

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

GRAZIELLA DOS REIS ROSA FRANCO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS ANÁLOGOS DO CANABIDIOL COM
EFEITOS NEUROPROTETORES CONTRA A DOENÇA DE ALZHEIMER**

ALFENAS/MG

2024

GRAZIELLA DOS REIS ROSA FRANCO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS ANÁLOGOS DO CANABIDIOL COM
EFEITOS NEUROPROTETORES CONTRA A DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutora em Química pelo
Programa de Pós-graduação em Química –
PPGQ, da Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Química Orgânica
Orientador: Prof. Dr. Claudio Viegas Junior.

ALFENAS/MG

2024

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Franco, Graziella dos Reis Rosa.

Síntese e avaliação de novos análogos do canabidiol com efeitos neuroprotetores contra a doença de Alzheimer / Graziella dos Reis Rosa Franco. - Alfenas, MG, 2024.

303 f. : il. -

Orientador(a): Claudio Viegas Júnior.

Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Doenças neurodegenerativas. 2. Atividade multifuncional. 3. Colinesterases. 4. Neuroinflamação. 5. Antioxidante. I. Júnior, Claudio Viegas, orient. II. Título.

GRAZIELLA DOS REIS ROSA FRANCO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE NOVOS ANÁLOGOS DO CANABIDIOL COM EFEITOS NEUROPROTETORES CONTRA A DOENÇA DE ALZHEIMER

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 05 de julho de 2024.

Prof. Dr. Claudio Viegas Junior
Presidente da Banca Examinadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Lucas Lopardi Franco
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos
Instituição: Universidade Estadual Paulista - UNESP

Profa. Dra. Lucienne da Silva Lara Morcilo
Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ



Documento assinado eletronicamente por **Cláudio Viegas Júnior, Professor do Magistério Superior**, em 05/07/2024, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1282816** e o código CRC **6F514113**.

Ao meu marido, Marcos Paulo e à
minha filha, Beatriz.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus. Nestes últimos anos foi Ele que me sustentou diante das muitas frustrações que envolve a pesquisa e guardou nas idas e vindas de Alfenas para casa e, por que sem Ele na minha vida nada faria sentido. À minha família, aos meus pais, Seneval e Gislaine, pelo apoio e ajuda financeira no início deste trabalho, e em especial à minha mãe, por ter me auxiliado no cuidado com a minha filha nesse final de doutorado. Ao meu marido, Marcos Paulo, por acreditar em mim e permitir que eu tivesse condições financeiras, físicas e emocionais, para que eu pudesse estar longe de casa e tranquila, sabendo que tudo estaria bem quando eu voltasse, por me escutar nos dias difíceis, mesmo não entendendo muita coisa de química, e por se alegrar comigo a cada etapa conquistada. À minha filha, Beatriz, que aos 90 minutos do segundo tempo apareceu nas nossas vidas de surpresa, trazendo muitas alegrias e algumas mudanças de planos, mas, diante da mudança de prazo e outras coisas, tive uma segurança: que todas as coisas cooperam para o bem daqueles que amam a Deus, e tudo ocorreu no seu devido tempo com o seu propósito. Aos meus sogros, José e Terezinha, por, nesse último ano, me auxiliarem na gravidez e nos cuidados com a Beatriz.

Agradeço ao meu orientador Claudio Viegas Jr, por todo apoio intelectual e emocional nesses 5 anos, por estar sempre pronto a tirar dúvidas, auxiliar em reações e, especialmente, ouvir nossas dificuldades e dramas quando achava que tudo iria dar errado. Pelos amigos que o Laboratório em Pesquisa em Química Medicinal – PeQuiM me proporcionou, porque sem eles a caminhada não seria tão divertida quanto foi; foram muitos cafés, confraternizações, conversas e seminários que marcaram esse tempo. Aqui, em especial, deixo alguns nomes: Dra. Vanessa Gontijo, pelos ensinamentos e trocas diárias, Isabela Marie, que foi minha primeira IC, e me auxiliou nas diversas sínteses que serão apresentadas, a Ms. Mikaela, a qual pude auxiliar durante o Mestrado e dará continuidade aos estudos com os derivados do canabidiol. Agradeço aos diversos colaboradores, pois sem eles este trabalho não seria completo.

Por fim, agradeço à CAPES, pela bolsa concedida, que é de fundamental importância para se manter um pós-graduando no Brasil e aos órgãos de fomento CNPq, FAPEMIG, FINEP e ao INCT-INOVAR pelo suporte financeiro à pesquisa e infraestrutura do Laboratório.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

O canabidiol (CBD) é um fitocanabinoide abundante em *Cannabis sativa*, sem efeitos psicotrópicos, e que vem sendo intensamente estudado nas últimas décadas por suas propriedades biológicas e medicinais. Como resultado, inúmeros estudos vêm destacando a possível aplicação terapêutica, a exemplo do tratamento de câncer, dor, inflamações crônicas, doenças neurodegenerativas (DN), epilepsia, depressão e ansiedade. Assim, a pesquisa em DN como doença de Alzheimer (DA) e de Parkinson (DP) ganham uma nova abordagem, visando não somente ao tratamento sintomatológico, mas também mais um caminho na busca por novos compostos que atuem revertendo ou diminuindo o quadro neuroinflamatório característico destas doenças. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar, caracterizar e avaliar farmacologicamente novos análogos estruturais do CBD, obtidos a partir das *R* e *S*-carvonas, buscando identificar suas atividades antioxidante, neuroprotetora e inibitória de colinesterases, buscando identificar ligantes multifuncionais com propriedades úteis ao tratamento de DNs, especialmente a DA. Foram sintetizados 50 compostos com estrutura molecular inédita, a partir de rotas sintéticas com até 3 etapas. Estes compostos estão distribuídos em três diferentes séries, a saber carvonoil-cinamoil-*N*-acilidrazônicos (CCNA, 26 compostos), oxima-benzamidas (OB, 12 compostos) e oxima-cinamidas (OC, 12 compostos). Dentre esses, 19 compostos foram inibidores da BuChE, 13 substâncias destacaram-se como neuroprotetores e 12 compostos exibiram atividade sequestrante de radicais livres e, 4 substâncias apresentaram um perfil multialvo.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas; Atividade multifuncional; Colinesterases. Neuroinflamação; Antioxidante.

ABSTRACT

Cannabidiol (CBD) is an abundant phytocannabinoid in *Cannabis sativa*, with no psychotropic effects, that has been intensively studied in recent decades for its biological and medicinal properties. As a result, numerous studies have highlighted its possible therapeutic applications, such as the treatment of cancer, pain, chronic inflammation, neurodegenerative diseases (NDs), epilepsy, depression, and anxiety. Thus, research into NDs, such as Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), is gaining a new approach, aimed at symptomatic treatment and finding novel compounds that act by reversing or reducing the characteristic neuroinflammatory condition of these neuropathologies. In this context, this work aimed at the synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of new structural analogs of CBD, obtained from *R*- and *S*-carvones, seeking to identify their antioxidant, neuroprotective, and cholinesterase inhibitory activities, to identify multifunctional ligands with useful properties for the treatment of NDs, especially AD. As a result, fifty compounds, with novel molecular structures were synthesized. These compounds belong to three different series, namely carvonoyl-cinamoyl-*N*-acyl-hydrazones (CCNA, 26 compounds), oxime-benzamides (OB, 12 compounds), and oxime-cinnamoyl amides (OC, 12 compounds). Among these, 19 compounds were BuChE inhibitors, 13 substances stood out as neuroprotectors, 12 compounds exhibited free radical scavenging activity, and 4 presented a multitarget profile.

Keywords: Neurodegenerative diseases; Multifunctional activity; Cholinesterase; Neuroinflammation; Antioxidant.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Estrutura química do canabidiol (CBD)	21
Figura 2-	Exemplo de canabinoides naturais e sintéticos.....	23
Figura 3-	Estrutura química dos metabólitos do CBD.	25
Figura 4-	Algumas propriedades farmacológicas do CBD.....	26
Figura 5-	Esquema com os principais componentes do SEC.	29
Figura 6-	Neurotransmissão colinérgica e ação dos inibidores de acetilcolina.	35
Figura 7-	Ilustração da superestimulação dos receptores <i>NMDA</i>	37
Figura 8-	Clivagem da PPA e formação das placas amiloides.	38
Figura 9-	Formação de emaranhados neurofibrilares.	39
Figura 10-	Exemplo da degradação de monoaminas pela MAO, geração de produtos neurotóxicos.....	41
Figura 11-	Planejamento estrutural das séries 1-3 de análogos do CBD.....	44
Figura 12-	Análise retrossintética das séries 1-3.....	46
Figura 13-	Síntese dos intermediários hidrazídicos.	48
Figura 14-	Proposta mecanística da formação dos intermediários hidrazídicos (10a-m).	49
Figura 15-	Espectro de absorção na região do IV (ATR) do composto intermediário 10a	50
Figura 16-	Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10a	51
Figura 17-	Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10a	52
Figura 18-	Síntese da <i>R</i> ou <i>S</i> -oxima (11).....	53
Figura 19-	Proposta mecanística para a obtenção das Oximas a partir das <i>R</i> e <i>S</i> -carvonas.	53
Figura 20-	Possíveis isômeros <i>E/Z</i> da carvona-oxima.....	54
Figura 21-	Estruturas de ressonância e equilíbrio oxima-nitroso.	54
Figura 22-	Espectro na região do IV (ATR) da <i>S</i> -Oxima (11).	55
Figura 23-	Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) da <i>S</i> -oxima (11).	56
Figura 24-	Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) da <i>S</i> -Oxima (11).	57
Figura 25-	Síntese do intermediário 12	57
Figura 26-	Proposta mecanística para a obtenção da oxietilamina (12).....	59
Figura 27-	Espectro de IV (ATR) da <i>R</i> -carvona (8), <i>R</i> -oxima (11), e <i>R</i> -amina (12).	60
Figura 28-	Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do intermediário principal, <i>S</i> -amina (12).....	61
Figura 29-	Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do intermediário principal, <i>S</i> -amina (12).....	61
Figura 30-	Espectro de DEPT-135 do intermediário principal, <i>S</i> -amina (12).....	62
Figura 31-	Expansão do mapa de correlação HSQC do intermediário principal.	63
Figura 32-	Rota sintética para a obtenção dos compostos da Série 1: CCNA.....	64
Figura 33-	Proposta mecanística para a formação dos produtos finais.	65
Figura 34-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-273	66
Figura 35-	Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto PQM- 273	67
Figura 36-	Dependência do ângulo de ligação e os valores de <i>J</i>	68
Figura 37-	Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do composto PQM-273	68
Figura 38-	Mapa de correlação HSQC do composto PQM-273 (300MHz, CDCl ₃).	69
Figura 39-	Estereoquímica dos compostos <i>N</i> -acilidrazonas.....	70
Figura 40-	Expansão do espectro de RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) do composto PQM-290 , na região entre 1,70-1,97ppm, a temperatura de 25° até 75°C.....	71

Figura 41- Isômeros <i>E</i> dos compostos que contém hidroxilas fenólicas:.....	71
Figura 42- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-273	72
Figura 43- Cromatograma de HPLC do composto PQM-273	73
Figura 44- Estratégia de síntese para a obtenção da Série 2 e 3.....	74
Figura 45- Proposta mecanística para a obtenção dos compostos PQM-337 a PQM-340 via cloreto de ácido.....	76
Figura 46- Proposta mecanística para a reação de acoplamento utilizando DMAP/DIPEA....	78
Figura 47- Rota sintética para obtenção dos compostos PQM-389 e PQM-390	78
Figura 48- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-339	79
Figura 49- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto PQM-339	80
Figura 50- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do composto PQM-339	81
Figura 51- Espectro de DEPT-135 do composto PQM-339	82
Figura 52- Mapa de correlação HSQC do composto PQM-339	82
Figura 53- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM- 339	83
Figura 54- Cromatograma em HPLC do composto PQM-339	84
Figura 55- Reação de redução do radical DPPH.....	85
Figura 56- Estabilização por ressonância do radical formado a partir de derivados do ácido cafeico.....	87
Figura 57- Mecanismo de transferência de e ⁻	87
Figura 58- Contribuição dos grupos substituintes para a atividade sequestrante de radicais...88	88
Figura 59- Avaliação da neuroproteção dos compostos finais da série 1 (CCNA) mediante co-tratamento com <i>t</i> -BOOH (50µM).....	92
Figura 60- Relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados.....	142
Figura 61- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10b	159
Figura 62- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10b	159
Figura 63- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10	160
Figura 64- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10c	160
Figura 65- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10c	161
Figura 66- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10c	161
Figura 67- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10d	162
Figura 68- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10d	162
Figura 69- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10d	163
Figura 70- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10e	163
Figura 71- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, CDCl ₃) do composto 10e	164
Figura 72- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, CDCl ₃) do composto 10e	164
Figura 73- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10f	165
Figura 74- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10f	165
Figura 75- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10f	166
Figura 76- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10g	166
Figura 77- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10g	167
Figura 78- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10g	167
Figura 79- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10h	168
Figura 80- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10h	168
Figura 81- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10h	169
Figura 82- Espectro na região do IV (ATR) do composto 10i	169
Figura 83- Espectro de RMN de ¹ H (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10i	170
Figura 84- Espectro de RMN de ¹³ C (75MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 10i	170

Figura 85-	Espectro na região do IV (ATR) do composto 10j	171
Figura 86-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto 10j	171
Figura 87-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) do composto 10j	172
Figura 88-	Espectro na região do IV (ATR) do composto 10k	172
Figura 89-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto 10k	173
Figura 90-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) do composto 10k	173
Figura 91-	Espectro na região do IV (ATR) do composto 10l	174
Figura 92-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário 10l	174
Figura 93-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário 10l	175
Figura 94-	Espectro na região do IV (ATR) do composto 10m	175
Figura 95-	Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto 10m	176
Figura 96-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto 10m	176
Figura 97-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário <i>R</i> -oxima (11).....	177
Figura 98-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário <i>R</i> -oxima (11).....	177
Figura 99-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário <i>R</i> -amina (12).....	178
Figura 100-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário <i>R</i> -amina (12).....	178
Figura 101-	Espectro na região do IV(ATR) do composto PQM-274	179
Figura 102-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM- 274	179
Figura 103-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM- 274	180
Figura 104-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-274	180
Figura 105-	Cromatograma HPLC do composto PQM-274	181
Figura 106-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-275	181
Figura 107-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-275	182
Figura 108-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-275	182
Figura 109-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-275	183
Figura 110-	Cromatograma de HPLC do composto PQM-275	183
Figura 111-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-276	184
Figura 112-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-276	184
Figura 113-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-276	185
Figura 114-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-276	185
Figura 115-	Cromatograma de HPLC do composto PQM-276	186
Figura 116-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-290	186
Figura 117-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-290	187
Figura 118-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-290	187
Figura 119-	Mapa de correlação HSQC do composto PQM-290	188
Figura 120-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-290	188
Figura 121-	Cromatograma em HPLC do composto PQM-290	189
Figura 122-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-291	189
Figura 123-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-291	190
Figura 124-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-291	190
Figura 125-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-291	191
Figura 126-	Cromatograma em HPLC do composto PQM-291	191
Figura 127-	Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-292	192
Figura 128-	Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-292	192
Figura 129-	Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-292	193
Figura 130-	Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-292	193
Figura 131-	Cromatograma de HPLC do composto PQM-292	194

Figura 132- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-293	194
Figura 133- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-293	195
Figura 134- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-293	195
Figura 135- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-293	196
Figura 136- Cromatograma em HPLC do composto PQM-293	196
Figura 137- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-294	197
Figura 138- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-294	197
Figura 139- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-294	198
Figura 140- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-294	198
Figura 141- Cromatograma em HPLC do composto PQM-294	199
Figura 142- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-295	199
Figura 143- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-295	200
Figura 144- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-295	200
Figura 145- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-295	201
Figura 146- Cromatograma em HPLC do composto PQM-295	201
Figura 147- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-300	202
Figura 148- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-300	202
Figura 149- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-300	203
Figura 150- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-300	203
Figura 151- Cromatograma em HPLC do composto PQM-300	204
Figura 152- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-301	204
Figura 153- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-301	205
Figura 154- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-301	205
Figura 155- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-301	206
Figura 156- Cromatograma em HPLC do composto PQM-301	206
Figura 157- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-302	207
Figura 158- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-302	207
Figura 159- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-302	208
Figura 160- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-302	208
Figura 161- Cromatograma em HPLC do composto PQM-302	209
Figura 162- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-303	209
Figura 163- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-303	210
Figura 164- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-303	210
Figura 165- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-303	211
Figura 166- Cromatograma em HPLC do composto PQM-303	211
Figura 167- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-304	212
Figura 168- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-304	212
Figura 169- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-304	213
Figura 170- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-304	213
Figura 171- Cromatograma em HPLC do composto PQM-304	214
Figura 172- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-305	214
Figura 173- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-305	215
Figura 174- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-305	215
Figura 175- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-305	216
Figura 176- Cromatograma em HPLC do composto PQM-305	216
Figura 177- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-306	217
Figura 178- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-306	217

Figura 179- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-306	218
Figura 180- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-306	218
Figura 181- Cromatograma em HPLC do composto PQM-306	219
Figura 182- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-307	219
Figura 183- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-307	220
Figura 184- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-307	220
Figura 185- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-307	221
Figura 186- Cromatograma em HPLC do composto PQM-307	221
Figura 187- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-308	222
Figura 188- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-308	222
Figura 189- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-308	223
Figura 190- Espectro de massa (<i>ESI</i>) do composto PQM-308	223
Figura 191- Cromatograma em HPLC do composto PQM-308	224
Figura 192- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-309	224
Figura 193- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-309	225
Figura 194- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-309	225
Figura 195- Espectro de massa (<i>ESI</i>) do composto PQM-309	226
Figura 196- Cromatograma em HPLC do composto PQM-309	226
Figura 197- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-375	227
Figura 198- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto PQM-375	227
Figura 199- Espectro de RMN de ^{13}C (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto PQM-375	228
Figura 200- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-375	228
Figura 201- Cromatograma de HPLC do composto PQM-375	229
Figura 202- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-376	229
Figura 203- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-376	230
Figura 204- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-376	230
Figura 205- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-376	231
Figura 206- Cromatograma em HPLC do composto PQM-376	231
Figura 207- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-377	232
Figura 208- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-377	232
Figura 209- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-377	233
Figura 210- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-377	233
Figura 211- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-378	234
Figura 212- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-378	234
Figura 213- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-378	235
Figura 214- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-378	235
Figura 215- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-379	236
Figura 216- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-379	236
Figura 217- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-379	237
Figura 218- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-379	237
Figura 219- Cromatograma em HPLC do composto PQM-379	238
Figura 220- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-380	238
Figura 221- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) composto PQM-380	239
Figura 222- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) composto PQM-380	239
Figura 223- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-380	240
Figura 224- Cromatograma em HPLC do composto PQM-380	240
Figura 225- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-337	241

Figura 226- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-337	241
Figura 227- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-337	242
Figura 228- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-337	242
Figura 229- Cromatograma em HPLC do composto PQM-337	243
Figura 230- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-338	243
Figura 231- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-338	244
Figura 232- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-338	244
Figura 233- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-338	245
Figura 234- Cromatograma em HPLC do composto PQM-338	245
Figura 235- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-340	246
Figura 236- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-340	246
Figura 237- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-340	247
Figura 238- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-340	247
Figura 239- Cromatograma em HPLC do composto PQM-340	248
Figura 240- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-341	248
Figura 241- Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300MHz) do composto PQM-341	249
Figura 242- Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz) do composto PQM-341	249
Figura 243- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-341	250
Figura 244- Cromatograma em HPLC do composto PQM-341	250
Figura 245- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-342	251
Figura 246- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-342	251
Figura 247- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-342	252
Figura 248- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-342	252
Figura 249- Cromatograma em HPLC do composto PQM-342	253
Figura 250- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-343	253
Figura 251- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-343	254
Figura 252- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-343	254
Figura 253- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-343	255
Figura 254- Cromatograma em HPLC do composto PQM-343	255
Figura 255- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-344	256
Figura 256- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-344	256
Figura 257- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-344	257
Figura 258- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-344	257
Figura 259- Cromatograma do HPLC do composto PQM-344	258
Figura 260- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-345	258
Figura 261- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-345	259
Figura 262- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-345	259
Figura 263- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-345	260
Figura 264- Cromatograma em HPLC do composto PQM-345	260
Figura 265- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-346	261
Figura 266- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-346	261
Figura 267- Espectro de RMN de ^1H (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-346	262
Figura 268- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-346	262
Figura 269- Cromatograma em HPLC do composto PQM-346	263
Figura 270- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-389	263
Figura 271- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-389	264
Figura 272- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-389	264

Figura 273- Espectro de massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-389	265
Figura 274- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-390	265
Figura 275- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-390	266
Figura 276- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-390	266
Figura 277- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-390	267
Figura 278- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-347	267
Figura 279- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-347	268
Figura 280- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-347	268
Figura 281- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-347	269
Figura 282- Cromatograma em HPLC do composto PQM-347	269
Figura 283- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-348	270
Figura 284- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-348	270
Figura 285- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-348	271
Figura 286- Espectro de DEPT-135 do composto PQM-348	271
Figura 287- Mapa de correlação HSQC do composto PQM-348	272
Figura 288- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-348	272
Figura 289- Cromatograma em HPLC do composto PQM-348	273
Figura 290- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-349	273
Figura 291- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-349	274
Figura 292- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-349	274
Figura 293- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-349	275
Figura 294- Cromatograma em HPLC do composto PQM-349	275
Figura 295- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-350	276
Figura 296- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-350	276
Figura 297- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-350	277
Figura 298- Mapa de correlação HSQC para o composto PQM-350	277
Figura 299- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-350	278
Figura 300- Cromatograma em HPLC do composto PQM-350	278
Figura 301- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-381	279
Figura 302- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-381	279
Figura 303- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-381	280
Figura 304- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-381	280
Figura 305- Cromatograma em HPLC do composto PQM-381	281
Figura 306- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-382	281
Figura 307- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-382	282
Figura 308- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-382	282
Figura 309- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-382	283
Figura 310- Cromatograma em HPLC do composto PQM-382	283
Figura 311- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-383	284
Figura 312- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-383	284
Figura 313- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-383	285
Figura 314- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-383	285
Figura 315- Cromatograma em HPLC do composto PQM-383	286
Figura 316- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-384	286
Figura 317- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-384	287
Figura 318- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-384	287
Figura 319- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-384	288

Figura 320- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-385	288
Figura 321- Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-385	289
Figura 322- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-385	289
Figura 323- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-385	290
Figura 324- Cromatograma em HPLC do composto PQM-385	290
Figura 325- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-386	291
Figura 326- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-386	291
Figura 327- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-386	292
Figura 328- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-386	292
Figura 329- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-387	293
Figura 330- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-387	293
Figura 331- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-387	294
Figura 332- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-387	294
Figura 333- Cromatograma em HPLC do composto PQM-387	295
Figura 334- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-388	295
Figura 335- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-388	296
Figura 336- Espectro de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-388	296
Figura 337- Espectro de Massas (<i>ESI</i>) do composto PQM-388	297

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Tentativas de obtenção das oxima-etilaminas (<i>R</i> ou <i>S</i>).....	58
Tabela 2-	Metodologias empregadas para a obtenção dos compostos finais, via HOBT/EDC.	77
Tabela 3-	Resultados da avaliação sequestrante de radicais DPPH dos compostos da série 1: CCNA.....	86
Tabela 4-	Resultado da avaliação antioxidante pelo método de DPPH para a série 2 (Oxima-benzamida) e série 3 (Oxima-cinamamida).	89
Tabela 5-	Resultados da avaliação de inibição enzimática com EeAChE e eqBuChE à 30µM e valores de CI ₅₀ para os derivados CCNA (série 1).....	95
Tabela 6-	Resultados da avaliação de inibição enzimática com EeAChE e EqBuChE à 30µM e CI ₅₀	96
Tabela 7-	Resultados da avaliação de citotoxicidade pelo ensaio de MTT para a série CCNA (série 1).	98
Tabela 8-	Resultados da avaliação de citotoxicidade pelo ensaio de MTT das séries 2 e 3.....	99
Tabela 9-	Propriedades ADME previstas para os compostos da série 1: CCNA.	102
Tabela 10-	Propriedades ADME previstas para os compostos da série 2: Oxima-benzamidas.	103
Tabela 11-	Propriedades ADME previstas para os compostos da série 3: Oxima-cinamidas.	104
Tabela 12-	Dados obtidos do tratamento da cultura de neuroblastoma humano com <i>t</i> -BOOH e dos compostos da série 1 (CCNA).....	298

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

2-AG	2-aracdononilglicerol
5-HT _{1a}	Receptor serotoninérgico
AA	Ácido araquidônico
AC	Adenilciclase
ACh	acetilcolina
AChT	Colina acetiltransferase
ADME	Absorção, distribuição, metabolização e excreção
AEA	Anandamida
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
AMPA	Ácido α -amino 3-Hidroxi 5-metil-4-isoxazolpropionico
APOE	Alipoproteína E
APP	gene da proteína precursora β -amiloide
ATP	Adenosina trifosfato
ATR	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
β A	β -amiloide
BDNF	Fator neurotrófico derivado do encéfalo
BHE	Barreira hematoencefálica
BHT	Hidroxibutiltolueno
BuChE	Butirilcolinesterase
CB1	Receptor canabinoide do tipo 1
CB2	Receptor canabinoide do tipo 2
CBD	Canabidiol
CC	Concentração citotóxica
CCNA	Carvonoil-cinamoil- <i>N</i> -acilidrazona
CE	Concentração efetiva
CI	Concentração inibitória
DA	Doença de Alzheimer
DAGL α e β	Diacilglicerol-lipase alfa e beta
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DPPH	Difenil-1-picril-hidrazil

EC	Endocanabinoide
EDAC	1-etila 3- (3dimetilaminopropila) carbodiimida
EO	Estresse oxidativo
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FAAH	Hidrolase de amida de ácido graxo
GABA	Neurotransmissor Ácido gama-aminobutírico
GPRC	Receptores acoplados a proteína G
GPR55	Receptor 55 acoplado a proteína G
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase 3 β
HOBT	Hidroxibenzotriazol
IGF	Inversão de grupo funcional
IL	Interleucina
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
MAGL	Monoacilglicerol
MHz	Mega Hertz
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol - 2 -il)-2,5- difenil tetrazólio
NAPE	N-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase
NMDA	<i>N</i> -metil- <i>D</i> -aspartato
NOE	Efeito nuclear Overhauser
OB	Oxima-benzamida
OC	Oxima-cinamida
PDPK	Proteínas quinases dirigidas por prolina
PPAR	Receptor ativado por proliferador de peroxissomas
PS1/2	Preselininas 1 e 2
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RNA	Ácido ribonucleico
SEC	Sistema endocanabinoide
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TBAB	Brometo de tetrabutilamônioB
<i>t</i> -BOOH	Tert-butil-hidroperóxido
THC	Δ^9 -tetraidrocanabidiol

TMS	Tetrametilsilano
TNF- α	Fator de necrose tumoral
TRPV	Receptor potencial transiente vaniloide

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	CANABINOIDES	22
2.1	CANABIDIOL	23
2.1.1	Considerações Farmacocinéticas	24
2.1.2	Efeitos e Mecanismo de Ação do CBD no Organismo	25
2.2	SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)	28
3	DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	33
3.1	DOENÇA DE ALZHEIMER	33
3.1.1	Hipótese Colinérgica	34
3.1.2	Hipótese Glutamatérgica	36
3.1.3	Hipótese da Cascata Amiloide	37
4	JUSTIFICATIVA	42
5	HIPÓTESE ABORDADA E PLANEJAMENTO ESTRUTURAL	43
6	OBJETIVOS	47
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
	PARTE 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO	48
7.1	SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS-CHAVE DAS SÉRIES 1-3	48
7.1.1	Intermediários Hidrazídicos (10)	48
7.1.2	Derivados da <i>R</i> e <i>S</i> -Carvonas	52
7.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS FINAIS	63
7.2.1	Série 1: Compostos Carvonoil-Cinamoil- <i>N</i> -Acilidrazônicos (CCNA)	63
7.2.2	Série 2 e 3: Compostos Oxima-Benzamidas (Série 2) e Oxima-Cinamidas (Série 3)	73
	PARTE 2: ENSAIOS PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE NEUROPROTETORA	84
7.3	ATIVIDADE SEQUESTRANTE DE RADICIAS DPPH – POTENCIAL ANTIOXIDANTE	84
7.4	ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE FRENTE <i>T</i> -BOOH	90
7.5	ENSAIO DE INIBIÇÃO DE COLINESTERASES	93
7.6	AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE	97
7.7	PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES ADME	99
8	PARTE EXPERIMENTAL	105

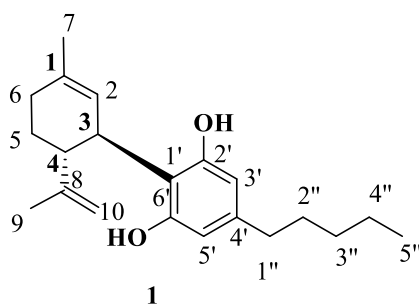
8.1	QUÍMICA	105
8.1.1	Generalidades.....	105
8.1.2	Síntese dos Intermediários Hidrazídicos (10a-M)	107
8.1.3	Síntese dos Compostos Finais Da Série De Carvonil-Cinamoil-N-Acildrazona (CCNA).....	111
8.1.4	Síntese das Oximas	122
8.1.5	Síntese das Oxietilaminas (12)	123
8.1.6	Síntese dos Compostos Finais da Série 2 (Oximas-Benzamidas) e da Série 3 (Oxima-Cinamidas).....	124
8.2	AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA	137
8.2.1	Atividade Sequestrante de Radicais DPPH.....	138
8.2.2	Avaliação da Atividade Antioxidante Frente a <i>t</i> -BOOH	138
8.2.3	Avaliação da Inibição Das Colinesterases	139
8.2.4	Avaliação da Citotoxicidade	139
9	CONCLUSÃO.....	142
	REFERÊNCIAS.....	144
	APÊNDICES	159
	ANEXO	298

1 INTRODUÇÃO

O uso da *Cannabis* vem desde os primórdios da humanidade, sendo prescrita pela primeira vez por um imperador chinês por volta do ano 2700 a.C., para o tratamento de constipação, gota, beribéri, malária, reumatismo e problemas menstruais ¹. O uso da planta foi difundido até o início do século XX por todo o mundo, sendo utilizada para diversas finalidades terapêuticas e para recreação ². Na medicina ocidental, o primeiro relato do uso da planta data de 1843, pelo médico irlandês William Brook O'Shaughnessy, para tratamento de convulsões e outras enfermidades ^{3,4}. Os extratos da planta fizeram parte da farmacopeia britânica e americana no século XIX, tendo efeitos sedativos e anticonvulsivantes; entretanto a utilização desses extratos foi abandonada devido a sua variabilidade, o que acarretava em efeitos adversos, além do impacto social devido ao uso recreativo ⁴. Somente no século XXI a planta voltou a ser pesquisada para fins terapêuticos, apesar de suas restrições ⁴.

O termo canabinoide é amplo, sendo utilizado para derivados sintéticos, endocanabinoides e fitocanabinoides que possuem ação nos receptores canabinoides. Originalmente, esse termo foi utilizado para um conjunto de hidrocarbonetos aromáticos que continham 21 átomos de carbono e oxigênio, de origem natural e que, atualmente, compõe a classe dos fitocanabinoides ⁵. O canabidiol (CBD, **1**, Fig. 1) é uma das substâncias encontradas na *Cannabis sativa*, isolado pela primeira vez em 1943 por Rogers Adams, mas que teve sua estrutura completamente elucidada somente em 1963 ⁶. Sua abundância é de cerca de 40% nos extratos da *Cannabis* ⁷ e possui características farmacológicas interessantes para o tratamento de doenças no Sistema Nervoso Central (SNC), aliado ao fato de não ser psicoativo, não causar alterações psicossensoriais, exibir baixa toxicidade e alta tolerância em humanos ⁸.

Figura 1 - Estrutura química do canabidiol (CBD)



Fonte: do Autor.

2 CANABINOIDES

Os canabinoides são compostos químicos identificados primeiramente na *Cannabis sp*⁹, uma planta anual e dioica, originária do continente asiático. Na planta feminina, é encontrada a maior porcentagem de compostos ativos, tendo sido isolados cerca de 120 fitocannabinoides¹⁰, os quais são produzidos nos tricomas glandulares nas folhas, brácteas e hastes e compõe de 10-20% dos compostos bioativos encontrados na espécie^{9,11-14}. A modificação genética da planta, clima, solo e patógenos podem ser utilizados como uma forma de alterar as proporções relativas de cada composto¹⁵, em especial as proporções entre CBD (**1**) e tetrahydrocannabinol (ou Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC, **2**), o que influenciará nos efeitos farmacológicos dos extratos inteiros de *Cannabis*^{16,17}, justificando a preocupação com fitopreparações, pois os extratos não possuem uma composição padrão. Atualmente, existem cerca de 700 tipos de *Cannabis*, com variações na composição de canabinoides e terpenos¹⁸.

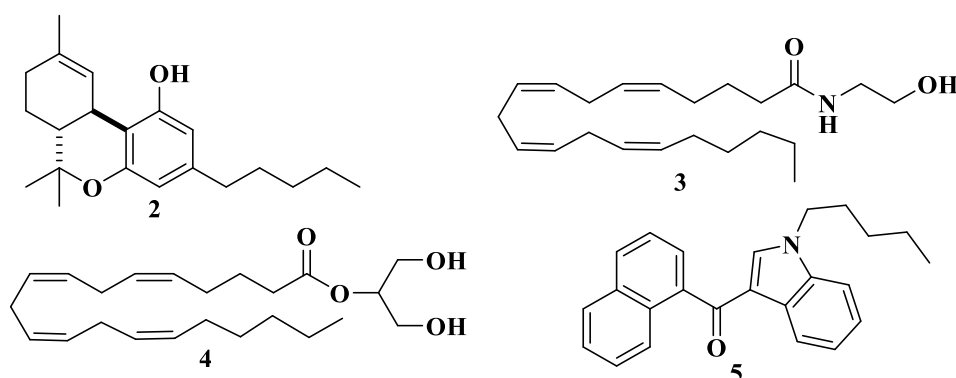
O termo canabinoide está associado aos receptores endógenos pelos quais esses compostos exercem sua atividade farmacológica. Assim, existe uma grande diversidade estrutural de compostos que são classificados em:

- a) Fitocannabinoides: de origem vegetal, são hidrocarbonetos aromáticos contendo 21 átomos de carbono e oxigênio, que possuem uma estrutura química comum que inclui o anel dibenzopirano e uma cadeia alquílica hidrofóbica¹⁰ (p.e. THC, **2**, Fig. 2);
- b) Endocannabinoides: de origem natural não-vegetal, produzidos por estimulação fisiológica no organismo, sendo derivados de ácido graxos poli-insaturados (eicosanoides)^{19,20} (p. e. anandamida (AEA, **3**) e 2-araquidonilglicerol (AG, **4**, Fig. 2).
- c) Canabinoides sintéticos: possuem estruturas diversas, classificados em 7 grupos estruturalmente similares, atuam como agonistas ou agonistas parciais de alta eficácia em CB1. São elaborados para se estudar a interação com o SEC (sistema endocanabinoide), como o JWH-18 (**5**, Fig. 2), e também utilizados como drogas de abuso, pois muitos são mais potentes que o THC (**2**, Fig. 2)²¹⁻²⁴.

Portanto, os canabinoides não são estruturalmente similares, tendo em comum um mecanismo e/ou local de ação farmacológico¹⁵, geralmente envolvendo os receptores CB1 e CB2. Tanto os canabinoides sintéticos, como os fitocannabinoides podem causar efeitos complexos, conhecidos como a “tétrade” de efeitos canabinoides: analgesia, hipotermia,

sedação e catalepsia ^{21,25}. Por outro lado, os endocanabinoides são os principais moduladores da função sináptica (agonistas de CB1). Ao serem ativados no SNC, regulam várias funções neurais e comportamentais sendo fundamental na memória, humor, sistemas de recompensa cerebral, dependência de drogas e processos metabólicos, como lipólise, metabolismo da glicose e balanço energético ²⁶.

Figura 2 - Exemplo de canabinoides naturais e sintéticos.



Fonte: Do Autor

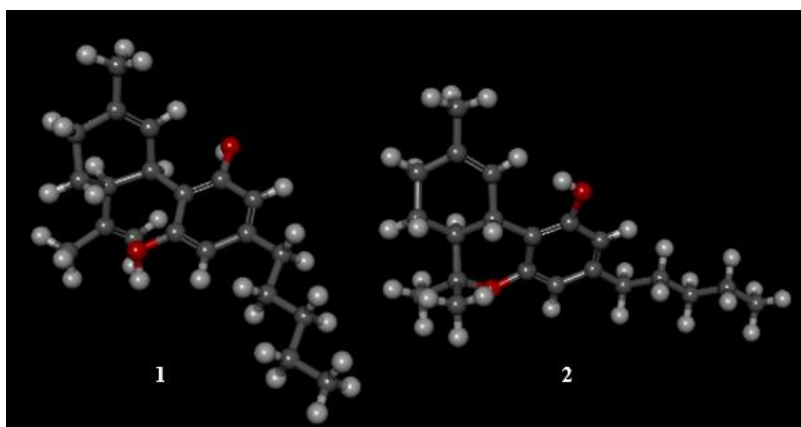
Importante salientar que nem todos os canabinoides causam efeitos deletérios ao organismo, podendo atuar como antagonistas de receptores canabinoides e moduladores do SEC, geralmente se ligando ao sítio ortostérico dos receptores ^{27,28} sendo candidatos promissores para pesquisas clínicas e uso terapêutico.

2.1 CANABIDIOL

Como dito anteriormente, o CBD (**1**, Fig. 1) é um dos fitocanabinoides não-psicomiméticos encontrados em maior quantidade na *C. sativa*, podendo constituir até 40% dos extratos ^{29,30}, o que corresponde a 9,6% do total de fitocanabinoides ^{16,25,31}. Adams e cols. isolaram este composto pela primeira vez em 1940 ^{32,33}, e após 20 anos sua estrutura foi elucidada por Raphael Mechoulam e cols. ^{34,35}. Além disso, sua estrutura cristalina, bem como a sua estereoquímica absoluta foram determinadas em 1977 ³⁶, sendo que o isômero encontrado naturalmente é o (-)-canabidiol ((-)-CBD) ²⁵, cuja arquitetura molecular é constituída por um sistema cicloexeno substituído nas posições 1, 3 e 4, respectivamente, pelos grupamentos metila, 2,6-diidróxi-4-pentilfenila e prop-1-en-2-ila (Figura 1).

A diferença entre as atividades biológicas do THC (**2**, Fig.2), o principal composto psicotrópico encontrado na *C. sativa*, e o CBD (**1**, Fig.1), pode ser explicado pela conformação dos seus anéis; enquanto no CBD possui mais ou menos um angulo reto, o THC possui uma configuração planar (Figura 3) ^{6,25,37,38}, respondendo por distintas interações, em natureza e magnitude, com os receptores canabinoides e outros receptores, e portanto o CBD não possui afinidade com o sítio ortostérico de CB1, como o THC.

Figura 3- Estrutura 3D do CBD (**1**) e THC (**2**).



Fonte: do Autor.

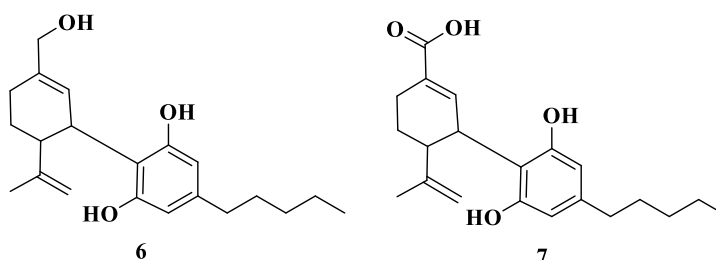
2.1.1 Considerações farmacocinéticas

O CBD é um produto lipossolúvel, biossintetizado a partir de precursores de ácidos graxos ^{15,39}, assim possui baixa solubilidade em água, e portanto a sua absorção é variável, a depender da via de administração. Pode ser administrado via oral, vaporizado, inalado, transdérmica ou injetável. A absorção via oral atinge concentrações plasmáticas 2h após a ingestão, com biodisponibilidade variando 6-19% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem, sendo melhor absorvido na presença de óleos, gorduras ^{40,41}. Quando inalado ou vaporizado, atinge concentrações plasmáticas em 5-10 min, com biodisponibilidade de 10-60%, sendo que esta via apresenta farmacocinética semelhante à via intravenosa, ultrapassando rapidamente a barreira hematoencefálica e atuando no SNC ⁴¹⁻⁴⁴.

As administrações transdérmica, inalatória evitam o metabolismo de primeira passagem; porém, a via transdérmica possui limite de difusão e permeação efetiva na pele ^{40,41,45}. A metabolização ocorre através da enzima é CYP450, e isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4, responsáveis pela oxidação e glicuronidação do composto, sendo os principais metabólitos são o 7-OH-CBD (**6**) e 7-COOH-CBD (**7**, Fig. 4), além de ser excretado de forma

intacta ou glicuronidados, sendo eliminados pela urina ou fezes, com uma meia-vida de aproximadamente 24 horas ^{41,45}.

Figura 3- Estrutura química dos metabólitos do CBD.



Fonte: do Autor.

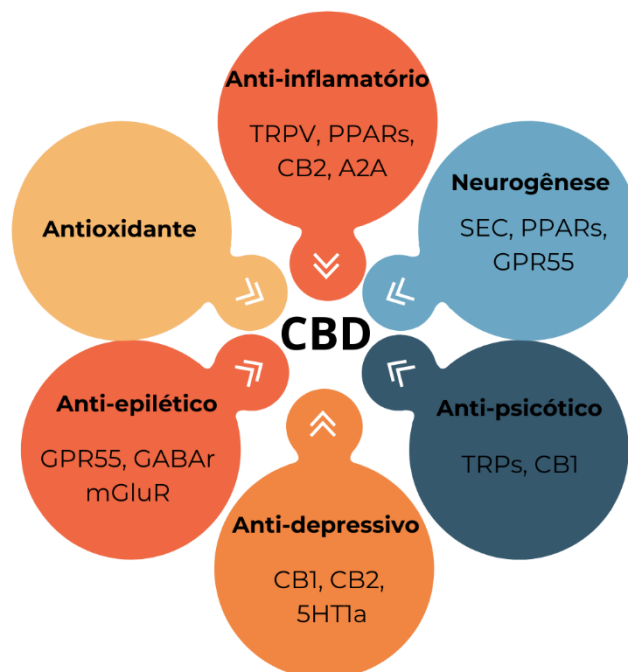
Por inibir a enzima CYP450 pode ocorrer interações medicamentosas, levando ao aumento da biodisponibilidade de outros fármacos. A administração via oral mostrou ser bem tolerada, com poucos efeitos adversos, sendo os mais comuns, sono, tontura, fadiga, náusea, diarreia entre outros ⁴⁰.

2.1.2 Efeitos e Mecanismo de ação do CBD no organismo

A atividade do CBD no organismo é bastante diversa, podendo modular diferentes receptores concomitantemente e, por isso, exerce uma gama de ações como antioxidante, anti-inflamatória, antidepressiva, ansiolítica, antipsicótica, antiepilética, anticonvulsivante, neuroprotetoras e pró-neurogênese (Figura 4), além de possuir baixa toxicidade e alta tolerabilidade em seres humanos e outras espécies ^{8,46}.

A presença de grupos hidroxila no anel aromático, bem como as ligações duplas contribuem para ação antioxidante, e estabilização do radical formado ⁴⁷, sendo mais potente do que o ascorbato e α -tocoferol ⁴⁸. Além disso, estudos com diferentes metodologias de atividade antioxidante, mostrou que o CBD é mais potente que o THC, atuando como doador de próton ou elétrons e que pode ocorrer melhora do poder antioxidante em diferentes proporções de THC:CBD ⁴⁹. Portanto, o CBD pode modular o estresse oxidativo (EO) por meio de moléculas-alvo do sistema redox, como Nrf2 (fator nuclear 2), GSH (glutathiona peroxidase) e SOD (superóxido dismutase), iNOS ⁴³ e diretamente interrompendo as reações em cadeia de radicais livres, tornando-os menos reativos ⁵⁰. Também mostra efeitos neuroprotetores que aumentam a viabilidade celular e a plasticidade sináptica ³¹.

Figura 4- Algumas propriedades farmacológicas do CBD.



Fonte: do Autor.

A ativação dos receptores PPAR γ (receptor ativado por proliferador de peroxissomo γ) e A_{2A} (adenosina) que pertencem a família de receptores hormonais nucleares, tem sido associada à sua ação anti-inflamatória^{14,42,43,48,51,52}, além disso, ele atua modulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e IL-1 β (interleucina 6 e interleucina 1 β respectivamente), TNF- α , evitando assim a via de sinalização Nf- κ B^{43,48,53}. Assim, ao ativar esses receptores o CBD leva a diminuição da expressão de genes inflamatórios, reduzindo a proliferação de células imunes, produção da citocina pró-inflamatória e citotoxicidade⁴⁸. Outro alvo do CBD são os receptores de glicina, $\alpha 3$ e $\alpha 1$, que fazem parte de uma família de receptores permeáveis a Cl⁻, que estão envolvidos na dor neuropática e inflamação, mais estudos são necessários para entender a neuromodulação^{43,54}.

A ação anti-inflamatória também está associada TRPV1 (receptor de potencial transiente vaniloide) que é um canal sensível a Ca⁺² que contribui para a percepção de calor e reações inflamatórias. O CBD atua como agonista e leva a dessensibilização deste receptor, resultando na inibição da captação e hidrólise da AEA, aumentando assim, a sua concentração na biofase^{20,37,55}, o que reduz a neuroinflamação e conseqüentemente neuroproteção^{43,53}, podendo provocar também ação antinociceptiva e anti-hiperalgésica^{43,54,56}. Outros receptores da classe dos TRP são TRPV2, TRPA1 e TRPM8, onde atua como agonista, podendo explicar os efeitos antipsicóticos e as curvas dose-resposta em forma de sino⁵⁷⁻⁵⁹.

Os efeitos antidepressivos do CBD, são mediados através dos receptores 5-HT_{1A}, CB1 e CB2, os quais facilitam a neurotransmissão, melhoram níveis de fatores envolvidos na fisiopatologia da doença, promovendo neuroproteção. Sales e cols. demonstraram que a dose 10mg/Kg de CBD foi capaz de induzir efeitos tipo-antidepressivos em camundongos *Swiss*, e que essa resposta é mediada pelos receptores serotoninérgico 5-HT_{1A}, e não por receptores noradrenérgicos, além disso, possui efeito sinérgico quando coadministrado em doses subefetivas com a fluoxetina⁶⁰. Em testes com diferentes espécies e modelos animais o CBD (10mg/kg) demonstrou ter efeito tipo-antidepressivo de forma aguda e sustentada (7 dias), mediados pela via BDNF/TRK β /mTOR. O estresse é capaz de diminuir os níveis de BDNF, enquanto que antidepressivos de ação rápida revertem esse déficit, pela ativação do receptor TRK β que, em última instância, melhora a sinaptogênese e neurogênese. Entretanto, ainda não estão claros os mecanismos de ação que levam ao aumento de BDNF, podendo ser através de 5-HT_{1A}^{61,62}. Por fim, um estudo em modelo crônico de depressão com ratos *Wistar* na dose de 10 mg/kg o CBD demonstrou ter efeitos preliminares dos sintomas iniciais de depressão, levando ao ganho de peso dos animais⁶³. Outro aspecto importante é o envolvimento dos receptores CB1 e CB2 na depressão, visto que CB1 possui uma alta densidade em região de controle do humor, e que camundongo *knockout* CB1 apresentam alterações em genes relacionados a depressão, como BDNF; assim, a administração de agonistas/antagonista são capazes de aumentar a motilidade dos animais em testes de nado forçado e suspensão pela cauda, entretanto os estudos com CB2 ainda não são consistentes⁶⁴.

A sua atuação nos receptores canabinoides, CB1 e CB2, ainda é complexa necessitando de mais estudos, pois, possui baixa afinidade com estes³⁰. É um modulador alostérico negativo não competitivo de CB1^{6,65,66}, ou seja, ele diminui a afinidade/eficácia do ligante ortostérico⁶⁷, sendo capaz de modular a eficácia e a potência de agonistas. Estudos com células HEK 293T que expressão CB1, mostrou que o CBD (100 nM) é capaz de modular os níveis de AMPc, ou seja, ele aumentou os níveis de AMPc quando pré-administrado com o THC bem como aumentou da fosforilação ERK_{1/2} através da via MAPK⁶⁸. Essa modulação do receptor CB1 não produz efeitos colaterais adversos^{66,69}, bloqueia os efeitos psicóticos e atenua os efeitos ansiogênicos causado por altas doses de THC (2, Fig. 2)⁴, o que leva a inibição alguns dos efeitos como; intoxicação, sedação e taquicardia e preserva suas ações benéficas^{27,38}.

Por outro lado, um estudo mostrou que o CBD (1, Fig. 1) possui uma afinidade de 74,47% por CB2 em relação a CB1⁷⁰, onde é tido como agonista inverso⁷¹. Navarro e cols. mostraram que o CBD é capaz de modular os níveis de AMPc na dose de 100 nM, em células HEK 293T, frente a um agonista, de maneira mais consistente que em CB1 e de forma dose-

dependente^{67,68}. A interação com o CB2 contribui com as suas propriedades anti-inflamatórias^{14,42,51}, apresenta também efeitos ansiolíticos e/ou antipsicóticos^{29,72,73}. A sobrevivência neuronal e pró-neurogênese é mediada pelo SEC e PPAR γ , além de efetores como o BDNF, em doses de 3 a 30mg/kg após tratamentos prolongados⁷⁴.

Possui alta afinidade com o receptor GPR55, esse receptor é acoplado as proteína G $\alpha_{12/13}$ e sua ativação promove a liberação de Ca²⁺ e a ativação de MAPKs, por outro lado, o antagonismo causa inibição neuronal a nível pré-sináptico, sendo associado a transmissão sináptica, proliferação celular, dor neuropática e ação antiepilética^{43,75}. A nível pré-sináptico esse receptor promove a liberação de neurotransmissores, p. e. o glutamato, e, em contrapartida ação antagonista do CBD reduz a liberação de glutamato, sugerindo um potencial mecanismo anticonvulsivo^{8,43,52,76}. É capaz de modular o receptor GABA_A, que está envolvido em desordens epiléticas, dependência a drogas, estresse crônico e ansiedade, onde atua como modulador alostérico positivo, reduzindo crises convulsivas, de modo semelhante a benzodiazepínicos, entretanto com efeito sustentado, sugerindo ligações em sítios diferentes^{43,54}. Além disso inibi a captação sináptica de noradrenalina, adenosina e dopamina.

A ativação de cada um desses receptores é dependente da concentração de CBD, cujo efeito poderá ser de inibição/bloqueio ou aumento da atividade de alguns tipos de receptores⁴⁶, portanto a dose é um fator crucial na atividade e em sua aplicação, o que pode, pelo menos em parte, explicar seus efeitos variados em decorrência da possibilidade de atuação por múltiplos mecanismos de ação⁷⁷. Diante do exposto, fica evidente que o mecanismo de ação do CBD ainda não está totalmente elucidado, não possuindo receptores específicos e atuando em diferentes vias/alvos moleculares, motivo pelo qual tem sido descrito como um potencial candidato a fármaco multialvo^{46,78}. Possui um excelente perfil de segurança e tolerabilidade tendo sido proposto para o tratamento de diversas doenças que envolvem o sistema nervoso^{38,79}, sendo portanto, um candidato potencial para o tratamento de processos neuro inflamatórios, epilepsia, lesões oxidativas, vômitos e náuseas, ansiedade e esquizofrenia^{25,37,80}.

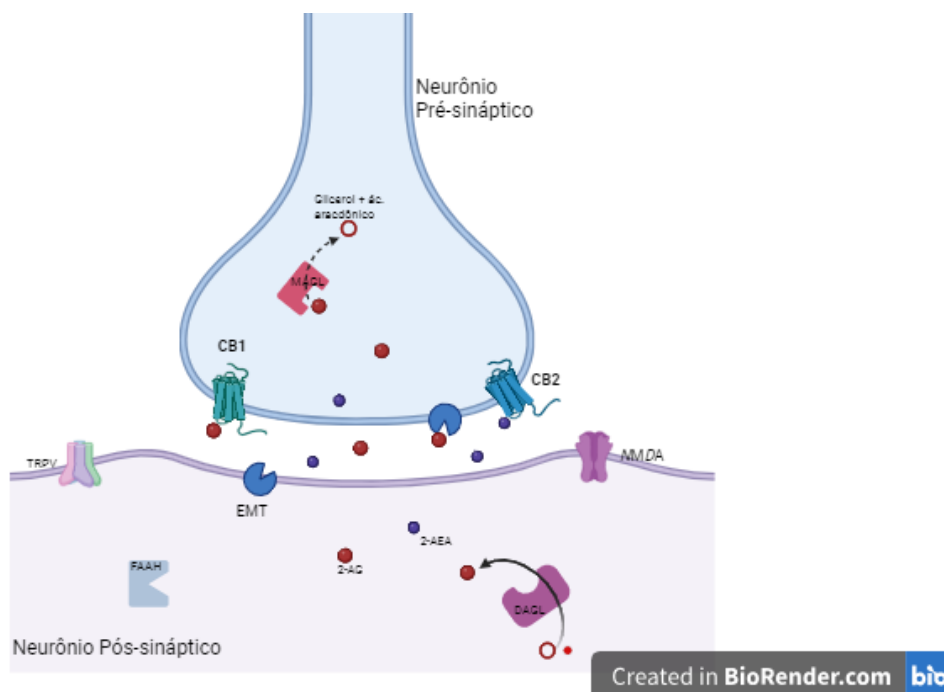
2.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE (SEC)

Anteriormente a descoberta dos receptores canabinoides, pensava-se que os canabinoides exerciam seus efeitos biológicos através de interação com a membrana celular devido a sua lipofilicidade⁸¹. Por meio do efeito biológico que as preparações de cannabis exibiam foram descobertos os receptores que mediavam essa sinalização⁸², CB1 e CB2, os

quais são expressos em todos os mamíferos, aves, répteis, peixes, e na maioria dos invertebrados ⁸³.

Atualmente o SEC (Figura 5) conta com 37 componentes, é constituído pelos receptores específicos CB1 e CB2 e outros receptores, cuja ativação por seus ligantes envolvem uma variedade de enzimas de síntese e degradação, transportadores e outras proteínas relacionadas à síntese, mobilização e captação micromoléculas ^{12,65,84-86}. Dentre estas, merecem destaque as enzimas para biossíntese *N*-acil-fosfatidiletanolamina-fosfolipase (NAPE) e diacilglicerol-lipase alfa (DAGL α) e beta (DAGL β) ⁸⁷ e degradação dos endocanabinoides, tais como a hidrolase de amida de ácido graxo (FAAH) e a lipase de monoacilglicerol (MAGL) ¹⁴ que degradam a AEA (**3**, Fig. 3) e o AG (**4**, Fig. 3), respectivamente ²⁶. O transportador de membrana anandamida (EMT), o qual facilita o movimento da AEA (**3**) pela membrana celular ⁸⁸. Sugere-se que lipídios de membrana como o colesterol podem influenciar no receptores e enzimas metabólicas dos SEC, sendo responsáveis por um ajuste fino deste ¹².

Figura 5 - Esquema com os principais componentes do SEC.



Fonte : do Autor.

A AEA (**3**, Fig. 3) e o AG (**4**, Fig. 3) são os endocanabinoides mais bem descritos e parecem desempenhar um papel relevante no funcionamento do SEC ^{19,85}, sendo que a AEA foi o primeiro EC a ser descoberto após a caracterização de CB1 em 1992 ^{89,90}, onde atua como agonista parcial de CB1 e agonista de baixa eficácia em CB2, o que antagoniza os efeitos de

agonistas mais potentes . O AG (4) é um agonista de alta eficácia em CB1 e CB2 ^{19,64,91}. Uma característica importante desses EC são que seus precursores estão presentes nas membranas lipídicas podendo ser sintetizados por diferentes vias, são produzidos sob demanda não sendo armazenados em vesículas como outros neurotransmissores (geralmente pela ativação de certos receptores acoplados à proteína G [GPCRs] ou por despolarização, devido a uma atividade neuronal excessiva (elevação da concentração citoplasmática de cálcio)) sendo liberados no meio extracelular ⁹¹⁻⁹³. Os neurônios pós-sinápticos produzem os EC os quais são liberados nos corpos celulares e não nos axônios ^{51,85,94}. Assim são conhecidos como neurotransmissores retrógrados, pois são liberados em neurônios pós-sinápticos e atuam nas células pré-sinápticas onde há maior concentração de receptores ¹⁸, sendo capazes de bloquear a liberação diferentes neurotransmissores; GABA, glutamato, dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina ⁴⁸, controlar a excitabilidade neuronal e regulação de várias vias de plasticidade sináptica ⁹⁵. Possuem um tempo de vida de aproximadamente 15 minutos ¹². Portanto, dependendo da região cerebral em que os EC são produzidos, efeitos fisiológicos muito diferentes são gerados, sendo os mais conhecidos, a regulação de temperatura corporal e regulação do apetite (hipotálamo), redução do limiar de dor (córtex) e modulação de processos cognitivos (gânglio basal) ²¹. Estes efeitos são mediados por ações agonistas ou antagonistas dos receptores CB1 e CB2 ⁹⁶.

Finalmente, o SEC é um sistema neuro modulador, onde um neurônio pode atuar em diversas populações de neurônios através de diversos neurotransmissores ¹⁸ e pleiotrópico estando envolvido na fisiopatologia de diversas doenças ⁸⁶. Atua na regulação de processos fundamentais no SNC e SNP ⁹⁰, como o processo oxidativo ⁹⁷, sendo que a dieta e atividade aeróbica levam a alteração do tônus endocanabinoide ⁹⁸. Assim, esse sistema tem sido alvo de investigação para diversas doenças neurodegenerativas que envolvem dano oxidativo e inflamação, existindo uma ligação entre um desequilíbrio no SEC e DNs (na Doença de Parkinson (DP) os níveis de 2-AG são mais elevados do que em indivíduos saudáveis) ¹⁴.

2.2.1 Receptores canabinoides

A identificação dos receptores canabinoides foi feita através de marcação radioativa de análogos estruturais do THC ⁸⁵. Nomeadamente CB1 e CB2, são receptores endógenos, que fazem parte da super família de receptores GPCRs ⁶⁷. Ambos contêm 7 domínios transmembranas conectados por três alças extracelulares e três intracelulares, uma cauda extracelular com N-terminal e uma cauda intracelular C-terminal ^{69,86}. Como são receptores metabotrópicos clássicos estão acoplados às proteínas $G_{i/o}$ ^{31,65,85} presente na membrana celular,

quando ativados suprimem a adenilato ciclase levando a diminuição da formação de AMPc^{67,81,99}, inibem canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, correntes de cálcio do tipo N, P / Q e L⁷³ e promovem a atividade da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK)^{14,25,86,88,99}. Se diferenciam na sequência de aminoácidos, em mecanismos de sinalização, distribuição e sensibilidade a certos ligantes que mostram marcada seletividade para um ou outro tipo de receptor²⁰. Os receptores canabinoides são encontrados em todo o organismo, com alta concentração no SNC^{21,65} e sistema nervoso periférico (SNP). E podem atuar como heterômeros CB1-CB2 em algumas regiões cerebrais como *núcleo accubens*, *globus pallidus* e glândula pineal⁷³.

Em 1988 foi identificado o receptor CB1 e sua clonagem foi feita em 1991^{14,98}. No DNA e RNA humano contém o gene receptor para a codificação de CB1 (*CNR1*⁸⁵), o qual se encontra no cromossomo 6, e possui 472 ou 473 aminoácidos que o codificam¹⁰⁰. É um receptor transmembranar que converte estímulos extracelulares em vias de sinalização intracelular a jusante¹⁹. A primeira estrutura cristalina de CB1 com um antagonista estabilizador foi feita em 2016, a elucidação estrutural do receptor, mostrou que sítio ortostérico possui características hidrofóbicas o qual está oculto pela extremidade *N*-terminal, desempenhando um papel fundamental no reconhecimento de ligantes^{68,69,101,102}. É o mais abundante GPCR encontrado no SN, sendo que as regiões mais densas são córtex cerebral, hipocampo, gânglios basais e cerebelo^{27,66,67,81,100}, e inexistente nas regiões do tálamo, tronco cerebral e medula¹⁰³. Assim a presença deste receptor nessas regiões cerebrais reflete a sua importância nas funções cognitivas (memória, processamento executivo), no controle motor, modulação da dor, resposta emocional e homeostase energética^{9,20,97,104}. Está localizado nos neurônios pré-sinápticos^{104,105} em especial em neurônios glutamatérgico e GABA^{86,93}, e também em neurônios sensoriais periféricos participando então de vias da dor²⁶, podendo ser encontrado nos astrócitos e ativando a proteína G_s⁷⁰, levando a liberação de neurotransmissores em especial o glutamato, devido ao aumento de cálcio intracelular⁸⁶ estando envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo local e suprimento de energia dos neurônios⁹⁷. Na região pós-sináptica regulam a excitabilidade e plasticidade sináptica através da modulação de canais de K⁺⁸⁵, onde os neurônios são hiperpolarizados, fechando canais de Ca²⁺ dependentes de tensão e ativando canais de K⁺²⁷, provocando os efeitos típicos da maconha na psique e na circulação^{20,85}; este controle de canais iônicos pode controlar a excitotoxicidade⁹⁷. Além de ser expresso no SN podemos encontra-lo em tecidos do coração, bexiga urinária, intestino delgado, sistema reprodutivo^{26,86,106} e nas mitocôndrias do músculo estriado, sugerindo um papel na respiração intracelular⁶⁹.

A ativação de CB1 pode levar a ações antioxidantes, euforia, antiemética, analgésica e estimulantes de apetite ^{48,73}. Assim, os agonistas de CB1, agem provocando a liberação de neurotransmissores e diminuindo a excitação neural ^{21,52,92}, gerando efeitos psicomiméticos e aumento do apetite; em contrapartida a ação de um agonista inverso leva a perda de apetite, enquanto que um antagonista gera efeitos depressores. Os receptores CB1 desempenham um papel importante na neuroproteção e o aumento do tônus endocanabinoide ⁹⁵ sua ativação estimula a proliferação de células-tronco progenitoras adultas e a sua diferenciação em neurônios ou astrócitos, o que pode ser uma relevante abordagem terapêutica para tratar doenças neurodegenerativas, epilepsia, ansiedade e depressão ^{14,66,69,82,93}.

O receptor CB2 foi identificado dois anos mais tarde, 1993 ^{14,81,107,108}, possui uma homologia de apenas 44% na estrutura primária com CB1 ^{26,100,109}, o qual é codificado no cromossomo 1 pelo gene *CNR2* ^{85,109}. Está localizado especialmente em células e tecidos do sistema imune ^{86,97,110}, é responsável pela modulação da liberação de citocinas inflamatórias ^{20,111} e migração de células imunes ²⁶. Assim, quando ativados leva a diminuição de liberação de citocinas pró-inflamatórias (fator neurotóxico) e atenuação dos danos às células neuronais ^{86,97,112}, além de bloquear a diferenciação da micrógliia em um fenótipo neurotóxico ⁴². No SN encontra-se em áreas pós-sinápticas e na micrógliia ^{9,19,26,104} após neuroinflamação ou condições de estresse ⁷³. A ativação por agonistas causa a inativação de canais de cálcio ativados por voltagem ⁸⁶, leva a um declínio de AMPc através da via MAPK o que influencia na sobrevivência celular através da inibição da excitotoxicidade, EO e apoptose ^{97,108}, podendo mediar efeitos imunossupressores e antinociceptivos ^{14,55} e não acarreta em efeitos psicoativos como aqueles relacionados à maconha ²⁰.

Estudos mais recentes têm apontado agonistas CB2 específicos como possíveis candidatos a fármacos eficazes para o tratamento de inflamação e dor, especialmente dor neuropática, além destes receptores serem possíveis alvos para doenças neurodegenerativas ¹¹³, pois em algumas condições patológicas (p.e. ansiedade, epilepsia e Doença de Alzheimer (DA)) sua expressão é aumentada ^{97,104,114}.

Existem também outros tipos de receptores que estão envolvidos nas funções fisiológicas complexas do sistema canabinoide ⁵¹, TRPs (TRPV1, TRPA1 e TRPM8 ⁸⁹), receptores órfão acoplados a proteína G (GPCRs GPR18, GPR55, GPR119) e PPARs ^{12,37,51,69,115}, receptores 5-HT_{1A} ³⁷, que respondem pela coordenação motora, processamento de memória, controle do apetite, modulação da dor e neuroproteção ²⁷.

3 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Doenças neurodegenerativas são um grupo de doenças caracterizadas pela perda progressiva de populações neuronais, que levam a perda de funções cognitivas e/ou motoras¹¹⁶. Sendo caracterizadas por apresentarem EO, neuroinflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial e acúmulo extra e/ou intracelular de proteínas em diferentes locais que podem levar a morte celular por diferentes vias^{48,73}. Todos esses fatores levam a modificações fenotípicas nos neurônios, astrócitos e micróglia que contribuem para a progressão das doenças neurodegenerativas¹¹⁶.

Atualmente, é geralmente aceito que muitos sintomas neuropsiquiátricos manifestam-se nos estágios iniciais da DN e, em muitos casos, são considerados indicadores prodrômicos¹¹⁷, estes podem resultar de mudanças neuroplásticas significativas que levam a novos pontos de referência da função cerebral, por exemplo alterações induzidas pelo estresse e diminuição da neurogênese³⁸. A atividade neuronal intensa é um pré-requisito para a função cerebral adequada. Entretanto, a atividade neuronal excessiva pode comprometer neurônios individuais, redes neuronais inteiras e até mesmo a vida do organismo. Portanto, o cérebro precisa estar protegido quando há anormalidades fisiológicas e hiperatividade, existindo assim um equilíbrio ténue entre a comunicação excitatória e inibitória entre os neurônios⁹². Um outro fator importante, que sustenta a complexidade associada às DN e quadros psicóticos é que uma única doença neurológica pode estar associada a múltiplos quadros psiquiátricos e com o envolvimento de múltiplos alvos moleculares¹¹⁸. O SEC parece modular esses processos patológicos, sendo então um promissor alvo de pesquisa.

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA foi descoberta pelo psiquiatra Dr. Alois Alzheimer no início do séc. XX, ao acompanhar o caso de uma paciente internada no Hospital de Psiquiátrico de Frankfurt até a sua morte¹¹⁹. O estudo *post-mortem* do cérebro mostrou as principais características patológicas da DA, a saber: presença de placas senis (formadas por depósitos de fragmentos da proteína β -amiloide) e emaranhados neurofibrilares (formados por fragmentos de proteína tau hiperfosforilada), perda neuronal e gliose, no córtex e no hipocampo¹²⁰. Atualmente, a DA é a forma mais comum de demência, representando cerca de 70% dos casos e estima-se que até 2030 tenhamos 82 milhões de pessoas com demência no mundo, tornando-se um problema de saúde global, sendo que o aumento da longevidade é um dos principais fatores de risco^{15,121}.

A DA possui três fases sintomatológicas distintas, iniciando por lapsos esporádicos de memória, seguidos de perda de memória de curto prazo, dificuldade de aprendizado e desorientação espacial. Por último, ocorre perda de atividade cognitiva, incapacidade de reconhecer pessoas e perda das funções corporais, passando à dependência de cuidados permanentes, tornando-se incapaz de realizar atividades básicas como alimentação e higiene pessoal, avançando para complicações que incluem infecções, em especial pneumonia, e morte^{42,122-124}. Esses sintomas podem ocorrer de forma precoce ou tardia. A DA precoce manifesta-se antes dos 60 anos, evolui rapidamente, e está relacionada a fatores genéticos, com transmissão mendeliana autossômica dominante, mutação do gene PPA¹²⁵, mutação dos genes das preselininas (PS1 e PS2, que estão associados à aprendizagem, memória e sobrevivência neuronal^{121,126}), mutação do gene ApoE (alipoproteína E)¹²⁰ e EO¹²⁷. A manifestação tardia, que ocorre após os 60 anos, está associada ao aumento da predisposição à formação de placas senis e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, com perda de neurônios colinérgicos, redução de massa encefálica, dentre outras alterações do SNC^{124,128}, sendo que em média a expectativa de vida é de 7 anos¹²⁰.

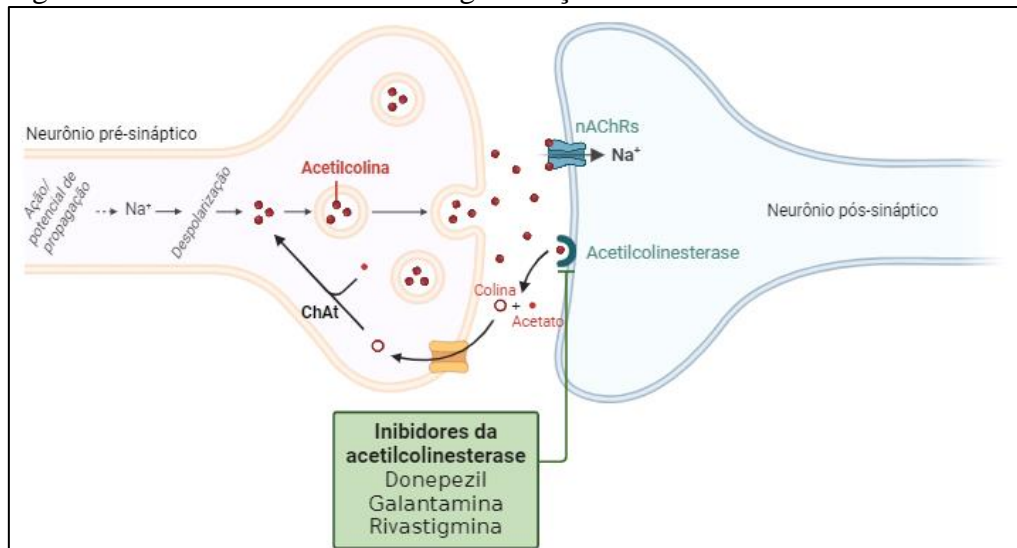
A fisiopatologia da DA está amplamente relacionada ao EO neuronal e à instalação de um processo neuroinflamatório que parece ser mantido por astrócitos reativos e micróglia ativada^{77,116}, além de ocorrer uma diminuição da neurotransmissão colinérgica em muitas áreas do SNC¹²⁴ e a formação de agregados β A e emaranhados neurofibrilares, sendo considerada uma desordem neurodegenerativa multifatorial^{73,129}. Atualmente há pelo menos 3 hipóteses sobre o desenvolvimento da DA, a hipótese colinérgica, a glutamatérgica e a cascata amiloide.

3.1.1 Hipótese colinérgica

A hipótese colinérgica foi proposta por Perry e cols. em 1999¹³⁰. O sistema colinérgico está envolvido em processos cognitivos, como aprendizagem, memória, atenção e habilidades do pensamento sendo dependentes da síntese e liberação de ACh (acetilcolina, Figura 6)¹³⁰. Com o envelhecimento, ocorre uma perda de neurônios colinérgicos em áreas do hipocampo, córtex e gânglio basal que são responsáveis pelas funções cognitivas, memória e aprendizado, ocorrendo uma diminuição dos receptores muscarínicos de ACh (mAChRs) e receptores nicotínicos de ACh (nAChRs), levando à desregulação da neurotransmissão colinérgica^{128,130-132}. Os mAChRs são metabotrópicos e utilizam a ACh como segundos mensageiros, sendo classificados de M1 a M5, de acordo com efeitos antagonista e agonistas seletivos e, em especial, estão envolvidos no controle motor, memória e aprendizagem, enquanto que, os

nAChR são receptores ionotrópicos ¹³³. A ativação de mAChRs (M1-3) pode levar ao processamento da PPA (proteína precursora amiloide) pela via não-amiloidogênica, especificamente, a ativação de M1 por um agonista reduz a hiperfosforilação da proteína TAU através da via GSK-3 β e diminui a formação de agregados β A em modelos animais ¹³³. O α 7-nAChR ao ser ativado leva a clivagem correta da PPA, e na micróglia quando ativado pela ACh permite a diminuição da liberação de citocinas pró-inflamatórias ^{133,134}.

Figura 6- Neurotransmissão colinérgica e ação dos inibidores de acetilcolina.



Fonte: do Autor, criado com o Biorender.

Temos também a diminuição de marcadores como o ChAT (colina acetiltransferase), que é responsável pela síntese de ACh e aumento da AChE, em especial nas placas de β A, que degrada o excesso de ACh, causando um déficit em sua biodisponibilidade ^{128,130-132}. A AChE também serve como um cofator da agregação de proteínas β A, gerando alterações bioquímicas, que aumentam a neurotoxicidade desses agregados ¹³². Outra colinesterase que participa do processo de catálise da ACh é a butirilcolinesterase (BuChE), que possui 65% de homologia com a AChE ^{132,135}. A mudança se dá no sítio catalítico, onde ocorre o predomínio de resíduos de aminoácidos alifáticos (Asn72, Gln124, AlaA337, Leu286, Val288) e não de aromáticos (Tyr72, Tyr124, Tyr337, Phe295, Phe297) que ocorrem na AChE ¹³⁵, tornando-a não seletiva/específica para um substrato. Atua, especialmente, nos estágios finais da DA devido à diminuição dos níveis de AChE, que acarreta numa maior expressão de BuChE e a torna a principal responsável pelo metabolismo e manutenção dos níveis de ACh, visto que sua concentração é aumentada em cerca de 165% ¹³². Além disso, estudos demonstram que existe um aumento de BuChE nas placas β A ¹³⁵.

Assim, tanto os receptores quanto as colinesterases são alvos para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes para a DA, e os medicamentos anticolinesterásicos podem atuar de forma seletiva ou não sob as colinesterases, aumentando a biodisponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica ¹³⁴.

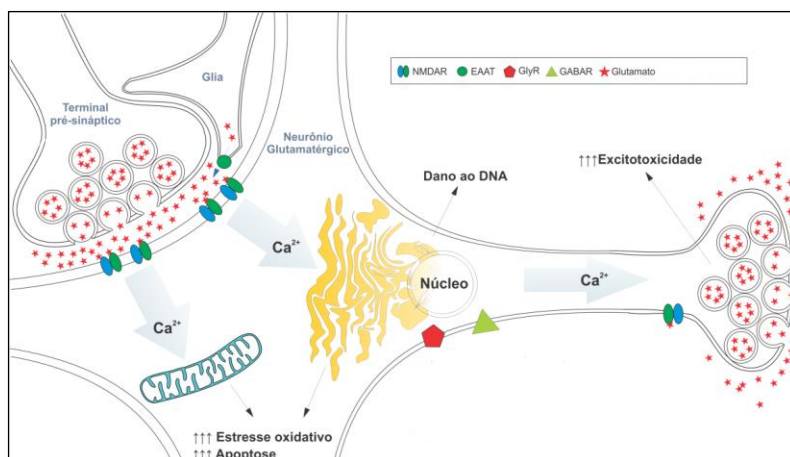
3.1.2 Hipótese glutamatérgica

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC, responsável por 50-70% das sinapses, é importante para o desenvolvimento, transmissão neuronal e plasticidade sináptica, sendo a base para a formação de memória e aprendizagem ^{136,137}.

Existem dois tipos de receptores glutamatérgicos; os metabotrópicos (mGlu) que pertencem a superfamília de receptores acoplados a proteína G (GPCR) e os ionotrópicos (*NMDA*, kainato e *AMPA*) os quais são expressos no córtex e hipocampo, neurônios, astrócitos e micróglia, regulando sua atividade e a comunicação com os neurônios ^{136,137}. O *NMDA* é um canal permeável a Ca^{+2} que é ativado por glutamato e glicina e inativado por Mg^{+2} e está envolvido na plasticidade sináptica. O influxo de Ca^{+2} promove o aparecimento de receptores *AMPA* promovendo o aumento da transmissão sináptica (potenciação de longo prazo), se o influxo de Ca^{+2} diminui ocorre a diminuição da transmissão sináptica (depressão de longo prazo) ¹³⁸. A GSK-3 β é capaz de regular o equilíbrio a potenciação e depressão de longo prazo ¹³⁹.

Em doenças neurodegenerativas ocorre uma liberação exacerbada de glutamato devido a alterações sinápticas, que é tóxica aos neurônios e resulta em danos neuronais devido a excitotoxicidade, pois o bloqueio do receptor por Mg^{+2} é removido ^{136,137}. A super estimulação dos receptores *NMDA* aumenta a sobrecarga de Ca^{+2} neuronal levando a disfunção mitocondrial promovendo estresse oxidativo; também inibe vias de pró-sobrevivência como o bloqueio do gene *BDNF*, causa excitotoxicidade e maior produção de βA e proteína *TAU* que corroboram para a apoptose neuronal, sendo particularmente implicado nos processos de memória, demência em distúrbios neurodegenerativos ^{127,128,136,140,141} (Figura 7). Além disso, βA pode causar o bloqueio parcial dos receptores *NMDA* e bloqueio da recaptação de glutamato na fenda sináptica, induzindo a mudanças nas vias de sinalização dependentes deste receptor que culmina na perda sináptica e ativa o mGlu pós-sináptico gerando estresse oxidativo e apoptose ¹³⁷. Bem como estudos mostram que o *NMDA* pode estar associado aos receptores nicotínicos e que isso afeta a memória ¹⁴².

Figura 7- Ilustração da superestimulação dos receptores *NMDA*.



Fonte: do Autor.

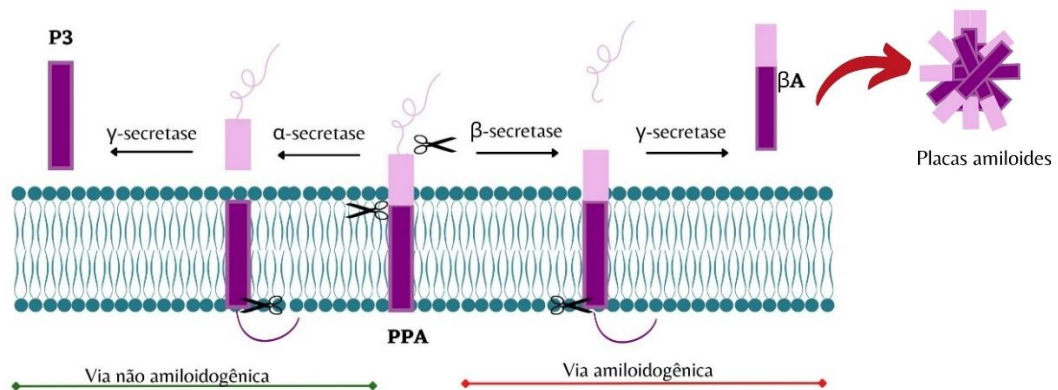
Por fim, o desequilíbrio entre o sistema excitatório e inibitório (E/I) leva a déficits de memória e aprendizagem, e o sistema GABAérgico surge como um fator regulatório para melhorar o desequilíbrio E/I, promovendo neuroproteção contra a β A e excitotoxicidade induzida por glutamato, sendo considerado um alvo interessante para estudos relacionados à DA^{143,144}.

3.1.3 Hipótese da cascata amiloide

Essa hipótese foi cunhada em 1991, por John Hardy & David Allsop, e atualmente é a mais aceita, onde estudos neuropatológicos mostram que o desenvolvimento da doença está associado a formação de agregados β A e alterações na proteína TAU³⁶, ou seja, ocorre a chamada proteotoxicidade. Estudos com biomarcadores demonstram que a deposição da proteína β A começa a ocorrer 20 anos ou mais, antes que os primeiros sintomas da DA apareçam, enquanto que a TAU tem início com a detecção da neurodegeneração¹²⁰.

Os fragmentos β A são liberados a partir da clivagem da PPA. Essa é uma proteína transmembranar, que possui um grande domínio extracelular e um domínio intracelular pequeno, tendo como função crescimento e reparação neuronal, adesão celular, transporte axonal, metabolismo do colesterol, transcrição gênica^{138,145}. É suscetível a clivagem proteolítica através da ação de α , β e γ -secretases^{120,145}, sendo que as PS1/2 são um componente catalítico da γ -secretase^{120,126}. A clivagem pela α -secretase e β -secretase (BACE-1), são mutuamente excludentes, e dão origem a via não-amiloidogênica e amiloidogênica, respectivamente (Figura 8)^{120,145,146}.

Figura 8- Clivagem da PPA e formação das placas amiloides.



Fonte: do Autor.

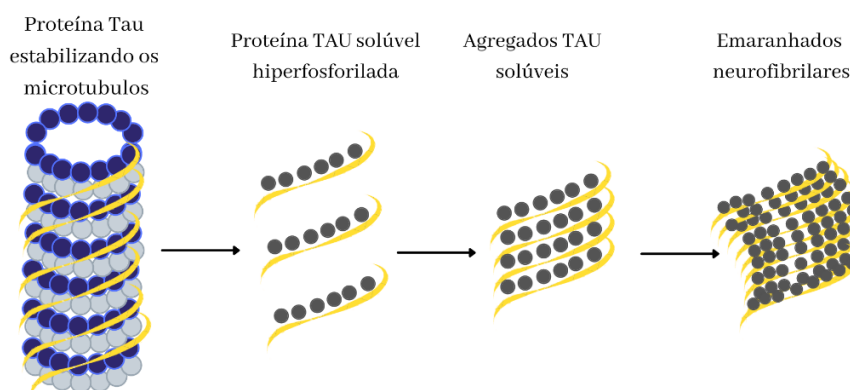
A clivagem pela via não-amiloidogênica leva a formação de uma proteína solúvel com conhecida como P3, que pode atuar como um agente neuroprotetor, neurotrófico, regula a excitabilidade neuronal e plasticidade sináptica. Entretanto, um desequilíbrio, leva a superexpressão de BACE-1 (via amiloidogênica), formando peptídeos com 39-43 aminoácidos que são insolúveis e se agregam^{36,145}, sendo que βA_{42} é a mais longa, hidrofóbica e mais propensa à agregação extracelular e, portanto, encontrada predominantemente em placas senis em pacientes *post mortem*^{42,145}. Mutações nos genes de PS1 e PS2 aumentam a incidência do fragmento βA_{42} ¹²⁶. É relatado que íons de Cu, Zn, e Fe estão aumentados no cérebro de pessoas com DA e esses se ligam a βA promovendo estresse oxidativo¹⁴⁷. Esses fragmentos também podem se acumular nas mitocôndrias reduzindo a atividade da cadeia respiratória gerando radicais livres e danos oxidativos⁴⁸.

O acúmulo extracelular de agregados βA inicia um processo inflamatório, através da ativação da micróglia levando à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF- α , induz a produção de iNOS, levando à neurodegeneração^{73,122}. Além de alterar a capacidade dos receptores de ACh transmitirem os sinais colinérgicos¹³³, bem como promover a endocitose de receptores *NMDA* afetando a homeostase de cálcio¹³⁸.

A fisiopatologia βA está ligada a ApoE, que é uma lipoproteína mais abundante no cérebro, e é sintetizada na micróglia, astrócitos e oligodendrócitos, e responsável pelo transporte de triglicerídeos e redistribuição do colesterol¹³⁸. A ApoE está presente nas placas senis bloqueando a ação de proteases que inibem a destruição dos agregados βA ¹³⁸, além disso, estudos demonstram que o alelo ApoE4 leva à deposição precoce de βA e em níveis aumentados, enquanto que o alelo ApoE2 está relacionado à proteção da deposição¹²⁰.

A função da proteína TAU é montar e estabilizar os microtúbulos dos axônios, estruturas responsáveis pela formação e manutenção dos contatos interneuronais ^{124,148}. A interação entre os microtúbulos e a TAU se dá por meio de duas enzimas; quinases (ex. PDPKs, proteínas quinases dirigidas por prolina) que promovem a sua fosforilação e as fosfatases que a desfosforilam, sendo que o aminoácido mais fosforilado é a serina ¹³⁸. A sua hiperfosforilação (média de 9 fosfato por molécula) promove a perda de afinidade com os microtúbulos, e sua reorganização em emaranhados e depósitos neurofibrilares insolúveis no interior dos corpos celulares dos neurônios ³⁶, resultando na desagregação da estrutura dos microtúbulos alterando a comunicação interneuronal, e por consequência à agregação de moléculas, organelas, vesículas sinápticas contribuindo para o mau funcionamento neural e degeneração dos neurônios afetados ^{42,123,139} corroborando para a neuroinflamação (Figura 9).

Figura 9- Formação de emaranhados neurofibrilares.



Fonte: do Autor.

A GSK-3 β (glicogênio sintase quinase-3 β) desempenha um papel importante na progressão da DA. Essa enzima é uma proteína quinase serina/treonina, ou seja, catalisa a adição de fosfatos a esses resíduos de aminoácidos em proteínas de sinalização e fatores de transcrição a fim de regular diferenciação, proliferação, sobrevivência e apoptose celular ¹⁴⁹. Possui alta atividade em células de repouso, e é inativada após estimulação extracelular ¹³⁹. Tanto em modelos animais quanto em pacientes com DA os níveis de GSK-3 β estão aumentados, alterando diferentes vias que corroboram para progressão da doença ¹⁴⁹. Ela regula positivamente a BACE-1 e PS1 e também induz a hiperfosforilação da proteína TAU, danificando a função cerebral ao promover inflamação e estresse oxidativo ¹⁴⁸, sendo identificada como um regulador pró-inflamatório, aumentando os níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e diminuindo anti-inflamatórias (IL-10) ¹³⁹. O aumento de GSK-3 β e

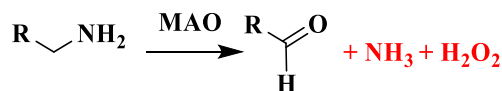
TAU promove desequilíbrio da atividade colinérgica pela inativação ChAT e acúmulo no corpos celulares, além de inativar a piruvato desidrogenase, enzima que catalisa a conversão de piruvato em acetil coenzima A (AcetilCoA), diminuindo os níveis de acetilcolina^{139,149}. Um estudo demonstrou que a hiperfosforilação da proteína TAU, leva a superexpressão da GSK-3 β , através da sua acetilação, e que por sua vez, leva a fosforilação da TAU, tornando um ciclo vicioso, sendo que um inibidor da acetilação da GSK-3 β , atenuou o comprometimento cognitivo em camundongos 3x-Tg-AD¹⁴⁸.

O estresse oxidativo ocorre por desequilíbrio na produção de radicais livres e antioxidantes. As mitocôndrias são a principal fonte de energia na forma de ATP para o organismo, contribuindo para a formação de ERO (espécies reativas de oxigênio), em especial na DA devido a disfunção mitocondrial¹⁴⁷. Assim, o cérebro é mais suscetível aos danos causados pelo estresse oxidativo devido à alta demanda energética e disponibilidade de ácidos graxos insaturados; os radicais livres atacam lipídeos e proteínas levando a produção de compostos tóxicos, que podem reagir entre si, tornando as proteínas não funcionais, mais especificamente, podem gerar danos a estrutura do DNA, nas bases purinas e pirimidinas, formando adutos tóxicos e cancerígenos¹⁴⁷. Além disso, fatores exógenos, como toxinas e poluentes ambientais contribuem para o desequilíbrio redox, bem como níveis reduzidos de glutathiona em pacientes com DA¹⁴⁷. Os fatores neurotóxicos como ERO, espécies reativas de nitrogênio (ERN – ex. óxido nítrico (NO)), citocinas e o acúmulo dessas proteínas permitem que os neurônios fiquem vulneráveis a excitotoxicidade por uma ruptura da homeostase intracelular de Ca²⁺, onde o hipocampo, amígdala e córtex cerebral são os mais propensos levando a apoptose dos neurônios^{123,125,127}. Todos esses fatores alteram vias de sinalização (CREB, Nrf2, PP2A) que possibilitam a progressão da doença^{147,150}.

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima expressa nos neurônios e trato gastrointestinal responsável pela desaminação oxidativa de monoaminas (p.e. dopamina, serotonina, tiramina, noradrenalina entre outros)¹⁵¹. Possui duas isoformas MAO-A e MAO-B com 73% de similaridade, entretanto estão distribuídas em diferentes regiões cerebrais sendo que a MAO-A é encontrada nos neurônios catecolaminérgicos, substância negra e hipotálamo, enquanto a MAO-B está presente nos neurônios serotoninérgicos, gânglio da base e astrócitos; bem como, o volume de seus substratos diferem, aminas mais volumosas são catalisadas pela MAO-A (p.e. norepinefrina) enquanto aminas menores pela MAO-B (p.e. benzilamina)^{151,152}. Essas enzimas são responsáveis pela catalise de neurotransmissores na fenda sináptica modulando a comunicação interneural, por meio do controle das reservas de amina e impedindo a atividade de neurotransmissores¹⁵², sendo relacionadas a algumas patologias,

como a DA. Com a idade existe um aumento da atividade de MAO-B no cérebro, em especial nas placas β A levando ao aumento do estresse oxidativo devido a desaminação exacerbada monoaminas liberando H_2O_2 , amônia (Figura 10) e contribuem para a formação de ERO, aumentam a peroxidação lipídica, danos ao DNA e mitocôndria levando a apoptose neuronal e um quadro neuroinflamatório, corroborando com a progressão da doença ^{151,152}.

Figura 10- Exemplo da degradação de monoaminas pela MAO, geração de produtos neurotóxicos.



Fonte: do Autor.

Na DA os níveis de CB2 estão elevados em áreas como os astrócitos e na micróglia em cérebros *post mortem* ¹¹², e em modelos transgênicos da DA ⁷³, sendo correlacionados positivamente com a concentração de β A e de depósitos de proteína TAU ¹¹⁶. Além disso, existe uma concentração reduzida de AEA em astrócitos relacionados as placas senis, sugerindo uma hidrólise desregulada desse, contribuindo para a disfunção cognitiva. Os agonistas de CB2, tem sido estudados, pois este receptor não causa efeitos psicoativos, sendo que sua atividade está implicada na redução de moléculas pró-inflamatórias ^{73,129}, por exemplo impedem o aumento de TNF- α e neutralizam a ativação da micróglia pelos agregados β A ⁷³. O CBD mostrou um agonismo inverso em CB2, o que pode contribuir para as suas propriedade anti-inflamatórias, podendo inibir a migração de células imunes, e proteger contra neurotoxicidade mediada por receptores *NMDA* e *AMPA*. Em células PC12 foi demonstrado que ele suprime a hiperfosforilação da proteína TAU, por meio da interrupção da fosforilação da proteína quinase GSK3- β ⁴², ele também atuou em outras proteínas quinases diminuindo sua concentração de modo a regular a formação de proteína TAU ¹⁵³. Ele aumentou o nível de α -secretase e diminuiu os níveis de β e γ -secretases promovendo a via não-amiloidogênica ¹⁵³, através de um mecanismo envolvendo os receptores PPAR γ , visto que um antagonista deste receptor bloqueou os efeitos do CBD em células SHSY5YAPP⁺ ⁴². Por fim, promove a ubiquitinação, que é um processo que leva a marcação de proteínas indesejadas para que estas sejam degradadas ^{42,153}, destruindo os agregados β A.

Assim estudos apontam, que o uso de canabinoides pode levar à redução do estresse oxidativo, da neuroinflamação e da apoptose causada por β A, promovendo mecanismos de reparação intrínsecos do cérebro ^{58,123}.

4 JUSTIFICATIVA

Diante da necessidade de novas estratégias terapêuticas para o tratamento de doenças neurodegenerativas, em especial a Doença de Alzheimer, que é uma doença multifatorial onde temos disfunções metabólicas que causam a formação de agregados de proteínas intra e extracelular, a saber proteína TAU e β A respectivamente, bem como o aumento do estresse oxidativo e neuroinflamação, que culminam na morte neuronal e consequente perda de sinapses, que levam ao aparecimento dos sintomas da doença e sua progressão.

A literatura demonstra que o CBD (**1**), seus análogos e derivados, possuem, de fato, propriedades importantes na modulação de alvos moleculares envolvidos em disfunções do SNC, possibilitando uma nova vertente para o desenvolvimento de fármacos e medicamentos seguros e eficazes no tratamento de pacientes que não respondam ao tratamento convencional, possibilitando uma melhora em sua qualidade de vida e, quiçá, sua cura.

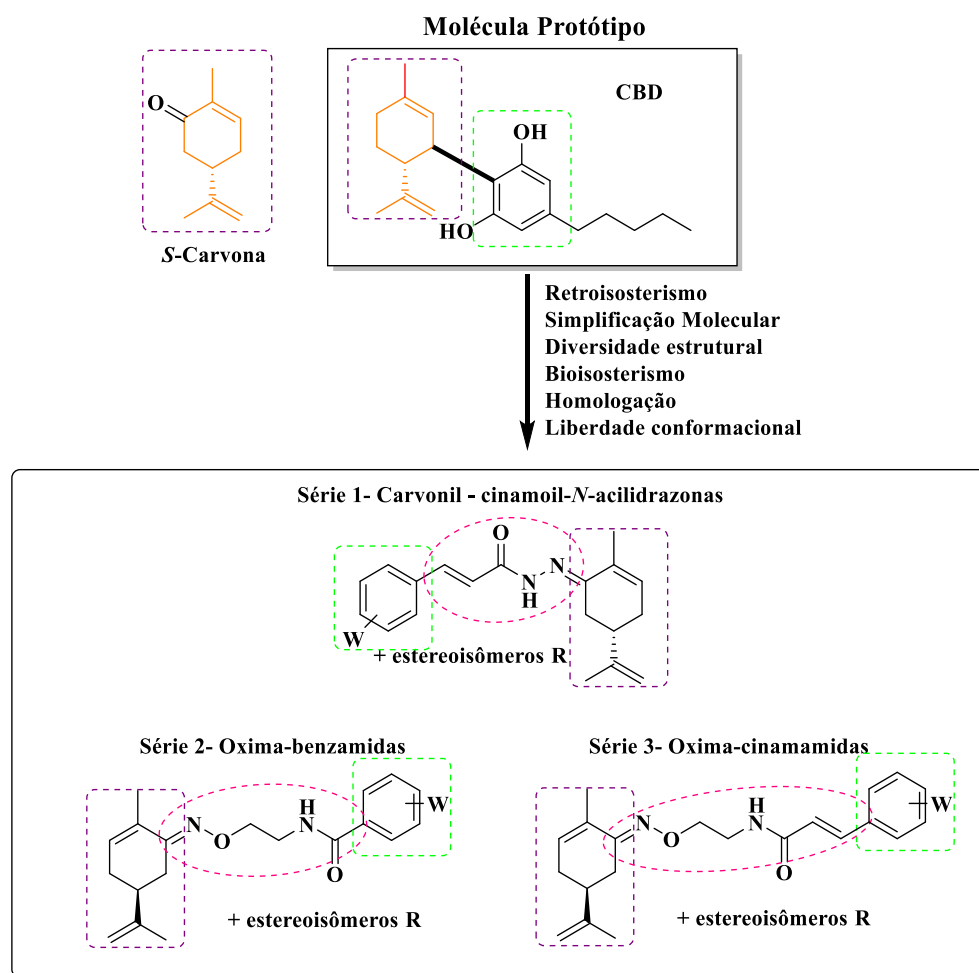
Tendo em vista que o CBD (**1**), é um composto encontrado nas diversas espécies de cannabis, e que o uso da planta e seus extratos é restrito tanto para a pesquisa, quanto para a formulação de medicamentos devido a legislação vigente no país. Bem como, os medicamentos disponíveis com alto teor de CBD, possuem um alto custo; o que dificulta o acesso de pessoas que necessitam da medicação. Buscamos de forma inovadora manter ou melhorar as propriedades encontradas no CBD (**1**) por meio de novas estruturas químicas que preservam as suas subunidades, assim, podemos modular as diversas atividades que ele produz no organismo. Portanto, temos que a busca por análogos sintéticos do CBD (**1**) poderão ser mais ativos e ter menos efeitos colaterais, além de, não termos as restrições legais do uso da cannabis bem como poder ser produzido em larga escala pela indústria farmacêutica.

5 HIPÓTESE ABORDADA E PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Neste contexto, um amplo projeto de síntese e avaliação de ligantes análogos ao CBD foi planejado em nosso grupo de pesquisa, levando à concepção de diferentes séries de ligantes com arquitetura molecular inédita.

A carvona, cujo esqueleto hidrocarbônico pode ser reconhecido internalizado no arcabouço molecular do CBD (Figura 11) foi utilizada para explorar modificações estruturais em diferentes sítios da estrutura molecular de monoterpenos. Como resultado, algumas séries estruturais homólogas foram racionalmente planejadas com base na estrutura do CBD (**1**), buscando-se avaliar a influência da inserção de subunidades espaçadoras cinamoil-*N*-acilidrazona e oxietilamida entre a unidade metil-isopropenil-cicloexânica, na variação do número, posição e natureza dos substituintes hidroxila e metoxila no anel aromático e da estereoquímica do sítio C-isopropenila (Figura 11). Além disso, pretendeu-se avaliar a importância da cadeia alifática na subunidade aromática que, possivelmente, tem papel na modulação das propriedades hidrofóbicas e suas implicações na biodisponibilidade e na capacidade de transpor a barreira hematoencefálica. Desta forma, idealizou-se novos padrões estruturais análogos ao CBD, que permitam o acesso a moléculas inéditas e com perfil de ação semelhante, mantendo suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias pela presença de substituintes oxigenados no anel aromático, além de seu potencial de interação com receptores CB1, CB2 e TRPV1, envolvidos na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas como DA e DP, além de outros distúrbios do SNC.

Figura 11- Planejamento estrutural das séries 1-3 de análogos do CBD.



Fonte: Do Autor

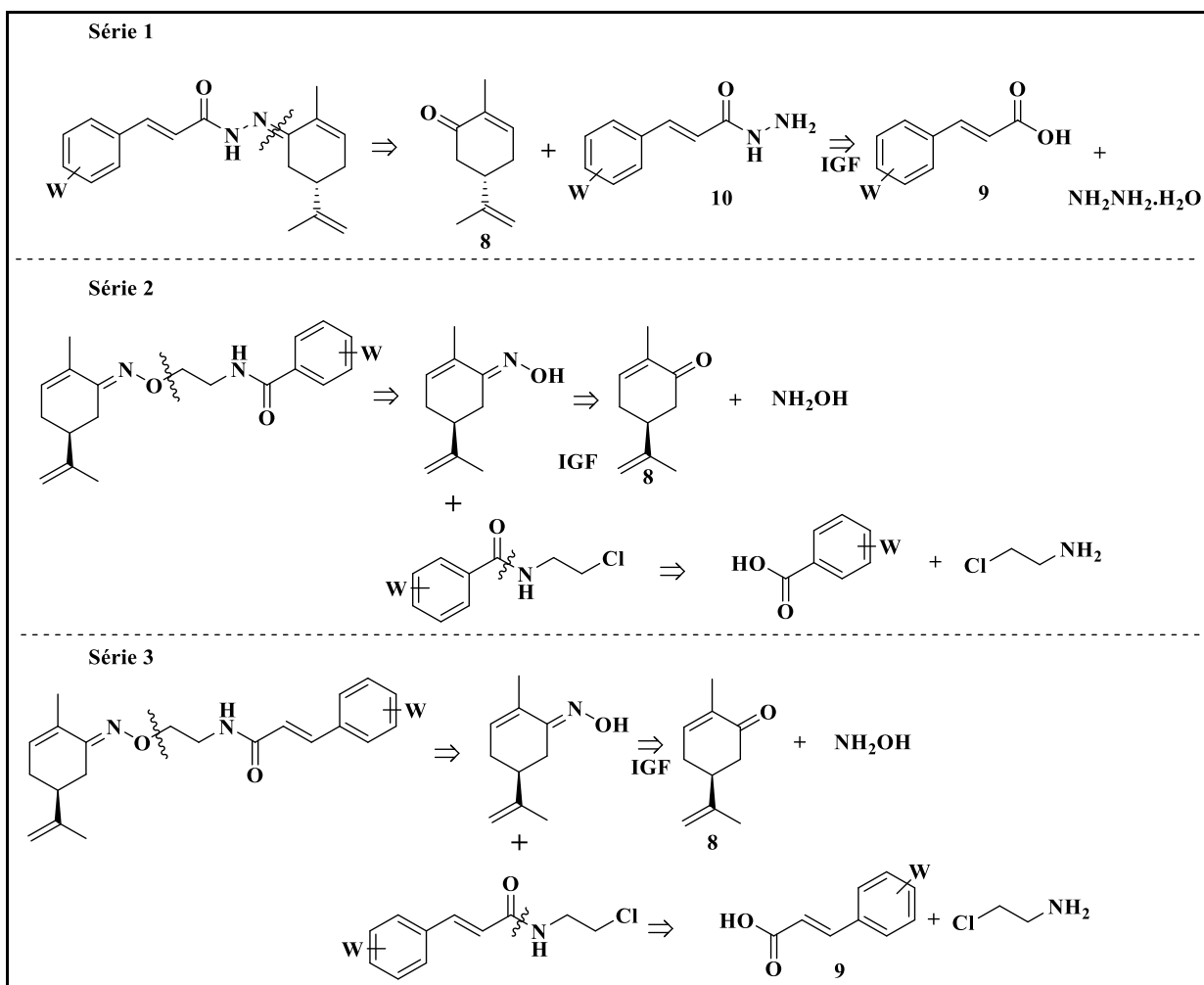
Buscando obter-se uma nova arquitetura molecular, maior diversidade estrutural baseada na estrutura do CBD (**1**), bem como um melhor entendimento da relação estrutura-atividade e a identificação de grupos farmacofóricos e auxofóricos associados às novas arquiteturas moleculares das séries-alvo, foram desenvolvidas 3 novas séries de análogos do CBD (séries 1-3). Para o desenvolvimento desses compostos, utilizou-se de compostos/reagentes de fácil acesso sintético, como ácidos benzoicos e cinamoílicos, e como reagente principal da síntese, a carvona. A carvona é um monoterpene, encontrado na natureza como enantiômero *R* e *S*. A *R*-(-)-carvona é o principal constituinte do óleo da hortelã (*Mentha spicata*), enquanto seu isômero, a *S*-(+)-carvona está presente no óleo da sementes de cominho (*Carum carvi*). Industrialmente, são utilizadas como flavorizantes em alimentos e perfumaria e, além disso, a literatura é farta em estudos que mostram que a carvona é biologicamente ativa, com propriedades anticâncer, antifúngica, analgésica e ansiedade^{154,155}.

A série 1, de derivados cinamoil-*N*-acilidrazônicos, foi desenvolvida a partir de modificações estruturais de uma outra série benzofílica precursora, investigada durante o

mestrado, baseadas na modificação da natureza do grupo espaçador, bem como no padrão de substituição do núcleo aromático da subunidade cinamoílica. As séries 2 e 3 foram planejadas com o intuito de avaliarmos as contribuições da troca da subunidade hidrazona por seu biosótero oxima, além do grupo espaçador, modificado para uma etilamida, tanto para compostos derivados de ácidos benzoicos (série 2), quanto para os compostos derivados de ácidos cinamoílicos (série 3, Figura 11).

Pela análise retrossintética apresentada na **Figura 12**, vislumbrou-se que as séries propostas poderiam ser obtidas partindo-se das *R* e *S*-carvona (**8**), a qual é uma subunidade estrutural presente no arcabouço molecular do CBD (**1**). Para a série 1, a desconexão da ligação C=N na molécula-alvo indica que esta poderá ser obtida através de uma reação da carvona com hidrazidas (**10**), e através da interconversão de grupo funcional (IGF), leva a obtenção dos ácidos cinâmicos (**9**), que devidamente funcionalizados, poderão reagir com monodrato de hidrazina. Para a série 2, temos que a primeira ocorre entre a ligação C-O, que gera a princípio a oxima, e por IGF ao principal material de partida, **8**; uma outra desconexão é entre a ligação C-N, pela qual se obtém os precursores cloroetilamina e ácidos benzoicos e/ou cinâmicos.

Figura 12- Análise retróssintética das séries 1-3.



Fonte: Do Autor.

6 OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo a síntese e a avaliação *in vitro* e *in vivo* de 3 novas séries de análogos do CBD, visando propriedades neuroprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, bem como o entendimento da relação estrutura-atividade vinculada à nova arquitetura molecular das séries-alvo no que tange ao potencial tratamento de doenças neurodegenerativas.

Como objetivos específicos, tem-se:

- a) Síntese das moléculas-alvo;
- b) Estudos *in silico* de parâmetros ADME e modelagem molecular com os receptores canabinoides (CB1 e CB2) e colinesterases;
- c) Avaliação farmacológica *in vitro* de citotoxicidade, ação anticolinesterásica, antioxidante, anti-inflamatória e neuroprotetora;

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esta sessão está dividida em 2 partes. A primeira parte é constituída dos resultados de síntese e caracterização de cada uma das etapas para a obtenção dos compostos-alvo, enquanto que na segunda parte é dedicada aos resultados dos testes *in vitro* e *in vivo* para cada série dos compostos-alvo.

PARTE 1

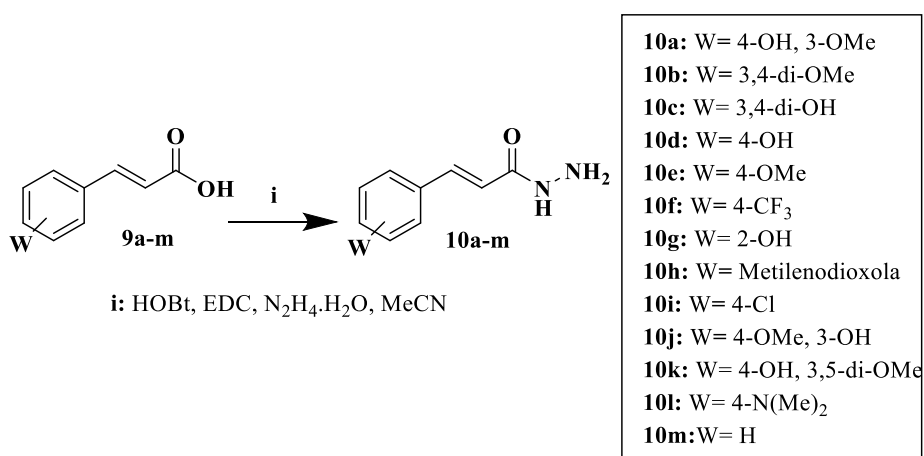
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

7.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS-CHAVE DAS SÉRIES 1-3

7.1.1 Intermediários hidrazídicos (10)

Para a série de derivados carvonil-cinamoil-*N*-acilidrazônicos (CCNA, série 1) serão utilizados os intermediários-chave **10a-m** (Figura 13).

Figura 13- Síntese dos intermediário hidrazídicos.

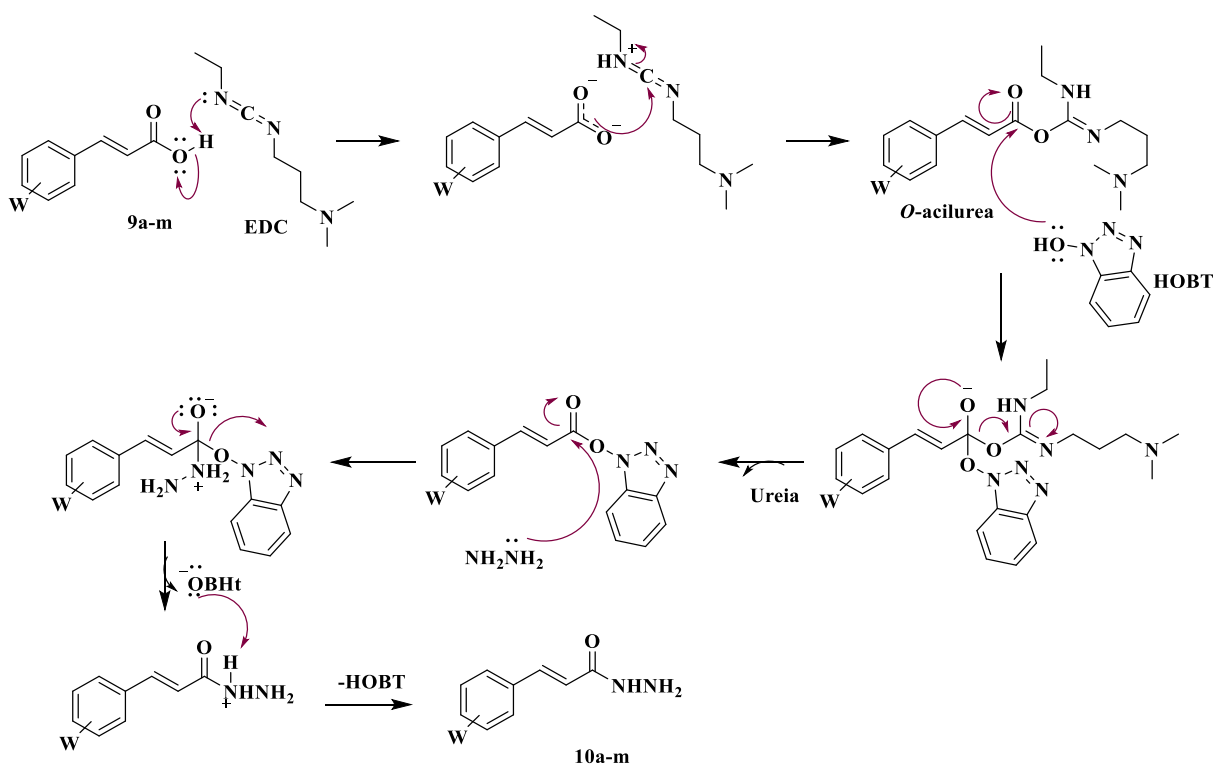


Fonte: do Autor

A utilização de diversos substituintes no anel aromático, com variação em posição (*o*, *m*, *p*), número de substituintes, utilização de grupos doadores (ex. -OCH₃) ou retiradores (ex. -CF₃) de densidade eletrônica, visa avaliar qual dessas estruturas podem melhorar ou auxiliar nas propriedades neuroprotetoras dos compostos finais.

Esses compostos são obtidos por reação dos ácidos cinâmicos (**9a-m**) com hidrato de hidrazina, catalisada por EDC (cloridrato de 1-etil-(3-dietilaminopropil) carbodiimida) e HOBT (hidroxibenzotriazol), conforme mecanismo proposto na **figura 14**. Esse tipo de reação baseia-se na formação de ésteres ativados, que são capazes de sofrer ataques nucleofílicos, levando à condensação com aminas, formando amidas e hidrazidas ^{156,157}. A ativação de ácidos carboxílicos ocorre através da reação com o EDC para a formação do intermediário *O*-acilurea correspondente, que é mais reativo e pode facilmente reagir com aminas e hidrazidas, porém é instável e pode sofrer hidrólise. Para minimizar a possibilidade de hidrólise, é utilizado excesso de EDC ou converte-se o aduto *O*-acilurea em um éster mais estável, pela adição do HOBT, que aumenta a eficiência geral da reação, pois gera ésteres ativos, capazes de acilar eficientemente grupos amino ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Os produtos finais são obtidos através de precipitação, seguido por uma filtração à vácuo, com rendimentos entre 25-100%.

Figura 14- Proposta mecanística da formação dos intermediários hidrazídicos (**10a-m**).

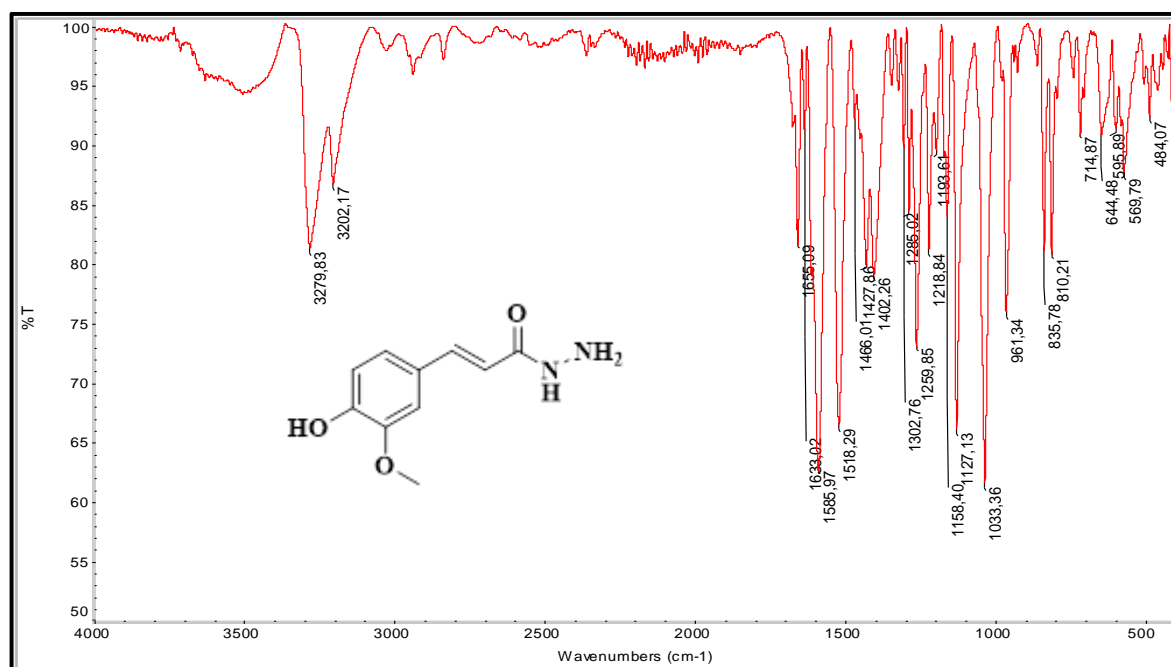


Fonte: do Autor.

Como exemplo a elucidação estrutural dos intermediários obtidos, será apresentada a caracterização do composto **10a**, derivado do ácido ferúlico (**9a**). O composto **10a** foi caracterizado através da análise dos espectros na região do IV (infravermelho), RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , que em conjunto confirmaram a sua obtenção. No espectro de IV (Figura 15)

foram observadas as principais bandas para a estrutura do composto **10a**, em 1585cm^{-1} banda de estiramento da carbonila, a qual absorve em uma frequência mais baixa do que em amidas (1675cm^{-1}) devido aos efeitos de conjugação com a dupla ligação e também com o anel, através dessa banda podemos confirmar que ocorreu a conversão do ácido em sua respectiva hidrazida, visto que a região típica de absorção de carbonila de ácidos é entre $1780\text{-}1680\text{cm}^{-1}$, e mais especificamente para compostos α,β -insaturados $1715\text{-}1690\text{cm}^{-1}$. As demais bandas que corroboram para caracterização do produto são; a banda de deformação angular em 1518 cm^{-1} correspondente a ligação NH ligado a carbonila, que tipicamente está na região entre $1570\text{-}1515\text{ cm}^{-1}$ sendo uma banda forte e em 714 cm^{-1} banda de deformação angular fora do plano na região características de compostos trans, por fim bandas de estiramento assimétrico e simétrico em 3279 e 3202 cm^{-1} referente a amina primária (R-NH_2)^{159,160}. As demais bandas observadas para os compostos serão descritas na parte experimental.

Figura 15- Espectro de absorção na região do IV (ATR) do composto intermediário **10a**.

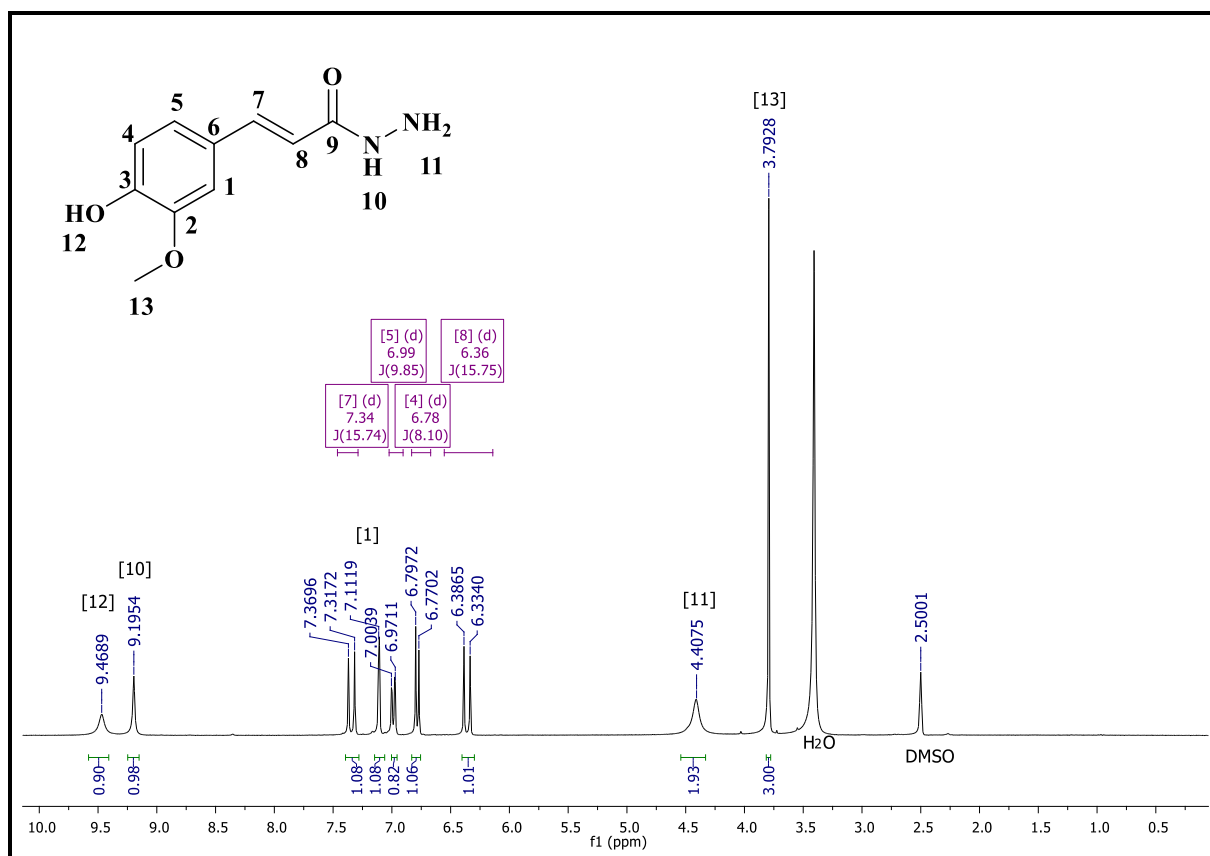


Fonte: Do Autor.

No espectro de RMN de ^1H do composto **10a** (Figura 16) foram observados todos seguintes sinais característicos da molécula, sendo destacados: um simpleto em δ 4,41, referente aos hidrogênios da hidrazida (H11) e os simpletos com maiores descolamentos químicos em δ 9,20 e δ 9,47, atribuídos a H10 e H12, respectivamente, ligados a N e O. Nota-se nos espectros dos intermediários (**10a-m**) e compostos finais (**14a-m**) que os sinais de nitrogênios quando estão presentes se apresentam na forma de um simpleto, e geralmente seus

sinais possuem δ próximo de 4,40 para H11 e 9,20 para H10. Para os hidrogênios H4, H5, H7, H8, Os valores das constantes de acoplamento (J) auxiliaram na definição de quais hidrogênios estão ligados diretamente ao anel aromático, visto que os valores apresentados, mostram um acoplamento vicinal ou *orto* ($J= 6-10\text{Hz}$)¹⁵⁹, já os valores do acoplamento vicinal entre hidrogênios com geometria *trans* ($J=11-18\text{Hz}$) são condizentes com a geometria *trans* do fragmento carbonílico α,β -insaturado, justificando a atribuição a H7 e H8.

Figura 16- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, DMSO- d_6) do composto **10a**.



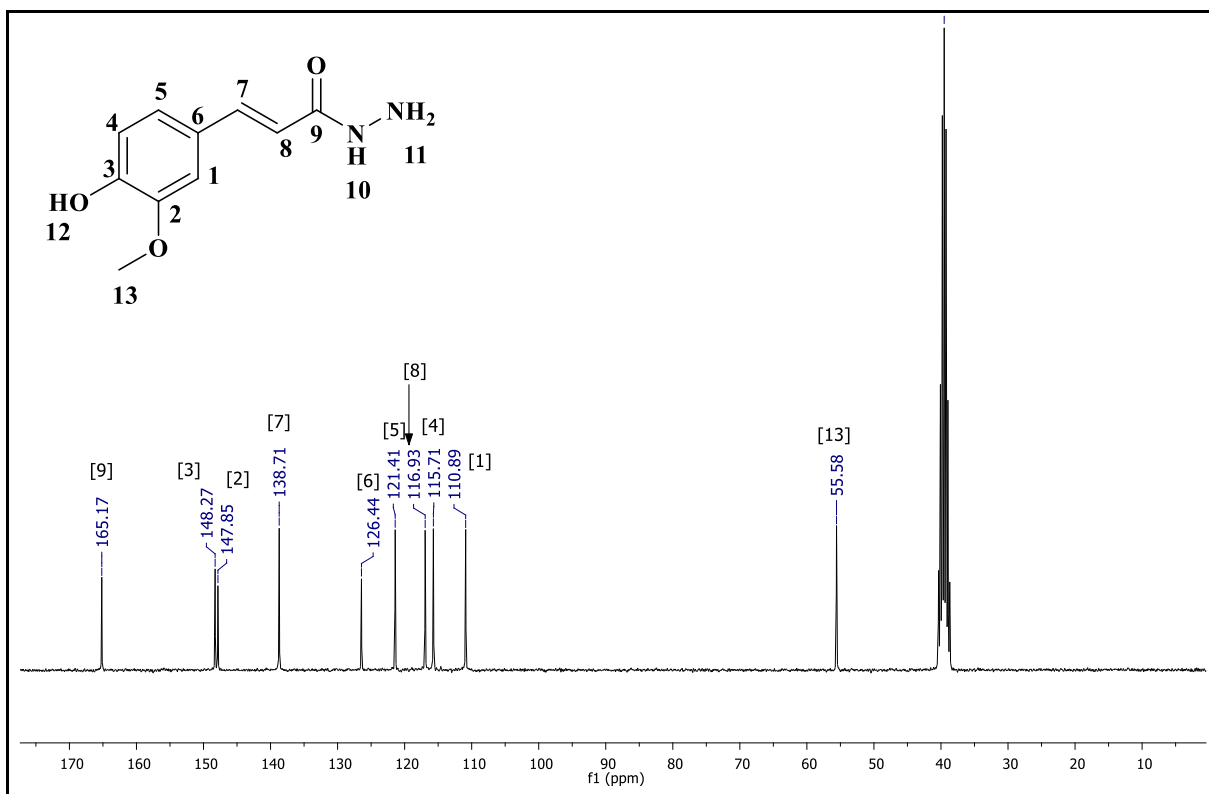
Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **10a** (Figura 17) foram atribuídos os seguintes sinais: δ 55,6 referente ao Csp³ ligado a oxigênio (C13), conjunto de sinais referentes ao anel aromático em δ 110,9 (C1), δ 115,7 (C4), δ 121,4 (C5), δ 126,4 (C6), δ 147,9 (C2) e δ 148,3 (C3), além dos sinais referentes aos carbonos α e β -carbonila em δ 116,9 (C8) e δ 138,7 (C7) e ultimo sinal em δ 165,2 relativo ao carbono carbonílico (C9).

Nota-se nesse e nos demais espectros (APÊNDICE A) o efeito nuclear *overhauser* (NOE), que prevê que carbonos ligados a hidrogênios tenham o seu sinal intensificado.

Portanto, carbonos que possuem ligantes diferentes de H apresentam sinais de menor intensidade, podendo, em alguns casos, não serem visualizados.

Figura 17- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10a**.



Fonte: do Autor.

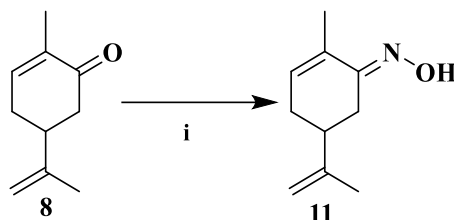
7.1.2 Derivados da *R* e *S*-carvonas

7.1.2.1 Oximas

As oximas são consideradas funcionalidades análogas às iminas, com fórmula geral $\text{RR}'\text{C}=\text{N}-\text{OH}$, estáveis e de fácil preparação. Devido à capacidade de interação com cátions metálicos, as oximas são amplamente utilizadas como ligantes em química de coordenação, além de atributos relacionados à habilidade em realizar interações de hidrogênio, serem sítios anfotéricos e podem reagir tanto como eletrófilos, quanto nucleófilos que as tornam subunidades estruturais interessantes no desenvolvimento de fármacos ¹⁶¹. Em química medicinal, as oximas podem ser consideradas bioisómeros clássicos de hidrazonas, uma vez que o grupo OH na oximas é isoeletrônico ao grupo NH_2 nas hidrazonas, seguindo a regra de Grimm também conhecida por regra do hidreto ^{162,163}.

Para a preparação das oximas a partir das *R* ou *S*-carvonas, precursoras dos compostos-alvo da série 2 e 3 (Figura 18), foi empregada a metodologia descrita por Demidova e cols.¹⁶⁴ com modificações no tempo reacional e também no método de isolamento do produto, obtendo-se a cetoxima-alvo (**11**) pura.

Figura 18- Síntese da *R* ou *S*-oxima (**11**).

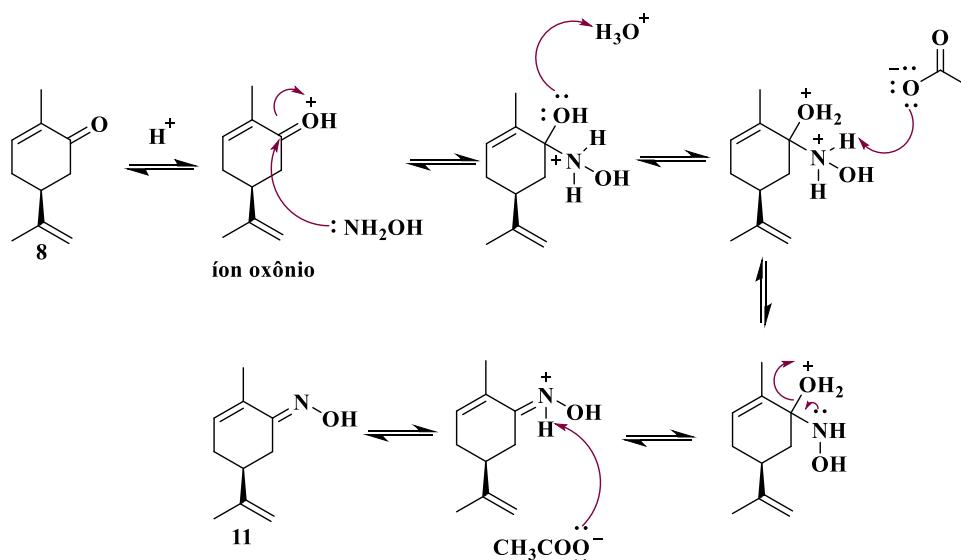


i: $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, acetato de sódio, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$

Fonte: do Autor

A presença do acetato de sódio é importante no meio reacional, pois permite que a reação tenha o $\text{pH} \approx 4$. Esse composto atua liberando Na^+ e CH_3COO^- , este último é uma base, os quais são capazes de remover o excesso de OH^- ou de H^+ no meio. A manutenção do pH da reação é necessária, pois em $\text{pH} < 4$ diminui-se o ataque nucleofílico pela hidroxilamina, devido a presença do ácido conjugado $[\text{NH}_3\text{OH}]^+$, o qual não é nucleofílico, já o aumento do pH , ou seja, $\text{pH} > 4$ a carbonila está progressivamente desprotonada, e, portanto, não está ativada para sofrer o ataque nucleofílico, além de interferir na etapa de desidratação^{161,165} (Figura 19).

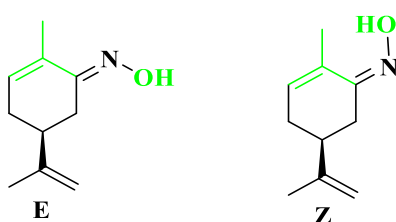
Figura 19- Proposta mecanística para a obtenção das Oximas a partir das *R* e *S*-carvonas.



Fonte: do Autor.

Vale ressaltar que em função da dupla ligação C=N, podemos ter a formação de 2 isômeros, com configuração *E/Z*, assim, quando o grupo alquila de maior prioridade se encontrar do mesmo lado que o grupo OH, temos o isômero *Z*, e quando forem contrários, o isômero *E*, possibilitando diferentes propriedades químicas e biológicas ¹⁶¹. Acredita-se que somente um dos isômeros é formado, devido ao impedimento estérico e repulsão eletrostática existente, além do mais, somente uma mancha é revelada na CCD, durante a formação do produto (Figura 20), sendo o isômero *E*, o mais estável.

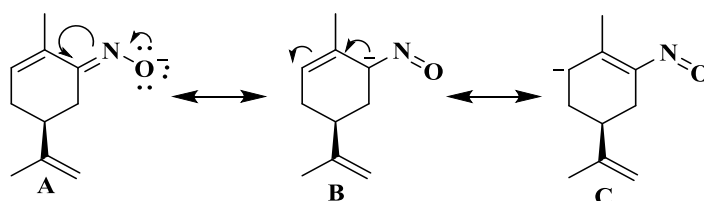
Figura 20- Possíveis isômeros *E/Z* da carvona-oxima



Fonte: do Autor.

Em solução, as oximas podem apresentar-se como compostos distintos devido ao equilíbrio oxima-nitroso, e se assemelha a outros equilíbrios tautoméricos como o ceto-enólico. O composto nitroso será estável quando não houver hidrogênio ligado ao carbono da oxima, ou seja, em cetoximas, e se apresentam como sólidos brancos, geralmente com isomeria *E*, em soluções são incolores ¹⁶¹. Em nosso caso, a presença da dupla ligação C=C conjugada à ligação C=N, faz com que ocorra uma extensão de conjugação, que resulta num maior efeito de ressonância e, como consequência, uma maior estabilidade para o composto nitroso, cujo híbrido de ressonância é representado por 3 diferentes estruturas canônicas (Figura 21).

Figura 21- Estruturas de ressonância e equilíbrio oxima-nitroso.



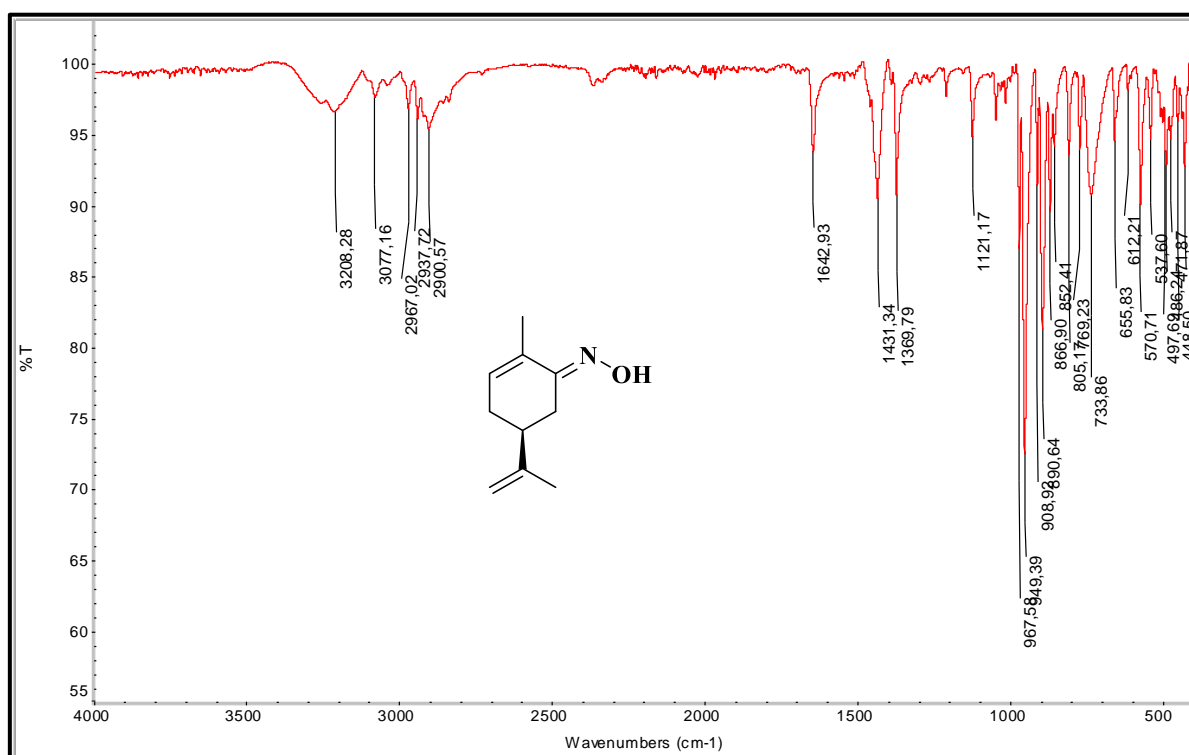
Fonte: do Autor.

Legenda. A- tautômero oxima, B- tautômero β - γ -nitroso e C- tautômero α,β -nitroso.

Como exemplo da caracterização estrutural do primeiro intermediário da síntese, será apresentado os espectros na região do IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C do composto **11** (*S*), que

em conjunto confirmaram a sua obtenção. No espectro de IV (Figura 22) nota-se a presença de banda em 3209 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH uma das principais bandas que confirmam a obtenção do composto visto que o precursor não tem presença de hidroxila, na região entre $3077\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ temos as bandas de estiramento de ligação CH de Csp^3 e Csp^2 , em 1642 cm^{-1} banda de média intensidade atribuída a ligação $\text{C}=\text{N}$, como a principal banda de caracterização do produto estando na região típica de compostos α,β -insaturados ($1660\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$) com intensidade variável, sendo importante salientar a inexistência da banda de carbonila da carvona que está em 1667 cm^{-1} , que pode ser observada na **Figura 27**. As bandas de deformação angular fora do plano de CH_2 e CH_3 foram observadas, respectivamente, em 1431 cm^{-1} e 1369 cm^{-1} . Além disso, foi identificada uma banda em 949 cm^{-1} relativa à deformação axial da ligação NO, a qual corrobora a formação do grupo oxima.

Figura 22- Espectro na região do IV (ATR) da S-Oxima (**11**).

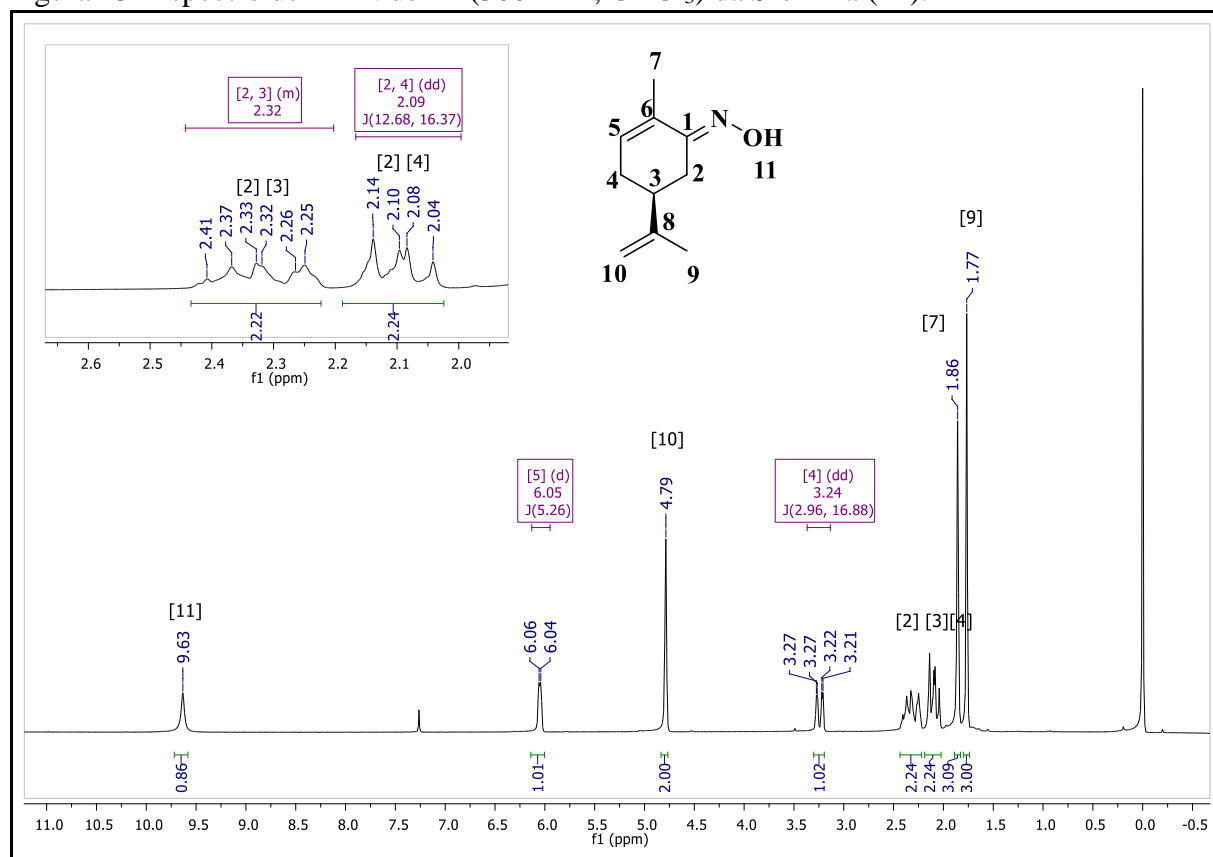


Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 23) foram observados os seguintes sinais característicos: dois simpletos em δ 1,77 e δ 1,86 atribuídos respectivamente a H9 e H7, sendo referentes à hidrogênios ligados a Csp^3 , os hidrogênios diastereotópicos H2 e H4 como um duplo duplete centrado em δ 2,09 ($^2J = 12,7\text{ Hz}$ e $^2J = 16,4\text{ Hz}$) referente a 2 hidrogênios, os valores encontrados para J são compatíveis ao acoplamento geminal H2-H2' e H4-H4', os

hidrogênios H2 e H3 possuem mesmos deslocamento, sendo um multipletto com δ 2,25-2,41, ademais temos um duplo dupletto em δ 3,24 ($^3J= 3,0$ Hz e $^2J=16,9$ Hz) atribuído ao H4, sendo que o valor de 3J pode ser devido as interações entre Ha/He ou He/He. Na região intermediária do espectro temos um simpleto em δ 4,79 atribuído a H10, e um dupletto em δ 6,05 atribuído a H5 ($^3J= 5,3$ Hz), que estão na região de hidrogênios ligados a Csp². Por fim, o ultimo hidrogênio da molécula foi atribuído ao H11, em δ 9,63.

Figura 23- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) da S-oxima (11).

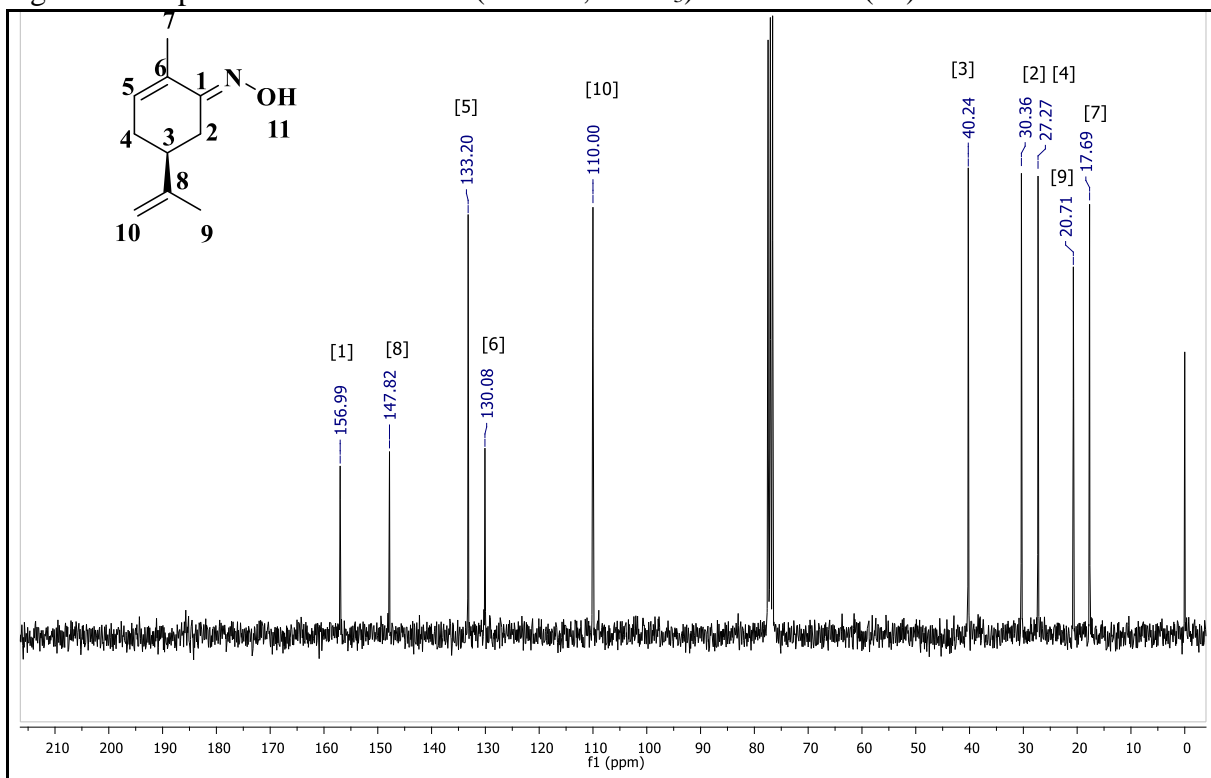


Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 24) foi possível observar todos os sinais relativos aos carbonos característicos da molécula em questão. Na região de menos deslocamento do espectro, foram identificados os sinais dos carbonos C7, C9, C4, C2, e C3, em δ 17,7; δ 20,7; δ 27,3; δ 30,4 e δ 40,2 respectivamente. Os sinais de carbonos olefínicos da subunidade isopropenila foram identificados em δ 110,0 (C10) e δ 147,8 (C8), enquanto que os sinais relativos aos carbonos olefínicos endocíclicos C6 e C5 foram identificados em δ 130,1 e δ 133,2, respectivamente. O sinal do carbono imínico C1 foi atribuído ao sinal em δ 157,0, sendo

o carbono mais desblindado, devido à ligação dupla com o átomo de nitrogênio e o sinal mais importante para a confirmação da transformação química realizada a partir da carvona.

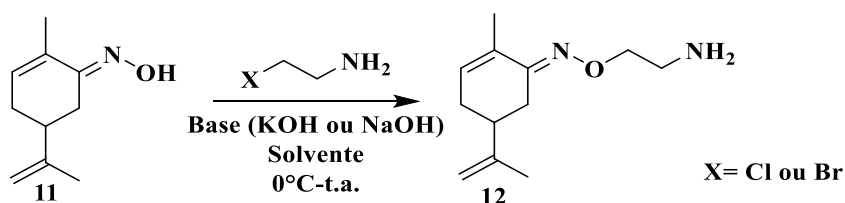
Figura 24- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) da *S*-Oxima (**11**).



Fonte: do Autor.

7.1.2.2 Oxima-etilamina (**12**)

Figura 25- Síntese do intermediário **12**.




Fonte: do Autor.

Para obtenção do intermediário oxima-etilamina (**12**, *R* ou *S*- amina, Figura 25), foi realizado um estudo em diferentes condições reacionais, conforme descrito na **tabela 6**. Chitturi e cols. descreveram que os solventes preferíveis para esta reação são solventes imiscíveis em água e apróticos, como éteres e hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno, tolueno ou xilenos, podendo ser utilizados facilitadores reacionais, como sais de amônio quaternário ou poliéteres

(PEG) para complexar ou solvatar cátions metálicos ¹⁶⁶, na entrada 2 foi utilizado TBAB (Brometo de tetrabutilamônio) para a promoção da reação.

As entradas 5, 7, e 8 descrevem o melhor método para obtenção do produto, com uso de DMF como solvente ¹⁶⁷. Este solvente é do tipo polar aprótico, o qual solvata muito bem cátions, mas não solvata ânions, sendo uma boa escolha para reações do tipo S_N2 , assim, o DMF faz interações intermoleculares do tipo íon-dipolo com o K^+ , deixando a ânion OH^- , mais disponível para a promoção da desprotonação da oxima (Figura 26). Portanto a escolha do solvente para essa reação, foi imprescindível pra que obtivéssemos o produto desejado.

Tabela 1- Tentativas de obtenção das oxima-etilaminas (*R* ou *S*)

Nº	Oxima	Base		Solvente	Temp.	Tempo	Obs.
1	<i>S</i>	K_2CO_3	Br	ACN _{seco}	t.a.	6 dias	Não reagiu
2	<i>S</i>	NaOH _{aq.}	Br	Et ₂ O	t.a.	6 dias	Não reagiu.
3	<i>R</i>	KOH	Br	Et ₂ O	t.a	5 dias	Não reagiu
4	<i>R</i>	KOH	Br	Acetona	t.a.-refluxo	9 dias	Não Reagiu
5	<i>S</i>	KOH	Cl	DMF	10°C-t.a.	3 dias	Amina (20%)
6	<i>S</i>	KOH	Cl	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	10°C-t.a.	3 dias	Não reagiu
7	<i>R</i>	KOH	Br	DMF	0°C-t.a.	4 dias	Amina (7%)
8	<i>R</i>	KOH	Cl	DMF	0°C-t.a.	4 dias	Amina (15%)

Fonte: do Autor.

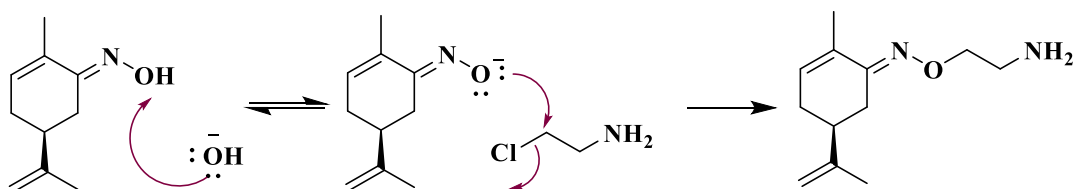
Legenda: Destaque azul refere-se a melhor metodologia para obtenção do intermediário.

As oximas tem caráter de ácido fraco, e os valores de pK_a variam de acordo com a estrutura, sendo encontrados valores entre 7,9-20, sendo que cetoximas são ácidos mais fracos do que seu correspondente aldoxima ¹⁶¹. São estáveis em meio alcalino, gerando o ânion oximato ($RR'-C=N-O^-$), portanto a sua desprotonação, torna-a mais reativa; sendo um melhor nucleófilo para essa reação.

Um estudo realizado por Chiturri e colaboradores mostrou que as bases comumente utilizadas são os hidróxidos ou carbonatos de metais alcalinos, sendo preferível o KOH, entre 1-10 equivalentes molares para a desprotonação ¹⁶⁶. Outro fator importante, foi a temperatura da reação, que pode variar de 0-140°C, a depender da mistura reacional em especial do solvente escolhido, sendo preferíveis temperaturas entre 20-60°C ¹⁶⁶, em nosso trabalho, foi utilizado o banho de gelo para adição dos reagentes, e posteriormente a reação foi mantida a temperatura

ambiente, obtendo-se um óleo amarelo após elaboração da reação, nas primeiras tentativas como demonstrado na tabela 1 os rendimentos foram inferiores a 20%, entretanto, com ajustes mais finos, em especial no tempo obteve-se rendimentos próximos a 50%.

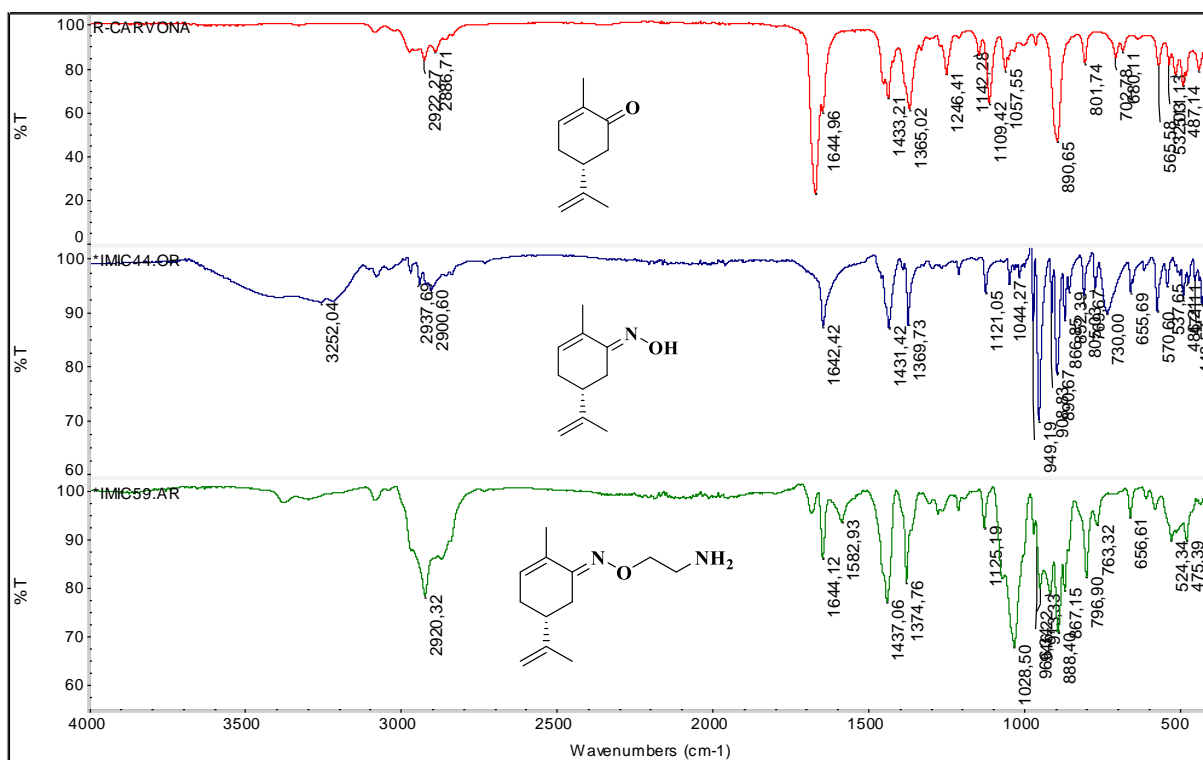
Figura 26- Proposta mecanística para a obtenção da oxietilamina (**12**).



Fonte: do Autor.

Na **figura 27** temos os espectros de IV dos intermediários derivados da *R*-carvona, dessa maneira fica explícito as mudanças que ocorreram desde a primeira etapa de síntese até a obtenção do principal intermediário, **12**. Nota-se, portanto, que no espectro de IV da *R*-carvona as bandas de estiramento da ligação CH de Csp³ ($\approx 2900\text{ cm}^{-1}$) e que nos espectros dos derivados **11** e **12** não há grandes variações na frequência, o que ocorre também para as bandas de deformação angular fora do plano (1430 e 1365 cm^{-1}). A ausência de bandas de OH auxiliou na confirmação do produto em conjunto com o surgimento da banda em 1029 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação R=N-O-C. Tipicamente a faixa de absorção da banda de C-O-R de éteres é entre $1300-1000\text{ cm}^{-1}$, em compostos onde a possibilidade de ressonância essa banda se desloca para frequências mais altas (1220 cm^{-1}), entretanto, em nosso composto a absorção ocorre em uma frequência mais baixa, muito provavelmente pela presença do N que participa da ressonância, ficando na região típica de éteres alifáticos saturados, onde temos uma banda alargada referente ao estiramento assimétrico dessa ligação ^{159,160}.

Figura 27- Espectro de IV (ATR) da *R*-carvona (**8**), *R*-oxima (**11**), e *R*-amina (**12**).

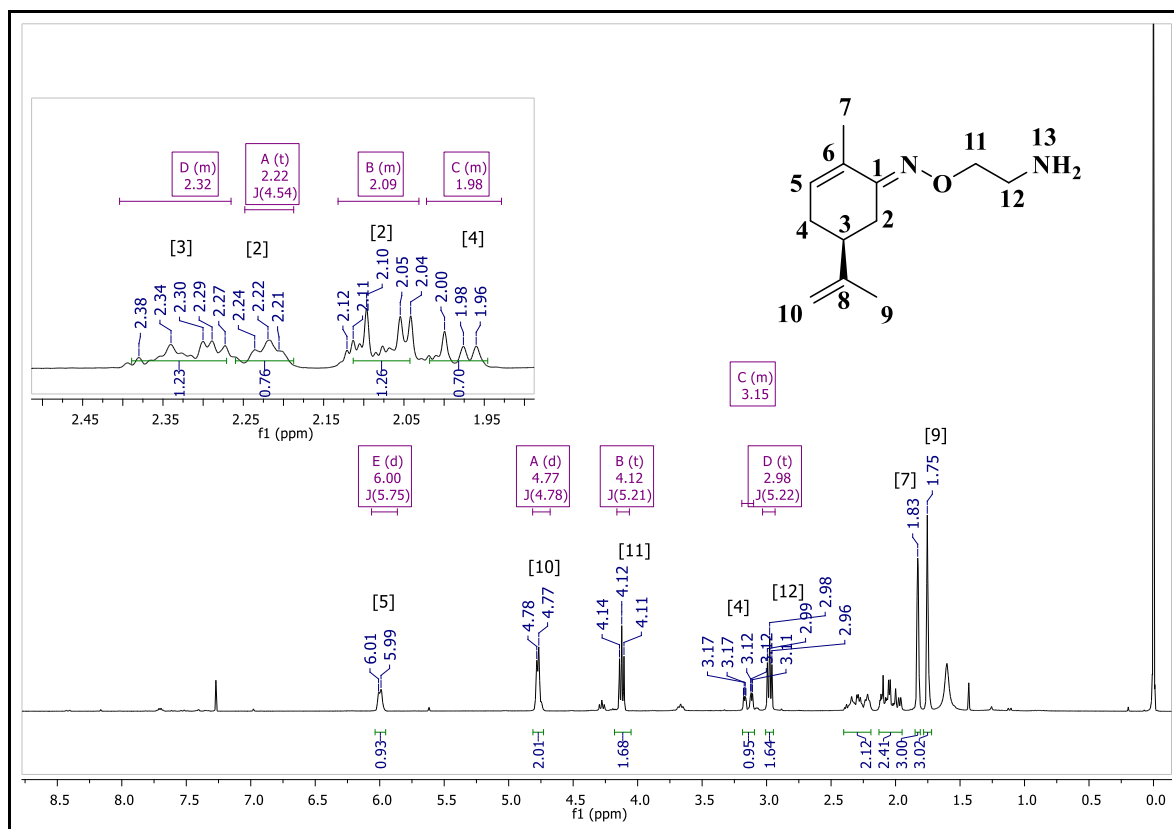


Fonte: do Autor.

O espectro de RMN de ¹H da *S*-amina (**12**, Figura 28) podemos destacar os sinais provenientes da cadeia carbônica, oxietilamina, temos um tripleto centrado em δ 2,98 (³J= 5,22 Hz) atribuído ao H12, um tripleto em δ 4,12 (³J= 5,21 Hz) atribuído a H11, o maior deslocamento de H11 em relação a H12, é devido a ligação com o oxigênio, que é um átomo mais eletronegativo que o nitrogênio, e permite uma maior desblindagem dos hidrogênios próximos, sendo que os valores de acoplamento via três ligações são comparáveis aos dados da literatura (6-8 Hz) ¹⁵⁹. Os demais sinais permaneceram relativamente iguais ao do reagente utilizado, *S*-oxima (**11**), com ausência do sinal em δ 9,63, relativo ao hidrogênio da hidroxila.

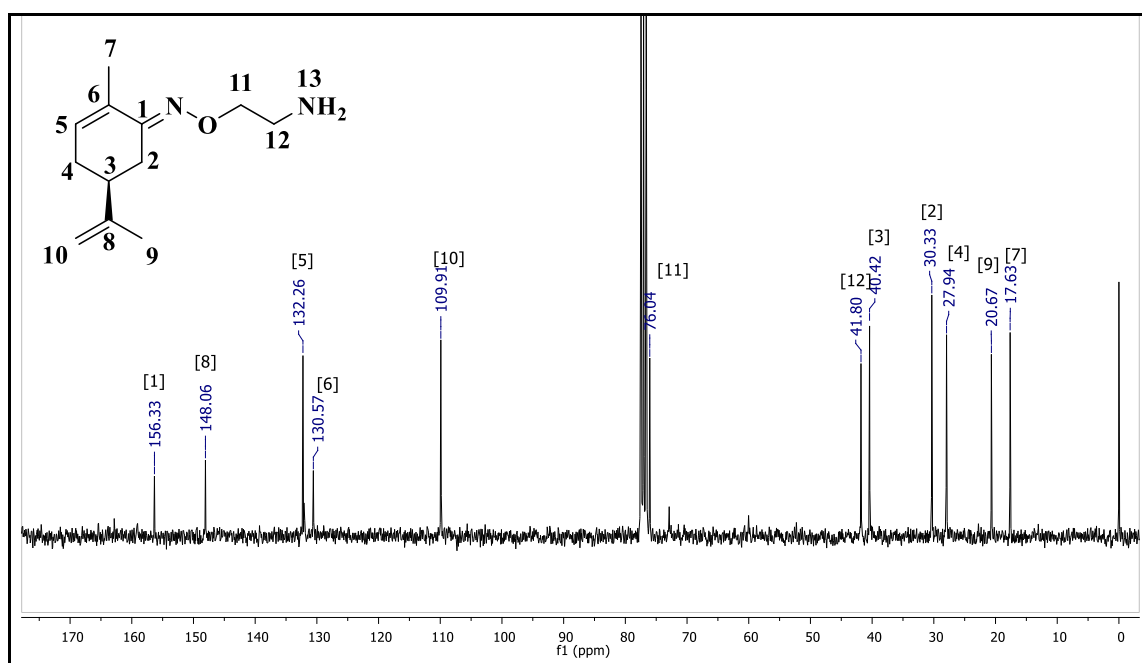
No espectro de RMN de ¹³C (Figura 29) também destacamos os principais carbonos que confirmam a obtenção da *S*-amina (**12**), os C11 e C12, que possuem em δ 76,0 e δ 41,8 respectivamente, e como ocorre para os hidrogênios, o carbono mais desblindado devido a eletronegatividade do átomo diretamente ligado a ele é o C11. Não havendo mudanças significativas de deslocamento para os demais sinais do composto.

Figura 28- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário principal, *S*-amina (12).



Fonte: do Autor.

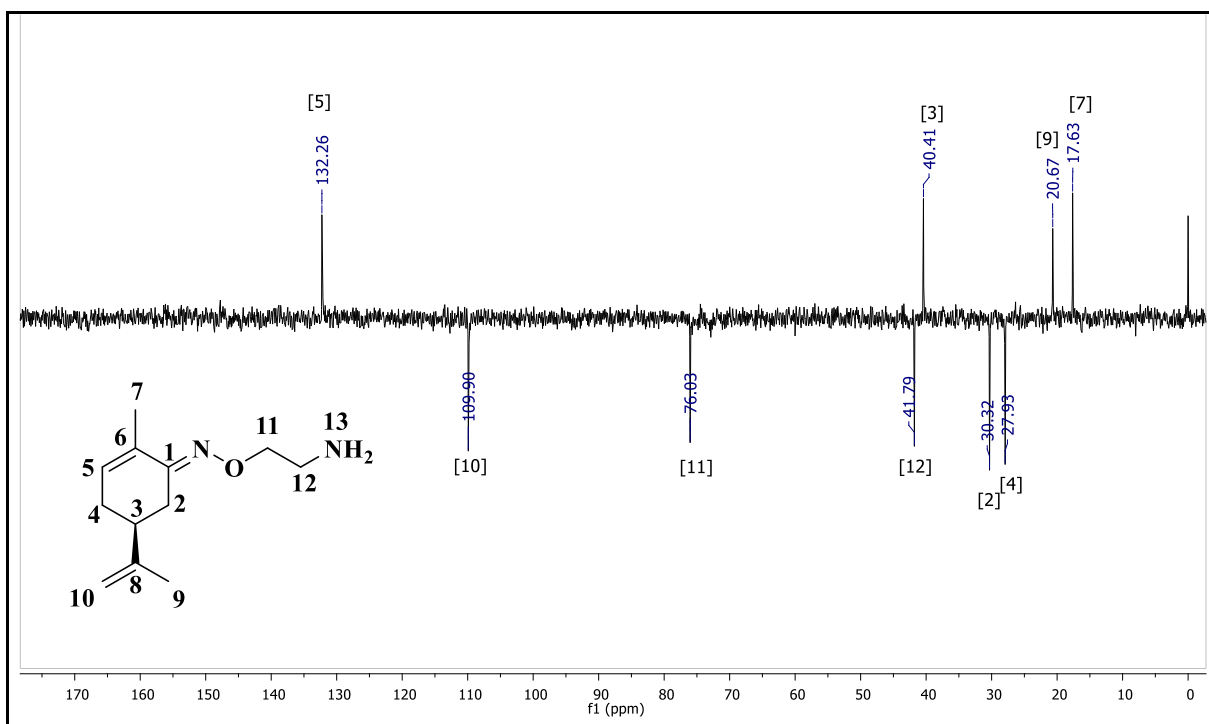
Figura 29- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário principal, *S*-amina (12).



Fonte: do Autor.

O espectro de DEPT-135 auxiliou na determinação inequívoca dos deslocamentos dos carbonos C3 e C12, visto que, eles possuem deslocamentos próximos, entretanto um possui grupamento metina (CH) e outro é metileno (CH₂), assim, esses sinais são inversos um do outro¹⁵⁹. Na **figura 30** podemos observar os sinais de carbonos metilênicos como negativos, enquanto que os carbonos metina e metila como sinais inversos, portanto C12 possui um sinal negativo, por ser um carbono metilênico enquanto C3 é uma metina, e possui sinal inverso.

Figura 30- Espectro de DEPT-135 do intermediário principal, *S*-amina (**12**).

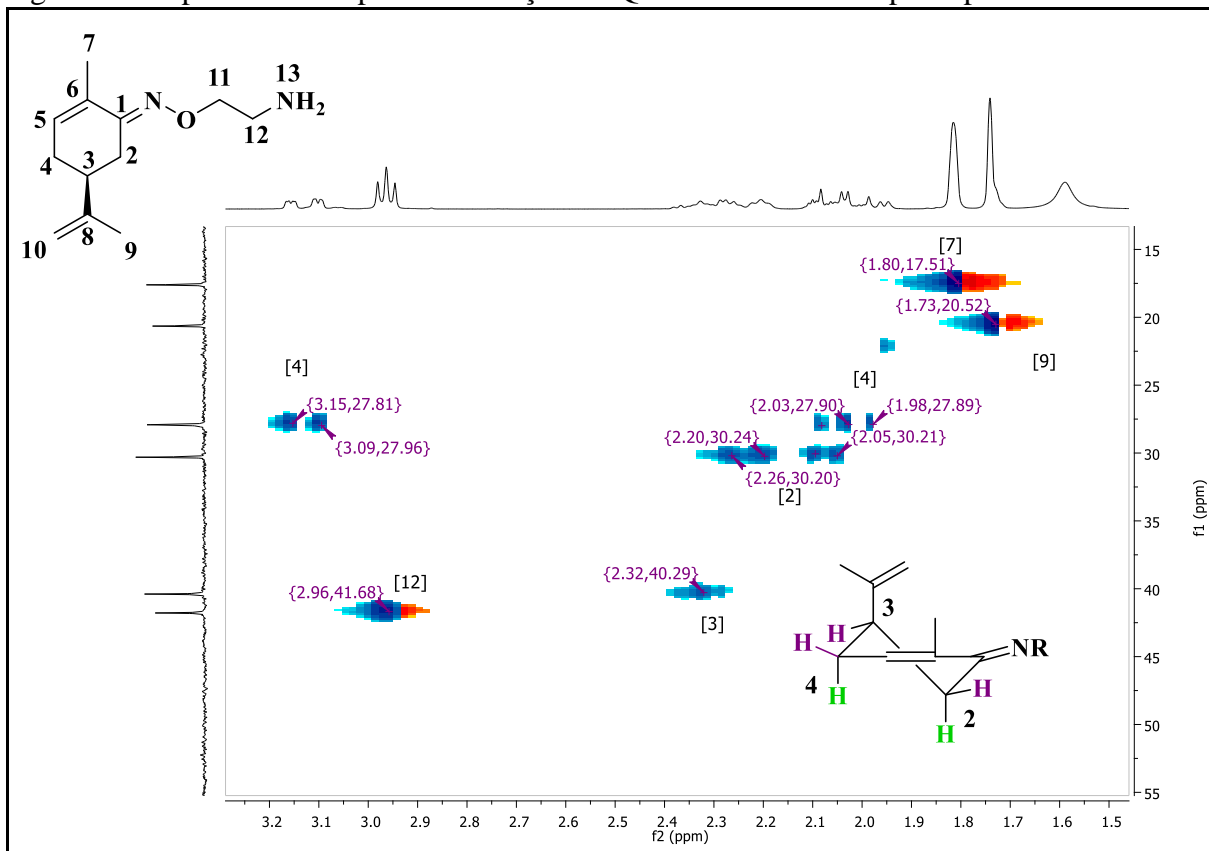


Fonte: do Autor.

O mapa de correlação heteronuclear HSQC foi obtido para demonstrar as correlações ¹H-¹³C e auxiliar na determinação dos hidrogênios diastereotópicos (H2, H4) e o hidrogênio do centro estereogênico (H3). A **Figura 31** mostra a expansão do mapa de correlação na região entre 1,5-3,5 ppm (H) e entre 15-55 ppm (C), onde são facilmente identificáveis os sinais referentes a esses grupos. Assim temos que o sinal do C4 em δ 27,9 possui duas regiões no espectro de hidrogênio, uma para cada um dos hidrogênios diretamente ligados a ele, portanto foi determinado que um H está com deslocamento centrado em δ 3,12 enquanto o outro hidrogênio está mais blindado em δ 1,98-2,03. O carbono C2 com sinal em δ 30,2, também possui duas regiões próximas que se referem aos seus dois hidrogênios, a primeira em δ 2,20-2,26 e a segunda em δ 2,05-2,1, cada um referente a um hidrogênio. Por fim, temos o hidrogênio

H3 que está próximo ao H2, sendo centrado em δ 2,32, com o sinal do carbono em 40,3 ppm, sendo que este sinal corroborou com o resultado do espectro de DEPT-135, diferenciando C3 e C12.

Figura 31- Expansão do mapa de correlação HSQC do intermediário principal.



Fonte: do Autor.

7.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS FINAIS

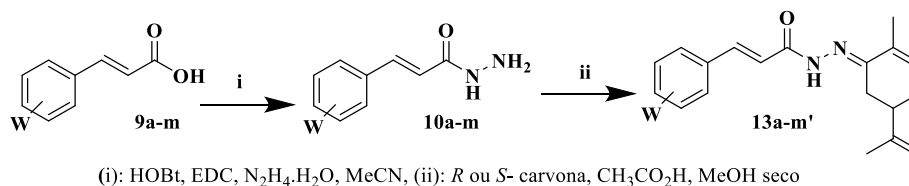
7.2.1 Série 1: Compostos Carvonoil-cinamoil-*N*-acilidrazônicos (CCNA)

Nesta série foram sintetizados 26 compostos finais, racionalmente planejados a partir da estrutura do CBD, com a introdução da subunidade cinamoil-*N*-acilidrazona (CCNA). A introdução da subunidade CCNA foi considerada como uma continuação dos estudos desenvolvidos originalmente no mestrado, buscando maior diversidade estrutural, considerando sua descrição como estrutura privilegiada, por apresentar um vasto perfil de aplicações biológicas, capaz de modular diferentes propriedades físico-químicas (e.g. acidez,

solubilidade), farmacodinâmicas e fornecer candidatos a protótipos de fármacos com diferentes perfis farmacológicos ¹⁶⁸.

Para o desenvolvimento desta série, foram utilizados como material de partida os ácidos cinâmicos (**9a-m**, Figura 32), submetidos à reação de hidrazinólise para gerar as respectivas hidrazidas (**10a-m**), as quais foram acopladas com as *R* e *S*-carvona (**8**), levando aos compostos desejados **13a-m'**. Obtendo-se uma série composta de 26 produtos finais CCNA que foram designados pelos códigos **PQM-273 a PQM-276**, **PQM-290 a PQM-293**, **PQM-300 a PQM-309** e **PQM-375 a PQM-380**.

Figura 32- Rota sintética para a obtenção dos compostos da Série 1: CCNA.



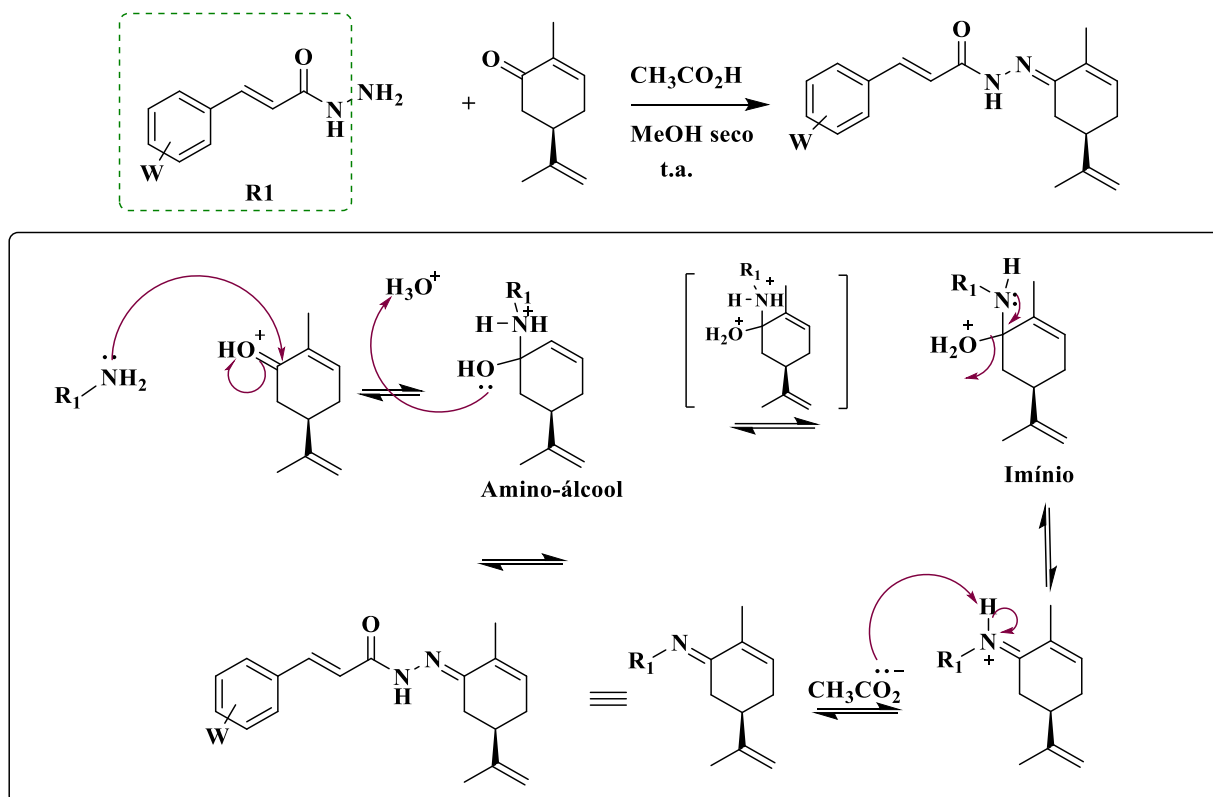
<i>R</i>	<i>S</i>
13a: W= 4-OH, 3-OMe (PQM-273)	13a': W= 4-OH, 3-OMe (PQM-274)
13b: W= 3,4-di-OMe (PQM-275)	13b': W= 3,4-di-OMe (PQM-276)
13c: W= 3,4-di-OH (PQM-291)	13c': W= 3,4-di-OH (PQM-290)
13d: W= 4-OH (PQM-293)	13d': W= 4-OH (PQM-292)
13e: W= 4-OMe (PQM-295)	13e': W= 4-OMe (PQM-294)
13f: W= 4-CF ₃ (PQM-301)	13f': W= 4-CF ₃ (PQM-300)
13g: W= 2-OH (PQM-303)	13g': W= 2-OH (PQM-302)
13h: W=Metilendiooxola (PQM-305)	13h': W= Metilendiooxola (PQM-304)
13i: W= 4-Cl (PQM-307)	13i': W= 4-Cl (PQM-306)
13j: W= 4-OMe, 3-OH (PQM-309)	13j': W= 4-OMe, 3-OH (PQM-308)
13k: W= 4-OH, 3,5-di-OMe (PQM-375)	13k': W= 4-OH, 3,5-di-OMe (PQM-376)
13l: W= 4-N(Me) ₂ (PQM-377)	13l': W= 4-N(Me) ₂ (PQM-378)
13m: W= H (PQM-379)	13m': W= H (PQM-380)

Fonte: Do Autor

A etapa de acoplamento consiste em uma reação de adição nucleofílica de derivados de amina à carbonila de cetonas, levando à formação de iminas. Neste caso, utilizamos as hidrazidas derivadas dos ácidos cinâmicos como nucleófilos da reação, que atacam o carbono carbonílico da carvona, tendo como produto final uma *N*-acilidrazona. A formação da ligação imídica, é favorecida por meio de catalise ácida, geralmente em pH 4-5. Esse valor de pH favorece a protonação do amino-álcool intermediário, sem que haja a protonação da amina, favorecendo a formação dos produtos, conforme demonstrado na proposta mecanística da **Figura 33**. Caso o pH seja extremamente ácido, pode ocorrer a protonação da amina o que diminuiria a sua nucleofilicidade, visto que a etapa determinante da velocidade é o ataque

nucleofílico; e em casos de pH básico, este não é suficientemente ácido para a protonação do intermediário reacional ^{165,169}.

Figura 33- Proposta mecanística para a formação dos produtos finais.



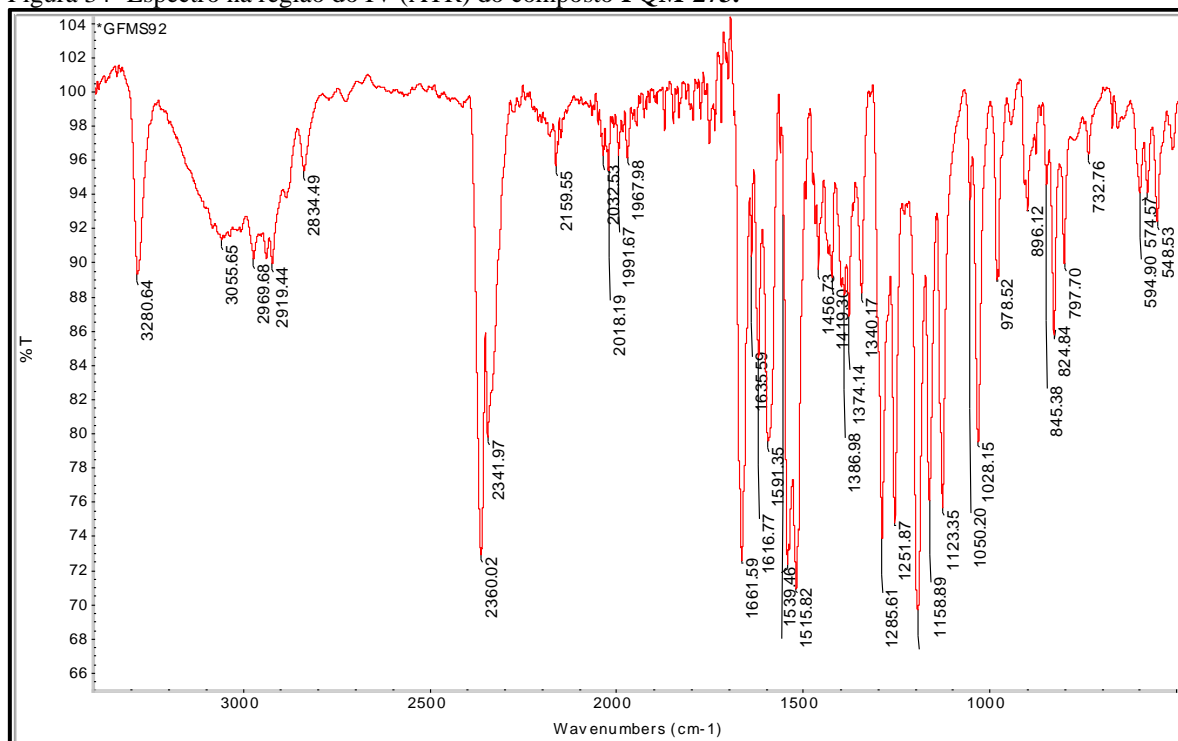
Fonte: do Autor.

Como exemplo da caracterização estrutural dos compostos finais, será apresentada a caracterização do composto **PQM-273**, derivado da hidrazida **10a** com a *R*-carvona. O composto **PQM-273** foi caracterizado através da análise dos espectros na região do IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, e espectro de massas que em conjunto confirmaram a sua obtenção. O grau de pureza dos compostos também foi avaliado por HPLC, e os cromatogramas se encontram no anexo B.

No espectro de IV (Figura 34) é possível observar banda em 3280 cm⁻¹ banda de estiramento da ligação NH de amida, região entre 3055 e 2834cm⁻¹ bandas referentes ao estiramento de ligações C-H, sendo que as bandas de mais baixa frequência são de grupos CH₃ e CH₂, região típica entre 2960-2850cm⁻¹ para deformação axial assimétrica e simétrica respectivamente, e na região entre 3020-3080cm⁻¹ típica para Csp², que são características precursor, *R/S*-carvona, o formato dessas banda sugerem a presença de grupo OH. Em 1661 cm⁻¹ sendo atribuída a deformação axial da ligação C=O, essa banda possui intensidade forte,

com região típica entre $1695\text{-}1645\text{cm}^{-1}$, a banda que auxilia na confirmação do produto ocorre em 1635cm^{-1} atribuída a deformação axial da ligação $\text{C}=\text{N}$, possui intensidade variável com região típica entre $1660\text{-}1630\text{cm}^{-1}$, bem como a banda de deformação angular de NH em 1515cm^{-1} . O espectro apresenta bandas espúrias de CO_2 em 2360 e 2341cm^{-1} , outros espectros também apresentaram essas bandas (APENDICE B).

Figura 34- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-273**.

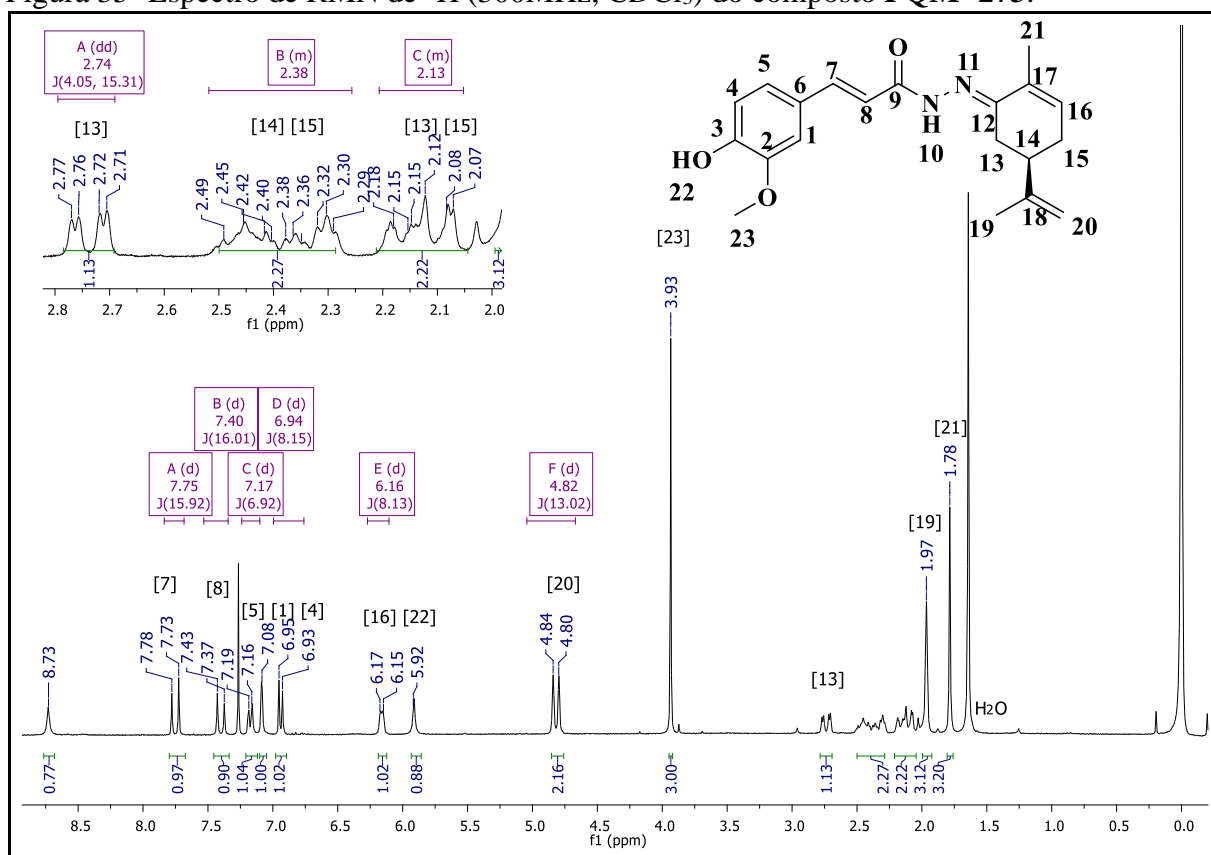


Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^1H do composto **PQM-273** (Figura 35) temos na região maior deslocamento do espectro ($6,90\text{-}7,80$ ppm) os hidrogênios característicos do núcleo aromático e α,β - carbonílicos, conforme foi demonstrado no espectro do intermediário **10a**. O hidrogênio mais desblindado é um duplete em δ 7,75 atribuído a H7 ($^3J = 15,9$ Hz), devido ao efeito de ressonância com a carbonila. Os sinais característicos do núcleo terpênico foram identificados na região entre δ 1,78 a 6,17, sendo que os sinais mais blindados foram atribuídos aos grupos metila C19 e C21, sendo simpletos em δ 1,97 e δ 1,78, respectivamente. Nesta mesma região encontram-se os sinais relativos aos hidrogênios diastereotópicos (H13 e H15), influenciados pela presença de C14 estereogênico. Este estereocentro possibilita um ambiente químico diferente aos hidrogênios metilênicos, acarretando que H13 esteja mais desblindado (δ 2,74) e com multiplicidade de um duplo duplete (dd), devido ao acoplamento entre os hidrogênios geminais e vicinal (H14, $^3J = 4,0$ Hz) e ao acoplamento entre os H axial (Ha) e equatorial (He),

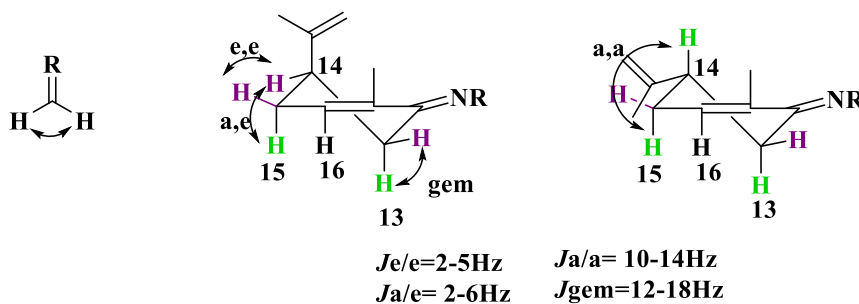
com ${}^2J = 15,3$ Hz, como um acoplamento geminal, cujos valores são da ordem de ${}^2J_{HH} = 12-18$ Hz. Entretanto, os valores encontrados em alguns dos espectros podem ser do acoplamento Ha/Ha com $\alpha = 180^\circ$ e valores entre 10-14 Hz, visto que os valores são próximos ¹⁵⁹ (Figura 36). Nos demais espectros (ver anexo B), H13 pode ser identificado por dupletos (d) ou tripletos (t). Os demais hidrogênios H13, H14 e H15 foram identificados na região entre δ 2,07-2,45, geralmente assinalados como multipletos, sendo que o mesmo tipo de acoplamento ocorre para o H15 como descrito para o H13. Por fim, na região intermediária do espectro temos os sinais de H ligados a C_{sp^2} e atribuídos a H20, identificados como duplete em δ 4,82 (${}^2J = 13,0$ Hz), cujos valores de acoplamento geminal são variáveis entre os espectros e são dependentes do ângulo α formado entre a ligação HCH (Figura 36) ¹⁵⁹. Por fim, H16 foi identificado por um duplete em δ 6,16 (${}^3J = 8,1$ Hz), cujos valores de 3J são compatíveis ao acoplamento de Ha e He entre H15 e H16.

Figura 35- Espectro de RMN de 1H (300MHz, $CDCl_3$) do composto PQM- 273.



Fonte: do Autor.

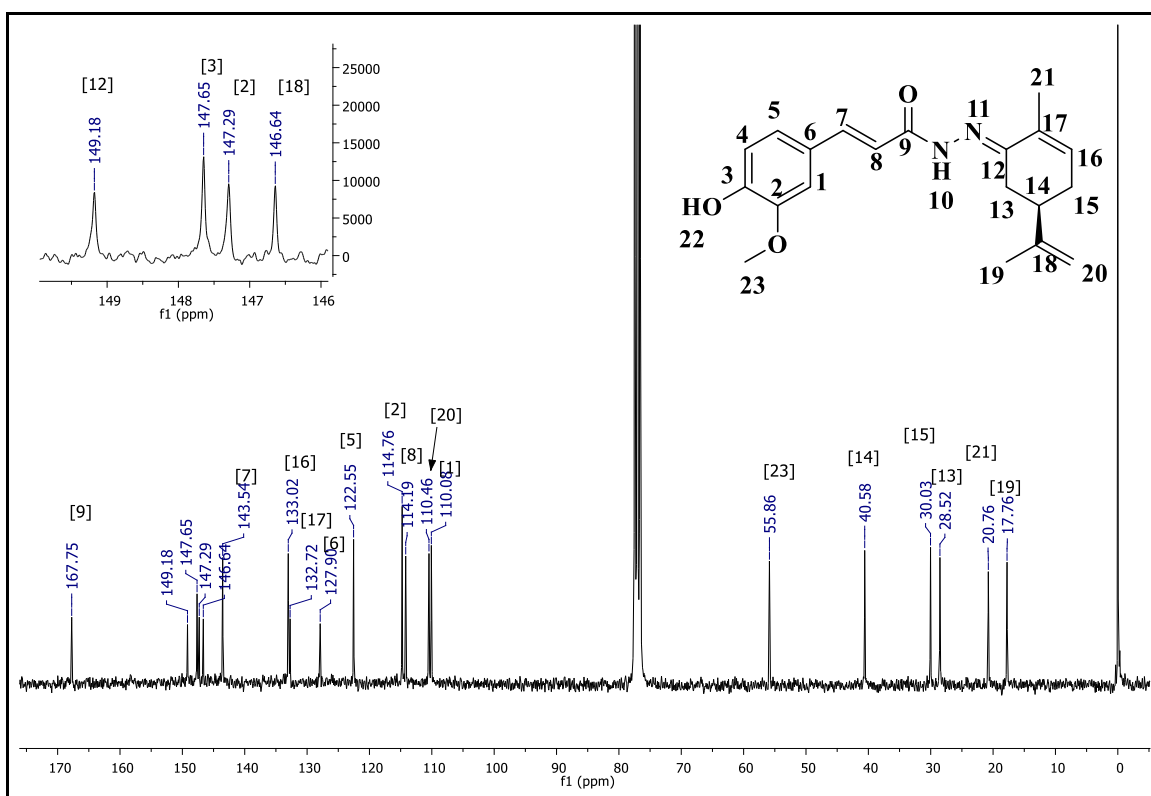
Figura 36- Dependência do ângulo de ligação e os valores de J .



Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 37) podemos observar todos os sinais relativos à estrutura de **PQM-273**. Nota-se a presença dos sinais advindo da estrutura da carvona entre δ 17,0-41,0, sendo referentes aos carbonos C19 (δ 17,8), C21 (δ 20,8), C15 (δ 28,5), C13 (δ 30,0), C14 (δ 40,6). Os demais carbonos estão desblindados, sendo eles C20 (δ 110,5), C17 (δ 132,7), C18 (δ 146,6) e, por fim, C12 (δ 149,2), sendo este o principal sinal para a confirmação do sucesso da reação de acoplamento entre os precursores, hidrazida e a carvona.

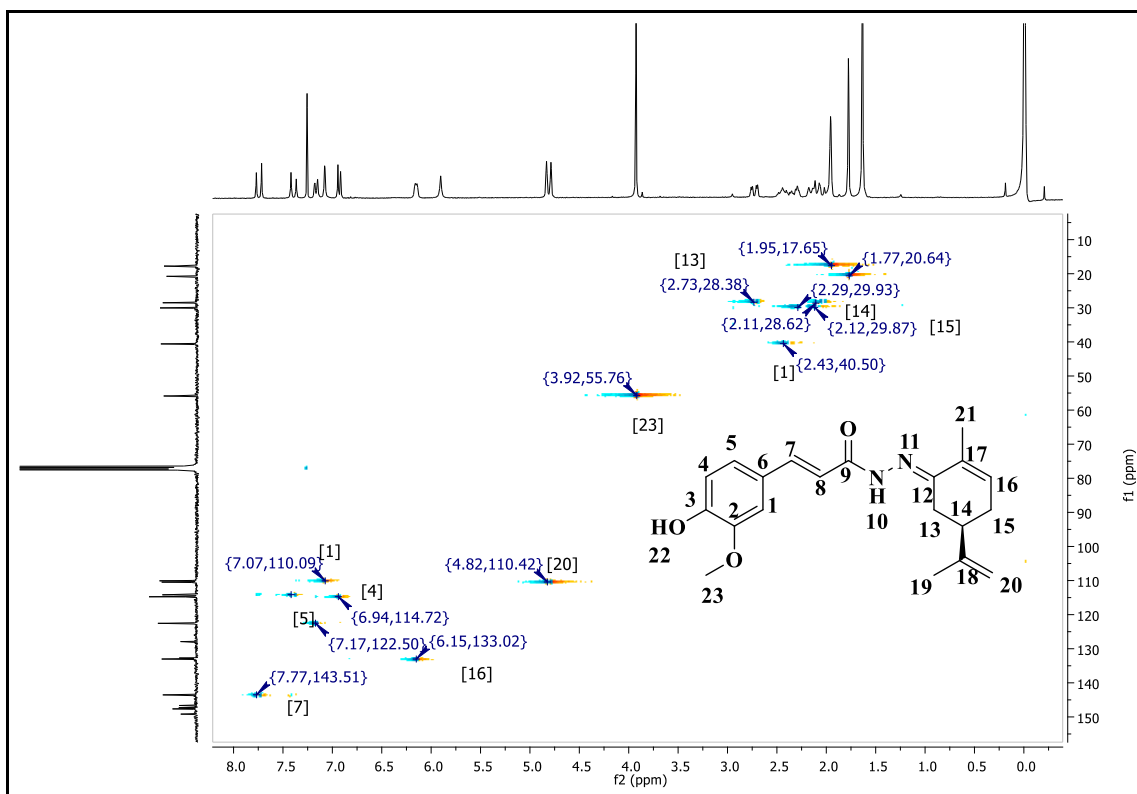
Figura 37- Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **PQM-273**.



Fonte: do Autor

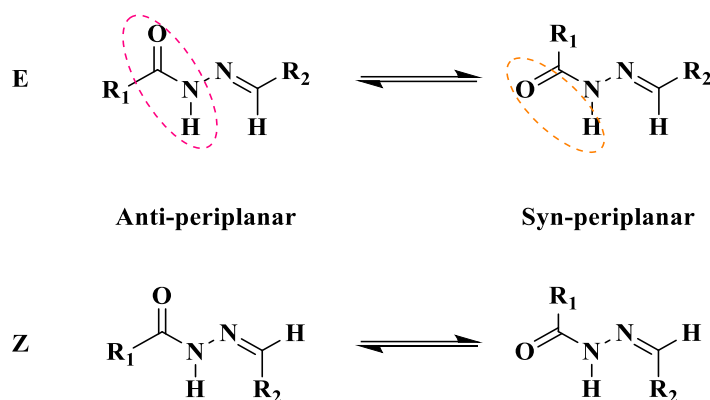
Por fim, o mapa de correlação HSQC (Figura 38), foi utilizado para a determinar as correlações diretas de ligações simples próton-carbono ($^1J_{CH}$), e auxiliou na atribuição dos sinais dos hidrogênios diastereotópicos H13 e H15, além da definição dos Csp², C20, C1, C5 e C4.

Figura 38- Mapa de correlação HSQC do composto **PQM-273** (300MHz, CDCl₃).



Fonte: do Autor.

O esqueleto da função *N*-acilidrazona (O=C-NH-N=C) é um grupo farmacofórico de interesse por interagir com diferentes alvos moleculares, sendo considerado um bioisômero da função amida, com maior estabilidade^{163,168,170,171}. A presença da carbonila induz a deslocalização de elétrons π ao longo de toda a estrutura, e essas características determinam as suas propriedades físico-químicas e em grande parte a sua atividade biológica¹⁷². Estruturalmente, possui os grupos funcionais amida e imida, e normalmente adota uma geometria planar, entretanto devido aos substituintes em torno da ligação C=N, é possível a obtenção de estereoisômeros conformacionais^{171,172}. A formação da ligação imídica (C=N) pode dar origem a isômeros geométricos (*E/Z*), além disso, podemos ter conformeros (*anti/syn*-periplanar) de acordo com a rotação da ligação amida (O=C-NH) o que possibilita a formação de 4 isômeros (Figura 39)^{170,171}.

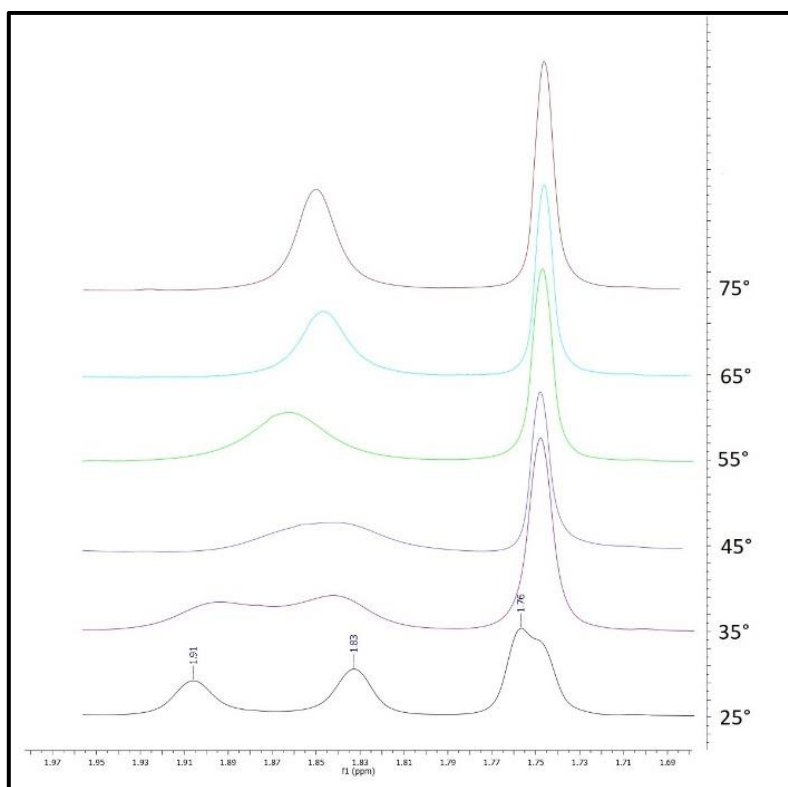
Figura 39- Estereoquímica dos compostos *N*-acilidrazonas.

Fonte: do Autor.

Durante a caracterização estrutural dos compostos, vislumbramos que o composto mais estável é o isômero *E* na conformação anti-periplanar, visto que os grupos mais volumosos estão espacialmente mais distantes, evitando assim repulsões eletrostáticas, o que é corroborado com a literatura, onde o isômero *Z* da ligação C=N é estericamente mais impedido e portanto tem uma menor estabilidade; além disso, desvios químicos dos sinais de NH para o isômero *Z* são relatados em torno de 14 ppm¹⁷¹, e em nenhum dos casos ocorreu aparecimento de sinais nessa região. Sabe-se também que os valores de Rf são significativamente diferentes para os isômeros, entretanto uma única mancha foi observada na CCD, descartando então a existência do diastereoisômero *Z*.

Entretanto, nos espectros de RMN de ¹H dos compostos **PQM-290**, **PQM-291**, **PQM-292**, **PQM-293**, **PQM-302** e **PQM-303**, ocorre um dobramento do sinal atribuído aos hidrogênios metílicos (H19) e também a H10 (ver anexo B). Além disso, no espectro de RMN de ¹³C ficou evidente a duplicação do sinal da carbonila, entre outros carbonos associados ao núcleo hidrazídico, sugerindo que pudéssemos estar diante de rotâmeros do fragmento acilidrazônico. Para confirmar esta hipótese, foi realizado um experimento RMN de ¹H com composto **PQM-290** em gradiente de aquecimento, nas temperaturas de 25°C, 35°C, 45°C, 55°C, 65°C e 75°C (Figura 40). Na expansão do espectro de RMN de ¹H na região δ 1,70-1,90 foi observada uma duplicação do sinal H19, em temperaturas de 25°C até 35°C, mas que começam a coalescer a partir de 45°C, formando um único sinal a 75°C, o que confirmou que os dobramentos dos sinais no espectro de RMN de ¹H são, de fato, oriundos da ocorrência de rotâmeros.

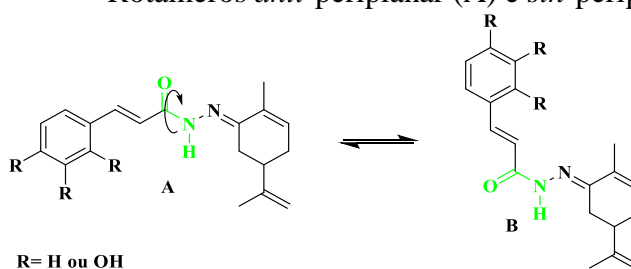
Figura 40- Expansão do espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6) do composto **PQM-290**, na região entre 1,70-1,97ppm, a temperatura de 25° até 75°C.



Fonte: do Autor.

Os isômeros rotacionais podem ser compreendidos pela geometria *E* anti-periplanar (A) e *E* syn-periplanar (B, Figura 41). Vale salientar, que a escolha do solvente utilizado para as realizar as análises interfere na proporção dos isômeros conformacionais. De fato, ao realizar-se as análises em DMSO- d_6 , foi possível a visualização de ambos os rotâmeros, porém, em CDCl_3 , não houve duplicidade de sinais. O DMSO é um solvente polar e possibilita a formação de interações intermoleculares, que estabilizam a estrutura *E* sin-periplanar mediante interação de hidrogênio intermolecular ¹⁷¹.

Figura 41- Isômeros *E* dos compostos que contém hidroxilas fenólicas: Rotâmeros *anti*-periplanar (A) e *sin*-periplanar (B).

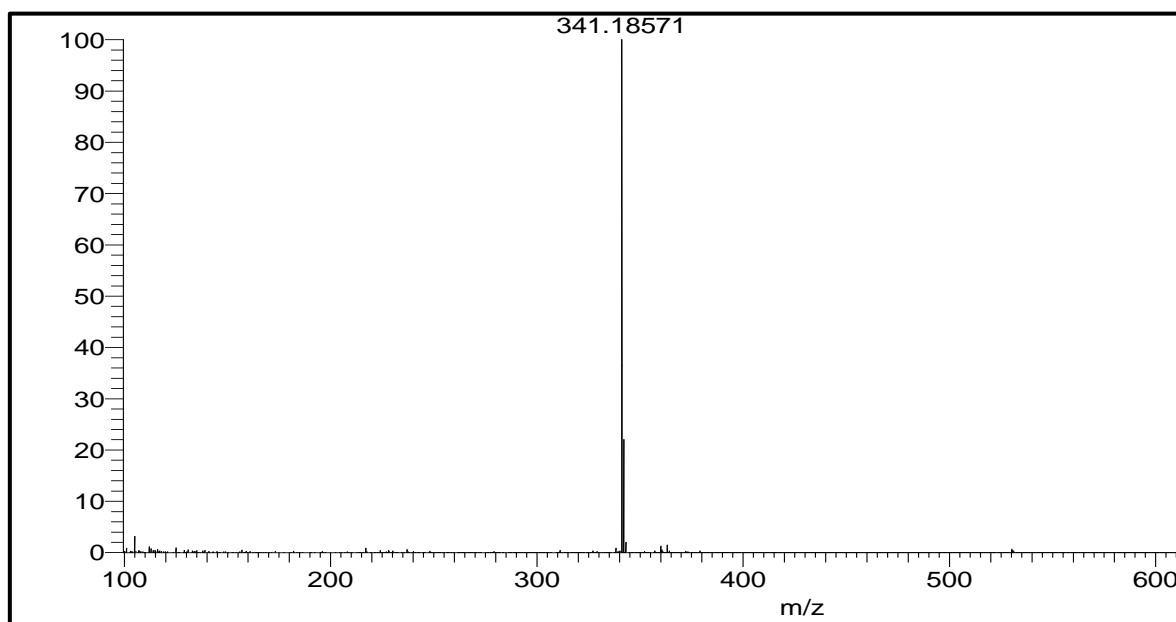


Fonte: do Autor.

Os espectros de massas foram obtidos através da ionização por *eletrospray* (*ESI*) no modo positivo, por apresentarem grupamentos básicos como a amida, sendo facilmente protonadas¹⁷³. A técnica *ESI* é considerada branda possibilitando a análise das moléculas sem que haja fragmentação¹⁷⁴, ocorrendo a formação de íons no estado gasoso¹⁷⁵ através do qual três tipos de íons podem ser gerados: a) os íons moleculares (M^+ ou M^-), b) moléculas protonadas ou desprotonadas ($[M+H]^+$ ou $[M-H]^-$) e, por fim, c) moléculas catiônicas ou aniônicas coordenadas ($[M+Na]^+$ e/ou $[M+Cl]^-$). A formação destes íons ocorrem por 3 processos possíveis, que são as reações redox, ácido/base e a coordenação com cátions (família 1A) ou ânions (principalmente cloretos), respectivamente¹⁷³.

No espectros de massas das substâncias-alvo foi observada, predominantemente, a formação de moléculas protonadas ($[M+H]^+$), o que pode ser explicado pela estrutura molecular em que a presença de sistema π conjugado e funções básicas (como amidas) possibilitam a ocorrência de protonação¹⁷³. Na **Figura 42** é visível um pico com m/z 341,1857 referente ao íon protonado do composto **PQM-273** $[C_{20}H_{24}N_2O_3+H]^+ = m/z$ 341,1857, da mesma forma como observado para o composto **PQM-274** (Figura 104, Apêndice A).

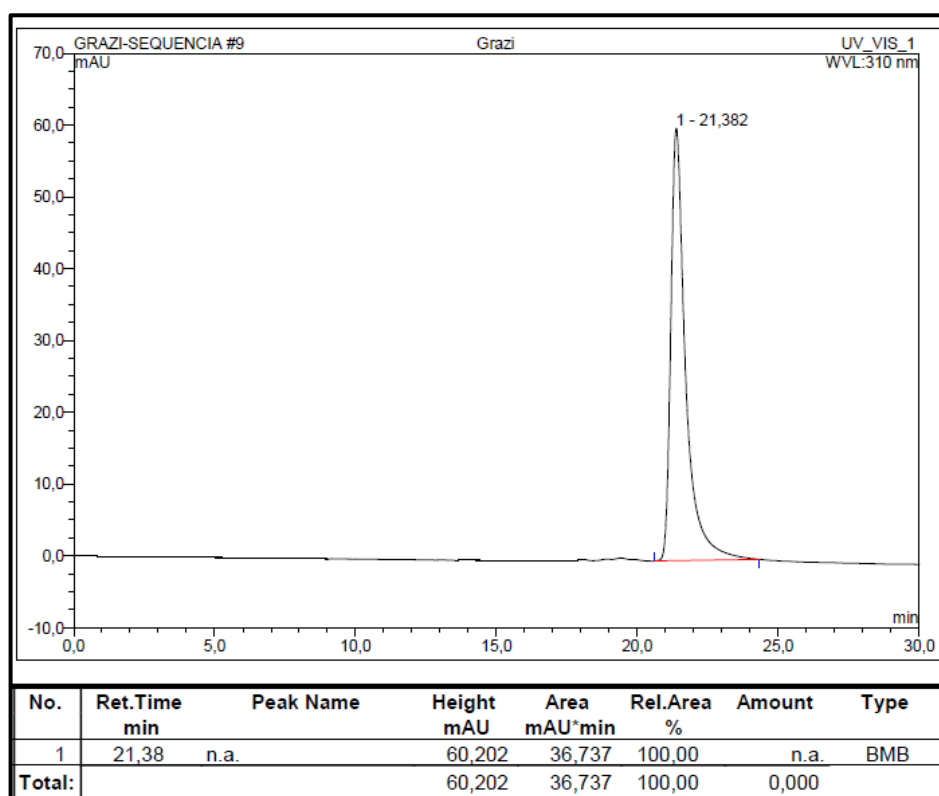
Figura 42- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-273**.



Fonte: do Autor.

Para avaliar o grau de pureza dos compostos finais foram obtidos os cromatogramas por HPLC (*high performance liquid chromatography*), obtendo-se valores acima de 97%. A **Figura 43** é um exemplo dos cromatogramas obtidos, os demais encontram-se no anexo B.

Figura 43- Cromatograma de HPLC do composto PQM-273.



Fonte: do Autor.

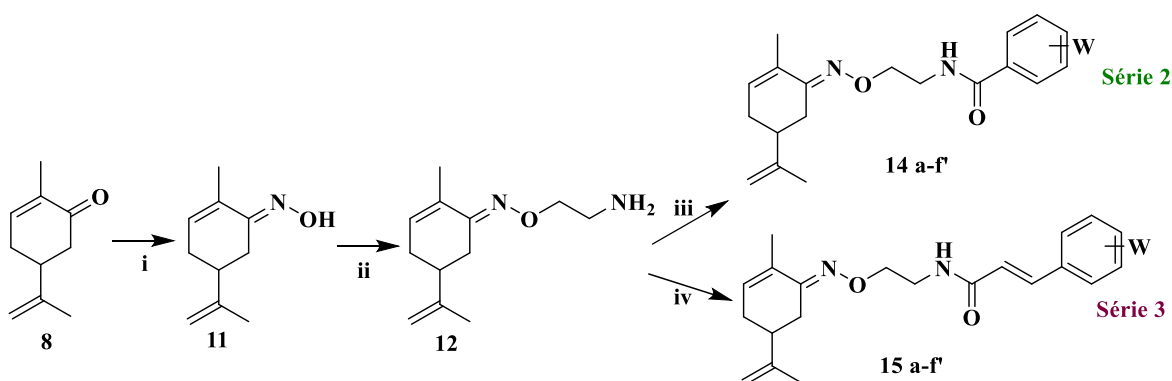
7.2.2 Série 2 e 3: Compostos Oxima-benzamidas (série 2) e Oxima-cinamidas (série 3)

A fim de introduzir um novo grupo espaçador entre as subunidades carvoníla e benzênica, temos o grupamento amida. A amida é um grupo funcional presente em mais de 25% dos fármacos que estão no mercado, e em grande parte dos organismos vivos, é esperado que esse grupo seja neutro, estável, e podendo ser doadores e receptores de ligação de hidrogênio^{176,177}. Foram sintetizados 24 compostos por meio de metodologias clássicas para obtenção de amidas, que são divididos em dois grupos, a depender do tipo de ácido utilizado no acoplamento final, cada uma contendo 12 compostos finais.

Para o desenvolvimento da série 2 e 3, temos como material de partida a *R* ou *S*-carvona (**8**) que foi submetida a uma reação de adição de hidroxilamina, obtendo-se as respectivas oximas (**11**), essa por sua vez foram submetidas a uma reação de substituição nucleofílica com cloretoilamina, pela qual se obteve o principal intermediário da série, a amina primária (**12**), que por fim foi submetida a reações de condensação com os ácidos devidamente funcionalizados, obtendo-se os compostos finais. Para a série 2 (oxima-benzamidas), usamos os ácidos benzoicos funcionalizados resultando nos compostos **PQM-337** a **PQM-346**, **PQM-**

389 e **PQM-390 (14a-f'**, Figura 44). Enquanto que para a série 3 (oxima-cinâmidas) foram utilizados ácidos cinâmicos com as mesmas funcionalizações dos derivados benzoicos, obtendo os compostos **PQM-347** a **PQM-350**, **PQM-381** a **PQM-388 (15a-f'**, Figura 44). Portanto, a variação do grupo espaçador entre as duas séries, se dá pela introdução ou não de uma dupla ligação C-C, e assim poderemos verificar qual subunidade terá um melhor perfil para o desenvolvimento de *leads*.

Figura 44- Estratégia de síntese para a obtenção da Série 2 e 3.



i. R ou S- carvona, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcONa , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; ii. Cloroetilamina, KOH , DMF ; iii. ácidos benzóicos via cloreto de ácido ou HOBt , EDC , TEA em ACN . iv. Ácidos cinâmicos, HOBt , EDC , TEA em ACN .

	<i>R</i>	<i>S</i>
Série 2	14a: W= 4-OMe (PQM-337)	14a': W= 4-OMe (PQM-338)
	14b: W= 3,4-OMe (PQM-339)	14b': W= 3,4-OMe (PQM-340)
	14c: W= 3,4-OH (PQM-341)	14c': W= 3,4-OH (PQM-342)
	14d: W= 4-OH, 3-OMe (PQM-343)	14d': W= 4-OH, 3-OMe (PQM-344)
	14e: W= Metilenodioxol (PQM-345)	14e': W= Metilenodioxol (PQM-346)
	14f: W= 4-OH (PQM-389)	14f': W= 4-OH (PQM-390)
Série 3	15a: W= 4-OH, 3-OMe (PQM-347)	15a': W= 4-OH, 3-OMe (PQM-348)
	15b: W= 3,4-OH (PQM-349)	15b': W= 3,4-OH (PQM-350)
	15c: W= metilenodioxol (PQM-381)	15c': W= metilenodioxol (PQM-382)
	15d: W= 4-OH (PQM-383)	15d': W= 4-OH (PQM-384)
	15e: W= 3, 4-OMe (PQM-385)	15e': W= 3, 4-OMe (PQM-386)
	15f: W= 4-OMe (PQM-387)	15f': W= 4-OMe (PQM-388)

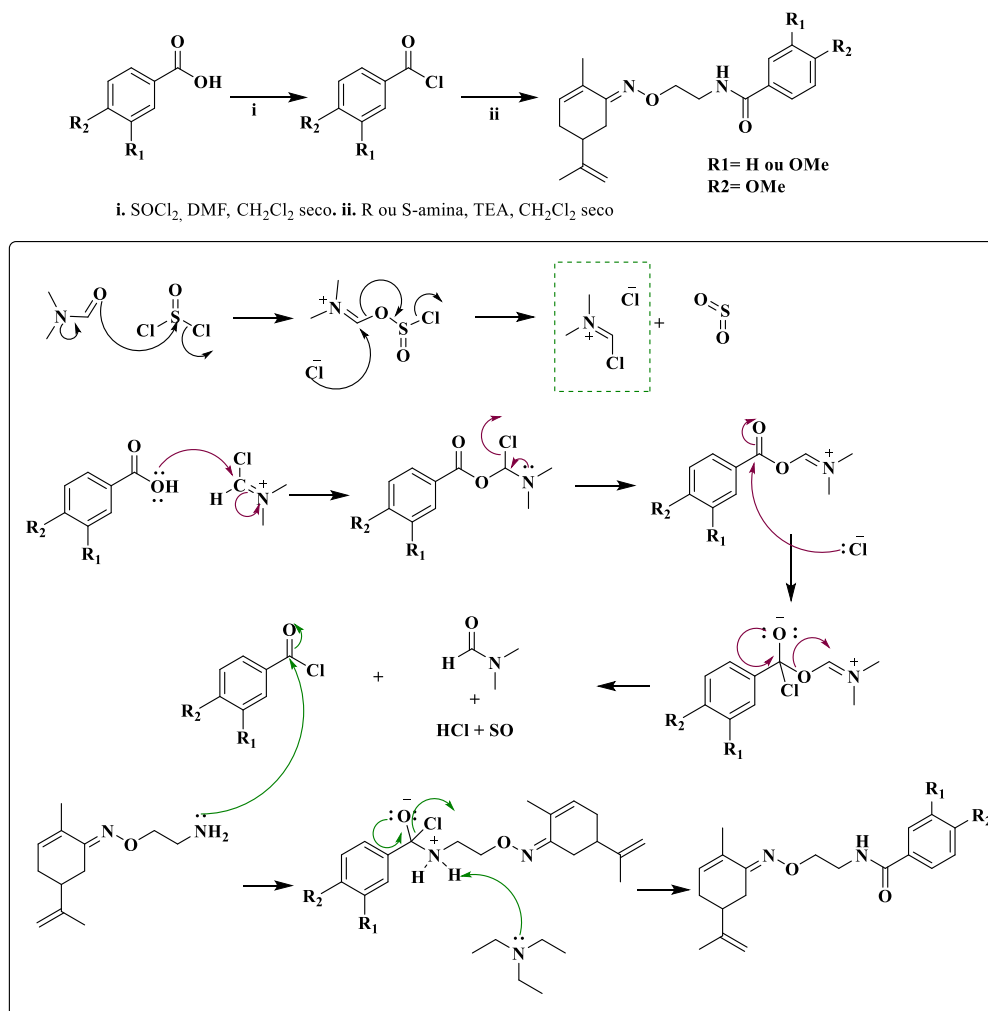
Fonte: do Autor.

Para a obtenção dos compostos finais dessa série, foram empregadas metodologias comumente utilizadas para a formação de amidas. As amidas são tipicamente sintetizadas a partir de ácidos carboxílicos e aminas, porém essa reação não ocorre de forma espontânea, sendo necessário a ativação do ácido carboxílico, através da conversão do grupo OH, em um bom grupo abandonador¹⁷⁷, geralmente Cl^- ou éster, que podem ser obtidos via formação de cloretos de ácidos ou via HOBt/EDC respectivamente.

Os compostos que possuíam grupos metoxila em sua estrutura foram facilmente obtidos por meio da formação de cloretos de ácidos, entretanto, os compostos com hidroxilas fenólicas e derivados dos ácidos cinâmicos foram obtidos com melhores rendimentos a partir do acoplamento via HOBt/EDC.

Os cloretos de ácido foram obtidos através da reação com cloreto de tionila (SOCl_2) e DMF em CH_2Cl_2 seco, sob refluxo. O DMF é empregado nas reações de obtenção de cloretos de ácido por catalisar estas reações, através da formação de um intermediário cloroimínio altamente eletrofílico, o qual irá reagir com o ácido carboxílico (Figura 45) ¹⁷⁸. Após a obtenção dos cloretos de ácidos, estes não foram caracterizados por nenhuma técnica espectroscópica, por serem instáveis, ou seja, eles podem reagir espontaneamente com água, voltando aos ácidos originais, sendo imediatamente secos sob pressão reduzida, para a retirada do excesso de SOCl_2 e DMF, e posteriormente foi adicionada amina solubilizada em CH_2Cl_2 seco, para obtenção dos produtos finais **PQM-337**, **PQM-338**, **PQM-339**, **PQM-340**, o quais foram obtidos na forma de sólidos brancos, com rendimentos de aproximadamente 20%. A fim de melhorar os rendimentos da etapa final, foi adicionada trietilamina (TEA) como base, capaz de desprotonar o intermediário reacional ¹⁷⁹, levando a rendimentos superiores a 50%.

Figura 45- Proposta mecanística para a obtenção dos compostos **PQM-337** a **PQM-340** via cloreto de ácido.



Fonte: do Autor.

Os demais compostos foram obtidos a partir da reação dos ácidos benzoicos ou cinâmicos com HOBt/EDC em ACN ou CH_2Cl_2 , como foi descrito. Esta reação ocorre em duas etapas subsequentes, sendo a primeira de formação do intermediário éster de HOBt, e a segunda com a adição da oxietilamina, formando o produto desejado com a reação à temperatura ambiente¹⁸⁰. Sendo uma metodologia clássica para obtenção de amidas, o uso de carbodímidas vem sendo empregado desde 1955. A vantagem na utilização do EDC frente às outras carbodímidas comerciais é que o EDC é solúvel em água¹⁷⁷, sendo facilmente retirado da reação por extração líquido-líquido ou filtração. Além disso, o HOBt é utilizado como um aditivo, responsável por diminuir a epimerização, formando um intermediário mais estável e um bom grupo abandonador para a reação com a amina¹⁷⁷.

Para a otimização do processo sintético foi realizado um estudo utilizando HOBt, EDC em temperatura ambiente em diferentes solventes, tempo reacional e catálise, conforme descrito na **tabela 2**.

Tabela 2 - Metodologias empregadas para a obtenção dos compostos finais, via HOBt/EDC.

Nº	Ácido	HOBt/EDC	Catalisador	Solvente	Tempo	Obs.
1	ferúlico	1/1,2eq	-	ACN	6h	-
2	ferúlico	1/1,2eq	-	CH ₂ Cl ₂	48h	Após 24h, adição de TEA
3	ferúlico	1/1,2eq.	6 gts TEA	CH ₂ Cl ₂	6h	50%
4	ferúlico	1,5/1,2 eq.	6 gts TEA	CH ₂ Cl ₂	29h	49%
5	caféico	1/1,2eq.	6 gts TEA	CH ₂ Cl ₂	27h	18%
6	caféico	0,1/1 eq	5 eq. DIPEA/ 1 eq. DMAP	ACN	144h	24%
7	caféico	0,1/1 eq	1 eq. DMAP	ACN	120h	14%
8	3,4-diOH-benzoico	1/1,2eq.	10 gts. TEA	CH ₂ Cl ₂	24h	16%
9	3,4- diOH benzoico	1/1,2eq	10 eq. DIPEA/ 1 eq. DMAP	ACN	48h	-

Fonte: do Autor.

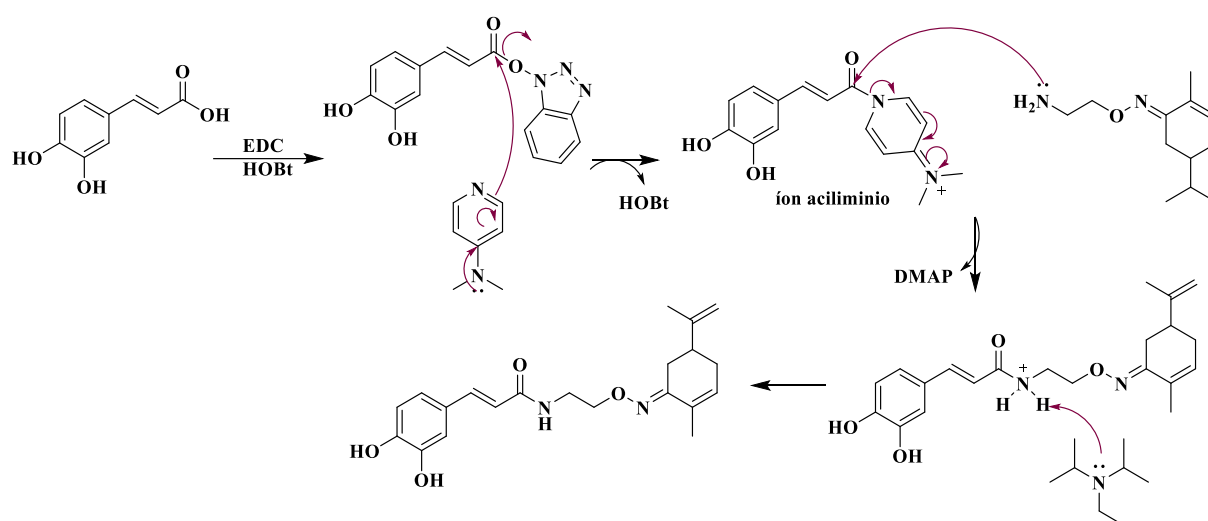
A comparação entre as diversas metodologias para as reações acoplamento, mostrou que tanto o uso de CH₂Cl₂ seco quanto de ACN são equivalentes. A diferença entre as entradas 3 e 4 da tabela estão nas quantidades de equivalentes molares utilizados de HOBt e EDC, além disso, nas entradas 6 e 7 foram utilizadas quantidades catalíticas de HOBt mostrando assim que as quantidades estequiométricas de HOBt não interferem nos rendimentos finais da reação, o que é corroborado por outras pesquisas onde o HOBt não mostra interferir na cinética reacional^{157,181}.

As melhores condições reacionais foram obtidas com o uso TEA como base, capaz de promover a desprotonação de **12**¹⁸², e proporcionar a obtenção de **PQM-341** à **PQM-349** e **PQM-381** à **PQM-388** com rendimentos entre 17-70%.

As reações com os ácidos com substituintes hidroxilas, são de difícil visualização na CCD, visto que o produto possui Rf muito próximo ao do ácido, sendo utilizados diferentes sistemas de solventes para melhor acompanhamento da reação, e por isso existem tempos reacionais tão altos para essas reações. Os menores rendimentos foram obtidos com os compostos com grupos hidroxilas, tanto para o ácido 3,4- diOH benzóico (**PQM-341**- 9%, **PQM-342**- 19%), quanto para o ácido caféico (**PQM-349** – 18,0%), investigou-se o uso de DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina) e DMAP (4-dimetilaminopiridina) como catalisadores da

reação em comparação com o uso da TEA (entradas 5, 6, 7), a partir da descrição de Ghosh e Shahabi ¹⁸¹. O uso do DMAP como um catalisador nucleofílico, atua como um agente de transferência de grupo acila ¹⁸¹, formando um intermediário mais reativo do que o éster de HOBt, o íon aciliminio, já a DIPEA atua de maneira análoga a TEA, desprotonando o produto final (Figura 46). O uso de DMAP/DIPEA mostrou-se importante nas reações com o ácido caféico, melhorando significativamente o rendimento da reação quando comparados com o TEA e somente o DMAP, sendo essa metodologia utilizada para a obtenção de **PQM-350**.

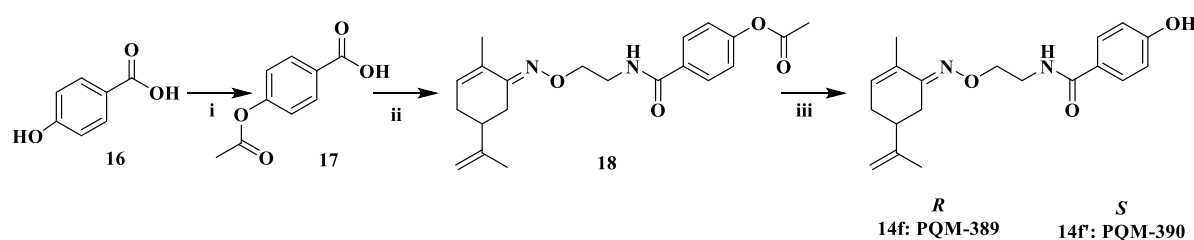
Figura 46- Proposta mecanística para a reação de acoplamento utilizando DMAP/DIPEA.



Fonte: do Autor.

Uma outra estratégia utilizada foi a proteção da hidroxila fenólica do ácido 4-hidroxibenzoico (**16**, Figura 47) dando origem ao derivado acetilado (**17**), o qual foi submetido a reação de acoplamento com as amina (**12R** e **S**), obtendo o intermediário **18** que foi desacetilado para a obtenção dos compostos **PQM-389** e **PQM-390**, e o que melhorou a purificação do produto final e consequente rendimentos (*metodologia 3*).

Figura 47- Rota sintética para obtenção dos compostos **PQM-389** e **PQM-390**.



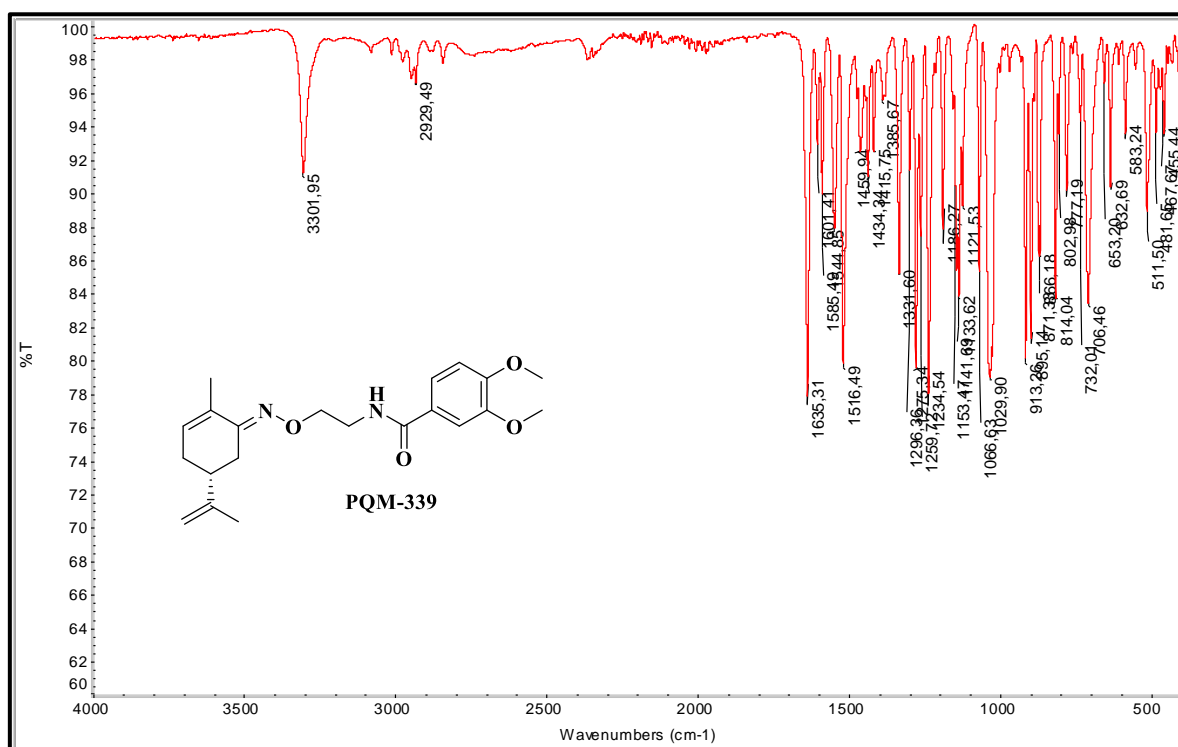
i: Anidrido acético, Acetato de sódio, ii: HOBt, EDC, Amina, TEA, ACN, iii: NaOH 1M, MeOH.

Fonte: do Autor

A caracterização espectroscópica foi realizada para todos os compostos-alvo sintetizados (Apêndice B), sendo que, aqui, a título de exemplo, será discutida detalhadamente a caracterização do composto **PQM-339**.

No espectro no IV do composto **PQM-339** (Figura 48), é possível identificar como principais bandas de absorção: em 3301 cm^{-1} , banda de estiramento da ligação NH de amidas, geralmente com intensidade média na região entre $3370\text{--}3270\text{ cm}^{-1}$; em $\sim 2920\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$, bandas de estiramento simétrico e assimétrico da ligação CH de Csp^3 ; em 1635 cm^{-1} banda de deformação axial da carbonila, em uma região típica entre $1680\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ e que provavelmente encobriu a banda da ligação imídica, que absorve na mesma região, porém com menor intensidade. A banda de deformação angular da ligação NH ocorre em 1516 cm^{-1} , além das bandas relativas às deformações axiais da ligação C-O-R dos grupos metoxila ligados ao anel aromático que absorvem em 1259 cm^{-1} e 1029 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico, respectivamente.

Figura 48- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-339**.

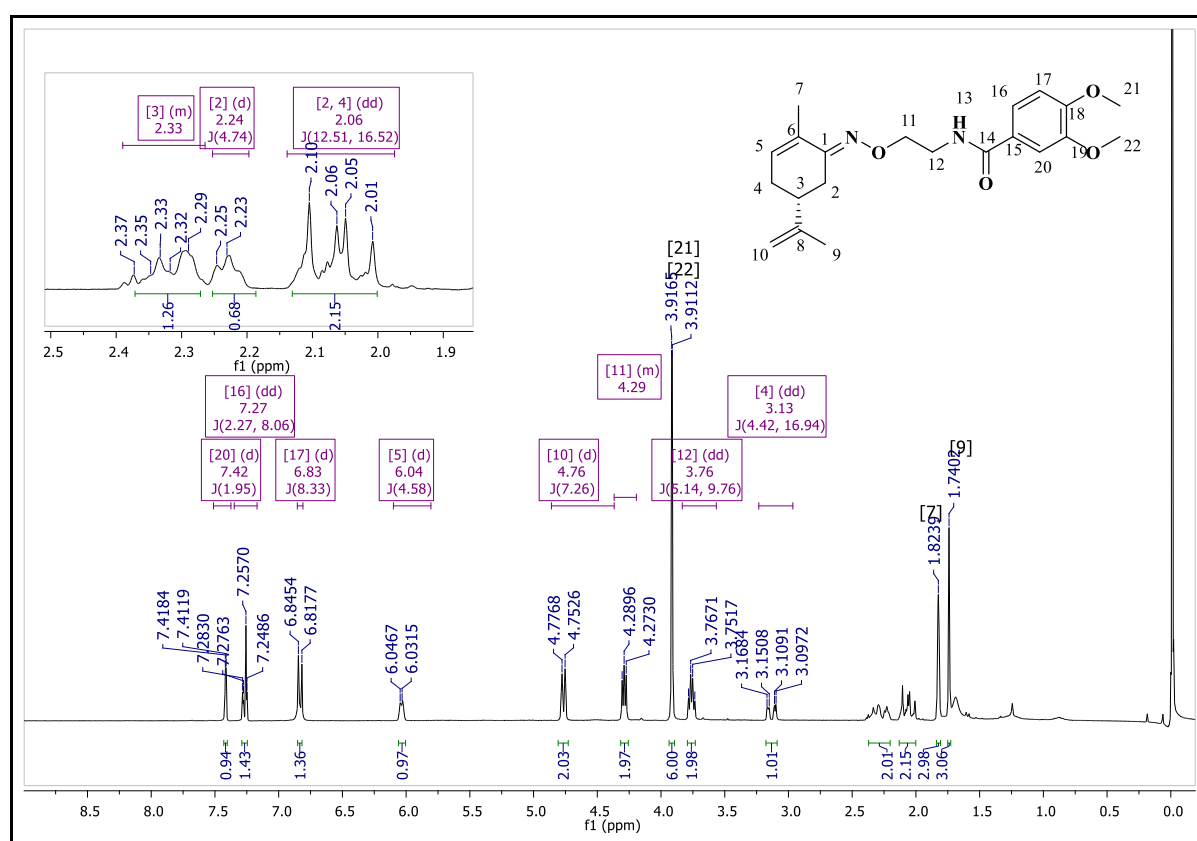


Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 49) foram identificados todos os sinais correspondentes ao fragmento oxima-etilamina na região com menor deslocamento químico (δ)

1,74-4,77), além dos sinais relativos aos grupos metila da subunidade terpênica, com destaque aos dois simples intensos com δ 3,91 e δ 3,92, referentes aos hidrogênios dos grupos metoxila H21 e H22, respectivamente. Os demais sinais relativos aos hidrogênios aromáticos foram identificados na região com maior deslocamento químico, entre δ 6,81 e δ 7,42, sendo atribuídos a H17 em δ 6,83 (d, $^3J= 8,3$ Hz), posteriormente temos um duplete duplo atribuído ao H16 em δ 7,28 ($^3J= 8,1$ Hz e $^4J= 2,0$ Hz) e outro duplete atribuído ao H20 em δ 7,42 ($^4J= 2,0$ Hz). Os valores de J auxiliaram na determinação de cada um dos hidrogênios presentes no anel aromático, visto que, esses valores diferem de acordo com a posição no anel aromático, portanto os valores de acoplamento em meta diferem dos valores de acoplamento na posição orto ($J_{meta} \approx 2,00\text{Hz}$ e $J_{orto} \approx 8,00\text{Hz}$)¹⁵⁹.

Figura 49- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-339**.

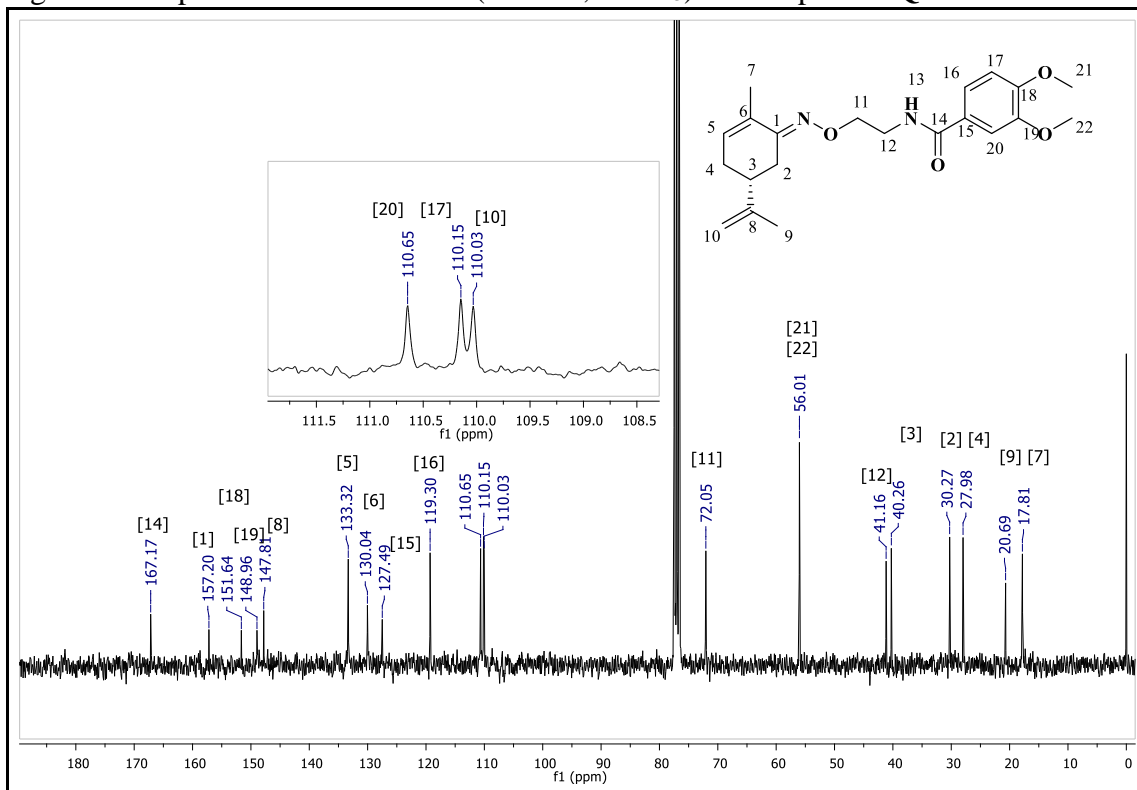


Fonte: do Autor.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50) foi possível identificar, na região de menor deslocamento químico todos sinais de Csp^3 da estrutura, com destaque para C21 e C22 em δ 56,0, correspondentes aos grupos metoxila. Os demais carbonos do núcleo aromático foram identificados em δ 110,2 (C17), δ 110,7 (C20), δ 119,3 (C16), δ 127,5 (C15), δ 149,0 (C19), δ

151,6 (C18). O carbono que caracteriza o acoplamento entre os precursores amina **12** e éster **14b**, resultando no composto alvo **PQM-339**, é C14, sendo identificado como o sinal mais desblindado do espectro em δ 167,2.

Figura 50- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-339**.

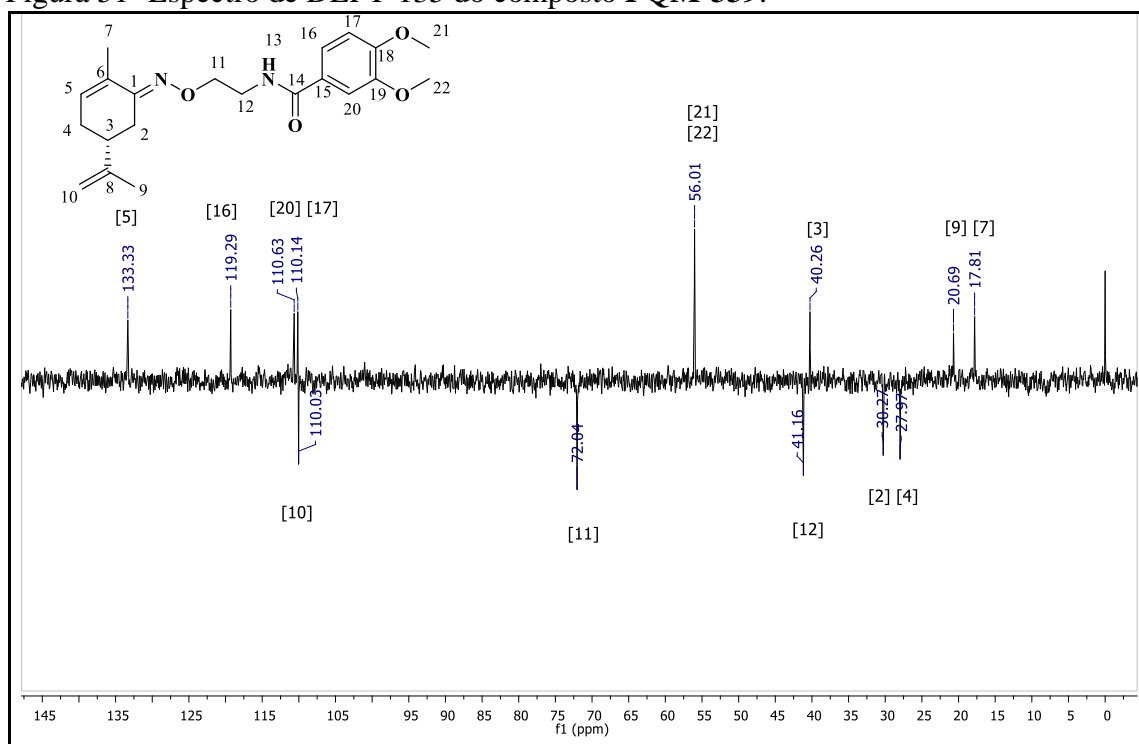


Fonte: do Autor.

O espectro de DEPT-135 (Figura 51) auxiliou na identificação de C10 (δ 110,0), C17 (δ 110,1) e C20 (δ 110,6), os quais possuem deslocamentos químicos muito próximos, além de corroborar para as demais atribuições.

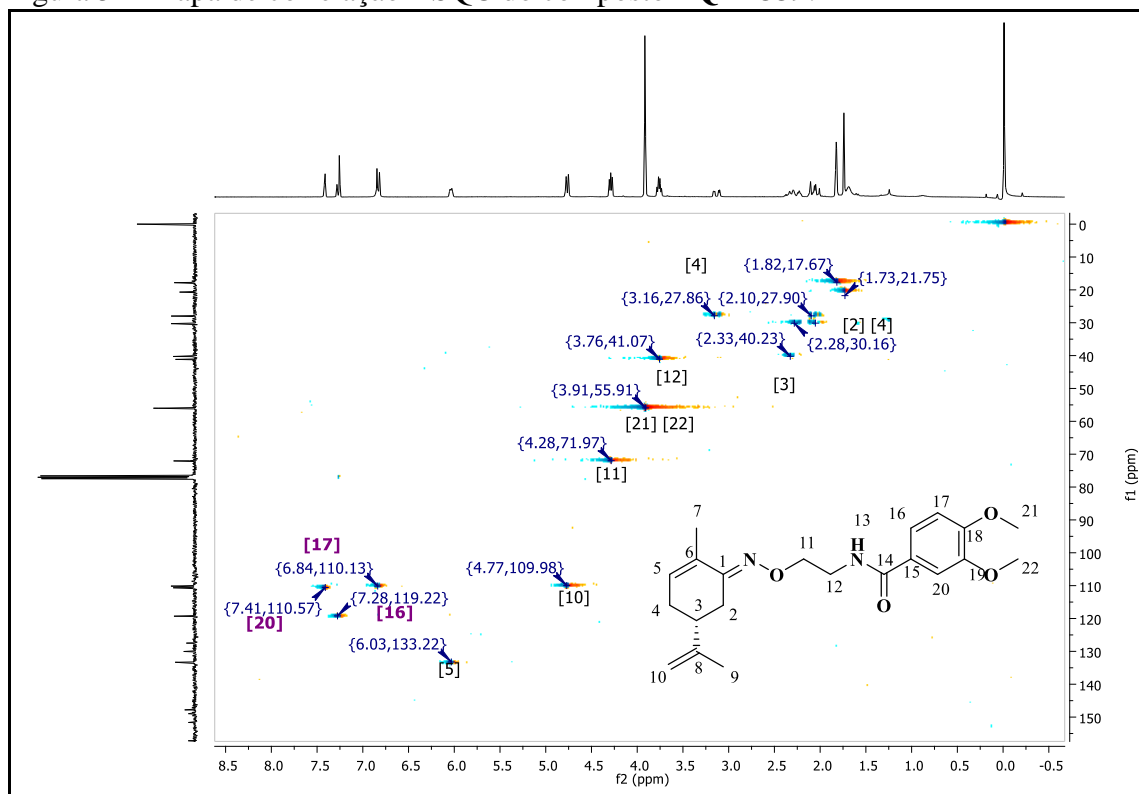
No espectro de ^1H temos as atribuições dos sinais relativos a H16 (δ 7,28, dd, $^3J= 8,1$ Hz e $^4J= 2,0$ Hz), H17 (δ 6,83, d, $^3J= 8,3$ Hz) e H20 (δ 7,42, d, $^4J= 2,0$ Hz), a partir desses dados, em especial dos valores de J inferimos a posição relativa de cada um dos H. Para que a determinação dos C fossem inequívocas, visto que no espectro de ^{13}C e no DEPT-135, esses carbonos não podem ser determinados, pois estão na mesma região e possuem sinais muito próximos, foi adquirido o mapa de correlação HSQC (Figura 52), permitindo a inferência das correlações ^1H - ^{13}C , em especial para o núcleo aromático (H-C16, H-C17 e H-C20). Assim temos que o sinal em δ 6,84 - 110,13 é referente à ligação H17-C17, enquanto que δ 7,28-119,3 está associado aos H16-C16, e por fim que δ 7,41-110,7 é atribuído ao sinal de H20-C20.

Figura 51- Espectro de DEPT-135 do composto **PQM-339**.



Fonte: do Autor.

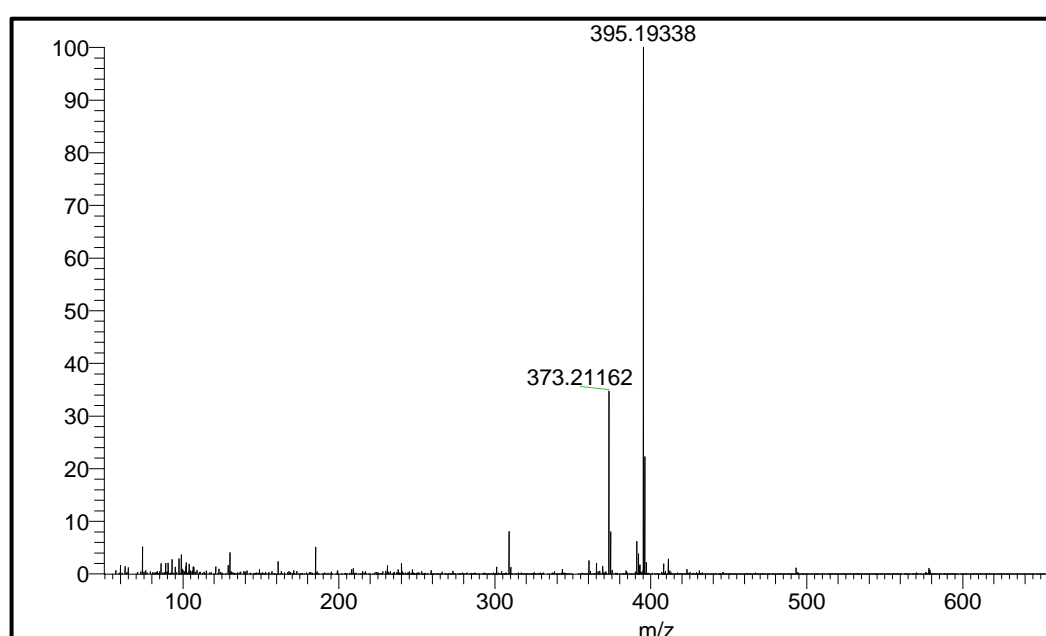
Figura 52- Mapa de correlação HSQC do composto **PQM-339**.



Fonte: do Autor.

Nos espectros de massas dos compostos-alvo foram observados, predominantemente, a formação de fragmentos com massa/carga $[M+Na]^+$ e $[M+H]^+$, o que pode ser explicado pela estrutura molecular, uma vez que a presença de funções básicas (como amida e oxima) podem ser sítios de protonação ¹⁷³. Na **Figura 53** é visível um pico com m/z 373,21162 referente ao íon molecular protonado de **PQM-339** $[C_{21}H_{28}N_2O_4+H]^+ = m/z$ 371,21162, e também o pico base referente a $[C_{21}H_{28}N_2O_4+Na]^+ = 395,19338$, em contrapartida para o composto **PQM-340** foi observado somente o pico $[M+H]^+$ (Figura 238, Apêndice B).

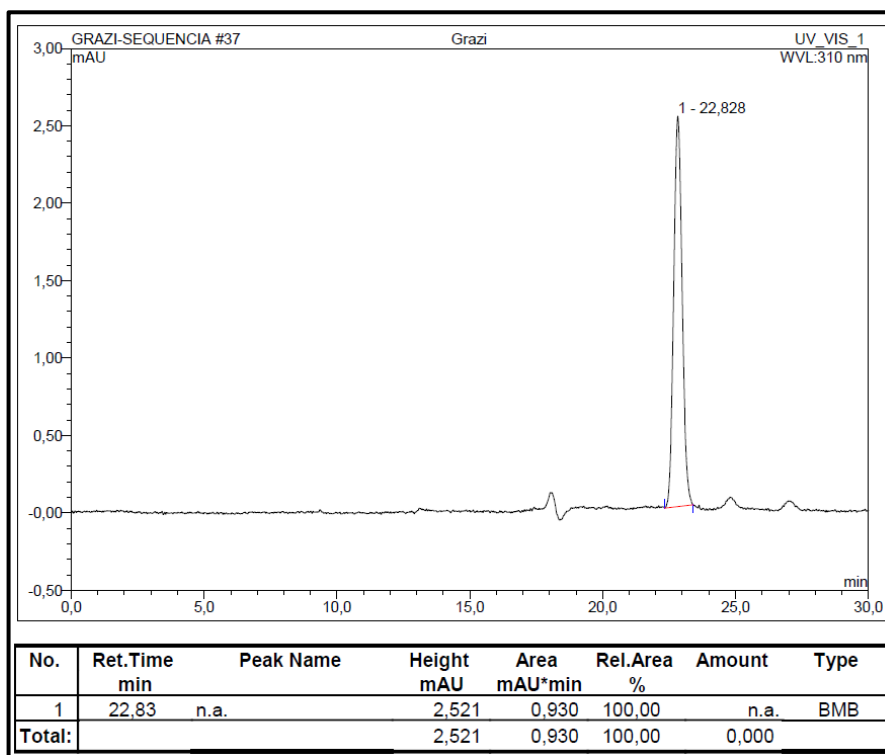
Figura 53- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-339**.



Fonte: do Autor.

Para atestar a pureza das substâncias-alvo, esses foram analisados por HPLC, constatando pureza superior a 96%, a exemplo de **PQM-339** (Figura 54) cuja pureza foi de 100%.

Figura 54- Cromatograma em HPLC do composto PQM-339.



Fonte: do Autor.

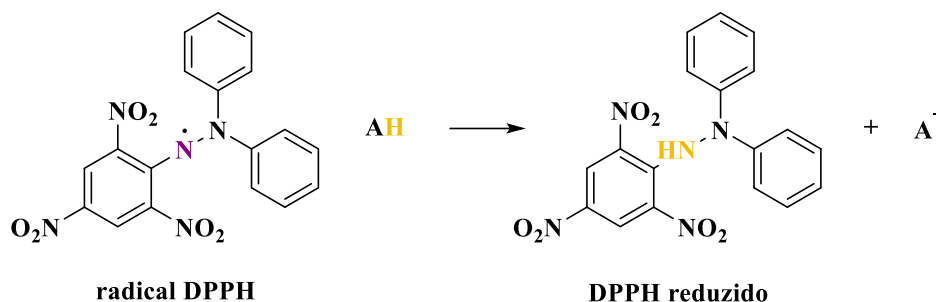
PARTE 2

ENSAIOS PARA AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE NEUROPROTETORA

7.3 ATIVIDADE SEQUESTRANTE DE RADICIAS DPPH – POTENCIAL ANTIOXIDANTE

A avaliação *in vitro* de uma possível atividade antioxidante foi feita através do ensaio de DPPH (2,2-Difenil-1-picrilhidrazil), que é uma metodologia clássica e rápida para avaliar a atividade sequestrante de radicais livres. O radical DPPH é considerado estável por possuir uma deslocalização do elétron desemparelhado, o que resulta na sua cor púrpura, quando uma substância é capaz de doar elétrons ou prótons para o DPPH, esse é reduzido, e adquire uma coloração amarela (Figura 55)¹⁸³, portanto a atividade antioxidante é igual à sua capacidade de doação de elétrons ou o chamado poder redutor^{184–186}.

Figura 55- Reação de redução do radical DPPH.



Fonte: do Autor.

Em doenças neurodegenerativas, ocorre um desbalanço de espécies antioxidantes e pró-oxidantes, o que leva ao estresse oxidativo e uma resposta inflamatória exacerbada do organismo, que culmina na degeneração de tecidos, envelhecimento prematuro e apoptose, assim, compostos que sejam antioxidantes são de extrema importância para o tratamento dessas doenças, visto que eles inibem ou controlam a formação de ERRO/ERN¹⁸⁷.

Dos 26 compostos obtidos na série 1 (CCNA), 6 deles tiveram uma atividade antioxidante comparável aos controles positivos (quercetina e ácido ascórbico). Os compostos **PQM-273** (CE₅₀= 90,2 μM) e **PQM-274** (CE₅₀ = 129,6 μM) são estruturalmente similares por serem derivados do ácido ferúlico, sendo que o isômero mais ativo possui configuração absoluta *R*, enquanto que **PQM-290** (CE₅₀ = 46,4 μM) e **PQM-291** (CE₅₀= 63,5 μM) são derivados do ácido cafêico, e o isômero mais potente tem configuração absoluta *S*, por fim, os compostos **PQM-375** (CE₅₀=79,1 μM) e **PQM-376** (CE₅₀= 63,8 μM) são derivados do ácido sinápico, dentre o par de enantiômeros o isômero mais potente possui configuração absoluta *S*. Salienta-se que a adição de um grupo metoxila na posição 5 do anel aromático corroborou para o aumento da potência, pois o composto **PQM-376** é 2 vezes mais potente que **PQM-274**, com potência equiparável a **PQM-291**.

Nota-se também o efeito do grupo catecólico na estrutura, ou seja, a presença de 2 grupos OH em posição relativa orto, aumenta o poder redutor do composto, sendo mais antioxidante do que quando temos a presença de um grupo somente¹⁸⁸. Portanto, a quantidade e a posição dos grupos hidroxilas são importantes para o efeito antioxidante⁴⁹, o que corrobora com os resultados obtidos, pois os compostos que possuem apenas um grupo hidroxila, nas posições para, **PQM-292, PQM-293**; orto, **PQM-302, PQM-303**; e meta, **PQM-308 e PQM-309**, não apresentaram nenhum efeito antioxidante significativo.

Tabela 3- Resultados da avaliação sequestrante de radicais DPPH dos compostos da Série 1: CCNA.

Compostos	CE ₅₀ (µM)	Compostos	CE ₅₀ (µM)
PQM-273	90,232 ± 4,387	PQM-304	>500
PQM-274	129,556 ± 2,340	PQM-305	>500
PQM-275	>500	PQM-306	>500
PQM-276	>500	PQM-307	>500
PQM-290	46,375 ± 6,6369	PQM-308	>500
PQM-291	63,531 ± 1,2420	PQM-309	>500
PQM-292	>500	PQM-375	79,106 ± 6,540
PQM-293	>500	PQM-376	63,882 ± 3,277
PQM-294	>500	PQM-377	>500
PQM-295	>500	PQM-378	>500
PQM-300	>500	PQM-379	>500
PQM-301	>500	PQM-380	>500
PQM-302	>500	Ácido ascórbico	8,988 ± 2,471
PQM-303	>500	Quercetina	32,351 ± 3,131
		CBD	1870*

Fonte: do Autor.

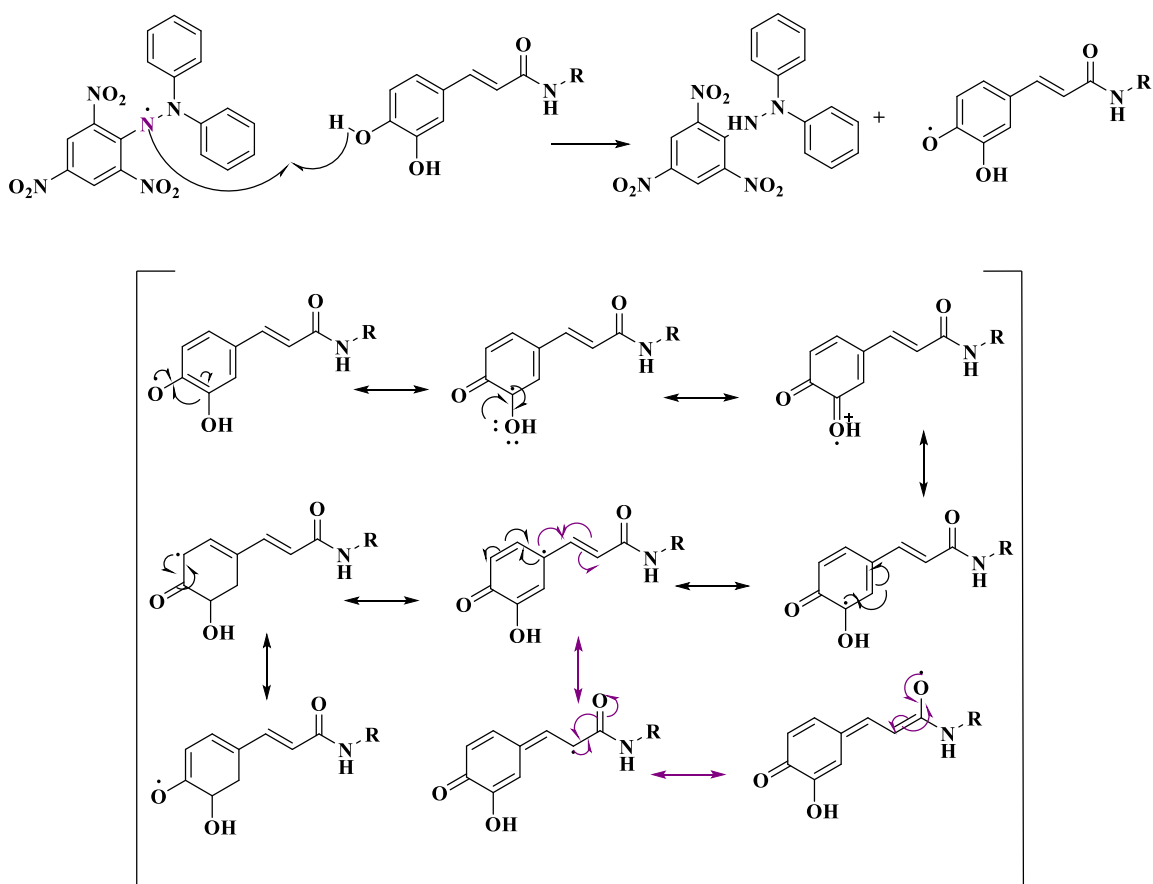
Legenda: Destaque em verde para o composto mais potente da série. (*) Dado retirado da literatura.

Como dito anteriormente, o CBD possui propriedades antioxidantes devido à presença dos grupos hidroxila. Hacke e cols. demonstraram que no ensaio de DPPH, o CBD apresentou um valor de CI₅₀= 128,8 µg/mL⁴⁹, com valor superior aos controles, enquanto que em um outro estudo, foi demonstrado que o CBD (CI₅₀= 1,87 mM) tem uma baixa eficácia quando comparado ao trolox (CI₅₀= 0,21 mM)¹⁸⁹. Além disso, o CBD atua de forma semelhante ao BHT (hidroxibutiltolueno)⁵⁰. Em nosso estudo, todas as substâncias ativas da série 1 mostraram-se mais antioxidantes do que o CBD, **PQM-290** (CE₅₀= 15,13 µg/mL), **PQM-291** (CE₅₀=20,73 µg/mL), **PQM-273** (CE₅₀= 30,71 µg/mL), **PQM-274** (CE₅₀= 44,10 µg/mL), **PQM-375** (CE₅₀=29,30 µg/mL) e **PQM-376** (CE₅₀= 23,665 µg/mL).

De fato, derivados do ácido ferúlico e caféico são descritos na literatura como bons antioxidantes. Essas estruturas se assemelham por apresentarem planaridade, e grupos doadores de densidade eletrônica que aumentam a facilidade de abstração do H, sendo que a conjugação por todo o anel, através da deslocalização de elétrons atua estabilizando o composto (Figura 56)

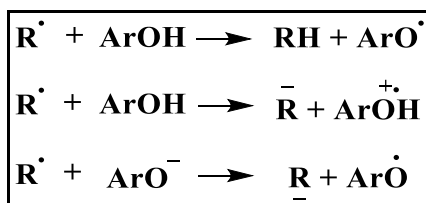
¹⁹⁰⁻¹⁹², além da doação de prótons, derivados fenólicos podem atuar por meio da transferência de elétrons para o radical (Figura 56), bem como os radicais formados devem ser estáveis para evitar novas reações radiculares ⁴⁷.

Figura 56- Estabilização por ressonância do radical formado a partir de derivados do ácido cafeico.



Fonte: do Autor.

Figura 57- Mecanismo de transferência de e⁻.



Fonte: do Autor.

Os resultados da atividade sequestrante de radicais DPPH para os compostos da série 2 (Oxima-benzamidas - OB) e série 3 (oxima-cinamamidas- OC) são demonstrados na **tabela 4**.

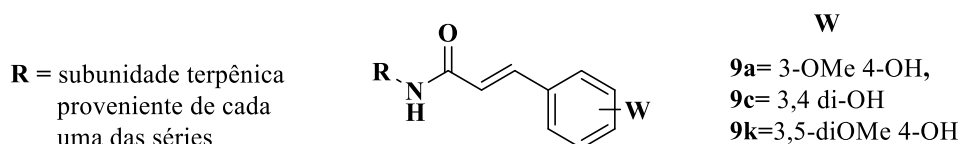
Para a série 2, dos 12 compostos avaliados somente 2 compostos apresentaram potencial atividade antioxidante, sendo eles **PQM-341** ($CE_{50}=60,99\mu\text{M}$) e **PQM-342** ($CE_{50}=137,98\mu\text{M}$), os quais possuem grupo catecólico em sua estrutura, sendo o isômero mais ativo com configuração absoluta *R*, ambos mais potentes que o CBD. Esses compostos são derivados do ácido 3,4-di-hidroxi benzoico, que possui atividade antioxidante, sendo demonstrado que grupos OH em posição orto entre si, estabilizam o radical formado devido a diminuição da entalpia de dissociação da ligação O-H, a formação de ligação de hidrogênio intramolecular e a formação de ligação de hidrogênio com o solvente, levando a estabilização do radical formado

193

Na série 3, os compostos **PQM-347**, **PQM-348**, **PQM-349** e **PQM-350** demonstraram potencial atividade antioxidante, sendo derivados do ácido ferúlico e do ácido cafêico. O mais potente da série é o composto **PQM-349** ($CE_{50}=2,04\mu\text{M}$), sendo derivado do ácido cafêico e possui configuração absoluta *R*. Para os derivados do ácido ferúlico a configuração absoluta *S* foi mais potente, **PQM-348** ($CE_{50}=103,23\mu\text{M}$).

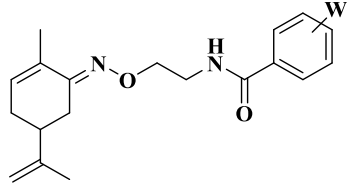
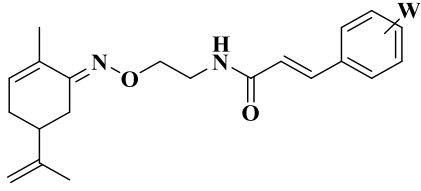
Assim, podemos inferir que a subunidade catecólica, comum a todas as séries tem uma capacidade de reduzir o radical DPPH, conferindo-a estrutura um potencial atividade antioxidante, e, a configuração absoluta proveniente da subunidade terpênica contribui de maneira auxofórica para essa atividade. De maneira análoga, os compostos derivados do ácido ferúlico (**9a**) também exibiram um potencial atividade antioxidante. Em contrapartida, o derivado do ácido vanílico, que possui as mesmas substituições no anel aromático que o ácido ferúlico não apresentou atividade antioxidante significativa, demonstrando que a ligação dupla C-C é importante para estabilizar o composto (figura 58). Por fim, temos que os compostos derivados do ácido sinápico (**9k**) são tão potentes quanto os derivados do ácido cafeíco (**9c**).

Figura 58 - Contribuição dos grupos substituintes para a atividade sequestrante de radicais.



Fonte: do Autor

Tabela 4 - Resultado da avaliação antioxidante pelo método de DPPH para a série 2 (Oxima-benzamida) e série 3 (Oxima-cinamamida).

SÉRIE 2				SÉRIE 3		
						
Composto	W	CE ₅₀ (μM)	R/S	Composto	W	CE ₅₀ (μM)
PQM-337	4-OMe	>500	R	PQM-347	3-OMe, 4-OH	122,503 ± 3,133
PQM-338	4-OMe	>500	S	PQM-348	3-OMe,4-OH	103,239 ± 7,718
PQM-339	3,4-di-OMe	>500	R	PQM-349	3,4-di-OH	2,047 ± 1,917
PQM-340	3,4-di-OMe	>500	S	PQM-350	3,4-di-OH	54,915 ± 7,306
PQM-341	3,4-di-OH	60,994±2,27	R	PQM-381	Dioxola	>500
PQM-342	3,4-di-OH	137,985±8,083	S	PQM-382	Dioxola	>500
PQM-343	3-OMe, 4-OH	>500	R	PQM-383	4-OH	>500
PQM-344	3-OMe,4-OH	>500	S	PQM-384	4-OH	>500
PQM-345	Dioxola	>500	R	PQM-385	3,4-di-OMe	>500
PQM-346	Dioxola	>500	S	PQM-386	3,4-di-OMe	>500
PQM-389	4-OH	>500	R	PQM-387	4-OMe	>500
PQM-390	4-OH	>500	S	PQM-388	4-OMe	>500
Ácido ascórbico	-	8,988 ± 2,471	-	Quercetina	-	32,351 ± 3,131

Fonte: do Autor. Legenda: Destaque verde para os compostos mais ativos em cada uma das séries.

7.4 ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIOXIDANTE FRENTE *t*-BOOH

Em continuidade aos estudos das propriedades antioxidantes dos compostos-alvo, foi realizado um ensaio quanto à inibição de formação de ERO intracelular, induzida por *t*-butil hidroperóxido (*t*-BOOH), em cultura de neuroblastoma humano (SH-SY5Y). Para determinar o percentual de células vivas foi utilizado o MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). O MTT possui coloração amarela e quando incubado com células vivas é reduzido, formando cristais de formazana, que possuem coloração roxa, sendo diretamente proporcional ao número de células viáveis e, portanto, quanto mais escura a coloração, maior o número de células intactas, indicando a viabilidade celular^{194,195}. Este ensaio foi realizado em colaboração com o grupo da Prof^a Dr^a Patricia Dias Fernandes, na Univeridade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

A fim de verificar-se a capacidade das substâncias-teste de bloquearem a formação de ERO nas células submetidas a estresse oxidativo induzido por *t*-BOOH, foi utilizado o modelo de co-tratamento, visto que o *t*-BOOH e os compostos-teste são colocados ao mesmo tempo em contato com as células. As substâncias-teste foram avaliadas em 5 concentrações distintas (0,1 a 10 μ M) e o *t*-BOOH na concentração fixa de 50 μ M, e os resultados foram expressos em porcentagem de células viáveis. Neste ensaio, o *t*-BOOH é um agente pró-oxidante, causando um estímulo lesivo, pois aumenta a formação de ERO nas células provocando morte celular^{196,197} e, portanto, é esperado que quando as células são tratadas com uma substância antioxidante, esta possa ser capaz de inibir ou diminuir a produção de ERO e, conseqüentemente, evitar a morte celular, evidenciando seu efeito neuroprotetor.

A **Figura 58** mostra os resultados obtidos para os compostos da série CCNA (série 1). Como demonstrado, à exceção de **PQM-292** e **PQM-293**, todos os demais derivados apresentaram efeito neuroprotetor (viabilidade celular > 50%) em alguma das concentrações testadas, visto que, a porcentagem de células viáveis no controle positivo (células + *t*-BOOH) foi de 53% (Apêndice C). Estes resultados evidenciaram que **PQM-292** e **PQM-293**, que são enantiômeros substituídos no anel aromático por 4-OH, induziram citotoxicidade, podendo ter um efeito sinérgico ao *t*-BOOH, visto que a viabilidade celular de ~35%, sendo, portanto, inferior ao controle positivo. Por outro lado, **PQM-300** se destacou dos demais pelo seu efeito neuroprotetor em todas as concentrações utilizadas, sobretudo na menor concentração de 0,1 μ M, com uma viabilidade celular de 94% e maior que 67% nas demais concentrações. Este composto possui configuração absoluta *S* na subunidade terpenila, tendo o grupamento

trifluormetila (-CF₃) como substituinte na posição 4 do anel aromático. Em contrapartida, seu isômero *R*, **PQM-301**, demonstrou uma menor viabilidade celular (~60%), sugerindo uma contribuição importante da estereoquímica no efeito neuroprotetor. Os enantiômeros **PQM-377** e **PQM-378**, substituídos pelo grupo *N,N*-dimetilamino (-N(CH₃)₂) na posição 4 do anel aromático, exibiram uma boa atividade neuroprotetora (viabilidade celular de 74 e 83%, respectivamente) a 0,3 µM, e apresentam um mesmo perfil dose-resposta, sendo essa a concentração com melhor efeito, seguida de 1 µM (viabilidade celular de 68 e 76%, respectivamente). Novamente, este par de enantiômeros evidenciou que a configuração absoluta da subunidade terpenila é auxiliar na atividade neuroprotetora, sendo o isômero *S* o eutômero, e corroborando o resultado observado para **PQM-300** e seu distômero **PQM-301**. Ademais, o mesmo perfil de atividade foi observado para **PQM-294** (*S*), substituído por 4-OMe no núcleo aromático, que demonstrou uma melhor atividade que seu isômero, **PQM-295** (*R*).

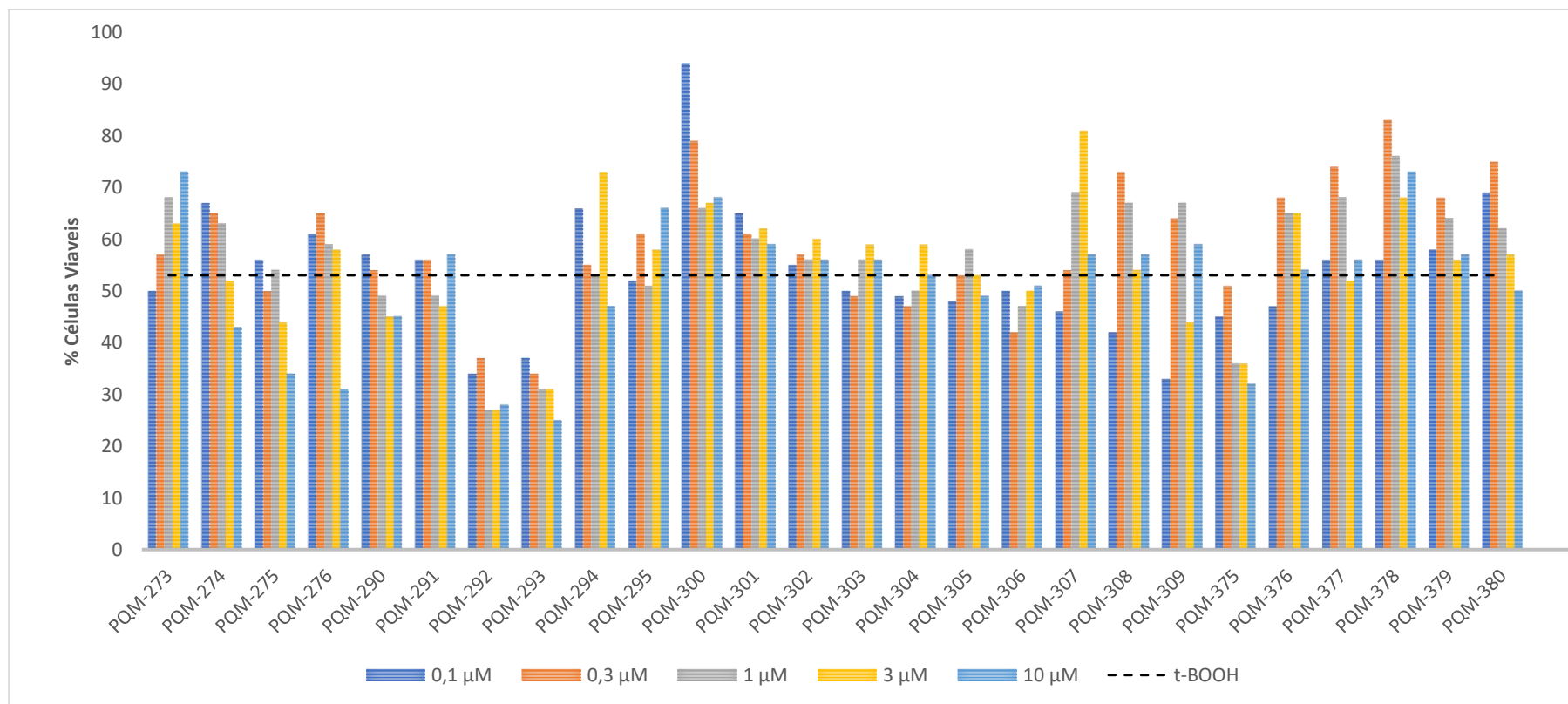
Além da contribuição da estereoquímica, é importante salientar que a substituição do grupo 4-OH em **PQM-292** e **PQM-293**, por 4-OMe em **PQM-294** e **PQM-295**, levou a um incremento muito significativo na neuroproteção, reforçando a contribuição farmacofórica de grupos polares não doadores de ligação de H, como metoxila e trifluormetila.

Na concentração de 3 µM, destacaram-se os compostos **PQM-307** e **PQM-294**, com 81% e 73% de viabilidade celular, respectivamente. Importante salientar que **PQM-307** possui configuração *R* na subunidade terpenila, sendo o único eutômero *R* com atividade viabilidade celular > 70%, enquanto que seu distômero, **PQM-306**, apresentou viabilidade celular de ~50% em todas as concentrações testadas. Portanto, aparentemente, neste caso, tanto a configuração absoluta, quanto a substituição no anel aromático (4-Cl) tiveram contribuições complementares para o efeito de neuroproteção.

Os compostos **PQM-273** e **PQM-274**, derivados do ácido ferúlico, que apresentaram um perfil antioxidante moderado no ensaio de DPPH, também mostraram efeito neuroprotetor, sendo que **PQM-273** aparentemente tem atividade dose-dependente, ou seja, o efeito neuroprotetor aumenta com a aumento da concentração, atingindo viabilidade celular de 73% na maior concentração (10 µM), enquanto o eutômero **PQM-274** (*S*) mostrou o melhor efeito neuroprotetor (viabilidade celular de 67%) já na menor concentração (0,1 µM).

Em contrapartida, na concentração de 10 µM, 8 substâncias demonstraram efeito citotóxico e/ou não conseguiram reverter a formação de ERO causada por *t*-BOOH (< 50% de viabilidade celular), enquanto as demais substâncias não mostraram atividade neuroprotetora relevante (~55%), à exceção de **PQM-273** (73%) e **PQM-378** (73%).

Figura 59- Avaliação da neuroproteção dos compostos finais da série 1 (CCNA) mediante co-tratamento com *t*-BOOH (50 μ M).



Fonte: Laboratório de farmacologia da dor e da inflamação – ICB da UFRJ.

7.5 ENSAIO DE INIBIÇÃO DE COLINESTERASES

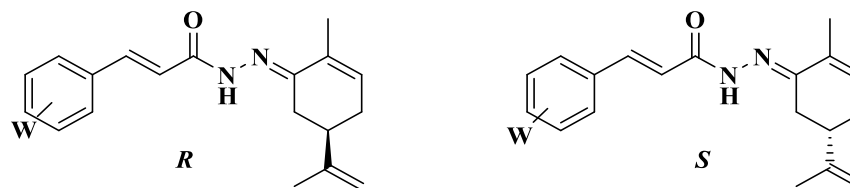
O estudo da atividade inibitória de colinesterases foi realizado em colaboração com o grupo do Prof. Arthur E. Kummerle, da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). Os compostos-alvo das séries 1-3 foram avaliados *in vitro* quanto à inibição das enzimas AChE (purificada de *E. electricus*) e BuChE (equina) pelo método de Ellman modificado¹⁹⁸. Os dados estão apresentados nas tabelas 5 e 6 a seguir, como porcentagem de inibição frente às duas enzimas, triadas na concentração única de 30 μM , e a potência inibitória foi expressa pelos valores de CI_{50} para os compostos que apresentaram inibição >60% (série 1) e >50% (séries 2 e 3).

Os derivados CCNA (série 1), inibiram significativamente, e de forma altamente seletiva, a BuChE (**tabela 5**). Dos 26 compostos testados, 17 inibiram mais do que 50% da atividade enzimática na dose de triagem de 30 μM , com destaque para **PQM-290, PQM-291, PQM-292, PQM-293, PQM-302, PQM-303, PQM-308, PQM-309, PQM-375 e PQM-376** que inibiram acima de 90%.

Em termos da relação estrutura-atividade, nota-se que a natureza dos substituintes no anel aromático parece ter efeito determinante atividade inibitória da BuChE, além da contribuição auxofórica aparente da regioisomeria. De fato, os compostos mais ativos possuem grupos hidroxila ou metoxila como substituintes nas posições *orto*, *meta* e *para* do núcleo aromático, sendo mono ou dissustituídos. O composto **PQM-308** foi o que demonstrou maior efeito inibitório da série (99,2%), tendo como substituintes os grupos 3-OH e 4-OMe, evidenciando que a regioquímica destes substituintes tem contribuição significativa, visto que seu isômero de posição, **PQM-274** (4-OH, 3-OMe) foi menos ativo (87,9%). Outrossim, os compostos mais potentes desta série foram **PQM-302** (CI_{50} = 0,146 μM), **PQM-308** (CI_{50} = 0,312 μM) e **PQM-376** (CI_{50} = 0,340 μM), sendo que todos possuem 1 ou mais grupos OH em diferentes posições, o que evidencia a contribuição destes substituintes para a inibição da BuChE. Além da regioquímica, a estereoquímica parece contribuir de maneira significativa também na atividade anticolinesterásica, pois os dados obtidos evidenciaram que, assim como observado para o efeito neuroprotetor, o isômero de configuração *S* é quase sempre mais potente do que seu antípoda, exceto no caso de **PQM-273** e **PQM-274**, em que o isômero *R* é ligeiramente mais potente na neuroproteção, mas não na inibição de BuChE.

Dados da literatura mostram que o CBD não é um bom inibidor de colinesterases. Giacomo e cols, demonstraram que o CBD não é um inibidor potente de colinesterases, sendo capaz de inibir discretamente a EeAChE e eqBuChE, com valores de CI_{50} de 1,04 mM e 1,88

mM, respectivamente ¹⁸⁹. Estes dados foram corroborados em um outro estudo que demonstrou que o CBD inibe a AChE e BuChE com valores de CI_{50} de 3,75 μ M e 3,37 μ M, respectivamente, sem seletividade e com potência comparável à fisostigmina (CI_{50} AChE= 2,86 μ M, CI_{50} BuChE= 2,76 μ M) ¹⁹⁹.

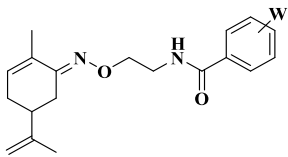
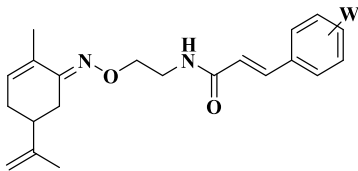
Tabela 5- Resultados da avaliação de inibição enzimática com EeAChE e eqBuChE à 30μM e valores de CI₅₀ para os derivados CCNA (série 1).

Composto	W	Inibição AChE (%)	Inibição BuChE (%)	CI ₅₀ BuChE (μM)	Composto	W	Inibição AChE (%)	Inibição BuChE (%)	CI ₅₀ BuChE (μM)
PQM 273	3-OMe, 4-OH	0±0,73	75,4±0,66	0,6910	PQM 303	2-OH	4,9±1,3	97,9±0,12	0,5404
PQM 274	3-OMe, 4-OH	0,7±2,18	87,9±0,66	0,7895	PQM 304	Dioxola	5,6±0,52	63,8±1,33	3,3297
PQM 275	3,4-di-OMe	0±0,52	35,2±1,26	-	PQM 305	Dioxola	0±0,82	45,3±1,04	-
PQM 276	3,4-di-OMe	2,0±1,1	46,9±0,38	-	PQM 306	4-Cl	2,9±0,63	60,1±0,15	3,6557
PQM 290	3,4-di-OH	3,5±2,28	98,1±0,10	1,0582	PQM 307	4-Cl	3,5±0,17	31,9±0,32	-
PQM 291	3,4-di-OH	5,2±2,05	97,9±0,07	1,6580	PQM 308	3-OH, 4-OMe	4,9±0,95	99,2±0,13	0,3124
PQM 292	4-OH	2,1±1,06	97,4±0,21	1,4930	PQM 309	3-OH, 4-OMe	12,7±0,76	98,1±0,10	0,5973
PQM 293	4-OH	0±0,3	94,6±0,36	1,9813	PQM-375	2,5-di-OMe, 4-OH	11,9±0,56	95,2±0,48	0,460
PQM 294	4-OMe	1,5±1,02	53,4±1,43	-	PQM-376	2,5-di-OMe, 4-OH	9,6±0,28	97,1±0,56	0,340
PQM 295	4-OMe	1,5±0,32	35,5±0,63	-	PQM-377	4-N(CH ₃) ₂	6,7±0,12	16,9±1,12	-
PQM 300	4-CF ₃	0	56,8±1,52	-	PQM-378	4-N(CH ₃) ₂	12,5±0,96	37,4±0,90	-
PQM 301	4-CF ₃	0	39,6±1,01	-	PQM-379	H	9,2±0,55	46,8±0,62	-
PQM 302	2-OH	5,7	99,0±0,12	0,1462	PQM-380	H	5,50±0,60	63,0±0,33	0,912

Fonte: LaDMol-QM-UFRRJ. Legenda: Destaques em verde, referem-se aos compostos que inibiram >90% da BuChE.

Na **tabela 6** são mostrados os dados dos derivados oximas (série 2 e 3). A série 2 (oxima-benzamidas) exibiu seletividade para BuChE, entretanto com menor potência que a série anterior, enquanto que a série 3 (oxima-cinamida) não inibiu nenhuma das colinesterases de modo significativo. Na série 2, os compostos **PQM-342** e **PQM-345** se destacam na inibição da BuChE, com valores em torno de 60% (a 30 μ M), sendo **PQM-342** (CI_{50} = 10,4 μ M) o composto mais potente, cuja estrutura inclui o grupo catecólico (3,4-di-OH) e com configuração absoluta *S* na subunidade terpenila.

Tabela 6- Resultados da avaliação de inibição enzimática com EeAChE e EqBuChE à 30 μ M e CI_{50} .

SÉRIE 2				SÉRIE 3			
							
Composto	Inibição AChE (%)	Inibição BuChE (%)	CI_{50} BuchE (μ M)	Composto	Inibição AChE (%)	Inibição BuChE (%)	CI_{50} BuchE (μ M)
PQM-337	25,0 \pm 1,82	11,2 \pm 1,24	-	PQM-347	16,2 \pm 1,51	4,9 \pm 0,24	-
PQM-338	18,6 \pm 1,68	12,4 \pm ,11	-	PQM-348	2,9 \pm 1,30	12,8 \pm 1,14	-
PQM-339	14,5 \pm 0,68	1,0 \pm 0,14	-	PQM-349	8,1 \pm 0,66	21,5 \pm 2,31	-
PQM-340	7,8 \pm 0,61	43,5 \pm 0,91	23,92	PQM-350	17,9 \pm 0,31	23,4 \pm 1,13	-
PQM-341	23,9 \pm 1,60	13,7 \pm 1,59	-	PQM-381	4,6 \pm 0,38	13,7 \pm 0,68	-
PQM-342	19,6\pm3,20	63,3\pm2,46	10,40	PQM-382	8,5 \pm 0,33	5,1 \pm 0,23	-
PQM-343	20,7 \pm 1,70	20,5 \pm 2,16	-	PQM-383	5,5 \pm 0,62	12,7 \pm 1,19	-
PQM-344	19,6 \pm 0,99	3,5 \pm 0,39	-	PQM-384	7,0 \pm 0,24	16,9 \pm 0,57	-
PQM-345	12,7\pm3,35	61,7\pm1,63	12,36	PQM-385	7,8 \pm 0,55	26,8 \pm 2,49	-
PQM-346	18,6 \pm 2,41	4,6 \pm 0,42	-	PQM-386	5,4 \pm 0,85	7,7 \pm 0,56	-
PQM-389	26,5 \pm 1,22	11,0 \pm 0,35	-	PQM-387	11,1 \pm 0,42	4,8 \pm 0,22	-
PQM-390	10,6 \pm 0,95	10,8 \pm 0,66	-	PQM-388	9,5 \pm 0,95	14,0 \pm 0,39	-

Fonte: LadMol-QM-UFRRJ.

Legenda: Destaque em azul refere-se aos compostos mais potentes da série.

Vale notar que para cada par destes enantiômeros, o eutômero possui configurações da subunidade terpenila diferentes, sendo ora *S*, ora *R*. Portanto, tanto a substituição no anel,

quanto a estereoquímica são importantes para a atividade. Salientamos que a mudança no grupo espaçador entre os compostos da série 2 e 3, e, portanto, a estrutura cinamofílica, fez com que os compostos perdessem a atividade quanto a inibição das colinesterases, visto que nenhum deles apresentou essa atividade.

7.6 AVALIAÇÃO DA CITOTOXICIDADE

As série1-3 também foram avaliadas quanto à citotoxicidade pelo ensaio de MTT, que é um teste clássico utilizado para determinação de viabilidade celular por meio da atividade da cadeia respiratória, sendo este um ensaio colorimétrico. Para tanto, foram utilizadas cultura primária de astrócitos submetidas a 6 concentrações diferentes dos compostos-teste, variando de 100 µg/mL a 3,12 µg/mL, resultando na determinação dos valores de CC₅₀ e CC₉₀. Os compostos que apresentaram resultados inconclusivos, foram reavaliados frente a células imortalizadas VERO (primatas), sem alteração do perfil de atividade.

Para a série 1, os resultados são mostrados na **tabela 7**, com destaque para **PQM-273**, **PQM-290**, **PQM-291**, **PQM-303** e **PQM-377** que mostraram valores de CC₅₀ da ordem de 50 µM, sendo os menos tóxicos da série. À exceção de **PQM-377**, estes compostos possuem hidroxilas fenólicas em sua estrutura, sendo mono ou dissubstituídos. O grupo catecol parece influenciar na citotoxicidade, visto que ambos os isômeros, **PQM-290** e **PQM-291**, apresentaram boa viabilidade celular, enquanto que para os demais compostos, a estereoquímica parece contribuir significativamente, e os compostos com configuração absoluta *R* são menos citotóxicos. Os demais compostos se mostraram significativamente citotóxicos, em especial **PQM-292**, com pequena diferença entre as doses que causam a morte de 90% (CC₉₀) e 50% (CC₅₀) das células e, em ambos os casos, a concentração tóxica é muito baixa. Esses dados são corroborados com os valores mostrados no estudo de neuroproteção, visto que nesse ensaio os compostos mais citotóxicos foram **PQM-292** e **PQM-293**, com viabilidade celular <35%. Além disso, **PQM-294**, foi identificado como o derivado mais citotóxico da série (CC₅₀= 1,76 µM). Vale salientar que os compostos que apresentam somente grupos metoxila como substituintes no anel aromático foram os mais citotóxicos da série (**PQM-275**, **PQM-276**, **PQM-294** e **PQM-295**).

Em conjunto com os dados de neuroproteção (*t*-BOOH e iBuChE) nota-se que **PQM-300** que exibiu o melhor efeito neuroprotetor (94% à 0,1 µM), mostrou ter uma citotoxicidade moderada, que é corroborado com o co-tratamento com *t*-BOOH, pois o aumento da concentração mostrou diminuir a viabilidade celular. O composto **PQM-302** que apresentou

ser o mais potente iBuChE ($CI_{50}=0,146 \mu\text{M}$) não mostrou ser citotóxico com $CC_{50}= 41 \mu\text{M}$, bem como uma neuroproteção contra estímulo lesivo de ~60%. Os compostos **PQM-273**, **PQM-274**, **PQM-375** e **PQM-376** que foram iBuChE e neuroprotetores, mostram citotoxicidade em concentrações $>10 \mu\text{M}$.

Tabela 7- Resultados da avaliação de citotoxicidade pelo ensaio de MTT para a série CCNA (série 1).

Composto	CC ₅₀ (μM)	CC ₉₀ (μM)	Composto	CC ₅₀ (μM)	CC ₉₀ (μM)
PQM 273	46,17	101,9	PQM 303	56,59	79,37
PQM 274	-	-	PQM 304	27,71	129,9
PQM 275	3,338	407,0	PQM 305	5,866	38,62
PQM 276	4,37	682,9	PQM 306	27,71	129,0
PQM 290	55,06	64,39	PQM 307	11,96	95,15
PQM 291	55,38	76,43	PQM 308	28,13	101,80
PQM 292	3,567	4,43	PQM 309	34,64	374,8
PQM 293	7,793	-	PQM-375	36,09	140,7
PQM 294	1,762	231,2	PQM-376	14,87	124,30
PQM 295	3,372	-	PQM-377	53,05	70,48
PQM 300	10,37	152,4	PQM-378	8,82	-
PQM 301	2,298	63,04	PQM-379	26,67	80,87
PQM 302	41,53	77,99	PQM-380	31,26	87,95

Fonte: do Autor. Legenda: Os compostos com destaque em azul foram os menos citotóxicos da série.

Para as séries 2 e 3, os resultados são mostrados na **tabela 8**. Para a série 2 (OB) os compostos com melhor viabilidade celular foram **PQM-343**, **PQM-344** e **PQM-389** com $CC_{50} > 45 \mu\text{M}$. Entretanto, apesar de **PQM-389** ser o menos citotóxico ($CC_{50}= 50,8 \mu\text{M}$), a diferença para CC_{90} é muito pequena, o que pode indicar restrição de uma concentração segura para uma eventual aplicação terapêutica. Já **PQM-343** e **PQM-344** são enantiômeros e ambos são derivados do ácido vanílico, tendo demonstrado as menores citotoxicidades da série. Para esta série nota-se que os compostos que possuem substituintes metoxila são menos citotóxicos que seus análogos hidroxilados. Ademais, todos os compostos com configuração absoluta *R* são menos citotóxicos que seu enantiômero, o que se contrapõe aos demais dados de bioatividade

já discutidos. Por fim, os compostos que foram inibidores da BuChE, **PQM-342** ($CI_{50}=10,40 \mu\text{M}$) e **PQM-345** ($CI_{50}=12,36 \mu\text{M}$) não apresentaram citotoxicidade na concentração em que inibiram a enzima, entretanto **PQM-342** é mais citotóxico que **PQM-345**, com valores de CC_{50} de $14,9 \mu\text{M}$ e $30,3 \mu\text{M}$ respectivamente.

Para a série 3 (OC), os compostos **PQM-383** e **PQM-385** apresentaram a melhor viabilidade celular, com valores de CC_{50} de $42,2$ e $42,9 \mu\text{M}$, respectivamente. Notadamente, estes compostos possuem a mesma configuração absoluta (*R*), porém **PQM-383** é substituído por 4-OH, enquanto que **PQM-385** é substituído por 3,4-di-OMe.

Tabela 8- Resultados da avaliação de citotoxicidade pelo ensaio de MTT das séries 2 e 3.

SÉRIE 2			SÉRIE 3		
Composto	CC_{50} (μM)	CC_{90} (μM)	Composto	CC_{50} (μM)	CC_{90} (μM)
PQM-337	32,85	90,04	PQM-347	26,33	166,1
PQM-338	19,19	114,5	PQM-348	15,93	338,1
PQM-339	40,47	79,27	PQM-349	12,90	264,9
PQM-340	23,06	146,3	PQM-350	16,48	118,0
PQM-341	16,97	-	PQM-381	26,03	57,47
PQM-342	14,87	115,0	PQM-382	36,31	92,41
PQM-343	47,6	78,86	PQM-383	42,17	99,41
PQM-344	45,30	96,94	PQM-384	26,62	432,2
PQM-345	30,28	75,26	PQM-385	42,93	131,6
PQM-346	23,45	110,7	PQM-386	9,14	587,9
PQM-389	50,79	54,07	PQM-387	28,77	136,4
PQM-390	14,66	981,7	PQM-388	27,33	53,94

Fonte: do Autor.

Legenda: Os compostos com destaque em azul foram os menos citotóxicos em cada uma das séries.

A avaliação em conjunta dos dados das 3 séries mostra que a configuração absoluta dos compostos tem efeito auxofórico, visto que em todas as séries os isômeros *R* foram ligeiramente mais potentes, ou seja, menos citotóxicos.

7.7 PREDIÇÃO DAS PROPRIEDADES ADME

Os parâmetros farmacocinéticos e de metabolismo dos compostos-alvo das séries 1-3 foram preditos *in silico* pelo programa Qikprop (Schörndinger). A avaliação computacional é uma ferramenta de triagem muito útil e de fácil acesso, reduzindo tempo e custo para antecipar dados biológicos importantes que podem limitar o avanço de projetos em fases pré-clínica e clínica, além de permitir identificar-se a necessidade de otimização molecular^{200,201}. Um bom candidato a fármaco deve, por exemplo, possuir boa disponibilidade oral, permeabilidade celular (Caco-2) e não serem cardiotoxicos, não interagindo com canais HERG²⁰², dentre outras propriedades de farmacoabilidade (do inglês, *druggability*). Especificamente, para DN, o candidato a fármaco deve ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), e atuar no SNC.

Para a série CCNA (série 1) os principais parâmetros avaliados estão agrupados na **tabela 9**, e revelam que compostos sintetizados mostram características adequadas para atuar no SNC, sendo que a permeabilidade à barreira hematoencefálica (BHE), que é determinada pelo coeficiente de partição cérebro/sangue (QplogBB), é uma das características mais importantes para o nosso estudo, por propiciar a atuação destes compostos em alvos moleculares que se encontram naquela região²⁰³. Os dados obtidos sugerem que todos os compostos obedecem aos parâmetros de referência, indicando boa permeabilidade da BHE, com algumas substâncias tendo valores próximos ao do CBD, utilizado para efeitos de comparação e que sabidamente atua no SNC. Outro parâmetro que corrobora esses resultados é o QPPMDCK, onde as células MDCK são consideradas um bom modelo mimetizador da BHE e a maioria dos compostos exibiram valores acima da referência e próximos ao do CBD. Entretanto, os compostos **PQM-273, PQM-274, PQM-290 a PQM-293, PQM-302, PQM-303 e PQM-308 a PQM-376** foram preditos como inativos no SNC (-2). Estes compostos são estruturalmente semelhantes por não apresentarem hidroxilas fenólicas, ou seja, são mais lipossolúveis. A porcentagem de absorção oral humana foi maior que 90%, o que é outro parâmetro indicativo de absorção oral adequada. Por outro lado, **PQM-290 e PQM-291** que possuem hidroxilas fenólicas, que contribuem para aumento da hidrofobicidade e diminuem a lipossolubilidade, foram os compostos preditos com menores porcentagens de absorção. É notável que deve haver um equilíbrio muito tênue entre essas características, o que pode ser observado também nos valores de partição octanol/água (QPlogPo/w) que é o parâmetro que prediz a lipofobicidade dos compostos. Os valores obtidos foram intermediários em sua maioria às escalas de referência, sendo que os compostos mais lipofílicos foram os mesmo que apresentaram melhores valores de QPlogBB. Outros parâmetros observados, foram de interação

com os canais HERG, onde nenhum dos compostos se mostrou ativo, sugerindo ausência de cardiotoxicidade, além de boas predições para transpor a barreira epitelial intestinal (QPPCaco).

Para a série 2 (oxima-benzamidas) os principais parâmetros avaliados estão agrupados na **tabela 10**. A porcentagem de absorção humana foi superior a 80%, sendo que as piores absorções foram preditas para os compostos que possuem grupos hidroxila (**PQM-341**, **PQM-342**), os quais também apresentaram uma menor solubilidade em água (QPLogS) e menores valores de partição octanol/água (QPLog_{o/w}), que é o parâmetro que prediz a lipofilicidade. Todos os compostos da série mostram uma boa predição de partição cérebro/sangue, que é corroborado pelo descritor QPPMDCK destaca-se os compostos **PQM-337** a **PQM-340**, **PQM-345** e **PQM-346**. Esses compostos são estruturalmente semelhantes por não apresentarem hidroxilas fenólicas, ou seja, devem ser mais lipossolúveis. O parâmetro que indica uma boa disponibilidade oral é dado pela regra dos 3, onde compostos que não violem essa regra são preditos como passíveis de administração oral. Dentre os citados acima os únicos compostos que não apresentaram nenhuma violação desta regra foram **PQM-345** e **PQM-346**, apesar dos demais mostrarem violações inferiores ao máximo previsto para potencial administração por via oral. Outros parâmetros observados, foram de interação com os canais HERG de K⁺, que indica potencial cardiotoxicidade, onde todos os compostos mostraram valores favoráveis e melhores do que o CBD. As predições para transposição da barreira epitelial intestinal (QPPCaco), também mostraram valores de moderados a favoráveis, indicando que **PQM-341**, **PQM-342**, que possuem grupos hidroxila como substituintes na subunidade aromática são os menos aptos à absorção intestinal.

Para a série 3 (oxima-cinamidas) as predições ADME são mostradas na **tabela 11**. Apresentam uma boa absorção oral, superior a 90%. Os compostos possuem uma permeabilidade adequada na barreira hematoencefálica, entretanto não mostraram boas predições no SNC, nos quais a maior parte dos compostos se mostram inativos. Destacam-se os **PQM-381**, **PQM-382**, **PQM-385** a **PQM-388** com as melhores propriedades ADME, visando o SNC (QPlogPo/Pw, QPlogS e QPlogBB), esses não possuem hidroxilas fenólicas em sua estrutura, dentre os quais **PQM-385** e **PQM-386**, tem o maior número de violação da regra de Jorgensen, e estão menos disponíveis oralmente. Além disso, não interagem com canais HERG, possuem boa solubilidade e partição octanol/água e mostram valores favoráveis para transposição da barreira intestino-sangue.

Tabela 9- Propriedades ADME previstas para os compostos da série 1: CCNA.

(continua)

Composto	SNC	QPlog Po/w	QPlogS ^a	QPlogHERG ^b	QPPCaco ^c	QPlogBB	QPlogKhsa ^d	QPPMDCK	% Abs. oral humana	Regra de 5 ^e	Regra de 3 ^f
PQM 273	-2	4,472	-5,963	-5,857	762,855	-1,166	0,729	369,219	100	0	2
PQM 274	-2	4,566	-6,328	-6,051	629,349	-1,301	0,793	299,9	100	0	2
PQM 275	0	5,369	-6,589	-5,857	2512,077	-0,594	0,965	1338,869	100	1	2
PQM 276	-1	5,461	-6,93	-6,027	2097,282	-0,703	1,028	1101,597	100	1	2
PQM 290	-2	3,676	-5,567	-6,004	228,995	-1,771	0,526	100,554	90,707	0	1
PQM 291	-2	3,675	-5,551	-5,985	228,893	-1,767	0,526	100,505	90,698	0	1
PQM 292	-2	4,423	-5,987	-6,112	638,8	-1,194	0,753	304,77	100	0	1
PQM 293	-2	4,428	-6,001	-6,124	638,71	-1,196	0,755	304,724	100	0	1
PQM 294	0	5,25	-6,31	-5,931	2512,784	-0,515	0,945	1339,277	100	1	1
PQM 295	0	5,347	-6,678	-6,136	2095,923	-0,625	1,011	1100,826	100	1	1
PQM 300	0	6,252	-7,911	-6,189	2465,224	-0,193	1,272	4866,807	100	1	1
PQM 301	0	6,15	-7,604	-6,046	2097,466	-0,288	1,207	5770,752	100	1	1
PQM 302	-2	4,465	-5,936	-6,147	779,746	-1,089	0,739	378,768	100	0	1
PQM 303	-2	4,474	-5,921	-6,119	781,091	-1,093	0,743	378,063	100	0	1
PQM 304	0	4,769	-5,949	-5,718	2095,849	-0,524	0,797	1101,1	100	0	1
PQM 305	0	4,771	-5,953	-5,723	2096,406	-0,524	0,739	1100,784	100	0	1
PQM 306	0	5,746	-7,186	-6,14	2094,483	-0,387	1,12	2708,539	100	1	1
PQM 307	0	5,746	-7,188	-6,141	2094,417	-0,387	1,12	2708,624	100	1	1
PQM 308	-2	4,587	-6,29	-6,021	682,995	-1,248	0,791	327,312	100	0	2
PQM 309	-2	4,58	-6,256	-5,992	682,394	-1,254	0,789	327,623	100	0	2
PQM-375	-2	4,66	-6,181	-5,736	927,972	-1,15	0,756	456,309	100	0	2
PQM-376	-2	4,66	-6,181	-5,735	927,99	-1,15	0,756	456,319	100	0	2
PQM-377	0	5,599	-7,054	-6,108	2322,321	-0,584	1,112	1229,897	100	1	1
PQM-378	0	5,599	-7,054	-6,108	2322,421	-0,584	1,112	1229,954	100	1	1
PQM-379	0	5,241	-6,484	-6,299	2075,509	-0,558	0,995	1089,242	100	1	1
PQM-380	0	5,241	-6,484	-6,299	2075,509	-0,558	0,995	1089,242	100	1	1

Tabela 10- Propriedades ADME previstas para os compostos da série 1: CCNA.

(conclusão)

Composto	SNC	QPlog Po/w	QPlogS ^a	QPlogHERG ^b	QPPCaco ^c	QPlogBB	QPlogKhsa ^d	QPPMDCK	% Abs. oral humana	Regra de 5 ^e	Regra de 3 ^f
CBD	0	5,025	-5,519	-4,892	2695,653	-0,43	0,883	1444,93	100	1	1
Valores de Referência	-2,0 - 2,0	-2,0 - 6,5	-6,5 a 0,5	Menor -5	<25pobre >500 bom	-3 – 1,2	-1,5-1,5	<25 pobre >500 bom	<25 pobre >80 alta	Máximo 4	Max. 3

Fonte: Programa Qkiprop (Schrödinger) **a**: Predição da solubilidade aquosa, log S. S em mol dm⁻³ é a concentração do soluto em uma solução saturada que está em equilíbrio com o sólido cristalino. **b**: Valor CI50 previsto para bloqueio de canais HERG K⁺. **c**: Permeabilidade prevista das células Caco⁻² em nm/seg. As células Caco-2 são um modelo da barreira sanguínea do intestino. As previsões do QikProp são para o transporte não ativo. **d**: Predição da ligação à albumina sérica humana. **e**: N° de violações da regra dos 5 de Lipinski. Compostos que satisfazem essa regra são considerados *drug-like*. **f**: N° de violações da regra dos 3 de Jorgensen. Compostos com menos ou nenhuma violação estão mais disponíveis oralmente.

Tabela 11- Propriedades ADME previstas para os compostos da série 2: Oxima-benzamidas.

Composto	SNC	QPlog Po/w	QPlogS ^a	QPlogHERG ^b	QPPCaco ^c	QPlogBB	QPlogKhsa ^d	QPPMDCK	% Abs. oral	Regra de 5 ^e	Regra de 3 ^f
PQM 337	0	4,316	-5,774	-6,182	2662,507	-0,585	0,429	1425,736	100	0	1
PQM 338	0	4,316	-5,775	-6,182	2662,056	-0,585	0,429	1425,474	100	0	1
PQM 339	0	4,461	-6,029	-6,103	2673,217	-0,658	0,449	1431,935	100	0	2
PQM 340	0	4,459	-6,025	-6,101	2662,154	-0,659	0,449	1425,531	100	0	2
PQM 341	-2	2,787	-4,978	-6,044	291,025	-1,759	0,083	130,293	87,363	0	1
PQM 342	-2	2,787	-4,978	-6,044	291,025	-1,759	0,083	130,293	87,363	0	1
PQM 343	-2	3,64	-5,417	-5,993	988,35	-1,143	0,268	488,483	100	0	1
PQM 344	-2	3,64	-5,417	-5,993	988,35	-1,143	0,268	488,483	100	0	1
PQM 345	0	3,747	-5,074	-5,8	2658,463	-0,492	0,222	1423,395	100	0	0
PQM 346	0	3,747	-5,074	-5,8	2658,463	-0,492	0,222	1423,395	100	0	0
PQM-389	-2	3,491	-5,3	-6,164	801,707	-1,177	0,264	389,585	100	0	0
PQM-390	-2	3,491	-5,301	-6,165	801,349	-1,178	0,264	389,397	100	0	0
CBD	0	5,025	-5,519	-4,892	2695,653	-0,43	0,883	1444,93	100	1	1
Valores de Referência	-2,0 - 2,0	-2,0 - 6,5	-6,5 a 0,5	Menor -5	<25pobre >500 bom	-3 – 1,2	-1,5-1,5	<25 pobre >500 bom	<25 pobre >80 alta	Máximo 4	Max. 3

Fonte: Programa Qkiprop (Schrödinger) **a**: Predição da solubilidade aquosa, $\log S$. S em mol dm^{-3} é a concentração do soluto em uma solução saturada que está em equilíbrio com o sólido cristalino. **b**: Valor CI_{50} previsto para bloqueio de canais HERG K^+ . **c**: Permeabilidade prevista das células $Caco^{-2}$ em nm/seg . As células $Caco^{-2}$ são um modelo da barreira sanguínea do intestino. As previsões do QikProp são para o transporte não ativo. **d**: Predição da ligação à albumina sérica humana. **e**: N° de violações da regra dos 5 de Lipinski. Compostos que satisfazem essa regra são considerados *drug-like*. **f**: N° de violações da regra dos 3 de Jorgensen. Compostos com menos ou nenhuma violação estão mais disponíveis oralmente.

Tabela 12- Propriedades ADME previstas para os compostos da série 3: Oxima-cinamidas.

Composto	SNC	QPlog Po/w	QPlogS ^a	QPlogHERG ^b	QPPCaco ^c	QPlogBB	QPlogKhsa ^d	QPPMDCK	% Abs. oral	Regra de 5 ^e	Regra de 3 ^f
PQM 347	-2	4,268	-6,122	-6,438	902,177	-1,375	0,439	442,614	100	0	2
PQM 348	-2	4,268	-6,122	-6,438	902,177	-1,375	0,439	442,614	100	0	2
PQM 349	-2	3,398	-5,666	-6,49	258,139	-2,042	0,244	114,455	90,007	0	1
PQM 350	-2	3,398	-5,666	-6,49	258,139	-2,042	0,244	114,455	90,007	0	1
PQM-381	-1	4,385	-5,823	-6,28	2333,718	-0,717	0,409	1236,422	100	0	1
PQM-382	-1	4,385	-5,823	-6,28	2333,718	-0,717	0,409	1236,422	100	0	1
PQM-383	-2	4,109	-6,01	-6,612	710,73	-1,431	0,436	342,027	100	0	1
PQM-384	-2	4,109	-6,01	-6,612	710,73	-1,431	0,436	342,027	100	0	1
PQM-385	-1	5,086	-6,738	-6,487	2333,374	-0,885	0,636	1236,225	100	1	2
PQM-386	-1	5,086	-6,738	-6,487	2333,374	-0,885	0,636	1236,225	100	1	2
PQM-387	-1	4,968	-6,557	-6,638	2334,132	-0,814	0,624	1236,659	100	0	1
PQM-388	-1	4,971	-6,567	-6,646	2334,125	-0,814	0,626	1236,655	100	0	1
CBD	0	5,025	-5,519	-4,892	2695,653	-0,43	0,883	1444,93	100	1	1
Valores de Referência	-2,0 - 2,0	-2,0 - 6,5	-6,5 a 0,5	Menor -5	<25pobre >500 bom	-3 – 1,2	-1,5-1,5	<25 pobre >500 bom	<25 pobre >80 alta	Máximo 4	Max. 3

Fonte: Programa Qkiprop (Schrödinger) **a**: Predição da solubilidade aquosa, $\log S$. S em mol dm^{-3} é a concentração do soluto em uma solução saturada que está em equilíbrio com o sólido cristalino. **b**: Valor CI_{50} previsto para bloqueio de canais HERG K^+ . **c**: Permeabilidade prevista das células $Caco^{-2}$ em nm/seg . As células $Caco^{-2}$ são um modelo da barreira sanguínea do intestino. As previsões do QikProp são para o transporte não ativo. **d**: Predição da ligação à albumina sérica humana. **e**: N° de violações da regra dos 5 de Lipinski. Compostos que satisfazem essa regra são considerados *drug-like*. **f**: N° de violações da regra dos 3 de Jorgensen. Compostos com menos ou nenhuma violação estão mais disponíveis oralmente.

8 PARTE EXPERIMENTAL

A síntese das substâncias-alvo deste projeto foi realizada no Laboratório de Pesquisa em Química Medicinal (PeQuiM), na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). A avaliação farmacológica *in vitro* das séries-alvo para avaliação do efeito potencial sobre a epilepsia foi feita em colaboração com o laboratório de Bioquímica, UNIFAL-MG, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Marília Goulart. O estudo de inibição das colinesterases foi feito em colaboração com o LaDMol.QM, na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRJ), sob responsabilidade do Prof. Dr. Arthur Kummerle. A avaliação do perfil anti-inflamatório e neuroprotetor foi realizada sob a supervisão da Profa. Dra. Patrícia Dias Fernandes, no Laboratório de farmacologia da dor e inflamação do ICB da UFRJ. Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em colaboração com a Profa. Marina Amaral do laboratório de metabolômica (Lab-Meta), do IPPN-UFRJ.

8.1 QUÍMICA

Nas seções a seguir serão apresentadas todas as descrições relativas aos procedimentos químicos e físicos envolvidos na obtenção e caracterização das substâncias-alvo.

8.1.1 Generalidades

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram registrados em espectrômetro Nicolet iS50 FTIR (Thermo Scientific USA), acoplado a dispositivo Pike Gladi ATR Technologies (Instituto de Química – UNIFAL), por inserção direta da amostra. Os espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , DEPT-135 e HSQC foram registrados em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX 300 MHz (Instituto de Química, UNIFAL), utilizando como referência interna o sinal do tetrametilsilano (TMS) ou do DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz). As multiplicidades estão abreviadas da seguinte maneira: s (simpleto), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete), t (triplete). Os valores de J foram obtidos diretamente pelo programa MestreNova. A numeração adotada para os átomos nas estruturas não corresponde à numeração da nomenclatura IUPAC, tendo sido utilizada a numeração descrita no texto e que permitisse que os compostos com estruturas análogas

pudessem ter seus dados de RMN comparados, quando necessário. As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Fisher-Jonhs e não foram corrigidos (PeQuiM, UNIFAL). As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas em folha de gel de sílica 60 F254, da marca Merck ou Sigma-Aldrich e as purificações por cromatografia em coluna foram realizadas em sílica flash (220-440 mesh, 0,035 mm – 0,075 mm) ou em sílica gel normal (70-230 mesh, 63-200 μm) da marca Sigma-Aldrich, ou no cromatógrafo automático Biotage em colunas Kp-sil de 10g. A visualização das substâncias foi feita em câmara de UV ($\lambda = 254$ ou 365 nm), sendo também utilizados reveladores químicos como KMnO_4 ou reagente de Dragendorff. Todas as etapas da rota sintética foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) e os produtos finais foram purificados por coluna cromatográfica (CC) ou precipitação, seguida de filtração.

O grau de pureza dos compostos finais realizado por HPLC foi realizado usando um sistema Ultimate 3000 LC (Thermo Scientific, EUA). Acetonitrila grau HPLC (Dinâmica >99,8%) e metanol grau HPLC (Dinâmica, >99,8%) foram usados como fase móvel, na proporção de 10:90 (v/v). Para os compostos **PQM-273 a PQM-276, PQM-292 a PQM-295, PQM-300 a PQM-309, PQM-376, PQM-377, PQM-379, PQM-380, PQM-383 e PQM-386** foi utilizado a coluna cromatográfica foi uma Eclipse XDB-C18 (agilent), 250x 4,6 mm, com tamanho de partícula 5 μm . A taxa de fluxo foi de 1,0 mL/min, a temperatura da coluna foi mantida a 25°C, o comprimento de onda de detecção 310 nm e o volume de injeção de 1 μL . Para os compostos **PQM-290, PQM-291, PQM-343, PQM-350, PQM-375 a PQM-378, PQM-381, PQM-382, PQM-384, PQM-385 e PQM-387 a PQM-390** foi utilizado coluna cromatográfica Roc C-18 (Restek), 150 x 4,6 mm, com tamanho de partícula de 5 μm . A taxa de fluxo foi de 1,0 mL/min, a temperatura da coluna foi mantida a 25°C, o comprimento de onda de detecção 310 nm e o volume de injeção de 2 μL . A área do pico determinou o grau de pureza de cada composto.

Os solventes puros e/ou anidros utilizados foram preparados segundo procedimentos descritos por Armarego & Chai²⁰⁴. Metanol/etanol anidros foram obtidos por secagem sob sulfato de magnésio anidro, sob agitação por 2 horas, seguido de filtração. Diclorometano anidro foi obtido por refluxo sob PCl_5 por 2h, seguido de destilação. Todos os solventes foram estocados em recipientes adequados contendo peneira molecular do tipo A4 ativada. Peneira Molecular A4 foi ativada em mufla a 350 °C, por 3 horas e, posteriormente, resfriada e mantida em dessecador com CaCl_2 . Os demais solventes foram utilizados sem prévia purificação e/ou destilação.

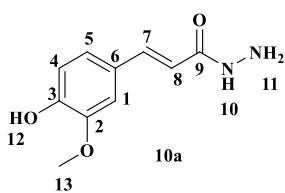
8.1.2 Síntese dos intermediários hidrazídicos (10a-m)

Os intermediários hidrazídico **10a-m** foram sintetizados em duas etapas consecutivas. Na primeira etapa, num balão monotubulado foi adicionado 1 eq. molar do ácido carboxílico correspondente (**9a-m**), solubilizado em 5 mL de ACN, sob agitação e temperatura ambiente (t.a.), seguido da adição de 1,2 eq. de EDC e 1,2 eq. do HOBt. A reação foi mantida por 1,5 h, havendo formação de um precipitado amarelo. Em um segundo balão monotubulado, sob banho de gelo, foi preparada uma solução de 10 eq. de hidrato de hidrazina ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) em 5 mL de ACN, que foi adicionada, gota-à-gota ao produto bruto da primeira etapa da reação. A reação, foi mantida por 5-10 min, sob temperatura ambiente e acompanhamento por CCD até consumo do material de partida e visualização da formação das hidrazidas correspondentes. Ao final, o solvente foi removido sob pressão reduzida até a secura, seguido da adição de 4 mL de NaHCO_3 a 10%, levando ao ultrassom para favorecer a formação do produto precipitado. O precipitado foi então filtrado e lavado com H_2O , fornecendo os intermediários **10a-m** correspondentes como sólidos branco-amarelados.

(*E*)-3-(4-hidroxi-3-metoxila fenil) acrílico hidrazida (**10a**)

Rendimento: 75% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 208,22g/mol **FM:** $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

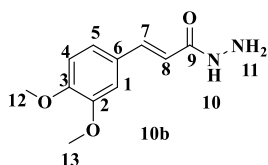


IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3278 e 3202 ($\nu_{\text{as/s}}$ R-NH₂), 1655 (ν RHC=CHR), 1585 (ν C=O), 1518 (δ NH), 1466 e 1427 ($\delta_{\text{as/s}}$ CH₃), 1033 (ν Ar-O-C), 961 (γ RHC=CHR), 835 e 810 (δ C-H aromático), 714 (γ NH). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,79 (s, 3H, H13), 4,41 (s, 2H, H11), 6,36 (d, $^3J=15,8$ Hz, 1H, H8), 6,78 (d, $^3J=8,1$ Hz, 1H, H4), 6,99 (d, $^3J=9,8$ Hz, 1H, H5), 7,11 (s, 1H, H1) 7,34 (d, $^3J=15,8$ Hz, 1H, H7), 9,20 (s, 1H, H10), 9,47 (s, 1H, H12). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 56,0 (C13), 111,3 (C1), 116,1 (C4), 117,3 (C8), 121,8 (C5), 126,8 (C6), 139,1 (C7), 148,3 (C2), 148,7 (C3), 165,6 (C9).

(*E*)-3-(3,4-dimetoxila fenil) acrílico hidrazida (**10b**)

Rendimento: 65% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 222,24g/mol **FM:** $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$



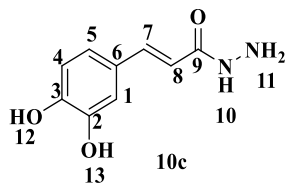
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3322 e 3228 ($\nu_{\text{as/s}}$ R-NH₂), 3013 (ν =CH), 2996 (ν_{as} CH₃), 1660 (ν C=C), 1651 (ν C=O), 1506 (δ NH), 1464 e 1452 (δ CH₃), 1259 (ν_{as} =Ar-O-C), 1016 (ν_{as} Ar-O-C), 964 (γ CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 3,77 (s, 3H, H13), 3,78 (s, 3H, H12), 4,42 (s, 2H, H11), 6,44 (d, $^3J=15,77$ Hz, 1H, H8), 6,97 (d, $^3J=15,8$ Hz, 1H, H4), 7,11 (dd, $^3J=8,4$ Hz, $^4J=1,9$ Hz, 1H, H5),

7,14 (d, $^4J=1,9\text{Hz}$, 1H, H1), 7,38 (d, $^3J=15,8\text{Hz}$, 1H, H7), 9,27 (s, 1H) **RMN de ^{13}C** (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 56,0 (C12/13), 110,6 (C1), 112,2 (C4), 118,4 (C5), 121,7 (C8), 128,2 (C6), 138,8 (C7), 149,4 (C3), 150,2 (C2), 165,4 (C9).

(*E*)-3-(3,4-di-hidroxila fenil) acrílico hidrazida (**10c**)

Rendimento: 25% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 194,19 g/mol **FM:** $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

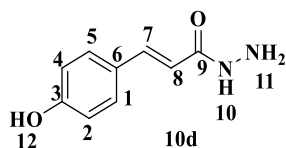


IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3446 (ν OH), 3341 e 3312 (ν as/s NH_2), 2928 e 2867 (ν as/s CH), 1688 (ν C=O), 1637 (ν C=C), 1590 (δ NH), 1258 (δ OH), 1037 (ν C-OH). **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,37 (s, 2H, H11), 6,24 (d, $^3J=15,7\text{Hz}$, 1H, H8), 6,73 (d, $^2J=8,1\text{Hz}$, 1H, H4), 6,82 (dd, $^3J=8,1\text{Hz}$, $^4J=1,8\text{Hz}$, 1H, H5), 6,93 ($^4J=1,7\text{Hz}$, 1H, H1), 7,25 (d, $^3J=15,7\text{Hz}$, 1H, H7), 9,2 (s, 1H, H10) **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 113,6 (C1), 115,7 (C4), 116,4 (C5), 120,4 (C8), 126,3 (C6), 138,7 (C7), 145,6 (C13), 147,3 (C12), 165,1 (C1).

(*E*)-3-(4-di-hidroxila fenil) acrílico hidrazida (**10d**)

Rendimento: 94% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 178,19 g/mol **FM:** $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

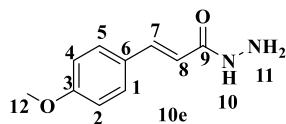


IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3325 e 3269 (ν as/s NH_2), 3196 (ν CH), 1654 (ν C=C), 1608 (ν C=O), 1511 (δ NH), 1035 (ν C-OH), 825 (γ C-H_{anel 1,4} dissustituído). **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4,40 (s, 2H, H11), 6,32 (d, $^3J=15,8\text{Hz}$, 1H, H8), 6,78 (d, $^3J=8,6\text{Hz}$, 2H, H2/4), 7,31 (s, 1H, H7) 7,38 (d, $^3J=8,6\text{Hz}$, 2H, H1/5), 9,21 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 115,8 (C2/4), 116,7 (C8), 126,0 (C6), 129,2 (C1/5), 138,4 (C7), 158,9 (C12), 165,2 (C9).

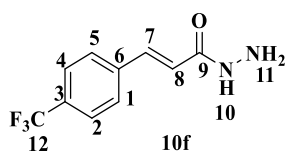
(*E*)-3-(4-metoxila fenil) acrílico hidrazida (**10e**)

Rendimento: 73% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 192,22 g/mol **FM:** $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$



IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3309 e 3278 (ν as/s NH_2), 3012 (ν =CH-), 2952 e 2835 (ν as/s CH_3), 1655 (ν C=C), 1602 (ν C=O), 1521 (δ NH), 1462 e 1441 (δ as/s CH_3), 965 (δ =CH) 820 (γ CH_{anel}). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3,82 (s, 3H, H12), 6,23 (d, $^3J=15,6\text{Hz}$, 1H, H8), 6,86-6,90 (m, 2H, H2/4), 7,42-7,47 (m, 2H, H1/5), 7,50 (s, 1H, H10), 7,64 (d, $^3J=15,6\text{Hz}$, 1H, H7). **RMN de ^{13}C** (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,4 (C12), 114,3 (C2/4), 115,3 (C8), 127,3 (C6), 129,5 (C1/5), 141,5 (C7), 161,1(C3), 167,5 (C9).



(*E*)-3-(4-(trifluorometila) fenil) acrílico hidrazida (**10f**)

Rendimento: 71% **Aspecto físico:** sólido branco

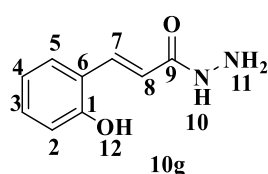
MM: 192,22 g/mol **FM:** $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3441 e 3213 ($\nu_{\text{as/s}}$ NH_2), 3316 (ν NH), 1646 (ν $\text{C}=\text{C}$), 1610 (ν $\text{C}=\text{O}$), 1531 (δ NH), 1317 (ν CF_3), 836 (γ CH_{anel}). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 4,55 (s, 2H, H11), 6,67 (d, $^3J=15,9$ Hz, 1H, H8), 7,51 (d, $^3J=15,9$ Hz, 1H, H7), 7,76 (s, 4H, H1/2/4/5). **RMN de ^{13}C** (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 123,1 (C8), 125,8 (C3), 128,1 (C1/2/4/5), 136,6 (C6), 139,0 (C7), 163,8 (C9).

(*E*)-3-(4-hidroxila-3-metoxila fenil) acrílico hidrazida (**10g**)

Rendimento: 84% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 192,22 g/mol **FM:** $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

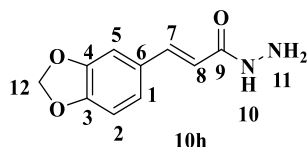


IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3324 e 3296 ($\nu_{\text{as/s}}$ NH_2), 3173 (ν NH), 3059 e 2969 (ν CH), 1643 (ν $\text{C}=\text{O}$), 1585 (δ NH_2), 1526 (δ NH), 1343 e 1255 (δ $\text{OH} + \nu$ $\text{C}=\text{O}$), 760 (γ CH_{anel}). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 4,41 (s, 2H, H11), 6,59 (d, $^3J=15,9$ Hz, H8), 6,81 (t, $^3J=7,5$ Hz, 1H, H4), 6,88 (d, $^3J=8,1$ Hz, 1H, H2), 7,14 -7.19 (m, 1H, H3), 7,40 (dd, $^3J=7,7$ Hz, $^4J=1,5$ Hz, 1H, H5), 7,64 (d, $^3J=15,9$ Hz, 1H, H7), 9,29 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 116,5 (C2), 119,7 (C4), 120,1 (C8), 122,1 (C6), 128,6 (C5), 130,9 (C3), 134,6 (C7), 156,8 (C1), 165,7 (C9).

(*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxola-5-acrílico hidrazida (**10h**)

Rendimento: 39% **Aspecto físico:** sólido branco

MM: 206,20 g/mol **FM:** $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

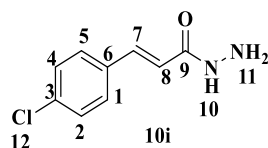


IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3314 (ν NH), 3033 (ν $=\text{CH}$), 1661 (ν $\text{C}=\text{C}$), 1608 (ν $\text{C}=\text{O}$), 1450 (δ_s CH_2), 1258 (ν_{as} $\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 924 (δ CH_2). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 4,42 (s, 2H, H11), 6,05 (s, 2H, H12), 6,38 (d, $^3J=15,8$ Hz, 1H, H8), 6,94 (d, $^3J=8,0$ Hz, 1H, H2), 7,06 (dd, $^3J=8,1$ Hz, $^4J=1,4$ Hz, 1H, H1), 7,13 (d, $^4J=1,4$ Hz, 1H, H5), 7,35 (d, $^3J=15,8$ Hz, 1H, H7), 9,25 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 101,5 (C12), 106,2 (C2), 108,6 (C5), 118,4 (C8), 123,2 (C1), 129,3 (C6), 138,0 (C7), 148,0 (C4), 148,4 (C3), 164,8 (C9).

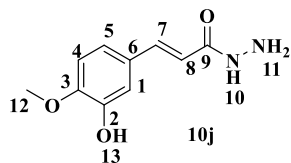
(*E*)-3-(4-clorofenil) acrílico hidrazida (**10i**)

Rendimento: 100% **Aspecto físico:** sólido branco

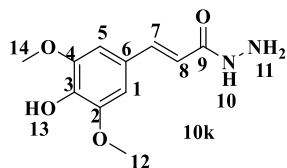
MM: 196,63 g/mol **FM:** $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$



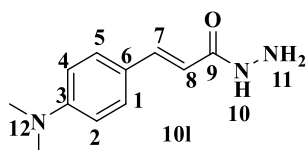
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3274 (ν NH_2), 3034 (ν $=\text{CH}$), 1661 (ν $\text{C}=\text{C}$), 1629 (ν $\text{C}=\text{O}$), 1558 (δ NH), 1035 ($\text{C}-\text{Cl}$), 969 (γ $\text{HC}=\text{CH}$) 819 (γ CH_{anel}). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 6,55 (d, $^3J=15,9$ Hz, 1H, H8), 7,40 (s, 1H, H7), 7,45-7,48 (m, 2H, H2/4), 7,56-7,60 (m, 2H, H1/5), 9,52 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 121,1 (C8), 129,4 (C2/4), 129,6 (C1/5), 134,3 (C3), 134,3 (C6), 136,8 (C7), 164,2 (C9).

(E)-3-(3-hidroxila-4-metoxila fenil) acrílico hidrazida (**10j**)**Rendimento:** 50% **Aspecto físico:** sólido branco**MM:** 208,22 g/mol **FM:** C₁₀H₁₂N₂O₃

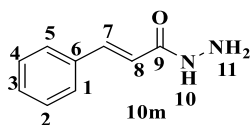
IV (ν máx, cm⁻¹): 3333 (ν NH₂), 3154 (ν NH), 1651 (ν C=O), 1594 (δ NH), 1495 (ν C=C_{anel}), 1443 e 1364 (δ CH₃), 995 (γ HC=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,78 (s, 3H, H12), 4,43 (s, 2H, H11), 6,31 (d, ³J=15,7Hz, 1H, H8), 6,90-6,94 (m, 2H, H4/5), 6,98 (s, 1H, H1), 7,30 (d, ³J=15,7, 1H, H7), 9,23 (s, 1H, H10), 9,26 (s, 1H, H13). **RMN de ¹³C** (75MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 58,2 (C12), 112,3 (C1), 113,4 (C4), 117,8 (C8), 120,6 (C5), 128,0 (C6), 138,6 (C7), 146,9 (C3), 149,4 (C13), 165,2 (C9).

(E)-3-(4-hidroxila-3,5-dimetoxila fenil) acrílico hidrazida (**10k**)**Rendimento:** 66% **Aspecto físico:** sólido amarelo**MM:** 238,24 g/mol **FM:** C₁₁H₁₄N₂O₄

IV (ν máx, cm⁻¹): 3306 (ν NH), 3253 (ν OH), 1660 (ν C=O), 1513 (δ NH), 1229 e 1111 (ν C-O), 969 (γ H-C=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3,78 (s, 6H, H12, H14), 4,40 (s, 2H, H11), 6,40 (d, ³J=15,7 Hz, 1H, H8), 6,83 (s, 2H, H1 e H5), 7,35 (d, ³J=15,7 Hz, 1H, H7), 9,18 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 56,0 (C12, C14), 105,3 (C1, C5), 117,3 (C8), 125,2 (C6), 137,3 (C3), 139,0 (C7), 148,1 (C2, C4), 165,1 (C9).

(E)-3-(4-(dimetilamino) fenil) acrílico hidrazida (**10l**)**Rendimento:** 78% **Aspecto físico:** sólido amarelo**MM:** 205,26 g/mol **FM:** C₁₁H₁₅N₃O

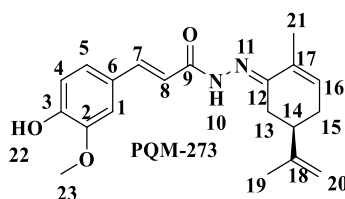
IV (ν máx, cm⁻¹): 3253 (ν NH₂), 1644 (ν C=O), 1537 (δ C-N_{aromático}), 1185 (ν C-N_{alifático}), 810 (γ C-H_{aromático}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,00 (s, 6H, H12), 6,15 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H8), 6,66 (d, ³J=8,8 Hz, 2H, H2 e H4), 6,99 (s, 1H, H10), 7,40 (d, ³J=8,7, 2H, H1 e H5), 7,61 (d, ³J=15,4 Hz, 1H, H7). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 40,2 (C12), 111,9 (C2, C4), 112,4 (C8), 122,4 (C6), 129,4 (C1 e C5), 142,2 (C7), 151,6 (C3), 168,2 (C9).

Cinamoidrazida (**10m**)**Rendimento:** 68% **Aspecto físico:** sólido amarelo**MM:** 162,19 g/mol **FM:** C₉H₁₀N₂O

IV (ν máx, cm⁻¹): 3179 (ν NH₂), 3023 (ν HC=), 1673 (ν C=C), 1651 (ν C=O), 1601, 1576, 1448 (C=C_{anel}), 736 e 667 (γ H-C_{aromático}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,31-7,61 (m, 6H, H1, H2, H3, H4, H5 e H8), 7,80 (d, ³J=15,9, 1H, H7), 8,78 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 116,9 (C8), 128,3 (C1, C5), 128,8 (C2, C4), 129,9 (C3), 132,3 (C6), 143,4 (C7), 167,3 (C9).

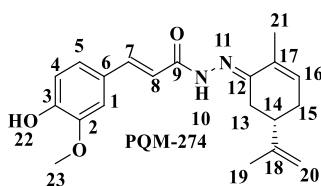
8.1.3 Síntese dos compostos finais da série de carvonil-cinamoil-N-acilidrazona (CCNA)

Em um balão monotubulado foi adicionado *R* ou *S*-carvona (1 eq., 100 mg), solubilizada em MeOH seco posteriormente, adicionou-se 10-15 gotas de ácido acético glacial. Sob agitação foi adicionado a hidrazida (1 eq., **10a-m**), a reação foi mantida a temperatura ambiente até o consumo completo da hidrazida, o qual foi verificado através de CCD. O produto bruto foi concentrado a pressão reduzida, e apresentou-se como sólidos, os quais foram filtrados e/ou precipitados com solventes adequados, geralmente utilizou-se MeOH e ou acetato de etila gelado, para a retirada do excesso de carvona e fornecendo os produtos finais como sólido de coloração amarelo à branco.



(*E*)-3-(4-hidroxila-3-metoxifenila)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno)acrilíco hidrazida

Rendimento: 54% **Rendimento global:** 31% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₃ **MM:** 340,42 g/mol
Aspecto físico: sólido branco amarelado **Faixa de Fusão:** 215-216°C **[α]_D³⁰:** -120,69° (1,16mg/ml, metanol)
IV (v máx, cm⁻¹): 3280 (v NH), 3055 (v_{as} =CH₂), 2969 (v_s =CH₂ ou v_{as} =CH₃), 2919 (v_s =CH₂), 2834 (v_s =CH₃), 1661 (vC=O), 1635 (C=N), 1515 (δ NH), 1251 (v_{as} A-O-C), 1028 (v_s Ar-O-C), 978 (γ C-H). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,78 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,07-2,18 (m, 2H, H13 e H15), 2,29-2,45 (m, 2H, H14 e H15), 2,74 (dd, ²J=4,0Hz, ³J=15,3Hz 1H, H14), 3,93 (s, 3H, H23), 4,82 (d, ³J=13,02Hz, 2H, H20), 5,92 (s, 1H, H22), 6,16 (d, ³J=8,1Hz, 1H, H16), 6,94 (d, ³J=8,1Hz, 1H, H4), 7,08 (s, 1H, H1), 7,17 (d, ³J=6,9 Hz, 1H, H5), 7,40 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H8), 7,75 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H7), 8,73 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C19), 20,8 (C21), 28,5 (C15), 30,0 (C13), 40,6 (C14), 55,9 (C23), 110,1 (C1), 110,4 (C20), 114,2 (C8), 114,7 (C4), 122,6 (C5), 127,9 (C6), 132,7 (C17), 133,0 (C16), 143,5 (C7), 146,6 (C18), 147,3 (C2), 147,7 (C3), 149,2 (C12), 167,8 (C9). **[M+H]⁺**=341,18571.

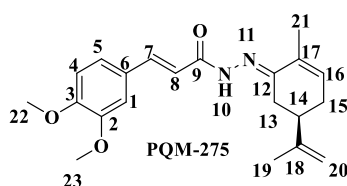


(*E*)-3-(4-hidroxila-3-metoxifenila)-N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 43% **Rendimento global:** 16% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₃ **MM:** 340,42 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo **Faixa de Fusão:** 209-201°C **[α]_D³⁰:** 102,56° (1,56mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3274 (v NH), 2967 (v_s =CH₂ ou v_{as} =CH₃), 2918 (v_s =CH₂), 1654 (vC=O), 1616 (C=N), 1588 (δ NH), 1508 (v C=C_{anel}) 1270 (v_{as} A-O-C), 1030 (v_s Ar-O-C). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,05-2,19 (m, 2H, H13 e H15), 2,33 (dt, ²J=5,0Hz, ¹J=17,0Hz 1H, H15), 2,45 (dt, ³J=4,0Hz, ²J=11,9Hz 1H, H14), 2,83 (dd, ³J=3,4Hz, ²J=16,1Hz, 1H, H13), 3,93 (s, 3H, H23), 4,83 (d, ²J=4,3Hz, 2H, H20), 6,06, (s, 1H, H22), 6,16 (d, ²J=5,2Hz, 1H, H16), 6,94 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H4), 7,08 (d, ⁴J=1,4 Hz, 1H, H1), 7,16 (dd, ³J=8,2 Hz, ⁴J=1,4 Hz, 1H, H15), 7,42 (d, ³J=15,9Hz, 1H, H8), 7,74 (d, ³J=15,9, 1H, H7), 9,24 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C19), 20,8 (C21), 28,7 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 55,9 (C23), 110,1 (C1), 110,4 (C20), 114,3 (C8), 114,8 (C4), 122,6 (C5), 127,9 (C6), 132,7 (C17), 133,0 (C16), 143,4 (C7), 146,6 (C18), 147,4 (C2), 147,7 (C3), 149,5 (C12), 167,8 (C9). **[M+H]⁺** = 341,18582.

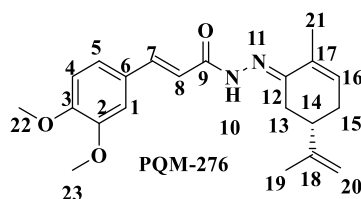


(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenila)-N¹-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 89% **Rendimento global:** 58% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₃ **MM:** 354,45 g/mol

Aspecto físico: sólido branco amarelado **Faixa de Fusão:** 246-248°C **[α]_D³⁰:** -142,85° (1,56mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3158 (v NH), 3063 (v_{as} =CH₂), 2988 (v_s =CH₂ ou v_{as} =CH₃), 2907 (v_s =CH₂), 2834 (v_s =CH₃), 1659 (v C=O), 1594 (δ NH), 1518 (v C=C_{anel}), 1463 e 1443 (δ_{as/s} CH₃), 1253 (v_{as} Ar-O-C), 1023 (v_s Ar-O-C), 980 (γ C-H). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H20), 1,97 (s, 3H, H19), 2,11-2,18 (m, 2H, H13 e H15), 2,29-2,32 (m, 1H, H15), 2,41 (dt, ³J=9,2Hz, ³J=7,7Hz 1H, H14), 2,87 (d, ²J=14,1 Hz, 1H, H13), 3,93 (s, 6H, H22 e H23), 4,84 (s, 2H, H20), 6,16 (d, ²J=5,3 Hz, 1H, H16), 6,89 (d, ³J=8,3 Hz, 1H, H4), 7,13 (s, 1H, H1), 7,18 (d, ³J=8,3 Hz, 1H, H5), 7,46 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H8), 7,76 (d, ³J=15,9Hz, 1H, H7), 9,36 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C19), 20,9 (C20), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 55,8 (C23), 56,0 (C22), 110,0 (C20), 110,4 (C1), 111,0 (C8), 114,7 (C4), 122,3 (C5), 128,4 (C6), 132,8 (C16), 133,0 (C17), 143,1 (C7), 149,1 (C2), 149,5 (C12), 150,8 (C3), 168,0 (C9). **[M+H]⁺** = 355,20161.



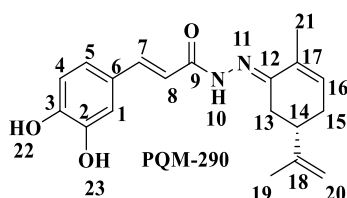
(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenila)-N¹-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 85% **Rendimento global:** 55% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₃ **MM:** 354,45 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelado pálido **Faixa de Fusão:** 239-240°C **[α]_D³⁰:** 32° (1,25mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3158 (v NH), 3063 (v_{as} =CH₂), 2988 (v_s =CH₂ ou v_{as} =CH₃), 2907 (v_s =CH₂), 2834 (v_s =CH₃), 1660 (v C=O), 1615 (v C=N), 1595 (δ NH), 1518 (v C=C_{anel}), 1463 e 1443 (δ_{as/s} CH₃), 1253 (v_{as} Ar-O-C), 1023

(vs Ar-O-C), 981 (γ C-H). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,81 (s, 3H, H20), 1,97 (s, 3H, H19), 2,12 (dd, $^3J=15,0\text{Hz}$, $^3J=13,4\text{Hz}$ 2H, H13 e H15), 2,34 (dd, $^3J=18,0\text{Hz}$, $^3J=5,0\text{Hz}$, 1H, H15), 2,45(t, $^2J=11,9\text{Hz}$, 1H, H14), 2,88 (dd, $^3J=15,7\text{Hz}$, $^2J=3,1\text{Hz}$, 1H, H13), 3,93 (s, 6H, H22 e H23), 4,85 (s, 2H, H20), 6,16 (d, $^2J=4,1\text{Hz}$, 1H, H16), 6,89 (d, $^3J=8,2\text{Hz}$, 1H, H4), 7,13 (s, 1H, H1), 7,18 (d, $^3J=8,2\text{Hz}$, 1H, H5), 7,46 (d, $^3J=15,9\text{Hz}$, 1H, H8), 7,75 (d, $^3J=15,9\text{Hz}$, 1H, H7), 9,48 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,8 (C19), 20,9 (C20), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 55,8 (C23), 56,0 (C22), 110,0 (C20), 110,4 (C1), 111,0 (C8), 114,7 (C4), 122,3 (C5), 128,4 (C6), 132,8 (C16), 133,0 (C17), 143,1 (C7), 149,0 (C2), 149,6 (C12), 150,8 (C3), 168,0 (C9). **[M+H] $^+$** = 355,20161.



(*E*)-3-(3,4-di-hidroxifenila)-*N'*-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 54%

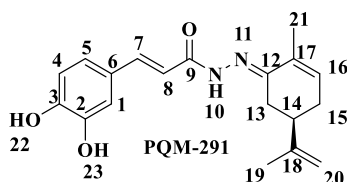
Rendimento global: 25%

FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

MM: 326,40 g/mol

Aspecto físico: sólido bege **Faixa de Fusão:** 195-197°C $[\alpha]_D^{30}$ = 47,61° (1,26mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 3300 (v OH), 3244 (v NH), 1648 (v C=O), 1616 (v C=N), 1603 (δ NH), 1514 (v C=Canel), 1371 e 1120 (δ OH + v =C-O), 979 (γ C=CH₂), 817 (γ RC=CH). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H19), 1,91/1,83 (s, 3H, H21), 2,01-2,14 (m, 2H, H13 e H15), 2,21-2,36 (m, 2H, H14 e H15), 2,92 (t, $^3J=12,7\text{Hz}$, 1H, H13), 4,80 (t, $^2J=7,8\text{Hz}$, 2H, H20), 6,15 (s, 1H, H16), 6,73 (dd, $^3J=11,9\text{Hz}$ e $^3J=16,4\text{Hz}$, 2H, H4 e H8), 6,91 (t, $^3J=6,84\text{Hz}$ 1H, H5), 7,02 (d, $^3J=13,1\text{Hz}$, 1H, H1), 7,37 (dt, $^3J=16,0\text{Hz}$, $^4J=30,1\text{Hz}$, 1H, H7), 10,45/10,41 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 18,3 (C21), 20,8 (C19), 29,6 (C15), 30,1 (C13), 40,5 (C14), 110,8 (C20), 114,5 (C1), 116,3 (C4), 117,7 (C8), 121,2 (C5), 132,7 (C17), 133,1 (C16), 133,8 (C6), 141,1/142,8 (C7, C7'), 146,1 (C2 e C18), 148,2 (C3), 149,7/153,5 (C12,C12'), 164,7/ 167,6 (C9,C9'). **[M+H] $^+$** = 327,17020.



(*E*)-3-(3,4-di-hidroxifenila)-*N'*-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 45%

Rendimento global: 12%

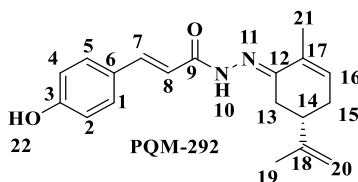
FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$

MM: 326,40 g/mol

Aspecto físico: sólido amarel **Faixa de Fusão:** 204-205°C $[\alpha]_D^{30}$ =-194,59° (1,85mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 3299 (v OH), 3243 (v NH), 2972 (vs CH₂ ou v_{as} CH₃), 1648 (v C=O), 1616 (v C=N), 1603 (δ NH), 1514 (v C=Canel), 1370 e 1120 (δ OH + v =C-O), 979 (γ C=CH₂), 816 (γ RC=CH). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H19), 1,91/1,83 (s, 3H, H21), 2,03-2,14 (m, 2H, H13 e H15), 2,21-2,36 (m, 2H, H14 e H15), 2,93 (t, $^2J=13,51\text{Hz}$, 1H, H13), 4,80 (t, $^2J=7,16\text{Hz}$, 2H, H20), 6,15 (s, 1H, H16), 6,74 (dd, $^3J=12,1\text{Hz}$ e $^3J=16,4\text{Hz}$, 2H, H4 e H8), 6,89-6,93 (m, 1H, H15), 7,02 (d, $^3J=13,2\text{Hz}$, 1H, H1), 7,37 (dt, $^3J=16,24\text{Hz}$ e $^3J=29,73\text{Hz}$, 1H, H7), 9,23 (s, 1H, H23), 9,46 (s, 1H, H22), 10,46/10,41 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz,

DMSO-*d*₆, δ (ppm): 18,5 (C21), 21,0(C19), 29,6 (C15), 30,1 (C13), 40,5 (C14), 110,8 (C20), 114,1 (C1), 116,3 (C4), 117,7 (C8), 121,2 (C5), 132,7 (C17), 133,0 (C16), 133,8 (C6), 141,0/142,8 (C7, C7'), 146,0 (C18), 146,1 (C2), 148,1 (C3), 149,7/153,5 (C12,C12'), 162,7/ 167,6 (C9,C9'). $[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+= 327,17022$.



(*E*)-3-(4-hidroxifenila)-N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 40%

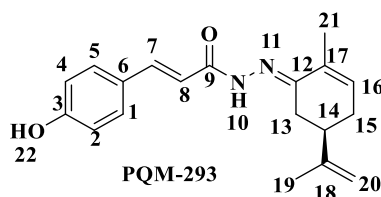
Rendimento global: 31%

FM: C₁₉H₂₂N₂O₂

MM: 310,40 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 189-190°C $[\alpha]_D^{30}=131,15^\circ$ (1,22mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3299 (v OH), 3066 (v_{as} =CH₂), 3014 (v_s =CH₂), 2953 e 2922 (v_{as/s} CH₃), 1654 (v C=O), 1622 (v C=N), 1601 (δ NH), 1516 (v C=Canel), 1442 (δ_s CH₂), 1375 (δ_s CH₃), 1274 (v C-N), 1200 (v C-O), 1166 (δ OH + v =C-O), 974 (γ HC=CH), 887 (γ =CH), 827 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,75 (s, 1H, H19), 1,85 (s, 1H, H21), 2,02-2,22 (m, 3H, H13 e H15), 2,32 (dd, ²J=9,7 Hz, ³J=15,9 Hz, 1H, H14), 2,93 (t, ³J=13,4 Hz, 1H, H15), 4,80 (t, ²J=7,7 Hz, 2H, H20), 6,15 (s, 1H, H16), 6,80 (t, ³J=10,4Hz, 3H, H2/H4 e H8), 7,31-7,59 (m, 3H, H1, H5 e H7), 9,98 (s, 1H, H10), 10,4 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18,5 (C21), 20,9 (C19), 29,6 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,8 (C20), 116,3 (C2, C4), 117,8 (C8), 126,4 (C6), 129,9 (C1, C5), 133,0 (C17), 133,8 (C16), 153,5 (C12), 159,6 (C3), 167,6 (C9). $[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+= 311,17534$.



(*E*)-3-(4-hidroxifenila)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il) ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 35%

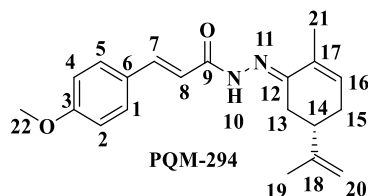
Rendimento global: 42%

FM: C₁₉H₂₂N₂O₂

MM: 310,40 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 227-230°C $[\alpha]_D^{30}=-157,89^\circ$ (1,52mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3301 (v OH), 3067 (v_{as} =CH₂), 3014 e 2973 (v_{s/as} =CH₂), 2953 e 2921 (v_{as/s} CH₃), 1653 (v C=O), 1622 (v C=N), 1601 (δ NH), 1521 (v C=Canel), 1442 (δ_s CH₂), 1375 (δ_s CH₃), 1274 (v C-N), 1201 (v C-O), 1167 (δ OH + v =C-O), 974 (γ HC=CH), 888 (γ =CH), 827 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,75 (s, 1H, H19), 1,85 (s, 1H, H21), 1,98-2,22 (m, 3H, H13 e H15), 2,28-2,36 (m, 1H, H14), 2,93 (t, ²J=14,3 Hz, 1H, H15), 4,80 (t, ²J=8,1 Hz, 2H, H20), 6,15 (s, 1H, H16), 6,79 (t, ³J=9,9Hz, 3H, H2/H4 e H8), 7,31-7,58 (m, 3H, H1,H5 e H7), 9,96 (s, 1H, H10), 10,4 (s, 1H, H22). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18,4 (C21), 20,9 (C19), 29,6 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,8 (C20), 116,3 (C2, C4), 117,8 (C8), 126,4 (C6), 130,0 (C1, C5), 133,0 (C17), 133,8 (C16), 153,5 (C12), 159,6 (C3), 167,6 (C9). $[\mathbf{M}+\mathbf{H}]^+= 311,17540$.



(*E*)-3-(4-metoxifenila)-N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl) ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 81%

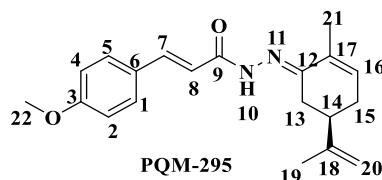
Rendimento global: 63%

FM: C₂₀H₂₄N₂O₂

MM: 324,42 g/mol

Aspecto físico: sólido branco amarelado **Faixa de Fusão:** 230-232°C $[\alpha]_D^{30} = 76,19^\circ$ (1,05mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3161 (v NH), 3073 (v_{as} =CH₂), 3031 (v_s =CH₂), 2968 e 2918 (v_{as/s} CH₃), 2835 (v_s OCH₃), 1657 (v C=O), 1617 (v C=N), 1595 (δ NH), 1509 (v C=Canel), 1463 (δ_s CH₂), 1374 (δ_s CH₃), 1252 (v_{as} C-O), 1166 (v C-N) 984 (γ HC=CH), 892 (γ =CH), 817 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,07-2,17 (m, 2H, H13, H15), 2,28-2,48 (m, 2H, H14, H15), 2,89 (dd, ³J=16,0 Hz, ²J=3,5 Hz, 1H, H13), 3,84 (s, 3H, H22), 4,84 (s, 2H), 6,15 (d, ³J=5,6 Hz, 1H, H16), 6,92(d, ³J=8,6 Hz, 2H, H2,H4), 7,48 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H8), 7,54 (d, ³J=8,6 Hz, 2H, H1 e H5), 7,77 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H7), 9,49 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 55,6 (C22), 110,3 (C20), 114,2 (C2, C4), 114,4 (C8), 128,1 (C6), 129,8 (C1, C5), 132,8 (C16), 142,9 (C17), 147,5 (C7), 149,6 (C18), 161,1 (C3), 168,2 (C9). $[M+H]^+ = 325,19118$.



(*E*)-3-(4-metoxifenila)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl) ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 88%

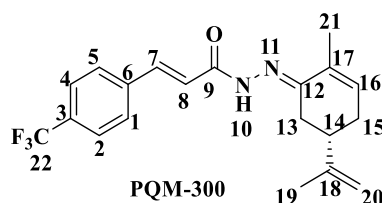
Rendimento global: 58%

FM: C₂₀H₂₄N₂O₂

MM: 324,42 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 215-216°C $[\alpha]_D^{30} = -137,93^\circ$ (1,45mg/ml, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3162 (v NH), 3073 (v_{as} =CH₂), 3032 (v_s =CH₂), 2968 e 2918 (v_{as/s} CH₃), 2835 (v_s OCH₃), 1658 (v C=O), 1617 (v C=N), 1595 (δ NH), 1510 (v C=Canel), 1463 (δ_s CH₂), 1375 (δ_s CH₃), 1252 (v_{as} C-O), 1166 (v C-N) 984 (γ HC=CH), 893 (γ =CH), 817 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H19), 1,98 (s, 3H, H21), 2,12 (dd, ²J=14,4Hz, ²J=13,1Hz 2H, H13,H15), 2,30-2,48 (m, 2H, H14, H15), 2,89 (dd, ²J=16,1Hz, ²J=2,9Hz, 1H, H13), 3,84 (s, 3H, H22), 4,84 (s, 2H, H20), 6,15 (d, ²J=4,3Hz, 1H, H16), 6,92 (d, ²J=8,6Hz, 2H, H2,H4), 7,46 (d, ²J=16,0Hz, 1H, H8), 7,54 (d, ²J=8,6Hz, 2H, H1,H5), 7,77 (d, ²J=16,0Hz, 1H, H7), 9,50 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,9 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 55,4 (C22), 110,3 (C20), 114,2 (C2, C4), 114,4 (C8), 128,1 (C6), 129,8 (C1, C5), 132,8 (C16), 142,9 (C17), 147,5 (C7), 149,6 (C18), 161,1 (C3), 168,2 (C9). $[M+H]^+ = 325,19113$.

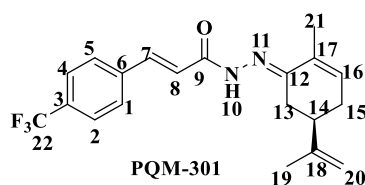


(*E*)-*N'*-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-il)ciclohex-2-en-1-ilideno)-3-(4-(trifluorometila)fenila) acrílico hidrazida

Rendimento: 67% **Rendimento global:** 49% **FM:** C₂₀H₂₁F₃N₂O **MM:** 362,40 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **Faixa de Fusão:** 220-221°C $[\alpha]_D^{30} = 119,65^\circ$ (1,17mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3168 (v NH), 1688 (v C=O), 1624 (δ NH), 1575 (v C=N), 1318 e 1124 (v C-F₃), 979 (γ HC=CH), 895 (γ =CH), 831 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,07-2,18 (m, H13,H15), 2,30-2,48 (m, 2H, H14, H15), 2,83 (dd, ³J=15,7 Hz, ²J=4,0 Hz, 1H, H13), 4,84 (d, ²J=5,57Hz 2H, H20), 6,19 (d, ³J=7,1 Hz, 1H. H16), 7,62-7,70 (m, 5H, H1, H2, H4, H5, H8) 7,81 (d, ³J=16,07Hz, 1H, H7), 9,26 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,5 (C20), 119,4 (C8), 128,3 (C1, C2, C4, C5), 132,7 (C17), 133,5 (C16), 138,7 (C6), 141,4 (C7), 147,3 (C18), 150,2 (C3) 167,1 (C9). **[M+H]⁺ = 363,16785.**

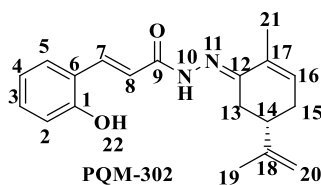


(*E*)-*N'*-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2- o)ciclohex-2-en-1-ilideno)-3-(4-(trifluorometila)fenila) acrílico hidrazida

Rendimento: 100% **Rendimento global:** 65% **FM:** C₂₀H₂₁F₃N₂O **MM:** 362,40 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **Faixa de Fusão:** 102-103°C $[\alpha]_D^{30} = -80^\circ$ (1,0 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3167 (v NH), 2923 (v_s CH₂), 1666 (v C=O), 1623 (δ NH), 1575 (v C=N), 1318 (v C-F₃), 979 (γ HC=CH), 895 (γ =CH), 830 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19), 1,96 (s, 3H, H21), 2,03-2,21 (m, H13,H15), 2,31-2,49 (m, 2H, H14, H15), 2,83 (dd, ²J=15,91Hz, ²J=3,82Hz, 1H, H13), 4,83 (d, ¹J=4,80Hz 2H, H20), 6,18 (d, ²J=7,05Hz, 1H. H16), 7,61-7,69 (m, 5H, H1, H2, H4, H5, H8) 7,80 (d, ²J=16,08Hz, 1H, H7), 9,36 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,4 (C20), 119,4 (C8), 128,3 (C1, C2, C4, C5), 132,7 (C17), 133,6 (C16), 138,7 (C6), 141,4 (C7), 147,3 (C18), 150,3 (C3) 167,2 (C9). **[M+H]⁺ = 363,16781.**



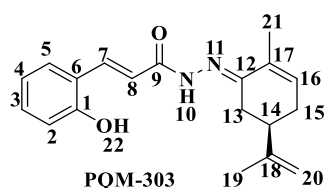
(*E*)-3-(2-hidroxifenila)-*N'*-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 62% **Rendimento global:** 52% **FM:** C₁₉H₂₂N₂O₂ **MM:** 310,40 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo **Faixa de Fusão:** 215-217°C $[\alpha]_D^{30} = 152,54^\circ$ (1,18mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3208 (v OH), 1644 (v C=O), 1599 (δ NH), 1451 (δ CH₃), 1200 (v C-OH), 989 (γ HC=CH), 888 (γ =CH), 754 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H19), 1,89/1,84 (s, 3H, H21), 2,03-2,11 (m, 2H, H13,H15), 2,21-2,36 (m, 2H, H14, H15), 2,94 (t, ²J=12,5 Hz, 1H, H13), 4,78-4,83 (m, 2H, H20), 6,16 (s, 1H. H16), 6,82-7,01 (m, 3H, H2, H4, H5), 7,20 (t, ³J=7,8 Hz, 1H, H3), 7,47-7,66 (m, 1H, H8), 7,82 (t, ³J=16,9Hz, 1H, H7), 10,13/10,46 (s, 1H, H10/H10'). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18,5 (C21), 21,0 (C19), 29,6 (C15), 30,2 (C13), 40,6 (C14), 110,8 (C20), 116,7 (C2), 117,7 (C6), 120,6 (C4), 121,7 (C6), 122,2

(C8), 133,9 (C5), 133,1 (C16), 136,2 (C3), 138,0 (C17), 138,7 (C6), 148,3 (C18), 149,7 (C7), 153,8 (C12), 157,2 (C1), 167,9 (C9). $[M+H]^+ = 311,17541$.



(*E*)-3-(2-hidroxifenila)-*N'*-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 53%

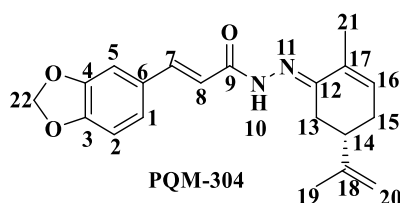
Rendimento global: 45%

FM: C₁₉H₂₂N₂O₂

MM: 310,40 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 231-233°C $[\alpha]_D^{30} = -154,76^\circ$ (1,68mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3208 (ν OH), 1644 (ν C=O), 1651 (ν C=N), 1599 (δ NH), 1451 (δ CH₃), 1200 (ν C-OH), 989 (γ HC=CH), 889 (γ =CH), 754 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H19), 1,88/1,84 (s, 3H, H21, H21'), 2,09 (dd, ³J=15,5Hz e ²J=28,0 Hz 2H, H13, H15), 2,29 (dd, ³J=14,7 Hz e ²J=26,2 Hz 2H H14, H15), 2,94 (t, ³J=13,6 Hz, 1H, H13), 4,78-4,83 (m, 2H, H20), 6,16 (s, 1H, H16), 6,84-6,92 (m, 3H, H2, H4, H5), 7,20 (t, ³J=7,8 Hz, 1H, H3), 7,56 (dd, ³J=11,2 Hz e ⁴J=44,2 Hz 1H, H8), 7,81 (t, ³J=17,0Hz, 1H, H7), 10,13 (s, 1H, H10) 10,41/10,52 (s, 1H, H22). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 18,0 (C21), 20,5 (C19), 29,7 (C15, C13), 40,6 (C14), 110,3 (C20), 116,2 (C2), 119,4 (C4), 121,7 (C6), 130,8 (C8), 132,6 (C5), 133,4 (C16), 135,7 (C3), 137,5 (C17), 138,7 (C6), 147,8 (C18), 149,2 (C7), 153,3 (C12), 156,4 (C1), 167,4 (C9). $[M+H]^+ = 311,17543$.



(*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxola-5-il)-*N'*-((*S,E*)-2-metilal-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 62%

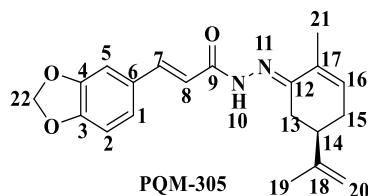
Rendimento global: 38%

FM: C₂₀H₂₂N₂O₃

MM: 338,41 g/mol

Aspecto físico: sólido bege **Faixa de Fusão:** 244-245°C $[\alpha]_D^{30} = 146,66^\circ$ (1,5 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3155 (ν NH), 2916 (ν_s CH₂), 1669 (ν C=O), 1629 (C=N), 1609 (δ NH), 1485 (δ CH₂), 1361 (δ CH₃), 1239 (ν_{ass} C-O-C), 1035 (ν_s C-O), 973 (γ HC=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,10-2,18 (m, 2H, H13, H15), 2,28-2,36 (m, 1H, H15), 2,37-2,48 (m, 1H, H14), 2,85 (dd, ²J=3,7 Hz e ³J=15,9 Hz 1H, H13), 4,83 (s, 2H, H20), 6,01 (s, 2H, H22), 6,15 (d, ³J=5,9 Hz, 1H, H16), 6,83 (d, ³J=7,9 Hz, 1H, H2), 7,06 (d, ³J=8,8 Hz, 1H, H1), 7,11 (s, 1H, H5), 7,40 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H8), 7,72 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H7), 9,31 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,8 (C15), 30,1(C13), 40,6 (C14), 101,5 (C22), 106,6 (C16), 108,5 (C20), 110,4 (C2), 114,8 (C5), 124,5 (C8), 129,8 (C1), 132,9 (C6), 133,0 (C17), 143,0 (C7), 147,4 (C18), 148,2 (C4), 149,3 (C12), 149,6 (C3), 167,9 (C9). $[M+H]^+ = 339,17039$.



(*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxola-5-il)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 78%

Rendimento global: 30%

FM: C₂₀H₂₂N₂O₃

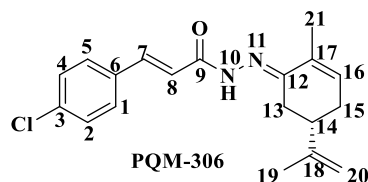
MM: 338,41 g/mol

Aspecto físico: sólido bege

Faixa de Fusão: 237-239°C

[α]_D³⁰ = -203,39° (1,17mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3355 (ν NH), 1653 (ν C=O), 1610 (C=N), 1595 (δ NH), 1489 (δ CH₂), 1374 (δ CH₃), 1254 (ν_{ass} C-O-C), 1102 (ν_s C-O), 985 (γ HC=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,12 (ddd, ²J=6,2 Hz e ²J=8,3 Hz, ³J=15,54Hz 2H, H13, H15), 2,29-2,46 (m, 2H, H14 H15), 2,80 (dd, ²J=3,8 Hz e ³J=15,3 Hz 1H, H13), 4,84 (d, ²J=5,6 Hz, 2H, H20), 6,02 (s, 2H, H22), 6,16 (d, ³J=5,7 Hz, 1H, H16), 6,83 (d, ³J=8,0 Hz, 1H, H2), 7,06 (dd, ³J=8,1 Hz, ⁴J=1,0 Hz, 1H, H1), 7,12 (s, 1H, H5), 7,39 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H8), 7,73 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H7), 9,08 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,7 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 101,5 (C22), 106,6 (C16), 108,6 (C20), 110,4 (C2), 114,7 (C5), 124,5 (C8), 129,8 (C1), 132,8 (C6), 133,0 (C17), 143,1 (C7), 147,4 (C18), 148,2 (C4), 149,3 (C12), 149,5 (C3), 167,8 (C9). **[M+H]⁺** = 339,17044.



(*E*)-3-(4-clorofenila)-N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 60%

Rendimento global: 72%

FM: C₁₉H₂₁ClN₂O

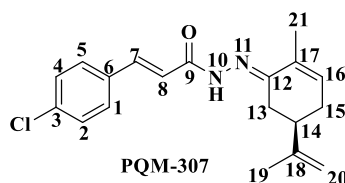
MM: 328,84 g/mol

Aspecto físico: sólido branco

Faixa de Fusão: 215-216°C

[α]_D³⁰ = solução turva

IV (v máx, cm⁻¹): 3167 (ν NH), 2919 (ν_s CH₂), 1663 (ν C=O), 1617 (C=N), 1489 (δ CH₂), 1361 (δ CH₃), 1088 (ν_s C-Cl), 976 (γ HC=CH), 815 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,11 (dd, ³J=13,9 Hz e ²J=25,8 Hz, 2H, H13, H15), 2,31-2,46 (m, 2H, H14, H15), 2,78 (dd, ²J=3,9 Hz e ³J=15,8 Hz 1H, H13), 4,83 (d, ²J=10,6 Hz, 2H, H20), 6,18 (s, 1H, H16), 7,37 (d, ³J=8,4 Hz, 2H, H1, H5), 7,50-7,56 (m, 3H, H2, H4, H8), 7,76 (d, ³J=16,4 Hz, 1H, H7), 8,97 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 18,0 (C21), 20,8 (C19), 28,6 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,5 (C20), 117,3 (C8), 129,1 (C1 e C5), 129,3 (C2 e C4), 132,7 (C3), 133,3 (C6), 133,8 (C16), 135,8 (C17), 141,9 (C7), 147,3 (C18), 149,7 (C12), 167,3 (C9). **[M+H]⁺** = 329,14164.

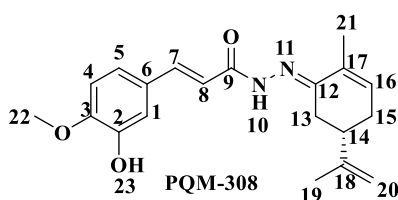


(*E*)-3-(4-clorofenila)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 100% **Rendimento global:** 100% **FM:** C₁₉H₂₁ClN₂O **MM:** 328,84 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 234-236°C $[\alpha]_D^{30} = -1271,03^\circ$ (1,07mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3166 (v NH), 2916 (v CH₂), 1663 (v C=O), 1617 (C=N), 1489 (δ CH₂), 1360 (δ CH₃), 1087 (v C-Cl), 976 (γ HC=CH), 815 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,13 (ddd, ²J=7,5 Hz, ³J=10,0 Hz e ²J=28,3Hz, 2H, H13, H15), 2,29-2,49 (m, 2H, H14, H15), 2,76 (dd, ²J=3,9 Hz e ³J=15,9 Hz 1H, H13), 4,82 (d, ²J=11,3 Hz, 2H, H20), 6,18 (d, ³J=4,8 Hz, 1H, H16), 7,37 (d, ³J=8,5 Hz, 2H, H1, H5), 7,51-7,55 (m, 3H, H2, H4, H8), 7,76 (d, ³J=16,1 Hz, 1H, H7), 8,92 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,6 (C15), 30,0 (C13), 40,6 (C14), 110,5 (C20), 117,3 (C8), 129,1 (C1 e C5), 129,3 (C2 e C4), 132,7 (C3), 133,2 (C6), 133,8 (C16), 135,8 (C17), 141,9 (C7), 147,3 (C18), 149,7 (C12), 167,2 (C9). $[M+H]^+ = 329,14186$.

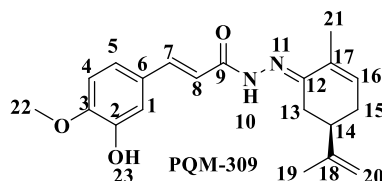


(*E*)-3-(3-hidroxila-4-metoxifenila)-N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico
hidrazida

Rendimento: 44% **Rendimento global:** 20% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₃ **MM:** 340,42 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo **Faixa de Fusão:** 190-192°C $[\alpha]_D^{30} = 146,78^\circ$ (2,18 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3362 (v OH), 2911 (v CH₂), 2835 (v CH₃), 1647 (C=O), 1598 (δ NH), 1506 (γ C=C_{anel}), 1274 (v C-O-C), 974 (γ CH), 795 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19), 1,97 (s, 3H, H21), 2,11 (dd, ²J=11,1Hz, ²J=26,3Hz, 2H, H13, H15), 2,32 (dd, ²J=5,0Hz, ³J=16,9Hz, 1H, H15), 2,44 (t, ²J=11,7Hz 1H, H14), 2,82 (dd, ²J=2,5Hz, ³J=15,3Hz, 1H, H13), 3,93 (s, 3H, H22), 4,83 (d, ²J=5,2 Hz, 2H, H20), 5,85 (s, 1H, H23), 6,15 (d, ³J=4,9 Hz, 1H, H16), 6,86 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H4), 7,08 (d, ³J=8,8 Hz, 1H, H5), 7,23 (s, 1H, H1), 7,42 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H8), 7,72 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H7), 9,21 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,7 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 56,0 (C22), 110,5 (C20), 110,4 (C4), 113,0 (C1), 114,8 (C8), 122,2 (C5), 129,0 (C6), 132,9 (C16), 143,2 (C7), 145,8 (C17), 147,4 (C18), 148,3 (C2), 149,5 (C3), 168,0 (C9). $[M+H]^+ = 341,1860$.



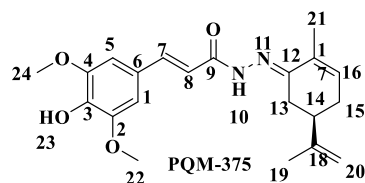
(*E*)-3-(3-hidroxila-4-metoxifenila)-N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico
hidrazida

Rendimento: 80% **Rendimento global:** 40% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₃ **MM:** 340,42 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo **Faixa de Fusão:** 194-195°C $[\alpha]_D^{30} = -81,63^\circ$ (1,47mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3243 (v OH), 2911 (v CH₂), 2836 (v CH₃), 1647 (C=O), 1598 (δ NH), 1557 (v C=N), 1506 (γ C=C_{anel}), 1274 (v C-O-C), 975 (γ CH), 795 (γ CH_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H19),

1,97 (s, 3H, H21), 2,12 (dd, $^2J=8,1\text{Hz}$, $^2J=22,0\text{Hz}$, 2H, H13, H15), 2,28-2,48 (m, 2H, H14 e H15), 2,79 (dd, $^2J=3,6\text{Hz}$, $^3J=16,1\text{Hz}$, 1H, H13), 3,93 (s, 3H, H22), 4,82 (d, $^2J=8,6\text{Hz}$, 2H, H20), 5,78 (s, 1H, H23), 6,15 (d, $^3J=5,6\text{Hz}$, 1H, H16), 6,86 (d, $^3J=8,3\text{Hz}$, 1H, H4), 7,08 (dd, $^3J=8,8\text{Hz}$, $^4J=1,7\text{Hz}$, 1H, H5), 7,24 (d, $^4J=1,6\text{Hz}$, 1H, H1), 7,41 (d, $^2J=16,0\text{Hz}$, 1H, H8), 7,73 (d, $^2J=15,8\text{Hz}$, 1H, H7), 9,03 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,9 (C21), 20,8 (C19), 28,6 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 56,0 (C22), 110,5 (C20), 110,4 (C4), 112,9 (C1), 114,8 (C8), 122,2 (C5), 129,0 (C6), 132,9 (C16), 143,3 (C7), 145,7 (C17), 147,4 (C18), 148,3 (C2), 149,4 (C3), 167,9 (C9). $[\text{M}+\text{H}]^+=341,18580$.



(*E*)-3-(4-hidroxila-3,5-dimetoxifenila)-*N'*-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 57%

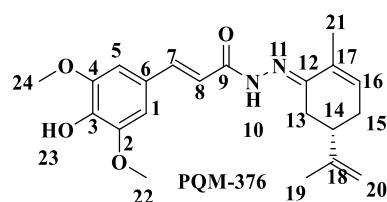
Rendimento global: 46%

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

MM: 370,45 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 217-219° $[\alpha]_D^{30} = -96,61^\circ$ (2,07 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 1652 (v C=O), 1510 (δ NH), 1609 e 1456 (C=C_{aromático}), 1107 (v C-O). **RMN de ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H21), 1,84 (s, 3H, H19), 2,10 (dd, $^3J=13,2\text{Hz}$, $^2J=26,3\text{Hz}$, 2H, H13, H15), 2,30 (dd, $^3J=14,9\text{Hz}$, $^2J=32,1\text{Hz}$, 2H, H14 e H15), 2,91 (d, $^3J=14,5\text{Hz}$, 1H, H13), 3,80 (s, 6H, H22 e H24), 4,82 (d, $^2J=10,2\text{Hz}$, 2H, H20), 6,15 (s, 1H, H16), 6,80 (d, $^3J=15,4\text{Hz}$, 1H, H8), 6,69 (s, 2H, H1 e H5), 7,37-7,57 (m, 1H, H7), 10,34 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 18,0 (C21), 20,5 (C19), 29,1 (C15), 29,6 (C13), 40,4 (C14), 56,0 (C22, C24), 105,5 (C1, C5), 110,4 (C20), 117,8 (C6), 125,3 (C8), 132,6 (C16), 133,4 (C17), 137,6 (C3), 140,9 (C7), 147,8 (C18), 148,1 (C2, C4), 153,1 (C12), 167,1 e 162,1 (C9). $[\text{M}+\text{H}]^+=371,19604$.



(*E*)-3-(4-hidroxila-3,5-dimetoxifenila)-*N'*-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 51%

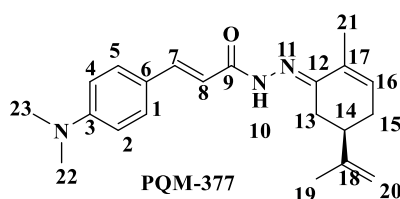
Rendimento global: 42%

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$

MM: 370,45 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 196-197° $[\alpha]_D^{30} = 106,38^\circ$ (1,88 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 1652 (v C=O), 1612, 1584 e 1456 (C=C_{aromático}), 1512 (δ NH), 1111 (v C-O). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H21), 1,96 (s, 3H, H19), 2,04-2,18 (m, 2H, H13, H15), 2,28-2,38 (m, 1H, H15), 2,44 (dd, $^3J=8,4\text{Hz}$, $^3J=19,8\text{Hz}$, 1H, H14), 2,76 (dd, $^3J=4,1\text{Hz}$, $^3J=15,4\text{Hz}$, 1H, H13), 3,93 (s, 6H, H22 e H24), 4,82 (d, $^2J=10,9\text{Hz}$, 2H, H20), 5,81 (s, 1H, H23), 6,16 (d, $^3J=7,1\text{Hz}$, 1H, H16), 6,84 (s, 2H, H1 e H5), 7,41 (d, $^3J=15,7\text{Hz}$, 1H, H8), 7,73 (d, $^3J=15,8\text{Hz}$, 1H, H7), 8,85 (s, 1H, H10). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,7 (C21), 20,8 (C19), 28,6 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 56,3 (C22, C24), 105,2 (C1, C5), 110,5 (C20), 114,7 (C8), 126,9 (C6), 132,7 (C17), 133,1 (C16), 136,9 (C3), 143,7 (C7), 147,2 (C2, C4), 147,3 (C18), 149,3 (C12), 167,7 (C9). $[\text{M}+\text{H}]^+=371,19626$.



(*E*)-3-(4-(dimetilamino)fenila)-*N*'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2- o)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 61%

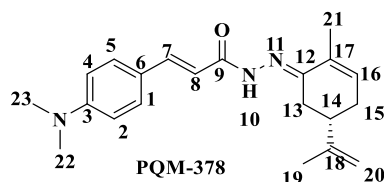
Rendimento global: 48%

FM: C₂₁H₂₇N₃O

MM: 337,47 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 236-237°C $[\alpha]_D^{30} = -43,63^\circ$ (1,88mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3155 (v NH), 2914 (v_s CH₂), 1651 (C=O), 1590 (δ NH), 1552 (νC=N), 1350 (ν C-N), 1181 (ν C-N), 860 (γ CH_{anel}), 812 (γ CH=CR₂), 667 (γ CH=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,03-2,17 (m, 2H, H13, H15), 2,31 (dt, ³J=4,9 Hz, ³J=10,3Hz,1H, H15), 2,43 (dd, ³J=7,8Hz, ³J=19,8Hz, 1H, H14) 2,81 (dd, ³J=3,9 Hz, ³J=15,6Hz 1H, H13), 3,0 (s, 6H, H22 e H23), 4,82 (d, ²J=6,4 Hz, 2H, H20), 6,13 (d, ³J=5,7 Hz 1H, H16), 6,69 (d, ³J=8,6 Hz, 2H, H2 e H4), 7,35 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H8), 7,49 (d, ³J=8,6Hz, 2H, H1 e H5), 7,76 (d, ³J=15,8 Hz, 1H, H7), 9,01 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C19), 20,8 (C21), 28,7 (C15), 30,1 (C13), 40,2 (C22 e C23), 40,7 (C14), 110,3 (C20), 111,3 (C8), 111,9 (C2 e C4), 123,3 (C6), 129,8 (C1 e C5), 132,5 (C16), 133,0 (C17), 143,9 (C7), 147,5 (C18), 148,8 (C12), 151,6 (C3), 168,5 (C9). **[M+H]⁺ = 338,22232.**



(*E*)-3-(4-(dimetilamino)fenila)-*N*'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno) acrílico hidrazida

Rendimento: 26%

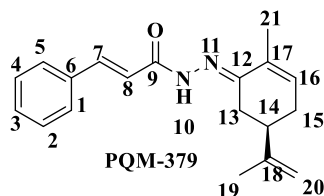
Rendimento global: 20%

FM: C₂₁H₂₇N₃O

MM: 337,47 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 220-223°C $[\alpha]_D^{30} = 47,24^\circ$ (1,27mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3154 (v NH), 2914 (v_s CH₂), 1651 (C=O), 1590 (δ NH), 1552 (νC=N), 1350 (ν C-N), 1181 (ν C-N), 860 (γ CH_{anel}), 812 (γ CH=CR₂), 667 (γ CH=CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,79 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,04-2,17 (m, 2H, H13, H15), 2,31 (dt, ³J =5,50 Hz, ³J=11,4Hz, 1H, H15), 2,44 (dt, ³J=4,4Hz, ³J=12,5Hz, 1H, H14); 2,82 (dd, ³J=4,0 Hz, ³J=15,7 Hz 1H, H13), 3,01 (s, 6H, H22 e H23), 4,82 (d, ²J=5,3 Hz, 2H, H20), 6,13 (d, ³J=6,1 Hz 1H, H16), 6,69 (d, ³J=8,6 Hz, 2H, H2 e H4), 7,35 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H8), 7,49 (d, ³J=8,6 Hz, 2H, H1 e H5), 7,76 (d, ³J=15,9 Hz, 1H, H7), 9,07 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C19), 20,8 (C21), 28,7 (C15), 30,1 (C13), 40,2 (C22 e C23), 40,7 (C14), 110,3 (C20), 111,3 (C8), 111,9 (C2 e C4), 123,3 (C6), 129,8 (C1 e C5), 132,5 (C16), 133,0 (C17), 143,9 (C7), 147,5 (C18), 148,8 (C12), 151,6 (C3), 168,5 (C9). **[M+H]⁺ = 338,22235.**



N'-((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno)cinamohidrazida

Rendimento: 49%

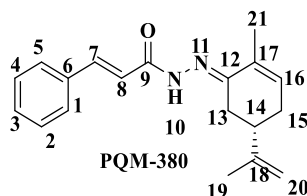
Rendimento global: 33%

FM: C₁₉H₂₂N₂O

MM: 294,40g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 210-211°C $[\alpha]_D^{30} = -114,28^\circ$ (2,45 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3168 (v NH), 3025 (v CH), 2914 (vs CH_{alifático}), 1660 (C=O), 1615 (δ NH), 1576 (v C=N), 760 e 695 (δ CH_{aromático}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,06-2,18 (m, 2H, H13, H15), 2,28-2,37 (m, 1H, H15), 2,40-2,50 (m, 1H, H14) 2,86 (dd, ³J=4,0 Hz, ³J=15,8 Hz 1H, H13), 4,83 (s, 2H, H20), 6,16 (d, ³J=5,5 Hz 1H, H16), 7,40 (d, ³J=6,2 Hz, 3H, H2, H4, H8), 7,55-7,60 (m, 3H, H1, H5, H3), 7,81 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H7), 9,32 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C19), 20,8 (C21), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,4 (C20), 116,9 (C8), 128,2 (C1 e C5), 128,8 (C2, C4), 129,9 (C3), 132,8 (C17), 133,1 (C16), 135,4 (C6), 143,3 (C7), 147,4 (C18), 149,7 (C12), 167,8 (C9). **[M+H]⁺** = 295,18033.



N'-((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno)cinamohidrazida

Rendimento: 38%

Rendimento global: 26%

FM: C₁₉H₂₂N₂O

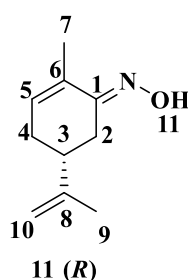
MM: 294,40g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **Faixa de Fusão:** 185-186°C $[\alpha]_D^{30} = 145,45^\circ$ (1,65 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3171 (v NH), 3057 (v CH), 2916 (vs CH_{alifático}), 1663 (C=O), 1620 (δ NH), 1576 (v C=N), 760 e 695 (δ CH_{aromático}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,80 (s, 3H, H21), 1,97 (s, 3H, H19), 2,06-2,18 (m, 2H, H13, H15), 2,28-2,37 (m, 1H, H15), 2,40-2,51 (m, 1H, H14); 2,85 (dd, ³J=3,9 Hz, ³J=15,8 Hz 1H, H13), 4,84 (d, ²J=3,7 Hz, 2H, H20), 6,16 (d, ³J=5,8 Hz 1H, H16), 7,40 (d, ³J=6,1 Hz, 3H, H2, H4, H8), 7,55-7,60 (m, 3H, H1, H5, H3), 7,81 (d, ³J=16,0 Hz, 1H, H7), 9,28 (s, 1H, H10). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,9 (C19), 20,8 (C21), 28,8 (C15), 30,1 (C13), 40,6 (C14), 110,4 (C20), 116,9 (C8), 128,2 (C1 e C5), 128,8 (C2, C4), 129,9 (C3), 133,1 (C16, C17), 135,4 (C6), 143,3 (C7), 147,4 (C18), 149,7 (C12), 167,7 (C9). **[M+H]⁺** = 295,18027.

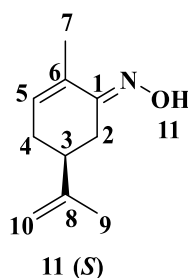
8.1.4 Síntese das oximas

Em um balão monotubulado foi adicionado a *R* ou *S*-carvona (**8**, 1 eq.) solubilizou-a em MeOH/H₂O (1/0,85), seguido da adição do NH₂OH.HCl (2 eq.) e acetato de sódio (2 eq.), a reação foi mantida a temperatura ambiente, e acompanhada até o consumo completo da carvona em CCD, aproximadamente 4h de reação. Ao término da reação foi adicionado H₂O destilada (5ml), e o produto bruto foi filtrado a vácuo e lavado com MeOH, obtendo um sólido branco.



(*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ona oxima (**11**)

Rendimento: 100% **Aspecto físico:** sólido branco **MM:** 165,24g/mol **FM:** C₁₀H₁₅NO
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3252 (ν_{OH}), 2937 (ν_{asCH}), 2900 (ν_{sCH}), 1642 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1431 (δ_{CH_2})
 1369 (δ_{CH_3}), 949 (ν_{NO}), 890 (γ_{CH}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,77 (s, 3H, H₉), 1,85 (s, 3H, H₇), 2,11 (dt, ³J=7,51Hz, ³J= 16,40Hz, 2H, H₂ e H₄) 2,23-2,41 (m, H₂ e H₃), 3,24 (ddd, ³J=1,49Hz, ³J= 3,84Hz, ³J= 16,26Hz, 1H, H₄), 4,79 (s, 2H, H₁₀), 6,04-6,07 (m, 1H, H₅), 9,23 (s, 1H, H₁₁). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,2 (C₄), 30,4 (C₂), 40,2 (C₃), 110,0 (C₁₀), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 147,8 (C₈), 157,1 (C₁).

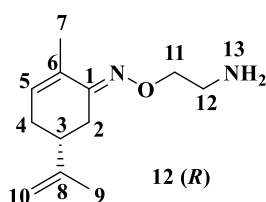


(*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ona oxima (**11**)

Rendimento: 97% **Aspecto físico:** sólido branco **MM:** 165,24 g/mol **FM:** C₁₀H₁₅NO
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3208 (ν_{OH}), 3077-2900 ($\nu_{\text{as/s CH}}$), 1642 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1431 (δ_{CH_2}) 1369 (δ_{CH_3}), 949 (ν_{NO}), 890 (γ_{CH}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,77 (s, 3H, H₉), 1,86 (s, 3H, H₇), 2,09 (dd, ³J=12,68Hz, ³J=16,37Hz, 2H, H₂ e H₄) 2,32 (dd, ³J=16,45Hz, ³J=19,19Hz H₂ e H₃), 3,24 (dd, ³J=2,96Hz, ³J= 16,98Hz, 1H, H₄), 4,79 (s, 2H, H₁₀), 6,05 (d, ²J=5,26Hz, 1H, H₅), 9,63 (s, 1H, H₁₁). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,3 (C₄), 30,4 (C₂), 40,2 (C₃), 110,0 (C₁₀), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 147,8 (C₈), 157,0 (C₁).

8.1.5 Síntese das oxietilaminas (**12**)

Em um balão monotubulado sob banho de gelo (0-10°C), foi adicionado a *R* ou *S*-oxima (**10**, 1 eq.) solubilizou-a em DMF (5 ml), sendo adicionado o cloridrato de 2-cloroetilamina (1,04 eq.) e o KOH (3,0 eq.). A reação permaneceu em banho de gelo por aproximadamente 1h, e posteriormente foi mantida a t.a. por 4 dias¹⁶⁷. Ao final da reação foi adicionado H₂O destilada (5-10ml), foi acidificada com HCl 10% até pH=3, sendo feita uma extração com éter etílico (3x10ml) para a retirada do excesso de oxima. A fase aquosa, foi basificada com NaOH 15% até pH=12, e extraiu-se com éter etílico (3x10ml), fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada a vácuo, obtendo-se um óleo amarelo.



(*R, E*) -2-metila-5- (prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ona O- (2-aminoetilo) oxima (**12**).

Rendimento: 54%. **Aspecto físico:** óleo amarelo

MM: 208,31 g/mol **FM:** C₁₂H₂₀N₂O

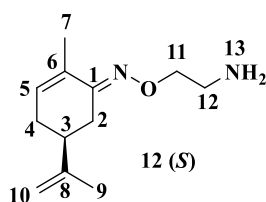
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 2932 ($\nu_{\text{as/s CH}}$), 1644 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1582 (δ_{NH}), 1437 (δ_{CH_2})
 1374 (δ_{CH_3}), 1125 (ν_{CN}), 1028 (ν_{CO}), 888 (γ_{CH}). **RMN de ¹H** (300 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,81 (s, 3H, H7), 2,05-2,15 (m, 2H, H2 e H4) 2,20-2,39 (m, 2H, H2 e H3), 3,15 (dd, ³J=2,8 Hz, ³J= 16,6 Hz, 1H, H4), 3,35-3,39 (m, 2H, H12), 4,33-4,77 (m, 2H, H11), 4,77 (s, 2H, H10), 6,05 (d, ³J=5,8 Hz, 1H, H5), 8,49 (s, 2H, H13). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17,7 (C7), 20,8 (C9), 28,1 (C4), 30,3 (C2), 40,1 (C3), 40,3 (C12), 68,9 (C11), 110,1 (C10), 129,9 (C6), 134,0 (C5), 147,8 (C8), 158,4 (C1).

(*S*, *E*)-2-metila-5- (prop-1-en-2-o) ciclohex-2-en-1-ona O- (2-aminoetilo) oxima (**12**).

Rendimento: 56% **Aspecto físico:** óleo amarelo

MM: 208,31g/mol **FM:**C₁₂H₂₀N₂O



IV (ν máx, cm⁻¹): 2920 (vas/s CH), 1644 (ν C=N), 1437 (δ CH₂) 1374 (δ CH₃), 1125 (ν CN), 1029 (ν CO), 888 (γ CH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,83 (s, 3H, H7), 1,96-2,00 (m, 1H, H4) 2,04-2,12 (m, 1H, H2), 2,22 (t, ²J=4,54Hz, 1H, H2) 2,27-2,38 (m, 1H, H3), 2,98 (t, ³J=5,2 Hz 2H, H12), 3,11-3,17 (m, 1H, H4), 4,12 (t, ³J=5,2 Hz, 2H, H11), 4,77 (d, ²J=4,78Hz, 2H, H10), 6,00 (d, ³J=5,75Hz, 1H, H5). **RMN de ¹³C** (75MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17,6 (C7), 20,7 (C9), 27,9 (C4), 30,3 (C2), 40,4 (C3), 41,8 (C12) 76,0 (C11), 109,9 (C10), 130,6 (C6), 132,3 (C5), 148,1 (C8), 156,3 (C1).

8.1.6 Síntese dos compostos finais da série 2 (Oximas-benzamidas) e da série 3 (oxima-cinamidas)

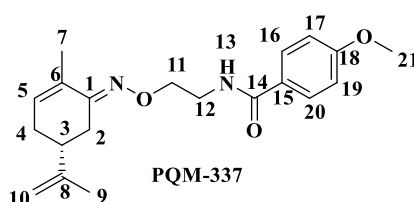
8.1.6.1 Série 2: Derivados oximas-benzamidas (PQM-337 a PQM-346, PQM-389 e PQM-390)

Metologia 1: Obtenção dos compostos **PQM-337** a **PQM-340**. Em um balão monotubulado foram adicionados os ácidos 4-metoxibenzoico ou o ácido 3,4-dimetoxibenzoico (1eq.) solubilizados em CH₂Cl₂ seco, e sob agitação adicionou-se o cloreto de tionila previamente destilado (2,5eq.) e 3 gotas de DMF, a reação foi acompanhada por CCD¹⁷⁹. O produto bruto foi concentrado a vácuo até a secura, posteriormente foi ressuspensionado em CH₂Cl₂ seco e adicionado gota-a-gota uma solução contendo a *R* ou *S*-amina (1eq.), CH₂Cl₂ seco e TEA (5eq.), essa segunda etapa reacional ocorreu a t.a. e foi acompanhada por CCD até o consumo completo do ácido. Ao final, concentrou-se sob pressão reduzida. Os produtos **PQM-337** e **PQM-338** foram obtidos após purificação em coluna de sílica como sólidos brancos. Por outro lado, os compostos **PQM-339** e **PQM-340** foram obtidos após extração com AcOEt

(3x10ml), seco com MgSO₄ e concentrado à vácuo, o sólido bruto obtido foi solubilizado em MeOH gelado, e filtrado à vácuo, obtendo-se sólidos brancos.

Metodologia 2: Para a obtenção dos compostos **PQM-341** a **PQM-346** foi utilizado um balão monotubulado com adição do ácido desejado (1 eq.) solubilizou-o em ACN, adicionou HOBt (1 eq.), EDC (1,2eq.)¹⁸⁰, essa primeira etapa reagiu por aproximadamente 1 hora, até a observação do consumo do ácido através de CCD. Adiciona-se a este balão uma solução previamente preparada contendo a amina (*R* ou *S*, 1eq.), 3 gotas de TEA em ACN. Essa reação foi mantida em agitação até o consumo completo do ácido. O produto bruto foi rotaevaporado, seguido de extração utilizando HCl (6M) e AcOEt (3x10ml), o produto foi seco com MgSO₄ filtrado e concentrado. Após foi feita a purificação em coluna de sílica comum ou flash.

Metodologia 3: Obtenção dos compostos **PQM-389** e **PQM-390**. Para a etapa de acetilação²⁰⁵ em um balão monotubulado foi adicionado o ácido 4-hidroxibenzoico (1 eq.), anidrido acético (3 eq.) e acetato de sódio (0,33eq.), essa reação ocorreu no ultrassom, sem adição de solvente, o termino da reação foi verificado por CCD. Ao resfria-la houve a formação de um sólido branco, o qual foi filtrado à vácuo lavando-o com água destilada. Obtendo um sólido branco com 79% de rendimento. Posteriormente, o composto **25** foi acoplado com as aminas (**12**) por meio da metodologia HOBt/EDC já descrita anteriormente. O bruto reacional foi concentrado à vácuo e o produto (**26**) foi obtido através de cromatografia automatizada (Isolera) em coluna de 10g de sílica (Kp-sil) tendo como eluentes hexano e AcOEt no modo automático. Parte do produto sofre desacetilação durante o processo. O composto **26** é hidrolisado com NaOH 1M em MeOH²⁰⁶ em temperatura ambiente para obter o produto final. O **PQM-389** e **PQM-390** são obtidos na forma de um óleo amarelo claro, após purificação no cromatógrafo automático.



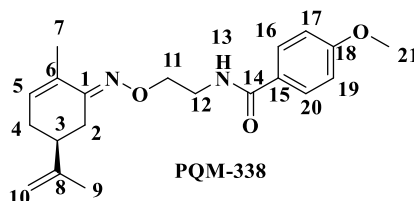
(*R,E*)-4-metoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 25% **Rendimento médio global:** 6% **FM:** C₂₀H₂₆N₂O₃ **MM:** 342,44 g/mol

Aspecto físico: sólido **Faixa de Fusão:** 93-96°C **[α]_D²⁹** = -77,52° (1,29 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3331 (vNH), 2920 (vCH), 1630 (vC=O), 1608 (vC=N), 1508 (δNH), 1257 (v_{as} C-OR), 1072 (v_s C-OR), 889 (C=CH₂), 860 (γCH_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75(s, 3H, H₉), 1,84 (s, 3H, H₇), 2,07-2,31 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,24 (t, ²J=5,2 Hz, 1H, H₂), 2,30-2,40 (m, 1H, H₃), 3,14 (ddd, ²J=1,4 Hz, ²J=4,2 Hz, ²J=5,1 Hz, 1H, H₄), 3,77 (dd, ²J=5,1 Hz, ²J=9,8 Hz, 2H, H₁₂), 3,85 (s, 3H, H₂₁), 4,28-4,30 (m, 2H, H₁₁), 4,78

(d, $^1J=6,73\text{Hz}$, 2H, H10), 6,05 (d, $^2J=5,89\text{Hz}$, 1H, H5), 6,91 (d, $^2J=8,80\text{Hz}$, 2H, H17 e H19), 7,74 (d, $^2J=8,78\text{Hz}$, 2H, H16 e H20), 8,02 (d, $^2J=7,06\text{Hz}$, 1H, H13). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,8 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C2), 30,3 (C4), 40,3 (C3), 41,1 (C12), 55,4 (C21), 72,1 (C11), 110,0 (C10), 113,7 (C17 e C19), 127,1 (C15), 128,7 (C16 e C20), 130,1 (C6), 133,3 (C5), 157,3 (C18), 162,1 (C1), 167,1 (C14). **[M+H]**⁺ = 343,2012.

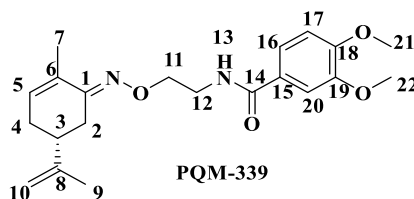


(*S,E*)-4-metoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-ylidene)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxo)etila)benzamida

Rendimento: 22% **Rendimento médio global:** 8% **FM:** $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ **MM:** 342,44 g/mol

Aspecto físico: sólido **Faixa de Fusão:** 165-167°C **$[\alpha]_D^{29}$** = 11,11° (1,8 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 3330 (vNH), 2959-2920 (vCH), 1629 (vC=O), 1607 (vC=N), 1541 (δNH), 1257 (v_{as} C-OR), 1073 (v_s C-OR), 890 (C=CH₂). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,84 (s, 3H, H7), 2,02-2,11 (m, 2H, H2 e H4), 2,25 (d, $^2J=5,76\text{Hz}$, 1H, H2), 2,31-2,39 (m, 1H, H3), 3,14 (dd, $^2J=3,6\text{ Hz}$, $^2J=16,5\text{ Hz}$, 1H, H4), 3,77 (dd, $^2J=4,8\text{ Hz}$, $^2J=9,3\text{ Hz}$, 2H, H12), 3,85 (s, 3H, H21), 4,28-4,30 (m, 2H, H11), 4,78 (d, $^1J=6,7\text{ Hz}$, 2H, H10), 6,05 (d, $^2J=4,7\text{ Hz}$, 1H, H5), 6,91 (d, $^2J=8,6\text{ Hz}$, 2H, H17 e H19), 7,74 (d, $^2J=8,6\text{ Hz}$, 2H, H16 e H20). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,8 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C2), 30,3 (C4), 40,3 (C3), 41,1 (C12), 55,4 (C21), 72,1 (C11), 110,0 (C10), 113,7 (C17 e C19), 127,0 (C15), 128,7 (C16 e C20), 130,0 (C6), 133,3 (C5), 157,2 (C18), 162,1 (C1), 167,1 (C14). **[M+H]**⁺ = 343,20102.

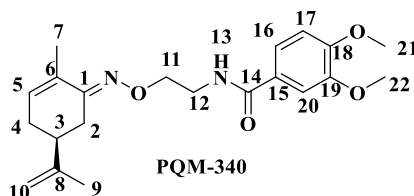


(*R,E*)-3,4-dimetoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-ylidene)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 52% **Rendimento médio global:** 14% **FM:** $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ **MM:** 372,47 g/mol

Aspecto físico: sólido **Faixa de Fusão:** 126-129°C **$[\alpha]_D^{29}$** = -1575,76° (1,32 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm^{-1}): 3301 (vNH), 2929 (vCH), 1635 (vC=O), 1516 (δNH), 1459 (δCH_2), 1434 (δCH_3), 1259 (v_{as} C-OR), 1029 (v_s C-OR). **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,82 (s, 3H, H7), 2,06-2,27 (m, 2H, H2 e H4), 2,24 (d, $^3J=4,74\text{Hz}$, 1H, H2), 2,29-2,37 (m, 1H, H3), 3,13 (dd, $^3J=4,4\text{ Hz}$, $^3J=16,9\text{ Hz}$, 1H, H4), 3,76 (dd, $^3J=5,1\text{ Hz}$, $^3J=9,8\text{ Hz}$, 2H, H12), 3,91 (s, 6H, H21 e H22), 4,28-4,30 (m, 2H, H11), 4,76 (d, $^2J=7,26\text{Hz}$, 2H, H10), 6,04 (d, $^3J=4,6\text{ Hz}$, 1H, H5), 6,83 (d, $^3J=8,3\text{ Hz}$, 2H, H17 e H13), 7,28 (d, $^4J=2,0\text{ Hz}$, 1H, H16) 7,42 (d, $^4J=1,95\text{Hz}$, 1H, H20). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 17,8 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 41,2 (C12), 56,0 (C21, C22), 72,1 (C11), 110,0 (C10), 110,2 (C17), 110,7 (C20), 119,3 (C16), 127,5 (C15), 130,0 (C6), 133,3 (C5), 147,8 (C8), 149,0 (C19), 151,6 (C18), 157,2 (C1), 167,2 (C14). **[M+H]**⁺ = 373,21162.

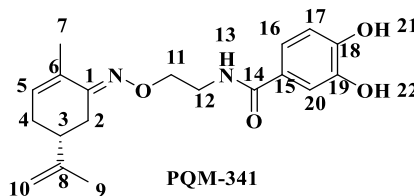


(*S,E*)-3,4-dimetoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 57% **Rendimento médio global:** 21% **FM:** C₂₁H₂₈N₂O₄ **MM:** 372,47 g/mol

Aspecto físico: sólido **Faixa de Fusão:** 139-142°C $[\alpha]_D^{29} = 78,13^\circ$ (1,28 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3307 (νNH), 3014-2839 (νCH), 1635 (νC=O), 1511 (δNH), 1460 (δCH₂), 1433 (δCH₃), 1233 (ν_{as} C-OR), 1022 (ν_s C-OR), 891 (γCH_{ar}), 772 (γCH_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,73 (s, 3H, H9), 1,82 (s, 3H, H7), 2,05 (dd, ³J=12,6 Hz, ³J=16,6 Hz, 2H, H2 e H4), 2,22 (t, ³J=5,7 Hz, 1H, H2), 2,28-2,36 (m, 1H, H3), 3,12 (dd, ³J=3,6 Hz, ³J=16,0 Hz, 1H, H4), 3,75 (dd, ³J=5,0 Hz, ³J=9,7 Hz, 2H, H12), 3,90 (s, 6H, H21 e H22), 4,27-4,29 (m, 2H, H11), 4,76 (d, ²J=7,4 Hz, 2H, H10), 6,03 (d, ³J=4,5 Hz, 1H, H5), 6,82 (d, ³J=8,4 Hz, 1H, H17), 6,86 (s, 1H, H13), 7,26 (dd, ⁴J=1,9 Hz, ³J=7,9 Hz, 1H, H16) 7,41 (d, ⁴J=1,53 Hz, 1H, H20). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,2 (C3), 41,2 (C12), 56,0 (C21, C22), 72,0 (C11), 110,0 (C10), 110,1 (C17), 110,6 (C20), 119,3 (C16), 127,5 (C15), 130,0 (C6), 133,3 (C5), 147,8 (C8), 148,9 (C19), 151,6 (C18), 157,2 (C1), 167,2 (C14). **[M+H]⁺ = 373,21167.**

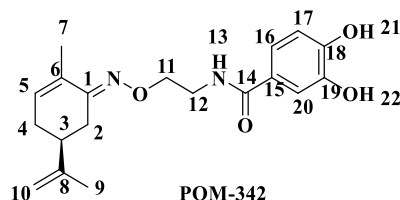


(*R,E*)-3,4-di-hidroxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-yl)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 20% **Rendimento médio global:** 2% **FM:** C₁₉H₂₄N₂O₄ **MM:** 344,41 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de fusão:** - $[\alpha]_D^{29} = -8,69^\circ$ (2,3 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3362 (νOH), 2922 (νCH), 1716 (νC=O), 1645 (νC=N), 1505 (δNH), 1436 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1286 (C-OH), 1189 e 1109 (νC-OH), 1057 (ν_s C-OR), 888 (C=CH₂), 729 (γC=C_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,73 (s, 3H, H9), 1,81 (s, 3H, H7), 2,04 (dd, ³J=12,54 Hz, ³J=16,5 Hz, 2H, H2 e H4), 2,21 (t, ³J=5,32 Hz, 1H, H2), 2,28-2,36 (m, 1H, H3), 3,12 (dd, ³J=3,5 Hz, ³J=16,8 Hz, 1H, H4), 3,73 (d, ³J=4,3 Hz, 2H, H12), 4,25-4,28 (m, 2H, H11), 4,75 (d, ²J=7,0 Hz, 2H, H10), 6,03 (d, ³J=5,7 Hz, 1H, H5), 6,83 (d, ³J=8,1 Hz, 1H, H17), 7,06 (s, 1H, H16), 7,09 (s, 1H, H20), 7,51 (s, 1H, H13). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,2 (C3), 41,4 (C12), 71,6 (C11), 110,1 (C10), 114,7 (C17), 115,1 (C16), 119,2 (C20), 125,9 (C15), 130,0 (C6), 133,6 (C5), 144,4 (C8), 147,8 (C19), 148,5 (C18), 168,7 (C14). **[M+H]⁺ = 345,18076.**

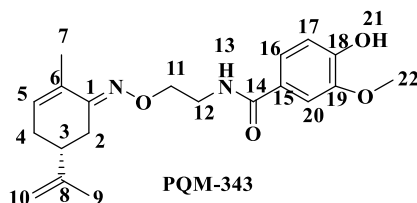


(*S,E*)-3,4-di-hidroxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 20% **Rendimento médio global:** 7% **FM:** C₁₉H₂₄N₂O₄ **MM:** 344,41 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo claro **Faixa de fusão:** - **[α]_D²⁹** = 104,71° (1,91 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3382 (νNH), 3151 (νOH), 2922 (νCH), 1643 (νC=O), 1499 (δNH), 1453 (δCH₂), 1373 (δCH₃), 1285 (C-OH), 1192 e 1108 (νC-OH), 1058 (ν_s C-OR), 887 (C=CH₂), 757 (γC=C_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,71 (s, 3H, H₉), 1,79 (s, 3H, H₇), 1,97-2,07 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,20 (d, ²J=5,0 Hz, 1H, H₂), 2,26-2,30 (m, 1H, H₃), 3,10 (dd, ³J=3,2 Hz, ³J=15,9 Hz, 1H, H₄), 3,71 (d, ³J=4,2 Hz, 2H, H₁₂), 4,23-4,26 (m, 2H, H₁₁), 4,74 (d, ²J=6,7 Hz, 2H, H₁₀), 6,01 (d, ³J=5,7 Hz, 1H, H₅), 6,81 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H₁₇), 7,07-7,12 (m, 2H, H₁₆ e H₂₀), 7,45 (s, 1H, H₁₃). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,6 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,2 (C₃), 41,4 (C₁₂), 71,6 (C₁₁), 110,0 (C₁₀), 114,8 (C₁₇), 114,9 (C₁₆), 119,4 (C₂₀), 125,8 (C₁₅), 130,0 (C₆), 133,6 (C₅), 144,4 (C₈), 147,8 (C₁₉), 148,4 (C₁₈), 168,7 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 345,18042.



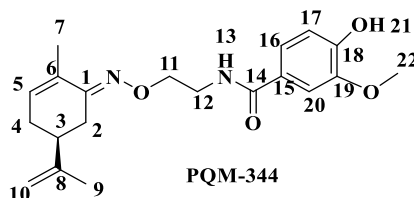
(*R,E*)-4-hidroxila-3-metoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 38% **Rendimento global:** 9% **FM:** C₂₀H₂₆N₂O₄ **MM:** 358,44 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de fusão:** - **[α]_D²⁹** = -24,50° (1,86 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3308 (νNH), 2965-2893 (νCH), 1636 (νC=O), 1598 (νC=N), 1508 (δNH), 1427 (δCH₂), 1373 (δCH₃), 1277 (ν_{ass} Ar-OR), 1212 (C-O-H), 1121 (ν_{as}C-OR) 1074 (ν_s C-OR), 887 (C=CH₂).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H₉), 1,83 (s, 3H, H₇), 2,01-2,11 (m, 2H, H₂, H₄), 2,25-2,36 (m, 2H, H₂ e H₃), 3,11-3,17 (m, 1H, H₄), 3,76 (dd, ³J=5,06Hz, ³J=9,83Hz, 2H, H₁₂), 3,92 (s, 3H, H₂₂), 4,28-4,30 (m, 2H, H₁₁), 4,77 (d, ²J=7,3Hz, 2H, H₁₀), 6,04 (d, ³J=5,9Hz, 1H, H₅), 6,89 (d, ³J=8,2Hz, 1H, H₁₇), 7,20 (dd, ⁴J=1,96Hz, ³J=8,21Hz, 1H, H₁₇), 7,45 (d, ⁴J=1,93Hz, 1H, H₂₀). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 41,2 (C₁₂), 56,1 (C₂₂), 72,0 (C₁₁), 110,0 (C₁₀), 110,5 (C₁₇), 113,8 (C₂₀), 119,7 (C₁₆), 126,9 (C₁₅), 130,0 (C₆), 133,3 (C₅), 146,7 (C₈), 147,8 (C₁₉), 148,7 (C₁₈), 157,3 (C₁), 167,3 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 359,19614.

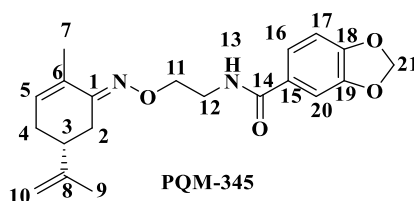


(*S,E*)-4-hidroxila-3-metoxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 37% **Rendimento médio global:** 14% **FM:** C₂₀H₂₆N₂O₄ **MM:** 358,44 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de fusão:** - **[α]_D²⁹** = 21,85° (1,83 mg/mL, metanol)

IV (ν máx, cm⁻¹): 3329 (νOH), 2921-2834 (νCH), 1636 (νC=O), 1587 (νC=N), 1504 (δNH), 1423 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1282 (ν_{ass} Ar-OR), 1204 (C-O-H), 1119 (ν_{as}C-OR) 1030 (ν_s C-OR), 887 (C=CH₂). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,83 (s, 3H, H7), 2,02-2,11 (m, 2H, H2, H4), 2,24 (d, ³J=5,7 Hz, 1H, H2), 2,31-2,38 (m, 1H, H3), 3,14 (dd, ³J=3,4 Hz, ³J=15,7 Hz, 1H, H4), 3,76 (dd, ³J=5,1 Hz, ³J=9,8 Hz, 2H, H12), 3,93 (s, 3H, H22), 4,27-4,31 (m, 2H, H11), 4,77 (d, ²J=7,4 Hz, 2H, H10), 6,03 (s, 1H, H5), 6,89 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H17), 7,20 (dd, ⁴J=1,9 Hz, ³J=8,2 Hz, 1H, H17), 7,46 (d, ³J=1,8 Hz, 1H, H20). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 41,2 (C12), 56,1 (C22), 72,1 (C11), 110,0 (C10), 110,5 (C17), 113,8 (C20), 119,7 (C16), 127,0 (C15), 130,1 (C6), 133,3 (C5), 146,6 (C8), 147,8 (C19), 148,7 (C18), 157,3 (C1), 167,2 (C14). **[M+H]⁺** = 359,1959

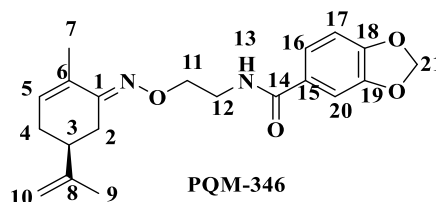


(*R,E*)-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzo[d][1,3]dioxola-5-carboxamida

Rendimento: 39% **Rendimento global:** 10% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₄ **MM:** 356,42 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **Faixa de Fusão:** 99-102°C **[α]_D²⁹** = -156,62° (1,66 mg/mL, metanol)

IV (ν máx, cm⁻¹): 3318 (νNH), 2913-2854 (νCH), 1635 (νC=O), 1618 (νC=N), 1602, 1541, 1505 (νC=C_{ar}), 1484 (δNH), 1439 (δCH₂), 1266 e 1234 (ν_{as} Ar-OR), 1038 (ν_s C-OR). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,82 (s, 3H, H7), 2,00-2,10 (m, 2H, H2 e H4), 2,21-2,34 (m, 1H, H2), 2,28-2,37 (m, 1H, H3), 3,13 (dd, ³J=3,4 Hz, ³J=16,2 Hz, 1H, H4), 3,74 (dd, ³J=5,0 Hz, ³J=9,6 Hz, 2H, H12), 4,25-4,29 (m, 2H, H11), 4,76 (d, ²J=6,9 Hz, 2H, H10), 6,01 (s, 2H, H21), 6,04 (d, ³J=5,8 Hz, 1H, H5), 6,79 (d, ³J=7,9 Hz, 1H, H17), 7,26 (s, 1H, H20), 7,30 (s, 1H, H16). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 41,2 (C12), 72,0 (C11), 101,6 (C1), 107,7 (C20), 107,9 (C17), 110,0 (C10), 121,5 (C16), 129,0 (C15), 130,0 (C6), 133,4 (C5), 147,8 (C8, C19), 150,2 (C18), 157,3 (C1), 166,8 (C14). **[M+H]⁺** = 357,18027

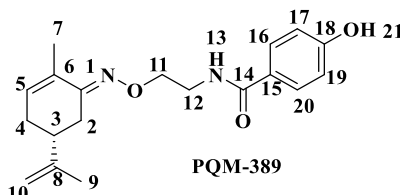


(*S,E*)-*N*-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-ilo)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzo[d][1,3]dioxola-5-carboxamida

Rendimento: 47% **Rendimento médio global:** 18% **FM:** C₂₀H₂₄N₂O₄ **MM:** 356,42 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **Faixa de Fusão:** 94-97°C $[\alpha]_D^{29} = 51,72^\circ$ (1,16 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3318 (νNH), 2913 (νCH), 1636 (νC=O), 1618 (νC=N), 1602, 1541, 1505 (νC=C_{ar}), 1484 (δNH), 1438 (δCH₂), 1266 e 1234 (ν_{as} Ar-OR), 1038 (ν_s C-OR). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,82 (s, 3H, H7), 2,00-2,10 (m, 2H, H2 e H4), 2,22 (t, ³J=5,14Hz, 1H, H2), 2,29-2,37 (m, 1H, H3), 3,13 (dd, ³J=3,3Hz, ³J=17,4Hz, 1H, H4), 3,73 (dd, ²J=5,1Hz, ³J=9,8 Hz, 2H, H12), 4,25-4,28 (m, 2H, H11), 4,76 (d, ²J=7,2 Hz, 2H, H10), 6,00 (s, 2H, H21), 6,04 (d, ³J=5,9 Hz, 1H, H5), 6,79 (d, ³J=7,9 Hz, 1H, H17), 7,28 (dd, ⁴J= 1,6 Hz, ³J=10,9 Hz, 2H, H16 e H20). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,2 (C3), 41,2 (C12), 71,9 (C11), 101,6 (C1), 107,7 (C20), 107,9 (C17), 110,0 (C10), 121,5 (C16), 129,0 (C15), 130,0 (C6), 133,4 (C5), 147,8 (C8, C19), 150,2 (C18), 157,3 (C1), 166,9 (C14). **[M+H]⁺** = 357,18021

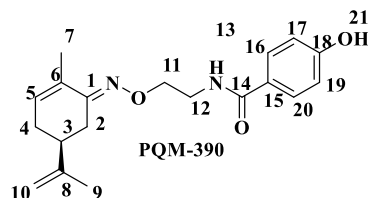


(*R,E*)-4-hidroxila-*N*-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-ilo)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 85% **Rendimento médio global:** 16% **FM:** C₁₉H₂₄N₂O₃ **MM:** 328,41 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo claro **Faixa de Fusão:** - $[\alpha]_D^{29} = 12,23^\circ$ (3,27 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3327 (νOH), 2920 (νCH), 1635 (νC=N), 1606 (νC=O), 1580, 1503, 1435 (νC=C_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,81 (s, 3H, H7), 2,00-2,09 (m, 2H, H2 e H4), 2,23-2,28 (m, 1H, H2), 2,29-2,38 (m, 1H, H3), 3,13 (dd, ²J=3,2 Hz, ³J=16,1 Hz, 1H, H4), 3,76 (dd, ²J=4,6 Hz, ³J=8,9 Hz, 2H, H12), 4,23-4,29 (m, 2H, H11), 4,76 (d, ²J=6,7 Hz, 2H, H10), 6,04 (d, ³J=4,7 Hz 1H, H5), 6,88 (d, ³J=8,4 Hz, 2H, H17 e H19), 7,09 (t, ³J=4,8 Hz, H13), 7,63 (d, ³J= 8,4 Hz, 2H, H16 e H20). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,2 (C2), 40,2 (C3), 41,4 (C12), 71,7 (C11), 110,1 (C10), 115,6 (C17 e C19), 125,2 (C15), 128,9 (C16 e C20), 129,9 (C6), 133,6 (C5), 147,7 (C8), 157,5 (C18), 160,4 (C1), 168,4 (C14). **[M+H]⁺** = 329,18555.



(S,E)-4-hidroxila-N-(2-(((2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)benzamida

Rendimento: 85% **Rendimento médio global:** 4% **FM:** C₁₉H₂₄N₂O₃ **MM:** 328,41 g/mol

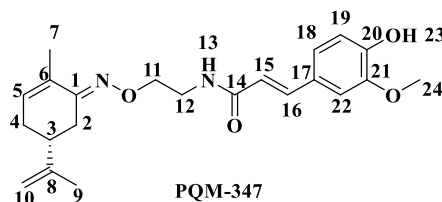
Aspecto físico: óleo amarelo claro **Faixa de Fusão:** - **[α]_D²⁹** = 23,66° (1,69 mg/mL, metanol)

IV (ν máx, cm⁻¹): 3326 (νOH), 2920 (νCH), 1635 (νC=N), 1606 (νC=O), 1580, 1503, 1435 (νC=C_{ar}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H₉), 1,82 (s, 3H, H₇), 2,00-2,10 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,24 (d, ³J=3,9Hz, 1H, H₃), 2,30-2,37 (m, 1H, H₂), 3,13 (d, ³J=17,5 Hz, 1H, H₄), 3,76 (dd, ²J=4,5 Hz, ³J=9,1 Hz, 2H, H₁₂), 4,27-4,30 (m, 2H, H₁₁), 4,77 (d, ²J=6,5 Hz, 2H, H₁₀), 6,04 (s, 1H, H₅), 6,86 (d, ³J=8,2 Hz, 2H, H₁₇ e H₁₉), 7,02 (t, ³J=4,8 Hz 1H, H₁₃), 7,63 (d, ³J= 7,9 Hz, 2H, H₁₆ e H₂₀). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,8 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,2 (C₃), 41,4 (C₁₂), 71,8 (C₁₁), 110,1 (C₁₀), 115,5 (C₁₇ e C₁₉), 125,6 (C₁₅), 128,9 (C₁₆ e C₂₀), 129,9 (C₆), 133,6 (C₅), 147,8 (C₈), 157,5 (C₁₈), 160,0 (C₁), 168,1 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 329,18573.

8.1.6.1 Série 3: Derivados oximas-cinâmidas (**PQM-347** a **PQM-350** e **PQM-381** a **PQM-388**)

Em um balão monotubulado foi adicionado o ácido cinâmico funcionalizado (**9a-e**, **9h**, 1eq.), sendo solubilizado em ACN, seguido da adição de EDC (1 eq.) e HOBT (1 eq.), essa etapa foi acompanhada por CCD em Hexano e AcOEt até o consumo do ácido (≈1h 30min). Em um vidro de penicilina a amina (**12**) foi solubilizada em 1ml de ACN e adicionada 6 gotas de TEA destilada, essa solução foi adicionado gota-a-gota no balão (Figura 64). A reação foi acompanhada por CCD, até a verificação da obtenção do produto (1-5 dias). Ao final concentrou a reação à vácuo, e ressuspendeu o produto bruto em AcOEt fez uma extração utilizando HCl 10% (3x10ml), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e filtrada e concentrada à vácuo para posterior purificação em coluna cromatográfica flash ou no cromatógrafo automático.

Para os compostos **PQM-349** e **PQM-350** a melhor metodologia empregada foi uma variação desse método. Sendo utilizado como catalisadores DMAP (1 eq.) e DIPEA (5 eq.), além do HOBT (0,1 eq.) e EDC (1 eq.) e em uma única etapa reacional, como descrito nos resultados e discussão. Os compostos finais foram obtidos após purificação no cromatógrafo automático (Isolera) em coluna Kp-sil de 10g.



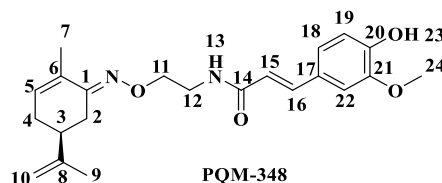
(*E*)-3-(4-hidroxila-3-metoxifenila)-*N*-(2-(((*R,E*)-2-metilal-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino) oxietil) acrilamida

Rendimento: 37% **Rendimento médio global:** 9% **FM:** C₂₂H₂₈N₂O₄ **MM:** 384,48 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - $[\alpha]_D^{30} = -12,05^\circ$ (3,32 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3294 (νOH), 2920 (νCH), 1655 (νC=O), 1588 (νC=N), 1510 (δNH), 1427 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1266 (ν_{ass} Ar-OR), 1205 (C-O-H), 1121 (ν_{as}C-OR) 1060 (ν_sC-OR), 977 (γCH=CH), 890 (γC=CH₂), 729 (γC=C_{ar}).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H₉), 1,86 (s, 3H, H₇), 2,00-2,12 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,22-2,25 (m, 1H, H₂), 2,29-2,38 (m, 1H, H₃), 3,13 (dd, ²J=3,6 Hz, ²J=16,2 Hz, 1H, H₄), 3,70 (dd, ³J=4,9 Hz, ³J=9,6 Hz, 2H, H₁₂), 4,21-4,24 (m, 2H, H₁₁), 4,77 (d, ²J=5,2 Hz, 2H, H₁₀), 6,04 (d, ³J=5,4 Hz, 1H, H₅), 6,24 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₅), 6,89 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H₁₉), 6,96 (s, 1H, H₂₂), 7,03 (d, ³J=8,1 Hz, 1H, H₁₈), 7,53 (d, ³J=15,5 Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,9 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 55,9 (C₂₄), 72,1 (C₁₁), 109,7 (C₂₂), 110,0 (C₁₀), 114,8 (C₁₉), 118,3 (C₁₅), 122,0 (C₁₈), 127,4 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,3 (C₅), 140,9 (C₁₆), 146,7 (C₈), 147,4 (C₂₁), 147,9 (C₂₀), 157,0 (C₁), 166,3 (C₁₄). **[M+H]⁺**= 385,21160 e **[M+Na]⁺**= 407,19339



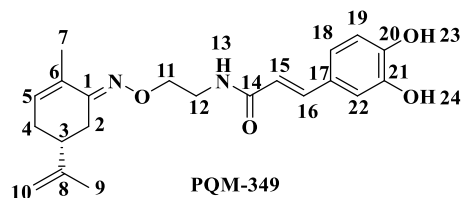
(*E*)-3-(4-hidroxila-3-metoxifenila)-*N*-(2-(((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino) oxietil) acrilamida

Rendimento: 47% **Rendimento médio global:** 16% **FM:** C₂₂H₂₈N₂O₄ **MM:** 384,48 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - $[\alpha]_D^{30} = 15,04^\circ$ (1,33 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3228 (νOH), 2922 (νCH₃), 2834 (νCH₂), 1652 (νC=O), 1588 (νC=N), 1510 (δNH), 1427 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1267 (ν_{ass} Ar-OR), 1203 (C-O-H), 1121 (ν_{as}C-OR) 1060 (ν_sC-OR), 976 (γCH=CH), 889 (γC=CH₂).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H₉), 1,86 (s, 3H, H₇), 2,00-2,12 (m, 2H, H₂e H₄), 2,22-2,25 (m, 1H, H₂), 2,31-2,39 (m, 1H, H₃), 3,13 (dd, ²J=3,28Hz, ²J=15,62Hz, 1H, H₄), 3,71 (dd, ²J=6,02Hz, ²J=9,68Hz, 2H, H₁₂), 4,21-4,24 (m, 2H, H₁₁), 4,78 (d, ¹J=5,42Hz, 2H, H₁₀), 5,96-6,06 (m, 1H, H₅), 6,24 (d, ²J=15,57Hz, 1H, H₁₅), 6,89 (d, ²J=8,17Hz, 1H, H₁₉), 6,97 (s, 1H, H₂₂), 7,04 (d, ²J=8,47Hz, 1H, H₁₈), 7,53 (d, ²J=15,58Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,9 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 55,9 (C₂₄), 72,1 (C₁₁), 109,7 (C₂₂), 110,0 (C₁₀), 114,7 (C₁₉), 118,4 (C₁₅), 122,0 (C₁₈), 127,4 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,3 (C₅), 140,8 (C₁₆), 146,7 (C₈), 147,3 (C₂₁), 147,9 (C₂₀), 157,0 (C₁), 166,2 (C₁₄). **[M+H]⁺**= 385,21163 e **[M+Na]⁺**= 407,19338

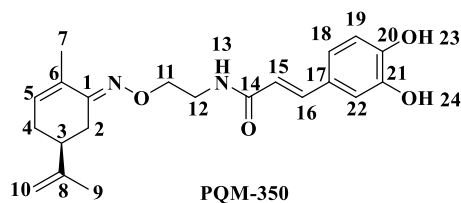


(*E*)-3-(3,4-di-hidroxifenila)-N-(2-(((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila acrilamida

Rendimento: 23% **Rendimento médio global:** 6% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₄ **MM:** 370,45 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - $[\alpha]_D^{30} = -202,64^\circ$ (2,27 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3345 (νOH), 2922 (νCH), 1651 (νC=O), 1592 (νC=N), 1514 (δNH), 1439 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1280 (C_{Ar}-O-H), 1195 e 1160 (C-OH), 1059 (ν_{as} C-OR), 975 (γCH=CH), 889 (γC=CH₂). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,86 (s, 3H, H7), 2,00-2,14 (m, 2H, H2 e H4), 2,21-2,25 (m, 1H, H2), 2,32 (d, ²J=11,9 Hz, 1H, H3), 3,12 (dd, ²J=3,8 Hz, ²J=15,57Hz, 1H, H4), 3,70 (dd, ²J=5,1 Hz, ²J=9,3 Hz, 2H, H12), 4,21-4,24 (m, 2H, H11), 4,77 (d, ²J=6,06Hz, 2H, H10), 6,05 (d, ²J=4,2 Hz, 1H, H5), 6,19 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H15), 6,64 (t, ²J=4,4 Hz, 1H, H13), 6,88 (dd, ³J=8,4 Hz, ²J=17,8Hz, 2H, H18 e H19), 7,10 (s, 1H, H22), 7,51 (d, ²J=15,51Hz, 1H, H16). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 40,9 (C12), 71,7 (C11), 110,1 (C10), 115,3 (C22), 115,4 (C18), 117,2 (C15), 120,7 (C19), 127,0 (C17), 130,0 (C6), 133,6 (C5), 142,3 (C16), 144,4 (C21), 146,9 (C8), 147,8 (C20), 157,3 (C1), 167,4 (C14). **[M+H]⁺ = 371,19604**

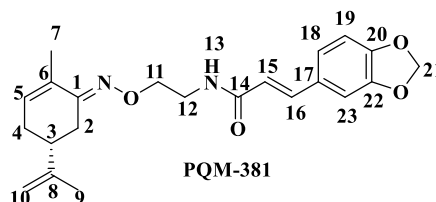


(*E*)-3-(3,4-di-hidroxifenila)-N-(2-(((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi) etilal acrilamida

Rendimento: 15% **Rendimento médio global:** 6% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₄ **MM:** 370,45 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - $[\alpha]_D^{30} = 14,08^\circ$ (1,42 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3342 (νOH), 2922 (νCH), 1651 (νC=O), 1549 (νC=N), 1510 (δNH), 1440 (δCH₂), 1374 (δCH₃), 1276 (C_{Ar}-O-H), 1192 e 1160 (C-OH), 1060 (ν_{as} C-OR), 973 (γCH=CH), 888 (γC=CH₂). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H9), 1,85 (s, 3H, H7), 2,00-2,11 (m, 2H, H2 e H4), 2,21-2,24 (m, 1H, H2), 2,26-2,37 (d, ²J=11,9 Hz, 1H, H3), 3,12 (dd, ²J=3,7 Hz, ²J=16,8 Hz, 1H, H4), 3,69 (d, ²J=4,5 Hz, 2H, H12), 4,20-4,23 (m, 2H, H11), 4,76 (d, ²J=6,1 Hz, 2H, H10), 6,05 (d, ³J=6,3 Hz, 1H, H5), 6,18 (d, ³J=15,5 Hz, 1H, H15), 6,67 (d, ³J=5,0 Hz, 1H, H13), 6,86 (q, ³J=7,7 Hz, 2H, H18 e H19), 7,08 (s, 1H, H22), 7,48 (d, ³J=15,5 Hz, 1H, H16). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 40,8 (C12), 71,7 (C11), 110,1 (C10), 115,2 (C22), 115,4 (C18), 117,1 (C15), 120,7 (C19), 127,0 (C17), 130,0 (C6), 133,6 (C5), 142,2 (C16), 144,4 (C21), 146,9 (C8), 147,8 (C20), 157,3 (C1), 167,4 (C14). **[M+H]⁺ = 371,19623**



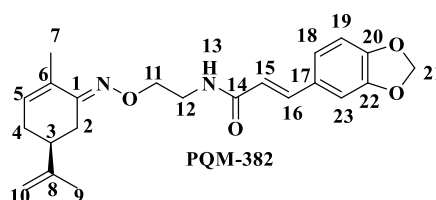
(*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-a)-N-(2-((((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila) acrilamida

Rendimento: 25% **Rendimento médio global:** 14% **FM:** C₂₂H₂₆N₂O₄ **MM:** 382,46 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **FF:** 85-87°C **[α]_D³⁰:** -15,38° (1,30 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3280 (vNH), 1651 (vC=O), 1622 (vC=C) 1558 (vC=Caromático) 1250 e 1073 (v_{s/as} C-OR).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H₉), 1,87 (s, 3H, H₇), 2,01-2,13 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,24 (t, ³J=4,12Hz, 1H, H₂), 2,30-2,39 (m, 1H, H₃), 3,13 (dd, ²J=3,9 Hz, ²J=16,4 Hz, 1H, H₄), 3,71 (dd, ²J=5,0 Hz, ³J=9,7 Hz, 2H, H₁₂), 4,21-4,24 (m, 2H, H₁₁), 4,78 (d, ²J=5,2 Hz, 2H, H₁₀), 5,98 (s, 2H, H₂₁), 6,05 (d, ³J=4,7 Hz, 1H, H₅), 6,21 (d, ³J=15,5 Hz, 1H, H₁₅), 6,37 (s, 1H, H₁₃), 6,79 (d, ³J=7,7 Hz, 1H, H₁₉), 6,95 (s, 1H, H₂₃), 6,98 (s, 1H, H₁₈), 7,52 (d, ³J=15,5 Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂) 40,5 (C₃ e C₁₂), 72,2 (C₁₁), 101,4 (C₂₁), 106,3 (C₁₉), 108,5 (C₁₀), 110,0 (C₂₃), 118,9 (C₁₅), 123,8 (C₁₈), 129,3 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,5 (C₁₆), 147,9 (C₈), 148,2 (C₂₂), 149,0 (C₂₀), 157,0 (C₁), 166,0 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 383,19617



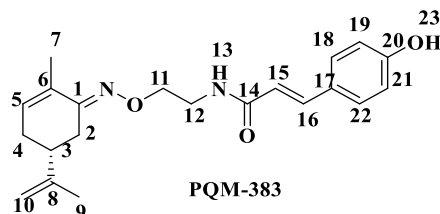
(*E*)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-a)-N-(2-((((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-o)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila) acrilamida

Rendimento: 30% **Rendimento médio global:** 17 % **FM:** C₂₂H₂₆N₂O₄ **MM:** 382,46 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **FF:** 67-68°C **[α]_D³⁰:** 14,28° (1,40 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3279 (vNH), 2958, 2914 e 2883 (vCH), 1651 (vC=O), 1621 (vC=C), 1558 (v C=C aromático), 1250 e 1073 (vC-O).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H₉), 1,87(s, 3H, H₇), 2,01-2,13 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,25 (t, ³J=5,5 Hz, 1H, H₂), 2,31-2,41 (m, 1H, H₃), 3,14 (dd, ²J=3,5 Hz, ³J=16,9 Hz, 1H, H₄), 3,71 (dd, ²J=5,2 Hz, ³J=9,8 Hz, 2H, H₁₂), 4,22-4,25 (m, 2H, H₁₁), 4,78 (d, ²J=5,3 Hz, 2H, H₁₀), 5,99 (s, 2H, H₂₁), 6,06 (d, ³J=6,7 Hz, 1H, H₅), 6,21 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₅), 6,37 (s, 1H, H₁₃), 6,79 (d, ³J=7,7 Hz, 1H, H₁₉), 6,81 (s, 1H, H₂₃), 6,99 (s, 1H, H₁₈), 7,53 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,9 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 72,1 (C₁₁), 101,4 (C₂₁), 106,3 (C₁₉), 108,5 (C₁₀), 110,0 (C₂₃), 118,9 (C₁₅), 123,8 (C₁₈), 129,3 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,6 (C₁₆), 147,9 (C₈), 148,2 (C₂₂), 149,0 (C₂₀), 157,0 (C₁), 165,9 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 383,19623

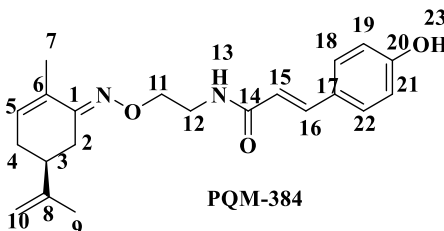


(*E*)-3-(4-hidroxifenila)-*N*-(2-((((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-ylidene)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)
acrilamida

Rendimento: 62% **Rendimento médio global:** 34% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₃ **MM:** 354,45 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - **[α]_D³⁰** = -13,24° (1,51 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3269 (νOH), 2922 (νCH), 1651 (νC=O), 1600, 1581,1511 e 1436 (C=C_{aromático}) 1213 (C-O), 827 (C-H_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,86 (s, 3H, H7), 2,01-2,13 (m, 2H, H2 e H4), 2,22 -2,39 (m, 2H, H2 e H3), 3,13 (dd, ³J=3,6 Hz, ³J=15,2 Hz, 1H, H4), 3,71 (dd, ³J=5,9 Hz e ³J= 9,6 Hz, 2H, H12), 4,22-4,25 (m, 2H, H11), 4,78 (d, ²J=5,9 Hz, 2H, H10), 6,06 (d, ³J=5,9Hz, 1H, H5), 6,23 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H15), 6,60 (t, ³J=5,3 Hz, 1H, H13), 6,86 (d, ³J=8,5 Hz, 2H, H19 e H21), 7,33 (d, ³J=8,5 Hz, 2H, H18 e H22) 7,54 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H16). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 27,9 (C4), 30,3 (C2), 40,2 (C3), 40,7 (C12), 71,9 (C11), 110,1 (C10), 116,0 (C19 e C21), 117,3 (C15), 126,7 (C17), 129,6 (C18 e C22), 130,0 (C6), 133,5 (C5), 141,3 (C16), 147,8 (C8), 157,2 (C20), 158,3 (C1), 166,9 (C14). **[M+H]⁺** = 355,20117

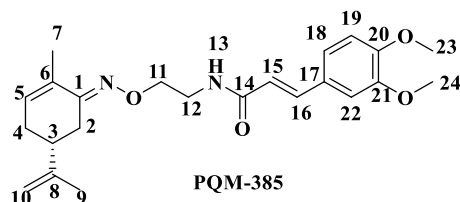


(*E*)-3-(4-hidroxifenila)-*N*-(2-((((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-ylidene)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila)
acrilamida

Rendimento: 47% **Rendimento médio global:** 26% **FM:** C₂₁H₂₆N₂O₃ **MM:** 354,45 g/mol

Aspecto físico: óleo amarelo **Faixa de Fusão:** - **[α]_D³⁰** = 7,24° (2,76 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3283 (νOH), 2920 (νCH), 1651 (νC=O), 1600,1581,1511 e 1436 (C=C_{aromático}) 1213 (C-O), 827 (νC-H_{anela}). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 1,75 (s, 3H, H9), 1,86 (s, 3H, H7), 2,01-2,10 (m, 2H, H2 e H4), 2,18-2,25 (m, 1H, H2), 2,31-2,38 (m, 1H, H3), 3,13 (dd, ³J=3,1Hz, ³J=16,0 Hz, 1H, H4), 3,72 (d, ³J=4,4 Hz, 2H, H12), 4,21-4,23 (m, 2H, H11), 4,78 (d, ²J=5,8 Hz, 2H, H10), 6,05 (d, ³J=5,1 Hz, 1H, H5), 6,23 (d, ³J=15,7 Hz, 1H, H15), 6,55 (t, ³J=4,8 Hz, 1H, H13), 6,86 (d, ³J=8,5 Hz, 2H, H19 e H21), 7,33 (d, ³J=8,5 Hz, 2H, H18 e H22) 7,54 (d, ³J=15,7 Hz, 1H, H16). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 17,7 (C7), 20,7 (C9), 28,0 (C4), 30,3 (C2), 40,3 (C3), 40,7 (C12), 71,9 (C11), 110,1 (C10), 116,0 (C19 e C21), 117,5 (C15), 126,8 (C17), 129,6 (C18 e C22), 130,0 (C6), 133,4 (C5), 141,3 (C16), 147,8 (C8), 157,2 (C20), 158,3 (C1), 167,0 (C14). **[M+H]⁺** = 355,20126

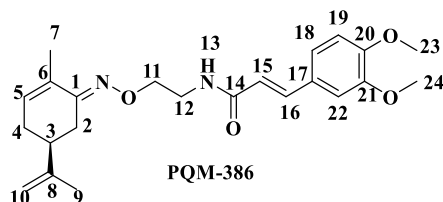


(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenila)-*N*-(2-(((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila acrilamida

Rendimento: 39% **Rendimento médio global:** 21% **FM:** C₂₃H₃₀N₂O₄ **MM:** 398,50 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **FF:** 82-85°C **[α]_D³⁰:** -20,0° (3,0 mg/mL, metanol)

IV (ν máx, cm⁻¹): 3278 (νNH), 2921 e 2853 (νCH), 1655 (νC=O), 1374 (δCH₃), 1256 (ν_{ass} C-O). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H₉), 1,87 (s, 3H, H₇), 2,02-2,11 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,22-2,26 (m, 1H, H₂), 2,31-2,39 (m, 1H, H₃), 3,14 (dd, ²J=3,6Hz, ³J=16,9Hz, 1H, H₄), 3,72 (dd, ²J=5,2Hz, ³J=9,9Hz, 2H, H₁₂), 3,9 (s, 6H, H₂₃ e H₂₄), 4,22-4,25 (m, 2H, H₁₁), 4,78 (d, ²J=5,4Hz, 2H, H₁₀), 6,05 (d, ³J=6,03Hz, 1H, H₅), 6,28 (d, ³J=15,5Hz, 1H, H₁₅), 6,44 (t, ³J=5,1Hz, 1H, H₂₂), 6,85 (d, ³J=8,3Hz, 1H, H₁₉), 7,01 (s, 1H, H₁₃) 7,07 (d, ³J=8,3Hz 1H, H₁₈), 7,55 (d, ³J=15,6Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,4 (C₁₂), 55,8 (C₂₃), 56,0 (C₂₄), 71,2 (C₁₁), 109,8 (C₁₀), 110,0 (C₂₂), 111,2 (C₁₉), 118,9 (C₁₅), 121,8 (C₁₈), 127,9 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,6 (C₁₆), 147,9 (C₈), 149,2 (C₂₁), 150,6 (C₂₀), 157,0 (C₁), 166,1 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 399,22754

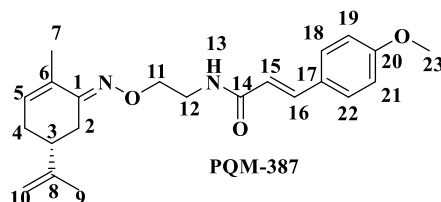


(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenila)-*N*-(2-(((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-*o*)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila acrilamida

Rendimento: 17% **Rendimento médio global:** 10% **FM:** C₂₃H₃₀N₂O₄ **MM:** 398,50 g/mol

Aspecto físico: sólido branco **FF:** 80-82°C **[α]_D³⁰:** 10,81° (1,85 mg/mL, metanol)

IV (ν máx, cm⁻¹): 2903 (νCH), 1666 (νC=O), 1648 (νC=N), 1510 (νC=C), 1253 (ν_{ass} C-O), 1064 (ν_s C-OR). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H₉), 1,87 (s, 3H, H₇), 2,02-2,12 (m, 2H, H₂ e H₄), 2,23-2,24 (m, 1H, H₂), 2,31-2,40 (m, 1H, H₃), 3,14 (dd, ²J=3,9 Hz, ³J=15,6 Hz, 1H, H₄), 3,72 (dd, ²J=5,0 Hz, ³J=9,6 Hz, 2H, H₁₂), 3,90 (s, 6H, H₂₃ e H₂₄), 4,22-4,26 (m, 2H, H₁₁), 4,79 (d, ²J=5,2 Hz, 2H, H₁₀), 6,05 (s, 1H, H₅), 6,27 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₅), 6,40 (s, 1H, H₁₃), 6,85 (d, ³J=8,2 Hz, 1H, H₁₉), 7,02 (s, 1H, H₂₂), 7,08 (d, ³J=9,2Hz 1H, H₁₈), 7,55 (d, ³J=15,6Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 55,9 (C₂₃), 56,0 (C₂₄), 72,2 (C₁₁), 109,7 (C₂₂), 110,0 (C₁₀), 111,1 (C₁₉), 118,8 (C₁₅), 121,8 (C₁₈), 127,9 (C₁₇), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,7 (C₁₆), 147,9 (C₈), 149,2 (C₂₁), 150,6 (C₂₀), 157,0 (C₁), 166,1 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 399,22775

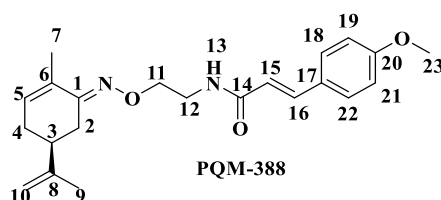


(*E*)-3-(4-metoxifenila)-N-(2-(((*R,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-ox)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila acrilamida

Rendimento: 30% **Rendimento médio global:** 16% **FM:** C₂₂H₂₈N₂O₃ **MM:** 368,48 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **FF:** 89-92°C **[α]_D³⁰:** -27,77° (1,44g/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3319 (vNH), 2909 (vCH), 1651 (vC=O), 1603, 1575, 1510 e 1466 (vC=C aromático) 1251 (v_{ass} C-O), 1061 (v_s C-OR), 826 (γCH). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,74 (s, 3H, H₉), 1,86 (s, 3H, H₇), 2,00-2,121(m, 2H, H₂ e H₄), 2,21-2,24 (M, 1H, H₂), 2,29-2,39 (m, 1H, H₃), 3,12 (dd, ²J=3,8Hz, ³J=16,4 Hz, 1H, H₄), 3,69 (dd, ²J=5,0Hz, ³J=9,7Hz, 2H, H₁₂), 3,80 (s, 3H, H₂₃), 4,20-4,24 (m, 2H, H₁₁), 4,77 (d, ²J=5,1 Hz, 2H, H₁₀), 6,03 (d, ³J=5,6 Hz, 1H, H₅), 6,25 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₅), 6,43 (t, ³J=4,9 Hz, 1H, H₁₃), 6,86 (d, ³J=8,6 Hz, 2H, H₁₉ e H₂₁), 7,42 (d, ³J=8,5 Hz 2H, H₁₈ e H₂₂), 7,56 (d, ³J=15,6 Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 27,9 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 55,3 (C₂₃), 72,2 (C₁₁), 110,0 (C₁₀), 114,3 (C₁₉ e C₂₁) 118,5 (C₁₅), 127,6 (C₁₇), 129,3 (C₁₈ e C₂₂), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,5 (C₁₆), 147,9 (C₈), 157,0 (C₂₀), 160,9 (C₁), 166,3 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 369,21701



(*E*)-3-(4-metoxifenila)-N-(2-(((*S,E*)-2-metila-5-(prop-1-en-2-ox)ciclohex-2-en-1-ilideno)amino)oxi)etila acrilamida

Rendimento: 71% **Rendimento médio global:** 40 % **FM:** C₂₂H₂₈N₂O₃ **MM:** 368,48 g/mol

Aspecto físico: sólido amarelo pálido **FF:** 68-70°C **[α]_D³⁰:** 16,80° (2,38 mg/mL, metanol)

IV (v máx, cm⁻¹): 3317 (vNH), 2955, 2909, 2865, 2835 (vCH), 1651 (vC=O), 1062, 1574, 1509 (v C=C_{aromatico}) 1250 (v_{ass} C-O), 1060(v_s C-O), 826 (γC-H_{anel}). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1,76 (s, 3H, H₉), 1,87 (s, 3H, H₇), 2,02-2,13(m, 2H, H₂ e H₄), 2,24 (t, ³J=5,53Hz, 1H, H₂), 2,31-2,40 (m, 1H, H₃), 3,14 (dd, ²J=3,9Hz, ³J=16,9Hz, 1H, H₄), 3,71 (dd, ²J=5,0Hz, ³J=9,6Hz, 2H, H₁₂), 3,83 (s, 3H, H₂₃), 4,22-4,25 (m, 2H, H₁₁), 4,78 (d, ²J=5,9Hz, 2H, H₁₀), 6,05 (d, ³J=7,0Hz, 1H, H₅), 6,25 (d, ³J=15,6Hz, 1H, H₁₅), 6,36 (t, ³J=5,5Hz, 1H, H₁₃), 6,89 (d, ³J=8,5Hz, 2H, H₁₉ e H₂₁), 7,44 (d, ³J=8,6Hz 2H, H₁₈ e H₂₂), 7,57 (d, ³J=15,6Hz, 1H, H₁₆). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 17,7 (C₇), 20,7 (C₉), 28,0 (C₄), 30,3 (C₂), 40,3 (C₃), 40,5 (C₁₂), 55,4 (C₂₃), 72,2 (C₁₁), 110,0 (C₁₀), 114,3 (C₁₉ e C₂₁) 118,5 (C₁₅), 127,6 (C₁₇), 129,3 (C₁₈ e C₂₂), 130,1 (C₆), 133,2 (C₅), 140,5 (C₁₆), 147,9 (C₈), 157,0 (C₂₀), 160,9 (C₁), 166,2 (C₁₄). **[M+H]⁺** = 369,21704

8.2 AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

8.2.1 Atividade sequestrante de radicais DPPH

O ensaio de radicais livres estáveis de DPPH é um método simples para determinar a atividade antioxidante e é expresso como CE₅₀, isto é, concentração do composto que causa 50% de redução na atividade de DPPH. Foram utilizadas microplacas de 96 poços de poliestireno com fundo plano (ThermoFisher Scientific, EUA). O ensaio foi realizado em metanol PA. A solução de DPPH foi preparada na concentração de 0,2 mM. O meio de ensaio de cada poço (200 µL) consistia em 100 µL de solução DPPH e 100 µL de composto testado (500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,62, 7,81, 3,90, 1,95 mg.L⁻¹). A atividade antioxidante foi determinada após 30 min de incubação medindo o aumento da absorvância a 517 nm à temperatura do laboratório usando o leitor de microplacas multimodo Synergy 2 (Biotek, Vermont EUA). Cada concentração foi testada em triplicata.

Para avaliar a capacidade sequestrante do radical, foi obtida a percentual de inibição, de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ de inibição} = \frac{\text{absorbância do controle} - \text{absorbância da amostra}}{\text{absorbância do controle}} \times 100$$

A determinação da concentração de amostra ou padrão que causa 50% de inibição da concentração (CI₅₀) inicial de DPPH foi obtida por regressão linear dos pontos plotados graficamente. Para a plotagem dos pontos, foram utilizados os valores das médias obtidas de triplicatas realizadas para cada uma das substâncias. O software GraphPad Prism versão 6 para Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA) foi utilizado para análise estatística.

8.2.2 Avaliação da atividade antioxidante frente a *t*-BOOH

Para avaliação de possível neuroproteção das moléculas, as mesmas foram avaliadas quanto a sua capacidade de proteger células frente a um estímulo lesivo. Foram utilizadas células da linhagem SH-SY5Y mantidas em meio DMEM/F12 com 10% de soro fetal bovino e 2 mM de glutamina, a 37°C e 5% CO₂.

No dia do ensaio as células (105 células/poço) foram postas a aderir em placas de 96 poços em meio DMEM/F12. Após 24 horas as substâncias foram adicionadas em concentração de 10 µM e, em seguida, adicionou-se *t*-BOOH (50 µM). Após 4 horas de incubação procedeu-se ao ensaio de MTT.

O ensaio de MTT consiste em descartar o sobrenadante das células em cultura e adicionar MTT (5 mg/mL, 100 µL por poço). Após 2 horas de incubação o sobrenadante é descartado e adiciona-se aos poços 100 µL de DMSO para a solubilização dos cristais de formazan formados. A densidade óptica é lida em leitor elisa Varioskan (Thermo-Fischer), em comprimento de onda de 570 nm. Os dados foram expressos como $\text{media} \pm \text{desvio padrão}$ da densidade óptica ou como média do percentual de células vivas, quando comparado com o grupo controle. Cada grupo experimental foi composto por quatro experimentos independentes. Em cada experimento os grupos foram feitos em triplicata.

8.2.3 Avaliação da inibição das colinesterases

A atividade anticolinesterásica foi determinada de acordo com o método adaptado de Ellman¹⁹⁸. Todas as soluções utilizadas nos ensaios foram preparadas em tampão tris-HCl 0,02 M (pH =7,5) e as soluções estoque dos compostos foram preparadas em DMSO (15 mM). Em uma placa de 96 poços de fundo plano foram adicionadas soluções de tratamento com o composto inibidor em concentração final de 30 µM. O controle veículo (DMSO) foi utilizado como referência (controle negativo). Foram adicionados ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB) à butirilcolinesterase de equinos (EqBuChE) ou acetilcolinesterase de enguia elétrica (EeAChE) na presença de albumina sérica bovina (BSA). A absorbância foi registrada utilizando um leitor de placas iMark (Bio-Rad) equipado com um filtro de luz de $\lambda = 415$ nm e esta medida usada como uma referência em branco. Após incubação de 10 minutos à temperatura ambiente, iodeto de butirilticolina (BCTI) foi adicionado e a absorbância foi registrada à temperatura ambiente a $\lambda = 415$ nm por 10 vezes com intervalos de 30 segundos a cada leitura. A atividade enzimática foi calculada como percentagem da média dos valores de absorbância medidos para o controle tratado com DMSO, descontada da média dos valores de referência em branco. Os ensaios foram realizados em triplicatas (para o cálculo do desvio-padrão). Os valores de inibição foram calculados com auxílio do programa Excel.

8.2.4 Avaliação da citotoxicidade

8.2.4.1 Animais

Para a realização dos experimentos, foram utilizados aproximadamente 30 ratos da linhagem *Wistar* neonatos, nascidos a partir de matrizes obtidas do Biotério Central da

Universidade Federal de Alfenas. Dois dias após o nascimento, os filhotes machos foram separados e submetidos ao procedimento para remoção do hipocampo. Para tanto, eles foram rapidamente eutanasiados por decapitação e o hipocampo foi dissecado e mantido em meio apropriado até o momento do processamento, descrito a seguir. Os procedimentos citados acima foram realizados no laboratório de Fisiologia da Universidade Federal de Alfenas. Foram aproveitados, para remoção do hipocampo, os animais eutanasiados para obtenção do hipotálamo no projeto “Estudos da regulação do ciclo glutamato-glutamina hipocampal em modelos experimentais de epilepsia” (com aprovação do comitê de ética local, protocolo número 0004/2021). Esta emenda foi oficialmente comunicada ao CEUA e aprovada pelo mesmo.

8.2.4.2 Cultura de células

A cultura primária de astrócitos foi realizada a partir dos hipocampus frescos coletados dos ratos neonatos *Wistar*. As amostras de tecidos foram então dissociadas com tripsina 0,05% e as células foram cultivadas em solução de DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, Invitrogen) contendo soro fetal bovino (10%) e 1% de solução de penicilina (10,000 IU/ml) - streptomomicina (10,000 µg/ml) (PS; Mediatech) por aproximadamente oito dias. Em seguida, as células foram submetidas à agitação (200 rpm) por um período de 2h a 37°C, a fim de separar os oligodendrócitos e neurônios dos astrócitos. Após este processo, todo o meio foi descartado, houve a adição de tripsina 0,05% e a garrafa foi levada para a estufa por 15 minutos. Iniciando o processo de descolagem, adicionou-se solução DMEM e com a ajuda de um pipetador utilizamos fricção a jato para retirar a maior quantidade possível de células do fundo da garrafa. Todo o conteúdo da garrafa foi colocado em tubo falcon de 50ml e levado para a centrifuga a 1000 rpm por 4 minutos. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e adicionado solução DMEM. Parte deste conteúdo foi transferido para um ependorf com adição do corante azul de tripano para a contagem das células. Para a contagem de células foi utilizada a câmara de Neubauer, com a adição de aproximadamente 10 µL do conteúdo do ependorf, movendo-se por capilaridade até preencher completamente a lâmina previamente posicionada. Em seguida, a câmara foi colocada em um microscópio e obtivemos aproximadamente $17,8 \times 10^5$ já com o fator de diluição de células em 10 µL de conteúdo.

8.2.4.2 Ensaio de citotoxicidade

Para a avaliação da citotoxicidade dos derivados foi utilizado o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetilazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT). Os poços foram cobertos por aproximadamente 150 μ L de DMEM contendo $0,5 \times 10^5$ células e incubadas por 24 horas a 37°C e 5% de CO₂. Após o período de incubação o meio foi retirado e foi adicionado 150 μ L de DMEM contendo os compostos da série 1 (**PQM-273 a PQM-276, PQM-290 a PQM-295 e PQM-300 a PQM-309**) e série 2 (**PQM-337 a PQM-346, PQM-389 e PQM-390**) e série 3 (**PQM-347 a PQM-350 e PQM-381 a PQM-388**) nas concentrações 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,12 μ g/mL. Foram utilizados controles de crescimento positivo, contendo apenas meio de cultura e células, controle negativo de crescimento contendo DMSO 50% e controle da citotoxicidade do solvente, contendo etanol na concentração utilizada para a diluição dos compostos, a placa foi então incubada por 48 horas. Após o período de incubação o meio foi retirado e as células foram cuidadosamente lavadas duas vezes com 150 μ L de PBS. Após lavagem, foi adicionado 150 μ L de DMEM contendo MTT na concentração de 0,5 mg/mL e as células foram novamente incubadas por 4 horas. Em seguida, o meio foi retirado cuidadosamente e adicionaram-se 100 μ L de DMSO para solubilização dos cristais de formazana. A placa foi agitada durante 15 minutos e a absorbância correspondente a cada amostra foi medida no leitor espectrofotométrico de microplacas a 540 nm.

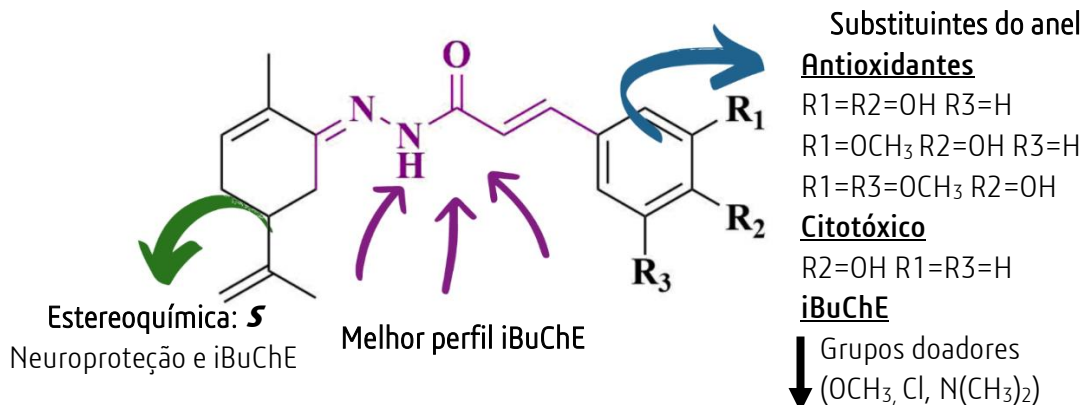
A absorbância obtida das células controle, não-tratadas, foi considerada como 100% de viabilidade celular¹⁹⁴. Os dados foram avaliados utilizando regressão linear para se obter os valores de CI₅₀.

9 CONCLUSÃO

Este trabalho relatou pela primeira vez a síntese de 50 substâncias, com estrutura molecular inédita e de fácil acesso sintético, que preservou subunidades estruturais presentes no CBD. Estas substâncias ainda estão sob avaliação, mas estudos preliminares revelaram, de maneira geral, alguns derivados com propriedades neuroprotetora, antioxidante, inibitória seletiva de BuChE e baixa citotoxicidade, corroborados por predição *in silico* de parâmetros ADME, indicativos de bom perfil de absorção oral e permeação BHE adequada.

Dentre as 3 séries avaliadas podemos apresentar um perfil de relação estrutura-atividade (Figura 60), em que vislumbramos que a estereoquímica tem papel auxofórico quanto a atividade neuroprotetora e iBuChE, a subunidade CNA é de fundamental importância para que os compostos sejam seletivos para BuChE, a diversidade de grupos substituintes no anel aromático foi útil para que identificássemos os melhores substituintes em cada uma das atividades avaliadas. A saber, os compostos com substituições 3,4-OH foram os mais potentes quanto ao perfil sequestrante de radicais DPPH, a exemplo de **PQM-290** ($CE_{50 \text{ DPPH}} = 46 \mu\text{M}$) e **PQM-349** ($CE_{50} = 2 \mu\text{M}$), enquanto que compostos com substituições 3-OMe/4-OH mostraram um perfil multialvo, p.e. **PQM-274** ($CE_{50 \text{ DPPH}} = 129 \mu\text{M}$, 67% a 0,1 μM e $CI_{50 \text{ BuChE}} = 0,79 \mu\text{M}$). Por fim, grupos doadores de densidade eletrônica não exibiram um bom perfil quanto a inibição da BuChE.

Figura 60- Relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados.



Fonte: do Autor.

Por fim, dentre os ensaios realizados até o momento, um bom número de compostos demonstrou atividade neuroprotetora e/ou antioxidantes. A configuração absoluta *S* é predominante nesses compostos, e a série CCNA (série1) é a mais promissora com destaque

para **PQM-376** que apresentou um perfil multi-alvo, e **PQM-300** que mostrou efeitos neuroprotetores nos ensaios *t*-BOOH e iBuChE (57%), ambos com boa viabilidade celular e parâmetros ADME.

REFERÊNCIAS

- 1 ROBISON, R. **O grande livro da cannabis**. 1^oed.; Rio de Janeiro, Zahar, 1999.
- 2 LIGRESTI, A.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiological Reviews**. [S. l.], v. 96, n. 4, p. 1593–1659, 2016.
- 3 GONTIJO, C.; CASTRO, G. L.; CASTRO, A. D. De. Canabidiol e suas aplicações farmacêuticas. **REFACER**. [Brasil], v. 5, n. 1, 2016.
- 4 SCHERMA, M.; MASIA, P.; DEIDDA, M.; et al. New perspectives on the use of cannabis in the treatment of psychiatric disorders. **Medicines**. [S. l.], v. 5, n. 4, p. 107, 2018.
- 5 PERTWEE, R. Pharmacological actions of cannabinoids. **European Neuropsychopharmacology**. [S. l.], v. 20, p. S205, 2010.
- 6 BURSTEIN, S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 23, n. 7, p. 1377–1385, 2015.
- 7 WIKIPEDIA. Canabidiol. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Canabidiol>. Acesso em 31 de Janeiro de 2017.
- 8 JONES, N. A.; GLYN, S. E.; AKIYAMA, S.; et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures. **Seizure**. [S. l.], v. 21, n. 5, p. 344–352, 2012.
- 9 MATOS, R. L. A.; SPINOLA, L. A.; BARBOZA, L. L.; et al. O Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**. [Brasil], v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017.
- 10 MORALES, P.; HURST, D. P.; REGGIO, P. H. Molecular targets of the phytocannabinoids : a complex picture. **Progress in the Chemistry of Organic Natural Products**. [S. l.], v. 103, p. 103–131, 2017.
- 11 BONINI, S. A.; PREMOLI, M.; TAMBARO, S.; et al. Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. **Journal of Ethnopharmacology**. [S. l.], v. 227, n. September, p. 300–315, 2018.
- 12 MACCARRONE, M. Missing pieces to the endocannabinoid puzzle. **Trends in molecular medicine**. [S. l.], p. 1–10, 2019.
- 13 MECHOULAM, R.; SHANI, A.; EDERY, H.; et al. Chemical basis of hashish activity. **SCIENCE**. [S. l.], v. 169, n. August, p. 611–612, 1970.
- 14 PATIL, K. R.; GOYAL, S. N.; SHARMA, C.; et al. Phytocannabinoids for cancer therapeutics: recent updates and future prospects. **Current Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 22, n. 30, p. 3472–3501, 2015.
- 15 HILL, A. J.; WILLIAMS, C. M.; WHALLEY, B. J.; et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders. **Pharmacology & Therapeutics**. [S. l.], v. 133, n. 1, p. 79–97, 2012.

- 16 TURNER, S. E.; WILLIAMS, C. M.; IVERSEN, L.; et al. Molecular pharmacology of phytocannabinoids; **Phytocannabinoids**. Editora Springer, Vol. 103, p. 62–91.
- 17 CILIO, M. R.; THIELE, E. A.; DEVINSKY, O. The case for assessing cannabidiol in epilepsy. **Epilepsia**. [S. l.], v. 55, n. 6, p. 787–790, 2014.
- 18 KLUMPERS, L. E.; THACKER, D. L. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. **Journal of AOAC International**. [S. l.], v. 102, n. 2, p. 412–420, 2019.
- 19 SCHUBART, C. D.; SOMMER, I. E. C.; FUSAR-POLI, P.; et al. Cannabidiol as a potential treatment for psychosis. **European Neuropsychopharmacology**. [S. l.], v. 24, n. 1, p. 51–64, 2014.
- 20 GROTENHERMEN, F. Pharmacology of cannabinoids. **Neuroendocrinology Letters**. [S. l.], v. 25, n. 1–2, p. 14–23, 2004.
- 21 PAMPLONA, F. A. Quais são e pra que servem os medicamentos à base de cannabis? **Revista da Biologia**. [Brasil], v. 13, n. 1, p. 28–35, 2014.
- 22 ZANDA, M. T.; FATTORE, L. Old and new synthetic cannabinoids: lessons from animal models. **Drug Metabolism Reviews**. [S. l.], v. 50, n. 1, p. 54–64, 2018.
- 23 CASTANETO, M. S.; GORELICK, D. A.; DESROSIERS, N. A.; et al. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. **Drug Alcohol Dependence**. [S. l.], v. 23, n. 1, p. 12–41, 2014.
- 24 PAPASEIT, E.; PÉREZ-MAÑÁ, C.; PÉREZ-ACEVEDO, A. P.; et al. Cannabinoids: from pot to lab. **International Journal of Medical Sciences**. [S. l.], v. 15, n. 12, p. 1286–1295, 2018.
- 25 LONG, L. E.; MALONE, D. T.; TAYLOR, D. A. The pharmacological actions of cannabidiol. **Drugs of the Future**. [S. l.], v.30, n. 7, p. 747–753, 2005.
- 26 CHANDA, D.; NEUMANN, D.; GLATZ, J. F. C. The endocannabinoid system: overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. [S. l.], v. 140, n. August 2018, p. 51–56, 2019.
- 27 LOHAR, V.; RATHORE, A. S. Cannabinoids : Pharmacological profile of promising molecules. **Phytopharmacology**. [S. l.], v. 4, n. 1, p. 41–52, 2013.
- 28 NAVARRO, G.; VARANI, K.; REYES-RESINA, I.; et al. Cannabigerol Action at cannabinoid CB1 and CB2 receptors and at CB1-CB 2 heteroreceptor complexes. **Frontiers in Pharmacology**. [S. l.], v. 9, n. JUN, p. 1–14, 2018.
- 29 ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C.; et al. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [Brasil], v. 39, n. 4, p. 421–429, 2006.
- 30 PISANTI, S.; MARIA, A.; CIAGLIA, E.; et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacology & Therapeutics**. [S. l.], v. 175, p. 133–150, 2017.
- 31 CAMPOS, A. C.; FOGAÇA, M. V.; SONEGO, A. B.; et. al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 112, p. 119–127, 2016.

- 32 BREUER, A.; HAJ, C. G.; FOGAÇA, M. V.; et.al. Fluorinated cannabidiol derivatives: enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. **PLoS ONE**. [S. l.], v. 11, n. 8, p. 1–19, 2016.
- 33 ADAMS, R.; HUNT, M.; CLARK, J. H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marijuana extract of minnesota wild hemp. I. **Journal of the American Chemical Society**. [S. l.], v. 62, n. 1, p. 196–200, 1939.
- 34 MECOULAM, R.; Shvo, Y. Hashish—I. The structure of cannabidiol. **Tetrahedron**, [S. l.], v. 19, n. 12, p. 2073–2078, 1963.
- 35 STERN, E.; LAMBERT, D. M. Medicinal chemistry endeavors around the phytocannabinoids. **Chemistry and Biodiversity**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 1707–1728, 2007.
- 36 LI, H.; LIU, Y.; TIAN, D.; et. al. Overview of cannabidiol (CBD) and its analogues: structures, biological activities, and neuroprotective mechanisms in epilepsy and Alzheimer’s disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 192, p. 112163, 2020.
- 37 FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; SAGREDO, O.; PAZOS, M. R.; et. al. Cannabidiol for Neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 75, n. 2, p. 323–333, 2013.
- 38 CAMPOS, A. C.; FOGAÇA, M. V.; SCARANTE, F. F.; et. al. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. **Frontiers in Pharmacology**. [S. l.], v. 8, n. MAY, 2017.
- 39 RUSSO, E. B. Cannabidiol claims and misconceptions. **Trends in Pharmacological Sciences**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 198–201, 2017.
- 40 MARTINEZ NAYA, N.; KELLY, J.; CORNA, G.; et al. An overview of cannabidiol as a multifunctional drug: pharmacokinetics and cellular effects. **Molecules**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 473, 2024.
- 41 LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **British Journal of Clinical Pharmacology**. [Inglaterra], v. 84, n. 11, p. 2477–2482, 2018.
- 42 KARL, T.; GARNER, B.; CHENG, D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer’s disease. **Behavioural Pharmacology**. [S. l.], v. 28, n. 2- 3 Special Issue, p. 142–160, 2017.
- 43 SILVESTRO, S.; SCHEPICI, G.; BRAMANTI, P.; et al. Molecular targets of cannabidiol in experimental models of neurological disease. **Molecules**. [S. l.], v. 25, n. 21, p. 5186, 2020.
- 44 MACCALLUM, C. A.; RUSSO, E. B. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. **European Journal of Internal Medicine**. [S. l.], v. 49, n. Jan., p. 12–19, 2018.
- 45 UJVÁRY, I.; HANUŠ, L. Human metabolites of cannabidiol: a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. **Cannabis and Cannabinoid Research**. [S. l.], v. 1, n. 1, p. 90–101, 2016.

- 46 DEVINSKY, O.; CILIO, M. R.; CROSS, H.; et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**. [S. l.], v. 55, n. 6, p. 791–802, 2014.
- 47 BORGES, R. S.; BATISTA, J.; VIANA, R. B.; et al. Understanding the molecular aspects of tetrahydrocannabinol and cannabidiol as antioxidants. **Molecules**. [S. l.], v. 18, n. 10, p. 12663, 2013.
- 48 CASSANO, T.; VILLANI, R.; PACE, L.; et al. From Cannabis sativa to cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. **Frontiers in Pharmacology**. [S. l.], v. 11, n. March, p. 1–10, 2020.
- 49 HACKE, A. C. M.; LIMA, D.; DE COSTA, F.; et al. Probing the Antioxidant activity of δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in cannabis sativa extracts. **The Analyst**, [S. l.], v. 144, n. 16, p. 4952–4961, 2019.
- 50 ATALAY, S.; JAROCKA-KARPOWICZ, I.; SKRZYDLEWSKA, E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. **Antioxidants**. [Suiça], v. 9, n. 1, p. 21, 2019.
- 51 PERNONCINI, K. V. Usos terapêuticos potenciais do canabidiol obtido da Cannabis sativa. **Revista UNINGÁ Review**. [Brasil], v. 20, n. 3, p. 101–106, 2014.
- 52 ROSENBERG, E. C.; TSIEN, R. W.; WHALLEY, B. J.; et al. Cannabinoids and epilepsy. **Neurotherapeutics**. [S. l.], v. 12, n. 4, p. 747–768, 2015.
- 53 PETROSINO, S.; VERDE, R.; VAIA, M.; et al. Anti-inflammatory properties of cannabidiol, a nonpsychotropic cannabinoid, in experimental allergic contact dermatitis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. [S. l.], v. 365, n. 3, p. 652–663, 2018.
- 54 CIFELLI, P.; RUFFOLO, G.; DE FELICE, E.; et al. Phytocannabinoids in neurological diseases: could they restore a physiological gabaergic transmission? **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 21, n. 3, p. 723, 2020.
- 55 FONSECA, B. M. .; COSTA, M. A. .; ALMADA, M. .; et al. O sistema endocanabinóide – uma perspectiva terapêutica. **Acta Farmacêutica Portuguesa**. [S. l.], v. 2, n. 2, p. 97–104, 2013.
- 56 BISOGNO, T.; HANUSAE, L. R.; DE PETROCELLIS, L.; et al.. Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid vr1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**. [S. l.], v. 134, p. 845–852, 2001.
- 57 MULLER, C.; MORALES, P.; REGGIO, P. H. Cannabinoid ligands targeting TRP channels. **Frontiers in Molecular Neuroscience**. [S. l.], v. 11, n. Jan, p. 1–15, 2019.
- 58 CAMPOS, A. C.; MOREIRA, F. A.; GOMES, F. V.; et al. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**. [S. l.], v. 367, n. 1607, p. 3364–3378, 2012.
- 59 DEIANA, S. Medical Use of Cannabis. Cannabidiol: a new light for schizophrenia. **Drug Testing and Analysis**. [S. l.], v. 5, n. 1, p. 46–51, 2013.
- 60 SALES, A. J.; CRESTANI, C. C.; GUIMARÃES, F. S.; et al. Antidepressant-like

- effect induced by cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**. [S. l.], v. 86, n. Jun, p. 255–261, 2018.
- 61 SALES, A. J.; FOGAÇA, M. V.; SARTIM, A. G.; et al. Cannabidiol Induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased bdnf signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. **Molecular Neurobiology**. [S. l.], v. 56, n. 2, p. 1070–1081, 2019.
- 62 DUMAN, R. S.; DEYAMA, S.; FOGAÇA, M. V. Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. **European Journal of Neuroscience**. [S. l.], v.53, n. 1, p. 126–139, 2021.
- 63 GÁLL, Z.; FARKAS, S.; ALBERT, Á.; FERENCZ, E.; et al. Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. **Biomolecules**. [S. l.], v. 10, n. 5, p. 801, 2020.
- 64 POLESZAK, E.; WOŚKO, S.; SŁAWIŃSKA, K.; et al. Cannabinoids in depressive disorders. **Life Sciences**. [S. l.], v. 213, p. 18–24, 2018.
- 65 HOFMANN, M. E.; FRAZIER, C. J. Marijuana, endocannabinoids, and epilepsy: potential and challenges for improved therapeutic intervention. **Experimental Neurology**. [S. l.], v. 244, p. 43–50, 2013.
- 66 LAPRAIRIE, R. B.; BAGHER, A. M.; KELLY, M. E. M.; et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. **British Journal of Pharmacology**. [S. l.], v. 172, n. 20, p. 4790–4805, 2015.
- 67 MARTÍNEZ-PINILLA, E.; VARANI, K.; REYES-RESINA, I.; et al. binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors. **Frontiers in Pharmacology**. [S. l.], v. 8, n. Oct, p. 1–10, 2017.
- 68 NAVARRO, G.; REYES-RESINA, I.; RIVAS-SANTISTEBAN, R.; et al. Cannabidiol Skews Biased Agonism at Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors with Smaller Effect in CB1-CB2 heteroreceptor complexes. **Biochemical Pharmacology**. [S. l.], No. August, p. 1–11, 2018.
- 69 YE, L.; CAO, Z.; WANG, W.; et al. New insights in cannabinoid receptor structure and signaling. **Current Molecular Pharmacology**. [S. l.], v. 12, n. 3, p. 239–248, 2019.
- 70 ROSENTHALER, S.; PÖHN, B.; KOLMANZ, C.; et al. Differences in receptor binding affinity of several phytocannabinoids do not explain their effects on neural cell cultures. **Neurotoxicology and Teratology**. [S. l.], v. 46, p. 49–56, 2014.
- 71 Pellati, F.; Borgonetti, V.; Brighenti, V.; et al. Cannabis sativa l . and nonpsychoactive cannabinoids : their chemistry and role against oxidative stress , inflammation , and cancer. **Biomedical Research International**. [S. l.], v. 2018, p. 15, 2018.
- 72 ZUARDI, A. W.; CRIPPA, J. A. S.; HALLAK, J. E. C. Cannabis Sativa: A Planta Que Pode Produzir Efeitos Indesejáveis e Também Trata-los. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. [Brasil], v. 32, n. SUPPL. 1, p. 6–7, 2010.
- 73 CASSANO, T.; CALCAGNINI, S.; PACE, L.; et al. Cannabinoid receptor 2 signaling in neurodegenerative disorders: from pathogenesis to a promising therapeutic target. **Frontiers in Neuroscience**. [S. l.], v. 11, n. FEB, p. 1–10, 2017.

- 74 LUJÁN, M.; VALVERDE, O. The pro-neurogenic effects of cannabidiol and its potential therapeutic implications in psychiatric disorders. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [S. l.], v. 14, p. 109, 2020.
- 75 PATRICIO, F.; MORALES-ANDRADE, A. A.; PATRICIO-MARTÍNEZ, A.; et al. Cannabidiol as a therapeutic target: evidence of its neuroprotective and neuromodulatory function in Parkinson's disease. **Frontiers in Pharmacology**. [S. l.], v. 11, n. Dec., p. 1–24, 2020.
- 76 IBEAS BIH, C.; CHEN, T.; NUNN, A. V. W.; et al. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. **Neurotherapeutics**. [S. l.], v. 12, n. 4, p. 699–730, 2015.
- 77 ZUARDI, A. W. Cannabidiol : from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. [Brasil], v. 30, n. 3, p. 271–280, 2008.
- 78 SZAFIARSKI, J. P.; MARTINA BEBIN, E. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy - from receptors to clinical response. **Epilepsy and Behavior**. [S. l.], v. 41, p. 277–282, 2014.
- 79 BLOOMFIELD, M. A. P.; HINDOCHA, C.; GREEN, S. F.; et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: a review of human imaging studies. **Pharmacology and Therapeutics**. [S. l.], v. 195, p. 132–161, 2019.
- 80 RENARD, J.; LOUREIRO, M.; ROSEN, L. G.; et al. Cannabidiol counteracts amphetamine-induced neuronal and behavioral sensitization of the mesolimbic dopamine pathway through a novel MTOR/P70S6 kinase signaling pathway. **The Journal of neuroscience**, [S. l.], v. 36, n. 18, p. 5160–5169, 2016.
- 81 ZOU, S.; KUMAR, U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 19, n. 3, p. 1–23, 2018.
- 82 DI MARZO, V. New approaches and challenges to targeting the endocannabinoid system. **Nature Reviews Drug Discovery**. [S. l.], v. 17, n. 9, p. 623–639, 2018.
- 83 LOSSIGNOL, D. Cannabinoids: a new approach for pain control? **Current opinion in oncology**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 275–279, 2019.
- 84 BENITO, C.; TOLÓN, R. M.; CASTILLO, A. I.; et al. β -amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 or CB2 receptors. **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 166, n. 4, p. 1474–1489, 2012.
- 85 LUIS, J.; COSTA, G. P.; MAIA, L. O.; et al. Neurobiology of cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorder. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. [Brasil], v. 60, n. 11, p. 111–122, 2011.
- 86 IANNOTTI, F. A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and endocannabinoid-related mediators: targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress in Lipid Research**. [S. l.], v. 62, p. 107–128, 2016.
- 87 DE ALMEIDA, V.; MARTINS-DE-SOUZA, D. Cannabinoids and glial cells: possible mechanism to understand schizophrenia. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**. [S. l.], v. 268, n. 7, p. 727–737, 2018.

- 88 MURILLO-RODRIGUEZ, E.; PASTRANA-TREJO, J. C.; SALAS-CRISÓSTOMO, M.; et al. The endocannabinoid system modulating levels of consciousness, emotions and likely dream contents. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**. [S. l.], v. 16, n. 4, p. 370–379, 2017.
- 89 DI MARZO, V.; PISCITELLI, F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**. [S. l.], v. 12, n. 4, p. 692–698, 2015.
- 90 BATTISTA, N.; TOMMASO, M. DI; BARI, M.; et al. The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**. [S. l.], v. 6, n. Feb., p. 1–7, 2012.
- 91 LU, H. C.; MACKIE, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. **Biological Psychiatry**. [S. l.], v. 79, n. 7, p. 516–525, 2016.
- 92 LUTZ, B. On-demand activation of the endocannabinoid system in the control of neuronal excitability and epileptiform seizures. **Biochemical Pharmacology**. [S. l.], v. 68, n. 9, p. 1691–1698, 2004.
- 93 CRISTINO, L.; BISOGNO, T.; DI MARZO, V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**. [S. l.], v. 16, n. 1, p. 9–29, 2020.
- 94 COSTINIUK, C. T.; JENABIAN, M.-A. Cannabinoids and inflammation. **Aids**. [S. l.], v. 33, n. 15, p. 2273–2288, 2019.
- 95 BEDSE, G.; ROMANO, A.; CIANCI, S.; et al. Altered expression of the CB1 cannabinoid receptor in the triple transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. **Journal of Alzheimer’s disease**. [S. l.], v. 40, n. 3, p. 701–712, 2014.
- 96 GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. **Clinical Pharmacokinetics**. [S. l.], v.42, n. 4, p. 327–360, 2003.
- 97 PALOCZI, J.; VARGA, Z. V.; HASKO, G.; et al. Neuroprotection in oxidative stress-related neurodegenerative diseases: role of endocannabinoid system modulation. **Antioxidants and Redox Signaling**. [S. l.], v. 29, n. 1, p. 75–108, 2018.
- 98 RUSSO, E. B. Beyond Cannabis: Plants and the endocannabinoid system. **Trends in Pharmacological Sciences**. [S. l.], v. 37, n. 7, p. 594–605, 2016.
- 99 PERTWEE, R. G.; HOWLETT, A. C.; ABOOD, M. E.; et al. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB 1 and CB 2. **Pharmacological reviews**. [S. l.], v. 62, n. 4, p. 588–631, 2010.
- 100 PERTWEE, R. G. Pharmacology of Cannabinoid CB1 and CB2 Receptors. **Pharmacology and Therapeutics**. [S. l.], v. 74, n. 2, p. 129–180, 1997.
- 101 SHAO, Z.; YIN, J.; CHAPMAN, K.; et al. High-Resolution Crystal Structure of the Human CB1 Cannabinoid Receptor. **Nature**, [S. l.], v. 540, n. 7634, p. 602–606, 2016.
- 102 HUA, T.; VEMURI, K.; PU, M.; et al. Crystal structure of the human cannabinoid receptor CB 1. **Cell**. [S. l.], v. 167, n. 3, p. 750-762.e14, 2016.
- 103 TEMPLE, L. M. Medical Marijuana and Pain Management. **Disease-a-Month**. [S. l.], v. 62, n. 9, p. 346–352, 2016.
- 104 WU, J. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. **Acta Pharmacologica Sinica**. [S. l.], v. 40, n. 3, p. 297–299,

- 2019.
- 105 D'ADDARIO, C.; DI FRANCESCO, A.; PUCCI, M.; et al. Epigenetic mechanisms and endocannabinoid signalling. **FEBS Journal**. [S. l.], v. 280, n. 9, p. 1905–1917, 2013.
- 106 NIELSEN, J. E.; ROLLAND, A. D.; RAJPERT-DE MEYTS, E.; et al. Characterization and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. **Scientific Reports**. [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–14, 2019.
- 107 ZOU, M.; LI, D.; LI, L.; et al. Role of the endocannabinoid system in neurological disorders. **International Journal of Developmental Neuroscience**. [S. l.], v. 76, n. Oct., p. 95–102, 2019.
- 108 BISOGNO, T.; ODDI, S.; PICCOLI, A.; et al. Type-2 cannabinoid receptors in neurodegeneration. **Pharmacological Research**. [S. l.], v. 111, p. 721–730, 2016.
- 109 MALFITANO, A. M.; BASU, S.; MARESZ, K.; et al. What we know and do not know about the cannabinoid receptor 2 (CB2). **Seminars in Immunology**. [S. l.], v. 26, n. 5, p. 369–379, 2014.
- 110 SHAH, S.; GUPTA, A.; KUMAR, P. Emerging role of cannabinoids and synthetic cannabinoid receptor 1/cannabinoid receptor 2 receptor agonists in cancer treatment and chemotherapy-associated cancer management. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**. [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1, 2021.
- 111 KOPPEL, J.; VINGTDEUX, V.; MARAMBAUD, P.; et al. CB2 receptor deficiency increases amyloid pathology and alters tau processing in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Molecular medicine**. [S. l.], v. 20, n. 1, p. 29–36, 2014.
- 112 ASO, E.; ANDRÉS-BENITO, P.; CARMONA, M.; et al. Cannabinoid receptor 2 participates in amyloid- β processing in a mouse model of Alzheimer's disease but plays a minor role in the therapeutic properties of a cannabis-based medicine. **Journal of Alzheimer's Disease**. [S. l.], v. 51, n. 2, p. 489–500, 2016.
- 113 REDDY, D. S.; GOLUB, V. M. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. **The journal of pharmacology and experimental therapeutics**. [S. l.], v. 357, n. Apr., p. 45–55, 2016.
- 114 PÁEZ, J. A.; CAMPILLO, N. E. Innovative therapeutic potential of cannabinoid receptors as targets in Alzheimer's disease and less well-known diseases. **Current Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 26, n. 18, p. 3300–3340, 2018.
- 115 O'SULLIVAN, S. E. An update on PPAR activation by cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 173, n. 12, p. 1899–1910, 2016.
- 116 BERNAL-CHICO, A.; TEPAVCEVIC, V.; MANTEROLA, A.; et al. Endocannabinoid Signaling in Brain Diseases: Emerging Relevance of Glial Cells. **Glia**, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 103–126, 2023.
- 117 SCHYF, C. J. VAN DER. Psychotropic drug development strategies that target neuropsychiatric etiologies in Alzheimer's and Parkinson's diseases. **Drug development research**. [S. l.], v. 77, n. Aug., p. 458–468, 2016.
- 118 QUAGLIATO, E. M. A. B. Fronteiras entre a neurologia e a psiquiatria. Disponível em: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/fronteiras.htm>. Acesso em 6 de

- fevereiro de 2017.
- 119 HIPPIUS, H.; NEUNDORFER, G. The discovery of Alzheimer's disease. **Clinical research**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 101–108, 2003.
- 120 GOLDE, T. E. Alzheimer's disease – the journey of a healthy brain into organ failure. **Molecular Neurodegeneration**. [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–19, 2022.
- 121 REITZ, C.; BRAYNE, C.; MAYEUX, R. Epidemiology of Alzheimer disease. **Nature Publishing Group**. [S. l.], v. 7, n. March, p. 1–16, 2011.
- 122 ESPOSITO, G.; DE FILIPPIS, D.; CARNUCCIO, R.; et al. The marijuana component cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. **Journal of Molecular Medicine**. [S. l.], v. 84, n. 3, p. 253–258, 2006.
- 123 SUERO-GARCÍA, C.; MARTÍN-BANDERAS, L.; HOLGADO, M. Á. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. **Ars Pharmaceutica**, [S. l.], v. 56, n. 2, p. 77–87, 2015.
- 124 Viegas, F. P. D.; Simões, M. C. R.; Da Rocha, M. D.; et al. Doença de Alzheimer: caracterização, evolução e implicações do processo neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**. [Brasil], v. 3, n. 4, p. 286–306, 2011.
- 125 Yamamoto, S.; Wajima, T.; Hara, Y.; et al. Transient receptor potential channels in Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**. [S. l.], v. 1772, n. 8, p. 958–967, 2007.
- 126 LUO, J. E.; LI, Y. M. Turning the tide on Alzheimer's Disease: modulation of γ -secretase. **Cell and Bioscience**. [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–12, 2022.
- 127 da Rocha, M. D.; Viegas, F. P. D.; Campos, H. C.; et al. The role of natural products in the discovery of new drug candidates for the treatment of neurodegenerative disorders II: Alzheimer's disease. **CNS & neurological disorders drug targets**. [S. l.], v. 10, n. 2, p. 251–270, 2011.
- 128 DE FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**. [Brasil], v. 39, n. 1, p. 63–80, 2016.
- 129 ASO, E.; JUVÉS, S.; MALDONADO, R.; FERRER, I. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates alzheimer-like phenotype in ABPP/PS1 mice. **Journal of Alzheimer's Disease**. [S. l.], v. 35, n. 4, p. 847–858, 2013.
- 130 BEKDASH, R. A. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 22, n. 3, p. 1–18, 2021.
- 131 HAMPEL, H.; MESULAM, M. M.; CUELLO, A. C.; et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**, [S. l.], v. 141, n. 7, p. 1917–1933, 2018.
- 132 DO GOULART, P. N.; CARUSO, L.; NADUR, N. F.; et al. Butyrylcholinesterase - BuChE: a potential target for development of drugs for alzheimer's disease treatment. **Revista Virtual de Química**. [Brasil], v. 13, n. 1, p. 90–126, 2021.
- 133 VERMA, S.; KUMAR, A.; TRIPATHI, T.; et al. Muscarinic and nicotinic

- acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. [S. l.], v.70, n. 8, p. 985–993, 2018.
- 134 WINEK, K.; SOREQ, H.; MEISEL, A. Regulators of cholinergic signaling in disorders of the central nervous system. **Journal of Neurochemistry**. [S. l.], v. 158, n. 6, p. 1425–1438, 2021.
- 135 HA, Z. Y.; MATHEW, S.; YEONG, K. Y. Butyrylcholinesterase: a multifaceted pharmacological target and tool. **Current Protein & Peptide Science**. [S. l.], v. 21, n. 1, p. 99–109, 2020.
- 136 STOLERO, N.; FRENKEL, D. The dialog between neurons and microglia in Alzheimer's disease: the neurotransmitters view. **Journal of Neurochemistry**. [S. l.], n. Dec., p. 1–12, 2020.
- 137 CARLES, A.; FREYSSIN, A.; PERIN-DUREAU, F.; et al. Targeting N-methyl-d-aspartate receptors in neurodegenerative diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 25, n. 7, p. 3733, 2024.
- 138 BASLI, A.; BOUNAAS, J. Pathophysiological mechanism and natural preventive and therapeutic strategies of Alzheimer's disease. **Nutrition and Health**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 403–413, 2023.
- 139 WANG, C.; CUI, Y.; XU, T.; et al. New insights into glycogen synthase kinase-3: a common target for neurodegenerative diseases. **Biochemical Pharmacology**. [S. l.], v. 218, n. July, p. 115923, 2023.
- 140 REISBERG, B.; DOODY, R.; STOFFLER, A.; et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. **The New England journal of medicine**. [S. l.], v. 348, n. 14, p. 1333–1341, 2003.
- 141 LI, W.; KUTAS, M.; GRAY, J. A.; et al. The Role of glutamate in language and language disorders - evidence from erp and pharmacologic studies. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. [S. l.], v. 119, n. February, p. 217–241, 2020.
- 142 HANDRA, C.; COMAN, O. A.; COMAN, L.; et al. The connection between different neurotransmitters involved in cognitive processes. **Farmacía**. [S. l.], v. 67, n. 2, p. 193–201, 2019.
- 143 GOVINDPANI, K.; GUZMÁN, B. C. F.; VINNAKOTA, C.; et al. Towards a better understanding of gabaergic remodeling in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 18, n. 8, p. 1813, 2017.
- 144 GOVINDPANI, K.; TURNER, C.; WALDVOGEL, H. J.; et al. Impaired expression of GABA signaling components in the alzheimer's disease middle temporal gyrus. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 21, n. 22, p. 8704, 2020.
- 145 TURNER, P. R.; O'CONNOR, K.; TATE, W. P.; et al. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. **Progress in Neurobiology**. [S. l.], v. 70, n. 1, p. 1–32, 2003.
- 146 REDDY, P. H.; BEAL, M. F. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. **Trends in Molecular Medicine**. [S. l.], v. 14, n. 2, p. 45–53, 2008.
- 147 DHAPOLA, R.; BEURA, S. K.; SHARMA, P.; et al. Oxidative stress in Alzheimer's

- disease: current knowledge of signaling pathways and therapeutics. **Molecular Biology Reports**. [S. l.], v. 51, n. 1, p. 1–18, 2024.
- 148 ZHOU, Q.; LI, S.; LI, M.; et al. Human tau accumulation promotes glycogen synthase kinase-3 β acetylation and thus upregulates the kinase: a vicious cycle in Alzheimer neurodegeneration. **eBioMedicine**. [S. l.], v. 78, p. 103970, 2022.
- 149 CHENG, Z.; HAN, T.; YAO, J.; et al. Targeting glycogen synthase kinase-3 β for alzheimer's disease: recent advances and future prospects. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 265, n. December 2023, 2024.
- 150 DE FREITAS SILVA, M.; PRUCCOLI, L.; MORRONI, F.; et al. The Keap1/Nrf2-ARE pathway as a pharmacological target for chalcones. **Molecules**. [S. l.], v. 23, n. 7, p. 1803, 2018.
- 151 MANZOOR, S.; HODA, N. A comprehensive review of monoamine oxidase inhibitors as anti-Alzheimer's disease agents: a review. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 206, p. 112787, 2020.
- 152 BHAWNA; KUMAR, A.; BHATIA, M.; KAPOOR, A.; et al. Monoamine oxidase inhibitors: a concise review with special emphasis on structure activity relationship studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 242, n. May, p. 114655, 2022.
- 153 LIBRO, R.; DIOMEDE, F.; SCIONTI, D.; et al. Cannabidiol modulates the expression of Alzheimer's disease-related genes in mesenchymal stem cells. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–19, 2017.
- 154 SATHESHI, S. M.; GOPALAKRISHNAN, B.; DUGANATH, N. Synthesis and Analgesic Activity of Some New Semisynthetic Derivatives of Carvone. **Journal of Pharmacy and Chemistry**. [S. l.], v. 5, n. 3, p. 32, 2011.
- 155 RIBEIRO-FILHO, J.; BRANDI, J. DA S.; COSTA, H. F.; et al. Carvone enantiomers differentially modulate ige-mediated airway inflammation in mice. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 21, n. 23, p. 1–16, 2020.
- 156 ALGAR, W. R. A Brief Introduction to Traditional Bioconjugate Chemistry. **Chemoselective and Bioorthogonal Ligation Reactions**, [S. l. : s.n.], p. 36, 2017.
- 157 CHAN, L. C.; COX, B. G. Kinetics of amide formation through carbodiimide/n-hydroxybenzotriazole (hobt) couplings. **Journal of Organic Chemistry**. [S. l.], v. 72, n. 23, p. 8863–8869, 2007.
- 158 STEPHANOU, A. S.; ROBERTS, G. A.; COOPER, L. P.; et al. Dissection of the DNA mimicry of the bacteriophage t7 ocr protein using chemical modification. **Journal of Molecular Biology**, [S. l.], v. 391, n. 3, p. 565–576, 2009.
- 159 PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução a Espectroscopia**, 5 th.; Cengage learning: Bellingham, Washington, 2018.
- 160 BARBOSA, L. C. de A. **Espectroscopia No Infravermelho Na Caracterização de Compostos Orgânicos**, 1st.; UFV. 2007.
- 161 ARAÚJO, C. R. M.; GONSALVES, A. A. Oximes: chemical properties, methods of preparation and applications in synthesis of nitrogen functional groups. **Revista Virtual de Química**. [Brasil], v. 7, n. 4, p. 1469–1495, 2015.

- 162 BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares Da Ação Dos Fármacos**, 3^o ed. Artmed. 2014.
- 163 LIMA, L.; BARREIRO, E. Bioisosterism: a useful strategy for molecular modification and drug design. **Current Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 12, n. 1, p. 23–49, 2012.
- 164 DEMIDOVA, Y. S.; SUSLOV, E. V.; SIMAKOVA, O. A.; et al. Selective one-pot carvone oxime hydrogenation over titania supported gold catalyst as a novel approach for dihydrocarvone synthesis. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**. [S. l.], v. 420, p. 142–148, 2016.
- 165 COSTA, P. R. R.; PILLI, R. A.; PINHEIRO, S. **Substâncias Carboniladas e Derivados: Estrutura, Propriedades, Reatividade Química**, 2^o ed. SBQ. 2006.
- 166 Chitturi, T. rao; Thennati, R.; Jadav, K. J.; Shah, H. A. Process for the Preparatuion of Fluvoxazmine Maleate, 2002.
- 167 Jeon, S.-H.; Yu, H.-S.; Sung, J.-E.; SEO, K.-J. Method for Purifyng Fluvoxamine Free Base and Method for Preparing Highly Pure Fuvoxamine Maleate Using Same, 2014.
- 168 DUARTE, C.; BARREIRO, E.; FRAGA, C. Privileged structures: a useful concept for the rational design of new lead drug candidates. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**. [S. l.] v. 7, n. 11, p. 1108–1119, 2007.
- 169 MCMURRY, J. Nucleophilic addition of amines : imine and enamine formation. **In Organic Chemistry**; Cengage Learning; 4th, p. 733–737, 1997.
- 170 LOPES, A. B.; MIGUEZ, E.; KÜMMERLE, A. E.; et al. Characterization of amide bond conformers for a novel heterocyclic template of n-acylhydrazone derivatives. **Molecules**. [S. l.], v. 18, n. 10, p. 11683–11704, 2013.
- 171 MUNIR, R.; JAVID, N.; ZIA-UR-REHMAN, et al. Synthesis of novel n-acylhydrazones and their c-n/n-n bond conformational characterization by nmr spectroscopy. **Molecules**. [S. l.], v. 26, n. 16, p. 4908, 2021.
- 172 Mazur, L.; Jarzemska, K. N.; Kamiński, R.; et al. Substituent and solvent effects on intermolecular interactions in crystals of n -acylhydrazone derivatives: single-crystal x-ray, solid-state nmr, and computational studies. **Crystal Growth and Design**. [S. l.], v. 14, n. 5, p. 2263–2281, 2014.
- 173 CROTTI, A. E. M.; VESSECCHI, R.; LOPES, J. L. C.; et al. Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. **Química Nova**, [Brasil], v. 29, n. 2, p. 287–292, 2006.
- 174 WILSON, F.; PRINCIPLES, W.; BIOCHEMISTRY, T. Espectrometria de massas Disponível em: http://www2.iq.usp.br/docente/miyamoto/DEG_7_Espectrometria_de_massas.pdf. Acesso em 17 de agosto de 2023.
- 175 MCPLwiki. Eletrospray. Disponível em: <http://www.iq.usp.br/mcplwiki/eletrospray.html>. Acesso em 22 de Outubro de 2018.
- 176 MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**. [S. l.], v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005.
- 177 VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling

- reagents. **Chemical Society Reviews**, v. 38, n. 2, p. 606–631, 2009.
- 178 LOUVIS, A. R.; SILVA, N. A. A. N,N-dimethylformamide (CAS No. 68-12-2). **Revista Virtual de Química**. [Brasil], v. 8, n. 5, p. 1764–1785, 2016.
- 179 HU, J.; PAN, T.; AN, B.; et al. Synthesis and evaluation of clioquinol-rolipram/roflumilast hybrids as multitarget-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 163, p. 512–526, 2019.
- 180 CHEN, L.; JIN, Y.; CHEN, H.; et al. Discovery of caffeic acid phenethyl ester derivatives as novel myeloid differentiation protein 2 inhibitors for treatment of acute lung injury. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 143, p. 361–375, 2018.
- 181 GHOSH, A. K.; SHAHABI, D. Synthesis of Amide Derivatives for Electron Deficient Amines and Functionalized Carboxylic Acids Using EDC and DMAP and a Catalytic Amount of HOBT as the Coupling Reagents. **Tetrahedron Letters**. [S. l.], v. 63, p. 152719, 2021.
- 182 TANG, H. J.; ZHANG, X. W.; YANG, L.; et al. Synthesis and evaluation of xanthine oxidase inhibitory and antioxidant activities of 2-arylbenzo[b]furan derivatives based on salvianolic acid c. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 124, p. 637–648, 2016.
- 183 KEDARE, S. B.; SINGH, R. P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. **Journal of food science and technology**. [S. l.], v. 48, n. 4, p. 412, 2011.
- 184 SHAHIDI, F.; ZHONG, Y. Measurement of antioxidant activity. **Journal of Functional Foods**. Elsevier, n.1, p. 757–781, 2015.
- 185 GUENANE, H.; GHERIB, A.; KRIKA, F. minerals analysis , antioxidant and chemical composition of extracts of laurus nobilis from southern algeria. **Journal of Materials and Environmental Science**. [S. l.], v. 7, n. 11, p. 4253–4261, 2016.
- 186 GONTIJO, V. S.; DE SOUZA, T. C.; ROSA, I. A.; ET AL. Isolation and evaluation of the antioxidant activity of phenolic constituents of the garcinia brasiliensis epicarp. **Food Chemistry**. [S. l.], v. 132, n. 3, p. 1230–1235, 2012.
- 187 LI, D.; RUI, Y. XIN; GUO, S. DUO; et al. Ferulic acid: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. **Life Sciences**. [S. l.], v. 284, p. 119921, 2021.
- 188 MORALES, J. C.; LUCAS, R. Structure-activity relationship of phenolic antioxidants and olive components. In **Olives and Olive Oil in Health and Disease Prevention**; Elsevier Inc, Seville, Spain, p. 905–914, 2010.
- 189 DI GIACOMO, V.; CHIAVAROLI, A.; RECINELLA, L.; et al Antioxidant and neuroprotective effects induced by cannabidiol and cannabigerol in rat CTX-TNA2 astrocytes and isolated cortexes. **International Journal of Molecular Sciences**. [S. l.], v. 21, n. 10, p. 3575, 2020.
- 190 ORTEGA-MOO, C.; GARZA, J.; VARGAS, R. The substituent effect on the antioxidant capacity of catechols and resorcinols. **Theoretical Chemistry Accounts**. [S. l.], v. 135, n. 7, p. 1–12, 2016.

- 191 NIKOLAOS, N.; HONG-YU, Z.; TSIMIDOU, M. Z. Structure–Antioxidant activity relationship of ferulic acid derivatives: effect of carbon side chain characteristic groups. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. [S. l.], v. 51, n. 7, p. 1874–1879, 2003.
- 192 SINGH, Y. P.; RAI, H.; SINGH, G.; et al. A review on ferulic acid and analogs based scaffolds for the management of Alzheimer’s disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**. [S. l.], v. 215, p. 113278, 2021.
- 193 SIQUET, C.; PAIVA-MARTINS, F.; LIMA, J. L. F. C.; et al. Antioxidant profile of dihydroxy- and trihydroxyphenolic acids - a structure-activity relationship study. **Free Radical Research**. [S. l.], v. 40, n. 4, p. 433–442, 2006.
- 194 MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and cytotoxicity assays. **Journal of Immunology Methods**, v. 65, p. 55–63, 1983.
- 195 RISS, T. L.; MORAVEC, R. A.; NILES, A. L.; et al. Cell viability assays. In **Assay Guidance Manual**; Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.
- 196 ORTIZ, CINDY JULIET CRISTANCHO. **Síntese e avaliação farmacológica de novos ligantes multialvo visando ao tratamento de doenças neurodegenerativas**. 2020. 379 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, 2020.
- 197 HIX, S.; KADIISKA, M. B.; MASON, R. P.; et al. In vivo metabolism of tert-butyl hydroperoxide to methyl radicals. epr spin-trapping and DNA methylation studies. **Chemical Research in Toxicology**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1056–1064, 2000.
- 198 ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V. FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, [S. l.], v. 7, p. 88, 1961.
- 199 MOOKO, T.; BALA, A.; TRIPATHY, S.; et al. Flower and bud extracts inhibited in vitro cholinesterases and b-secretase enzymes activities: possible mechanisms of cannabis use in Alzheimer disease. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, [S. l.], v. 21, p. 1–13, 2021.
- 200 ZHU, L.; ZHAO, J.; ZHANG, Y.; ET AL. ADME properties evaluation in drug discovery: in silico prediction of blood–brain partitioning. **Molecular Diversity**, p. 1–12, 2018.
- 201 TIBBITTS, J.; CANTER, D.; GRAFF, R.; et al. Key factors influencing adme properties of therapeutic proteins: a need for ADME characterization in drug discovery and development. **mAbs**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 229–245, 2016.
- 202 DIGHE, S. N.; TIPPARA, M.; VAN AKKER, S.; et al. Structure-based scaffold repurposing toward the discovery of novel cholinesterase inhibitors. **ACS Omega**, [S. l.] v. 5, n. 48, p. 30971–30979, 2020.
- 203 ALMEIDA, JONATHAN. RESENDE DE. **Planejamento, ensaio e otimização in silico de novos protótipos inibidores da enzima acetilcolinesterase**. 2015. 146 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, São Paulo, 2015.
- 204 ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**;

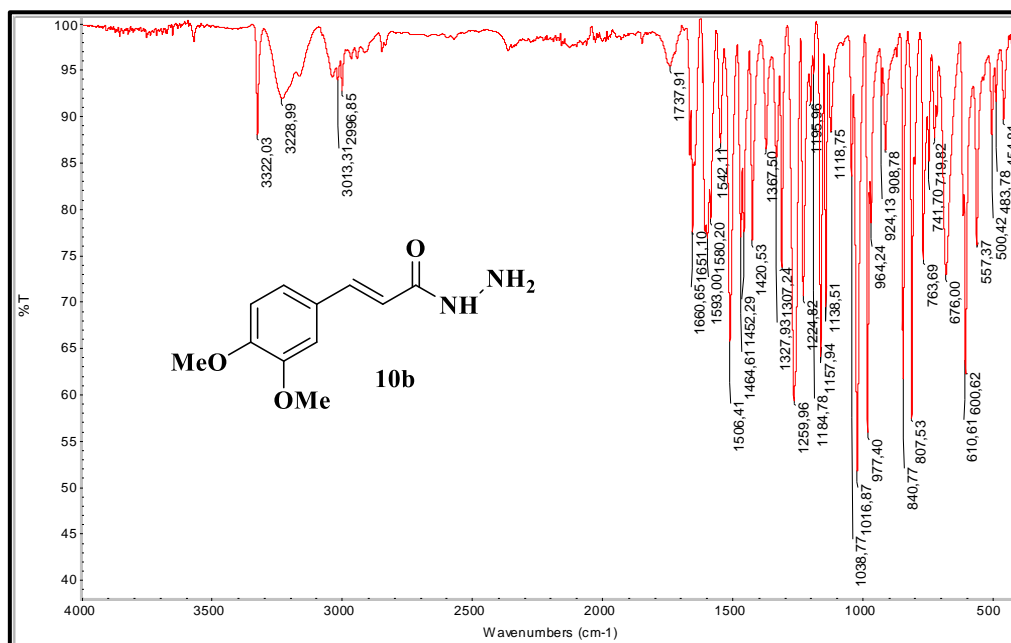
Butterworth-Heinemann. 2003.

- 205 LIMA, J. A. DA C.; SILVA, J. DE F.; OLIVEIRA, R. J. de; et al. Estudo comparativo de métodos para reação de acetilação do eugenol (acetato de 4-alil-2-metoxifenil). **Ensino de ciências e educação matemática**, [Brasil.], n. 83, p. 246–254, 2019.
- 206 BAVETSIAS, V.; FAISAL, A.; CRUMPLER, S.; et al. Aurora isoform selectivity: design and synthesis of imidazo[4,5- b]pyridine derivatives as highly selective inhibitors of aurora-a kinase in cells. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 56, n. 22, p. 9122–9135, 2013.

APÊNDICES

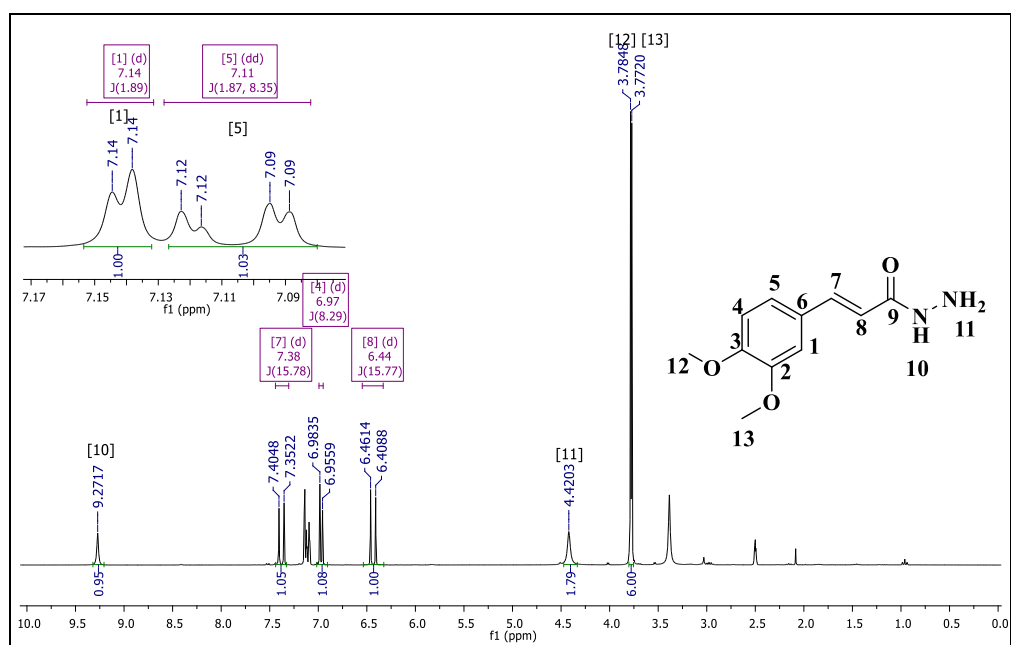
APÊNDICE A – Espectros de absorção no IV e de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C dos compostos intermediários das séries 1-3.

Figura 61- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10b**.



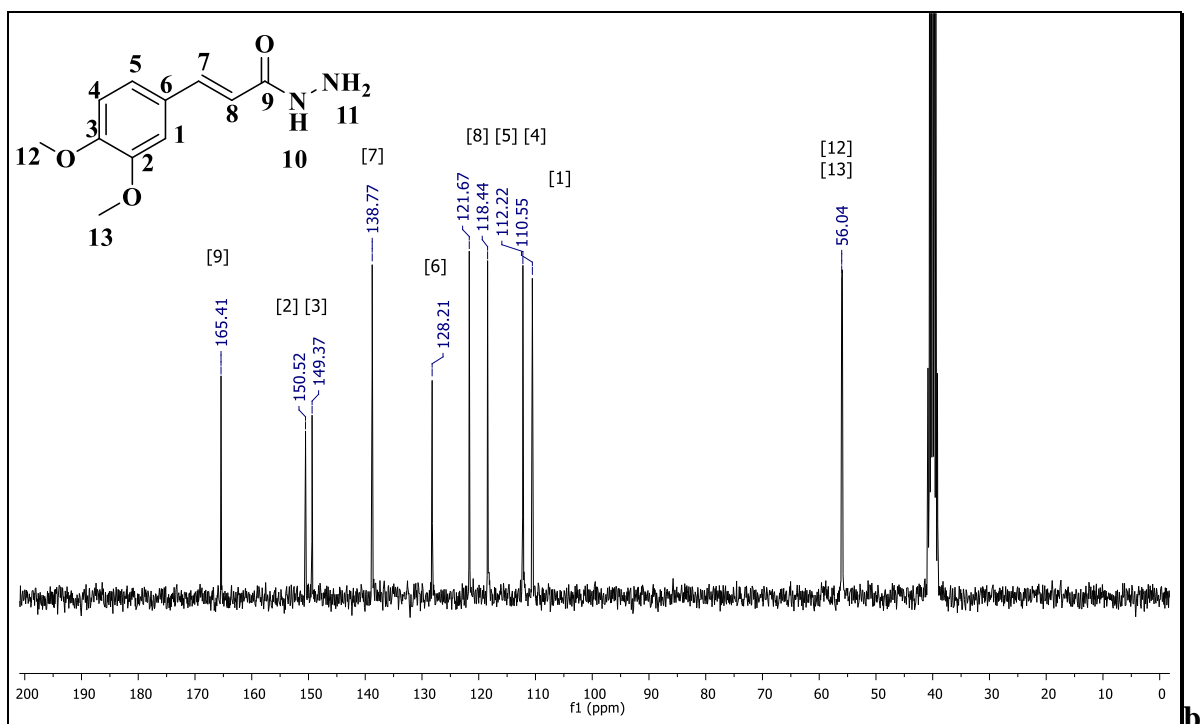
Fonte: do Autor.

Figura 62- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10b**.



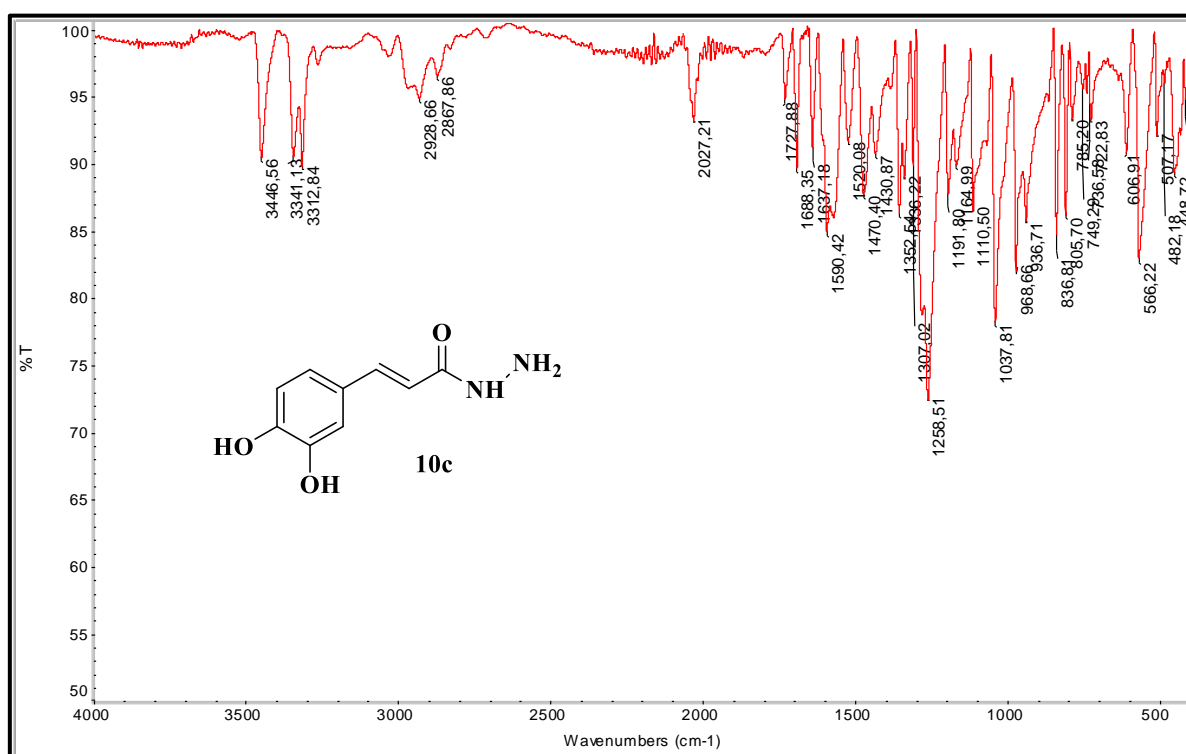
Fonte: do Autor.

Figura 63-Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10**.



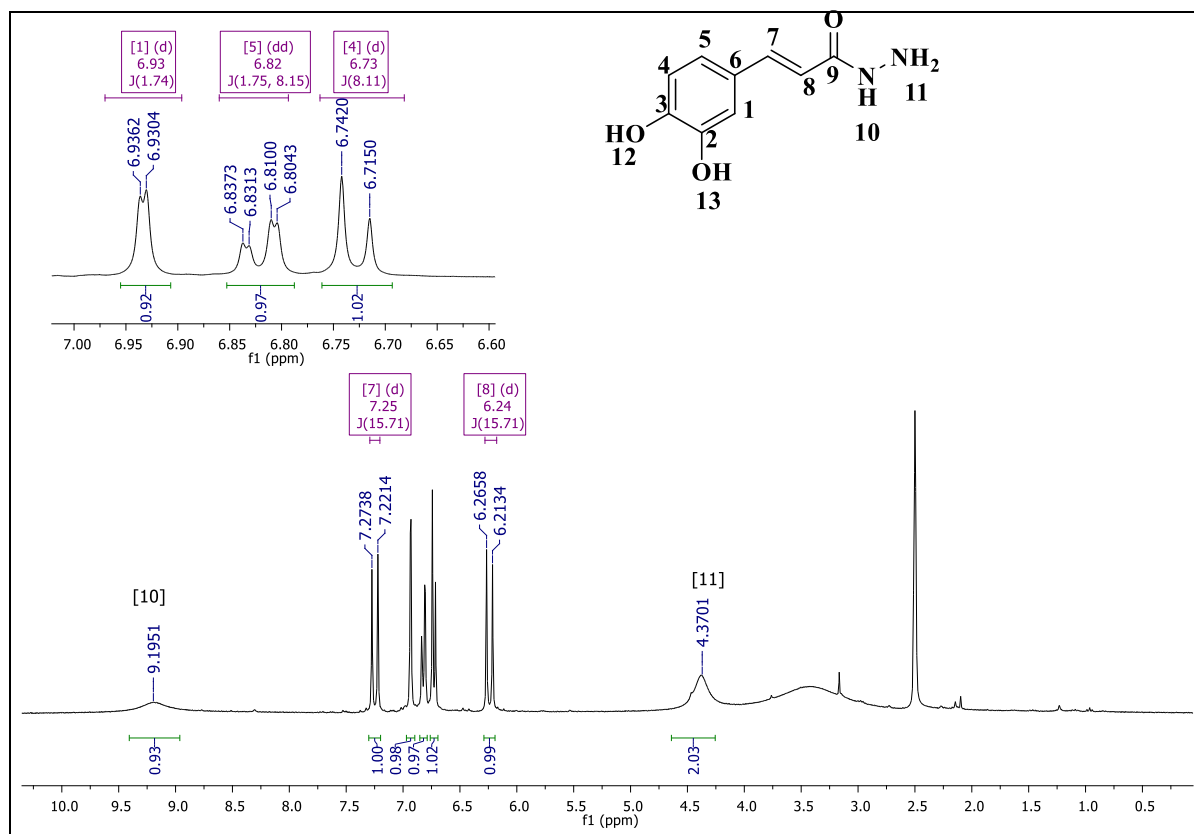
Fonte: do Autor.

Figura 64- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10c**.



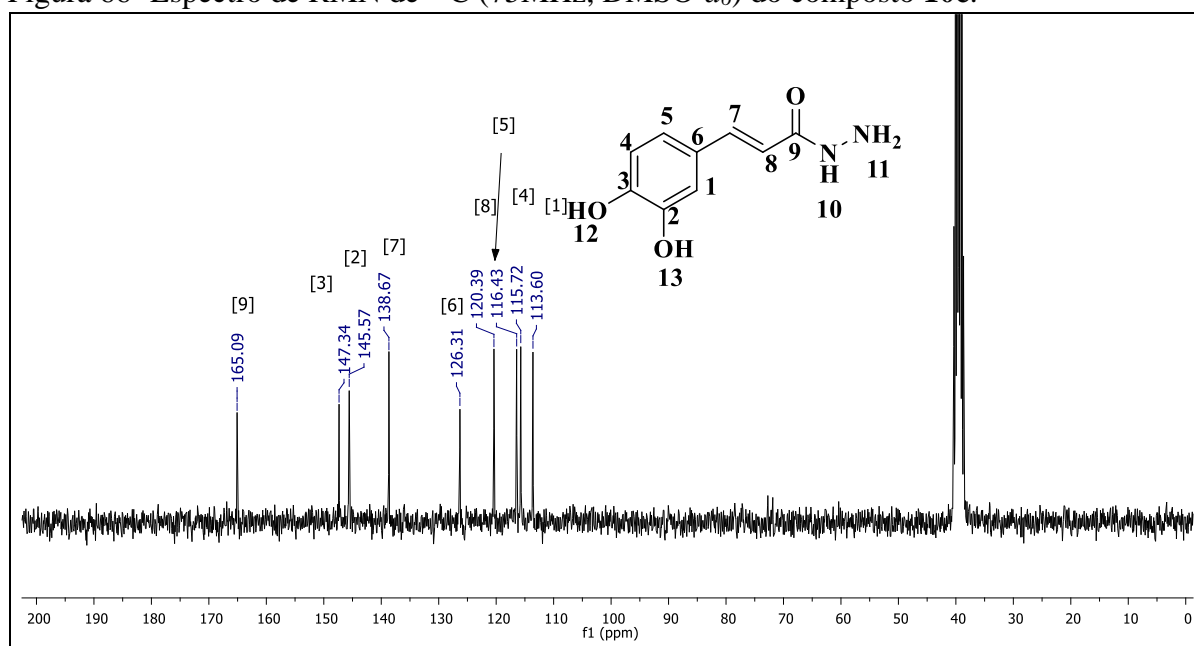
Fonte: Do Autor.

Figura 65- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10c**.

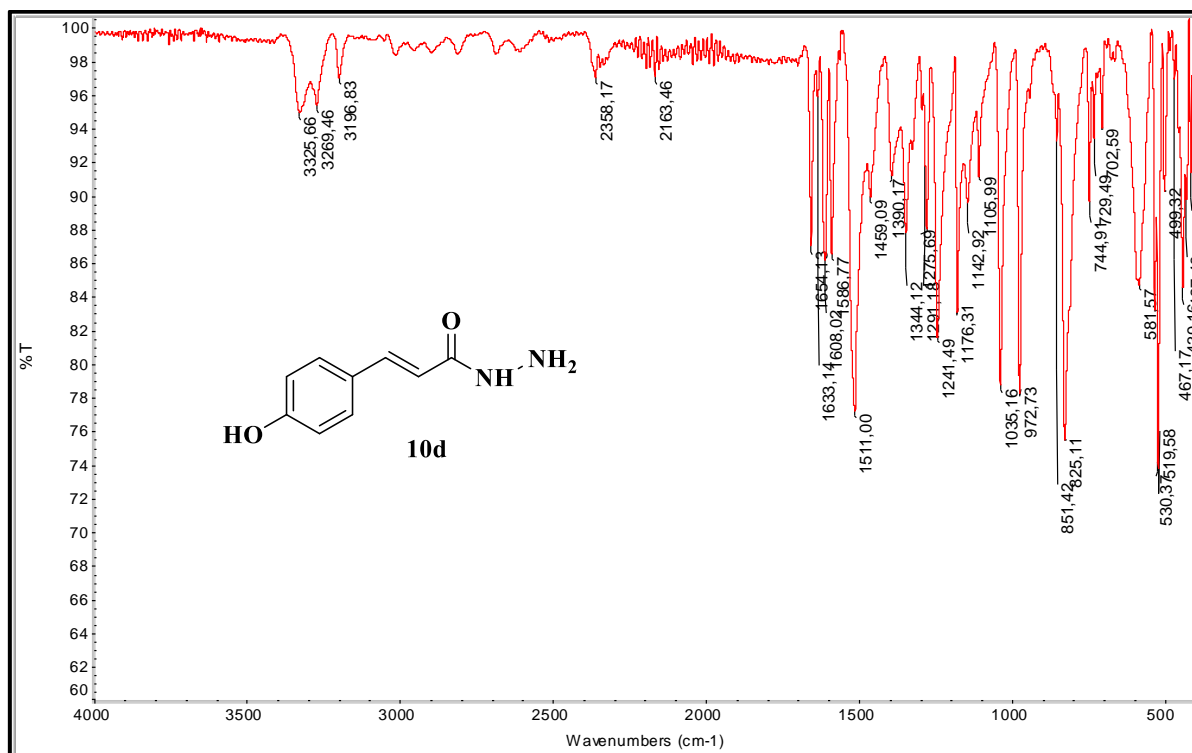


Fonte: do Autor.

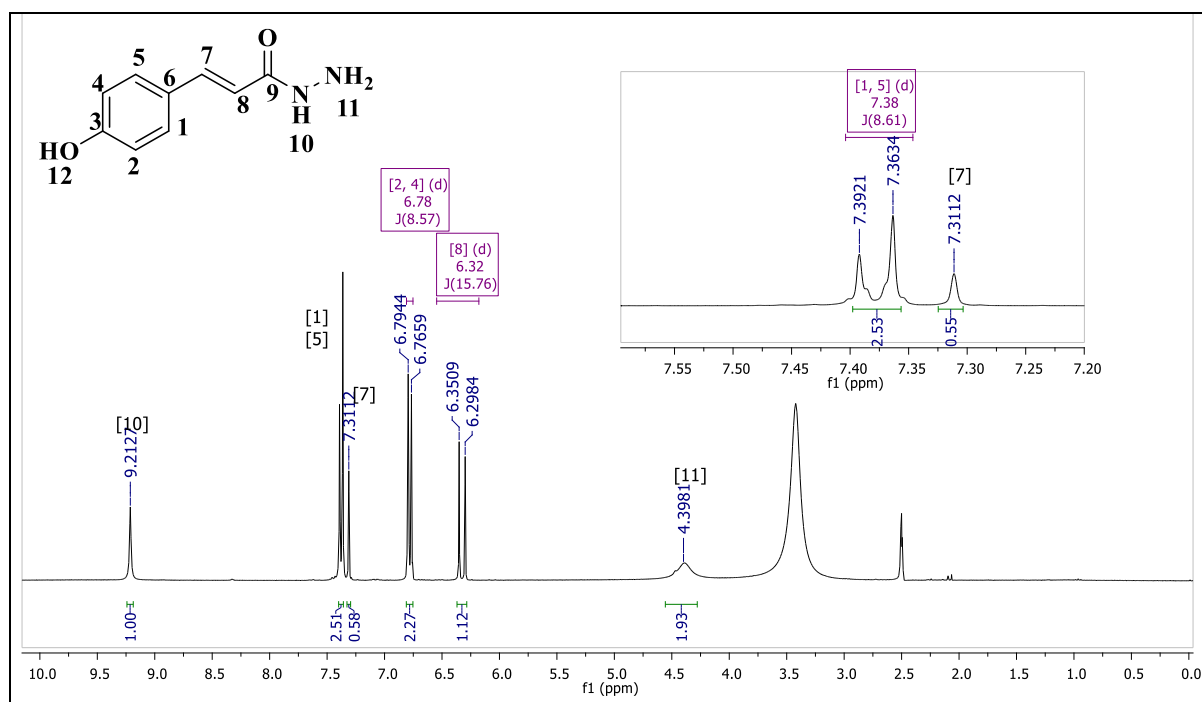
Figura 66- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10c**.



Fonte: do Autor.

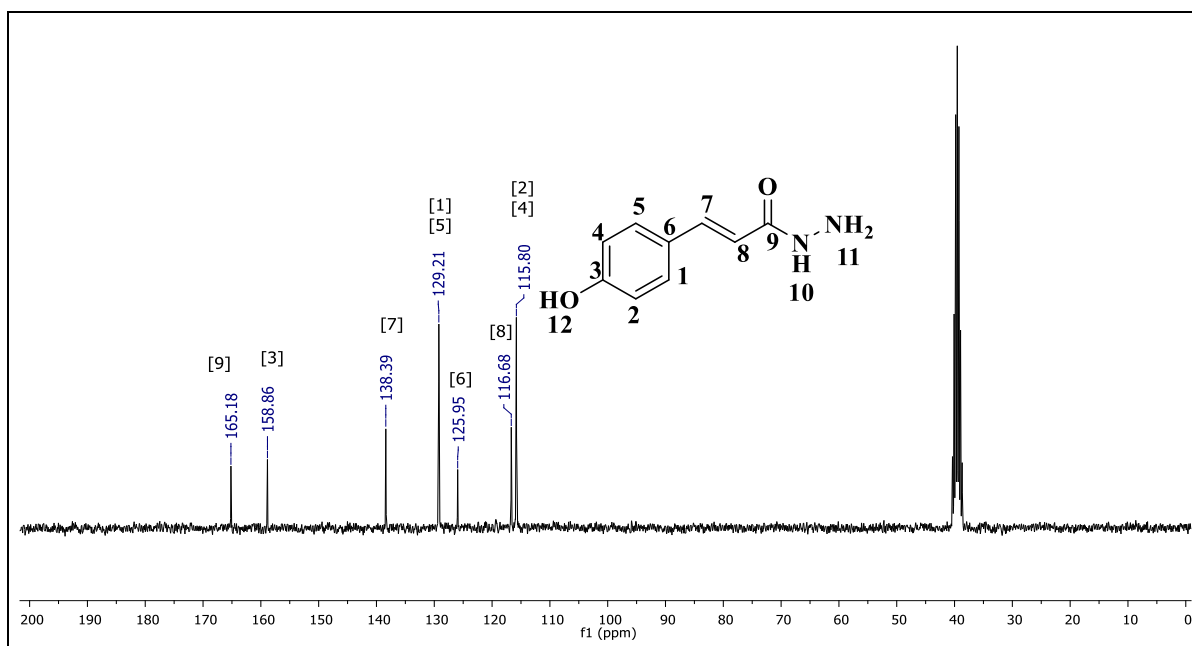
Figura 67- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10d**.

Fonte: Do Autor.

Figura 68- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆) do composto **10d**.

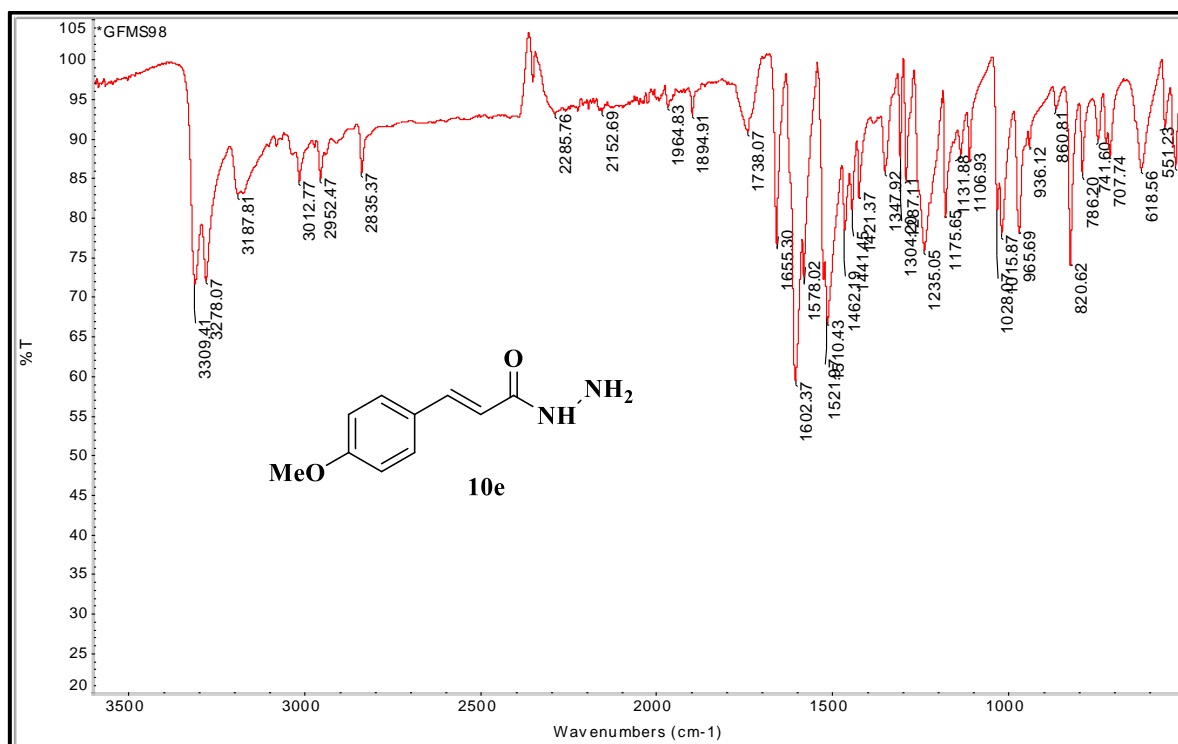
Fonte: do Autor.

Figura 69- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10d**.



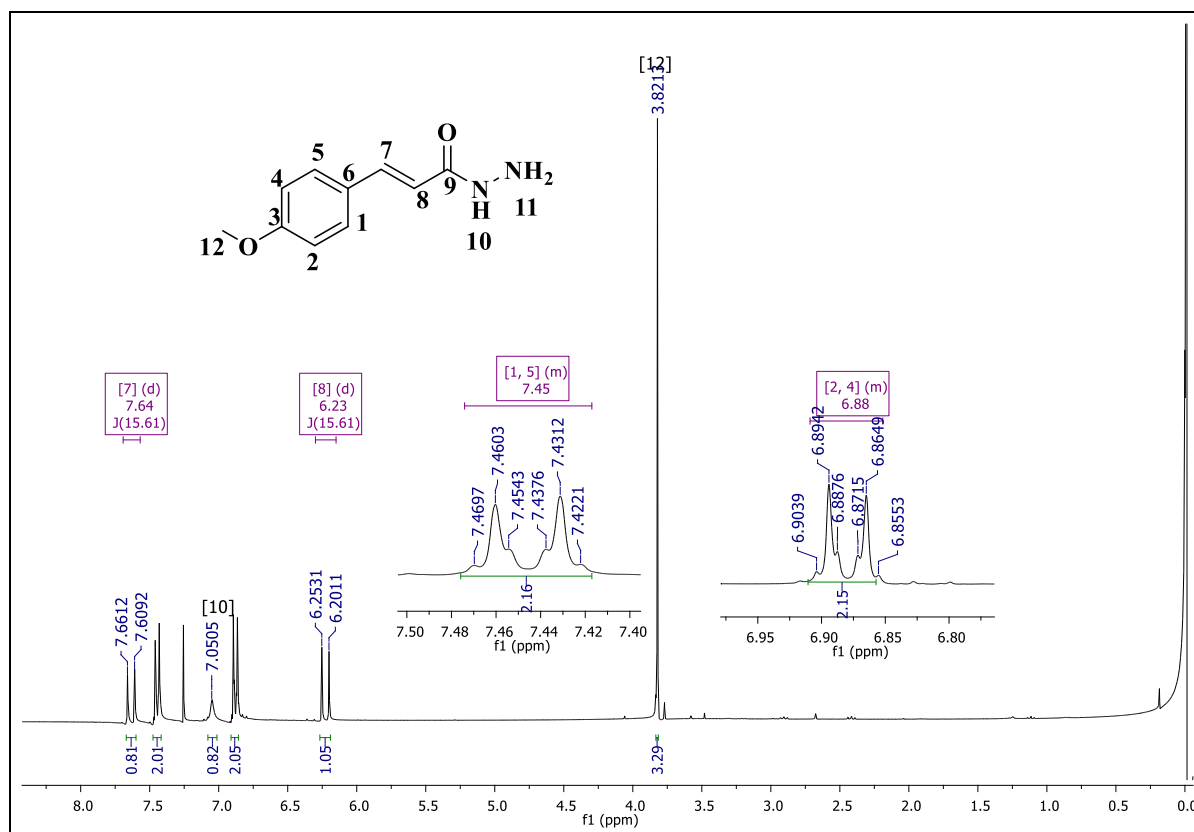
Fonte: do Autor.

Figura 70- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10e**.



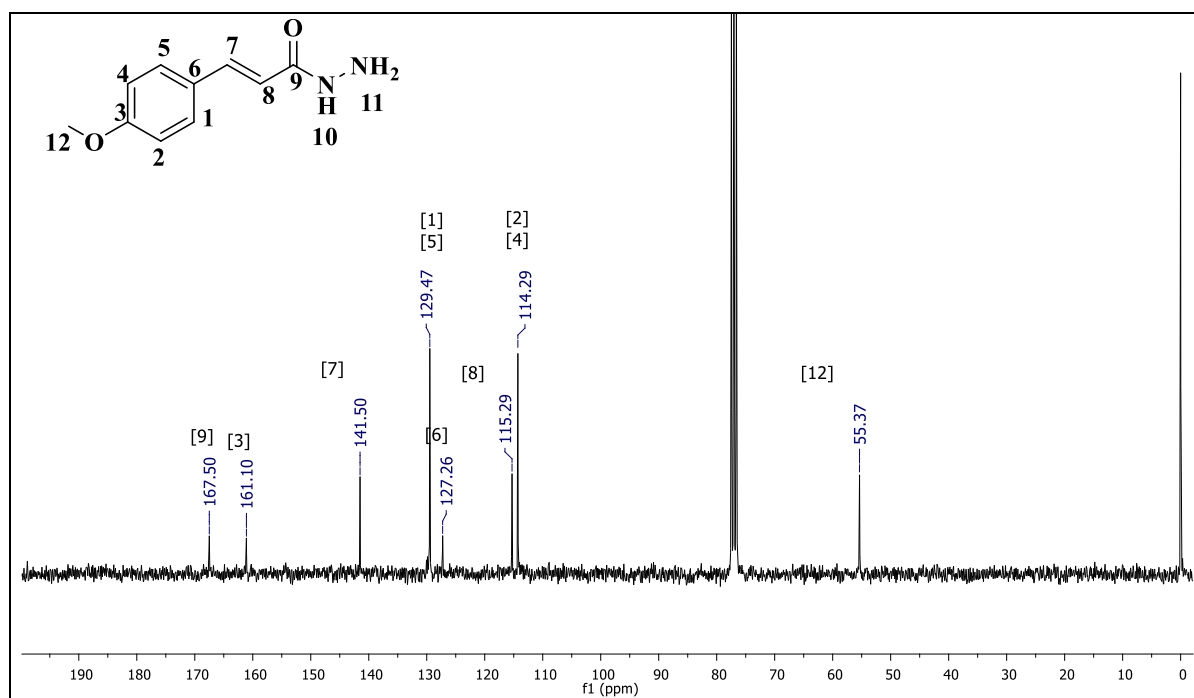
Fonte: do Autor.

Figura 71- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **10e**.

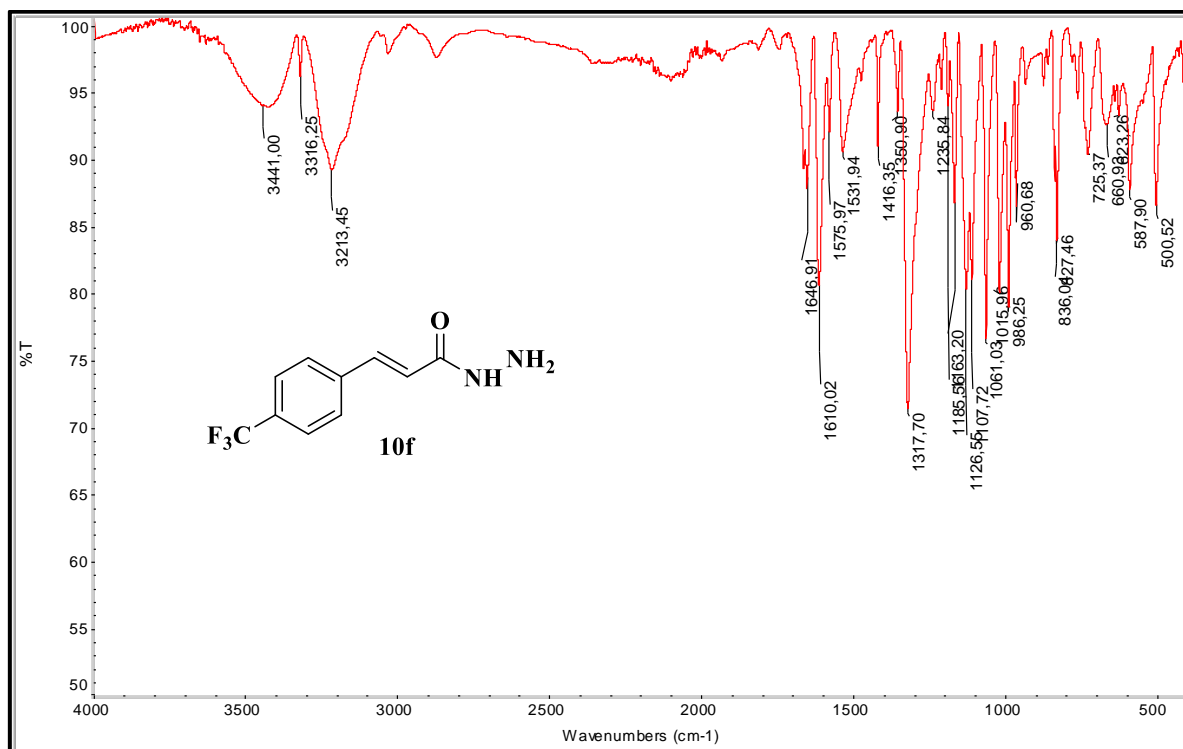


Fonte: do Autor.

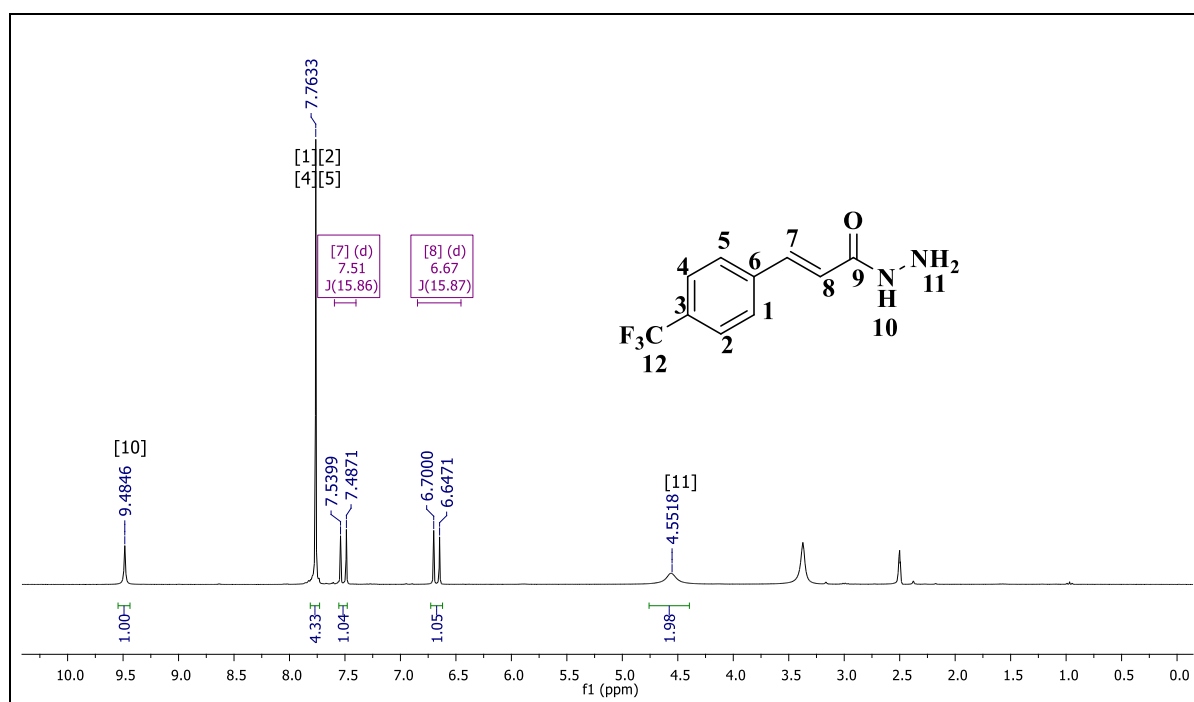
Figura 72- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **10e**.



Fonte: do Autor.

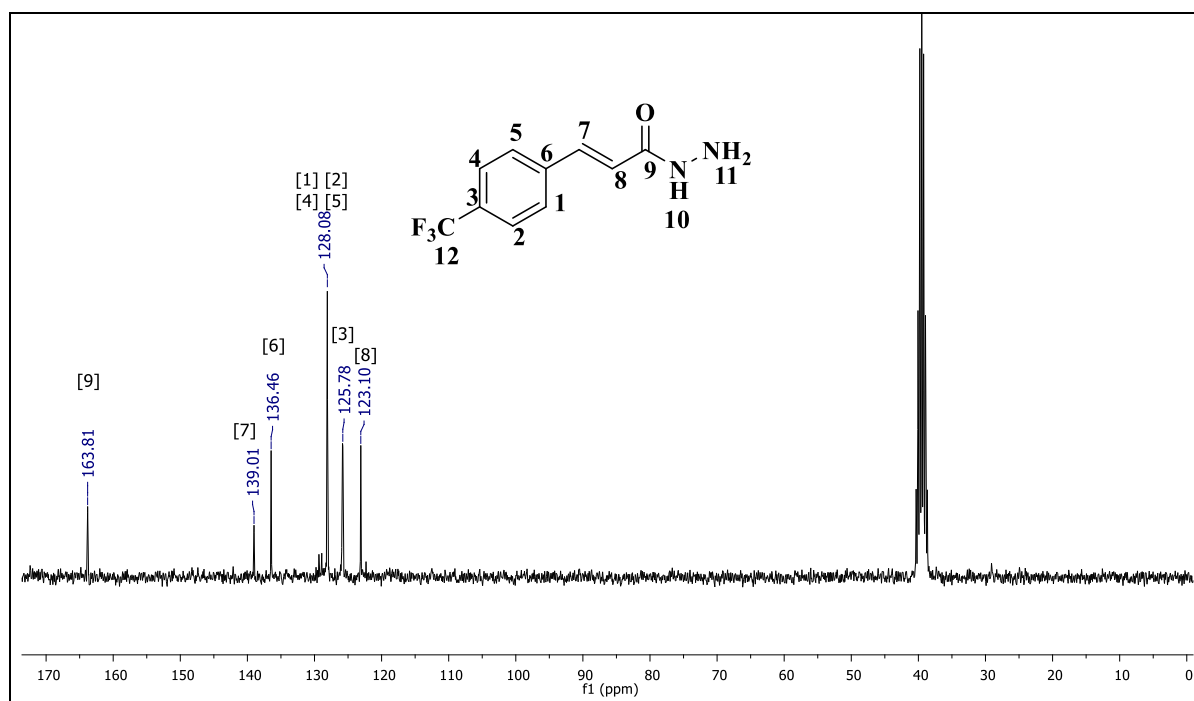
Figura 73- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10f**.

Fonte: Do Autor.

Figura 74- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10f**.

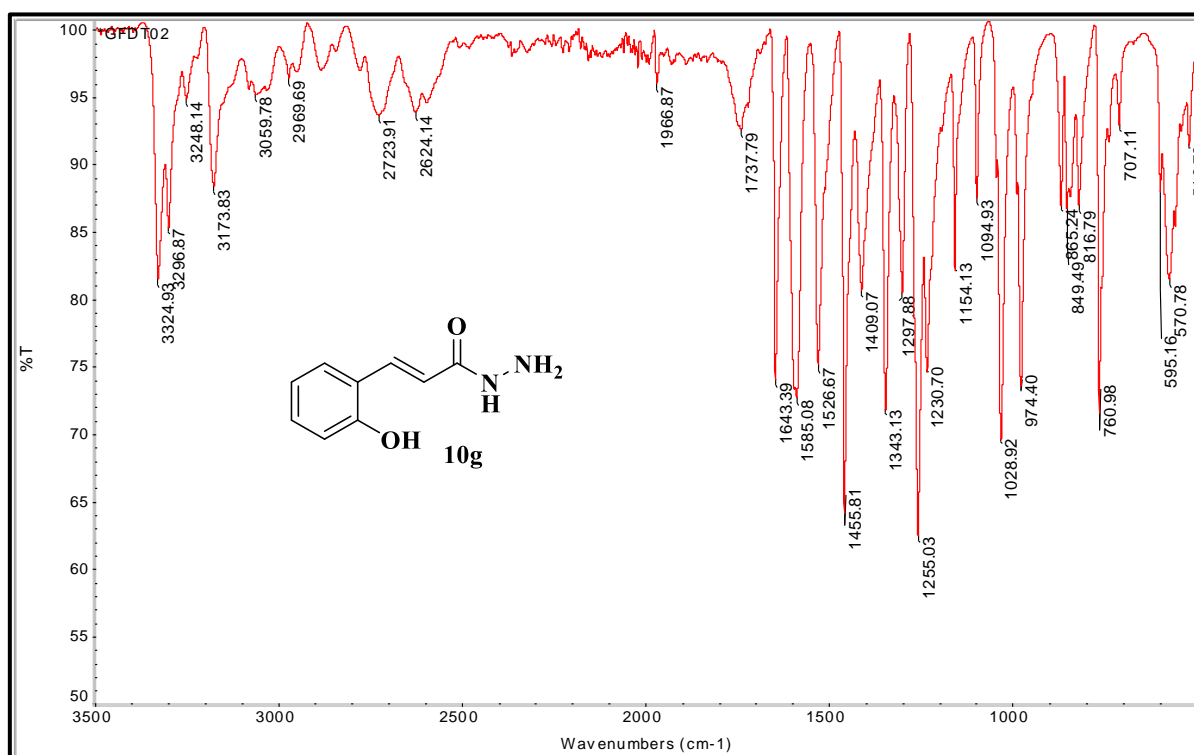
Fonte: do Autor.

Figura 75- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10f**.



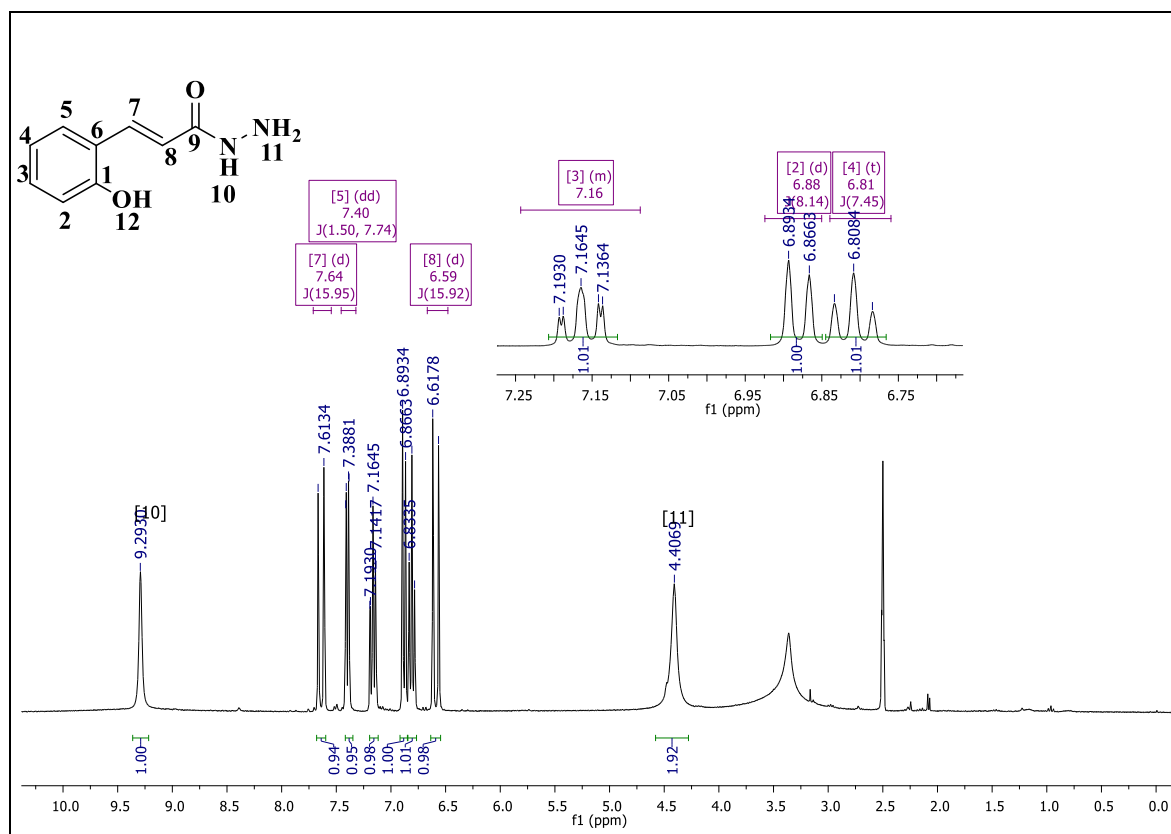
Fonte: do Autor.

Figura 76- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10g**.



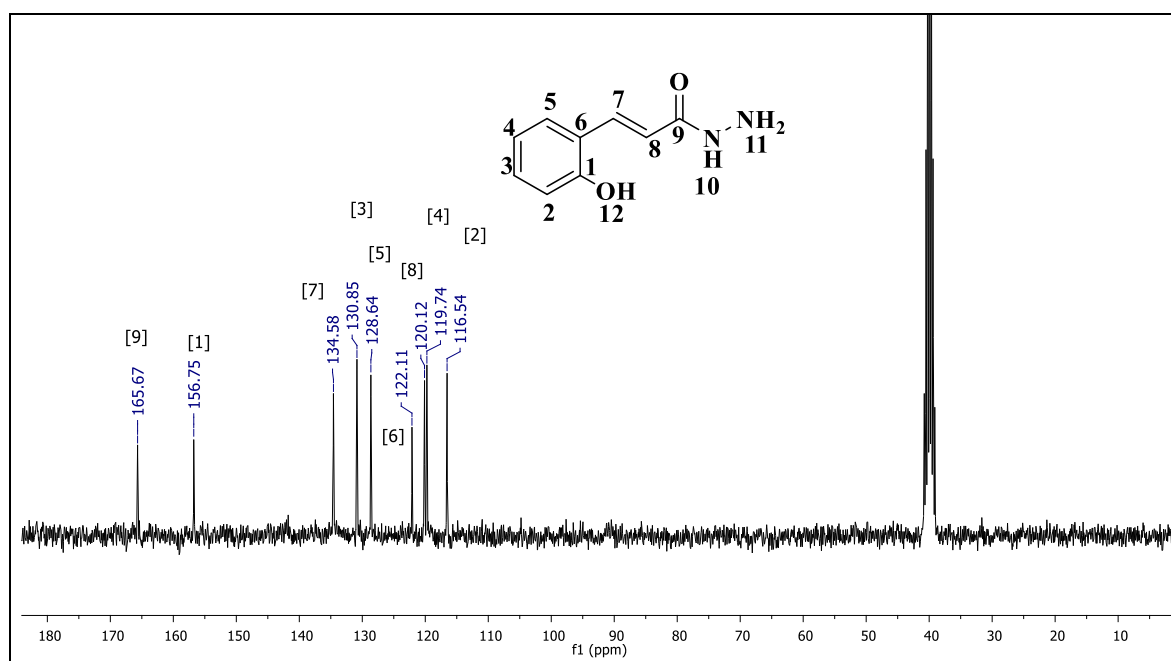
Fonte: Do Autor.

Figura 77-Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10g**.

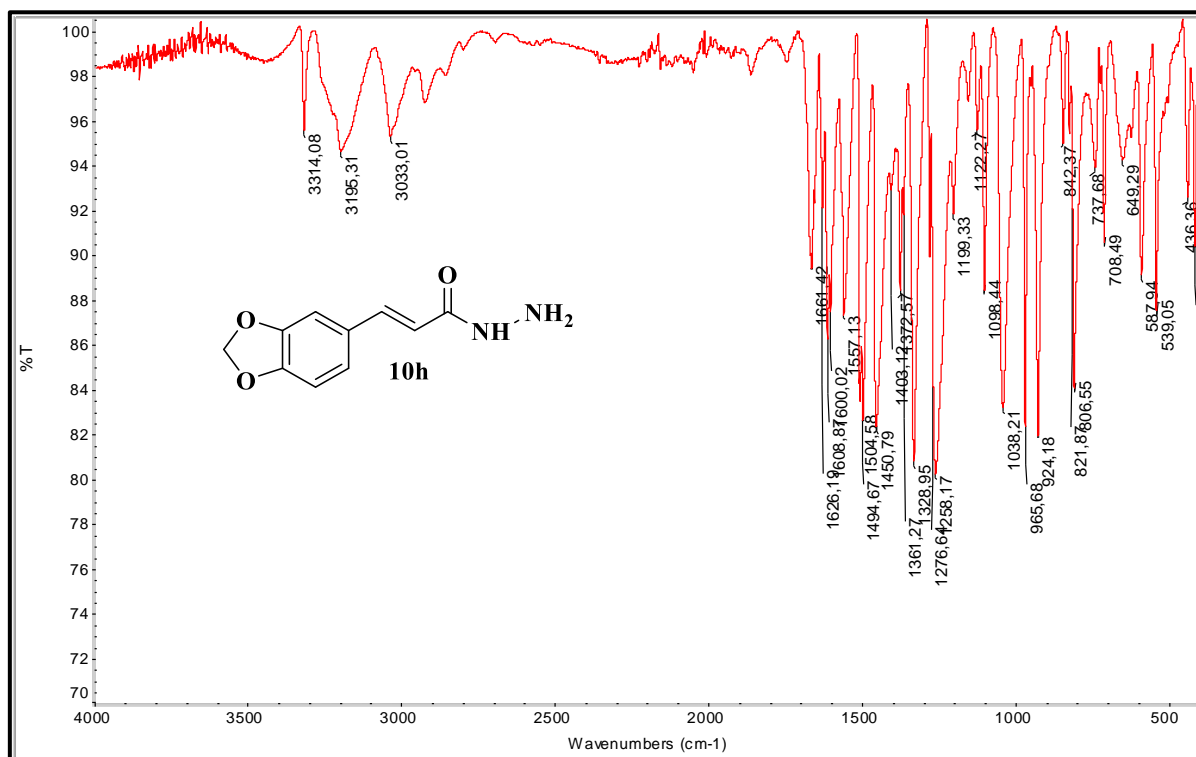


Fonte: do Autor.

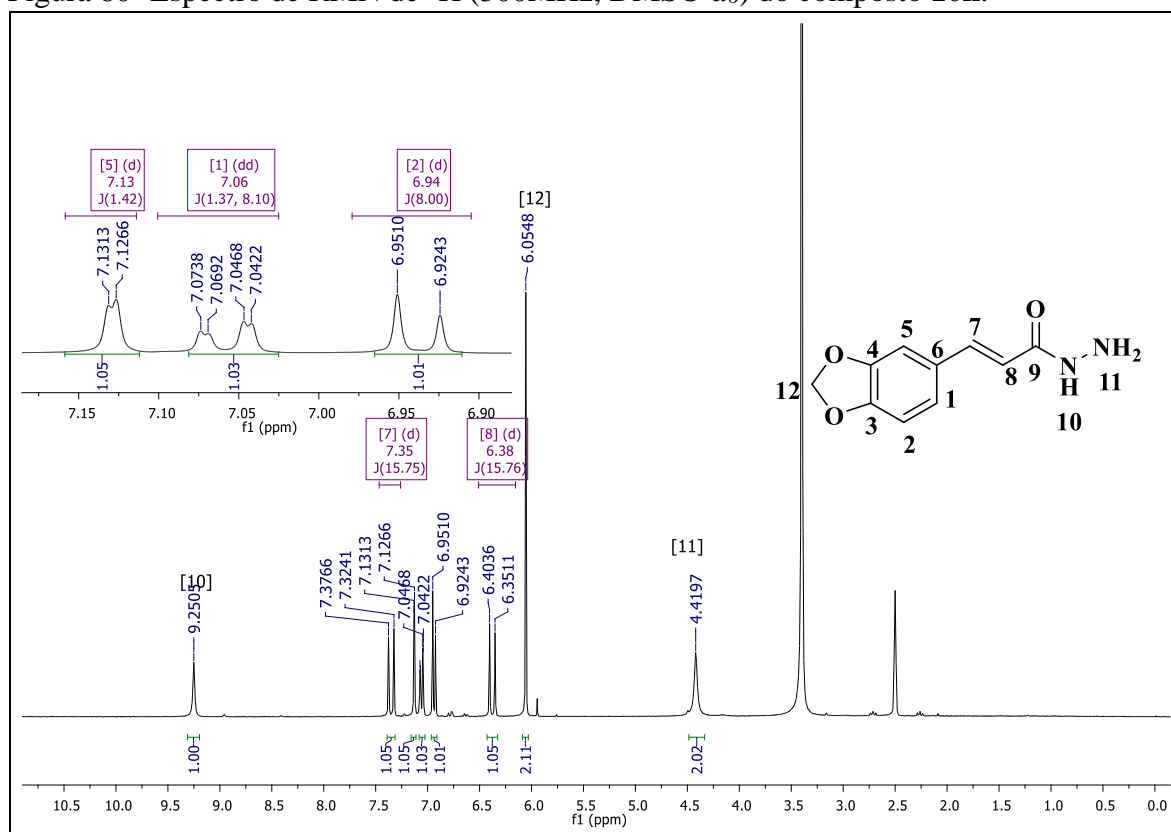
Figura 78-Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10g**.



Fonte: do Autor.

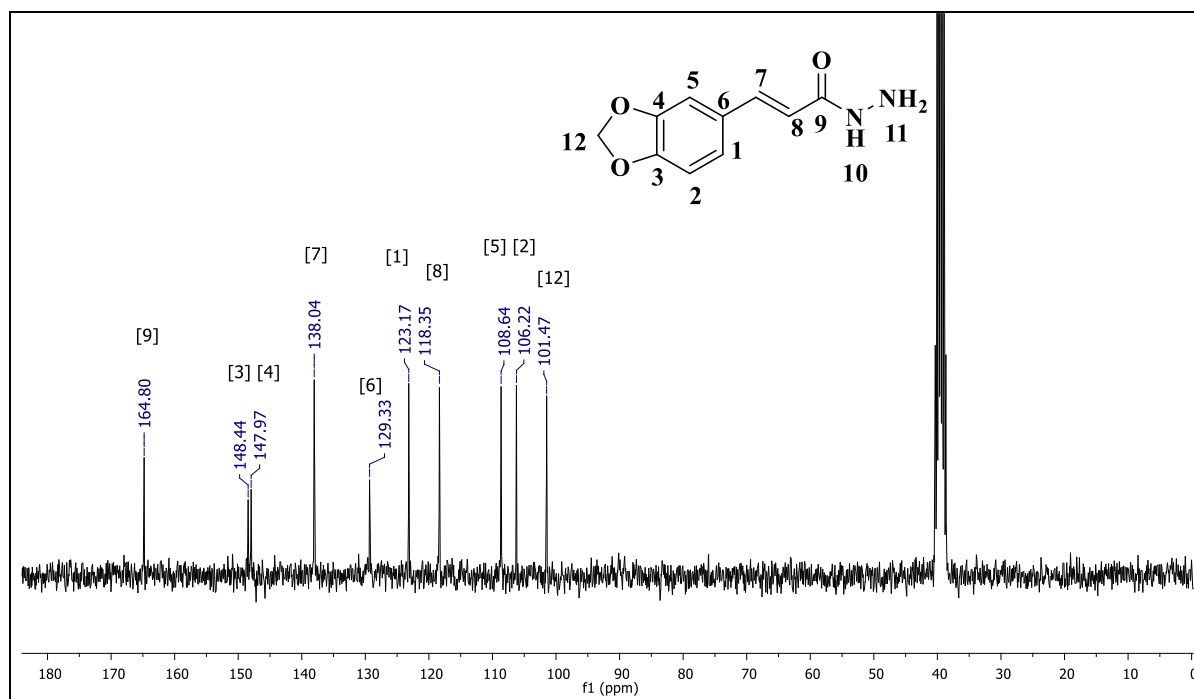
Figura 79- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10h**.

Fonte: Do Autor.

Figura 80- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, DMSO-d₆) do composto **10h**.

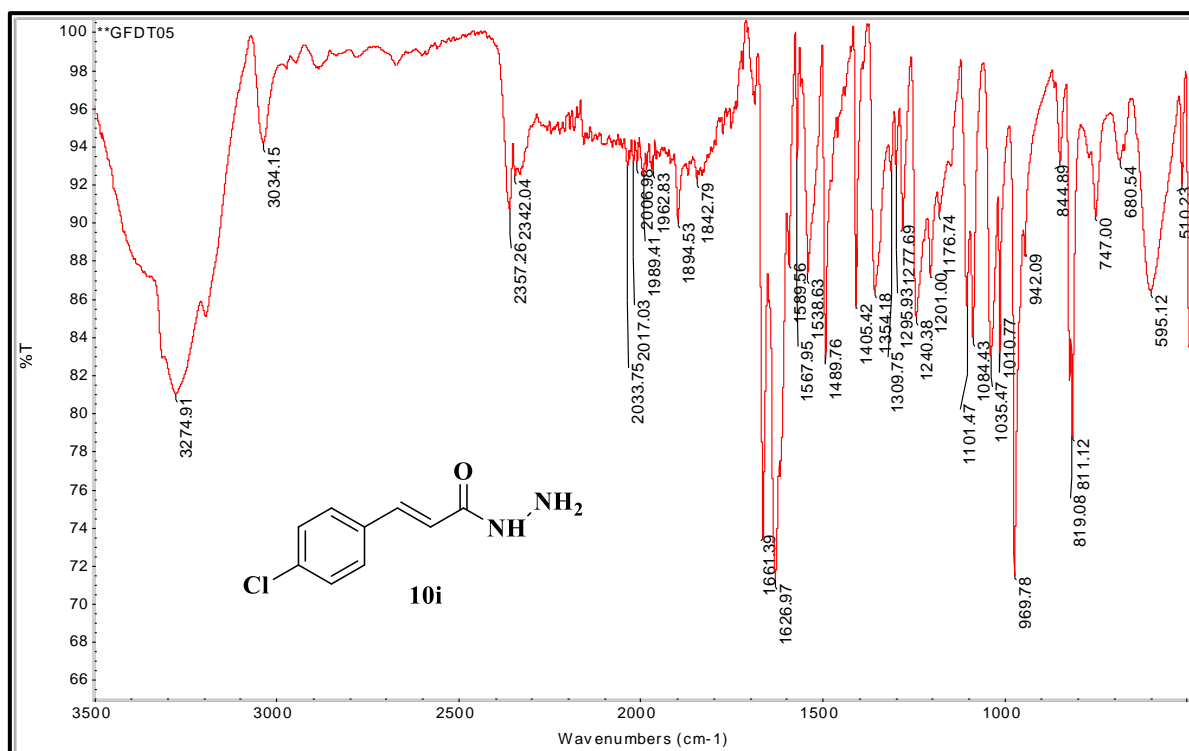
Fonte: do Autor.

Figura 81- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10h**.



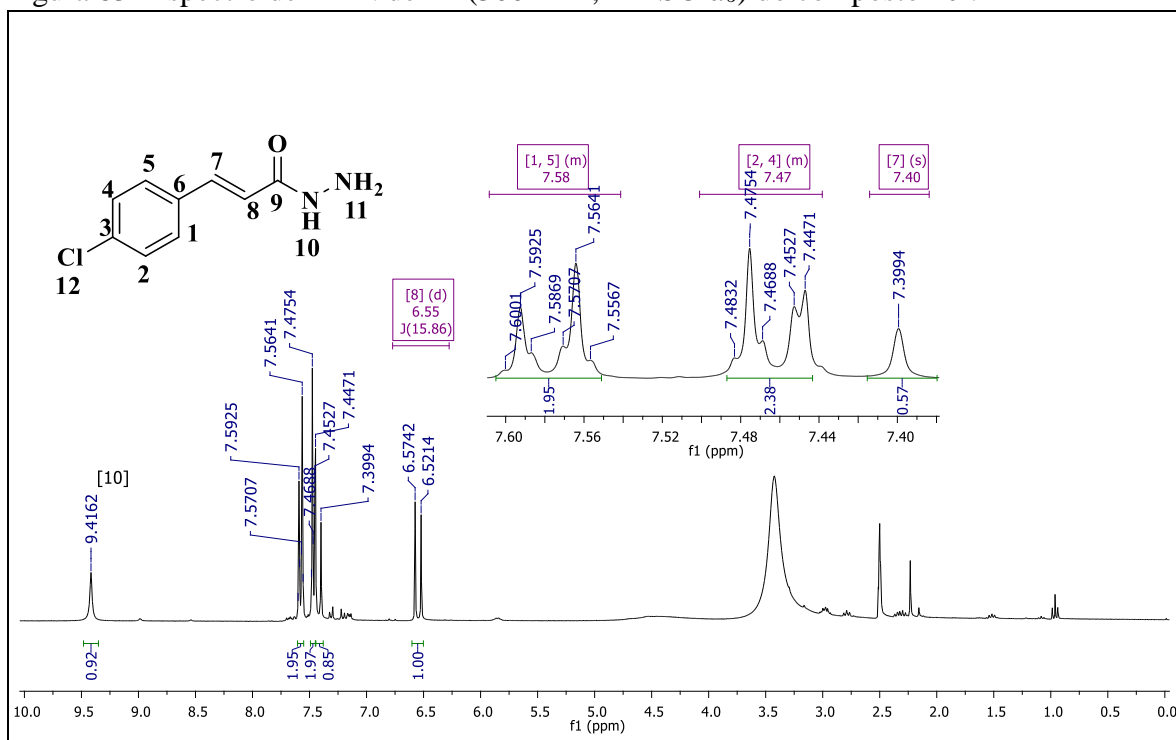
Fonte: do Autor.

Figura 82- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10i**.



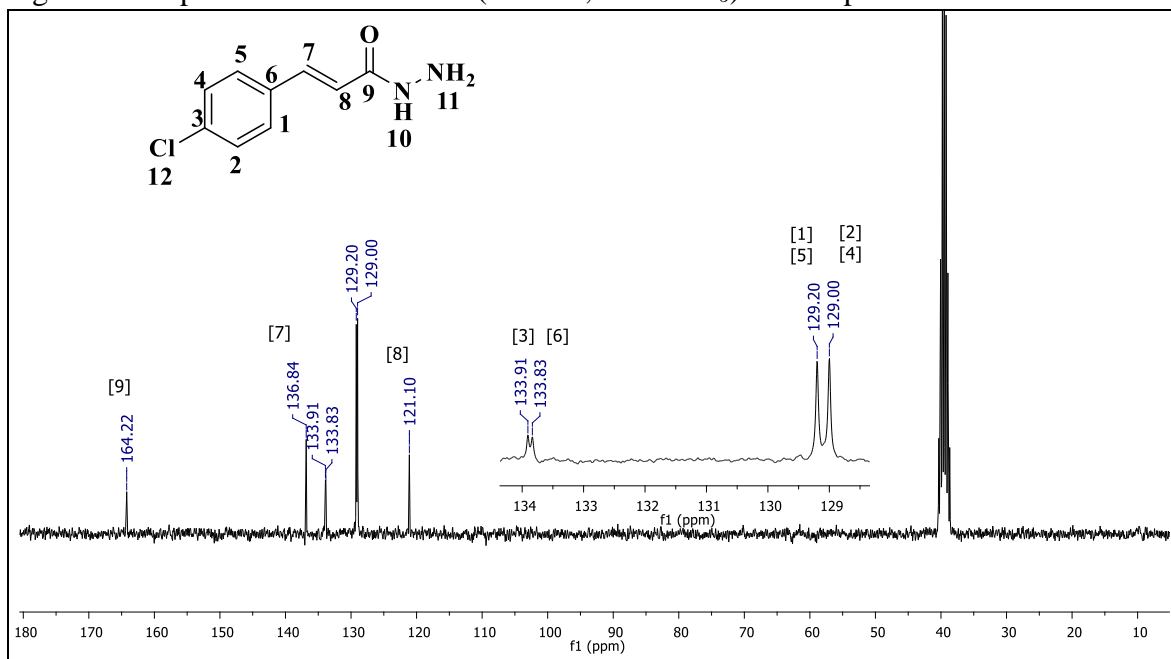
Fonte: Do Autor.

Figura 83- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10i**.

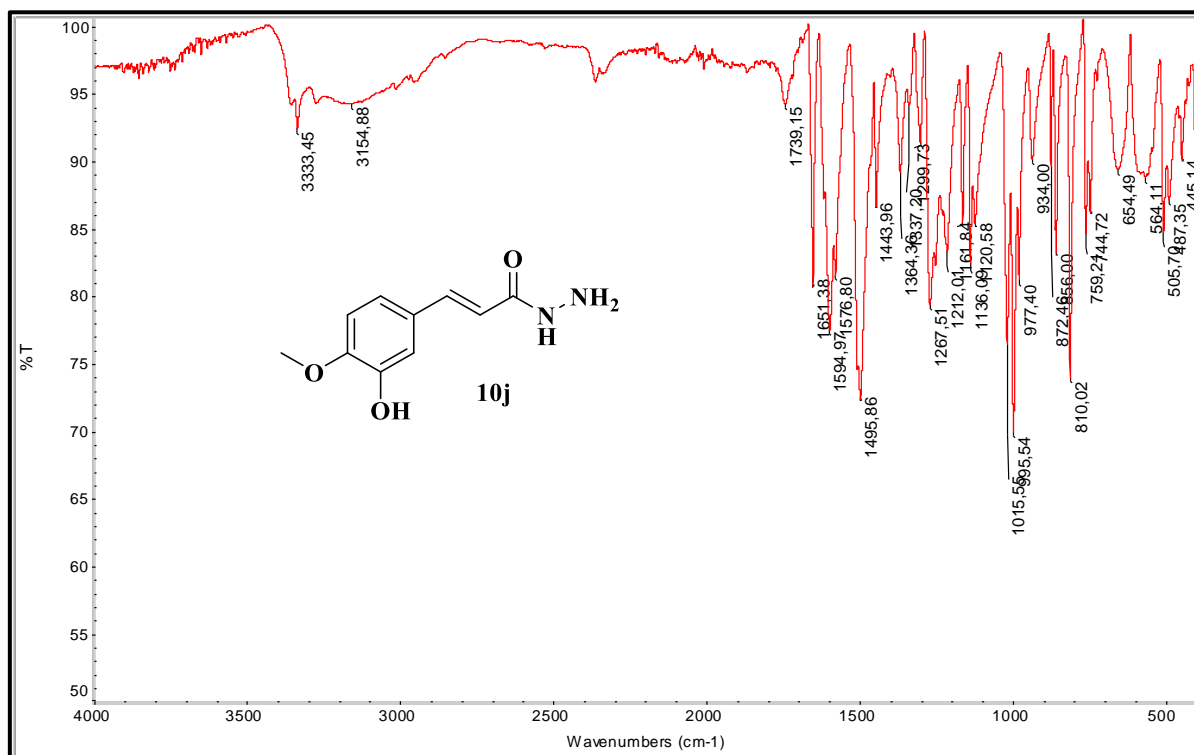


Fonte: do Autor.

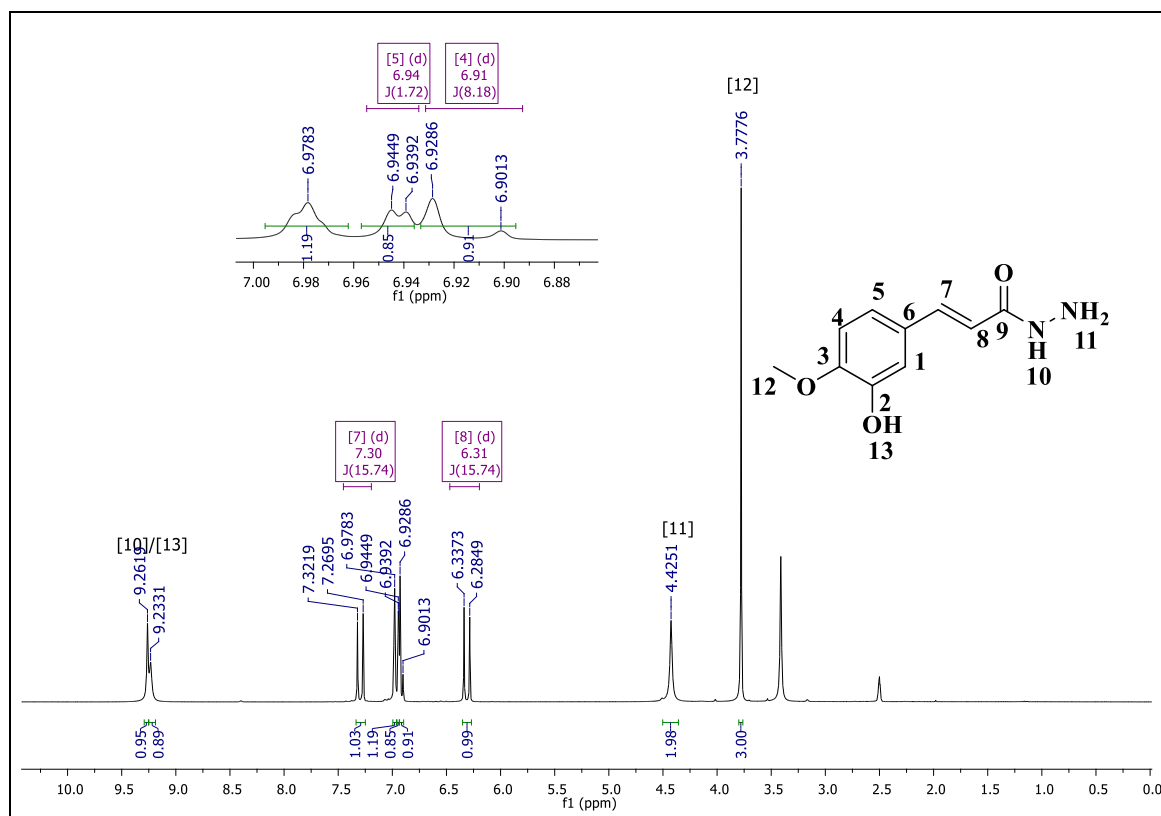
Figura 84- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10i**.



Fonte: do Autor.

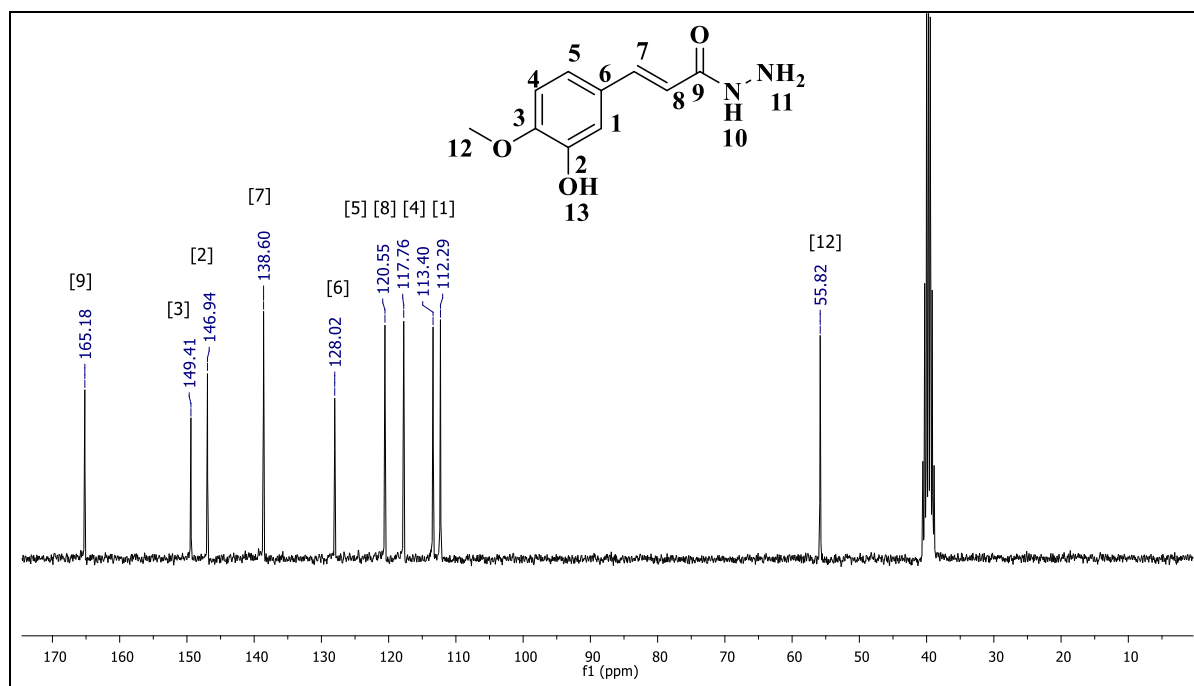
Figura 85- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10j**.

Fonte: do Autor.

Figura 86- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10j**.

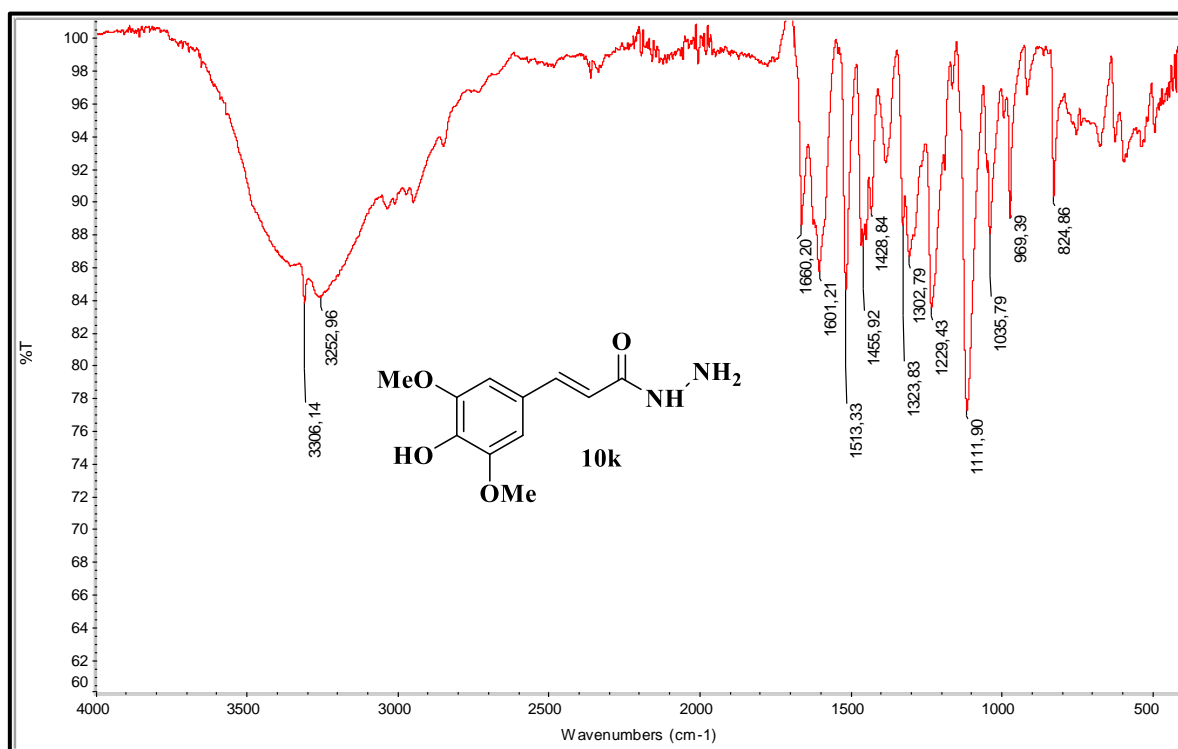
Fonte: do Autor.

Figura 87- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10j**.



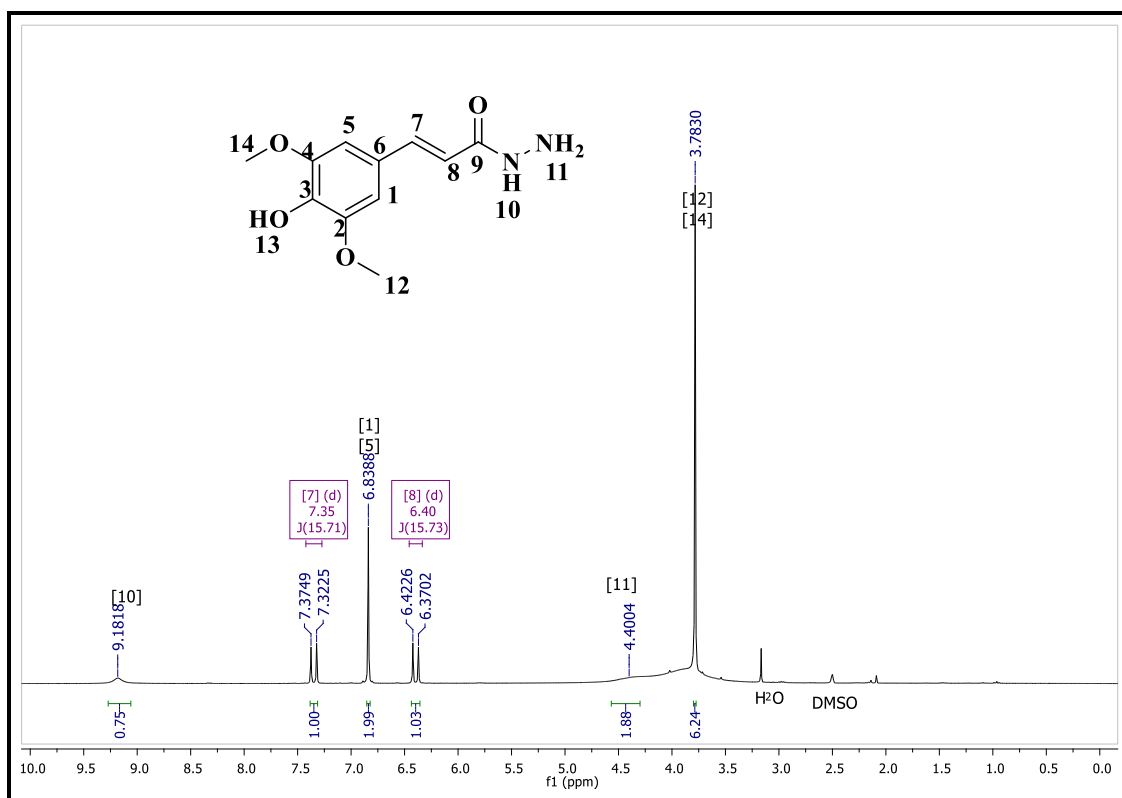
Fonte: do Autor.

Figura 88- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10k**.



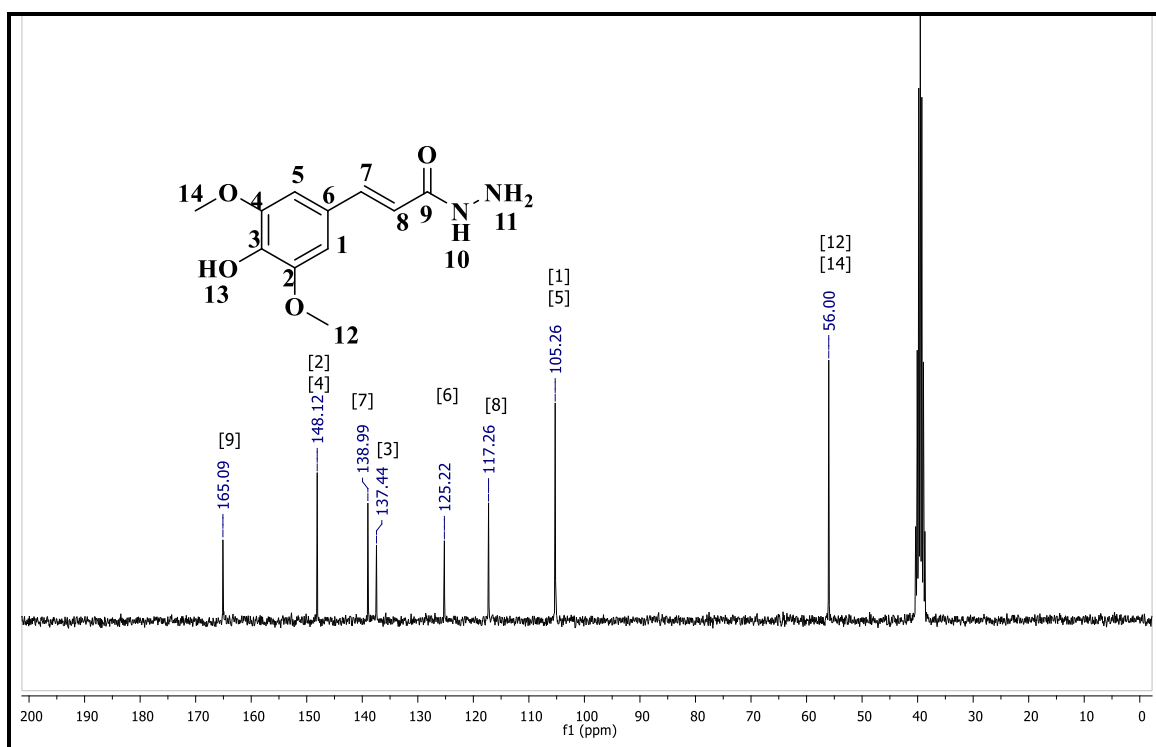
Fonte: do Autor.

Figura 89- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10k**.

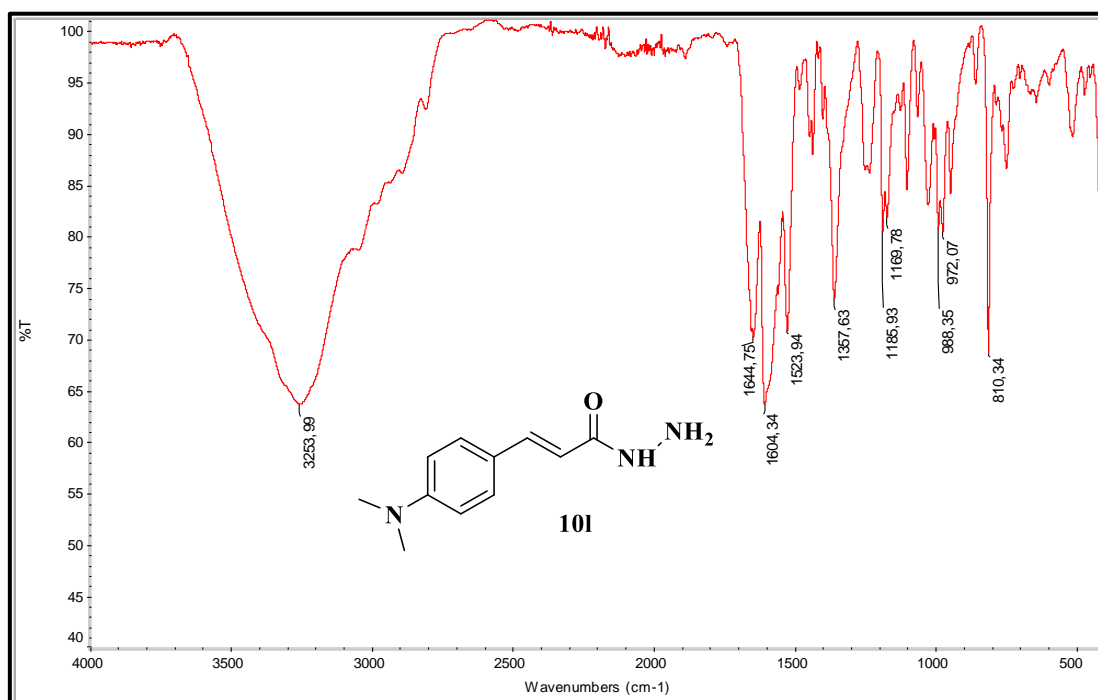


Fonte: do Autor.

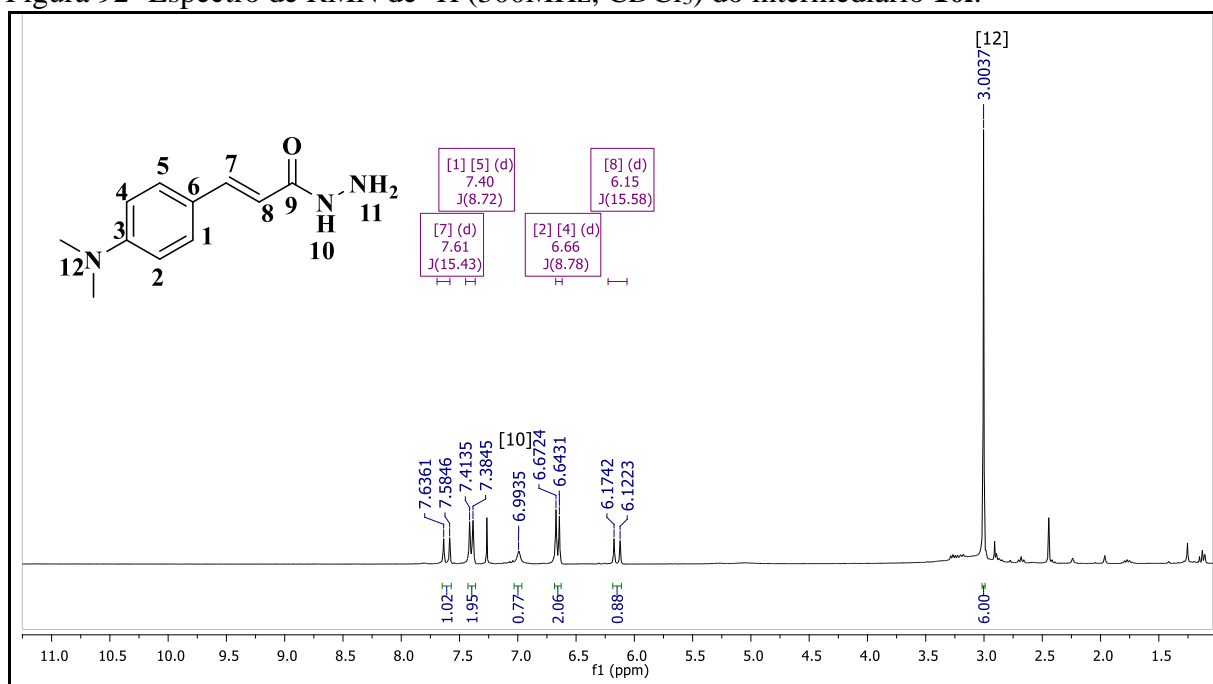
Figura 90- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **10k**.



Fonte: do Autor.

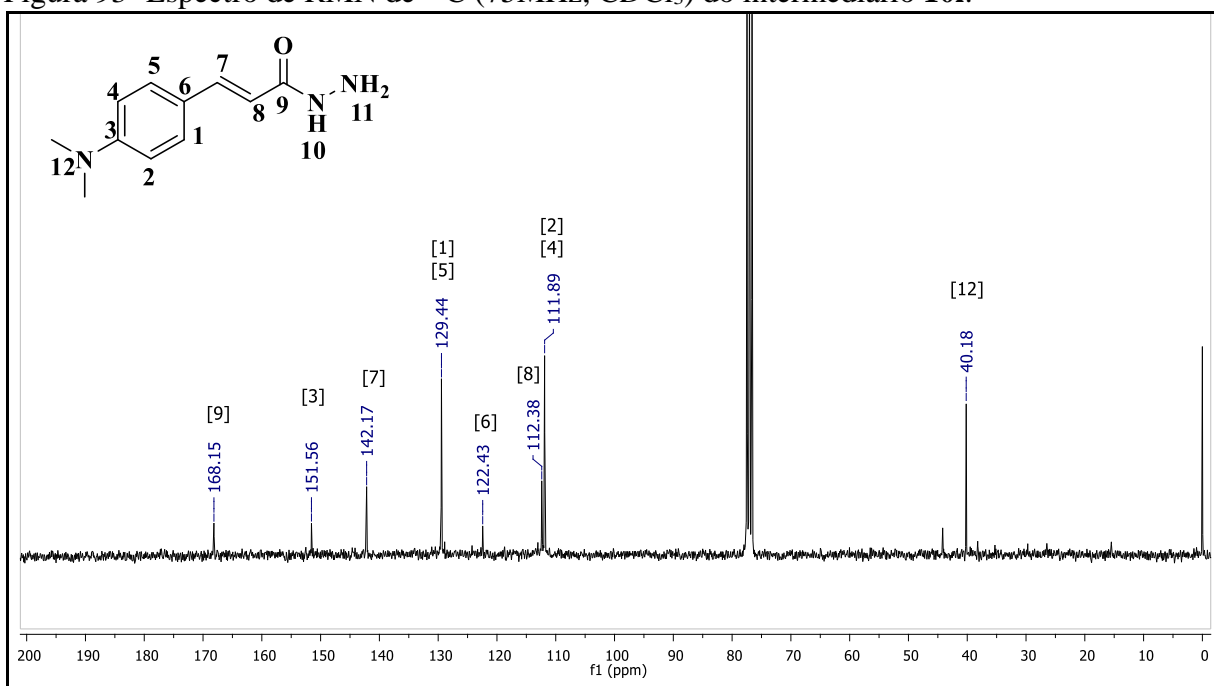
Figura 91- Espectro na região do IV (ATR) do composto **101**.

Fonte: do Autor.

Figura 92- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do intermediário **101**.

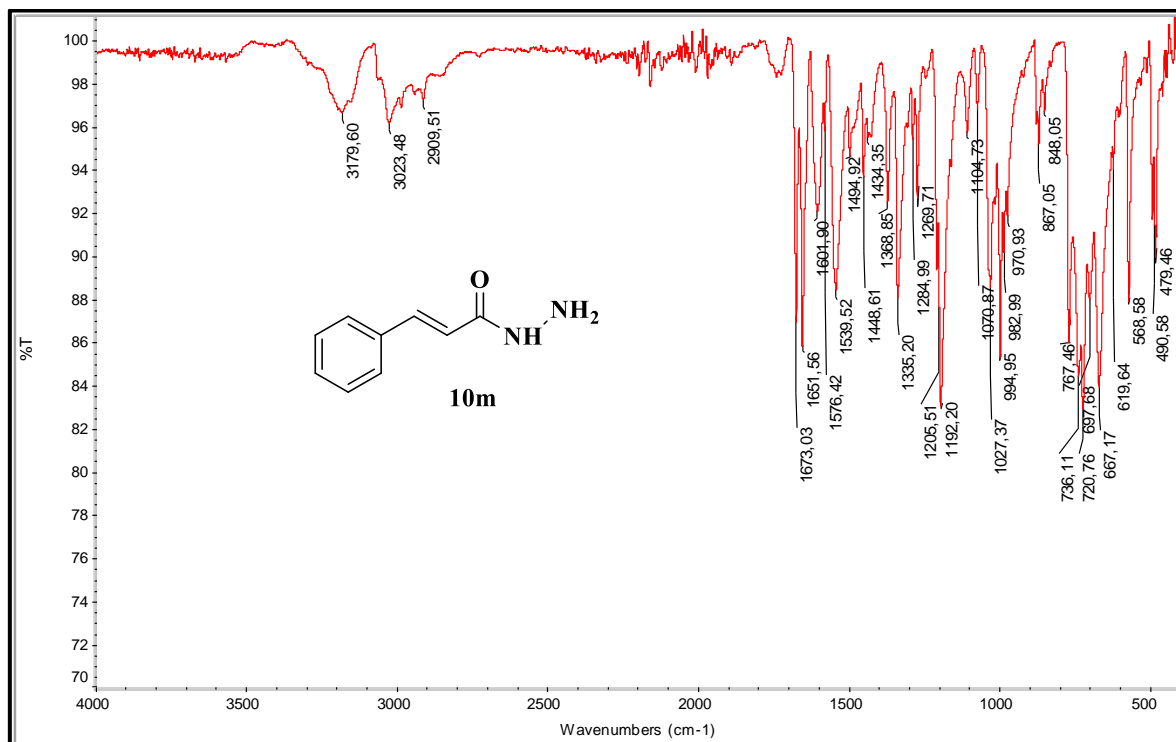
Fonte: do Autor.

Figura 93- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário **10l**.

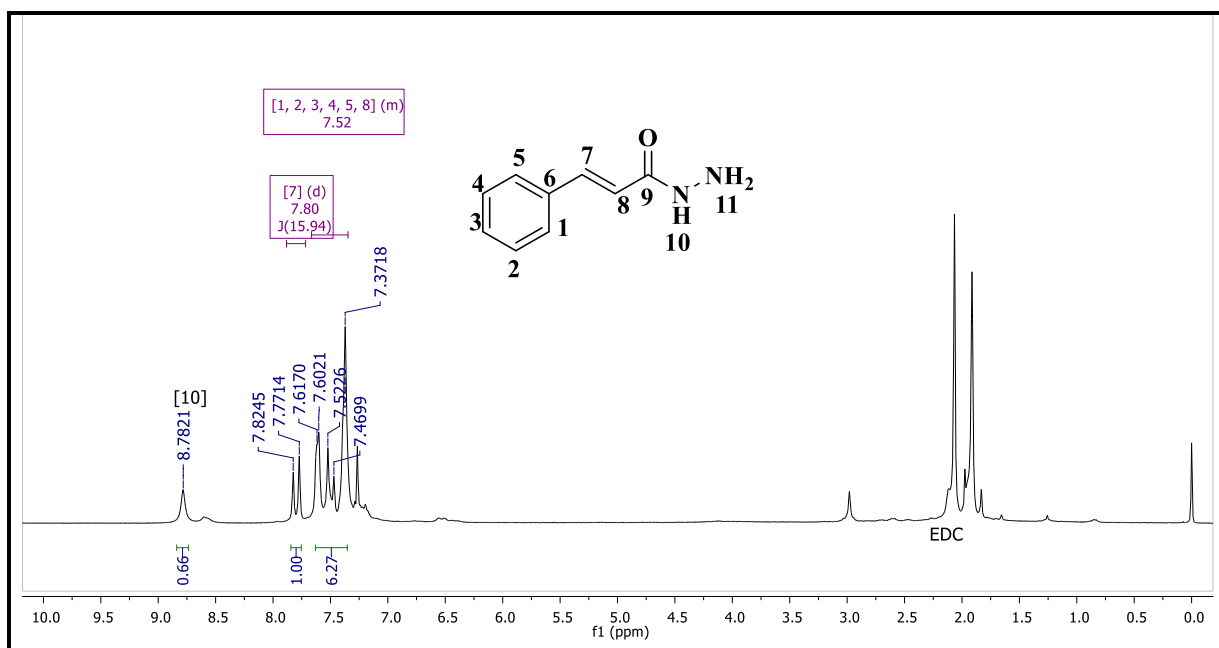


Fonte: do Autor.

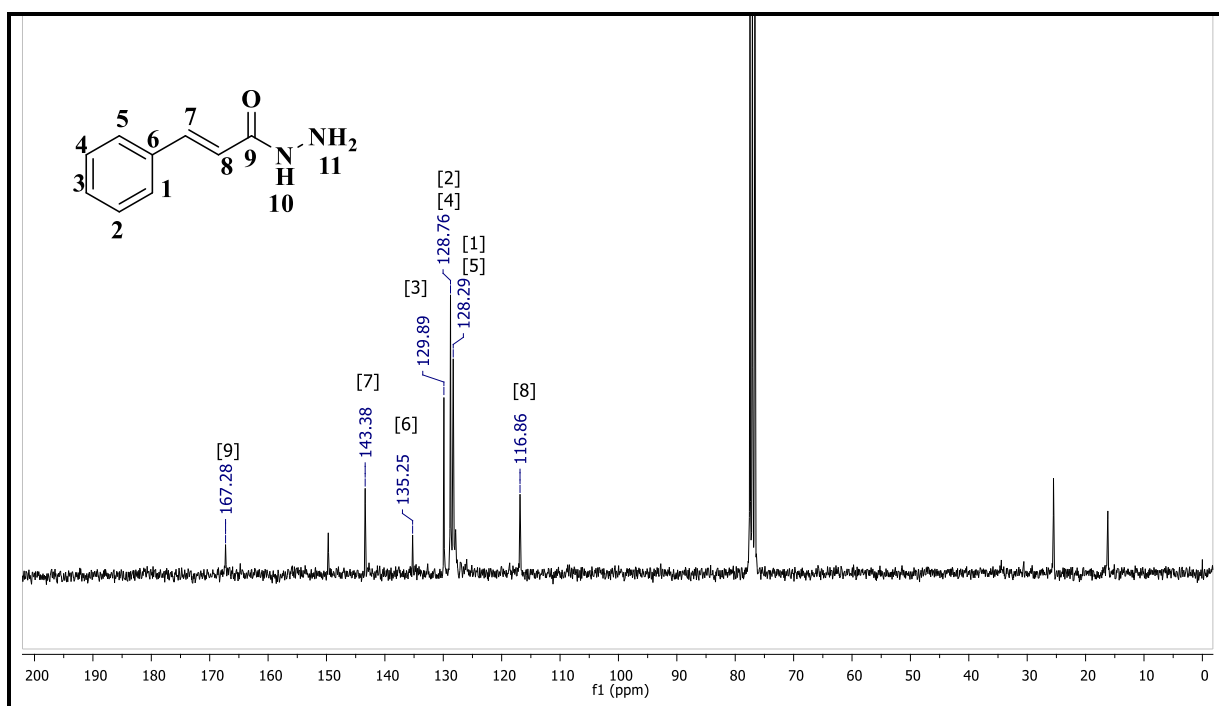
Figura 94- Espectro na região do IV (ATR) do composto **10m**.



Fonte: do Autor.

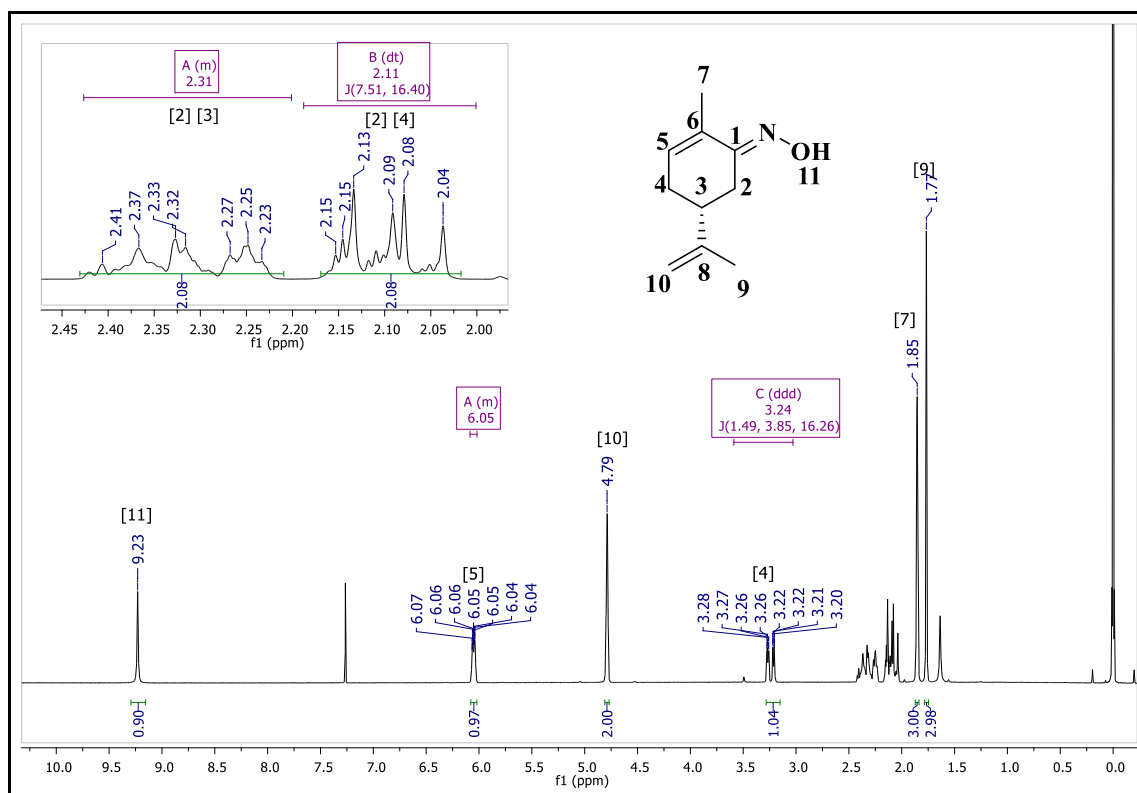
Figura 95- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

Fonte: do Autor.

Figura 96- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **10m**.

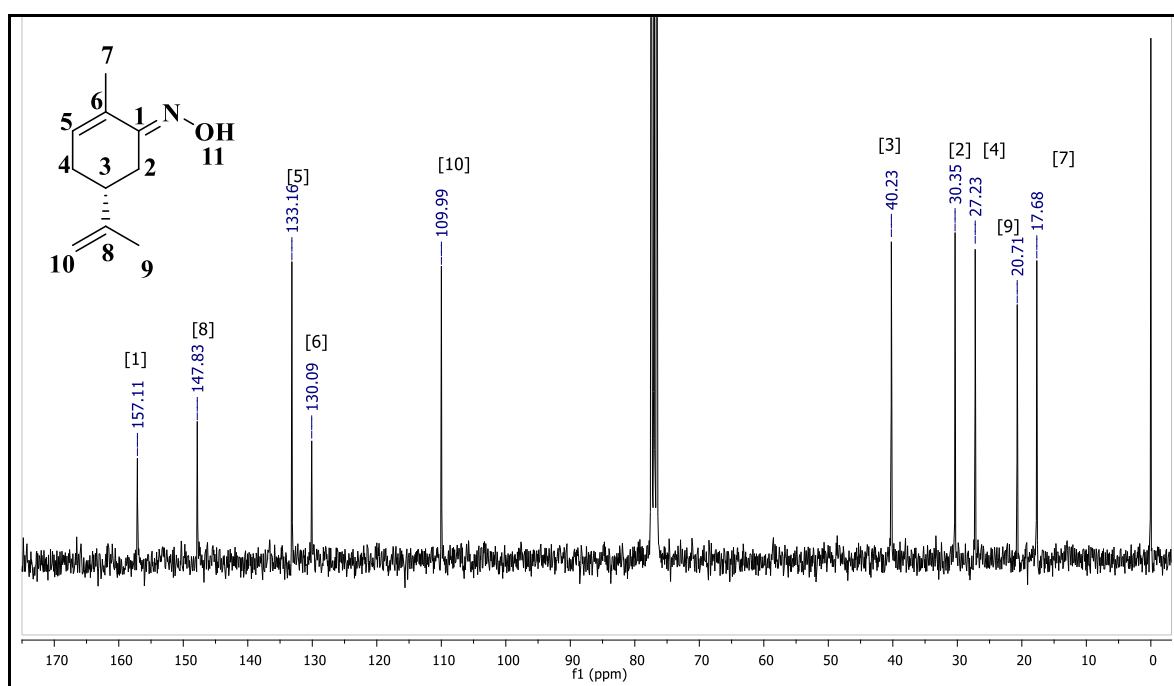
Fonte: do Autor.

Figura 97- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário *R*-oxima (**11**).



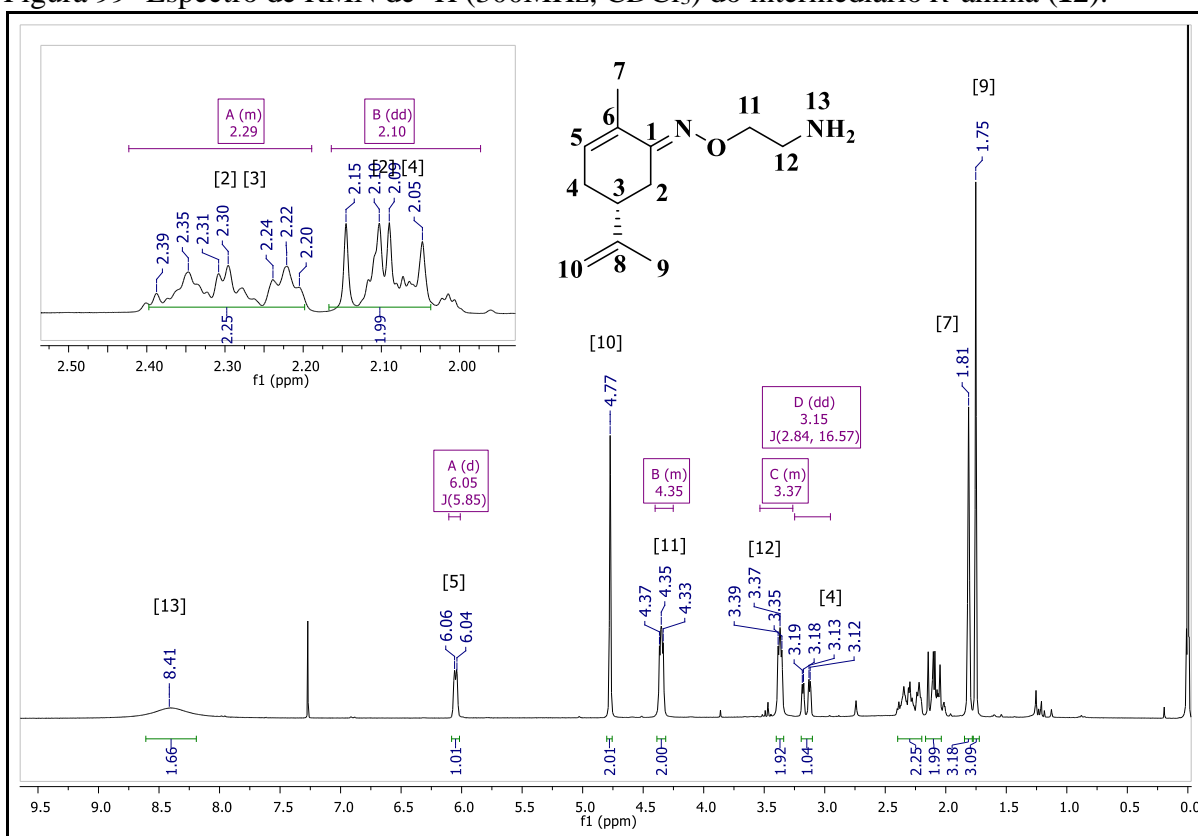
Fonte: do Autor.

Figura 98- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário *R*-oxima (**11**).



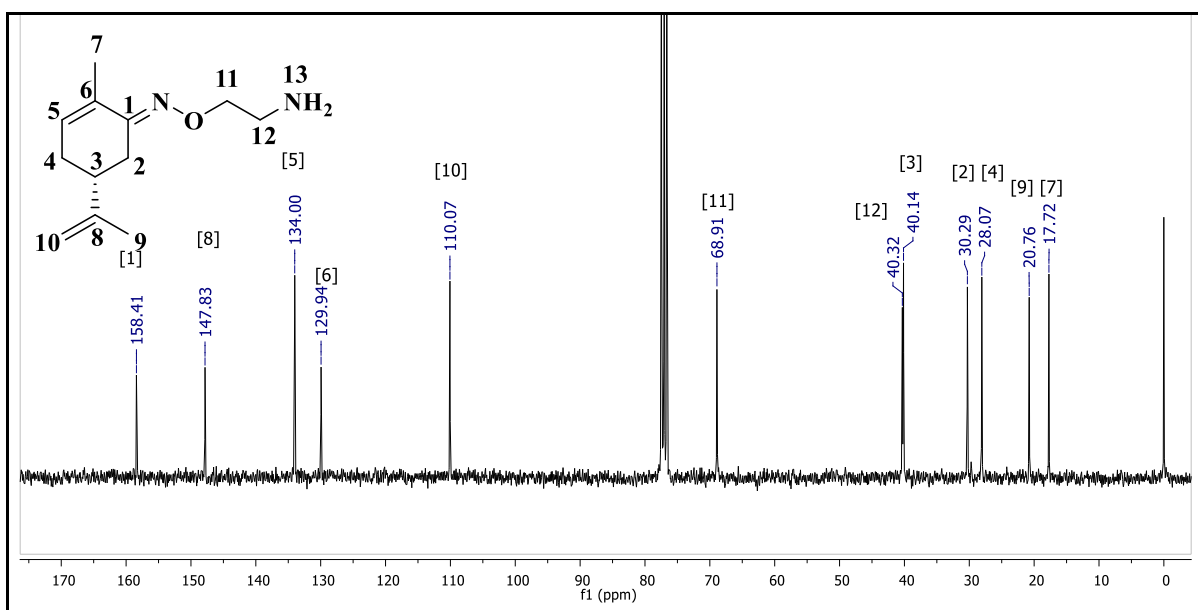
Fonte: do Autor.

Figura 99- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do intermediário *R*-amina (**12**).



Fonte: do Autor.

Figura 100- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do intermediário *R*-amina (**12**).

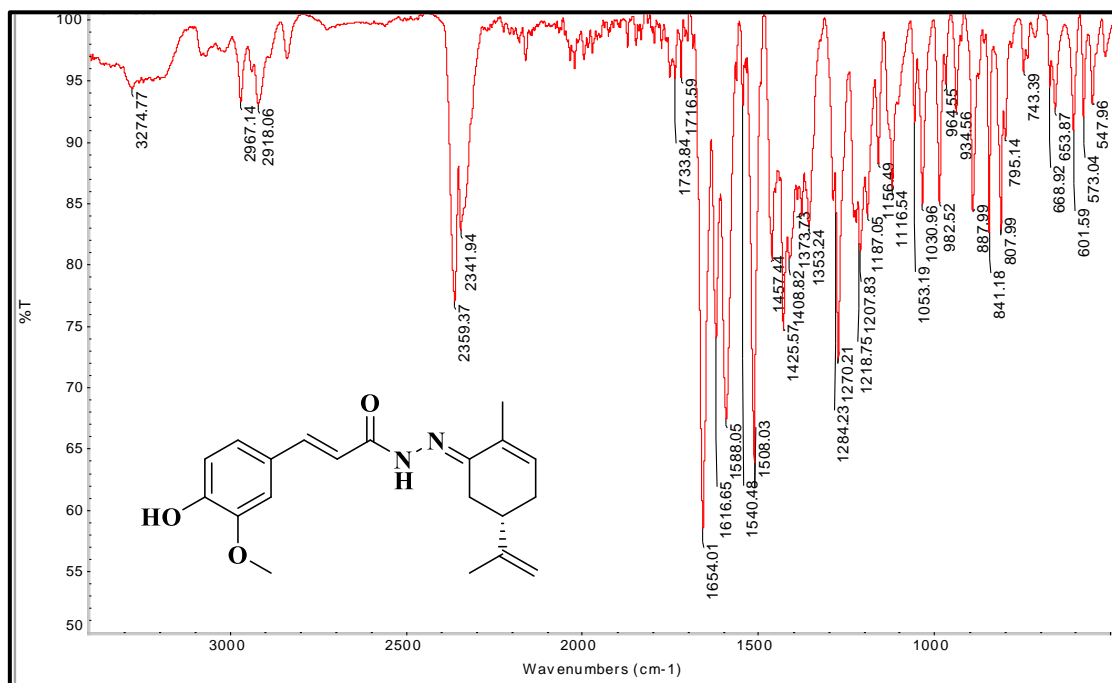


Fonte: do Autor.

APÊNDICE B- Espectros de IV, de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , Massas e cromatogramas dos compostos finais

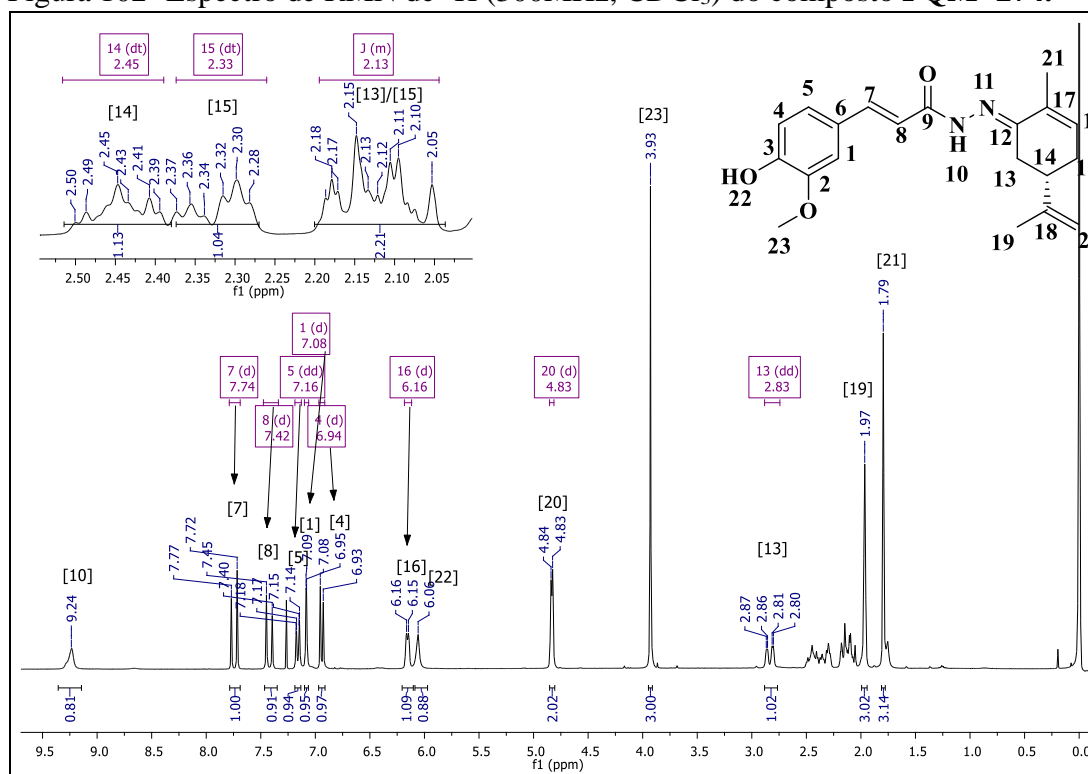
Série 1- Carvonil- Cinamoil-*N*-acilidrazonas (CCNA)

Figura 101- Espectro na região do IV(ATR) do composto **PQM-274**.



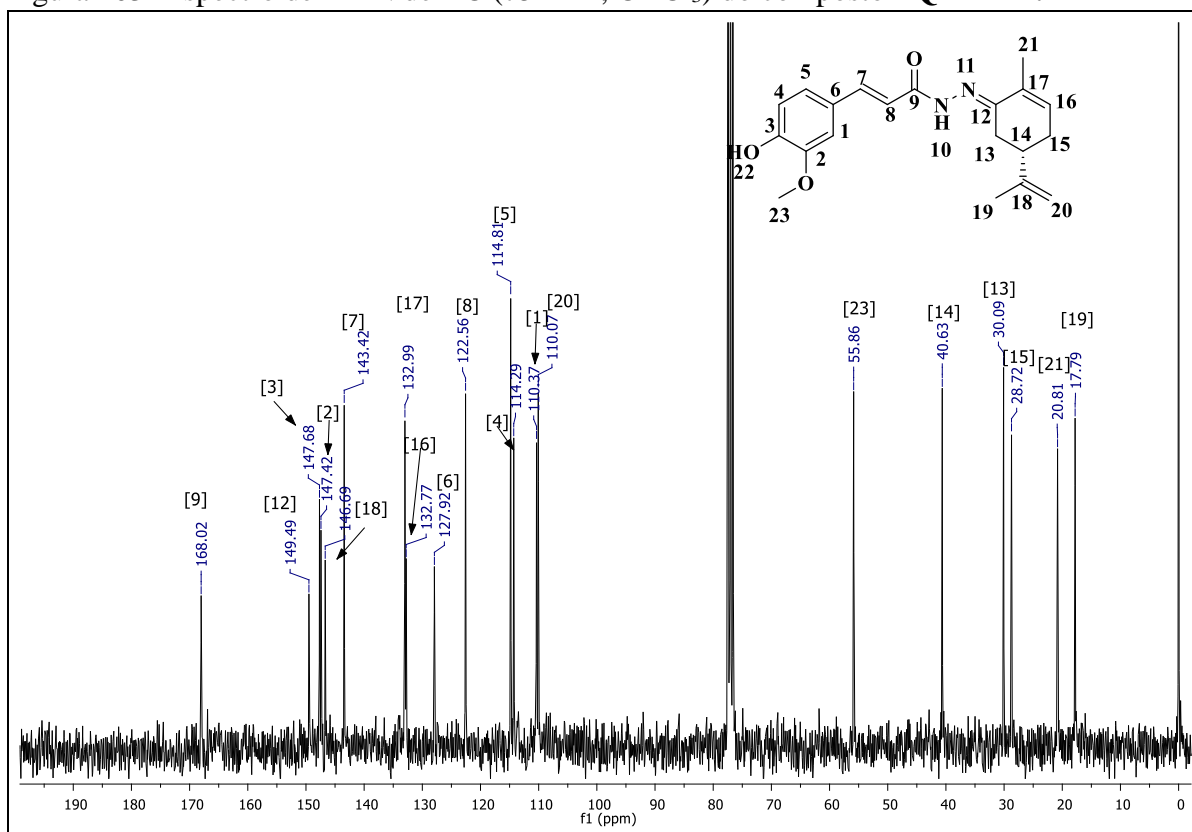
Fonte: do Autor.

Figura 102- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-274**.



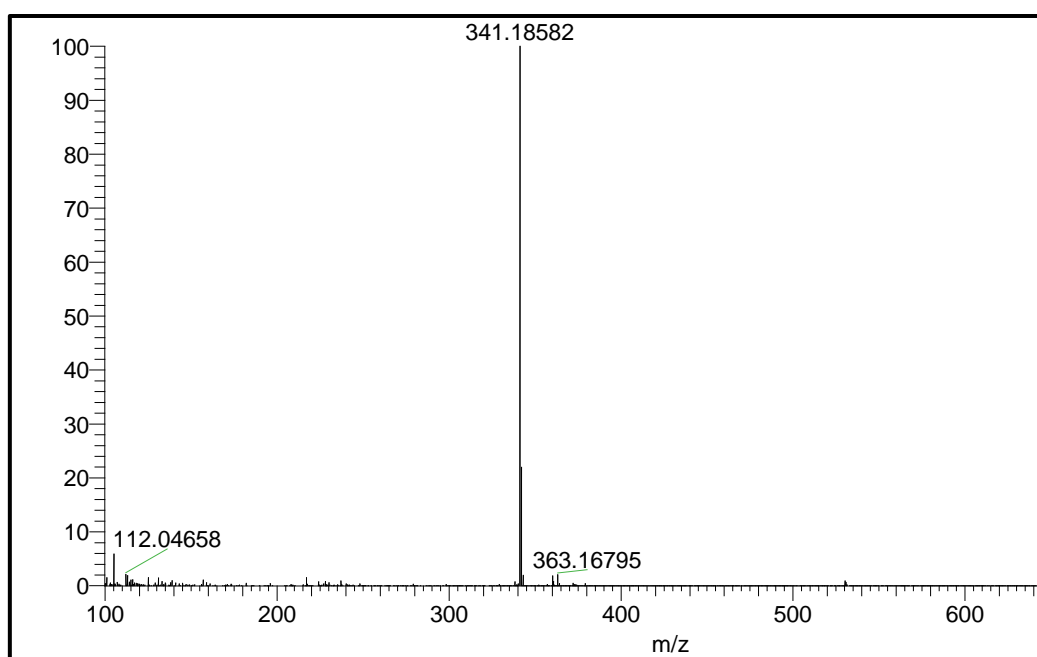
Fonte: do Autor.

Figura 103- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM- 274.



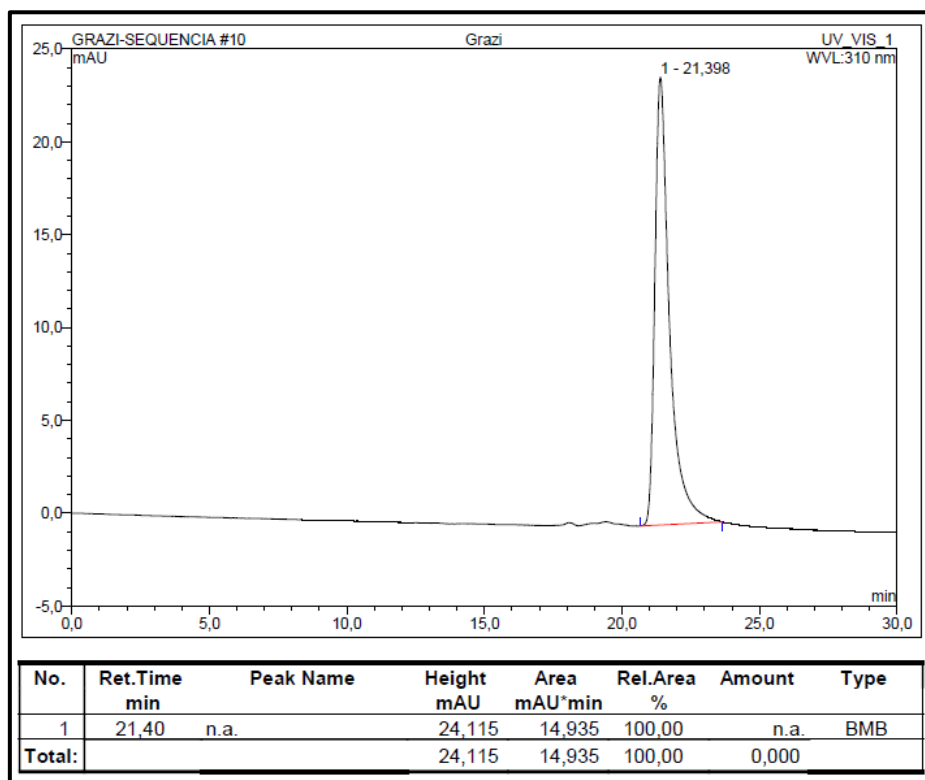
Fonte: do Autor.

Figura 104- Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-274.



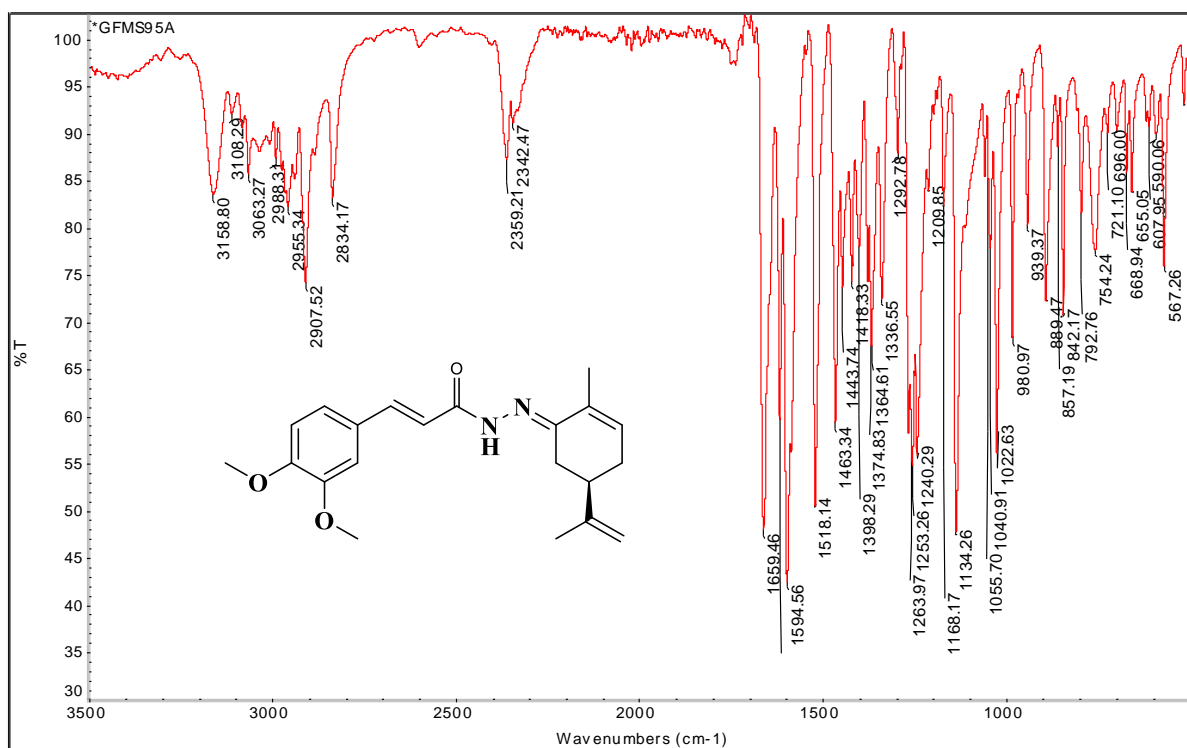
Fonte: do Autor.

Figura 105- Cromatograma HPLC do composto PQM-274.



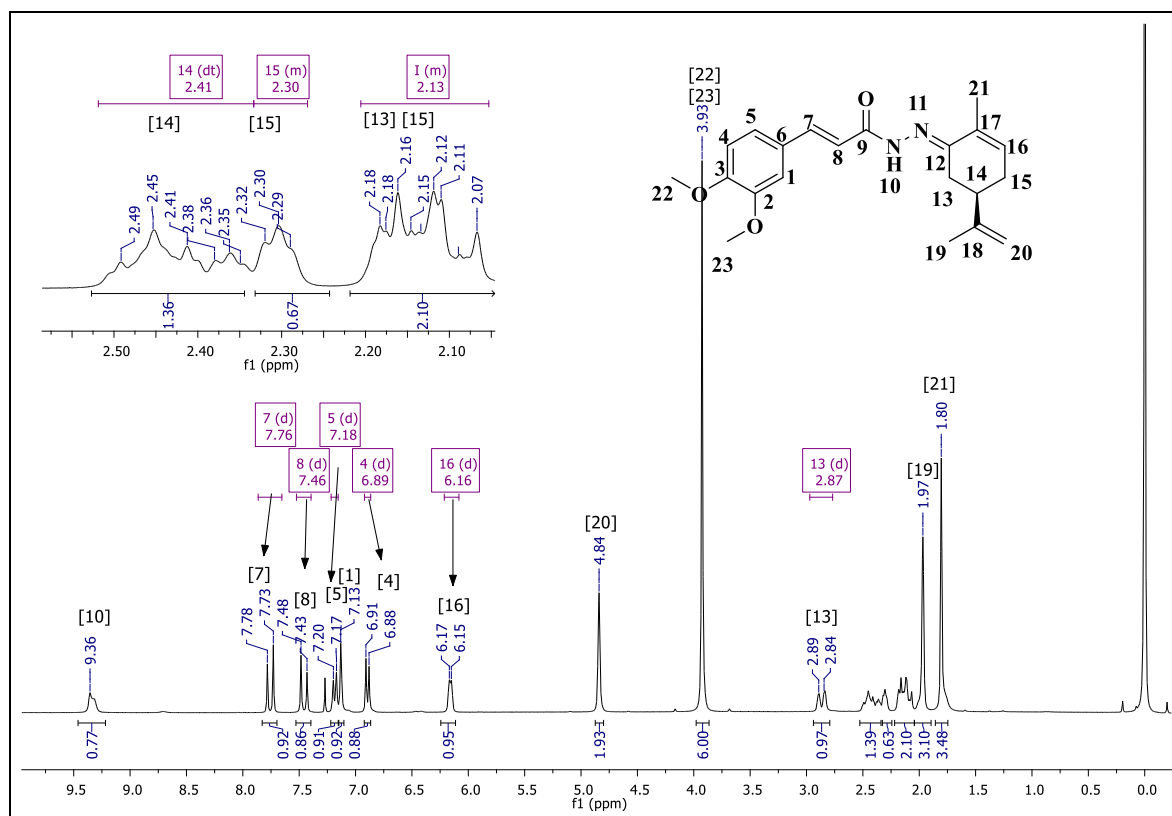
Fonte: do Autor.

Figura 106- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-275.



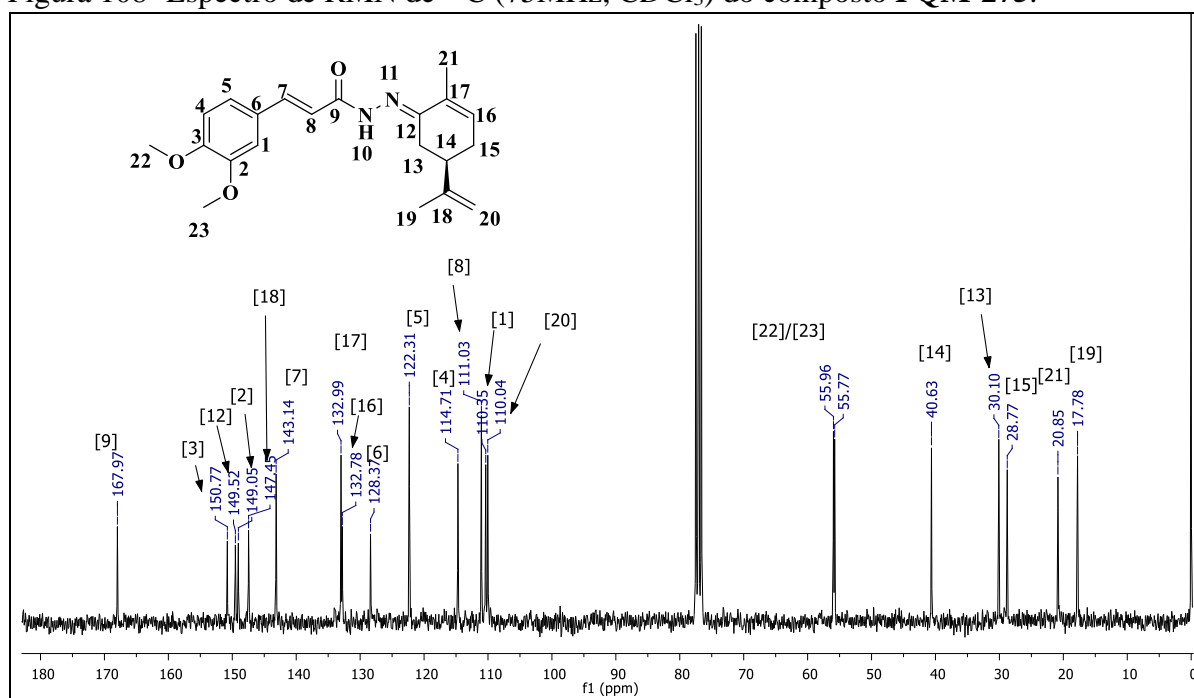
Fonte: do Autor.

Figura 107- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-275**.

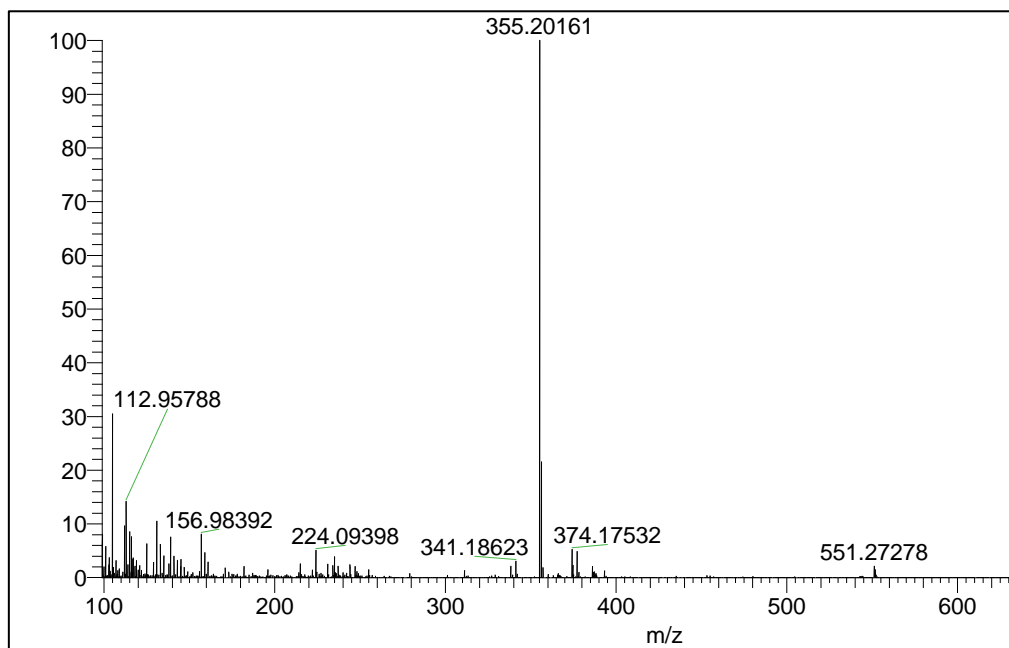


Fonte: do Autor.

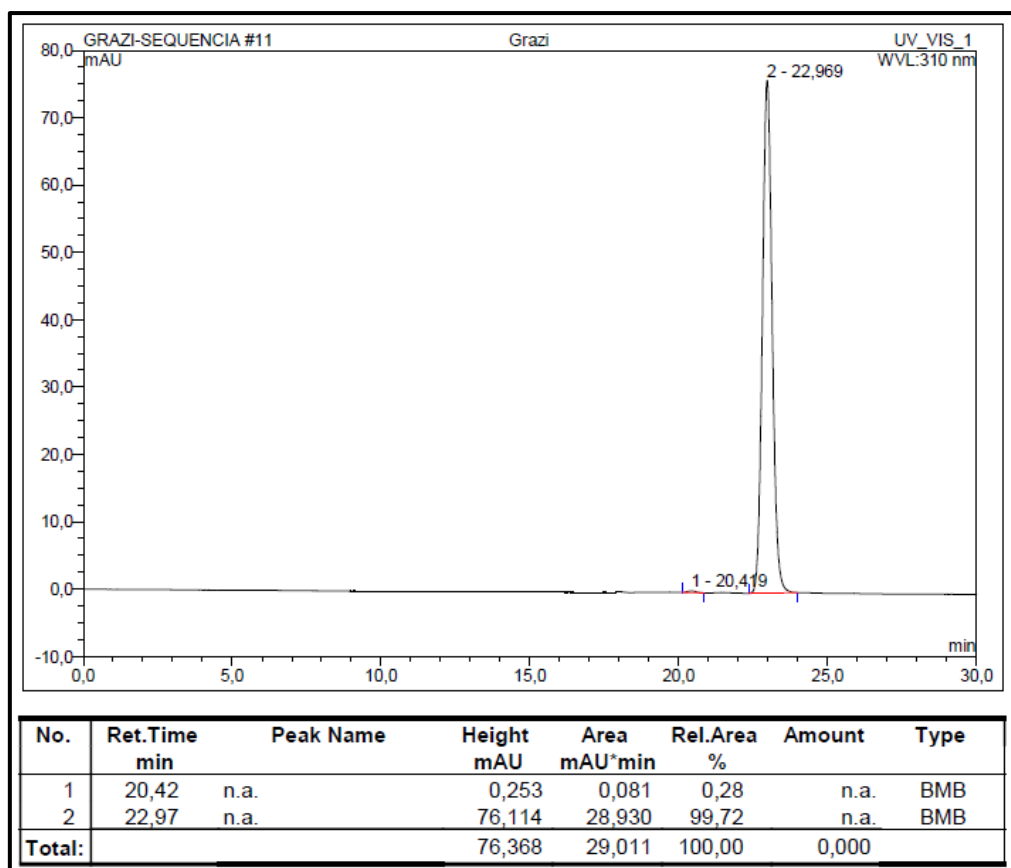
Figura 108- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-275**.



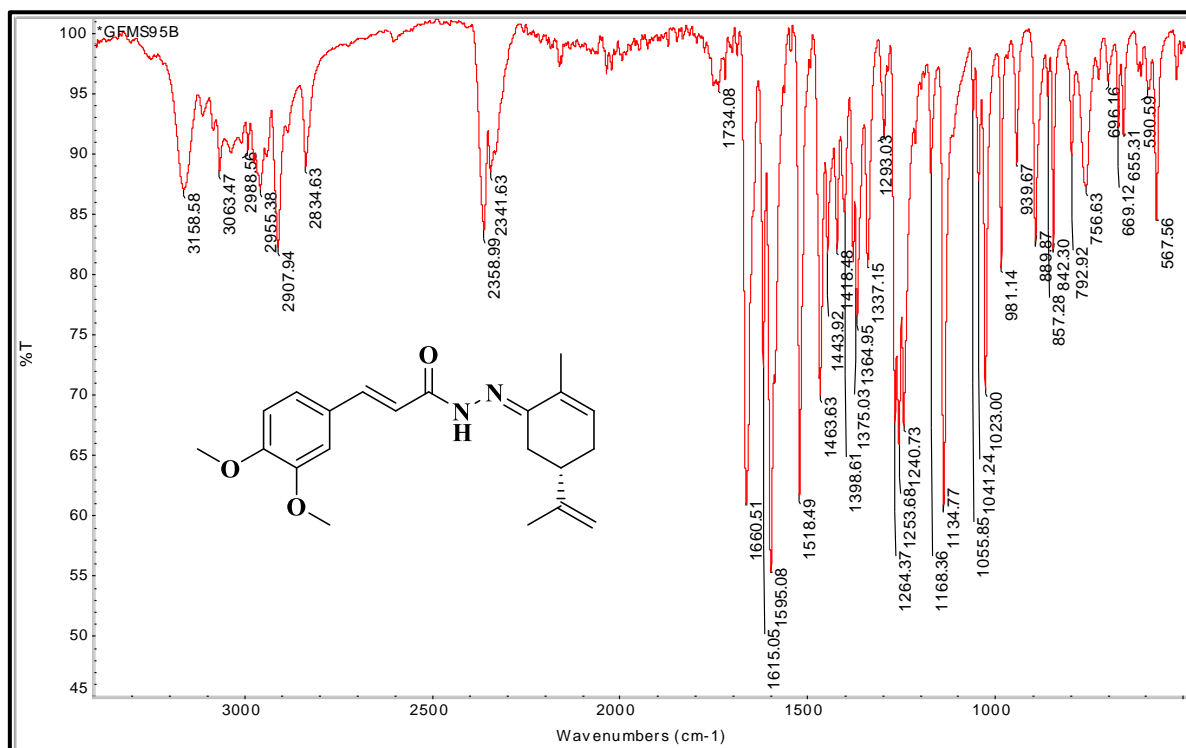
Fonte: do Autor.

Figura 109- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-275**.

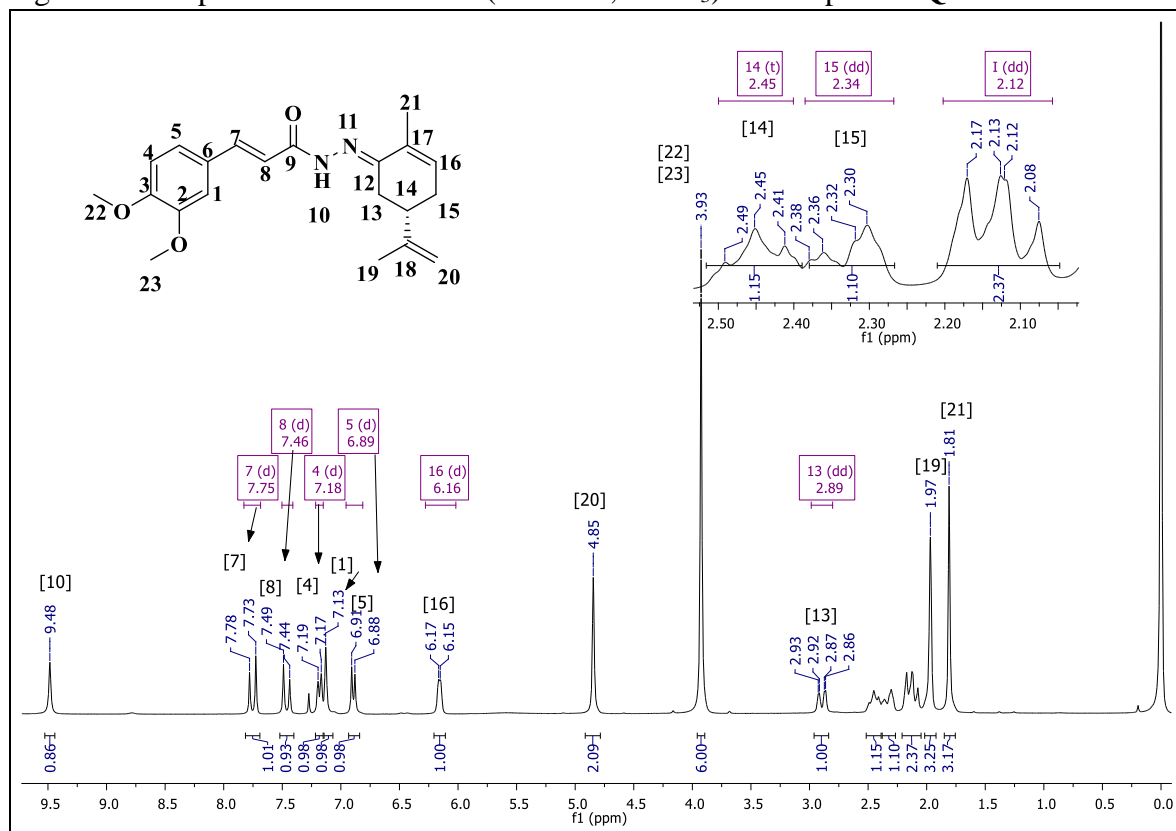
Fonte: do Autor.

Figura 110- Cromatograma de HPLC do composto **PQM-275**.

Fonte: do Autor.

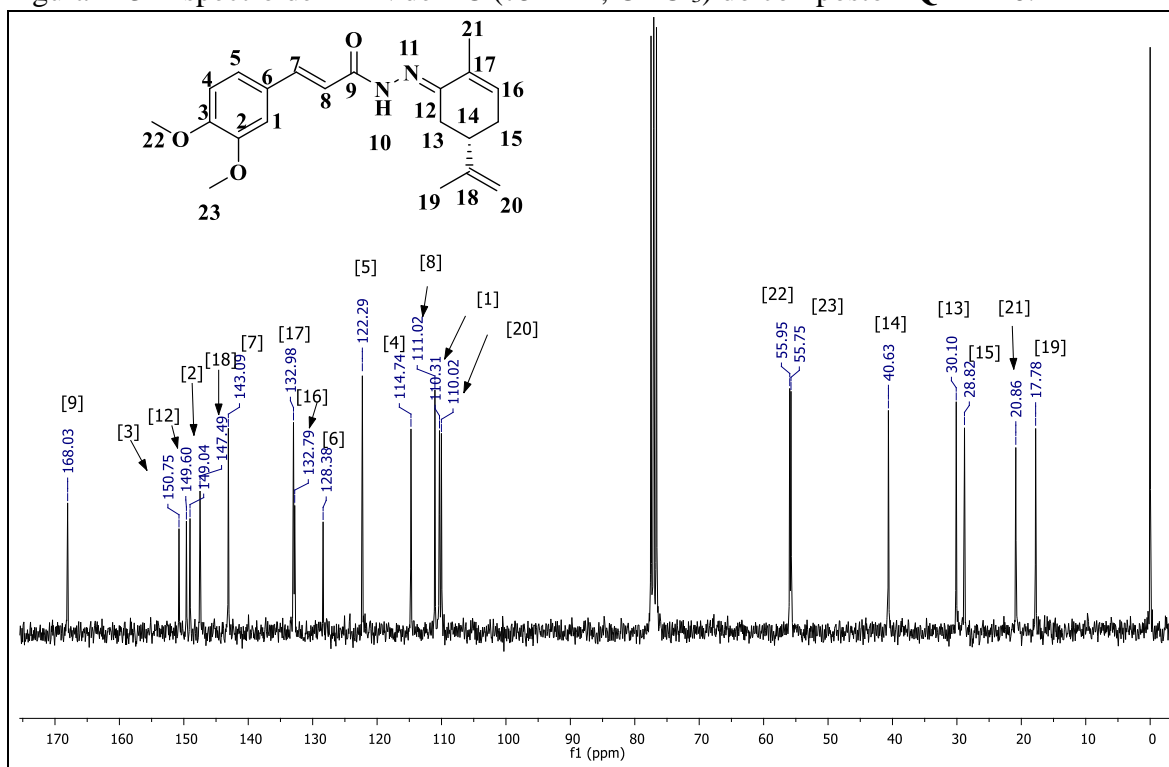
Figura 111- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-276**.

Fonte: do Autor.

Figura 112- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto **PQM-276**.

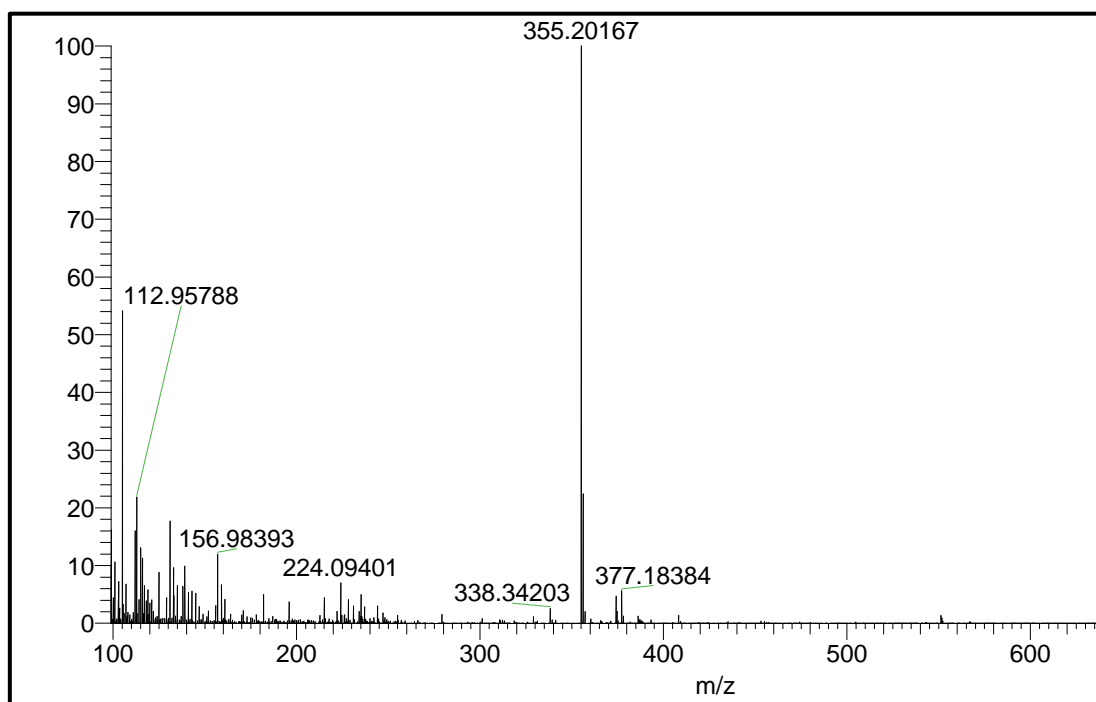
Fonte: do Autor.

Figura 113- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-276.



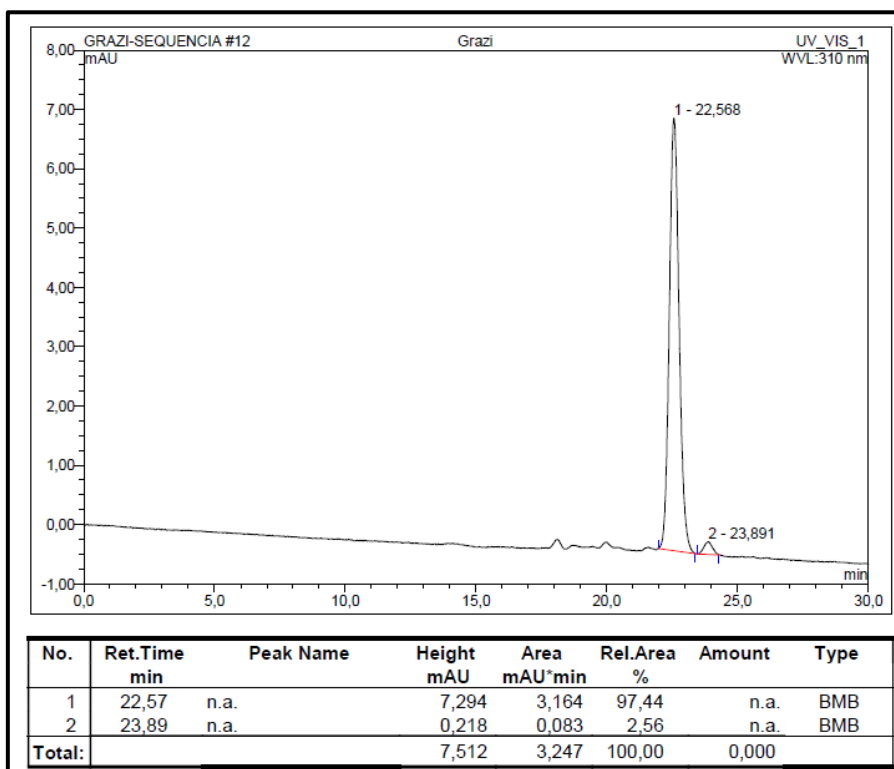
Fonte: do Autor.

Figura 114- Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-276.



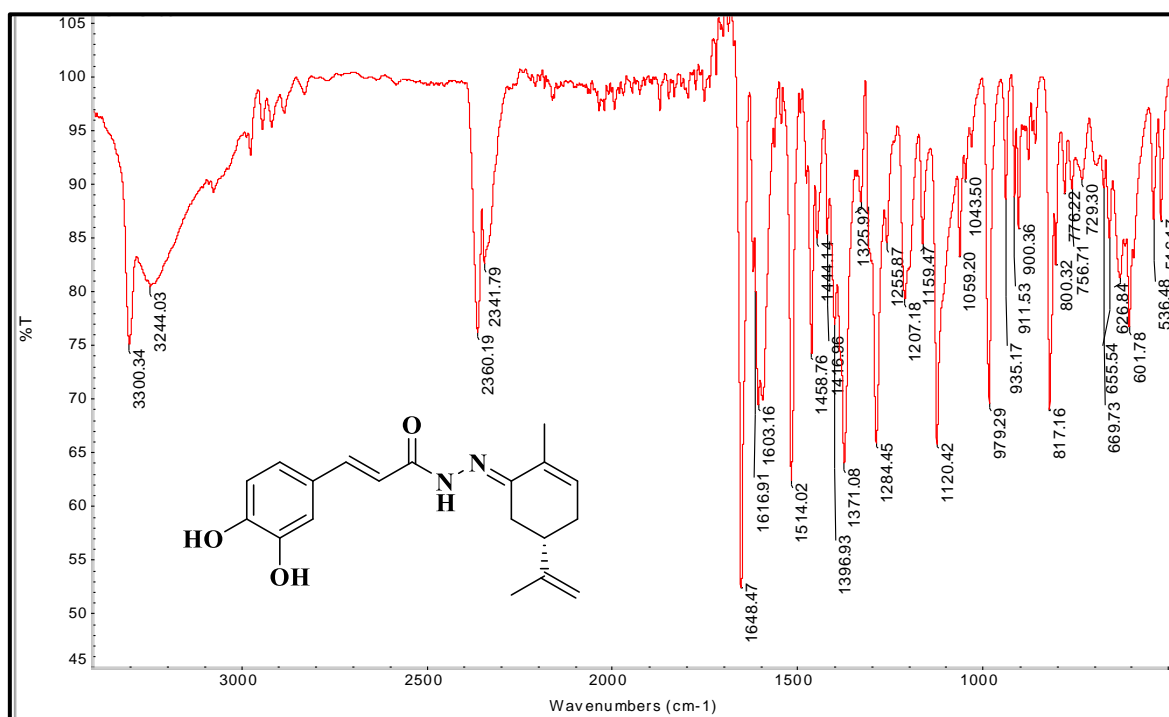
Fonte: do Autor.

Figura 115- Cromatograma de HPLC do composto PQM-276.

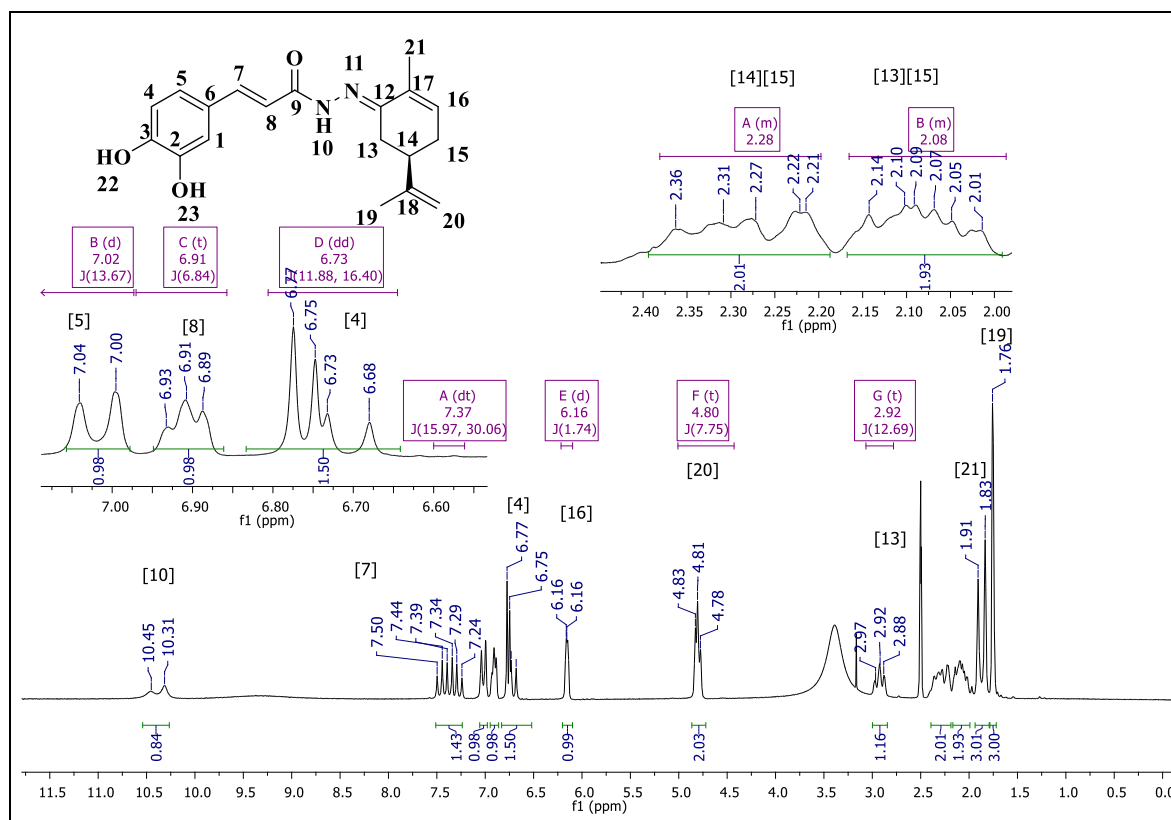


Fonte: do Autor.

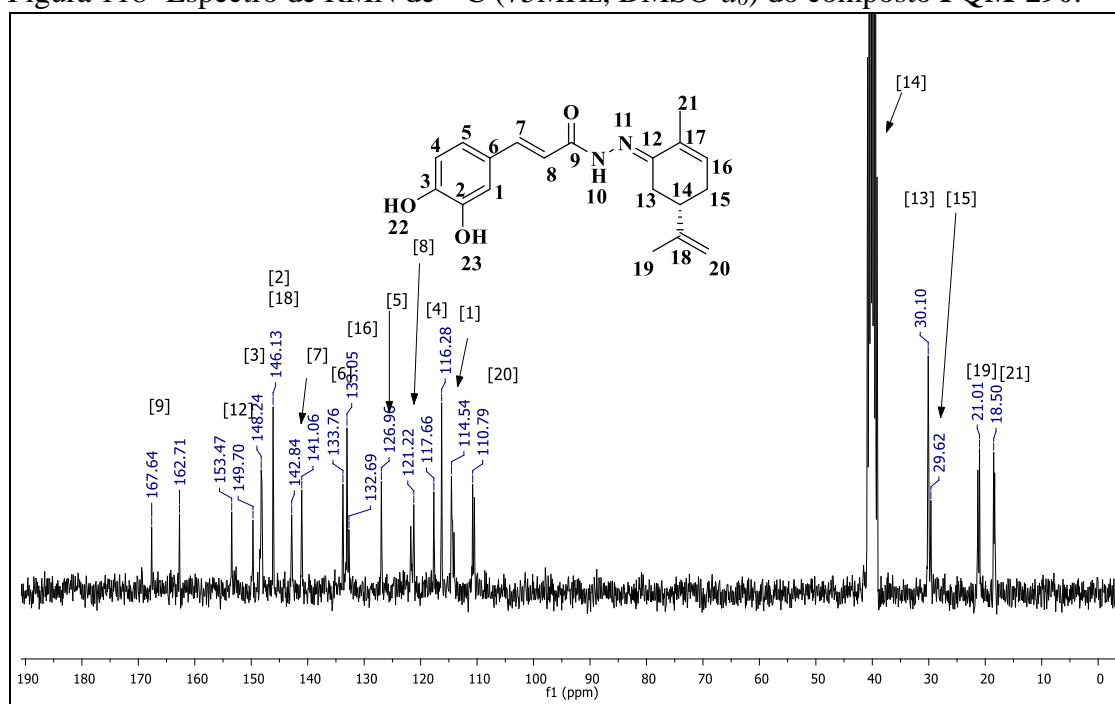
Figura 116- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-290.



Fonte: do Autor.

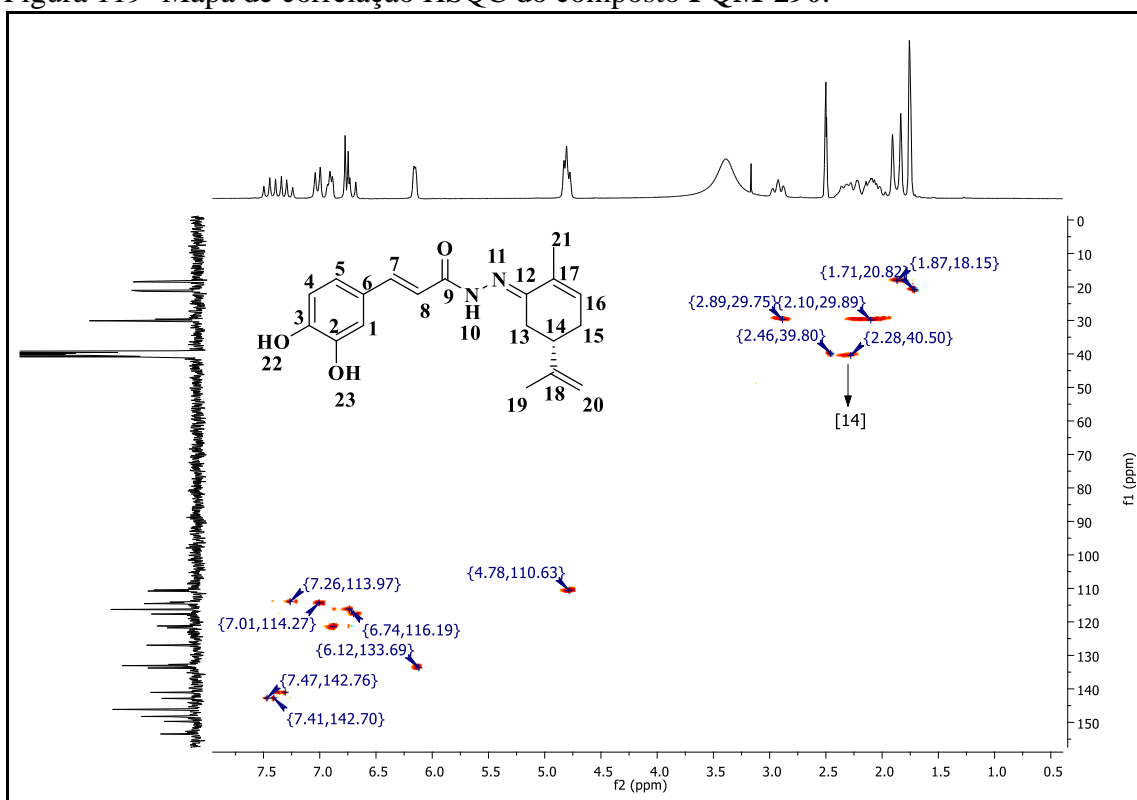
Figura 117- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-290**.

Fonte: do Autor.

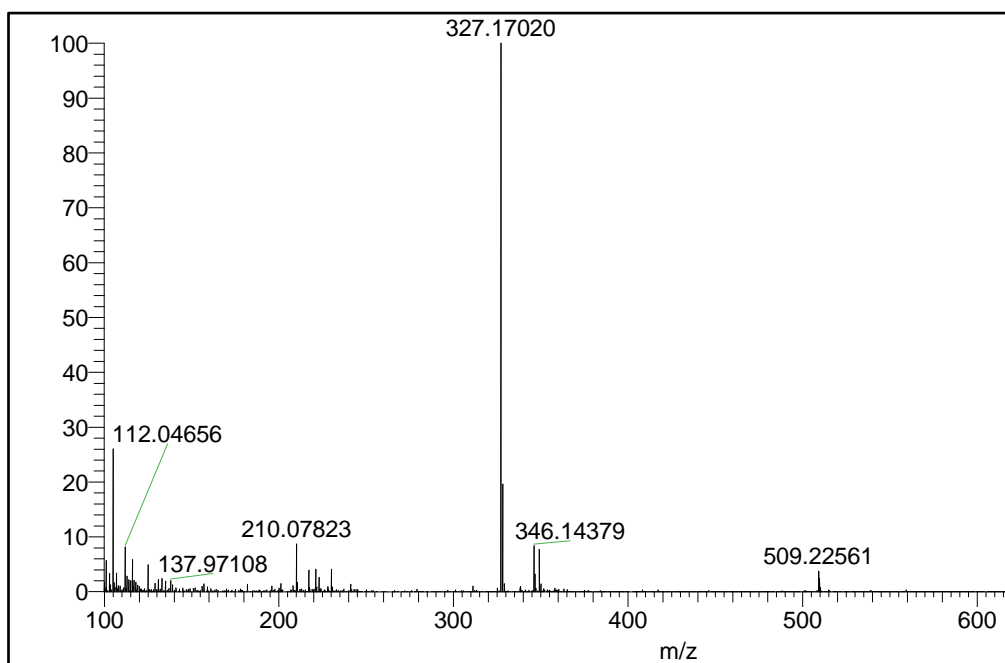
Figura 118- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-290**.

Fonte: do Autor.

Figura 119- Mapa de correlação HSQC do composto PQM-290.

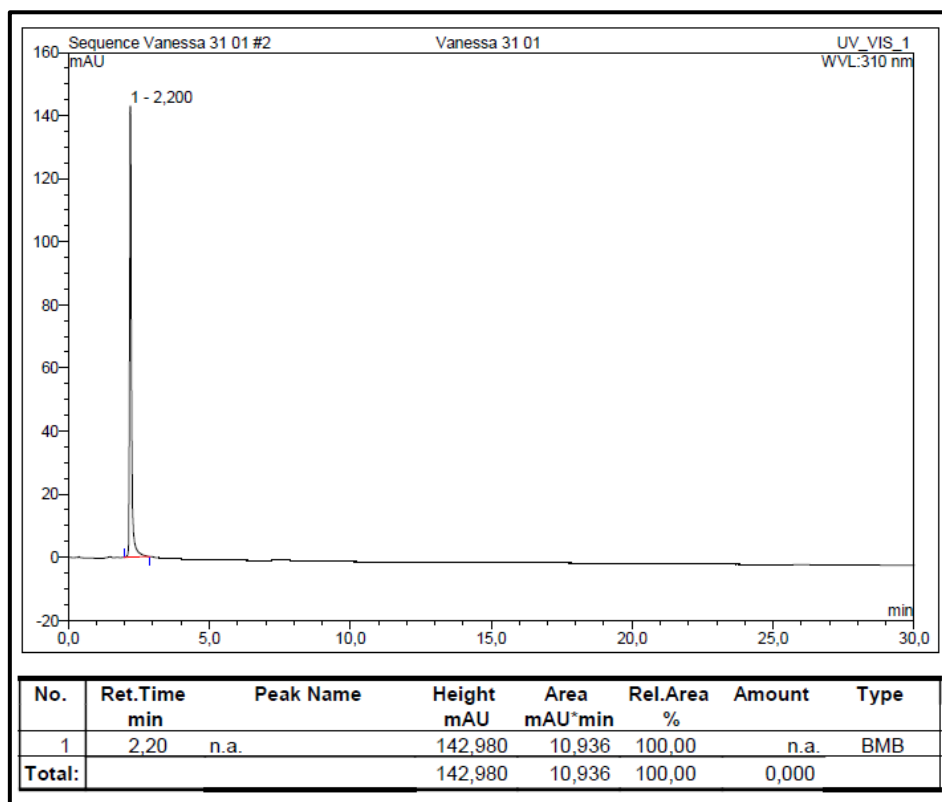


Fonte: Do Autor.

Figura 120-Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-290.

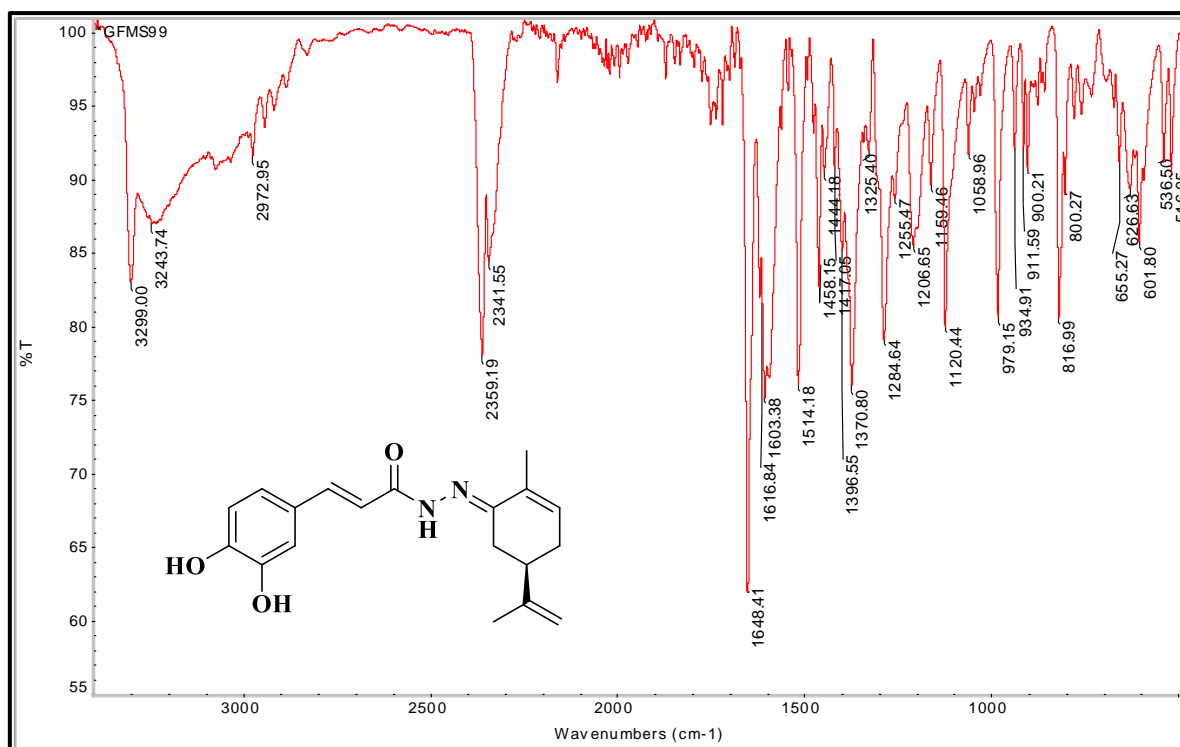
Fonte: do Autor.

Figura 121- Cromatograma em HPLC do composto PQM-290.



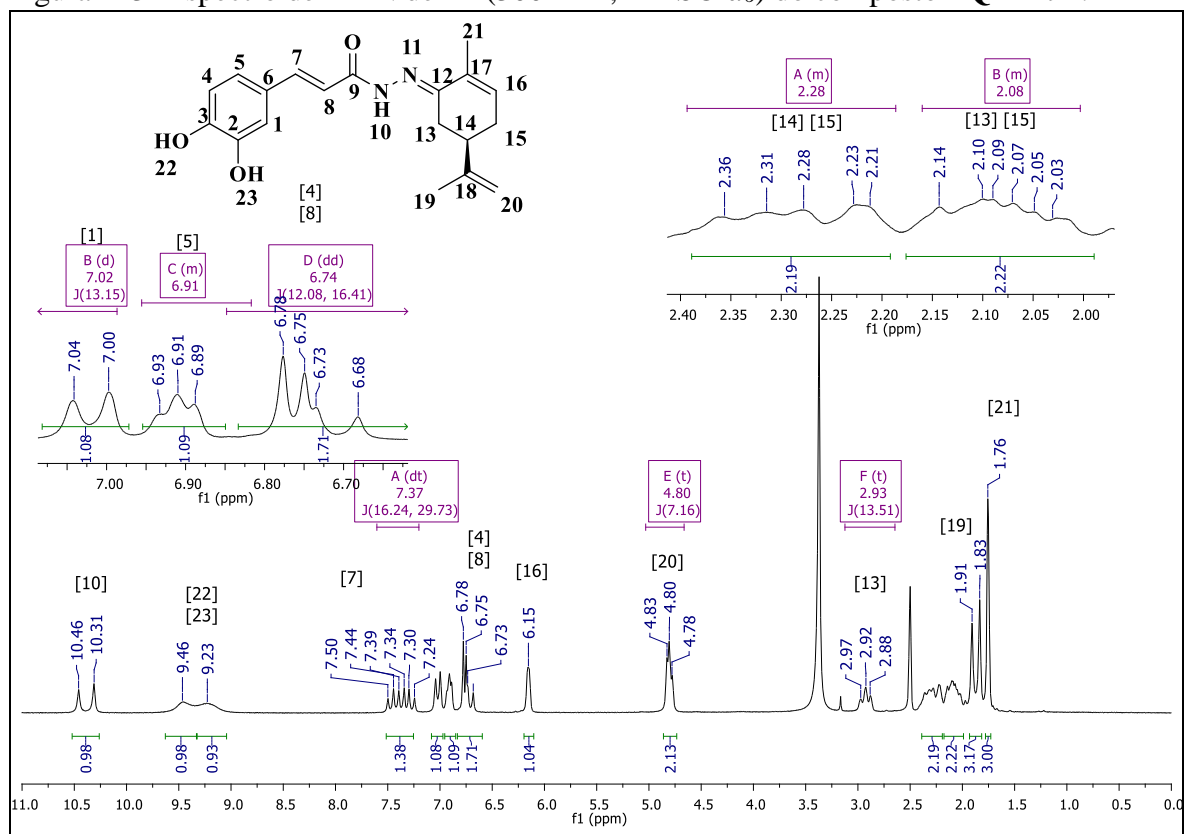
Fonte: do Autor.

Figura 122- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-291.



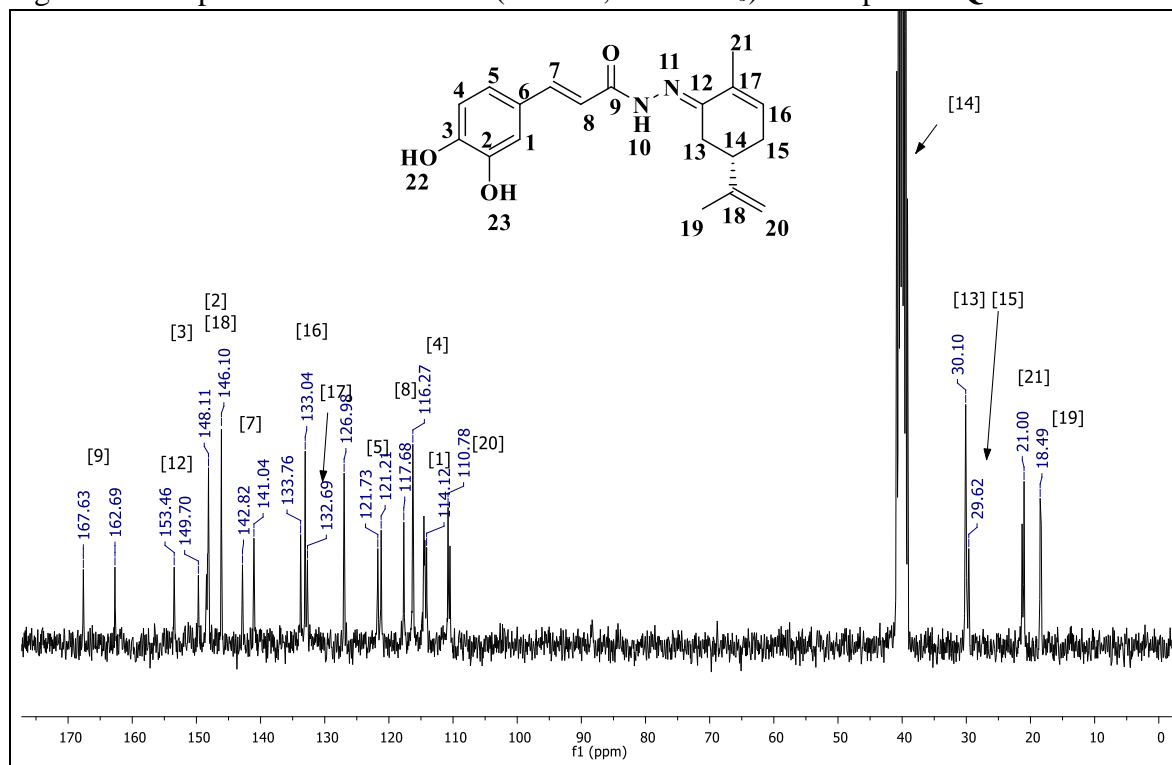
Fonte: do Autor.

Figura 123- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-291**.

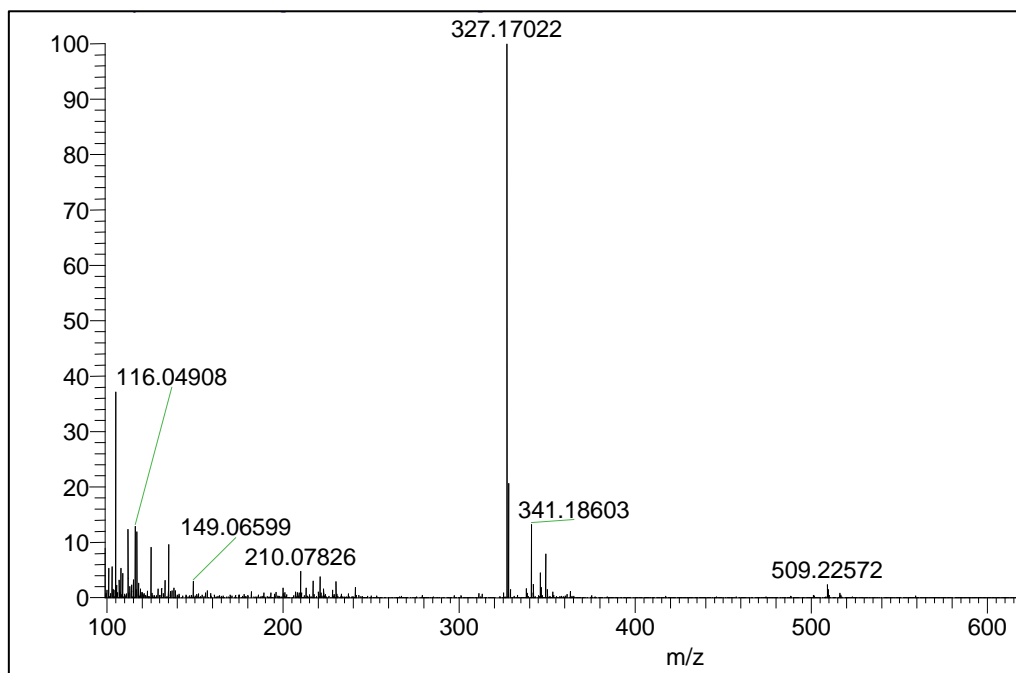


Fonte: do Autor.

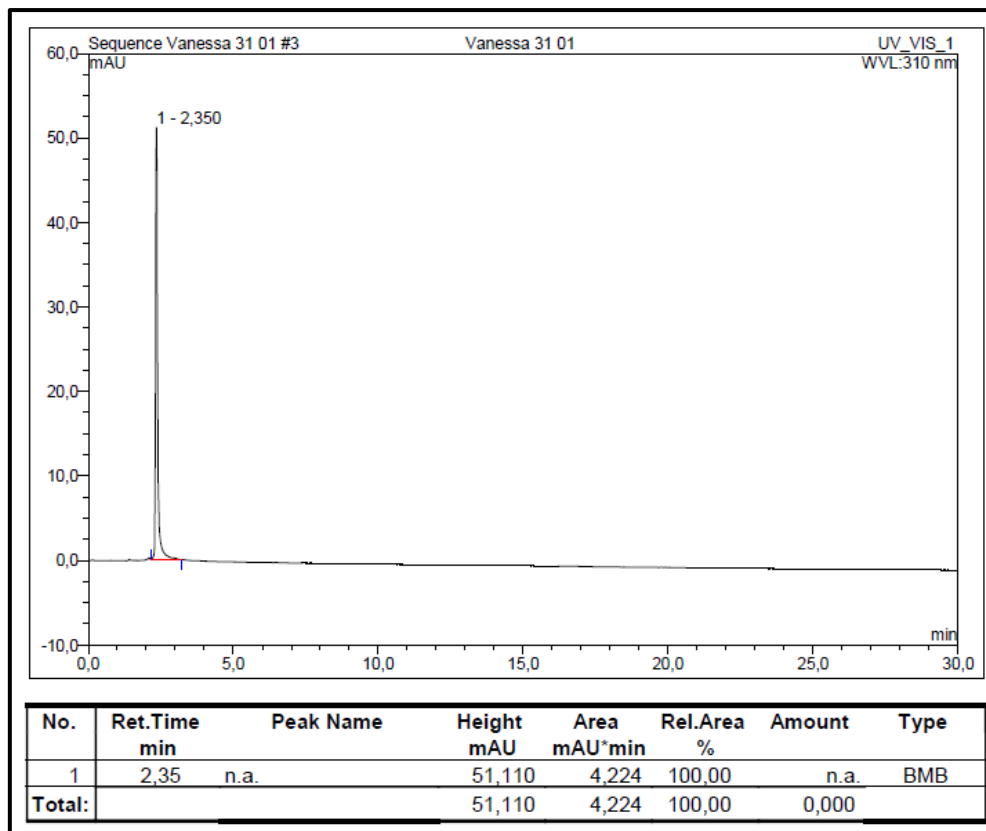
Figura 124- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-291**.



Fonte: do Autor.

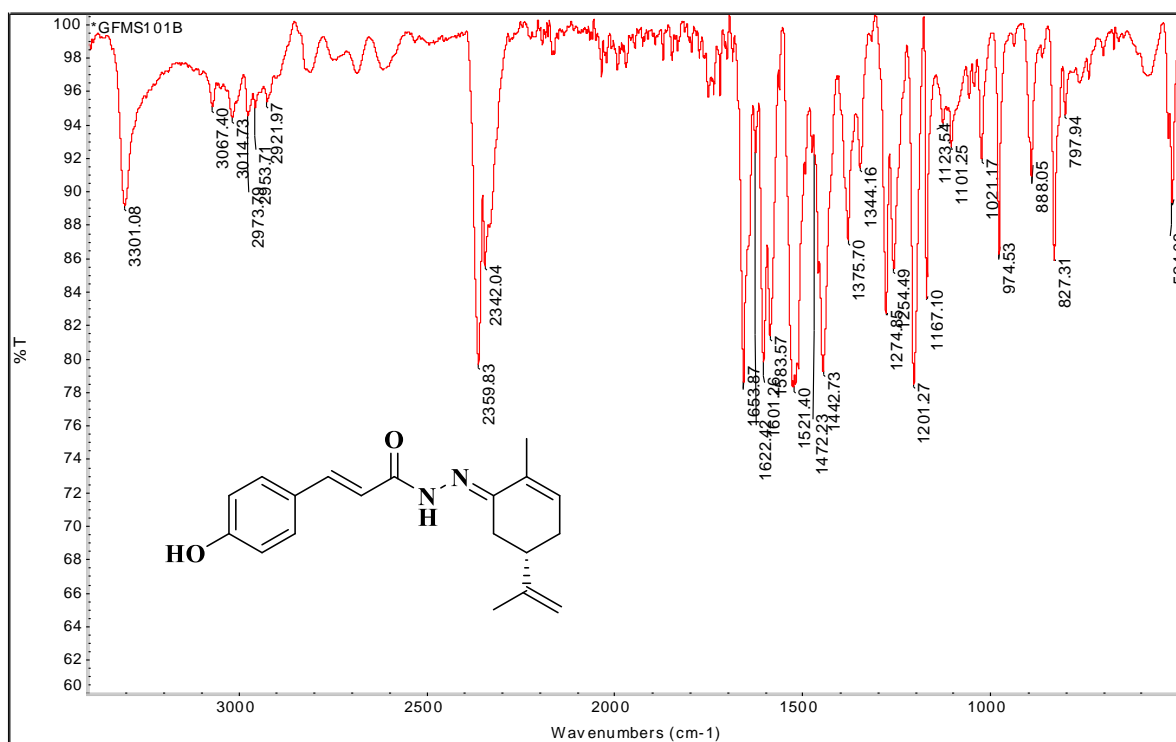
Figura 125- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-291**.

Fonte: do Autor.

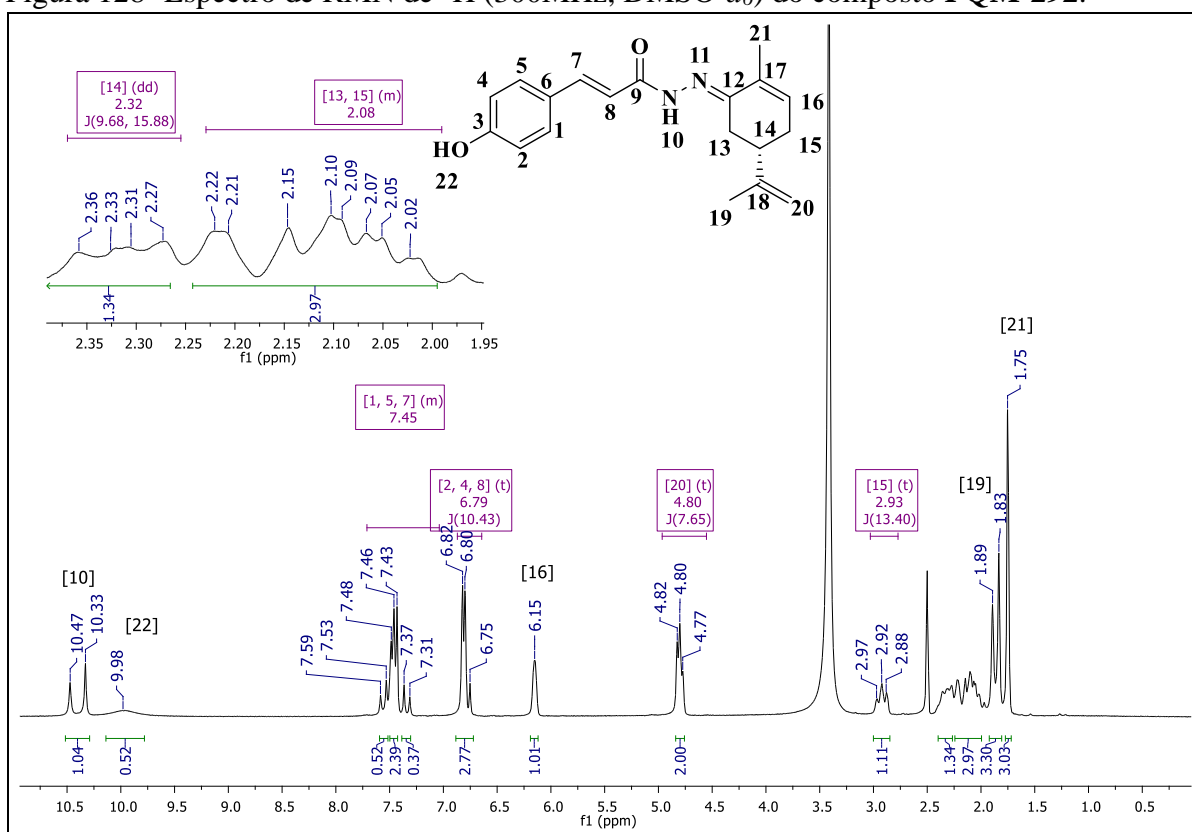
Figura 126- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-291**.

Fonte: do Autor.

Figura 127- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-292.

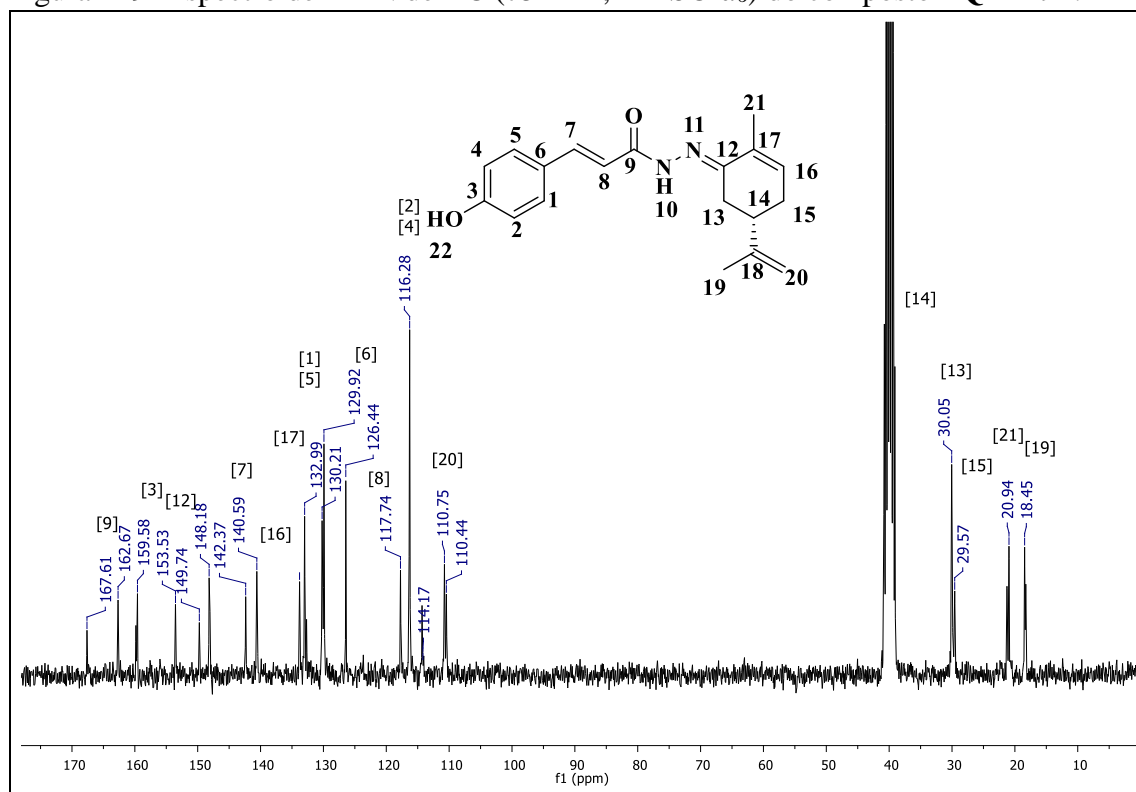


Fonte: do Autor.

Figura 128- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, DMSO-d₆) do composto PQM-292.

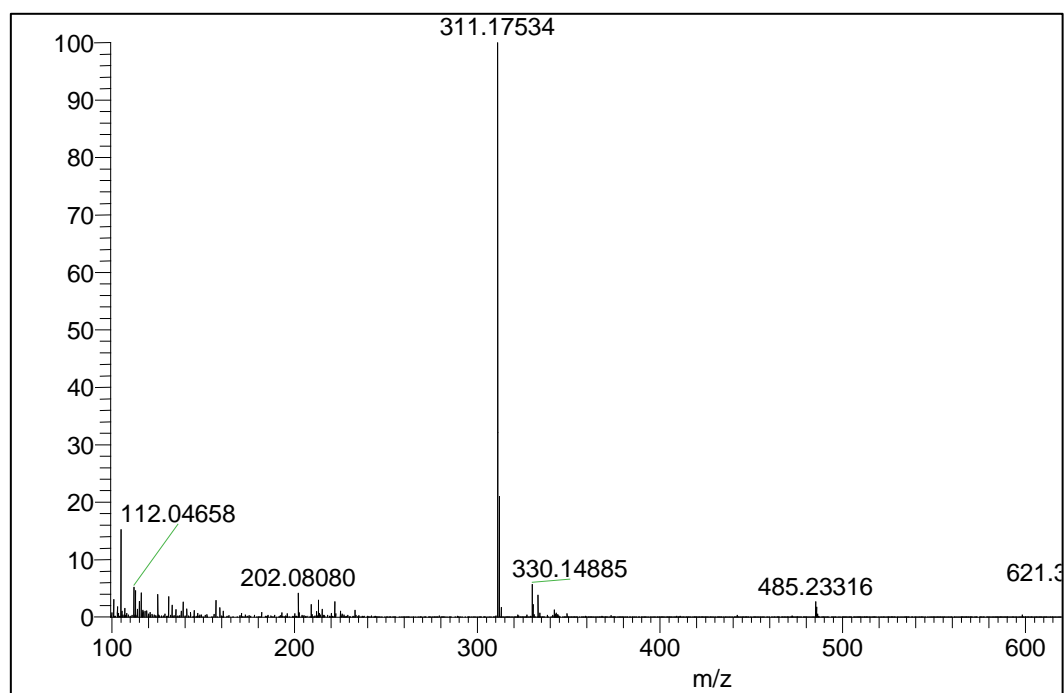
Fonte: do Autor.

Figura 129- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-292**.



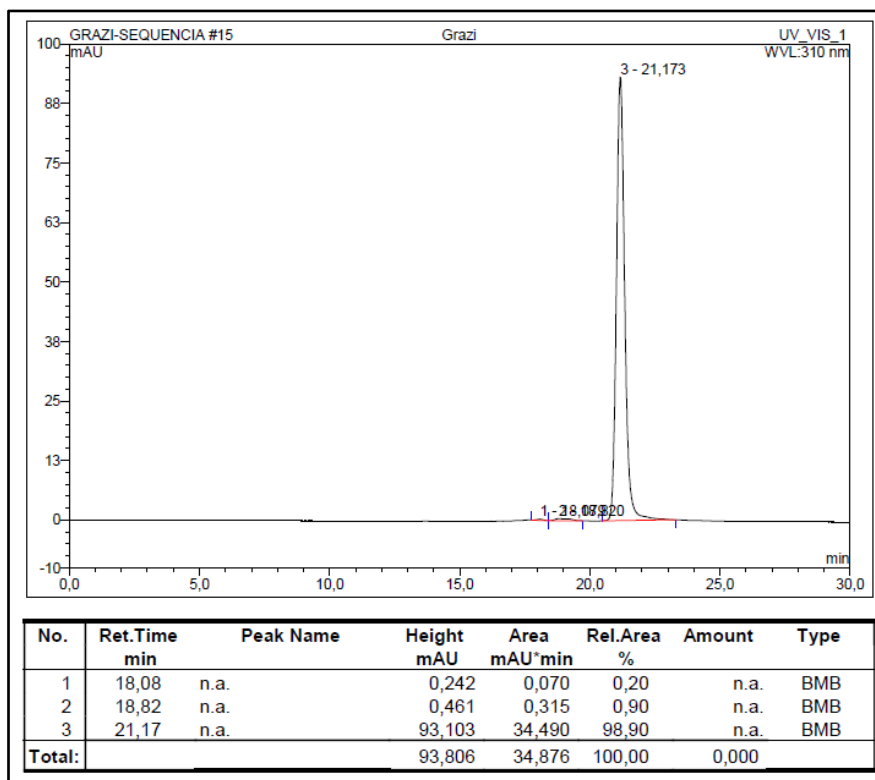
Fonte: do Autor.

Figura 130- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-292**.



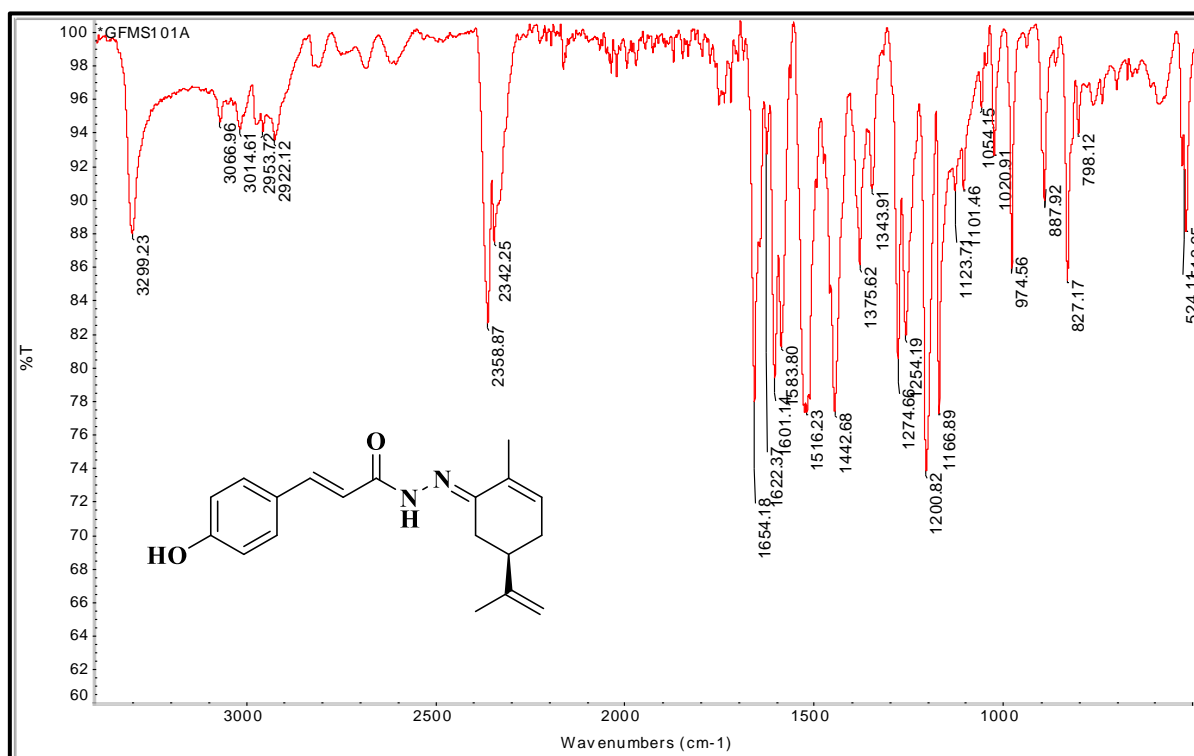
Fonte: do Autor.

Figura 131- Cromatograma de HPLC do composto PQM-292.



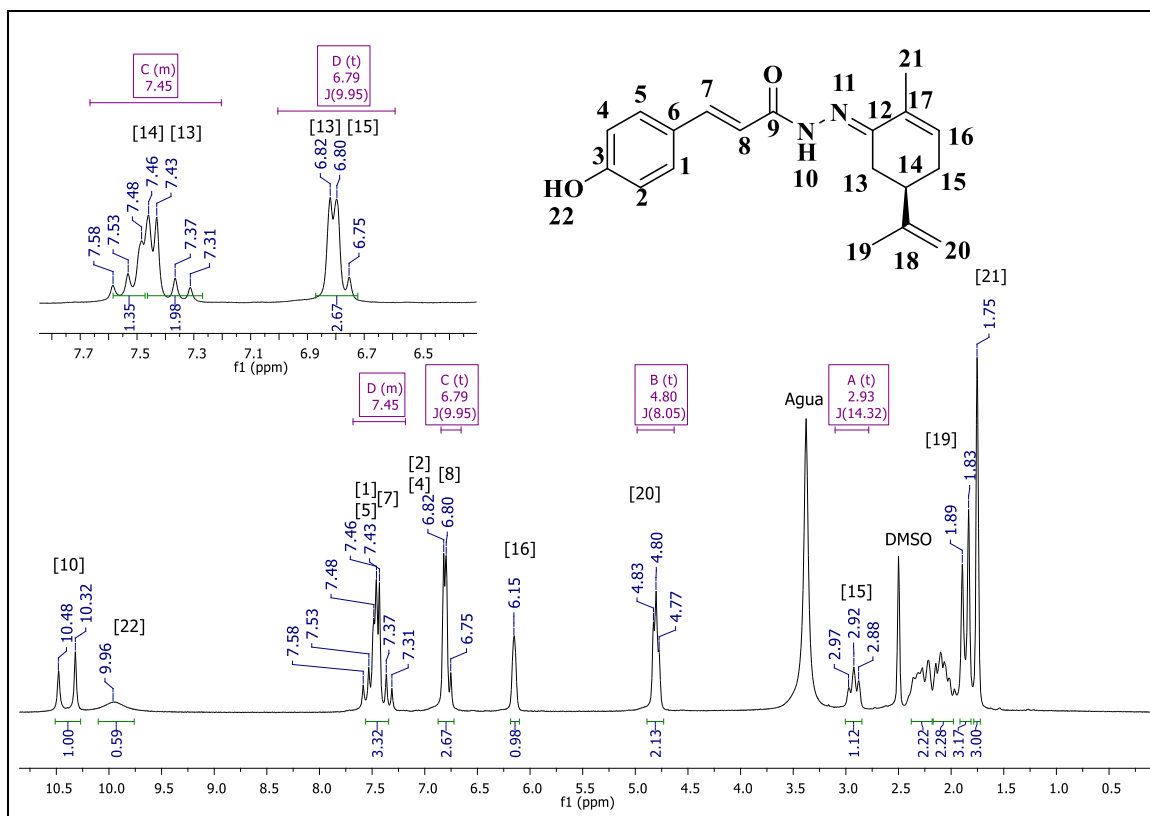
Fonte: do Autor.

Figura 132- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-293.



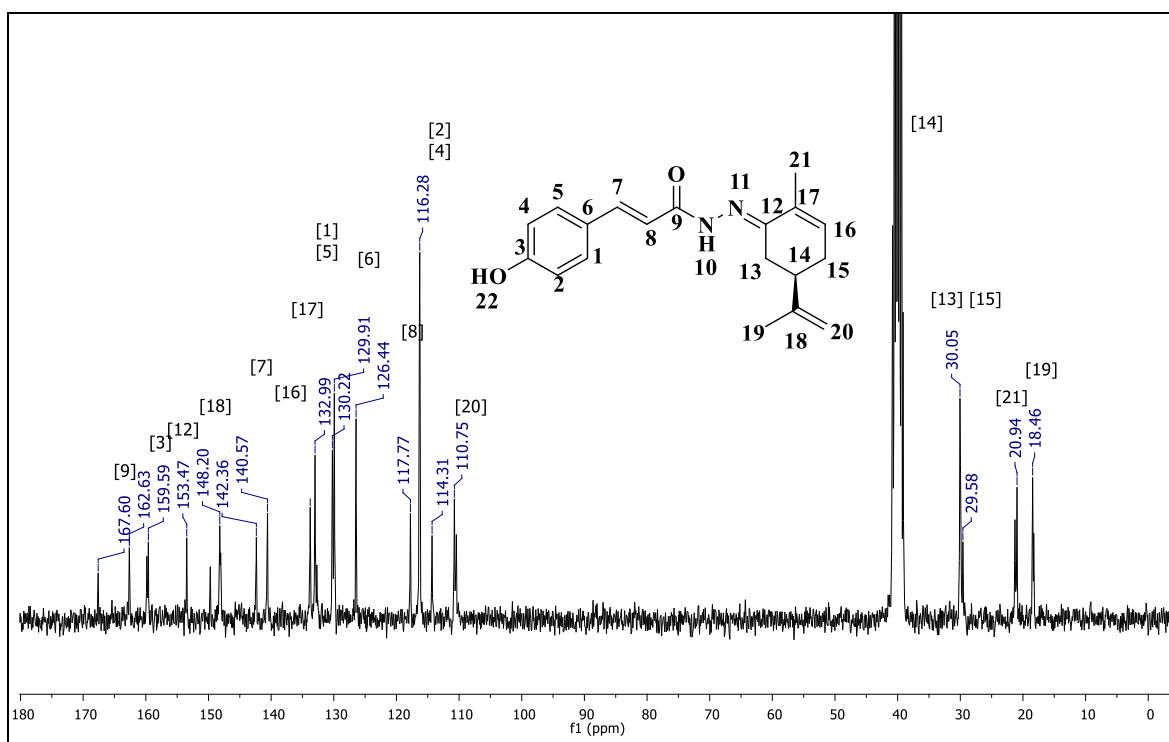
Fonte: do Autor.

Figura 133- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-293**.

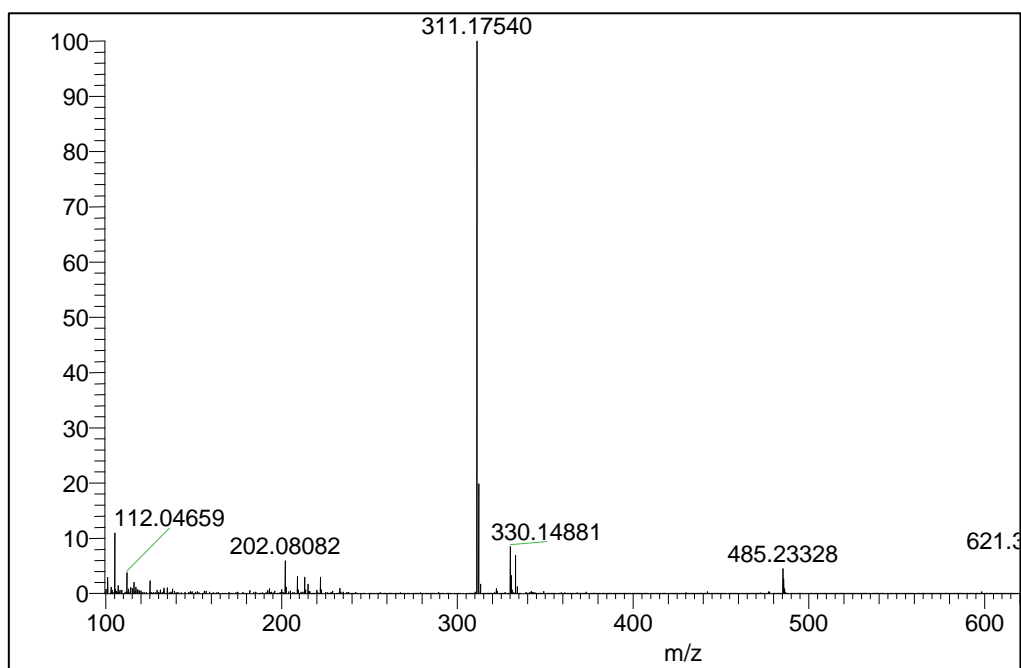


Fonte: do Autor.

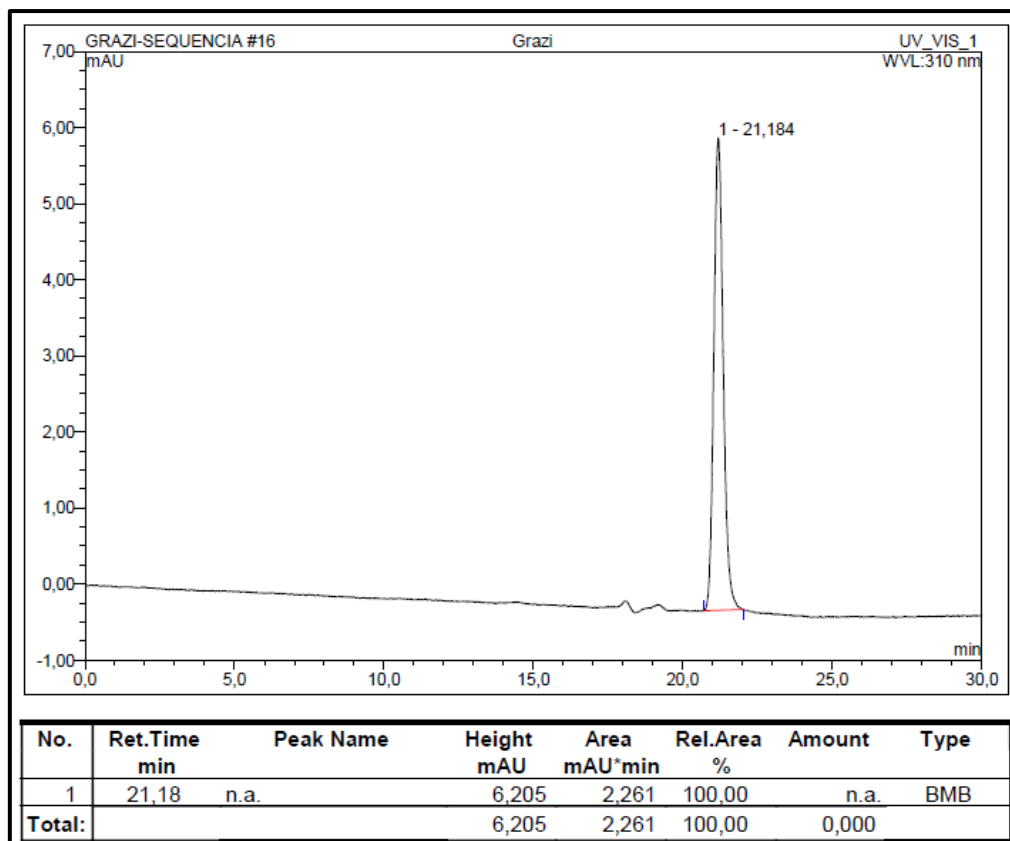
Figura 134- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-293**.



Fonte: do Autor.

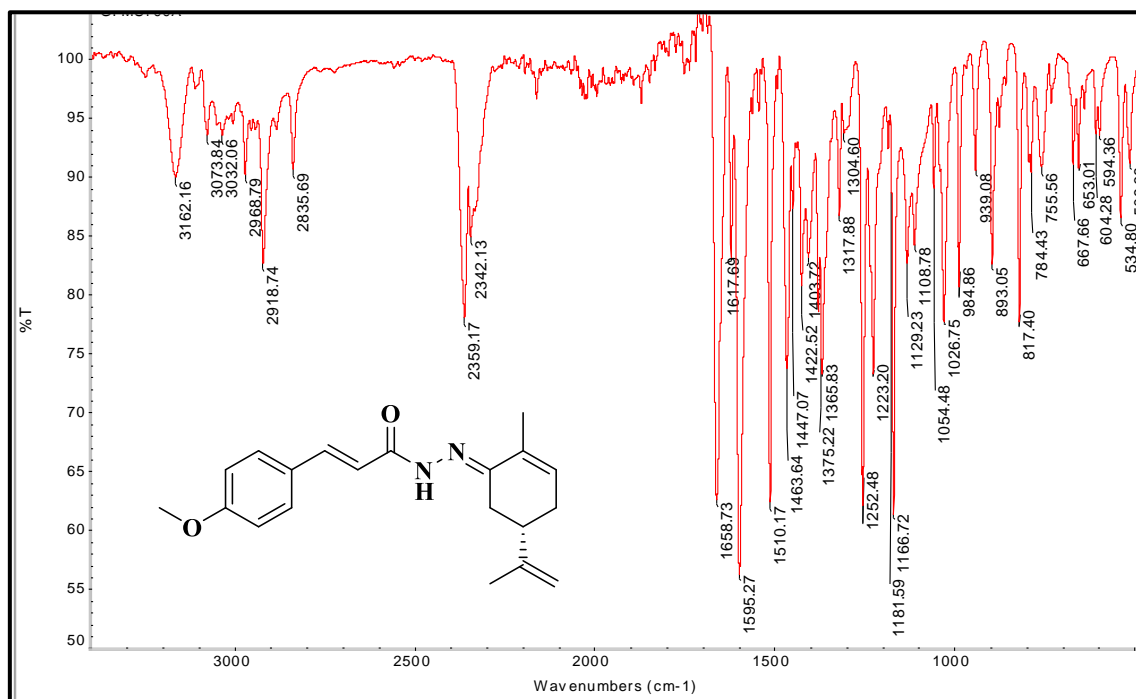
Figura 135- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-293**.

Fonte: do Autor.

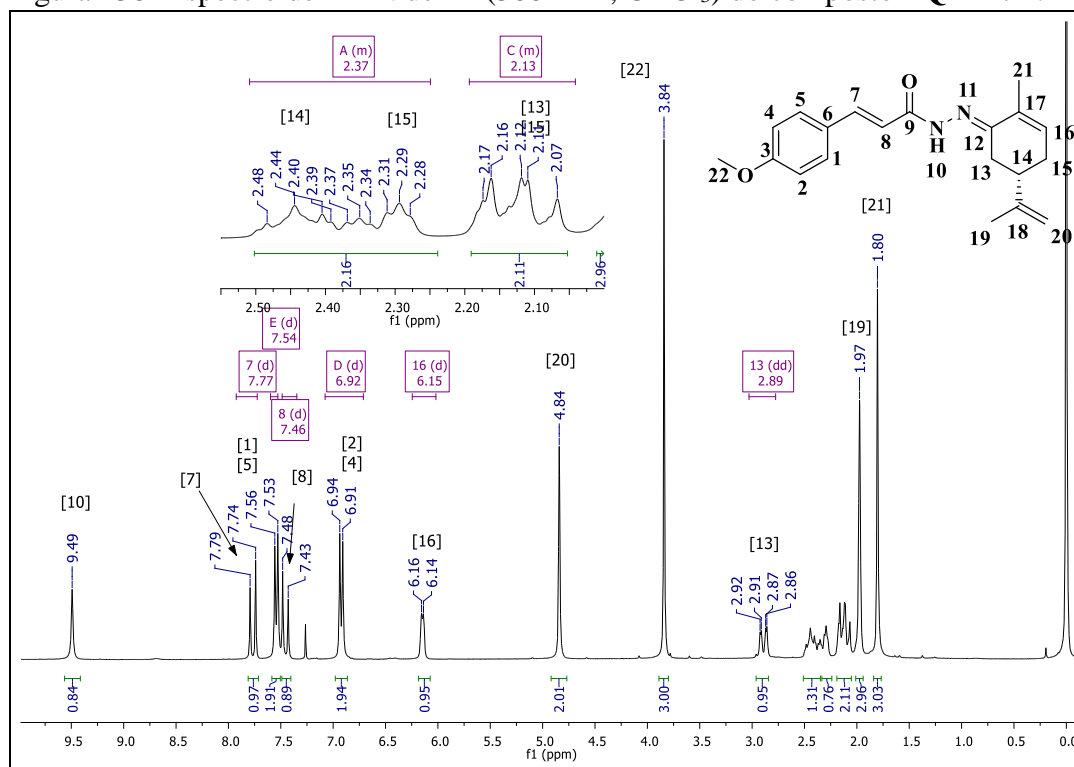
Figura 136- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-293**.

Fonte: do Autor.

Figura 137- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-294.

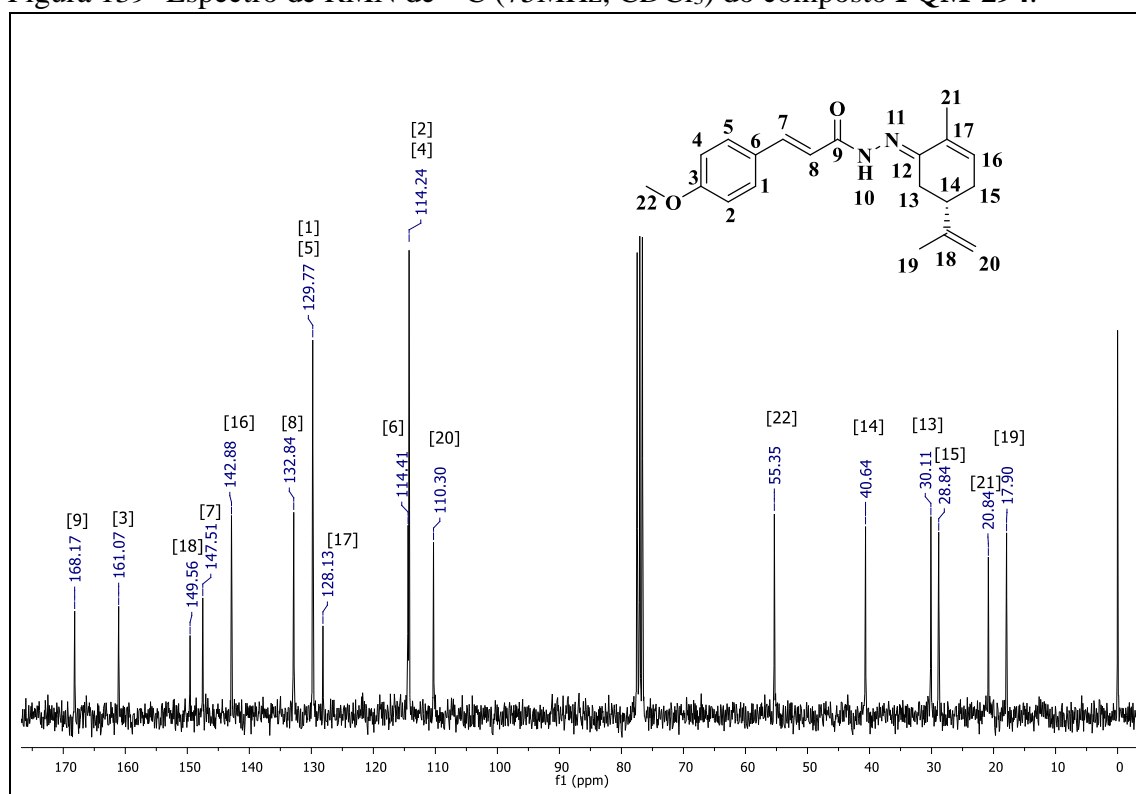


Fonte: do Autor.

Figura 138- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-294.

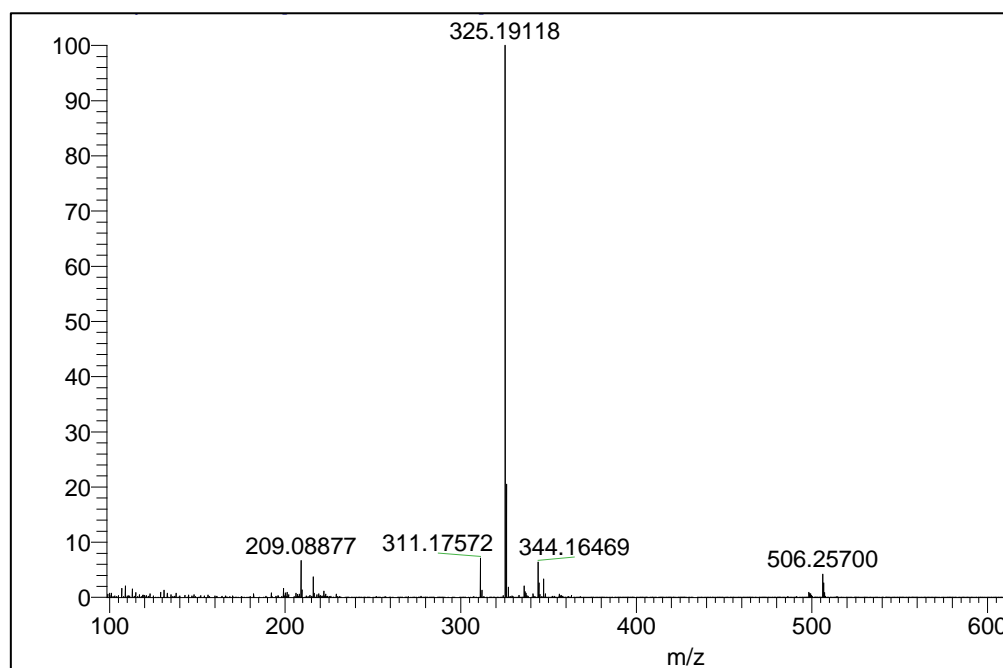
Fonte: do Autor.

Figura 139- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-294.



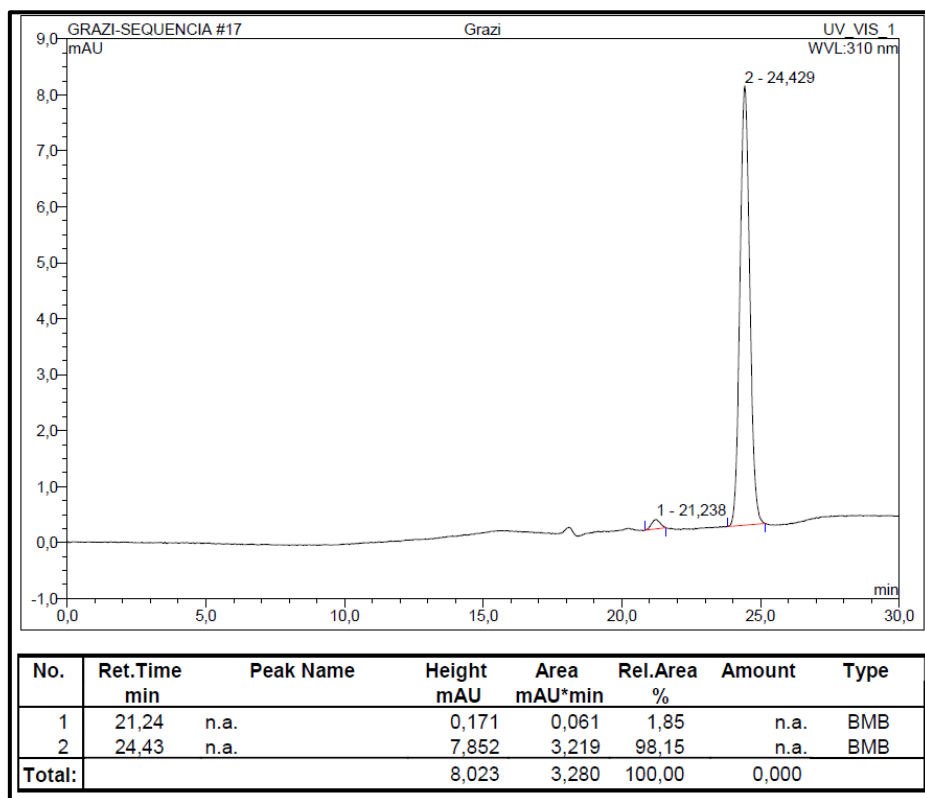
Fonte: do Autor.

Figura 140- Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-294.



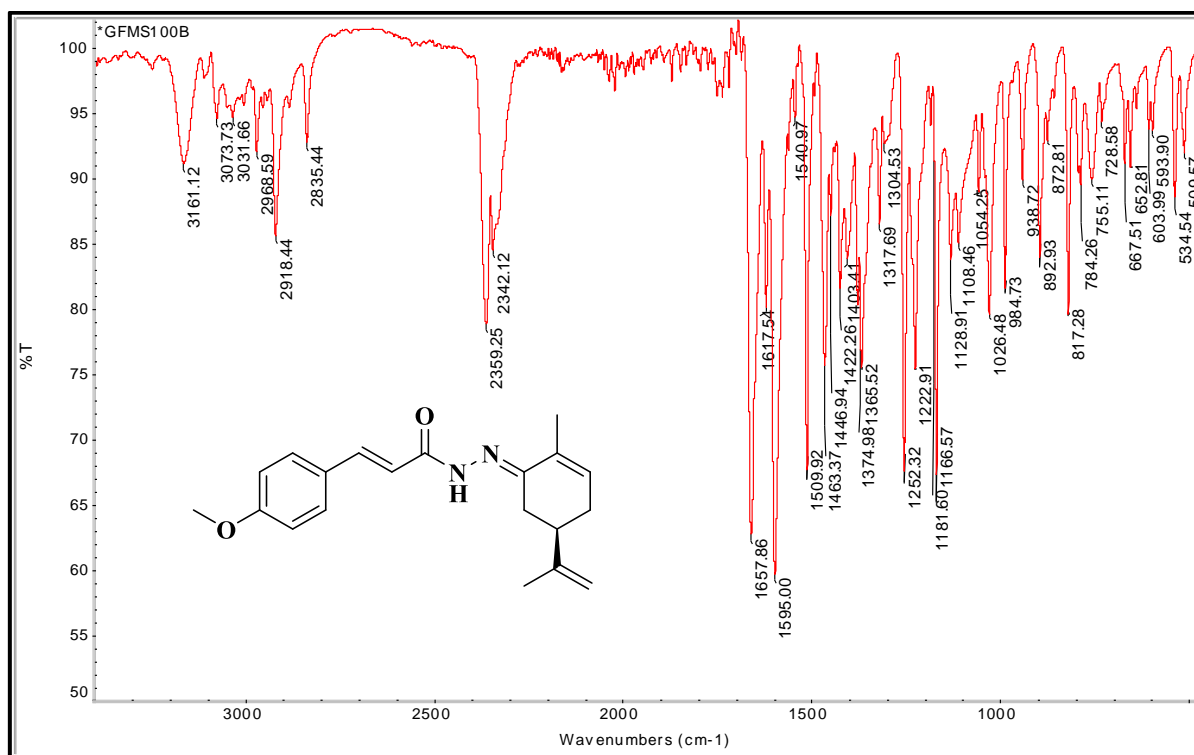
Fonte: do Autor.

Figura 141- Cromatograma em HPLC do composto PQM-294.

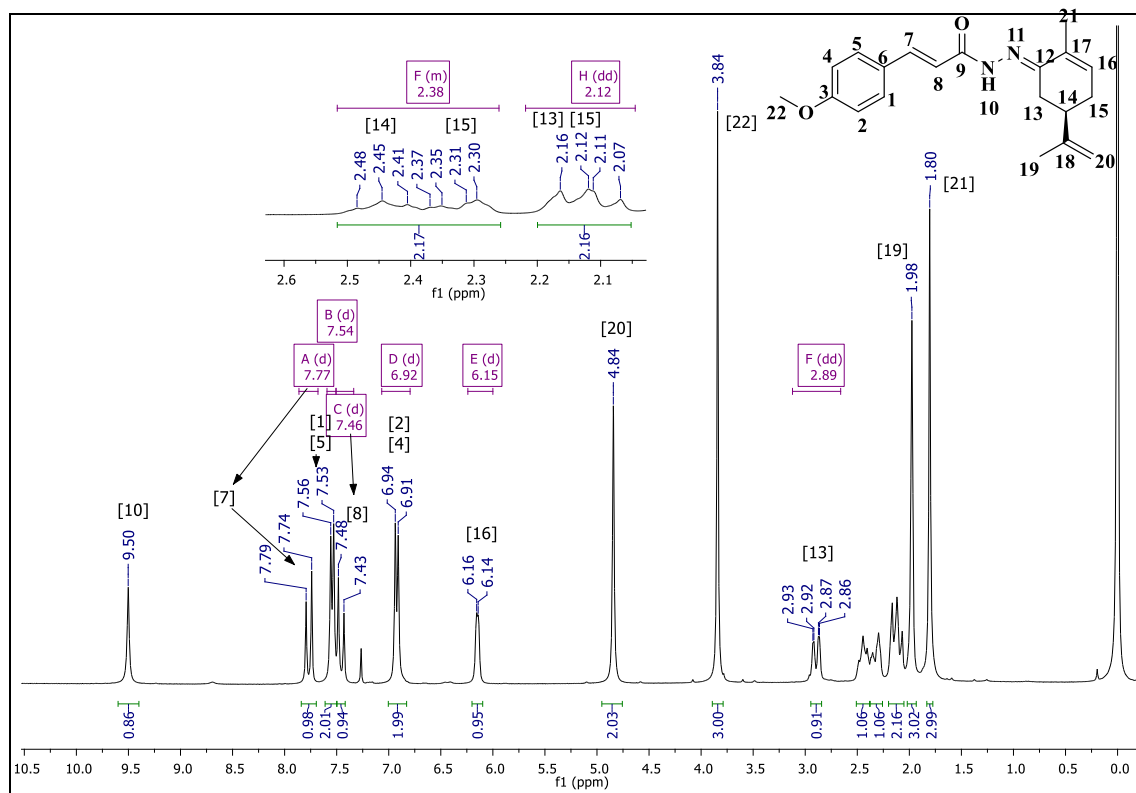


Fonte: do Autor.

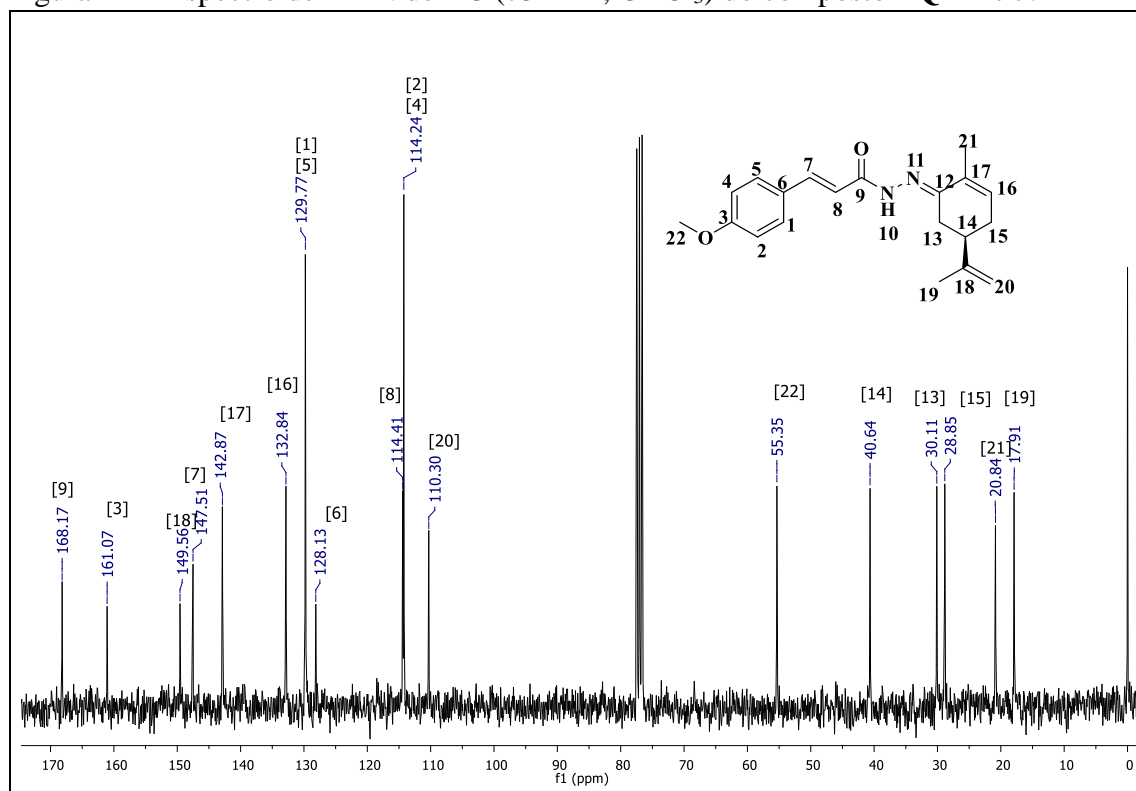
Figura 142- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-295.



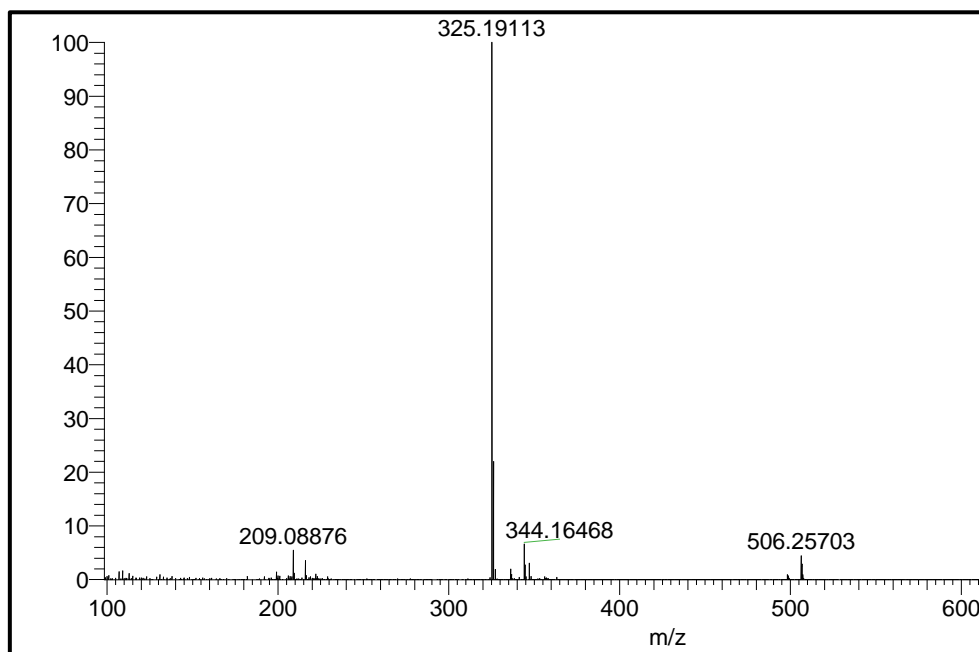
Fonte: do Autor.

Figura 143- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-295**.

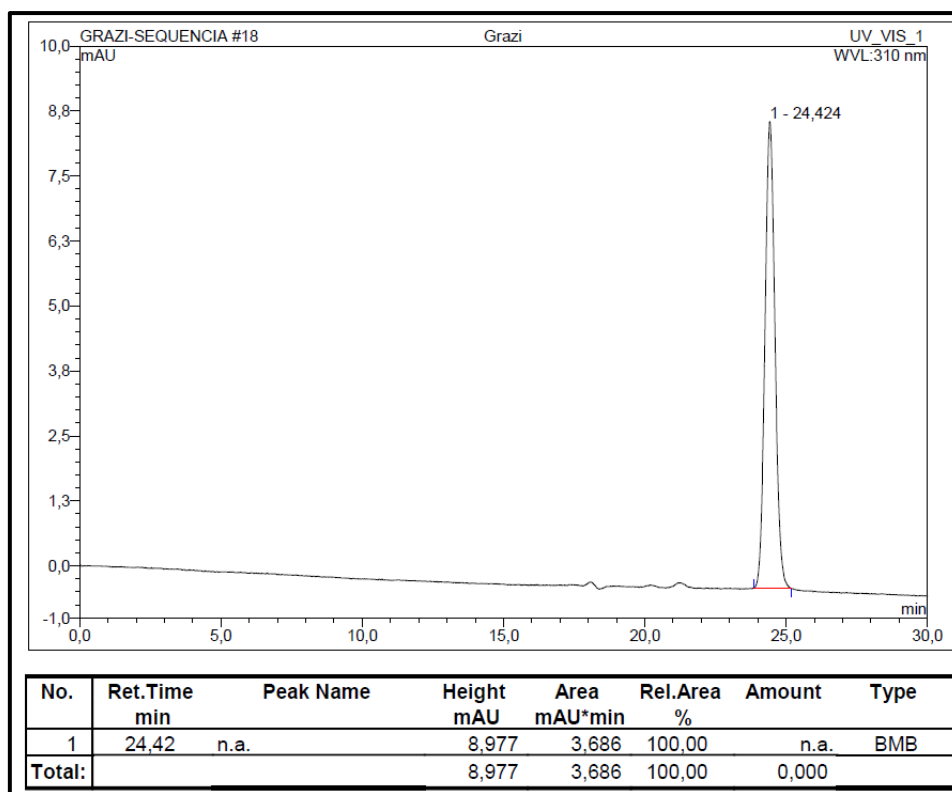
Fonte: do Autor.

Figura 144- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-295**.

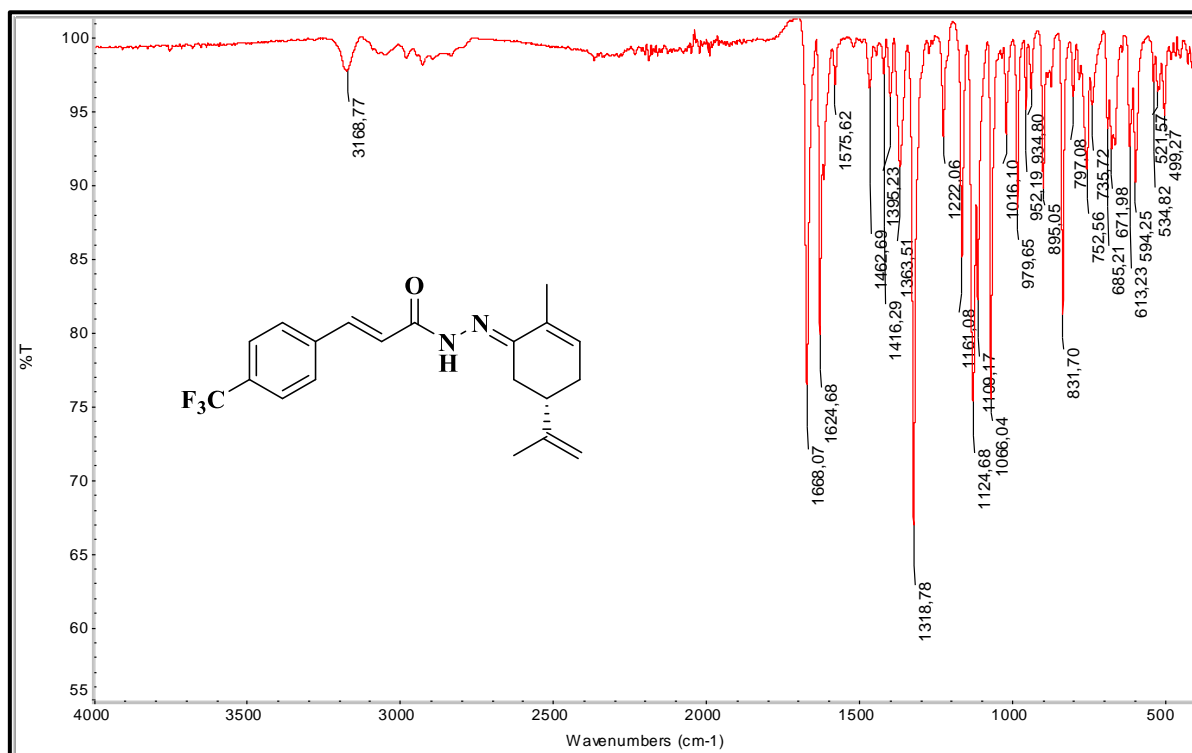
Fonte: do Autor.

Figura 145- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-295**.

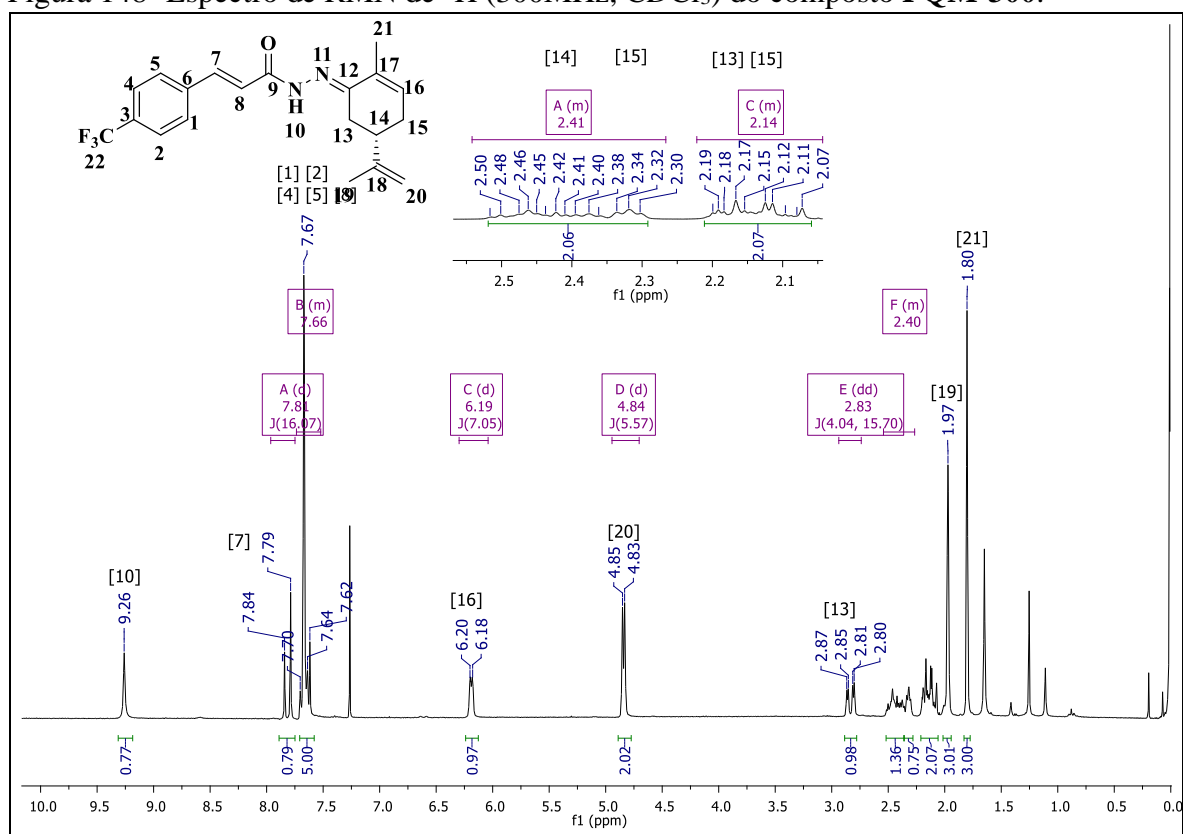
Fonte: do Autor.

Figura 146- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-295**.

Fonte: do Autor.

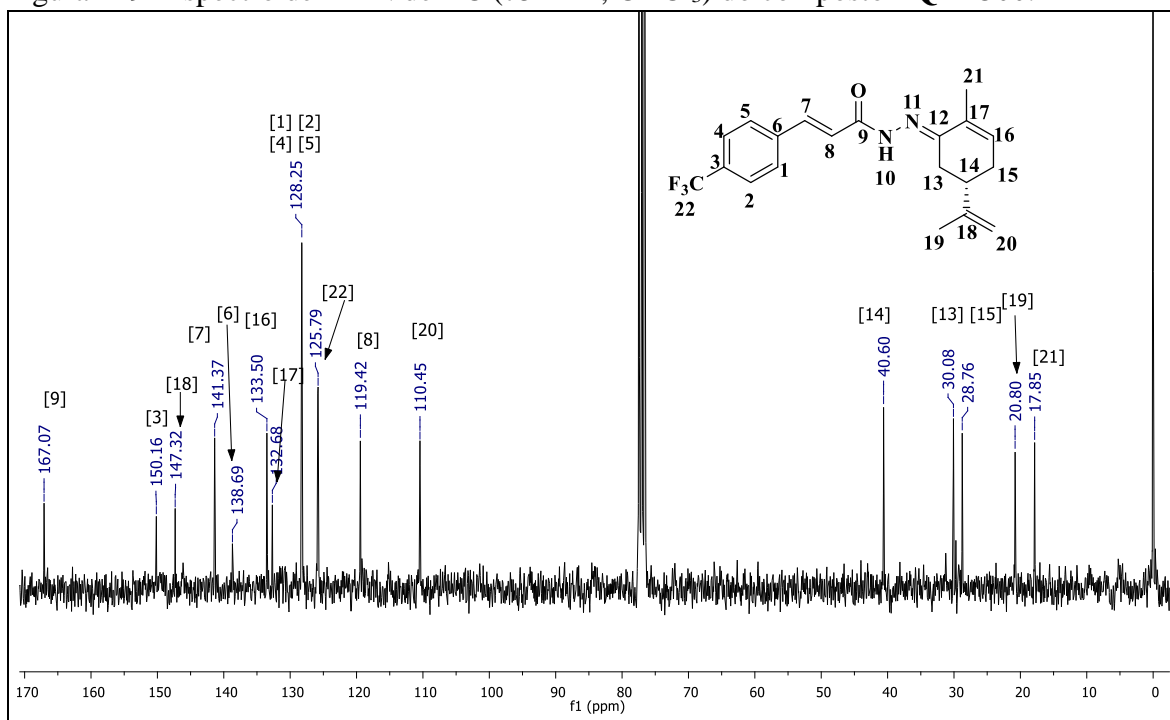
Figura 147- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-300**.

Fonte: do Autor.

Figura 148- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto **PQM-300**.

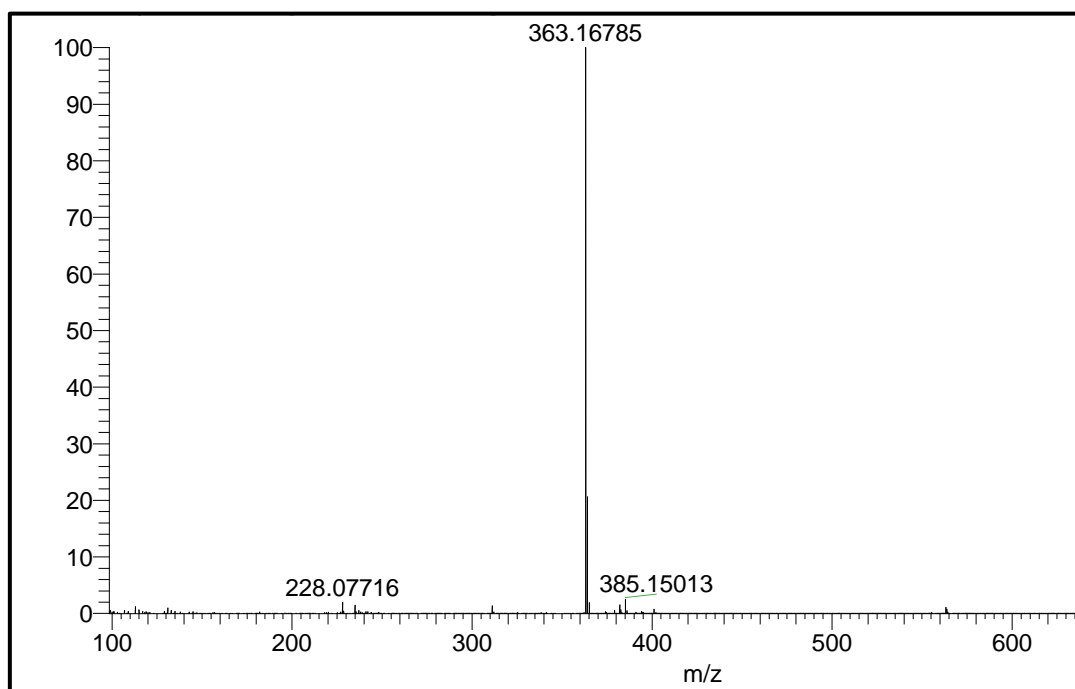
Fonte: do Autor.

Figura 149- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-300.



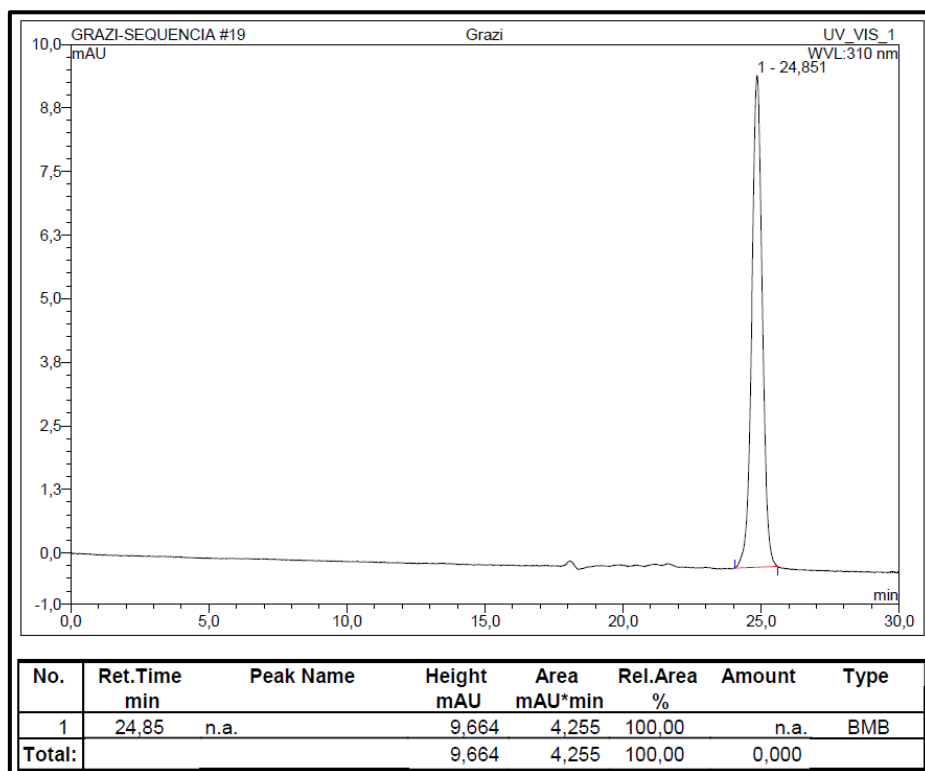
Fonte: do Autor.

Figura 150- Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-300.



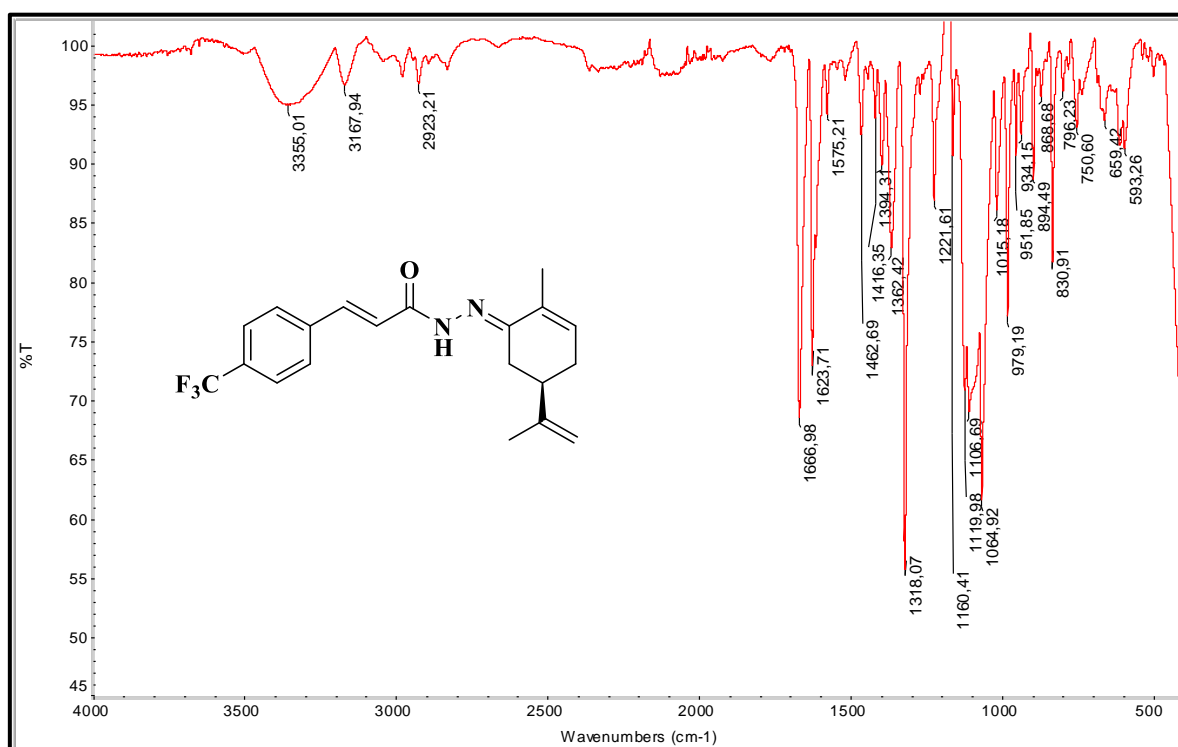
Fonte: do Autor.

Figura 151- Cromatograma em HPLC do composto PQM-300.

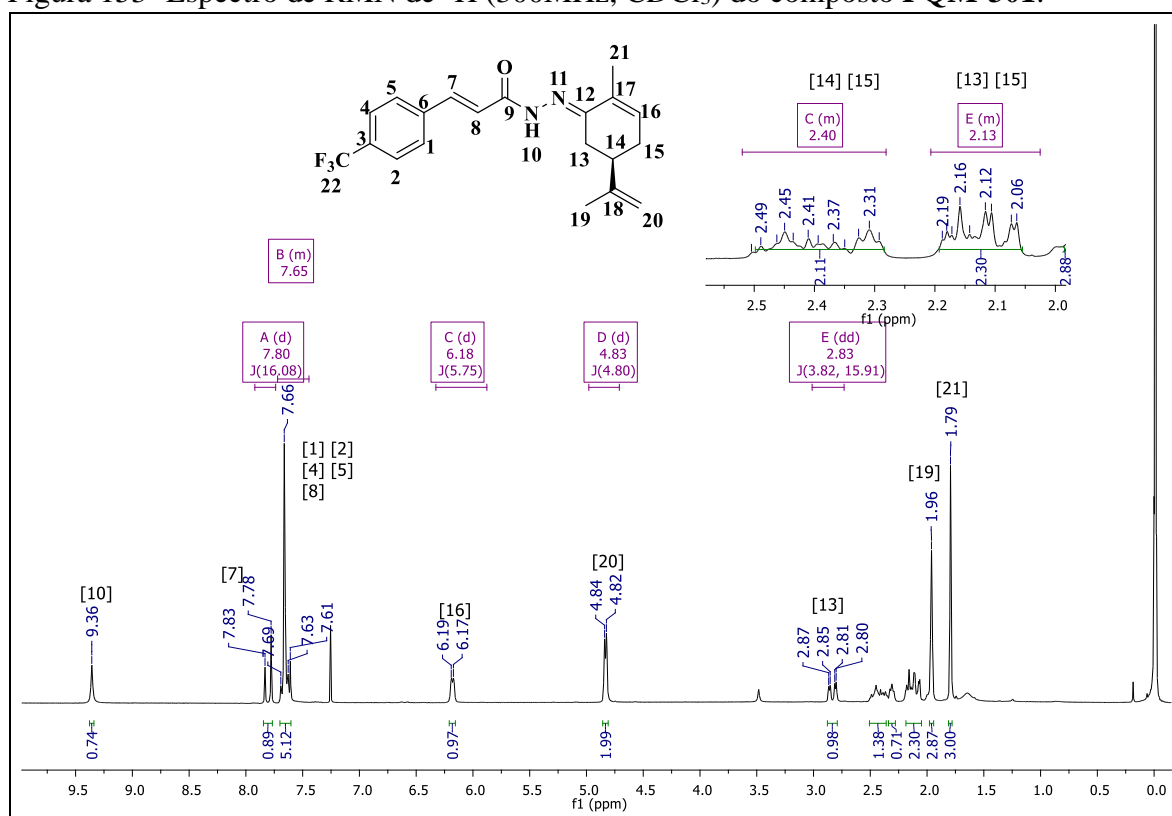


Fonte: do Autor.

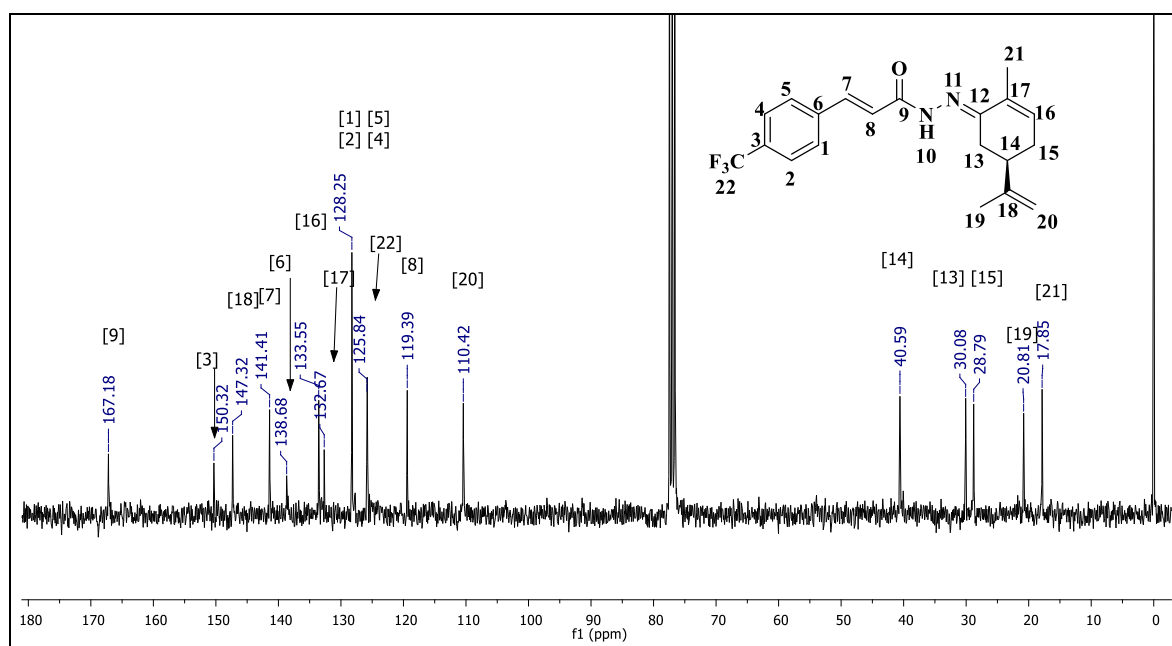
Figura 152- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-301.



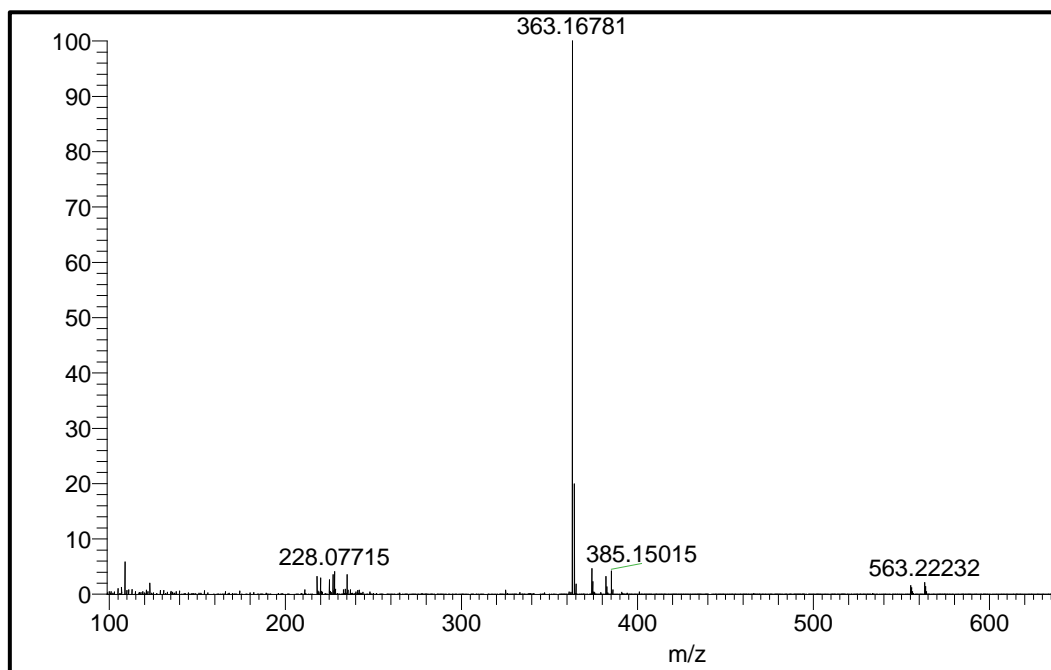
Fonte: Do Autor.

Figura 153- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-301.

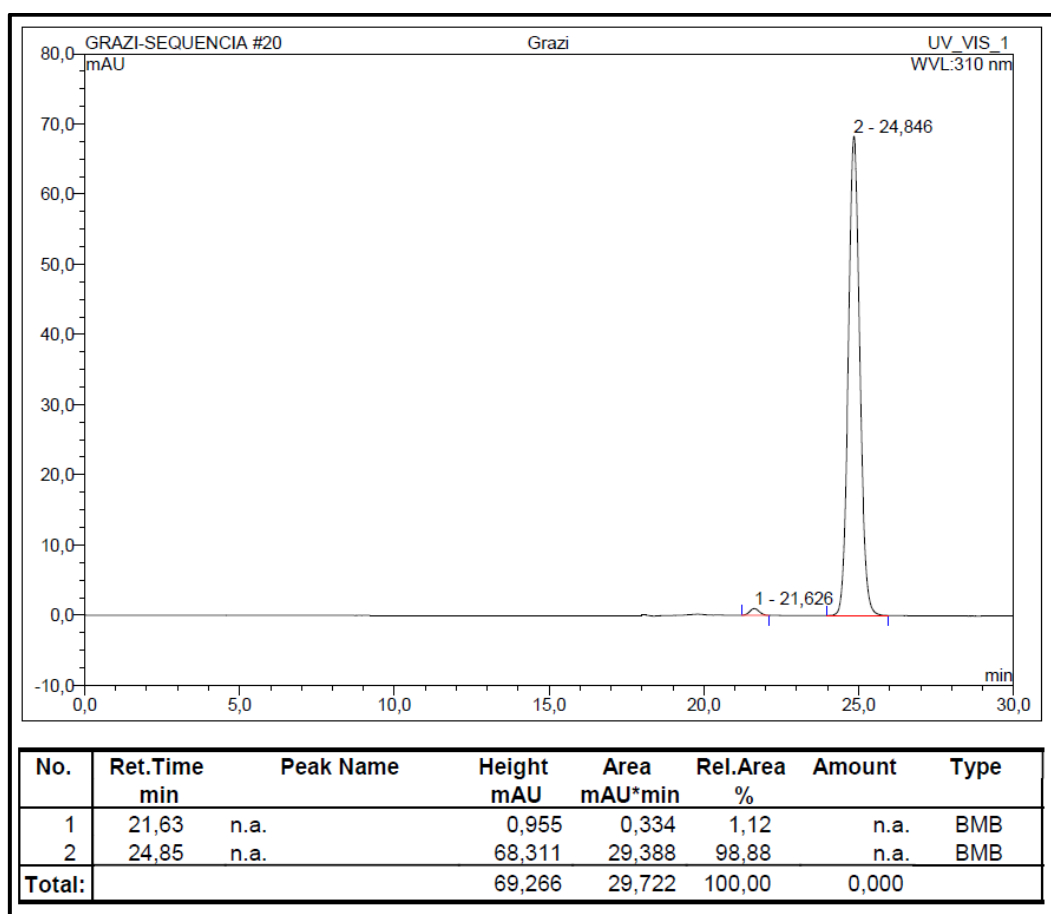
Fonte: do Autor.

Figura 154- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-301.

Fonte: do Autor.

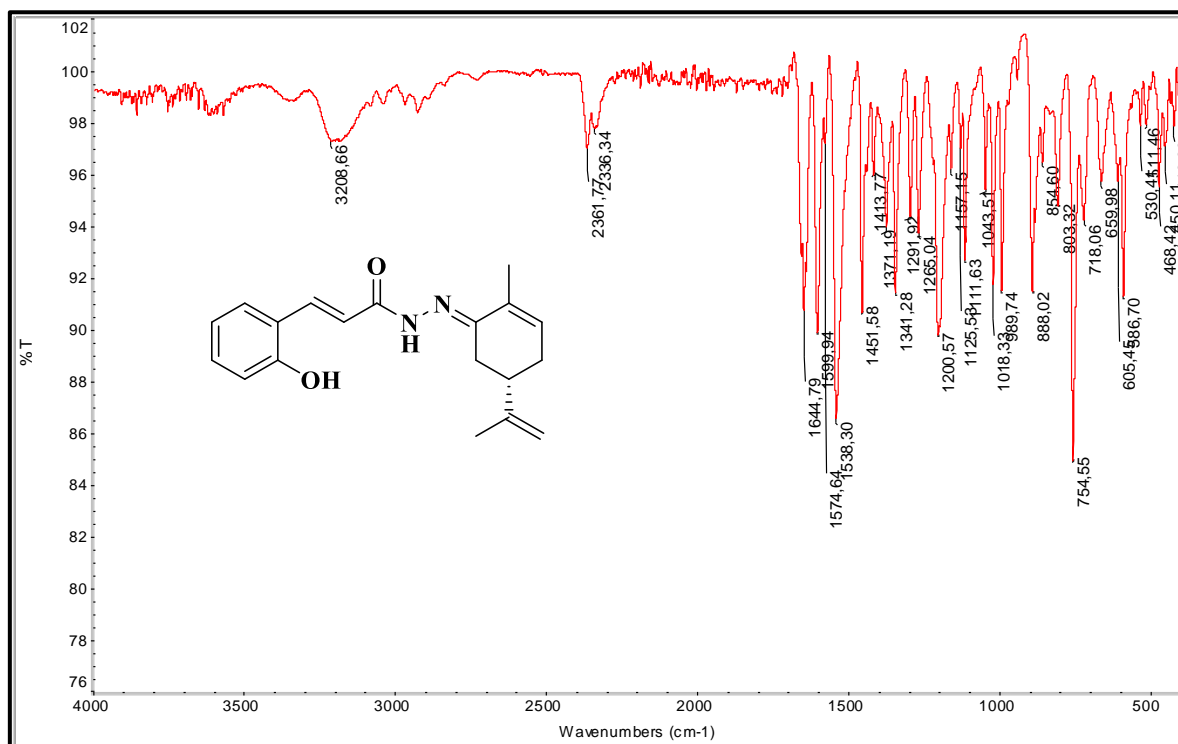
Figura 155- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-301**.

Fonte: do Autor.

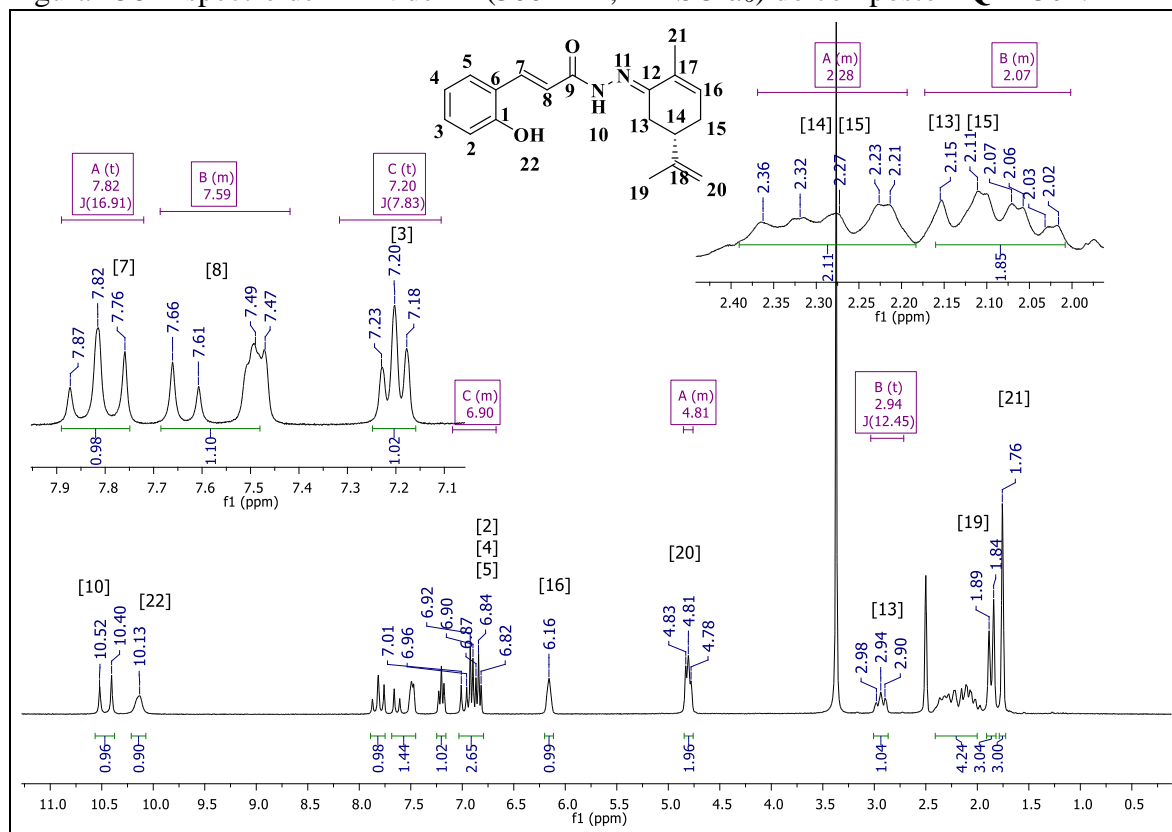
Figura 156- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-301**.

Fonte: do Autor.

Figura 157- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-302.

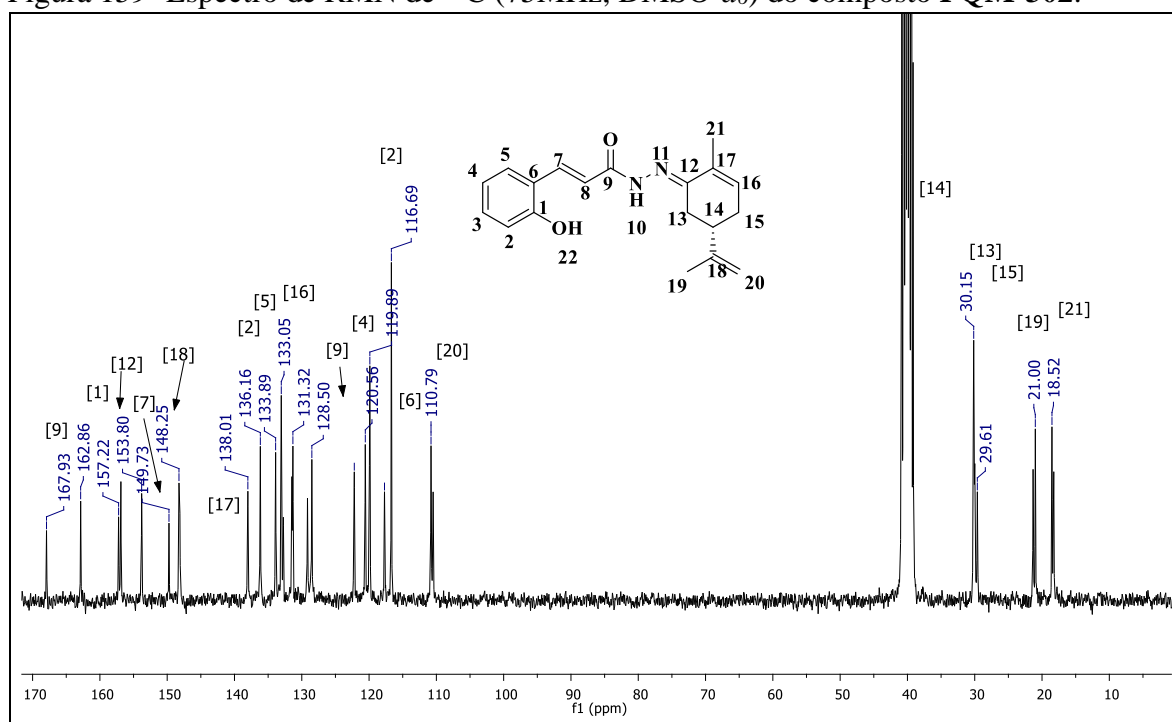


Fonte: do Autor.

Figura 158- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto PQM-302.

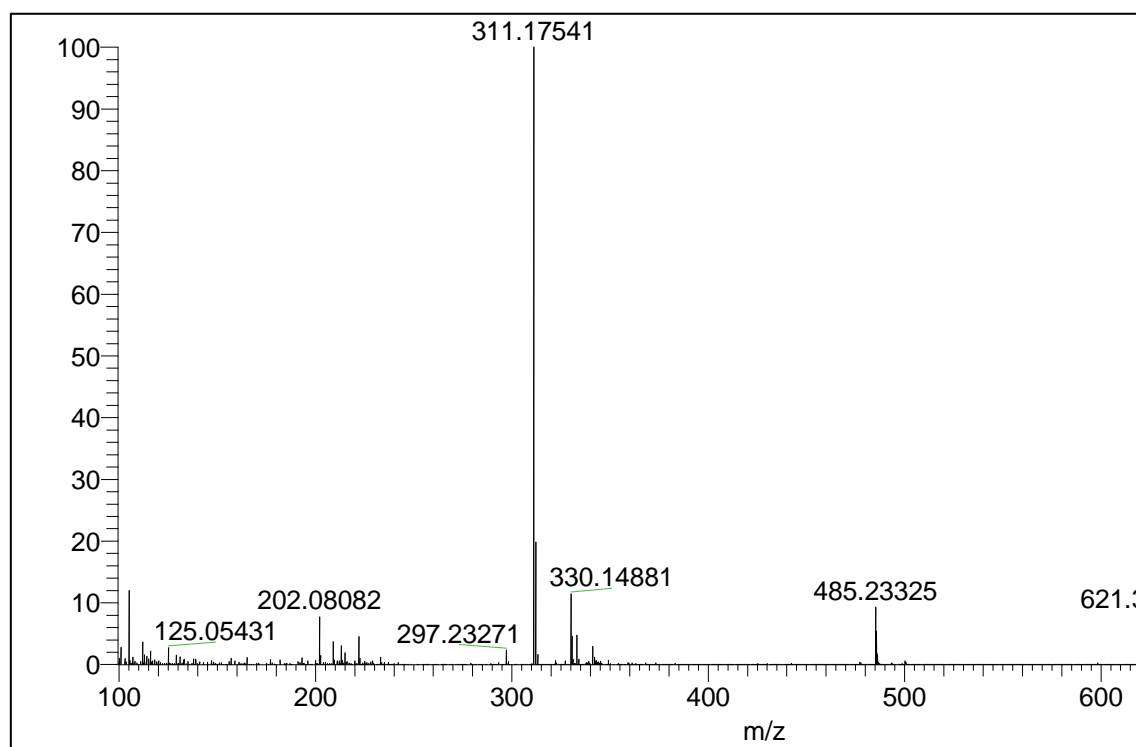
Fonte: do Autor.

Figura 159- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-302**.



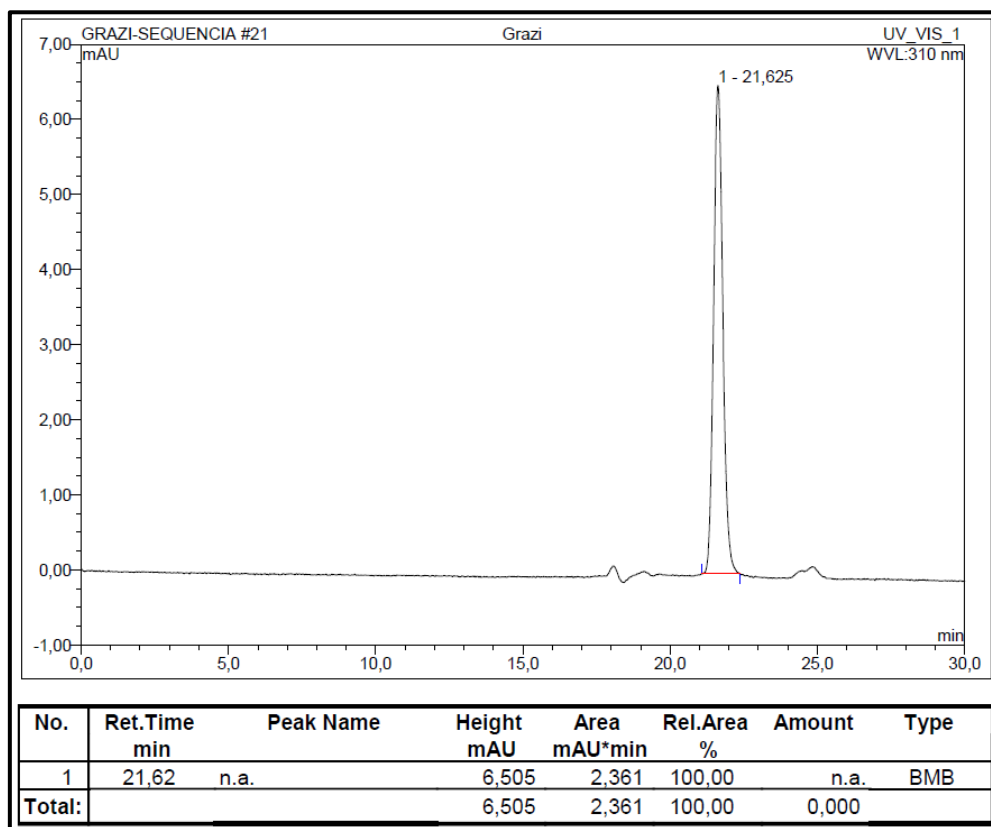
Fonte: do Autor.

Figura 160- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-302**.



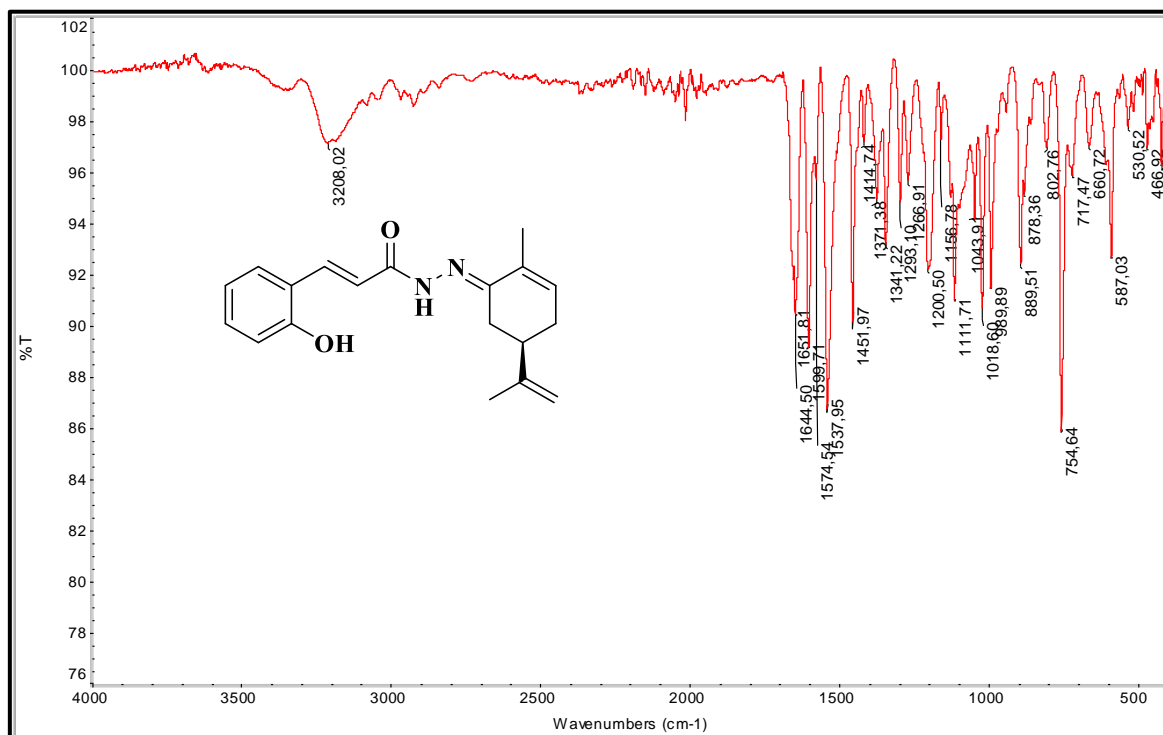
Fonte: do Autor.

Figura 161- Cromatograma em HPLC do composto PQM-302.

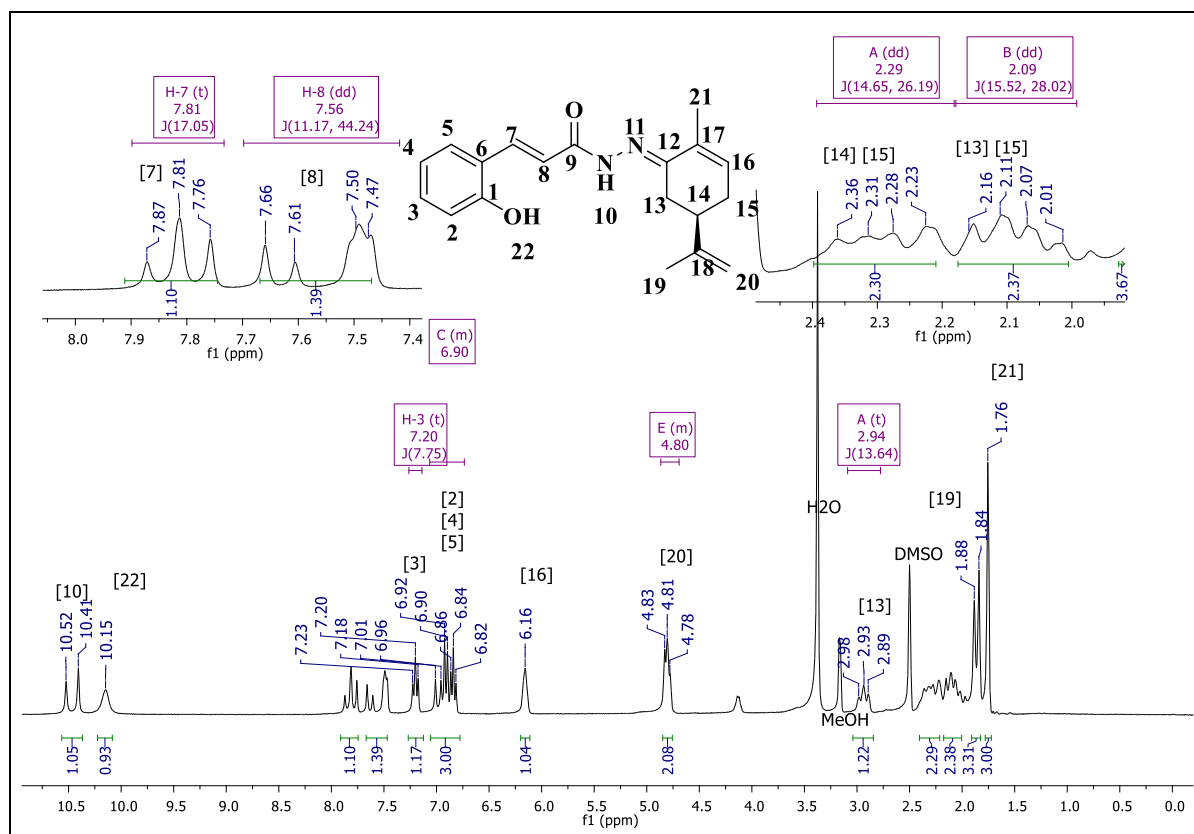


Fonte: do Autor.

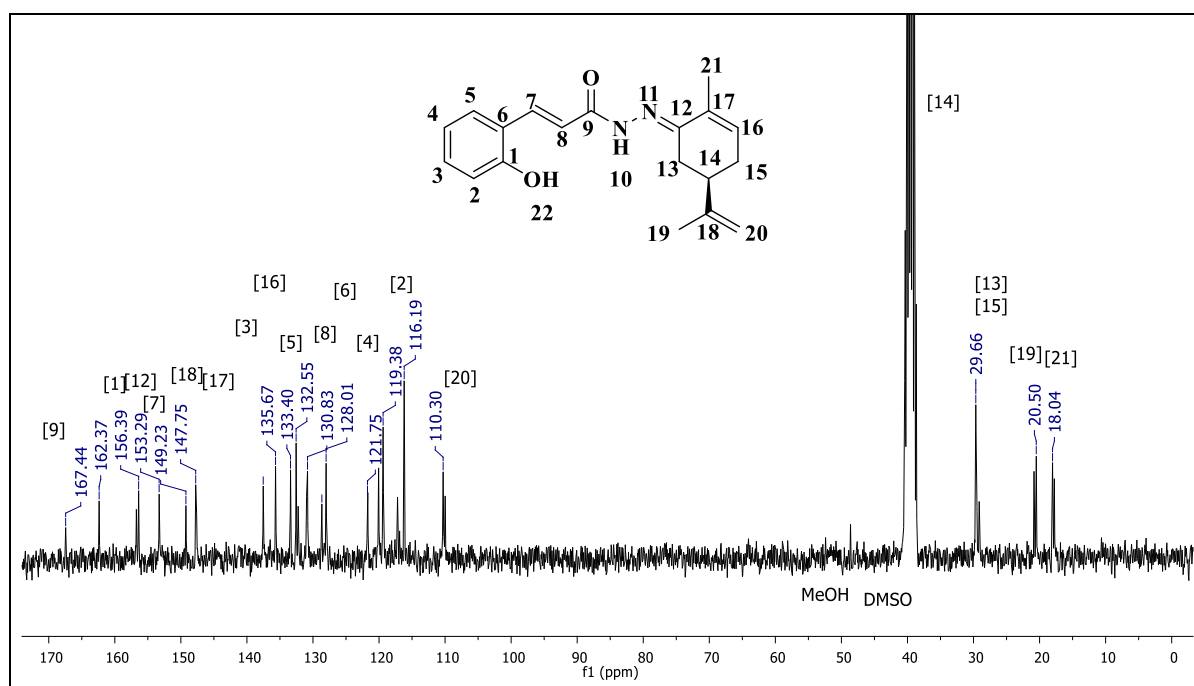
Figura 162- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-303.



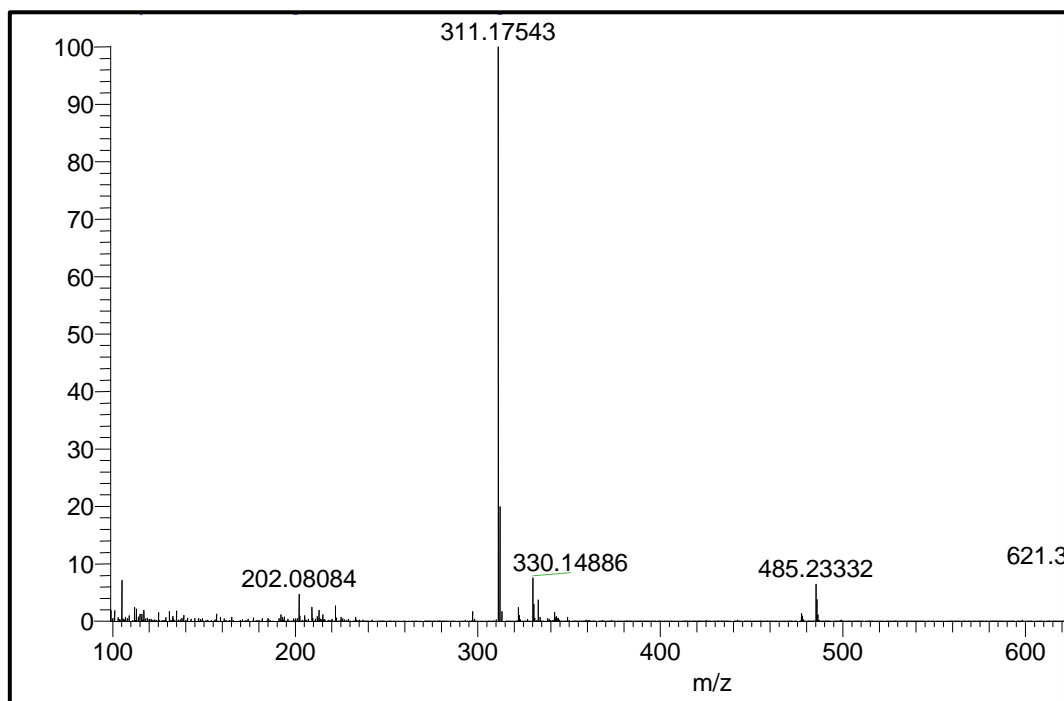
Fonte: Do Autor.

Figura 163- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-303**.

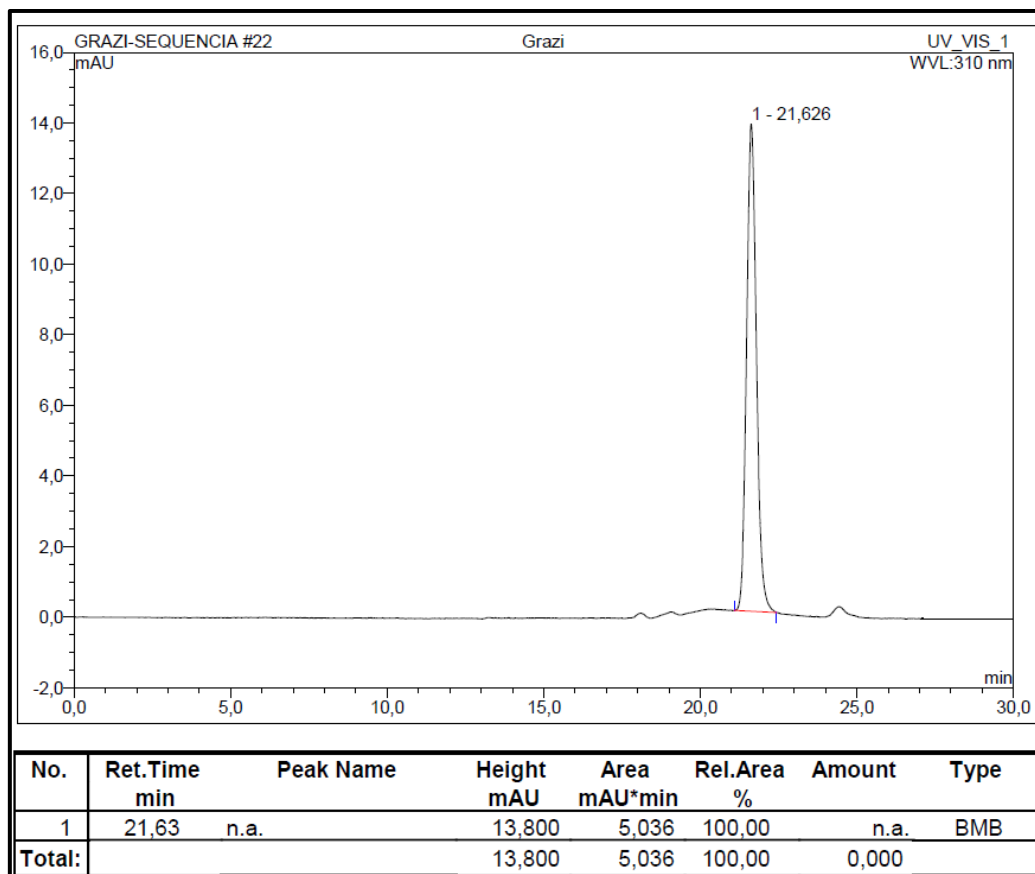
Fonte: do Autor.

Figura 164- Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **PQM-303**.

Fonte: do Autor.

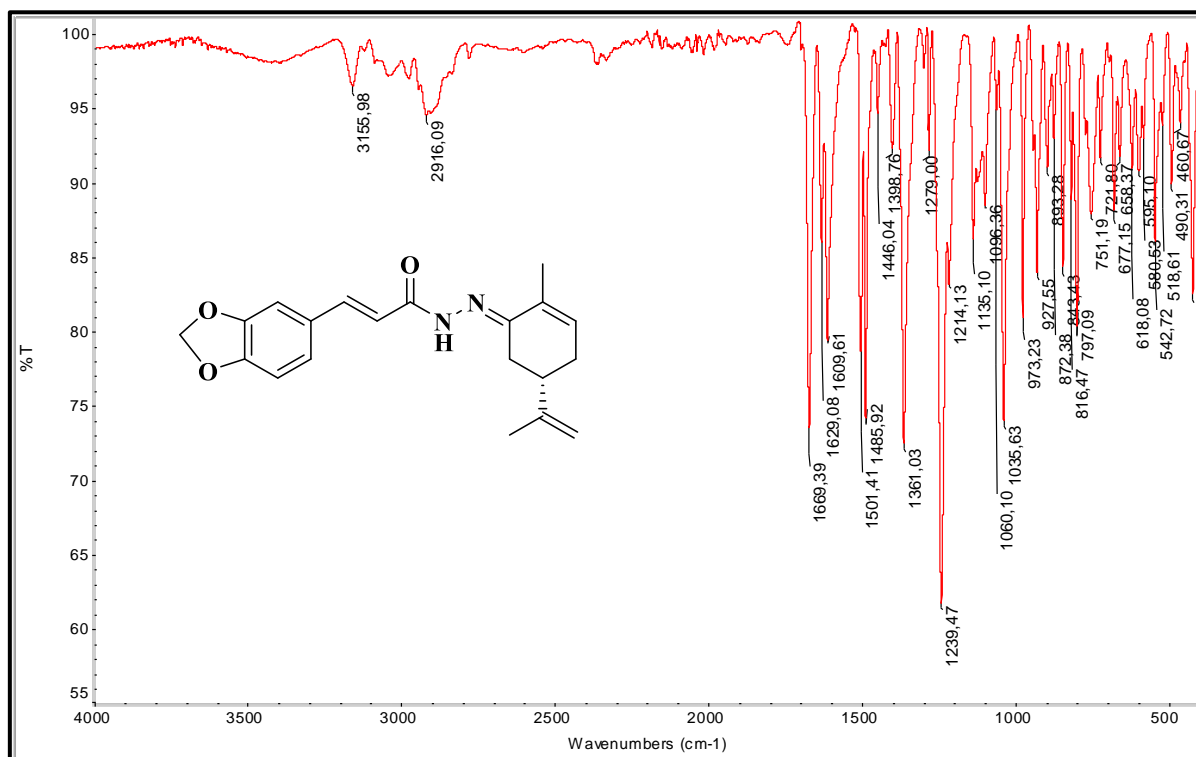
Figura 165- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-303**.

Fonte: do Autor.

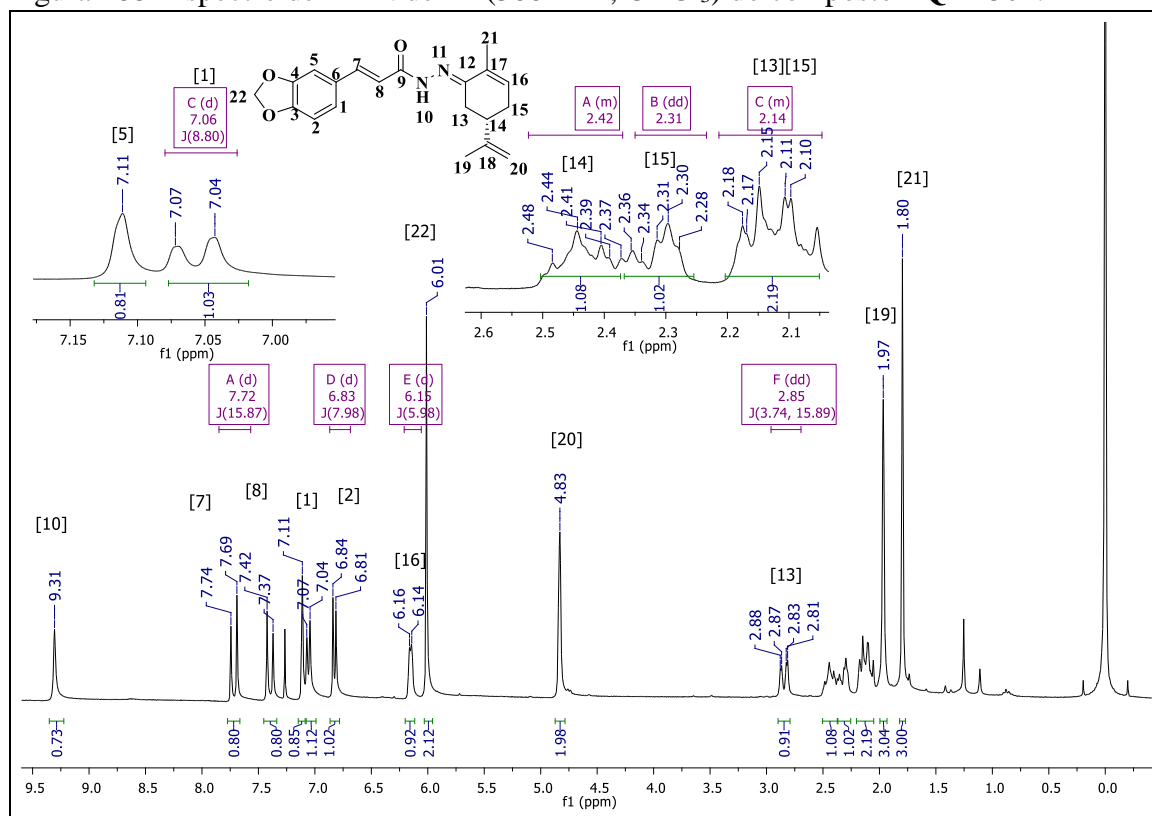
Figura 166- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-303**.

Fonte: do Autor.

Figura 167- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-304.

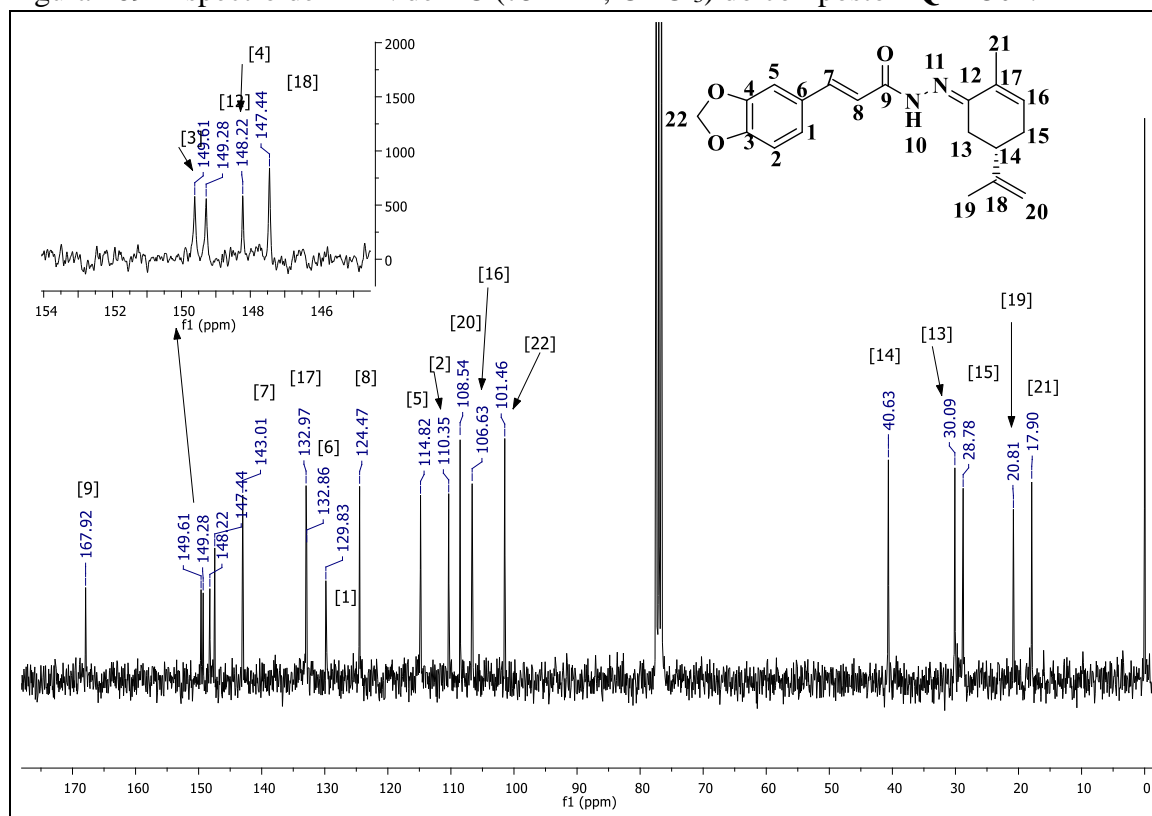


Fonte: do Autor.

Figura 168- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-304.

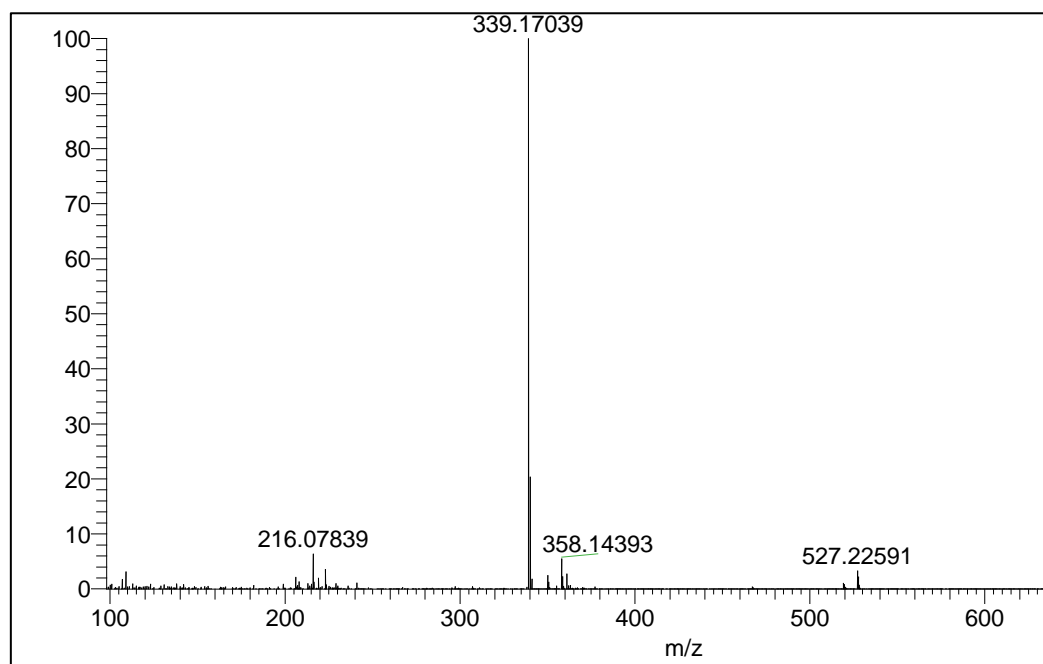
Fonte: do Autor.

Figura 169- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-304.



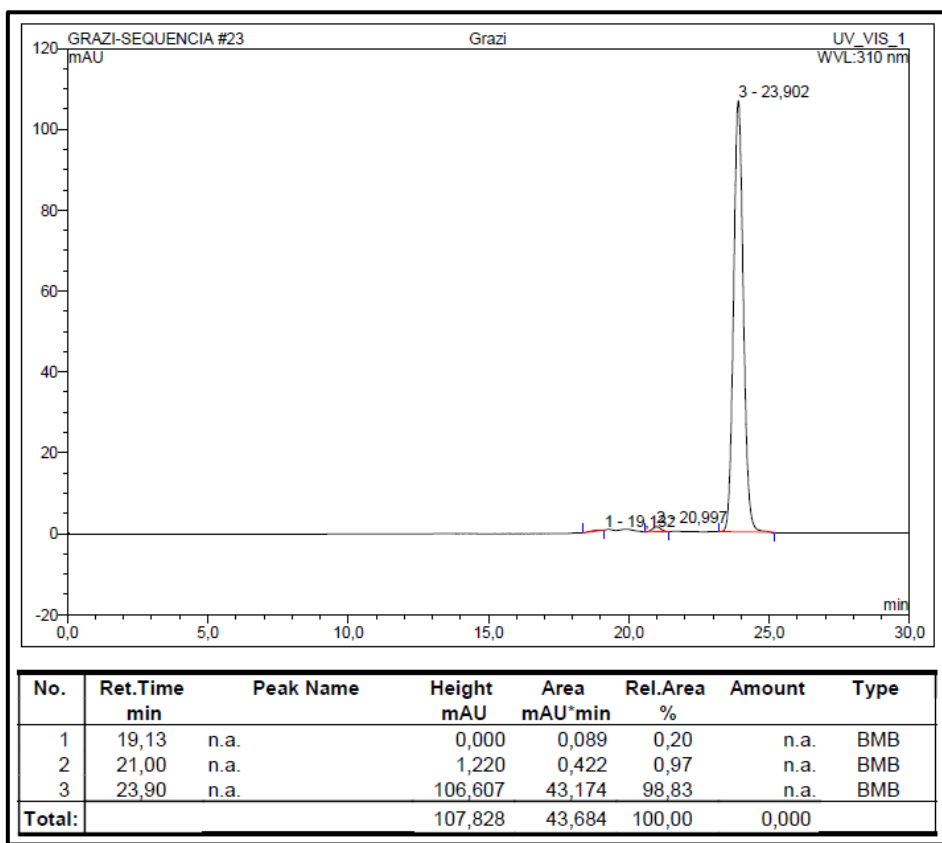
Fonte: do Autor.

Figura 170- Espectro de massas (*ESI*) do composto PQM-304.



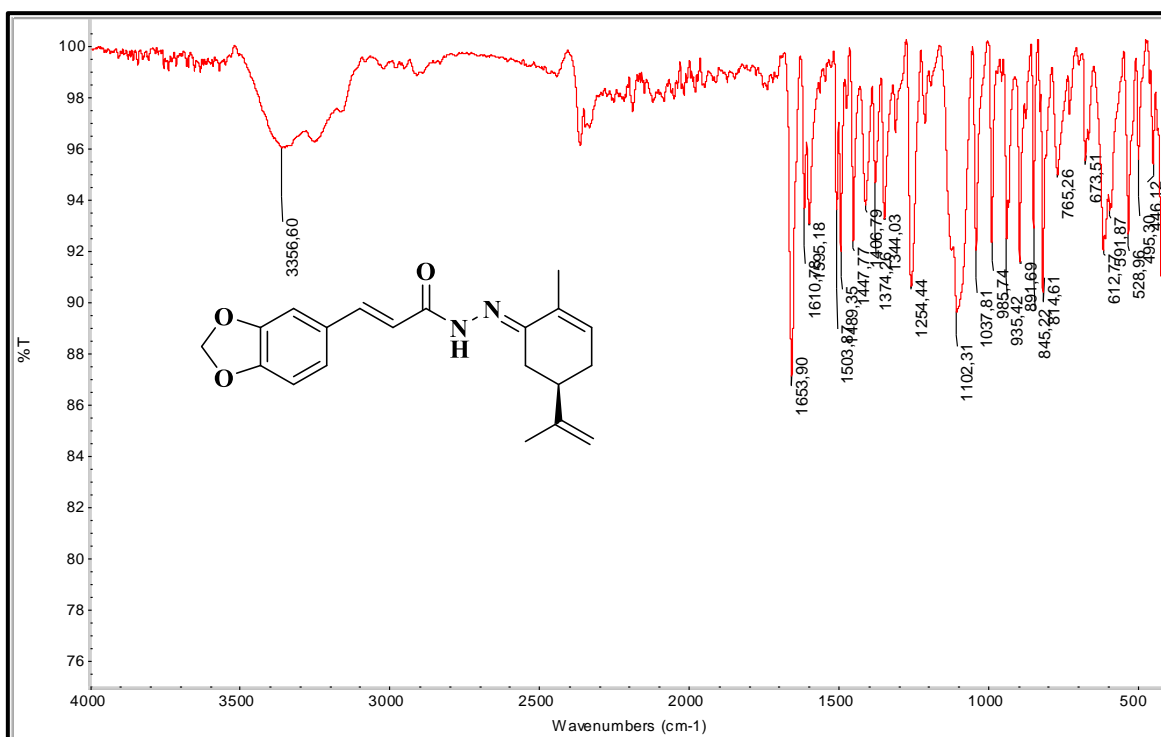
Fonte: do Autor.

Figura 171- Cromatograma em HPLC do composto PQM-304.

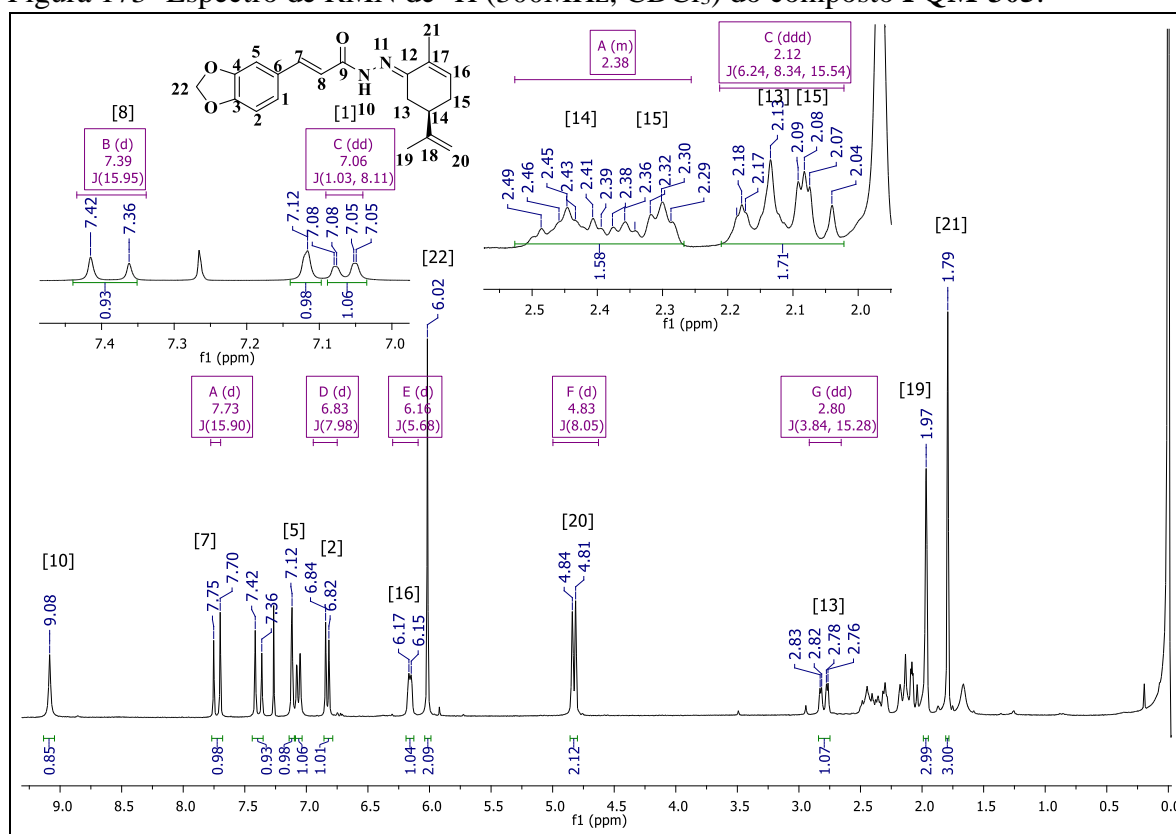


Fonte: do Autor.

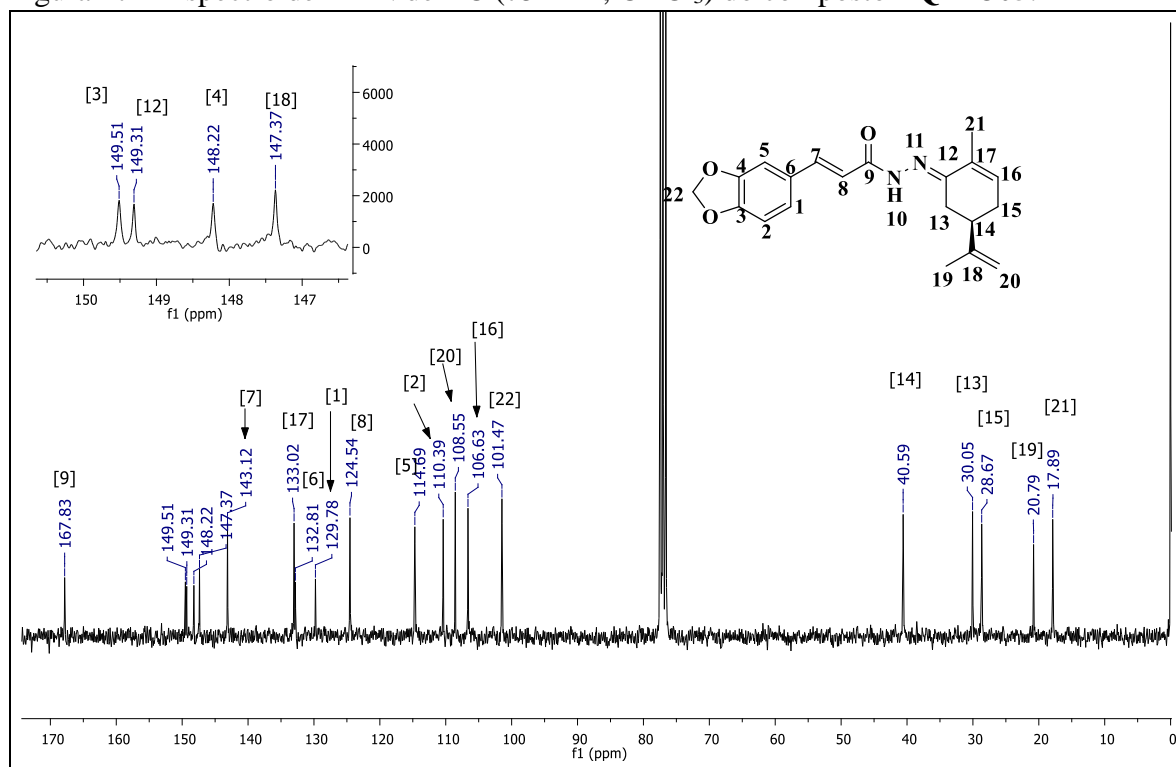
Figura 172- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-305.



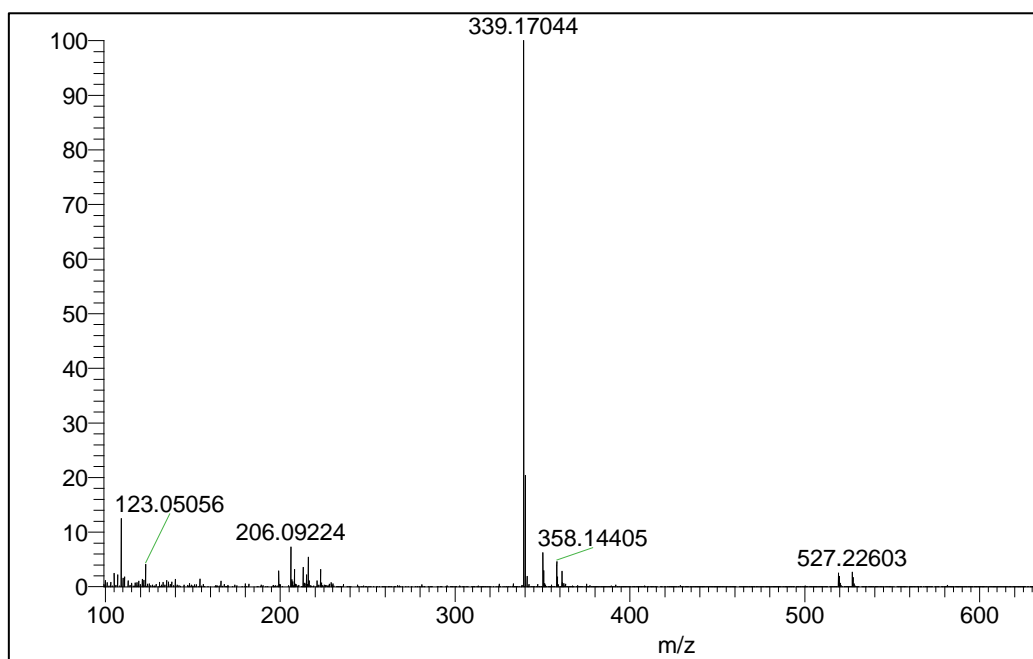
Fonte: do Autor.

Figura 173- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-305.

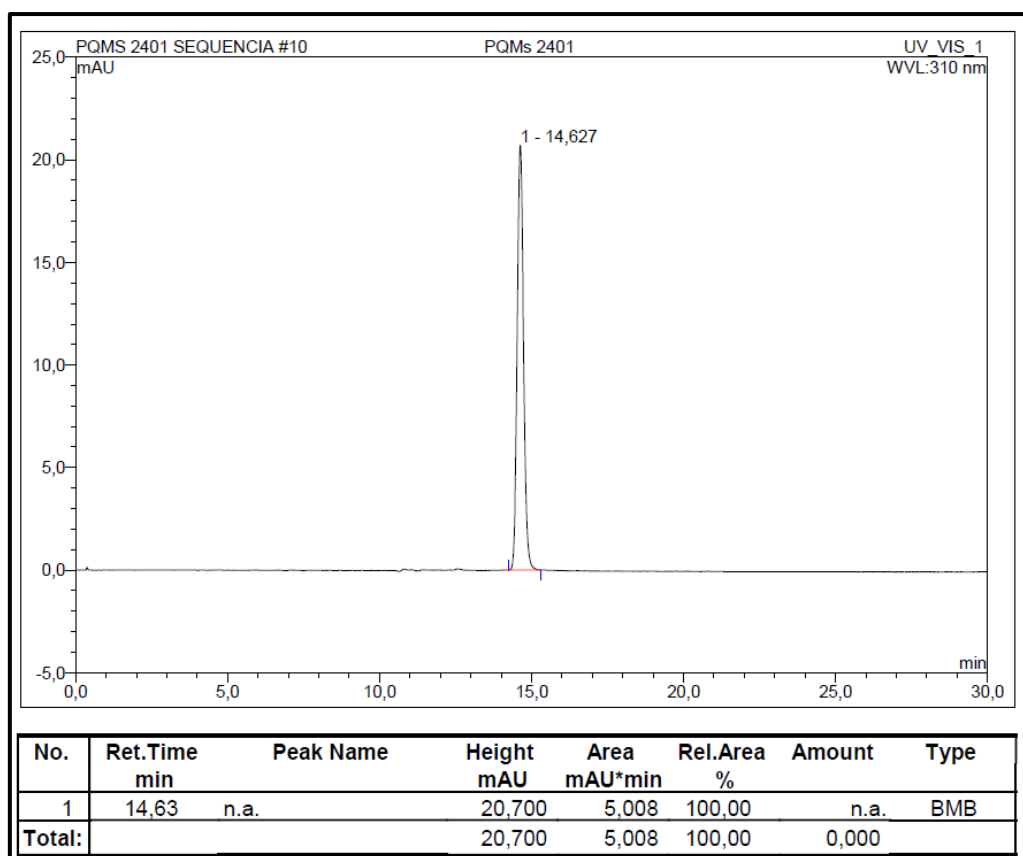
Fonte: do Autor.

Figura 174- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-305.

Fonte: do Autor.

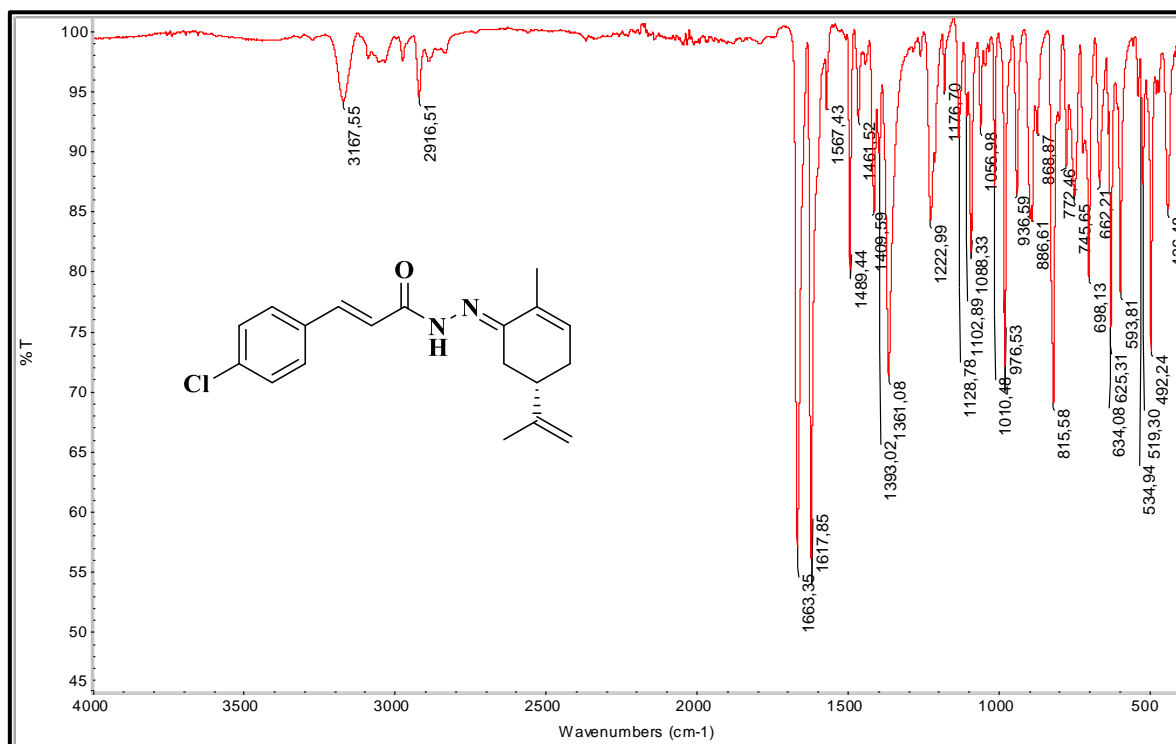
Figura 175- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-305**.

Fonte: do Autor.

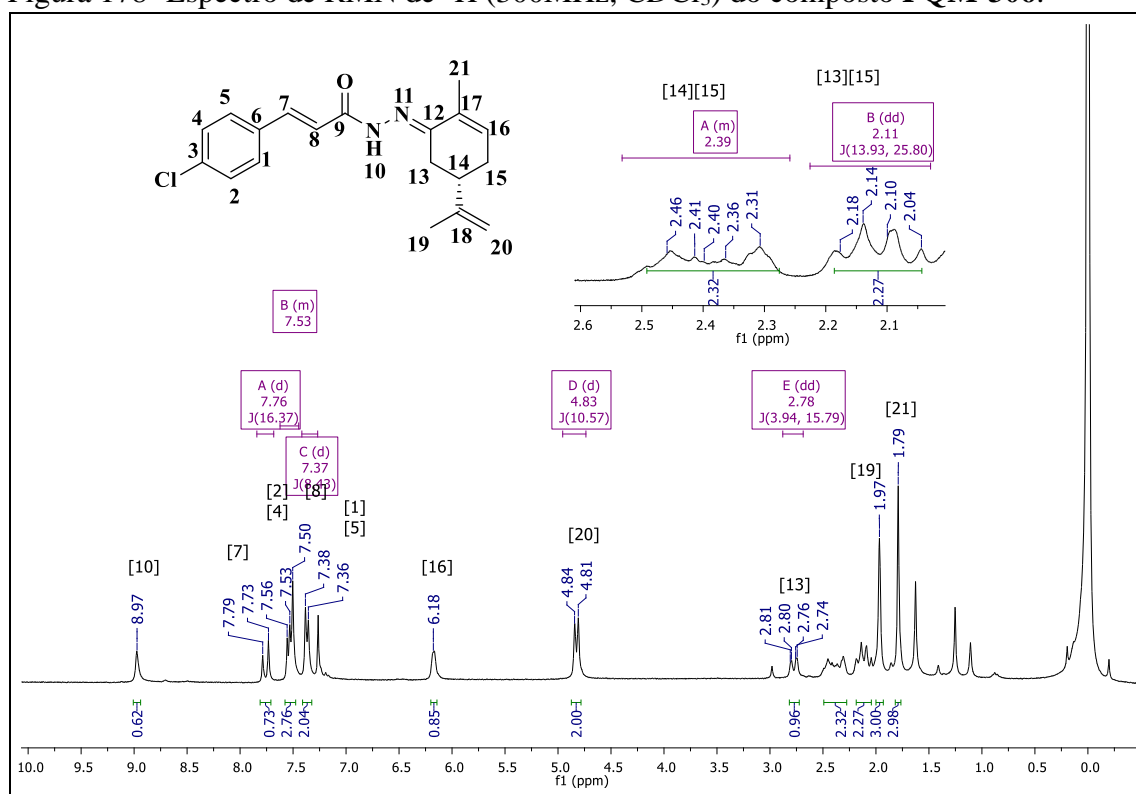
Figura 176- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-305**.

Fonte: do Autor.

Figura 177- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-306.

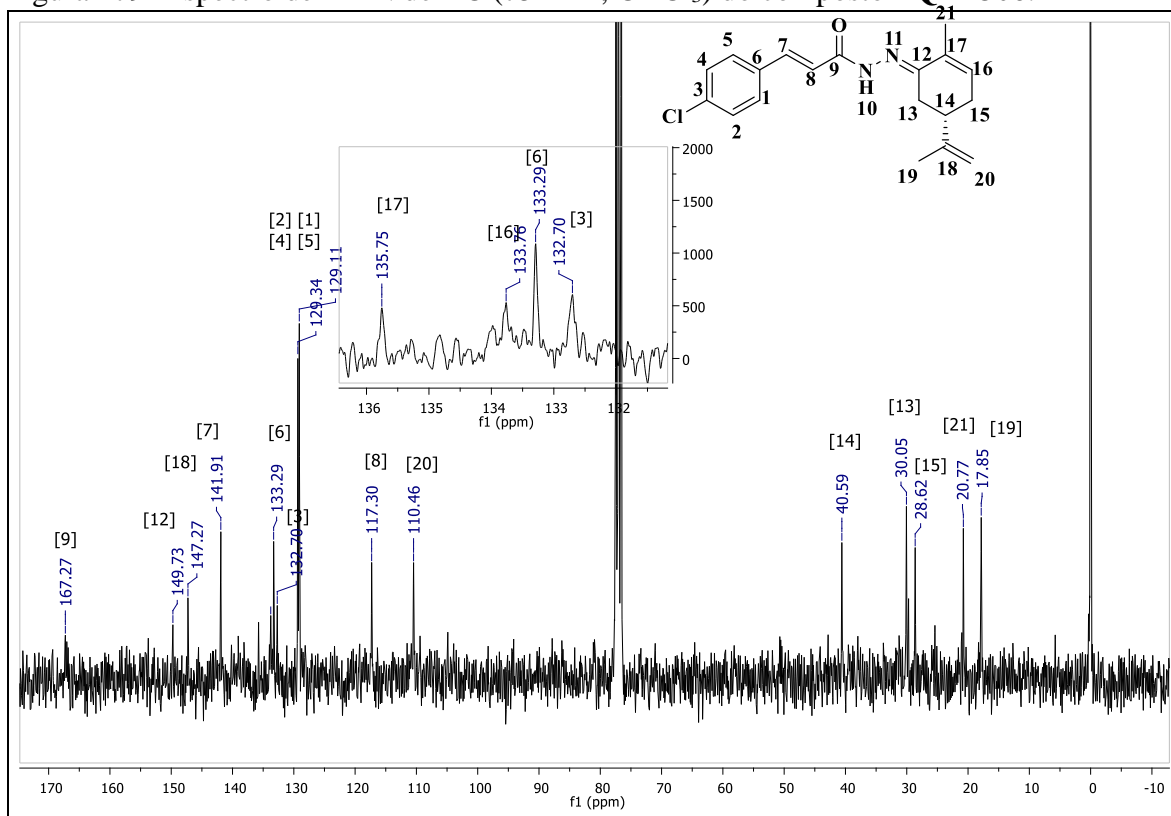


Fonte: do Autor.

Figura 178- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-306.

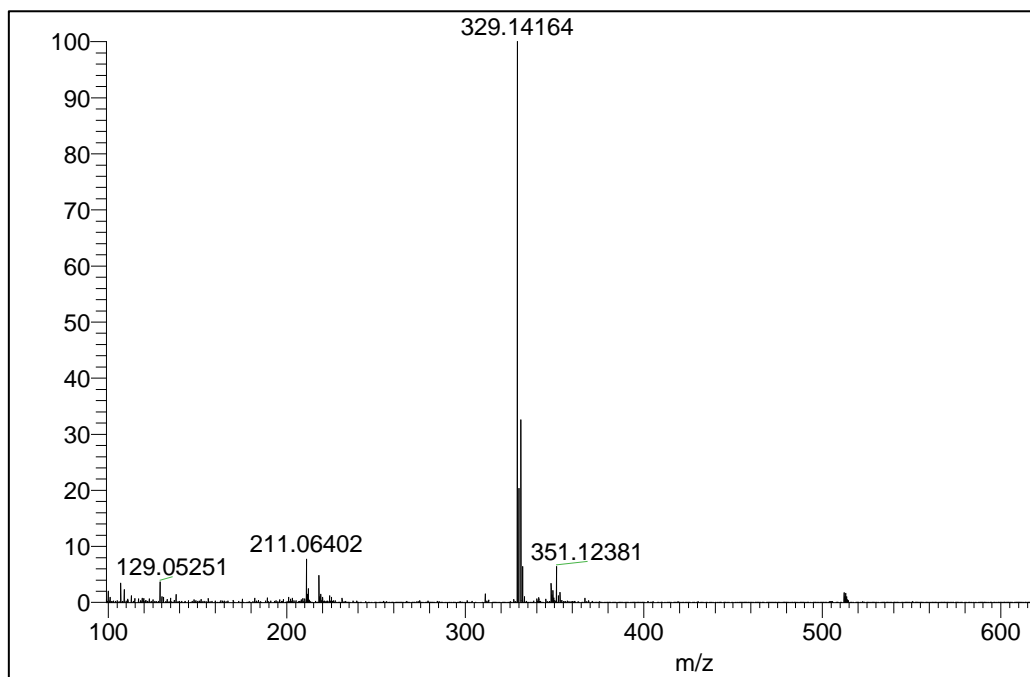
Fonte: do Autor.

Figura 179- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-306**.

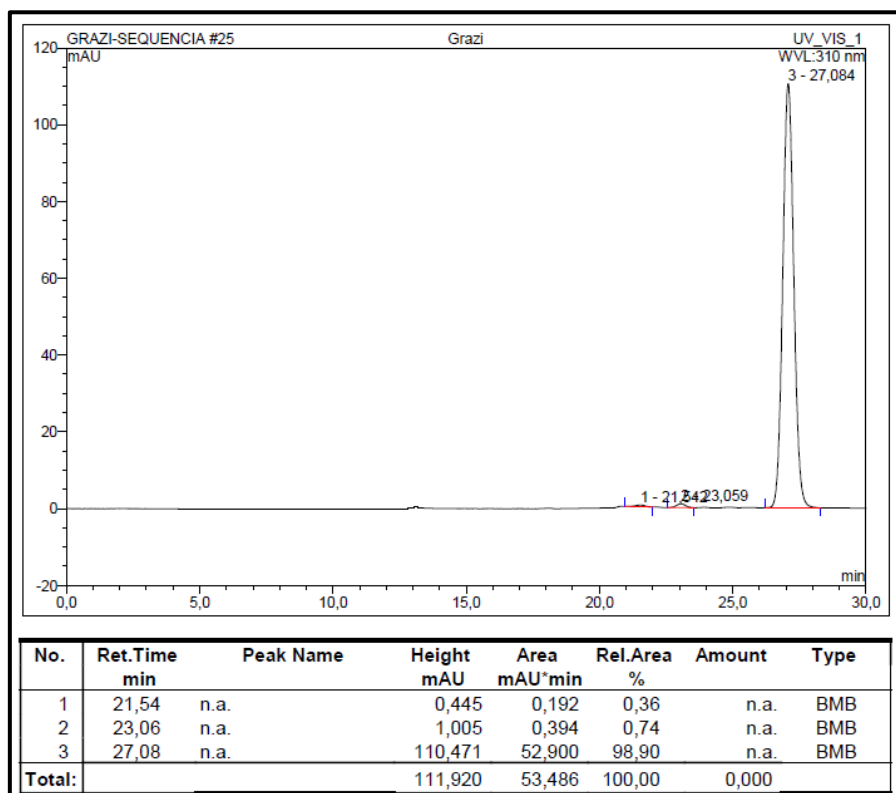


Fonte: do Autor.

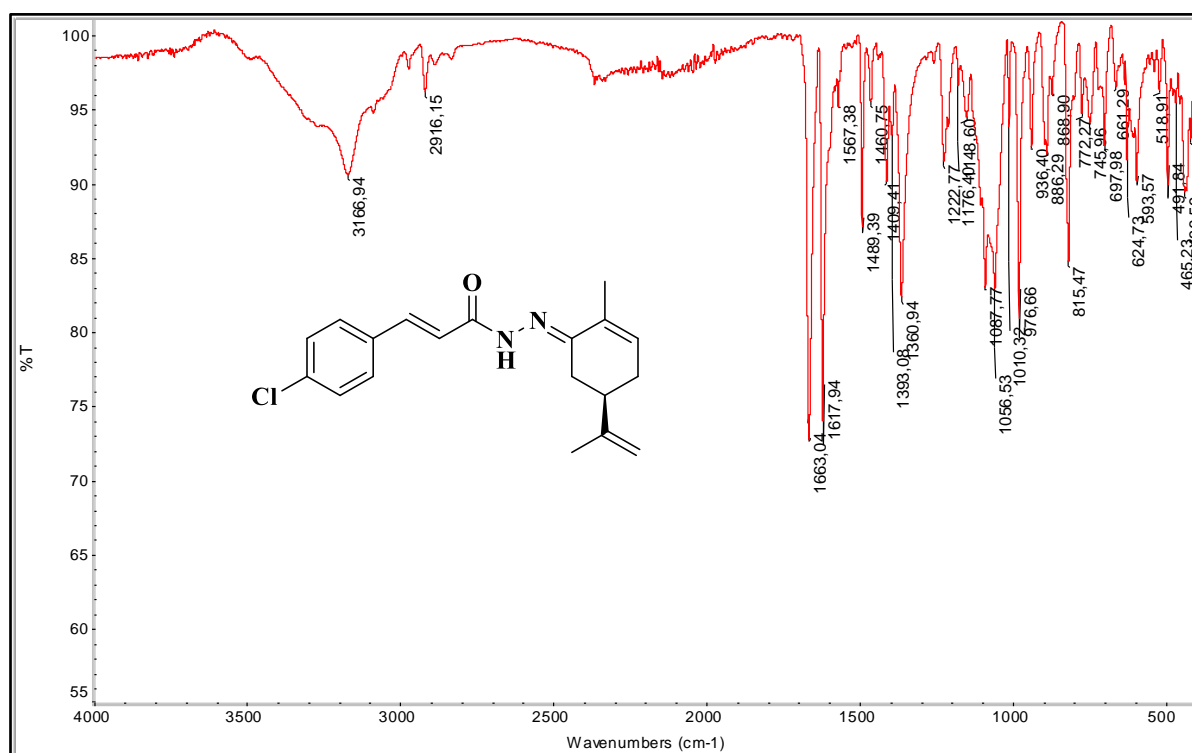
Figura 180- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-306**.



Fonte: do Autor.

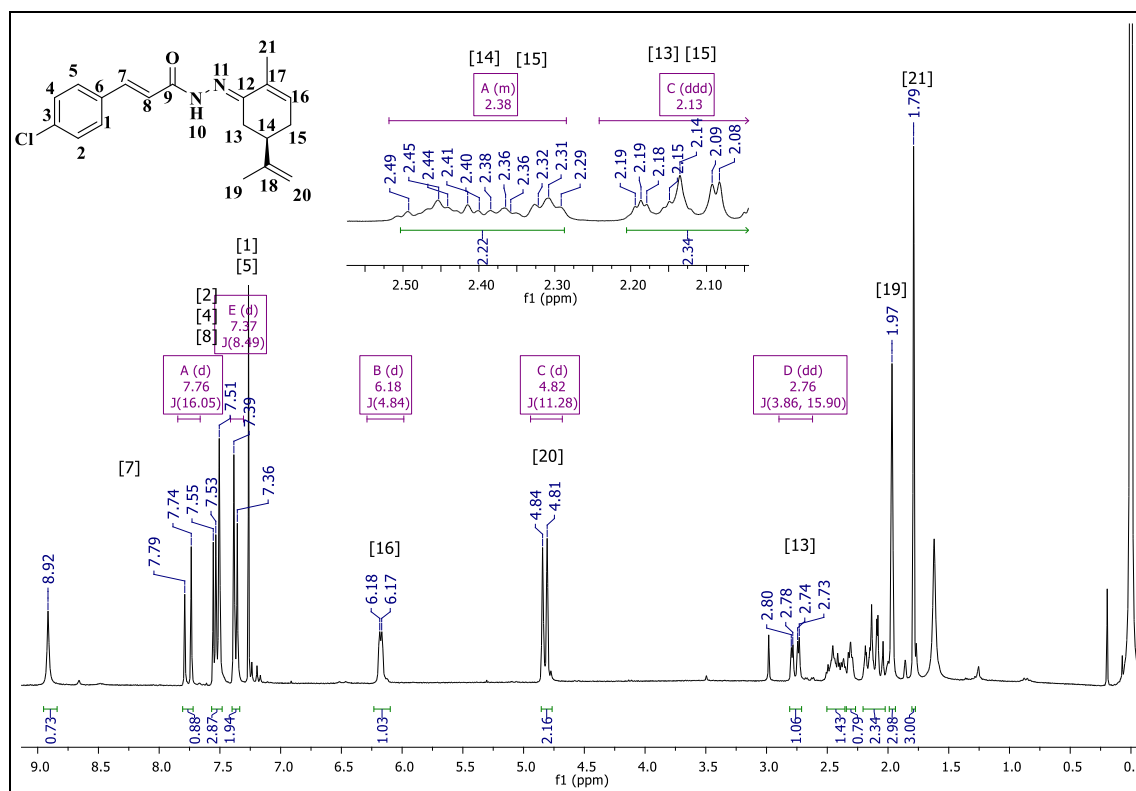
Figura 181- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-306**.

Fonte: do Autor.

Figura 182- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-307**.

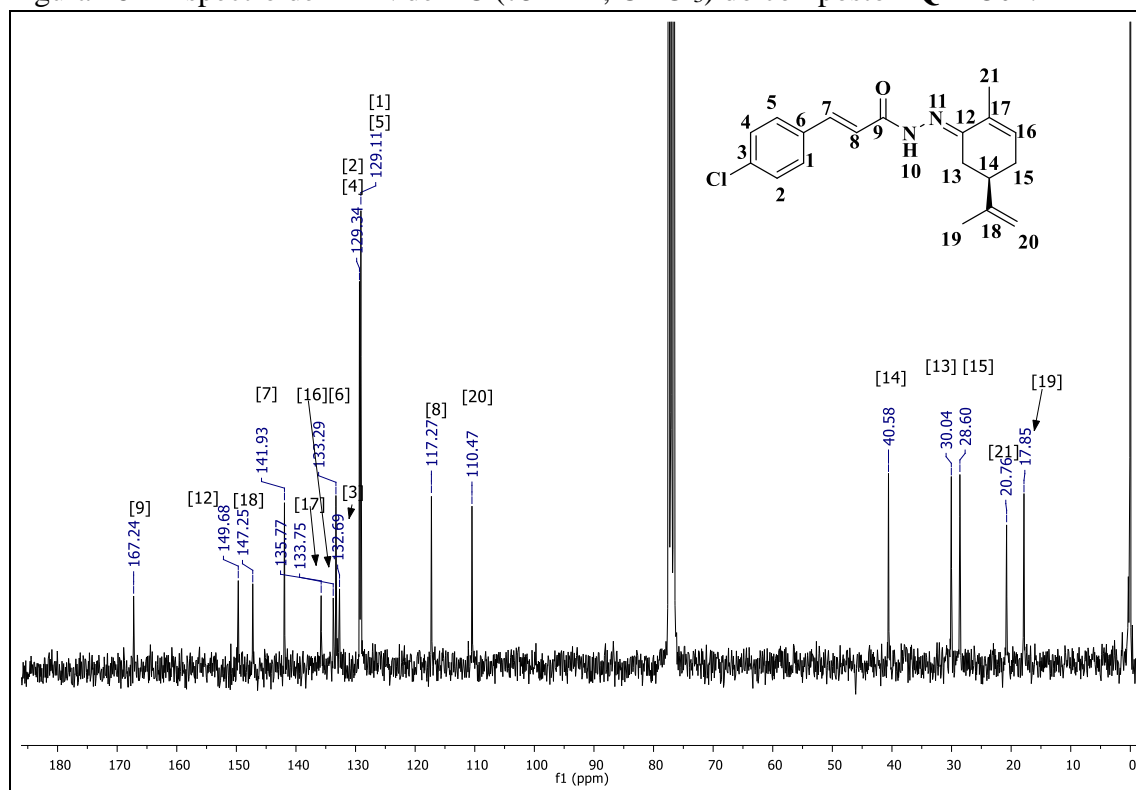
Fonte: do Autor.

Figura 183- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-307**.

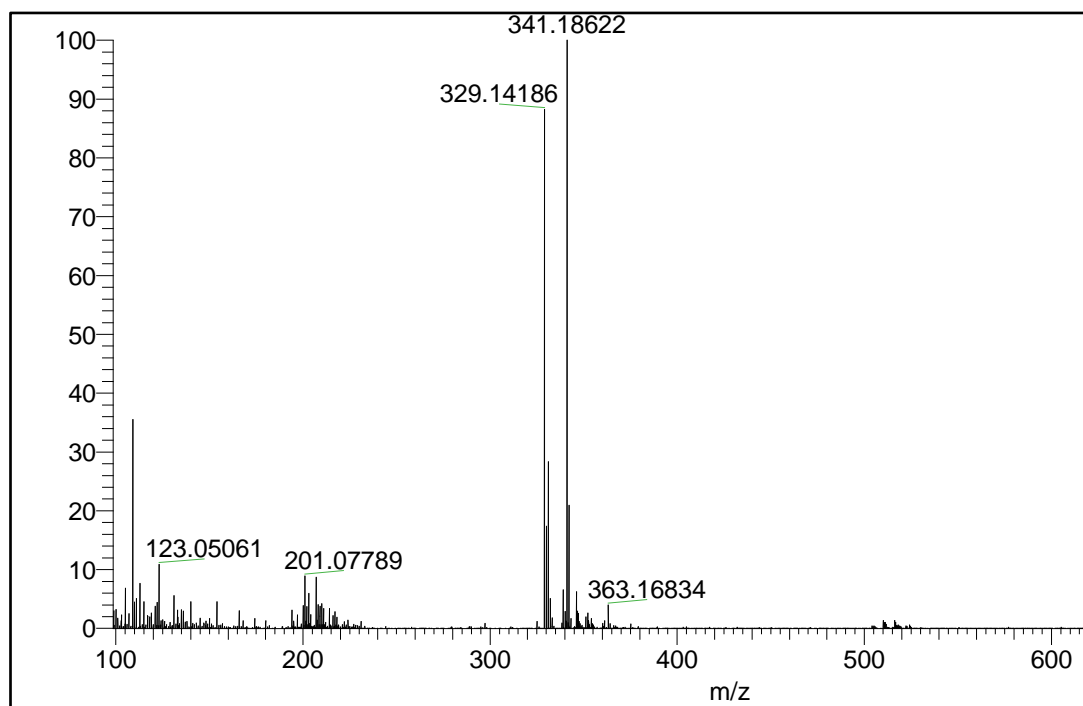


Fonte: do Autor.

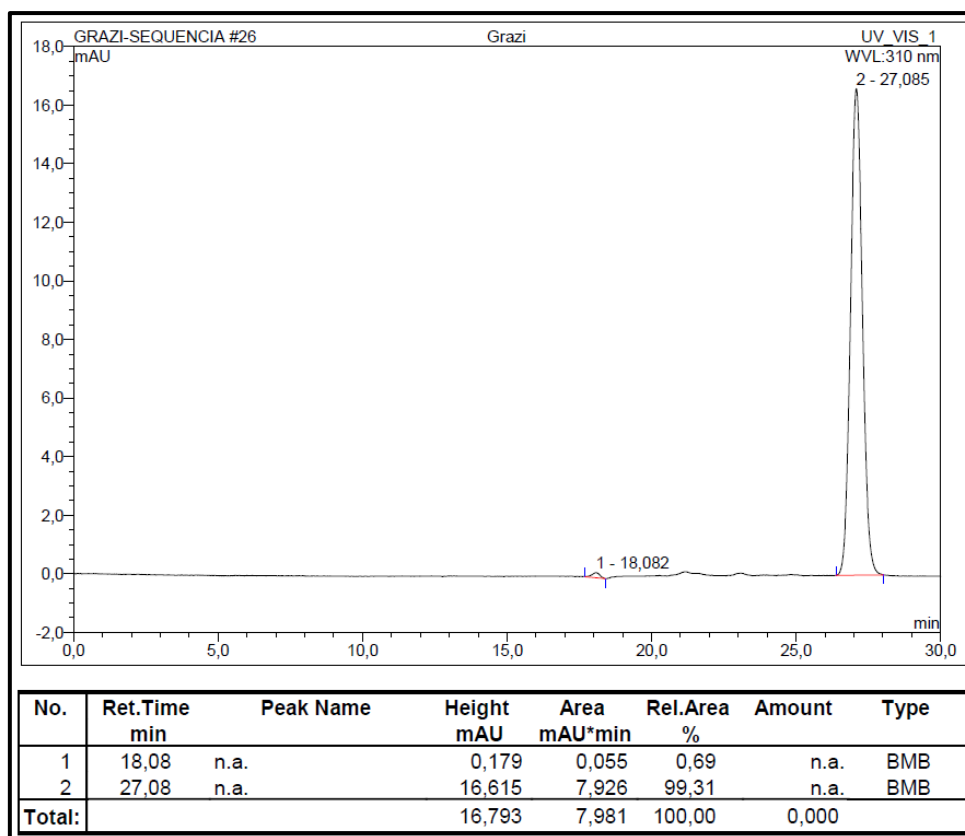
Figura 184- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-307**.



Fonte: do Autor.

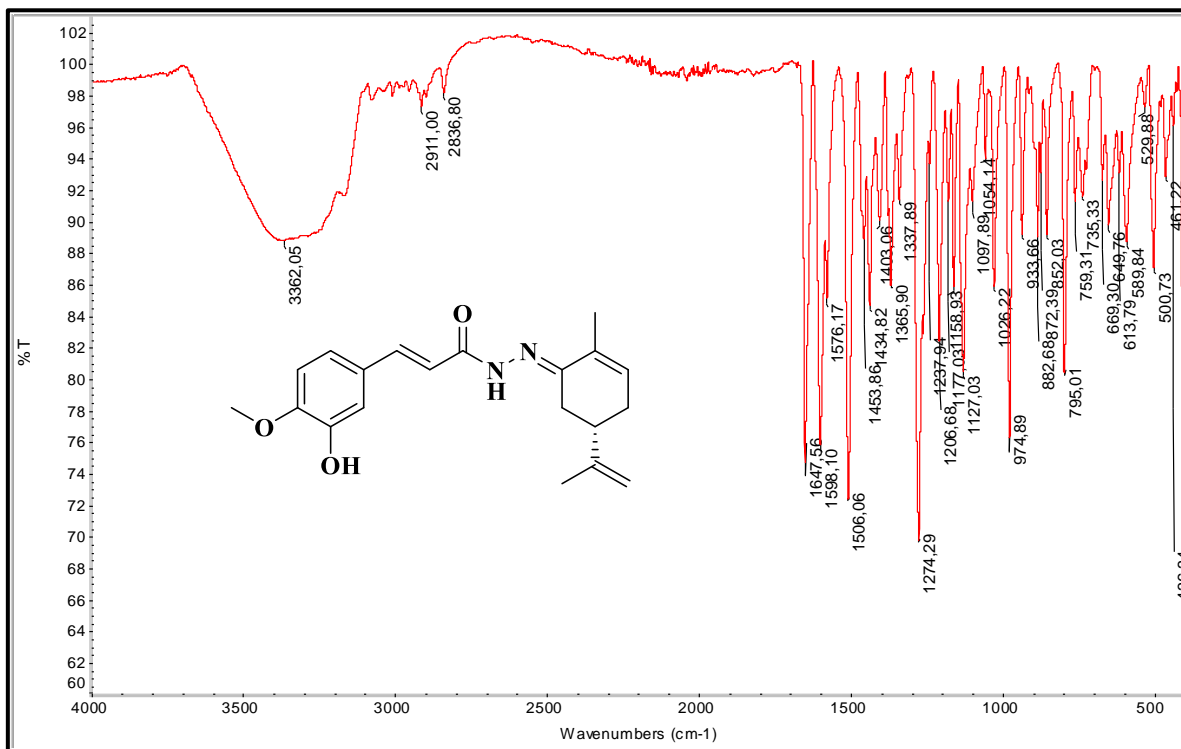
Figura 185- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-307**.

Fonte: do Autor.

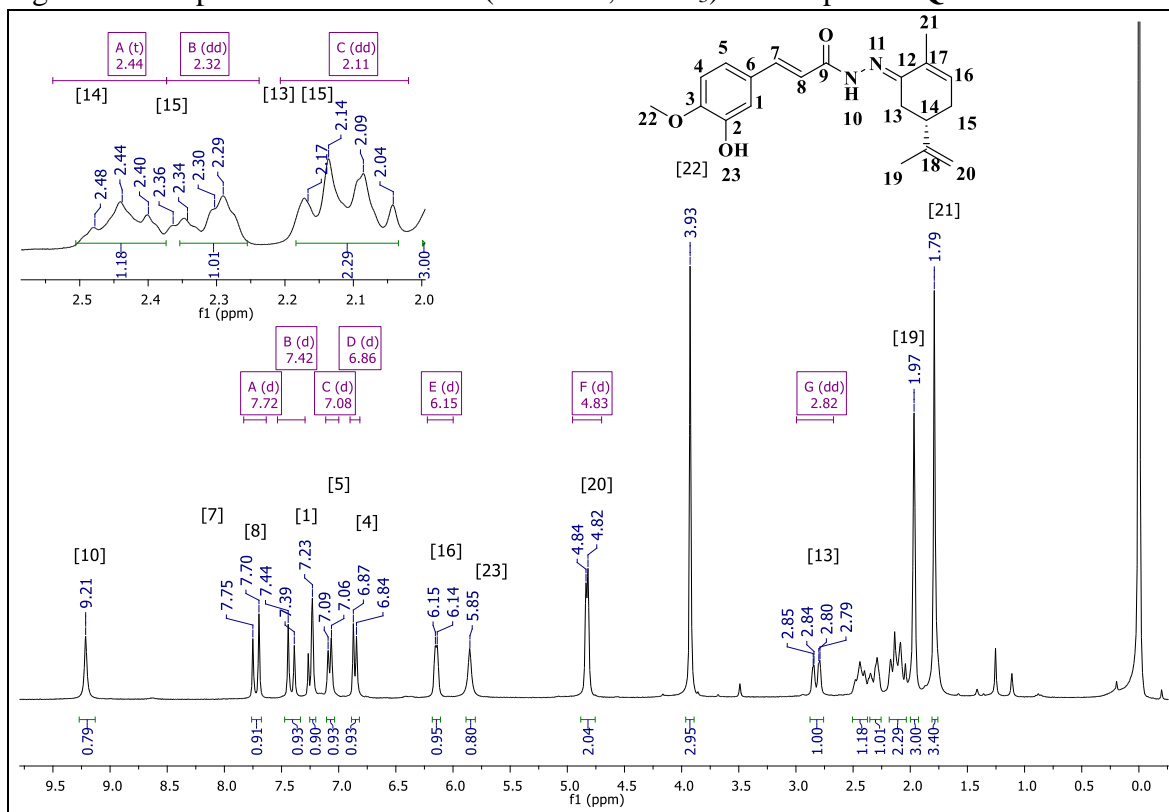
Figura 186- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-307**.

Fonte: do Autor.

Figura 187- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-308.

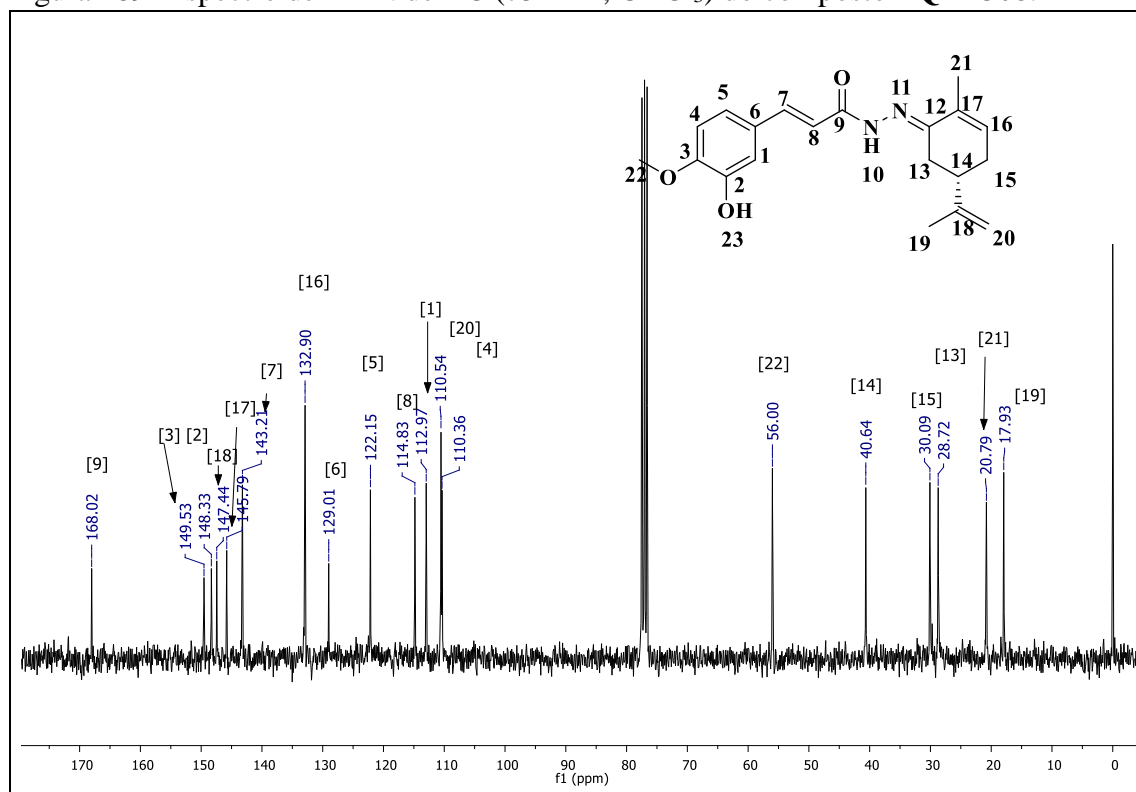


Fonte: do Autor.

Figura 188- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-308.

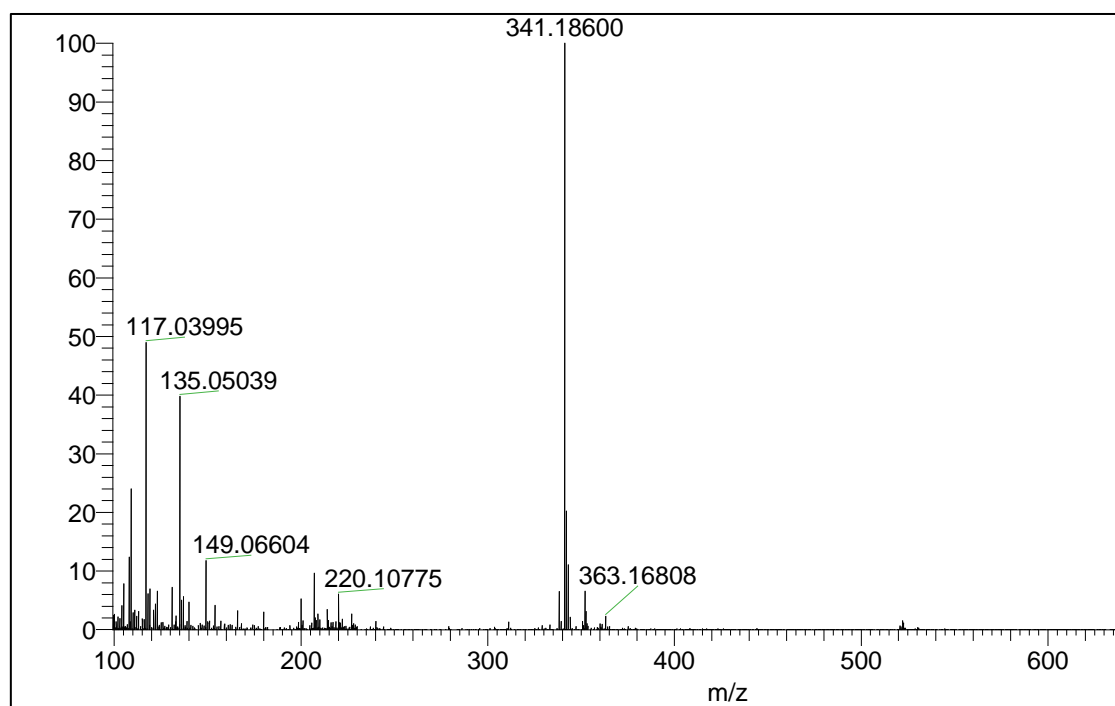
Fonte: do Autor.

Figura 189- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-308**.



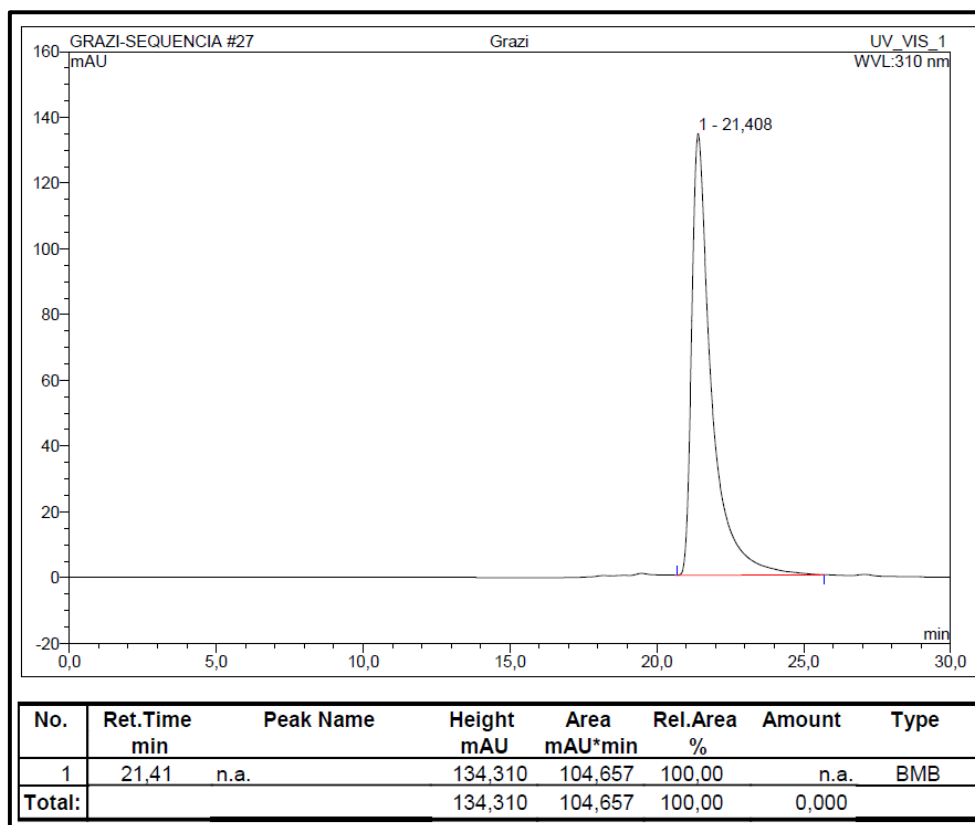
Fonte: do Autor.

Figura 190- Espectro de massa (ESI-MS) do composto **PQM-308**.



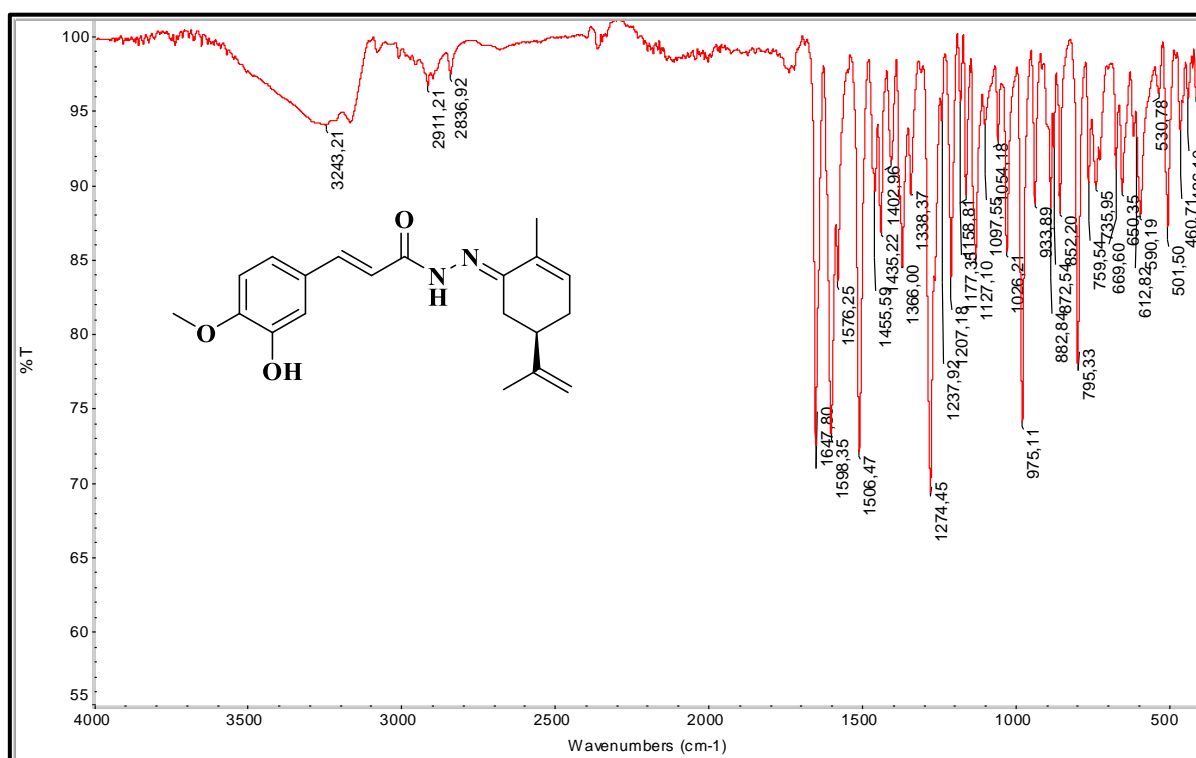
Fonte: do Autor.

Figura 191- Cromatograma em HPLC do composto PQM-308.

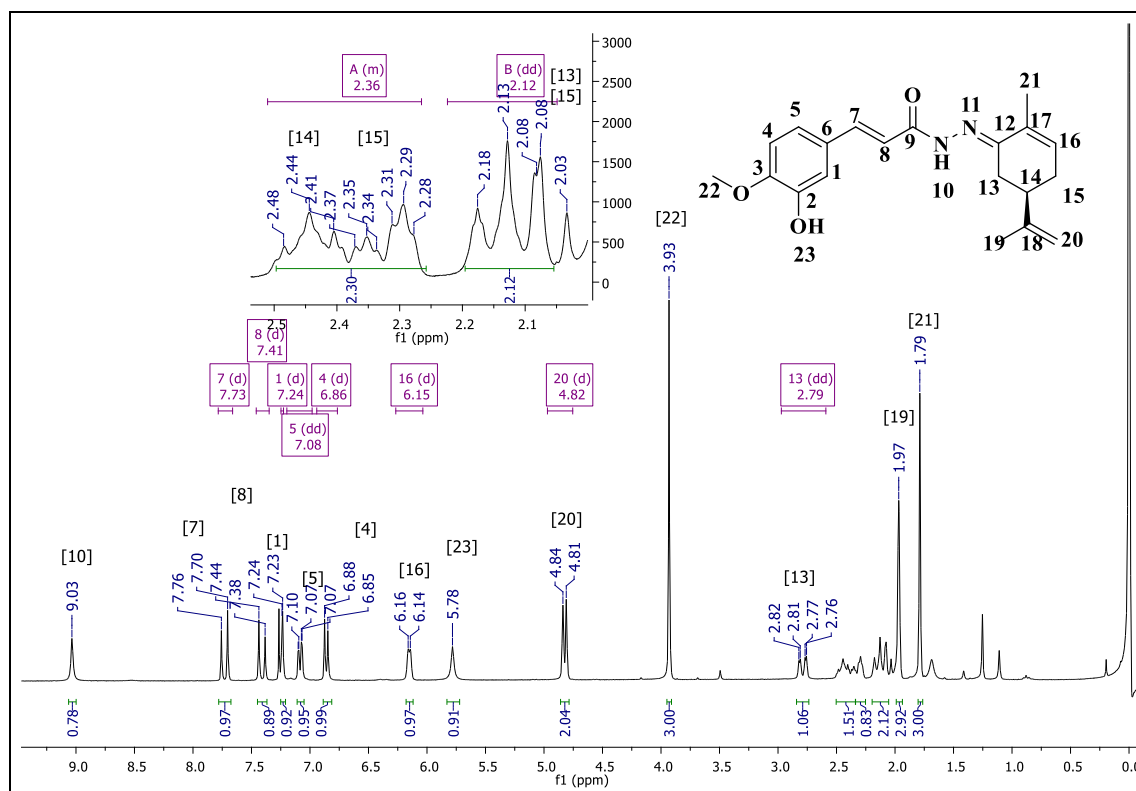


Fonte: do Autor.

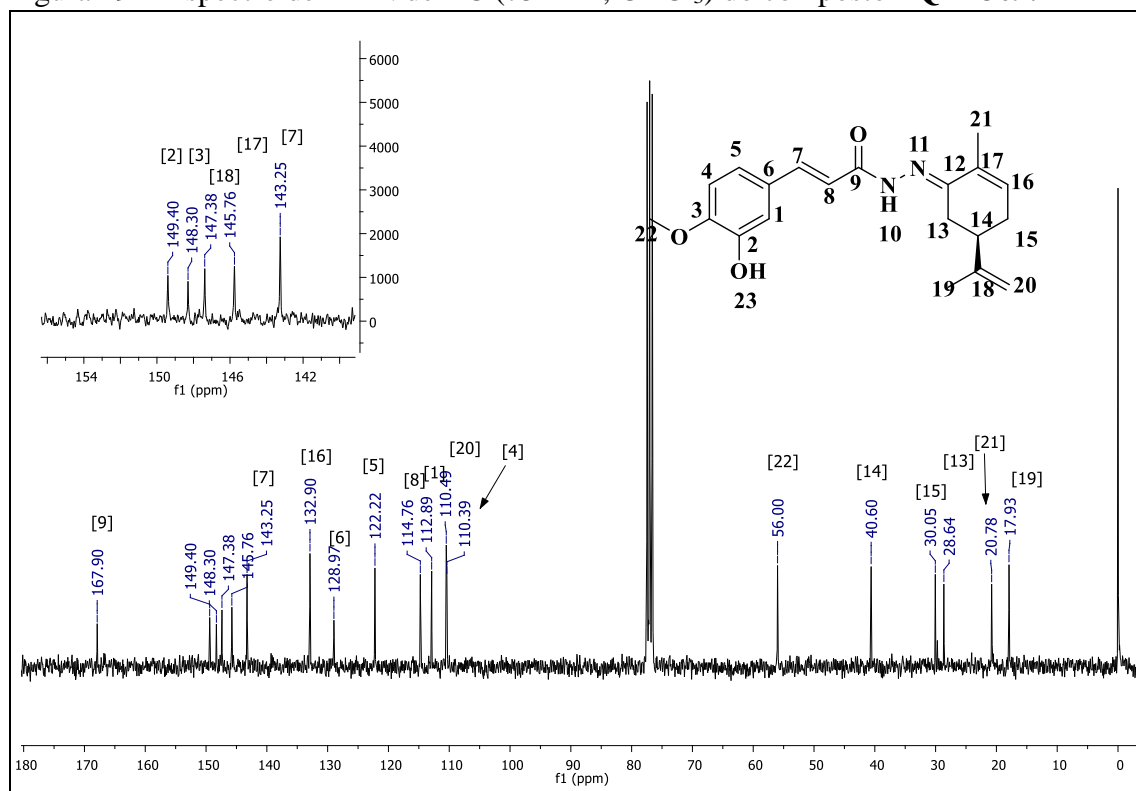
Figura 192- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-309.



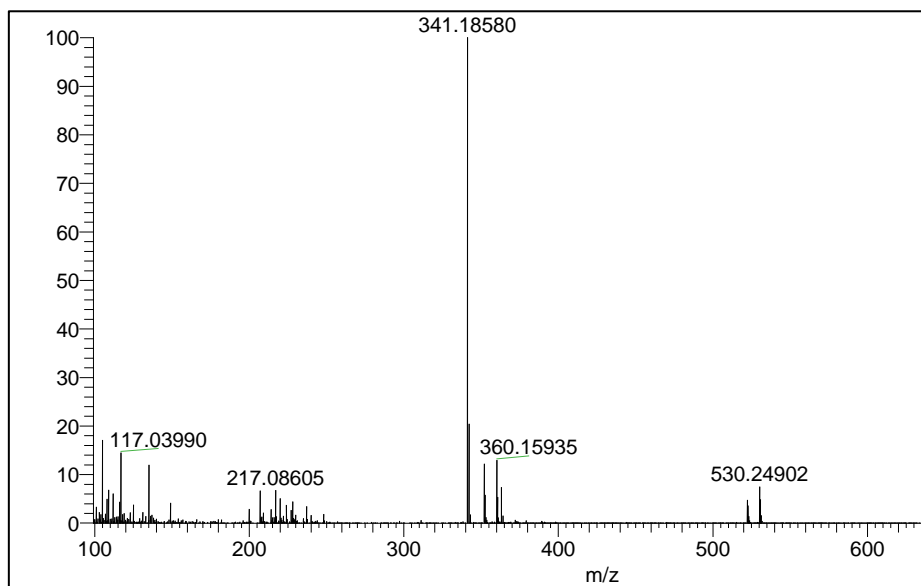
Fonte: do Autor.

Figura 193- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-309.

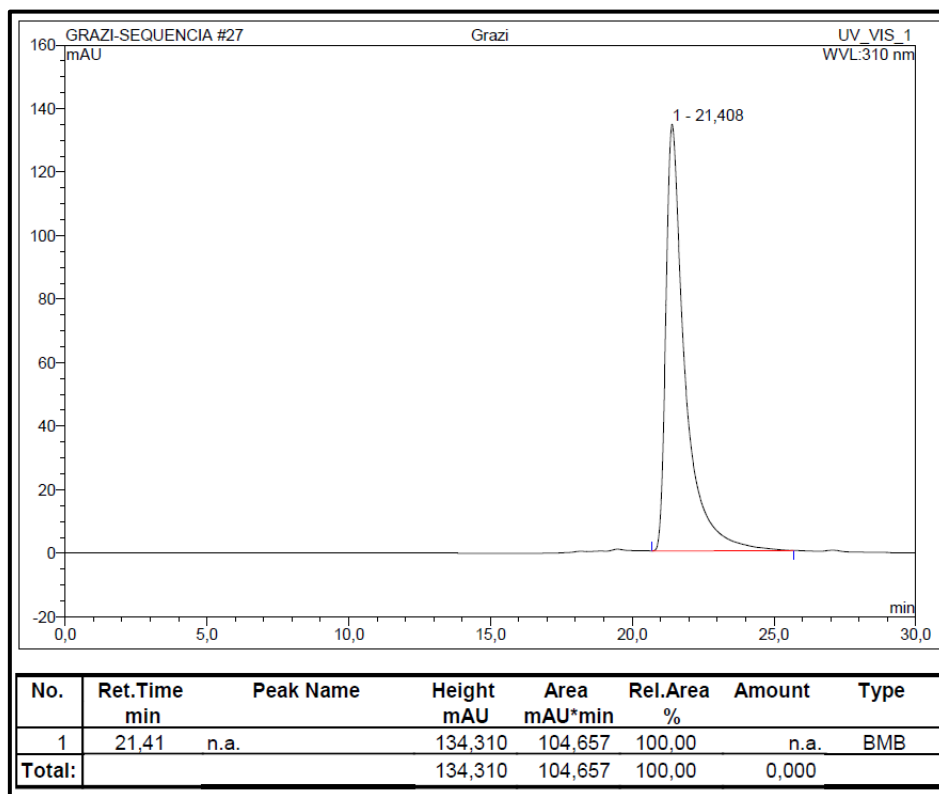
Fonte: do Autor.

Figura 194- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-309.

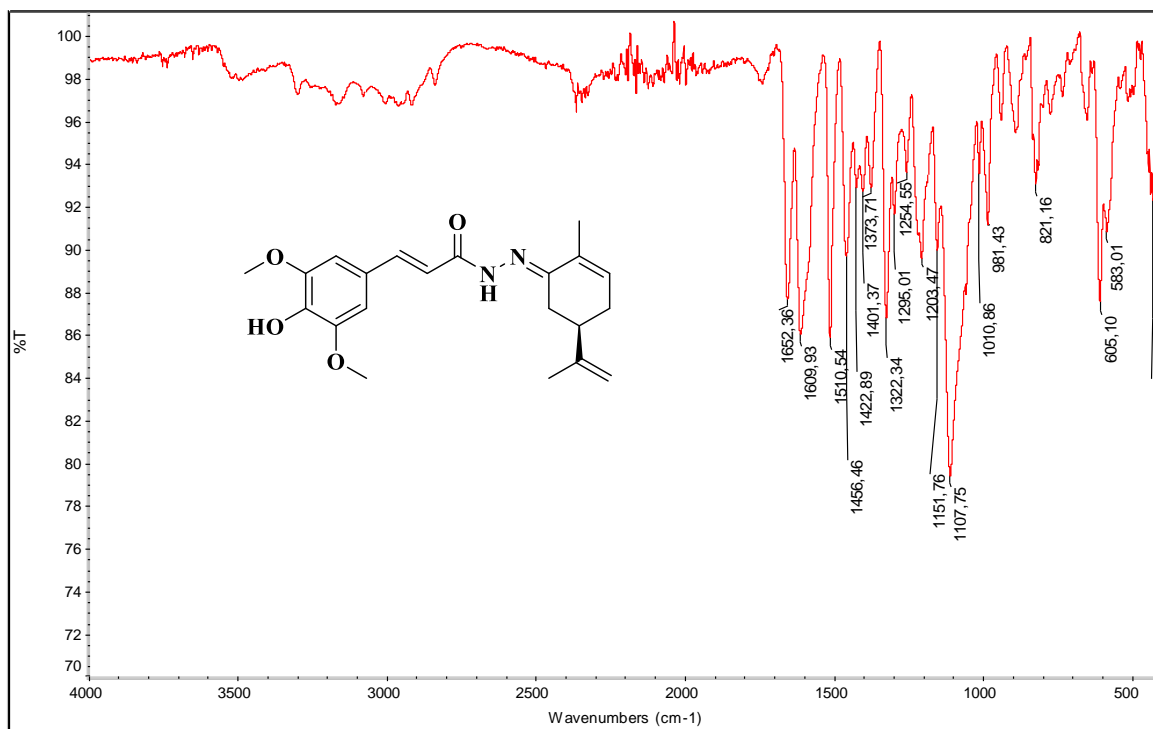
Fonte: do Autor.

Figura 195- Espectro de massa (ESI-MS) do composto **PQM-309**.

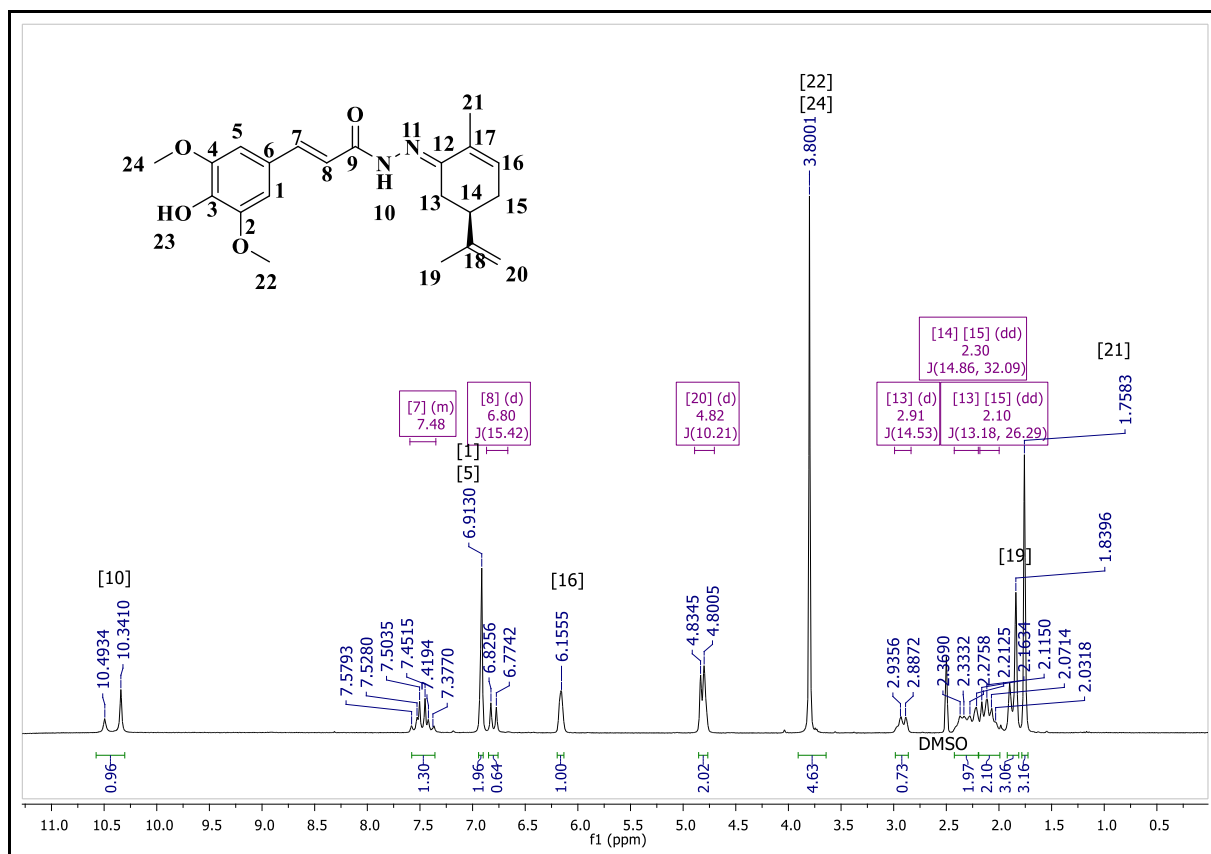
Fonte: do Autor.

Figura 196- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-309**.

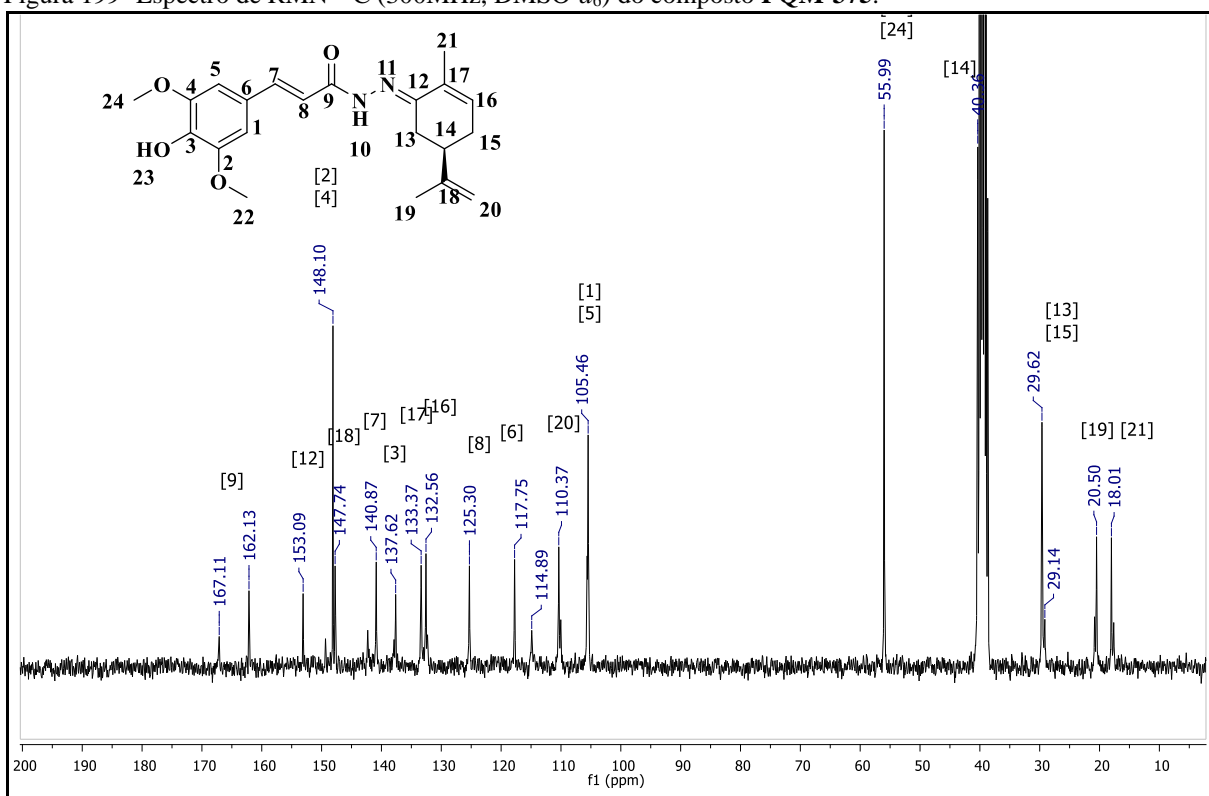
Fonte: do Autor.

Figura 197- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-375**.

Fonte: do Autor.

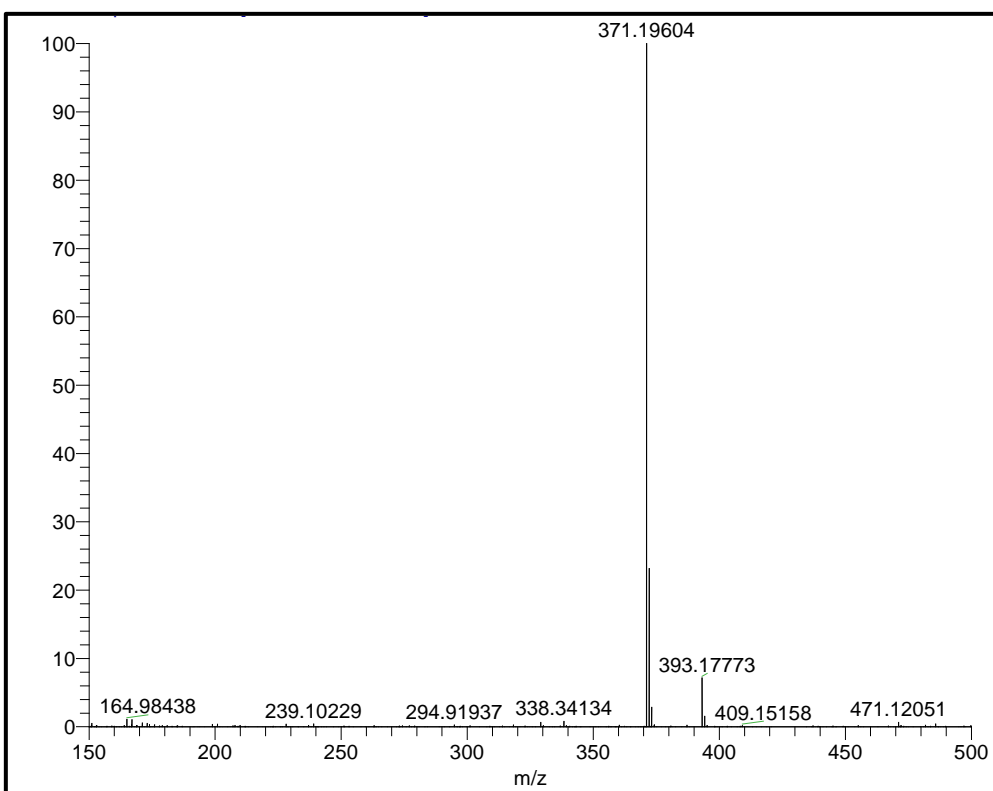
Figura 198- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **PQM-375**.

Fonte: do Autor.

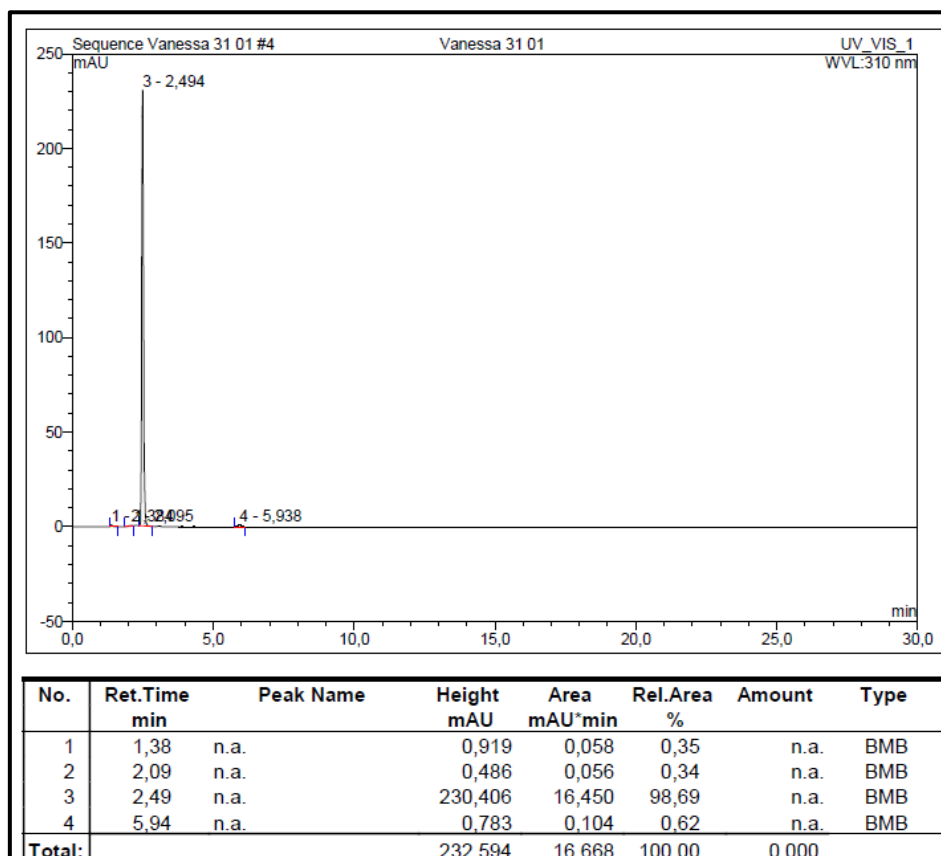
Figura 199- Espectro de RMN ^{13}C (300MHz, DMSO- d_6) do composto PQM-375.

Fonte: do Autor.

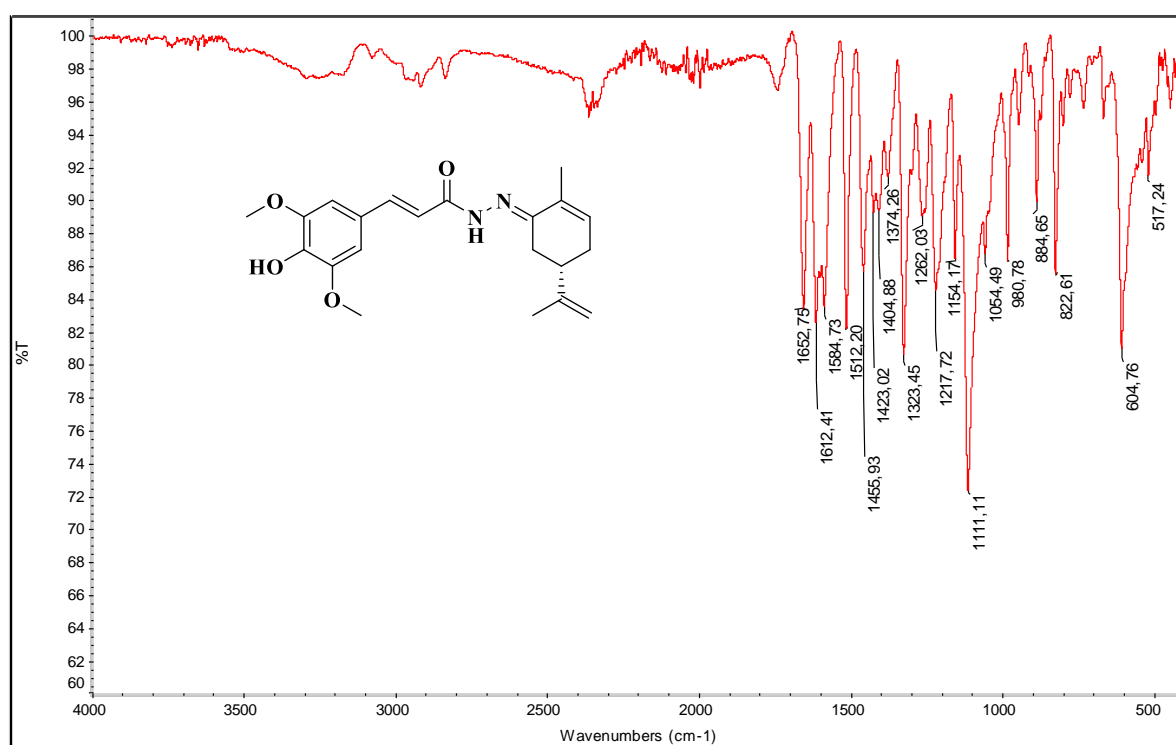
Figura 200- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-375.



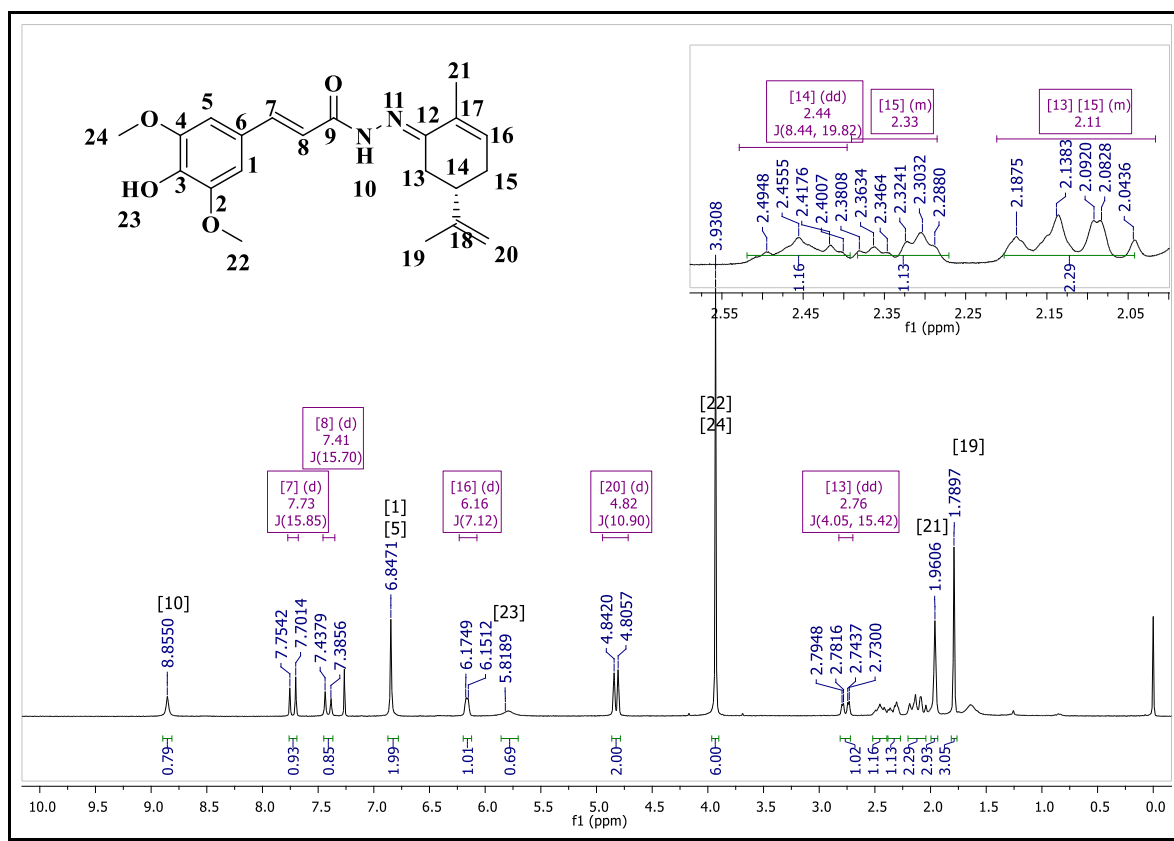
Fonte: do Autor.

Figura 201- Cromatograma de HPLC do composto **PQM-375**.

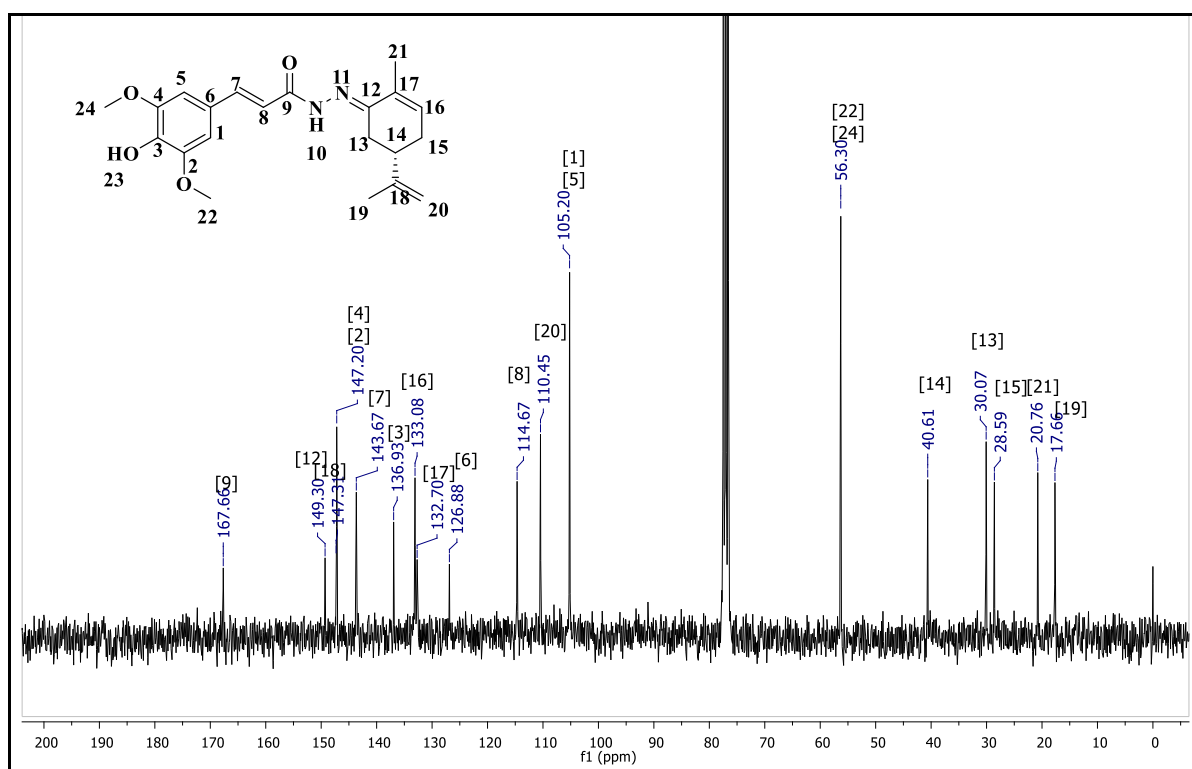
Fonte: do Autor.

Figura 202- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-376**.

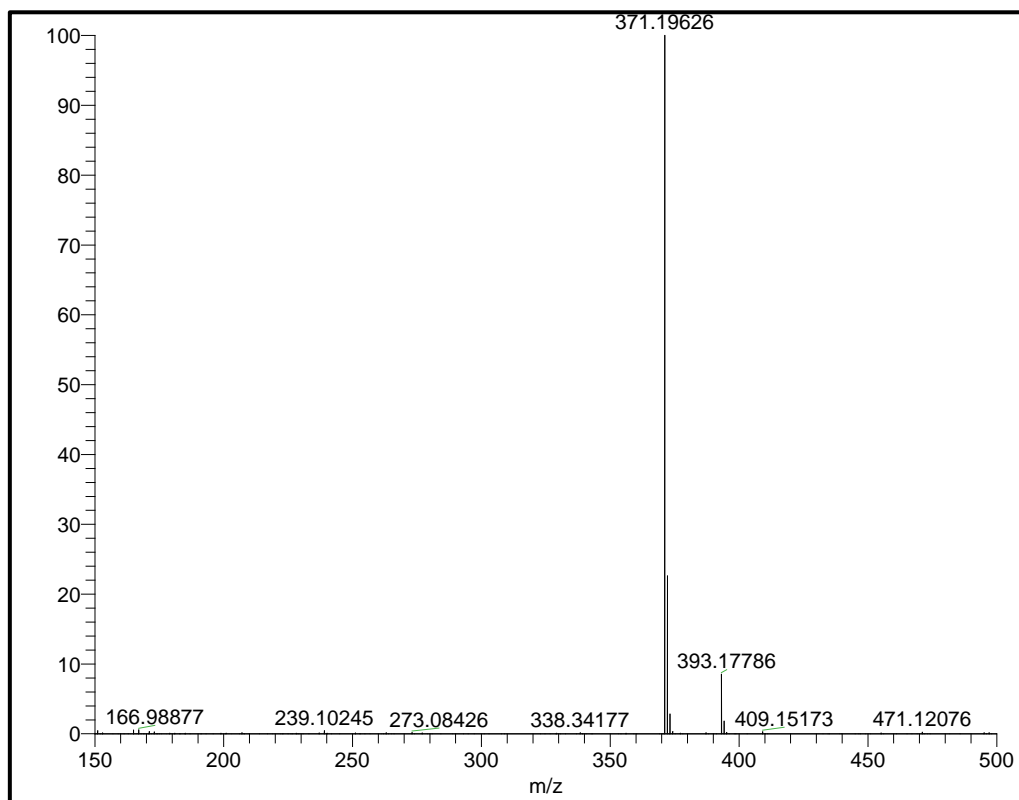
Fonte: do Autor.

Figura 203- Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-376.

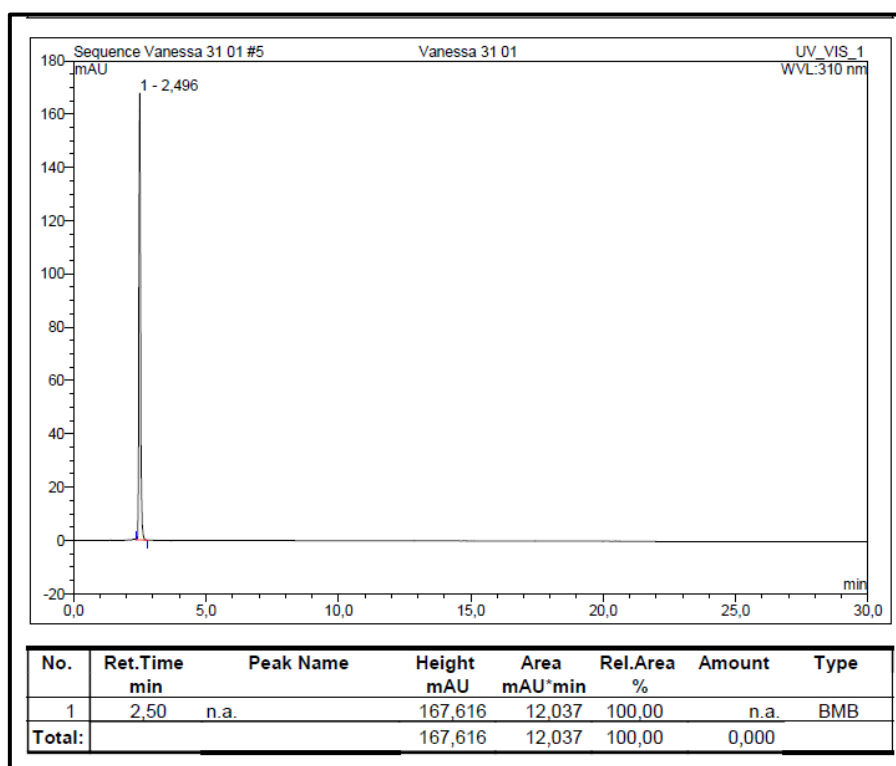
Fonte: do Autor.

Figura 204- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-376.

Fonte: do Autor.

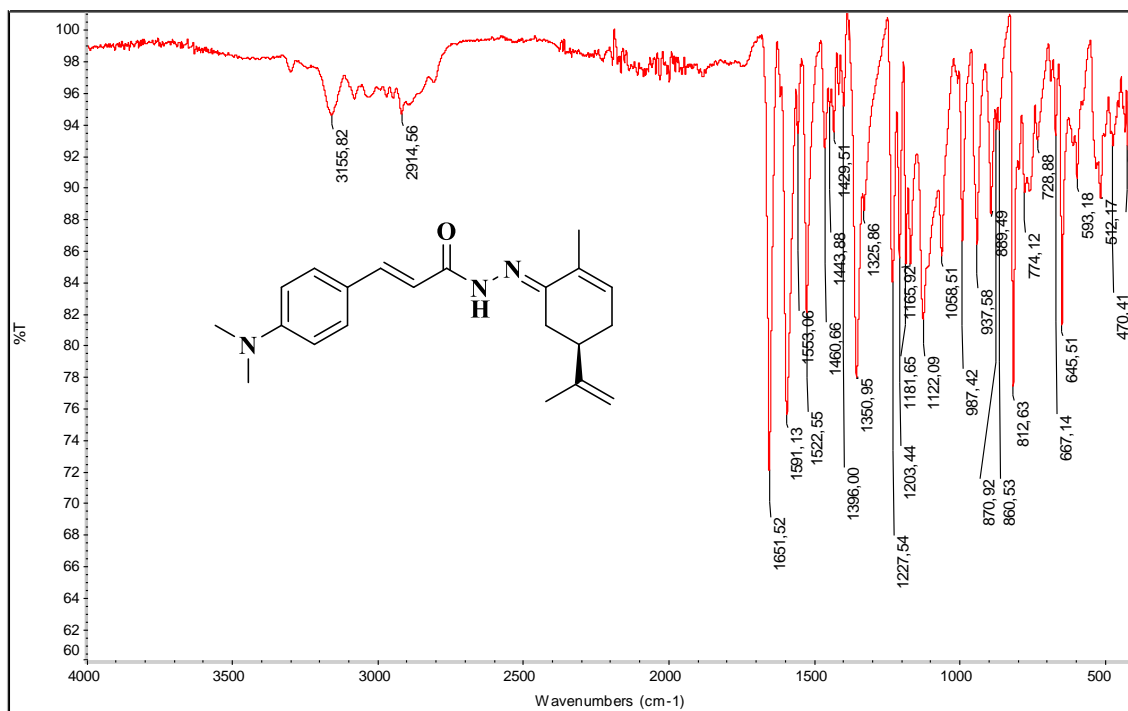
Figura 205- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-376**.

Fonte: do Autor.

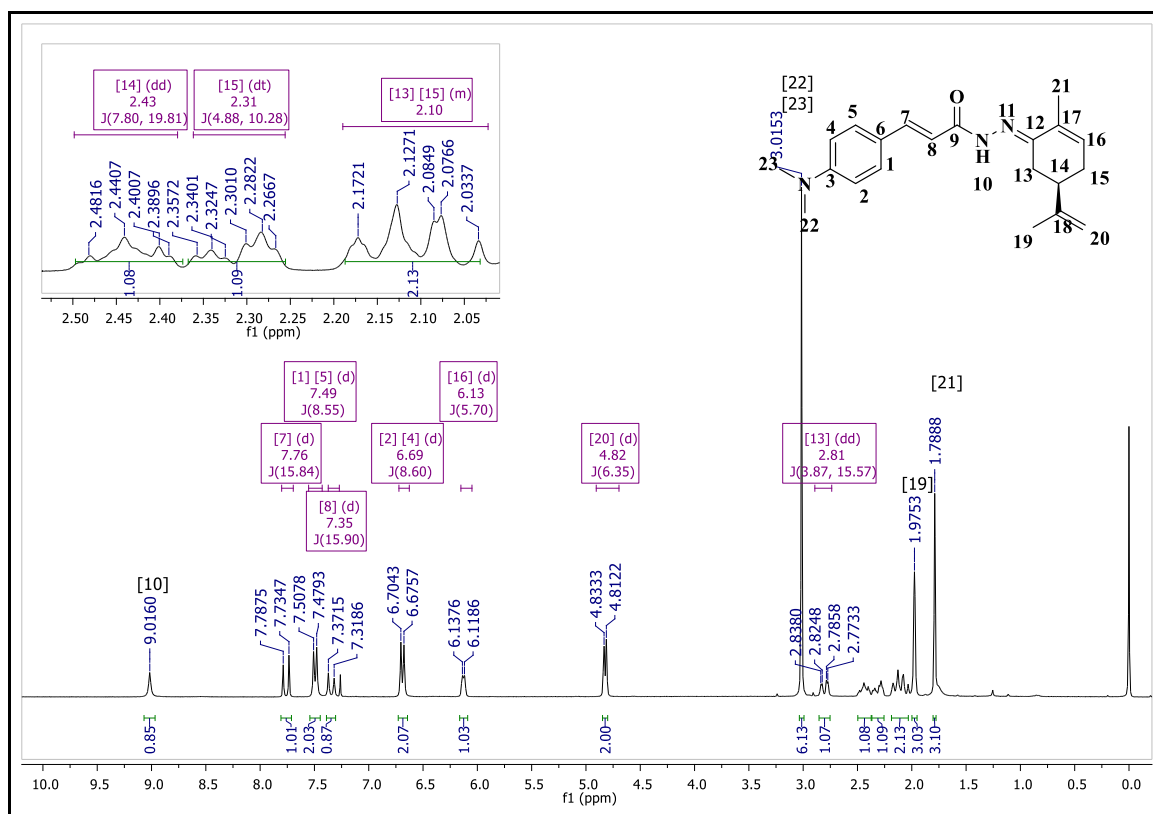
Figura 206- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-376**.

Fonte: do Autor.

Figura 207- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-377.

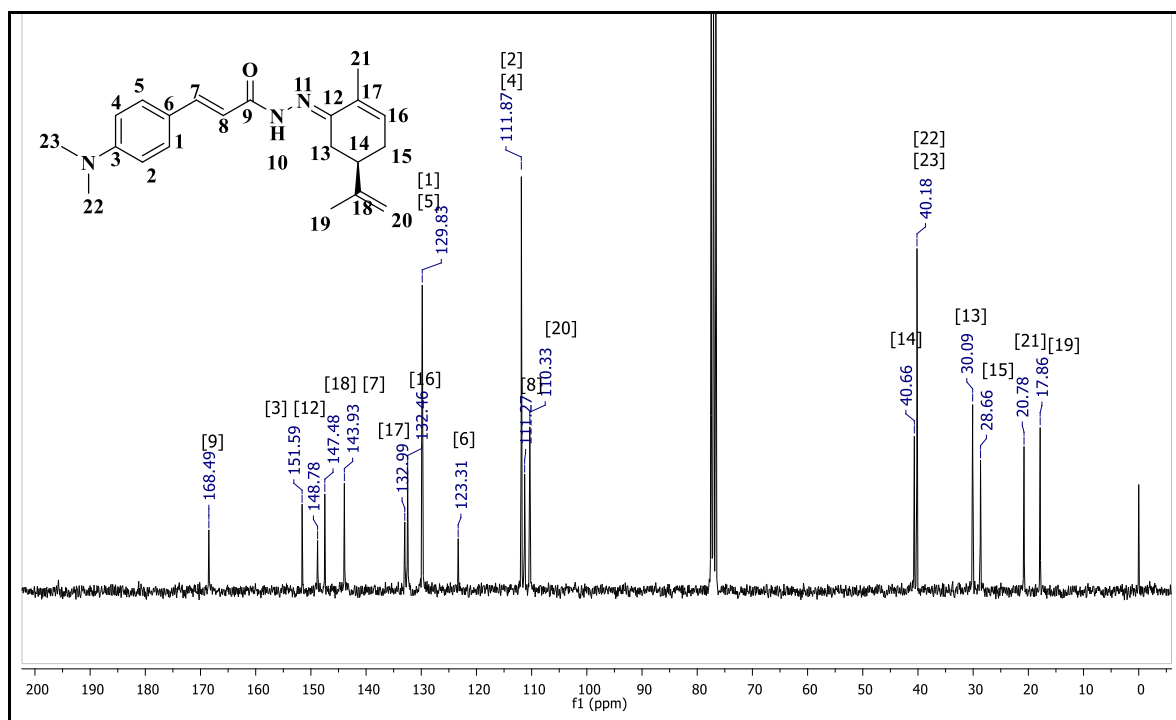


Fonte: do Autor.

Figura 208- Espectro de RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-377.

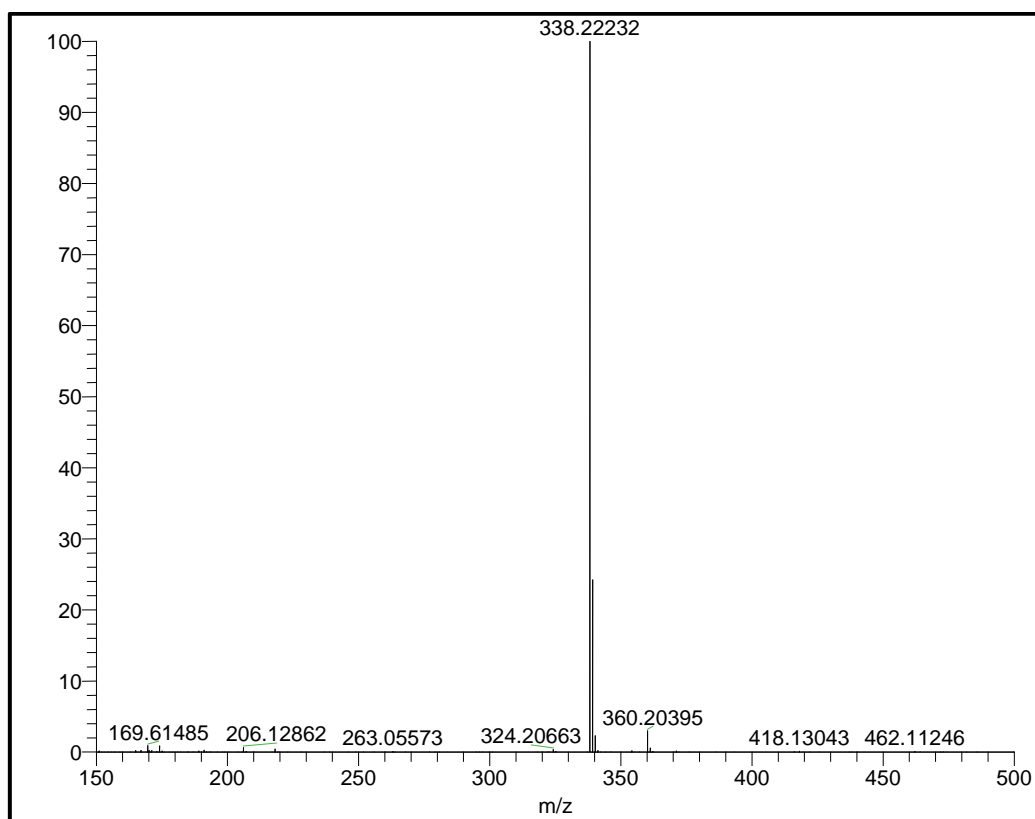
Fonte: do Autor.

Figura 209- Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-377**.



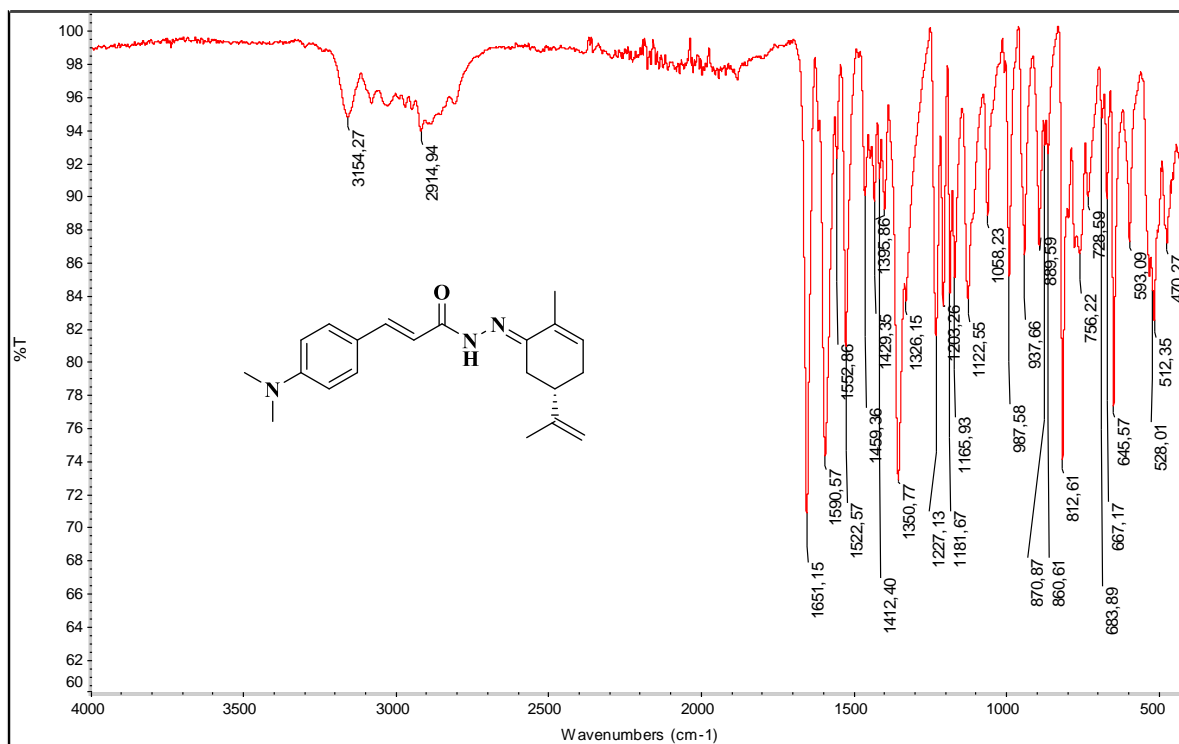
Fonte: do Autor.

Figura 210- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-377**.

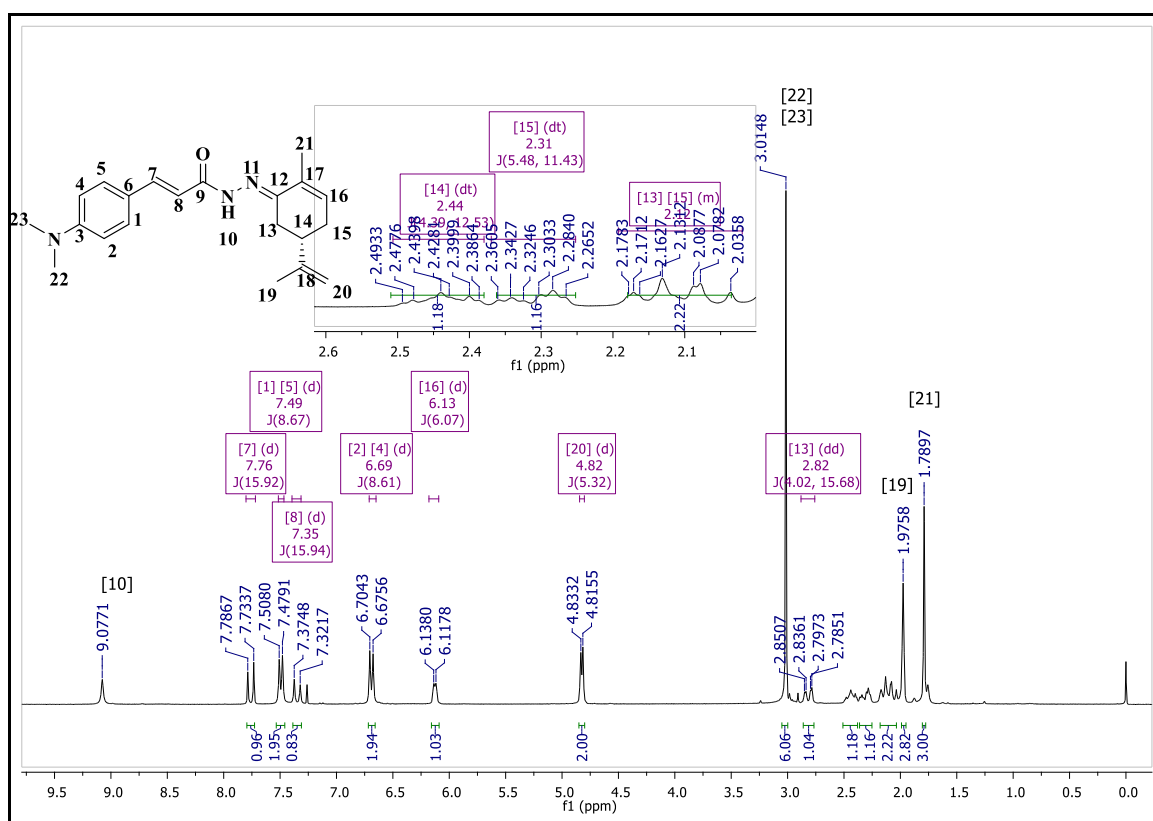


Fonte: do Autor.

Figura 211- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-378.

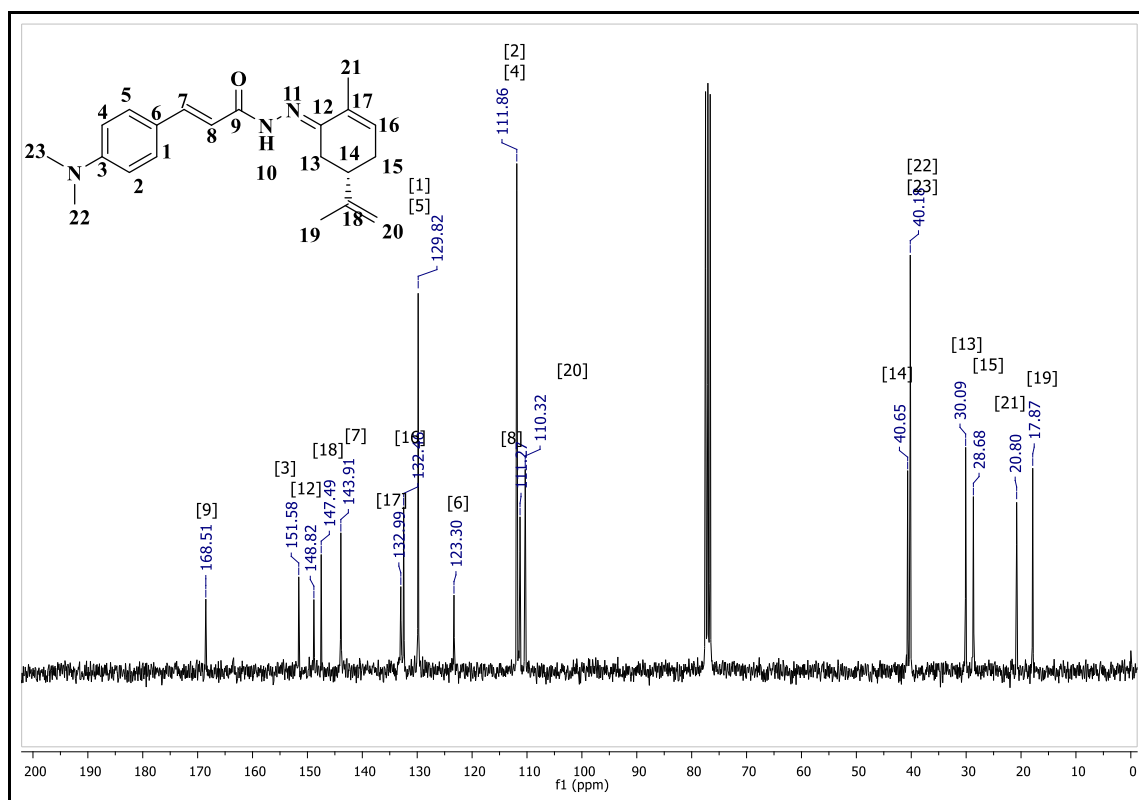


Fonte: do Autor.

Figura 212- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-378.

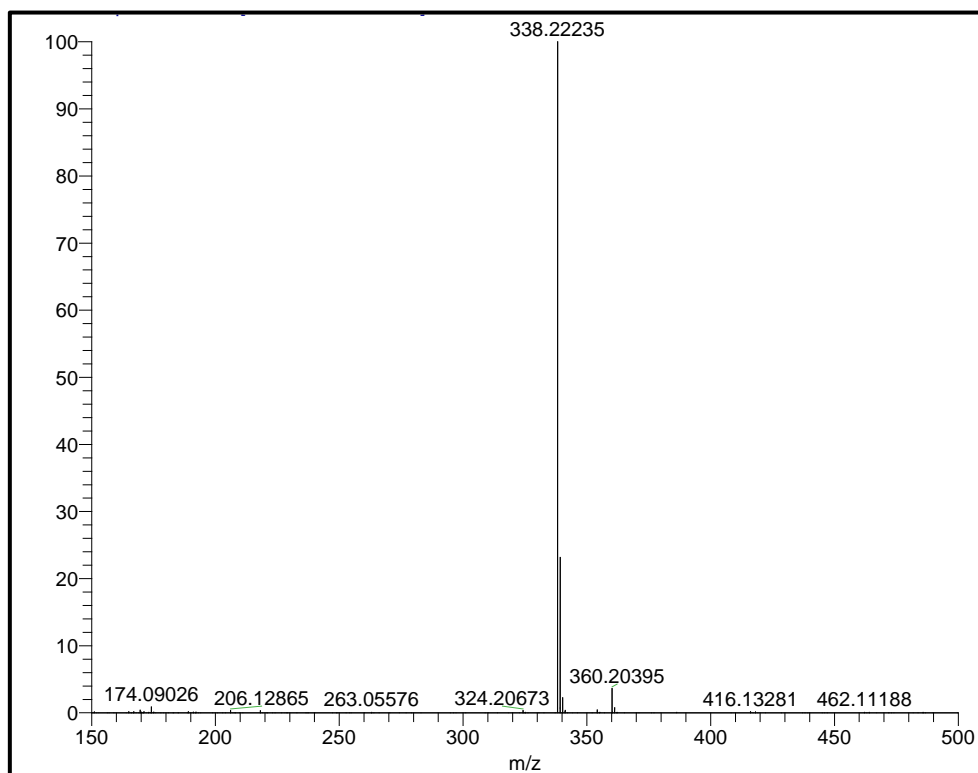
Fonte: do Autor.

Figura 213- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-378**.

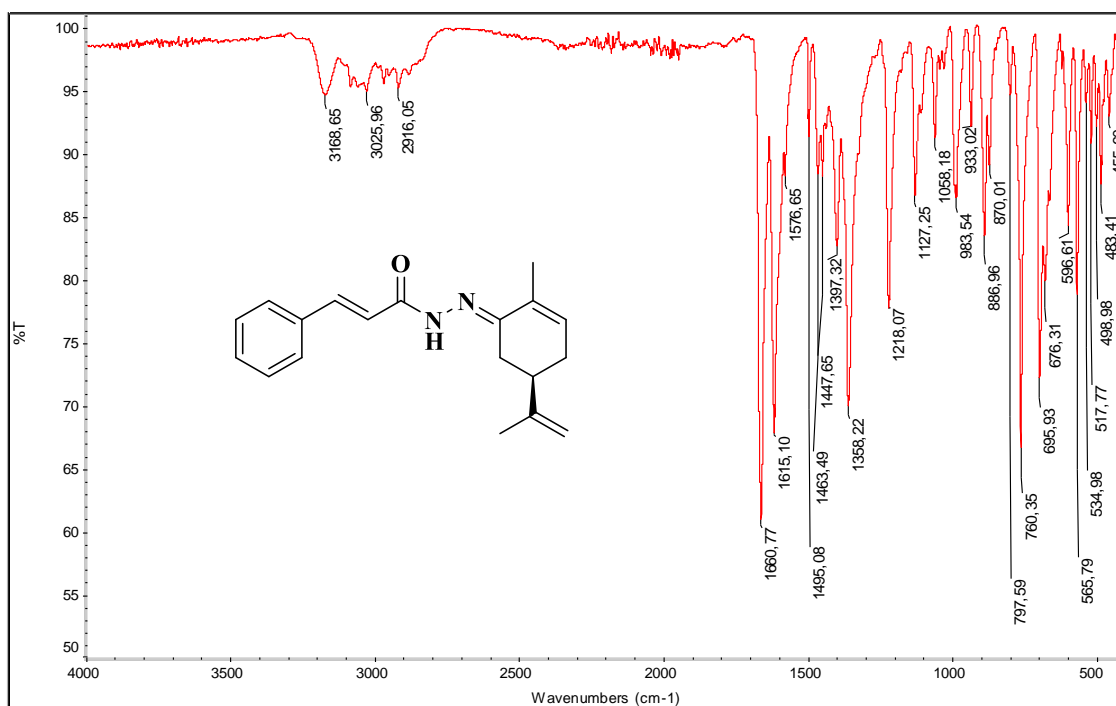


Fonte: do Autor.

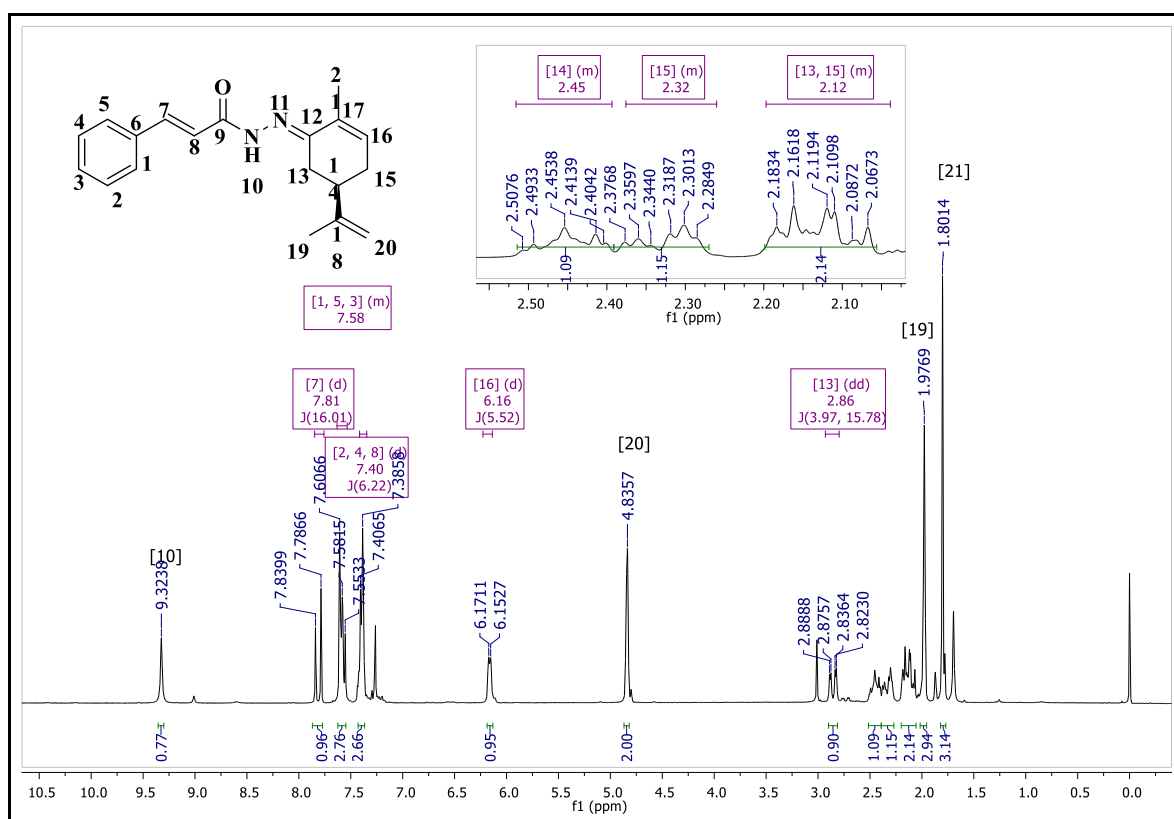
Figura 214- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-378**.



Fonte: do Autor.

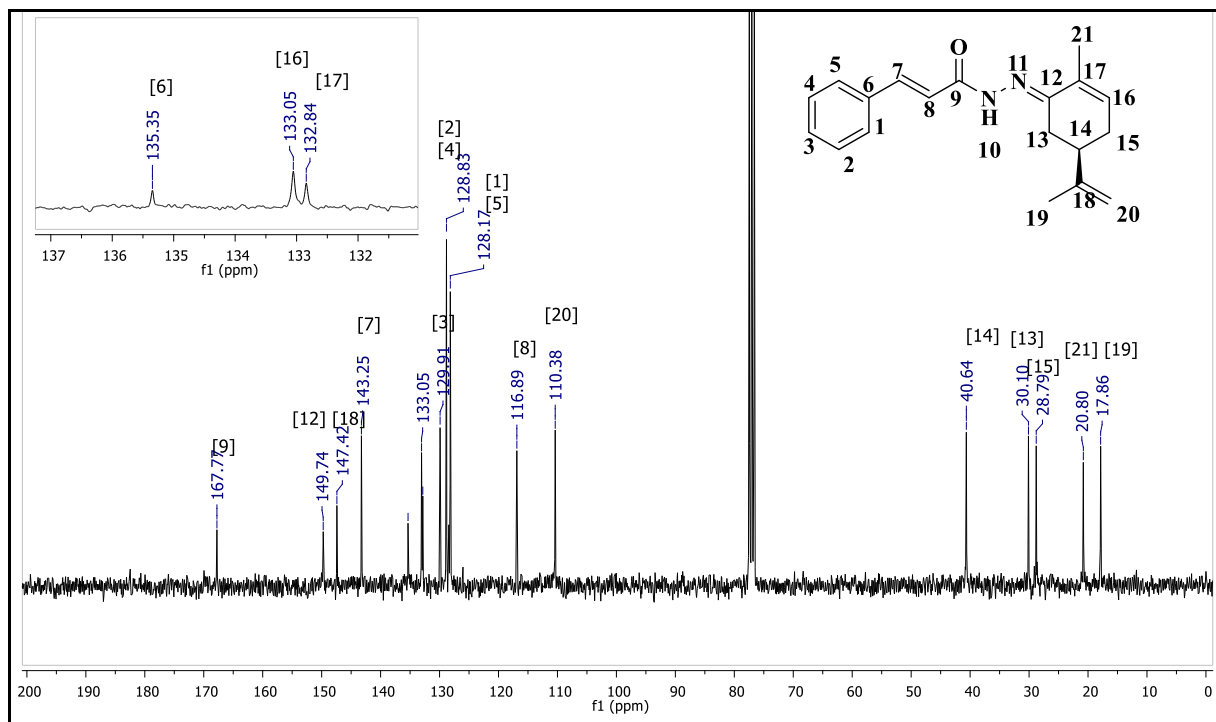
Figura 215- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-379**.

Fonte: do Autor.

Figura 216- Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-379**.

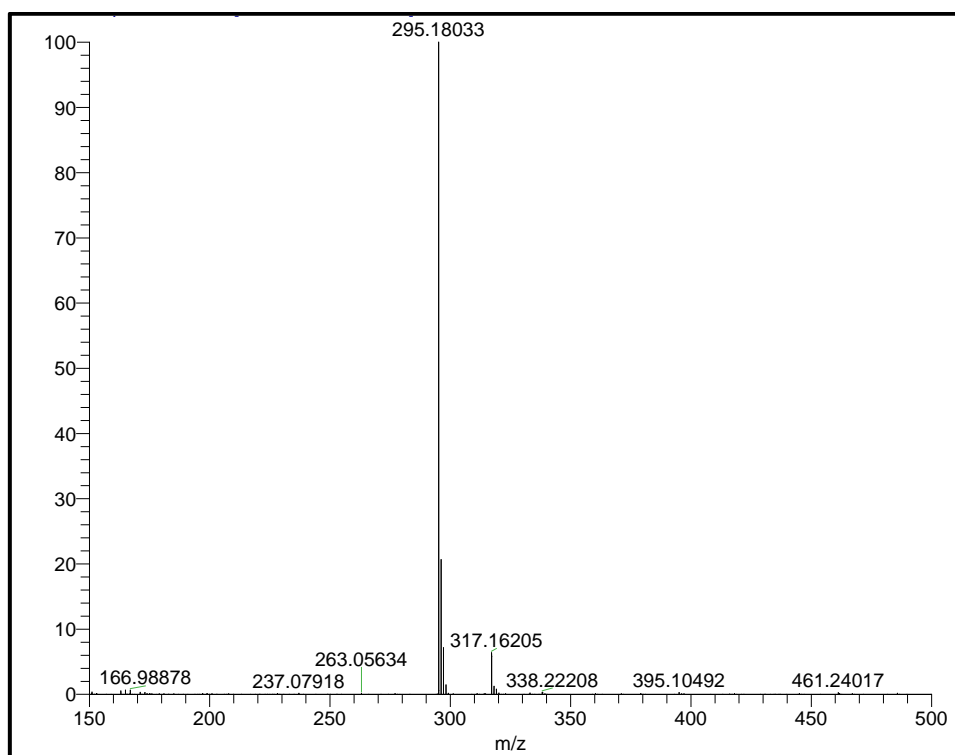
Fonte: do Autor.

Figura 217- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-379**.



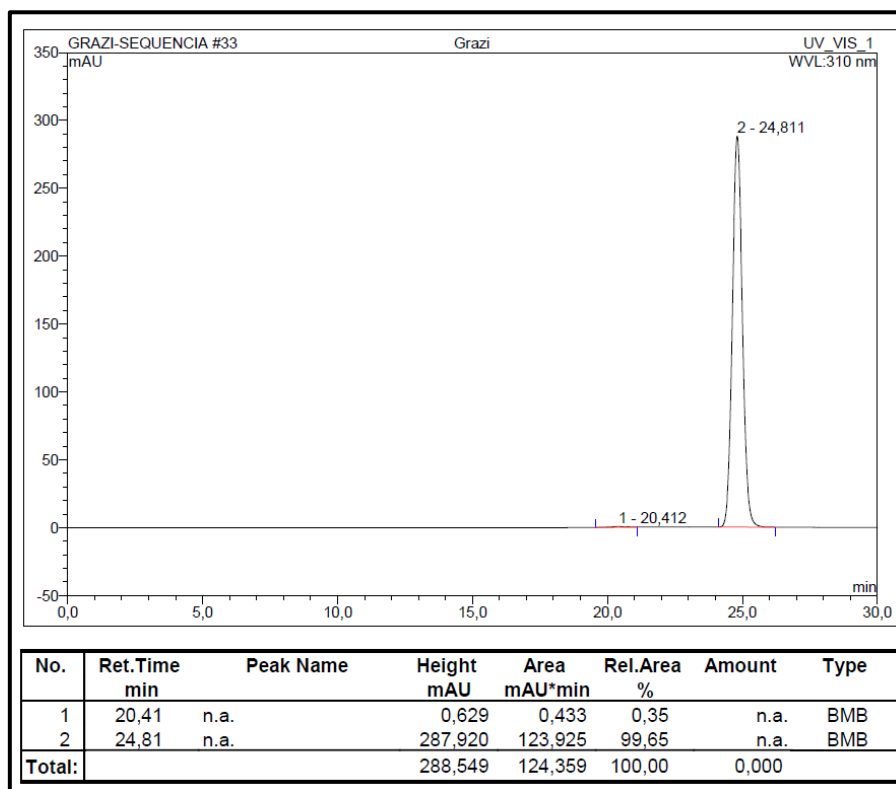
Fonte: do Autor.

Figura 218- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-379**.



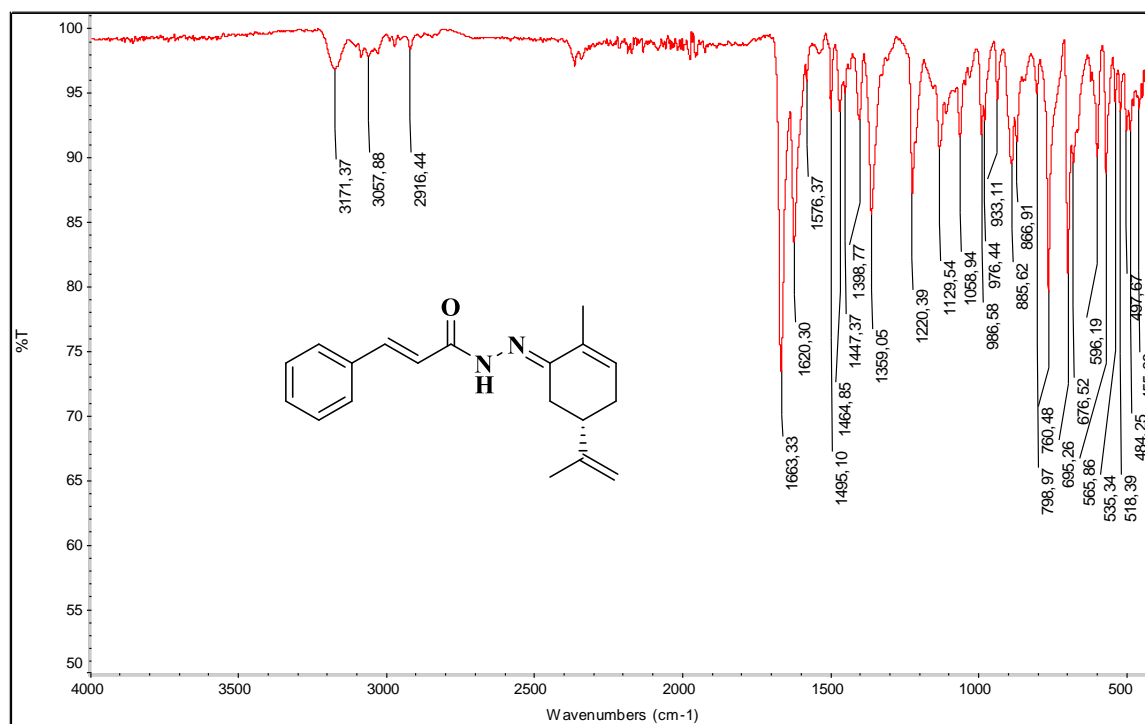
Fonte: do Autor.

Figura 219- Cromatograma em HPLC do composto PQM-379.

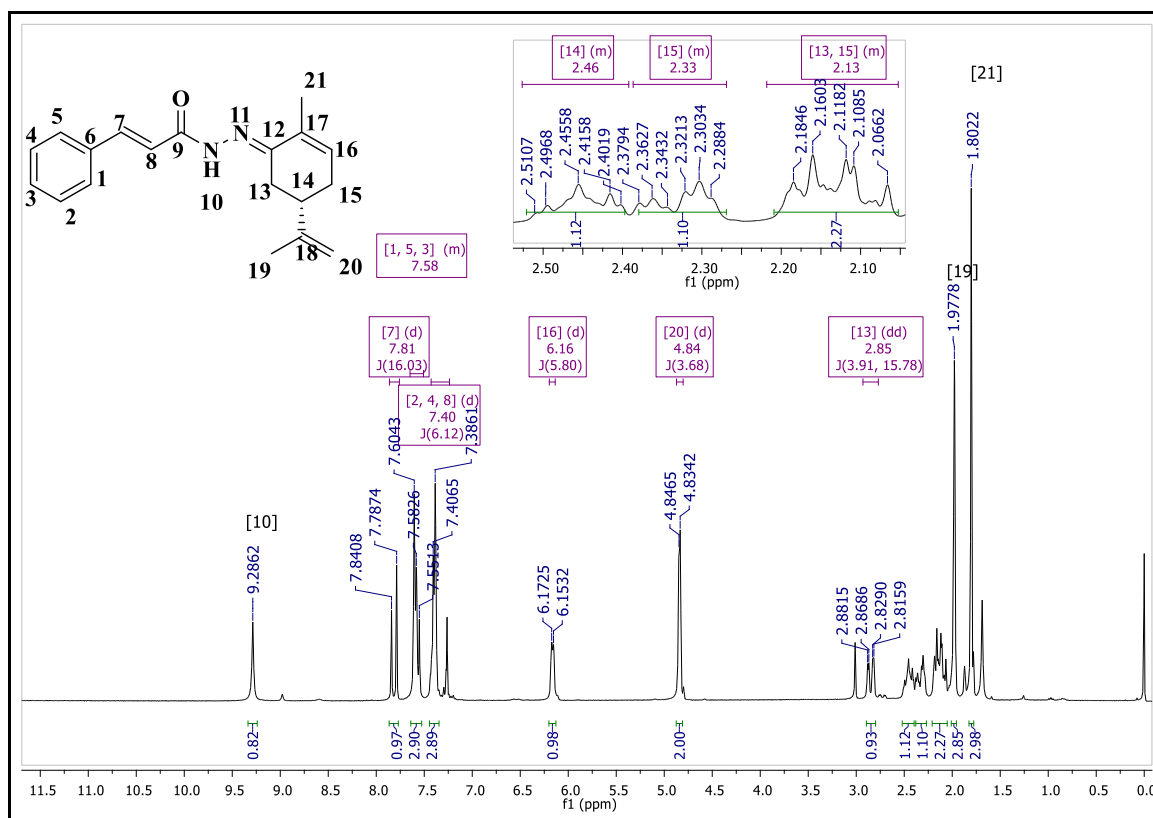


Fonte: do Autor.

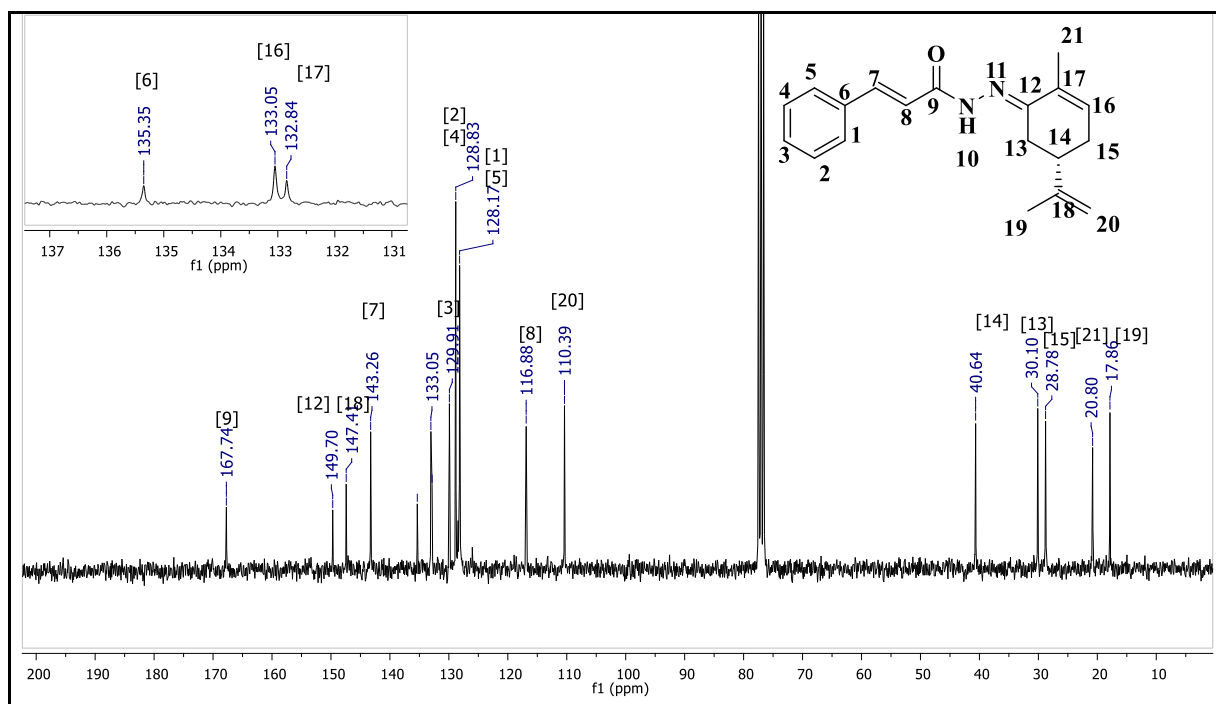
Figura 220- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-380.



Fonte: do Autor.

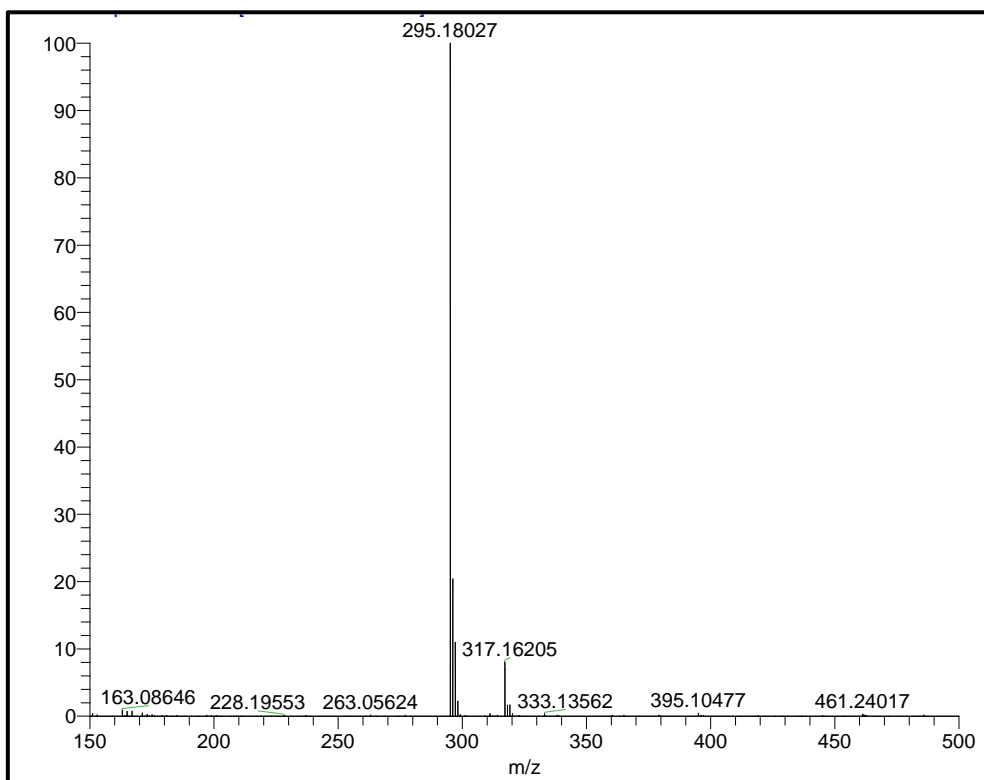
Figura 221- Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) composto PQM-380.

Fonte: do Autor.

Figura 222- Espectro de RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) composto PQM-380.

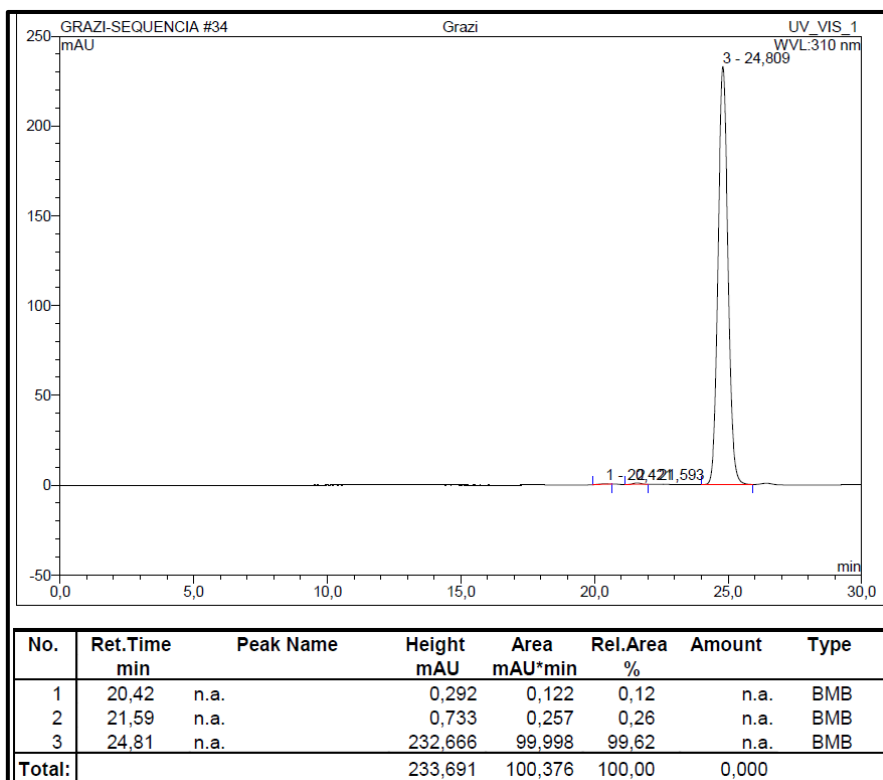
Fonte: do Autor.

Figura 223- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-380.



Fonte: do Autor.

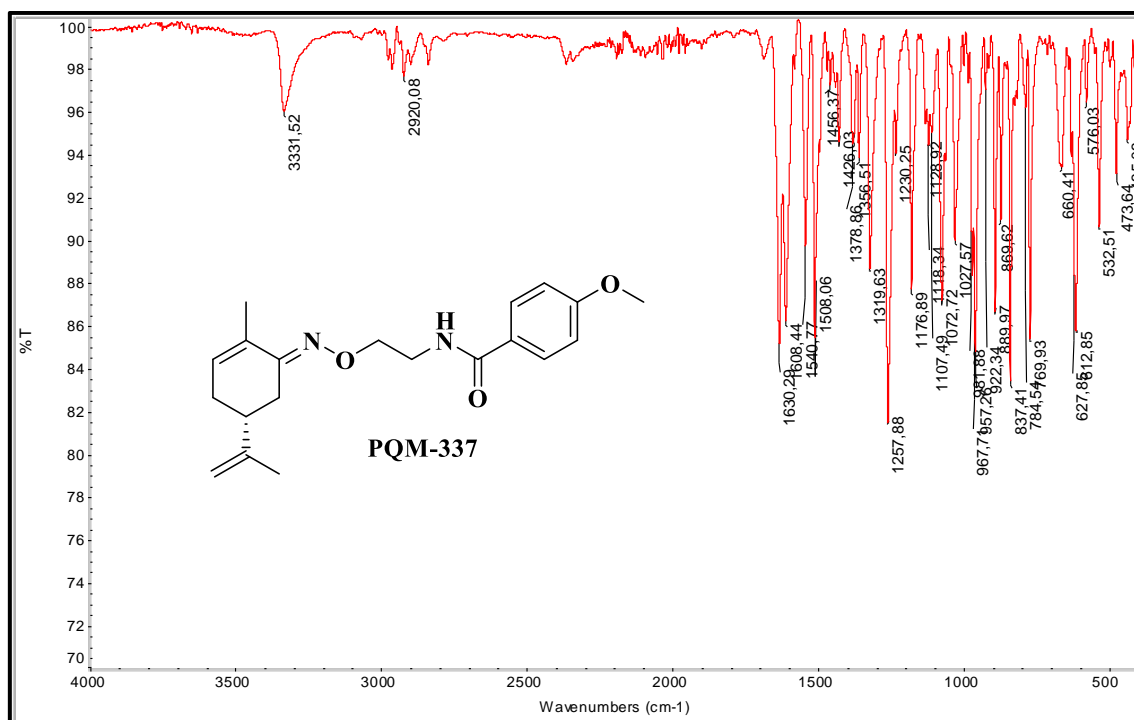
Figura 224- Cromatograma em HPLC do composto PQM-380.



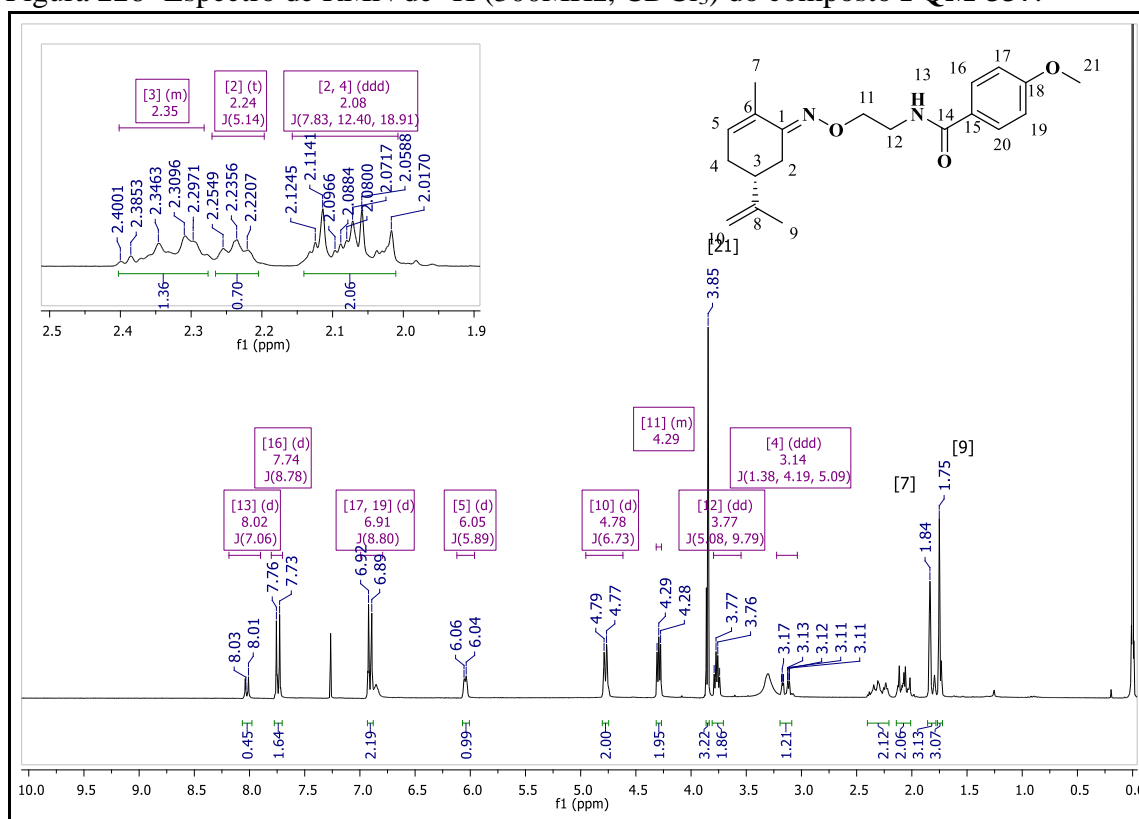
Fonte: do Autor.

Série 2- Oxima-benzamidas

Figura 225- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-337.

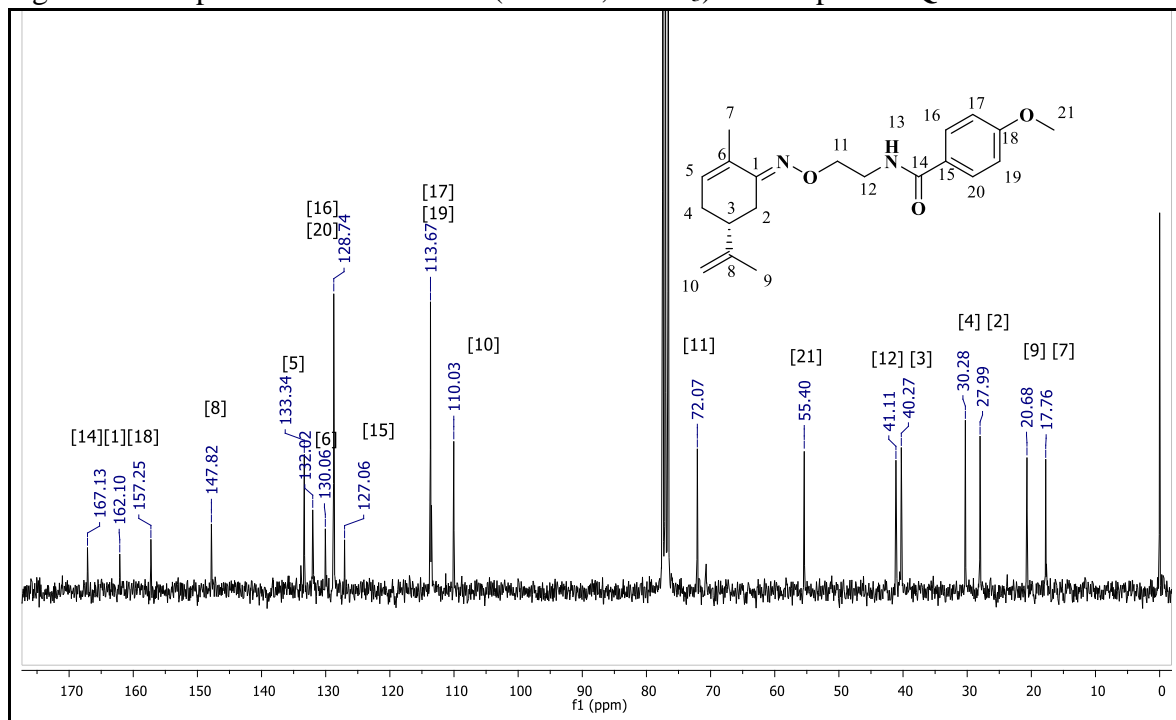


Fonte: do Autor.

Figura 226- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-337.

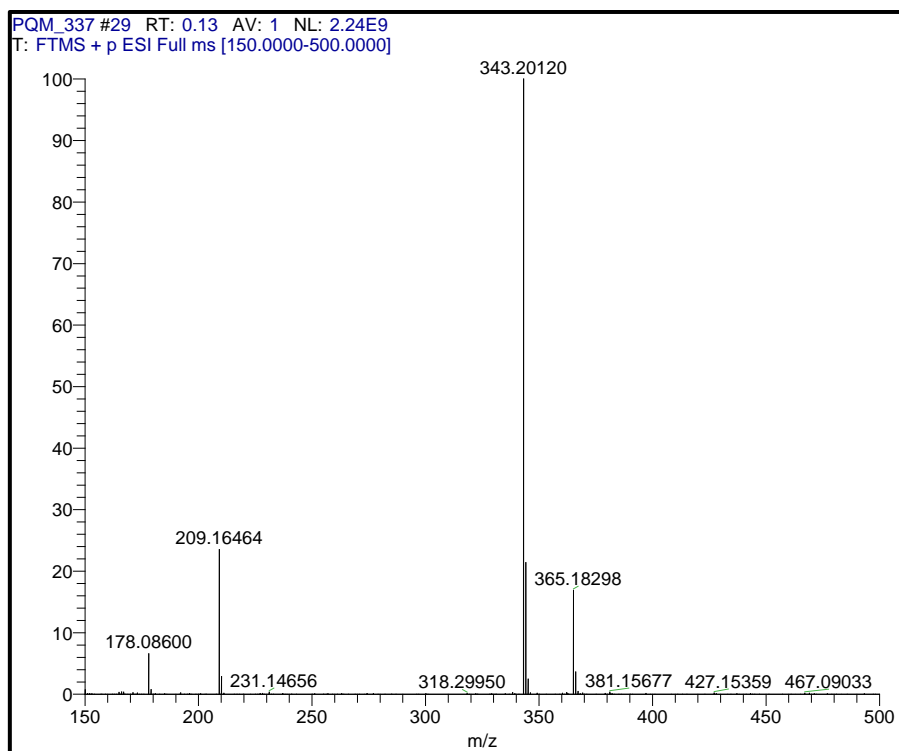
Fonte: do Autor.

Figura 227- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-337.



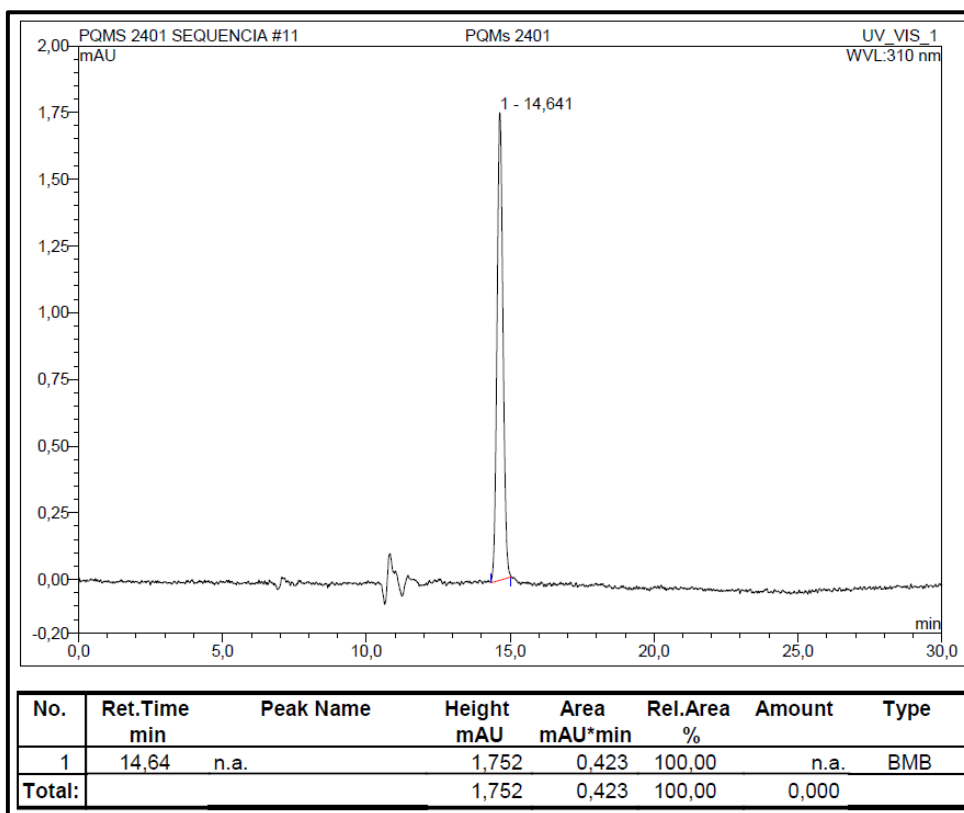
Fonte: do Autor.

Figura 228- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-337.



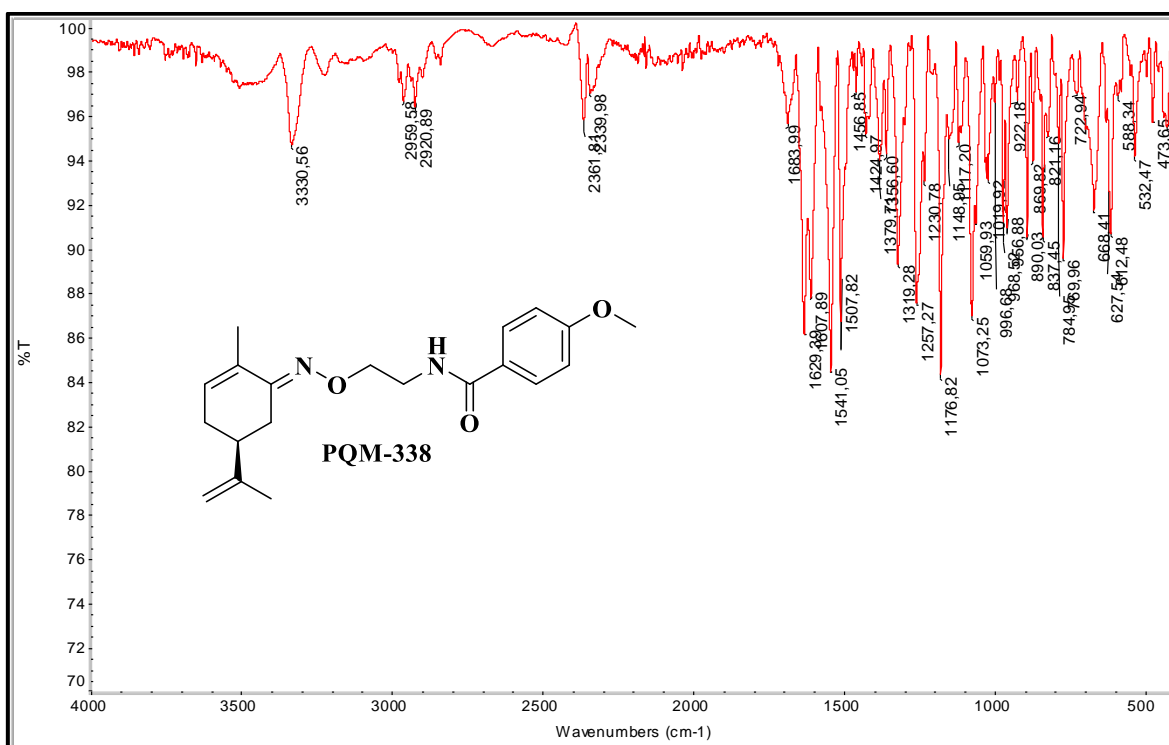
Fonte: do Autor.

Figura 229- Cromatograma em HPLC do composto PQM-337.

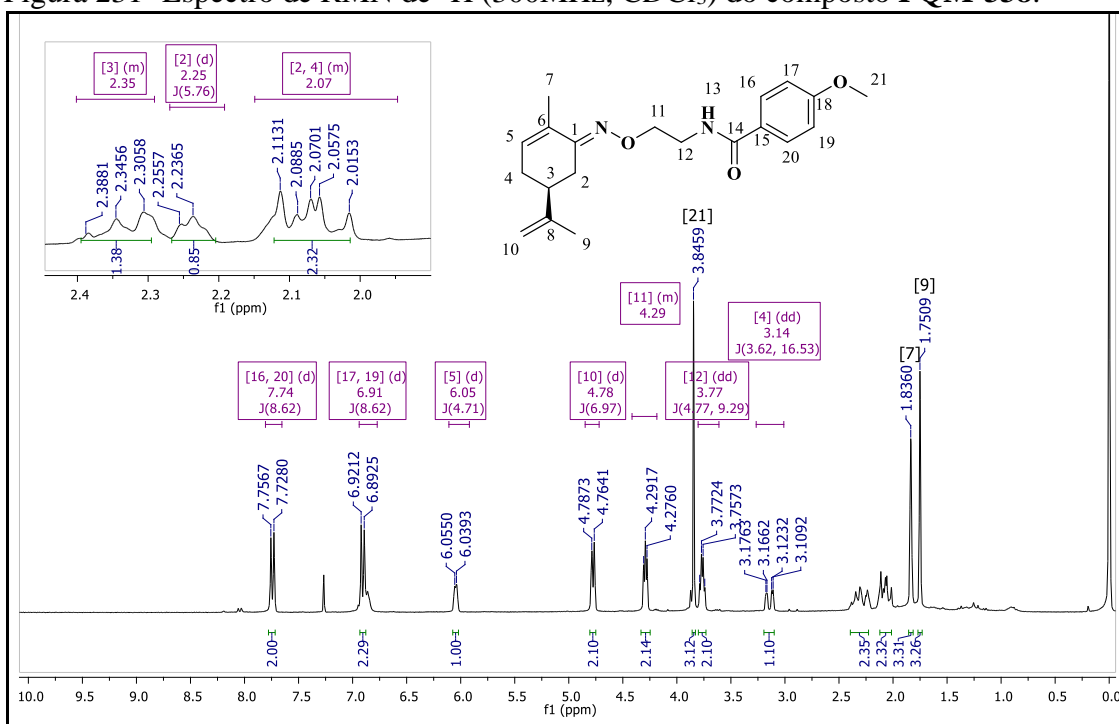


Fonte: do Autor.

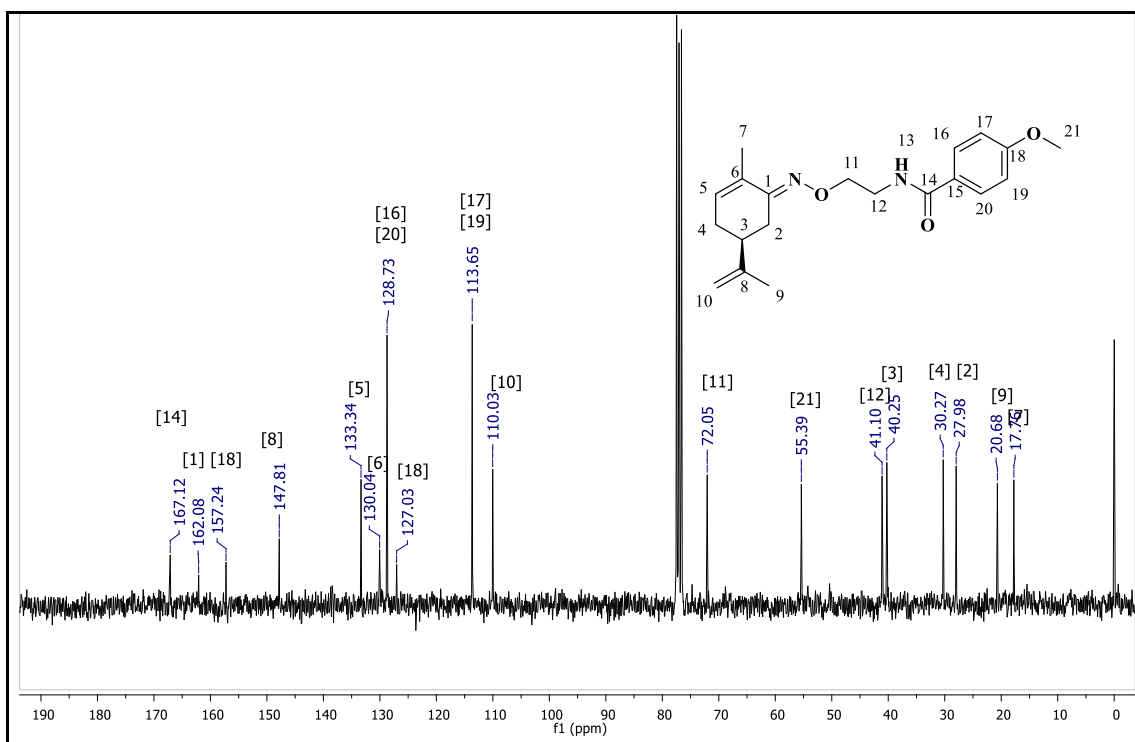
Figura 230- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-338.



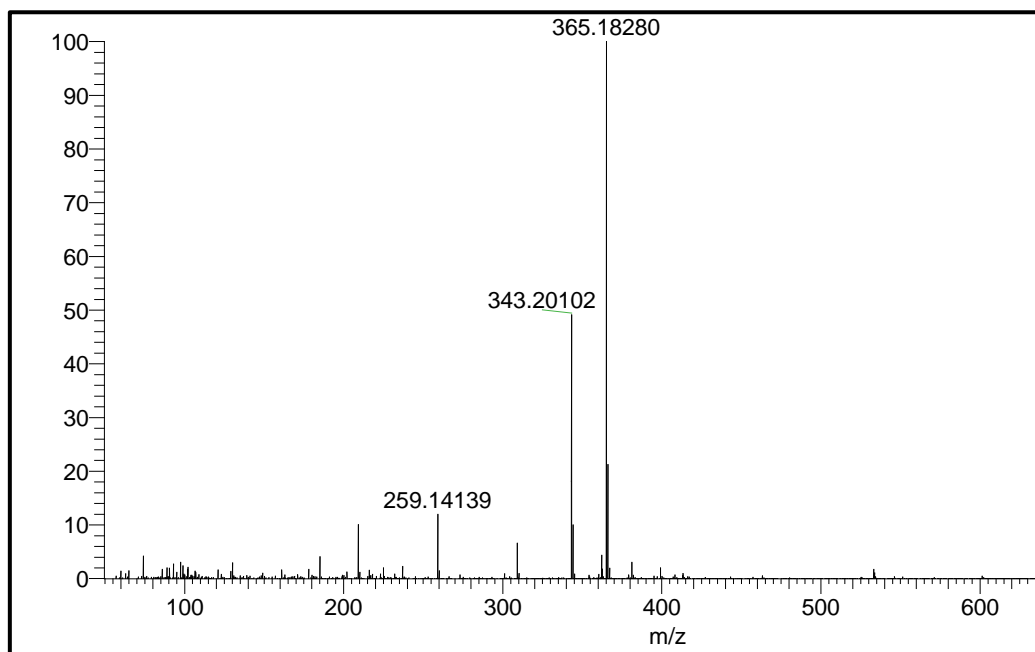
Fonte: do Autor.

Figura 231- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-338.

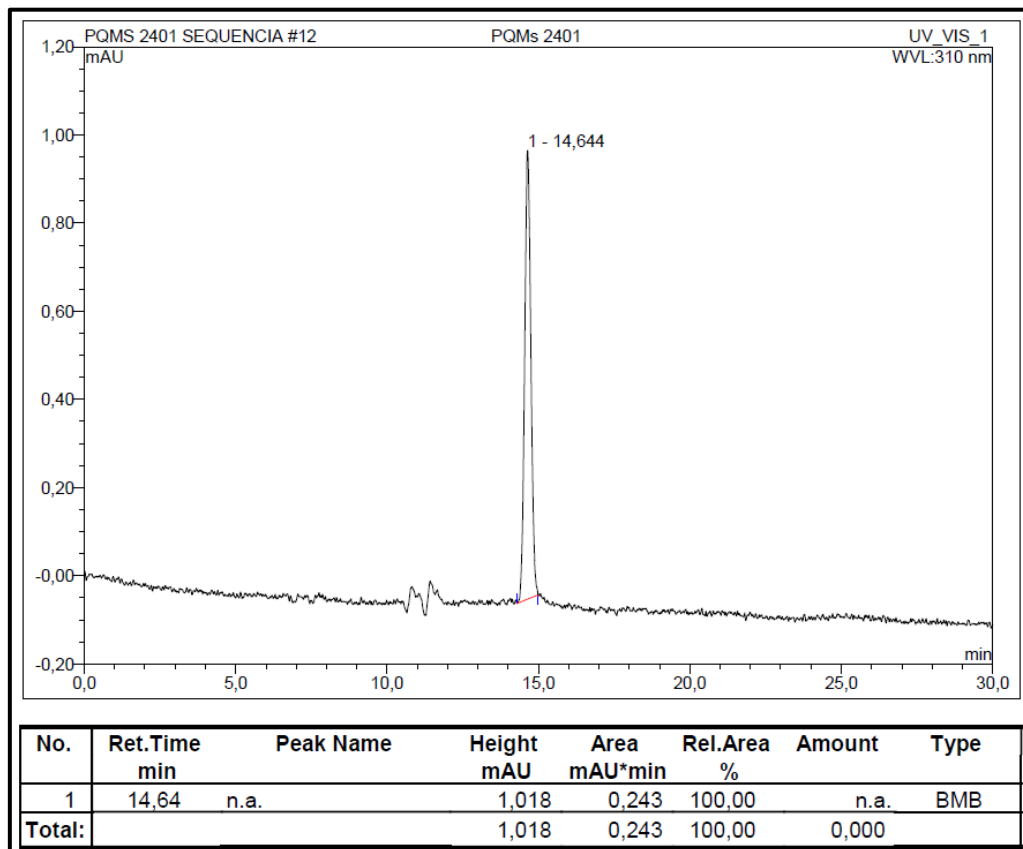
Fonte: do Autor.

Figura 232- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-338.

Fonte: do Autor.

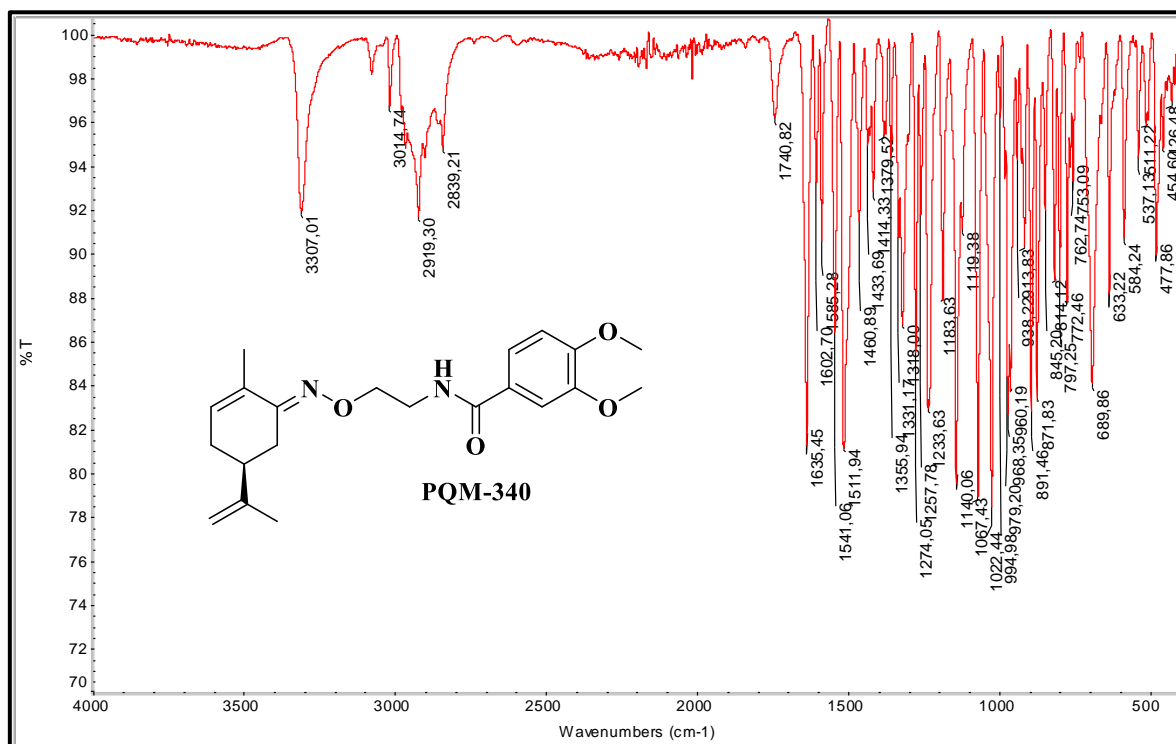
Figura 233- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-338**.

Fonte: do Autor.

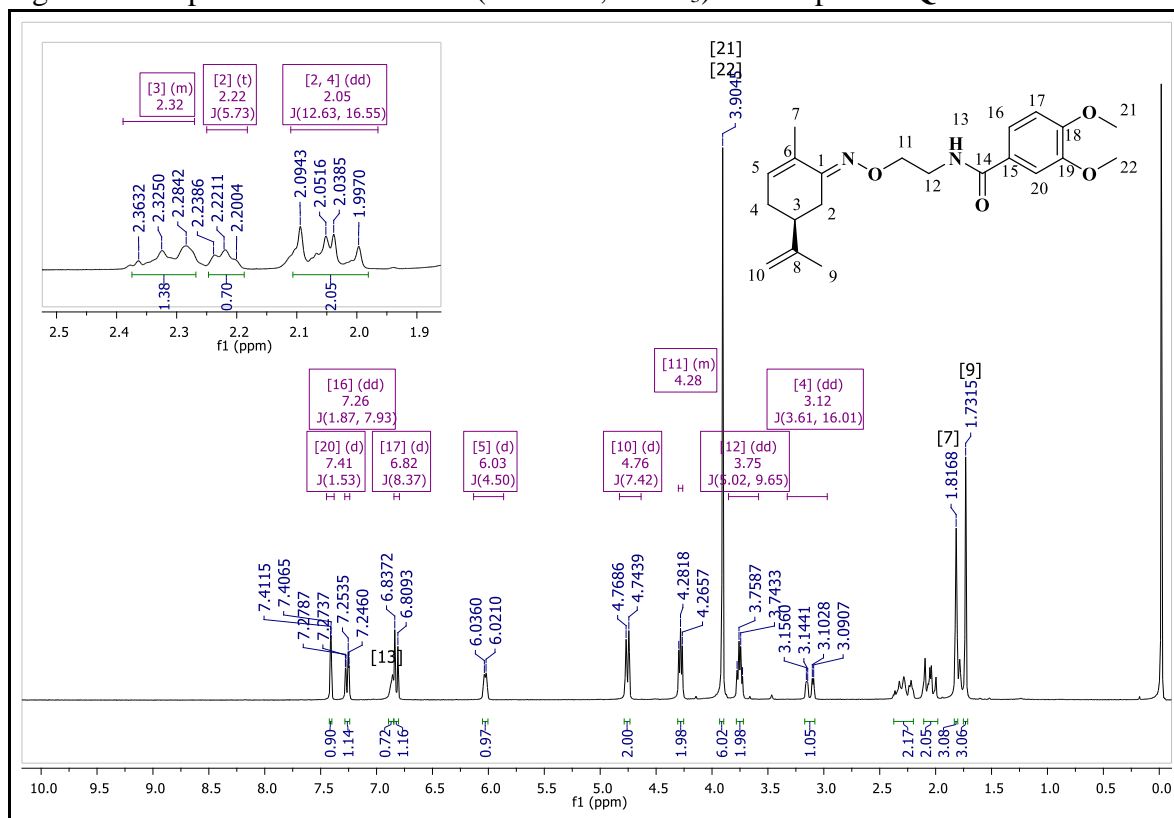
Figura 234- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-338**.

Fonte: do Autor.

Figura 235- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-340.

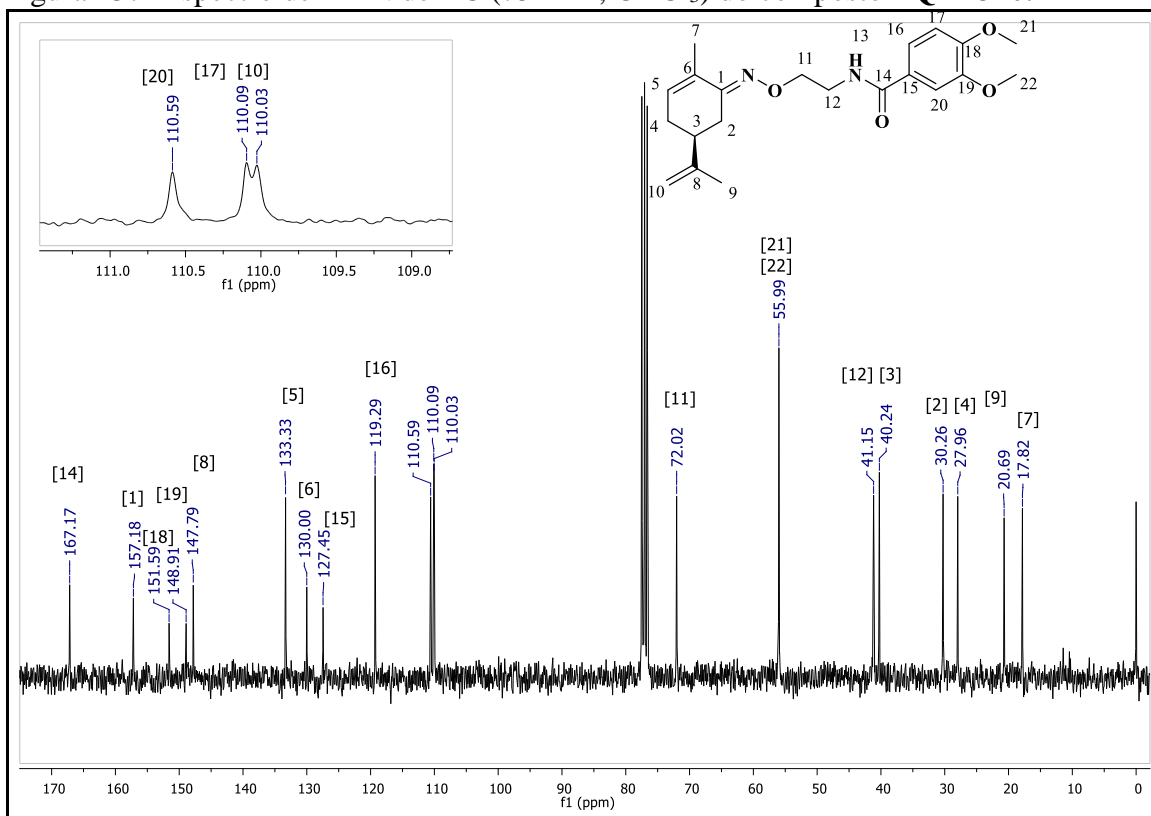


Fonte: do Autor.

Figura 236-Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-340.

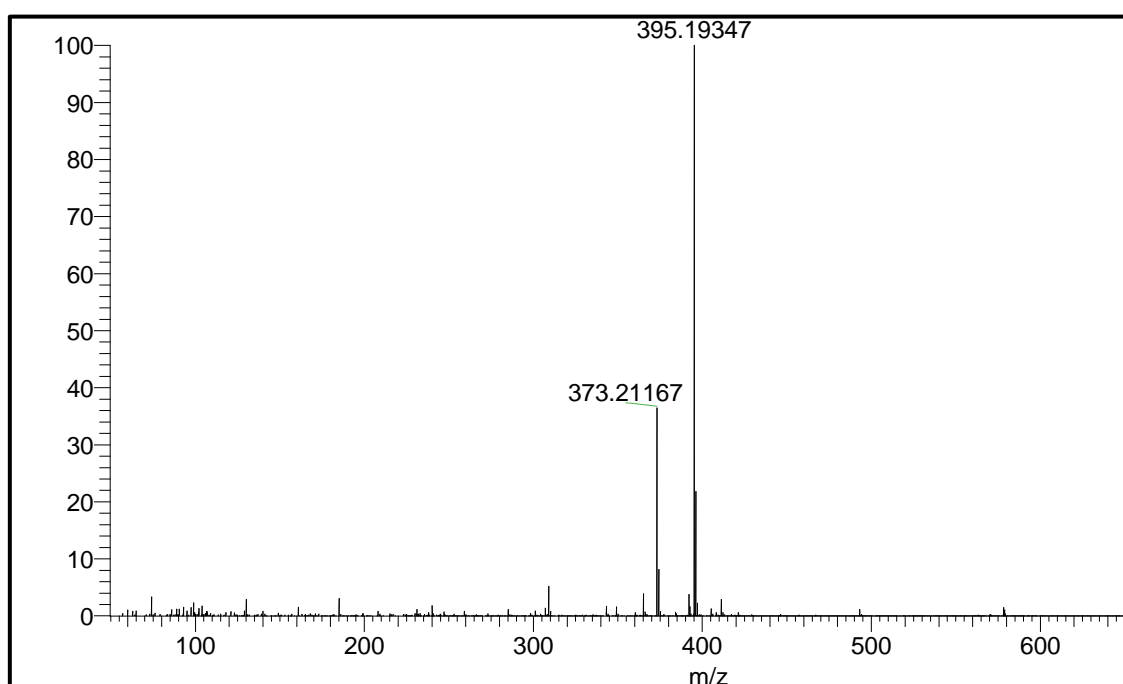
Fonte: do Autor.

Figura 237- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-340**.

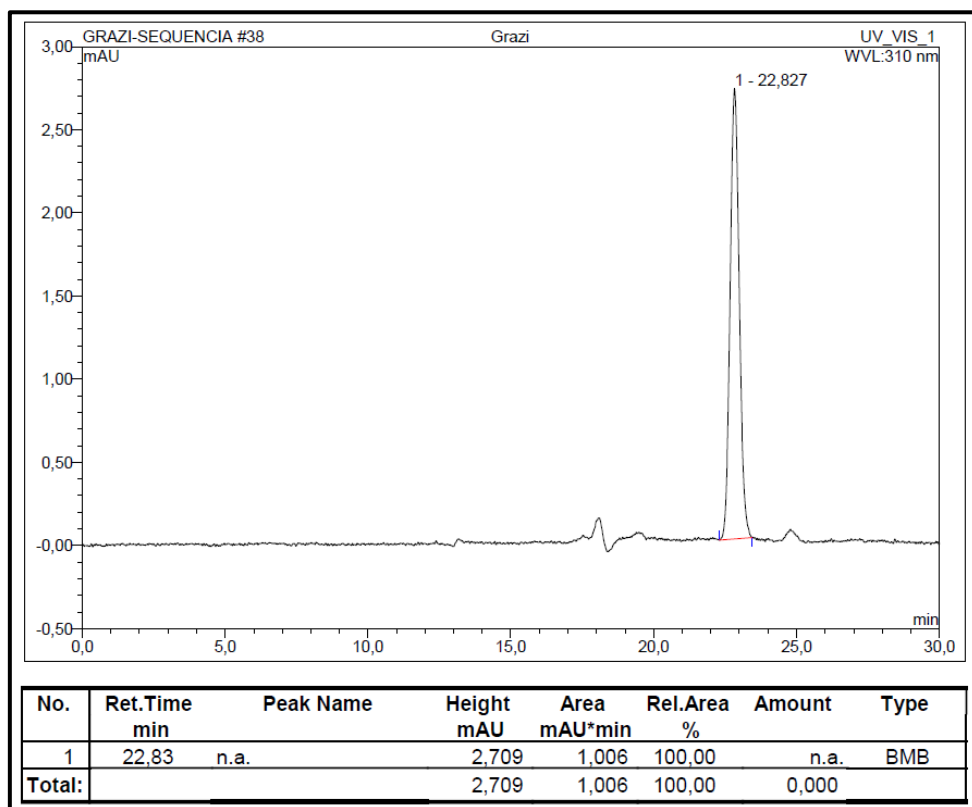


Fonte: do Autor.

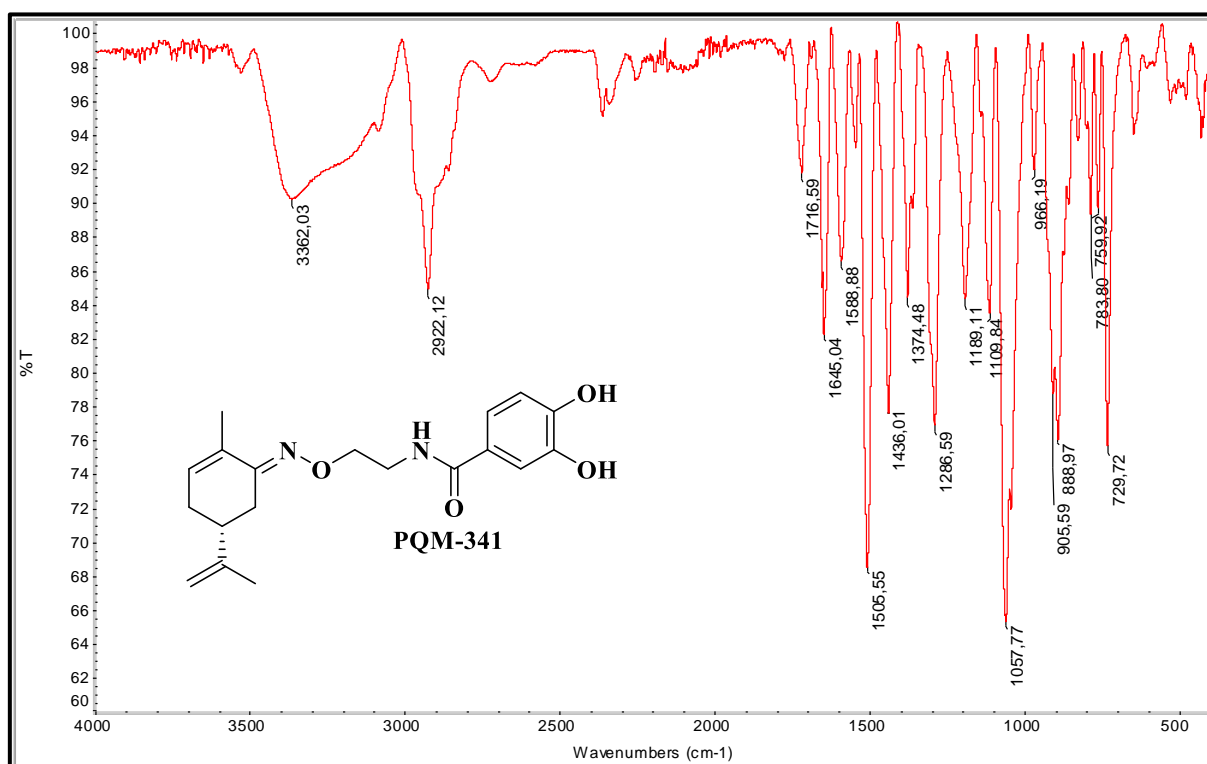
Figura 238- Espectro de Massas (ESI) do composto **PQM-340**.



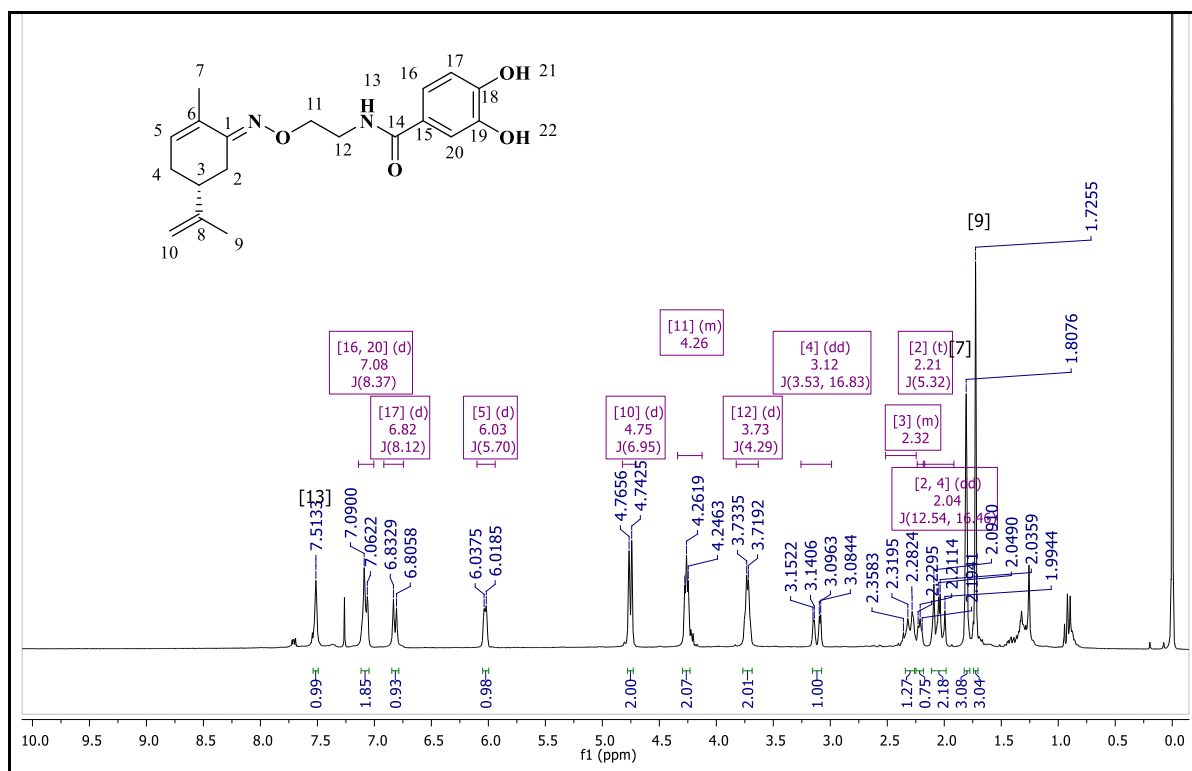
Fonte: do Autor.

Figura 239- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-340**.

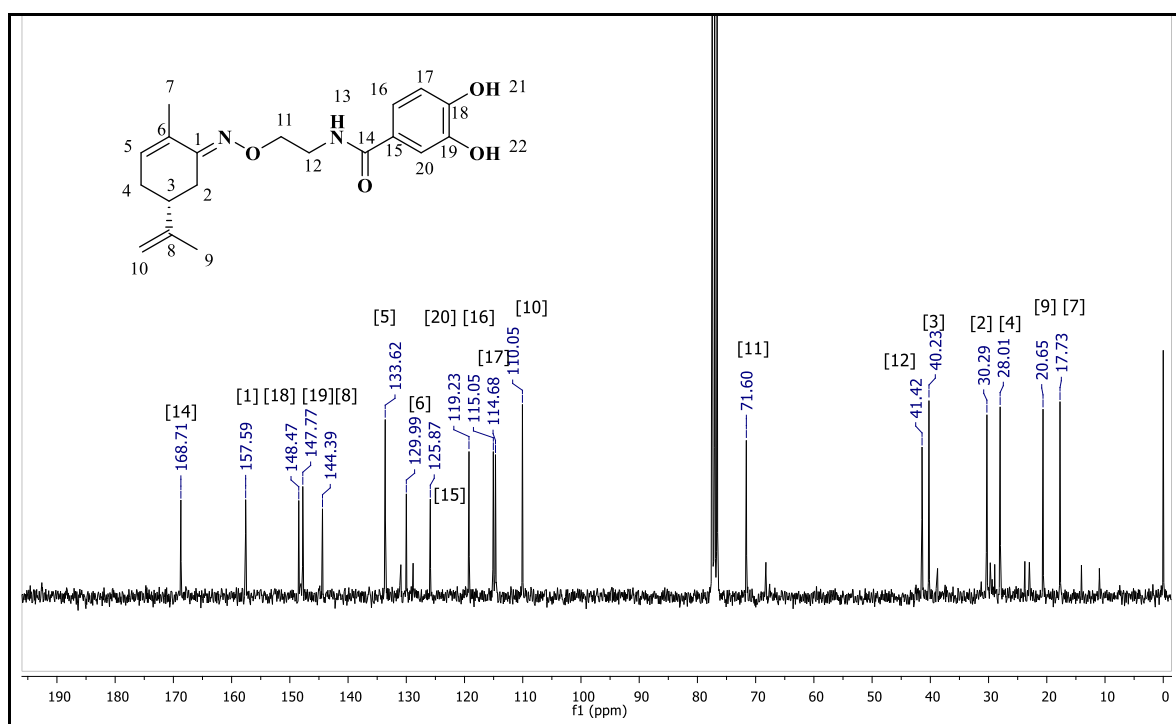
Fonte: do Autor.

Figura 240- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-341**.

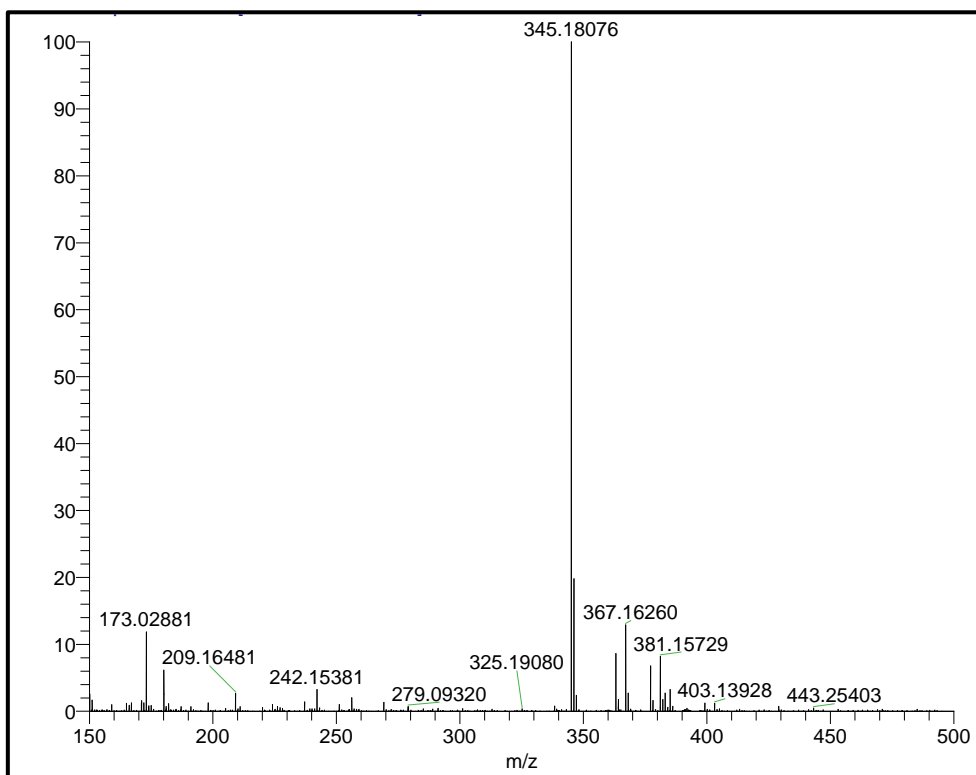
Fonte: do Autor.

Figura 241- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-341.

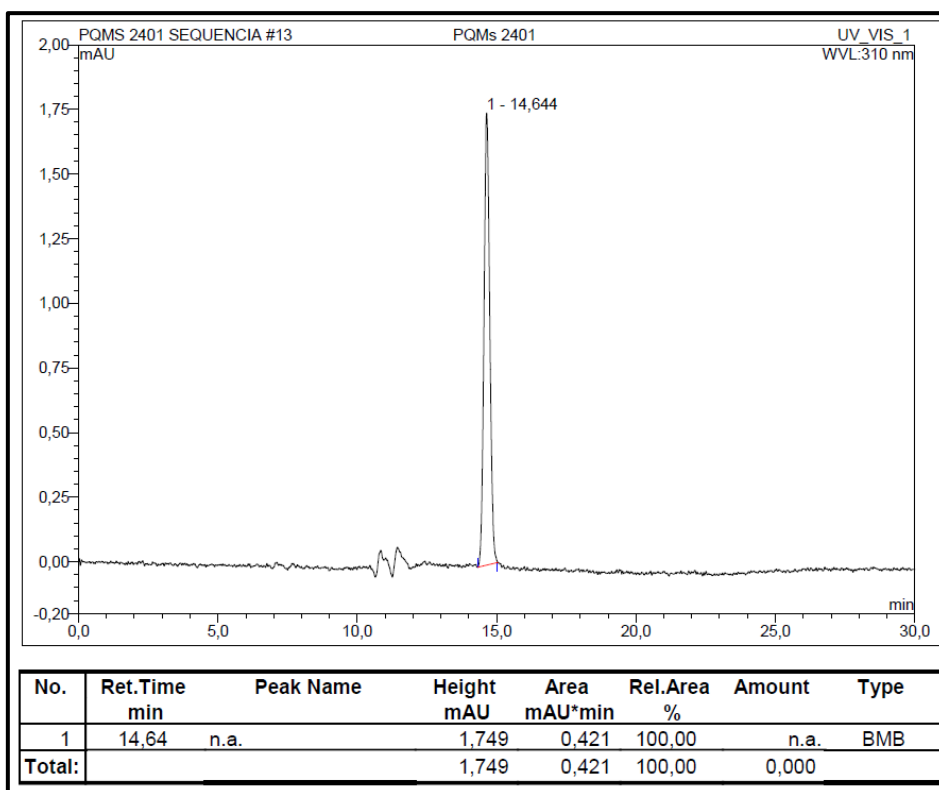
Fonte: do Autor.

Figura 242- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-341.

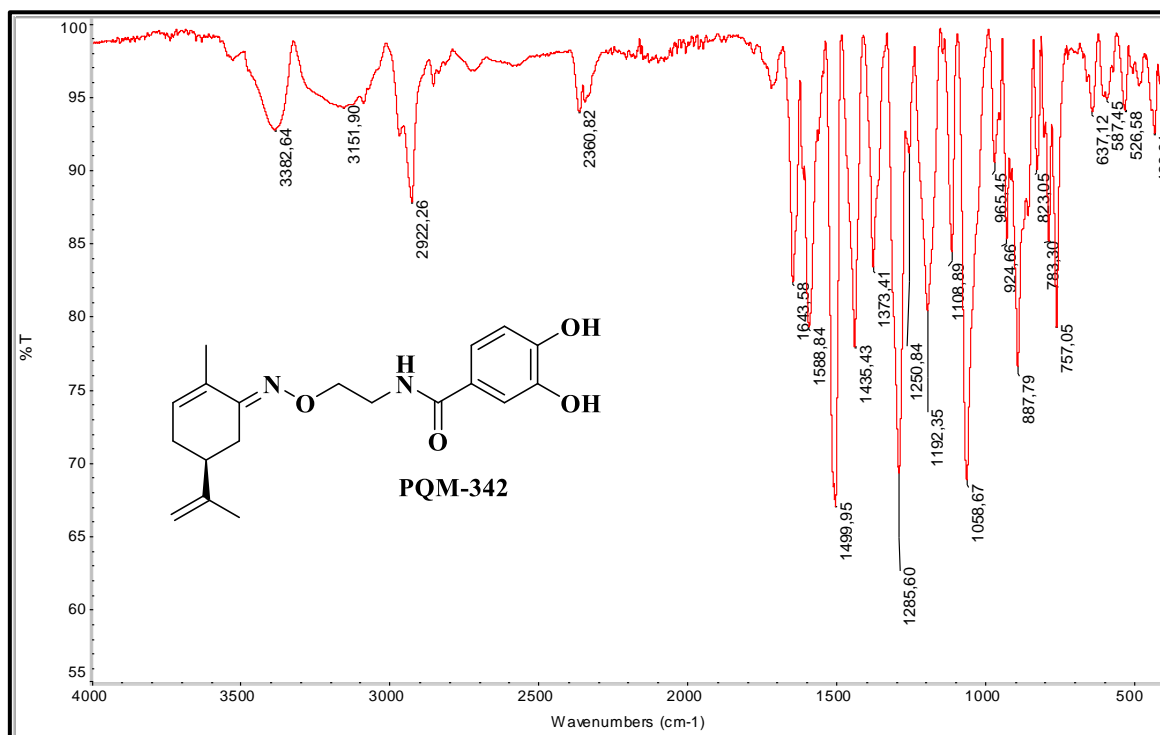
Fonte: do Autor.

Figura 243- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-341**.

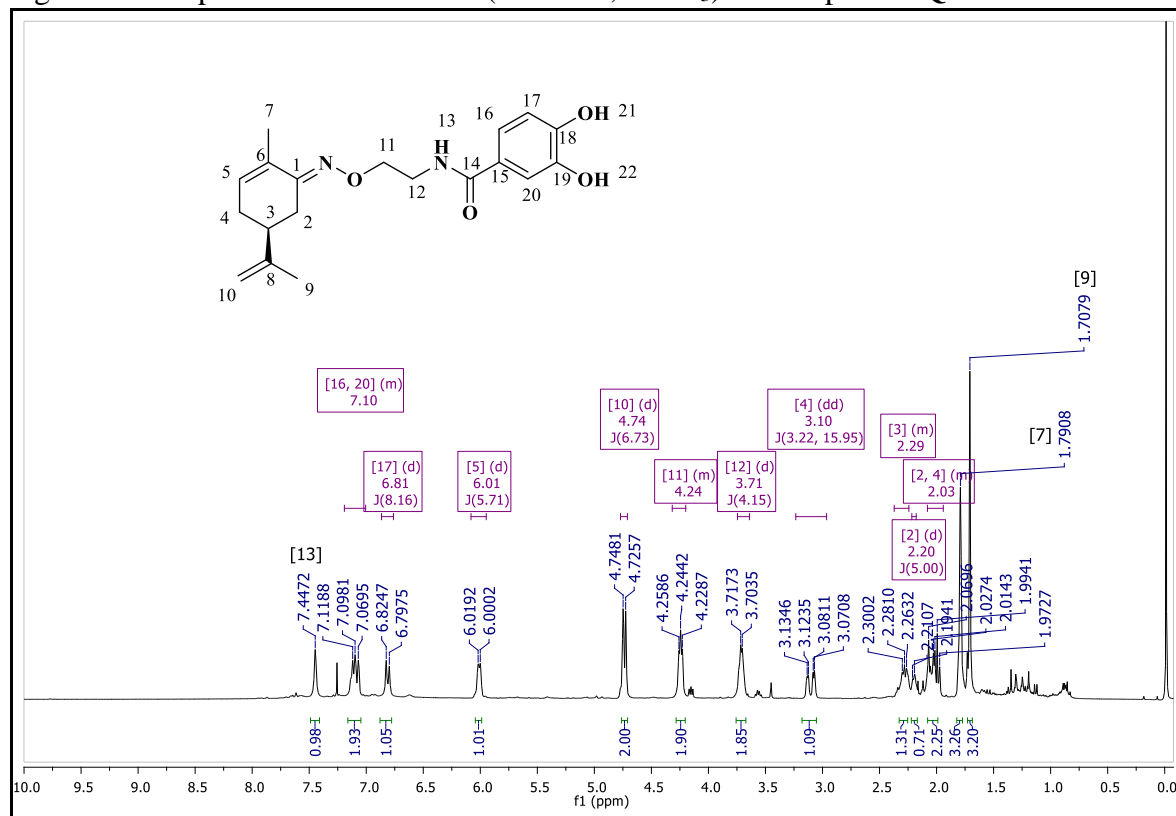
Fonte: do Autor

Figura 244- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-341**.

Fonte: do Autor.

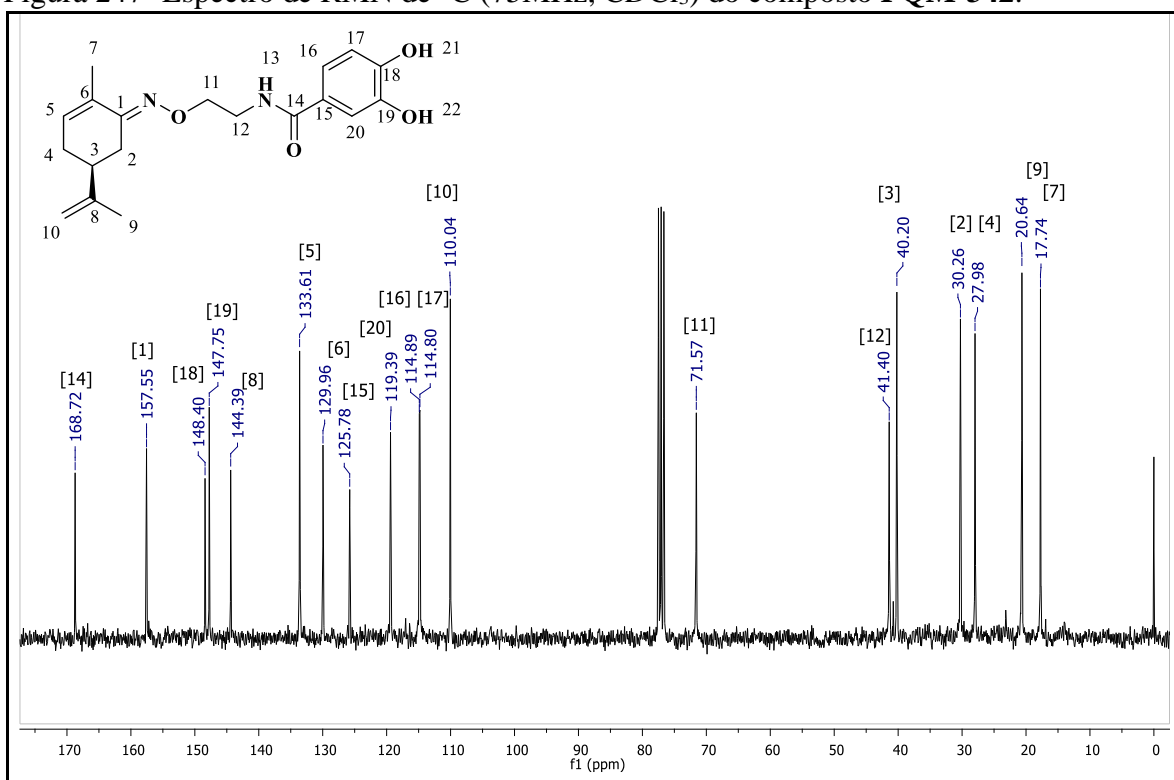
Figura 245- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-342**.

Fonte: do Autor.

Figura 246- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto **PQM-342**.

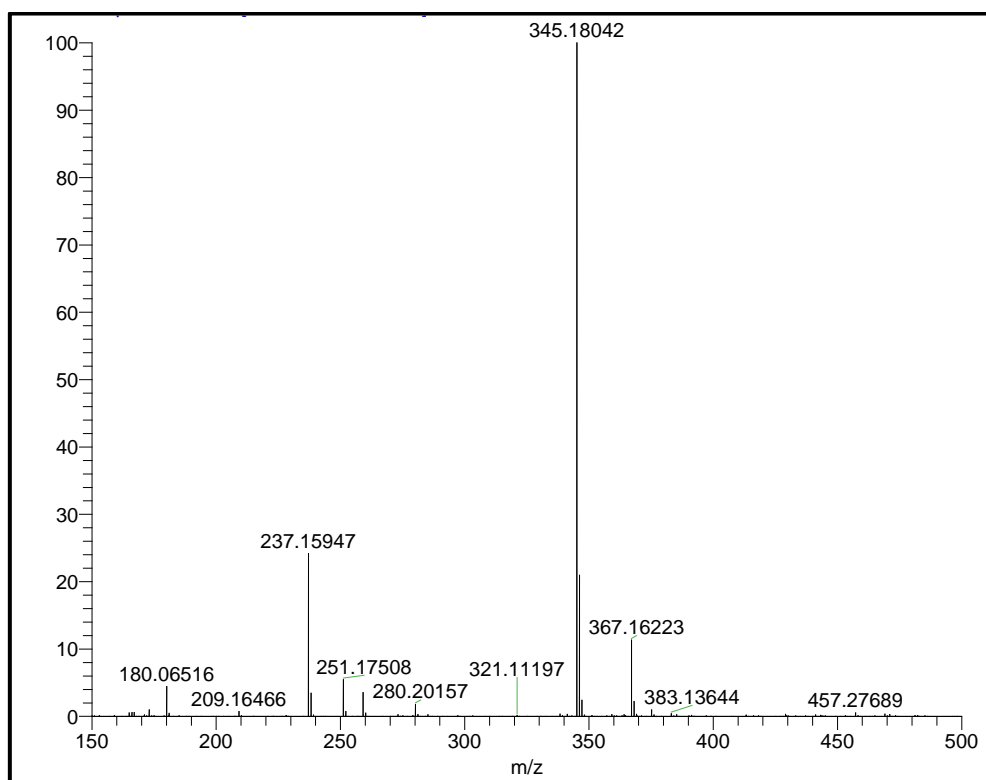
Fonte: do Autor.

Figura 247- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-342.



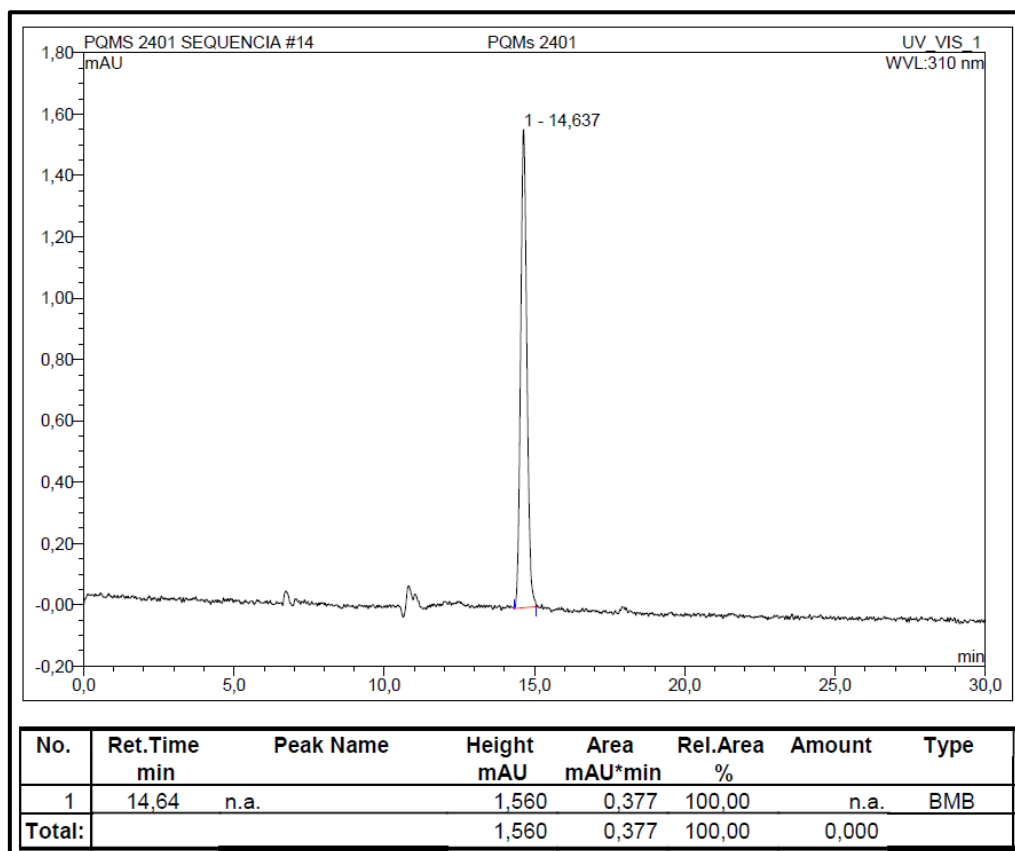
Fonte: do Autor.

Figura 248- Espectro de Massas (*ESI*) do composto PQM-342.



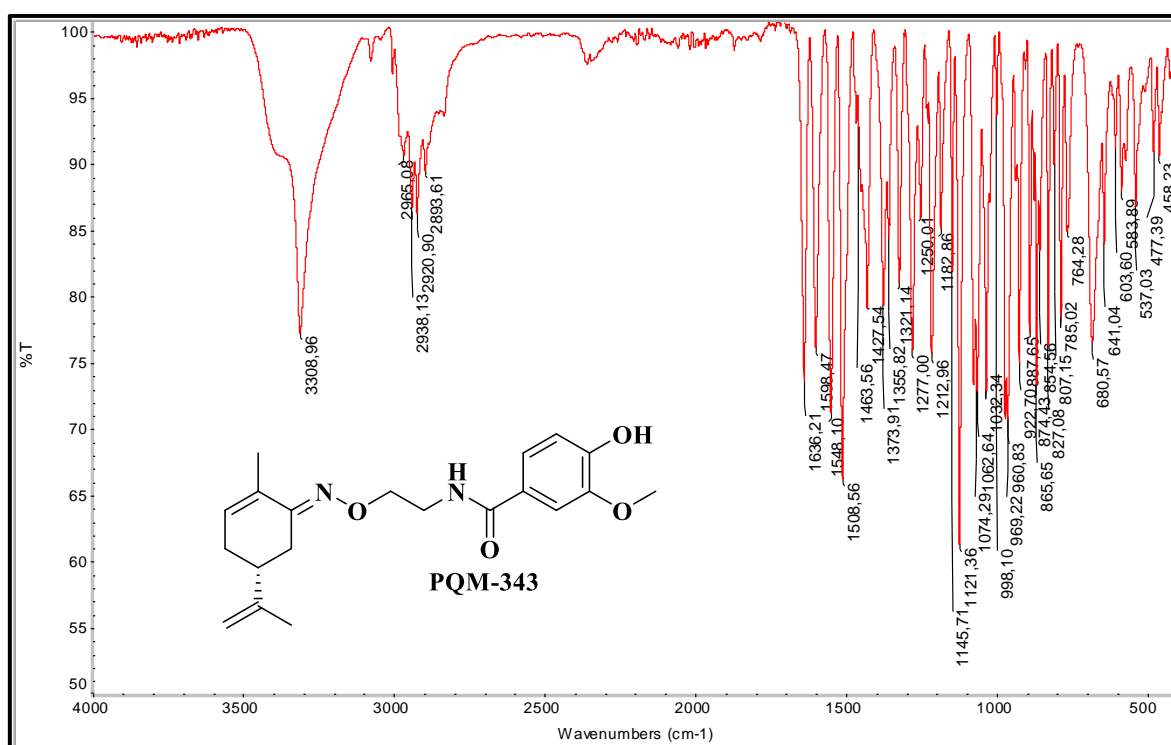
Fonte: do Autor.

Figura 249- Cromatograma em HPLC do composto PQM-342.

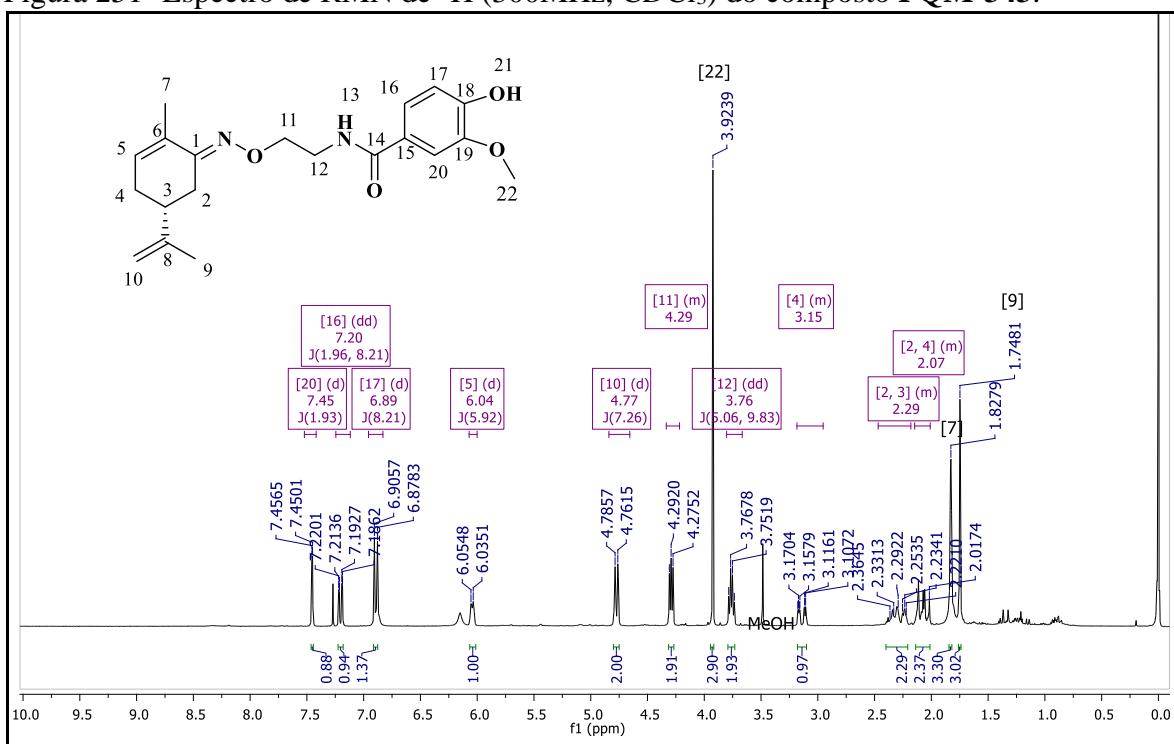


Fonte: do Autor.

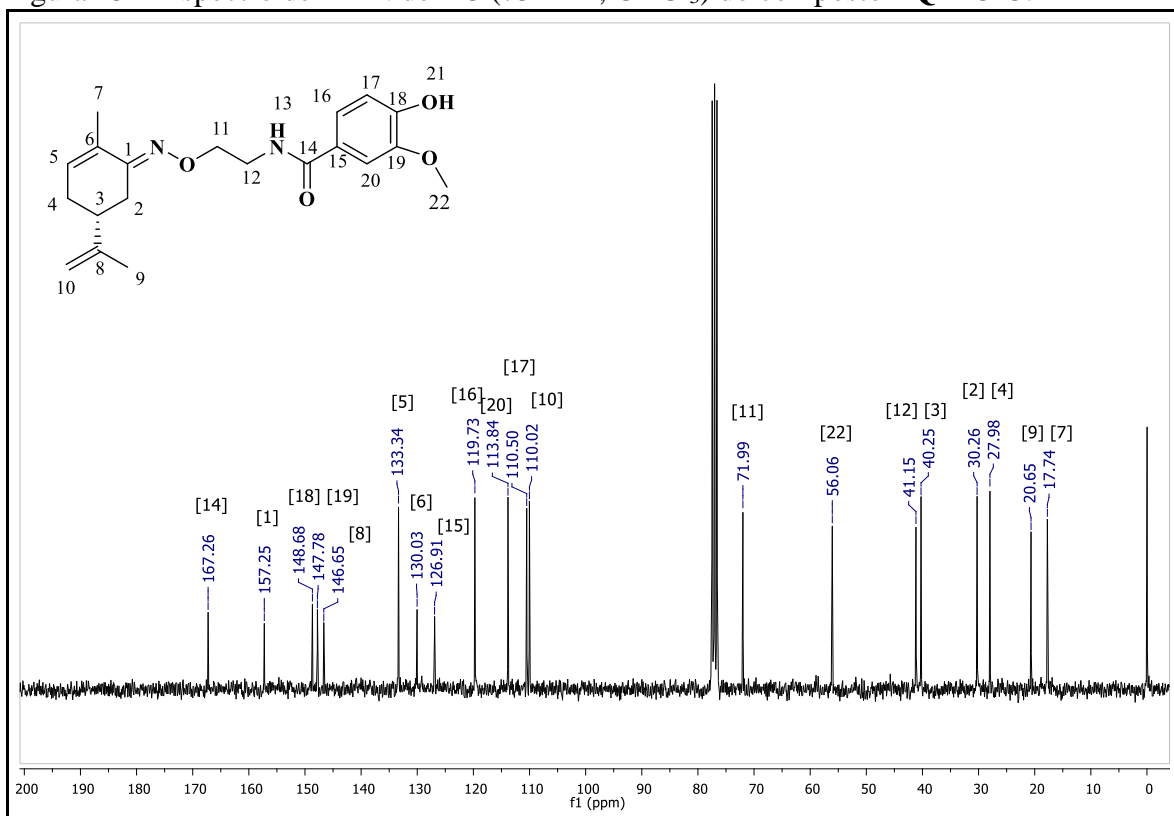
Figura 250- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-343.



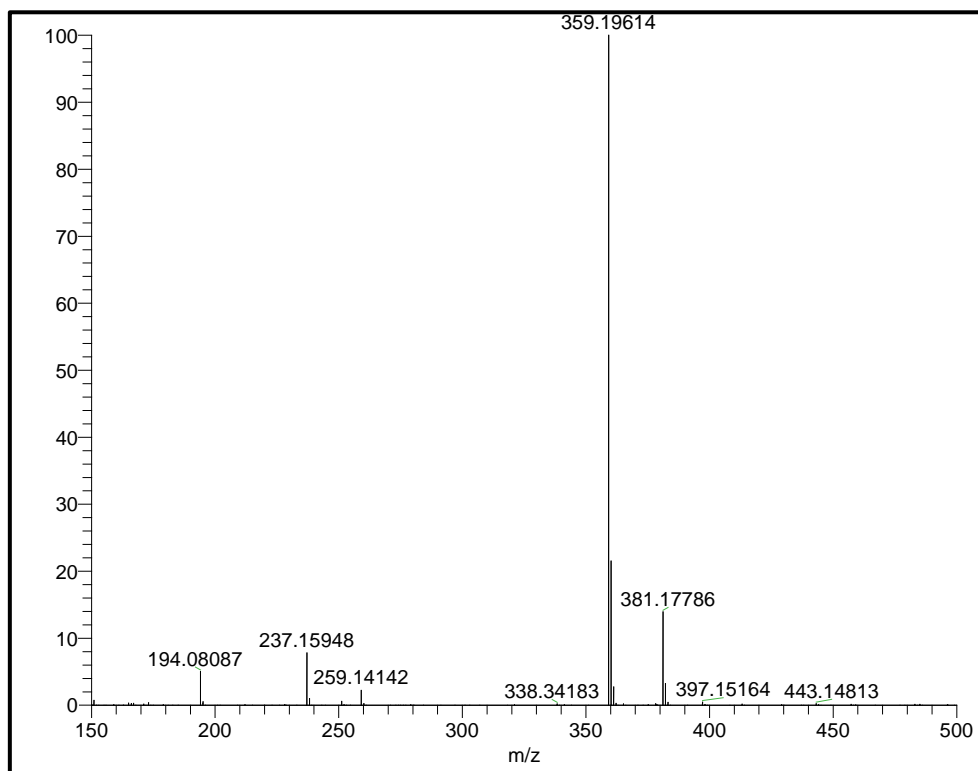
Fonte: do Autor.

Figura 251- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-343.

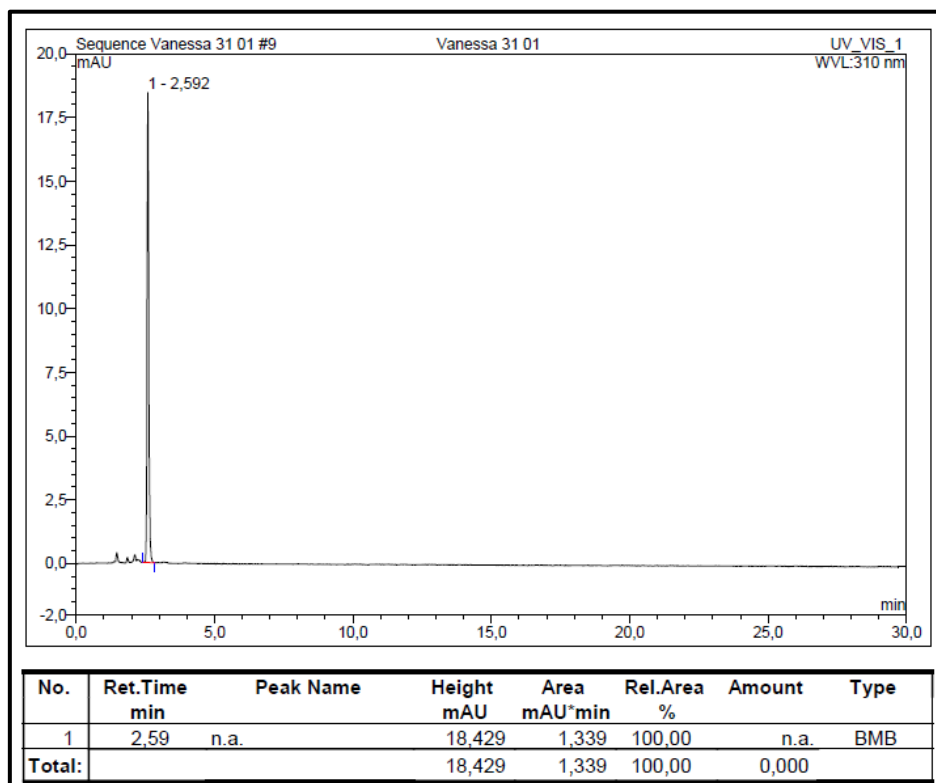
Fonte: do Autor.

Figura 252- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-343.

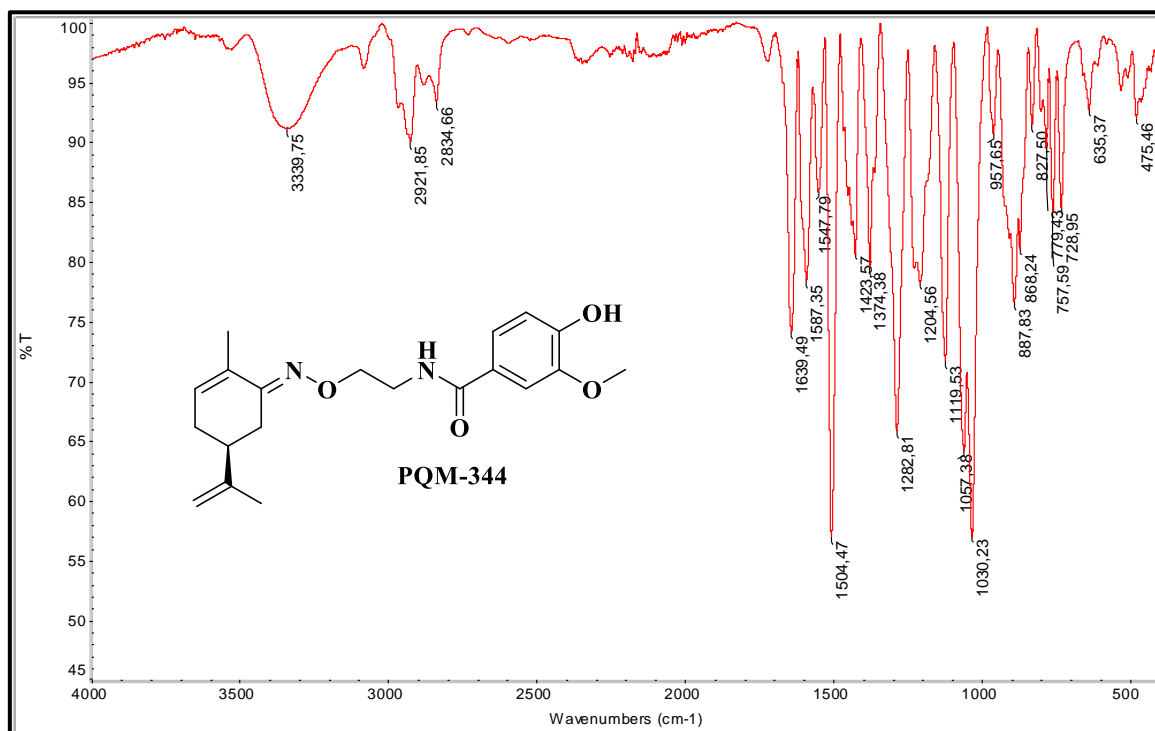
Fonte: do Autor.

Figura 253- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-343**.

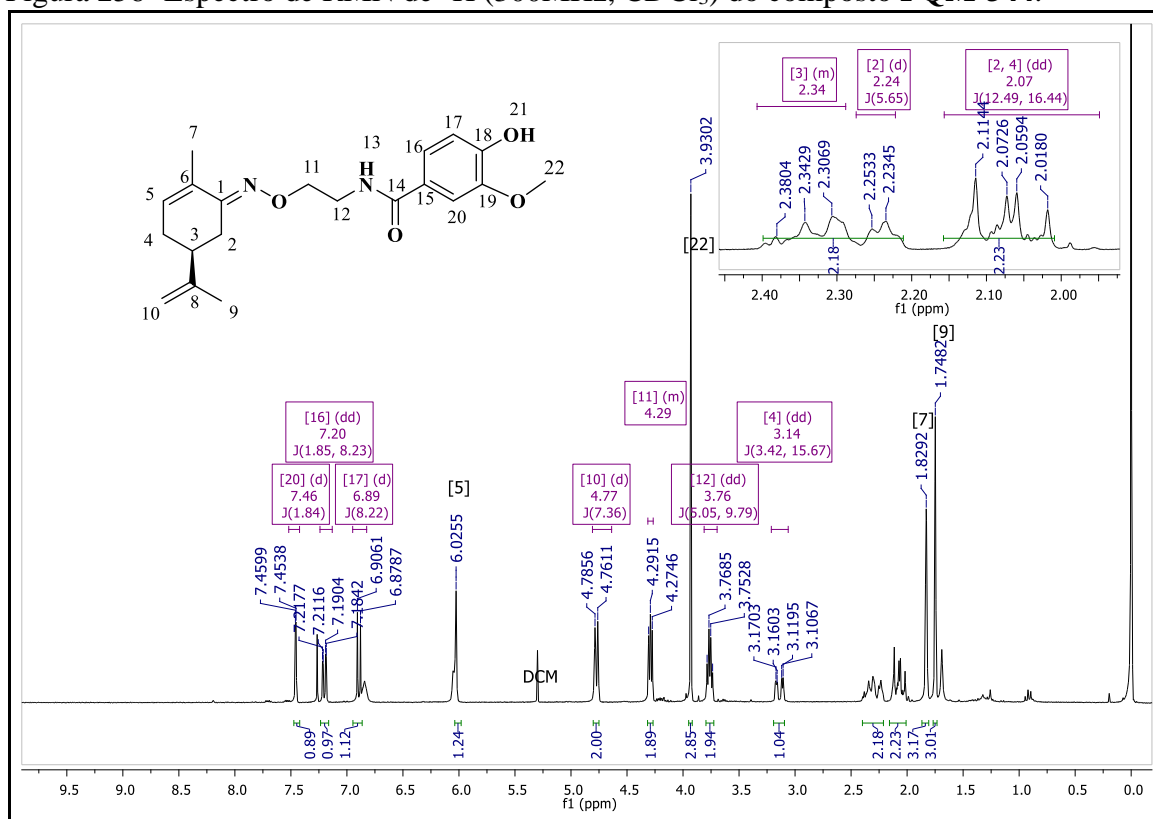
Fonte: do Autor.

Figura 254- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-343**.

Fonte: do Autor.

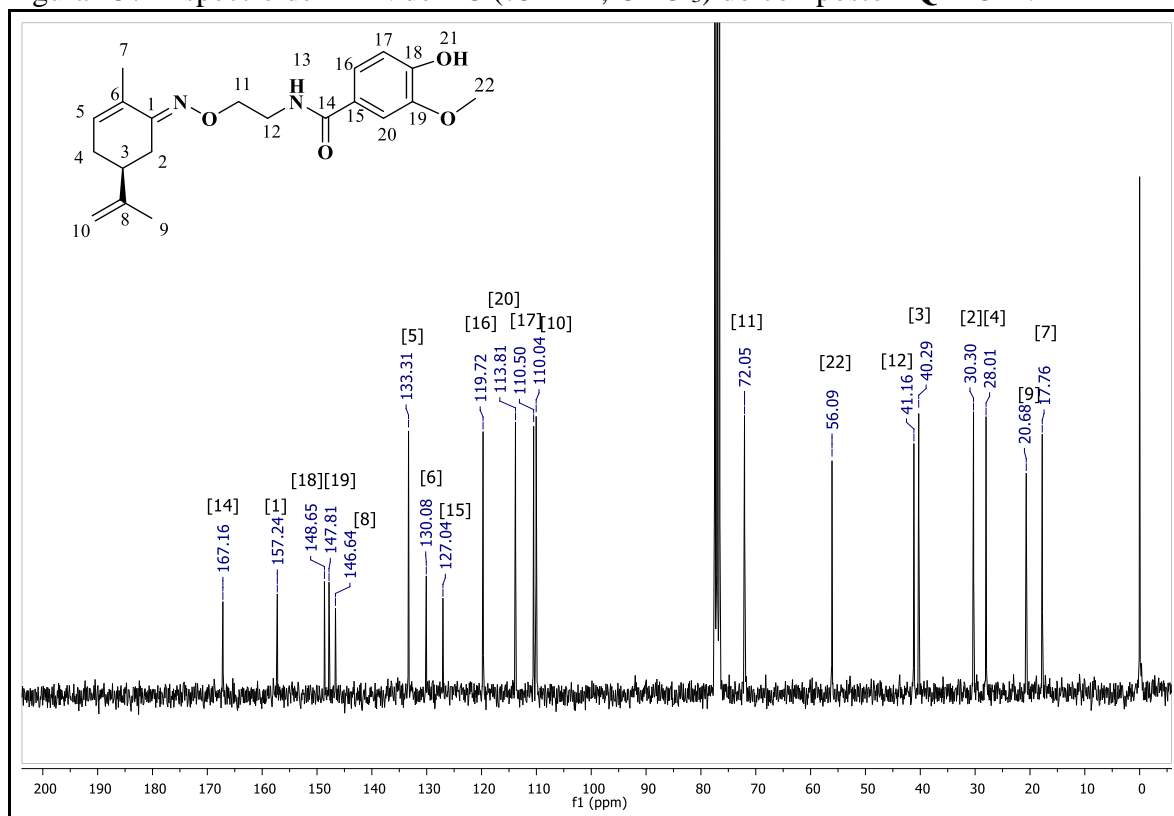
Figura 255- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-344**.

Fonte: do Autor.

Figura 256- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-344**.

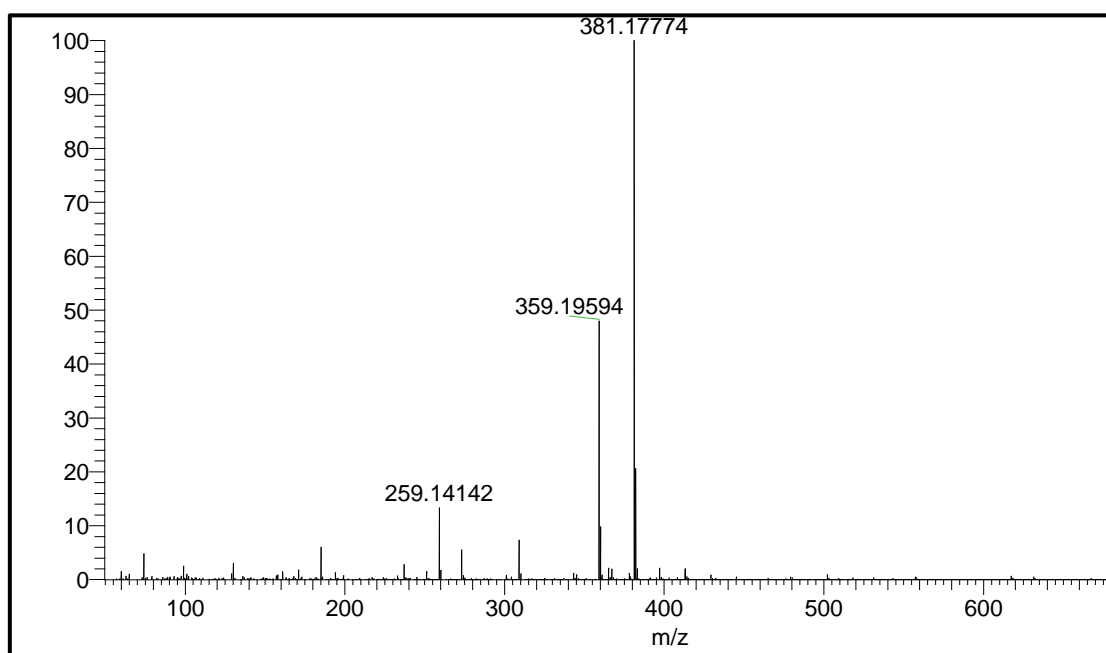
Fonte: do Autor.

Figura 257- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-344.



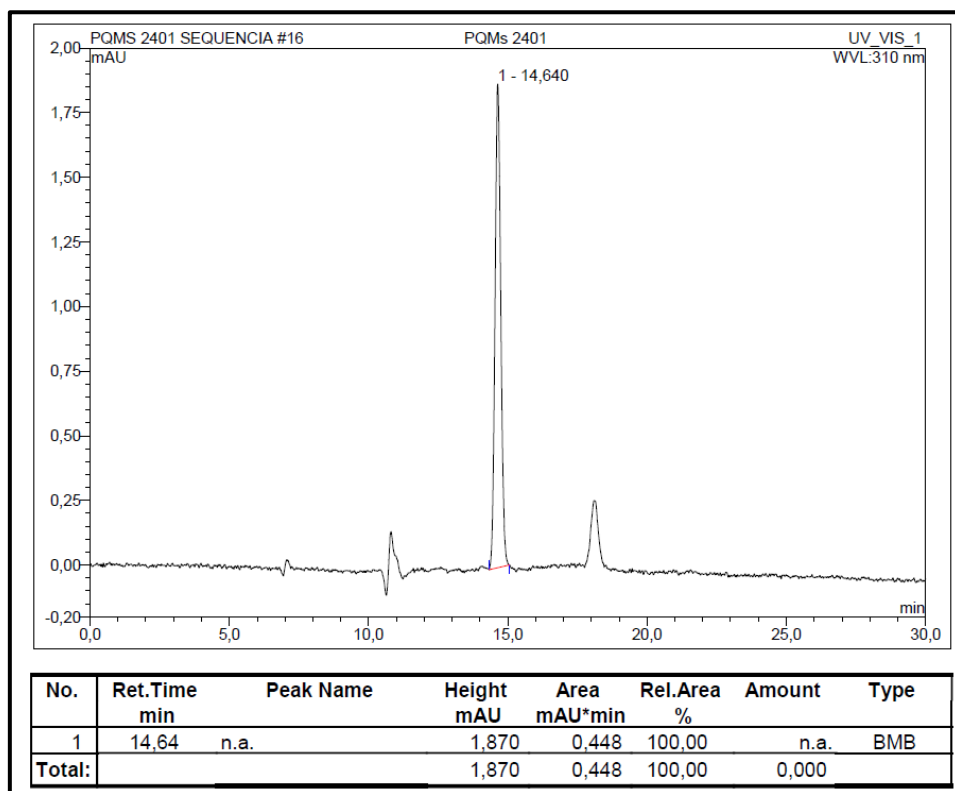
Fonte: do Autor.

Figura 258- Espectro de Massas (*ESI*) do composto PQM-344.



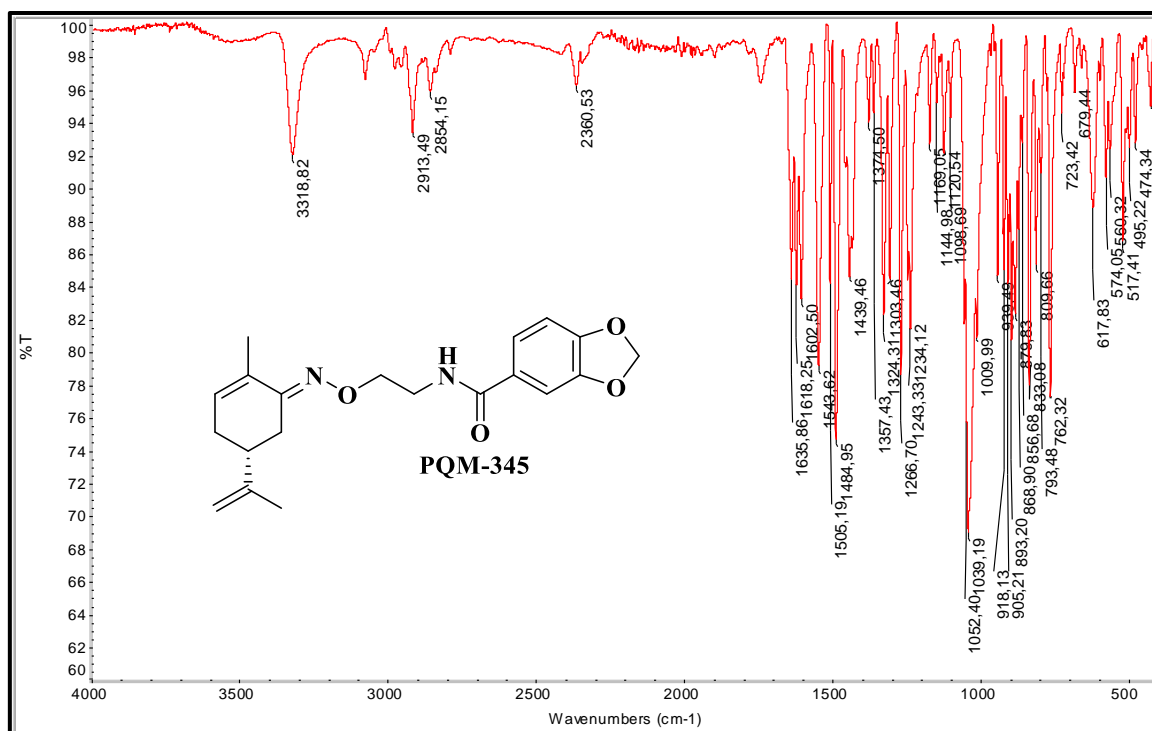
Fonte: do Autor.

Figura 259- Cromatograma do HPLC do composto PQM-344.

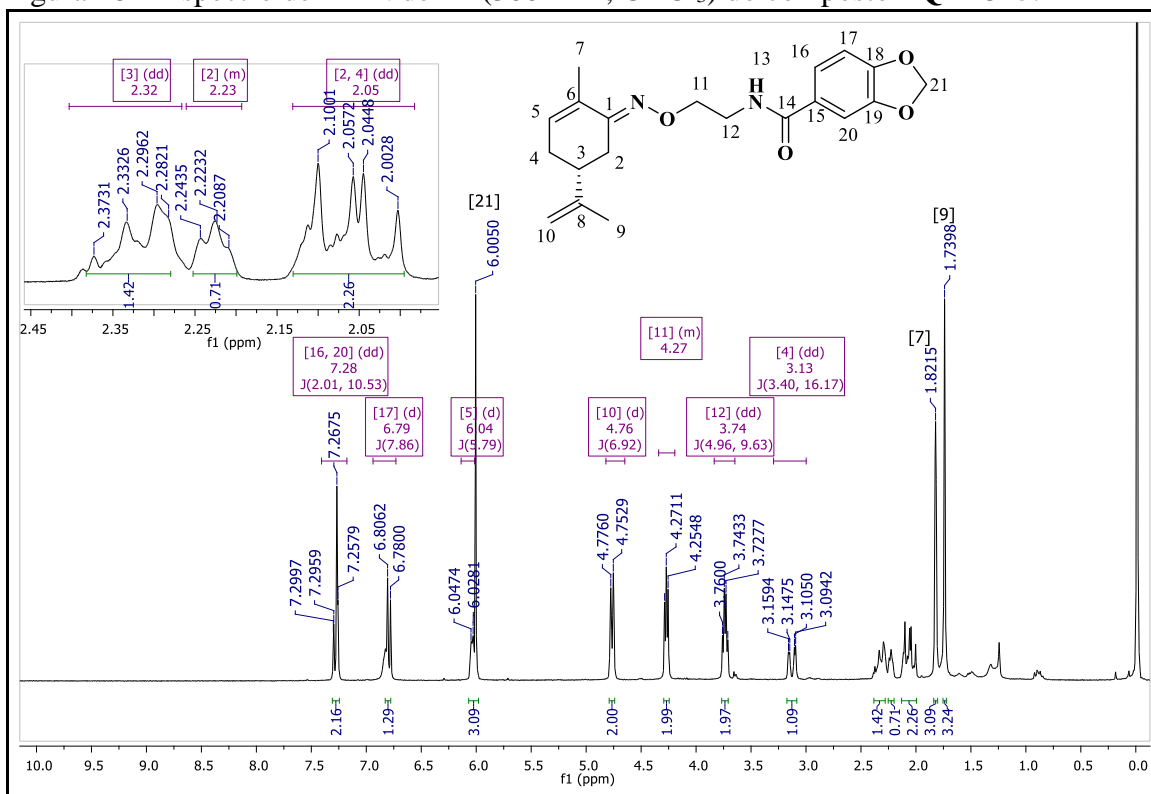


Fonte: do Autor.

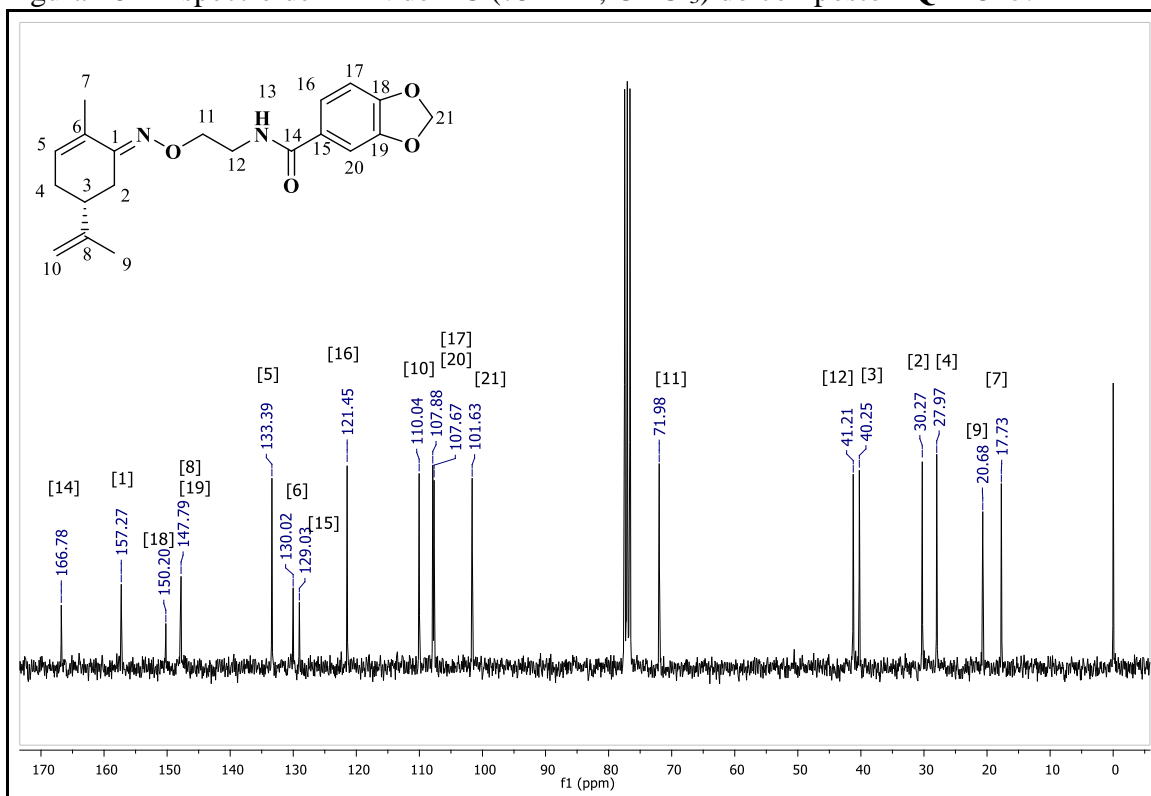
Figura 260- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-345.



Fonte: do Autor.

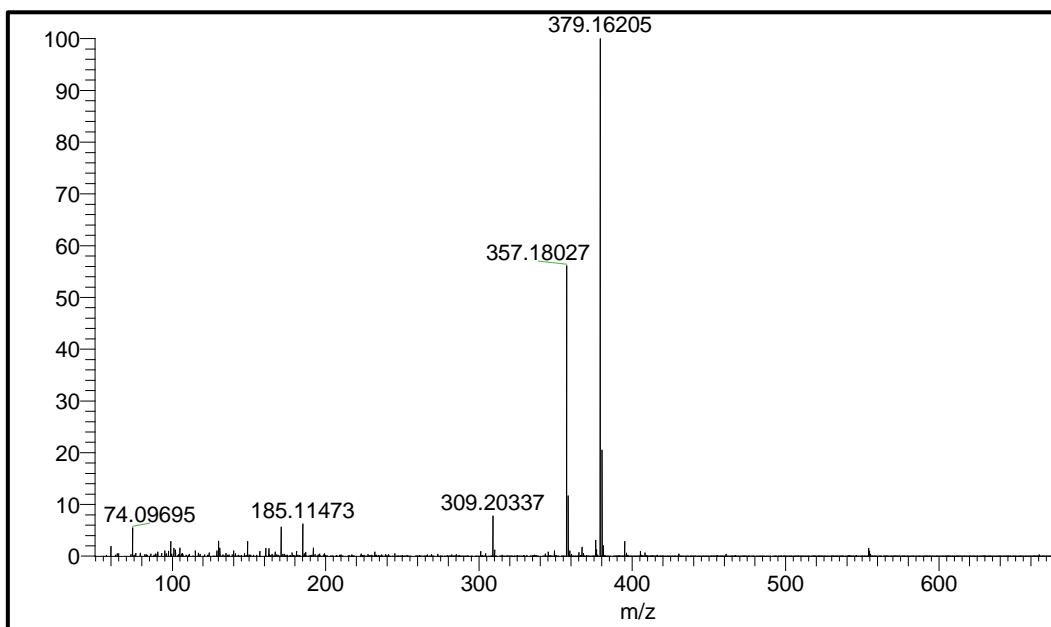
Figura 261- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-345.

Fonte: do Autor.

Figura 262- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-345.

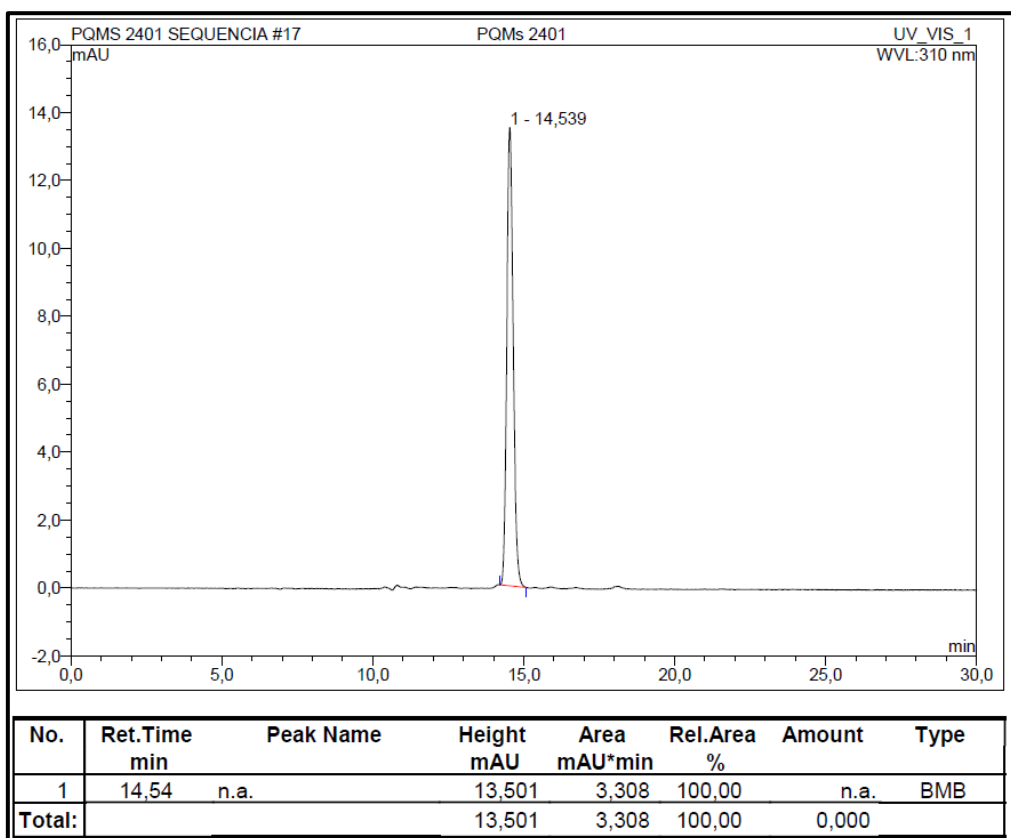
Fonte: do Autor.

Figura 263- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-345.



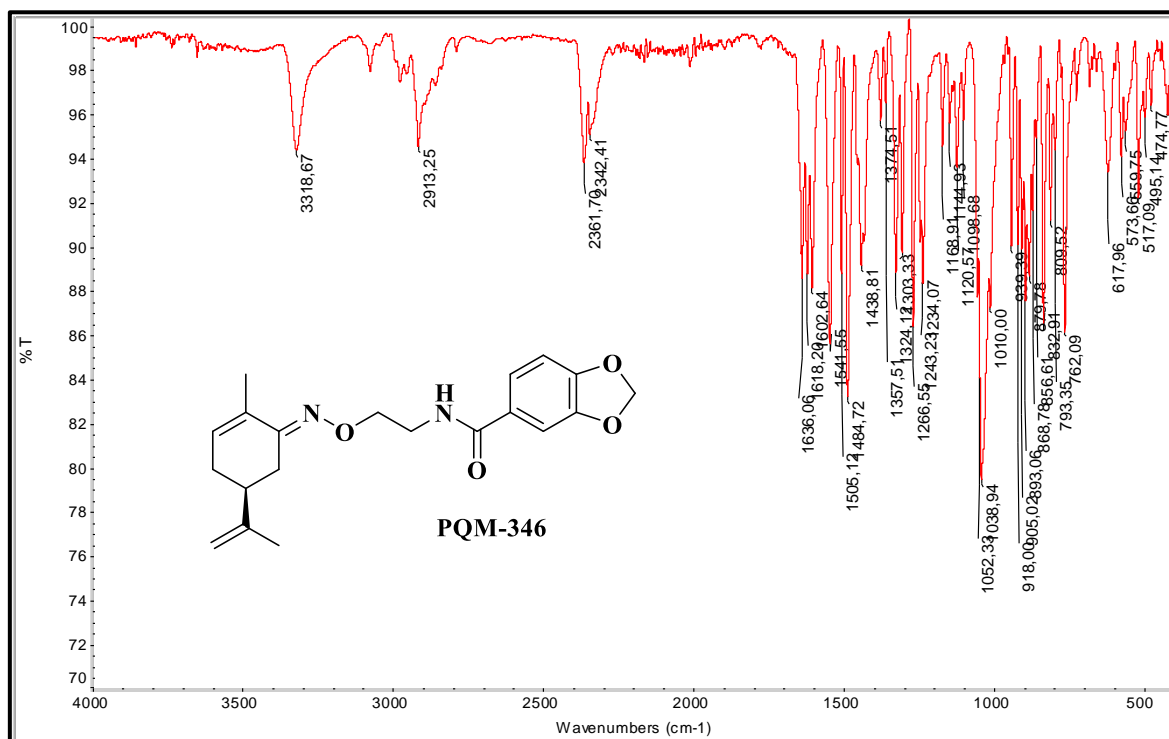
Fonte: do Autor.

Figura 264- Cromatograma em HPLC do composto PQM-345.

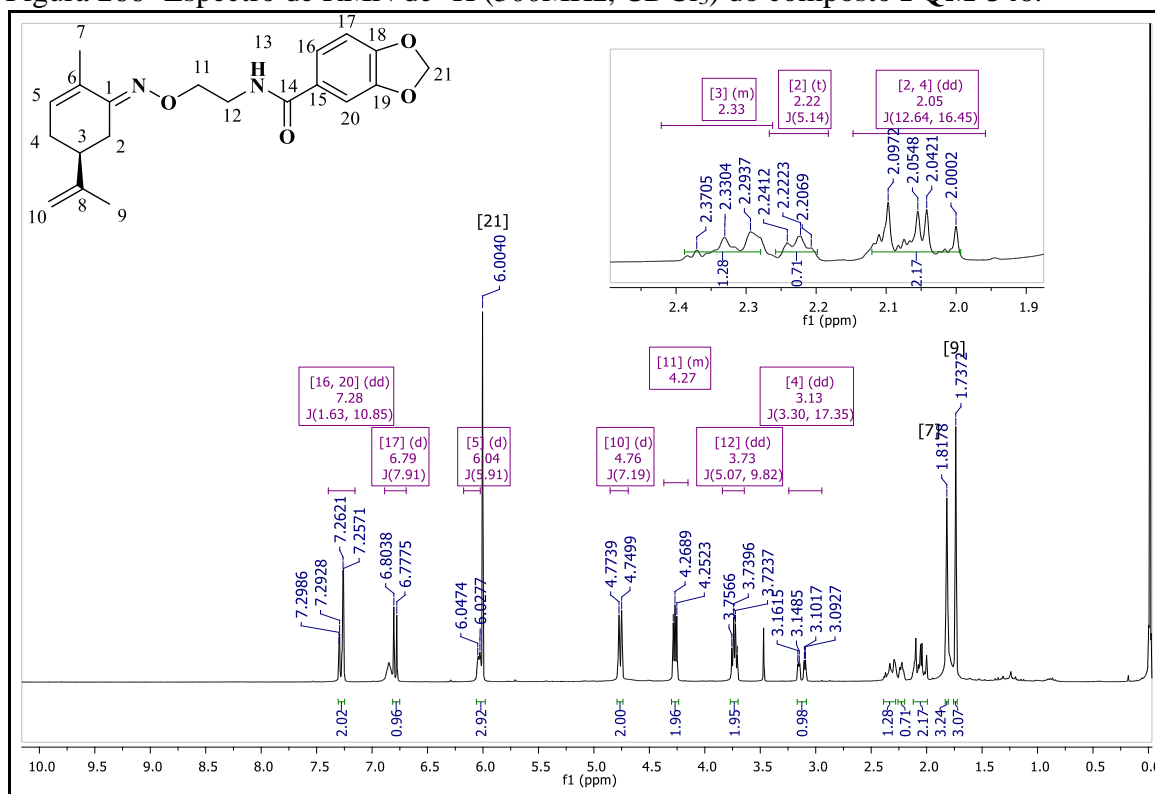


Fonte: do Autor.

Figura 265- Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-346.

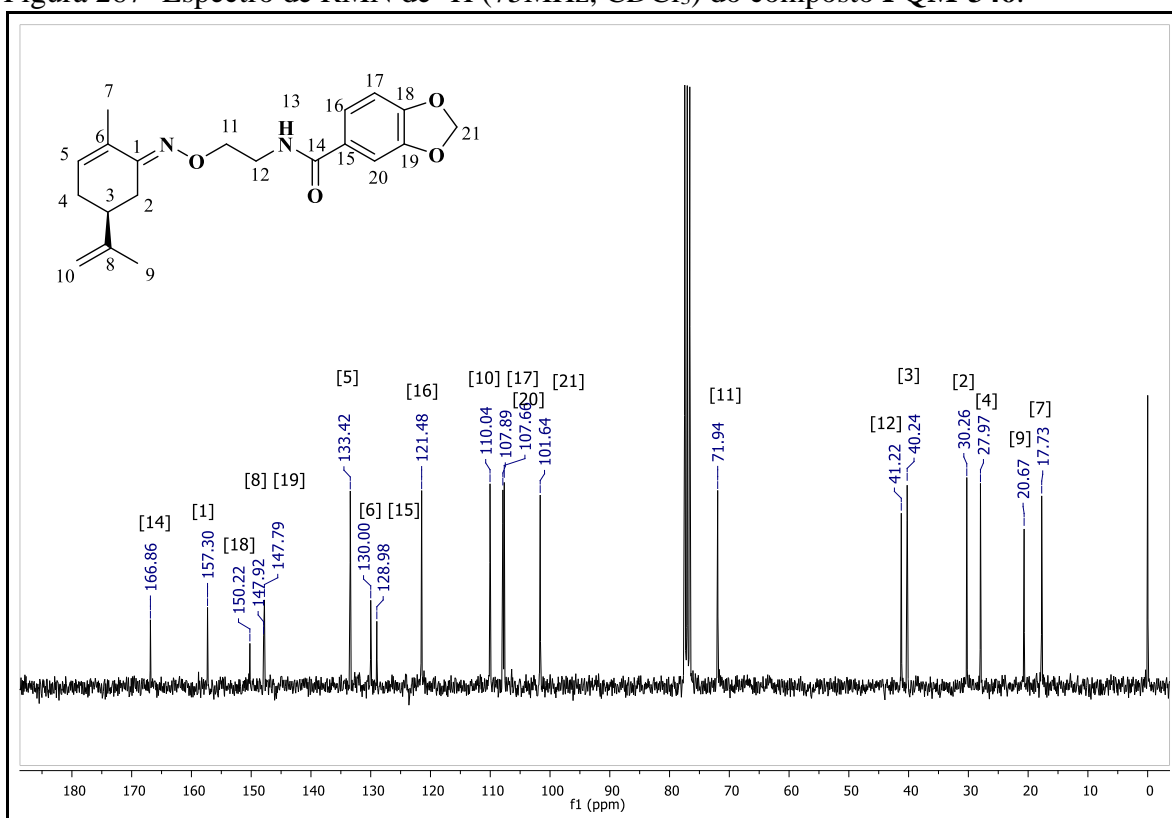


Fonte: do Autor.

Figura 266- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-346.

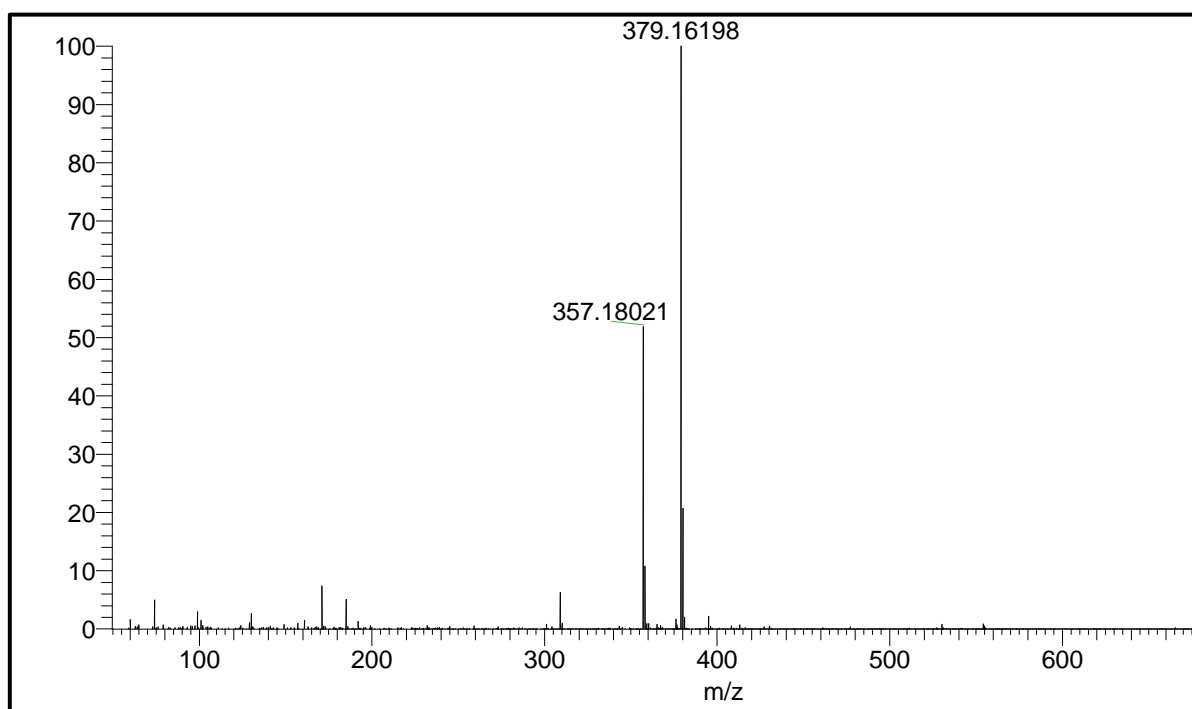
Fonte: do Autor.

Figura 267- Espectro de RMN de ^1H (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-346**.



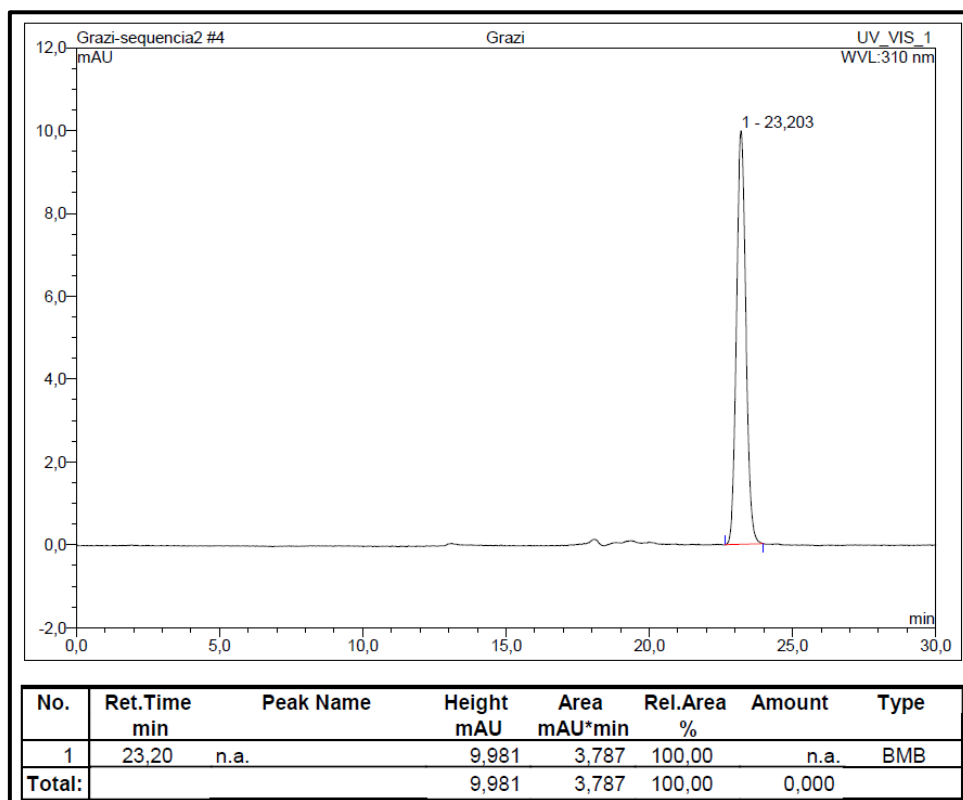
Fonte: do Autor.

Figura 268- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-346**.



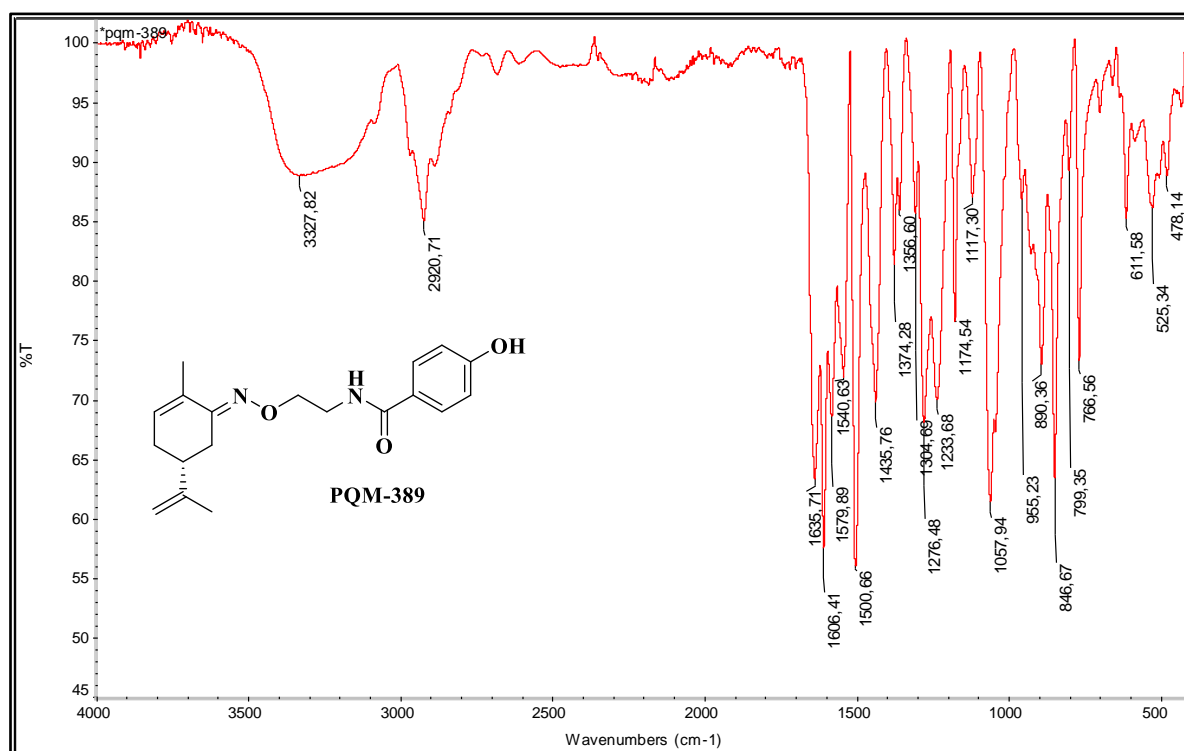
Fonte: do Autor.

Figura 269- Cromatograma em HPLC do composto PQM-346.

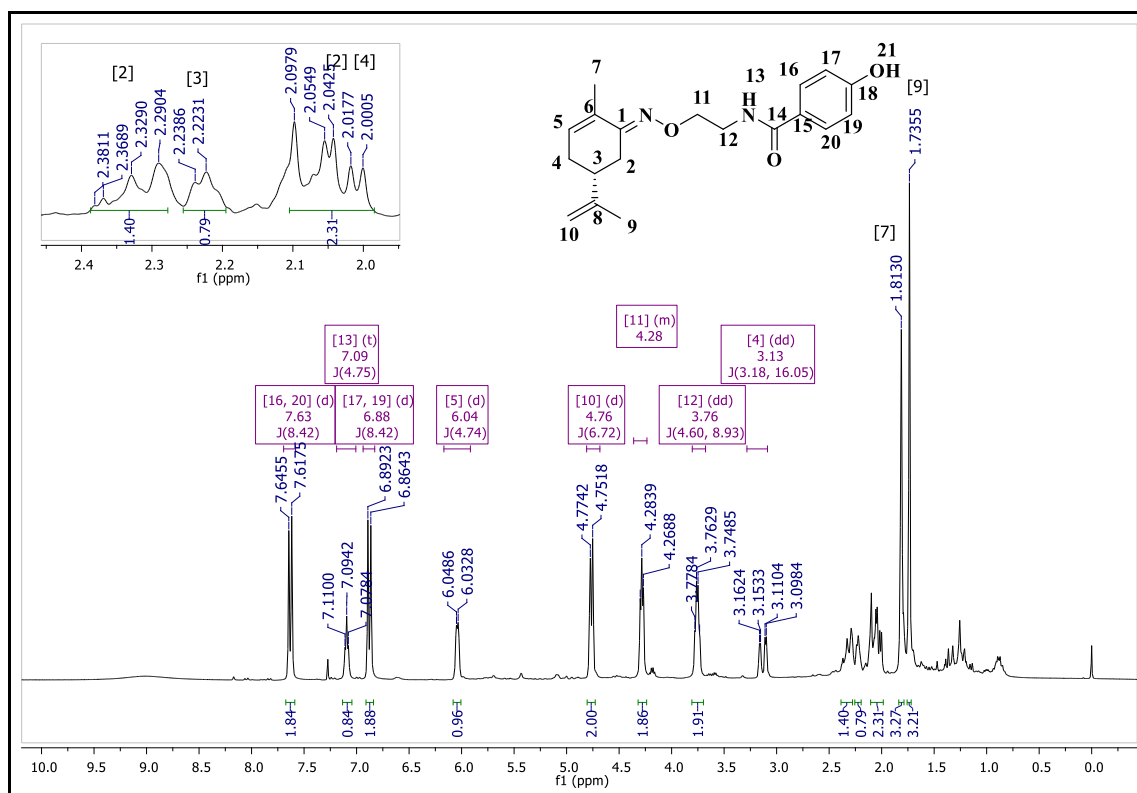


Fonte: do Autor.

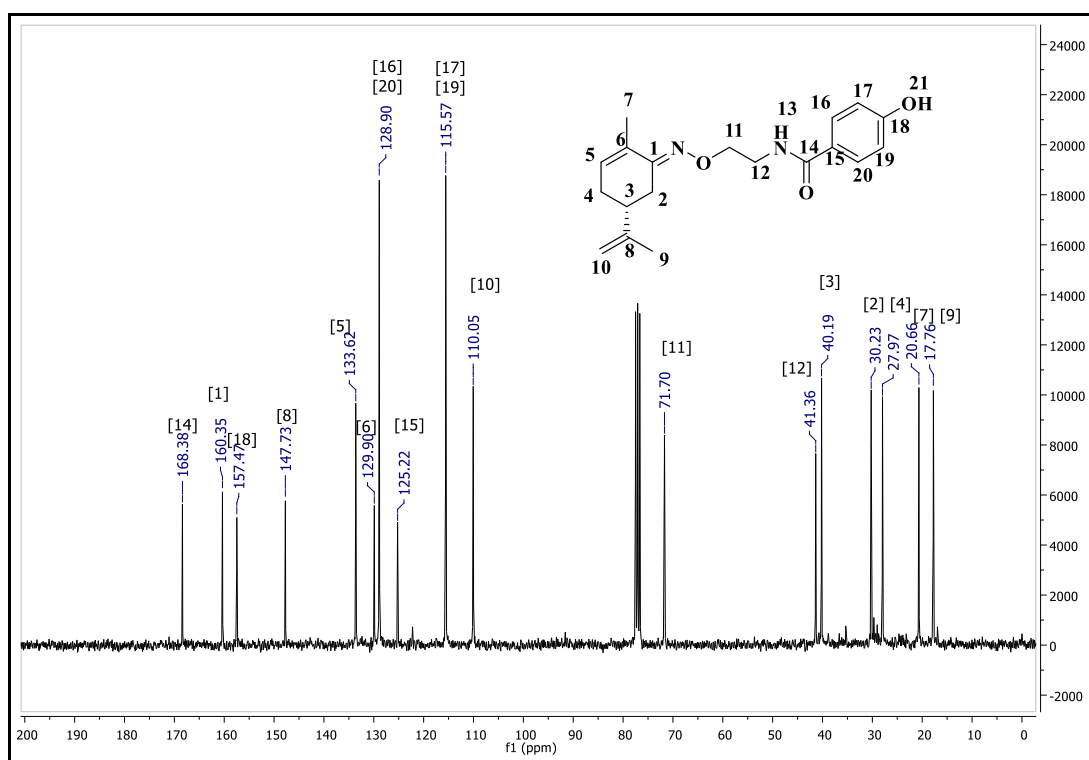
Figura 270- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-389.



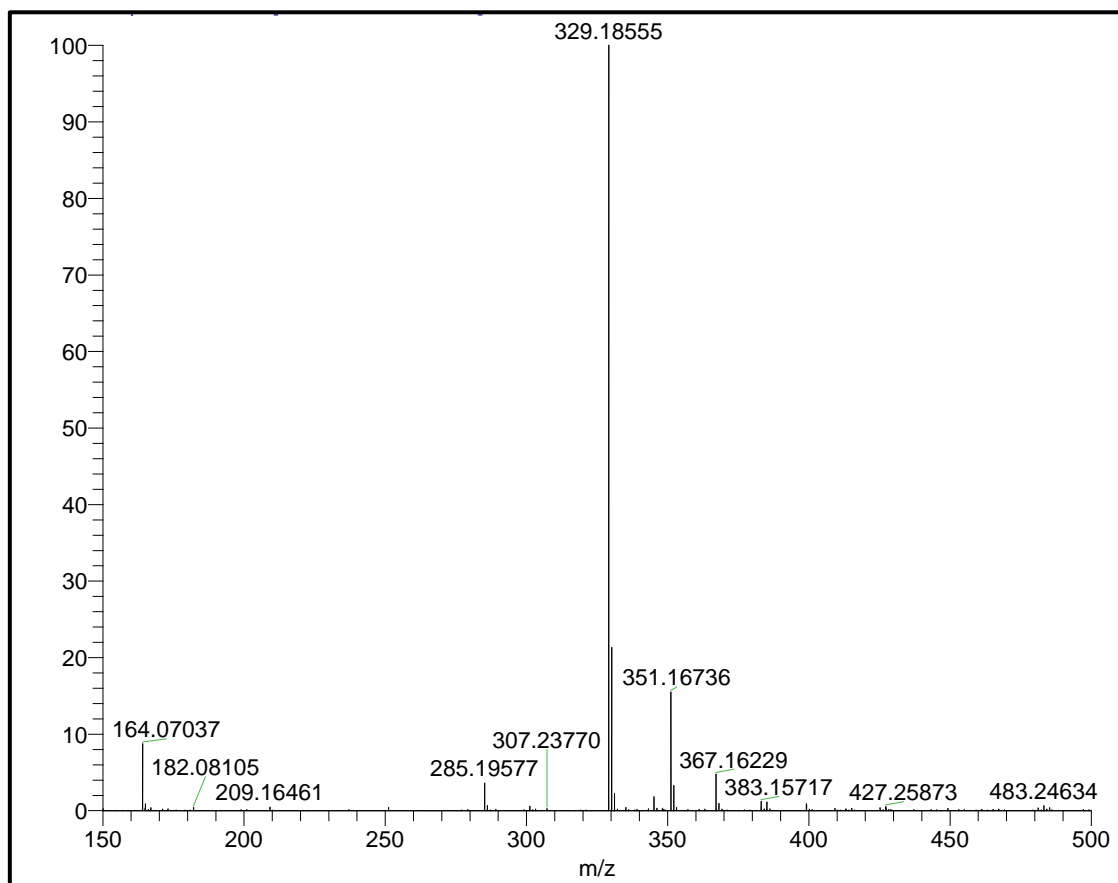
Fonte: do Autor.

Figura 271- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-389**.

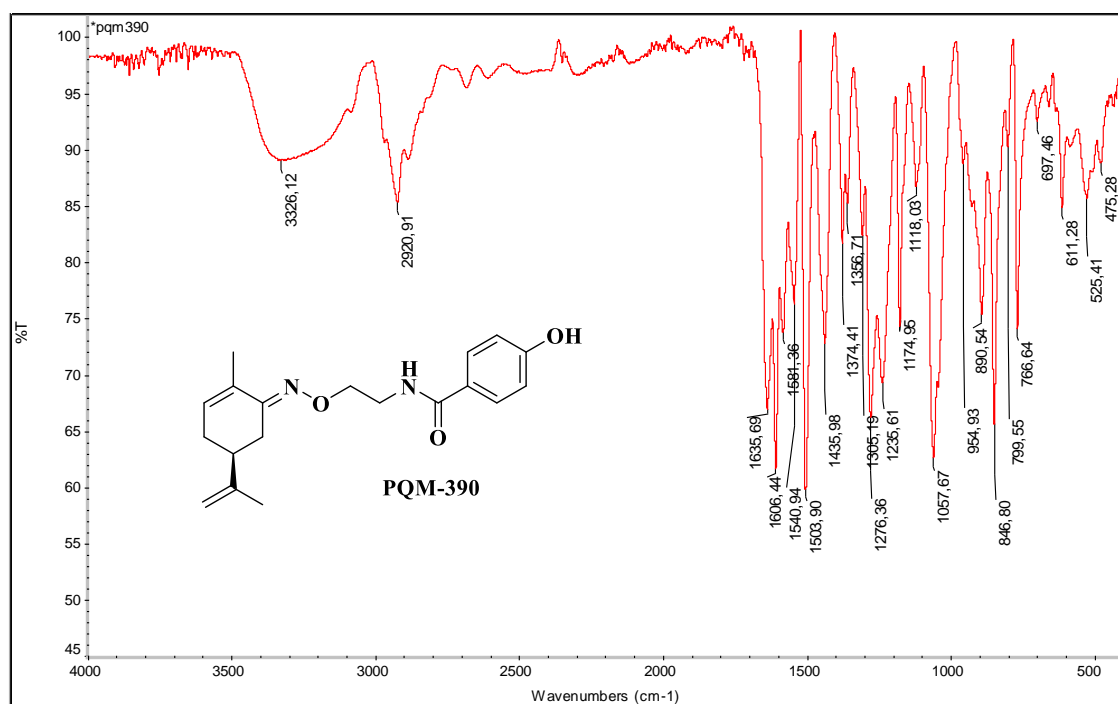
Fonte: do Autor.

Figura 272- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-389**.

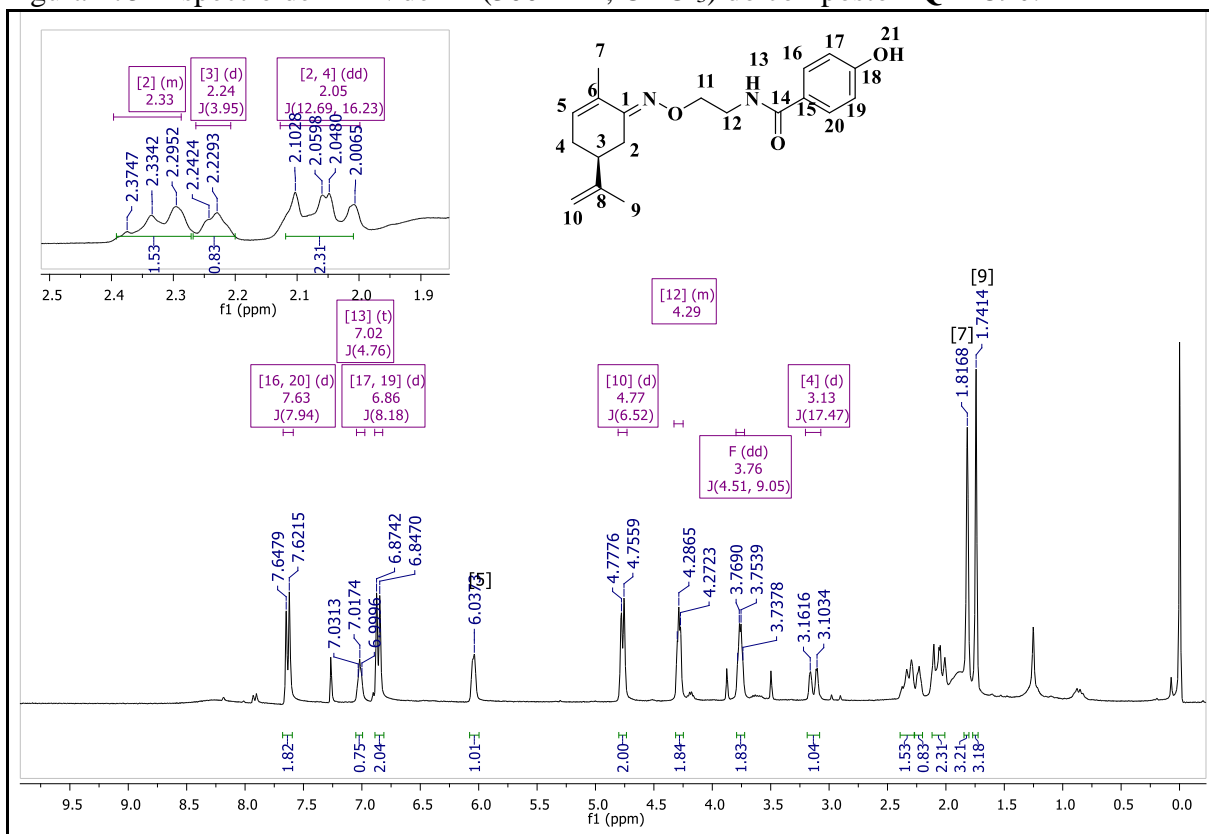
Fonte: do Autor.

Figura 273- Espectro de massas (*ESI*) do composto **PQM-389**.

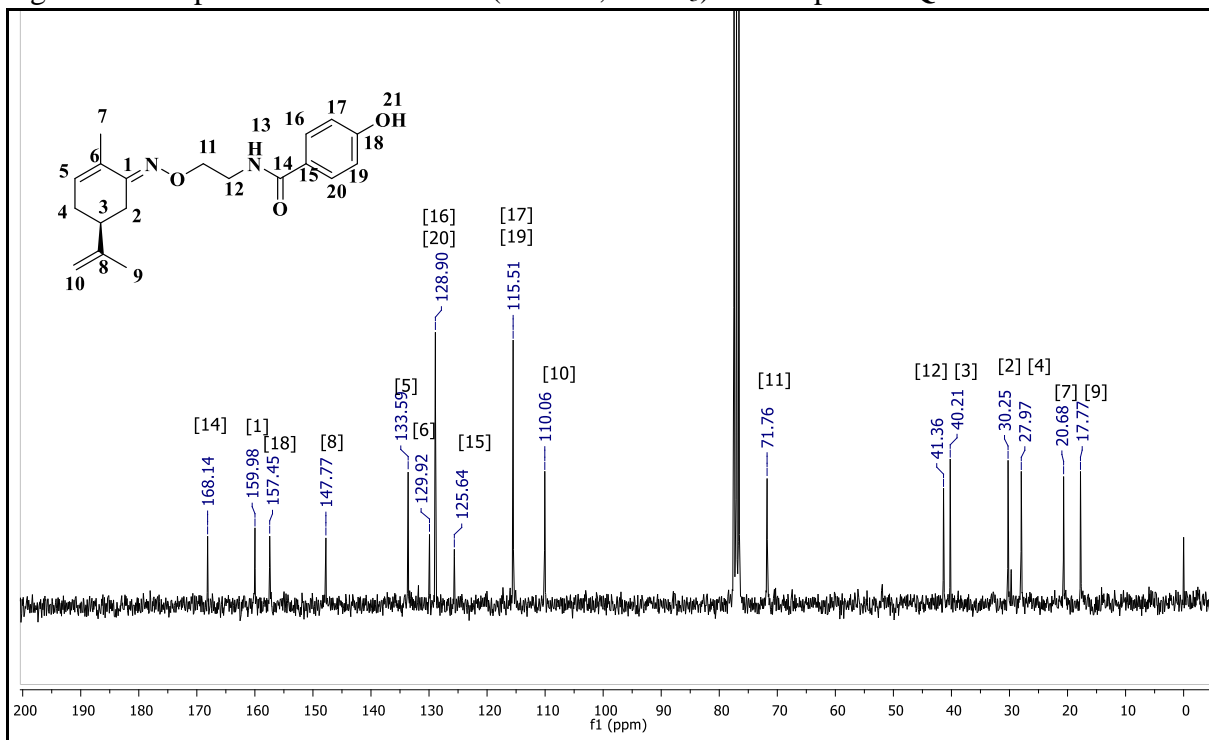
Fonte: do Autor.

Figura 274- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-390**.

Fonte: do Autor.

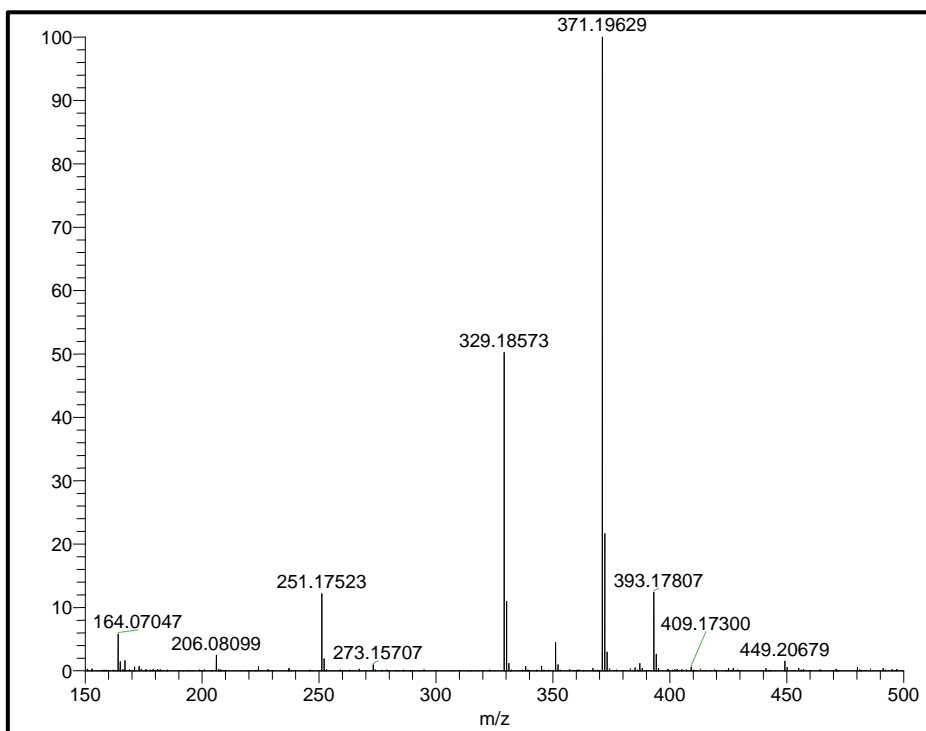
Figura 275- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-390.

Fonte: do Autor.

Figura 276- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-390.

Fonte: do Autor.

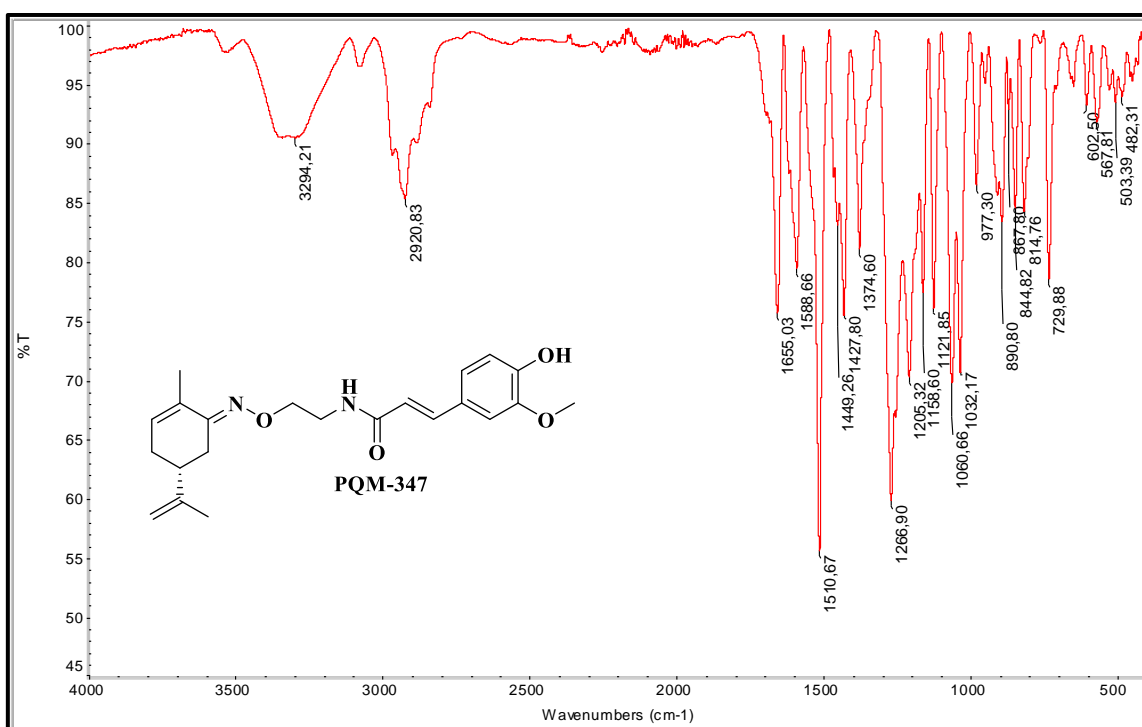
Figura 277- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-390.



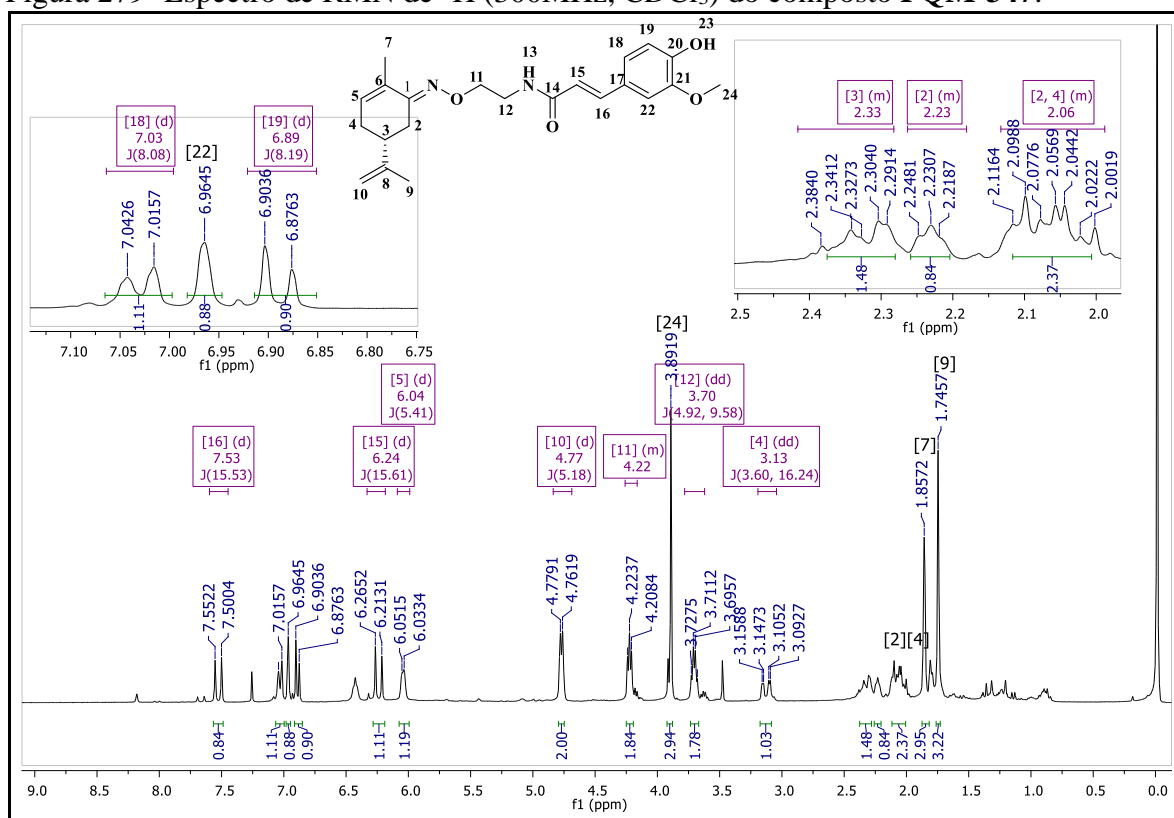
Fonte: do Autor.

Série 3- Oxima-cinamidas

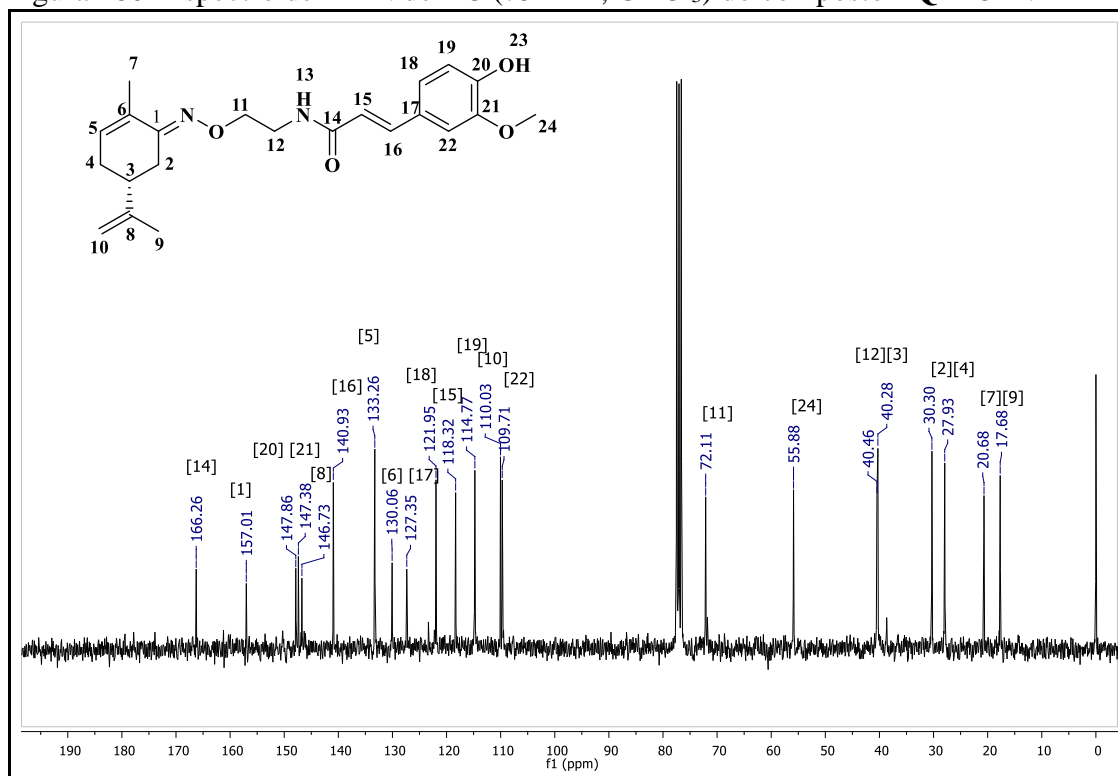
Figura 278-Espectro na região do IV (ATR) do composto PQM-347.



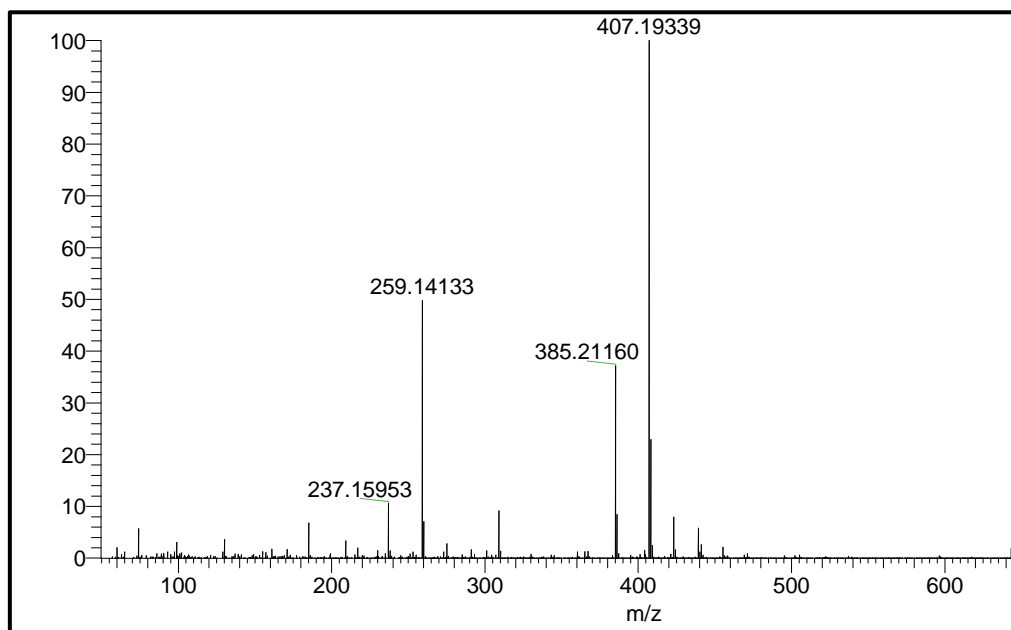
Fonte: do Autor.

Figura 279- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-347.

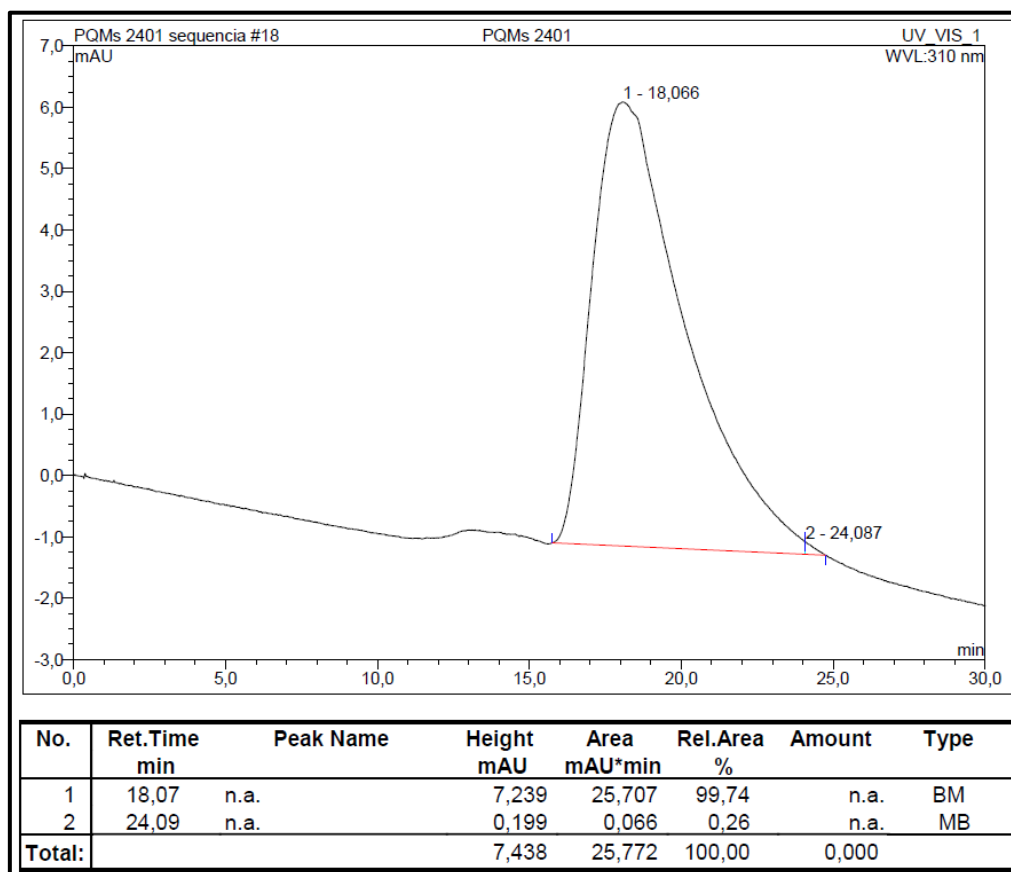
Fonte: do Autor.

Figura 280- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-347.

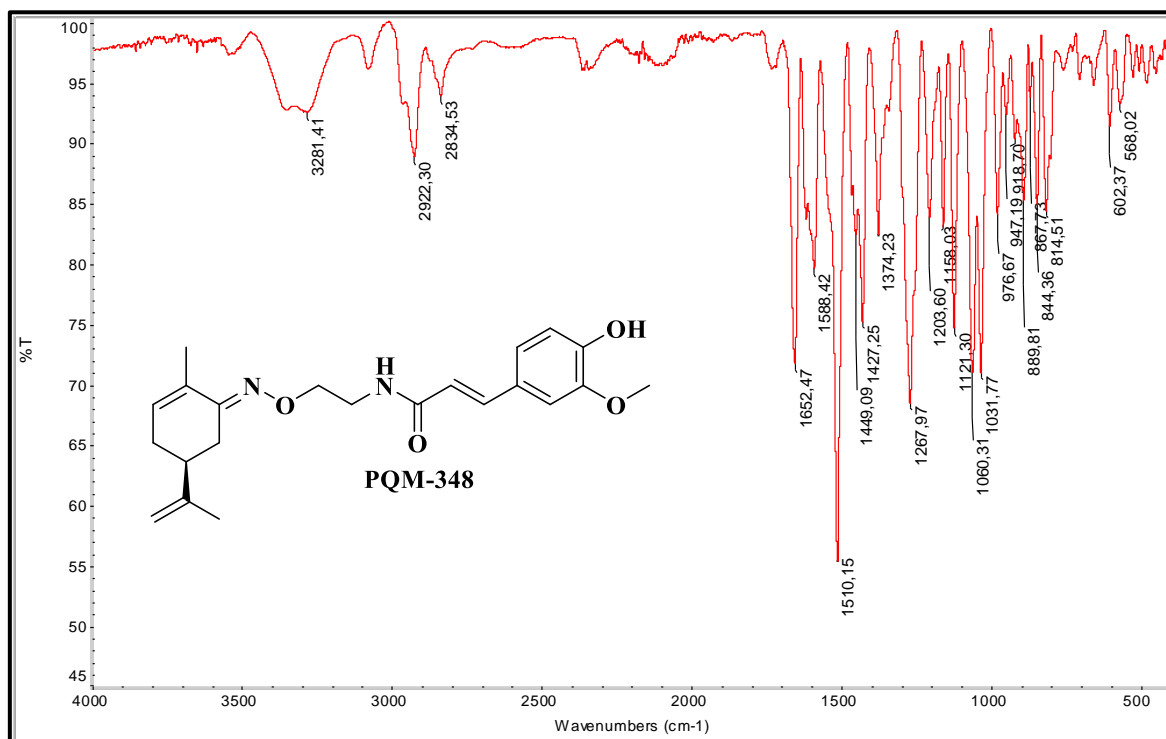
Fonte: do Autor.

Figura 281- Espectro de Massas (ESI) do composto **PQM-347**.

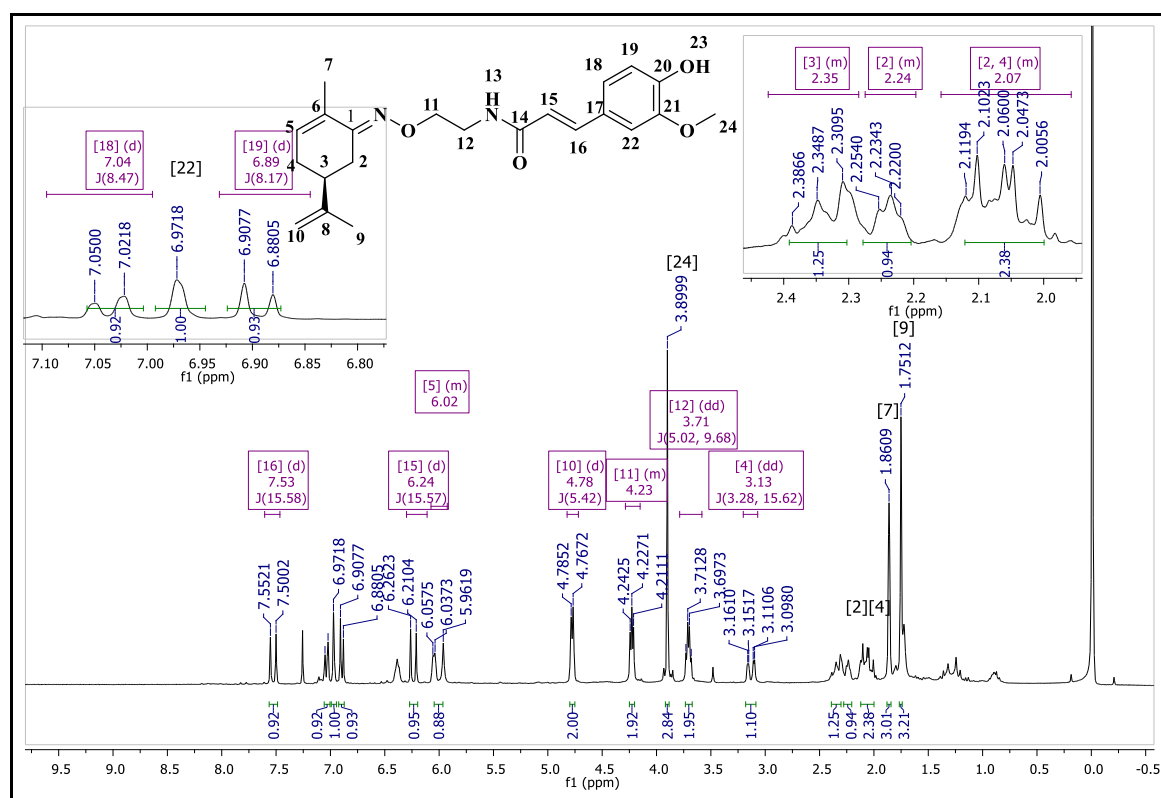
Fonte: do Autor.

Figura 282- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-347**.

Fonte: do Autor.

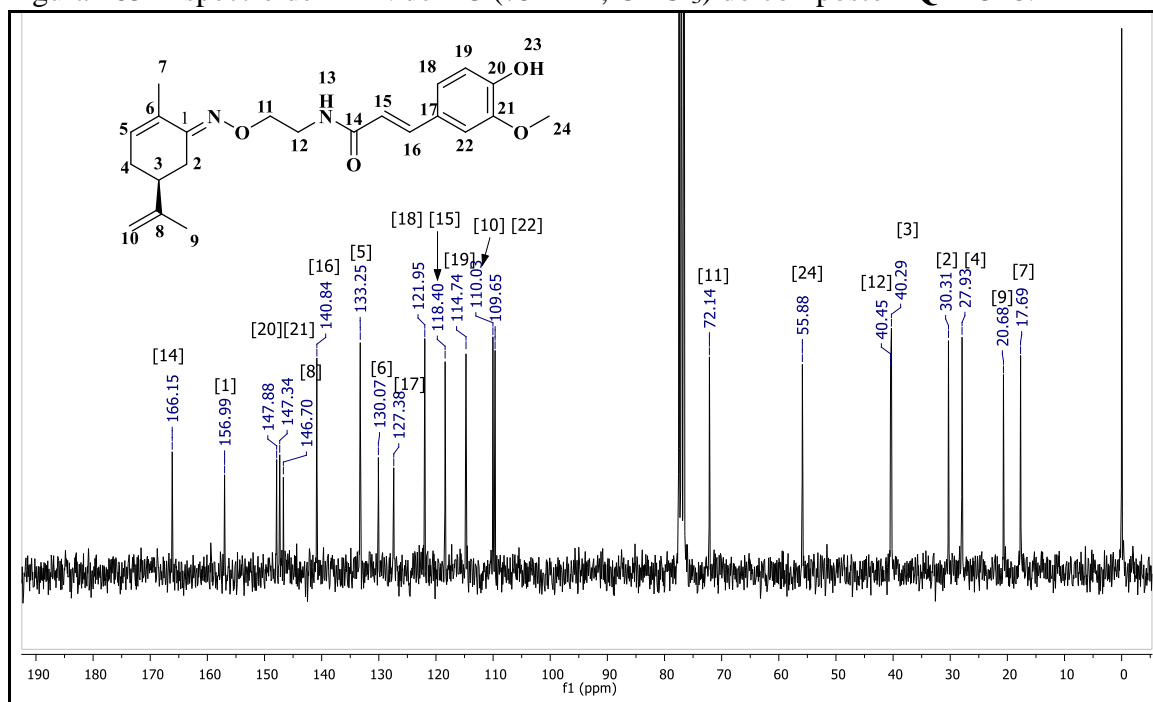
Figura 283- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-348**.

Fonte: do Autor.

Figura 284- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-348**.

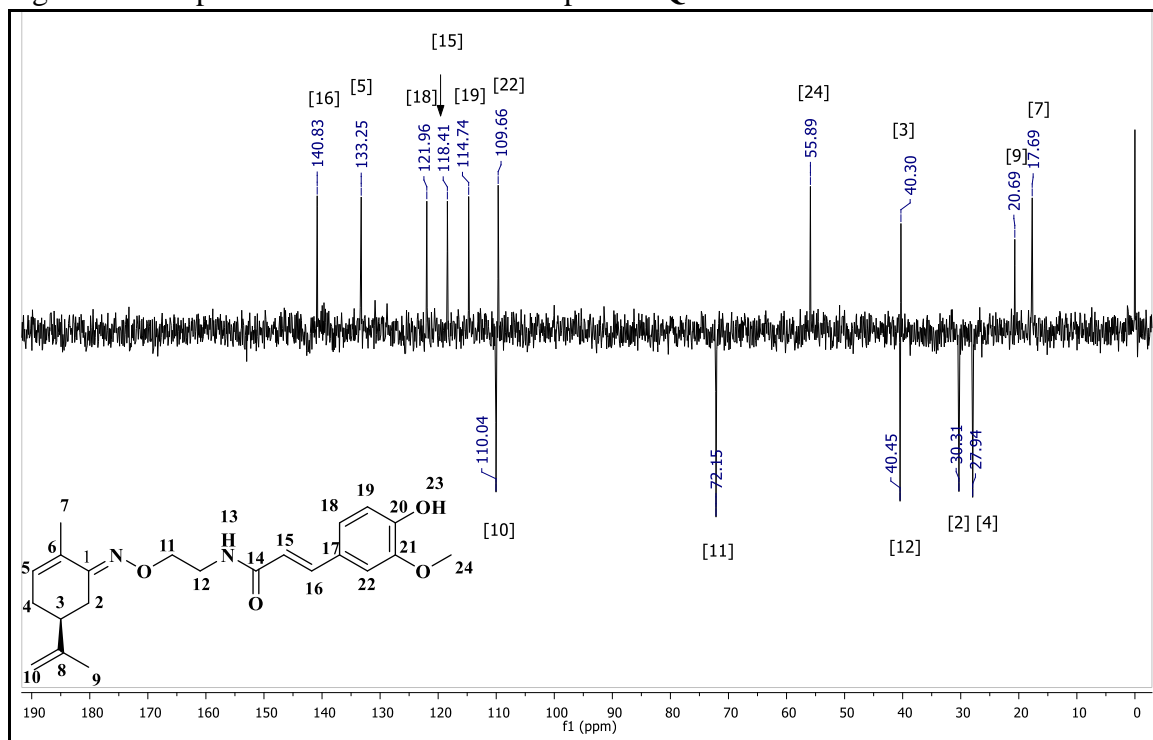
Fonte: do Autor.

Figura 285- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-348.

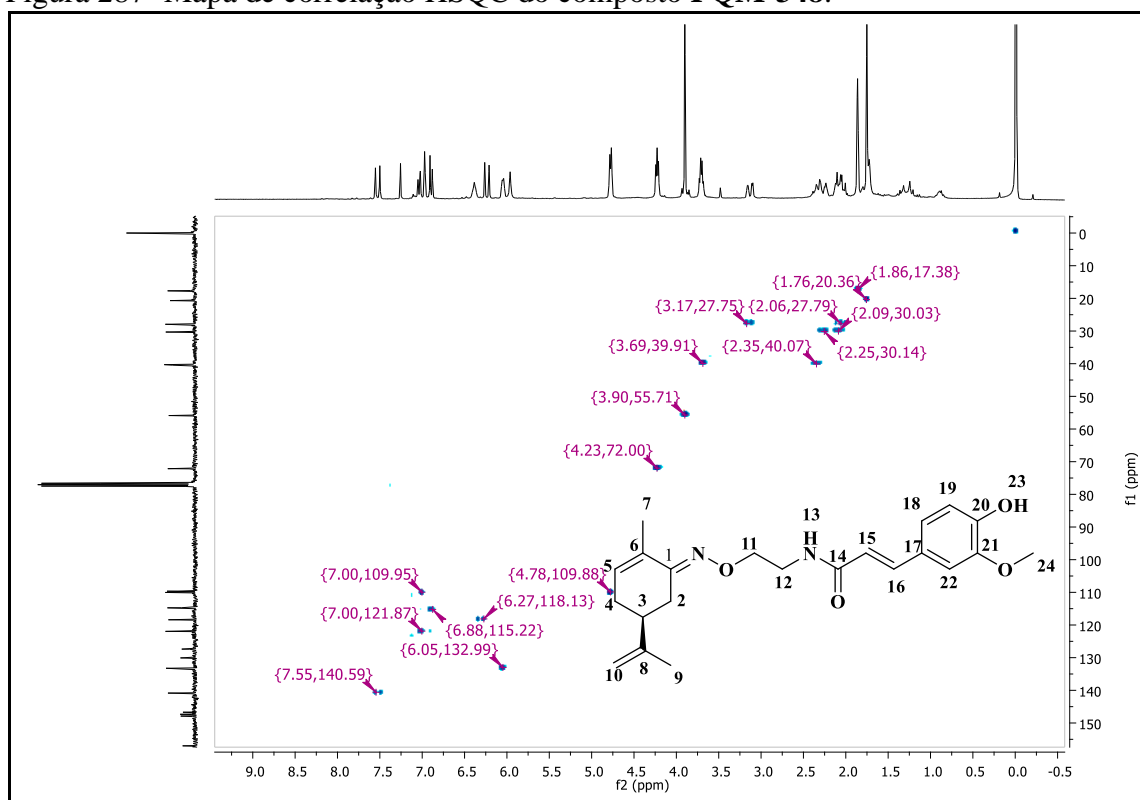


Fonte: do Autor.

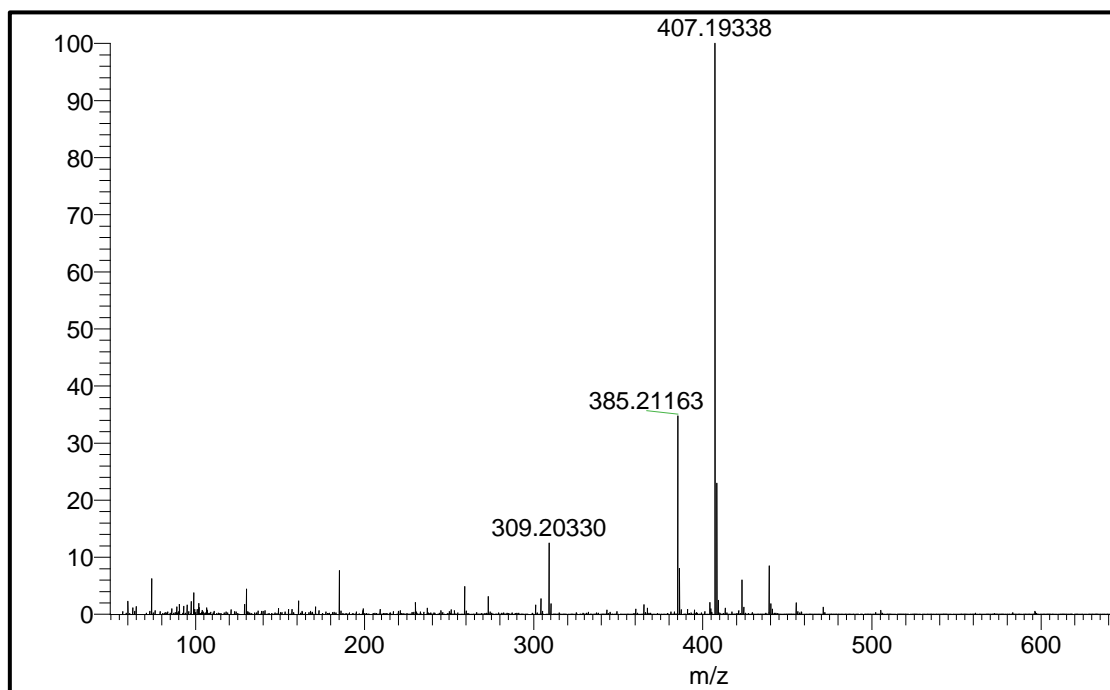
Figura 286- Espectro de DEPT-135 do composto PQM-348.



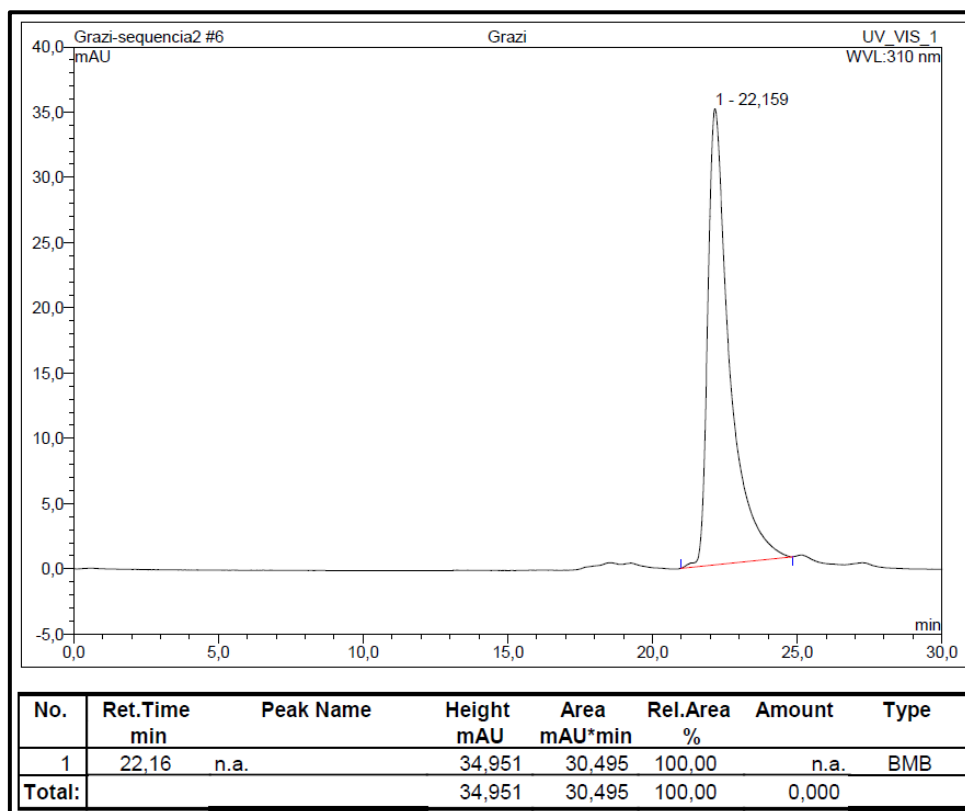
Fonte: do Autor.

Figura 287- Mapa de correlação HSQC do composto **PQM-348**.

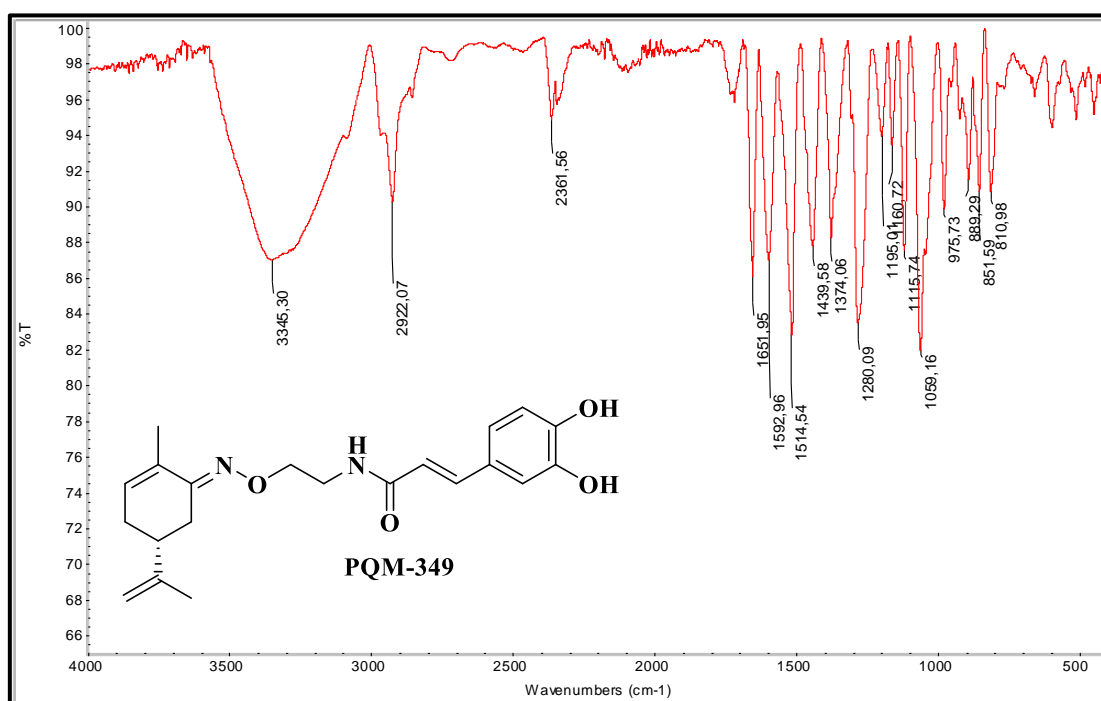
Fonte: do Autor.

Figura 288- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-348**.

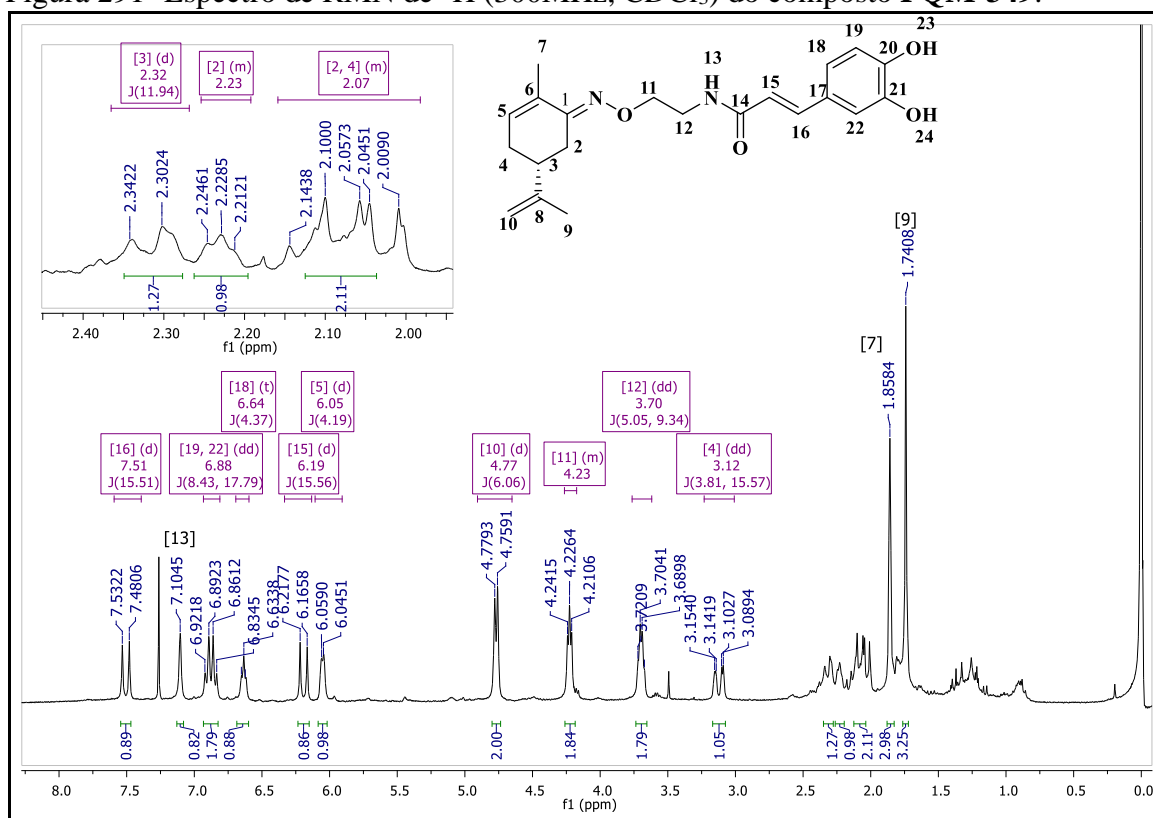
Fonte: do Autor.

Figura 289- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-348**.

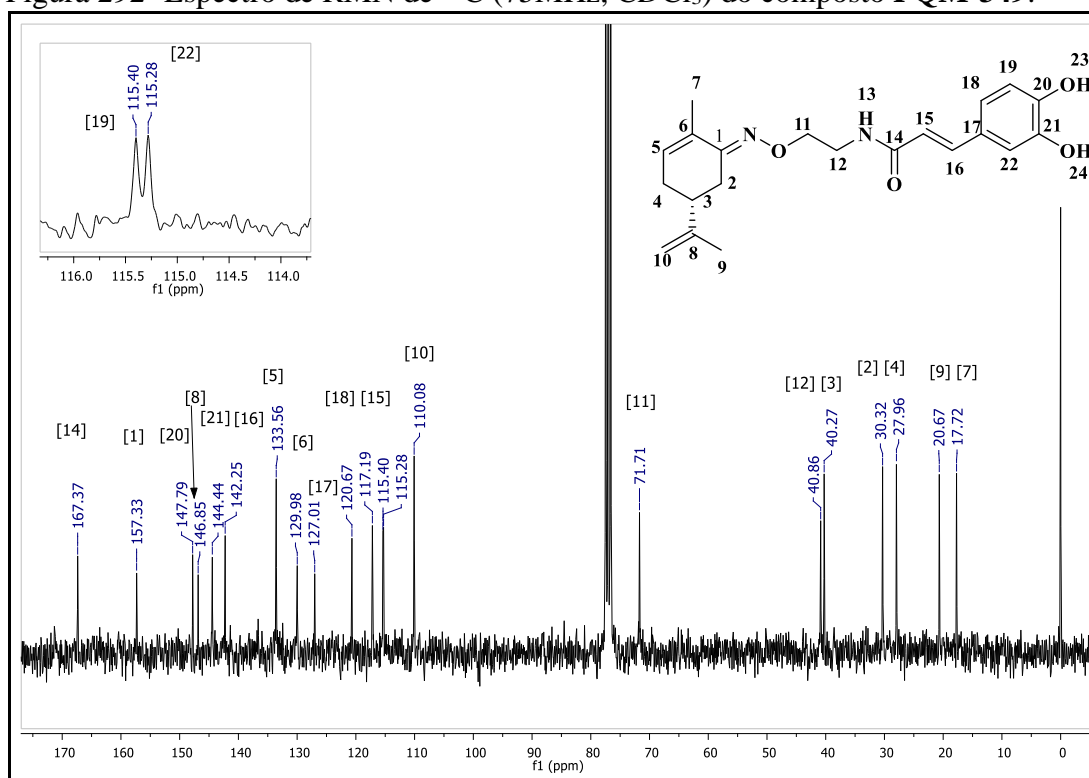
Fonte: do Autor.

Figura 290- Espectro na região do IV (ATR) do composto **PQM-349**.

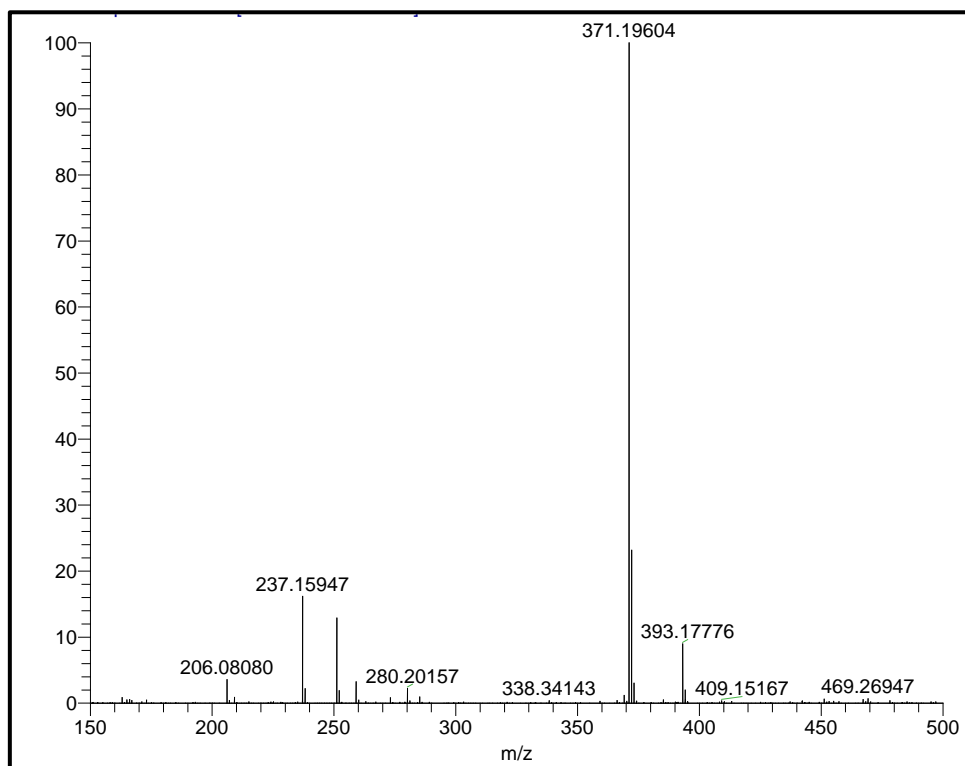
Fonte: do Autor.

Figura 291- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-349.

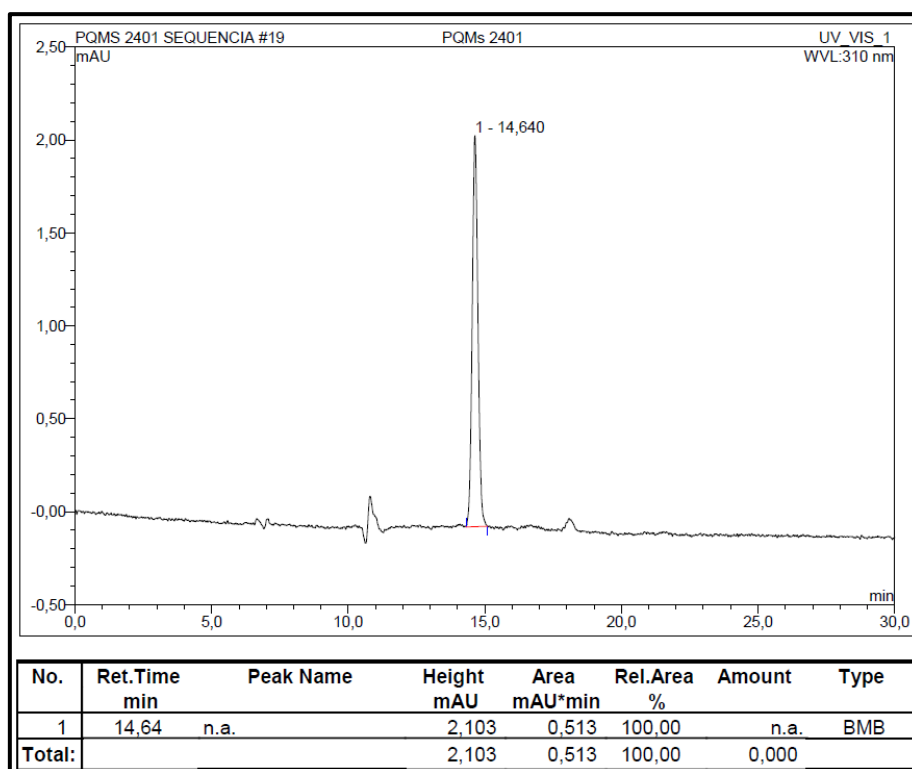
Fonte: do Autor.

Figura 292- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-349.

Fonte: do Autor.

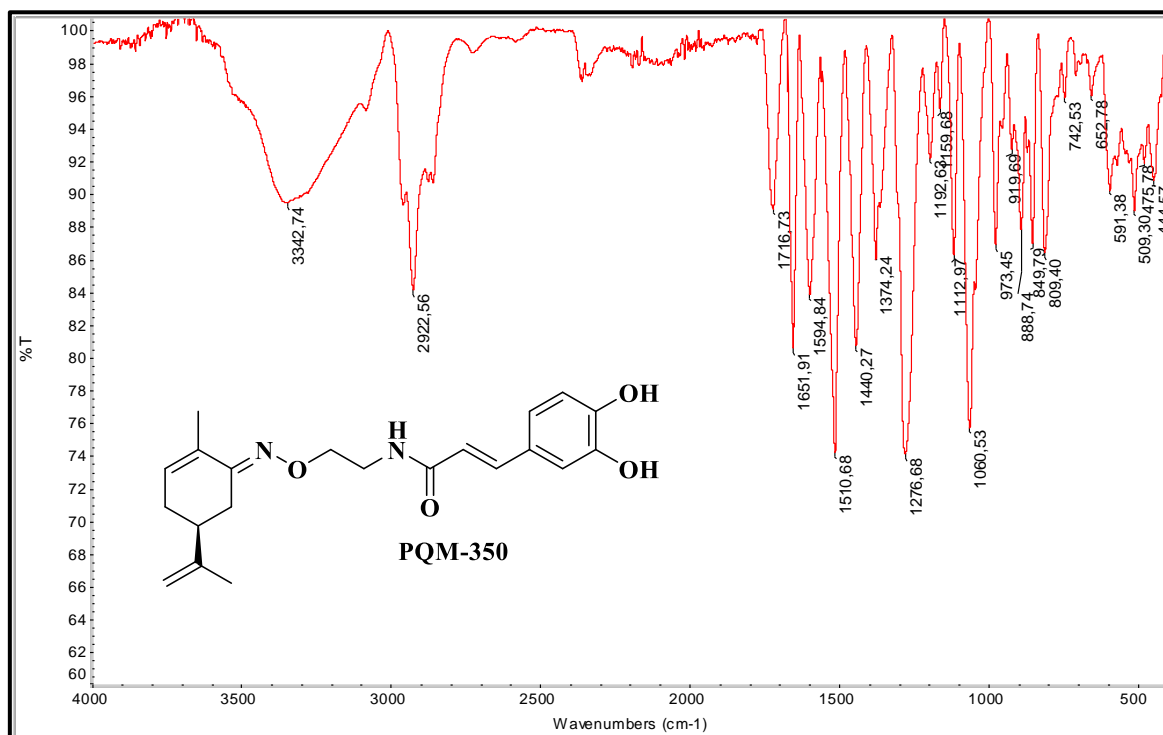
Figura 293- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-349**.

Fonte: do Autor.

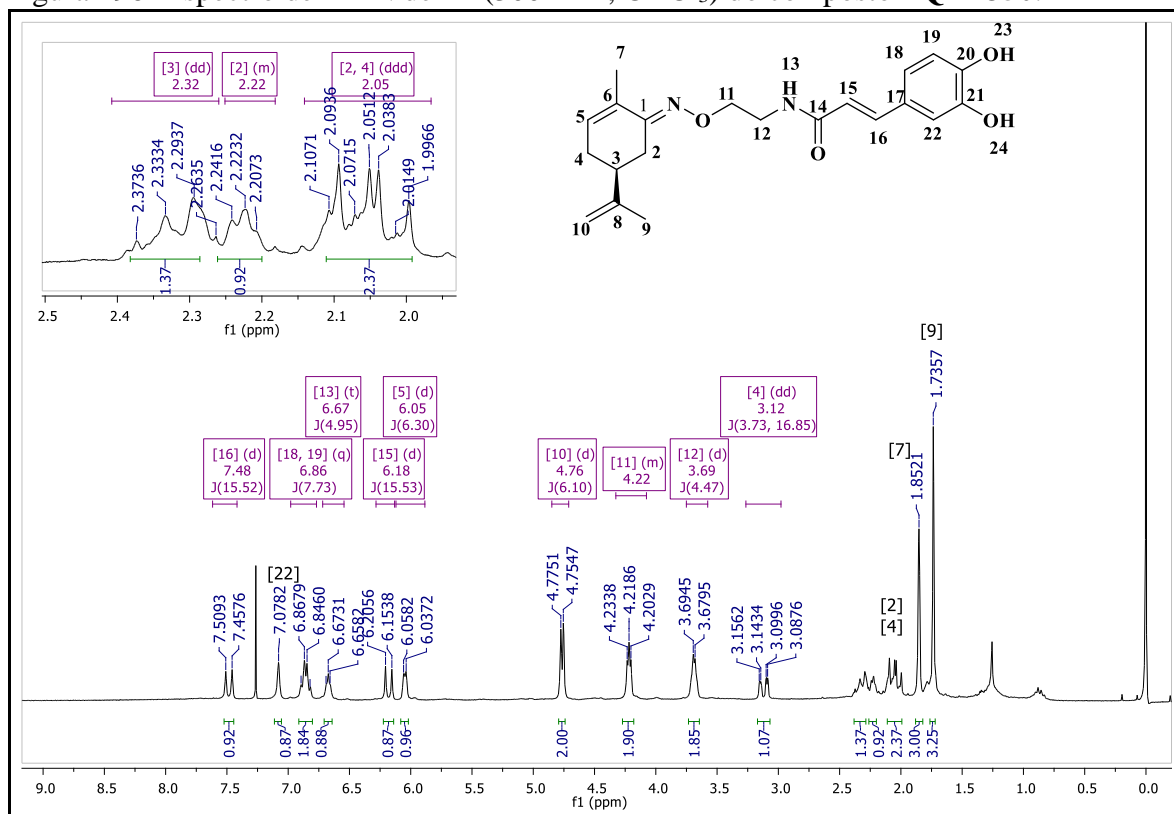
Figura 294- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-349**.

Fonte: do Autor.

Figura 295- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-350.

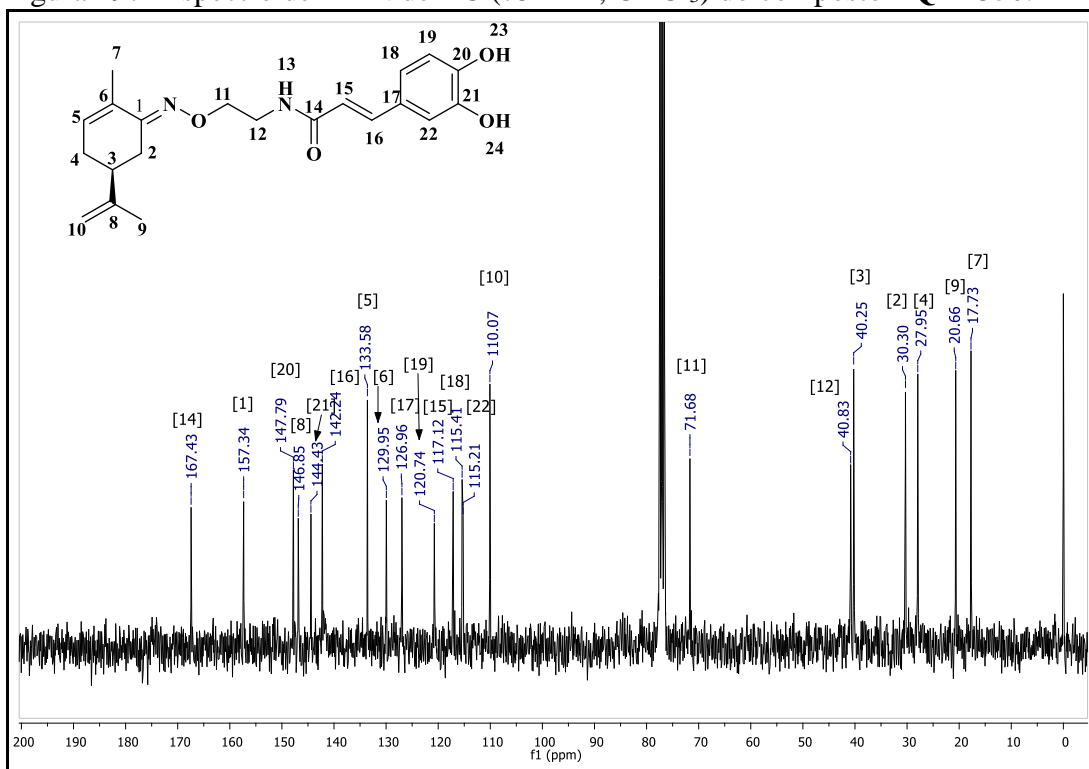


Fonte: do Autor.

Figura 296- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-350.

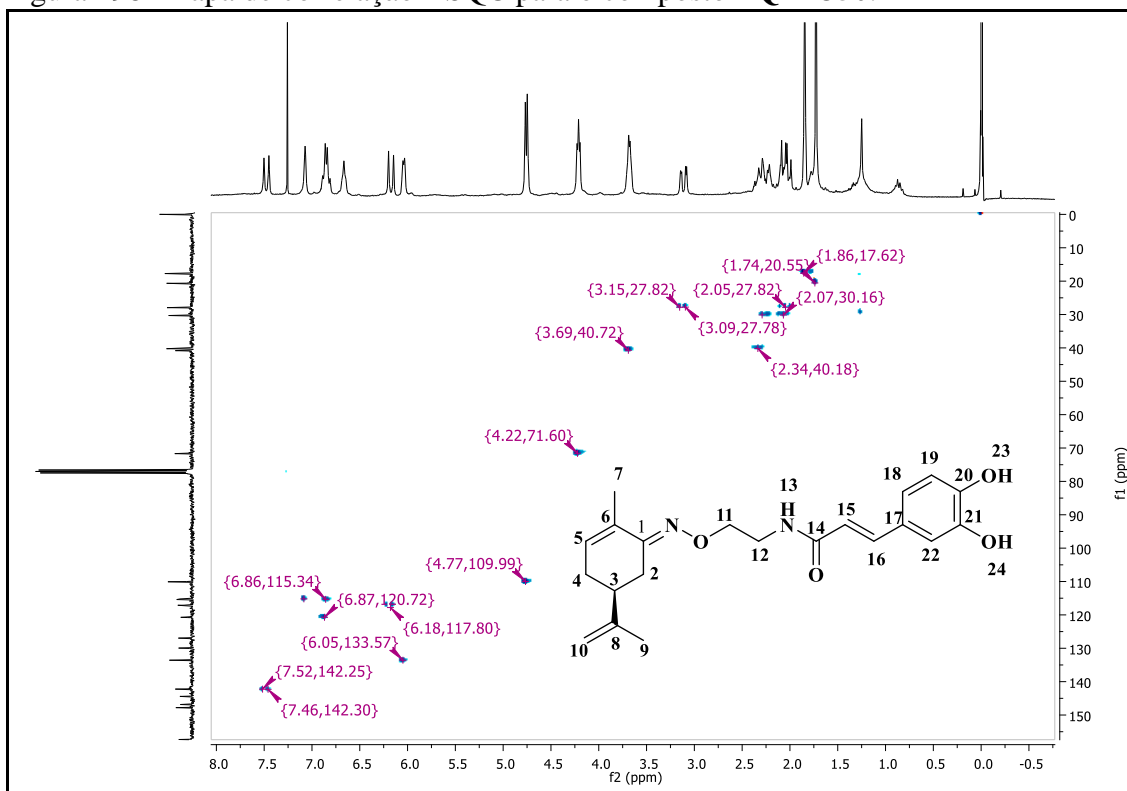
Fonte: do Autor.

Figura 297- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-350.

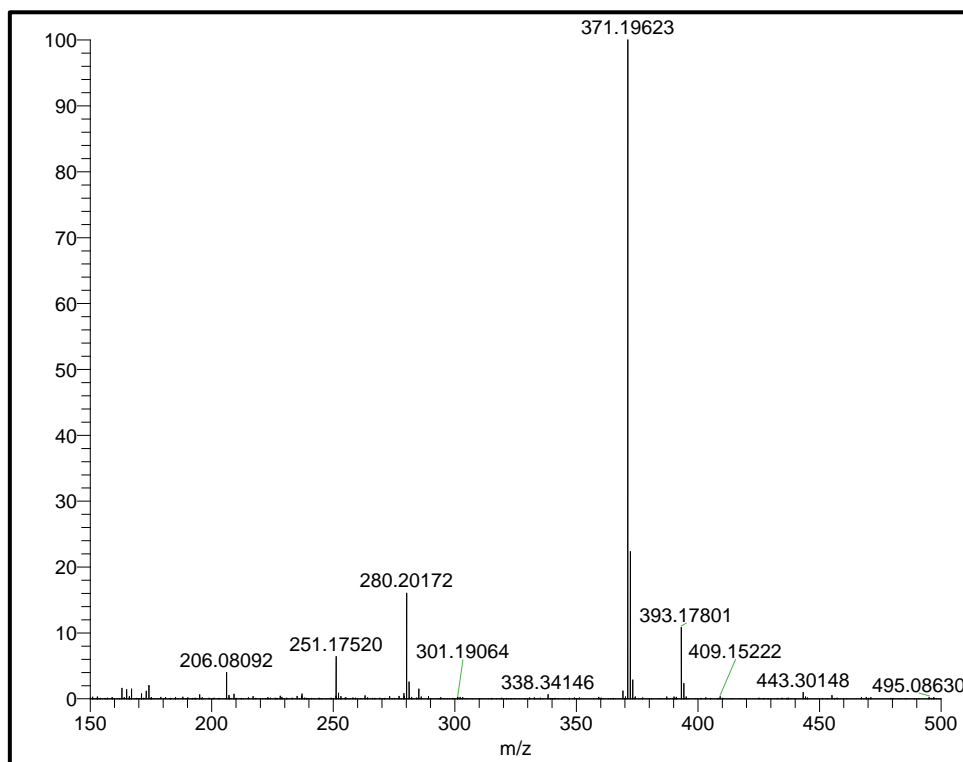


Fonte: do Autor.

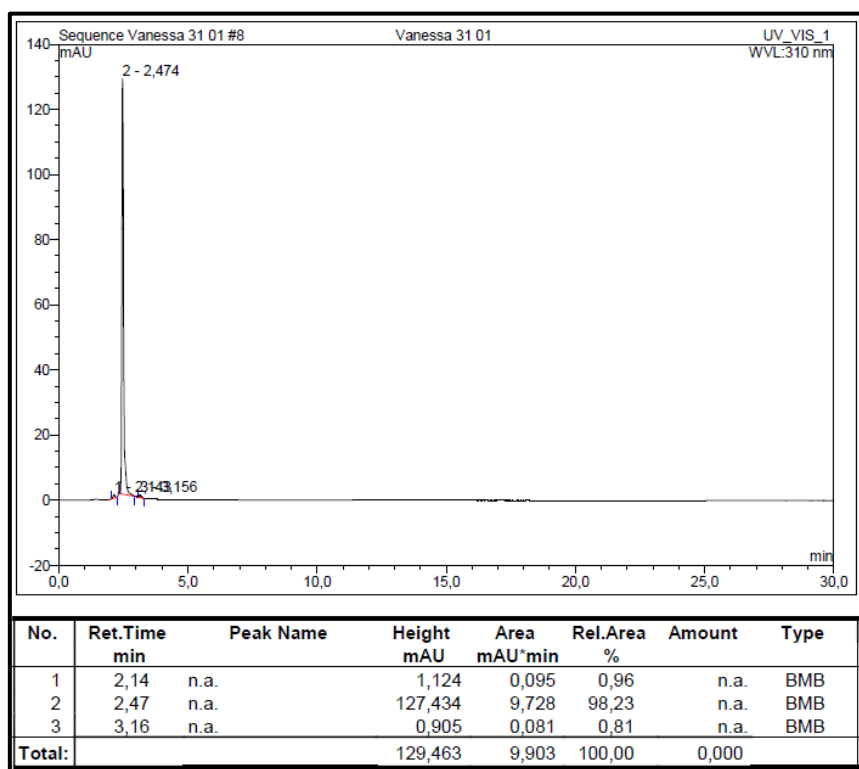
Figura 298- Mapa de correlação HSQC para o composto PQM-350.



Fonte: do Autor.

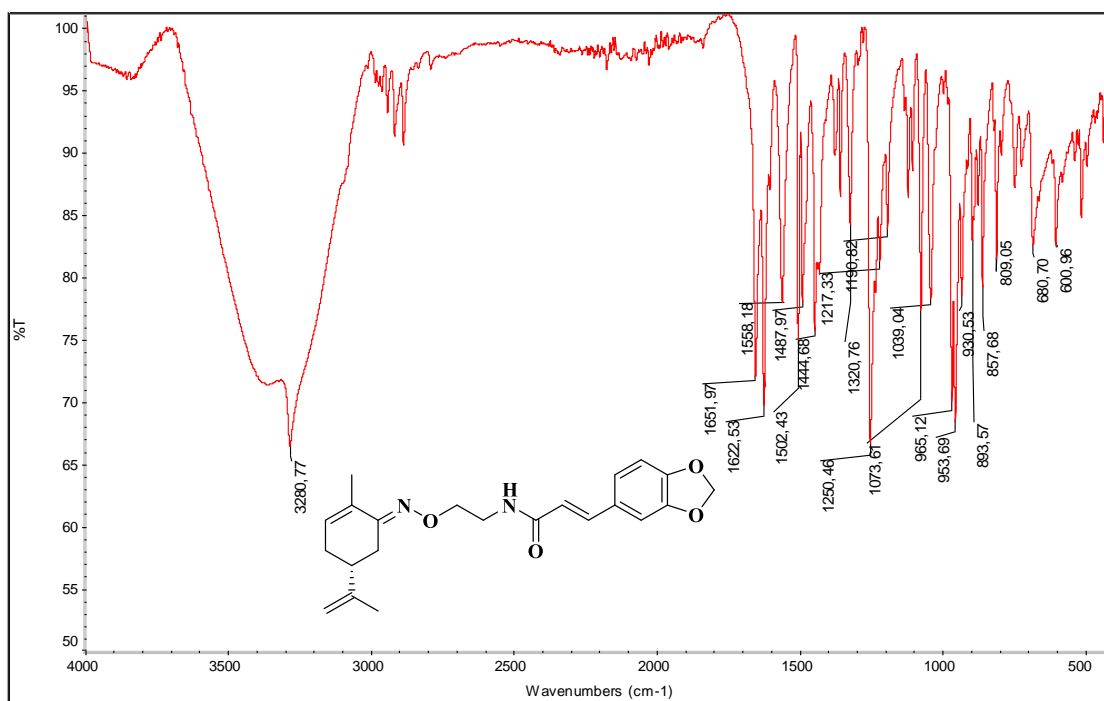
Figura 299- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-350**.

Fonte: do Autor.

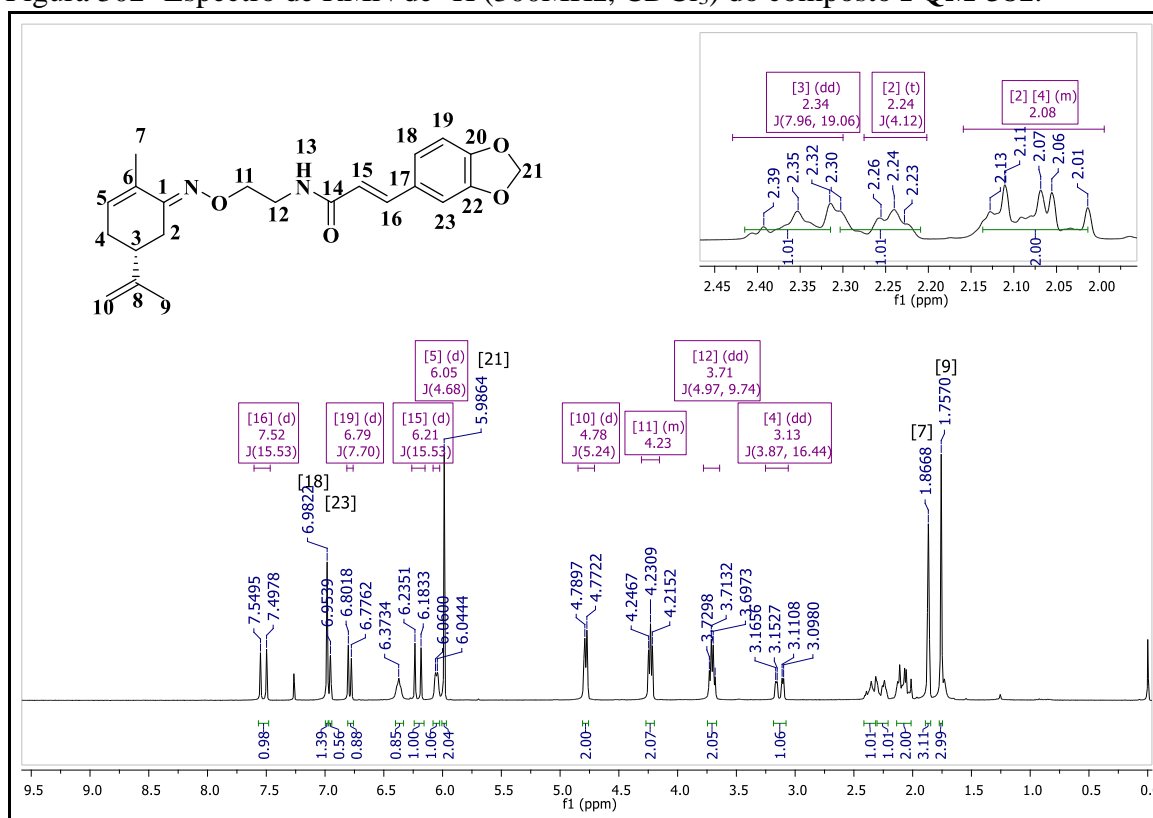
Figura 300- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-350**.

Fonte: do Autor.

Figura 301- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-381.

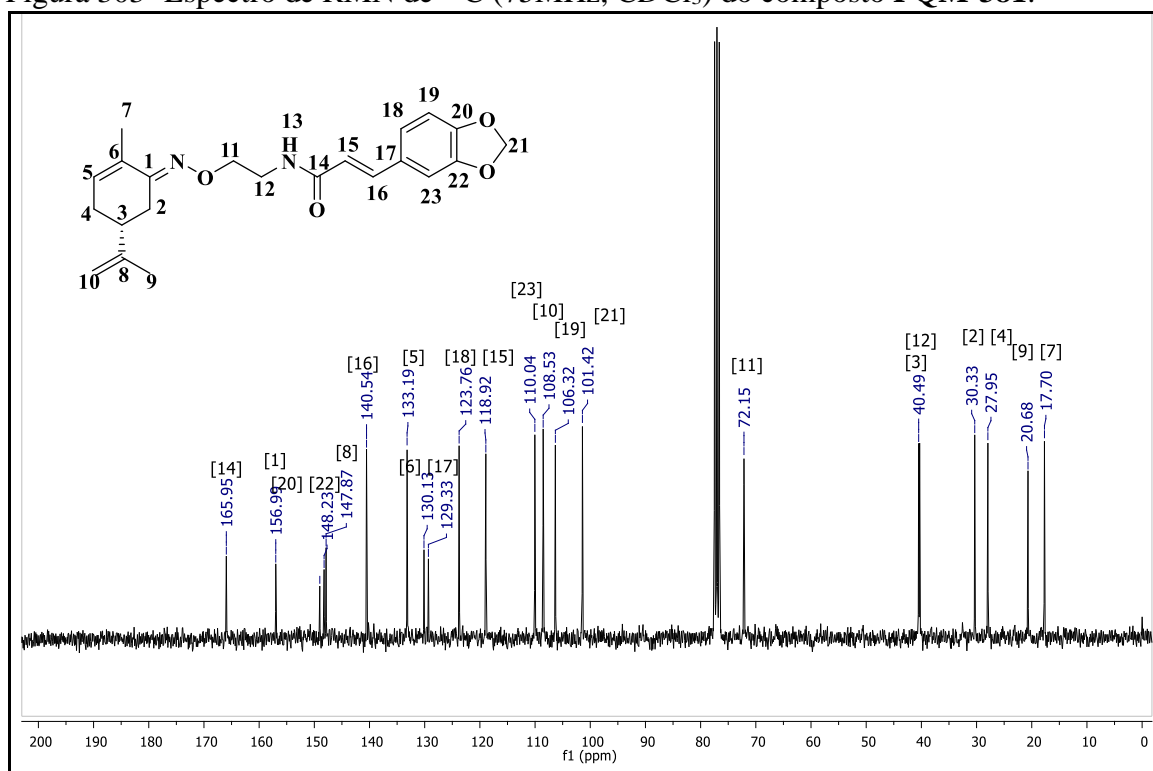


Fonte: do Autor.

Figura 302- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-381.

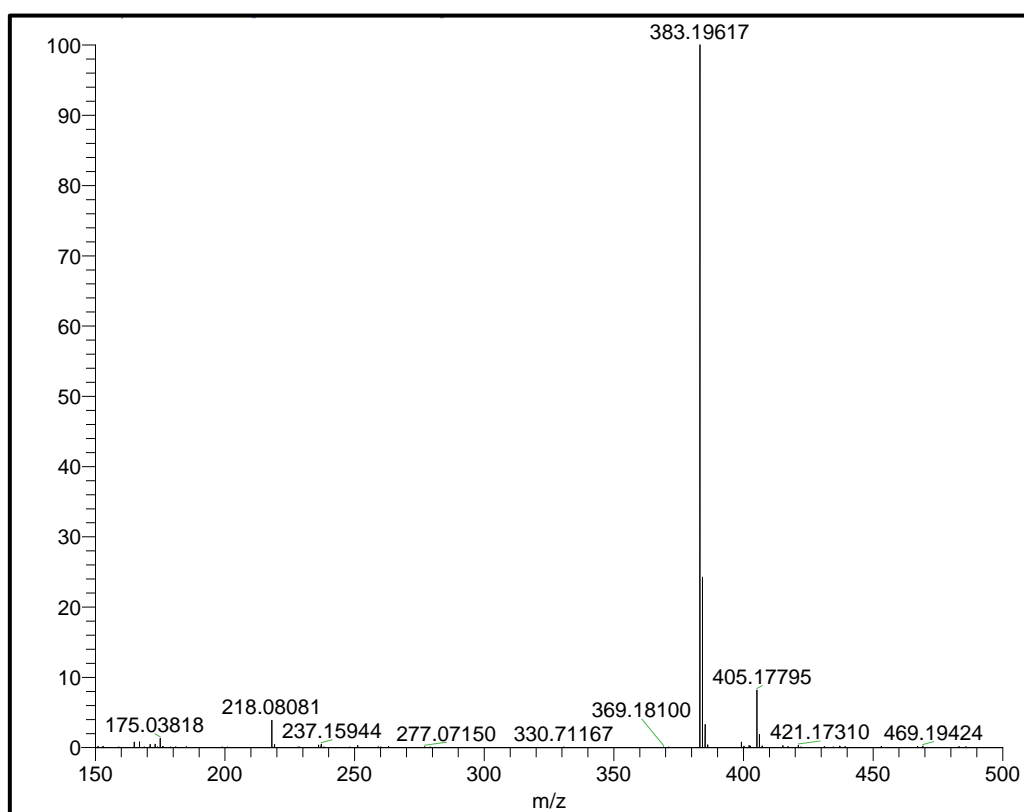
Fonte: do Autor.

Figura 303- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-381**.

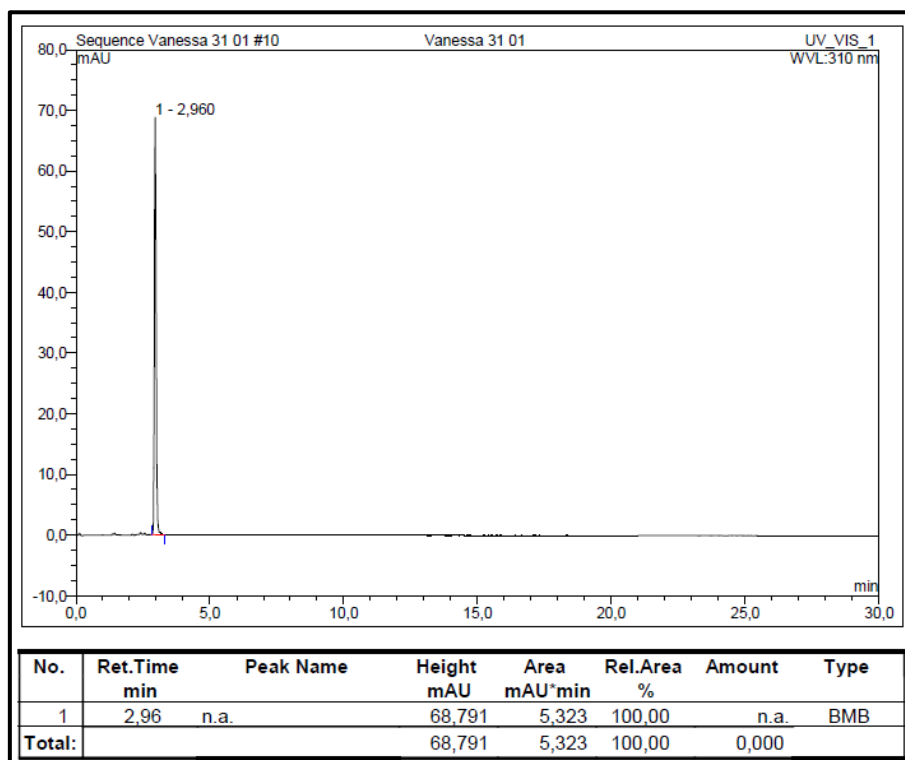


Fonte: do Autor.

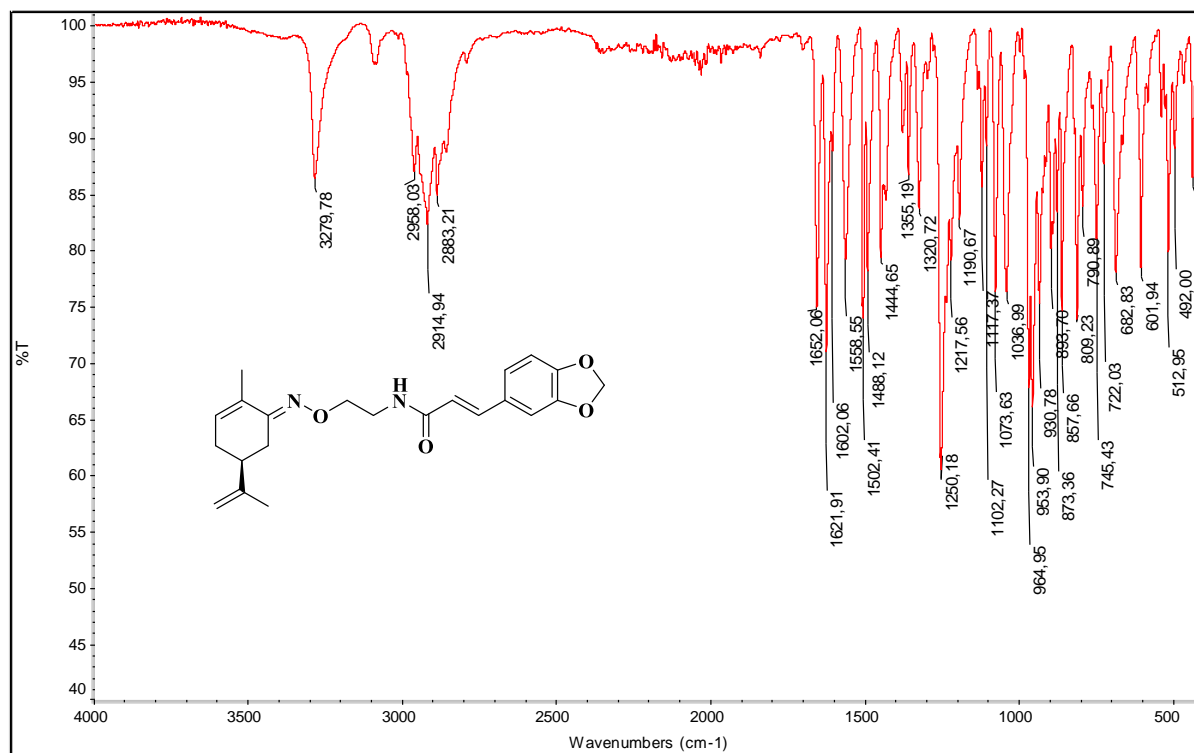
Figura 304- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-381**.



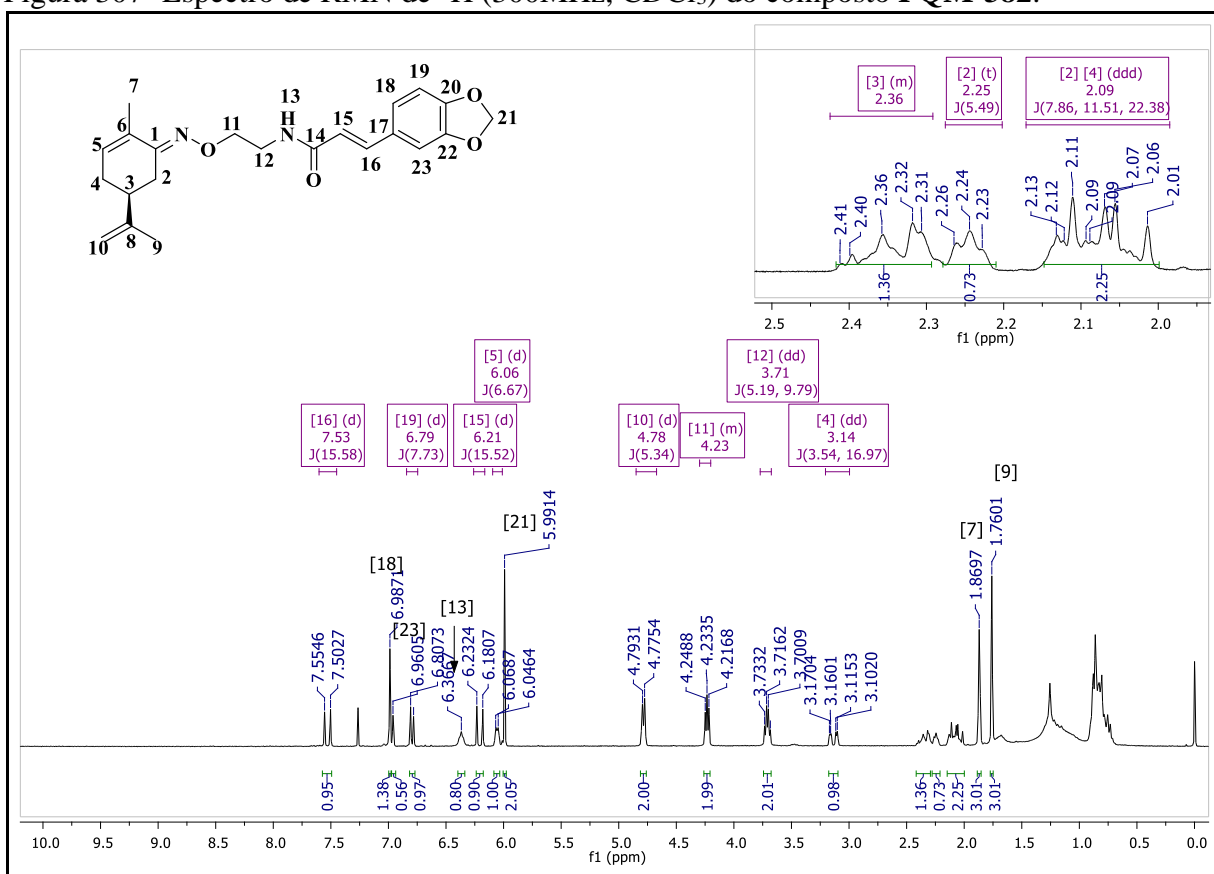
Fonte: do Autor.

Figura 305- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-381**.

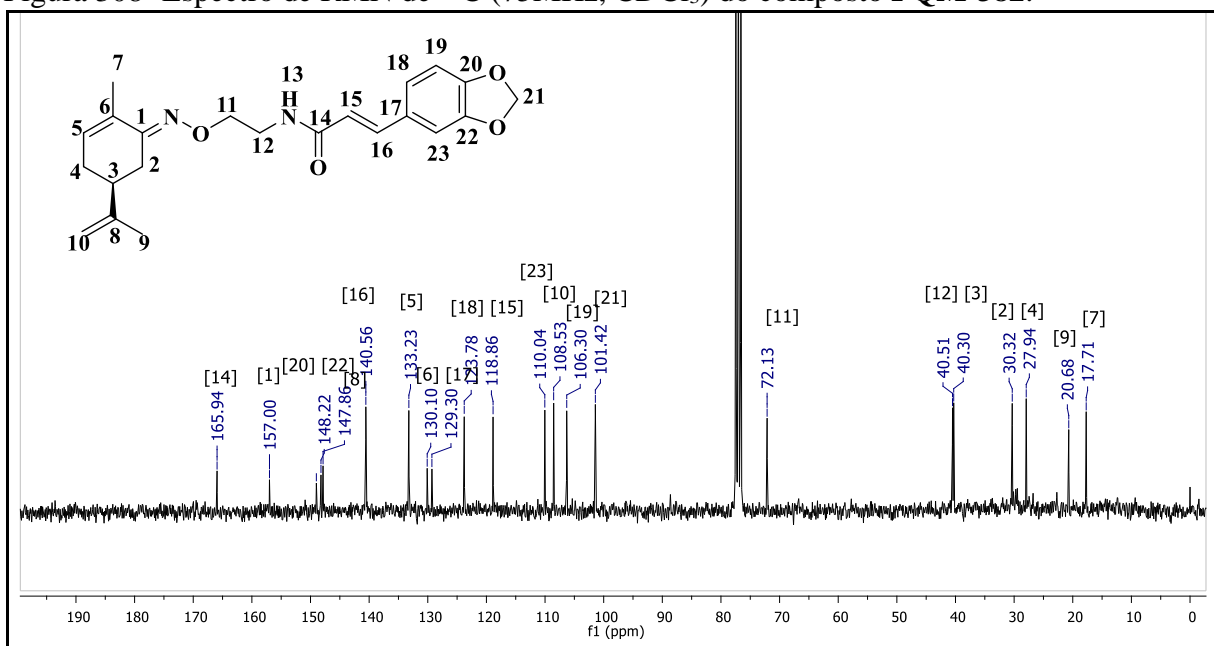
Fonte: do Autor.

Figura 306- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-382**.

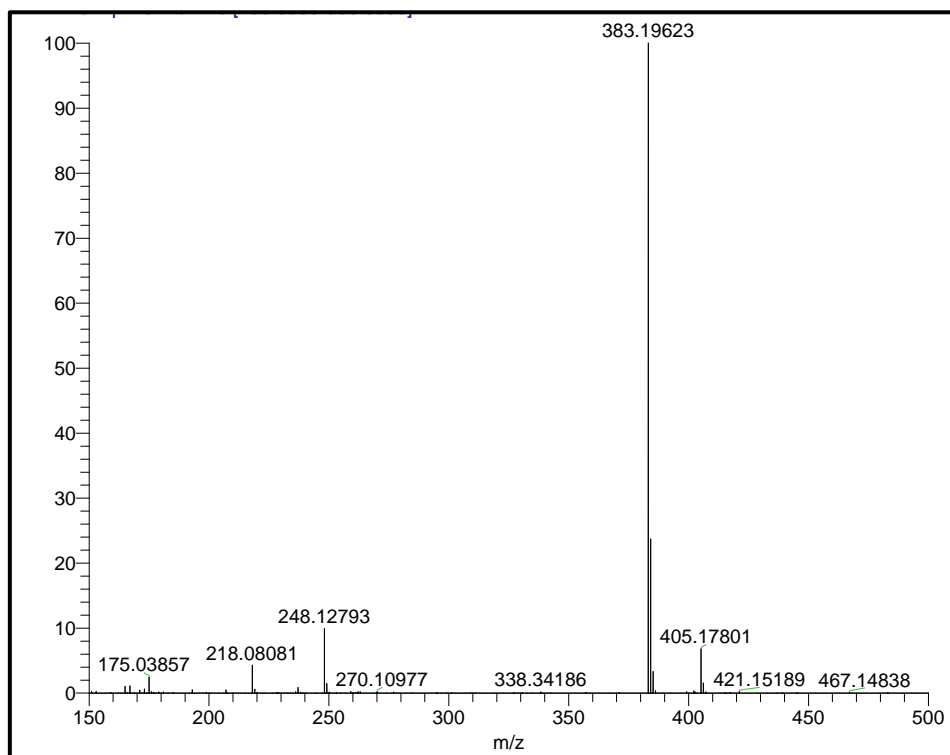
Fonte: do Autor.

Figura 307- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-382.

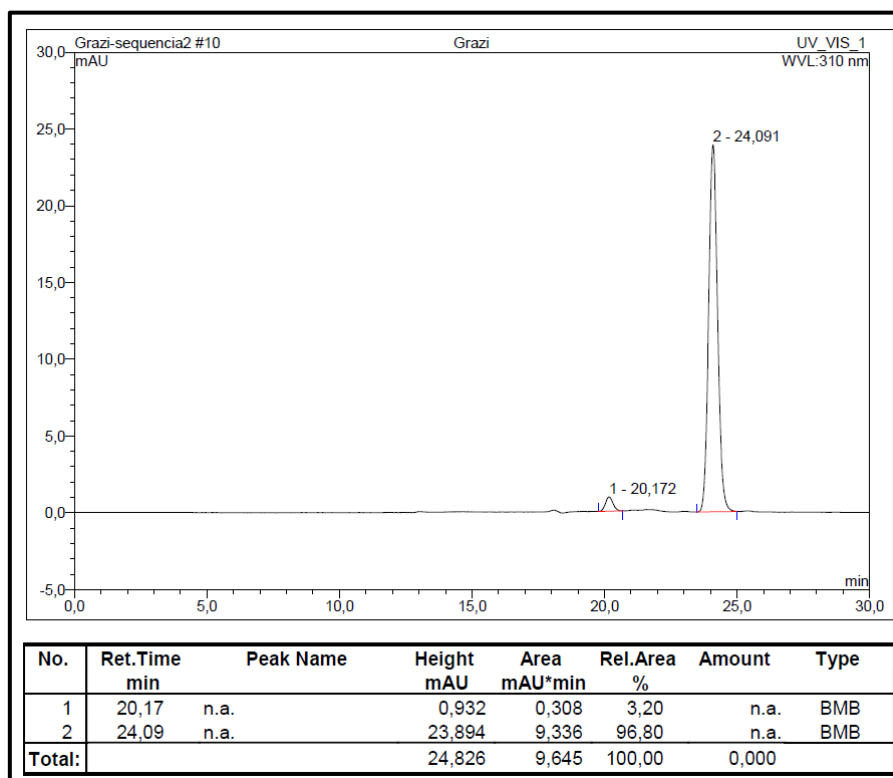
Fonte: do Autor.

Figura 308- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-382.

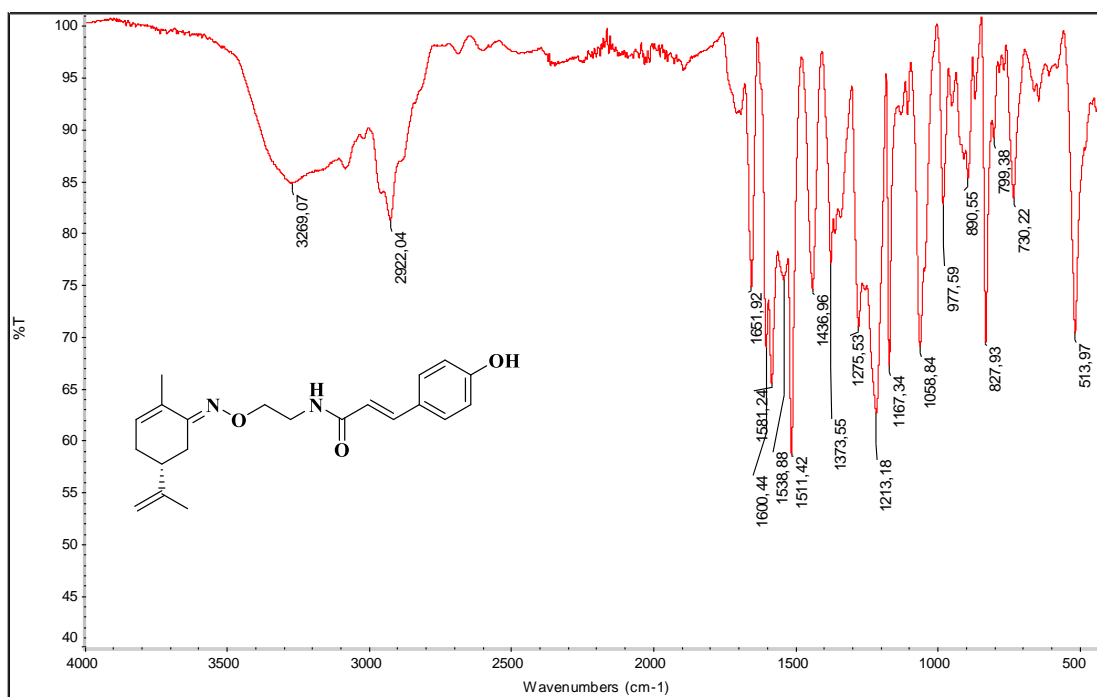
Fonte: do Autor.

Figura 309- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-382**.

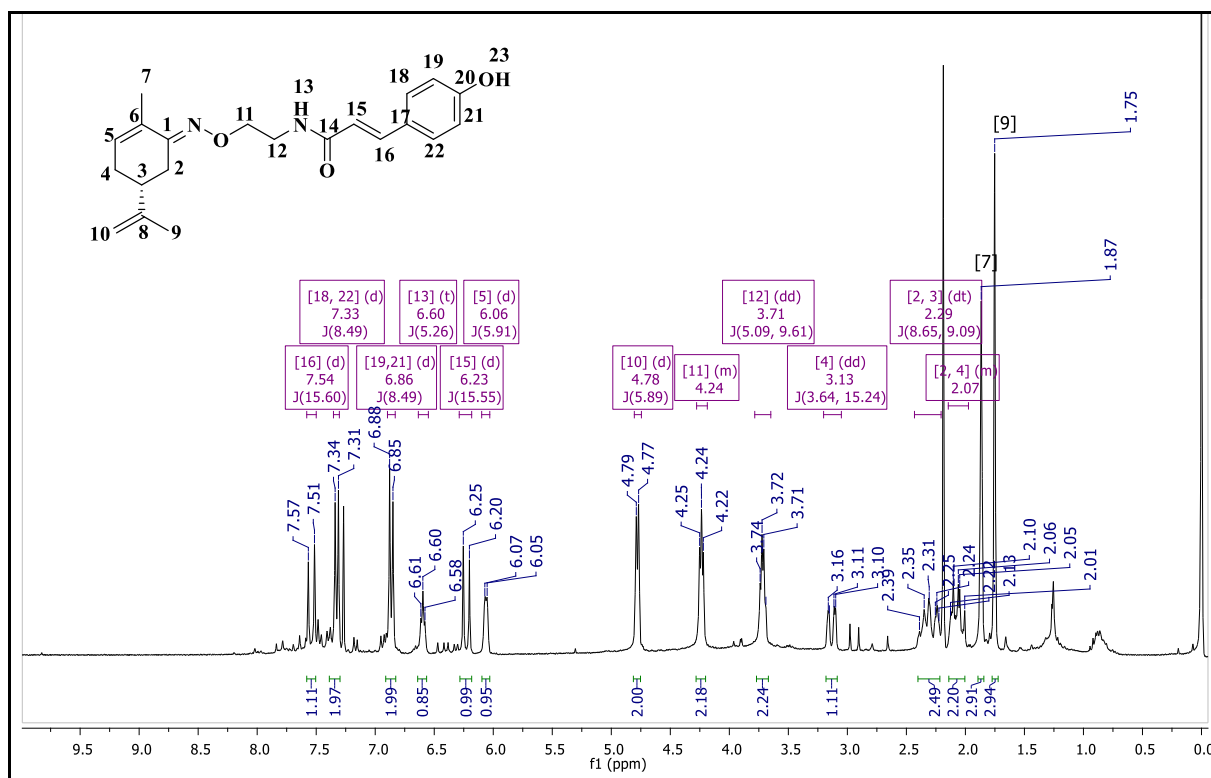
Fonte; do Autor.

Figura 310- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-382**.

Fonte: do Autor.

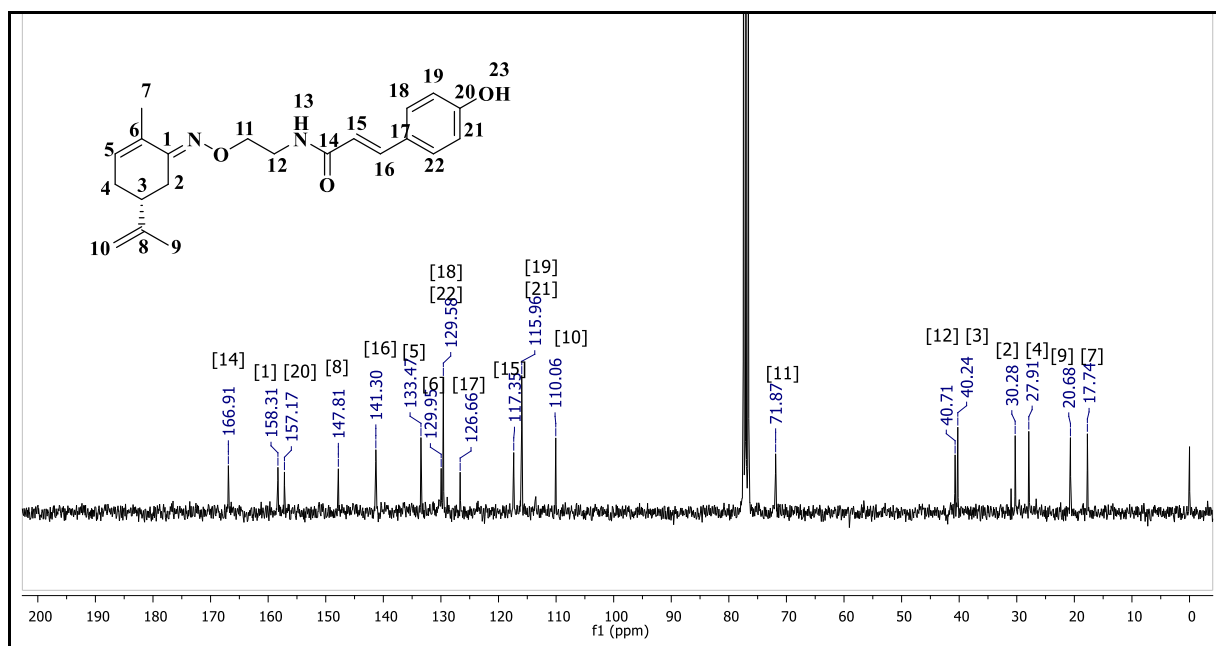
Figura 311- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-383**.

Fonte: do Autor.

Figura 312- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto **PQM-383**.

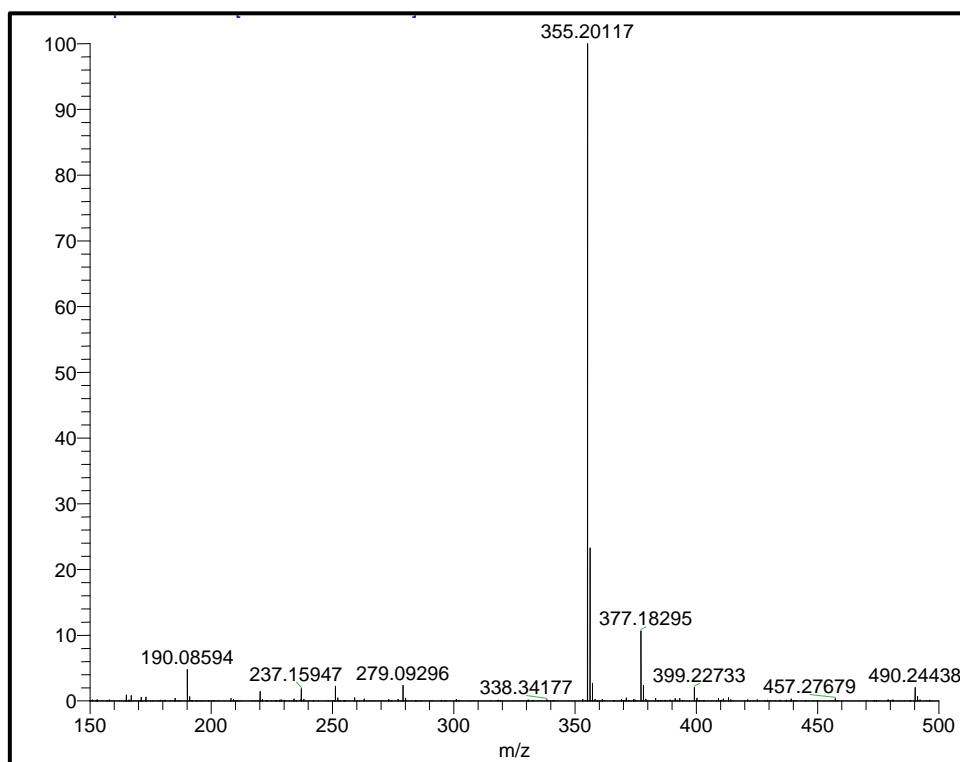
Fonte: do Autor.

Figura 313- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-383**.

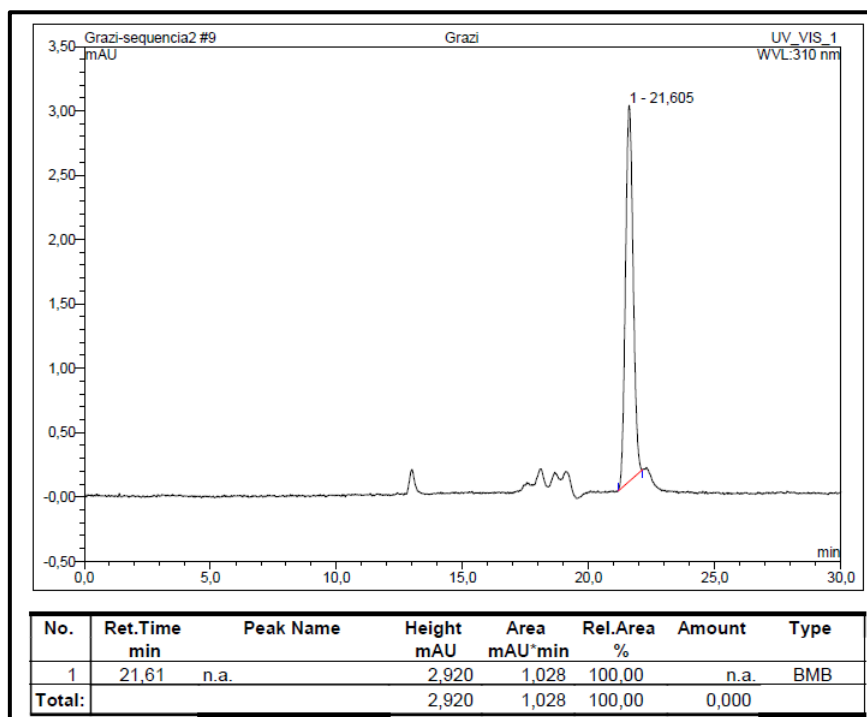


Fonte: do Autor.

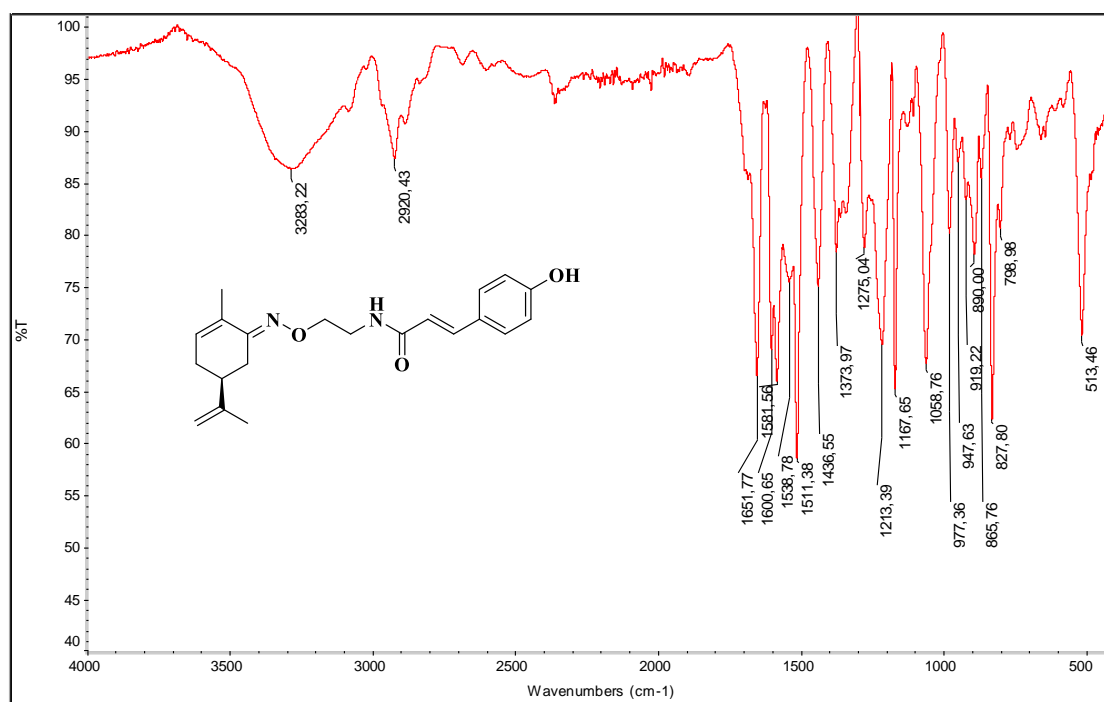
Figura 314- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-383**.



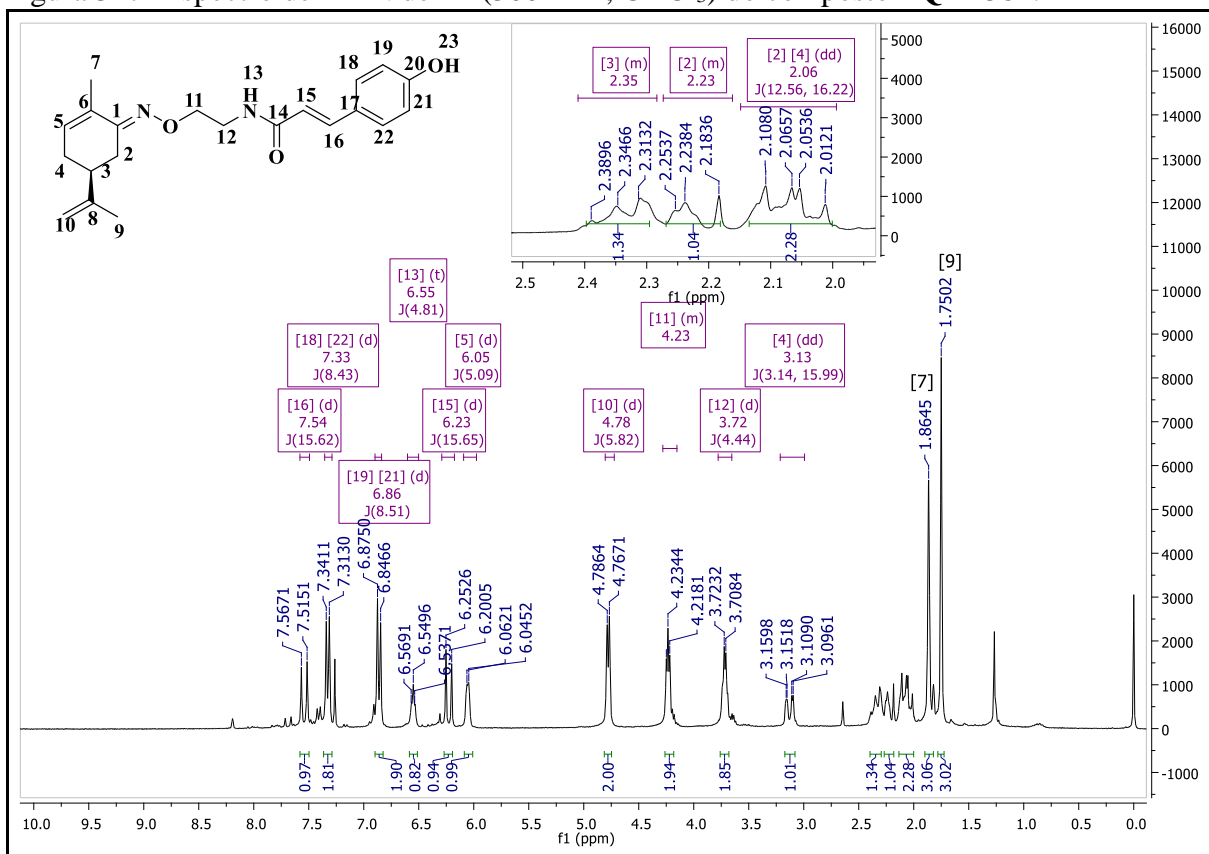
Fonte: do Autor.

Figura 315- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-383**.

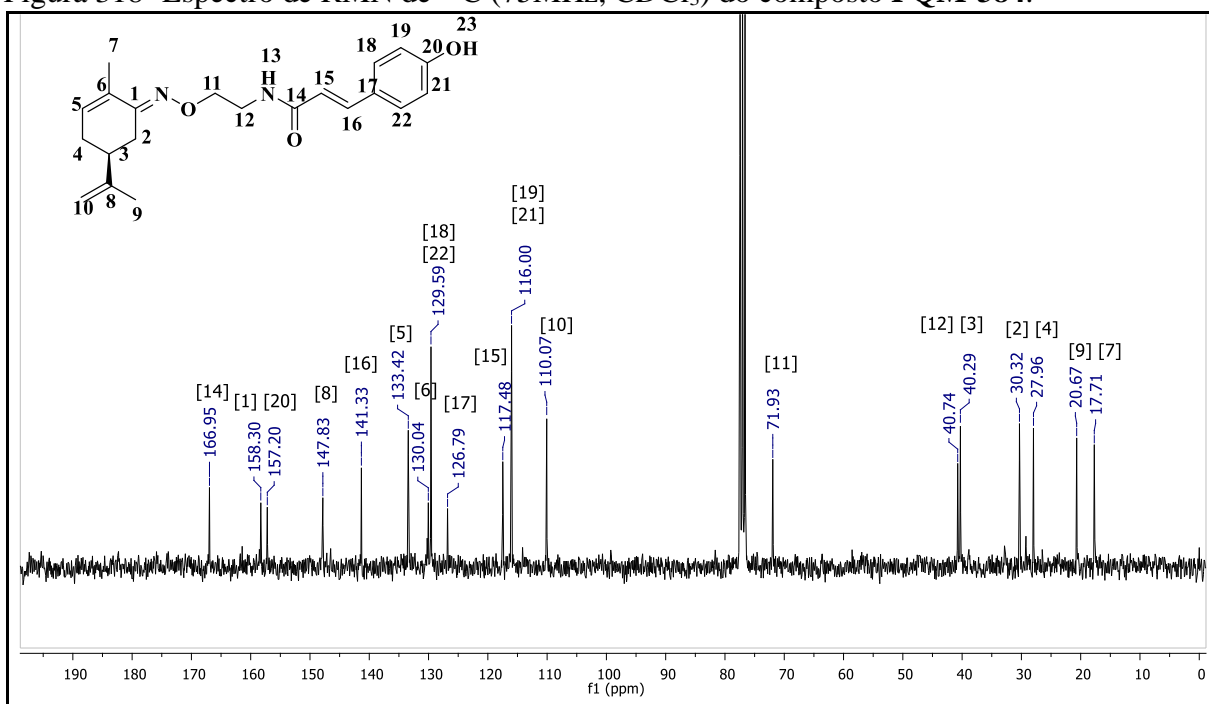
Fonte: do Autor.

Figura 316- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-384**.

Fonte: do Autor.

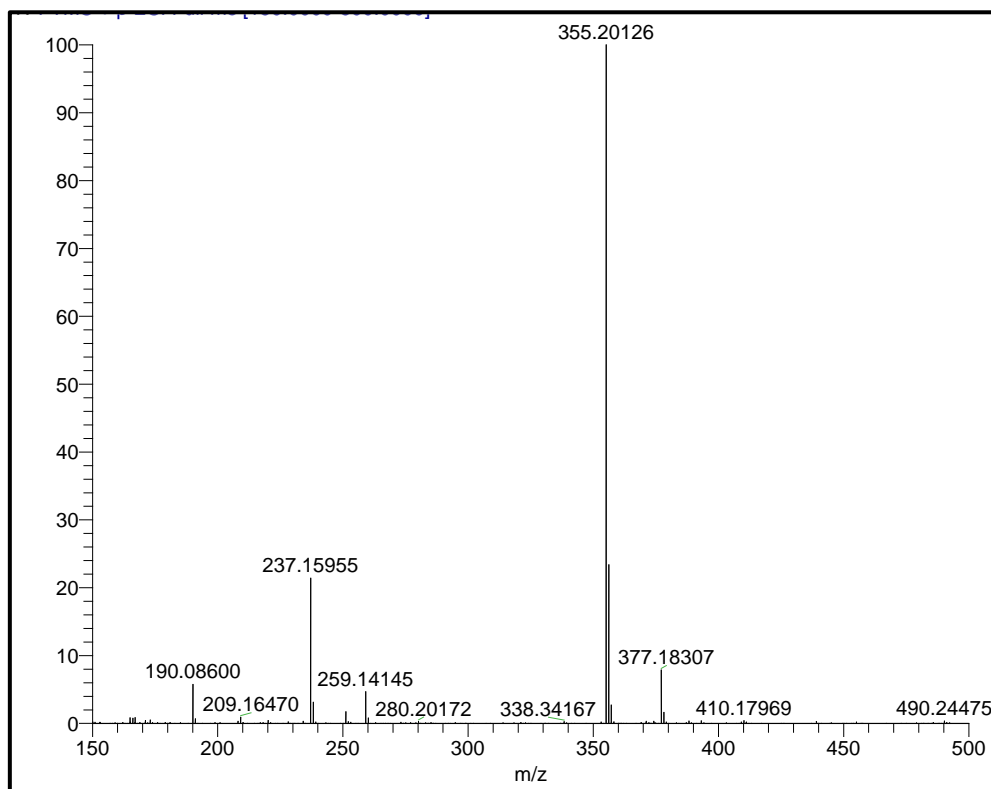
Figura 317- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-384.

Fonte: do Autor.

Figura 318- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-384.

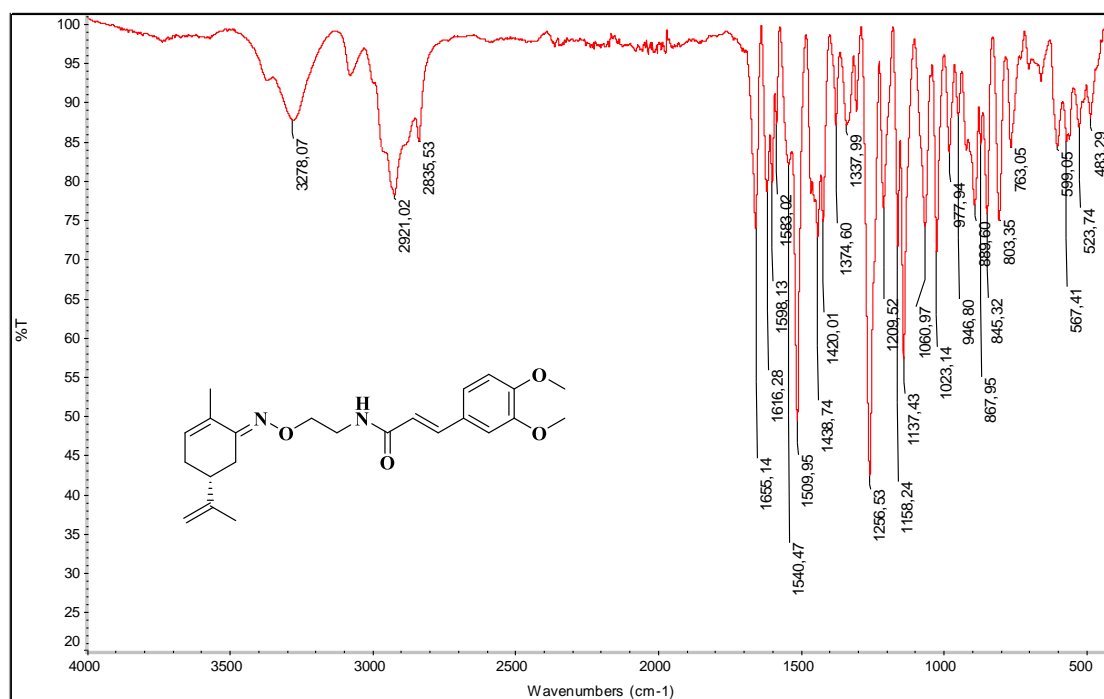
Fonte: do Autor.

Figura 319- Espectro de Massas (ESI) do composto PQM-384.

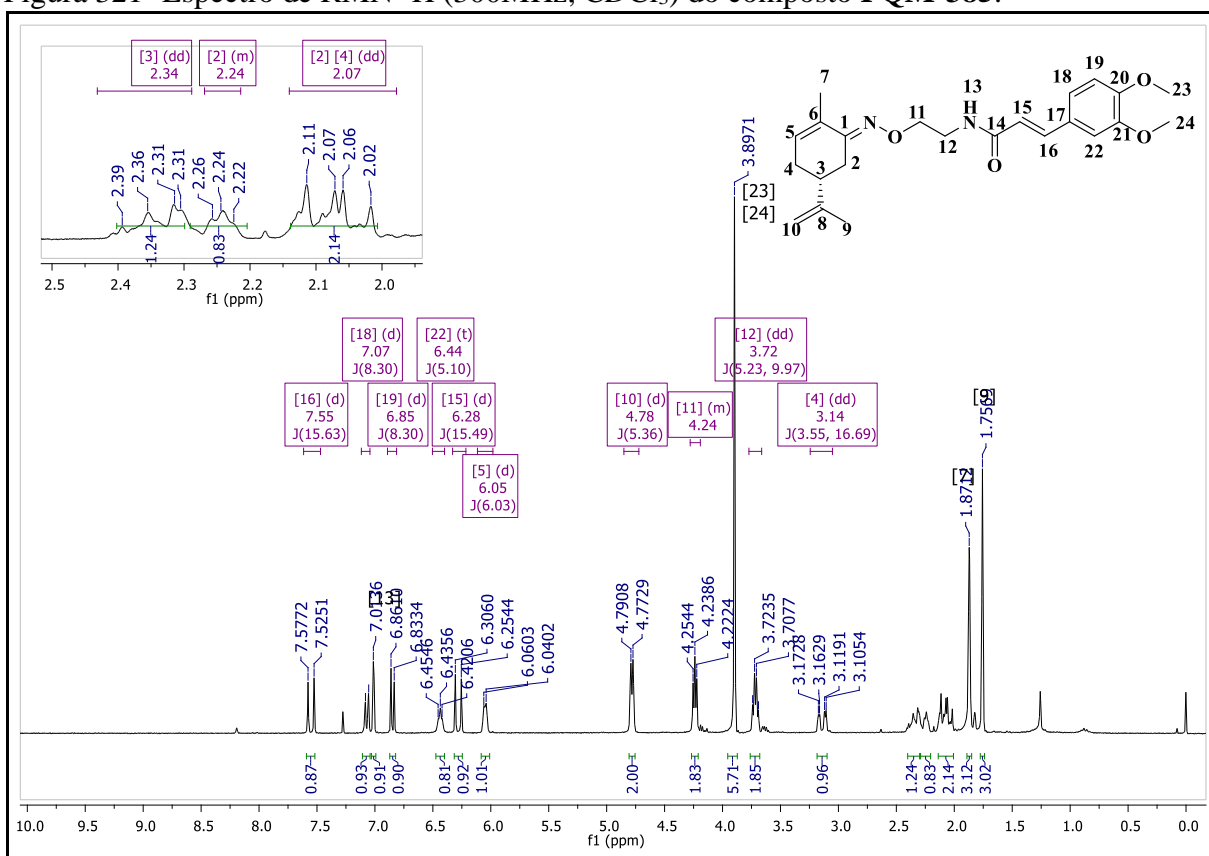


Fonte: do Autor.

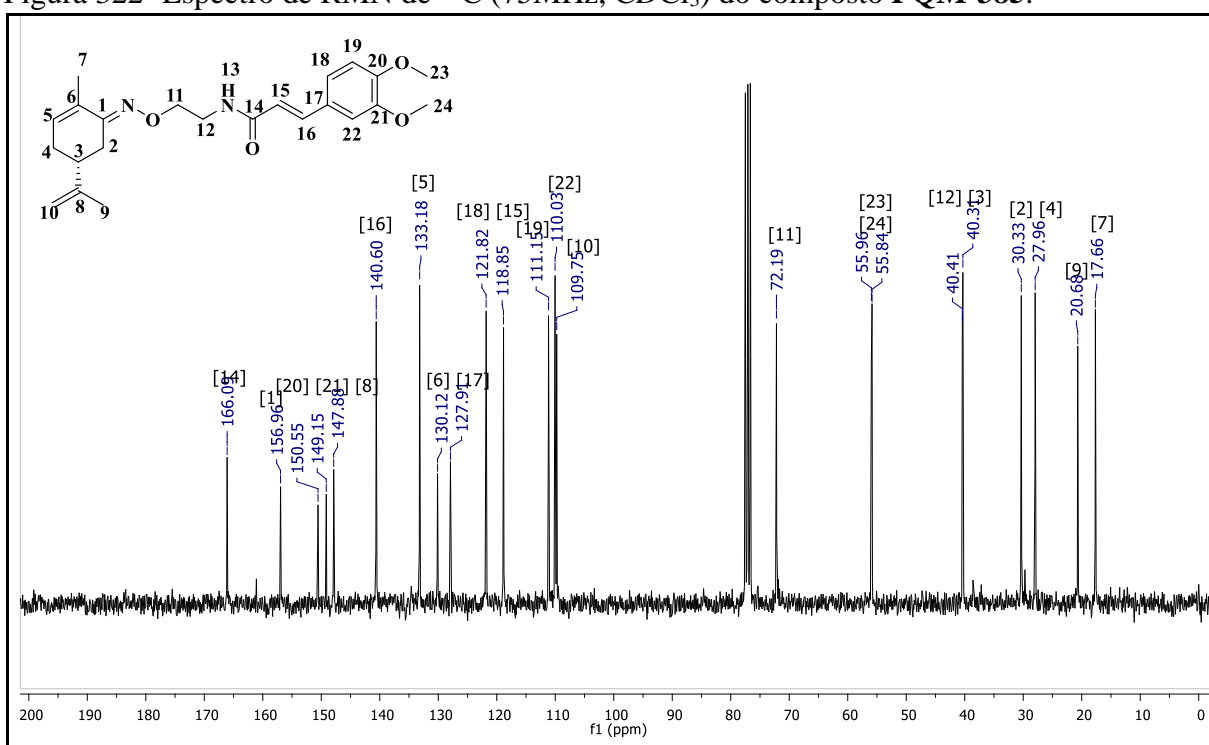
Figura 320- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-385.



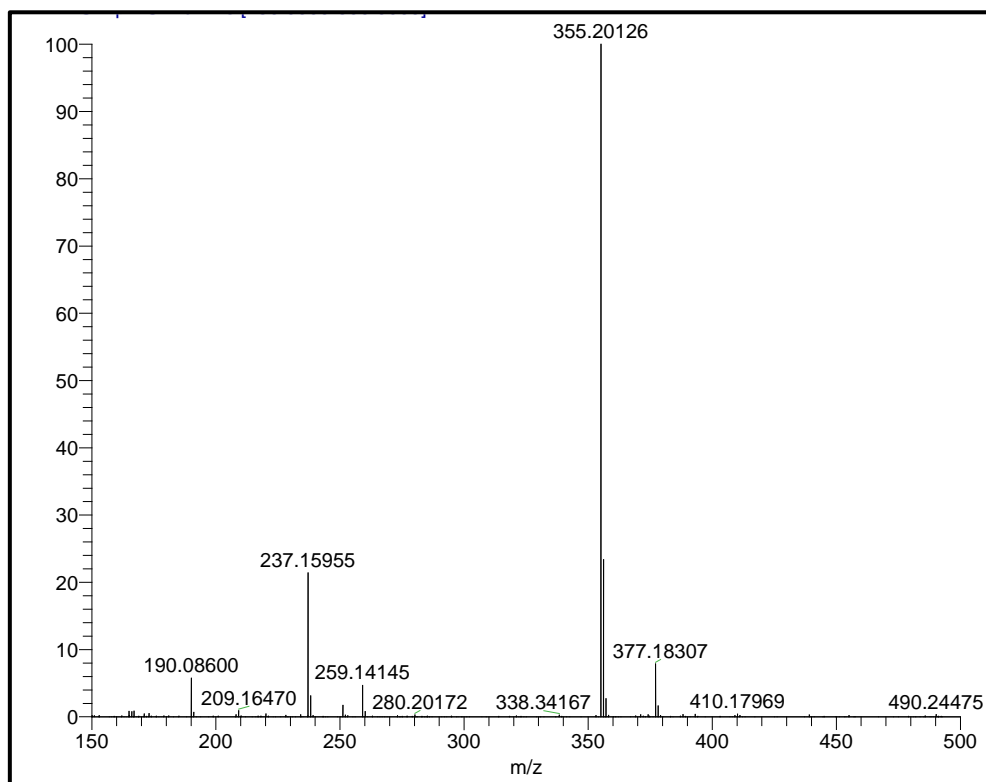
Fonte: do Autor.

Figura 321- Espectro de RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-385.

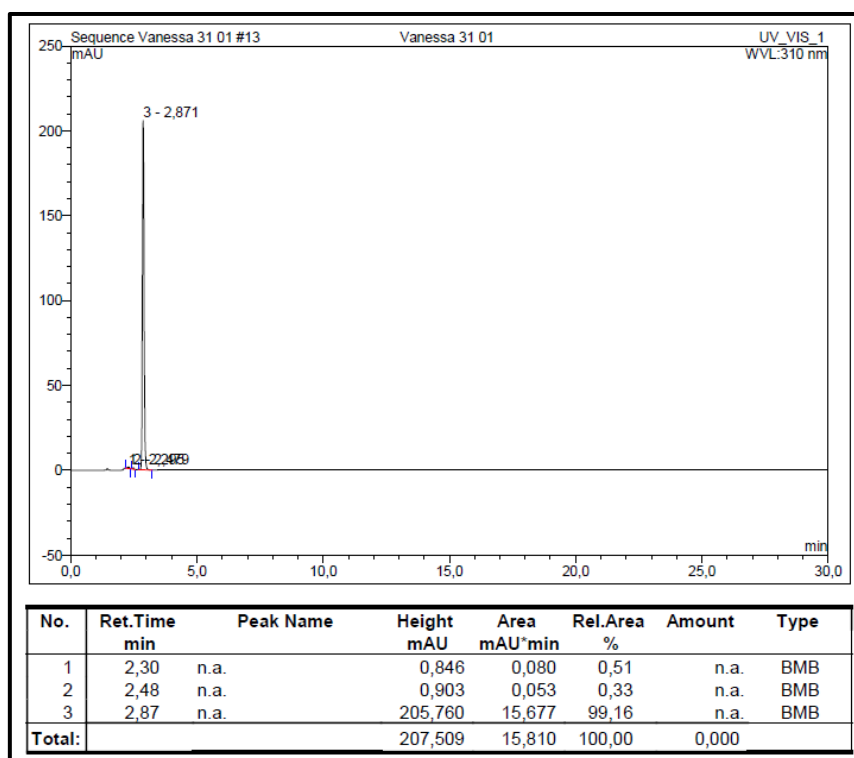
Fonte: do Autor.

Figura 322- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-385.

Fonte: do Autor.

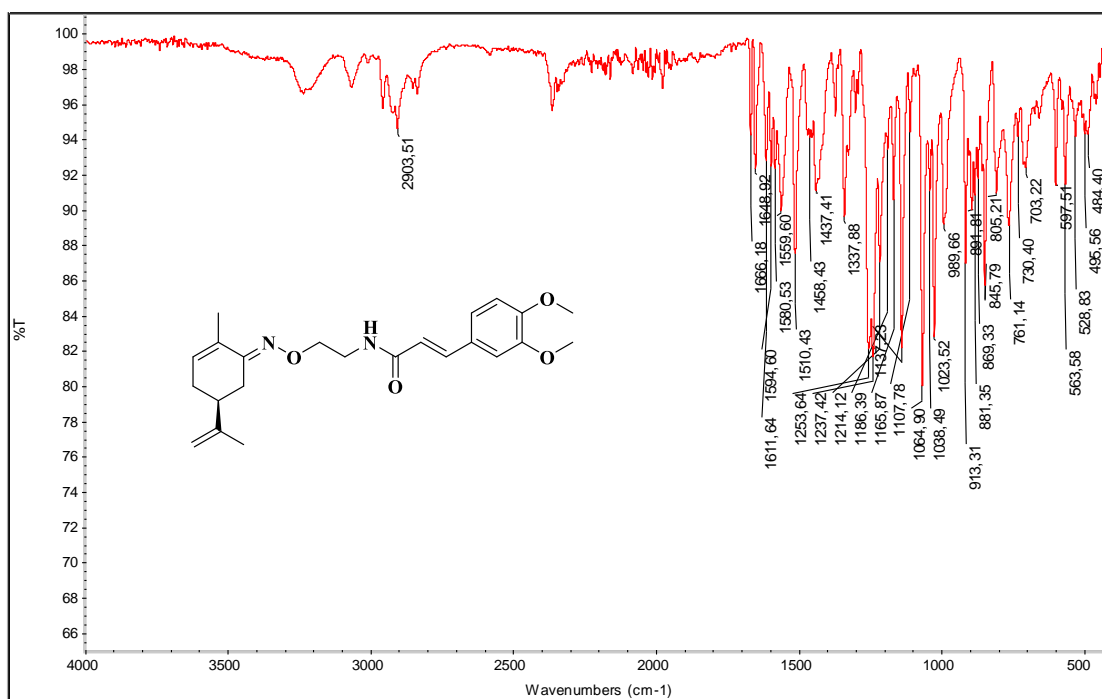
Figura 323- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-385**.

Fonte: do Autor.

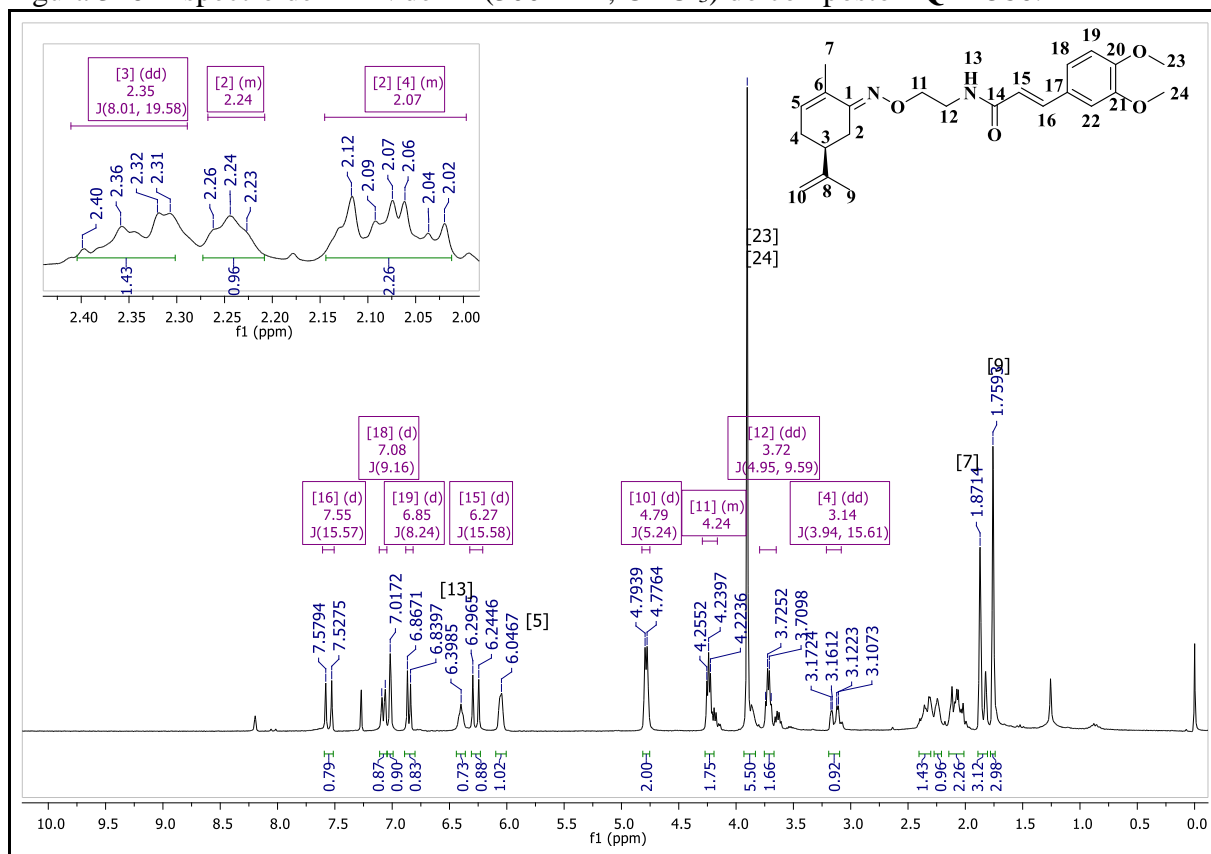
Figura 324- Cromatograma em HPLC do composto **PQM-385**.

Fonte: do Autor.

Figura 325- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-386.

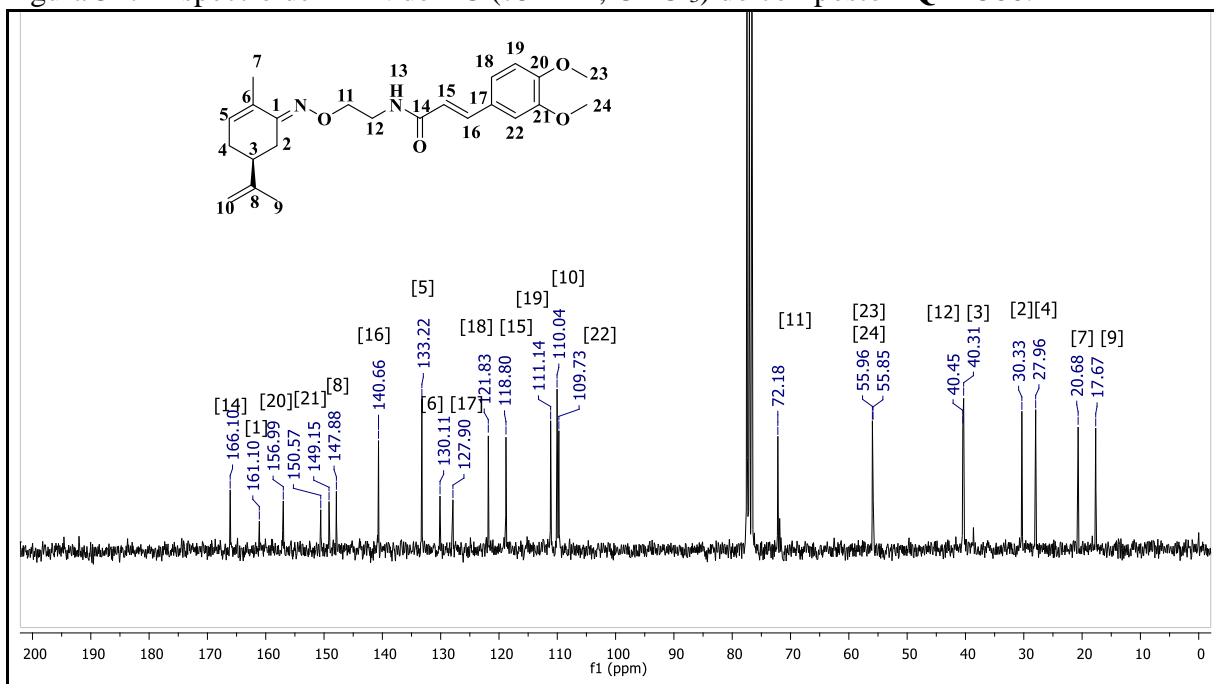


Fonte: do Autor.

Figura 326- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto PQM-386.

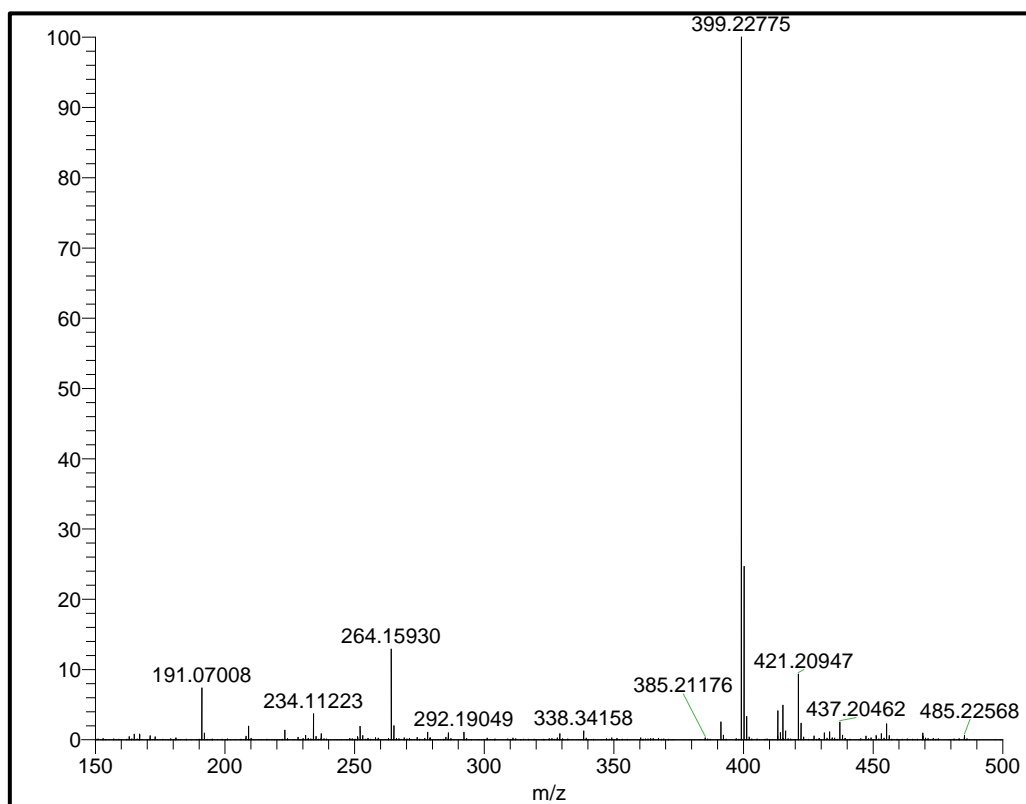
Fonte: do Autor.

Figura 327- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-386**.

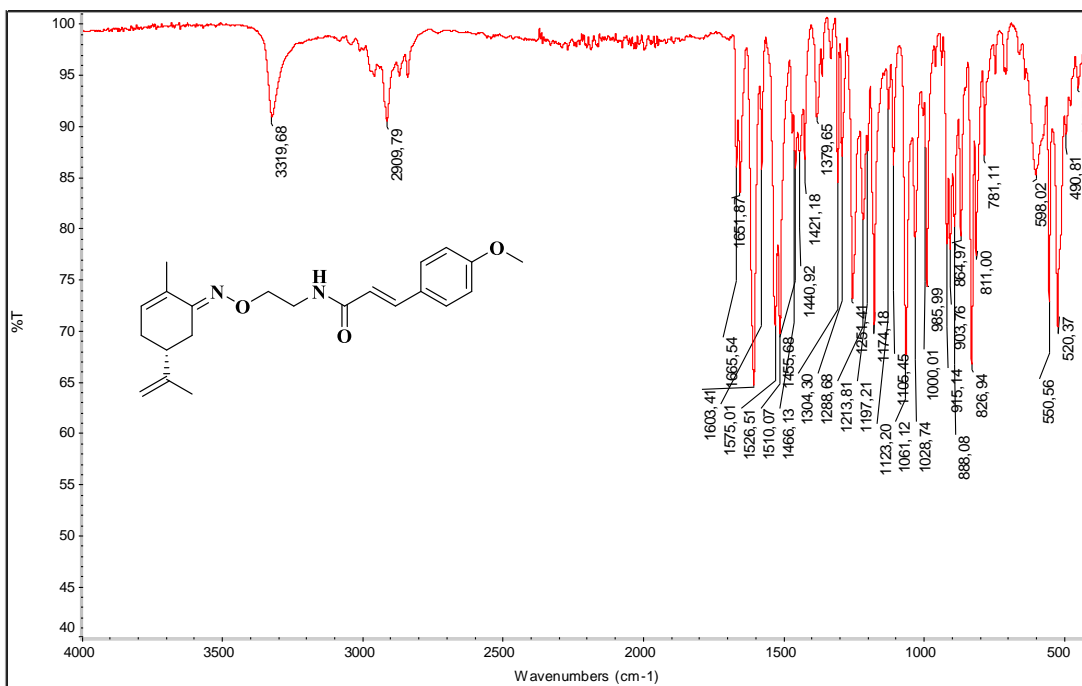


Fonte: do Autor.

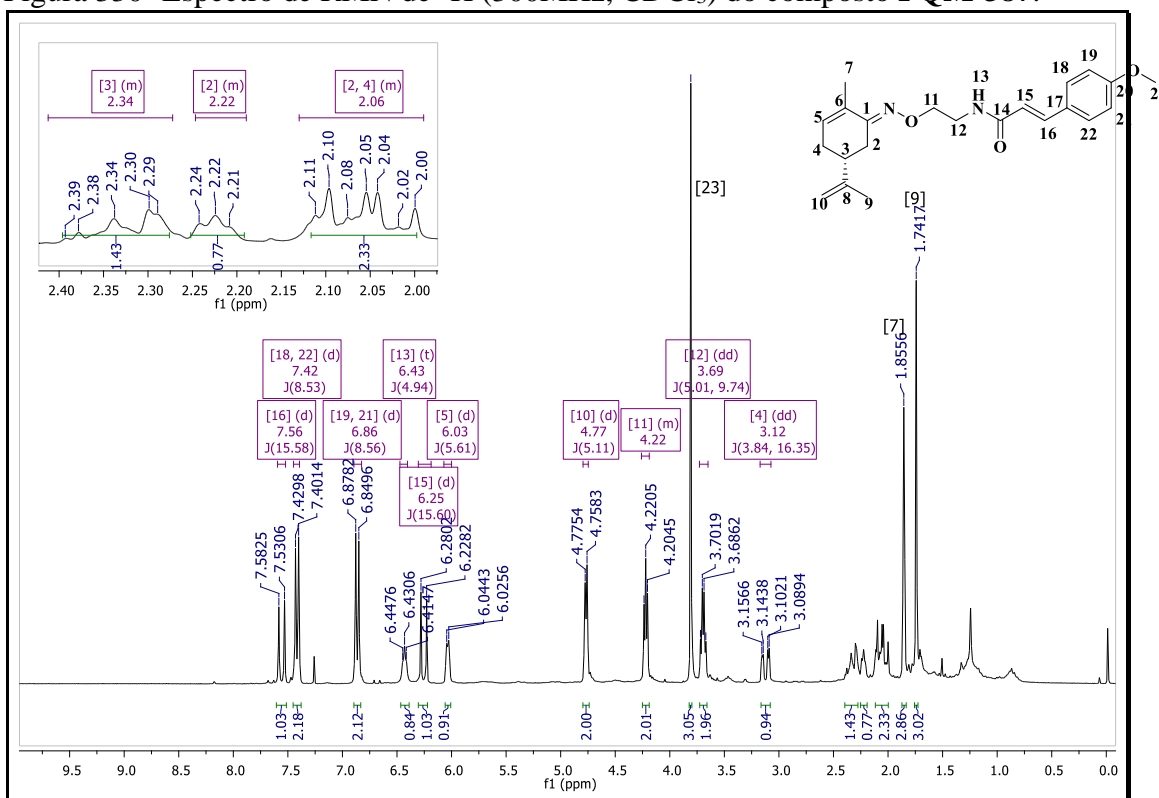
Figura 328- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-386**.



Fonte: do Autor.

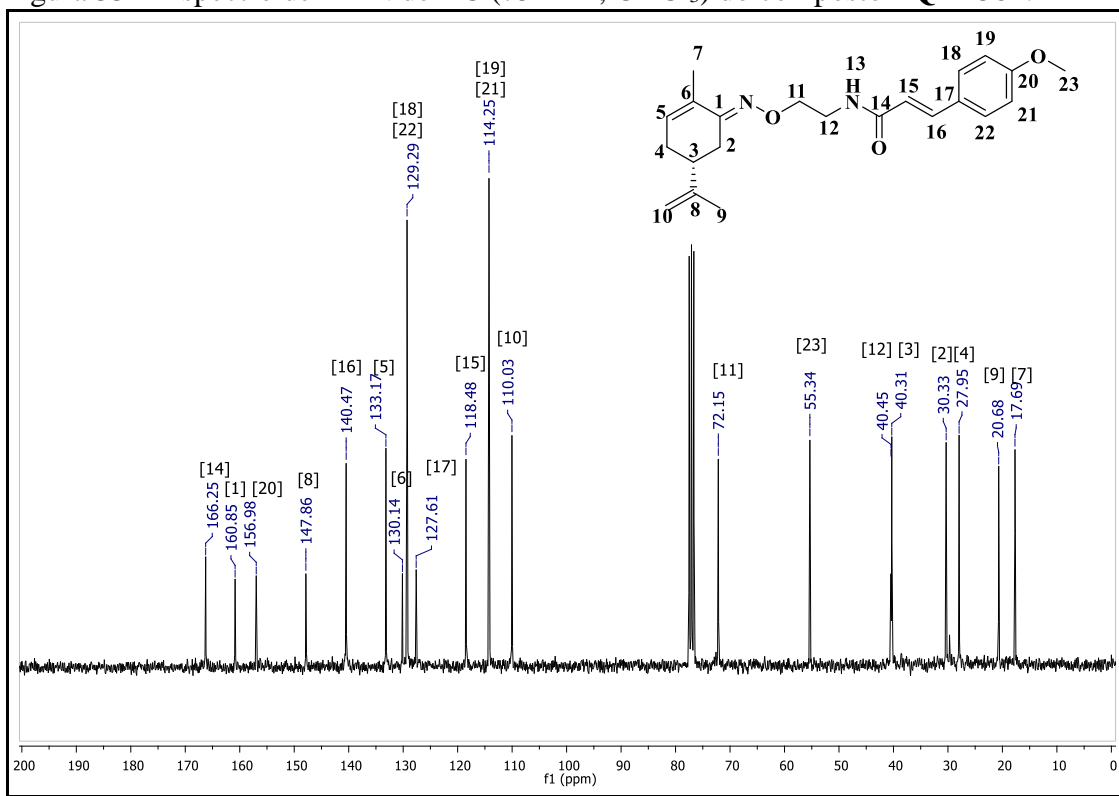
Figura 329- Espectro de IV (ATR) do composto **PQM-387**.

Fonte: do Autor.

Figura 330- Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto **PQM-387**.

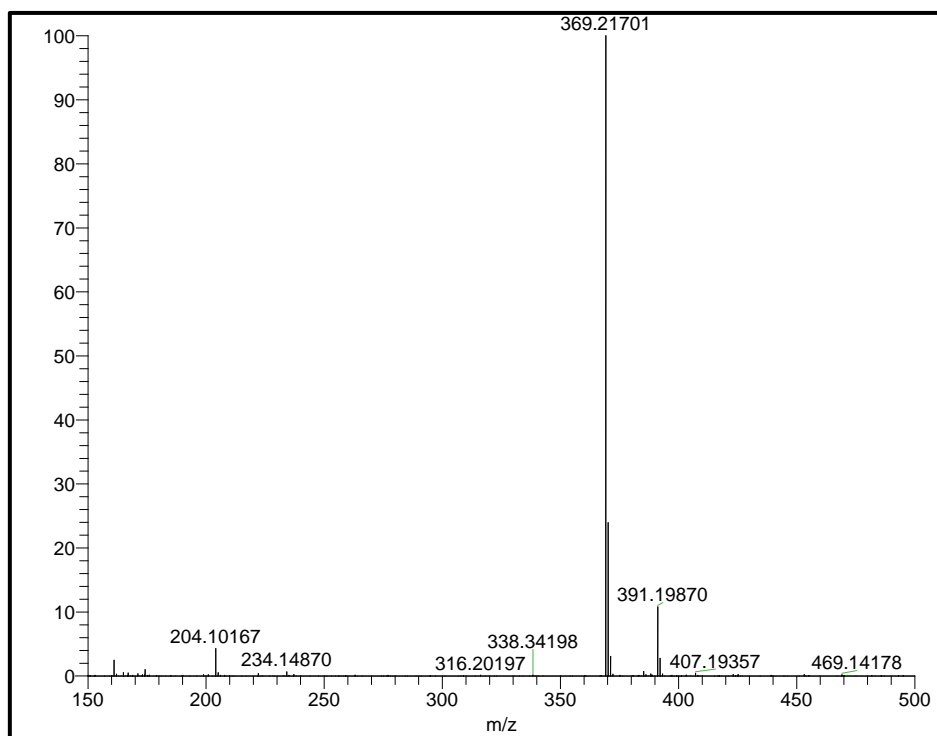
Fonte: do Autor.

Figura 331- Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto **PQM-387**.



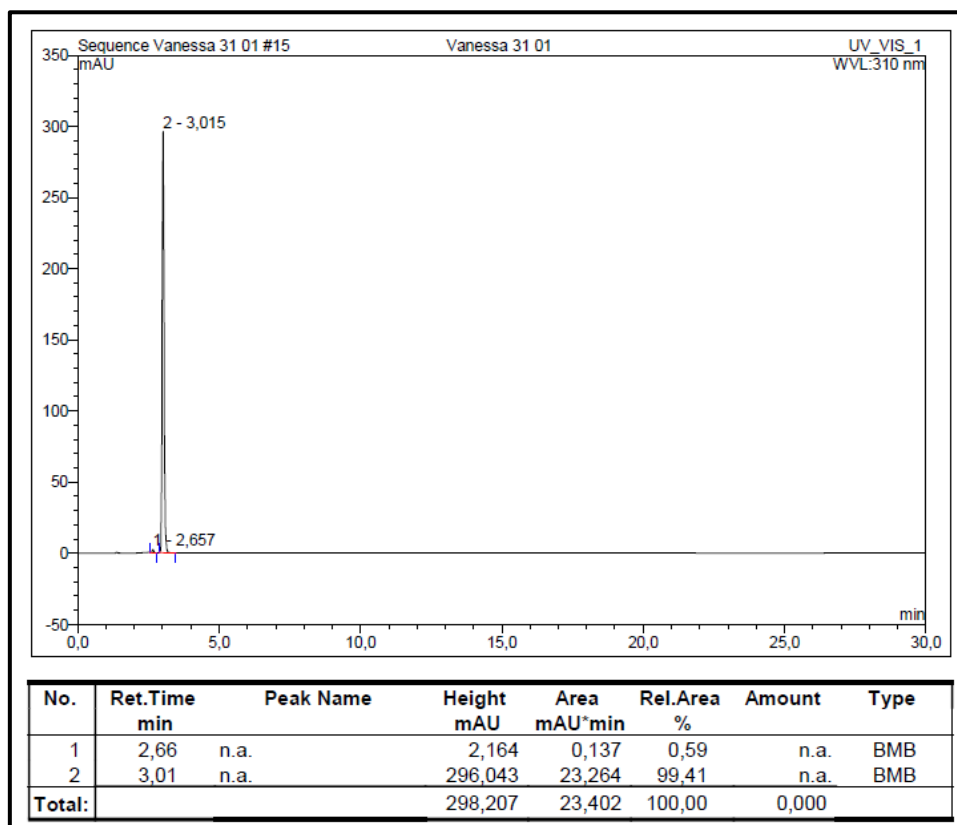
Fonte: do Autor.

Figura 332- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-387**.



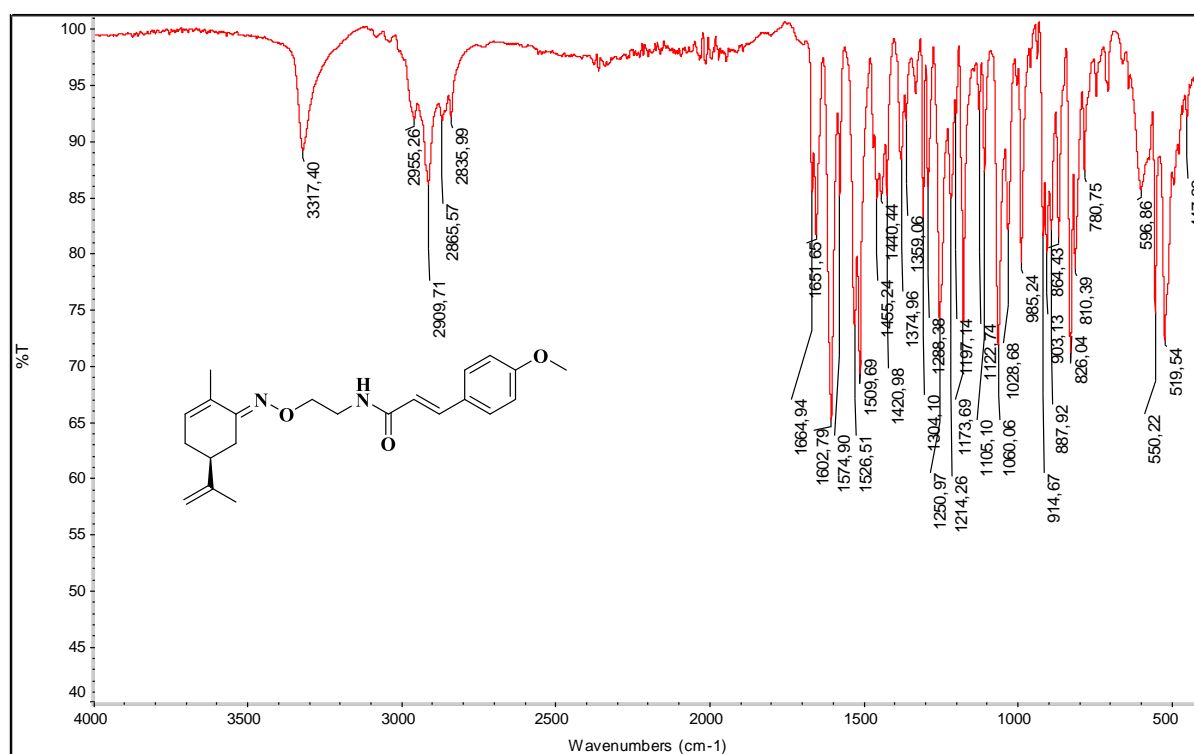
Fonte: do Autor.

Figura 333- Cromatograma em HPLC do composto PQM-387.

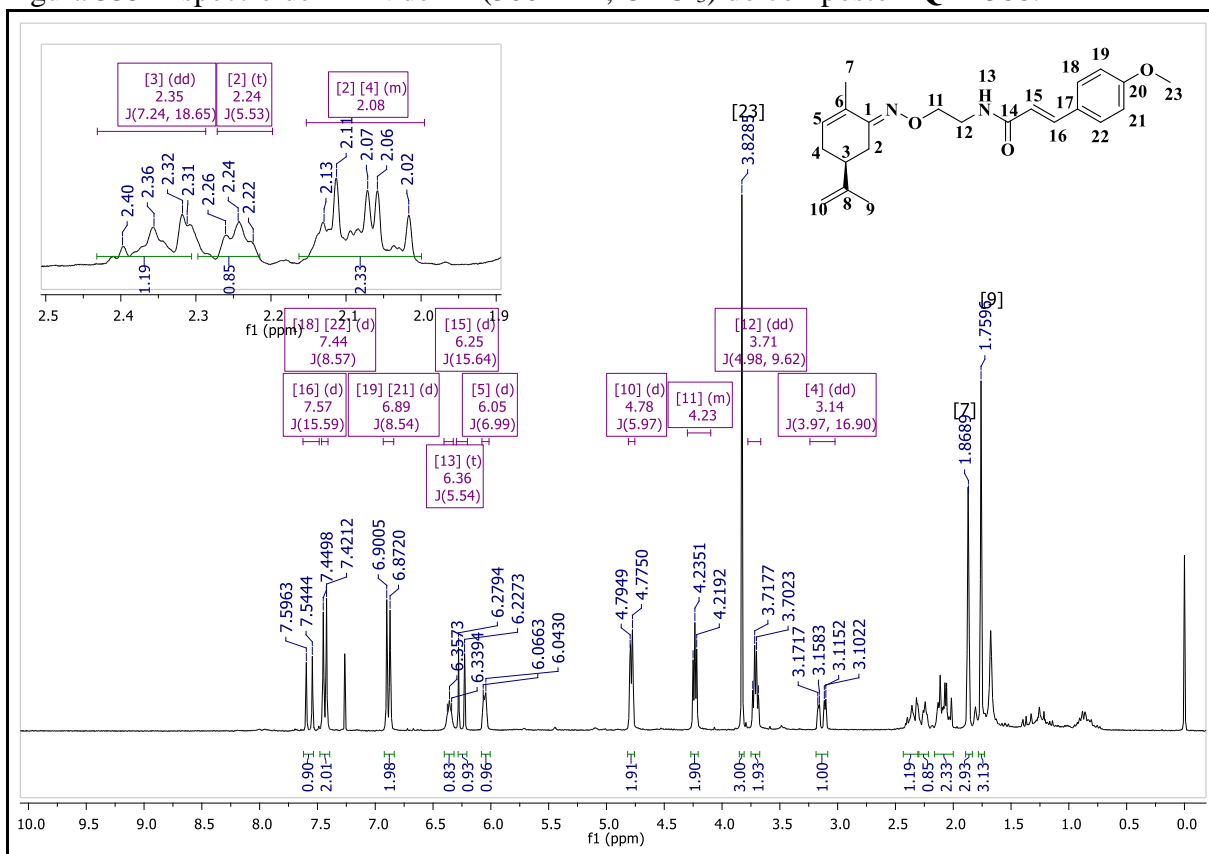


Fonte: do Autor.

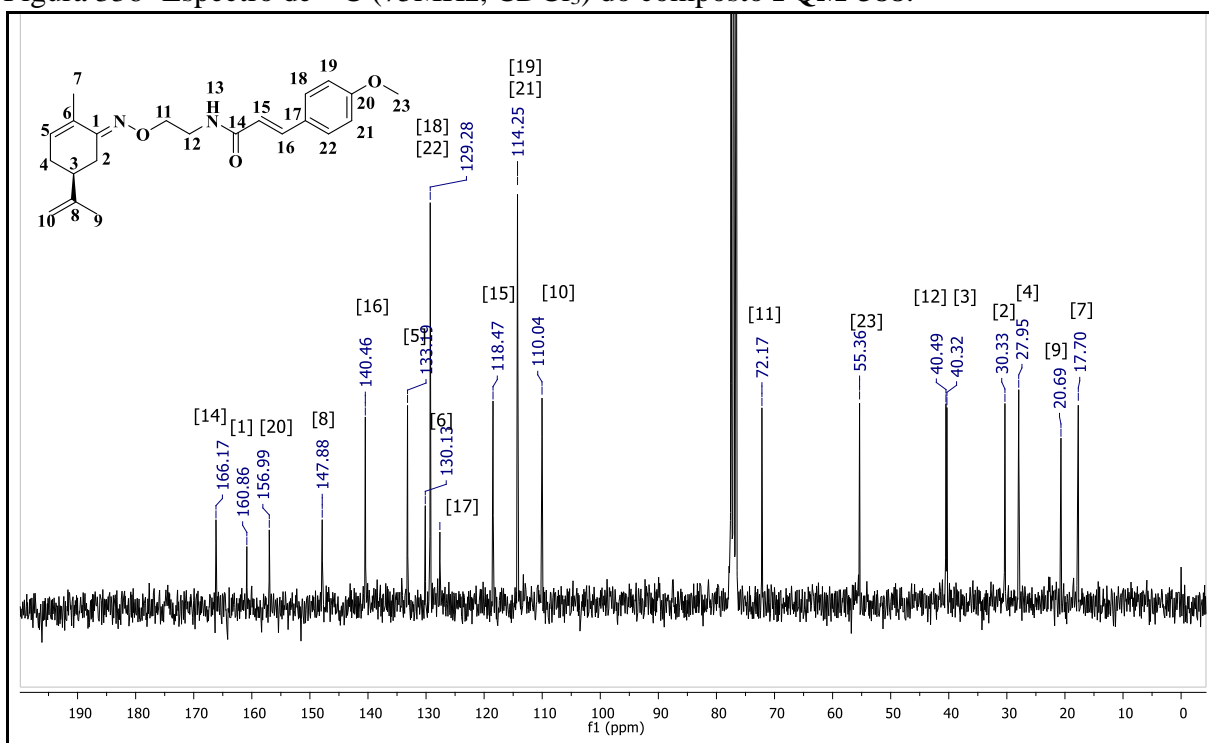
Figura 334- Espectro de IV (ATR) do composto PQM-388.



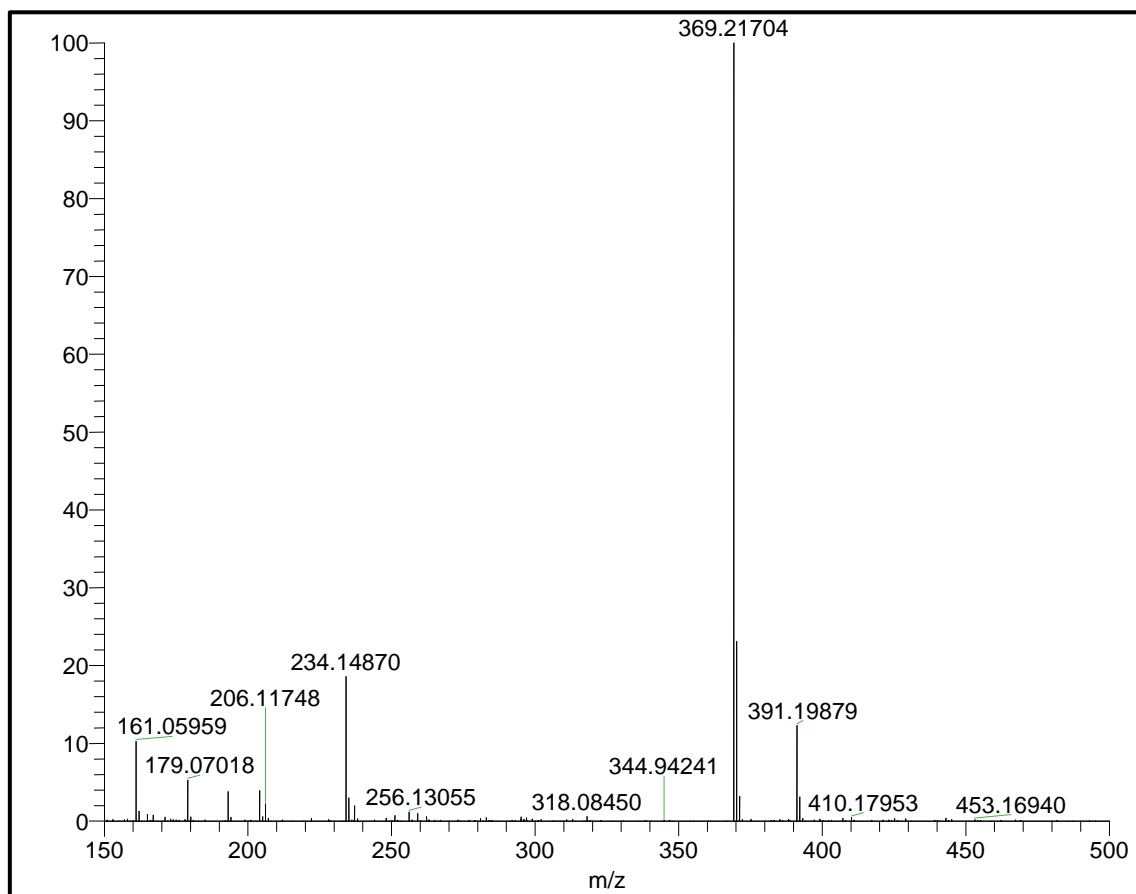
Fonte: do Autor.

Figura 335- Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) do composto PQM-388.

Fonte: do Autor.

Figura 336- Espectro de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) do composto PQM-388.

Fonte: do Autor.

Figura 337- Espectro de Massas (*ESI*) do composto **PQM-388**.

Fonte: do Autor.

ANEXO

Dados do ensaio de neuroproteção com *t*-BOOH a 50 μ M.

Tabela 13 - Dados obtidos do tratamento da cultura de neuroblastoma humano com *t*-BOOH e compostos da série 1 (CCNA).

(continua)

GRUPO	<i>t</i> -BOOH	μ M	MÉDIA	DP	% CÉLULAS VIVAS
CONTROLE	-		1,30	0,08	
	+		0,68	0,17	53
PQM-273	+	0,1	0,65	0,07	50
		0,3	0,74	0,11	57
		1	0,89	0,05	68
		3	0,82	0,12	63
		10	0,94	0,09	73
PQM-274	+	0,1	0,87	0,01	67
		0,3	0,84	0,08	65
		1	0,82	0,10	63
		3	0,68	0,08	52
		10	0,55	0,02	43
PQM-275	+	0,1	0,73	0,11	56
		0,3	0,65	0,17	50
		1	0,70	0,01	54
		3	0,58	0,07	44
		10	0,44	0,13	34
PQM-276	+	0,1	0,80	0,00	61
		0,3	0,84	0,19	65
		1	0,77	0,30	59
		3	0,75	0,16	58
		10	0,41	0,13	31
PQM-290	+	0,1	0,74	0,02	57
		0,3	0,70	0,05	54
		1	0,64	0,06	49
		3	0,59	0,07	45
		10	0,59	0,06	45
PQM-291	+	0,1	0,73	0,03	56
		0,3	0,72	0,06	56
		1	0,63	0,08	49
		3	0,61	0,01	47
		10	0,74	0,14	57

Tabela 12- Dados obtidos do tratamento da cultura de neuroblastoma humano com *t*-BOOH e compostos da série 1 (CCNA).

(continuação)

GRUPO	<i>t</i> -BOOH	μ M	MÉDIA	DP	% CÉLULAS VIVAS
PQM-292	+	0,1	0,44	0,03	34
		0,3	0,48	0,04	37
		1	0,36	0,05	27
		3	0,35	0,10	27
		10	0,36	0,04	28
PQM-293	+	0,1	0,48	0,02	37
		0,3	0,44	0,02	34
		1	0,41	0,04	31
		3	0,41	0,04	31
		10	0,32	0,06	25
PQM-294	+	0,1	0,85	0,14	66
		0,3	0,71	0,01	55
		1	0,69	0,02	53
		3	0,94	0,01	73
		10	0,61	0,01	47
PQM-295	+	0,1	0,68	0,08	52
		0,3	0,79	0,07	61
		1	0,66	0,07	51
		3	0,75	0,17	58
		10	0,86	0,25	66
PQM-300	+	0,1	1,23	0,03	94
		0,3	1,02	0,18	79
		1	0,86	0,08	66
		3	0,87	0,05	67
		10	0,88	0,11	68
PQM-301	+	0,1	0,84	0,04	65
		0,3	0,79	0,04	61
		1	0,78	0,09	60
		3	0,80	0,03	62
		10	0,77	0,13	59
PQM-302	+	0,1	0,71	0,00	55
		0,3	0,74	0,07	57
		1	0,73	0,06	56
		3	0,78	0,00	60
		10	0,73	0,01	56

Tabela 12- Dados obtidos do tratamento da cultura de neuroblastoma humano com *t*-BOOH e compostos da série 1 (CCNA).

(continuação)

GRUPO	<i>t</i> -BOOH	μ M	MÉDIA	DP	% CÉLULAS VIVAS
PQM-303	+	0,1	0,65	0,09	50
		0,3	0,63	0,11	49
		1	0,73	0,04	56
		3	0,77	0,03	59
		10	0,72	0,22	56
PQM-304	+	0,1	0,63	0,03	49
		0,3	0,61	0,01	47
		1	0,64	0,00	50
		3	0,77	0,05	59
		10	0,69	0,01	53
PQM-305	+	0,1	0,63	0,02	48
		0,3	0,69	0,09	53
		1	0,75	0,13	58
		3	0,69	0,06	53
		10	0,64	0,01	49
PQM-306	+	0,1	0,64	0,01	50
		0,3	0,55	0,09	42
		1	0,62	0,03	47
		3	0,65	0,01	50
		10	0,67	0,02	51
PQM-307	+	0,1	0,60	0,02	46
		0,3	0,70	0,04	54
		1	0,89	0,01	69
		3	1,06	0,15	81
		10	0,74	0,09	57
PQM-308	+	0,1	0,54	0,28	42
		0,3	0,95	0,07	73
		1	0,86	0,01	67
		3	0,71	0,12	54
		10	0,74	0,12	57
PQM-309	+	0,1	0,43	0,17	33
		0,3	0,83	0,07	64
		1	0,87	0,06	67
		3	0,58	0,09	44
		10	0,76	0,24	59

Tabela 12- Dados obtidos do tratamento da cultura de neuroblastoma humano com *t*-BOOH e compostos da série 1 (CCNA).

(conclusão)

GRUPO	<i>t</i> -BOOH	μ M	MÉDIA	DP	% CÉLULAS VIVAS
PQM-375	+	0,1	0,58	0,04	45
		0,3	0,66	0,03	51
		1	0,46	0,08	36
		3	0,46	0,11	36
		10	0,41	0,02	32
PQM-376	+	0,1	0,62	0,19	47
		0,3	0,88	0,00	68
		1	0,85	0,01	65
		3	0,84	0,05	65
		10	0,71	0,09	54
PQM-377		0,1	0,73	0,03	56
		0,3	0,96	0,07	74
		1	0,89	0,01	68
		3	0,67	0,16	52
		10	0,72	0,01	56
PQM-378	+	0,1	0,73	0,09	56
		0,3	1,08	0,04	83
		1	0,99	0,06	76
		3	0,89	0,09	68
		10	0,95	0,16	73
PQM-379	+	0,1	0,76	0,13	58
		0,3	0,88	0,11	68
		1	0,83	0,08	64
		3	0,73	0,18	56
		10	0,74	0,12	57
PQM-380	+	0,1	0,89	0,13	69
		0,3	0,98	0,04	75
		1	0,80	0,21	62
		3	0,74	0,20	57
		10	0,66	0,15	50

Fonte: Laboratório de farmacologia da dor e inflamação – UFRJ.