

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA, TACRINA-TIANEPTINA E
DÍMEROS BIS(n)-LOFINAS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER

JESSIE SOBIESKI DA COSTA

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, Março de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JESSIE SOBIESKI DA COSTA

SÍNTESE DE COMPOSTOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA, TACRINA-TIANEPTINA E
DÍMEROS BIS(n)-LOFINAS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutora em Química

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Orientador

Porto Alegre, Março de 2014.

**É melhor ser uma metamorfose ambulante do que ter aquela velha opinião formada
sobre tudo...**

Parafraseando Raul Seixas

Dedico este trabalho à minha mãe...

AGRADECIMENTOS

A toda minha família, que é a base da minha vida e a quem devo o meu amor e respeito.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi, pela excelente orientação desde o período da minha graduação.

Ao Prof. Dr. Dennis Russowsky, pela colaboração em alguns projetos.

Aos colegas (e amigos) do laboratório K-215 pelos favores prestados, pelo conhecimento compartilhado, pelas horas felizes.

Aos meus amigos Diego Pisoni e Rodrigo Borges, pela ótima companhia e pelos momentos de descontração.

Ao Dr. Thierry Roisnel, pela análise de difração de raios-X.

A todos os professores e técnicos do Instituto de Química da UFRGS.

À UFRGS, pela excelência.

À CAPES pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ESQUEMAS	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
GLOSSÁRIO	xi
RESUMO	xii
ABSTRACT	xv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	2
2.1. A doença de Alzheimer	2
2.1.1. Hipótese da “cascata do amiloide”	3
2.1.2. Hipótese da proteína tau	5
2.1.3. Hipótese dos metais	7
2.1.4. Hipótese colinérgica	9
2.1.5. Outras abordagens	11
2.2. Enzimas colinesterase.....	11
2.3. Estratégias para o tratamento da doença de Alzheimer	14
2.3.1. Compostos do tipo monotacrina.....	15
2.3.2. Compostos do tipo bis-tacrina.....	18
2.3.3. Compostos do tipo híbridos contendo diferentes núcleos farmacofóricos	21
2.4. Núcleos quinolínico, imidazólico e tiazepínico - síntese e importância farmacológica.	28
2.4.1. Tacrina – um derivado do núcleo quinolínico	28
2.4.2. O núcleo imidazólico.....	32
2.4.3. A tianeptina – um derivado tiazepínico.....	36
3. OBJETIVOS.....	39
3.1. Objetivos gerais	39
3.2. Objetivos específicos.....	39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
4.1. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas.....	40
4.2. Preparação das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas	41
4.3. Híbridos tacrina-lofina e dímeros bis(n)-lofinas.....	43
4.3.1. Proposta de mecanismo para a formação de imidazóis tetrassubstituídos	49

4.3.2.	Caracterização espectroscópica dos híbridos tacrina-lofina 41a e 41f	50
4.4.	Avaliação da atividade de inibição dos compostos tacrina-lofina e bis(n)lofinas sobre as enzimas AChE e BuChE	57
4.5.	Síntese de dímeros bis(n)-lofinas substituídos	60
4.5.1.	Caracterização dos dímeros bis(n)-lofinas	62
4.6.	Híbridos tacrina-tianeptina	71
4.6.1.	Caracterização espectroscópica do híbrido tacrina-tianeptina 55a	76
5.	CONCLUSÕES	80
6.	PARTE EXPERIMENTAL	81
6.1.	Equipamentos	81
6.2.	Materiais e métodos	81
6.3.	Procedimento experimental	82
6.3.1.	Procedimento geral para a preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas 29a-b	82
6.3.2.	Procedimento geral para a preparação de 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 40a-m	82
6.3.3.	Procedimento geral para a preparação dos híbridos 41a-g, 42a-g, 43a-g, 44-45	85
6.3.4.	Procedimento geral para a preparação dos bis(n)-lofinas 47a-e	94
6.3.5.	Procedimento geral para a preparação dos bis(n)-lofinas 52a-j, 53a-e e 54a-d	96
6.3.6.	Procedimento geral para a preparação dos híbridos tacrina-tianeptina 55a-f com DCC/DMAP	102
6.3.7.	Procedimento geral para a preparação dos híbridos tacrina-tianeptina 55a, 55h-j com EDC/HOBt	104
6.3.8.	Avaliação da atividade de inibição <i>in vitro</i> de AChE e BuChE.....	106
7.	BIBLIOGRAFIA	107
8.	ANEXOS	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imidazol, quinolina, 1,2-tiazepina e seus derivados.	1
Figura 2. Processo amiloidogênico.	3
Figura 3. Exemplos de inibidores das enzimas BACE-1 e γ -secretase, e da agregação de A β .	5
Figura 4. Processo de hiperfosforilação da tau.	6
Figura 5. Exemplos de inibidores da quinase GSK-3 e estabilizador de microtúbulos.	7
Figura 6. Exemplos de compostos ionóforos para metais (clioquinol e PBT2) e antioxidantes para o tratamento da DA.	9
Figura 7. Representação simplificada de uma sinapse colinérgica.	10
Figura 8. Representação dos sítios e subsítios da AChE, e estruturas de alguns aminoácidos.	13
Figura 9. Principais fármacos inibidores de colinesterases utilizados no tratamento paliativo da doença de Alzheimer e faixa de valores típicos de IC ₅₀ .	15
Figura 10. Derivados tetraidroacridínicos obtidos por Recanatini <i>et al.</i>	16
Figura 11. Análogos da tacrina sintetizados por McKenna <i>et al.</i>	17
Figura 12. Outros análogos bioativos da tacrina.	17
Figura 13. Representação simplificada da dupla interação de um bis(n)-tacrina na cavidade da AChE.	19
Figura 14. Dímeros do tipo bis-tacrina desenvolvidos por Bolognesi <i>et al.</i>	22
Figura 15. Híbridos tacrina-ácido ferúlico e híbridos tacrina-flurbiprofeno-nitrato.	27
Figura 16. Núcleo quinolínico e derivados.	28
Figura 17. Imidazol e seu derivado lofina.	32
Figura 18. 1,2-Tiazepina e seus derivados.	36
Figura 19. Compostos de interesse tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e bis(n)-lofinas.	39
Figura 20. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 41a .	52
Figura 21. Espectro de RMN de ¹³ C-APT (75 MHz, CDCl ₃) do composto 41a .	53
Figura 22. Espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹ H-COSY (300 MHz, CDCl ₃) do composto 41a .	54
Figura 23. Espectro de RMN bidimensional ¹ H, ¹³ C-HMQC (CDCl ₃) do composto 41a .	56

Figura 24. Espectro no infravermelho do composto 41f em pastilha de KBr.	57
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 52f .	63
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto 52f .	64
Figura 27. Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto 52f .	65
Figura 28. Espectro de RMN ^1H , ^{13}C -HMQC (CDCl_3) do composto 52f .	67
Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 52c .	68
Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 52c – região dos aromáticos.	68
Figura 31. Desenho ORTEP do dímero 52c .	69
Figura 32. Representação dos pontos de fusão dos dímeros bis(n)-lofinas em função dos tamanhos da cadeias metilênicas e dos substituintes X_2 .	70
Figura 33. Híbrido tacrina-tianeptina 55a .	77
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 55a .	77
Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto 55a .	78
Figura 36. Espectro no infravermelho do composto 55a em pastilha de KBr.	79

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrila e cicloketonas quirais.	18
Esquema 2. Preparação de compostos do tipo bis(n)-tacrina.	19
Esquema 3. Homodímeros do tipo bis-tacrina obtidos por Hu <i>et al.</i>	20
Esquema 4. Híbrido tacrina-propídio desenvolvido por Bolognesi <i>et al.</i>	24
Esquema 5. Híbridos tacrina-4-oxo-4 <i>H</i> -cromenos desenvolvidos por Fernández-Bachiller <i>et al.</i>	26
Esquema 6. Obtenção de compostos quinolínicos através da reação de Friedländer.	29
Esquema 7. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas via intermediários 9-clorotetraidroacridinas.	29
Esquema 8. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas e cicloketonas.	30
Esquema 9. Estudo para obtenção da tacrina e análogos desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.	31
Esquema 10. Proposta mecanística para a ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas na presença de um ácido de Lewis.	31
Esquema 11. Reação multicomponente de Radziszewski para obtenção de imidazóis.	33
Esquema 12. Imidazóis 2,4,5-tri- e 1,2,4,5-tetrassubstituídos sintetizados por Das Sharma <i>et al.</i>	34
Esquema 13. Imidazóis 2,4,5-trissubstituídos sintetizados por Marques <i>et al.</i>	35
Esquema 14. Rota para obtenção de um dos inibidores da p38 sintetizados por Liverton <i>et al.</i>	35
Esquema 15. Síntese de compostos dioxodibenzo[1,2]tiazepinas.	37
Esquema 16. Preparação do sal da tianeptina.	38
Esquema 17. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas 29a-b .	40
Esquema 18. Proposta de mecanismo para a formação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas.	41
Esquema 19. Reação de proteção seletiva da 1,7-heptanodiamina com Boc ₂ O.	42
Esquema 20. Obtenção de <i>N</i> -(7-aminoeptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amino (40a).	42
Esquema 21. Preparação das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 40a-m .	43

Esquema 22. Síntese dos híbrido tacrina-lofina 41a .	43
Esquema 23. Síntese dos híbridos tacrina-lofina 41a-g, 42a-g, 43a-g e 44-45 .	46
Esquema 24. Reação do híbrido tacrina-lofina 43e com LiCl.	47
Esquema 25. Estratégia para a síntese dos híbridos tacrina-lofina empregando o intermediário 46 .	48
Esquema 26. Obtenção do composto imidazólico 1,2,4,5-tetrassubstituído 46 (n = 6, X = F).	48
Esquema 27. Síntese de dímeros bis(n)-lofinas 47a-e .	49
Esquema 28. Proposta de mecanismo para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos.	50
Esquema 29. Síntese de bis(n)-lofinas substituídos.	60
Esquema 30. Síntese de bis(n)-lofinas substituídos 52a-j, 53a-e e 54a-d .	62
Esquema 31. Síntese do híbrido tacrina-tianeptina 55a .	71
Esquema 32. Síntese dos híbridos tacrina-tianeptina 55b-f .	72
Esquema 33. Reação de acoplamento entre tacrina e tianeptina empregando DCC/DMAP.	73
Esquema 34. Reação de acoplamento promovido por uma carbodiimida e DMAP.	74
Esquema 35. Mecanismo de ativação por HOBt quando utilizado juntamente com carbodiimidias.	75
Esquema 36. Obtenção dos híbridos tacrina-tianeptina 55a e 55h-j empregando EDC/HOBt.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reação de condensação tetracomponente para a síntese do híbrido 41a em diferentes condições reacionais.	44
Tabela 2. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto 41a .	51
Tabela 3. Correlações observadas no espectro de RMN bidimensional homonuclear ^1H , ^1H -COSY do composto 41a	54
Tabela 4. Atividade de inibição dos híbridos tacrina-lofina e bis(n)-lofinas sobre as colinesterases.	57
Tabela 5. Reação de condensação tetracomponente para a obtenção do dímero bis(6)-lofina 47e na presença de InCl_3 (15 mol%) em diferentes condições reacionais.	61
Tabela 6. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto 52f .	63
Tabela 7. Estudo das condições reacionais para a reação de acoplamento entre a tianeptina e 9-hexilamino-tetraidroacridina 40i .	71
Tabela 8. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto 55a .	77

GLOSSÁRIO

v: número de onda

δ : deslocamento químico em ppm

A β : beta amiloide

ACh: acetilcolina

AChE: enzima acetilcolinesterase

HuAChE: enzima acetilcolinesterase humana

TcAChE: enzima acetilcolinesterase da espécie *Torpedo californica*

APP: proteína precursora de amiloide

APT: *Attached Proton Test*

Aq.: aquoso

BACE-1: *β -site amyloid precursor protein-cleaving*

BuChE: enzima butirilcolinesterase

CAS: *catalytic active site*

CCD: cromatografia em camada delgada

ChE: enzimas colinesterases

ChEI: inibidor de enzimas colinesterases

COSY: *Correlation Spectroscopy*

DA: Doença de Alzheimer

DCC: dicicloexilcarbodiimida

DMAP: 4-dimetilamino-piridina

EDC: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida

Equiv.: equivalente molar

HMQC: *Heteronuclear Multiple Quantum Correlation*

HRMS-ESI: *High Resolution Mass Spectrometry with Eletspray Ionization*

HOBt: 1-hidróxi-1H-benzotriazol

IV: Espectroscopia no Infravermelho

LDA: di-isopropilamideto de lítio

NFT: *Neurofibrillary Tangles*

ORTEP: *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*

PAS: *Peripheral Anionic Site*

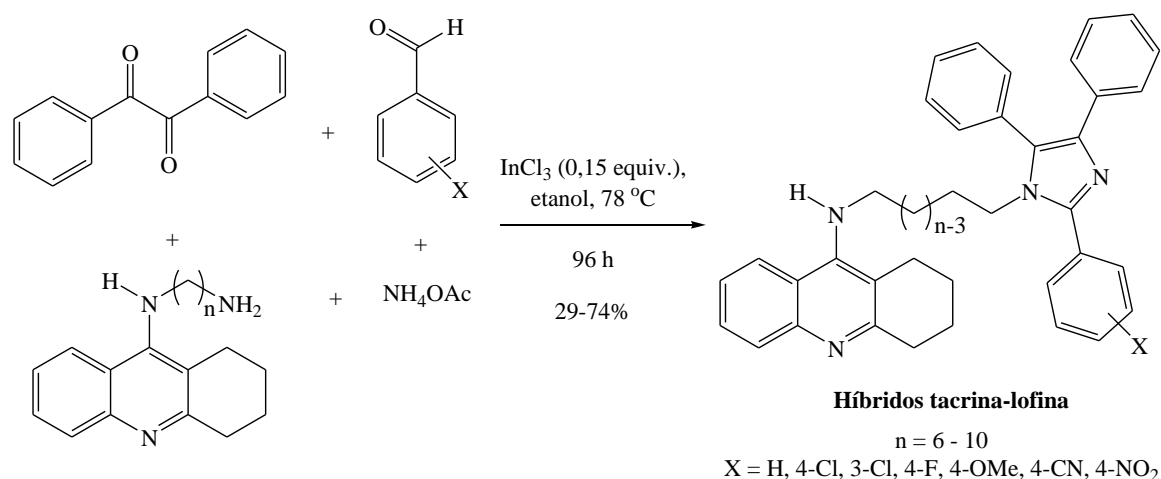
RMN: Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

t.a.: temperatura ambiente

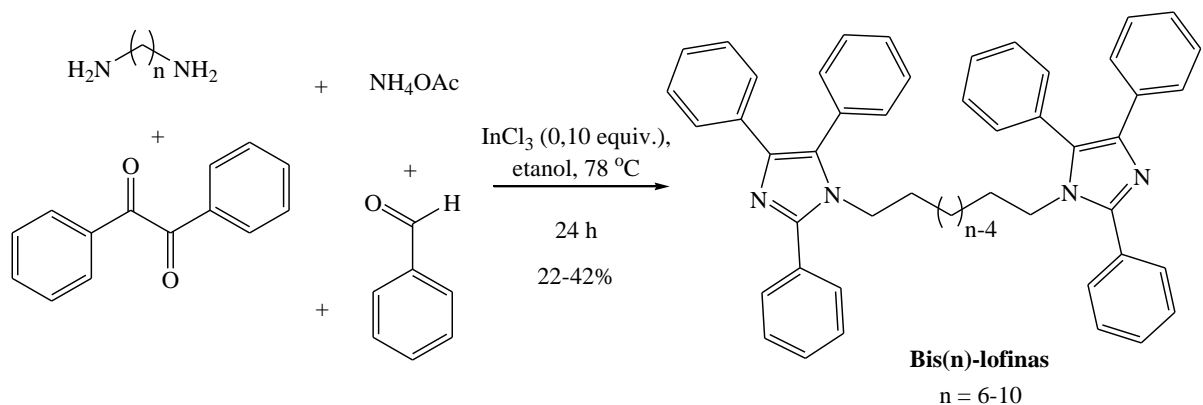
RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais. É uma doença de caráter multifatorial e sua etiologia permanece desconhecida. A tacrina foi o primeiro fármaco aprovado em 1993 para o tratamento sintomático desta patologia, e apesar de ser um potente inibidor das enzimas colinesterases (AChE e BuChE), seu uso se tornou bastante limitado devido aos efeitos colaterais, como hepatotoxicidade.

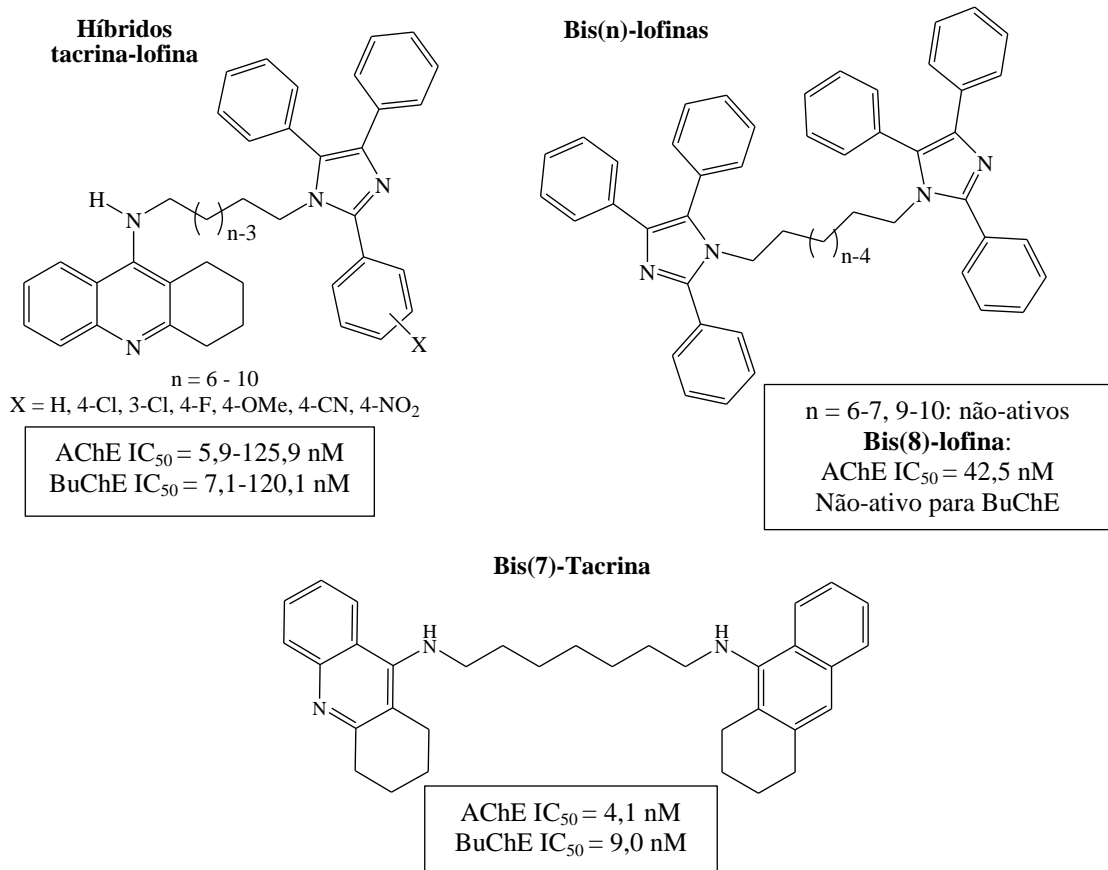
Neste trabalho foi realizada a síntese de híbridos tacrina-lofina e dímeros bis(n)-lofinas ($n = 6-10$), bem como a avaliação da atividade destes compostos na inibição de enzimas colinesterases. A etapa-chave na síntese dos híbridos tacrina-lofina foi a reação tetracomponente entre os intermediários 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, aldeídos aromáticos *meta*- ou *para*-substituídos, benzila e acetato de amônio, empregando como catalisador tricloreto de índio, sob refluxo em etanol.



Neste trabalho, realizou-se também a síntese de compostos diméricos do tipo bis(n)-lofina com intuito de comparar a atividade inibitória dos mesmos com a dos híbridos tacrina-lofina sobre as colinesterases. A síntese destes dímeros foi realizada empregando-se a reação tetracomponente entre 1,n-alkanodiaminas, benzila, benzaldeído e acetato de amônio, empregando tricloreto de índio como catalisador.

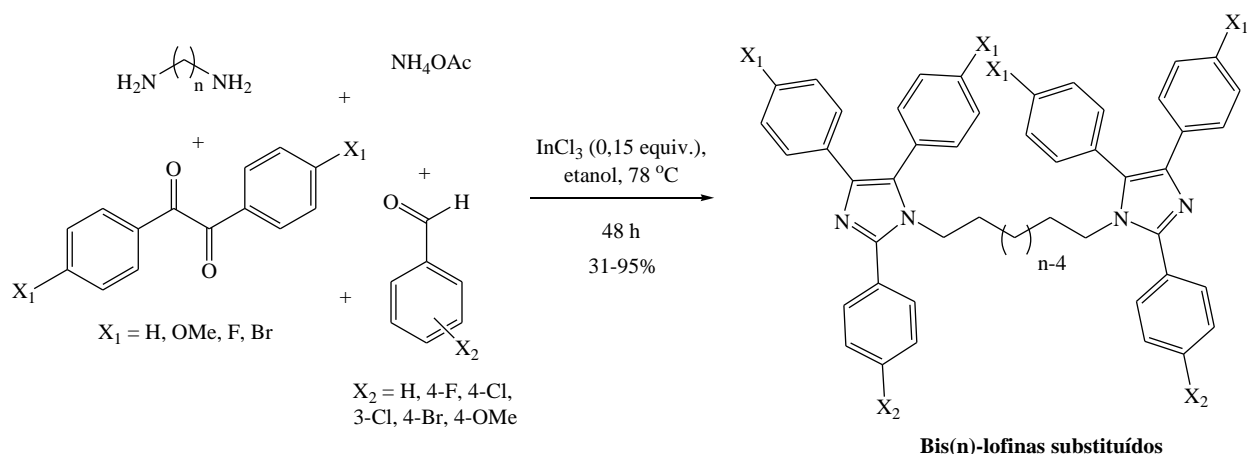


Os híbridos tacrina-lofina atuaram como potentes inibidores das enzimas colinesterases numa faixa nanomolar de valores de IC_{50} , e alguns se mostraram tão potentes quanto o composto de referência bis(7)-tacrina ou até mais ativos que este.

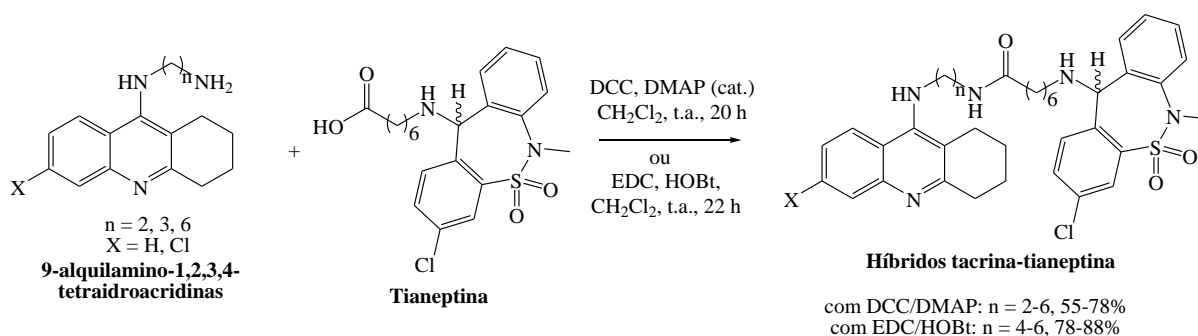


O dímero bis(8)-lofina também se mostrou inibidor da AChE com IC_{50} = 42,5 nM e representa uma nova plataforma farmacológica. Dada a relevância deste resultado, novos dímeros bis(n)-lofinas foram sintetizados para avaliação na inibição das colinesterases. Para

isso, empregou-se a reação tetracomponente entre 1,n-alcanodiaminas ($n = 6-8$), aldeídos aromáticos *meta*- ou *para*-substituídos, benzila e acetato de amônio.



Além destes compostos, realizou-se também a síntese de híbridos tacrina-tianeptina visando à atividade de inibição das colinesterases. Estes compostos híbridos foram obtidos a partir da reação de substituição acíclica entre a tianeptina e os intermediários 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, empregando como agentes de acoplamento DCC/DMAP ou EDC/HOBt.

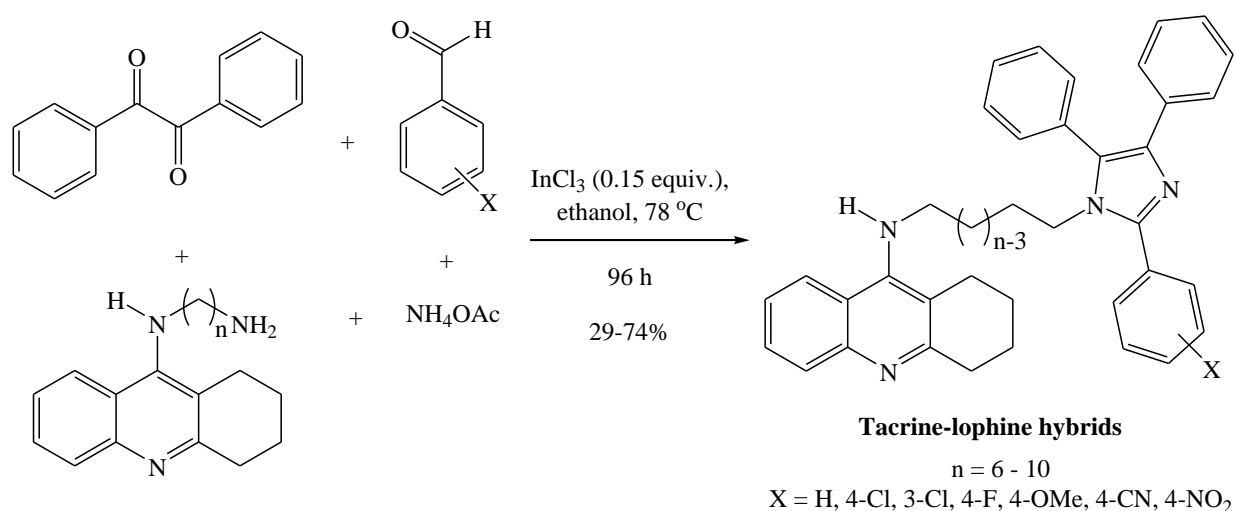


Além disso, foram estudadas as condições reacionais para obtenção dos híbridos tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e dímeros bis(n)-lofinas substituídos.

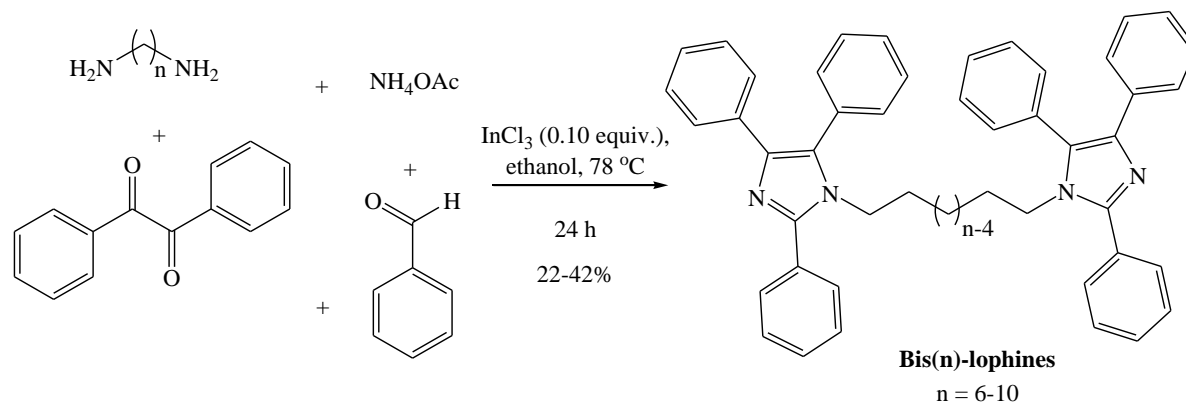
ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder of the central nervous system. The etiopathogenesis of AD still remains unknown although several involved factors have been identified and found consistent with its onset. Tacrine, the first approved drug for AD in 1993, is a potent inhibitor of both cholinesterases (AChE and BuChE), but its use has been limited due to the severe side effects which have been reported, such as hepatotoxicity.

In this work, a novel series of tacrine-lophine hybrids were synthesized and tested for their ability to inhibit acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). The key step is the one-pot four component condensation reaction of 9-alkylamine-1,2,3,4-tetrahydroacridines, benzil, different substituted aromatic aldehydes and NH_4OAc , using InCl_3 as the best catalyst.

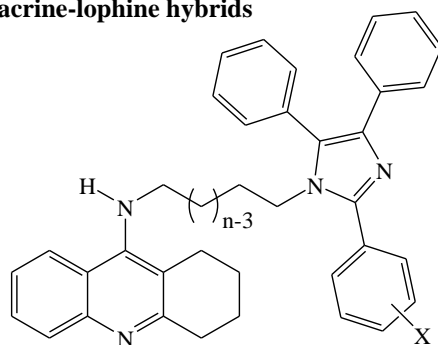


Also, a new series of bis(n)-lophine dimers were synthesized and tested against AChE and BuChE. These dimeric compounds were obtained by the tetracomponent reaction of 1,n-diaminoalkanes ($n = 6-10$), benzaldehyde, benzil and ammonium acetate.



The tacrine-lophine hybrids were found to be potent and selective inhibitors of cholinesterases with IC_{50} in the nanomolar concentration scale, taking as a reference the bis(7)-tacrine compound.

Tacrine-lophine hybrids

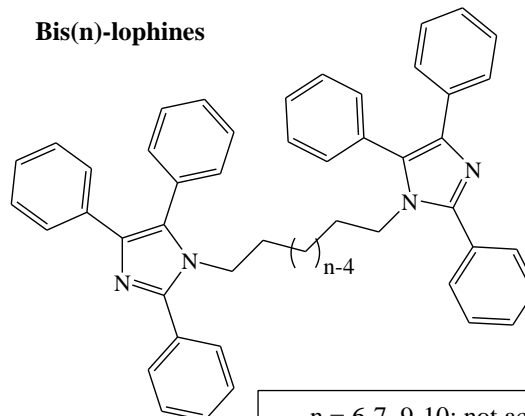


$n = 6 - 10$

$X = H, 4\text{-Cl}, 3\text{-Cl}, 4\text{-F}, 4\text{-OMe}, 4\text{-CN}, 4\text{-NO}_2$

AChE $IC_{50} = 5.9\text{-}125.9$ nM
BuChE $IC_{50} = 7.1\text{-}120.1$ nM

Bis(n)-lophines



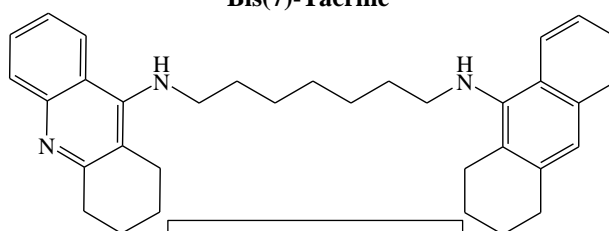
$n = 6\text{-}7, 9\text{-}10$: not active

Bis(8)-lophine

AChE $IC_{50} = 42.5$ nM

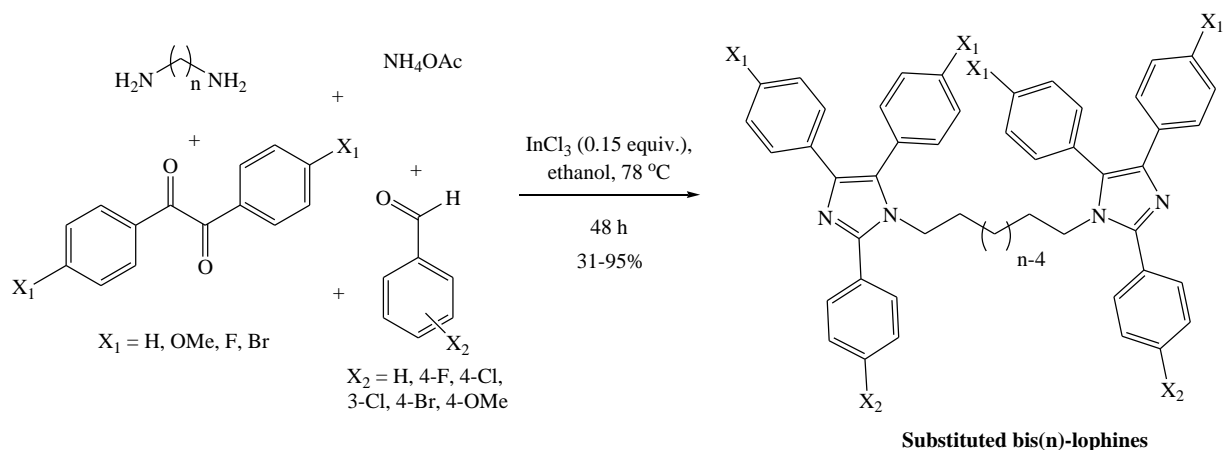
Not active against BuChE

Bis(7)-Tacrine

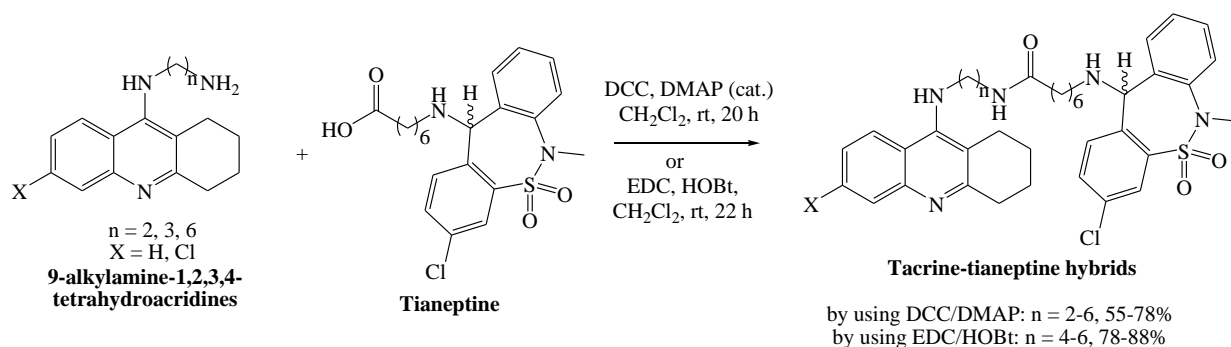


AChE $IC_{50} = 4.1$ nM
BuChE $IC_{50} = 9.0$ nM

On the bis(n)-lophines dataset, the bis(8)-lophine compound proved to be an interesting non-tacrine dimer, showing selective AChE inhibitory activity with its IC_{50} of 42.5 nM. Taking into account this result, a series of substituted bis(n)-lophines was synthesized and their ability to inhibit cholinesterase enzymes will be tested.



Furthermore, a new series of tacrine-tianeptine hybrids were synthesized and it will be tested against cholinesterase enzymes. The tacrine-tianeptine hybrids were obtained by reaction of the tianeptine and the 9-alkylamine-1,2,3,4-tetrahydroacridines using both the DCC/DMAP or EDC/HOBt as coupling agents.



In order to improve the reaction yields, some of the general features were examined in the synthesis of the tacrine-lophine hybrids, the tacrine-tianeptine hybrids and the substituted bis(n)-lophines.

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos, e destacam-se com grande importância na Química Orgânica moderna, na Química Medicinal e na Bioquímica, com diversas aplicações nas indústrias farmacêutica, agroquímica, de corantes, de polímeros, etc.

O imidazol ([Figura 1](#)) ocupa uma posição singular na química de heterociclos, e seus derivados atraíram considerável interesse por suas diversas propriedades químicas e farmacológicas. Este núcleo aromático está presente em componentes do organismo humano, como no aminoácido histidina, bem como em diversos compostos de origem natural ou sintética e em diferentes fármacos, como cimetidina, azomicina, metronidazol, etc. Este núcleo apresenta variadas propriedades farmacológicas, como antitubercular, antifúngica, analgésica, anticancerígena, etc. O imidazol foi sintetizado pela primeira vez em 1858 por Heinrich Debus, a partir de glicoxal, formaldeído e amônia, mas alguns derivados imidazólicos já haviam sido descobertos antes de 1840.¹

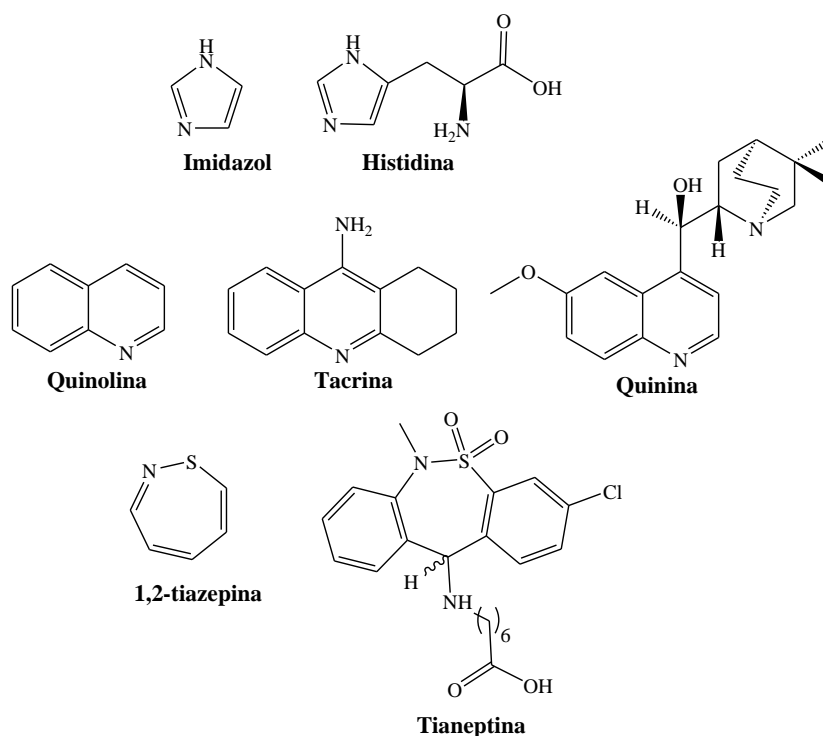


Figura 1. Imidazol, quinolína, 1,2-tiazepina e seus derivados.

Além do imidazol, outro importante núcleo é o quinolínico, que ocorre em diversos compostos não-naturais, como na tacrina, e em compostos naturais, tal como na quinina, que apresentam importantes atividades farmacológicas ([Figura 1](#)). A quinolina foi obtida pela primeira vez a partir da extração do alcatrão em 1834, por Friedlieb Ferdinand Runge. Já o

derivado quinina, que apresenta atividades antitérmica, antimalárica e analgésica, é extraída de vegetais do gênero *Cinchona*. É um alcaloide de importância histórica, que por séculos foi empregada como fármaco contra a malária.²

Comparativamente aos núcleos quinolínico e imidazólico, o tiazepínico (aqui representado pela 1,2-tiazepina, [Figura 1](#)) é menos destacado, sendo a tianeptina um dos derivados mais representativos. Esta é uma droga antidepressiva comercializada como Stablon, Coaxil ou Tatinol[®]. Os derivados 1,2-, 1,3-, 1,4- e 1,5-tiazepínicos apresentam diversas atividades farmacológicas, como anticancerígena, antioxidante, antitumoral, antidepressiva, etc.³⁻⁵

Dentre os derivados quinolínicos sintéticos, a tacrina é de elevada importância, e teve comprovada sua atividade farmacológica pela primeira vez em 1949 como agente analéptico, e em 1961 foi descrito pela primeira vez seu efeito sobre enzimas colinesterases.⁶ Foi a primeira droga aprovada nos Estados Unidos, em 1993, para o tratamento sintomático da doença de Alzheimer (DA), para a qual ainda não há um tratamento eficiente na prevenção, cura ou até mesmo retardamento do seu progresso. Tendo isso em vista, nosso grupo de pesquisa tem interesse na síntese de compostos bioativos com potencial aplicação no tratamento desta doença. Tais compostos são planejados de forma a possuir a tacrina conectada a outros importantes núcleos farmacológicos, como o imidazólico, ou a outra droga reconhecidamente eficiente, como a tianeptina. Além disso, buscamos a descoberta de novas plataformas farmacológicas, que possam ser exploradas e servir de base para invenção de novos fármacos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. A doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais. A DA afeta trinta e seis milhões de pessoas no mundo e leva à morte três a nove anos após o diagnóstico.⁷ A etiologia desta doença permanece desconhecida, e múltiplos fatores, incluindo problemas na homeostase de biometais, depósitos de peptídeo β -amiloide ($A\beta$), agregação da proteína tau (τ), estresse oxidativo e déficits no sistema colinérgico, contribuem para o seu desenvolvimento. Diante da complexidade desta doença, ao longo dos anos muitas propostas foram feitas buscando o entendimento da mesma. A seguir são descritas de forma sucinta algumas destas propostas.

2.1.1. Hipótese da “cascata do amiloide”

A hipótese da “cascata do amiloide” original postulava que a deposição de A β no cérebro constitui o principal dano patológico na DA.⁸ Esta hipótese atribui a demência à morte neuronal causada pela toxicidade das fibras insolúveis de amiloide. Recentemente, o foco foi deslocado para o conceito de que as falhas na memória são causadas por rupturas nas funções sinápticas devidas a pequenos oligômeros A β solúveis.⁹ De acordo com esta hipótese, a deposição de A β representa o início da patologia e o primeiro dano neurotóxico, enquanto que os oligômeros solúveis induzem prejuízos nas sinapses, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares da proteína tau, morte neuronal e demência.

Os peptídeos A β são produtos naturais do metabolismo e são constituídos por 36-43 aminoácidos. Os mais abundantes são constituídos de 40 ou 42 aminoácidos, e são os principais componentes das placas de amiloide.¹⁰ Tais peptídeos são formados a partir da proteólise da proteína precursora do amiloide (APP, em inglês), através da clivagem sequencial mediada pelas enzimas BACE-1 (*beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1*, uma β -secretase), e γ -secretase, conforme é mostrado num fragmento da figura extraído do trabalho de Querfurth *et al* (Figura 2).⁷

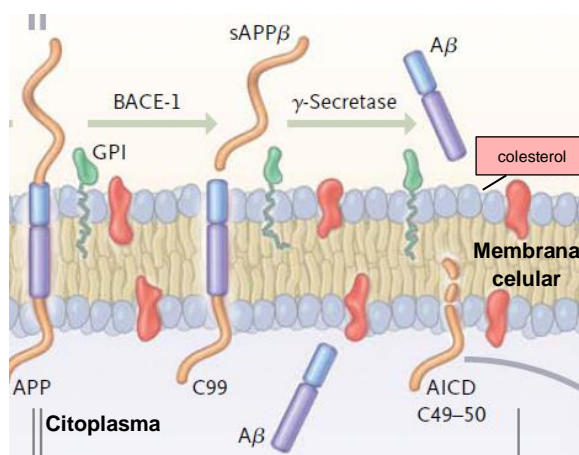


Figura 2. Processo amiloidogênico.

Este processo é iniciado pela clivagem da proteína transmembrana APP, mediado pela BACE-1, liberando fragmentos protéicos menores, os sAPP β . O fragmento C99 é clivado pela γ -secretase, gerando o peptídeo A β . (GPI = glicosilfosfatidilinositol, “ancorador” de proteínas; AICD = domínio intracelular de amiloide)

Há também a rota não-amiloidogênica do metabolismo da APP, que envolve a enzima α -secretase (no lugar da β -secretase), e acontece em domínios diferentes da membrana celular. Porém esta via não será abordada neste trabalho.

Os peptídeos A β se agregam espontaneamente em múltiplas formas coexistentes. Uma delas consiste de oligômeros (de 2 a 6 peptídeos), que coalescem formando diferentes agregados.¹¹ Os A β pode também formar fibras, que se arranjam em conformações folhas-beta, em um estado altamente organizado, produzindo aglomerados insolúveis que se depositam como placas no meio extracelular, as conhecidas placas de amiloide. No entanto, os oligômeros solúveis e os agregados intermediários de amiloide são as formas mais neurotóxicas de A β .⁷ A severidade do déficit cognitivo na DA está correlacionada com os níveis de oligômeros no cérebro.¹²

A hipótese da “cascata do amiloide” implica que a terapia da DA deveria restaurar a homeostase de A β no cérebro, que é rompida por alterações na produção e na remoção de A β nesta doença. Para isso quatro principais estratégias são utilizadas para reduzir os níveis de A β : prevenção ou redução na formação de A β , principalmente focando nas enzimas proteolíticas que medeiam o processo de clivagem da APP (β -secretase e γ -secretase); remoção de depósitos de amiloide através de imunoterapia; prevenção ou redução da agregação de A β ; e aumento da remoção de A β .¹⁰

Até agora, nenhuma destas abordagens se mostrou eficiente em fases clínicas de estudo (em pacientes humanos), resultando em pouca ou nenhuma melhora cognitiva, e/ou resultando em efeitos colaterais, entre outros problemas. É observado que nem sempre a eficácia pré-clínica se traduz dos modelos animais para os estudos em humanos. Além disso, muitos compostos inibidores de enzimas (β -secretase ou γ -secretase), inibidores de agregação de A β e métodos de imunização foram abandonados em fases clínicas em virtude de hepatotoxicidade, aumento de déficits cognitivos, aparecimento de câncer, neuroinflamação, etc. No entanto, existem ainda inibidores de enzimas e métodos de imunização em estudo, e os resultados são esperados prevendo-se um maior entendimento da doença.¹⁰

A seguir, são apresentados dois potentes e seletivos inibidores das enzimas BACE-1 e γ -secretase, o LY2886721 e o BMS-708163, respectivamente, e um inibidor da agregação de A β , a homotaurina (Figura 3). Apesar do bom desempenho em fase pré-clínica, tais compostos foram abandonados em fases clínicas II ou III.^{13,14}

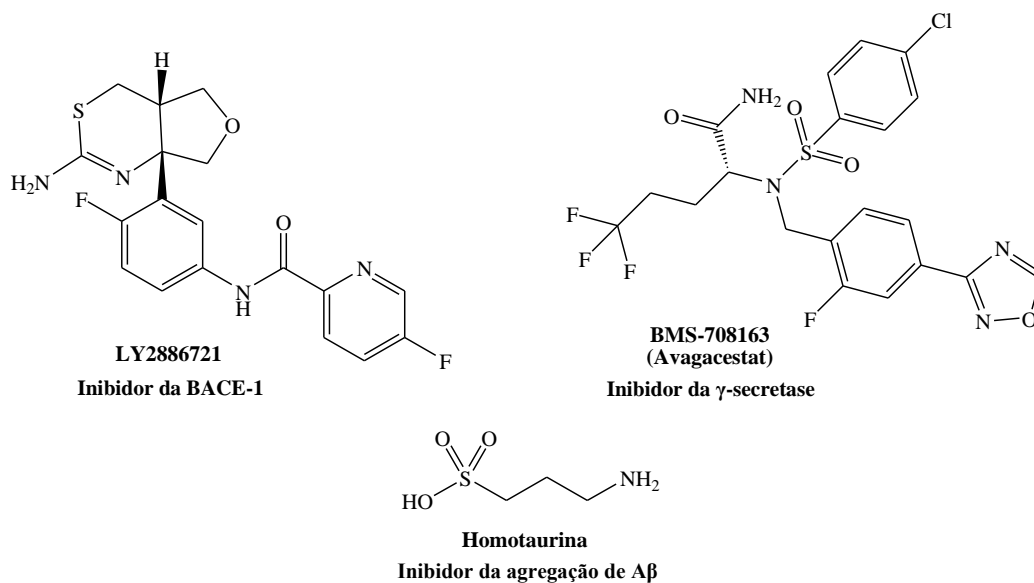


Figura 3. Exemplos de inibidores das enzimas BACE-1 e γ -secretase, e da agregação de $A\beta$.

Considerando que a prevenção da deposição de amiloide ou sua remoção (utilizando, por exemplo, imunoterapia) não resultou em melhoras cognitivas na DA, é sugerido que a hipótese da “cascata do amiloide” deva ser reformulada, e que deva incluir a proteína tau como importante foco na patogênese da mesma.¹⁰

2.1.2. Hipótese da proteína tau

A tau é uma proteína composta por 352-441 aminoácidos e é altamente solúvel, principalmente concentrada nos axônios e ligada aos microtúbulos (formados pelas proteínas tubulinas), conferindo estabilidade à estrutura dos mesmos. Quando hiperfosforilada, a proteína tau é incapaz de interagir com os microtúbulos, o que causa ruptura no transporte axonal, conforme é mostrado na figura a seguir, extraída do trabalho de Querfurth *et al.*⁷ A DA é caracterizada pela presença de altos níveis de inclusões intraneuronais de tau hiperfosforilada no cérebro, já que esta promove auto-agregação em filamentos emparelhados, que precedem a formação de emaranhados neurofibrilares (NFT, em inglês) insolúveis.¹⁰

Assim como os oligômeros $A\beta$, os agregados intermediários solúveis de moléculas tau hiperfosforiladas também são citotóxicos e aumentam os déficits cognitivos, mas o modo exato como a tau exerce sua toxicidade ainda necessita de mais clareza.^{7,10}

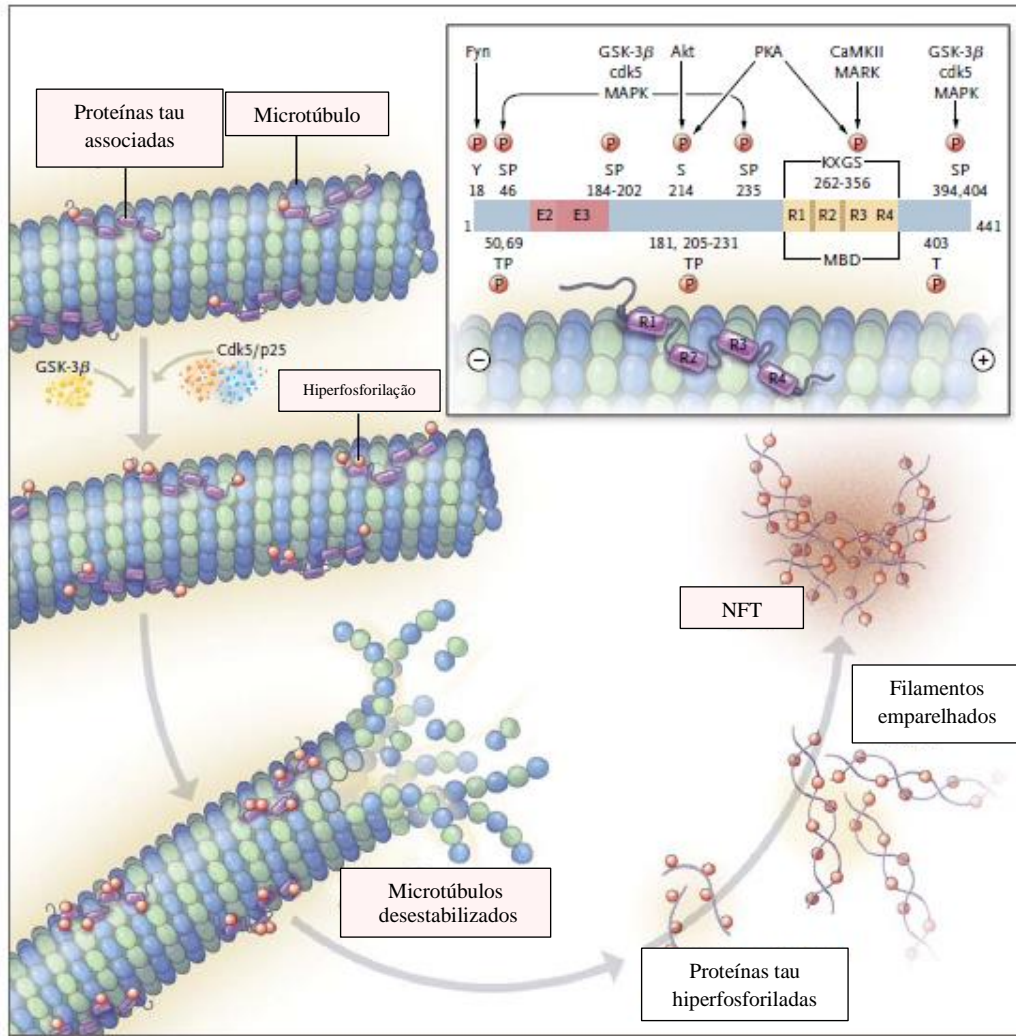


Figura 4. Processo de hiperfosforilação da tau.

As quatro sequências repetidas (R1-R4) compõem parte do domínio protéico que liga a tau ao microtúbulo. A fosforilação normal da tau ocorre nos resíduos serina (S) e treonina (T). Estes aminoácidos são fosforilados pelas quinases GSK-3, Cdk5/p25, MAPK, PKA, CaMKII, MARK, etc. A excessiva atividade da quinase ou a reduzida atividade da fosfatase, ou ambas, causam a hiperfosforilação típica da doença de Alzheimer nas sequências R1-R4.

A hiperfosforilação é resultado do desequilíbrio fisiológico na atividade das enzimas quinases e fosfatases, responsáveis pela fosforilação e defosforilação da tau, respectivamente. Em condições fisiológicas normais somente 2-3 resíduos da tau contêm grupos fosfatos, mas em uma condição patológica este número sobe para 9.¹⁵ Essas enzimas representam importantes alvos nas terapias anti-tau, mas até agora nenhum inibidor de quinase alcançou fases clínicas mais avançadas em pacientes com DA. Um dos inibidores da quinase GSK-3, o *tideglusib*, foi recentemente submetido a fases clínicas de estudo (Figura 5).¹⁶ Outro inibidor potente e seletivo da quinase GSK-3 é o MMBO, que apresentou redução na fosforilação da

tau nos sítios correspondentes e resultou em melhora nas disfunções comportamentais de ratos.¹⁷ Há ainda em estudo alguns inibidores de outras quinases.¹⁸

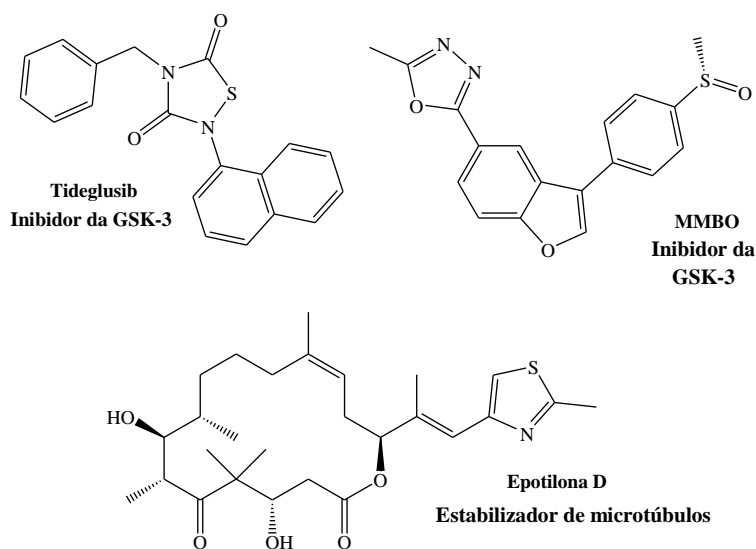


Figura 5. Exemplos de inibidores da quinase GSK-3 e estabilizador de microtúbulos.

Outro alvo nas terapias anti-tau é a ativação de fosfatases, mas o caminho para alcançar tal alvo ainda é obscuro e duvidoso, e possivelmente terá utilidade clínica limitada, já que, por exemplo, a fosfatase PP2A está envolvida em uma rede múltipla de atividades celulares.¹⁸ Além disso, alguns compostos de baixo peso molecular, como o corante azul de metileno, foram testados na inibição da formação de oligômeros e fibras da proteína tau, através do bloqueio da agregação tau-tau, e alguns já estão em fases clínicas de estudo.^{10,19} No entanto, exatamente como e em que estágio da doença as terapias que bloqueiam a agregação da tau seriam mais efetivas, sem o aumento da formação de oligômeros tóxicos, permanece sem consenso. Outras abordagens em andamento são baseadas em imunoterapias, que têm apresentado resultados promissores em modelos animais, aumentando o desempenho cognitivo, mas com mecanismos de atuação ainda desconhecidos. Paralelamente, outra estratégia em estudo é o uso de agentes estabilizadores dos microtúbulos nos axônios, como a epotilona D (Figura 5). O uso deste composto macrocíclico reduziu a patologia tau e aumentou a integridade neuronal em algumas regiões do cérebro de ratos.¹⁸ Estudos adicionais ainda são necessários para um maior entendimento das contribuições da tau para a DA.

2.1.3. Hipótese dos metais

A chamada hipótese dos metais propõe que é a interação de A β com metais específicos (cobre, ferro e zinco) que dirige a patogenicidade de A β e desencadeia a patologia da DA.^{20,21}

Se somente a elevada concentração cortical de A β é responsável pela sua deposição, seria difícil explicar porque depósitos de A β possuem focos específicos e não uma distribuição uniforme. Além disso, o A β não é capaz de causar doença em algumas áreas preservadas do cérebro na DA; e é provável que há fatores em áreas afetadas que são capazes tanto de induzir a toxicidade A β , quanto fazê-las distintas para a doença.²¹ Além disso, foi demonstrado que cátions Zn²⁺, Cu²⁺ e Fe³⁺ são capazes de mediar a toxicidade de A β , seja através da produção de radicais e peróxido de hidrogênio (gerados por reações redox envolvendo cobre e ferro e seus complexos com A β), seja induzindo a agregação de A β .^{21,22} Há alguns anos, a ideia de que o A β por si só seria tóxico foi reavaliada, e alguns resultados mostraram que A β não seria tóxico na ausência de metais, como cobre e ferro. Então, o dano oxidativo de A β estaria diretamente ligado à presença destes metais. Além disso, foi descrito na literatura o aumento na concentração de cobre, zinco e ferro no cérebro de pacientes com DA.²⁰

No entanto, a atuação desses metais na DA não é em decorrência apenas do aumento nos seus níveis por exposição a eles (toxicologicamente, por exemplo), mas sim devida a uma quebra nos mecanismos homeostáticos que compartimentalizam e regulam estes metais, que podem também estar envolvidos na patologia tau.²¹

Uma estratégia terapêutica baseada na hipótese dos metais seria o uso de compostos que tenham como alvos a interação metal-A β e/ou a homeostase dos metais. Agindo desta forma, tais compostos podem impedir a oligomerização de A β e a formação de radicais a partir deste, e podem remover os metais da interação com A β , recolocando-os em sítios onde eles serão benéficos (restaurando a homeostase dos metais). Alguns destes compostos, como o clioquinol e derivados, já apresentaram alguns resultados promissores em estudos clínicos.²¹ O clioquinol (Figura 6) apresentou, entre outros benefícios, inibição da formação de oligômeros A β e melhoras cognitivas em pacientes com DA; no entanto, além de alguns efeitos tóxicos relatados por alguns grupos de pesquisa, complicações na produção em grande escala desincentivaram explorações adicionais para seu uso no tratamento da DA. O seu exato mecanismo de atuação ainda é desconhecido, mas é sugerida sua atividade como ionóforo (redistribuindo cobre e zinco nas células), também como agente neuroprotetor através da complexação com ferro. Uma segunda geração do clioquinol é o derivado 8-hidróxi-quinolínico PBT2 (Figura 6), que apresentou excelentes efeitos terapêuticos no tratamento da DA em ratos. Este derivado mostrou atividade neuroprotetora (atribuída à sua atuação como ionóforo para cobre e zinco), redução da hiperfosforilação da tau e melhoras cognitivas, mas apenas foram publicados os resultados da fase clínica II.^{10,21}

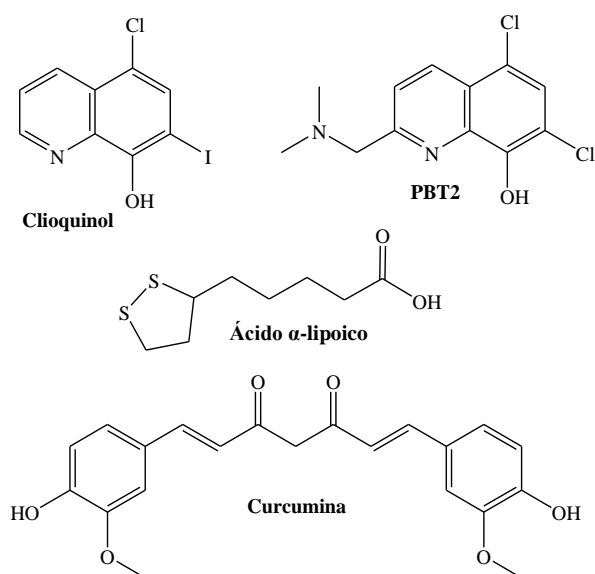


Figura 6. Exemplos de compostos ionóforos para metais (clioquinol e PBT2) e antioxidantes para o tratamento da DA.

Além disso, o uso de antioxidantes, como flavonoides, curcumina, ácido α -lipoico (Figura 6), vitaminas C e E, também é uma estratégia interessante, com alguns resultados promissores, mas que até agora não alcançou estágios avançados em estudos clínicos.²² O ácido α -lipoico é um composto natural absorvido na dieta e apresenta propriedades que podem interferir na patogênese da DA, como captura de radicais, quelação de metais, etc. As catequinas (da família dos flavonoides) e a curcumina possuem habilidades semelhantes, além de atividade anti-inflamatória.

2.1.4. Hipótese colinérgica

A hipótese colinérgica originalmente postulou que a perda das funções colinérgicas no sistema nervoso central contribui significativamente para o declínio cognitivo associado com a idade avançada e a DA.²³ Esta premissa serviu de base para a maioria das estratégias de tratamento e para o desenvolvimento de drogas para a DA.²⁴

O sistema colinérgico está relacionado a importantes processos cognitivos, como memória, atenção, linguagem, etc. Os neurônios que fazem parte do sistema colinérgico utilizam a acetilcolina (ACh) como neurotransmissor nas sinapses químicas. De uma maneira simplificada, é possível visualizar o funcionamento de uma sinapse colinérgica da seguinte forma sequencial: a síntese da acetilcolina é realizada a partir da colina e acetil-coenzima A (acetil CoA), mediada pela enzima colina-acetiltransferase (ChAT); a seguir, a acetilcolina é armazenada em vesículas transportadoras e, então, é liberada na fenda sináptica, onde atua

sobre receptores colinérgicos específicos, propagando o impulso nervoso; em seguida, a ACh é hidrolisada por uma enzima ancorada na membrana, a acetilcolinesterase (AChE), produzindo colina, que é recaptada pelo neurônio pré-sináptico (Figura 7).

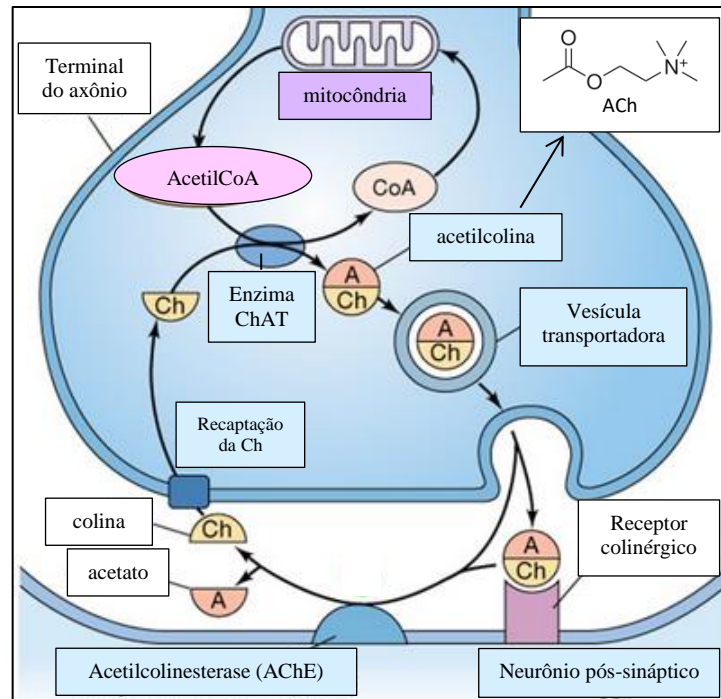


Figura 7. Representação simplificada de uma sinapse colinérgica.

Por mais de 30 anos, as mudanças no sistema colinérgico na DA vêm sendo avaliadas nos componentes principais das células, como as enzimas AChE e ChAT, os transportadores vesiculares de ACh, os receptores colinérgicos, a recaptação da colina, bem como as condições dos neurônios colinérgicos para receber suporte neurotrófico, mediado por receptores específicos. No entanto, extensos debates ainda são feitos em torno de qual seria o principal foco da deficiência do sistema colinérgico.²⁵⁻²⁷

Diferentemente de outras patologias do sistema nervoso, na DA as disfunções colinérgicas são acompanhadas pela ocorrência de dois notáveis fatores histopatológicos, aqui já citados, que são as placas A β e os NFT. A questão é se estes dois fatores poderiam ou não induzir ou mediar as disfunções colinérgicas na DA. Também é assunto de extensas discussões se a perda e degeneração dos terminais colinérgicos são eventos primários ou secundários na patologia A β e/ou na tau.²⁵ No entanto, alguns pesquisadores sugerem que a hipótese colinérgica da patogênese da DA, ou seja, que as disfunções colinérgicas seriam o primeiro e desencadeador evento da patogênese da DA, não é convincente à luz de muitos avanços recentes, como os estudos mostrando excessiva atividade da ChAT, além das

melhorias apenas modestas proporcionadas por inibidores da AChE. Todavia, isto é ainda assunto de debates na comunidade científica. E não há dúvida que o déficit colinérgico é um importante evento no progresso da DA e representa um alvo importante para terapias paliativas, também a ser integrado em uma abordagem multifatorial para o tratamento da DA.²⁶

Dentre as estratégias para potencializar a transmissão colinérgica, a que se mostrou mais destacada nos últimos anos em estudos clínicos foi a inibição das enzimas colinesterases; embora também existam em andamento intensas pesquisas com distintas abordagens, como o uso de agonistas de receptores colinérgicos, que já apresentaram interessantes resultados em estudos clínicos.²⁷ A maioria dos fármacos disponíveis atualmente para o tratamento paliativo da DA são do tipo inibidores de colinesterases (ChEI), como será mostrado mais adiante, e aumentam a neurotransmissão em sinapses colinérgicas no cérebro, reduzindo temporariamente os déficits cognitivos. No entanto, estas drogas não impedem o progresso ou o surgimento da DA, e atuam de forma modesta no tratamento. Recentemente, porém, o interesse por inibidores de AChE foi renovado, dado que alguns destes compostos se mostraram ativos na rota não-amiloidogênica, reduzindo a produção de A β e mostrando que podem estar envolvidos no metabolismo da APP. Por exemplo, foi sugerida a ativação de α -secretase pelo bis(7)-tacrina.²⁸

2.1.5. Outras abordagens

Certamente, as hipóteses até aqui mostradas não representam o conjunto completo de estudos da DA. Há ainda diversas abordagens na busca pelo entendimento desta patologia, como problemas na homeostase do cálcio, disfunções mitocondriais, estresse oxidativo, neuroinflamação, defeitos no metabolismo do colesterol, etc.⁷

2.2. Enzimas colinesterase

A acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE) são enzimas que constituem o grupo das colinesterases. A AChE é encontrada principalmente nas sinapses neuronais. A BuChE é sintetizada pelo fígado, sendo encontrada em grandes quantidades no soro. A acetilcolinesterase, entre outras funções fisiológicas, age em células pós-sinápticas, realizando a hidrólise da acetilcolina e encerrando a transmissão do impulso nervoso. A função fisiológica da BuChE ainda não é bem conhecida, mas é sugerida sua participação no mecanismo regulatório dos níveis da AChE na sinapse colinérgica. Além disso, a observação de que a razão BuChE/AChE eleva com o progresso da DA, com o aumento significativo da

BuChE no hipocampo e córtex temporal, deve favorecer o uso de inibidores seletivos de BuChE em tratamentos de formas moderadas a avançadas de DA.²⁹

Basicamente, o sítio ativo da AChE é composto por uma tríade catalítica, formada por Ser-200, Glu-327 e His-440 na TcAChE (AChE da espécie *Torpedo californica*, um peixe elétrico), e por Ser-203, Glu-334 e His-447 na HuAChE (de humanos). A TcAChE foi a primeira a ter sua estrutura primária determinada.³⁰ A estrutura da AChE foi intensivamente estudada durante os anos 90 e os primeiros experimentos foram conduzidos com a enzima deste peixe elétrico devido à sua disponibilidade. Alguns anos depois, a estrutura primária da HuAChE foi descoberta. A elevada semelhança entre as sequências da TcAChE e a de mamíferos, incluindo os humanos, faz as estruturas terciárias destas enzimas muito similares. Este fato, associado com a boa resolução da TcAChE disponível no *Brookhaven Protein Data Bank*, faz a enzima desta espécie ser preferida nos estudos teóricos e experimentais de acetilcolinesterases.³⁰

Na TcAChE, a tríade catalítica fica localizada no fundo de um gargalo estreito de 20 Å de profundidade, conhecido como sítio ativo, também chamado de CAS (*catalytic active site*). Este sítio pode ser dividido em: um **subsítio esterático**, onde a serina, a histidina e o glutamato estão localizados, e são responsáveis pela hidrólise do grupo éster; um **subsítio aniônico**, constituído por uma carga negativa que interage com o grupo amônio quaternário da ACh, e tem como principais componentes os resíduos Trp-84, Glu-199 e Phe-330.³¹ Embora muito utilizado, o termo “subsítio aniônico” não é muito preciso, desde que ele contém apenas uma carga formal negativa, e as interações do tipo cátion- π são responsáveis pela ligação da colina a este subsítio.³⁰ Na figura mostrada a seguir, extraída do trabalho de Dvir *et al.*,³² é possível observar uma representação simplificada da cavidade enzimática.

Os resíduos Phe-288 e Phe-290 tem uma elevada importância no sítio ativo: eles delimitam o espaço onde o grupo acila do substrato se acomodará, e é chamado em inglês de “**acyl pocket**” (“bolso acílico”). Estes resíduos são responsáveis por alta especificidade da AChE quando comparada com a BuChE: o grande volume das fenilas destes resíduos limitam o espaço disponível no “acyl pocket” a grupos como acetil. Na BuChE, os resíduos Phe são substituídos por outros menores como leucina ou valina, resultando em um espaço maior, capaz de acomodar fragmentos maiores, como o butanoil, da butirilcolina, ou benzoil.

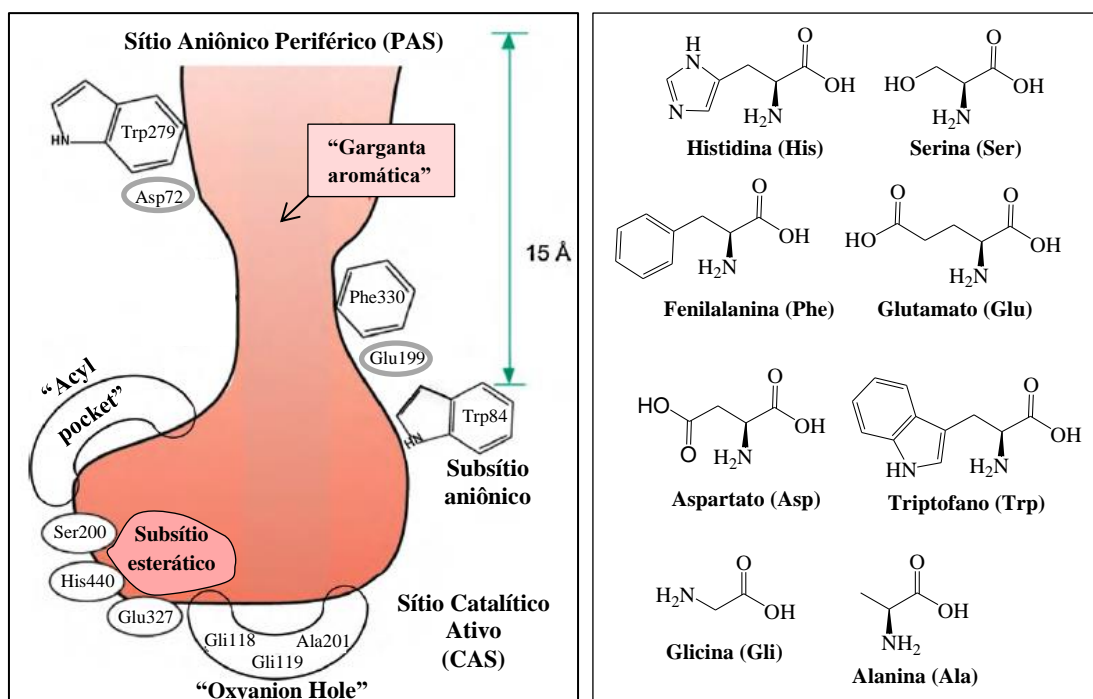


Figura 8. Representação dos sítios e subsítios da AChE, e estruturas de alguns aminoácidos.

Outra característica estrutural do sítio ativo da AChE é chamada de **“oxyanion hole”** (“cavidade oxianiónica”), onde o grupo carboxila da ACh se acomoda, e é formada pelos resíduos Gli-118, Gli-119 e Ala-201. Nesta cavidade pode ocorrer a formação de ligações-de-hidrogênio entre o intermediário enzima-acila com os NH da estrutura destes resíduos, estabilizando-o.³⁰

Para chegar ao sítio ativo, existe na cavidade da enzima uma **“garganta aromática”**. A penetração do substrato é permitida por interações cátion- π entre o grupo amônio quaternário da ACh e elétrons π dos fragmentos aromáticos da fenilalanina, do triptofano e da tirosina.³¹

Além do sítio catalítico, a enzima também possui um **sítio periférico aniónico** (*peripheral anionic site* – PAS), que está localizado na parte superior da entrada da cavidade enzimática. A função exata do PAS ainda é desconhecida, mas foi mostrado por Rosenberry e colaboradores que a acetilcolina se liga de maneira transiente ao PAS como primeira etapa no caminho catalítico.³² Alguns inibidores enzimáticos podem também agir bloqueando o caminho de entrada e saída da cavidade. É conhecido que os resíduos Trp-70, Asp-72 e Trp-279 são certamente parte do PAS, e que este domínio se liga a ligantes catiónicos e aromáticos que sejam muito grandes para penetrar no sítio ativo da cavidade.³⁰ O PAS também se mostrou relacionado ao mecanismo de indução da agregação do peptídeo A β , que será abordado mais adiante.

A BuChE humana possui estrutura similar à AChE, porém com uma cavidade mais larga.³³

Os compostos que inibem a AChE podem ser divididos em três grupos:³¹

- 1) Os compostos que interagem no **subsítio esterático** são derivados organofosforados ou carbamatos. Tais derivados organofosforados são agentes de guerra química, pesticidas, etc. Esses compostos reagem com a hidroxila da serina da tríade catalítica, formando ésteres estáveis. Há também fármacos, como a rivastigmina (Figura 9), que contém a função carbamato e se liga a este subsítio. Carbamatos são inibidores pseudoirreversíveis, pois a função carbamato é espontaneamente hidrolisada na enzima.
- 2) Compostos que interagem no **subsítio aniônico** contêm tipicamente fragmentos aromáticos condensados, e grupos amônios quaternários ou átomos de nitrogênio incluídos, como as acridinas, tetraidroacridinas, quinolinas, etc. Estes compostos que interagem no subsítio aniônico são inibidores reversíveis. A galantamina (Figura 9) também é conhecida por interagir neste subsítio.
- 3) Compostos que interagem no **PAS**, como o típico inibidor propídio (mostrado mais adiante, Esquema 4, página 24) e o fármaco donepezil (Figura 9). Em geral, são compostos com fragmentos catiônicos e/ou aromáticos que sejam muito grandes para penetrar na cavidade enzimática.

2.3. Estratégias para o tratamento da doença de Alzheimer

A tacrina (9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina) foi o primeiro fármaco aprovado nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* em 1993 para o tratamento sintomático da DA. Apesar de ser um potente inibidor de ambas as enzimas colinesterases, seu uso se tornou bastante limitado devido aos efeitos colaterais, como hepatotoxicidade. Sendo assim, a tacrina foi gradualmente substituída após o desenvolvimento de novos ChEI mais seguros, como a galantamina, o donepezil e a (S)-rivastigmina (Figura 9), que foram aprovados entre 1996 e 2001 para o tratamento sintomático da DA.⁶ Esses fármacos têm benefícios limitados quanto ao uso terapêutico, apresentando perda de eficácia ao longo do tempo, atuação modesta no tratamento, efeitos colaterais (náuseas, vômitos, tremores, etc) e são efetivos em um número restrito de pacientes.^{7,27,34}

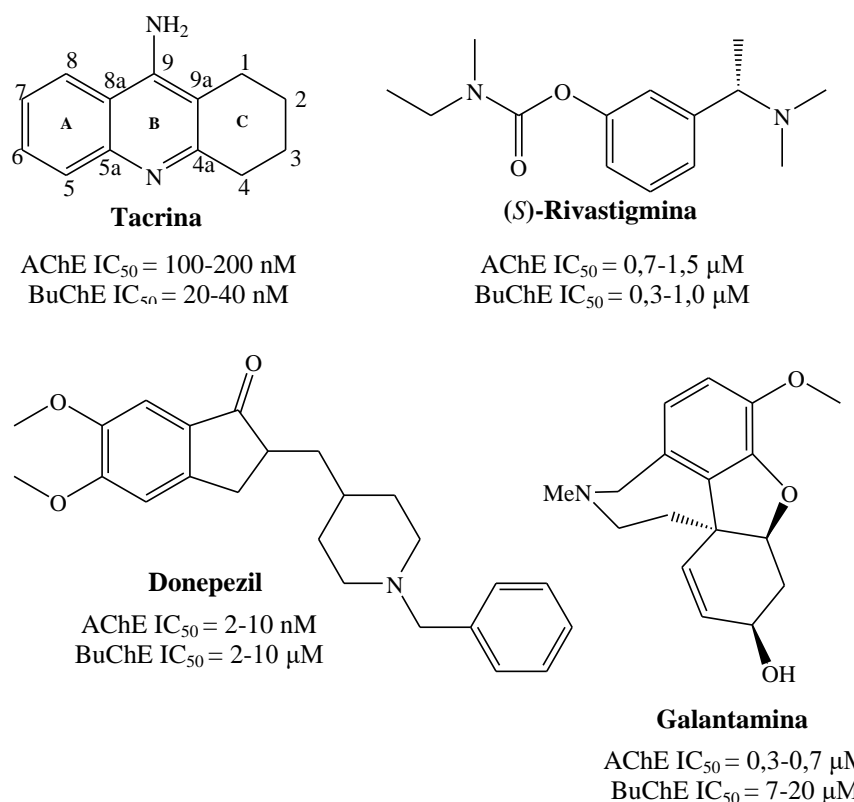


Figura 9. Principais fármacos inibidores de colinesterases utilizados no tratamento paliativo da doença de Alzheimer e faixa de valores típicos de IC₅₀.

Apesar das limitações no uso, a tacrina permanece como uma estrutura de referência, já que, além de ser um inibidor de colinesterases, é de fácil obtenção sintética. Sendo assim, a tacrina ainda é amplamente empregada como núcleo na construção de novas moléculas, com o objetivo de encontrar fármacos mais potentes, mais seguros e com efeitos colaterais reduzidos no tratamento da DA. Logo, é possível observar na literatura uma diferente gama de compostos sintetizados, que variam quanto à complexidade estrutural, e que podem ser agrupados como: compostos do tipo monotacrina ou análogos à tacrina, que apresentam um núcleo tetraidroacridínico ou um núcleo similar; compostos do tipo bis-tacrina, que apresentam dois núcleos tetraidroacridínicos ou núcleos similares; compostos do tipo híbridos, contendo dois núcleos farmacofóricos (mais comumente, a tacrina é um dos núcleos). Adiante são apresentados alguns exemplos.

2.3.1. Compostos do tipo monotacrina

A seguir são descritas algumas relações de estrutura-atividade de alguns análogos do tipo monotacrina. Tais compostos apresentam diferentes variações estruturais em relação núcleo tacrina, incluindo modificações nos anéis A e C e no grupo amino primário.

Com o objetivo de estudar diferentes variações no fármaco tacrina, Recanatini *et al* realizaram a síntese de uma extensa série de derivados tetraidroacridínicos com diferentes substituintes R_1 , R_2 e R_3 e testaram a atividade inibitória dos mesmos sobre a AChE (Figura 10).³⁵ Os autores avaliaram o efeito dos substituintes quanto às posições no anel aromático e a natureza doadora ou retiradora de elétrons dos mesmos, bem como a inserção de grupos alquil no grupo amino. Observaram que os substituintes $R_1 = R_3 = H$ e $R_2 = F, Cl, NO_2$ ou Me (posição 6 do anel) aumentaram a atividade de inibição; e, dentre estes, os grupos retiradores de elétrons são mais eficazes. O composto com $R_1 = H$ e $R_2 = Cl$ apresentou o melhor desempenho da série. No entanto, para este mesmo análogo, a inserção de $R_3 = n$ -heptil ou benzil reduziu a capacidade inibitória. Além disso, a substituição dupla por átomos de cloro nas posições 6 e 7 cancelou a efetividade do substituinte.

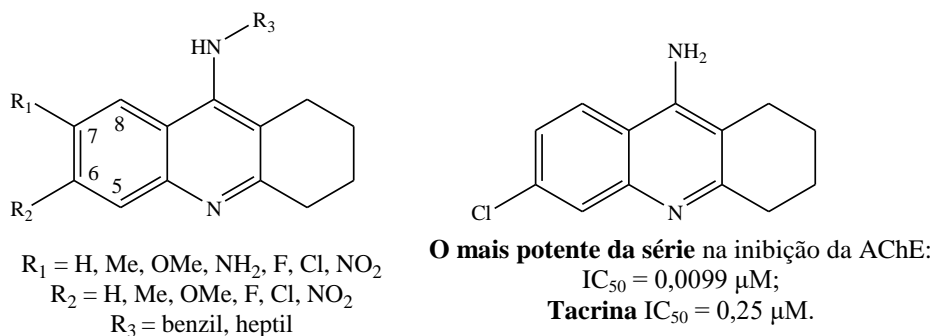


Figura 10. Derivados tetraidroacridínicos obtidos por Recanatini *et al*.

Há alguns anos, McKenna e colaboradores realizaram a síntese de uma extensa gama de derivados com variações no anel parcialmente saturado da tacrina, e alguns destes derivados são representados a seguir (Figura 11).³⁶ Os autores avaliaram as modificações do tamanho deste anel, ou na inserção de outros anéis, sobre a atividade de inibição das colinesterases. Verificaram que, comparativamente à tacrina ($IC_{50} = 0,078 \mu M$ para AChE e $0,025 \mu M$ para BuChE), o derivado com $n = 3$ da série A foi o que apresentou maior atividade de inibição de ambas as colinesterases ($IC_{50} = 0,039 \mu M$ para AChE e $0,014 \mu M$ para BuChE), mostrando maior potência que a própria tacrina. No entanto, os autores observaram significativa redução na atividade quando o tamanho do anel foi acrescido de uma unidade nesta série. Na série B, a maior atividade de inibição das colinesterases foi observada para o composto com $n = 1$ e $R = H$ ($IC_{50} = 0,35 \mu M$ para AChE e $3,1 \mu M$ para BuChE), e quase todos os demais apresentaram atividade bastante inferior. Na série C, apenas o composto com $R = H$ se mostrou significativamente ativo com $IC_{50} = 0,24 \mu M$ para AChE e $0,041 \mu M$ para BuChE.

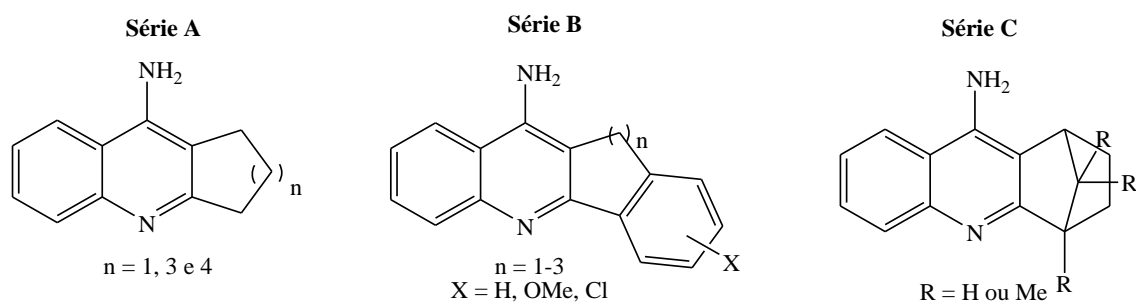


Figura 11. Análogos da tacrina sintetizados por McKenna *et al.*

Outro análogo bioativo da tacrina é o 7-metóxi-tacrina (7-MEOTA) (Figura 12), que apesar de ser menos potente na inibição das enzimas colinesterases, apresenta menor toxicidade, melhor desempenho como antioxidante e age nos receptores colinérgicos.³⁷ Também foram desenvolvidos derivados *N*-alquilados do 7-MEOTA, e alguns destes se mostraram mais ativos que a tacrina na inibição da AChE.³⁸ Outro análogo da tacrina investigado em estudos clínicos foi o tacrin-1-ol (ou velnacrina), que por sua vez também é metabólito da tacrina.³⁹ Porém, o composto apresentou pouca eficácia clínica e hepatotoxicidade, não alcançando fases clínicas mais avançadas e sendo reprovado pela FDA.⁴⁰

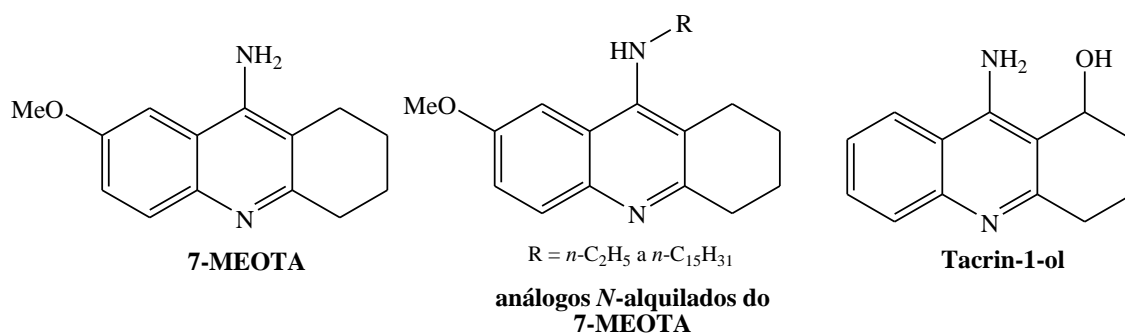
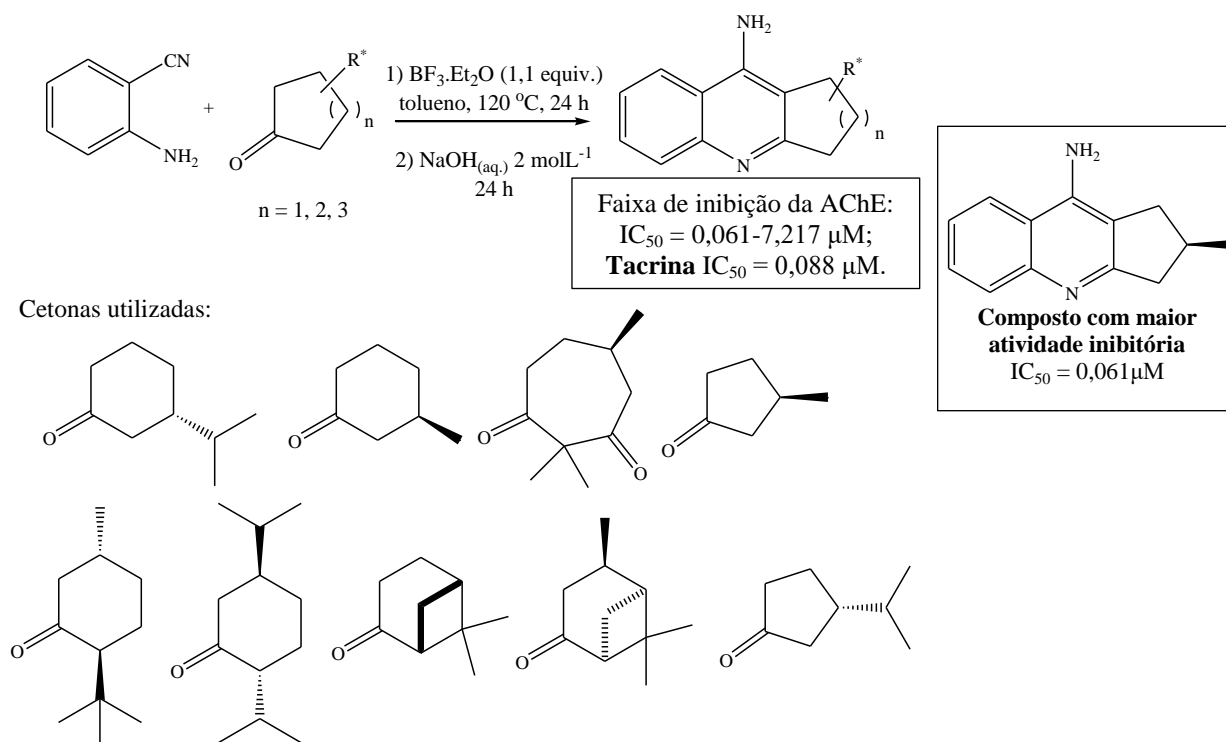


Figura 12. Outros análogos bioativos da tacrina.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa também se envolveu na síntese de compostos do tipo monotacrina quirais, com modificações no anel C deste núcleo,⁴¹ que é o mais difícil de ser funcionalizado, não havendo na literatura muitos exemplares com este padrão de substituição. A síntese destes análogos quirais foi realizada a partir da reação de ciclocondensação de cetonas cíclicas quirais e 2-aminobenzonitrila (Esquema 1). A atividade das novas tetraidroacridinas quirais na inibição da enzima AChE foi avaliada quanto à configuração e volume dos substituintes e quanto ao tamanho do anel. A tetraidroacridina mostrada em destaque no esquema a seguir, obtida a partir da (*R*)-3-metilciclohexanona, foi a mais potente da série, sendo mais ativa que a tacrina na inibição da AChE.

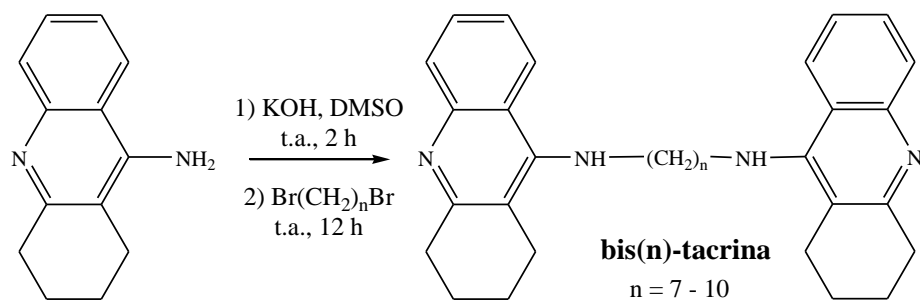


Esquema 1. Reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrila e ciclocetonas quirais.

Além destes compostos até aqui mostrados, existem vários outros análogos do tipo monotacrina descritos na literatura, com diferentes padrões de substituição.⁴²

2.3.2. Compostos do tipo bis-tacrina

Com o objetivo de descobrir compostos mais potentes na inibição da AChE, Pang e colaboradores realizaram estudos computacionais para testar a estratégia de dupla interação de um inibidor com a enzima. Os autores observaram que duas unidades de tacrina unidas por uma cadeia metilênica espaçadora permitia uma dupla interação do composto com a enzima, se ligando simultaneamente ao CAS e ao PAS (Figura 13). Considerando os bons resultados obtidos *in silico*, os autores realizaram a síntese de compostos do tipo bis(n)-tacrina (Esquema 2).⁴³ Dentre os compostos obtidos, o dímero bis(7)-tacrina se mostrou quase mil e quinhentas vezes mais potente na inibição da AChE do que a tacrina, comprovando a tendência observada nos estudos de simulação computacional, posteriormente ratificada com estudos cristalográficos.⁴⁴



O mais potente da série na inibição: **bis(7)-tacrina**
 AChE $IC_{50} = 0,40 \text{ nM}$; BuChE $IC_{50} = 390 \text{ nM}$;
Tacrina: AChE $IC_{50} = 590 \text{ nM}$; BuChE $IC_{50} = 44 \text{ nM}$.

Esquema 2. Preparação de compostos do tipo bis(n)-tacrina.

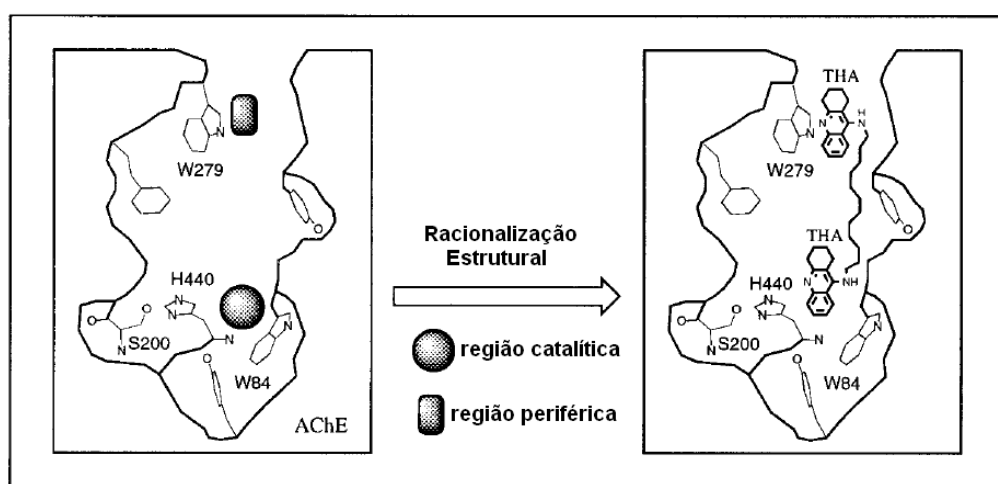


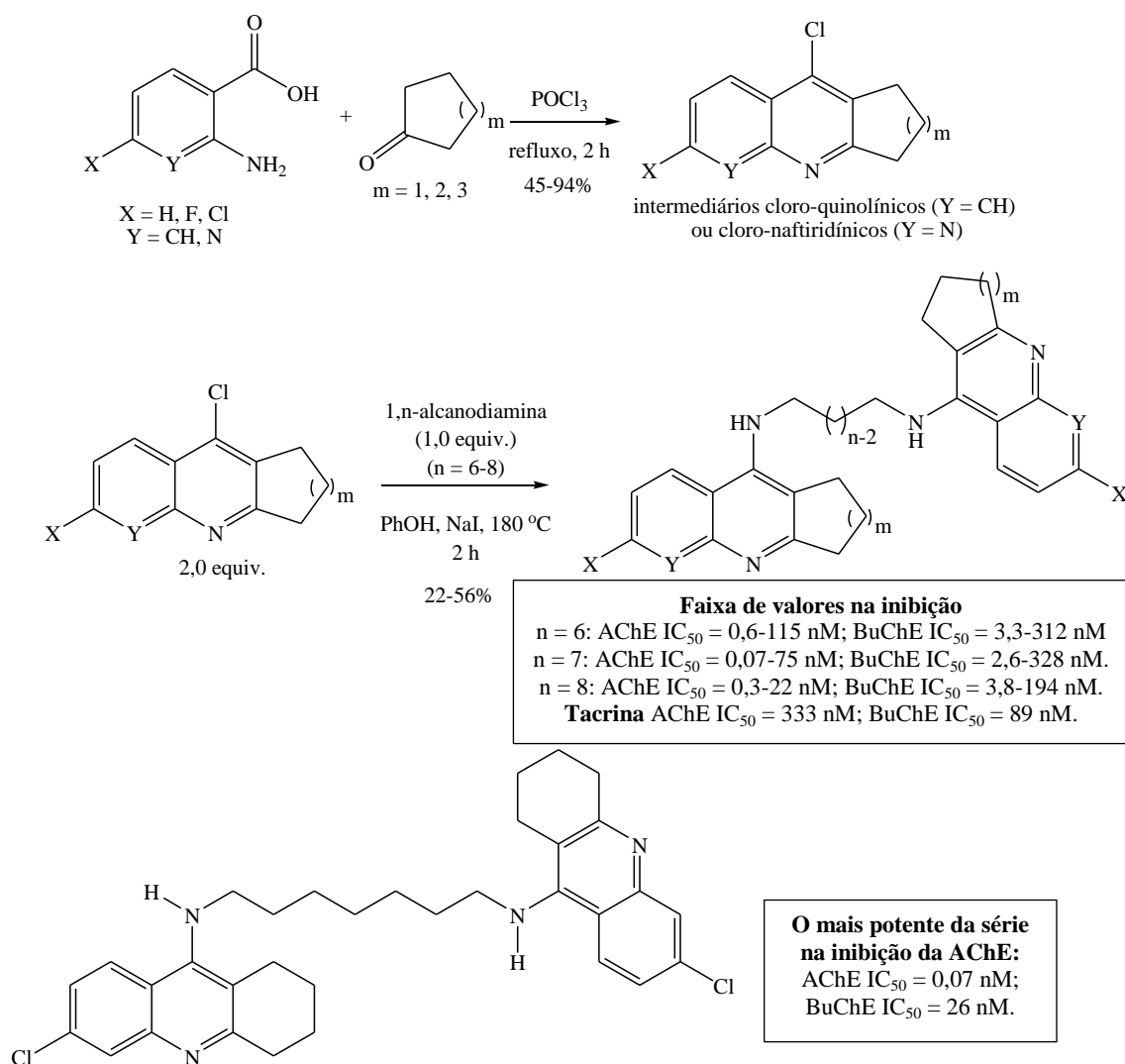
Figura 13. Representação simplificada da dupla interação de um bis(n)-tacrina na cavidade da AChE.

Em estudos posteriores, o dímero bis(7)-tacrina mostrou-se também um bom inibidor da deposição de A β induzida por AChE com $IC_{50} = 41,7 \mu\text{M}$ (da mesma ordem de grandeza do composto de referência propídio, $IC_{50} = 12,6 \mu\text{M}$).⁴⁵ Adicionalmente, através de estudos em cultura de células, observou-se a atuação do dímero na redução da quantidade de A β , e foi sugerida sua participação na ativação da α -secretase e/ou inibição da BACE-1.²⁸

A partir dos estudos de Pang *et al*, diferentes dímeros da tacrina têm sido sintetizados e avaliados quanto à inibição das enzimas colinesterases. A seguir alguns destes trabalhos são descritos.

Hu e colaboradores realizaram a síntese de dezoito compostos homodiméricos do tipo bis(n)-tacrina.⁴⁶ Os autores, com a finalidade de investigar o efeito de variações estruturais na atividade de inibição de colinesterases, fizeram variações nos anéis dos heterociclos e nas cadeias espaçadoras (Esquema 3). Para acessar tais compostos, foram preparados,

inicialmente, intermediários do tipo cloro-quinolínicos ou cloro-naftirídnicos, a partir da reação de ciclocondensação entre ácidos carboxílicos *orto*-amino-aromáticos e ciclocetonas. A seguir, a reação destes intermediários com 1,n-alcanodiaminas levou à formação dos dímeros de interesse. A avaliação da capacidade de inibição destes compostos sobre as enzimas colinesterases foi então realizada, e algumas conclusões são aqui relatadas. Para as séries de dímeros com anéis de 6 membros ($m = 3$), observou-se uma tendência no aumento da atividade inibitória da AChE quando da inserção de halogênios como substituintes ($X = F, Cl$), e uma pequena perda quando da inserção de nitrogênio no núcleo ($Y = N$). Além disso, foi possível observar que em uma mesma série com $m = 1, 2$ ou 3 , os que continham anéis de cinco membros apresentaram menor atividade para ambas as colinesterases. O composto mais potente na inibição da AChE é mostrado em destaque no esquema a seguir com $IC_{50} = 0,07$ nM, quase 5000 vezes mais eficiente que a tacrina.



Esquema 3. Homodímeros do tipo bis-tacrina obtidos por Hu *et al.*

Também foi relatada na literatura a síntese de três dímeros do tipo bis-tacrina multifuncionais, com grupos polares na cadeia espaçadora (Figura 14).⁴⁷ Os compostos foram testados na inibição das enzimas colinesterases, na inibição de A β induzida por AChE e na complexação com os cátions bivalentes Cu²⁺ e Fe²⁺. Os dímeros se mostraram potentes inibidores de ambas as colinesterases humanas, com valores de IC₅₀ na faixa nanomolar, comparativamente ao bis(7)-tacrina, e com atividades superiores a da tacrina (HuAChE IC₅₀ = 424 nM; HuBuChE IC₅₀ = 45,8 nM). Além disso, os compostos foram capazes de inibir a agregação de A β induzida por AChE numa faixa de 62-76%, tão eficientemente quanto o bis(7)-tacrina, que apresentou percentual de inibição de 68% (a tacrina não inibe a agregação de A β induzida por AChE). Outra propriedade investigada foi a capacidade de quelação de cobre e ferro. Para isso foram feitas comparações entre os espectros no ultravioleta visível (UV-vis) das soluções dos sais metálicos puros, das soluções dos dímeros puros e das misturas contendo os sais na presença dos dímeros. Os autores obtiveram, assim, informações sobre a complexação dos compostos sintetizados com os íons Cu²⁺ e Fe²⁺: a razão metal/ligante foi determinada como 1 : 1; os logaritmos das constantes de formação (log K_f) foram obtidos em uma faixa de 5,07-5,94 com o Cu²⁺ e 4,30-4,64 com o Fe²⁺; e os valores de energia livre de Gibbs de formação (ΔG°_f) foram de -5,9 a -8,1 kcal.mol⁻¹ (nenhuma mudança nos espectros de UV-vis com o bis(7)-tacrina foi observada). A partir dos valores medidos, os dímeros foram classificados pelos autores como “agentes quelantes leves”. A curcumina foi usada como referência, pois as medidas de estabilidade dos complexos por UV-vis foram feitas baseando-se em um procedimento descrito para a mesma.

Além destes dímeros até aqui mostrados, existem vários outros compostos do tipo bis-tacrina descritos na literatura, com diferentes padrões de substituição e modificações nas cadeias espaçadoras.⁴⁸

2.3.3. Compostos do tipo híbridos contendo diferentes núcleos farmacofóricos

Devido à complexidade da doença de Alzheimer, por seu caráter multifatorial, há grande interesse da comunidade científica no *design* de moléculas “multialvo”, que possam interagir simultaneamente com diferentes fatores da doença, de maneira a impedir o seu progresso mais do que apenas mitigar seus sintomas. Essa estratégia geralmente envolve a síntese de compostos híbridos que possuem em uma única molécula dois ou mais núcleos de interesse farmacológico, dos quais, geralmente, um é do tipo AChEI.⁴⁹ O núcleo tacrina é o mais comumente incorporado nestes compostos como inibidor do CAS da AChE.

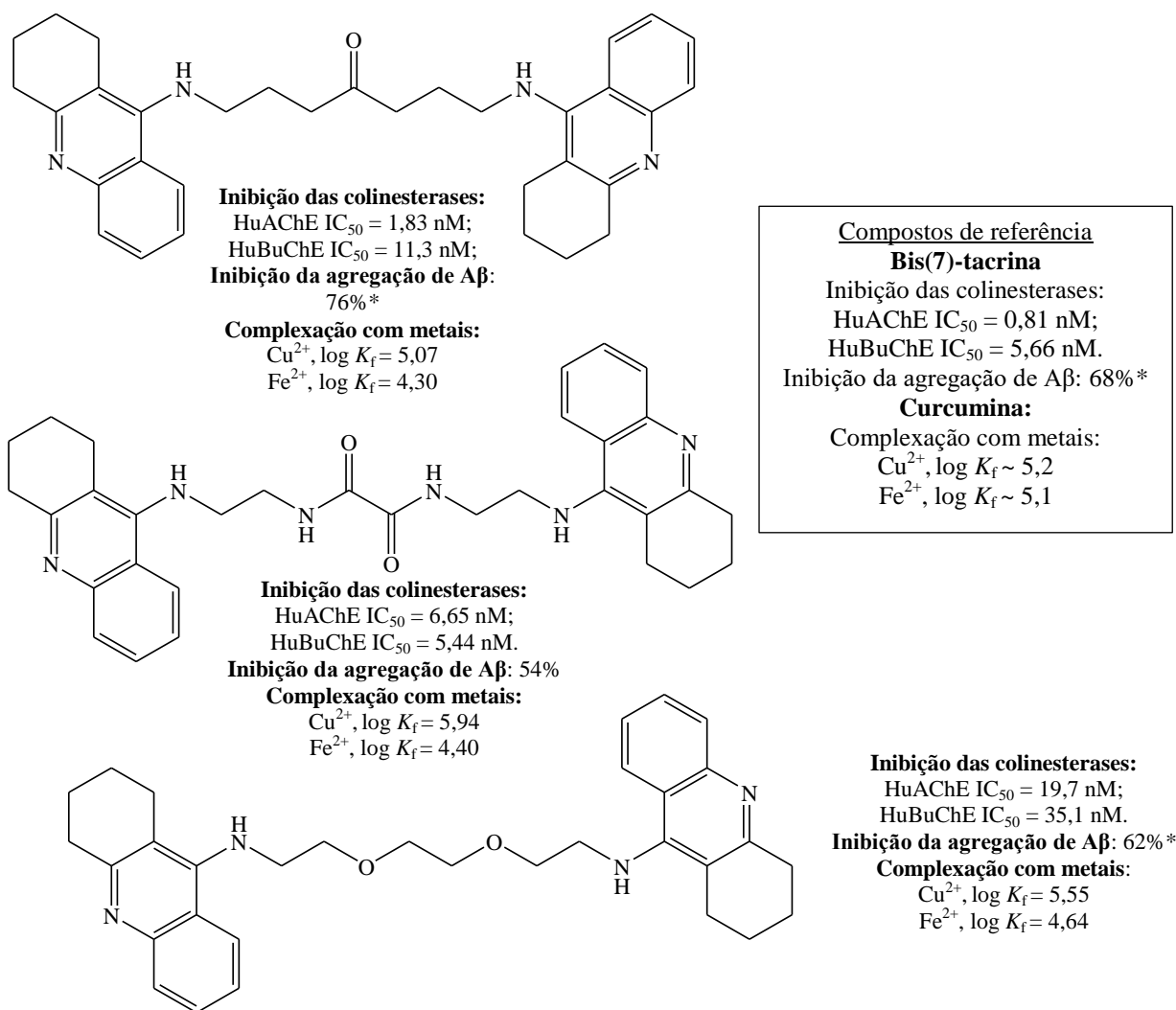


Figura 14. Dímeros do tipo bis-tacrina desenvolvidos por Bolognesi *et al.*

(*inibição de Aβ(1-40)(230μM) induzida por AChE, com 100 μM de inibidor e razão Aβ/AChE de 100/1)

O interesse por tais moléculas híbridas foi impulsionado frente às contribuições de Pang *et al.*, que demonstraram a excelente atuação de compostos com dupla interação simultânea aos CAS e PAS da AChE, bem como frente aos apontamentos de Inestrosa *et al.*,⁵⁰ que indicaram que o PAS da enzima pode acelerar a deposição de Aβ. Essa nova geração de moléculas híbridas é planejada de forma a atuar simultaneamente nos CAS e PAS das ChEs (caráter multi-sítio), e em outros fatores da DA (caráter multifatorial).

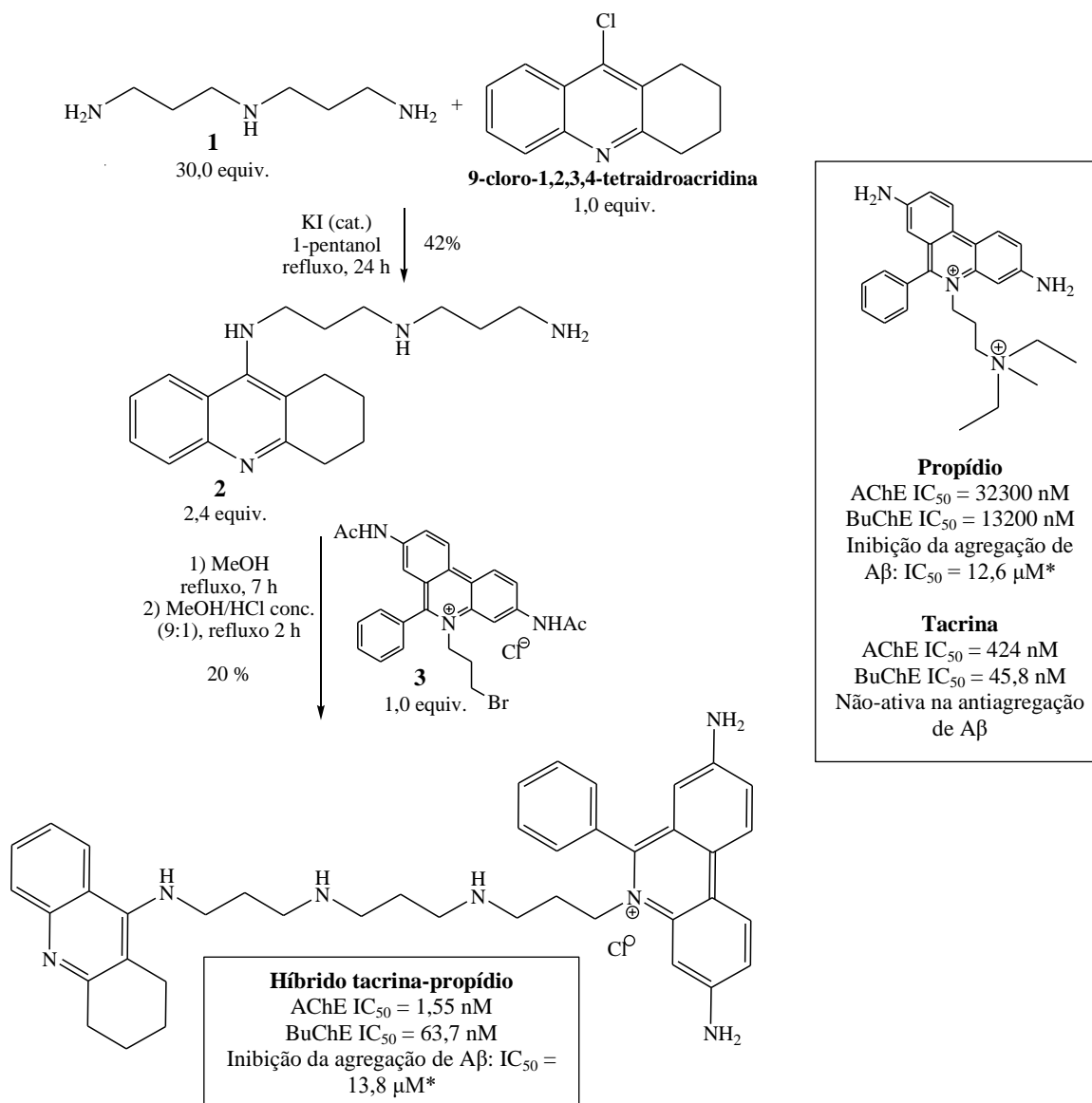
Algumas das vantagens do uso de uma molécula híbrida, com ação múltipla, são: a simplificação dos estudos clínicos e do regime terapêutico (evita interações medicamentosas, por exemplo); permite o tratamento de múltiplos sintomas (no caso da DA, podem ser tratados tanto os déficits cognitivos, quanto sintomas comportamentais não-cognitivos, como a agitação, que em geral são tratados com antipsicóticos).³⁴ Moléculas híbridas podem ser

classificadas como: “conjugadas”, quando possuem um espaçador entre os dois núcleos; “ligadas”, quando são conectadas diretamente; ou “fundidas”, quando parte de um núcleo é perdida para incorporar outro.⁵¹

Nos últimos anos, uma grande quantidade de trabalhos sobre compostos do tipo híbridos vêm sendo publicados na literatura de Química Medicinal. A seguir, são apresentadas algumas destas moléculas com potencial aplicação no tratamento da DA.

Seguindo a estratégia de “uma molécula, múltiplos alvos”, Bolognesi e colaboradores realizaram a síntese do híbrido tacrina-propídio e avaliaram a capacidade do mesmo na inibição das colinesterases e da agregação de A β (Esquema 4).⁵² A síntese deste híbrido envolveu, inicialmente, a preparação da poliamina **2**, obtida a partir da reação de substituição entre a triamina **1** e a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina. A seguir, a reação de substituição nucleofílica entre o intermediário **2** e o brometo **3**, seguida de solvólise ácida dos grupos amino-protetores, levou à formação do produto de interesse em baixo rendimento. Então, após a síntese do híbrido, foram realizados os testes de inibição, tendo como compostos de referência a tacrina e o propídio, conhecido por interagir no PAS da AChE. Os autores observaram que o híbrido tacrina-propídio se mostrou um potente inibidor da AChE, muito mais ativo que a tacrina, e também atuou na inibição da agregação de A β induzida por AChE com a mesma potência que o propídio. Além disso, a partir dos estudos de cinética enzimática concluíram que o híbrido obtido é um inibidor do tipo misto da AChE.

Também com a finalidade de obter moléculas multifuncionais, Fernández-Bachiller e colaboradores realizaram a síntese de trinta híbridos tacrina-4-oxo-4*H*-cromenos e fizeram testes *in vitro* de inibição das colinesterases e da BACE-1, da atividade antioxidante e da capacidade de penetração da barreira hematoencefálica (ou BBB, *blood-brain barrier*) (Esquema 5).⁵³ O uso do núcleo 4-oxo-4*H*-cromeno foi justificado por este fazer parte da classe dos flavonoides (presentes em frutas e vegetais), que podem limitar a neurodegeneração associada a uma variedade de desordens neurológicas, e exercem seus efeitos por diferentes maneiras, incluindo atividade antioxidante. Inicialmente, os híbridos tacrina-cromona da série **A** foram testados na inibição das colinesterases, e dentre os compostos testados a melhor atividade foi encontrada com a cadeia espaçadora de dez metilenos ($n = 8$), então este híbrido foi escolhido como plataforma para o estudo de outras transformações, obtendo-se a série **B**.



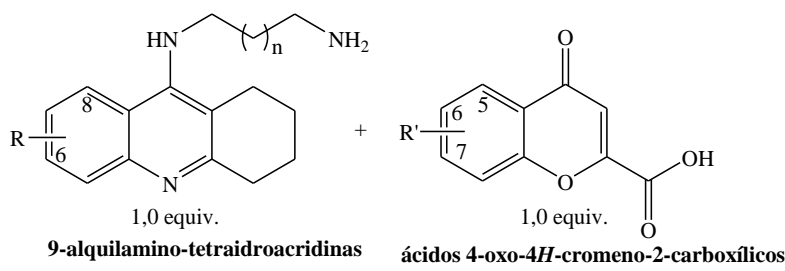
Esquema 4. Híbrido tacrina-propidônio desenvolvido por Bolognesi *et al.* (*inibição de agregação de Aβ induzida por AChE)

A síntese dos híbridos das séries **A** e **B** foi realizada a partir da reação de substituição acílica entre 9-alkilamino-tetraidroacridinas e ácidos 4-oxo-4*H*-cromeno-2-carboxílicos, promovida pelo agente de acoplamento hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-loxi)tris(dimetilamino)fosfônio (BOP), na presença de trietilamina, levando à formação dos produtos de interesse em rendimentos moderados. O uso de dicicloexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamento permitiu a obtenção dos compostos, mas os autores não conseguiram remover a dicicloexilureia gerada, optando por um agente alternativo. Após a obtenção dos híbridos da série **B**, estes compostos foram submetidos à reação de demetilação com tribrometo de boro a -78 °C, que é uma condição branda, compatível com a presença de

funcionalidades como a amida.⁵⁴ Diferentemente dos demais, os híbridos com os substituintes 5-OH, 7-OMe foram obtidos como produtos minoritários na demetilação dos compostos dimetoxilados correspondentes, e isto é racionalizado em função da formação de um intermediário cíclico de seis membros quando ocorre a ligação do átomo de boro aos oxigênios da carbonila e do éter em C5, favorecendo esta posição.

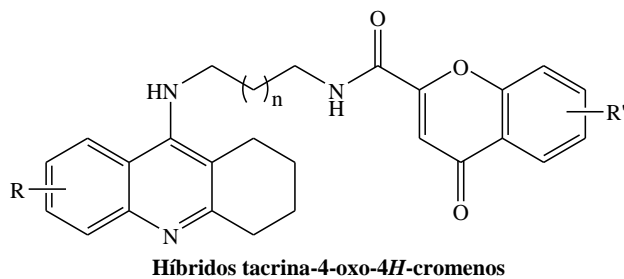
Após a síntese dos compostos, estes foram testados na inibição das colinesterases, e apresentaram valores de IC_{50} na faixa de submicromolar a subnanomolar (Esquema 5). Os híbridos mais ativos foram, então, testados na inibição das colinesterases humanas, na BACE-1, na habilidade de sequestrar radicais e na capacidade de penetração do sistema nervoso central. Já nos testes com HuChEs, os compostos se mostraram mais ativos, e apresentaram valores de IC_{50} na faixa de nanomolar a picomolar. Esta afinidade superior para HuAChE poderia ser racionalizada em função da melhor interação do fragmento cromona com o seu PAS, já que a HuAChE e a AChE(bovina) têm uma similaridade nos CAS maior do que nos PAS. Além disso, os compostos mostraram, em geral, maior capacidade de capturar radicais que a tacrina (que possui uma capacidade negligenciável), mas com valores de ORAC (*oxygen radical absorbance capacity*) inferiores à da flavona apigenina, usada para comparação; dentre todos, o híbrido tacrina-6-hidróxi-cromona (série C) foi o que apresentou melhor resultado, tendo 1,3 vezes mais poder antioxidante que o trolox (análogo da vitamina E), que é utilizado como padrão universal nestes testes. Além disso, a maioria destes híbridos poderiam atravessar a BBB por difusão passiva, já que estes apresentaram valores de permeabilidade *in vitro* acima do valor limite, em comparação com várias drogas do sistema nervoso central. Alguns compostos também foram testados na inibição da BACE-1, apresentando valores de $IC_{50} = 2-22 \mu M$, sendo mais ativos que a apigenina ($IC_{50} = 38,5 \mu M$), mas menos ativos que o conhecido inibidor OM99-2 ($IC_{50} = 33 nM$).

Também há na literatura os híbridos tacrina-ácido ferúlico (Figura 15), que foram capazes de inibir as ChE com valores de IC_{50} na faixa nanomolar, e a maioria apresentou bom desempenho como antioxidante, sendo 1,3-2,0 vezes mais eficientes que o trolox.⁵⁵ Nos ensaios de cinética enzimática do composto mais ativo na inibição da AChE ($n = 5$), foi possível observar que tal híbrido atuou como inibidor reversível não-competitivo para esta enzima (mostrando que o inibidor não compete pelo mesmo sítio que a acetilcolina) e atuou como reversível competitivo para BuChE, ou seja, compete com a ACh pelo CAS da enzima.



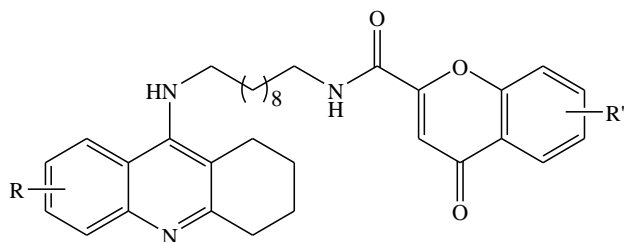
BOP (1,3 equiv.)
 Et₃N (2,6 equiv.)
 CH₂Cl₂, t.a., 18 h

42-67%



Série A n = 5-8, 10; R = R' = H

Série B n = 8, R = H, 6-Cl ou 6,8-Cl,Cl
 R' = H, 6-OMe, 5,7-OMe,OMe ou 6,7-OMe,OMe

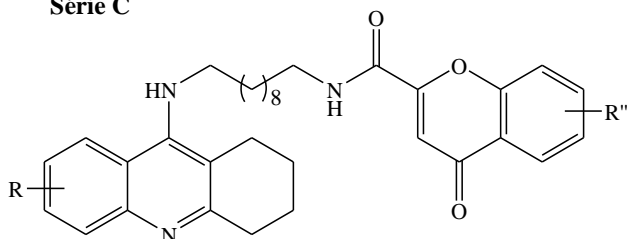


R = H, 6-Cl ou 6,8-(Cl,Cl)
 R' = H, 6-OMe, 5,7-(OMe,OMe) ou 6,7-(OMe,OMe)

BBr₃ (7,0-8,0 equiv.),
 CH₂Cl₂, -78 °C, 18 h

66-92%

Série C

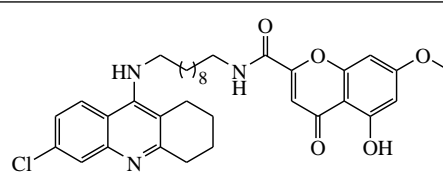


R = H, 6-Cl ou 6,8-Cl,Cl
 R' = H, 6-OH, 6,7-(OH,OH) ou 5,7-(OH,OH)
 (5-OH,7-OMe, produto minoritário)

Faixas de valores da inibição das
 colinesterases para todos os compostos:
 AChE(bovina) IC₅₀ = 5,0-1000 nM
 BuChE(bovina) IC₅₀ = 0,75-100 nM
Tacrina
 AChE(bovina) IC₅₀ = 40 nM
 BuChE(bovina) IC₅₀ = 10,0 nM
Ácido 4-oxo-4H-cromeno-2-carboxílico
 Não-ativo

Os mais ativos das séries B e C foram
 também testados com colinesterases
 humanas:

HuAChE IC₅₀ = 0,035-17,5 nM
 HuBuChE IC₅₀ = 0,038-95 nM
Tacrina
 HuAChE IC₅₀ = 350 nM
 HuBuChE IC₅₀ = 40 nM



O mais ativo na inibição de HuAChE

Esquema 5. Híbridos tacrina-4-oxo-4H-cromenos desenvolvidos por Fernández-Bachiller *et al.*

Mais recentemente, surgiu outra geração de moléculas multialvo para a DA: são os compostos chamados de “tri-híbridos” ou híbridos trifuncionais, como os tacrina-flurbiprofeno-nitrato (Figura 15) que apresentaram inibição das ChE com valores de IC₅₀ na faixa nanomolar e foram capazes de liberar óxido nítrico, um vasodilatador. E com o mais ativo na inibição da AChE (m = 6, n = 2) foram feitos ensaios adicionais, e este apresentou: capacidade de redução da formação *in vitro* de Aβ(1-40), efeito de relaxação vascular *ex vivo* moderado, melhora na memória *in vivo* e menor hepatotoxicidade que a tacrina.⁵⁶ Tais resultados sugerem que estes híbridos são promissores agentes anti-DA.

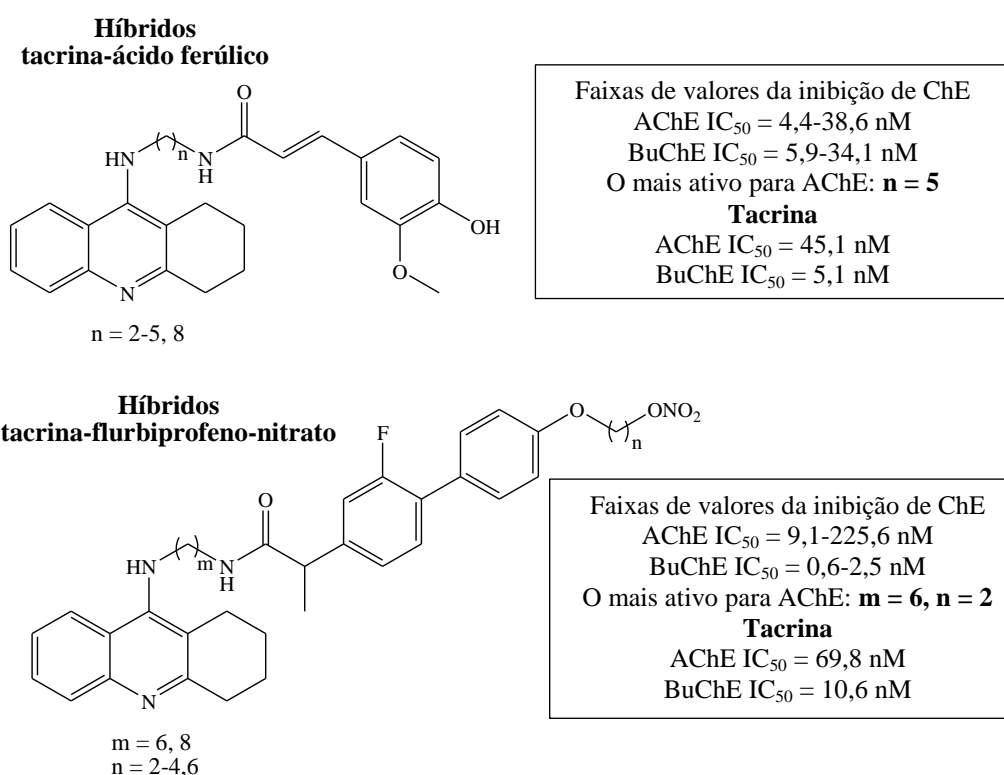


Figura 15. Híbridos tacrina-ácido ferúlico e híbridos tacrina-flurbiprofeno-nitrato.

Além destes exemplos até aqui apresentados, há vários outros híbridos contendo diferentes núcleos farmacofóricos, testados em diferentes fatores da DA.⁵⁷

Há ainda apresentada na literatura de Química Medicinal uma imensa quantidade de compostos análogos da tacrina (monotacrinas, bis-tacrinas e híbridos), com diferentes padrões estruturais, bem como também há uma gama extensa de compostos que não contêm o núcleo da tacrina, e que são/foram testados na inibição de colinesterases, entre outros ensaios bioquímicos. Apesar de muitos destes compostos não terem sucesso em estudos pré-clínicos ou clínicos no tratamento da DA, representam uma grande contribuição para a Quimioteca de

compostos bioativos, que pode ser acessada pela comunidade científica e servir de base para a (re)invenção de fármacos para diferentes patologias.

2.4. Núcleos quinolínico, imidazólico e tiazepínico - síntese e importância farmacológica

2.4.1. Tacrina – um derivado do núcleo quinolínico

O núcleo quinolínico é um sistema heterocíclico baseado na fusão de um anel benzênico com um anel piridínico através da ligação C2-C3 (Figura 16). Dentre os derivados quinolínicos, existe a classe das acridinas, compostos tricíclicos lineares, cujas estruturas correspondem à fusão de um núcleo quinolínico com um anel benzênico. A 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina, ou tacrina, é um derivado acridínico com carbonos saturados nas posições 1-4 e um grupo amino na posição 9.

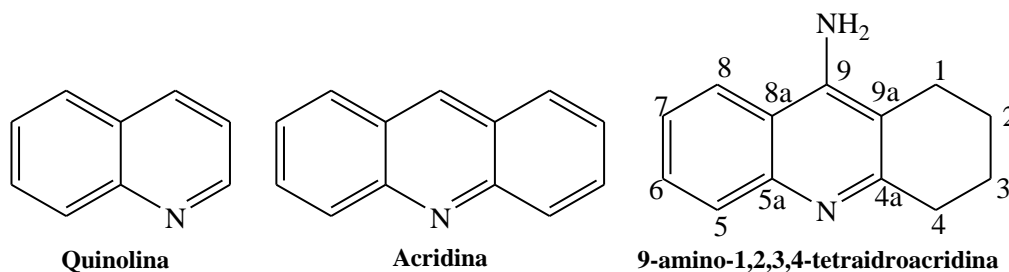
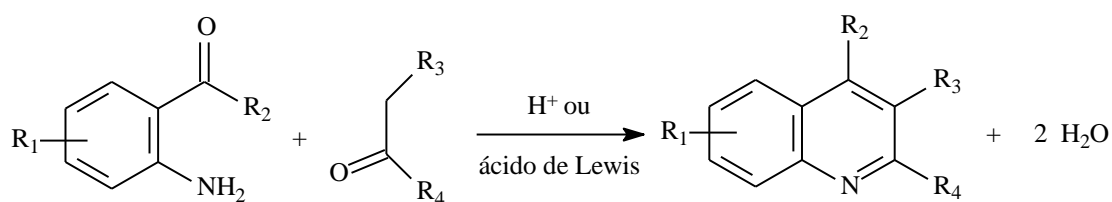


Figura 16. Núcleo quinolínico e derivados.

Tendo em vista a importância do acesso a compostos heterocíclicos, muitas metodologias foram desenvolvidas para a obtenção de derivados quinolínicos, tais como as reações de Skraup, de Knorr, de Combes, de Friedländer, etc.

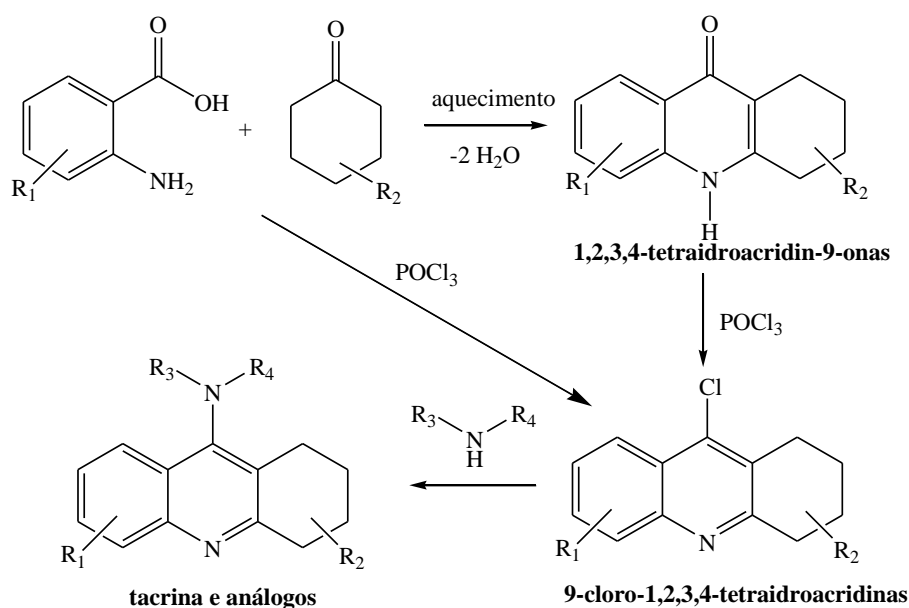
A reação de Friedländer é um método simples para a preparação de quinolinas. Em 1882, Friedländer realizou a síntese da quinolina através da reação de condensação entre o *o*-aminobenzaldeído e o acetaldeído na presença de hidróxido de sódio. Este tipo de reação ainda é amplamente explorado e, em sua forma mais geral, pode ser definido como uma reação entre um composto *orto*-aminoaldeído aromático e um aldeído ou cetona possuindo um grupo metileno ativo, ou seja, enolizável. A reação de Friedländer pode ser realizada via catálise ácida ou básica, ou até mesmo na ausência de catalisador, sendo exigido neste caso elevadas temperaturas, entre 150-220 °C. Devido à variedade de substituintes (R₁, R₂) no substrato *o*-aminocarbonílico e dos grupos R₃ e R₄ no reagente contendo o metileno ativo, a reação de Friedländer é uma importante via para obtenção de compostos quinolínicos contendo grande variedade de substituintes (Esquema 6).⁵⁸



$R_1 = \text{H, alquil, alcóxi, halogênio, nitro;}$
 $R_2 = \text{H, alquil, aril, hidróxi, carbóxi;}$
 $R_3 = \text{H, alquil, aril, nitro, acil, carbóxi, ciano, hidróxi;}$
 $R_4 = \text{H, alquil, aril, alcóxi, hidróxi, amino.}$

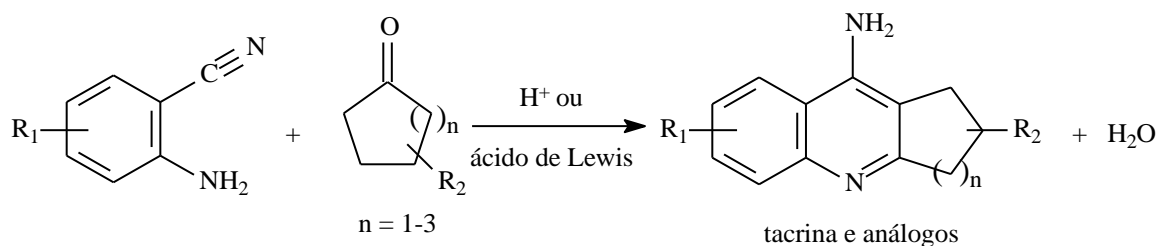
Esquema 6. Obtenção de compostos quinolínicos através da reação de Friedländer.

Dada a versatilidade da reação de Friedländer, a tacrina e seus análogos podem ser obtidos por diferentes rotas. Um dos métodos envolve a preparação de intermediários 9-tetraidroacridinonas, que são obtidos nas reações de condensação entre ácidos 2-aminobenzoicos e cetonas cíclicas, empregando aquecimento convencional ou radiação de micro-ondas (Esquema 7). A seguir, as 9-tetraidroacridinonas podem ser convertidas em 9-clorotetraidroacridinas empregando-se oxitricloreto de fósforo. Estas, por sua vez, podem ser utilizadas na preparação das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, após reações com diferentes aminas.⁵⁹ Além disso, as 9-clorotetraidroacridinas podem ser obtidas diretamente a partir das reações entre ácidos 2-aminobenzoicos e cicloketonas, promovidas por POCl_3 .



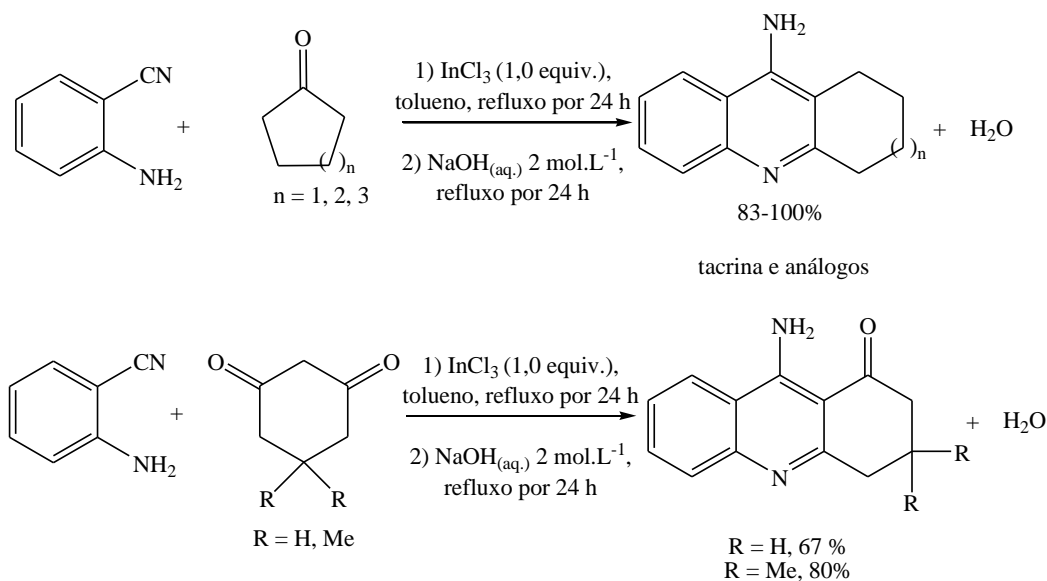
Esquema 7. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas via intermediários 9-clorotetraidroacridinas.

Outro método utilizado na preparação da tacrina e análogos é a reação de condensação de 2-aminobenzonitrilas e cetonas cíclicas (Esquema 8). É um método mais simples que o anterior, pois a tacrina e análogos são obtidos sem isolamento de intermediários. Embora as 2-aminobenzonitrilas tenham maior custo, este método não emprega POCl₃, que possui restrições comerciais. Estas reações são, em geral, realizadas na presença de ácidos próticos, como ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA)⁶⁰, ou ácidos de Lewis, tais como AlCl₃⁶¹, ZnCl₂⁶² e BF₃.Et₂O³⁷.



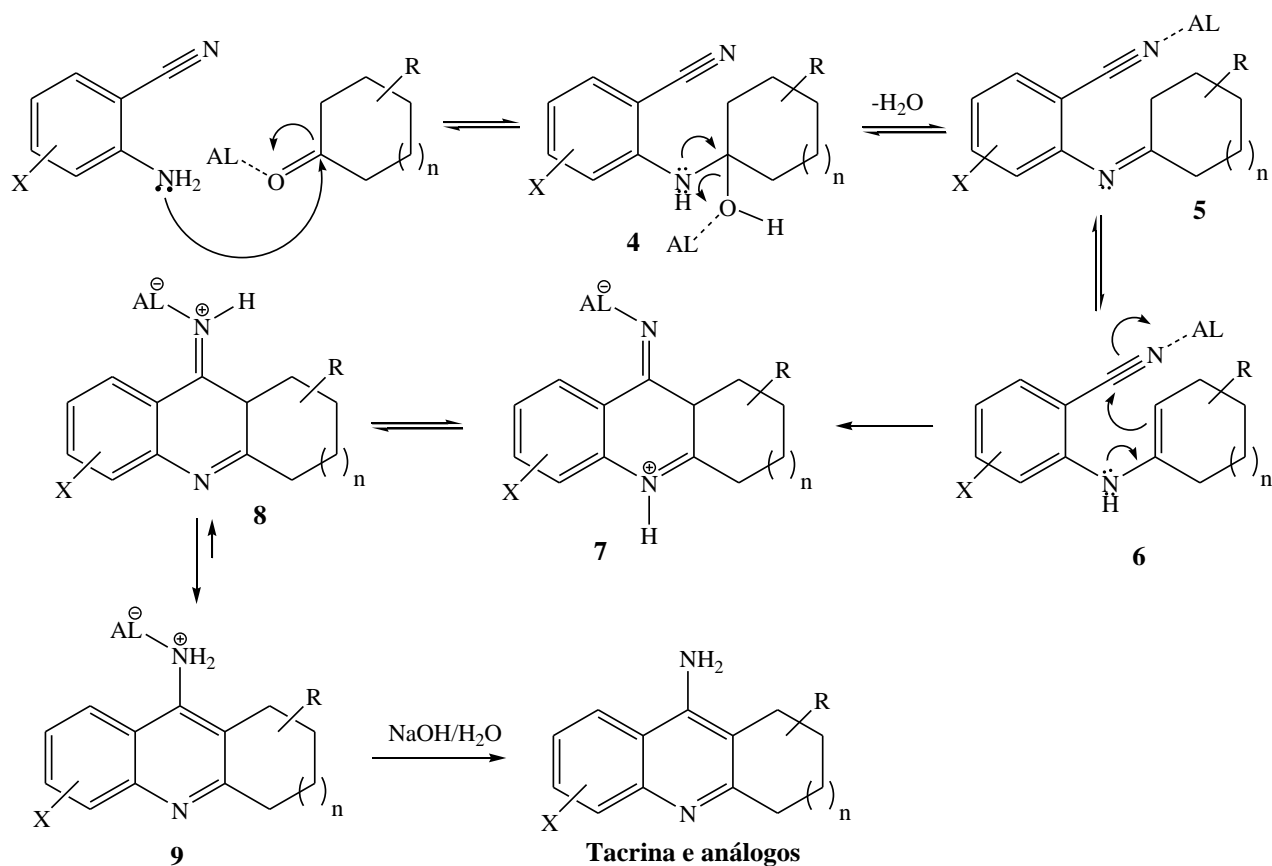
Esquema 8. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas e cicloketonas.

Com o objetivo de investigar a reação de Friedländer na síntese da tacrina e análogos, nosso grupo de pesquisa realizou um estudo da ciclocondensação de 2-aminobenzonitrila e cicloketonas (incluindo cânfora) ou ciclodicetonas.⁶³ Tal estudo ainda não havia sido apresentado na literatura da forma ampla como realizamos. Para isso, as reações foram realizadas inicialmente com ciclohexanona e 2-aminobenzonitrila na presença de tricloreto de índio como catalisador, empregando-se diferentes condições reacionais, tais como a variação da natureza do solvente (ou sem solvente), da temperatura, do tempo e da estequiometria do catalisador. Nas condições otimizadas, as reações também foram conduzidas na presença dos cloretos de Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III), Sn(II), Ru(III), Ce(III), Co(II), Ni(II), Cs(I), Cr(III), Mn(II) e Sr(II), BF₃.Et₂O e acetato de Pd(II). Através das nossas investigações, a tacrina e análogos foram obtidos em elevados rendimentos sem necessidade de purificação, utilizando-se como ativadores os cloretos de In(III), Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III) e Sn(II) (uso de 1,0 equiv.), empregando-se tolueno sob refluxo por 24 h, seguido de hidrólise alcalina. As reações sem solvente na presença destes seis cloretos metálicos também forneceram a tacrina em bons rendimentos. De maneira geral, o tricloreto de índio foi o ativador que apresentou melhor desempenho nas reações (Esquema 9).



Esquema 9. Estudo para obtenção da tacrina e análogos desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.

Além disso, propusemos um mecanismo para a reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e ciclocetonas (Esquema 10).



Esquema 10. Proposta mecanística para a ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e cetonas na presença de um ácido de Lewis.

Conforme mostrado na nossa proposta mecanística, inicialmente a adição nucleofílica do grupo amino sobre a carbonila da cicloetona, ativada pelo ácido de Lewis (AL), leva à formação do amina 4. Este, após desidratação, fornece a imina 5 que, por sua vez, está em equilíbrio com a enamina 6. A seguir, a nitrila ativada 6 sofre adição intramolecular da enamina, levando à formação da imina 7, que está em equilíbrio com o imínio 8. O equilíbrio tautomérico imínio 8-enamina 9 é deslocado para a formação da enamina 9, favorecida pela formação do sistema aromático quinolínico, termodinamicamente mais estável. A hidrólise alcalina de 9 fornece a tacrina e seus análogos.

2.4.2. O núcleo imidazólico

O imidazol é um composto heteroaromático de cinco membros contendo dois átomos de nitrogênio nas posições 1 e 3 (Figura 17). Por sua vez, a lofina é um derivado que apresenta três substituintes fenílicos nas posições 2, 4 e 5 do imidazol, e possui atividade antioxidante e antibacteriana.⁶⁴

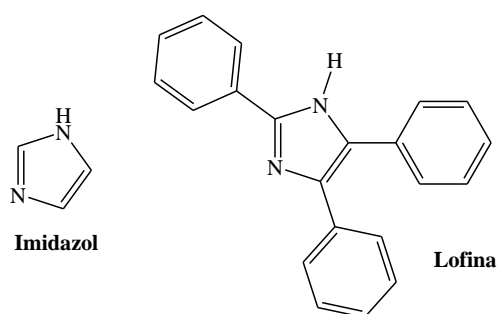


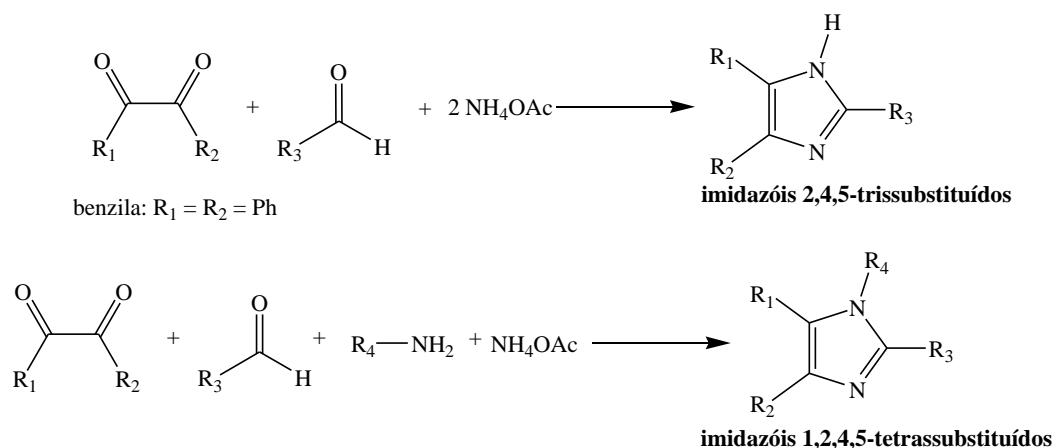
Figura 17. Imidazol e seu derivado lofina.

Compostos contendo o núcleo imidazólico apresentam muitas propriedades farmacológicas e atuam em importantes processos bioquímicos.¹ A ampla aplicabilidade deste núcleo farmacofórico se deve à sua característica doadora/receptora de ligações-de-hidrogênio, assim como sua elevada afinidade por metais. O núcleo imidazólico se mostrou efetivo no bloqueio dos canais β -amiloide, que são poros formados em membranas celulares, induzidos pelo acúmulo de peptídeos A β , e que permitem a entrada de cálcio extracelular.⁶⁵ Tal processo induz a um aumento na concentração intracelular de íons cálcio, causando distúrbios na homeostase deste metal. O bloqueio destes canais previne a apoptose celular induzida por A β .

Tendo em vista a importância da síntese dos derivados imidazólicos, diversas rotas foram desenvolvidas para a preparação destes compostos, envolvendo uma ou mais etapas e levando

à formação de imidazóis com diferentes padrões de substituição (de mono- a tetrassubstituídos).⁶⁶

A reação multicomponente de Radziszewski é um método prático e eficiente para a preparação de imidazóis substituídos. Em 1882, Radziszewski realizou a síntese da lofina a partir da reação tricomponente entre a benzila, o benzaldeído e a amônia. Tipicamente, a reação de Radziszewski pode ser definida como uma reação de condensação entre 1,2-dicetonas, aldeídos e acetato de amônio. A síntese de imidazóis 2,4,5-trissubstituídos é realizada através de reações tricomponentes entre 1,2-dicetonas (ou α -hidroxicetonas), aldeídos e acetato de amônio (dois equivalentes); deste mesmo modo os derivados 1,2,4,5-tetrassubstituídos também podem ser obtidos, porém uma molécula de acetato de amônio é substituída por uma amina primária (Esquema 11).

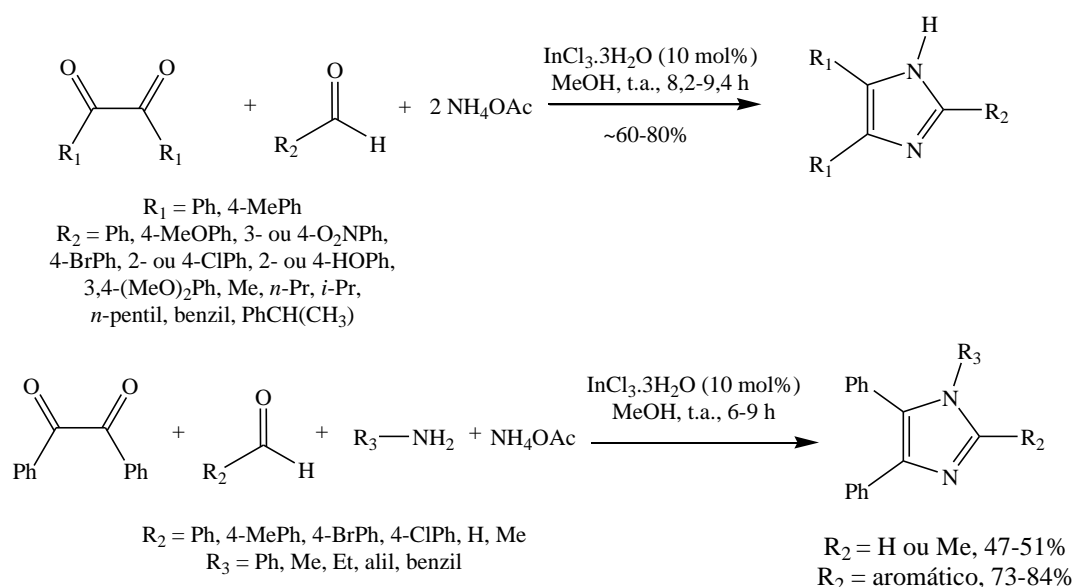


Esquema 11. Reação multicomponente de Radziszewski para obtenção de imidazóis.

Por ser do tipo multicomponente, a reação de Radziszewski não envolve o isolamento de intermediários, além de apresentar economia atômica, ou seja, a incorporação de quase todos os átomos dos reagentes no produto final. No decorrer dos anos, o uso desta reação na síntese de derivados imidazólicos foi amplamente estudado, e muitos trabalhos já estão descritos na literatura, envolvendo diferentes materiais de partida, diversos catalisadores, como ácidos de Lewis (suportados ou não), zeólitas, poliácidos, prolina, etc, e diferentes condições reacionais, como a variação de solvente (incluindo líquidos iônicos) ou sem solvente, o uso de aquecimento convencional, de micro-ondas, de ultrassom, etc.

Há poucos anos, Das Sharma e colaboradores realizaram um estudo para a obtenção de imidazóis 2,4,5-tri- e 1,2,4,5-tetrassubstituídos através da reação de Radziszewski.⁶⁷ Os testes foram realizados inicialmente com benzila, benzaldeído e acetato de amônio, na presença $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como catalisador (em diferentes proporções), utilizando diversos solventes (MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , tolueno, CH_3CN e H_2O), à temperatura

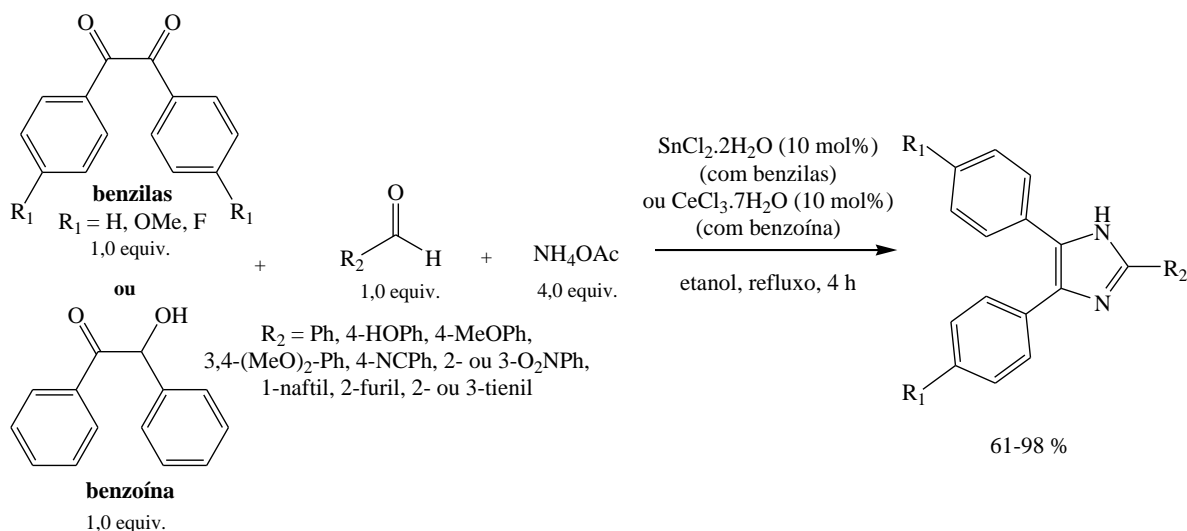
ambiente. Quanto à natureza do solvente, os autores observaram que o rendimento gradualmente diminuiu à medida que a polaridade dos solventes alcóolicos (que tiveram o melhor desempenho) foi diminuindo. Além disso, os autores relataram que sem catalisador esta reação não apresentou rendimento significativo. Nas condições otimizadas, as reações também foram conduzidas na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, H_3BO_3 , $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e CAN. Porém, o $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se mostrou mais eficiente como catalisador. Os autores estenderam o estudo aplicando as condições reacionais otimizadas e $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ na síntese de vários imidazóis 2,4,5-tri- e 1,2,4,5-tetrassubstituídos, que foram obtidos em rendimentos de moderados a bons (Esquema 12).



Esquema 12. Imidazóis 2,4,5-tri- e 1,2,4,5-tetrassubstituídos sintetizados por Das Sharma *et al.*

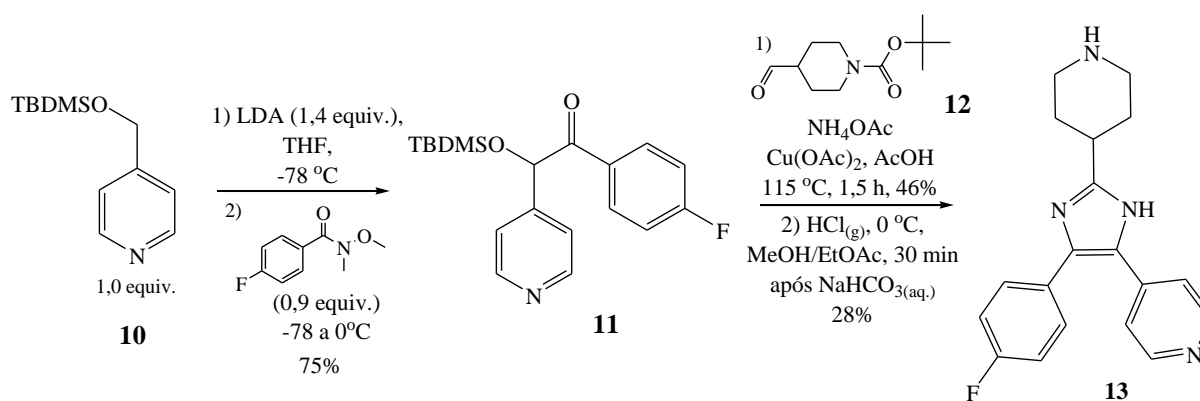
Mais recentemente, o grupo de pesquisa do Prof. Dennis Russowsky realizou um amplo estudo da síntese de 2,4,5-triarilimidazóis empregando cloretos metálicos hidratados.⁶⁸ Inicialmente, a síntese da lofina foi realizada na presença de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CdCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, sob refluxo em etanol. O melhor desempenho foi apresentado pelos catalisadores $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Posteriormente, com estes dois cloretos metálicos os autores estudaram diferentes condições reacionais, incluindo variação da natureza do solvente (polares próticos e apróticos) e da estequiometria dos reagentes. As melhores condições reacionais e os cloretos de Sn(II) e Ce(III) foram aplicados nas reações entre benzilas ou benzoína, aldeídos aromáticos substituídos e acetato de amônio, levando à formação dos 2,4,5-triarilimidazóis

em rendimentos de 61-98% (Esquema 13). De modo geral, os produtos foram obtidos em menores rendimentos quando o material de partida utilizado foi a benzoína.



Esquema 13. Imidazóis 2,4,5-trissubstituídos sintetizados por Marques *et al.*

É apresentado na literatura um grande elenco de derivados imidazólicos que atuam como inibidores da quinase p38,⁶⁹ enzima que está envolvida na neuroinflamação e na hiperfosforilação da tau presentes na DA, e é uma das quinases com atividades supra-reguladas identificadas em tecidos de cérebros que desenvolveram esta patologia,^{15,70,71} Um exemplo destes compostos é o heterociclo **13**, um potente e seletivo inibidor da p38 ($\text{IC}_{50} = 9$ nM), sintetizado por Liverton e colaboradores (Esquema 14).⁷² A rota para obtenção de **13** envolveu, inicialmente, a reação de condensação entre o ânion do derivado piridínico **10** e a amida de Weinreb apropriada, levando à formação da benzoína protegida **11** em bom rendimento. Esta, por sua vez, foi utilizada na reação tricomponente com o aldeído **12** e acetato de amônio, empregando como agente oxidante o acetato de cobre(II) e como solvente e catalisador o ácido acético; após a remoção do grupo protetor Boc em meio ácido, o produto de interesse foi obtido em rendimento de 13%, após estas duas etapas.



Esquema 14. Rota para obtenção de um dos inibidores da p38 sintetizados por Liverton *et al.*

2.4.3. A tianeptina – um derivado tiazepínico

A tianeptina (Stablon[®]) (Figura 18) é um antidepressivo da classe dos tricíclicos, e é um derivado do núcleo tiazepina, mais especificamente um derivado dioxodibenzo[1,2]tiazepina, contendo dois anéis benzênicos fundidos e como cadeia lateral o ácido 7-aminoeptanoico.

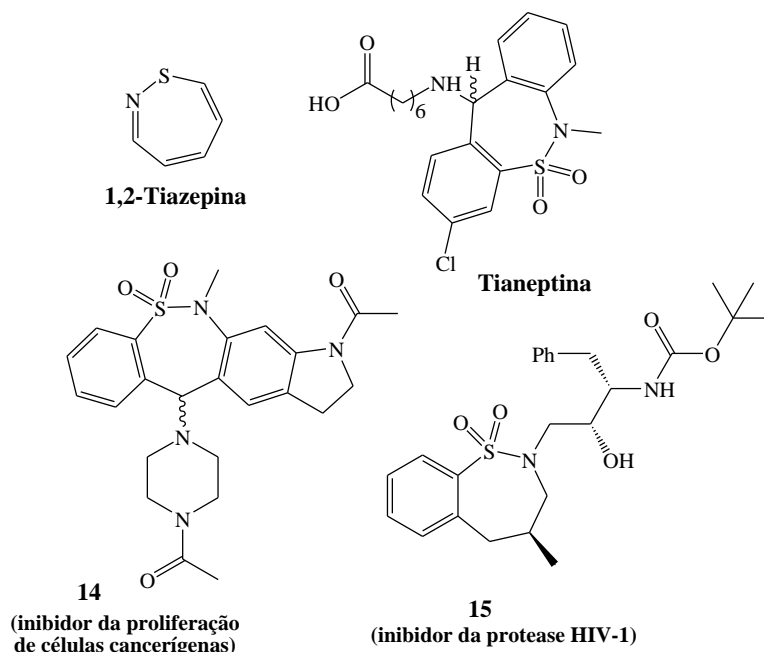


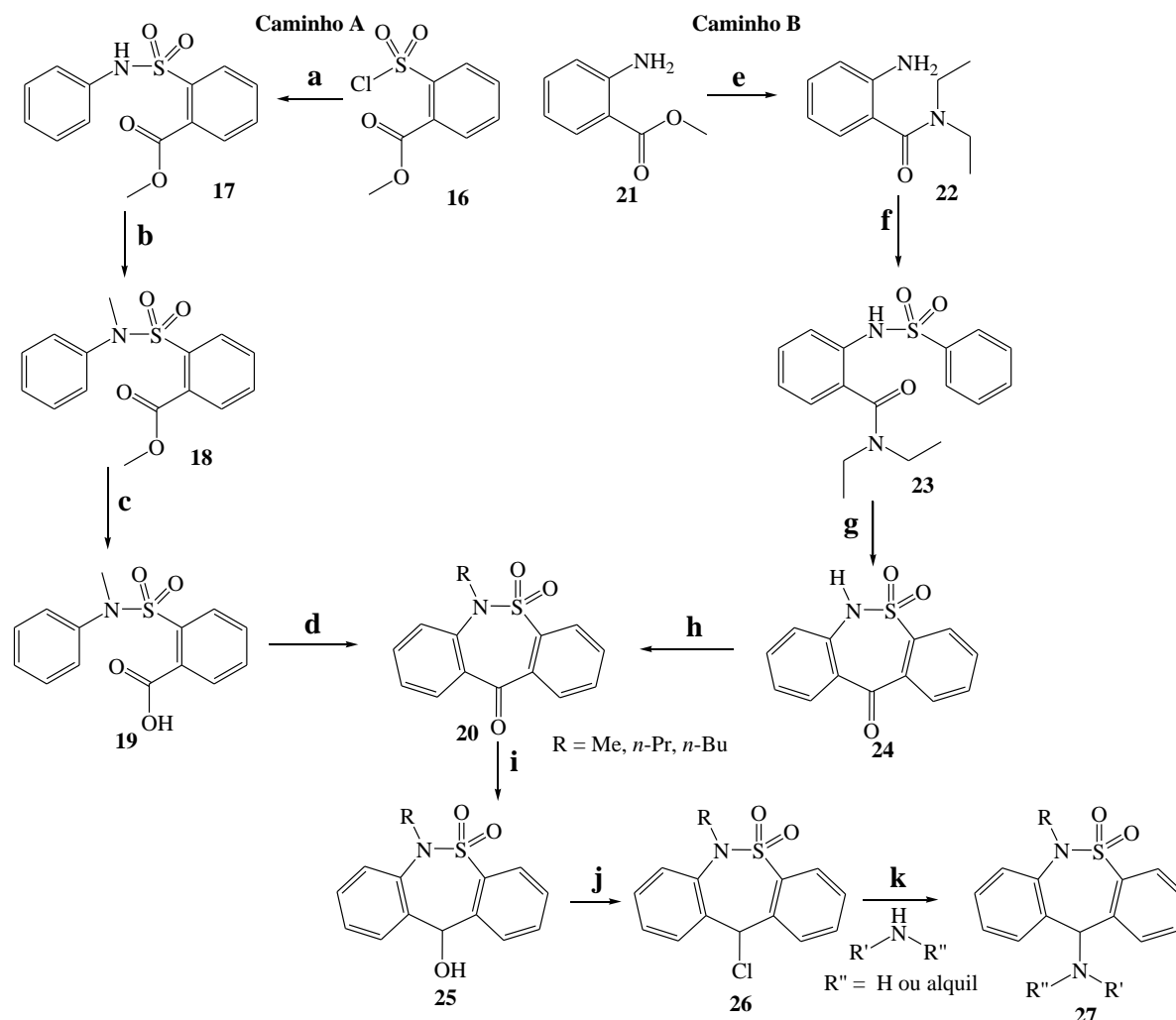
Figura 18. 1,2-Tiazepina e seus derivados.

Derivados do núcleo tiazepínico apresentam importantes propriedades farmacológicas, e já foram descritos como potenciais agentes anticâncer, como **14** (Figura 18), que é um dos benzoindolino[1,2]tiazepínicos desenvolvidos por Laconde *et al.*,⁴ entre outros derivados já sintetizados.⁷³ Além disso, compostos tetraidrobenzo[1,2]tiazepinas, como **15**, foram descritos como inibidores da protease HIV-1.⁷⁴ Recentemente, alguns derivados da 1,4-tiazepina foram patenteados como inibidores da BACE-1,⁵ e híbridos fundidos de cumarina-1,4-tiazepina foram testados como antioxidantes,⁷⁵ além de outras atividades apresentadas por análogos da 1,4-tiazepina.³ Derivados da 1,3-tiazepina foram sintetizados para ensaios como antivirais, e apresentaram atividades modestas.⁷⁶

A tianeptina possui propriedades neuroquímicas distintas dos demais antidepressivos tricíclicos ou não-tricíclicos, atuando no aumento da captação neuronal do neurotransmissor serotonina, podendo atuar também como anticonvulsivante e analgésico.⁷⁷ A tianeptina apresenta atividade neuroprotetora e é capaz de atenuar o estresse oxidativo, que possui efeito neurodegenerativo.⁷⁸ É uma droga bastante tolerada pelo organismo.⁷⁹ Dados da literatura sugerem que a tianeptina pode prevenir a atrofia e disfunção do hipocampo do cérebro

humano, características que estão relacionadas tanto ao envelhecimento quanto à doença de Alzheimer.⁸⁰

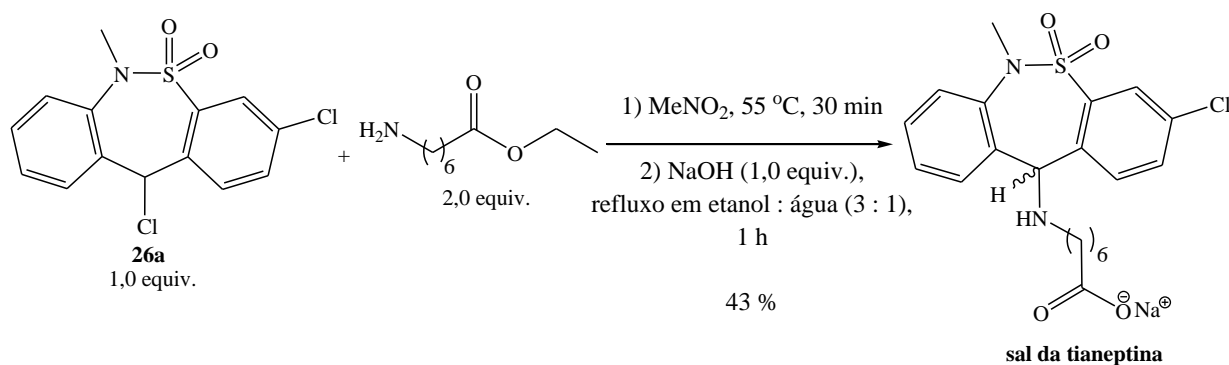
A síntese de compostos dioxodibenzo[1,2]tiazepinas, dentre os quais a tianeptina, pode ser realizada empregando-se diferentes materiais de partida, conforme descrito na literatura (Esquema 15).⁷³



Conforme observado no esquema acima, o intermediário tricíclico **20** pode ser obtido por dois caminhos diferentes. Seguindo-se o caminho A, a primeira etapa consiste na reação de

substituição entre a anilina e 2-cloro-sulfonilbenzoato de metila (**16**), que leva à formação da fenilsulfonamida **17**. A seguir, a reação de alquilação de **2** com iodeto de metila fornece a *N*-metilsulfonamida **18**, que após hidrólise da função éster leva à formação do ácido carboxílico **4**. A ciclização promovida em **19** é realizada através da transformação da função ácido carboxílico em cloreto de acila, seguida de acilação de Friedel-Crafts, fornecendo a dibenzotiazepinona *N*-substituída **20** (R = Me). Além disso, o intermediário **20** também é obtido seguindo-se o caminho B. A primeira etapa consiste na reação de amidação do éster **21**, que é promovida por dietilamideto de lítio, fornecendo a amida **7**. A seguir, a reação de substituição entre a amida **22** e cloreto de benzenossulfonila fornece a sulfonamida **23**. A ciclização promovida por substituição eletrofílica aromática em **23** leva à formação da dibenzotiazepinona **24**. A reação de alquilação desta com iodeto de alquila fornece a dibenzotiazepinona *N*-substituída **20** (R = *n*-propil ou *n*-butil). Após a redução da carbonila da dibenzotiazepinona **5** obtém-se o álcool **25**, que na presença de cloreto de tionila fornece o cloreto **26**. Este, por sua vez, pode sofrer reação de substituição nucleofílica por uma amina primária ou secundária, levando à formação das dioxodibenzotiazepinas **27**.

A reação de substituição entre o cloreto **26a** e 7-aminoeptanoato de etila, seguida de hidrólise em meio básico, leva à formação da tianeptina na forma de sal, em rendimento de 43 % (Esquema 16).⁸¹



Esquema 16. Preparação do sal da tianeptina.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

- Síntese e caracterização dos compostos tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e bis(n)-lofinas (Figura 19);
- Avaliação da atividade de inibição dos mesmos sobre as enzimas colinesterases.

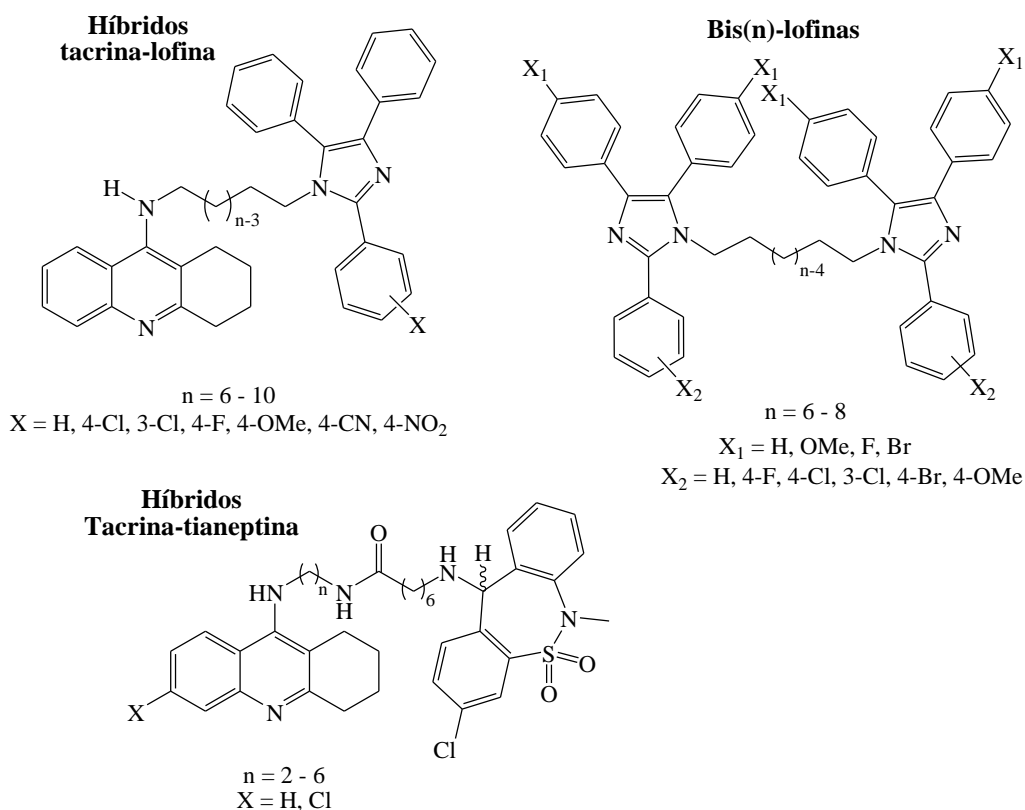


Figura 19. Compostos de interesse tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e bis(n)-lofinas.

3.2. Objetivos específicos

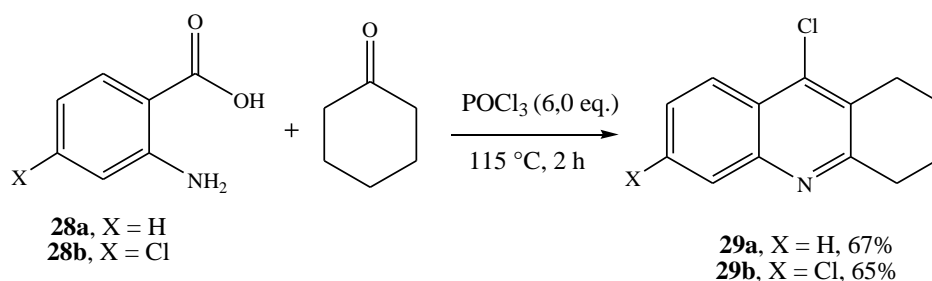
- preparação de intermediários 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir da reação de condensação entre a ciclohexanona e ácidos 2-aminobenzoicos;
- preparação dos intermediários 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir da reação direta entre 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e alcanodiaminas ou empregando a estratégia de proteção/desproteção seletiva da alcanodiamina;
- estudo das condições reacionais para obtenção dos compostos tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e bis(n)-lofinas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos híbridos tacrina-lofina e tacrina-tianeptina envolveu, inicialmente, a preparação dos intermediários 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas e 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas. A seguir é apresentada a preparação destes intermediários.

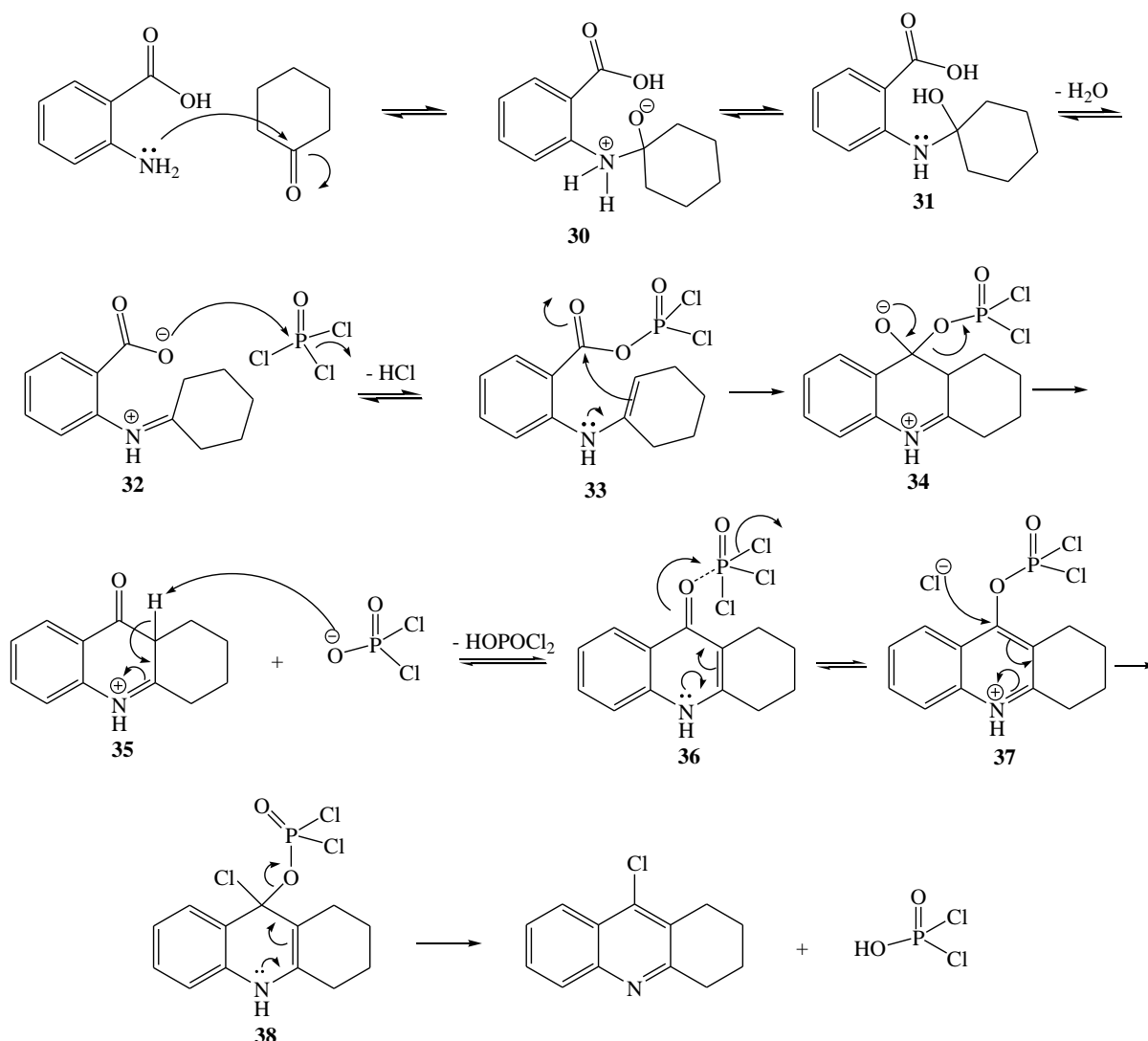
4.1. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas

As 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas **29a-b** foram preparadas a partir da reação de ciclocondensação de Friedländer entre o ácido 2-aminobenzoico (**28a**) ou 4-cloro-2-aminobenzoico (**28b**) e a cicloexanona, empregando-se excesso de POCl₃, sob refluxo a 115 °C e atmosfera inerte (Esquema 17).^{48b} Os intermediários **29** foram obtidos em rendimentos moderados após purificação por cromatografia em coluna.



Esquema 17. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas **29a-b**.

Embora as características gerais da reação de Friedländer sejam bem conhecidas, os detalhes do mecanismo das reações de ciclocondensação entre ácidos carboxílicos *orto*-amino-aromáticos e cetonas não são completamente determinados.⁸² No esquema a seguir, é apresentada uma proposta de mecanismo para esta reação. Propõe-se que, inicialmente, a adição nucleofílica do grupo amino do ácido antranílico à carbonila da cicloexanona leva à formação do intermediário aminal **30**, que após troca protônica fornece **31**. A seguir, a desidratação deste fornece o imínio **32**. Então, o carboxilato em **32** é ativado com oxitricloreto de fosforila (POCl₃) formando o intermediário **33**. O ataque nucleofílico intramolecular em **33** da enamina sobre a carboxila, seguido de eliminação do ânion diclorofosfato em **34**, leva à formação do imínio **35**, que tautomeriza para a enamina **36**. A ativação da carbonila da tetraidroacridinona **36** por outra molécula de POCl₃ favorece a formação do intermediário **37**, que sofre substituição nucleofílica pelo cloreto, formando a enamina **38**. Após a saída do ânion diclorofosfato em **38** obtém-se a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina de interesse.

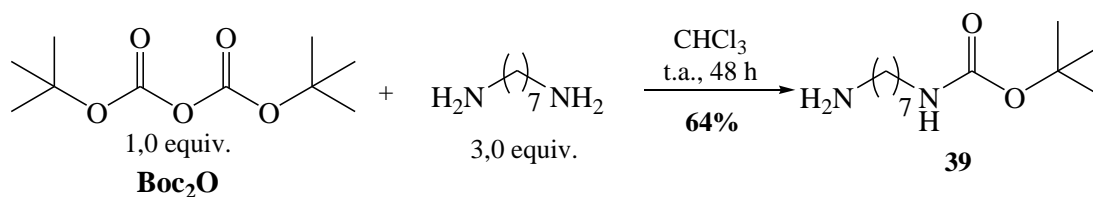


Esquema 18. Proposta de mecanismo para a formação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas.

4.2. Preparação das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas

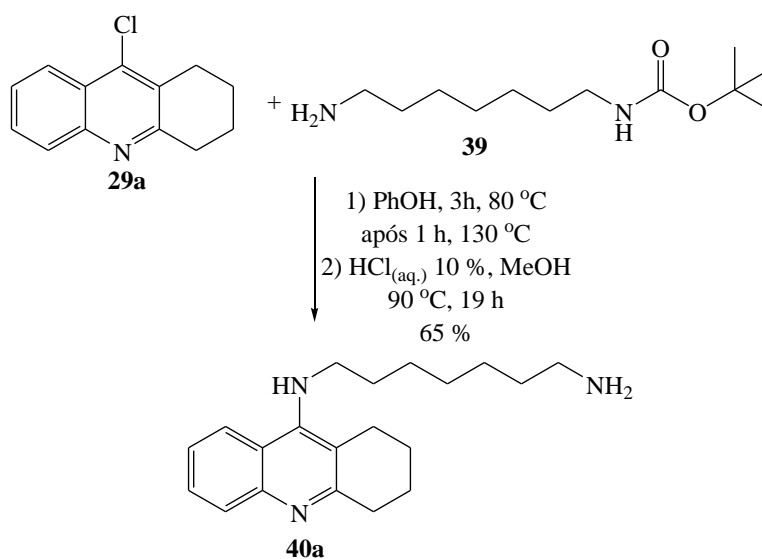
Neste trabalho, foram testadas duas estratégias para a preparação dos intermediários 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas.

Inicialmente, investigou-se a obtenção dos intermediários 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas através da estratégia de proteção/desproteção da 1,7-heptanodiamina. Seguindo esta estratégia, a reação de proteção seletiva de um dos grupos amino da 1,7-heptanodiamina foi realizada usando-se como grupo protetor Boc₂O, levando à formação seletiva da 1,7-heptanodiamina protegida **39** em rendimento de 64%, após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 19).⁸³ A reação é feita através da adição lenta de uma solução de Boc₂O em clorofórmio sobre a solução de diamina (em excesso de 3,0 equiv.) em clorofórmio, para evitar a formação da diamina di-Boc.



Esquema 19. Reação de proteção seletiva da 1,7-heptanodiamina com Boc_2O .

Após a obtenção da diamina protegida, esta foi conectada ao núcleo tetraidroacridínico através de uma reação de substituição nucleofílica com a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**29a**). A reação foi realizada empregando-se fenol como solvente, a 80 °C por 3 h e a 130 °C por 1 h.⁸⁴ A seguir, realizou-se a hidrólise da função carbamato do produto formado, empregando-se solução aquosa de HCl 10%, a 90 °C,⁵⁹ obtendo-se o *N*-(7-aminooptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amino (**40a**) em rendimento de 65%, após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, empregando como mistura eluente diclorometano, metanol e trietilamina (Esquema 20).

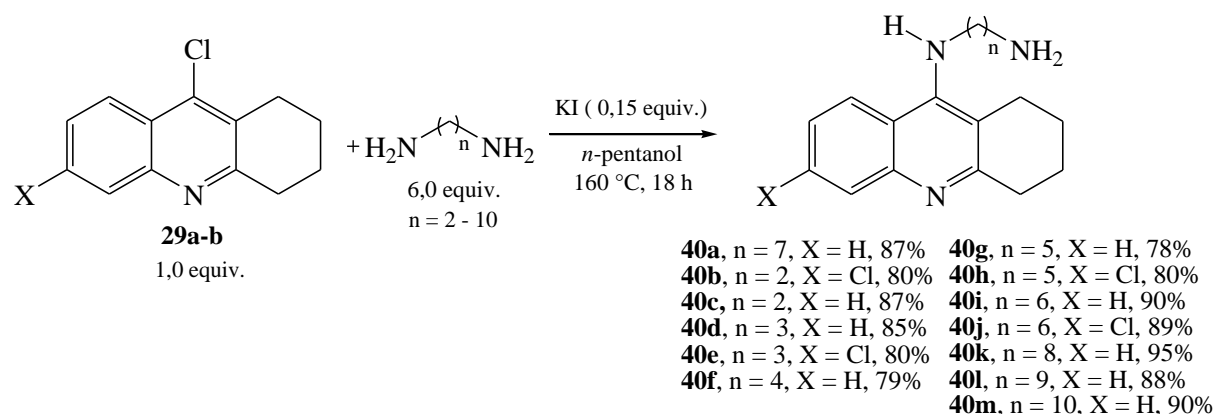


Esquema 20. Obtenção de *N*-(7-aminooptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amino (**40a**).

Outra estratégia para a preparação das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas é a reação direta entre 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas e alcanodiaminas, que se mostrou um método mais eficiente na obtenção dos intermediários de interesse.

Através desta estratégia, a reação de substituição nucleofílica entre as 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas **29a-b** e 1,*n*-alcanodiaminas, em *n*-pentanol a 160 °C, levou à formação dos intermediários **40a-m** em bons rendimentos, após purificação por cromatografia em coluna

(Esquema 21).⁸⁵ O excesso de seis equivalentes de alcanodiamina permite a obtenção seletiva dos compostos de interesse **40**, diminuindo a formação de dímeros do tipo bis(n)-tacrina.

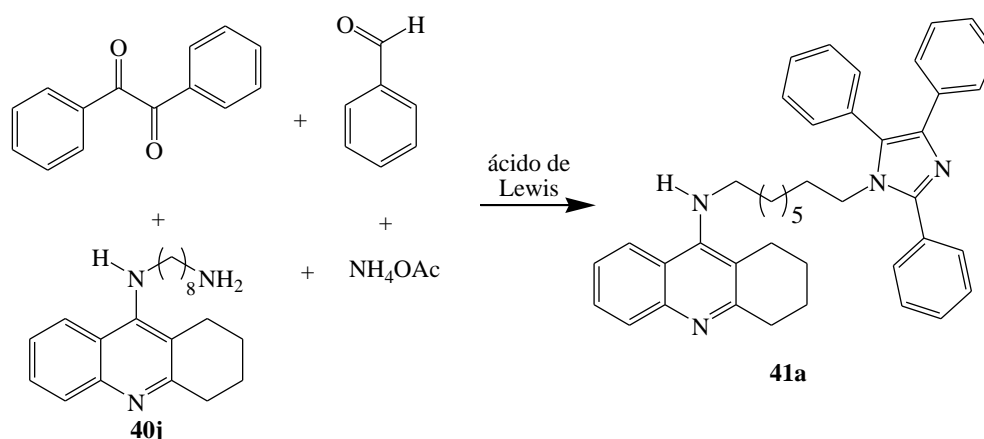


Esquema 21. Preparação das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40a-m**.

4.3. Híbridos tacrina-lofina e dímeros bis(n)-lofinas

Após a preparação dos intermediários aminados **40**, a etapa final para obtenção dos compostos contendo ambos os núcleos tacrina e lofina, conectados por uma cadeia metilênica espaçadora, foi a reação de condensação tetracomponente entre 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, benzila, aldeídos aromáticos e acetato de amônio.⁸⁶

Inicialmente, foram estudadas as condições reacionais para otimização da obtenção dos híbridos tacrina-lofina. Para isto, a reação tetracomponente entre a 9-octilamino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**40k**), benzila, benzaldeído e acetato de amônio foi realizada em diferentes condições reacionais, incluindo variação de solvente, temperatura, tempo, estequiometria dos reagentes e variação do ácido de Lewis (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese dos híbrido tacrina-lofina **41a**.

As experiências anteriores do nosso grupo de pesquisa no uso do InCl_3 como catalisador em outras reações orgânicas,^{63,87} nos motivou a testar inicialmente este ácido de Lewis na reação tetracomponente. Tendo como base condições reacionais já estudadas por Das Sharma e colaboradores na aplicação de tricloreto de índio na síntese de imidazóis 1,2,4,5-tetrassubstituídos,⁶⁷ a estequiometria do catalisador neste trabalho foi mantida como 15 mol%, e somente solventes polares próticos foram utilizados (Tabela 1). Os melhores resultados obtidos utilizando-se solventes polares próticos, de acordo com os experimentos de Sharma e colaboradores, podem ser explicados através do entendimento de que estes solventes estabilizam os estados de transição de caráter iônico presentes no mecanismo destas reações tetracomponentes.

Tabela 1. Reação de condensação tetracomponente para a síntese do híbrido **41a** em diferentes condições reacionais.

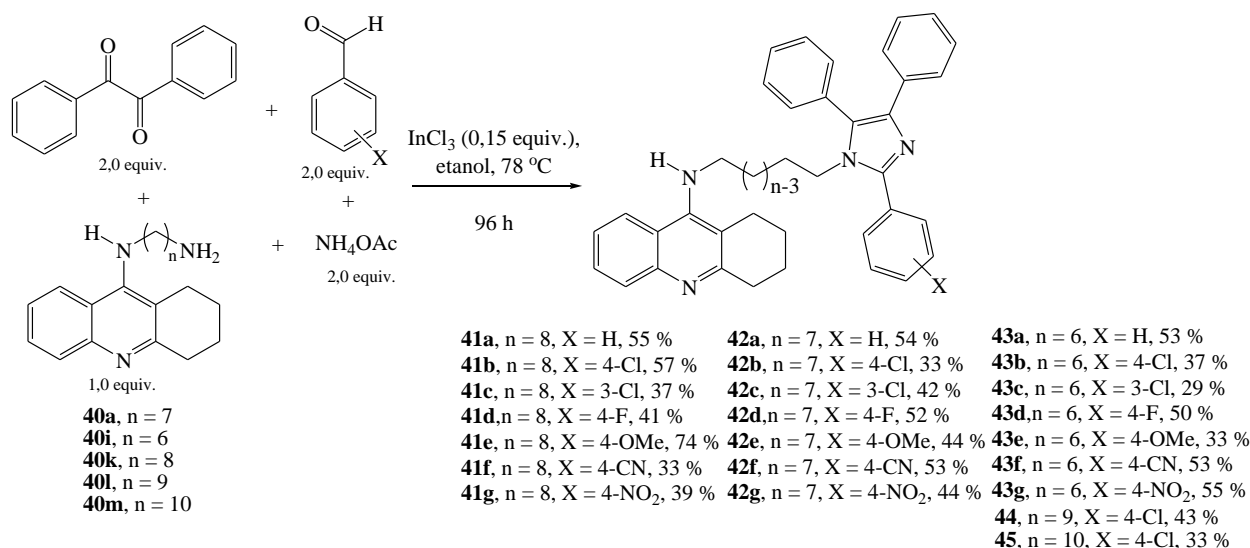
Entrada	Catalisador (15 mol%)	Solvente	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) ^{a,b}
1	InCl_3	Sem solvente	120	19	3
2	InCl_3	Etanol	25	180	12
3	InCl_3	Etanol	78	96	35
4	InCl_3	Etanol	78	48	31 ^c
5	InCl_3	<i>n</i> -pentanol	120	48	11 ^c
6	InCl_3	Etanol	78	96	55 ^d
7	FeCl_3	Etanol	78	96	45 ^d
8	$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Etanol	78	96	41 ^d
9	AlCl_3	Etanol	78	96	44 ^d
10	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Etanol	78	96	33 ^d

^aAs reações foram realizadas empregando-se 1,0 equiv. de 9-octilaminotetraidroacridina **40k**, benzaldeído, benzila e acetato de amônio; ^b Os rendimentos se referem ao produto **41a** após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina; ^c Após 24h, mais 1,0 equiv. de benzaldeído, benzila e acetato de amônio foi adicionado; ^d Após 48h, mais 1,0 equiv. de benzaldeído, benzila e acetato de amônio foi adicionado.

Conforme mostrado na tabela acima, a reação realizada sem solvente a 120 $^{\circ}\text{C}$, na presença de InCl_3 como catalisador, e empregando 1,0 equivalente de 9-octilamino-1,2,3,4-tetraidroacridina **40k**, benzila, benzaldeído e acetato de amônio, levou à formação do híbrido

de interesse em um rendimento de apenas 3% após purificação por cromatografia em coluna; durante a reação se observou a formação de uma mistura bastante complexa de produtos em cromatografia em camada delgada (CCD) e houve total consumo da 9-octilamino-1,2,3,4-tetraidroacridina **40k** (entrada 1). A reação realizada em etanol à temperatura ambiente também levou a um baixo rendimento; conforme CCD não se observou consumo completo da 9-octilamino-1,2,3,4-tetraidroacridina **40k** mesmo após 180 h (entrada 2). Quando realizada sob refluxo em etanol, a reação levou à formação do híbrido **41a** em um rendimento de 35%, após purificação; durante a reação não se observou total consumo da 9-octilamino-1,2,3,4-tetraidroacridina **40k** em CCD após 96 h, mas este período foi estabelecido como tempo máximo para a reação (entrada 3). Ainda empregando etanol sob refluxo, e adicionando-se mais 1,0 equivalente de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 24 h de reação, obteve-se o produto de interesse em rendimento de 31%, após um tempo total de 48 h; também não se observou consumo completo de **40k** por CCD (entrada 4). A reação realizada em *n*-pentanol a 120 °C levou à formação de **41a** em um baixo rendimento; durante a reação se observou a formação de uma mistura bastante complexa de produtos em cromatografia em camada delgada (entrada 5). O melhor resultado foi obtido quando a reação foi realizada sob refluxo em etanol, com a adição de mais 1,0 equivalente de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 48 h; obteve-se o híbrido **41a** em um rendimento de 55% após um tempo total de 96 h (entrada 6). Sendo estabelecidas as melhores condições para a síntese do produto de interesse **41a** (entrada 6), empregando-se como catalisador o tricloreto de índio, foram também testados outros ácidos de Lewis nesta reação. O uso de FeCl₃, SnCl₂.2H₂O, AlCl₃ e BF₃.Et₂O como catalisadores levou à formação de **41a** em rendimentos de 33 a 45 % (entradas 7 – 10).

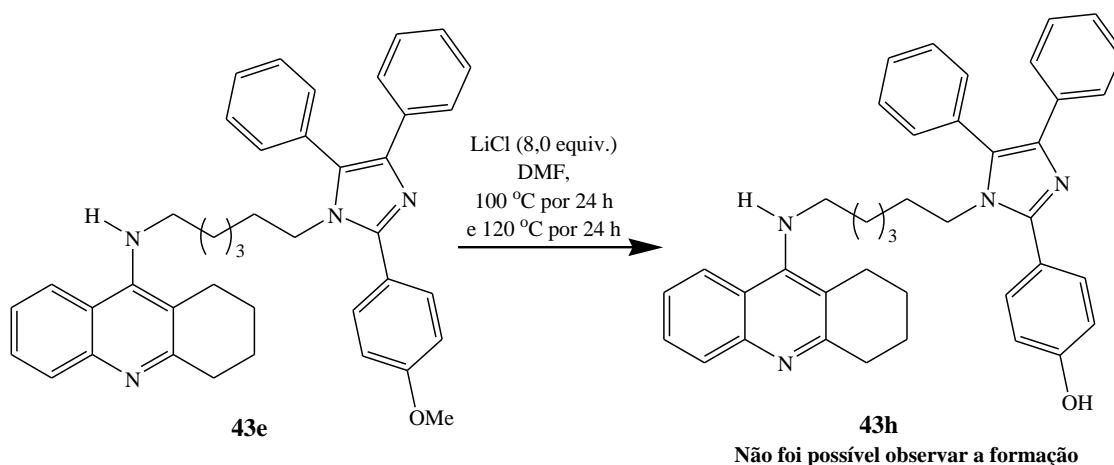
As condições reacionais que resultaram em melhor rendimento na obtenção do híbrido tacrina-lofina **41a** foram, então, empregadas na síntese dos híbridos **41b-g**, **42a-g**, **43a-g** e **44-45** (Esquema 23). As reações foram realizadas utilizando-se 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40a**, **40i** e **40k-m**, com cadeias de 6 a 10 metilenos, e aldeídos aromáticos *para*- ou *meta*-substituídos (X = 4-Cl, 3-Cl, 4-F, 4-OMe, 4-CN, 4-NO₂) e benzaldeído (X = H). Os produtos de interesse foram obtidos em rendimentos na faixa de 29 a 74%, após purificação por cromatografia em coluna.



Esquema 23. Síntese dos híbridos tacrina-lofina **41a-g**, **42a-g**, **43a-g** e **44-45**.

Para as reações empregando diferentes 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e mesmo aldeído, não eram previstas diferenças significativas nos rendimentos (como no caso dos compostos **41e**, **42e** e **43e**). Estas diferenças podem ser atribuídas não à diferença na reatividade das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, mas sim à complexidade da purificação dos compostos de interesse, que se apresentou como um grande desafio neste trabalho. Também não se observou a influência da natureza doadora ou receptora de elétrons dos substituintes do aldeído sobre o rendimento.

Com o objetivo de obter o híbrido tacrina-lofina com o substituinte hidroxila, realizou-se também a reação entre 4-hidroxibenzaldeído, 9-octilamino-tetraidroacridina **40k**, benzila, benzaldeído e acetato de amônio nas mesmas condições já citadas, porém não foi possível verificar a formação do produto de interesse devido às dificuldades encontradas na purificação por cromatografia em coluna, mesmo após diferentes tentativas. Sendo assim, optou-se pela reação de hidrólise da metoxila do composto **43e** empregando-se cloreto de lítio, em dimetilformamida, a 100 °C por 24 h e a 120 °C por mais 24 h;⁸⁸ observou-se total consumo do substrato conforme foi visto em CCD (Esquema 24). Porém, não foi possível verificar a formação do híbrido hidroxilado **43h** devido às dificuldades encontradas na purificação por cromatografia em coluna; mas observou-se, dentre os subprodutos formados, um produto correspondente ao material de partida sem o núcleo da tacrina.

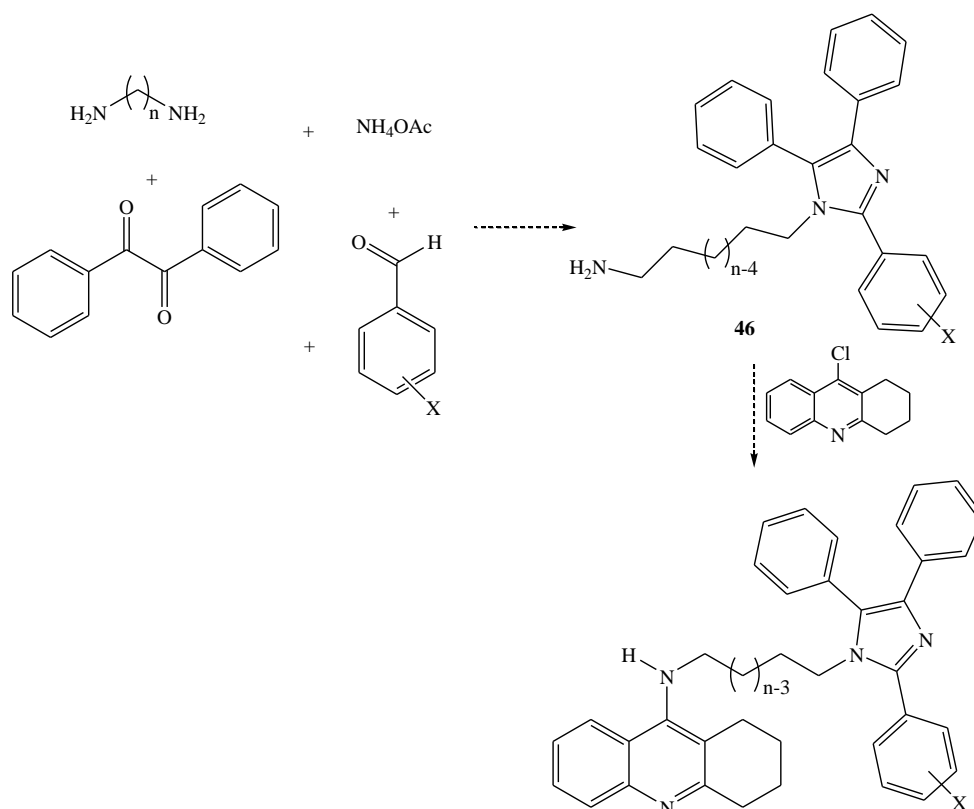


Esquema 24. Reação do híbrido tacrina-lofina **43e** com LiCl.

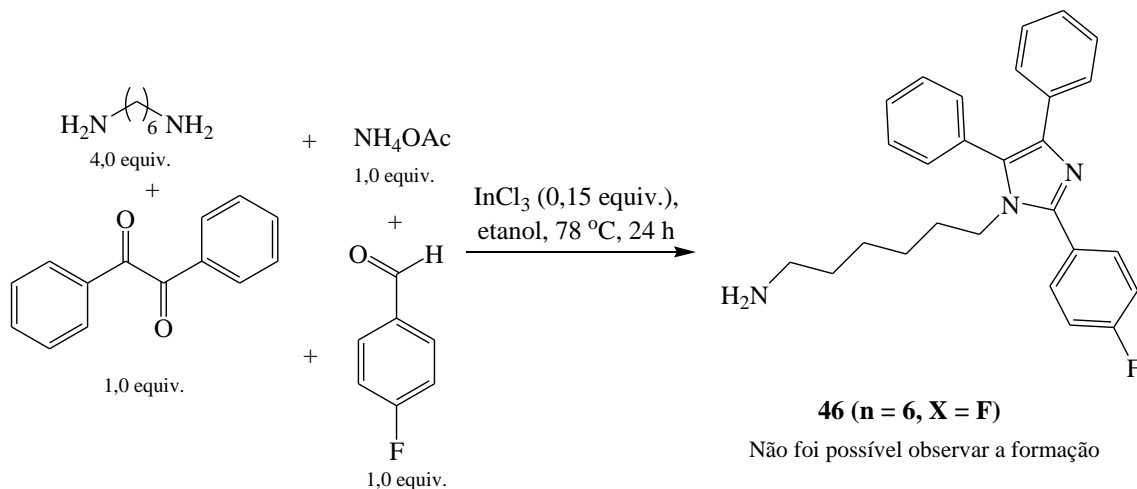
Considerando que neste teste preliminar não foi possível a obtenção do híbrido de interesse **43h**, seja devido às dificuldades encontradas na purificação ou à reatividade do substrato, outras metodologias poderiam ser adotadas na tentativa de acessar este composto, tal como o uso de BBr_3 para *O*-demetilação, que é uma condição branda e fornece produtos de dealquilação em bons rendimentos.^{53,54} Além disso, a proteção do grupo $-\text{OH}$ do 4-hidroxibenzaldeído poderia ser uma estratégia interessante. A transformação do grupo $-\text{OH}$, por exemplo, em uma função carbonato, permitiria que esta fosse hidrolisada após a preparação e purificação do híbrido correspondente, fornecendo o composto **43h**.

Uma rota alternativa para a síntese dos híbridos tacrina-lofina é o acoplamento entre compostos imidazólicos 1,2,4,5-tetrassubstituídos **46** e a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (Esquema 25).

Com o objetivo de sintetizar os híbridos tacrina-lofina através desta estratégia, investigou-se a reação de condensação tetracomponente entre a 1,6-hexanodiamina, benzila, 4-fluorobenzaldeído e acetato de amônio, sob refluxo em etanol por 24 h, empregando-se tricloreto de índio como catalisador (Esquema 26). Decorrido este tempo, observou-se a consumo total da benzila e a formação de uma mistura bastante complexa de produtos em CCD. Não foi possível verificar a formação do intermediário imidazólico tetrassubstituído **46** ($n = 6$, $X = \text{H}$) devido às dificuldades encontradas na purificação por cromatografia em coluna, mesmo após diferentes tentativas.



Esquema 25. Estratégia para a síntese dos híbridos tacrina-lofina empregando o intermediário **46**.

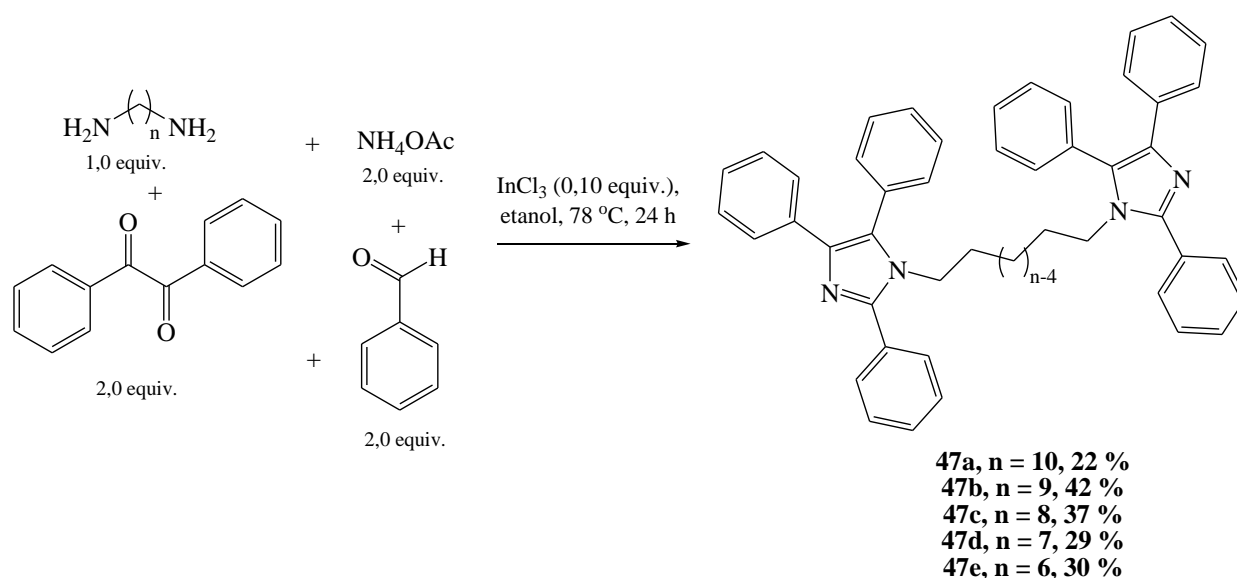


Esquema 26. Reação multicomponente para obtenção do composto imidazólico 1,2,4,5-tetrassubstituído **46** ($n = 6$, $\text{X} = \text{F}$).

Nesta tentativa de obtenção do composto imidazólico **46**, uma limitação poderia ter sido a necessidade de usar excesso de diamina, que foi planejado de forma a diminuir a formação de dímeros do tipo bis-lofina; no entanto, tal excesso poderia talvez permitir a incorporação de duas moléculas de diamina, em vez de uma molécula de amônia e outra de diamina (como é mostrado no mecanismo proposto mais adiante). Mas tal possibilidade não foi verificada,

assim como a formação do produto de interesse, devido às dificuldades na purificação. Então, considerando que neste teste preliminar não foi possível a obtenção do intermediário **46** através do uso direto de diamina, a estratégia de proteção/desproteção da diamina (como já mostrado anteriormente com Boc_2O) seria uma interessante alternativa.

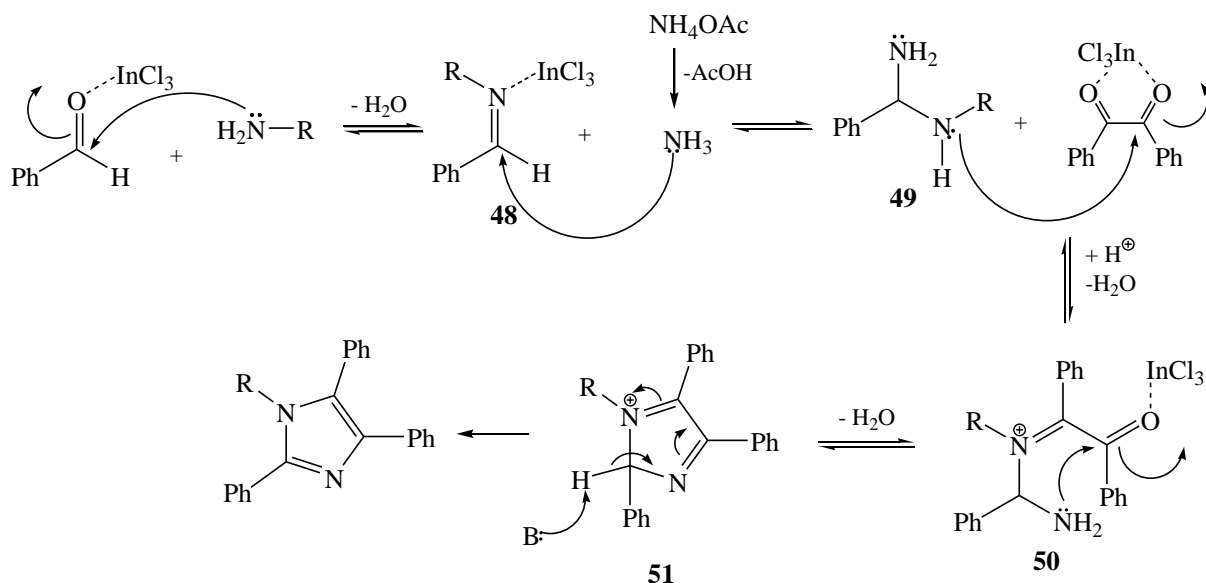
Neste trabalho, realizou-se também a síntese de compostos diméricos do tipo bis(n)-lofina com intuito de comparar a atividade inibitória dos mesmos com a dos híbridos tacrina-lofina sobre as colinesterases (**Esquema 27**). A síntese destes dímeros foi realizada empregando-se a reação tetracomponente entre 1,n-alcanodiaminas, benzila, benzaldeído e acetato de amônio, sob refluxo em etanol por 24 h, empregando-se tricloreto de índio como catalisador. A reação foi feita empregando-se diaminas com cadeias de 6 a 10 metilenos, e os produtos foram obtidos em rendimentos de 22 a 42%, após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel, empregando-se como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina.



Esquema 27. Síntese de dímeros bis(n)-lofinas **47a-e**.

4.3.1. Proposta de mecanismo para a formação de imidazóis tetrassubstituídos

Diferentes propostas mecanísticas já foram apresentadas para a reação tricomponente entre benzila, aldeídos e acetato de amônio.^{89,68} Das Sharma e colaboradores propuseram um mecanismo para a formação de imidazóis tetrassubstituídos na presença de $\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ como catalisador.⁶⁷ Baseada neste trabalho, a seguir é apresentada uma proposta mecanística para a formação de imidazóis tetrassubstituídos de forma mais detalhada na presença de InCl_3 .



Esquema 28. Proposta de mecanismo para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos.

Conforme mostrado no esquema acima, o ácido de Lewis promove um aumento da eletrofilicidade da carbonila do aldeído, favorecendo o ataque nucleofílico da amina primária, levando à formação do imínio **48**, após a eliminação de uma molécula de água. A seguir, a substituição nucleofílica entre a imina ativada **48** e a amônia (produzida no meio reacional a partir do acetato de amônio) fornece a diamina **49**. O grupo amino secundário de **49** promove um ataque nucleofílico a uma das carbonilas da benzila, que está ativada pelo ácido de Lewis, fornecendo o imínio **50**, após a eliminação de água. Então, o ataque nucleofílico intramolecular do grupo amino em **50** sobre a carbonila ativada resulta no intermediário cíclico **51**, após a eliminação de água. A seguir, a abstração de um próton do intermediário **51** permite a aromatização do anel e fornece o imidazol tetrassubstituído como produto final.

4.3.2. Caracterização espectroscópica dos híbridos tacrina-lofina **41a** e **41f**

A seguir é apresentada a caracterização espectroscópica por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do híbrido tacrina-lofina **41a**. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos bis(7)-tacrina^{43b} e bis(8)-lofina (ver Anexos), bem como a caracterização do núcleo tacrina encontrada na literatura,⁵⁹ auxiliaram na atribuição dos sinais dos espectros de RMN do híbrido **41a**. Do espectro de RMN de ^1H do composto **41a** (Figura 20) foi possível extrair os dados que são apresentados na tabela a seguir.

Conforme mostrado na Tabela 2, os sinais em 3,40 e 3,87 ppm, distintamente característicos para o bis(7)-tacrina e para o bis(8)-lofina, respectivamente, permitiram fazer as devidas atribuições dos demais sinais através das correlações observadas nos espectros de

RMN bidimensionais de **41a**. Além disso, os multipletos observados entre 1,84–1,98, 2,64–2,74, 3,00–3,12 e 7,28–7,36 ppm e os dubletos em 7,90 e 7,92 ppm são típicos para o núcleo tacrina, enquanto que o duplodubleto em 7,68 ppm é típico para o núcleo lofina.

Tabela 2. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto **41a**.

Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)	Atribuição
0,86 – 1,12	Multipletos	-	H14-H16
1,12 – 1,24	Multipletos	-	H13
1,24 – 1,41	Multipletos		H17
1,53	Quinteto	7,2	H12
1,84 – 1,98 (típico para o núcleo tacrina)	Multipletos	-	H2-H3
2,64 – 2,74 (típico para o núcleo tacrina)	Multipletos	-	H1
3,00 – 3,12 (típico para o núcleo tacrina)	Multipletos	-	H4
3,40 (típico para bis(7)-tacrina)	Tripletos	7,2	H11
3,87 (típico para bis(8)-lofina)	Tripletos	7,5	H18
3,80 – 4,00	Coalesce com o sinal acima descrito	-	H10
7,28 – 7,36 (típico para o núcleo tacrina)	Multipletos	-	H7
7,68 (típico para bis(8)-lofina)	Duplodubleto	8,1 e 1,5	H22
7,90 (típico para o núcleo tacrina)	Dubleto	7,8	H8
7,92 (típico para o núcleo tacrina)	Dubleto	8,1	H5
7,10 – 7,24 e 7,36 – 7,58	Multipletos	-	H23-H30, H6

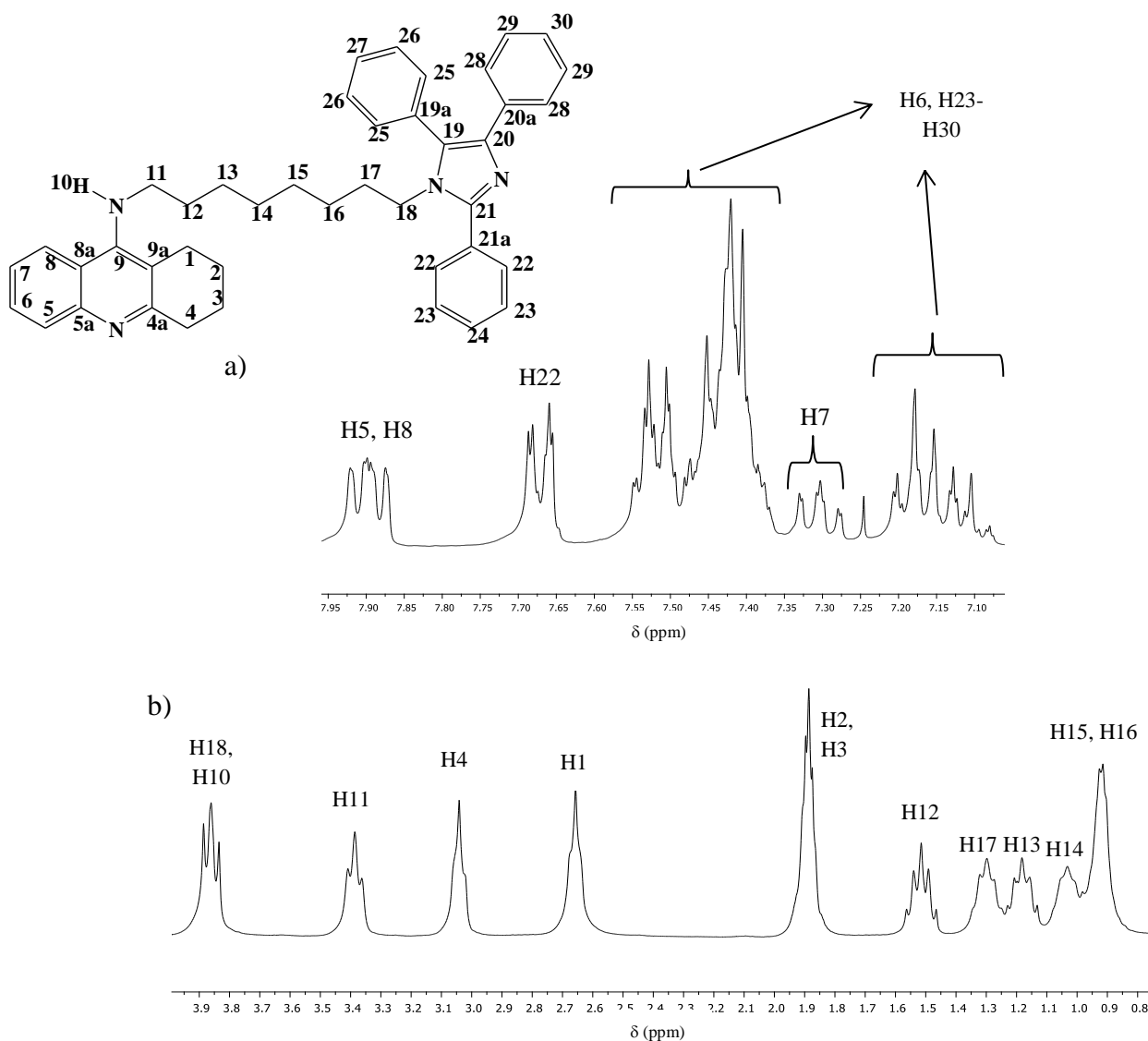


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41a** – a) ampliação entre 7,00 e 8,00 ppm; b) ampliação entre 0,80 e 4,00 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **41a** (Figura 21) foram observados os seguintes sinais (em ppm): 158,6 (C4a); 150,8 (C9); 147,8 (C21); 147,7 (C5a); 137,8, 134,7, 131,7, 131,6 e 129,7 (C19, C19a, C20, C20a e C21a); 131,1, 129,3, 129,1, 129,0, 128,9, 128,7, 128,3, 128,1, 126,9 e 126,3 (C6, C8 e C22-C30); 123,7 (C7); 122,9 (C5); 120,4 (C9a); 116,0 (C8a); 49,6 (C11); 44,7 (C18); 34,2 (C4); 31,8 (C12); 30,3 (C17); 29,0 (C14); 28,6 e 26,1 (C15-C16); 26,8 (C13); 24,9 (C1); 23,2 e 22,9 (C2 e C3). A atribuição dos sinais aos metilenos da cadeia espaçadora foi feita através dos espectros de RMN bidimensionais de **41a**, e a atribuição dos sinais aos carbonos do núcleo tacrina foi feita com base nos dados da literatura.⁵⁹ Já os sinais correspondentes aos CH aromáticos não foram especificamente

atribuídos (com excessão de C5 e C7, típicos para a tacrina) devido ao grande número de sinais na mesma região.

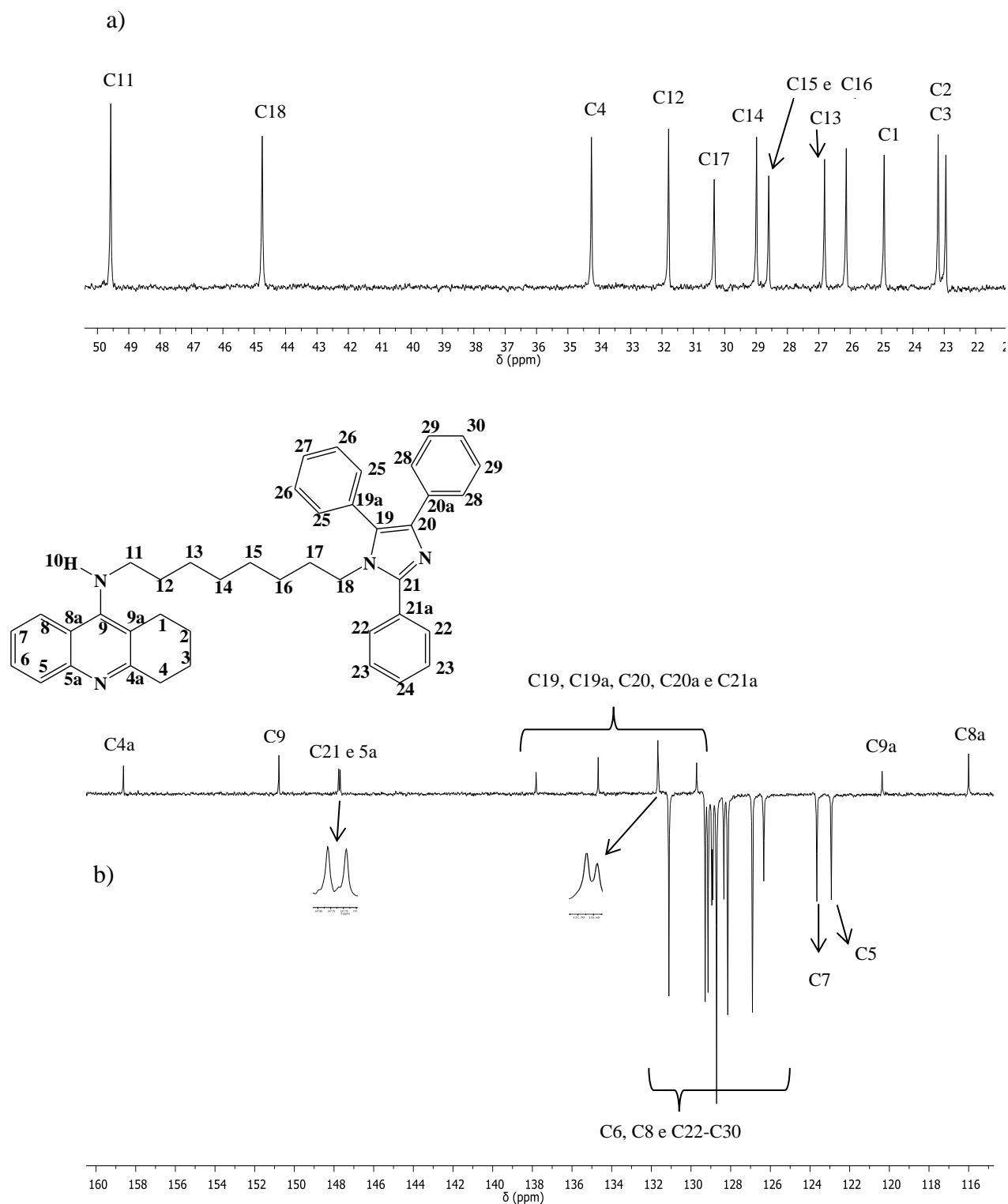


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41a** – a) região dos alifáticos; b) região dos aromáticos.

No espectro de RMN bidimensional homonuclear ^1H , ^1H -COSY do composto **41a** (Figura 22a-b) puderam ser observadas as correlações apresentadas na tabela a seguir:

Tabela 3. Correlações observadas no espectro de RMN bidimensional homonuclear ^1H , ^1H -COSY do composto **41a**

H18	H17
H11	H12
H4 e H1	H2 e H3
H12	H11 e H13
H17	H18 e H16
H13	H12 e H14
H14	H13 e H15
H8	H7

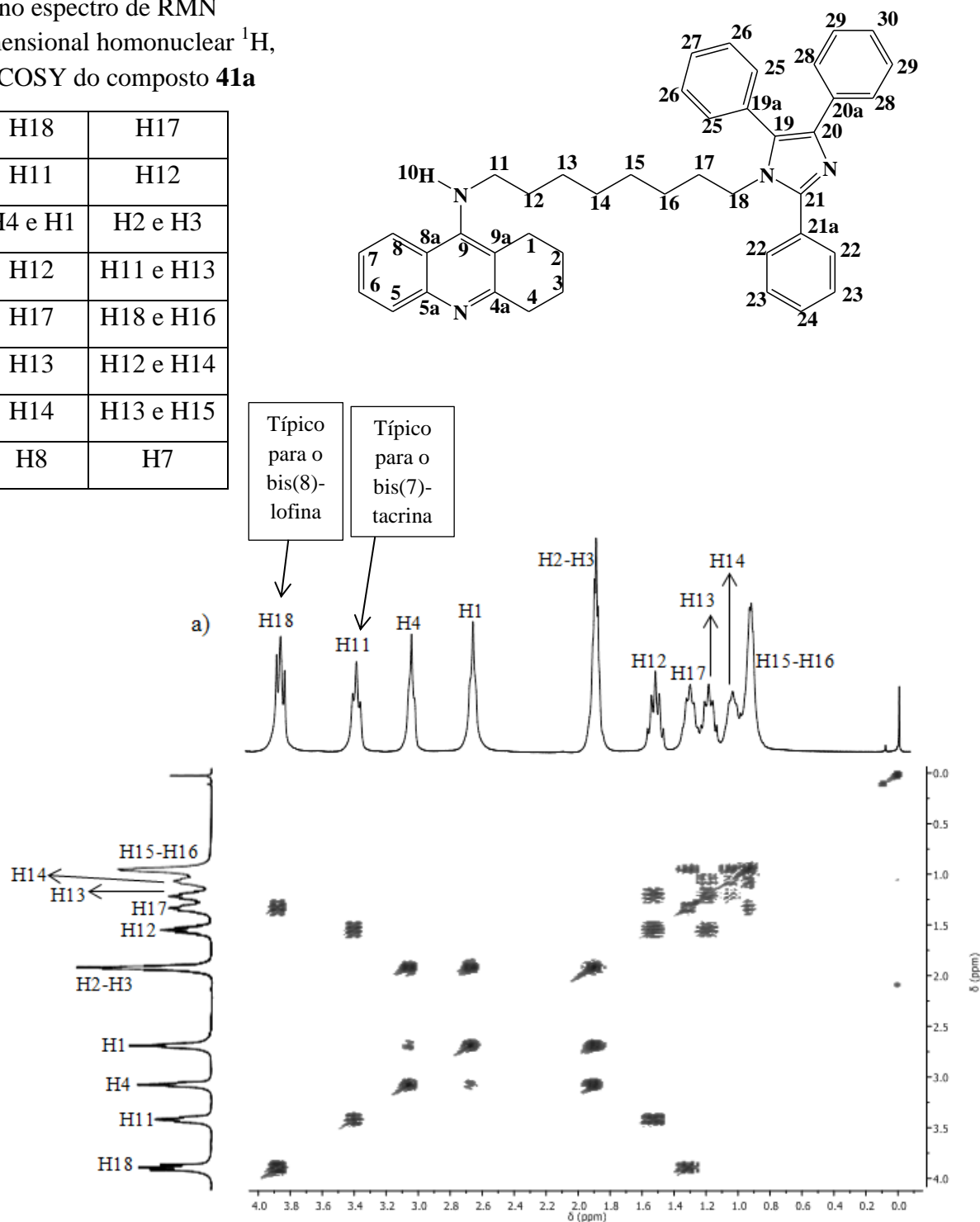


Figura 22a. Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **41a** – ampliação da região de 0,5 a 4,0 ppm.

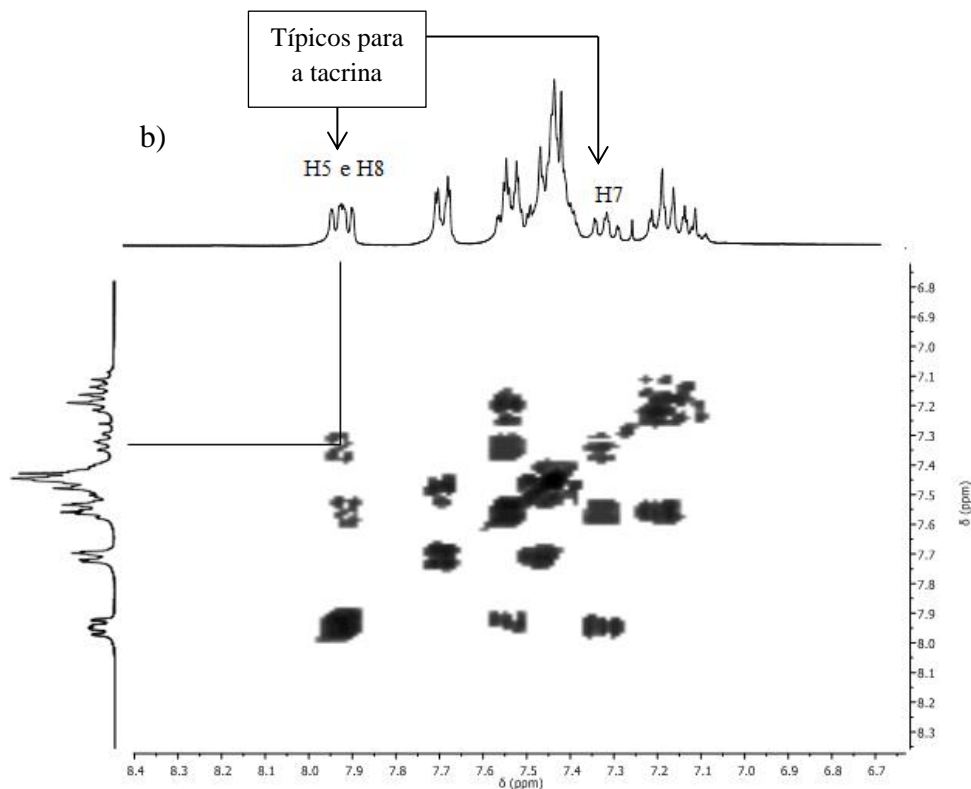


Figura 22b. Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **41a** – ampliação da região de 6,4 a 8,8 ppm.

No espectro de RMN bidimensional heteronuclear ^1H , ^{13}C -HMQC do composto **41a** (Figura 23) puderam ser observadas as seguintes correlações: H1 e C1; H2 e C2; H3 e C3; H4 e C4; H5 e C5; H7 e C7; H11 e C11; H12 e C12; H13 e C13; H14 e C14; H15 e H-16 com C15 e C16 (não foi possível identificar exatamente qual sinal corresponde aos átomos em 15 ou 16); H17 e C17; H18 e C18; não foi possível visualizar as demais correlações das porções aromáticas da molécula devido ao excesso de sinais.

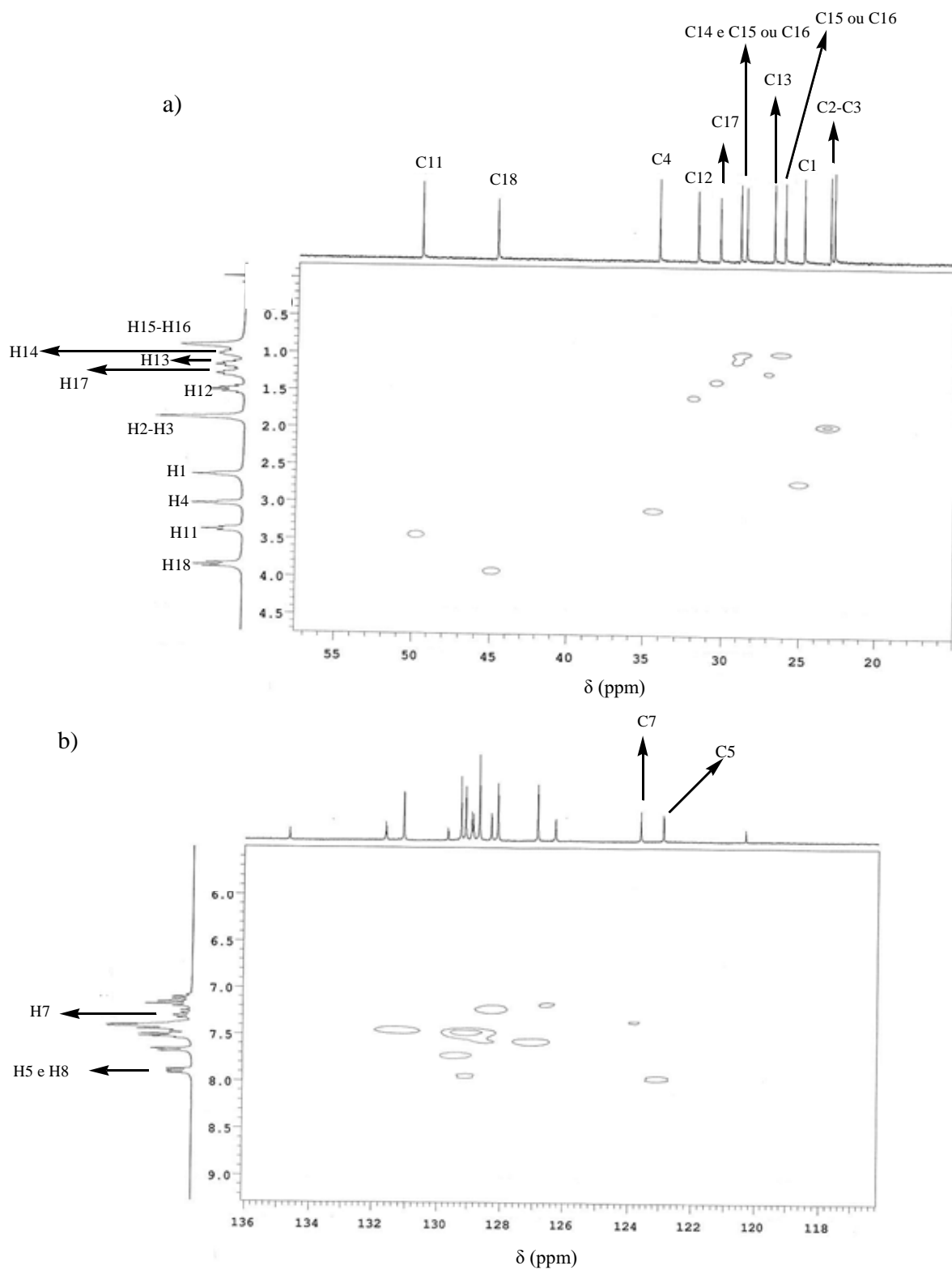


Figura 23. Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^{13}C -HMQC (CDCl_3) do composto **41a** –a) ampliação da região dos sinais dos metilenos; b) ampliação da região dos sinais dos aromáticos.

Na figura a seguir, é apresentado o espectro no infravermelho do composto tacrina-lofina **41f**, no qual foram observadas, principalmente, as bandas correspondentes às vibrações de: a) deformação axial do grupo amino secundário em 3402 cm^{-1} ; b) deformação axial das ligações C-H de aromáticos entre 3000 e 3100 cm^{-1} ; c) deformação axial de C-H de alcanos entre 2850 e 3000 cm^{-1} ; d) deformação axial de nitrila em 2225 cm^{-1} ; e) deformação axial das ligações C=C de aromáticos em 1604 e 1579 cm^{-1} .

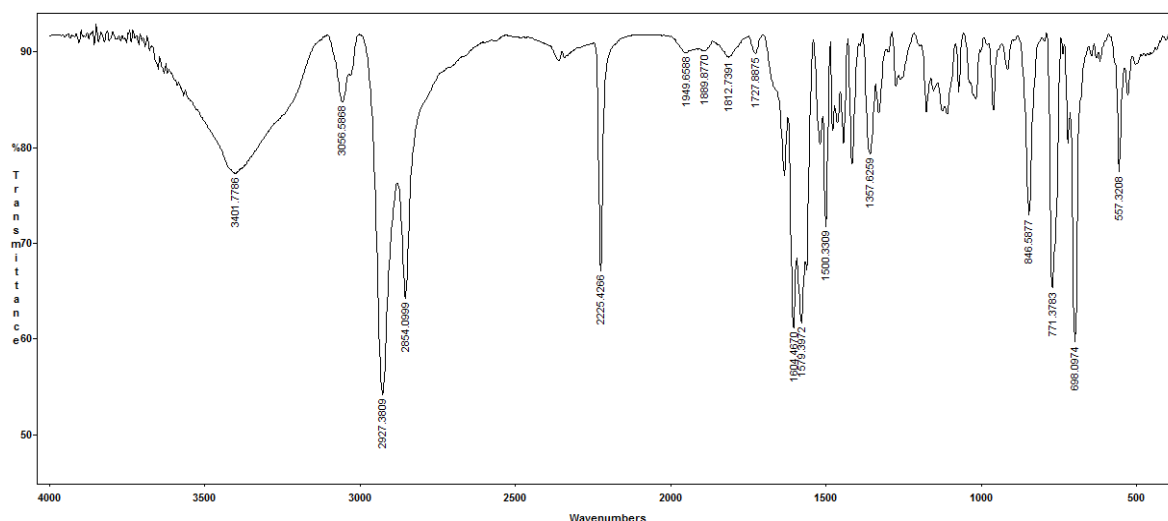


Figura 24. Espectro no infravermelho do composto **41f** em pastilha de KBr.

4.4. Avaliação da atividade de inibição dos compostos tacrina-lofina e bis(n)lofinas sobre as enzimas AChE e BuChE

Os resultados dos testes de inibição das enzimas AChE e BuChE dos híbridos tacrina-lofina e bis(n)-lofinas, juntamente com a do dímero bis(7)-tacrina como composto de referência, são apresentados na [Tabela 4](#) e são expressos em valores de IC_{50} . Os híbridos tacrina-lofina mostraram-se potentes inibidores das enzimas colinesterases com IC_{50} na escala de concentração nanomolar.

Tabela 4. Atividade de inibição dos híbridos tacrina-lofina e bis(n)-lofinas sobre as colinesterases.

Entrada	Composto	n	X	IC_{50} (nM) ^a		Razão do IC_{50} BuChE/AChE
				AChE	BuChE	
1	41a	8	H	n.a.	n.a.	-
2	41b	8	4-Cl	$5,87 \pm 0,30$	$108,97 \pm 6,41$	18,5
3	41c	8	3-Cl	n.a.	n.a.	-

Tabela 4. Continuação						
Entrada	Composto	n	X	IC ₅₀ (nM) ^a		Razão do IC ₅₀ BuChE/AChE
				AChE	BuChE	
4	41d	8	4-F	25,78 ± 4,66	57,30 ± 4,15	2,2
5	41e	8	4-OMe	125,90 ± 15,84	82,34 ± 4,51	0,6
6	41f	8	4-CN	n.a.	30,47 ± 3,65	-
7	41g	8	4-NO ₂	n.a.	120,13 ± 29,25	-
8	42a	7	H	80,65 ± 4,90	92,42 ± 1,95	1,1
9	42b	7	4-Cl	59,76 ± 2,09	37,57 ± 6,24	0,6
10	42c	7	3-Cl	n.a.	n.a.	-
11	42d	7	4-F	38,51 ± 3,63	67,31 ± 4,79	1,7
12	42e	7	4-OMe	68,74 ± 7,10	61,69 ± 6,71	0,9
13	42f	7	4-CN	n.a.	7,10 ± 2,49	-
14	42g	7	4-NO ₂	72,10 ± 2,18	76,89 ± 28,13	1,0
15	43a	6	H	n.a.	58,00 ± 5,37	-
16	43b	6	4-Cl	n.a.	29,28 ± 2,67	-
17	43c	6	3-Cl	n.a.	34,75 ± 2,51	-
18	43d	6	4-F	n.a.	55,25 ± 3,66	-
19	43e	6	4-OMe	n.a.	35,98 ± 3,30	-
20	43f	6	4-CN	n.a.	29,56 ± 4,37	-
21	43g	6	4-NO ₂	n.a.	12,44 ± 2,84	-
22	44	9	4-Cl	n.a.	n.a.	-
23	45	10	4-Cl	n.a.	n.a.	-
24	47a	Bis(10)-lofina		n.a.	n.a.	-
25	47b	Bis(9)-lofina		n.a.	n.a.	-
26	47c	Bis(8)-lofina		42,55 ± 2,54	n.a.	-
27	47d	Bis(7)-lofina		n.a.	n.a.	-
28	47e	Bis(6)-lofina		n.a.	n.a.	-
29	Bis(7)-tacrina			4,12 ± 0,70	9,03 ± 1,67	2,2

n.a. = não-ativo, ^alimite de confiança de ±95%

Conforme mostrado na tabela acima, o composto mais ativo na inibição da enzima AChE foi o híbrido **41b** (X = 4-Cl), com IC₅₀ de 5,87 nM (entrada 2), que possui uma cadeia

espaçadora de oito metilenos entre os núcleos tacrina e lofina. É possível inferir que esta cadeia espaçadora permite interação simultânea dos fragmentos aromáticos desta molécula com o CAS e o PAS da AChE. Esta inferência pode ser feita propondo-se que o composto atue como inibidor reversível competitivo sobre a enzima, ou seja, que atue no sítio catalítico da mesma. Além disso, o composto **41b** apresentou maior seletividade para AChE com relação à BuChE (18,5 vezes maior o IC_{50}), quando comparado com a seletividade observada com o composto de referência bis(7)-tacrina (entrada 29). Dentre os compostos contendo cadeia espaçadora de oito metilenos, os híbridos **41d** (X=4-F) e **41e** (X=4-OMe) foram ativos na inibição tanto da AChE quanto da BuChE, os compostos **41f** (X=4-CN) e **41g** (X=4-NO₂) apresentaram atividade somente sobre a BuChE, enquanto **41a** (X=H) e **41c** (X=3-Cl) foram inativos para ambas as enzimas.

Dentre os compostos contendo cadeia espaçadora de sete metilenos, o híbrido **42f** (R=4-CN) (entrada 13) mostrou a melhor atividade de inibição da BuChE com IC_{50} de 7,10 nM, e foi seletivo para esta enzima, sendo inativo sobre a AChE. É importante observar que este híbrido foi mais efetivo na inibição da BuChE que o composto bis(7)-tacrina. Os compostos **42a** (R=H), **42b** (R=4-Cl), **42d** (R=4-F), **42e** (R=4-OMe) e **42g** (R=4-NO₂) foram ativos sobre AChE e BuChE, enquanto **42c** (X=3-Cl) foi o único inativo na inibição de ambas as enzimas.

Os compostos contendo cadeia espaçadora de seis metilenos **43a-g** mostraram-se seletivos para inibição de BuChE, com uma faixa de IC_{50} de 12,44-58,00 nM, sendo inativos sobre a AChE.

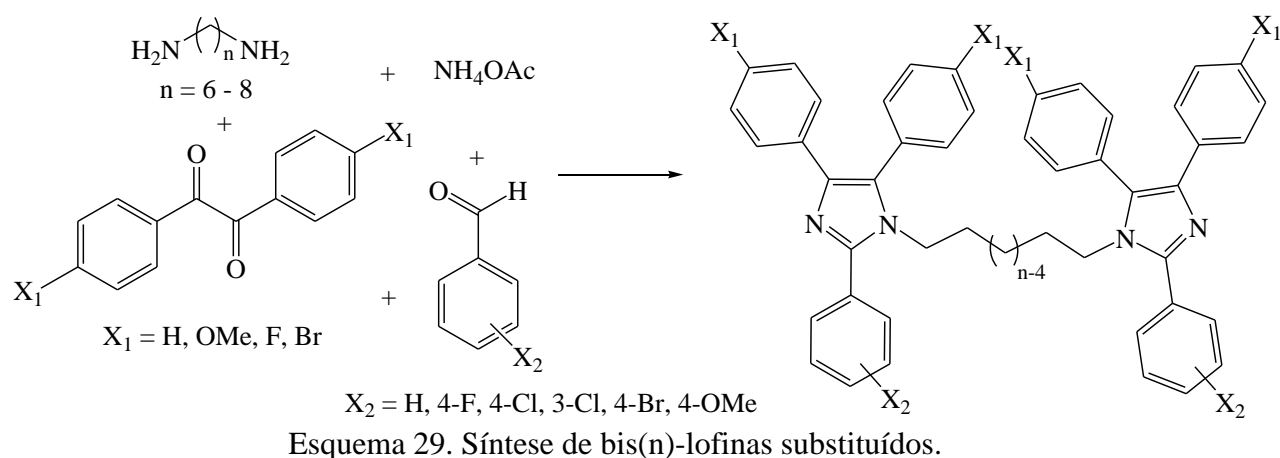
No caso do substituinte cloro em posição *para* do fragmento 2-fenil (entradas 2, 9 e 16), quando o comprimento da cadeia espaçadora é reduzido do melhor comprimento encontrado com oito metilenos (entrada 2), a capacidade de inibição da AChE progressivamente diminui, enquanto que a capacidade de inibição da BuChE é aumentada. Ainda no caso do substituinte cloro em posição *para* do fragmento 2-fenil (entradas 2, 22 e 23), quando o comprimento da cadeia espaçadora é maior que o comprimento com oito metilenos, não se observa inibição das ChEs. Comparando-se moléculas com o substituinte cloro no fragmento 2-fenil do núcleo lofina, foi possível constatar a influência das modificações neste núcleo sobre a inibição da AChE. Híbridos contendo o substituinte cloro em posição *meta* (entradas 3, 10 e 17) foram inativos sobre a AChE. As fenilas ligadas ao núcleo imidazólico não são coplanares ao plano do mesmo, conforme a determinação da estrutura da lofina por difração de raios-X,⁹⁰ e os ângulos diédricos entre os planos destas fenilas pode ser aumentado com a inserção de um grupo substituinte na posição *meta*. Então, é possível inferir que a perda de atividade de

inibição sobre a AChE dos compostos com substituinte cloro em posição *meta* seja devida à menor interação π - π do núcleo lofina e os resíduos aromáticos do CAS ou PAS da enzima. Esta inferência pode ser feita propondo-se que os compostos atuem como inibidores competitivos sobre a enzima.

Dentre a série de compostos bis(n)-lofinas, o dímero bis(8)-lofina (entrada 26) apresentou atividade de inibição seletiva da AChE, com de IC_{50} de 42,55 nM, e mostrou-se como um composto bioativo novo, não baseado no núcleo tacrina, que é um dos principais núcleos de escolha para a obtenção de híbridos.

4.5. Síntese de dímeros bis(n)-lofinas substituídos

O resultado da atividade de inibição do bis(8)-lofina sobre a AChE ($IC_{50} = 42,55 \pm 2,54$ nM) (Tabela 4), despertou nosso interesse por uma investigação mais ampla dos dímeros bis(n)-lofinas. Esta nova plataforma farmacológica permite o estudo da variação da natureza e posição dos substituintes nas fenilas, bem como da variação do tamanho da cadeia metilênica espaçadora (Esquema 29).



Considerando-se que, como anteriormente descrito, os compostos bis(n)-lofinas foram obtidos em baixos rendimentos, optou-se pelo estudo das condições reacionais para a otimização da obtenção destes dímeros. Para isto, a reação tetracomponente entre a 1,6-hexanodiamina, benzila, benzaldeído e acetato de amônio, na presença de tricloreto de índio como catalisador, foi realizada em diferentes condições reacionais, incluindo variação de solvente, temperatura, tempo e estequiometria dos reagentes (Tabela 5).

Tabela 5. Reação de condensação tetracomponente para a obtenção do dímero bis(6)-lofina **47e** na presença de InCl₃ (15 mol%) em diferentes condições reacionais.

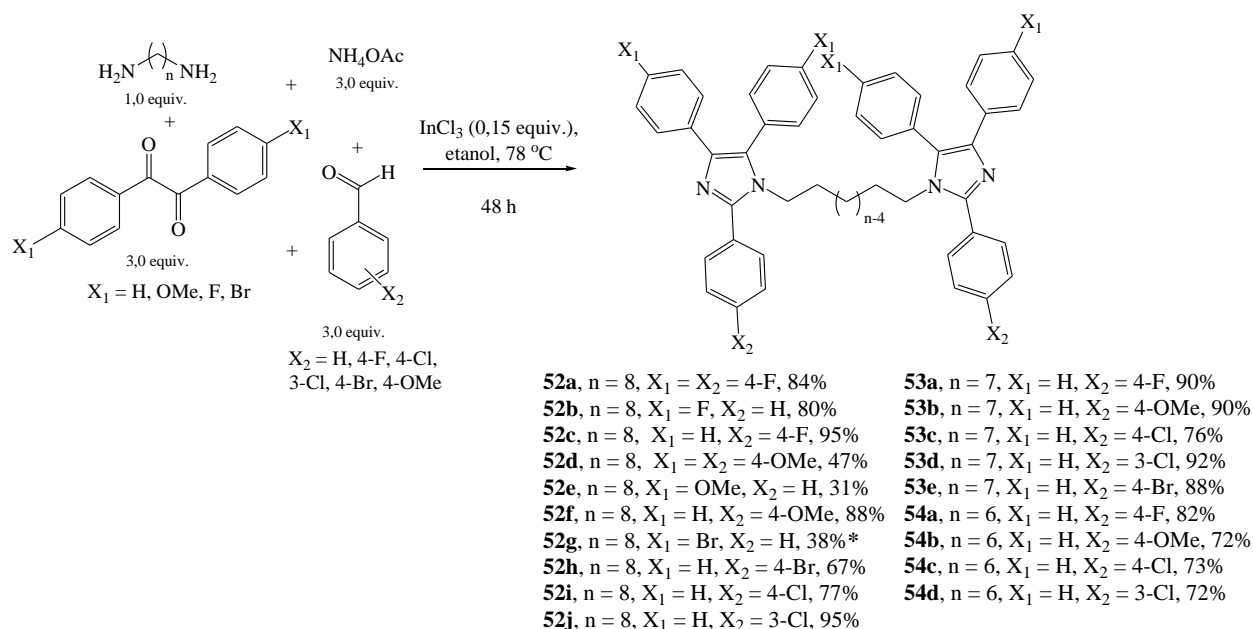
Entrada	Solvente	Temp. (°C)	Tempo de reação (h)	Rendimento (%) ^{a,b}
1	Etanol	78	24	38
2	Etanol	78	48	90 ^c
3	Etanol	78	48	90 ^d
4	Etanol	78	6	53 ^c
5	<i>n</i> -pentanol	139	24	45
6	Sem solvente	80	24	52
7	Sem solvente	80	48	80 ^c
8	Sem solvente	100	48	76 ^e

^a As reações foram realizadas com 1,0 equiv. de 1,6-hexanodiamina e 2,0 equiv. de benzaldeído, benzila e NH₄OAc; ^b Os rendimentos se referem ao produto bis(6)-lofina **47e** após purificação por cromatografia em coluna; ^c Após metade do tempo total, mais 1,0 equiv. de benzaldeído, benzila e acetato de amônio foi adicionado; ^d Após 24h, mais 2,0 equiv. de benzaldeído, benzila e acetato de amônio foram adicionados; ^e A reação foi realizada com 1,0 equiv. de 1,6-hexanodiamina e 3,0 equiv. de benzaldeído, benzila e NH₄OAc.

Conforme mostrado na tabela acima, a reação realizada em etanol, sob refluxo por 24 h, na presença de tricloreto de índio (15 mol%), levou à formação do dímero bis(6)-lofina em um rendimento de 38%, após purificação por cromatografia em coluna (entrada 1). Ainda empregando etanol sob refluxo, e adicionando-se mais 1,0 equivalente de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 24 h de reação, obteve-se o produto de interesse em rendimento de 90%, após um tempo total de 48 h (entrada 2). Nestas mesmas condições, o acréscimo de 2,0 equivalentes de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 24 h forneceu o bis(6)-lofina em mesmo rendimento (entrada 3). A redução do tempo total da reação para 6 h levou à formação do dímero de interesse em menor rendimento (entrada 4). A reação também foi testada em um solvente polar prótico de maior ponto de ebulição; quando realizada em *n*-pentanol, sob refluxo por 24 h, levou à formação do composto bis(6)-lofina em rendimento de 45% (entrada 5). A reação realizada na ausência de solvente, a 80 °C por 24 h, forneceu o produto de interesse em rendimento de 52% (entrada 6). Nestas mesmas condições, o acréscimo de 1,0 equivalente de benzila, benzaldeído e acetato de amônio, após 24 h, resultou em um rendimento de 80%, após um tempo total de 48 h (entrada 7). O aumento na temperatura para 100 °C e a adição inicial de 3,0 equivalentes de benzila,

benzaldeído e acetato de amônio levou à formação do dímero de interesse em rendimento de 76% (entrada 8).

As condições reacionais apresentadas na entrada 2 (Tabela 5), que levaram ao melhor rendimento na obtenção do dímero bis(6)lofina, foram empregadas na síntese dos bis(n)-lofinas substituídos **52a-j**, **53a-e** e **54a-d** (Esquema 30).



*condição reacional: refluxo em *n*-pentanol

Esquema 30. Síntese de bis(n)-lofinas substituídos **52a-j**, **53a-e** e **54a-d**.

Conforme apresentado no esquema acima, as reações foram realizadas utilizando-se aldeídos aromáticos *meta*- ou *para*-substituídos (X₂ = 4-F, 4-OMe, 4-Br, 4-Cl, 3-Cl) ou benzaldeído, benzilas (X₁ = H, F, OMe, Br) e 1, n-alcanodiaminas, com cadeias de 6 a 8 metilenos. Após purificação por cromatografia em coluna, os produtos de interesse foram obtidos em bons rendimentos, exceto quando as reações foram realizadas utilizando-se 4,4'-dimetoxibenzila ou 4,4'-dibromobenzila (produtos **52d-e** e **52g**). Os menores rendimentos poderiam ser explicados em função da menor solubilidade destes reagentes em etanol e *n*-pentanol, respectivamente. O dímero bromado **52g** não foi obtido quando a reação foi realizada sob refluxo em etanol. Quando a reação para obtenção de **52e** foi realizada sem solvente a 100 °C, o rendimento não foi muito superior (40%).

4.5.1. Caracterização dos dímeros bis(n)-lofinas

A seguir é apresentada a caracterização espectroscópica por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C do dímero **52f**. As atribuições foram feitas com o auxílio dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C(APT) do composto bis(8)-lofina (ver Anexos) e dos RMN bidimensionais

do dímero **52f**, mostrados mais adiante. Do espectro de RMN de ^1H deste dímero (Figura 25a-b) foi possível extrair os dados que são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 6. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto **52f**.

Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)	Atribuição
7,57 (típico para o bis(8)-lofina)	Dubleto	8,8	H8
7,52	Dubleto	8,2	H14 ou H11
7,45-7,33	Multiplete	-	Fenila A ou B
7,21-7,07	Multiplete	-	Parte da fenila A ou da B
6,97	Dubleto	8,8	H9
3,83	Singlete	-	H17
3,79	Triplete	7,8	H4
1,30-1,15	Multiplete	-	H3
0,85-0,68	Multiplete	-	H1 e H2

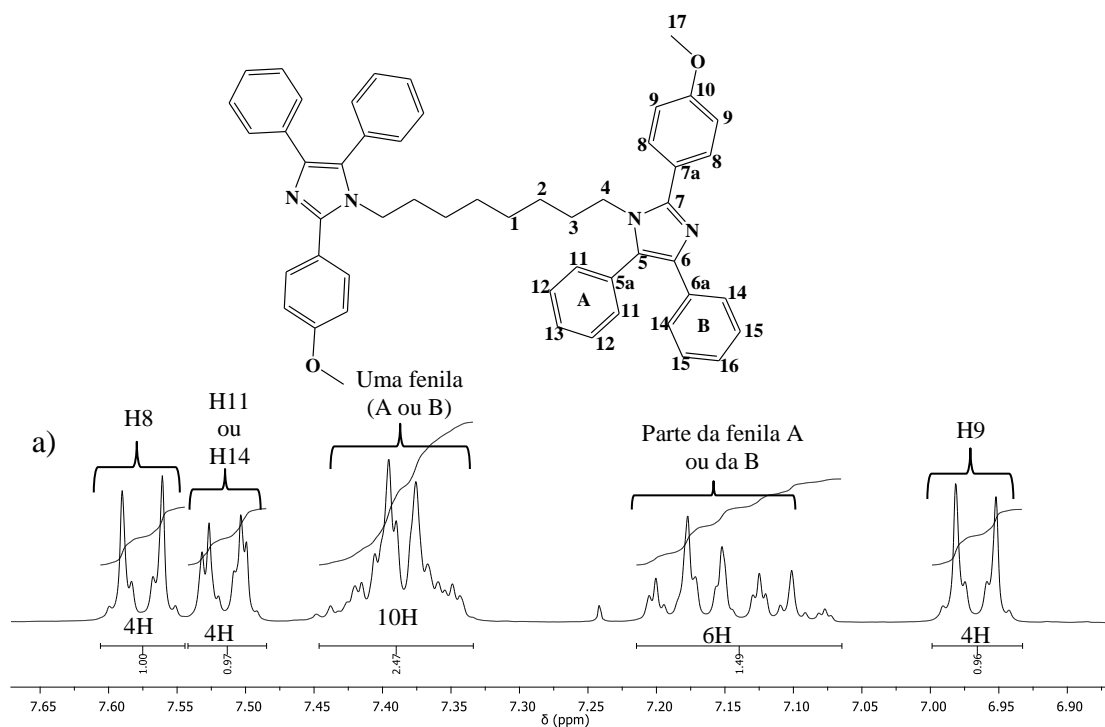
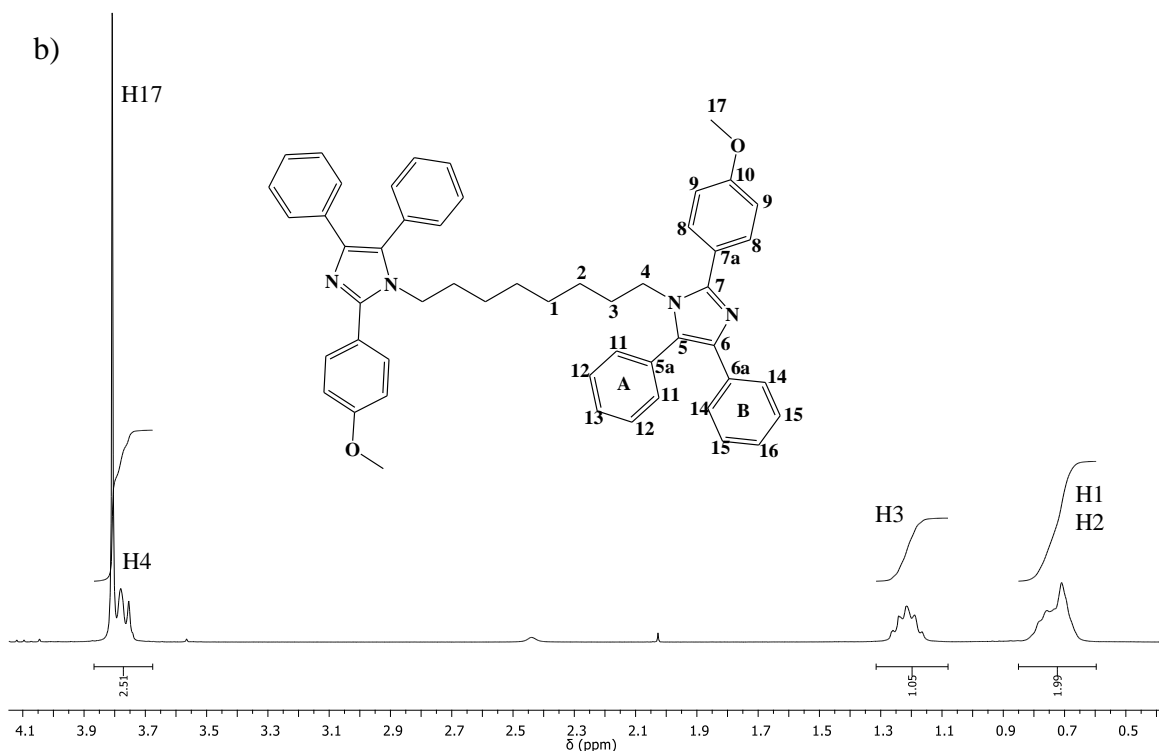
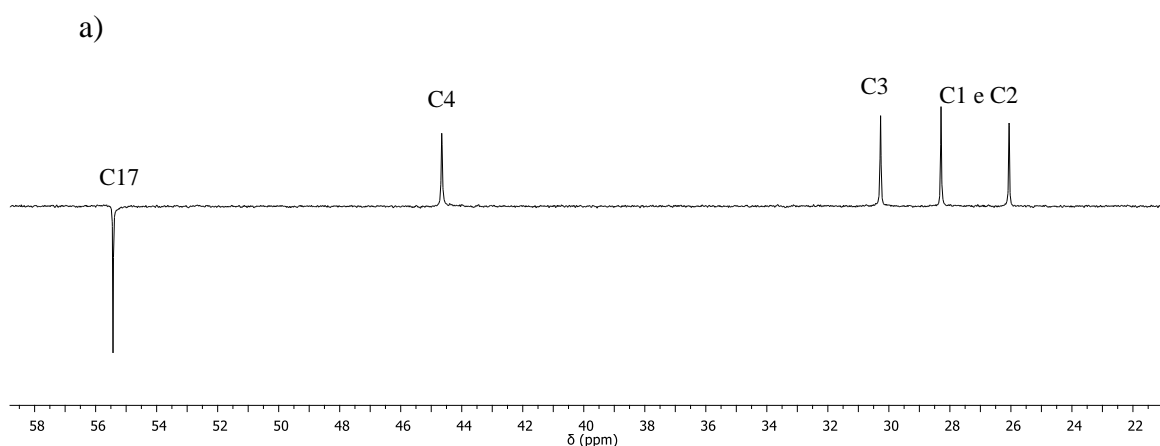


Figura 25a. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52f** – região dos aromáticos.



A seguir, é apresentado o espectro de RMN de ^{13}C (APT) (Figura 26a-b) do composto **52f**, no qual foram observados os seguintes sinais (em ppm): 160,1 (C10); 147,6 (C7); 137,5 e 134,8 (C5 e C6); 131,8 e 129,4 (C5a e C6a); 131,1 e 129,1 e 128,6 (fenila A ou B); 130,6 (C8); 128,1 e 126,2 (parte da fenila A ou B); 126,9 (C11 ou C14); 124,0 (C7a); 114,1 (C9); 55,4 (C17); 44,6 (C4); 30,3 (C3); 28,3 e 26,1 (C1e C2).



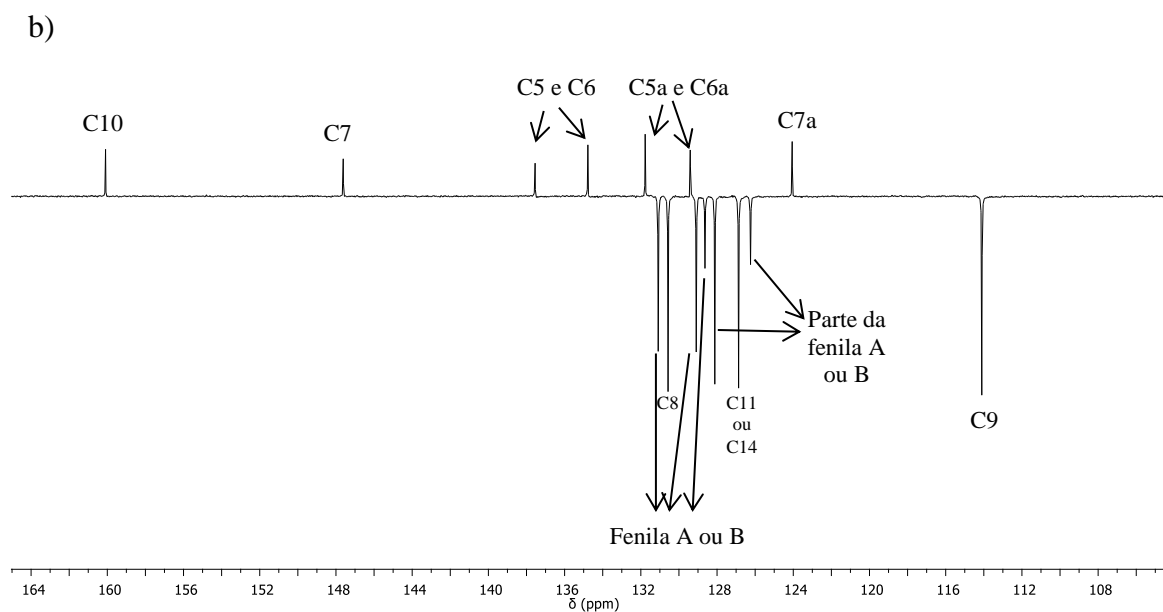


Figura 26b. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52f** – região dos aromáticos.

Na figura a seguir é apresentado o espectro de RMN bidimensional homonuclear ^1H , ^1H -COSY do composto **52f**. As seguintes correlações puderam ser observadas: H1/H2 e H3; H3 e H4; H9 e H8; não foi possível identificar exatamente os demais sinais, pois não há como distinguir entre as fenilas A e B sem a devida atribuição do sinal a H11 ou H14.

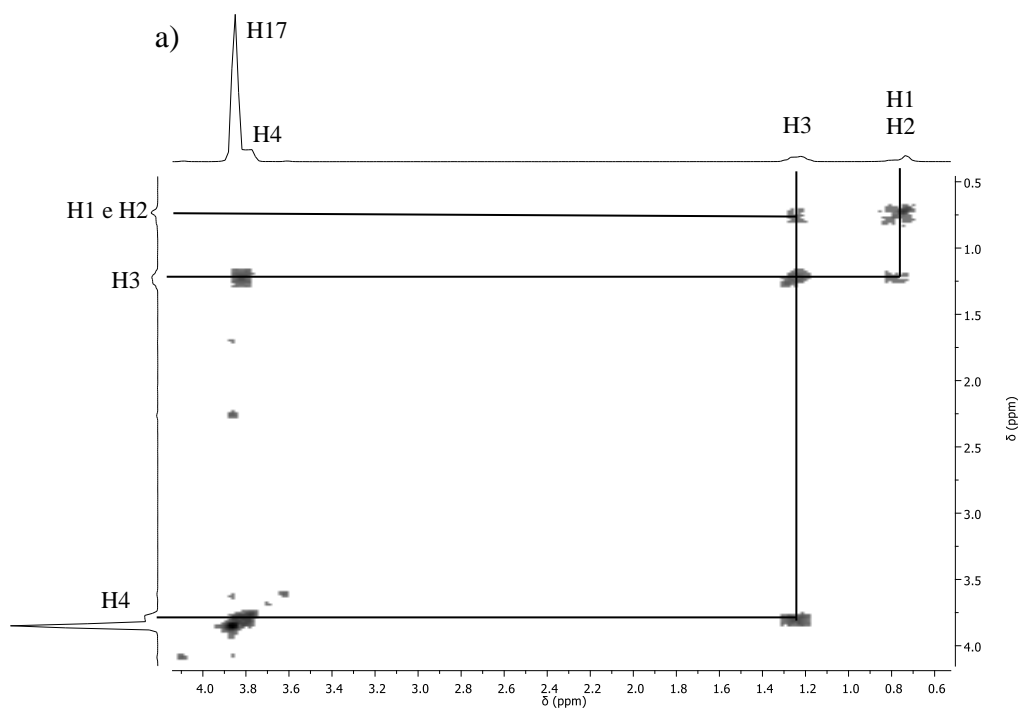


Figura 27a. Espectro de RMN ^1H , ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **52f** – região alifáticos.

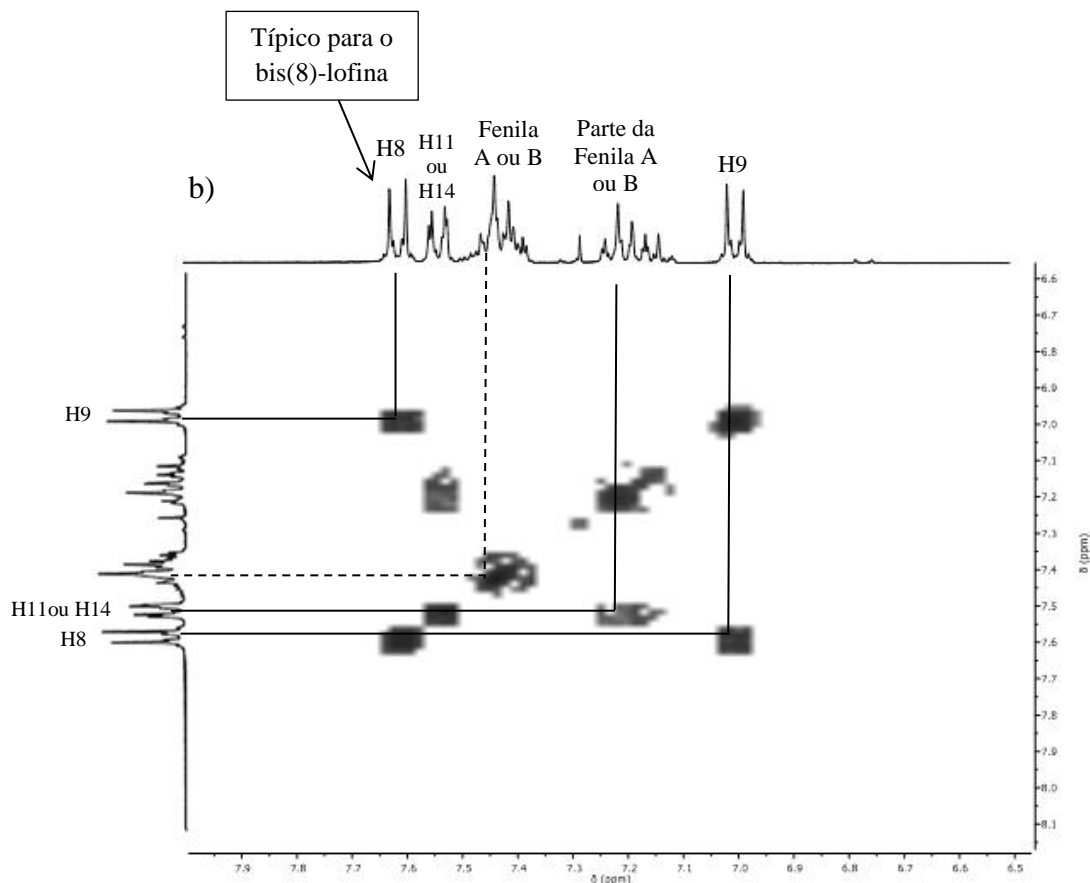


Figura 27b. Espectro de RMN bidimensional ^1H , ^1H -COSY (300 MHz, CDCl_3) do composto **52f** – região dos aromáticos.

Na figura a seguir é apresentado o espectro de RMN bidimensional heteronuclear ^1H , ^{13}C -HMQC do composto **52f**. As seguintes correlações puderam ser observadas: H1/H2 e C1/C2, não sendo possível distinguir exatamente; H4 e C4; H17 e C17; H9 e C9; H8 e C8; H11/H14 e C11/C14; não foi possível identificar exatamente os demais sinais, pois não há como distinguir entre as fenilas A e B sem a devida atribuição do sinal a H11 ou H14.

As diferenças observadas nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do dímero **52f**, quando comparados com os do bis(8)-lofina sem nenhum substituinte, podem ser explicadas a partir dos efeitos indutivo ou de ressonância proporcionados pelo grupo OMe. No carbono (C10) diretamente ligado a este grupo, observou-se forte desblindagem por efeito indutivo retirador de elétrons, sendo o sinal correspondente deslocado para uma região de mais alta frequência de ressonância do núcleo. No entanto, diferentemente da posição *ipso*, se observou blindagem dos núcleos em *orto* e *para* causada pelo efeito de ressonância doador de elétrons (o mesmo efeito que torna o grupo OMe um orientador *orto/para* nas reações de substituição eletrofílica). Quanto à posição *meta*, os hidrogênios foram levemente blindados e os carbonos desblindados.

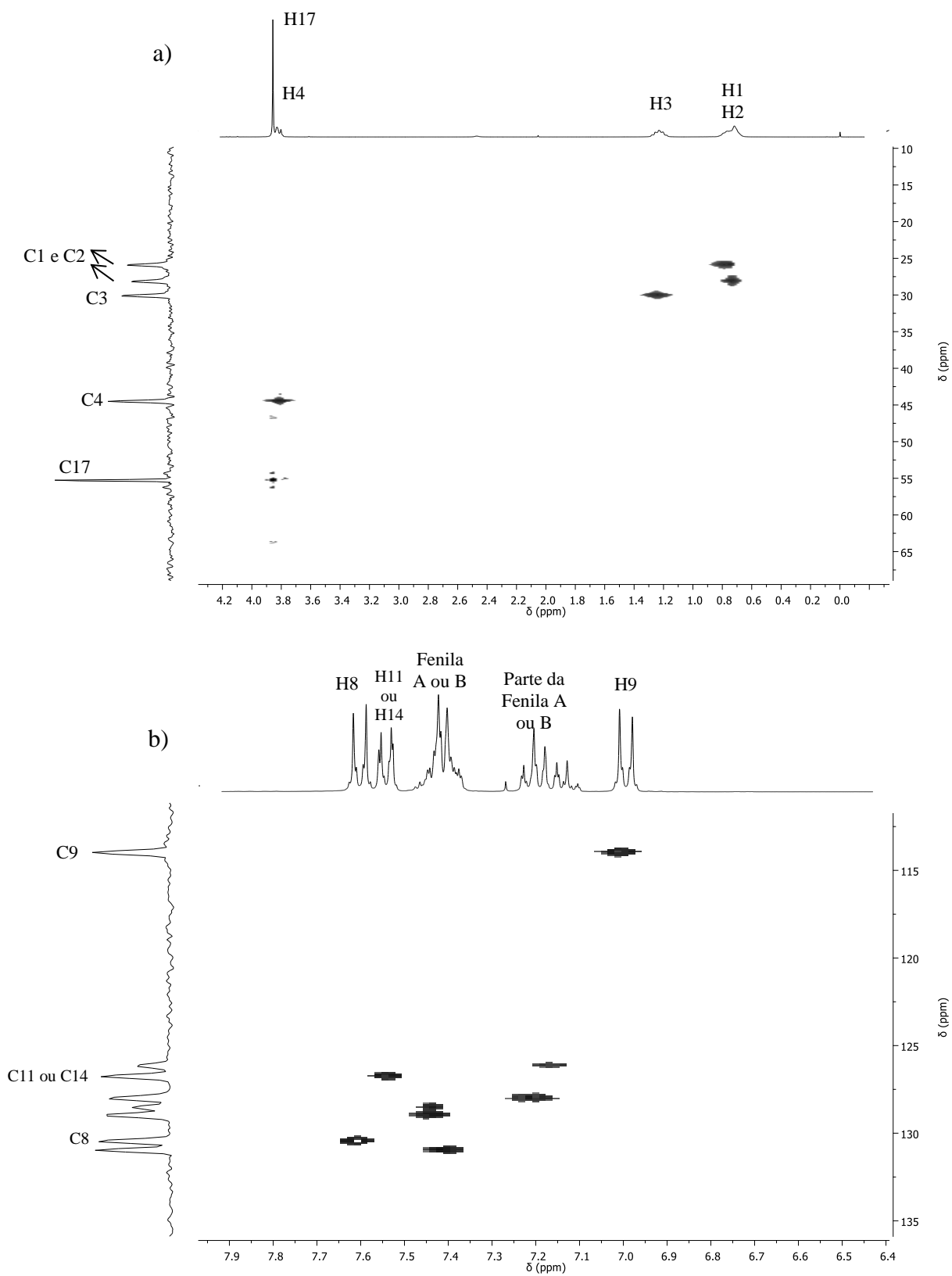


Figura 28. Espectro de RMN ^1H , ^{13}C -HMQC (CDCl_3) do composto **52f** – a) região dos alifáticos; b) região dos aromáticos.

Além disso, as diferenças causadas pelo grupo OMe foram também observadas com o substituinte flúor. Contudo, este núcleo apresenta número quântico de spin diferente de zero ($I = 1/2$), de forma que o mesmo acopla com os átomos de ^1H e ^{13}C , modificando a multiplicidade dos sinais, inclusive no espectro de ^{13}C que está desacoplado apenas dos núcleos de ^1H . A seguir, são mostradas as regiões dos espectros de ^1H e ^{13}C correspondentes à porção aromática do dímero **52c**, com destaque apenas para os sinais modificados pela presença do flúor.

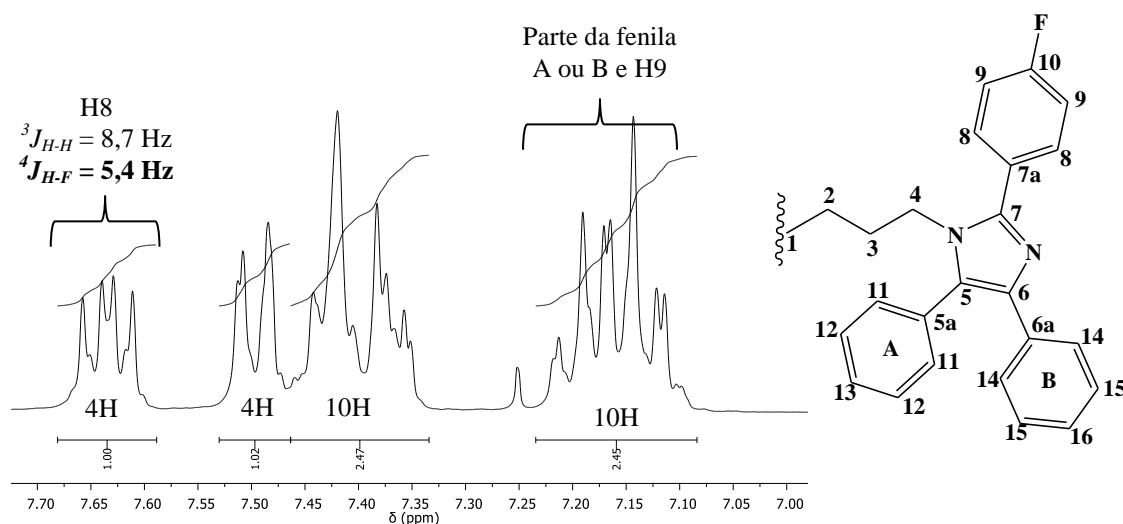


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52c** – aromáticos.

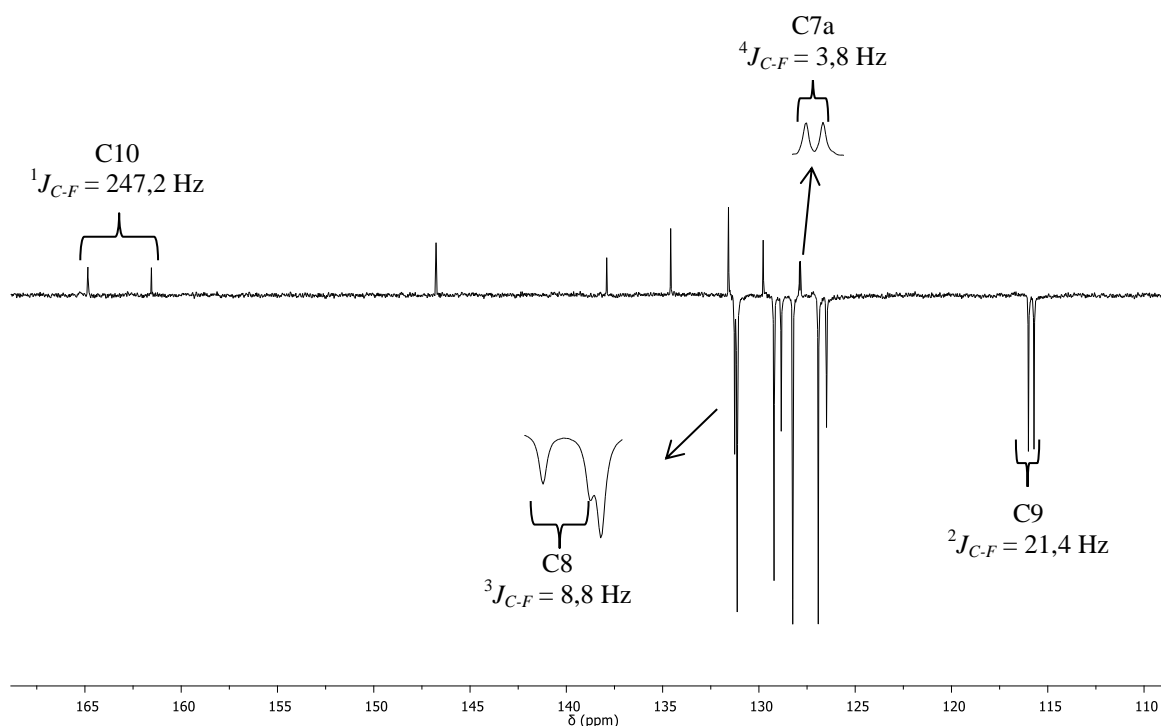


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **52c** – aromáticos.

Para o dímero **52c**, além das análises espectroscópicas, também foi realizada a determinação da estrutura molecular por difração de raios-X. Monocristais deste dímero foram obtidos em uma solução concentrada em hexano/acetato de etila/trietilamina, após purificação por cromatografia em coluna. A estrutura molecular de **52c**, com alguns ângulos e distâncias de ligação selecionados, é dada na Figura 31. Os principais detalhes cristalográficos são apresentados na Tabela 1A (ver Anexos). Os dados sobre os comprimentos de ligação, ângulos de ligação e de torção da porção aromática de **52c** são comparáveis aos já descritos na literatura para a lofina,⁹⁰ mas apresentando como principais diferenças alguns ângulos de torção maiores. Comparando os dados da lofina com os do dímero **52c**, é possível observar que a cadeia alquílica ligada ao núcleo imidazólico ocasiona um aumento nos ângulos diedros com as fenilas. Os ângulos N-C6-C22-C27 e N-C9-C10-C11 no dímero são de 39,4° e 59,6°, respectivamente; e estes mesmos ângulos são de 20,7° e 25,0° para a lofina, respectivamente. No entanto, o ângulo diedro N7-C8-C16-C17 é apenas 3,5° maior no dímero. Isto mostra o maior efeito de repulsão proporcionado por uma cadeia alquílica, comparativamente ao átomo de H, sobre as fenilas mais próximas. De maneira menos significativa, este efeito de repulsão também afeta alguns ângulos de ligação no dímero, com incrementos de 6,8° e 4,5° para os ângulos N-C9-C10 e N-C6-C22, respectivamente, e reduções de 3,0-4,9° para os ângulos C8-C9-C10, C9-C8-C16 e N7-C6-C22, comparativamente à lofina. Os ângulos de ligação da cadeia alquílica são tipicamente tetraédricos, como nos alcanos.

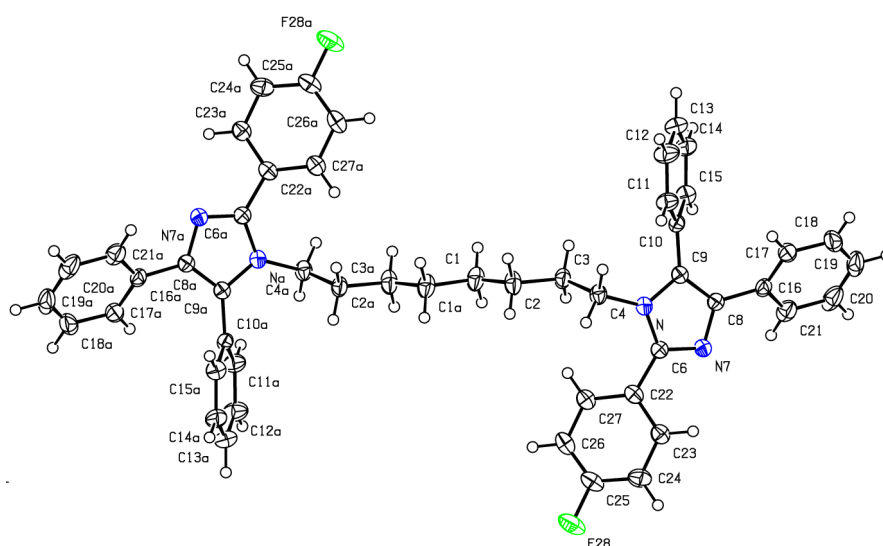


Figura 31. Desenho ORTEP do dímero **52c**. Elipsoides térmicas desenhadas a 50% de probabilidade. Distâncias (Å), ângulos de ligação (grau) e ângulos de torção (grau) selecionados: C2-C3= 1,525(2); C2-H2 = 0,99; C4-N = 1,4706(19); N-C6 = 1,374(2); N-C9 = 1,387(2);

C6-N7 = 1,3271(19); C6-C22 = 1,476(2); N7-C8 = 1,374(2); C8-C9 = 1,380(2); C25-F28 = 1,359(2); C25-C26 = 1,368(3); C26-H26 = 0,95; N-C9-C8 = 105,12(14); N-C6-N7 = 111,13(14); C6-N7-C8 = 105,80(12); C6-N-C9 = 107,25(12); N7-C8-C9 = 110,70(14); C17-C16-C21 = 118,79(16); C2-C1-H1 = 109; C1-C2-C3 = 113,69(15); N-C6-N7-C8 = 0,05(18); C22-C6-N7-C8 = -178,38(14); C6-N7-C8-C16 = 176,76(14); C16-C8-C9-N = -176,24(16); C8-C9-C10-C11 = -124,3(2); C4-N-C9-C10 = -4,4(2); N-C9-C10-C11 = 59,6(2); N7-C8-C16-C21 = 34,7(2); C9-C8-C16-C21 = -148,70(17); N-C6-C22-C27 = 39,4(2).

Além das análises espectroscópicas, também foram realizadas medidas dos pontos de fusão dos dímeros bis(*n*)-lofinas. A análise dos pontos de fusão mostrou algumas tendências que podem ser explicadas em função da organização espacial e da massa molecular dos sólidos. Na figura a seguir, é possível observar que os compostos com cadeias de 6, 8 e 10 metilenos possuem significativamente maiores pontos de fusão que as cadeias de 7 e 9 metilenos; isto permite inferir que os dímeros com cadeias pares possuem um “empacotamento” mais denso das moléculas, com maiores interações intermoleculares. Essa diferença resultante da presença de cadeias pares ou ímpares é a mesma que ocorre em alcanos lineares de cadeias curtas, e já foi bem racionalizada na literatura para *n*-alcanos de 6 a 9 carbonos.⁹¹ Dentre os dímeros com cadeias pares, os bis(6)-lofinas possuem maiores pontos de fusão. Para os compostos com mesmo tamanho de cadeia alquílica, há uma tendência no aumento do ponto de fusão com o aumento da massa molecular, e é vista a seguinte sequência crescente de pontos de fusão de acordo com os substituintes: -H < -OMe < -Cl < -Br.

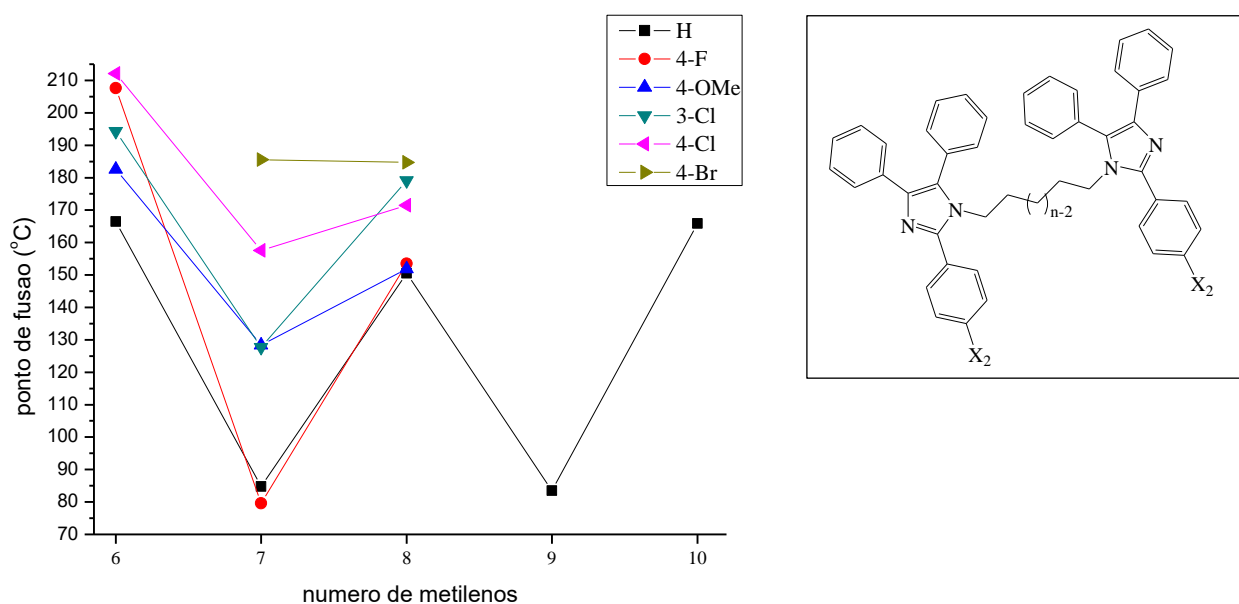


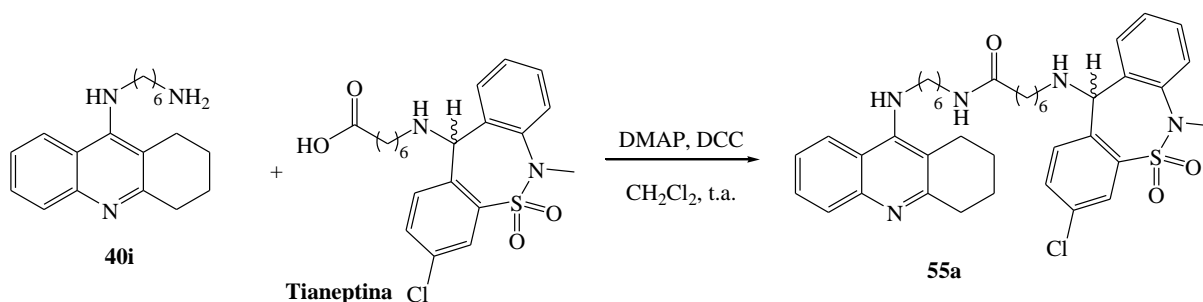
Figura 32. Representação dos pontos de fusão dos dímeros bis(*n*)-lofinas em função dos tamanhos da cadeias metilênicas e dos substituintes X₂.

4.6. Híbridos tacrina-tianeptina

Com o objetivo de conectar os núcleos tacrina e tianeptina através de uma cadeia metilênica espaçadora, foi realizada a reação de substituição acílica entre 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e a tianeptina, empregando-se um agente de acoplamento.

Tendo em vista a maior disponibilidade em nosso laboratório da dicicloexilcarbodiimida (DCC), e sua conhecida eficiência na amidação de ácidos carboxílicos diversos, esta foi escolhida como agente de acoplamento nos estudos iniciais deste trabalho.

Inicialmente, estudou-se a reação de substituição entre a 9-hexilamino-tetraidroacridina **40i** e tianeptina em diferentes condições reacionais, incluindo variação de tempo e de estequiometria do DCC, empregando-se 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador (Esquema 31). Os resultados são apresentados na Tabela 7.



Esquema 31. Síntese do híbrido tacrina-tianeptina **55a**.

Tabela 7. Estudo das condições reacionais para a reação de acoplamento entre a tianeptina e 9-hexilamino-tetraidroacridina **40i**.

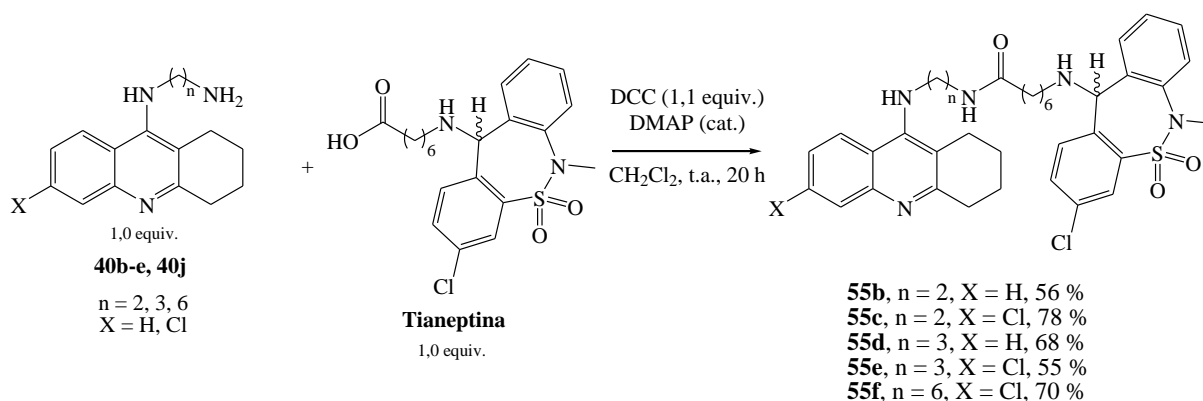
Entrada	DCC (equiv.)	Tempo (h)	Rendimento ^c (%)
1	1,10	20 ^a	53
2	1,10	72 ^a	33
3	0,95	96 ^b	0
4	2,00	96 ^b	0

^aO tempo de reação entre tianeptina e DCC foi de 3 h; ^bO tempo de reação entre tianeptina e DCC foi de 24 h; ^cApós purificação por cromatografia em coluna utilizando como mistura eluente hexano - AcOEt - Et₃N.

Conforme mostrado na entrada 1 da tabela acima, a ativação da carboxila da tianeptina empregando DCC (1,1 equivalentes), foi seguida pela reação de acoplamento com a amina **40i**;⁵⁵ após um tempo total de 20 h, a análise por CCD em sílica gel, empregando CHCl₃ -

MeOH - NH₄OH, mostrou a presença de tianeptina, amina **40i** e outros produtos. Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se o híbrido tacrina-tianeptina **55a** em um rendimento de 53 % (entrada 1). O aumento no tempo reacional de 17 h para 69 h para a substituição acílica resultou em um rendimento inferior (entrada 2). A redução na estequiometria de DCC para 0,95 equivalente, e o aumento no tempo de ativação da carboxila com este reagente, não levou à formação do produto de interesse, mesmo decorridas 72 h (entrada 3); após purificação por cromatografia em coluna foram recuperados quase em sua totalidade a tianeptina e a 9-hexilamino-tetraidroacridina. O aumento da estequiometria de DCC para 2,0 equivalentes resultou na formação de apenas traços do híbrido de interesse (entrada 4); após purificação por cromatografia em coluna foi possível isolar: o produto de acoplamento tianeptina-DCC, um composto de difícil interpretação espectroscópica contendo ambos os núcleos tacrina e tianeptina, e uma mistura complexa de outros subprodutos.

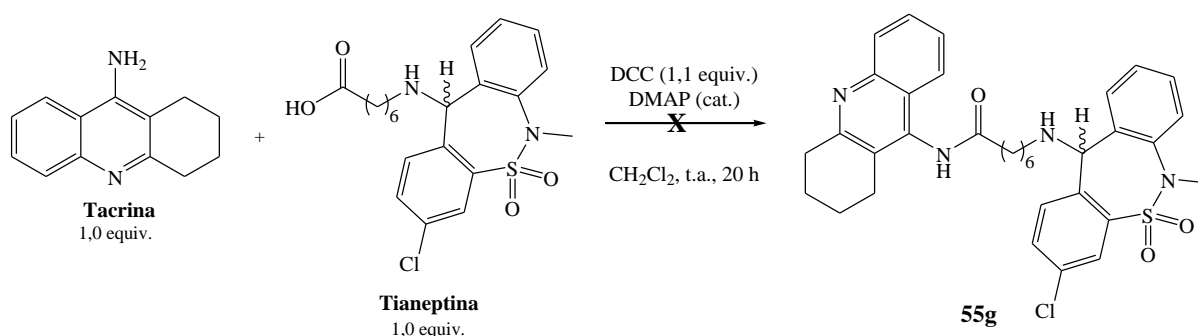
Sendo assim, o melhor resultado obtido foi quando utilizou-se 1,1 equivalentes de DCC e um tempo total de 20 h de reação. Estas condições reacionais foram empregadas na preparação dos híbridos tacrina-tianeptina **55b-f** (Esquema 32). As reações foram realizadas utilizando-se a tianeptina e 9-alkilamino-tetraidroacridinas com substituintes H e Cl e cadeias espaçadoras de 2, 3 e 6 metilenos. Os compostos foram obtidos em rendimentos de 56 – 78 %, após purificação por cromatografia em coluna



Esquema 32. Síntese dos híbridos tacrina-tianeptina **55b-f**.

As mesmas condições reacionais também foram testadas na reação entre a tacrina e a tianeptina, mas não se observou formação do produto de interesse **55g** (Esquema 33). Após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel foi possível isolar: a tacrina, a tianeptina e o produto de acoplamento tianeptina-DCC. A menor reatividade da tacrina, quando comparada às 9-alkilamino-tetraidroacridinas, pode ser explicada em função do

caráter menos nucleofílico do grupo amino da tacrina, já que este tem o par de elétrons livres do nitrogênio conjugado com o sistema aromático.



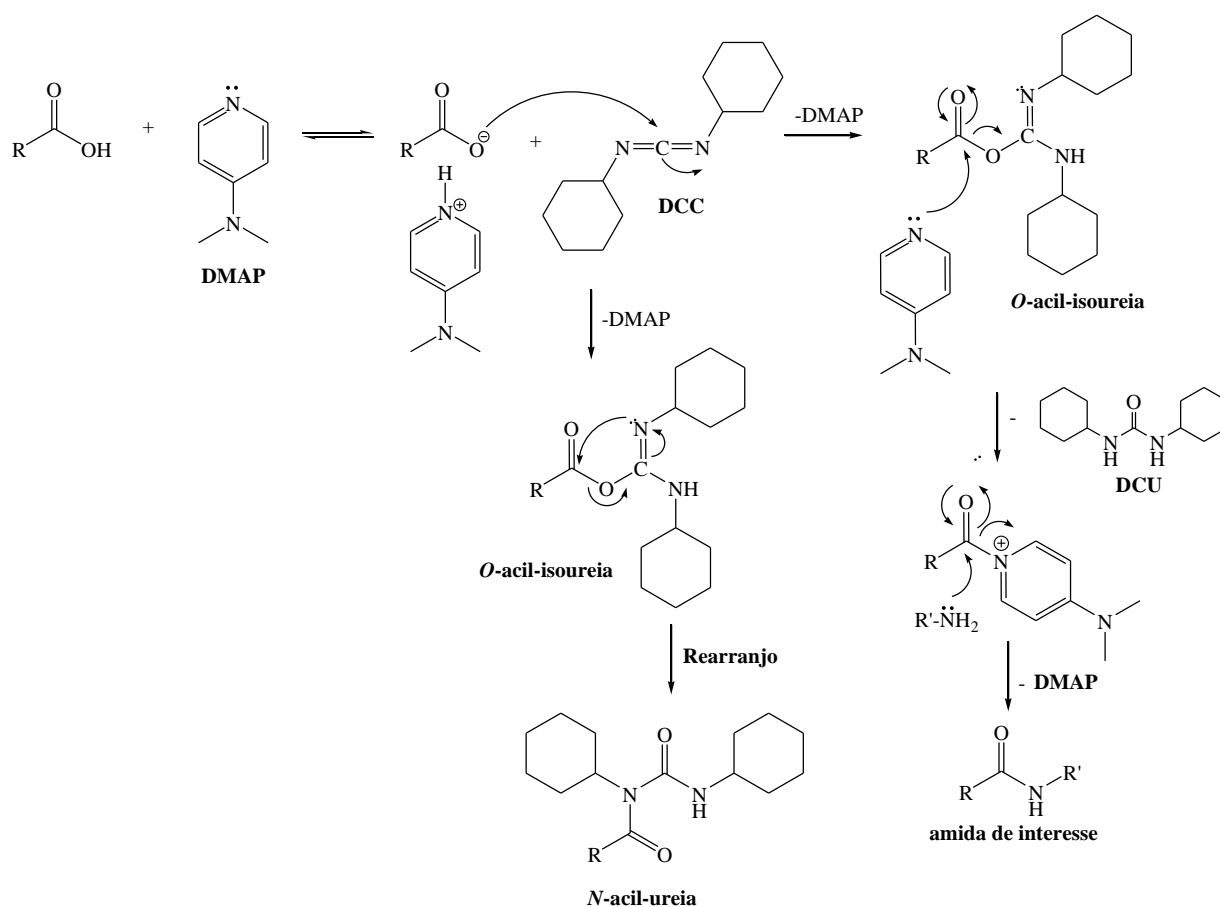
Esquema 33. Reação de acoplamento entre tacrina e tianeptina empregando DCC/DMAP.

Não tendo sucesso neste teste preliminar para o acoplamento da tacrina e tianeptina, a transformação da função ácido carboxílico da tianeptina em cloreto de acila, para posterior reação com a tacrina, seria uma estratégia interessante a ser explorada no futuro.

A dicicloexilcarbodiimida é um agente de acoplamento utilizado desde 1955 para reações entre ácidos carboxílicos e aminas. A primeira etapa destas reações consiste na formação da *O*-acil-isourea, através do ataque nucleofílico do ânion carboxilato à carbodiimida (Esquema 34).^{92,93} Após a sua formação, a *O*-acil-isourea pode sofrer substituição acílica pelo DMAP, fornecendo a dicicloexilureia (DCU) e um intermediário contendo o sal de amônio como bom grupo de saída; então, o acoplamento da amina com este intermediário leva à formação da amida de interesse. Pode ocorrer também o rearranjo da *O*-acil-isourea com transferência do grupo acila para o nitrogênio, fornecendo a *N*-acil-ureia como produto indesejado, já que este não é suscetível à formação da amida de interesse.

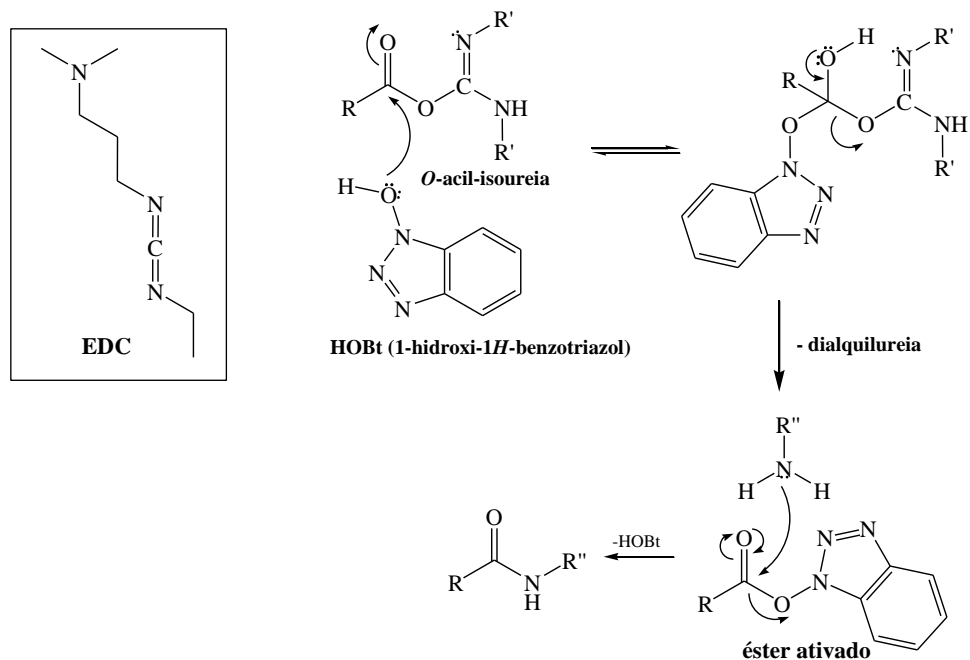
Neste trabalho também foi investigado o uso de outra carbodiimida: a 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), utilizada juntamente com o aditivo 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt), mostrados no Esquema 35.⁹⁴ O uso de HOBt pode reduzir a formação do subproduto não-reativo *N*-acil-ureia, já que a reação deste aditivo com a *O*-acil-isourea acontece mais rapidamente que o rearranjo mostrado no Esquema 34.⁹² Isso permite a obtenção de um intermediário que ainda é ativado para o acoplamento, ao mesmo tempo evitando a reação paralela indesejada. Alguns procedimentos empregam outras carbodiimidas, como DCC, em conjunto com este aditivo.⁹⁵ O HOBt também é utilizado com carbodiimidas para evitar epimerizações, que ocorrem via formação de intermediários oxazolonas, em

substratos que possuem grupos ácidos carboxílicos ativados e com uma ligação amida na posição α .⁹²



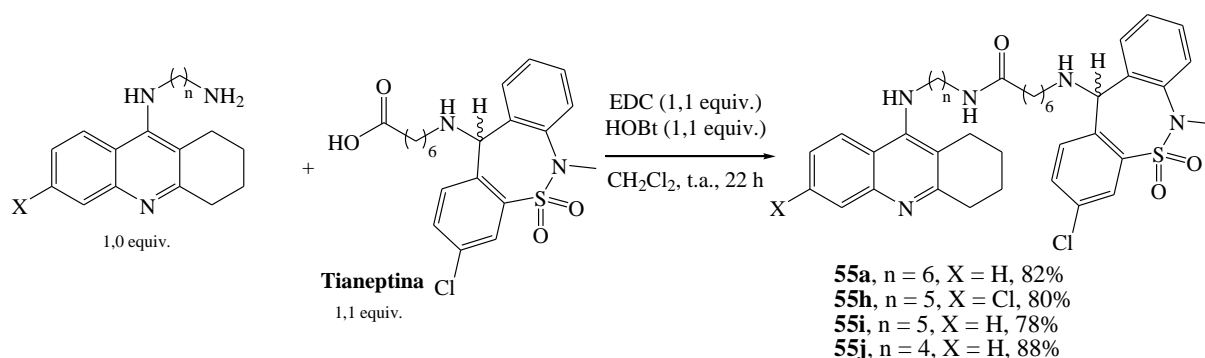
Esquema 34. Reação de acoplamento promovido por uma carbodiimida e DMAP.

Propõe-se que HOBt aja inicialmente fazendo uma substituição acílica com o intermediário *O*-acil-isourea para fornecer um éster ativado, e aumenta a reatividade deste éster ativado induzindo e estabilizando a aproximação da amina através de ligações-de-hidrogênio; após a aminólise, a amida de interesse é obtida (Esquema 35). No entanto, o uso de HOBt em conjunto com carbodiimidas também induz à formação de um subproduto contendo o núcleo diazetidínico.⁹³



Esquema 35. Mecanismo de ativação por HOBT quando utilizado juntamente com carbodiimidas.

Então, com o objetivo de conectar os núcleos tacrina e tianeptina empregando EDC/HOBT para promover este acoplamento, a reação entre o intermediário **40i** e tianeptina foi testada. A reação foi realizada em diclorometano à temperatura ambiente, com um tempo de 2 h para ativação da carboxila empregando EDC/HOBT, seguida pela aminólise por 20 h (Esquema 36). O híbrido de interesse **55a** foi obtido em rendimento de 82% após purificação por cromatografia em coluna. Portanto, o uso de EDC/HOBT se mostrou mais eficiente quando comparado com o resultado obtido anteriormente com DCC, que levou à obtenção do produto em rendimento de 53%.



Esquema 36. Obtenção dos híbridos tacrina-tianeptina **55a** e **55h-j** empregando EDC/HOBT.

Estas mesmas condições reacionais também foram empregadas na preparação dos híbridos tacrina-tianeptina **55h-j**, utilizando-se as 9-alkilamino-tetraidroacridinas com substituintes H

e Cl e cadeias espaçadoras de 4 e 5 metilenos ([Esquema 36](#)). Os compostos foram obtidos em bons rendimentos após purificação por cromatografia em coluna.

4.6.1. Caracterização espectroscópica do híbrido tacrina-tianeptina **55a**

A seguir é apresentada a caracterização espectroscópica por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C do híbrido tacrina-tianeptina **55a** ([Figura 33](#)). Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C do híbrido tacrina-lofina **41a**, bem como a caracterização da tianeptina encontrada na literatura,⁹⁶ auxiliaram na atribuição dos sinais dos espectros de RMN do híbrido tacrina-tianeptina **55a**.

Do espectro de RMN de ^1H do composto **55a** ([Figura 34](#)) é possível extrair os dados que são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 8. Dados obtidos a partir do espectro de RMN de ^1H do composto **55a**.

Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)	Atribuição
1,20 – 1,51	Multiplete	-	H21-H22, H12-H15, 2NH
1,51 – 1,74 (típico para tianeptina)	Multiplete	-	H20 e H23
1,84 – 2,00	Multiplete	-	H2-H3
2,09 (típico para tianeptina)	Triplete	7,5	H19
2,43 (típico para tianeptina)	Triplete	6,0	H24
2,64 – 2,78	Multiplete	-	H1
3,00 – 3,12	Multiplete	-	H4
3,14 – 3,24	Multiplete	-	H16
3,34 (típico para tianeptina)	Singleto	-	H31
3,46	Triplete	7,0	H11
4,97 (típico para tianeptina)	Singleto	-	H26
5,10 – 5,22	Singleto largo	-	NH
7,22 – 7,48	Multiplete	-	H7, H27-H28, H32-H35
7,50 – 7,58 (típico para o núcleo tacrina)	Multiplete	-	H6

Tabela 8. Continuação			
Deslocamento químico (ppm)	Multiplicidade	Constante de acoplamento (Hz)	Atribuição
7,89 (típico para o núcleo tacrina)	Dubleto	8,4	H8
7,92 – 8,00	Multiplete	-	H5 e H30

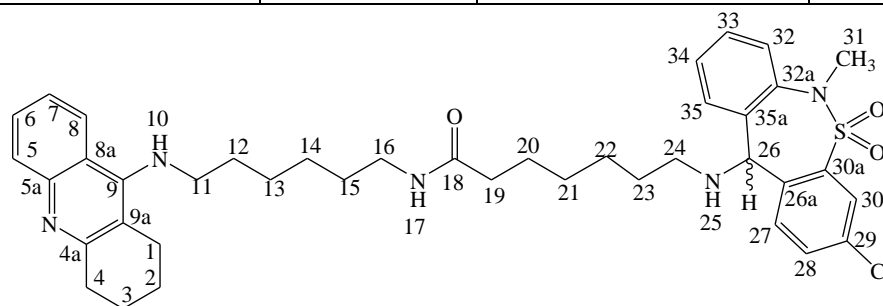


Figura 33. Híbrido tacrina-tianeptina **55a**.

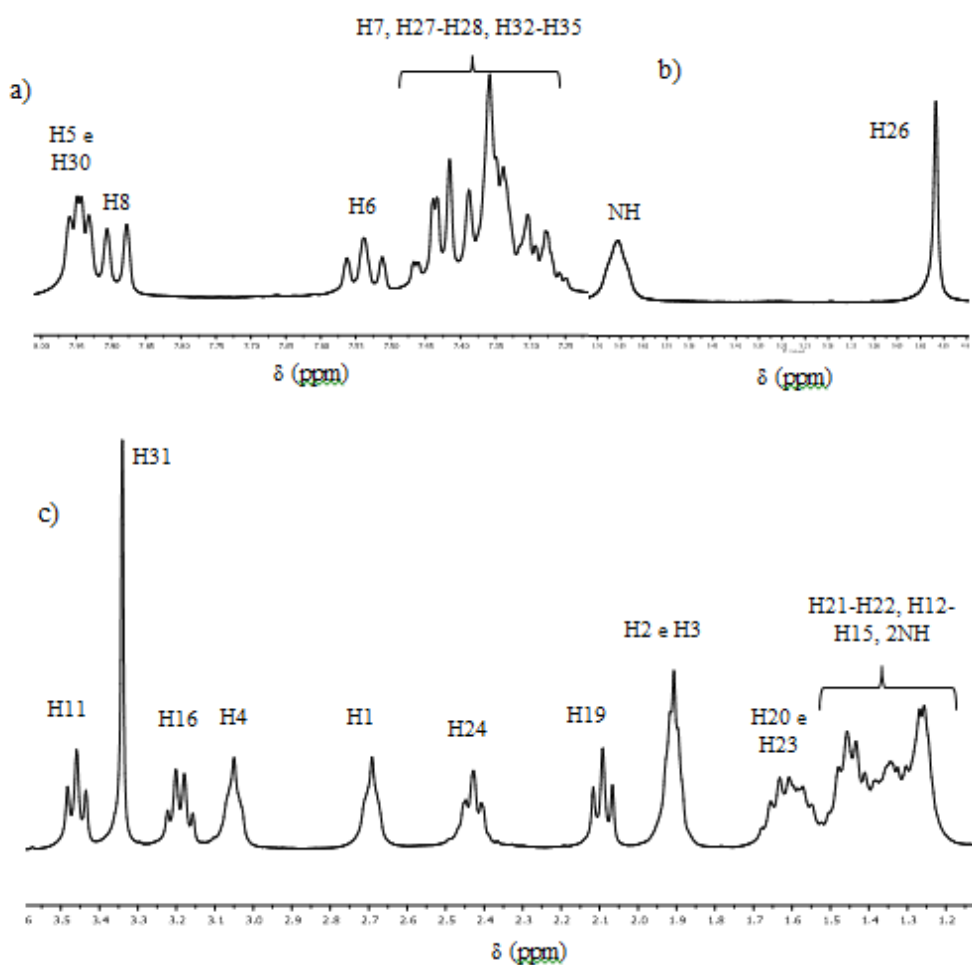


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55a** – a) ampliação entre 7,25 e 8,00 ppm; b) ampliação entre 4,90 e 5,70 ppm; c) região de 1,20 e 3,60 ppm.

No espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **55a** (Figura 35) observam-se os seguintes sinais (em ppm): 173,1 (C18); 158,5 (C4a); 150,9 (C9); 147,5 (C5a); 140,3 (C30a); 138,6 (C32a); 137,0 (C35a e C26a); 134,3 (C29); 132,3 (C27); 131,5, 130,4, 129,5, 128,8, 128,5, 128,4, 128,2 e 128,1 (C32-C35, C30, C28, C8 e C6); 123,7 (C7); 123,0 (C5); 120,3 (C9a); 116,0 (C8a); 66,4 (C26); 49,5 (C11); 48,1 (C24); 39,3 (C16); 38,9 (C31); 36,8 (C19); 34,1 (C4); 31,8 (C12); 30,0 e 29,7 (C23 e C15); 29,2 (C20); 27,1, 26,7, 26,6 e 25,7 (C22, C21, C14 e C13); 24,9 (C1); 23,2 e 22,9 (C3 e C2).

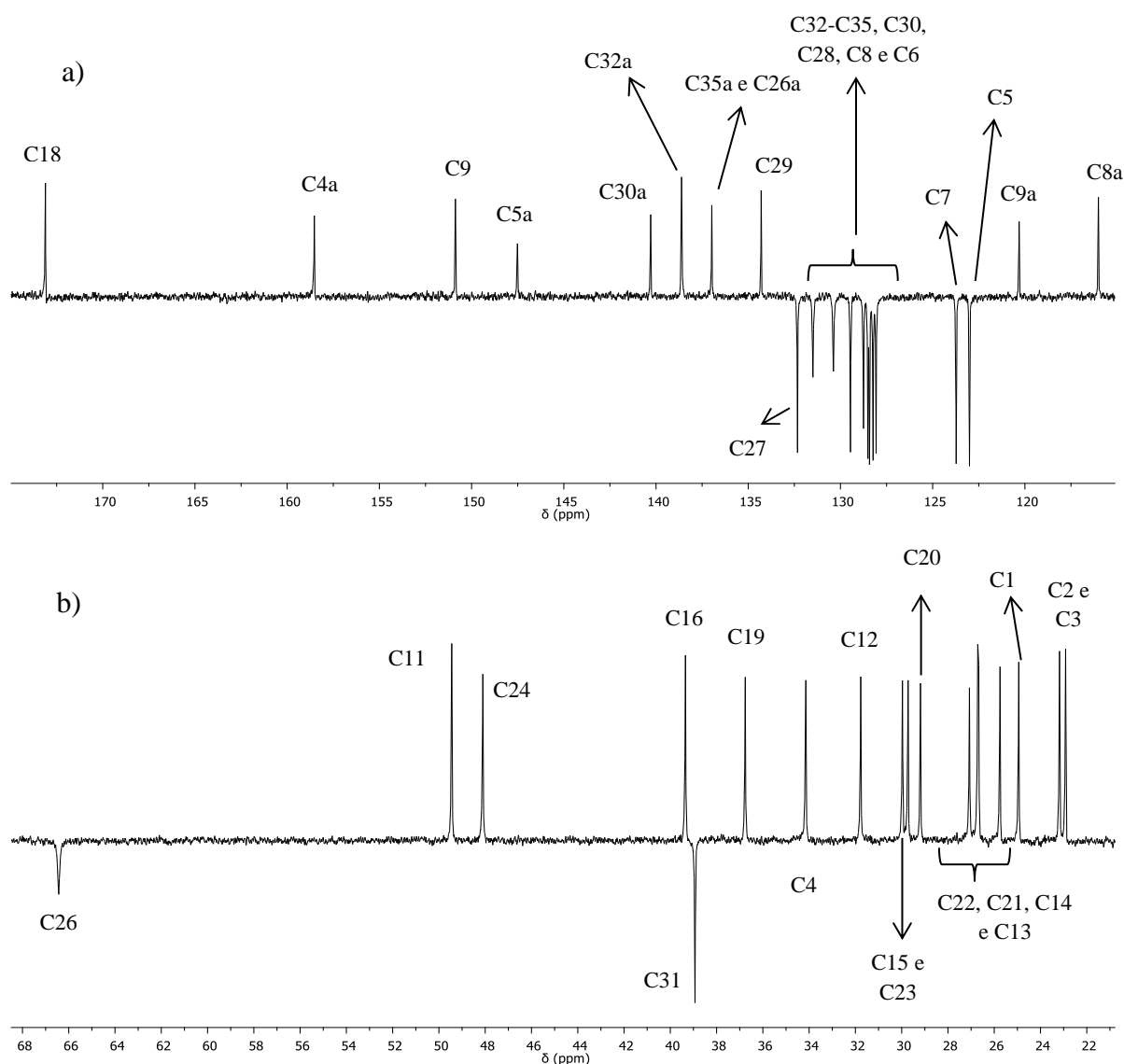


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55a** - a) ampliação entre 110 e 180 ppm; b) ampliação entre 22 e 68 ppm.

No espectro no infravermelho do composto tacrina-tianeptina **55a** (Figura 36) observam-se, principalmente, as bandas correspondentes às vibrações de: a) deformação axial de N-H de

amina secundária em 3400 cm^{-1} ; b) deformação axial das ligações C-H de aromáticos entre 3000 e 3100 cm^{-1} ; c) deformação axial de C-H de alcanos entre 2850 e 3000 cm^{-1} ; d) deformação axial de C=O de amidas em 1650 cm^{-1} ; e) deformação axial das ligações C=C de aromáticos em 1561 e 1497 cm^{-1} ; e) deformação axial de S=O de sulfonamidas em 1330 e 1154 cm^{-1} ; f) deformação axial de C_{arila}-Cl em 1108 cm^{-1} .

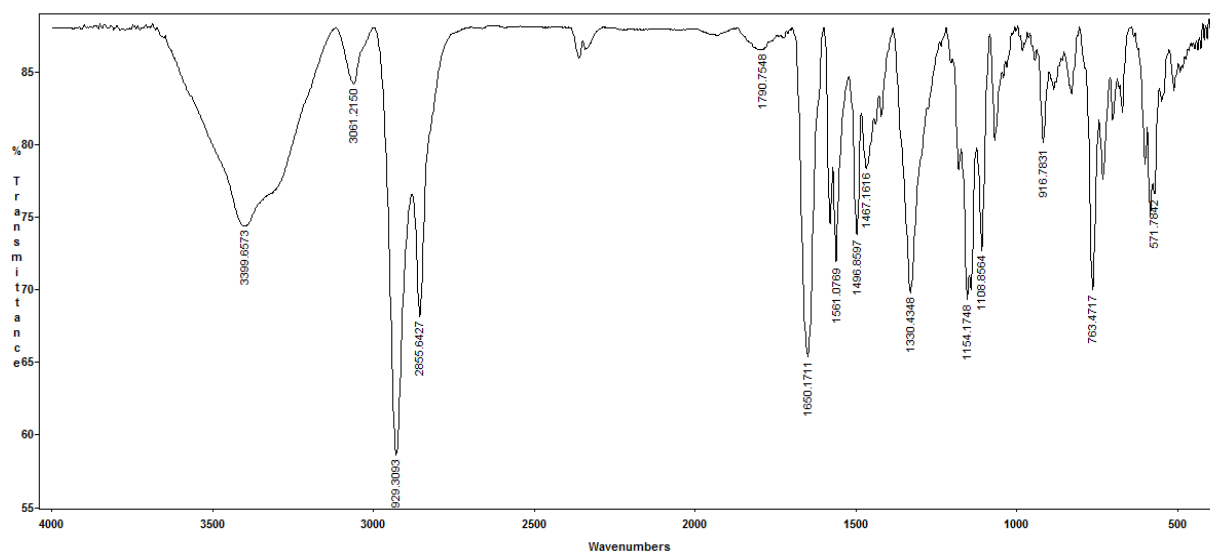


Figura 36. Espectro no infravermelho do composto **55a** em pastilha de KBr.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi realizada a síntese e caracterização de compostos tacrina-lofina e bis(n)-lofinas através de reações de condensação tetracomponente, empregando InCl_3 como catalisador. Muitos híbridos tacrina-lofina se mostraram como potentes e seletivos inibidores de AChE e BuChE, com IC_{50} na escala nanomolar de concentração, e alguns se mostraram tão potentes quanto o composto de referência bis(7)-tacrina ou até mais ativos que este. O mais ativo na inibição da enzima AChE foi o híbrido **41b**, com IC_{50} de 5,87 nM. Este composto apresentou maior seletividade para AChE com relação à BuChE (18,5 vezes maior o IC_{50}), quando comparado com a seletividade observada com o composto de referência bis(7)-tacrina. Além disso, o híbrido **42f** foi mais efetivo na inibição da BuChE que o composto bis(7)-tacrina, e foi seletivo para esta enzima, sendo inativo sobre a AChE. Os compostos contendo cadeia espaçadora de seis metilenos **43a-g** mostraram-se seletivos para inibição de BuChE, com uma faixa de IC_{50} de 12,44-58,00 nM, sendo inativos sobre a AChE. Propondo-se que os híbridos tacrina-lofina sejam inibidores reversíveis competitivos, é possível inferir que foram capazes de atuar simultaneamente nos PAS e CAS da AChE.

Dentre a série de bis(n)-lofinas, o bis(8)-lofina **47c** se mostrou um inibidor seletivo da AChE, com valor de IC_{50} de 42,55 nM, e representa uma nova plataforma para estudos farmacológicos. Tendo isso em vista, novos dímeros bis(n)-lofinas com diferentes substituintes foram sintetizados através de reações de condensação tetracomponente empregando InCl_3 como catalisador. Tais dímeros serão testados na inibição das colinesterases.

Além destes compostos, realizou-se também a síntese de híbridos tacrina-tianeptina através do acoplamento entre 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e tianeptina. Estes híbridos também foram obtidos visando à atividade de inibição das colinesterases.

Neste trabalho também foram estudadas as condições reacionais para obtenção dos híbridos tacrina-lofina, tacrina-tianeptina e dímeros bis(n)-lofinas substituídos, bem como foi realizada a preparação dos intermediários 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas e 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas através de procedimentos descritos na literatura.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Equipamentos

Os pontos de fusão foram determinados em tubos capilares de vidro abertos em um equipamento Büchi M-565.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Varian 640-IR em pastilhas de KBr ou no composto puro.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em uma solução em CDCl_3 em um espectrômetro Varian VNMRS 300 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) a partir do pico do tetrametil-silano ($\delta = 0,00$ ppm) como padrão interno para RMN de ^1H ou a partir do pico do solvente CDCl_3 ($\delta = 77,23$ ppm) no RMN de ^{13}C ; as multiplicidades são dadas como s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (tripleto), qn (quinteto), m (multiplete) ou sl (singleto largo); as constantes de acoplamento (J) são dadas em Hz.

Os dados de Espectrometria de Massas de Alta Resolução com Ionização *Eletrospray* (*High Resolution Mass Spectrometry with Eletrospray Ionization* - HRMS-ESI), em modo positivo, foram obtidos em um equipamento Micromass Q-Tof da Waters (Manchester, UK).

A análise por difração de raios-X foi realizada pelo Dr. Thierry Roisnel na Universidade de Rennes, França. Os dados de difração foram coletados a 150 K usando um difratômetro APEXII Bruker-AXS com radiação Mo- $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å). A estrutura foi resolvida por métodos diretos usando o programa SIR97, e então refinada com métodos de mínimos-quadrados de matriz completa baseado em F^2 (SHELXL-97) e com a ajuda do programa WINGX. Todos os átomos, exceto H, foram refinados com parâmetros de deslocamento de anisotropia atômica. Os átomos de H foram incluídos em suas posições calculadas. Um refinamento final em F^2 com 5031 intensidades únicas e 253 parâmetros convergiram a $\omega R(F^2) = 0,1683$ ($R(F) = 0,057$) para 3591 reflexões observadas com $I > 2\sigma(I)$.

6.2. Materiais e métodos

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas empregando sílica gel 60 (70 – 230 mesh). As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de alumínio com camada de 0,2 mm de sílica gel 60F-254 (Macherey-Nagel). A tianeptina bruta foi fornecida pela Prof.^a Dr.^a Leandra Franciscato Campo do Instituto de Química da UFRGS, e foi purificada por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente clorofórmio : metanol : hidróxido de amônio (93 : 6,5 : 0,5); os demais reagentes foram obtidos da Sigma Aldrich. Os solventes utilizados, de grau P.A., foram

obtidos da Nuclear. A nomenclatura dos compostos foi dada baseando-se no programa ChemDraw Ultra 8.0 (ChemOffice 2004).

6.3. Procedimento experimental

6.3.1. Procedimento geral para a preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas **29a-b**

À mistura de ácido antranílico ou 4-cloro-antranílico (5,25 mmol) e cicloexanona (5,0 mmol) foi adicionado, a 0 °C e sob atmosfera inerte, POCl₃ (30,0 mmol). A seguir, a mistura foi aquecida a 115 °C durante 2 - 3 h. Após este período, o excesso de POCl₃ foi removido em alto vácuo sob aquecimento. O resíduo obtido foi diluído em EtOAc (80 mL). A solução resultante foi neutralizada com solução aquosa de K₂CO₃ 30 % (70 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como fase móvel diclorometano.

6.3.1.1. 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**29a**)

Sólido amarelo; rendimento: 67 %; ponto de fusão 68-69 °C; IV (*KBr*) v_{max}/cm^{-1} : 3048, 2936, 1578, 1481, 1308, 1412, 916, 755; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,09 (dd, 1H, *J* = 8,4 e 1,2 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,67-7,57 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 159,4; 146,7; 141,4; 129,2; 128,8; 128,7; 126,5; 125,4; 123,7; 34,3; 27,5; 22,7; 22,6.

6.3.2. Procedimento geral para a preparação de 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40a-m**

A mistura de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (1,0 mmol), 1,n-alkanodiamina (6,0 mmol), KI (0,15 mmol) e *n*-pentanol (2,5 mL), em um balão conectado a um condensador com tubo secante, foi aquecida a 160 °C por 18 h. A conversão completa da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina foi verificada em CCD em sílica empregando como mistura eluente CH₂Cl₂ : MeOH (99 : 1). Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi diluída em CH₂Cl₂ (22 mL) e lavada com solução aquosa de NaOH 10 % (22 mL) e água (2 x 18 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ anidro e filtrada. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente CHCl₃ - MeOH - NH₄OH (93 : 6,5 : 0,5; pH ~ 9,5).

6.3.2.1. *N*-(7-aminoetil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40a**)

Óleo amarelo; rendimento: 87%; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3351, 3060, 2927, 2854, 1579, 1562, 1500, 764; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,00-7,87 (m, 2H), 7,58 -7,48 (m, 1H), 7,38 -7,28 (m, 1H), 3,98 (sl, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,15- 2,96 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,20 (s, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,48-1,20 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,3; 150,7;147,4; 128,6; 128,2; 123,4; 122,8; 120,1; 115,7; 49,4; 41,9; 34,0; 33,3; 31,6; 29,1; 26,8; 26,7; 24,7; 23,0; 22,7.

6.3.2.2. *N*-(2-aminoetil)-6-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40b**)

Sólido amarelo; rendimento: 80%; ponto de fusão 89-90 °C; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,24 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,4 Hz), 4,90 (sl, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,78-2,66 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,48 (sl, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 159,8; 151,1; 148,3; 133,9; 127,7; 124,7; 124,3; 118,8; 116,5; 51,1; 42,4; 34,2; 24,8; 23,1; 22,8.

6.3.2.3. *N*-(2-aminoetil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40c**)

Sólido amarelo pastoso; rendimento: 87%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,99 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 4,83 (sl, 1H), 3,46 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,64 (sl, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,5; 151,0; 147,4; 128,7; 128,3; 123,6; 122,9; 120,5; 116,5; 51,0; 42,5; 34,1; 24,9; 23,1; 22,9.

6.3.2.4. *N*-(3-aminopropil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40d**)

Óleo amarelo; rendimento: 85%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 4,83 (sl, 1H), 3,56 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,85 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,76-2,64 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,75 (qn, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,54 (sl, 2H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,4; 151,0; 147,4; 128,6; 128,3; 123,5; 123,0; 120,2; 115,9; 48,0; 40,4; 34,3; 34,0; 25,1; 23,1; 22,8.

6.3.2.5. *N*-(3-aminopropil)-6-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40e**)

Sólido amarelo; rendimento: 80%; ponto de fusão 73-74 °C; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,1 Hz), 5,01 (sl, 1H), 3,59 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,89 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 2,72-2,58 (m, 2H), 1,98-1,84 (m,

4H), 1,77 (qn, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,56 (sl, 2H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 159,6; 151,0; 148,3; 133,8; 127,5; 124,8; 123,9; 118,4; 115,6; 48,5; 40,7; 34,1; 34,0; 25,0; 23,1; 22,8.

6.3.2.6. *N*-(4-aminobutil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40f**)

Óleo amarelo; rendimento: 80%; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,95 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 4,07 (sl, 1H), 3,49 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,78-1,48 (m, 6H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,6; 150,8; 147,6; 128,9; 128,4; 123,7; 122,9; 120,4; 116,1; 49,5; 42,0; 34,2; 31,1; 29,3; 25,0; 23,2; 22,9.

6.3.2.7. *N*-(5-aminopentil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40g**)

Óleo amarelo; rendimento: 78%; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,94 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,57-7,49 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,95 (sl, 1H), 3,46 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 4H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,80-1,54 (m, 4H), 1,54-1,34 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,5; 150,7; 147,5; 128,8; 128,2; 123,6; 122,8; 120,3; 116,0; 49,4; 42,0; 34,1; 33,4; 31,6; 24,8; 24,3; 23,1; 22,8.

6.3.2.8. *N*-(5-aminopentil)-6-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40h**)

Sólido amarelo; rendimento: 80%; ponto de fusão 82-83 °C; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J = 9,0$ e 2,1 Hz), 3,95 (sl, 1H), 3,46 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 4H), 1,54-1,34 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 159,6; 150,7; 148,2; 133,8; 127,6; 124,6; 124,1; 118,4; 115,8; 49,5; 42,0; 34,1; 33,3; 31,7; 24,6; 24,3; 22,9; 22,7.

6.3.2.9. *N*-(6-aminoexil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40i**)

Óleo amarelo; rendimento: 90%; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 3,94 (sl, 1H), 3,46 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 3,17-2,98 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,57-1,24 (m, 8H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,5; 150,7; 147,6; 128,9; 128,3; 123,6; 122,9; 120,3; 116,0; 49,5; 42,1; 34,2; 33,7; 31,8; 26,9; 26,7; 24,9; 23,1; 22,9.

6.3.2.10. *N*-(6-aminoexil)-6-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40j**)

Óleo amarelo; rendimento: 89%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,87 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,34 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,4 Hz), 3,94 (sl, 1H), 3,52-3,38 (m, 2H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,72-1,50 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 159,5; 150,6; 148,1; 133,7; 127,5; 124,6; 124,0; 118,4; 115,7; 49,4; 42,0; 34,0; 33,5; 31,7; 26,7; 26,6; 24,5; 22,9; 22,6.

6.3.2.11. *N*-(8-amino-octil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40k**)

Óleo amarelo; rendimento: 95%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 3,97 (sl, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 4H), 1,94 (sl, 2H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,63 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,48-1,20 (m, 10H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,3; 150,8; 147,4; 128,6; 128,2; 123,5; 122,9; 120,2; 115,7; 49,4; 42,0; 34,0; 33,4; 31,7; 29,3; 29,2; 26,8; 26,7; 24,8; 23,0; 22,8.

6.3.2.12. *N*-(9-aminononil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40l**)

Óleo amarelo; rendimento: 88%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,96-7,87 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 1H), 3,95 (sl, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,14-1,80 (m, 4H), 1,58 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,45-1,20 (m, 14H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,0; 150,3; 147,2; 128,5; 127,7; 123,0; 122,5; 119,9; 115,4; 49,0; 41,8; 33,8; 33,3; 31,4; 29,1; 29,0; 28,9; 26,6; 26,5; 24,4; 22,7; 22,5.

6.3.2.13. *N*-(10-aminodecil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**40m**)

Óleo amarelo; rendimento: 90%; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,96 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 3,97 (sl, 1H), 3,48 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,79-2,63 (m, 4H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,76 (sl, 2H), 1,65 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,52-1,22 (m, 14H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 158,5; 151,0; 147,6; 128,8; 128,4; 123,7; 123,0; 120,3; 115,9; 49,7; 42,3; 34,2; 33,9; 31,9; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 27,1; 27,0; 24,9; 23,2; 22,9.

6.3.3. Procedimento geral para a preparação dos híbridos **41a-g**, **42a-g**, **43a-g**, **44-45**

A mistura de 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40a**, **40i**, **40k-m** (0,5 mmol), benzila (0,5 mmol), aldeído (0,5 mmol), acetato de amônio (0,5 mmol), InCl₃ (15 mol%) e etanol absoluto (1 mL), em um balão conectado a um condensador com tubo secante, foi

mantida sob agitação a 78 °C. Após 48 h, mais 1,0 equivalente de benzila, aldeído e acetato de amônio foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação a 78 °C por mais 48 h. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina (eluição no modo gradiente; proporção inicial 90 : 9 : 1 até a proporção 0 : 99 : 1).

6.3.3.1. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(8-(2,4,5-trifenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)acridin-9-
amina (**41a**)

Sólido amarelo; rendimento: 55%; ponto de fusão 71-72 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3346, 3058, 2927, 2854, 1579, 1500, 762, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,92 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,58-7,36 (m, 11H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,10 (m, 3H), 4,00-3,80 (sl, 1H), 3,87 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,40 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,53 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,41-1,12 (m, 4H), 1,12-0,86 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,8; 147,8; 147,7; 137,8; 134,7; 131,7; 131,6; 131,1; 129,7; 129,3; 129,1; 129,0; 128,9; 128,7; 128,3; 128,1; 126,9; 126,3; 123,7; 122,9; 120,4; 116,0; 49,6; 44,7; 34,2; 31,8; 30,3; 29,0; 28,6; 26,8; 26,1; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 605,8463; encontrado 605,8474.

6.3.3.2. *N*-(8-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)- 1,2,3,4-
tetraidroacridin-9-amina (**41b**)

Sólido amarelo; rendimento: 57%; ponto de fusão 62-63 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3367, 3058, 2927, 2854, 1500, 835, 762, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,97-7,87 (m, 2H), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,58-7,28 (m, 11H), 7,24-7,09 (m, 3H), 4,00-3,75 (sl, 1H), 3,85 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,41 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,54 (qn, 2H, *J* = 7,3 Hz), 1,40-1,12 (m, 4H), 1,12-0,86 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,8; 147,7; 146,6; 138,1; 135,0; 134,5; 131,5; 131,1; 130,6; 130,2; 130,1; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 126,9; 126,5; 123,7; 123,0; 120,4; 116,0; 49,6; 44,8; 34,2; 31,8; 30,4; 29,0; 28,6; 26,9; 26,2; 24,9; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 640,2910; encontrado 640,2910.

6.3.3.3. *N*-(8-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**41c**)

Sólido amarelo; rendimento: 37 %; ponto de fusão 43-44 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3367, 3056, 2927, 2854, 1562, 1498, 767, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,97-7,86 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,27 (m, 12H), 7,23-7,10 (m, 3H), 4,00-3,80 (sl, 1H), 3,87 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,41 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,54 (qn, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,40-1,13 (m, 4H), 1,13-0,88 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,8; 147,7; 146,2; 138,1; 134,7; 134,4; 133,4; 131,4; 131,1; 130,2; 130,0; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 127,2; 126,9; 126,5; 123,7; 122,9; 120,4; 116,0; 49,6; 44,8; 34,2; 31,8; 30,4; 29,0; 28,6; 26,8; 26,1; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 640,2910; encontrado 640,2930.

6.3.3.4. *N*-(8-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**41d**)

Sólido amarelo; rendimento: 41%; ponto de fusão 57-58 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3380, 3056, 2927, 1500, 1224, 843, 763, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,97-7,86 (m, 2H), 7,66 (dd, 2H, *J* = 9,0 e 5,2 Hz), 7,58-7,28 (m, 9H), 7,23-7,10 (m, 5H), 3,98-3,78 (sl, 1H), 3,84 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,41 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,54 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,40-1,13 (m, 4H), 1,13-0,88 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,2 (d, *J* = 247,3 Hz); 158,6; 150,8; 147,7; 146,8; 137,8; 134,6; 131,5; 131,3; 131,2; 131,1; 129,8; 129,2; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 127,8 (d, *J* = 3,3 Hz); 126,9; 126,4; 123,7; 122,9; 120,4; 116,0; 115,8 (d, *J* = 21,4 Hz); 49,6; 44,7; 34,2; 31,8; 30,3; 29,0; 28,6; 26,8; 26,2; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 623,8367; encontrado 623,8380.

6.3.3.5. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(8-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)acridin-9-amina (**41e**)

Sólido amarelo; rendimento: 74%; ponto de fusão 56-57 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3349, 3056, 2929, 1612, 1250, 1027, 837, 700; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,98-7,86 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,58-7,36 (m, 8H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24-7,08 (m, 3H), 6,99 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,96-3,78 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,41 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,74-2,64 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,54 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,48-1,13 (m, 4H), 1,13-0,86 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,2; 158,7; 150,9; 147,7; 137,6; 134,8; 131,9; 131,2; 130,7; 129,5;

129,2; 129,0; 128,7; 128,4; 128,2; 126,9; 126,3; 124,1; 123,7; 123,0; 120,4; 116,1; 114,2; 55,5; 49,6; 44,8; 34,3; 31,9; 30,4; 29,1; 28,7; 26,9; 26,2; 25,0; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 635,8725; encontrado 635,8731.

6.3.3.6. 4-(1-(8-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ilamino)octil)-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonnitrila (**41f**)

Sólido amarelo; rendimento: 33%; ponto de fusão 93-94 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3402, 3056, 2927, 2225, 1604, 1579, 771, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,02 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,96 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,62-7,32 (m, 9H), 7,24-7,12 (m, 3H), 3,91 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,50 (t, 2H, *J* = 7,3 Hz), 3,20-3,04 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,56 (qn, 2H, *J* = 7,3 Hz), 1,44-1,15 (m, 5H), 1,15-0,84 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 157,3; 151,8; 146,0; 145,6; 138,9; 136,1; 134,2; 132,6; 131,1; 131,0; 129,6; 129,4; 129,3; 129,2; 128,4; 126,9; 126,8; 124,1; 123,2; 119,5; 118,8; 115,0; 112,3; 49,4; 45,1; 33,1; 31,8; 30,5; 29,1; 28,7; 26,9; 26,2; 24,7; 23,0; 22,6; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 630,8561; encontrado 630,8572.

6.3.3.7. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(8-(2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)octil)acridin-9-amina (**41g**)

Sólido marrom; rendimento: 39%; ponto de fusão 90-91 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3422, 3058, 2929, 2854, 1599, 1519, 1342, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz), 8,03 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,99-7,88 (m, 3H), 7,60-7,30 (m, 9H), 7,25-7,12 (m, 3H), 3,95 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,51 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,58 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,44-1,15 (m, 5H), 1,15-0,80 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 157,1; 151,9; 147,7; 145,8; 145,2; 139,1; 137,9; 134,2; 131,4; 131,1; 131,0; 129,7; 129,4; 129,2; 128,4; 127,0; 126,9; 124,2; 124,1; 123,3; 119,4; 114,9; 49,4; 45,2; 33,0; 31,7; 30,6; 29,1; 28,7; 26,9; 26,2; 24,7; 23,0; 22,5; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 650,8439; encontrado 650,8471.

6.3.3.8. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(7-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)heptil)acridin-9-amina (**42a**)

Sólido amarelo; rendimento: 54%; ponto de fusão 61-62 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3369, 3058, 2929, 2854, 1579, 1498, 762, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,67 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz), 7,59-7,26 (m, 12H), 7,22-7,09 (m, 3H), 3,86 (t, 2H, *J* =

7,5 Hz), 3,96-3,76 (br, 1H), 3,42-3,28 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,43 (qn, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,17-1,02 (m, 2H), 1,01-0,84 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,5; 150,6; 147,7; 147,6; 137,7; 134,6; 131,5; 131,0; 129,6; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 128,6; 128,2; 128,1; 126,8; 126,3; 123,6; 122,8; 120,3; 116,0; 49,4; 44,6; 34,2; 31,5; 30,1; 28,3; 26,5; 26,0; 24,8; 23,1; 22,8; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 591,819; encontrado 591,8218.

6.3.3.9. *N*-(7-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)heptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**42b**)

Sólido amarelo; rendimento: 33%; ponto de fusão 64-65 °C; IV (*KBr*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3367, 3057, 2927, 2854, 1500, 835, 762, 698; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,63 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,58-7,28 (m, 11H), 7,23-7,10 (m, 3H), 3,86 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,34 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,48 (qn, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,40-1,24 (m, 3H), 1,20-1,05 (m, 2H), 1,04-0,88 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,7; 150,8; 147,7; 146,6; 138,1; 135,0; 134,5; 131,5; 131,1; 130,6; 130,2; 130,1; 129,2; 129,1; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,3; 126,9; 126,5; 123,8; 122,9; 120,4; 116,1; 49,5; 44,8; 34,2; 31,7; 30,4; 28,5; 26,7; 26,2; 25,0; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 626,2641; encontrado 626,2669.

6.3.3.10. *N*-(7-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)heptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**42c**)

Sólido amarelo; rendimento: 42%; ponto de fusão 59-60 °C; IV (*KBr*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3367, 3056, 2927, 2854, 1562, 1498, 767, 696; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,72 (s, 1H), 7,60-7,27 (m, 12H), 7,23-7,10 (m, 3H), 4,00-3,78 (br, 1H), 3,87 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,35 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,47 (qn, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,39-1,24 (m, 2H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,15-0,88 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,6; 150,7; 147,7; 146,2; 138,1; 134,7; 134,4; 133,3; 131,3; 131,1; 130,1; 130,0; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 127,2; 126,9; 126,5; 123,7; 122,9; 120,4; 116,1; 49,5; 44,7; 34,2; 31,7; 30,3; 28,4; 26,6; 26,1; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 626,2641; encontrado 626,2654.

6.3.3.11. *N*-(7-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**42d**)

Sólido amarelo; rendimento: 52%; ponto de fusão 61-62 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3361, 3056, 2929, 1500, 1224, 843, 761, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, 2H, *J* = 9,3 Hz), 7,66 (dd, 2H, *J* = 8,7 e 5,4 Hz), 7,59-7,28 (m, 9H), 7,24-7,09 (m, 5H), 3,96-3,76 (br, 1H), 3,84 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,42-3,28 (m, 2H), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,74-2,58 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,47 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,38-1,24 (m, 2H), 1,19-1,05 (m, 2H), 1,05-0,84 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,1 (d; *J* = 247,2 Hz); 158,6; 150,7; 147,6; 146,7; 137,8; 134,5; 131,4; 131,2; 131,1; 131,0; 129,7; 129,2; 128,9; 128,8; 128,3; 128,2; 127,8 (d; *J* = 3,3 Hz); 126,8; 126,4; 123,7; 122,9; 120,3; 116,1; 115,8 (d; *J* = 22,0 Hz); 49,4; 44,6; 34,2; 31,6; 30,2; 28,4; 26,5; 26,1; 24,9; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 609,8098; encontrado 609,8119.

6.3.3.12. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(7-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)acridin-9-amina (**42e**)

Sólido amarelo; rendimento: 44%; ponto de fusão 67-68 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3378, 3056, 2929, 1500, 1249, 1027, 771, 700; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94-7,86 (m, 2H), 7,60 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,56-7,28 (m, 9H), 7,22-7,08 (m, 3H), 6,98 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,35 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,47 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,31 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,17-1,04 (m, 2H), 1,04-0,88 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,2; 158,7; 150,8; 147,7; 147,6; 137,7; 134,8; 131,8; 131,2; 130,7; 129,5; 129,1; 129,0; 128,7; 128,4; 128,2; 126,9; 126,3; 124,1; 123,7; 122,9; 120,4; 116,1; 114,2; 55,5; 49,5; 44,7; 34,2; 31,7; 30,3; 28,5; 26,6; 26,2; 25,0; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 621,8457; encontrado 621,8468.

6.3.3.13. 4-(1-(7-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ilamino)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-2-il)benzotrila (**42f**)

Sólido amarelo; rendimento: 53%; ponto de fusão 78-79 °C; IR (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3400, 3056, 2929, 2225, 1606, 1500, 771, 700; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,91 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,85 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,77 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 7,59-7,30 (m, 9H), 7,24-7,12 (m, 3H), 4,20-3,80 (br, 1H), 3,91 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,41 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,50 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,33 (qn, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,20-1,06 (m, 2H), 1,06-0,88 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,1; 151,2; 146,9; 145,6; 138,9; 136,0; 134,2; 132,6; 131,1; 131,0; 129,5; 129,3; 129,1; 128,8; 128,3; 126,9; 126,8;

123,9; 123,0; 120,0; 118,7; 115,7; 112,3; 49,4; 45,1; 33,7; 31,7; 30,5; 28,6; 26,7; 26,2; 24,8; 23,1; 22,8; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 616,8292; encontrado 616,8281.

6.3.3.14. *1,2,3,4-tetraidro-N-(7-(2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)heptil)acridin-9-amina (42g)*

Sólido marrom; rendimento: 44%; ponto de fusão 84-85 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3411, 3058, 2929, 2856, 1599, 1519, 1342, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,35 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,86-7,97 (m, 4H), 7,28-7,58 (m, 9H), 7,24-7,12 (m, 3H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,37 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,12-2,59 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,49 (qn, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,42-1,22 (m, 3H), 1,20-1,08 (m, 2H), 1,08-0,90 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,9; 147,8; 147,5; 145,2; 139,2; 137,9; 134,1; 131,4; 131,1; 131,0; 129,7; 129,4; 129,2; 128,8; 128,6; 128,4; 127,0; 126,9; 124,2; 123,8; 122,9; 120,3; 116,1; 49,5; 45,2; 34,1; 31,7; 30,6; 28,6; 26,7; 26,3; 25,0; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 636,8170; encontrado 636,8161.

6.3.3.15. *1,2,3,4-tetraidro-N-(6-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)hexil)acridin-9-amina (43a)*

Sólido amarelo; rendimento: 53%; ponto de fusão 62-63 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3369, 3058, 2929, 2856, 1579, 1500, 764, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,91 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,59-7,25 (m, 12H), 7,23-7,08 (m, 3H), 3,86 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,79 (br, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,44-1,20 (m, 4H), 1,10-0,88 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,3; 150,6; 147,6; 147,4; 137,7; 134,5; 131,4; 130,9; 129,6; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,2; 128,0; 126,7; 126,2; 123,5; 122,8; 120,2; 115,9; 49,1; 44,4; 34,0; 31,2; 30,0; 25,8; 25,7; 24,7; 23,0; 22,7; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 577,7925; encontrado 577,7941.

6.3.3.16. *N-(6-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)hexil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (43b)*

Sólido amarelo; rendimento: 37%; ponto de fusão 71-72 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3377, 3056, 2931, 2856, 1500, 835, 761, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,56-7,27 (m, 11H), 7,23-7,10 (m, 3H), 3,85 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,79 (br, 1H), 3,28 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,44-1,25 (m, 4H), 1,10-0,88 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,7;

147,6; 146,5; 138,1; 135,0; 134,4; 131,4; 131,0; 130,5; 130,1; 130,0; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,4; 128,2; 126,9; 126,5; 123,7; 122,8; 120,4; 116,2; 49,3; 44,7; 34,2; 31,4; 30,3; 26,1; 26,0; 24,9; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 612,2373; encontrado 612,2393.

6.3.3.17. *N*-(6-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**43c**)

Sólido amarelo; rendimento: 29%; ponto de fusão 62-63 °C; IV (*KBr*) v_{max}/cm^{-1} : 3361, 3056, 2929, 2856, 1562, 1498, 767, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,60-7,27 (m, 12H), 7,23-7,10 (m, 3H), 3,88 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,79 (br, 1H), 3,28 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,48-1,25 (m, 4H), 1,12-0,91 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,7; 147,6; 146,2; 138,2; 134,7; 134,4; 133,3; 131,3; 131,0; 130,1; 130,0; 129,3; 129,2; 129,0; 128,9; 128,4; 128,2; 127,2; 126,9; 126,5; 123,7; 122,8; 120,4; 116,2; 49,3; 44,6; 34,2; 31,5; 30,3; 26,1; 26,0; 24,9; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 612,2373; encontrado 612,2372.

6.3.3.18. *N*-(6-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**43d**)

Sólido amarelo; rendimento: 50%; ponto de fusão 64-65 °C; IV (*KBr*) v_{max}/cm^{-1} : 3355, 3056, 2929, 1500, 1224, 843, 764, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,58-7,27 (m, 9H), 7,23-7,08 (m, 5H), 3,84 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,77 (br, 1H), 3,38-3,20 (m, 2H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,44-1,20 (m, 4H), 1,10-0,88 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,1 (d; *J* = 247,7 Hz); 158,7; 150,6; 147,7; 146,7; 137,9; 134,5; 131,5; 131,2; 131,1; 131,0; 129,7; 129,2; 129,0; 128,8; 128,3; 128,2; 127,8 (d; *J* = 3,3 Hz); 126,8; 126,4; 123,7; 122,8; 120,4; 116,2; 115,8 (d; *J* = 22,0 Hz); 49,3; 44,6; 34,2; 31,4; 30,3; 26,1; 26,0; 24,9; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 595,7830; encontrado 595,7809.

6.3.3.19. 1,2,3,4-tetraidro-*N*-(6-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)acridin-9-amina (**43e**)

Sólido amarelo; rendimento: 33%; ponto de fusão 68-69 °C; IV (*KBr*) v_{max}/cm^{-1} : 3365, 3056, 2931, 1500, 1249, 1028, 764, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,89 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,34-7,55 (m, 8H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,21-7,07 (m,

3H), 6,96 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 3,90-3,70 (br, 1H), 3,84 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,79 (s, 3H), 3,26 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 1,96-1,82 (m, 4H), 1,44-1,23 (m, 4H), 1,10-0,88 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 160,1; 158,6; 150,6; 147,7; 147,6; 137,6; 134,7; 131,7; 131,0; 130,5; 129,4; 129,1; 128,9; 128,6; 128,3; 128,1; 126,8; 126,2; 124,0; 123,6; 122,8; 120,3; 116,1; 114,1; 55,4; 49,3; 44,5; 34,2; 31,4; 30,1; 26,0; 25,9; 24,8; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 607,8188; encontrado 607,8179.

6.3.3.20. 4-(1-(6-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ilamino)hexil)-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)benzonitrila (**43f**)

Sólido amarelo; rendimento: 53%; ponto de fusão 74-75°C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3384, 3056, 2927, 2225, 1604, 1498, 769, 696; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,90 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,85 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,84 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz), 7,58-7,28 (m, 9H), 7,24-7,12 (m, 3H), 3,91 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,79 (br, 1H), 3,30 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,48-1,24 (m, 4H), 1,12-0,90 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,7; 150,7; 147,6; 145,6; 138,9; 136,0; 134,1; 132,6; 131,1; 131,0; 129,5; 129,4; 129,2; 129,0; 128,5; 128,3; 126,9; 126,8; 123,8; 122,8; 120,4; 118,7; 116,3; 112,4; 49,3; 45,0; 34,2; 31,5; 30,5; 26,2; 26,1; 25,0; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 602,8023; encontrado 602,8043.

6.3.3.21. 1,2,3,4-tetraidro-N-(6-(2-(4-nitrofenil)-4,5-difenil-1H-imidazol-1-il)hexil)acridin-9-amina (**43g**)

Sólido marrom; rendimento: 55%; ponto de fusão 73-74 °C; IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3417, 3058, 2929, 2856, 1599, 1519, 1340, 696; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 8,32 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,98-7,87 (m, 3H), 7,85 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,58-7,27 (m, 9H), 7,25-7,12 (m, 3H), 3,94 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 3,73 (br, 1H), 3,29 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,50-1,28 (m, 4H), 1,14-0,90 (m, 4H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 158,6; 150,7; 147,7; 147,5; 145,2; 139,1; 137,7; 134,1; 131,4; 131,0; 130,9; 129,6; 129,4; 129,2; 128,9; 128,5; 128,3; 127,0; 126,9; 124,1; 123,8; 122,8; 120,4; 116,2; 49,3; 45,1; 34,1; 31,5; 30,5; 26,2; 26,1; 24,9; 23,1; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 622,7901; encontrado 622,7902.

6.3.3.22. *N*-(9-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)nonil)- 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**44**)

Sólido amarelo; rendimento: 43%; ponto de fusão 153-154 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3379, 3053, 2931, 2854, 1495, 836, 770, 697; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,93 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,58-7,28 (m, 11H), 7,24-7,09 (m, 3H), 4,00-3,78 (br, 1H), 3,85 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 3,44 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,59 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,38-1,20 (m, 4H), 1,20-0,86 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,7; 150,8; 147,7; 146,5; 138,1; 135,0; 134,5; 131,5; 131,1; 130,5; 130,2; 130,1; 129,2; 129,0; 128,8; 128,3; 128,2; 126,9; 126,5; 123,7; 123,0; 120,4; 116,0; 49,6; 44,9; 34,3; 31,9; 30,4; 29,3; 29,2; 28,6; 27,0; 26,2; 24,9; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 654,3179; encontrado 654,3195.

6.3.3.23. *N*-(10-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)decil)- 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-amina (**45**)

Sólido amarelo; rendimento: 33%; ponto de fusão 52-53 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3422, 3058, 2925, 2852, 1499, 834, 760, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,63 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,58-7,28 (m, 11H), 7,24-7,09 (m, 3H), 3,92 (br, 1H), 3,85 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 3,44 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,14-2,98 (m, 2H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,61 (qn, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,45-0,86 (m, 14H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 158,6; 150,9; 147,7; 146,5; 138,1; 134,9; 134,5; 131,5; 131,1; 130,5; 130,2; 130,1; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 128,3; 128,2; 126,9; 126,5; 123,7; 123,0; 120,4; 116,0; 49,6; 44,9; 34,2; 31,9; 30,4; 29,4; 29,3; 29,2; 28,7; 27,0; 26,2; 24,9; 23,2; 23,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 668,3448; encontrado 668,3459.

6.3.4. Procedimento geral para a preparação dos bis(n)-lofinas **47a-e**

A mistura de 1,n-alcanodiamina (0,2 mmol), benzila (0,4 mmol), aldeído (0,4 mmol), acetato de amônio (0,4 mmol), InCl₃ (10 mol%) e etanol absoluto (0,5 mL), em um balão conectado a um condensador com tubo secante, foi mantida sob agitação a 78 °C por 24 h. Após este período, o solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina (eluição no modo gradiente; proporção inicial 85 : 14 : 1 até a proporção 0 : 99 : 1).

6.3.4.1. 2,4,5-trifenil-1-(10-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)decil)-1H-imidazol
(47a)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 22%; ponto de fusão 165-166 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3059, 2925, 2852, 1601, 1501, 1443, 773, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,56-7,37 (m, 20H), 7,23-7,09 (m, 6H), 3,84 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,96-0,78 (m, 12H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 147,8; 137,9; 134,8; 131,8; 131,7; 131,2; 129,8; 129,4; 129,2; 129,0; 128,8; 128,2; 127,0; 126,4; 44,9; 30,5; 29,0; 28,6; 26,2; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 732,0039; encontrado 732,0035.

6.3.4.2. 2,4,5-trifenil-1-(9-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)nonil)-1H-imidazol
(47b)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 42%; ponto de fusão 83-84 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3057, 2925, 2852, 1600, 1499, 1442, 773, 695; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,67 (d, 4H, $J = 7,5$ Hz), 7,52 (d, 4H, $J = 7,5$ Hz), 7,49-7,34 (m, 16H), 7,23-7,08 (m, 6H), 3,84 (t, 4H, $J = 7,3$ Hz), 1,38-1,18 (m, 4H), 0,92-0,68 (m, 10H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 147,8; 137,9; 134,7; 131,8; 131,7; 131,2; 129,7; 129,3; 129,2; 128,9; 128,7; 128,2; 127,0; 126,4; 44,8; 30,4; 28,7; 28,5; 26,2; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 717,9770; encontrado 717,9766.

6.3.4.3. 2,4,5-trifenil-1-(8-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)octil)-1H-imidazol
(47c)

Sólido branco; rendimento: 37%; ponto de fusão 150-151 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3056, 2933, 2856, 1600, 1479, 1442, 773, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,65 (d, 4H, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (d, 4H, $J = 7,8$ Hz), 7,48-7,34 (m, 16H), 7,23-7,08 (m, 6H), 3,81 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,21 (qn, 4H, $J = 7,5$ Hz), 0,81-0,60 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 147,8; 137,8; 134,7; 131,7; 131,6; 131,1; 129,7; 129,3; 129,2; 128,9; 128,7; 128,2; 126,9; 126,4; 44,7; 30,3; 28,2; 26,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 703,9501; encontrado 703,9473.

6.3.4.4. 2,4,5-trifenil-1-(7-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)heptil)-1H-imidazol
(47d)

Sólido branco; rendimento: 29%; ponto de fusão 84-85 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3058, 2929, 2856, 1600, 1500, 1442, 773, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,63 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz), 7,51 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz), 7,47-7,33 (m, 16H), 7,23-7,08 (m, 6H), 3,77 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,20-1,08 (m, 4H), 0,74-0,50 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 147,7; 137,8; 134,7; 131,7; 131,6; 131,1; 129,7;

129,3; 129,2; 129,0; 128,7; 128,2; 126,9; 126,4; 44,6; 30,2; 27,7; 25,9; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 689,9233; encontrado 689,9232.

6.3.4.5. 2,4,5-trifenil-1-(6-(2,4,5-trifenil-1H-imidazol-1-il)hexil)-1H-imidazol
(47e)

Sólido branco; rendimento: 30%; ponto de fusão 166-167 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2937, 2858, 1600, 1500, 1442, 773, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,63-7,57 (m, 4H), 7,51 (dd, 4H, $J = 8,4$ e $1,2$ Hz), 7,45-7,29 (m, 16H), 7,23-7,08 (m, 6H), 3,71 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,14-0,98 (m, 4H), 0,64-0,48 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 147,7; 137,8; 134,6; 131,6; 131,5; 131,0; 129,6; 129,2; 129,1; 128,9; 128,7; 128,2; 126,9; 126,4; 44,5; 30,0; 25,3; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 675,8964; encontrado 675,8976.

6.3.5. Procedimento geral para a preparação dos bis(n)-lofinas 52a-j, 53a-e e 54a-d

A mistura de 1,n-alcanodiamina (0,2 mmol), benzila (0,4 mmol), aldeído (0,4 mmol), acetato de amônio (0,4 mmol), InCl₃ (15 mol%) e etanol absoluto (0,5 mL) (ou *n*-pentanol quando usada a 4,4'-dibromobenzila), em um balão conectado a um condensador com tubo secante, foi mantida sob agitação na temperatura de refluxo. Após 24 h, mais 1,0 equivalente de benzila, aldeído e acetato de amônio foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação na temperatura de refluxo por mais 24 h. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina (eluição no modo gradiente; proporção inicial 90 : 9 : 1 até a proporção 0 : 99 : 1).

6.3.5.1. 1-(8-(2,4,5-tris(4-fluorfenil)-1H-imidazol-1-il)octil)-2,4,5-tris(4-fluorfenil)-1H-imidazol (52a)

Sólido branco; rendimento: 84%; ponto de fusão 205-206 °C; IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} : 3074, 2930, 2856, 1516, 1490, 1223, 1158, 843; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,62 (dd, 4H, $J = 9,0$ e $5,4$ Hz), 7,43 (dd, 4H, $J = 9,0$ e $5,4$ Hz), 7,34 (dd, 4H, $J = 9,0$ e $5,4$ Hz), 7,16 (t, 4H, $J = 8,7$ Hz), 7,15 (t, 4H, $J = 8,7$ Hz), 6,89 (t, 4H, $J = 8,7$ Hz), 3,77 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,85-0,68 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,3 (d, $J = 247,7$ Hz); 163,1 (d, $J = 248,3$ Hz); 161,8 (d, $J = 244,4$ Hz); 146,9; 137,5; 132,9 (d, $J = 8,2$ Hz); 131,2 (d, $J = 8,2$ Hz); 130,5 (d, $J = 2,8$ Hz); 128,5 (d, $J = 8,2$ Hz); 128,2; 127,6 (d, $J = 3,3$ Hz); 127,3 (d, $J = 3,8$ Hz); 116,5 (d, $J =$

21,4 Hz); 115,9 (d, $J = 21,4$ Hz); 115,2 (d, $J = 20,9$ Hz); 44,7; 30,4; 28,5; 26,2; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 811,8929; encontrado 811,8930.

6.3.5.2. 1-(8-(4,5-bis(4-fluorfenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-fenil-1*H*-imidazol (**52b**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 80%; ponto de fusão 187-188 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2930, 2856, 1516, 1490, 1223, 837, 701; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,63 (dd, 4H, $J = 7,8$ e 1,8 Hz), 7,49-7,39 (m, 10H), 7,34 (dd, 4H, $J = 8,8$ e 5,1 Hz), 7,15 (t, 4H, $J = 8,8$ Hz), 6,89 (t, 4H, $J = 8,8$ Hz), 3,80 (t, 4H, $J = 7,8$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,82-0,60 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,0 (d, $J = 247,7$ Hz); 161,8 (d, $J = 243,9$ Hz); 147,9; 137,4; 133,0 (d, $J = 8,2$ Hz); 131,4; 130,7 (d, $J = 2,8$ Hz); 129,2; 129,1; 128,8; 128,5 (d, $J = 7,6$ Hz); 128,2; 127,5 (d, $J = 3,3$ Hz); 116,5 (d, $J = 21,4$ Hz); 115,1 (d, $J = 20,8$ Hz); 44,7; 30,4; 28,4; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 775,9120; encontrado 775,9109.

6.3.5.3. 2-(4-fluorfenil)-1-(8-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**52c**)

Sólido branco; rendimento: 95%; ponto de fusão 153-154 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3052, 2930, 2856, 1530, 1480, 1229, 837, 698; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,63 (dd, 4H, $J = 8,7$ e 5,4 Hz), 7,50 (d, 4H, $J = 7,9$ Hz), 7,46-7,34 (m, 10H), 7,23-7,09 (m, 10H), 3,79 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,82-0,60 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,2 (d, $J = 247,2$ Hz); 146,8; 137,9; 134,6; 131,6; 131,2 (d, $J = 8,8$ Hz); 131,1; 129,8; 129,2; 128,8; 128,2; 127,9 (d, $J = 3,8$ Hz); 126,9; 126,5; 115,8 (d, $J = 21,4$ Hz); 44,7; 30,4; 28,4; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 739,3612; encontrado 739,3614.

6.3.5.4. 1-(8-(2,4,5-tris(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-1-il)octil)-2,4,5-tris(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol (**52d**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 47%; ponto de fusão 138-139 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3035, 2930, 2839, 1518, 1496, 1249, 1027, 837; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,56 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz), 7,45 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz), 6,96 (d, 8H, $J = 8,7$ Hz), 6,74 (d, 4H, $J = 8,7$ Hz), 3,83 (s, 6H), 3,82 (s, 6H), 3,56-3,54 (m, 10H), 1,30-1,18 (m, 4H), 0,85-0,70 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,1; 159,8; 158,2; 147,2; 137,3; 132,5; 130,6; 128,2; 128,0; 127,7; 124,5; 124,0; 114,6; 114,1; 113,6; 55,5; 55,4; 55,3; 44,6; 30,4; 28,5; 26,2; HRMS-ESI: valor calculado $[M-H]^+$ 883,4434; encontrado 883,4414.

6.3.5.5. 1-(8-(4,5-bis(4-metoxifenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-bis(4-metoxifenil)-2-fenil-1*H*-imidazol (**52e**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 31%; ponto de fusão 177-178 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2930, 2856, 1516, 1490, 1248, 1172, 837; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,64 (d, 4H, *J* = 7,8 Hz), 7,50-7,37 (m, 10H), 7,28 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz), 6,97 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz), 6,75 (d, 4H, *J* = 9,0 Hz), 3,84 (s, 6H), 3,56-3,54 (m, 10H), 1,30-1,18 (m, 4H), 0,85-0,70 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 159,8; 158,2; 147,3; 137,6; 132,4; 131,8; 129,3; 128,8; 128,7; 128,5; 128,0; 127,6; 123,8; 114,6; 113,6; 55,4; 55,3; 44,6; 30,4; 28,4; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 823,4223; encontrado 823,4260.

6.3.5.6. 2-(4-metoxifenil)-1-(8-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**52f**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 88%; ponto de fusão 151-152 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2930, 2856, 1484, 1251, 1180, 837, 695; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,57 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz), 7,52 (d, 4H, *J* = 8,2 Hz), 7,45-7,33 (m, 10H), 7,21-7,07 (m, 6H), 6,97 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,79 (t, 4H, *J* = 7,8 Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,85-0,68 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,1; 147,6; 137,5; 134,8; 131,8; 131,1; 130,6; 129,4; 129,1; 128,6; 128,1; 126,9; 126,2; 124,0; 114,1; 55,4; 44,6; 30,3; 28,3; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 763,4012; encontrado 763,4005.

6.3.5.7. 1-(8-(4,5-bis(4-bromofenil)-2-fenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-bis(4-bromofenil)-2-fenil-1*H*-imidazol (**52g**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 38%; ponto de fusão 229-230 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3059, 2927, 2852, 1473, 1069, 1009, 831, 699; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,65-7,56 (m, 8H), 7,49-7,40 (m, 6H), 7,38-7,30 (m, 8H), 7,23 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz), 3,81 (t, 4H, *J* = 7,5 Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,84-0,64 (m, 8H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 148,4; 137,3; 133,4; 132,7; 132,6; 131,4; 131,3; 130,3; 129,3; 128,9; 128,6; 123,4; 120,6; 44,8; 30,4; 28,3; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 1015,0221; encontrado 1015,0248.

6.3.5.8. 2-(4-bromofenil)-1-(8-(2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**52h**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 67%; ponto de fusão 184-185 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2930, 2856, 1516, 1478, 1013, 835, 701; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,63-7,34 (m, 22H),

7,24-7,09 (m, 6H), 3,81 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,84-0,64 (m, 8H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 146,6; 138,2; 134,5; 132,0; 131,4; 131,1; 130,8; 130,6; 130,1; 129,2; 128,9; 128,3; 126,9; 126,5; 123,3; 44,8; 30,4; 28,4; 26,1.

6.3.5.9. 2-(4-clorofenil)-1-(8-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**52i**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 77%; ponto de fusão 171-172 °C; IV (*KBr*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3054, 2926, 2854, 1602, 1479, 1091, 835, 696; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,60 (d, 4H, $J = 8,4$ Hz), 7,49 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz), 7,45-7,33 (m, 14H), 7,22-7,09 (m, 6H), 3,80 (t, 4H, $J = 7,6$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,80-0,64 (m, 8H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 146,5; 138,1; 135,0; 134,5; 131,4; 131,1; 130,5; 130,1; 130,0; 129,2; 129,0; 128,8; 128,2; 126,9; 126,5; 44,8; 30,3; 28,3; 26,0; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 771,3021; encontrado 771,3045.

6.3.5.10. 2-(3-clorofenil)-1-(8-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)octil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**52j**)

Sólido branco-acinzentado; rendimento: 95%; ponto de fusão 179-180 °C; IV (*KBr*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3064, 2918, 2851, 1816, 1602, 1461, 771, 696; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,69 (s, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,49 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz), 7,45-7,33 (m, 14H), 7,23-7,10 (m, 6H), 3,83 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,30-1,15 (m, 4H), 0,85-0,62 (m, 8H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 146,2; 138,2; 134,7; 134,5; 133,4; 131,4; 131,1; 130,2; 130,0; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,3; 127,3; 126,9; 126,6; 44,8; 30,4; 28,3; 26,1; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 771,3021; encontrado 771,3026.

6.3.5.11. 2-(4-fluorfenil)-1-(7-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**53a**)

Sólido branco; rendimento: 90%; ponto de fusão 79-80 °C; IV (*KBr*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3053, 2930, 1604, 1481, 1224, 842, 774, 697; RMN- ^1H (CDCl_3) δ 7,61 (dd, 4H, $J = 8,4$ e 6,6 Hz), 7,49 (d, 4H, $J = 8,1$ Hz), 7,45-7,31 (m, 10H), 7,23-7,08 (m, 10H), 3,74 (t, 4H, $J = 7,5$ Hz), 1,22-1,08 (m, 4H), 0,74-0,55 (m, 6H); RMN- ^{13}C (CDCl_3) δ 163,2 (d, $J = 247,8$ Hz); 146,7; 137,9; 134,5; 131,5; 131,1 (d, $J = 9,9$ Hz); 131,0; 129,7; 129,2; 128,8; 128,2; 127,9 (d, $J = 3,3$ Hz); 126,9; 126,5; 115,8 (d, $J = 21,4$ Hz); 44,6; 30,2; 27,8; 26,0; HRMS-ESI: valor calculado $[\text{M-H}]^+$ 725,3456; encontrado 725,3428.

6.3.5.12. 2-(4-metoxifenil)-1-(7-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**53b**)

Sólido branco; rendimento: 90%; ponto de fusão 128-129 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3057, 2931, 1609, 1481, 1250, 1177, 1028, 695; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz), 7,50 (d, 4H, *J* = 7,0 Hz), 7,45-7,32 (m, 10H), 7,22-7,08 (m, 6H), 6,97 (d, 4H, *J* = 8,7 Hz), 3,82 (s, 6H), 3,74 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,22-1,10 (m, 4H), 0,76-0,56 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,1; 147,6; 137,6; 134,7; 131,8; 131,1; 130,6; 129,4; 129,1; 128,7; 128,2; 126,9; 126,3; 124,0; 114,1; 55,5; 44,6; 30,2; 27,8; 26,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 749,3855; encontrado 749,3840.

6.3.5.13. 2-(4-clorofenil)-1-(7-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**53c**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 76%; ponto de fusão 157-158 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3061, 2930, 1601, 1478, 1417, 1092, 835, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 4H, *J* = 8,4 Hz), 7,48 (d, 4H, *J* = 7,5 Hz), 7,45-7,30 (m, 12H), 7,27-7,08 (m, 8H), 3,74 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,22-1,08 (m, 4H), 0,75-0,55 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 146,5; 138,1; 135,0; 134,5; 131,4; 131,1; 130,5; 130,1; 130,0; 129,2; 129,0; 128,9; 128,2; 126,9; 126,5; 44,7; 30,3; 27,8; 26,0; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 757,2865; encontrado 757,2896.

6.3.5.14. 2-(3-clorofenil)-1-(7-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**53d**)

Sólido branco; rendimento: 92%; ponto de fusão 127-128 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3060, 2930, 2856, 1600, 1464, 769, 723, 695; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,67 (s, 2H), 7,55-7,32 (m, 20H), 7,22-7,09 (m, 6H), 3,78 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,26-1,10 (m, 4H), 0,80-0,60 (m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 146,2; 138,2; 134,7; 134,4; 133,3; 131,4; 131,1; 130,1; 130,0; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,3; 127,3; 126,9; 126,6; 44,7; 30,3; 27,8; 25,9.

6.3.5.15. 2-(4-bromofenil)-1-(7-(2-(4-bromofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)heptil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**53e**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 88%; ponto de fusão 185-186 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3057, 2931, 2852, 1602, 1475, 1412, 1006, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,62-7,39 (m, 18H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,23-7,09 (m, 6H), 3,77 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,22-1,08 (m, 4H), 0,76-0,54

(m, 6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 146,5; 138,2; 134,5; 132,0; 131,4; 131,1; 130,7; 130,6; 130,1; 129,2; 128,9; 128,3; 126,9; 126,6; 123,3; 44,8; 30,4; 27,9; 26,0.

6.3.5.16. 2-(4-fluorfenil)-1-(6-(2-(4-fluorfenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**54a**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 82%; ponto de fusão 207-208 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3412, 3057, 2944, 1600, 1480, 1223, 845, 699; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,57 (dd, 4H, *J* = 8,8 e 5,2 Hz), 7,47 (dd, 4H, *J* = 8,2 e 1,3 Hz), 7,45-7,39 (m, 6H), 7,35-7,28 (m, 4H), 7,23-7,08 (m, 10H), 3,70 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,22-1,00 (m, 4H), 0,64-0,52 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 163,2 (d, *J* = 247,2 Hz); 146,7; 137,9; 134,4; 131,4; 131,1 (d, *J* = 8,2 Hz); 131,0; 129,7; 129,2; 128,9; 128,2; 127,7 (d, *J* = 3,3 Hz); 126,9; 126,5; 115,9 (d, *J* = 21,4 Hz); 44,5; 30,1; 25,5.

6.3.5.17. 2-(4-metoxifenil)-1-(6-(2-(4-metoxifenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**54b**)

Sólido branco; rendimento: 72%; ponto de fusão 182-183 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3051, 2935, 1610, 1482, 1251, 1178, 1028, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,53 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz), 7,49 (d, 4H, *J* = 7,9 Hz), 7,45-7,29 (m, 10H), 7,22-7,08 (m, 6H), 6,96 (d, 4H, *J* = 8,8 Hz), 3,83 (s, 6H), 3,70 (t, 4H, *J* = 7,5 Hz), 1,15-1,00 (m, 4H), 0,66-0,56 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 160,2; 147,7; 137,6; 134,7; 131,7; 131,1; 130,6; 129,4; 129,2; 128,7; 128,2; 126,9; 126,3; 124,0; 114,2; 55,5; 44,5; 30,1; 25,5; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 735,3699; encontrado 735,3716.

6.3.5.18. 2-(4-clorofenil)-1-(6-(2-(4-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**54c**)

Sólido amarelo-pálido; rendimento: 73%; ponto de fusão 212-213 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3057, 2927, 1602, 1477, 1415, 1091, 833, 697; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,55 (d, 4H, *J* = 8,1 Hz), 7,47 (d, 4H, *J* = 7,2 Hz), 7,45-7,28 (m, 14H), 7,23-7,10 (m, 6H), 3,74 (t, 4H, *J* = 7,6 Hz), 1,31-1,08 (m, 4H), 0,75-0,55 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 146,6; 138,2; 135,1; 134,5; 131,4; 131,1; 130,5; 130,1; 130,0; 129,3; 129,1; 128,9; 128,3; 126,9; 126,6; 44,6; 30,2; 25,5; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 743,2708; encontrado 743,2725.

6.3.5.19. 2-(3-clorofenil)-1-(6-(2-(3-clorofenil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol-1-il)hexil)-4,5-difenil-1*H*-imidazol (**54d**)

Sólido amarelo; rendimento: 72%; ponto de fusão 194-195 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3064, 2938, 2860, 1599, 1472, 1074, 770, 696; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,64 (s, 2H), 7,53-7,28 (m, 20H), 7,23-7,10 (m, 6H), 3,74 (t, 4H, *J* = 7,5 Hz), 1,18-1,04 (m, 4H), 0,70-0,55 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 146,2; 138,2; 134,7; 134,4; 133,3; 131,3; 131,0; 130,1; 130,0; 129,3; 129,2; 129,1; 129,0; 128,3; 127,2; 126,9; 126,6; 44,6; 30,2; 25,4.

6.3.6. Procedimento geral para a preparação dos híbridos tacrina-tianeptina **55a-f** com DCC/DMAP

A mistura de tianeptina (0,2 mmol), DCC (0,22 mmol) e DMAP (quantidade catalítica, aprox. 5 mg) em CH₂Cl₂ anidro (1,5 mL) foi mantida sob agitação e atmosfera inerte por 3 h. Então, adicionou-se a solução das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40b-e**, **40j** (0,2 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (0,5 mL) sobre a mistura reacional, e reação permaneceu sob agitação e atmosfera inerte por mais 17 h. Decorrido este período, adicionou-se água (0,2 mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro e filtrou-se. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente hexano - acetato de etila - trietilamina (eluição no modo gradiente; proporção inicial 85 : 14 : 1 até a proporção 0 : 99 : 1).

6.3.6.1. Híbrido tacrina-tianeptina **55a**

Sólido amarelo; rendimento: 53% (rendimento de 82%, seguindo-se o procedimento com EDC/HOBt, descrito mais adiante); ponto de fusão 70-71 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3399, 3061, 2929, 1650, 1581, 1330, 1154, 763; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,00-7,92 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48-7,24 (m, 7H), 5,66 (sl, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,46 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,12-3,00 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,43 (t, 2H, *J* = 6,0 Hz), 2,09 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 4H), 1,51-1,20 (14H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173,1; 158,5; 150,9; 147,5; 140,3; 138,6; 137,0; 134,3; 132,3; 131,5; 130,4; 129,5; 128,8; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 123,7; 123,0; 120,3; 116,0; 66,4; 49,5; 48,1; 39,3; 38,9; 36,8; 34,1; 31,8; 30,0; 29,7; 29,2; 27,1; 26,7; 26,6; 25,7; 24,9; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 717,3955; encontrado 717,3988.

6.3.6.2. Híbrido tacrina-tianeptina **55b**

Sólido amarelo; rendimento: 56%; ponto de fusão 81-82 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3327, 3060, 2929, 1649, 1560, 1330, 1141, 763; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,89-7,85 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,56-7,24 (m, 8H), 6,40 (sl, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,79 (sl, 1H), 3,66-3,44 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,63-2,30 (m, 3H), 2,15 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 174,7; 158,5; 150,8; 147,3; 140,2; 138,6; 138,4; 136,9; 134,3; 132,4; 131,6; 130,5; 129,5; 128,5; 128,2; 128,0; 123,8; 122,8; 120,0; 116,0; 66,5; 50,0; 48,0; 40,6; 39,0; 36,5; 34,0; 29,9; 29,1; 27,0; 25,6; 25,2; 23,2; 22,8; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 661,2880; encontrado 661,2913.

6.3.6.3. Híbrido tacrina-tianeptina **55c**

Sólido amarelo; rendimento: 78%; ponto de fusão 86-87 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3345, 3063, 2930, 1651, 1555, 1331, 1141, 765; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,82 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,49-7,24 (m, 6H), 7,21 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 2,1 Hz), 6,29 (sl, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,66-3,46 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,14 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H), 1,32-1,16 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 175,0; 159,4; 151,0; 147,7; 140,1; 138,6; 138,3; 136,8; 134,3; 134,0; 132,4; 131,7; 130,5; 129,5; 128,4; 128,2; 128,0; 127,0; 124,6; 124,2; 118,0; 115,6; 66,5; 50,4; 48,0; 40,4; 39,0; 36,4; 33,8; 29,8; 29,1; 27,0; 25,6; 25,1; 23,0; 22,6; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 695,7327; encontrado 695,7335.

6.3.6.4. Híbrido tacrina-tianeptina **55d**

Sólido amarelo; rendimento: 68%; ponto de fusão 78-79 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3341, 3060, 2929, 1649, 1560, 1330, 1141, 763; RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,00 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 7,56-7,23 (m, 8H), 6,18 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 4,95 (s, 1H), 4,83 (sl, 1H), 3,52-3,28 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,13 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 174,1; 158,6; 150,7; 147,3; 140,2; 138,6; 138,3; 136,8; 134,3; 132,4; 131,6; 130,5; 129,5; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,0; 123,9; 122,8; 120,5; 116,6; 66,5; 48,0; 45,3; 39,0; 36,6; 36,5; 34,0; 31,5; 29,9; 29,1; 27,0; 25,8; 25,2; 23,2; 22,9; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 675,3149; encontrado 675,3129.

6.3.6.5. Híbrido tacrina-tianeptina **55e**

Sólido amarelo; rendimento: 55%; ponto de fusão 75-76 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3321, 3065, 2929, 1649, 1556, 1490, 1331, 1153; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,94 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,48-7,22 (m, 7H), 6,00 (t, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,96 (s, 1H), 4,94 (sl, 1H), 3,48-3,28 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,28 (sl, 1H), 2,15 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,94-1,82 (m, 4H), 1,71 (qn, 2H, *J* = 6,3 Hz), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,32-1,18 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 174,2; 159,9; 150,8; 148,1; 140,2; 138,7; 138,4; 136,9; 134,3; 134,0; 132,4; 131,6; 130,6; 129,5; 128,6; 128,2; 128,1; 127,5; 124,5; 118,8; 116,6; 66,6; 48,1; 45,2; 39,0; 36,7; 36,5; 34,1; 31,6; 29,9; 29,2; 27,0; 25,8; 25,2; 23,1; 22,8; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 709,7596; encontrado 709,7599.

6.3.6.6. Híbrido tacrina-tianeptina **55f**

Sólido amarelo; rendimento: 70%; ponto de fusão 65-66 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3298, 3066, 2929, 1649, 1555, 1329, 1141, 584; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,48-7,20 (m, 8H), 5,89 (t, 1H, *J* = 2,7 Hz), 4,97 (s, 1H), 3,45 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,09 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,94-1,84 (m, 4H), 1,68-1,51 (m, 4H), 1,51-1,18 (m, 13H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173,2; 159,4; 151,0; 147,9; 140,2; 138,5; 138,4; 136,9; 134,2; 134,0; 132,3; 131,5; 130,4; 129,4; 128,4; 128,2; 128,0; 127,2; 124,8; 124,2; 118,3; 115,6; 66,4; 49,4; 48,0; 39,2; 38,9; 36,6; 33,9; 31,6; 29,9; 29,6; 29,1; 27,0; 26,6; 26,5; 25,7; 24,6; 24,6; 22,9; 22,6; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 751,8403; encontrado 751,8436.

6.3.7. Procedimento geral para a preparação dos híbridos tacrina-tianeptina **55a**, **55h-j** com EDC/HOBt

A mistura de tianeptina (0,20 mmol), EDC (0,20 mmol) e HOBt (0,20 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (1 mL) foi mantida sob agitação e atmosfera inerte por 2 h. Então, adicionou-se a solução das 9-alkilamino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **40a**, **40f** e **40g-h** (0,18 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (0,5 mL) sobre a mistura reacional, e reação permaneceu sob agitação e atmosfera inerte por mais 20 h. Decorrido este período, adicionou-se água (0,2 mL), secou-se com Na₂SO₄ anidro e filtrou-se. O solvente foi removido à pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel empregando como mistura eluente

hexano - acetato de etila - trietilamina (eluição no modo gradiente; proporção inicial 85 : 14 : 1 até a proporção 0 : 99 : 1).

6.3.7.1. Híbrido tacrina-tianeptina **55h**

Sólido amarelo; rendimento: 80%; ponto de fusão 65-66 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3304, 3066, 2929, 1650, 1556, 1328, 1141, 730; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,95 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,87 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,48-7,22 (m, 7H), 5,63 (sl, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,97 (sl, 1H), 3,45 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 3,05-2,96 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,18 (sl, 1H), 2,10 (t, 2H, *J* = 7,6 Hz), 1,96-1,84 (m, 4H), 1,72-1,32 (m, 10H), 1,32-1,18 (m, 4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173,2; 159,7; 150,9; 148,3; 140,3; 138,7; 138,5; 137,0; 134,3; 134,1; 132,4; 131,5; 130,5; 129,5; 128,6; 128,2; 128,1; 127,7; 124,7; 124,4; 118,6; 116,0; 66,5; 49,5; 48,1; 39,2; 39,0; 36,8; 34,2; 31,4; 30,0; 29,7; 29,2; 27,1; 25,7; 24,8; 24,3; 23,1; 22,8.

6.3.7.2. Híbrido tacrina-tianeptina **55i**

Sólido amarelo; rendimento: 68%; ponto de fusão 62-63 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3396, 3061, 2929, 1649, 1560, 1329, 1153, 763; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,99-7,91 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,48-7,22 (m, 7H), 5,89 (sl, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,00 (sl, 1H), 3,45 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,72-2,50 (m, 3H), 2,41 (t, 2H, *J* = 5,7 Hz), 2,09 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,72-1,34 (m, 10H), 1,34-1,18 (4H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173,2; 158,4; 150,9; 147,3; 140,2; 138,6; 138,5; 136,9; 134,2; 132,3; 131,5; 130,4; 129,4; 128,5; 128,4; 128,2; 128,0; 123,7; 123,0; 120,2; 115,9; 66,4; 49,3; 48,0; 39,2; 38,9; 36,6; 34,0; 31,4; 29,9; 29,5; 29,1; 27,0; 25,7; 24,9; 24,3; 23,1; 22,8; HRMS-ESI: valor calculado [M-H]⁺ 703,3686; encontrado 703,3667.

6.3.7.3. Híbrido tacrina-tianeptina **55j**

Sólido amarelo; rendimento: 88%; ponto de fusão 46,2 °C; IV (*KBr*) ν_{max}/cm^{-1} : 3350, 3409, 3061, 2927, 1639, 1560, 1140, 1107, 763; RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,46-7,24 (m, 7H), 5,94 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz), 4,96 (s, 1H), 3,45 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,08 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,70-1,36 (m, 8H), 1,36-1,17 (6H); RMN-¹³C (CDCl₃) δ 173,3; 158,5; 150,7; 147,4; 140,2; 138,6; 138,5; 136,9; 134,2; 132,3; 131,5; 130,4; 129,4; 128,6; 128,4; 128,2; 128,0;

123,8; 122,9; 120,3; 116,3; 66,4; 49,0; 48,0; 39,1; 38,9; 36,6; 34,0; 29,9; 29,1; 29,0; 27,2; 27,0; 25,7; 24,9; 23,1; 22,8.

6.3.8. Avaliação da atividade de inibição *in vitro* de AChE e BuChE.

Esses ensaios foram realizados na faculdade de Bioquímica da UFRGS pela aluna de doutorado Paula Lunardi, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Alberto Saraiva Gonçalves.

As atividades da acetilcolinesterase e da butirilcolinesterase foram medidas através do método colorimétrico de Ellman *et al.* com algumas pequenas modificações,⁹⁷ adaptadas para determinar os efeitos dos compostos na atividade enzimática de sobrenadantes homogeneizados de córtex de ratos e em plasma humano, respectivamente.

As amostras de AChE e BuChE, em um solução tampão de fosfato a 20 mM (pH 7,4), foram encubadas por 150 s com iodeto de acetiltiocolina ou iodeto de butiriltiocolina (0,8 mM), respectivamente, na presença de ácido 2,2'-dinitro-5,5'-ditiodibenzoico (DTNB) (10 mM). A produção do diânion amarelo formado a partir do ácido 5-tio-2-nitrobenzoico foi medida no espectrofotômetro SPECTRAMax 190, a 415 nm. A concentração das proteínas de ambas as amostras foi medida através das modificações de Peterson ao procedimento de Lowry *et al.*,⁹⁸ usando albumina do soro bovino como padrão.

As amostras foram preparadas da seguinte forma: os híbridos tacrina-lofina e o dímero bis(7)-tacrina (massa em torno de 4,0-6,0 mg) foram dissolvidos em DMSO (0,1 mL) e água deionizada (0,9 mL), nesta ordem, formando um coloide branco. Os compostos do tipo bis(n)-lofinas (massa em torno de 4,0-5,0 mg) foram dissolvidos em clorofórmio (0,05 mL), metanol (0,55 mL) e água deionizada (0,40 mL), nesta ordem, formando um coloide branco (tipo leite), que foi usado logo após o preparo para fazer as soluções de interesse. A partir destas misturas, foram preparadas soluções aquosas dos compostos a 3, 10, 30, 100 e 500 nM (volumes totais de 1,0 mL) para realização dos ensaios de inibição das enzimas.

Os valores de IC₅₀ foram determinados a partir de um gráfico do logaritmo da concentração do inibidor *versus* resposta, e foram processados no programa GraFit 6.0. Todos os resultados foram calculados a partir de cinco medidas independentes, cada uma em triplicata.

7. BIBLIOGRAFIA

- 1) Verma, A.; Joshi, S.; Singh, D.; *J. Chem.* **2013**, 1.
- 2) de Oliveira, A. R. M.; Szczerbowski, D.; *Quim. Nova* **2009**, 32, 1971.
- 3) El-Bayouki, K. A. M.; *J. Sulfur Chem.* **2011**, 32, 623.
- 4) Laconde, G.; Depreux, P.; Berthelot, P.; Pommery, N.; Hénichart, J.P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 167.
- 5) (a) Hilpert, H.; Rogers-Evans, M.; Rombach, D.; *US Patent* 2012/0225858 A1, **2012**; (b) Woltering, T.; *US Patent* 2013/0012494A1, **2013**.
- 6) Kozurkova, M.; Hamulakova, S.; Gazova, Z.; Paulikova, H.; Kristian, P.; *Pharmaceuticals* **2011**, 4, 382.
- 7) Querfurth, H. W.; LaFerla, F. M.; *N. Engl. J. Med.* **2010**, 362, 329.
- 8) Hardy, J. A.; Higgins, G. A.; *Science* **1992**, 256, 184.
- 9) Ferreira, S. T.; Klein, W. L.; *Neurobiol. Learn. Mem.* **2011**, 96, 529.
- 10) Giacobini, E.; Gold, G.; *Nat. Rev. Neurol.* **2013**, 9, 677.
- 11) Kaye, R.; Head, E.; Thompson, J. L.; McIntire, T. M.; Milton, S. C.; Cotman, C. W.; Glabe, C. G.; *Science* **2003**, 300, 486.
- 12) Lue, L. F.; Kuo, Y. M.; Roher, A. E.; Brachova, L.; Shen, Y.; Sue, L.; Beach, T.; Kurth, J. H.; Rydel, R. E.; Rogers, J.; *Am. J. Pathol.* **1999**, 155, 853.
- 13) McGeer, P. L.; McGeer, E. G.; *Acta Neuropathol.* **2013**, 126, 479.
- 14) Gillman, K. W. *et al.*; *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 120.
- 15) Churcher, I.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 579.
- 16) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01350362>, **2012**, acessado em 21/12/2013.
- 17) Onishi, T. *et al.*; *J. Neurochem.* **2011**, 119, 1330.
- 18) Yoshiyama, Y.; Lee, V. M. Y.; Trojanowski, J. Q.; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **2013**, 84, 784.
- 19) Wischick, C.; Staff, R.; *J. Nutr. Health Aging* **2009**, 13, 367.
- 20) Bush, A. I.; Tanzi, R. E.; *NeuroTherapeutics* **2008**, 5, 421.
- 21) Ayton, S.; Lei, P.; Bush, A. I.; *Free Radic. Biol. Med.* **2013**, 62, 76.
- 22) Jomova, K.; Vondrakova, D.; Lawson, M.; Valko, M.; *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, 345, 91.
- 23) (a) Bartus, R. T.; Dean III, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S.; *Science* **1982**, 217, 408; (b) Bartus, R. T.; *Exp. Neurol.* **2000**, 163, 495.
- 24) Terry Jr., A. V.; Buccafusco, J. J.; *J. Pharm. Exp. Ther.* **2003**, 306, 827.
- 25) Schliebs, R.; Arendt, T.; *Behav. Brain Res.* **2011**, 221, 555.

- 26) Contestabile, A.; *Behav. Brain Res.* **2011**, *221*, 334.
- 27) Terry Jr., A. V.; Callahan, P. M.; Hall, B.; Webster, S. J.; *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2011**, *99*, 190.
- 28) Fu, H.; Li, W.; Luo, J.; Lee, N. T. K.; Li, M.; Tsim, K. W. K.; Pang, Y.; Youdim, M. B. H.; Han, Y.; *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2008**, *366*, 631.
- 29) Giacobini, E.; *Pharmacol. Res.* **2004**, *50*, 433.
- 30) Delfino, R. T.; Ribeiro, T. S.; Figueroa-Villar, J. D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 407.
- 31) Pohanka, M.; *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* **2011**, *155*, 219.
- 32) a) Dvir, H.; Silman, I.; Harel, M.; Rosenberry, T. L.; Sussman, J. L.; *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *187*, 10; b) Sussman, J. L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefner, C.; Goldman, A.; Toker, L.; Silman, I.; *Science* **1991**, *253*, 872.
- 33) Nicolet, Y.; Lockridge, O.; Masson, P.; Fontecilla-Camps, J. C.; Nachon, F.; *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 41141.
- 34) Standridge, J. B.; *Clin. Ther.* **2004**, *26*, 615.
- 35) Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V.; *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2007.
- 36) McKenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C.; Harvey, A. L.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.
- 37) Soukup, O. *et al.*; *Curr. Alzheimer Res.* **2013**, *10*, 893.
- 38) Korabecny, J. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6093.
- 39) Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L.; *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.
- 40) Birks, J.; Wilcock, G. G.; *Cochrane Database Syst. Rev.* **2004**, *2*, CD004748.
- 41) Pisoni, D. S.; da Costa, J. S.; Gamba, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Lunardi, P.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 526.
- 42) a) Rampa, A. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 497; b) Samadi, A. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 122; entre outras
- 43) a) Pang, Y. P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S.; *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646; b) Pang, Y. P.; Hong, F.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Brimijoin, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 171.
- 44) Rydberg, E. H. *et al.*; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5491.
- 45) Bartolini, M.; Bertucci, C.; Cavrini, V.; Andrisano, V.; *Biochem. Pharmacol.* **2003**, *65*, 407.

- 46) Hu, M. K.; Wu, L. J.; Hsiao, G.; Yen, M. H.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277.
- 47) Bolognesi, M. L.; Cavalli, A.; Valgimigli, L.; Bartolini, M.; Rosini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M.; Melchiorre, C.; *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6446.
- 48) a) Carlier, P. R.; Chow, E. S. H.; Han, Y.; Liu, J.; Yazal, J. E.; Pang, Y. P.; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4225; b) Hu, M. K.; *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53*, 83; c) Savini, L.; Campiani, G.; Gaeta, A.; Pellerano, C.; Fattorusso, C.; Chiasserini, L.; Fedorkod, J. M.; Saxena, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1779; d) Minarini, A. *et al.*; *Neuropharmacology* **2012**, *62*, 997; entre outras.
- 49) Rampa, A.; Belluti, F.; Gobbi, S.; Bisi, A.; *Curr. Topics Med. Chem.* **2011**, *11*, 2716.
- 50) a) Inestrosa, N. C.; Álvarez, A.; Pérez, C. A.; Moreno, R. D.; Vicente, M.; Linker, C.; Casanueva, O. I.; Soto, C.; Garrido, J.; *Neuron* **1996**, *16*, 881; b) De Ferrari, G. V.; Canales, M. A.; Shin, I.; Weiner, L. M.; Silman, I.; Inestrosa, N. C.; *Biochemistry* **2001**, *40*, 10447.
- 51) Morphy, R.; Rankovic, Z.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.
- 52) Bolognesi, M. L.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Banzi, R.; Melchiorre, C.; *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 24-27.
- 53) Fernández-Bachiller, M. I.; Pérez, C.; Monjas, L.; Rademann, J.; Rodríguez-Franco, M. I.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1303.
- 54) McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E.; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289.
- 55) Fang, L.; Kraus, B.; Lehmann, J.; Heilmann, J.; Zhang, Y.; Deckera, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2905.
- 56) Chen, Y.; Sun, J.; Huang, Z.; Liao, H.; Peng, S.; Lehmann, J.; Zhang, Y.; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2462.
- 57) a) Romero, A.; Cacabelos, R.; Oset-Gasque, M. J.; Samadi, A.; Marco-Contelles, J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 1916; b) León, R.; Garcia, A. G.; Marco-Contelles, J.; *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 139.
- 58) Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
- 59) Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J. P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37.
- 60) Khalilzadeh, M.A.; Hosseini, A.; Tajbakhsh, M.; *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 535.
- 61) Marco-Contelles, J.; León, R.; los Ríos, C.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroya, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.
- 62) Moore, J. A.; Kornreich, L. D.; *Tetrahedron Lett.* **1963**, *4*, 1277.

- 63) da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
- 64) Satyanarayana, V. S. V.; Sivakumar, A.; *Chem. Pap.* **2011**, *65*, 519.
- 65) Arispe, N.; Diaz, J. C.; Flora, M.; *Biophys. J.* **2008**, *95*, 4879.
- 66) a) Bellina, F.; Cauteruccio, S.; Rossi, R.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4571; b) Bellina, F.; Rossi, R.; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223.
- 67) Das Sharma, S.; Hazarika, P.; Konwar, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2216.
- 68) Marques, M. V.; Ruthner, M. M.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 171.
- 69) Gangwal, R. P.; Bhadauriya, A.; Damre, M. V.; Dhoke, G. V.; Sangamwar, A. T.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13*, 1015.
- 70) Niranjan, R.; *Mol. Neurobiol.* **2013**, *48*, 412.
- 71) Corrêa, S. A. L.; Eales, K. L.; *J. Sign. Transd.* **2012**, *2012*, 1.
- 72) Liverton, N. J. *et al.*; *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2180.
- 73) Gilleron, P. *et al.*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5465.
- 74) Ganguly, A. K. *et al.*; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7176.
- 75) Khoobi, M. *et al.*; *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, *78*, 580.
- 76) Struga, M. *et al.*; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4960.
- 77) Uzbay, T. I.; *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2008**, *32*, 915.
- 78) Della, F. P.; Abelaira, H. M.; Réus, G. Z.; Antunes, A. R.; dos Santos, M. A. B.; Zappelinni, G.; Steckert, A. V.; Vuolo, F.; Galant, L. S.; Dal-Pizzol, F.; Kapczinski, F.; Quevedo, J.; *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *103*, 395.
- 79) Dhikav, V.; Anand, K. S.; *Med. Hypotheses* **2007**, *68*, 1300.
- 80) Sobow, T. M.; Maczkiewicz, M.; Kloszewska, I.; *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2001**, *16*, 1107.
- 81) Malen, C.; Danree, B.; Poignant, J. C.; *DE Patent* 2011806, **1970**.
- 82) Muchowski, J. M.; Maddox, M. L.; *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461.
- 83) Dardonville, C.; Fernandez-Fernandez, C.; Gibbons, S. L.; Ryan, G. J.; Jagerovic, N.; Gabilondo, A. M.; Meanab, J. J.; Calladob, L. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6570.
- 84) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Agarwal, K. C.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Srivastva, A. K.; Gaikwad, A.; Sinha, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5144.
- 85) Luo, W.; Li, Y. P.; He, Y.; Huang, S. L.; Tan, J. H.; Ou, T. M.; Li, D.; Gu, L. Q.; Huang, Z. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 763.

- 86) da Costa, J. S.; Lopes, J. P. B.; Russowsky, D.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M. A.; Konrath, E.; Batassini, C.; Lunardi, P. S.; Gonçalves, C. A. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 556.
- 87) Pisoni, D. S.; Gamba, D.; Fonseca, C. V.; da Costa, J. S.; Petzhold, C. L.; de Oliveira, E. R.; Ceschi, M. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *2*, 321.
- 88) a) Shook, B. C. et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2868; b) Bernard, A. M.; Ghiani, M. R.; Piras, P. P.; Rivoldini, A.; *Synthesis* **1989**, 287.
- 89) a) Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M.; *J. Org. Chem.* **1937**, *2*, 319; b) Wang, L. M.; Wang, Y. H.; Tian, H.; Yao, Y. F.; Shao, J. H.; Liu, B.; *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1570;
- 90) Yanover, D.; Kaftory, M.; *Acta Cryst.* **2009**, *E65*, o711.
- 91) Boese, R.; Weiss, H. C.; Bläser, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 988.
- 92) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.
- 93) Valeur, E.; Bradley, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
- 94) (a) Orcajo-Rincón, A. L. et al.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1096; (b) Kortum, S. W. et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3378.
- 95) McKeen, C. M.; Brown, L. J.; Nicol, J. T. G.; Mellor, J. M.; Brown, T.; *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2267.
- 96) Platzer, N.; Bouchet, J. P.; Malen, C.; Labrid, C.; Mocaer, E.; *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1212.
- 97) Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherstone, R. M.; *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
- 98) Peterson, G. L.; *Anal. Biochem.* **1977**, *83*, 346.

8. ANEXOS

Tabela 1A. Dados estruturais para o dímero **52c**.

Fórmula empírica	C ₅₀ H ₄₄ F ₂ N ₄
Massa molecular	738,89
Temperatura	150(2) K
Sistema cristalino, grupo espacial	monoclínico, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Dimensões da célula unitária	a = 9,8358(5) Å, b = 22,7747(13) Å, c = 10,1912(5) Å α = 90°, β = 103,283(3)°, γ = 90°
Volume	2221,8(2) Å ³
Z	2
Densidade calculada	1,104 g.cm ⁻³
Coefficiente de absorção	0,071 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	780
Dimensões do cristal	0,58 x 0,44 x 0,32 mm
Cor do cristal	sem cor
Faixa θ para aquisição	3,15 a 27,47°
Limitação de índices	-12 ≤ h ≤ 11 -29 ≤ k ≤ 23 -13 ≤ l ≤ 13
Reflexões coletadas/únicas	16227 / 5031 [<i>R</i> (int) ^a = 0,0403]
Reflexões [<i>I</i> > 2σ]	3591
Dados/restrições/parâmetros	5031 / 0 / 253
^b <i>Goodness-of-fit</i>	1,09
Índices <i>R</i> finais [<i>I</i> > 2σ]	<i>R</i> 1 ^c = 0,057, <i>wR</i> 2 ^d = 0,1683
Índices <i>R</i> (todos os dados)	<i>R</i> 1 ^c = 0,0804, <i>wR</i> 2 ^d = 0,181
Maiores diferenças entre pico e cavidade	0,288 e -0,355 e ⁻ .Å ⁻³

$${}^a R_{int} = \sum |F_o^2 - \langle F_o^2 \rangle| / \sum [F_o^2]$$

$${}^b S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n - p) \}^{1/2}$$

$${}^c R1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$${}^d wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$$

$$w = 1 / [\sigma(F_o^2) + aP^2 + bP] \text{ onde } P = [2F_c^2 + \text{MAX}(F_o^2, 0)] / 3$$

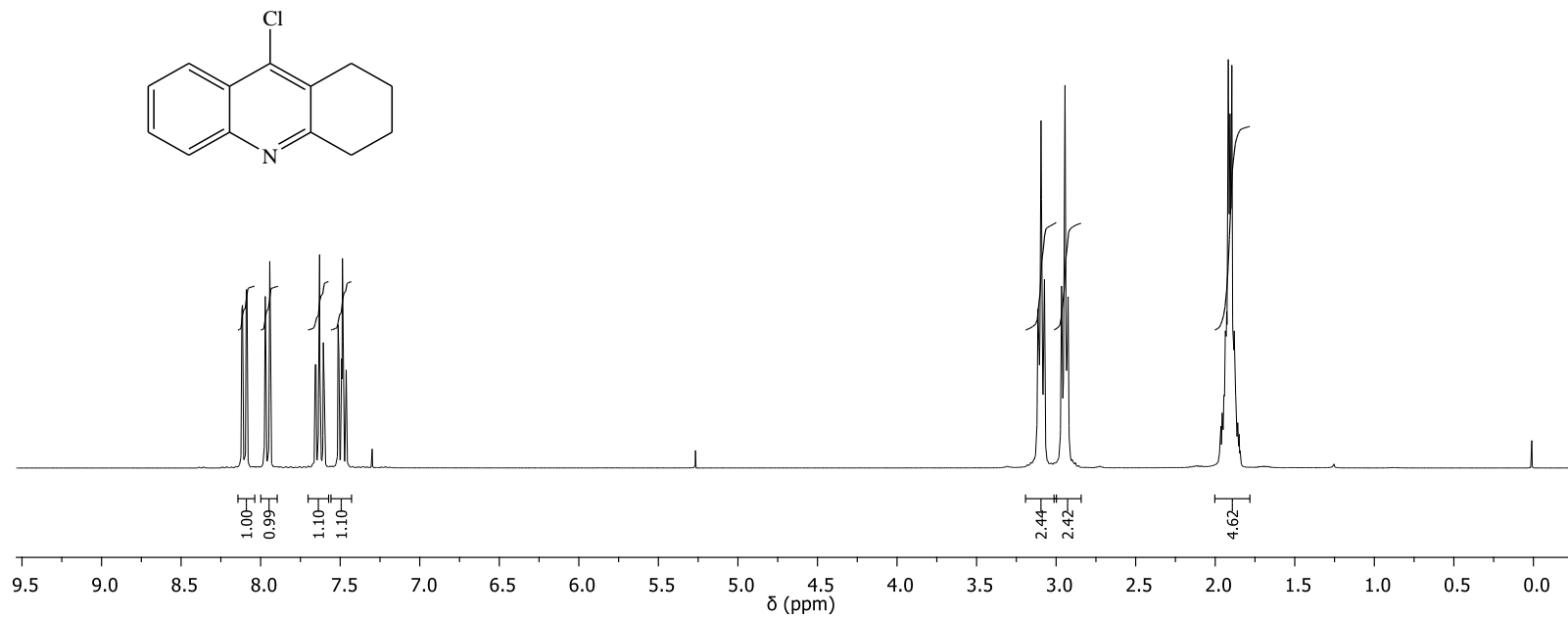


Figura 1A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **29a**.

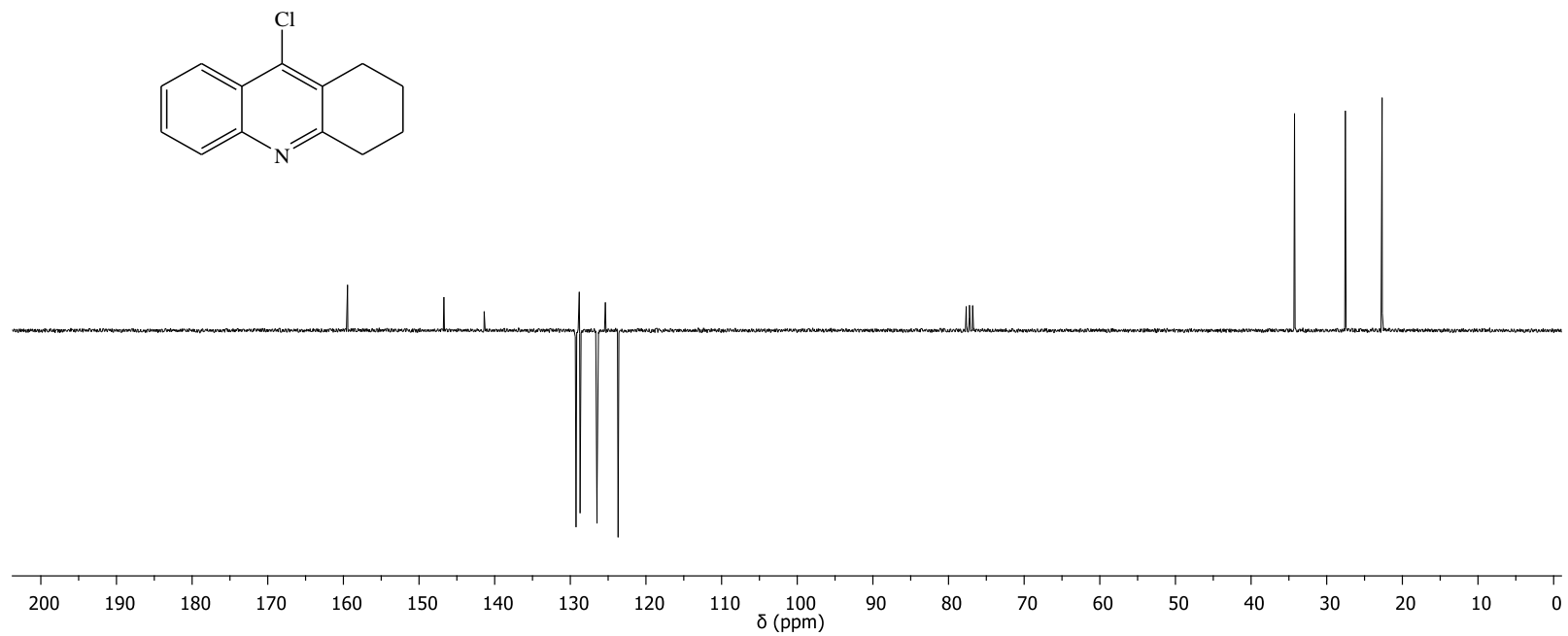


Figura 2A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **29a**.

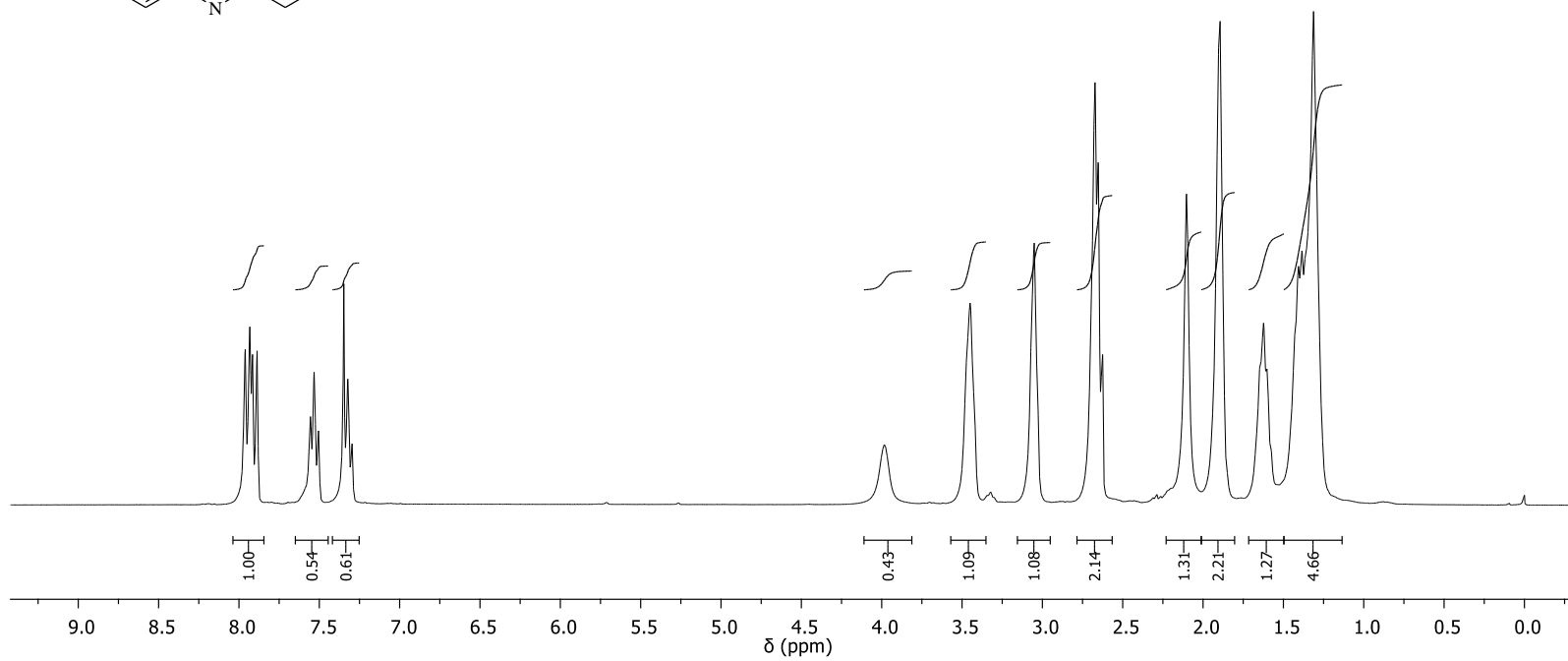
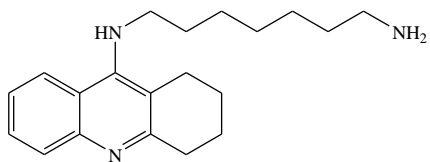


Figura 3A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40a**.

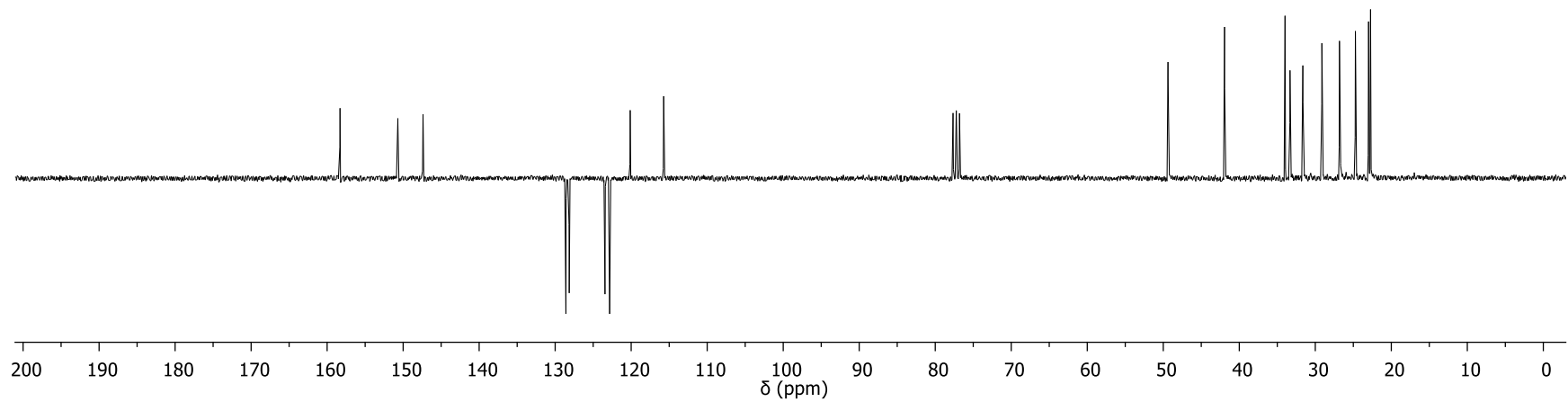
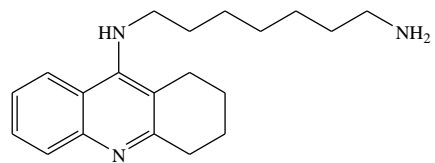


Figura 4A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40a**.

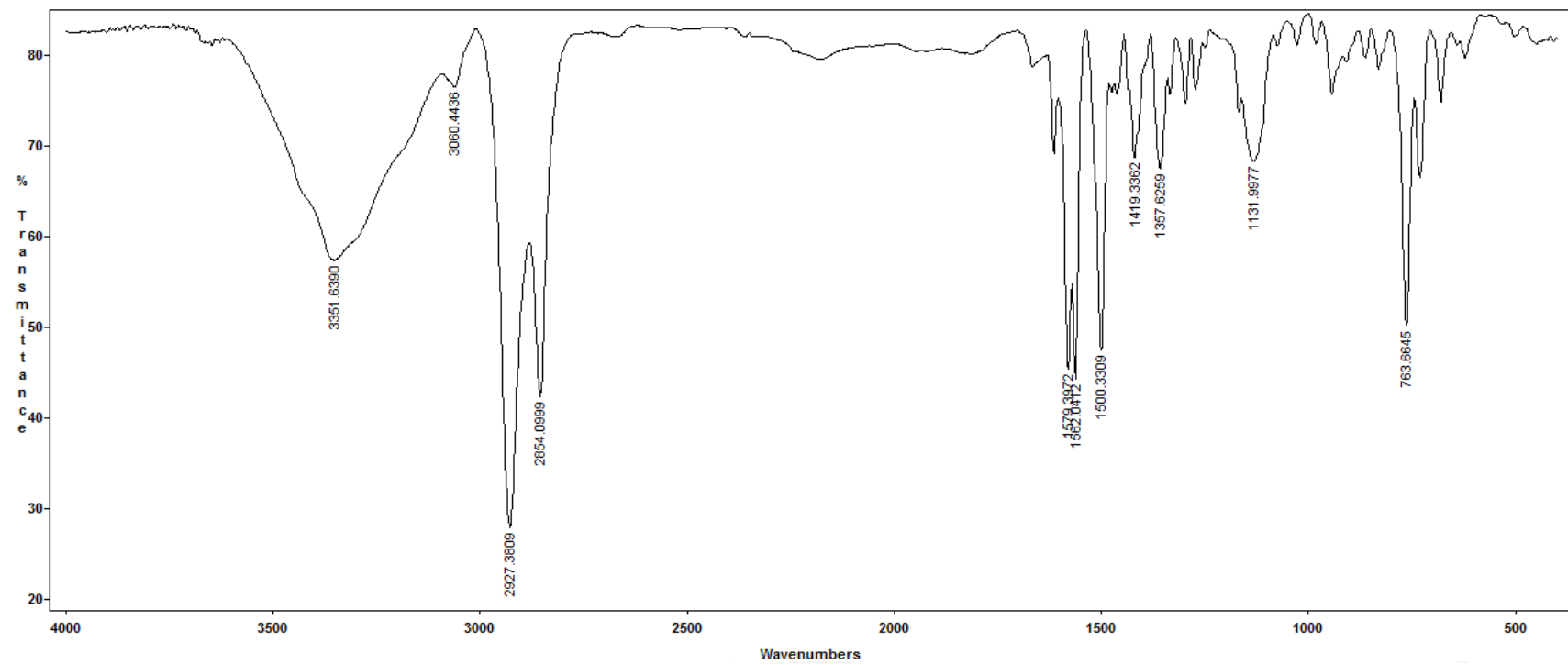


Figura 5A. Espectro no infravermelho do composto **40a** puro.

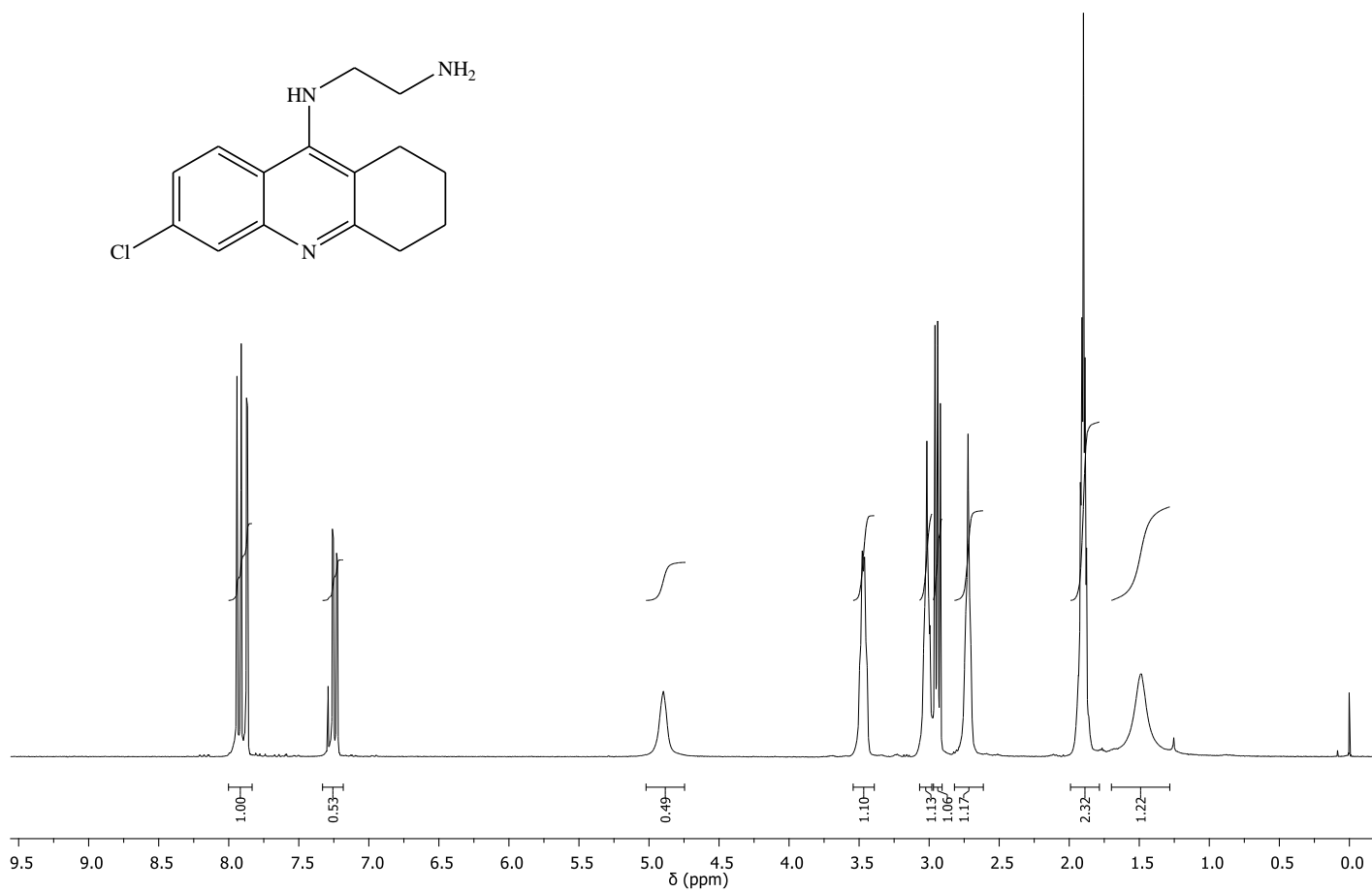


Figura 6A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **40b**.

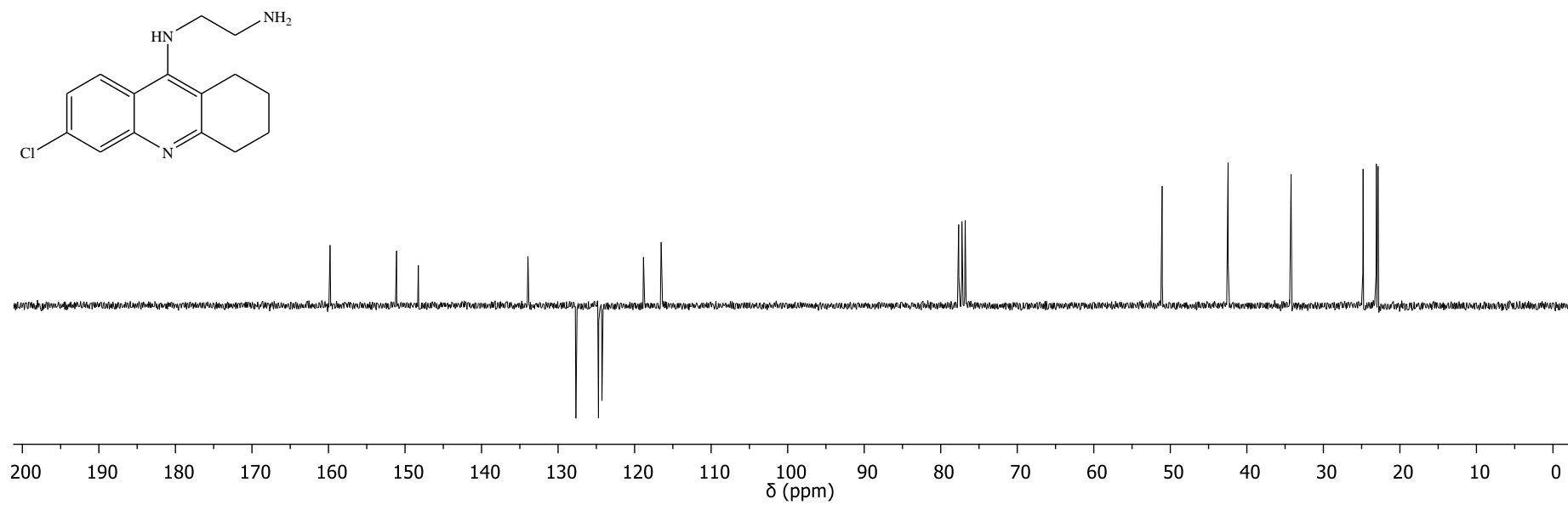


Figura 7A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40b**.

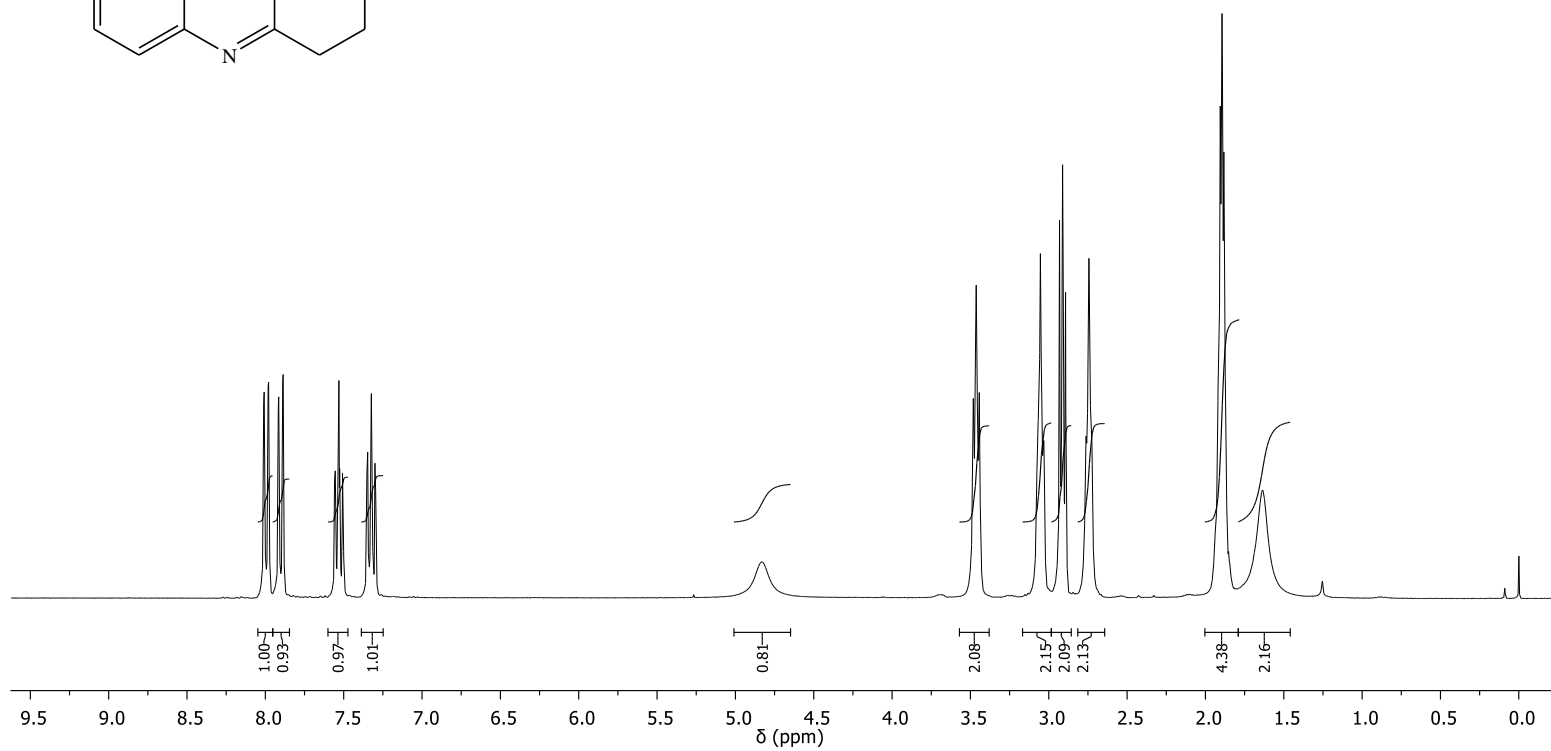
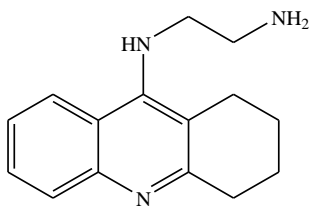


Figura 8A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **40c**.

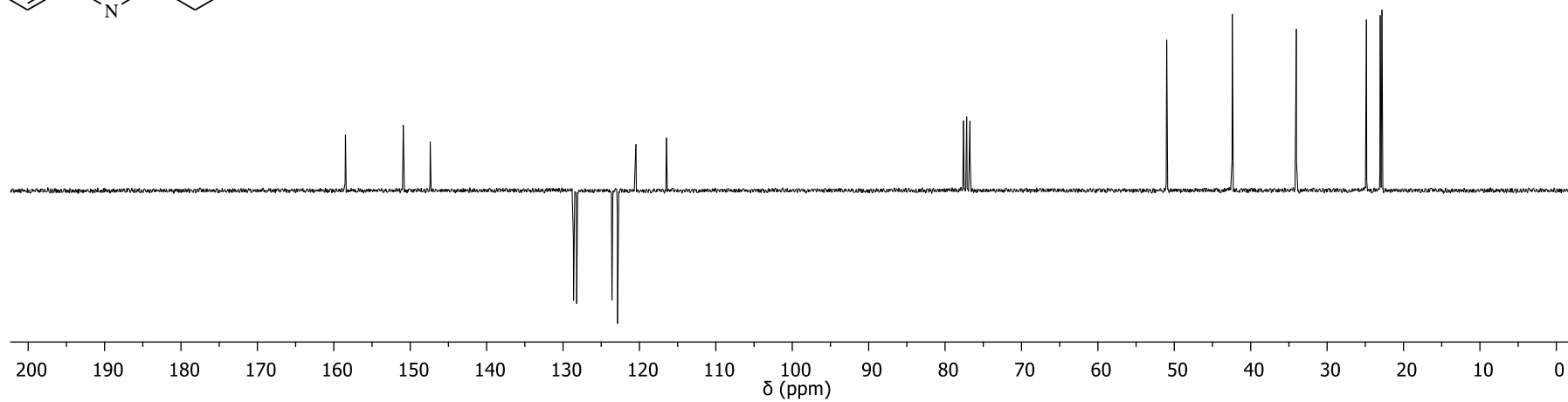
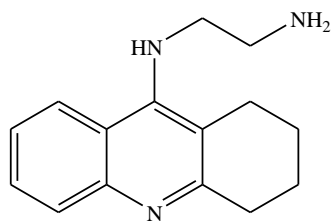


Figura 9A. Espectro de RMN de ¹³C-APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **40c**.

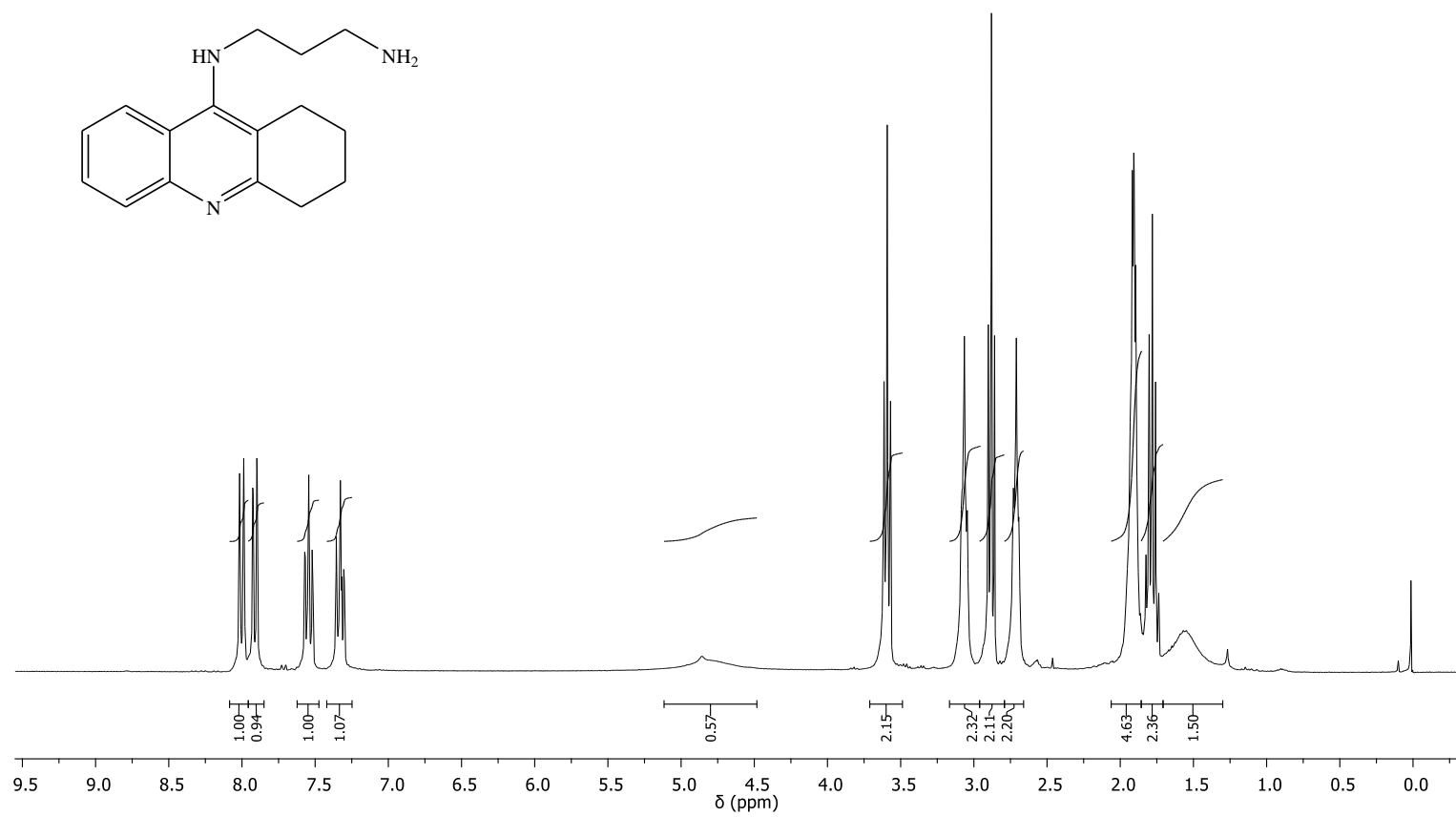


Figura 10A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40d**.

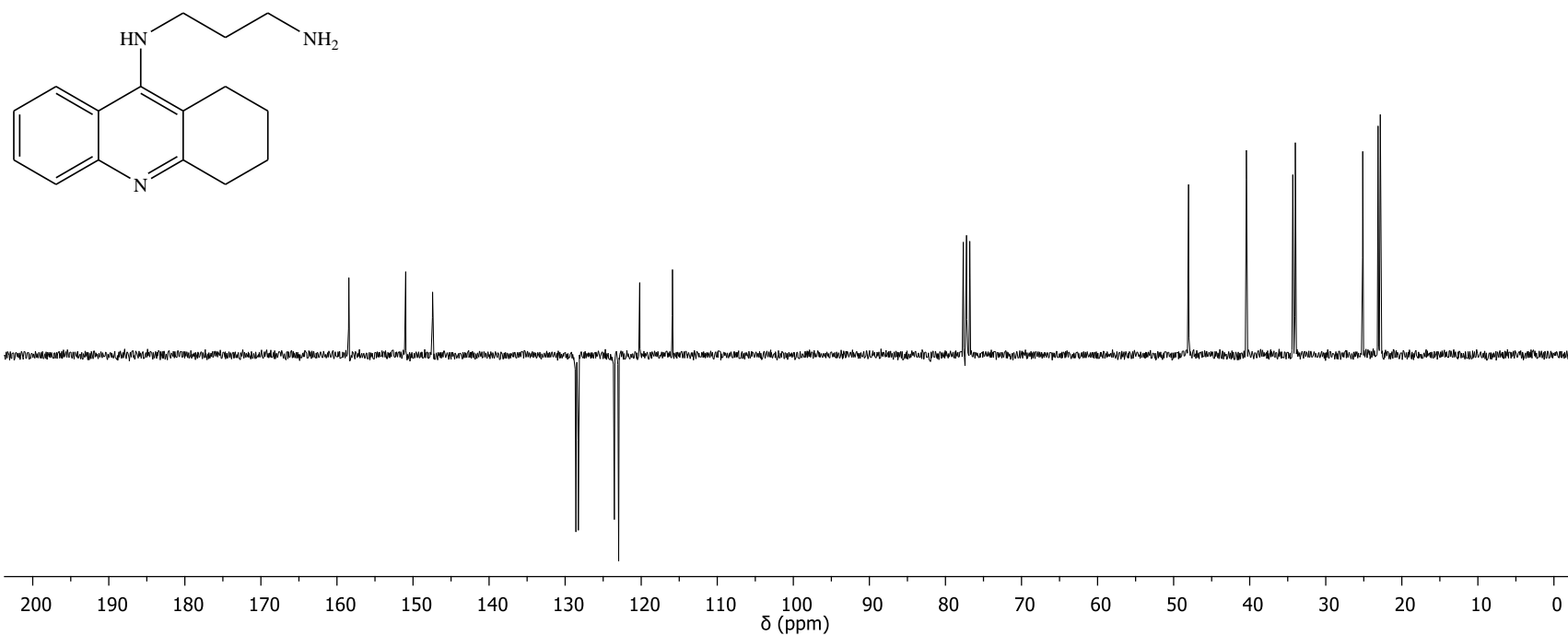


Figura 11A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40d**.

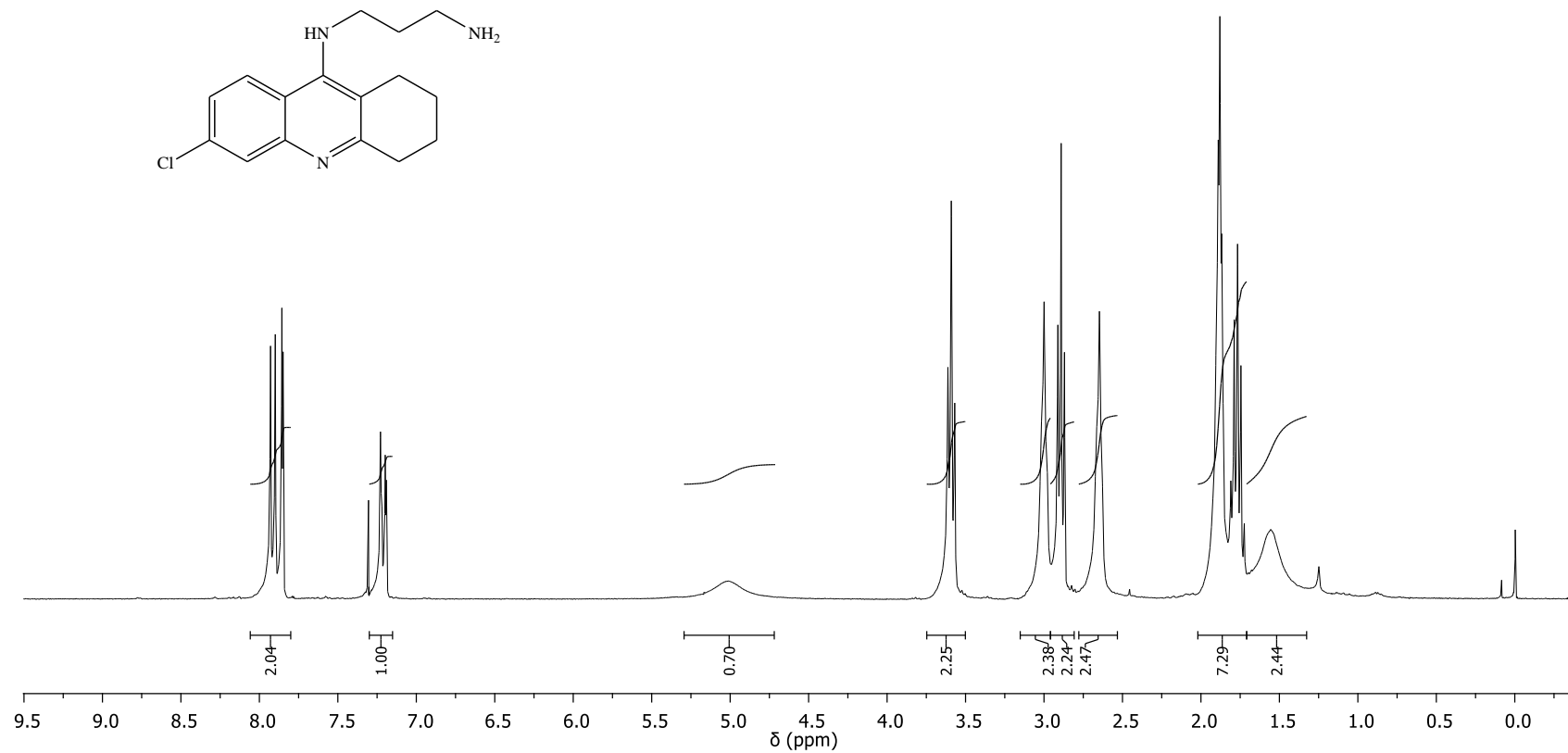


Figura 12A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40e**.

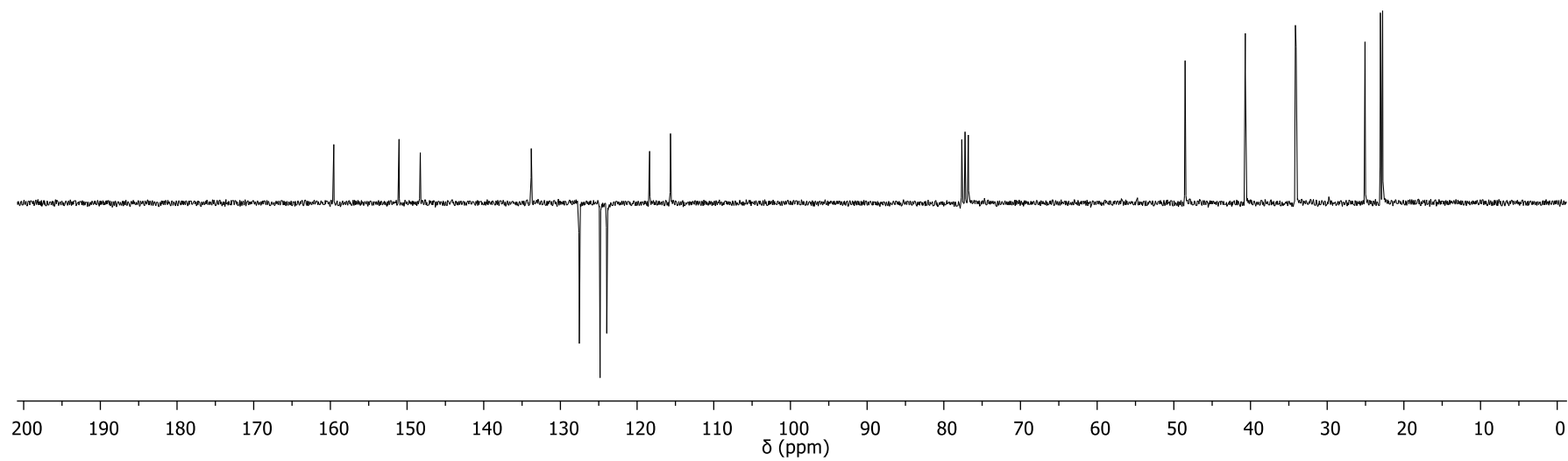
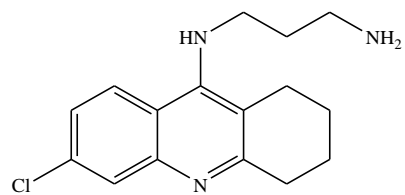


Figura 13A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40e**.

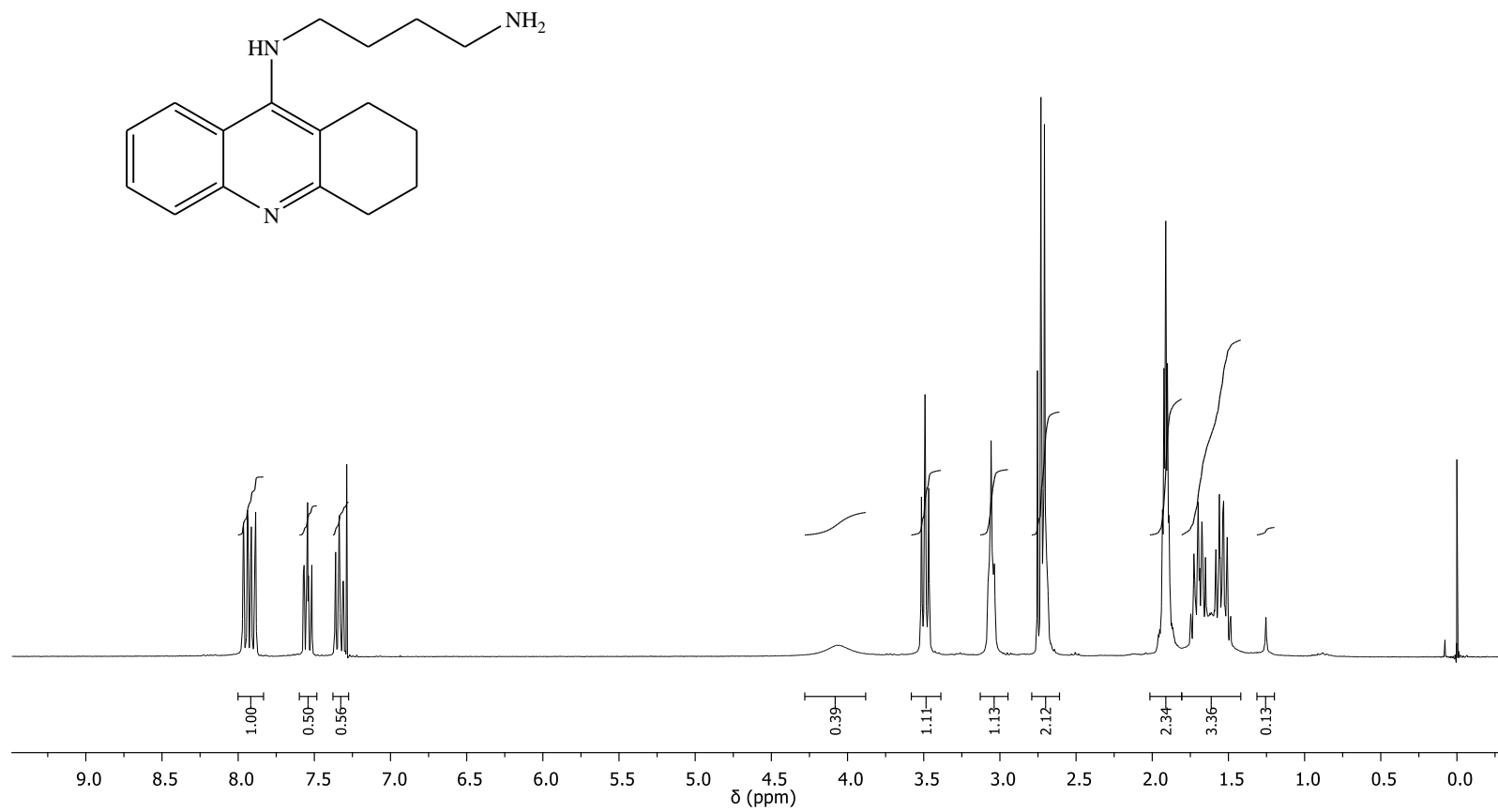


Figura 14A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40f**.

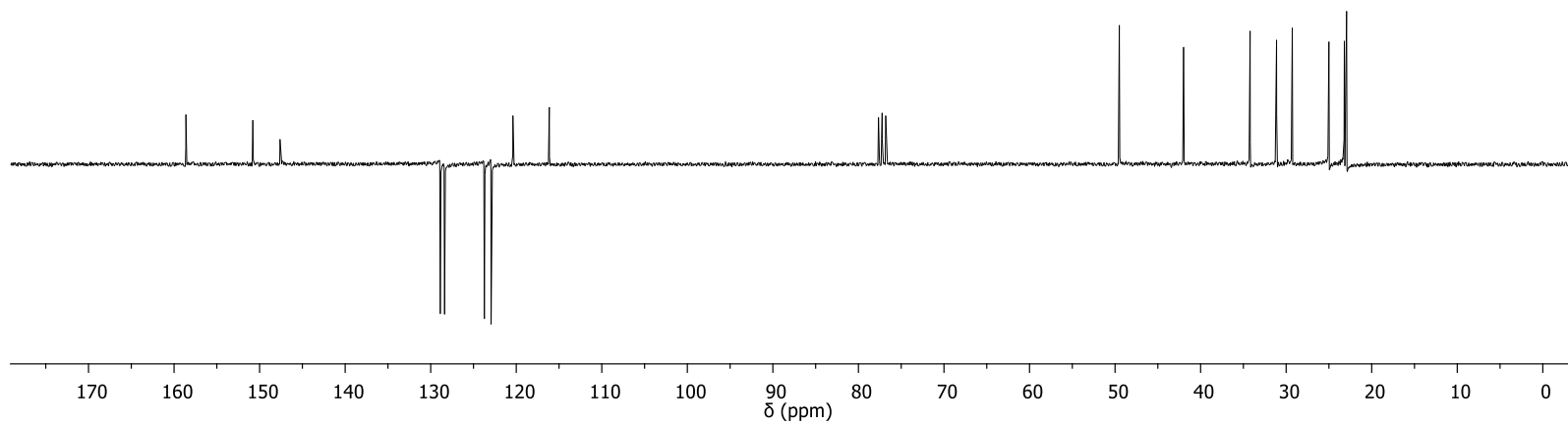
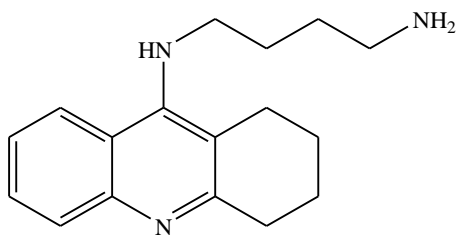


Figura 15A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40f**.

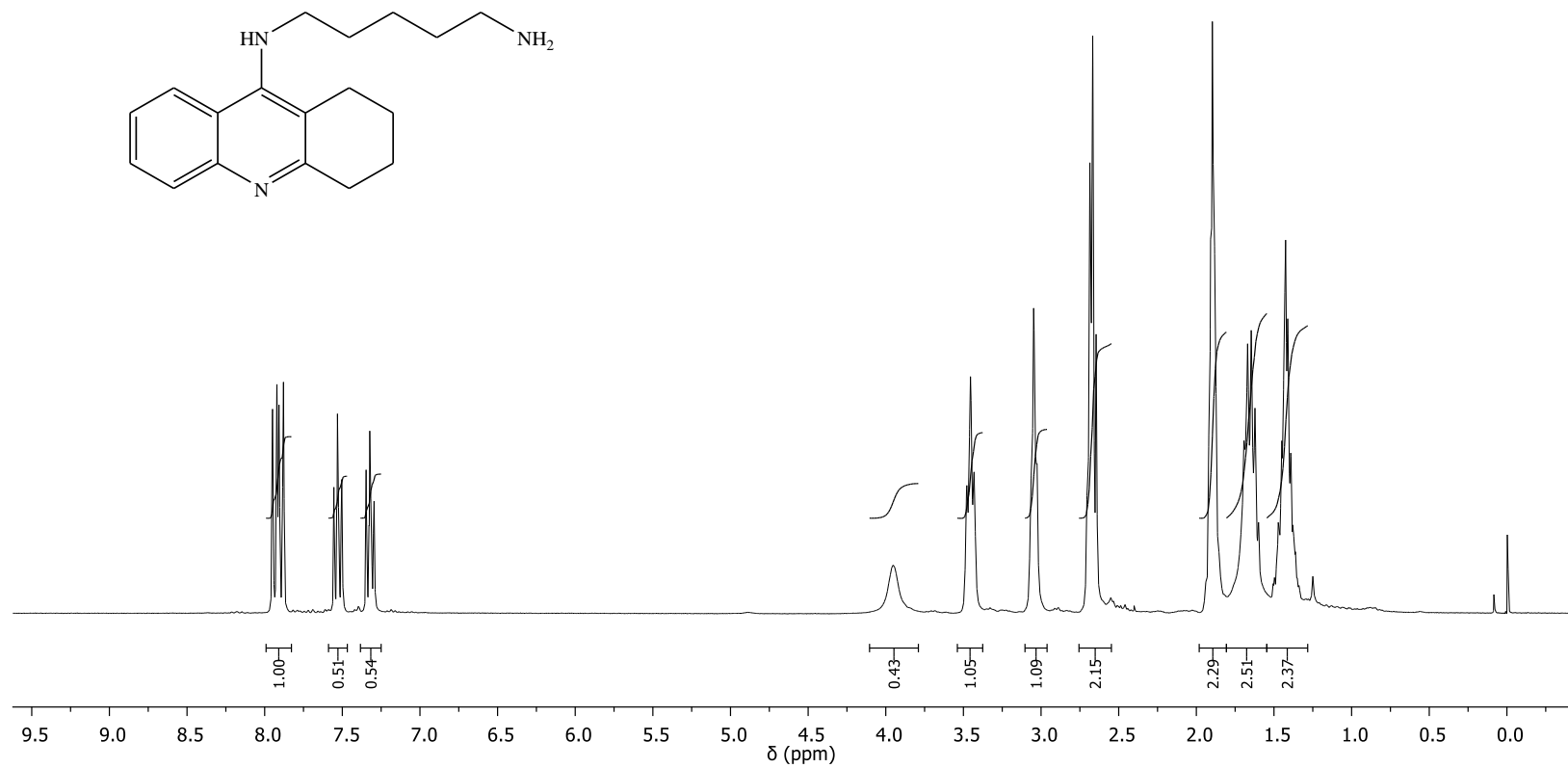


Figura 16A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do **40g**.

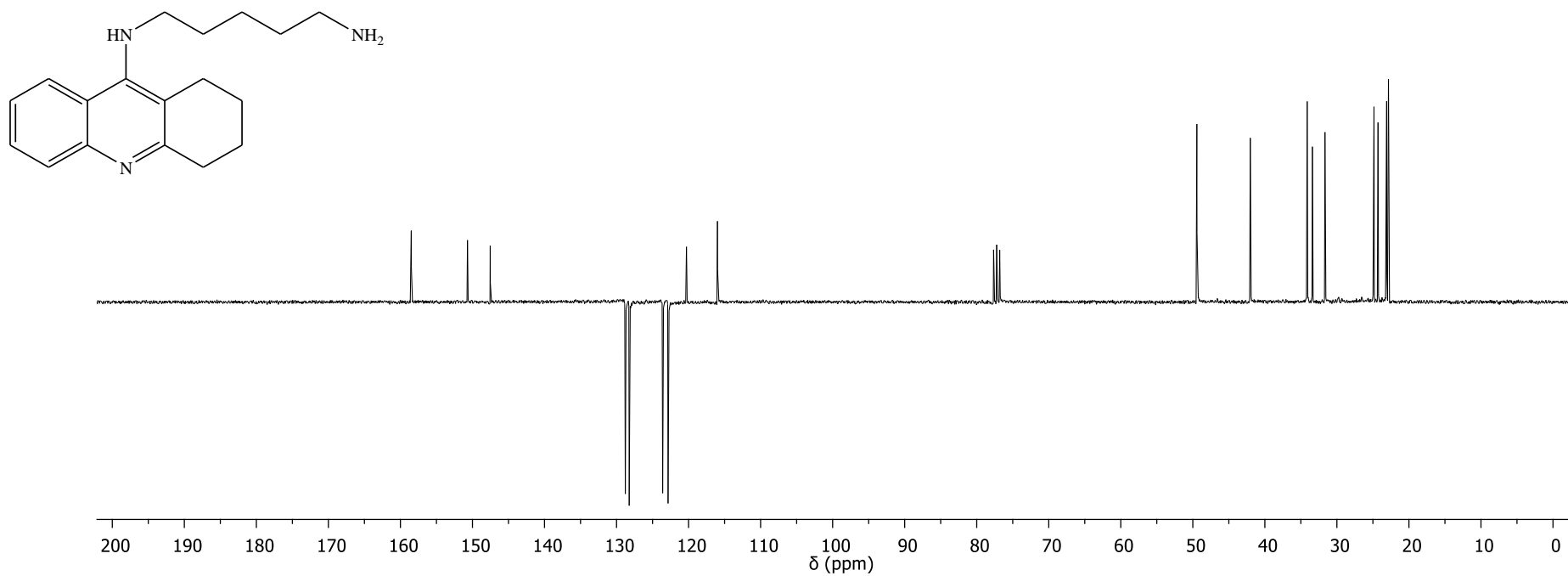


Figura 17A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40g**.

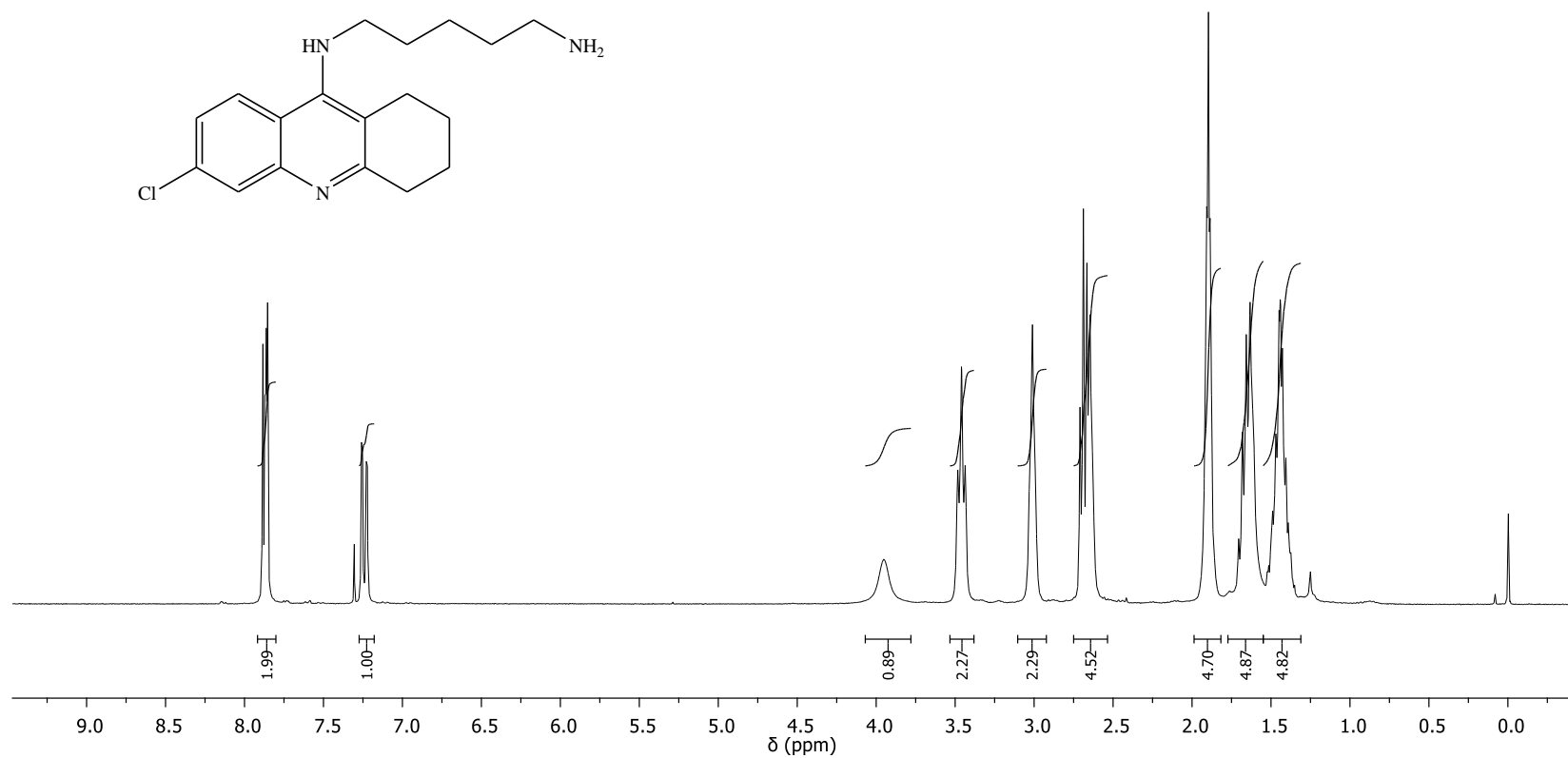


Figura 18A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40h**.

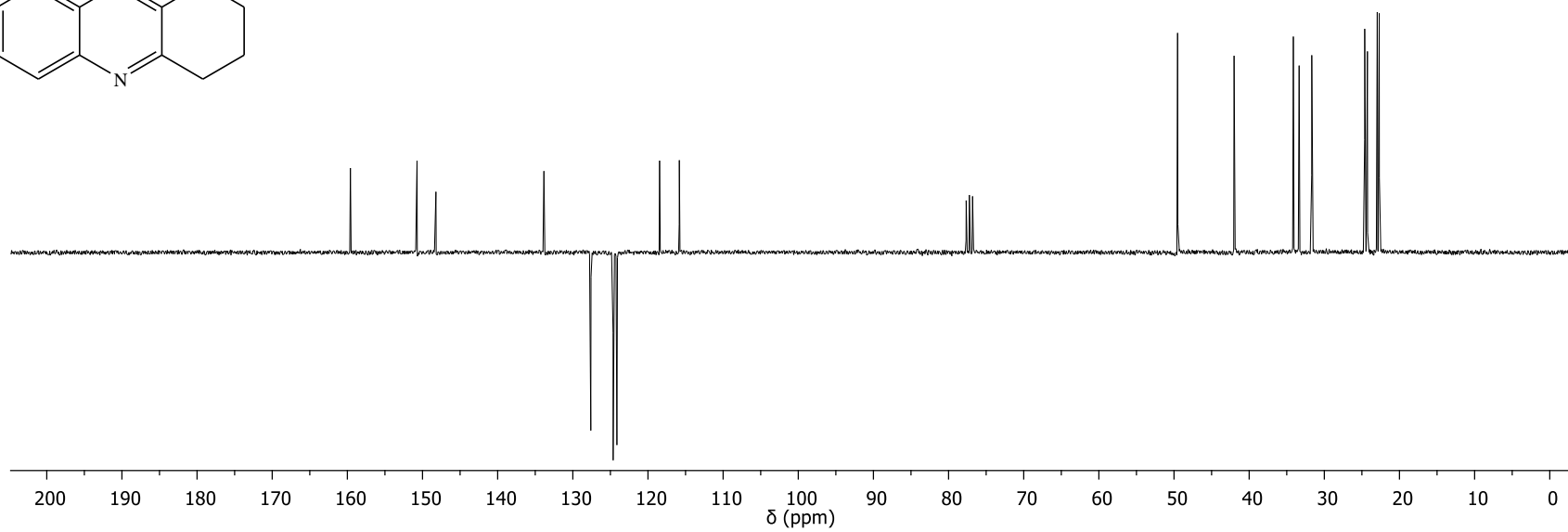
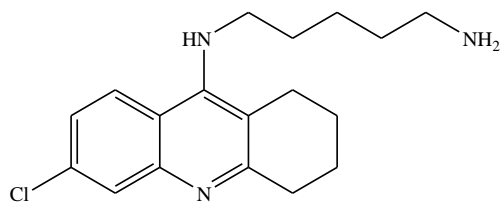


Figura 19A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40h**.

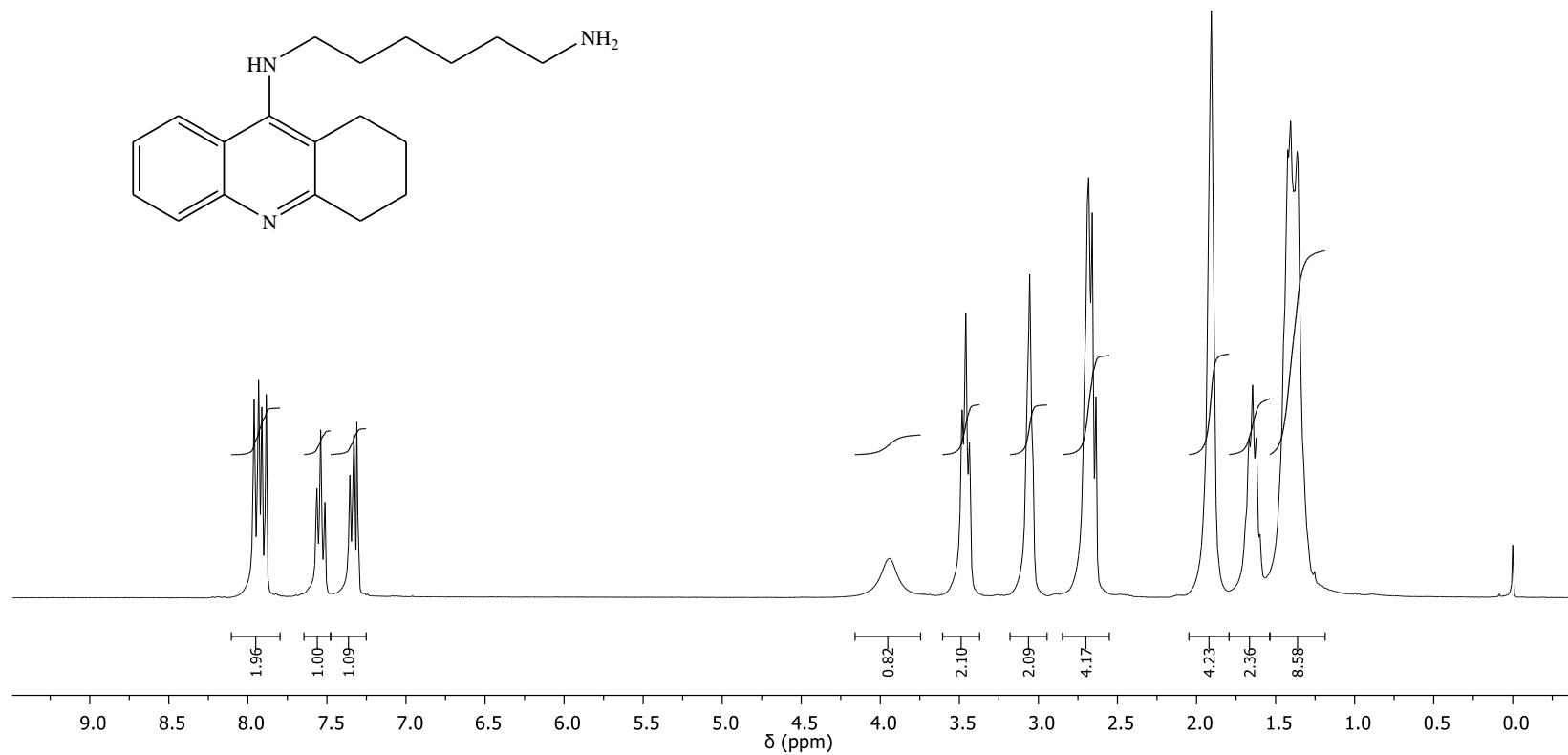


Figura 20A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40i**.

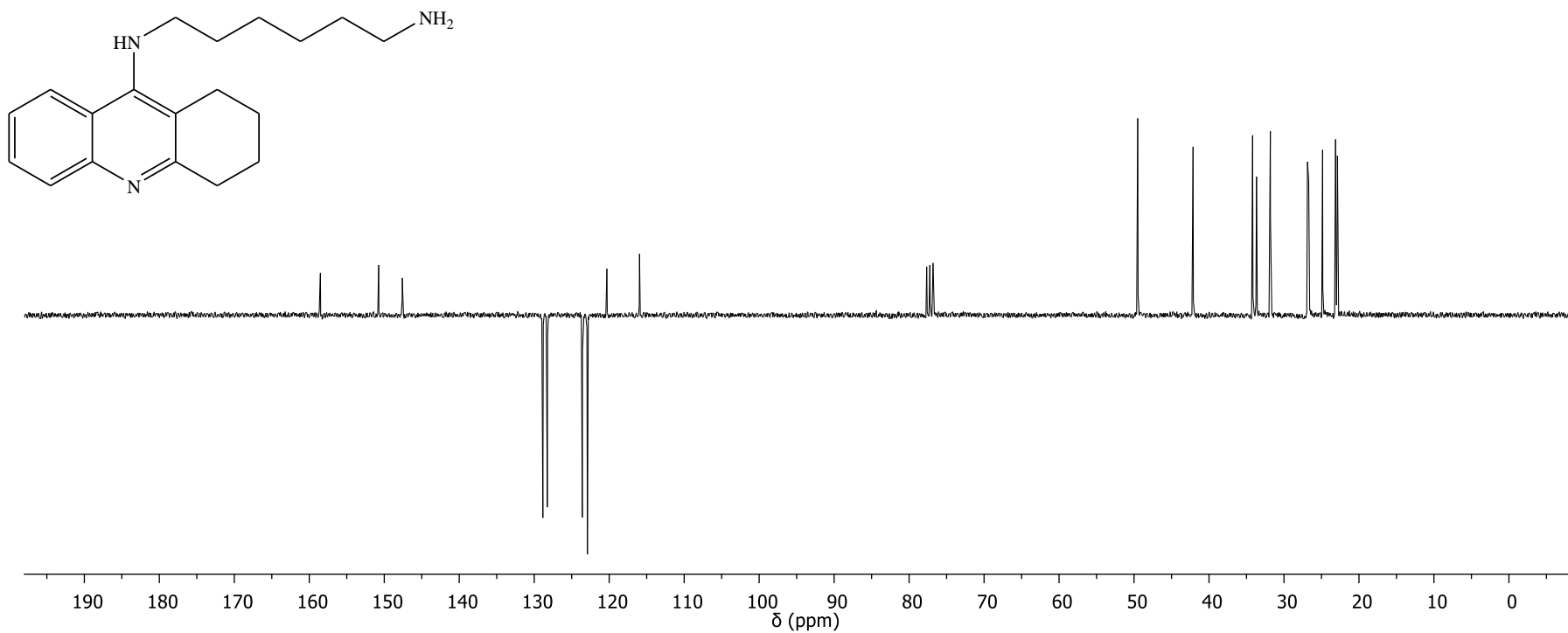


Figura 21A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40i**.

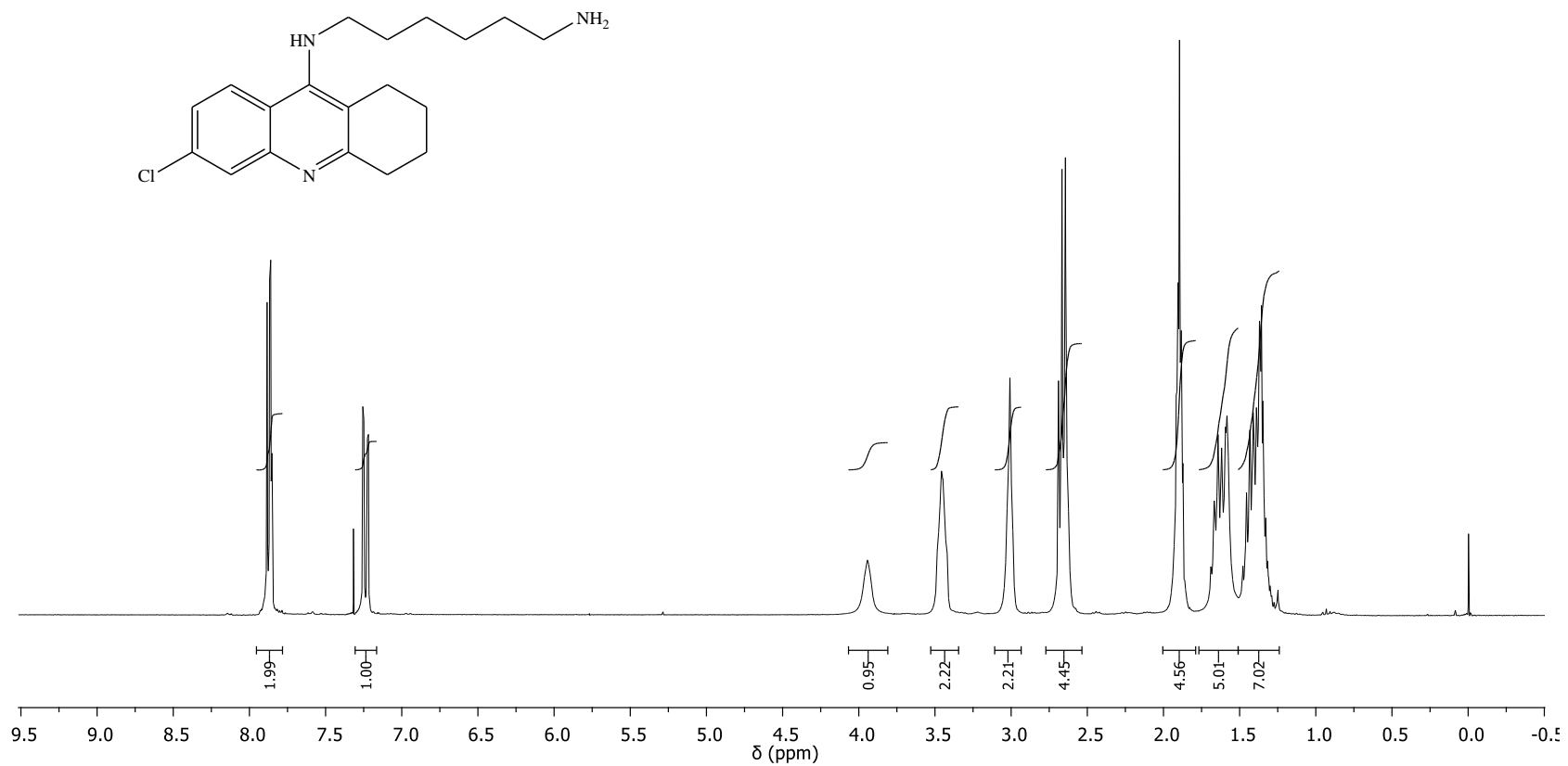


Figura 22A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **40j**.

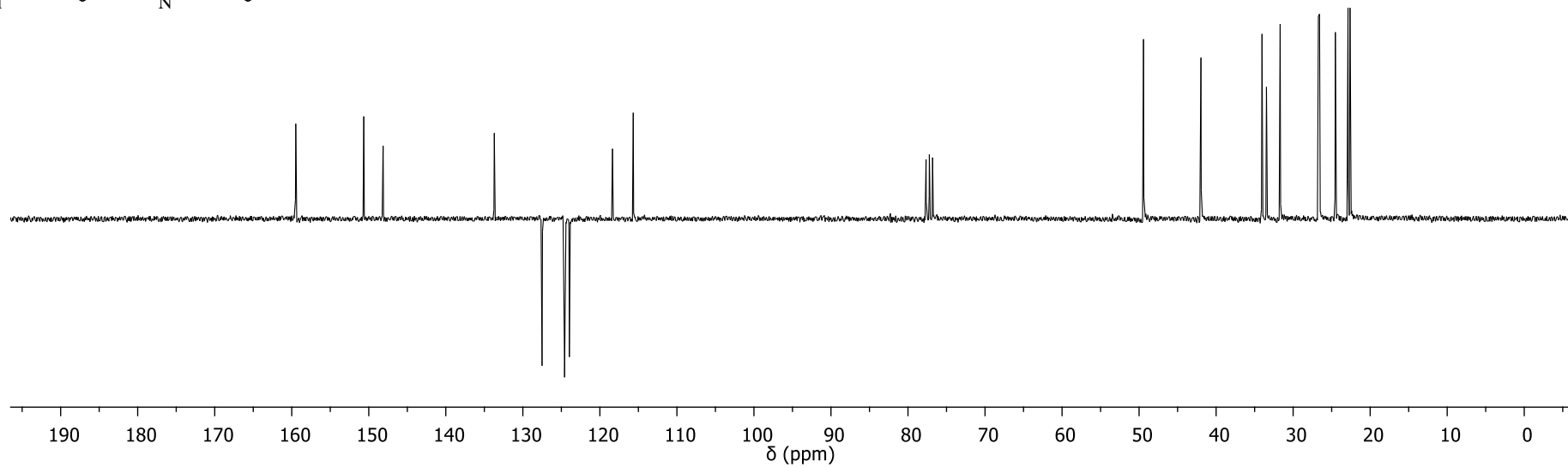
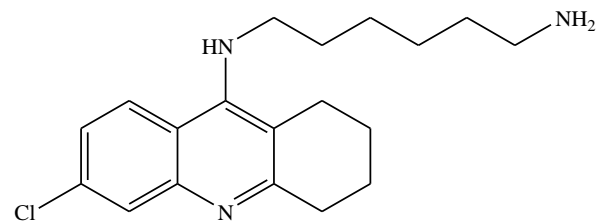


Figura 23A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40j**.

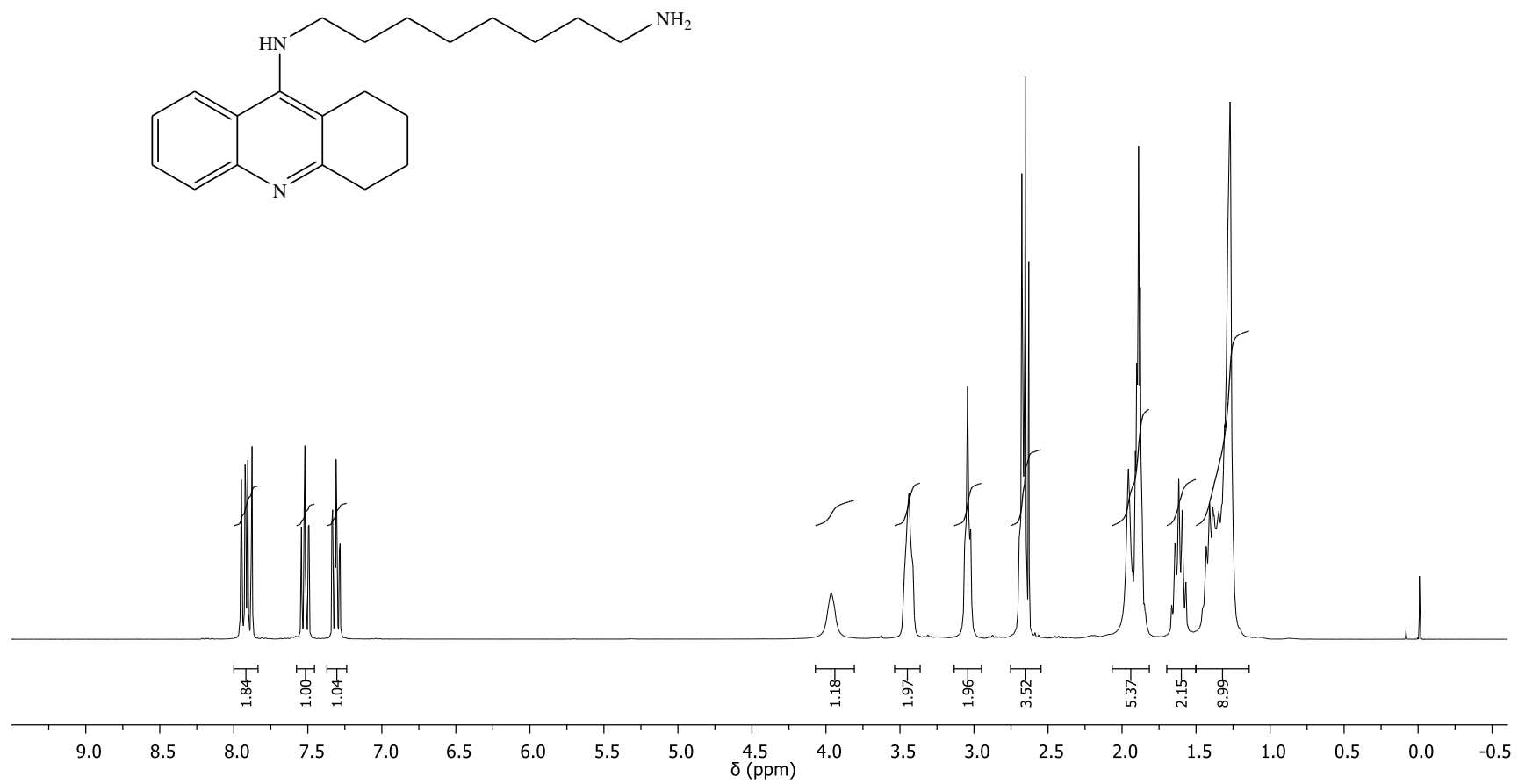


Figura 24A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **40k**.

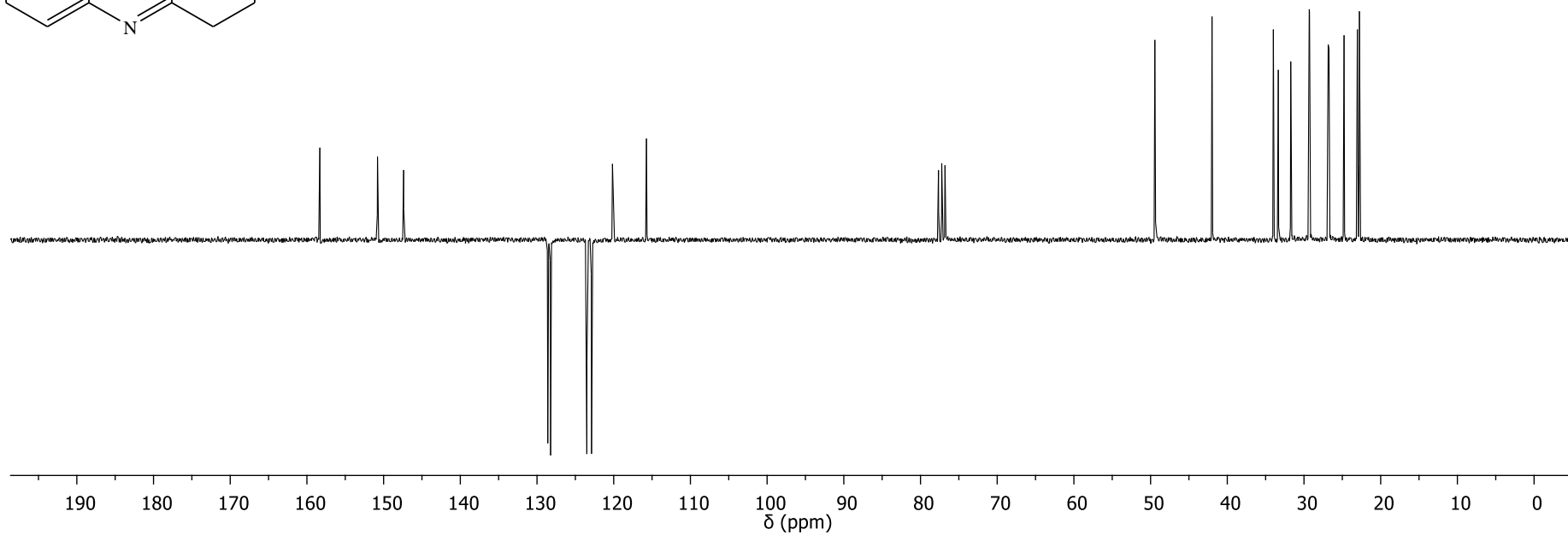
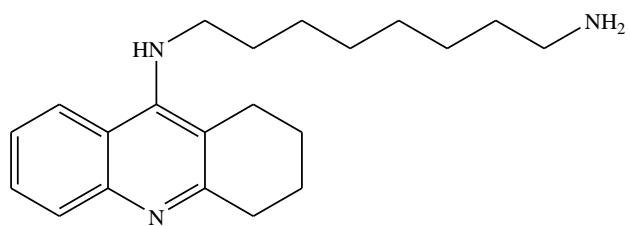


Figura 25A. Espectro de RMN de ¹³C-APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **40k**.

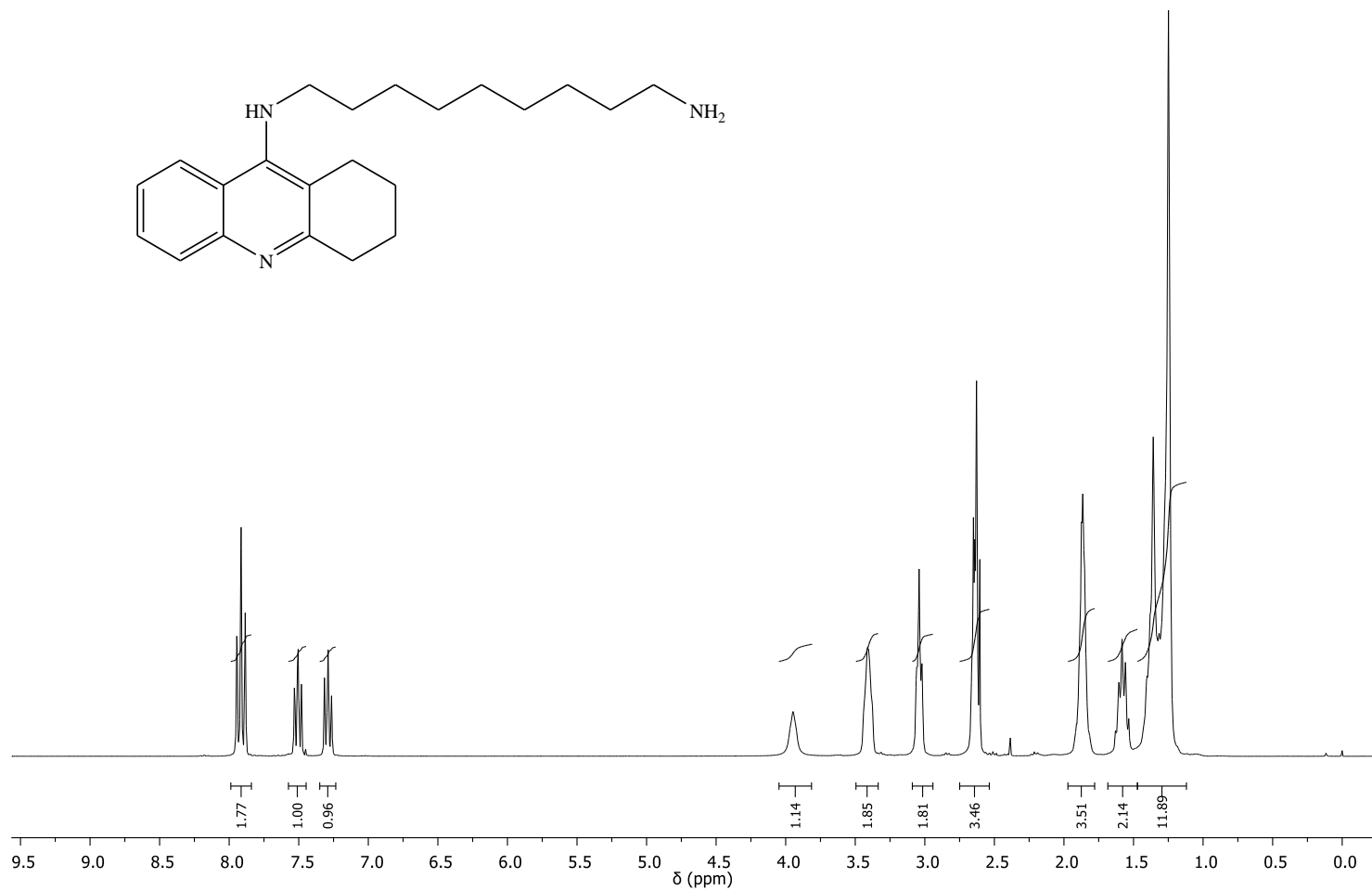


Figura 26A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **401**.

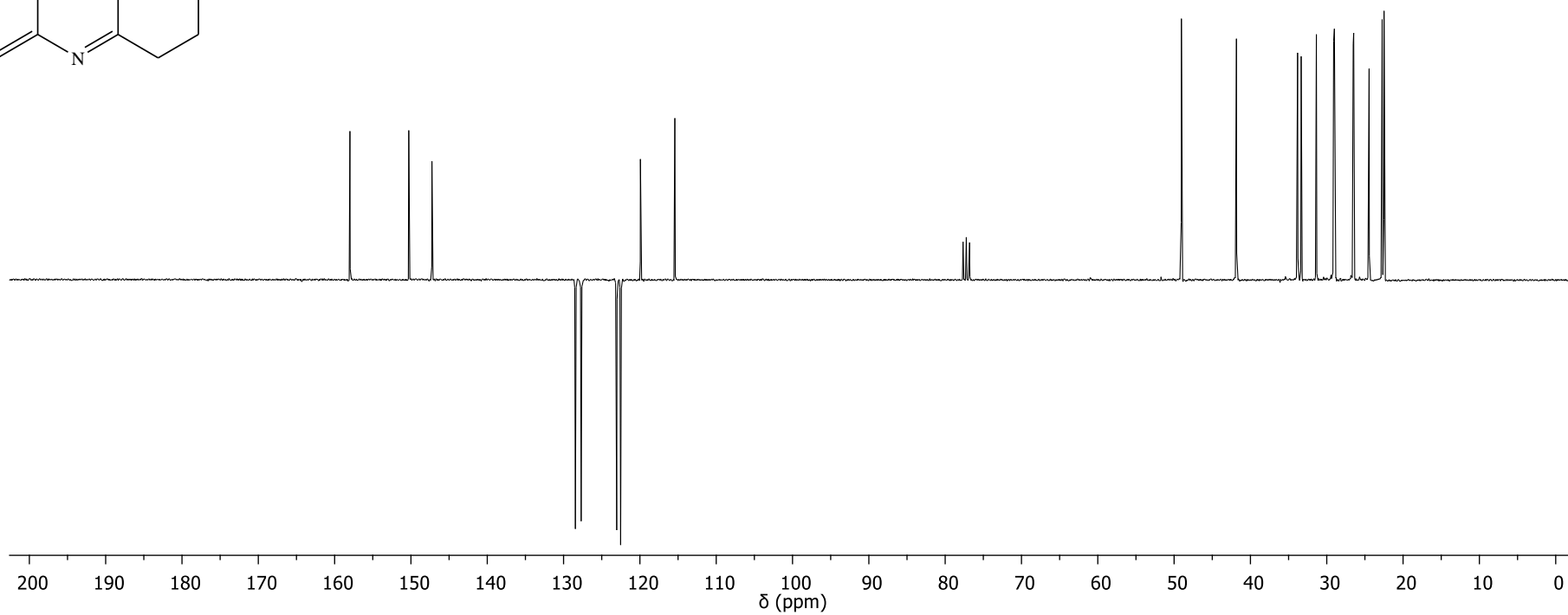
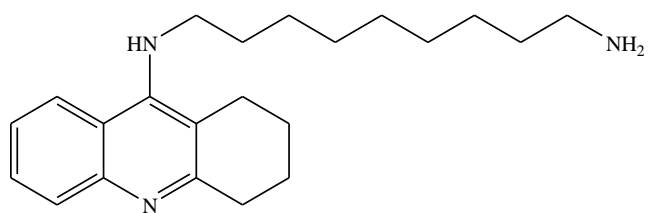


Figura 27A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **401**.

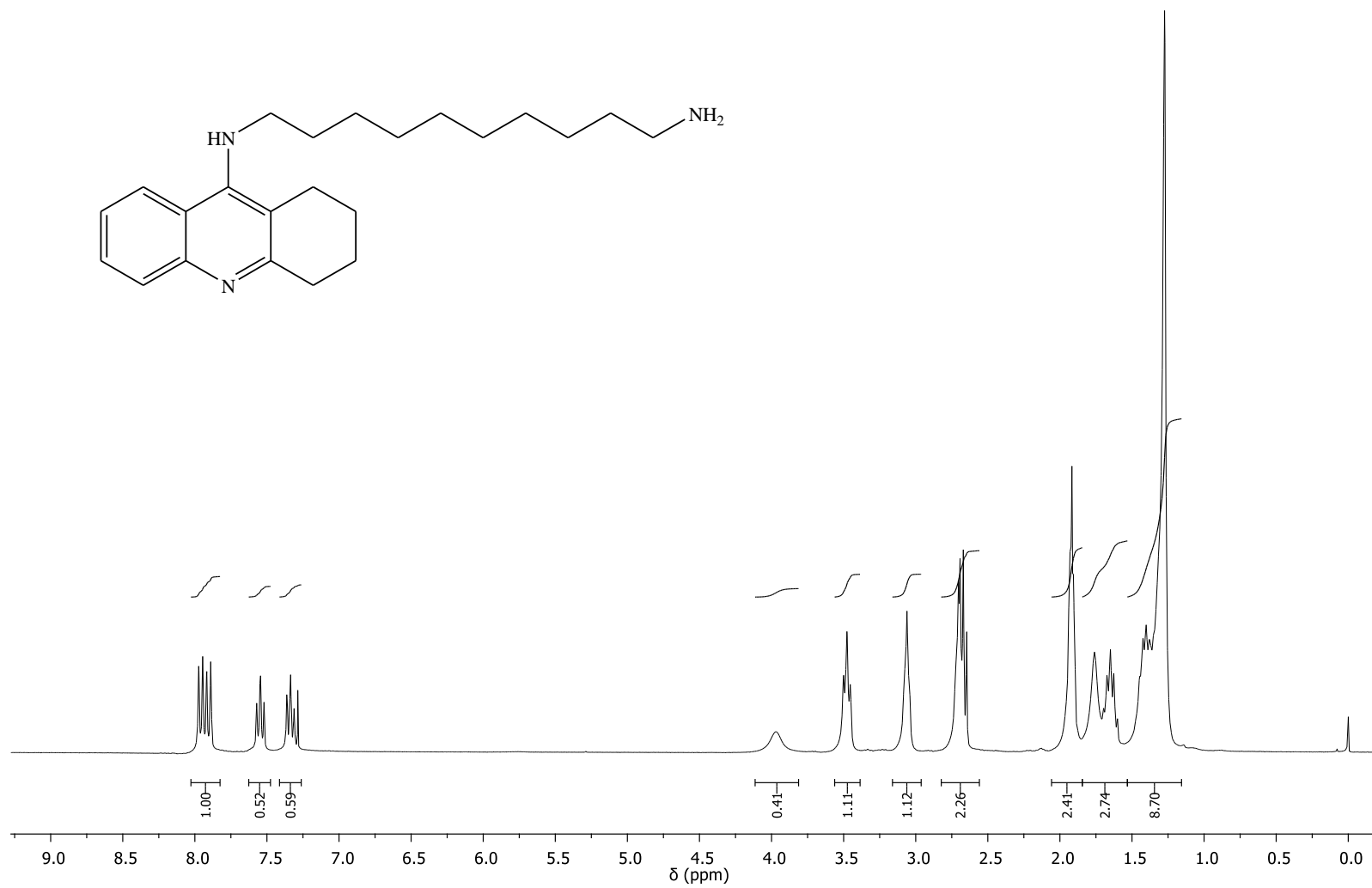


Figura 28A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **40m**.

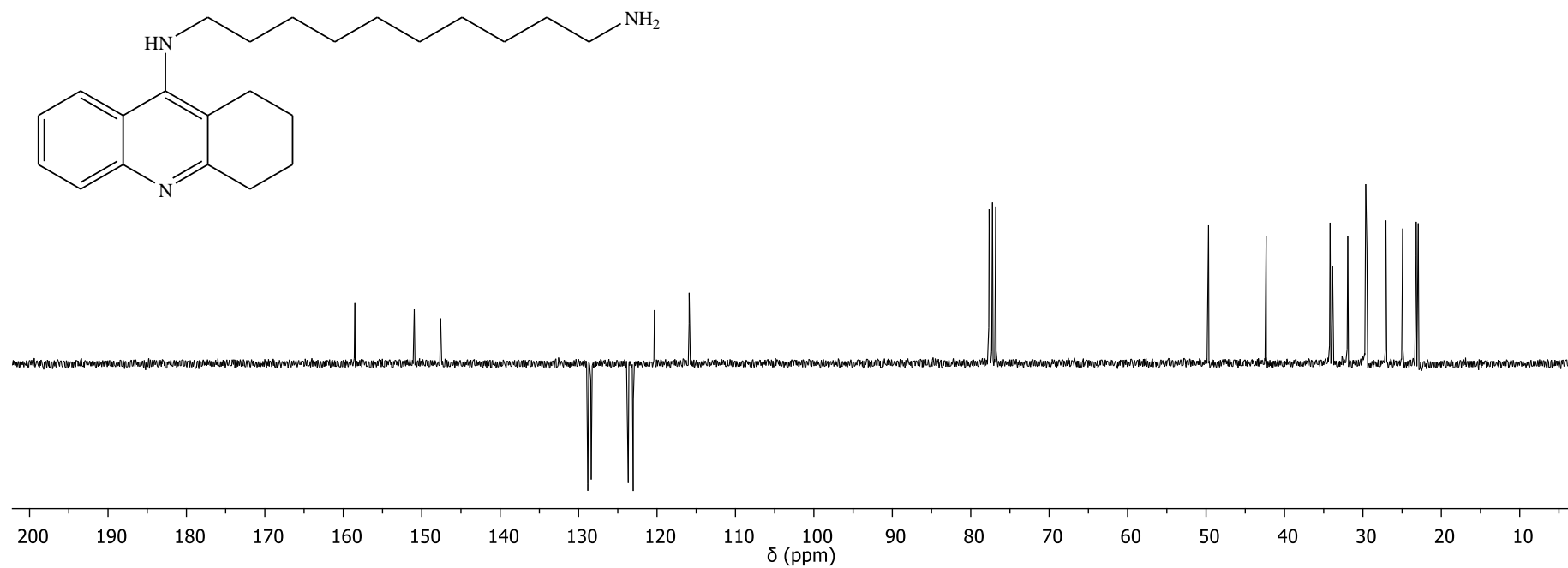


Figura 29A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **40m**.

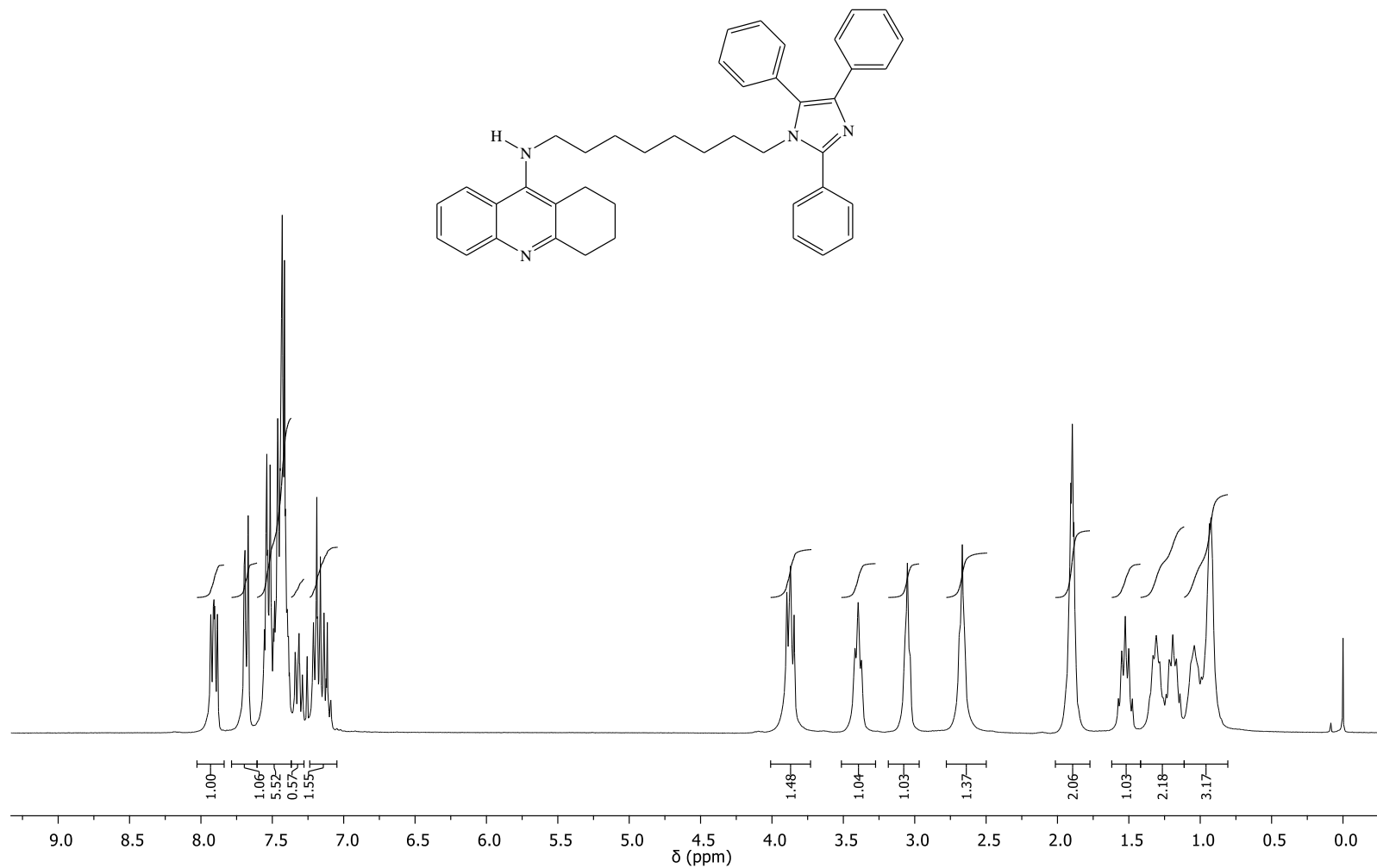


Figura 30A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41a**.

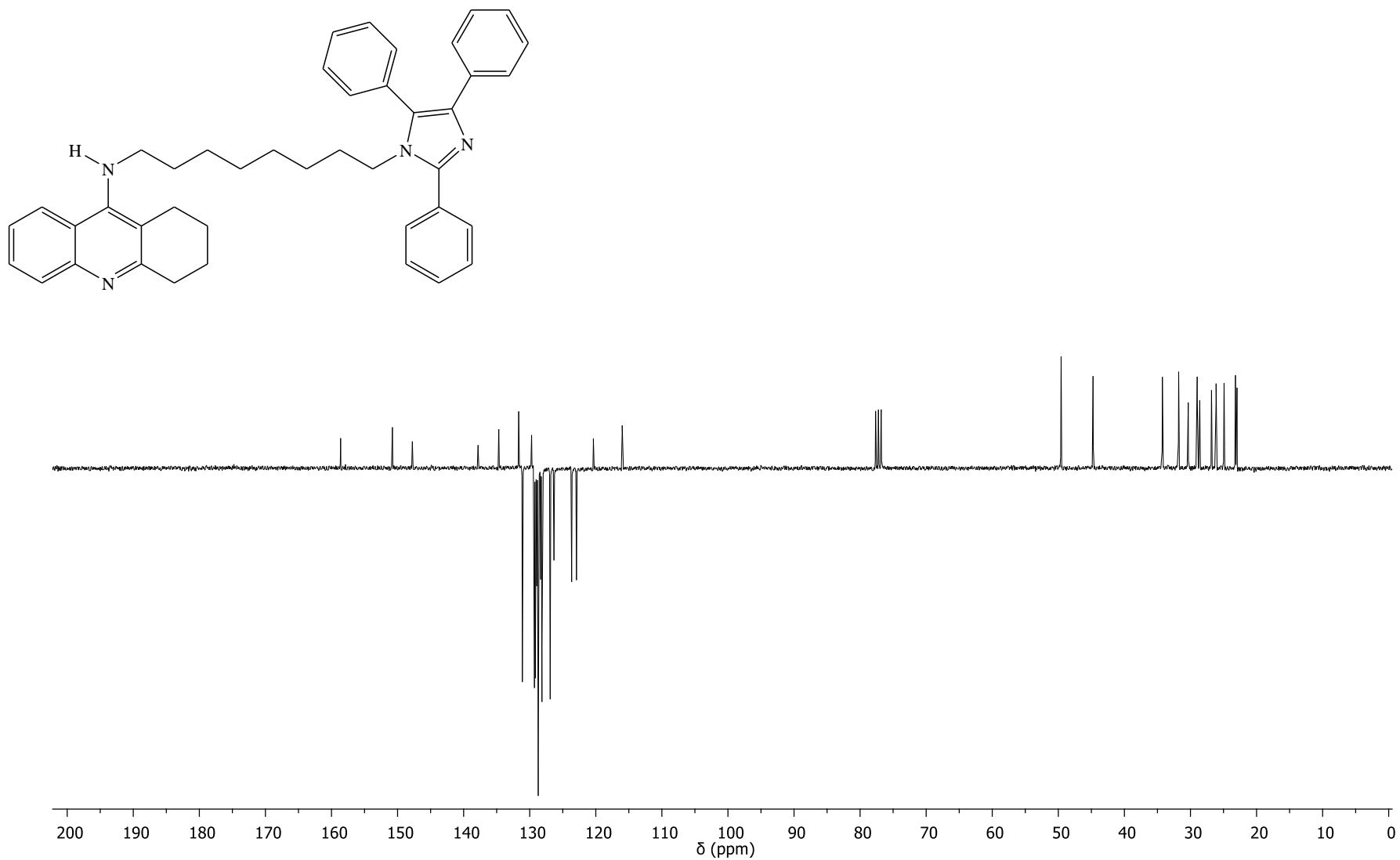


Figura 31A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41a**.

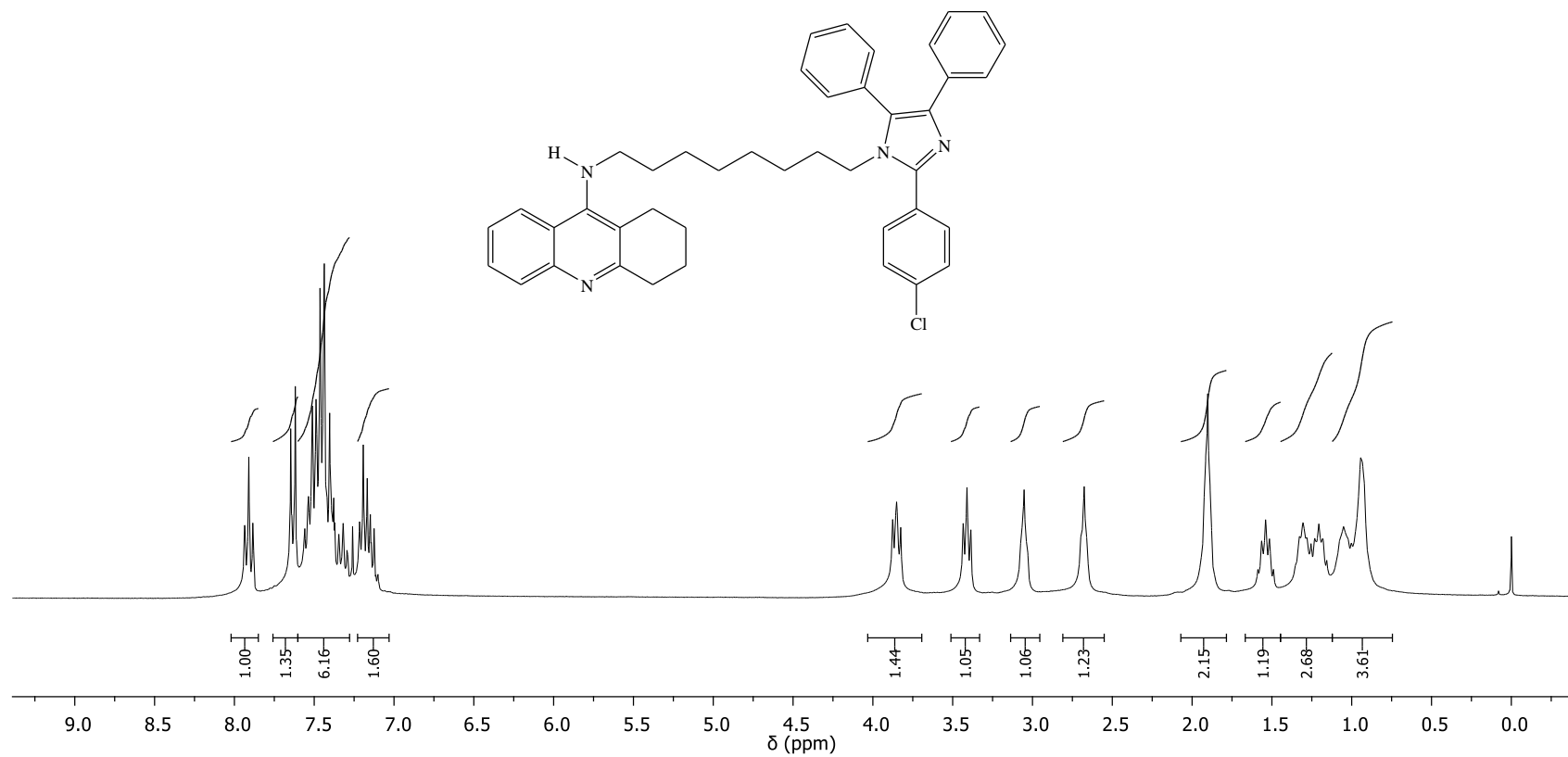


Figura 32A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41b**.

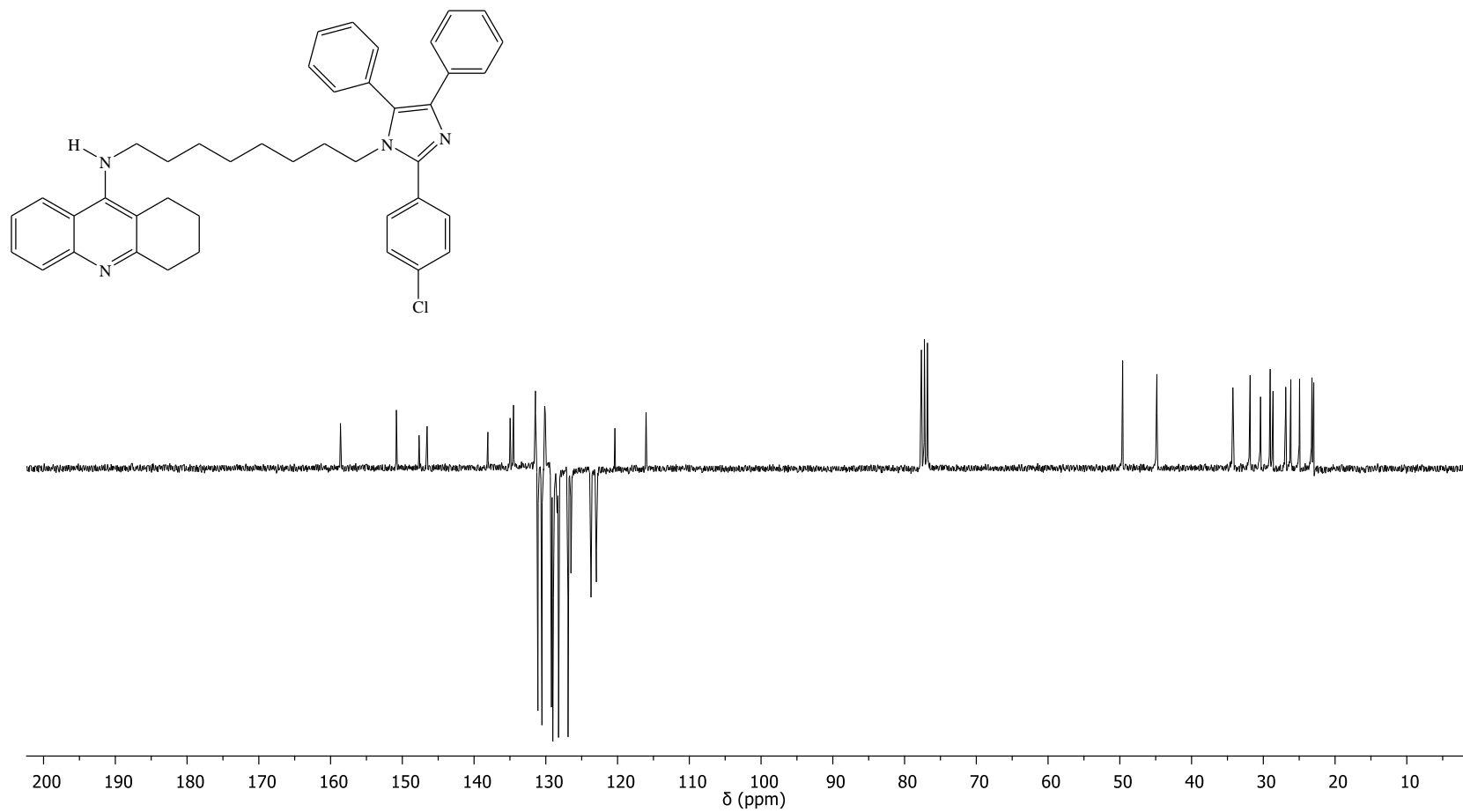


Figura 33A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41b**.

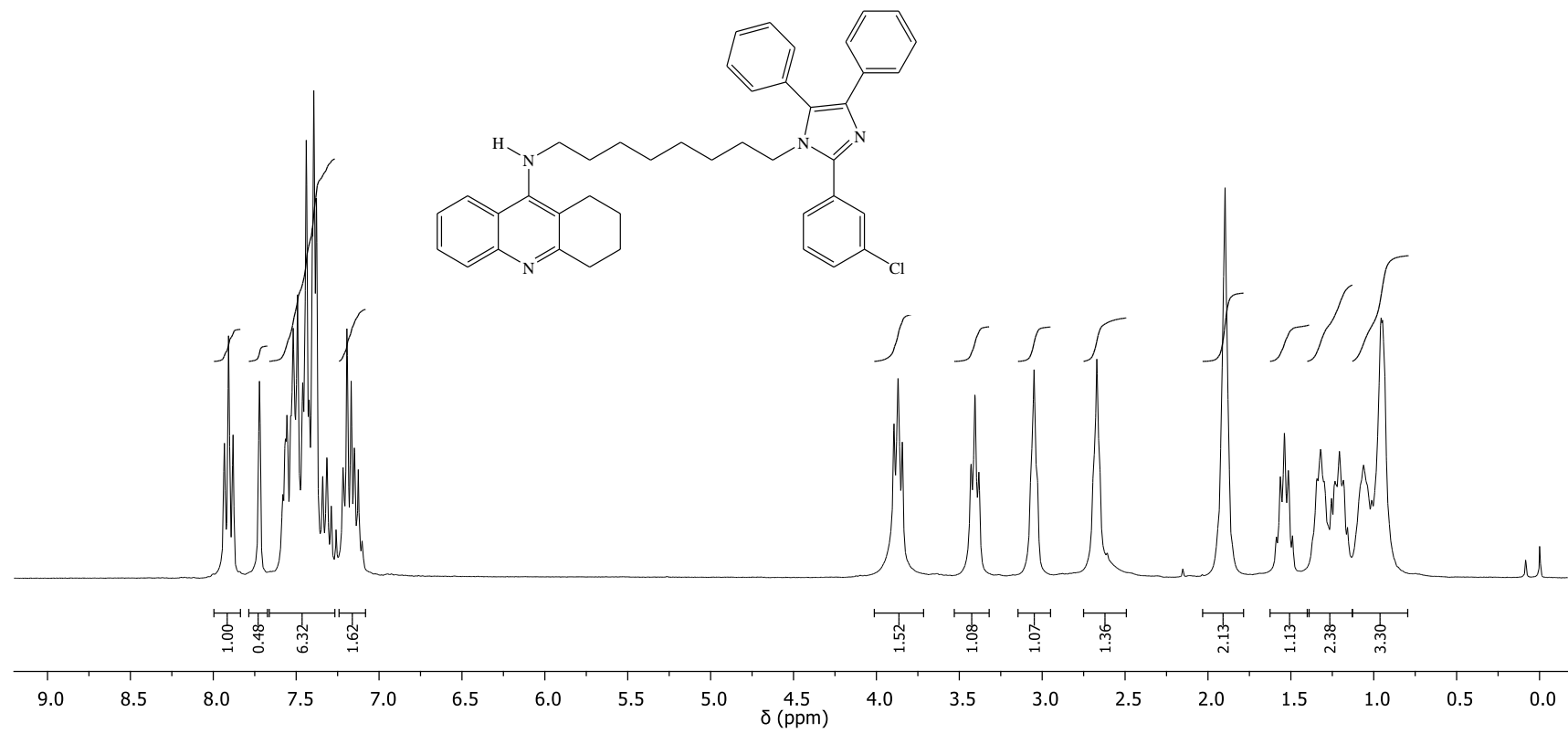


Figura 34A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **41c**.

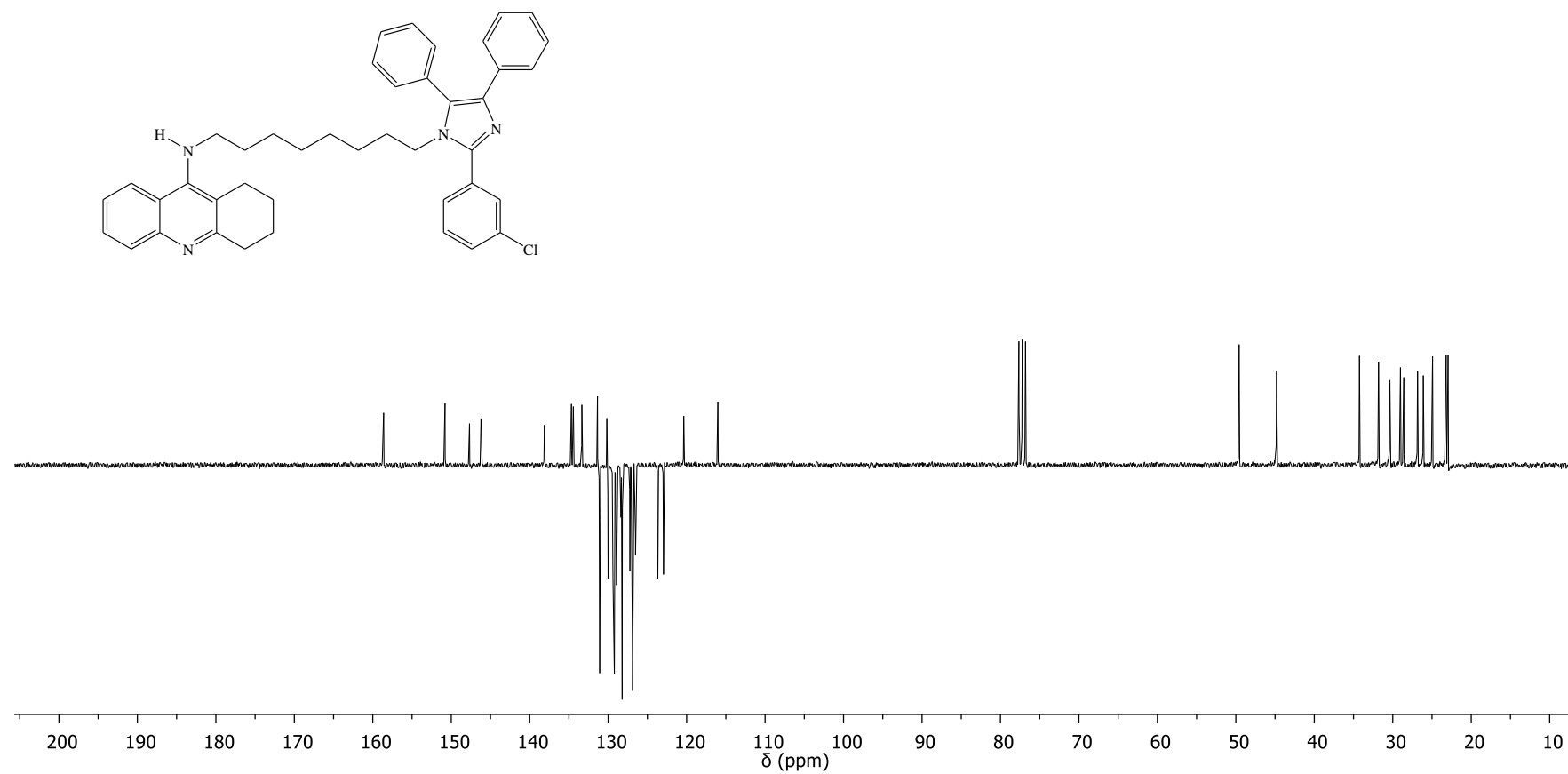


Figura 35A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41c**.

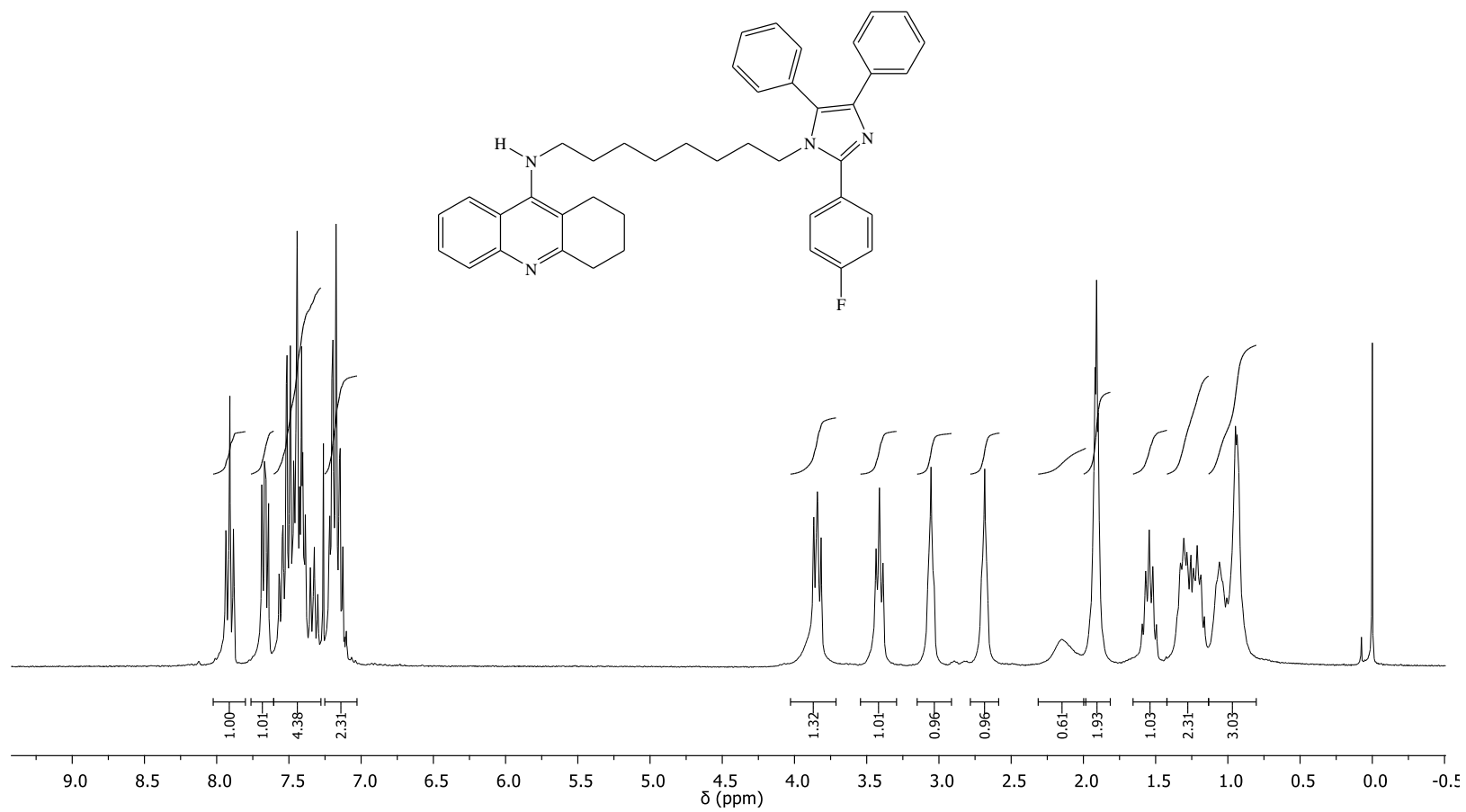


Figura 36A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41d**.

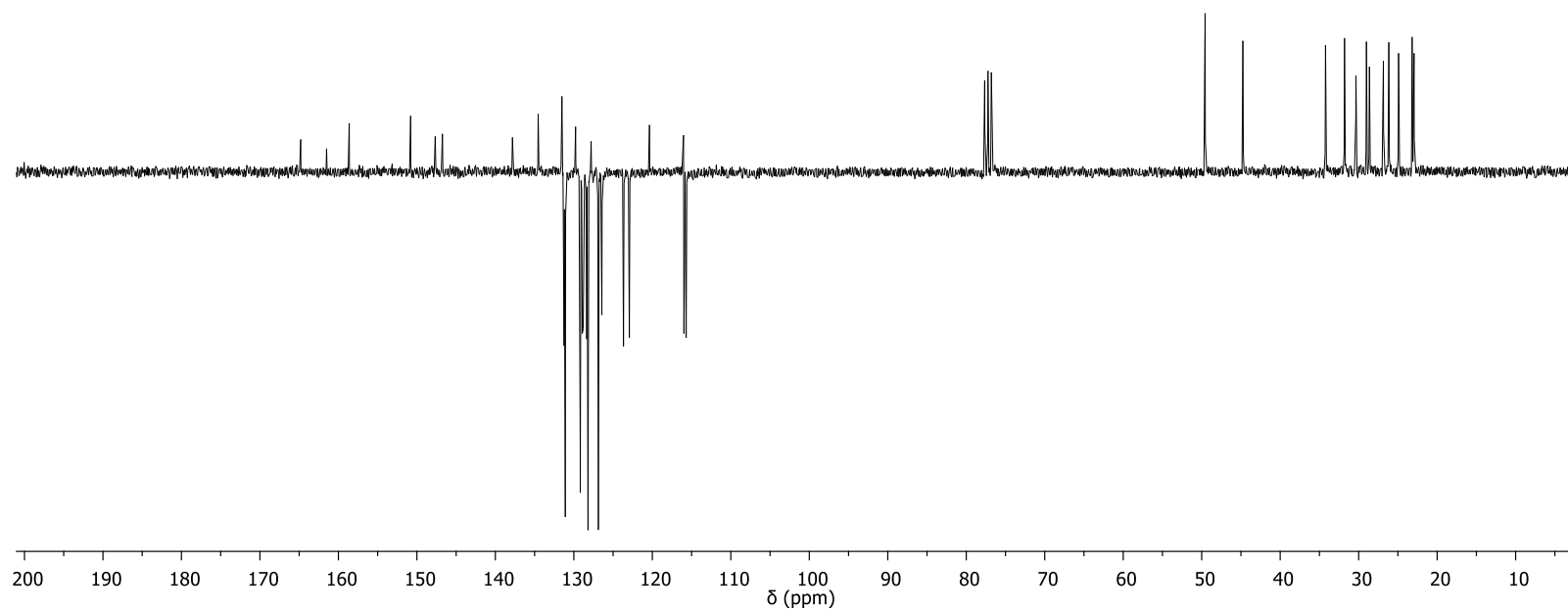
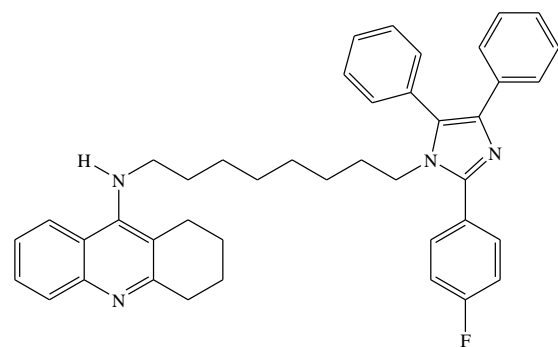


Figura 37A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41d**.

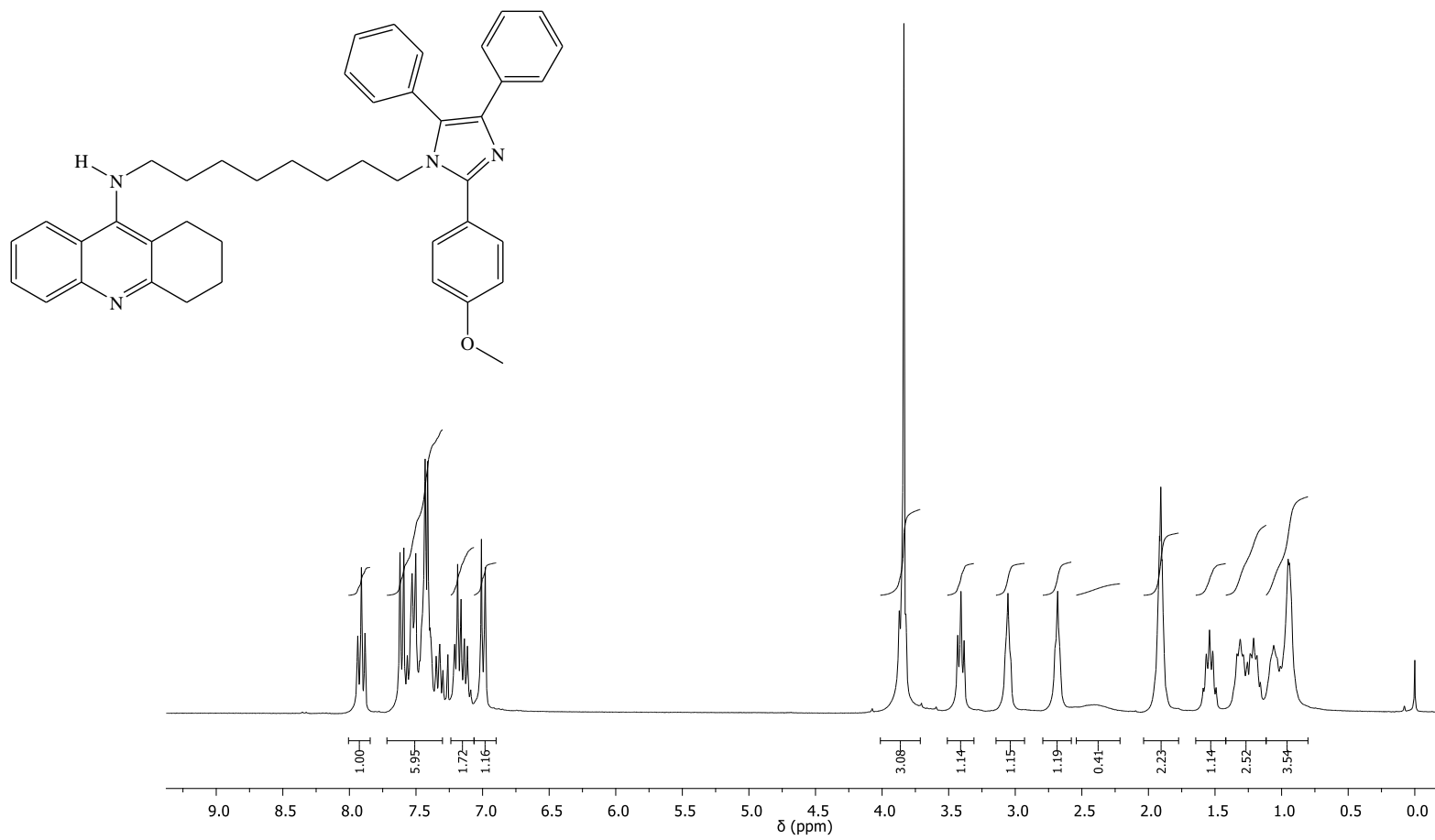


Figura 38A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41e**.

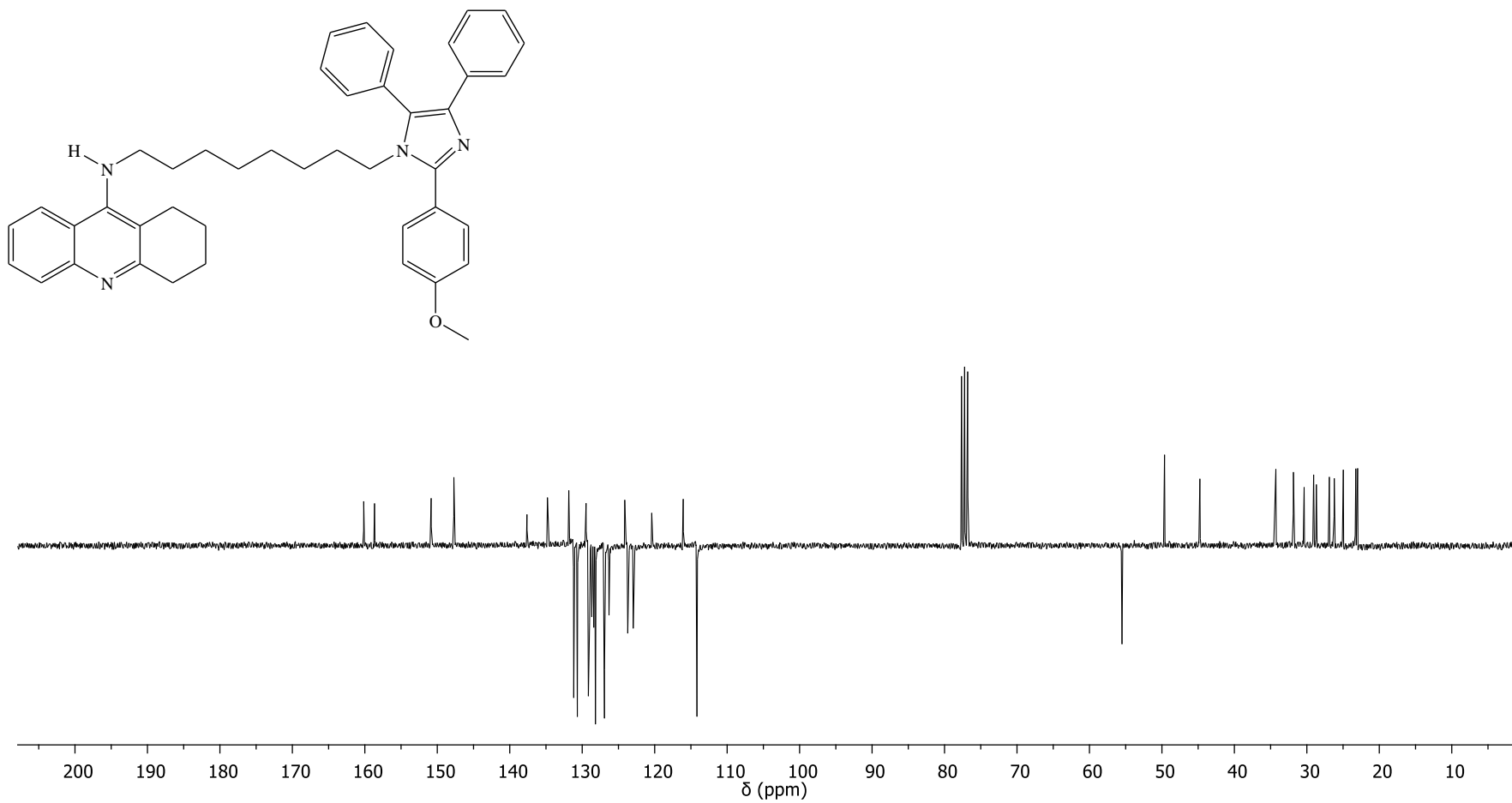


Figura 39A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41e**.

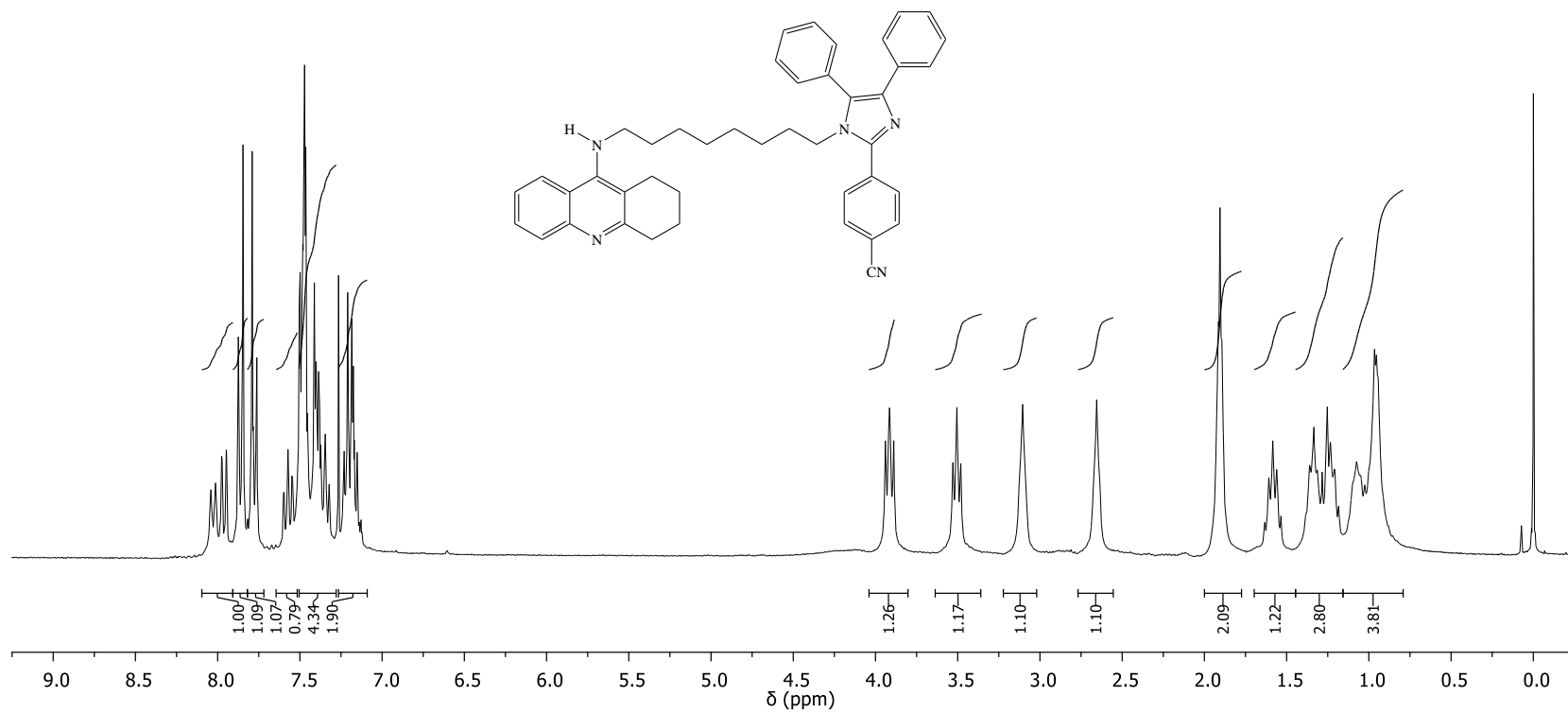


Figura 40A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41f**.

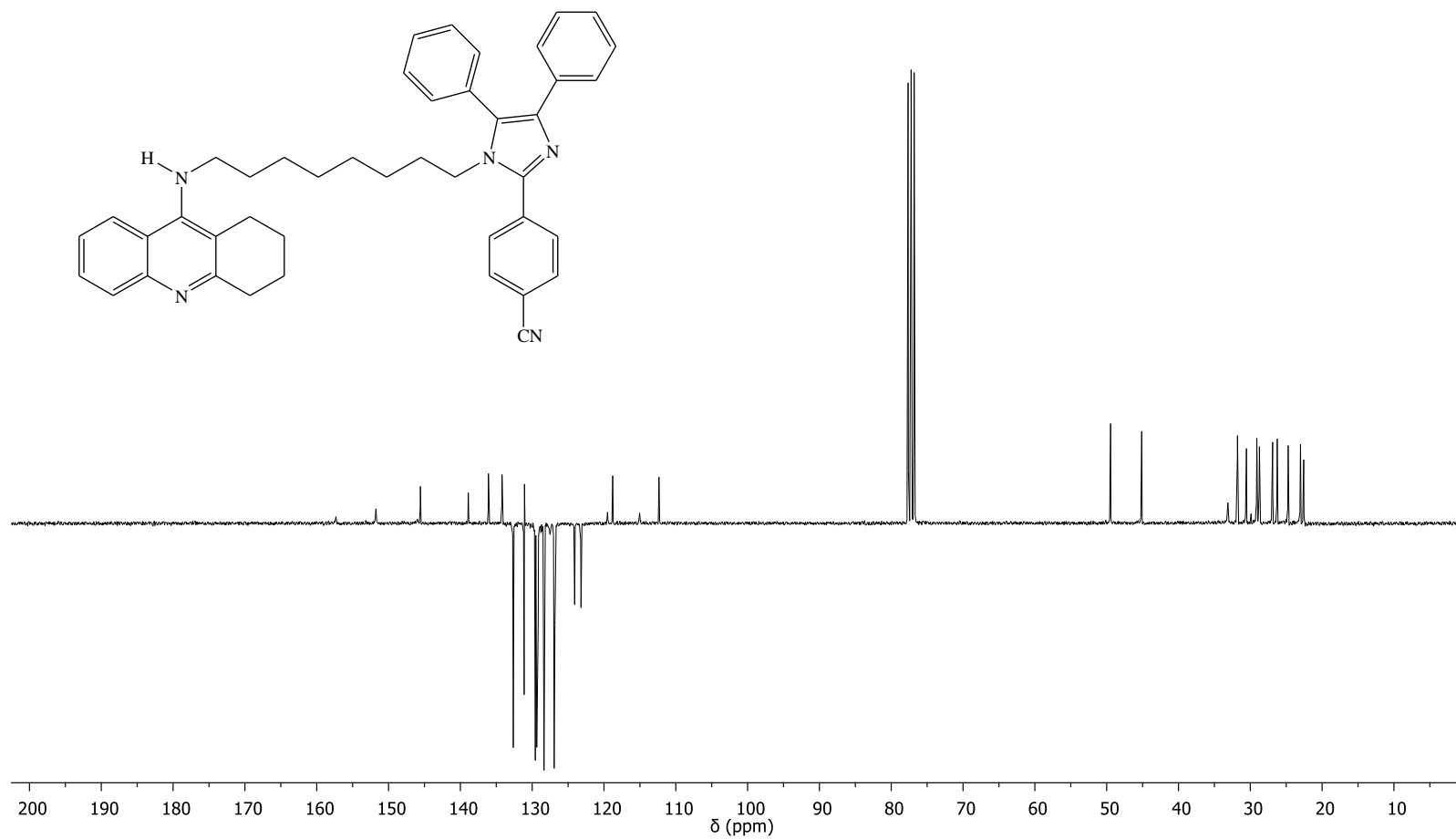


Figura 41A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41f**.

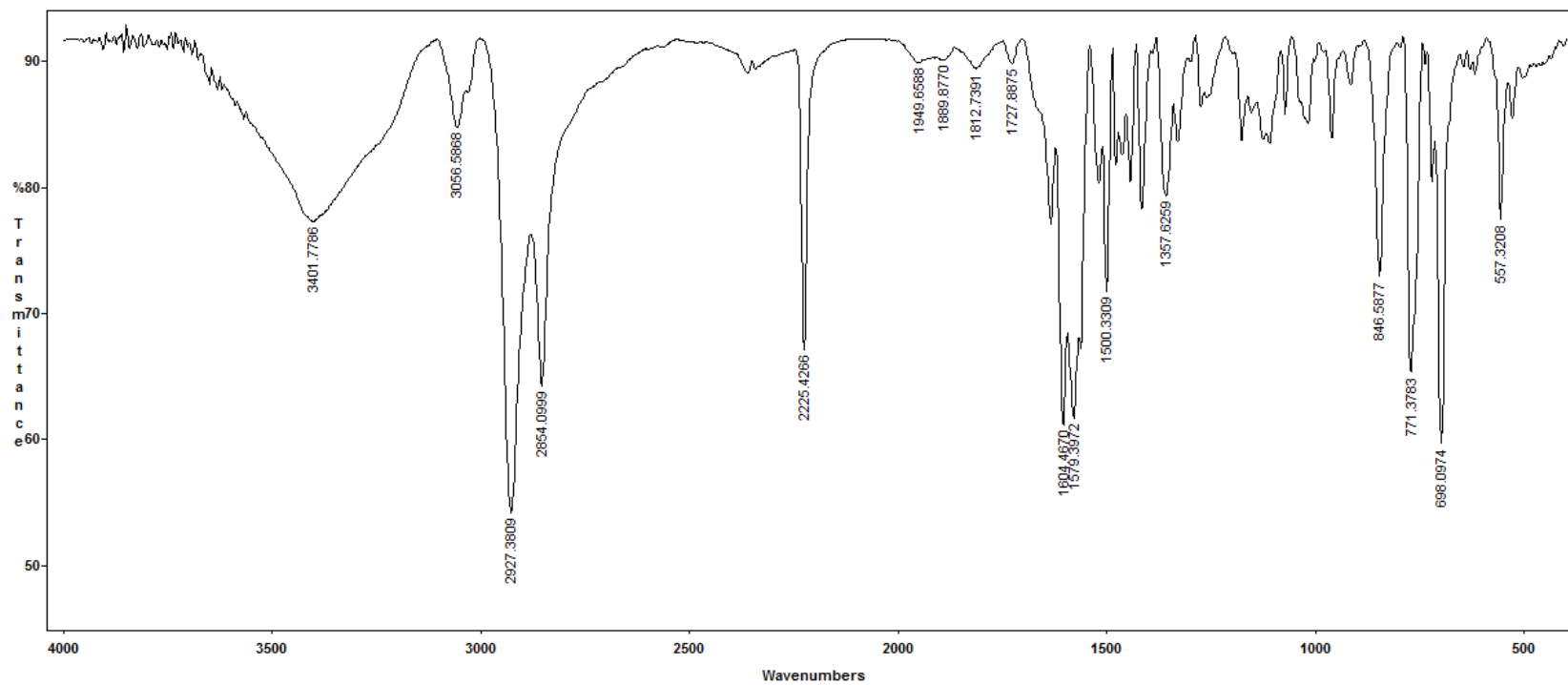


Figura 42A. Espectro no infravermelho do composto **41f** em pastilha de KBr.

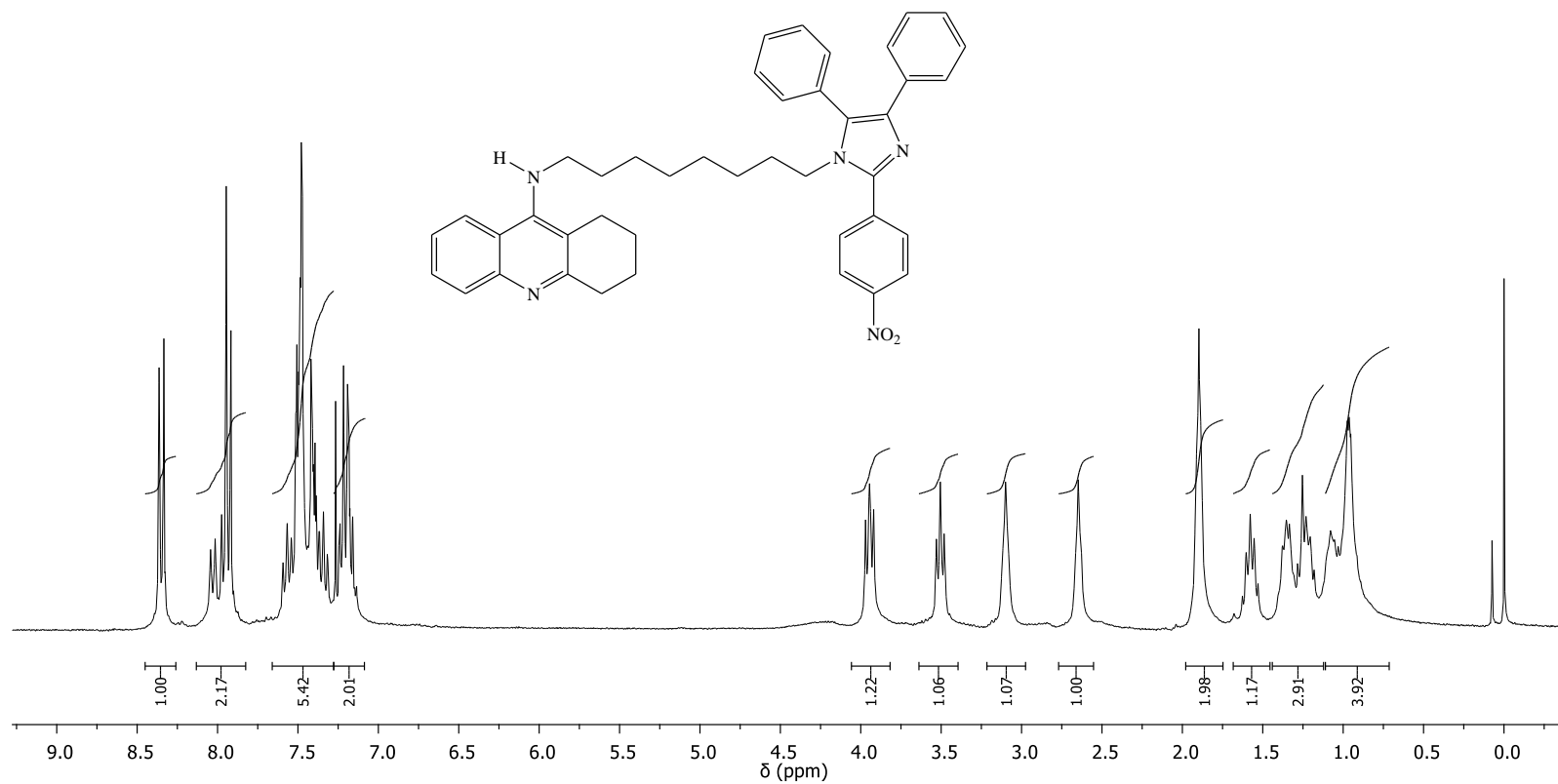


Figura 43A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **41g**.

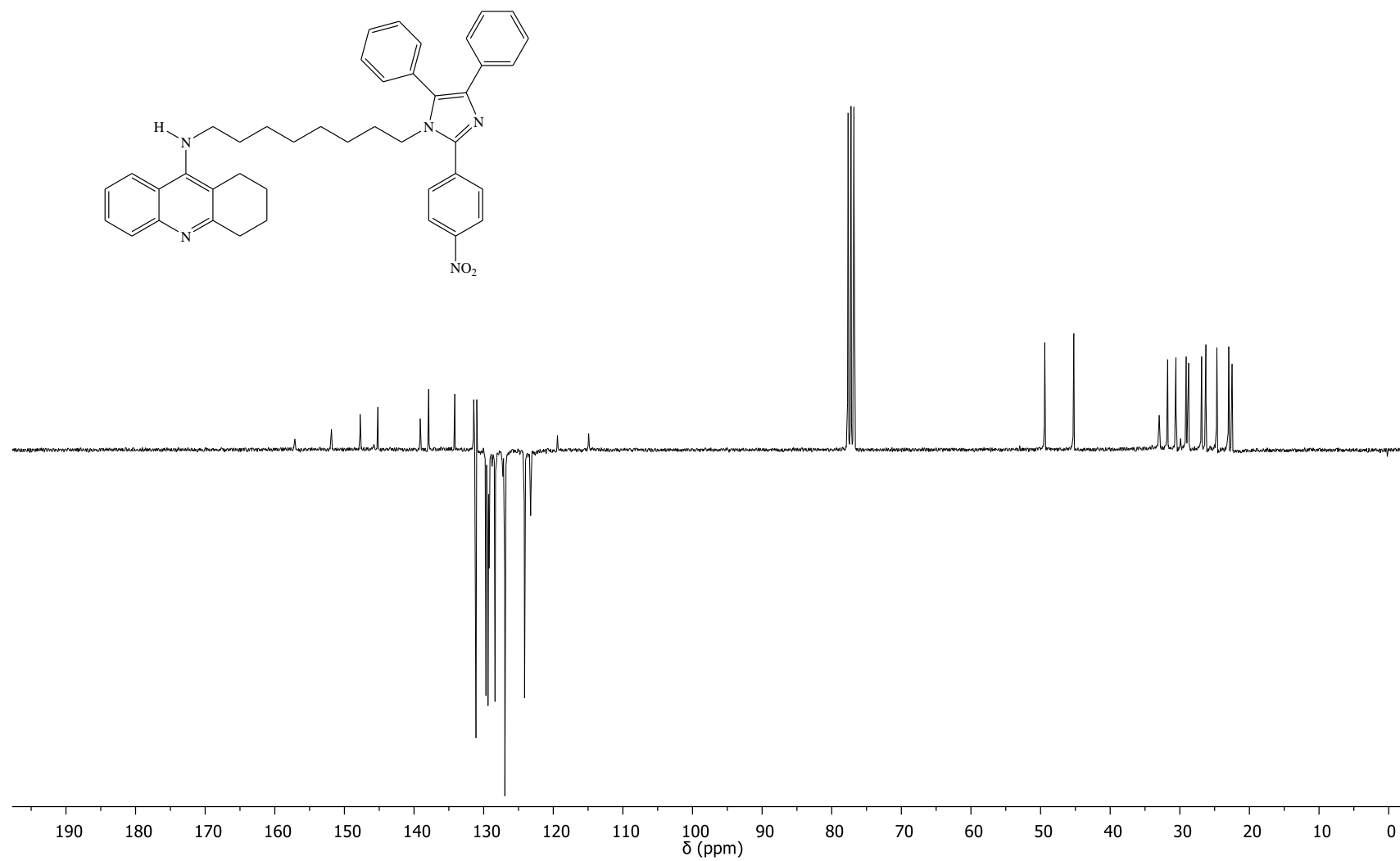


Figura 44A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **41g**.

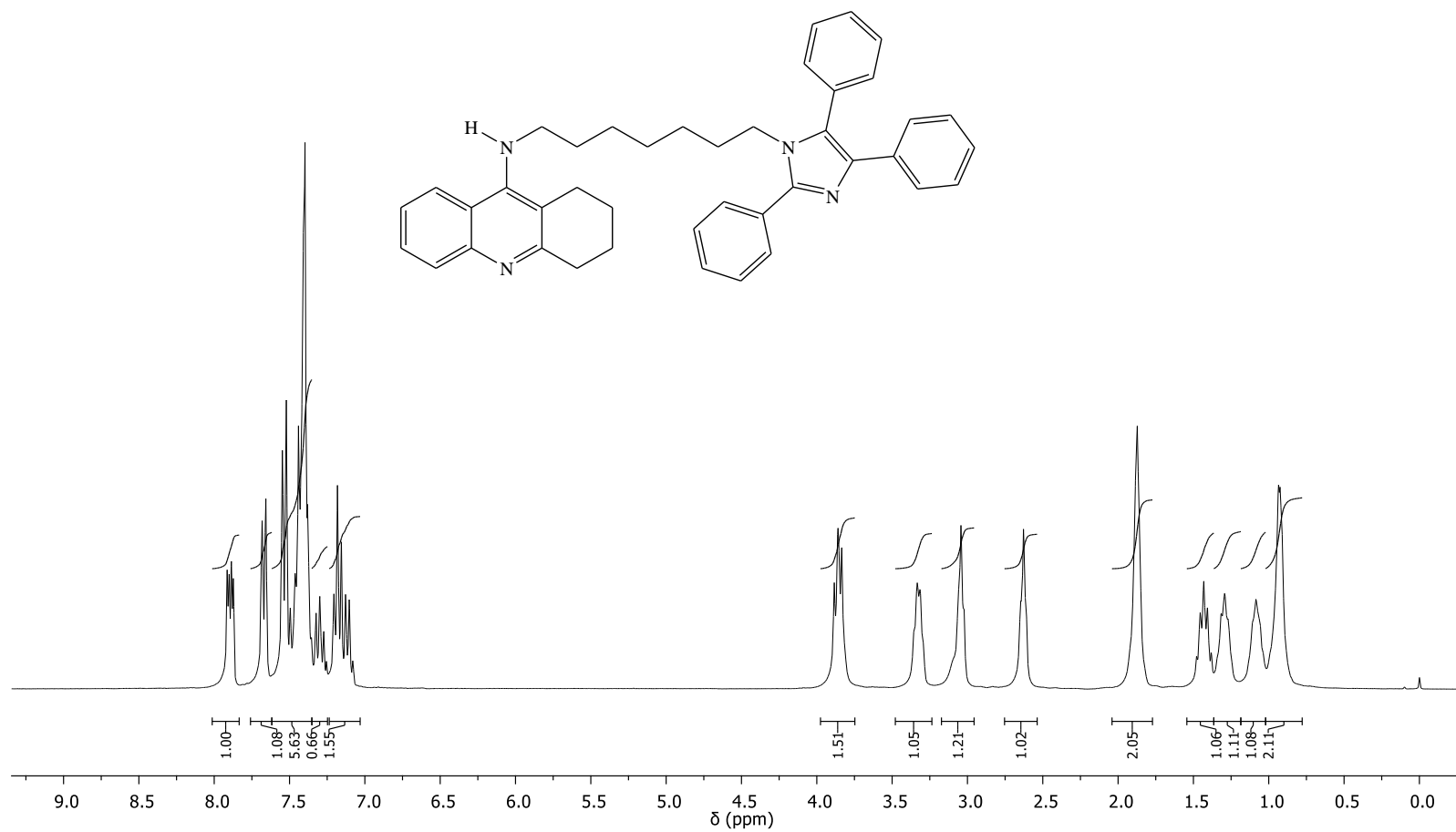


Figura 45A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42a**.

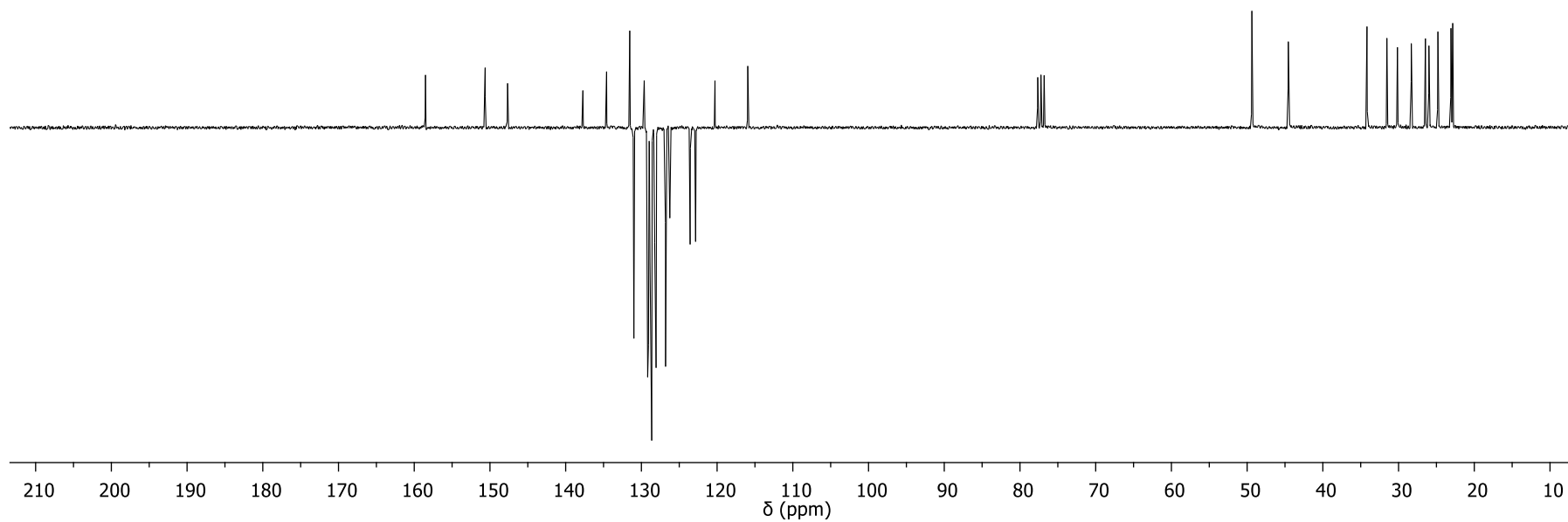
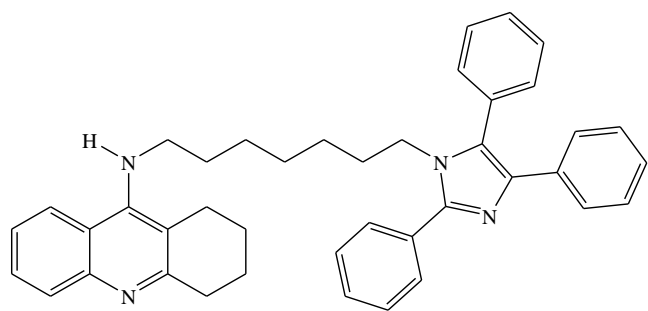


Figura 46A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42a**.

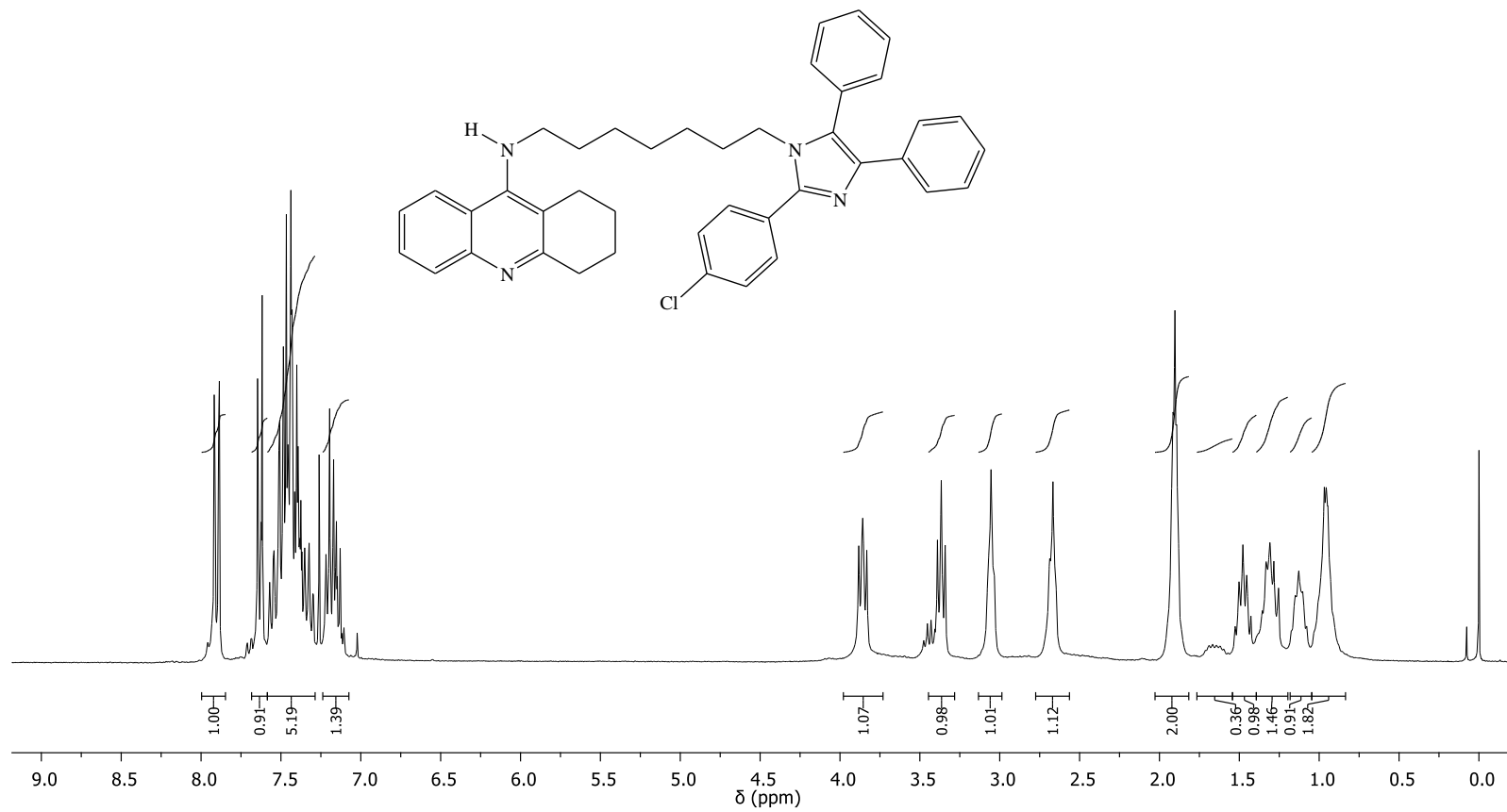


Figura 47A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42b**.

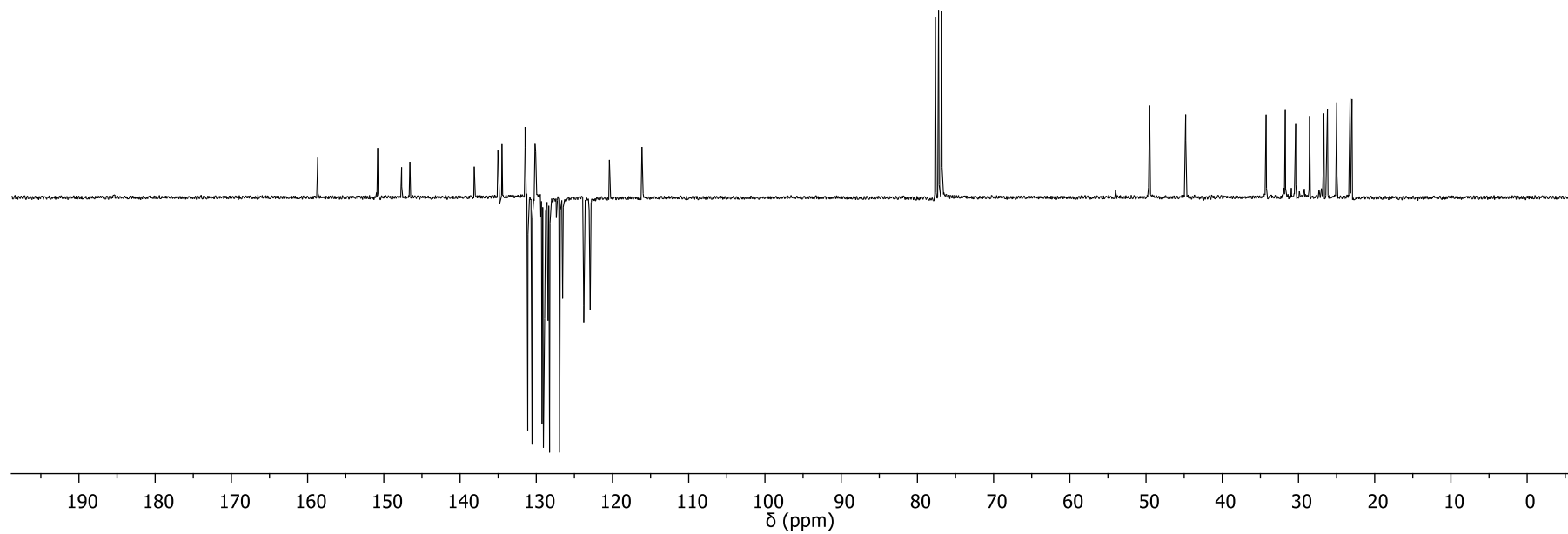
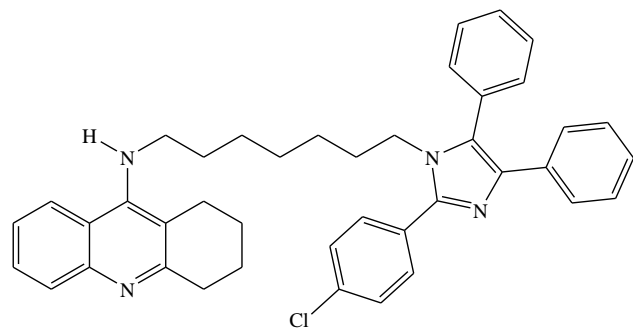


Figura 48A. Espectro de RMN de ¹³C-APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **42b**.

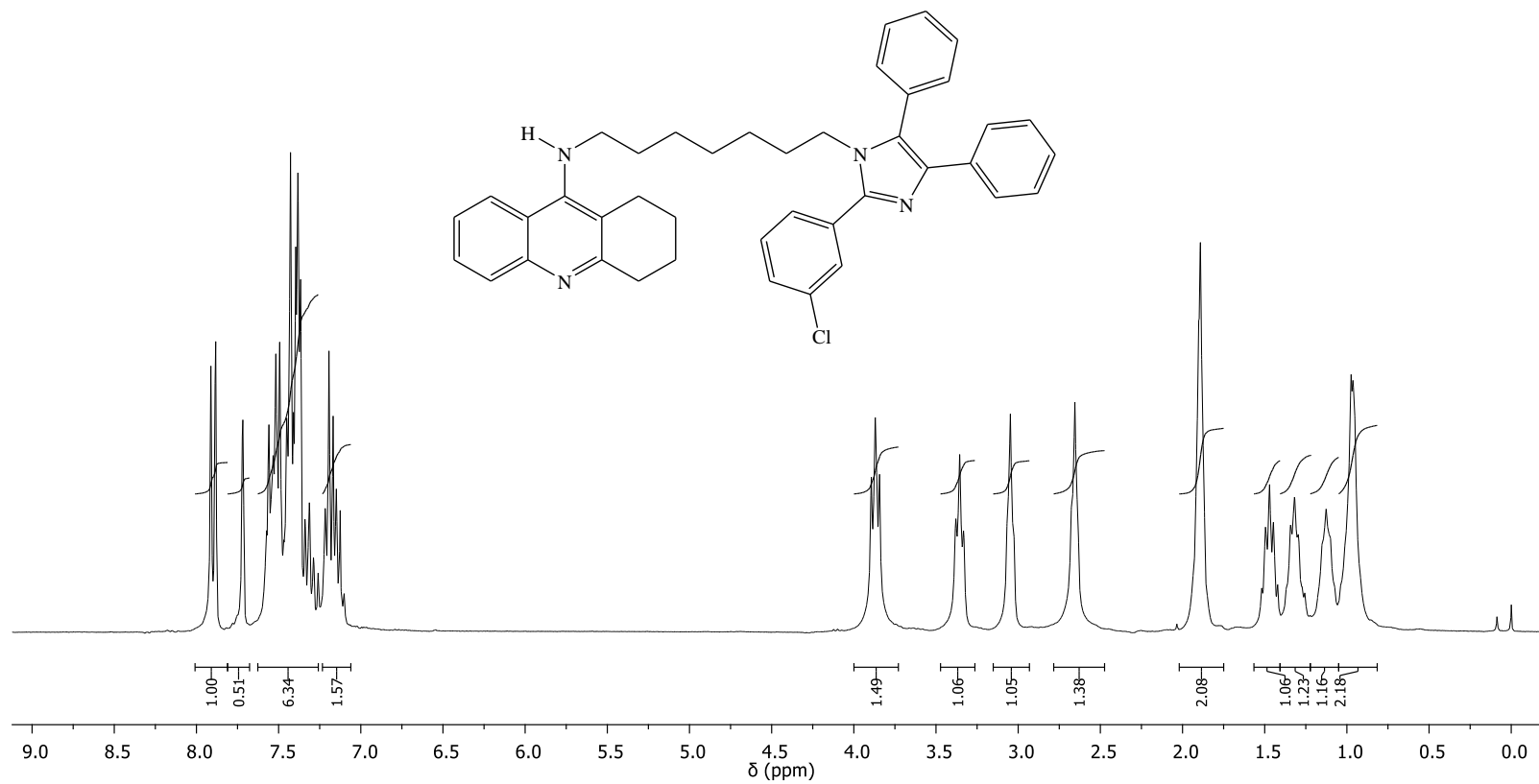


Figura 49A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42c**.

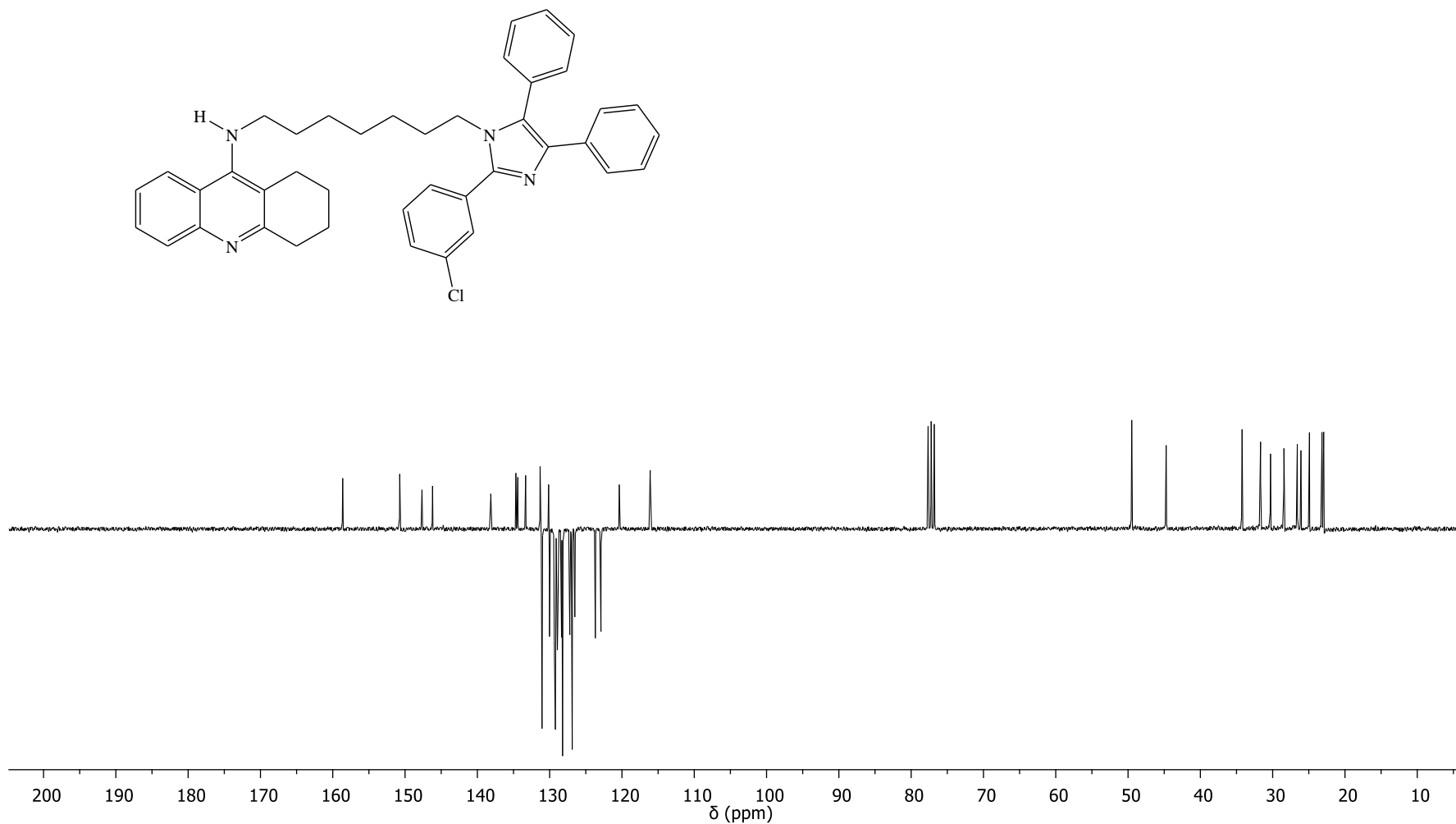


Figura 50A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42c**.

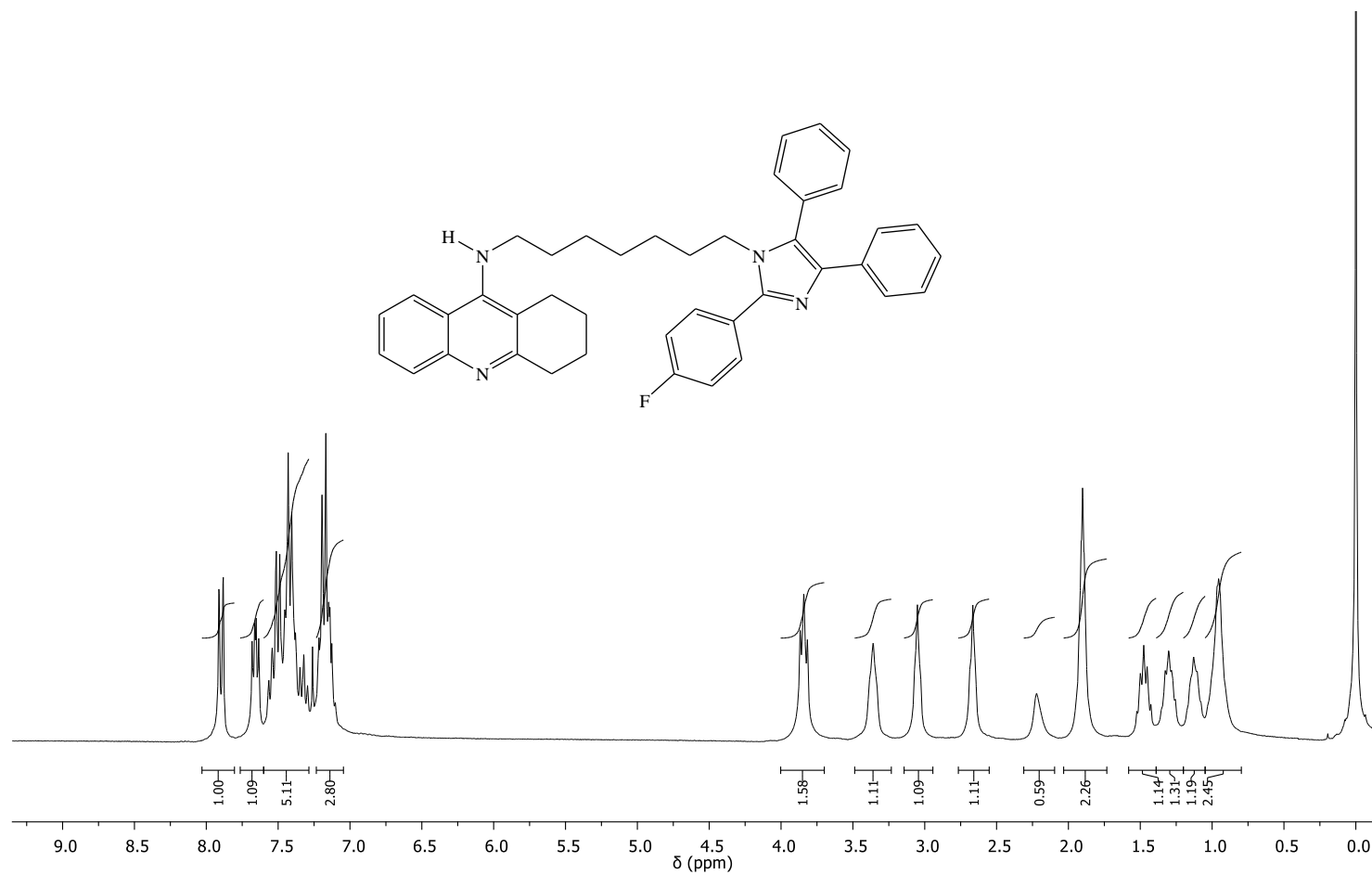


Figura 51A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42d**.

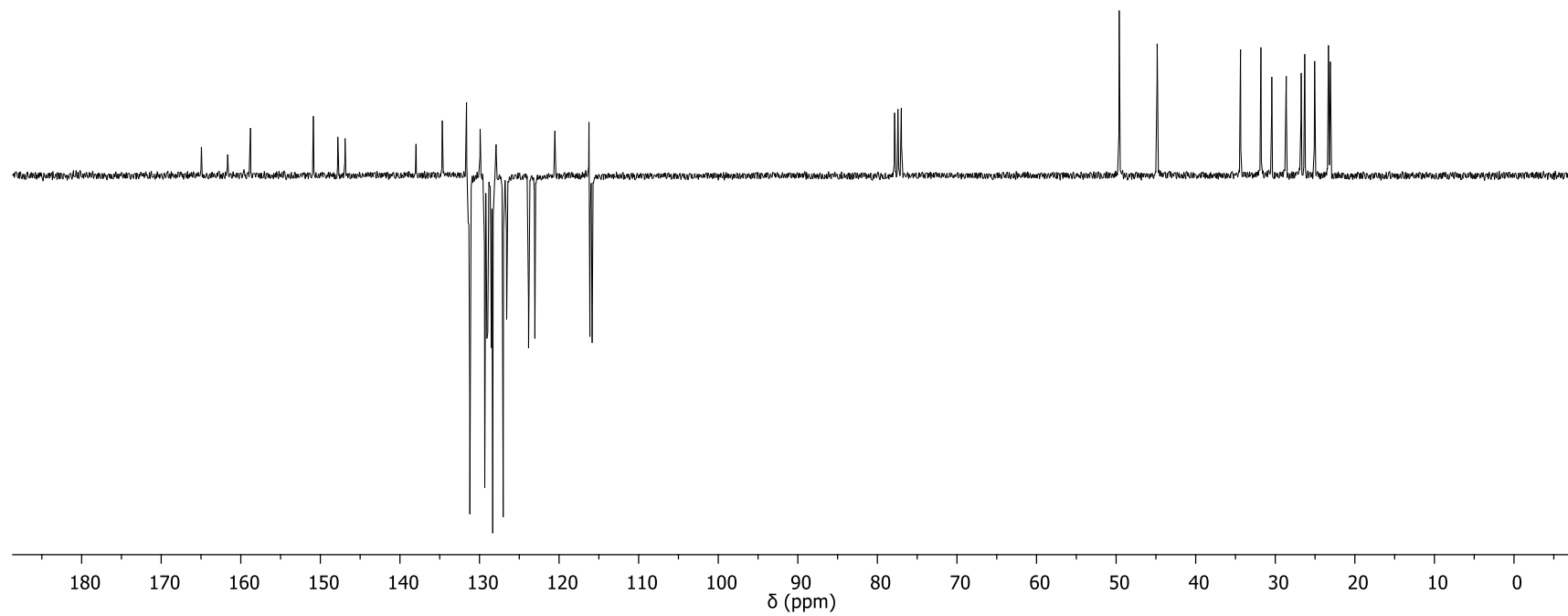
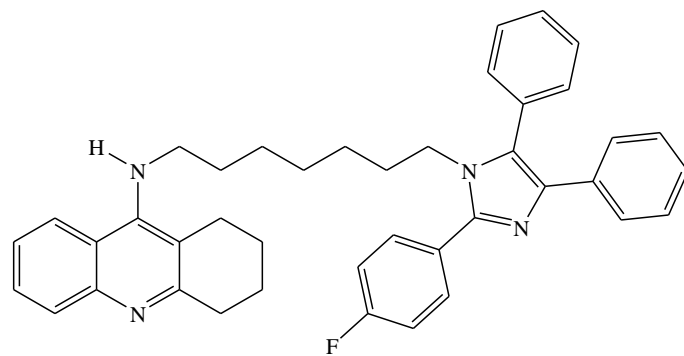


Figura 52A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42d**.

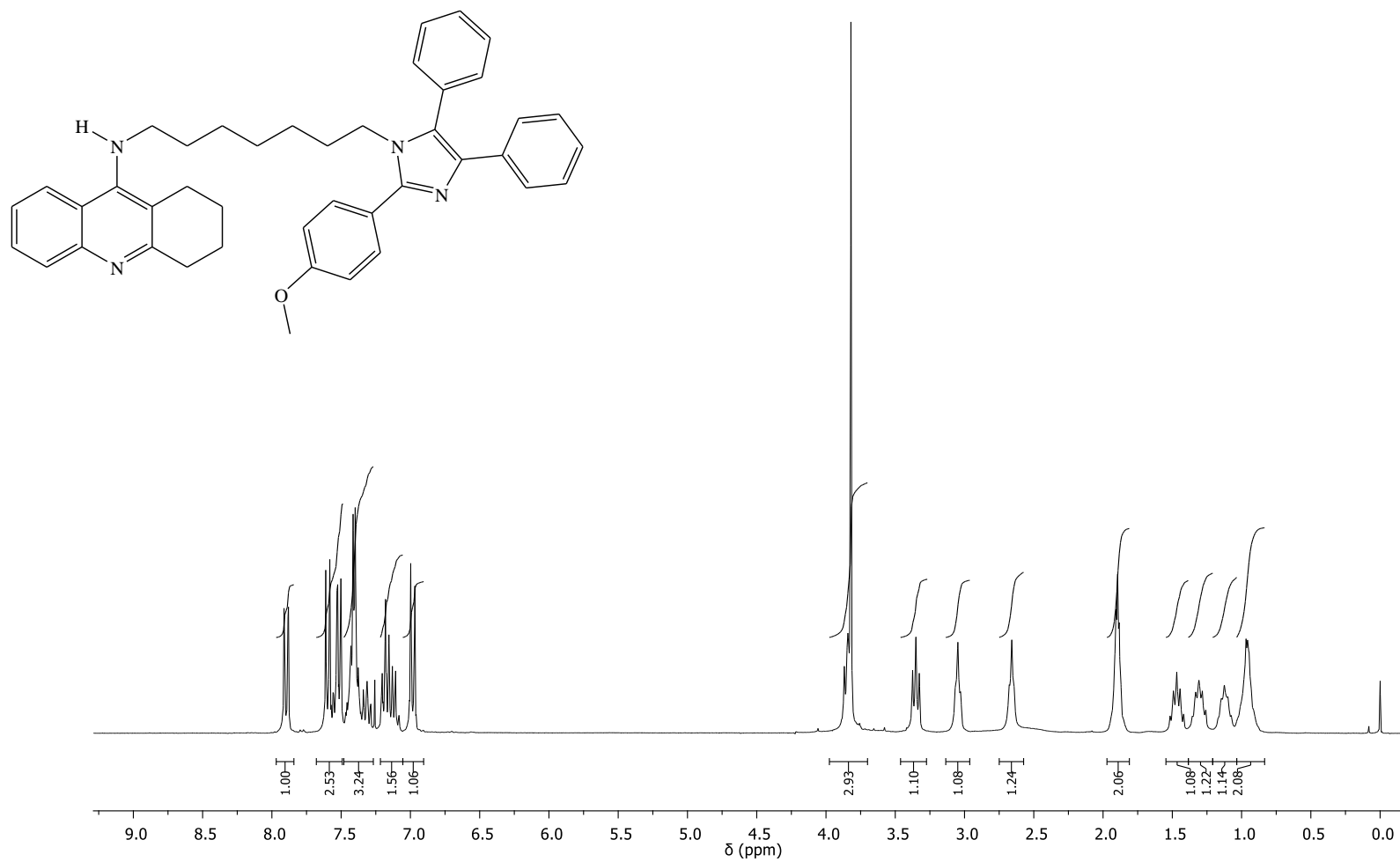


Figura 53A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42e**.

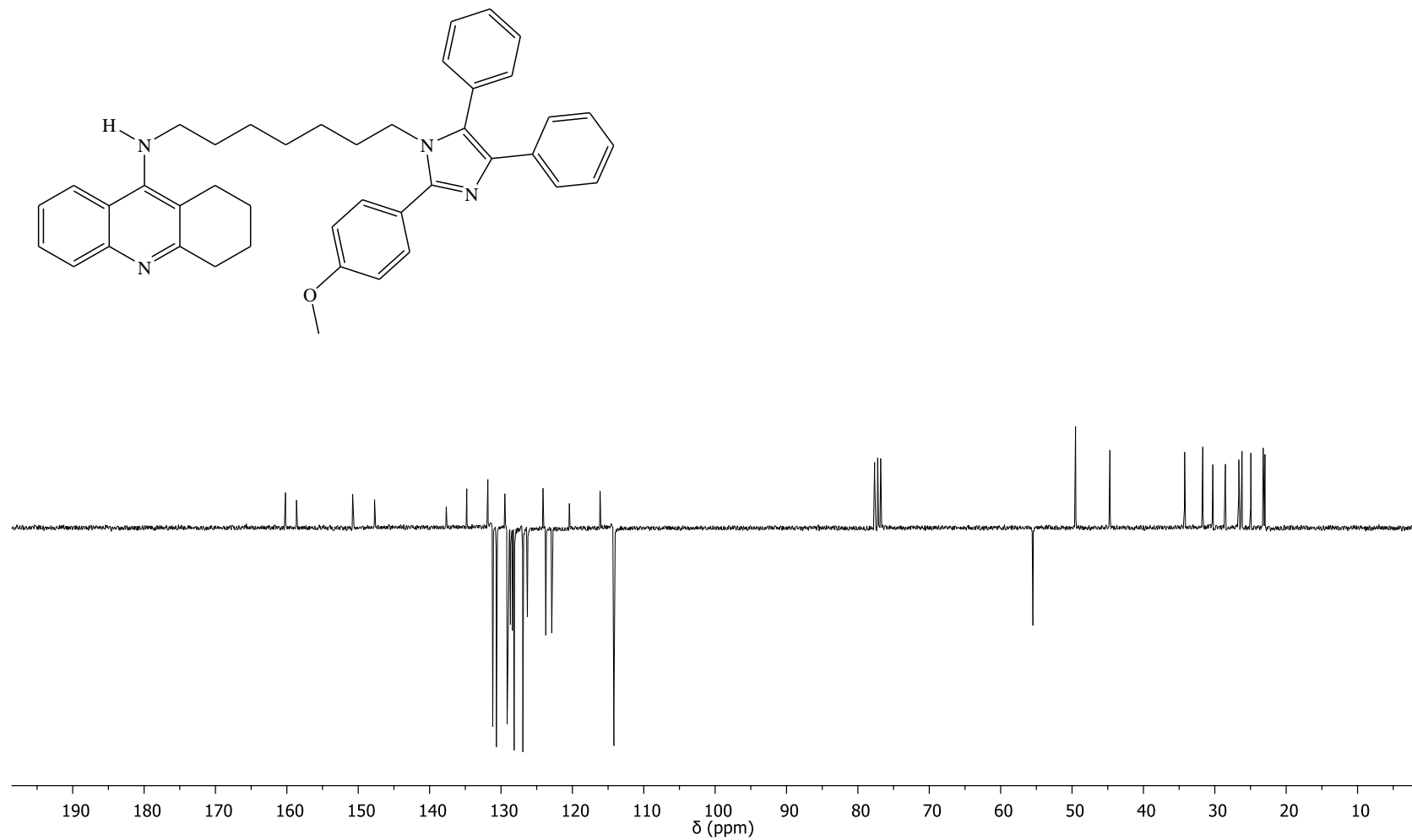


Figura 54A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42e**.

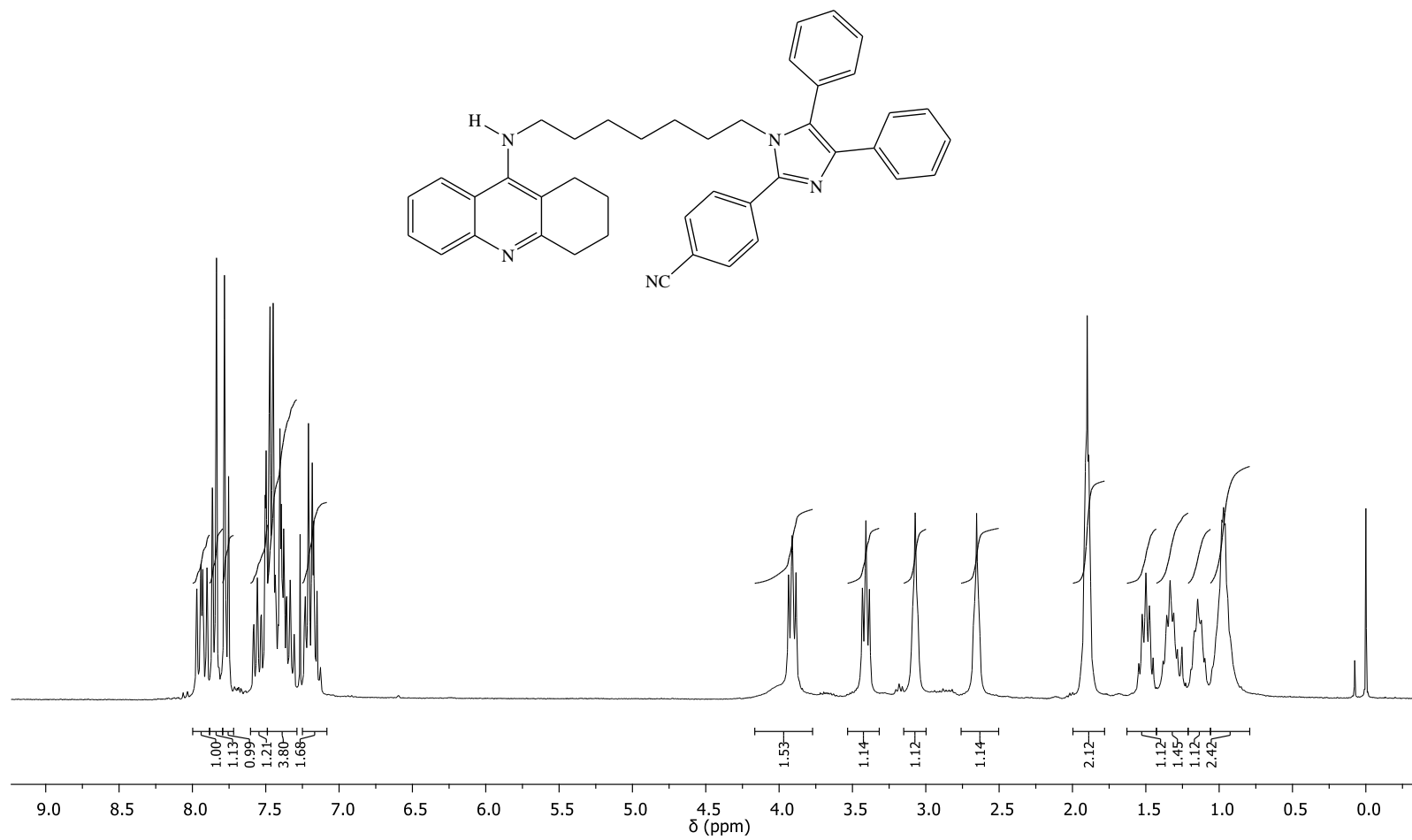


Figura 55A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42f**.

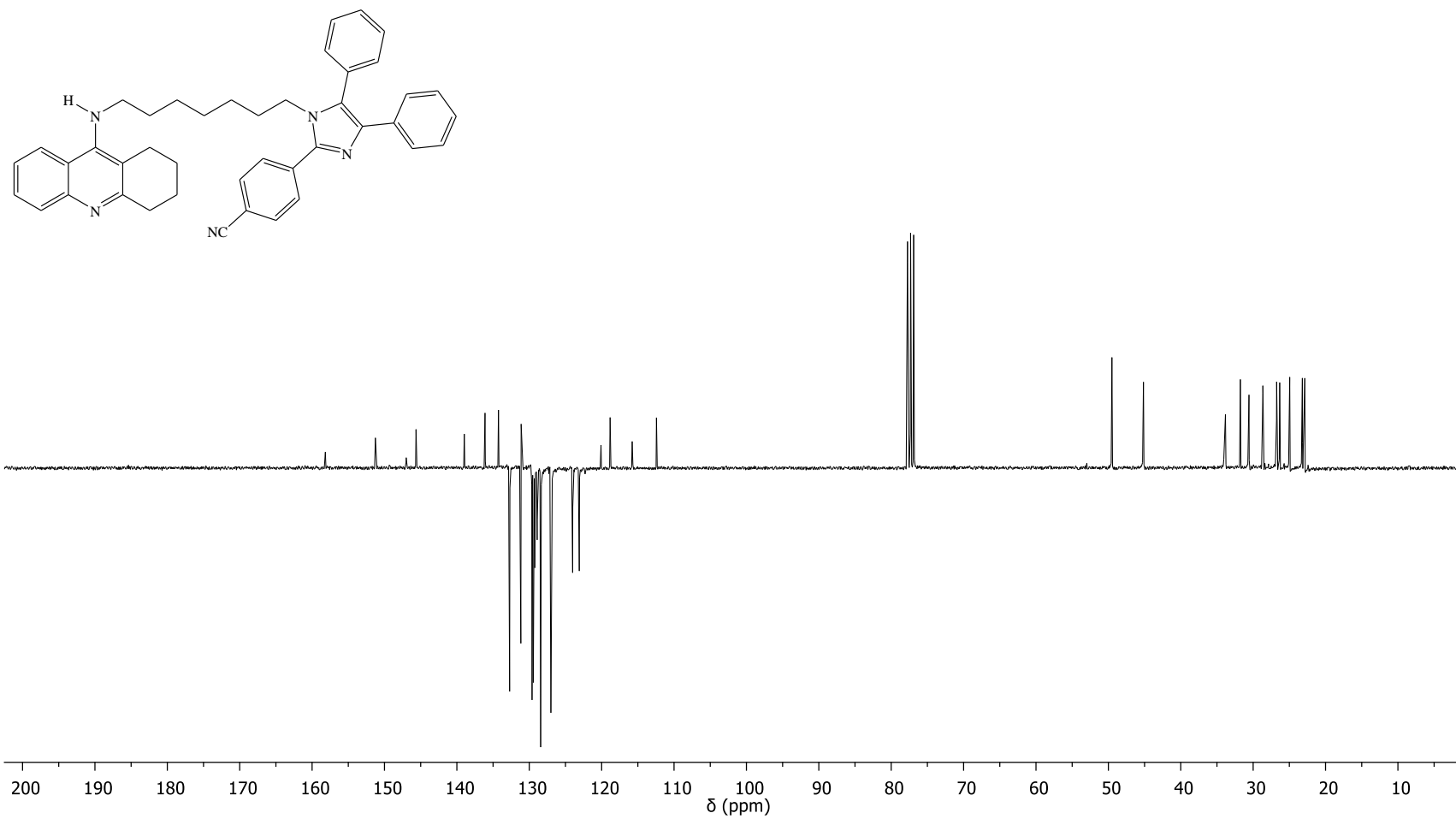


Figura 56A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42f**.

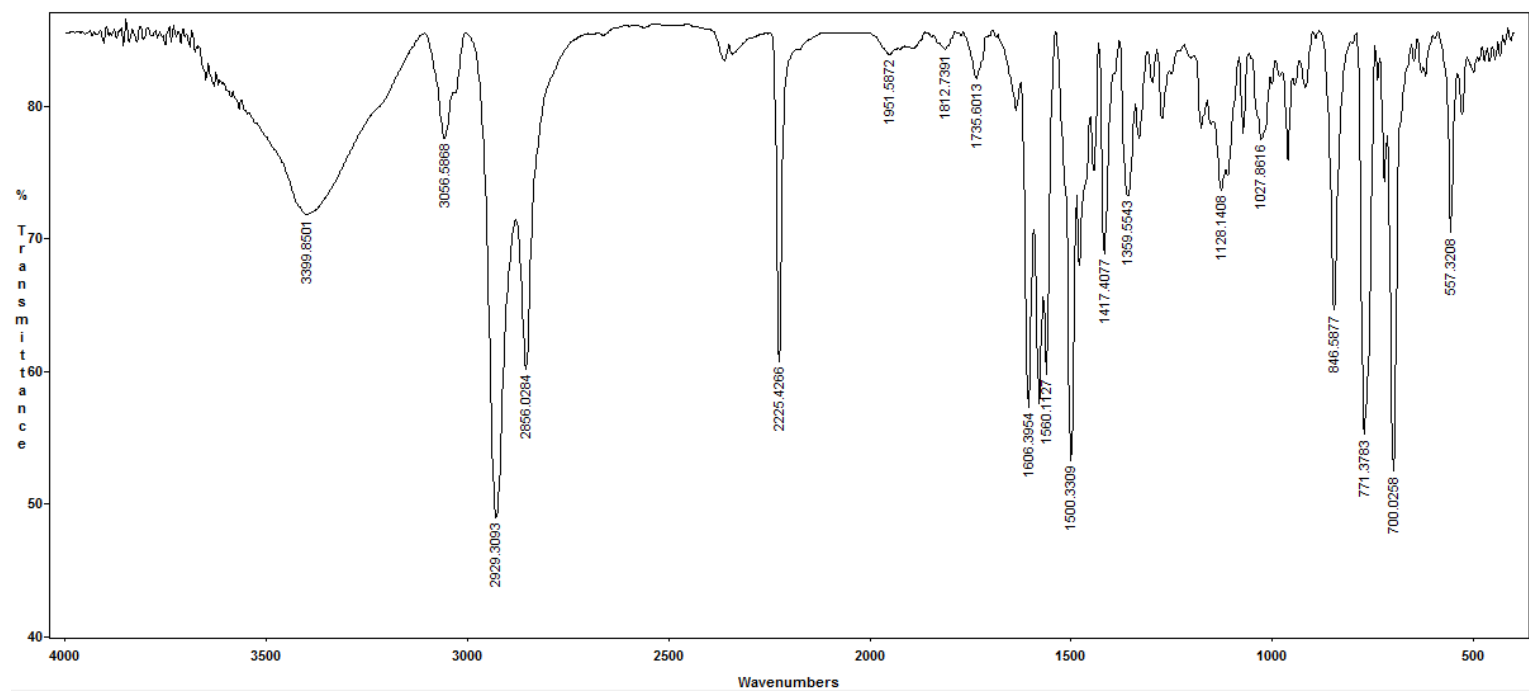


Figura 57A. Espectro no infravermelho do composto **42f** em pastilha de KBr.

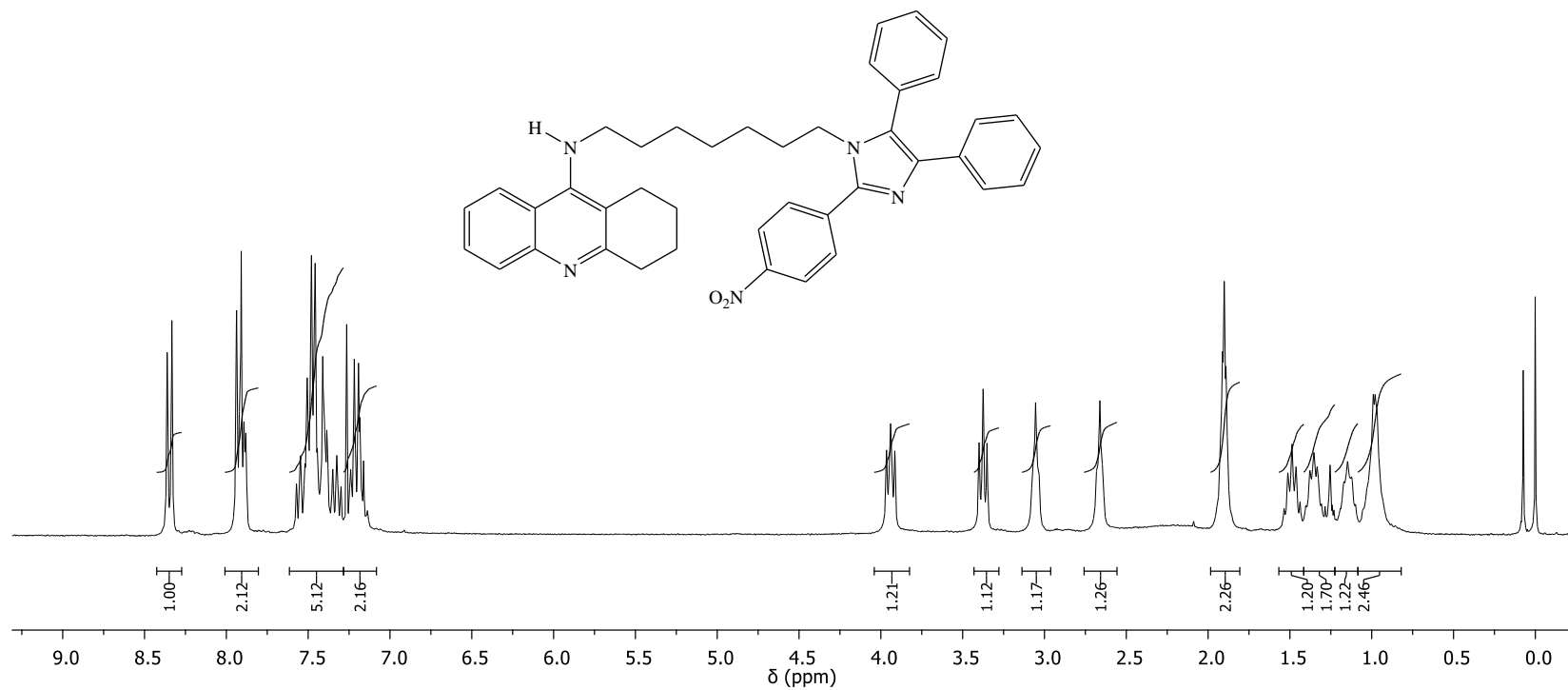


Figura 58A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **42g**.

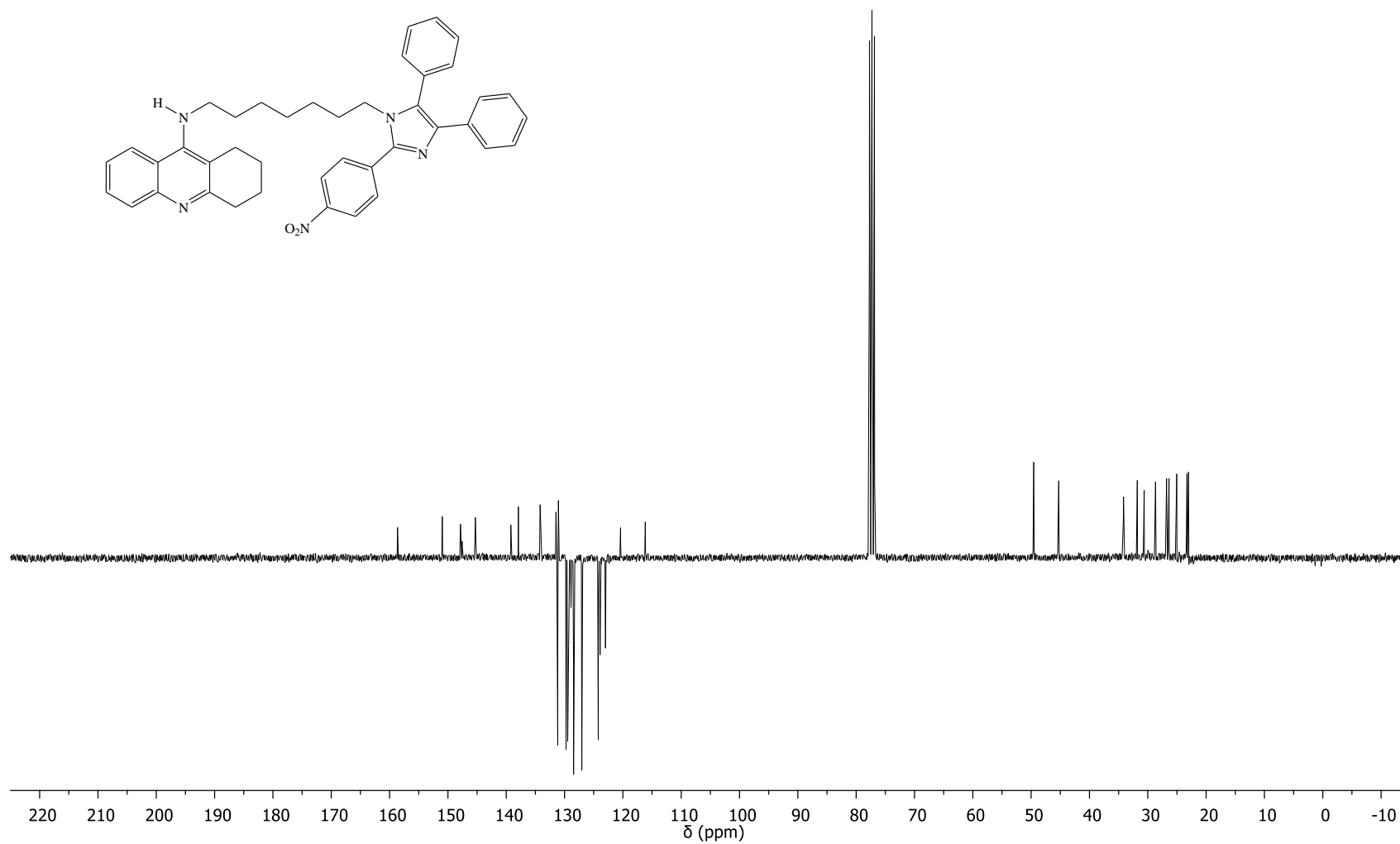


Figura 59A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **42g**.

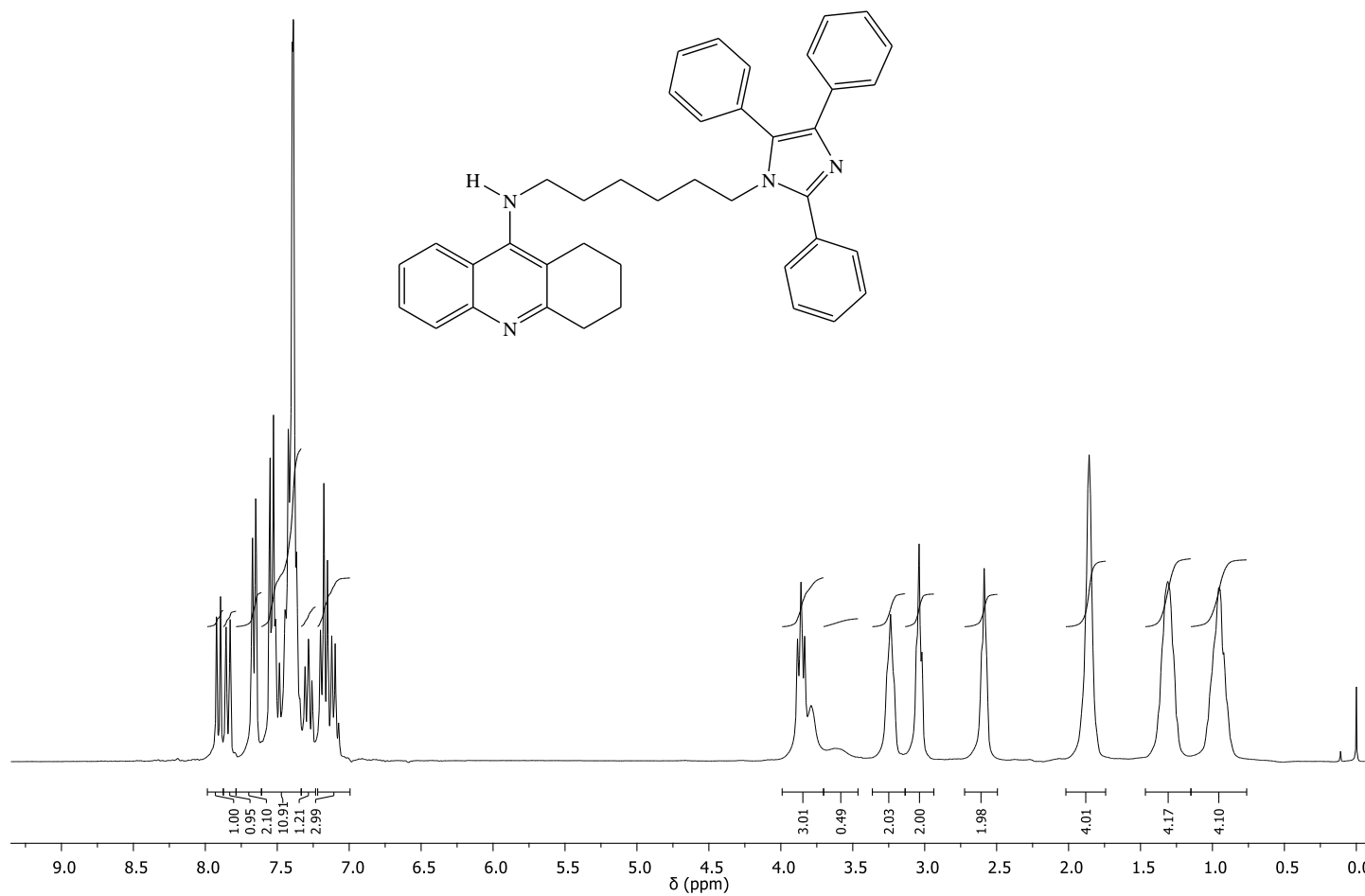


Figura 60A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **43a**.

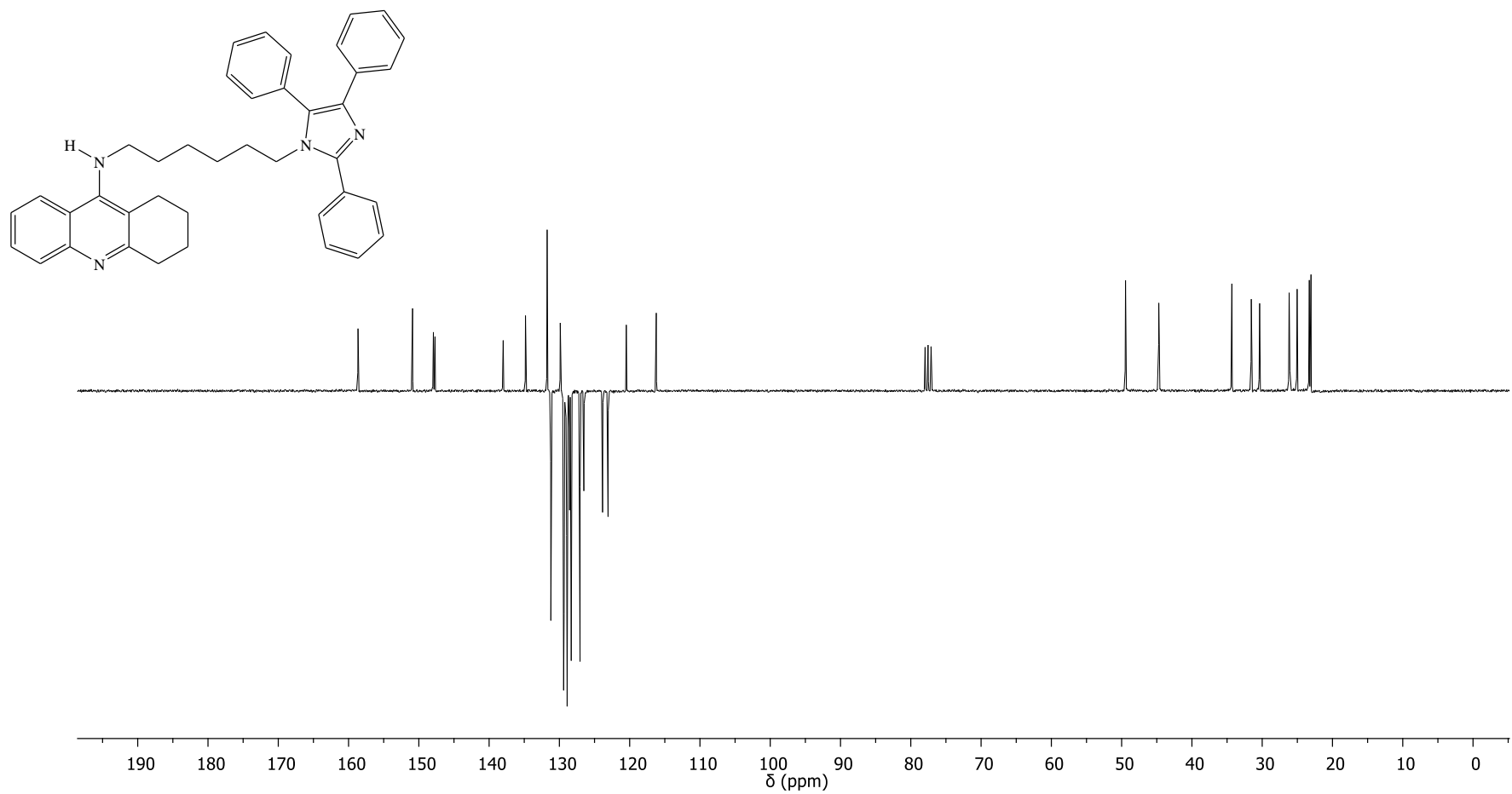


Figura 61A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43a**.

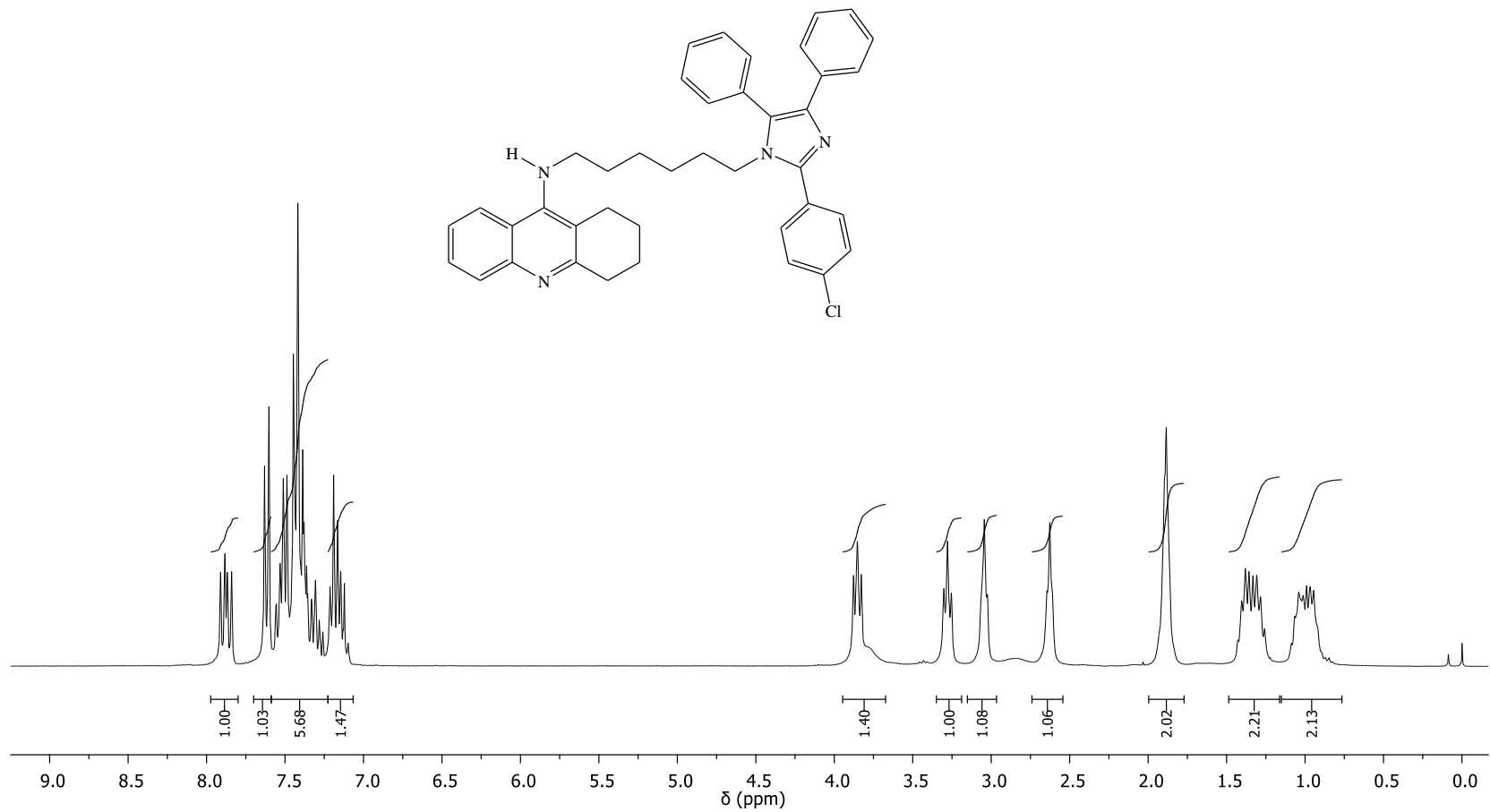


Figura 62A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **43b**.

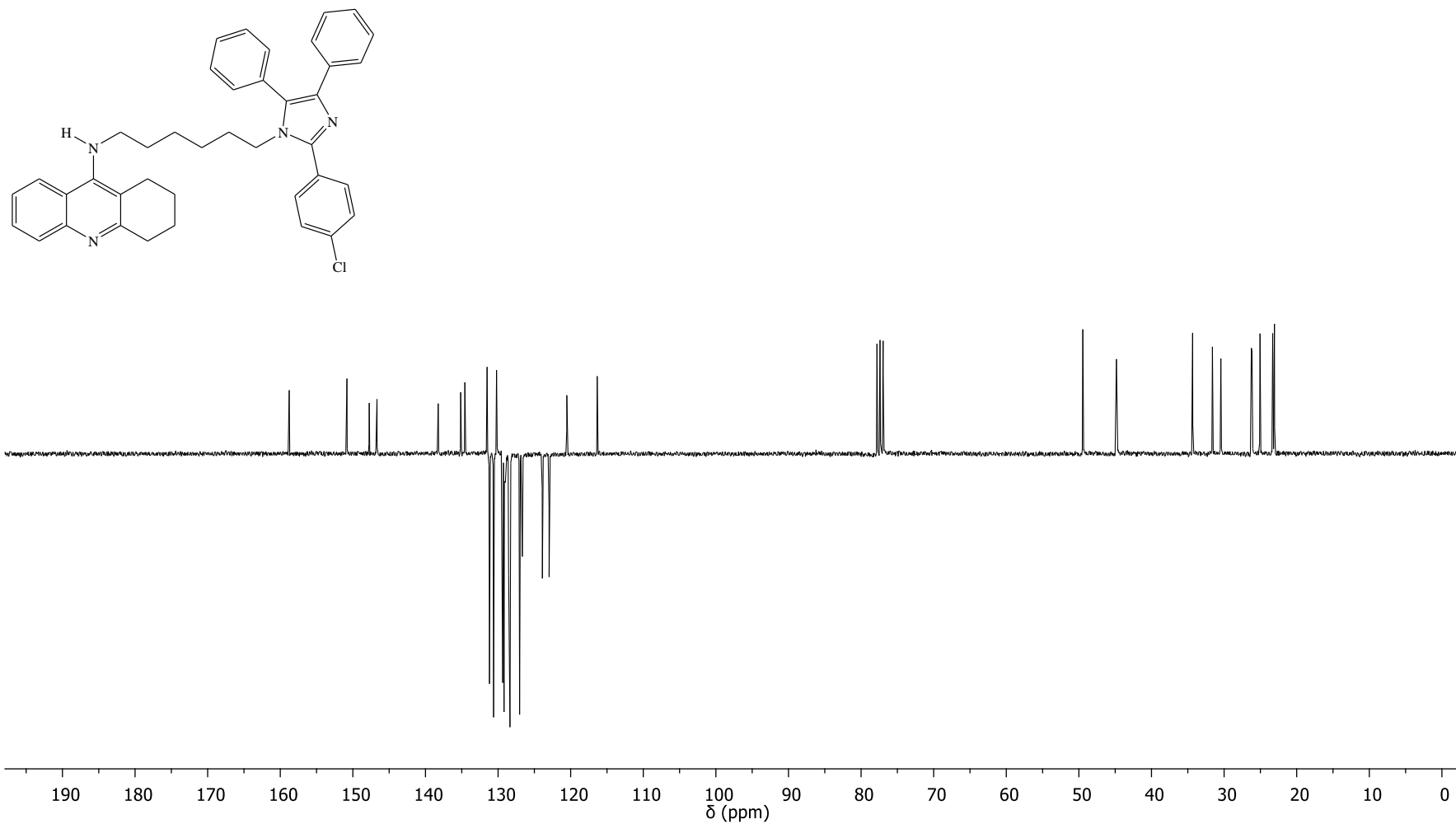


Figura 63A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43b**.

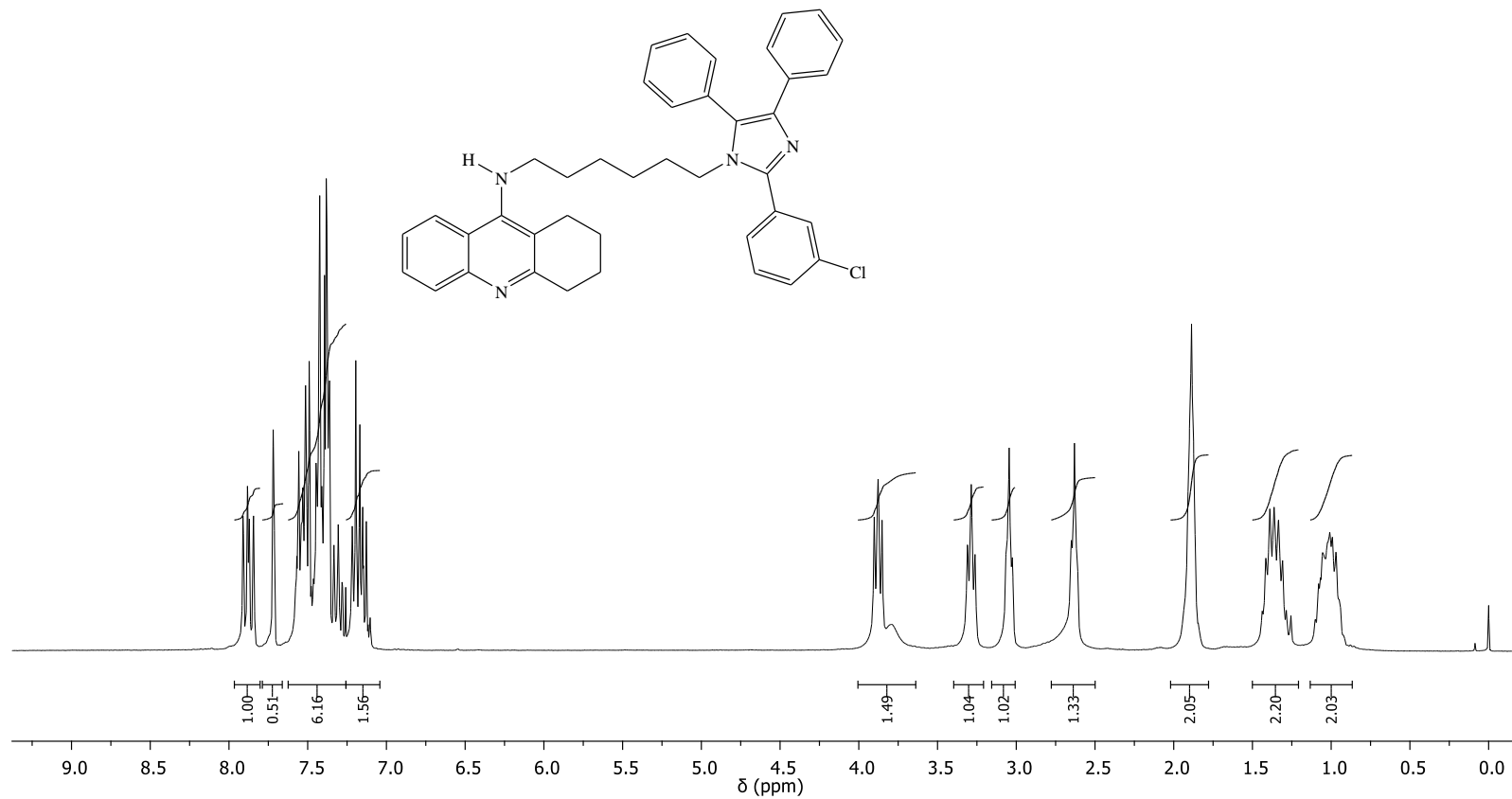


Figura 64A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **43c**.

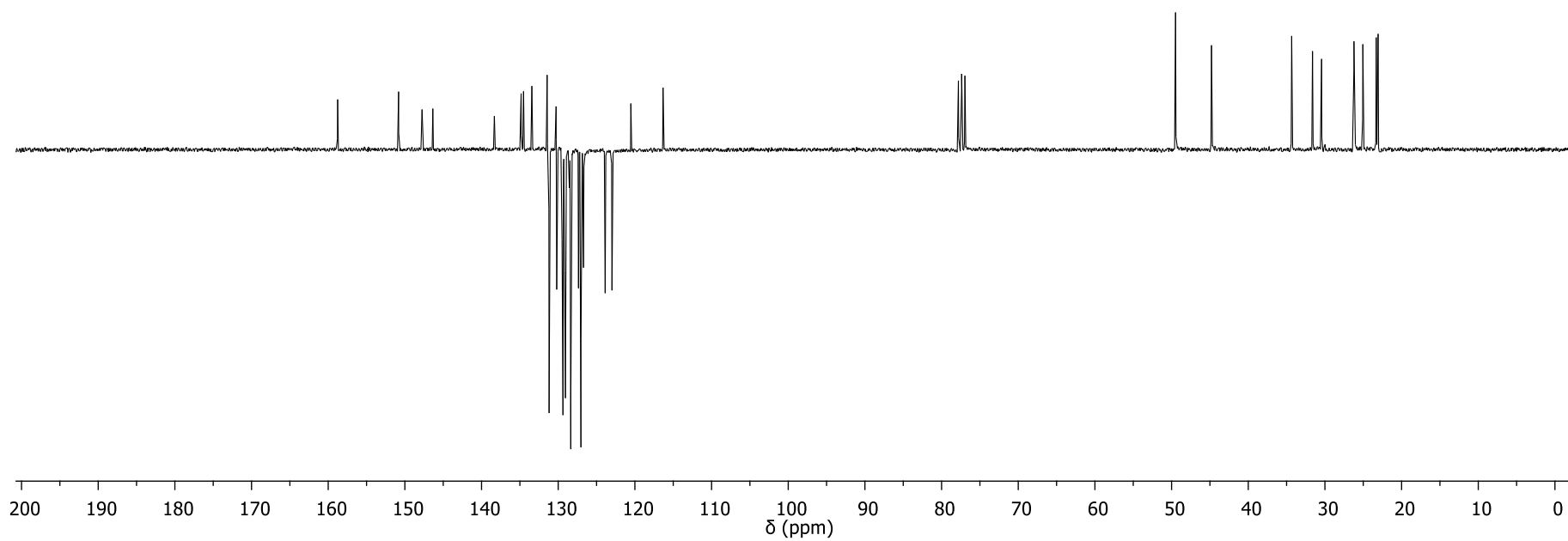
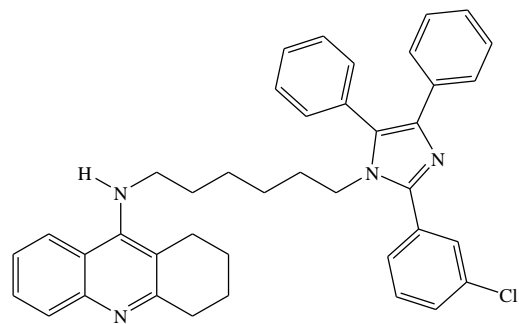


Figura 65A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43c**.

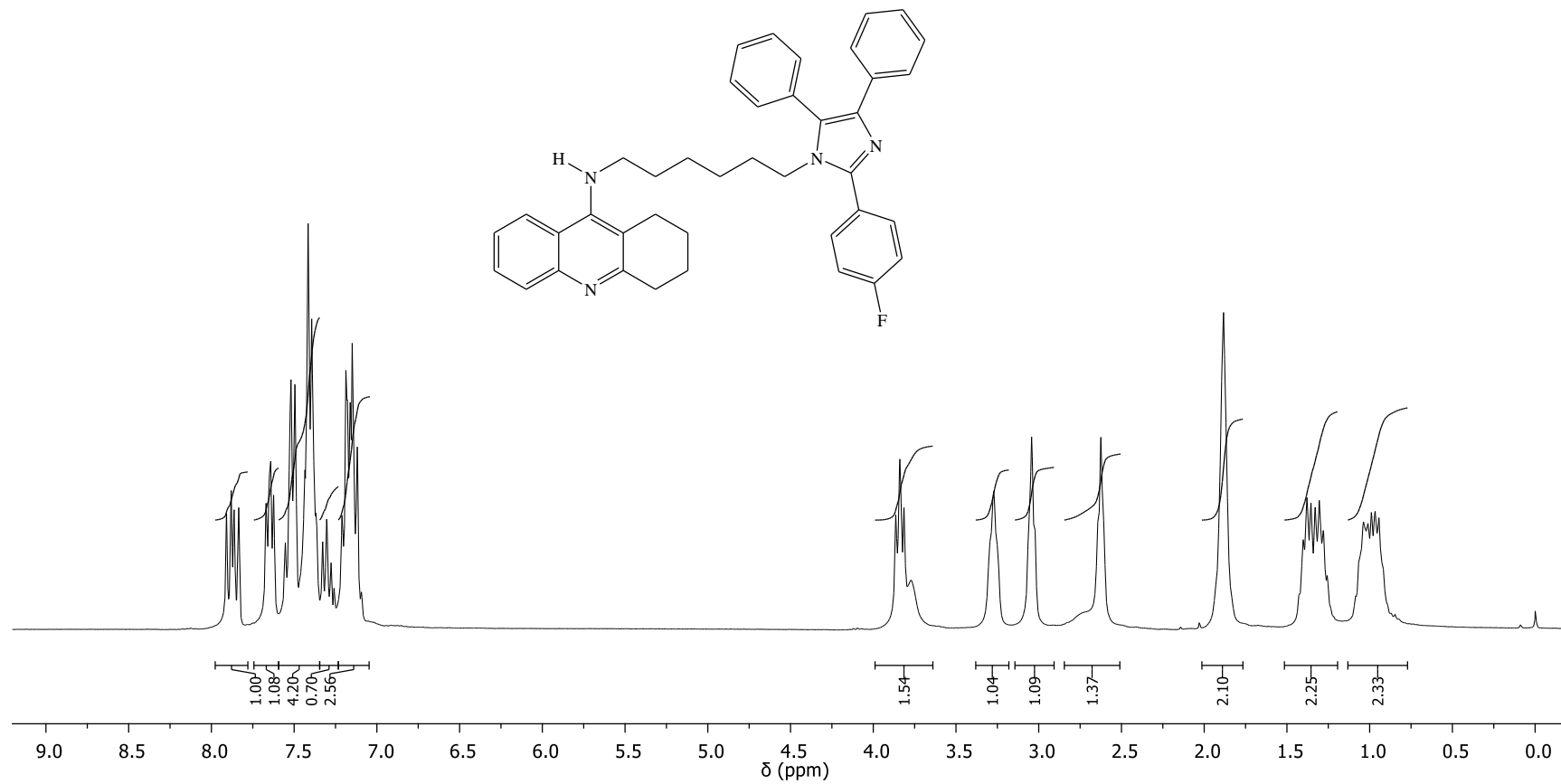


Figura 66A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **43d**.

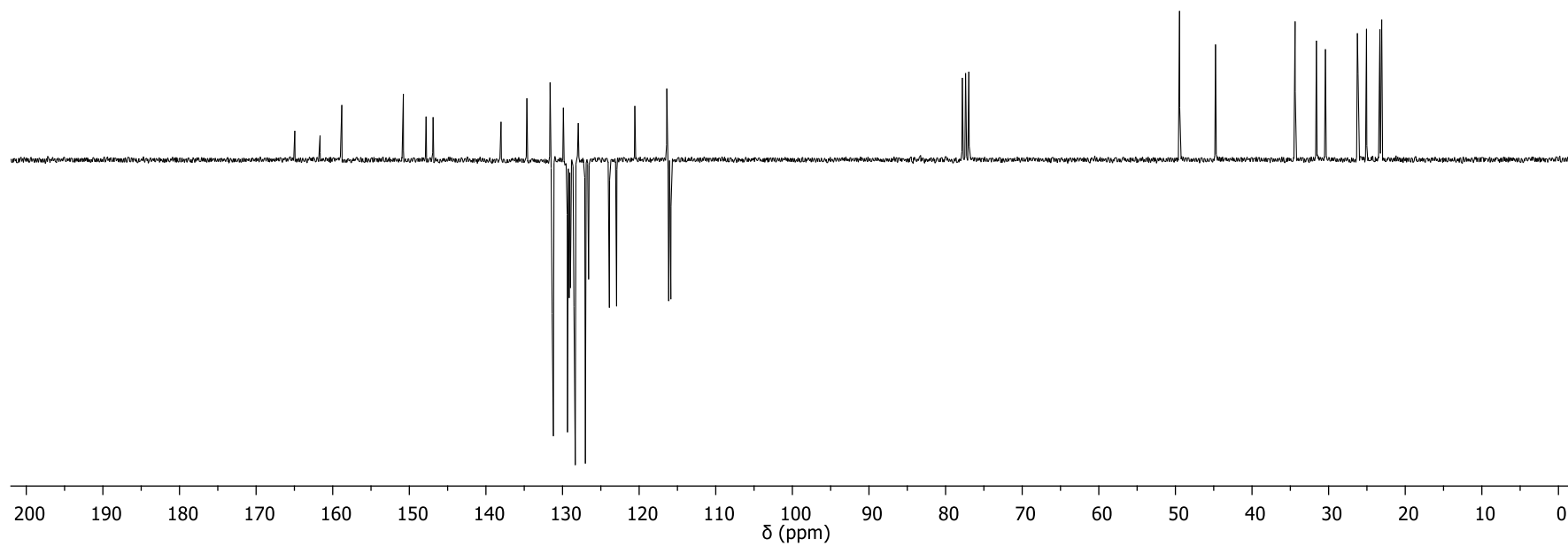
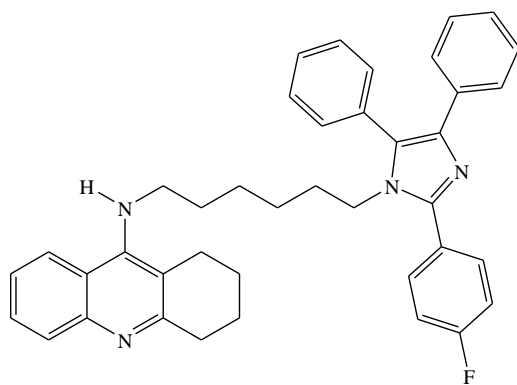


Figura 67A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43d**.

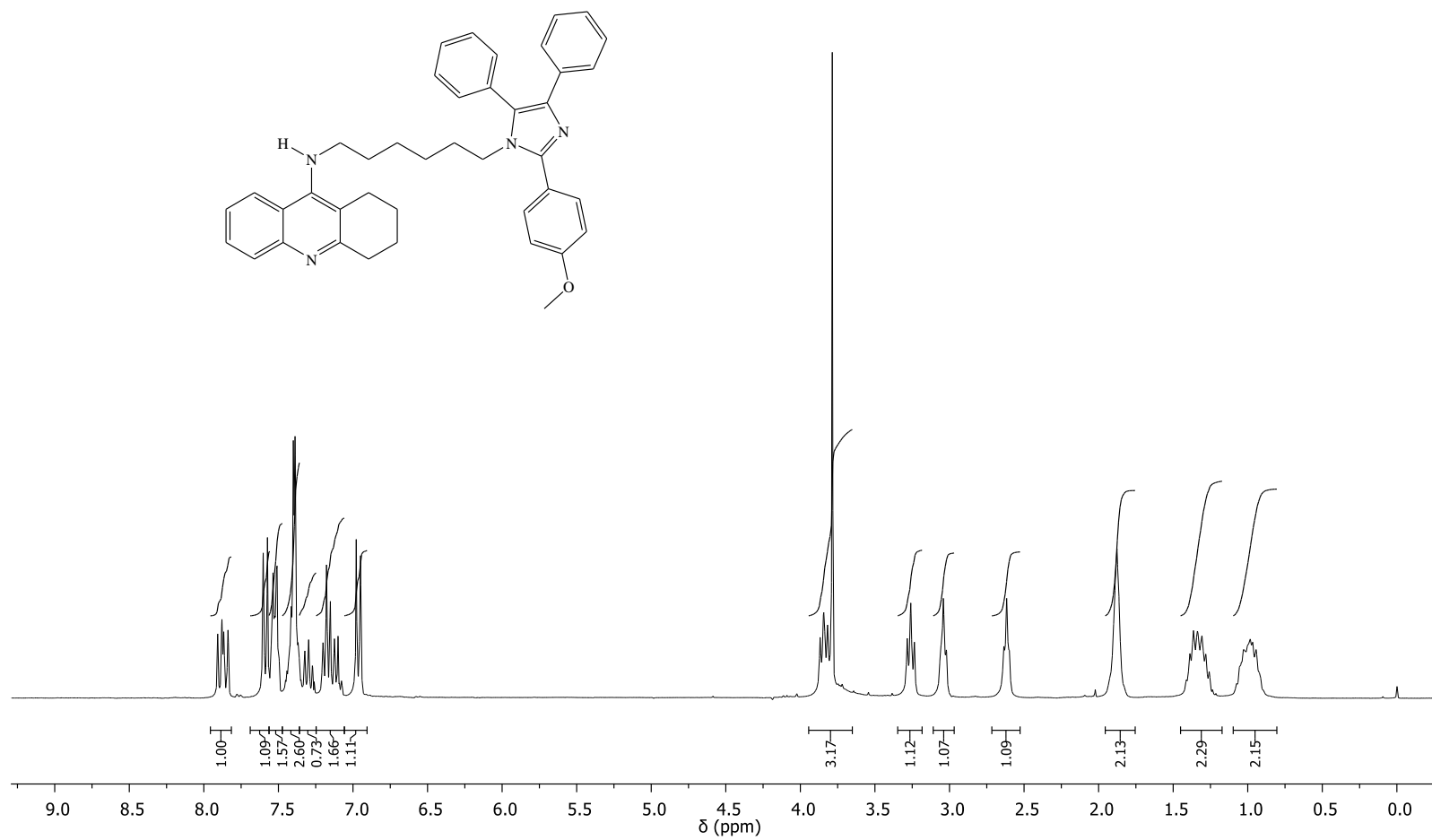


Figura 68A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **43e**.

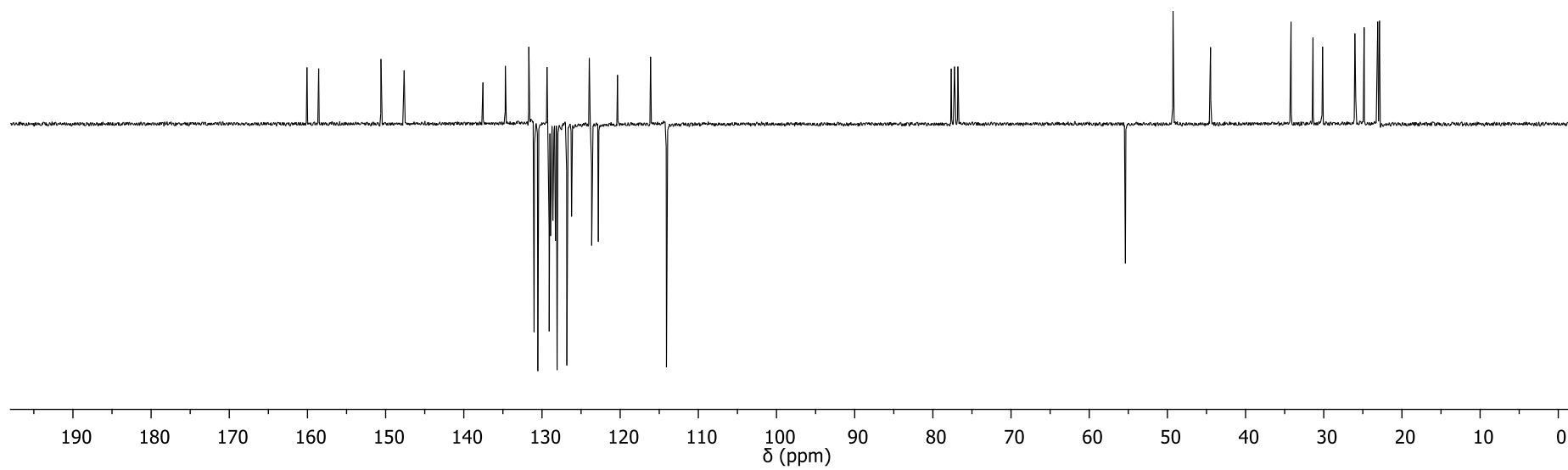
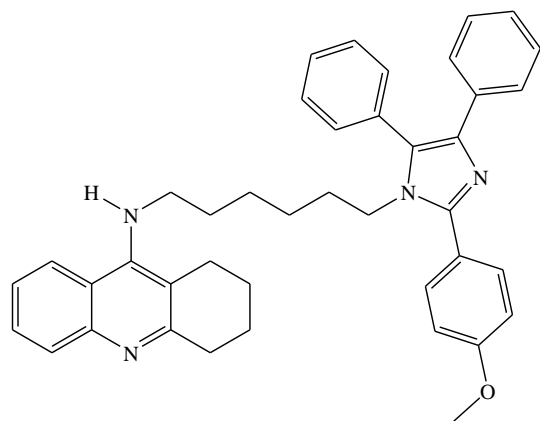


Figura 69A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43e**.

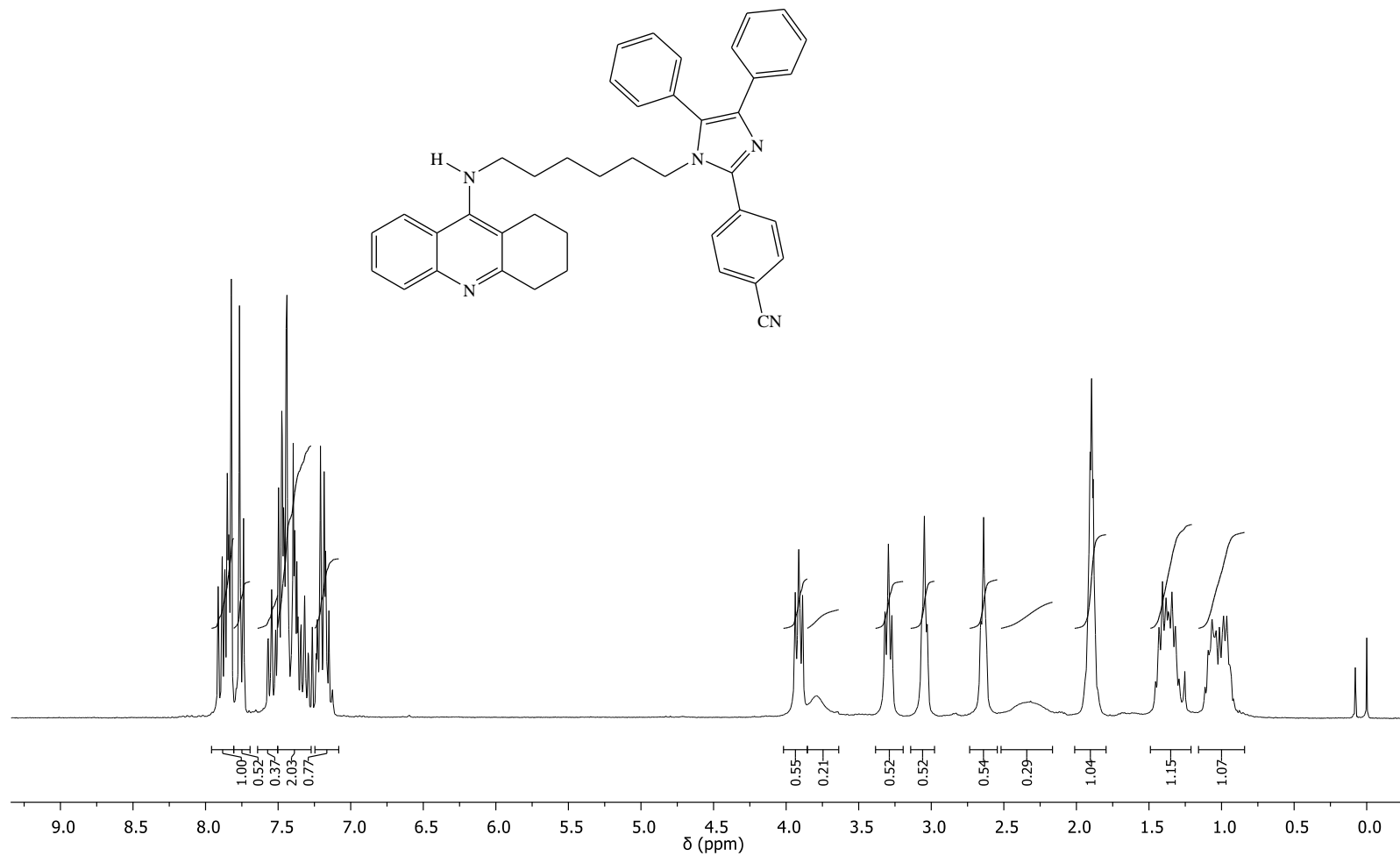


Figura 70A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **43f**.

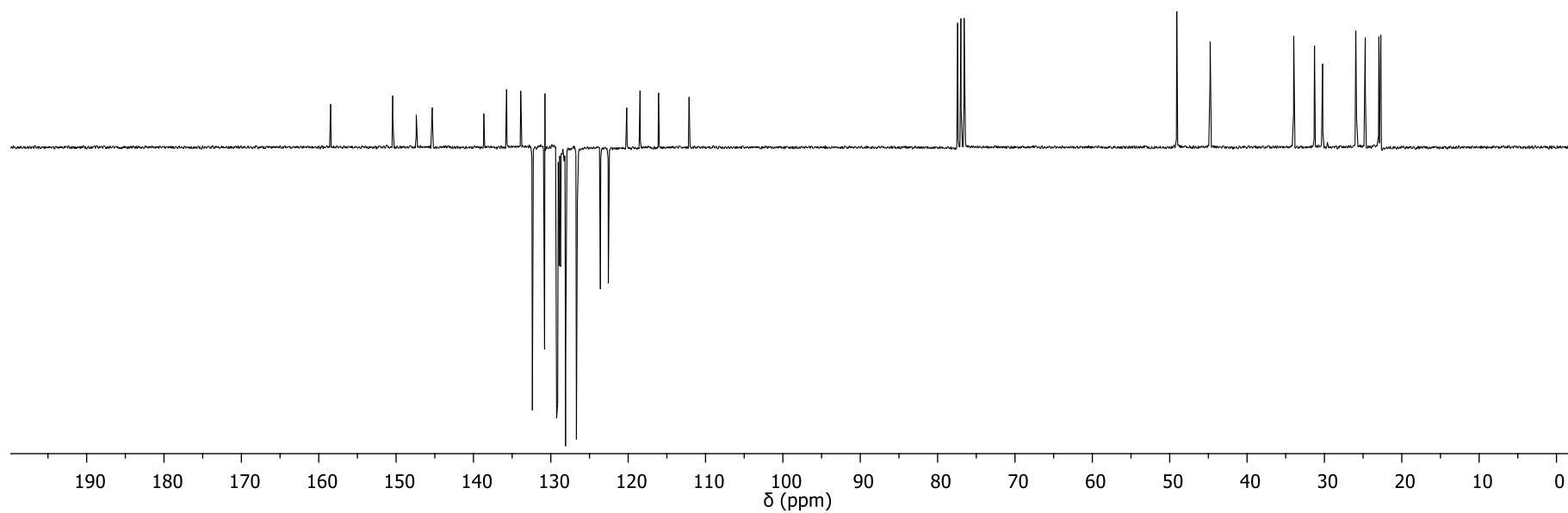
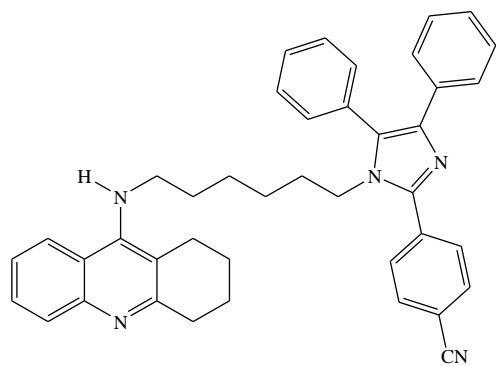


Figura 71A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43f**.

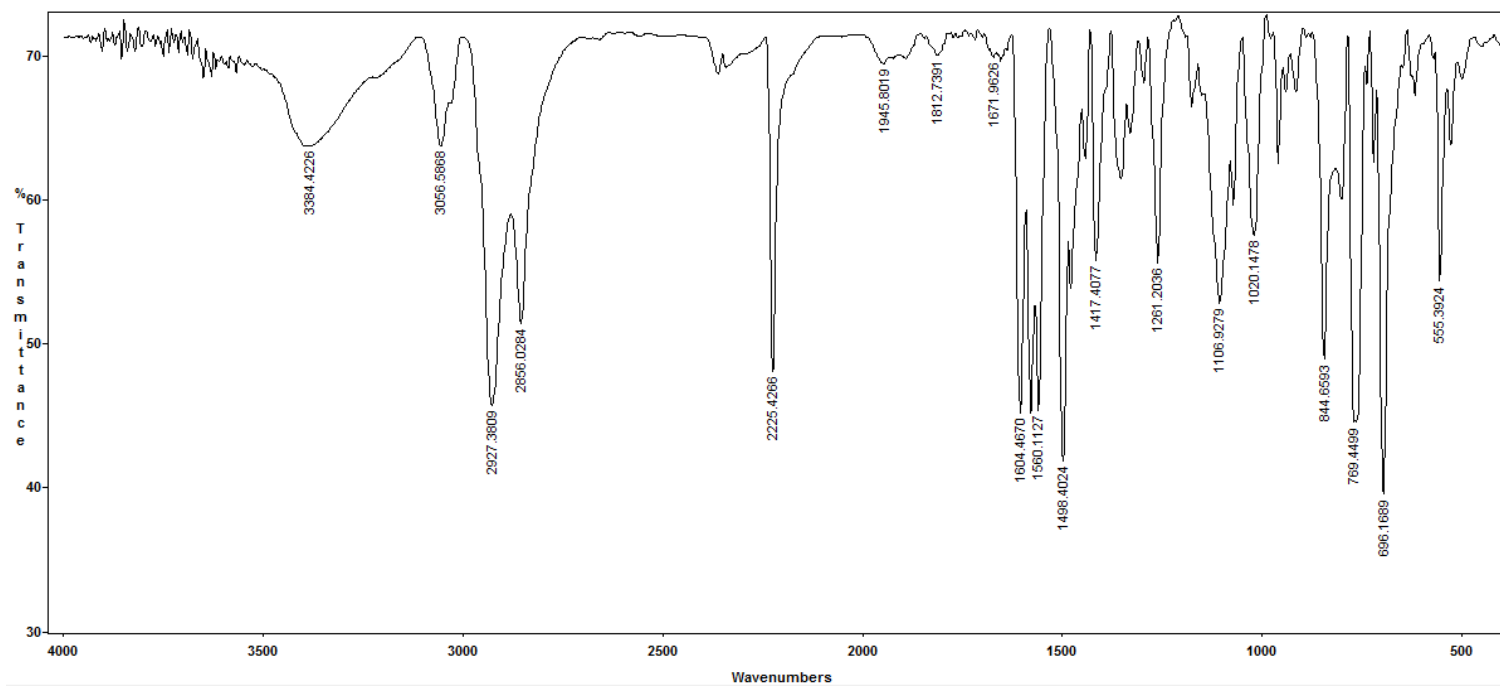


Figura 72A. Espectro no infravermelho do composto **43f** em pastilha de KBr.

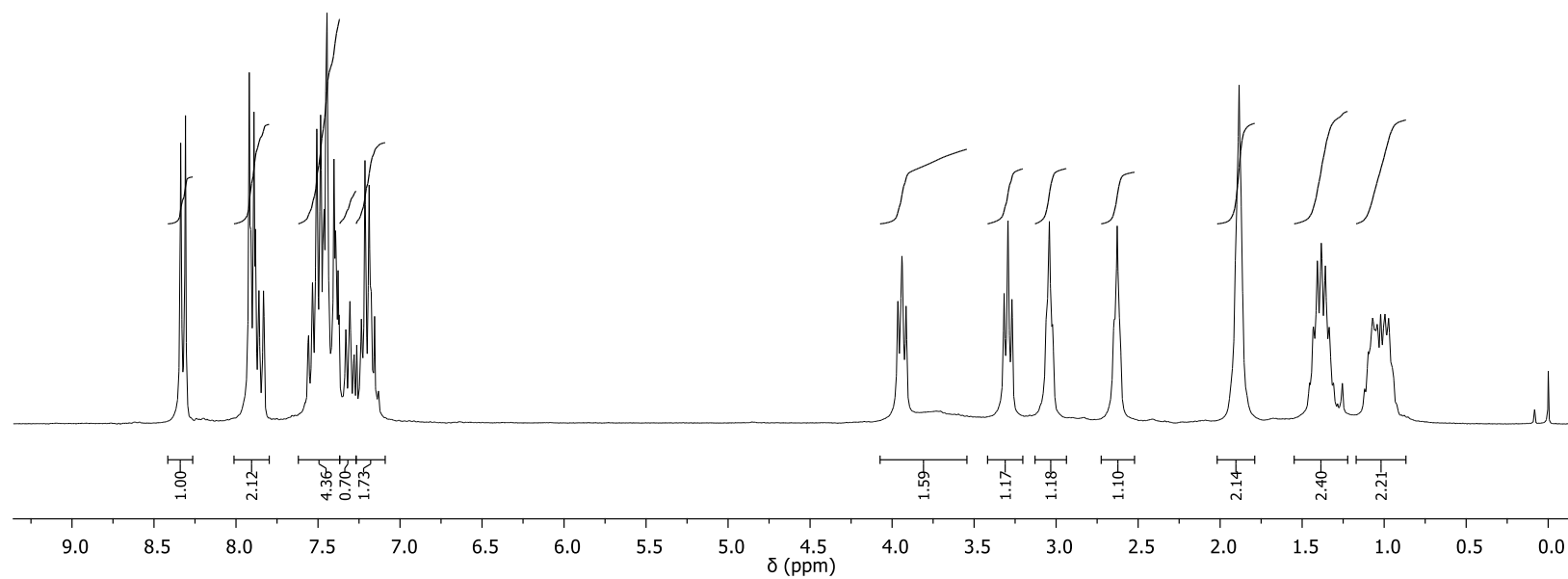
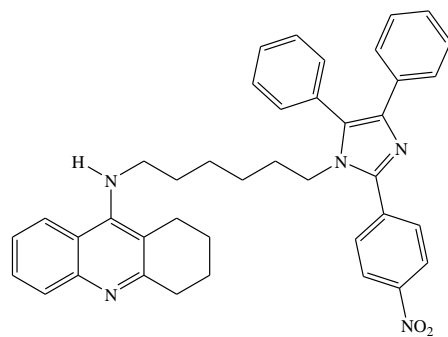


Figura 73A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **43g**.

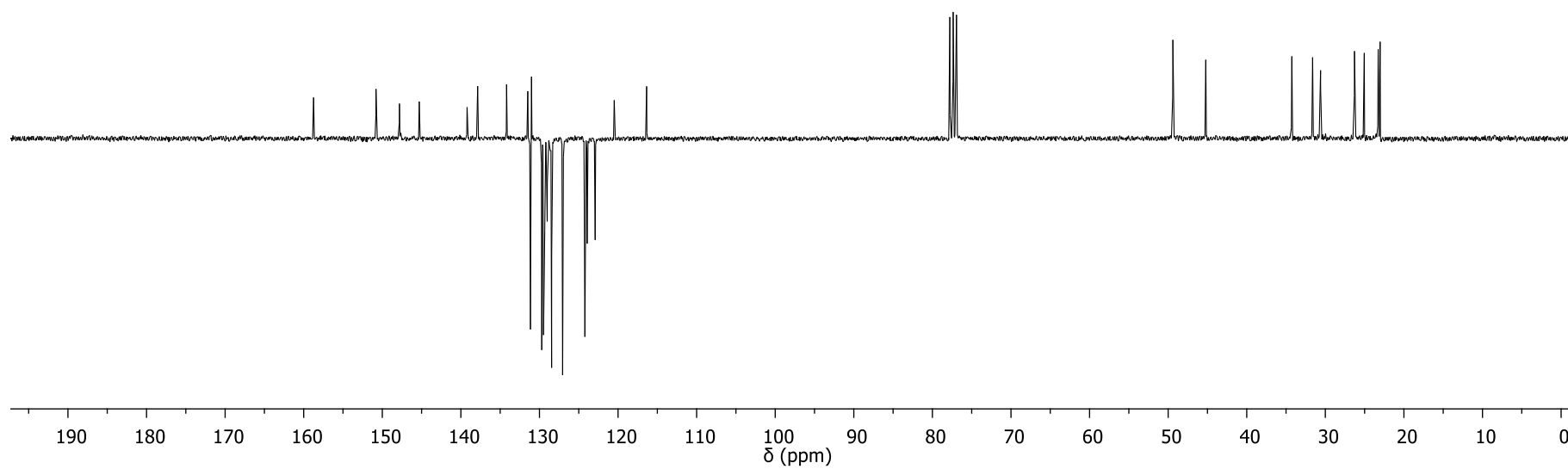
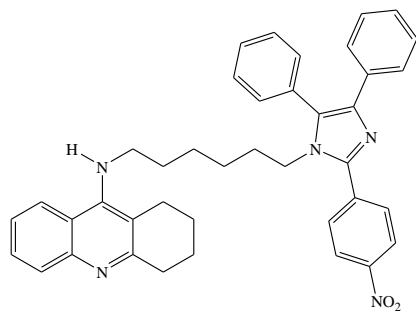


Figura 74A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **43g**.

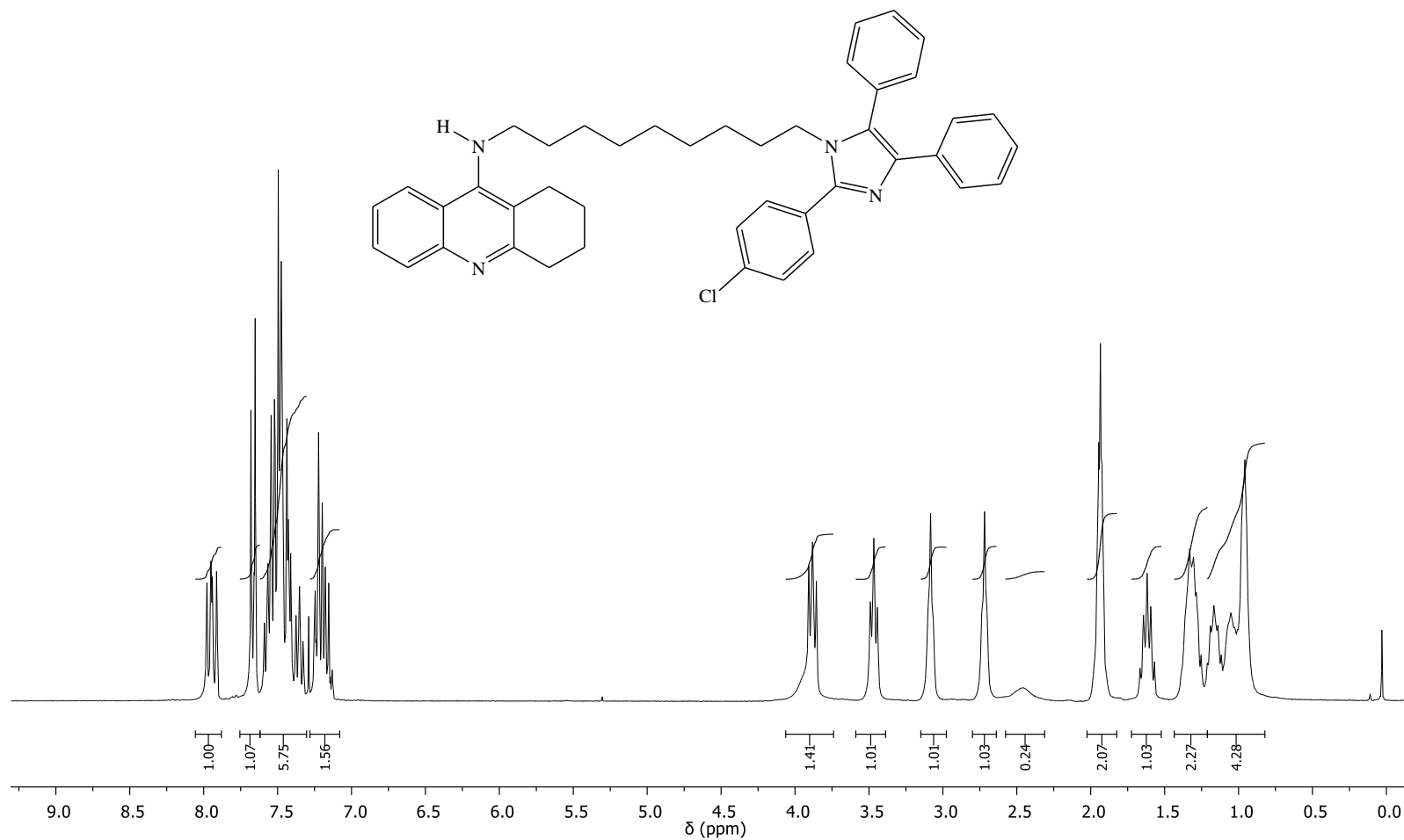


Figura 75A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

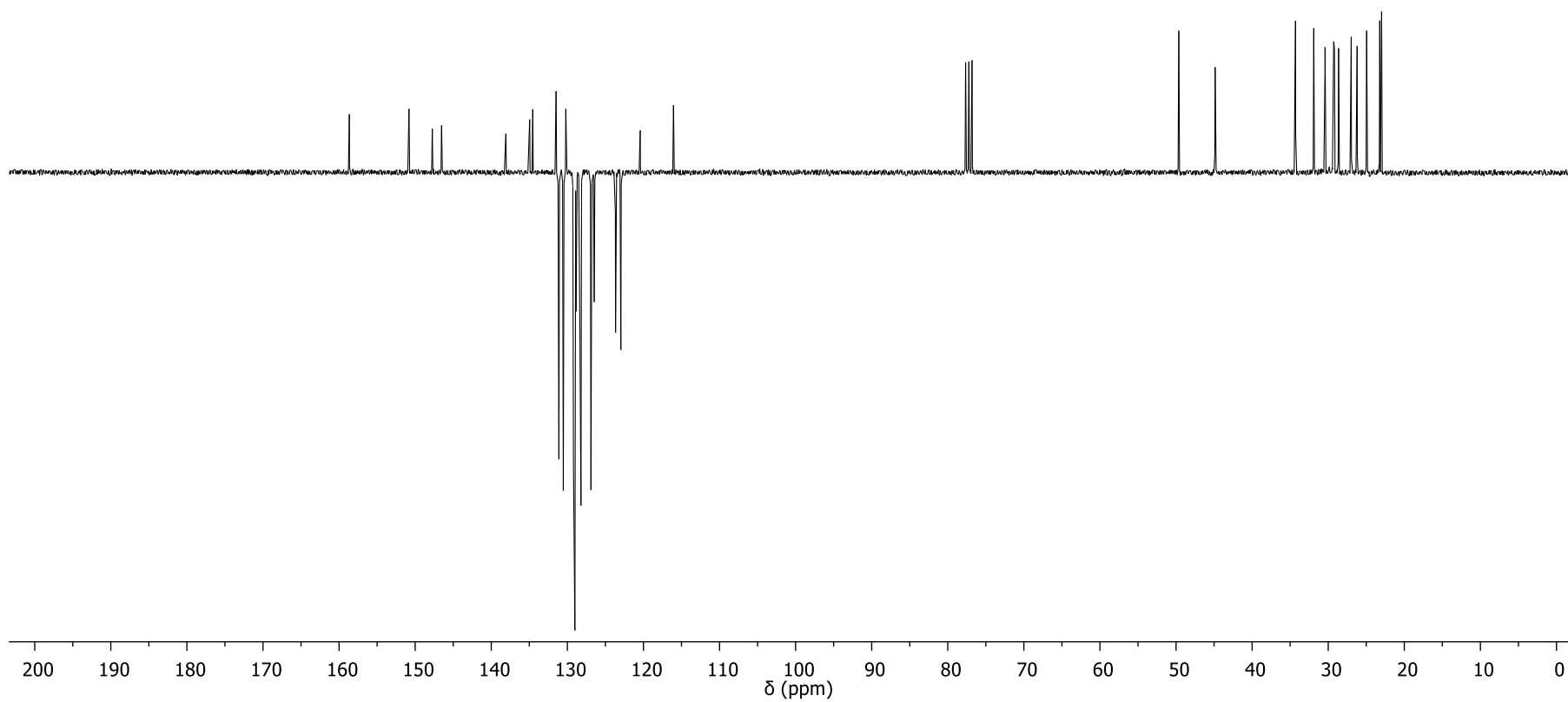
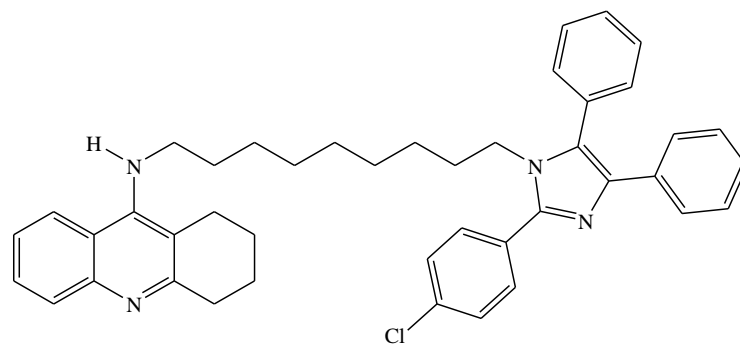


Figura 76A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

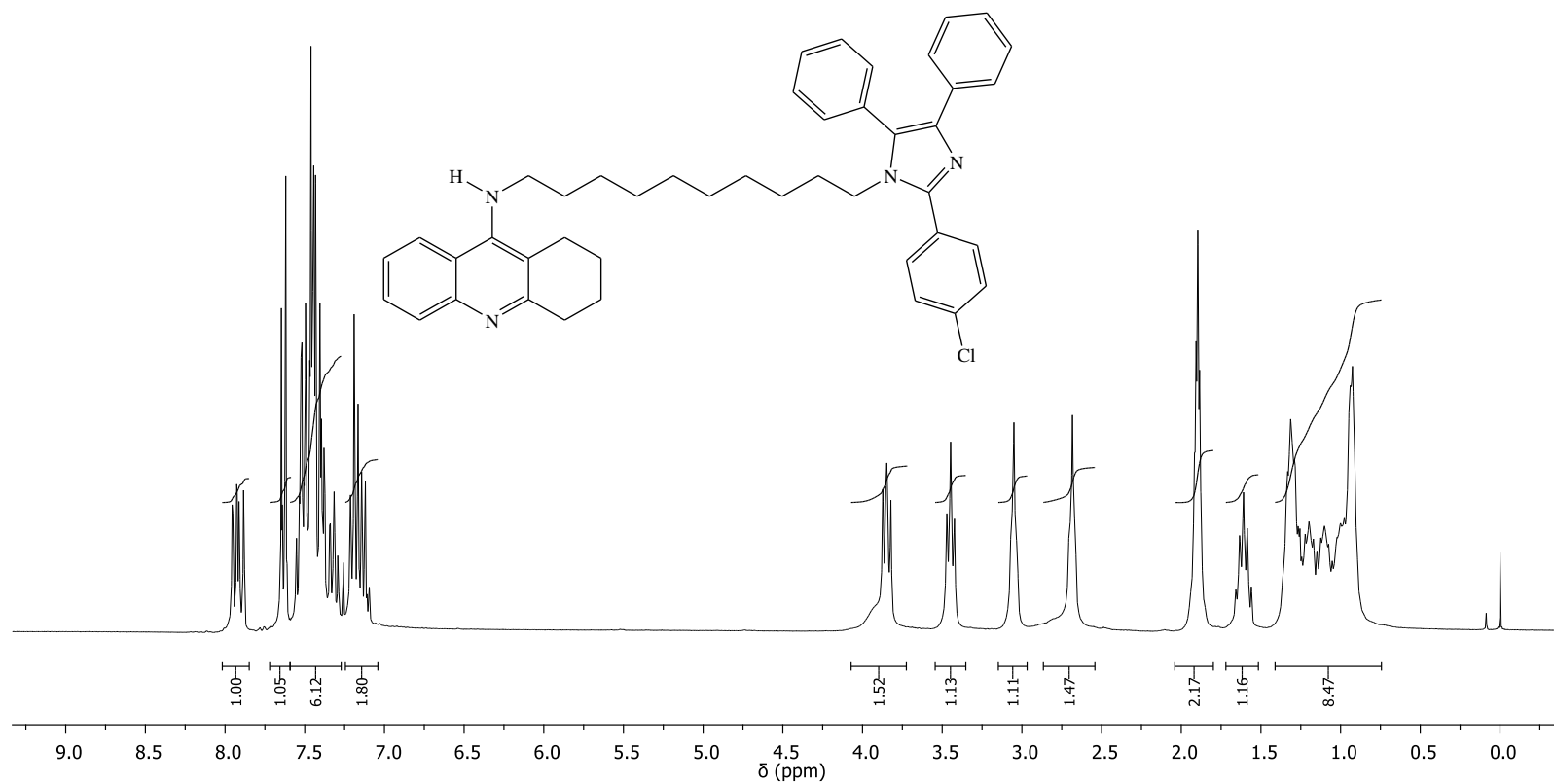


Figura 77A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **45**.

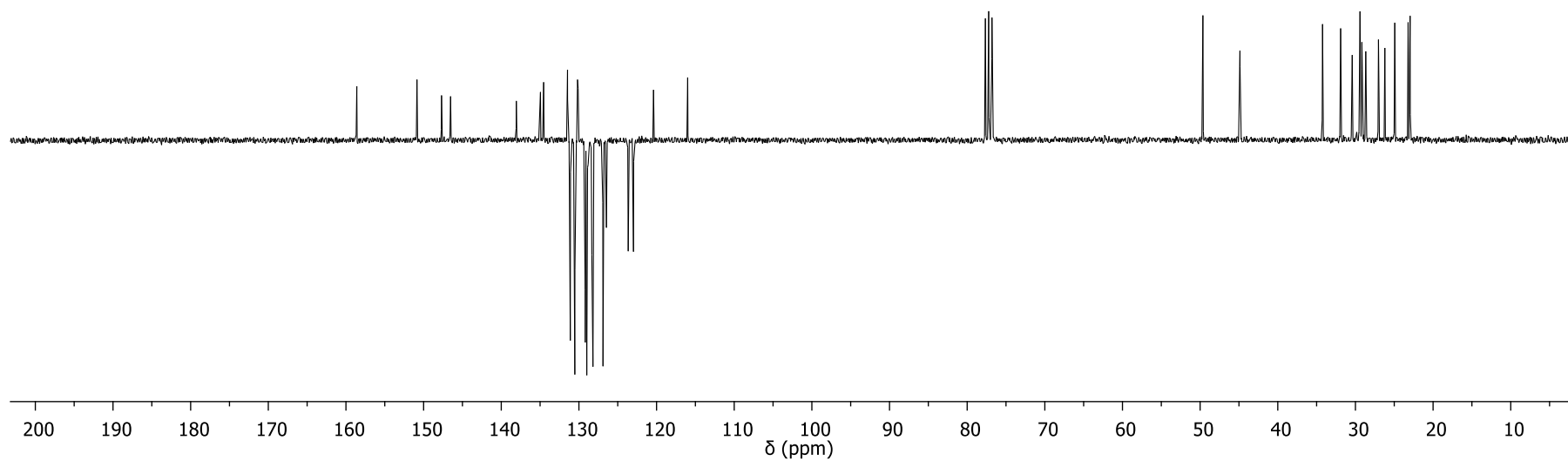
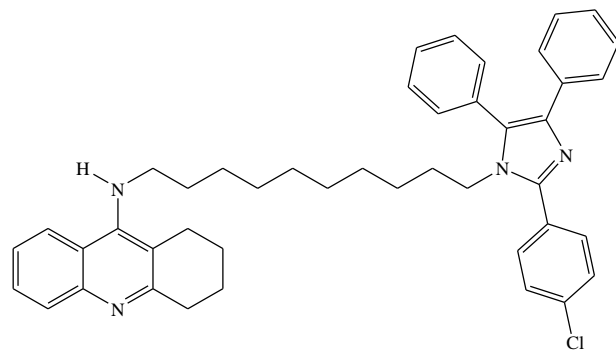


Figura 78A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **45**.

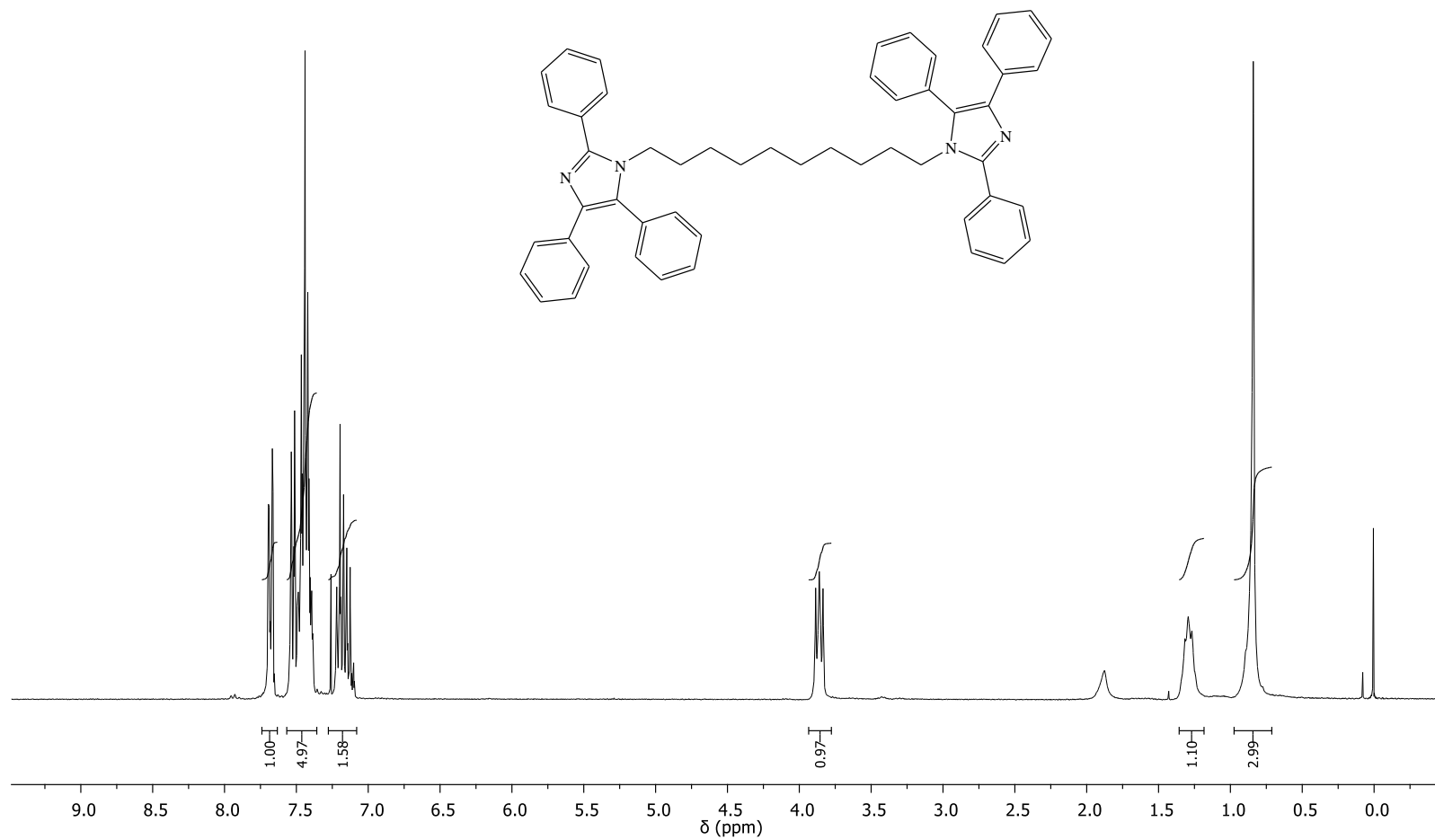


Figura 79A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **47a**.

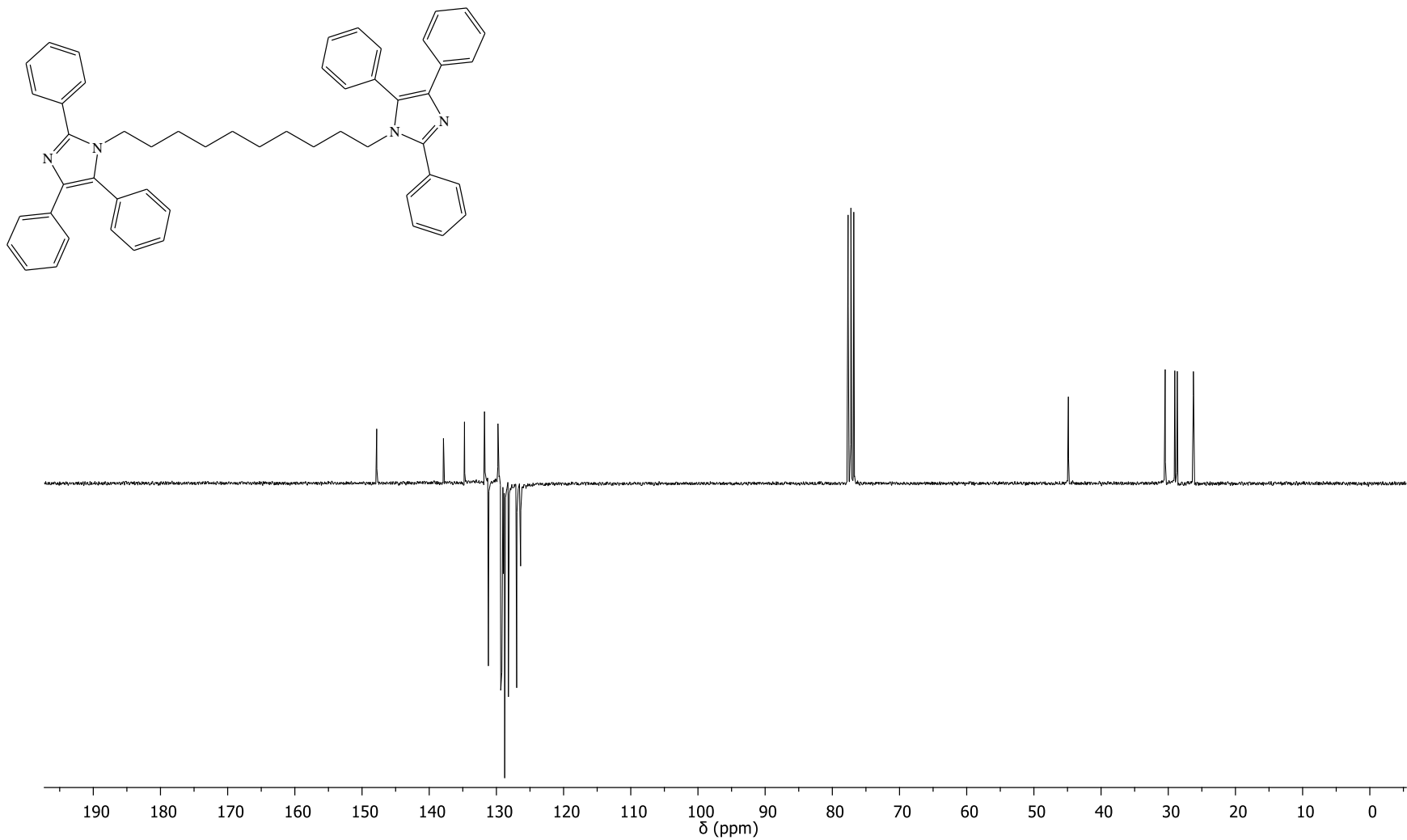


Figura 80A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **47a**.

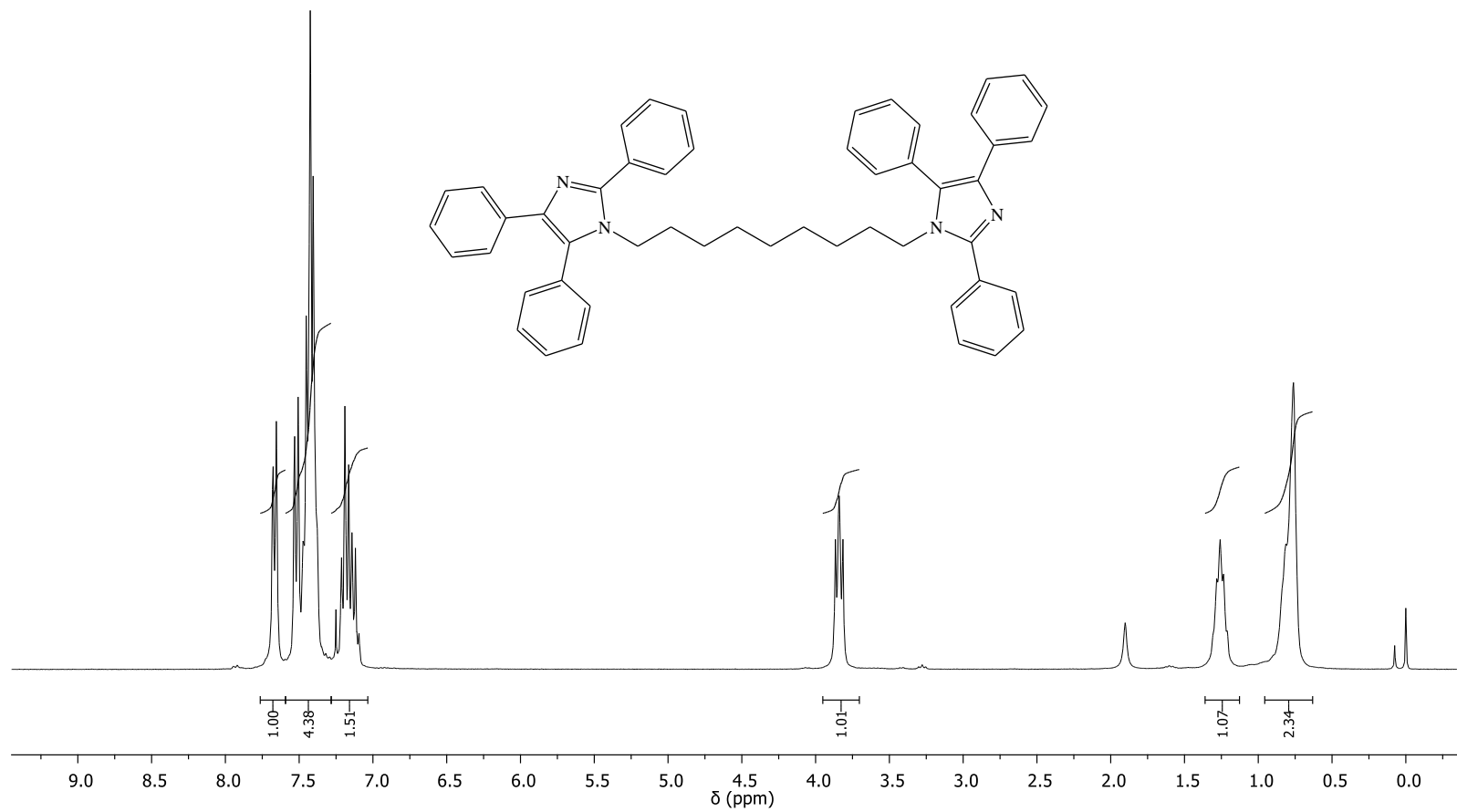


Figura 81A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **47b**.

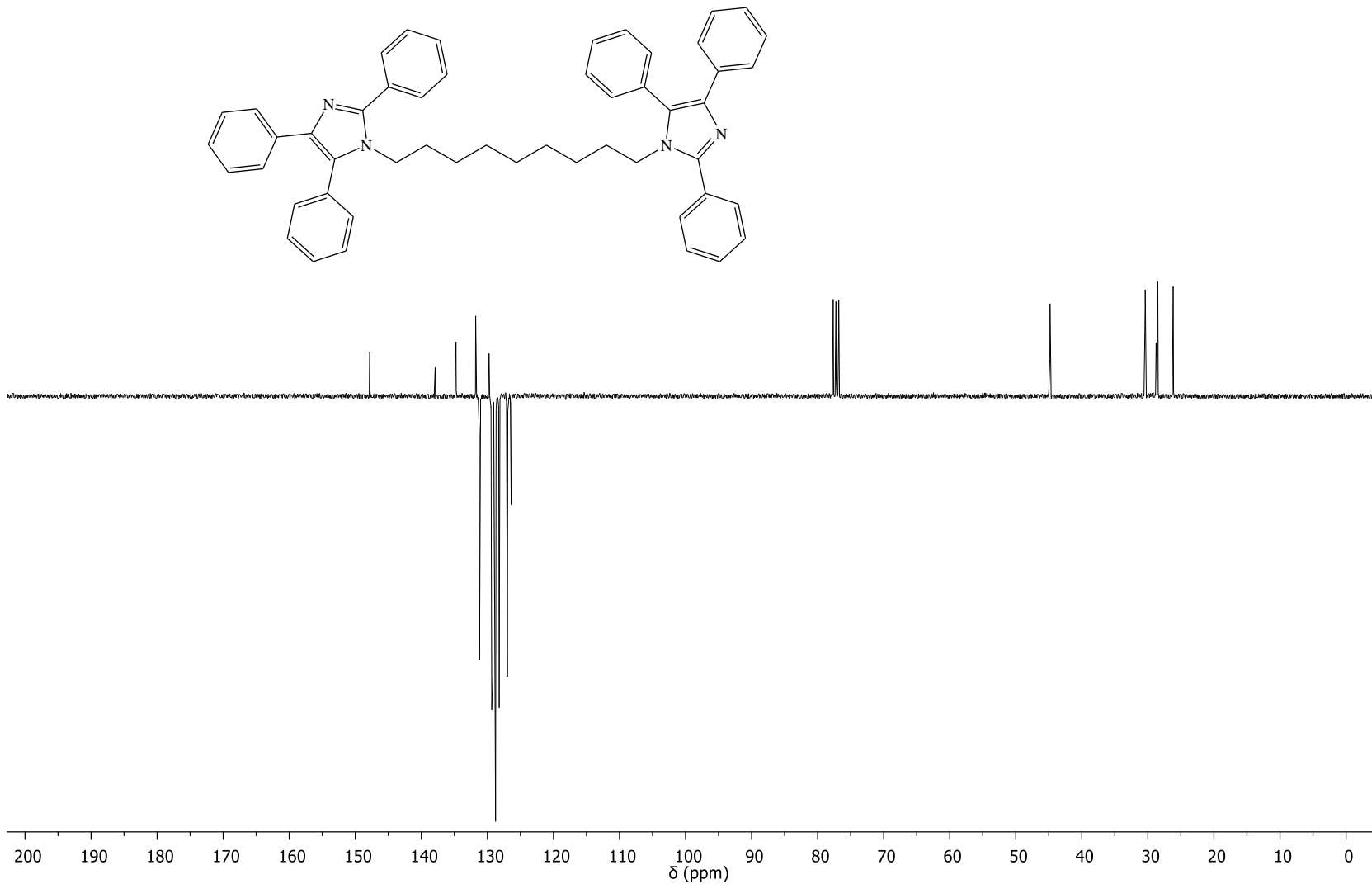


Figura 82A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **47b**.

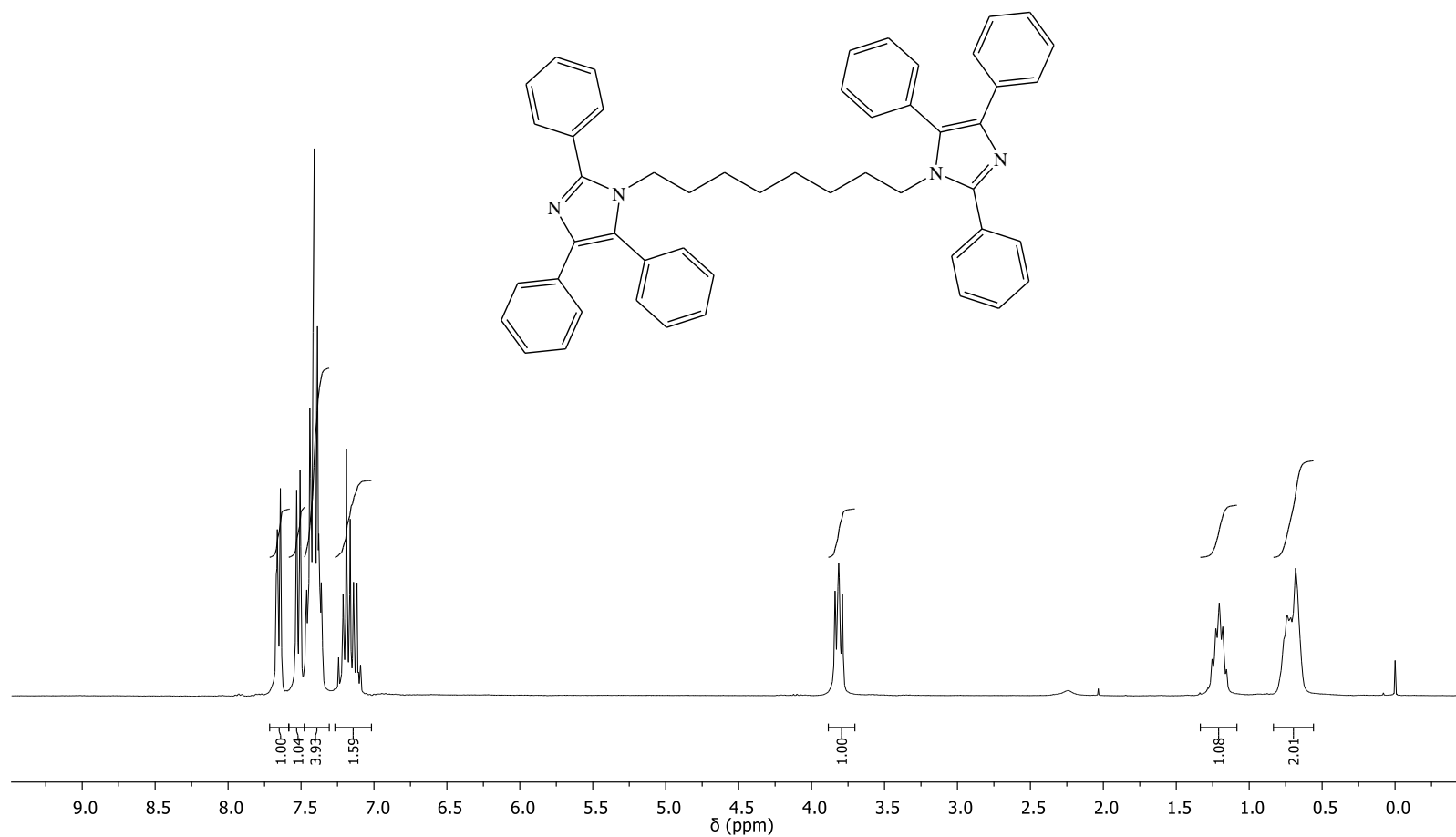


Figura 83A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **47c**.

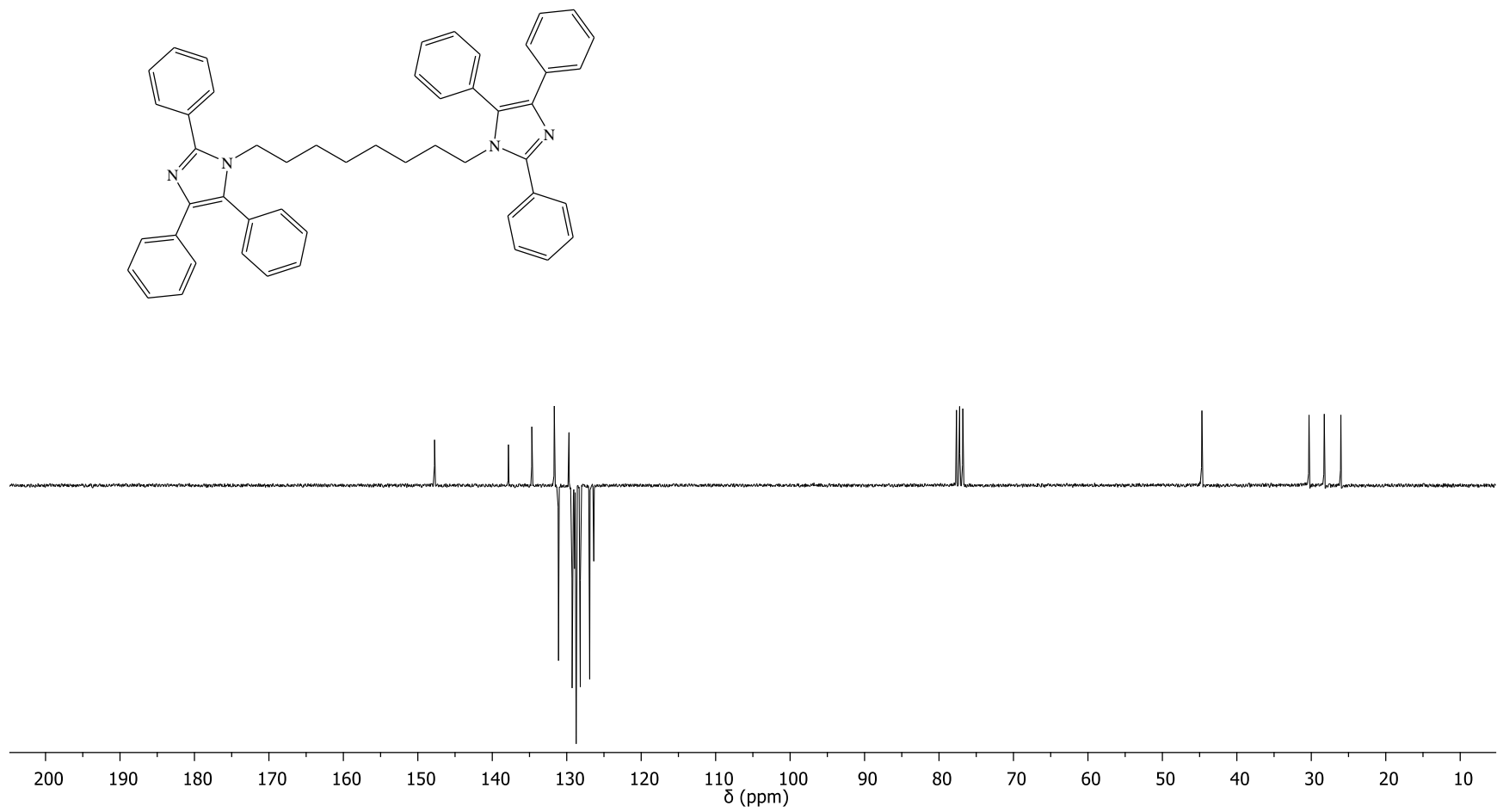


Figura 84A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **47c**.

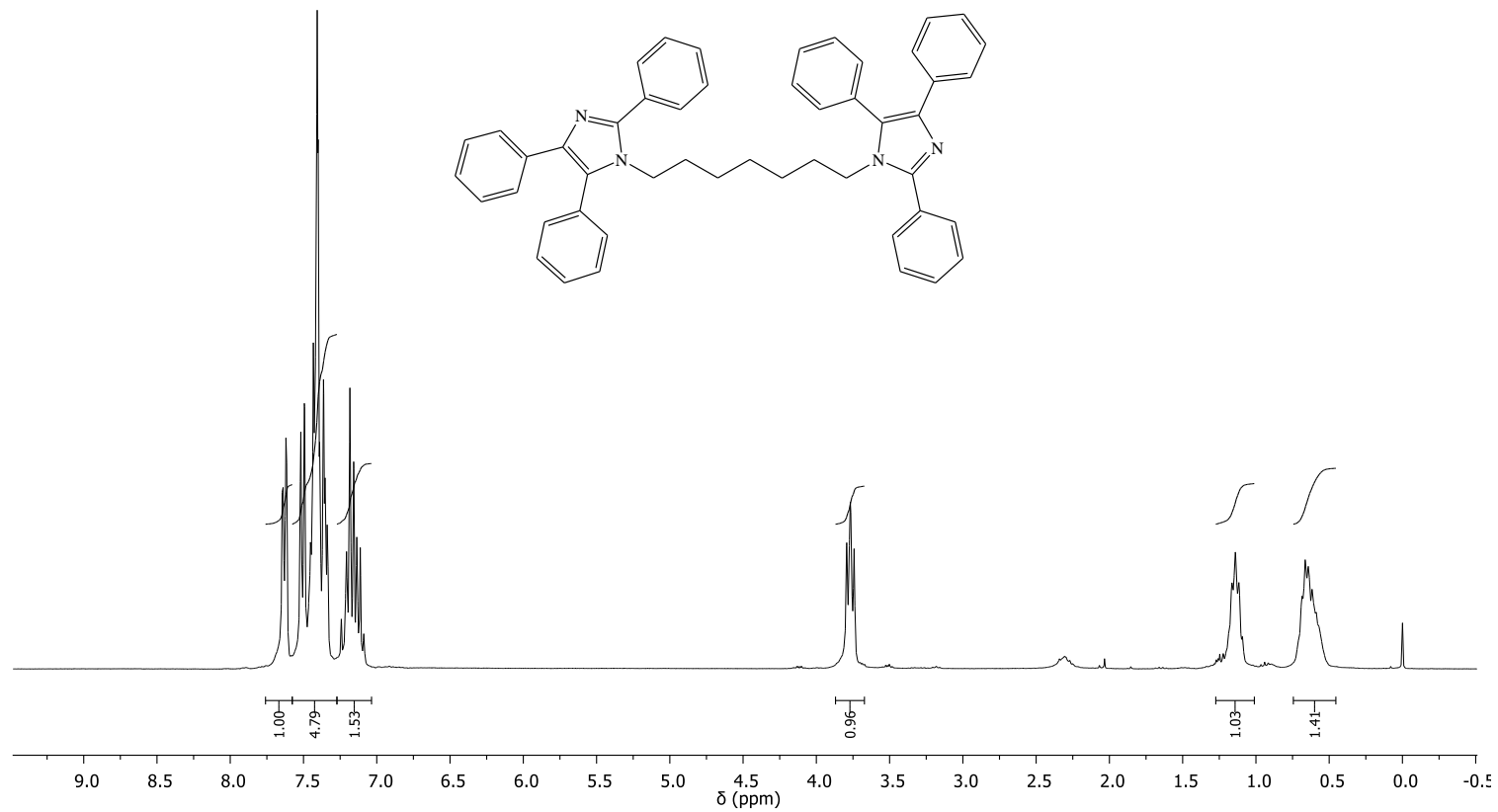


Figura 85A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **47d**.

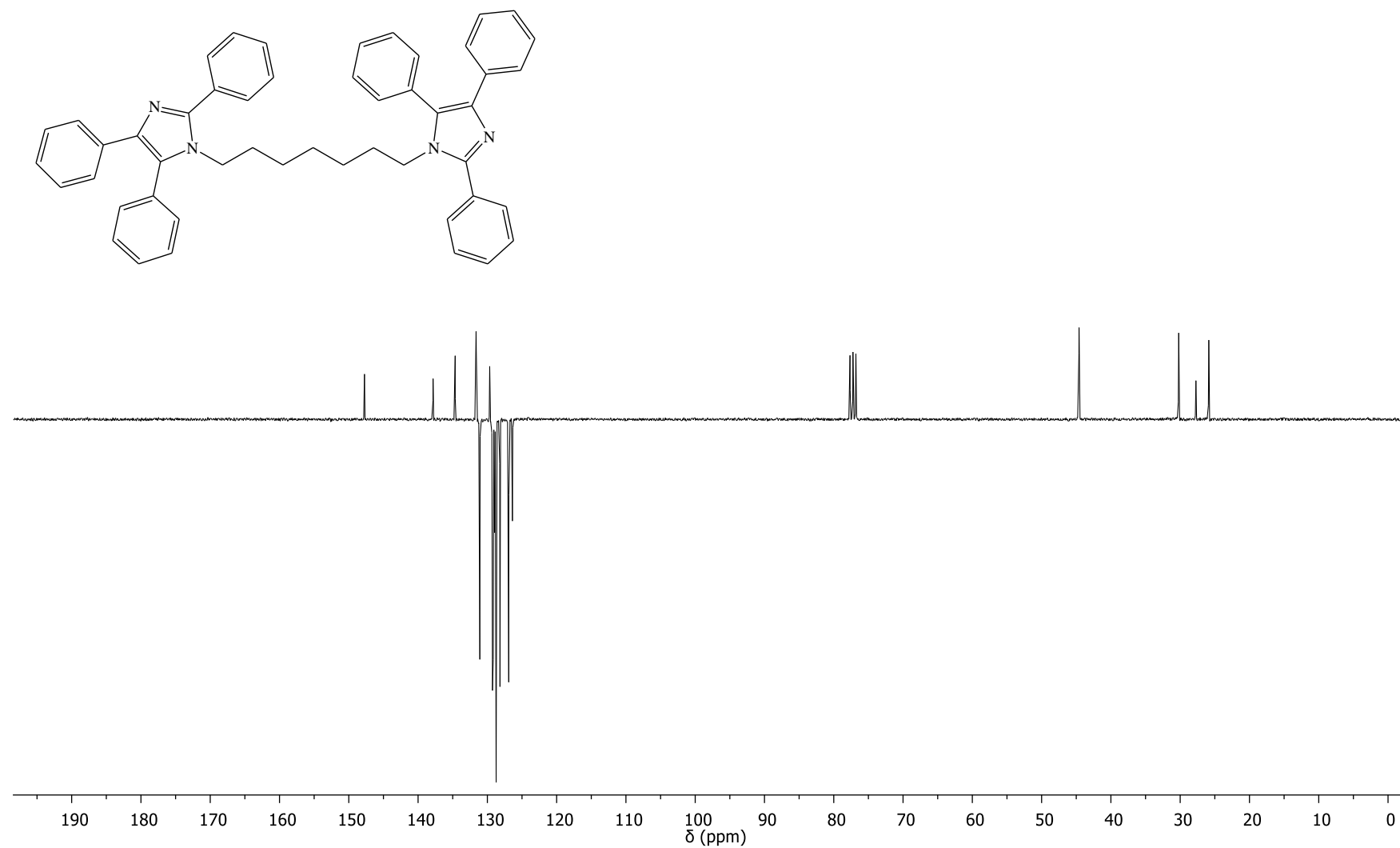


Figura 86A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **47d**.

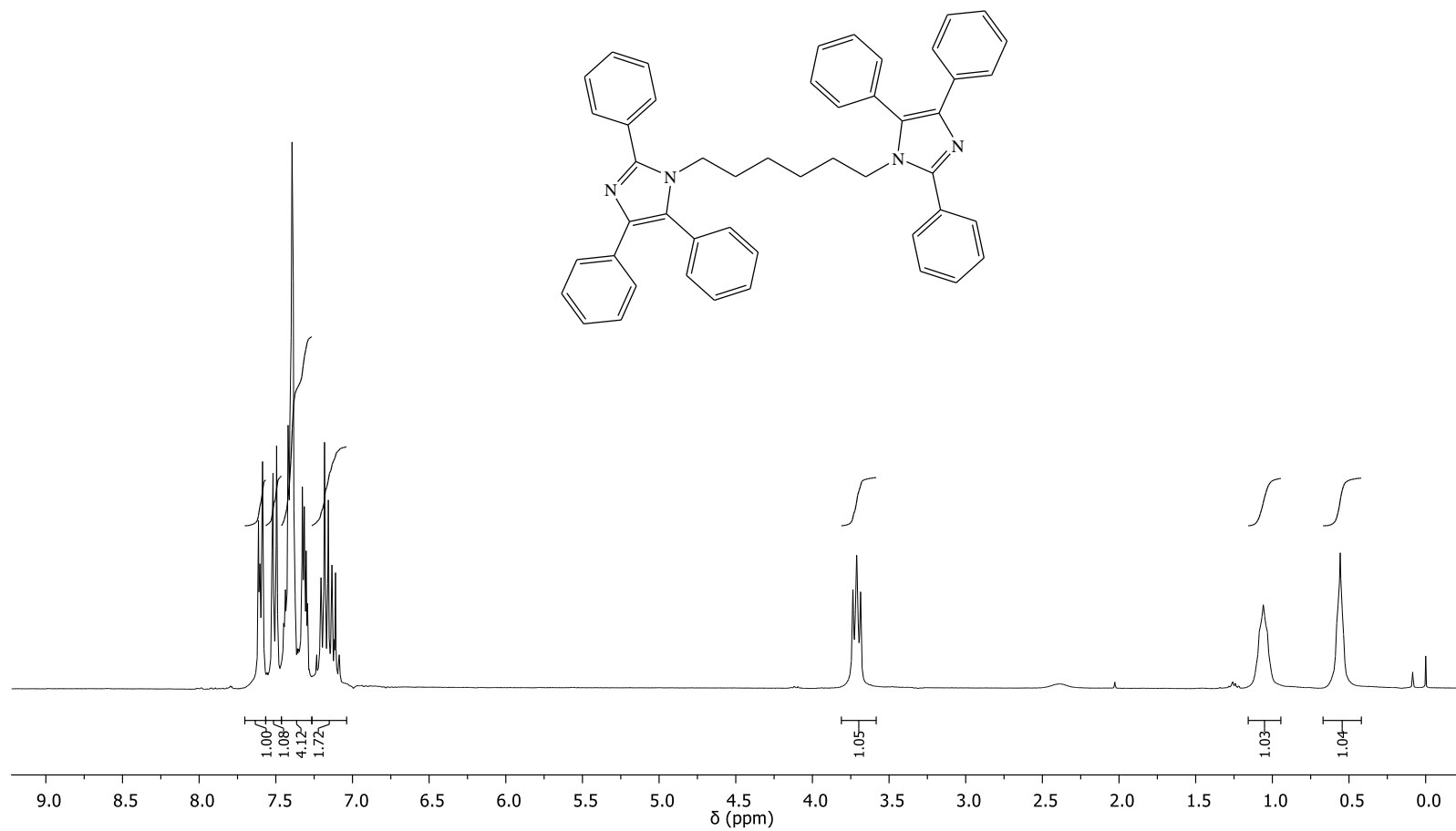


Figura 87A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **47e**.

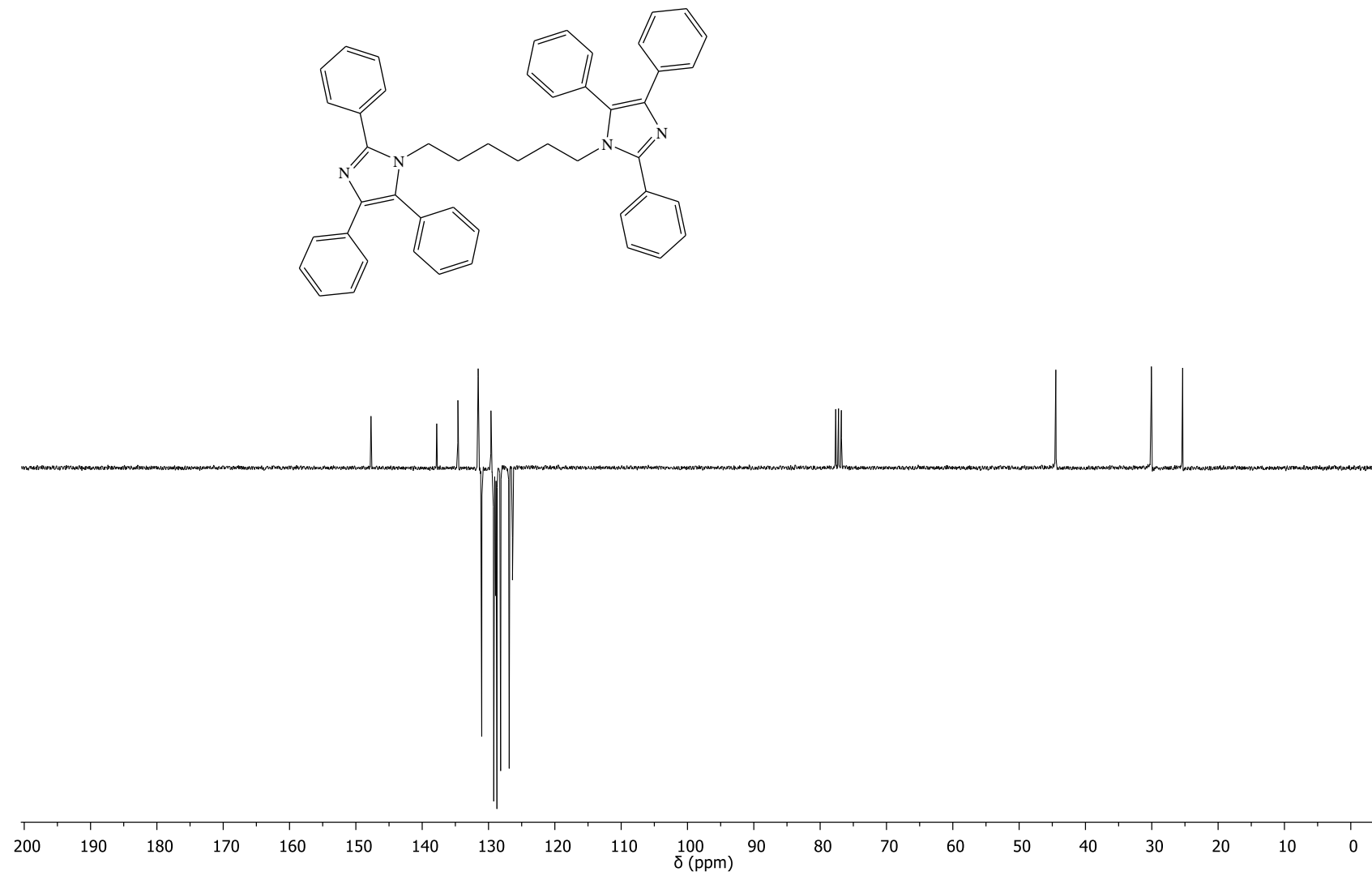


Figura 88A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **47e**.

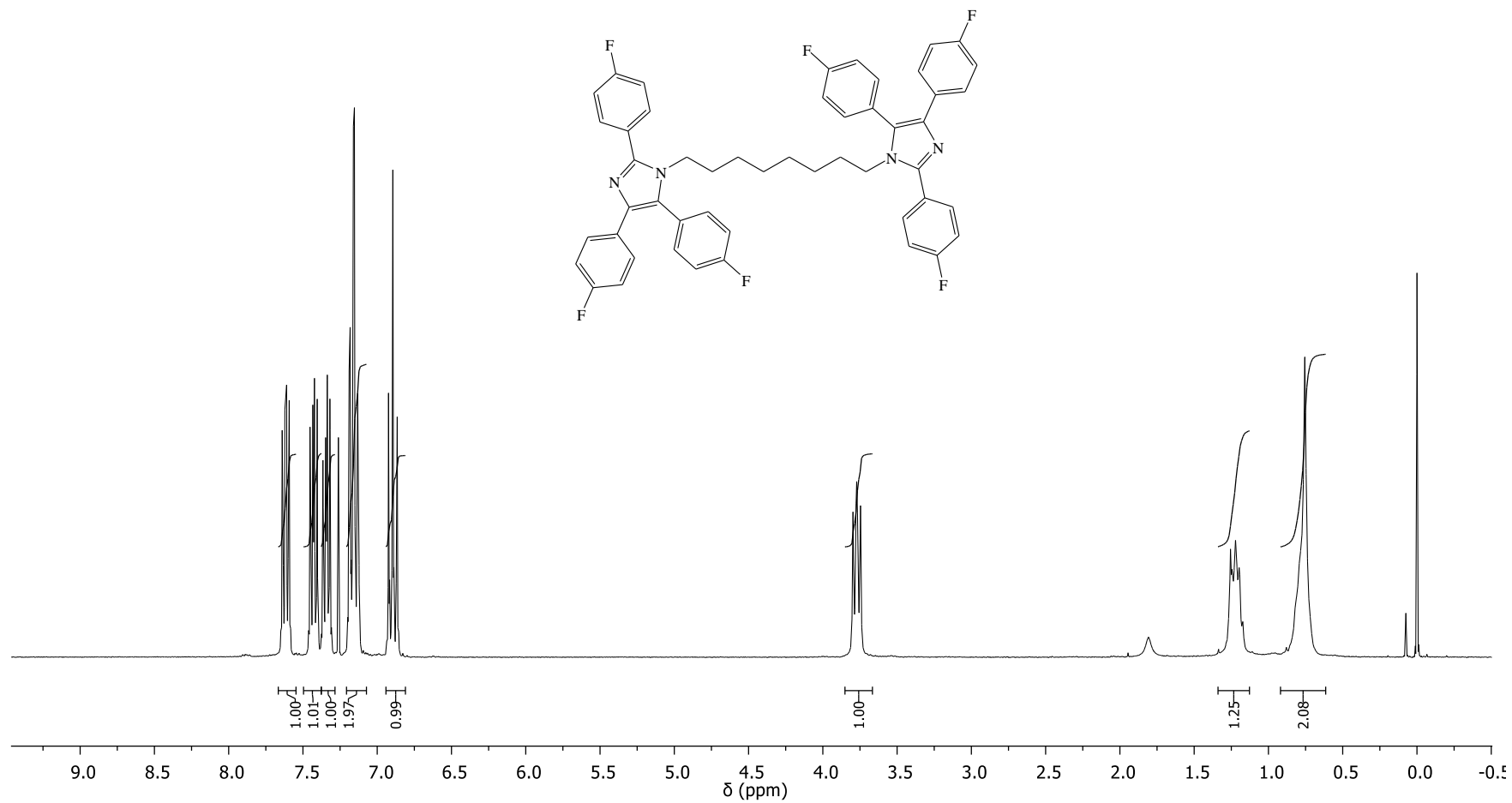


Figura 89A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52a**.

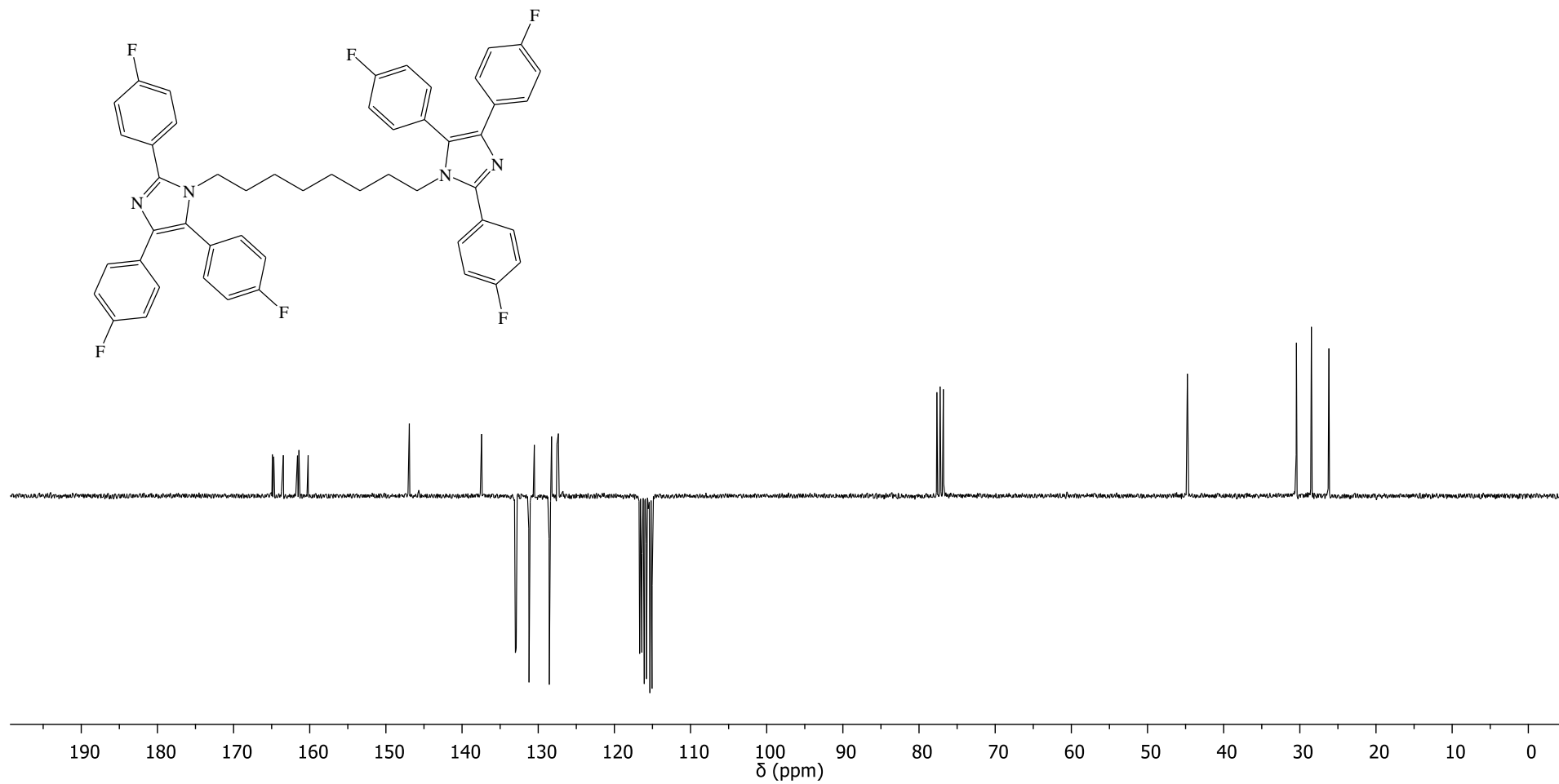


Figura 90A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52a**.

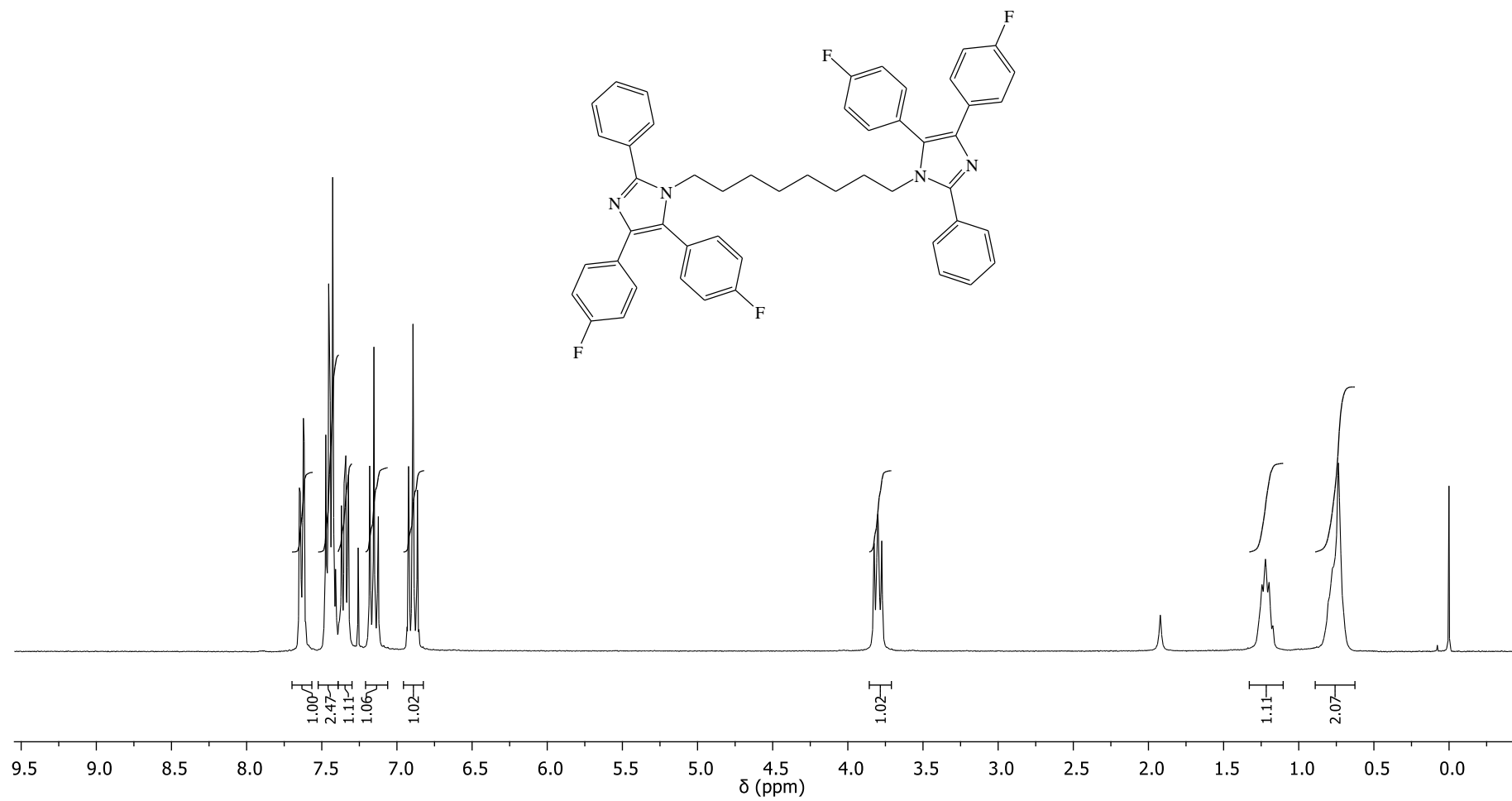


Figura 91A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52b**.

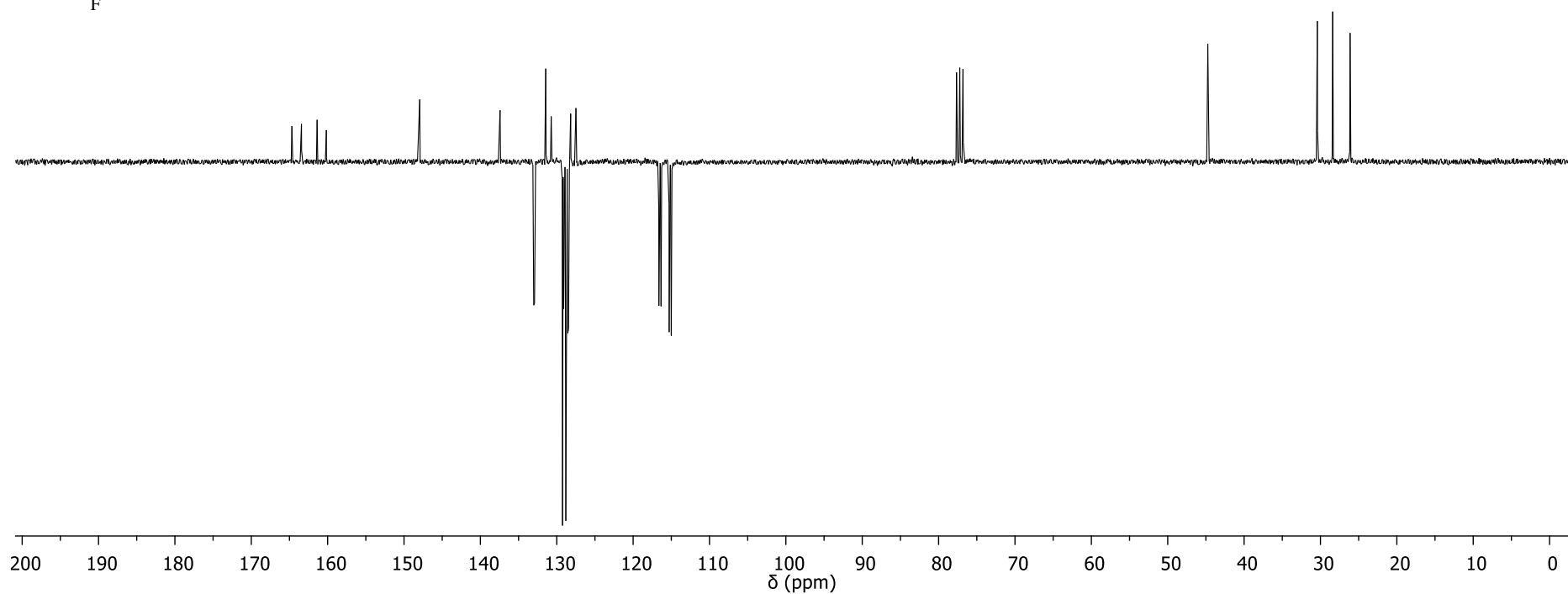
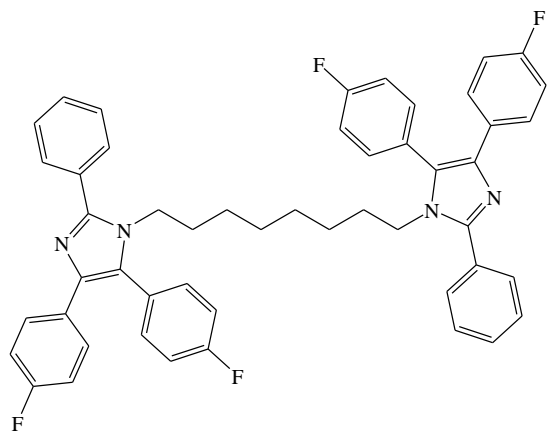


Figura 92A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52b**.

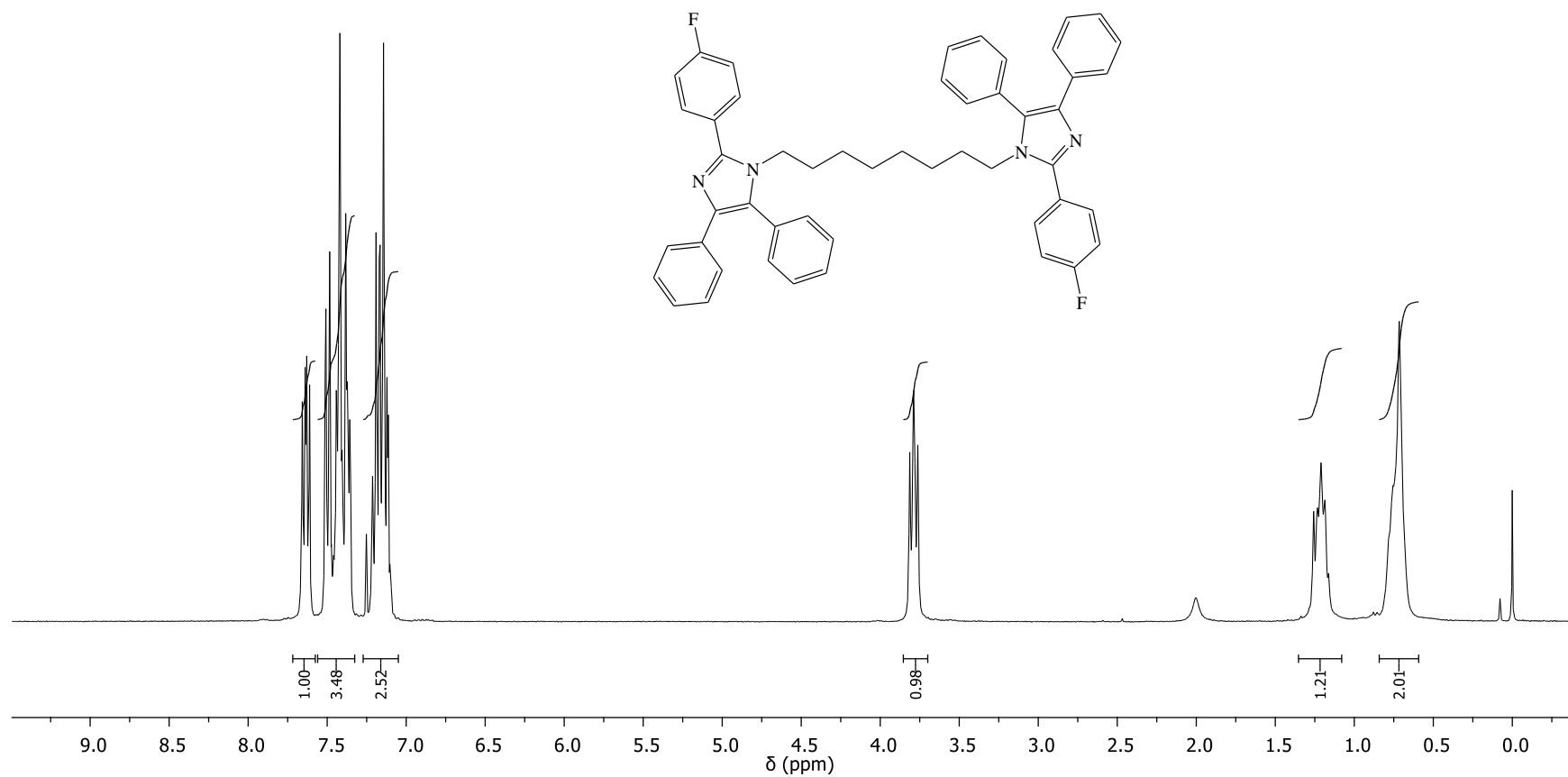


Figura 93A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52c**.

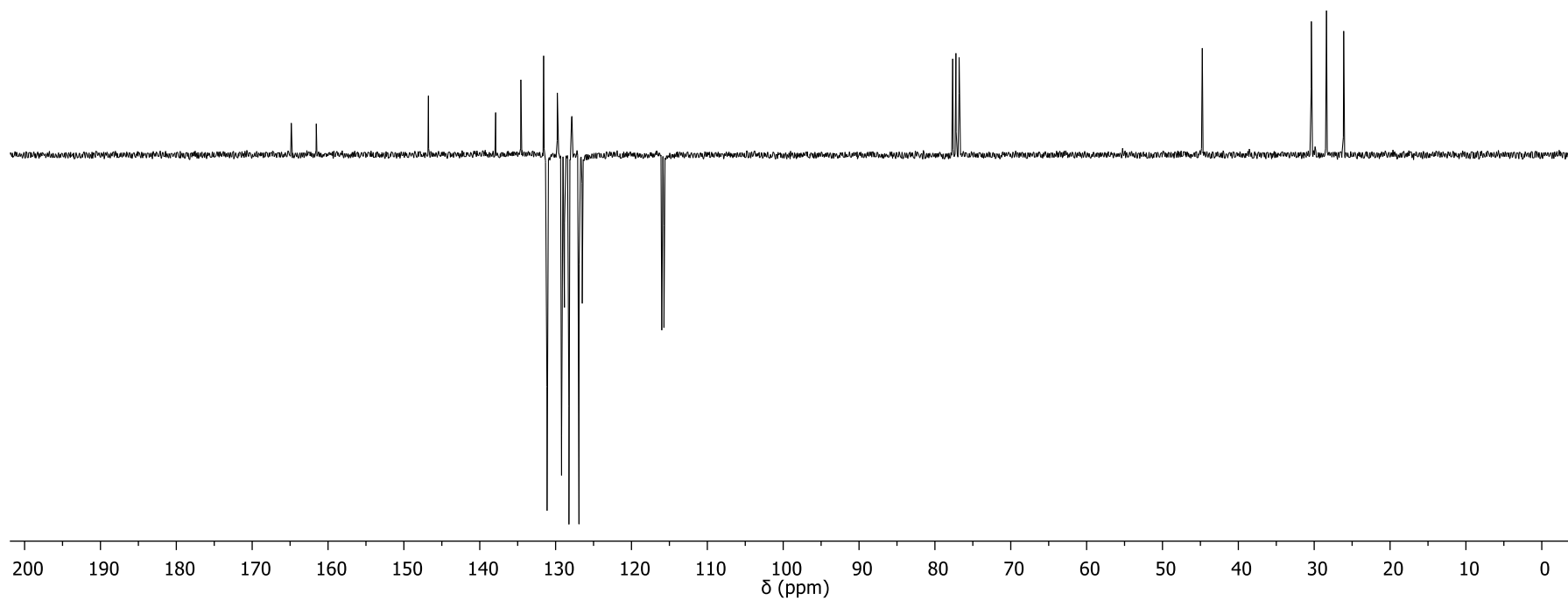
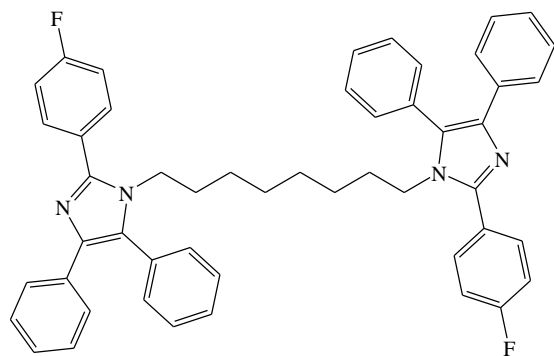


Figura 94A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52c**.

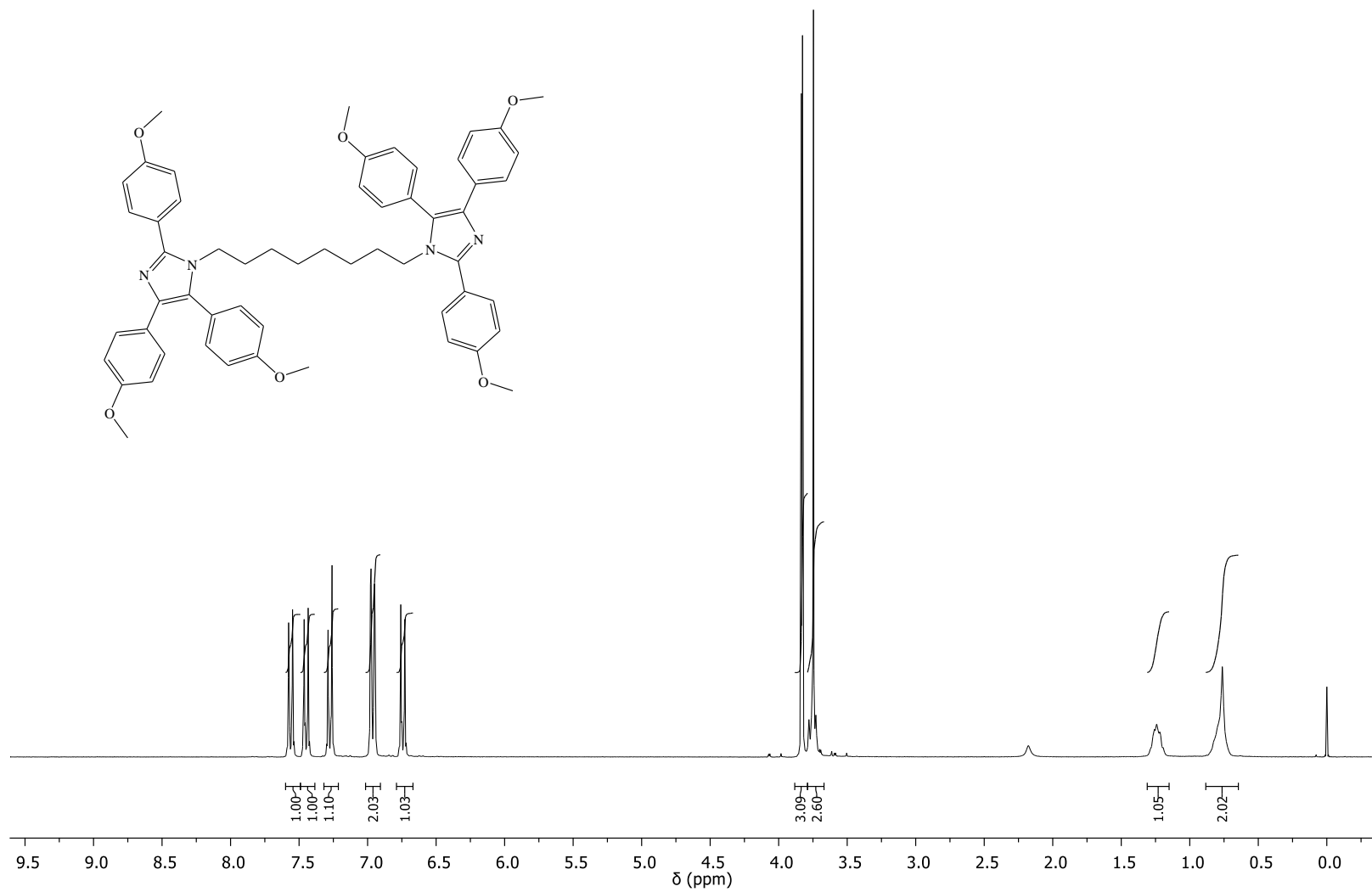


Figura 95A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52d**.

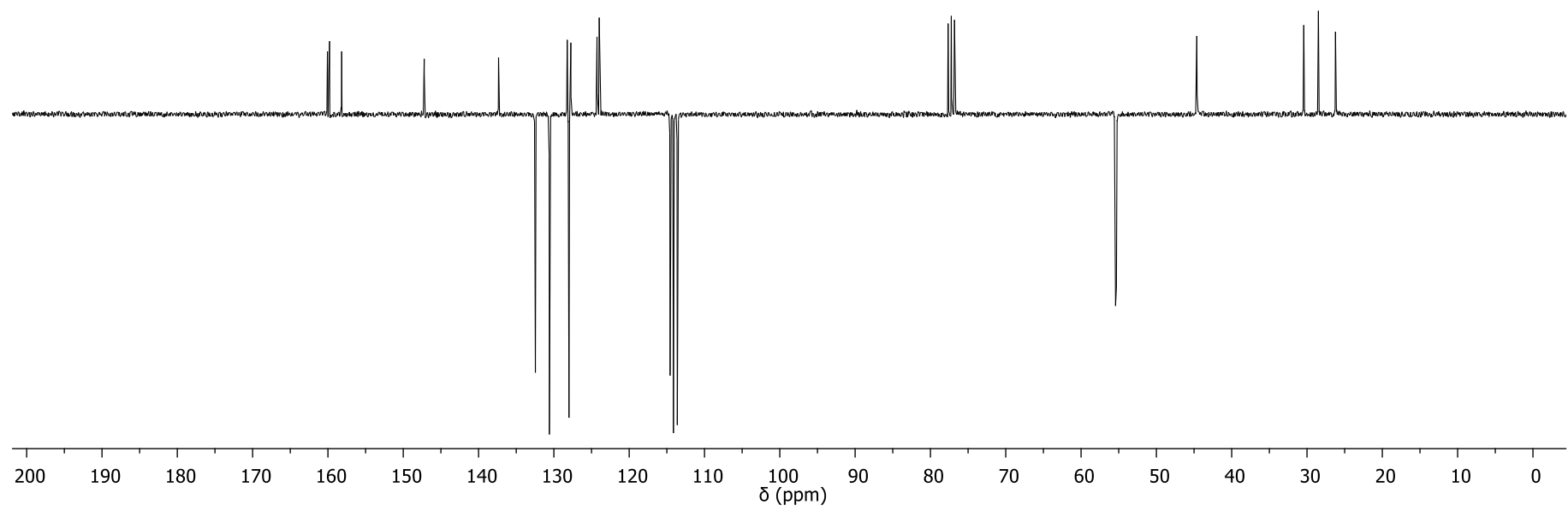
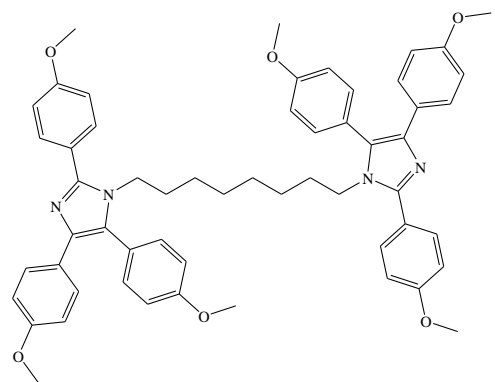


Figura 96A. Espectro de RMN de ¹³C-APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **52d**.

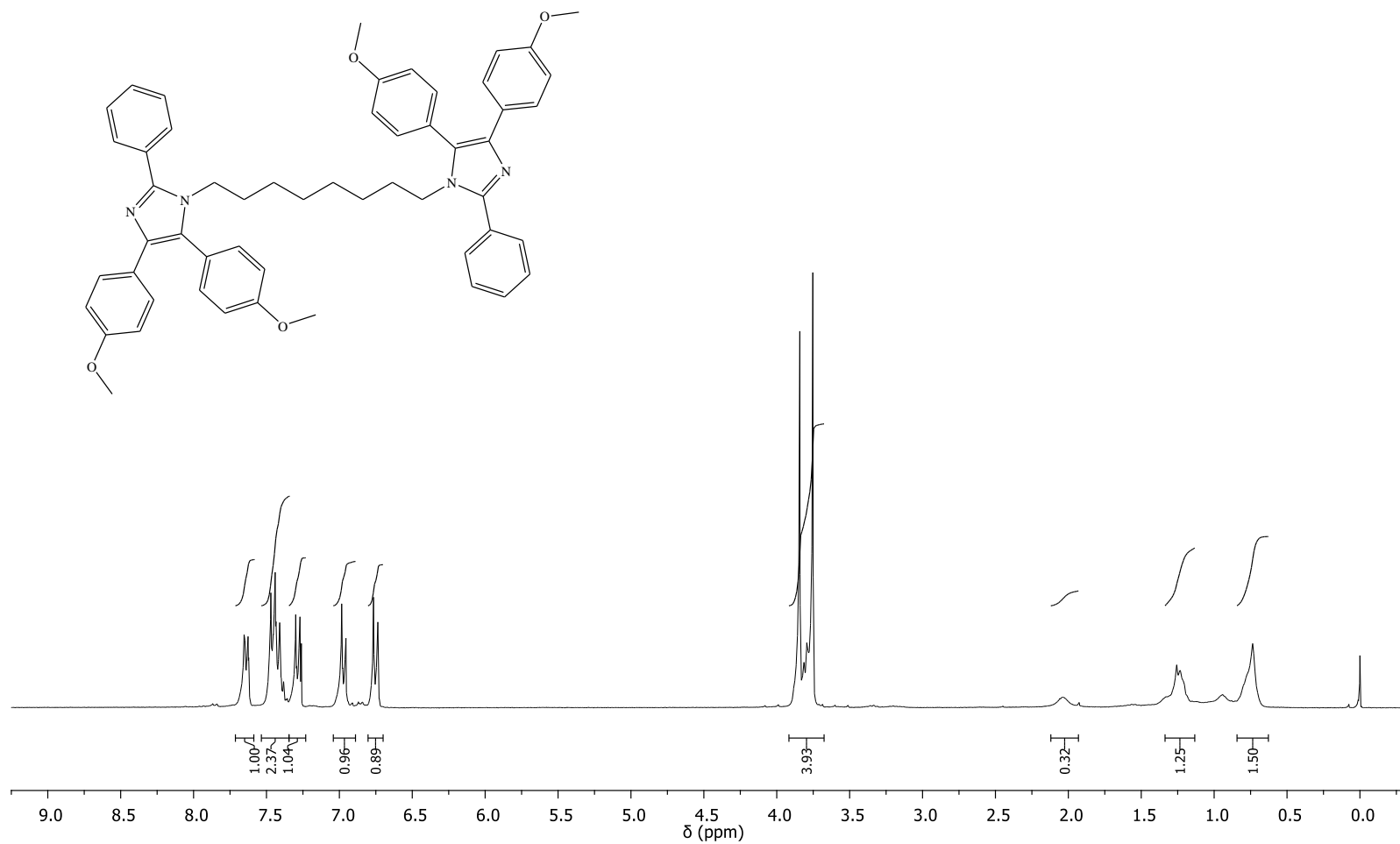


Figura 97A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52e**.

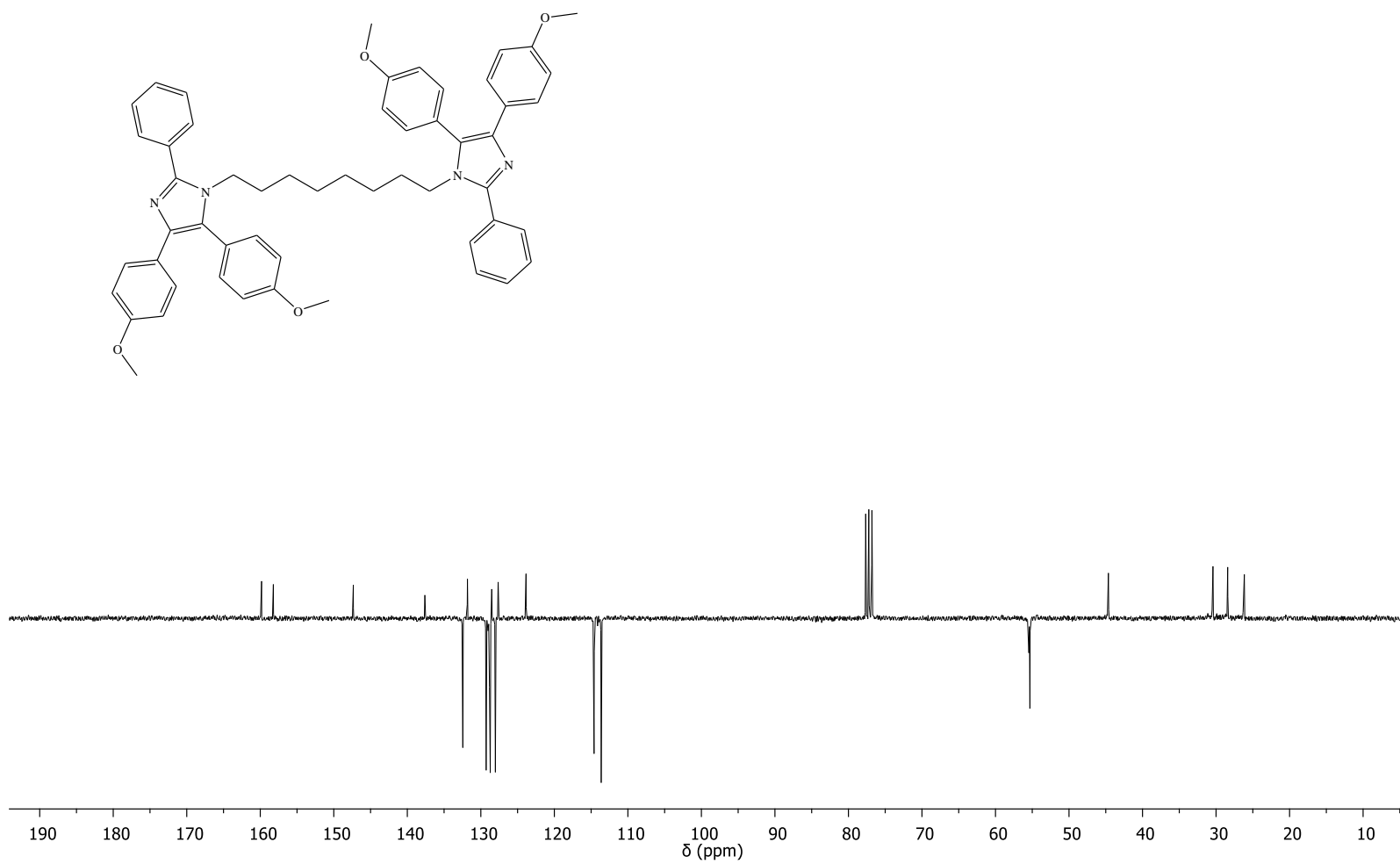


Figura 98A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52e**.

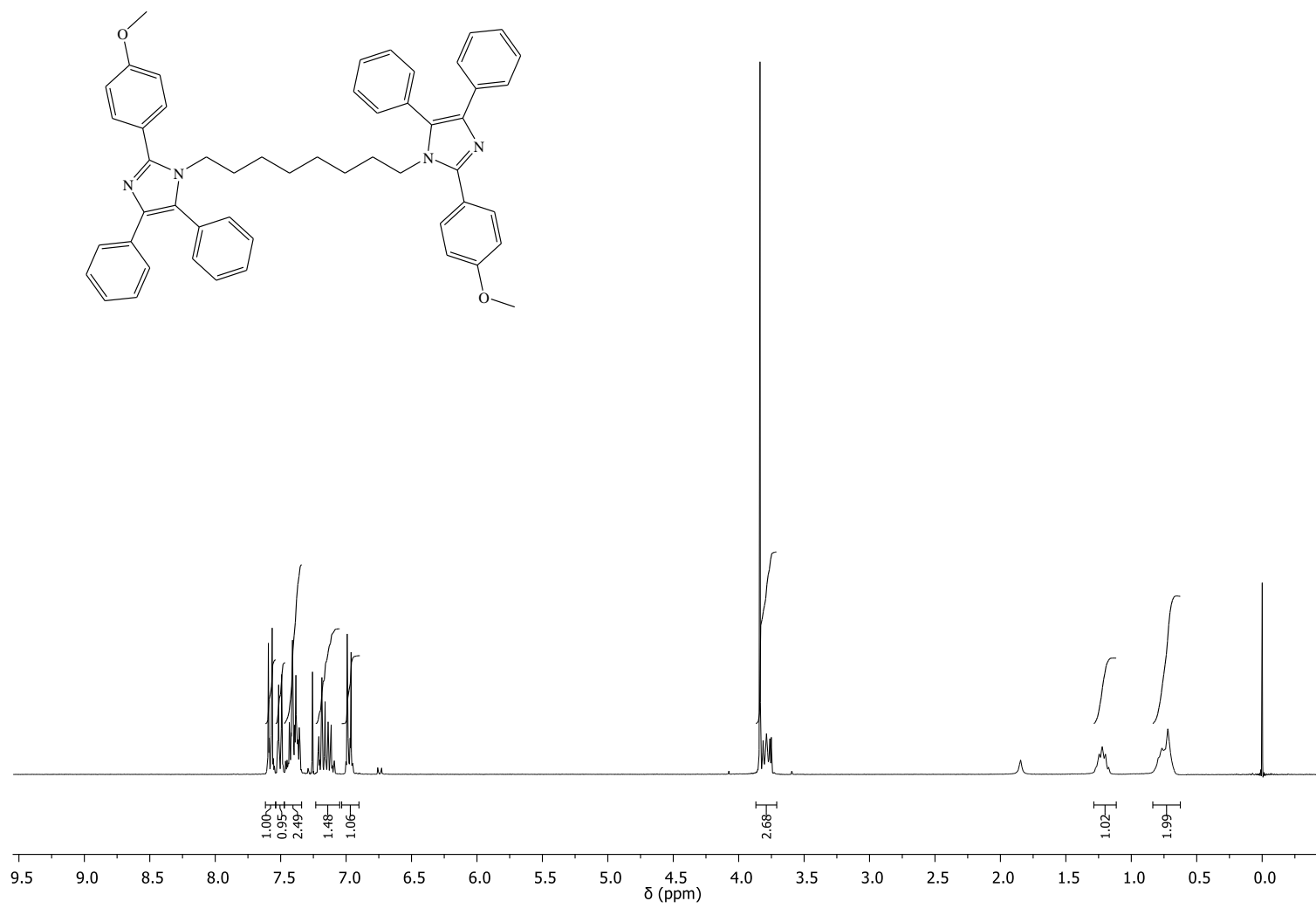


Figura 99A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52f**.

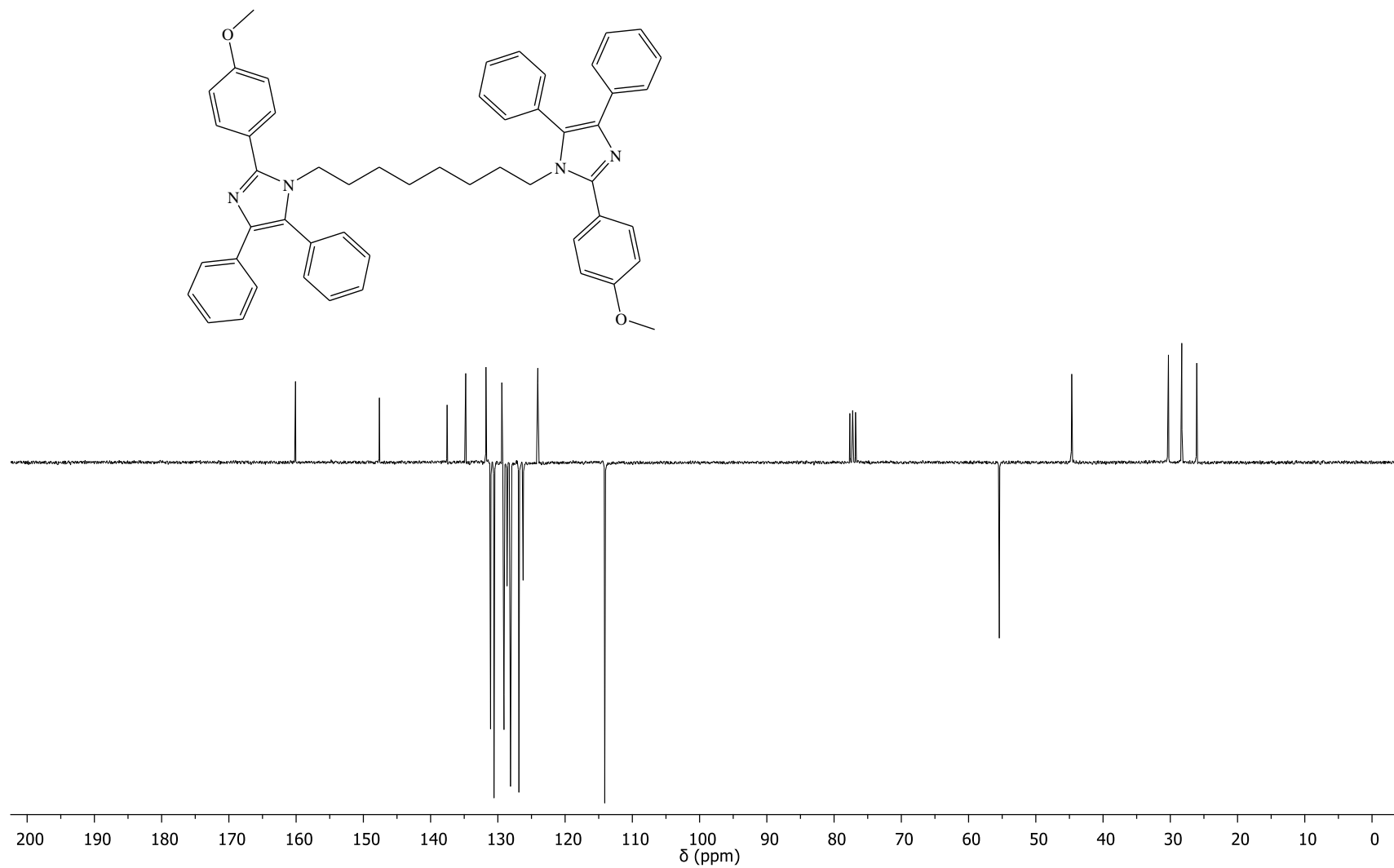


Figura 100A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52f**.

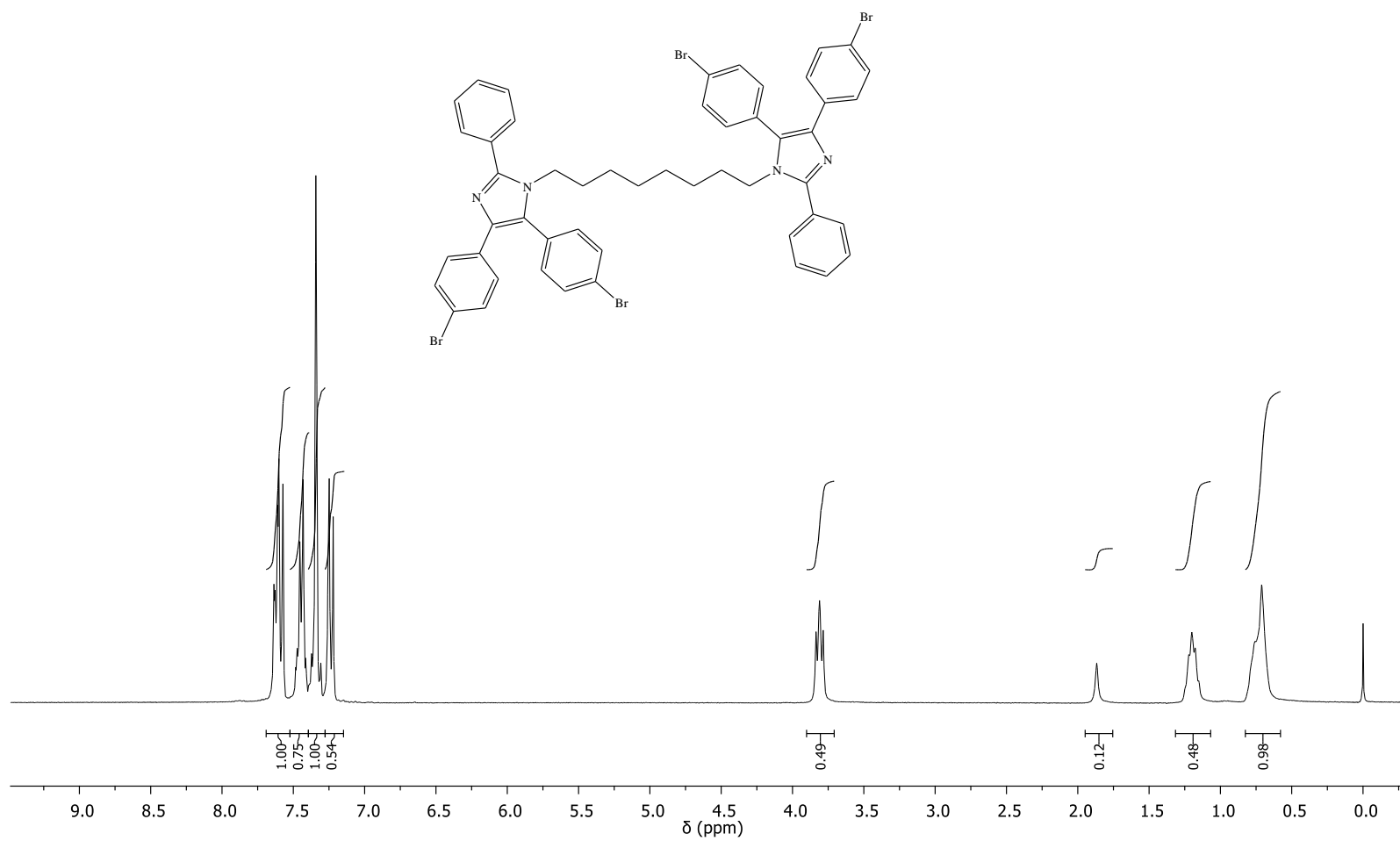


Figura 101A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52g**.

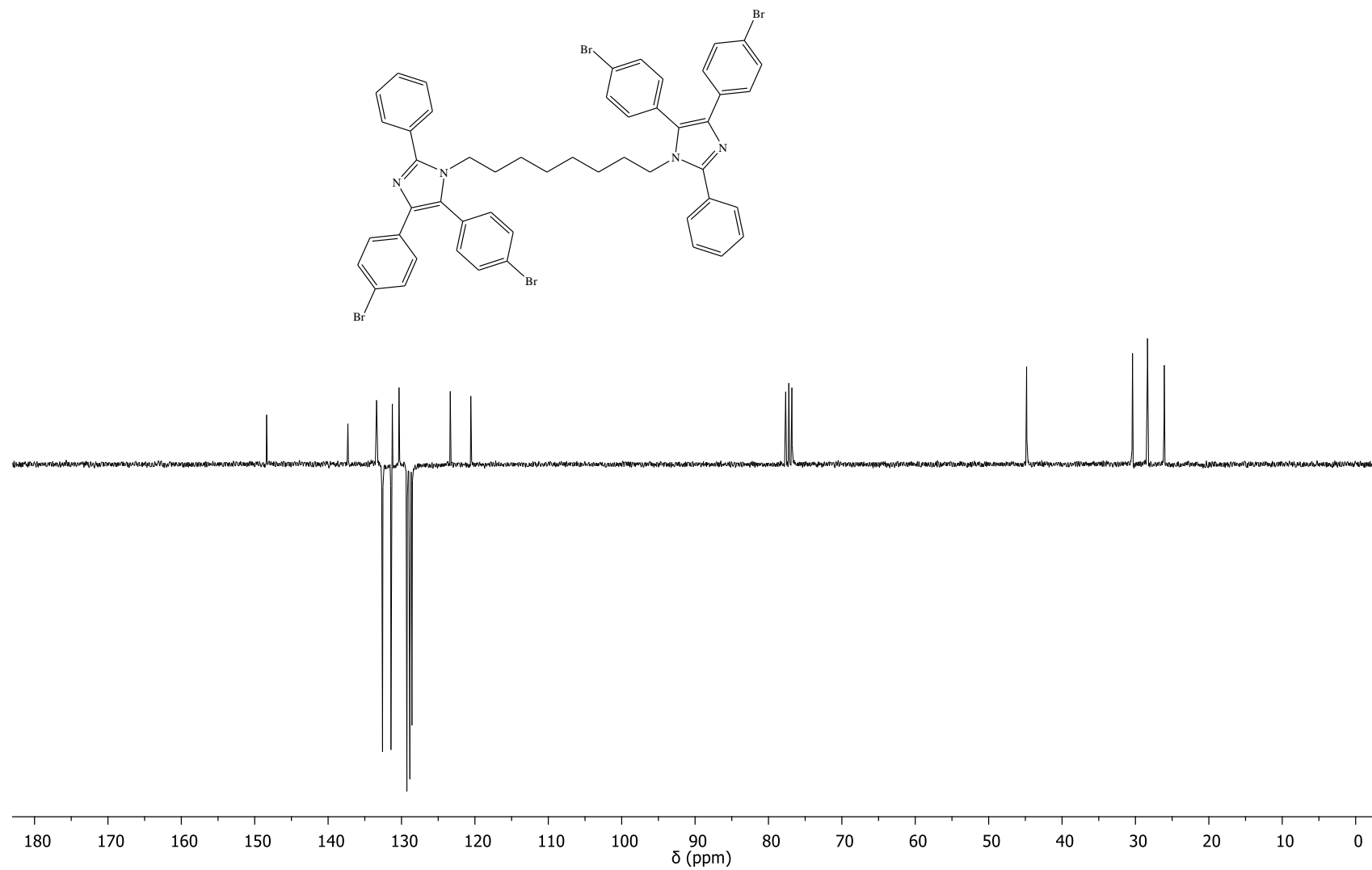


Figura 102A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52g**.

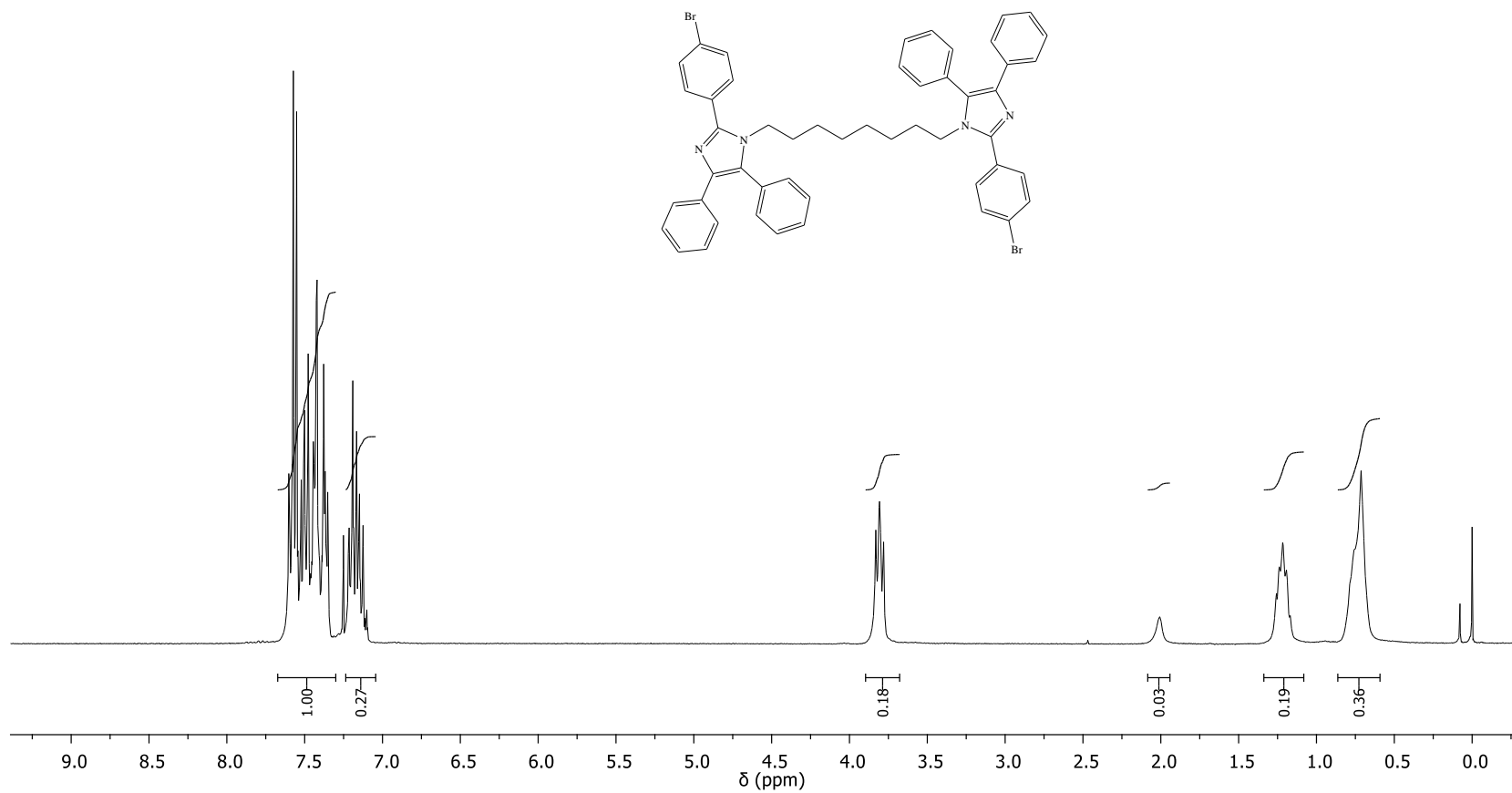


Figura 103A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52h**.

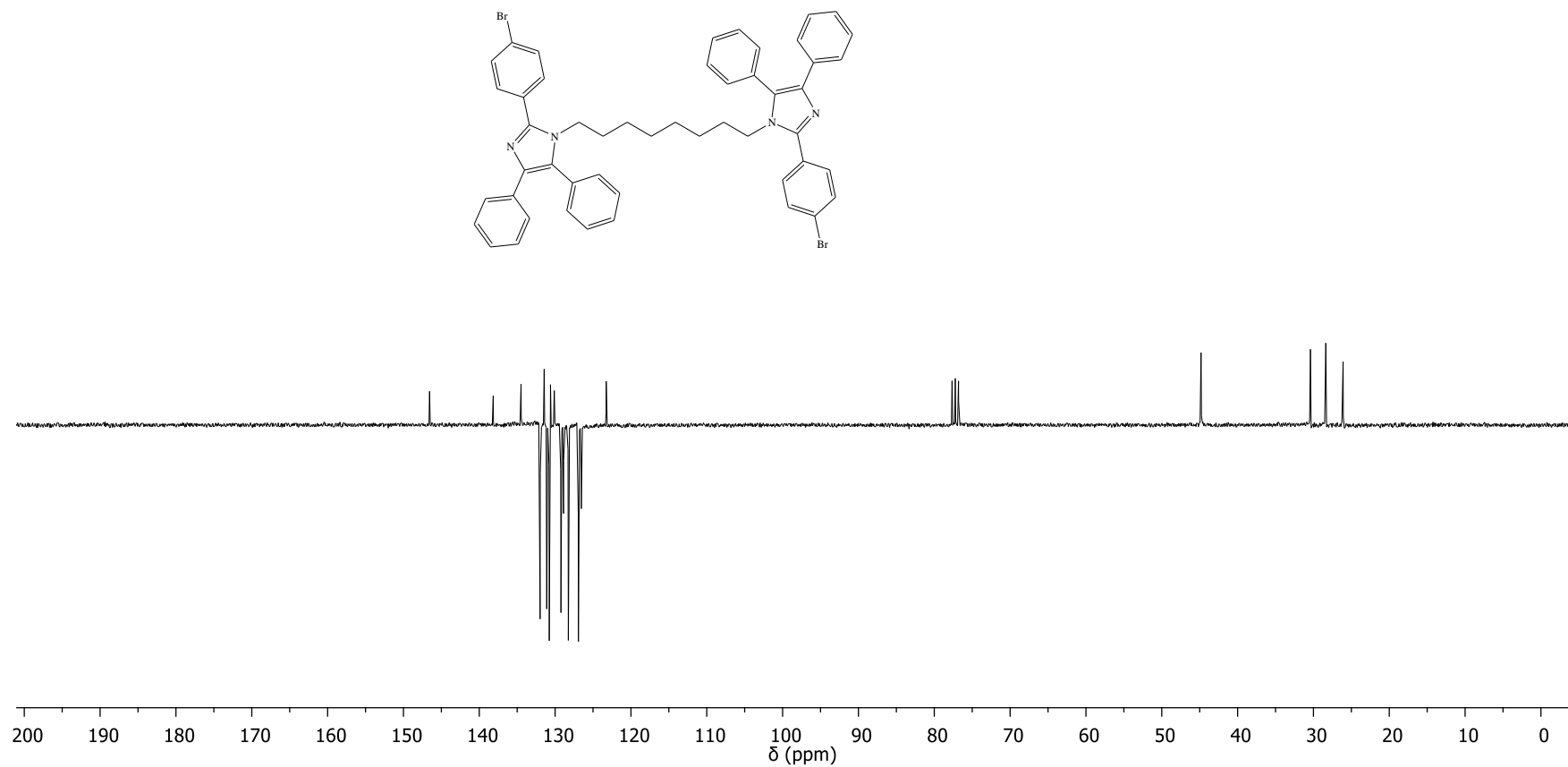


Figura 104A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52h**.

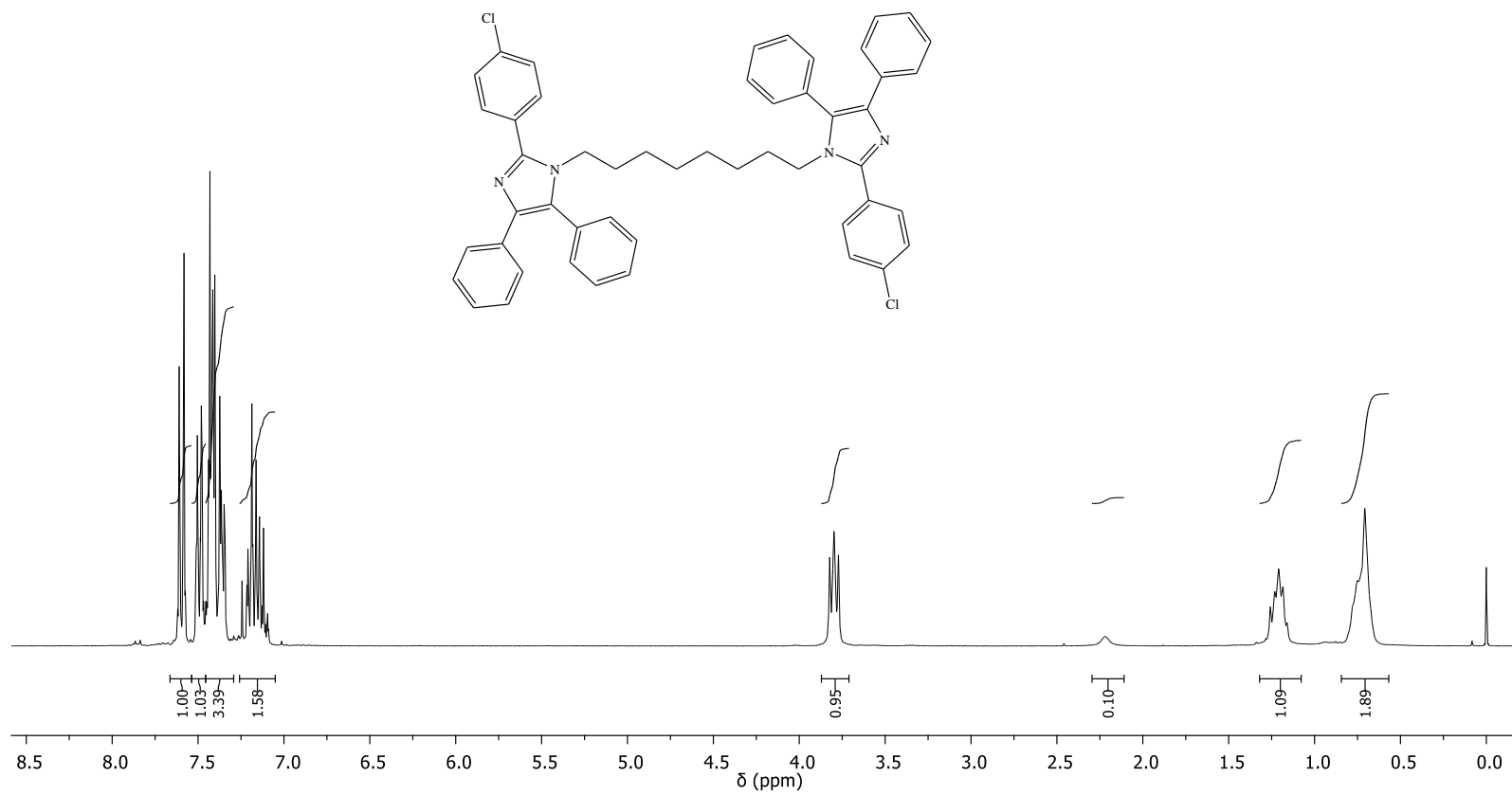


Figura 105A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **52i**.

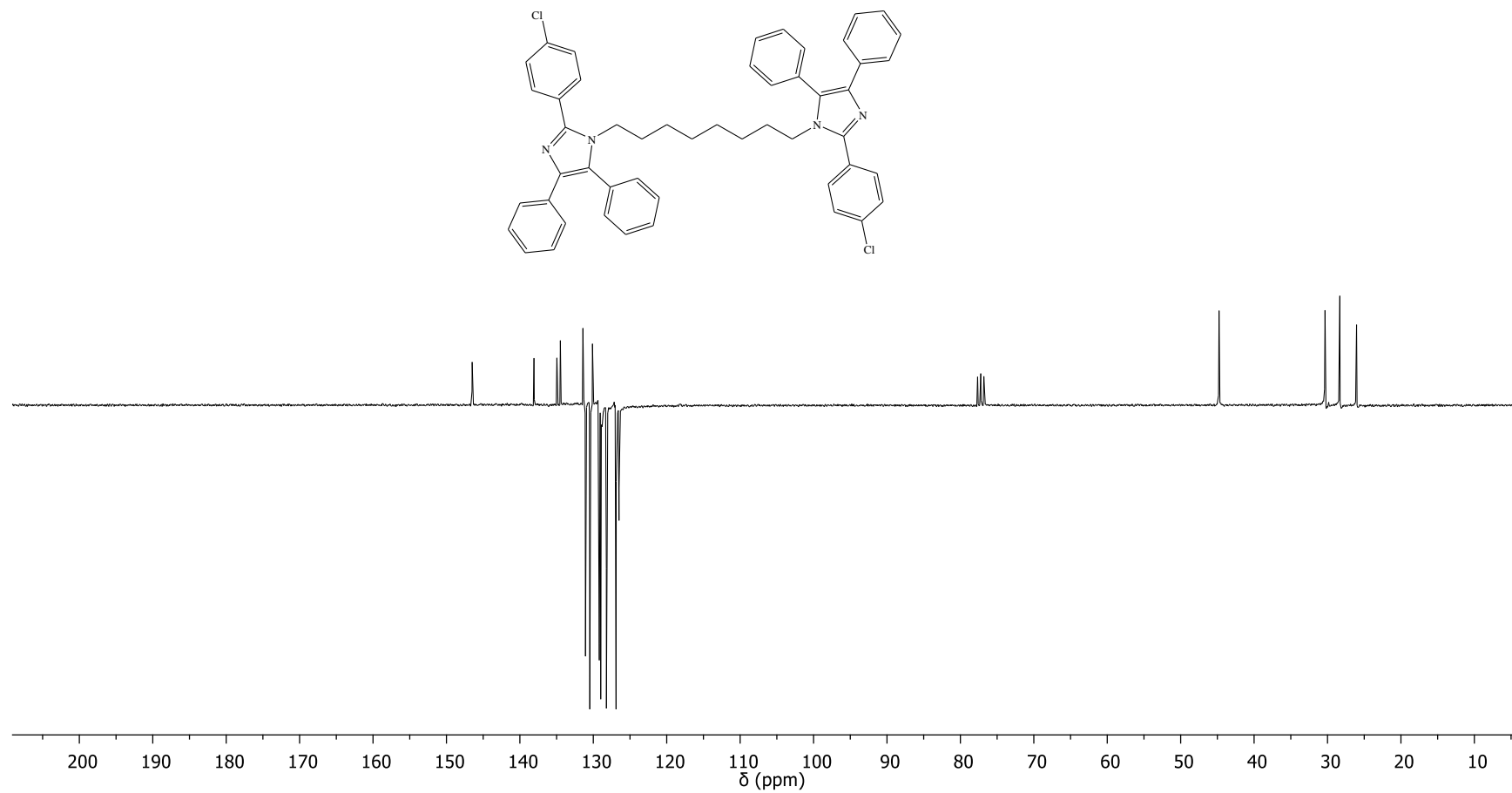


Figura 106A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52i**.

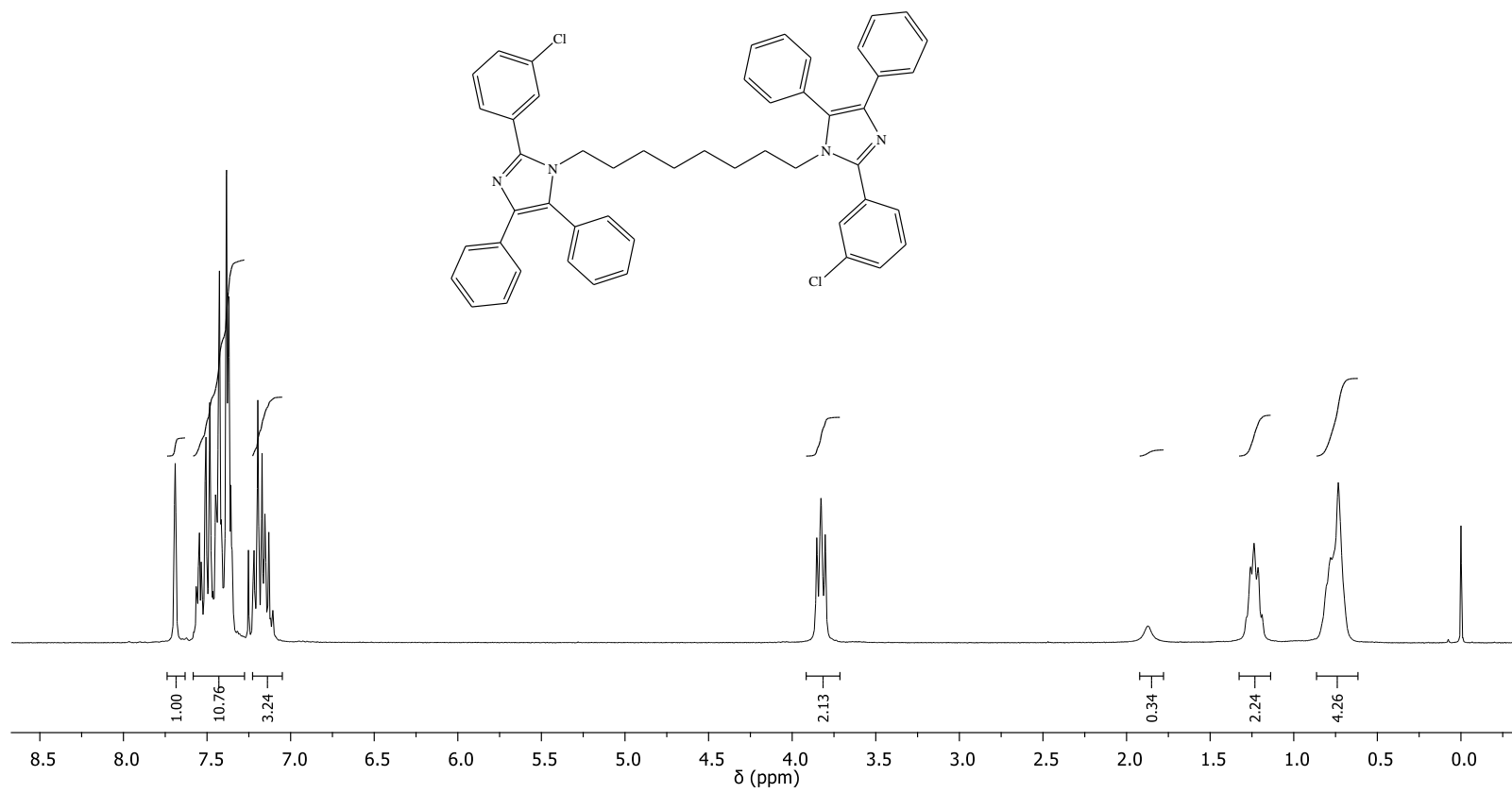


Figura 107A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **52j**.

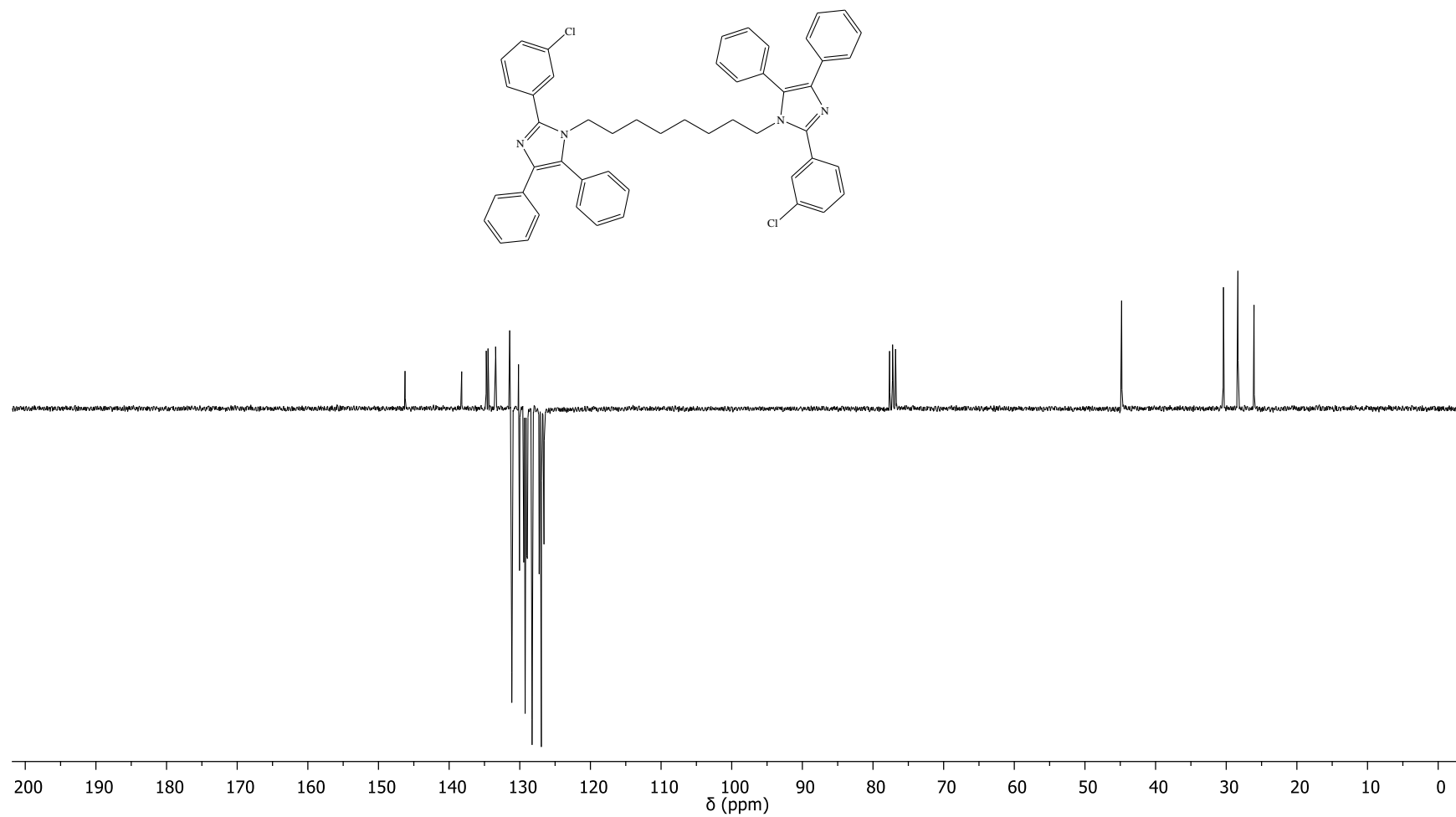


Figura 108A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **52j**.

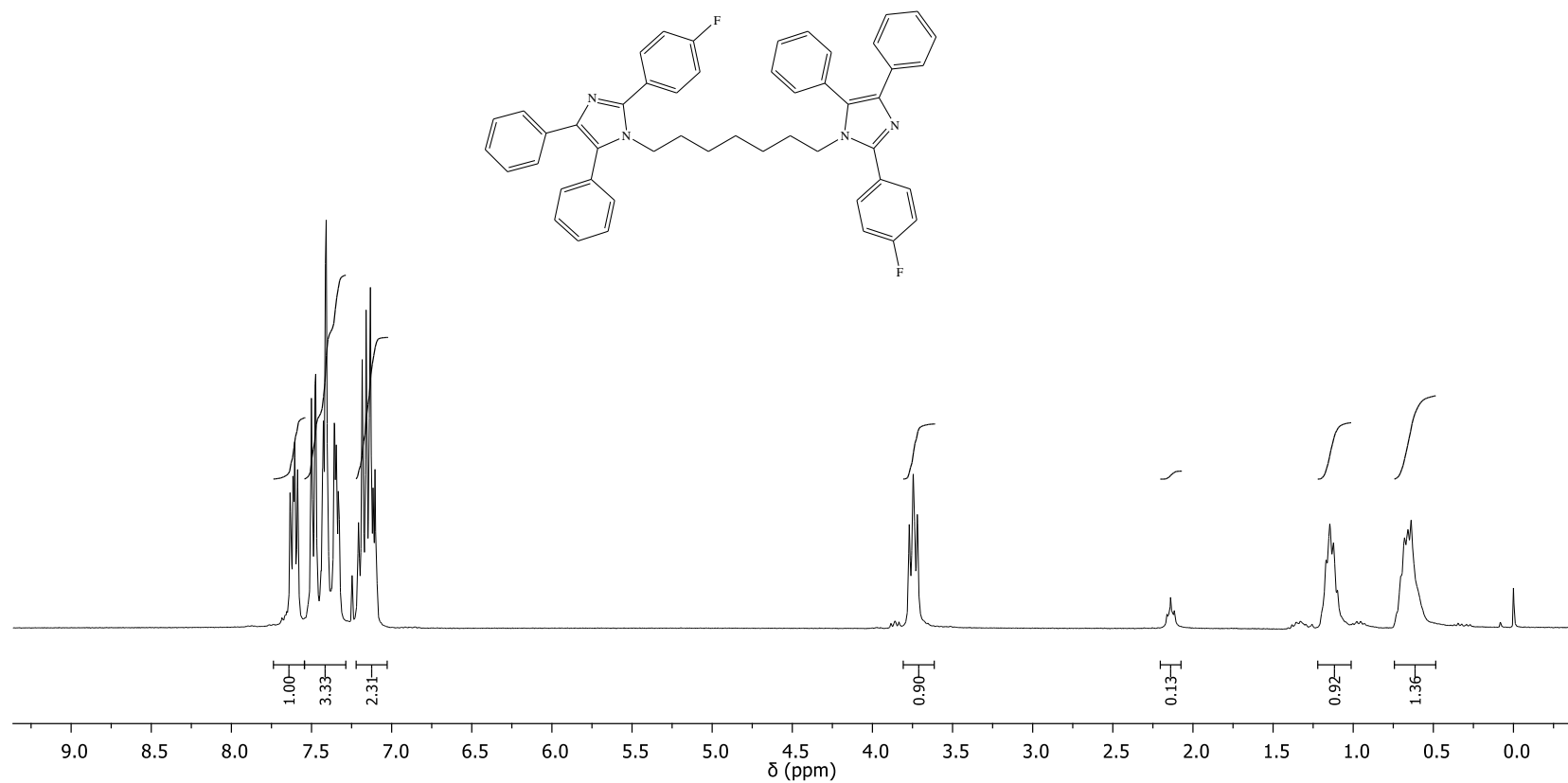


Figura 109A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53a**.

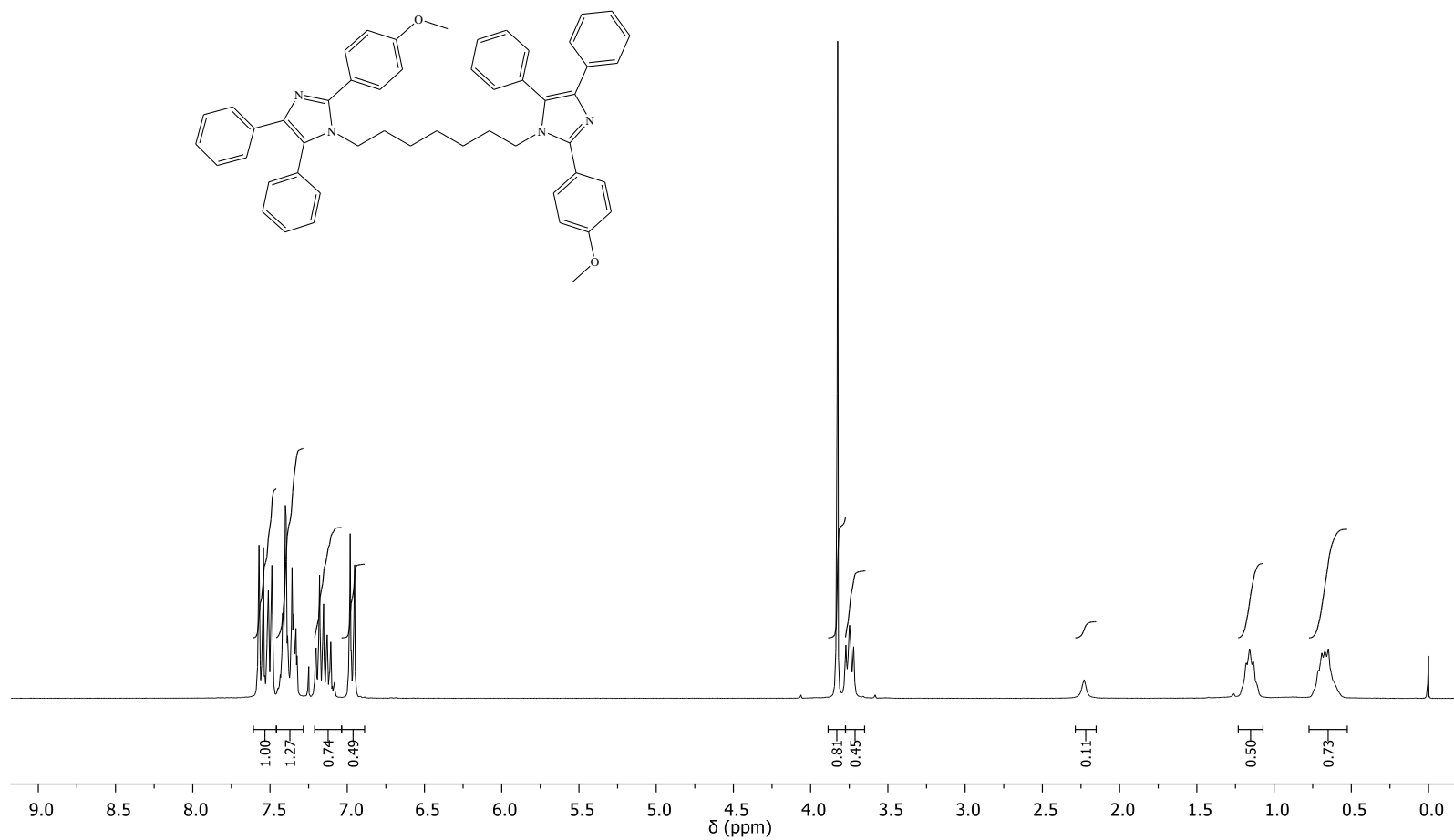


Figura 111A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53b**.

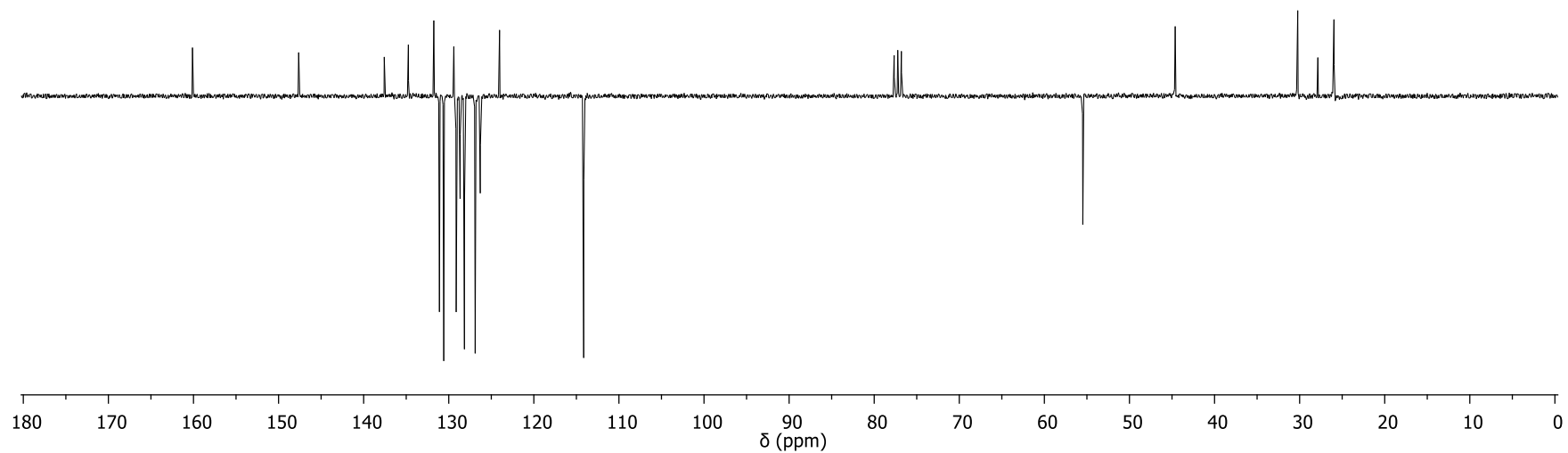
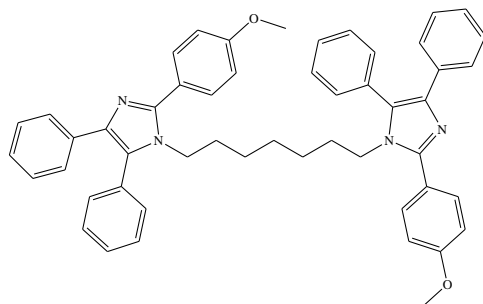


Figura 112A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **53b**.

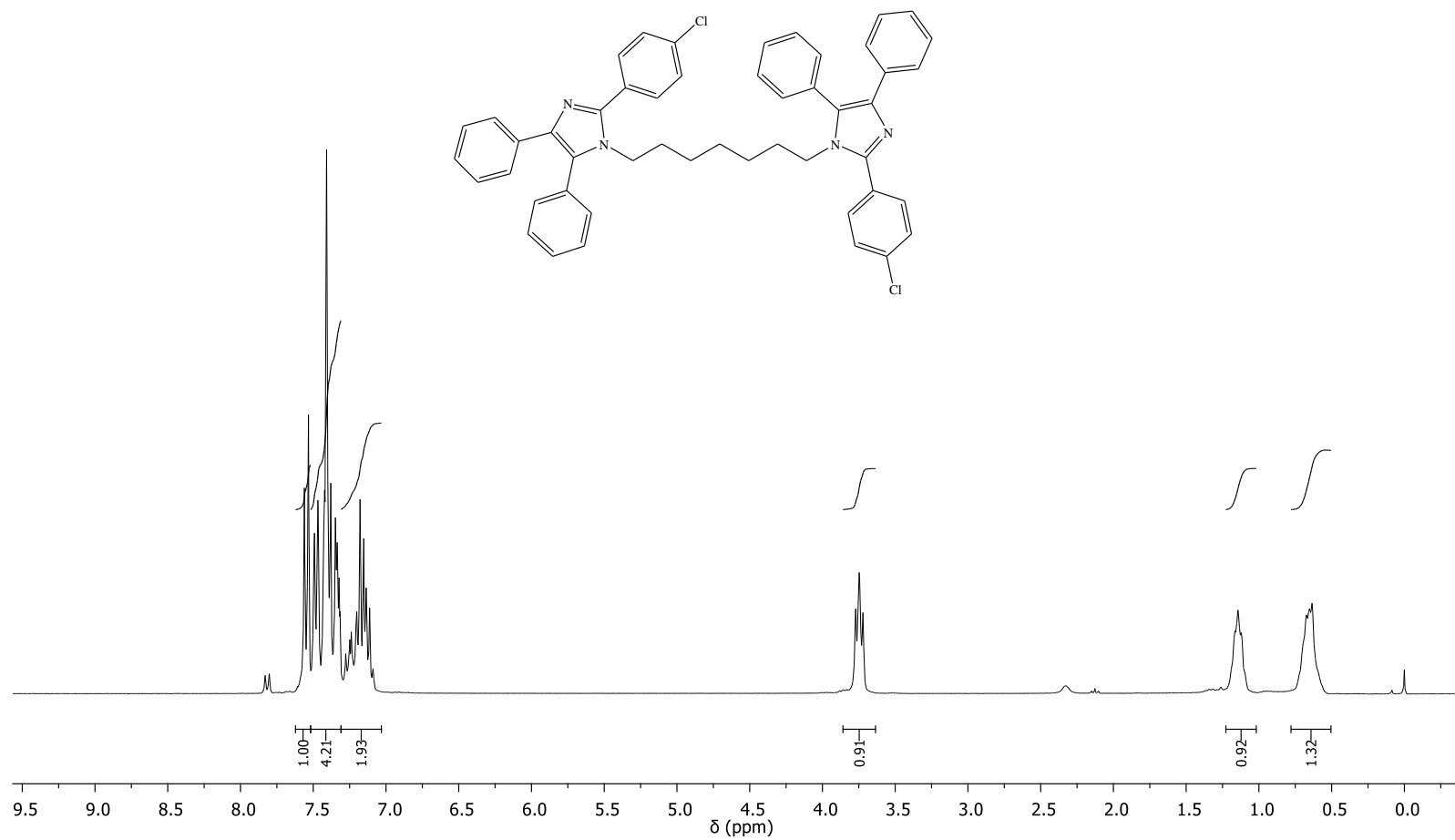


Figura 113A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53c**.

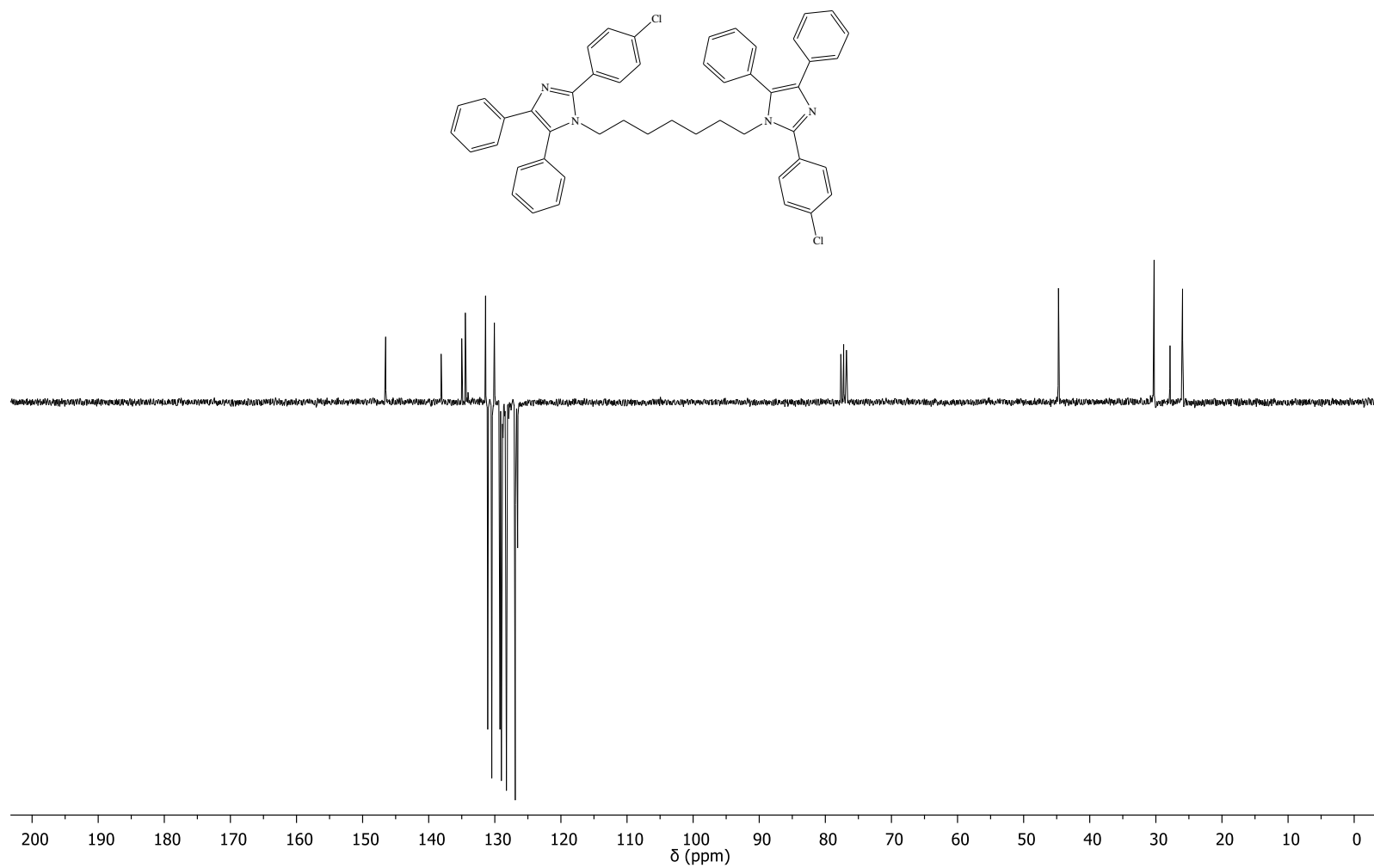


Figura 114A. Espectro de RMN de ¹³C-APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **53c**.

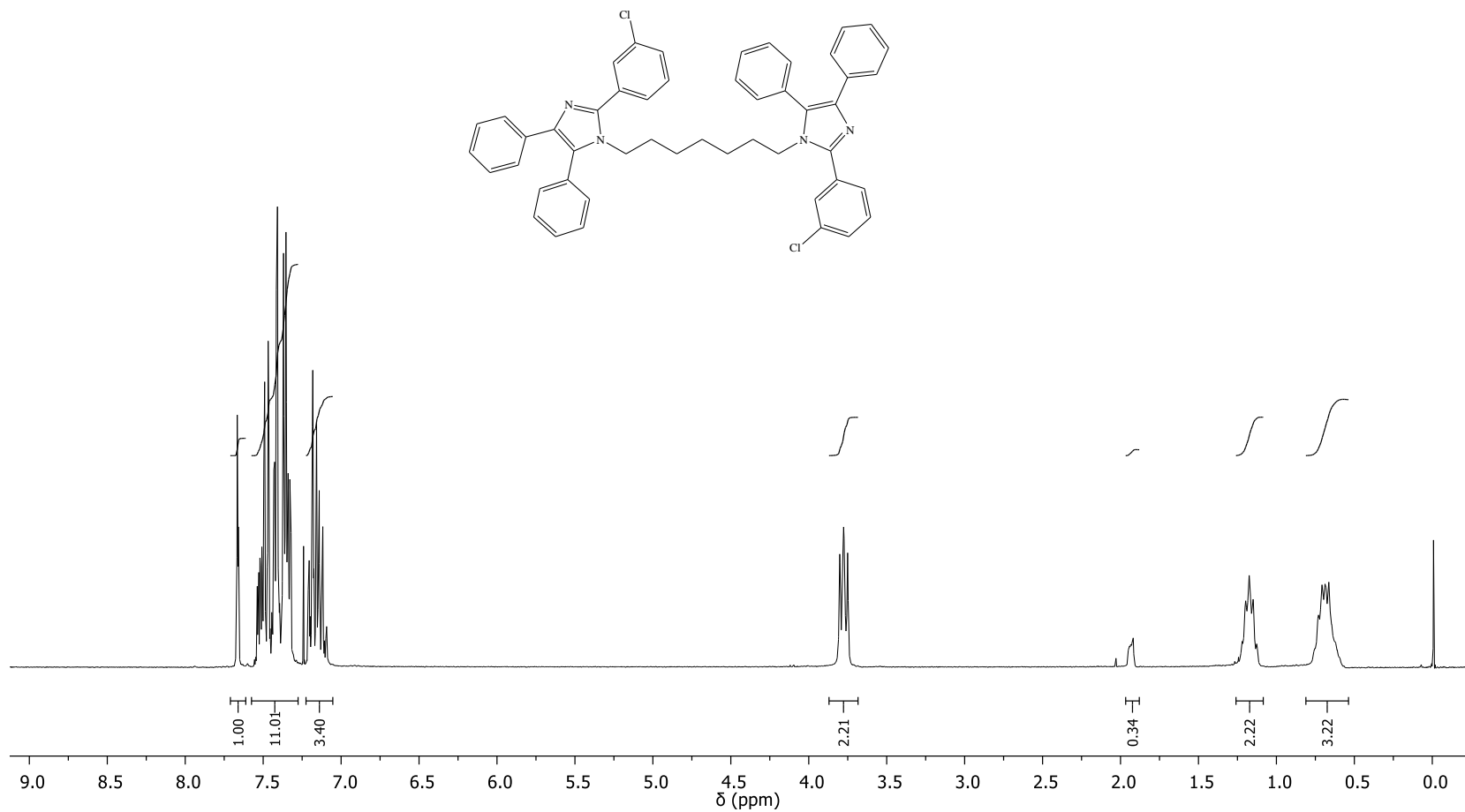


Figura 115A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53d**.

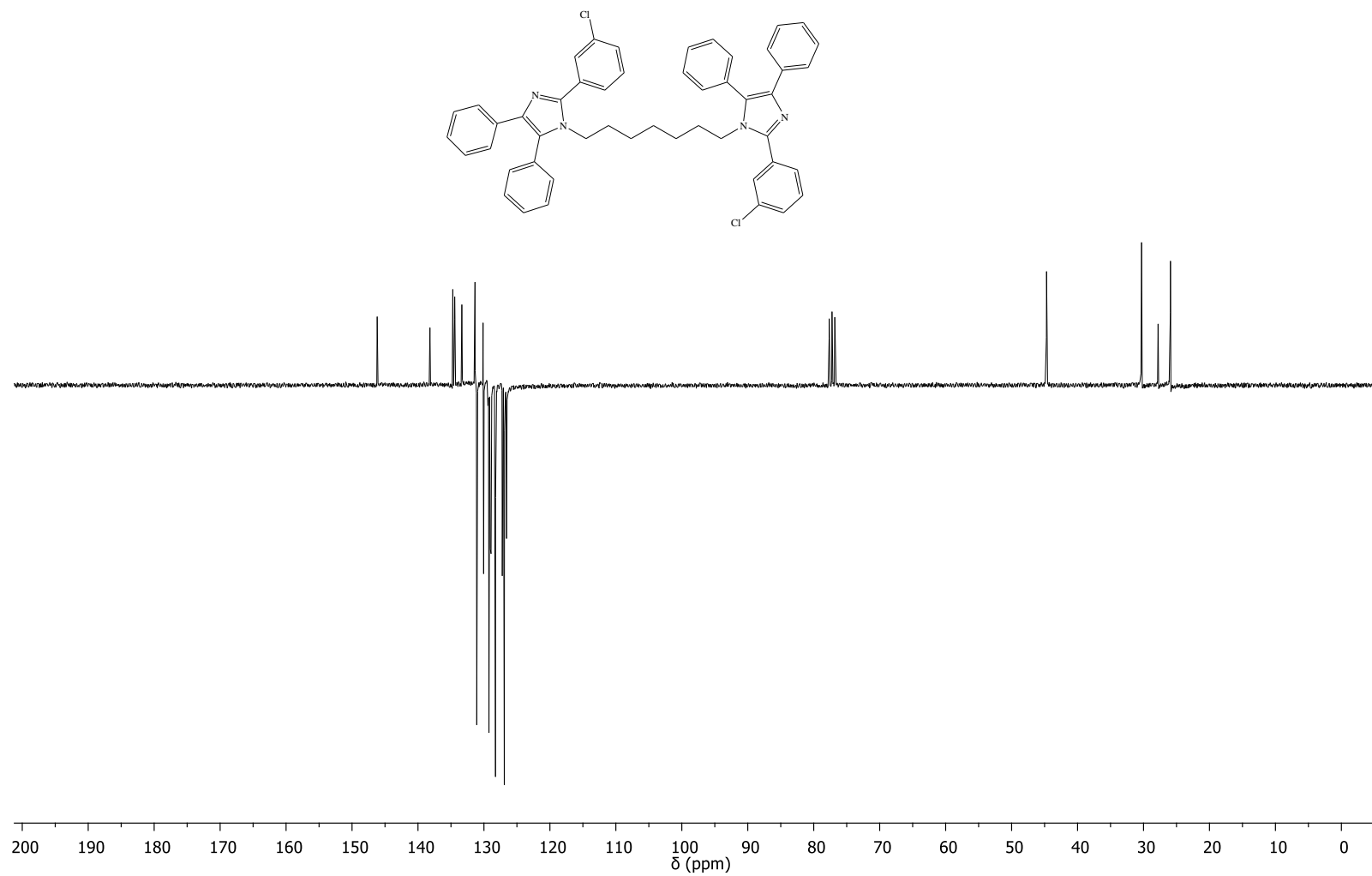


Figura 116A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **53d**.

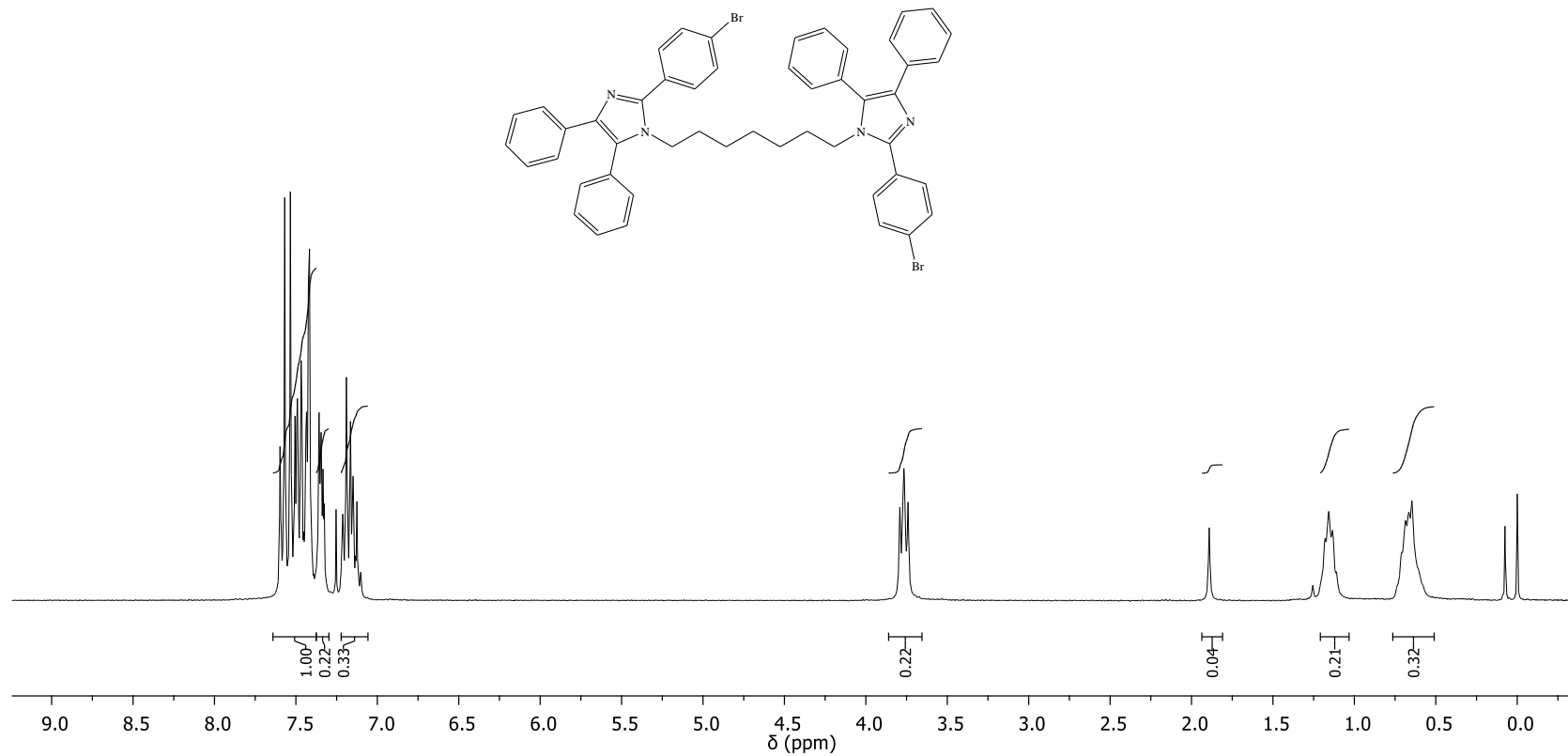


Figura 117A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

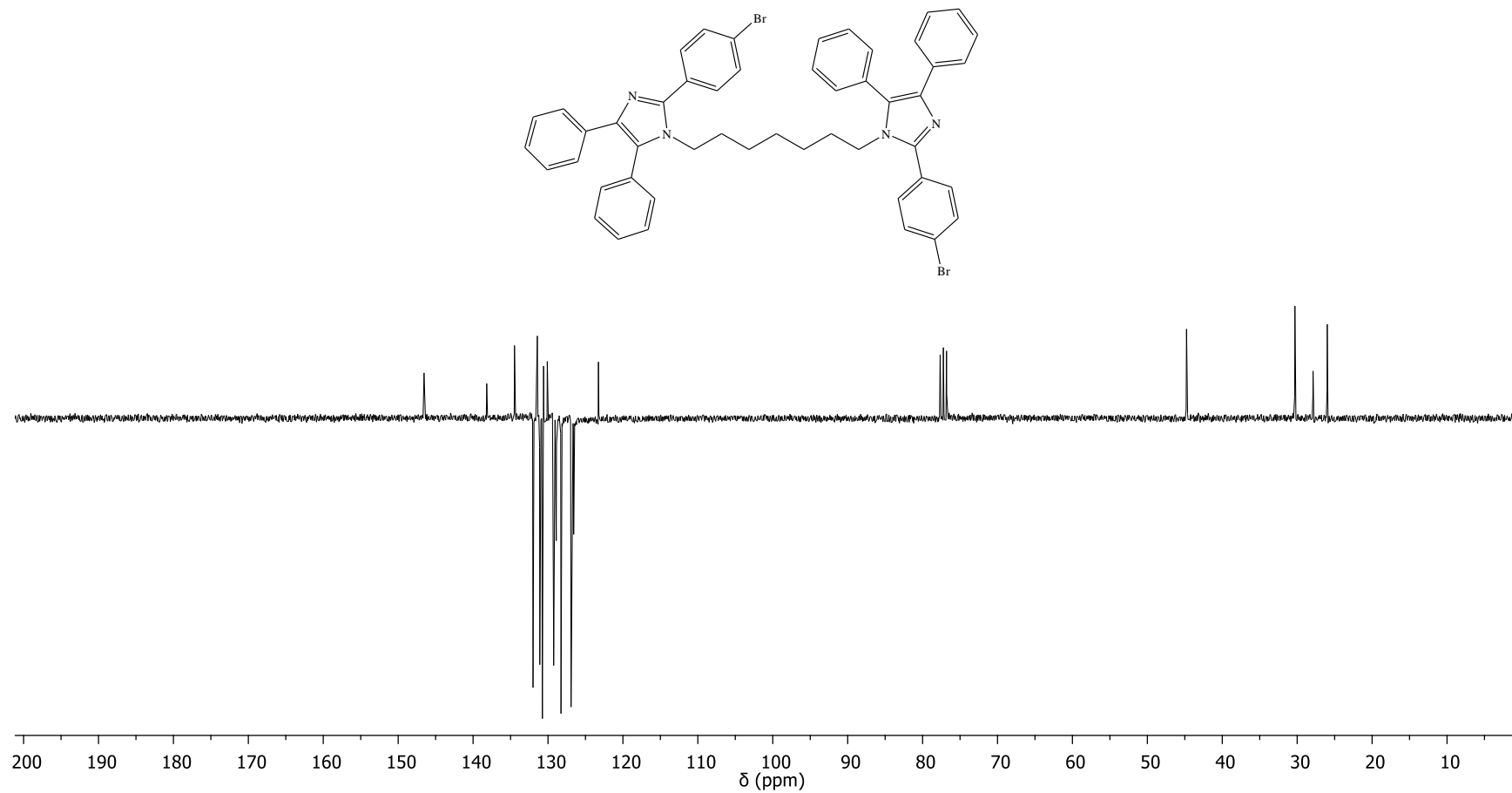


Figura 118A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **53e**.

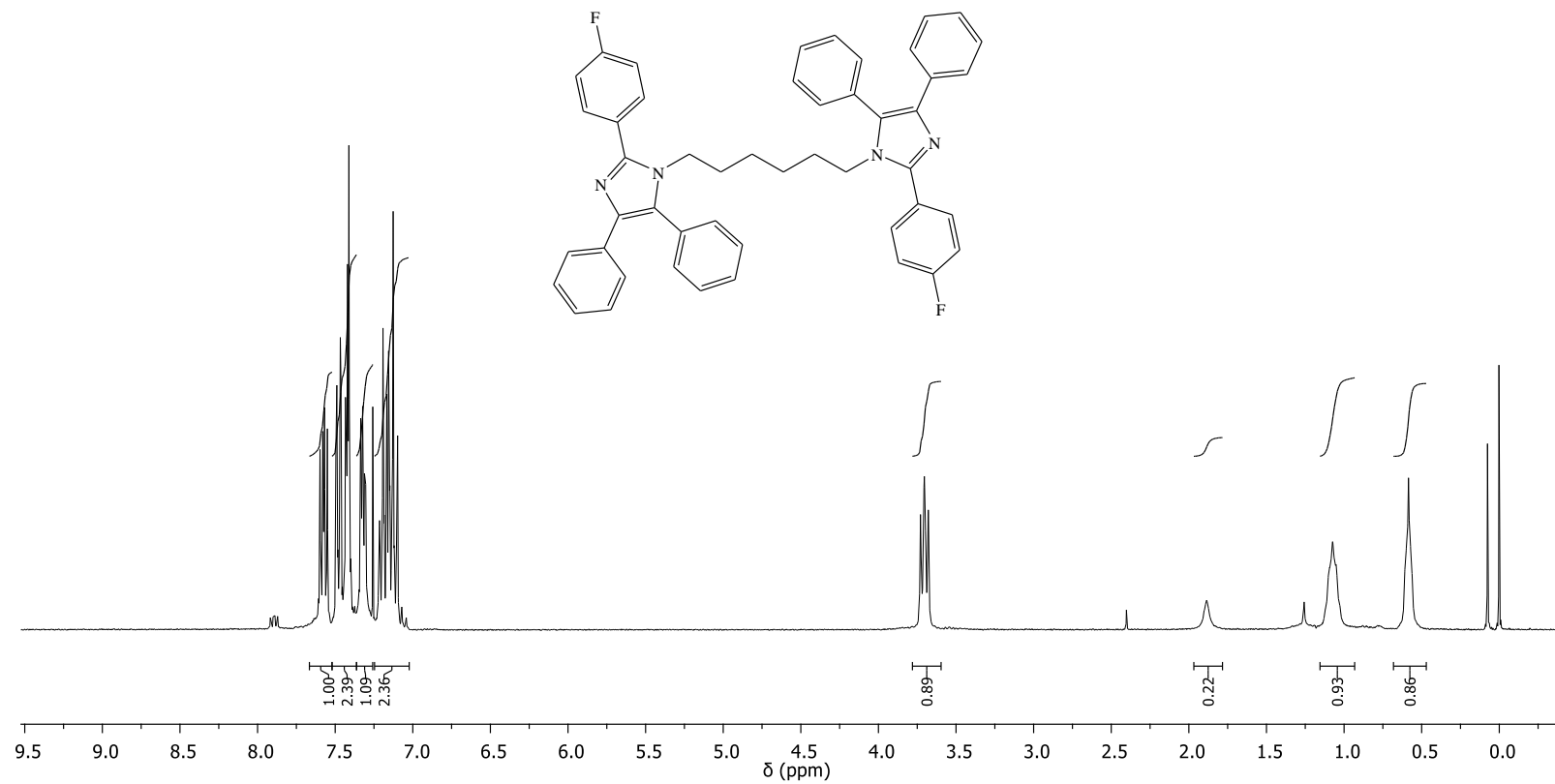


Figura 119A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **54a**.

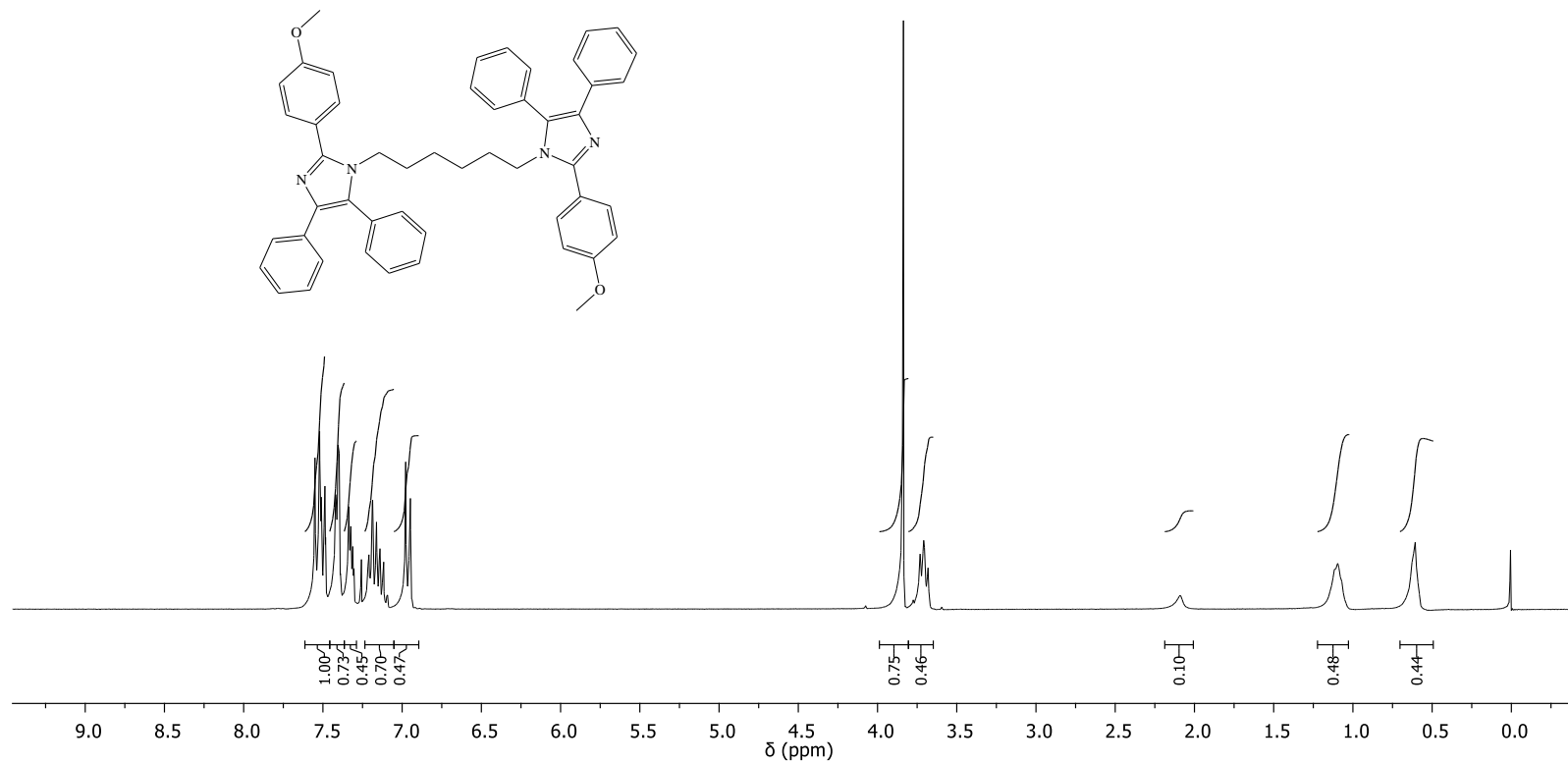


Figura 121A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

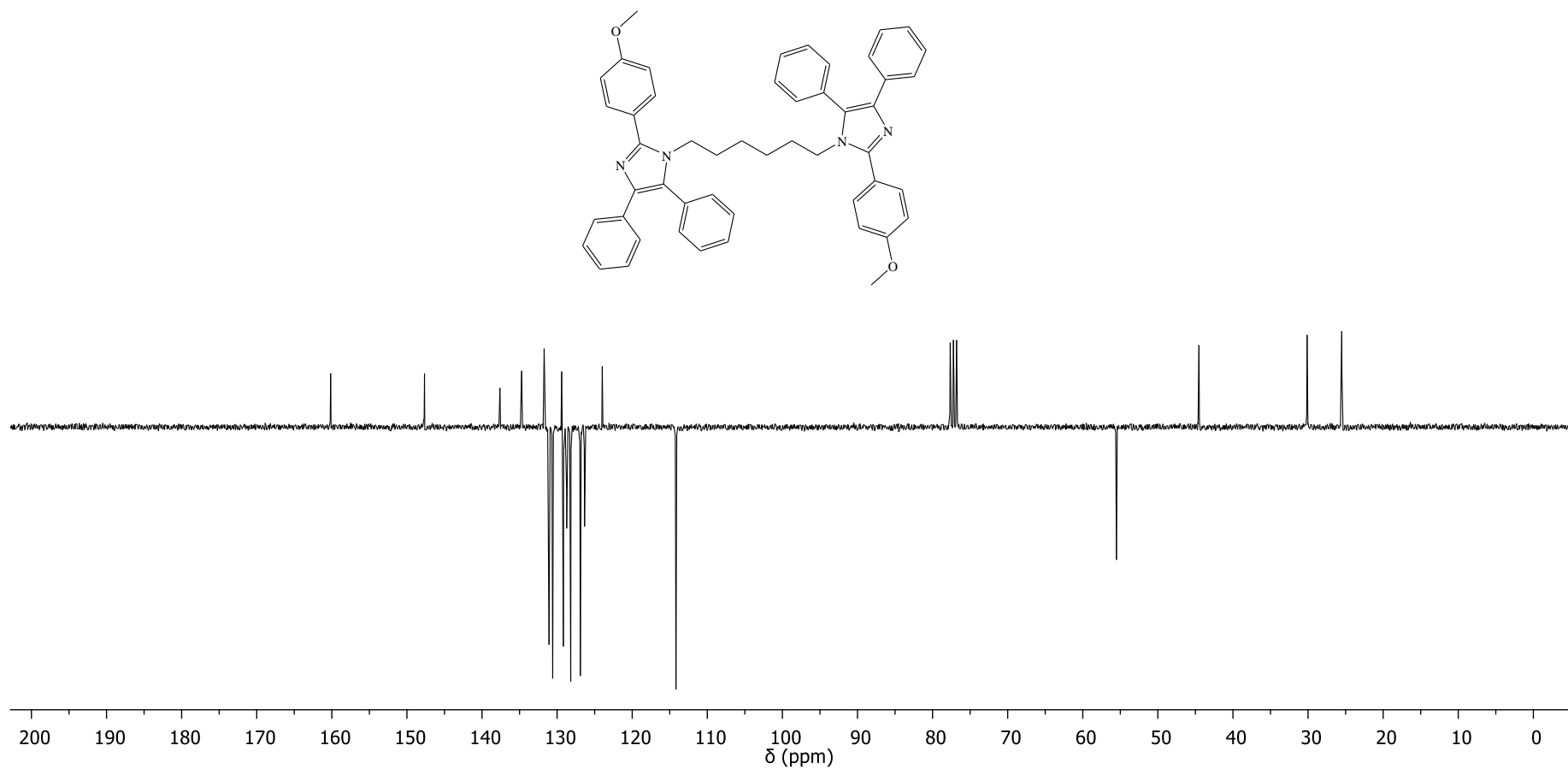


Figura 122A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **54b**.

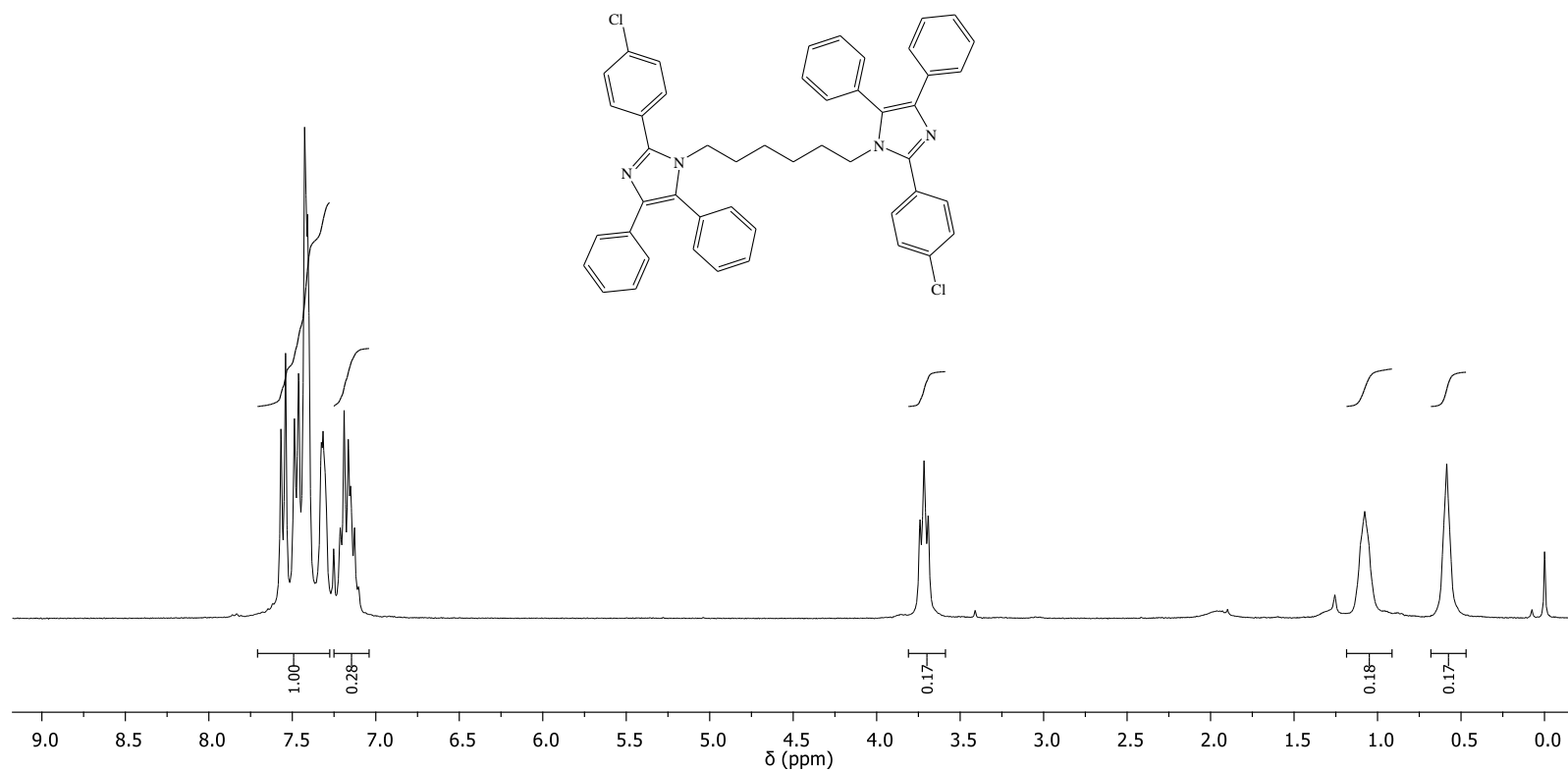


Figura 123A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **54c**.

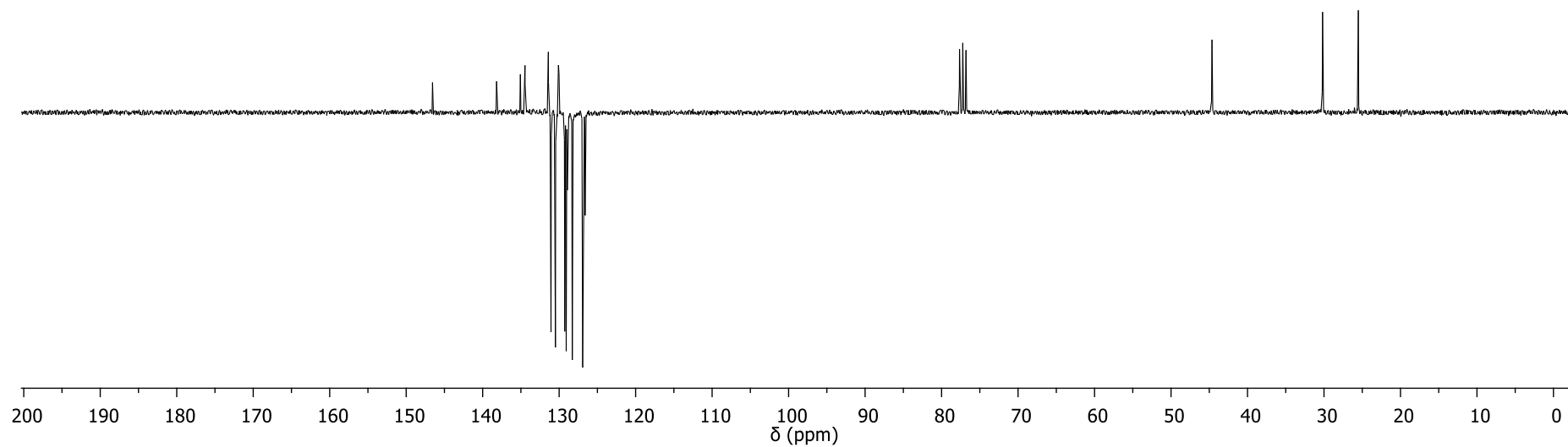
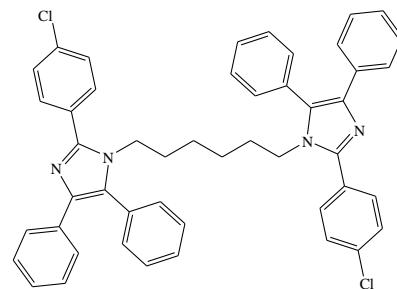


Figura 124A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl₃) do composto **54c**.

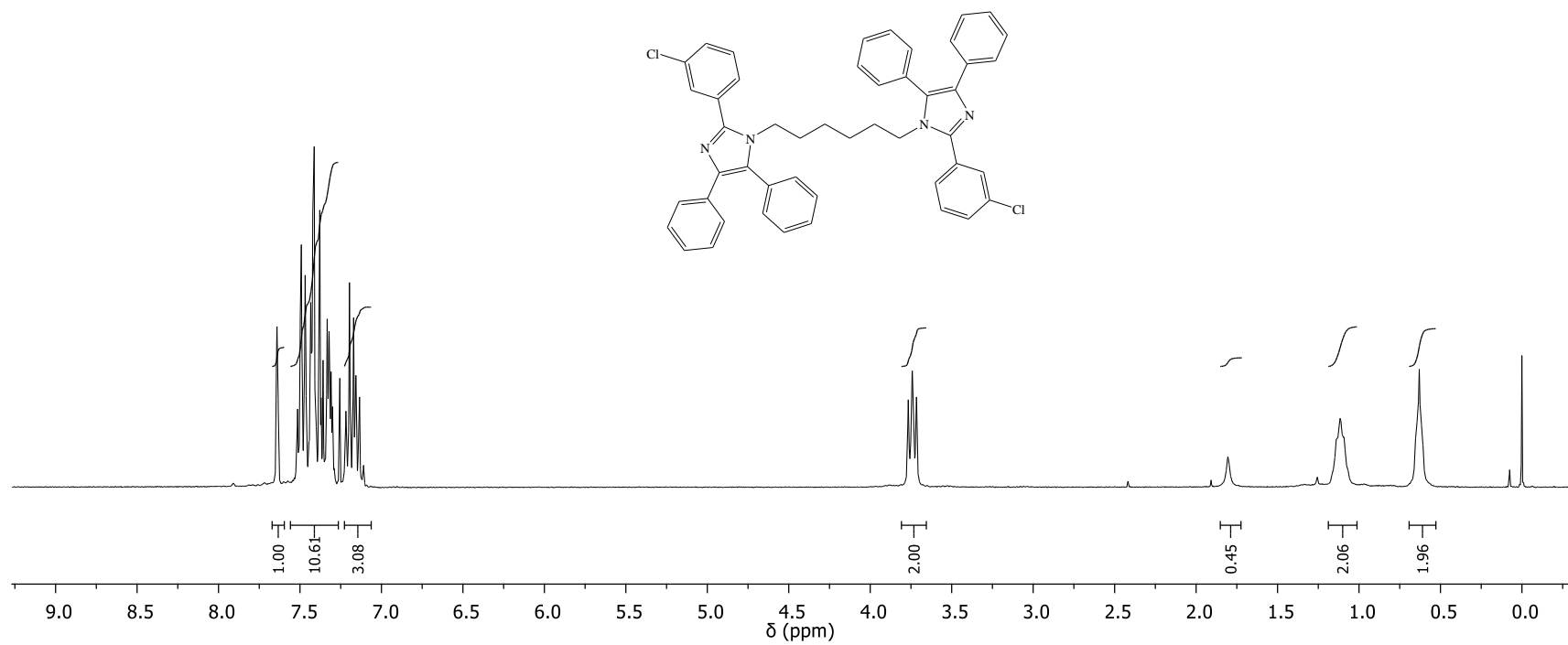


Figura 125A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

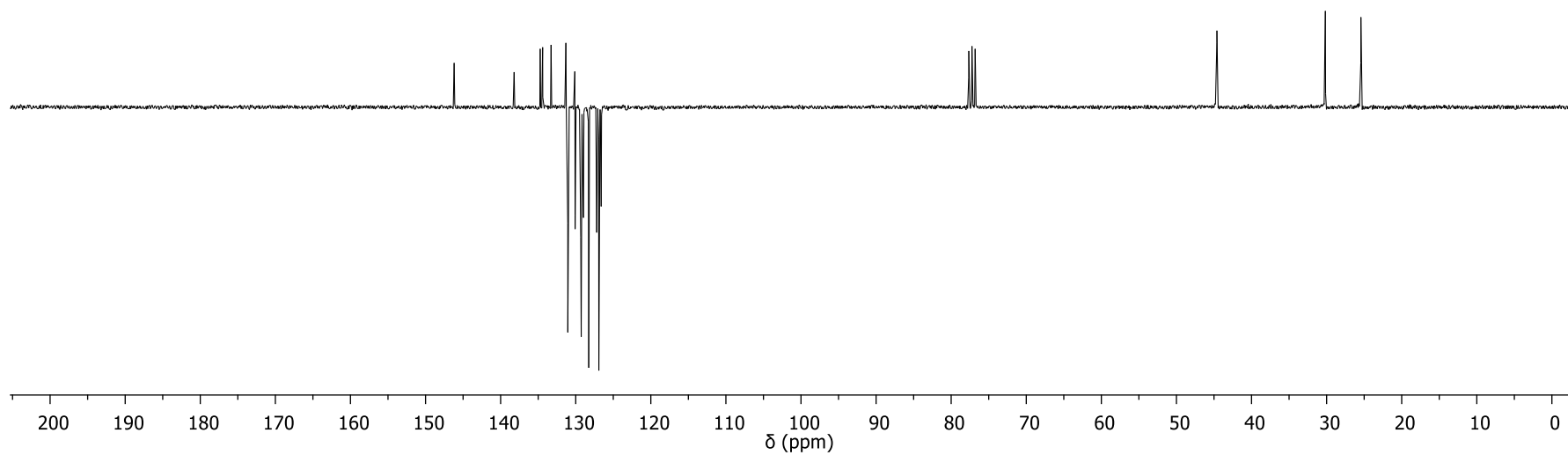
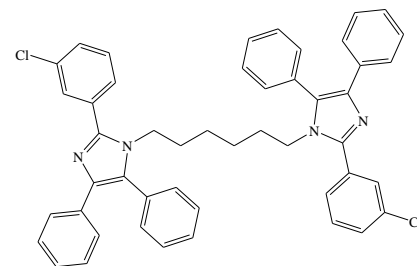


Figura 126A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **54d**.

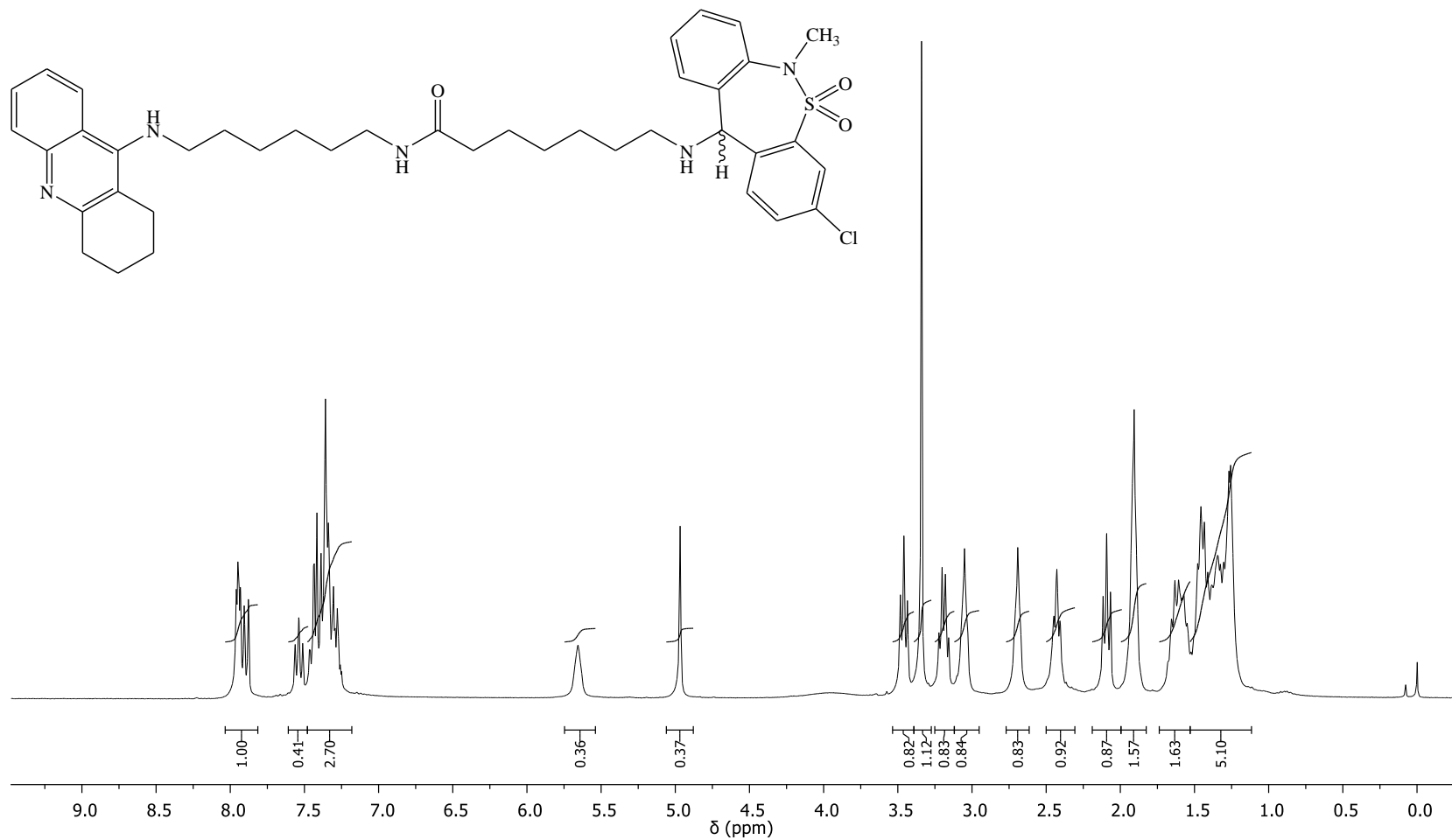


Figura 127A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

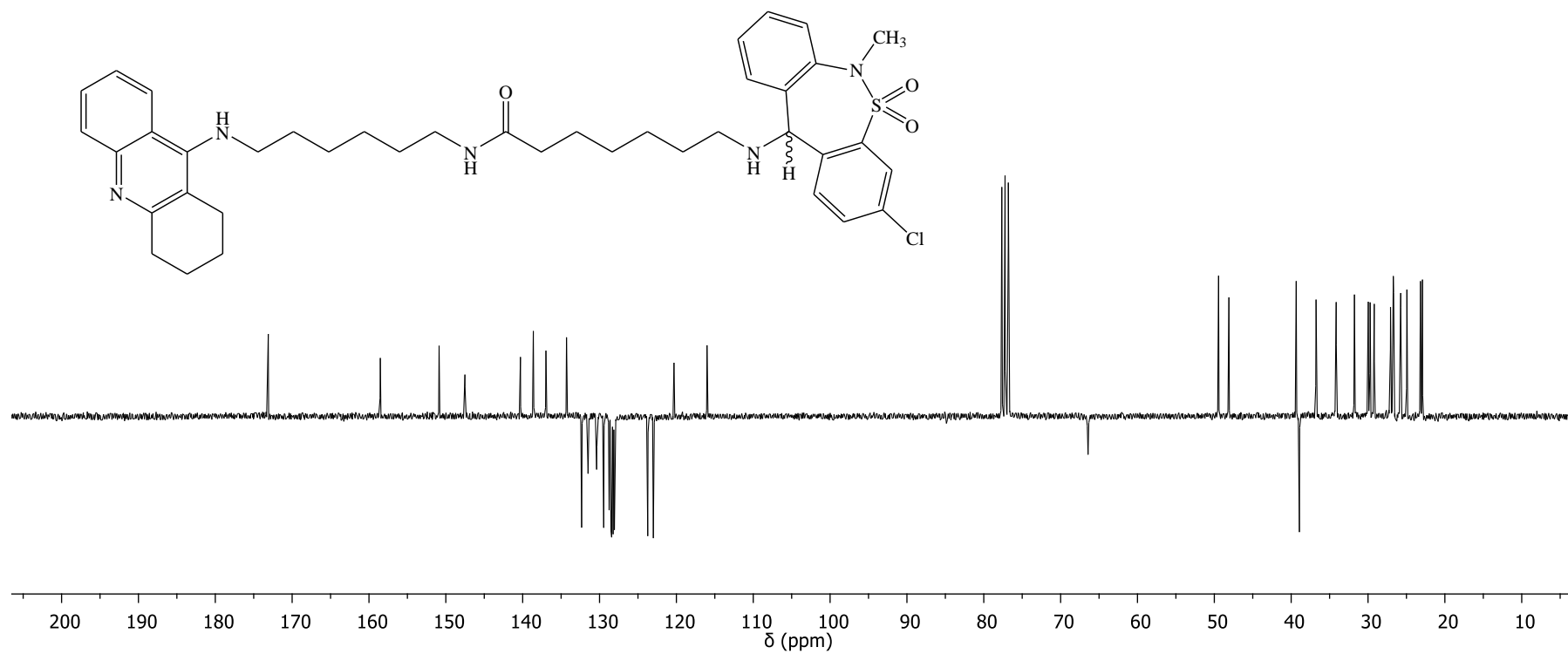


Figura 128A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55a**.

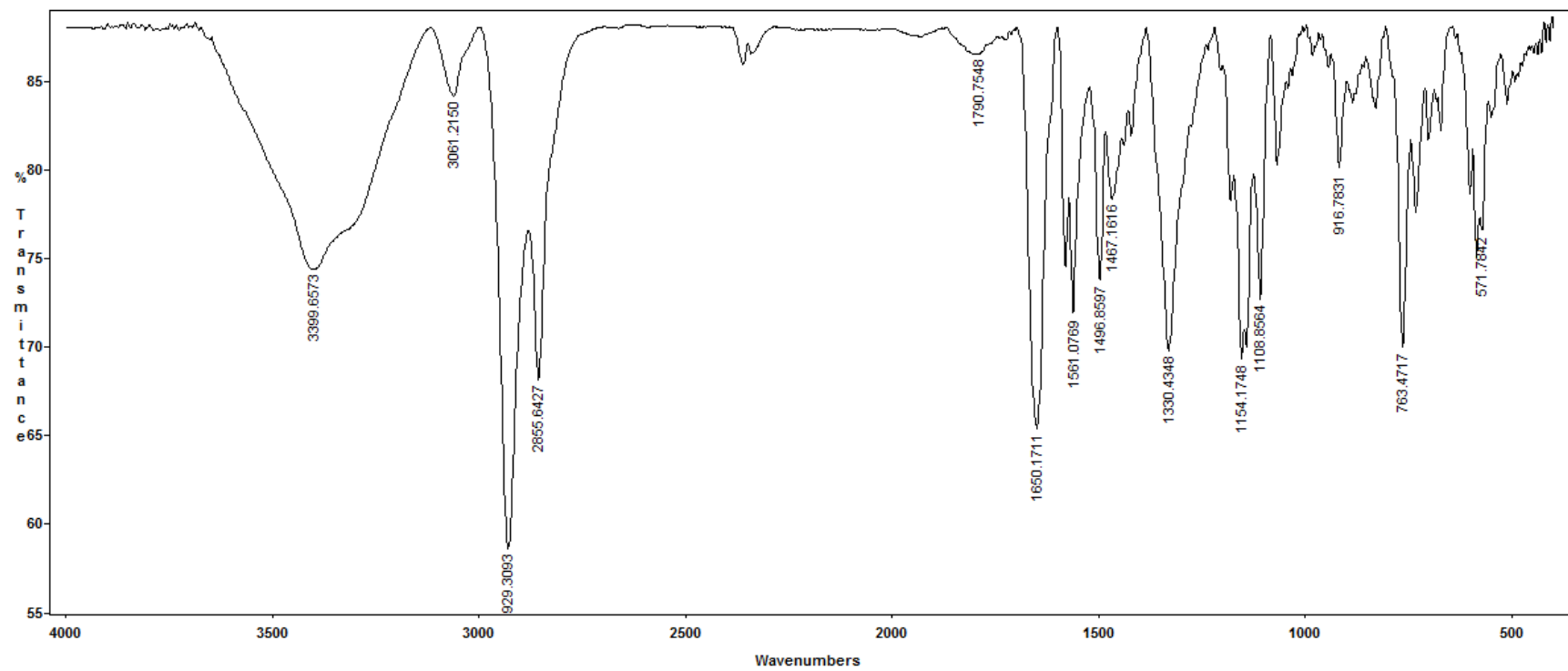


Figura 129A. Espectro no infravermelho do composto **55a** em pastilha de KBr.

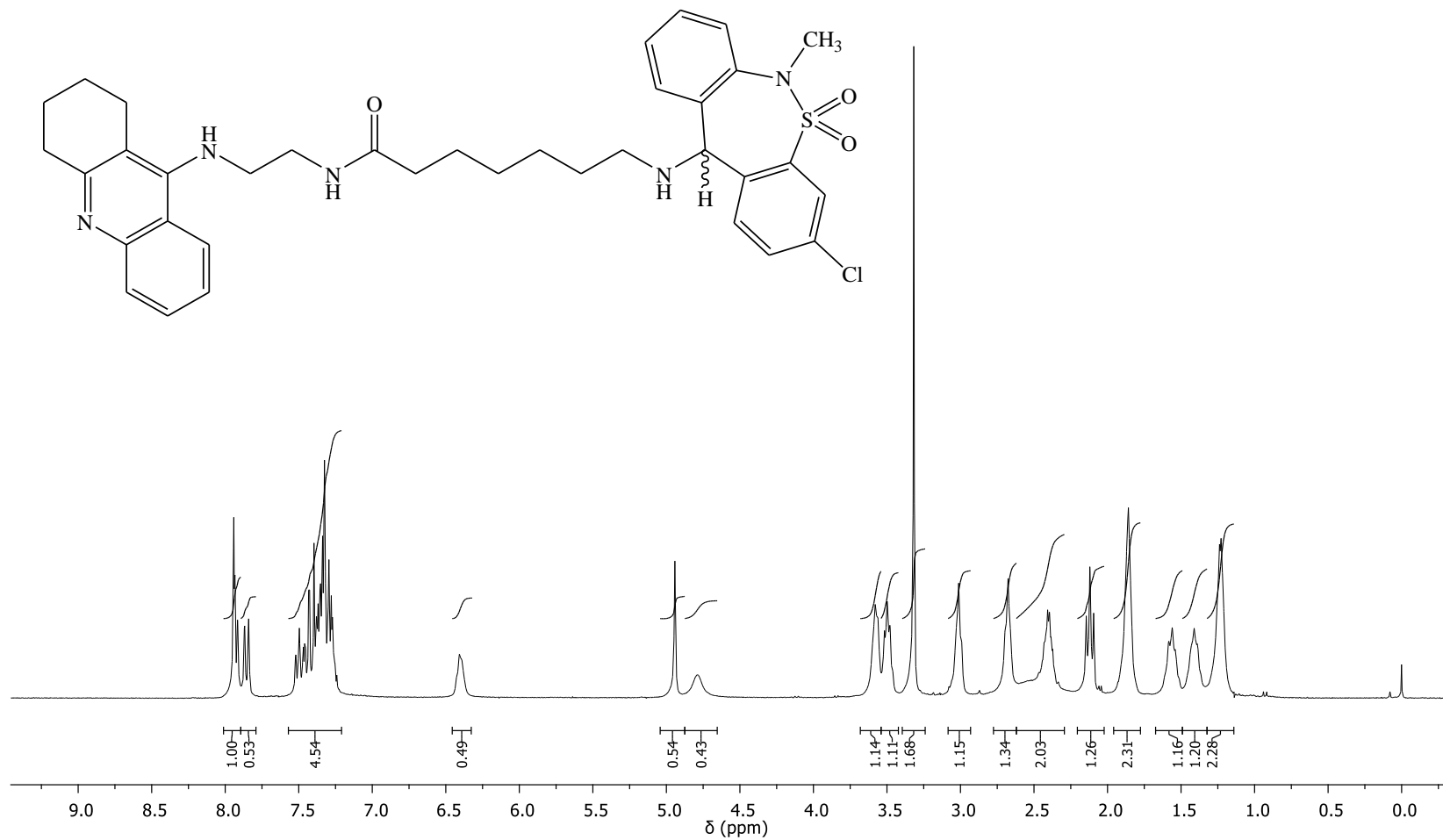


Figura 130A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **55b**.

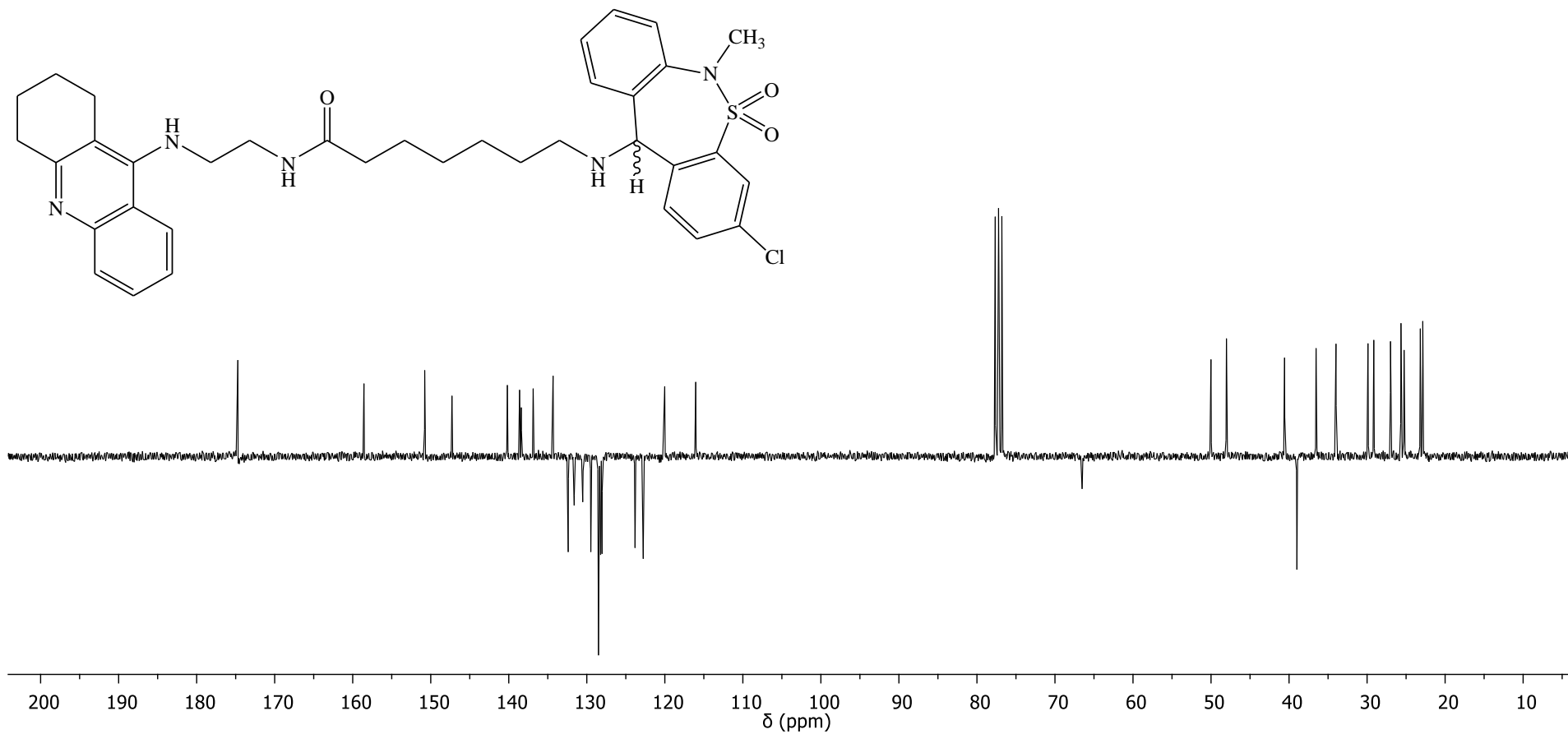


Figura 131A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55b**.

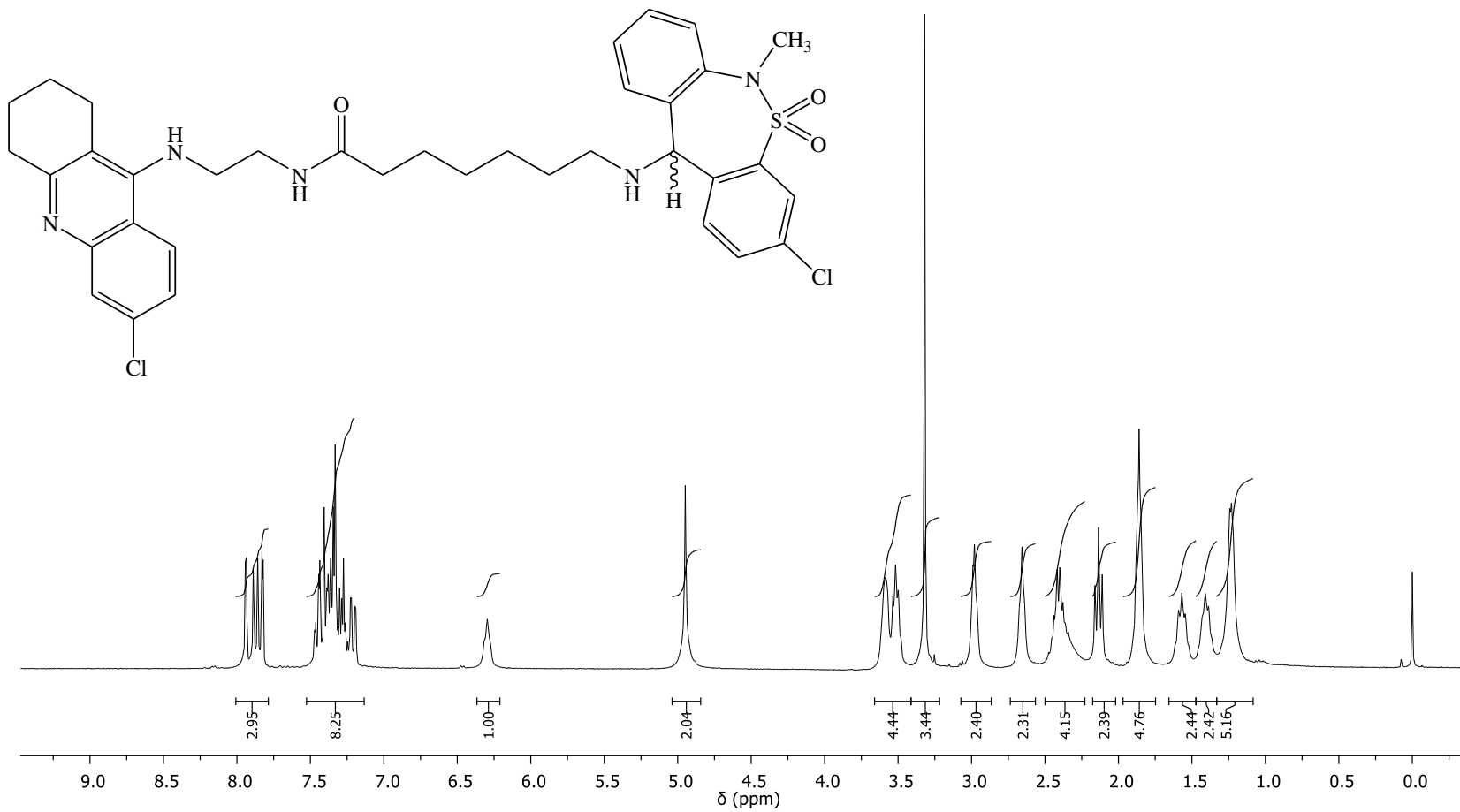


Figura 132A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **55c**.

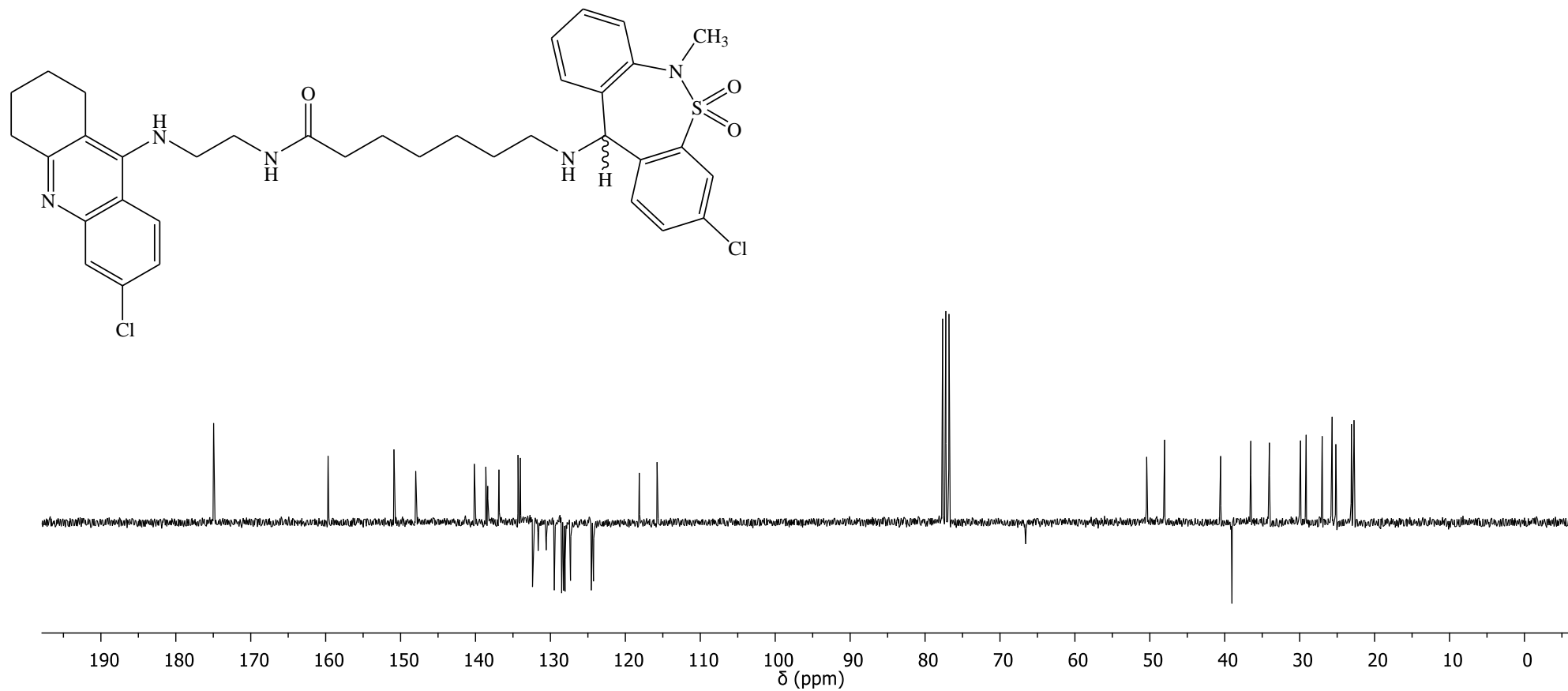


Figura 133A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55c**.

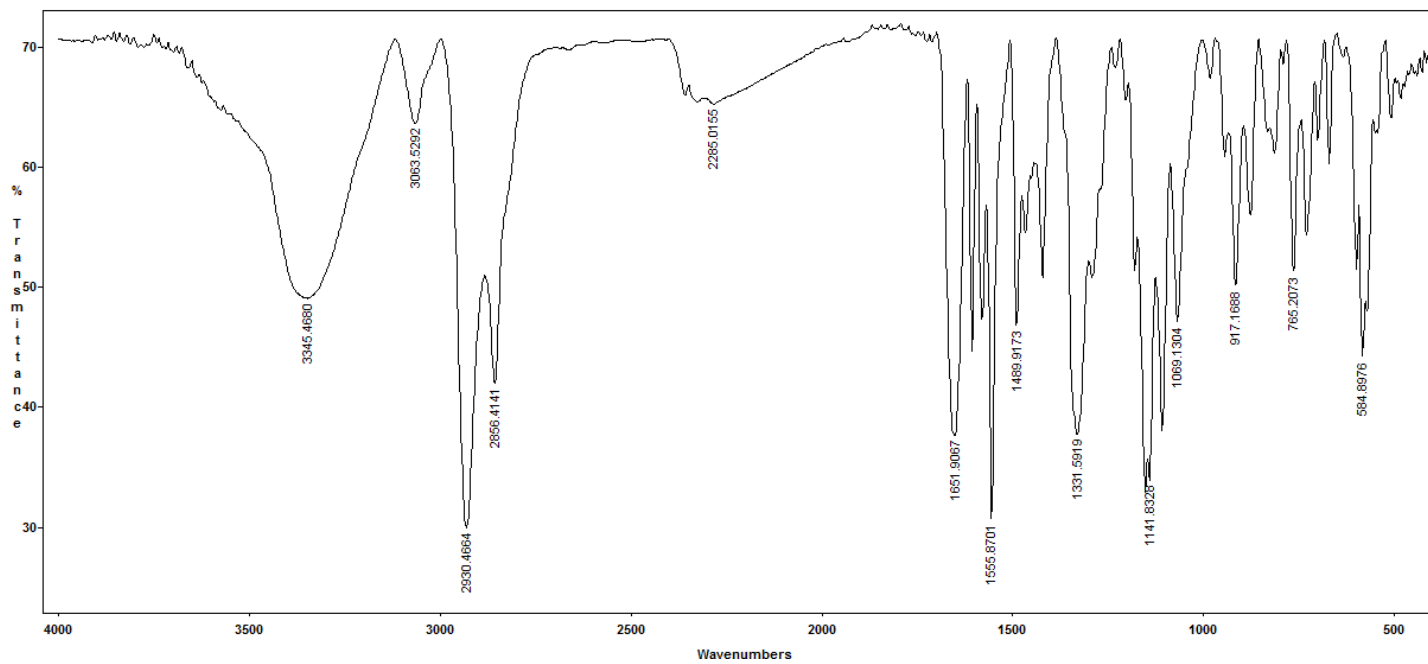


Figura 134A. Espectro no infravermelho do composto **55c** em pastilha de KBr.

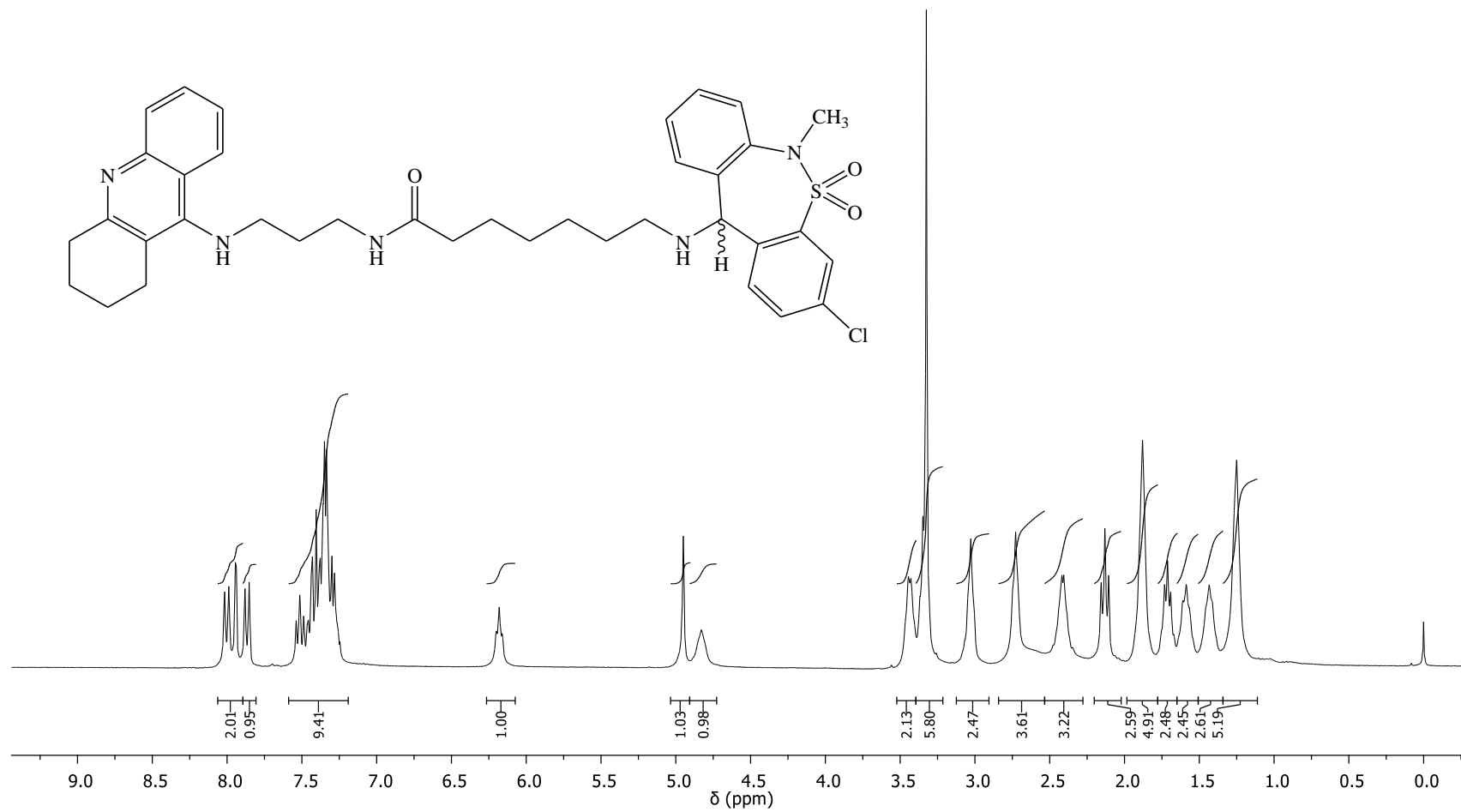


Figura 135A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55d**.

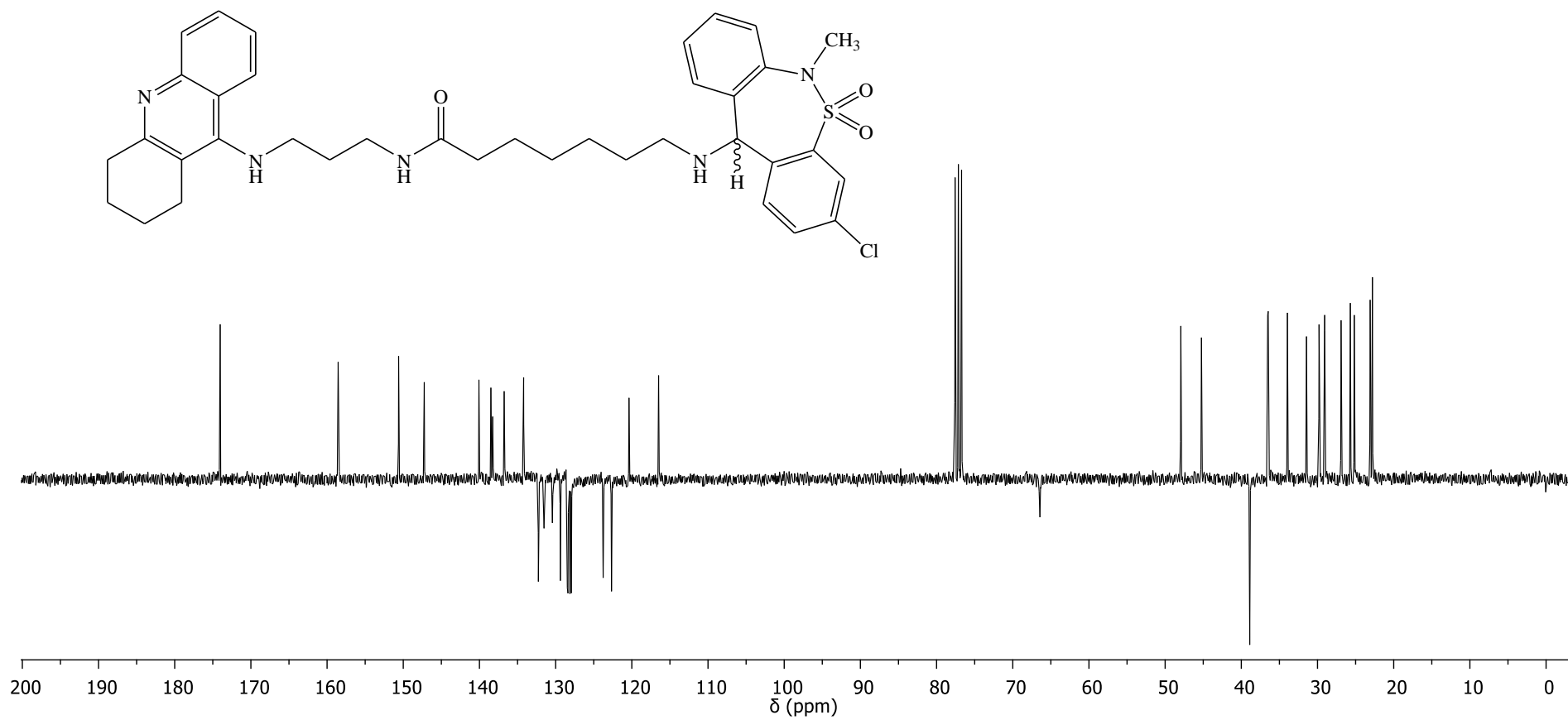


Figura 136A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55d**.

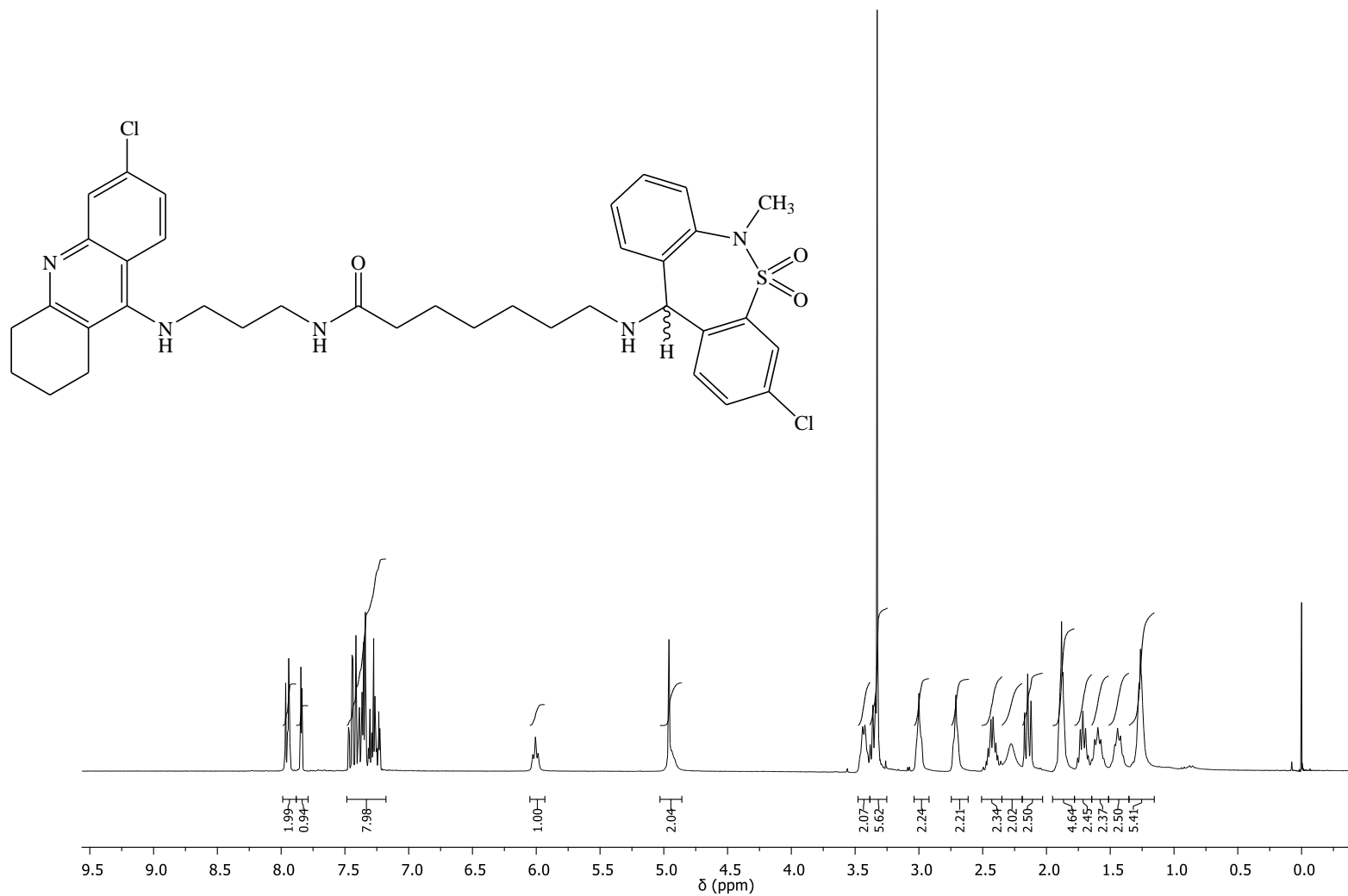


Figura 137A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55e**.

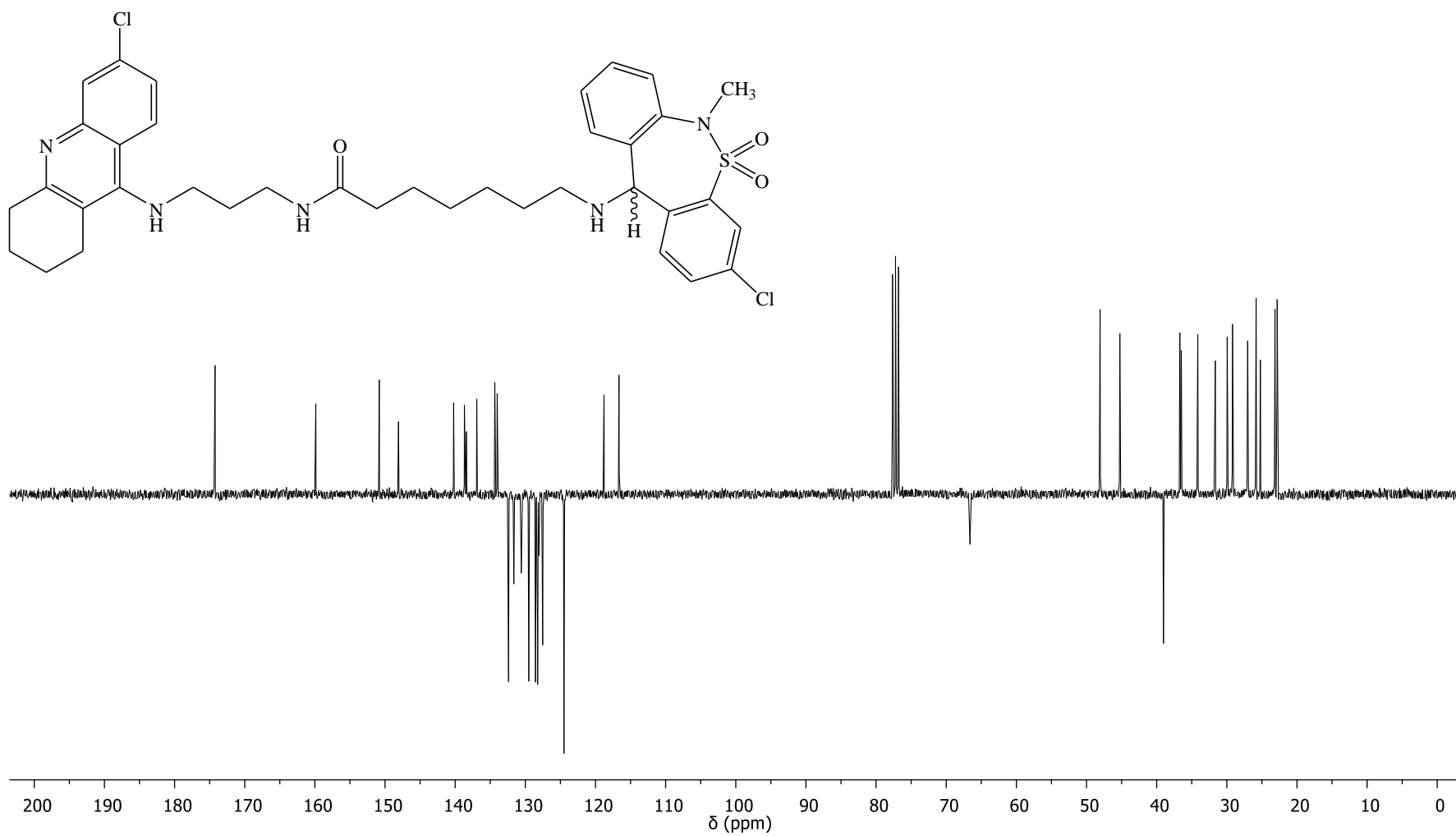


Figura 138A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55e**.

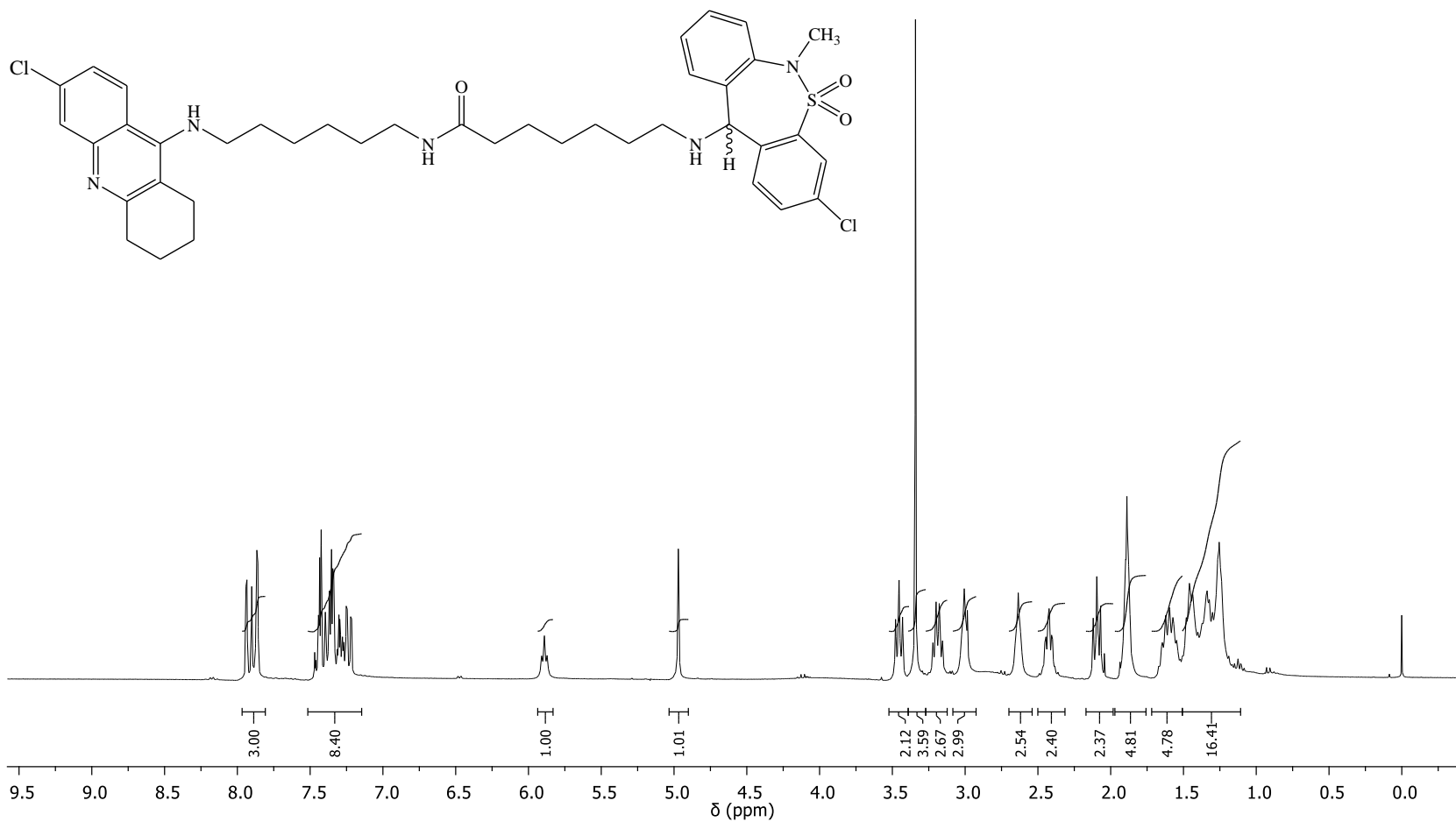


Figura 139A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **55f**.

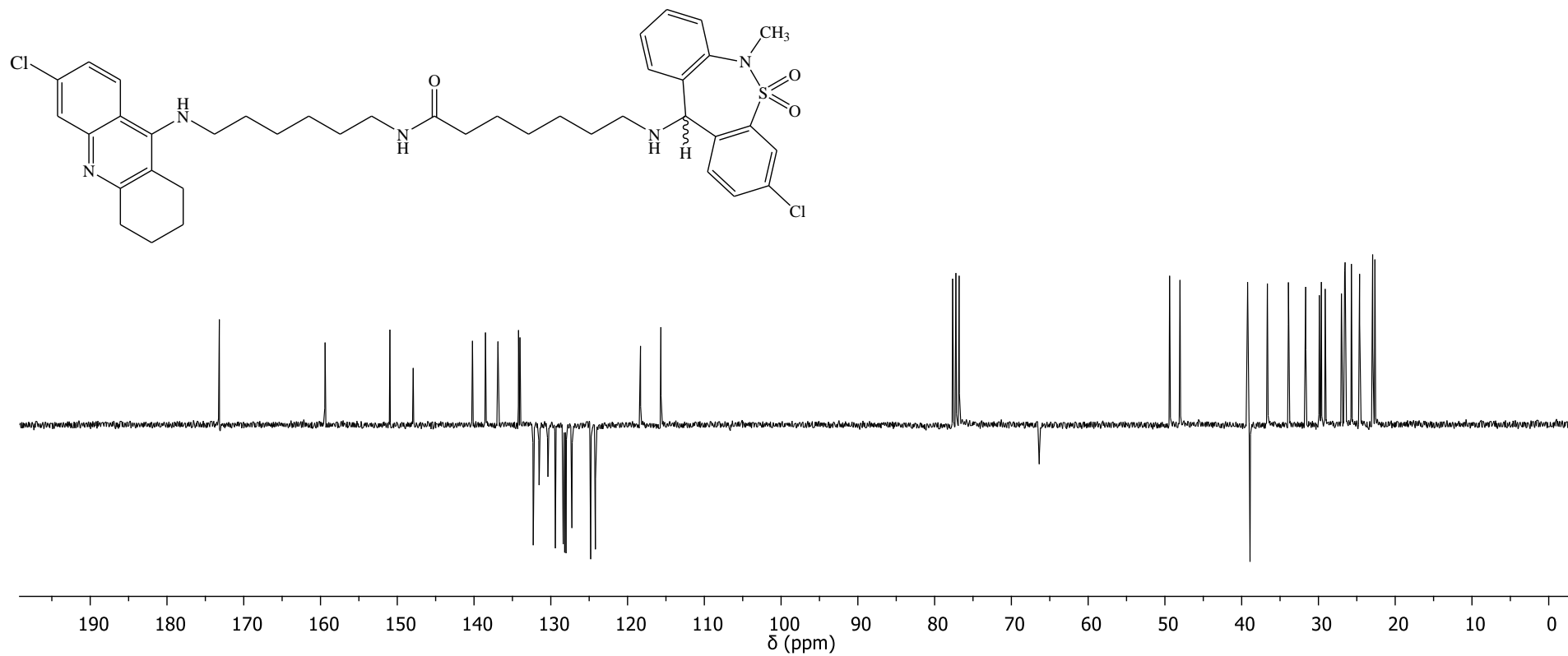


Figura 140A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55f**.

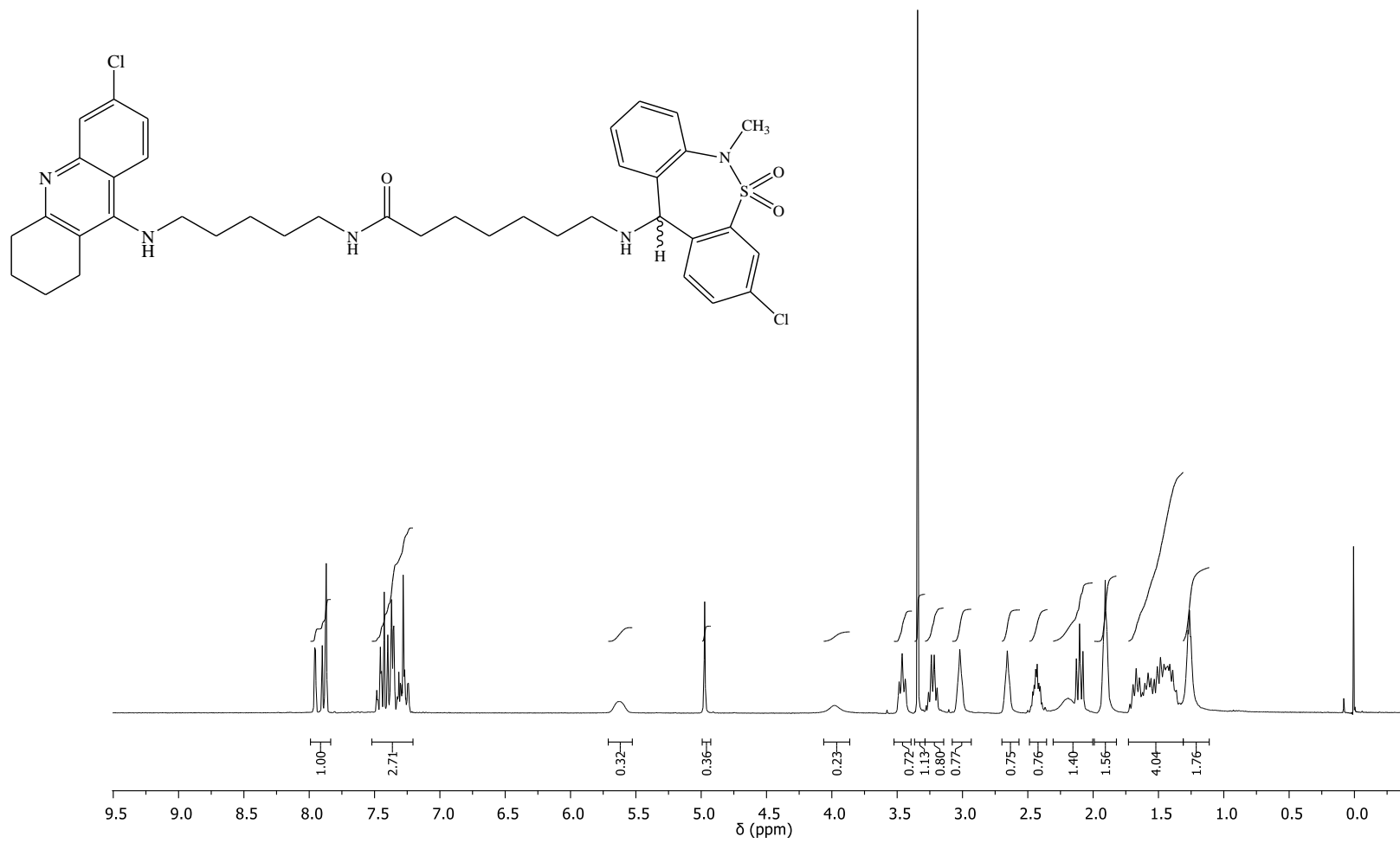


Figura 141A. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **55h**.

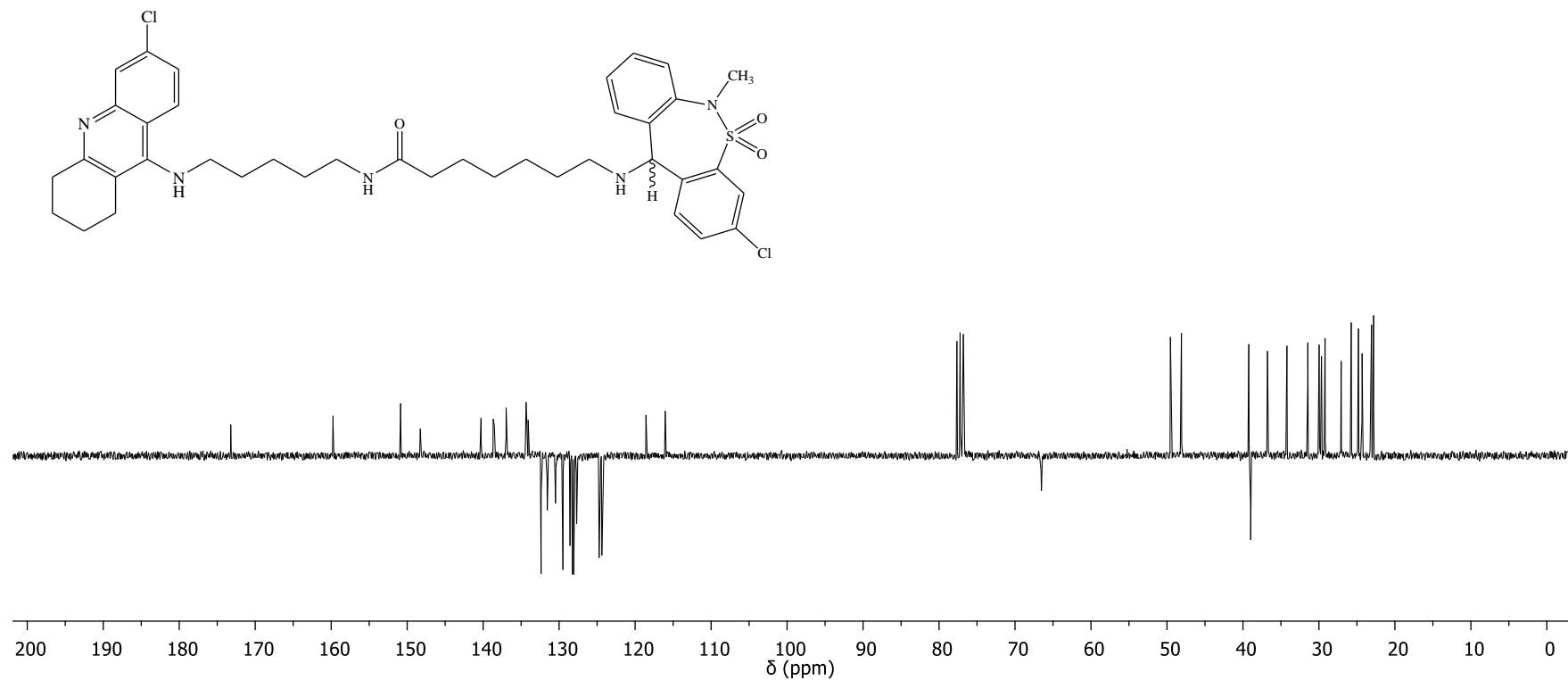


Figura 142A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55h**.

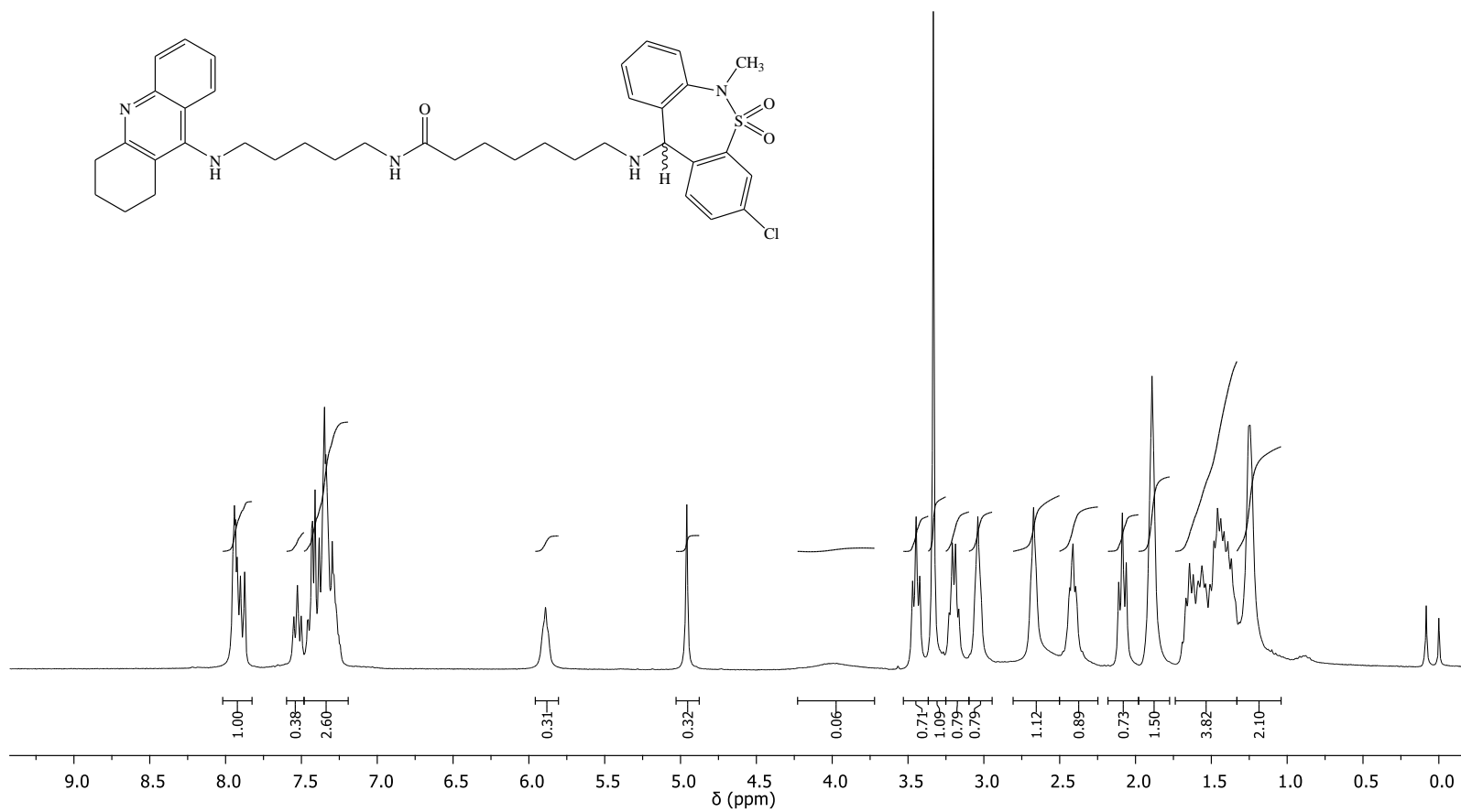


Figura 143A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **55i**.

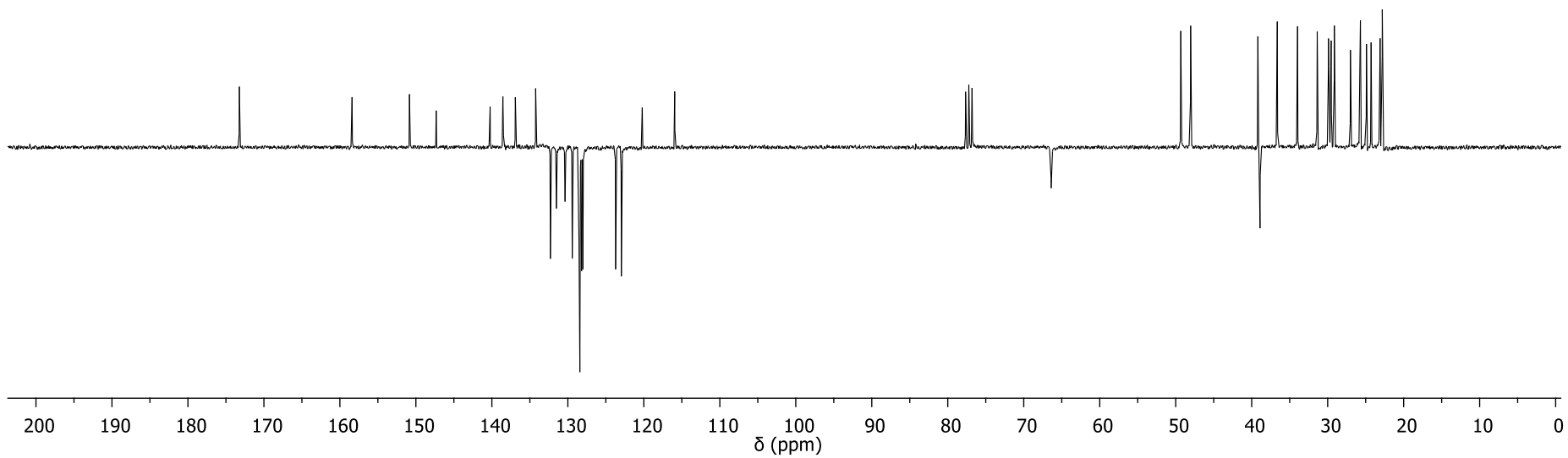
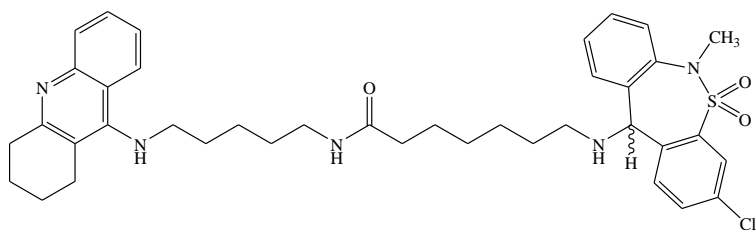


Figura 144A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55i**.

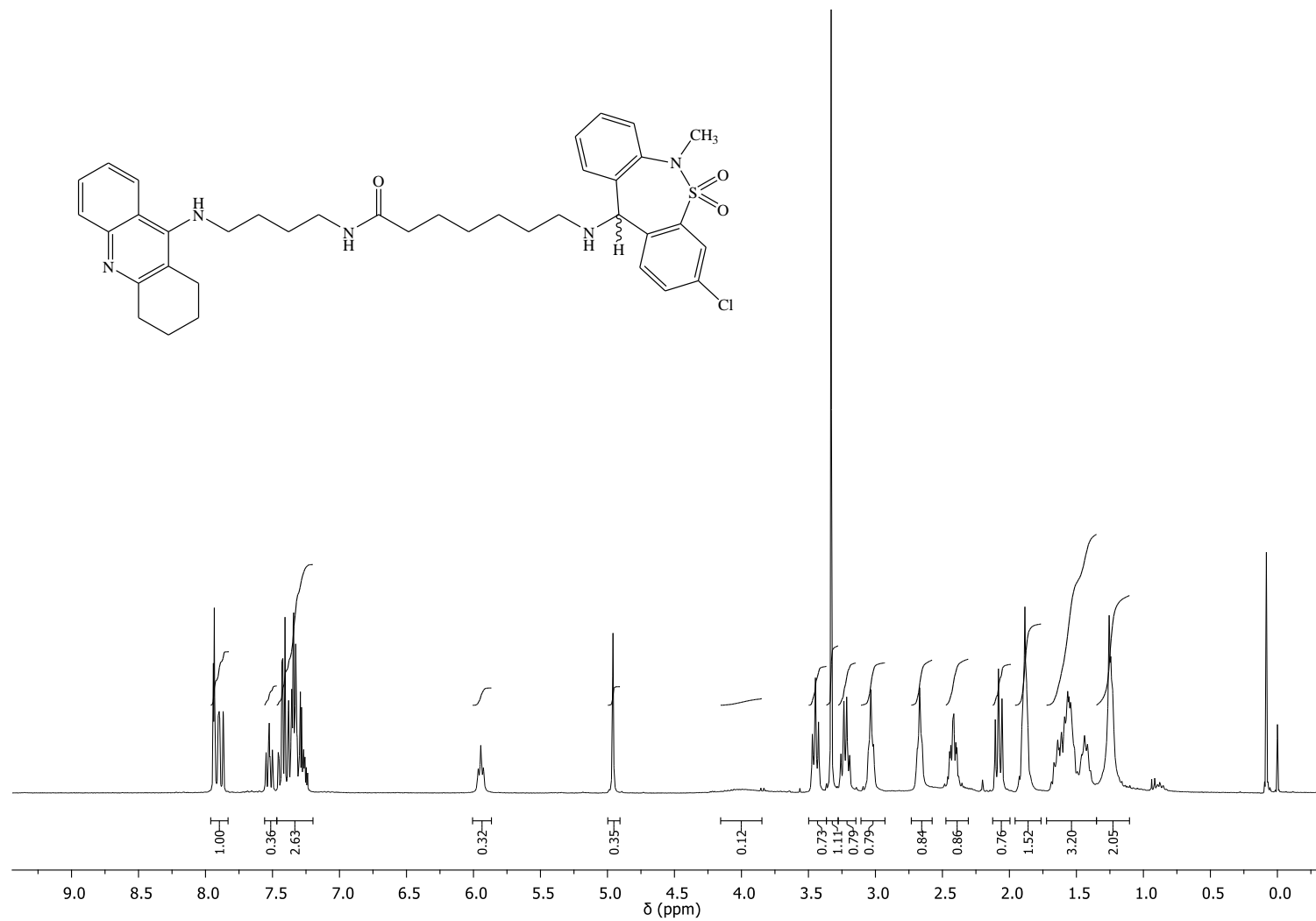


Figura 145A. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **55j**.

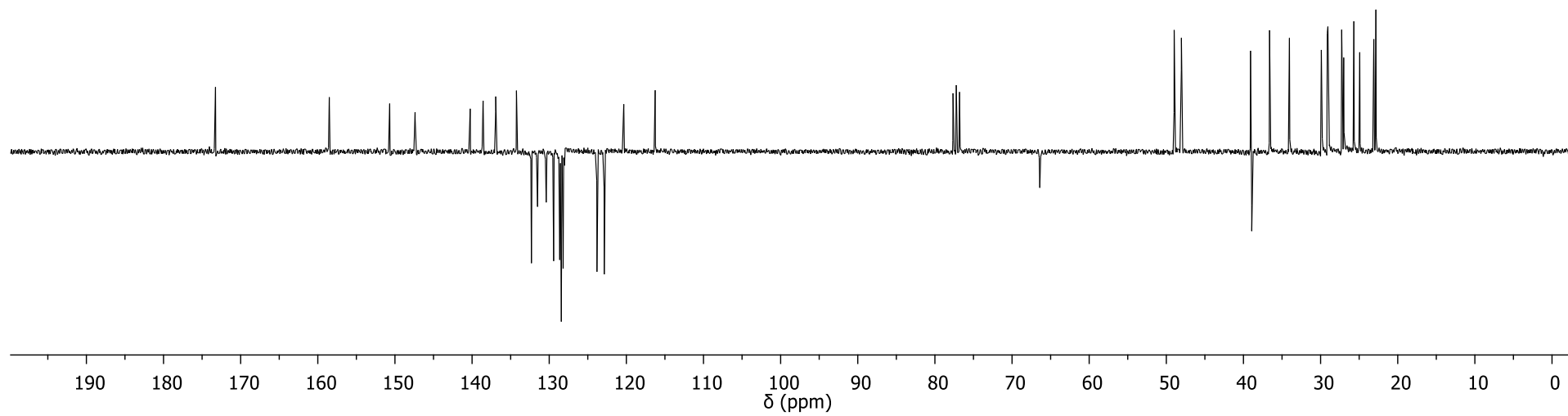
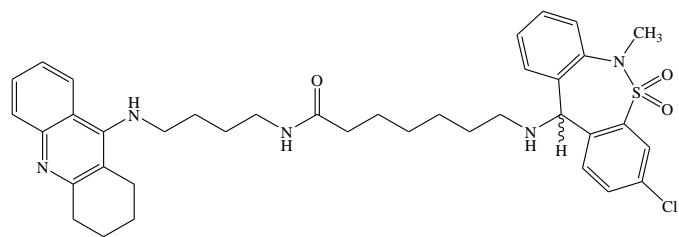


Figura 146A. Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) do composto **55j**.