

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

JOÃO PAULO BIZARRO LOPES

**SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA  
COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Porto Alegre, novembro de 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

JOÃO PAULO BIZARRO LOPES

**SÍNTESE DE NOVOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA  
COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO TRATAMENTO  
DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino “Trabalho de Conclusão de Curso - QUI” do Curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi  
Orientador

Porto Alegre, novembro de 2011

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela minha existência e por ter saúde e permitindo assim que pudesse realizar meus objetivos iniciais nesta longa caminhada que é a vida.

Agradeço ao meu pai, Tenente-Coronel José Marcio Pereira Lopes, falecido há dois anos, por ser o pai maravilhoso que sempre foi, um homem que sempre foi e sempre será meu espelho pelo caráter e pela dignidade que sempre mostrou e pelo carinho e afeto que sempre ofereceu a mim, meus irmãos e minha mãe, formando uma família maravilhosa da qual com muita honra e orgulho faço parte. À minha mãe, Denise Bizarro Lopes, mãe forte, que sempre me deu confiança, coragem e apoio sempre em tudo que precisei nesta vida, pelo colo que sempre me oferece nos meus momentos de mais dificuldade. Aos meus pais, cada um de seus atos foi uma oportunidade que eu tive para crescer e me tornar o que sou. Aos meus irmãos, João Marcos e Maria Laura, pelo apoio e amor incondicional e que felizmente posso dizer ser recíproco.

A todos os meus parentes os meus agradecimentos pelo apoio imenso que me deram quando vim morar sozinho em Porto Alegre, pela primeira vez longe dos pais. Aos avós maternos José Alexandre, que infelizmente também já partiu, e Ceneida, aos avós paternos Régis e Glacy, aos tios José Luís, Clarissa, Flávio e Rosane e aos demais parentes.

Ao professor Marco Antonio Ceschi pelo tempo e paciência a mim dedicados e pelo espírito crítico o qual espero, pelo menos em parte, ter adquirido. Ao professor Dennis Russowsky pelos ensinamentos nas disciplinas de síntese orgânica na graduação, pela colaboração no projeto e por ter aceitado fazer parte da banca de avaliação deste trabalho.

Aos colegas de trabalho do laboratório K-215, especialmente o doutorando Jessé pela ajuda, colaboração e confiança depositada neste período.

Às minhas novas amizades concebidas na faculdade, especialmente o pessoal da Parsa, pelos churrascos de muitas risadas, pelo carnaval na praia, os momentos de confraternização e pelos laços de amizades construídos e o apoio nos momentos difíceis.

## RESUMO

A Tacrina foi o primeiro composto aprovado como fármaco para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Recentemente nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma nova metodologia para a obtenção de análogos quirais da Tacrina a partir de cetonas terpênicas, utilizando ácidos de Lewis como catalisadores. Há aproximadamente dez anos os análogos dímeros da Tacrina, conhecidos como *bis-tacrina*, mostraram maior eficiência para o tratamento da DA comparativamente ao fármaco Tacrina. Desde então, vários compostos dímeros e híbridos contendo o núcleo tacrina, tem sido sintetizados e submetidos a Estudos de Relação de Estrutura e Atividade Biológica.

Neste trabalho, realizou-se a síntese de novos híbridos tacrina-lofina, compostos contendo o núcleo tacrina ligados por espaçadores alquílicos com o núcleo lofina (2,4,5-trifenilimidazol). A síntese de interesse envolveu uma reação tetracomponente entre a benzila, um aldeído aromático, acetato de amônio e uma amina precursora que apresenta em sua estrutura o núcleo tacrina ligado a um espaçador alquílico. Também foram sintetizados dímeros da lofina, *bis-lofina*. Os produtos obtidos neste trabalho foram purificados por cromatografia em coluna e caracterizados por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e medidas de ponto de fusão. Os produtos estão sendo disponibilizados para ensaios biológicos de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) no Departamento de Bioquímica - Instituto de Ciências Básicas da Saúde –UFRGS.

**Palavras-chave:** Tacrina; análogos; lofina; sínteses.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
1.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER .....	6
1.2 REAÇÃO DE FRIEDLÄNDER.....	7
1.3 ANÁLOGOS DO TIPO <i>BIS</i> -TACRINA.....	12
1.4 HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA .....	13
1.4.1 Compostos imidazólicos.....	13
1.4.2 Metodologia para síntese de lofinas <i>N</i> -substituídas .....	14
1.4.3 Mecanismo proposto para a reação de Radziszewski.....	15
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 OBJETIVO GERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
3.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS 1,(n)-DIAMINA- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1,2,3,4-TETRAIDROACRIDIN-9-IL)ALCANO .....	17
3.2 SÍNTESE DOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA .....	20
3.3 SÍNTESE DOS <i>BIS</i> -LOFINA .....	26
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	29
4.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	29
4.1.2. Solventes e Reagentes .....	29
4.1.3. Ponto de Fusão .....	30
4.2 PROCEDIMENTOS GERAIS .....	30
4.2.1 Preparação da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina .....	30
4.2.2 Preparação da 1,7-diamina- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano utilizando proteção / desproteção .....	31
4.2.3 Preparação da 1,n-diamina- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)alcano; procedimento genérico utilizando iodeto de potássio.....	32

4.2.4 Síntese dos híbridos tacrina-lofina .....	34
4.2.5 Síntese dos 1,n-diamina-N <sup>1,2</sup> -di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)alcano ( <i>bis</i> -lofina).....	38
5 CONCLUSÕES .....	40
REFERÊNCIAS .....	41

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 A DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA), uma desordem neurodegenerativa que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais,<sup>1-3</sup> é patologicamente caracterizada pela degeneração do emissor colinérgico do sistema nervoso central e pela deposição de placas amilóides no cérebro.<sup>4</sup>

O estado inicial da doença de Alzheimer é mais comumente caracterizado por uma perda insidiosa de memória para fatos recentes, mostrando o envolvimento precoce do hipocampo e lobos temporais, podendo ocorrer também depressão, ansiedade e mudança de personalidade.<sup>5</sup> Os sinais que indicam a disfunção cerebral, como dificuldade de linguagem, deficiência sensorial, dificuldade na função motora e incapacidade de realizar tarefas, são usualmente observados depois de alguns anos, e podem afetar a habilidade do paciente em realizar tarefas diárias.<sup>6</sup>

A doença de Alzheimer está associada à deficiência de vários neurotransmissores cerebrais, como acetilcolina, noradrenalina e serotonina. Entretanto, os déficits cognitivos relacionados à DA estão principalmente relacionados à degeneração de neurônios colinérgicos no córtex e hipocampo, resultando em déficits da transmissão colinérgica.

Embora não haja cura para essa enfermidade, várias evidências mostraram que inibidores da acetilcolinesterase (AChE), enzima que hidrolisa o neurotransmissor acetilcolina (Figura 1), podem ser usados no tratamento sintomático e interferir na progressão da DA.

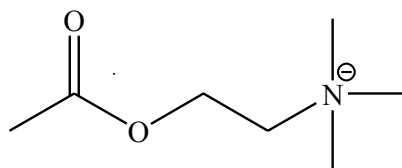


Figura 1 - Estrutura do neurotransmissor acetilcolina.

Há dois tipos de enzima colinesterase: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). A AChE é predominantemente encontrada no cérebro, dez vezes mais abundante que a BuChE, músculo estriado e eritrócito.<sup>7</sup> A BuChE é principalmente encontrada no músculo cardíaco e liso, pele e plasma. Embora evidências iniciais sugerem que a BuChE do sistema nervoso central pode estar envolvida no dano

neuronal associado à doença de Alzheimer, as estratégias terapêuticas têm como alvo a inibição da AChE, já que esta é a enzima envolvida na transmissão sináptica, ao passo que a BuChE é localizada fora da região onde ocorrem as sinapses.

A primeira droga aprovada nos Estados Unidos, pela FDA (*Food and Drug Administration*), como inibidor da enzima AChE e o tratamento paliativo da doença de Alzheimer foi a 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (Tacrina, Figura 2).<sup>8,9</sup> Este composto possui um amplo perfil farmacológico e é mais seletivo para a enzima BuChE comparativamente à AChE. É vendido comercialmente como *Tacrinal*®, *Cognex*®. Entretanto, esta droga apresenta alguns efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade.<sup>10</sup>

Assim, várias pesquisas evidenciam a importância da preparação de análogos estruturais da Tacrina, com o objetivo de aumentar a eficiência do fármaco e minimizar os efeitos colaterais.

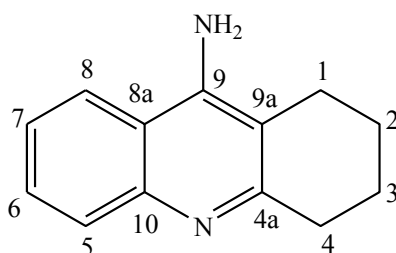


Figura 2 – Tacrina.

## 1.2 REAÇÃO DE FRIEDLÄNDER

A reação de Friedländer constitui a principal estratégia para a construção de compostos quinolínicos e seus derivados. A reação de Friedländer envolve a condensação de um composto aromático *o*-aminocarbonílico, *o*-aminocarboxílico ou *o*-aminonitrila (**1**) com aldeídos ou cetonas que contenham um grupo metileno ativo em posição  $\alpha$ -carbonila (**2**), Figura 3.<sup>11, 12</sup>



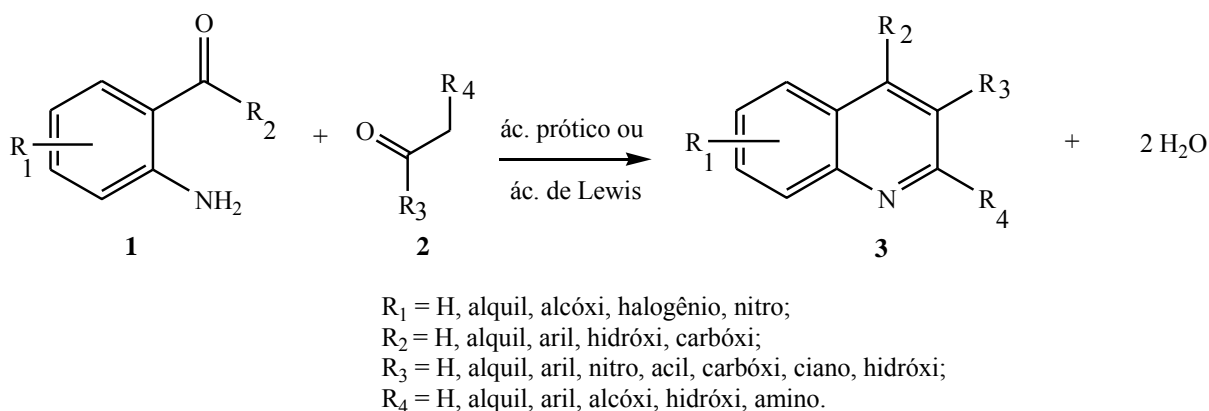


Figura 3 - Esquema Geral da Reação de Friedländer.

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.<sup>13</sup> Devido à variedade de substituintes ( $R_1$ ,  $R_2$ ) no composto *o*-aminocarbonílico **1** e dos grupos  $R_3$  e  $R_4$  no composto carbonílico **2** contendo o metileno ativo, a reação de Friedländer é uma importante estratégia para a obtenção de compostos quinolínicos **3** contendo uma ampla variedade de substituintes.

A reação de Friedländer é uma estratégia utilizada para a síntese de cloro-acridinas (**6**), precursores chave na síntese de derivados do núcleo tacrina e híbridos tacrina-lofina. A reação de síntese das cloro-acridinas é realizada com ácido 2-amino-benzóico (ácido antranílico, **4**), uma ciclocetona (**5**) e cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ), Figura 4.

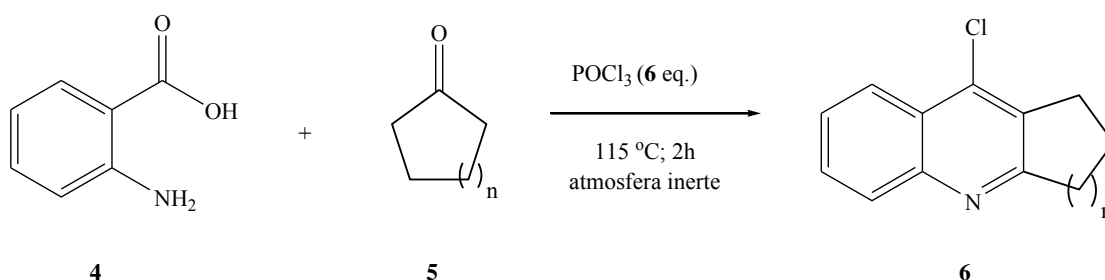


Figura 4 - Reação de Friedländer, síntese de cloro-acridinas **6**.

Mostra-se a seguir na Figura 5 uma proposta para o mecanismo da reação de Friedländer, para obtenção da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina.<sup>14</sup>

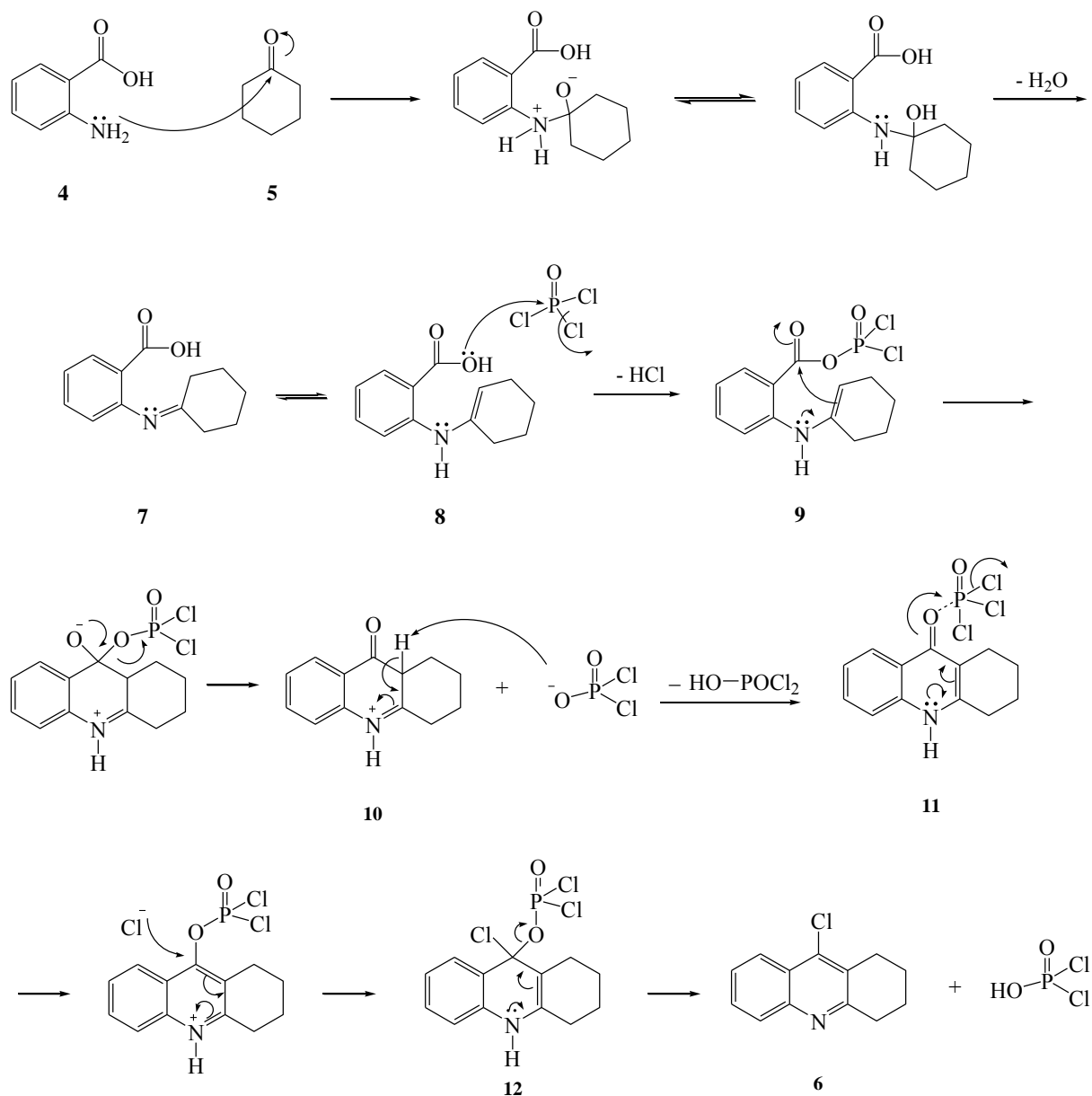


Figura 5 - Proposta de mecanismo para a reação de Friedländer, para a síntese da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**6**).

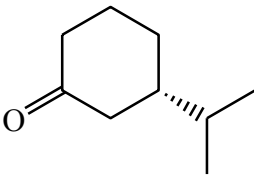
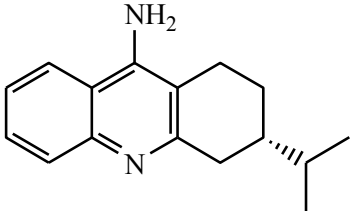
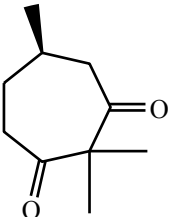
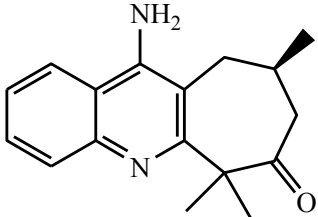
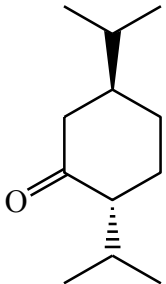
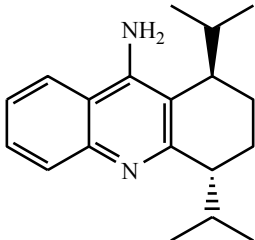
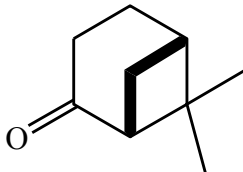
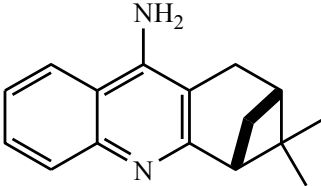
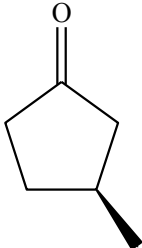
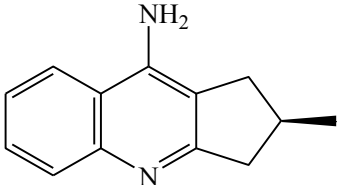
Embora as características gerais desta reação sejam bem conhecidas, os detalhes do mecanismo não são completamente determinados. Dentre as propostas descritas, a mais aceita envolve inicialmente a adição nucleofílica do grupo amino (-NH<sub>2</sub>) do ácido antranílico (**4**) no carbono carbonílico da ciclohexanona (**5**), conduzindo a formação da imina **7**, em equilíbrio com a enamina **8**. O grupo carboxila de **8** é ativado com o cloreto de fosforila (POCl<sub>3</sub>) formando o intermediário **9**. A seguir, a condensação intramolecular em **9** leva a formação de um intermediário tetraédrico e a posterior expulsão do grupo de saída, o ânion diclorofosfato,

formando a cetona **10**. Este ânion presente no meio captura o hidrogênio  $\alpha$ -carbonila em **10** formando ácido diclorofosfórico (HO-POCl<sub>2</sub>). Outra molécula de POCl<sub>3</sub> presente no meio coordena-se ao grupo carbonílico da tetraidroacridinona **11**, ativando a substituição nucleofílica aromática, por um íon cloreto presente no meio, formando o intermediário tetraédrico neutro **12**, que rearranja eliminando o grupo de saída diclorofosfato, estabelecendo a aromaticidade no anel, levando a formação do produto final, a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**6**).<sup>12</sup>

Análogos quirais da Tacrina de origem terpênica, isto é, utilizando cetonas originárias de terpenos naturais, foram previamente sintetizados no laboratório, incluindo ensaios biológicos de IC<sub>50</sub>. O IC<sub>50</sub> é definido como a concentração mínima do inibidor necessária para desativar metade das enzimas presentes no ensaio biológico, ou seja, quanto menor o valor do IC<sub>50</sub> menos quantidade de composto é necessária, logo melhor sua atividade biológica. Na Tabela 1 mostram-se alguns exemplos de análogos sintetizados por nosso grupo de pesquisa e as respectivas cetonas de origem.<sup>14,15</sup>

O método utilizado para as análises biológicas, apresentados na Tabela 1 na forma de IC<sub>50</sub>, foi o método de Ellman, que em conjunto com colaboradores desenvolveu uma metodologia de medição da atividade catalítica da acetilcolinesterase a partir da variação de absorvância do produto formado na reação de hidrólise catalítica da acetilcolina. A medida espectrofotométrica permite quantificar a variação da atividade da acetilcolinesterase e possíveis sinais de inibição. O princípio do método de Ellman consiste na medição da velocidade de produção de tiocolina quando a acetiltiocolina é hidrolisada pela enzima AChE. Esta é acompanhada pela reação contínua do tiol formado com o íon 5,5-ditiobis-2,2-nitrobenzoato para produzir o ânion de 5-tiol-2-nitrobenzoato que possui coloração amarela. A medida espectrofotométrica desse produto permite avaliar a quantidade de enzima AChE que realizou a hidrólise da tiocolina de partida. A reação com o grupo tiol tem se mostrado suficientemente rápida para não ser limitante da medição da velocidade da atividade da enzima e a concentração usada não inibe a hidrólise enzimática.<sup>16</sup>

Tabela 1 - Exemplos de 9-aminotetraidroacridinas sintetizadas em nosso laboratório.

Entrada	Cetona	Produto	IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> ( $\mu\text{mol/L}$ )	Rendimento <sup>b</sup> (%)
1			0,816	84
2			0,288	78
3			7,127	48
4			1,931	57
5			0,061	78

<sup>a</sup>Atividade biológica medida utilizando o método de Ellman.<sup>16</sup><sup>b</sup>Rendimento obtido após purificação por cromatografia em coluna.

### 1.3 ANÁLOGOS DO TIPO *BIS*-TACRINA

Em 1994, Pang e colaboradores desenvolveram estudos computacionais que identificaram a existência de diferentes regiões de interação na enzima AChE (centro periférico e catalítico, Figura 6), e concluíram existir uma baixa afinidade da THA pelo centro periférico da enzima.<sup>17</sup> Neste sentido, uma estratégia para aumentar a potência e seletividade do inibidor em relação à enzima AChE seria conectar duas moléculas de THA através de uma cadeia alquílica, a fim de permitir a interação simultânea à região catalítica e à região periférica da enzima.<sup>18</sup>

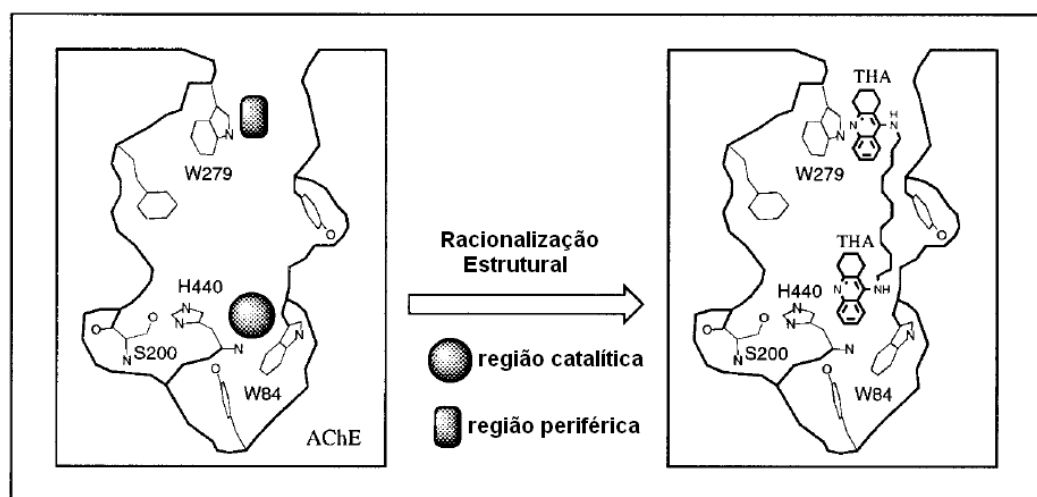


Figura 6 - Ação do composto dímero *bis*-tacrina nas duas regiões da enzima acetilcolinesterase.<sup>17</sup>

Baseados nessa estratégia, o mesmo grupo de pesquisadores realizou a síntese de uma nova classe de análogos dímeros da Tacrina (Figura 7).<sup>19</sup>

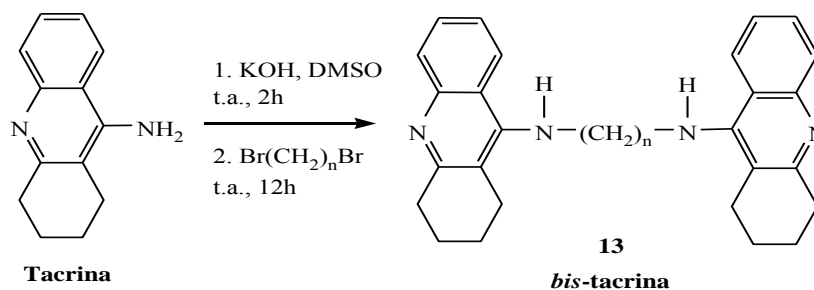


Figura 7 - Obtenção dos dímeros *bis*-tacrina desenvolvido por Pang e colaboradores.

Estudos conformacionais dos dímeros *bis*-tacrina indicaram que o espaçamento de sete carbonos metilênicos permite uma distância de 18Å entre os átomos de nitrogênio de cada molécula de THA, bem próximo do valor de 16Å determinado nos estudos computacionais, então a síntese foi direcionada para dímeros e híbridos separados por seis, sete e oito carbonos metilênicos.<sup>17</sup>

## 1.4 HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA

### 1.4.1 Compostos imidazólicos

Recentemente tem havido considerável interesse em encontrar uma nova metodologia para síntese de imidazóis substituídos.<sup>20</sup> O imidazol é um heterocíclico aromático de cinco membros, representado pela estrutura **14**, Figura 8. O imidazol possui caráter anfótero, isto é, pode se comportar como ácido ou como base. Como ácido, possui um pKa de cerca de 14 (**14a**), sendo um ácido mais fraco que ácidos carboxílicos. O imidazol é uma base relativamente forte, o pKa do ácido conjugado (**14b**) é cerca de 7, sendo mais básico que a piridina, por exemplo, cujo ácido conjugado possui pKa em cerca de 5. As estruturas conjugadas do imidazol são estabilizadas por ressonância.

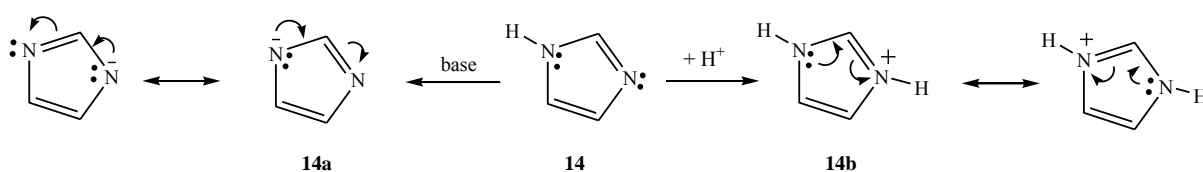


Figura 8 – Caráter anfótero do imidazol.

Essa classe de compostos heterocíclicos é importante bloco de construção de compostos bioativos como histidina e seu hormônio relacionado histamina. Muitos fármacos contém o anel imidazólico, tais como antifúngicos. A lofina (**15**) apresenta um anel imidazólico trissubstituído com três grupos fenila. Lofinas *N*-substituídas são uma importante classe de hetrociclos devido ao interesse biológico.<sup>21, 22</sup>

Considerando o interesse deste trabalho na síntese de imidazóis tetrasubstituídos visando à obtenção de análogos homodímeros e heterodímeros do tipo *bis*-lofina e híbridos tacrina-lofina, respectivamente, investigou-se as metodologias existentes na literatura para a obtenção de lofinas *N*-substituídas por grupos alquílicos (**16**), Figura 9.<sup>20, 23, 24</sup>

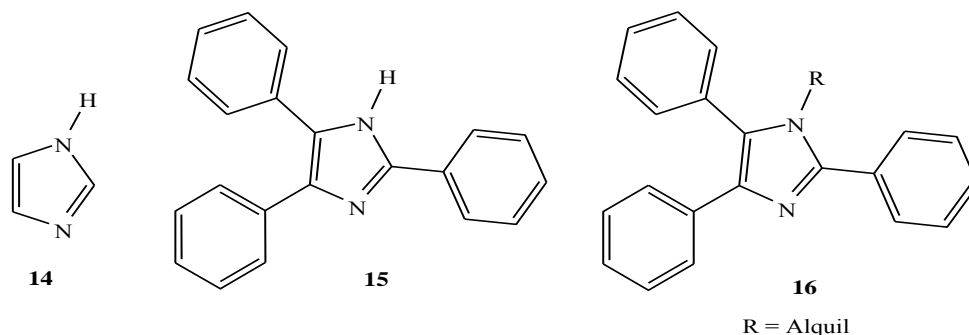


Figura 9 – Imidazol e compostos imidazólicos.

#### 1.4.2 Metodologia para síntese de lofinas *N*-substituídas

Entre os diversos métodos utilizados para síntese de imidazóis tetrassubstituídos, os mais amplamente utilizados são condensação de dionas, aldeídos, amins primárias, e amônia; *N*-alquilação de imidazóis trissubstituídos; condensação de benzoínas ou acetato de benzoínas com aldeídos, amins primárias e amônia na presença de acetato de cobre;<sup>25</sup> condensação tetracomponente de dionas, aldeídos, amins primárias e acetato de amônio em refluxo de ácido acético.<sup>26</sup> Na abordagem clássica para síntese de imidazóis tetrassubstituídos, as ciclocondensações resultam em baixos rendimentos, após muitas horas sobre refluxo em ácido acético. Um dos trabalhos mais significativos para a síntese de imidazóis tetrassubstituídos foi desenvolvido por Heravi e colaboradores (Figura 10). Neste método utilizou-se cloreto férrico hexaidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) para catalisar a reação de Radziszewski tetracomponente entre benzila, aldeído, amina e acetato de amônio sob refluxo em etanol, obtendo-se rendimentos na faixa de 80-90%.<sup>20</sup>

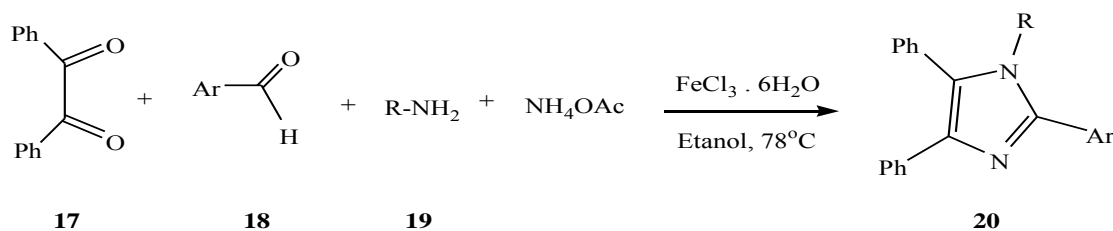


Figura 10 - Reação de Radziszewski tetracomponente para formação de análogos da lofina.

### 1.4.3 Mecanismo proposto para a reação de Radziszewski

A primeira etapa desta reação tetracomponente consiste numa reação de adição nucleofílica entre a amônia, gerada no meio pelo acetato de amônio e o aldeído aromático **18**, ativado pela coordenação do ácido de Lewis ao grupo carbonílico, para levar a formação da imina **21**. A imina formada reage via adição nucleofílica com uma das carbonilas da dicetona (benzila, **17**) que forma uma hidroxilamina neste carbono. O outro grupo carbonílico da benzila **17** reage com a amina primária **19** e forma uma imina neste outro carbono. O intermediário **22** formado após a reação dos dois carbonos carbonílicos da benzila, cicliza e leva a perda de água, na etapa seguinte após a protonação da hidroxila. Uma base fraca presente no meio (acetato, por exemplo) é capaz de retirar o hidrogênio ácido, que leva ao estabelecimento da aromaticidade no anel de cinco membros, ou seja, a formação do anel imidazólico no produto final **20** (Figura 11).<sup>27</sup>

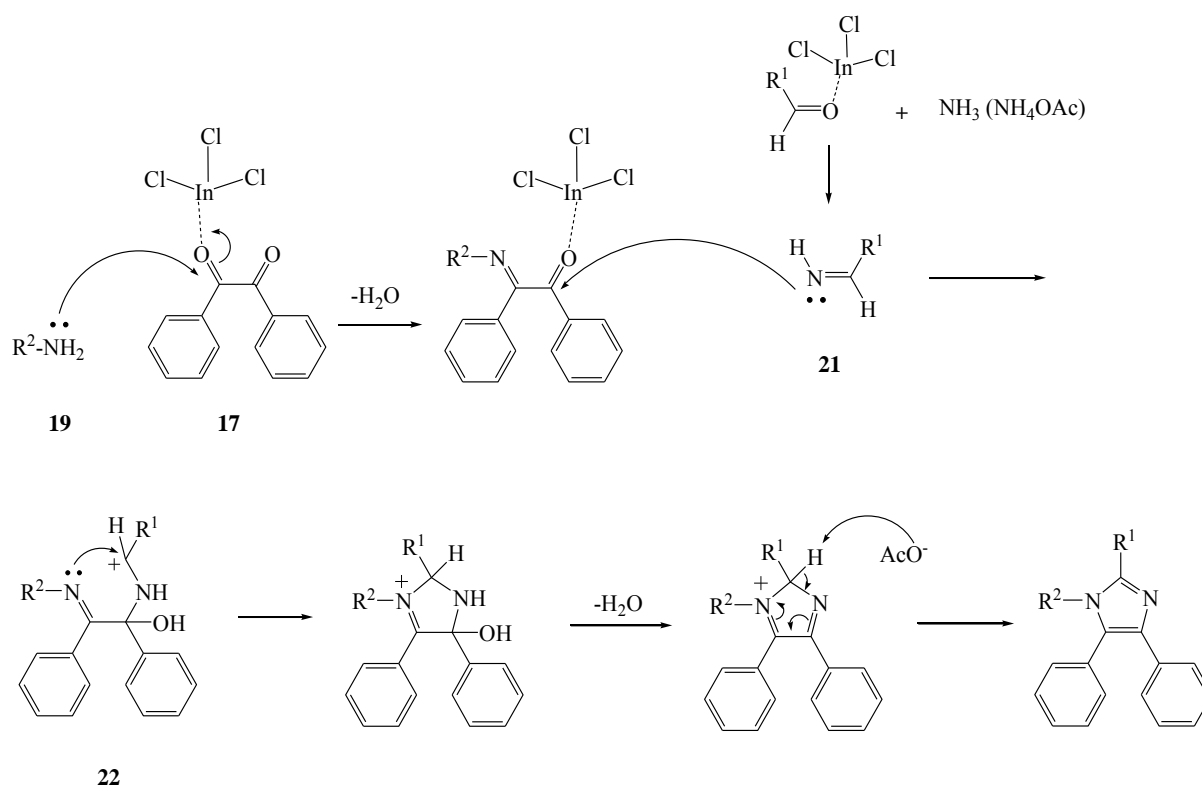


Figura 11 - Mecanismo proposto para a reação de Radziszewski.



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Síntese, purificação e caracterização de compostos híbridos tacrina-lofina via reação tetracomponente utilizando ácidos de Lewis como catalisadores.

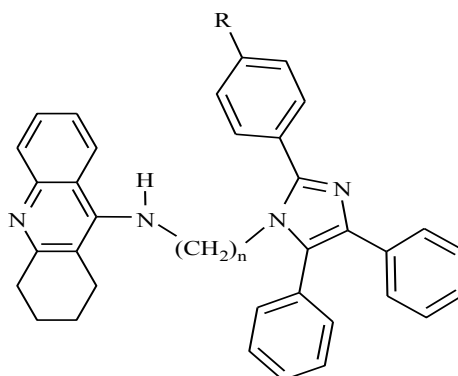


Figura 12 – Híbrido tacrina-lofina

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese de aminas primárias, contendo o núcleo tacrina e uma cadeia alquílica espaçadora, utilizadas como intermediários chaves na obtenção dos híbridos tacrina-lofina;
- Síntese de dímeros *bis*-lofina via reação tetracomponente utilizando ácidos de Lewis como catalisadores;
- Disponibilização das amostras purificadas para análise de avaliação biológica.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS 1,(n)-DIAMINA-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-TETRAIDROACRIDIN-9-IL)ALCANO

O primeiro importante desafio para a obtenção dos híbridos tacrina-lofina foi a síntese dos intermediários do tipo 1,*n*-diamina-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)alcano (**23**). Observou-se que as diaminas primárias, 1,*n*-alcanodiamina (**24**), tendem a reagir em seus dois sítios ativos com a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**6**) ocorrendo competitivamente a formação do produtos dímeros *bis*-tacrina (**13**), Figura 13.

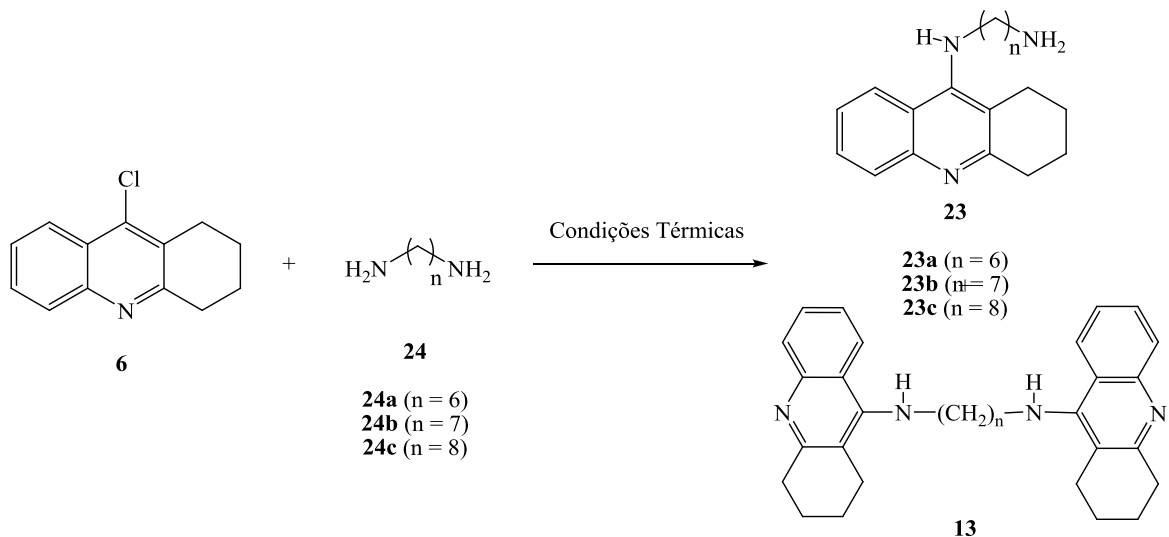


Figura 13 - Síntese da amina intermediária **23**.

Uma tentativa para a obtenção das aminas **23** foi estudada em nosso laboratório com o objetivo de impedir a formação do dímero *bis*-tacrina. Inicialmente, foi realizada a proteção seletiva de um dos grupos amino (-NH<sub>2</sub>) da diamina **24b**, usando como grupo protetor di-*tert*-butil-carbonato **25** (Boc<sub>2</sub>O), levando à formação da amina protegida **26** (Figura 14).<sup>28</sup>

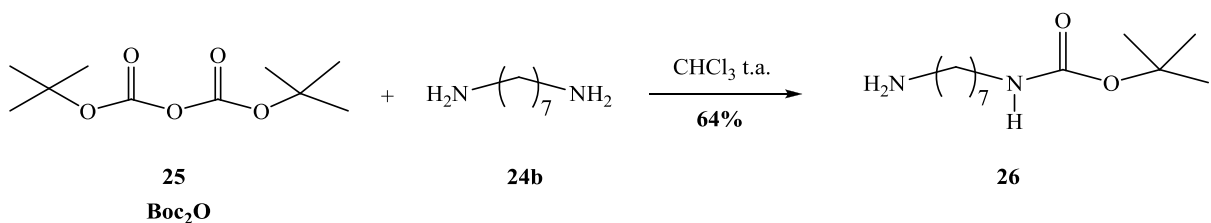


Figura 14 – Proteção do grupo amino.

Com o grupo amino protegido pode-se realizar a síntese do intermediário protegido **27** e a posterior desproteção com metanol em meio ácido levando a formação da amina de interesse **23** (Figura 15).

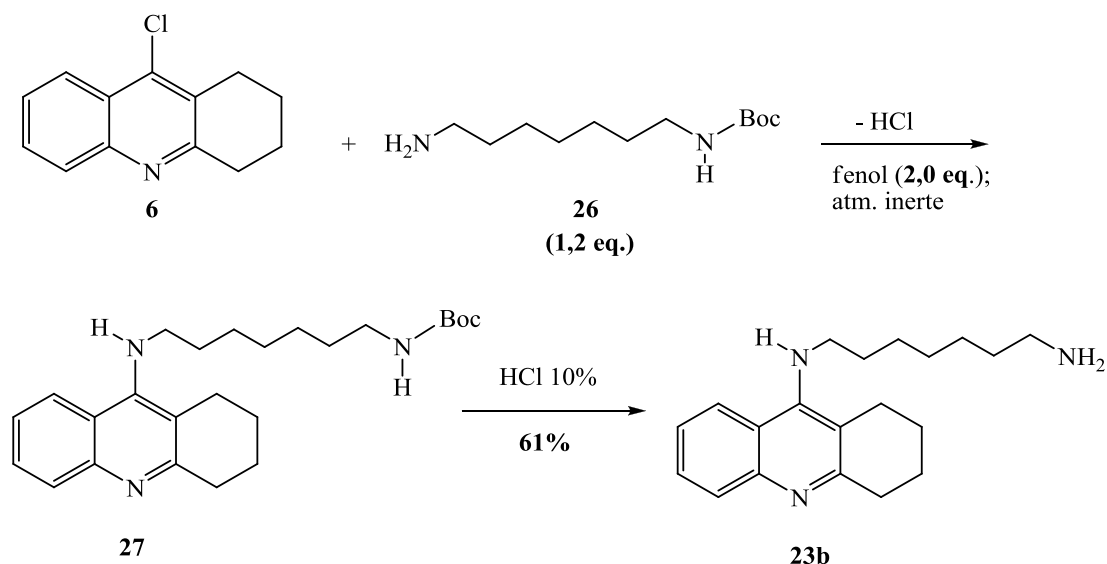


Figura 15 - Síntese e desproteção do intermediário amina.

No início de 2011, Huang e colaboradores, publicaram a obtenção desses intermediários, empregando-se **6** na presença de um grande excesso da diamina **24b**, iodeto de potássio (KI) como catalisador e refluxo de *n*-pentanol, levando a obtenção de **23** em bons rendimentos.<sup>29</sup> Este protocolo foi utilizado em nosso laboratório para a obtenção destes intermediários. (Figura 16)

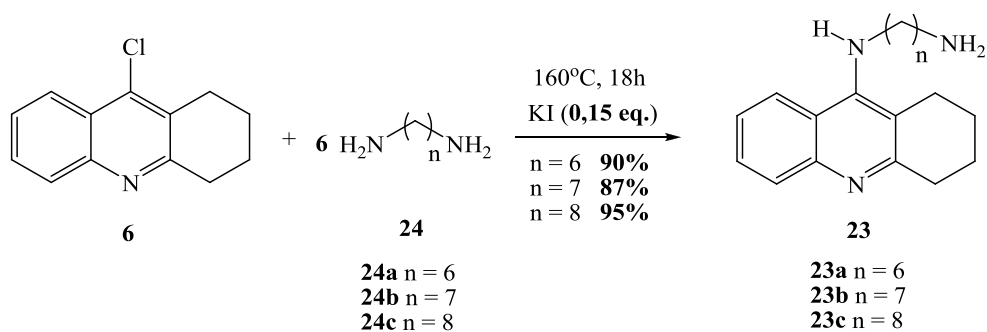


Figura 16 - Síntese do intermediário **23** com iodeto de potássio.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 17) observa-se em 2,51 ppm um singlete largo referente aos hidrogênios ligados ao nitrogênio do grupo amina (-NH<sub>2</sub>). Em 3,97 ppm tem-se um singlete largo que se refere ao hidrogênio H9 ligado ao nitrogênio. Em 3,46 ppm observa-se um tripleto ( $J = 3,6$  Hz) referente aos hidrogênios ligados a C8. Tem-se em 3,03 ppm um multiplete referente aos hidrogênios ligados a C1. Em 2,67 ppm tem-se um multiplete referente aos hidrogênios do anel alifático ligados a C10 e C13. Em 1,89 ppm observa-se um multiplete referente aos hidrogênios do anel alifático ligados a C11 e C12. Os hidrogênios ligados a carbonos alifáticos mais blindados aparecem entre 1,27 e 1,44 ppm em dois multipletos, referem-se a C2-C7. Observam-se dois tripletos em 7,31 ( $J = 2,7$  Hz) e 7,53 ppm ( $J = 6,4$  Hz), são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos C16 e C15, respectivamente. Em 7,92 ppm observa-se um duplo dubleto ( $J = 4,6$  Hz e 4,6 Hz) referente aos hidrogênios ligados a C14 e C17.

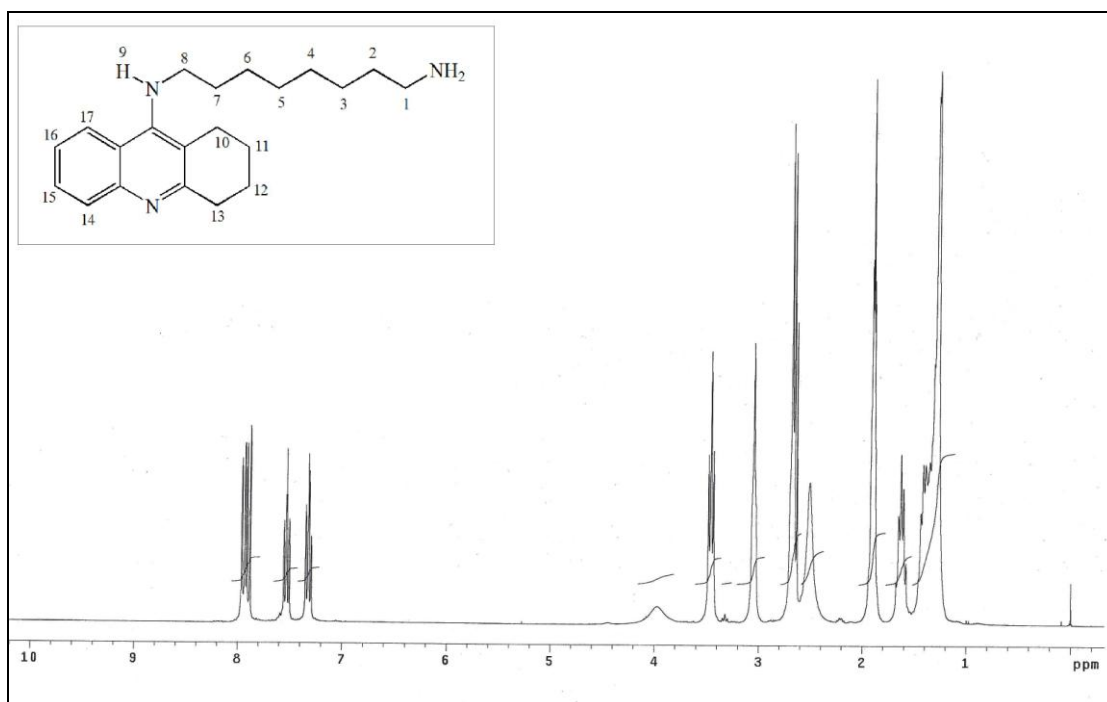


Figura 17 – Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da amina **23c**.

Observou-se que a síntese utilizando iodeto de potássio como catalisador (Figura 16) para obtenção do intermediário **23** levou a rendimentos melhores e dispensa as reações de proteção e desproteção e, portanto, foi o método adotado como forma de obter esta amina.

### 3.2 SÍNTESE DOS HÍBRIDOS TACRINA-LOFINA

Na Tabela 2, mostram-se os resultados referentes aos estudos da síntese dos híbridos tacrina-lofina. Uma tentativa inicial para a obtenção de híbridos tacrina-lofina, 1,n-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)-N<sup>2</sup>-(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)alcano, foi investigada adaptando-se o procedimento de síntese de lofinas *N*-substituídas de Heravi.<sup>20</sup> Para este protocolo, utilizou-se benzila **17**, aldeído aromático **18**, acetato de amônio (NH<sub>4</sub>OAc) e a amina primária **23** (Figura 18). Quando a reação foi conduzida utilizando-se 5% mol de cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>) como catalisador e sob refluxo de etanol por três horas, obteve-se o produto de interesse **28b** em rendimento de 4,8% conforme a Entrada 1. Conduzindo-se a reação na presença de 10% mol de FeCl<sub>3</sub> e na ausência de solvente a uma temperatura de 140 °C, observou-se um rendimento de 9,8% (Entrada 2). O melhor rendimento para esta reação foi alcançado quando se utilizou 15% mol de cloreto de índio (III) (InCl<sub>3</sub>) como catalisador, em etanol anidro. Neste procedimento, inicia-se a reação com os componentes amina **23**, benzila **17**, o benzaldeído **18** e NH<sub>4</sub>OAc, e mantém-se a reação sob refluxo por vinte e quatro horas. Após este período são adicionados um equivalente extra dos componentes **17**, **18** e NH<sub>4</sub>OAc e a reação foi mantida por mais vinte e quatro horas como mostra a Entrada 3 da Tabela 2. O produto de interesse **28d** foi obtido em 30% de rendimento após isolamento por cromatografia em coluna. Dobrando-se o tempo da reação para noventa e seis horas, o rendimento aumentou de 30% para 55%, como mostrado na Entrada 4 da Tabela 2, estas condições foram adotadas como padrão para a síntese dos demais híbridos **28a-f**.

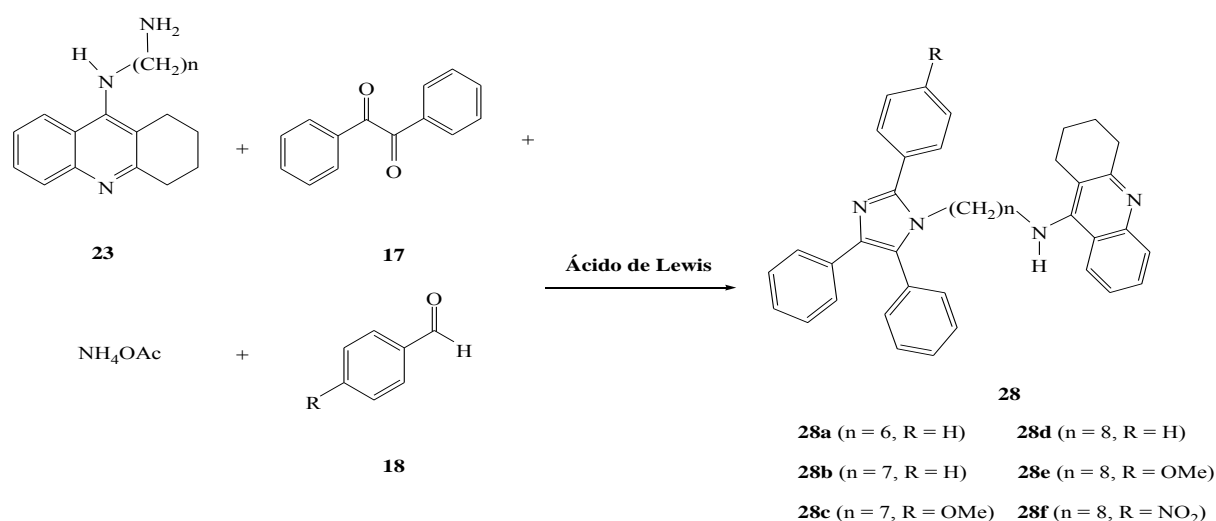


Figura 18 - Síntese do híbrido tacrina-lofina

Tabela 2 - Otimização das condições reacionais para as sínteses dos híbridos tacrina-lofina.

Entrada	Composto	Ácido de Lewis	Condições	Rend.* (%)
1	28b	FeCl <sub>3</sub> 5% mol	1,0 eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>23b</b> , <b>17</b> e <b>18</b> em etanol, 78 °C, 3 h	4,8
2	28b	FeCl <sub>3</sub> 10% mol	1,0 eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>23b</b> , <b>17</b> e <b>18</b> sem solvente, 140 °C, 3 h	9,8
3	28d	InCl <sub>3</sub> 15% mol	<b>1.</b> 1,0 eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>23c</b> , <b>17</b> e <b>18</b> em etanol, 78 °C, 24 h <b>2.</b> 1.0eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>17</b> e <b>18</b> em etanol, 78 °C, 24 h	30
4	28d	InCl <sub>3</sub> 15% mol	<b>1.</b> 1,0 eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>23c</b> , <b>17</b> e <b>18</b> em etanol, 78 °C, 48 h <b>2.</b> 1.0eq. NH <sub>4</sub> OAc, <b>17</b> e <b>18</b> em etanol, 78 °C, 48 h	55

\*Após purificação por cromatografia em coluna

Na Tabela 3, mostram-se os estudos realizados com o objetivo de avaliar a atividade catalítica de diferentes ácidos de Lewis para a síntese dos híbridos tacrina-lofina. Para a síntese do híbrido **28d**, foram testados os catalisadores: cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>), cloreto de estanho di-hidratado (SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O), cloreto de alumínio (AlCl<sub>3</sub>) e trifluoreto de boro eterado (BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O). Embora o uso destes catalisadores tenha levado ao produto de interesse, os rendimentos foram inferiores ao resultado apresentado na Entrada 4 da Tabela 2, utilizando-se InCl<sub>3</sub>.

Tabela 3 - Síntese do híbrido **28d** com diversos catalisadores ácidos de Lewis.

Catalisador	Rendimento* (%)
FeCl <sub>3</sub>	46
SnCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	40
AlCl <sub>3</sub>	44
BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	32

\*Após purificação por cromatografia em coluna.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 19) observa-se em 3,86 ppm o triplo (J = 3,8 Hz) referente aos dois hidrogênios ligados ao C1, é o sinal característico da substituição no núcleo lofina. Neste mesmo deslocamento químico aparece sobreposto o sinal do hidrogênio H8, ligado ao nitrogênio. Em 3,30-3,38 ppm tem-se um multipletto referente aos hidrogênios ligados ao C7. Os sinais dos hidrogênios do anel alifático ligados a C9, C10, C11 e C12 são observados em 2,64, 1,87, 1,87 e 3,03 ppm, respectivamente. Os hidrogênios ligados a C2-C6 são observados nos sinais como multipletos entre 0,93 e 1,48 ppm. O duplo dubleto observado em 7,89 ppm (J = 2,0 e 1,8 Hz) refere-se aos hidrogênios em C13 e C16. Um dubleto é observado em 7,67 ppm (J = 3,8 Hz), refere-se aos hidrogênios ligados aos carbonos C17 e C18 do núcleo lofina. Os sinais dos demais hidrogênios aromáticos do núcleo lofina e os ligados a C14 e C15 são observados entre 7,27 e 7,55 ppm como multipletos.

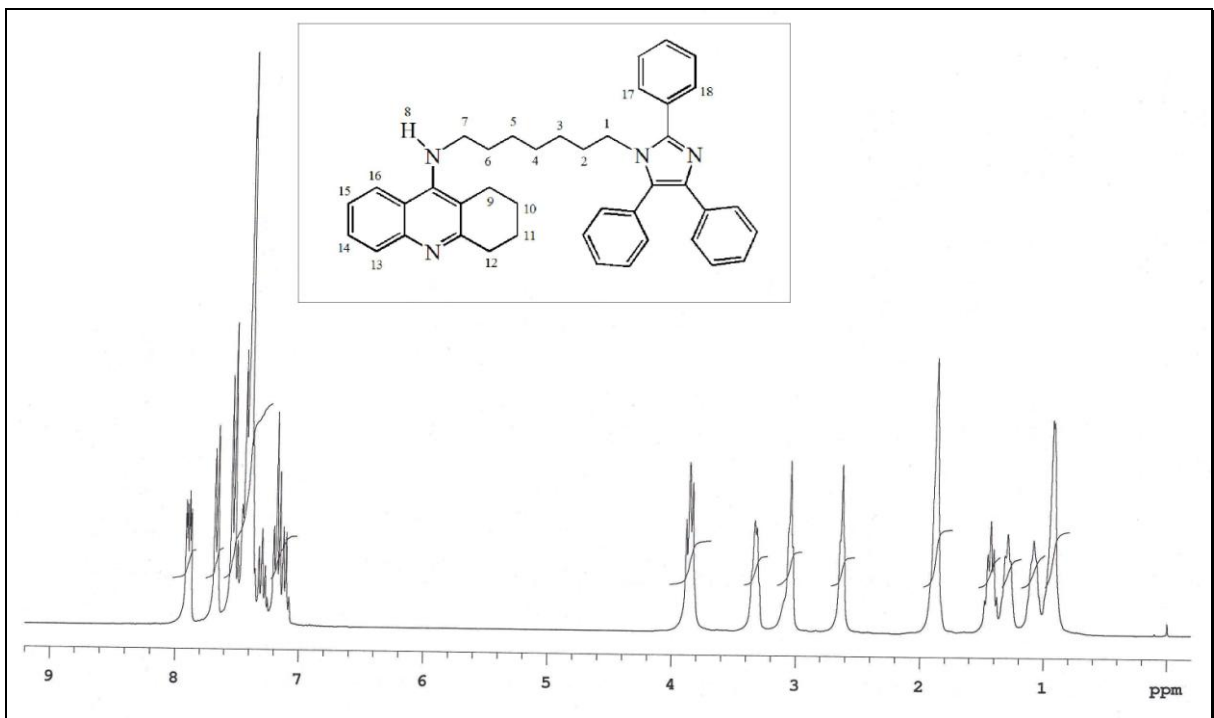


Figura 19 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do híbrido **28b**.

Na Figura 20 mostra-se o espectro de RMN-<sup>13</sup>C (APT) do híbrido tacrina-lofina **28b**.

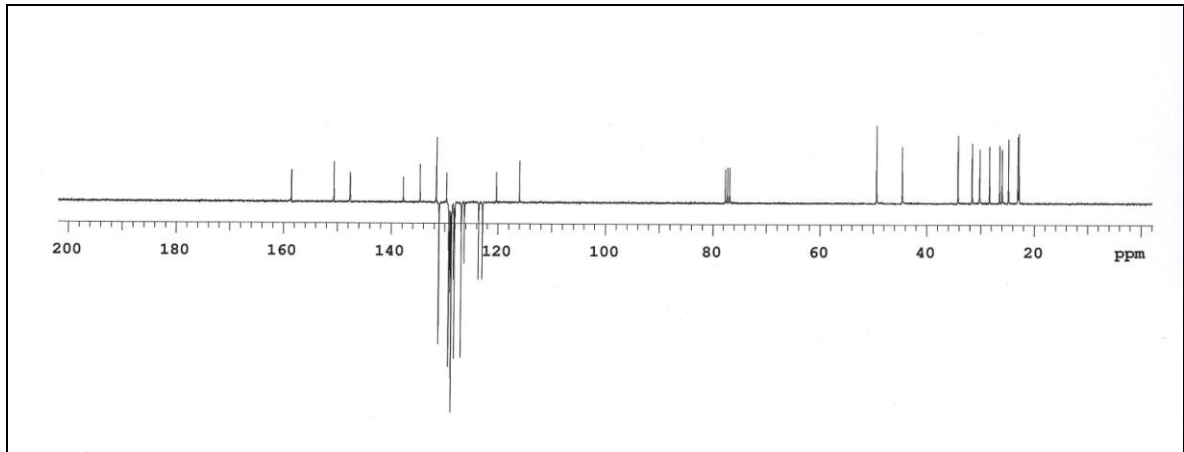


Figura 20 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do híbrido **28b**.

Observa-se a ampliação dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  (APT) na Figura 21, para o híbrido **28b** (com sete carbonos metilênicos) e na Figura 22, **28d** (com oito carbonos metilênicos), destacando a região de carbonos alifáticos, entre 22,8 e 49,4 ppm. O deslocamento químico em que os carbonos aparecem é praticamente o mesmo. A diferença é observada em 28 ppm, neste deslocamento tem-se dois sinais na Figura 22, em 28,6 e 28,9 ppm, um sinal a mais do que o híbrido com sete carbonos, onde se observa apenas um sinal em 28,3 totalizando doze carbonos alifáticos metilênicos, os oito espaçadores entre os núcleos lofina e tacrina e os quatro do anel no núcleo tacrina.

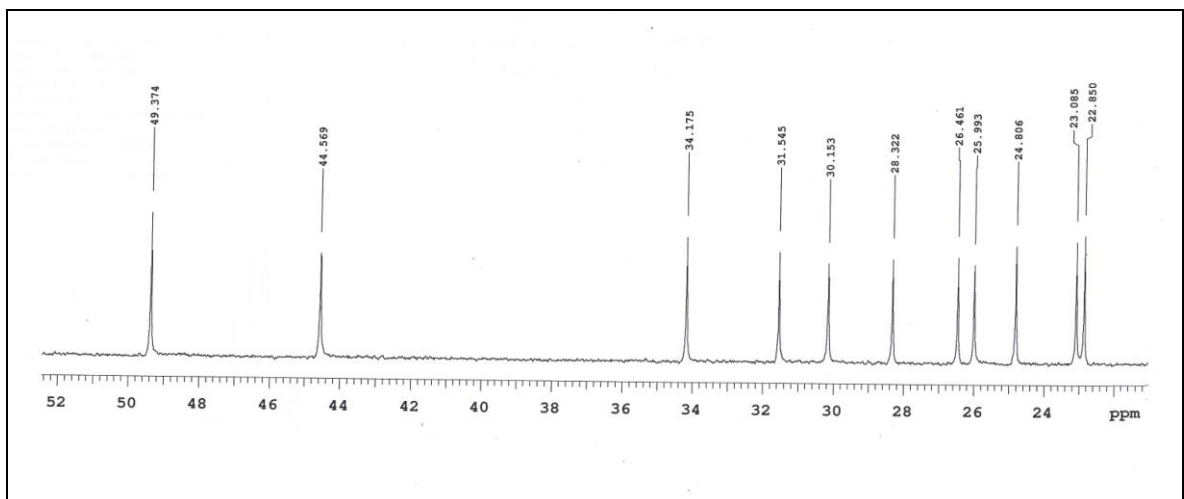


Figura 21 – Ampliação do espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  APT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do híbrido **28b** na região de deslocamento químico dos carbonos alifáticos.



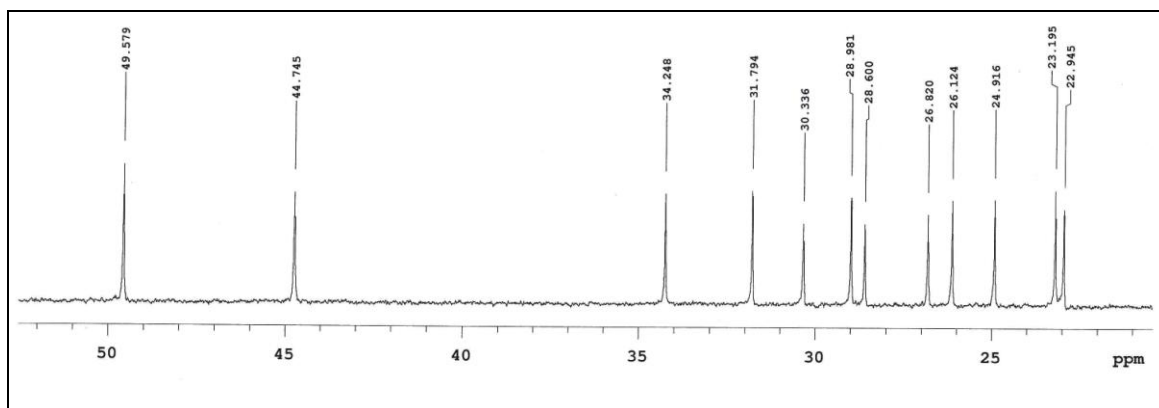


Figura 22 – Ampliação do espectro de RMN-<sup>13</sup>C (APT) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do híbrido **28d** na região de deslocamento químico dos carbonos alifáticos.

Com o objetivo de avaliar a interferência de grupos substituintes **R** no aldeído aromático **18** (Figura 18) na atividade biológica dos híbridos tacrina-lofina **28**, foi feita uma reação utilizando-se o 4-metóxi-benzaldeído, os rendimentos obtidos foram de 54% e 74% para os compostos com sete (**28c**) e oito (**28e**) carbonos metilênicos, respectivamente, como é mostrado nas Entradas 3 e 5 da Tabela 4. Utilizando o 4-nitro-benzaldeído, testado somente para obter o híbrido com oito carbonos metilênicos (**28f**), o rendimento foi de 39% (Entrada 6).

Tabela 4 - Sínteses dos híbridos tacrina-lofina com InCl<sub>3</sub>.

Entrada	Composto	n	R	Rendimento* (%)
1	28a	6	H	53
2	28b	7	H	54
3	28c	7	OMe	54
4	28d	8	H	55
5	28e	8	OMe	74
6	28f	8	NO <sub>2</sub>	39

\*Após purificação por cromatografia em coluna.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 23) observa-se em 3,82-3,87 ppm o multipletto referente aos dois hidrogênios ligados ao C1, é o sinal característico da substituição

no núcleo lofina. Neste caso aparece sobreposto o sinal referente aos hidrogênios ligados a C19 do grupo metoxila, devido a esta sobreposição o sinal que teoricamente apareceria como tripleto para os H ligados em C1, aparece como multipletto. E ainda, no mesmo deslocamento químico aparece sobreposto o sinal do hidrogênio H21, ligado ao nitrogênio. Em 3,40 ppm tem-se o tripleto ( $J = 3,6$  Hz) referente aos hidrogênios ligados ao C8. A descrição para os demais sinais é similar ao espectro da Figura 19.

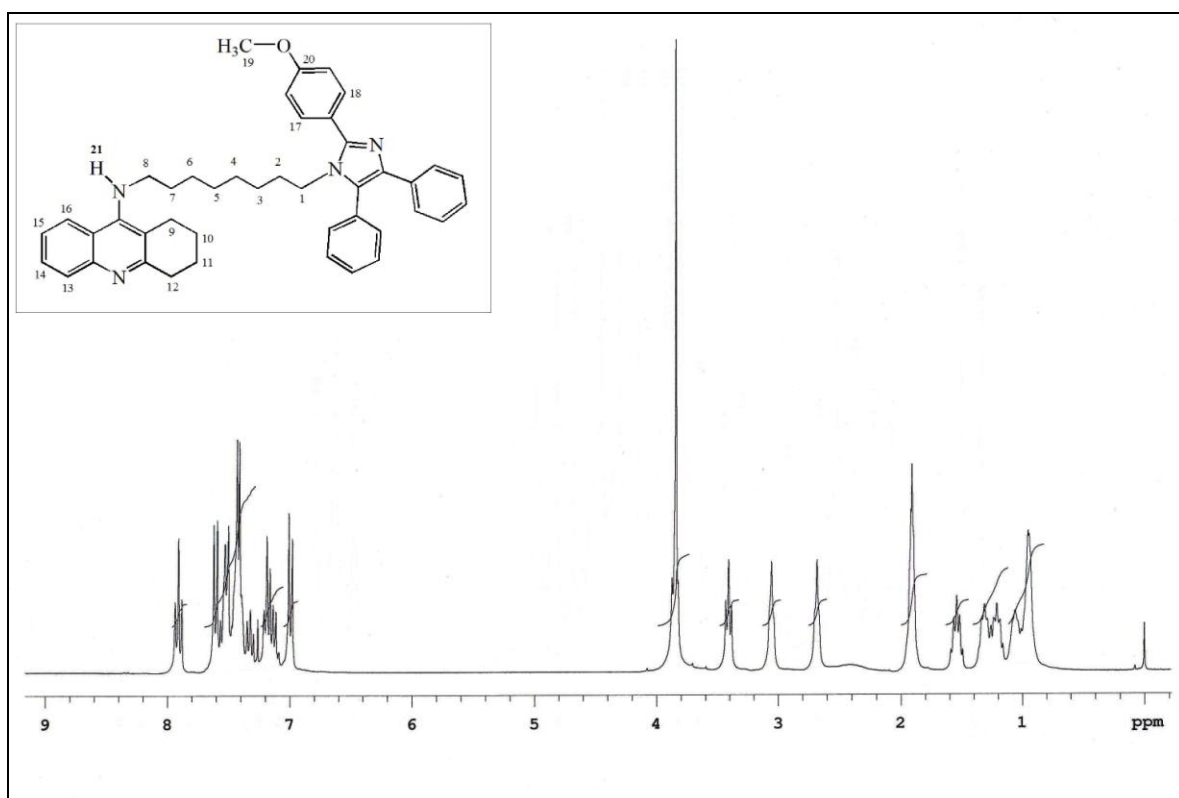


Figura 23 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do híbrido **28e**.

No espectro de RMN-<sup>13</sup>C (APT) do híbrido **28e** (Figura 24) destacam-se em 55,5 ppm o sinal referente ao carbono C19 da metila, do grupo metoxila e em 160,1 ppm o carbono aromático C20 do anel que está ligado ao oxigênio do grupo metoxila.

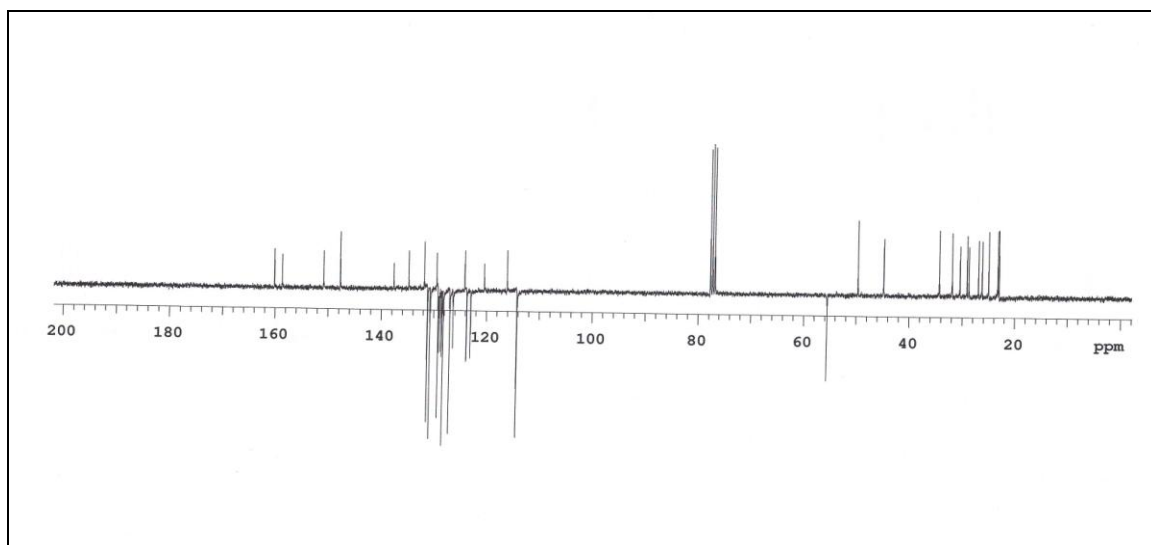


Figura 24 - Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (APT) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do híbrido **28e**.

### 3.3 SÍNTESE DOS *BIS*-LOFINA

O estudo da relação de estrutura e atividade biológica deste trabalho remete a necessidade de comparação da atividade inibitória das colinesterases, envolvendo os híbridos tacrina-lofina obtidos anteriormente, com os dímeros lofina-lofina, sem a presença do núcleo tacrina. Assim, foram sintetizados os homodímeros *bis*-lofina, 1,*n*-diamina-N<sup>1,2</sup>-di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)alcano, com seis, sete e oito carbonos metilênicos como espaçadores. (Figura 25)

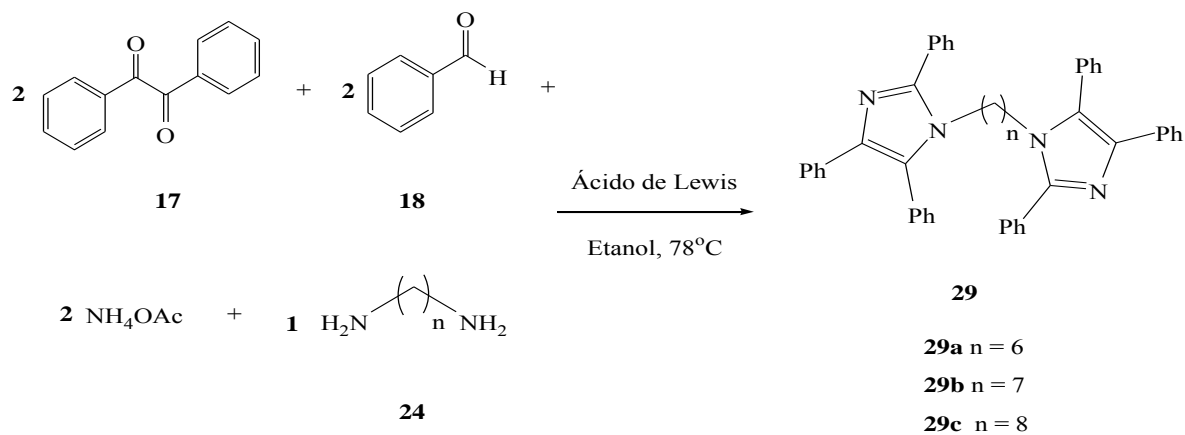


Figura 25 - Síntese do *bis*-lofina.

Na Tabela 5 estão apresentados os resultados obtidos das sínteses do dímero *bis*-lofina. Os rendimentos foram de 29, 29 e 37% para os dímeros com seis, sete e oito carbonos respectivamente utilizando cloreto de índio (III). Foram testados para dois catalisadores diferentes, FeCl<sub>3</sub> e InCl<sub>3</sub>, utilizando 1,8-octanodiamina e o rendimento obtido foi o mesmo.

Tabela 5 - Sínteses dos *bis*-lofina.

<b>Entrada</b>	<b>Composto</b>	<b>Catalisador (10% mol)</b>	<b>Tempo (h)</b>	<b>Rendimento* (%)</b>
1	29a	InCl <sub>3</sub>	24	30
2	29b	InCl <sub>3</sub>	24	29
3	29c	FeCl <sub>3</sub>	4	37
4	29c	InCl <sub>3</sub>	4	37

\*Após purificação por cromatografia em coluna.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (Figura 26), do *bis*-lofina com seis carbonos metilênicos, observa-se em 3,70 ppm o tripleto ( $J = 3,8\text{Hz}$ ) referente aos dois hidrogênios ligados ao C1, é o sinal característico de lofina *N*-substituída. Como a molécula é um dímero somente três sinais são observados referentes a hidrogênios ligados a carbonos alifáticos. Em 1,06 ppm o multiplete correspondente aos hidrogênios ligados a C2 e em 0,56 ppm o multiplete correspondente aos hidrogênios ligados a C3. De maneira análoga, no espectro de RMN-<sup>1</sup>H do *bis*-lofina com sete carbonos metilênicos (Figura 27) os sinais são observados em deslocamento químico próximos. A diferença está na integral do pico em 0,62-0,66 ppm, que corresponde aos hidrogênios ligados a C3 e C4.

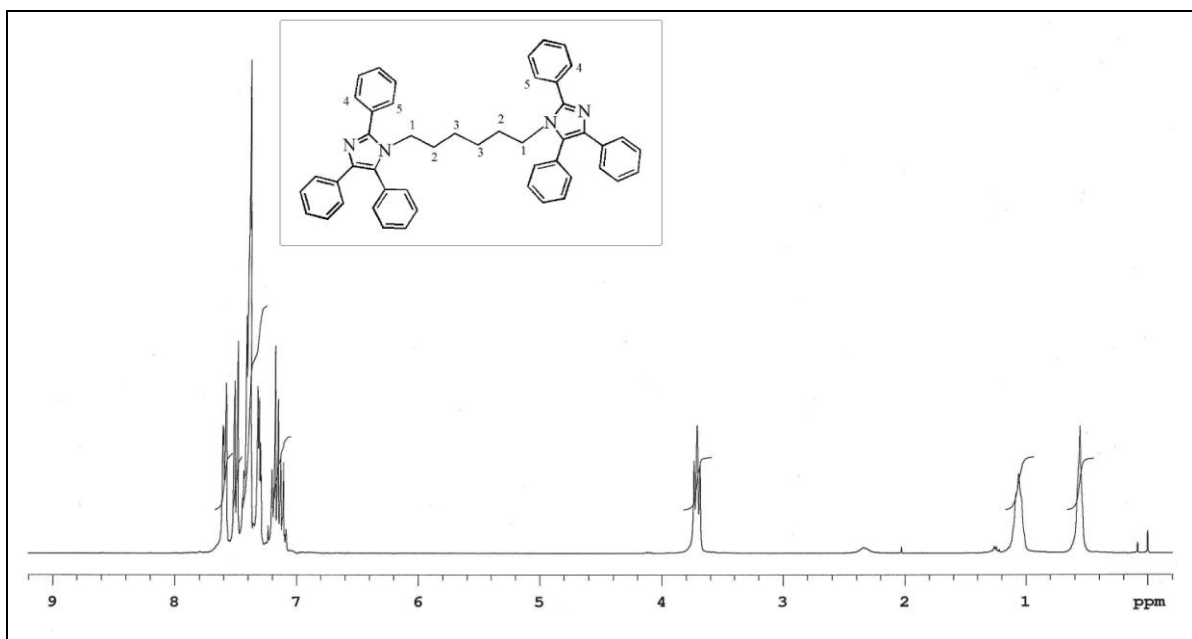


Figura 26 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do dímero **29a**.

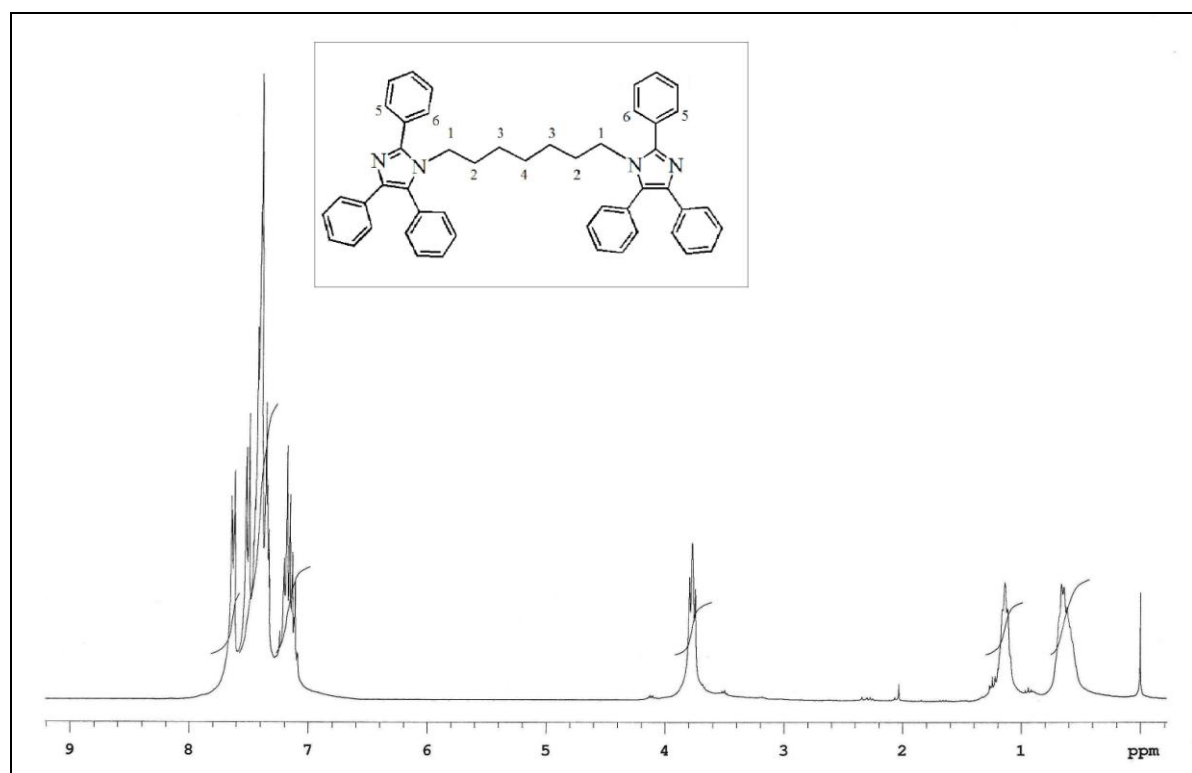


Figura 27 - Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do dímero **29b**.

No espectro de RMN-<sup>13</sup>C (APT) do *bis*-lofina com sete carbonos metilênicos (Figura 28) os quatro sinais referentes aos carbonos alifáticos C1-C4, entre 25,8 e 44,6 ppm. O sinal em 44,6 ppm corresponde aos carbonos C1, ligados ao nitrogênio do anel imidazólico.

Os sinais referentes aos carbonos aromáticos são observados entre 126,4 e 147,6 ppm, sendo que para baixo são os carbonos ligados a um hidrogênio (C-H) e para cima os carbonos quaternários.

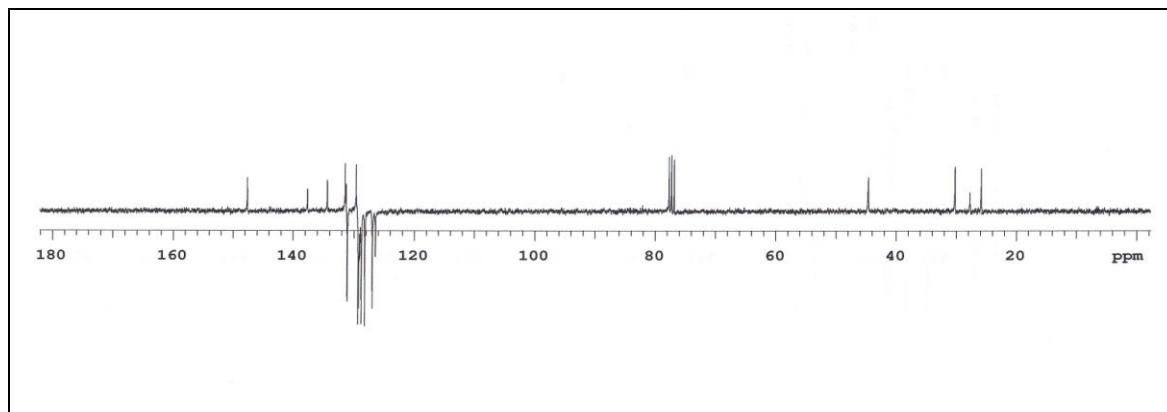


Figura 28 - Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do dímero **29b**.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro *Varian VNMRS* a 300 MHz e 75,5 MHz, respectivamente (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de hidrogênio, ao clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, sl = singlete largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, m = multiplete), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

#### 4.1.2. Solventes e Reagentes

Purificação por cromatografia em coluna foi realizada em sílica gel 60 Å (70-230 mesh), produzida pela *Aldrich*. Cromatografia por camada delgada (CCD) foi conduzida utilizando-se placas de alumínio com 0,2 mm de sílica gel produzidas pela *Macherey-Nagel*. Em ambos os métodos, empregou-se como eluente misturas de hexano, acetato de etila e

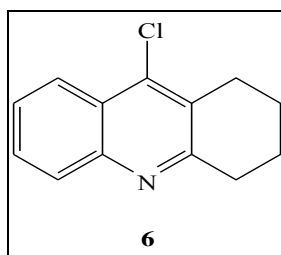
trietilamina ou clorofórmio, metanol e hidróxido de amônio. A trietilamina foi produzida pela *Aldrich* e armazenada em frasco escuro com pastilhas de KOH, e os demais solventes foram produzidos pela *Nuclear*.

#### 4.1.3. Ponto de Fusão

O valor de ponto de fusão (P.F.) das substâncias foi determinado em aparelho *Melting Point M-565 Buchi* (Instituto de Química – UFRGS).

### 4.2 PROCEDIMENTOS GERAIS

#### 4.2.1 Preparação da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina



**P.F. = 68,1 °C**

A uma mistura de ácido 2-aminobenzóico (1,05 equiv.) e da ciclohexanona (1,0 equiv.) foi adicionado, a 0 °C e sob atmosfera inerte, cloreto de fosforila (POCl<sub>3</sub>) (6 equiv.). A seguir, a mistura foi mantida sob refluxo durante 3 h. Após este período, o excesso de POCl<sub>3</sub> foi removido em alto vácuo e o resíduo foi diluído com acetato de etila. A solução resultante foi neutralizada com solução aquosa de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 10 % e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e seca com sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório e em bomba de alto vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna preparativa usando diclorometano como eluente de forma isocrática.

## 4.2.2 Preparação da 1,7-diamina-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano utilizando proteção / desproteção

### 4.2.2.1 Proteção; obtenção da *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-1,7-diaminoheptano

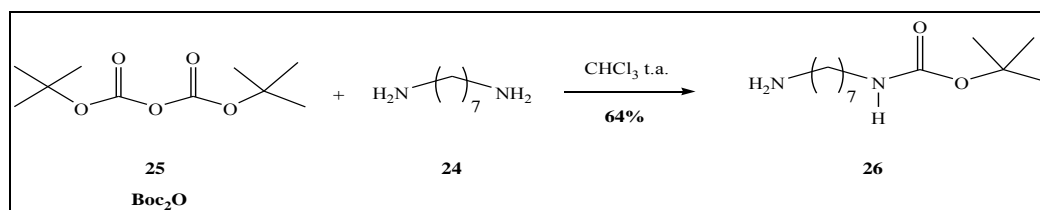


Figura 14 – Proteção do grupo amino.

Uma solução de di-*tert*-butil-carbamato (Boc<sub>2</sub>O, **25**) (0,5 eq., 734,5 mg, 3,36 mmol) em clorofórmio (CHCl<sub>3</sub>) (6,8 mL) foi adicionada gota a gota, a 0 °C por 1,5 h, a uma solução de 1,7-heptanodiamina (**3,0** eq., 2630,0 mg, 20,20 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (80,8 mL). A mistura reacional foi, então, agitada à temperatura ambiente por 22 h. Decorrido este período, a mistura foi resfriada a 0 °C e uma solução de Boc<sub>2</sub>O (0,25 eq., 367,3 mg, 1,68 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (3,4 mL) foi adicionada gota a gota por 1,5 h. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 h e, então, foi novamente resfriada a 0 °C e uma solução de Boc<sub>2</sub>O (0,25 eq., 367,3 mg, 1,68 mmol) em CHCl<sub>3</sub> (3,4 mL) foi adicionada gota a gota por 1,5 h. A mistura reacional foi, então, agitada à temperatura ambiente por 16 h. Após este período, a mistura foi filtrada, o solvente removido em evaporador rotatório e o produto obtido foi dissolvido em acetato de etila (45 mL). A mistura resultante foi lavada com solução meio-saturada de NaCl (3 x 18 mL), seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo. Obteve-se o *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-1,7-diaminoheptano (1,0 g, 4,34 mmol) em rendimento de 64 % após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel (proporção 1 : 30), utilizando-se como fase móvel a mistura eluente CHCl<sub>3</sub> : MeOH : Et<sub>3</sub>N (90 : 9 : 1, v/v/v, gradiente até 50 : 49 : 1).

### 4.2.2.2 Preparação da 7-diamina-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (síntese do produto protegido seguido da hidrólise e desproteção)



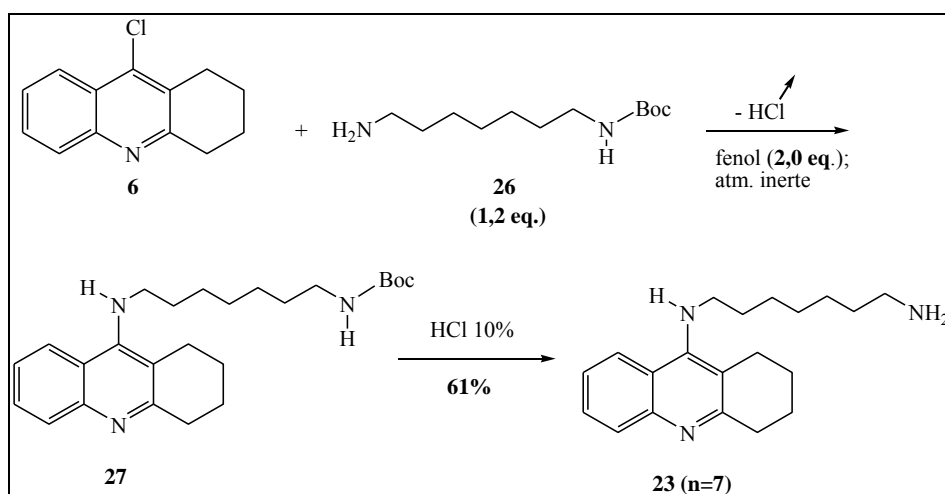


Figura 15 - Síntese e desproteção do intermediário

Uma mistura de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**6**) (1,0 eq., 972,0 mg, 4,47 mmol), N-(*tert*-butoxicarbonil)-1,7-diaminoheptano (**26**) (1,2 eq., 1235,0 mg, 5,36 mmol) e fenol (2,0 eq., 841,0 mg, 8,94 mmol) foi aquecida a 80 °C por 3 h e a 130 °C por 1 h. Após este período, adicionaram-se metanol (57,6 mL) e solução aquosa de HCl 10 % (5,8 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 90 °C por 19 h. A seguir, adicionou-se solução aquosa de NaOH 10 % (12 mL) e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Extraiu-se a fase aquosa resultante com acetato de etila (AcOEt) (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo. Obteve-se a 7-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**23**) (905,0 mg, 2,91 mmol) em rendimento de 61 % após purificação por cromatografia em coluna em sílica gel (proporção 1 : 40), utilizando-se como fase móvel a mistura eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : Et<sub>3</sub>N (97 : 2 : 1, v/v/v, gradiente).

#### 4.2.3 Preparação da 1,n-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)alcano; procedimento genérico utilizando iodeto de potássio

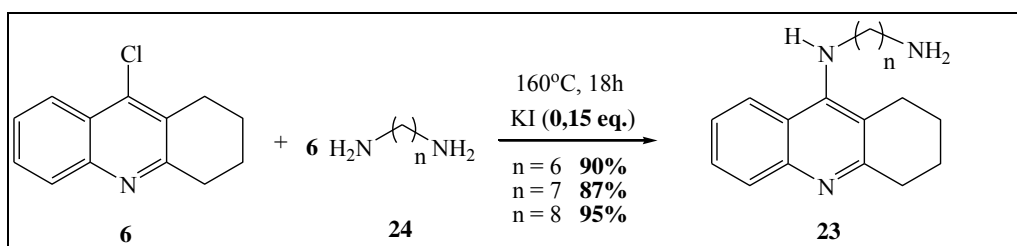
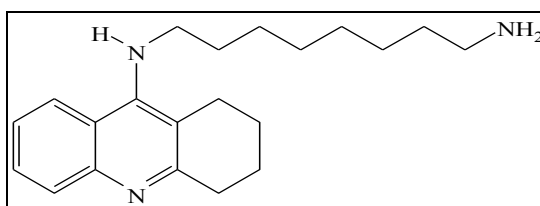


Figura 16 - Síntese do intermediário **23** com iodeto de potássio.

Em um balão de 25 mL foram misturados 9-cloro-1,2,3,4-tetra-hidroacridina (1,0 equiv.), 1,n-alcanodiamina (**6,0eq.**), iodeto de potássio (KI) (0,15eq.) e 2,7 mL de *n*-pentanol como solvente anidro. A mistura foi colocada em sistema de refluxo a 160 °C por 15 h e sob atmosfera inerte. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) usando como eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (9,9 : 0,1 v/v). Após decorrido o tempo em refluxo a mistura reacional foi tratada com 25 mL de diclorometano , 25 mL hidróxido de sódio 10% e água (2 x 18 mL). A fase aquosa foi extraída com 40 mL (2 x 20 mL) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e os extratos orgânicos foram juntados, secos com sulfato de sódio anidro e filtrado. O diclorometano residual foi evaporado em evaporador rotatório e alto-vácuo a 130 °C por uma hora. A purificação foi feita por cromatografia em coluna em sílica na proporção 1 : 50, com excesso de 15 g de sílica para retenção da diamina residual. Como eluente CHCl<sub>3</sub> : MeOH : NH<sub>4</sub>OH (93 : 6,5 : 0,5 v/v/v, gradiente até 87 : 12,5 : 0,5).

### 1,8-diamina-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)octano



**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 1,27-1,43 (m, 10H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 4H), 2,51 (sl, 2H), 2,63-2,69 (m, 4H), 3,02-3,05 (m, 2H), 3,46 (t, 2H, *J* = 3,6 Hz), 3,97-4,07 (sl, 1H), 7,32-7,35 (t, 2H, *J* = 2,7 Hz), 7,50-7,59 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 7,88-7,96 (dd, 2H *J* = 4,6 Hz e 4,6 Hz)

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ (ppm):** 22,8; 23,1; 24,8; 26,8; 26,9; 29,3; 29,4; 31,8; 33,3; 34,0; 42,0; 49,5; 115,8; 120,2; 122,9; 123,5; 128,3; 128,6; 147,4; 150,8; 158,4.

#### 4.2.4 Síntese dos híbridos tacrina-lofina

##### 4.2.4.1 Tentativa de obtenção do híbrido tacrina-lofina, utilizando-se o método de Heravi<sup>20</sup>

Foram misturados em um balão de 10mL benzila (105,0mg; 0,5mmol), benzaldeído (106,0mg; 0,5mmol), acetato de amônio (38,5mg; 0,5mmol), 7-diamina-*N*<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)eptano (155,0mg; 0,5mmol), FeCl<sub>3</sub> (4,05mg; 0,025mmol) e etanol (0,5mL). A reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) na razão da fase móvel Hexano : Acetato de Etila (9 : 1) e fase estacionária sílica MaCherey-Nagel. O sistema foi mantido em refluxo por 3h a 78°C.

A purificação foi feita por cromatografia em coluna preparativa com sílica 70-230mesh na proporção produto : sílica 1:50 e a fase móvel Hexano : Acetato de Etila : Trietilamina (80 : 19 : 1 v/v/v, gradiente até 50 : 49 : 1). O rendimento foi de 4,8%. (Tabela 2)

##### 4.2.4.2 Tentativa de síntese de obtenção do híbrido tacrina-lofina na ausência de solvente

Um processo análogo de reação foi realizado ao descrito na seção anterior, excluindo-se apenas o solvente, aumentando para 10% equivalente a quantidade de catalisador FeCl<sub>3</sub> e a reação sem solvente ocorreu a 140 °C durante 3 h. O rendimento foi 9,8% e o produto estava muito contaminado, conforme RMN-<sup>1</sup>H.

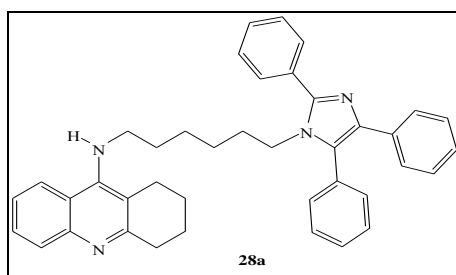
##### 4.2.4.3 Síntese de híbridos tacrina-lofina utilizando-se InCl<sub>3</sub> como ácidos de Lewis

Os demais híbridos mostrados na Tabela 2 foram obtidos com etanol anidro em refluxo, atmosfera inerte, cloreto de índio (III) 15% eq., porém com adição extra de 1,0 eq. de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 24 h de refluxo e o tempo foi otimizado para 48h. A purificação foi feita com sílica 70-230mesh na proporção produto:sílica 1 : 50 e o eluente Hexano : Acetato de Etila : Trietilamina (gradiente 80:19:1; 70:29:1; 65:34:1; 55:44:1; 0:99:1 v/v/v). O produto saiu puro entre a segunda e a terceira razão e a última razão, sem hexano não revelou mais nada em CCD (70:29:1). Os rendimentos variaram entre 10% e 30% conforme a Tabela 2.

#### 4.2.4.4 Síntese de híbridos tacrina-lofina utilizando-se $\text{InCl}_3$ como ácidos de Lewis- (Condições otimizadas)

As condições reacionais foram então otimizadas conforme a Entrada 6 da Tabela 2, utilizando-se o mesmo procedimento descrito na seção anterior, porém o refluxo mantido por 96 horas e com adição extra de 1,0 eq. de benzila, benzaldeído e acetato de amônio após 48h de refluxo. A purificação foi feita da mesma forma e o rendimento foi de 55% para o híbrido **29d** como mostrado na Entrada 6 da Tabela 2 e na Entrada 4 da Tabela 4. Este mesmo procedimento foi adotado para a avaliação da atividade catalítica (Tabela 3) e a síntese dos híbridos tacrina-lofina utilizando benzaldeídos R-substituídos (Tabela 4).

#### 1,6-diamina- $\text{N}^1$ -(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)- $\text{N}^2$ -(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)exano

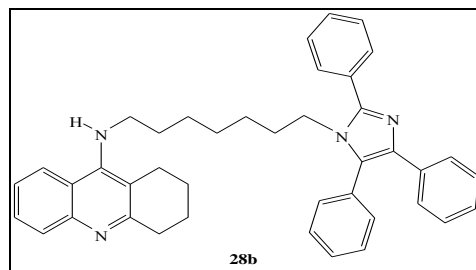


**P.F.** = 62,9 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0,98-1,07 (m, 4H), 1,25-1,43 (m, 4H), 1,82-1,95 (m, 4H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,86 (t, 3H  $J = 3,7$  Hz), 7,08-7,21 (m, 3H), 7,22-7,59 (m, 11H), 7,66 (d, 2H  $J = 3,3$  Hz), 7,88 (dd, 2H  $J = 4,2$  Hz e 4,2 Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm):** 22,7; 23,0; 24,7; 25,8; 25,8; 30,0; 31,2; 34,0; 44,4; 49,1; 115,9; 120,2; 122,8; 123,5; 126,2 128,0; 128,2; 128,6; 128,8; 129,0; 129,0; 129,6; 130,9; 131,4; 134,5; 137,7; 147,4; 147,6; 150,6; 158,3.

**1,7-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)-N<sup>2</sup>-(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)eptano**

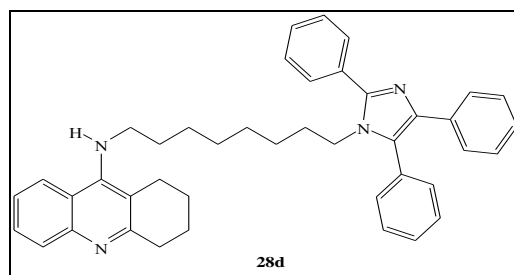


**P.F.** = 61,7 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 0,75-1,11 (m, 4H), 1,25-1,30 (m, 2H), 1,45-1,65 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 4H), 2,21-2,37 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,86 (t 3H, *J* = 3,8 Hz), 7,07-7,57 (m, 15H), 7,67 (d, 2H *J* = 3,8 Hz), 7,89 (dd, 2H *J* = 2,0 Hz e 1,8 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ (ppm):** 22,9; 23,1; 24,8; 26,0; 26,5; 28,3; 30,2; 31,5; 34,2; 44,6; 49,4; 116,0; 120,3; 122,9; 123,6; 126,2; 126,8; 126,8; 128,1; 128,2; 128,6; 128,8; 128,9; 129,1; 129,2; 131,0; 131,5; 134,6; 137,7; 147,6; 147,7; 150,7; 158,5.

**1,8-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)-N<sup>2</sup>-(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)octano**

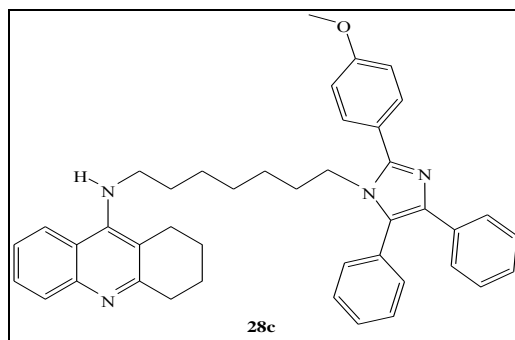


**P.F.** = 71,8 °C

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 0,90-1,12 (m, 6H), 1,12-1,40 (m, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,85-2,01(m, 4H), 2,67 (sl, 2H), 3,05 (sl, 2H), 3,40 (t, 2H *J* = 6,9Hz), 3,87 (t, *J* = 7,4 Hz), 7,09-7,59 (m, 15H), 7,68(dd, 2H *J* = 7,8 e 1,3 Hz) 7,91 (t, 2H *J* = 7,2 Hz)

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ (ppm):** 22,9; 23,2; 24,9; 26,1; 26,8; 28,6; 29,0; 30,3; 31,8; 34,2; 44,7; 49,6; 116,0; 120,4; 122,9; 123,6; 126,3; 126,9; 128,1; 128,3; 128,7; 128,9; 129,0; 129,1; 129,3; 129,7; 131,1; 131,6; 131,7; 134,7; 137,8; 147,7; 147,8; 150,8; 158,6

**1,7-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)-N<sup>2</sup>-(2-(4-metóxfenil)-4,5-difenilimidazol-1-il)eptano**

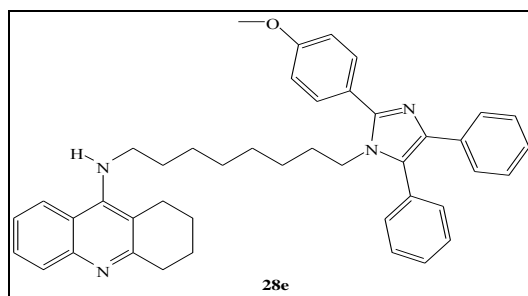


**P.F. = 67,0 °C**

**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 0,95-0,97 (m, 4H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,88-1,90 (m, 4H), 2,67-2,68 (m, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 3,35 (t, 2H *J* = 3,6 Hz), 3,82-3,89 (m, 5H), 6,98 (d, 2H *J* = 4,5 Hz) 7,11-7,61 (m, 14H), 7,90 (d, 2H *J* = 5,0 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz) δ (ppm):** 23,0; 23,2; 25,0; 26,2; 26,6; 28,5; 30,3; 31,7; 34,2; 44,7; 49,5; 55,5; 114,2; 116,1; 120,4; 122,9; 123,7; 124,1; 126,3; 127,0; 128,2; 128,4; 128,7; 129,0; 129,2; 129,5; 130,7; 131,2; 131,9; 134,8; 137,7; 147,7; 147,7; 150,8; 158,7; 160,2.

**1,8-diamina-N<sup>1</sup>-(1,2,3,4-tetraidroacrina-9-il)-N<sup>2</sup>-(2-(4-metóxfenil)-4,5-difenilimidazol-1-il)octano**



**P.F. = 56,0 °C**

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0,94-1,33 (m, 11H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,90-1,92 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,40 (t, 2H  $J = 3,6$  Hz), 3,82-3,87 (m, 5H), 7,00 (d, 2H  $J = 4,4$  Hz), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,26-7,62 (m, 11H), 7,91 (t, 2H  $J = 4,1$  Hz).

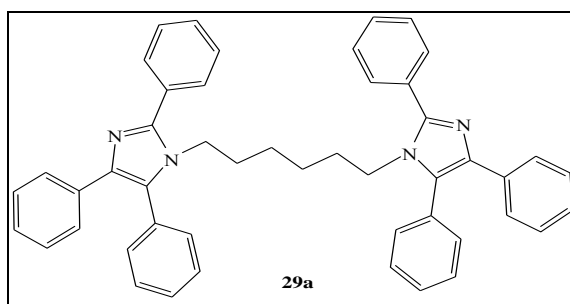
**RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm):** 23,0; 23,2; 25,0; 26,2; 26,9; 28,7; 29,1; 30,4; 31,9; 34,3; 44,8; 49,6; 55,5; 114,2; 116,1; 120,4; 123,0; 124,1; 126,3; 126,9; 128,2; 128,4; 128,7; 129,0; 129,2; 129,5; 130,7; 131,2; 131,9; 134,8; 137,6; 147,7; 150,9; 158,7; 160,1.

#### 4.2.5 Síntese dos 1,n-diamina- $\text{N}^{1,2}$ -di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)alcano (*bis-lofina*)

Foram misturados em um balão de 10mL benzila (2 mmol), benzaldeído (2 mmol), acetato de amônio (2 mmol), 1,n-alcanodiamina (**1 mmol**), ácido de Lewis (0,2 mmol) e etanol (2 mL). A reação foi monitorada por CCD Hexano : Acetato de Etila (9 : 1). O sistema foi mantido em refluxo por a 78 °C por quatro (**29c**) ou vinte-e-quatro horas (**29a-b**). O rendimento foi de 29% para n=6, 29% para n=7 e para n=8 ficou em torno de 37% independente do catalisador. (Tabela 3)

A purificação foi feita por cromatografia em coluna preparativa utilizando sílica-gel 70-230mesh como fase sólida e Hexano : Acetato de Etila : Trietilamina como fase móvel em um gradiente de eluição (90:9:1; 80:19:1; 70:29:1, 60:39:1; 50:49:1; 0:99:1, v/v/v), sendo que o produto é coletado na razão 70:29:1 (**29c**) e 60:39:1 (**29a-b**).

#### 1,6-diamina- $\text{N}^{1,2}$ -di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)exano

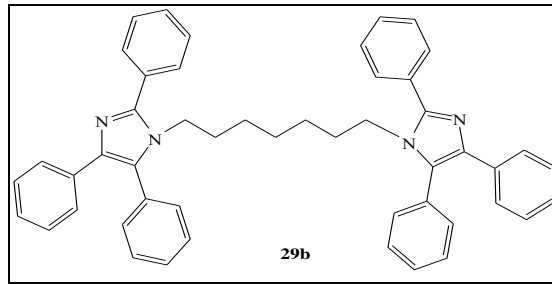


**P.F. = 166,5 °C**

**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 0,56 (m, 2H), 1,06 (m, 2H), 3,70 (t, 2H  $J = 3,8$  Hz), 7,11-7,21 (m 3H), 7,29-7,33 (m 2H), 7,39-7,44 (m 6H), 7,58-7,61 (m 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm): 25,3; 30,1; 44,5; 126,4; 126,9; 128,2; 128,7; 128,9; 129,2; 129,2; 129,6; 131,0; 131,6; 134,6; 137,8; 147,7.

**1,7-diamina- $\text{N}^{1,2}$ -di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)eptano**

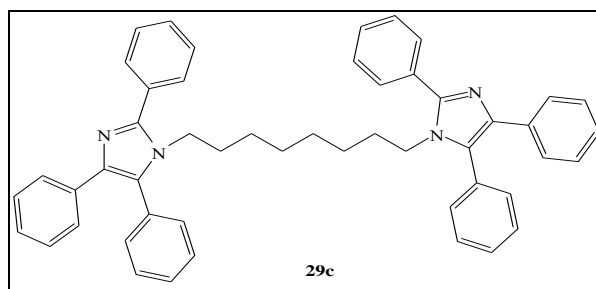


P.F. = 84,8 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,51-0,75 (m, 6H), 1,10-1,31 (m, 4H), 3,77 (t, 4H,  $J = 7,5$  Hz), 7,10-7,25 (m, 6H), 7,32-7,54 (m, 20H), 7,62-7,67 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm): 25,8; 27,7; 30,2; 44,6; 126,4; 126,9; 128,2; 128,7; 129,0; 129,2; 129,3; 129,6; 131,0; 131,3; 131,5; 134,4; 137,6; 147,6.

**1,8-diamina- $\text{N}^{1,2}$ -di(2,4,5-trifenilimidazol-1-il)octano**



P.F. = 150,5 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 0,58-0,81 (m, 8H), 1,10-1,31 (m, 4H), 3,78 (t, 4H,  $J = 7,5$  Hz), 7,10-7,25 (m, 6H), 7,28-7,58 (m, 20H), 7,62-7,75 (m, 4H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz)  $\delta$  (ppm): 26,0; 28,3; 30,3; 44,7; 126,4; 126,9; 128,2; 128,8; 128,9; 129,2; 129,3; 129,7; 131,1; 131,6; 131,7; 134,7; 137,9; 147,8.



## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram obtidos novos híbridos tacrina-lofina **28** (seis compostos, sendo um com seis, dois com sete e três com oito carbonos metilênicos) e dímeros *bis*-lofina **29** (três compostos, com 6, 7 e 8 carbonos metilênicos), totalizando dez compostos novos. A adaptação da metodologia para a obtenção dos híbridos tacrina-lofina e dímeros *bis*-lofina via reação de Radziszewski tetracomponente mostrou ser viável e eficiente. O cloreto de índio (III) (InCl<sub>3</sub>) foi o ácido de Lewis que apresentou a melhor atividade catalítica para a reação tetracomponente.

Realizaram-se reações de proteção e conseqüente desproteção de um dos grupos amino da diamina primária de partida, para obtenção do composto aminado **23**. Verificou-se que uma reação descrita na literatura, utilizando iodeto de potássio como catalisador e excesso de diamina apresenta um rendimento maior e evita a formação do dímero dispensando as etapas de proteção e desproteção de um dos grupos amino.

As amostras já foram encaminhadas para ensaios de inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Estes ensaios estão sendo realizados no *Departamento de Bioquímica - Instituto de Ciências Básicas da Saúde – UFRGS*.

## REFERÊNCIAS

1. Bartus, R. T.; Dean, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S., *Science*, **1982**, *217*, 408.
2. Leifer, B. P., *J. Am. Geriatr. Soc.* **2003**, *51*, 281.
3. Alonso, D.; Dorronsoro, I.; Rubio, L.; Munõz, P.; García-Palomero, E.; Del Monte, M.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Castro, A.; Medina, M.; Martínez, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6588.
4. Pang, Y.-P.; Hong, F.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Brimijoin, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 171.
5. Dooley, M.; Lamb, H. M., *Drugs & Aging*. **2000**, *16*, 199.
6. Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y., *Jpn. J. Pharmacol.* **2002**, *89*,
7. Wilkinson, D. G.; Francis, P. T.; Schwam, E.; Payne-Parrish, J., *Drugs & Aging*. **2004**; *21*, 453.
8. Davis, M. *New Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 1253.
9. Allain, H.; Bentué-Ferrer, D.; Belliard, S.; Derouesné, C. "Pharmacology of Alzheimer's Disease" in *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol 34, pp 1-67; Ed. Ellis, G. P. and Luscombe, D. K.; Elsevier, Amsterdam, **1997**.
10. Francotte, P.; Graindorge, E.; Boverie, S.; de Tullio, P.; Pirotte, B., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.
11. Friedländer, P., *Ber.* **1882**, *15*, 2572.
12. Muchowski, J. M.; Maddox, M. L., *Can. J. Chem.* 2004, *82*, 461.
13. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
14. da Costa J.S.; Pisoni, D.S.; da Silva, C.B.; Petzhold, C.L.; Russowski, D.; Ceschi M.A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
15. 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.
16. Ellman, G. L. Courtney, K. D.; Andres, V. J.; Featherstone, R. M., *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
17. Pang, Y.-P.; Kozikowski, A. P., *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1994**, *8*, 669.
18. Pang, Y.-P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S., *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646

19. Pang, Y.-P.; Hong, F.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Brimijoin, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 171.
20. Heravi M.M.; Derikvand F.; Haghighi M., *Monatshefte für Chemie* **2008**, 139, 31.
21. Jin Z, *Nat Prod Rep* **2005**, 22, 196
22. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, McNulty D, Blumenthal M, Heys JR, Landvatter SW, Strickler JE, McLaughlin MM, Siemens IR, Fisher SM, Livi GP, White JR, Adams JL, Young PR, *Nature*, **1994**, 372, 739
23. Frantz DE, Morency L, Soheili A, Murry JA, Grabowski EJJ, Tillyer RD *Org Lett*, **2006**, 6, 843
24. Sisko J, Mellinger M, *Pure Appl Chem*, **2002**, 74, 349
25. Davidson D, Weiss M, Jelling M, *J Org Chem*, **1937**, 2, 319
26. Stoeck V, Schunack W, *Arch Pharmaz*, **1976**, 309, 421
27. Wang, L. M., Wang, Y. H., Tian, H., Yao, Y. F., Shao, J. H., Liu B.; *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 1570.
28. Dardonville, C. Et al, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6570-6580.
29. Huang, Z.; Luo, W.; Li Y.; Huang, S.; Tan, J.; Ou, T.; Li, D.; Gu, L., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, 19, 763.