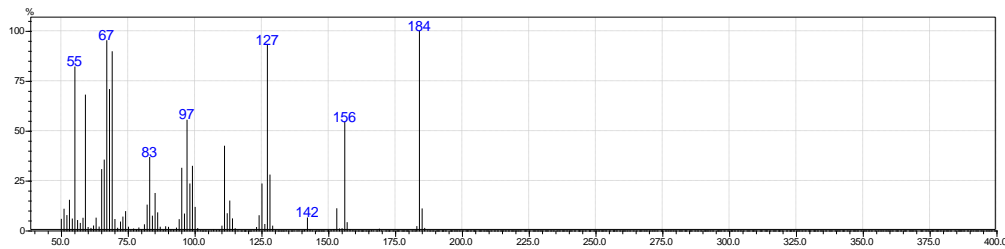


Figura A1. 10. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 14,6.

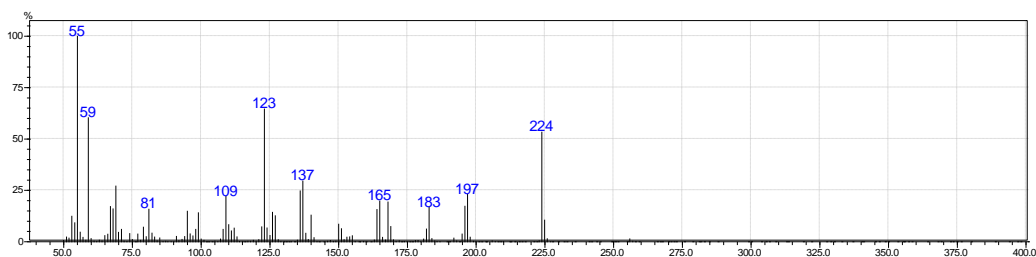


Figura A1. 11. Espectro de massas referente ao pico com tempo de retenção 17,2.

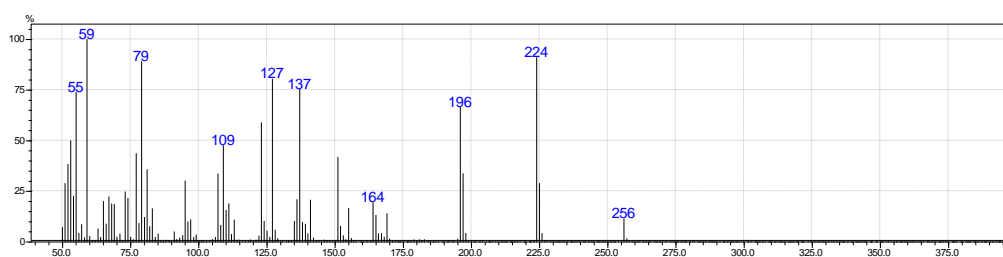


Tabela A1. 1. Constantes de célula e determinação estrutural por DRXM de 45.

Fórmula mínima		(C ₉ H ₁₂ O ₄)(H ₂ O)
Massa da fórmula mínima (g/mol)		202,20
Dimensões do cristal (mm ³)		0,20 x 0,15 x 0,06
Sistema cristalino		Ortorrômbico
Grupo espacial		Pc2 ₁ b
Z / Z'		4/1
Temperatura (K)		298(2)
Dimensões da célula unitária	<i>a</i> (Å)	7,3389(2)
	<i>b</i> (Å)	9,1495(2)
	<i>c</i> (Å)	15,1551(3)
Volume da célula unitária (Å ³)		1017,62(4)
Densidade calculada (g/cm ³)		1,320
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)		0,108
Intervalo em θ (°)		3,08 – 26,36
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-9 a 9
	<i>k</i>	-11 a 11
	<i>l</i>	-18 a 18
Reflexões coletadas		4836
Reflexões independentes		1953
Índice de simetria (R_{int})		0,0331
Completeza para $\theta_{máx}$ (%)		99,2
F_{000}		432
Parâmetros refinados		134
Qualidade do ajuste sobre F^2		1,062
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$		R1 = 0,0481
Índice residual para todos os dados		wR2 = 0,1358
$\Delta\rho_{máx} / \Delta\rho_{mín}$ (e/Å ³)		0,221 / -0,465

Figura A1. 12. Espectro de RMN de ^1H do composto **46** (200 MHz, CDCl_3).

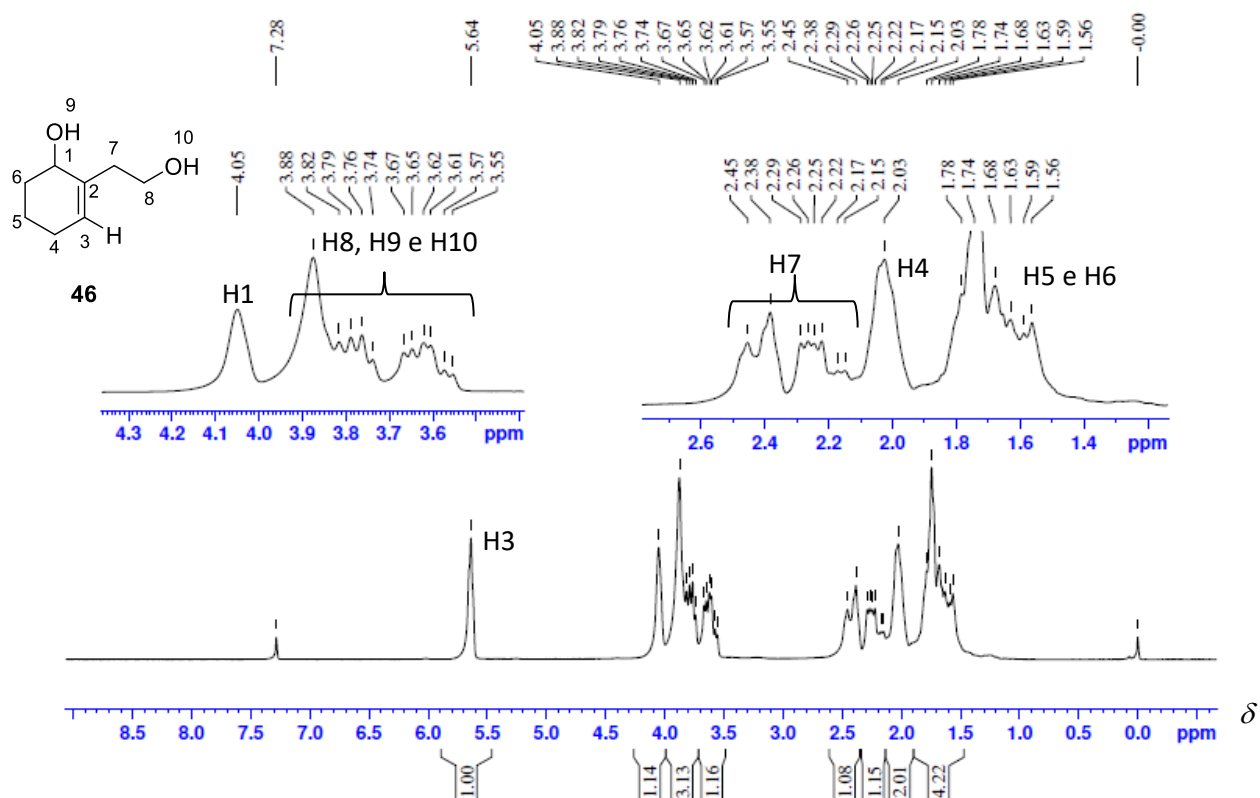


Figura A1. 13. Mapa de contornos COSY obtido para o composto **46** (200 MHz, CDCl_3)

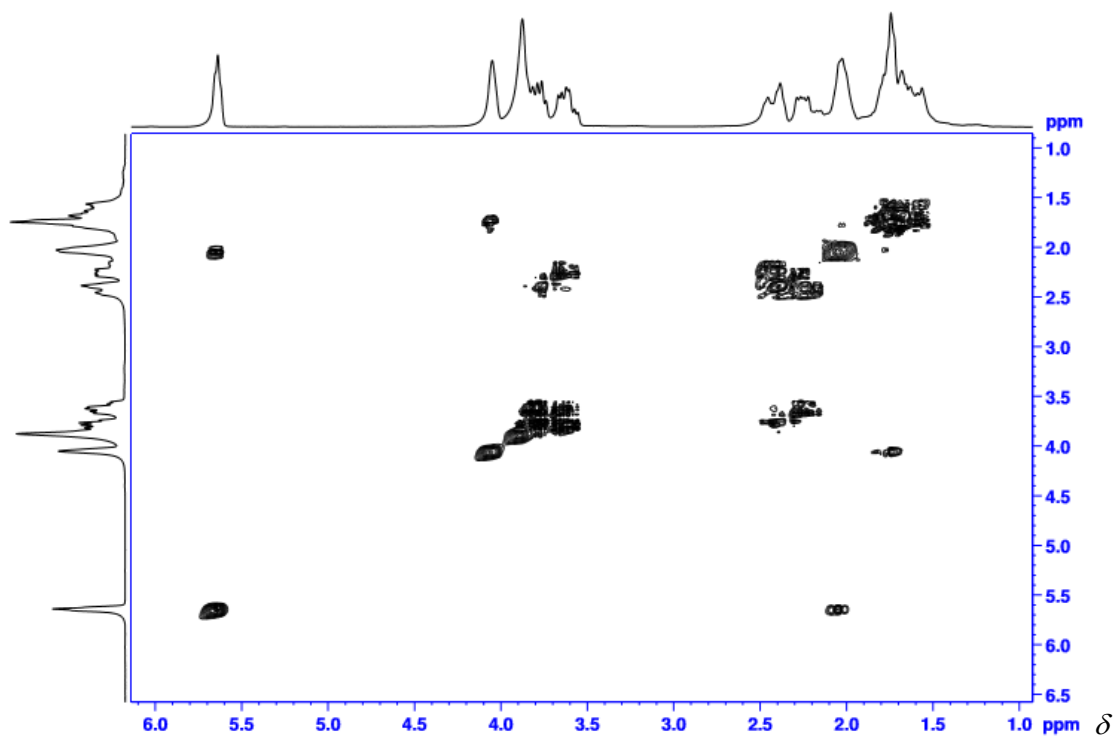


Figura A1. 14. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **46** (50 MHz, CDCl_3)

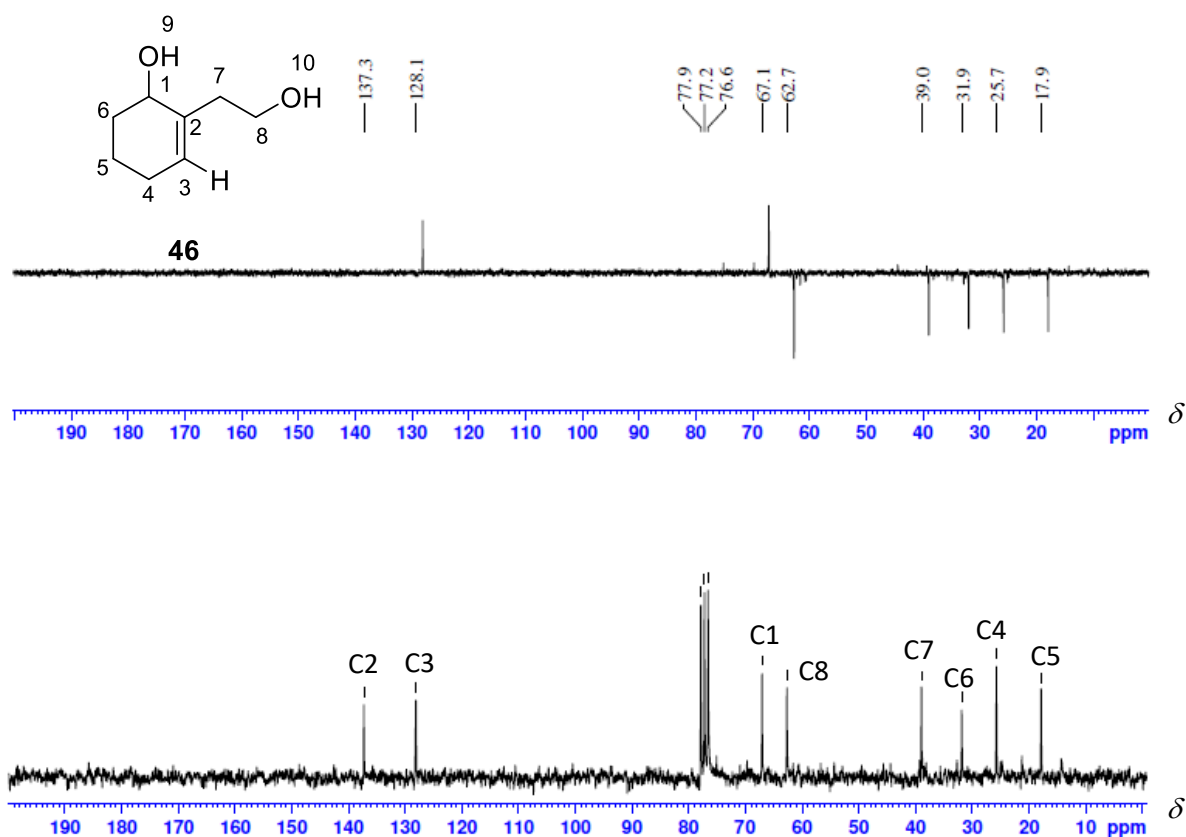


Figura A1. 15. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto **46**.

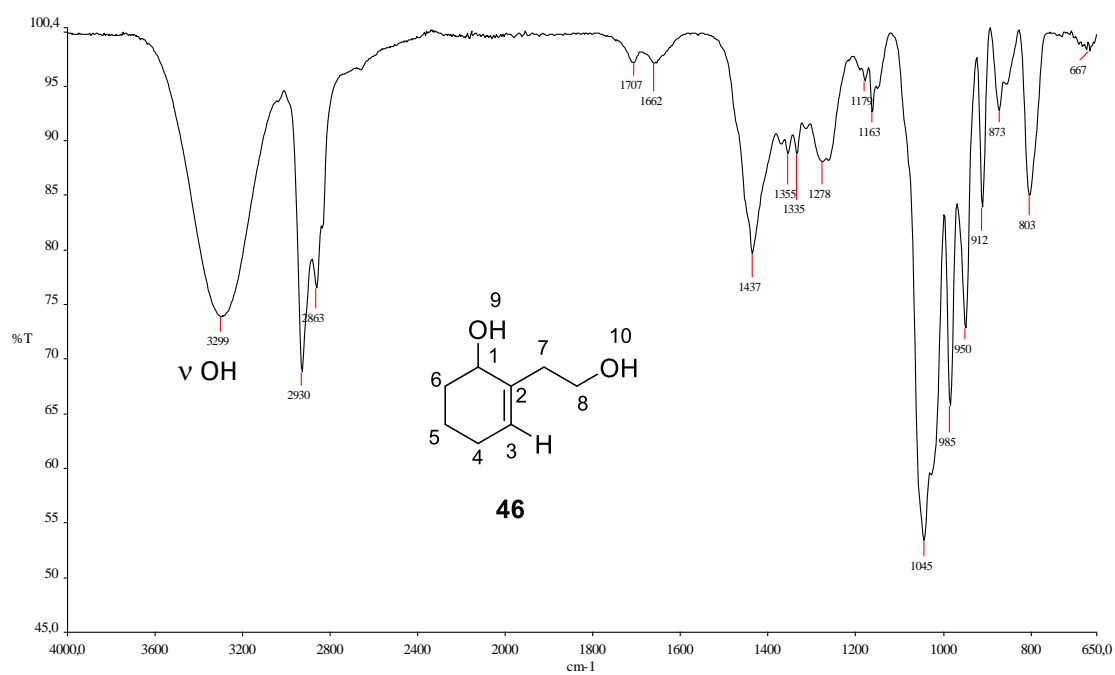


Figura A1. 16. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **46**.

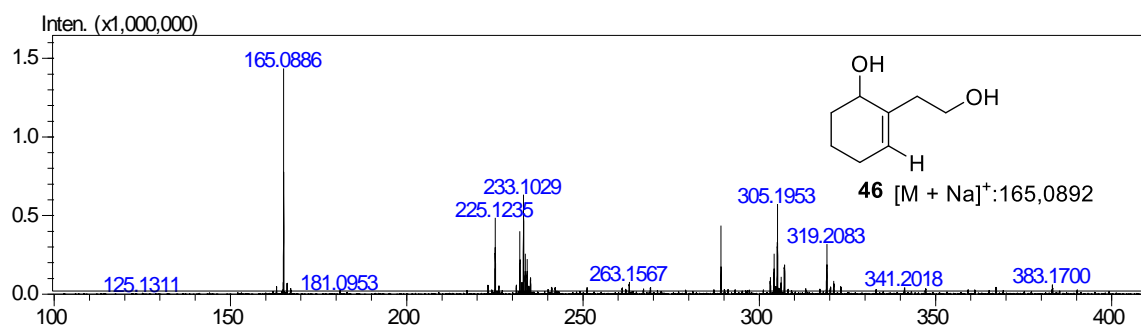


Figura A1. 17. Espectro de RMN de ¹H do composto **43** (200 MHz, CDCl₃).

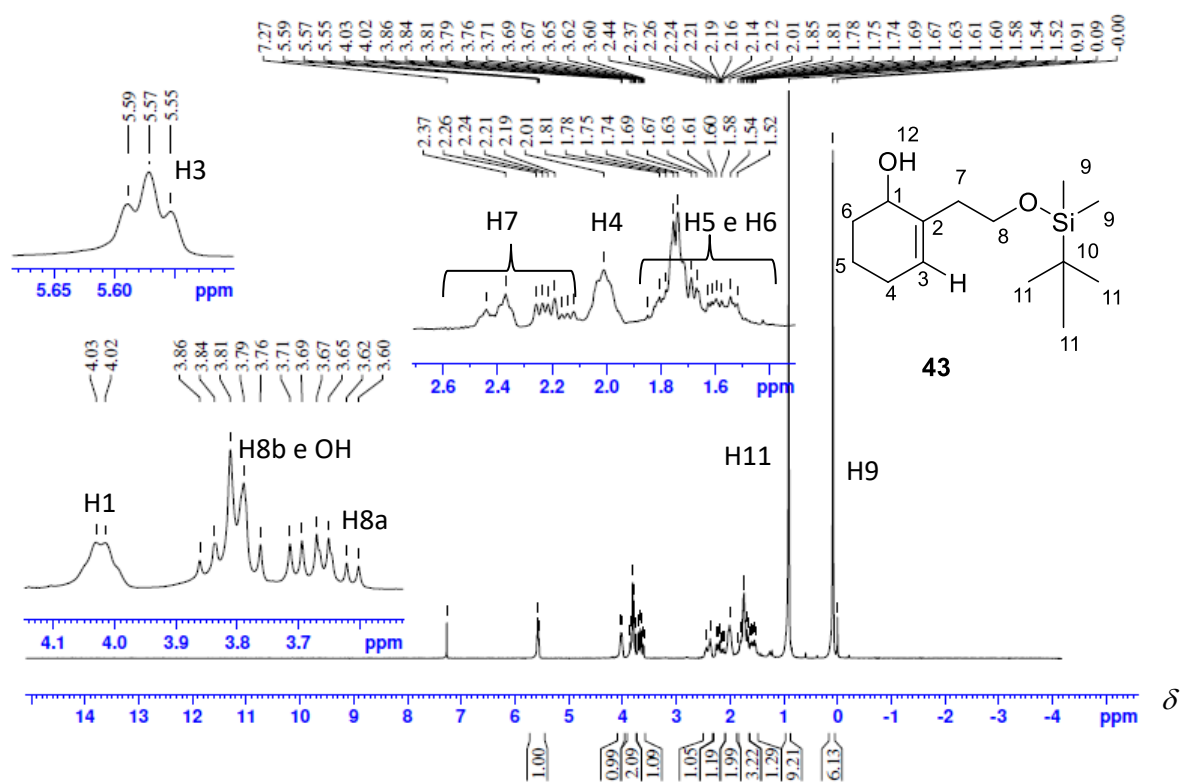


Figura A1. 18. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **43** (50 MHz, CDCl_3).

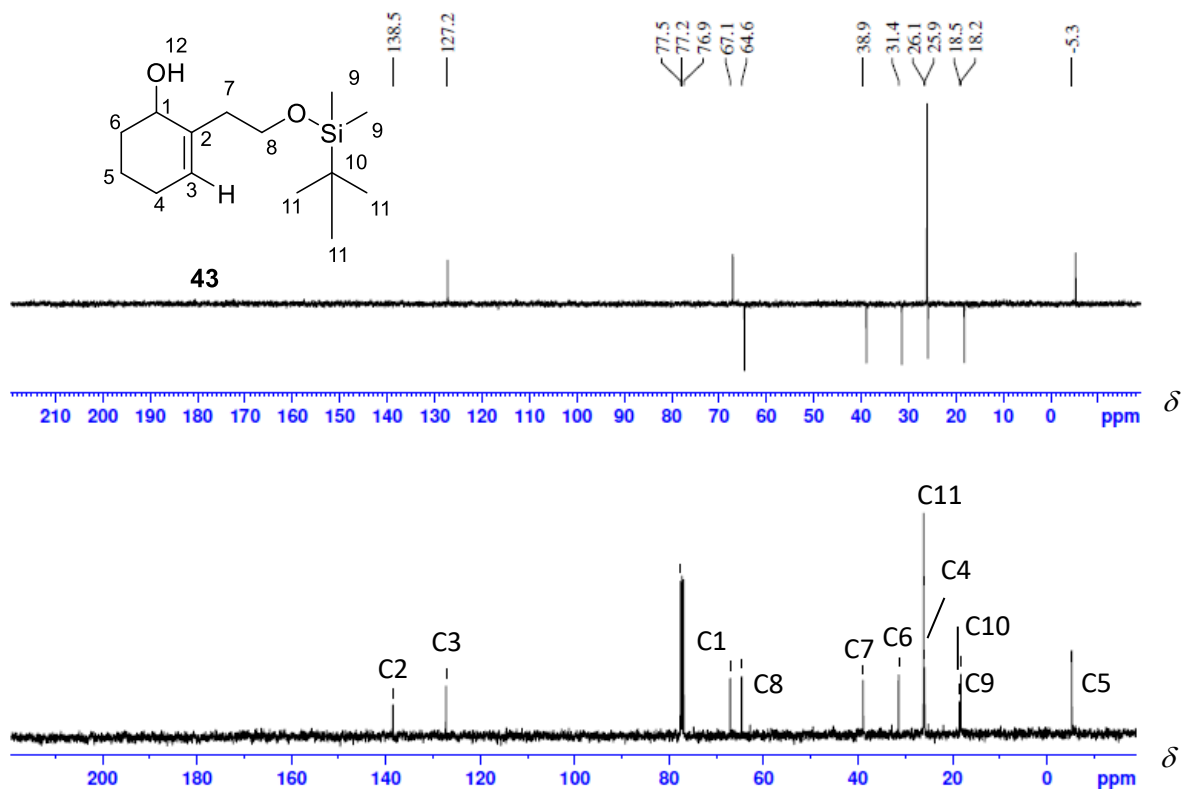


Figura A1. 19. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto **43**.

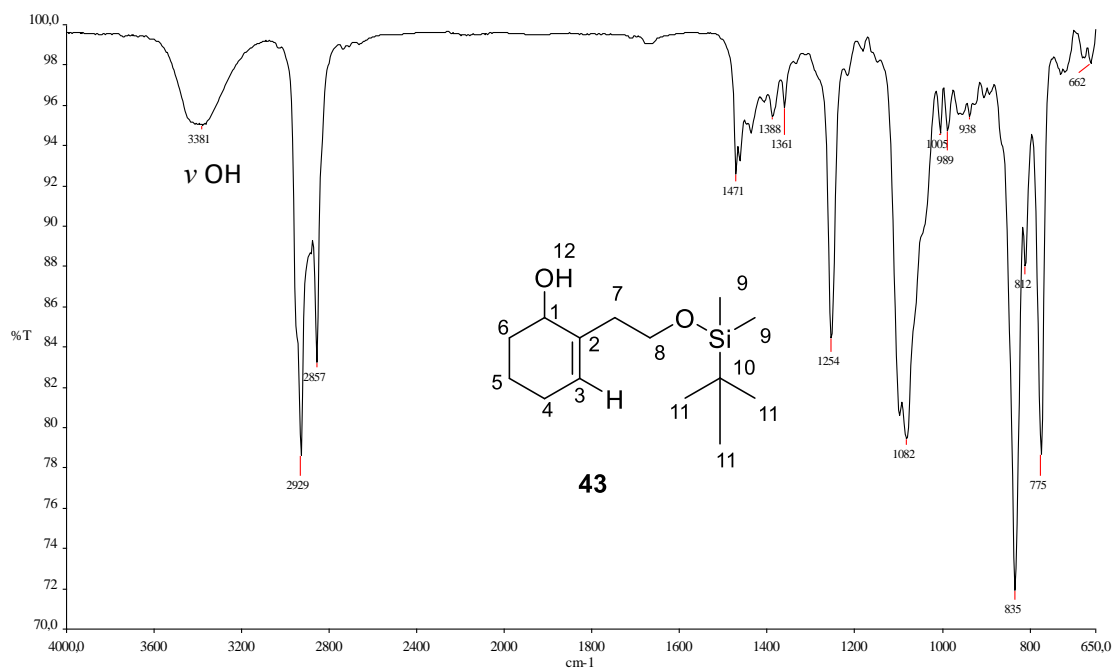


Figura A1. 20. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **43**.

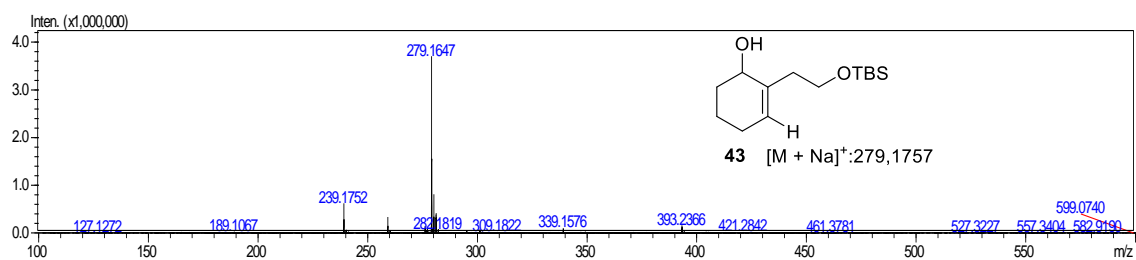


Figura A1. 21. Espectro de RMN de ¹H do composto **48** (200 MHz, CDCl₃).

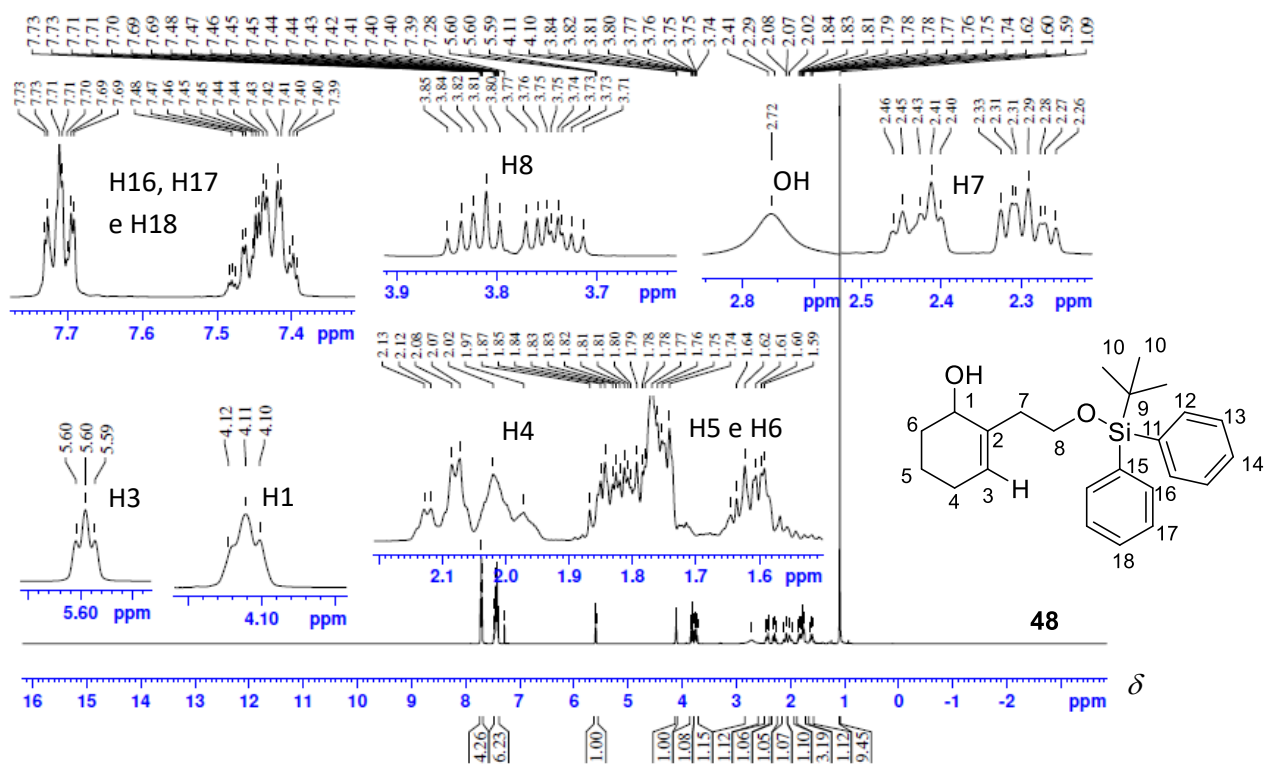


Figura A1. 22. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **48** (100 MHz, CDCl_3).

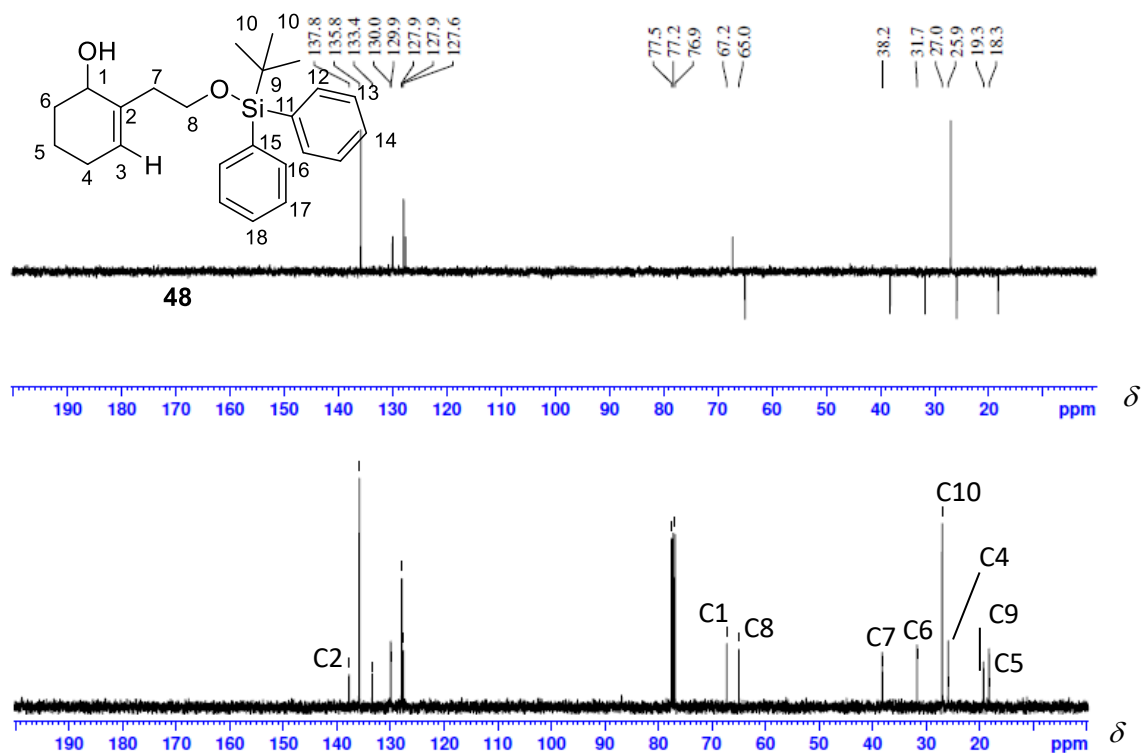


Figura A1. 23. Espectro de RMN de ^1H do composto **49** (200 MHz, CDCl_3).

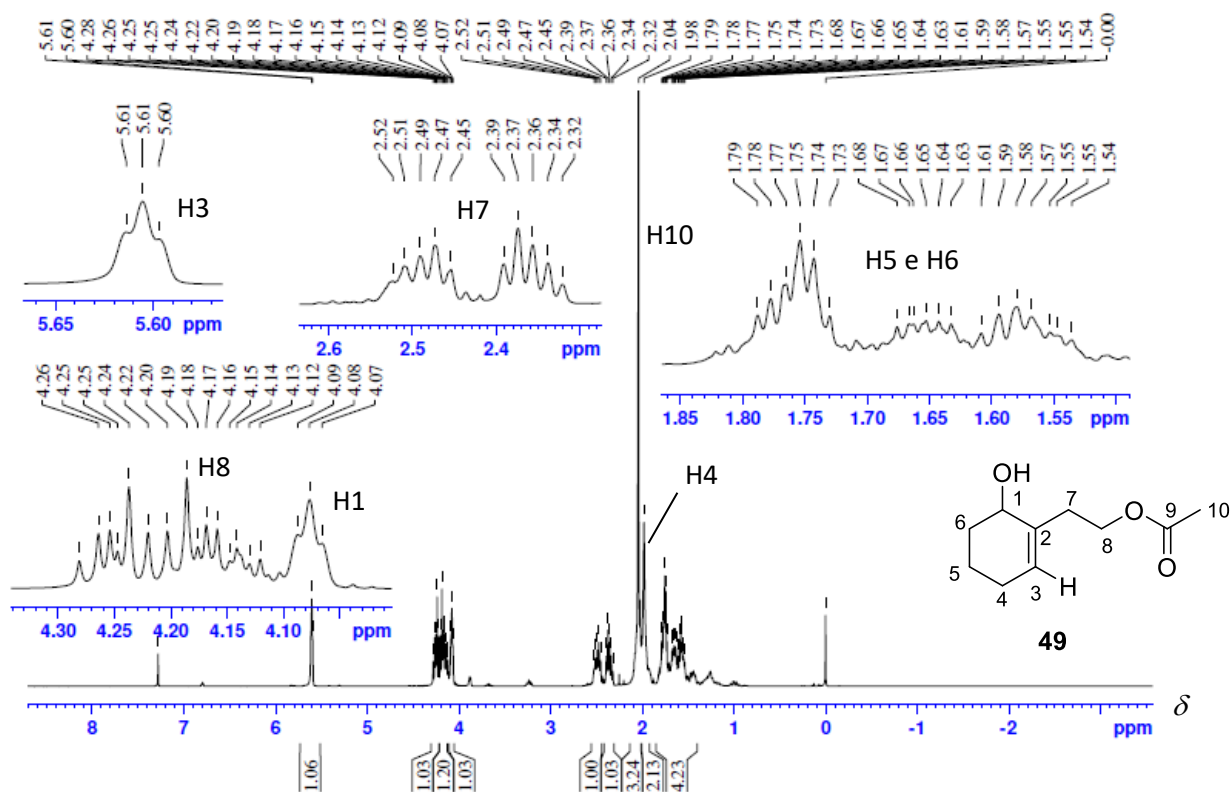


Figura A1. 24. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **49** (100 MHz, CDCl_3).

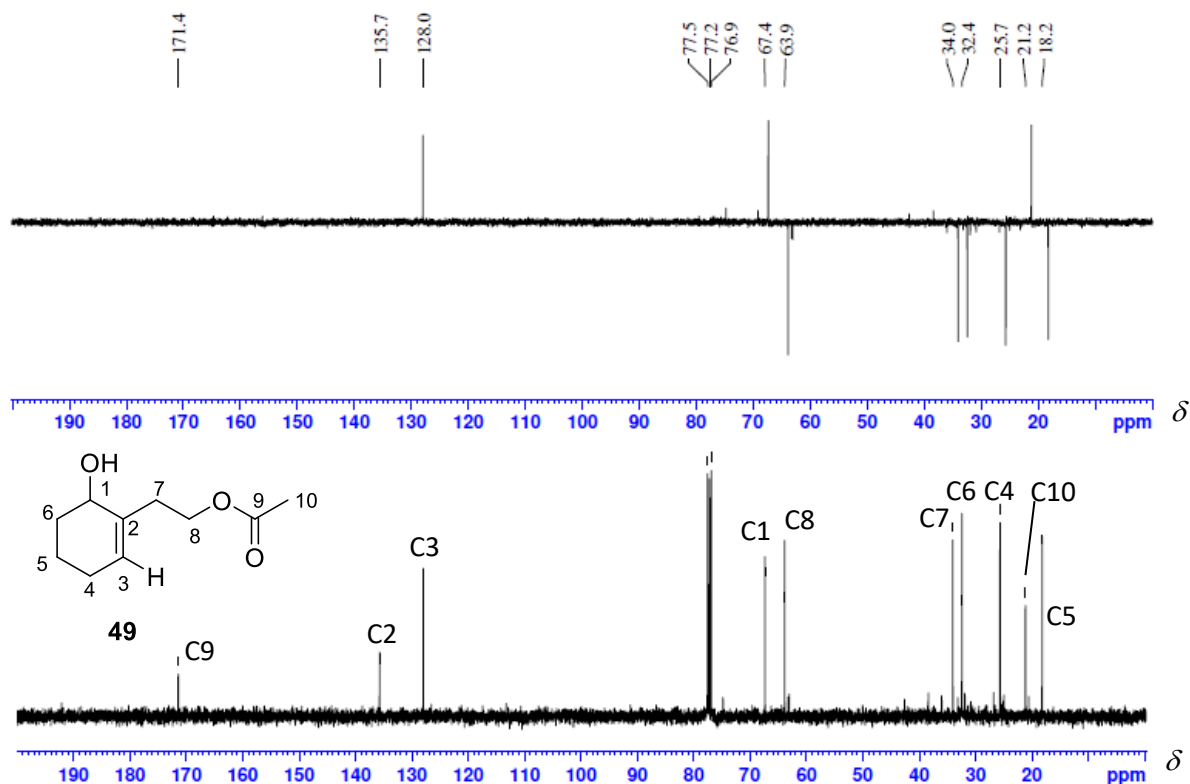


Figura A1. 25. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto **49**.

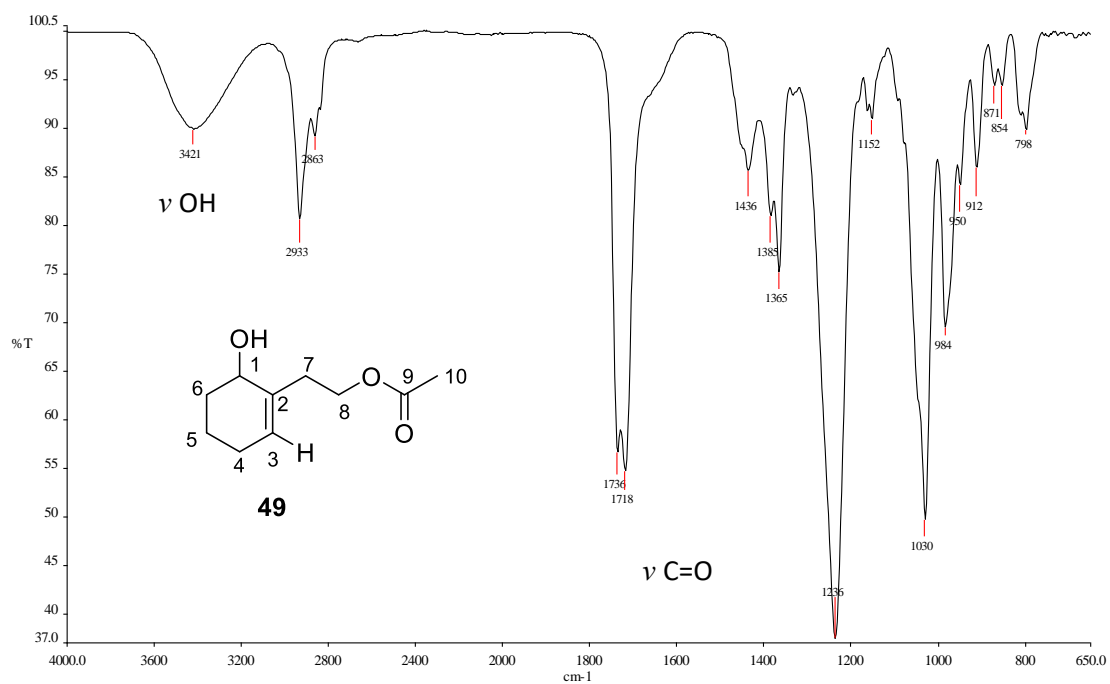


Figura A1. 26. Espectro de RMN de ^1H do composto **47** (200 MHz, CDCl_3).

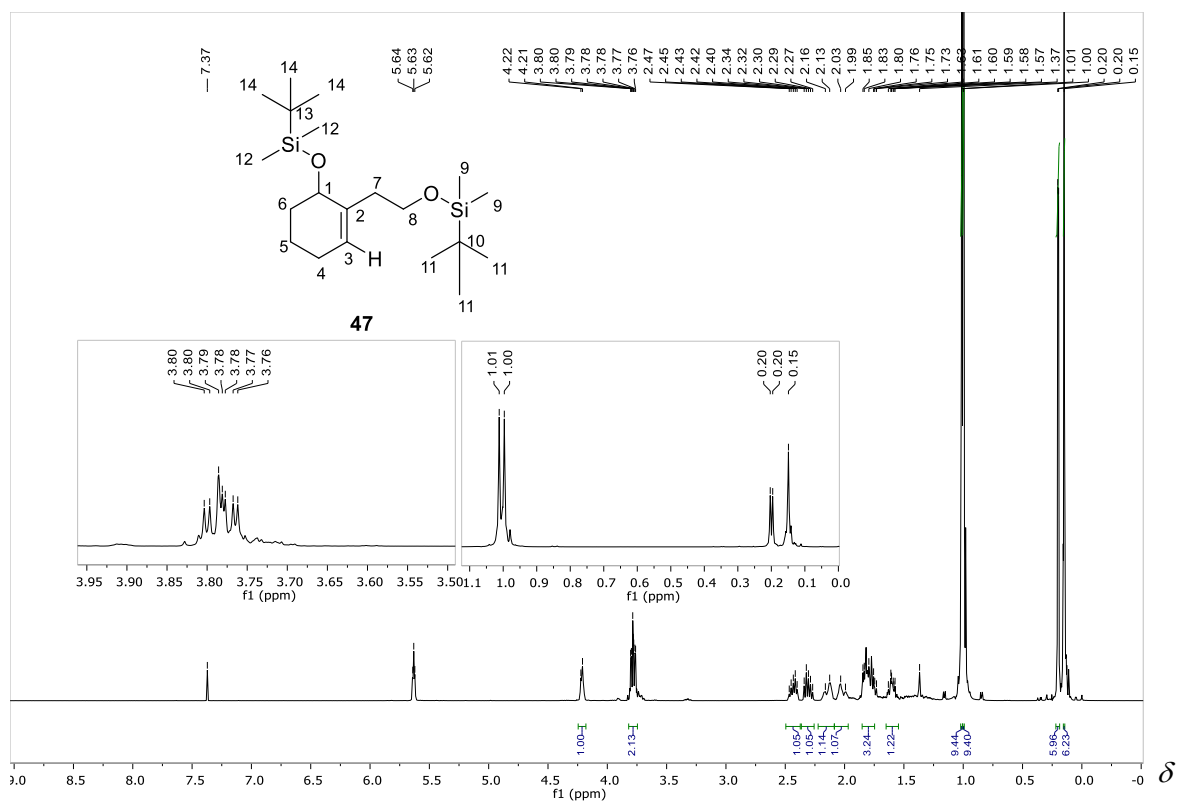


Figura A1. 27. Espectro de RMN de ^1H do composto **50** (200 MHz, CDCl_3).

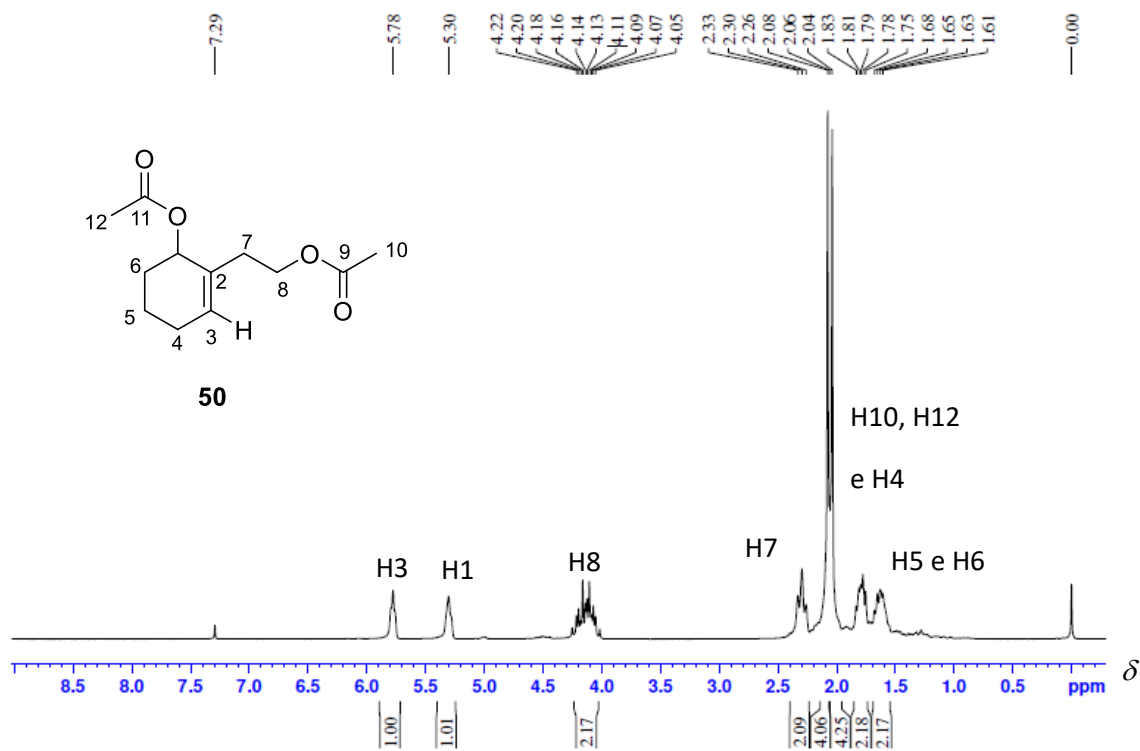


Figura A1. 28. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **50** (100 MHz, CDCl_3).

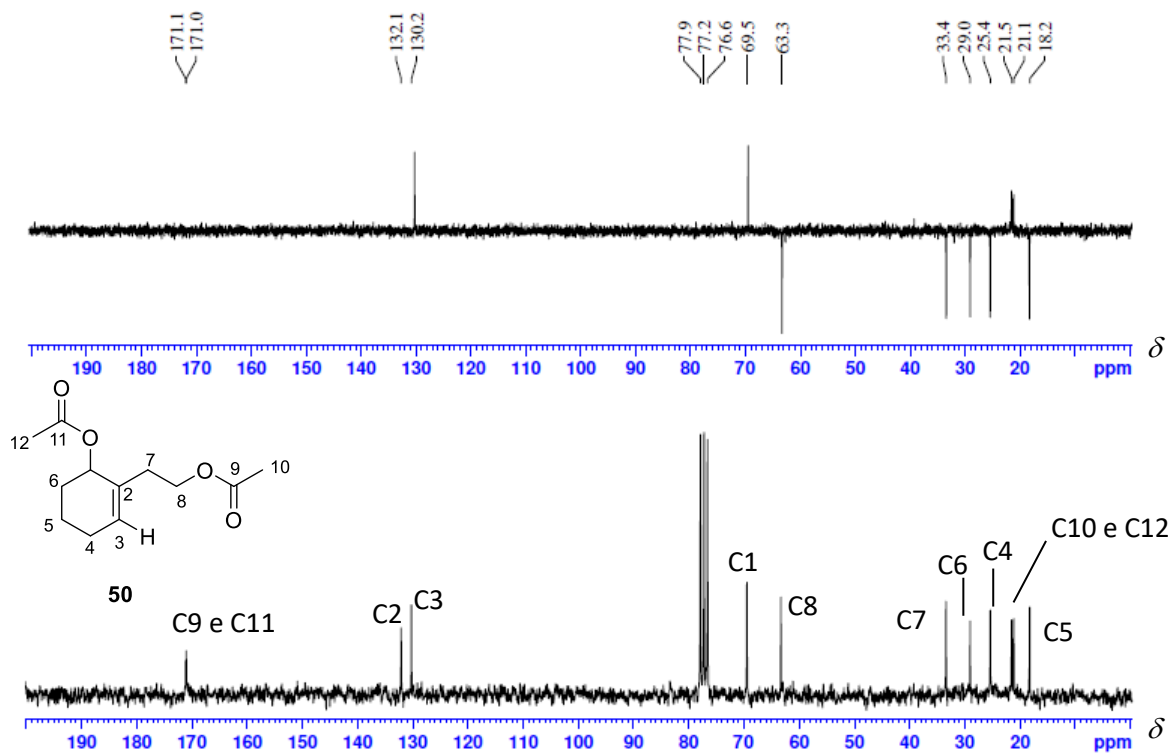


Figura A1. 29. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto **50**.

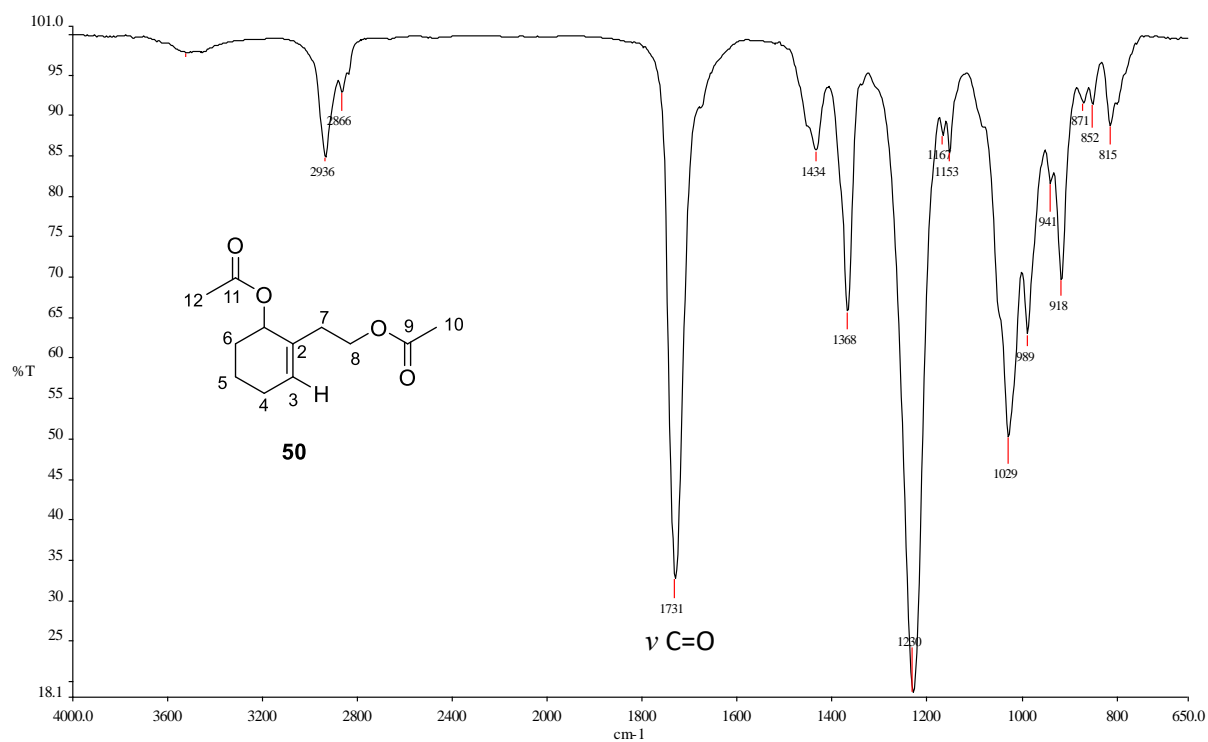


Figura A1. 30. Espectro de RMN de ^1H do composto **51** (200 MHz, CDCl_3).

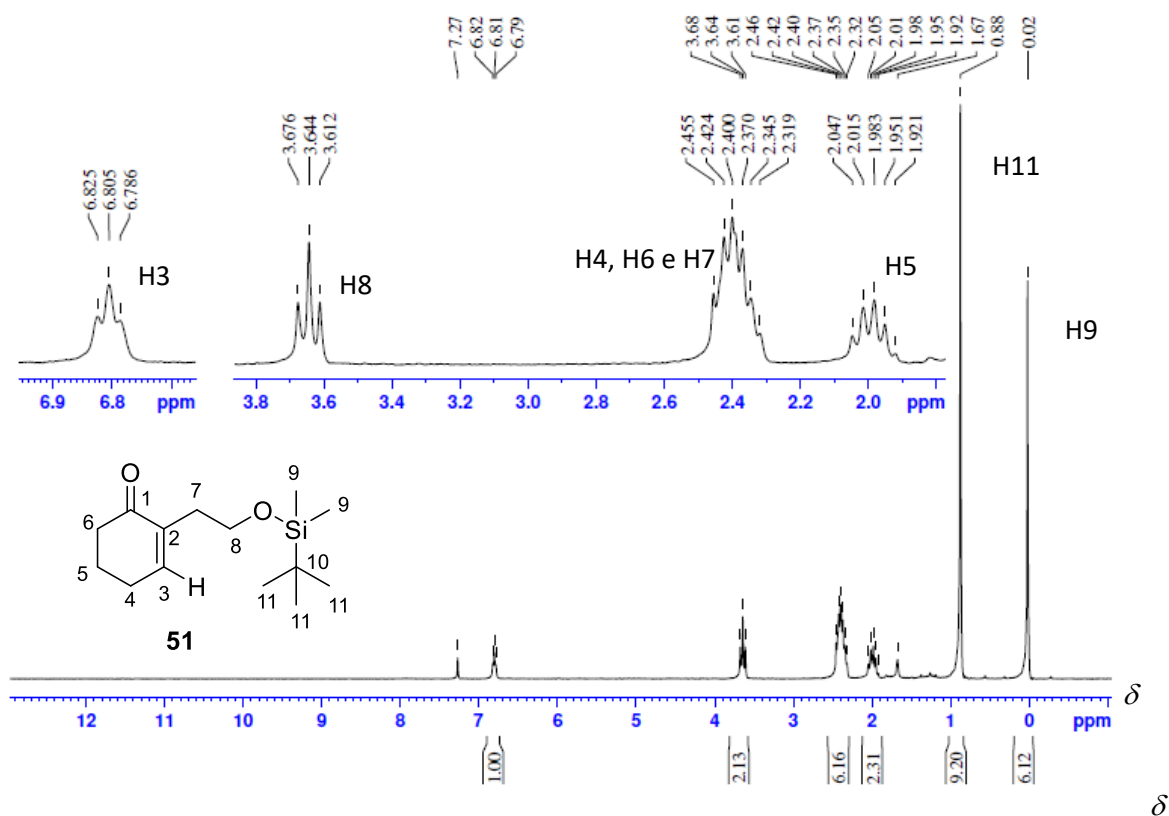


Figura A1. 31. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **51** (50 MHz, CDCl_3).

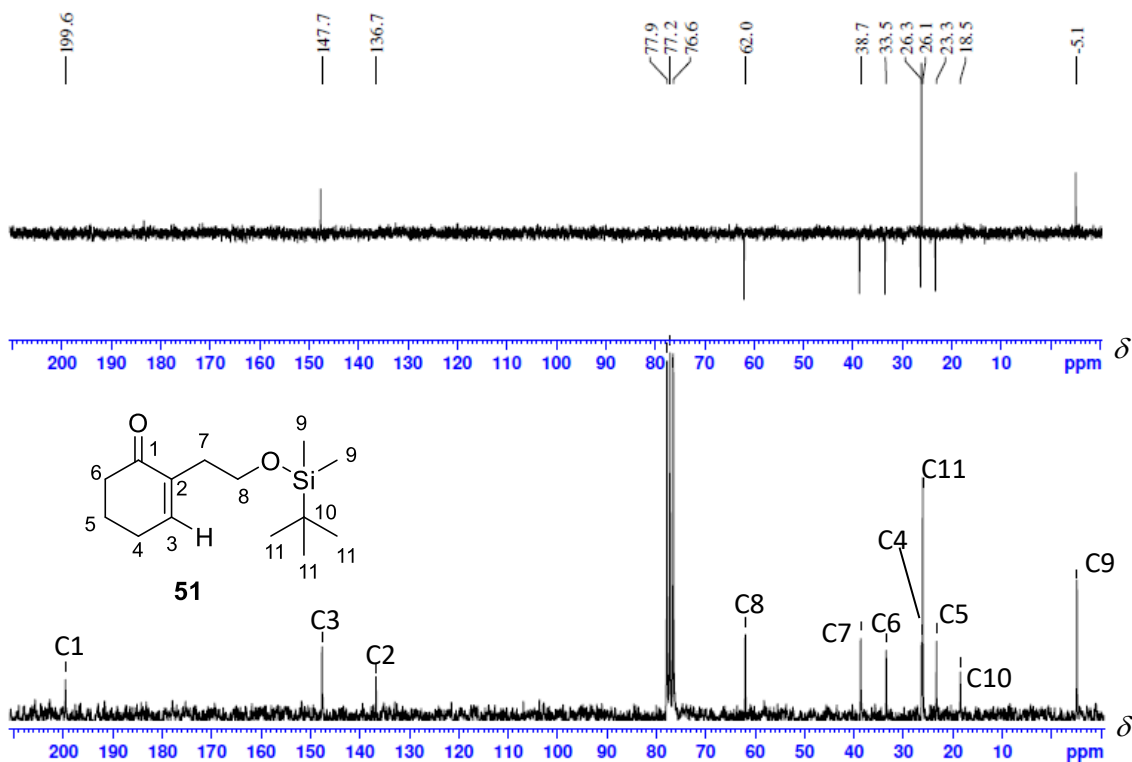


Figura A1. 32. Espectro de RMN de ^1H de **44** (200 MHz, CDCl_3).

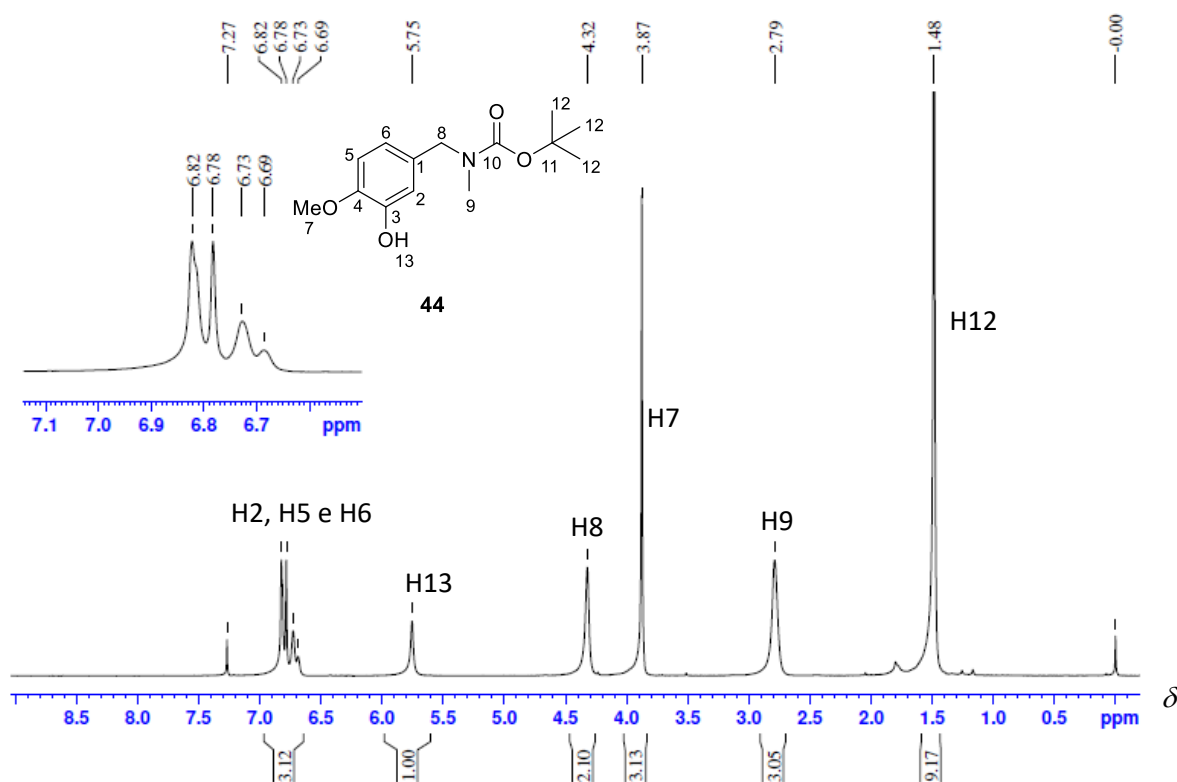


Figura A1. 33. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **44** (50 MHz, CDCl_3).

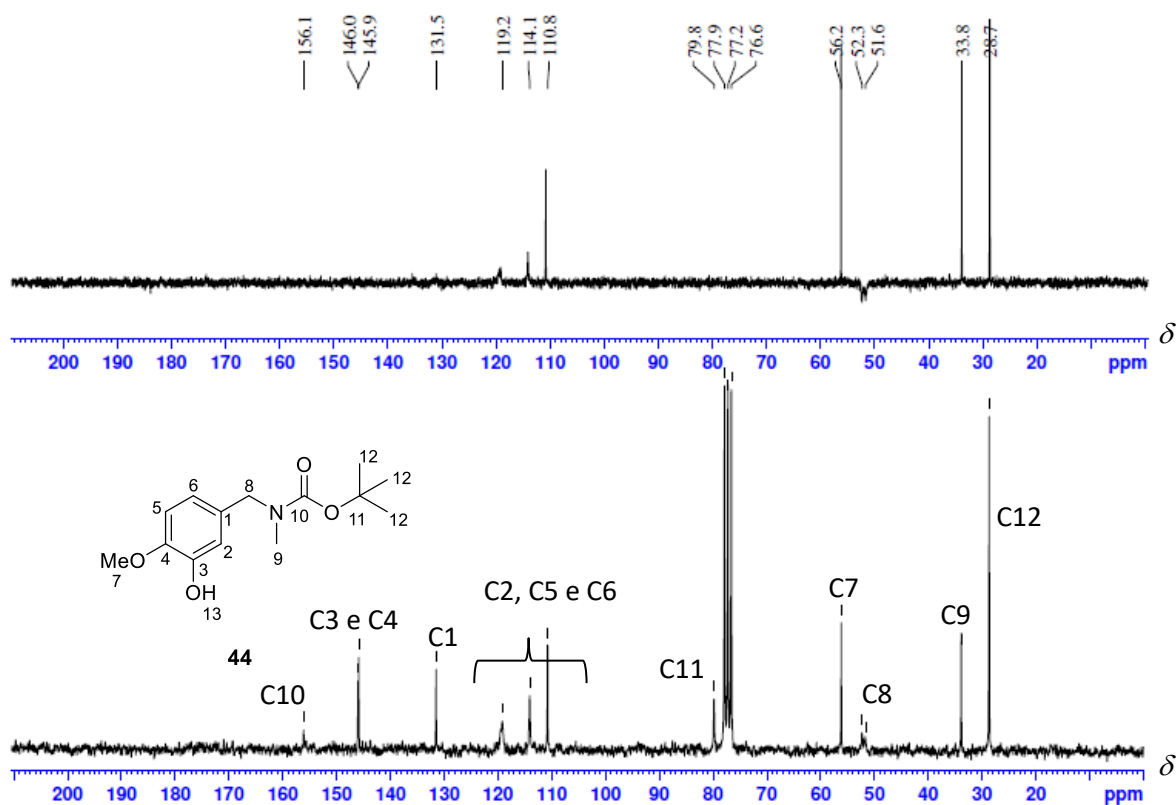


Figura A1. 34. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto **44**.

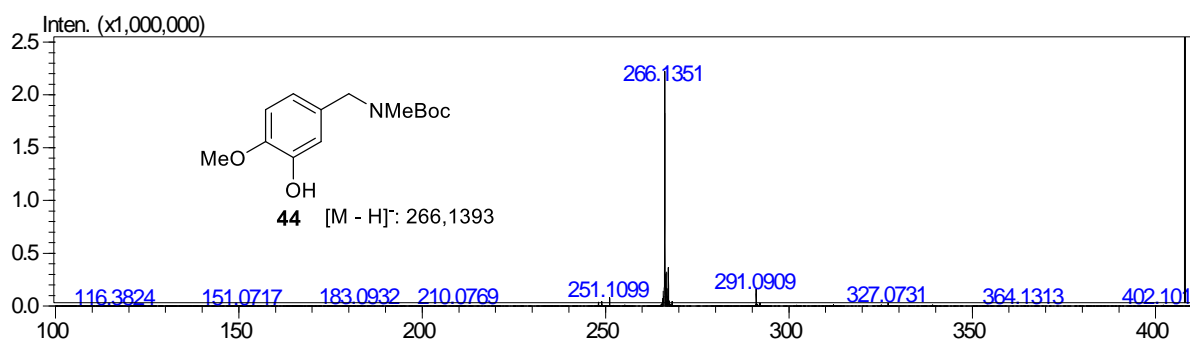


Figura A1. 35. Espectro de RMN de ¹H da **52** (200 MHz, CDCl₃).

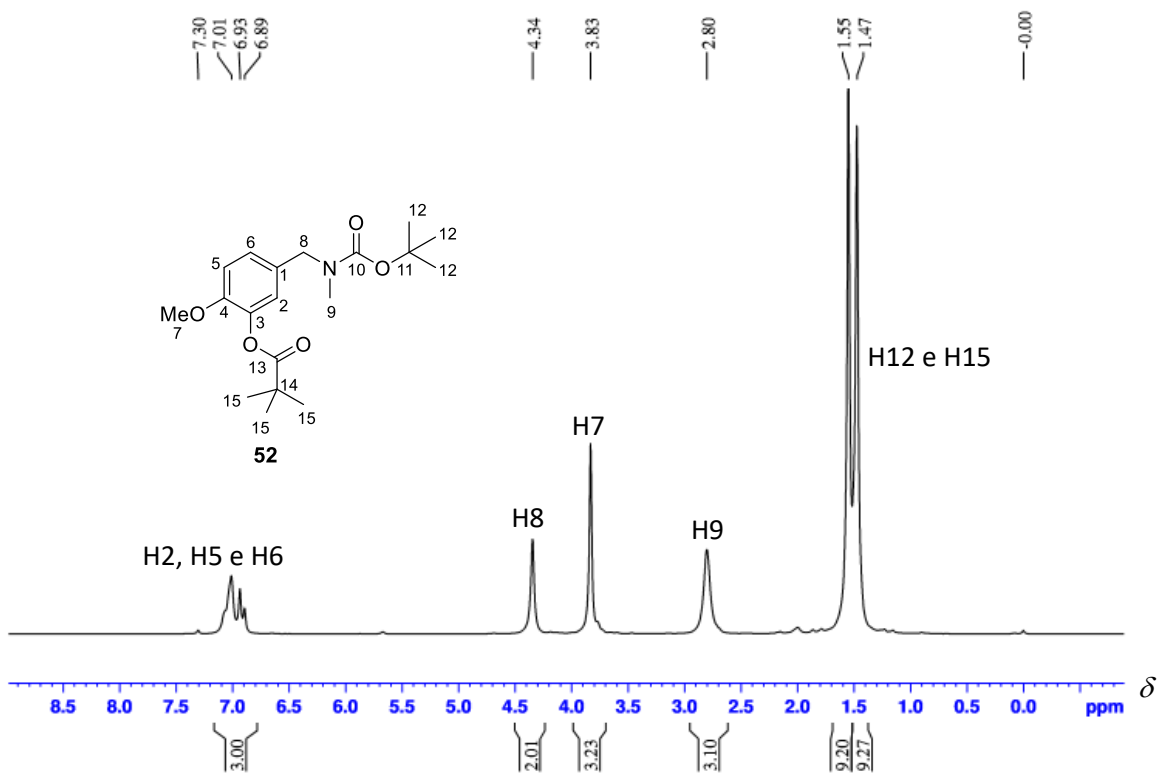


Figura A1. 36. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **52** (50 MHz, CDCl_3).

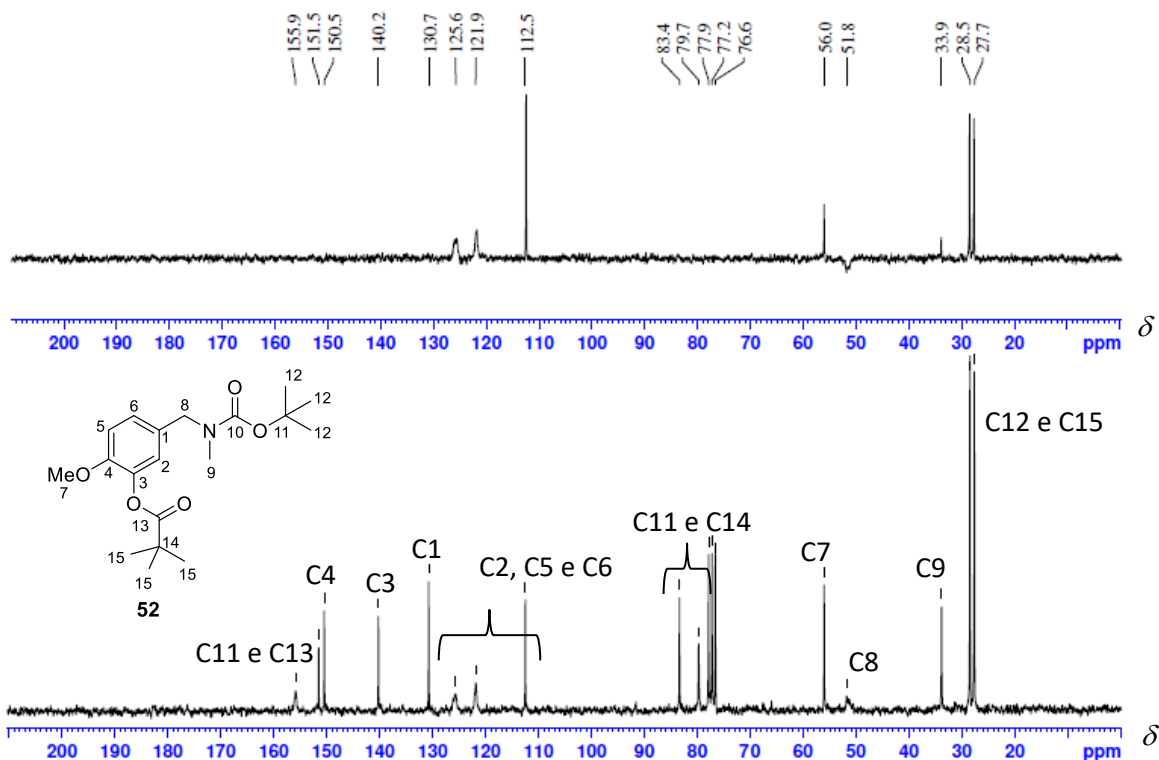


Figura A1. 37. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **52**.

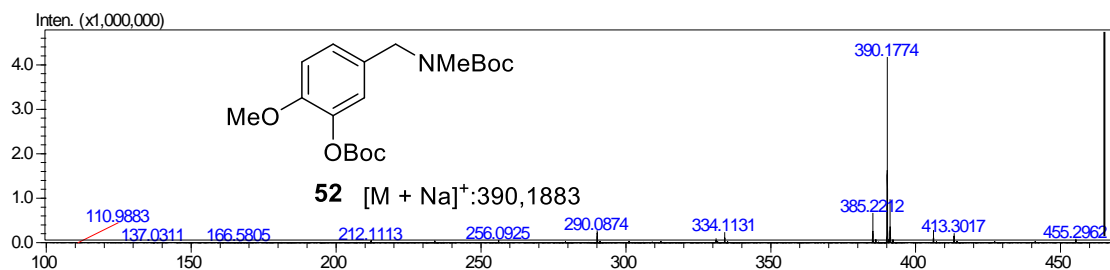


Figura A1. 38. Espectro de RMN de ^1H da mistura de **43** e **42** (400 MHz, CDCl_3).

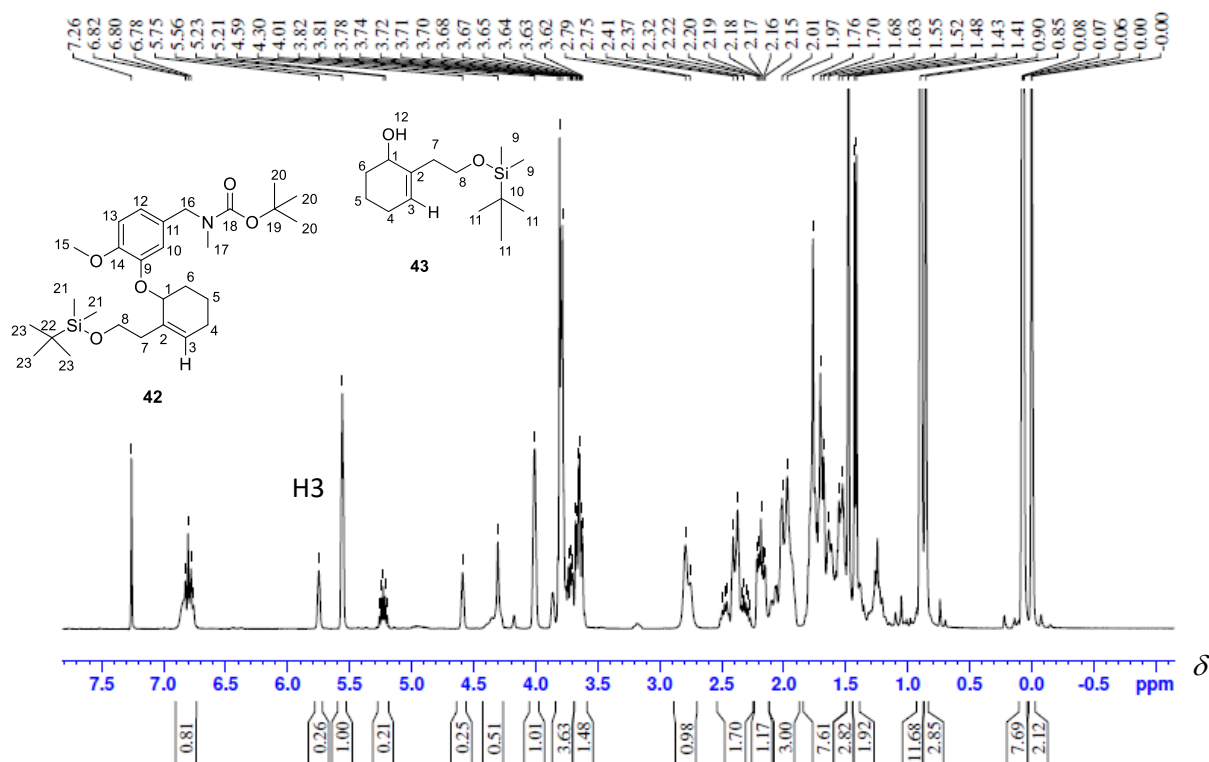


Figura A1. 39. Espectro de RMN de ^1H do composto **53** (400 MHz, CDCl_3).

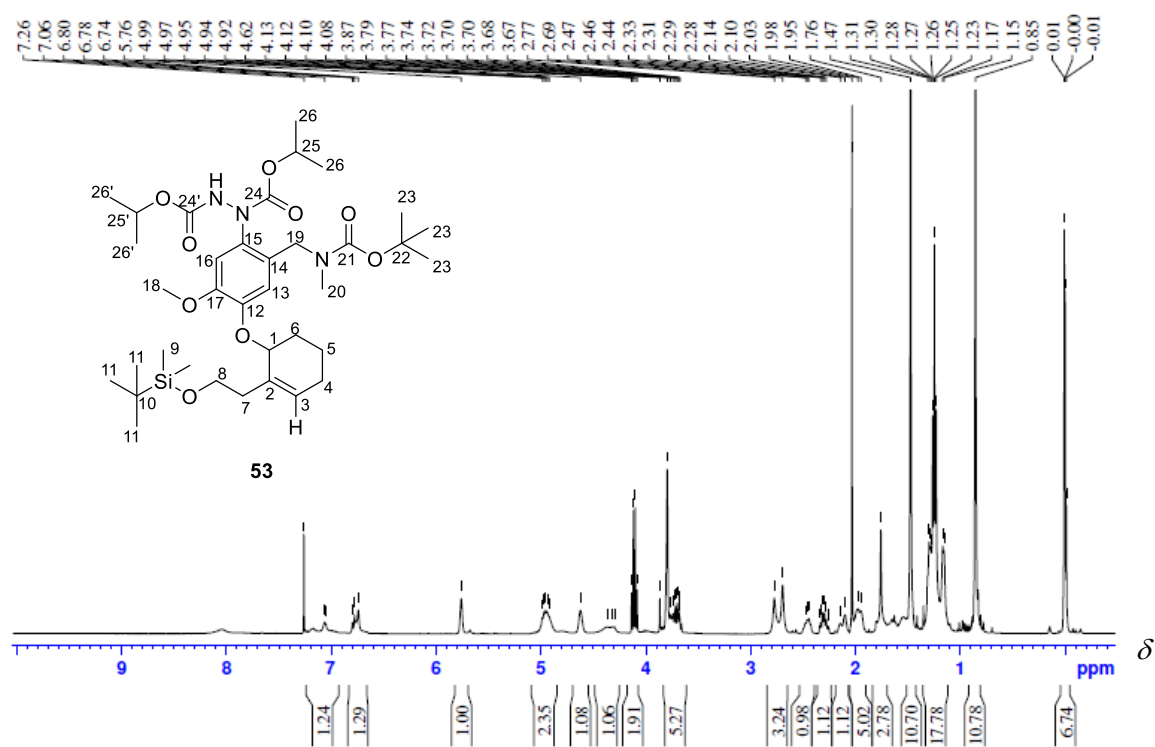


Figura A1. 40. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **53**

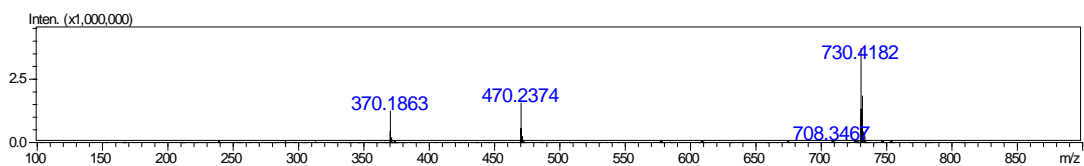


Figura A1. 41. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto **53**

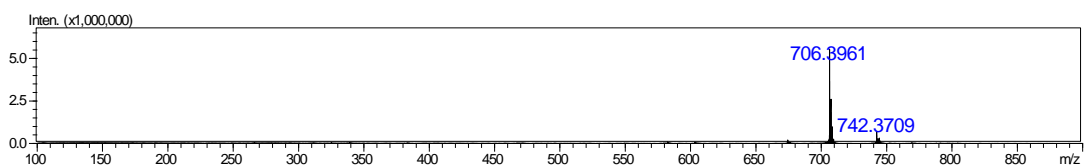


Figura A1. 42. Espectro de RMN de ^1H de **54** (400 MHz, CDCl_3).

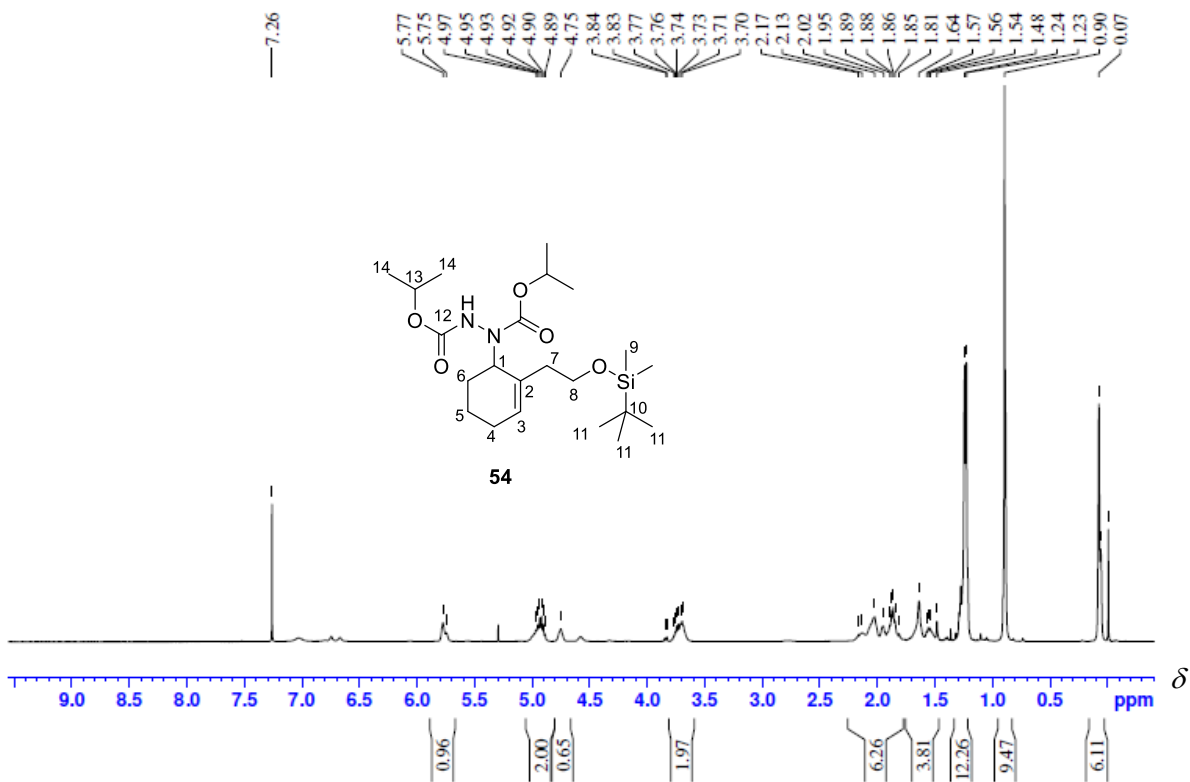


Figura A1. 43. Mapa de contornos COSY do composto **54** (400 MHz, CDCl₃).

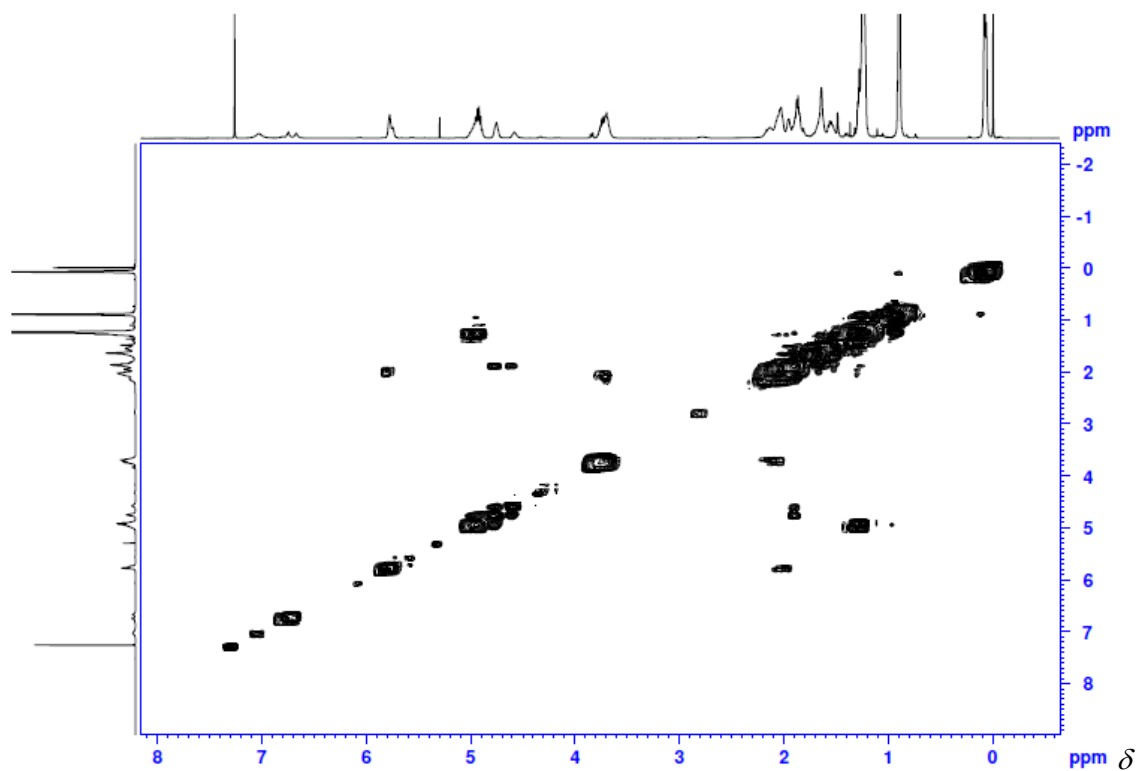


Figura A1. 44. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **54**

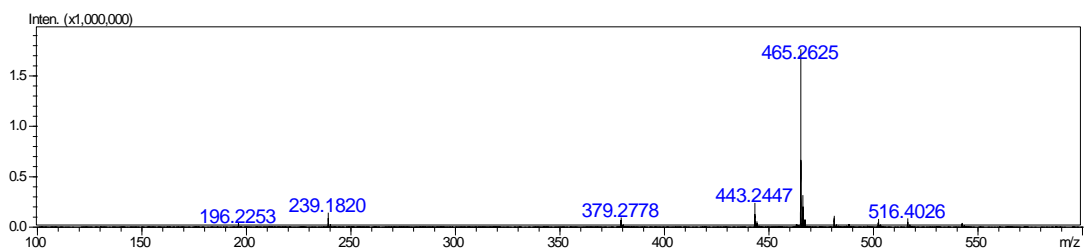


Figura A1. 45. Espectro de massas (ESI-MS-) do composto **54**

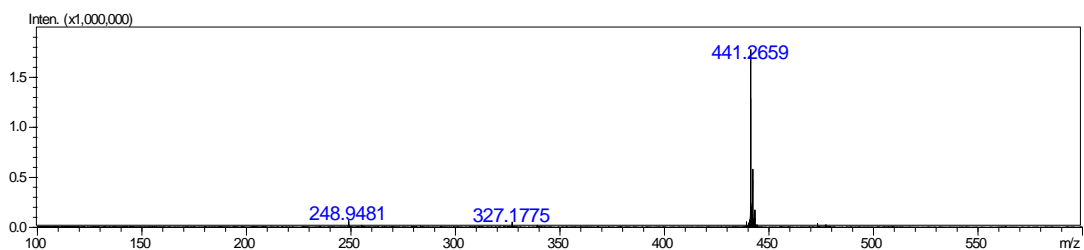


Figura A1. 46. Espectro de RMN de ^1H de **42** (400 MHz, CDCl_3).

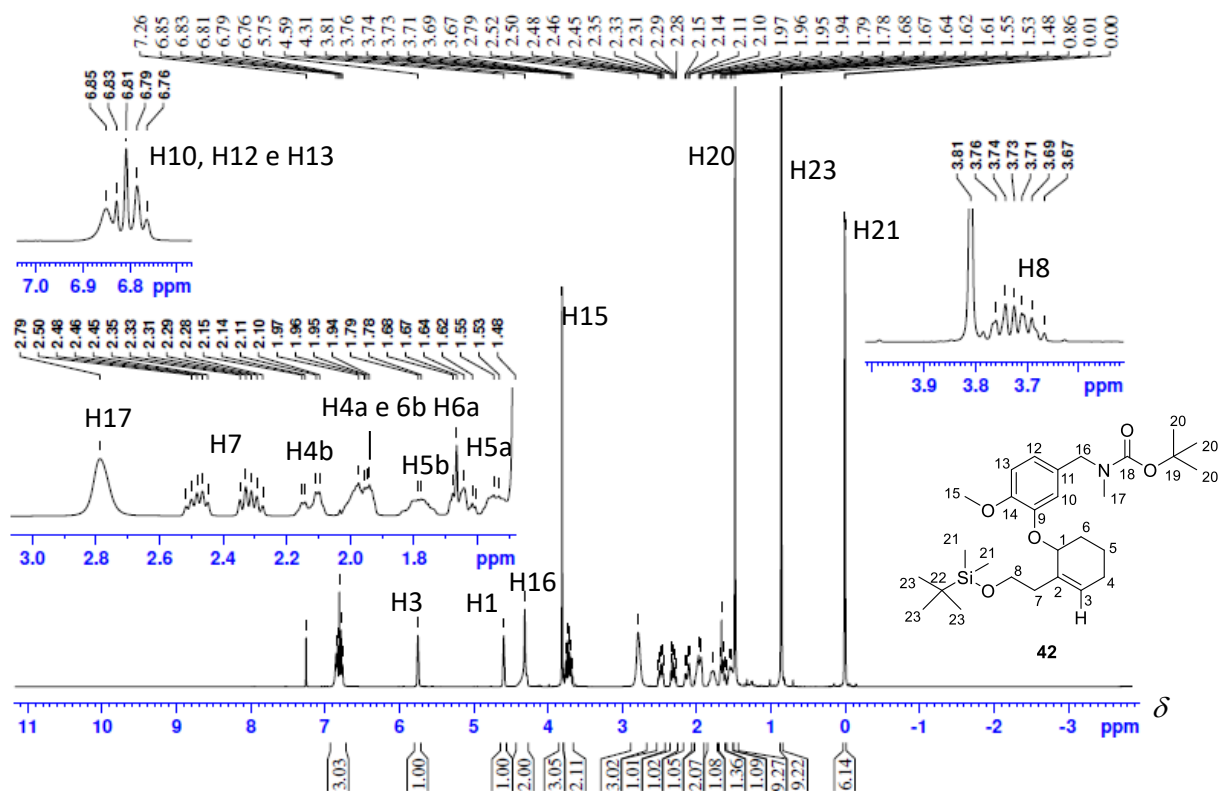


Figura A1. 47. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto **42** (50 MHz, CDCl_3)

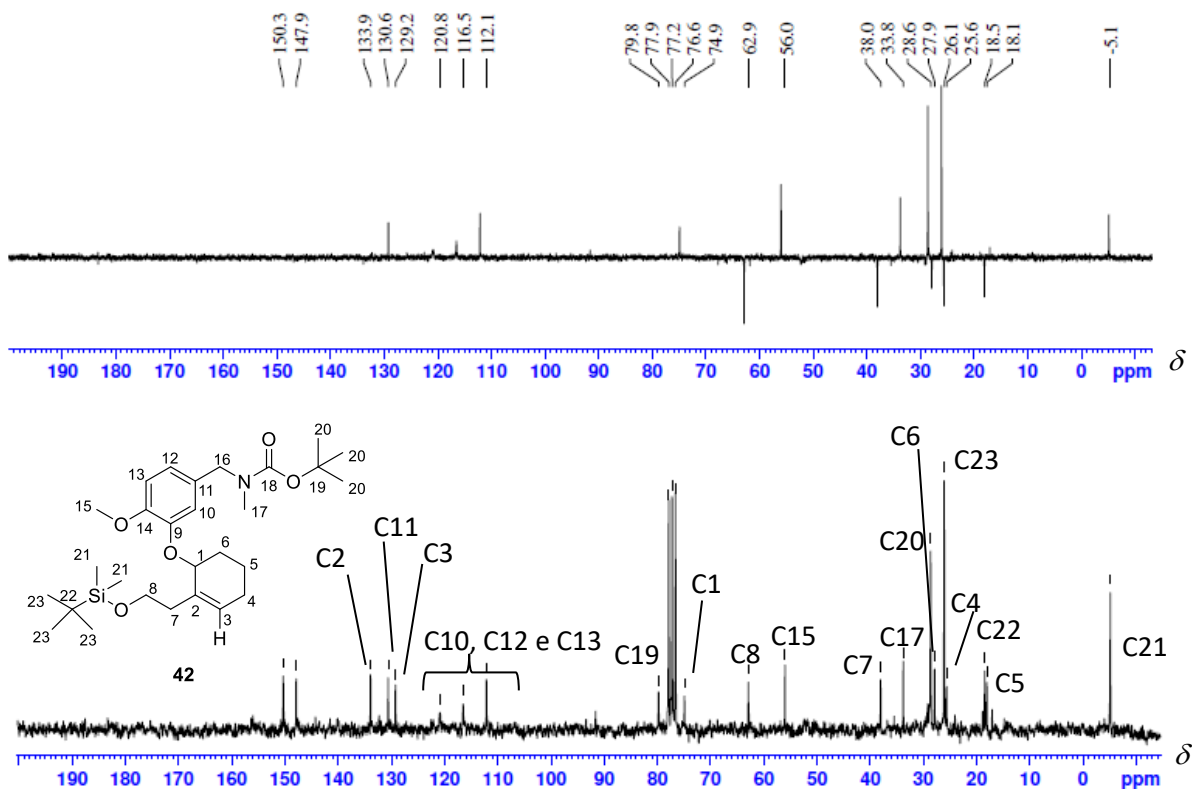


Figura A1. 48. Mapa de contornos COSY obtido para o composto **42** (400 MHz, CDCl₃)

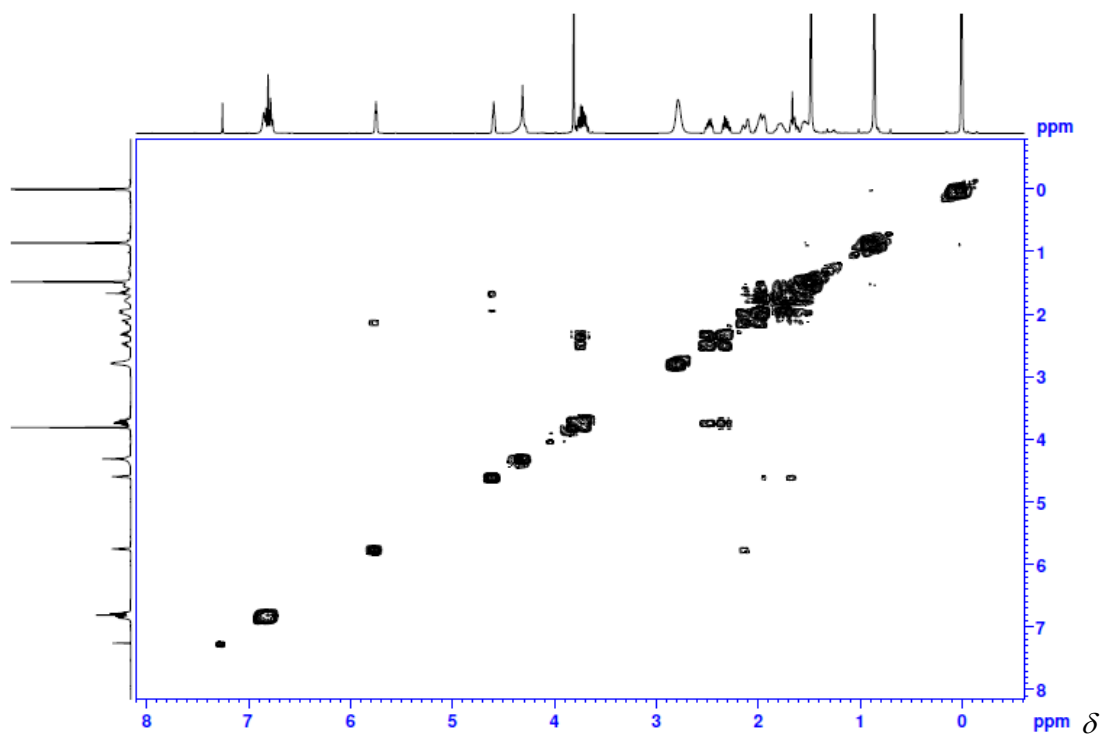


Figura A1. 49. Mapa de contornos HSQC obtido para **42** (400 MHz, CDCl₃).

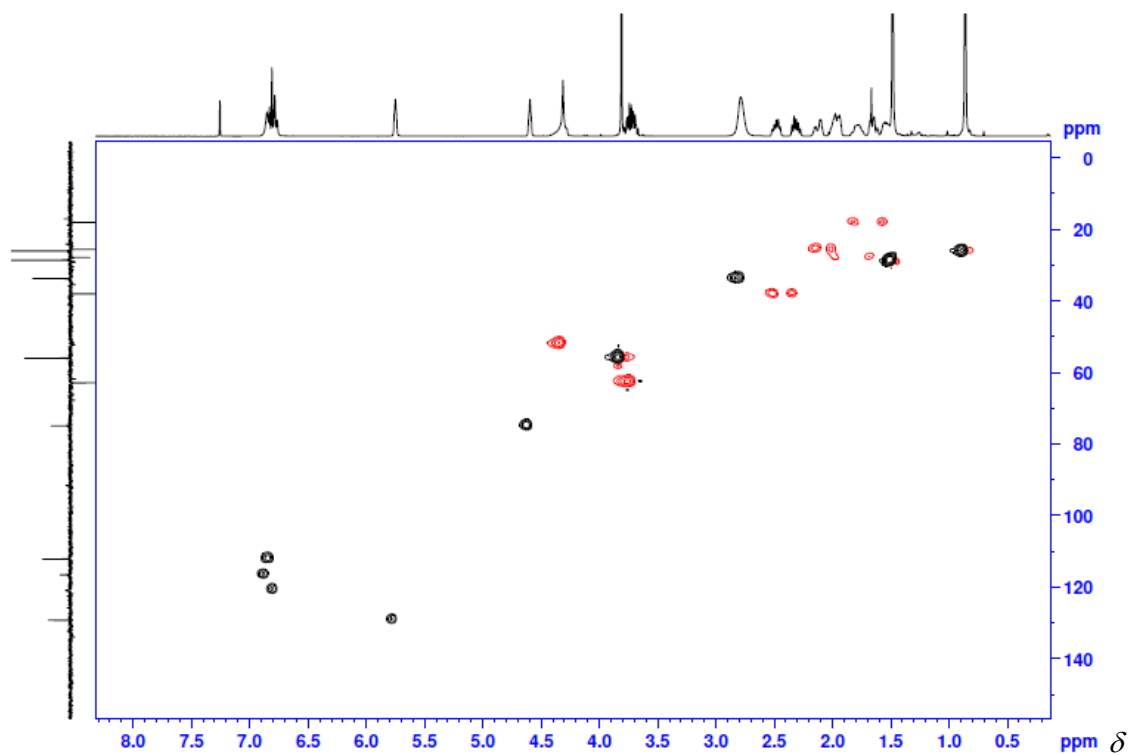


Figura A1. 50. Espectro de absorção na região de infravermelho (ATR, cm^{-1}) obtido para o composto **42**.

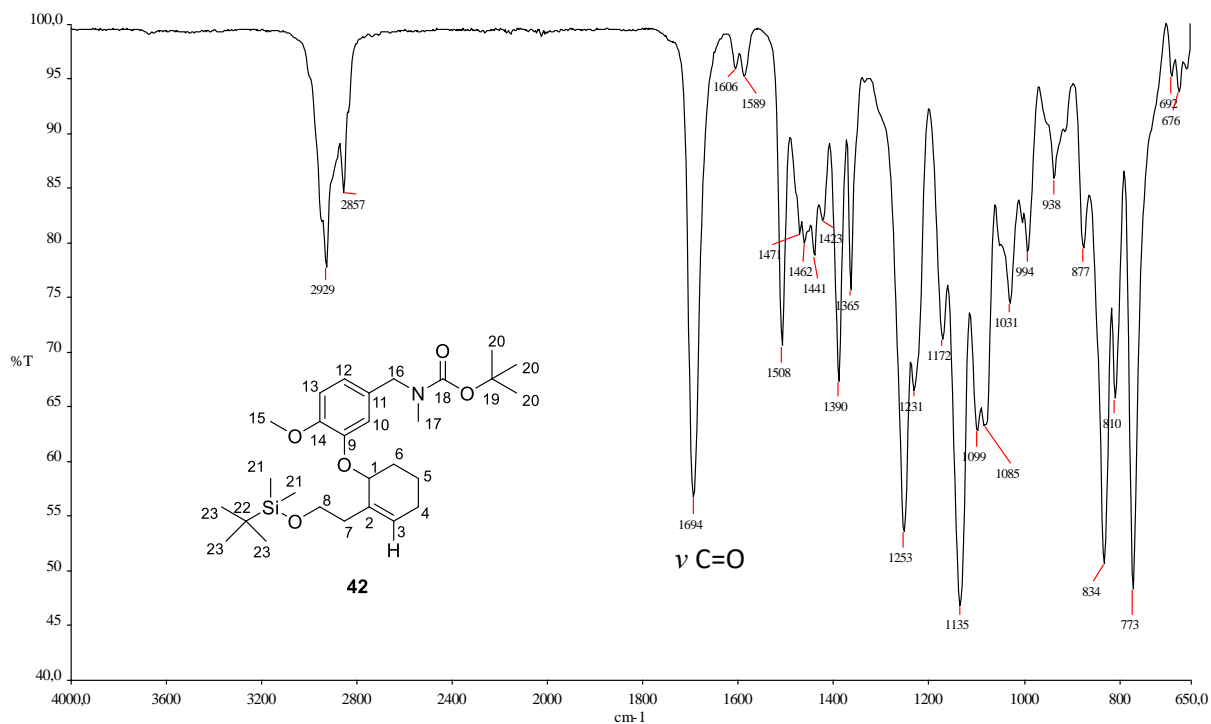


Figura A1. 51. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **42**.

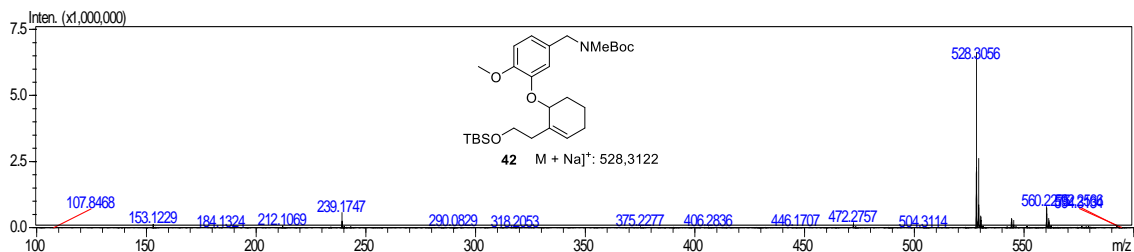


Figura A1. 52. Espectro de RMN de ^1H do **55** (400 MHz, CDCl_3).

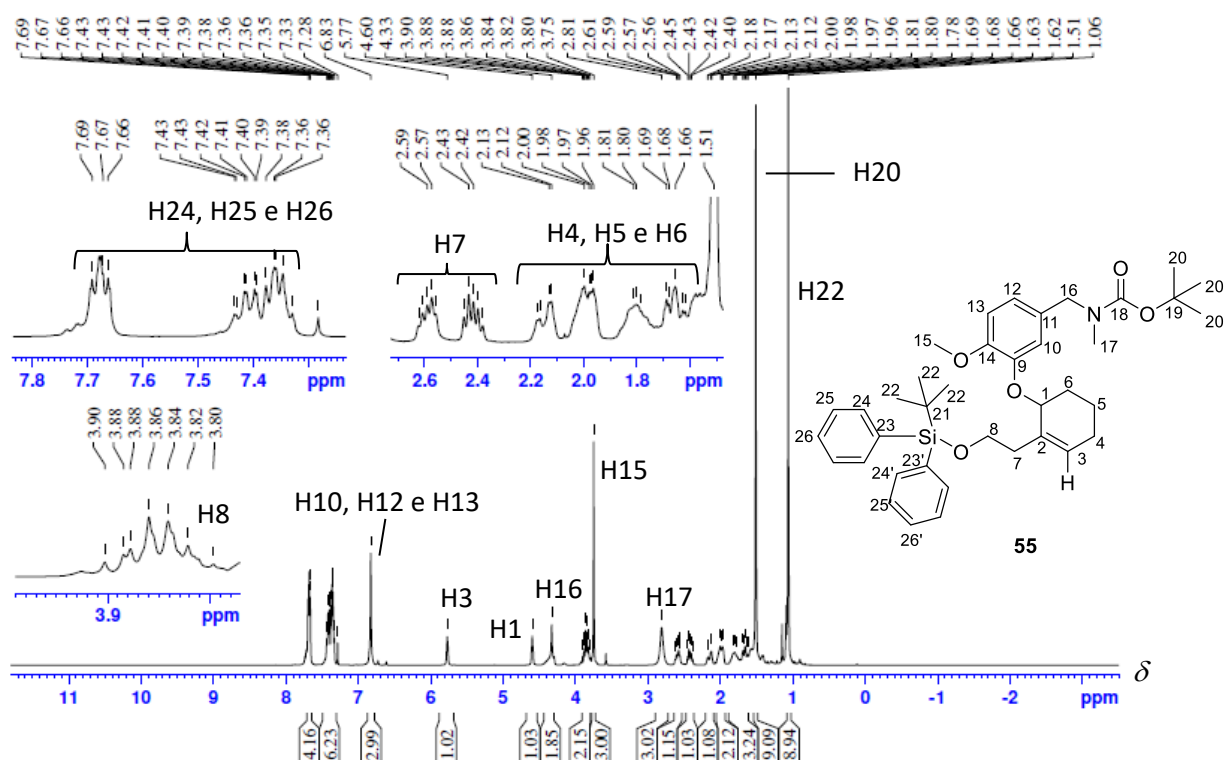


Figura A1. 53. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) do composto **55** (100 MHz, CDCl_3).

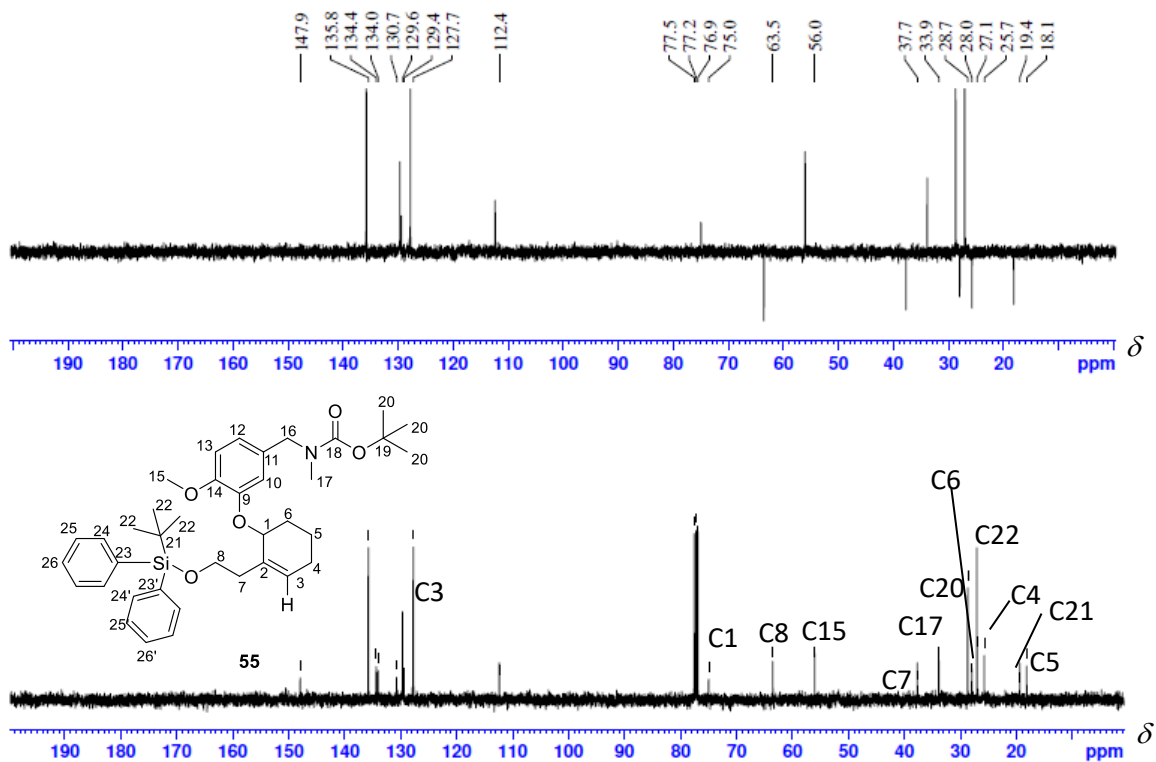


Figura A1. 58. Mapa de contornos HSQC obtido para **58** (400 MHz, CDCl₃).

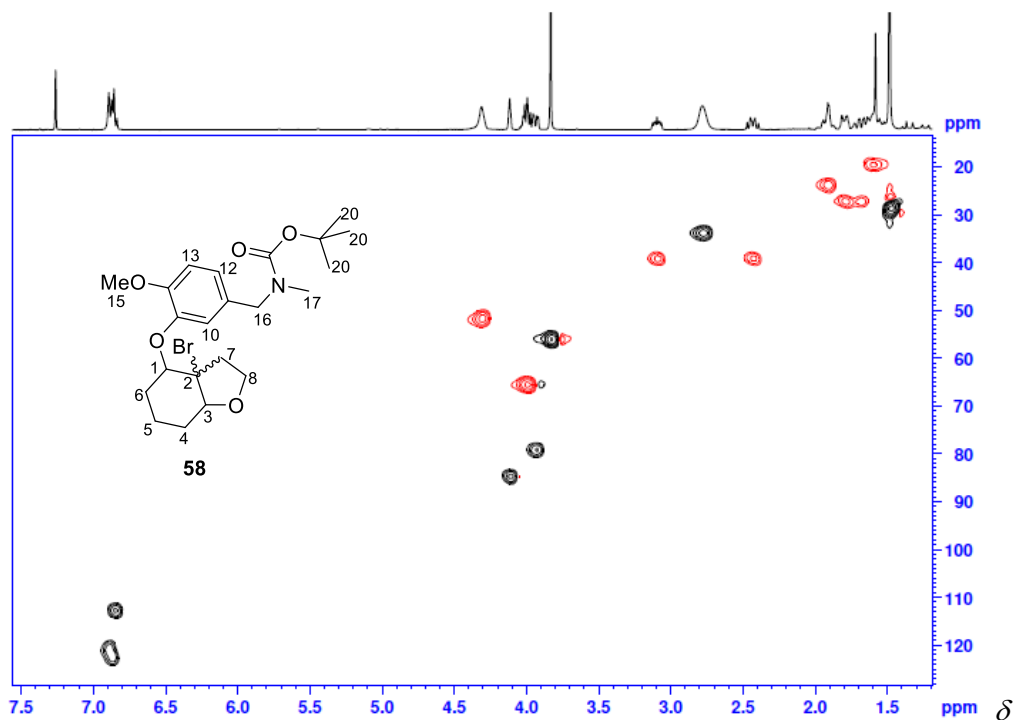


Figura A1. 59. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **58**.

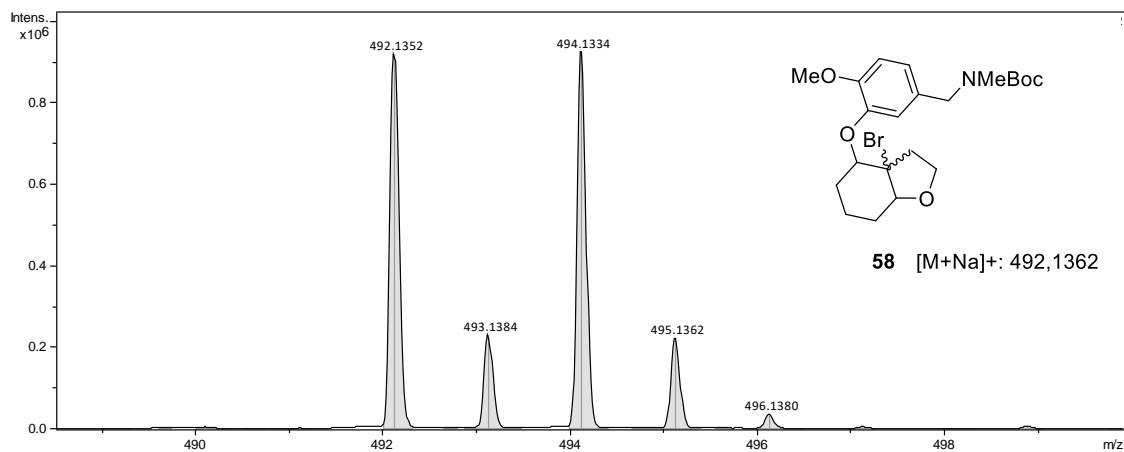


Figura A1. 60. Espectro de RMN de ^1H do **60** (400 MHz, CDCl_3).

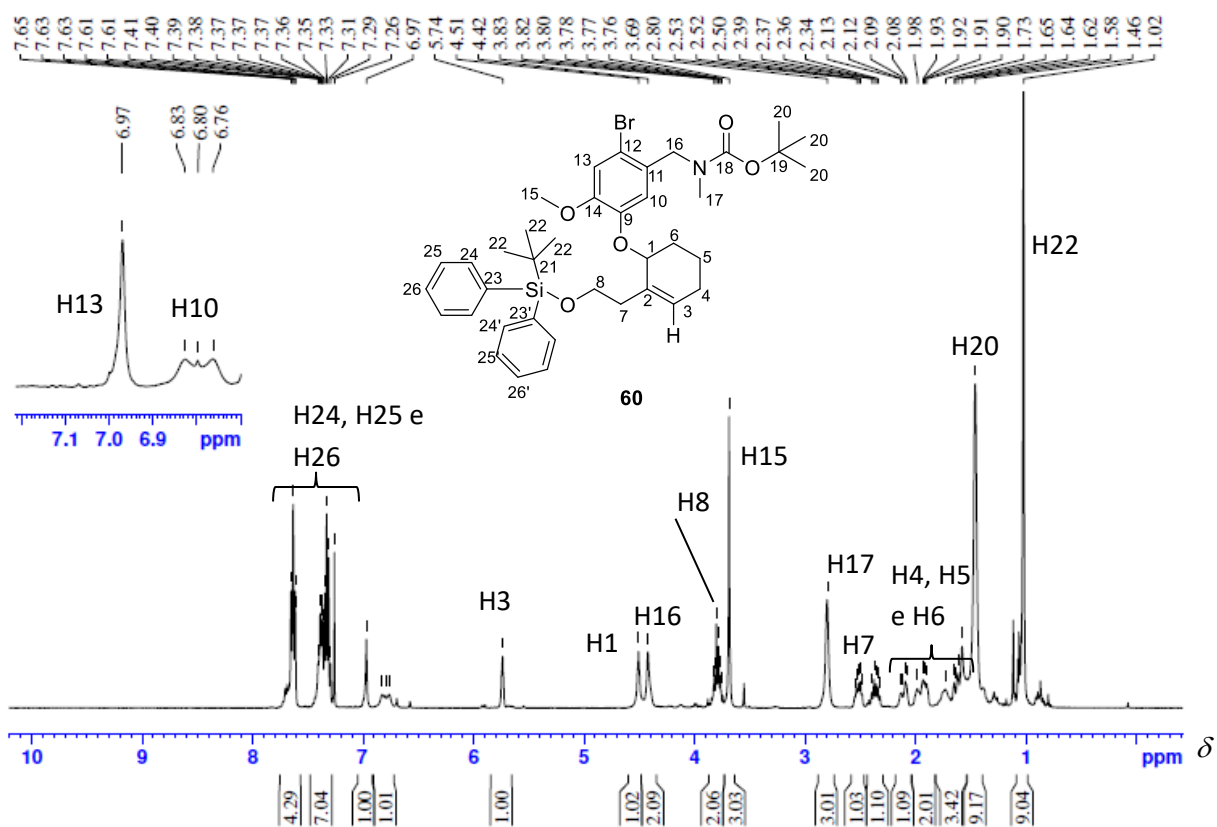


Figura A1. 61. Mapa de contornos HSQC obtido para **60** (100 MHz, CDCl_3).

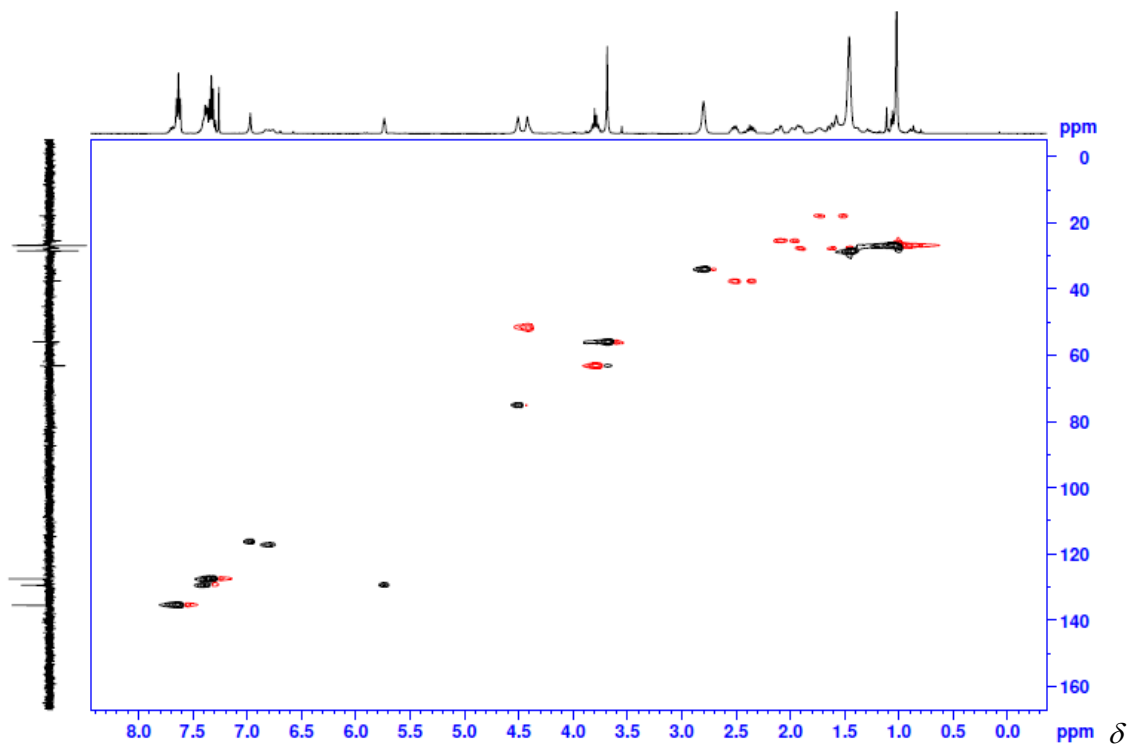


Figura A1. 62. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **60**.

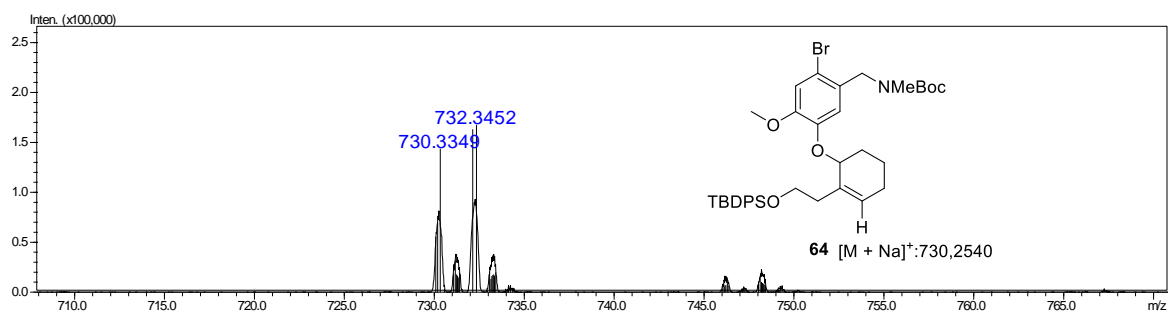


Figura A1. 63. Espectro de RMN de ^1H do **62** (400 MHz, CDCl_3).

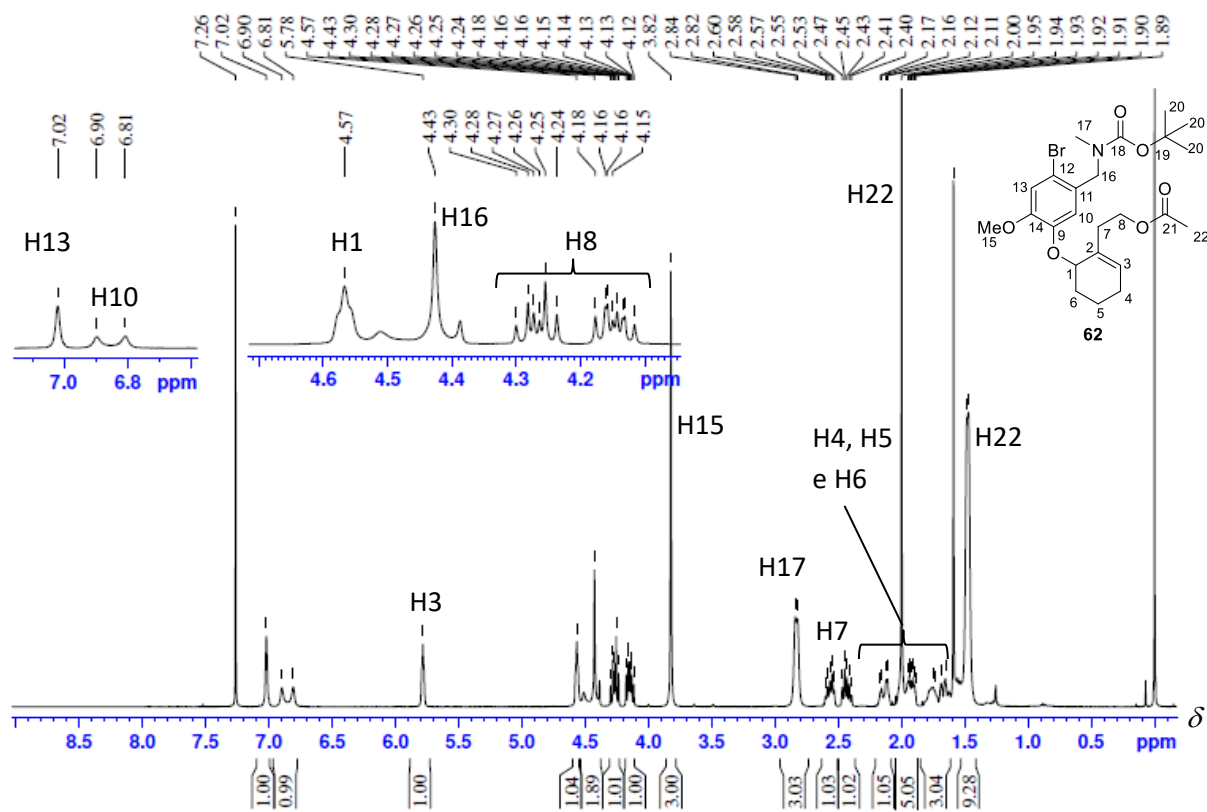


Figura A1. 64. Mapa de contornos HSQC obtido para **62** (400 MHz, CDCl₃).

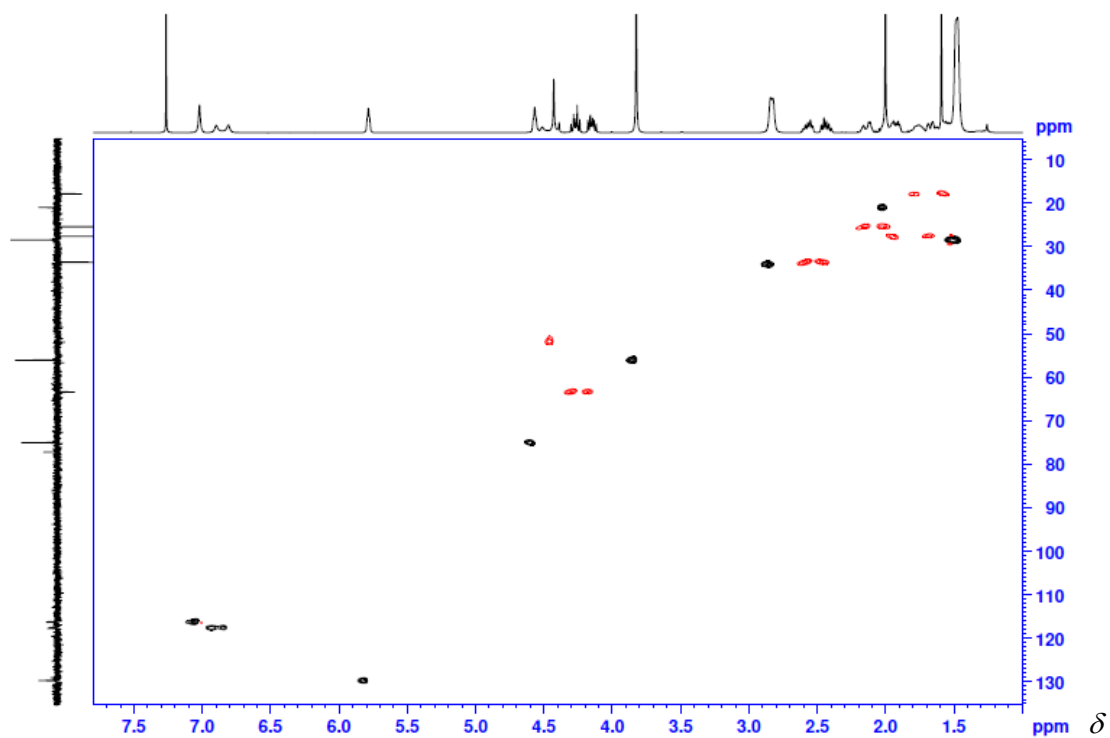


Figura A1. 65. Espectro de RMN de ¹H do **63** (400 MHz, CDCl₃).

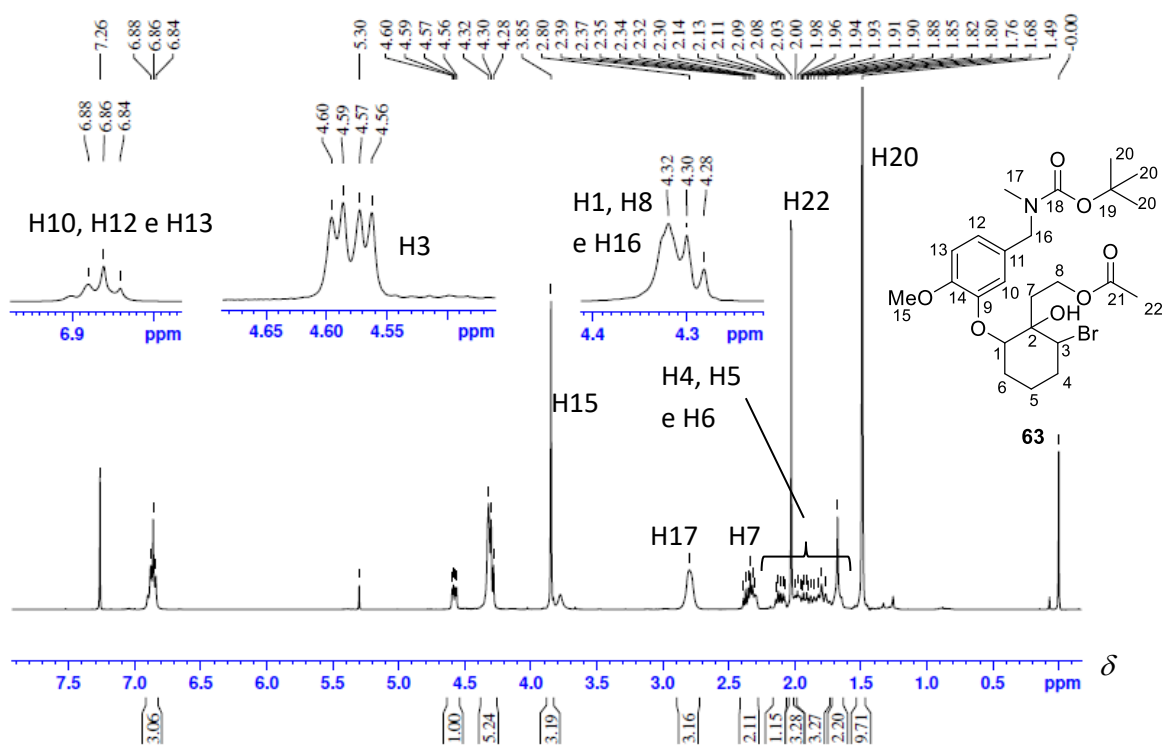


Figura A1. 66. Espectro de RMN de ^{13}C do **63** (100 MHz, CDCl_3 , D1 = 6 s).

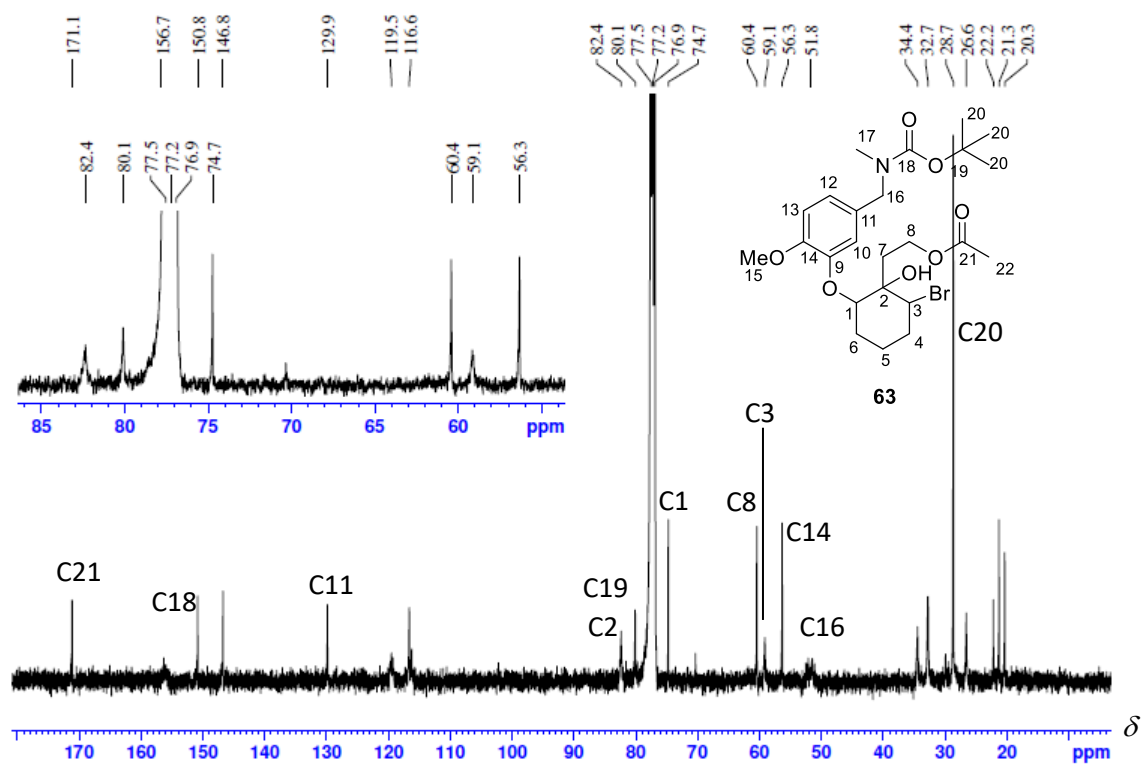


Figura A1. 67. Mapa de contornos HSQC obtido para **63** (400 MHz, CDCl_3).

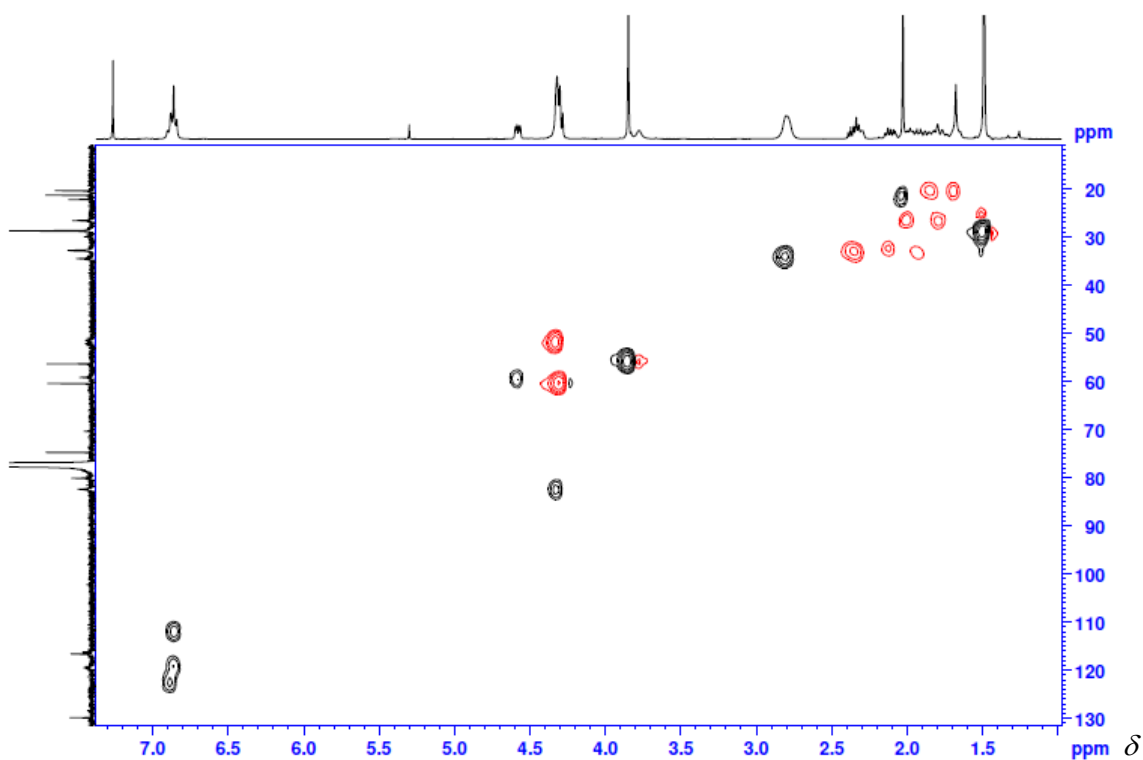


Figura A1. 68. Espectro de massas (ESI-MS+) do composto **63**.

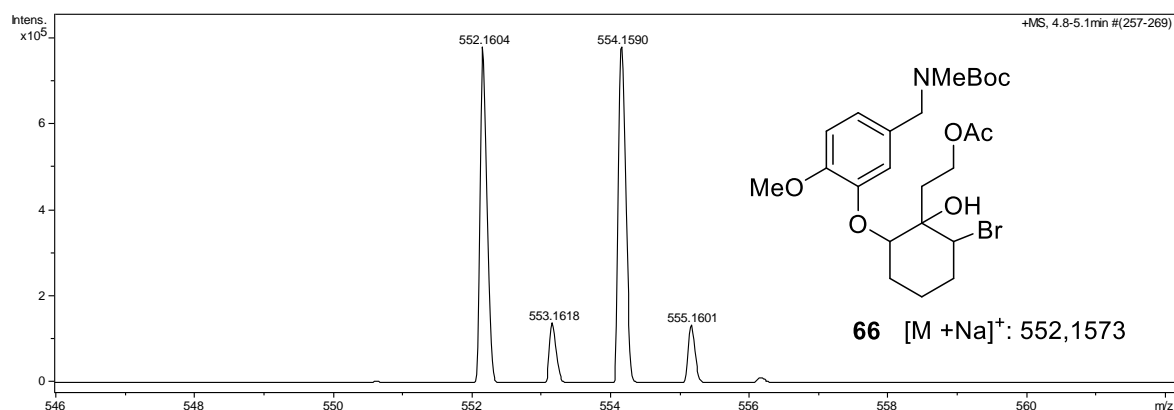


Figura A1. 69. Espectro de RMN de ¹H da mistura de **63** com **64** (400 MHz, CDCl₃).

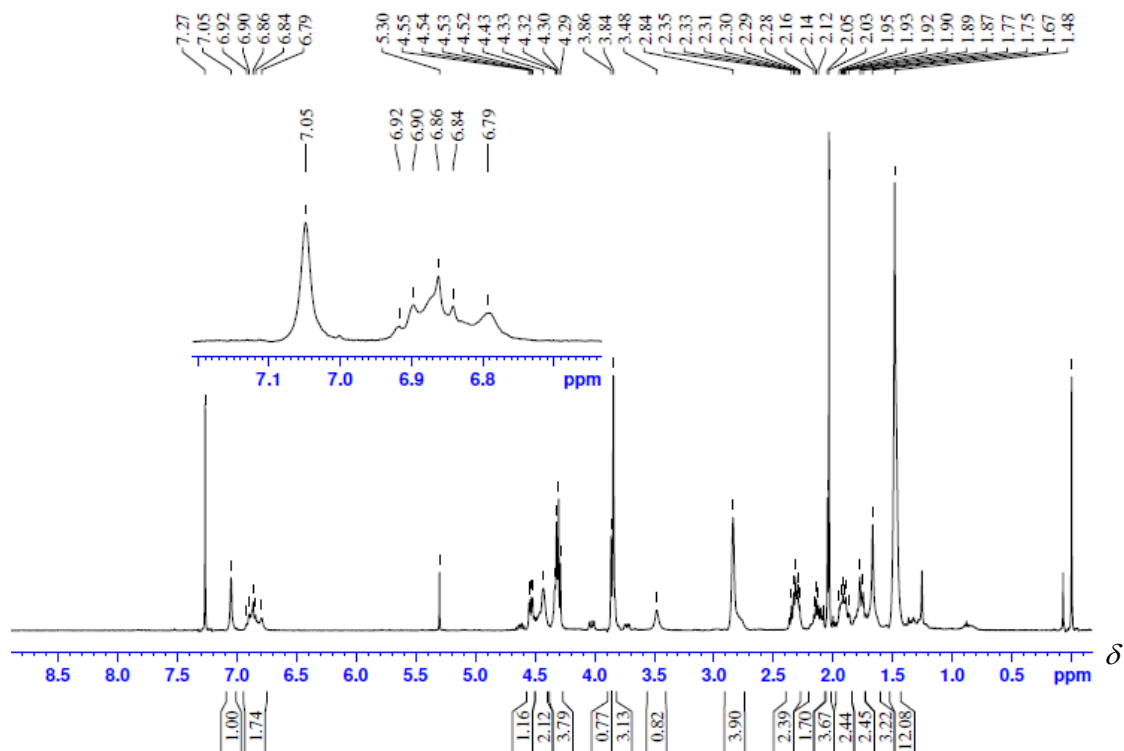


Figura A1. 70. Mapa de contornos HSQC obtido da mistura de **63** com **64** (400 MHz, CDCl₃).

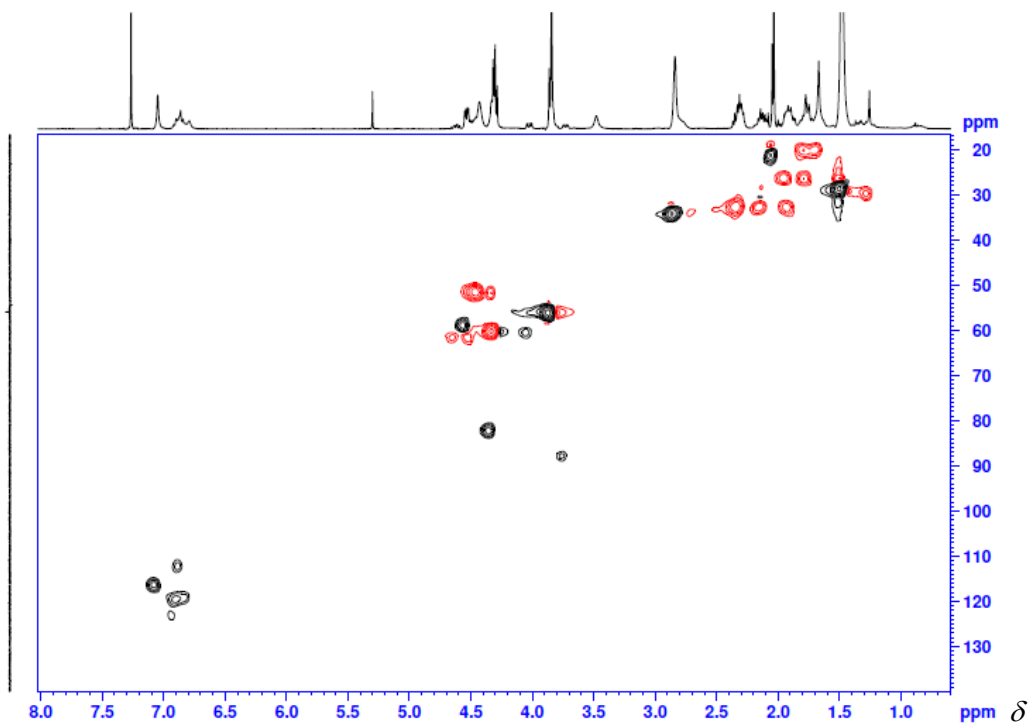


Figura A1. 71. Espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de **63** com **64**.

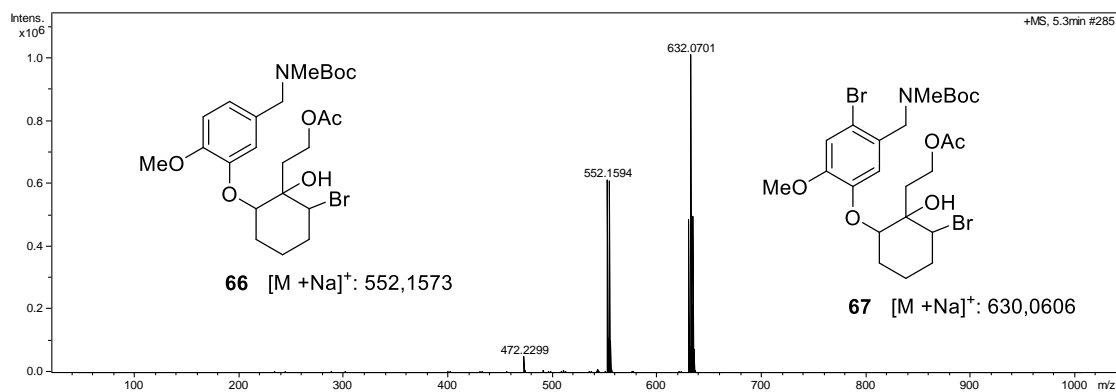


Figura A1. 72. Ampliação do pico em 552,1594 do espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de **63** com **64**.

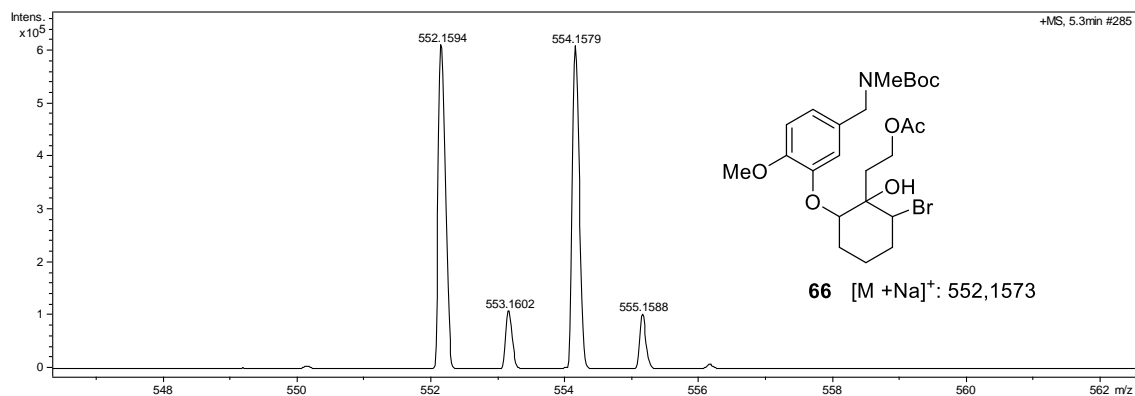


Figura A1. 73. Ampliação do pico em 632,0701 do espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de **63** com **64**.

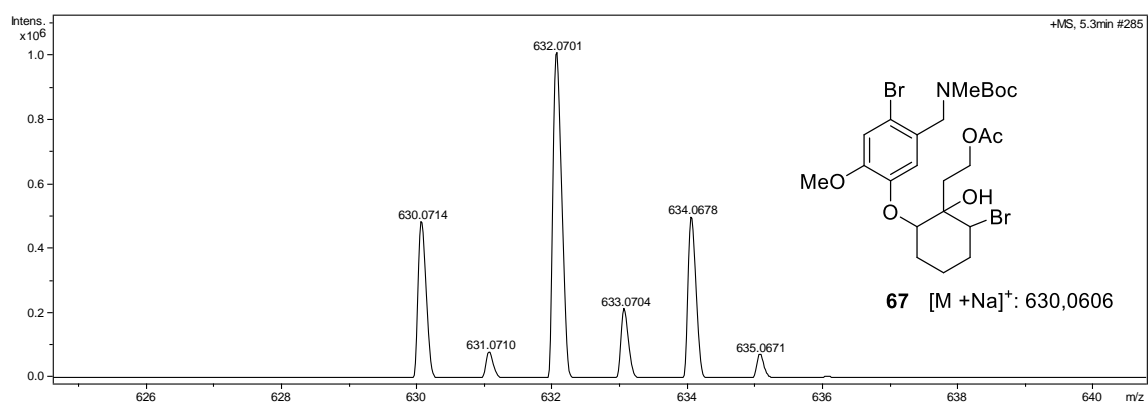


Figura A1. 74. Espectro de RMN de ^1H da mistura de **67** (400 MHz, CDCl_3).

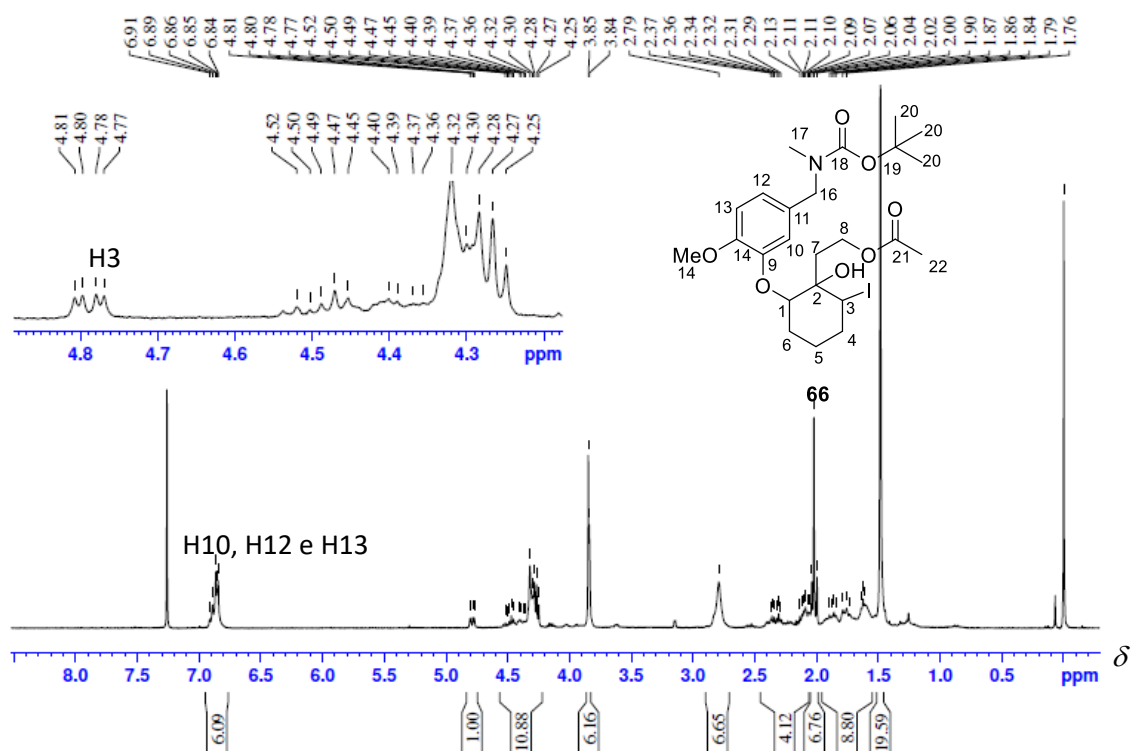


Figura A1. 75. Mapa de contornos HSQC obtido da mistura de **67** (400 MHz, CDCl_3).

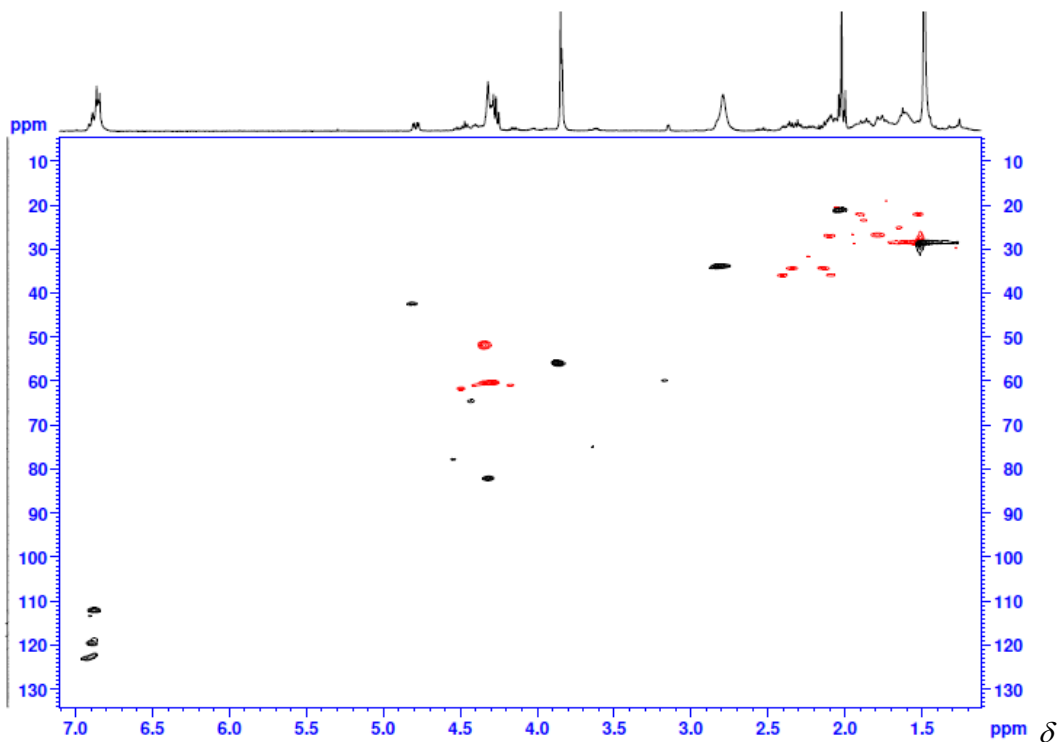


Figura A1. 76. Espectro de massas (ESI-MS+) da mistura de **67**.

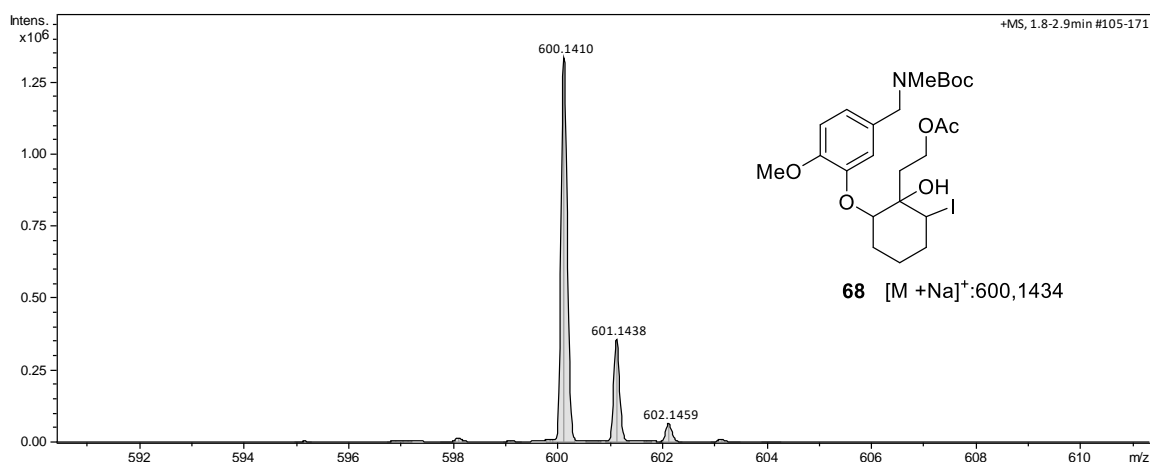


Figura A1. 77. Espectro de RMN de ^1H do **68** (400 MHz, CDCl_3).

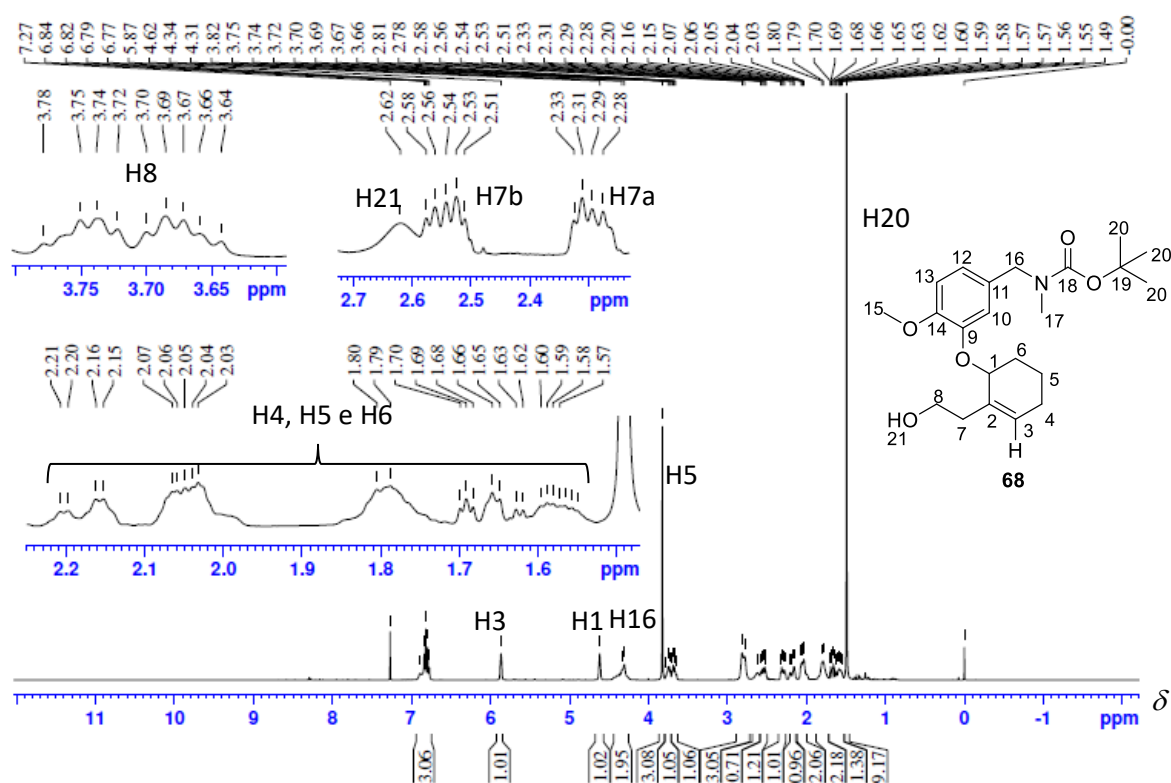


Figura A1. 78. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subespectro DEPT 135 (acima) do composto **68** (50 MHz, CDCl_3).

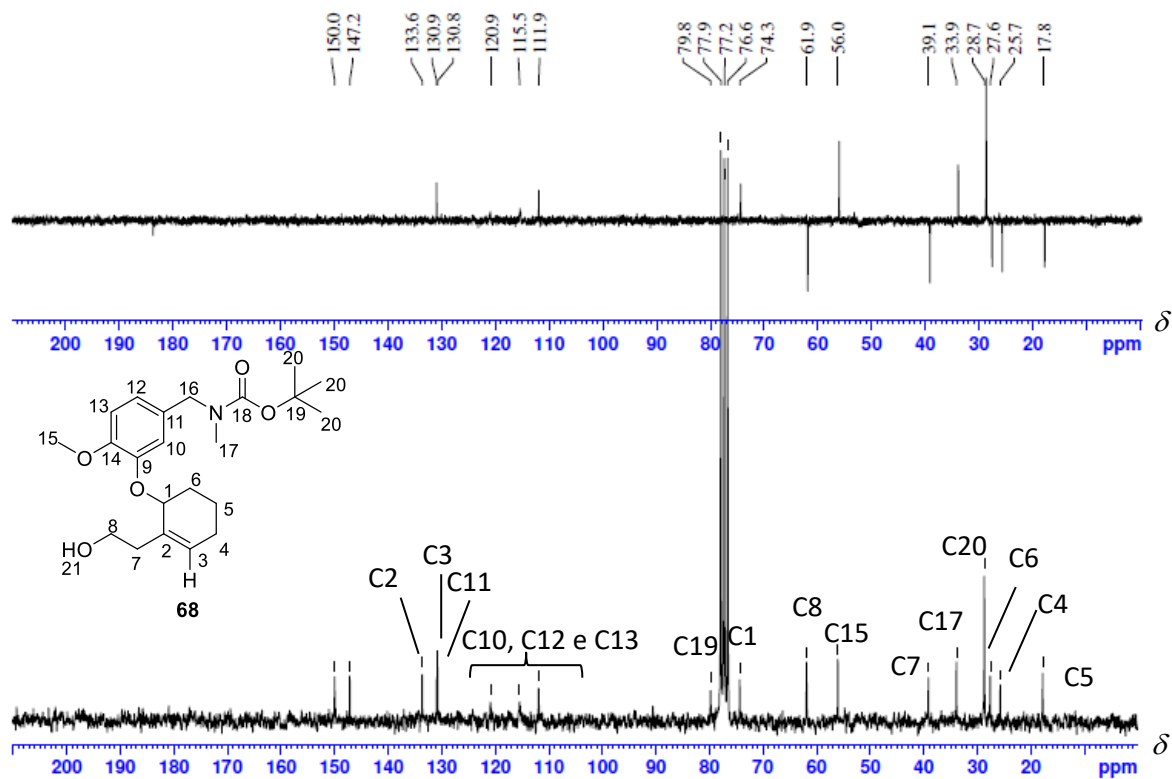


Figura A1. 79. Mapa de contornos HSQC obtido para **68** (400 MHz, CDCl_3).

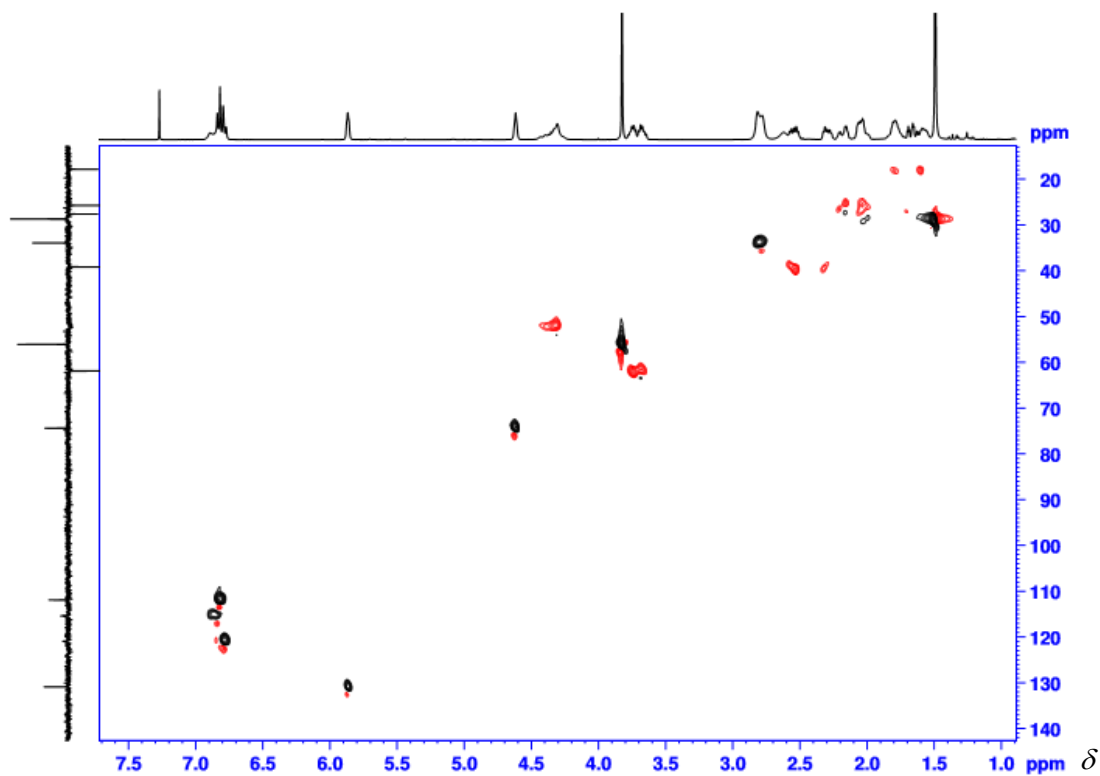


Figura A1. 80. Espectro de absorção na região de infravermelho (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto **68**.

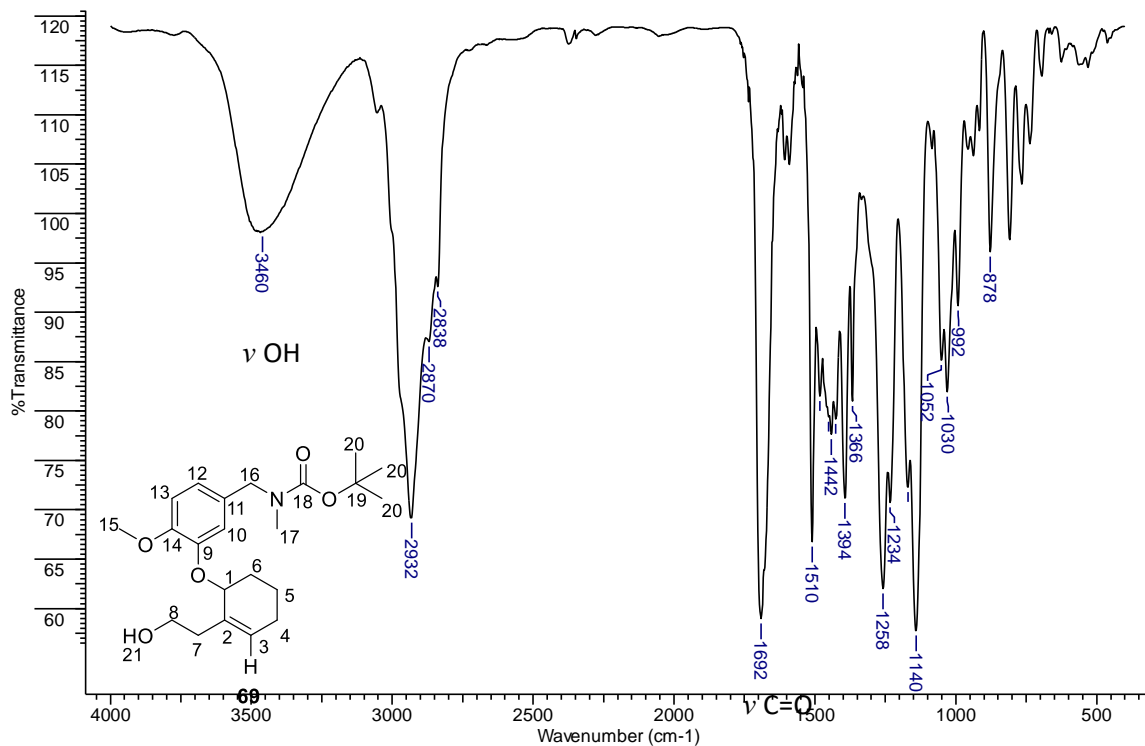


Figura A1. 81. Espectro de RMN de ^1H do **69** (400 MHz, CDCl_3).

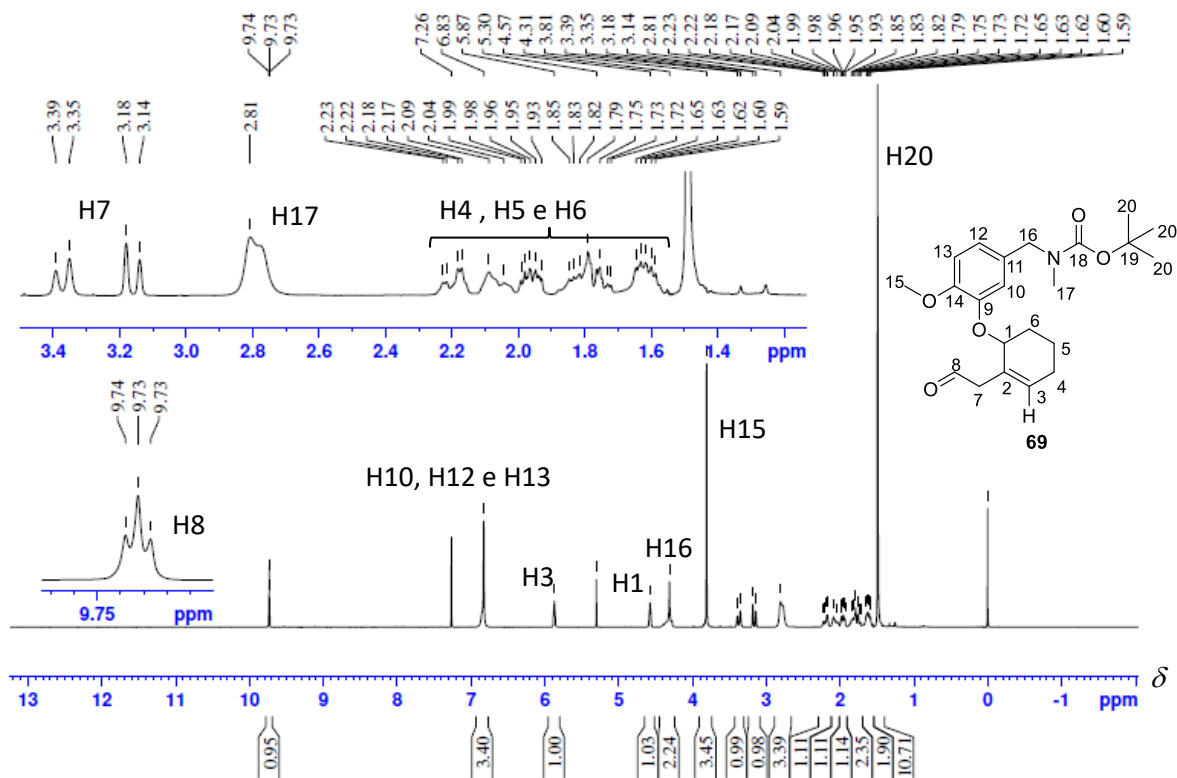


Figura A1. 82. Mapa de contornos HSQC obtido para **69** (400 MHz, CDCl₃).

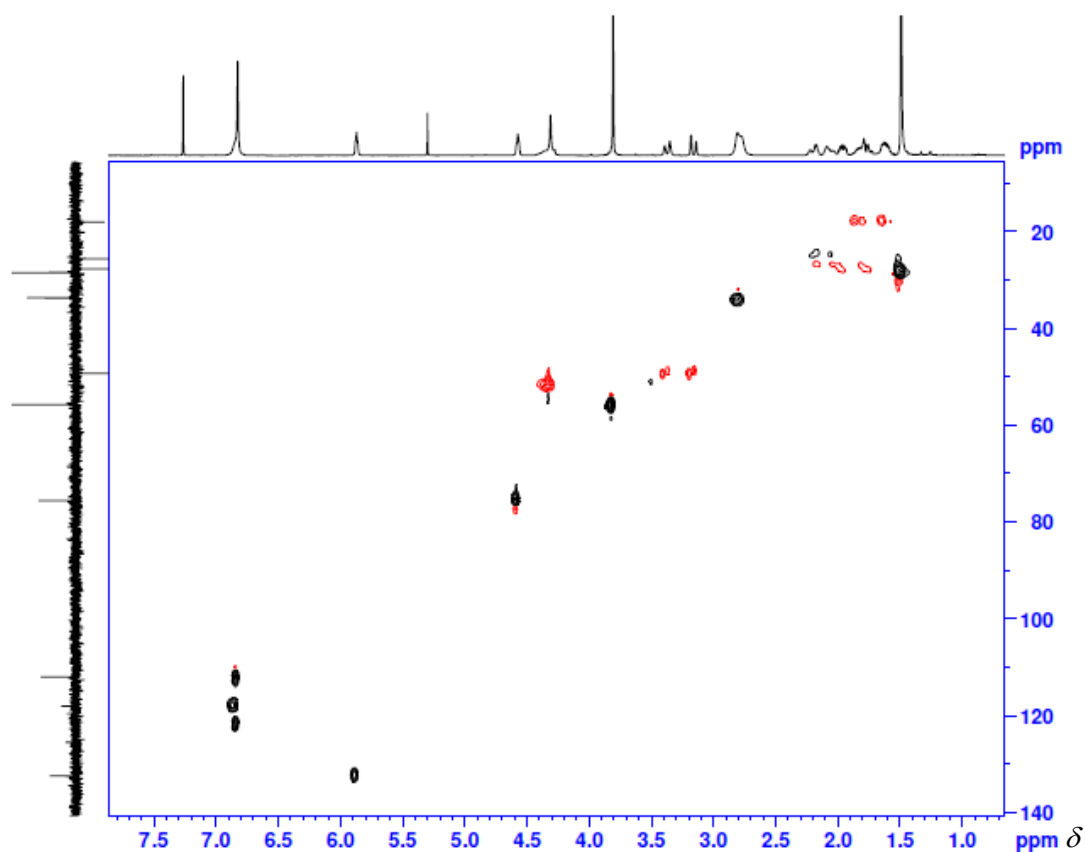


Figura A1. 83. Espectro de absorção na região de infravermelho (KBr, cm⁻¹) obtido para o composto **69**.

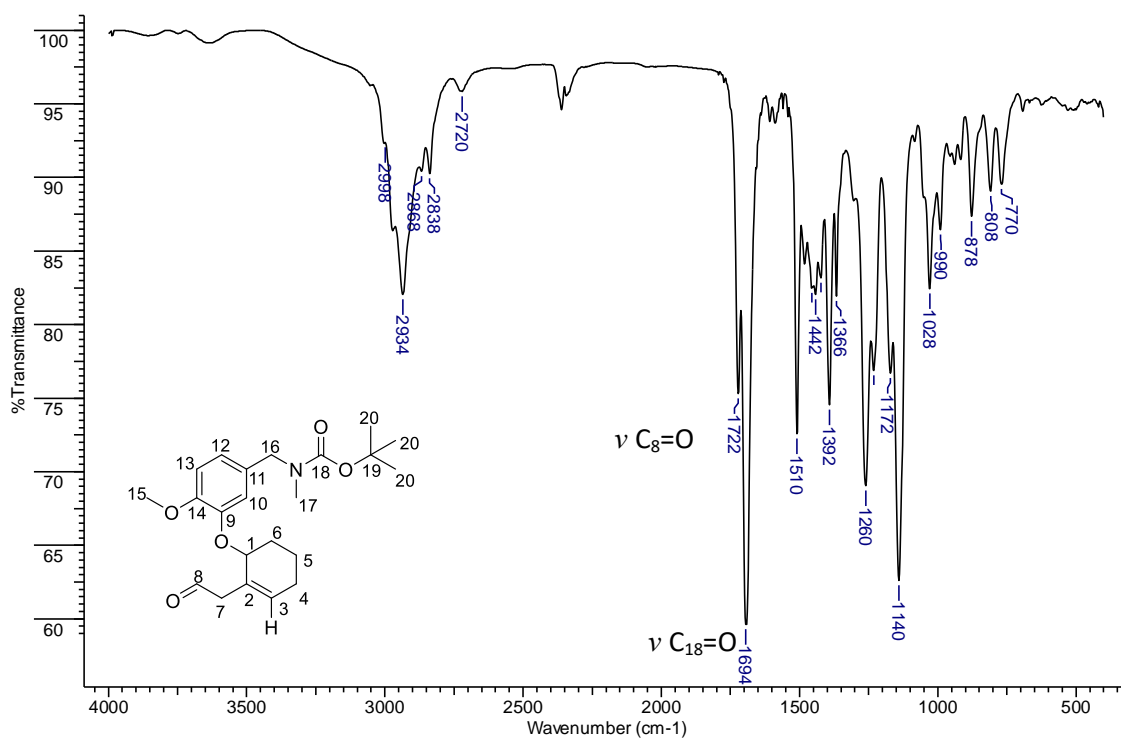
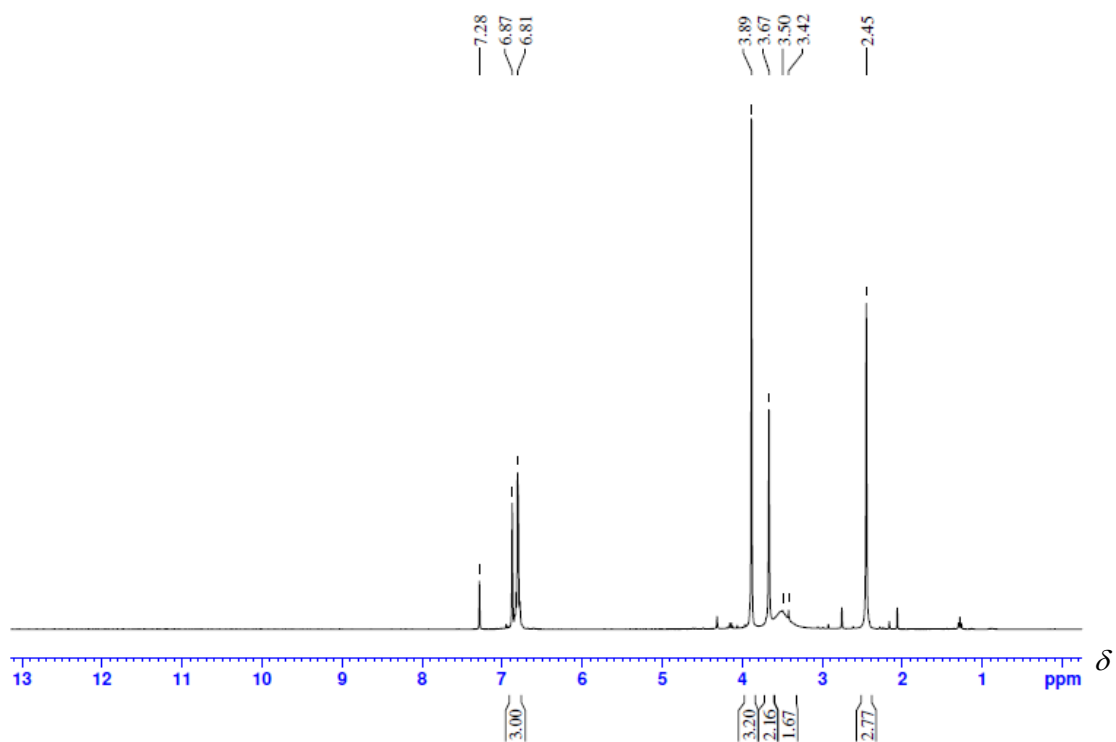


Figura A1. 84. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da amina-fenol **72** formada na reação de desproteção do grupo protetor carbamato



ANEXO 2

Espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , na região do infravermelho e espectros de massas referentes às substâncias do capítulo III

Figura A2. 1. Espectro de RMN de ^1H de **22** (400 MHz, CDCl_3).

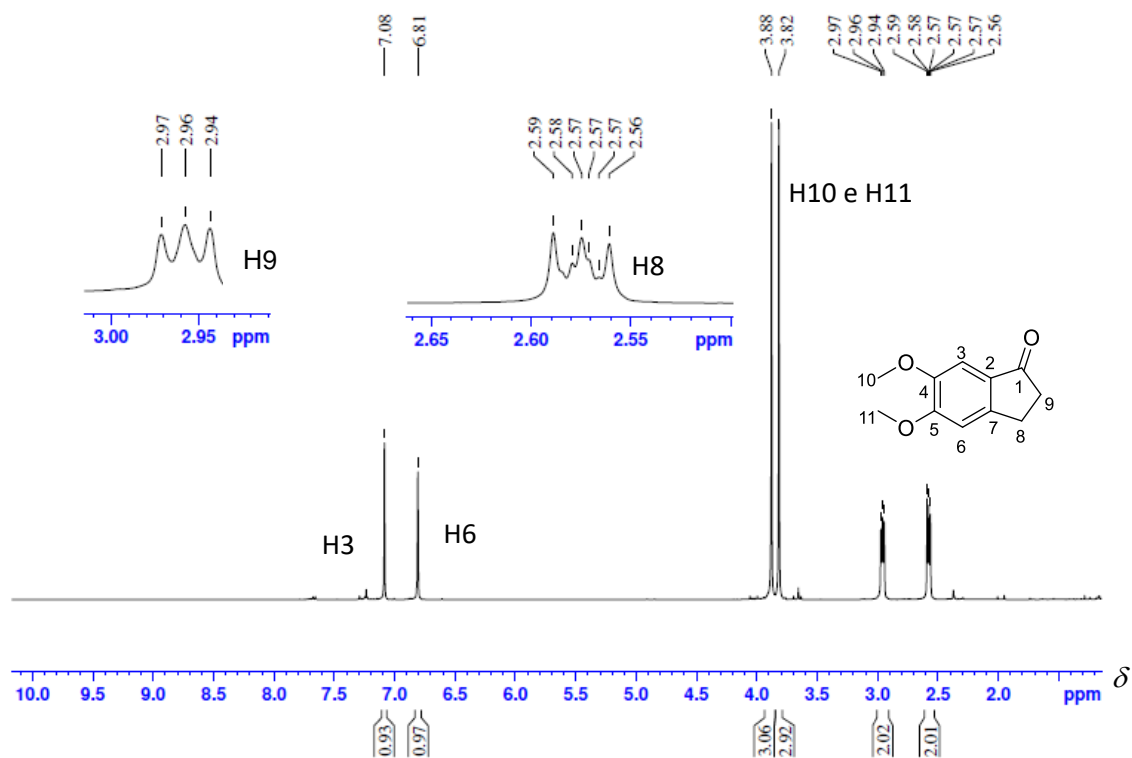


Figura A2. 2. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT (acima) de **22** (100 MHz, CDCl_3).

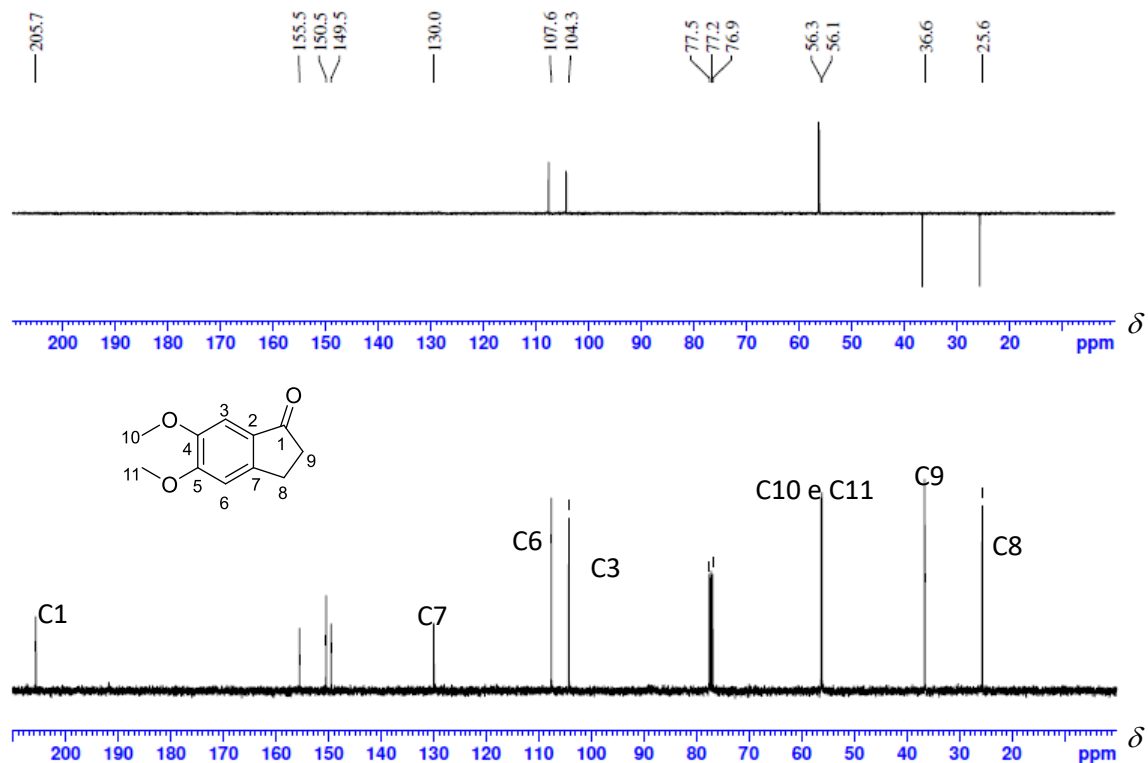


Figura A2. 3. Espectro de absorção na região do infravermelho de **22** (ATR, cm^{-1}).

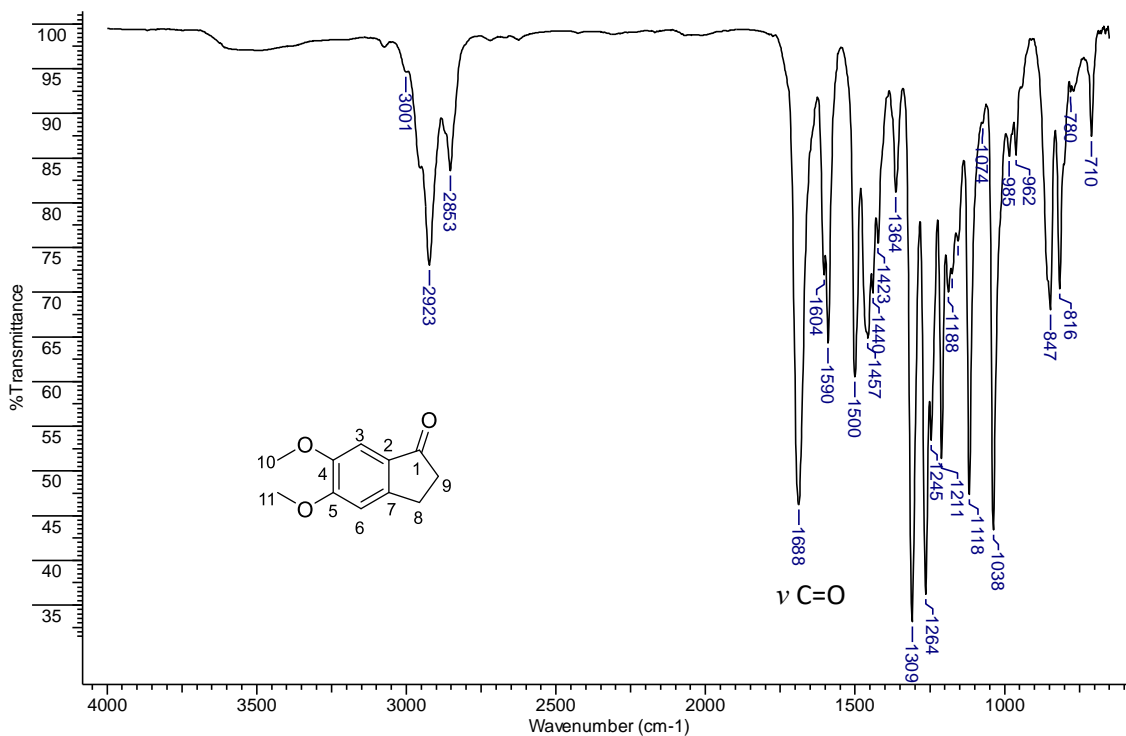


Figura A2. 4. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS+) de **22**.

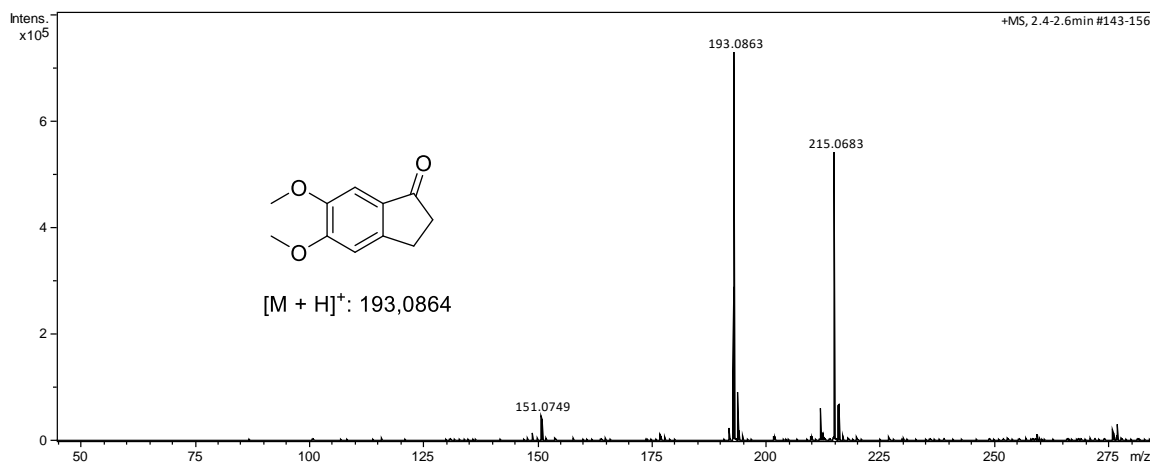


Figura A2. 5. Espectro de RMN d e ^1H de **24** (400 MHz, CDCl_3).

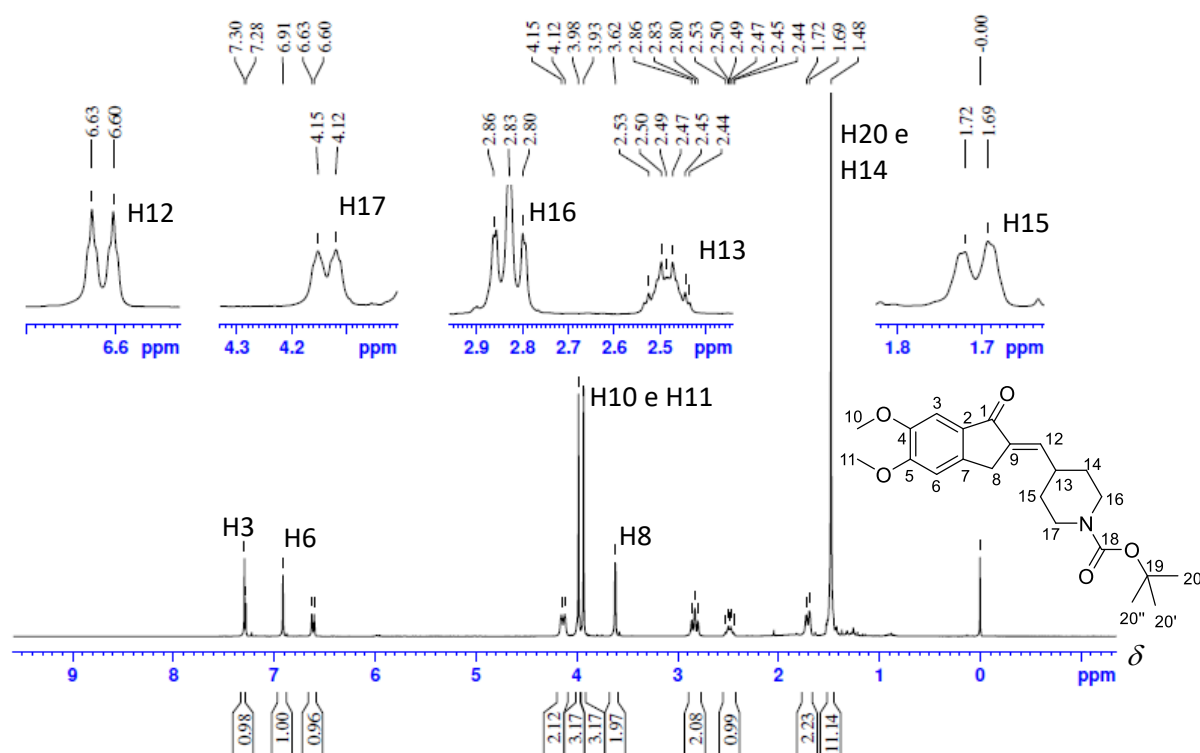


Figura A2. 6. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) de **24** (100 MHz, CDCl_3).

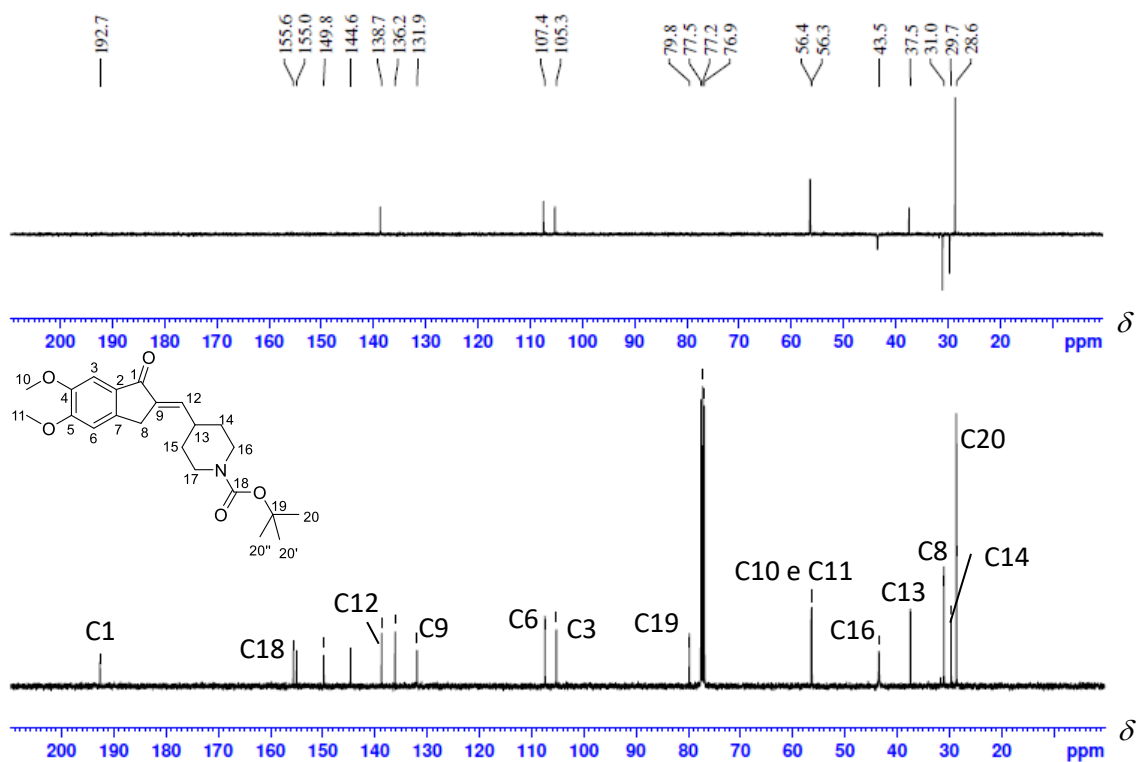


Figura A2. 7. Mapa de contornos Noesy de **24** (400 MHz, CDCl₃).

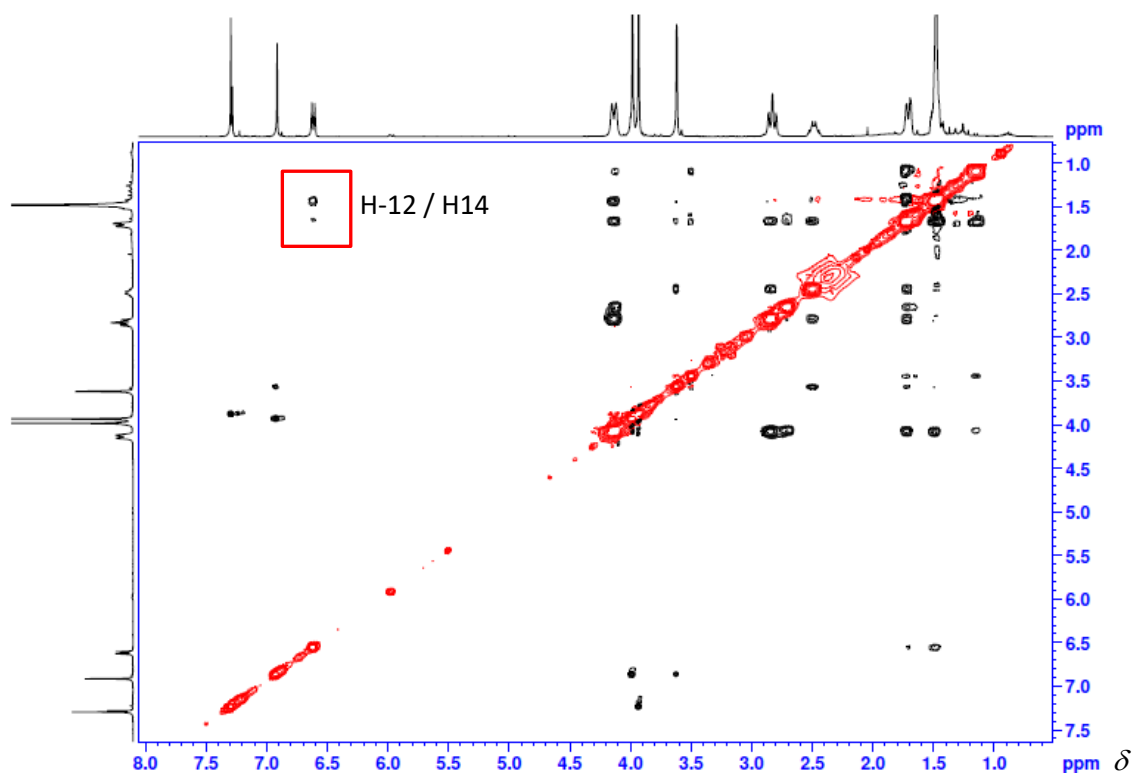


Figura A2. 8. Espectro de absorção na região do infravermelho de **24** (ATR, cm⁻¹).

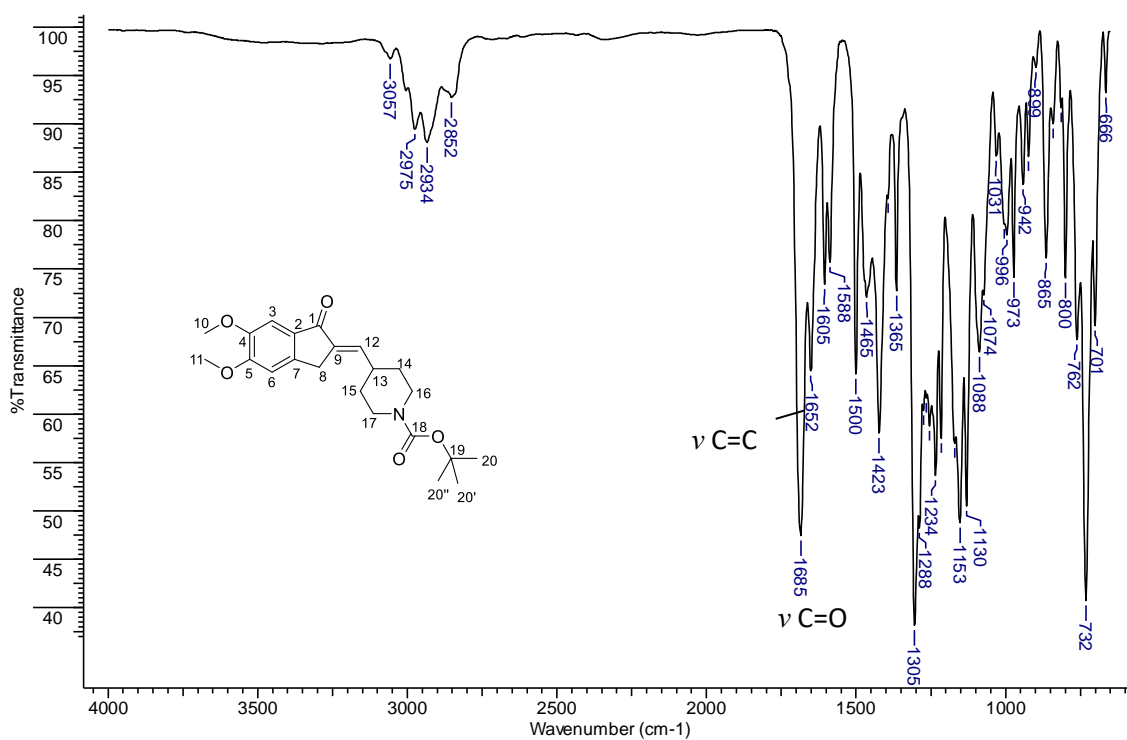


Figura A2. 9. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS+) de **24**.

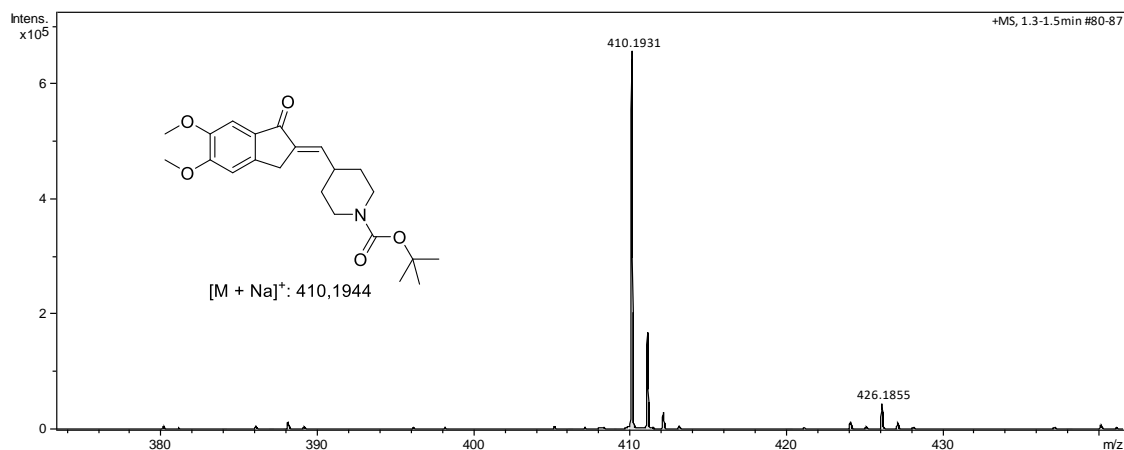


Figura A2. 10. Espectro de RMN de ^1H de **20** (400 MHz, CDCl_3).

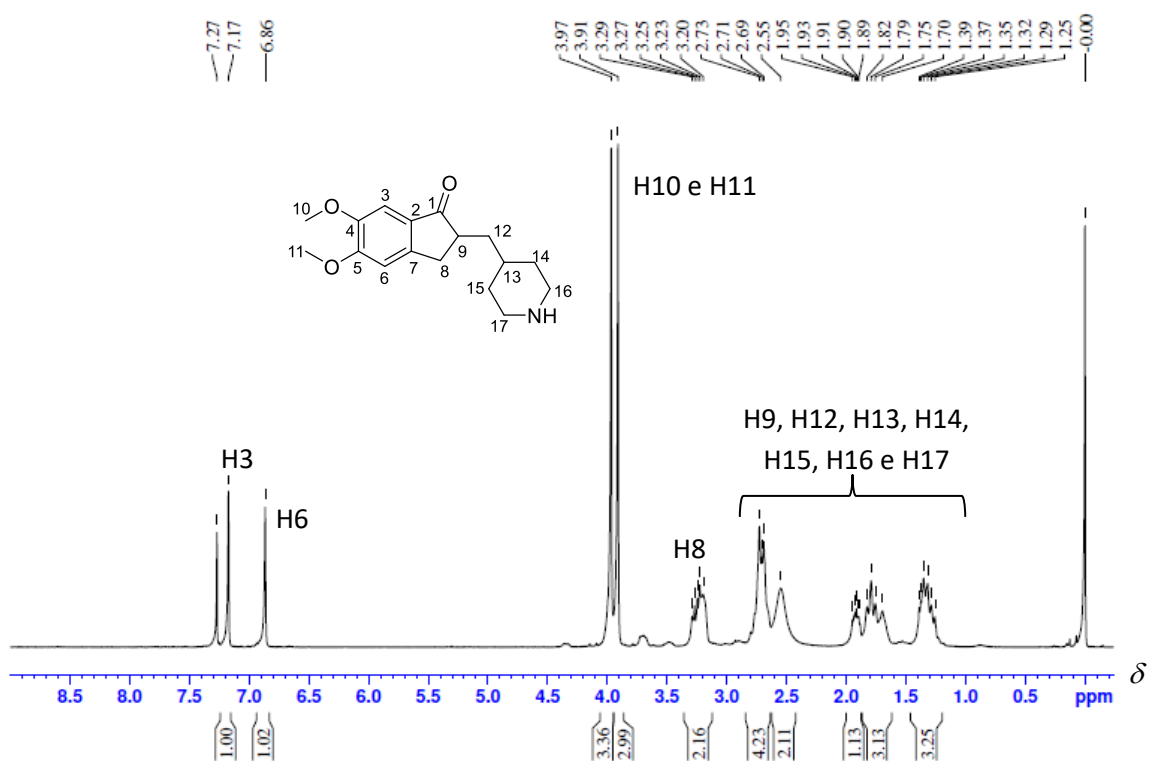


Figura A2. 11. Espectro de absorção na região do infravermelho de **20** (ATR, cm^{-1}).

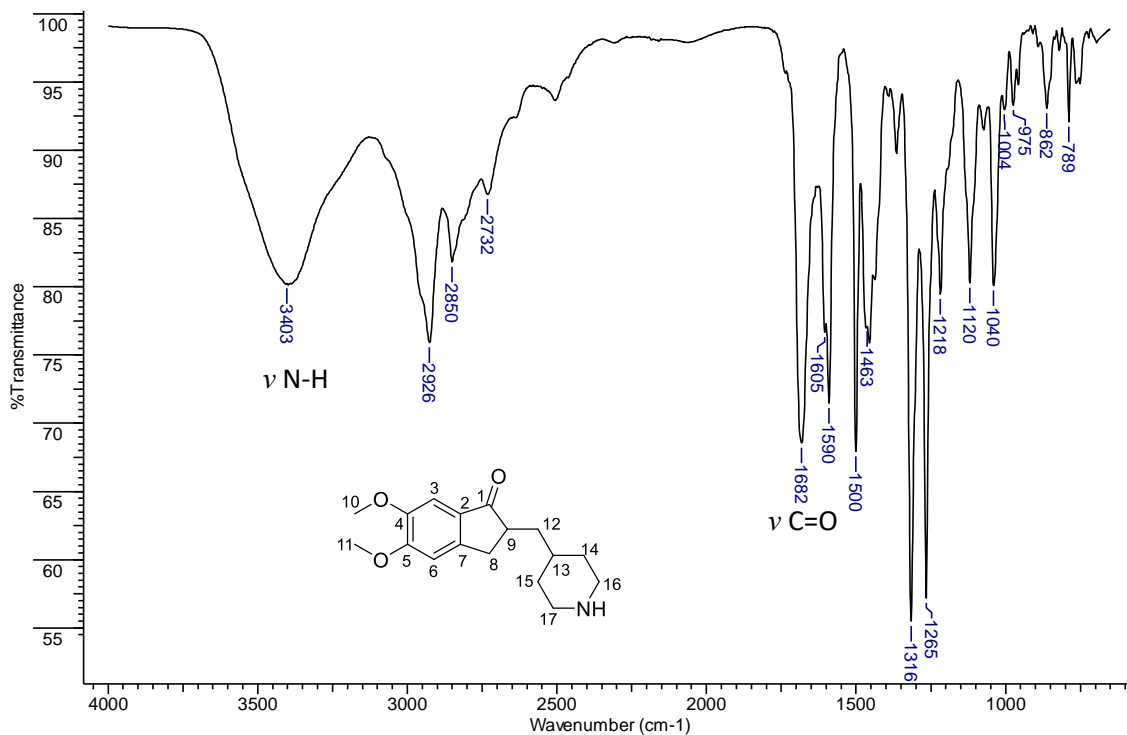


Figura A2. 12. Espectro de massas com ionização por electro spray (ESI-MS+) de **20**.

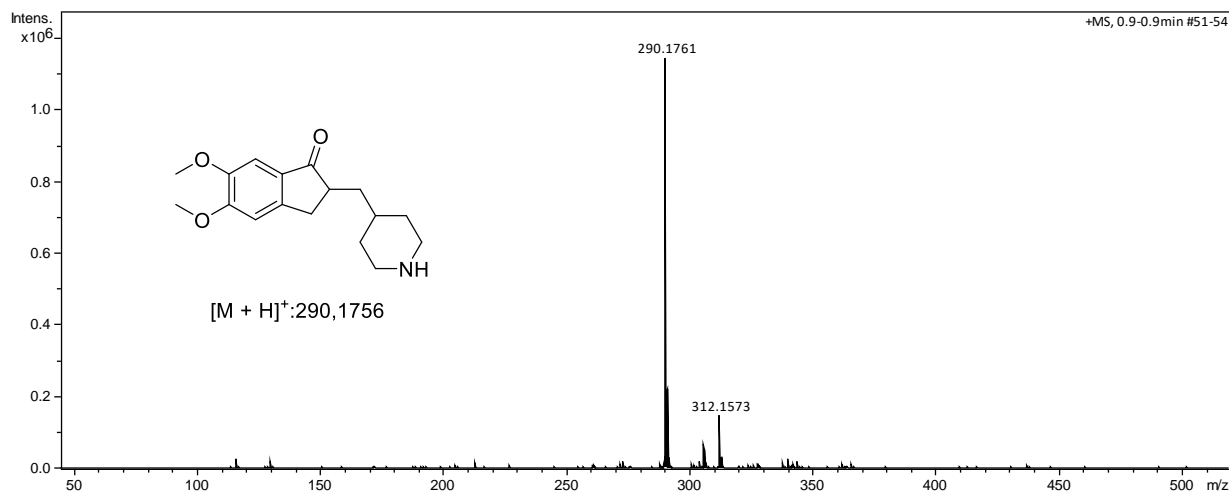


Figura A2. 13. Espectro de RMN d e ^1H de **17** (400 MHz, CDCl_3).

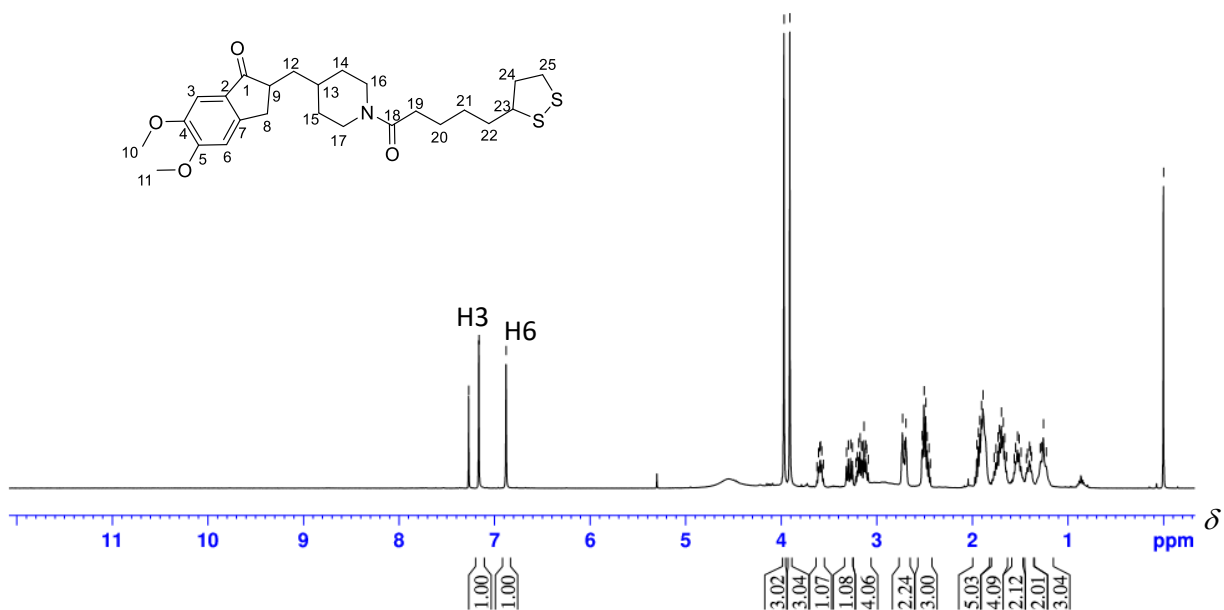


Figura A2. 14. Espectro de RMN de ^1H (expansão 3,7 a 2,4 ppm) de **17** (400 MHz, CDCl_3).

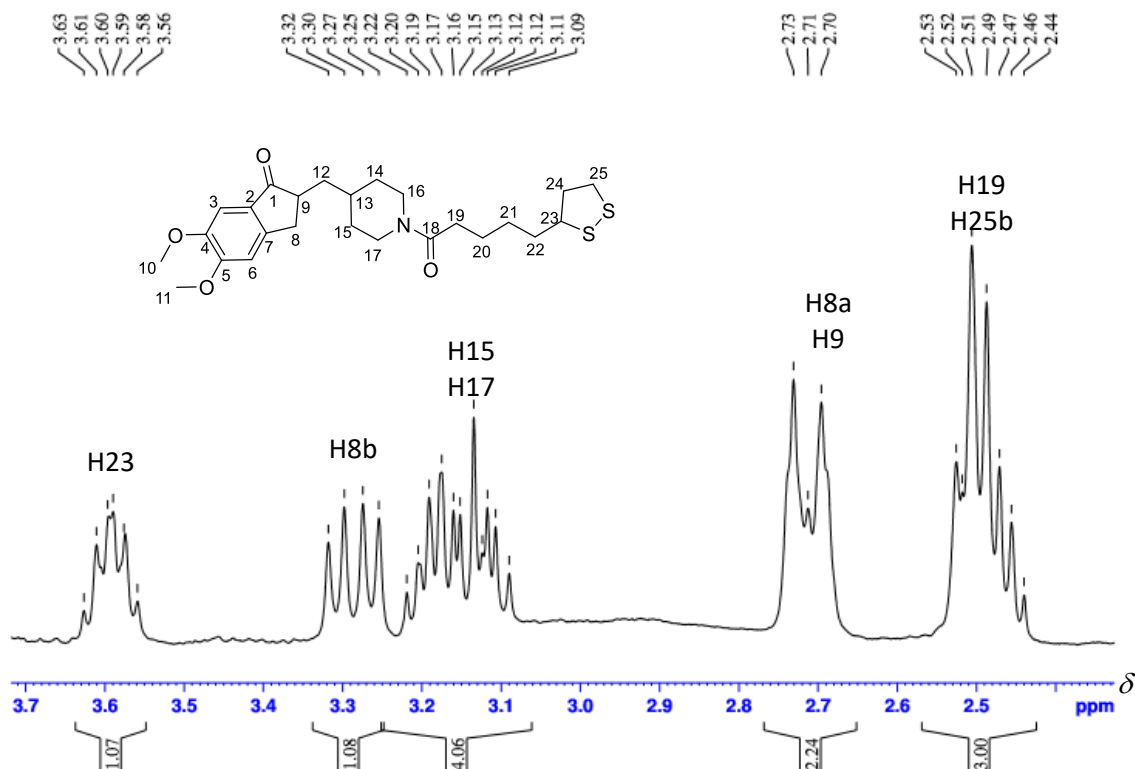


Figura A2. 15. Espectro de RMN de ^1H (expansão 2,0 a 1,15 ppm) de **17** (400 MHz, CDCl_3).

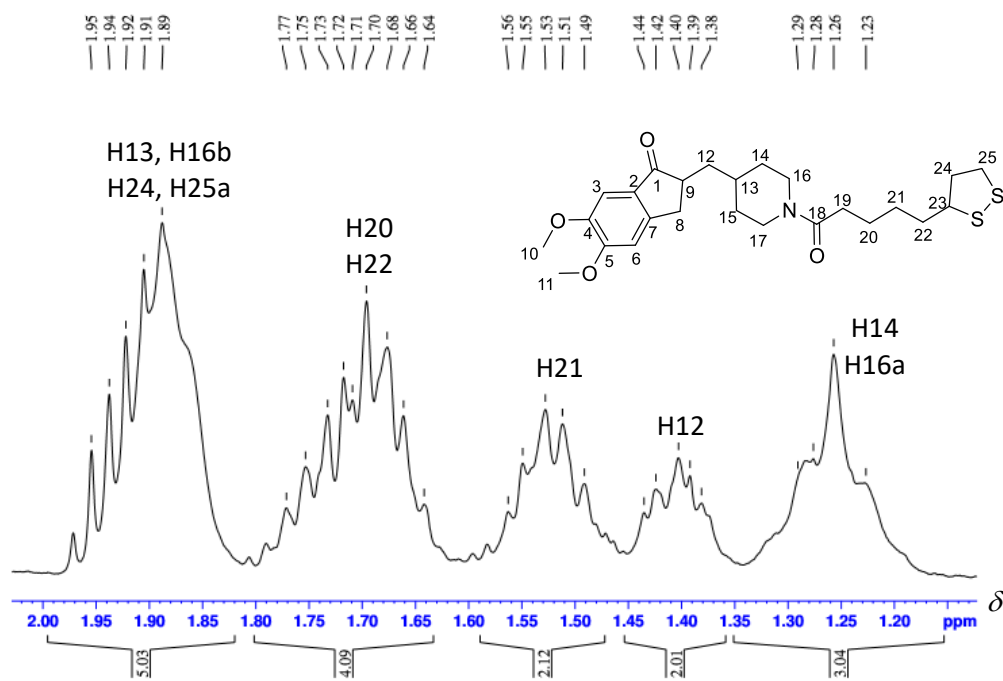


Figura A2. 16. Mapa de contornos COSY de **17** (400 MHz, CDCl_3).

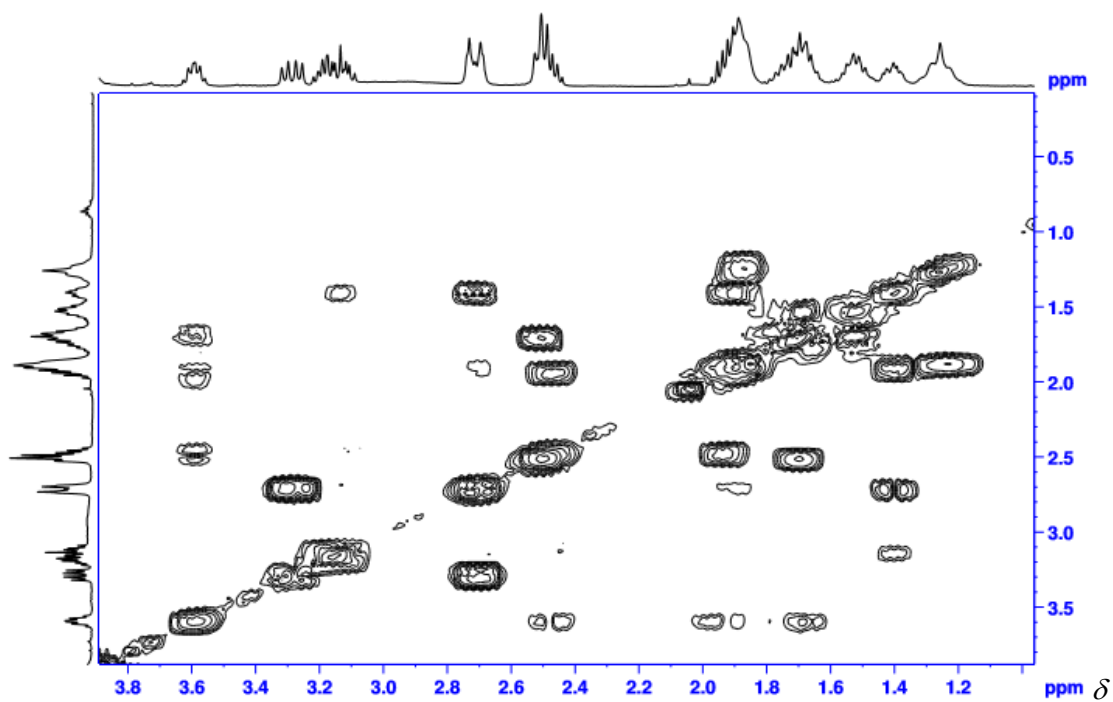


Figura A2. 17. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) de **17** (100 MHz, CDCl_3).

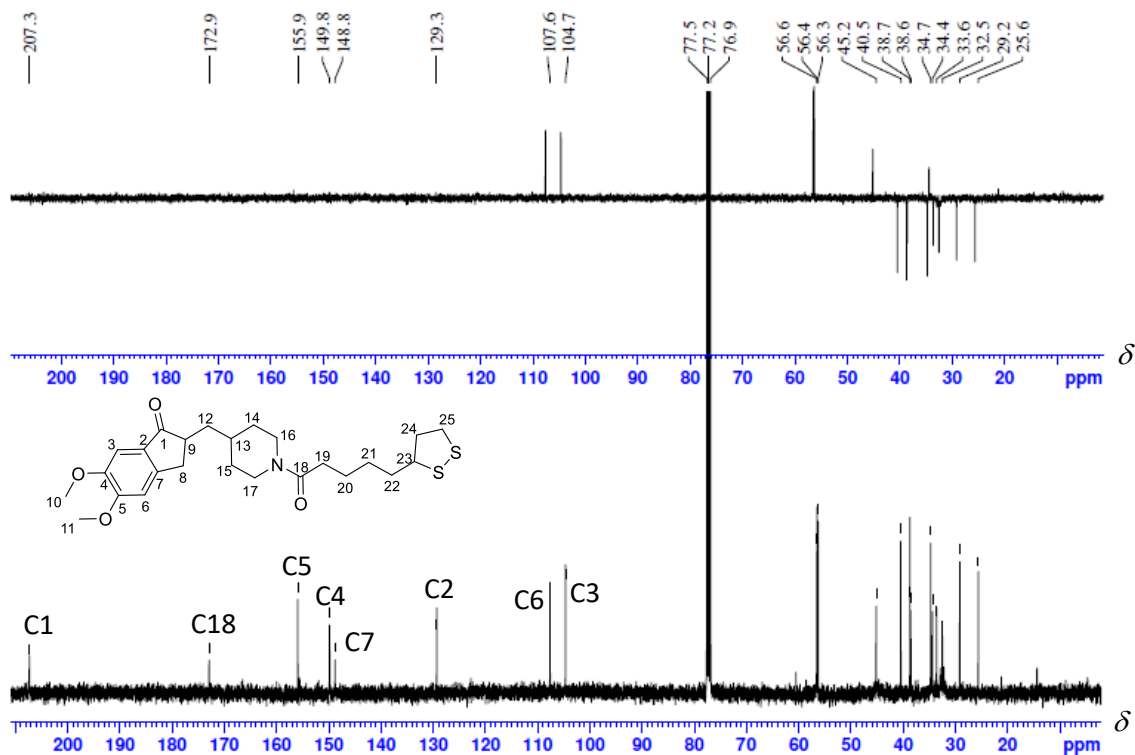


Figura A2. 18. Espectro de RMN de ^{13}C (expansão 20 a 60 ppm) de **17** (100 MHz, CDCl_3).

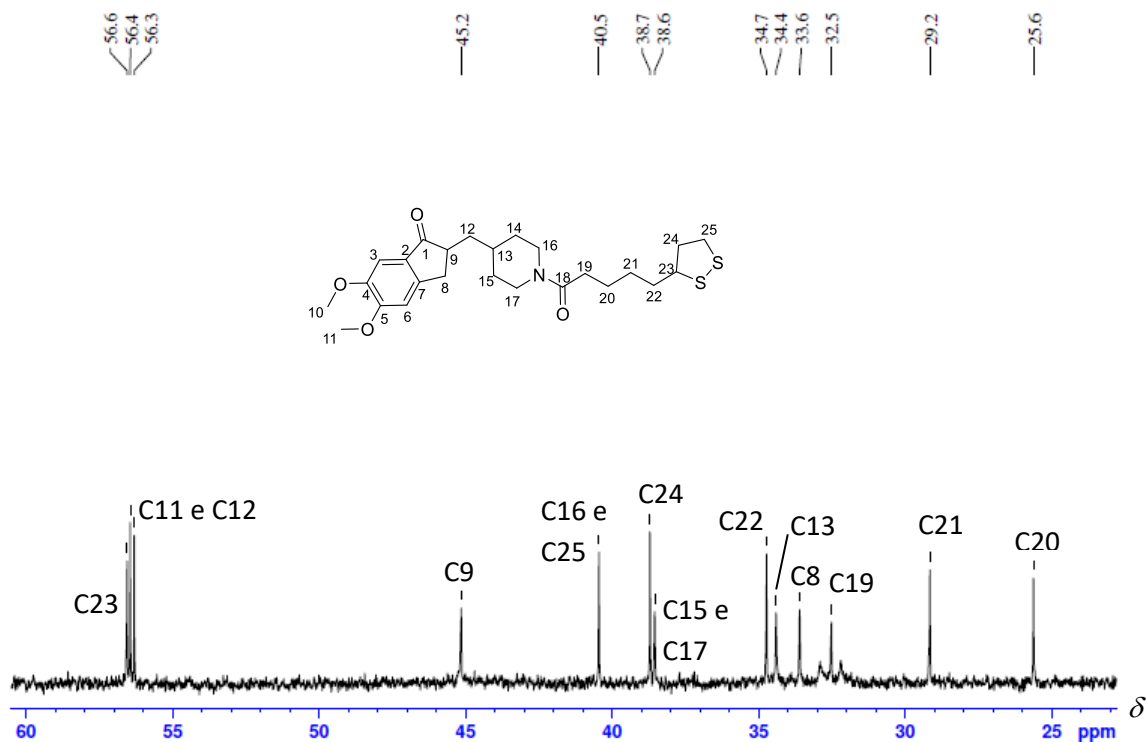


Figura A2. 19. Mapa de contornos HSQC de **17** (400 MHz, CDCl₃).

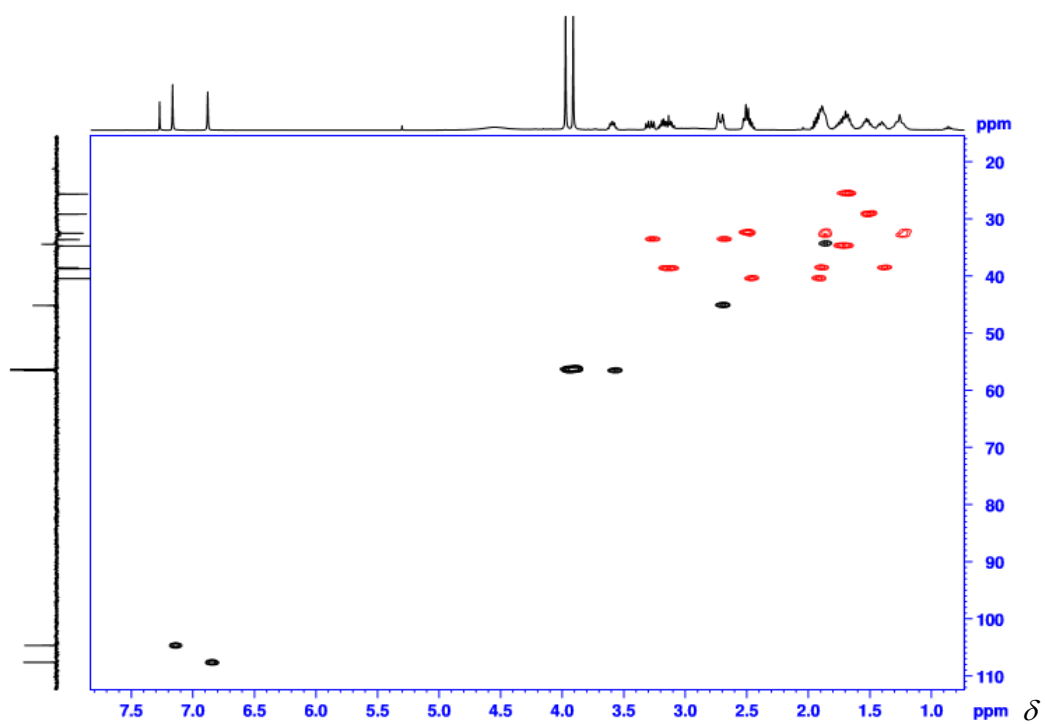


Figura A2. 20. Mapa de contornos HMBC de **17** (400 MHz, CDCl₃).

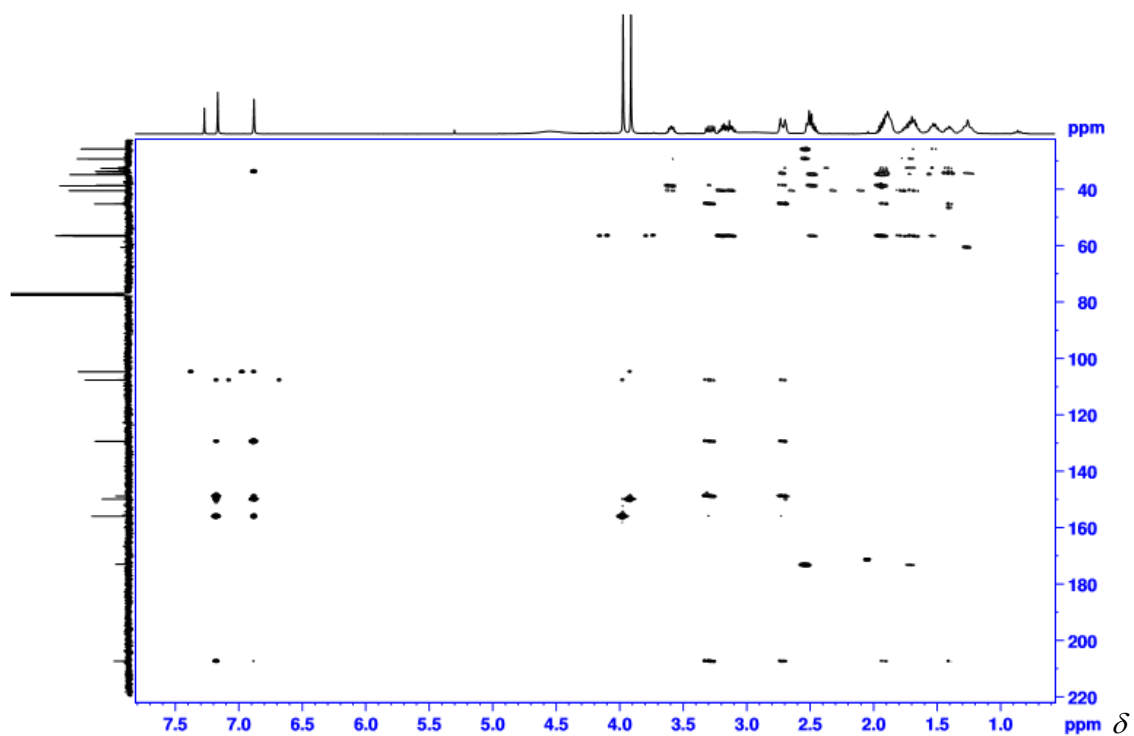


Figura A2. 21. Espectro de absorção na região do infravermelho de **17** (ATR, cm^{-1}).

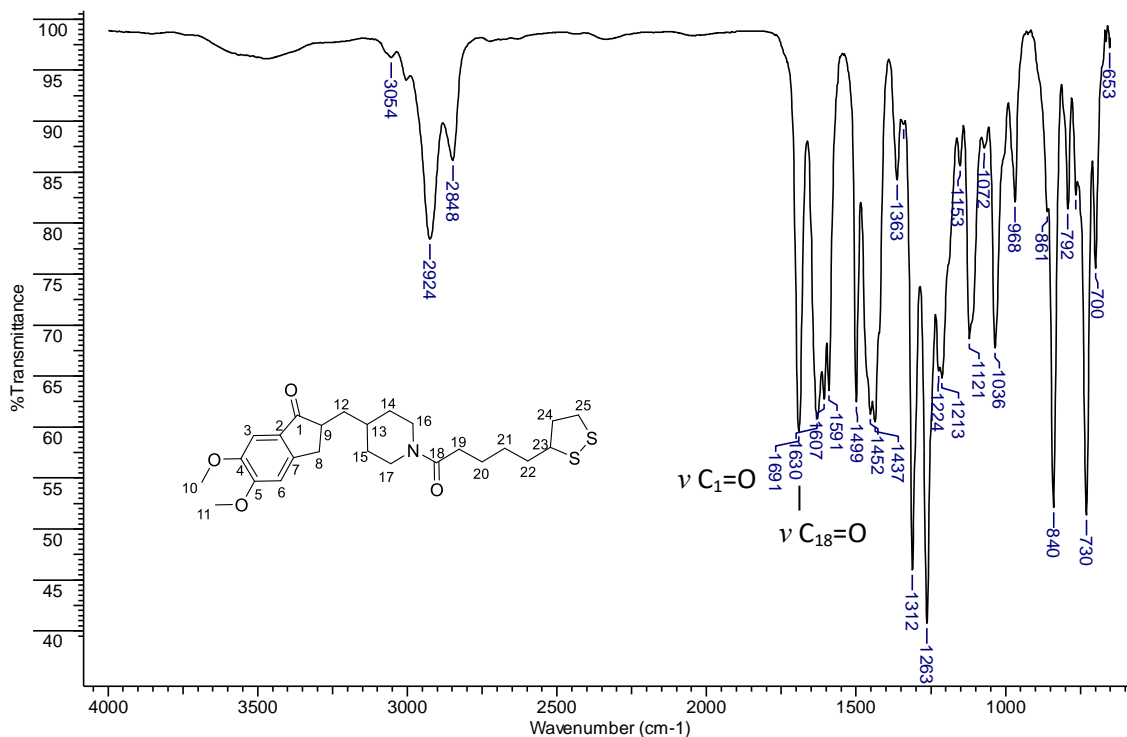


Figura A2. 22. Espectro de massas com ionização por electro spray (ESI-MS+) de **17**.

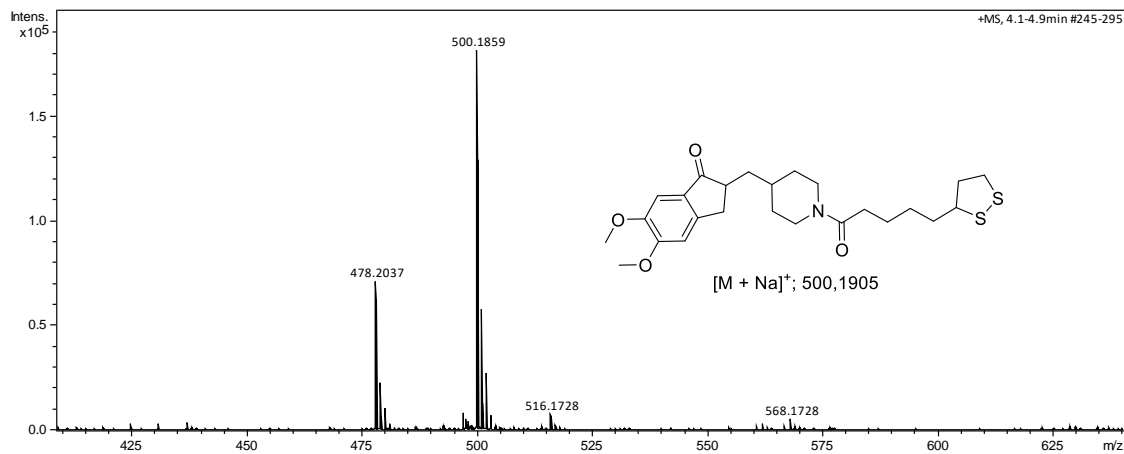


Figura A2. 23. Espectro de RMN d e ^1H de **19** (400 MHz, CDCl_3).

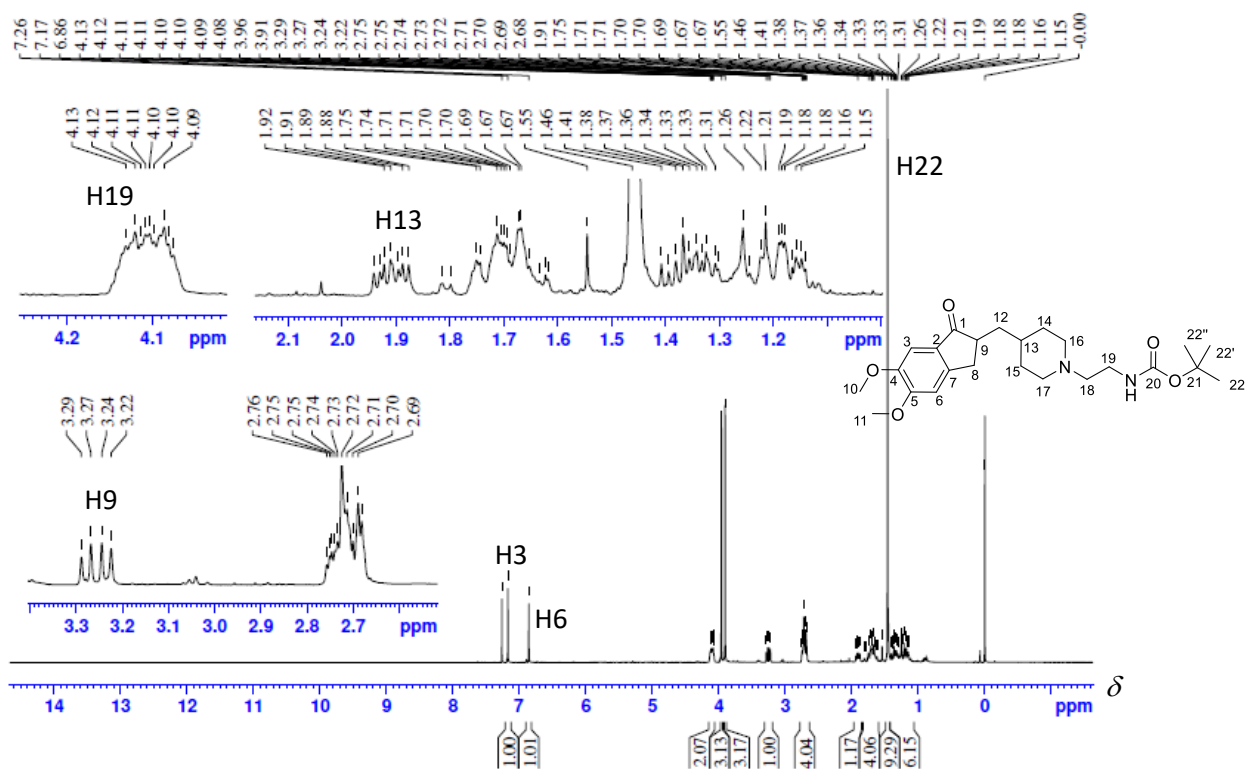


Figura A2. 24. Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e subspectro DEPT 135 (acima) de **19** (100 MHz, CDCl_3).

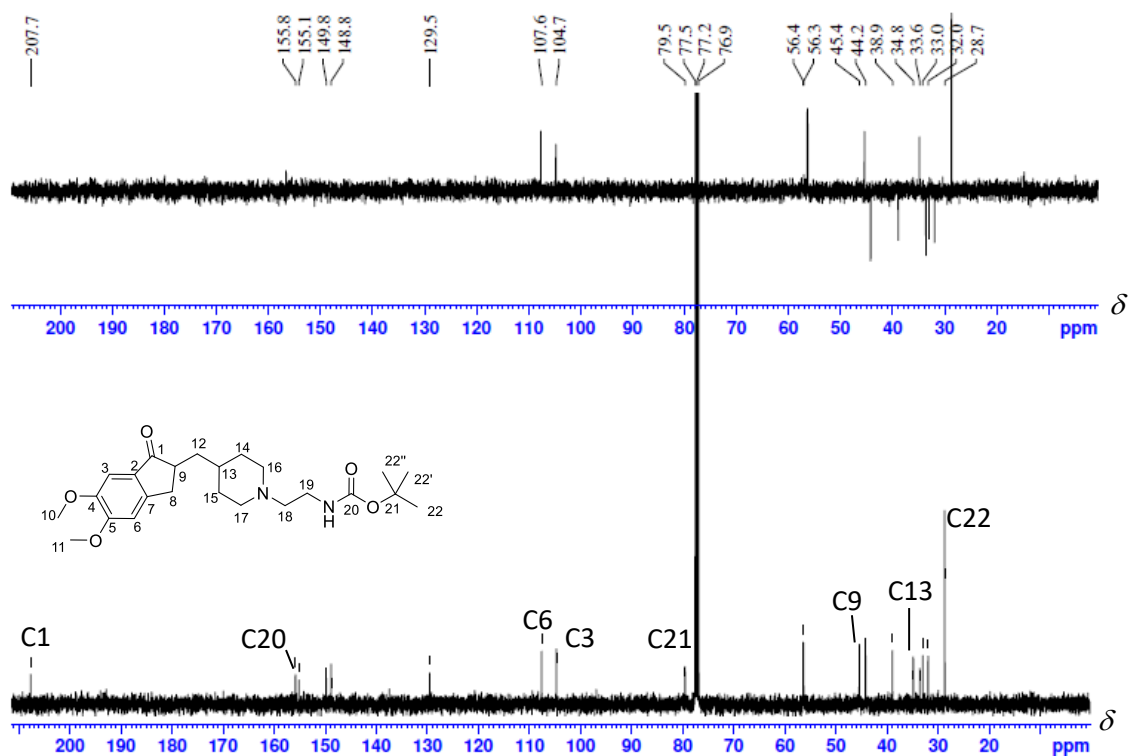


Figura A2. 25. Espectro de absorção na região do infravermelho de **19** (KBr, cm^{-1}).

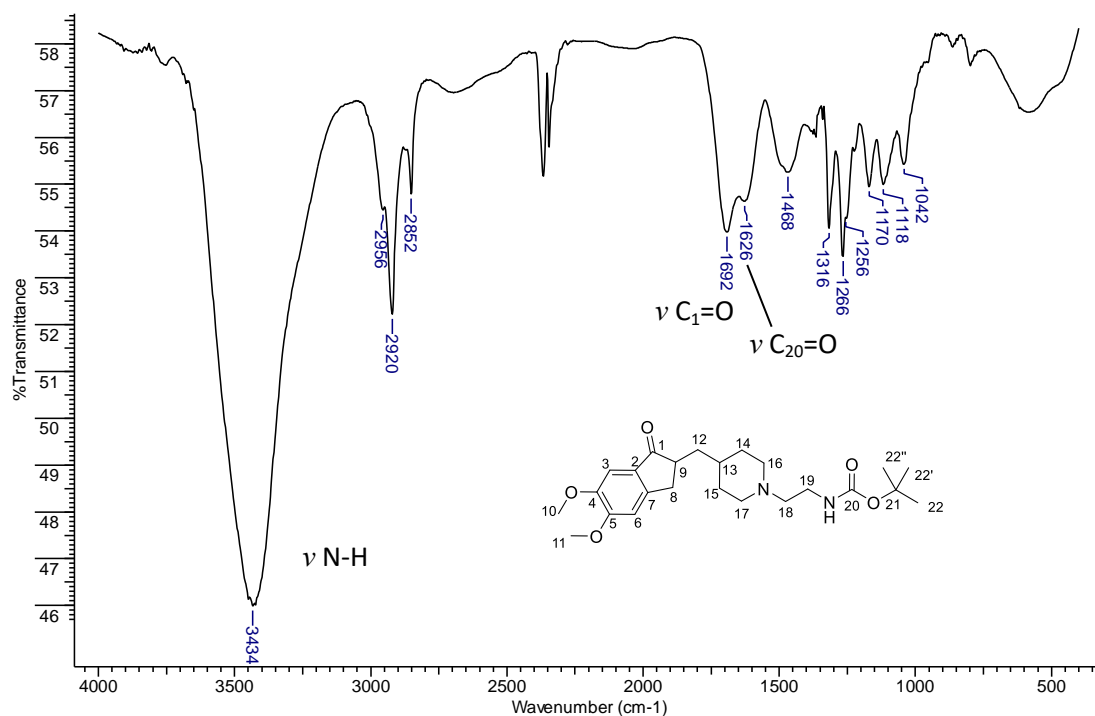


Figura A2. 26. Espectro de massas com ionização por electro spray (ESI-MS+) de **19**.

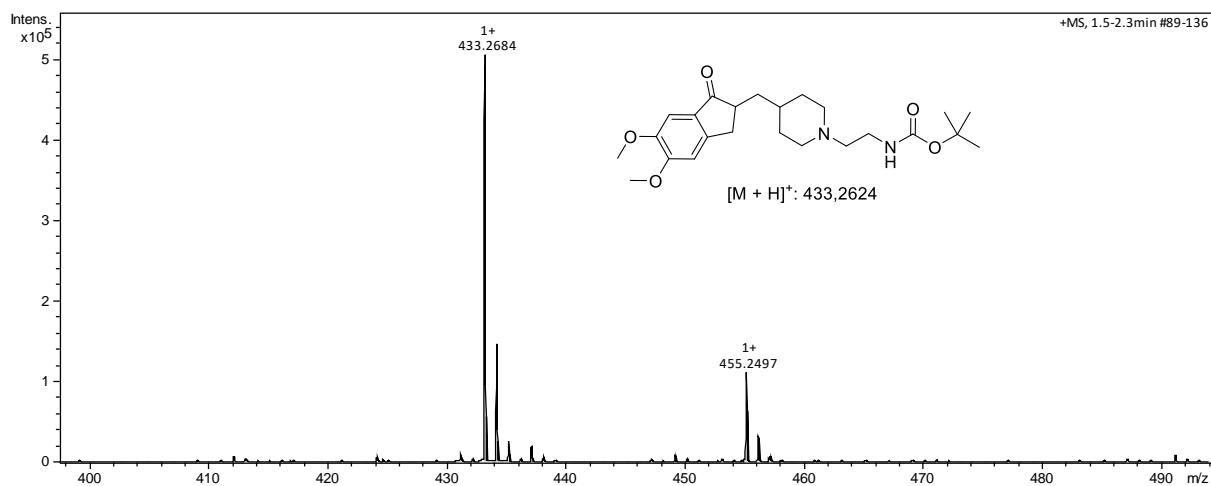


Figura A2. 27. Espectro de RMN d e ^1H de **27** (400 MHz, CD_3OD).

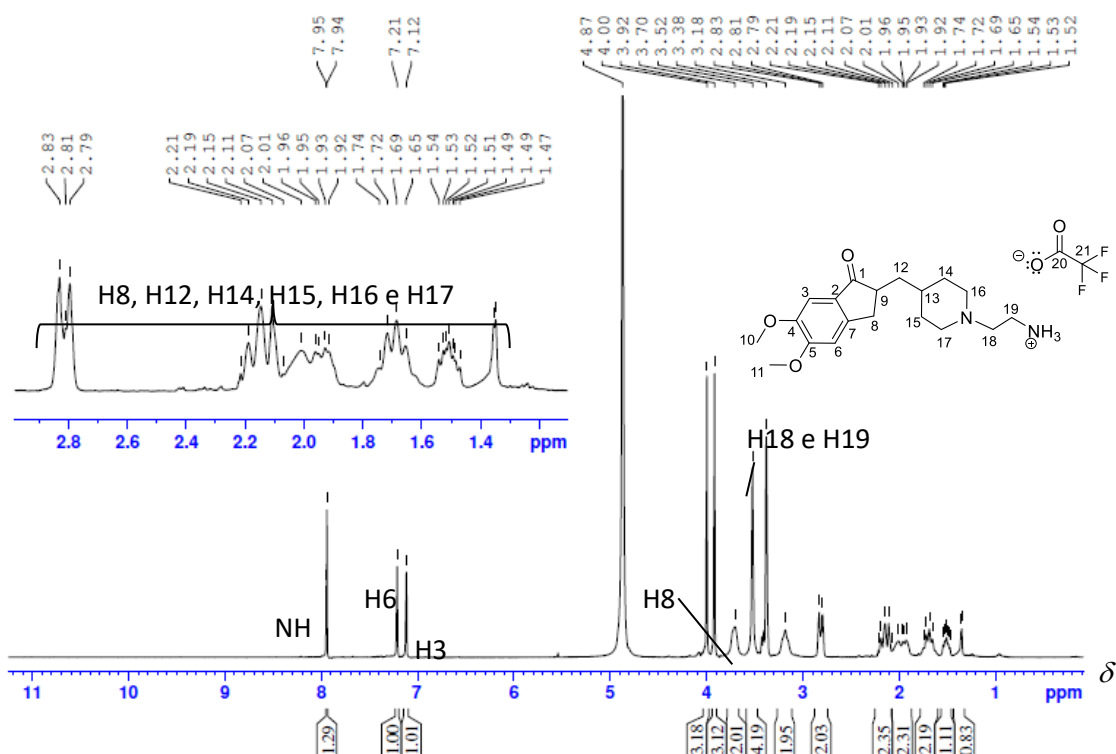


Figura A2. 28. Espectro de RMN de ^{13}C de **27** (100 MHz, CD_3OD).

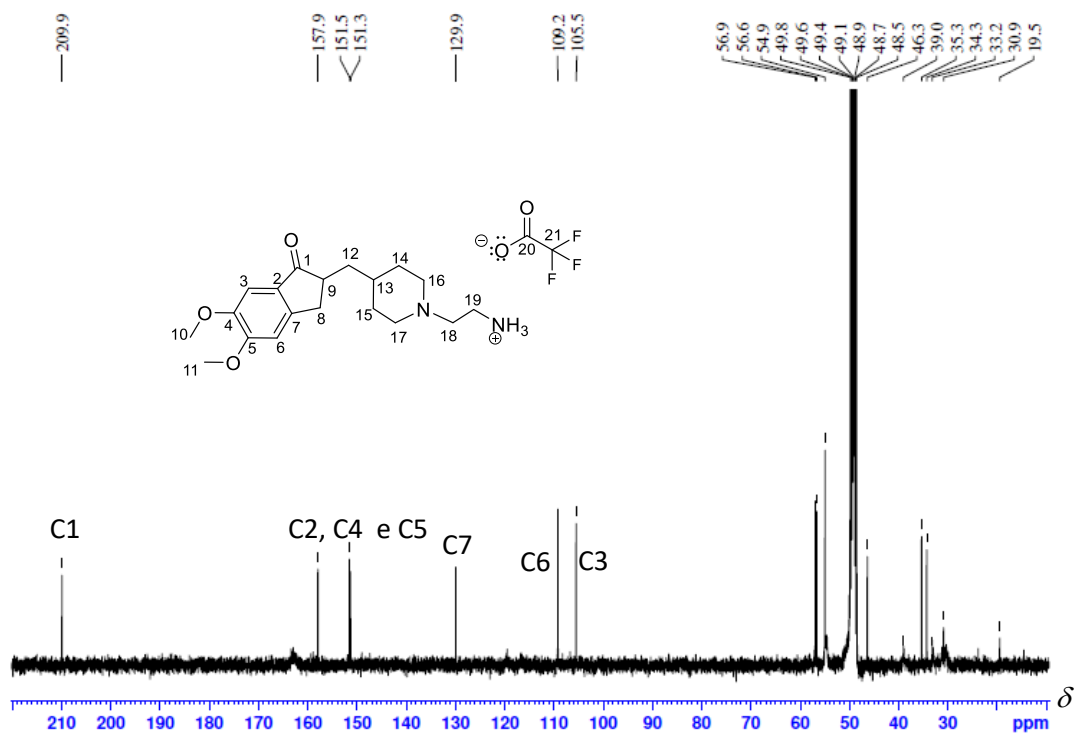


Figura A2. 29. Espectro de absorção na região do infravermelho de **27** (KBr, cm^{-1}).

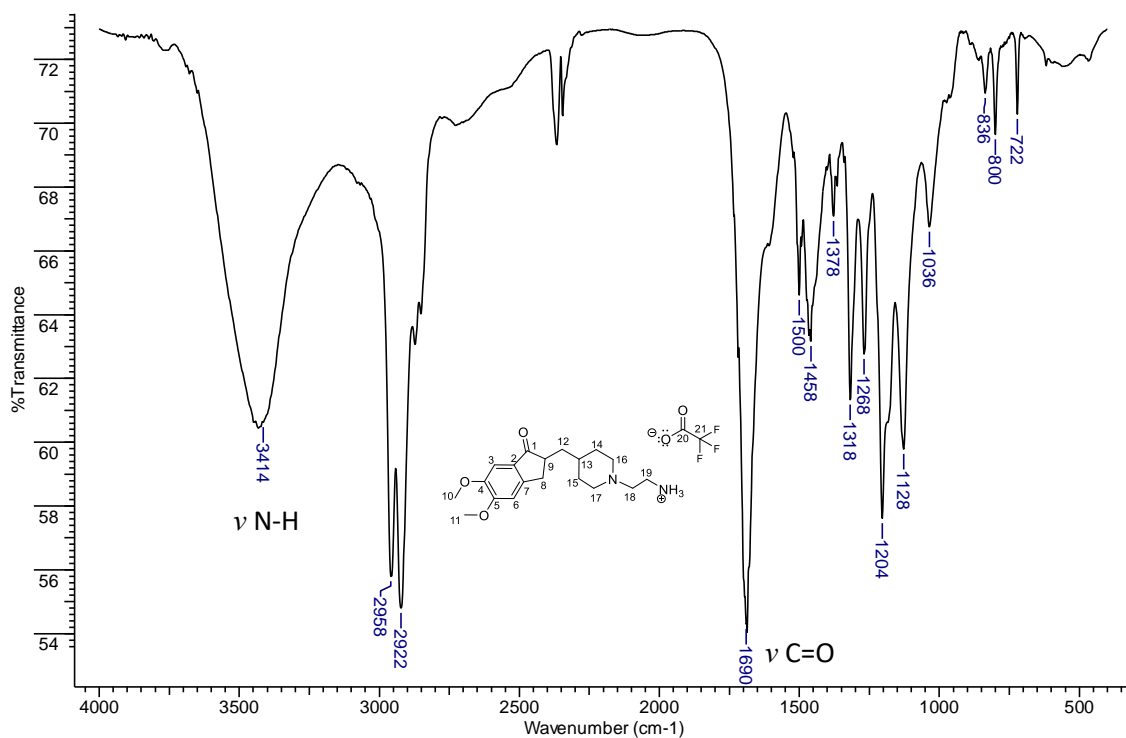


Figura A2. 30. Espectro de massas com ionização por electro spray (ESI-MS+) de **27**.

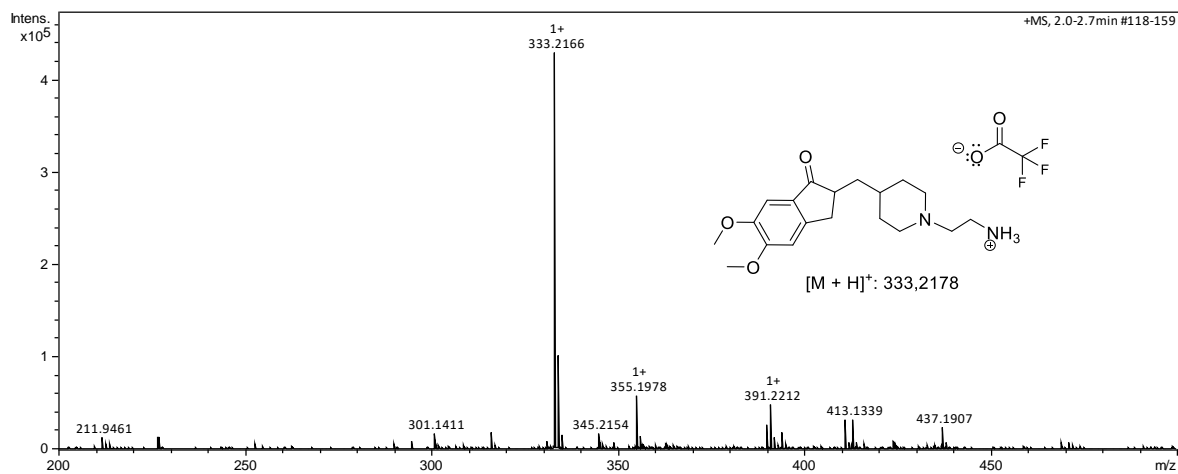


Figura A2. 31. Espectro de RMN d e ^1H de **18** (400 MHz, CDCl_3).

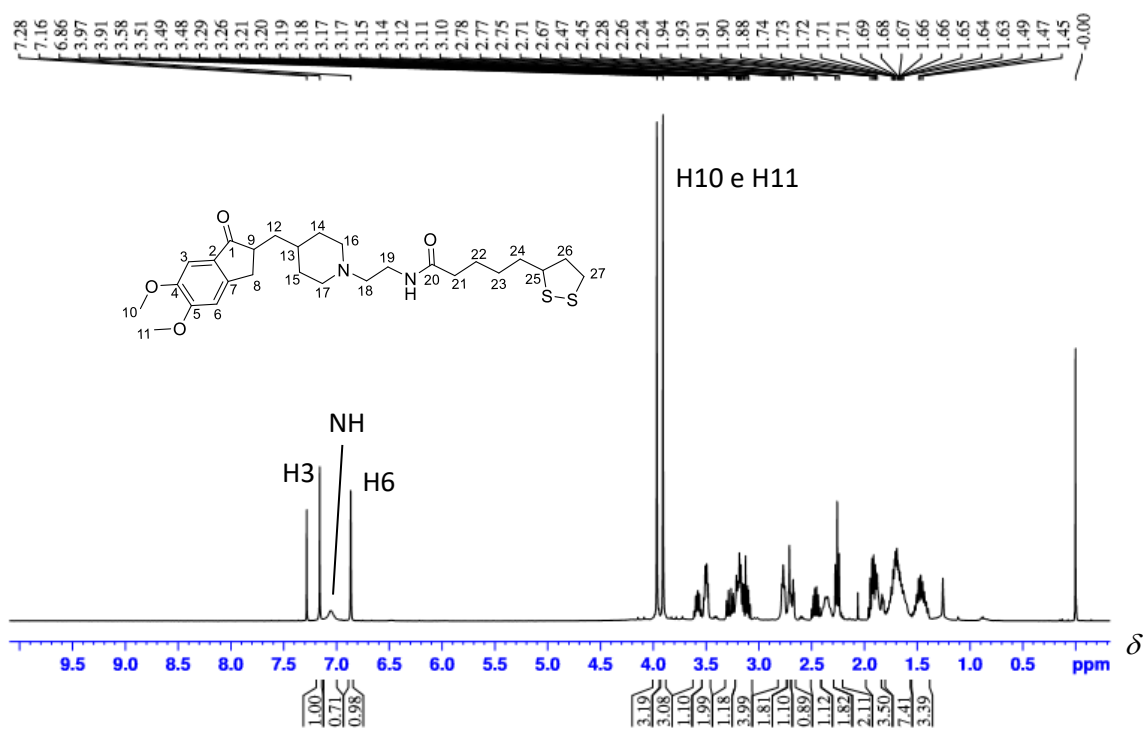


Figura A2. 32. Espectro de RMN de ^1H (expansão 3,7 a 2,6 ppm) de **18** (400 MHz, CDCl_3).

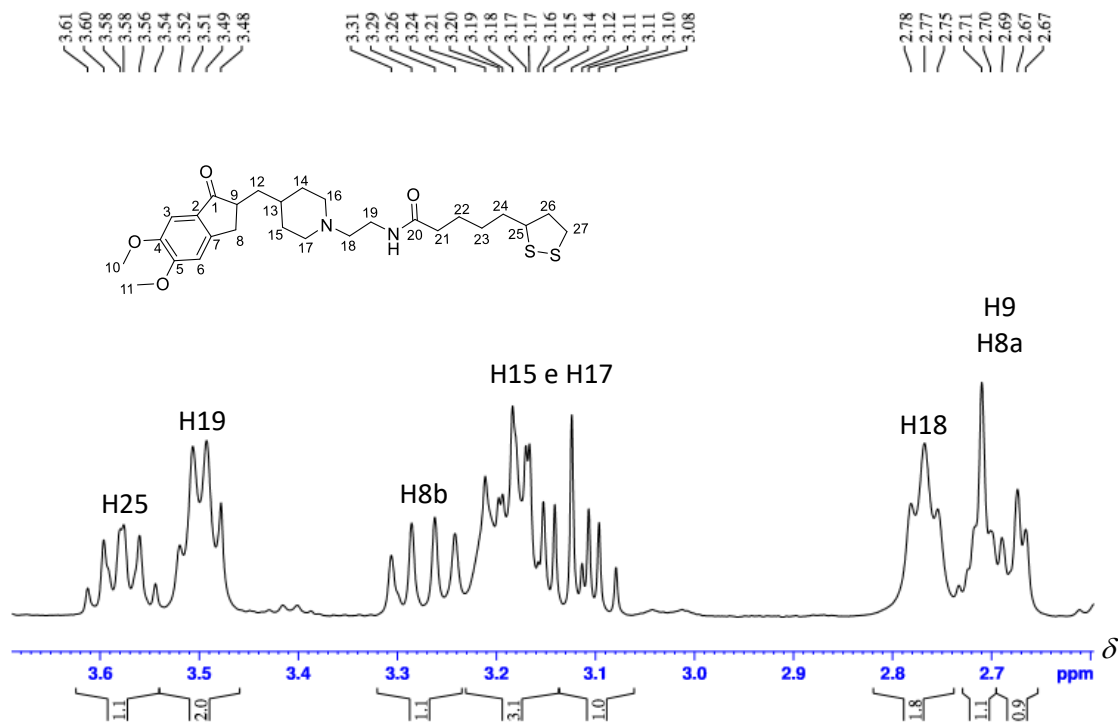


Figura A2. 33. Espectro de RMN de ^1H (expansão 2,6 a 1,3 ppm) de **18** (400 MHz, CDCl_3).

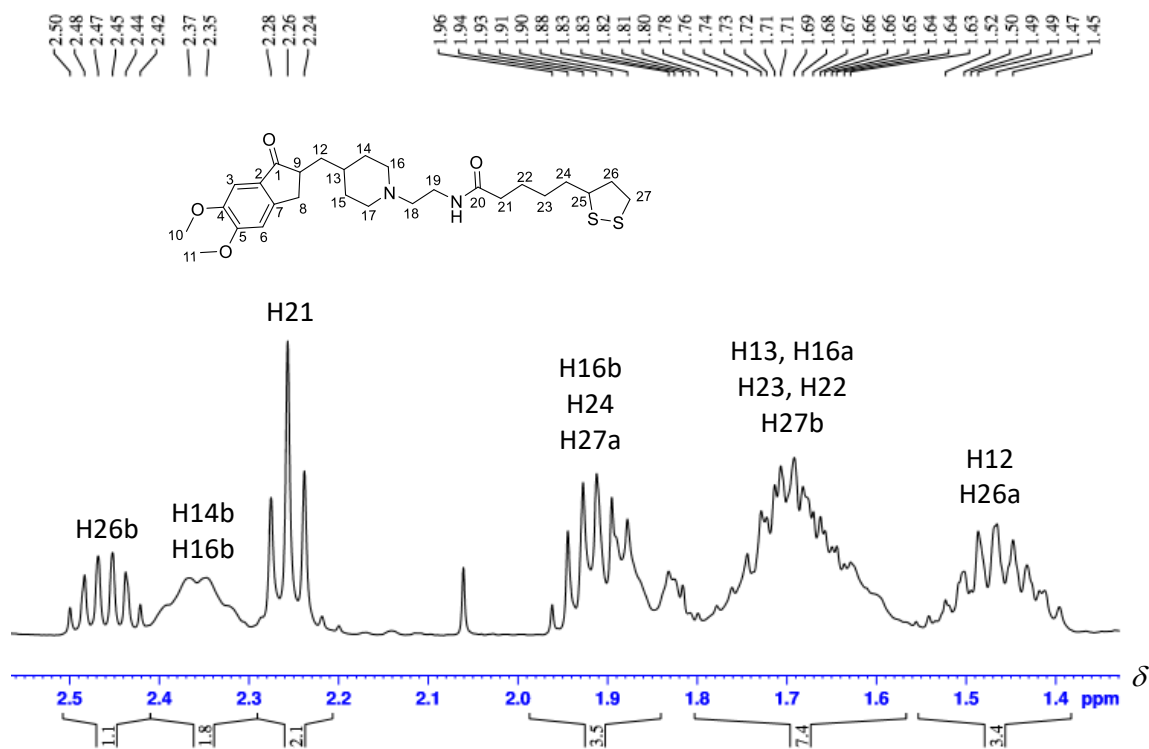


Figura A2. 34. Mapa de contornos COSY de **18** (400 MHz, CDCl_3).

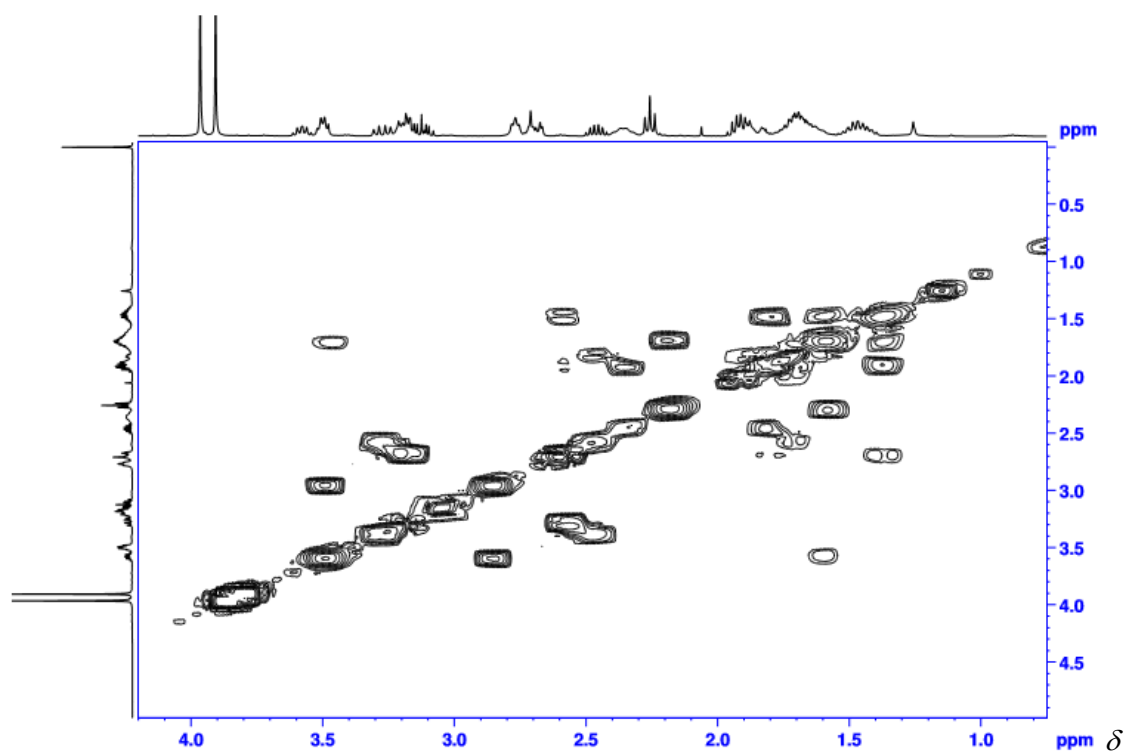


Figura A2. 35. Mapa de contornos COSY (expansão 8 a 5,7 ppm) de **18** (400 MHz, CDCl₃).

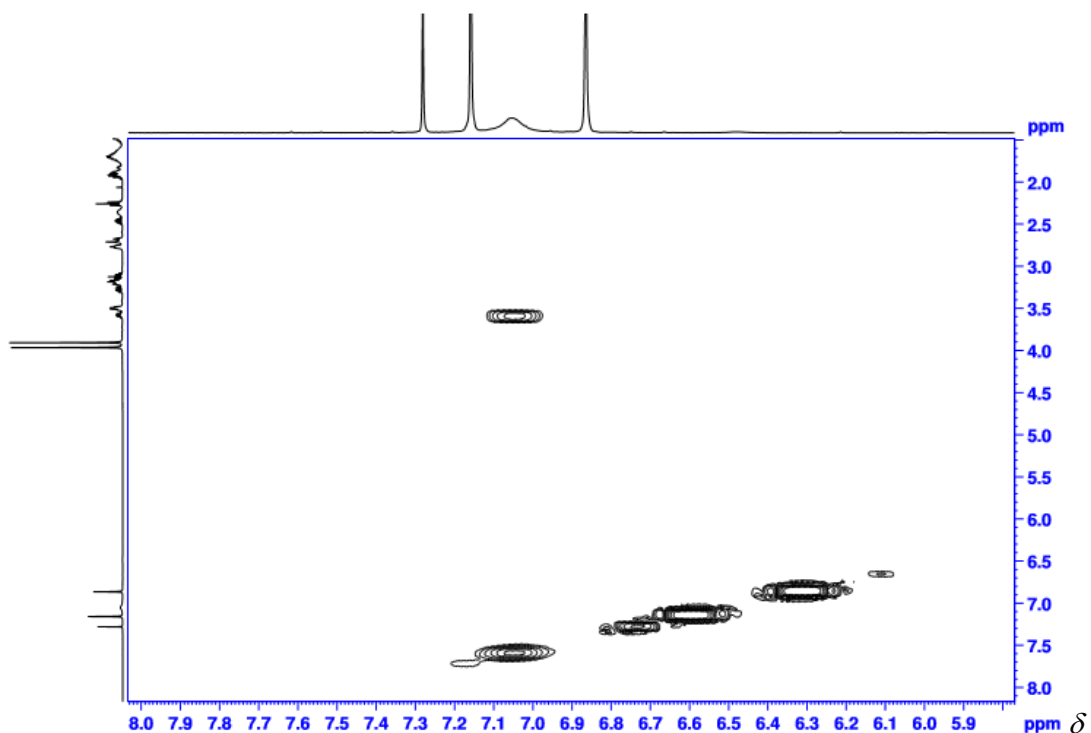


Figura A2. 36. Espectro de RMN de ¹³C de **18** (100 MHz, CDCl₃).

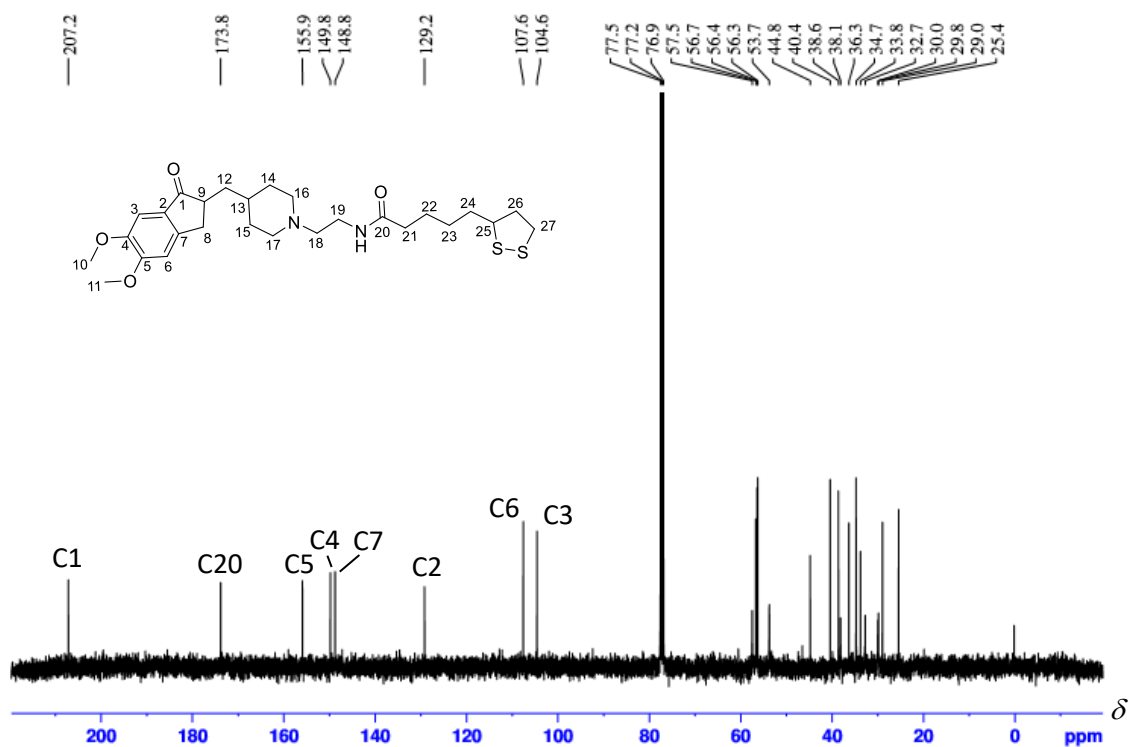


Figura A2. 37. Espectro de RMN de ^{13}C (expansão 20 a 60 ppm) de **18** (100 MHz, CDCl_3).

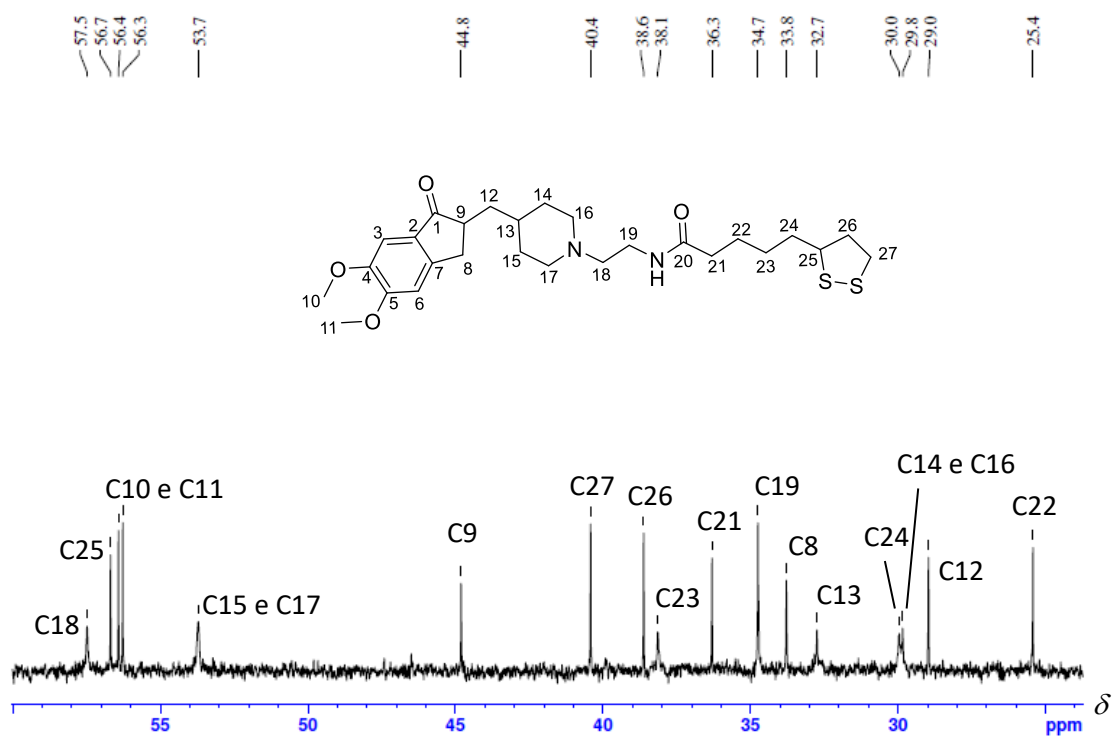


Figura A2. 38. Mapa de contornos HSQC de **18** (400 MHz, CDCl_3).

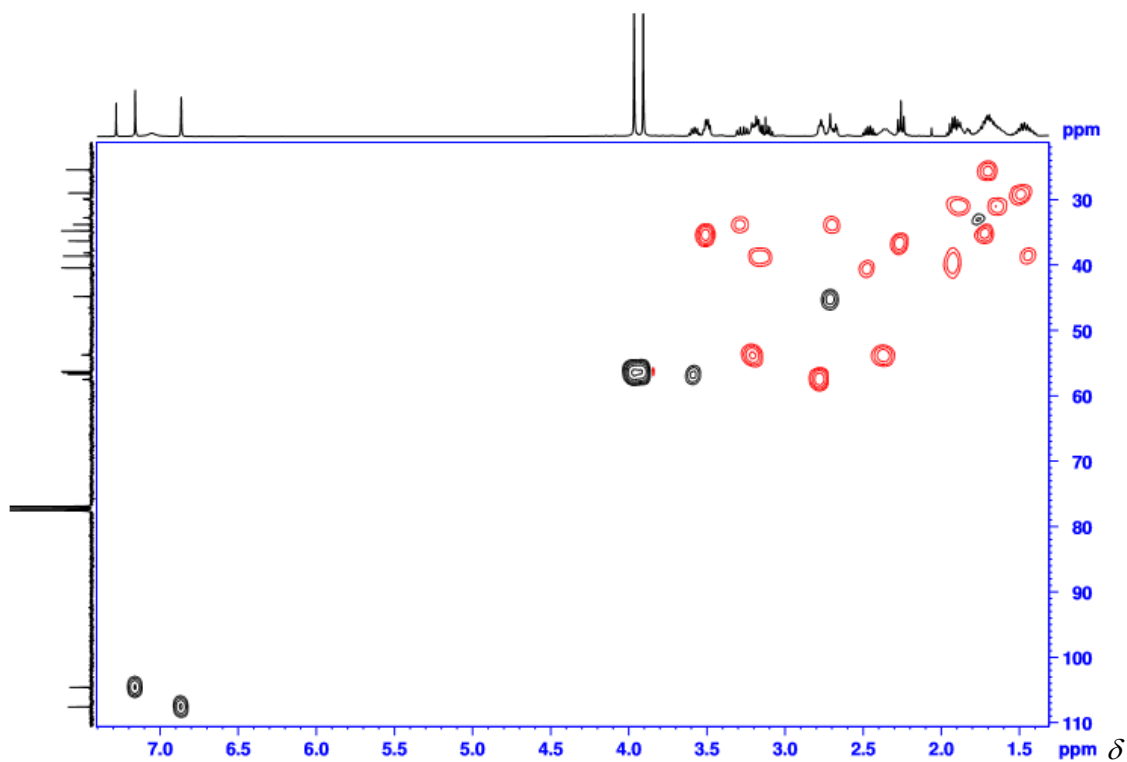


Figura A2. 39. Espectro de absorção na região do infravermelho de **18** (ATR, cm^{-1}).

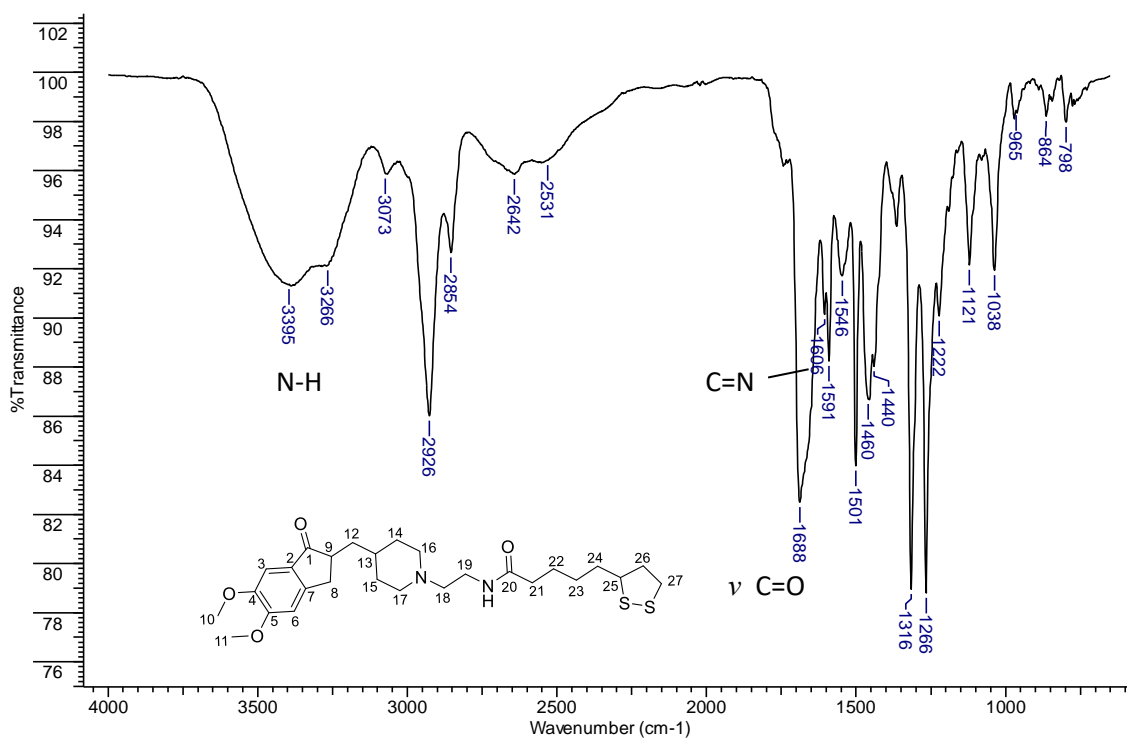
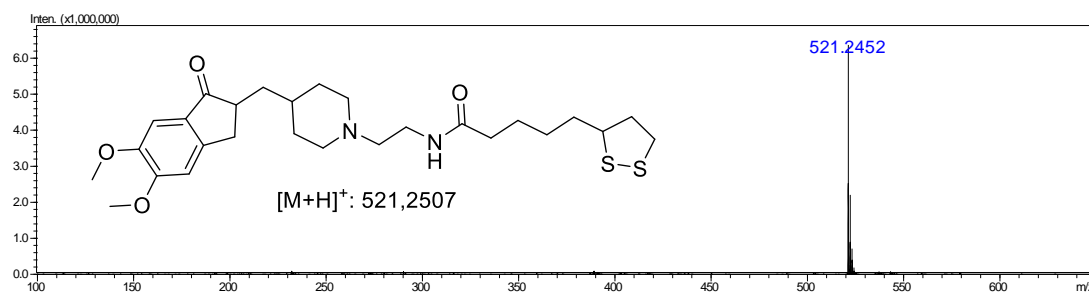


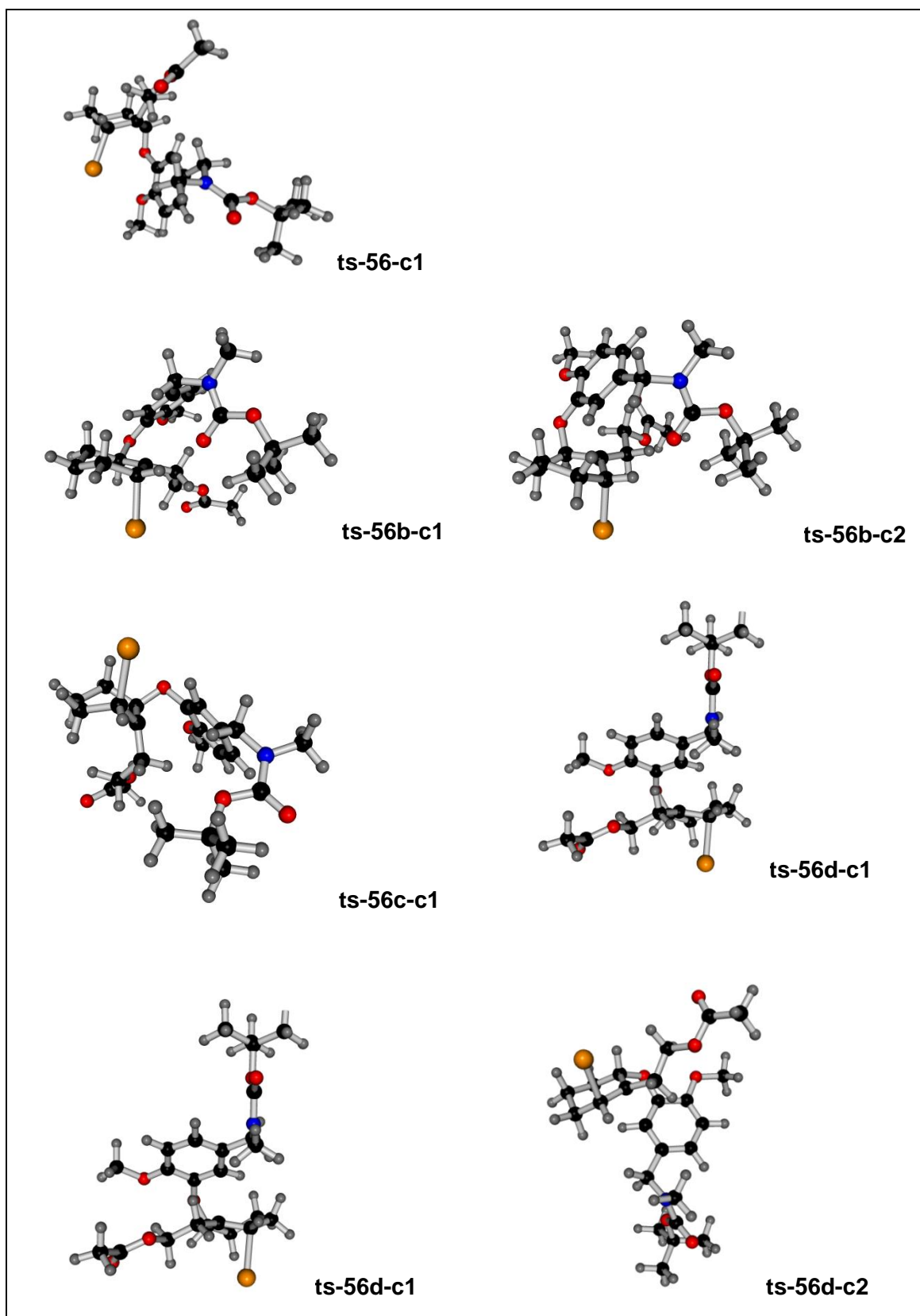
Figura A2. 40. Espectro de massas com ionização por electrospray (ESI-MS+) de **18**.



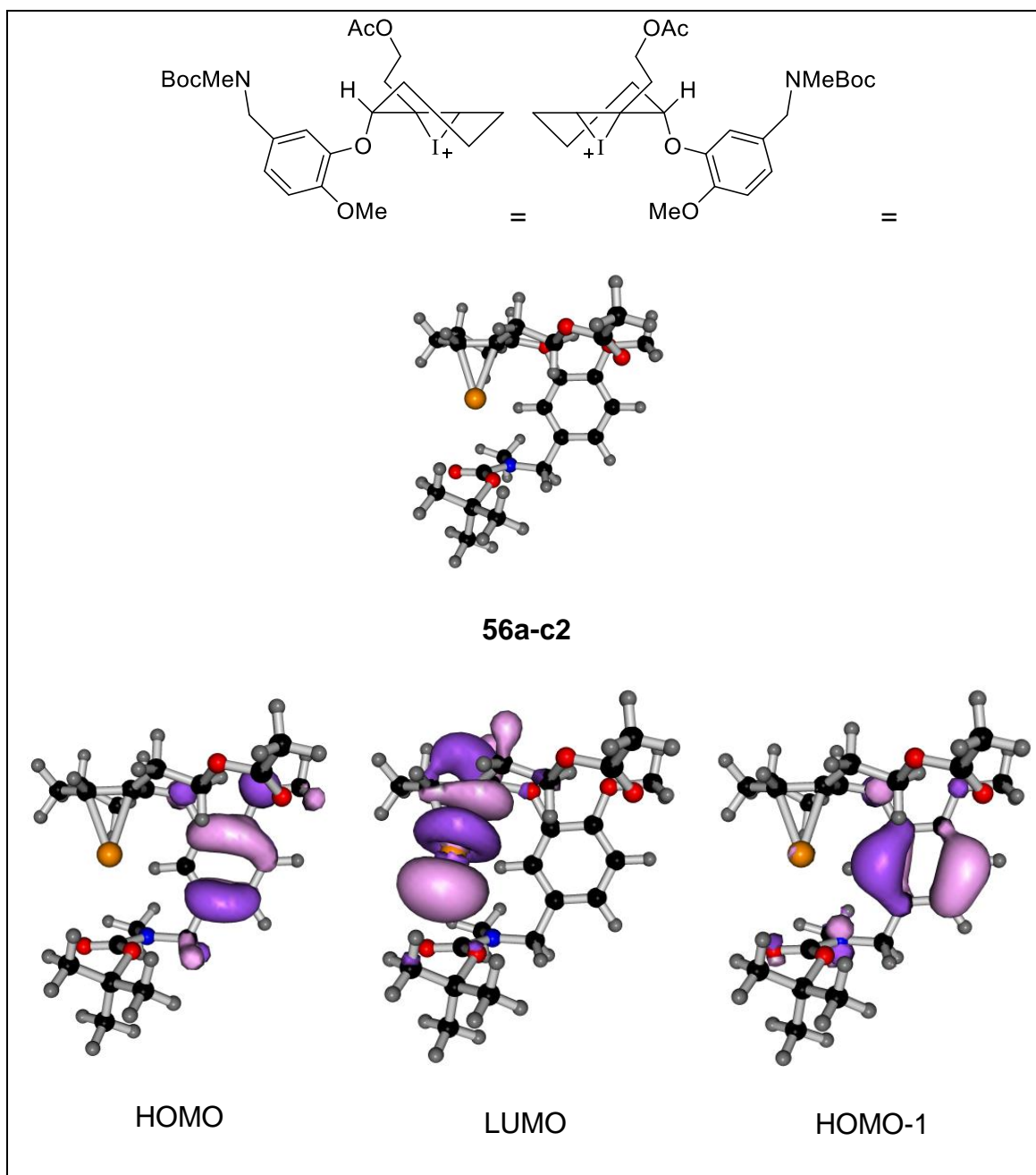
ANEXO 3

**Estados de transição, estruturas
otimizadas, orbitais LUMO, HOMO, E HOMO
-n dos compostos da reação de Friedl-Crafts**

Figura A3. 1. Estruturas dos estados de transição calculados.

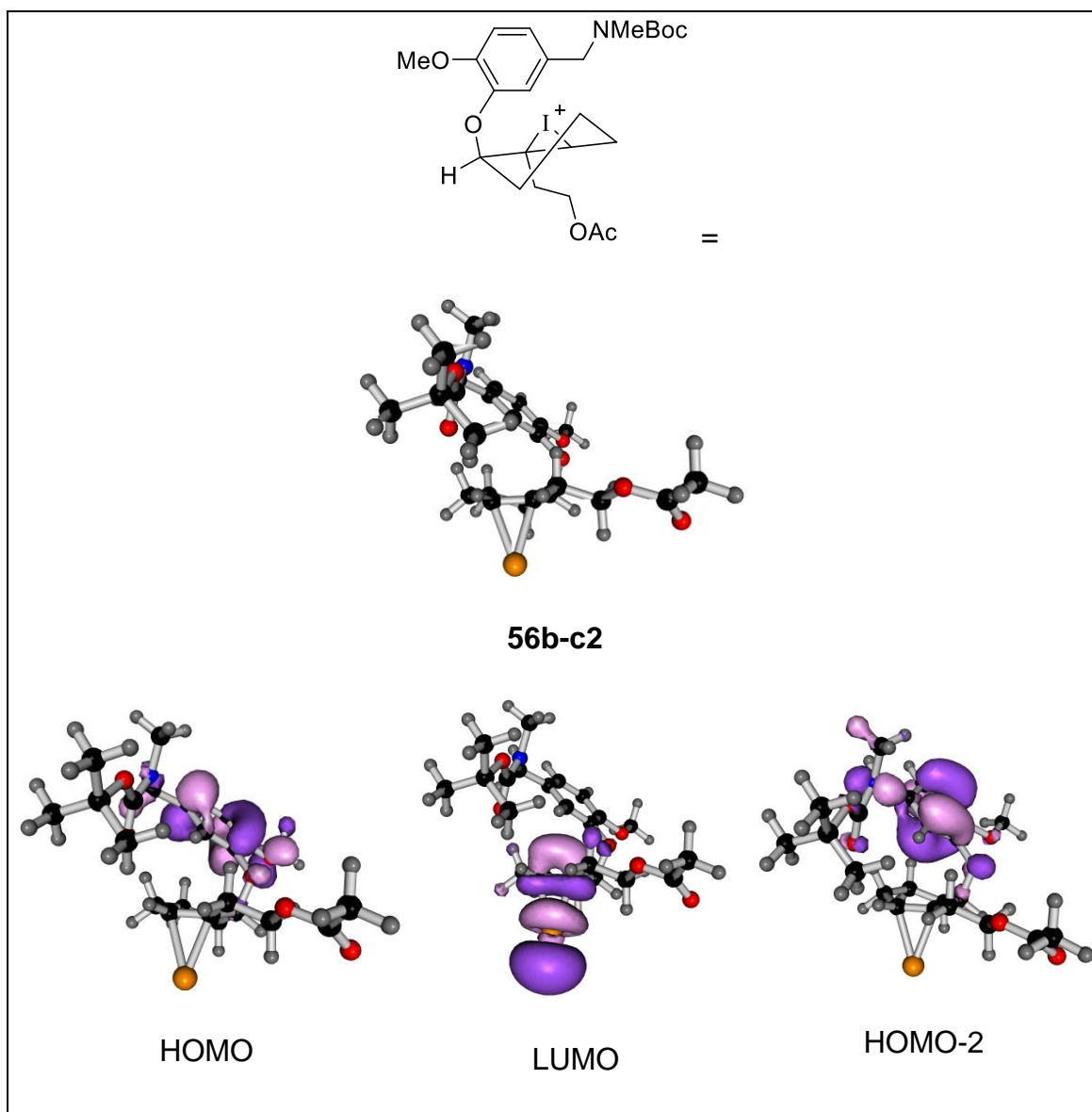


Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Figura A3. 2 Estruturas de **56a-c2**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -1.

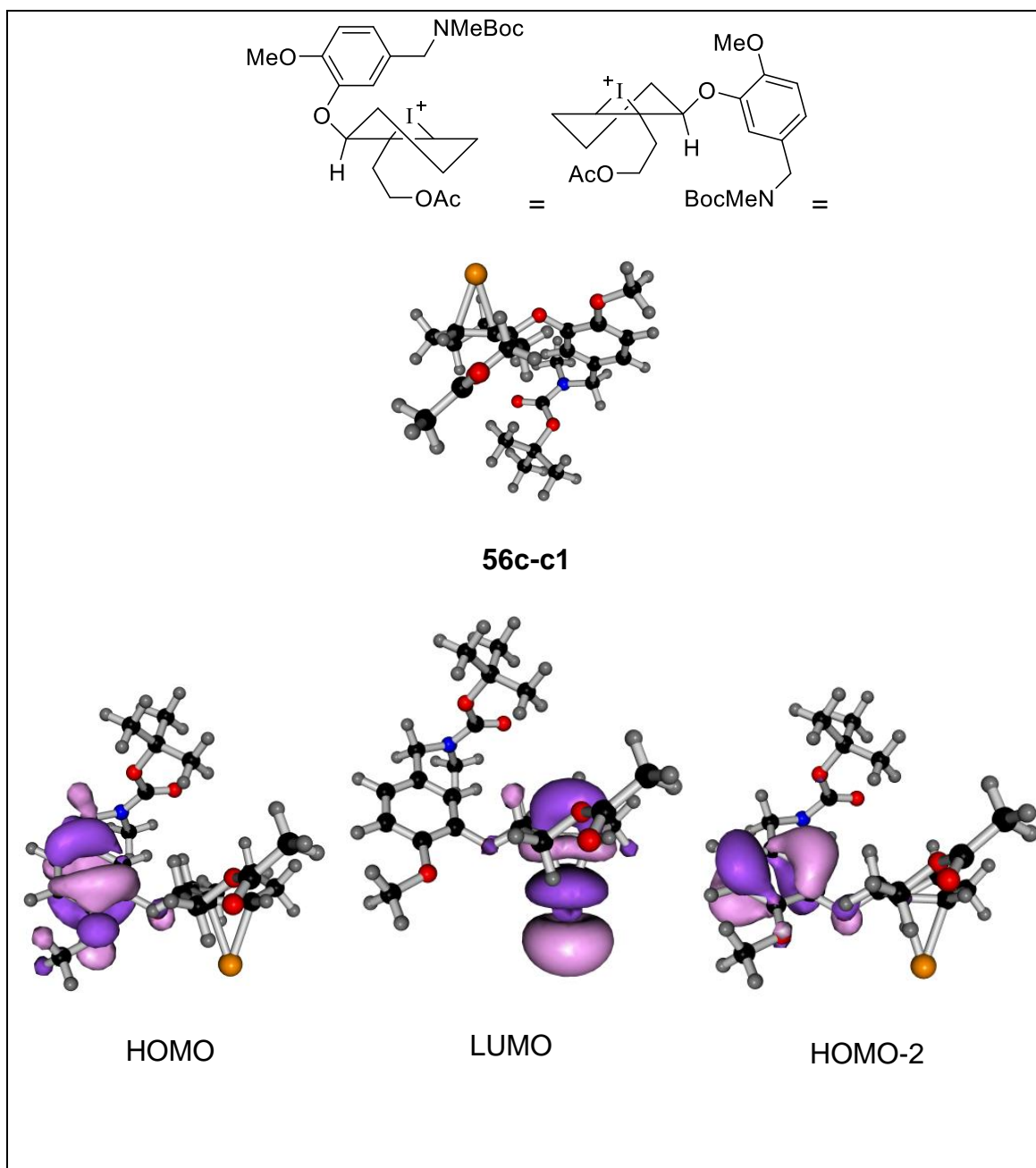
Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Figura A3. 3 Estruturas de **56b-c2**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2.



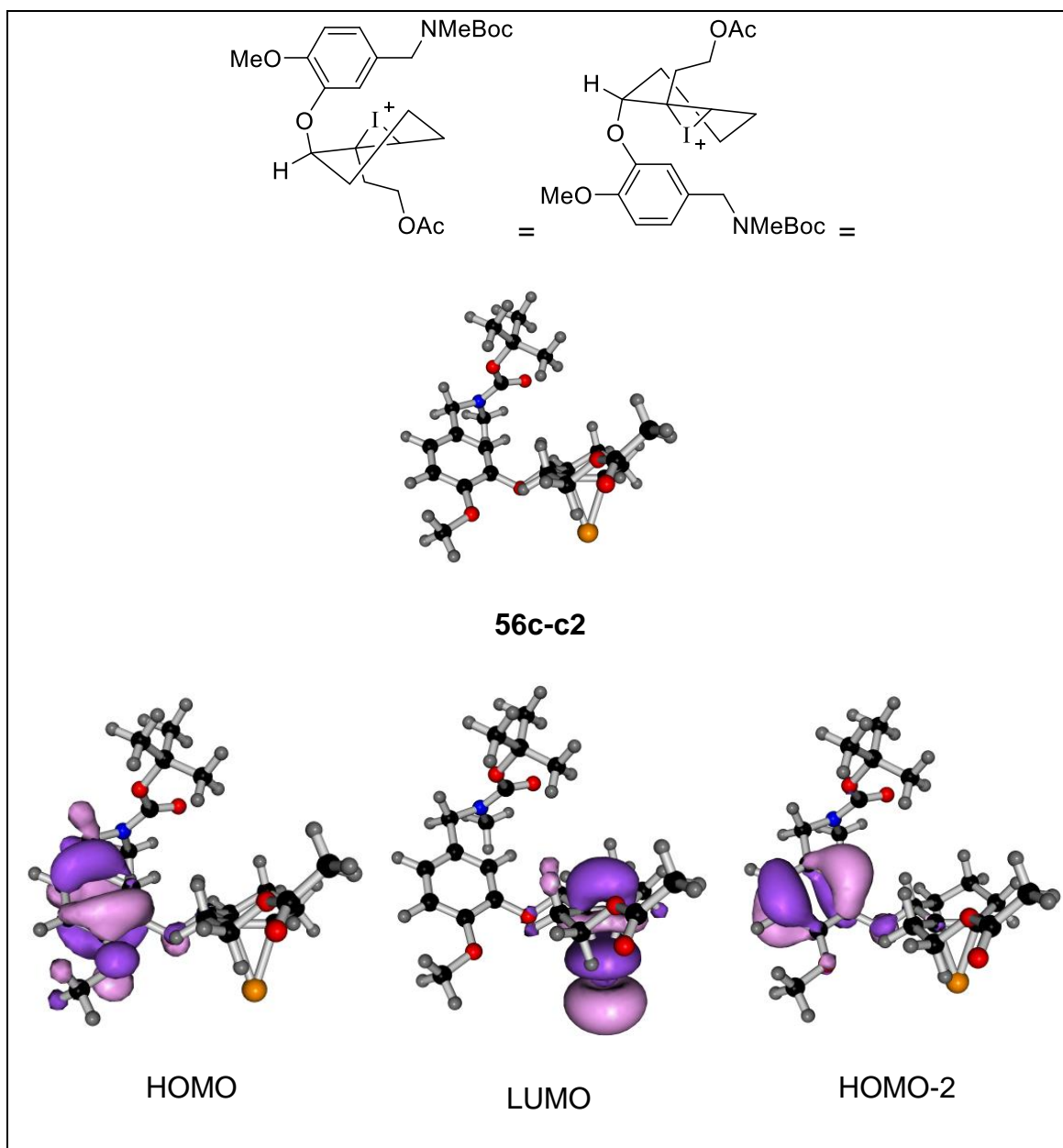
Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Figura A3. 4 Estruturas de **56c-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2.



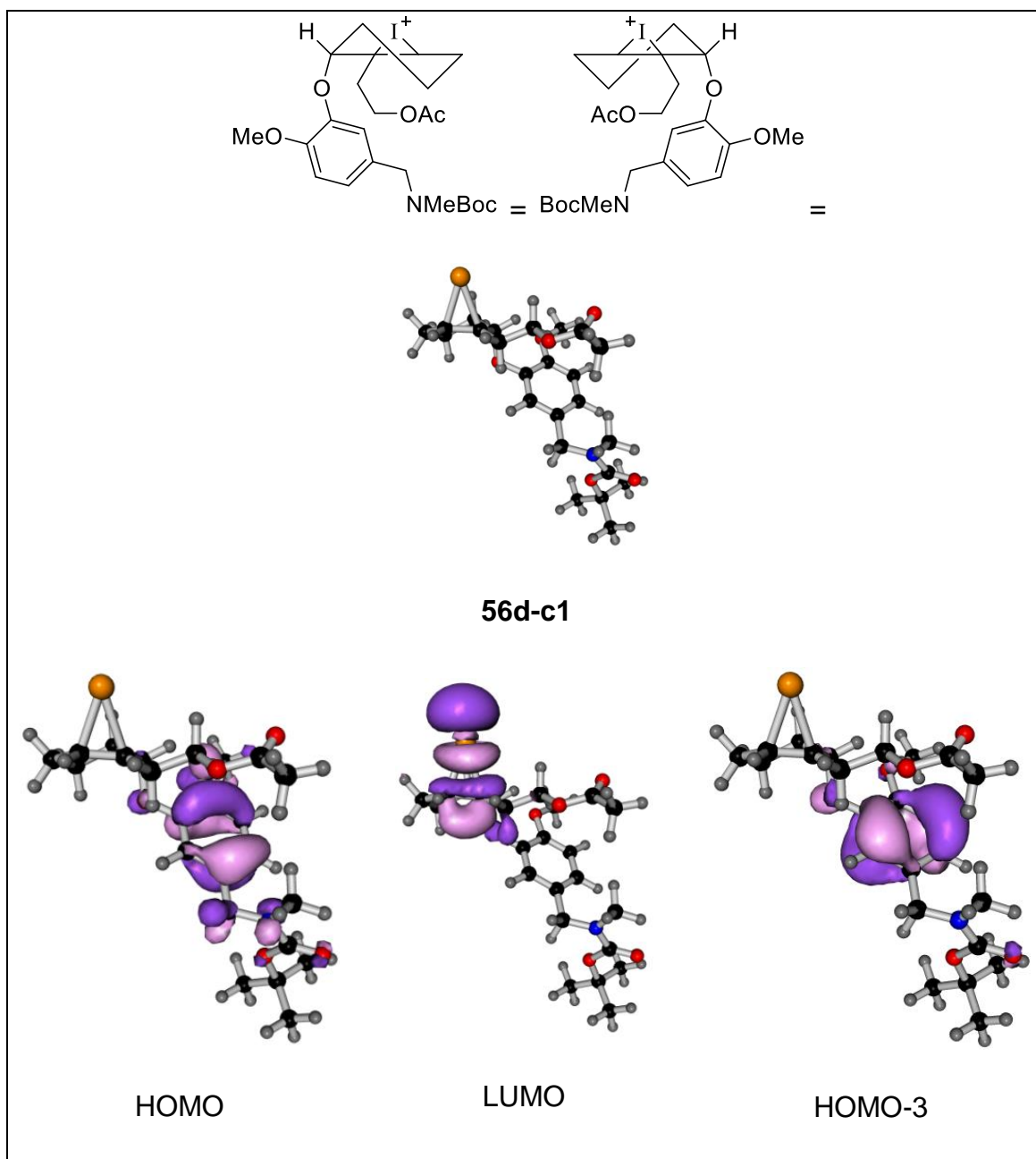
Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Figura A3. 5 Estruturas de **56c-c2**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -2.



Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

Figura A3. 6 Estruturas de **56d-c1**, e os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -3.



Legenda de átomos: carbono (preto), hidrogênio (cinza), oxigênio (vermelho), iodo (laranja) e nitrogênio (azul).

ANEXO 4 – artigos publicados

1. de Fátima, A.; Terra, B. S.; da Silva, C. M.; da Silva, D. L.; Araujo, D.; da Silva Neto, de Aquino, L. R. A. N.; From Nature to Market: Examples of Natural Products that Became Drugs, *Recent Patents on Biotechnology*, 8, 76-88, **2014**.
2. Terra, B. S.; da Silva, P. H. C.; Tramarin, A.; Franco, L. L.; da Cunha, E. F. F.; Macedo Junior, F.; Ramalho, T. C.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; de Fátima, A. Two Novel Donepezil-Lipoic Acid Hybrids: Synthesis, Anticholinesterase and Antioxidant Activities and Theoretical Studies, *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 00, No. 00, 1-10, **2018**.