

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

HELNEIDE CRISTINA CAMPOS

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS
HÍBRIDOS PLANEJADOS COMO INIBIDORES DE
ACETILCOLINESTERASE**

Alfenas/MG
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

HELINEIDE CRISTINA CAMPOS

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS
HÍBRIDOS PLANEJADOS COMO INIBIDORES DE
ACETILCOLINESTERASE**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Obtenção de insumos farmacêuticos e avaliação da atividade biológica.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Viegas Júnior

Alfenas/MG
2009

HELINEIDE CRISTINA CAMPOS

**ESTUDOS VISANDO À SÍNTESE DE NOVOS COMPOSTOS
HÍBRIDOS PLANEJADOS COMO INIBIDORES DE
ACETILCOLINESTERASE**

A Banca Examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Obtenção de insumos farmacêuticos e avaliação da atividade biológica

Aprovada em: 20 / 08 / 2009.

Prof^o. Dr. Claudio Viegas Junior
Universidade Federal de Alfenas Unifal-MG

Prof^o. Dr. Luiz Antônio Soares Romeiro
Universidade Católica de Brasília UCB-DF

Prof^a. Dr^a. Márcia Paranho Veloso
Universidade Federal de Alfenas Unifal-MG

Dedico este trabalho aos meus sobrinhos: Sthefanie, Thaylor, Leandro e Isabela, que vocês tomem gosto pelos estudos. Aos meus pais por sempre me apoiarem e acreditarem no meu potencial. Ao Marcelo, sempre presente e me apoiando mesmo a distância. A DEUS pelo dom da vida, e por sempre atender minhas orações.

AGRADECIMENTOS

- À Universidade Federal de Alfenas- MG, pela oportunidade concedida para a realização deste curso.

- Ao Prof. Dr. Cláudio Viegas Júnior pela orientação e confiança para a execução deste trabalho.

- Ao Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos e a Prof^a. Dra. Márcia Paranho Veloso pelas valiosas contribuições e pelo acompanhamento constante no laboratório.

- A todos os professores da pós-graduação que muito contribuíram para meu aprimoramento.

- Ao secretário da pós-graduação, Márcio Silva sempre nos auxiliando com a parte burocrática.

- A Prof^a Dr^a Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira que serviu de inspiração desde a época da graduação.

- Ao Prof José Antônio Leite pelas conversas de corredor e pelo apoio e amizade também desde a época da graduação.

- A todos os colegas do Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal que colaboraram de alguma forma na execução deste trabalho. Renan pelo apoio na qualificação, Roberta sempre com um artigo em mãos, Rodrigo esclarecendo as dúvidas de química, Claudinha pela horas de ajuda com os espectros de RMN, Priscilla que mesmo distante ainda dá apoio e incentivo. Rodrigo e Miguel, muitíssimo obrigada pela ajuda com os testes de infravermelhos principalmente nesta fase final.

- Aos colegas do grupo de pesquisa: Patty, Poli, Camila, Ana Cecília, Maísa, Douglas, Flávia e Miguel formamos uma equipe sempre trocando informações e ajudando para que cada projeto andasse bem.

- Aos colegas de mestrado: Adélia, Ana Lúcia, Daniela, Emiliane, Fernanda, Ivan, Lívia, Mariana, Marina, Rudy e Valdomiro que neste período muito acrescentaram à minha formação, sou grata a todos e sentirei muita falta

de cada um de vocês. Também aos colegas das turmas anteriores e posteriores com os quais muito aprendi.

- Ao amigo Ivan, sempre presente, solícito e com uma palavra de incentivo para qualquer situação, fora as “atualizações”.

- Lívia, Soninha e Emiliane, além do apoio nas pesquisas, também presente nas horas de distração, nas confidências e nas caminhadas.

- Fernanda, passamos pelas mesmas dificuldades, resultados que não chegavam e prazo terminando, isso nos fez mais unidas e determinadas no nosso propósito, obrigada pelas horas de escuta.

- Ao Prof. Dr. Eduardo Tonon de Almeida, pelos espectros de Infravermelho e pela disponibilidade em nos ensinar a operar o equipamento.

- Ao Dr. Marcos Pivatto, da UNESP Araraquara, pela valiosa colaboração na realização dos RMN.

- Aos Funcionários da UNIFAL-MG, pela colaboração e ajuda prestada.

- Aos meus irmãos Benvinda e Vantuil e meu cunhado Daniel pelo apoio constante.

- Minha amiga Andréa, grande incentivadora para que eu começasse e concluísse mais este projeto.

- Ao meu grande amor Marcelo que soube entender minhas ausências, sempre me confortando. Agradeço também pelo precioso presente que me deu, um filho (a), que desde já muda nossas expectativas de vida.

- A Todos aqueles que de alguma maneira colaboraram para a execução deste trabalho.

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma neuropatologia grave e sem cura que se caracteriza por um distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. Estimativas apontam que esta doença atinge aproximadamente 37 milhões de pessoas em todo o mundo e é considerada a maior causa de demências degenerativas em indivíduos acima dos 60 anos. Com o aumento da expectativa média de vida da população mundial, doenças associadas à longevidade como DA e a doença de Parkinson passaram a representar um grande desafio, onde o desenvolvimento de ações terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais perseguidos no cenário científico internacional. Dentre as alterações fisiopatológicas associadas ao desenvolvimento da DA, a redução da função colinérgica central tem sido o principal alvo dos fármacos disponíveis que atuam, em sua maioria, na inibição da acetilcolinesterase, enzima-chave na cascata biossintética e na regulação da concentração de acetilcolina nas fendas sinápticas. A busca por novos fármacos anticolinesterásicos com esqueleto carbônico inovador, levou-nos ao planejamento de um novo protótipo de candidato a fármaco desenhado pela hibridação molecular das estruturas do donepezil (**2**) e da rivastigmina (**3**), dois fármacos disponíveis para o tratamento da DA, com a inserção de uma subunidade acil-hidrazona visando propriedades antiinflamatórias adicionais. O planejamento sintético da série **26** foi baseado numa abordagem convergente envolvendo o acoplamento dos intermediários-chave, hidrazida **29** e o aldeído piperidínico **33**. Realizou-se um estudo comparativo de diferentes condições oxidativas para obtenção do aldeído-chave observando os melhores rendimentos, independente do agente oxidante, para álcoois benzílicos, os melhores tempos reacionais e rendimentos de conversão foram observados com a utilização de $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2$, a melhor condição de obtenção de aldeídos não-conjugados foi obtida utilizando PCC/DMSO como oxidantes.

Palavras-chave: inibidores de AChE. Doença de Alzheimer. Planejamento de fármacos. Química medicinal. Hibridação molecular.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a serious and incurable neuropathology, characterized by a progressive disturbance in memory and other cognitive functions, affecting dramatically the social and occupational behavior. Hitting 37 millions people in the world, AD is considered the main cause of degenerative dementia in individuals over the age 60. With the increase of life expectancy of population worldwide, diseases associated to longevity such as AD and Parkinson's disease perform a big challenge, where the development of more efficient and safety therapeutic agents becomes the main target for research groups and Pharmaceutical Industry. Among the pathophysiological changes associated with the development of AD, the reduction of central cholinergic function has been the main target of the available drugs, which work mainly in the inhibition of acetylcholinesterase, a key enzyme in the biosynthetic cascade and regulation of the concentration of acetylcholine in synaptic clefts. The search for new anti-cholinesterase drugs, with innovative carbon skeleton and pharmacological profile, led us to design a new drug candidate prototype by using molecular hybridization of the structures of donepezil (**2**) and rivastigmine (**3**), two drugs available for the AD treatment. Furthermore, we proposed the insertion of an acyl hydrazone subunit aiming to achieve additional anti-inflammatory properties. The synthetic route for the series **26** was based on a convergent approach involving the coupling of the key-intermediates hydrazide **29** and the piperidine aldehyde **33**.

Keywords: AChE inhibitors, Alzheimer's disease, drug design, medicinal chemistry, molecular hybridization.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Imagem de RMN do encéfalo de indivíduo sadio (A) e com DA (B), mostrando acentuada redução volumétrica global do encéfalo e das estruturas mesiais dos lobos temporais.....	14
Figura 2 – Placas neuríticas por diferentes colorações, A e C congou, B : Fluorescência onde as setas mostram o núcleo amilóide, D : hematoxilina e eosina, E : Prata.....	16
Figura 3 – Emaranhados neurofibrilares.....	17
Figura 4 – Fármacos comerciais para tratamento da DA e fisostigmina (6).....	20
Figura 5 – Sítio ativo da AChE com destaque para os aminoácidos da tríade catalítica...	22
Figura 6 – Carbamatos com atividade anti-colinesterásica.....	23
Figura 7 – Formação do (S)-3-[1-dimetilamino)etilfenol) metabólito de (3).....	25
Figura 8 - Planejamento de novos inibidores de AChE (26) por hibridação molecular entre donepezil (2) e rivastigmina (3).....	28
Figura 9 - Abordagem sintética da série 26 a partir do ácido 3-hidróxibenzóico (27) e do 4-piperidinometanol (31).....	39
Tabela 1 – Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C na estrutura do éster 28	43
Tabela 2 – Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C na estrutura da hidrazida 29	46
Tabela 3 – Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C na estrutura do álcool 32	49
Tabela 4 – Condições reacionais para oxidação de alcoóis primários.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

- ¹ **H** – Próton de hidrogênio
- ¹³ **C** – Carbono 13
- δ** – Deslocamento químico
- J** – Constante de acoplamento
- Ac₂O** – Anidrido acético
- Ach** – Acetilcolina
- AChE** – Acetilcolinesterase
- ApoE** – Apolipoproteína E
- BuChE** – Butirilcolinesterase
- CCD** – Cromatografia em camada delgada
- d** - Densidade
- DA** – Doença de Alzheimer
- DMSO** – Dimetilssulfóxido
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- g** - Grama
- Hex** – Hexano
- Hz** – Hertz
- IACHe** – Inibidores de acetilcolinesterase
- IV** – Infravermelho
- M** - Massa
- mg** – Miligrama
- min** – Minuto
- mL** - Mililitro
- MM** – Massa molar
- mmol** – Milimol
- NMDA** – N-metil-D-aspartato
- PCC** – Clorocromato de piridínio
- PHF** - Filamento helicoidal pareado
- PPA** – Proteína precursora de amilóide
- ppm** – Partes por milhão

PS1 – Presenilina 1

PS2 – Presenilina 2

QSAR – Relação Quantitativa Estrutura-Atividade

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

t.a. – Temperatura ambiente

UV – Ultravioleta

V – Volume

µm – Micrometro

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro no IV do composto 29 (KBr).....	38
Espectro 2 – Espectro de RMN de ^1H do composto 29 (CDCl_3 , 500 MHz).....	39
Espectro 3 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H , composto 29	39
Espectro 4 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 29 (CDCl_3 , 125 MHz).....	40
Espectro 5 – Espectro no IV do composto 30 (KBr).....	41
Espectro 6 – Espectro de RMN de ^1H do composto 30 (DMSO, 500 MHz).....	42
Espectro 7 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H , composto 30	42
Espectro 8 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 30 (DMSO, 125 MHz).....	43
Espectro 9 – Espectro de RMN de ^1H do composto 33 (CDCl_3 , 500 MHz).....	44
Espectro 10 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H , composto 33	45
Espectro 11 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 33 (CDCl_3 , 125 MHz).....	45
Espectro 12 – Espectro de RMN de ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 500 MHz).....	47
Espectro 13 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto 34 (CDCl_3 , 125 MHz).....	47

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	Doença de Alzheimer	13
2.1.1	Etiopatogenia da doença de Alzheimer	13
2.1.2	Caracterização da doença	13
2.1.3	Fases de desenvolvimento da DA	15
2.1.4	Histopatologia	15
2.1.5	Inflamação na doença de Alzheimer	17
2.1.6	Fatores genéticos	17
2.1.7	Diagnóstico	18
2.1.8	Tratamento	19
2.1.9	Fármacos aprovados para o tratamento da DA	20
2.2	Acetilcolinesterase	21
2.2.1	Mecanismo de ação dos Inibidores de Acetilcolinesterase (IAChE)	22
2.2.2	Ação dos inibidores de acetilcolinesterase	23
2.2.3	Donepezil	24
2.2.4	Rivastigmina	24
2.3	Estratégias para o planejamento de novos fármacos	25
2.3.1	Hibridação molecular	25
2.3.2	Bioisosterismo	26
2.3.4	Síntese de fármacos	27
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo geral	28
3.2	Objetivo específico	28
4	METODOLOGIA	30
4.1	Obtenção do 3-hidróxibenzoato de metila (29)	30
4.2	Obtenção da 3-hidróxi-benzo-hidrazida (30)	31
4.3	Obtenção do 1-benzilpiperidinometanol (33)	31
4.4	Procedimento geral para oxidação com PCC	32
4.5	Procedimento geral para oxidação com NaNO ₂ /Ac ₂ O	33
4.6	Procedimento geral para oxidação com CrO ₃ /DMSO	33

4.7	Procedimento geral para oxidação com CrO_3	34
4.8	Procedimento geral para oxidação com MnO_2	34
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	36
6	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	50
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
	ANEXOS	5

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demências em idosos, afetando mais de 37 milhões de pessoas no mundo (RAFIL, 2009). Trata-se de uma patologia crônica, de progressão lenta, que se caracteriza principalmente por declínio da capacidade intelectual em diferentes domínios cognitivos (BELLUTI, 2005).

Estudos estatísticos mostram que a DA acomete, principalmente, pessoas com idade superior a 60 anos. A prevalência desta patologia cresce exponencialmente com o aumento da idade, dobrando a cada 5 anos após os 65 anos (HERRERA, 2002). Devido ao aumento da expectativa média de vida, fato que ocorre preponderantemente em países industrializados, é provável que a incidência da DA triplique nos próximos 50 anos (HENEKA, 2007).

O aumento da população de idosos vem crescendo em todo mundo. No Brasil, os estudos epidemiológicos corroboram a relação da incidência da DA com a longevidade, o que no caso desta população é um dado importante para definição de políticas públicas de saúde, uma vez que a expectativa média de vida tem aumentado significativamente. Com estudos populacionais e de registros de casos sobre a prevalência de demência realizados a partir de 1980, observa-se que a DA é a forma mais frequente de demência no Brasil e que a baixa escolaridade associa-se à maior prevalência da doença (NITRINI, 1999).

A estratégia terapêutica disponível atualmente baseia-se em três pilares: melhorar a cognição, retardar a evolução e tratar os sintomas e as alterações de comportamento. A necessidade de novas alternativas medicamentosas, de menor custo e maior eficácia, tem motivado a busca por novos agentes anticolinesterásicos úteis no tratamento de doenças neurodegenerativas (www.alzheimermed.com.br).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Alzheimer

2.1.1 Etiopatogenia da doença de Alzheimer

A causa definitiva da DA ainda não está completamente elucidada, entretanto acredita-se tratar de uma patologia de origem multifatorial (BARRIL, 2001). Evidências sugerem que fatores genéticos e ambientais contribuem para a patogênese da doença. Dentre estes fatores relacionados ao aumento do risco da DA inclui-se idade avançada, traumatismo craniano associado à perda de consciência, história familiar de demência, síndrome de Down, fatores de risco vasculares, depressão, genótipo da apolipoproteína E, entre outros (FASSEBENDER, 2001).

Pela ausência de marcadores biológicos, o diagnóstico clínico da DA baseia-se na presença de demência estabelecida por julgamento clínico, excluindo outras possíveis causas de demência (MORRIS, 1991). Embora exames de imagens auxiliem no diagnóstico diferencial pela presença de atrofia cortical frontal e parieto-temporal, associada com aumento dos ventrículos e redução no hipocampo (SANTI, 2000), o diagnóstico definitivo só é estabelecido no *post-mortem*, por estudo anatomo-patológico, observando a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares (CARAMELLI, 2000).

2.1.2 Caracterização da doença

No processo de envelhecimento intrínseco, além do declínio no funcionamento das atividades fisiológicas, dificuldades cognitivas, especialmente dificuldades de memória são bastante observadas (LIMA, 2006).

A DA caracteriza-se por alargamento global dos sulcos corticais, particularmente das estruturas mesiais dos lobos temporais. Este comprometimento preferencial dos hipocampos é bem caracterizado nos estudos de ressonância

magnética nuclear de imagem (RMN). Para avaliação da atrofia dos hipocampos realiza-se a análise quantitativa através da volumetria dos hipocampos, geralmente utilizada para pesquisas e para análise comparativa fidedigna (Figura 1). Na maioria dos casos existe um alargamento ventricular proporcional à redução córtico-subcortical (www.institutofleury.org.br).

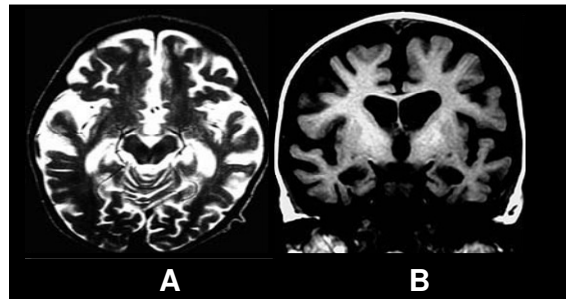


Figura 1 - Imagem de RMN do encéfalo de indivíduo sadio (A) e com DA (B), mostrando acentuada redução volumétrica global do encéfalo e das estruturas mesiais dos lobos temporais. **Fonte:** www.institutofleury.org.br

No envelhecimento normal não há grande perda de neurônios, na DA, entretanto muitos neurônios param de funcionar, perdem conexão com outros e morrem. Primeiramente os neurônios de partes do cérebro que controlam a memória são destruídos, incluindo o hipocampo (estrutura cerebral que ajuda a codificar a memória recente). Quando a DA atinge o córtex cerebral, região responsável pela linguagem e raciocínio, ocorre uma mudança na fala e capacidade de fazer julgamentos, podendo ainda ocorrer mudanças na personalidade. Com o envolvimento de outras áreas cerebrais o paciente pode tornar-se acamado evoluindo lentamente à perda de lucidez (NIH Publication, 2004).

O curso clínico da doença é avaliado pelo comprometimento progressivo da memória: inicialmente, para fatos recentes e, posteriormente, atingindo outras funções cognitivas como linguagem e funções executivas. Ocorrem dificuldades no aprendizado e na execução de testes de fluência verbal. Com a evolução da doença a memória remota também é comprometida. Apraxia ideatórias (perda na sequência de atos motores) e apraxia ideomotoras (dificuldade de realizar gestos sob comando) e dificuldade viso-espaciais também são observadas (BRUCKI, 2000).

2.1.3 Fases de desenvolvimento da DA

De acordo com o nível de comprometimento cognitivo e o grau de dependência do indivíduo, a doença de Alzheimer pode ser dividida em três fases: leve, moderada e grave.

Na fase leve da doença o paciente mostra queda significativa no desempenho de tarefas instrumentais diárias, mas ainda consegue manter-se independente e executar as tarefas básicas do dia a dia.

A fase moderada caracteriza-se por um comprometimento intelectual maior e o paciente necessita de ajuda para realizar atividade de rotina.

Na fase grave da DA, o paciente necessita de assistência integral, geralmente encontra-se acamado, podendo apresentar dificuldades de deglutição, incontinência urinária e fecal e sinais de comprometimento neurológicos (BOTTINO, 2002).

2.1.4 Histopatologia

Durante o progresso da DA, observa-se perda neuronal gradativa e degeneração sináptica intensa, mais acentuada que no envelhecimento normal. No exame microscópico do cérebro, encontram-se placas senis, formadas pelo acúmulo de proteína β -amilóide, e emaranhados neurofibrilares, constituídos por depósitos insolúveis de fragmentos de proteína tau hiperfosforilada (MESULAM, 2000).

O peptídeo β -amilóide é um resíduo de 39 a 42 polipeptídeos, resultante da clivagem degradativa da proteína precursora de amilóide (PPA). O processo de clivagem da PPA pode ocorrer por duas vias proteolíticas, envolvendo clivagem pelas secretases β e γ (LARNER, 2002).

A placa senil resulta do metabolismo anormal da PPA, conduzindo à formação de agregados do peptídeo β -amilóide. No cérebro de indivíduos portadores da DA, o β -amilóide deposita-se nestas placas senis e na parede dos vasos sanguíneos. Entre os efeitos neurotóxicos do β -amilóide relacionam-se alterações do crescimento dos neuritos, apoptose, maior vulnerabilidade à excitotoxicidade e desestabilização da homeostase do cálcio intracelular (NITRINI, 2005).

Admite-se que antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeo β -amilóide e seu acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, ocorre a formação dos emaranhados neurofibrilares e a conversão das placas senis em neuríticas. A formação de placas senis (Figura 2) e emaranhados neurofibrilares (Figura 3) são os dois principais eventos associados à neurodegeneração na doença de Alzheimer.

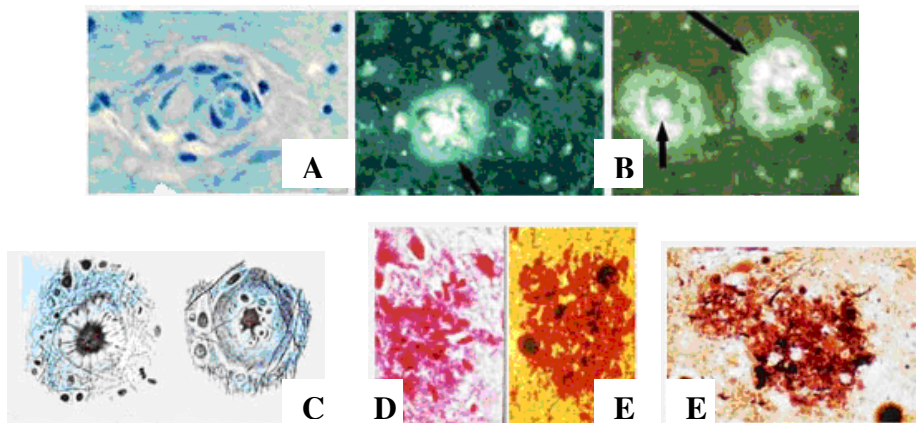


Figura 2 - Placas neuríticas por diferentes colorações, **A e C** congo, **B**: Fluorescência onde as setas mostram o núcleo amilóide, **D**: hematoxilina e eosina, **E**: Prata.

Fonte: adaptado de <http://www.alzheimermed.com.br>

Os emaranhados neurofibrilares são lesões intraneuronais, resultantes do acúmulo de proteína Tau, que é o constituinte normal dos microtúbulos (parte do citoesqueleto neuronal) e que sofre um processo de hiperfosforilação (Tau hiperfosforilada) (NITRINI, 2005).

A fosforilação da Tau determina sua capacidade de estabilizar os microtúbulos, essenciais para manutenção da estrutura neuronal e o transporte axonal de diversas substâncias, incluindo os neurotransmissores. Em neurônios afetados, a perda destes microtúbulos determina alterações estruturais e funcionais, levando à morte celular e à formação de emaranhados neurofibrilares. Os filamentos helicoidais pareados (PHF) são o componente principal dessas formações e concentram a proteína Tau em estado hiperfosforilado (Figura 3).

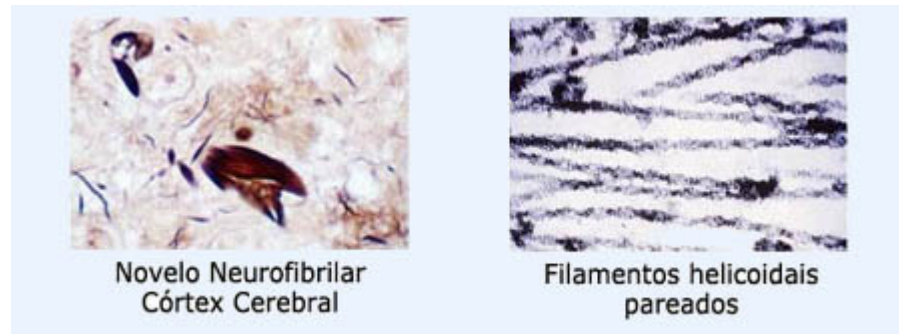


Figura 3 – Emaranhados neurofibrilares.

Fonte: <http://www.alzheimermed.com.br>

2.1.5 Inflamação na doença de Alzheimer

A formação de placas β -amilóides e emaranhados neurofibrilares constitui os mecanismos-chave na patogênese da DA. Várias evidências sugerem que processos inflamatórios seriam o terceiro fator de contribuição para a patogênese da doença, uma vez que iniciada a degeneração, contribui para a progressão e cronicidade da mesma (HENEKA, 2007).

A presença de micróglia reativas no cérebro de indivíduos com doença de Alzheimer, a ativação da cascata complemento e numerosas proteínas associadas ao sistema imunológico são sugestivas para o envolvimento de mecanismos inflamatórios com a DA. Existem, porém, muitas controvérsias quanto ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais para redução do risco de ocorrência da DA (POTYK, 2005), mesmo assim, muitos estudos epidemiológicos sugerem que os anti-inflamatórios podem exercer uma neuroproteção à DA (ENGELHARDT, 2005).

2.1.6 Fatores genéticos

Vários trabalhos demonstram que a DA é uma doença idade-dependente e que o risco aumenta entre familiares, demonstrando a forte relação genética. Já estão identificados quatro genes que se relacionam com a doença de Alzheimer.

Um gene responsável pela produção da PPA foi localizado no cromossomo 21, caracterizando uma DA pré-senil. Isto também explica o fato de pacientes portadores da trissomia do 21 (síndrome de Down) desenvolverem lesões anatomo-patológicas características da DA entre 30 e 40 anos de idade (www.alzheimermed.com).

No início da década de 90 descobriu-se uma associação entre o cromossomo 19, que determina a produção da apolipoproteína E (ApoE) e a DA. A ApoE já havia sido encontrada nas placas senis e emaranhados neurofibrilares e relaciona-se com DA familiar de início tardio. Hoje se sabe que o alelo épsilon 4 da apolipoproteína E (ApoE ϵ 4) é o fator de risco genético para o desenvolvimento da DA de aparição tardia (FARRER, 2002).

Em uma grande proporção de pacientes com DA de aparição precoce, (pessoas afetadas entre os 30 e 60 anos) incluídos em estudos genéticos, também se verificou mutações nos genes presenilina 1 (*PS1*) e presenilina 2 (*PS2*), assim como no gene da proteína precursora β -amilóide, localizados respectivamente nos cromossomos 14,1 e 21. Somente cerca de 5% dos pacientes com a DA são pessoas abaixo de 60 anos, dentre os quais menos da metade se deve a mutações autossômicas nos genes *APP*, *PS1* e *PS2* (SELKOE, 2001).

Mutações do gene *PS1* (de função desconhecida) no cromossomo 14 estão associadas a casos agressivos de DA familiar de início precoce, entre 30 e 60 anos. A mutação no gene homólogo do cromossomo 1, *PS2*, determina a ocorrência da DA esporádica em várias famílias européias (www.alzheimermed.com).

2.1.7 Diagnóstico

Embora o diagnóstico definitivo só possa ser feito histopatologicamente, o diagnóstico clínico associado a testes neuropsicológicos tem alto grau de precisão. Os critérios específicos para diagnósticos incluem evidências de perdas em duas ou mais áreas cognitivas como memória e afasia, apraxia, agnosia ou distúrbio de uma função executiva (www.alzheimermed.com.br).

Exames morfológicos de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância magnética auxiliam no diagnóstico diferencial pela presença de atrofia cortical frontal e parietal temporal associada ao aumento dos ventrículos e redução do hipocampo. Exame do líquido para determinação da proteína amilóide e da proteína Tau também são bastante sugestivos (SANTI, 2000).

Além disso, a presença do alelo ApoE ϵ 4 torna muito provável que a demência seja produzida pela DA.

2.1.8 Tratamento

Na última década vem ganhando força dentre os pesquisadores envolvidos no entendimento da evolução e de alternativas terapêuticas para a DA, a teoria da “hipótese da cascata amilóide” que atribui a uma desregulação do metabolismo da proteína precursora β -amilóide (APP) no sistema nervoso central (SNC), a formação das placas neuríticas ou senis que são depósitos extra neuronais anormais. Dados experimentais indicam que estes depósitos sejam neurotóxicos e que seu acúmulo pode ser responsável por processos patológicos que aparecem como emaranhados neurofibrilares de fragmentos da proteína Tau. Esta anomalia desencadeia um processo inflamatório no SNC, podendo levar à morte neuronal (FUENTES, 2005 e NIH Publication, 2004). Outros autores atribuem a formação dos emaranhados neurofibrilares e a conseqüentemente morte neuronal a um processo anormal de fosforização da proteína Tau.

O estudo da fisiopatologia da Tau aponta para uma nova possibilidade de alvo terapêutico na DA e desordens cerebrais, por 2 mecanismos: visando prevenir a hiperfosforilação de moléculas de Tau e prevenir sua agregação. Alguns autores sugerem que a hiperfosforilação é um evento precoce no desenvolvimento de patologia neurofibrilar, e que o bloqueio neste ponto pode interromper a cascata patogênica (CASTRO, 2002).

Outros estudos demonstram que a DA está relacionada com uma redução nas taxas de acetilcolina (ACh) e outros neurotransmissores como noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamato e substância P. Outra forma de intervenção

terapêutica baseia-se na “Hipótese colinérgica” que prevê que a neurotransmissão colinérgica pode ser realçada pela ação de fármacos ao nível pré-sináptico (precursores de colina, liberação de acetilcolina e antagonistas dos receptores muscarínicos pré-sinápticos) e pós-sináptico (agonistas muscarínicos e nicotínicos). A maioria dos medicamentos disponíveis atualmente para o tratamento da DA agem no processo sináptico por inibição da acetilcolinesterase (AChE), como forma de aumentar o tempo de vida médio da ACh na fenda sináptica (FRANCIS, 1999 e BARRIL, 2002).

2.1.9 Fármacos aprovados para o tratamento da DA

Atualmente existem somente 5 fármacos aprovados e disponíveis comercialmente para o tratamento da DA: tacrina (THA, Cognex[®], **1**), donepezil (Aricept[®], **2**), rivastigmina (Exelon[®], **3**), galantamina (Reminyl[®], **4**) e memantina (Namenda[®], **5**) (Figura 4).

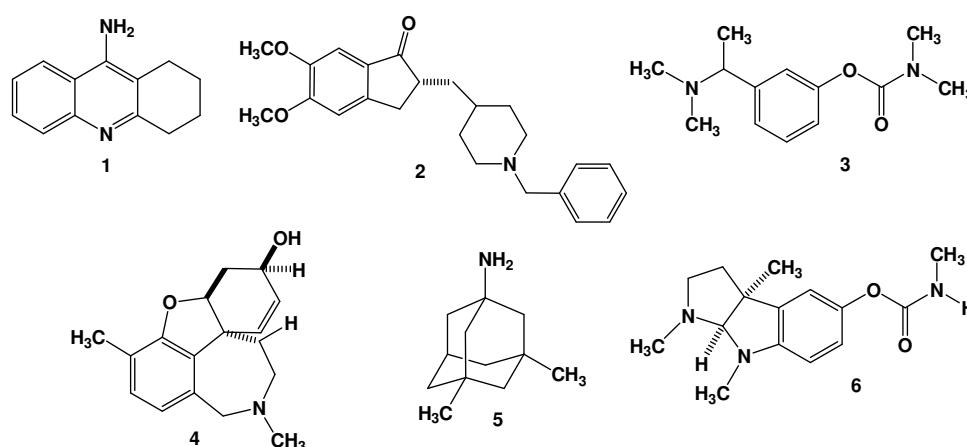


Figura 4. Fármacos comerciais para tratamento da DA e fisostigmina (**6**)

Dentre os fármacos acima, a memantina (**5**) é a alternativa terapêutica mais recente aprovada pelo FDA e atua como antagonista de receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) bloqueando a transmissão de glutamato (O'NEIL, 2005). Os demais atuam como inibidor da acetilcolinesterase (IACHÉ) produzindo melhoras moderadas dos sintomas e estabilizando a função cognitiva de pacientes que possuem a DA de grau leve a moderado. Embora estes fármacos não constituam

uma forma de cura para esta enfermidade, oferecem ganhos substanciais na qualidade de vida do paciente e retardamento na evolução da doença, mas é preciso ter consciência das limitações de sua eficácia. Ensaios clínicos demonstram que, em geral, os pacientes apresentam uma estabilização ou melhoria predominantemente cognitiva que dura entre 6 e 12 meses. Passado esse período, ocorre uma frequente piora sintomatológica, com progresso similar ao de pacientes não-tratados (RODRIGUEZ, 2005).

2.2 Acetilcolinesterase

A principal função da AChE é a hidrólise da ACh. Esta reação ocorre por ataque nucleofílico ao carbono carbonílico, acilando uma subunidade de serina da enzima e liberando colina. Esta enzima acilada passa por rápida hidrólise formando ácido acético e restaurando a enzima (BARRIL, 2002).

Estudos da estrutura tridimensional da AChE isolados de *Torpedo Califórnia* mostraram que monômero da enzima é uma proteína $\alpha\beta$ com 537 resíduos de aminoácidos, que contém 12 fitas β misturadas a 14 fitas α (BARRIL, 2002).

O sítio ativo é quase centrossimétrico a cada subunidade, localizando-se na base de uma garganta estreita a 20 Å de profundidade (GOODMANN, 2006). Este sítio ativo apresenta uma tríade catalítica (Ser200-His440-Glu327) semelhante à serina protease, mas com substituição do ácido aspártico por um glutamato (Glu327). Apresenta ainda outros resíduos de aminoácidos como Trp84, interagindo com o grupo quaternário da ACh e o Trp279 no sítio aniônico periférico, localizado na abertura do gargalo, que pode atuar como um sítio de ligação inicial acelerando a hidrólise da ACh (BARRIL, 2002) (Figura 5).

Estes resíduos de triptofano (84 e 279) estão sendo considerados como sítios de interação no planejamento de novos inibidores de AChE (CASTRO, 2001).

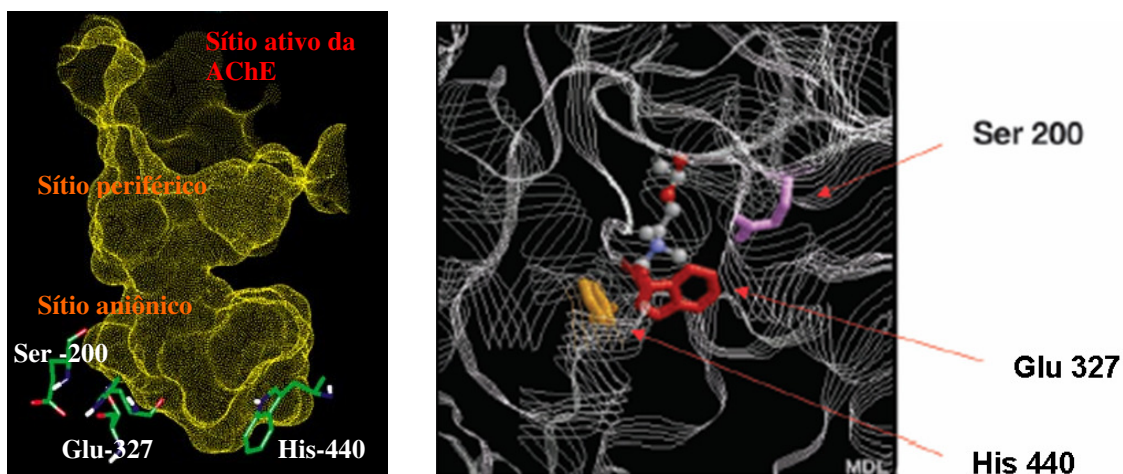


Figura 5 – Sítio ativo da AChE com destaque para os aminoácidos da tríade catalítica. **Fonte:** VIEGAS JR, 2004.

2.2.1 Mecanismo de ação dos Inibidores de Acetilcolinesterase (IACHÉ)

A enzima acetilcolinesterase possui três domínios distintos que são os locais mais apropriados de interação para ligantes inibidores: a bolsa acílica, o sub-sítio colina do centro ativo e os sítios aniônico e periférico que constituem a base para as diferenças de especificidade entre acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE) (GOODMANN, 2006). Atualmente 3 tipos de inibidores de acetilcolinesterase são empregados no tratamento da DA:

- **Inibidores reversíveis clássicos** – consistem em ligantes que interagem com a enzima próximo ao sítio catalítico, como *N*-benzilpiperidina (donepezil) e alguns alcalóides (galantamina).
- **Inibidores irreversíveis** – como os inseticidas organofosforados
- **Inibidores pseudo-irreversíveis** - neste grupo incluem os carbamatos que formam uma ligação carbamoila com resíduos de serina na tríade catalítica da AChE. O protótipo deste grupo é a fisostigmina (**6**) (Figura 4) cuja estrutura básica levou ao desenvolvimento da rivastigmina (BARRIL, 2002).

2.2.2 Ação dos inibidores de acetilcolinesterase

Os efeitos farmacológicos dos IACHe devem-se primariamente à prevenção da hidrólise da ACh pela AChE, ocorrendo assim acúmulo do neurotransmissor, potencializando a resposta à ACh, que é liberada por impulsos colinérgicos espontaneamente nas terminações nervosas.

A função carbamato, presente na estrutura da fisostigmina (**6**) e da rivastigmina (**3**) (Figura 4), aliado ao emprego de diversas técnicas de planejamento racional de fármacos, como bioisosterismo, hibridação molecular, estudos de QSAR e *docking* vem inspirando o desenho molecular de novos inibidores de acetilcolinesterase (IACHes). Carbamatos de diversos padrões moleculares como o derivado hexahidrocromeno [4,3-*b*] pirrólico **7** (BOLOGNESI, 2001), os alquil-carbamatos **8-15** (CHEN, 1996), os furobenzofuranos **16-18** (LUO, 2005) e as metanobenzodioxepinas **19-21** (LUO, 2005) os análogos da rivastigmina conformacionalmente restritos **22-24** (BOLOGNESI, 2004) e o fenilcarbamato **25** (MUSTAZZA, 2002), vêm sendo sintetizados e avaliados farmacologicamente na busca por agentes com um melhor perfil de atividade, maior seletividade, biodisponibilidade e baixa toxicidade (Figura 6).

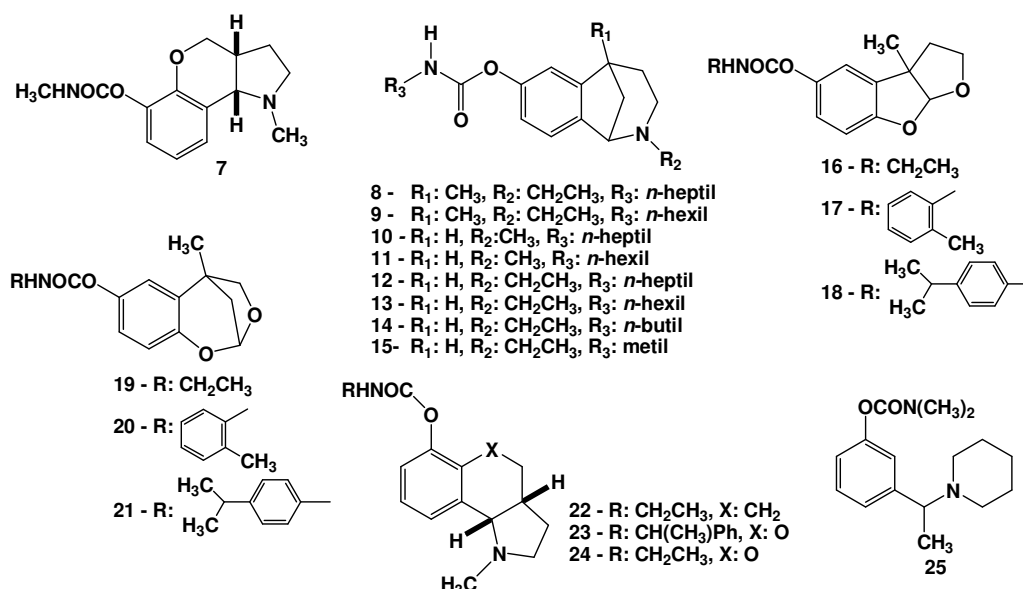


Figura 6. Carbamatos com atividade anticolinesterásica

2.2.3 Donepezil (2)

O donepezil foi a segunda droga aprovada pelo FDA para tratamento da DA leve à moderada, conhecido comercialmente como Aricept[®]. Promove uma inibição reversível e não-competitiva da acetilcolinesterase. Por sua maior seletividade para acetilcolinesterase, sendo 1252 vezes mais seletivo para AChE do que para BuChE, apresenta poucas ações periféricas. A presença das subunidades *N*-benzilpiperidinica e indanônica na sua estrutura lhe confere longa meia-vida plasmática, em torno de 70 horas, o que permite uma única administração diária. Por todas estas características, aliada à boa tolerabilidade e a eficácia terapêutica, o donepezil é fármaco de primeira linha para o tratamento da DA leve à moderada (www.unb.br, 2008).

2.2.4 Rivastigmina (3)

Foi planejada a partir da fisostigmina (**6**) que é relativamente instável em pH fisiológico. É bastante seletiva para regiões do córtex e hipocampo, que são as regiões mais afetadas pela degeneração cerebral, devido à sua ação inibitória sobre AChE e BuChE (MUSTAZZA, 2002).

A rivastigmina (**3**) representa uma nova geração de IACHEs, aprovado pelo FDA em 2000, apresentando um grupamento carbamato na sua estrutura, o que a faz um substrato capaz de reagir covalentemente e lentamente com o sítio ativo da enzima (BOLOGNESI, 2004).

É um inibidor lentamente reversível e não-competitivo da AChE, indicada para tratamento oral de pacientes com DA média a moderadamente severa, normalmente prescrita na dosagem de 6 – 12 mg/dia, sendo uma opção terapêutica segura para os paciente apenas por um curto período de tempo (6 meses). A rivastigmina é rapidamente metabolizada, principalmente pelas colinesterases que hidrolisam o carbamato à NAP 226-90 ((*S*)-3-[1-(Dimetilamino)etilfenol] (**26**) (Figura 7) o qual pode sofrer uma *N* desmetilação além de conjugação sulfato (SPENCER, 1998).

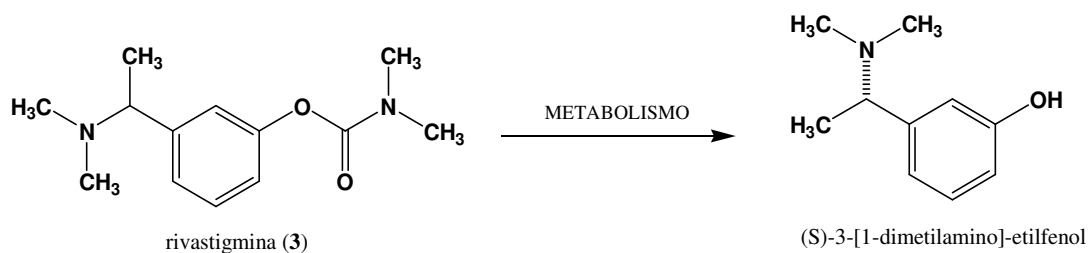


Figura 7 – Formação do (S)-3-[1-(dimetilamino)etilfenol] (**26**) por metabolização de (**3**)

2.3 Estratégias para o planejamento de novos fármacos

A química medicinal estuda as razões moleculares da ação dos fármacos, a relação entre estrutura química e a atividade farmacológica, incluindo o planejamento e o desenho de novas substâncias que possuam propriedades fármaco terapêuticas úteis (BARREIRO, 2001).

Dentre as diversas técnicas disponíveis para desenho molecular destacam-se a abordagem fisiológica, que baseia-se no mecanismo de ação farmacológico pretendido, e é fundamentada no conhecimento do processo fisiopatológico envolvido e no melhor alvo terapêutico (BARREIRO, 2008).

O conhecimento do sítio de interação permite o desenho de inibidores/ativadores enzimáticos ou agonistas/antagonistas de receptores por processos de complementaridade molecular planejada (BARREIRO, 2008).

Dentre as estratégias apresentadas pela química medicinal para o planejamento, desenho e modificação molecular na descoberta de novos candidatos a fármacos ou compostos-protótipo, destaca-se a simplificação molecular, bioisosterismo, hibridação molecular e restrição conformacional (BARREIRO, 2008).

2.3.1 Hibridação molecular

Hibridação molecular é uma estratégia de modificação estrutural que consiste na conjugação de características estruturais definidas (subunidades farmacofóricas)

de dois compostos bioativos distintos, gerando uma nova estrutura molecular unida por grupamentos espaçadores (*spacers*) ou grupos de união (*linkers*) (BARREIRO, 2008).

Para o novo composto obtido, com as subunidades já descritas, tem-se uma previsão da atividade e do metabolismo e possivelmente uma diminuição dos efeitos tóxicos, ganhando-se em racionalidade. A hibridação molecular favorece a obtenção de novos compostos com perfil de seletividade modificado e também melhor eficácia e afinidade em relação a seus protótipos (VIEGAS, 2007).

A hibridação molecular ainda permite obter atividade dual ou dupla, conjugando a atividade das moléculas protótipas em uma única molécula, representando uma inovação terapêutica atraente para o tratamento de determinadas fisiopatologias de origem multifatorial (BARREIRO, 2008).

Esta estratégia de modificação molecular é útil no planejamento de novos ligantes otimizados, podendo explorar a modulação de efeitos secundários indesejáveis. Também se aplica na busca por protótipos para o tratamento de fisiopatologias que apresentam poucos fármacos disponíveis no mercado, ou para fármacos que apresentam alta toxicidade ou outras restrições farmacocinéticas e farmacodinâmicas (VIEGAS, 2007).

2.3.2 Bioisosterismo

Estratégia de modificação molecular de um composto protótipo pela substituição de átomos ou grupo de átomos por outros estruturalmente semelhantes, ou seja, que apresentam volume molecular, forma, distribuição eletrônica e propriedades físico-química similares, permitindo obter propriedades biológicas semelhantes (BARREIRO, 2008)

Esta estratégia é amplamente utilizada pela Indústria Farmacêutica na descoberta de novos análogos de inovações terapêuticas comercialmente viáveis (*me-too*) (LIMA, 2004).

Dentre as inúmeras razões para a utilização do bioisosterismo no planejamento de novos fármacos, inclui-se o ganho em seletividade para

determinado receptor ou enzima, reduzindo efeitos adversos, necessidade de melhora da atividade farmacológica, melhora das propriedades farmacocinéticas em relação ao protótipo (LIMA, 2004).

A substituição bioisotérica deve observar cuidadosamente 4 parâmetros:

- Tamanho volume e distribuição eletrônica dos átomos, polaridade e ângulo de ligação.

- Grau de solubilidade aquosa e lipídica

- Reatividade química dos grupos funcionais

- Fatores conformacionais incluindo formação de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares (LIMA, 2004).

2.3.3 Síntese de fármacos

A síntese de fármacos compreende o estudo planejado de uma sequência de reações orgânicas altamente seletivas, aplicadas sobre o material de partida. A metodologia utilizada para esta síntese deve viabilizar o acesso, com menor custo e maior rendimento para se chegar ao produto, fármaco terapeuticamente ativo, com alto grau de pureza e que possa ser utilizado com segurança posológica como medicamento (BARREIRO, 1991).

A aplicação da síntese na busca por novos protótipos de fármacos representa uma grande parcela dos medicamentos disponíveis para aplicação clínica e movimentam uma grande cifra no mercado mundial. Os fármacos de origem sintética representavam em 2000 aproximadamente de 390 bilhões de dólares, estudos anteriores mostram que até 1991 cerca de 75% dos fármacos utilizados eram de origem sintética (MENEGATTI, 2001).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

O objetivo geral do presente trabalho é a síntese de uma nova família de candidatos protótipos a fármacos inibidores de acetilcolinesterase **27**, com esqueleto carbônico inédito, planejados por hibridação molecular a partir das estruturas de dois fármacos comerciais, o donepezil (**2**) e a rivastigmina (**3**). A inserção de uma subunidade acil-hidrazônica espaçadora visa à modulação de propriedades antiinflamatórias ausentes nos compostos-protótipos originais (Figura 8).

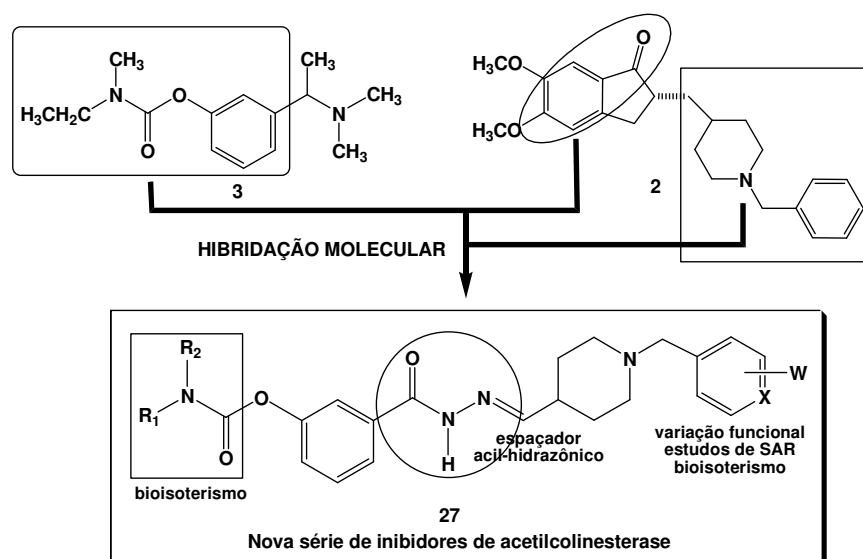


Figura 8. Planejamento do novos inibidores de AChE (**27**) por hibridação molecular entre o donepezil (**2**) e a rivastigmina (**3**).

3.2 Objetivo específico:

O objetivo específico deste projeto compreende um estudo sistemático da rota sintética proposta (Figura 9), focando na etapa de obtenção do aldeído-chave **33** a partir do álcool **32**.

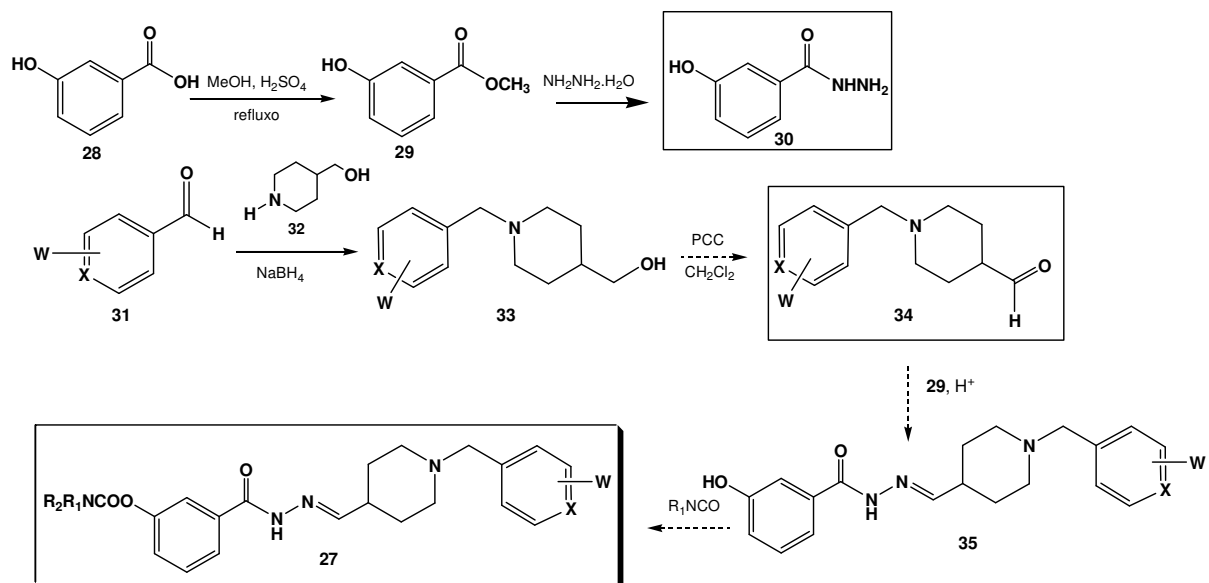
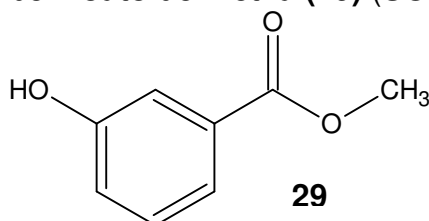


Figura 9. Abordagem sintética para a série **27** a partir do ácido 3-hidroxibenzoico (**28**) e do 4-piperidinometanol (**32**)

4 METODOLOGIA

A parte experimental deste trabalho foi realizada no Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal – LFQM, da Unifal-MG. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Varian INOVA-500, a 500 e 125 MHz de frequência, respectivamente, utilizando CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) a partir do padrão interno, tetrametilsilano (TMS). Os espectros no infravermelho foram realizados num espectrômetro com transformada de Fourier em um aparelho da marca Shimadzu – IR Prestige-21, utilizando pastilhas de brometo de potássio como suporte. As reações foram rotineiramente monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) em sílica gel Sorbent Technologies 200 μm e reveladas com UV, vapor de iodo ou nebulização com reagente iodocloroplatinato. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel Merck 230 – 400 mesh. As soluções orgânicas foram secas com solução saturada de cloreto de sódio e sulfato de magnésio anidro e os solventes orgânicos foram removidos sobre pressão reduzida em evaporador rotatório marca Heidolph Laborato-4000. Os solventes e reagentes utilizados na parte experimental foram de grau P.A.

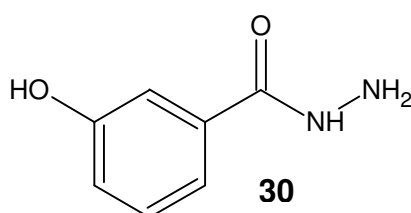
4.1 Obtenção do 3-hidroxibenzoato de metila (29) (SOLLANDRÉ, 1993).



Em um balão de 2 bocas de 50 mL adicionou-se 0,500 g do ácido 3-hidroxibenzóico (3,62 mmol) juntamente com 7 mL de metanol (0,169 mmol) e 4 gotas de H_2SO_4 como catalisador. O sistema foi mantido em refluxo controlando a temperatura entre 65 – 70°. A reação manteve-se por 12 h quando CCD (eluente: Hexano/AcOEt 7:3) indicou a inexistência de material de partida. Removeu-se o

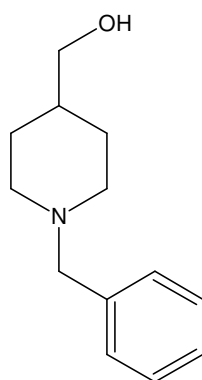
solvente no rota evaporador. O produto foi extraído com acetato de etila e água em funil de separação. Lavou-se o produto com solução saturada de NaCl que foi posteriormente seco com MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente a pressão reduzida obtendo 0,560 g de **29** (96%). O produto apresentou-se como um sólido branco.

4.2 Obtenção da 3-hidroxibenzohidrazida (**30**) (DUARTE, 2007).



Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,300 g do éster 3-hidroxibenzoato de metila (1,97 mmol) em aproximadamente 2,0 mL de etanol. Adicionou-se 4,9 mL de monohidrato de hidrazina 98% (99 mmol). Manteve-se a reação a reação sobre agitação a temperatura ambiente por cerca de 20 h, acompanhando por CCD (eluente CHCl₃/MeOH/NH₄OH 7:3:0,2). Em seguida o balão foi colocado em banho de gelo e adicionou-se HCl concentrado para neutralizar a reação. A extração foi feita em funil de separação, utilizando acetato de etila. A fase orgânica foi tratada com solução saturada de NaCl, posteriormente com MgSO₄ seguida de filtração e remoção do solvente para fornecer 0,161 g de **30** (68%) como um sólido branco.

4.3 Obtenção do 1-benzilpiperidinometanol (**33**) (TOUCHETTE, 2006).



33

Em um becker com 0,264 mL de benzaldeído (2,607 mmol) adicionou-se 0,300 g de 4-piperidinometanol (2,607 mmol), homogeneizou com bastão de vidro por aproximadamente 25 min, acompanhando por CCD (Eluente: AcOEt/MeOH/AcOH 1:1:2gts). Observou-se a formação de um precipitado sólido transparente. O produto foi dissolvido com 7,800 mL de etanol (0,134 mmol) e transferido para um balão de 50 mL. Adicionou-se 0,052 g de borohidreto de sódio (1,360 mmol) e manteve-se a reação sobre agitação até que todo borohidreto fosse consumido (cerca de 20 min). A reação foi finalizada com ácido acético glacial, seguido da adição de 1,5 mL de água destilada. O solvente foi removido no rota evaporador. O produto foi ressuspendido com CHCl_3 e lavado com solução saturada de NaCl, seco com MgSO_4 e filtrado. A remoção do solvente forneceu 0,335 g do álcool **33** (63%) como óleo amarelado.

4.4 Procedimento geral para oxidação com PCC (COREY, 1979).

Em um balão de 25 mL suspende-se 0,340 g (1,560 mmol) de PCC (cloro cromato de piridínio) em aproximadamente 2,125 mL de DMSO (29,918 mmol). Solubilizou 0,210 g (1,040 mmol) do 1-benzil-piperidinometanol em 0,200 mL de DMSO (2,816 mmol) e adicionou-se lentamente ao balão reacional. Manteve-se a reação sobre agitação a temperatura ambiente por cerca de 2 h, acompanhando por CCD (eluente: CHCl_3 /MeOH 6:4). Ao final adicionou-se água destilada e elevou-se o pH a 9,0 com NaOH 20%. Extraiu-se com CHCl_3 e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seguida de MgSO_4 e filtração. A evaporação do solvente forneceu um rendimento bruto de 98%.

Tabela 1 – Oxidação com PCC / DMSO

Álcool	Rendimento	Produto
1-benzilpiperidinometanol	98 %	1-benzilpiperidinometanol + 1-benzilpiperidinometanal
4-metoxibenzílico	51 %	Ácido 4-metoxibenzóico + 4-metoxibenzaldeído
Ciclohexanol	66 %	Ciclohexanol + ácido ciclohexanóico
Isoamílico	41 %	Álcool isoamílico + 3-metilbutanal

4.5 Procedimento geral para oxidação com $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$ (BABASAHEB, 2000).

Em um balão de 25 mL dissolveu-se 0,100 g do álcool (0,73 mmol) em 0,027 mL de Ac_2O (0,29 mmol) e adicionou-se 0,152 g de NaNO_2 (2,20 mmol). A reação foi mantida sobre agitação e t.a., sendo acompanhada CCD, em cerca de 10 minutos quando todo material de partida foi consumido. Ao final o produto foi extraído com éter etílico e concentrado a pressão reduzida.

Para substratos sólidos como 4-cloro-fenilmetanol e álcool piperonílico utilizou-se excesso do solvente Ac_2O (aproximadamente 5,30 mmol de Ac_2O) e estas reações levaram em torno de 5 horas para finalização.

Tabela 2 – Oxidação com $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$

Álcool	Rendimento	Produto
1-benzilpiperidinometanol	95 %	Ácido 1-benzilpiperidina-4-carboxílico
4-clorofenilmetanol	71 %	Ácido 4-clorobenzóico
4-metoxibenzílico	87 %	Ácido 4-metoxibenzóico
Benzílico	92 %	Ácido benzóico
Piperonílico	77 %	Ácido piperonílico

4.6 Procedimento geral para oxidação com CrO_3/DMSO (LOU, 1992).

Em um balão de 25 mL solubilizou-se 0,10 g do álcool 4-cloro-fenilmetanol (0,70 mmol) em 0,14 mL de DMSO (1,97 mmol). Verteu sobre o balão reacional 0,14 g de CrO_3 (1,40 mmol) previamente solubilizado em 1,40 mL de DMSO (19,70 mmol). Manteve-se a reação sobre agitação por cerca de 30 min a 30°C seguida de 4 h a temperatura ambiente, acompanhando por CCD (eluente: AcOEt/Hex 7:3). Adicionou água gelada extraíndo o produto com éter etílico e concentrando à pressão reduzida.

Tabela 3 - Oxidação com CrO₃/DMSO

Álcool	Rendimento	Produto
4-clorofenilmetanol	68 %	4-clorofenilmetanol + 4-clorofenilmetanal
4-metoxibenzílico	87 %	Ácido 4-metoxibenzóico
Benzílico	92 %	Benzaldeído

4.7 Procedimento geral para oxidação com CrO₃ (LOU, 2002b).

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,105 g de CrO₃ (1,052 mmol) sobre 0,100 g de 4-cloro-fenilmetanol (0,701 mmol). Manteve-se sobre agitação e t.a. por cerca de 3 - 8 h, acompanhando por CCD (eluente: AcOEt/Hex 7:3). O produto foi extraído com CH₂Cl₂, filtrado por celite e extraído o solvente em rota evaporador.

Os substratos sólidos como 4-cloro-fenilmetanol e álcool piperonílico foram previamente solubilizados em aproximadamente 0,5 mL de CH₂Cl₂.

Tabela 4 - Oxidação com CrO₃

Álcool	Rendimento	Produto
4-clorofenilmetanol	61 %	Ácido 4-clorobenzóico
4-metoxibenzílico	90 %	Ácido 4-metoxibenzóico + 4-metoxibenzaldeído
Benzílico	16 %	Ácido benzóico
Piperonílico	21 %	Ácido piperonílico
Cicloexanol	2 %	Ácido cicloexanóico
Isoamílico	10 %	Ácido 3-metilbutanóico

4.8 Procedimento geral para oxidação com MnO₂ (LOU, 2002).

Em um balão de 25 mL adicionou-se 0,1g de 4-metóxi-benzílico e 1 g de MnO₂ e usando CH₂Cl₂ como solvente. Manteve-se a reação sobre agitação a temperatura de ambiente por cerca de 48 h, acompanhando por CCD (eluente:

AcOEt/Hex 7:3). O resíduo foi lavado com CH_2Cl_2 , filtrado e evaporou-se o solvente.

Tabela 5 - Oxidação com MnO_2

Álcool	Rendimento	Produto
4-metoxibenzílico	78 %	Ácido 4-metoxibenzóico + 4-metoxibenzaldeído
Piperonílico	74 %	piperonal
Cicloexanol	37 %	Cicloexanol + cicloexanona
Isoamílico	50 %	Ácido 3-metilbutanóico + 3-metilbutanal

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O planejamento sintético (Figura 9) baseou-se numa abordagem convergente envolvendo o acoplamento dos intermediários-chave **30** e **34**. A acil-hidrazida **30** foi obtida em duas etapas consecutivas, a partir do ácido 3-hidróxi-benzóico comercial (**28**) e o intermediário piperidínico **34** foi preparado partindo-se do 4-piperidinometanol (**32**) que sofreu reação de aminação redutiva com benzaldeído (**31**). Uma vez obtidos os intermediários-chave, o acoplamento entre o aldeído **34** e a hidrazida **30** deverá fornecer a acil-hidrazona **35** que poderá ser convertida numa série de carbamatos **27**, por reação com isocianatos adequadamente escolhidos.

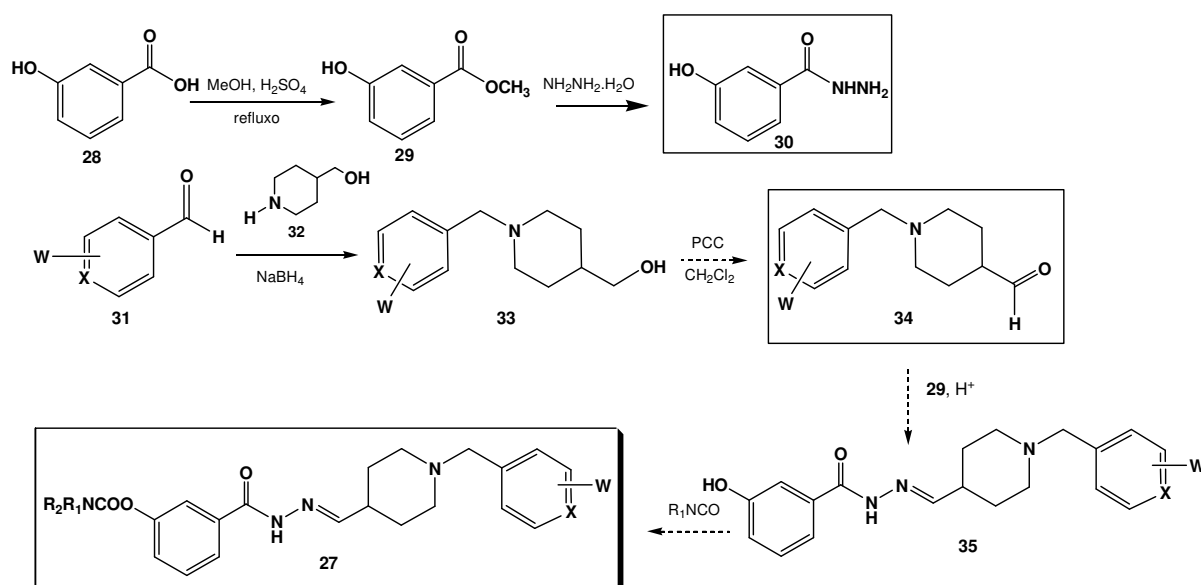
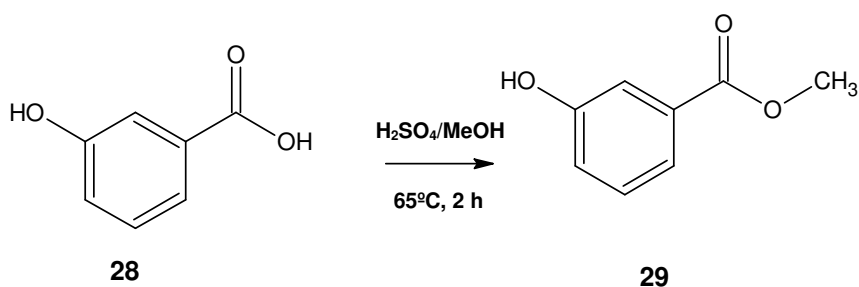


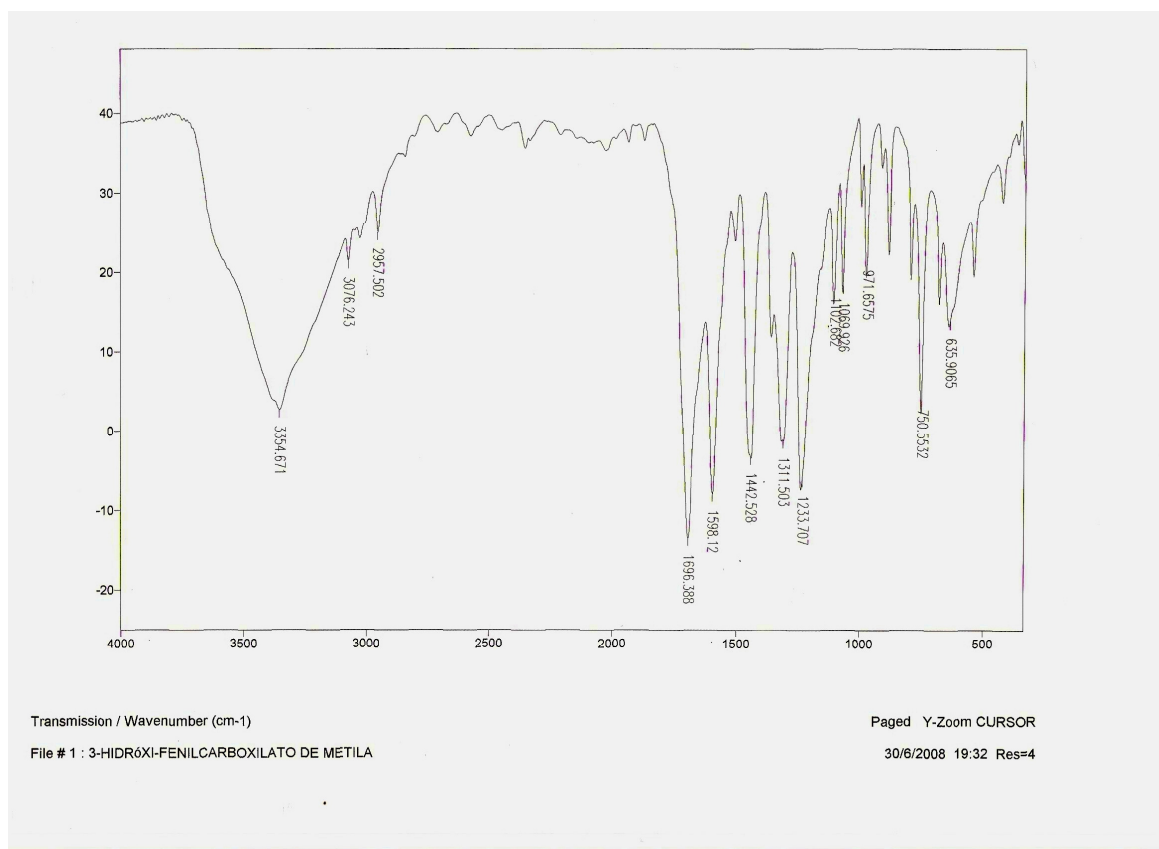
Figura 9. Abordagem sintética para a série **27** a partir do ácido 3-hidróxi-benzóico (**28**) e do 4-piperidinometanol (**32**)

A partir da abordagem mostrada na Figura 9, a rota sintética proposta utilizou o ácido 3-hidróxi-benzóico (**28**) como material de partida, que na presença de metanol em meio ácido, sofreu uma reação de esterificação sendo convertido ao éster correspondente, 3-hidróxi-benzoato de metila (**29**), com um rendimento de 96% (Esquema 1).



Esquema 1 – Reação para obtenção do éster **29** a partir de **28**

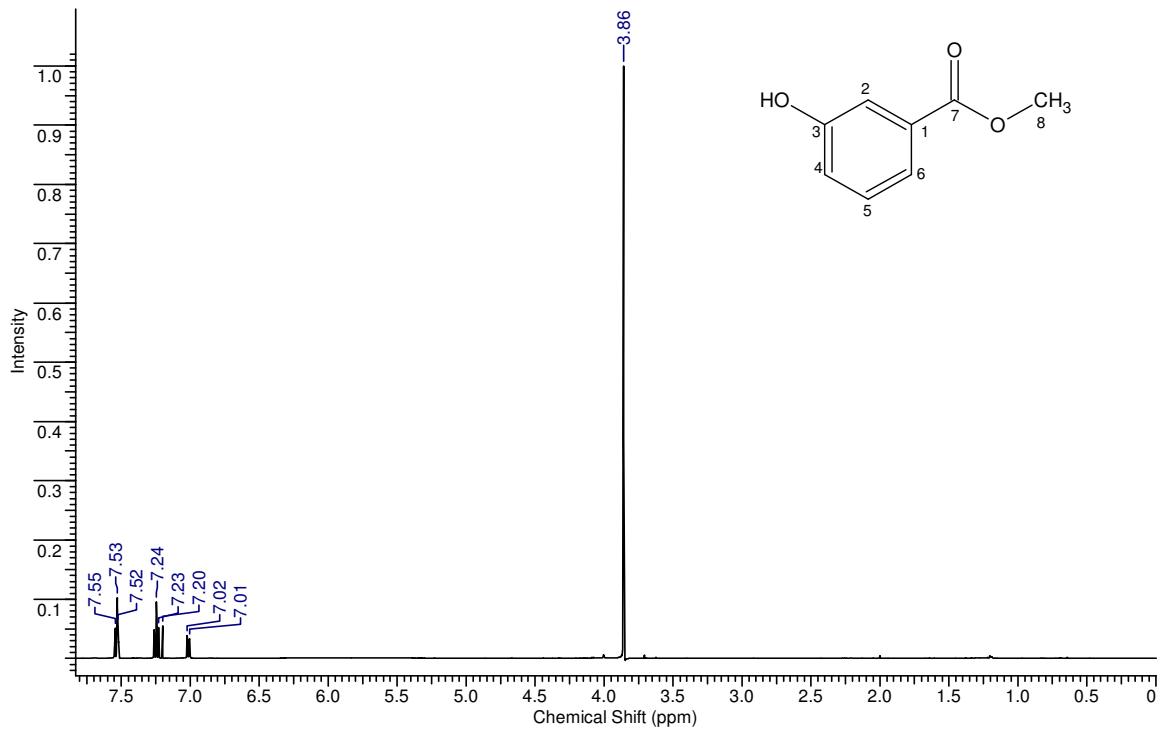
A estrutura do éster **29** foi confirmada por espectrometria no infravermelho, pela observação de bandas características de estiramento de OH (3354 cm^{-1}), de C=O de éster conjugado (1696 cm^{-1}) e C-O (1233 cm^{-1}). Também foi observada uma banda de estiramento C(sp²)-H do anel aromático em 3076 cm^{-1} e deformação angular fora do plano em 750 cm^{-1} , característica de C-H aromático. O grupamento metila da função éster apresentou uma banda de estiramento de C(sp³)-H em 2957 cm^{-1} (Espectro 1, SILVERSTEIN, 1994).



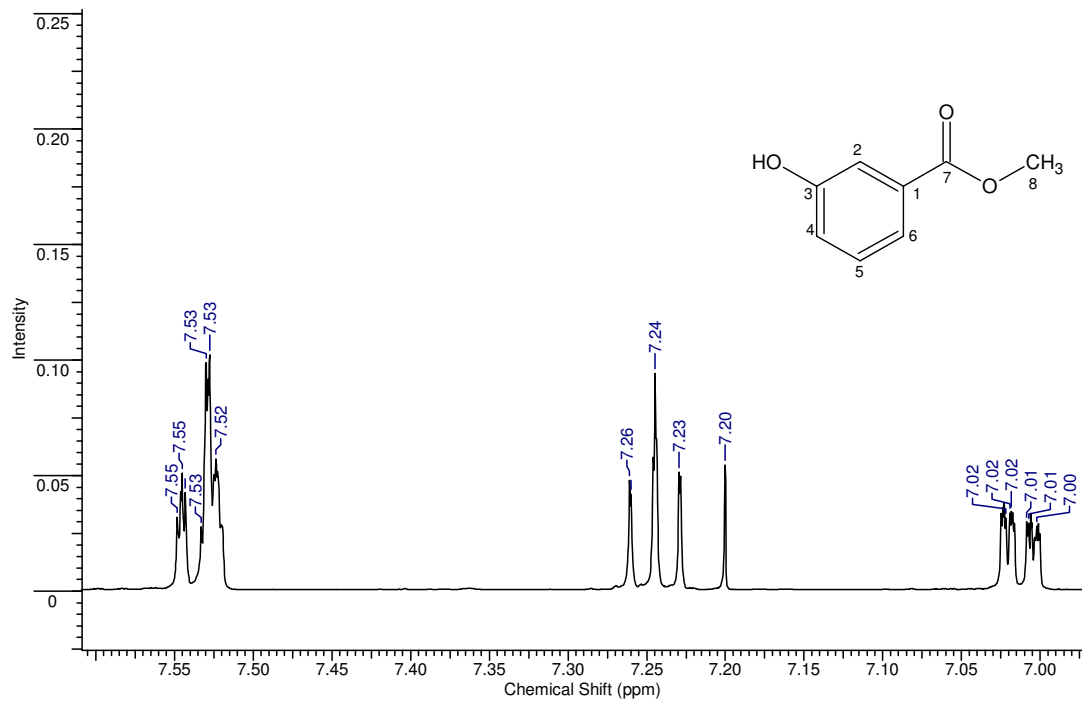
Espectro 1 - Espectro no Infravermelho do composto **29** (KBr)

O éster **29** também foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

Pelo espectro de RMN de ^1H (espectros 2 e 3) confirmou-se a conversão do ácido **28** no éster correspondente **29** pelo surgimento de um singlete com δ 3,86 referente ao grupo metila do éster. Os sinais na região de δ 7,24 – 7,53 ppm são coerentes com o padrão 1,3 dissubstituído do anel fenila. O multiplete em δ 7,54 foi atribuído ao H-6 e o multiplete em δ 7,52 atribuído ao H-2. Ao H-5 atribuiu-se o sinal observado no δ 7,24. O duplo duplo duplete observado em δ 7.01 com constante de acoplamento *orto* ($J = 8,25$ Hz) *meta* ($J = 3,5$ Hz e 3,0 Hz) foi atribuído a H-4.

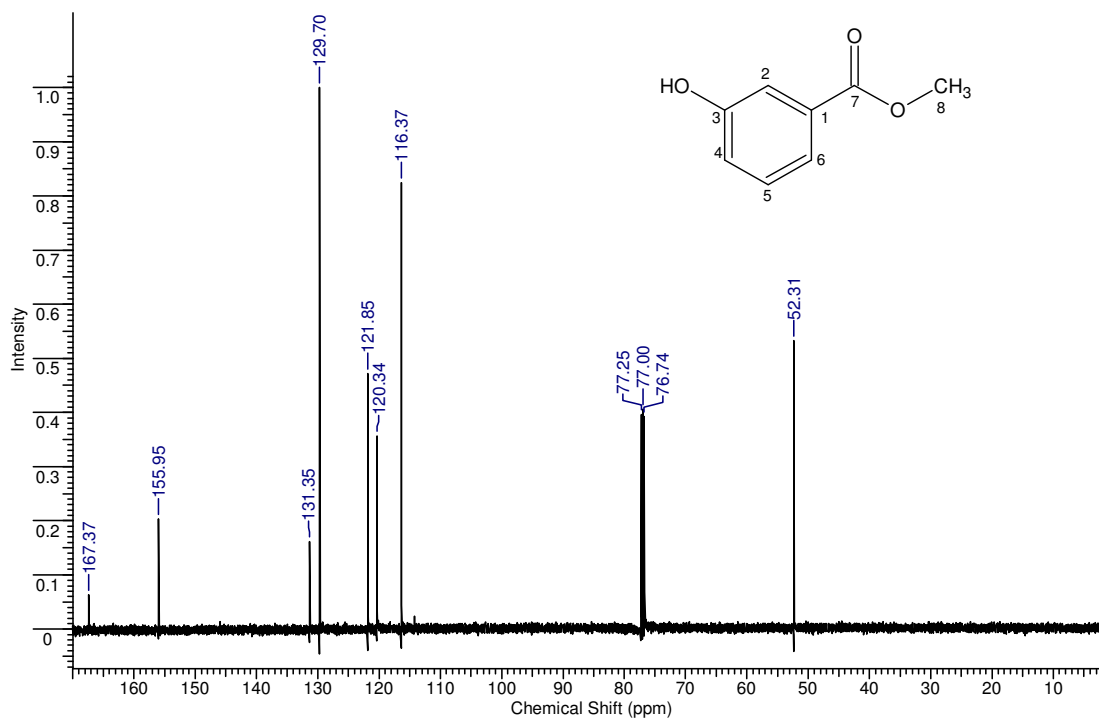


Espectro 2 – Espectro de RMN de ¹H do composto **29** (CDCl₃, 500 MHz)



Espectro 3 - Ampliação do espectro de RMN de ¹H, composto **29**

No espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 4) foram observados 8 sinais de carbono, sendo que a formação do éster fica evidenciada pela identificação do sinal em δ 52,3, referente a metila do éster. Este e os demais valores foram atribuídos conforme a Tabela 6 abaixo.

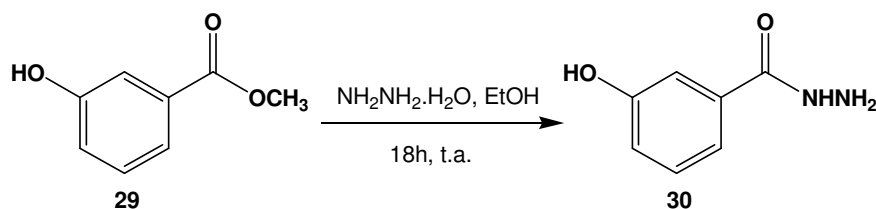


Espectro 4 – Espectro de RMN de ^{13}C do composto **29** (CDCl_3 , 125 MHz)

Tabela 6 - Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C da estrutura do éster **29**

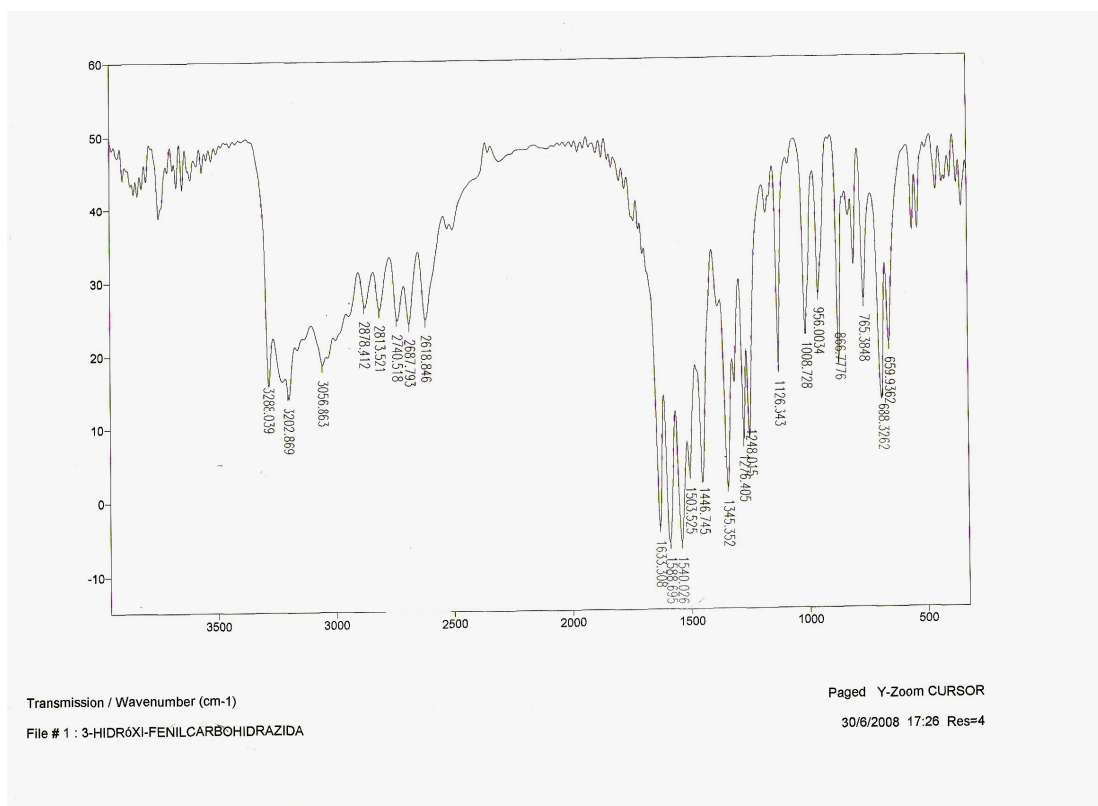
C	Atribuição	δ (ppm)
1	C	131,3
2	CH	116,4
3	C	156,0
4	CH	120,3
5	CH	129,7
6	CH	121,9
7	C	167,4
8	CH_3	52,3

Finalizando a primeira via da rota sintética convergente proposta, o éster **29** foi submetido à reação com $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, para gerar o intermediário acil-hidrazida **30**, com um rendimento de 68%.



Esquema 2 – Reação para obtenção da acil-hidrazida **30** a partir do éster **29**

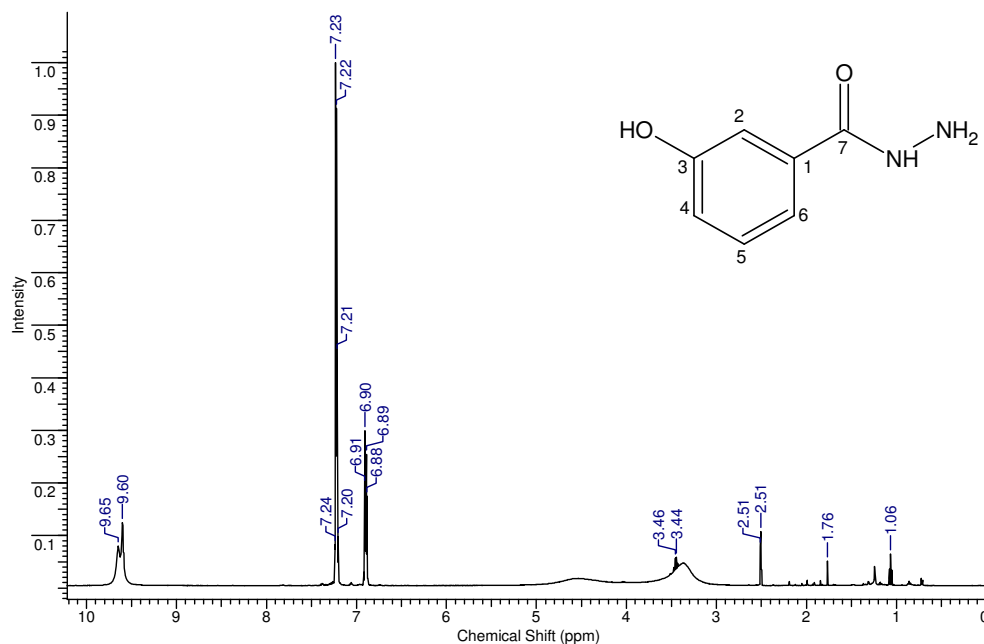
Analisando o espectro no IV (Espectro 5) observou-se que provavelmente encontram-se sobrepostas entre $3000\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$ as bandas referentes aos estiramentos de O-H e N-H. Em $600\text{--}765\text{ cm}^{-1}$ observou-se a deformação angular fora do plano referente $=\text{C-H}$ do anel aromático e em 1633 cm^{-1} apareceu uma banda referente ao estiramento de C=O. Em 1248 observou-se um estiramento referente O-CO e 3m 1276 estiramento de C-N.



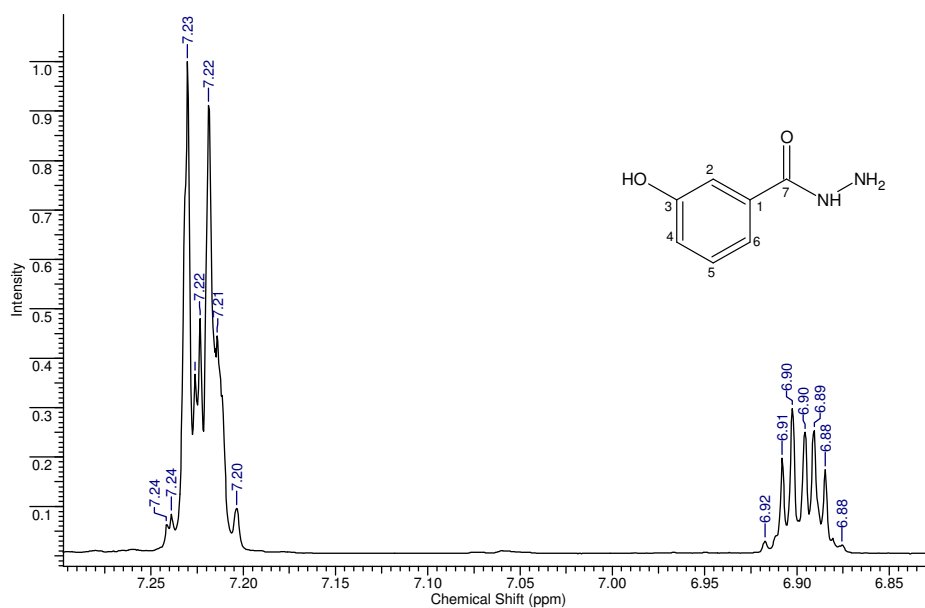
Espectro 5 – Espectro no Infravermelho do composto **30** (KBr)

A conversão do éster **29** a hidrazida **30** foi confirmada pela análise dos espectros de RMN de ^1H (espectros 6 e 7) e ^{13}C (espectro 8).

No espectro 6 observou-se o desaparecimento do sinal relativo ao grupo metoxila do éster em δ 3,86. Os demais sinais foram coerentes com a estrutura da hidrazida **30**, sendo o multipletto em δ 7,23 atribuído ao H-4 e o multipletto observado em δ 6,89 atribuído a H-2 e H-6.

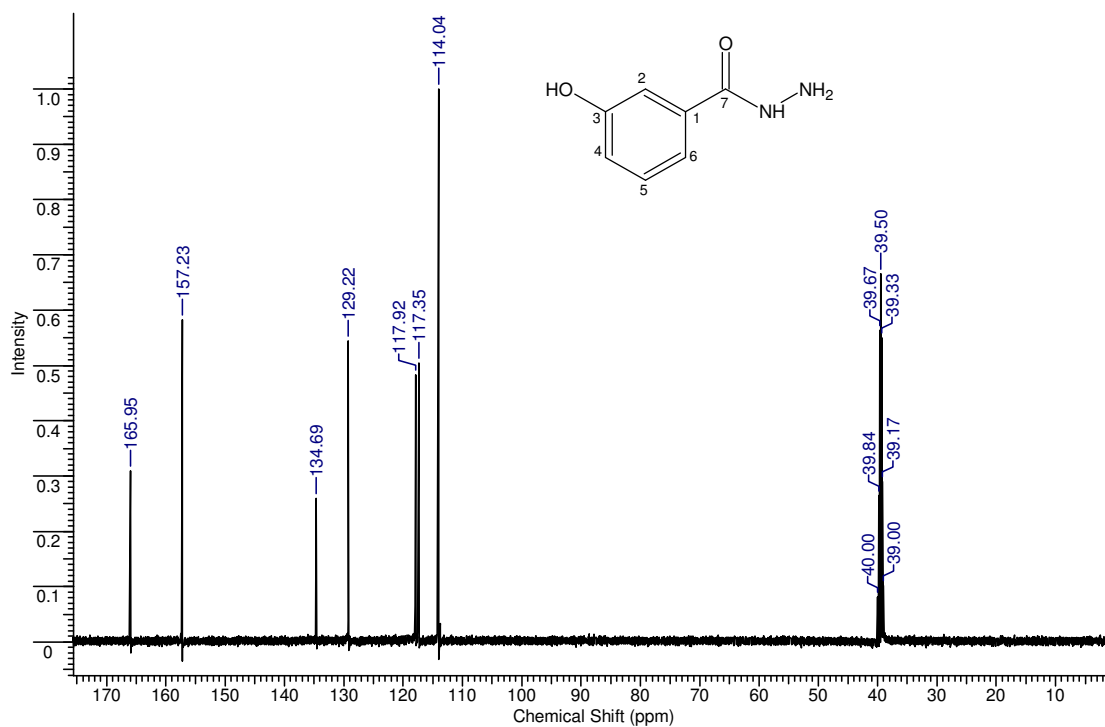


Espectro 6 – Espectro de RMN de ^1H do composto **30** (DMSO, 500 MHz)



Espectro 7 – Ampliação do espectro de RMN ^1H , composto **30**

Para o espectro de RMN de ^{13}C foram observado os 7 sinais de carbono referentes à hidrazida **30**, cujas atribuições estão na Tabela 7

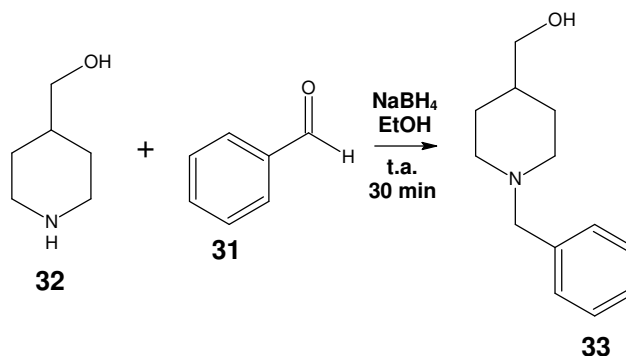


Espectro 8 – RMN de ^{13}C do composto **30** (DMSO, 125 MHz)

Tabela 7 - Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C na estrutura da hidrazida **29**

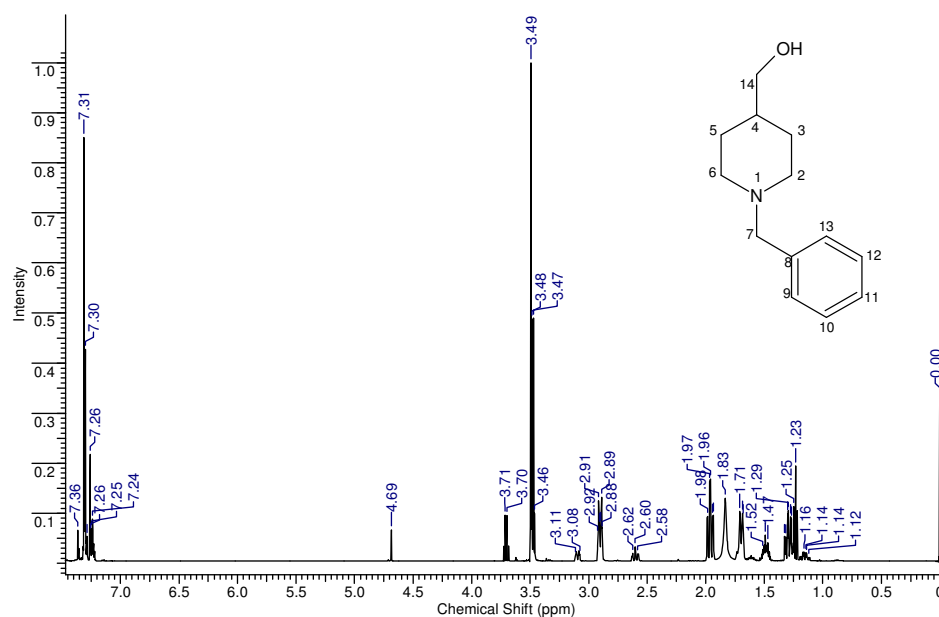
C	Atribuição	δ (ppm)
1	C	134,7
2	CH	114,0
3	C	157,2
4	CH	117,3
5	CH	129,2
6	CH	117,9
7	C	166,0

Para a outra via sintética o 4-piperidinometanol (**32**) foi submetido à reação de aminaçãõ redutiva com benzaldeído (**31**) na presença de boro-hidreto de sódio (NaBH_4) fornecendo o intermediário 1-benzil-4-piperidinometanol (**33**) com um rendimento de 63%.

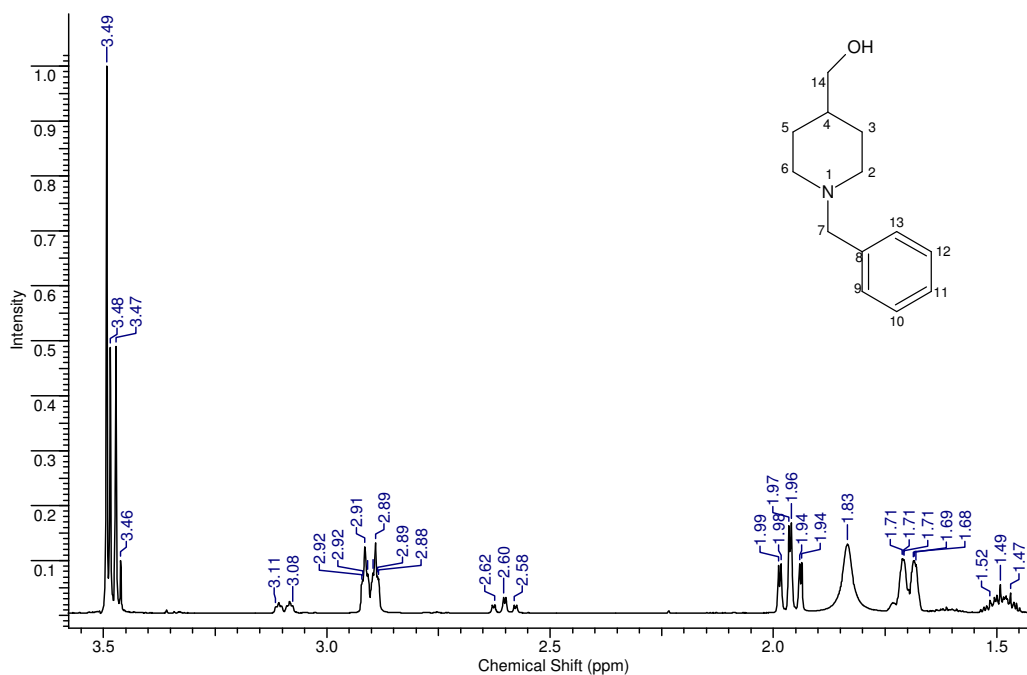


Esquema 3 - Reaçãõ para obtençãõ do álcool **33** a partir de **32**

No espectro de RMN de ^1H (espectros 9 e 10) foi observado em δ 7,26 – 7,31 um multipletto característico de anel aromático monossustituído. O singletto em δ 3,49 foi atribuído ao H-7, característico da ligaçãõ ao metileno benzílico. Em δ 1,49 observou-se um multipletto referente ao H-3 e H-5 axial. Em δ 1,96 observou-se um multipletto que foi atribuído a H-14. O multipletto observado em δ 2,6 foi atribuído ao H-4.



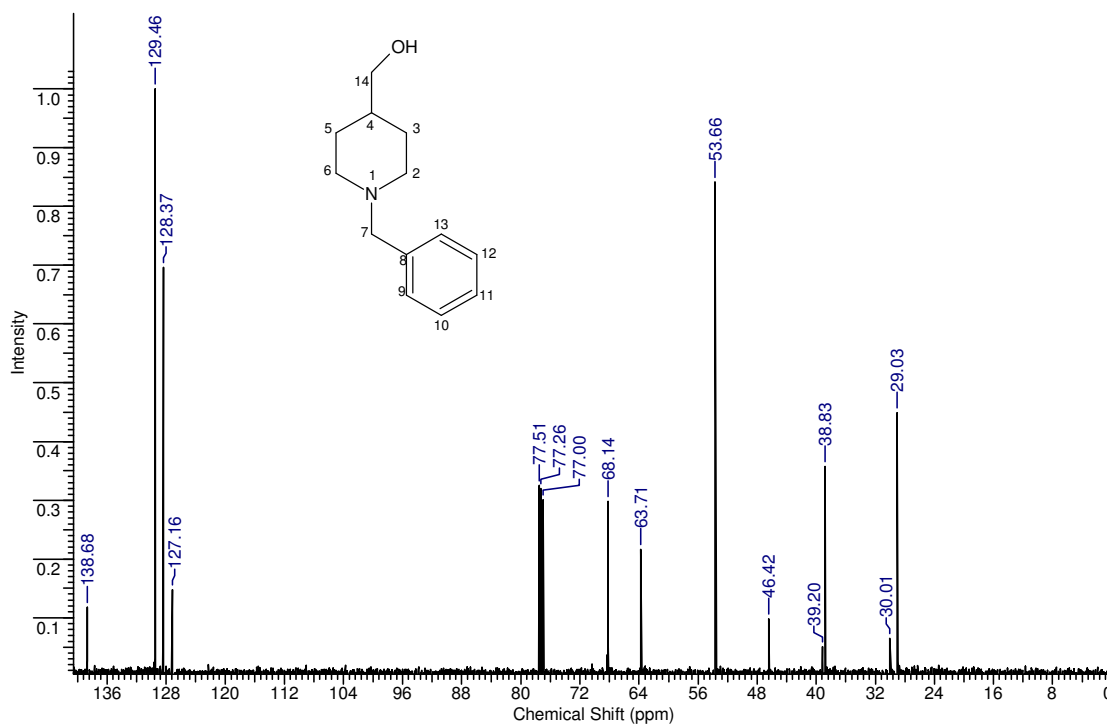
Espectro 9 – Espectro de RMN de ^1H do composto **33** (CDCl_3 , 500 MHz)



Espectro 10 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **33**

No espectro de ^{13}C (Espectro 11) foram identificados os 13 sinais referentes aos carbonos do álcool benzílico **33** cujas atribuições estão detalhadas na Tabela

8.



Espectro 11 - RMN de ^{13}C do composto **33** (CDCl_3 , 125 MHz)

Tabela 8. Valores de δ (ppm) de C e atribuição dos C na estrutura do álcool **33**

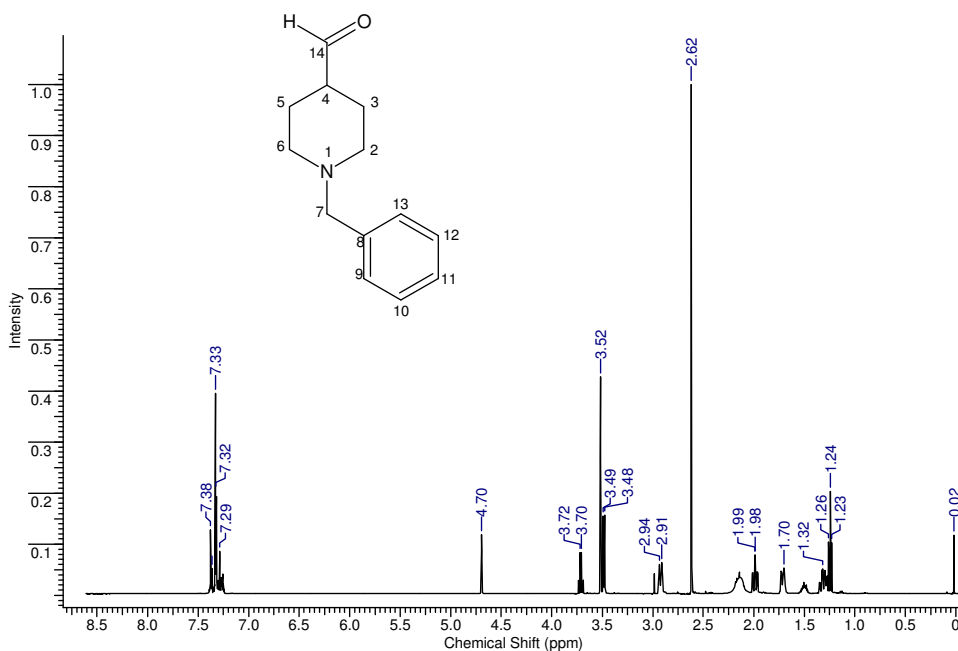
C	Atribuição	δ (ppm)
2	CH ₂	53,7
3	CH ₂	29,0
4	CH	38,8
5	CH ₂	29,0
6	CH ₂	53,7
7	CH ₂	63,7
8	C	138,5
9	CH	129,4
10	CH	128,3
11	CH	127,1
12	CH	128,3
13	CH	129,4
14	CH ₂	68,7

Na etapa seguinte, o álcool piperidínico **33** seria oxidado ao aldeído piperidínico **34**, intermediário-chave na rota sintética proposta. A princípio, optou-se pela utilização do PCC (cloro cromato de piridínio) em CH₂Cl₂ como agente oxidante por ser um método rápido e eficiente na conversão de alcoóis primários a aldeído (COREY, 1975).

Entretanto, estudos anteriores em nosso laboratório demonstraram que a melhor condição para esta reação, neste tipo de substrato, é a utilização de DMSO (dimetilsulfóxido) como solvente.

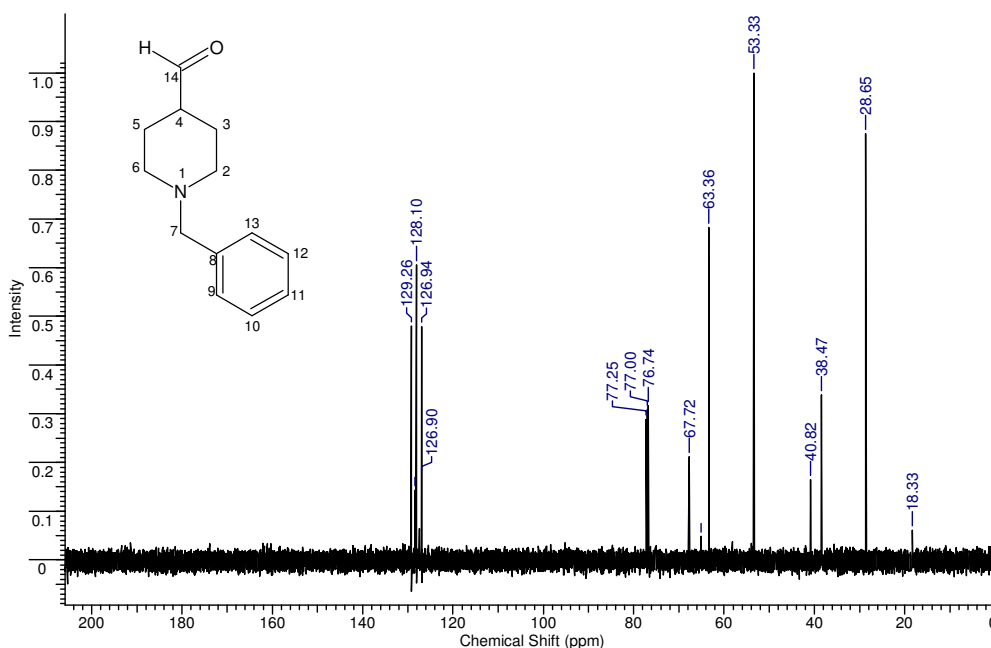
A reação foi conduzida, portanto, em DMSO por aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente e o produto obtido foi analisado por RMN.

No espectro de RMN de ¹H (espectro 12) não foi observado o sinal referente à H-C=O em torno do δ 9,5 indicando que aldeído desejado **34**, não foi obtido.



Espectro 12 – Espectro de RMN de ¹H do composto **34** (CDCl₃, 500 MHz)

Observando o espectro de RMN de ¹³C (espectro 13) verificou-se que todos os sinais estavam bastante parecidos com o álcool de partida, não sendo observado o sinal na região de 200 ppm referente ao carbono carbonílico de aldeído. Além disso, observou-se um sinal em δ 67,7 ppm, característico de carbono carbinólico, referente ao CH₂ ligado a hidroxila do álcool de partida.



Espectro 13 – Espectro de RMN de ¹³C do composto **34** (CDCl₃, 125 MHz)

Diante deste resultado, decidimos pela elaboração de um estudo sistemático de condições reacionais para oxidação, utilizando como substratos-modelo diferentes alcoóis, diversos reagentes oxidantes e variadas condições reacionais, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Condições reacionais para oxidação de alcoóis primários.

<i>Álcool</i>	<i>Oxidante</i>	<i>Solvente</i>	<i>Tempo</i>	<i>Rendimento</i>	<i>Produto</i>
4-metóxi-benzílico	MnO ₂	CHCl ₂	48 h	78 %	ac + ald
Piperonílico	MnO ₂	CHCl ₂	48 h	74 %	ald
Ciclohexanol	MnO ₂	CHCl ₂	48 h	37 %	alc + cet
Isoamílico	MnO ₂	CHCl ₂	48 h	50 %	ac + ald
4-clorofenilmetanol	NaNO ₂	AC ₂ O	5 h	71 %	ac
4-metoxibenzílico	NaNO ₂	AC ₂ O	10 min	87 %	ac
Benzílico	NaNO ₂	AC ₂ O	10 min	92 %	ac
Piperonílico	NaNO ₂	AC ₂ O	5 h	77 %	ac
1-benzilpiperidinometanol	NaNO ₂	AC ₂ O	30 min	95 %	ac
4-clorofenilmetanol	CrO ₃	DMSO	4 h	68 %	alc + ald
4-metoxibenzílico	CrO ₃	DMSO	4 h	17 %	ac
Benzílico	CrO ₃	DMSO	4 h	49 %	ald
4-clorofenilmetanol	CrO ₃	—	8 h	61 %	ac
4-metoxibenzílico	CrO ₃	—	8 h	90 %	ac + ald
Benzílico	CrO ₃	—	8 h	16 %	ac
Piperonílico	CrO ₃	—	8 h	21 %	ac
Ciclohexanol	CrO ₃	—	8 h	2 %	ac
Isoamílico	CrO ₃	—	8 h	10 %	ac
4-metoxibenzílico	PCC	DMSO	4 h	51 %	ac + ald
Ciclohexanol	PCC	DMSO	4 h	66 %	cet + ac
Isoamílico	PCC	DMSO	4 h	41 %	alc + ald
1-benzilpiperidinometanol	PCC	DMSO	4 h	98 %	alc + ald

Legenda: ac = ácido, ald = aldeído, alc = álcool, cet = cetona

Todas as reações descritas acima foram acompanhadas por CCD, até a observação de ausência de material de partida. Após análise por espectrometria no IV, observou-se que, na maioria dos casos, quando houve formação do aldeído correspondente, a conversão não foi completa, permanecendo ainda uma quantidade de álcool apreciável.

Em outros casos, como $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$, que aparentemente havia sido a melhor condição oxidativa, a análise por IV revelou a formação do ácido carboxílico correspondente, não sendo possível o isolamento do aldeído intermediário. Diante destes resultados, a premissa inicial de utilização preferencial de metodologias de fácil execução, rápidas e de preferência via agentes oxidantes pouco tóxicos não se mostrou eficiente, exigindo uma revisão da estratégia adotada e a consideração de utilizar-se métodos clássicos como oxidação de Swern, TPAP (perrutenato de tetrapropilamônio, TEMPO, DMP (periodinano de Dess-Martin), apesar de mais onerosos.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A execução da rota sintética proposta para a preparação dos compostos-alvo **27** levou a obtenção da hidrazida-chave **30**, em duas etapas e um rendimento global de 65%.

Paralelamente, a preparação do aldeído-chave **34** exigiu um estudo sistemático para otimização das condições reacionais oxidativas. A utilização de diferentes agentes oxidantes, em condições reacionais diversas, na presença ou não de solvente, variando-se quantidades, temperatura e tempo reacional não permitiu a obtenção do aldeído desejado com rendimentos satisfatórios.

Melhores rendimentos, independente do agente oxidante, foram obtidos com álcoois benzílicos, uma vez que aldeídos com sistemas conjugados estendidos apresentam oxidação facilitada.

Os melhores tempos reacionais e rendimentos de conversão foram observados utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$, embora tenha ocorrido a conversão preferencial ao ácido carboxílico, mesmo em sistemas não-conjugados.

A melhor condição de obtenção de aldeídos não-conjugados observou-se utilizando PCC/DMSO, onde tivemos tempos reacionais razoáveis apesar da difícil reprodutibilidade e conversão incompleta, com presença majoritária do álcool de partida.

Estes resultados exigiram que a abordagem experimental fosse alterada, levando-nos a considerar a necessidade de utilização de métodos clássicos, apesar de mais dispendiosos, que incluem a oxidação de Swern (cloreto de oxalila / DMSO / Et_3N), o uso de DMP (Dess-Martin periodinano) ou mesmo perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP). Estes reagentes estão sendo adquiridos e deverão ser uma alternativa viável à obtenção do aldeído-chave **34** e a conclusão da síntese proposta.

Uma vez contornado este obstáculo, em duas etapas reacionais o aldeído **34** deverá ser acoplado à hidrazida **30** e a acil-hidrazona correspondente poderá ser convertida nos respectivos carbamatos por reação com isocianatos convenientemente funcionalizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BANDGAR, B. P. et al. Selective and rapid oxidation of primary, allylic and benzylic alcohols to the corresponding carbonyl compounds with NaNO_2 -acetic anhydride under mild and solvent-free conditions. **J. Chem. Soc., Perkin Trans 1**. p. 3559-3560, 2000.
- BARREIRO, E. J. A importância da síntese de fármacos na produção de medicamentos. **Química Nova**. v.14, n.3, p.179-191, 1991.
- BARREIRO, E.J. e FRAGA, C.A.M. **Química Medicinal: as bases moleculares de ação dos fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BARREIRO, E.J. et al. Estratégias em química medicinal para o planejamento de fármacos. **Rev. Bras. de Ciências Farmacêutica**. v.37, p.269-292, 2001.
- BARRIL, X. et al. Rational design of reversible acetylcholinesterase inhibitors. **Mini Rev. Med. Chem.** v.2, p.27-36. Barcelona, Spain. 2002.
- BARRIL, X., OROZCO, M., LUQUE F. Towards improved acetylcholinesterase inhibitors: a structural and computational approach. **Mini Rev. Med. Chem.** v.1, p.255-266. Barcelona, Espanha. 2001.
- BELLUTI, F. et al Cholinesterase inhibitors: xanthostigmine derivatives blocking the acetylcholinesterase-induced β -amyloid aggregation **J. Med. Chem.**, v.48, p.4444-4445. Bologna, Italy. 2005.
- BOLOGNESI, M. L. et al. Hexahydrochromino [4,3-b] pyrrole derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. **J. Med. Chem.** v. 44, p.105-109, 2001.
- BOLOGNESI, M. L. Design, synthesis, and biological evaluation of conformationally restricted Rivastigmine Analogues. **J. Med. Chem.** v. 47, p.5945-5952. Bologna, Italy 2004.
- BOTTINO, C. M. C. et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. **Arq. Neuropsiq.** v.60, n.1, p.70-79, 2002.
- BRUCKI, S. M. D. Curso Clínico da Doença de Alzheimer. In: Forlenza OV. CAMELLI P. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Editora Atheneu, p.119-128, 2000.
- CACABELOS, Ramón. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. **Mini Rev. Med. Chem.** v.2, p.59-84, 2002.

CAMARGO, C. H. P.; CID, C. G. Habilidades viso-espaciais. In: Forlenza OV. CARAMELLI P. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Atheneu, p.531-537, 2000.

CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D. Tacrine-huperizine a hybrids (huprines): a new class of highly potent and selective acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease. **Mini Rev. Med. Chem.** v.1, p.163-174, 2001.

CAMPS, P.; MUÑOZ-TORRERO, D. Cholinergic drugs in pharmacotherapy of Alzheimer's disease. **Mini Rev. Med. Chem.** v.2, p.11-25, 2002.

CARAMELLI P. Neuropatologia da Doença de Alzheimer. In: Forlenza OV. CARAMELLI P. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Atheneu, p.110-118, 2000.

CASTRO, A. and MARTINEZ, A. Peripheral and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors: implications in treatment of Alzheimer's disease. **Mini Rev. Med. Chem.** v.1, p.267-272. Madrid, Spain. 2001.

CHEN, Y. L. et al. Synthesis and anticholinesterase activity of tetrahydrobenzazepine carbamates. **J. Med. Chem.** v.37, p.1996-2000, 1994.

COREY, E. J. and SCHMIDT, G. Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium diachromate in aprotic media. **Tet. Lett.** v.5, p.399-402, 1979.

COREY, E. J. and SUGGS, W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds. **Tet. Lett.** v.31, p.2647-2650, 1975.

CUNHA, A. C.; et al. Synthesis and pharmacological evaluation of novel antinociceptive N-substituted-phenylimidazolyl-4-acylhydrazone derivatives. **II Farmaco**. v. 57, p.999-1007, 2002.

DUARTE, C. D.; et al. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-N-acylhydrazone derivatives: discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. **Bioorg. Med. Chem.** v.15, p.2421-2433, 2007.

ENGELHARDT, E. et al. Tratamento da doença de Alzheimer. Recomendações e sugestões do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da academia brasileira de neurologia. **Arq. Neuropsiq.** v.63, n.4, p.1104-1112, 2005.

FARRER, L. et al. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in an inbred israeli-arab community. **8th Int Conf Alzheimer's Dis Relat Disord** (20-25 julio, Estocolmo) Abst. 1558. 2002.

FASSBENDER K.; MARTERS C.; BEYREUTHER K. Alzheimer disease: molecular concepts and therapeutic targets. **Naturwissenschaften.** v.88, p.261-267, 2001.

FRANCIS, P. T. et al. The cholinergic hypothesis for Alzheimer's disease: a review of progress. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v.66, p.137-147, 1999.

FUENTES, P. G.; SLACHEVSKY, A. **Rev. Med.** v.133, n.2, p.224-230. Santiago, Chile. 2005.

GOODMAN, L.S. e GILMAN, A. Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

HANSON, J. R. **Organic Synthetic Methods**. The Royal Society of Chemistry. U.K., 2002.

HENEKA, M. T.; O'BANION, M. K. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. **J. Neuroimmunol.** v.184, p.69–91. Review article. NY, USA. 2007.

HERRERA Jr, E. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alz. Dis. Assoc. Dis.** v.16, p.103-108, 2002.

<http://www.alzheimermed.com.br> acesso em 07/05/2009.

http://www.institutofleury.org.br/educacao/manuais/manual_neuro/10.1.doencas_de_generativas.htm, acesso em 2/05/2007.

KOVACS, D.M. Alpha2-Macroglobulin in late-onset Alzheimer's disease. **Exp. Gerontol.** v.35, n.4, p.473, 2000.

LARNER, A. J. Alzheimer's disease: targets for drug development. **Mini Rev. Med. Chem.** v.2, p.1-9, 2002.

LIMA, J.S. Envelhecimento, demência e doença de Alzheimer: o que a psicologia tem a ver com isso? **Rev. Ciênc. Hum.** n. 40, p.469-489, 2006.

LIMA, L. M. and BARREIRO, E.J. Bioisosterism: an useful strategy for molecular modification and drug design. **Curr. Med. Chem.** v.11, p.1345-1359, 2004.

LIMA, P. C.; et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. **Eur. J. Med. Chem.** v.35, p.187-203, 2000.

LOU, J-D and XU, Z-N. Selective oxidation of primary alcohols with chromium trioxide under solvent free conditions. **Tet. Lett.** v. 43, p.6095-6097, 2002b.

LOU, J-D and XU, Z-N. Solvent free oxidation of alcohols with manganese dioxide. **Tet. Lett.** v. 43, p.6149-6150, 2002.

LOU, W-X and LOU, J-D. A new and convenient method for the preparation of aldehydes by oxidation of primary alcohols with chromium trioxide in dimethyl sulfoxide. **Synth. Commun.** v.22, n.5, p.767-772, 1992.

LUO, W. Novel anticholinesterases based on the molecular skeletons of furobenzofuran and metanobenzodioxepine. **J. Med. Chem.** v. 48, p.986-994, 2005.

MENEGATTI, R. et al. Design, synthesis and pharmacological profile of novel dopamine D2 receptor ligands. **Bioorg. Med. Chem.** v.11, p.4807-4813, 2003.

MENEGATTI, R. et al. A importância da síntese de fármacos. **Caderno temático de química nova na escola.** n.3, maio, 2001.

MESULAM, M. M. Aging, Alzheimer's disease and Dementia. In: Mesulam MM. **Principles of behavioral and cognitive neurology.** 2. ed. New York: Oxford University Press, 2000. p. 439-522.

MICHAELIS, Mary L. Drugs targeting Alzheimer's disease: some things old and some things new. **J. Pharmacol. Exper. Ther.** v.304, n.3, p.897-904, 2002.

MORRIS, J.C.; RUBIN, E.H. Clinical diagnoses and cause of Alzheimer disease. **Psychiat. Clin. North Am.** v.14, p.223-236, 1991.

MUSTAZZA, C. Synthesis and cholinesterase activity of phenylcarbamates related to rivastigmine, a therapeutic agent for Alzheimer's disease. **J. Eur. Med. Chem.** v.37, p.91-109, 2002.

NIH Publication N.04-5570, **2003 Progress Report on Alzheimer's disease.** Research advances at NIH. USA department of Health and Human Services, 2004.

NITRINI, R. e BACHESCHI, L. A. **A neurologia que todo médico deve saber.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

NITRINI, R. Epidemiologia da doença de Alzheimer no Brasil. **Rev. Psiq. Clín.** edição internet-1999 - hcnet.usp.br

O'NEIL, M. F. **Drug Disc. Today.** v.10, p.1333. 2005 / http://www.memantine.com/en/brief_profile <http://www.ec-online.net/Knowledge/Articles/memantine.html>

POTYK, D. et al. Treatments for Alzheimer disease. **South. Med. J.** v.98, n.6, p.628-635, 2005.

RAFII, M. S.; AISEN P. S. Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics. **BMC Medicine.** v. 7, p.1-4, 2009.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITHER, J. M. **Farmacologia.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

ROBBINS. **Patologia Estrutural e Funcional.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

RODRÍGUEZ J. O. MERINO, E. N. Cambio de anticolinesterásico en la enfermedad de Alzheimer. **Rev. Neurol.** v.40, n.12. p.739-742, 2005.

RUBIN, Emanuel et al. **Patologia Bases Clínico Patológica da Medicina.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SANTI S.; et al. Neuroimagem na doença de Alzheimer: In: Forlenza OV. CAMELLI P. **Neuropsiquiatria Geriátrica.** São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p.129-149.

SELKOE, D.J. Presenilin, Notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. **Proc. Natl. Acad. Sci.** v.98, n.20. p.11039. USA, 2001.

SILVERSTEIN, R. M. et al. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-koogan, 1997.

SMITH, M.B. **Organic Synthesis.** 2. ed. McGraw-Hill Companies. New York, 2000.

SOLLANDRÉ, G; ZIANI-CHERIF, C. Total synthesis of natural gingerols, the three active principles of ginger. **J. Org. Chem.** v.58, p. 2181-2185, 1993.

SOLOMONS, T. W. **Química Orgânica.** 7^a ed. 2V, Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos. 1997.

SPENCER, C. M. and STUART, N. Rivastigmina. A review of its use in Alzheimer's disease. **Drugs Aging.** v.13, n.5, p.391-411, 1998.

TOUCHETTE, K. M. Reductive amination: a remarkable experiment for the organic laboratory. **J. Chem. Ed.** v. 83, p. 929-930, 2006.

VARMA, R. S. and DAHIYA, R. Sodium borohydride on wet clay. Solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves. **Tet. Lett.** v. 54, p.6293-6298, 1998.

VIEGAS JR., C. et al. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. **Bioorg. Med. Chem.** v.13, p.4184-4190, 2005.

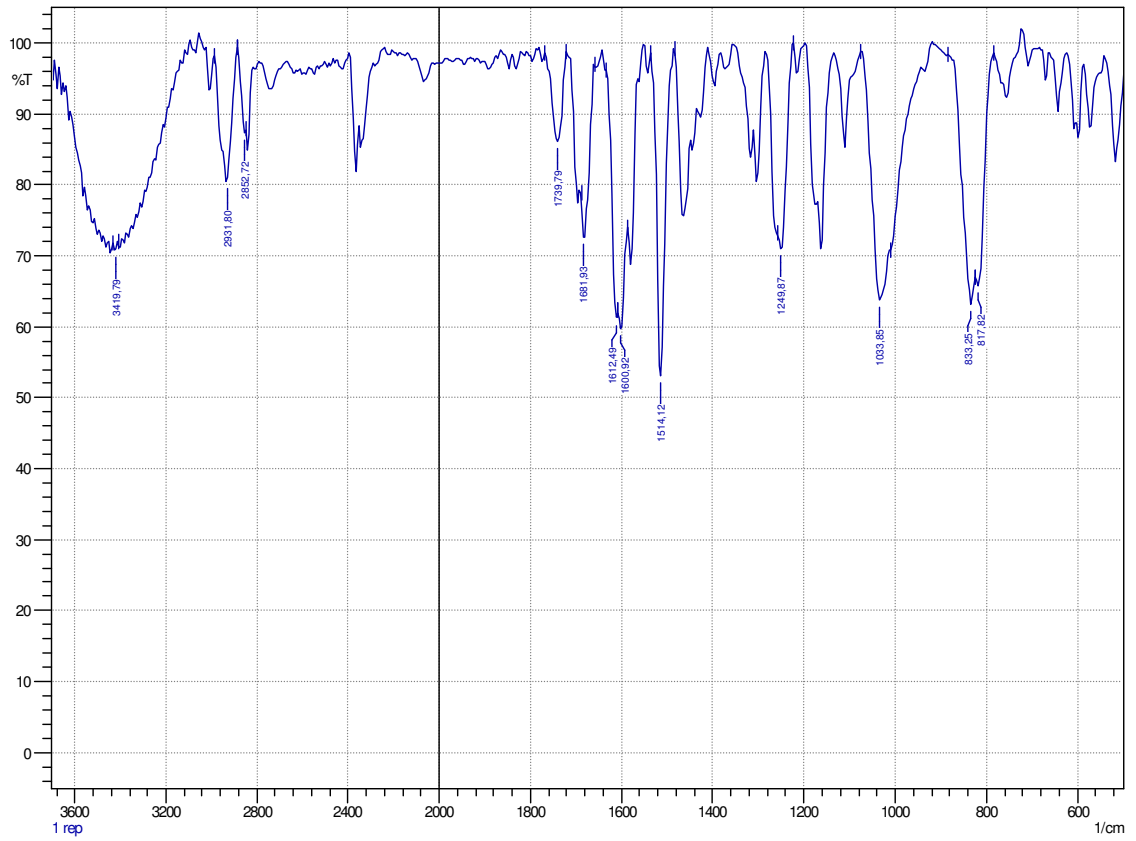
VIEGAS JR., C. et al. New anti-Alzheimer drugs from biodiversity: the role of the natural acetylcholinesterase inhibitors. **Mini Rev. Med. Chem.** v.5, n.10, p.915-126. 2005.

VIEGAS JR, C. et al. Molecular Hybridization: A useful tool in the design of new drug prototypes. **Curr. Med. Chem.** v.14, p.1829-1852, 2007.

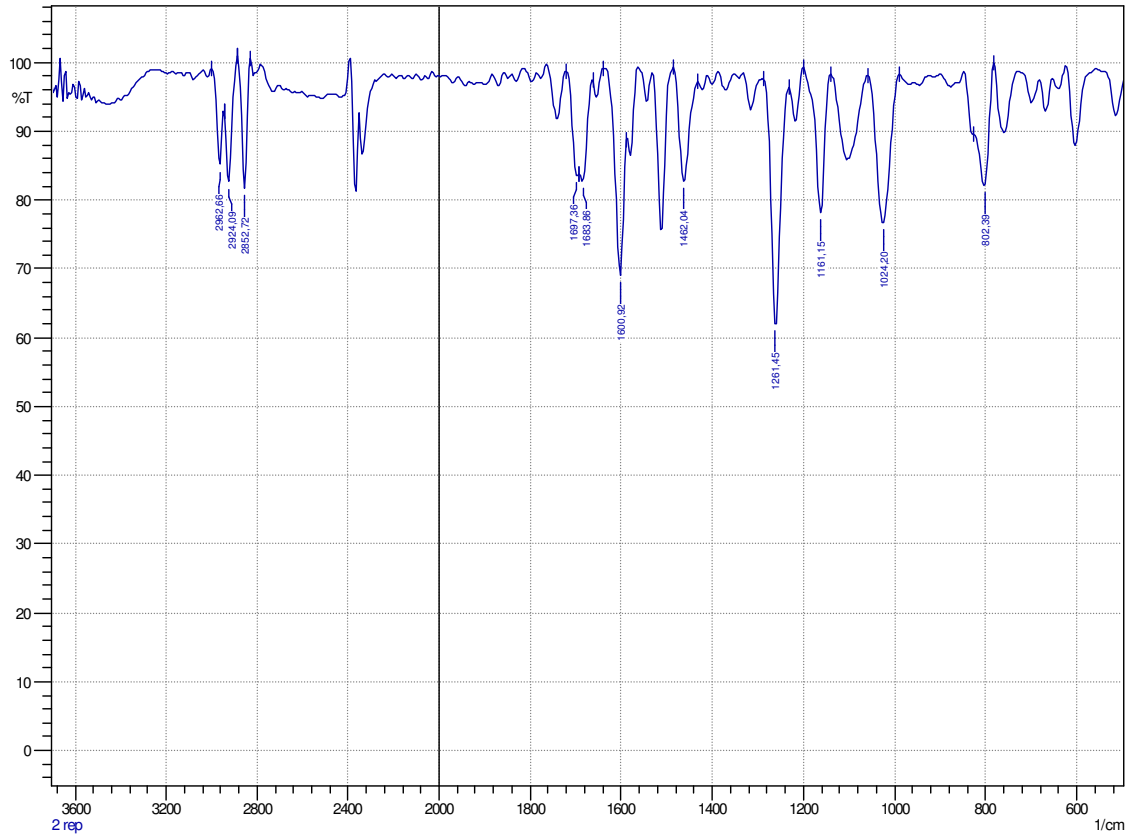
VIEGAS JR., C. et al. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento do mal de Alzheimer. **Quim Nova.** v.27, n.4, p.655-660, 2004.

www.unb.br/fm/disciplinas/123676/done.pdf acesso 05/06/2008

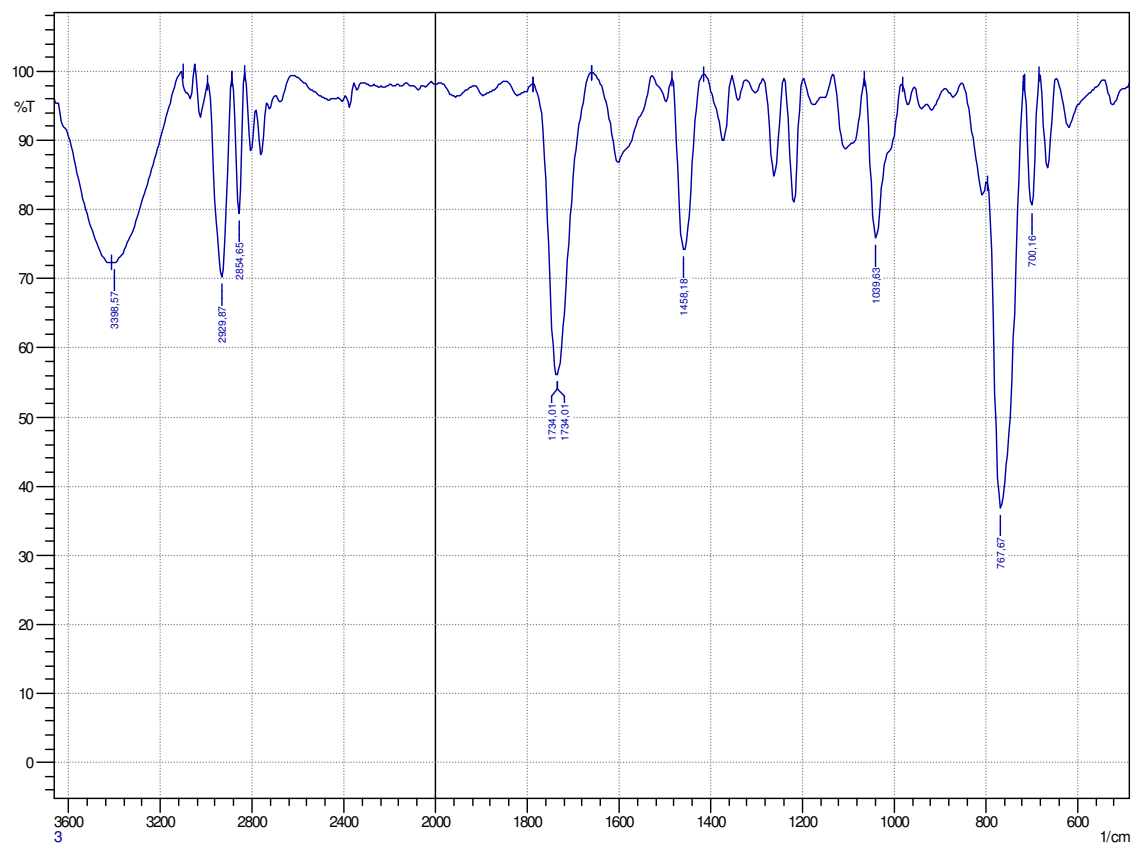
ANEXO 1 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-metoxibenzílico utilizando PCC/DMSO



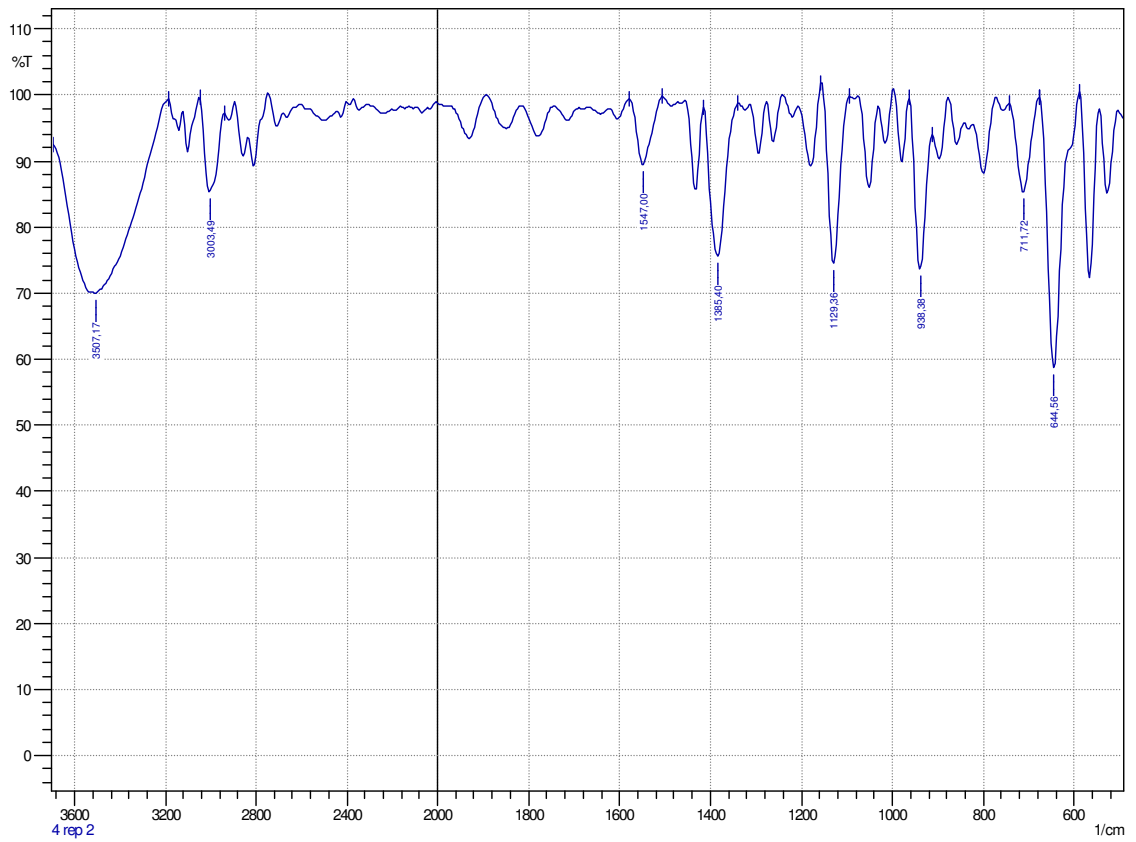
ANEXO 2 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool cicloexanol utilizando PCC/DMSO



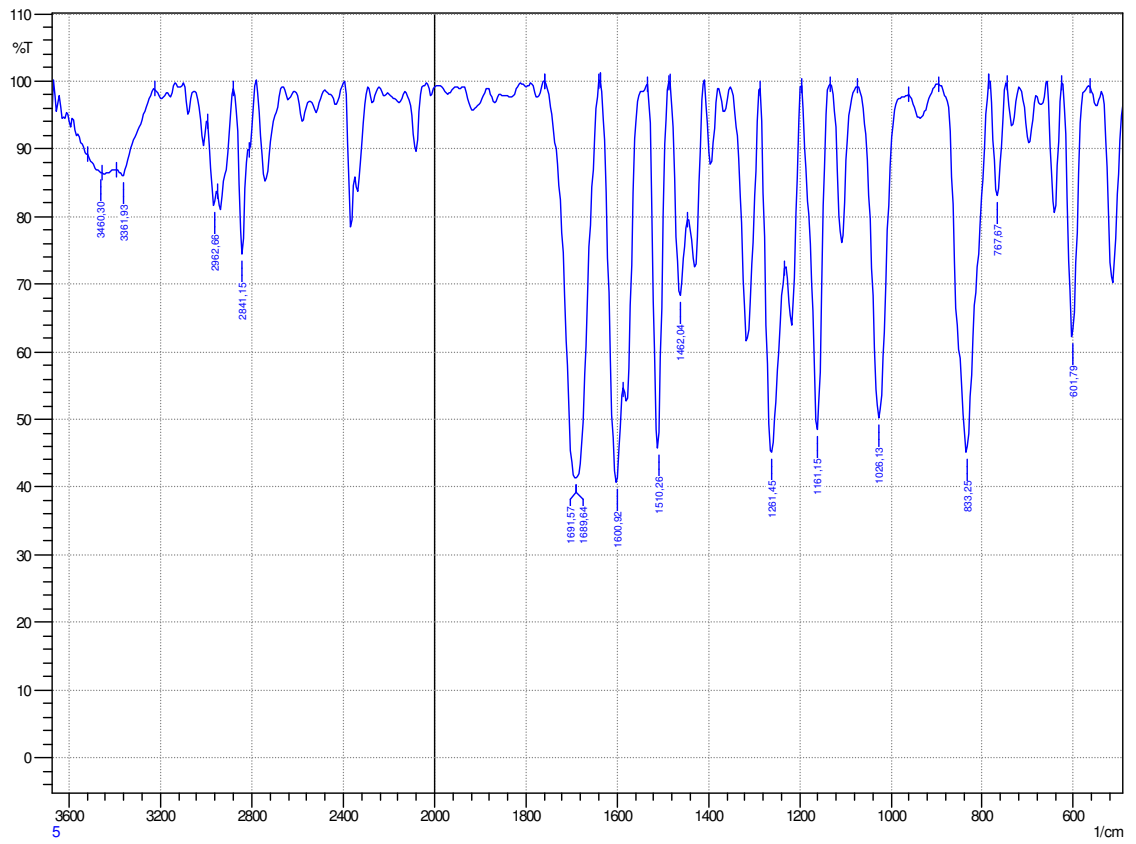
ANEXO 3 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool isoamílico utilizando PCC/DMSO



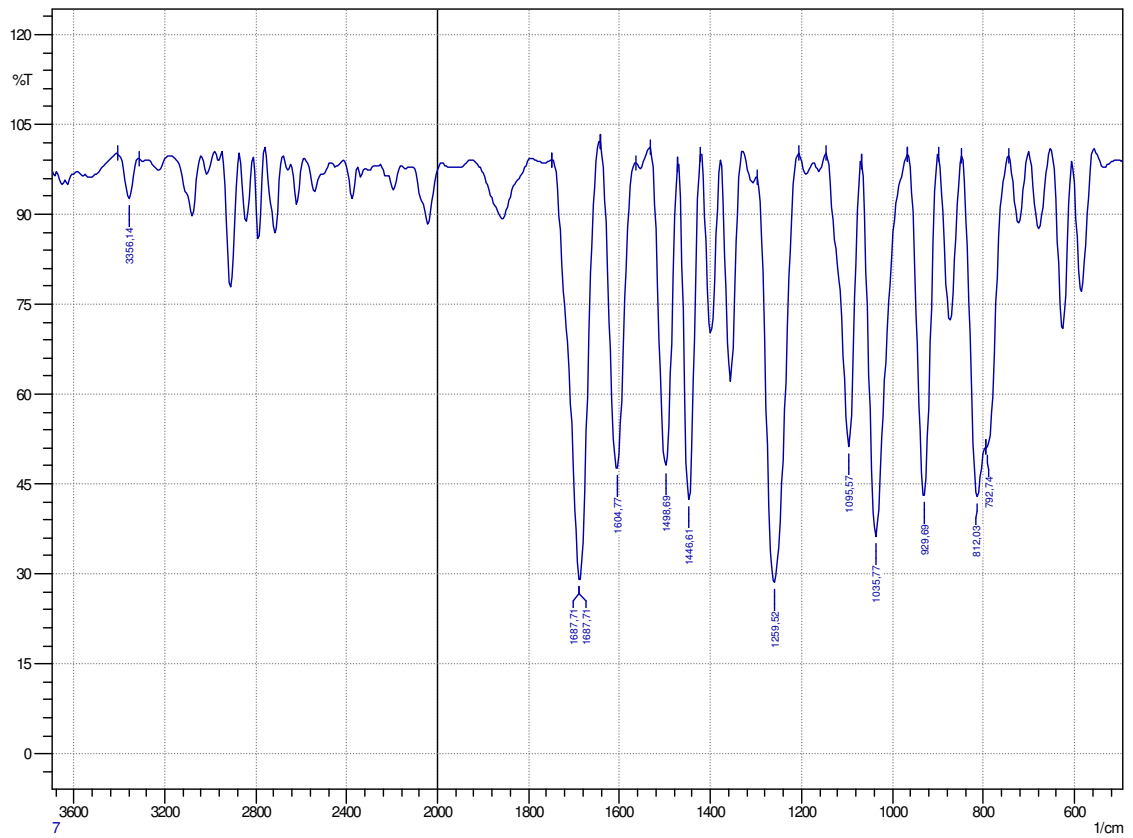
ANEXO 4 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 1-benzilpiperidino metanol utilizando PCC/DMSO



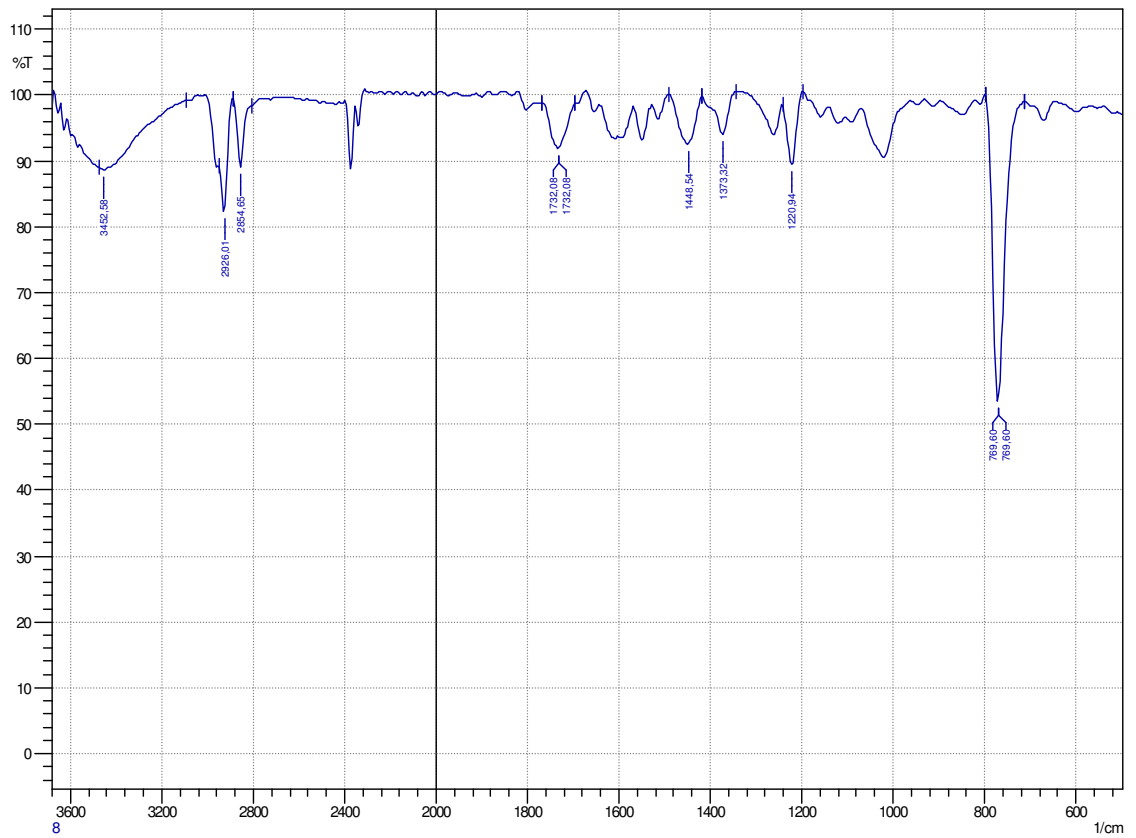
ANEXO 5 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-metoxibenzílico utilizando MnO_2



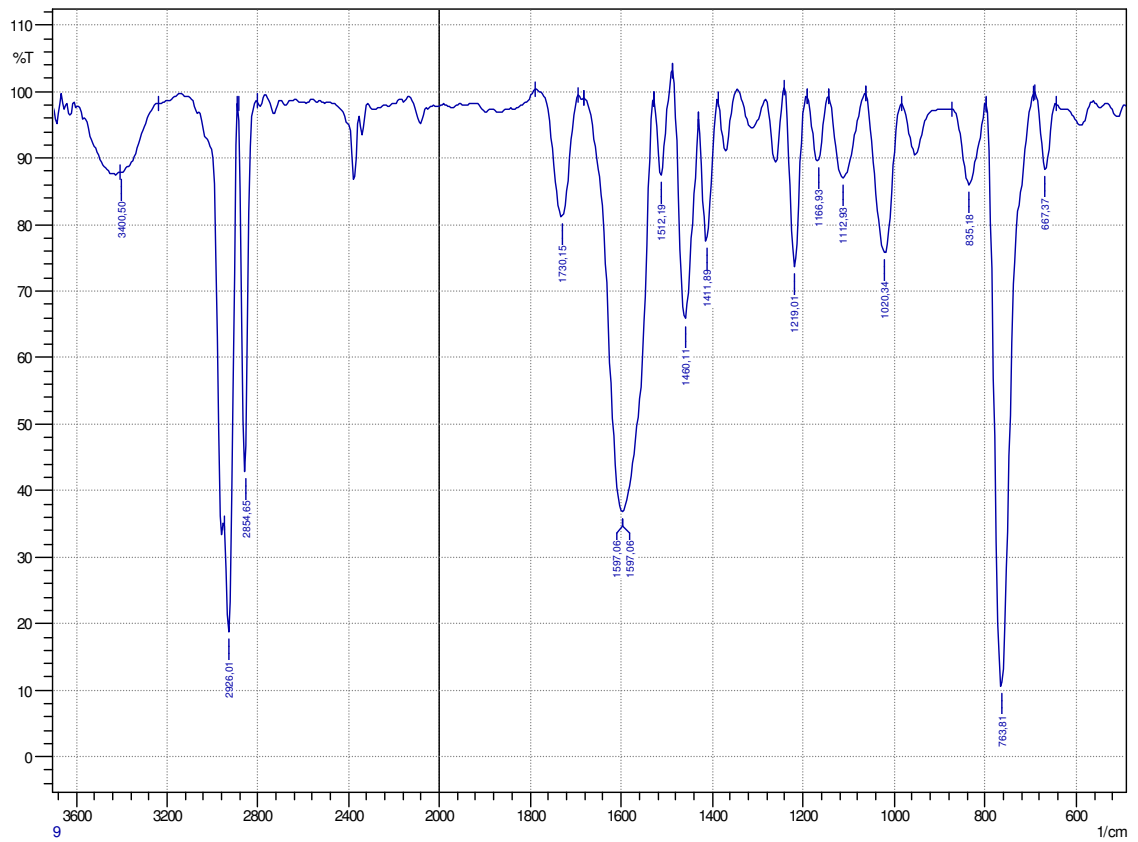
ANEXO 6 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool piperonílico utilizando MnO_2



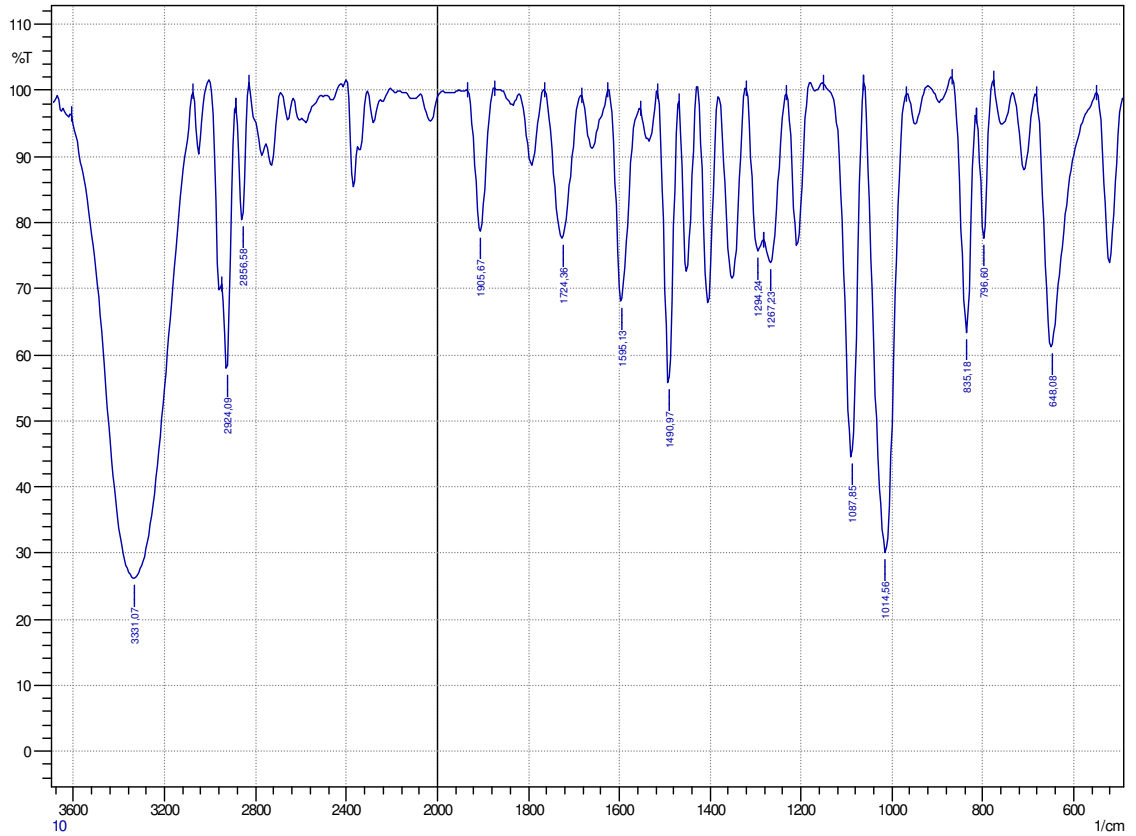
ANEXO 7 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool cicloexanol utilizando MnO_2



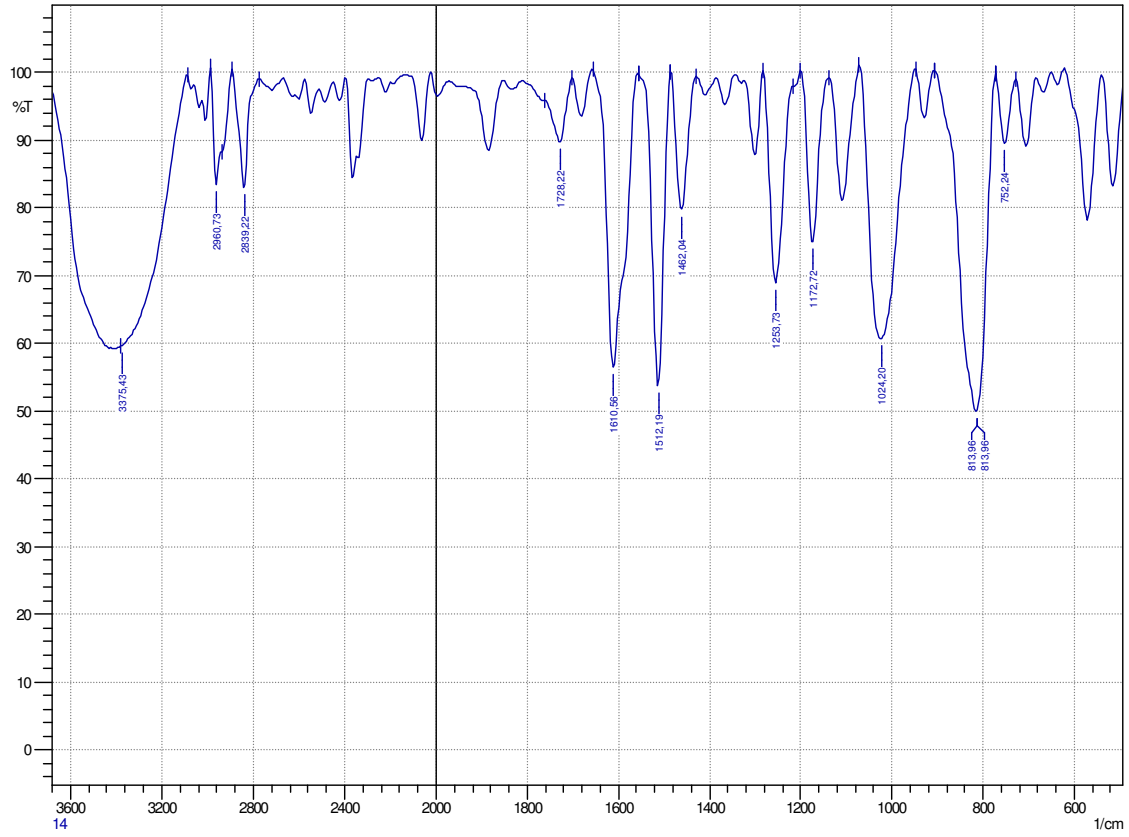
ANEXO 8 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool isoamílico utilizando MnO_2



ANEXO 9 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-clorofenilmetanol utilizando CrO_3/DMSO



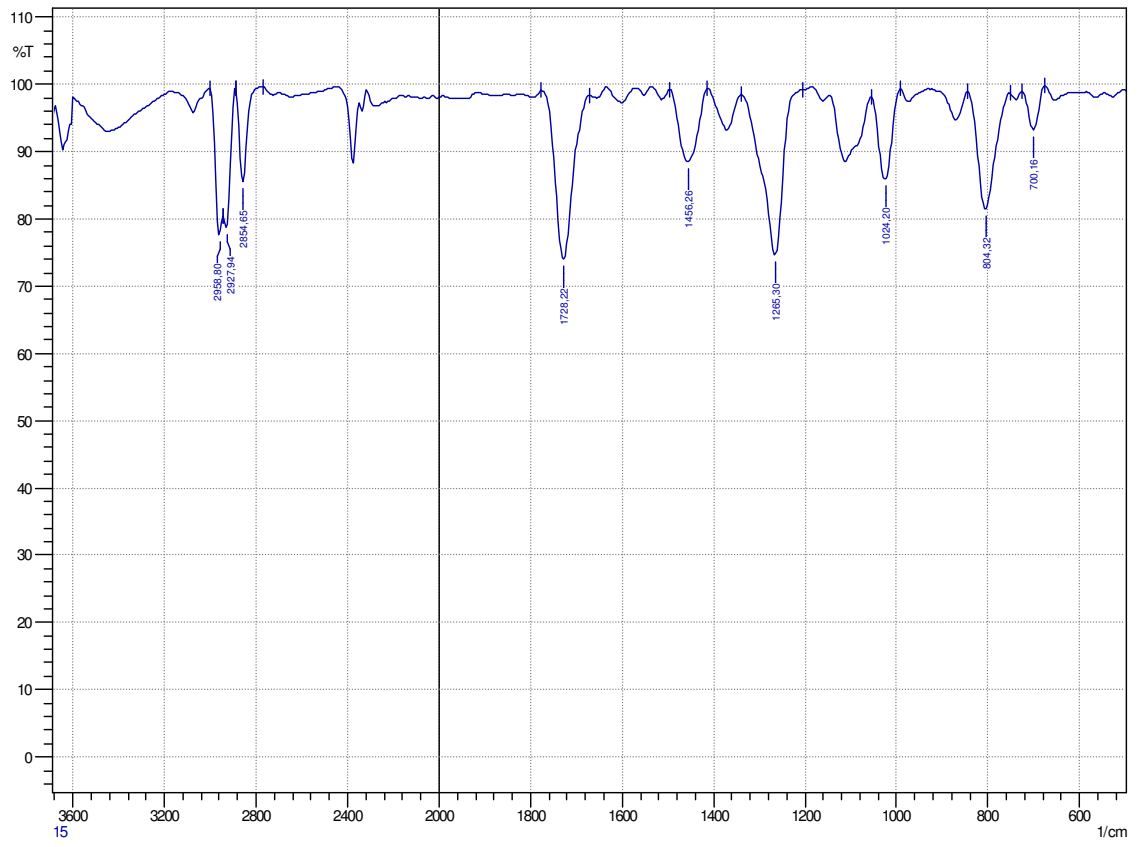
ANEXO 10 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-metoxibenzílico utilizando CrO_3/DMSO



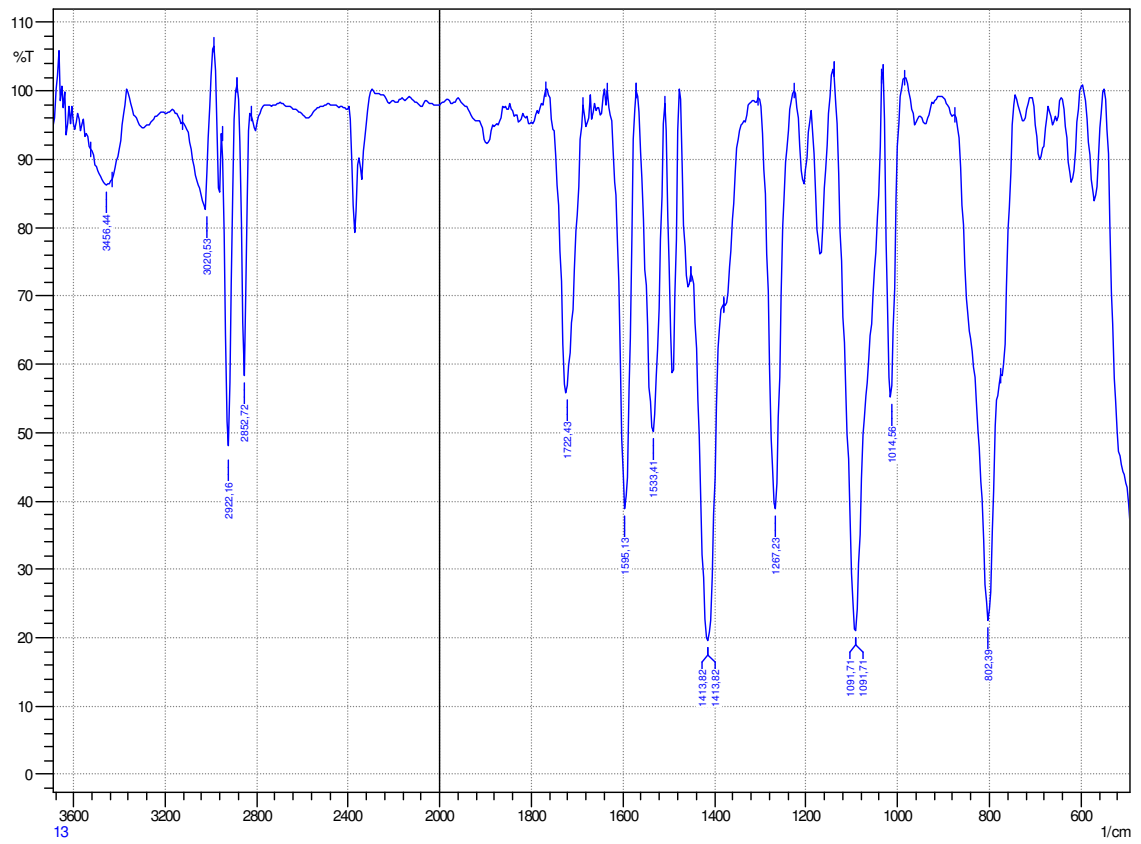
14

11

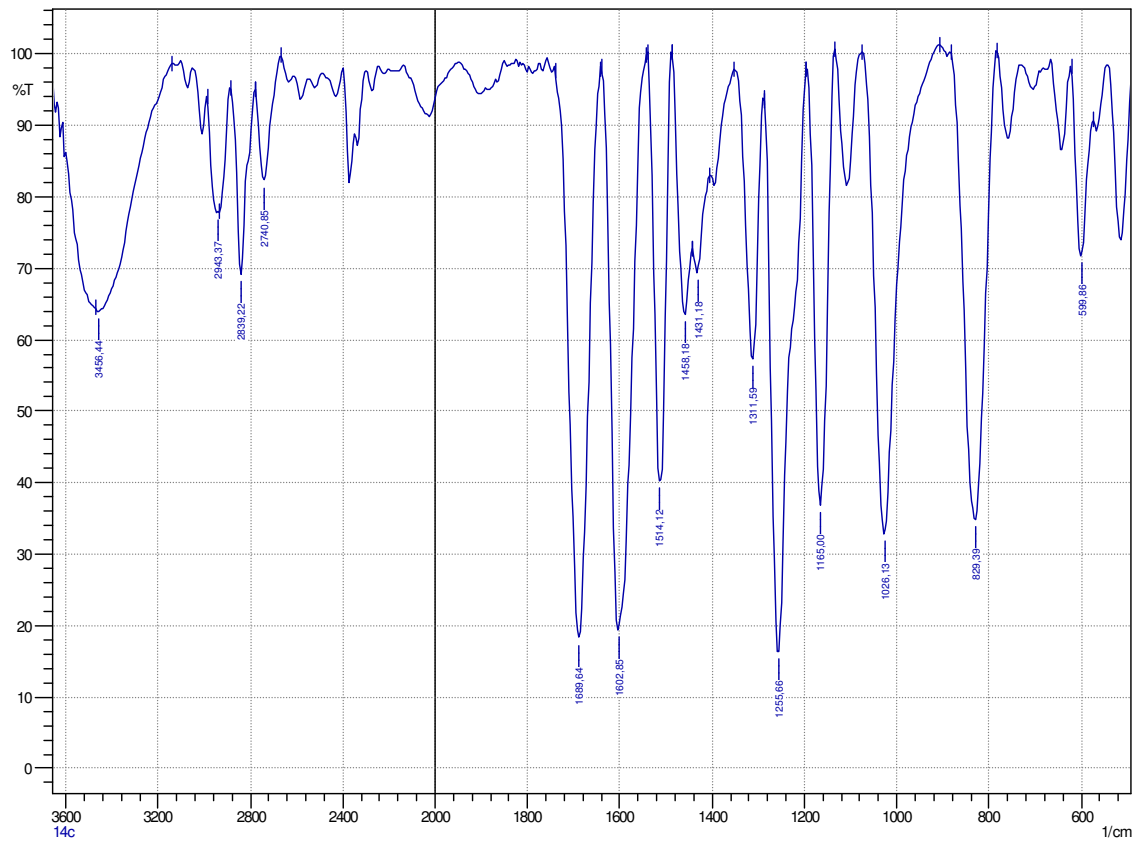
ANEXO 11 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool benzílico utilizando CrO_3/DMSO



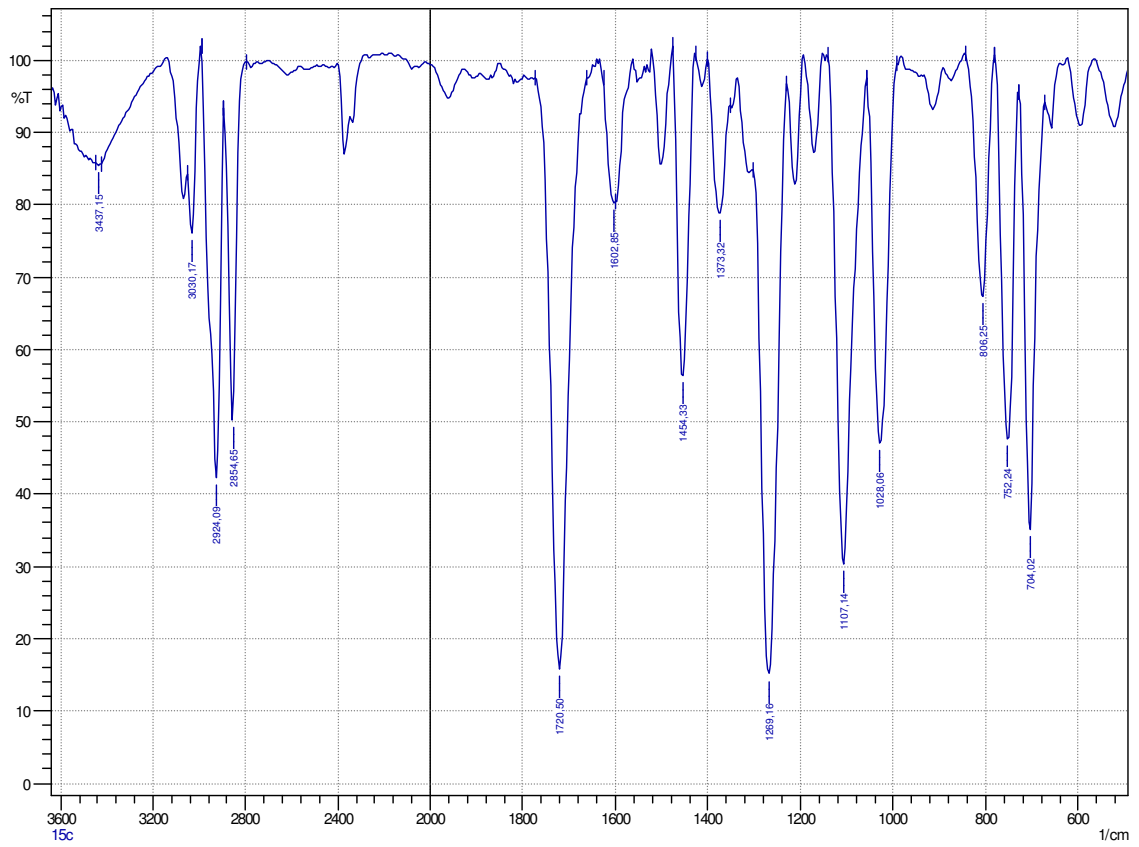
ANEXO 12 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-clorofenilmetanol utilizando CrO_3



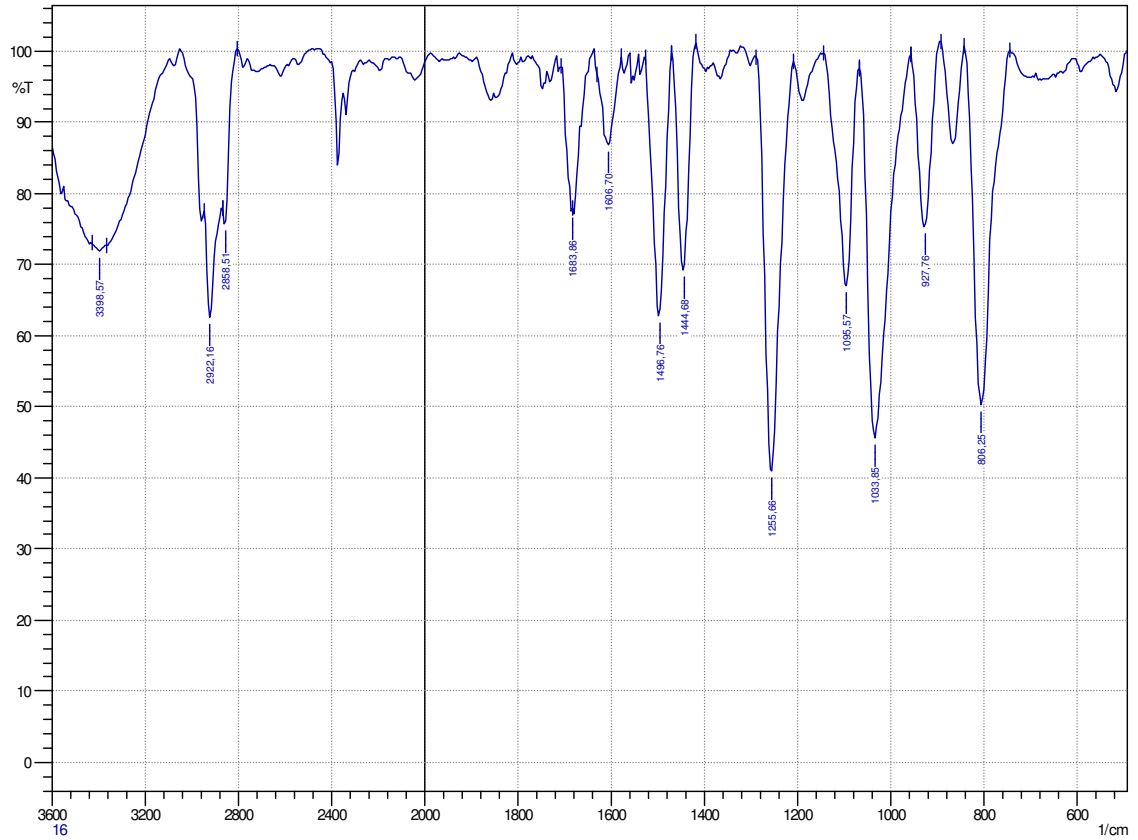
ANEXO 13 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-metoxibenzílico utilizando CrO_3



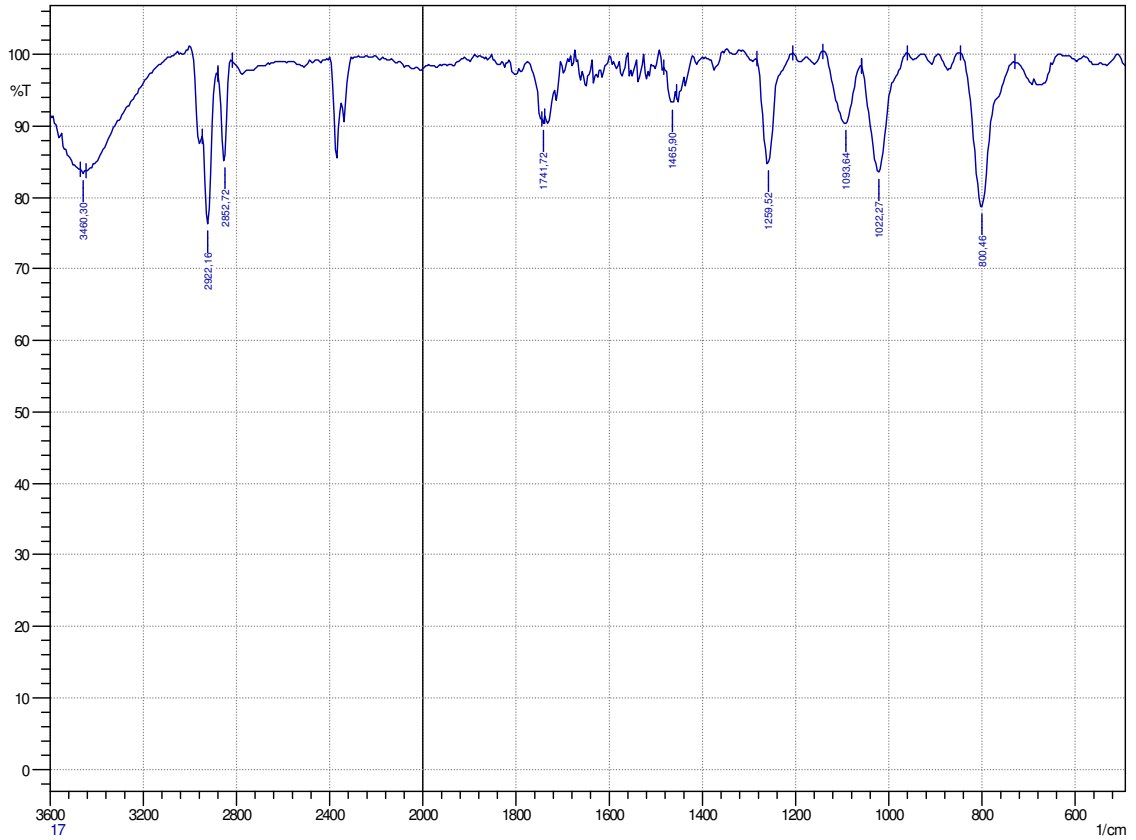
ANEXO 14 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool benzílico utilizando CrO_3



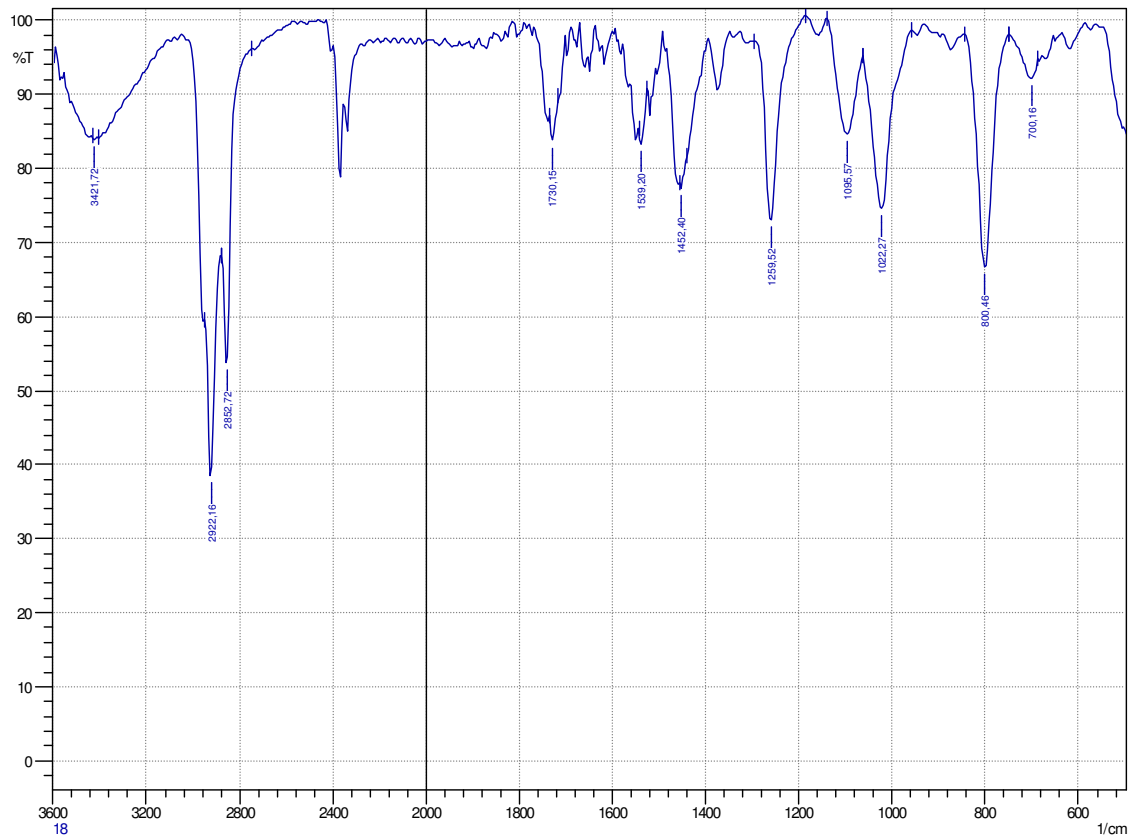
ANEXO 15 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool piperonílico utilizando CrO_3



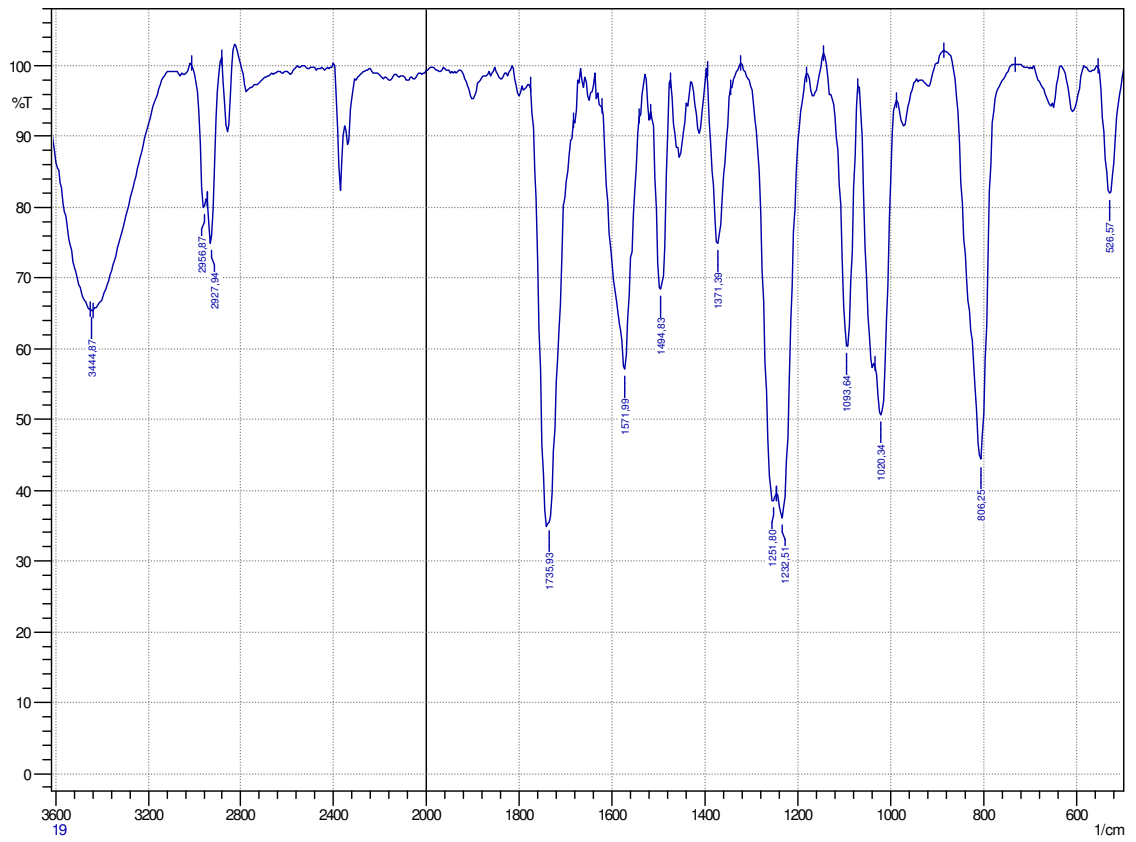
ANEXO 16 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool cicloexanol utilizando CrO_3



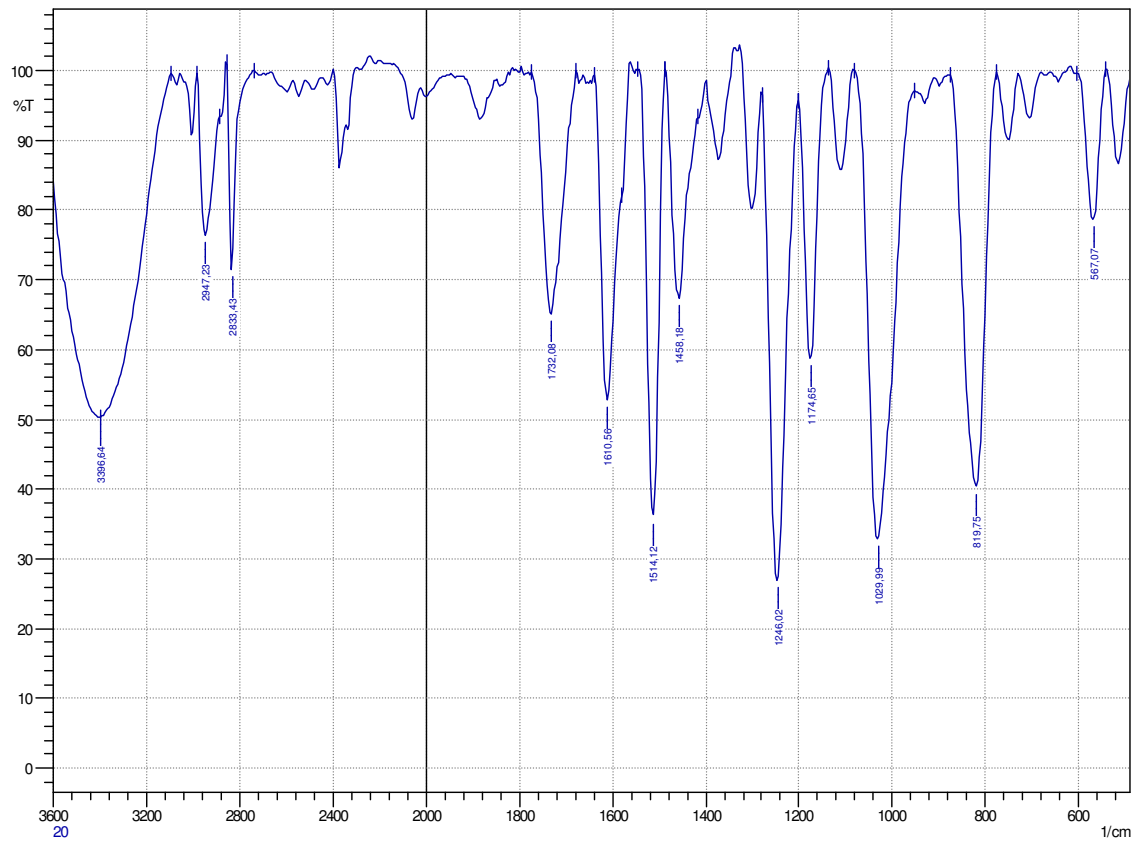
ANEXO 17 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool isoamílico utilizando CrO_3



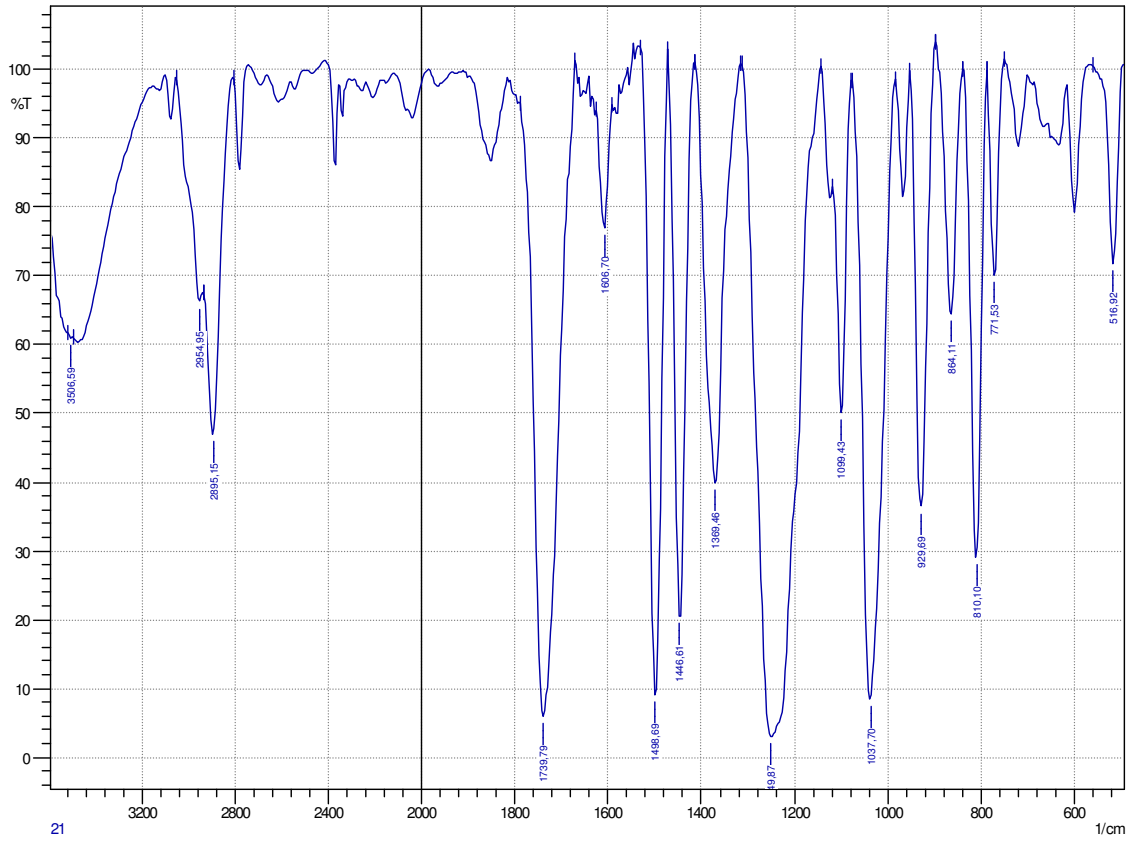
ANEXO 18 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-clorofenilmetanol utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$



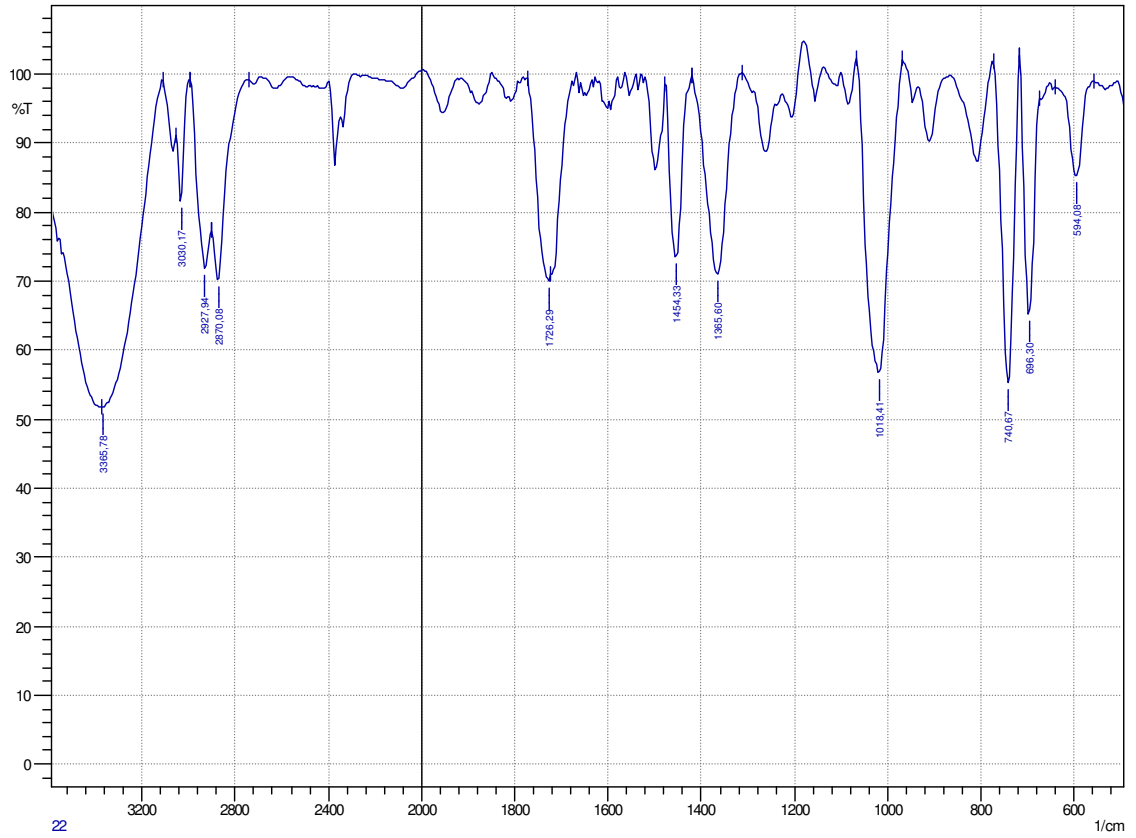
ANEXO 19 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool 4-metoxibenzílico utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$



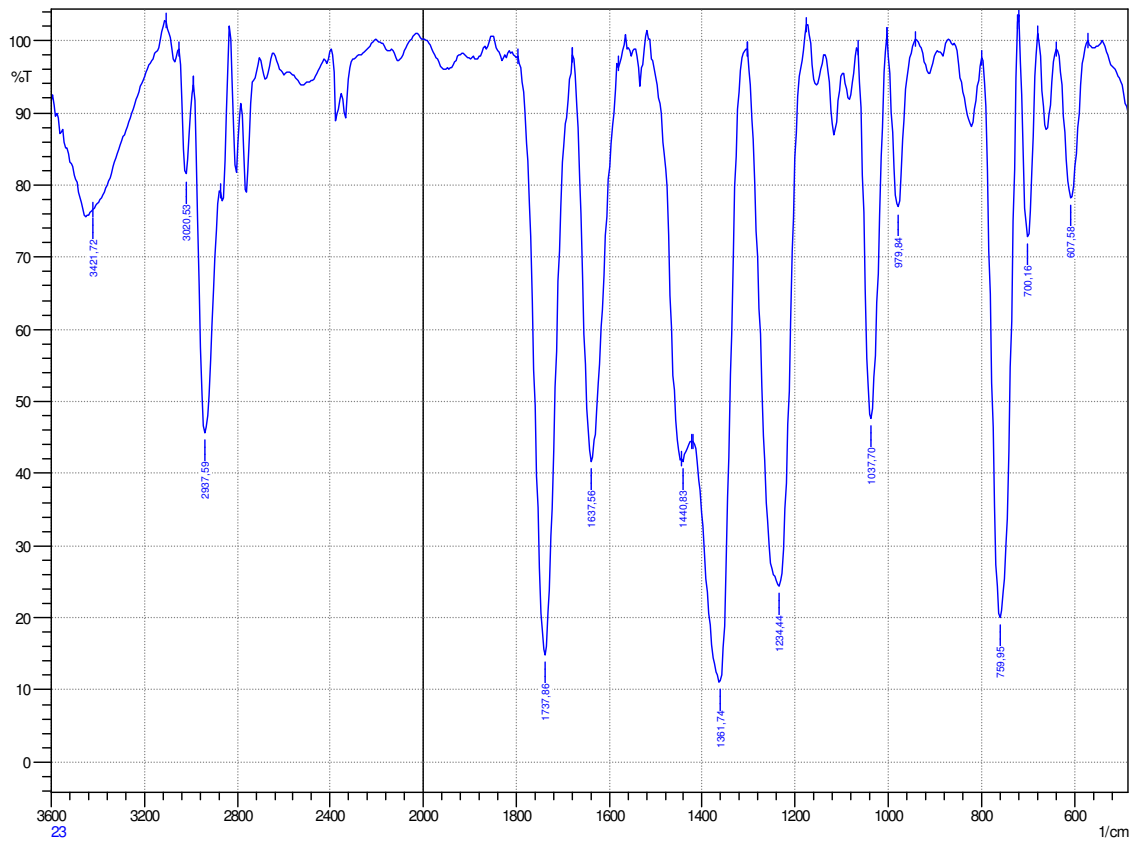
ANEXO 20 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool benzílico utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$



ANEXO 21 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool piperônico utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$



**ANEXO 22 - Espectro no IV do produto da reação de oxidação do álcool
1-benzilpiperidinometanol utilizando $\text{NaNO}_2/\text{Ac}_2\text{O}$**



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)