

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

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVAS
TETRAIDROACRIDINAS QUIRAIS OBTIDAS A PARTIR DE CETONAS
TERPÊNICAS**

TESE DE DOUTORADO

DIEGO DOS SANTOS PISONI

ORIENTADOR: Prof. Dr. MARCO ANTONIO CESCHI

Porto Alegre, Abril de 2010

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

DIEGO DOS SANTOS PISONI

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE NOVAS
TETRAIDROACRIDINAS QUIRAIS OBTIDAS A PARTIR DE CETONAS
TERPÊNICAS**

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

**Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi
Orientador**

Porto Alegre, Abril de 2010

A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Maio de 2006 e Abril de 2010, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Doutor Marco Antonio Ceschi. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Sérgio Pinheiro

Membro da banca

Prof. Dr. Ademir Farias Morel

Membro da banca

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Membro da banca

Prof. Dr. Gunter Ebeling

Membro da banca

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Orientador

Diego dos Santos Pisoni

Autor

*“A percepção do desconhecido
é a mais fascinante das experiências.
O homem que não tem
os olhos abertos
para o misterioso passará
pela vida sem ver nada.”*

Albert Einstein

Dedico esta tese a Lucy Mazzuchelli dos Santos e a Vera Lucia dos Santos.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar à minha mãe Teresinha A. Santos, pela vida, pelo infinito amor, amizade e compreensão durante toda minha vida. Por estar sempre ao meu lado, auxiliando-me e orientando-me, seja nos momentos de alegria ou nos momentos difíceis.

À minha tia Maria Medianeira, minha segunda mãe, pelo afeto e zelo para comigo. Pela solidariedade demonstrada durante os momentos difíceis. Pelas longas e agradáveis conversas nas férias e pelos momentos de alegria. Por sempre mostrar o caminho do bem e da dignidade.

Ao professor Marco Antonio Ceschi, pela orientação e amizade durante os anos de trabalho no laboratório. Por estar sempre disposto a ouvir, ensinar e discutir. Agradeço especialmente pelo comprometimento, paciência e dedicação demonstrados nestes anos de convivência.

Aos colegas e amigos de bancada, Jessé Sobieski e Douglas Gamba pela troca de experiências e pelo profissionalismo construído durante estes anos de convívio.

Às colegas de laboratório Ginia Brito, Karla Dall'Alba e Paula Poli, pela amizade e aprendizagem constantes.

Aos meus grandes amigos Marcelo Becker, Nice Peruchi e Flávio Kruse pelo companherismo e pelos inigualáveis momentos de felicidade.

À Joyce Cristina Espíndola, pelo treinamento, pelas importantes instruções no uso do RMN de 300 MHz. Pela amizade conquistada durante este período do Doutorado e pelas agradáveis conversas.

Ao técnico Antonio César, pela realização das análises de Massas.

A Paula Lunardi e ao Prof. Dr Carlos Alberto Saraiva Gonçalves pela realização dos testes de atividade anti-colinesterase.

À CAPES, pela bolsa concedida.

E sobretudo, a Deus por tudo.

ÍNDICE GERAL

| | Página |
|---|---------------|
| Índice de Esquemas..... | x |
| Índice de Figuras..... | xv |
| Índice de Tabelas..... | xix |
| Resumo..... | xx |
| Abstract..... | xxii |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 1.1. Estrutura do Núcleo Quínoínico e Derivados..... | 01 |
| 1.2. A Doença de Alzheimer..... | 02 |
| 1.2.1. Características e Sintomas..... | 02 |
| 1.2.2. Estratégia Terapêutica: Enzimas Colinesterase e Inibidores..... | 04 |
| 1.2.2.1. Enzimas Colinesterase..... | 04 |
| 1.2.2.2. Inibidores..... | 05 |
| 1.3. Principais Metodologias para Obtenção de Análogos da Tacrina..... | 09 |
| 1.3.1. Reações de Ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e ciclocetonas..... | 10 |
| 1.3.1.1. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se ZnCl ₂ | 11 |
| 1.3.1.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se BF ₃ .Et ₂ O..... | 12 |
| 1.3.1.3. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se <i>p</i> -TSA e radiação micro-ondas..... | 13 |
| 1.3.1.4. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se Si(OEt) ₄ e H ₂ SO ₄ | 15 |
| 1.3.1.5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se AlCl ₃ | 16 |
| 1.3.2. Reações de ciclocondensação entre ácidos 2-aminobenzoicos e ciclocetonas..... | 19 |
| 1.3.2.1. Reação de ciclocondensação entre o 2-amino-benzoato de metila (59) e a cicloexanona..... | 20 |
| 1.3.2.2. Obtenção da 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (60) a partir do rearranjo do composto espiro 66 | 21 |
| 1.3.2.3. Obtenção da 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (60) a partir da cicloadição entre o iminoceteno 76 e a cicloexanona..... | 23 |

| | |
|---|----|
| 1.3.2.4. Reação entre o ácido antranílico e ciclocetonas quirais terpênicas..... | 24 |
| 1.4. Principais metodologias para obtenção de compostos homodiméricos e heterodiméricos análogos de bis-tacrina..... | 26 |
| 2. OBJETIVOS..... | 40 |
| 2.1. Objetivos Gerais..... | 40 |
| 2.2. Objetivos Específicos..... | 40 |
| 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 41 |
| 3.1. Obtenção das cetonas quirais..... | 41 |
| 3.1.1. Obtenção da (<i>R</i>)-3-metilciclopentanona (132)..... | 41 |
| 3.1.2. Obtenção da (<i>S</i>)-3-isopropilciclopentanona (140)..... | 42 |
| 3.1.3. Obtenção da (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona (77)..... | 46 |
| 3.1.4. Obtenção da (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona (148)..... | 47 |
| 3.1.4.1. Obtenção do álcool alílico terciário 151 | 48 |
| 3.1.4.2. Obtenção do epoxiálcool 152 e da epoxicetona 146a | 48 |
| 3.1.4.3. Obtenção da epoxicetona 146b | 54 |
| 3.1.4.4. Obtenção da (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona (148)..... | 57 |
| 3.1.5. Obtenção da (<i>S</i>)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona (165) e da (<i>S</i>)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (167) | 60 |
| 3.1.6. Obtenção da (<i>2R, 5S</i>)-2,5-diisopropilcicloexanona (171a)..... | 66 |
| 3.1.7. Obtenção dos derivados de adição 1,4 à (<i>R</i>)-(+)-pulegona..... | 75 |
| 3.1.7.1. Obtenção da (<i>2S, 5R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona (172a) e da (<i>2R, 5R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona (172b)..... | 75 |
| 3.1.7.2. Obtenção da (<i>2S, 5R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173a) e da (<i>2R, 5R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173b) | 76 |
| 3.1.8. Obtenção da (<i>R</i>)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (175)..... | 77 |
| 3.1.9. Obtenção da (+)-Nopinona (178)..... | 78 |
| 3.1.10. Obtenção da <i>cis</i> -Verbanona (180)..... | 78 |
| 3.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas..... | 79 |
| 3.2.1. Aplicação de haletos metálicos na reação de ciclocondensação entre antranilonitrila e cicloexanona: obtenção da tacrina..... | 79 |
| 3.2.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir da ciclocondensação entre a | |

| | |
|--|-----|
| antranilonitrila e cetonas quirais..... | 82 |
| 3.2.2.1. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>R</i>)-3-metilciclopentanona..... | 83 |
| 3.2.2.2. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-3-isopropilciclopentanona..... | 87 |
| 3.2.2.3. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona | 90 |
| 3.2.2.4. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (<i>S</i>)-3-isopropenilcicloexanona..... | 93 |
| 3.2.2.5. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona..... | 94 |
| 3.2.2.6. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona..... | 96 |
| 3.2.2.7. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (<i>2R, 5S</i>)-2,5-diisopropilcicloexanona..... | 98 |
| 3.2.2.8. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>2S,5R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona..... | 100 |
| 3.2.2.9. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>2S,5R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona..... | 102 |
| 3.2.2.10. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (<i>R</i>)-2,2,5-trimetilcicloheptano-1,3-diona..... | 105 |
| 3.2.2.11. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptano-1,3-diona..... | 107 |
| 3.2.2.12. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (+)-nopinona..... | 108 |
| 3.2.2.13. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a <i>cis</i> -verbanona..... | 110 |
| 3.3. Avaliação Biológica das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais: testes de inibição da enzima AChE..... | 112 |
| 3.4. Preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais..... | 115 |
| 3.4.1. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona na presença de POCl ₃ | 116 |
| 3.4.2. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona na presença de POCl ₃ | 118 |

| | |
|--|-----|
| 3.4.3. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (<i>R</i>)-3-metilciclopentanona na presença de POCl ₃ | 121 |
| 3.4.4. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (<i>R</i>)-3-metilciclopentanona na presença de POCl ₃ | 122 |
| 3.4.5. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl ₃ | 124 |
| 3.4.6. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl ₃ | 128 |
| 3.4.7. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (<i>R</i>)-(+)-cânfora na presença de POCl ₃ | 131 |
| 3.5. Preparação da 1,7-diamina- <i>N</i> ¹ -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (220)..... | 133 |
| 4. CONCLUSÕES..... | 136 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL..... | 138 |
| 5.1. Materiais e Métodos..... | 138 |
| 5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear..... | 138 |
| 5.1.2. Espectroscopia no Infravermelho..... | 138 |
| 5.1.3. Espectroscopia de Massas..... | 138 |
| 5.1.4. Polarimetria..... | 139 |
| 5.1.5. Ponto de Fusão..... | 139 |
| 5.1.6. Solventes e Reagentes..... | 139 |
| 5.2. Procedimentos Gerais..... | 139 |
| 5.2.1. Preparação das cetonas quirais..... | 139 |
| 5.2.1.1. (<i>R</i>)-3-metilciclopentanona (132)..... | 139 |
| 5.2.1.2. Síntese da (<i>S</i>)- 3-isopropilciclopentanona (140)..... | 140 |
| 5.2.1.2.1. (<i>S</i>)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)-metanol..... | 140 |
| 5.2.1.2.2. (<i>S</i>)-(4-isopropilciclohex-1-enil)-metanol (136)..... | 141 |
| 5.2.1.2.3. ((4 <i>S</i>)-4-isopropil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanol (137)..... | 142 |
| 5.2.1.2.4. Ácido (<i>S</i>)-4-isopropil-6-oxohexanóico (138)..... | 143 |
| 5.2.1.2.5. Ácido (<i>S</i>)-3-isopropil-hexanedióico (139) | 144 |
| 5.2.1.2.6. (<i>S</i>)-3-isopropilciclopentanona (140) | 145 |
| 5.2.1.3. (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona (77) | 146 |

| | |
|--|-----|
| 5.2.1.4. Síntese da (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona (148) | 146 |
| 5.2.1.4.1. (<i>S</i>)-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol (149) | 146 |
| 5.2.1.4.2. (<i>4S</i>)-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno (150)..... | 147 |
| 5.2.1.4.3. (<i>4S</i>)-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol (151)..... | 148 |
| 5.2.1.4.4. 2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptil]-propan-2-ol (152) e (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona (146a)..... | 150 |
| 5.2.1.4.5. (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol (157)..... | 151 |
| 5.2.1.4.6. (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (146b)..... | 152 |
| 5.2.1.4.7. (<i>S</i>)-3-isopropenilcicloexanona (147)..... | 153 |
| 5.2.1.4.8. (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona (148)..... | 154 |
| 5.2.1.5. Preparação da (<i>S</i>)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona (165) e 5-(<i>S</i>)- isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (166) | 155 |
| 5.2.1.5.1. (<i>S</i>)-5-isopropenil-2-isopropilidencicloexanona (162) e (<i>S</i>)-2,2-dimetil-5- (prop-1-en-2-il)cicloheptano-1,3-diona (163) | 155 |
| 5.2.1.5.2. (<i>S</i>)- 5-isopropil-2-isopropilidencicloexanona (165)..... | 157 |
| 5.2.1.5.3. (<i>S</i>)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (165)..... | 158 |
| 5.2.1.6. Preparação da (2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-2,5-diisopropilcicloexanona (171a)..... | 158 |
| 5.2.1.6.1. (2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (168a) e (2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2- isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (168b) | 158 |
| 5.2.1.6.2. (2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-2,5-diisopropilcicloexanona (171a) | 160 |
| 5.2.1.7. (<i>R</i>)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (175) | 161 |
| 5.2.1.7.1. Óxido de pulegona: (<i>R</i>)-2,2,6-trimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (174).... | 161 |
| 5.2.1.7.2. (<i>R</i>)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (175)..... | 161 |
| 5.2.1.8. (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona (172a) e (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5- metilcicloexanona (172b) | 162 |
| 5.2.1.9. (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173a) e (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil- 2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173b) | 164 |
| 5.2.1.10. (+)-Nopinona (178) | 166 |
| 5.2.1.11. <i>cis</i> -Verbanona (180) | 166 |
| 5.2.2. Preparação das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacrininas quirais..... | 167 |
| 5.2.2.1. (3 <i>S</i>)- 9-amino-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (199)..... | 168 |

| | |
|---|-----|
| 5.2.2.2. (3 <i>R</i>)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197) | 169 |
| 5.2.2.3. (2 <i>R</i>)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a) e (1 <i>R</i>)-9-amino-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189b) | 170 |
| 5.2.2.4. (2 <i>S</i>)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a) e (1 <i>R</i>)-9-amino-1-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196b) | 171 |
| 5.2.2.5. (9 <i>R</i>)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6H-ciclohepta[b]quinolin-7(8H)-ona (205) | 172 |
| 5.2.2.6. (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-4- <i>tert</i> -butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (204)..... | 173 |
| 5.2.2.7. (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (202)..... | 174 |
| 5.2.2.8. (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (207)..... | 175 |
| 5.2.2.9. (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (208).. | 176 |
| 5.2.3. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais..... | 177 |
| 5.2.3.1. (3 <i>R</i>)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (210)..... | 177 |
| 5.2.3.2. (<i>R</i>)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (211)..... | 178 |
| 5.2.3.3. (<i>R</i>)-9-cloro-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (212a) e (<i>R</i>)-9-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (212b) | 179 |
| 5.2.3.4. (<i>R</i>)-6,9-dicloro-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (213a) e da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (213b) | 179 |
| 5.2.3.5. Preparação da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215) | 180 |
| 5.2.3.5.1. Acridinona 214 | 180 |
| 5.2.3.5.2. (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215).... | 180 |
| 5.2.3.6. Preparação da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (218) | 181 |
| 5.2.3.6.1. Acridinona 217 | 181 |
| 5.2.3.6.2. (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (218). | 182 |
| 5.2.4. 1,7-diamina- <i>N</i> ¹ -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (220)..... | 183 |
| 6. REFERÊNCIAS..... | 185 |
| 7. ANEXO: ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN) DE ¹ H E DE ¹³ C (APT) | 190 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | Página |
|--|--------|
| Esquema 1. Esquema Geral da Reação de Friedländer..... | 09 |
| Esquema 2. Obtenção de quinolinas a partir de <i>o</i> -aminoaldeídos ou <i>o</i> -aminocetonas..... | 10 |
| Esquema 3. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas 28 e cicloetonas 29 | 10 |
| Esquema 4. Ciclocondensação entra a antranilonitrila e a cicloexanona na presença de ZnCl ₂ | 11 |
| Esquema 5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 35 empregando-se ZnCl ₂ | 12 |
| Esquema 6. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se BF ₃ .Et ₂ O..... | 13 |
| Esquema 7. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis 44 | 14 |
| Esquema 8. Aplicação de ácido <i>p</i> -toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos..... | 15 |
| Esquema 9. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (39b) | 16 |
| Esquema 10. Síntese de [1,8]naftiridinas 49 via reação de Friedländer empregando AlCl ₃ | 17 |
| Esquema 11. Obtenção de derivados policíclicos 51 via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio..... | 18 |
| Esquema 12. Prparação de oxazolo[5,4- <i>b</i>]quinolinas 53a-c e cicloepta[<i>b</i>]oxazolo[4,5- <i>e</i>]piridinas 53d-e | 18 |
| Esquema 13. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas 58 via intermediários 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas 56 | 19 |
| Esquema 14. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir do 2-amino-benzoato de metila (59) e cicloexanona..... | 20 |
| Esquema 15. Síntese da <i>N</i> -[4-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)amino-3-metoxifenil]metanossulfonamida (68) | 21 |
| Esquema 16. Mecanismo proposto para o rearranjo do composto espiro 66 | 23 |
| Esquema 17. Preparação da acridinona 60 a partir do ácido antranílico (74)..... | 23 |
| Esquema 18. Mecanismo proposto para a formação do iminoceteno 76 | 24 |
| Esquema 19. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (74) e a (<i>R</i>)-3-metilcicloexanona | |

| | |
|--|----|
| (77)..... | 24 |
| Esquema 20. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (74) e a (R)-(+)-pulegona (79)..... | 25 |
| Esquema 21. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (74) e a (2S, 5R)-mentona (80)..... | 25 |
| Esquema 22. Obtenção dos heterodímeros bis-tacrina 82a-d..... | 26 |
| Esquema 23. Obtenção de heterodímeros tacrina-tolueno 85a-g..... | 27 |
| Esquema 24. Obtenção dos heterodímeros bis-tacrina 86a-e..... | 28 |
| Esquema 25. Obtenção de heterodímeros do tipo tacrina-piridina 88a-e e tacrina-quinolina 89a-e..... | 29 |
| Esquema 26. Obtenção da 6,8-dicloro-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (94)..... | 30 |
| Esquema 27. Obtenção dos dímeros clorados 97 e 98..... | 31 |
| Esquema 28. Obtenção dos brometos 99 e 100..... | 32 |
| Esquema 29. Obtenção dos heterodímeros 101 e 102..... | 32 |
| Esquema 30. Obtenção dos heterodímeros 103 e 104..... | 33 |
| Esquema 31. Obtenção dos derivados halogenados monoméricos 106 – 108 e diméricos 109 – 111..... | 34 |
| Esquema 32. Obtenção dos dímeros 113 e 114 contendo um grupo metilamino no centro da cadeia espessadora..... | 35 |
| Esquema 33. Obtenção de hídridos do tipo tacrina-huprina Y..... | 37 |
| Esquema 34. Obtenção de híbridos do tipo tacrina-donenpezil..... | 38 |
| Esquema 35. Obtenção da (R)-3-metilciclopentanona a partir da (R)-(+)-pulegona..... | 41 |
| Esquema 36. Mecanismo proposto para conversão do diácido 131 na ciclopentanona (132)..... | 42 |
| Esquema 37. Rota sintética para a obtenção da (S)-3-isopropilciclopentanona (140)..... | 43 |
| Esquema 38. Redução do íon hipoclorito com H ₂ O _{2(aq.)} | 44 |
| Esquema 39. Obtenção da (R)-3-metilcicloexanona (77) a partir da (R)-(+)-pulegona (79)..... | 46 |
| Esquema 40. Mecanismo de formação da (R)-3-metilcicloexanona a partir da (R)-(+)-pulegona..... | 47 |
| Esquema 41. Obtenção da (S)-3-isopropilcicloexanona (148) a partir do (S)-(-)-perilaldeído (135)..... | 47 |
| Esquema 42. Preparação do álcool terciário 151 a partir do (S)-(-)-perilaldeído..... | 48 |
| Esquema 43. Formação do epoxiálcool 152 e da epoxicetona 146a..... | 49 |
| Esquema 44. Proposta para a formação do epoxiálcool 152 e da epoxicetona 146a..... | 53 |

| | |
|--|----|
| Esquema 45. Formação da epoxicetona 146b a partir do epoxiálcool 152 | 55 |
| Esquema 46. Formação da (<i>S</i>)-3-isopropilcicloexanona a partir das epoxicetonas 146a e 146b | 57 |
| Esquema 47. Mecanismo para a formação da cetona 147 a partir da mistura das epoxicetonas 146a e 146b | 58 |
| Esquema 48. Deoxigenação das epoxicetonas 146 promovida por Mo(CO) ₆ | 60 |
| Esquema 49. Proposta mecanística para a deoxigenação das epoxicetonas 146 | 61 |
| Esquema 50. Hidrogenação quimiosseletiva da enona 162 | 64 |
| Esquema 51. Estudo da hidrogenação da dicetona 163 | 65 |
| Esquema 52. Preparação do hidrotelureto de sódio..... | 66 |
| Esquema 53. Obtenção dos isômeros 168a e 168b a partir da enona 162 | 66 |
| Esquema 54. Hidrogenação do isômero 168a | 74 |
| Esquema 55. Tentativa de hidrogenação do isômero 168b | 75 |
| Esquema 56. A adição de Me ₂ CuLi à (<i>R</i>)-(+)-pulegona..... | 75 |
| Esquema 57. Adição-1,4 de PhMgBr/CuI à (<i>R</i>)-(+)-pulegona..... | 76 |
| Esquema 58. Formação da (<i>R</i>)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona a partir da (<i>R</i>)-(+)-pulegona. | 77 |
| Esquema 59. Esquema 59. Mecanismo proposto para a formação da dicetona 175 a partir da epoxipulegona 174 | 77 |
| Esquema 60. Obtenção da (+)-nopinona (178) a partir da oxidação do (-)-β-pineno (177)..... | 78 |
| Esquema 61. Obtenção da <i>cis</i> -verbanona (180) através da redução estereosseletiva da (<i>S</i>)-(-)-verbenona (179) | 79 |
| Esquema 62. Ciclocondensação entre 31 e 32 na presença de diferentes ácidos de Lewis..... | 80 |
| Esquema 63. Proposta mecanística para a ciclocondensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona na presença de ácido de Lewis..... | 81 |
| Esquema 64. Ciclocondensação entre 31 e ciclocetonas quirais na presença de BF ₃ .Et ₂ O..... | 82 |
| Esquema 65. Obtenção da (<i>2R</i>)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a) e (<i>1R</i>)-9-amino-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189b)..... | 83 |
| Esquema 66. Proposta mecanística para a formação dos isômeros 189a e 189b | 87 |
| Esquema 67. Obtenção da (<i>2S</i>)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a) e (<i>1R</i>)-9-amino-1-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196b)..... | 87 |
| Esquema 68. Obtenção da (<i>3R</i>)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197)..... | 90 |
| Esquema 69. Tentativa de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-3- | |

| | |
|---|-----|
| isopropenilcicloexanona..... | 93 |
| Esquema 70. Obtenção da (3 <i>S</i>)- 9-amino-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (199)..... | 94 |
| Esquema 71. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (<i>S</i>)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona..... | 96 |
| Esquema 72. Racionalização para a formação do aduto 199 a partir da enona 165 | 97 |
| Esquema 73. Obtenção da 9-amino-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (202)..... | 98 |
| Esquema 74. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona..... | 100 |
| Esquema 75. Proposta mecanística para a formação do aduto 197 a partir da cetona 173a | 101 |
| Esquema 76. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona..... | 101 |
| Esquema 77. Obtenção da (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-4- <i>tert</i> -butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (204) a partir da (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona..... | 102 |
| Esquema 78. Obtenção da (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-4- <i>tert</i> -butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (204) a partir da (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2- <i>tert</i> -butil-5-metilcicloexanona..... | 104 |
| Esquema 79. Obtenção da (9 <i>R</i>)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[<i>b</i>]quinolin-7(8 <i>H</i>)-ona (205) | 105 |
| Esquema 80. Tentativa de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (<i>S</i>)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptano-1,3-diona..... | 107 |
| Esquema 81. Obtenção da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (207) | 108 |
| Esquema 82. Obtenção da (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (208) | 110 |
| Esquema 83. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (74) e ciclocetonas quirais na presença de POCl ₃ | 116 |
| Esquema 84. Obtenção da (3 <i>R</i>)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (210)..... | 116 |
| Esquema 85. Obtenção da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (211)..... | 118 |
| Esquema 86. Obtenção da <i>R</i> -9-cloro-2-metil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (212a) e <i>R</i> -9-cloro-1-metil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (212b)..... | 121 |
| Esquema 87. Obtenção da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-2-metil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (213a) e da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-1-metil-2,3-diidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>b</i>]quinolina (213b)..... | 123 |

| | |
|---|-----|
| Esquema 88. Ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl ₃ | 124 |
| Esquema 89. Obtenção da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215)..... | 124 |
| Esquema 90. Tentativa de cicloadição [4 + 2] entre o iminoceteno 76 e a forma enólica 216 | 128 |
| Esquema 91. Obtenção da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (218)..... | 128 |
| Esquema 92. Tentativa de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (<i>R</i>)-(+)-cânfora na presença de POCl ₃ | 132 |
| Esquema 93. Ciclocondensação térmica entre o ácido antranílico e a (<i>R</i>)-(+)-cânfora..... | 132 |
| Esquema 94. Tentativa de cicloadição [4 + 2] entre o iminoceteno 76 e a forma enólica 219 | 132 |
| Esquema 95. Obtenção de heterodímeros quirais 221 a partir da diamina 220 | 134 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Página |
|---|---------------|
| Figura 1. Exemplos de produtos naturais contendo o núcleo quinolínicó..... | 01 |
| Figura 2. Núcleos acridínico e 9-aminoacridínico..... | 02 |
| Figura 3. 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (tacrina, THA) | 02 |
| Figura 4. Estrutura do neurotransmissor acetilcolina..... | 04 |
| Figura 5. Representação esquemática da enzima acetilcolinesterase..... | 05 |
| Figura 6. Estrutura do inibidor irreversível metrifonato..... | 05 |
| Figura 7. Inibidores do tipo <i>N</i> -benzilpiperidinas..... | 06 |
| Figura 8. Inibidores do tipo alcaloides..... | 07 |
| Figura 9. Inibidores do tipo tacrinas..... | 08 |
| Figura 10. Estrutura da Amsacrina (69)..... | 22 |
| Figura 11. Racionalização estrutural para obtenção de compostos diméricos bis-tacrina..... | 26 |
| Figura 12. Espectro de RMN de ¹ H do diácido 139 | 45 |
| Figura 13. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) do diácido 139 | 45 |
| Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H do epoxiálcool 152 | 49 |
| Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) do epoxiálcool 152 | 50 |
| Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H da epoxicetona 146a | 51 |
| Figura 17. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) da epoxicetona 146a | 52 |
| Figura 18. Conformações possíveis para os ésteres cromato 153 e 154 | 54 |
| Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H da epoxicetona 146b | 56 |
| Figura 20. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) da epoxicetona 146b | 57 |
| Figura 21. Espectro de RMN de ¹ H da cetona 147 | 59 |
| Figura 22. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) da cetona 147 | 59 |
| Figura 23. Espectro de RMN de ¹ H da enona 162 | 62 |
| Figura 24. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) da enona 162 | 62 |
| Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H da dicetona 163 | 63 |
| Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) da dicetona 163 | 64 |
| Figura 27. Espectro de RMN de ¹ H do isômero <i>trans</i> - 168a | 67 |
| Figura 28. Espectro de RMN de ¹³ C (APT) do isômero <i>trans</i> - 168a | 68 |

| | |
|---|----|
| Figura 29. Espectro de RMN de ^1H do isômero <i>cis</i> - 168b | 69 |
| Figura 30. Espectro de RMN de C^{13} (APT) do isômero <i>cis</i> - 168b | 69 |
| Figura 31. Conformações para os diastereoisômeros 168a , 168b , <i>trans</i> -diidrocarvona 169a e <i>cis</i> -diidrocarvona 169b | 70 |
| Figura 32. Conformações para os diastereoisômeros mentona 170a e da isomentona 170b | 71 |
| Figura 33. Espectro de RMN HMQC do isômero 168a | 73 |
| Figura 34. Ampliação do espectro de RMN HMQC do isômero 168a | 73 |
| Figura 35. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo 189a e 189b | 84 |
| Figura 36. Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>R</i>)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a) | 85 |
| Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2 <i>R</i>)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a)..... | 85 |
| Figura 38. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo 196a e 196b | 88 |
| Figura 39. Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>S</i>)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a)..... | 89 |
| Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2 <i>S</i>)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a) | 90 |
| Figura 41. Confomações das possíveis regioenaminas formadas na ciclocondensação entre 31 e 77 | 91 |
| Figura 42. Espectro de RMN de ^1H da (3 <i>R</i>)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197)... | 92 |
| Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3 <i>R</i>)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197) | 93 |
| Figura 44. Espectro de RMN de H^1 da 9-amino-(<i>R</i>)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (199) | 95 |
| Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(<i>R</i>)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (199)..... | 96 |
| Figura 46. Espectro de RMN de ^1H da 9-amino-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (202)..... | 99 |
| Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (202) | 99 |
| Figura 48. Espectro de RMN de ^1H da (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-4- <i>tert</i> -butil-1-metil-1,2,3,4- | |

| | |
|--|-----|
| tetraidroacridina (204) | 103 |
| Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-9-amino-4- <i>tert</i> -butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (204) | 104 |
| Figura 50. Espectro de RMN de ^1H da (9 <i>R</i>)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[b]quinolin-7(8 <i>H</i>)-ona (205) | 106 |
| Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (9 <i>R</i>)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6 <i>H</i> -ciclohepta[b]quinolin-7(8 <i>H</i>)-ona (205) | 107 |
| Figura 52. Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (207) | 109 |
| Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (207) | 110 |
| Figura 54. Espectro de RMN de ^1H da (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (208) | 111 |
| Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (208)..... | 112 |
| Figura 56. Espectro de RMN de ^1H da (3 <i>R</i>)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (210)..... | 117 |
| Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3 <i>R</i>)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (210) | 118 |
| Figura 58. Espectro de RMN de ^1H da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (211). | 119 |
| Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (<i>R</i>)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (211) | 120 |
| Figura 60. Espectro de RMN de HMQC do composto 211 | 120 |
| Figura 61. Espectro ampliado de RMN de HMQC do composto 211 | 121 |
| Figura 62. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo os isômeros 212a e 212b | 122 |
| Figura 63. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo os isômeros 213a e 213b | 123 |
| Figura 64. Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215) | 125 |
| Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215) | 126 |
| Figura 66. Espectro de RMN HMQC do produto clorado 215 | 127 |
| Figura 67. Espectro de RMN HMQC ampliado do produto clorado 215 | 127 |

| | |
|---|-----|
| Figura 68. Espectro de RMN de ^1H da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (218) | 130 |
| Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C da (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (218) | 131 |
| Figura 70. Espectro de RMN de ^1H em DMSO da 1,7-diamina- <i>N</i> ¹ -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (220) | 135 |
| Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO da 1,7-diamina- <i>N</i> ¹ -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (220)..... | 135 |

ÍNDICE DE TABELAS

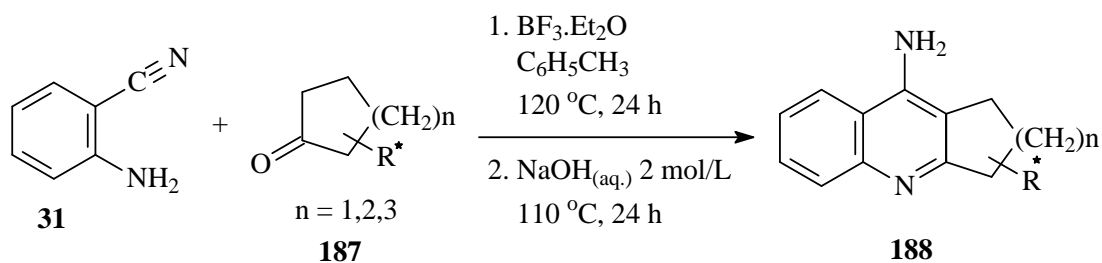
| | Página |
|--|---------------|
| Tabela 1. Estudo das condições reacionais para a hidrogenação da dicetona 164 | 65 |
| Tabela 2. Valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^{13}C para os compostos 170a , 170b , 172a e 172b | 72 |
| Tabela 3. Reações de condensação entre 31 e 32 empregando diferentes ácidos de Lewis..... | 80 |
| Tabela 4. Atividade anti-colinesterase dos análogos quirais..... | 113 |

RESUMO

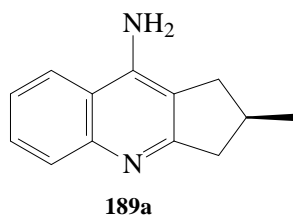
Neste trabalho descreve-se a síntese e a avaliação biológica de uma série de análogos quirais da 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina, conhecida como tacrina, que é um importante fármaco utilizado no tratamento da doença de Alzheimer. Esses análogos foram obtidos através da reação de ciclocondensação do tipo Friedländer entre a antranilonitrila e ciclocetonas terpênicas.

As ciclocetonas quirais foram obtidas a partir dos monoterpenos naturais (*R*)-(+)-pulegona, (*S*)-(-)-perilaldeído, β -pineno e (*S*)-(-)-verbenona. As cetonas (*R*)-3-metilciclopentanona, (*R*)-3-metilciclohexanona, (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona, (*2S,5R*)-2-*tert*-butil-5-metilciclohexanona, (*2R,5R*)-2-*tert*-butil-5-metilciclohexanona, (*2S,5R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)ciclohexanona e (*2R,5R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)ciclohexanona foram preparadas a partir da (*R*)-(+)-pulegona. Partindo-se do (*S*)-(-)-perilaldeído realizou-se a síntese das cetonas (*S*)-3-isopropilciclopentanona, (*S*)-3-isopropilciclohexanona, (*S*)-5-isopropil-2-isopropildeneciclohexanona, (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona e (*2R, 5S*)-2,5-diisopropilciclohexanona. As cetonas bicíclicas (+)-nopinona e *cis*-verbanona foram obtidas em uma única etapa a partir do β -pineno e da (*S*)-(-)-verbenona, respectivamente.

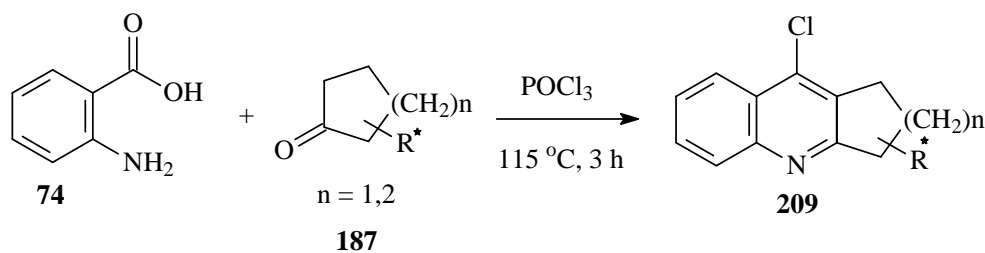
As reações de ciclocondensação entre a antranilonitrila (**31**) e as ciclocetonas terpênicas **187** foram conduzidas na presença do ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, fornecendo uma série de análogos quirais da tacrina **188** com moderados a bons rendimentos, após purificação por coluna cromatográfica. Além disso, estudou-se a aplicação de diferentes haletos metálicos como ácidos de Lewis na reação de ciclodesidratação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona.



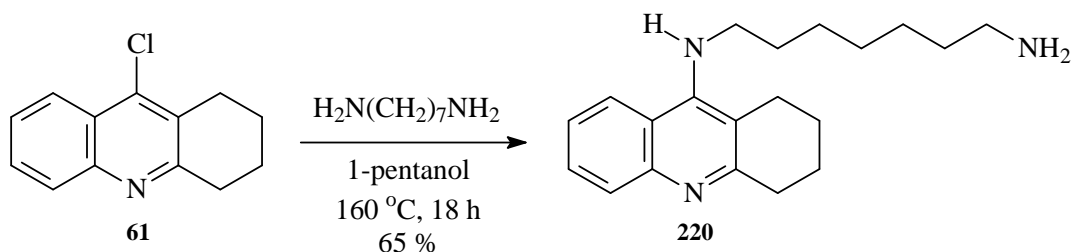
Os novos análogos quirais da tacrina foram testados em ensaios de atividade inibitória frente à enzima acetilcolinesterase. Foi observado que todos os compostos testados mostraram atividade inibitória, sendo que o análogo **189a** mostrou-se 1,4 vezes mais potente na inibição da enzima, comparativamente à tacrina.



Visando-se a obtenção de compostos do tipo bis-tacrina, realizou-se a síntese de uma série de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais **209** através da reação de Friedländer entre o ácido antranílico (**74**) e algumas ciclocetonas terpênicas **187** na presença de POCl_3 .



Também neste contexto da obtenção de compostos homo e heterodiméricos análogos quirais do bis-tacrina, o precursor aminado **220** foi preparado através da reação de substituição nucleofílica entre 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**) e 1,7-diaminoheptano.

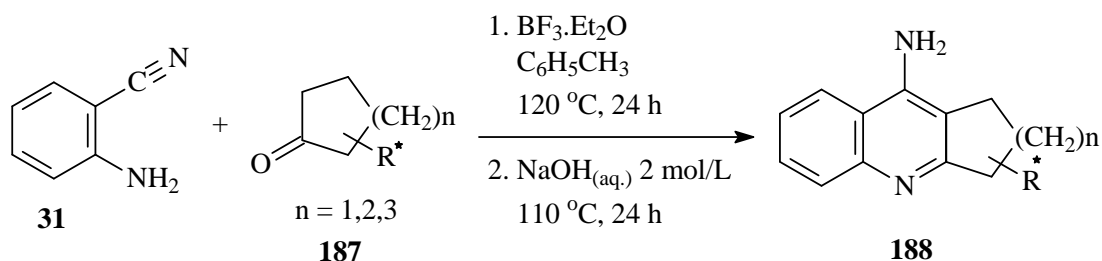


ABSTRACT

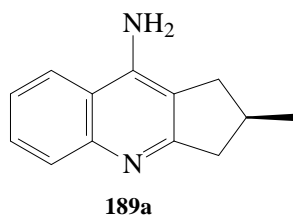
This work describes the synthesis and biological evaluation of new chiral tacrine analogues prepared from cyclocondensation type Friedländer reaction between anthranilonitrile and terpenic ketones.

The cycloketones synthesized in this work were obtained from natural monoterpenes (*R*)-(+)-pulegone, (*S*)-(-)-perillaldehyde, β -pinene and (*S*)-(-)-verbenone. (*R*)-3-methylcyclopentanone, (*R*)-3-methylcyclohexanone, (*R*)-2,2,5-trimethylcyclooctane-1,3-dione, (*2S,5R*)-2-*tert*-butyl-5-methylcyclohexanone, (*2R,5R*)-2-*tert*-butyl-5-methylcyclohexanone, (*2S,5R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropane-2-yl)cyclohexanone and (*2R,5R*)-5-methyl-2-(2-phenylpropan-2-yl)cyclohexanone were prepared from (*R*)-(+)-pulegone. (*S*)-3-isopropylcyclopentanone, (*S*)-3-isopropylcyclohexanone, (*S*)-5-isopropyl-2-(propan-2-ylidene)cyclohexanone, (*S*)-5-isopropyl-2,2-dimethylcycloheptane-1,3-dione and (*2R,5S*)-2,5-diisopropylcyclohexanone were synthesized from (*S*)-(-)-perillaldehyde. The bicyclic ketones (+)-nopinone and *cis*-verbanone were obtained from β -pinene and (*S*)-(-)-verbenone, respectively.

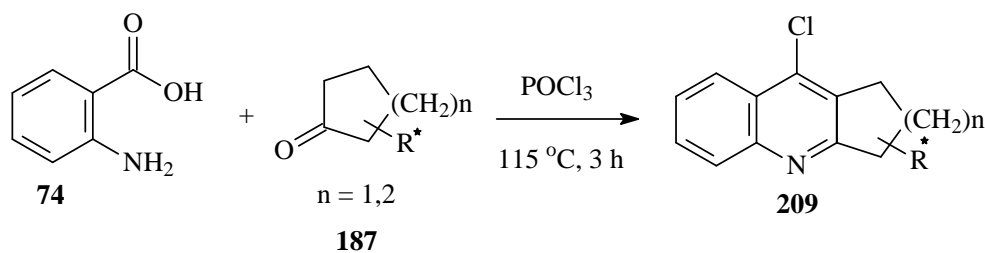
The cyclodehydration reactions between the anthranilonitrile (**31**) and terpenic cycloketones **187** were performed using $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as the Lewis acid to afford chiral tacrine analogues **188** with moderate to good yields, after chromatography column. In addition, we have examined the Lewis acid-promoted cyclodehydration reaction between anthranilonitrile and cyclohexanone using several metallic halides as Lewis acids.



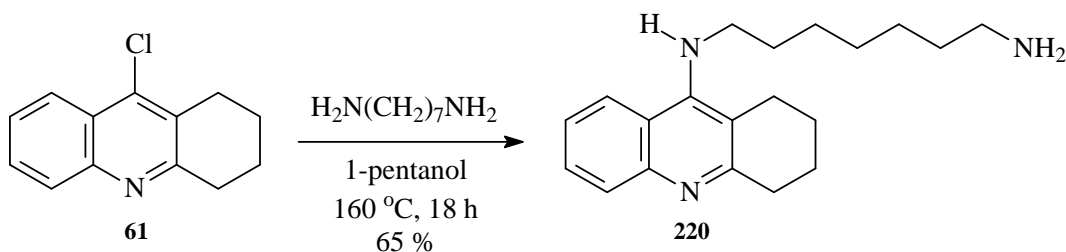
The new chiral tacrine analogues were tested as acetylcholinesterase (AChE) inhibitors. All compounds assayed showed AChE inhibitory activity and the compound **189a** was an effective inhibitor of AChE which showed 1,4-fold more potent than tacrine.



In order to prepare chiral homodimeric and heterodimeric tacrine congeners, we have synthesized a serie of new chiral 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridines **209** from Friedländer reaction between anthranilic acid (**74**) and some terpenic cycloketones **187** in the presence of POCl₃.



Also, we have prepared the amine precursor **220**, which is an important precursor to the synthesis of homo or heterodimeric tacrine congeners, through the nucleophylic reaction between 9-chloro-1,2,3,4-tetrahydroacridine (**61**) and 1,7-diaminoheptane.



1. INTRODUÇÃO

1.1. Estrutura do Núcleo Quinolínico e Derivados

O núcleo quinolínico **1**, um sistema heterocíclico baseado na fusão de um anel benzênico com um anel piridínico através da ligação C2-C3 (Figura 1), ocorre em diversos produtos naturais que apresentam atividades biológicas variadas como, por exemplo, atividade antiviral, antitumoral, antiinflamatória, antileishmania, antifúngica, antimalárica, dentre outras.¹

Este núcleo está presente em diversos alcaloides, como por exemplo, a quinina (**2**), um agente antimalarial extraído da casca de quina (*Chinchona sp.*). Este sistema heterocíclico também é encontrado na estrutura de diversos fármacos como a mefloquina (**3**), um agente antimalarial e a glafenina (**4**), utilizada como analgésico. Na sua forma oxidada (quinolona), o núcleo quinolínico está presente na estrutura de diversos agentes quimioterápicos como, por exemplo, a norfloxacina (**5**), utilizada no tratamento de infecções urinárias.²

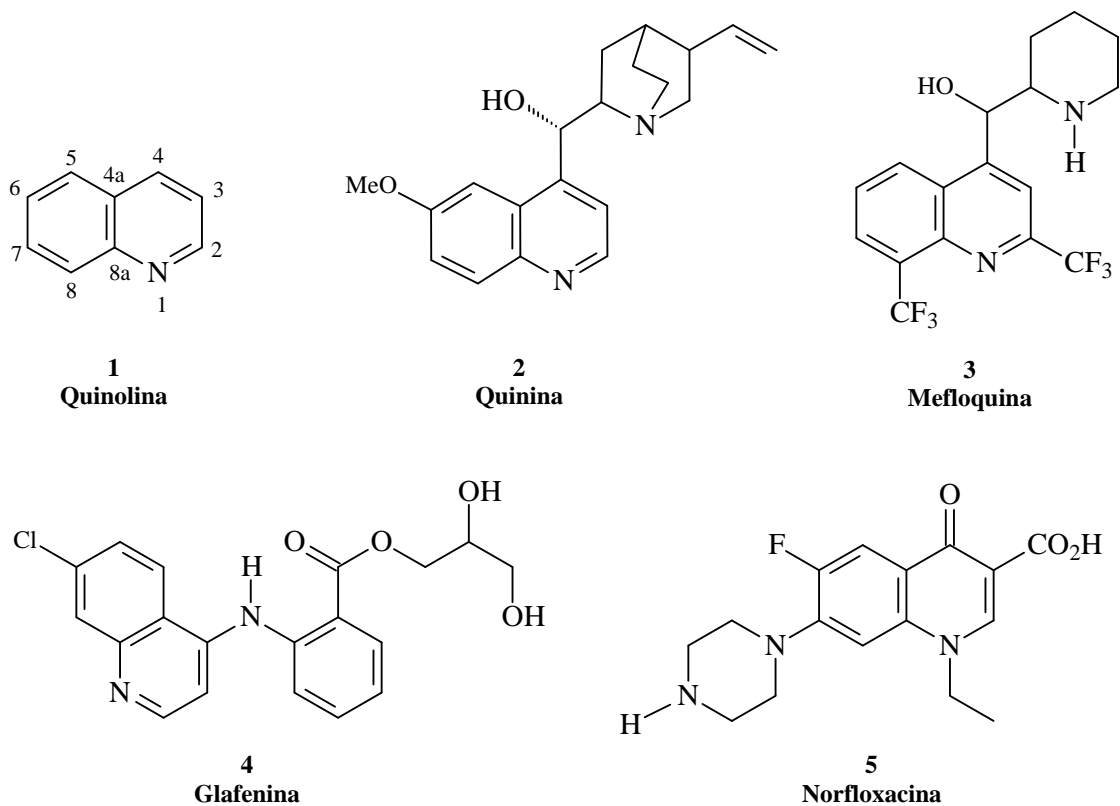


Figura 1. Exemplos de produtos naturais contendo o núcleo quinolínico.

Uma classe importante de derivados quinolínicos são as acridinas **6**, compostos tricíclicos lineares cuja estrutura se baseia na fusão de um núcleo quinolínico com um anel benzênico (Figura 2). Dentre as aplicações descritas para esta classe de substâncias, destacam-se as atividades antissépticas e antibacterianas exibidas particularmente pelos derivados 9-aminoacridinas **7**.³

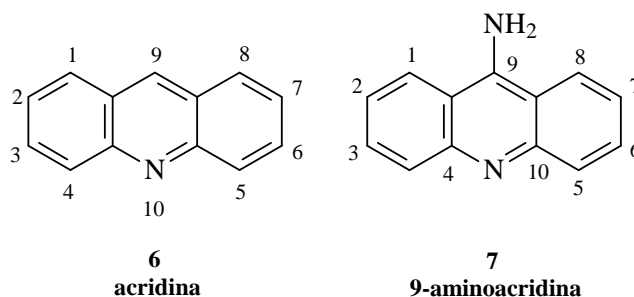


Figura 2. Núcleos acridínico e 9-aminoacridiníco.

Em relação a compostos derivados das 9-aminoacridinas **7**, destaca-se a 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**8**), conhecida como tacrina (THA, Figura 3), um inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE) utilizado como fármaco no tratamento paliativo de doenças neurodegenerativas, como por exemplo a doença de Alzheimer.

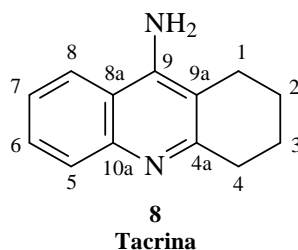


Figura 3. 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (tacrina, THA).

1.2. A Doença de Alzheimer

1.2.1. Características e Sintomas

A doença de Alzheimer, uma desordem neurodegenerativa que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais,⁴⁻⁶ é patologicamente caracterizada pela degeneração do emissor colinérgico do sistema nervoso central e pela deposição de placas amilóides no cérebro.⁷

O estado inicial da doença de Alzheimer é mais comumente caracterizado por uma perda insidiosa de memória para fatos recentes, mostrando o envolvimento precoce do hipocampo e lobos temporais, podendo ocorrer também depressão, ansiedade e mudança de personalidade.⁸ Os sinais que indicam a disfunção cerebral, como dificuldade de linguagem, deficiência sensorial, dificuldade na função motora e incapacidade de realizar tarefas, são usualmente observados depois de alguns anos, e podem afetar a habilidade do paciente em realizar tarefas diárias.⁹

Há uma variação substancial na velocidade de progressão da doença e a maneira como os sintomas se manifestam, sugerindo várias potenciais causas e dificultando o diagnóstico em alguns pacientes. O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer só pode ser feito na autópsia, pela biópsia cerebral e as causas dessa doença não foram ainda completamente determinadas, mas fatores de risco para o seu surgimento incluem: idade, história familiar (gene da proteína precursora de amilóide-APP, no cromossomo 21), super expressão do alelo de apolipoproteína Eε 4, traumatismo craniano, presença de síndrome de Down, deficiências de neurotransmissão e exposição a toxinas.^{8, 10}

A doença de Alzheimer está associada a déficits de vários neurotransmissores cerebrais, como acetilcolina, noradrenalina e serotonina. Entretanto, os déficits cognitivos relacionados à doença de Alzheimer estão principalmente relacionados à degeneração de neurônios colinérgicos no córtex e hipocampo, resultando em déficits da transmissão colinérgica.⁸ Foram descritas diminuição da atividade de colina acetiltransferase, enzima envolvida na síntese de acetilcolina, e perda de neurônios colinérgicos no núcleo de Meynert (sede da origem de neurônios colinérgicos envolvidos com a memória e função cognitiva) no córtex cerebral de pacientes com a doença.⁹⁻¹¹ Deficiências no sistema colinérgico podem também estar envolvidos na formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares que são observados na biópsia de pacientes, indicando que o tratamento sintomático envolve a restauração da função colinérgica.^{8,11}

Embora não haja cura para essa enfermidade, várias evidências mostraram que inibidores da acetilcolinesterase, enzima que hidrolisa o neurotransmissor acetilcolina (Figura 4), podem ser usados no tratamento sintomático e interferir na progressão da doença de Alzheimer.⁹

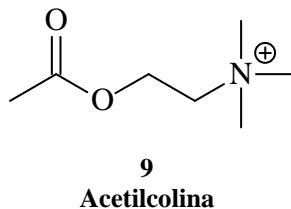


Figura 4. Estrutura do neurotransmissor acetilcolina.

1.2.2. Estratégia Terapêutica: Enzimas Colinesterase e Inibidores

1.2.2.1. Enzimas Colinesterase

Há dois tipos de enzima colinesterase: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE).^{8,9} A acetilcolinesterase é predominantemente encontrada no cérebro (10 vezes mais abundante que a BuChE), músculo estriado e eritrócito.^{8,10} A butirilcolinesterase é principalmente encontrada no músculo cardíaco e liso, pele e plasma. Embora evidências iniciais sugerem que a BuChE do sistema nervoso central pode estar envolvida no dano neuronal associado à doença de Alzheimer, as estratégias terapêuticas têm como alvo a inibição da AChE, já que esta é a enzima envolvida na transmissão sináptica, ao passo que a BuChE é localizada extrasinapticamente, na célula glial, plasma e fluidos intersticiais.

A estrutura tridimensional da acetilcolinesterase de *Torpedo californica*, determinada por raios-X com resolução de 2,8 Å,¹² mostrou que o centro ativo da enzima se encontra ao fundo de uma estreita e longa “garganta catalítica” de aproximadamente 20 Å, onde estão localizados três aminoácidos: Ser200, His440 e Trp84. Além disso, a maior parte da superfície está recoberta por quatorze resíduos aromáticos e um sub-sítio onde se encontra o aminoácido Trp84.¹³ Por sua vez, o sítio periférico é uma região mais difusa, situada na entrada da “garganta catalítica”, ao qual se unem preferencialmente moléculas pequenas ou toxinas peptídicas (Figura 5).¹²

Este composto é um pró-fármaco, o qual se transforma enzimaticamente em 2,2-diclorovinil-dimetilfosfonato que é o responsável pela inibição da enzima. Apesar de ter superado a fase clínica III, o composto **10** ainda não foi aprovado pelo FDA como medicamento devido a problemas detectados no sistema respiratório de um pequeno grupo de pacientes.

Por sua vez, os inibidores reversíveis interagem com o sítio catalítico da enzima, não ocorrendo neste caso a formação de complexos covalentes. Os principais representantes desta classe de inibidores são as *N*-benzilpiperidinas, alguns alcaloides e análogos da tacrina.

Dentre as *N*-benzilpiperidinas (Figura 7), destaca-se o donepezil (**11**), que foi a segunda molécula aprovada pelo FDA para o tratamento da doença de Alzheimer. Este inibidor possui longa duração e é altamente seletivo para a enzima AChE comparativamente à enzima BuChE.¹⁷

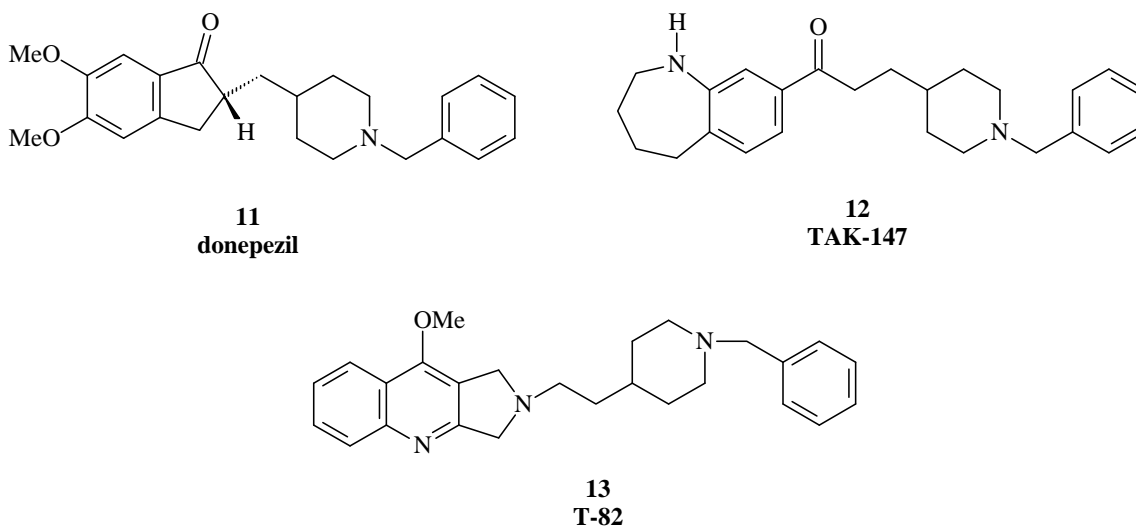
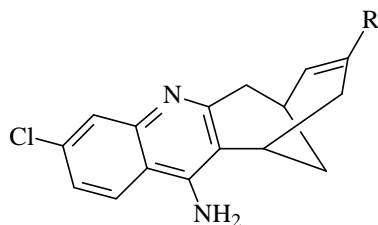
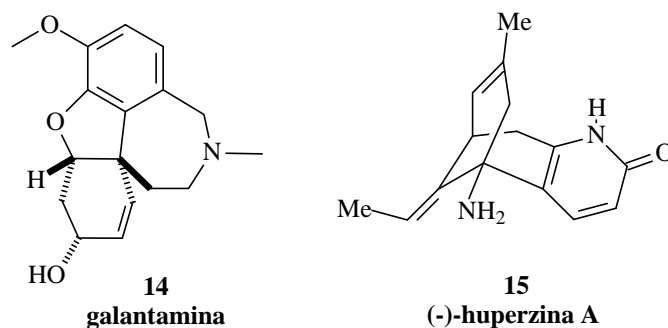


Figura 7. Inibidores do tipo *N*-benzilpiperidinas.

No grupo dos alcaloides (Figura 8), destacam-se a galantamina (**14**), isolada da *Galanthus woronowi* (*Amarillidaceae*)¹⁸ e a huperzina A (**15**), isolada da *Huperzia Serrata*, uma planta medicinal originária da China.^{19,20}



16a: (-)-huprina Y, R = Me

16b: (-)-huprina X, R = Et

Figura 8. Inibidores do tipo alcaloides.

A galantamina é um inibidor competitivo e muito seletivo para a BuChE e tem sido aprovado em diversos países para o tratamento da doença de Alzheimer.²¹ A huperzina A possui elevada atividade inibitória frente à AChE, larga duração e baixa toxicidade. Este inibidor aumenta as funções cognitivas em humanos e animais e exibe neuroproteção em neurônios do hipocampo e córtex cerebral.^{19,20} Ainda, as huprinas **16**, uma série híbridos de tacrina-huperzina A obtidos pela combinação do núcleo 4-aminoquinilina da tacrina com a estrutura carbocíclica da huperzina A, também têm sido reconhecidas como uma classe de potentes e seletivos inibidores para a AChE, sendo que as mais potentes huprinas são as chamadas huprina Y (**16a**) e huprina X (**16b**).^{22,23}

Na classe das tacrinas, a 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (tacrina) (**8**), foi a primeira droga aprovada nos EUA para o tratamento paliativo da doença de Alzheimer.^{24,25} Este fármaco possui um amplo perfil farmacológico e é mais seletivo para a enzima BuChE comparativamente à AChE. Entretanto, esta droga apresenta alguns efeitos colaterais, como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade.²⁶

Assim, várias pesquisas evidenciam a importância da preparação de análogos estruturais da tacrina, com o objetivo de aumentar a eficiência do fármaco e minimizar os efeitos colaterais. Neste contexto, o tacrin-1-ol (**17**, também conhecido como velnacrina), um metabólito

da tacrina e a 7-metoxitacrina (**18**) (Figura 9) mostraram-se ativos em animais e apresentaram baixa toxicidade.²⁷⁻²⁹ Além disso, os estudos de estrutura-atividade têm demonstrado que a introdução de átomos de halogênio nos carbonos 6 ou 8 da tacrina tendem a aumentar a atividade do inibidor, conforme verificado para os análogos halogenados 6-fluorotacrin-1-ol (**19**) e 6-clorotacrin-1-ol (**20**) e também para o derivado tetracíclico SM-10888 (**21**).³⁰

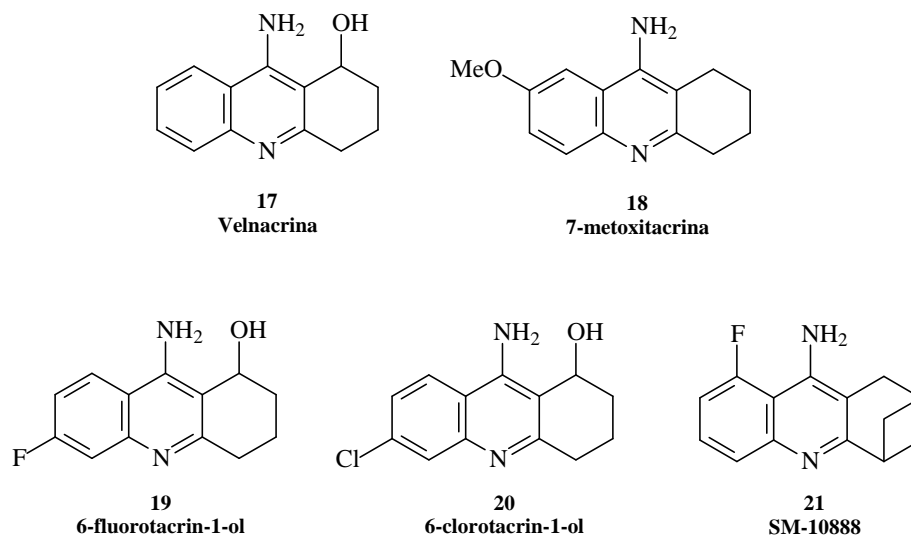


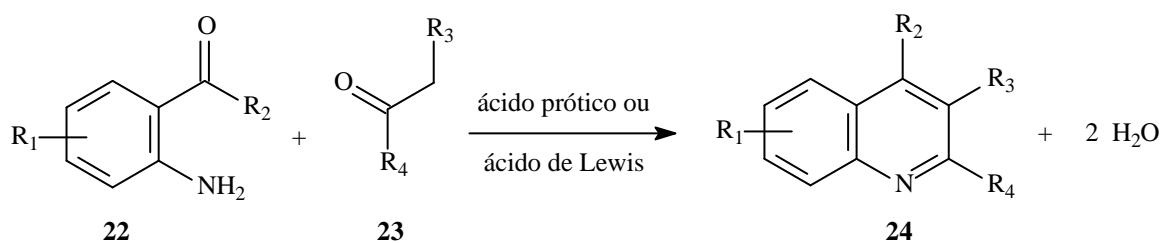
Figura 9. Inibidores do tipo tacrinas.

Considerando os resultados descritos para a atividade inibitória dos análogos da tacrina, diversas metodologias sintéticas tem sido desenvolvidas visando a preparação de novos compostos que incluem análogos estruturais ou derivados da tacrina.³¹ Dessa forma, torna-se possível o desenvolvimento de outros inibidores mais potentes e seletivos, comparativamente à THA, que também atuem como potenciais agentes terapêuticos, em doenças neurodegenerativas e que não possuam efeitos colaterais.

Além disso, outro aspecto importante a ser observado, quanto ao estado da arte dos inibidores de enzimas colinesterase, é a ampliação de moléculas bioativas. Assim, a síntese planejada de novos compostos, visando estudos de correlação qualitativa ou quantitativa entre estrutura e atividade, representa um importante alvo para a síntese orgânica.

1.3. Principais Metodologias para Obtenção de Análogos da Tacrina

A reação de Friedländer constitui a principal estratégia para a construção de compostos quinolínicos e seus derivados. Originalmente, a condensação de Friedländer é a reação de um *o*-aminoaldeído ou *o*-aminocetona aromática com aldeídos ou cetonas que contenham um grupo metileno ativo em posição α -carbonila (Esquema 1).^{32,33}



R₁ = H, alquil, alcóxi, halogênio, nitro;

R₂ = H, alquil, aril, hidróxi, carbóxi;

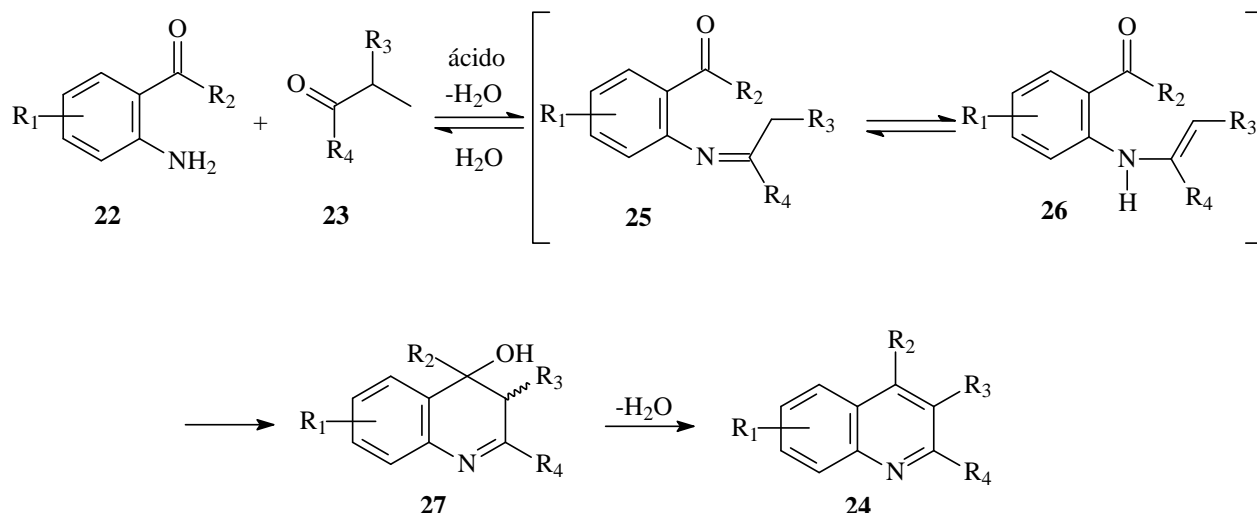
R₃ = H, alquil, aril, nitro, acil, carbóxi, ciano, hidróxi;

R₄ = H, alquil, aril, alcóxi, hidróxi, amino.

Esquema 1. Esquema Geral da Reação de Friedländer.

A reação de Friedländer pode ser realizada via catálise ácida ou básica, ou até mesmo na ausência de catalisador, sendo exigido nesse caso elevadas temperaturas, entre 150 – 220 °C.³⁴ Devido à variedade de substituintes: R₁ e R₂) no composto *o*-aminocarbonílico **22** e R₃ e R₄ no composto carbonílico **23**, a reação de Friedländer é uma importante estratégia para a obtenção de compostos quinolínicos **24**.

Embora as características gerais desta transformação sejam bem conhecidas, os detalhes mecanísticos não são completamente determinados. Dentre as propostas descritas, a mais evidente envolve inicialmente a formação da base de Schiff **25**, em equilíbrio tautomérico com a enamina **26**. A seguir, a condensação intramolecular em **26** para o iminoálcool **27** e a subsequente perda de H₂O, levam à formação dos derivados quinolínicos **24** (Esquema 2).³³



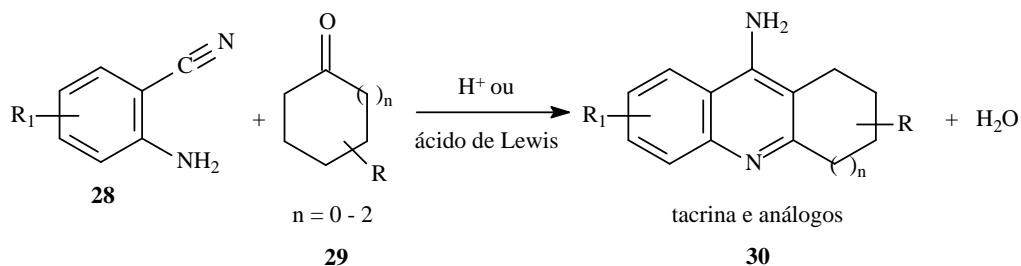
Esquema 2. Obtenção de quinolinas a partir de *o*-aminoaldeídos ou *o*-aminocetonas.

Considerando a ampla aplicação dos compostos quinolínicos e seus derivados, diferentes protocolos para efetuar a reação de Friedländer foram desenvolvidos. Neste sentido, a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas tem sido realizada por reações térmicas ou por reações promovidas por radiação de micro-ondas, sendo catalisadas por ácidos de Bronsted ou de Lewis.³³

Neste contexto, a seguir são descritos alguns métodos representativos para a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas e seus derivados a partir de reações de ciclocondensação.

1.3.1. Reações de Ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas e ciclocetonas

O método direto para a obtenção da tacrina e análogos é a reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas **28** e ciclocetonas **29** (também classificada como reação de Friedländer) (Esquema 3).



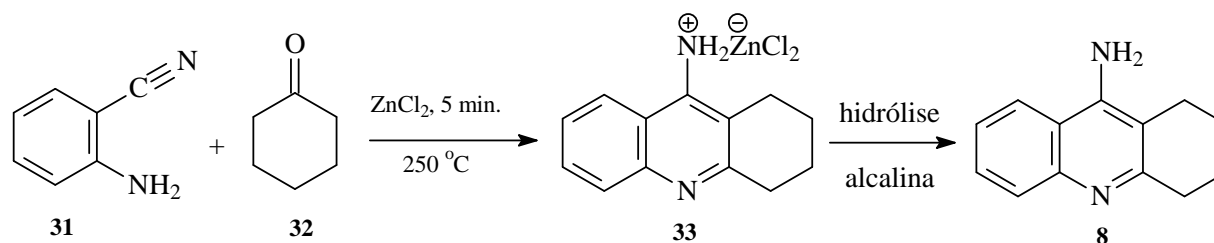
Esquema 3. Reação de condensação entre 2-aminobenzonitrilas **28** e ciclocetonas **29**.

Estas reações são, em geral, realizadas na presença de ácidos próticos, como ácido *p*-toluenossulfônico (*p*-TSA)³⁵, ou ácidos de Lewis, tais como AlCl₃³⁶⁻³⁸, ZnCl₂³⁹, BF₃.Et₂O⁴⁰, SnCl₄⁴¹, CuCl, CuCl₂, TiCl₄,⁴² P₂O₅⁴³. Algumas limitações desses métodos incluem baixos rendimentos, aplicação restrita de substratos e uso de altas temperaturas.

Por esta reação de ciclocondensação, o átomo de nitrogênio do grupo amino (-NH₂) de **30** é proveniente do grupo ciano (-CN) presente no material de partida **28**. Entretanto, apesar desta metodologia ser bastante conveniente para a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas, torna-se limitada quando o interesse é a formação de análogos *N*-alquil substituídos.

1.3.1.1. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se ZnCl₂

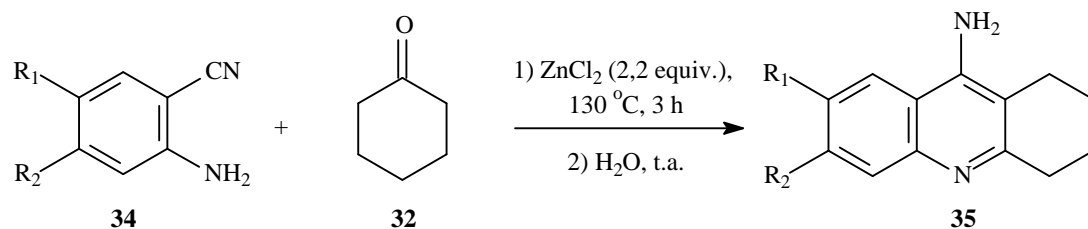
Em 1963, Moore descreveu um método direto para a obtenção de 4-aminoquinolinas a partir da condensação da antranilonitrila (**31**) com diferentes cetonas em condições térmicas.³⁹ Conforme a metodologia descrita neste trabalho, a reação entre a antranilonitrila (**31**) e ciclohexanona (**32**), na presença de quantidade equimolar de ZnCl₂ anidro, levou à formação do complexo **33**, que após hidrólise em meio básico, forneceu a tacrina (**8**) com 96 % de rendimento. (Esquema 4).



Esquema 4. Ciclocondensação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona na presença de ZnCl₂.

No entanto, apesar do rendimento quase quantitativo da preparação de **8**, este procedimento possui aplicação limitada a outros substratos visto que a reação é conduzida empregando-se temperaturas elevadas (200 a 250 °C).

De modo similar, os análogos **35** da THA, contendo substituintes no anel benzênico, foram sintetizados por Recanatini e colaboradores a partir da reação de ciclocondensação entre 2-aminobenzonitrilas substituídas **34** e ciclohexanona, empregando-se ZnCl₂ a 130 °C por 3 h, seguida de hidrólise (Esquema 5).⁴⁴



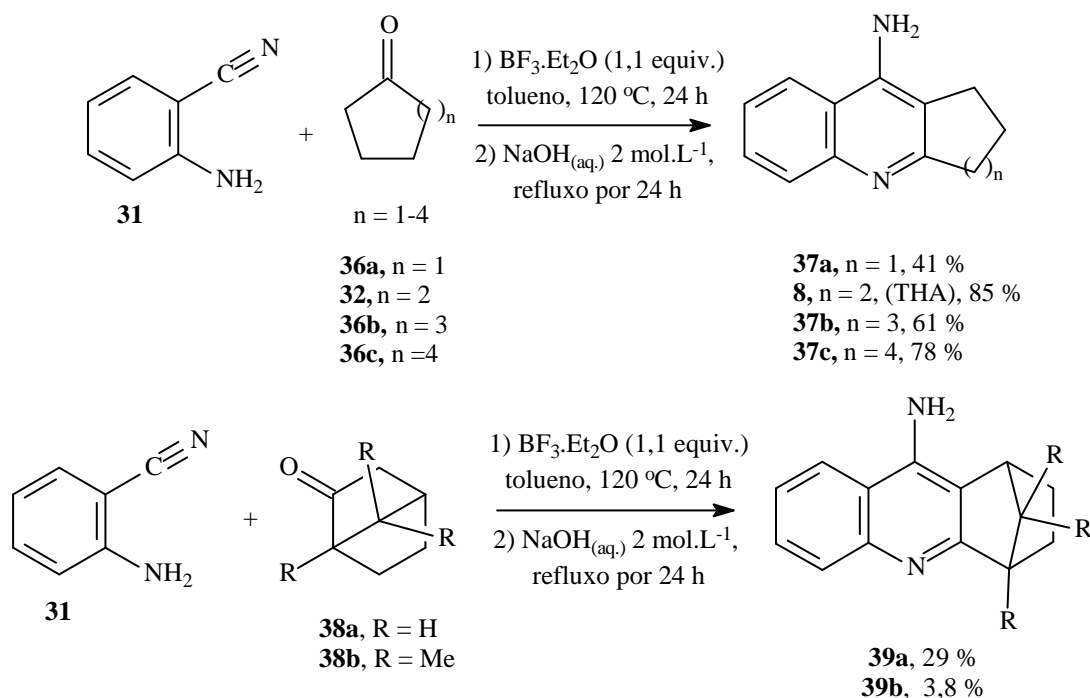
| R_1 | R_2 | Rendimento (%) |
|---------------|--------------|----------------|
| H | Cl | 50 |
| NO_2 | H | 50 |
| H | F | 30 |
| OMe | OMe | 30 |

Esquema 5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **35** empregando-se ZnCl_2 .

Neste caso, os análogos **35** foram obtidos com rendimentos moderados (30 – 50 %). É interessante ressaltar que a 6-flúor-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{F}$) e a 6-cloro-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$) se mostraram biologicamente ativas, apresentando maior atividade de inibição frente à enzima acetilcolinesterase comparativamente à tacrina, conforme o valor de IC_{50} , que é definido como a quantidade de composto necessária para a inibição de 50 % da enzima sob condições padrão de ensaio. Neste trabalho os valores obtido foram: $\text{IC}_{50} = 0,0099 \mu\text{M}$ para Cl-THA, $\text{IC}_{50} = 0,087 \mu\text{M}$ para F-THA e $\text{IC}_{50} = 0,25 \mu\text{M}$ para THA.⁴²

1.3.1.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Harvey e colaboradores realizaram a síntese de uma extensa série de análogos da THA, com o objetivo de verificar a eficácia destes compostos na inibição da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase, e também na inibição da captação neuronal da serotonina e da noradrenalina.⁴⁰ Neste contexto, a tacrina (**8**) e os análogos **37** e **39** foram obtidos a partir da reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila (**31**) e as cetonas cíclicas (**36a-c** e **32**) e bicíclicas **38**, utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ativador, sob refluxo em tolueno anidro por 24 h, seguida de hidrólise alcalina por 24 h, sob aquecimento (Esquema 6).

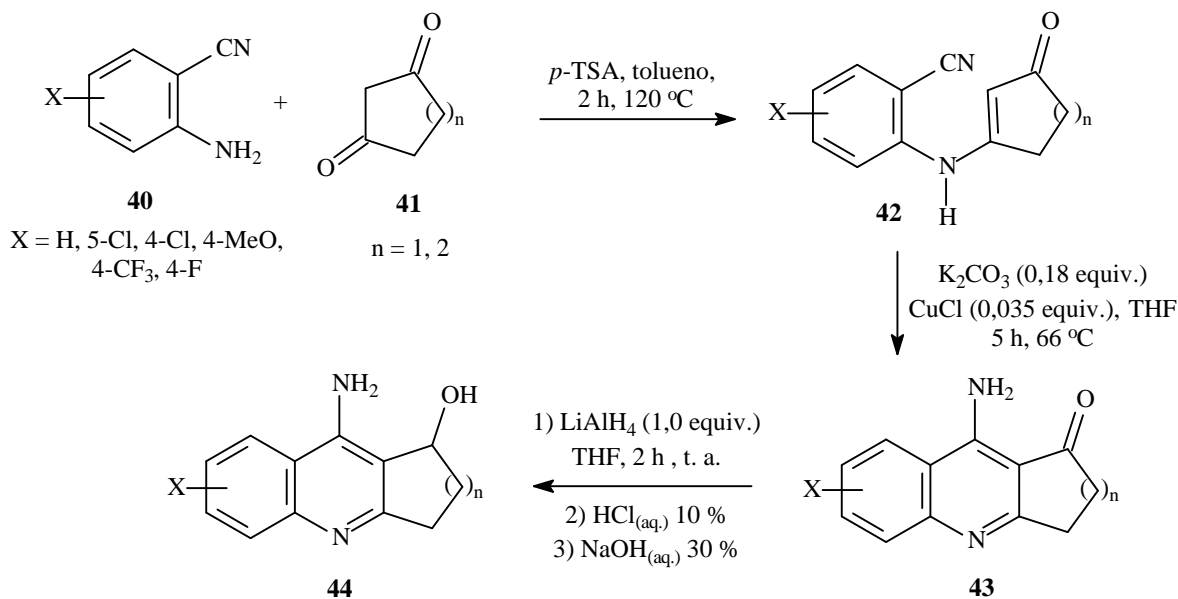


Esquema 6. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Os ensaios biológicos indicaram que os análogos **37a** e **37b** possuíam atividades anti-colinesterase superiores comparativamente à tacrina (**37a**, 1,4 vezes mais potente e **37b**, 2 vezes mais potente). De modo contrário, o análogo **37c** mostrou-se menos potente na inibição da AChE (IC_{50} 117 vezes maior) em comparação à tacrina.

1.3.1.3. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se *p*-TSA e radiação micro-ondas

Shutske e colaboradores descreveram a síntese da velnacrina (**17**) e de uma série de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis para aplicação em testes de inibição da enzima acetilcolinesterase e de inibição da recaptação da norepinefrina, serotonina e dopamina.²⁸ A reação de condensação de 2-aminobenzonitrilas **40** e 1,3-dicetonas cíclicas **41**, na presença de *p*-TSA, forneceu as enaminas **42** com bons rendimentos (74 – 96 %), após recristalização (Esquema 7). A ciclização intramolecular de **42**, conduzida na presença de quantidade substequiométrica de CuCl , forneceu os derivados quinolínicos **43** que, após redução com LiAlH_4 , levaram à formação dos 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis **44**.



| X | n | Rendimento (%) |
|-------------------|---|----------------|
| H (velnacrina) | 2 | 82 |
| 7-Cl | 2 | 75 |
| 6-Cl | 2 | 58 |
| 6-MeO | 2 | 74 |
| 6-CF ₃ | 2 | 48 |
| 6-F | 2 | 78 |
| H | 1 | 29 |

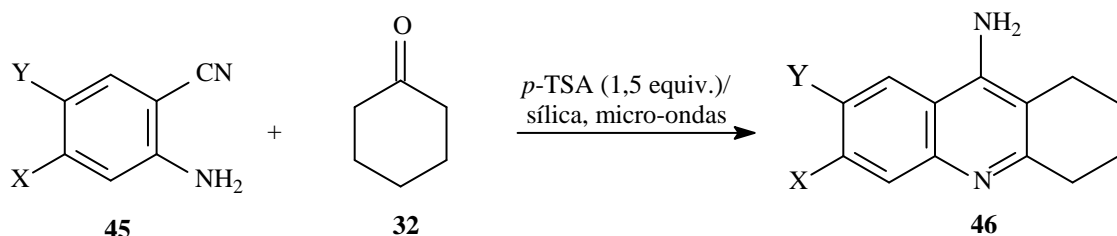
| X | n | Rendimento (%) |
|-------------------|---|----------------|
| H | 2 | 59 |
| 7-Cl | 2 | 4 |
| 6-Cl | 2 | 47 |
| 6-MeO | 2 | 36 |
| 6-CF ₃ | 2 | 38 |
| 6-F | 2 | 93 |
| H | 1 | 38 |

Esquema 7. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinóis **44**.

Os estudos de inibição da enzima AChE indicaram que todos os compostos possuíam atividades inibitórias inferiores à tacrina, exceto o análogo 6-cloro-tacrinol que se mostrou 30 vezes mais potente.

Ainda sobre o esquema 7, é importante mencionar que este trabalho é o único exemplo de isolamento do intermediário enamina nas reações de condensação entre antranilonitrilas e cetonas cíclicas. A formação deste tipo de intermediário representa uma importante evidência mecanística para a reação de ciclocondensação. Particularmente neste caso, o isolamento e a caracterização dos intermediários **42** são favorecidos em função da estabilidade do sistema conjugado formado após a condensação entre **40** e **41**.

Recentemente, um método eficiente para a preparação da tacrina e análogos, empregando radiação de micro-ondas, foi descrito por Khalilzadeh e colaboradores.³⁵ Conforme esta metodologia, diversas 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **46** foram preparadas a partir da reação entre 2-amino-benzonitrilas **45** e a cicloexanona, na presença de *p*-TSA e de diferentes suportes sólidos e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 8).



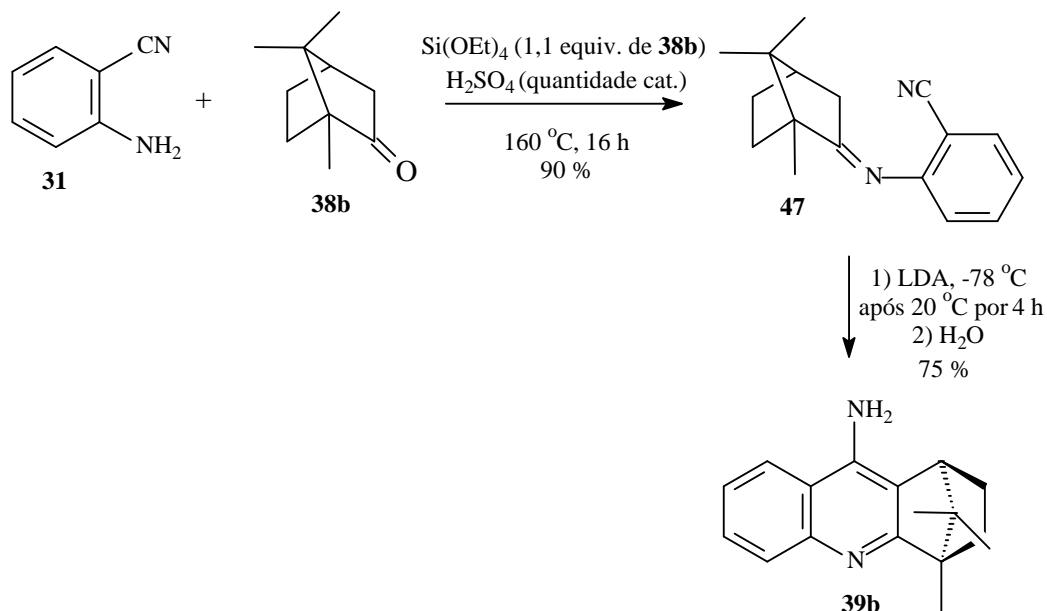
| Y | X | Rendimento (%) |
|-----------------|---------|----------------|
| Me | H | 65 |
| Cl | H | 70 |
| NO ₂ | H | 65 |
| OMe | OMe | 80 |
| H | H (THA) | 95 |

Esquema 8. Aplicação de ácido *p*-toluenossulfônico e radiação de micro-ondas na preparação da tacrina e análogos.

Por essa metodologia, a tacrina e análogos foram obtidos com bons rendimentos, elevada pureza e em tempos reacionais mais curtos, comparativamente aos apresentados pelo método convencional de aquecimento. Dos suportes sólidos empregados: montmorillonita K10, alumina ácida, zeólita HY e sílica gel, este último se mostrou mais eficiente. Ainda, verificou-se que na ausência deste suporte sólido, as 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **46** foram obtidas em baixos rendimentos.

1.3.1.4. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se Si(OEt)₄ e H₂SO₄

Tendo em vista a importância da preparação de compostos heterocíclicos aromáticos quirais, para aplicação como ligantes em complexos metálicos quirais, Love e Ren descreveram a síntese de diferentes derivados quinolínicos, dentre os quais a 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (**39b**) (Esquema 9).⁴⁵

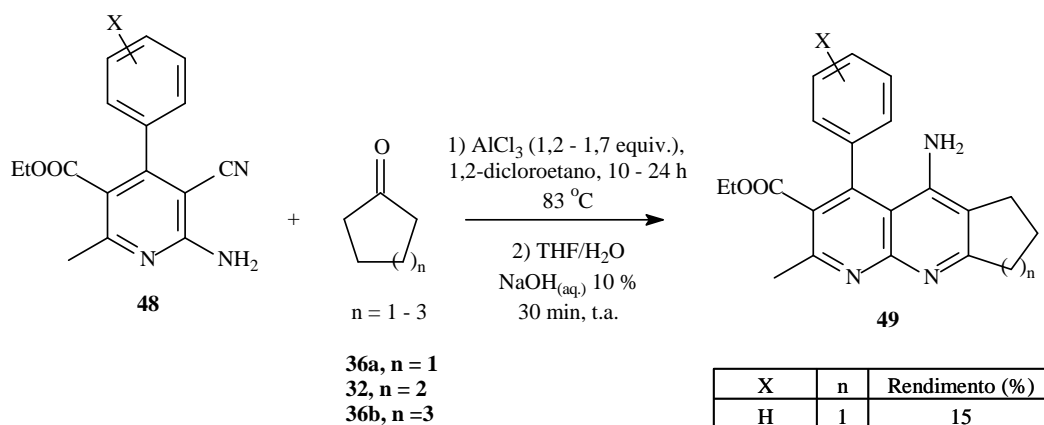


Esquema 9. Preparação da 9-amino-1,4-metano-1,2,3,4-tetraidro-4,11,11-trimetilacridina (**39b**).

A reação de condensação entre antranilonitrila (**31**) e (*R*)-(+)-cânfora (**38b**), na presença de tetraetilortossilicato e ácido sulfúrico, forneceu a imina **47** com 90 % de rendimento, após destilação. A subsequente ciclização de **47**, promovida por di-isopropilamido de lítio (LDA), levou à formação do composto acridínico **39b**, com 75 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna e cristalização.

1.3.1.5. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas empregando-se AlCl_3

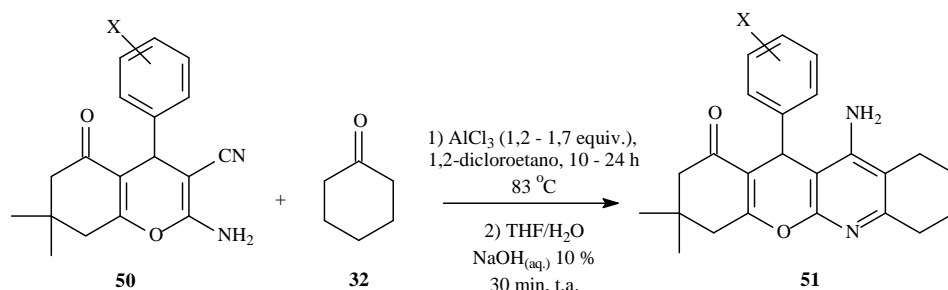
Com o objetivo de sintetizar análogos da tacrina, para testes de inibição das enzimas AChE e BuChE, e de realizar um estudo de relação estrutura-atividade de seus análogos, Marco e colaboradores prepararam uma série de [1,8]naftiridinas **49**.³⁷ Tais compostos foram preparados a partir da reação de condensação entre 6-amino-5-ciano-piridinas **48** e ciclocetonas, empregando como catalisador o AlCl_3 , sob refluxo em 1,2-dicloroetano (DCE) anidro (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese de [1,8]naftiridinas **49** via reação de Friedländer empregando AlCl_3 .

Os ensaios biológicos dos compostos sintetizados neste trabalho indicaram que as [1,8]naftiridinas **49** possuem atividade inibitória inferior frente à enzima acetilcolinesterase (valores de IC_{50} entre 0,82 e 21 μM) comparativamente à tacrina ($\text{IC}_{50} = 0,13 \mu\text{M}$). Além disso, verificou-se que compostos contendo 6 ou 7 carbonos no anel cicloexeno ($n = 2$ ou 3) tendem a possuir maior atividade anti-acetilcolinesterase.

Visando a obtenção de novos fármacos multipotentes aplicáveis à doença de Alzheimer, Elguerro e colaboradores obtiveram compostos policíclicos **51**, em excelentes rendimentos, a partir da reação de condensação entre aminonitrilas **50** e cicloexanona, empregando também tricloreto de alumínio como catalisador (Esquema 11).³⁸

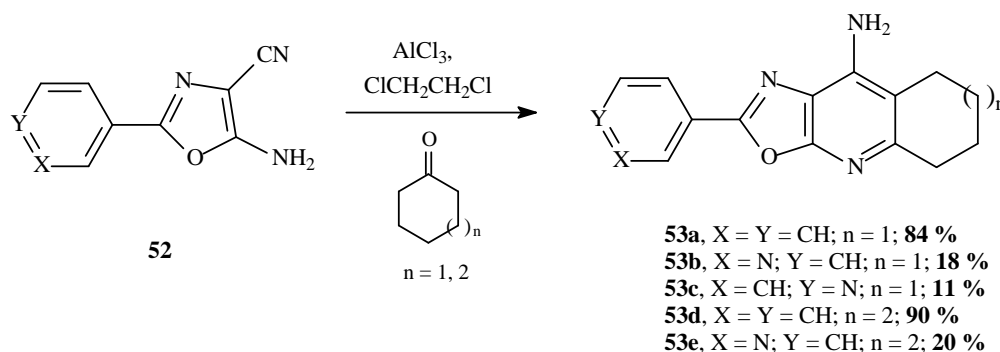


| X | Rendimento (%) | X | Rendimento (%) |
|---------------------------|----------------|---------------|----------------|
| H | 90 | <i>p</i> -Me | 91 |
| <i>p</i> -F | 91 | <i>o</i> -OMe | 94 |
| <i>o</i> -CF ₃ | 91 | <i>m</i> -OMe | 96 |
| <i>m</i> -NO ₂ | 53 | <i>p</i> -OMe | 92 |
| <i>p</i> -NO ₂ | 69 | | |

Esquema 11. Obtenção de derivados policíclicos **51** via reação de Friedländer empregando tricloreto de alumínio.

Neste trabalho, além de estudos da inibição da enzima acetilcolinesterase, também foram realizados ensaios sobre as propriedades neuroprotetoras dos compostos **51**. Os resultados dos testes de inibição indicaram que os análogos **51** possuíam atividades inferiores (IC₅₀ entre 7,0 e 94,1 μM) frente à enzima AChE em comparação à tacrina (IC₅₀ = 0,14 μM). Em relação à propriedade neuroprotetora, verificou-se que compostos com substituintes doadores de elétrons são mais ativos que compostos contendo substituintes retiradores de elétrons.³⁸

Da mesma forma, o tricloreto de alumínio também foi utilizado como catalisador na síntese de oxazolo[5,4-*b*]quinolinas **53a-c** e cicloepita[*b*]oxazolo[4,5-*e*]piridinas **53d-e**, que representam compostos de interesse biológico, em função da presença de um núcleo 1,3-oxazola substituído (Esquema 12).⁴⁶

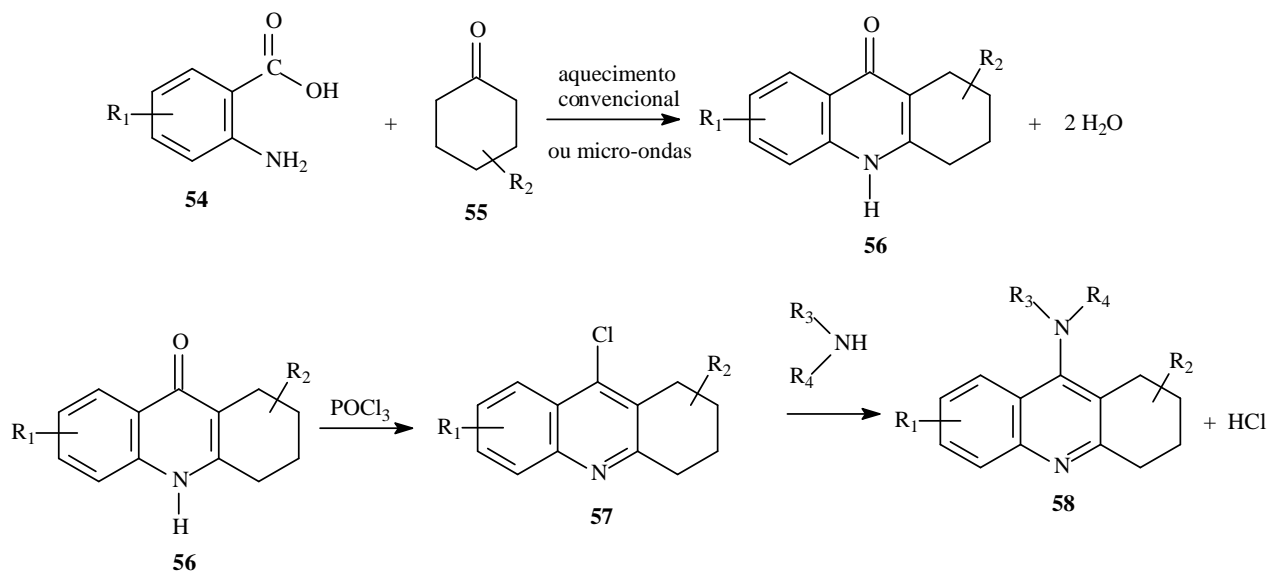


Esquema 12. Prparação de oxazolo[5,4-*b*]quinolinas **53a-c** e cicloepita[*b*]oxazolo[4,5-*e*]piridinas **53d-e**.

Estes compostos foram sintetizados, com baixos a moderados rendimentos, a partir da ciclocondensação de 2-(alquil, aril)-1,3-oxazolas substituídas **52** e cicloketonas, empregando longos tempos de reação. Os ensaios de atividade biológica dos análogos **53** mostraram atividades de inibição da enzima AChE 5 a 10 vezes menores comparativamente à tacrina.

1.3.2. Reações de ciclocondensação entre ácidos 2-aminobenzoicos e cicloketonas

Como metodologia alternativa, a síntese da tacrina e análogos pode ser realizada a partir de intermediários do tipo 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas **56**, obtidos na reação de ciclocondensação entre ácidos 2-aminobenzoicos **54** e derivados na presença de cetonas cíclicas **55**, empregando aquecimento convencional ou radiação de micro-ondas (Esquema 13).⁴⁷



Esquema 13. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **58** via intermediários 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas **56**.

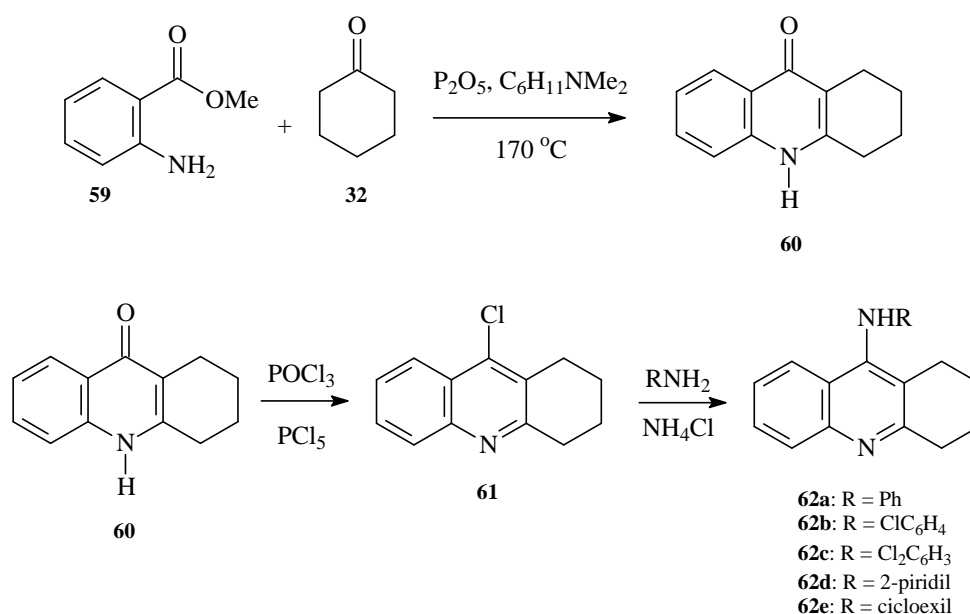
De acordo com esta estratégia sintética, as 9-acridinonas **56** podem ser convertidas em 9-clorotetraidroacridinas **57**, que por sua vez, podem levar à formação de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas **58** através de uma reação de substituição nucleofílica aromática no carbono ipso, na presença de amônia, aminas primárias ou secundárias.

Esta estratégia é bastante conveniente quando o análogo de interesse apresenta substituintes do tipo *N*-alquil na estrutura. Entretanto, para a obtenção da tacrina e análogos

contendo o grupo amino ($-\text{NH}_2$), este método é dispendioso, quando comparado à metodologia de ciclocondensação a partir da antranilonitrila.

1.3.2.1. Reação de ciclocondensação entre o 2-amino-benzoato de metila (**59**) e a cicloexanona

Finlander e colaboradores realizaram a síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas através da preparação da tetraidroacridinona **60** e da clorotetraidroacridina **61** a partir do 2-amino-benzoato de metila (**59**) e cicloexanona (Esquema 14).⁴⁸



Esquema 14. Síntese de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir do 2-amino-benzoato de metila (**59**) e cicloexanona.

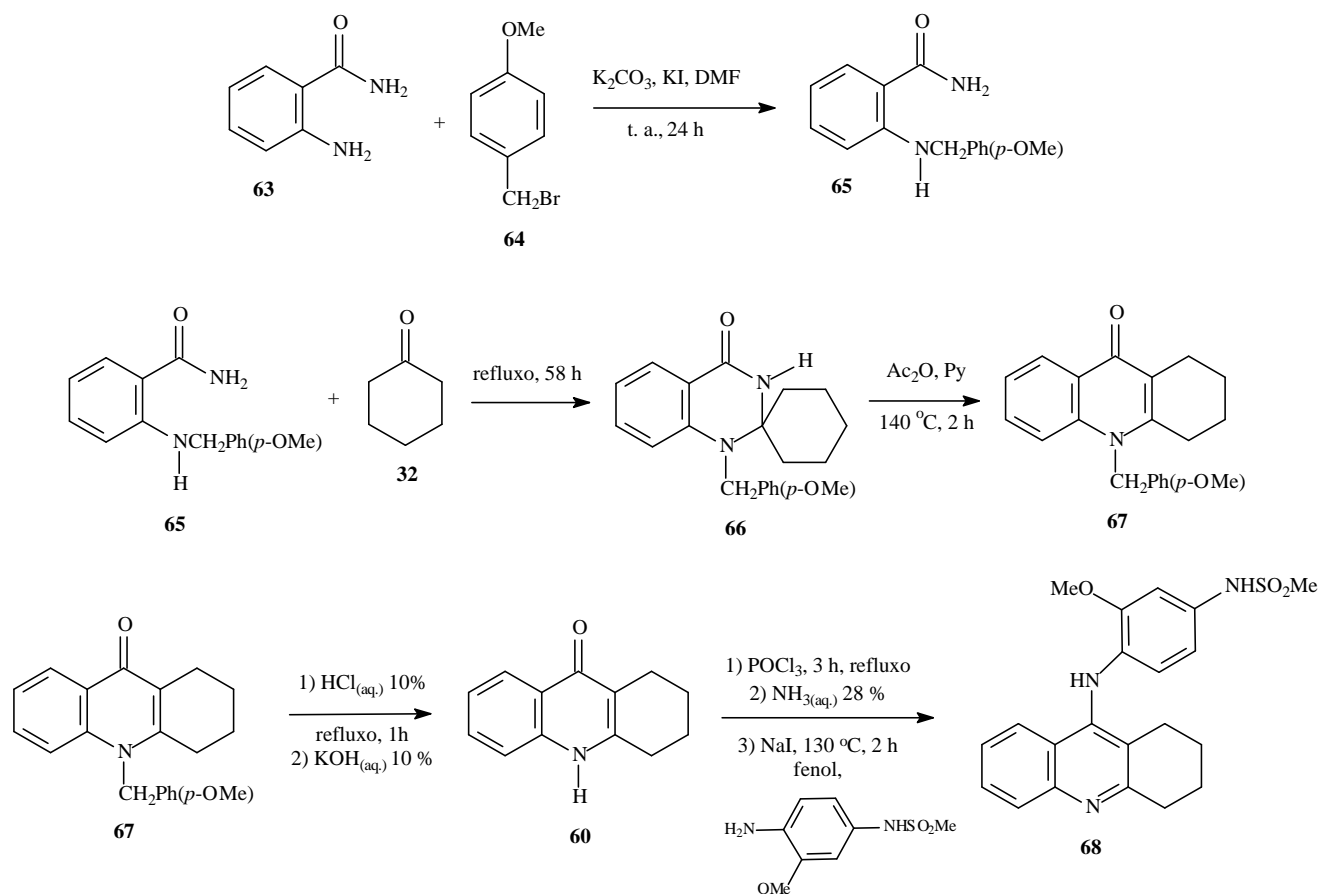
A ciclocondensação entre o aminoéster **59** e a cicloexanona (**32**) na presença de P_2O_5 e *N,N*-dimetilcicloexilamina a $170\text{ }^\circ\text{C}$, levou à formação da tetraidroacridinona **60** com 50 % de rendimento. O subsequente tratamento de **60** com excesso de POCl_3 e PCl_5 forneceu a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**), que quando submetida à reação de substituição nucleofílica na presença de diferentes aminas primárias, forneceu os correspondentes produtos aminados **62a-e**.

Este método representa uma interessante estratégia sintética, visto que a acridinona **60** é obtida em uma única etapa, sem a necessidade de purificação. Além disso, a conversão de **60** em **61**, um versátil intermediário sintético para a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas,

representa um método simples que envolve apenas o tratamento de **60** com POCl₃ na presença de PCl₅.

1.3.2.2. Obtenção da 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**60**) a partir do rearranjo do composto espiro **66**

Alternativamente, a 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**60**) foi obtida por Yamato e colaboradores a partir do rearranjo do composto espiro **66** (Esquema 15).⁴⁹



Esquema 15. Síntese da *N*-[4-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)amino-3-metoxifenil]metanossulfonamida (**68**).

A 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**60**) foi utilizada como intermediário-chave na síntese de **68**, um derivado do agente antitumoral amsacrina (**69**) (Figura 10). A reação de substituição nucleofílica entre a 2-aminobenzamida (**63**) e brometo de 4-metoxibenzila (**64**), na presença de KI e K₂CO₃, forneceu a benzamida **65** com 92 % de rendimento. A seguir, a reação de condensação

entre a benzamida **65** e a cicloexanona sob aquecimento, levou à formação da tetraidroquinazolina **66** com bom rendimento. O composto espiro **66**, na presença de Ac_2O e piridina, forneceu a acridinona *N*-substituída **67** que por sua vez, sob condições ácidas, produziu a 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**60**). Após três etapas reacionais, partindo-se de **60**, obteve-se o derivado **68**.

No entanto, esta metodologia possui desvantagens em comparação com o método anterior, visto que a acridinona **60** é obtida em um número maior de etapas requerendo a utilização de diversos reagentes.

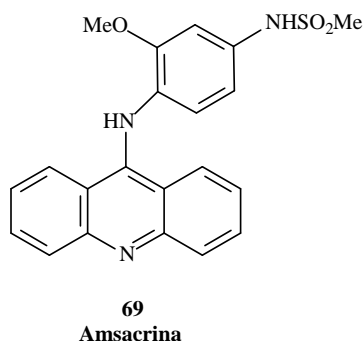
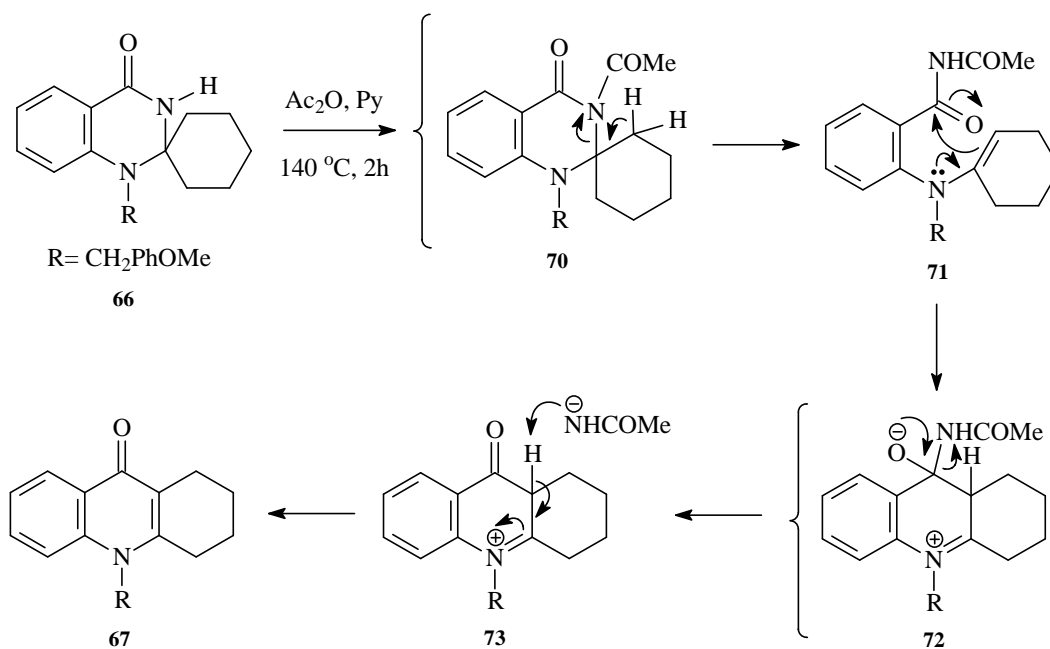


Figura 10. Estrutura da Amsacrina (**69**).

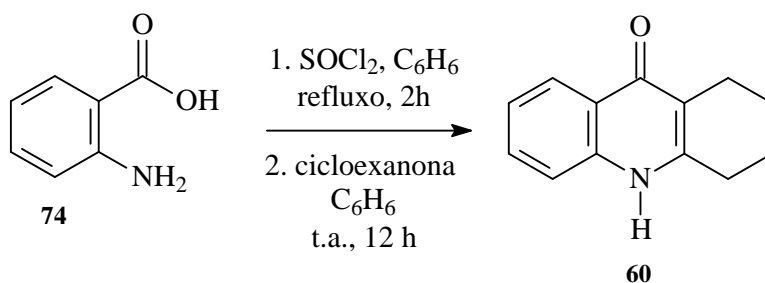
A proposta mecanística para a conversão de **66** na acridinona *N*-substituída **67** está representada no esquema 16. A N_3 -acetilação da tetraidroquinazolina **66**, seguida de abertura de anel no intermediário **70**, produz a enamina **71**. A subsequente ciclização em **71** e posterior eliminação de acetamida, levaram à formação de **73**, que por sua vez, após abstração do hidrogênio em posição α ao grupo carbonílico, forneceu a *N*-acridinona **67**.



Esquema 16. Mecanismo proposto para o rearranjo do composto espiro **66**.

1.3.2.3. Obtenção da 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-ona (**60**) a partir da cicloadição entre o iminoceteno **76** e a cicloexanona

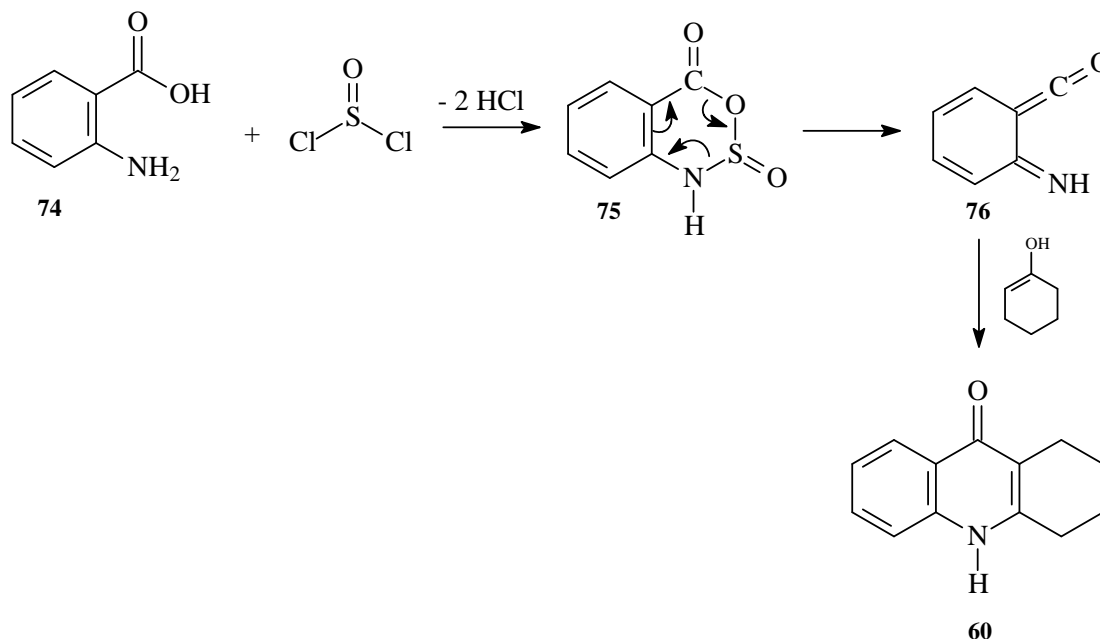
Jahng e colaboradores reportaram a obtenção da acridinona **60** através da reação entre o ácido antranílico (**74**) e cloreto de tionila, seguida da adição de cicloexanona, de acordo com o protocolo modificado da reação de Niementowski (Esquema 17).⁵⁰



Esquema 17. Preparação da acridinona **60** a partir do ácido antranílico (**74**).

De acordo com esta metodologia, a reação entre o ácido antranílico (**74**) e o SOCl₂ (em excesso), sob refluxo em benzeno, gerou *in situ* o intermediário isolável iminoceteno **76**, obtido a partir do intermediário **75** (Esquema 18). A seguir, a cicloadição entre **76** e a forma enólica da

cicloexanona, conduzida à temperatura ambiente durante 12 h, forneceu a acridinona **60** com 83 % de rendimento após recristalização em piridina.

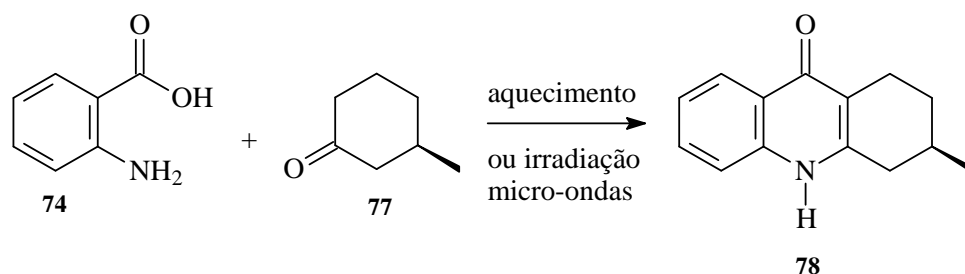


Esquema 18. Mecanismo proposto para a formação do iminoceteno **76**.

1.3.2.4. Reação entre o ácido antranílico e cicloetonas quirais terpênicas

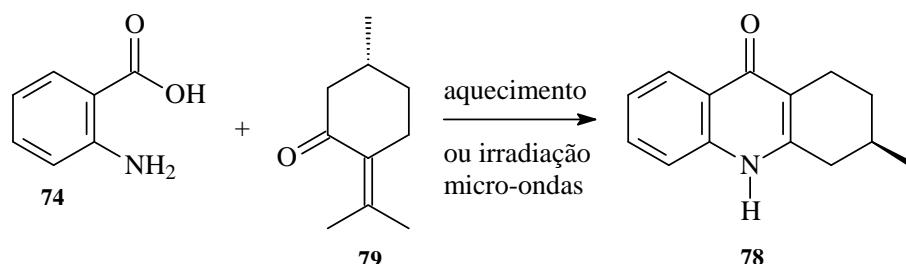
Alternativamente aos métodos convencionais, Elguero descreveu a síntese de algumas acridinonas quirais através da ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e as cicloetonas terpênicas (*R*)-3-metilcicloexanona, (*R*)-(+)-pulegona e (*2S*, *5R*)-mentona.⁴⁷

De acordo com esta metodologia, a ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e a (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**) foi realizada na ausência de suporte sólido e de solvente, levando à formação da acridinona quiral **78** com 53 % e 69 % de rendimento, respectivamente, empregando aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas (Esquema 19).



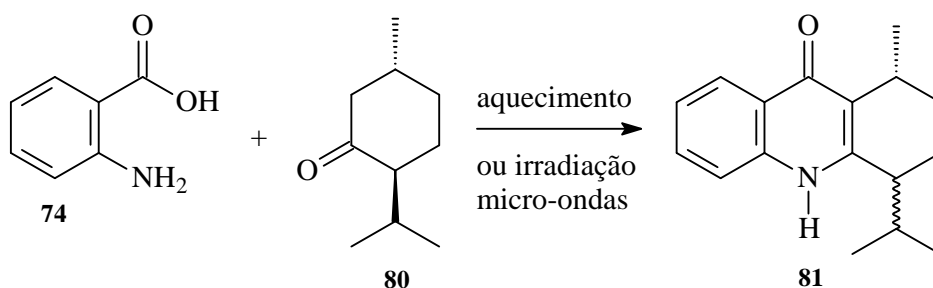
Esquema 19. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e a (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**).

No caso da reação entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-pulegona (**79**), observou-se a formação do produto **78**, idêntico ao obtido na ciclocondensação tendo-se a (*R*)-3-metilciclohexanona como substrato (Esquema 20). Este resultado indicou a retroaldolização da cetona de partida e o aduto de ciclização **78** foi obtido com 28 % e 29 % de rendimento, respectivamente, empregando-se aquecimento convencional ou irradiação micro-ondas (Esquema 20).



Esquema 20. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e a (*R*)-(+)-pulegona (**79**).

Ainda, a partir da (*2S*, *5R*)-mentona (**80**), observou-se a formação da acridinona **81** com 14 % e 54 % de rendimento, respectivamente, empregando-se aquecimento convencional ou irradiação micro-ondas (Esquema 21). Neste caso, a formação de **81** indicou que as condições reacionais promoveram a parcial isomerização do centro quiral ligado ao grupo isopropila em **81**.



Esquema 21. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e a (*2S*, *5R*)-mentona (**80**).

É importante ressaltar que este trabalho descrito por Elguero e colaboradores representa o único exemplo de aplicação de ciclocetonas quirais para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroacridin-9-onas, 9-cloro- e 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas. No entanto, a avaliação biológica visando estudos sobre a atividade inibitória dos adutos aminados não foi realizada e estes compostos foram obtidos com baixos rendimentos (na ordem de 14 %).

1.4. Principais metodologias para obtenção de compostos homodiméricos e heterodiméricos análogos de bis-tacrina

Em 1994, Pang e colaboradores, desenvolveram estudos computacionais que identificaram a existência de diferentes regiões de interação na enzima AChE (centro periférico e catalítico, Figura 11), e concluíram existir uma baixa afinidade da THA pelo centro periférico da enzima.⁵¹ Neste sentido, a estratégia para aumentar a potência e seletividade do inibidor em relação à enzima AChE seria conectar duas moléculas de THA através de uma cadeia alquílica, a fim de permitir a interação simultânea à região catalítica e à região periférica da enzima.⁵²

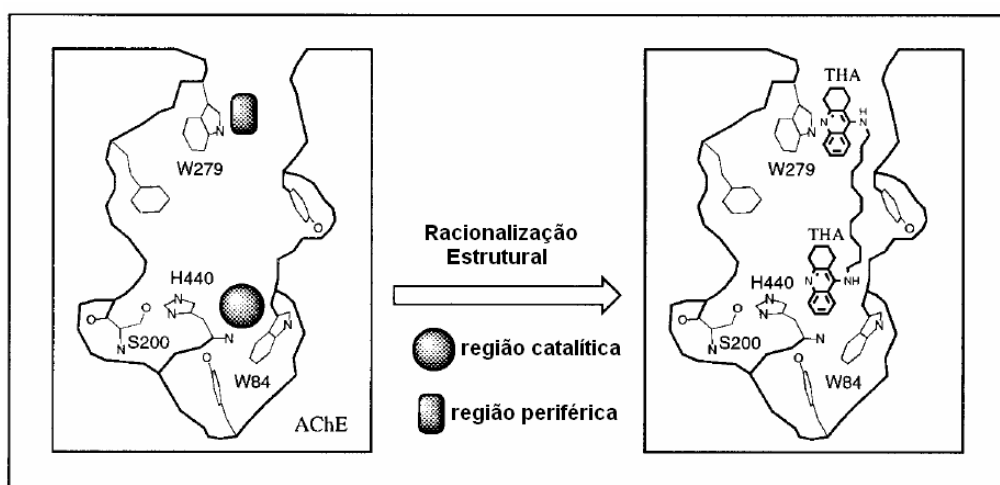
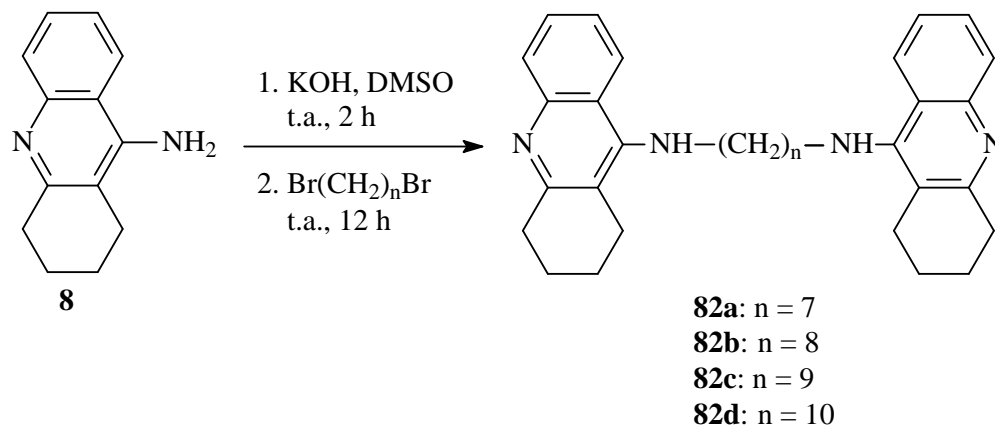


Figura 11. Racionalização estrutural para obtenção de compostos diméricos bis-tacrina.

Baseados nessa estratégia, o mesmo grupo de pesquisadores realizou a síntese de uma nova classe de análogos de THA **82a-d** (Esquema 22).⁷

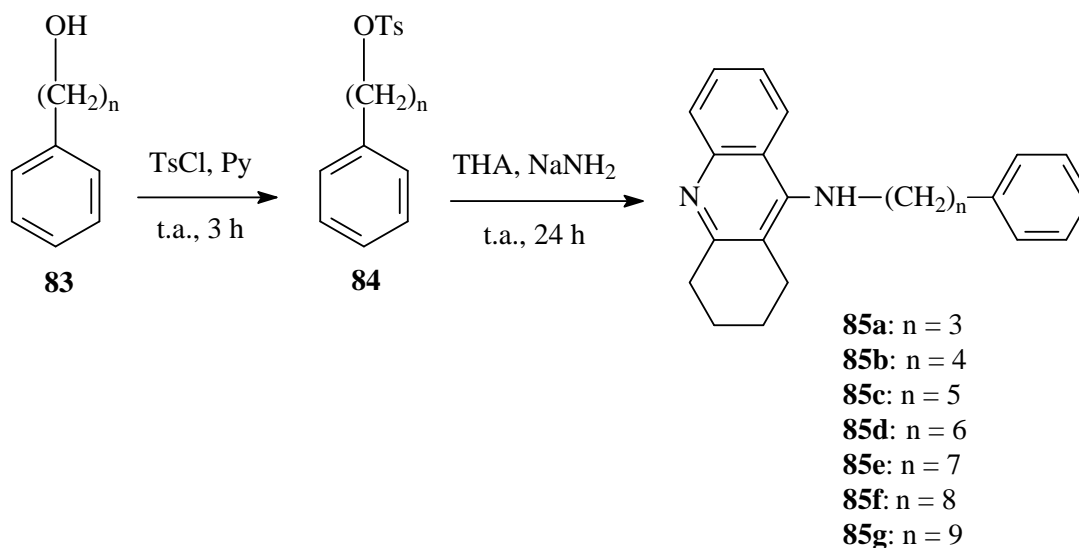


Esquema 22. Obtenção dos heterodímeros bis-tacrina **82a-d**.

De acordo com esta estratégia sintética, os dímeros **82a-d** foram preparados a partir da reação de substituição nucleofílica entre a tacrina (**8**) e dibrometos de cadeia longa (7 a 10 carbonos metilênicos) na presença de KOH. Dessa forma, as reações foram conduzidas na presença de 0,5 equivalente de dibrometos e os produtos **82a-d** foram obtidos com rendimentos satisfatórios.

A avaliação biológica destes compostos mostrou um aumento significativo na inibição da AChE em relação à THA. O dímero bis(7)-tacrina (**82a**) apresentou o maior aumento na atividade inibitória ($IC_{50} = 1,5$ nM, usando AChE de cérebros de ratos), comparativamente à THA ($IC_{50} = 223$ nM), isto é, 149 vezes mais potente para a inibição da AChE. Este aumento relevante confirmou os resultados da modelagem computacional de que a THA possuiaria interação tanto pela região catalítica como também pela região periférica da enzima. Os estudos conformacionais de **82a** indicaram que o espaçamento de 7 carbonos metilênicos permite uma distância de 18 Å entre os átomos de nitrogênio de cada molécula de THA, bem próximo do valor de 16 Å determinado nos estudos computacionais.⁵¹

Além disso, com o objetivo de investigar a afinidade de substratos que contenham resíduos hidrofóbicos não-carregados com o centro periférico da enzima, o grupo de Pang também realizou a preparação de compostos **85a-g** do tipo heterodímeros tacrina-tolueno (Esquema 23).⁷



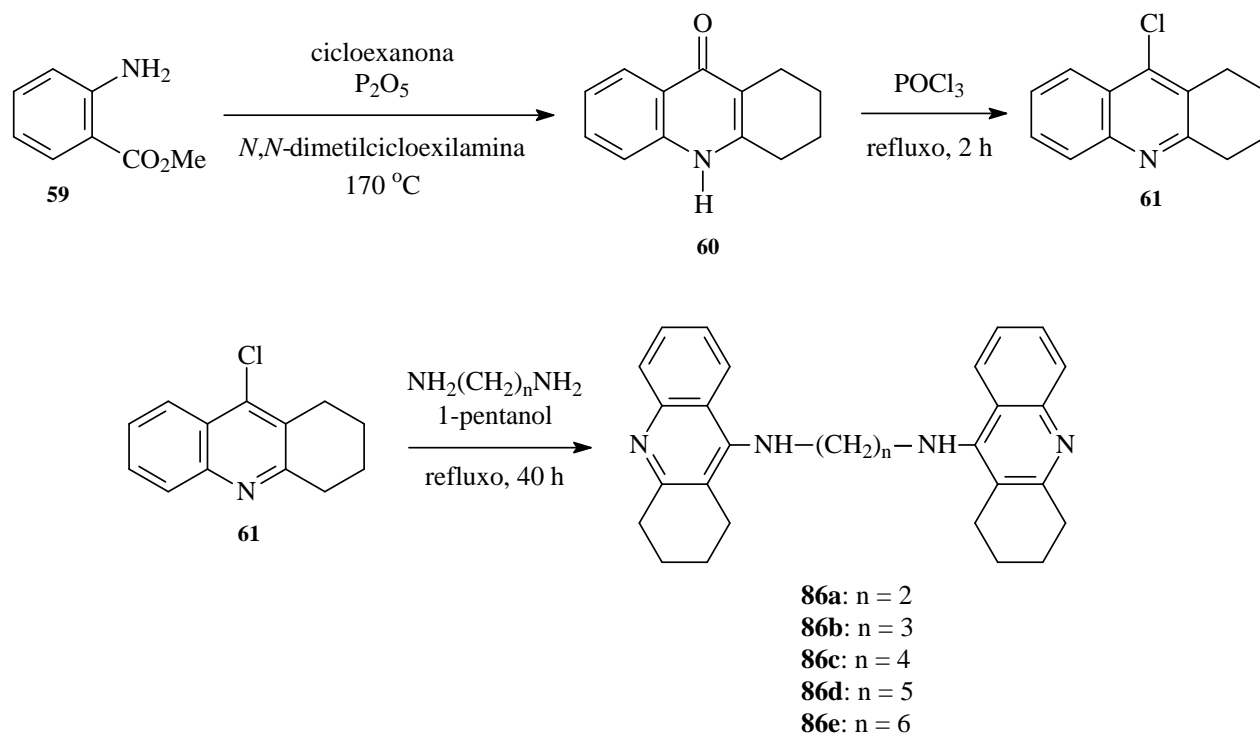
Esquema 23. Obtenção de heterodímeros tacrina-tolueno **85a-g**.

Inicialmente, os ω-fenil-1-álcool **83** foram convertidos nos respectivos tosilatos com rendimentos de entre 90 e 95 %. Na etapa seguinte, o tratamento dos tosilatos **84** com o ânion

amideto da tacrina, produziu os heterodímeros tacrina-tolueno **85a-g** com rendimentos entre 60 % e 70 %.

Conforme a avaliação biológica, o heterodímero **85e** apresentou melhor resultado para inibição da AChE, mas foi modestamente (2,8 vezes) mais potente que a THA ($IC_{50} = 590$ nM). Além disso, ratificou-se a dependência da atividade inibidora em função do comprimento da cadeia espessadora, sendo que os melhores resultados foram obtidos para heterodímeros **85d** ($IC_{50} = 390$ nM), com 6 e **85e** ($IC_{50} = 210$ nM) com 7 carbonos metilênicos entre os monômeros.

A fim de comprovar a hipótese da dupla interação substrato-enzima, Carlier e colaboradores realizaram a síntese de compostos diméricos com cadeias alquílicas menores (2 a 6 carbonos metilênicos) entre as moléculas de THA (Esquema 24).⁵³

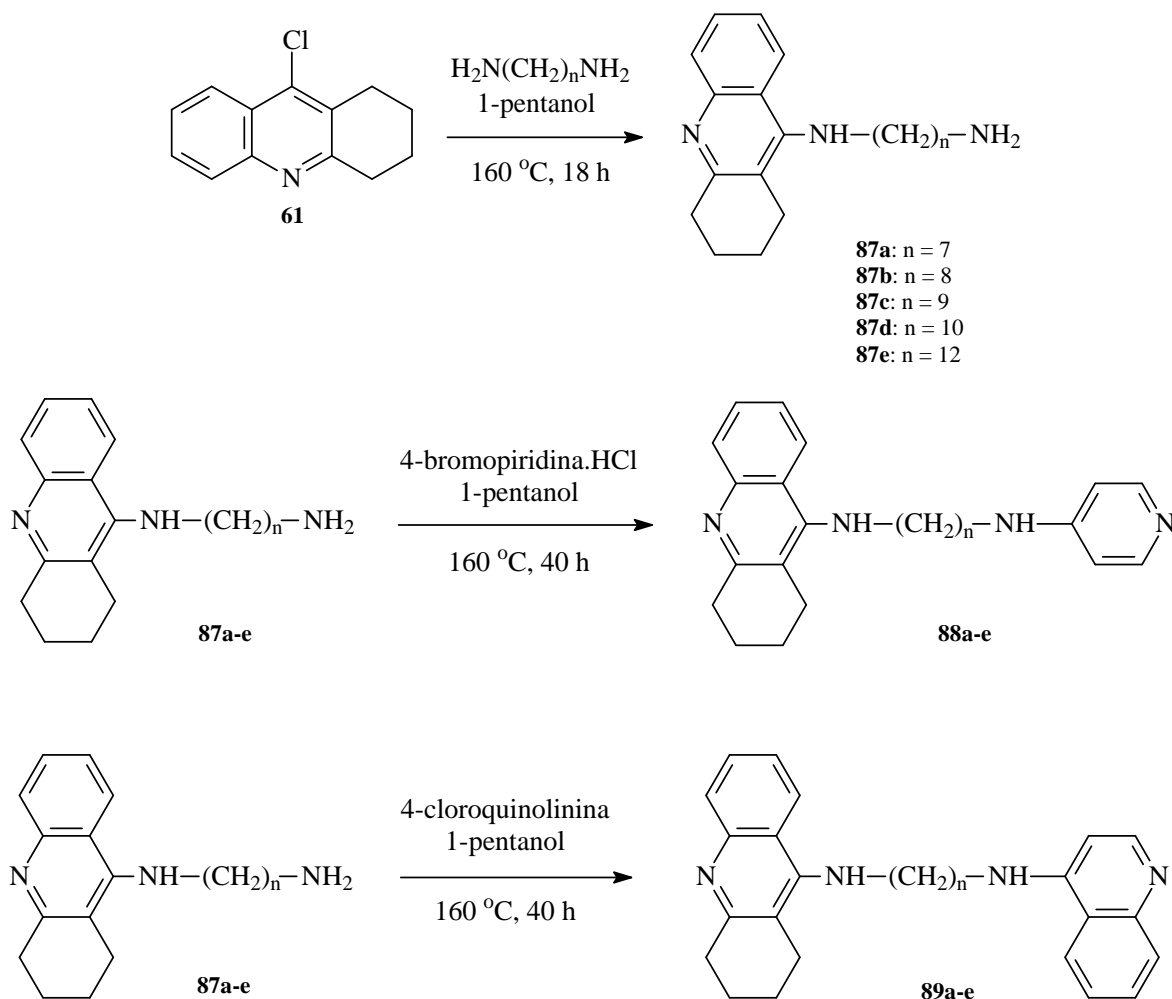


Esquema 24. Obtenção dos heterodímeros bis-tacrina **86a-e**.

Conforme esta metodologia, a reação de condensação entre o 2-amino-benzoato de metila (**59**) e a cicloexanona, na presença de *N,N*-dimetilcicloexilamina e P_2O_5 , levou à formação da acridinona **60**, que por sua vez, na presença de excesso de $POCl_3$, forneceu a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**). A subsequente reação de substituição nucleofílica entre o cloreto alílico **61** e diaminas contendo de 2 a 6 carbonos metilênicos, sob refluxo em 1-pentanol, levou aos heterodímeros **86a-e** com rendimentos entre 65 e 81 %.

Os valores de IC₅₀ para os compostos **86a-e** foram menores comparativamente aos obtidos para os compostos **82a-d**, sendo verificada a relação de que quanto menor o espaçamento entre os monômeros de THA, menor a ação inibitória frente à enzima AChE, permanecendo o valor ótimo para o composto bis(7)-tacrina (**82a**). Estes resultados indicaram que espaçamentos menores que 5 unidades metilênicas não permitem a dupla interação do dímero com os centros catalítico e periférico da enzima, diminuindo assim a atividade inibitória.

Ainda, com o objetivo de elucidar os possíveis tipos de interação existentes entre o centro periférico da enzima e o substrato, Carrier e colaboradores também realizaram a síntese de uma série de heterodímeros **88a-e** e **89 a-e**, que possuíam uma molécula de tacrina conectada a um grupo piridínico e quinolínico, respectivamente (Esquema 25).⁵⁴



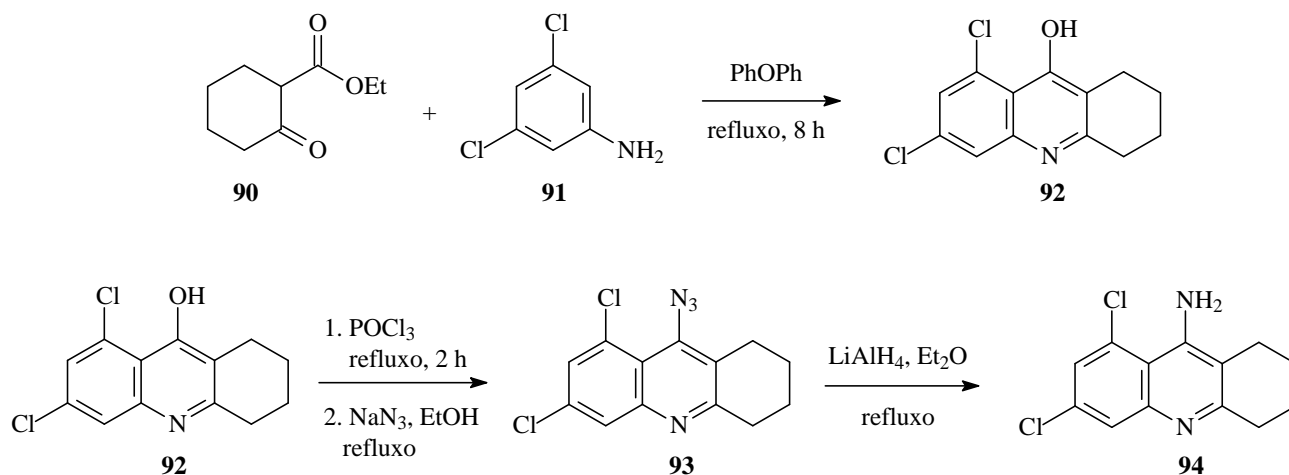
Esquema 25. Obtenção de heterodímeros do tipo tacrina-piridina **88a-e** e tacrina-quinolina **89a-e**.

A combinação da 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**) com diaminas lieares contendo de 7 a 12 carbonos metilênicos, sob refluxo em 1-pentanol, promoveu a formação de **87a-e** que, após tratamento com 4-bromopiridina e 4-cloroquinolina, produziram os heterodímeros **88a-e** e **89a-e**, respectivamente, em baixos rendimentos (13 – 54 %).

As atividades inibidoras destes heterodímeros foram superiores em relação ao monômero THA, mas inferiores relativamente ao composto homodimérico bis(7)-tacrina (**82a**). Os compostos mais ativos apresentaram valores de $IC_{50} = 8,8$ nM (para **89b**) e $IC_{50} = 10,1$ nM (para **89a**).

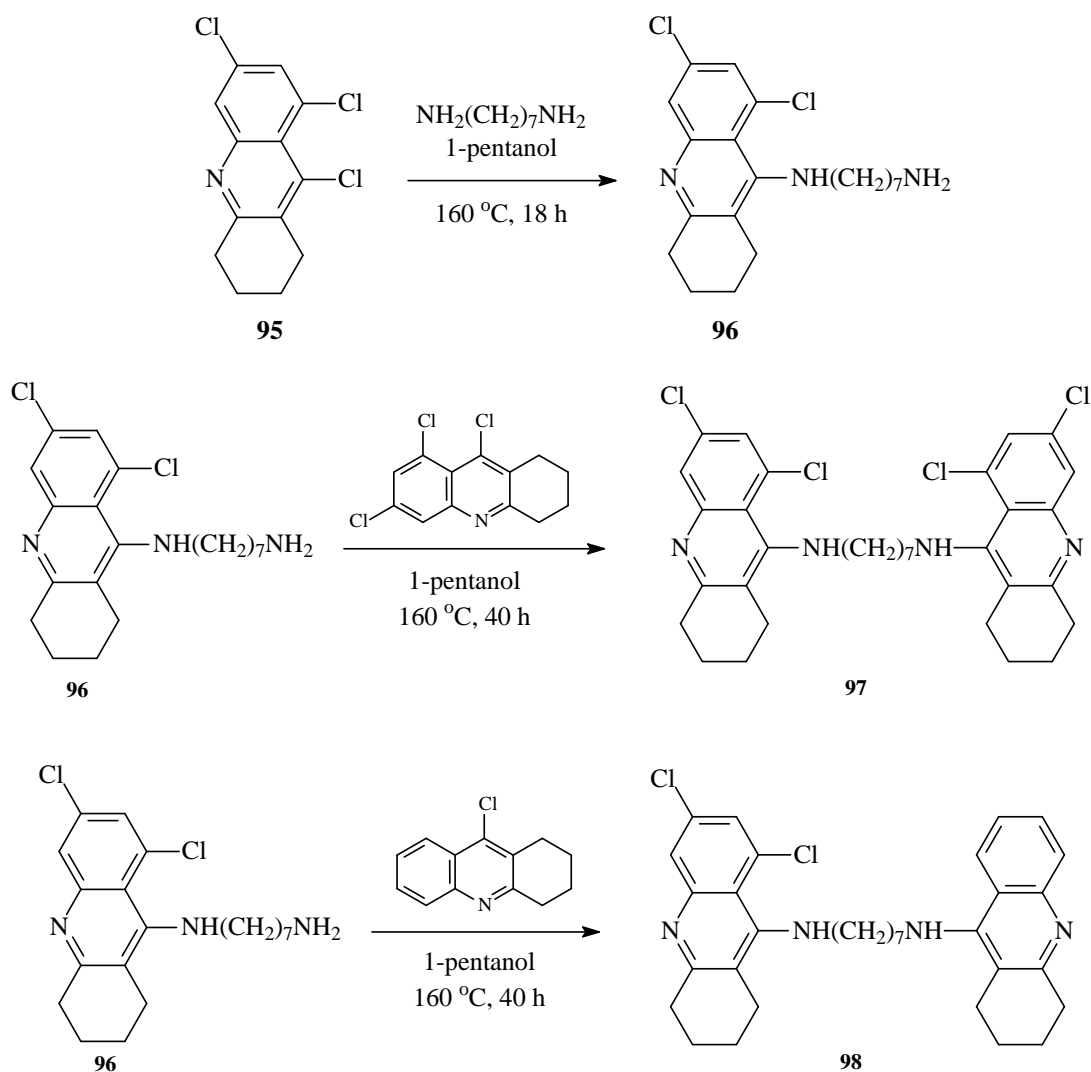
Savini e colaboradores, também com o objetivo de contribuir para a elucidação da natureza das interações nos centros ligantes da enzima, descreveram a síntese de uma série de homo- e heterodímeros contendo átomos de cloro no anel aromático e heteroátomos (N ou S) em uma das moléculas do dímero.⁵⁵

Neste contexto, o composto **94** foi sintetizado a partir da 6,8-dicloro-9-hidroxi-1,2,3,4-tetraidroacridina (**92**), preparada através da ciclização térmica entre a 2-etoxicarbonilcicloexanona (**90**) e a dicloroanilina (**91**) (Esquema 26). Dessa forma, o tratamento de **92** com $POCl_3$ levou ao correspondente produto clorado que, por sua vez, na presença de NaN_3 sob refluxo em EtOH, foi convertido no derivado azida **93**. A subsequente redução de **93** com $LiAlH_4$ forneceu o produto diclorado **94**, que foi utilizado na preparação de **100a-c**.



Esquema 26. Obtenção da 6,8-dicloro-9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina (**94**).

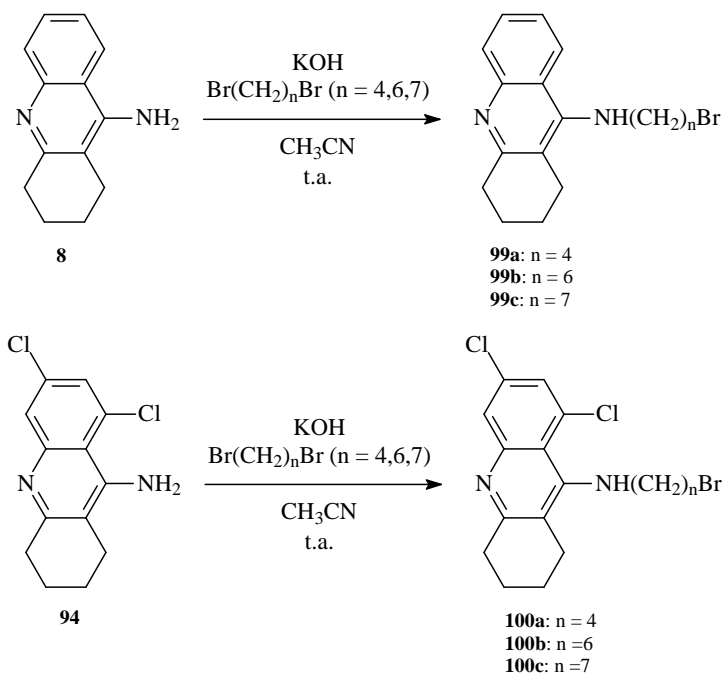
Os dímeros **97** e **98** foram preparados a partir do composto **96**, obtido através da reação entre o cloreto **95** e o 1,7-diaminoheptano, sob refluxo em 1-pentanol (Esquema 27).



Esquema 27. Obtenção dos dímeros clorados **97** e **98**.

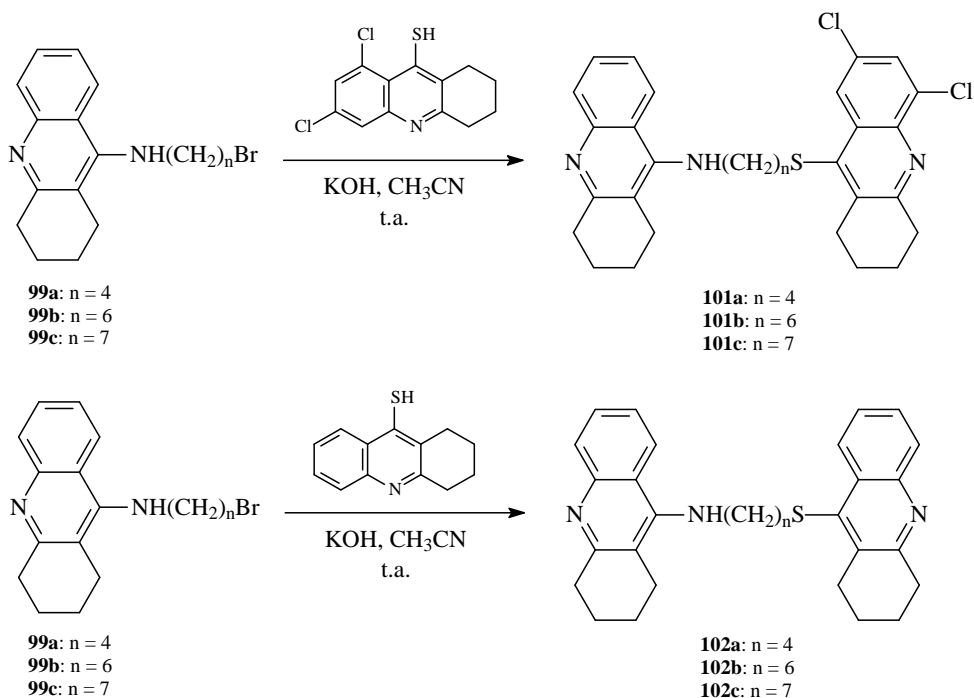
Dessa forma, os compostos **97** e **98** foram sintetizados através da reação de substituição nucleofílica entre a amina **96** e a 6,8,9-tricloro-1,2,3,4-tetraidroacridina e a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina, respectivamente.

Além disso, neste mesmo trabalho também realizou-se a preparação de dímeros contendo um átomo de enxofre em uma das moléculas de monômero. Na primeira etapa, a reação da tacrina (**8**) ou do produto diclorado **94** com dibrometos de cadeia curta (4, 6 ou 7 unidades metilênicas) na presença de KOH, levou à formação dos brometos **99** e **100** (Esquema 28).



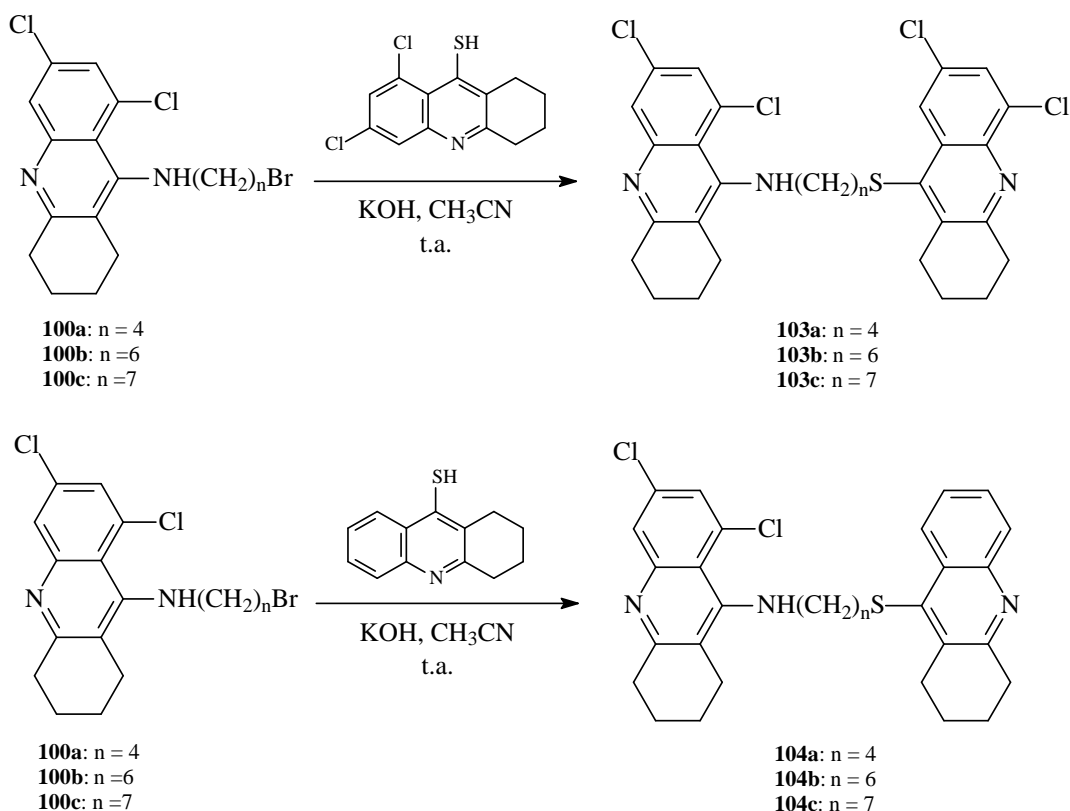
Esquema 28. Obtenção dos brometos **99** e **100**.

A seguir, os dímeros **101** e **102** foram obtidos através da reação de substituição nucleofílica entre **99** com a 6,8-dicloro-9-tiol-1,2,3,4-tetraidroacridina ou a 9-tiol-1,2,3,4-tetraidroacridina na presença de KOH, tendo-se CH₃CN como solvente (Esquema 29).



Esquema 29. Obtenção dos heterodímeros **101** e **102**.

Da mesma forma, os dímeros **103** e **104** foram preparados através da reação de substituição nucleofílica entre os produtos diclorados **100** com a 6,8-dicloro-9-tiol-1,2,3,4-tetraidroacridina ou a 9-tiol-1,2,3,4-tetraidroacridina na presença de KOH, tendo-se CH₃CN como solvente (Esquema 30).

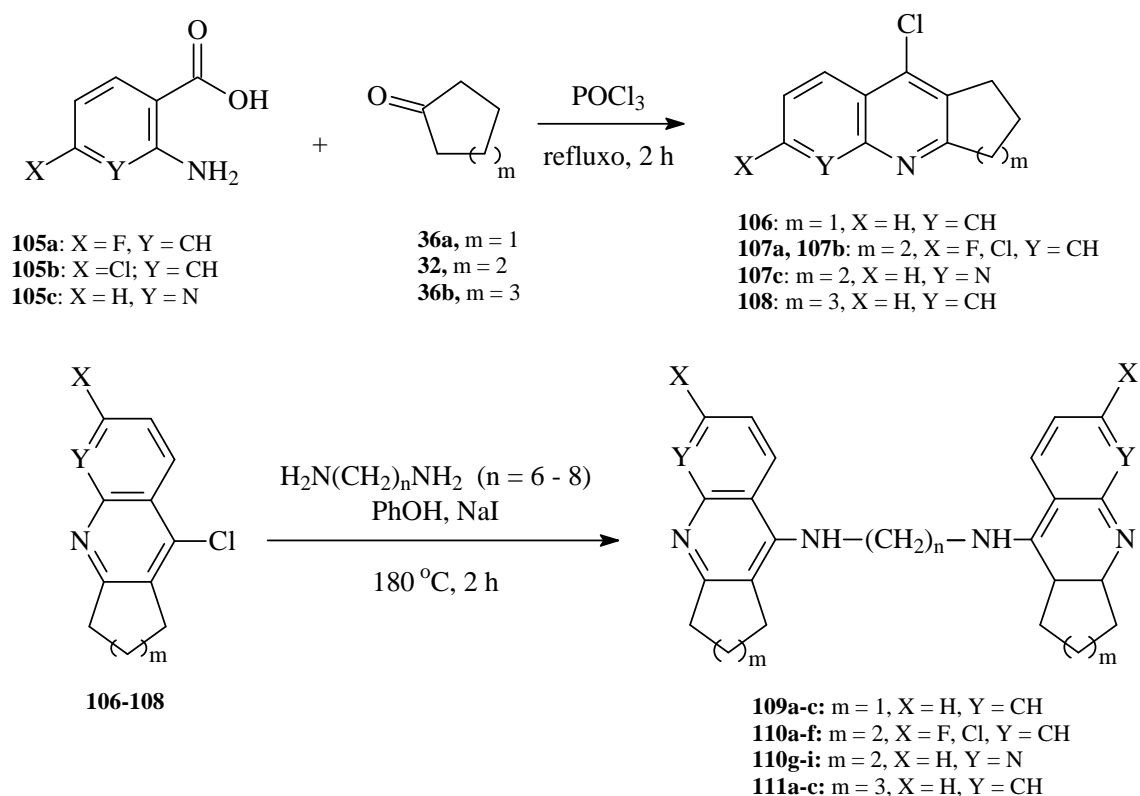


Esquema 30. Obtenção dos heterodímeros **103** e **104**.

Com relação à atividade anti-colinesterase dos dímeros preparados neste trabalho, o produto diclorado **94** foi considerado um dos mais potentes inibidores para a AChE (constante de inibição $K_i = 1$ nM). No entanto, os análogos homo- e heterodiméricos não apresentaram elevada atividade inibitória comparativamente à THA ($K_i = 40$ nM), com exceção do heterodímero **98** que apresentou um valor de $K_i = 6$ nM.

Além disso, concluiu-se que a existência de um átomo de enxofre em uma das moléculas do monômero não contribuiu para o aumento da atividade anti-colinesterase do dímero, visto que todos os dímeros não apresentaram potentes atividades inibitórias.

No que se refere a estudos de substituição no anel aromático e variação no tamanho do anel dos monômeros, Hu e colaboradores realizaram um estudo mais amplo, incluindo a preparação dos derivados monoméricos **106** – **108** e diméricos **109** – **111** (Esquema 31).⁵⁶



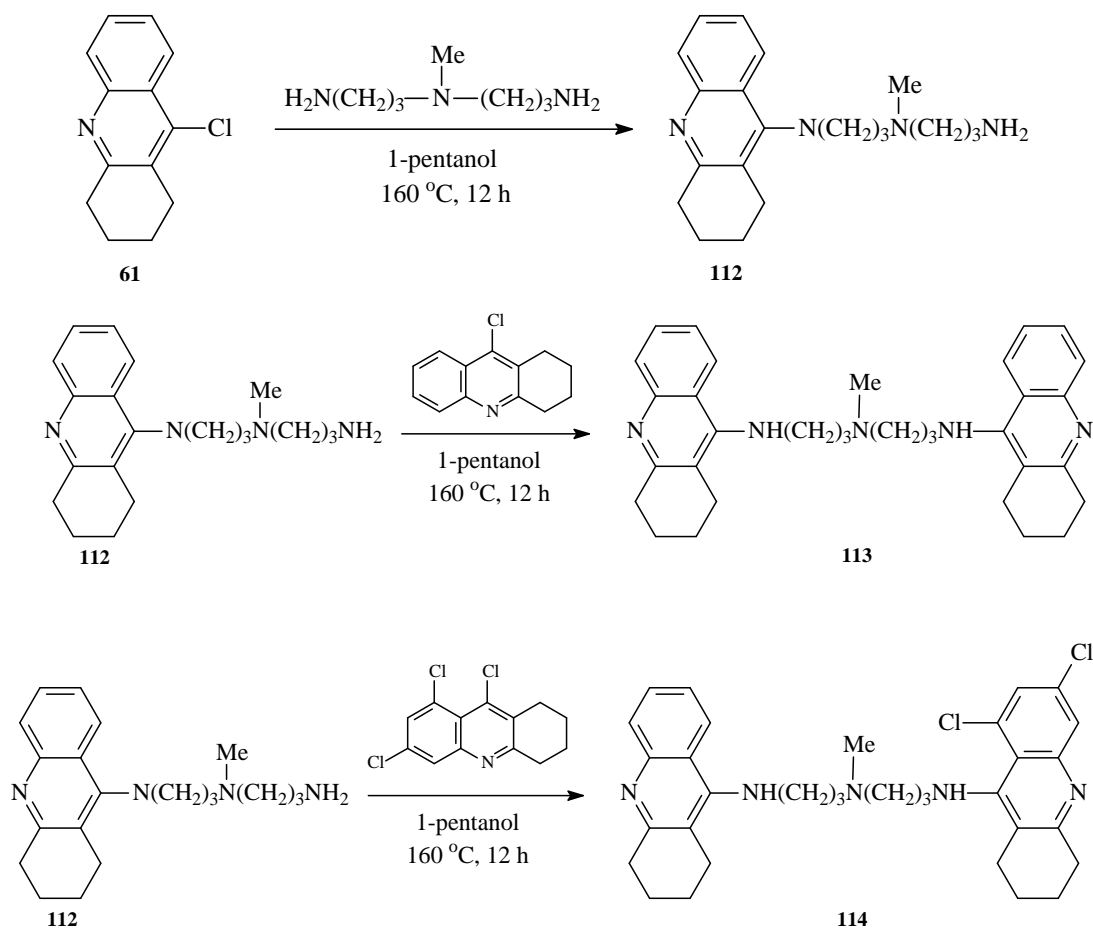
Esquema 31. Obtenção dos derivados halogenados monoméricos **106** – **108** e diméricos **109** – **111**.

Neste caso, os cloretos **106** – **108** foram obtidos a partir da reação de ciclodesidratação entre os *o*-aminoácidos **105** com as ciclocetonas **36a**, **32** e **36b**, na presença de excesso de POCl₃, com rendimentos entre 54 e 94 %. Por sua vez, os compostos homodiméricos **109** – **111** foram obtidos a partir do tratamento dos cloretos **106** – **108** com 0,5 equivalente de diaminas lineares contendo 6, 7 ou 8 unidades metilênicas, na presença de NaI e sob refluxo em fenol, através de duas sucessivas reações de substituição nucleofílica.

Os resultados biológicos indicaram que compostos que continham anéis carbocíclicos de 5 membros (compostos **109a-c**) possuíam quase 100 vezes menos atividade inibitória comparativamente a compostos que continham anéis de 6 carbonos. Por outro lado, os compostos **111a-c**, que continham anel expandido de 7 membros, mostraram moderada potência inibitória para a AChE (IC₅₀ próximos a 2 nM). Em relação à substituição no anel aromático, o composto

bis-(6-cloro)tacrina **110d** apresentou um valor de $IC_{50} = 0,07$ nM, ou seja, 3 vezes mais potente que o bis(7)-tacrina (**82a**) ($IC_{50} = 0,2$ nM) e 3000 vezes mais potente que a THA ($IC_{50} = 333$ nM). Assim, estes resultados indicaram que as regiões de ligação da enzima devem interagir com um volume limitado do ligante (substrato), conforme sugerido por Carlier.⁵³

Ainda neste contexto, Campiani e colaboradores descreveram que a substituição do grupo metileno central do bis(7)-tacrina (**82a**, Esquema 22) por um grupo metilamino protonável (compostos **113** e **114**, Esquema 32), capaz de promover uma interação adicional com o centro periférico da enzima, torna o dímero mais potente e seletivo para a AChE.⁵⁷



Esquema 32. Obtenção dos dímeros **113** e **114** contendo um grupo metilamino no centro da cadeia espessadora.

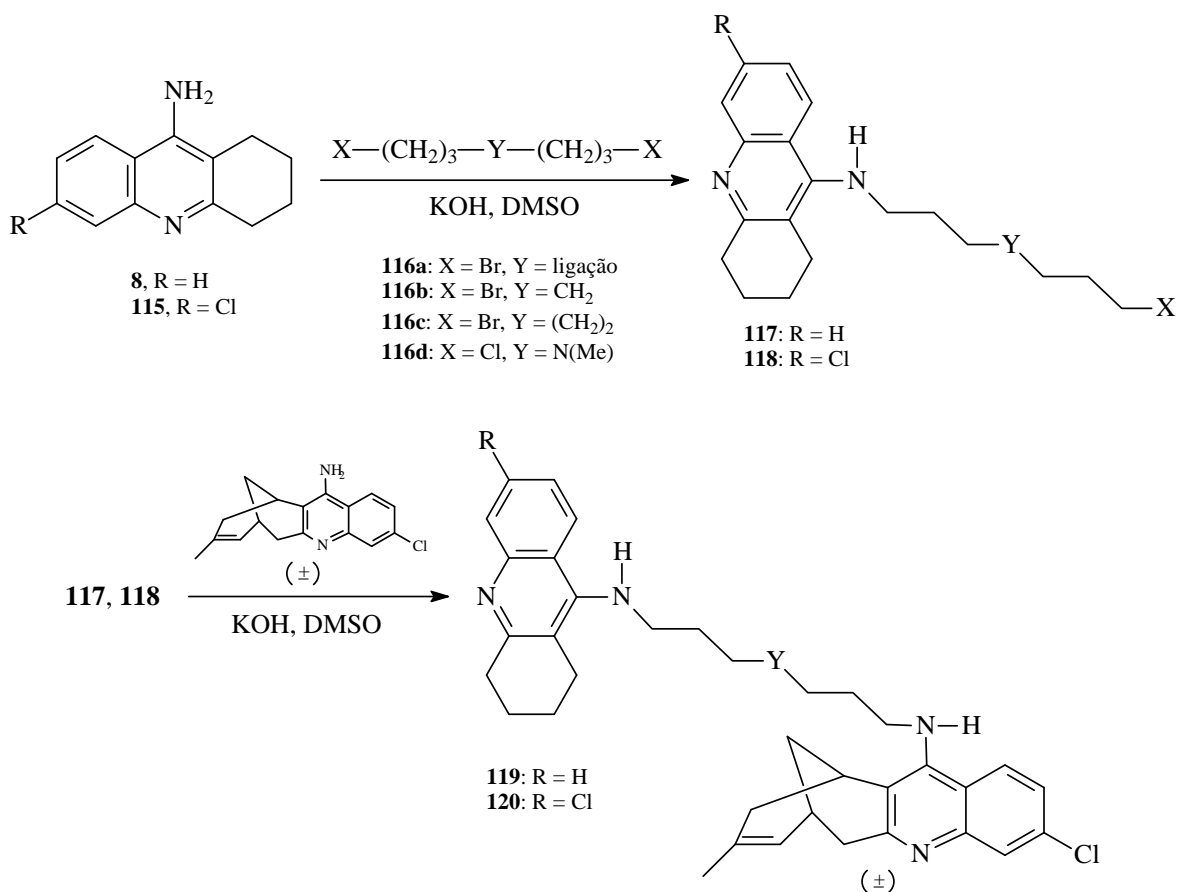
De acordo com esta metodologia, a reação entre o composto clorado **61** e a N^l -(3-aminopropil)- N^l -metilpropano-1,3-diamina, sob refluxo em 1-pentanol, levou à formação do composto aminado **112**, que por sua vez, na presença dos reagentes 9-cloro-1,2,3,4-

tetraidroacridina ou da 6,8,9-tricloro-1,2,3,4-tetraidroacridina, forneceu os dímeros **113** e **114** que continham um grupo amino trissubstituído no centro da cadeia metilênica espessadora.

O valor da constante de inibição obtido para o composto **113** (0,06 nM) foi 21 vezes mais elevado comparativamente ao ligante homobivalente **82a** ($K_i = 1,3$ nM) e 650 vezes maior comparativamente à tacrina ($K_i = 40$ nM). Segundo a racionalização efetuada neste trabalho, o aumento da atividade inibitória observado para o composto **113** estaria associado à existência de interações específicas adicionais que ocorreriam entre as regiões da enzima e o substrato, tais como: ligações de hidrogênio e interações π - π e π -cátion entre os resíduos aromáticos do centro periférico e catalítico da enzima e as moléculas de tetraidroacridina dos ligantes bivalentes. No entanto, no caso do heterodímero **114**, a existência de átomos de cloro nas posições 6 e 8 do anel aromático de uma das moléculas do dímero, não contribui para aumentar a atividade anti-colinesterase em relação ao dímero bis(7)-tacrina (**82a**), observando-se nesse caso um valor de $K_i = 340$ nM (cerca de 8 vezes maior comparativamente à tacrina).

Além das investigações existentes para a atividade inibitória de compostos homo- e heterodiméricos baseados na conexão de dois núcleos tetraidroacridina, outra estratégia para a obtenção de inibidores mais potentes da enzima AChE é a síntese de compostos diméricos híbridos, cuja estrutura se baseia na ligação de núcleos tetraidroacridina (THA) com compostos monoméricos do tipo huprinas ou donepezil.

Neste sentido, Camps e colaboradores descreveram a síntese e a avaliação biológica de uma série de heterodímeros híbridos cuja estrutura baseava-se na ligação de uma molécula racêmica de huprina Y (unidade responsável pela interação com a região catalítica) com uma molécula de tacrina (unidade responsável pela interação com a região periférica) através de uma cadeia metilênica de tamanho e natureza adequados que permitisse a dupla interação do substrato com a enzima (Esquema 33).⁵⁸



Esquema 33. Obtenção de hídridos do tipo tacrina-huprina Y.

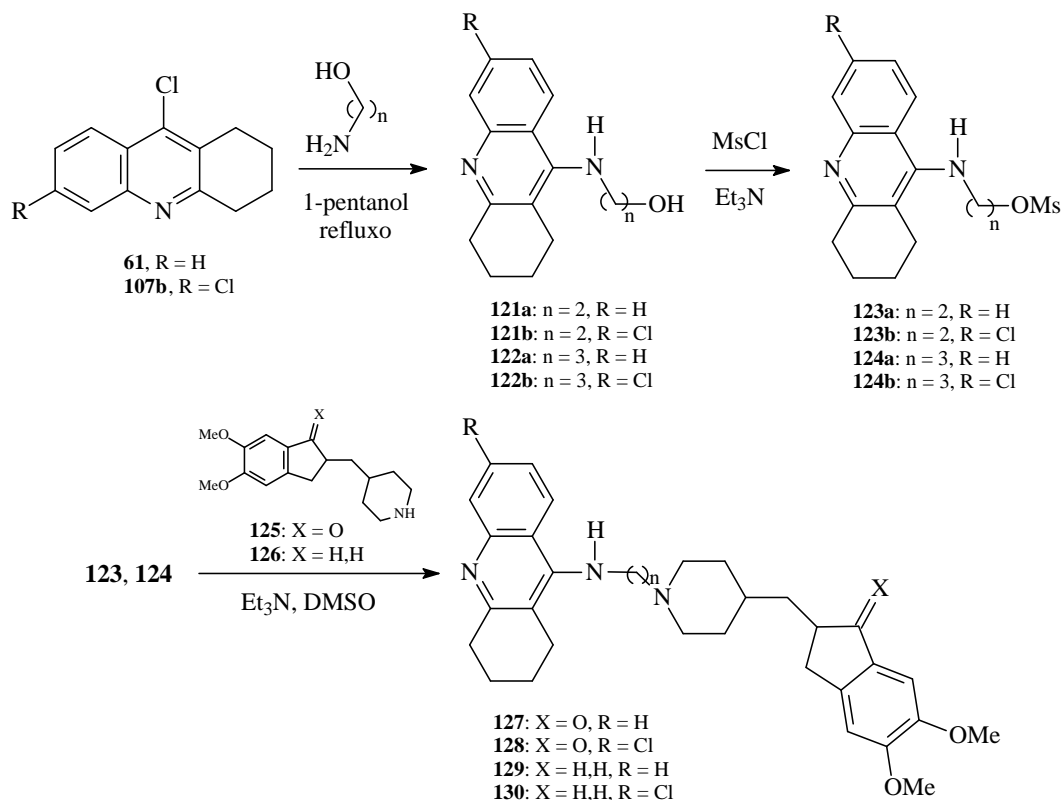
A partir da combinação dos dibrometos **116a-c** ou do dicloreto **116d** com a tacrina (**8**) ou 6-clorotacrina (**115**), na presença de KOH e em DMSO, obteve-se os derivados alquilados **117** e **118** com rendimentos compreendidos entre 20 e 44 %. A seguir, a reação entre os compostos **117** e **118** com a huprina Y, sob condições similares, levou à obtenção dos dímeros hídridos **119** e **120** com rendimentos entre 23 e 57 %.

Neste caso, os ensaios biológicos indicaram que todos os heterodímeros apresentavam atividade inibitória frente à AChE superior à tacrina (250 a 707 vezes mais potentes) e à huprina Y (1,6 a 2,7 vezes mais potentes). Além disso, os compostos **119** e **120** também se mostraram inibidores mais potentes em relação à BuChE, comparativamente à tacrina (1,4 a 9,3 vezes) e à huprina Y (8 a 50 vezes).

Ainda considerando a atividade anti-colinesterase dos heterodímeros **119** e **120**, observou-se que a existência de um grupo amino protonável na cadeia metilênica espessadora, contribuiu ligeiramente para um aumento da atividade inibitória dos compostos. Além disso, os

dímeros contendo 7 ou 8 unidades metilênicas na cadeia alquílica (compostos **119b-c** e **120b-c**) apresentaram os menores valores de IC_{50} , tanto para os ensaios de inibição da AChE, quanto da BuChE.

Ainda neste contexto da preparação de compostos híbridos, Camps e colaboradores descreveram a síntese de uma nova série de híbridos do tipo tacrina-donepezil (Esquema 34).⁵⁹



Esquema 34. Obtenção de híbridos do tipo tacrina-donepezil.

A aaminação das clorotacrinas **61** e **107b** empregando-se 3 equivalentes de 2-aminoetanol ou 3-amino-1-propanol, seguida da mesilação dos álcoois **121** e **122**, levaram à formação dos derivados mesilados **123** e **124**. A seguir, a alquilação das piperidinas **125** e **126**, através da reação de substituição nucleofílica com os derivados **123** e **124**, na presença de Et_3N tendo-se DMSO como solvente, forneceu os híbridos **127** – **130** com rendimentos baixos a moderados.

Os resultados dos testes farmacológicos indicaram que os compostos **127** – **130** são potentes inibidores tanto das enzimas AChE quanto BuChE. Com relação à atividade anti-acetilcolinesterase, os híbridos tacrina-donepezil mostraram-se mais potentes que a tacrina (40 a

760 vezes), que a 6-clorotacrina (2 a 30 vezes) e também comparativamente ao donepezil (2 a 45 vezes). Além disso, neste caso verificou-se que a existência de um átomo de cloro na posição 6 do anel aromático do núcleo da tacrina e a cadeia alquílica espessadora contendo 3 unidades metilênicas, contribuíram para o aumento da atividade inibitória dos compostos.

Assim, considerando a hipótese colinérgica como estratégia terapêutica para o tratamento da doença de Alzheimer, torna-se evidente a evolução das metodologias sintéticas voltadas para a obtenção da tacrina e análogos. Além disso, o desenvolvimento de modelagens moleculares e o estudo da atividade biológica de compostos análogos ou derivados da tacrina, permitem o acesso a fármacos com elevada atividade inibitória e seletivos para as enzimas colinesterase.

Outrossim, o contexto da obtenção de dímeros do tipo bis-tacrina ou hídridos representa uma perspectiva promissora para o desenvolvimento de novos e potentes inibidores, visto que o entendimento das interações entre o substrato e as enzimas colinesterase permite a ampliação da modulação farmacológica e consequente aplicação destes compostos no tratamento de doenças neurodegenerativas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos Gerais

- Obtenção de novos análogos quirais da tacrina com potencial aplicação no tratamento da doença de Alzheimer;
- Síntese de compostos opticamente ativos que possuam como núcleo básico o sistema 9-amino ou 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina empregando-se a reação de Friedlander;
- Estudo de farmacomodulação através da relação entre a estrutura e a atividade enzimática dos novos análogos;
- Obtenção de ciclocetonas quirais com diferentes padrões de substituição através de rotas sintéticas inéditas e também de rotas sintéticas disponíveis na literatura;

2.2. Objetivos Específicos

- Preparação de cetonas opticamente ativas a partir de monoterpenos naturais tais como o (*S*)-(-)-periladeído, a (*R*)-(+)-pulegona e o β -pineno;
- Síntese de novos análogos quirais da tacrina a partir da reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e cetonas terpênicas quirais;
- Aplicação de diferentes haletos metálicos como ácidos de Lewis na reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona;
- Preparação de compostos do tipo 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir da reação entre o ácido antranílico e cetonas terpênicas quirais;
- Avaliação qualitativa e quantitativa da atividade inibitória dos novos análogos monoméricos e diméricos a partir de testes *in vitro* com as enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE).

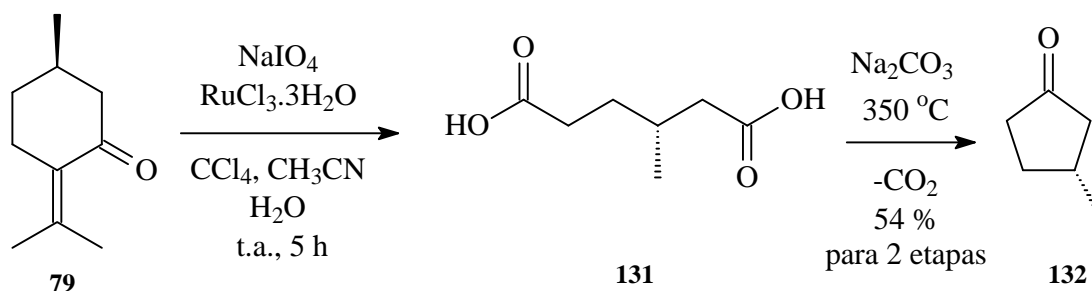
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Obtenção das cetonas quirais

Nesta primeira etapa do trabalho estão descritas as metodologias para a obtenção de diferentes ciclocetonas quirais terpênicas, que foram utilizadas como substratos nas reações de ciclocondensação com a antranilonitrila, visando preparar as respectivas 9-amino e 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais. Em relação à pureza enantiomérica dos materiais de partida, os monoterpênicos (*S*)-(-)-periladeído e o (*1S*)-(-)- β -pineno foram utilizados na forma enantiopura, enquanto a (*R*)-(+)-pulegona e a (*S*)-(-)-verbenona possuíam 85 % de excesso enantiomérico.

3.1.1. Obtenção da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**)

A rota sintética para a obtenção da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**) foi planejada tendo como modelo a reação de ciclização do ácido 3-metiladípico, conforme metodologia descrita por Renz e colaboradores.⁶⁰ Dessa forma, a ciclopentanona **132** foi obtida através da clivagem oxidativa da (*R*)-(+)-pulegona (**79**) seguida da descarboxilação e ciclização do diácido **131** sob condições térmicas (Esquema 35).

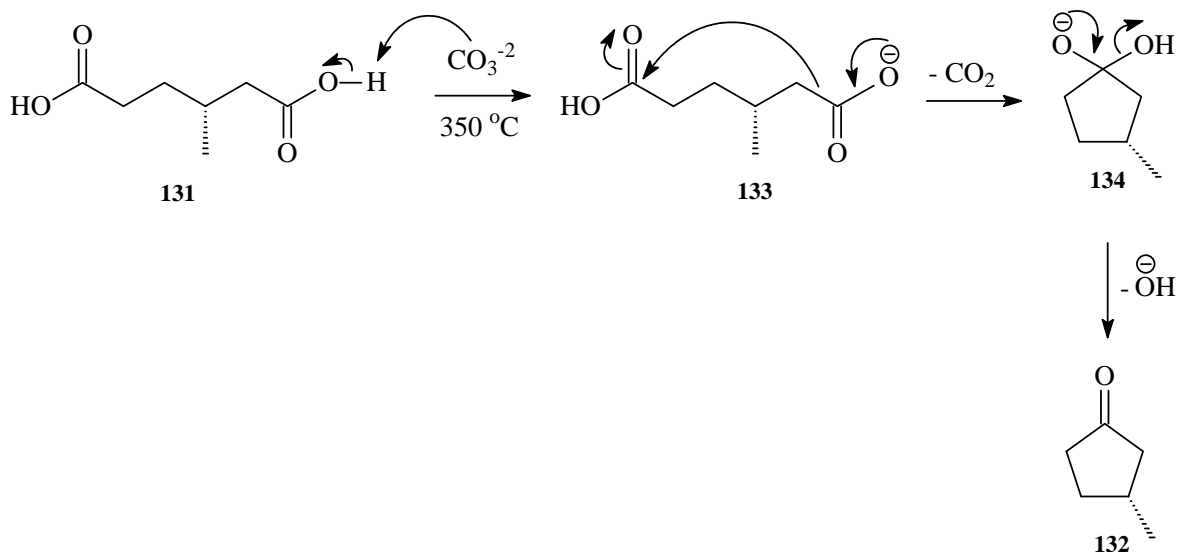


Esquema 35. Obtenção da (*R*)-3-metilciclopentanona a partir da (*R*)-(+)-pulegona.

A etapa de clivagem oxidativa de **79** empregando NaIO₄ na presença do catalisador RuCl₃·3H₂O, à temperatura ambiente por 5 h, forneceu o ácido (*R*)-3-metiladípico (**131**), que foi utilizado na próxima etapa sem necessidade de purificação. Esta reação envolve inicialmente a oxidação do cloreto metálico RuCl₃ a RuO₄, que por sua vez, promove a dihidroxilação de ligação

dupla C=C levando ao correspondente diol vicinal. A clivagem oxidativa do diol leva à formação do dialdeído, que é subsequentemente oxidado ao respectivo diácido.⁶¹

A seguir, as etapas de descarboxilação e ciclização do diácido **131** na presença de quantidade catalítica de Na₂CO₃ a 350 °C,⁶⁰ promoveram a formação da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**), que foi isolada por coluna cromatográfica tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila na proporção de 85 : 15, v/v. O mecanismo proposto para esta transformação está descrito no esquema 36.



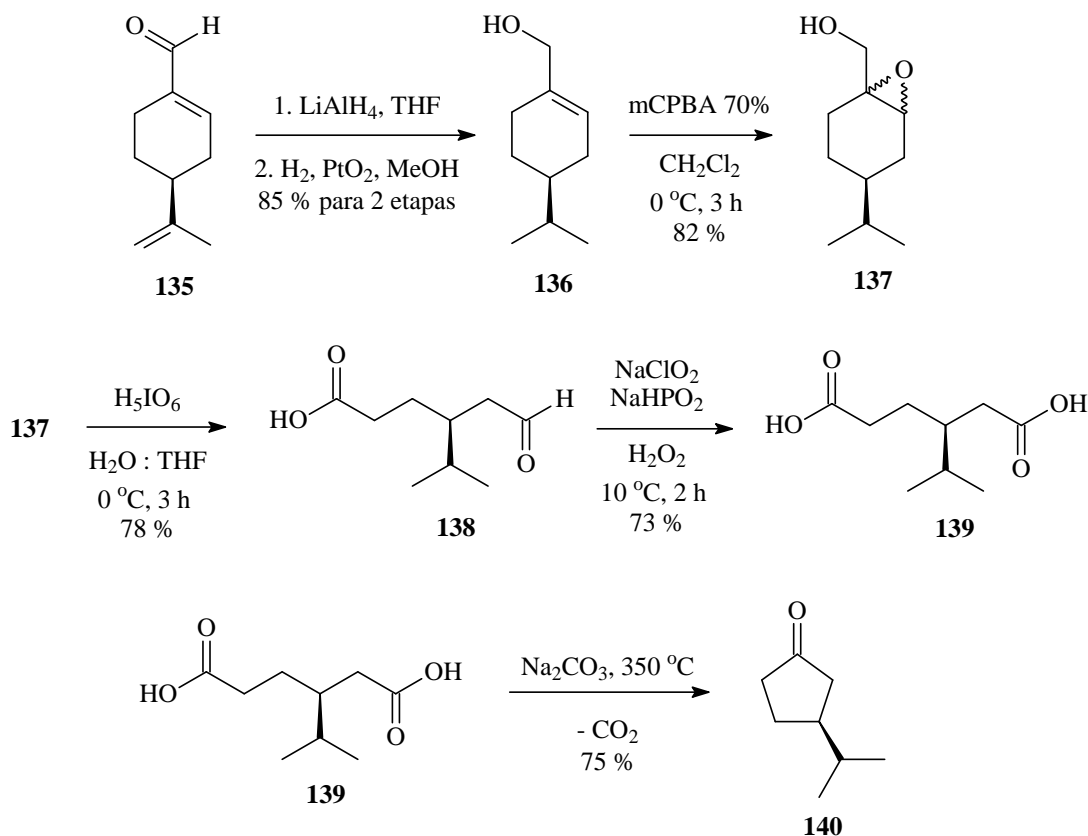
Esquema 36. Mecanismo proposto para conversão do diácido **131** na ciclopentanona **132**.

De acordo com a proposta mecanística, a abstração de um hidrogênio do grupo carboxila de **131** leva a formação do intermediário **133** que, por sua vez, após descarboxilação e ataque nucleofílico intramolecular ao grupo carboxila, leva à formação do intermediário ciclizado **134**. A seguir, a eliminação de um ânion hidróxido de **134** promove a formação da ciclocetona **132**. Dessa forma, a (*R*)-3-metilciclopentanona foi obtida com 54 % de rendimento para as duas etapas partindo-se da (*R*)-(+)-pulegona.

3.1.2. Obtenção da (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**)

A partir do monoterpene natural (*S*)-(-)-perilaldeído (**135**) foram realizadas 6 etapas reacionais para a obtenção da (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**) (Esquema 37). É importante

ressaltar que a rota sintética para a obtenção da cetona **140** foi planejada a partir da adaptação de diferentes metodologias disponíveis na literatura conforme discutido a seguir.



Esquema 37. Rota sintética para a obtenção da (S)-3-isopropilciclopentanona (**140**).

A redução do (S)-(-)-perilaldeído (**135**), empregando-se LiAlH_4 à temperatura ambiente por 2 h, seguida da hidrogenação quimiosseletiva da ligação dupla do grupo isopropenila do álcool resultante, empregando-se PtO_2 como catalisador e MeOH como solvente, levaram ao álcool **136** com 85 % de rendimento para as 2 etapas sem necessidade de purificação.^{62, 63}

A subsequente epoxidação do álcool alílico **136** foi realizada utilizando-se *m*-CPBA 70 % e forneceu a mistura diastereoisomérica de epóxidos **137** com 82 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.⁶⁴

Na etapa seguinte, a clivagem oxidativa de **137** empregando-se H_5IO_6 em uma mistura de THF : H_2O (10 : 1, v/v), a 0°C durante 3 h, forneceu o aldeído-acido **138** com 78 % de rendimento.⁶⁵ Neste caso, não foi possível a purificação de **138** por cromatografia em sílica gel devido à instabilidade deste composto, visto que todas as tentativas de isolamento forneceram

produtos de difícil identificação espectroscópica. Assim, o aldeído-ácido **138** foi utilizado na próxima sem purificação.

A seguir realizou-se a oxidação da função aldeído de **138**. Dentre as metodologias disponíveis na literatura para este tipo de transformação, um método eficiente para a conversão de aldeídos nos correspondentes ácidos carboxílicos é o protocolo de Lindgren, que se baseia na reação de aldeídos com clorito de sódio (NaClO_2) na presença de H_2O_2 , fornecendo ácidos carboxílicos com bons rendimentos.⁶⁶

É interessante observar que neste protocolo utiliza-se $\text{H}_2\text{O}_{2(aq.)}$ com o objetivo de remover o íon hipoclorito formado durante a reação, através da redução deste íon para o íon cloreto (Esquema 38).



Esquema 38. Redução do íon hipoclorito com $\text{H}_2\text{O}_{2(aq.)}$.

Além disso, nas reações de substratos sensíveis a meio ácido, adiciona-se à mistura reacional NaH_2PO_4 a fim de tamponar e, portanto, controlar o pH de acordo com a sensibilidade do substrato.

No caso do aldeído-ácido **138**, a reação de oxidação da função aldeído foi conduzida empregando-se 1,4 equivalentes de NaClO_2 e quantidades catalíticas de NaH_2PO_4 , mantendo-se a mistura reacional a 10 °C durante 2 h.⁶⁷ Dessa forma, o diácido **139** foi obtido com rendimento de 73 % após purificação por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em um proporção de 80 : 20, v/v.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do diácido **139** (Figura 12) observa-se: i) um sinal largo a 10,10 ppm referente aos hidrogênios dos grupos carboxila; ii) um multipletto entre 2,42 e 2,34 ppm correspondente a um dos H2 diastereotópicos; iii) um triplete a 2,39 ppm com constante de acoplamento de 7,5 Hz referente a H5; iv) um duplo dubleto a 2,18 ppm com constantes de acoplamento de 16,5 e 7,5 Hz correspondente a um dos H2; v) um multipletto entre 1,88 e 1,69 ppm referente a H3 e ao hidrogênio do grupo isopropila; vi) um multipletto entre 1,68 e 1,55 ppm correspondente a H4; vii) dois dubletos a 0,91 e 0,87 ppm com constantes de acoplamento de 6,6 Hz referentes aos hidrogênios dos grupos metila.

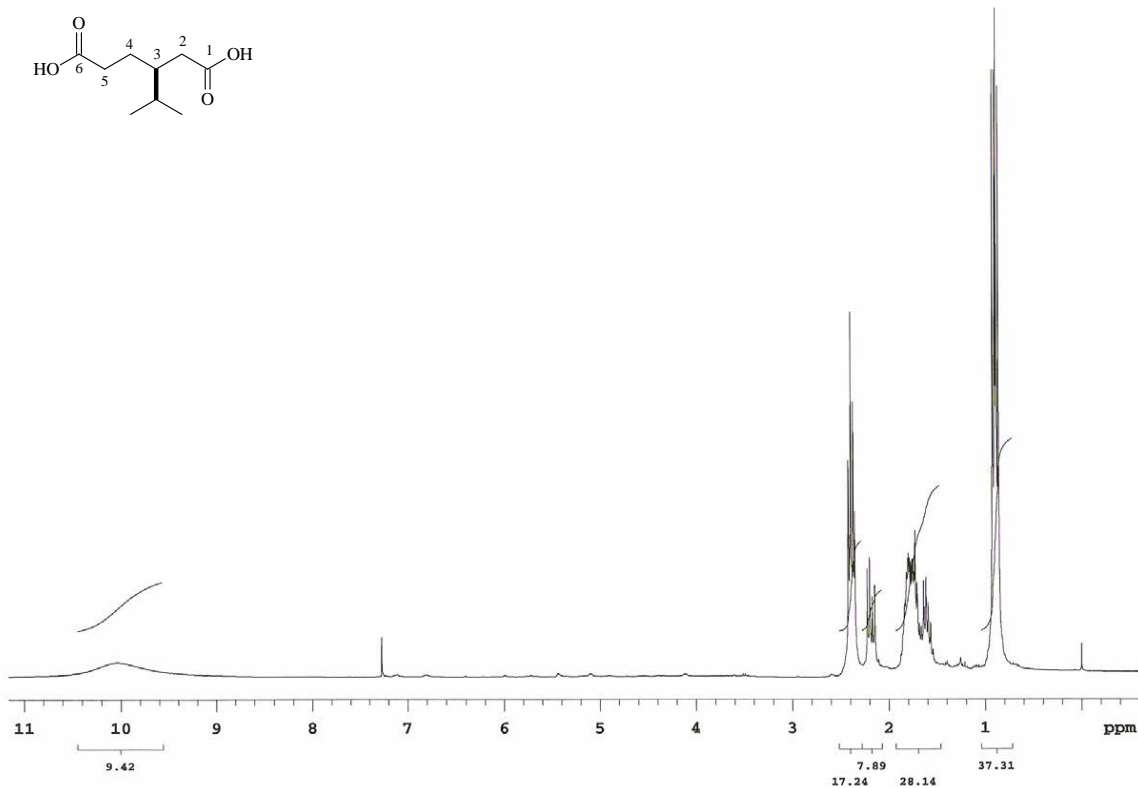


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do diácido **139**.

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do diácido **139** (Figura 13), observam-se os seguintes sinais a δ : 180,2 (C1); 180,1 (C6); 40,0 (C3); 35,6 (C2); 32,1 (C5); 29,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me}_2)$); 26,1 (C4); 19,3 (Me) e 18,3 (Me).

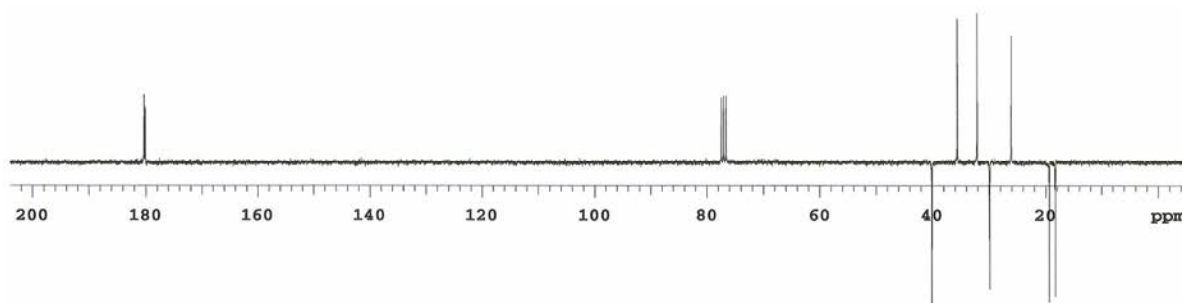


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do diácido **139**.

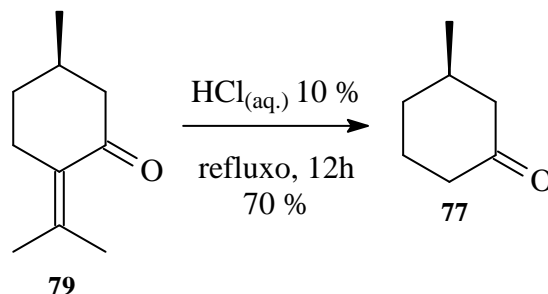
Subsequentemente, empregando-se a metodologia de Renz, a (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**) foi obtida a partir da descarboxilação e ciclização do diácido **139** na presença de quantidade catalítica de Na_2CO_3 sob condições térmicas.⁶⁰ Assim, a cetona **140** foi

obtida com 75 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila na proporção de 85 : 15, v/v.

Portanto, de acordo com a sequência sintética descrita no esquema 37, a (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**) foi preparada a partir do monoterpene (*S*)-(-)-perilaldeído (**135**) em 6 etapas reacionais e com 30 % de rendimento global.

3.1.3. Obtenção da (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**)

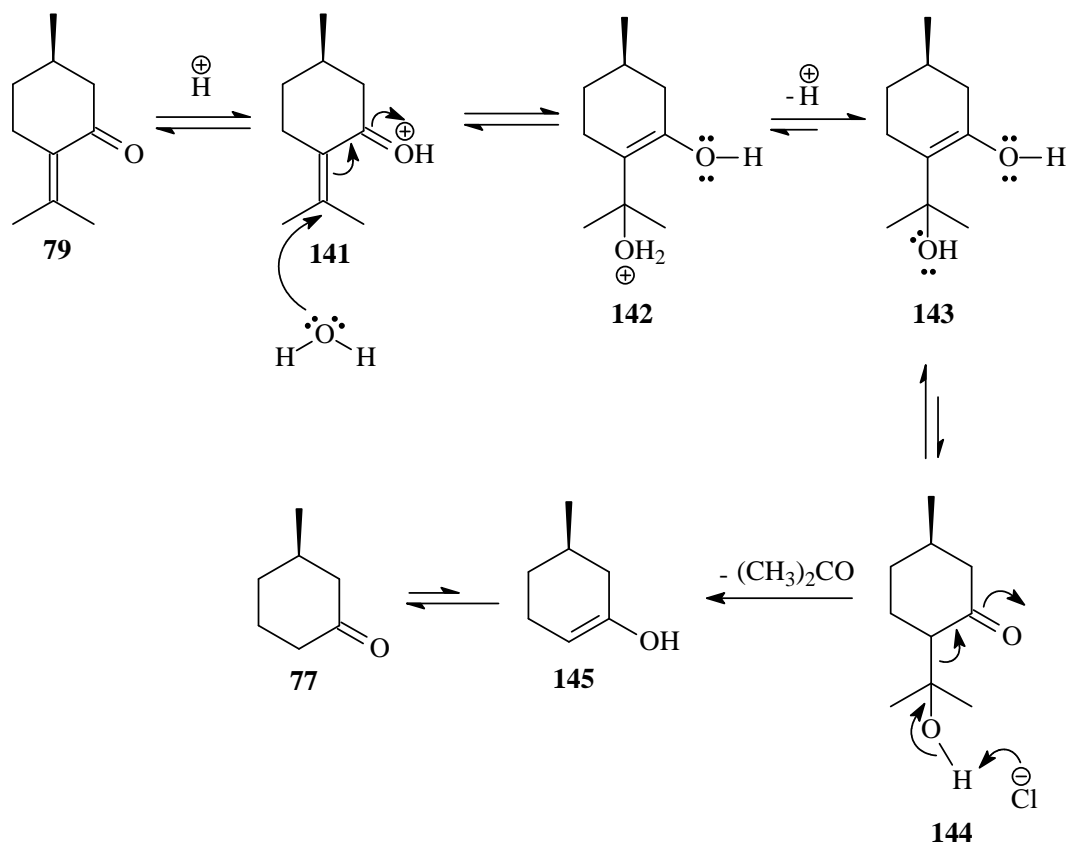
A obtenção da (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**) foi realizada facilmente a partir da reação de retroaldol da (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em meio ácido (Esquema 39).



Esquema 39. Obtenção da (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**) a partir da (*R*)-(+)-pulegona (**79**).

A reação foi conduzida em presença de quantidade catalítica de HCl (solução aquosa 10 %), mantendo-se a mistura reacional sob refluxo durante 12 h. Empregando-se essas condições reacionais, a (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**) foi obtida com 70 % de rendimento após purificação por destilação à pressão normal.⁶⁸

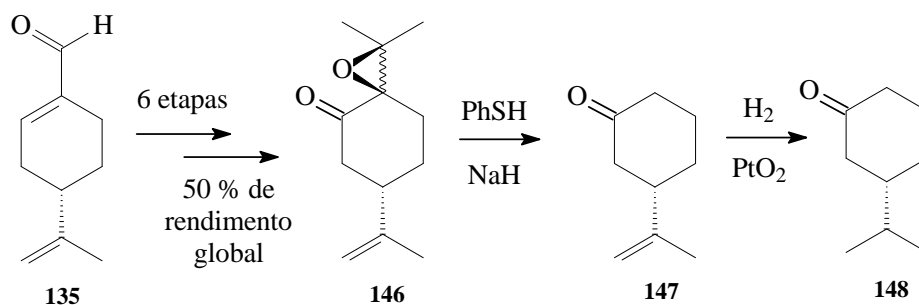
Neste mecanismo proposto para reação de retroaldol da (*R*)-(+)-pulegona (Esquema 40), a primeira etapa corresponde à protonação do grupo carbonílico de **79** para formar o intermediário **141**, que após a adição conjugada de H_2O sobre a enona ativada, leva à formação de **143**. A seguir, a abstração do hidrogênio do grupo hidroxila de **144**, em equilíbrio tautomérico com **143**, leva à formação do enol **145**, que tautomeriza para a forma ceto **77**.



Esquema 40. Mecanismo de formação da (R)-3-metilcicloexanona a partir da (R)-(+)-pulegona.

3.1.4. Obtenção da (S)-3-isopropilcicloexanona (148)

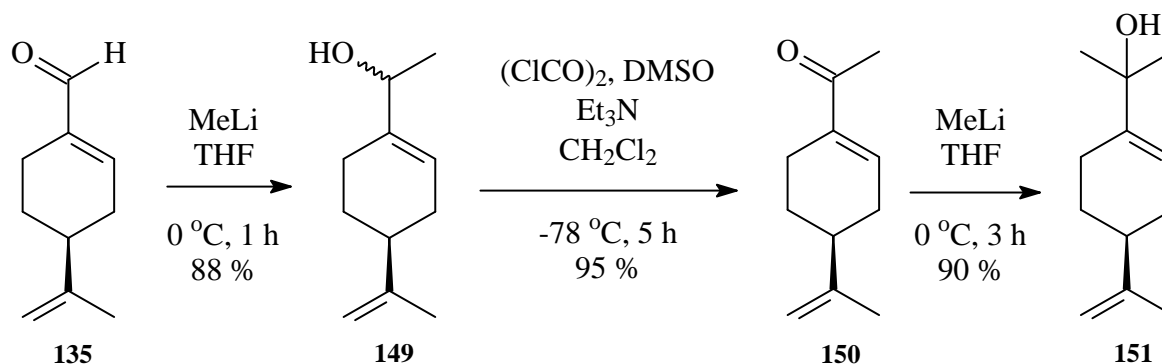
A estratégia sintética para a obtenção da (S)-3-isopropilcicloexanona (**148**) foi desenvolvida por nosso grupo de pesquisa durante a síntese enantiosseletiva da (R)-(-)-isocarvona a partir do monoterpene (S)-(-)-perilaldeído (Esquema 41).⁶⁹ A sequência de reações, assim como a discussão mecanística da formação dos principais intermediários da preparação da (S)-3-isopropilcicloexanona, são descritas a seguir.



Esquema 41. Obtenção da (S)-3-isopropilcicloexanona (**148**) a partir do (S)-(-)-perilaldeído (**135**).

3.1.4.1. Obtenção do álcool alílico terciário **151**

O álcool alílico **151** foi obtido em 3 etapas reacionais a partir do monoterpeneo (*S*)-(-)-perilaldeído (Esquema 42).



Esquema 42. Preparação do álcool terciário **151** a partir do (*S*)-(-)-perilaldeído.

A adição de MeLi ao aldeído **135** foi conduzida a 0 °C, durante 1 h e levou à formação de uma mistura diastereoisomérica de álcoois **149** com 88 % de rendimento. A seguir, a oxidação de **149** foi realizada empregando-se a metodologia de Swern, obtendo-se a enona quiral **150** com 95 % de rendimento sem necessidade de purificação.

Na etapa seguinte, a adição de MeLi à cetona **150** foi conduzida a 0 °C, durante 3 h e forneceu o álcool terciário **151** com 90 % de rendimento, sem purificação adicional.

De acordo com os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, os compostos **149**, **150** e **151** mostraram-se suficientemente puros e, por isso, foram empregados na sequência sintética sem a necessidade de purificação adicional. O rendimento global de **151**, a partir de **135**, foi de 75 %.

3.1.4.2. Obtenção do epoxiálcool **152** e da epoxicetona **146a**

Como parte do estudo da transposição alquilativa do álcool terciário **151**, também realizado anteriormente por nosso grupo de pesquisa, verificou-se que a reação de **151** com PCC na presença de NaOAc (4 equivalentes) em CH₂Cl₂, durante 18 h à temperatura ambiente, levou à formação de uma mistura contendo o epoxiálcool **152** e a epoxicetona **146a**, com 70 % de rendimento e em uma proporção de 2 : 1 (Esquema 43), conforme análise de RMN de ¹H do produto bruto.⁶⁹

ppm correspondentes aos carbonos metilênicos do anel; iii) 56,4 ppm referente ao carbono ligado ao grupo isopropenila; iv) 64,9 e 69,9 ppm correspondentes aos carbonos da função epóxido; v) 109,1 e 148,6 ppm referentes aos carbonos da ligação dupla do grupo isopropenila.

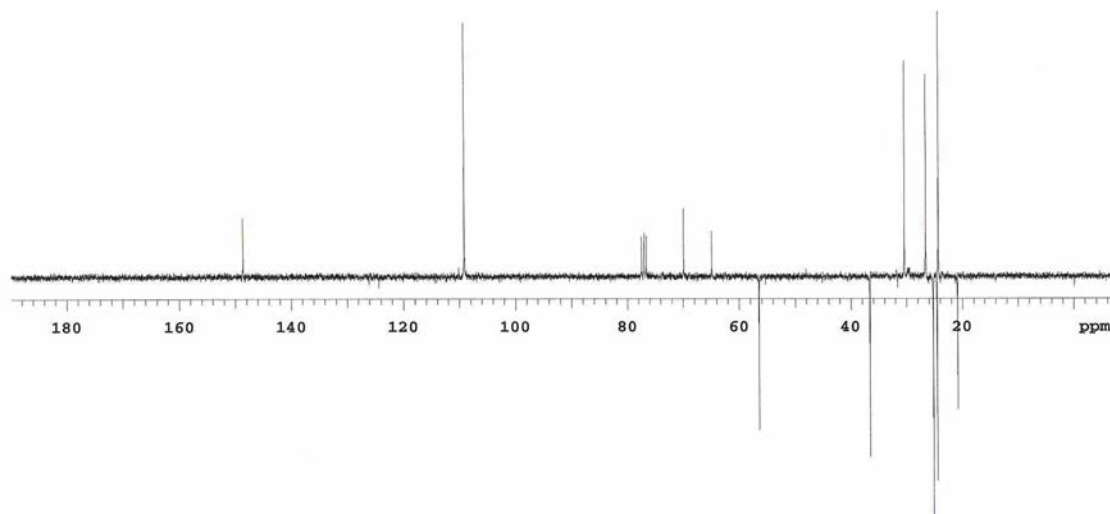


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do epoxiálcool **152**.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H da epoxicetona **146a** (Figura 16), observa-se: i) dois singletos a 1,24 e 1,46 ppm correspondentes aos hidrogênios metílicos ligados ao anel epóxido; ii) um singlete a 1,77 ppm referente aos hidrogênios metílicos do grupo isopropenila; iii) um multiplete entre 2,47 e 2,55 ppm correspondente ao hidrogênio da junção com o grupo isopropenila; iv) dois singletos a 4,78 e 4,81 ppm referentes aos hidrogênios olefínicos do grupo isopropenila.

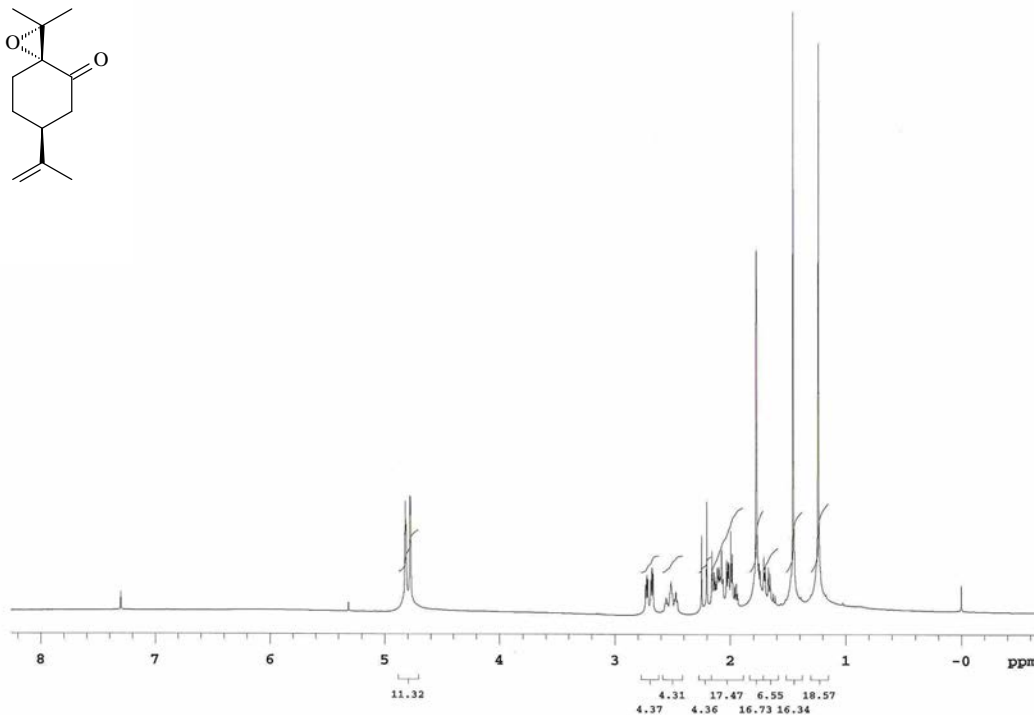


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H da epoxicetona **146a**.

A partir do espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **146a** (Figura 17), observam-se os seguintes sinais a δ : i) 19,2, 19,5 e 20,4 ppm referentes aos carbonos dos grupos metila; ii) 29,6, 29,7 e 47,9 correspondentes aos carbonos metilênicos do anel; iii) 45,1 ppm referente ao carbono ligado ao grupo isopropenila; iv) 63,2 e 70,1 ppm correspondentes aos carbonos da função epóxido; v) 110,1 e 146,4 ppm referentes aos carbonos da ligação dupla do grupo isopropenila; vi) 206,1 ppm correspondente ao carbono do grupo carbonila.

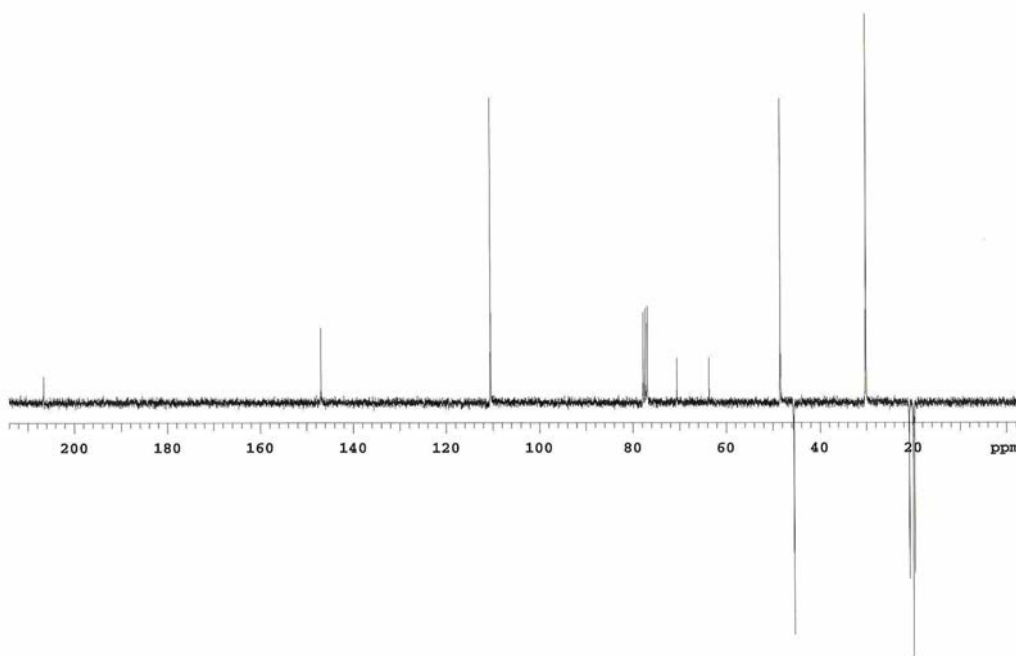
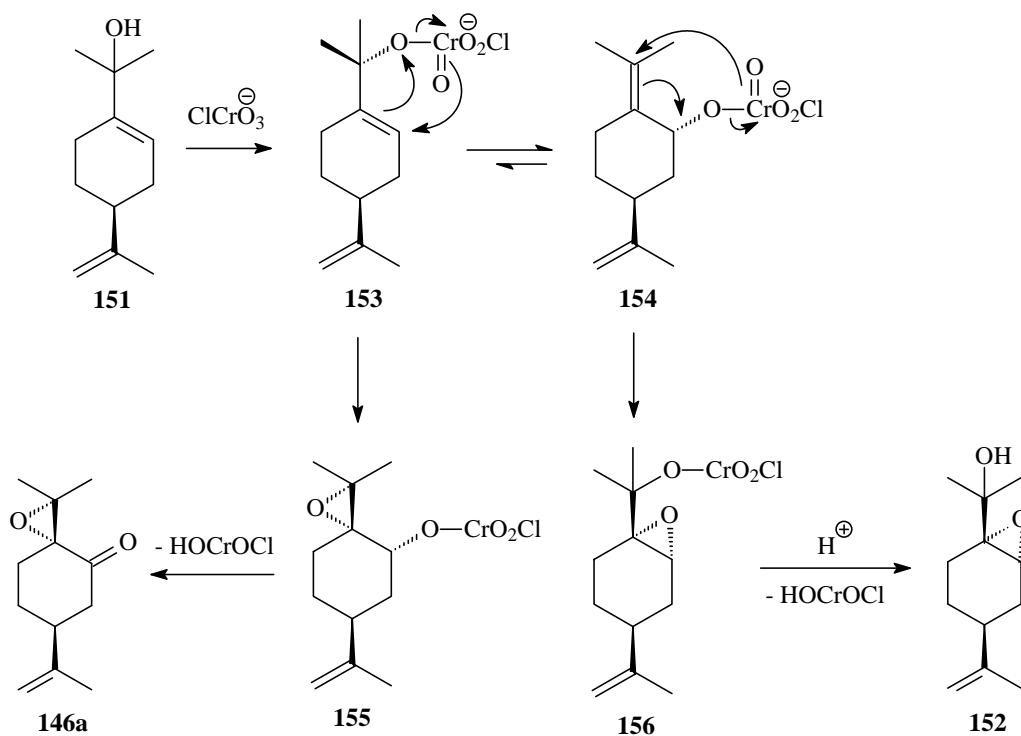


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da epoxicetona **146a**.

A formação de uma mistura contendo o epoxiálcool **152** e a epoxicetona **146a** a partir da reação entre o álcool terciário **151** e PCC/NaOAc, pode ser racionalizada conforme proposta mecanística descrita no esquema 44.

Propõe-se, inicialmente, a formação do éster cromato alílico **153**, existente em equilíbrio com seu respectivo regioisômero **154**. O éster cromato **153** sofre um rearranjo para o intermediário **155**, através de um estado de transição cíclico. Devido à presença do grupo isopropenila, a aproximação do oxigênio do éster cromato à ligação dupla do anel ocorre pela face oposta, levando a um estado de transição cadeira. Este intermediário, por sua vez, fornece a epoxicetona **146a**, pela eliminação de HOCrOCl . Por um mecanismo semelhante, o éster cromato **154** sofre rearranjo via estado de transição cíclico, também com aproximação pela face oposta ao grupo isopropenila, para gerar o intermediário **156** que, impossibilitado de sofrer oxidação, conduz à formação do epoxiálcool **152** como produto majoritário.



Esquema 44. Proposta para a formação do epoxiálcool **152** e da epoxicetona **146a**.

A obtenção do epoxiálcool **152** como produto majoritário pode estar relacionado à estabilidade conformacional dos dois ésteres cromato **153** e **154**. O anel cicloexênico do intermediário **153** apresenta uma conformação do tipo “meia-cadeira” (Figura 18). Dentre os dois confôrmers possíveis para esta forma **153a** e **153b**, o confômero **153b** que apresenta o grupo isopropenila em posição equatorial é o mais estável, não havendo interação repulsiva 1,3-diaxial, como observado para o outro confômero. O éster cromato **154**, entretanto, tem dois confôrmers **154a** e **154b**, sendo **154b** termodinamicamente mais estável. Considerando uma conformação cadeira como mais estável que uma conformação meia-cadeira, o equilíbrio entre os dois ésteres **153** e **154** estará deslocado a favor de **154** que, por sua vez, leva à formação do produto majoritário **152**.

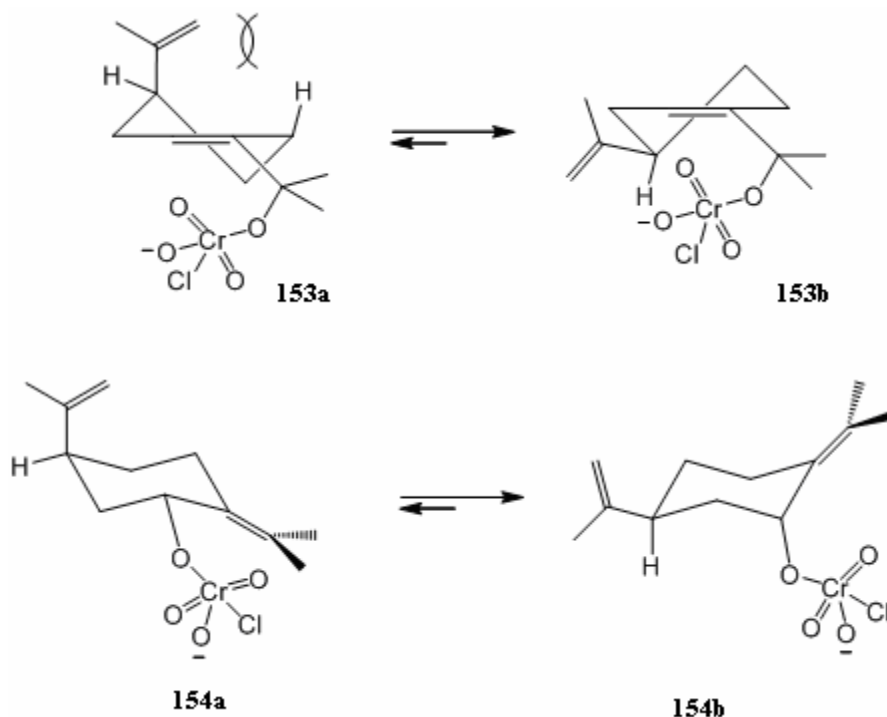
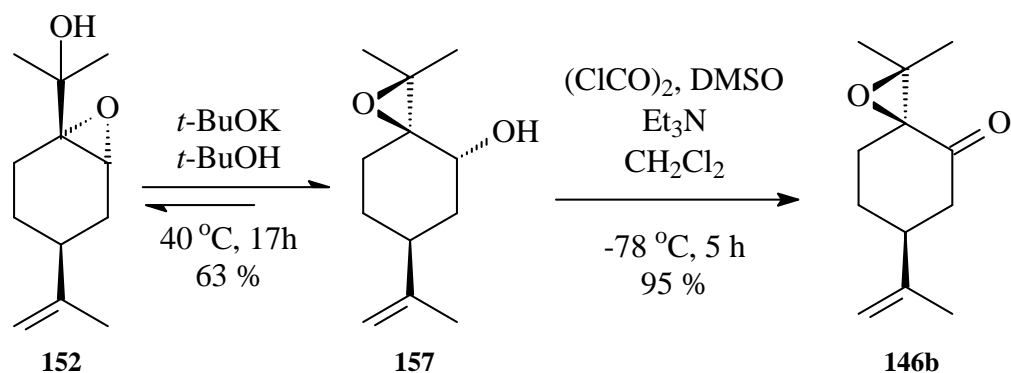


Figura 18. Conformações possíveis para os ésteres cromato **153** e **154**.

Uma evidência da estereoquímica atribuída ao epoxiálcool **152**, cujos grupos isopropenila e isopropanol estão em relação *cis*, pode ser observada pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 14), onde em 3,47 ppm observa-se um singlete, referente ao hidrogênio ligado à função epóxido em posição pseudo-equatorial. Um modelo semelhante pôde ser encontrado no trabalho de Qiang Tu e colaboradores, na síntese de dióis, onde se observa apenas um singlete de H-equatorial para o composto de estereoquímica análoga a **152**, enquanto que para o diastereoisômero H-axial percebe-se um dubleto.⁷⁰ Isto ocorre devido a uma conformação mais rígida de **152**, o que resulta em um ângulo diedro próximo a 90° e, conseqüentemente, uma constante de acoplamento próxima a 0 Hz, observando-se assim um singlete.

3.1.4.3. Obtenção da epoxicetona **146b**

A epoxicetona diastereoisomérica **147b** foi obtida a partir da migração de epóxido do composto **152**, seguida da oxidação do álcool secundário **157** (Esquema 45).



Esquema 45. Formação da epoxicetona **146b** a partir do epoxiálcool **152**.

O rearranjo de 2,3-epoxiálcoois é conhecido como migração de epóxido ou rearranjo de Payne.⁷¹ A reação envolve o ataque nucleofílico intramolecular de um alcóxido sobre o epóxido adjacente para formar um alcóxido isomérico. A isomerização produz uma mistura em equilíbrio de epóxidos, controlada pela estabilidade termodinâmica dos dois compostos.

No caso da obtenção do álcool secundário **157**, a reação foi conduzida empregando-se *t*-BuOK tendo-se *t*-BuOH como solvente, durante 17 h à temperatura de 40 °C. Sob essas condições reacionais, obteve-se uma mistura contendo o produto migrado **157** e o epoxiálcool de partida **152**, numa proporção de 2,2 : 1, respectivamente, conforme observado na análise de cromatografia gasosa do produto bruto. A separação dos epóxidos foi realizada por coluna cromatográfica, tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 95 : 5, v/v.

A seguir, a oxidação do álcool migrado **157** foi realizada empregando-se o protocolo de Swern, obtendo-se a cetona diastereoisomérica **146b** com 95 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.

De acordo com o espectro de RMN de ¹H da epoxicetona **146b** (Figura 19), observa-se: i) dois singletos em a 1,25 e 1,44 ppm correspondentes aos grupos metila ligados ao anel epóxido; ii) um singlete a 1,77 ppm referente aos hidrogênios metílicos do grupo isoprenila; iii) um multipletto entre 2,45 e 2,38, correspondente ao hidrogênio da junção com o grupo isoprenila; iv) dois singletos a 4,79 e 4,94 ppm referentes aos hidrogênios olefínicos do grupo isoprenila.

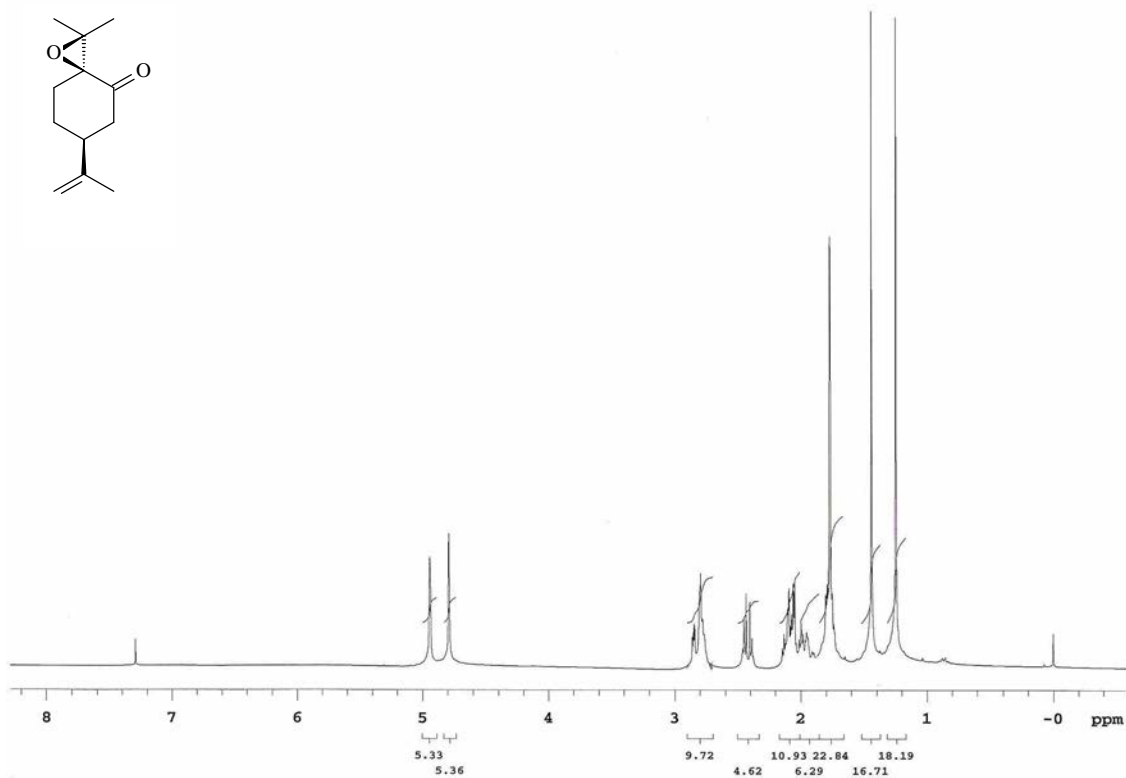


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H da epoxicetona **146b**.

A partir da análise do espectro de RMN de ¹³C (APT) da epoxicetona **146b** (Figura 20), é possível observar diferenças nos valores de deslocamentos químicos comparativamente à epoxicetona diastereoisomérica **146a**. No caso de **146b**, observam-se os seguintes sinais a δ : i) 20,0 e 22,1 ppm referentes aos carbonos dos grupos metila; ii) 26,4, 26,9 e 46,8 correspondentes aos carbonos metilênicos do anel; iii) 42,0 ppm referente ao carbono ligado ao grupo isopropenila; iv) 63,8 e 70,1 ppm correspondentes aos carbonos da função epóxido; v) 113,2 e 145,7 ppm referentes aos carbonos da ligação dupla do grupo isopropenila; vi) 207,3 ppm correspondente ao carbono do grupo carbonila.

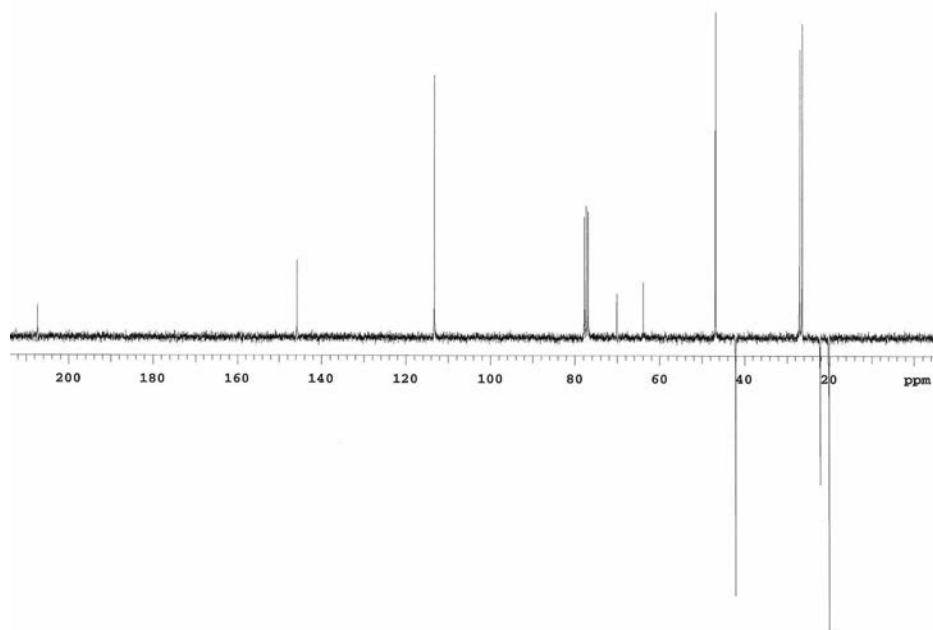
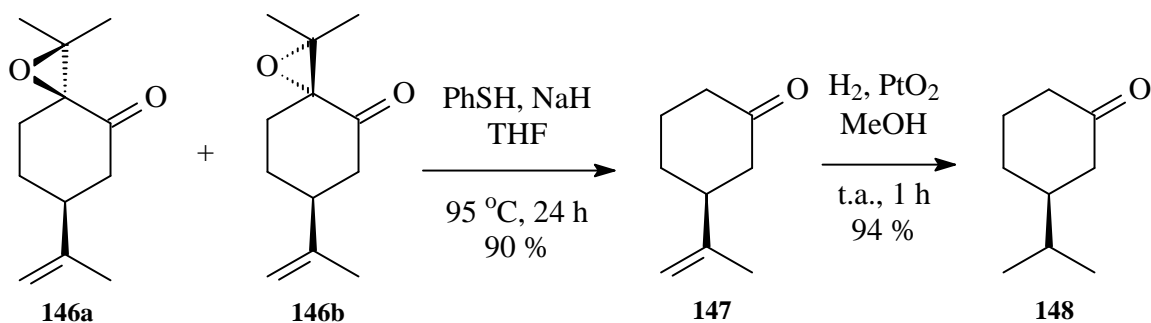


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da epoxicetona **146b**.

3.1.4.4. Obtenção da (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**)

A (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**) foi obtida a partir da fragmentação das epoxicetonas **146a** e **146b** empregando-se PhSNa, seguida da hidrogenação do grupo isopropenila da cetona **147** (Esquema 46).

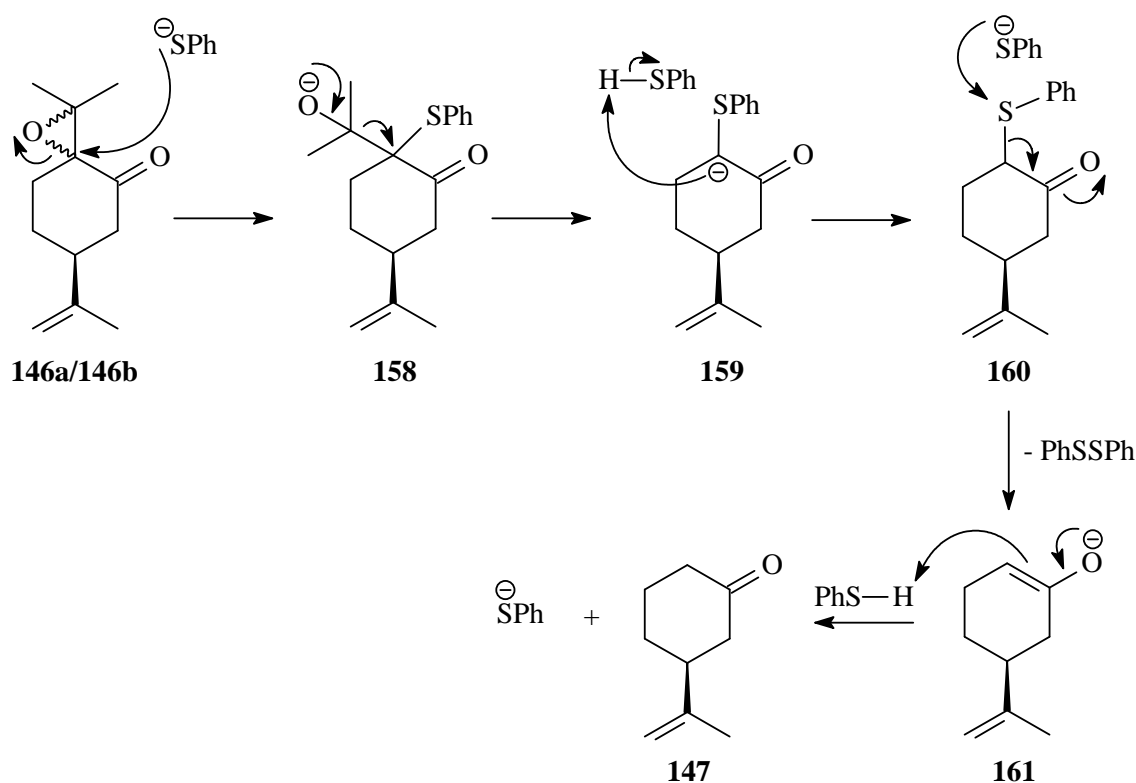


Esquema 46. Formação da (*S*)-3-isopropilcicloexanona a partir das epoxicetonas **147a** e **147b**.

Na etapa inicial, as epoxicetonas **146a** e **146b** foram submetidas à reação de abertura de epóxido promovida por PhSNa. Dessa forma, a conversão de **146a** e **146b** na cetona **147** foi realizada reagindo-se a mistura com excesso de PhSNa (4,5 equivalentes), preparado a partir da

reação de PhSH com NaH, tendo-se como solvente THF. Sob essas condições, a cetona (*S*)-**147** foi obtida com 90 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica.

No esquema 47 abaixo, propõe-se um mecanismo para a conversão de **146a** e **146b** em (*S*)-**147**. Inicialmente, o ataque nucleofílico do ânion tiofenóxido ao carbono α ao grupo carbonílico de **146a/146b** ligado à função epóxido provoca a abertura do anel, resultando no ânion alcóxido **158**. Este ânion sofre uma reação de retroaldol, resultando no carbânion **159** que, por sua vez, abstrai um hidrogênio do tiofenol presente em excesso no meio reacional, produzindo o fenilsulfeto **160**. A seguir, a substituição nucleofílica do ânion tiofenóxido ao grupo tiofenila produz o ânion enolato **161**, que após protonação, gera a cetona (*S*)-**147**.



Esquema 47. Mecanismo para a formação da cetona **147** a partir da mistura das epoxicetonas **146a** e **146b**.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**147**) (Figura 21), observa-se: i) um singlete a 1,74 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo isopropenila; ii) um multipletto entre 1,96 e 1,89 ppm referente ao hidrogênio axial em C5; iii) um multipletto entre 2,10 e 2,05 ppm correspondente ao hidrogênio equatorial em C5; iv) dois

singletos a 4,78 e 4,73 ppm referentes aos hidrogênios olefínicos da ligação dupla do grupo isopropenila.

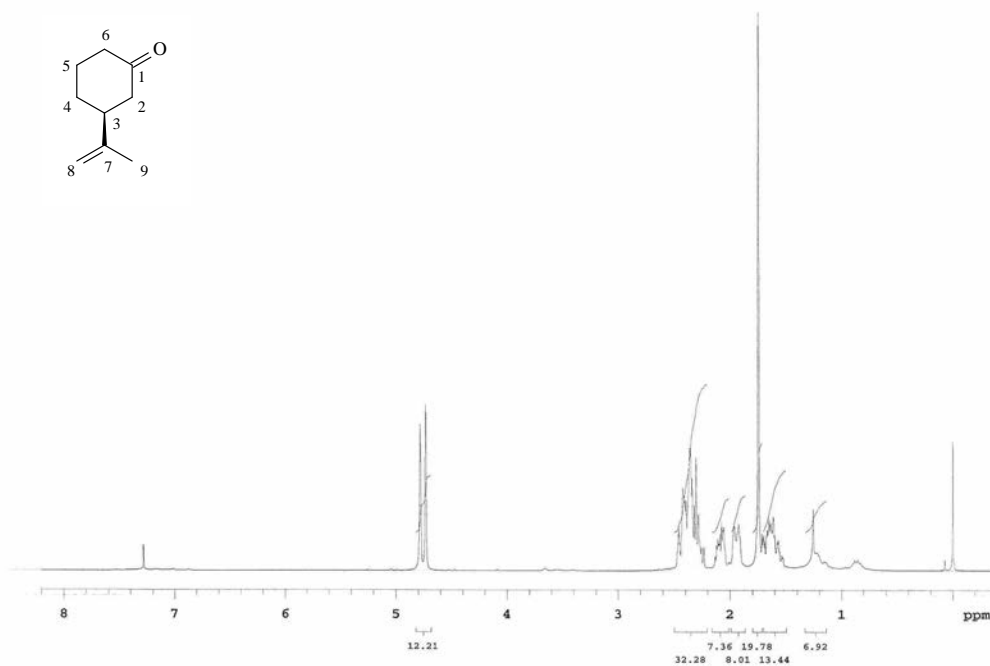


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H da cetona **147**.

A partir do espectro de RMN de ¹³C (APT) da cetona **147** (Figura 22), observam-se os seguintes sinais a δ : 20,5 (C9); 25,1 (C5); 29,9 (C4); 41,2 (C6); 45,6 (C3); 46,7 (C2); 109,9 (C8); 147,4 (C7); 211,5 (C1).

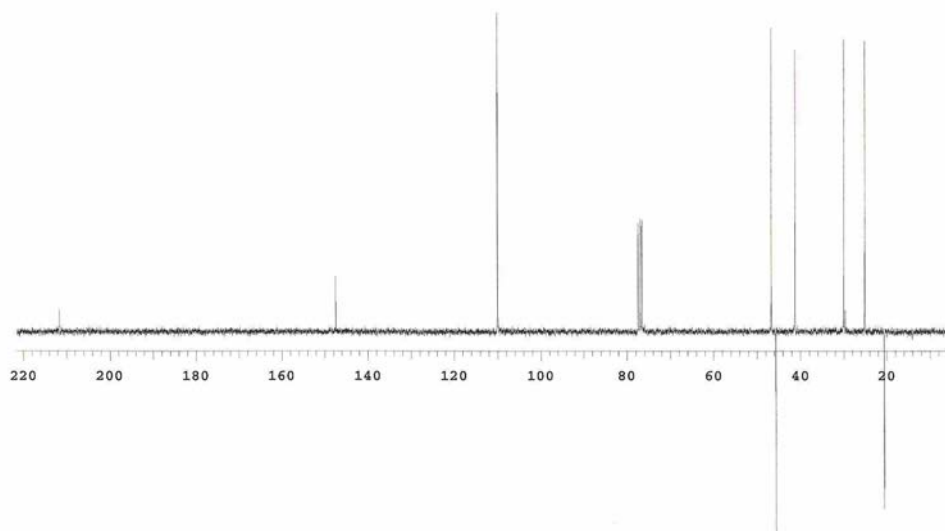


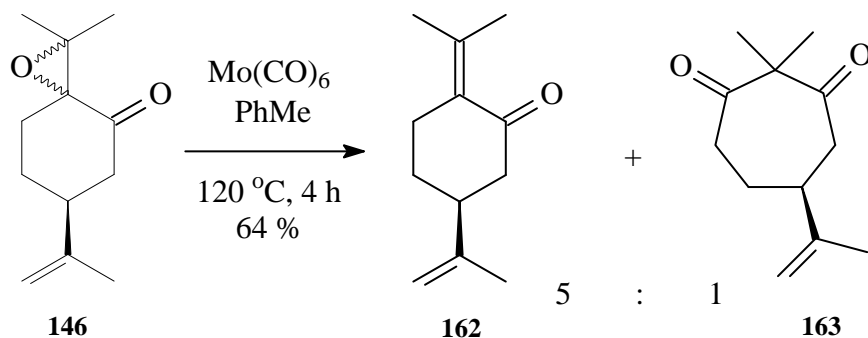
Figura 22. Espectro de RMN de ¹³C (APT) da cetona **147**.

A seguir, a hidrogenação da ligação dupla C=C do grupo isopropenila de **147** foi conduzida na presença de PtO₂ como catalisador e MeOH como solvente. A (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**) foi obtida com 94 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica tendo-se benzeno como eluente.

A formação da cetona **148** contendo o grupo isopropila foi confirmada através das análises de RMN de ¹H e de ¹³C. No caso do espectro de RMN de ¹H verificou-se a ausência dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos do material de partida, observados a 4,78 e 4,73 ppm. Da mesma forma, no espectro de RMN de ¹³C do composto **148** observou-se a ausência dos sinais referentes aos carbonos da ligação dupla C=C do material de partida, observados a 147,4 e 109,9 ppm.

3.1.5. Obtenção da (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona (**165**) e da (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**166**)

A cetona α,β -insaturada **162** foi obtida a partir da desoxigenação da mistura diastereoisomérica de epoxicetonas **146**, conforme descrito no esquema 48.

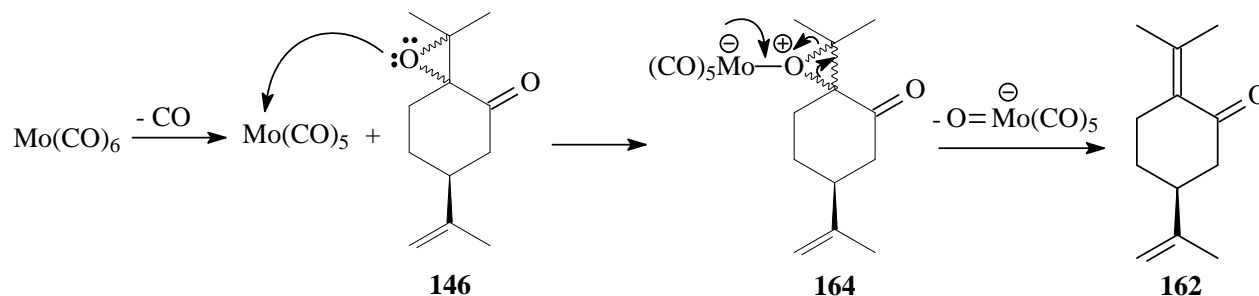


Esquema 48. Deoxigenação das epoxicetonas **146** promovida por Mo(CO)₆.

A mistura contendo os epóxidos **146** foi tratada com quantidade equimolar de Mo(CO)₆ em tolueno anidro, sob refluxo, durante 4 h.⁷² Sob essas condições, observou-se a formação de uma mistura contendo a enona **162**, proveniente da desoxigenação do material de partida, e a dicetona **163**, proveniente da expansão do anel epóxido de **146**. De acordo com a análise por RMN de ¹H do produto bruto, verificou-se que a enona **162** e a dicetona **163** foram obtidos em uma proporção de 5 : 1, respectivamente. A separação dos produtos foi realizada por coluna

cromatográfica, tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 99 : 1, v/v.

A proposta mecanística para a deoxigenação das epoxicetonas **146** está descrita no esquema 49.⁷²



Esquema 49. Proposta mecanística para a deoxigenação das epoxicetonas **147**.

De acordo com o mecanismo proposto, a reação inicia com a perda de uma molécula de CO a partir de Mo(CO)_6 para levar ao Mo(CO)_5 , seguida da complexação do átomo de oxigênio do anel epóxido de **146** com o centro metálico, formando o complexo **164**. Após rearranjo deste intermediário, ocorre a formação da enona **162** e a liberação do ânion oxo-molibdato.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H da enona **162** (Figura 23), observa-se: i) dois singletos a 4,76 e 4,72 ppm referentes aos hidrogênios olefínicos; ii) um duplo tripleto a 2,73 ppm com constantes de acoplamento de 15,3 e 4,2 Hz correspondente a um H3; iii) um duplo duplo dubleto a 2,55 ppm com constantes de acoplamento de 15,3, 4,2 e 2,4 Hz referente a um H3; iv) um duplo tripleto a 2,45 ppm com constantes de acoplamento de 11,4 e 3,6 Hz correspondente a um H6; v) um multipletto entre 2,37 e 2,22 ppm referente a H5 e a um H6; vi) um singletto a 2,00 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos; vii) um multipletto entre 1,99 e 1,91 referente a um H4; viii) dois singletos a 1,79 e 1,74 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos; ix) um duplo duplo dubleto a 1,58 ppm com constantes de acoplamento de 23,4, 11,7 e 4,8 Hz referente a um H4.

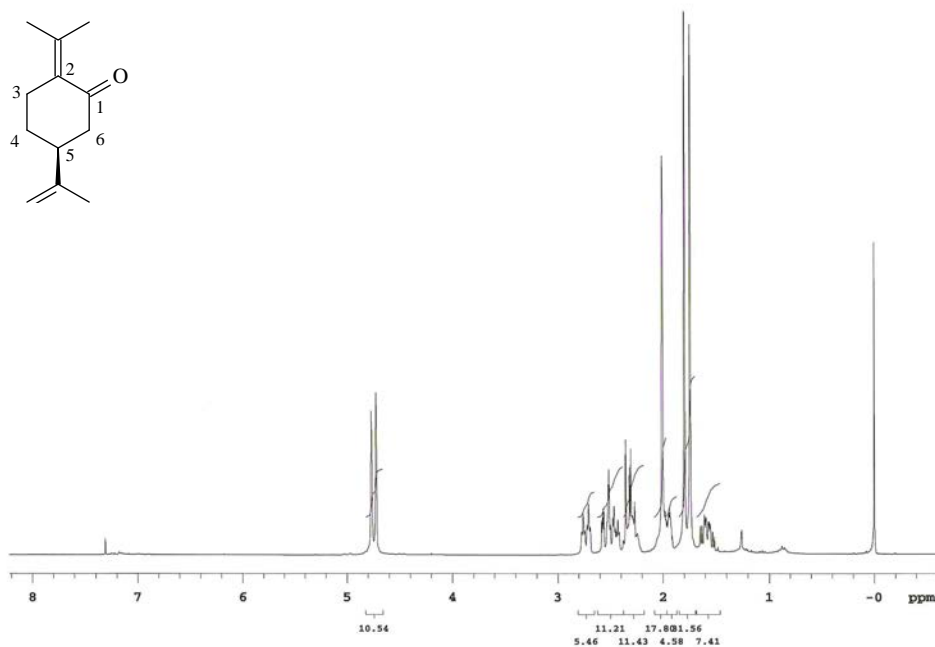


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H da enona **162**.

Conforme o espectro de RMN de ¹³C (APT) da enona **162** (Figura 24), observam-se os seguintes sinais a δ : 203,5 (C1); 147,5 (C=CH₂); 142,8 (C2); 131,4 (C(Me)₂); 109,7 (C=CH₂); 47,3 (C6); 43,0 (C5); 29,3 (C3); 28,3 (C4); 23,0 (Me); 22,2 (Me); 20,5 (Me).

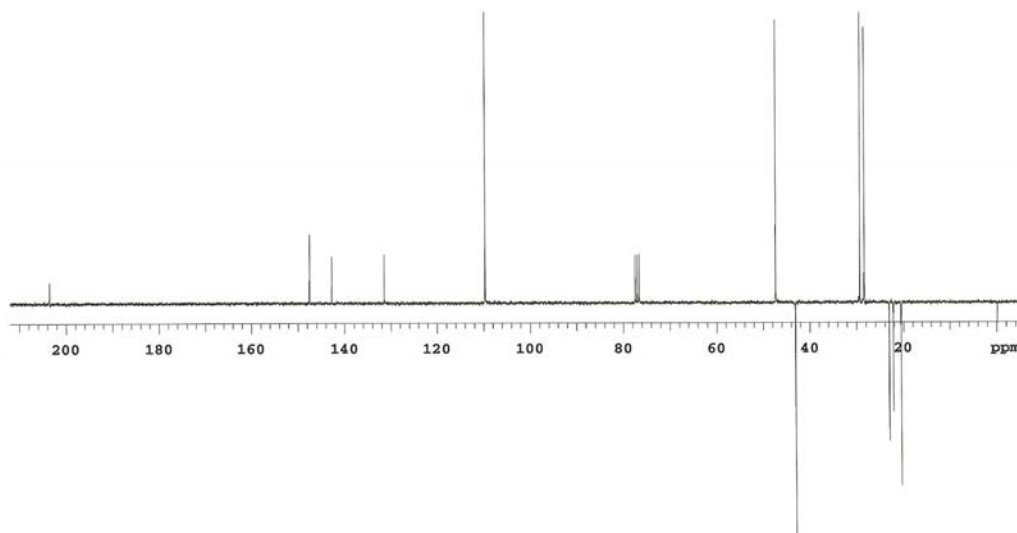


Figura 24. Espectro de RMN de ¹³C (APT) da enona **162**.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H da dicetona **163** (Figura 25), observa-se: i) dois singletos a 4,77 e 4,73 ppm referentes aos hidrogênios olefínicos; ii) um multipletto entre 2,66 e 2,54 ppm correspondente a dois hidrogênios em posição α a um grupo carbonílico; iii) um duplo dubleto a 2,45 ppm com constantes de acoplamento de 6,9 e 2,7 Hz referentes a um hidrogênio; iv) um multipletto entre 2,44 e 2,36 ppm correspondente a dois hidrogênios; v) um multipletto entre 2,09 e 1,98 ppm referente a um hidrogênio; vi) um multipletto entre 1,84 e 1,65 ppm correspondente a um hidrogênio; vii) três singletos a 1,72, 1,26 e 1,25 ppm referentes a hidrogênios metílicos.

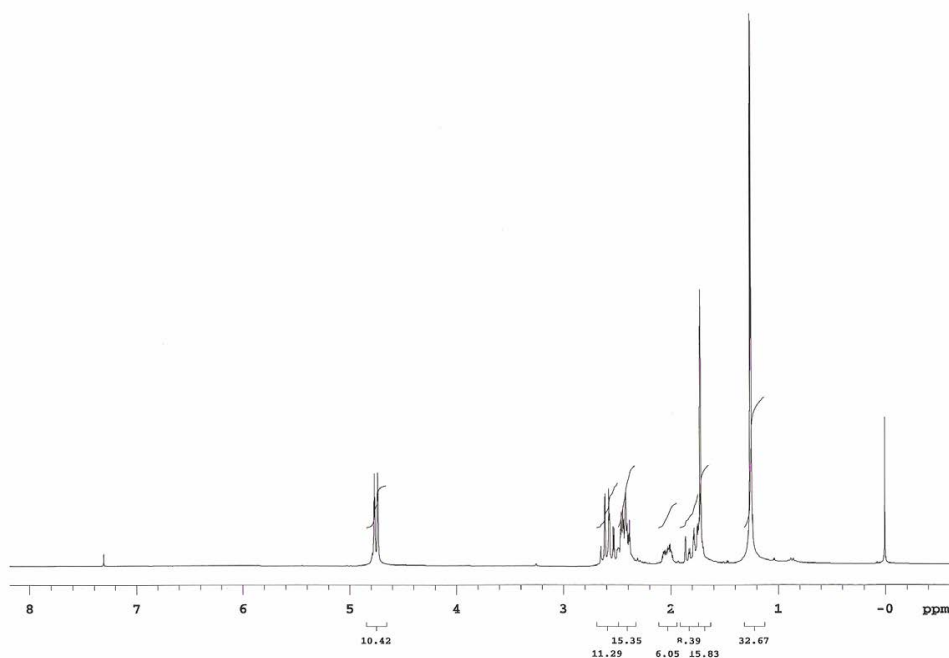


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H da dicetona **163**.

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) da dicetona **163** (Figura 26), observam-se os seguintes sinais a δ : 212,2 (C3), 211,4 (C1), 147,6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 110,5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 61,4 (C2), 47,0 (C5), 45,7 (C7), 39,9 (C4), 33,1 (C6), 20,4 (Me), 20,3 (Me).

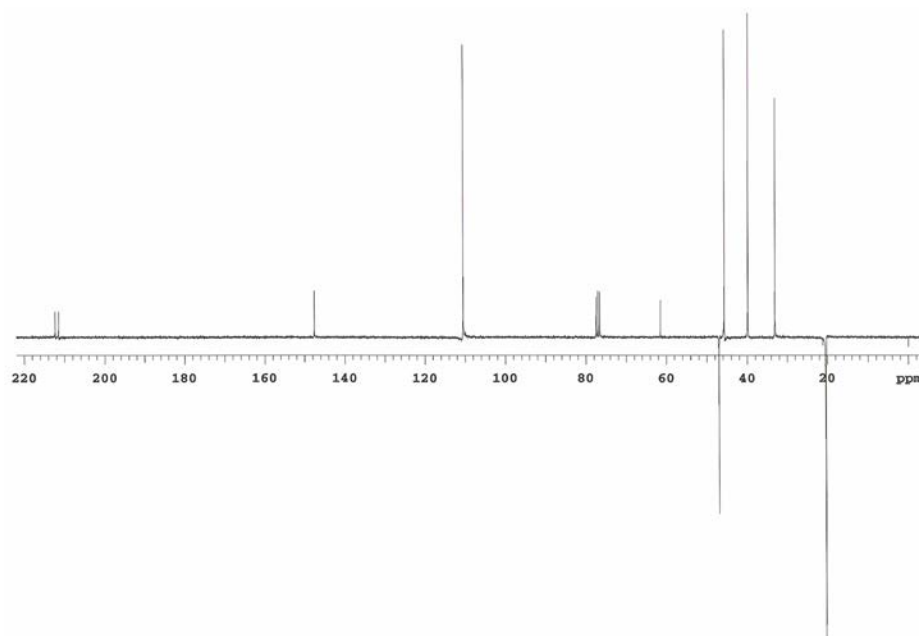
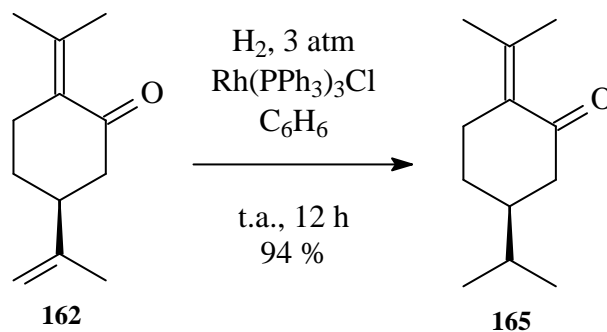


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da dicetona **163**.

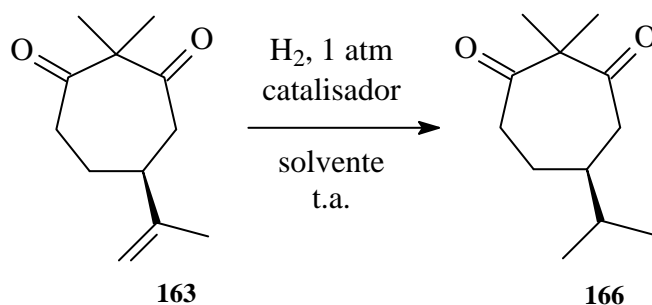
A seguir, realizou-se o estudo da hidrogenação da enona **162** e da dicetona **163**.

A enona **162** foi hidrogenada quimiosseletivamente na presença do catalisador de Wilkinson sob 3 atm de pressão de H_2 , à temperatura ambiente, durante 12 h (Esquema 50). O produto hidrogenado **165** foi obtido com 94 % de rendimento, após coluna cromatográfica tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 99 : 1, v/v.



Esquema 50. Hidrogenação quimiosseletiva da enona **163**.

No caso da dicetona **163**, a reação de hidrogenação do grupo isoprenila (Esquema 51) foi investigada em diferentes condições reacionais, conforme descrito na tabela 1.



Esquema 51. Estudo da hidrogenação da dicetona **163**.

Tabela 1. Estudo das condições reacionais para a hidrogenação da dicetona **163**^a

| Entrada | Catalisador | Solvente | Tempo | Produto | Rendimento |
|---------|---------------------------------------|-------------------------------|-------|---|-------------------|
| 1 | Rh(PPh ₃) ₃ Cl | C ₆ H ₆ | 48 h | Recuperação do material de partida | - |
| 2 | Pd/C 10 % | EtOH | 3 h | <chem>CC1(C)C(=O)CC(C=C)CC1=O</chem> + <chem>CC1(C)C(=O)CC(C)CC1=O</chem> 167 166 | 78 % ^b |
| 3 | PtO ₂ | EtOAc | 5 h | 166 | 85 % ^c |

^a Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente sob 1 atm de pressão de H₂.

^b Referente ao produto bruto.

^c Referente ao produto purificado.

Quando a reação foi conduzida na presença do catalisador de Wilkinson (entrada 1), não se observou a conversão de **163** em **166**, ocorrendo neste caso apenas a recuperação do material de partida.

Empregando-se Pd/C 10 % como catalisador (entrada 2), observou-se por RMN de ¹H a formação de uma mistura contendo o produto isomerizado **167** e o produto hidrogenado **166**, em

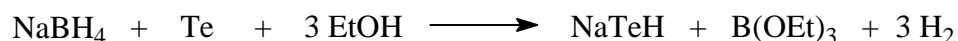
uma proporção que não foi determinada. Neste caso, não foi possível a separação por coluna cromatográfica dos produtos formados devido à semelhança estrutural dos compostos.

O produto hidrogenado (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**166**) foi obtido empregando-se PtO₂ como catalisador (entrada 3). A reação foi conduzida durante 5 h, à temperatura ambiente e o produto **166** foi obtido com 85 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila, em uma proporção de 97 : 3, v/v.

3.1.6. Obtenção da (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilciclohexanona (**171a**)

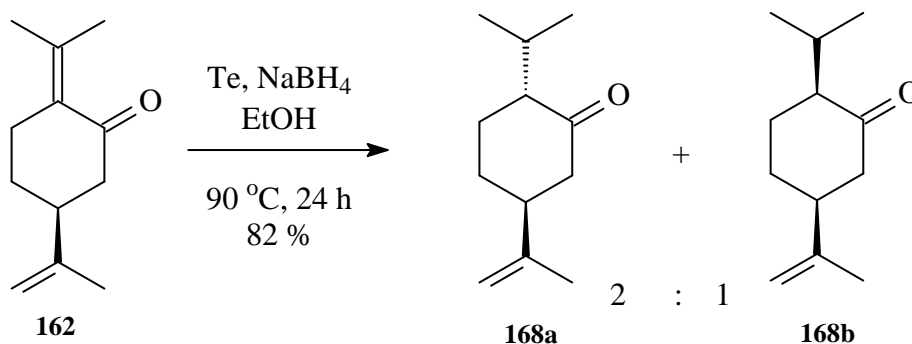
A (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilciclohexanona foi obtida a partir da redução seletiva da ligação dupla C=C da enona **162**, seguida da hidrogenação do grupo isopropenila do diastereoisômero **168a** (Esquemas 53 e 54).

Dentre os métodos de redução seletiva de sistemas α , β -insaturados descritos na literatura, optou-se por realizar a redução de **162** empregando-se NaTeH.⁷⁴ Este reagente é preparado a partir da reação de Te em pó com NaBH₄ (2,4 equivalentes em relação ao Te) em etanol anidro, sob refluxo durante 2 h sob atmosfera inerte (Esquema 52).⁷⁵



Esquema 52. Preparação do hidrotelureto de sódio.

Dessa forma, a redução da enona **162** na presença de NaTeH, levou à formação dos produtos reduzidos **168a** e **168b**, em uma proporção de 2 : 1, respectivamente, conforme observado na análise de RMN de ¹H do produto bruto (Esquema 53).



Esquema 53. Obtenção dos isômeros **168a** e **168b** a partir da enona **162**.

A separação dos diastereoisômeros **168a** e **168b** foi efetuada por cromatografia em coluna tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila, em uma proporção de 98 : 2, v/v.

A partir do espectro de RMN de ^1H do isômero *trans*-**168a** (Figura 27), observa-se: i) dois singletos a 4,75 e 4,73 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos do grupo isopropenila; ii) um multiplete entre 2,48 e 2,24 ppm correspondente a H5 e H6; iii) um multiplete entre 2,20 e 2,05 ppm referente a H2, H3 e ao hidrogênio do grupo isopropila; iv) um multiplete entre 2,04 e 1,93 ppm correspondente a H4; v) um singletto a 1,74 referente aos hidrogênios metílicos do grupo isopropenila; vi) um multiplete entre 1,69 e 1,53 correspondente a H4; vii) um multiplete entre 1,49 e 1,31 referente a H3; viii) um dubleto a 0,93 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondente a hidrogênios metílicos do grupo isopropila; ix) um dubleto a 0,87 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila.

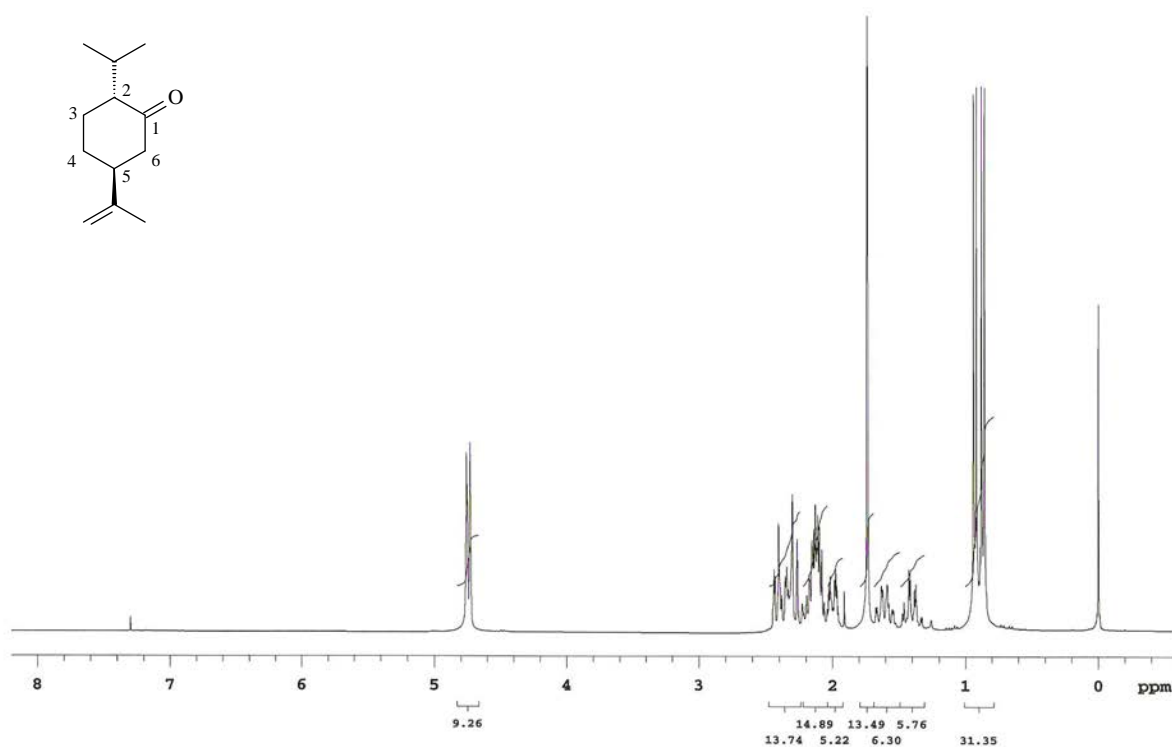


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H do isômero *trans*-**168a**.

De acordo com o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto *trans*-**168a** (Figura 28), observam-se os seguintes sinais a δ : 211,8 (C1); 147,5 ($\text{C}=\text{CH}_2$); 109,5 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 56,0 (C2); 47,5 (C6); 46,9 (C5); 30,6 (C4); 27,7 (C3); 25,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}-\text{Me}_2$); 21,1 (Me); 20,4 (Me); 18,6 (Me).

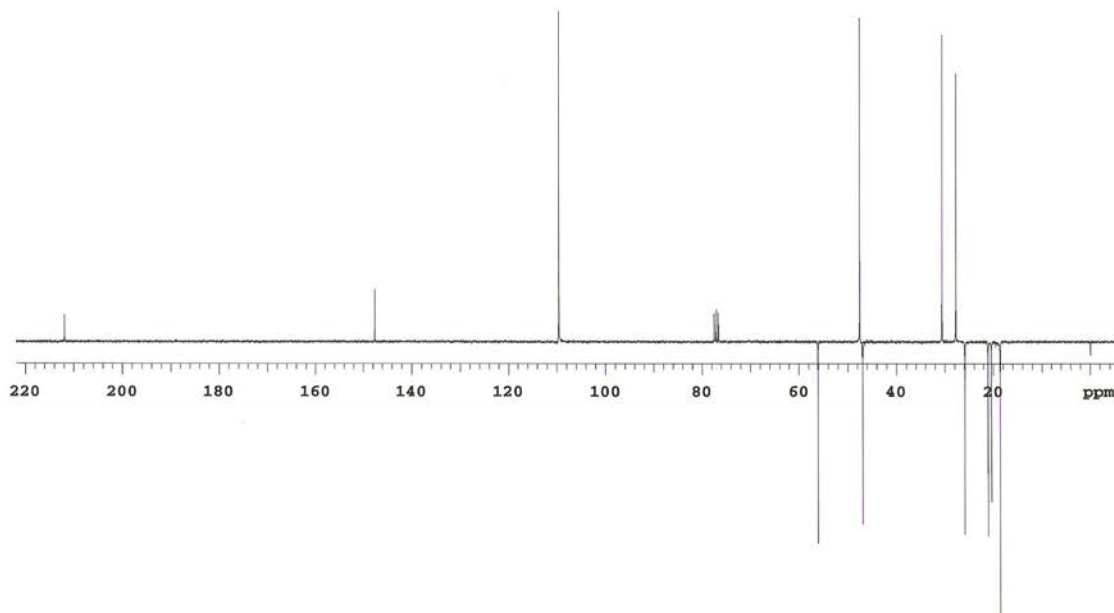


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do isômero *trans*-**168a**.

No caso do espectro de RMN de ^1H do isômero *cis*-**168b** (Figura 29), observa-se: i) dois singletos a 4,79 e 4,71 ppm referentes aos hidrogênios vinílicos do grupo isopropenila; ii) um multiplete entre 2,49 e 2,28 correspondente a H5 e H6; iii) um multiplete entre 2,15 e 1,91 ppm referente a H2 e H3; iv) um multiplete entre 1,80 e 1,64 ppm correspondente a H4 e ao hidrogênio do grupo isopropila; v) um singlete a 1,74 referente aos hidrogênios metílicos do grupo isopropenila; vi) um dublete a 0,94 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondente a hidrogênios metílicos do grupo isopropila; vii) um dublete a 0,85 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondente a hidrogênios metílicos do grupo isopropila.

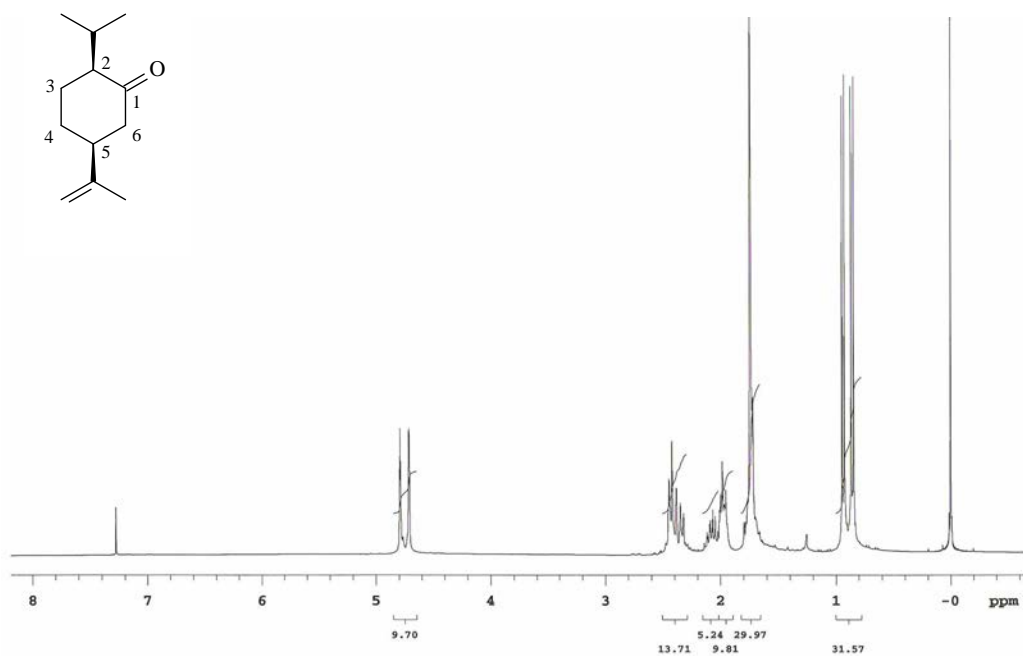


Figura 29. Espectro de RMN de ¹H do isômero *cis*-168b.

A partir do espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto *cis*-168b (Figura 30), observam-se os seguintes sinais a δ : 214,2 (C1); 147,4 (C=CH₂); 110,3 (C=CH₂); 57,2 (C2); 45,7 (C6); 44,5 (C5); 26,9 (C3); 26,4 (C4); 25,8 (Me); 20,9 (Me); 20,7 (Me); 19,8 (Me).

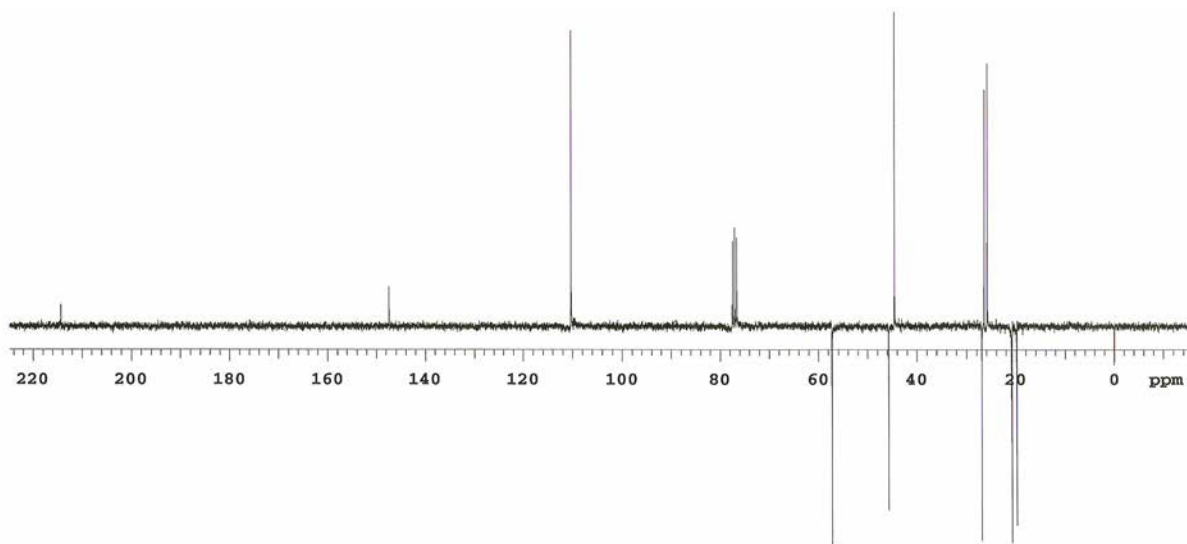


Figura 30. Espectro de RMN de C¹³ (APT) do isômero *cis*-168b.

A atribuição da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros **168a** e **168b** foi realizada comparando-se os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de **168a** e **168b** com os espectros de RMN de modelos disponíveis na literatura.

Os primeiros modelos disponíveis na literatura utilizados para a comparação espectroscópica foram os compostos *trans*-diidrocarvona **169a** e *cis*-diidrocarvona **169b** (Figura 31).⁷⁶ Neste caso, foi possível atribuir a estereoquímica *trans* para **168a** e *cis* para **168b** a partir das diferenças exibidas nos espectros de RMN de ^1H pelo hidrogênio H3 em posição axial, conforme descrito a seguir.

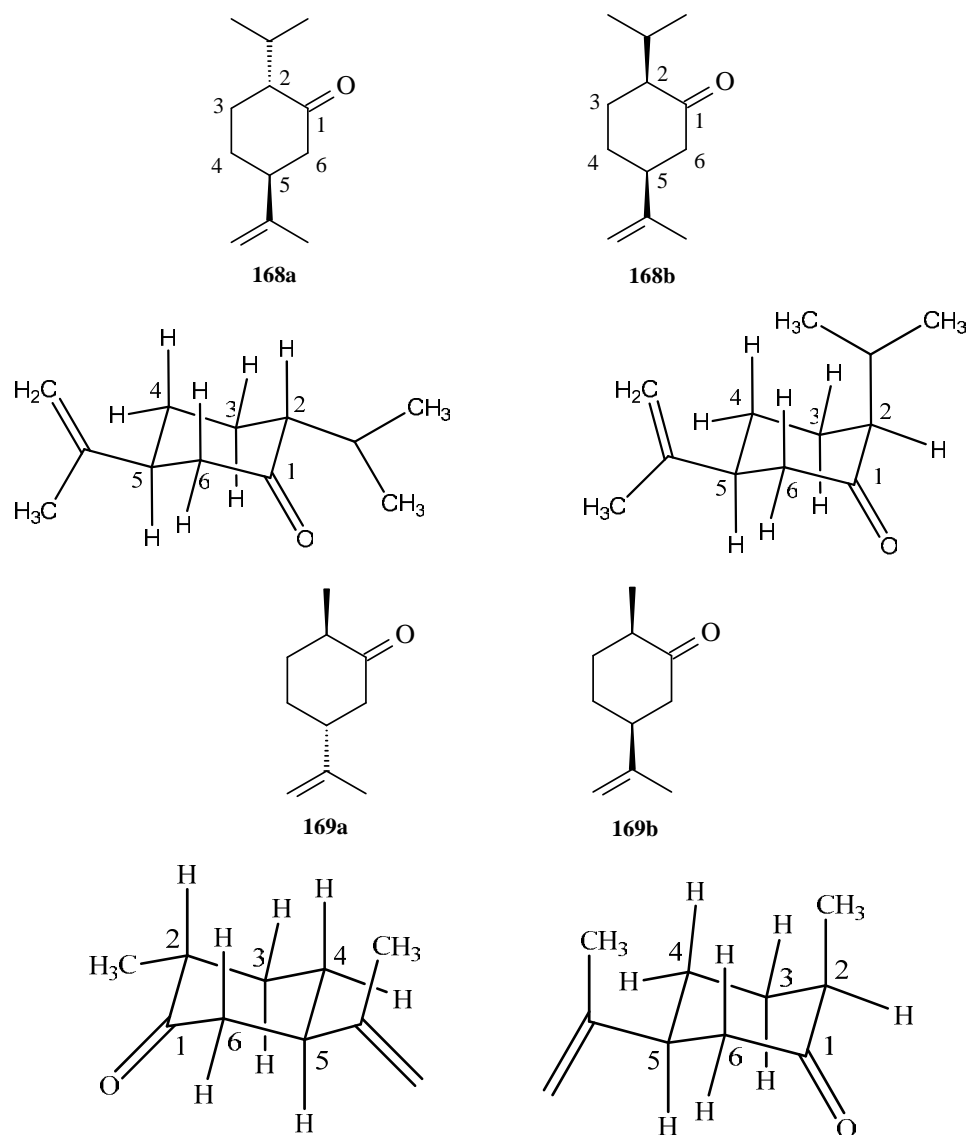


Figura 31. Conformações para os diastereoisômeros **168a**, **168b**, *trans*-diidrocarvona **169a** e *cis*-diidrocarvona **169b**.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do diastereoisômero *trans*-**169a**, observa-se um duplo quarteto ($J = 13,8$ e $3,3$ Hz) a $1,40$ ppm referente ao hidrogênio H3 em posição axial.⁷⁶ No caso do composto *cis*-**169b**, não se observam sinais nesta região, sendo que H3 axial possui um valor de deslocamento químico em torno de $2,00$ ppm.⁷⁶ O mesmo comportamento é observado no caso dos compostos **168a** e **168b**. Assim, comparando-se os espectros de RMN de ^1H dos diastereoisômeros **168a** e **168b** (Figuras 25 e 27, respectivamente), observa-se um multiplete entre $1,49$ e $1,31$ referente a H3 em posição axial no espectro do composto **168a**, podendo-se atribuir, portanto, a estereoquímica relativa *trans* para este composto. De modo análogo ao composto modelo *cis*-**169b**, no caso de **168b** o hidrogênio H3 axial é observado como um multiplete entre $2,15$ e $1,91$ ppm, podendo-se atribuir, portanto, a estereoquímica relativa *cis* para este composto.

O segundo modelo utilizado foram os dados de deslocamento químico observados para os carbonos-13 dos compostos mentona **170a** e isomentona **170b** (Figura 32).⁷⁷

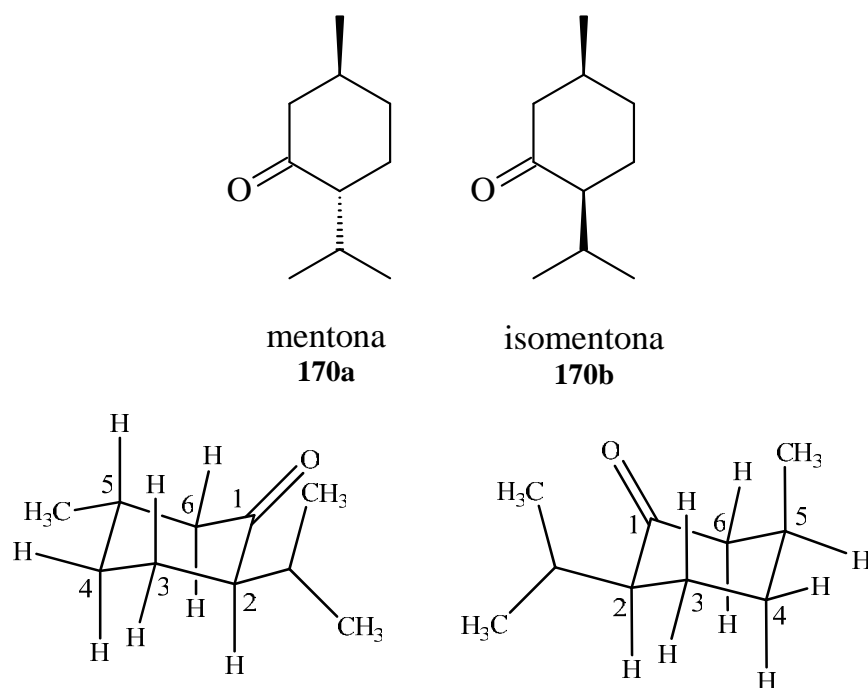


Figura 32. Conformações para os diastereoisômeros mentona **170a** e da isomentona **170b**.

A tabela abaixo apresenta os principais valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **168a**, **168b**, **170a** e **170b**, que corroboraram para a atribuição da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros **168**.

Tabela 2. Valores de deslocamento químico observados nos espectros de RMN de ^{13}C para os compostos **168a**, **168b**, **170a** e **170b**.

| Entrada | composto | δC1 (ppm) | δC6 (ppm) | $\delta\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (ppm) |
|----------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|--|
| 1 | <i>trans</i>-168a | 211,8 | 56,0 | 25,5 |
| 2 | mentona | 212,0 | 56,1 | 26,0 |
| 3 | <i>cis</i> -168b | 214,2 | 57,2 | 26,9 |
| 4 | isomentona | 214,1 | 57,2 | 26,8 |

De acordo com a tabela 2, os deslocamentos químicos observados para o carbono do grupo carbonila (C1) de **168a** e **168b** (entradas 1 e 3) correspondem a 211,8 e 214,2 ppm. Para os compostos mentona **170a** e isomentona **170b**, observam-se valores de deslocamentos químicos iguais a 212,0 e 214,1 ppm para o carbono C1 (entradas 2 e 4), praticamente valores idênticos observados para os compostos **168a** e **168b**, respectivamente.

Ainda, os deslocamentos químicos observados para o carbono α ao grupo carbonila (C6) de **168a** e **168b** (entradas 1 e 3) correspondem a 56,0 e 57,2 ppm. Para os compostos mentona e isomentona, observam-se valores de deslocamentos químicos iguais a 56,1 e 57,2 ppm para o carbono C6 (entradas 2 e 4), da mesma forma, valores praticamente idênticos aos observados para os compostos **168a** e **168b**, respectivamente. Esta proximidade de valores de deslocamentos químicos dos carbonos de **168a** com os deslocamentos observados para os carbonos da mentona **170a** (estereoquímica *trans*) e a proximidade dos sinais de **168b** com os sinais da isomentona **170b** (estereoquímica *cis*), também foi observada no caso do carbono do grupo isopropila, conforme apresentado na tabela 2.

Além disso, foi realizado o experimento de RMN heteronuclear em duas dimensões (HMQC) do isômero **168a** (Figuras 33 e 34) a fim de atribuir inequivocamente todos os sinais do espectro de RMN de ^1H aos correspondentes hidrogênios e, portanto, confirmar a atribuição da estereoquímica relativa dos dois isômeros.

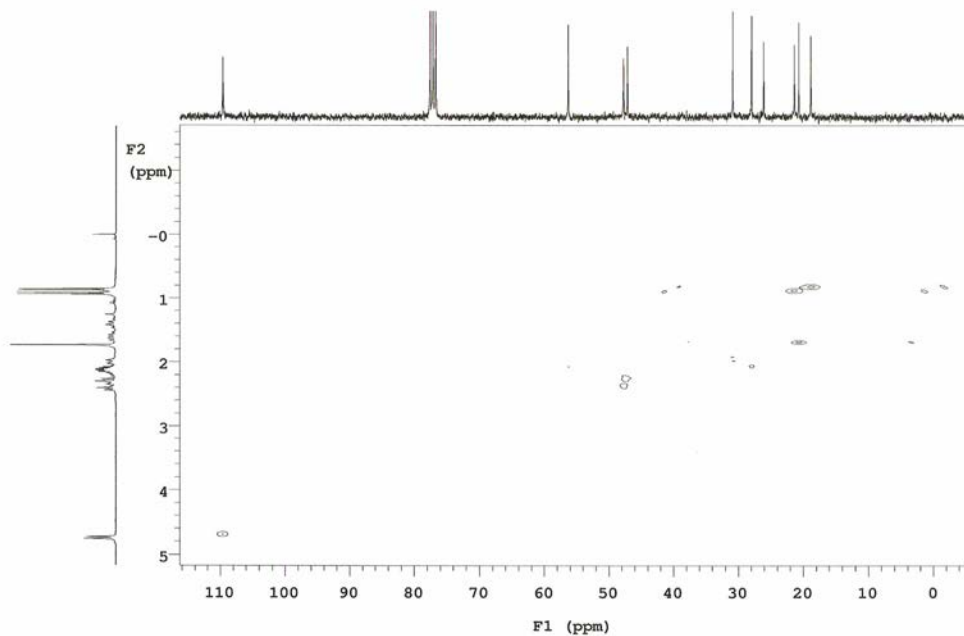


Figura 33. Espectro de RMN HMQC do isômero **168a**.

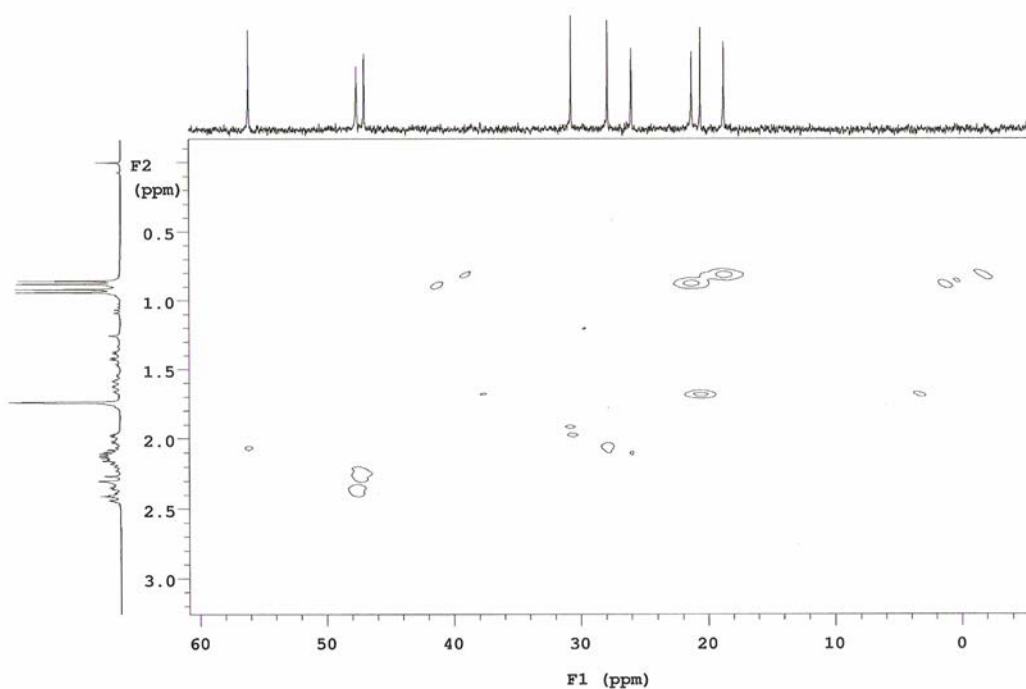


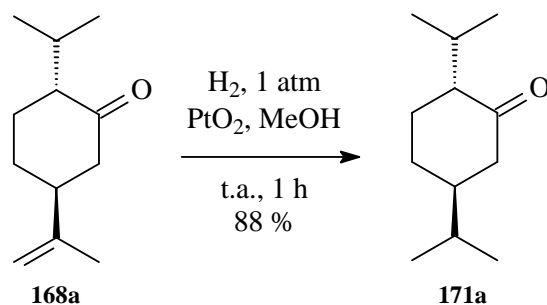
Figura 34. Ampliação do espectro de RMN HMQC do isômero **168a**.

No espectro de RMN HMQC do isômero majoritário **168a** podem ser observadas as seguintes correlações: i) os singletos a 4,75 e 4,73 no espectro de RMN de ^1H correlacionam com o sinal a 109,5 ppm ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}_2$) no espectro de RMN de ^{13}C ; ii) o multipletto entre 2,48 e 2,24 ppm

correlaciona com os sinais a 47,5 (C6) e 46,9 ppm (C5); iii) o multiplete entre 2,20 e 2,05 ppm correlaciona com os sinais a 56,0 (C2), 27,7 (C3) e 25,8 ((CH)-Me₂); iv) o multiplete entre 2,04 e 1,93 ppm correlaciona com o sinal a 30,6 ppm (C4); v) o singlete a 1,74 ppm correlaciona com o sinal a 20,4 ppm (Me); vi) o multiplete entre 1,69 e 1,53 ppm correlaciona com o sinal a 30,6 ppm (C4); vii) o multiplete entre 1,49 e 1,31 ppm correlaciona com o sinal a 27,7 ppm (C3); viii) o singlete a 0,93 correlaciona com o sinal a 21,1 ppm (Me) e ix) o singlete a 0,87 correlaciona com o sinal a 18,6 ppm (Me).

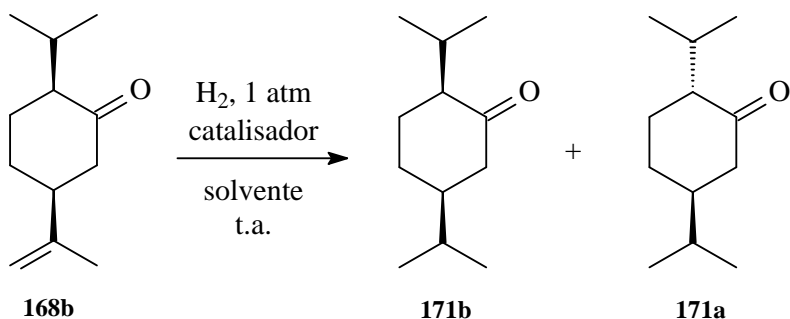
A seguir, foram realizadas as reações de hidrogenação dos isômeros **168a** e **168b**.

No caso da hidrogenação da ligação dupla do isômero *trans*-**168a**, a reação foi conduzida na presença de PtO₂ como catalisador, em MeOH, durante 1 h à temperatura ambiente (Esquema 54). Sob essas condições reacionais, observou-se a formação da (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilcicloexanona (**171a**) com 90 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 90 : 10, v/v.



Esquema 54. Hidrogenação do isômero **168a**.

No entanto, para o isômero *cis*-**168b**, todas as tentativas de hidrogenação utilizando-se diferentes catalisadores tais como: PtO₂, Rh(PPh₃)₃Cl, Pd/C 5 % e Pd/C 10 %, levaram à formação da mistura de diastereoisômeros **171a** e **171b**, indicando a parcial isomerização do grupo isopropila em posição α ao grupo carbonílico para a forma termodinamicamente mais estável *trans* (Esquema 55). Neste caso, as reações foram monitoradas por cromatografia a gás, e em todos os experimentos, mesmo para tempos curtos de reação, observou-se a formação da mistura contendo **171a** e **171b**.



Esquema 55. Tentativa de hidrogenação do isômero **168b**.

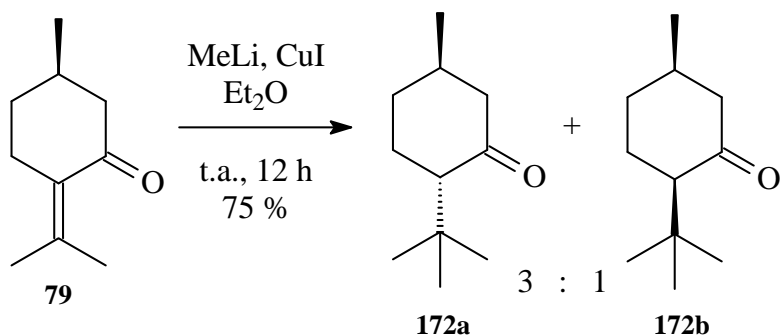
3.1.7. Obtenção dos derivados de adição 1,4 à (*R*)-(+)-pulegona

Os derivados alquilados do monoterpeneo (*R*)-(+)-pulegona utilizados neste trabalho foram obtidos através da adição conjugada de reagentes organocupratos, que, por sua vez, foram preparados *in situ* a partir da reação de transmetalização de compostos do tipo organolítio e organomagnésio.^{78, 79}

Em ambos os casos, os produtos foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C e também pela medida da rotação específica. É importante ressaltar que a estereoquímica relativa dos produtos foi determinada inequivocamente comparando-se o desvio óptico dos compostos com os valores descritos na literatura.

3.1.7.1. Obtenção da (2*S*, 5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172a**) e da (2*R*, 5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172b**)

A adição de Me₂CuLi ao sistema α,β -insaturado da (*R*)-(+)-pulegona forneceu uma mistura das cetonas diastereoisoméricas **172a** e **172b**, conforme mostrado no esquema 56.

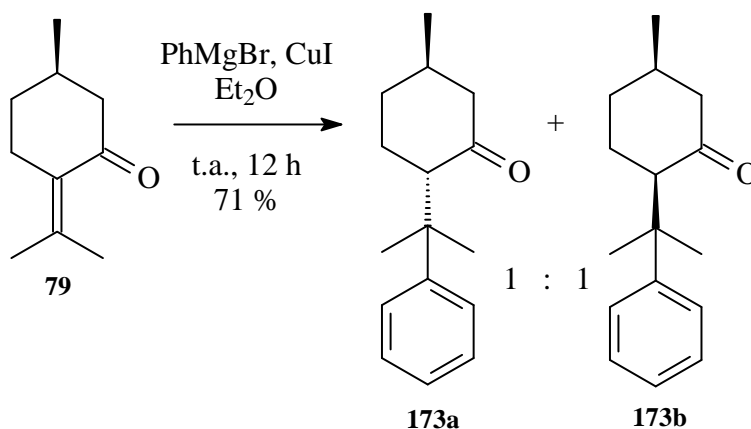


Esquema 56. A adição de Me₂CuLi à (*R*)-(+)-pulegona.

De acordo com esta metodologia, a reação entre a (*R*)-(+)-pulegona e o reagente Me₂CuLi, preparado *in situ* a partir de 2,0 equivalentes de MeLi e 1,0 equivalente de CuI, produziu uma mistura contendo a (2*S*, 5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172a**) e a (2*R*, 5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172b**), com 75 % de rendimento e em uma proporção de 3 : 1, respectivamente.⁷⁸ Após isolamento do produto bruto, os diastereoisômeros **172a** e **172b** foram separados por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 100 : 1, v/v.

3.1.7.2. Obtenção da (2*S*, 5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**173a**) e da (2*R*, 5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**173b**)

A adição-1,4 de PhMgBr/CuI à (*R*)-(+)-pulegona conduziu a uma mistura contendo as cetonas diastereoisoméricas **173a** e **173b**, conforme mostrado no esquema 57.

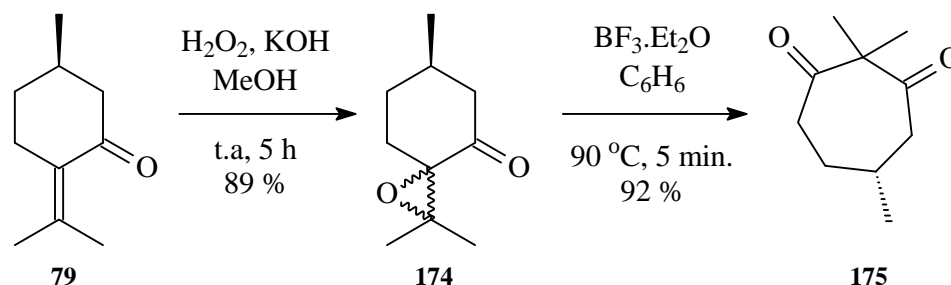


Esquema 57. Adição-1,4 de PhMgBr/CuI à (*R*)-(+)-pulegona.

No caso da obtenção dos derivados fenilados **173a** e **173b**, a reação entre a (*R*)-(+)-pulegona e o reagente PhMgBr, na presença de quantidades catalíticas de CuI, forneceu uma mistura contendo a (2*S*, 5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**173a**) e a (2*R*, 5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**173b**), com 71 % de rendimento e em uma proporção de 1 : 1, respectivamente.⁷⁹ Após isolamento do produto bruto, os diastereoisômeros **173a** e **173b** foram separados por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 100 : 1, respectivamente.

3.1.8. Obtenção da (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (**175**)

A dicetona **175** foi obtida a partir da epoxidação nucleofílica da (*R*)-(+)-pulegona, seguida do rearranjo da mistura diastereoisomérica de epóxidos **174** (Esquema 58).

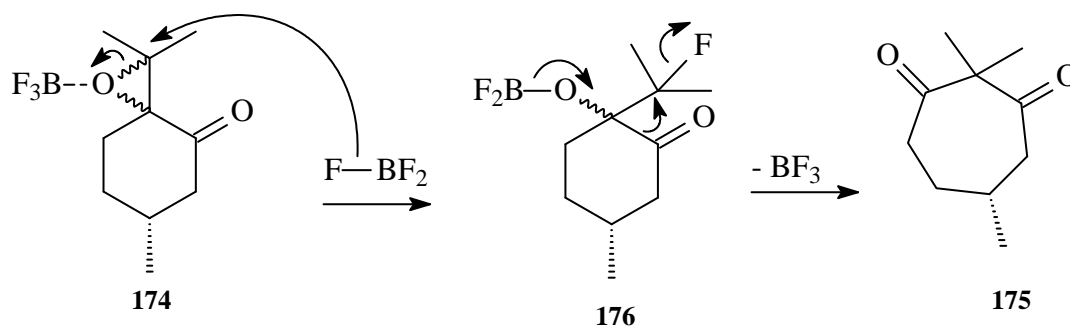


Esquema 58. Formação da (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona a partir da (*R*)-(+)-pulegona.

A conversão da (*R*)-(+)-pulegona na epoxipulegona **174** foi promovida empregando-se a mistura $\text{H}_2\text{O}_2/\text{KOH}$ em H_2O , levando à formação dos correspondentes epóxidos com 95 % de rendimento, sem necessidade de purificação.⁸⁰

A seguir, a reação da mistura de epóxidos **174** com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, sob refluxo em benzeno, levou à formação da dicetona **175** com 92 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 100 : 1, v/v.⁷³

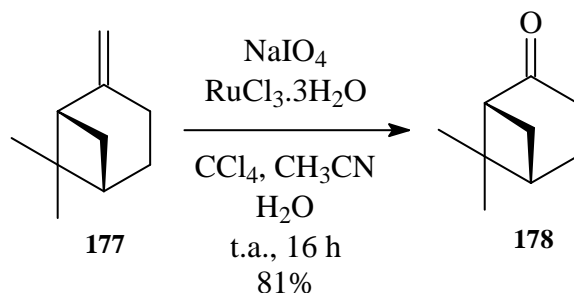
Em relação à formação da dicetona **175**, propõe-se o mecanismo descrito no esquema 59.⁷³ Dessa forma, a conversão de **174** em **175** procederia através da formação do intermediário fluoridrina **176**, seguida do rearranjo concertado 1,2-acílico em **176**, produzindo a dicetona **175**.



Esquema 59. Mecanismo proposto para a formação da dicetona **175** a partir da epoxipulegona **174**.

3.1.9. Obtenção da (+)-Nopinona (178)

A (+)-nopinona (**178**) foi preparada em uma única etapa a partir da oxidação do (-)- β -pineno (**177**) (Esquema 60).



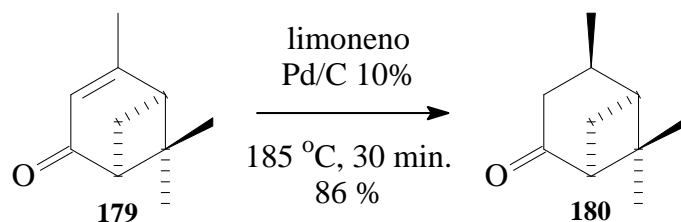
Esquema 60. Obtenção da (+)-nopinona (**178**) a partir da oxidação do (-)- β -pineno (**177**).

A conversão de **177** em **178** já possui precedentes na literatura e diferentes métodos são descritos para esta transformação, sendo que os protocolos mais usuais envolvem a utilização de KMnO_4 , O_3 ou $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$.⁸¹ No caso da oxidação promovida por KMnO_4 , ocorre a formação de subprodutos de difícil separação, o que limita a utilização deste reagente.

Neste contexto, optou-se por realizar a oxidação de **177** empregando-se NaIO_4 na presença de quantidades catalíticas de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.⁸² Conforme este protocolo, a (+)-nopinona (**178**) foi obtida a partir da reação entre o (-)- β -pineno com 2,1 equivalentes de NaIO_4 , na presença de 0,023 equivalentes de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, tendo-se como solvente uma mistura de H_2O , MeCN e CCl_4 . Dessa forma, a cetona bicíclica **178** foi obtida com 81 % de rendimento, após purificação por destilação.

3.1.10. Obtenção da *cis*-Verbanona (180)

A *cis*-verbanona (**180**) foi obtida através da redução estereosseletiva da (*S*)-(-)-verbenona (**179**) (Esquema 61).



Esquema 61. Obtenção da *cis*-verbanona (**180**) através da redução estereosseletiva da (*S*)-(-)-verbenona (**179**).

Dentre os métodos descritos na literatura para a redução estereosseletiva da ligação dupla de **179**, optou-se por realizar a conversão de **179** em **180** empregando-se o procedimento que se baseia na hidrogenação catalítica por transferência.⁸³ No caso da redução da (*S*)-(-)-verbenona, a vantagem da utilização desta metodologia é a formação exclusiva do produto hidrogenado com estereoquímica *cis*.

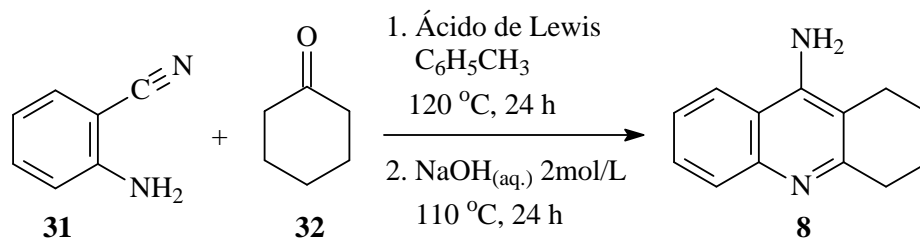
Assim, a reação de hidrogenação foi conduzida empregando-se 3 equivalentes de limoneno, na presença de quantidades catalíticas de Pd/C 10%, levando à formação da cetona bicíclica **180** com 86 % de rendimento após purificação por destilação.

3.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas

A seguir, será descrita a obtenção da tacrina e também de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais a partir da reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e as cetonas terpênicas quirais previamente preparadas.

3.2.1. Aplicação de haletos metálicos na reação de ciclocondensação entre antranilonitrila e cicloexanona: obtenção da tacrina

Como parte do estudo da aplicação de haletos metálicos na reação de ciclocondensação entre antranilonitrila e ciclocetonas desenvolvido por nosso grupo de pesquisa, realizou-se um estudo preliminar para verificar a eficiência de diferentes ácidos de Lewis na reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila (**31**) e a cicloexanona (**32**) (Esquema 62, Tabela 3).⁸⁴



Esquema 62. Ciclocondensa\u00e7\u00e3o entre **31** e **32** na presen\u00e7a de diferentes \u00e1cidos de Lewis.

Tabela 3. Rea\u00e7\u00f5es de condensa\u00e7\u00e3o entre **31** e **32** empregando diferentes \u00e1cidos de Lewis.^a

| Entrada | \u00c1cido de Lewis ^b | Rendimento ^c (%) |
|---------|--------------------------------------|-----------------------------|
| 1 | FeCl ₃ | 73 |
| 2 | AlCl ₃ | 85 |
| 3 | BiCl ₃ | 70 |
| 4 | SbCl ₃ | 68 |
| 5 | SnCl ₂ .2H ₂ O | 71 |
| 6 | BF ₃ .Et ₂ O | 85 |
| 7 | RuCl ₃ | 10 |
| 8 | NiCl ₂ | 0 |
| 9 | CeCl ₃ | 0 |
| 10 | CoCl ₂ .2H ₂ O | 11 |
| 11 | CsCl | 0 |
| 12 | CrCl ₃ .6H ₂ O | 36 |
| 13 | MnCl ₂ .4H ₂ O | 0 |
| 14 | SrCl ₂ .6H ₂ O | 0 |
| 15 | Pd(OAc) ₂ | 0 |

^aas rea\u00e7\u00f5es foram realizadas em tolueno a 120 °C por 24 h;

^b1,0 equiv.;

^cos rendimentos se referem aos produtos isolados ap\u00f3s 24 h de hidr\u00f3lise alcalina a 105 °C.

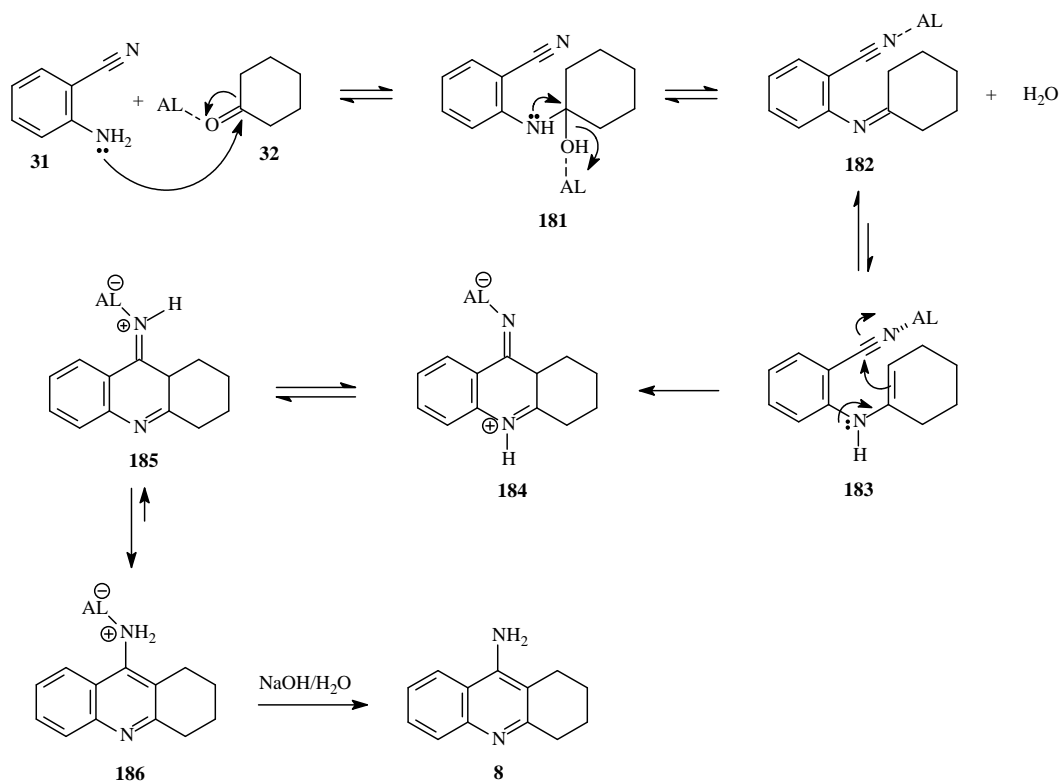
As rea\u00e7\u00f5es foram conduzidas utilizando-se 1,0 equivalente de antranilonitrila, 1,0 equivalente de ciclohexanona e 1,0 equivalente de \u00e1cido de Lewis. A mistura foi mantida sob refluxo em tolueno durante 24 h e, ap\u00f3s remo\u00e7\u00e3o do solvente, realizou-se a hidr\u00f3lise do produto

utilizando-se solução 2 mol/L de NaOH sob refluxo durante 24 h. Os experimentos que empregaram os catalisadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e o AlCl_3 , já utilizados em ciclocondensações de Friedländer, foram realizados para fins de comparação de rendimento.

Conforme a tabela 3, observa-se que o uso dos cloretos de Fe(III), Al(III), Bi(III), Sb(III), Sn(II), e o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, em tolueno sob refluxo por 24 h, levou à formação da tacrina (**8**) em bons rendimentos (entradas 1 a 6). No entanto, os cloretos de Ru(III), Ce(III), Co(II), Ni(II), Cs(I), Cr(III), Mn(II), Sr(II) e o acetato de Pd(II), nessas mesmas condições reacionais, não foram efetivos na reação de ciclocondensação (entradas 7 a 15).

É importante ressaltar que esta investigação fez parte de um estudo amplo que foi realizado por nosso grupo de pesquisa. Além da eficiência de cloretos metálicos como ativadores da reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e cicloexanona, também foram realizados estudos que verificaram a influência da estequiometria, do solvente e da temperatura utilizando-se diferentes ácidos de Lewis e também diferentes ciclocetonas como substratos de partida.⁸⁴

O mecanismo proposto para a ciclocondensação entre a antranilonitrila e a cicloexanona na presença de ácido de Lewis está descrito no esquema 63.⁸⁴

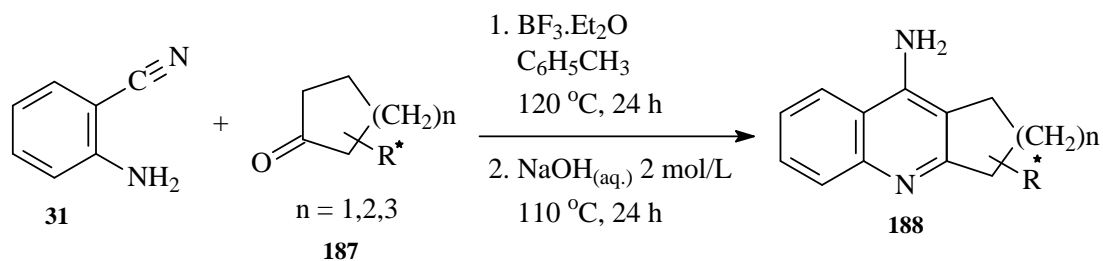


Inicialmente, a adição nucleofílica do grupo amino de **31**, sobre o grupo carbonílico ativado pelo ácido de Lewis em **32**, leva à formação do α -aminoálcool **181**. Este, após desidratação, fornece a imina **182** que, por sua vez, está em equilíbrio tautomérico com a enamina **183**. Na etapa seguinte, a nitrila ativada de **183** sofre adição intramolecular da enamina, levando à formação da imina **184**, que, após troca protônica, fornece o íon imínio **185**. O equilíbrio tautomérico íon imínio **185**-enamina **186** é deslocado para a formação da enamina **186**, favorecida pela formação do sistema aromático quinolínico, termodinamicamente mais estável. A seguir, a hidrólise alcalina de **186** leva à formação da tacrina (**8**).

3.2.2. Obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas a partir da ciclocondensação entre a antranilonitrila e cetonas quirais

A estratégia sintética utilizada neste trabalho para a obtenção de 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais **188**, inéditas na literatura, foi a reação de Friedländer entre a antranilonitrila (**31**) e as cetonas terpênicas quirais previamente preparadas, na presença de ácido de Lewis. Neste sentido, em função do rendimento satisfatório obtido na ciclocondensação entre a antranilonitrila e a ciclohexanona e visando-se estudar a relação entre a estrutura química e atividade inibitória das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais, optou-se por utilizar o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador.⁴⁰

Assim, as reações foram conduzidas empregando-se 1,0 equivalente de antranilonitrila, 1,1 equivalentes de cetona e 1,2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. A mistura foi mantida sob refluxo em tolueno durante 24 h e, após remoção do solvente, realizou-se a hidrólise do produto utilizando-se solução 2 mol/L de NaOH sob refluxo durante 24 h (Esquema 64).

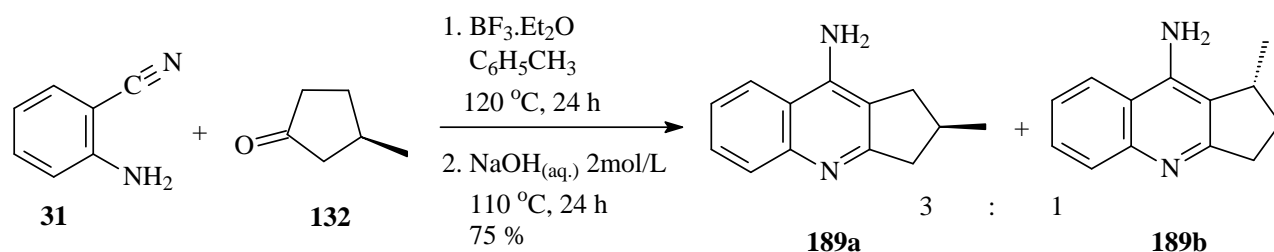


Esquema 64. Ciclocondensação entre **31** e ciclocetonas quirais na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em sílica gel, tendo-se como eluente a mistura CH₂Cl₂ : MeOH (em diferentes proporções conforme o substrato) e foram analisados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e de ¹³C, espectroscopia no infravermelho (IV), desvio óptico, ponto de fusão e massas de alta resolução.

3.2.2.1. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*R*)-3-metilciclopentanona

A reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*R*)-3-metilciclopentanona produziu uma mistura contendo os isômeros **189a** e **189b**, com 75 % de rendimento e em uma proporção de 3 : 1, respectivamente (Esquema 65).



Esquema 65. Obtenção da (2*R*)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189a**) e (1*R*)-9-amino-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189b**).

A proporção entre os isômeros foi determinada através da relação entre o valor da integração dos dubletos observados no espectro de RMN de ¹H do produto bruto, referentes aos hidrogênios metílicos de **189a** e **189b** (Figura 35).

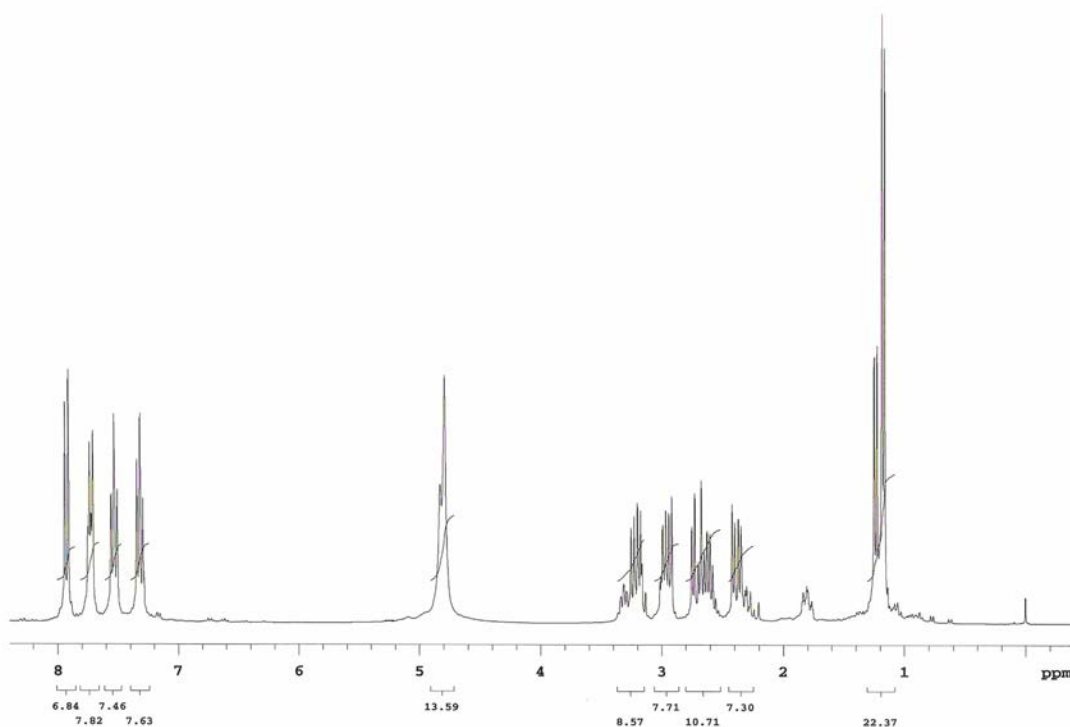


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo **189a** e **189b**.

No entanto, após diversas tentativas de separação cromatográfica empregando-se diferentes composições de misturas eluentes, apenas uma pequena quantidade do isômero majoritário **189a** pôde ser isolada.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do composto **189a** (Figura 36) observa-se: i) um dubleto a 7,95 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,75 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,56 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,36 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,82 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um duplo dubleto a 3,24 ppm com constantes de acoplamento de 16,0 e 7,5 Hz correspondente a um H3; vii) um duplo dubleto a 3,00 ppm com constantes de acoplamento de 15,0 e 7,8 Hz referente a um H1; viii) um duplo dubleto a 2,74 ppm com constantes de acoplamento de 16,0 e 7,2 Hz correspondente a um H3; ix) um multipletto a 2,67 ppm referente a H2; x) um duplo dubleto a 2,42 ppm com constantes de acoplamento do 15,0 e 6,3 Hz correspondente a um H1; xi) um dubleto a 1,20 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz referente a hidrogênios metílicos.

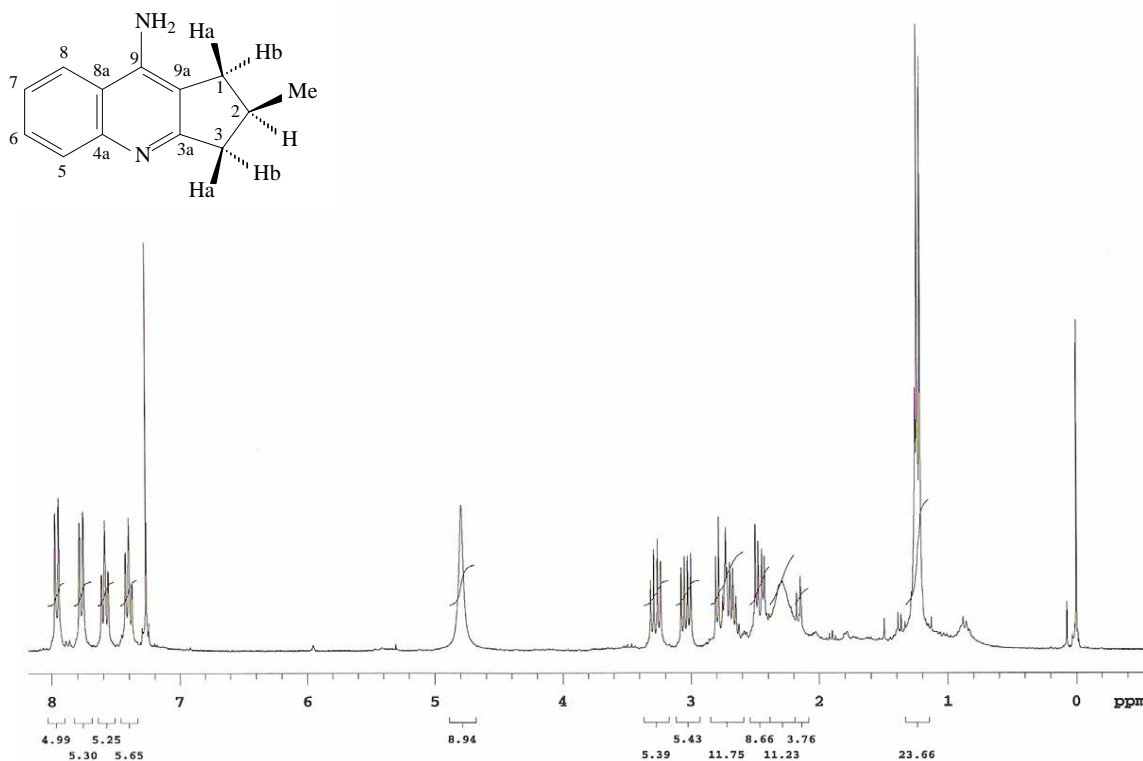


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H da (2*R*)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189a**).

A partir do espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **189a** (Figura 37), observam-se os seguintes sinais a δ : 166,9 (C3a); 147,7 (C4a); 145,1 (C9); 128,8 (C5); 128,2 (C6); 123,7 (C7); 119,9 (C8); 117,7 (C8a); 114,7 (C9a); 43,3 (C3); 35,5 (C1); 31,9 (C2); 21,2 (Me).

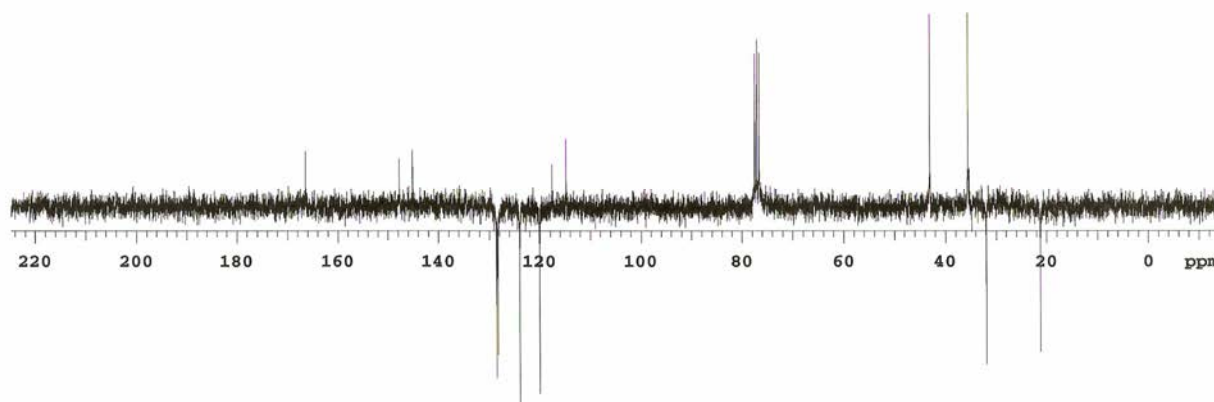
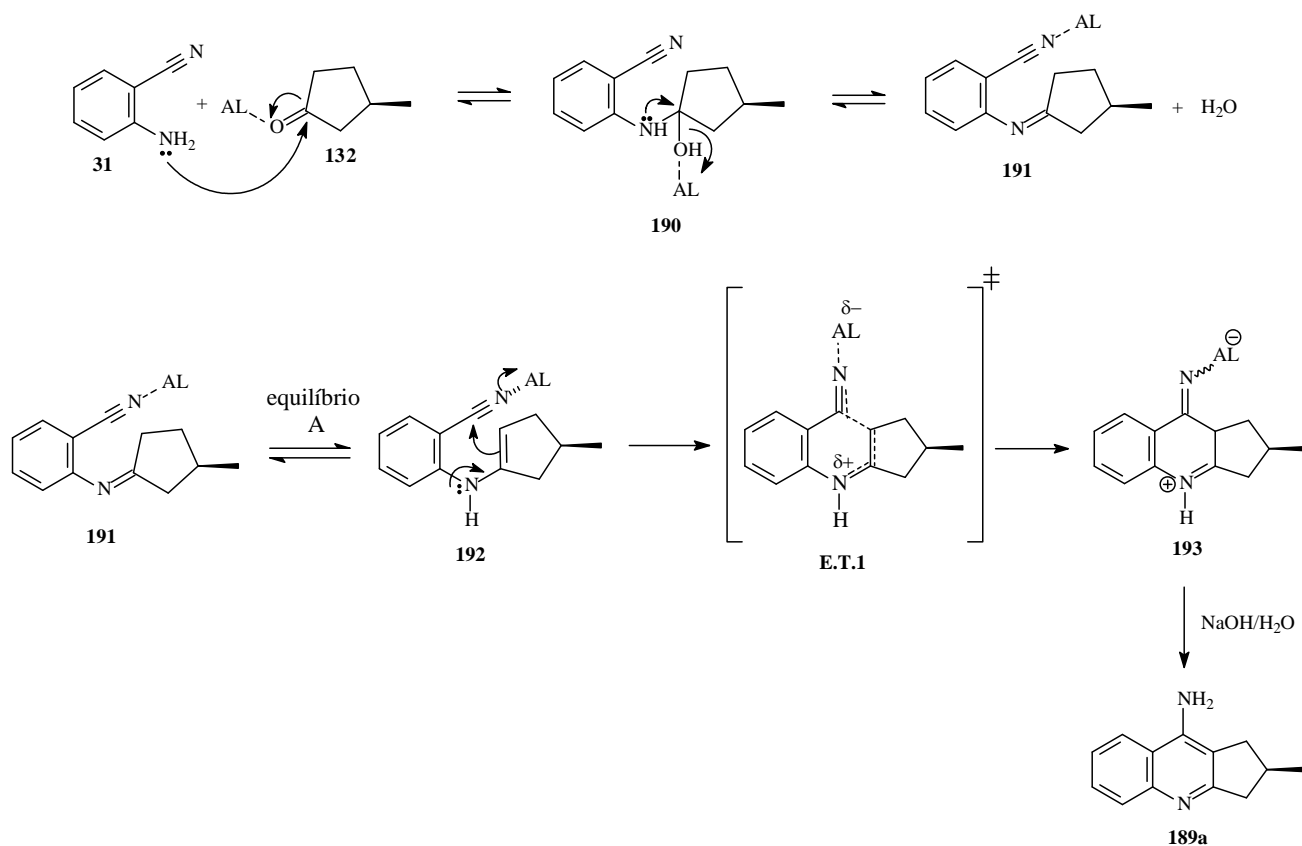
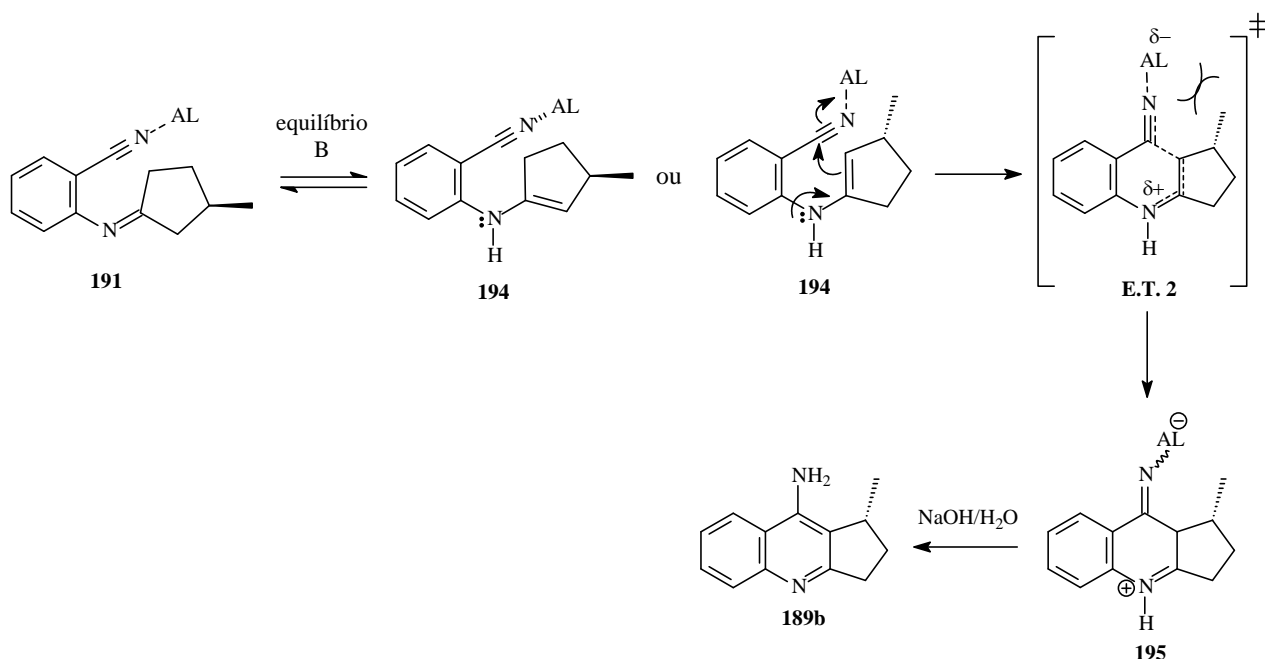


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*R*)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189a**).

A formação dos isômeros **189a** e **189b** pode ser entendida conforme a racionalização mecanística proposta no esquema 66. Inicialmente, a adição nucleofílica do grupo amino de **31** sobre o grupo carbonílico ativado da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**) leva à formação do α -aminoálcool **190**. Este, após desidratação com a possível ativação pelo ácido de Lewis, fornece a imina **191** que, por sua vez, pode estar em equilíbrio, também favorecido pelo meio ácido, com as enaminas **192** (equilíbrio A) e **194** (equilíbrio B). A partir do equilíbrio A, a nitrila ativada de **192** sofre adição intramolecular, levando à formação do estado de transição 1 que, por sua vez, converte-se na imina **193**. Após hidrólise alcalina de **193**, obtém-se a amina **189a**. De modo similar, a partir do equilíbrio B, ocorre a formação do estado de transição 2, que conduz à imina **195**. Após hidrólise alcalina de **195**, obtém-se o produto **189b**.

Dessa forma, é possível propor que a energia de ativação necessária para a conversão do estado de transição 1 na imina **193** é inferior à energia de ativação para a conversão do estado de transição 2 na imina **195**, visto que o produto **189a** é obtido de forma seletiva comparativamente ao produto **189b**.

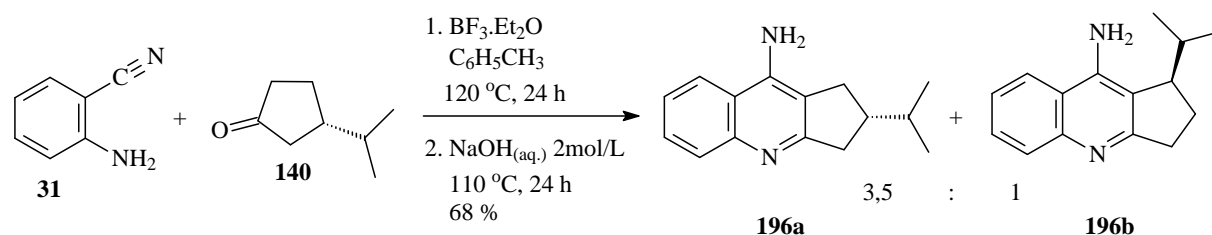




Esquema 66. Proposta mecanística para a formação dos isômeros **189a** e **189b**.

3.2.2.2. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-3-isopropilciclopentanona

De modo análogo ao observado para a (*R*)-3-metilciclopentanona, a reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-3-isopropilciclopentanona também forneceu uma mistura de isômeros. Neste caso, ocorreu a formação dos produtos **196a** e **196b**, com 68 % de rendimento e em uma proporção de 3,5 : 1, respectivamente (Esquema 67).



Esquema 67. Obtenção da (*2S*)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**196a**) e (*1R*)-9-amino-1-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**196b**).

A proporção entre os isômeros neste caso também foi determinada através da integração dos dubletos observados no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, referentes aos hidrogênios metílicos de **196a** e **196b** (Figura 38).

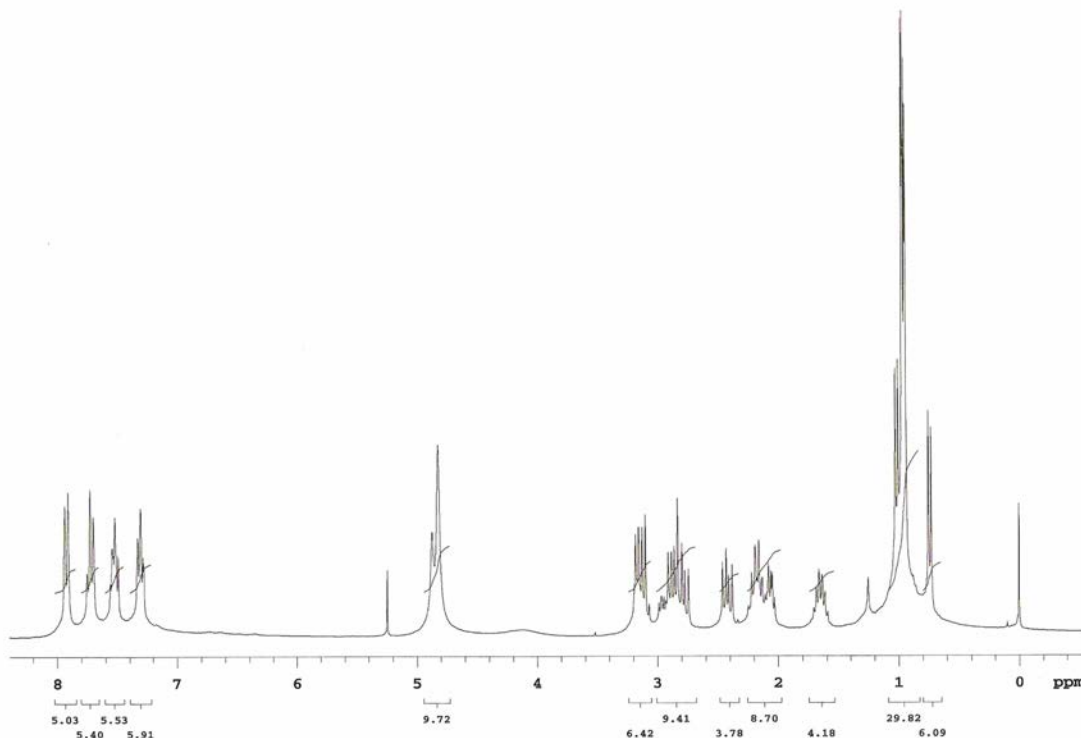


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo **196a** e **196b**.

Neste caso também não foi possível a separação completa dos isômeros **196a** e **196b** sendo que, após investigação de diferentes composições de misturas eluentes e suportes sólidos, apenas uma pequena quantidade do isômero majoritário **196a** pôde ser isolada.

Conforme o espectro de RMN de ^1H do composto **196a** (Figura 39) observa-se: i) um dubleto a 7,93 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,72 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,57 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,38 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,67 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um duplo dubleto a 3,18 ppm com constantes de acoplamento de 16,6 e 8,4 Hz correspondente a um H3; vii) um duplo dubleto a 2,96 ppm com constantes de acoplamento de 15,2 e 8,4 Hz referente a um H1; viii) um duplo dubleto a 2,84 ppm com constantes de acoplamento de 16,6 e 9,6 Hz correspondente a um H3; ix) um duplo dubleto a 2,52 ppm com constantes de acoplamento do 15,2 e 8,4 Hz correspondente a um H1; x) um multipeto a 2,28 ppm referente a H2; xi) um multipeto a 1,73 ppm referente ao hidrogênio do

grupo isopropila; xii) dois dubletos a 1,03 e 1,01 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondentes a hidrogênios metílicos.

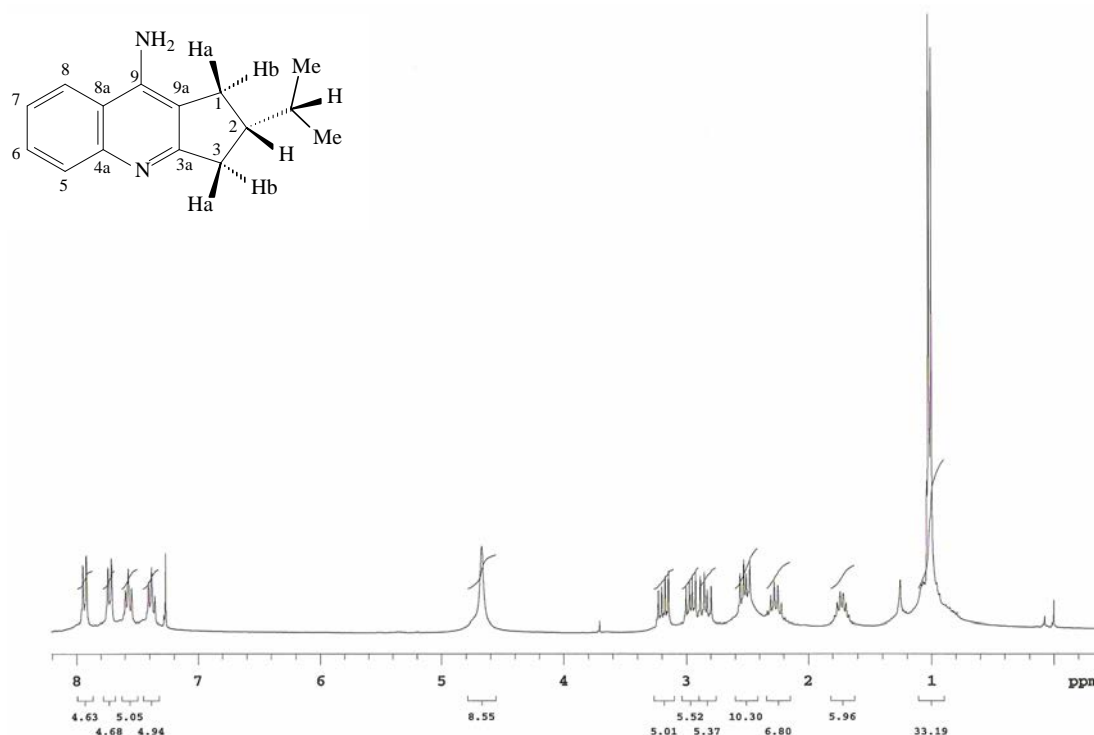


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H da (2*S*)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**196a**).

O espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **196a** (Figura 40), apresenta os seguintes sinais a δ : 166,8 (C3a); 148,1 (C4a); 144,4 (C9); 128,7 (C5); 128,4 (C6); 123,9 (C7); 119,9 (C8); 117,7 (C8a); 115,1 (C9a); 45,1 (CH-Me); 39,8 (C3); 33,6 (C2); 32,0 (C1); 21,1 (Me); 20,8 (Me).

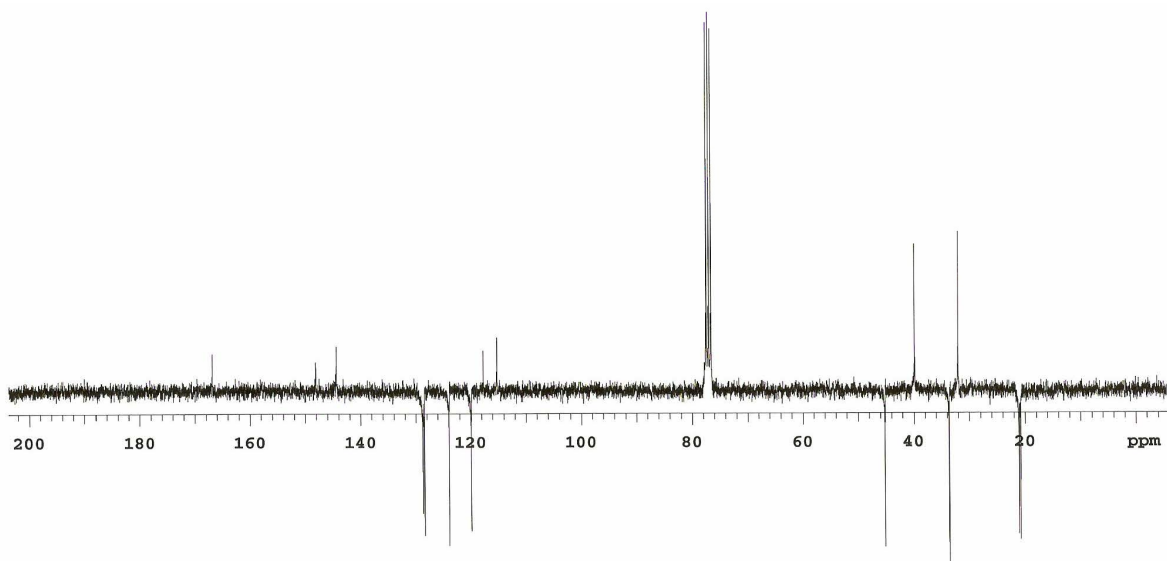
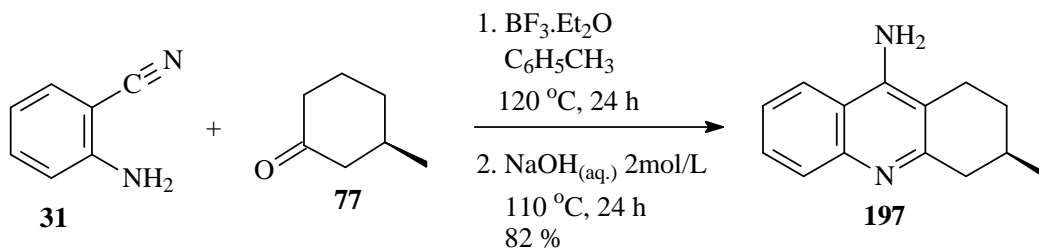


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*S*)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1*H*-ciclopenta[b]quinolina (**196a**).

3.2.2.3. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*R*)-3-metilcicloexanona

A partir da (*R*)-3-metilcicloexanona, obteve-se a (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**) com 82 % de rendimento (Esquema 68).



Esquema 68. Obtenção da (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**).

A reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*R*)-3-metilcicloexanona ocorreu de modo regioseletivo, fornecendo exclusivamente o produto **197**. A purificação do análogo **197** foi realizada por cromatografia em coluna em sílica gel utilizando-se como eluente a mistura CH_2Cl_2 : MeOH, em uma proporção de 98 : 2, v/v.

A seletividade para a formação do produto **197** pode ser entendida em função das conformações das regioenaminas 1,3-enamina e 1,5-enamina (Figura 41), provenientes do ataque nucleofílico do grupo amino de **31** ao grupo carbonílico de **77**.

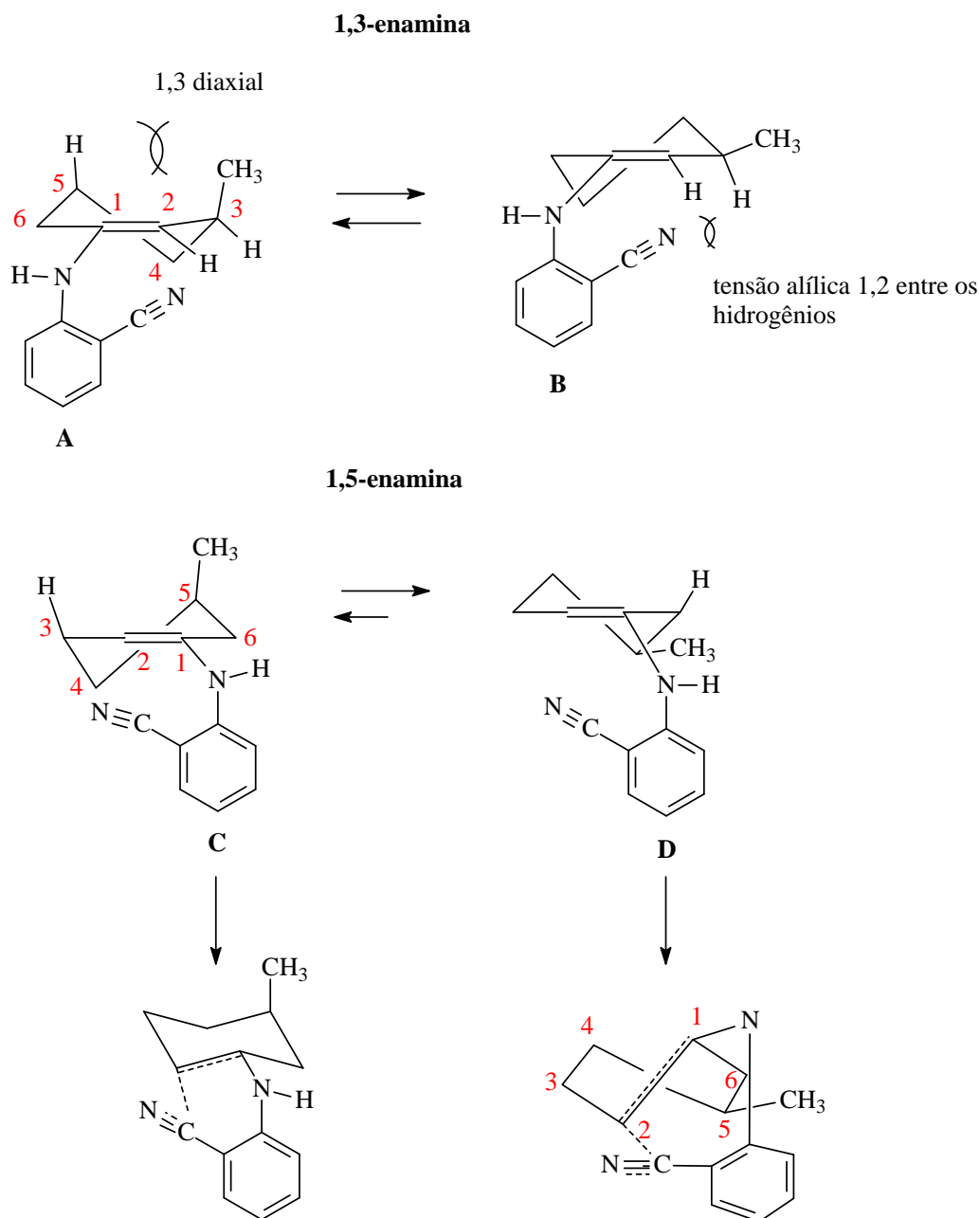


Figura 41. Conformações das possíveis regioenaminas formadas na ciclocondensação entre **31** e **77**.

Os confôrmeros **A** e **B** da 1,3-enamina possuem interações repulsivas 1,3-diaxial e tensão alílica 1,2 entre os hidrogênios, sendo, dessa forma, menos estáveis em relação aos confôrmeros **C** e **D**, não ocorrendo portanto a formação desses confôrmeros. Por outro lado, os confôrmeros **C** e **D** da 1,5-enamina realmente se formam e podem levar aos correspondentes adutos de ciclização. Neste caso, o confôrmero **D** é mais estável, porém reage via um estado de

transição barco torcido de maior energia, comparativamente ao confôrmero **C**, menos estável, que é capaz de reagir por um estado de transição tipo cadeira (de menor energia). Dessa forma, em função da estabilidade relativa dos estados de transição provenientes dos confôrmeros da 1,5-enamina, ocorre seletivamente a formação do produto **197**, de acordo com o princípio de Curtin-Hammett.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do composto **197** (Figura 42) observa-se: i) um dubleto a 7,90 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,73 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,56 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,35 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,84 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um duplo duplo dubleto a 3,11 ppm com constantes de acoplamento de 17,2, 4,8 e 2,1 Hz correspondente a um H4; vii) um duplo dubleto a 2,63 ppm com constantes de acoplamento de 17,2 e 10,5 ppm referente a um H4; viii) um multipletto a 2,60 ppm correspondente a um H1; ix) um multipletto a 2,00 ppm referente a um H2 e a H3; x) um multipletto a 1,5 ppm correspondente a um H2; xi) um dubleto a 1,12 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz referente aos hidrogênios metílicos.

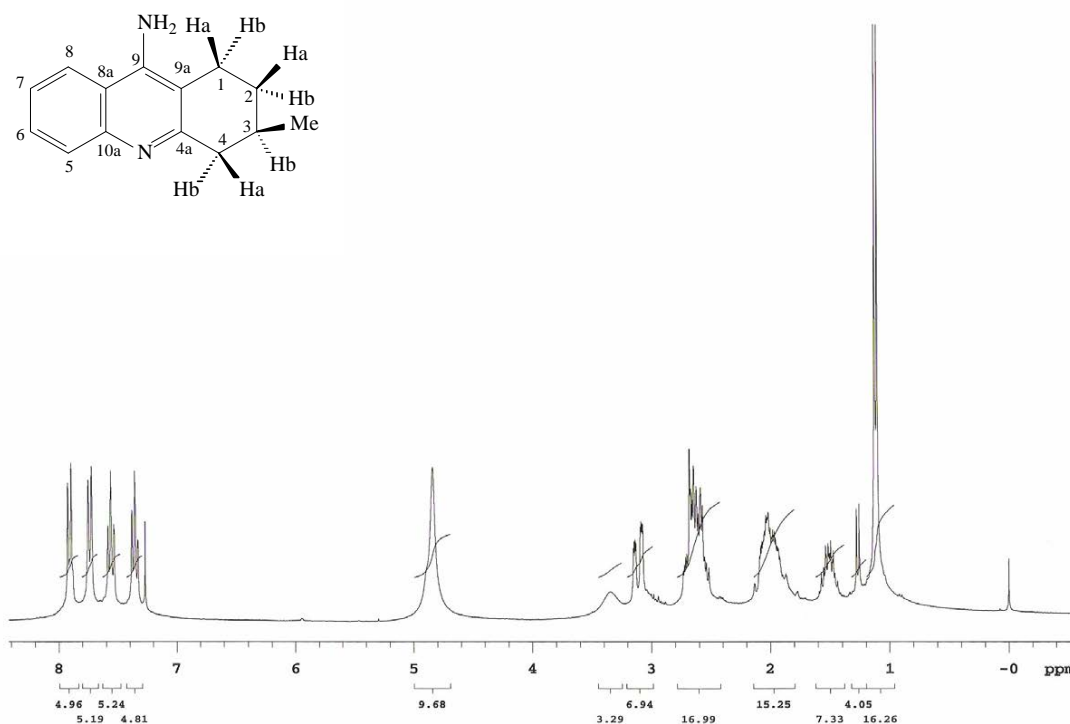


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H da (3R)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**).

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **197** (Figura 43), observam-se os seguintes sinais a δ : 158,1 (C4a); 146,5 (C10a); 146,3 (C9); 128,4 (C5); 128,3 (C6); 123,7 (C7); 119,8 (C8); 117,0 (C8a); 109,6 (C9a); 42,1 (C4); 30,5 (C2); 28,7 (C3); 23,2 (C1); 21,4 (Me).

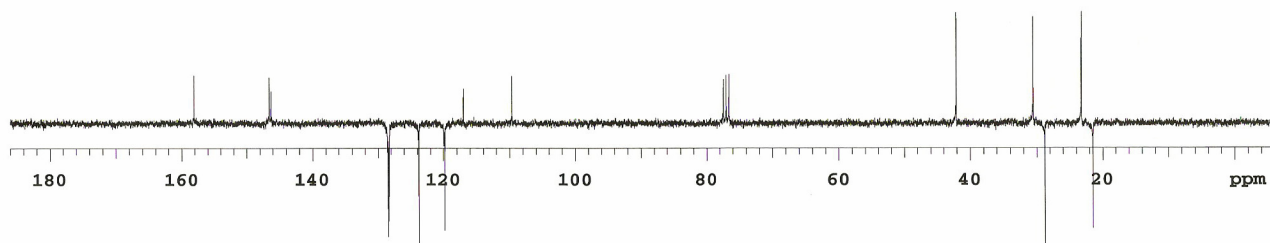
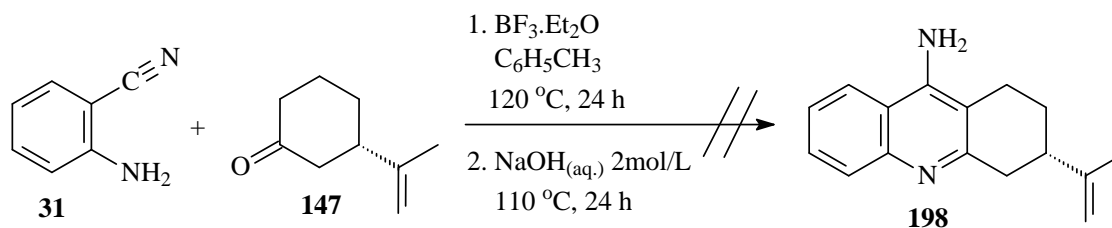


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**).

3.2.2.4. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*S*)-3-isopropenilcicloexanona

A ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*S*)-3-isopropenilcicloexanona não forneceu o correspondente aduto de ciclização **198** (Esquema 69).



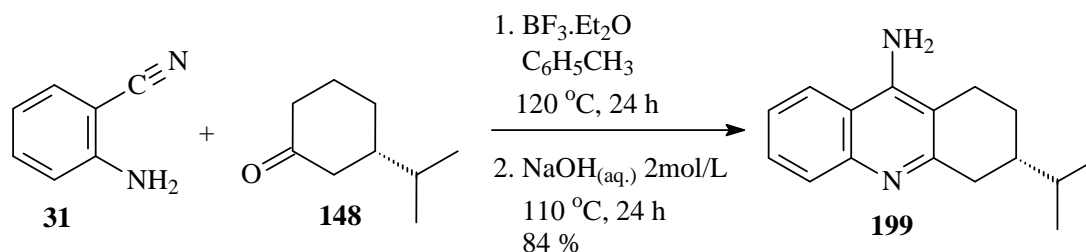
Esquema 69. Tentativa de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-3-isopropenilcicloexanona.

Sob as condições padrão empregadas neste trabalho para a obtenção das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais, a utilização da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona como substrato levou à formação de uma mistura de produtos de difícil identificação espectroscópica. Além disso, nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto bruto da reação não foram verificados os sinais correspondentes à formação do aduto esperado **198**, como, por exemplo, sinais referentes a hidrogênios aromáticos.

Este resultado pode estar relacionado à sensibilidade do grupo isopropenila a condições ácidas de reação, o que poderia promover a isomerização da ligação dupla do substrato, e conseqüentemente perda do centro quiral. Além disso, a possível complexação do ácido de Lewis com a ligação dupla C=C da cicloetona de partida comprometeria a atuação deste como ativador dos grupos carbonílico do material de partida e ciano da enamina formada. Ainda, as condições reacionais também poderiam promover a formação de subprodutos possivelmente provenientes de reações indesejadas como condensação aldólica, isomerização do grupo isopropenila ou polimerização da cetona **147**.

3.2.2.5. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-3-isopropilcicloexanona

A (*S*)-3-isopropilcicloexanona forneceu a correspondente 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina com 84 % de rendimento isolado (Esquema 70).



Esquema 70. Obtenção da (3*S*)- 9-amino-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**).

A ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*R*)-3-isopropilcicloexanona, de modo similar ao observado para a (*R*)-3-metilcicloexanona, ocorreu de modo regioseletivo, fornecendo o produto **199** sem a formação de subprodutos. A purificação de **199** foi efetuada por cromatografia em coluna em sílica gel empregando-se como eluente a mistura CH_2Cl_2 : MeOH, em uma proporção de 98 : 2, v/v. É interessante ressaltar que esse resultado reforça a análise da estabilidade de conformações das regioenaminas, conforme discutido na figura 41.

A partir do espectro de RMN de ^1H do composto **199** (Figura 44) observa-se: i) um dubleto a 7,90 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,73 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,55 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,34 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H7; v) um singlete largo a 4,83 ppm

referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um duplo duplo dubleto a 3,10 ppm com constantes de acoplamento de 16,8, 7,8 e 2,1 Hz correspondente a um H4; vii) um duplo dubleto a 2,72 com constantes de acoplamento de 16,8 e 10,8 Hz referente a um H4; viii) um multipletto a 2,70 ppm correspondente a um H1; ix) um multipletto a 2,52 ppm referente a um H1; x) um multipletto a 2,08 ppm correspondente a um H2; xi) um multipletto a 1,61 ppm referente a um H2 e a H3; xii) um multipletto a 1,49 ppm correspondente ao hidrogênio do grupo isopropila; xiii) um dupleto a 0,99 ppm referente aos hidrogênios metílicos.

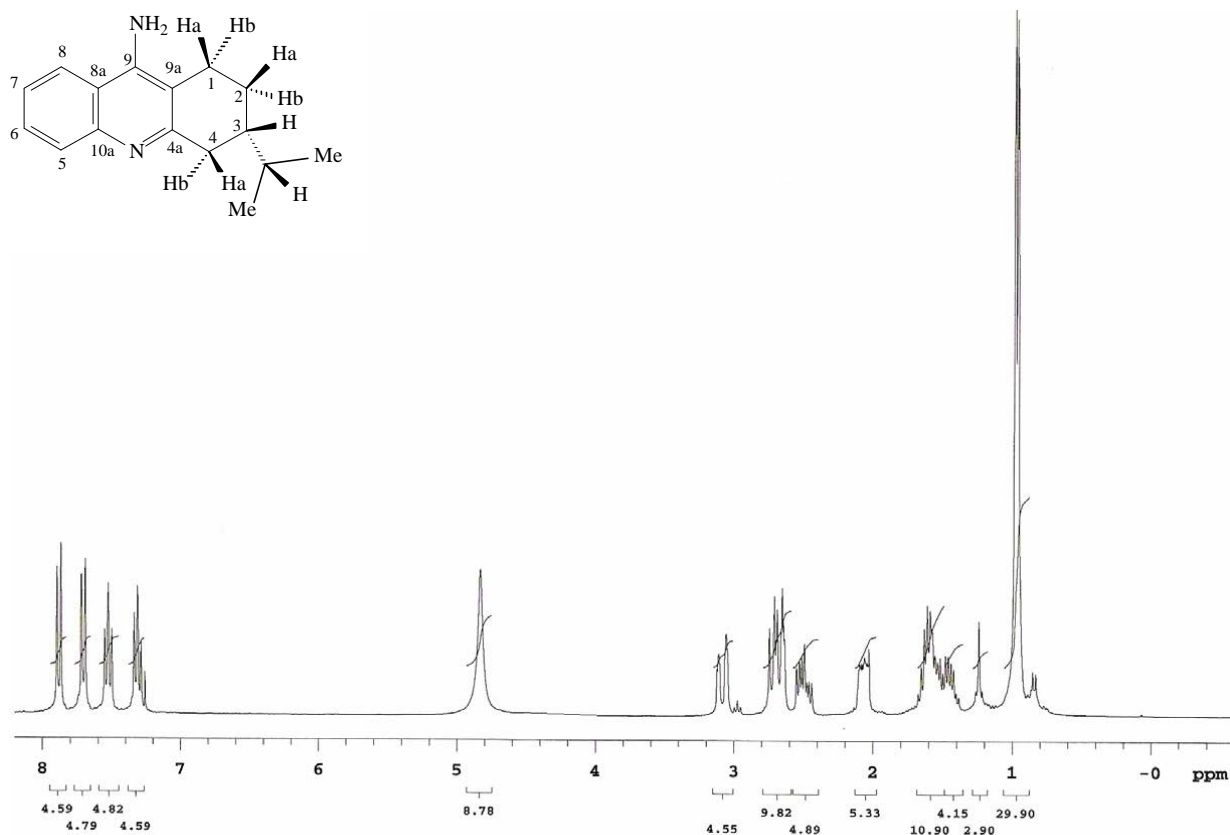


Figura 44. Espectro de RMN de H^1 da 9-amino-(*R*)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**).

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **199** (Figura 45), observam-se os seguintes sinais a δ : 158,5 (C4a); 146,6 (C10a); 146,2 (C9); 128,5 (C5); 128,2 (C6); 123,8 (C7); 119,8 (C8); 116,9 (C8a); 110,1 (C9a); 40,2 (\underline{C} H-Me); 37,2 (C4); 32,0 (C3); 26,1 (C2); 23,8 (C1); 19,9 (Me); 19,4 (Me).

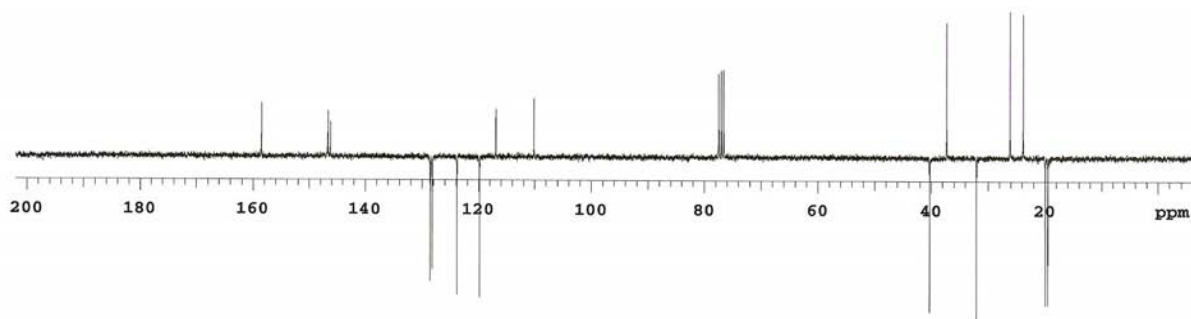
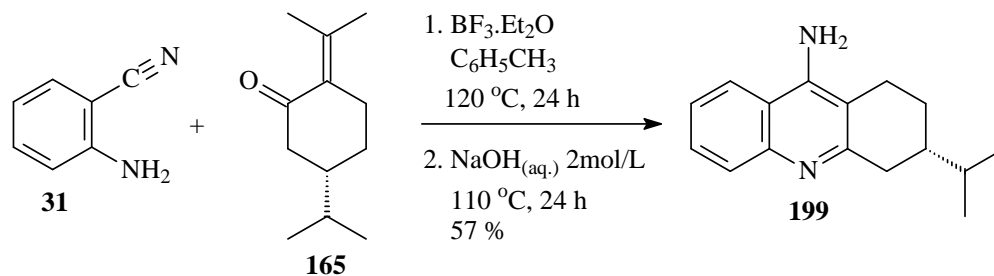


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(*R*)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**).

3.2.2.6. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona

A partir da (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona não se observou a formação do correspondente produto de ciclocondensação, mas sim do produto **199** (Esquema 71).



Esquema 71. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona.

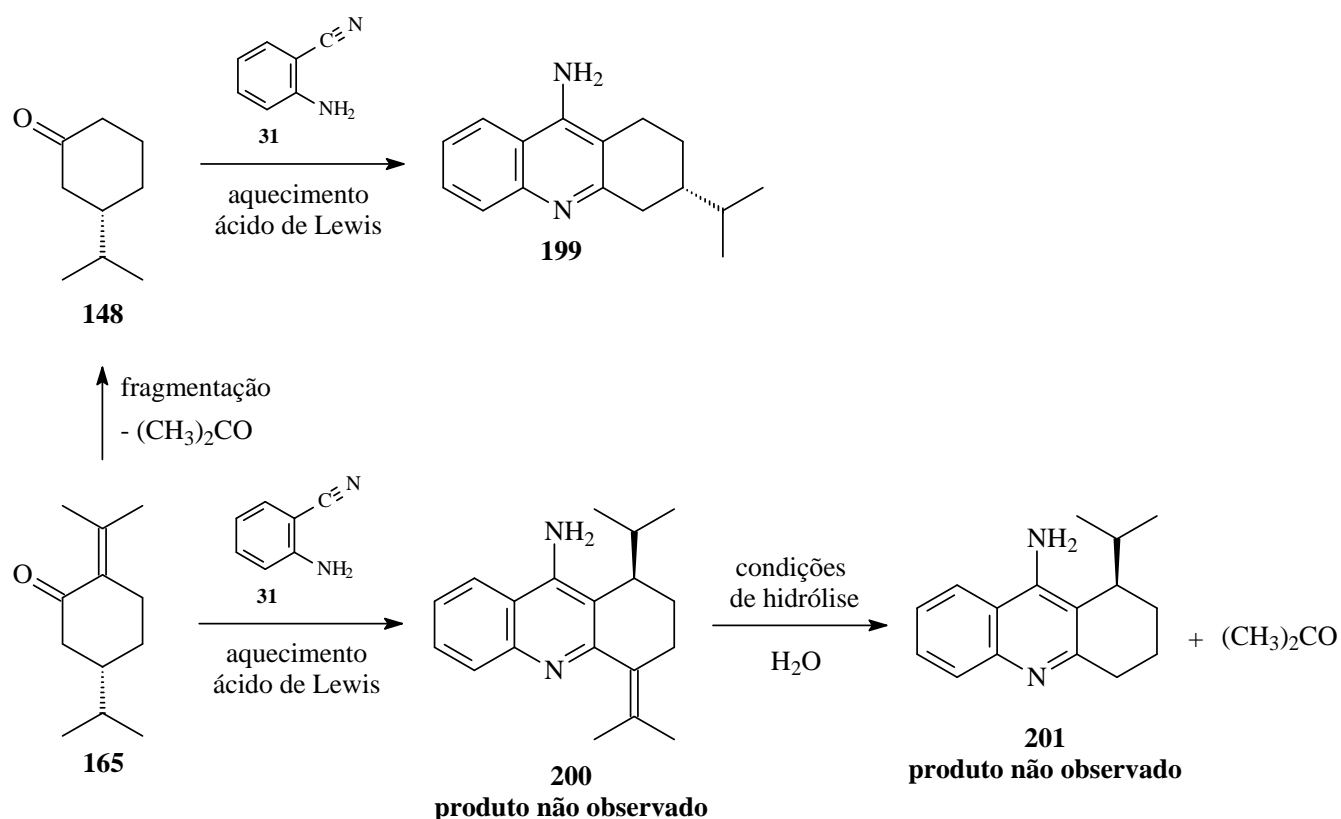
O resultado da ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona foi a formação da 9-amino-(*R*)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**) com 57 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna.

A obtenção de **199** a partir da cetona **165** pode ser entendida devido à fragmentação do grupo isopropilideno do substrato de partida, através de um processo de retroaldol do material de partida, ocorrendo a formação da (*S*)-3-isopropilcicloexanona e eliminação de acetona (Esquema 72).

A evidência desse processo de fragmentação foi a formação de **199**, produto idêntico ao obtido na reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-3-isopropilciclohexanona. Além dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , os dois produtos apresentaram a mesma rotação específica e ponto de fusão, confirmando assim ser o mesmo produto.

Este processo de fragmentação do grupo isopropilideno já possui precedente na literatura, e foi observado na reação de ciclocondensação térmica entre a (*R*)-(+)-pulegona e o ácido antranílico, conforme descrito por Elguero durante a preparação de tetraidroacridinonas, conforme discutido na introdução deste trabalho.⁴⁷

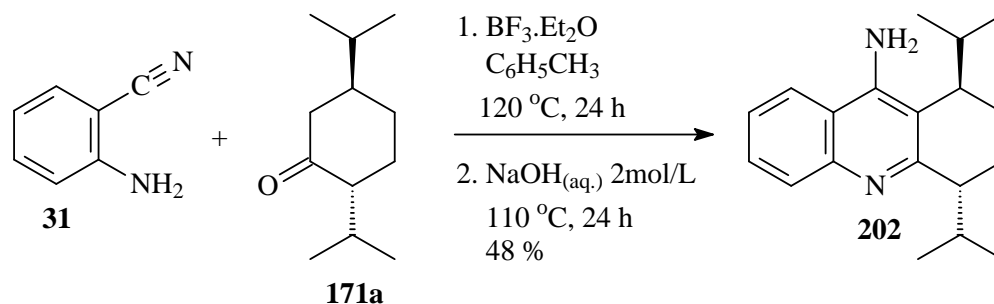
Além disso, é possível propor que o processo de retroaldolização ocorreu antes da etapa de ciclocondensação entre os reagentes de partida, visto que não se observou a formação dos produtos **200** e **201**, provenientes da condensação direta entre **165** e **31** (Esquema 72).



Esquema 72. Racionalização para a formação do aduto **199** a partir da enona **165**.

3.2.2.7. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilcicloexanona

A 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**) foi obtida a partir da (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilcicloexanona com 48 % de rendimento após purificação (Esquema 73).



Esquema 73. Obtenção da 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**).

No caso da reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilcicloexanona não se observou a fragmentação do material de partida. No entanto, a tetraidroacridina **202** foi obtida com rendimento relativamente inferior aos demais análogos quirais sintetizados neste trabalho.

A partir do espectro de RMN de ^1H do composto **202** (Figura 46) observa-se: i) um dubleto a 7,95 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,73 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,58 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,39 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,66 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um multipeto a 3,09 ppm correspondente a H1; vii) um multipeto a 2,80 ppm referente a H4 e a um hidrogênio do grupo isopropila; viii) um multipeto a 2,21 ppm correspondente a um hidrogênio do grupo isopropila; ix) um multipeto a 2,02 ppm referente a um H2; x) um multipeto a 1,89 ppm correspondente aos hidrogênios H3; xi) um multipeto a 1,56 ppm correspondente a um H2; xii) quatro dubletos a 1,10, 0,99, 0,79 e 0,69 ppm com constantes de acoplamento de 6,6 Hz referentes aos hidrogênios metílicos.

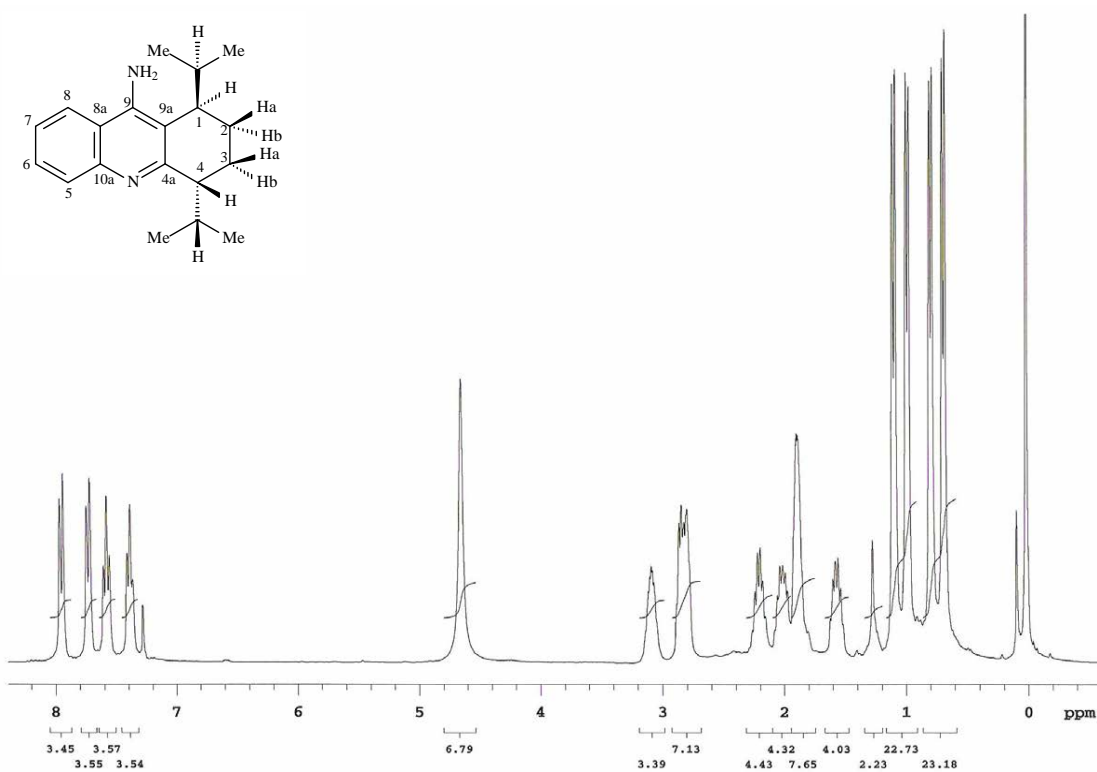


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H da 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**).

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **202** (Figura 47) apresenta os seguintes sinais a δ : 161,8 (C4a); 145,9 (C10a); 145,6 (C9); 129,2 (C5); 128,1 (C6); 123,9 (C7); 119,8 (C8); 117,4 (C8a); 115,5 (C9a); 45,9 (C4); 39,2 (C1); 30,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$); 29,8 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Me})_2$); 21,4 (Me); 21,1 (Me); 18,7 (Me); 17,2 (Me).

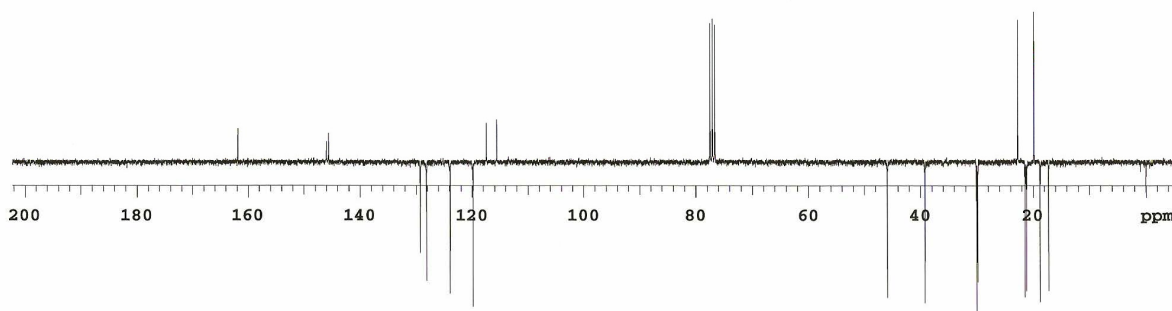
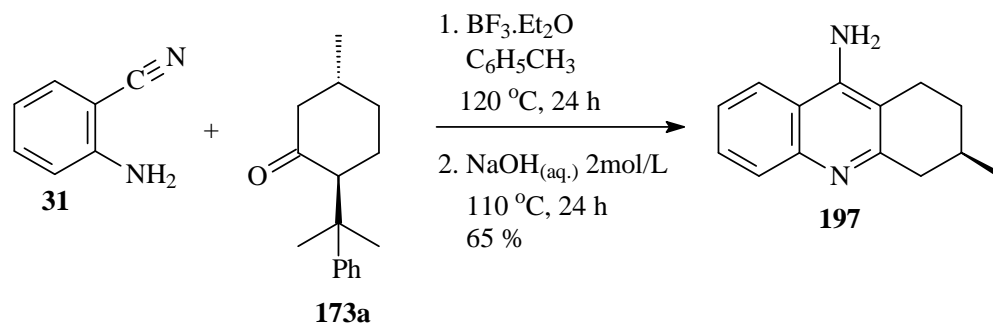


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**).

3.2.2.8. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona

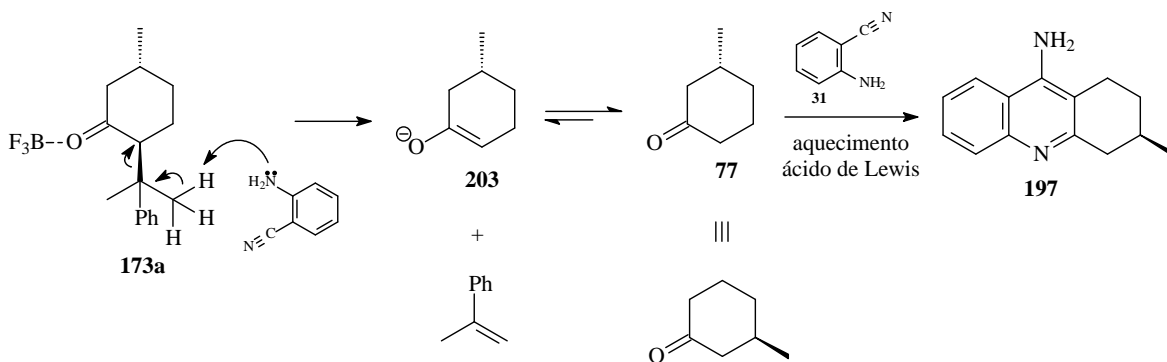
Partindo-se do derivado *trans*-**173a** obteve-se a (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**) com 65 % de rendimento após purificação (Esquema 74).



Esquema 74. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona.

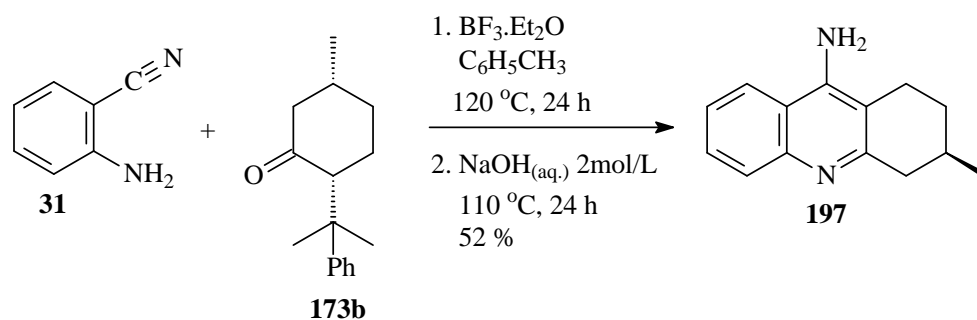
No caso da (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona observou-se a eliminação do grupo metil-1-etilfenila proveniente do material de partida. A fragmentação de **173a** foi evidenciada pela formação do análogo **197**, idêntico ao obtido na reação de ciclocondensação entre a (*R*)-3-metilcicloexanona e a antranilonitrila. Ainda, nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto bruto da reação, não se observaram sinais referentes à formação do produto esperado, mas sim, exclusivamente sinais referentes à amina **197**.

De acordo com proposta mecanística descrita no esquema 75, a abstração de um hidrogênio do grupo metila adjacente ao carbono ligado ao grupo fenila levaria ao enolato **203** e à eliminação de 2-fenil-propeno. A seguir, o enolato **203** forneceria a **77** que, por sua vez, após condensação com **31**, levaria à formação do aduto **197**.



Esquema 75. Proposta mecanística para a formação do aduto **197** a partir da cetona **173a**.

Com o objetivo de avaliar a reatividade do isômero *cis*-**173b**, a reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (2*R*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona foi investigada (Esquema 76).

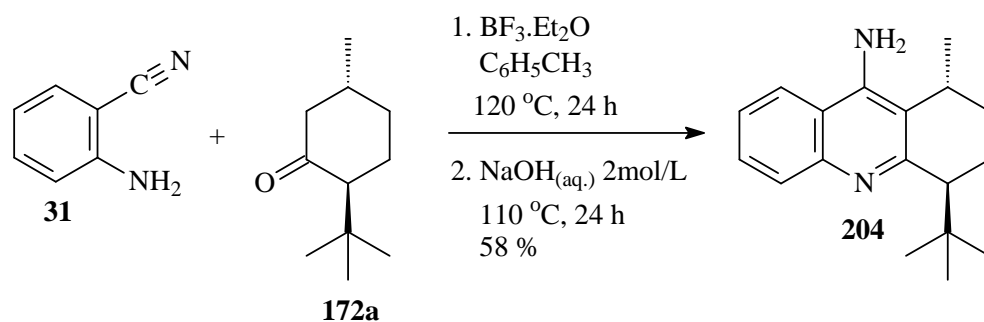


Esquema 76. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2*R*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona.

De modo similar, o diastereoisômero *cis*-**173b** produziu a (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**), indicando novamente a fragmentação do substrato de partida com eliminação do grupo metil-1-etilfenila. No entanto, para o isômero *cis* observou-se a formação de **197** com rendimento inferior (52 %) comparativamente ao isômero *trans* (65 %).

3.2.2.9. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona

A reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona produziu o correspondente produto aminado **204** com 58 % de rendimento após purificação (Esquema 77).



Esquema 77. Obtenção da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**) a partir da (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona.

No caso da reação de ciclocondensação do derivado *trans*-**172a** com **31**, não foi observada a formação de produtos referentes à fragmentação ou isomerização do material de partida. Após purificação por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura CH_2Cl_2 : MeOH, em uma proporção de 95 : 5, v/v, a (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**) foi obtida com rendimento moderado.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do composto **205** (Figura 48) observa-se: i) um dubleto a 7,94 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,74 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,56 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,37 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,80 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um quinteto a 3,07 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz correspondente a H1; vii) um duplo dubleto a 2,85 ppm com constante de acoplamento de 5,4 Hz referente a H4; viii) um triplo duplo dubleto a 2,27 ppm com constantes de acoplamento de 14,2, 6,6, e 3,3 Hz correspondente a um H3; ix) um duplo duplo dubleto a 2,11 ppm com constantes de acoplamento de 14,2, 6,6 e 3,3 Hz referente a um H2; x) um duplo duplo dubleto a 2,04 ppm com constantes de acoplamento de 14,2, 5,4 e 3,3 Hz correspondente a um H2;

xi) um duplo triplete a 1,58 com constantes de acoplamento de 13,8 e 3,3 Hz referente a um H3;
 xii) um dubleto a 1,18 ppm com constante de acoplamento de 6,9 Hz referente aos hidrogênios do grupo metila ligado a C1; xiii) um singlete a 0,98 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos do grupo *t*-butila.

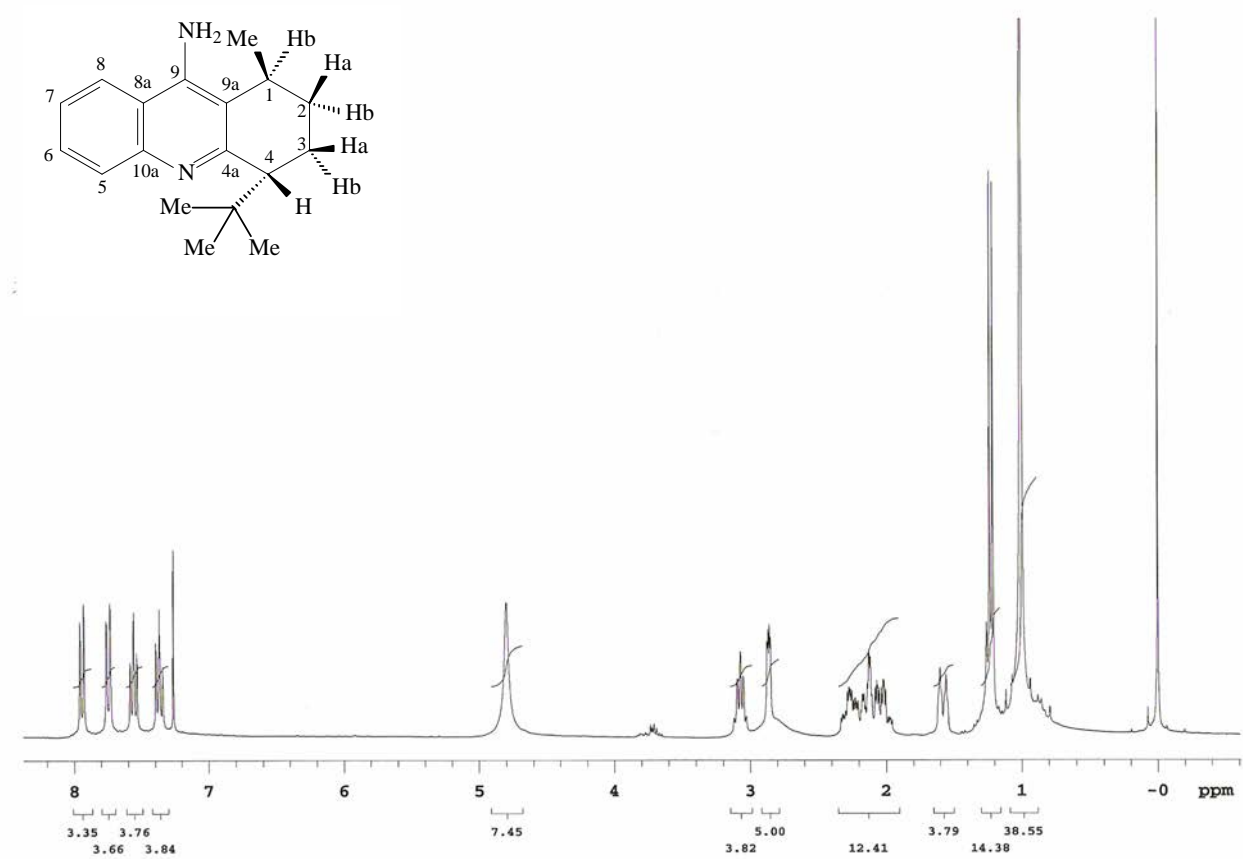


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**).

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **204** (Figura 49) observam-se os seguintes sinais a δ : 159,8 (C4a); 145,7 (C5a); 145,1 (C9); 129,0 (C5); 128,3 (C6); 123,9 (C7); 119,7 (C8); 117,5 (C8a); 116,3 (C9a); 48,7 (C4); 35,6 ($\underline{\text{C}}\text{-(Me)}_3$); 30,4 (3Me, *t*Bu); 27,3 (C1); 26,7 (C2); 21,1 (C3); 19,9 (Me-C1).

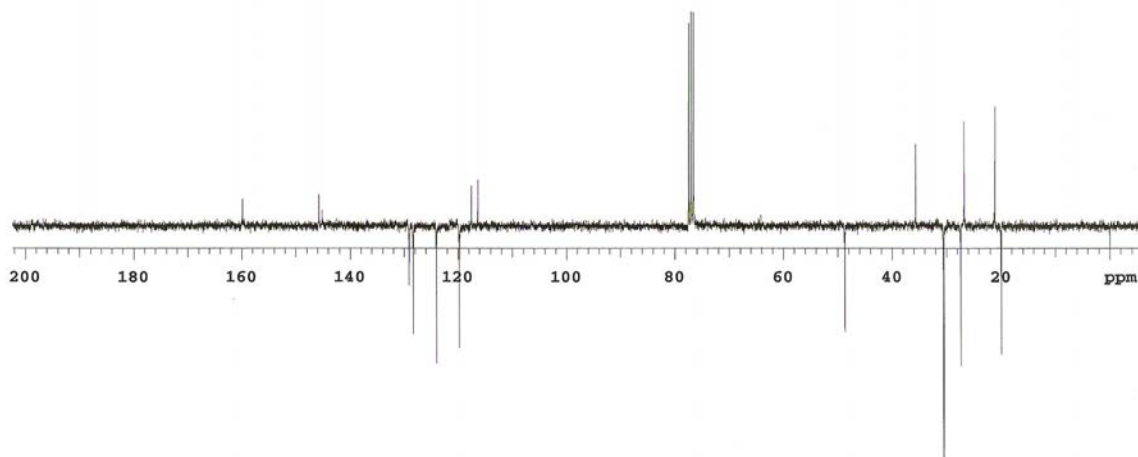
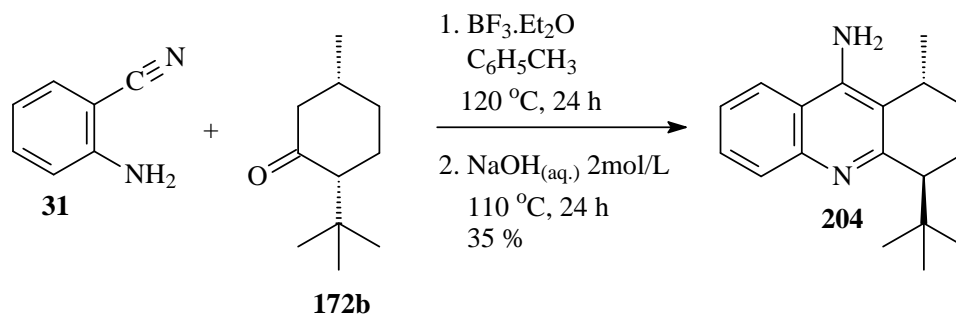


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**).

Também avaliou-se a reatividade do isômero *cis*-**172b** na reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (Esquema 78).



Esquema 78. Obtenção da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**205**) a partir da (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona.

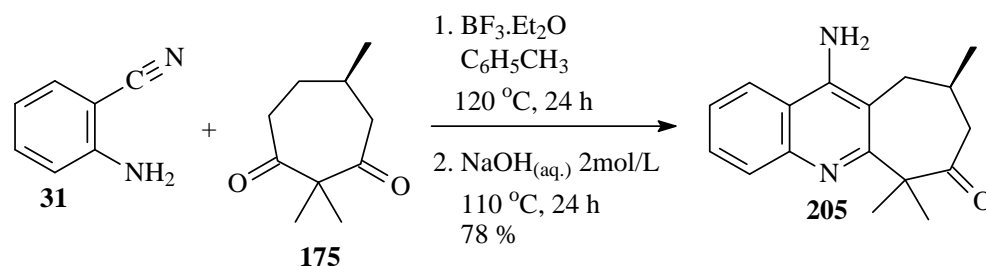
Neste caso, o resultado foi a formação do produto **204**, idêntico ao produzido pelo isômero *trans*, com 35 % de rendimento após purificação por cromatografia em coluna. A formação de **204** indica a ocorrência da isomerização do centro quiral em posição α ao grupo carbonílico de *cis*-**172b** para o isômero *trans*, termodinamicamente mais estável, em função das condições reacionais empregadas.

A obtenção do produto idêntico **204**, proveniente tanto do isômero *trans* como do isômero *cis*, foi confirmada através das análises de RMN de ^1H e de ^{13}C , além da medida do desvio óptico e ponto de fusão dos produtos isolados das reações.

Comparando-se este resultado com a reatividade observada para os derivados **173a** e **173b** pode-se concluir que o substituinte isopropila em **172a** e **172b** não favorece a reação de eliminação. Isto pode ser explicado pela maior energia de ativação de um estado de transição atrasado conforme postulado de Hammond-Leffer, que prevê um estado de transição atrasado para uma reação endotérmica, sendo que o estado de transição assemelha-se ao produto formado. Assim, o estado de transição para levar ao 2-fenilpropeno apresenta uma energia de ativação relativamente mais baixa em relação ao estado de transição que levaria ao 2-metilpropeno devido à maior estabilidade relativa do 2-fenilpropeno comparativamente ao 2-metilpropeno.

3.2.2.10. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*R*)-2,2,5-trimetilcicloheptano-1,3-diona

A ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*R*)-2,2,5-trimetilcicloheptano-1,3-diona levou à obtenção da tetraidroacridina funcionalizada **205** (Esquema 79).



Esquema 79. Obtenção da (9*R*)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6H-ciclohepta[b]quinolin-7(8H)-ona (**205**).

Partindo-se da dicetona **175** e empregando-se as condições reacionais padrão, o análogo funcionalizado **205** foi obtido com 78 % de rendimento isolado. No entanto, não foi possível efetuar a purificação de **205** por cromatografia em coluna, visto que, todas as tentativas para efetuar o isolamento do produto empregando-se diferentes composições de misturas eluentes, levaram à degradação do aduto, obtendo-se produtos de difícil separação e identificação espectroscópica.

A partir do espectro de RMN de ^1H do composto bruto **205** (Figura 50) observa-se: i) um dubleto a 7,96 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H4; ii) um dubleto a 7,74 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H1; iii) um tripleto a 7,60

ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H3; iv) um tripleto a 7,42 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H2; v) um singleto largo a 4,79 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um multipletto entre 2,78 e 2,18 ppm correspondente a dois hidrogênios H8, a H9 e a dois hidrogênios H10; vii) dois singletos a 1,59 e 1,52 ppm referentes aos hidrogênios dos grupos metila ligados a C6; viii) um dubleto a 1,06 ppm com constante de acoplamento de 4,8 Hz correspondente aos hidrogênios do grupo metila ligado a C9.

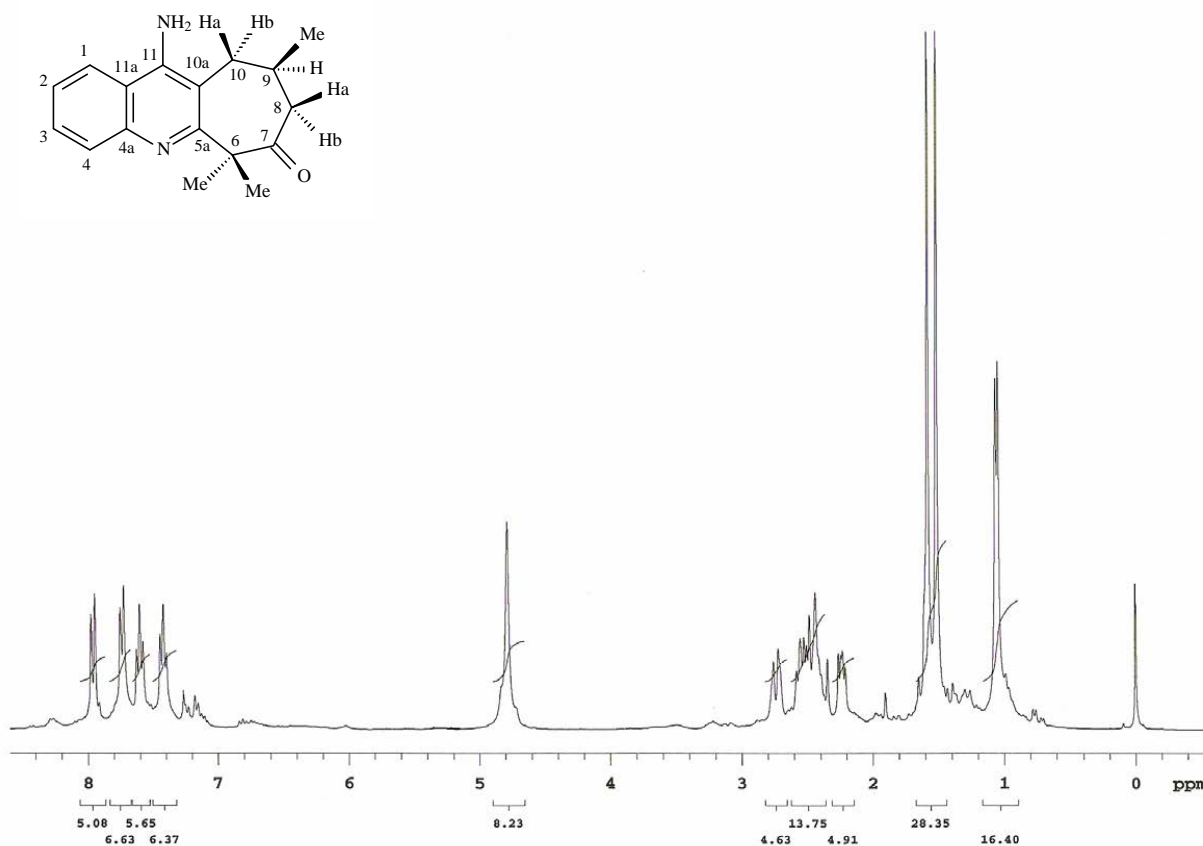


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H da (9*R*)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6*H*-ciclohepta[*b*]quinolin-7(8*H*)-ona (**205**).

O espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **205** (Figura 51) apresenta os seguintes sinais a δ : 215,4 ($\text{C}=\text{O}$); 163,0 (C5a); 146,7 (C6a); 146,6 (C11); 129,8 (C7); 128,5 (C8); 124,8 (C9); 120,0 (C10); 117,8 (C10a); 108,8 (C11a); 56,3 (C5); 43,9 (C3); 32,8 (C2); 30,0 (C1); 24,5 (Me-C5); 24,4 (Me-C5); 20,4 (Me-C2).

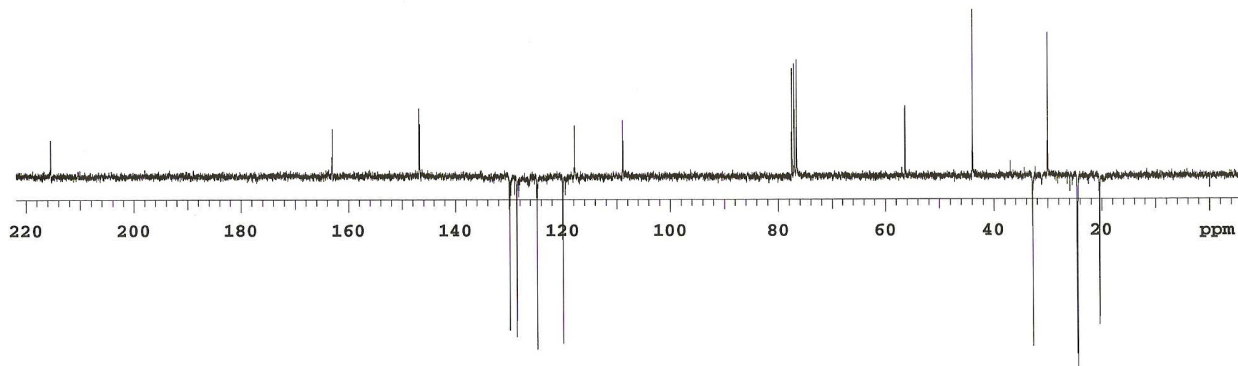
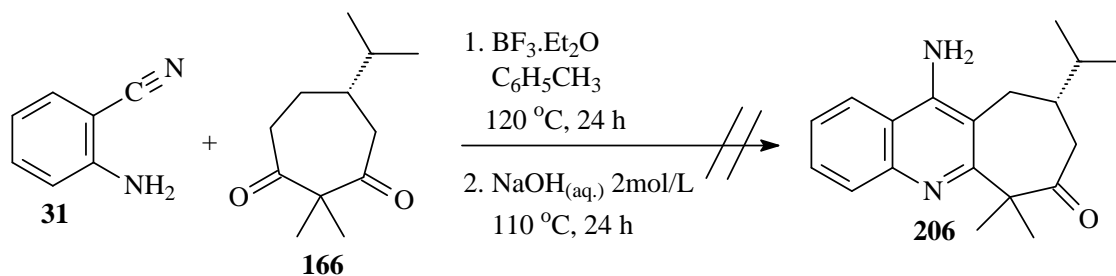


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (9*R*)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6*H*-ciclohepta[*b*]quinolin-7(8*H*)-ona (**205**).

3.2.2.11. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloeptano-1,3-diona

No caso da ciclocondensação entre a antranilonitrila e a (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloeptano-1,3-diona não se observou a formação da tetraidroacridina **206** (Esquema 80).

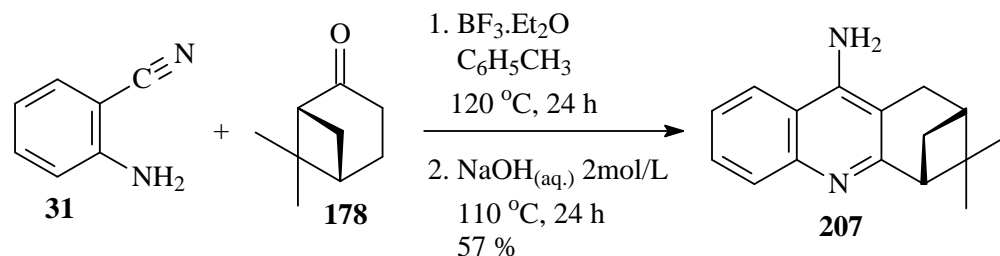


Esquema 80. Tentativa de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloeptano-1,3-diona.

O resultado obtido foi a formação de uma mistura complexa de produtos de difícil identificação espectroscópica. Além disso, não se observaram no espectro de RMN de ^1H do produto bruto sinais característicos do produto esperado **206**, indicando que não ocorreu a formação do complexo proveniente da ciclocondensação entre **31** e **166**. Neste caso, possivelmente a existência do grupo isopropila no material de partida não favorece a formação da correspondente enamina devido ao impedimento estérico causado por este grupo durante a ciclocondensação entre **31** e **166**.

3.2.2.12. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e (+)-nopinona

Partindo-se da (+)-nopinona, o tetraciclo **207** foi obtido seletivamente com 57 % de rendimento após purificação (Esquema 81).



Esquema 81. Obtenção da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**).

Empregando-se o protocolo padrão utilizado neste trabalho, a cetona bicíclica **178** forneceu exclusivamente a (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**) com rendimento moderado. É importante ressaltar que as condições ácidas de reação e também o tratamento alcalino durante a hidrólise do complexo formado após a condensação, não promoveram a abertura do anel do material de partida, conforme avaliação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do produto bruto. A purificação do análogo **207** foi realizada por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura CH_2Cl_2 : MeOH em uma proporção de 90 : 10, v/v.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do composto **207** (Figura 52) observa-se: i) um dubleto a 7,93 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,75 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H8; iii) um tripleto a 7,57 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H6; iv) um tripleto a 7,38 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H7; v) um singleto largo a 4,69 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um tripleto a 3,10 ppm com constante de acoplamento de 7,2 Hz correspondente a H4; vii) um multipletto a 2,85 ppm referente aos hidrogênios H1; viii) um duplo dubleto a 2,77 ppm com constantes de acoplamento de 7,2 e 3,0 Hz correspondente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; ix) um multipletto a 2,45 ppm referente a H2; x) um singleto a 1,43 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos; xi) um dubleto a 1,40 ppm com constante de acoplamento de 9,9 Hz referente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; xii) um singleto a 0,72 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos.

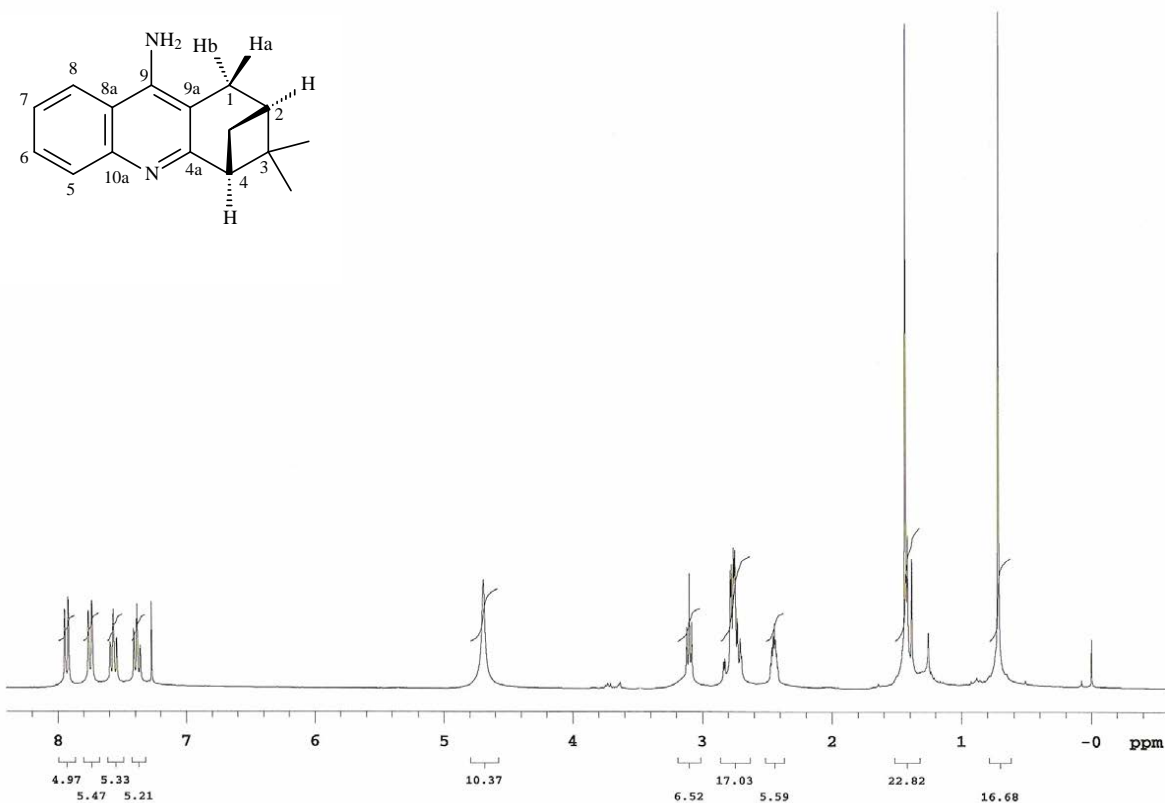


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**).

Conforme o espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **207** (Figura 53) observa-se os seguintes sinais a δ : 166,8 (C4a); 146,1 (C10a); 145,7 (C9); 128,7 (C5); 128,4 (C6); 124,1 (C7); 119,6 (C8); 118,5 (C8a); 107,8 (C9a); 50,4 (C4); 39,7 (C2); 39,5 (C3); 30,9 (C1); 27,7 (C(Me)₂); 26,1 (Me); 21,2 (Me).

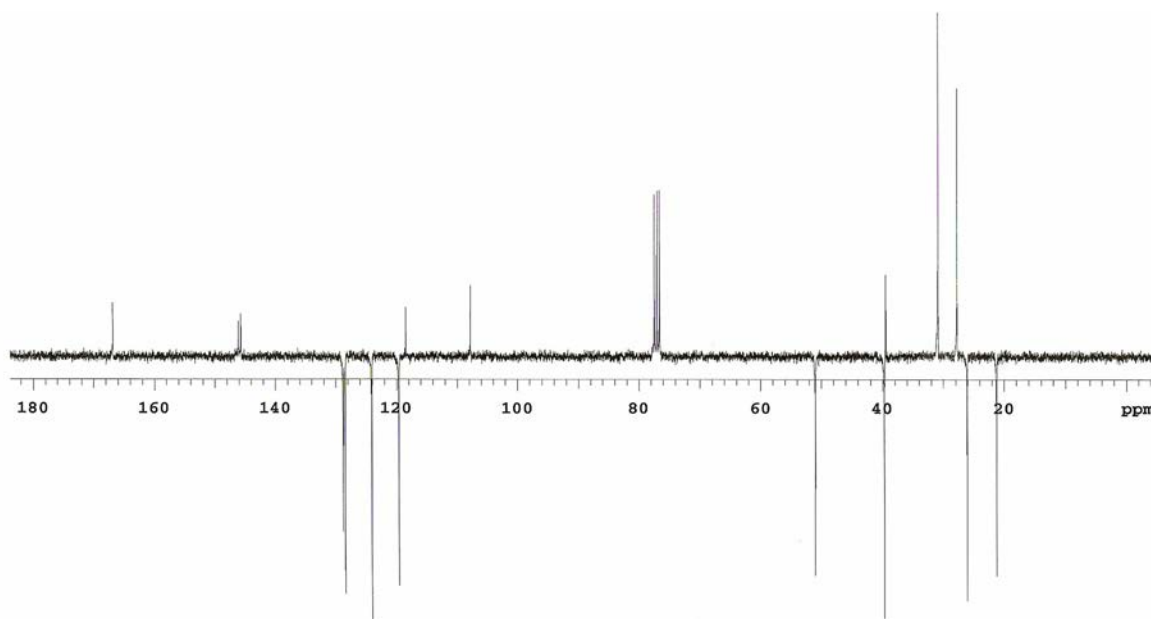
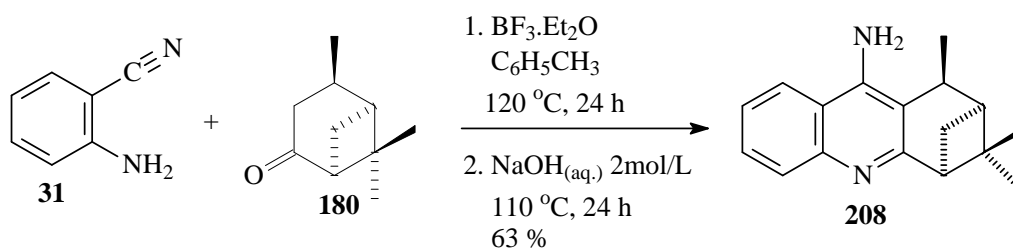


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**).

3.2.2.13. Reação de ciclocondensação entre a antranilonitrila e a *cis*-verbanona

Quando a reação de ciclocondensação foi conduzida tendo-se como substrato a cetona bicíclica **180**, obteve-se o tetraciclo **208** com 63 % de rendimento (Esquema 82).



Esquema 82. Obtenção da (1*S*, 2*S*, 4*S*)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**208**).

O comportamento químico da *cis*-verbanona na reação de ciclocondensação com a antranilonitrila foi similar ao observado para a (+)-nopinona. Neste caso, também não se observou a clivagem do anel do material de partida, obtendo-se exclusivamente o análogo **208** sem formação de subprodutos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **208** (Figura 54) observa-se: i) um dubleto a 7,92 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz referente a H5; ii) um dubleto a 7,76 ppm com constante de acoplamento de 8,3 Hz correspondente a H8; iii) um triplete a 7,56 ppm com constante de acoplamento de 8,2 Hz referente a H6; iv) um triplete a 7,38 ppm com constante de acoplamento de 8,2 Hz correspondente a H7; v) um singlete largo a 4,72 ppm referente aos hidrogênios do grupo amino; vi) um quarteto de dubleto a 3,19 ppm com constantes de acoplamento de 7,2 e 3,0 Hz correspondentes a H1; vii) um triplete a 3,04 ppm com constante de acoplamento de 6,0 Hz correspondente a H4; viii) um duplo triplete a 2,71 ppm com constantes de acoplamento de 9,9 e 5,8 Hz referente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; ix) um tripló dubleto a 2,34 ppm com constantes de acoplamento de 6,0 e 3,0 Hz correspondente a H2; x) um dubleto a 1,48 ppm com constante de acoplamento de 7,2 Hz referente a hidrogênios do grupo metila ligado a C1; xi) um singlete a 1,45 ppm referente aos hidrogênios metílicos; xii) um dubleto a 1,34 ppm com constante de acoplamento de 9,9 Hz referente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; xiii) um singlete a 0,88 ppm correspondente aos hidrogênios metílicos.

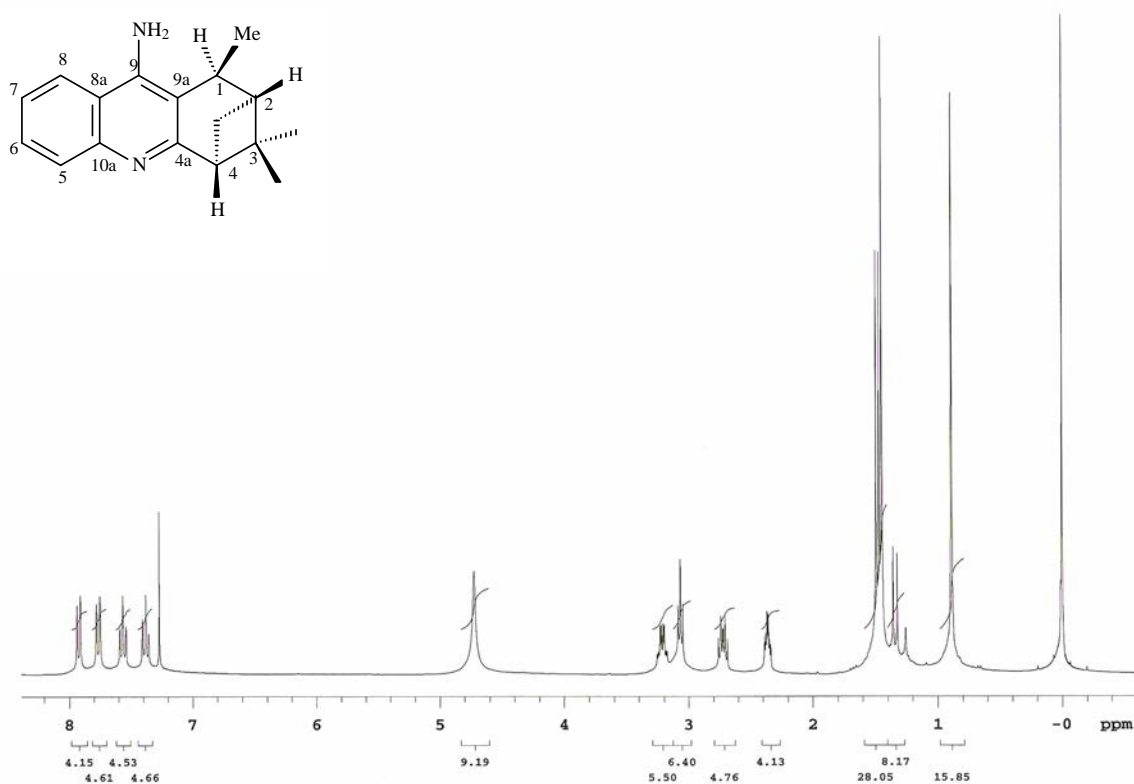


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H da (1*S*, 2*S*, 4*S*)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**208**).

De acordo com o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **208** (Figura 55) observam-se os seguintes sinais a δ : 166,9 (C4a); 146,2 (C10a); 145,8 (C9); 128,6 (C5); 128,5 (C6); 124,1 (C7); 119,6 (C8); 119,1 (C8a); 112,4 (C9a); 51,8 (C4); 39,7 (C2); 48,3 (C1); 39,3 (C3); 35,1 (C2); 32,7 (C(Me)₃); 27,1 (Me); 24,2 (Me); 17,4 (Me-C1).

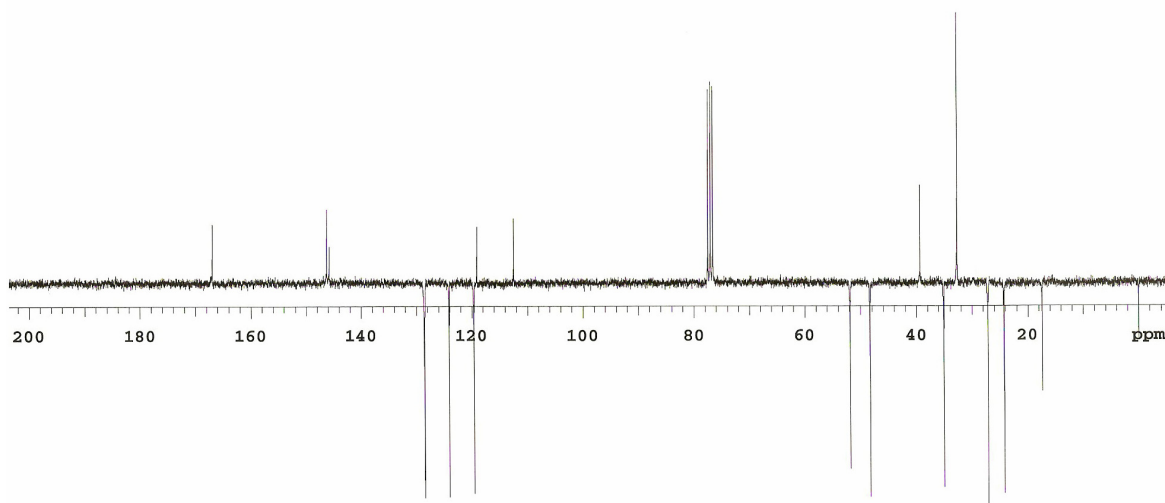


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1*S*, 2*S*, 4*S*)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**208**).

3.3. Avaliação Biológica das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais: testes de inibição da enzima AChE

Os testes biológicos realizados com as 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais preparadas neste trabalho, visaram avaliar a atividade inibitória destes compostos frente à enzima acetilcolinesterase através do método de Ellman.⁸⁵

Ellman e colaboradores desenvolveram uma metodologia de medição da atividade catalítica da acetilcolinesterase a partir da variação de absorvância do produto formado na reação de hidrólise catalítica da acetilcolina. A medida espectrofotométrica permite quantificar a variação da atividade da acetilcolinesterase e possíveis sinais de inibição.

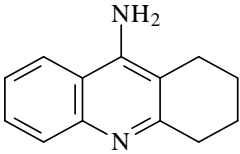
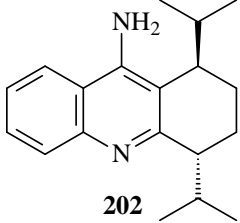
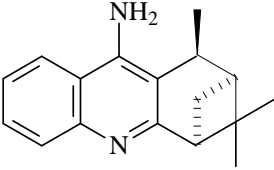
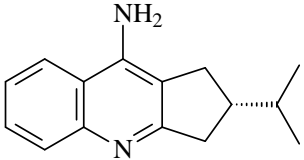
O princípio do método de Ellman consiste na medição da velocidade de produção de tiocolina quando a acetiltiocolina é hidrolisada pela enzima AChE. Esta é acompanhada pela reação contínua do tiol formado com o íon 5,5-ditiobis-2-2-nitrobenzoato para produzir o ânion de 5-tiol-2-nitrobenzoato que possui coloração amarela. A medida espectrofotométrica desse produto

permite avaliar a quantidade de enzima AChE que realizou a hidrólise da tiocolina de partida. A reação com o grupo tiol tem se mostrado suficientemente rápida para não ser limitante da medição da velocidade da atividade da enzima e a concentração usada não inibe a hidrólise enzimática.⁸⁵

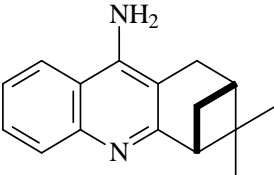
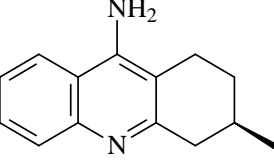
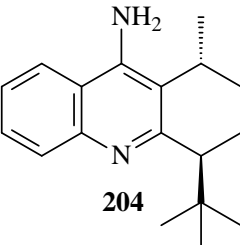
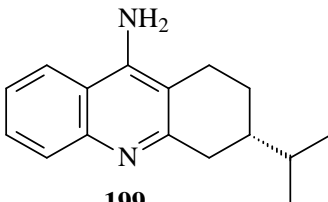
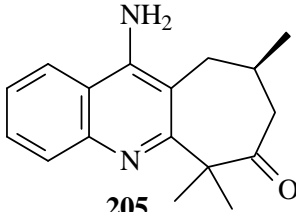
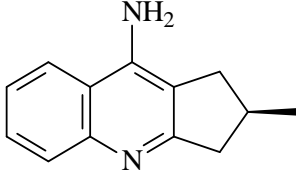
Os resultados obtidos para a atividade inibitória dos análogos quirais preparados neste trabalho estão apresentados na tabela a seguir e foram descritos através do IC₅₀. Esses ensaios foram realizados na faculdade de Bioquímica da UFRGS pela aluna de mestrado Paula Lunardi, sob orientação do Prof. Dr Carlos Alberto Saraiva Gonçalves.

É importante ressaltar que a tacrina (entrada 1), utilizada como padrão para os testes biológicos, foi sintetizada e purificada por coluna cromatográfica em nosso laboratório.

Tabela 4. Atividade anti-colinesterase dos análogos quirais.

| Entrada | Composto | IC ₅₀ (μM) ^a |
|---------|--|------------------------------------|
| 1 |  <p>8</p> | 0,088 |
| 2 |  <p>202</p> | 7,127 |
| 3 |  <p>208</p> | 2,616 |
| 4 |  <p>196a</p> | 2,446 |

continuação

| | | |
|----|--|-------|
| 5 |  207 | 1,931 |
| 6 |  197 | 1,384 |
| 7 |  204 | 1,352 |
| 8 |  199 | 0,816 |
| 9 |  205 | 0,288 |
| 10 |  189a | 0,061 |

^a Limite de confiança.

De acordo com os resultados descritos na tabela 4, o composto que apresentou a menor atividade inibitória foi o análogo **202** (entrada 2) que forneceu um valor de IC_{50} 81 vezes maior comparativamente à tacrina (entrada 1). Os compostos **208**, **196a** e **207** (entradas 3 a 5) apresentaram valores próximos de atividade anti-colinesterase (IC_{50} = 2,616, 2,446 e 1,931, respectivamente). Estes valores ainda são superiores em relação ao da tacrina e podem estar relacionados ao fato de que a existência de substituintes aquílicos nas posições 1 e 2 do anel cicloexeno não facilita e/ou promove a interação do inibidor com a enzima.

Os compostos **197**, **204** e **199** (entradas 6 a 8) mostraram maior atividade inibitória comparativamente aos análogos anteriores mas foram de 10 a 15 vezes menos potentes que a tacrina.

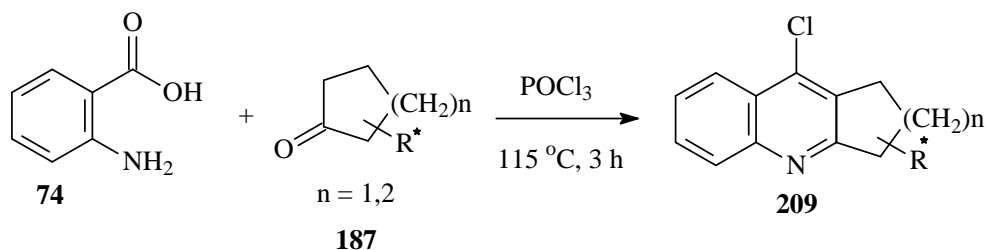
Os melhores resultados para a atividade inibitória frente à AChE foram obtidos para os análogos **205** e **189a** (entradas 9 e 10). O produto expandido **205** mostrou-se apenas 3 vezes menos potente, enquanto o produto ciclopentílico **189a** substituído com grupo metila, apresentou um valor de IC_{50} 1,4 vezes menor comparativamente à tacrina, indicando ser um pouco mais potente na inibição da enzima.

Estes resultados indicam que quando o núcleo 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridínico possui um anel contendo 5 ou 7 carbonos ligado ao núcleo quinolínico ou possui grupos polares (neste caso carbonila em **205**), o inibidor tende a aumentar a sua atividade anti-colinesterase comparativamente a compostos que possuam 6 carbonos no anel ligado ao núcleo quinolínico ou a compostos que não possuam grupos polares.

3.4. Preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais

Conforme mencionado anteriormente neste trabalho, a preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais é de interesse para o nosso grupo de pesquisa que tem como objetivo o uso destes compostos na preparação de análogos quirais do tipo bis-tacrina para estudos de atividade biológica.

A estratégia sintética utilizada para a preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais foi a reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico ou 4-cloroantranílico e as cetonas terpênicas quirais previamente preparadas, na presença de oxiclureto de fósforo ($POCl_3$) (Esquema 83).

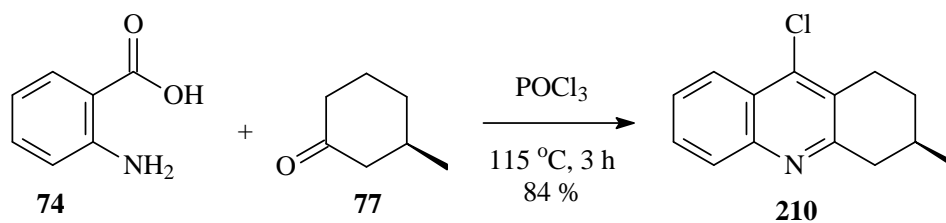


Esquema 83. Ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e ciclocetonas quirais na presença de POCl_3 .

De acordo com os protocolos para preparação de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas descritos na literatura, as reações foram conduzidas empregando-se 1,05 equivalente de ácido antranílico ou 4-cloroantranílico, 1,0 equivalente de cetona e 6,0 equivalentes de POCl_3 .⁵⁶ A mistura foi mantida sob refluxo a 115 °C durante 3 h e, após remoção do excesso de POCl_3 , os produtos foram purificados por coluna cromatográfica.

3.4.1. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (*R*)-3-metilciclohexanona na presença de POCl_3

A (*3R*)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**) foi preparada a partir da reação entre o ácido antranílico e a (*R*)-3-metilciclohexanona na presença de POCl_3 (Esquema 84).



Esquema 84. Obtenção da (*3R*)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**).

A obtenção do composto clorado **210** ocorreu de modo regioseletivo e com 84 % de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila, em uma proporção de 95 : 5, v/v.

De acordo com o espectro de RMN de ^1H do cloreto **210** (Figura 56) observa-se: i) um dubleto a 8,10 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H8; ii) um dubleto a 7,96 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H5; iii) um tripleto a 7,62 ppm

com constante de acoplamento de 7,2 Hz referente a H6; iv) tripleto a 7,48 ppm com constante de acoplamento de 7,2 Hz referente a H7; v) um multipletto entre 3,24 e 3,08 ppm correspondente a um H4 e a um H1; vi) um duplo duplo dubleto a 2,81 ppm com constantes de acoplamento de 19,2, 11,1 e 6,3 Hz referente a um H1; vii) um duplo dubleto a 2,67 ppm com constantes de acoplamento de 18,0 e 11,1 Hz correspondente a um H4; viii) um multipletto entre 2,10 e 1,90 ppm referente a um H2 e a H3; ix) um multipletto entre 1,58 e 1,38 ppm correspondente a um H2; x) um dubleto a 1,11 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz referente aos hidrogênios metílicos.

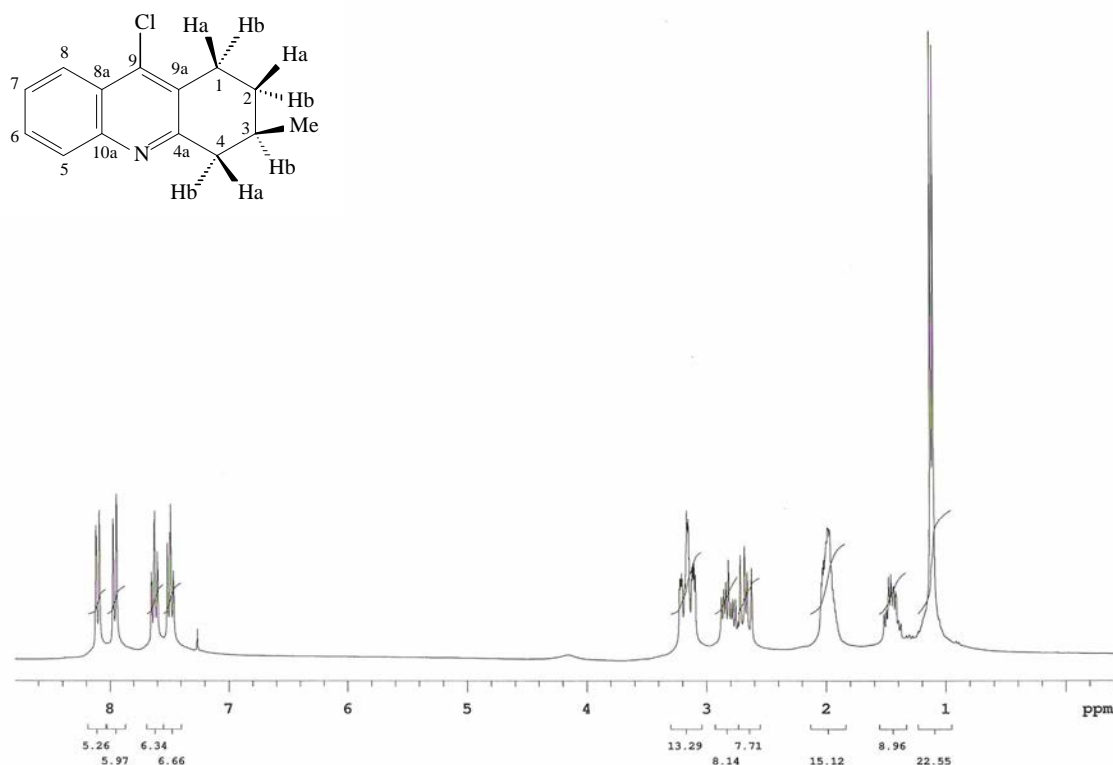


Figura 56. Espectro de RMN de ¹H da (3R)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**).

A partir do espectro de RMN de ¹³C do composto **210** (Figura 57), observam-se os seguintes sinais a δ : 159,1 (C4a); 146,5 (C10a); 141,3 (C9); 129,2 (C6); 128,5 (C5); 128,2 (C9a); 126,4 (C7); 125,2 (C8a); 123,5 (C8); 42,3 (C4); 30,5 (C2); 28,7 (C3); 27,0 (C1); 21,4 (Me).

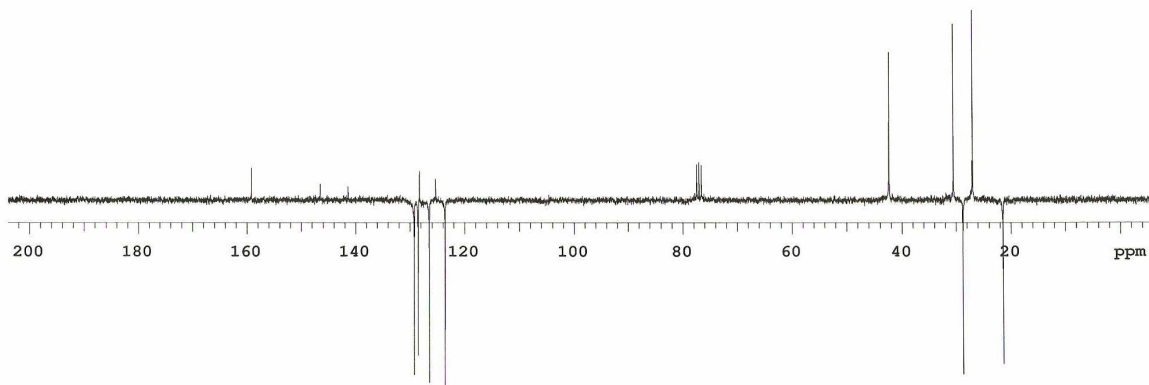
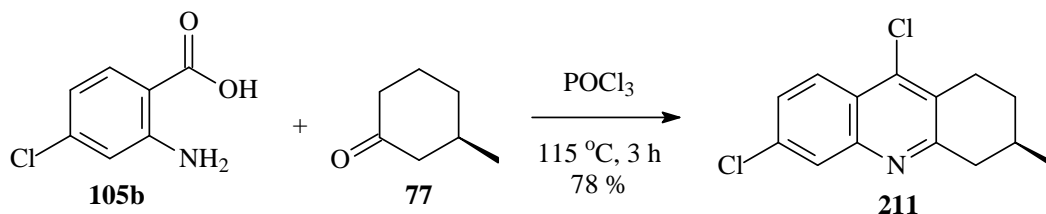


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**).

3.4.2. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (*R*)-3-metilcicloexanona na presença de POCl_3

Com o objetivo de avaliar a obtenção de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais contendo substituintes no anel aromático, realizou-se a reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico (**105b**) e a (*R*)-3-metilcicloexanona (Esquema 85).



Esquema 85. Obtenção da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**).

De modo similar ao observado empregando-se o ácido antranílico como substrato de partida, a obtenção da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**) a partir de **105b** e **77** ocorreu regioseletivamente, com 78 % de rendimento. A purificação de **211** também foi efetuada por cromatografia em coluna em sílica gel empregando-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila, em uma proporção de 95 : 5, v/v, respectivamente.

A partir do espectro de RMN de ^1H do composto **211** (Figura 58) observa-se: i) um dubleto a 7,89 ppm com constante de acoplamento de 9,3 Hz referente a H8; ii) um dubleto a 7,83 com constante de acoplamento de 2,1 Hz correspondente a H5; iii) um duplo dubleto a 7,31 ppm com constantes de acoplamento de 9,3 e 2,1 Hz referente a H7; iv) um multipletto entre 3,14 e 2,96

ppm correspondente a um H4 e a um H1; v) um duplo duplo dubleto a 2,71 ppm com constantes de acoplamento de 19,2, 11,1 e 6,3 Hz referente a um H1; vi) um duplo dubleto a 2,56 ppm com constantes de acoplamento de 18,0 e 11,1 Hz correspondente a um H4; vii) um multipletto entre 2,02 e 1,80 ppm referente a um H2 e a H3; viii) um multipletto entre 1,50 e 1,30 ppm correspondente a um H2; ix) um dubleto a 1,04 ppm com constante de acoplamento de 6,3 Hz referente aos hidrogênios metílicos.

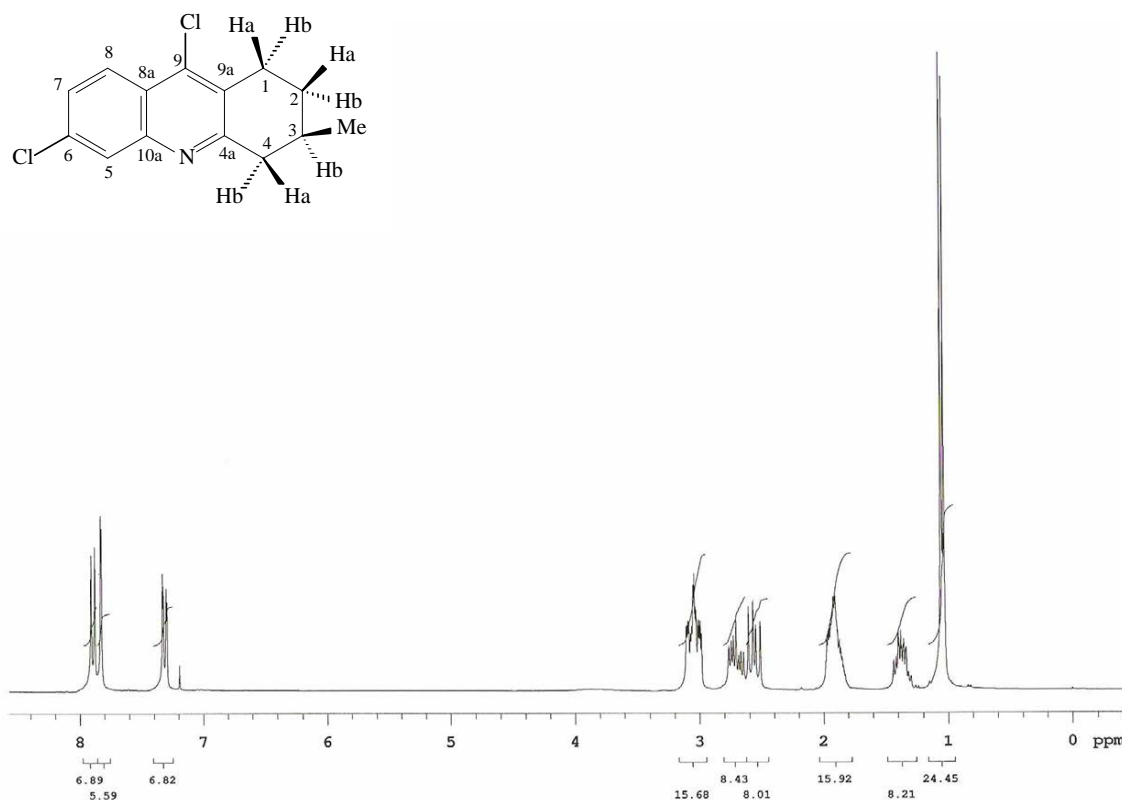


Figura 58. Espectro de RMN de ¹H da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**).

Conforme o espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **211** (Figura 59), observam-se os seguintes sinais a δ : 160,5 (C4a); 146,8 (C10a); 141,2 (C9); 135,1 (C6); 128,5 (C9a); 127,4 (C5); 127,3 (C7); 125,0 (C8); 123,7 (C8a); 42,3 (C4); 30,4 (C2); 28,7 (C3); 26,9 (C1); 21,4 (Me).

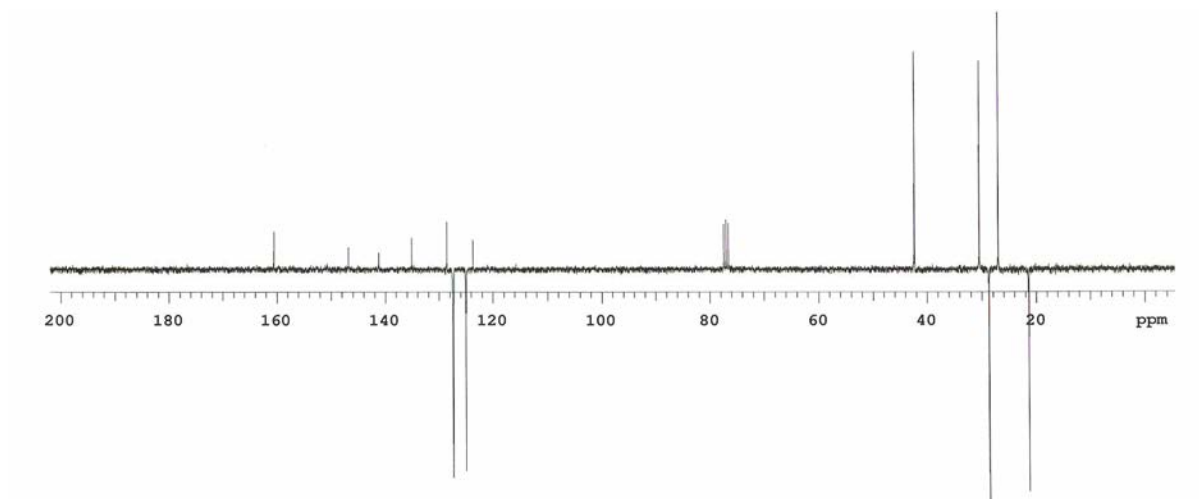


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**).

Neste caso, as atribuições de hidrogênios e carbonos foram realizadas utilizando a técnica de RMN bidimensional HMQC (Figuras 60 e 61).

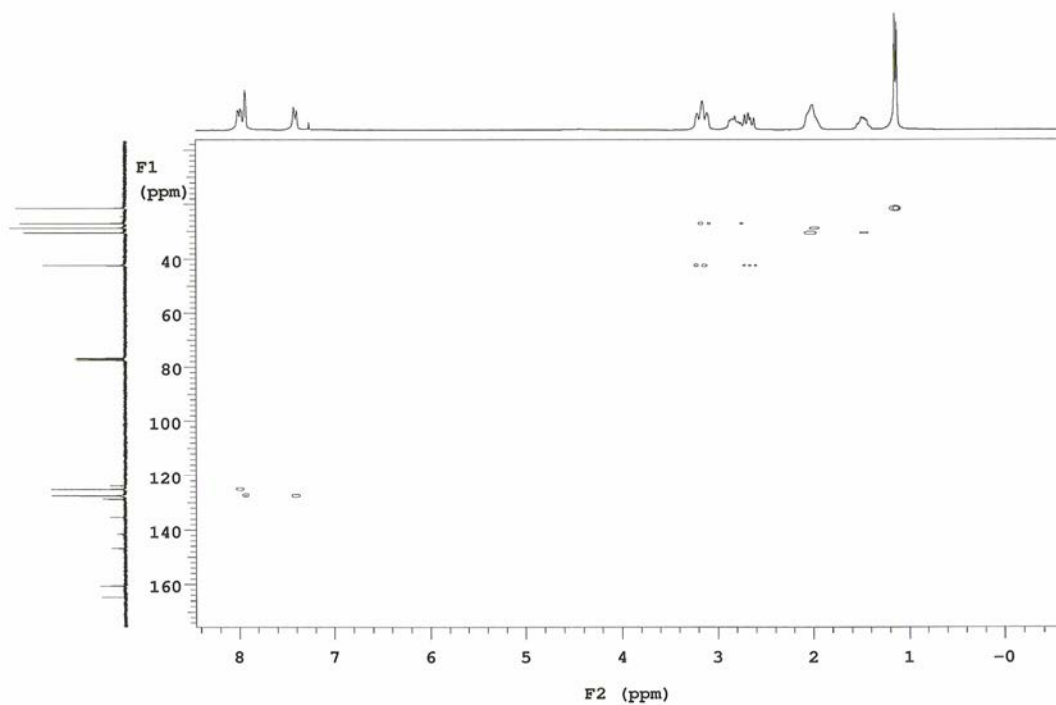


Figura 60. Espectro de RMN de HMQC do composto **211**.

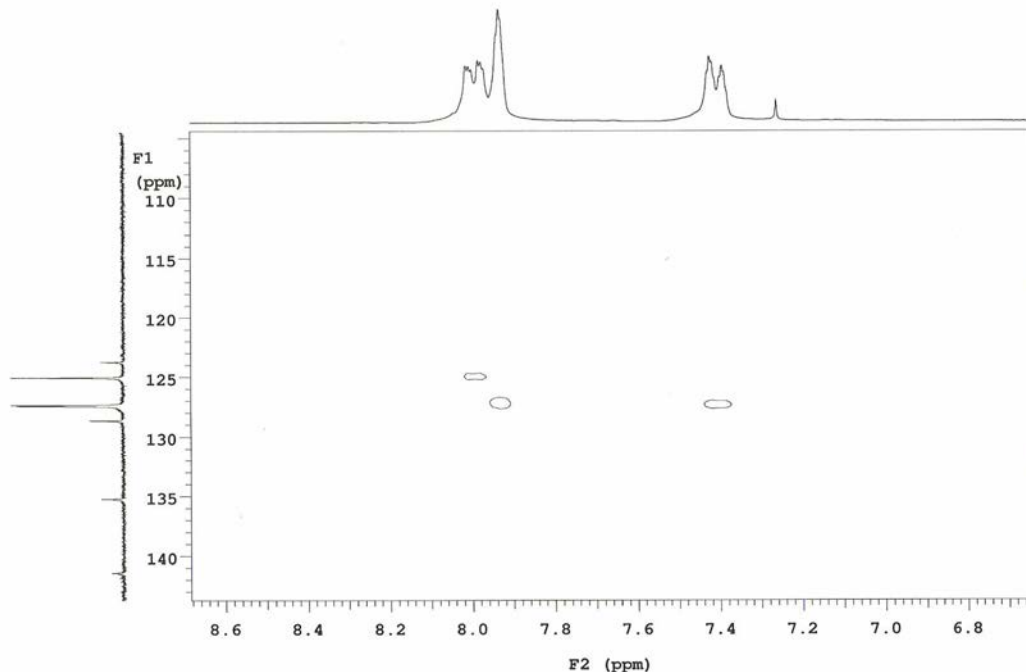
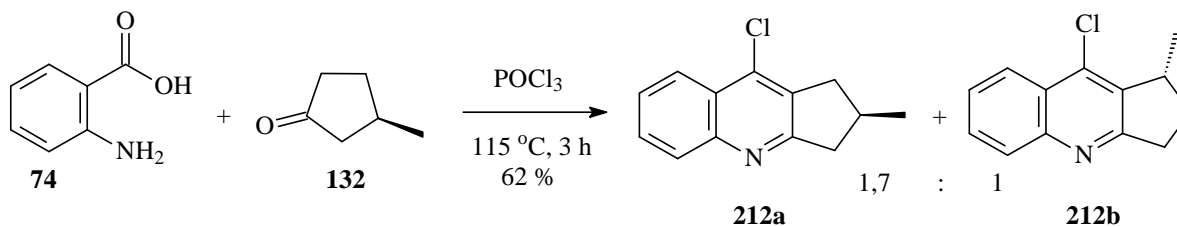


Figura 61. Espectro ampliado de RMN de HMQC do composto **211**.

3.4.3. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (*R*)-3-metilciclopentanona na presença de POCl₃

De acordo com o procedimento padrão utilizado neste trabalho para a obtenção de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas, a reação entre o ácido antranílico e a (*R*)-3-metilciclopentanona levou à formação de uma mistura contendo os isômeros **212a** e **212b**, com 62 % de rendimento e em uma proporção de 1,7 : 1, respectivamente (Esquema 86).



Esquema 86. Obtenção da *R*-9-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**212a**) e *R*-9-cloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**212b**).

A proporção entre os isômeros **212a** e **212b** foi determinada através da integração dos dubletos observados no espectro de RMN de ^1H do produto bruto, referentes aos hidrogênios metílicos de **212a** e **212b** (Figura 62).

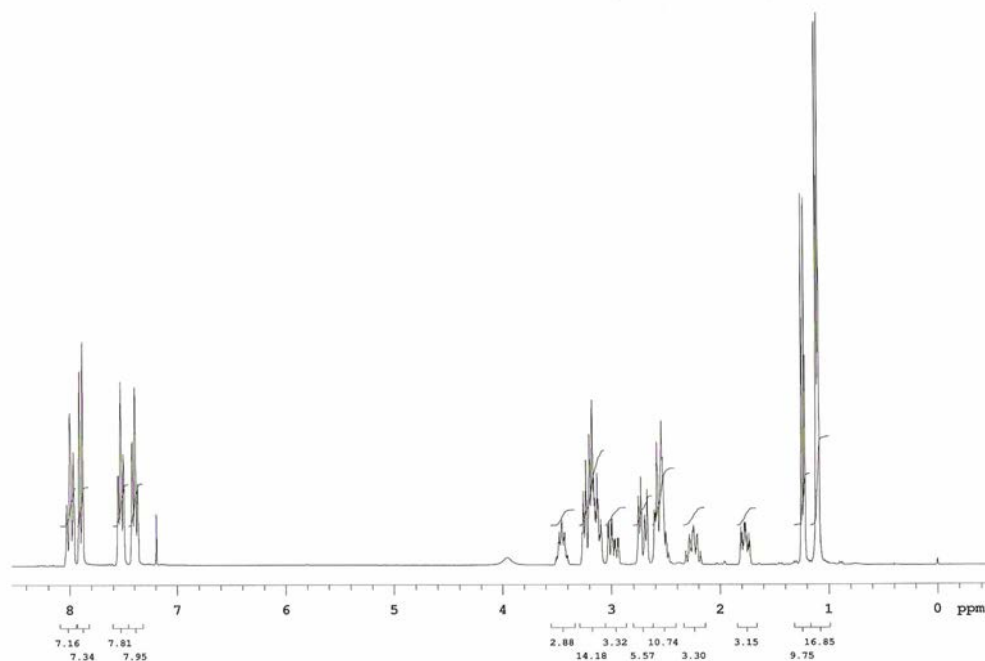
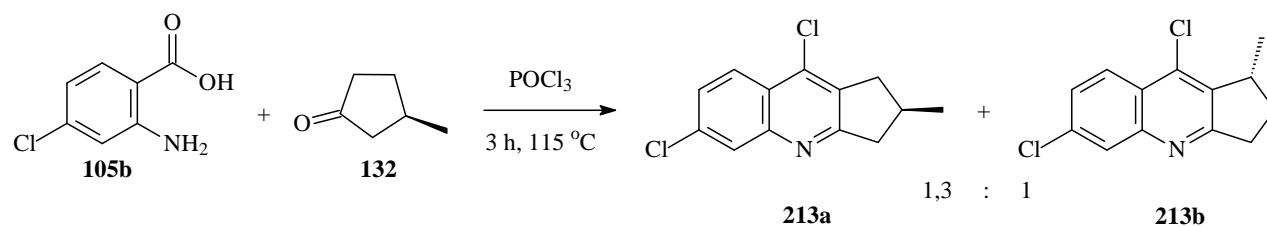


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H da mistura contendo os isômeros **212a** e **212b**.

No entanto, após diversas tentativas de separação cromatográfica empregando-se diferentes composições de misturas eluentes, não foi possível o isolamento de nenhum dos isômeros em sua forma pura. Apesar deste resultado, em função da atividade inibitória apresentada pelo composto aminado **189a** frente à enzima acetilcolinesterase (tabela 4, entrada 10), outros métodos de separação cromatográfica, como por exemplo HPLC preparativo, serão utilizados por nosso grupo de pesquisa na tentativa de isolar os isômeros **212a** e **212b** separadamente.

3.4.4. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (*R*)-3-metilciclopentanona na presença de POCl_3

A ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (*R*)-3-metilciclopentanona na presença de POCl_3 também forneceu uma mistura de produtos clorados (Esquema 87).



Esquema 87. Obtenção da (*R*)-6,9-dicloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**213a**) e da (*R*)-6,9-dicloro-1-metil-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**213b**).

Neste caso, obteve-se a formação dos isômeros **213a** e **213b** com rendimento de 58 % e em uma proporção de 1,3 : 1, conforme a análise de RMN de ¹H do produto bruto (Figura 63). Devido à semelhança estrutural apresentada pelos compostos **213a** e **213b**, também não foi possível a separação cromatográfica por coluna em sílica gel empregando-se diferentes misturas eluentes como, por exemplo, hexano : acetato de etila ou CH₂Cl₂ : acetato de etila.

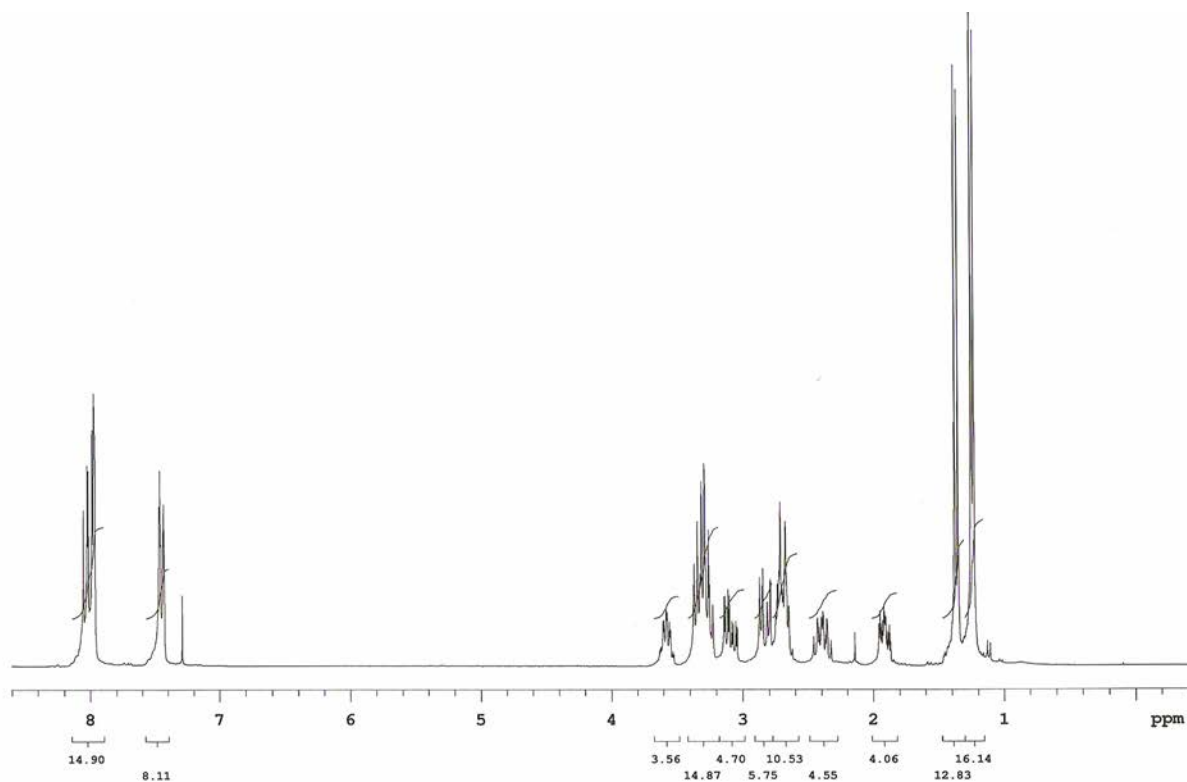
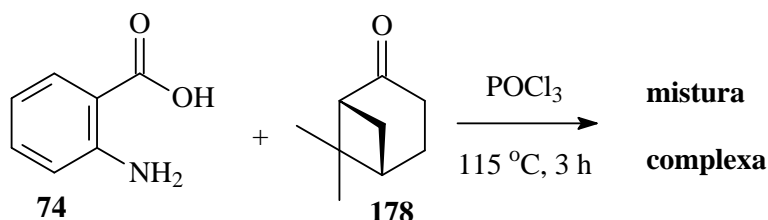


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H da mistura contendo os isômeros **213a** e **213b**.

3.4.5. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl₃

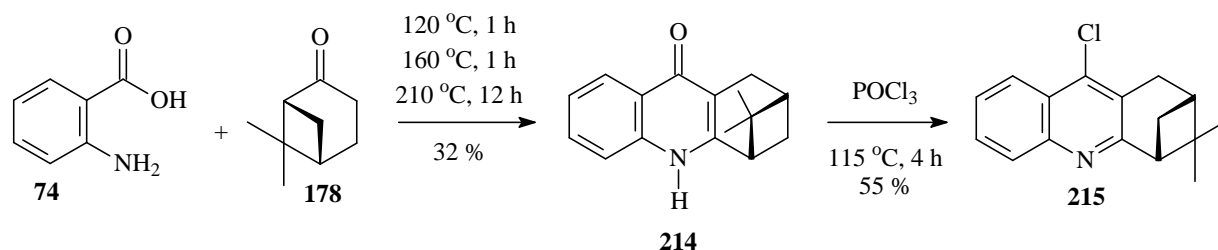
Outra reação estudada foi a utilização da (+)-nopinona (**178**) como substato para a obtenção da correspondente 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina.

No entanto, sob as condições empregadas neste trabalho, a ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl₃ levou à formação de uma mistura de compostos de difícil identificação espectroscópica (Esquema 88).



Esquema 88. Ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl₃.

Diante deste resultado, optou-se por preparar a (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**) através da cloração da acridinona **214**, obtida a partir da reação entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona (Esquema 89).



Esquema 89. Obtenção da (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**).

Inicialmente, a ciclocondensação térmica entre o ácido antranílico e a (+)-nopinona na ausência de solvente, levou à formação da acridinona **214** com 32 % de rendimento. No entanto, este composto mostrou-se solúvel apenas em DMSO, impossibilitando assim a purificação por coluna cromatográfica empregando-se misturas eluentes usuais.

Na etapa seguinte, a conversão do produto bruto contendo **214** no correspondente produto clorado **215** foi promovida empregando-se 6 equivalentes de POCl₃, e levou à obtenção da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**) com 55 % de

rendimento, após purificação por coluna cromatográfica tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 95 : 5, v/v.

As interpretações dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C são descritas a seguir. A partir do espectro de RMN de ^1H do composto **215** (Figura 64) observa-se: i) um duplete a 8,18 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a H8; ii) um duplete a 7,99 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz correspondente a H5; iii) um triplete a 7,64 ppm com constante de acoplamento de 7,8 Hz referente a H6; iv) um triplete a 7,52 ppm com constante de acoplamento de 7,8 Hz correspondente a H7; v) um triplete a 3,19 ppm com constante de acoplamento de 5,4 Hz referente a H4; vi) um multipletto entre 3,12 e 3,05 ppm correspondente aos hidrogênios H1; vii) um multipletto entre 2,83 e 2,74 ppm referente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; viii) um multipletto entre 2,46 e 2,38 ppm correspondente a H2; ix) um singlete a 1,44 ppm referente a três hidrogênios metílicos; x) um duplete a 1,36 ppm com constante de acoplamento de 10,2 Hz correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; xi) um singlete a 0,68 ppm referente a três hidrogênios metílicos.

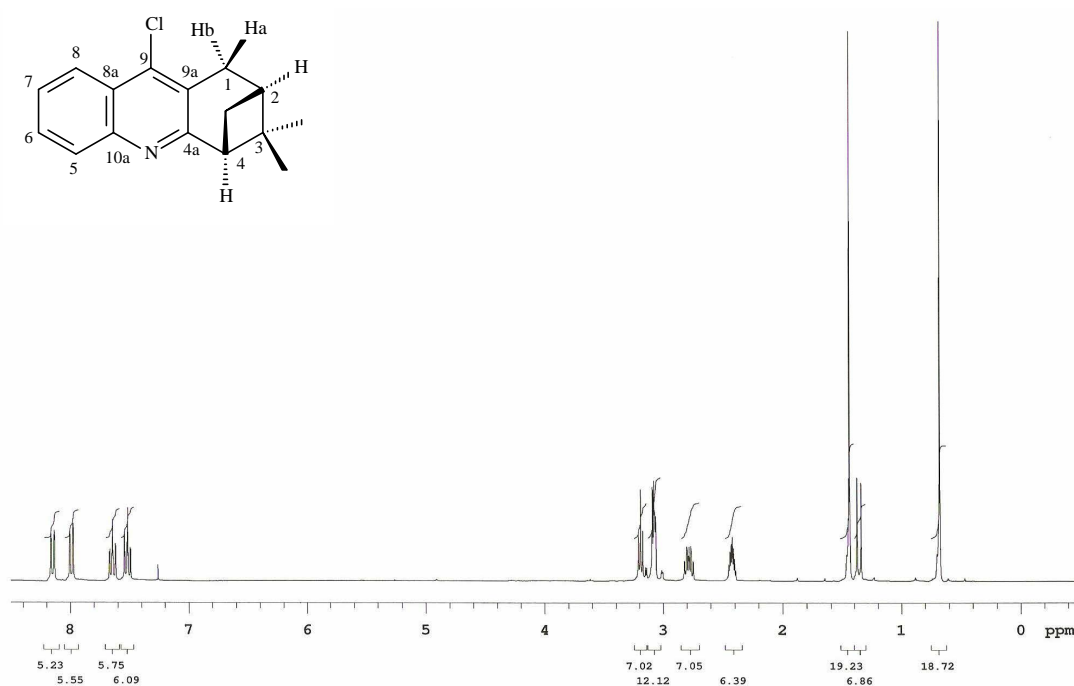


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H da (2R, 4R)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**).

Conforme o espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **215** (Figura 65), observam-se os seguintes sinais a δ : 167,0 (C4a); 146,1 (C10a); 140,3 (C9); 129,2 (C6); 128,6 (C5); 127,3 (C9a); 126,2 (C7); 125,8 (C8a); 123,3 (C8); 51,1 (C4); 39,2 (C2); 39,4 (C11); 31,1 (C1); 30,5 (C3); 25,8 (Me); 21,3 (Me).

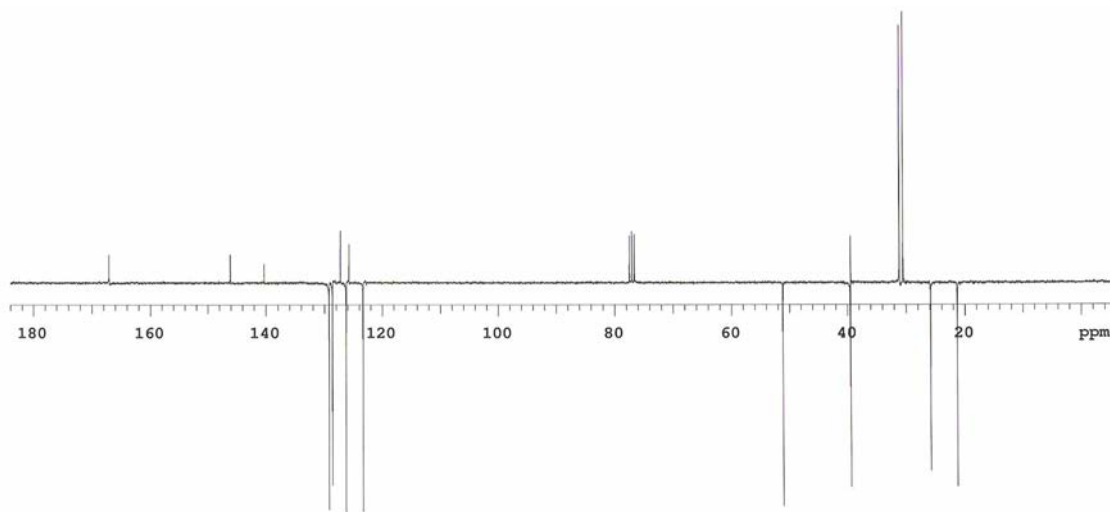


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**).

Neste caso, as atribuições de hidrogênios e carbonos também foram realizadas utilizando-se a técnica de RMN bidimensional HMQC (Figuras 66 e 67).

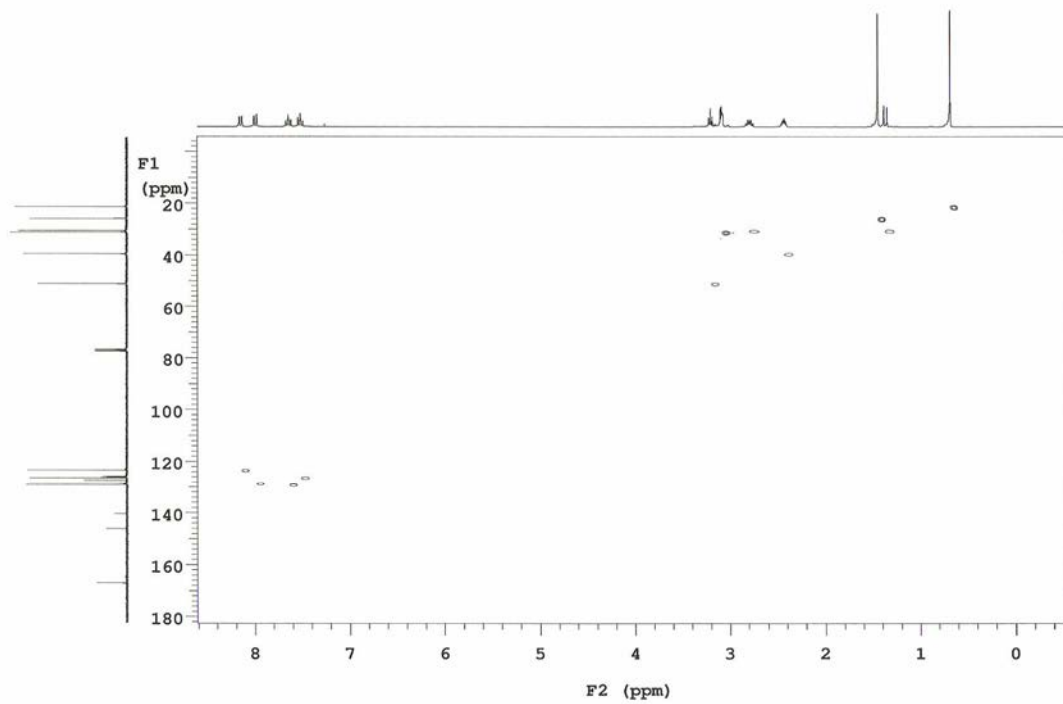


Figura 66. Espectro de RMN HMQC do produto clorado **215**.

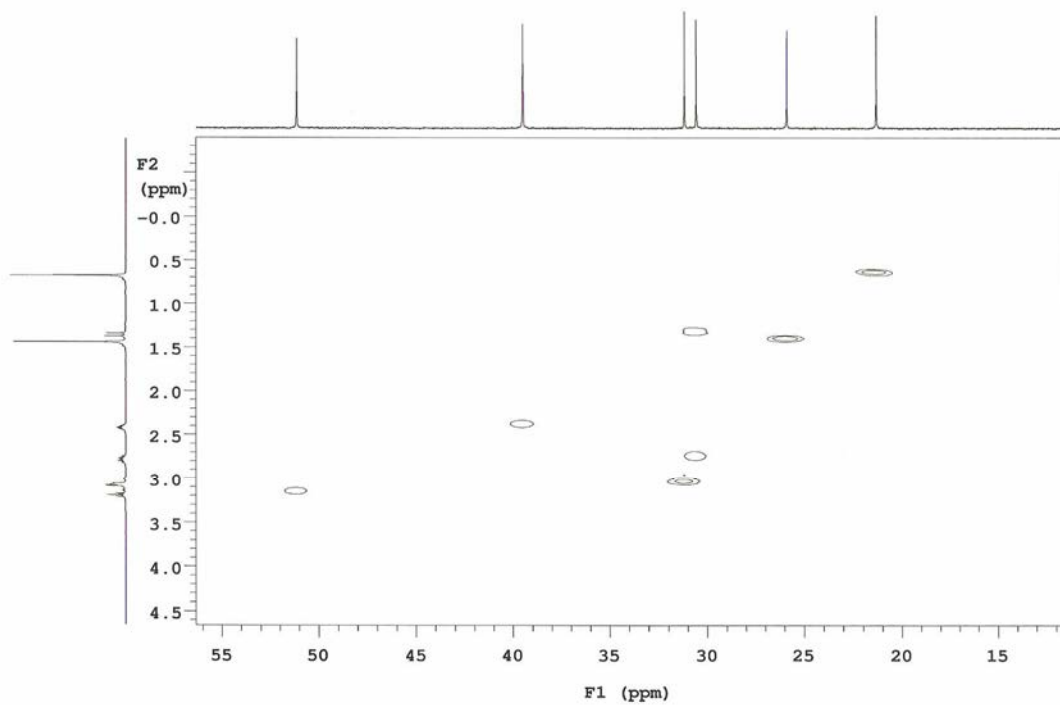
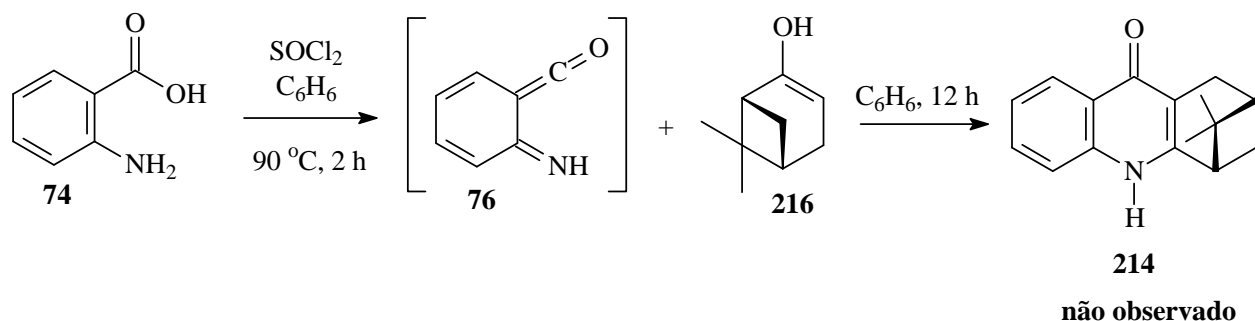


Figura 67. Espectro de RMN HMQC ampliado do produto clorado **215**.

Com o objetivo de otimizar a formação da acridinona **214**, investigou-se uma metodologia alternativa descrita na literatura para a obtenção de tetraidroacridinonas.⁵⁰ De acordo com este protocolo, a acridinona **214** seria preparada através da cicloadição [4 + 2] da forma enólica **216** da (+)-nopinona com o iminoceteno **76**, preparado *in situ* através da reação entre o ácido antranílico com SOCl₂ em refluxo em benzeno (Esquema 90).

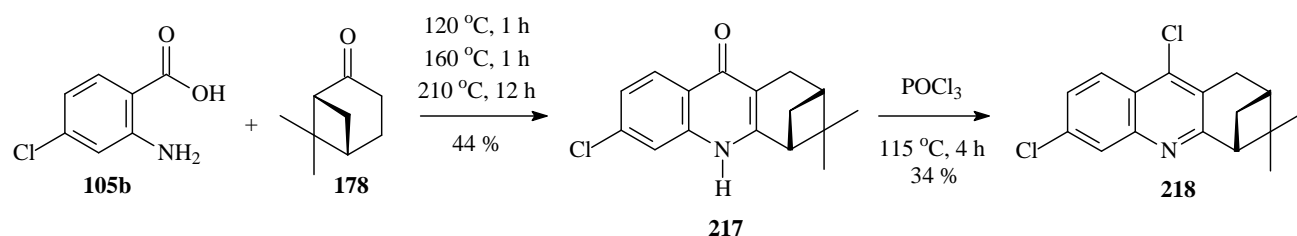


Esquema 90. Tentativa de cicloadição [4 + 2] entre o iminoceteno **76** e a forma enólica **216**.

No entanto, no caso da forma enólica da (+)-nopinona não se observou a formação do aduto de cicloadição esperado, recuperando-se exclusivamente a cetona de partida após o isolamento do produto bruto. Diante deste resultado e considerando-se a aplicabilidade sintética de **214**, outras metodologias serão investigadas por nosso grupo de pesquisa com o objetivo de otimizar a formação desta acridinona.

3.4.6. Reação de ciclocondensação entre o ácido 4-cloroantranílico e a (+)-nopinona na presença de POCl₃

Considerando-se que a metodologia de ciclocondensação mostrou-se viável para a obtenção da cloroacridina **215**, empregou-se a mesma metodologia para a preparação da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**) (Esquema 91).



Esquema 91. Obtenção da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**).

A etapa inicial de ciclocondensação térmica entre o ácido 4-cloroantranílico e a (+)-nopinona, levou à formação da acridinona **217** com 44 % de rendimento. Da mesma forma, devido à baixa solubilidade de **217** em solventes orgânicos, não foi possível efetuar a purificação desse composto por coluna cromatográfica.

Na etapa seguinte, a conversão de **217** no produto clorado **218** foi promovida reagindo-se **217** com 6 equivalentes de POCl₃, levando à obtenção da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**) com 34 % de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica tendo-se como eluente a mistura hexano : acetato de etila em uma proporção de 95 : 5, v/v, respectivamente.

Conforme o espectro de RMN de ¹H do composto **218** (Figura 68) observa-se: i) um dubleto a 8,00 ppm com constante de acoplamento de 9,0 Hz referente a H8; ii) um dubleto a 7,90 ppm com constante de acoplamento de 2,1 Hz correspondente a H5; iii) um duplo dubleto a 7,39 ppm com constantes de acoplamento de 9,0 e 2,1 Hz referente a H7; iv) um tripleto a 3,09 ppm com constante de acoplamento de 5,4 Hz referente a H4; v) um multipletto entre 3,04 e 2,94 ppm correspondente aos hidrogênios H1; vi) um multipletto entre 2,78 e 2,66 ppm referente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; vii) um multipletto entre 2,42 e 2,30 ppm correspondente a H2; viii) um singletto a 1,38 ppm referente a três hidrogênios metílicos; ix) um dubleto a 1,28 ppm com constante de acoplamento de 10,2 Hz correspondente a um hidrogênio ligado ao carbono cabeça de ponte; x) um singletto a 0,60 ppm referente a três hidrogênios metílicos.

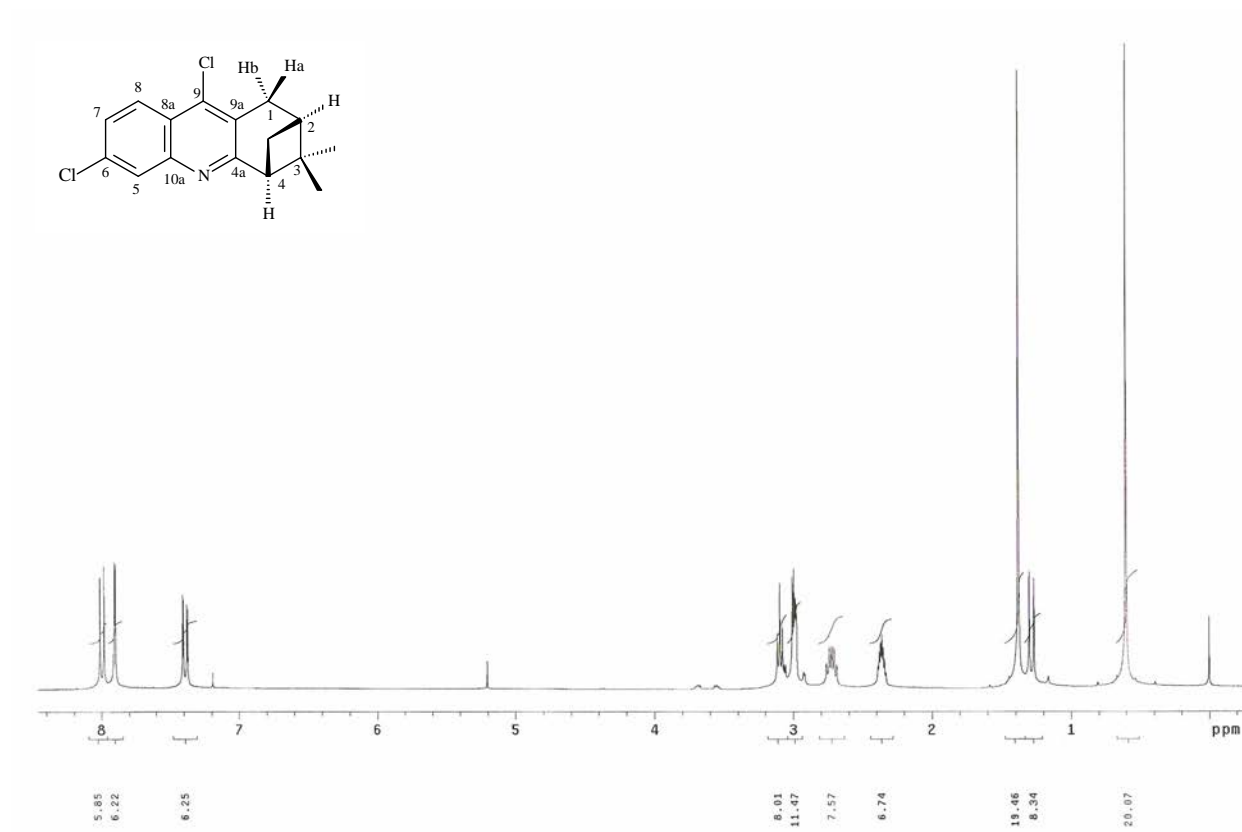


Figura 68. Espectro de RMN de ¹H da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**).

No espectro de RMN de ¹³C (APT) do composto **218** (Figura 69), observam-se os seguintes sinais a δ : 168,4 (C4a); 146,5 (C10a); 140,2 (C9); 135,1 (C6); 127,7 (C5); 127,6 (C9a); 127,1 (C7); 124,7 (C8); 124,3 (C8a); 51,1 (C4); 39,5 (C2); 39,4 (C3); 31,1 (C1), 30,4 (C-ponte); 25,8 (Me); 21,3 (Me).

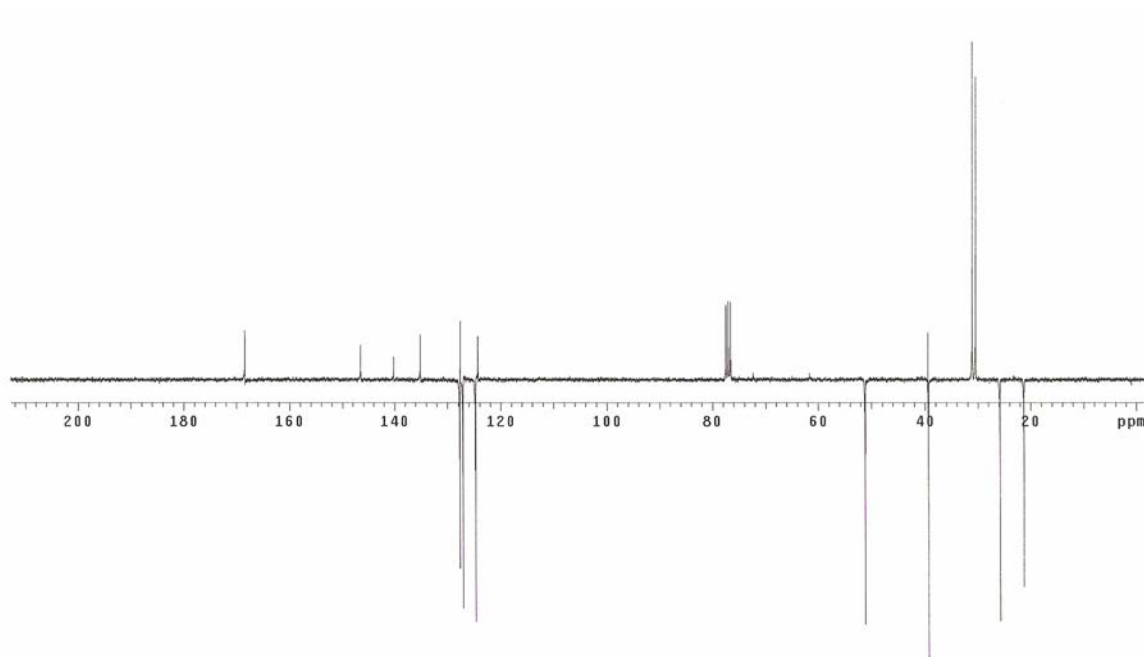
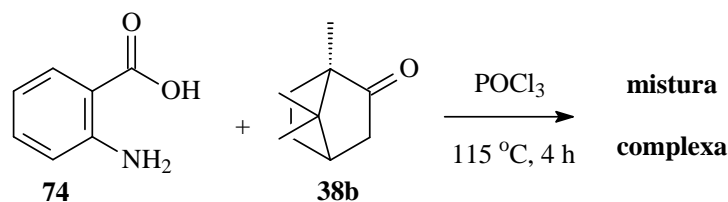


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**).

3.4.7. Reação de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-cânfora na presença de POCl_3

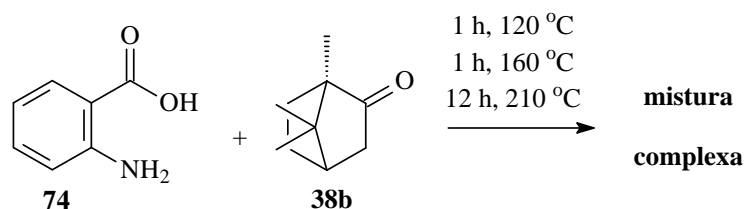
Considerando o interesse do nosso grupo de pesquisa na obtenção de compostos com potencial atividade anti-colinesterase e também com potencial aplicação como ligantes quirais em síntese orgânica, investigou-se a utilização da (*R*)-(+)-cânfora como substato para a obtenção da correspondente 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina.

Empregando-se as condições reacionais padrão, a ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-cânfora (**38b**) na presença de POCl_3 não forneceu a correspondente cloroacridina, obtendo-se uma mistura de compostos de difícil identificação espectroscópica e separação cromatográfica (Esquema 92).



Esquema 92. Tentativa de ciclocondensação entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-cânfora na presença de POCl_3 .

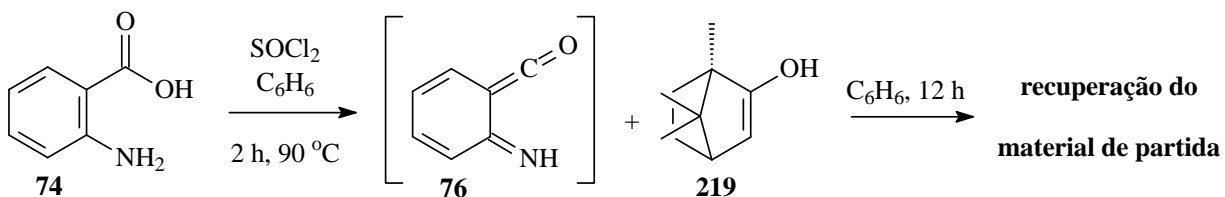
Este resultado pode indicar que a (*R*)-(+)-cânfora seja sensível ao reagente de cloração (POCl_3), que, nessas condições poderia promover reacções laterais, como por exemplo, a abertura do anel do material de partida. Diante disso, optou-se por realizar a tentativa de obtenção da respectiva acridinona, proveniente da reacção de ciclocondensação térmica entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-cânfora, conforme descrito no esquema 93.



Esquema 93. Ciclocondensação térmica entre o ácido antranílico e a (*R*)-(+)-cânfora.

Neste caso, também se observou a formação de uma mistura complexa, conforme observado no espectro de RMN de ^1H do produto bruto. Este resultado, por sua vez, pode indicar a sensibilidade do material de partida a temperaturas elevadas, visto que neste caso a reacção foi conduzida empregando-se exclusivamente o reagente **74** e a cetona **38b** e na ausência de solvente.

Alternativamente, visando-se ainda a formação da acridinona derivada da (*R*)-(+)-cânfora, optou-se por realizar a tentativa de cicloadição entre o iminoceteno **76**, proveniente da reacção entre o ácido antranílico (**74**) e SOCl_2 , com a forma enólica da (*R*)-(+)-cânfora (Esquema 94).



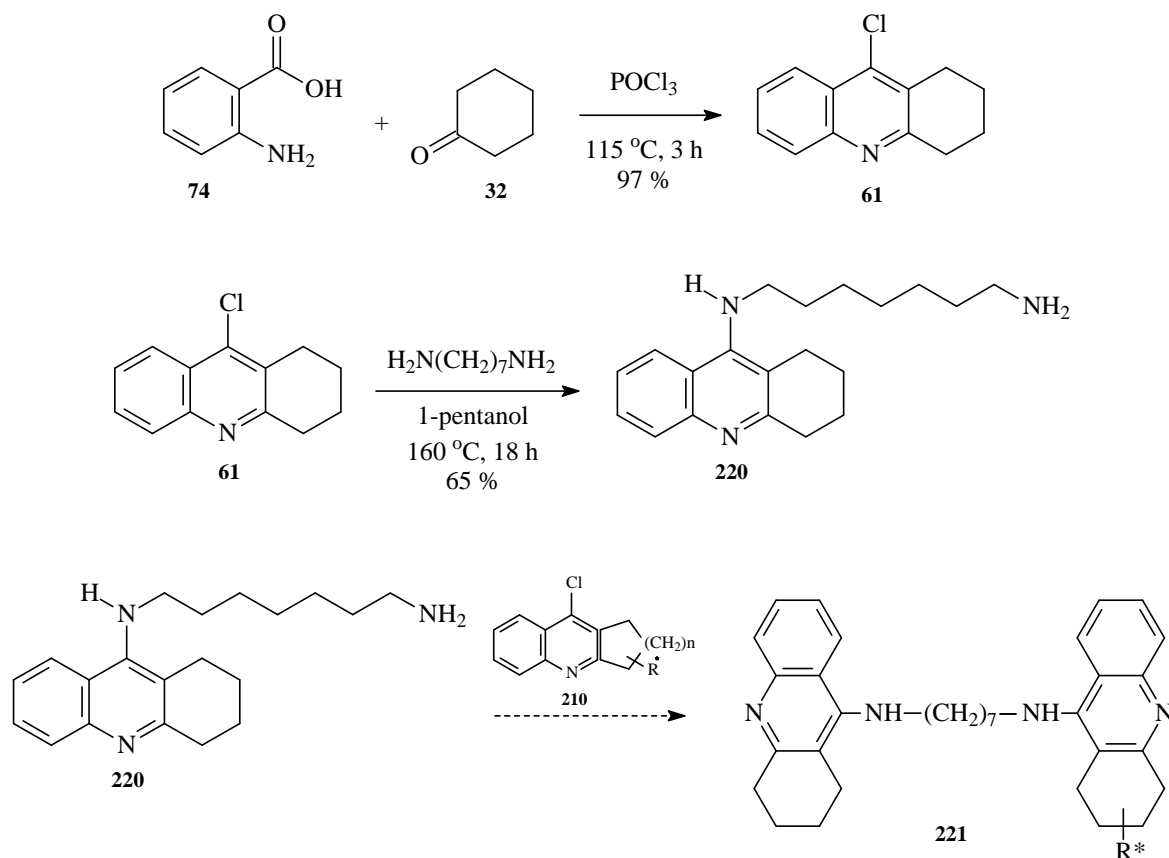
Esquema 94. Tentativa de cicloadição [4 + 2] entre o iminoceteno **76** e a forma enólica **219**.

Sob essas condições, não se observou a cicloadição entre **76** e **219**, isolando-se, após o tratamento da reação e conforme a análise de RMN de ^1H do produto bruto, exclusivamente o material de partida (*R*)-(+)-cânfora. Este resultado indica que devido ao impedimento estéreo apresentado pelo material de partida, a cicloadição térmica entre **76** e a forma enólica **219** não foi favorecida.

Portanto, empregando-se condições usuais descritas na literatura para a formação de acridinonas ou cloroacridinas, não foi possível realizar a obtenção desses compostos tendo-se como substrato a (*R*)-(+)-cânfora (**38b**). No entanto, considerando a aplicação de derivados desta cetona como ligantes quirais em síntese orgânica, outras metodologias serão investigadas por nosso grupo de pesquisa com o objetivo de obter produtos provenientes da ciclocondensação entre a (*R*)-(+)-cânfora e o ácido antranílico e seus derivados.

3.5. Preparação da 1,7-diamina-*N*¹-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**220**)

Com objetivo de obter compostos heterodímeros quirais do tipo bis-tacrina, realizou-se a preparação do precursor sintético **220** (Esquema 95). A partir da ciclocondensação entre o ácido antranílico (**74**) e a cicloexanona (**32**), na presença de POCl_3 sob refluxo, obteve-se a 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**) com 97 % de rendimento após purificação. A seguir, a reação de substituição nucleofílica entre o composto clorado **61** e a 1,7-diaminoheptano, sob refluxo em 1-pentanol, levou à formação da diamina **220** com 65 % de rendimento, após cromatografia em alumina, tendo-se como eluente a mistura CH_2Cl_2 : MeOH, em uma proporção de 90 : 10, v/v. No entanto, a purificação de **220** ainda está sendo otimizada por nosso grupo de pesquisa, visto que é de interesse imediato para o grupo a obtenção e a avaliação biológica dos compostos heterodímeros quirais **221**. Neste sentido, a obtenção dos heterodímeros **221** será realizada através da reação de substituição nucleofílica entre a diamina **220** e diferentes 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais **210** previamente preparadas em nosso laboratório.



Esquema 95. Obtenção de heterodímeros quirais **221** a partir da diamina **220**.

Conforme o espectro de RMN de ¹H em DMSO do composto **220** (Figura 70), observa-se: i) um dubleto a 8,43 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a um hidrogênio; ii) um singlete largo a 8,19 ppm correspondente ao grupo -NH₂; iii) um dubleto a 8,04 ppm com constante de acoplamento de 8,4 Hz referente a um hidrogênio; iv) um singlete largo a 7,91 ppm correspondente a um hidrogênio; v) um tripeto a 7,82 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz referente a um hidrogênio; vi) um tripeto a 7,54 ppm com constante de acoplamento de 8,1 Hz correspondente a um hidrogênio; vii) um quarteto a 3,83 ppm com constante de acoplamento de 6,6 Hz referente a dois hidrogênios; viii) um singlete largo a 3,02 ppm correspondente a dois hidrogênios; ix) um multipeto entre 2,80 e 2,60 ppm referente a quatro hidrogênios; x) um singlete largo a 1,81 ppm correspondente a quatro hidrogênios; xi) um multipeto entre 1,76 e 1,66 ppm referente a dois hidrogênios; xii) um multipeto entre 1,60 e 1,48 ppm correspondente a dois hidrogênios; xiii) um multipeto entre 1,82 e 1,60 ppm correspondente a dois hidrogênios; xiv) um singlete largo a 1,28 ppm referente a seis hidrogênios.

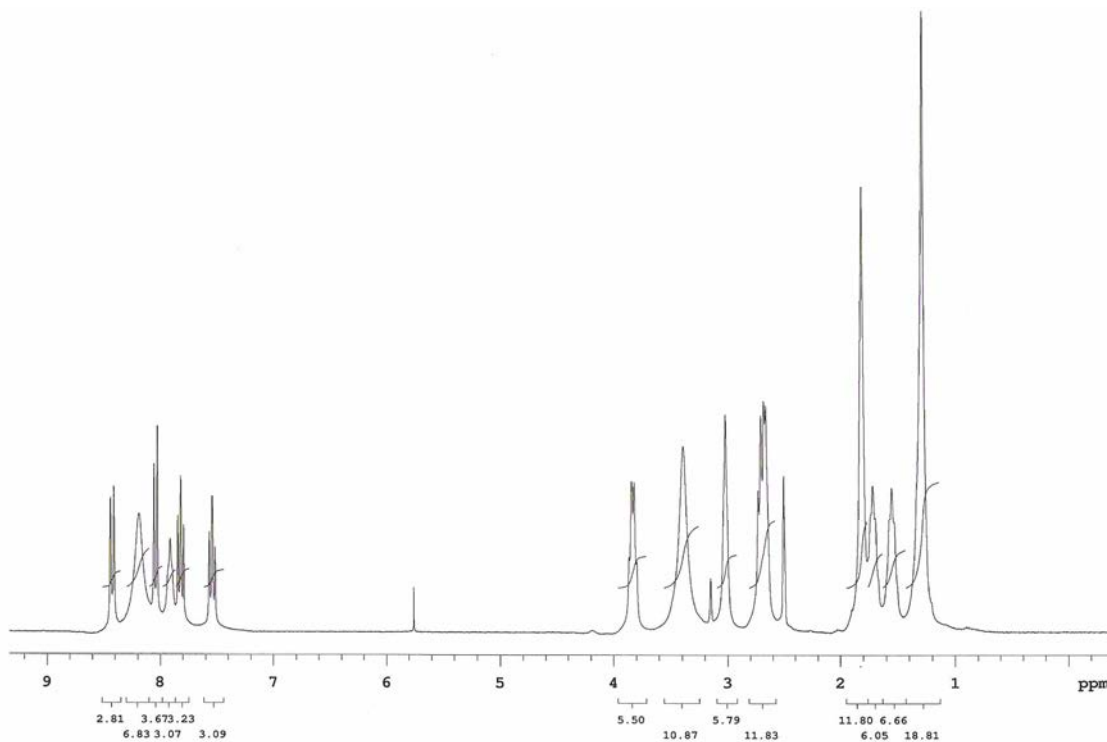


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H em DMSO da 1,7-diamina- N^1 -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**220**).

No espectro de RMN de ^{13}C (APT) do composto **220** (Figura 71), observam-se os seguintes sinais a δ : 155,6; 150,5; 137,8; 132,5; 125,0; 119,1; 115,5; 111,0; 47,0; 38,6; 29,8; 28,1; 27,9; 26,8; 25,9; 25,7; 24,1; 21,5; 20,3.

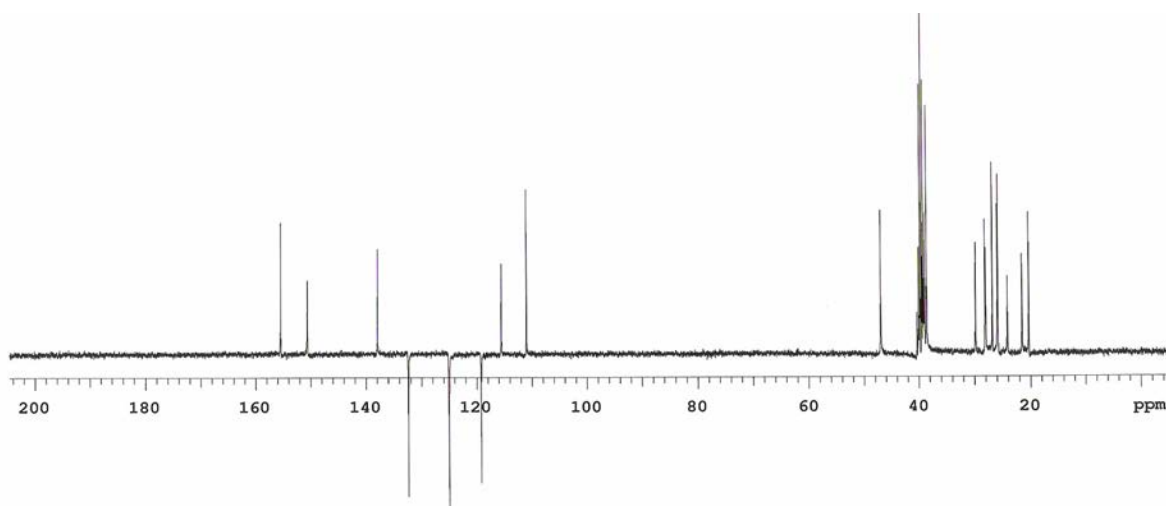


Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C em DMSO da 1,7-diamina- N^1 -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**220**).

4. CONCLUSÕES

A preparação de dezenove ciclocetonas quirais substituídas foi realizada a partir da série enantiomérica mais abundante dos monoterpenos perilaldeído, pulegona e β -pineno, empregando-se protocolos descritos na literatura ou através de metodologias desenvolvidas em nosso laboratório.

As cetonas **140**, **162**, **163**, **165**, **166**, **168a**, **168b**, **171a** foram obtidas através de sequências sintéticas inéditas na literatura. A (*S*)-3-isopropilciclohexanona (**140**) foi preparada em 6 etapas a partir do (*S*)-(-)-perilaldeído (**135**), empregando-se reações de redução e oxidação, com rendimento global de 30 %. A (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-iliden)ciclohexanona (**165**) e a (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptan-1,3-diona (**166**) foram obtidas a partir do (*S*)-(-)-perilaldeído em 7 etapas reacionais. A enona **162** e a dicetona **163** foram obtidos na etapa de desoxigenação das epoxicetonas **146**, previamente preparadas por nosso grupo de pesquisa, empregando-se $\text{Mo}(\text{CO})_6$. As cetonas **165** e **166** foram obtidas através da hidrogenação do grupo isopropenila de **162** e **163**, respectivamente e os diastereoisômeros **168a** e **168b** foram obtidos a partir da redução seletiva do sistema conjugado de **162** empregando-se hidrotelureto de sódio.

A partir da reação de ciclocondensação entre as cetonas quirais e a antranilonitrila na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalisador, uma série de análogos opticamente ativos da tacrina foi preparada. Empregando-se esta metodologia, foram sintetizados 9 análogos quirais inéditos contendo diferentes substituintes alquílicos (metil, isopropil e *tert*-butil) e diferente número de carbonos (5-7) no anel cicloexênico do núcleo 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridina.

Os produtos foram obtidos em moderados a bons rendimentos e foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel ou alumina tendo-se como mistura eluente hexano : acetato de etila em diferentes gradientes de polaridade. No caso das misturas contendo **189a/189b** e **196a/196b**, não foi possível a separação completa dos isômeros sendo possível apenas o isolamento do produtos majoritários **189a** e **196a** em pequenas quantidades.

Os ensaios de atividade biológica dos análogos quirais foram efetuados em testes *in vitro* referentes à atividade inibitória frente à enzima acetilcolinesterase. Os produtos apresentaram atividades de inibição inferiores comparativamente à tacrina exceto o análogo **189a** que se mostrou 1,4 vezes mais potente. Além disso, os valores de IC_{50} obtidos indicaram que substituintes alquílicos nas posições 1 e 2 do anel cicloexênico da tacrina tendem a reduzir a atividade anti-

colinesterase do inibidor. Ainda, verificou-se que quando o núcleo 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacridínico possui um anel contendo 5 ou 7 carbonos ligado ao núcleo quinolínico ou possui grupos polares (neste caso carbonila em **205**), o inibidor tende a aumentar a sua atividade anti-colinesterase comparativamente a compostos que possuam 6 carbonos no anel ligado ao núcleo quinolínico ou a compostos que não possuam grupos polares.

A partir da reação de ciclocondensação entre as cetonas quirais e o ácido antranílico ou 4-cloroantranílico na presença de POCl_3 foram preparadas nove 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais. Os produtos clorados foram obtidos em bons rendimentos, exceto no caso da condensação entre o ácido antranílico ou 4-cloroantranílico e a (+)-nopinona. Neste caso, os respectivos produtos clorados foram obtidos a partir das correspondentes acridinonas, preparadas através da ciclocondensação entre o ácido antranílico ou 4-cloroantranílico e a (+)-nopinona na ausência de catalisador e solvente. Neste contexto, é importante ressaltar que estes cloretos alílicos representam interessantes substratos de partida para a obtenção de compostos análogos do tipo bis-tacrina quirais, que são potentes inibidores de enzimas colinesterase.

Ainda, visando-se a obtenção de compostos heterodímeros quirais do tipo bis-tacrina, realizou-se a preparação do precursor aminado **220**. A obtenção de **220** foi realizada com bom rendimento a partir da ciclocondensação entre o ácido antranílico e a ciclohexanona na presença de POCl_3 , seguida da reação de substituição nucleofílica entre o composto clorado **61** com 1,7-diaminoeptano. No entanto, devido à aplicação da diamina **220** na obtenção de análogos quirais do tipo bis-tacrina, a purificação deste precursor sintético ainda será investigada e otimizada por nosso grupo de pesquisa. Dessa forma, através da reação entre a diamina **220** e 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridinas quirais previamente preparadas, será possível a obtenção e, conseqüentemente, a avaliação biológica de novos heterodímeros quirais do tipo bis-tacrina.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em espectrômetro Varian *VNMRS* a 300 MHz e 75,5 MHz, respectivamente (Instituto de Química – UFRGS). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em partes por milhão (ppm), em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno para os espectros de hidrogênio, ao CDCl_3 e ao DMSO-d_6 , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, dd = duplo dubleto, ddd = duplo duplo dubleto, dt = dubleto de tripleto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados na forma de filme líquido ou pastilha de KBr, utilizando-se aparelho *Mattson Galaxy Series FT – IR 3000*, modelo 3020 (Instituto de Química – UFRGS).

5.1.3. Espectroscopia de Massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em aparelho Q-TOF *Waters-Micromass YB320* com fonte de *eletrorspray*. As amostras dissolvidas em solução de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ milli-Q (1 : 1), tornando o meio levemente ácido pela adição de cinco gotas de uma solução 0,1% de HCOOH (Instituto de Química – UFRGS).

5.1.4. Polarimetria

As rotações ópticas das substâncias foram determinadas em polarímetro *Perkin Elmer* 341 com célula de 0,1 dm, a temperatura de 20 °C utilizando o comprimento de onda da raia *D* do átomo de sódio (Instituto de Química – UFRGS).

5.1.5. Ponto de Fusão

O valor de ponto de fusão das substâncias foi determinado em aparelho *Electrothermal* IA 9100 (Instituto de Química – UFRGS).

5.1.6. Solventes e Reagentes

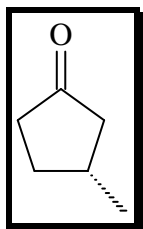
Os solventes foram purificados e secos antes do uso, conforme procedimentos usuais.⁸⁶ Os materiais de partida (*R*)-(+)-pulegona, (*S*)-(-)-periladeído, (*1S*)-(-)- β -pineno e (*S*)-(-)-verbenona foram adquiridos da Aldrich.

Purificação por coluna cromatográfica foi realizada em sílica gel 60 (70-230 mesh), produzida pela Aldrich. Cromatografia por camada delgada (CCD) foi conduzida utilizando-se placas de alumínio com 0,2 mm de sílica gel 60F-254 produzidas pela Merck. Em ambos os métodos, empregou-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila ou diclorometano e metanol.

5.2. Procedimentos Gerais

5.2.1. Preparação das cetonas quirais

5.2.1.1. (*R*)-3-metilciclopentanona (132)



A uma solução de 3,0 g (19,7 mmol) de (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em 40 mL de MeCN e 40 mL de CCl₄, foram adicionados 21,1 g (98,5 mmol) de NaIO₄, seguido da adição de uma solução de 114 mg de RuCl₃.3H₂O em 59 mL de H₂O. A mistura foi agitada por 5 h à temperatura ambiente. A seguir, a solução resultante foi levada a pH 2, neutralizada com solução diluída de NaHCO₃ e acidificada novamente a pH 1. O produto orgânico foi extraído com EtOAc (2 x 70 mL). O solvente foi removido em evaporador rotatório, o resíduo foi filtrado em celite tendo como eluente EtOAc, obtendo-se um sólido cinza, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

Ao sólido obtido na etapa anterior, foram adicionados 100 mg de Na₂CO₃. A mistura foi aquecida à temperatura de 350 °C, durante 30 min. em sistema de microdestilação conectado a uma manta de aquecimento. O produto obtido foi filtrado em sílica tendo CH₂Cl₂ como eluente. O solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc em uma proporção de 85 : 15, v/v, obtendo-se 1,04 g (10,6 mmol, 54 % para duas etapas) da (*R*)-3-metil-ciclopentanona (**132**).

[α]_D: +107 (*c* 1,34; CHCl₃).

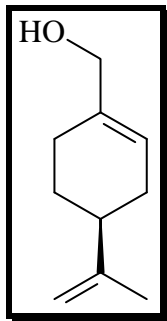
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2959, 2874, 1745, 1459, 1406, 1241, 1157, 1073, 734.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,41 – 2,22 (m, 3H); 2,19 – 2,12 (m, 2H); 1,78 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1H); 1,59 – 1,43 (m, 1H); 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 220,0; 46,7; 38,5; 31,6; 31,2; 20,1.

5.2.1.2. Síntese da (*S*)- 3-isopropilciclopentanona (**140**)

5.2.1.2.1. (*S*)-(4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)-metanol



A uma solução de 1,0 g (6,7 mmol) de (*S*)-(+)-perilaldeído (**136**) em 160 mL de THF anidro foi adicionado 0,51 g (13,3 mmol) de LiAlH₄. A mistura foi agitada por 2 h, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte. A seguir, adicionou-se 50 mL EtOAc e 160 mL de água. A solução resultante foi extraída com 150 mL de EtOAc. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 0,98 g de produto bruto, que foi empregado na próxima etapa sem purificação.

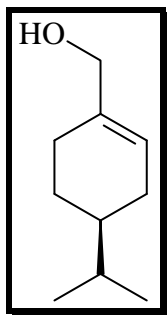
[α]_D: -67 (*c* 3,0; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3338, 2920, 1644, 1435, 1375, 996, 887.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 5,67 (s, 1H); 4,69 (s, 2H), 3,96 (s, 2H); 2,21 – 2,04 (m, 5H); 2,00 – 1,90 (m, 1H); 1,90 – 1,78 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,55 – 1,38 (m, 1H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 149,7; 137,1; 122,2; 108,6; 67,0; 41,0; 30,3; 27,4; 26,0; 20,7.

5.2.1.2.2. (*S*)-(4-isopropilciclohex-1-enil)-metanol (**136**)



A uma solução de 1,0 g (6,57 mmol) de álcool perfílico em 15 mL de MeOH, foram adicionados 3,0 mg de PtO₂. A mistura foi mantida sob 1,0 atm de H₂ e agitada vigorosamente durante 1 h. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo como eluente CH₂Cl₂. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 0,91 g (5,9 mmol, 90 %) de produto bruto, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

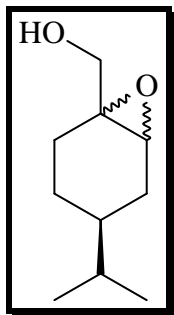
[α]_D: -55 (*c* 1,5; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3339, 2957, 2918, 1465, 1435, 1385, 1366, 1035, 912.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 5,66 (sl, 1H); 3,97 (s, 2H); 2,18 – 1,90 (m, 3H); 1,90 – 1,64 (m, 2H); 1,58 – 1,38 (m, 1H); 1,37 – 1,05 (m, 2H); 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 137,3; 122,8; 67,1; 40,1; 32,2; 28,5; 26,3; 26,0; 19,9; 19,6.

5.2.1.2.3. ((4*S*)-4-isopropil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanol (137)



A uma solução de 1,34 g (8,7 mmol) do álcool alílico **136** em 60mL de CH₂Cl₂ adicionou-se, a 0 °C e vagarosamente, uma solução de 2,24 g (13,0 mmol) de *m*-CPBA 70 % em 100 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi agitada a 0 °C durante 3 h. A seguir, adicionou-se 100 mL de solução de bissulfito de sódio 10 % e agitou-se por 30 min. à temperatura ambiente. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos foram

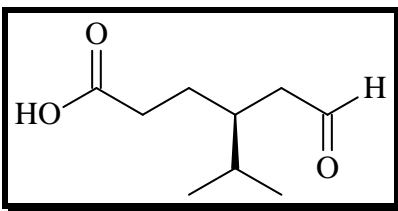
unidos e lavados com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 100mL) e solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório. Após purificação por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 85 : 15, v/v, obteve-se 1,21 g (7,15 mmol, 82%) da mistura de epóxidos **137**.

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3388, 2958, 1699, 1434, 1387, 1368, 1181, 1039.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 3,72 – 3,51 (m, 2H); 3,32 – 3,22 (m, 2H); 2,12 – 1,70 (m, 4H); 1,69 – 1,02 (m, 5H); 0,86 – 0,80 (m, 6H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 64,5; 64,2; 60,6; 60,3; 57,1; 56,0; 39,4; 35,8; 32,1; 31,7; 28,5; 27,3; 26,1; 25,2; 24,6; 21,9; 19,6; 19,5; 19,3.

5.2.1.2.4. Ácido (S)-4-isopropil-6-oxohexanóico (**138**)



A uma solução de 256 mg (1,5 mmol) de epóxi-álcool **137** em 7,5 mL de uma mistura THF : H₂O (10 : 1) adicionou-se, a 0 °C e vagarosamente, 720 mg (3,16 mmol) de H₅IO₆. Após 3 h, adicionou-se 10 mL de Et₂O e 10 mL de H₂O. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com Et₂O (3 x 20mL). Os extratos foram unidos e lavados com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 200 mg (1,16 mmol, 78 %) do aldeído-ácido **138**, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação.

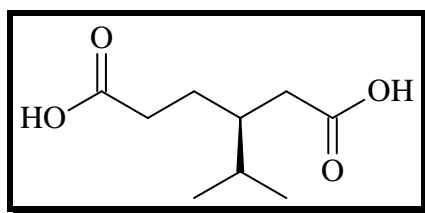
[α]_D: -6 (c 1,30; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2959, 2874, 1723, 1466, 1412, 1368, 1180, 1035.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 9,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H); 2,50 – 2,25 (m, 1H); 2,35 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 1,99 – 1,88 (m, 1H); 1,81 – 1,68 (m, 2H); 1,62 – 1,50 (m, 2H); 0,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); 0,86 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 202,9; 178,6; 45,1; 37,6; 31,9; 29,8; 26,4; 19,5; 18,2.

5.2.1.2.5. Ácido (*S*)-3-isopropilexanodióico (**139**)



A uma solução de 0,93 g (8,13 mmol) de NaClO_2 em 8,1 mL de H_2O foi adicionado, gota a gota, 1,0 g (5,8 mmol) do aldeído-ácido **138** em 5,8 mL de MeCN e 185 mg de NaH_2PO_4 em 2,3 mL de H_2O . A esta solução, adicionou-se 0,58 mL (0,61 mmol) de solução H_2O_2 35%. A mistura resultante foi agitada a 10 °C durante 2 h. A seguir, adicionou-se 60 mg de Na_2SO_3 e acidificou-se a mistura a pH 1 com solução HCl 10 %. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram unidos e lavados com solução saturada de NaHCO_3 (2 x 100mL) e solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 0,80 g (4,2 mmol, 73 %) do diácido **139** após purificação por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 80 : 20, v/v.

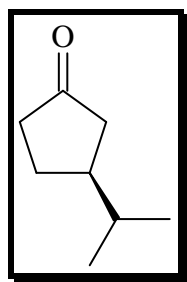
$[\alpha]_{\text{D}}$: -8 (c 1,30; CHCl_3).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3044, 2962, 1708, 1413, 1371, 1285, 1219, 1163.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 10,10 (sl, 1H); 2,42 – 2,34 (m, 1H); 2,39 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz); 2,18 (dd, 1H, $J = 16,5, 7,5$ Hz); 1,88 – 1,69 (m, 2H); 1,68 – 1,55 (m, 2H); 0,91 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz); 0,87 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 180,2; 180,1; 40,0; 35,6; 32,1; 29,8; 26,1; 19,3; 18,3.

5.2.1.2.6. (*S*)-3-isopropilciclopentanona (140)



Ao diácido **139** obtido na etapa de oxidação, foram adicionados 100 mg de Na_2CO_3 . A mistura foi aquecida à temperatura de $350\text{ }^\circ\text{C}$, durante 30 min. em sistema de microdestilação. O produto obtido foi filtrado em sílica tendo como eluente CH_2Cl_2 e o solvente foi removido em evaporador rotatório. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna, tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc, em um proporção de 85 : 15, v/v, obtendo-se 395 mg (3,13 mmol, 75 %) da (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**).

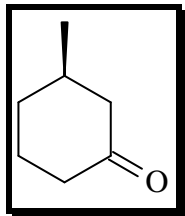
$[\alpha]_D$: -84 (c 0,28; CHCl_3).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2962, 2874, 1746, 1406, 1386, 1160.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2,52 – 2,27 (m, 2H); 2,25 – 2,07 (m, 2H); 1,94 – 1,76 (m, 2H); 1,62 – 1,54 (m, 2H); 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 220,2; 44,6; 43,7; 39,1; 33,5; 27,7; 21,2; 20,3.

5.2.1.3. (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**)



Uma solução de 3,0 g (19,7 mmol) de (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em 15 mL de solução HCl 10 % foi agitada sob refluxo durante 12 h. Após este período, adicionou-se 20 mL de Et₂O. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (2 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram unidos e lavados com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 1,54 g (13,7 mmol, 70 %) da (*R*)-3-metilcicloexanona (**77**) após purificação por destilação à pressão normal.

$[\alpha]_D$: +11 (*c* 1,53; CHCl₃).

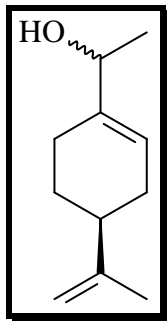
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3405, 2955, 2871, 1715, 1456, 1428, 1378, 1275, 1225.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,39 – 2,25 (m, 2H); 2,24 – 2,14 (m, 1H); 2,01 – 1,90 (m, 2H); 1,89 – 1,78 (m, 2H); 1,65 – 1,57 (m, 1H); 1,31 – 1,24 (m, 1H); 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 211,9; 49,9; 41,0; 34,1; 33,2; 25,2; 22,0.

5.2.1.4. Síntese da (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**)

5.2.1.4.1. (*S*)-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol (**149**)



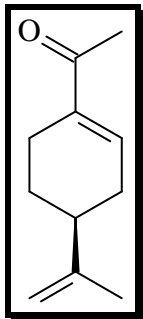
A uma solução de 500 mg (3,3 mmol) de (*S*)-(-)-perilaldeído (**135**) em 30 mL de THF anidro foram adicionados 3,5 mL de MeLi 1 mol/L, sob atmosfera inerte, à temperatura de 0 °C. Após 1 h de reação, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NH₄Cl, e a fase orgânica foi extraída com Et₂O (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 490 mg (2,95 mmol, 88 % de rendimento) da mistura diastereoisomérica de álcoois secundários **149**, que foi utilizada sem purificação na etapa seguinte.

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3350, 2971, 2928, 2839, 1645, 1437, 1374, 1293, 1164, 1075.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 5,69 (sl, 1H); 4,72 (sl, 2H); 4,19 (qt, $J = 6,9$ Hz, 1H); 2,23 – 2,07 (m, 4H); 2,03 – 1,81 (m, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,52 – 1,38 (m, 1H); 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 149,8; 149,7; 140,9; 140,8; 121,4; 120,2; 108,5; 71,8; 71,5; 41,2; 41,1; 30,4; 30,2; 27,5; 27,4; 24,4; 23,8; 21,7; 21,3; 20,7; 20,7.

5.2.1.4.2. (*4S*)-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno (**150**)



A uma solução de 12 mL (69,2 mmol) de cloreto de oxalila em 100 mL de CH₂Cl₂ anidro, a -78 °C e sob atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de 0,92 mL (21,7 mmol) de DMSO em 4 mL de CH₂Cl₂ anidro. Após 1 h, uma solução de 5,0 g (30,1 mmol) dos álcoois **149** em 42 mL de CH₂Cl₂ anidro foi adicionada gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 1 h a -78 °C. A seguir, 38 mL de Et₃N foram adicionados e a solução foi mantida à mesma temperatura por mais 1 h. Em seguida, o banho de acetona foi removido e a mistura reacional foi interrompida pela adição de 100 mL de H₂O. A fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com uma solução aquosa de HCl 10 % (5 x 100 mL), água (3 x 100 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido **150** (4,70 g, 28,6 mmol, 95 %) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

[α]_D: -124 (c 2,1; CHCl₃).

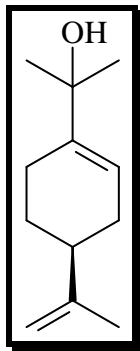
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3080, 2967, 2933, 1668, 1641, 1433, 1385, 1246, 1198, 1069, 889.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 6,92 (sl, 1H); 4,77 (sl, 1H); 4,73 (sl, 1H); 2,56 – 2,32 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 2,26 – 2,05 (m, 3H); 1,95 – 1,84 (m, 1H); 1,76 (s, 3H); 1,51 – 1,30 (m, 1H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 198,8; 148,5; 140,1; 139,1; 109,1; 40,1; 31,3; 26,8; 25,1; 23,3; 20,6.

EI-MS (70eV), m/z: Encontrado: 165, 1280; Calculado para C₁₁H₁₆O + H: 165, 1279.

5.2.1.4.3. (4S)-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol (151)



A uma solução de 4,8 g (29,2 mmol) da enona (*S*)-**150** em 200 mL de THF seco, sob atmosfera inerte, foram adicionados, gota a gota, 35 mL de MeLi 1 mol/L, à temperatura de 0 °C. Após 3 h de reação, adicionou-se 200 mL de solução saturada de NH₄Cl e a fase orgânica foi extraída com Et₂O (3 x 200 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com uma solução saturada de NaCl (200 mL), e secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, obteve-se 4,7 g (26,1 mmol, 90 %) do álcool alílico (*S*)-**151** como um óleo ligeiramente amarelo, suficientemente puro para ser utilizado na etapa seguinte sem purificação.

[α]_D: -76 (c 1,3; CHCl₃).

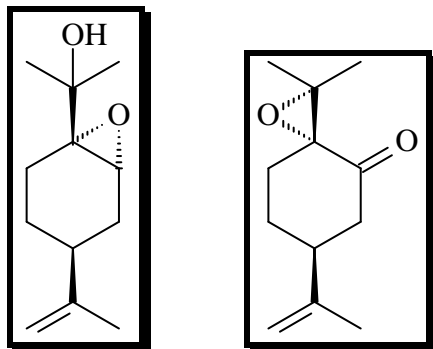
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3376, 2973, 2927, 2839, 1644, 1437, 1373, 1150, 950, 887, 840.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 5,75 (sl, 1H); 4,71 (sl, 2H); 2,29 – 2,11 (m, 4H); 2,10 – 1,47 (m, 4H); 1,74 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,31 (s, 3H);

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 149,8; 143,5; 118,3; 108,4; 72,7; 40,9; 30,5; 28,8 (2C); 27,9; 24,8; 20,7.

EI-MS (70eV), m/z: encontrado:180,1557; Calculado para C₁₂H₂₀O + H: 180,1514.

5.2.1.4.4. 2-[(1*S*,4*S*,6*R*)-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptil]-propan-2-ol (152) e (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona (146a)



Uma solução de 5,0 g (27,7 mmol) do álcool terciário **151** em 175 mL de CH₂Cl₂ seco foi adicionada a uma mistura contendo 23,9 g (111 mmol) de PCC e 9,1 g (111 mmol) de NaOAc em 175 mL de CH₂Cl₂ anidro, sob agitação e à temperatura ambiente. Após 18 h, 150 mL de Et₂O foram adicionados e a mistura foi filtrada em sílica gel, utilizando EtOAc como eluente. Após remoção do solvente em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, o produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : EtOAc como mistura eluente, em uma proporção de 95 : 5, obtendo-se 2,56 g (13,0 mmol, 47 %) do epoxiálcool **152** e 1,23 g (6,3 mmol, 23 %) da epoxicetona **146a**.

Dados para o composto 152:

$[\alpha]_D$: -37 (*c* 1,8; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3469, 3081, 2973, 2932, 1644, 1370, 1181, 1153, 956.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4,73 (s, 1H); 4,69 (s, 1H); 3,48 (s, 1H); 2,30 – 2,05 (m, 3H); 2,00 (ddd, *J* = 15,3, 6,0, 2,8 Hz, 1H); 1,84 – 1,56 (m, 3H); 1,70 (s, 3H); 1,29 – 1,08 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,23 (s, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 148,6; 109,1; 69,9; 64,9; 56,4; 36,6; 30,4; 26,6; 25,2; 24,5; 24,3; 20,9;

Dados para o composto 146a:

$[\alpha]_D$: -39 (*c* 1,7; CHCl₃).

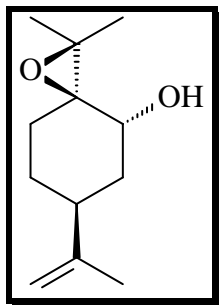
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2967, 2864, 1724, 1646, 1454, 1378, 1278, 1118, 909.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4,81 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 2,72 – 2,65 (m, 1H); 2,55 – 2,47 (m, 1H); 2,25 – 1,90 (m, 4H); 1,77 (s, 3H); 1,75 – 1,48 (m, 1H); 1,46 (s, 3H); 1,24 (s, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 206,1; 146,4; 110,1; 70,1; 63,2; 47,9; 45,1; 29,7; 29,6; 20,4; 19,5; 19,2.

EI-MS (70eV), m/z: Encontrado: 195,1329; Calculado para C₁₂H₁₈O₂ + H: 195,1385.

5.2.1.4.5. (3R,4R,6S)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol (157)



A uma solução de 600 mg (3,06 mmol) do epoxiálcool **152** em 45 mL de *t*-BuOH foram adicionados 858 mg (7,65 mmol) de *t*-BuOK. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 17 h, à temperatura de 40 °C. Em seguida, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório e uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL) foi adicionada. A solução aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 30 mL). Os extratos foram combinados, lavados com 60 mL de H₂O, secos com Na₂SO₄ e o solvente foi removido. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel, utilizando hexano : EtOAc, em uma proporção de 95 : 5, v/v, obtendo-se 374 mg (1,90 mmol, 63 %) do epoxiálcool **157** e 168 mg (0,85 mmol, 29 %) do epoxiálcool de partida.

$[\alpha]_D$: -49 (*c* 1,8; CHCl₃).

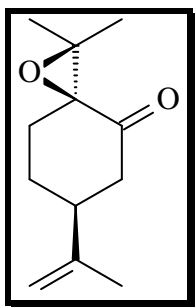
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3439, 3082, 3007, 2933, 2860, 1643, 1451, 1433, 1216, 1154, 1092, 984.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4,73 (s, 2H); 3,78 (s, 1H); 2,45 – 2,37 (m, 1H); 2,17 – 2,08 (m, 1H); 2,00 – 1,84 (m, 2H); 1,83 – 1,64 (m, 2H); 1,74 (s, 3H); 1,57 – 1,44 (m, 2H); 1,42 (s, 3H); 1,35 (s, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 149,3; 109,0; 69,3; 65,6; 63,3; 37,4; 36,4; 28,3; 24,8; 20,7 (2C).

P. F.: 49 – 52 °C.

5.2.1.4.6. (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (146b)



A uma solução de 7,15 mL (41 mmol) de cloreto de oxalila em 60 mL de CH₂Cl₂ anidro, a -78 °C e sob atmosfera inerte, foi adicionada gota a gota uma solução de 0,53 mL (12,5 mmol) de DMSO em 3 mL de CH₂Cl₂ anidro. Após 1 h, uma solução de 3,5 g (17,8 mmol) do álcool **157** em 25 mL de CH₂Cl₂ anidro foi adicionada gota a gota e a mistura resultante foi agitada por mais 2,5 h a -78 °C. A seguir, 23 mL de Et₃N foram adicionados e a solução foi mantida à mesma temperatura por mais 1,5 h. Em seguida, o banho de acetona foi removido e adicionou-se 60 mL de H₂O. A fase orgânica foi separada e lavada sucessivamente com uma solução aquosa de HCl 10 % (5 x 100 mL), água (3 x 100 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 100 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto

bruto obtido (3,3 g, 16,8 mmol, 95 %) foi utilizado na etapa seguinte sem purificação. Para fins analíticos, uma pequena amostra do produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, empregando a mistura eluente hexano : EtOAc, na polaridade de 90 : 10, obtendo-se **146b** como um sólido branco.

$[\alpha]_D^{25}$: + 28 (*c* 1,7; CHCl₃).

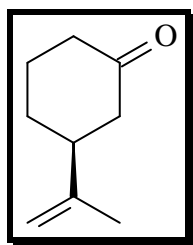
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3000, 2962, 2886, 1710, 1641, 1453, 1375, 1281, 1175, 1113, 1086, 899, 833.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4,94 (s, 1H); 4,79 (s, 1H); 2,86 – 2,77 (m, 2H); 2,45 – 2,38 (m, 1H); 2,14 – 1,94 (m, 3H); 1,83 – 1,73 (m 1H); 1,77 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,25 (s, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 207,3; 145,7; 113,2; 70,1; 63,8; 46,8; 42,0; 26,9; 26,4; 22,1; 20,0 (2C).

P. F.: 67– 69 °C.

5.2.1.4.7. (*S*)-3-isopropenilciclohexanona (**147**)



Uma suspensão 60 %, em óleo mineral, de NaH (371 mg, 9,3 mmol) sob argônio foi lavada com hexano (3 x 5 mL) para remoção do óleo, seguido da adição de 10 mL de THF anidro. A esta suspensão foi adicionado uma solução contendo tiofenol (1,53 g, 13,9 mmol) em 15 mL de THF anidro. A suspensão permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 40 min. e, então, uma solução de 600 mg (3,1 mmol) contendo as epoxicetonas **146** em 4,5 mL de THF foi

adicionada, à temperatura de 95 °C por 24 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e foram adicionados 5 g de gelo picado, permanecendo sob agitação por 15 min. A mistura foi extraída com Et₂O (3 x 15 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas sob Na₂SO₄. O solvente foi removido lentamente em evaporador rotatório, evitando perdas devido à volatilidade do composto **147**. O produto bruto foi então purificado por coluna cromatográfica utilizando benzeno como eluente, obtendo-se 385 mg (2,8 mmol, 90 %) da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**147**).

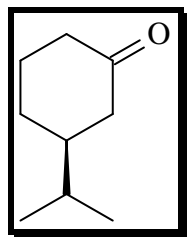
[α]_D: -17 (*c* 1,7; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3417, 2924, 1717, 1646, 1456, 1378, 1316, 1271, 1223, 892.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 4,78 (sl, 1H); 4,73 (sl, 1H); 2,46 – 2,27 (m, 5H); 2,10 – 2,05 (m, 1H); 1,96 – 1,89 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,71 – 1,53 (m, 2H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS) δ (ppm): 211,5; 147,4; 109,9; 46,7; 45,6; 41,2; 29,9; 25,1; 20,5;

5.2.1.4.8. (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**)



A uma solução de 200 mg (1,45 mmol) de (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**147**) em 3 mL de MeOH, foi adicionado 1,0 mg de PtO₂. A mistura foi mantida sob 1,0 atm de H₂ e agitada vigorosamente durante 1 h. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo como eluente CH₂Cl₂. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 192 mg (1,37 mmol, 94 %) de (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**) após purificação por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 95 : 5, v/v.

$[\alpha]_D$: -96 (*c* 1,36; CHCl₃).

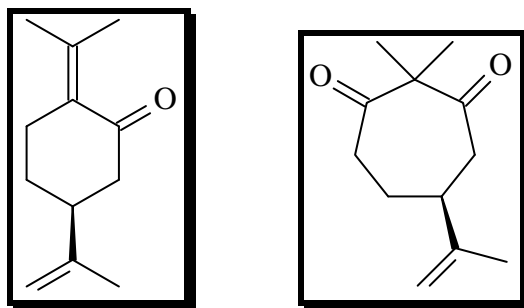
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3425, 2920, 1720, 1644, 1453, 1385, 1261, 1214.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,46 – 2,16 (m, 3H); 2,16 – 2,00 (m, 2H); 1,92 – 1,80 (m, 3H); 1,46 – 1,34 (m, 1H); 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 212,5; 45,3; 45,2; 41,4; 32,4; 28,2; 25,5; 19,5; 19,2;

5.2.1.5. Preparação da (*S*)-5-isopropil-2-(propan-2-ilideno)cicloexanona (**165**) e 5-(*S*)-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**166**)

5.2.1.5.1. (*S*)-5-isopropenil-2-isopropilidencicloexanona (**162**) e (*S*)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)cicloheptano-1,3-diona (**163**)



Uma solução de 505 mg (2,6 mmol) das epoxicetonas **146** em 6,5 mL de tolueno anidro foi adicionada a 690 mg (2,6 mmol) de Mo(CO)₆. A mistura foi aquecida a 120 °C durante 4 h, observando-se o escurecimento do meio reacional. Após este período, a mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado, tendo como adsorventes celite e sílica gel, e eluente CH₂Cl₂. O produto bruto foi purificado em sílica gel, tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 99 : 1, v/v, obtendo-se 251 mg (1,41 mmol, 54 %) da enona **162** e 52 mg (0,27 mmol, 10 %) da cicloheptadiona **163**.

(S)-5-(prop-1-en-2-il)-2-(propan-2-ilidene)ciclohexanona (162)

[α]_D: -28 (*c* 1,3; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3082, 2858, 1681, 1644, 1602, 1439, 1372, 1127, 1073.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 4,76 (s, 1H); 4,72 (s, 1H); 2,73 (dt, *J* = 15,3, 4,2 Hz, 1H); 2,55 (ddd, *J* = 15,3, 4,2, 2,4 Hz, 1H); 2,45 (dt, *J* = 11,4, 3,6 Hz, 1H); 2,37 – 2,22 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 1,99 – 1,91 (m, 1H); 1,79 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,58 (ddd, 23,4, 11,8, 4,8 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 203,5; 147,5; 142,8; 131,4; 109,7; 47,3; 43,0; 29,3; 28,3; 23,0; 22,2; 20,5.

MS (ESI+): encontrado 178,1363, calculado. 178,1357.

(S)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)cicloheptan-1,3-diona (163)

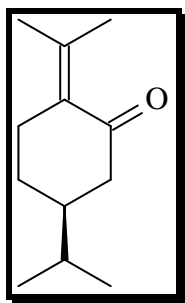
[α]_D: +79 (*c* 1,4; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3079, 2935, 1696, 1645, 1446, 1381, 1289, 1072, 987, 894.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 4,77 (s, 1H); 4,73 (s, 1H); 2,66 – 2,54 (m, 2H); 2,45 (dd, *J* = 6,9, 2,7 Hz, 1H); 2,44 – 2,36 (m, 2H); 2,09 – 1,98 (m, 1H); 1,84 – 1,65 (m, 1H); 1,72 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,25 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 212,2; 211,4; 147,6; 110,5; 61,4; 47,0; 45,7; 39,9; 33,1; 20,4; 20,3.

5.2.1.5.2. (S)- 5-isopropil-2-isopropildenecicloexanona (165)



Em um reator, foram adicionados 150 mg (0,841 mmol) de enona **163**, 156 mg de $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ e 15mL de benzeno. O sistema foi fechado e mantido a 3 atm de H_2 durante 12 h. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo como eluente CH_2Cl_2 . O solvente foi removido em evaporador rotatório e o produto bruto foi purificado em sílica gel, tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 99 : 1, v/v, obtendo-se 142 mg (0,79 mmol, 94 %) da 5-(S)-isopropil-2-isopropildenecicloexanona (**167**).

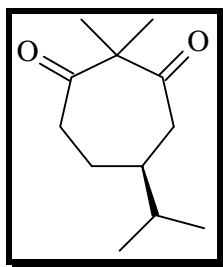
$[\alpha]_{\text{D}}$: -19 (*c* 1,3; CHCl_3).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3085, 2848, 1685, 1636, 1606, 1438, 1371, 1145, 1079.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2,74 (dt, $J = 15,3, 4,2$ Hz, 1H); 2,48 (ddd, $J = 15,0, 4,2, 2,4$ Hz, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,09 (dd, $J = 15,7, 11,7$ Hz, 1H); 1,99 (s, 3H); 1,88 (m, 1H); 1,78 (s, 3H); 1,7 – 1,44 (m, 3H); 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 204,6; 141,9; 132,0; 46,0; 42,5; 32,1; 28,7; 27,7; 22,9; 22,1; 19,5; 19,2.

5.2.1.5.3. (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (166)



A uma solução de 200 mg (1,03 mmol) da dicetona **164** em 3 mL de MeOH, foi adicionado 1,0 mg de PtO₂. A mistura foi mantida sob 1,0 atm de H₂ e agitada vigorosamente durante 1 h. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo como eluente CH₂Cl₂. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 172 mg (0,88 mmol, 85 %) da (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**168**) após purificação por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 97 : 3, v/v.

[α]_D: +85 (*c* 1,4; CHCl₃).

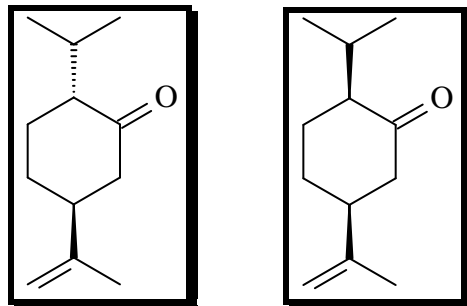
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3075, 2982, 1694, 1640, 1439, 1376, 1330, 1291, 1114.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,56 – 2,26 (m, 4H); 1,98 – 1,86 (m, 1H); 1,78 – 1,58 (m, 3H); 1,23 (s, 6H, Me); 0,89 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 212,8; 212,6; 61,4; 46,0; 43,9; 39,9; 33,2; 20,5; 20,4; 19,2; 18,9.

5.2.1.6. Preparação da (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilciclohexanona (171a)

5.2.1.6.1. (2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexanona (168a) e (2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)ciclohexanona (168b)



Uma suspensão de 861 mg (6,7 mmol) de telúrio em pó e 618 mg (16,3 mmol) de NaBH_4 em 18 mL de etanol anidro foi refluxada sob argônio durante 2 h. A seguir a solução foi resfriada à temperatura ambiente e adicionou-se uma solução de 300 mg (1,68 mmol) da enona **162** em 4,5 mL de etanol anidro. A mistura resultante foi mantida à temperatura de 90 °C, sob atmosfera inerte, durante 24 h. Após este período filtrou-se a mistura em funil de vidro sinterizado, tendo como adsorvente celite e eluente hexano. O produto bruto foi purificado em sílica gel, obtendo-se 165 mg (0,91 mmol, 54 %) de **168a** e 84 mg (0,46 mmol, 28 %) de **168b**.

(2R, 5S)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (168a)

$[\alpha]_D$: +16 (*c* 1,33; CHCl_3).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2956, 2937, 1709, 1645, 1179, 1082, 891.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 4,75 (s, 1H); 4,73 (s, 1H); 2,48 – 2,24 (m, 3H); 2,20 – 2,05 (m, 3H); 2,04 – 1,93 (m, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,69 – 1,53 (m, 1H); 1,49 – 1,31 (m, 1H); 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 211,8; 147,5; 109,5; 56,0; 47,5; 46,9; 30,6; 27,7; 25,8; 21,1; 20,4; 18,6.

MS (ESI+): encontrado 180,1506, calculado 180,1514.

(2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (168b)

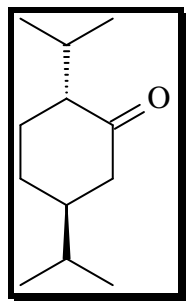
$[\alpha]_D$: -88 (*c* 1,33; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2958, 2869, 1708, 1644, 1369, 1246, 893.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 4,79 (s, 1H); 4,71 (s, 1H); 2,49 – 2,28 (m, 3H); 2,15 – 1,91 (m, 3H); 1,80 – 1,64 (m, 3H); 1,74 (s, 3H, Me); 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 214,2; 147,4; 110,3; 57,2; 45,7; 44,5; 26,9; 26,4; 25,8; 20,9; 20,7; 19,8.

5.2.1.6.2. (2*R*, 5*S*)-2,5-diisopropilcicloexanona (171a)



A uma solução de 134 mg (0,76 mmol) da cetona **168a** em 2 mL de MeOH, foi adicionado 1,0 mg de PtO₂. A mistura foi mantida sob 1atm de H₂ e agitada vigorosamente durante 1 h. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo como eluente CH₂Cl₂. O solvente foi removido em evaporador rotatório, obtendo-se 132 mg de produto bruto. A mistura foi purificada por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 99 : 1, v/v, obtendo-se 122 mg (0,67 mmol, 88 %) da *trans*-2,5-diisopropilcicloexanona (**171a**).

$[\alpha]_D$: +14 (*c* 1,51; CHCl₃).

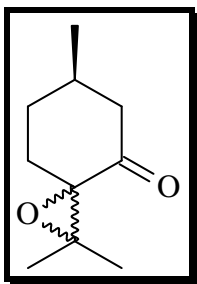
IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2958, 2872, 1711, 1467, 1387, 1369, 1238, 1196.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2,36 (ddd, $J = 12,9, 3,3, 2,1$ Hz, 1H); 2,22 – 1,98 (m, 4H); 1,95 – 1,82 (m, 1H); 1,65 – 1,44 (m, 2H); 1,43 – 1,22 (m, 2H); 0,96 – 0,82 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 213,0; 56,2; 46,5; 46,1; 32,6; 28,8; 27,9; 25,9; 21,2; 19,6; 19,3; 18,6.

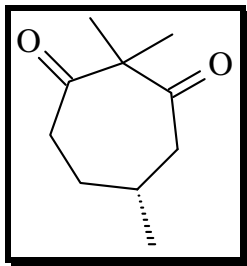
5.2.1.7. (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (175)

5.2.1.7.1. Óxido de pulegona: (*R*)-2,2,6-trimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (174)



A uma solução de 3,0 g (19,7 mmol) de (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em 20 mL de MeOH, foram adicionados, à temperatura de 0 °C, 6,6 mL de solução H_2O_2 30 % e 1,5 mL de solução 6,6 mol/L de KOH. A seguir, a solução resultante foi agitada a 0 °C durante 2 h e à temperatura ambiente durante 3 h. Após este período, a solução resultante foi colocada em 100 mL de H_2O e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com Et_2O (4 x 40 mL), os extratos orgânicos foram unidos e secou-se com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi removido em evaporador rotatório e em bomba de alto vácuo, obtendo-se 2,95 g (17,5 mmol, 89 %) de óxido de pulegona, que foi utilizado sem purificação na etapa seguinte.

5.2.1.7.2. (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (175)



A uma solução de 2,0 g (11,9 mmol) de óxido de pulegona (**174**) em 40 mL de benzeno anidro, foram adicionados 3,0 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. A mistura resultante foi refluxada por 5 min. Após a adição de 40 mL de benzeno, a solução foi lavada com H_2O (2 x 40 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, o solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo. Após cromatografia em coluna, tendo-se como mistura eluente hexano: EtOAc, em uma proporção de 100 : 1, v/v, obteve-se 1,90 g (11,3 mmol, 95%) da (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (**175**).

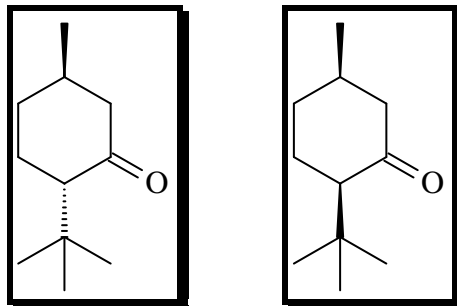
$[\alpha]_{\text{D}}$: -99 (*c* 1,5; CHCl_3).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2970, 2885, 1689, 1463, 1379, 1292, 1114, 1084, 1027.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2,53 (dt, $J = 12,0, 2,9$ Hz, 1H); 2,44 – 2,32 (m, 3H); 2,10 – 1,94 (m, 2H); 1,56 – 1,45 (m, 1H); 1,23 (s, 6H); 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 212,5; 211,5; 61,4; 48,3; 39,7; 35,7; 35,0; 22,9; 20,5; 20,4.

5.2.1.8. (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilciclohexanona (172a) e (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilciclohexanona (172b)



A uma solução de 0,92 g (4,83 mmol) de CuI em 10 mL de Et₂O anidro, foram adicionados, a 0 °C e gota a gota, 6,44 mL de solução de MeLi 1,5 mol/L. A mistura foi agitada durante 10 min. e sob atmosfera inerte. A seguir, adicionou-se 0,5 g (3,28 mmol) de (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em 2 mL de Et₂O anidro. A mistura resultante foi agitada por 2 h a 0 °C e 12 h à temperatura ambiente. A seguir, a solução foi colocada em 9 mL de solução HCl 2 mol/L. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 20mL). Os extratos orgânicos foram unidos e lavados com 20 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, tendo como mistura eluente hexano : EtOAc, em uma proporção de 100 : 1, v/v, obtendo-se 0,31 g (1,84 mmol, 56 %) do isômero *trans*-**172a** e 0,11g (0,61 mmol, 19 %) do isômero *cis*-**172b**.

Isômero *trans*: (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (172a)

[α]_D: -13 (c 1,34; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 1714, 1456, 1363, 1270, 1217, 1124.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,26 – 2,16 (m, 1H); 2,15 – 1,90 (m, 4H); 1,90 – 1,76 (m, 1H); 1,44 – 1,18 (m, 2H); 0,97 – 0,94 (2 s, 12H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 212,0; 59,2; 52,4; 36,3; 34,7; 31,6; 28,5; 27,6; 22,3.

Isômero *cis*: (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (172b)

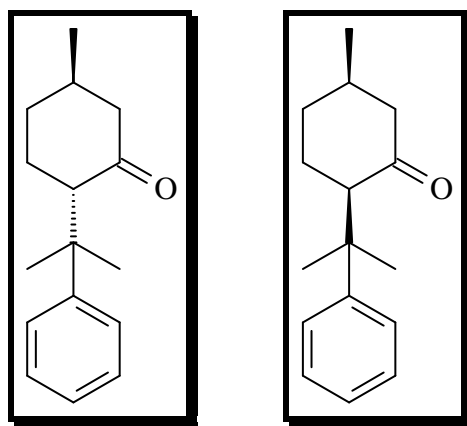
$[\alpha]_D$: +51 (*c* 1,34; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2957, 2872, 1710, 1465, 1365, 1281, 1237, 1126.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,47 (dd, *J* = 12,9 e 5,4 Hz, 1H); 2,32 – 2,20 (m, 1H); 2,14 – 1,85 (m, 3H); 1,84 – 1,72 (m, 2H); 1,64 – 1,54 (m, 1H); 0,98 (s, 9H); 0,94 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 213,0; 59,2; 50,3; 32,4; 32,1; 31,3; 27,9; 24,5; 19,4.

5.2.1.9. (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173a) e (2*R*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173b)



A uma solução de 0,15 g (0,79 mmol) de CuI em 7,5 mL de Et₂O anidro, a 0 °C e sob atmosfera inerte, foram adicionados 11,2 mL (11,2 mmol) de uma solução de PhMgBr 1,0 mol/L. Após 30 min., adicionou-se 1,0 g (6,57 mmol) de (*R*)-(+)-pulegona (**79**) em 2,5 mL de Et₂O anidro. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 12 h. A seguir, adicionou-se 5 mL de H₂O, 5 mL de uma solução de 10 g de NH₄Cl em 200 mL de H₂O e 3 mL de solução HCl 37 %. A fase orgânica foi separada e a solução aquosa foi extraída com Et₂O (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com solução saturada de NaHCO₃. A fase

orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente removido em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna, tendo como eluente a mistura hexano : EtOAc, em uma proporção de 100 : 1, v/v, obtendo-se 0,53 g (2,3 mmol, 35 %) do isômero *trans*-**173a** e 0,54 g (2,37 mmol, 36 %) do isômero *cis*-**173b**.

Isômero *trans*: (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173a)

[α]_D: -43 (*c* 1,0; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2955, 2871, 1710, 1598, 1497, 1446, 1364, 758.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 7,38 – 7,24 (m, 4H); 7,20 – 7,12 (m, 1H); 2,68 (dd, *J* = 13,8 e 4,5 Hz, 1H); 2,24 (ddd, *J* = 12,6, 3,6, 2,4 Hz, 1H); 2,01 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H); 1,90 – 1,70 (m, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,30 – 1,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 211,2; 149,8; 127,9; 125,7; 125,4; 59,4; 52,3; 38,9; 36,2; 34,6; 28,9; 26,4; 23,8; 22,2.

Isômero *cis*: (2*R*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (173b)

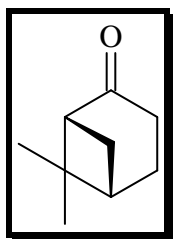
[α]_D: +92 (*c* 1,0; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2957, 2869, 1710, 1447, 1382, 1122, 767.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 7,36 – 7,24 (m, 4H); 7,20 – 7,13 (m, 1H); 2,70 – 2,60 (m, 1H); 2,47 (dd, *J* = 12,9 e 5,4 Hz, 1H); 2,32 – 2,20 (m, 1H); 1,99 (ddd, *J* = 13,2, 4,8 e 1,5 Hz, 1H); 1,76 – 1,54 (m, 4H); 1,46 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 0,90 (dd, *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 212,2; 149,3; 127,9; 125,8; 125,5; 59,6; 50,2; 39,4; 32,1; 31,2; 27,1; 24,8; 23,9; 19,2.

5.2.1.10. (+)-Nopinona (178)



A uma solução de 4,0 g (29,4 mmol) de (-)- β -pineno (**177**) em 120 mL de MeCN e 120 mL de CCl_4 , foi adicionada uma solução de 12,58 g (58,72 mmol) de NaIO_4 em 176 mL de H_2O , seguido da adição de 168 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. A mistura foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. A seguir, adicionou-se 250 mL de solução saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com EtOAc (3 x 200mL). Os extratos orgânicos foram unidos e removeu-se o solvente em evaporador rotatório. A mistura resultante foi destilada, obtendo-se 3,29 g (23,8 mmol, 81 %) de (+)-nopinona (**178**).

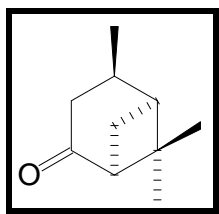
$[\alpha]_D$: +30 (*c* 4,0; MeOH).

IV (filme) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2951, 1715, 1459, 1413, 1370, 1200, 1030.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 2,66 – 2,48 (m, 3H); 2,34 (ddd, $J = 15,0, 9,0, 2,1$ Hz, 1H); 2,28 – 2,22 (m, 1H); 2,11 – 1,90 (m, 2H); 1,59 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H); 1,33 (s, 3H); 0,85 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 214,7; 57,8; 41,0; 40,2; 32,6; 25,7; 25,1; 21,5; 21,2.

5.2.1.11. *cis*-Verbanona (180)



A uma mistura de 1,0 g (6,7 mmol) de verbenona (**179**) e 2,72 g (20 mmol, 3,22 mL) de limoneno foram adicionados 0,46 g de Pd/C 10 %. A mistura foi refluxada à temperatura de 185 °C durante 30 min. A seguir, o catalisador foi removido por filtração em sílica tendo-se como eluente EtOAc. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, obtendo-se 875 mg (5,74 mmol, 86%) da cis-verbanona (**180**).

$[\alpha]_D$: -29 (*c* 1,0; CHCl₃).

IV (filme) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2957, 1713, 1472, 1377, 1250, 1200, 755.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 2,81 (dd, *J* = 19,8, 10,8 Hz, 1H); 2,60 – 2,49 (m, 2H); 2,49 – 2,20 (m, 2H); 2,15 – 2,05 (m, 2H); 1,35 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H); 1,28 (s, 3H); 1,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H); 0,95 (s, 3H).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 214,3; 57,9; 47,3; 41,3; 40,1; 31,0; 28,3; 26,9; 24,5; 20,9.

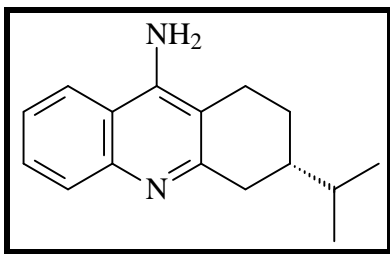
5.2.2. Preparação das 9-amino-1,2,3,4-tetraidroacrininas quirais

Procedimento geral

A uma solução da cetona (1,1 equiv.) em tolueno anidro adicionou-se a antranilonitrila (1,0 equiv.) e BF₃.Et₂O (1,2 equiv.) sob atmosfera inerte. A mistura reacional foi agitada sob refluxo (120 °C) durante 24 h. A seguir, removeu-se o solvente por decantação, o sólido resultante foi dissolvido em solução aquosa 2 mol/L de NaOH e a mistura foi agitada durante 24 h sob refluxo (110 °C). Após resfriamento, o composto orgânico foi extraído com CHCl₃ (3 x 10 mL), os extratos orgânicos foram unidos e secou-se com NaSO₄ anidro. O solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, obtendo-se um sólido de coloração amarelo parda. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em sílica gel, tendo-se como mistura eluente

hexano : EtOAc ou CH₂Cl₂ : MeOH e analisados por espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, espectroscopia no infravermelho, desvio ótico, ponto de fusão e massas de alta resolução.

5.2.2.1. (3S)- 9-amino-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (199)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **148** (200 mg, 1,43 mmol), tolueno (4 mL), antranilonitrila (154 mg, 1,30 mmol) e BF₃.Et₂O (0,20 mL, 1,57 mmol) forneceram a amina **199** (264 mg, 1,10 mmol, 84 %).

[α]_D: -52 (c 1,64; CHCl₃).

P.F.: 119 – 123 °C.

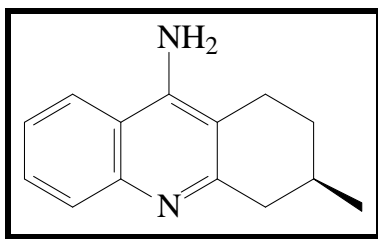
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3489, 3330, 3170, 2954, 1637, 1577, 1500, 1427, 1377, 754.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H5); 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H8); 7,55 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H6); 7,34 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H7); 4,83 (sl, 2H, NH₂); 3,10 (ddd, *J* = 16,8, 7,8, 2,1 Hz, 1H, H4a); 2,72 (dd, *J* = 16,8, 10,8 Hz, 1H, H4b); 2,70 (m, 1H, H1a); 2,52 (m, 1H, H1b); 2,08 (m, 1H, H2a); 1,61 (m, 2H, H2b e H3); 1,49 (m, 1H, CH-Me); 0,99 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H, Me).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 158,5 (C4a); 146,6 (C5a); 146,2 (C9); 128,5 (C5); 128,2 (C6); 123,8 (C7); 119,8 (C8); 116,9 (C8a); 110,1 (C9a); 40,2 (CH-Me); 37,2 (C4); 32,0 (C3); 26,1 (C2); 23,8 (C1); 19,9 (Me); 19,4 (Me).

MS (ESI+): encontrado 240,1618, calculado 240,1626.

5.2.2.2. (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (197)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **77** (200 mg, 1,78 mmol), tolueno (5 mL), antranilonitrila (191 mg, 1,62 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,25 mL, 1,94 mmol) forneceram a amina **197** (282 mg, 1,33 mmol, 82 %).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +38 (*c* 1,5; CHCl_3).

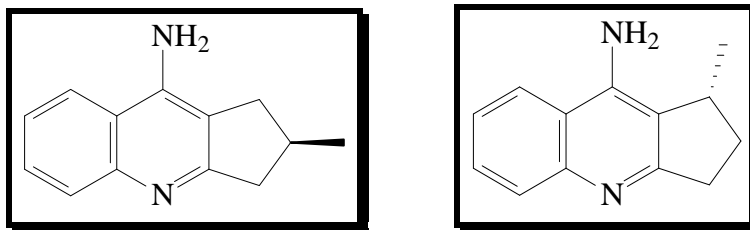
P.F.: 196 – 198 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3484, 3293, 3055, 2919, 1643, 1565, 1498, 1437, 1376, 1279.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8); 7,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H6); 7,35 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H, H7); 4,84 (sl, 2H, NH_2); 3,11 (ddd, $J = 17,2, 4,8, 2,1$ Hz, 1H, H4b); 2,63 (dd, $J = 17,2, 10,5$ Hz, 1H, H4a); 2,60 (m, 2H, H1); 2,00 (m, 2H, H2b e H3); 1,50 (m, 1H, H2a); 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 158,1 (C4a); 146,5 (C5a); 146,3 (C9); 128,4 (C5); 128,3 (C6); 123,7 (C7); 119,8 (C8); 117,0 (C8a); 109,6 (C9a); 42,1 (C4); 30,5 (C2); 28,7 (C3); 23,2 (C1); 21,4 (Me).

5.2.2.3. (2R)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a) e (1R)-9-amino-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189b)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **132** (200 mg, 2,04 mmol), tolueno (6 mL), antranilonitrila (219 mg, 1,85 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,28 mL, 2,22 mmol) forneceram as aminas **189a** (206 mg, 1,04 mmol, 56 %) e **189b** (70 mg, 0,35 mmol, 19 %). Neste caso, a purificação por cromatografia em sílica gel tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc em uma proporção de 85 : 15, forneceu apenas uma pequena quantidade do isômero **189a** na forma pura.

(2R)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189a)

$[\alpha]_D$: -2 (*c* 1,1; CHCl_3).

P.F.: 154 – 156 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3411, 3352, 3234, 2950, 1660, 1570, 1514, 1440, 1384.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,95 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H5); 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H8); 7,56 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H6); 7,36 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H7); 4,82 (sl, 2H, NH_2); 3,24 (dd, $J = 16,0, 7,5$ Hz, 1H, H3b); 3,00 (dd, $J = 15,0, 7,8$ Hz, 1H, H1b); 2,74 (dd, $J = 16,0, 7,2$ Hz, 1H, H3a); 2,67 (m, 1H, H2); 2,42 (dd, $J = 15,0, 6,3$ Hz, 1H, H1a); 1,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me);

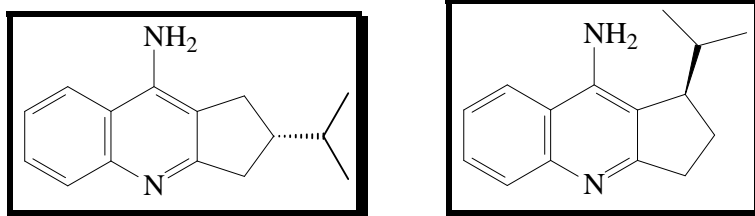
RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 166,9 (C3a); 147,7 (C4a); 145,1 (C9); 128,8 (C5); 128,2 (C6); 123,7 (C7); 119,9 (C8); 117,7 (C8a); 114,7 (C9a); 43,3 (C3); 35,5 (C1); 31,9 (C2); 21,2 (Me).

MS (ESI+): encontrado 198,1158, calculado 198,1157.

(1R)-9-amino-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (189b) (dados obtidos do produto bruto)

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 166,8 (C3a); 148,8 (C4a); 144,4 (C9); 128,3 (C5); 128,2 (C6); 123,7 (C7); 119,9 (C8); 119,7 (C8a); 114,7 (C9a); 34,8 (C1); 33,1 (C3); 31,5 (C2); 18,4 (Me).

5.2.2.4. **(2S)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a)** e **(1R)-9-amino-1-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196b)** isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (197b)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **140** (200 mg, 1,59 mmol), tolueno (5 mL), antranilonitrila (170 mg, 1,44 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,22 mL, 1,73 mmol) forneceram as aminas **196a** (172 mg, 0,76 mmol, 53 %) e **196b** (49 mg, 0,22 mmol, 15 %). Neste caso, a purificação por cromatografia em sílica gel tendo-se como eluente a mistura hexano : EtOAc em uma proporção de 85 : 15, forneceu apenas uma pequena quantidade do isômero **196a** na forma pura.

(2S)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196a)

$[\alpha]_{\text{D}}$: -18 (*c* 0,29; CHCl_3).

P.F.: 167 – 169 °C.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3444, 3359, 3243, 2956, 1650, 1569, 1438, 1384.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H5); 7,72 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H8); 7,57 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H6); 7,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H, H7); 4,67 (sl, 2H, NH_2); 3,18 (dd, $J = 16,6, 8,4$ Hz, 1H, H3a); 2,96 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Hz, 1H, H1a); 2,84 (dd, $J = 16,6, 9,6$ Hz, 1H, H3b); 2,52 (dd, 15,2, 8,4 Hz, 1H, H1b); 2,28 (m, 1H, H2); 1,73 (m, 1H, CH-Me); 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me); 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me).

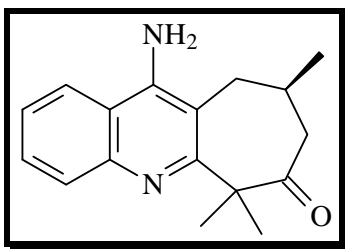
RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 166,8 (C3a); 148,1 (C4a); 144,4 (C9); 128,7 (C5); 128,4 (C6); 123,9 (C7); 119,9 (C8); 117,7 (C8a); 115,1 (C9a); 45,1 (CH-Me); 39,8 (C3); 33,6 (C2); 32,0 (C1); 21,1 (Me); 20,8 (Me).

MS (ESI+): encontrado 226,1468, calculado 226,1470

(1R)-9-amino-1-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (196b)

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 167,6 (C3a); 148,4 (C4a); 145,0 (C9); 128,6 (C5); 128,2 (C6); 123,6 (C7); 120,1 (C8); 117,8 (C8a); 117,5 (C9a); 46,8 (C1); 34,4 (C3); 30,2 (CH-Me); 23,9 (C2); 21,4 (Me); 17,5 (Me).

5.2.2.5. (9R)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6H-ciclohepta[b]quinolin-7(8H)-ona (205)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **175** (200 mg, 1,19 mmol), tolueno (4 mL), antranilonitrila (128 mg, 1,08 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,17 mL, 1,30 mmol) forneceram a amina **205** (226 mg, 0,84 mmol, 78 %).

$[\alpha]_D$: +17 (*c* 1,5; CHCl₃).

P.F.: 121 – 123 °C.

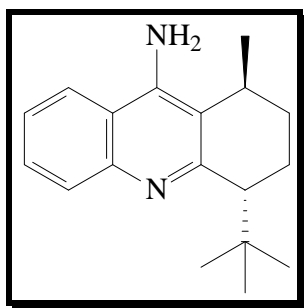
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3463, 3388, 3254, 2963, 1699, 1641, 1579, 1498, 1426, 1374.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H4); 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H1); 7,60 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H3); 7,42 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H2); 4,79 (sl, 2H, NH₂); 2,78 – 2,18 (m, 5H); 1,59 (s, 3H, Me-C6); 1,52 (s, 3H, Me-C6); 1,06 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, Me-C9).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 215,4 (C=O); 163,0 (C5a); 146,7 (C6a); 146,6 (C11); 129,8 (C7); 128,5 (C8); 124,8 (C9); 120,0 (C10); 117,8 (C10a); 108,8 (C11a); 56,3 (C5); 43,9 (C3); 32,8 (C2); 30,0 (C1); 24,5 (Me-C5); 24,4 (Me-C5); 20,4 (Me-C2).

MS (ESI+): encontrado 268,1570, calculado 268,1576.

5.2.2.6. (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (204)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **172a** (200 mg, 1,19 mmol), tolueno (4 mL), antranilonitrila (128 mg, 1,08 mmol) e BF₃.Et₂O (0,17 mL, 1,30 mmol) forneceram a amina **204** (168 mg, 0,63 mmol, 58 %).

$[\alpha]_D$: -111 (*c* 0,45; CHCl₃).

P.F.: 121 – 123 °C.

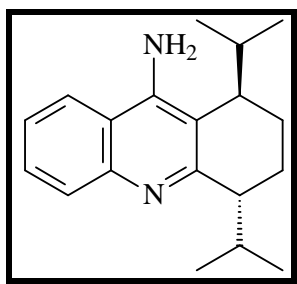
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3489, 3350, 3235, 2958, 1621, 1572, 1496, 1428, 1375.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5); 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8); 7,56 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H6); 7,37 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H7); 4,80 (sl, 2H, NH_2); 3,07 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H, H1); 2,85 (dd, $J = 5,4, 3,3$ Hz, 1H, H4); 2,27 (tdd, $J = 14,2, 6,6, 3,3$, 1H, H3a); 2,11 (ddd, $J = 14,2, 6,6, 3,3$, 1H, H2b); 2,04 (ddd, $J = 14,2, 5,4, 3,3$, 1H, H2a); 1,58 (dt, $J = 14,2, 3,3$ Hz, 1H, H3b); 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, Me-C1); 0,98 (s, 9H, 3Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 159,8 (C4a); 145,7 (C5a); 145,1 (C9); 129,0 (C5); 128,3 (C6); 123,9 (C7); 119,7 (C8); 117,5 (C8a); 116,3 (C9a); 48,7 (C4); 35,6 (C-Me); 30,4 (3Me, *t*Bu); 27,3 (C1); 26,7 (C2); 21,1 (C3); 19,9 (Me-C1).

MS (ESI+): encontrado 268,1938, calculado 268,1939.

5.2.2.7. (1*R*,4*R*)-9-amino-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (201)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **171a** (200 mg, 1,10 mmol), tolueno (3 mL), antranilonitrila (118 mg, 1,00 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,15 mL, 1,20 mmol) forneceram a amina **201** (137 mg, 0,48 mmol, 48 %).

$[\alpha]_D$: -45 (*c* 0,72; CHCl_3).

P.F.: 137 – 139 °C.

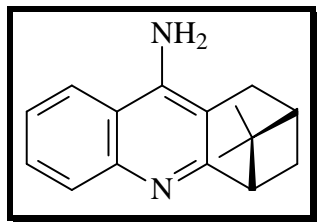
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3488, 3349, 3146, 2956, 1622, 1572, 1495, 1382.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5); 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8); 7,58 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H6); 7,39 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H7); 4,66 (sl, 2H, NH_2); 3,09 (m, 1H, H1); 2,90 – 2,70 (m, 2H, H4 e $\text{CH}-(\text{Me})_2$); 2,21 (m, 1H, $\text{CH}-(\text{Me})_2$); 2,02 (m, 1H, H2a); 1,89 (m, 2H, H3a e H3b); 1,56 (m, 1H, H2b); 1,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me); 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me); 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me); 0,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 161,8 (C4a); 145,9 (C5a); 145,6 (C9); 129,2 (C5); 128,1 (C6); 123,9 (C7); 119,8 (C8); 117,4 (C8a); 115,5 (C9a); 45,9 (C4); 39,2 (C1); 30,0 ($\text{CH}-(\text{Me})_2$); 29,8 ($\text{CH}-(\text{Me})_2$); 21,4 (Me); 21,1 (Me); 18,7 (Me); 17,2 (Me).

MS (ESI+): encontrado 282,2089, calculado 282,2096.

5.2.2.8. (2R, 4R)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (207)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **178** (200 mg, 1,45 mmol), tolueno (4 mL), antranilonitrila (156 mg, 1,32 mmol) e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,20 mL, 1,59 mmol) forneceram a amina **207** (179 mg, 0,75 mmol, 57 %).

$[\alpha]_{\text{D}}$: -32 (c 1,7; CHCl_3).

P.F.: 131 – 133 °C.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3363, 3240, 2959, 2933, 1638, 1567, 1502, 1433, 1376.

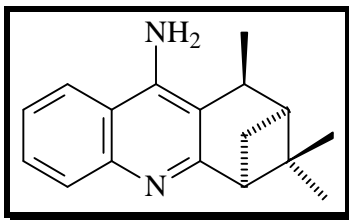
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5); 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8); 7,57 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H6); 7,38 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H, H7); 4,69 (sl, 2H, NH_2); 3,10 (t, $J =$

5,7 Hz, 1H, H4); 2,85 (m, 2H, H1a e H1b); 2,77 (dd, $J = 7,2, 3,0$, Hz, 1H, CH₂); 2,45 (m, 1H, H2); 1,43 (s, 3H, Me); 1,40 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, CH₂); 0,72 (s, 3H, Me).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 166,8 (C4a); 146,1 (C5a); 145,7 (C9); 128,7 (C5); 128,4 (C6); 124,1 (C7); 119,6 (C8); 118,5 (C8a); 107,8 (C9a); 50,4 (C4); 39,7 (C2); 39,5 (C3); 30,9 (C1); 27,7 (CH₂); 26,1 (Me); 21,2 (Me).

MS (ESI+): encontrado 238,1475, calculado. 238,1470.

5.2.2.9. (1S, 2S, 4S)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (208)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **180** (200 mg, 1,31 mmol), tolueno (4 mL), antranilonitrila (140 mg, 1,19 mmol) e BF₃.Et₂O (0,18 mL, 1,43 mmol) forneceram a amina **208** (189 mg, 0,75 mmol, 63%).

[α]_D: +15 (c 1,42; CHCl₃).

P.F.: 133 – 136 °C.

IV (KBr) ν_{\max} /cm⁻¹: 3378, 3254, 2959, 2933, 1644, 1554, 1502, 1453, 1388.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H5); 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H8); 7,56 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H6); 7,38 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H7); 4,72 (sl, 2H, NH₂); 3,19 (qd, $J = 7,2, 3,0$ Hz, 1H, H1); 3,04 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, H4); 2,71 (dt, $J = 9,9, 5,8$ Hz, 1H, CH₂); 2,34 (td, $J = 6,0, 3,0$ Hz, 1H, H2); 1,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, Me); 1,45 (s, 3H, Me); 1,34 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H, CH₂); 0,88 (s, 3H, Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 166,9 (C4a); 146,2 (C5a); 145,8 (C9); 128,6 (C5); 128,5 (C6); 124,1 (C7); 119,6 (C8); 119,1 (C8a); 112,4 (C9a); 51,8 (C4); 39,7 (C2); 48,3 (C1); 39,3 (C3); 35,1 (C2); 32,7 (CH_2); 27,1 (Me); 24,2 (Me); 17,4 (Me-C1).

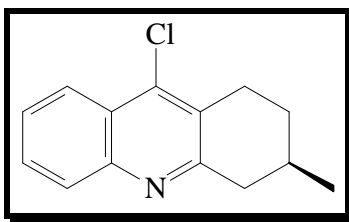
MS (ESI+): encontrado 252,1629, calculado 252,1626,.

5.2.3. Preparação das 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacrininas quirais

Procedimento geral

A uma mistura de ácido antranílico ou 4-cloroantranílico (1,05 equiv.) e da cetona (1,0 equiv.) foi adicionado, a 0 °C e sob atmosfera inerte, POCl_3 (6 equiv.). A seguir, a mistura foi mantida sob refluxo durante 3 h. Após este período, o excesso de POCl_3 foi removido em alto vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc. A solução resultante foi neutralizada com solução aquosa de K_2CO_3 10 % e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na_2SO_4 anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório e em bomba de alto vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em sílica gel, tendo-se como mistura eluente hexano : EtOAc e foram analisados por espectroscopia de RMN de ^1H , de ^{13}C , espectroscopia no infravermelho, desvio óptico, ponto de fusão e massas de alta resolução.

5.2.3.1. (3R)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (210)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **77** (300 mg, 2,68 mmol), ácido antranílico (385 mg, 2,81 mmol) e POCl_3 (1,6 mL, 16,1 mmol) forneceram 517 mg (2,23 mmol, 84 %) da (3R)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +62 (*c* 1,2; CHCl_3).

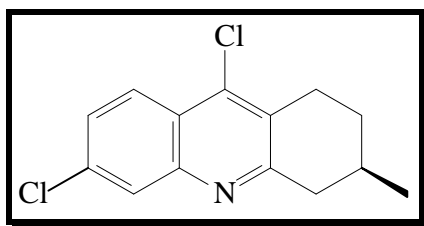
P.F.: 57 – 59 °C

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2947, 2862, 1583, 1553, 1481, 1456, 1394, 1313, 952, 825, 756.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H8); 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H5); 7,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H6); 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H, H7); 3,24 – 3,08 (m, 2H, H4 e H1); 2,81 (ddd, $J = 19,2, 11,1$ e $6,3$ Hz, 1H, H1); 2,67 (dd, $J = 19,2$ e $11,1$ Hz, 1H, H4); 2,10 – 1,90 (m, 2H, H2 e H3); 1,58 – 1,38 (m, 1H, H2); 1,11 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 159,1 (C4a); 146,5 (C10a); 141,3 (C9); 129,2 (C6); 128,5 (C5); 128,2 (C9a); 126,4 (C7); 125,2 (C8a); 123,5 (C8); 42,3 (C4), 30,5 (C2); 28,7 (C3); 27,0 (C1), 21,4 (Me).

5.2.3.2. (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (211)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **77** (300 mg, 2,68 mmol), ácido 4-cloroantranílico (482 mg, 2,81 mmol) e POCl_3 (1,6 mL, 16,08 mmol) forneceram 556 mg (2,09 mmol, 78 %) da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**).

$[\alpha]_{\text{D}}$: +56 (c 1,2; CHCl_3).

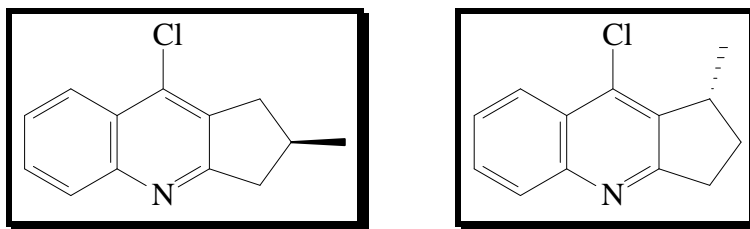
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2951, 2928, 2868, 1605, 1545, 1478, 1394, 1198, 1072, 922, 878, 814.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 7,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H8); 7,83 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H5); 7,31 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H, H7); 3,14 – 2,96 (m, 2H, H4 e H1); 2,71 (ddd, $J = 19,2,$

11,1 e 6,3 Hz, 1H, H1); 2,56 (dd, $J = 19,2$ e $11,1$ Hz, 1H, H4); 2,02 – 1,80 (m, 2H, H2 e H3); 1,50 – 1,30 (m, 1H, H2); 1,04 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, Me).

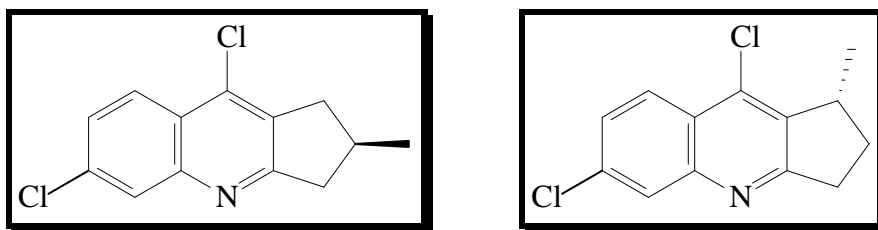
RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 160,5 (C4a); 146,8 (C10a); 141,2 (C9); 135,1 (C6); 128,5 (C9a); 127,4 (C5); 127,3 (C7); 125,0 (C8); 123,7 (C8a); 42,3 (C4); 30,4 (C2); 28,7 (C3); 26,9 (C1); 21,4 (Me).

5.2.3.3. (*R*)-9-cloro-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (212a) e (*R*)-9-cloro-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (212b)



De acordo com o procedimento experimental, cetona **132** (300 mg, 3,06 mmol), ácido antranílico (440 mg, 3,21 mmol) e POCl_3 (1,7 mL, 18,36 mmol) forneceram 262 mg (1,20 mmol, 39 %) do produto clorado **212a** e 154 mg (0,71 mmol, 23 %) do produto clorado **212b**.

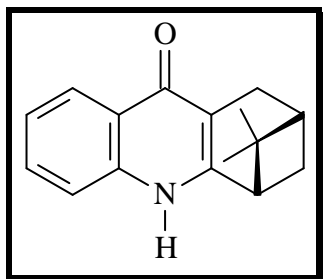
5.2.3.4. (*R*)-6,9-dicloro-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (213a) e da (*R*)-6,9-dicloro-1-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (213b)



De acordo com o procedimento experimental, cetona (300 mg, 3,06 mmol), ácido 4-cloroantranílico (551 mg, 3,21 mmol) e POCl_3 (1,7 mL, 18,36 mmol) forneceram 272 mg (1,08 mmol, 35 %) do produto clorado **213a** e 209 mg (0,83 mmol, 27 %) do produto clorado **213b**.

5.2.3.5. Preparação da (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215)

5.2.3.5.1. Acridinona 214

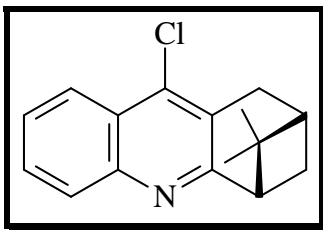


A mistura contendo 496 mg (3,62 mmol) de ácido antranílico e 500 mg (3,62 mmol) de (+)-nopinona foi aquecida à 120 °C durante 1 h, à 160 °C durante 1 h e à 210 °C durante 12 h. A seguir, a mistura resultante foi lavada com Et₂O (5 x 3 mL) e o resíduo sólido foi seco em bomba de alto vácuo a 100 °C obtendo-se 270 mg (1,13 mmol, 32 %) da acridinona **214**.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 11,6 (sl, 1H, H10); 8,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H8); 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H6); 7,50 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H5); 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H7); 2,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, H4); 2,77 – 2,48 (m, 4H, H1, H2 e H3); 1,39 (s, 3H, Me); 1,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H3); 0,74 (s, 3H, Me).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, DMSO), δ (ppm): 174,9 (C9); 156,3 (C4a); 138,7 (C10a); 130,4 (C6); 124,9 (C8a); 124,6 (C8); 122,5 (C7); 117,7 (C5); 110,6 (C9a); 45,1 (C4); 39,6 (C2); 30,3 (C3); 26,8 (C1); 25,5 (Me); 20,8 (Me).

5.2.3.5.2. (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (215)



Uma solução de 200 mg (0,835 mmol) da acridinona **214** e 0,48 mL (5,01 mmol) de POCl₃ foi refluxada sob atmosfera inerte durante 4 h. Após este período, o excesso de POCl₃ foi removido em alto vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc. A solução resultante foi neutralizada com solução aquosa de K₂CO₃ 10 % e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, obtendo-se 180 mg de produto bruto. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna tendo-se como mistura eluente hexano : EtOAc, em uma proporção de 95 : 5, v/v, obtendo-se 118 mg (0,46 mmol, 55 %) da (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**).

[α]_D: -18 (*c* 1,2; CHCl₃).

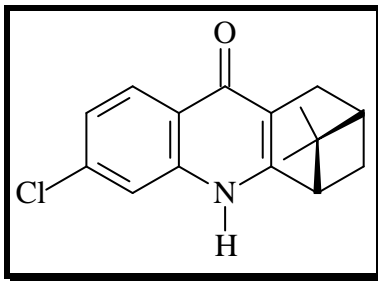
IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2968, 2951, 2920, 1601, 1558, 1487, 1373, 931, 758.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H8); 7,99 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H5); 7,64 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H6); 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H7); 3,19 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, H4); 3,12 – 3,05 (m, 2H, H1); 2,83 – 2,74 (m, 1H, H3); 2,46 – 2,38 (m, 1H, H2); 1,44 (s, 3H, Me); 1,36 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H3); 0,68 (s, 3H, Me).

RMN de ¹³C (APT) (75 MHz, CDCl₃/TMS), δ (ppm): 167,0 (C4a); 146,1 (C10a); 140,3 (C9); 129,2 (C6); 128,6 (C5); 127,3 (C9a); 126,2 (C7); 125,8 (C8a); 123,3 (C8), 51,1 (C4); 39,2 (C2); 39,4 (C11); 31,1 (C1), 30,5 (C3); 25,8 (Me); 21,3 (Me).

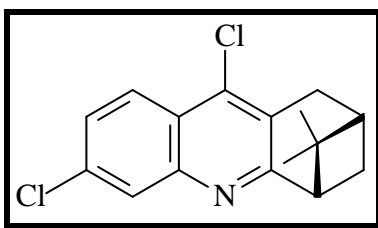
5.2.3.6. Preparação da (2*R*, 4*R*)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**)

5.2.3.6.1. Acridinona 217



A mistura contendo 1,24 g (7,24 mmol) de ácido 4-cloroantranílico e 1,0 g (7,24 mmol) de (+)-nopinona foi aquecida à 120 °C durante 1 h, à 160 °C durante 1 h e à 210 °C durante 12 h. A seguir, a mistura resultante foi lavada com Et₂O (5 x 3 mL) e o resíduo sólido foi seco em bomba de alto vácuo a 100 °C obtendo-se 0,87 g (3,16 mmol, 44 %) da acridinona **217**.

5.2.3.6.2. (2*R*, 4*R*)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**)



Uma solução de 0,87 g (3,16 mmol) da acridinona **217** e 1,82 mL (19,0 mmol) de POCl₃ foi refluxada sob atmosfera inerte durante 4 h. Após este período, o excesso de POCl₃ foi removido em alto vácuo e o resíduo foi diluído com EtOAc. A solução resultante foi neutralizada com solução aquosa de K₂CO₃ 10 % e as fases foram separadas. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório e bomba de alto vácuo, obtendo-se 378 mg de produto bruto. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna tendo-se como mistura eluente hexano : EtOAc (95 : 5, v/v), obtendo-se 313 mg (1,07 mmol, 34%) da (2*R*, 4*R*)-6,9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**).

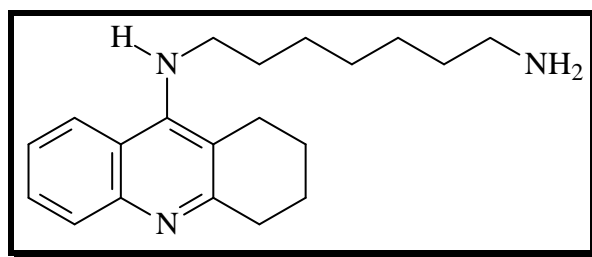
[α]_D: -23 (*c* 1,2; CHCl₃).

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2975, 2948, 2913, 1605, 1572, 1475, 1363, 951, 875, 821.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 8,00 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H8); 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, H5); 7,39 (dd, $J = 9,0, 2,1$ Hz, 1H, H7); 3,09 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, H4); 3,04 – 2,94 (m, 2H, H1); 2,78 – 2,66 (m, 1H); 2,42 – 2,30 (m, 1H, H2); 1,38 (s, 3H, Me); 1,28 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H); 0,60 (s, 3H, Me).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, CDCl_3/TMS), δ (ppm): 168,4 (C4a); 146,5 (C10a); 140,2 (C9); 135,1 (C6); 127,7 (C5); 127,6 (C9a); 127,1 (C7); 124,7 (C8); 124,3 (C8a); 51,1 (C4); 39,5 (C2); 39,4 (C3); 31,1 (C1), 30,4 (C-ponte); 25,8 (Me); 21,3 (Me).

5.2.4. 1,7-diamina- N^1 -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (220)



Uma solução contendo 1,0 g (4,61 mmol) de 9-cloro-1,2,3,4-tetraidroacridina (**61**), 1,8 g (13,8 mmol) de 1,7-diaminoheptano e 5 mL de 1-pentanol foi refluxada a 160 °C e sob atmosfera inerte durante 18 h. Após este período, a mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada com solução de NaOH 10 % (1 x 50 mL) e H_2O (2 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e solvente foi evaporador rotatório e bomba de alto vácuo a 130 °C para remoção do 1-pentanol residual. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna tendo-se como fase estacionária alumina e mistura eluente CH_2Cl_2 : MeOH na proporção de 90 : 10, v/v.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 8,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 8,19 (sl, 2H); 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,91 (sl, 1H); 7,82 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H); 3,83 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H); 3,02 (sl, 2H); 2,80 – 2,60 (m, 4H); 1,81 (sl, 4H); 1,80 – 1,62 (m, 2H); 1,60 – 1,48 (m, 2H); 1,28 (sl, 6H).

RMN de ^{13}C (APT) (75 MHz, DMSO), δ (ppm): 155,6; 150,5; 137,8; 132,5; 125,0; 119,1;
115,5; 111,0; 47,0; 38,6; 29,8; 28,1; 27,9; 26,8; 25,9; 25,7; 24,1; 21,5; 20,3.

6. REFERÊNCIAS

1. Roma, G.; Braccio, M. D.; Grossi, G.; Mattioli, F.; Ghia, M., *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1021.
2. Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Willian, D. A., *Principles of Medicinal Chemistry*, 4^a Ed., Willians & Wilkins, Media, **1995**, 759.
3. Gilchrist, T. L., *Heterocyclic Chemistry*; 2nd Edition, John Wiley & Sons: New York, **1992**, 168.
4. Bartus, R. T.; Dean, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S., *Science* **1982**, *217*, 408.
5. Leifer, B. P., *J. Am. Geriatr. Soc.* **2003**, *51*, 281.
6. Alonso, D.; Dorronsoro, I.; Rubio, L.; Munõz, P.; García-Palomero, E.; Del Monte, M.; Bidon-Chanal, A.; Orozco, M.; Luque, F. J.; Castro, A.; Medina, M.; Martínez, A., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6588.
7. Pang, Y.-P.; Hong, F.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Brimijoin, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 171.
8. Dooley, M.; Lamb, H. M., *Drugs & Aging.* **2000**, *16*, 199.
9. Sugimoto, H.; Ogura, H.; Arai, Y.; Iimura, Y.; Yamanishi, Y., *Jpn. J. Pharmacol.* **2002**, *89*, 7.
10. Wilkinson, D. G.; Francis, P. T.; Schwam, E.; Payne-Parrish, J., *Drugs & Aging.* **2004**; *21*, 453.
11. Bonner, L.T.; Peskind, E. R., *The Medical Clinics of North America.* **2002**, *86*, 657.
12. Sussman, J. L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefner, C.; Goldman, A.; Toker, L.; Silman, I., *Science*, **1991**, *253*, 872.
13. Millard, C. B.; Koellner, G.; Ordentlich, A.; Shafferman, A.; Silman, I.; Sussman, J. L., *J. Am.Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9883.
14. Bartus, R. T.; Dean III, R. L.; Beer, B.; Lippa, A. S., *Science* **1982**, *217*, 408.
15. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D. *Mini Rev. Med. Chem.* **2002**, *2*, 11.
16. Ormrod, D.; Spencer, C., *CNS Drugs* **2000**, *13*, 443.
17. Sugimoto, H.; Yamanishi, Y.; Iimura, Y.; Kawakami, Y., *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 303.
18. Sramek, J. J.; Frackiewicz, E. J.; Cutler, N. R., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **2000**, *9*, 2393.
19. Kozikowski, A.; Tückmantel, W., *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 641.
20. Bai, D. L.; Tang, X. C.; He, X. C., *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 355.

21. Maelicke, A.; Samochocki, M.; Jostock, R.; Fehrenbacher, A.; Ludwig, J.; Albuquerque, E. X.; Zerlin, M., *Biol. Psychiatry* **2001**, *49*, 279.
22. Camps, P.; Muñoz-Torrero, D., *Mini Rev. Med. Chem.* **2001**, *1*, 163.
23. Ros, E., Aleu, J.; Gómez de Aranda, I.; Muñoz-Torrero, D.; Camps, P.; Badia, A.; Marsal, J.; Solsona, C., *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, *421*, 77.
24. Davis, M. *New Engl. J. Med.* 1992, *327*, 1253.
25. Allain, H.; Bentué-Ferrer, D.; Belliard, S.; Derouesné, C. "Pharmacology of Alzheimer's Disease" in *Progress in Medicinal Chemistry*, Vol 34, pp 1-67; Ed. Ellis, G. P. and Luscombe, D. K.; Elsevier, Amsterdam, **1997**.
26. Francotte, P.; Graindorge, E.; Boverie, S.; de Tullio, P.; Pirotte, B., *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1757.
27. Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1278.
28. Shutske, G. M.; Pierrat, F. A.; Kapples, K. J.; Cornfeldt, M. L.; Szewczak, M. R.; Huger, F. P.; Bores, G. M.; Haroutunian, V.; Davis, K. L., *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1805.
29. Dejmek, L., *Drugs Future* **1990**, *15*, 126.
30. Gregor, V. E.; Emmerling, M. R.; Lee, C.; Moore, C. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 861.
31. Proctor, G. R.; Harvey, A. L., *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 295.
32. Friedländer, P., *Ber.* **1882**, *15*, 2572.
33. Muchowski, J. M.; Maddox, M. L., *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 461.
34. Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E., *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652.
35. Khalilzadeh, M.A.; Hosseini, A.; Tajbakhsh, M., *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 535.
36. León, R.; Marco-Contelles, J.; García, A. G.; Villarroya, M., *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1167.
37. Marco, J. L.; los Ríos, C.; Carreiras, M. C.; Baños, J. E.; Badía, A.; Vivas, N. M., *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727.
38. Marco-Contelles, J.; León, R.; los Ríos, C.; García, A. G.; López, M. G.; Villarroya, M., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8176.
39. Moore, J. A.; Kornreich, L. D., *Tetrahedron Lett.* **1963**, *20*, 1277.

40. McKenna, M. T.; Proctor, G. R.; Young, L. C., Harvey, A. L., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516.
41. Sestili, I.; Borioni, A.; Mustazza, C.; Rodomonte, A.; Turchetto, L.; Sbraccia, M.; Riitano, D.; Del Giudice, M. R., *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1047.
42. Li, J. R.; Zhang, L. J.; Chen, J. N.; Yang, X. Q.; Wang, L. J.; Zhao, X. F.; Qiu, J. X., *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 636.
43. Girgis, N. S.; Pedersen, E. B., *Synthesis* **1985**, 547.
44. Recanatini, M.; Cavalli, A.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Rampa, A.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Valenti, P.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Cavrini, V., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2007.
45. (a) Love, B. E.; Ren, J., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556; (b) Love, B. E.; Ren, J., *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 73;
46. Carreiras, M. C.; Eleutério, A.; Dias, C.; Brito, M. A.; Brites, D.; Marco-Contelles, J.; Gómez-Sánchez, E., *Heterocycles* **2007**, *71*, 2249.
47. Frideling, A.; Faure, R.; Galy, J. P.; Kenz, A.; Alkorta, I.; Elguero, J., *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 37.
48. Finlander, P.; Fischer, H. P.; Pedersen, E. B., *Heterocycles* **1985**, *23*, 1437.
49. Yamato, M.; Takeuchi, Y.; Ikeda, Y., *Heterocycles* **1987**, *26*, 191.
50. Son, J. K.; Kim, S. I.; Jahng, Y., *Heterocycles* **2001**, *55*, 1981.
51. Pang, Y.-P.; Kozikowski, A. P., *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1994**, *8*, 669.
52. Pang, Y.-P.; Quiram, P.; Jelacic, T.; Hong, F.; Brimijoin, S., *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 23646.
53. Carlier, P. R.; Han, Y. F.; Chow, E. S.-H.; Li, C. P.-L.; Wang, H.; Lieu, T. X.; Wong, H. S.; Pang, Y.-P., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 351.
54. Carlier, P. R.; Chow, E. S.-H.; Han, Y.; Liu, J.; Yazal, J. E.; Pang, Y.-P., *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4225.
55. Savini, L.; Campiani, G.; Gaeta, A.; Pellerano, C.; Fattorusso, C.; Chiasserini, L.; Fedorko, J. M.; Saxena, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1779.
56. Hu, M.-K.; Wu, L.-J.; Hsiao, G.; Yen, M.-H., *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2277.
57. Savini, L.; Gaeta, A.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Campiani, G.; Chiasserini, L.; Pellerano, C.; Novellino, E.; McKissic, D.; Saxena, A., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1.
58. Camps, P.; Formosa, X.; Muñoz-Torrero, D.; Petriguet, J.; Badia, A.; Clos, M. V., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1701.

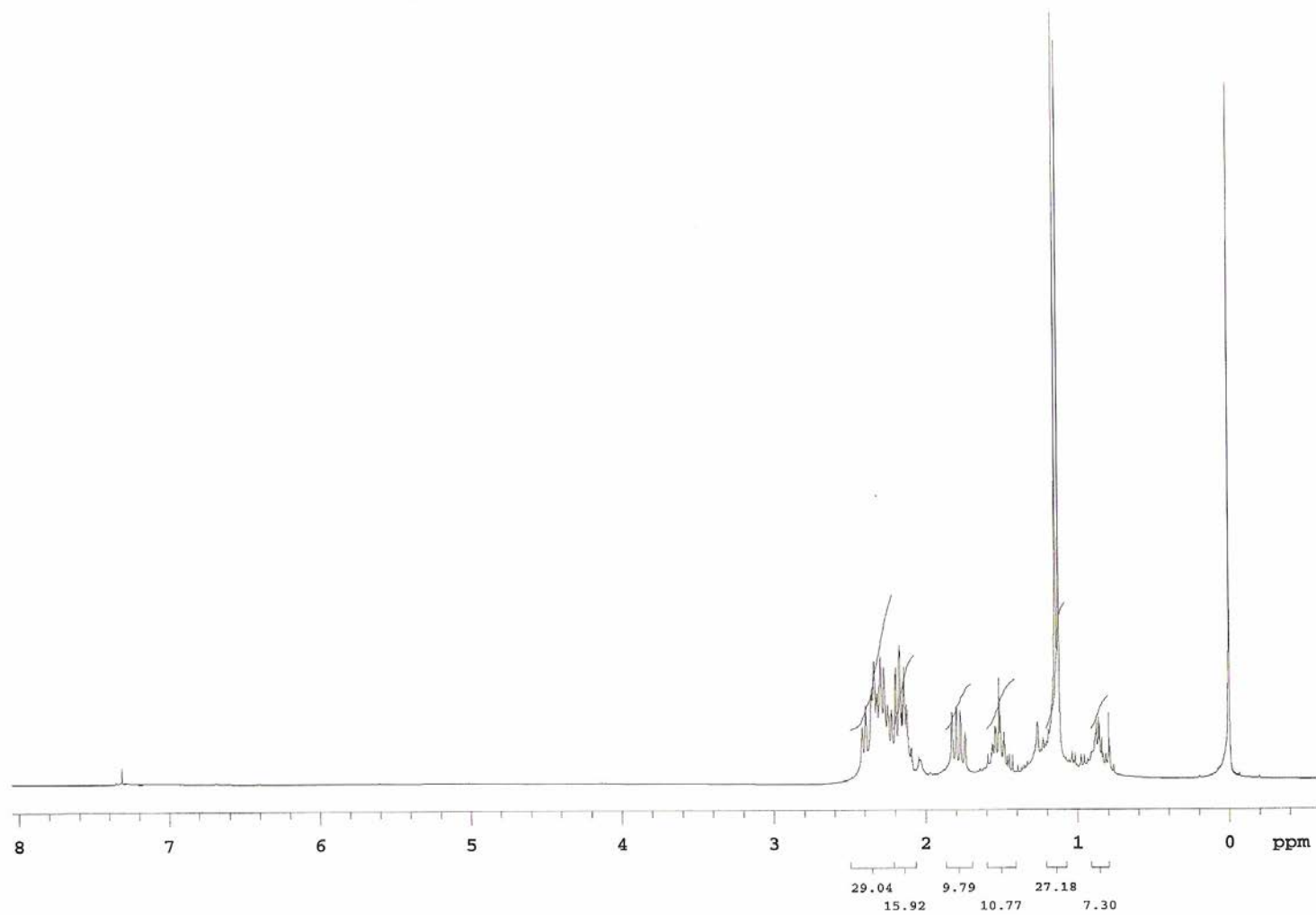
59. Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gómez, T.; Muñoz-Torrero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M. V.; Camins, A.; Pàllas, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J., *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3588.
60. Renz, M.; Corma, A., *Eur. J. Org. Chem* **2004**, 2036.
61. Webster, F. X.; Enterrios, J. R.; Silverstein, R. M., *J. Org. Chem* **1987**, *52*, 689.
62. Hong, B-C; Wu, M-F; Tseng H-C; Liao, J-H., *Org. Lett.* **2006**, *8*, *11*, 2217.
63. Schomaker, J. M.; Bhattacharjee, S.; Yan, J.; Borhan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1996.
64. Danishefsky, S. J.; Simoneau, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599.
65. Marshall, J. A.; Bartley, G. S.; Wallace, E. M., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5729.
66. Lindgren, B. O.; Nilsson, T., *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.
67. Dalcaneale, E., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
68. Djerassi, C.; Krakower, G. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 237.
69. Gamba, D.; Pisoni, D. S.; da Costa, J. S.; Petzhold, C. L.; Borges, A. C. A.; Ceschi, M.A., *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1270.
70. Tu, Y. Q.; Sun, L. D.; Wang, P. Z., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 629.
71. a) Payne, G. B., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819. b) Sharpless, K. B.; Behrens, C. H.; Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Martin, V. S.; Takatani, M.; Viti, S. M.; Walker, F. J.; Woodard, S. S., *Pure Appl. Chem.* **1983**, 589.
72. Patra, A.; Bandyopadhyay, M.; Mal, D., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2355.
73. Elings, J. A.; Lempers, H. E. B.; Sheldon, R., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1905.
74. Abad, A.; Agullo, C.; Arno, M.; Cunat, A. C.; Meseguer, B.; Zaragoza, R. J., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5100.
75. Barton, D. H. R.; McCombie, S. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.
76. a) Shimoda, K.; Hirata, T.; Noma, Y., *Phytochemistry* **1998**, *49*, 49. b) Hua, D. H.; Venkataraman, S., *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 1095.
77. Hawkes, G. E.; Herwig, K.; Roberts, J. D., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1017
78. Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M.; Chen, H-H., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4779.
79. Buschmann, H.; Scharf, H-D., *Synthesis* **1988**, *10*, 827.
80. Pogrebnoi, S.; Sarabèr, F. C. E.; Jansen, B. J. M.; Groot, A., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1743.
81. Queiroga, C. L.; Ferracini, V. L.; Marsaioli, A. J., *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1097.
82. Chang, W-S.; Shia, K-S.; Liu, H-J.; Ly, T. W., *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3751.

83. Holleben, M. L. A.; Zucolotto, M.; Zini, C. A.; Oliveira, E. R., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4, 973.
84. da Costa, J. S.; Pisoni, D.S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A., *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
85. Ellman, G. L .Courtney, K. D.; Andres, V. J.; Featherstone, R. M., *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88.
86. Perkin, D.; Amarego, W. L., *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 3^a Edição, **1988**.

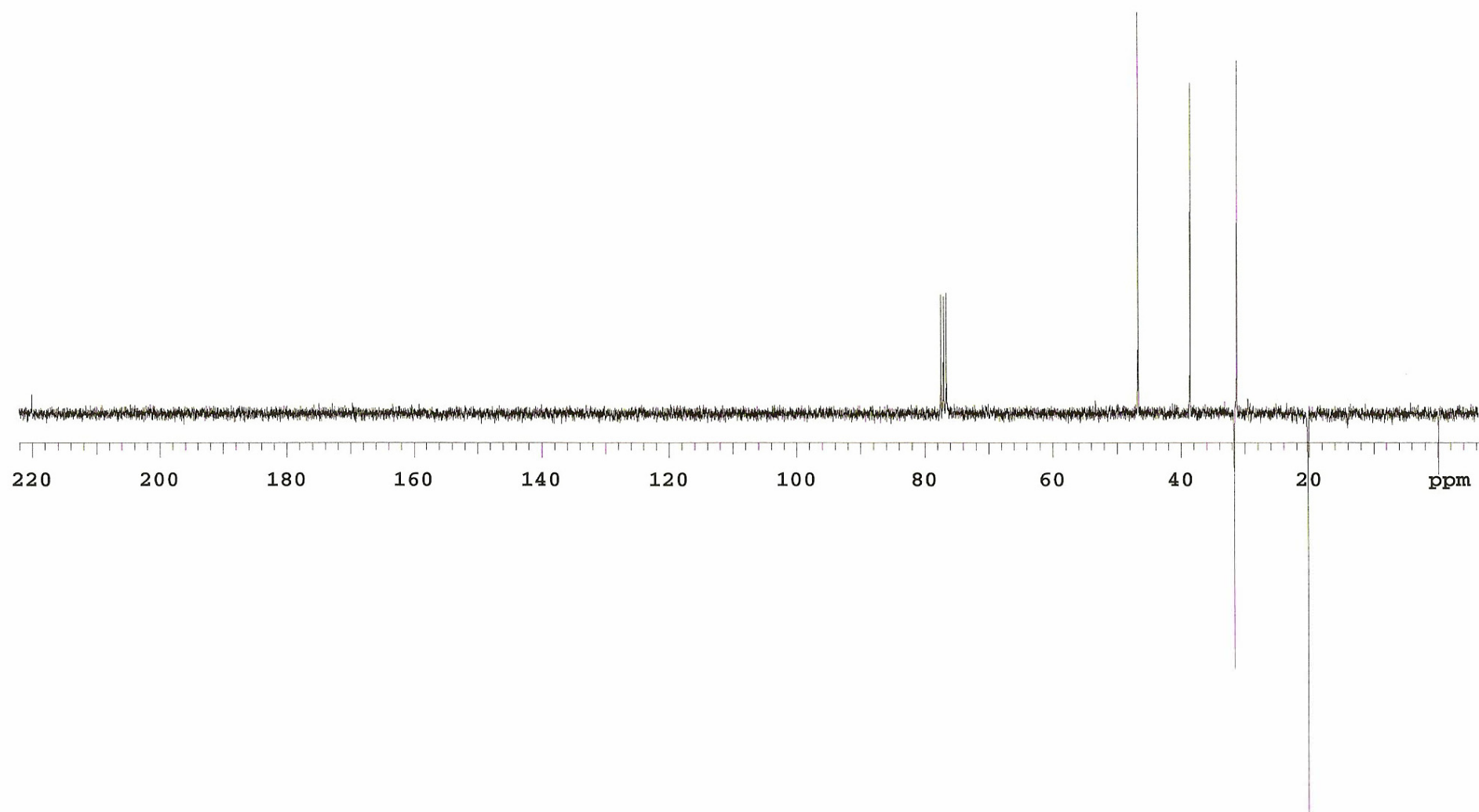
7. ANEXO

ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

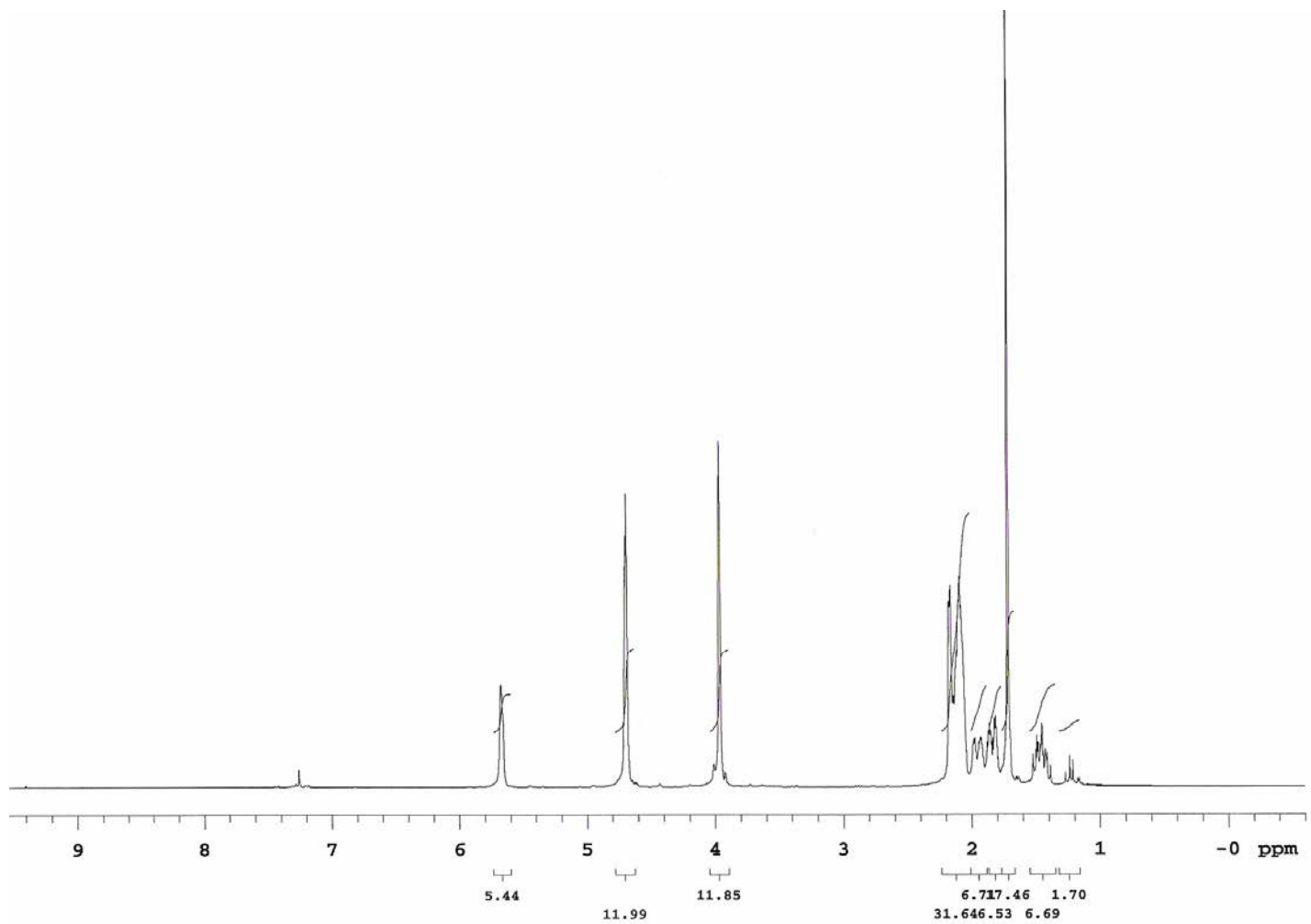
DE ^1H E DE ^{13}C (APT)



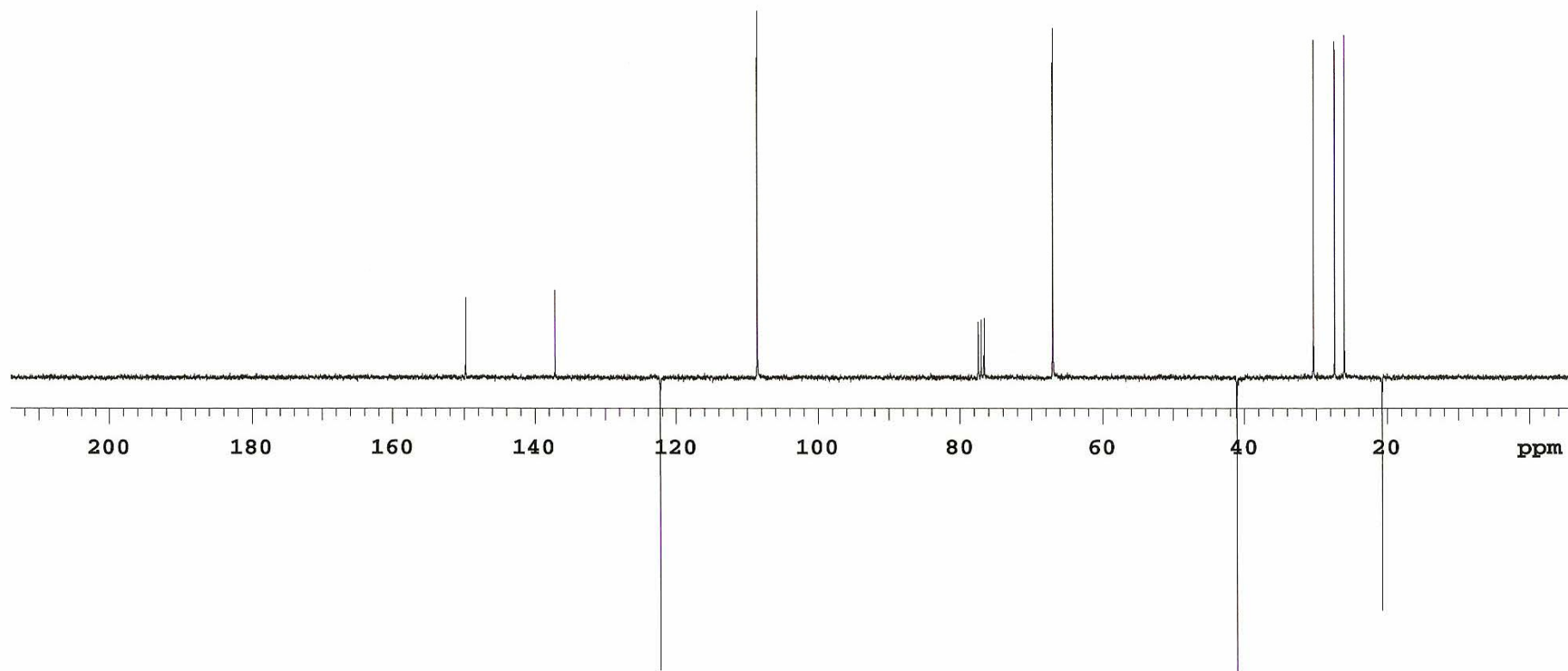
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**)



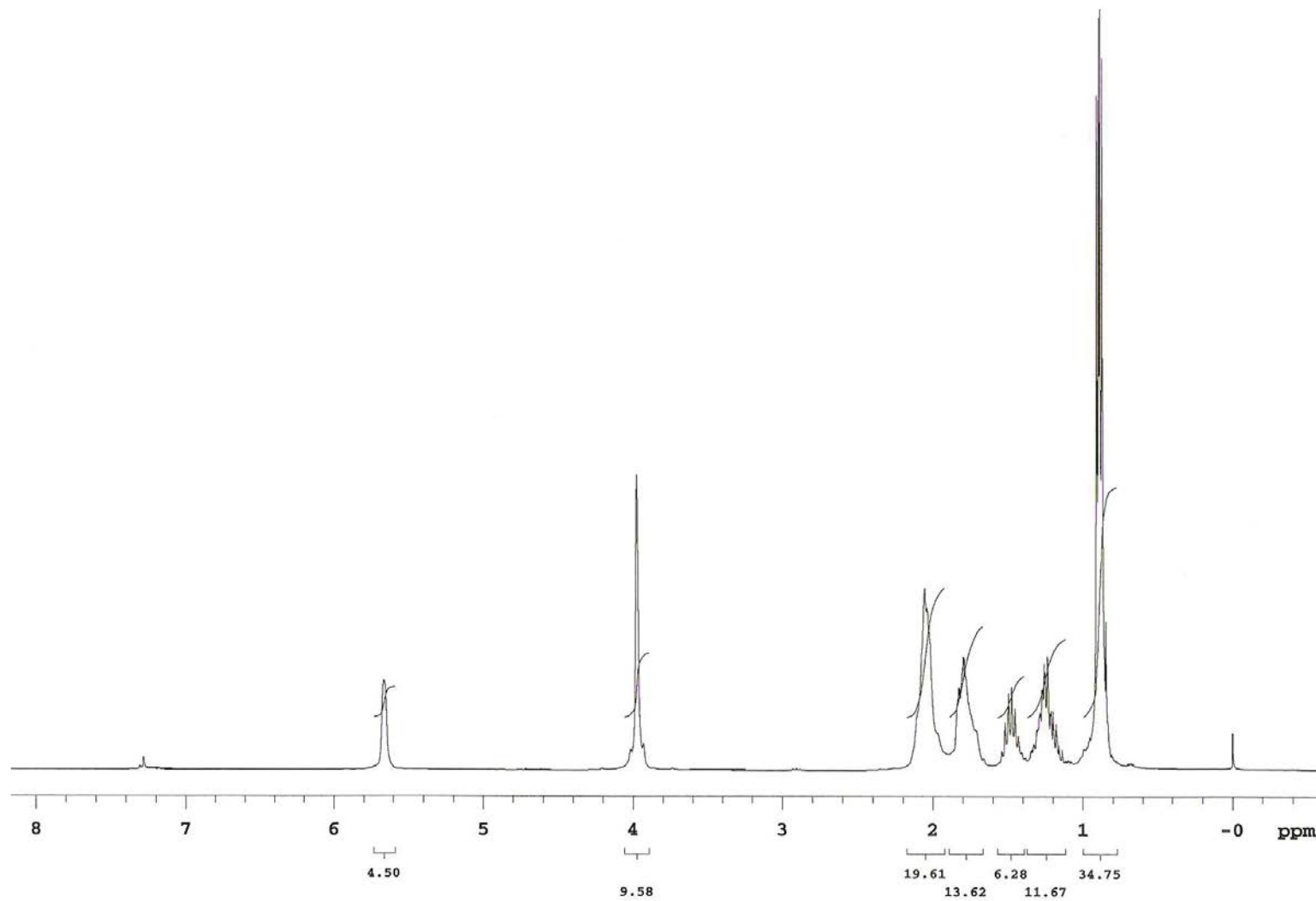
Anexo 2. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*R*)-3-metilciclopentanona (**132**)



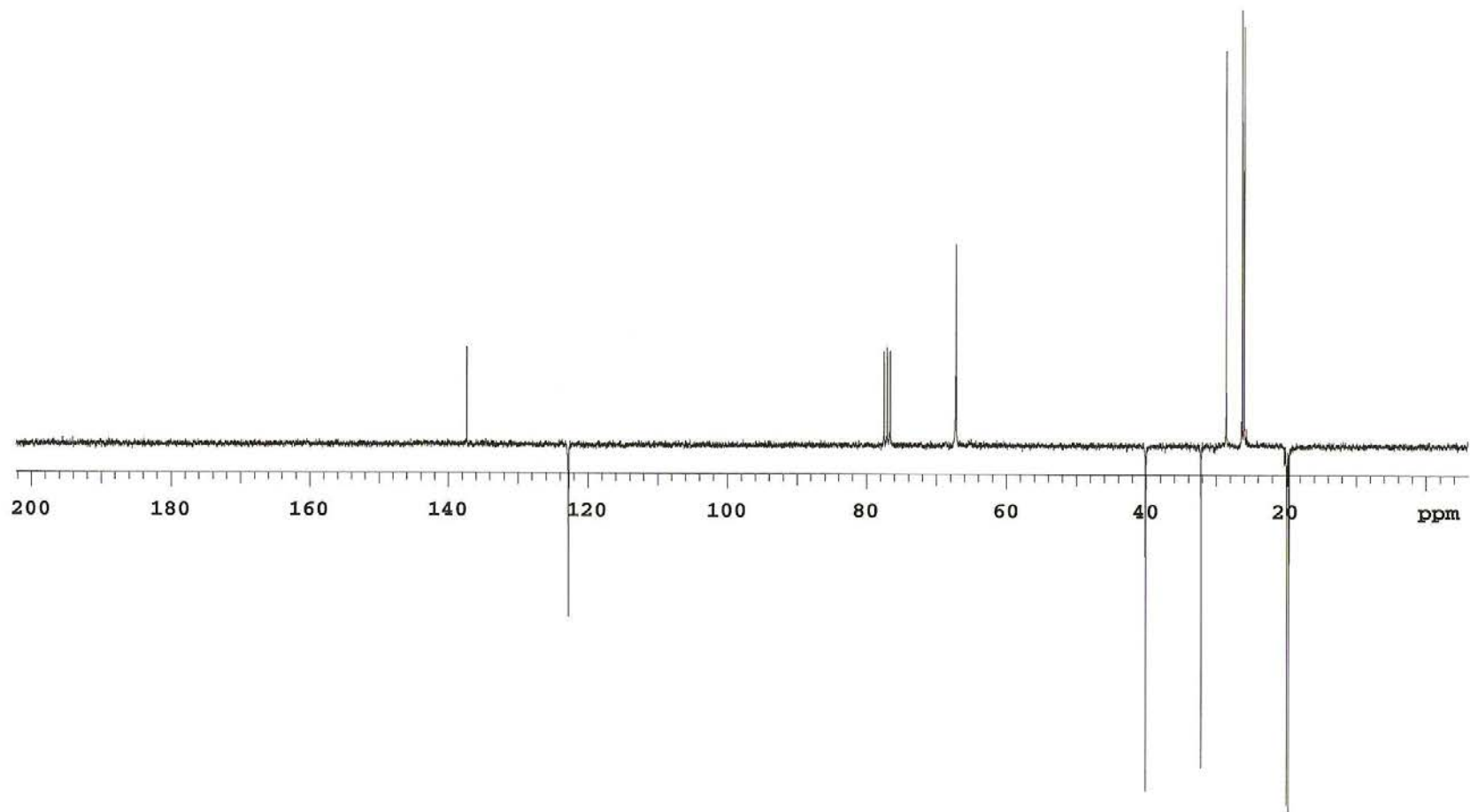
Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H do (*S*)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)-metanol



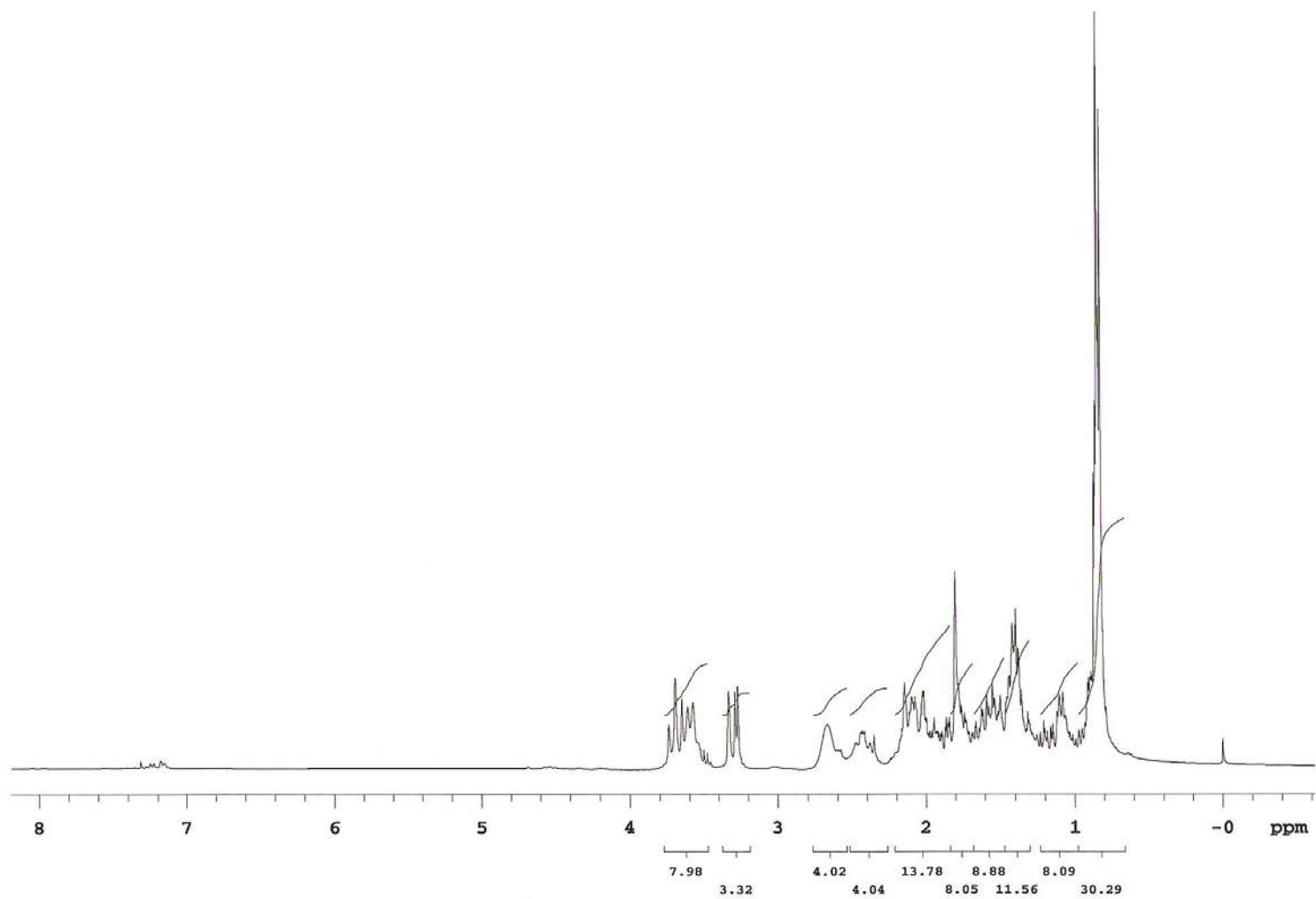
Anexo 4. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (*S*)-4-(prop-1-en-2-il)ciclohex-1-enil)-metanol



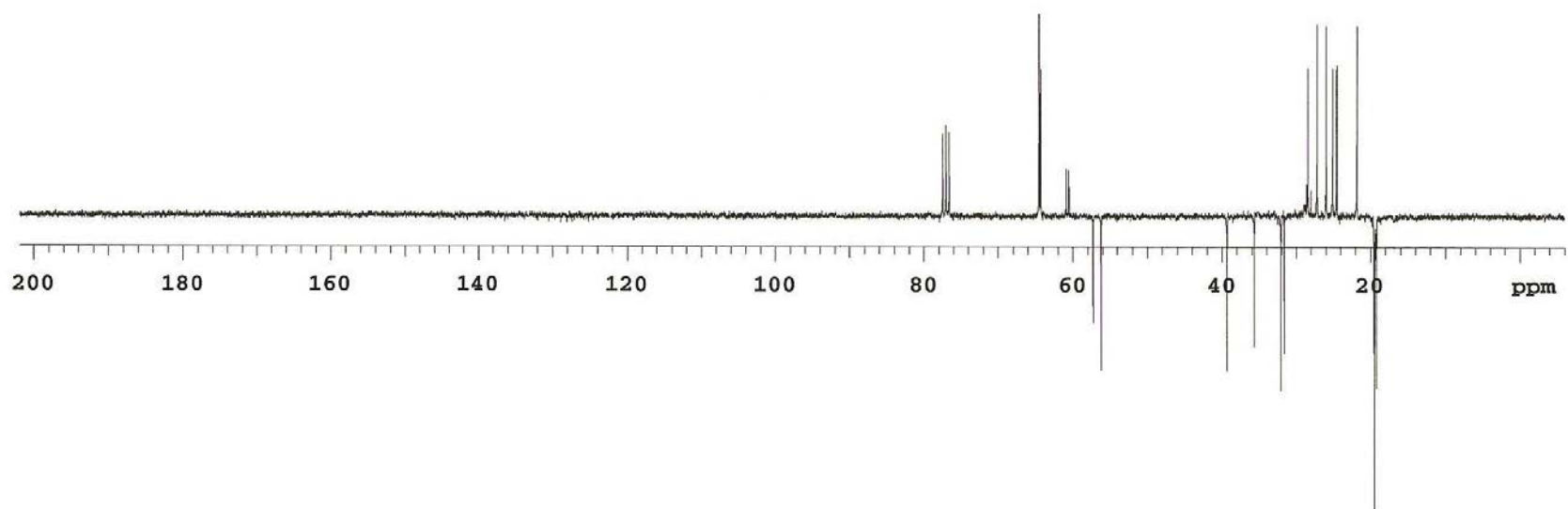
Anexo 5. Espectro de RMN de ^1H do (*S*)-(4-isopropilciclohex-1-enil)-metanol (**136**)



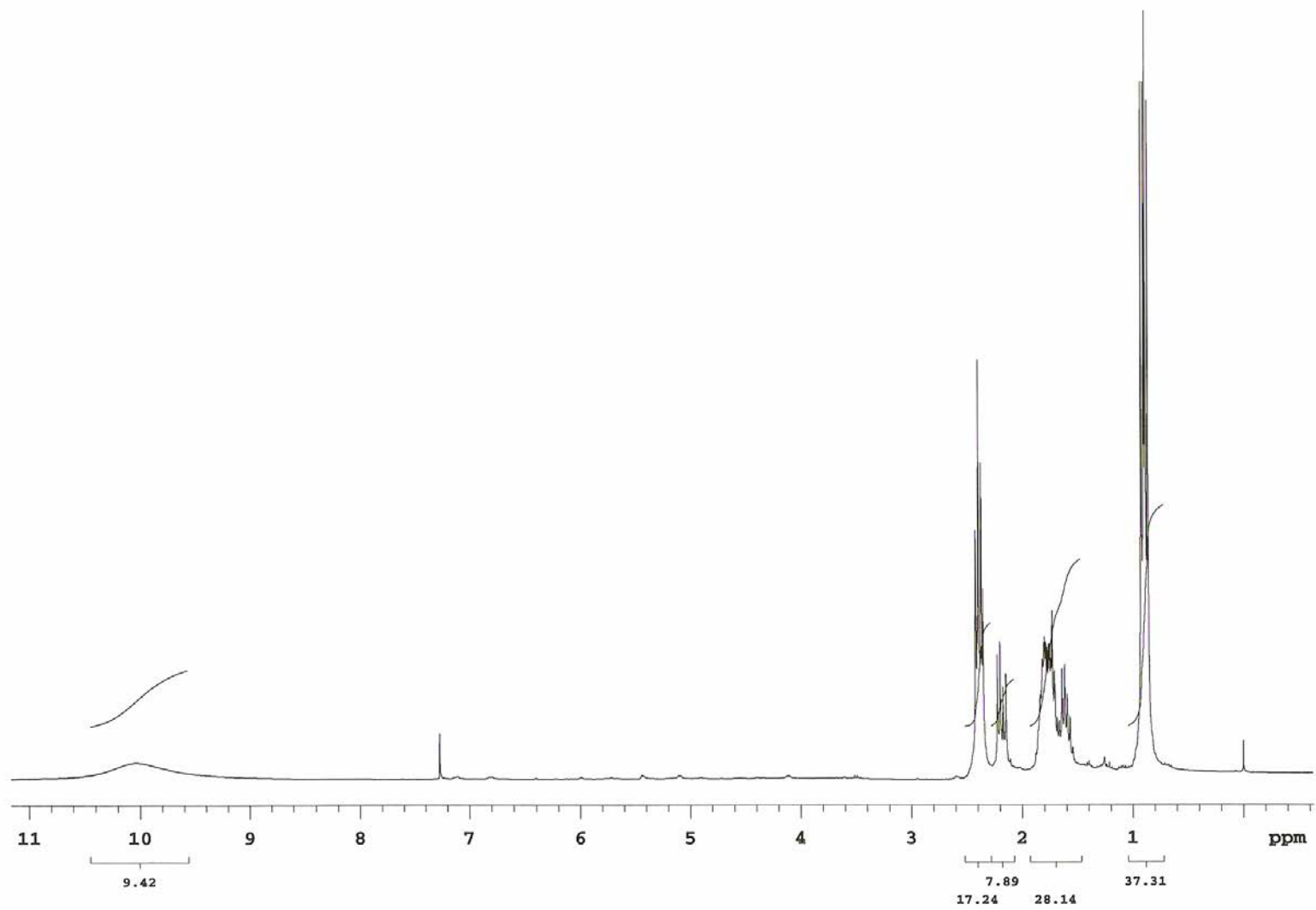
Anexo 6. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (*S*)-(4-isopropilciclohex-1-enil)-metanol (**136**)



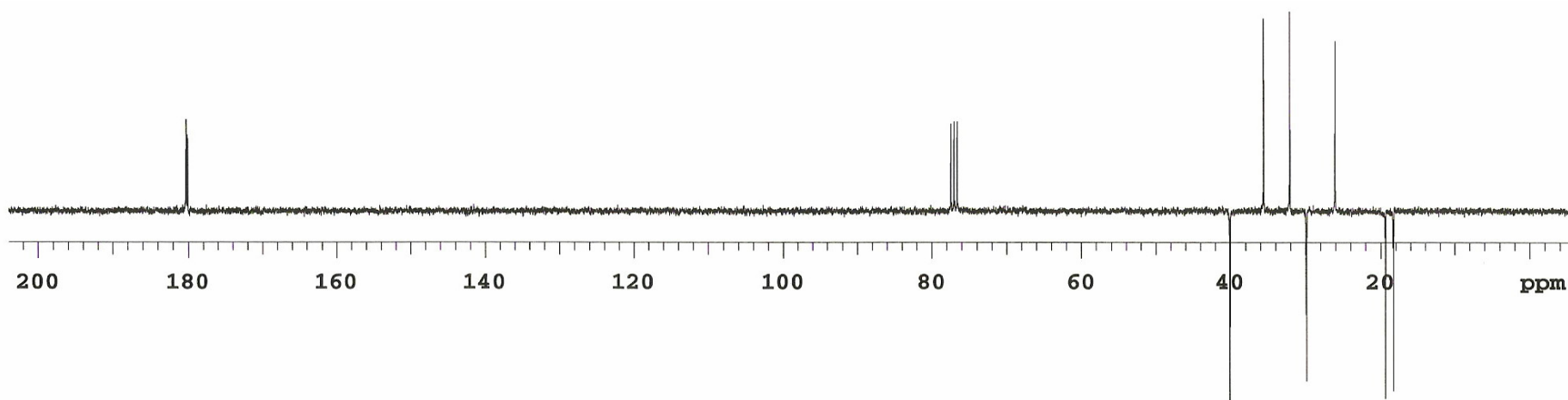
Anexo 7. Espectro de RMN de ¹H do ((4S)-4-isopropil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanol (**137**)



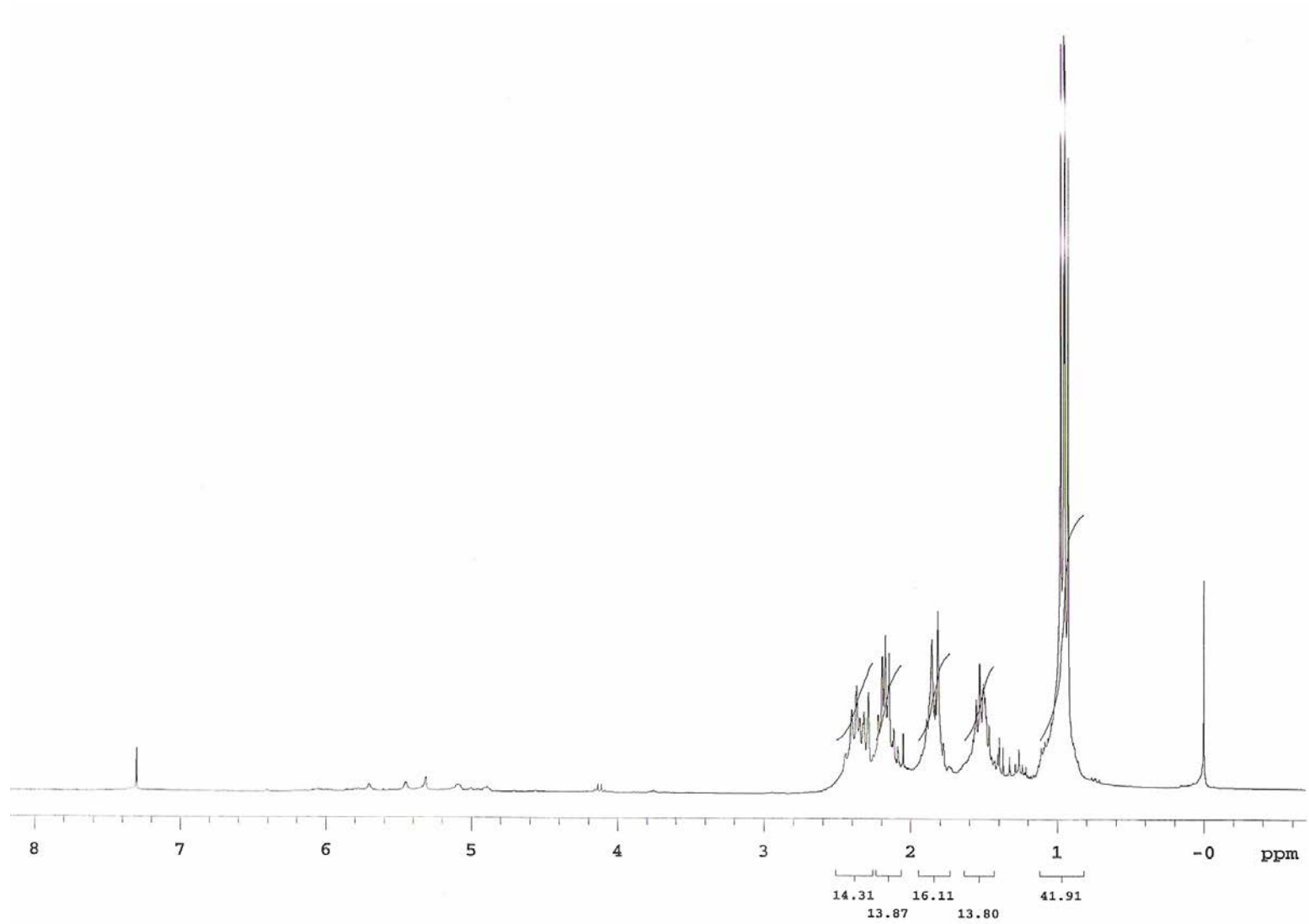
Anexo 8. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do ((4*S*)-4-isopropil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metanol (**137**)



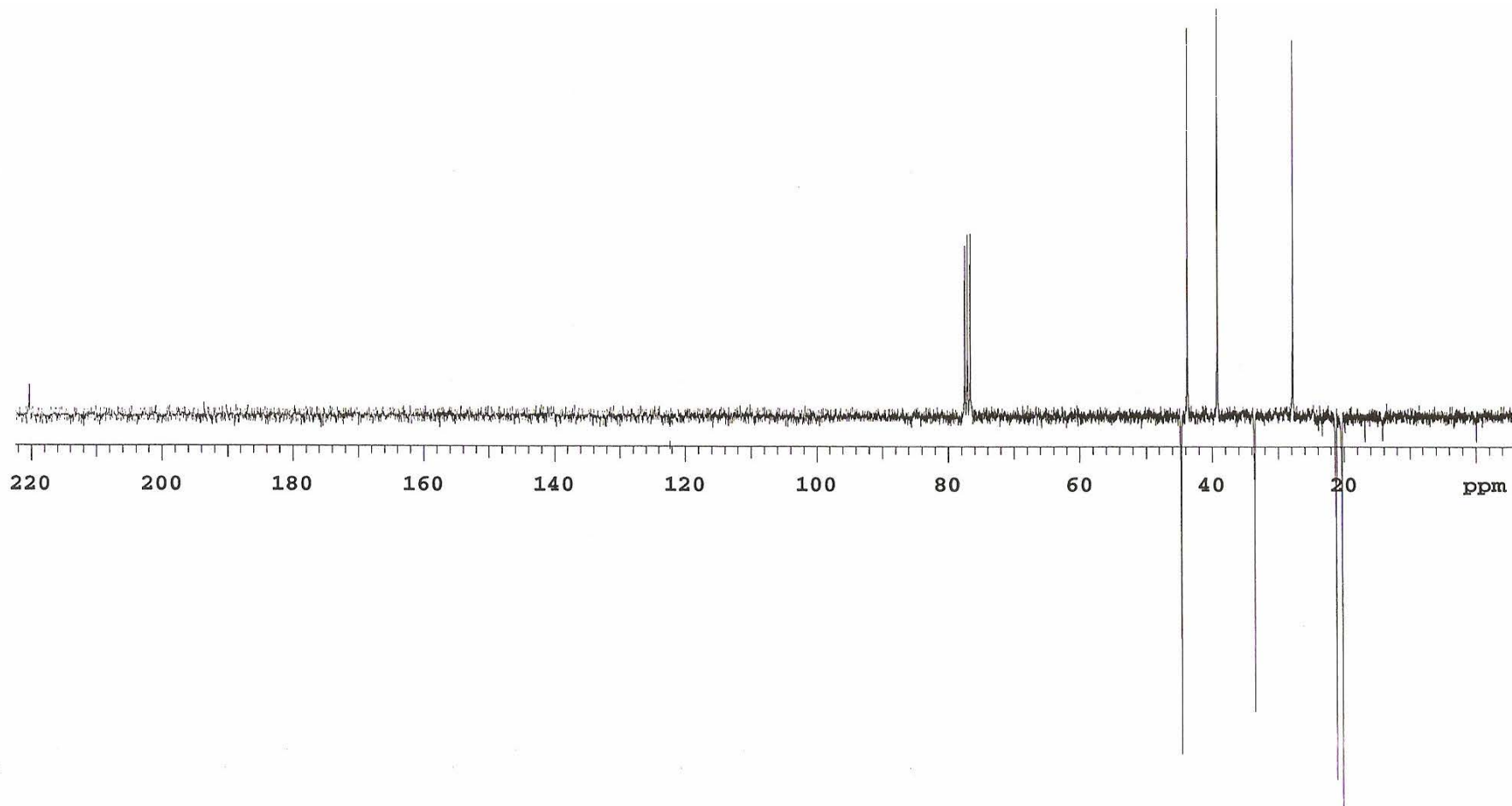
Anexo 9. Espectro de RMN de ^1H do ácido (*S*)-3-isopropilexanodióico (**139**)



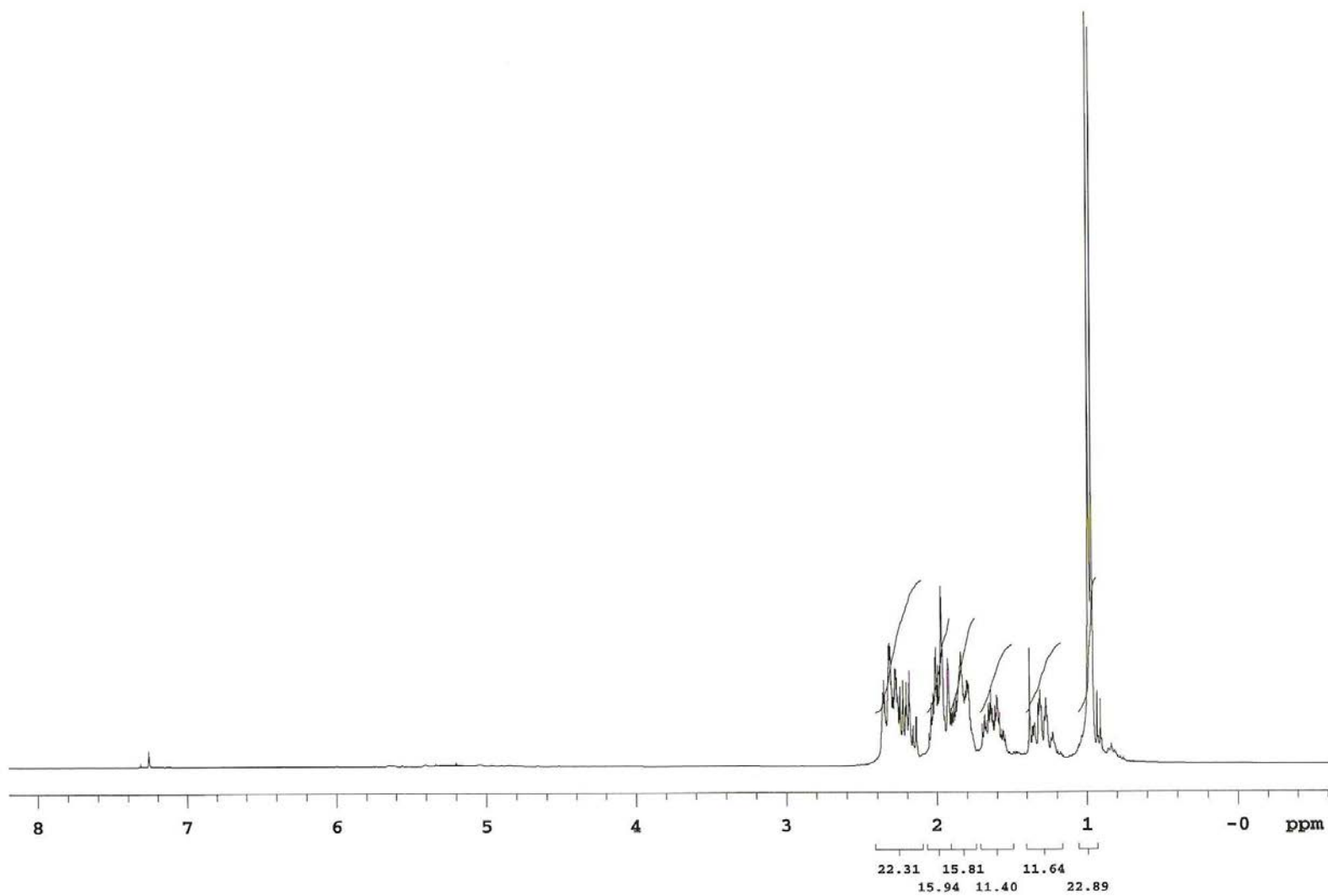
Anexo 10. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do ácido (*S*)-3-isopropilhexanodióico (**139**)



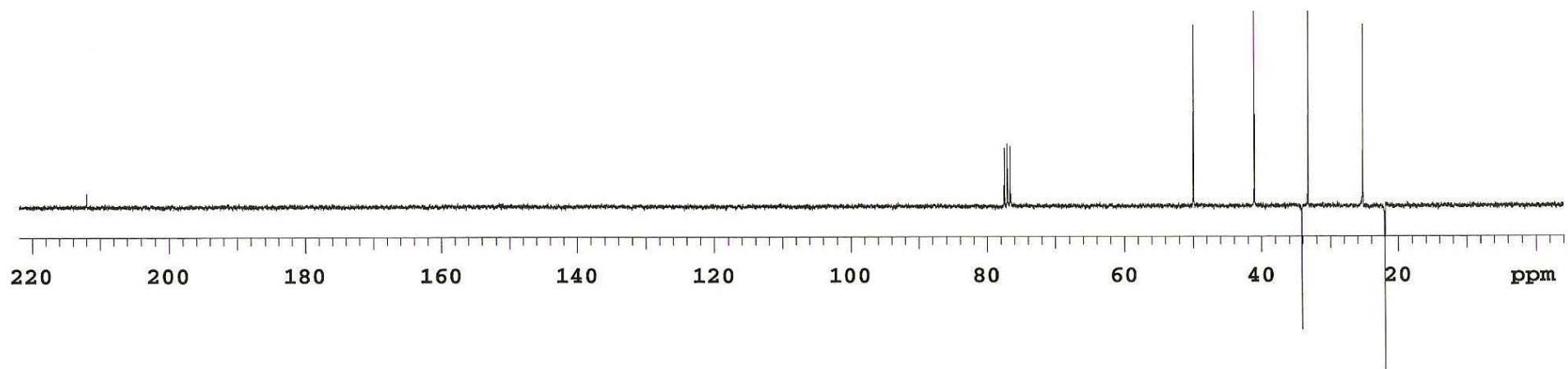
Anexo 11. Espectro de RMN de ^1H da (S)-3-isopropilciclopentanona (**140**)



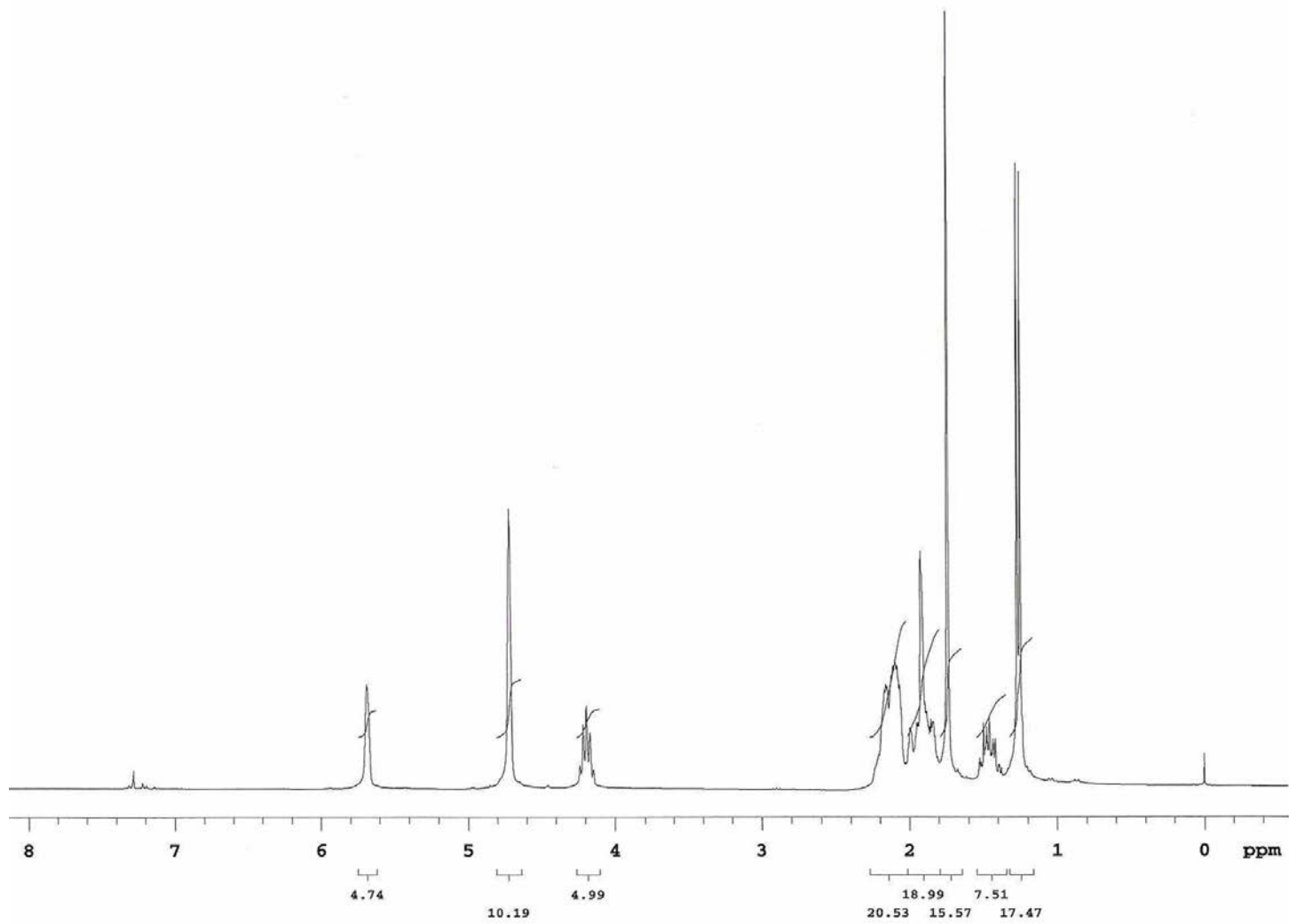
Anexo 12. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*S*)-3-isopropilciclopentanona (**140**)



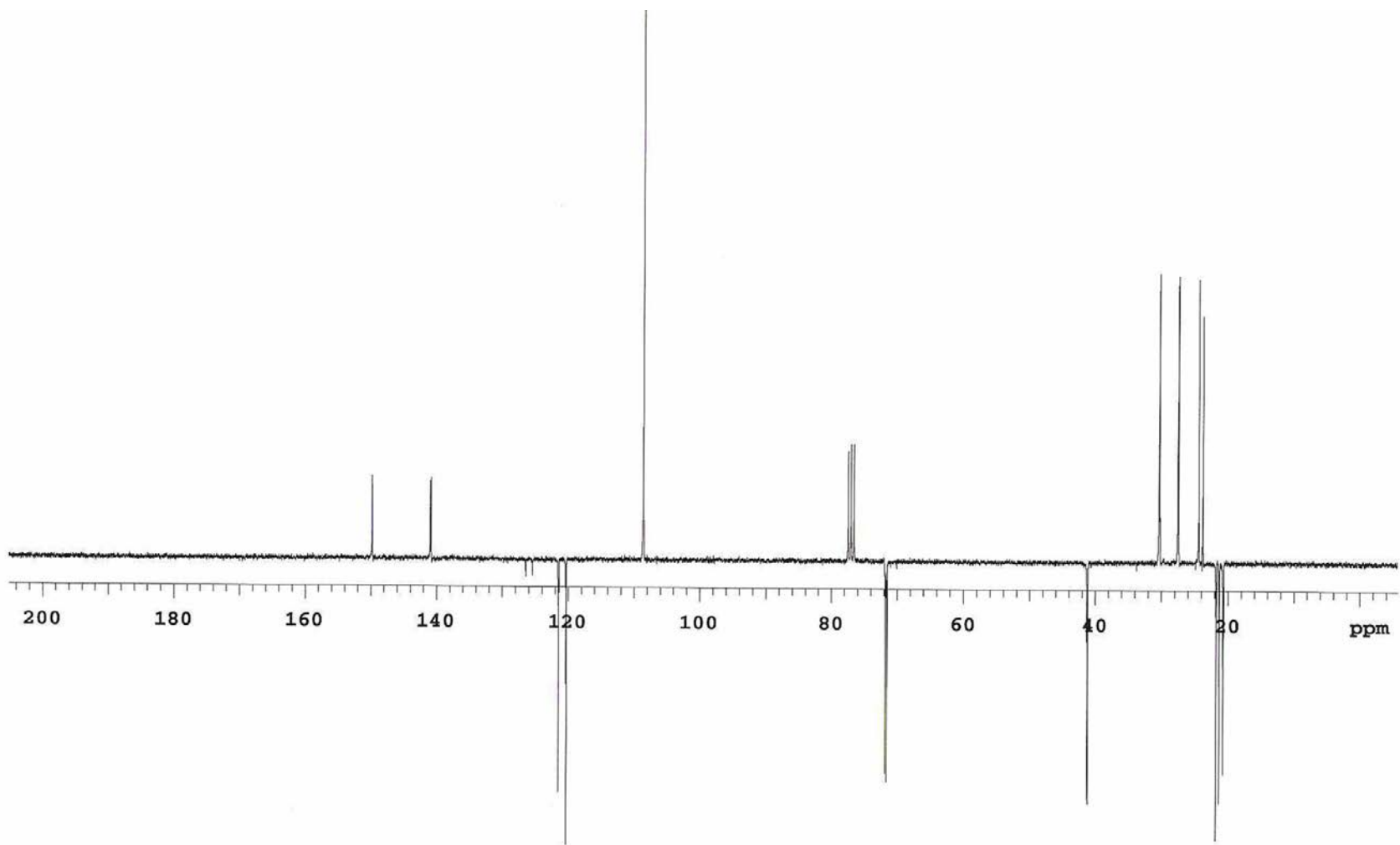
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H da (*R*)-3-metilcicloexanona (77)



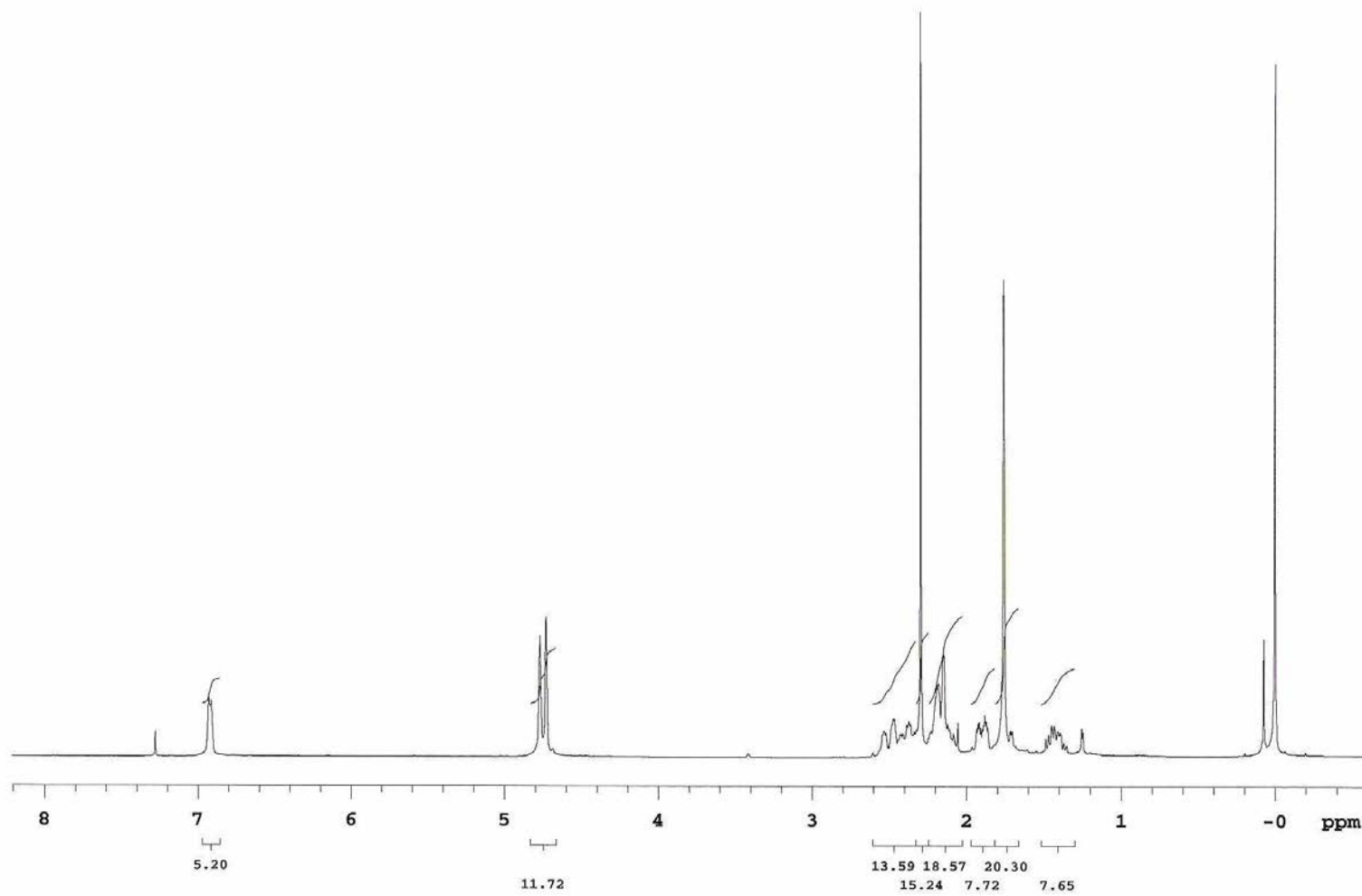
Anexo 14. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*R*)-3-metilcicloexanona (77)



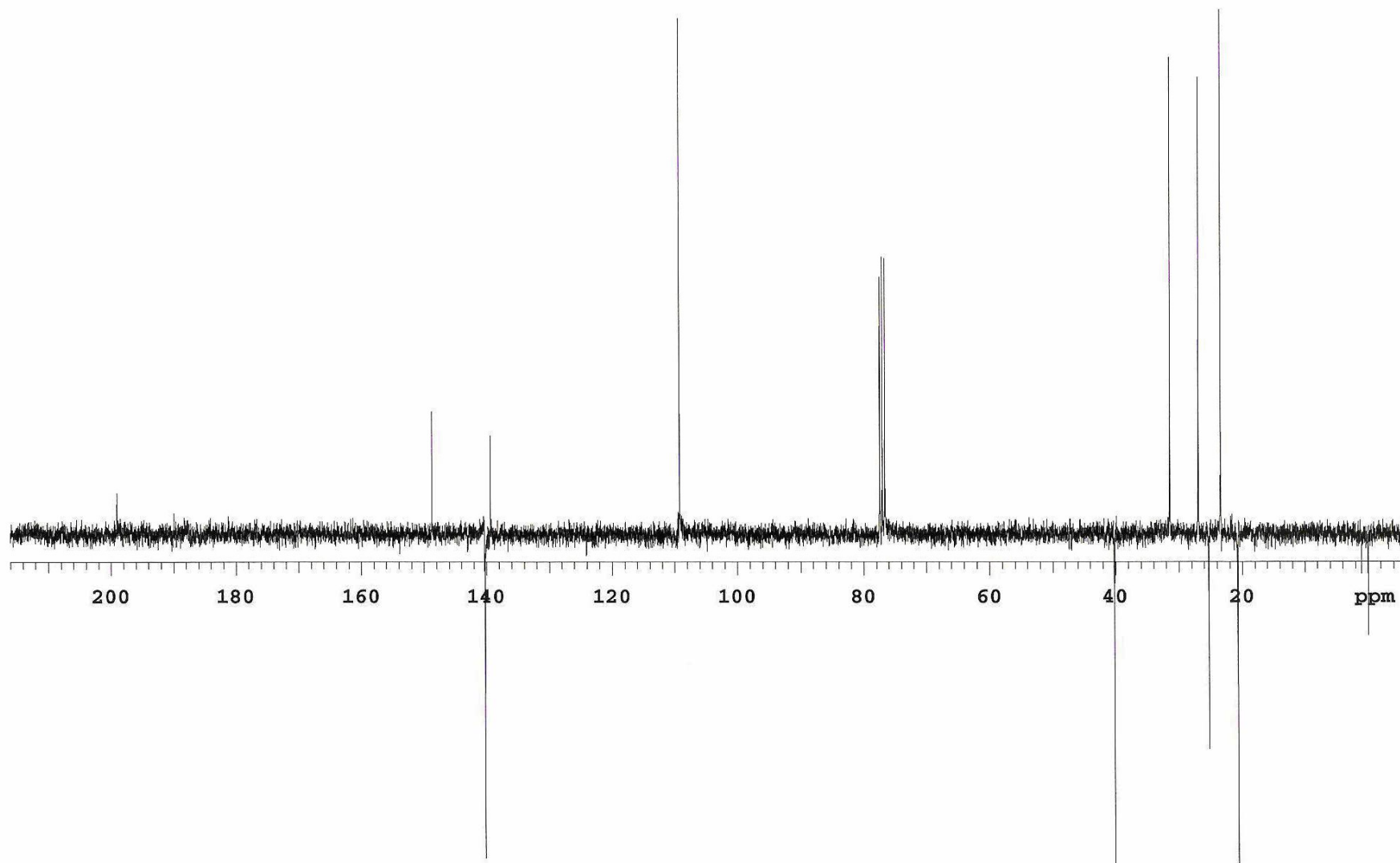
Anexo 15. Espectro de RMN de ^1H do (S)-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol (**149**)



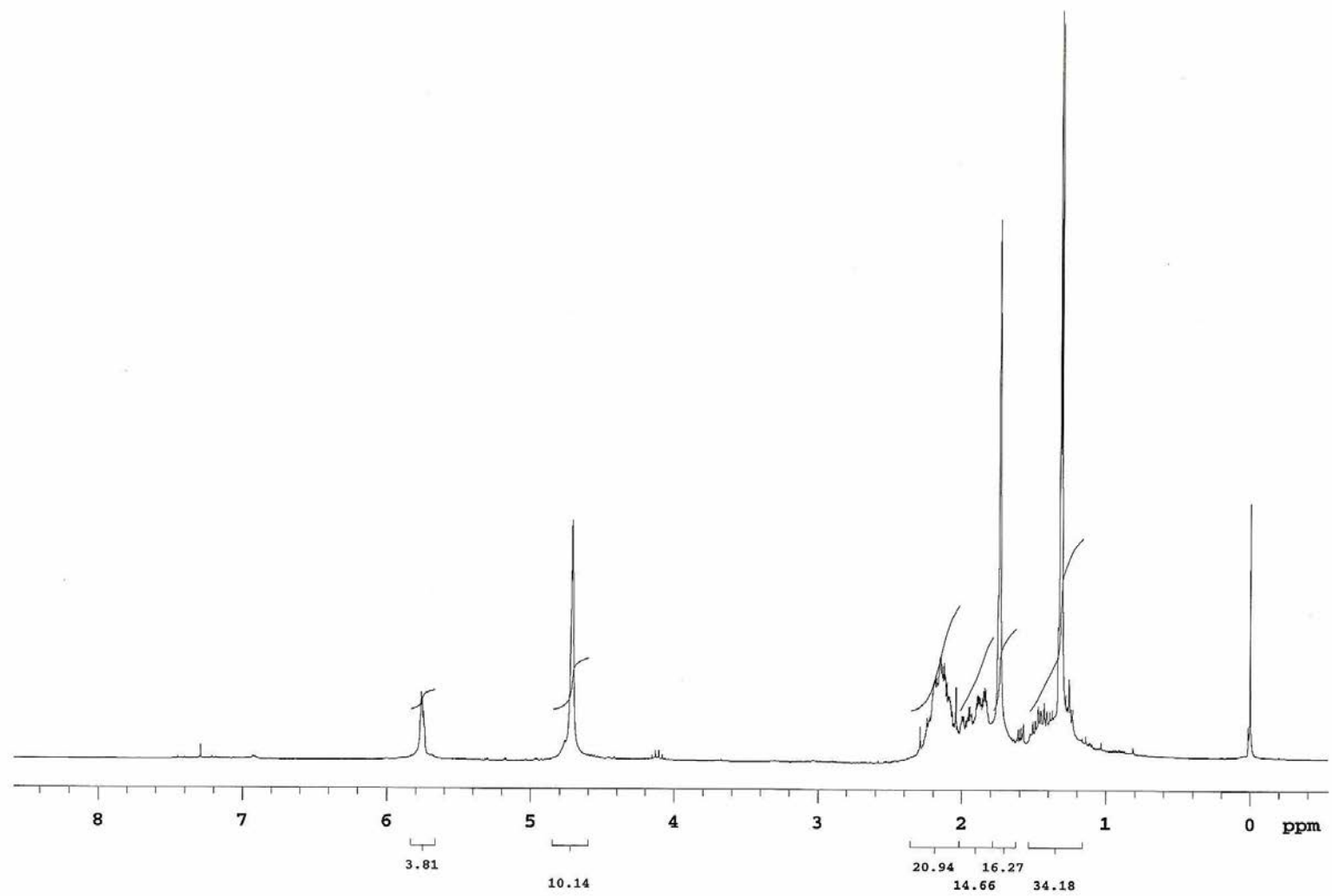
Anexo 16. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (*S*)-1-(4-(isopropenil)cicloexenil)etanol (**149**)



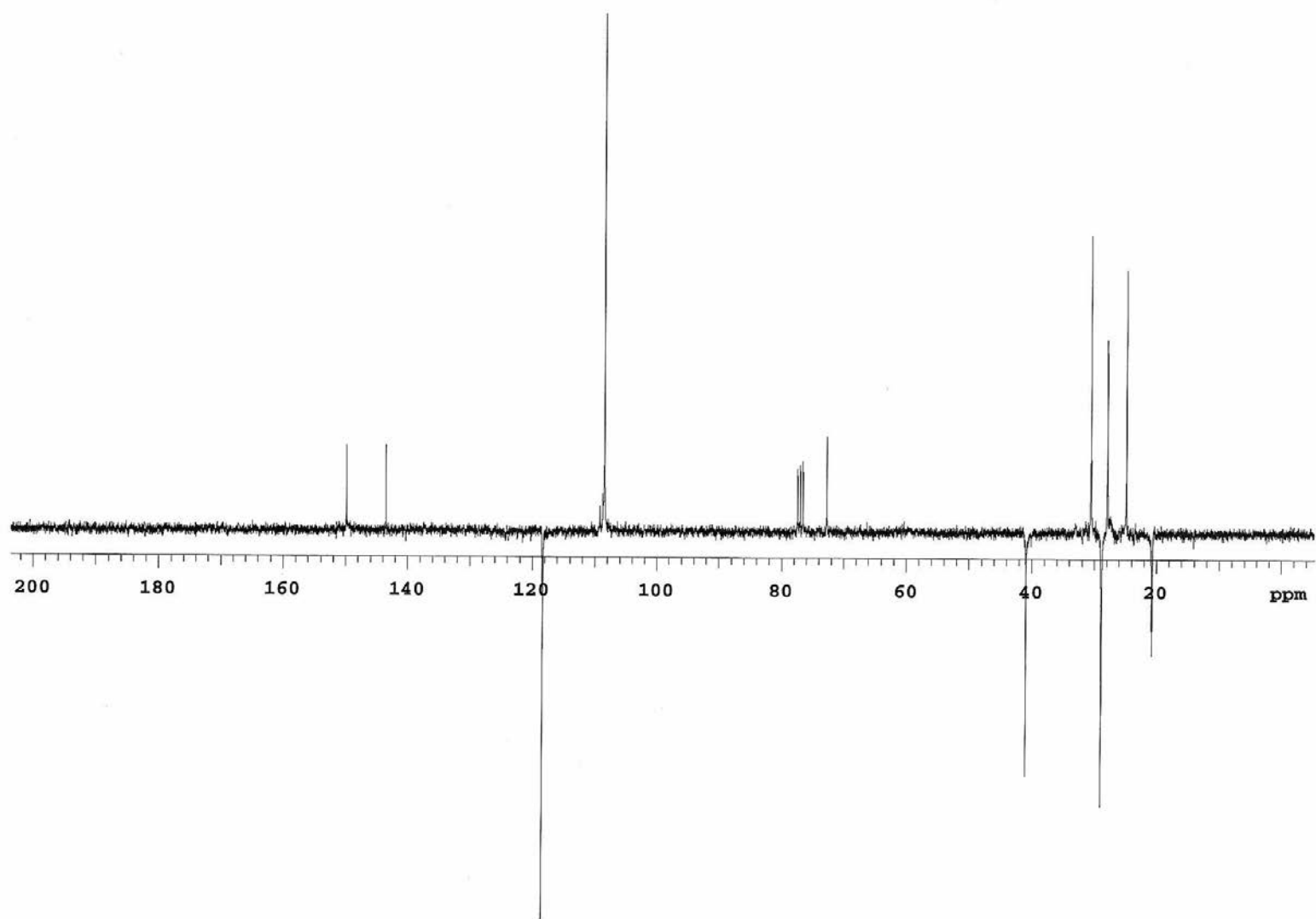
Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H do (4*S*)-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno (**150**)



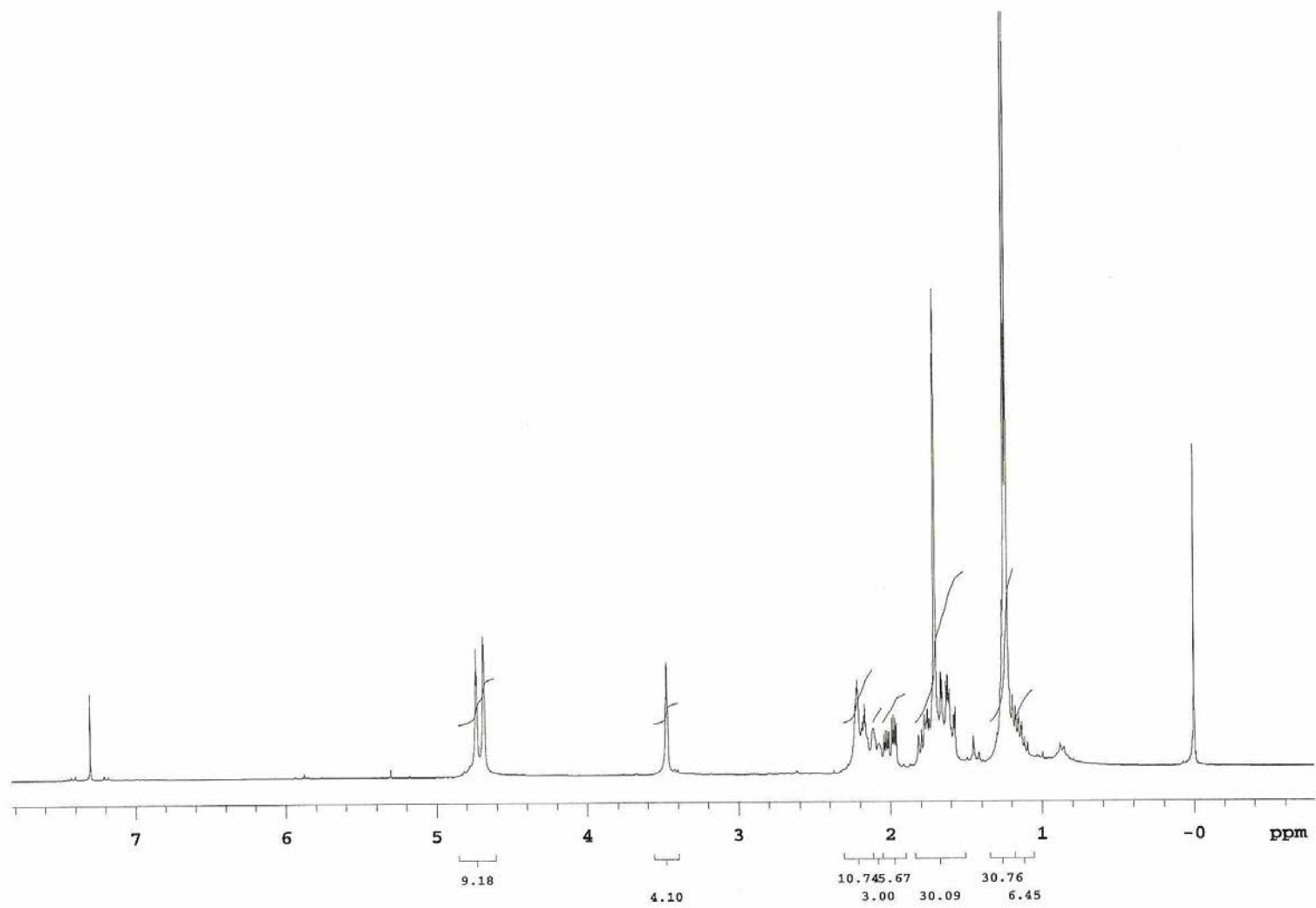
Anexo 18. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (4S)-4-isopropenil-1-acetilcicloexeno (**150**)



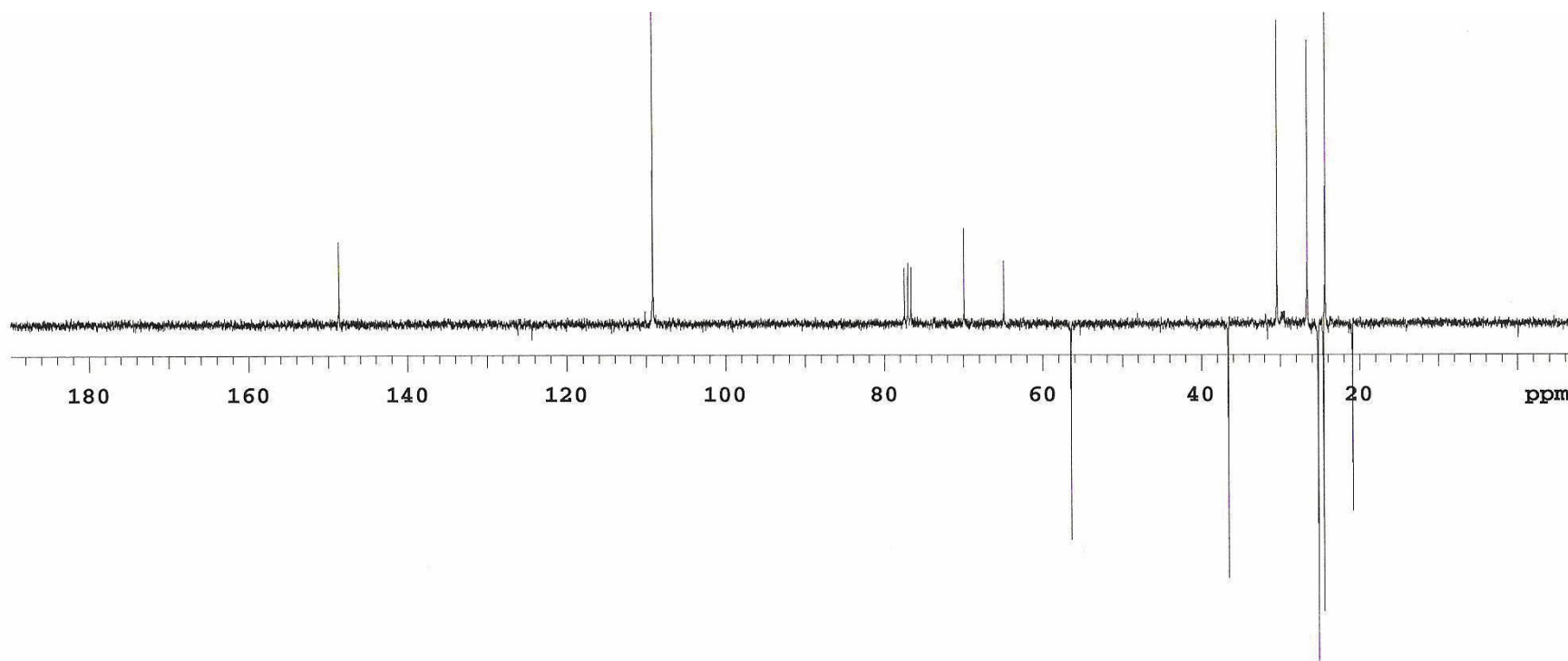
Anexo 19. Espectro de RMN de ¹H do (4S)-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol (**151**)



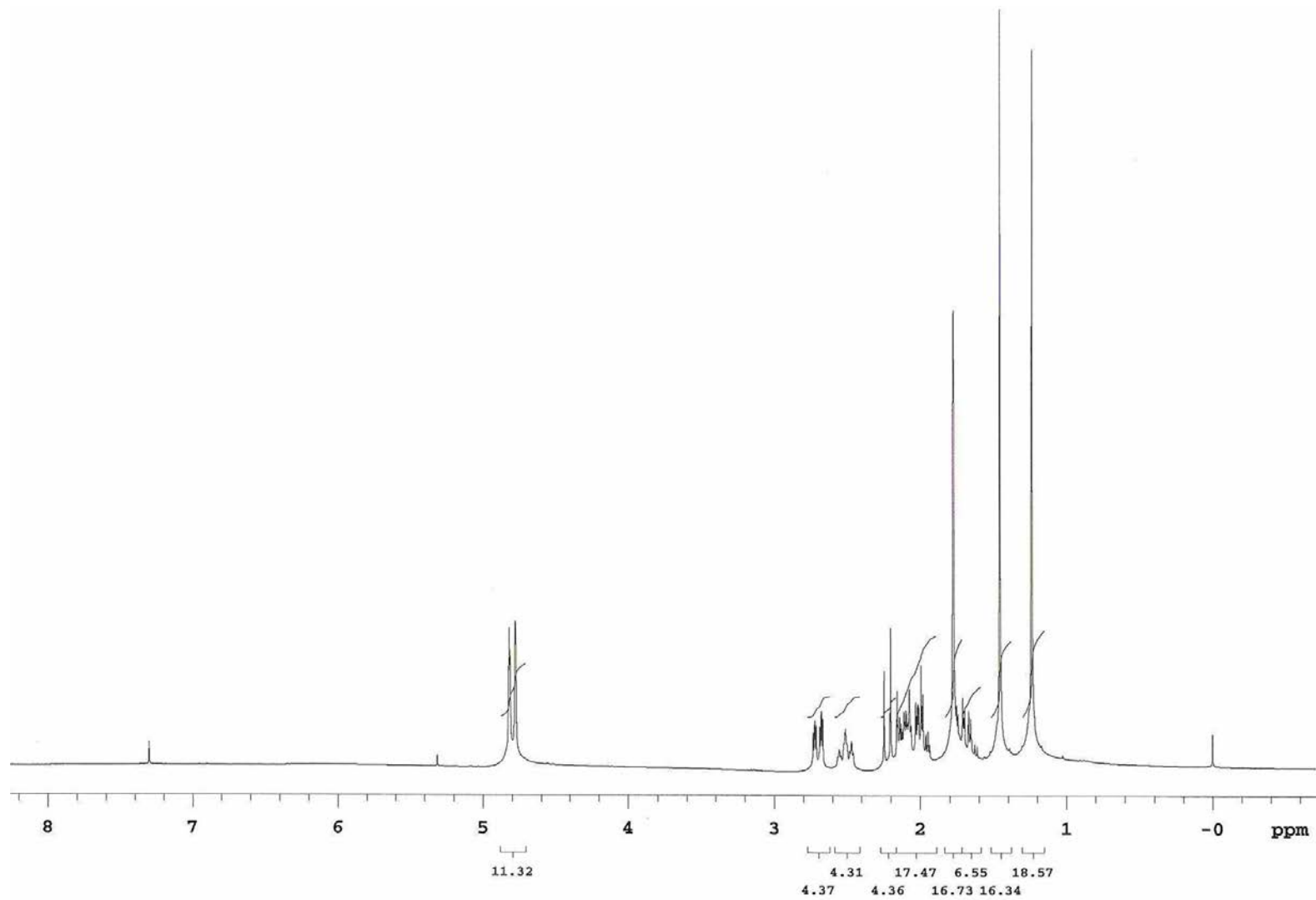
Anexo 20. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (4*S*)-2-(4-(isopropenil)cicloexenil)propan-2-ol (**151**)



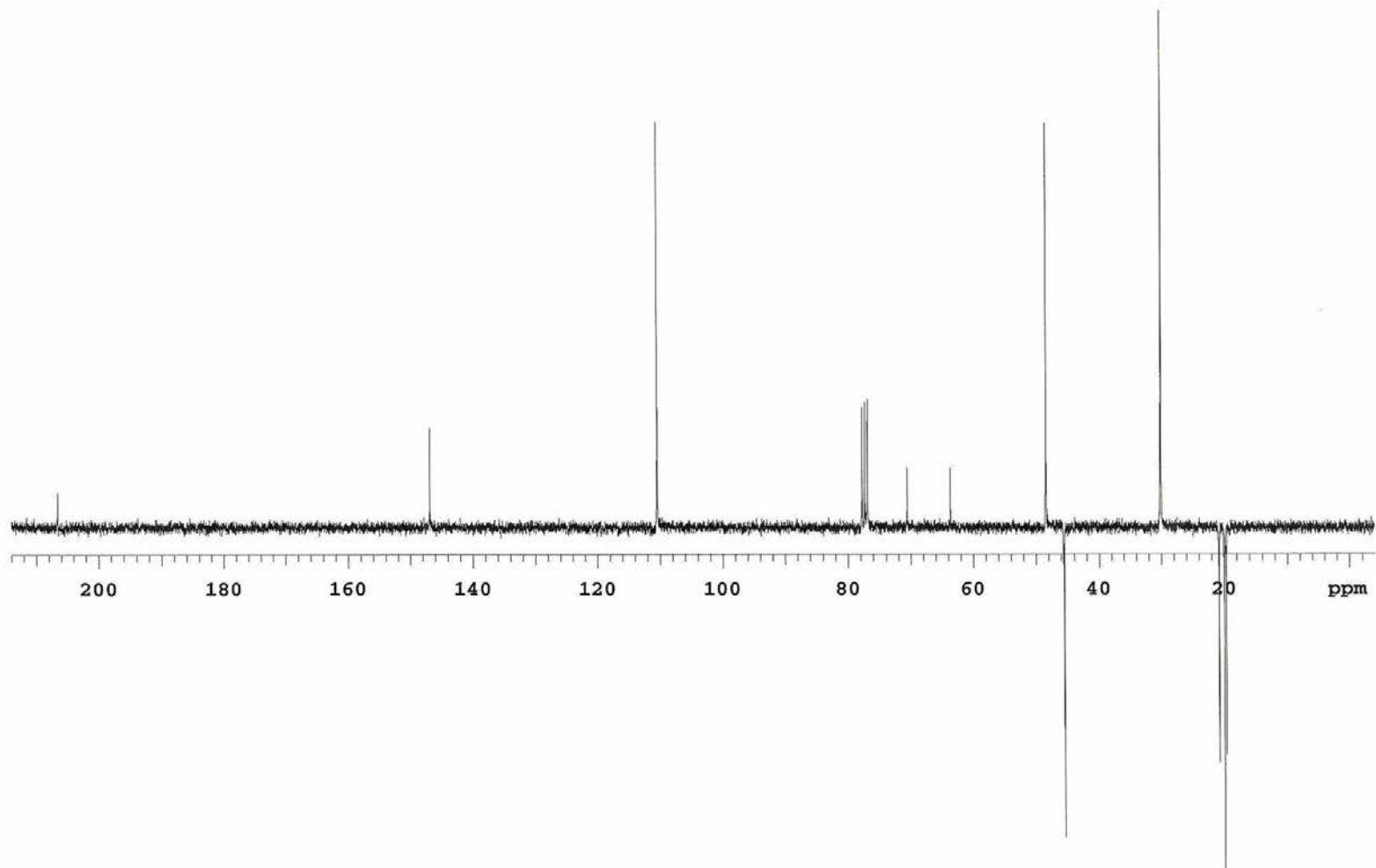
Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H do 2-[(1*S*,4*S*,6*R*)-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptil]-propan-2-ol (**152**)



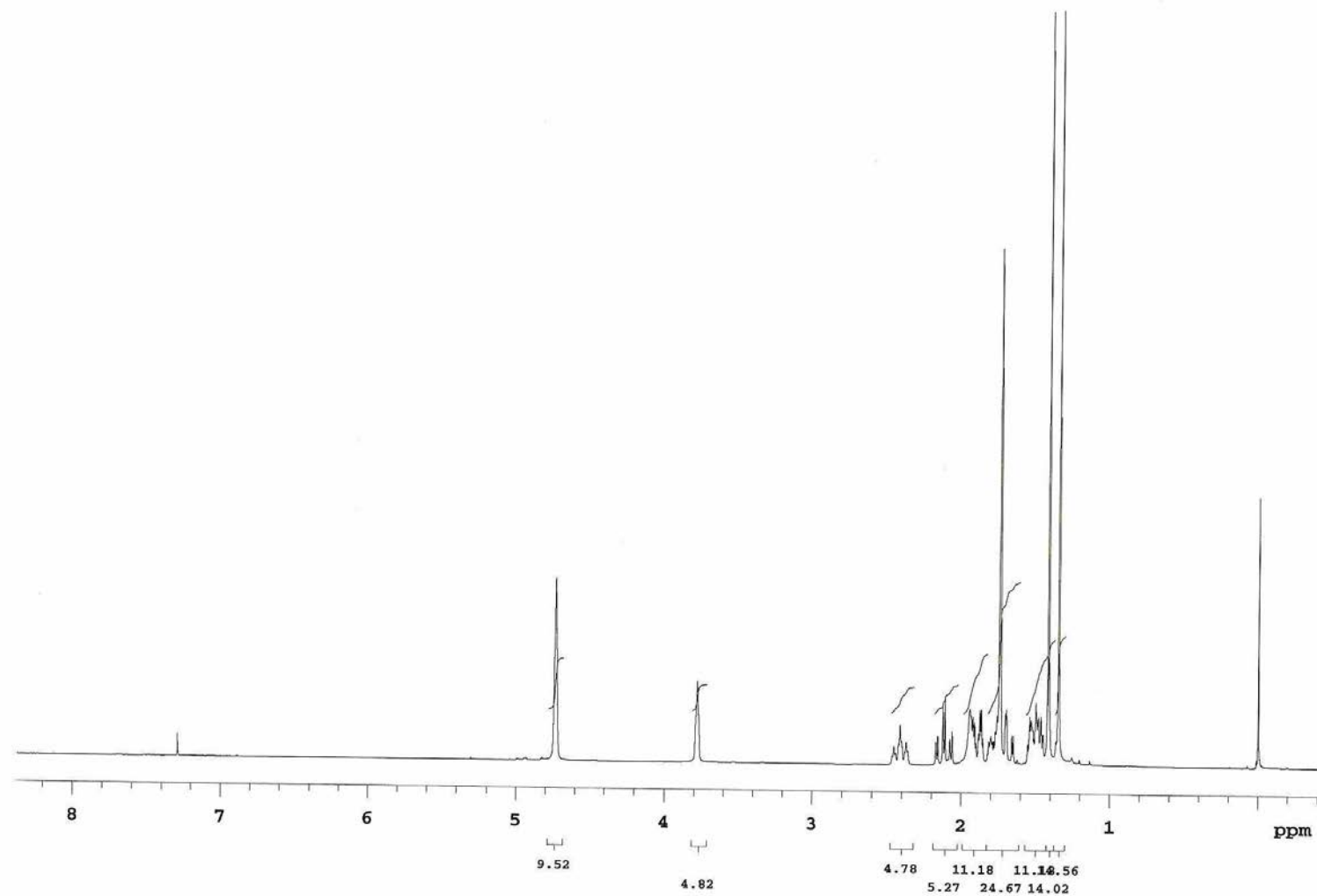
Anexo 22. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do 2-[(1*S*,4*S*,6*R*)-4-isopropenil-7-oxabicyclo[4.1.0]-heptil]-propan-2-ol (**152**)



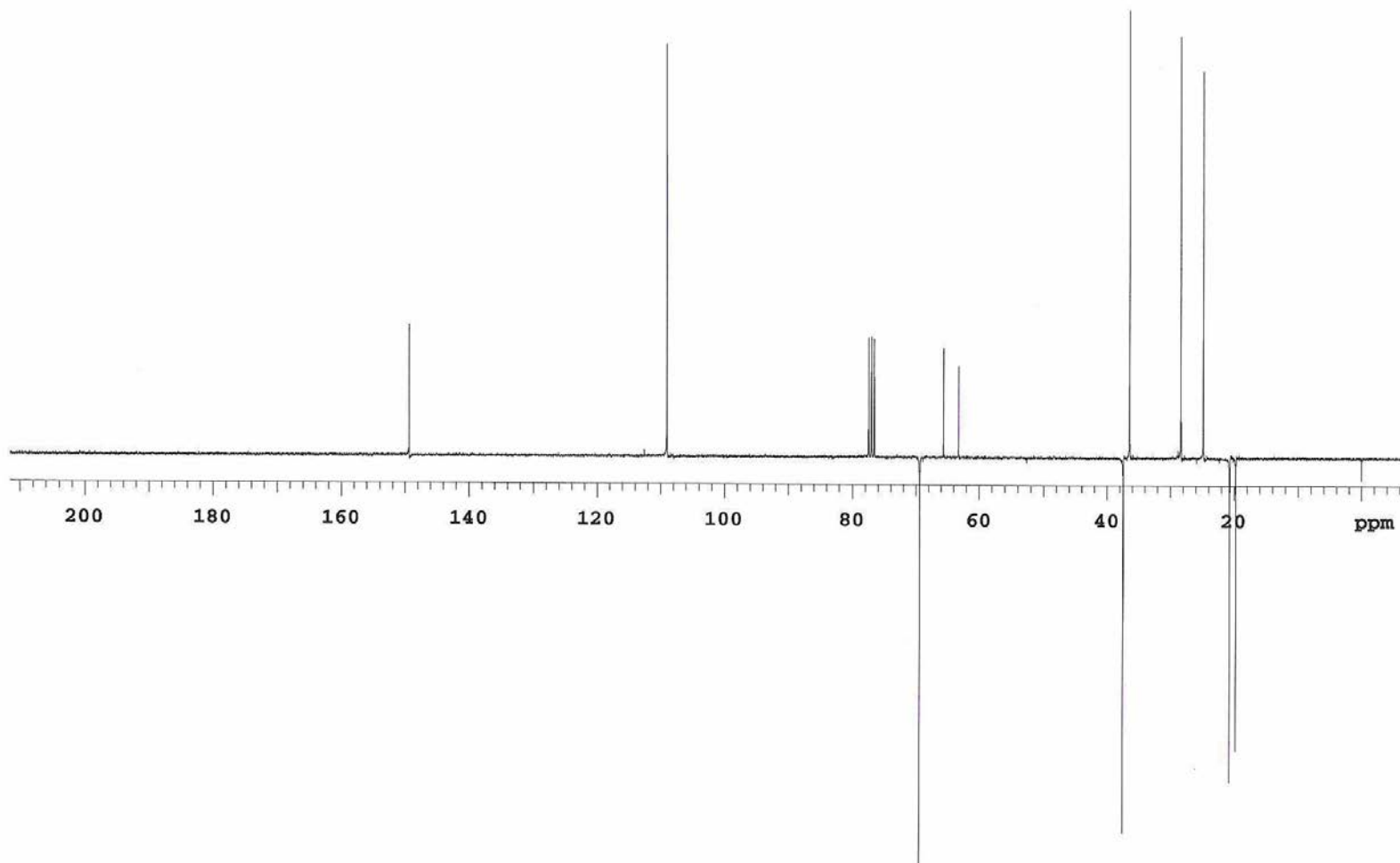
Anexo 23. Espectro de RMN de ^1H da (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona (**146a**)



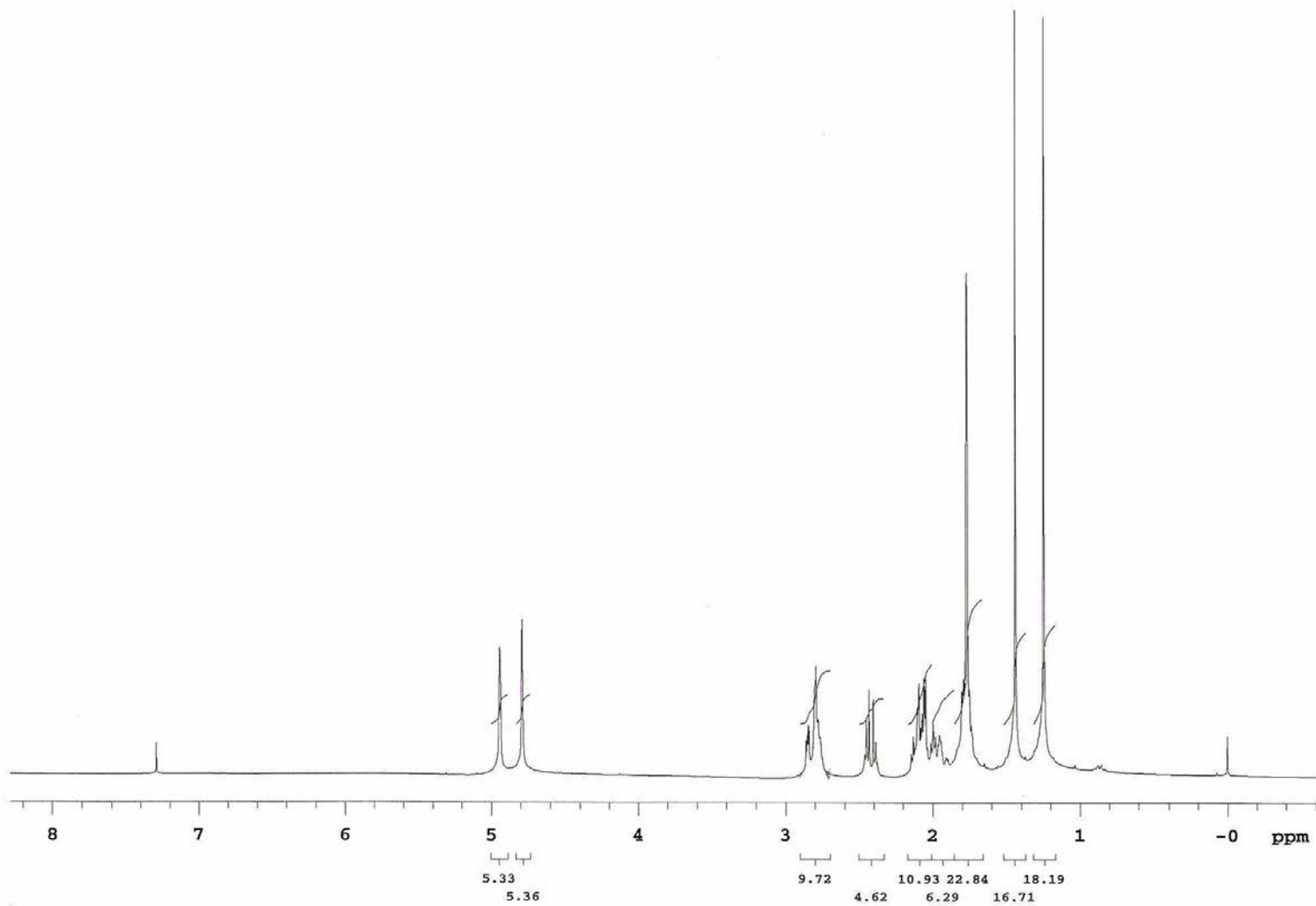
Anexo 24. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]-octan-4-ona (**146a**)



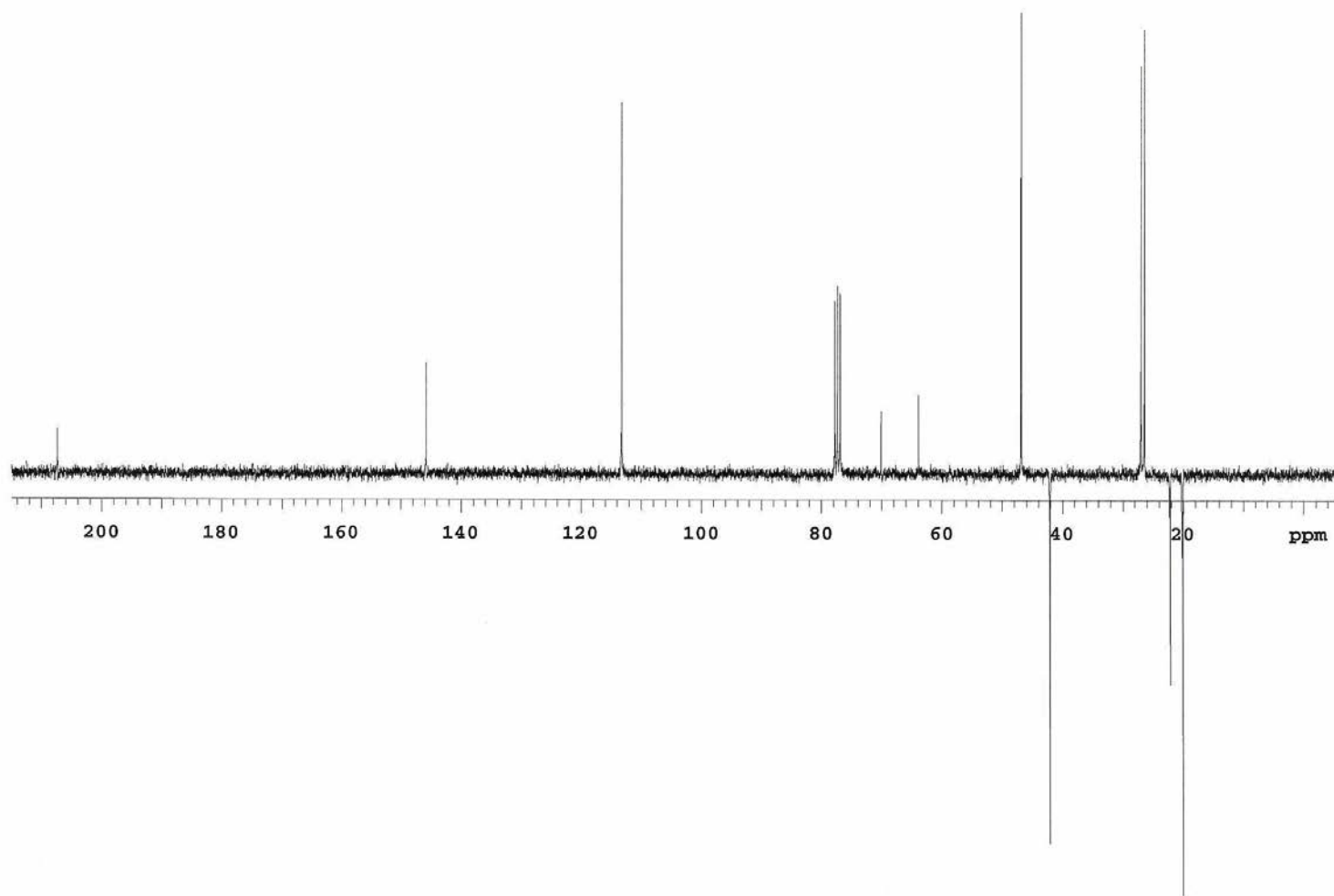
Anexo 25. Espectro de RMN de ^1H do (3*R*,4*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol (**157**)



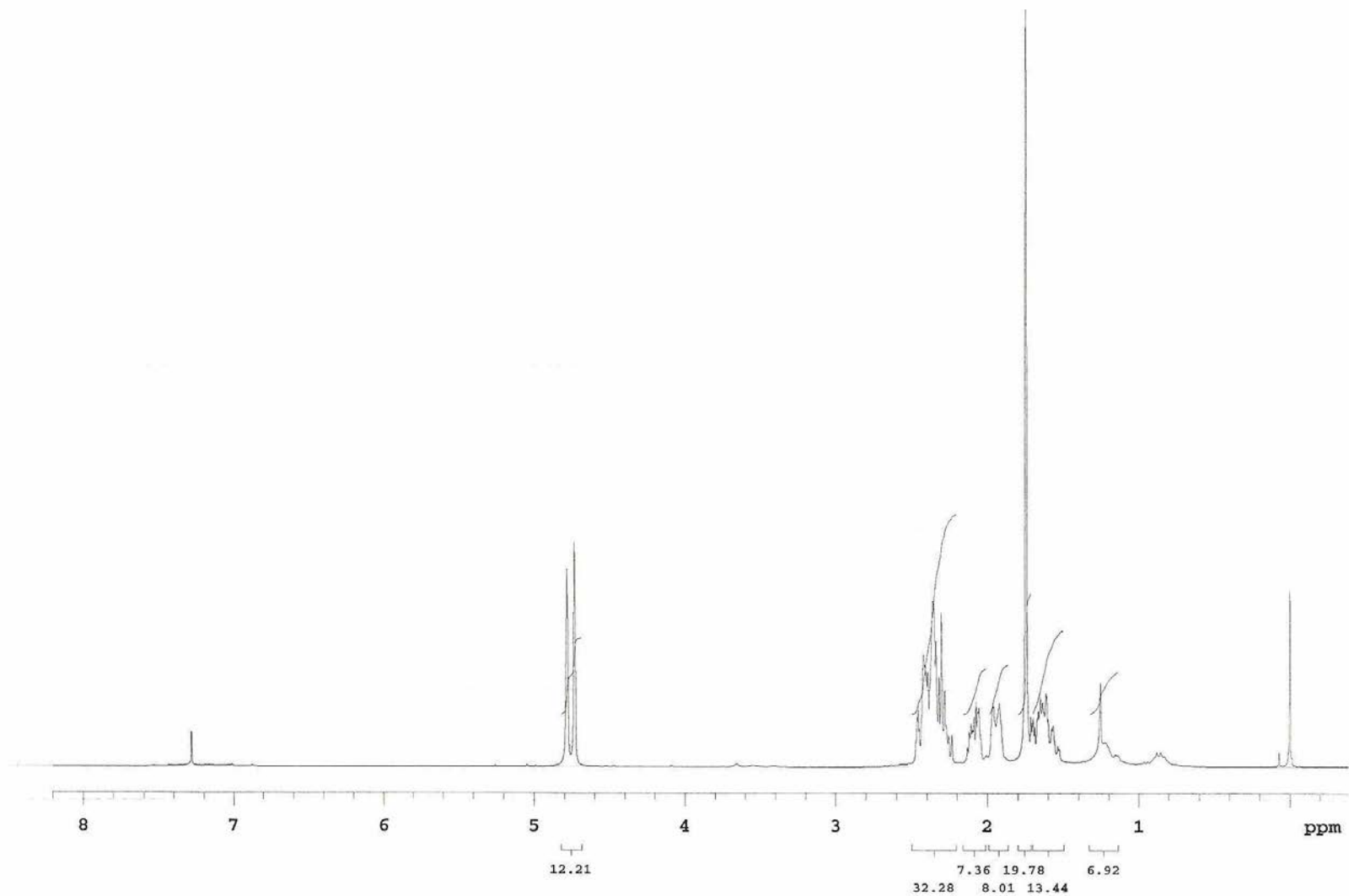
Anexo 26. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) do (3*R*,4*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ol (**157**)



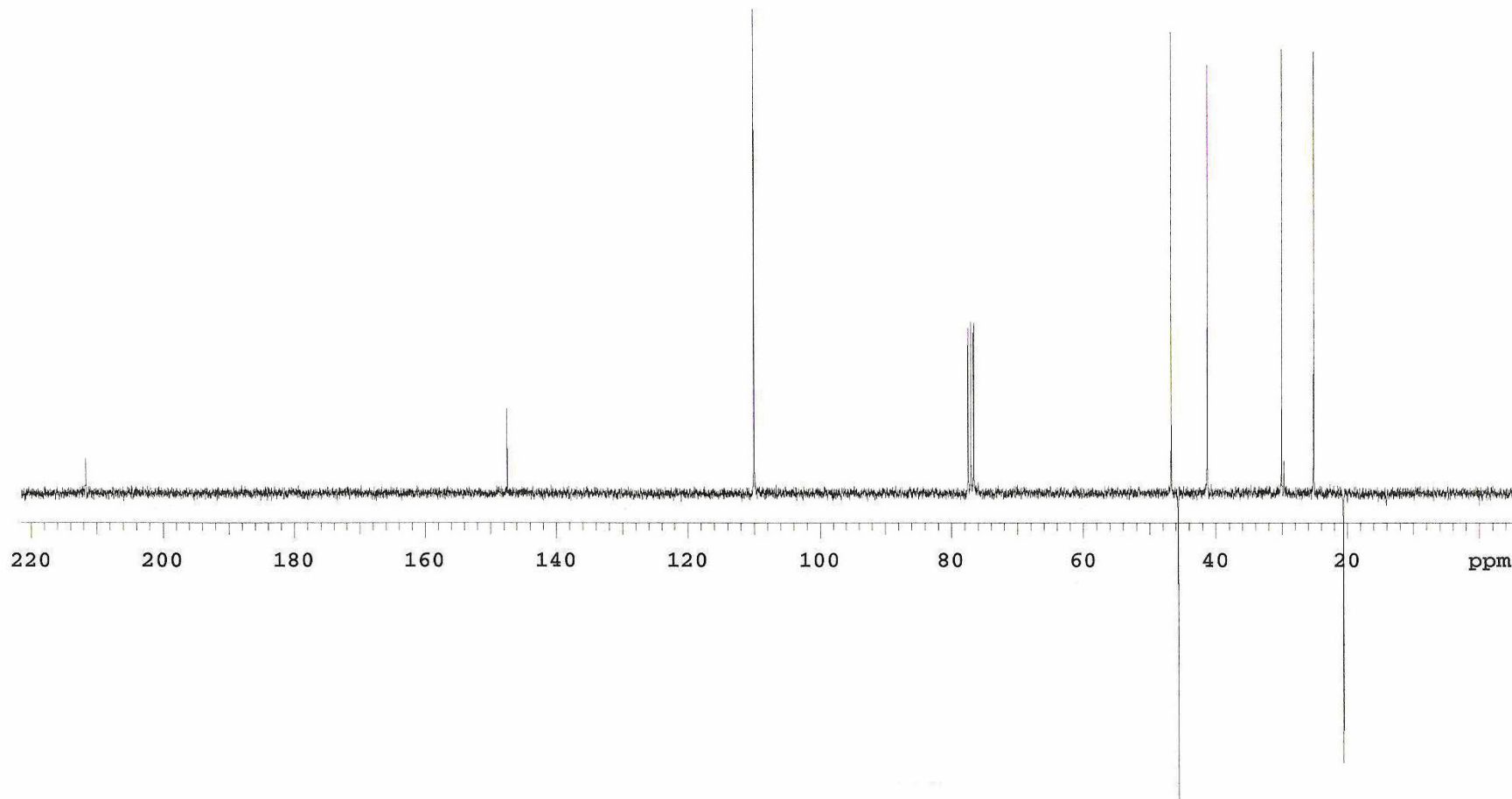
Anexo 27. Espectro de RMN de ^1H da (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (**146b**)



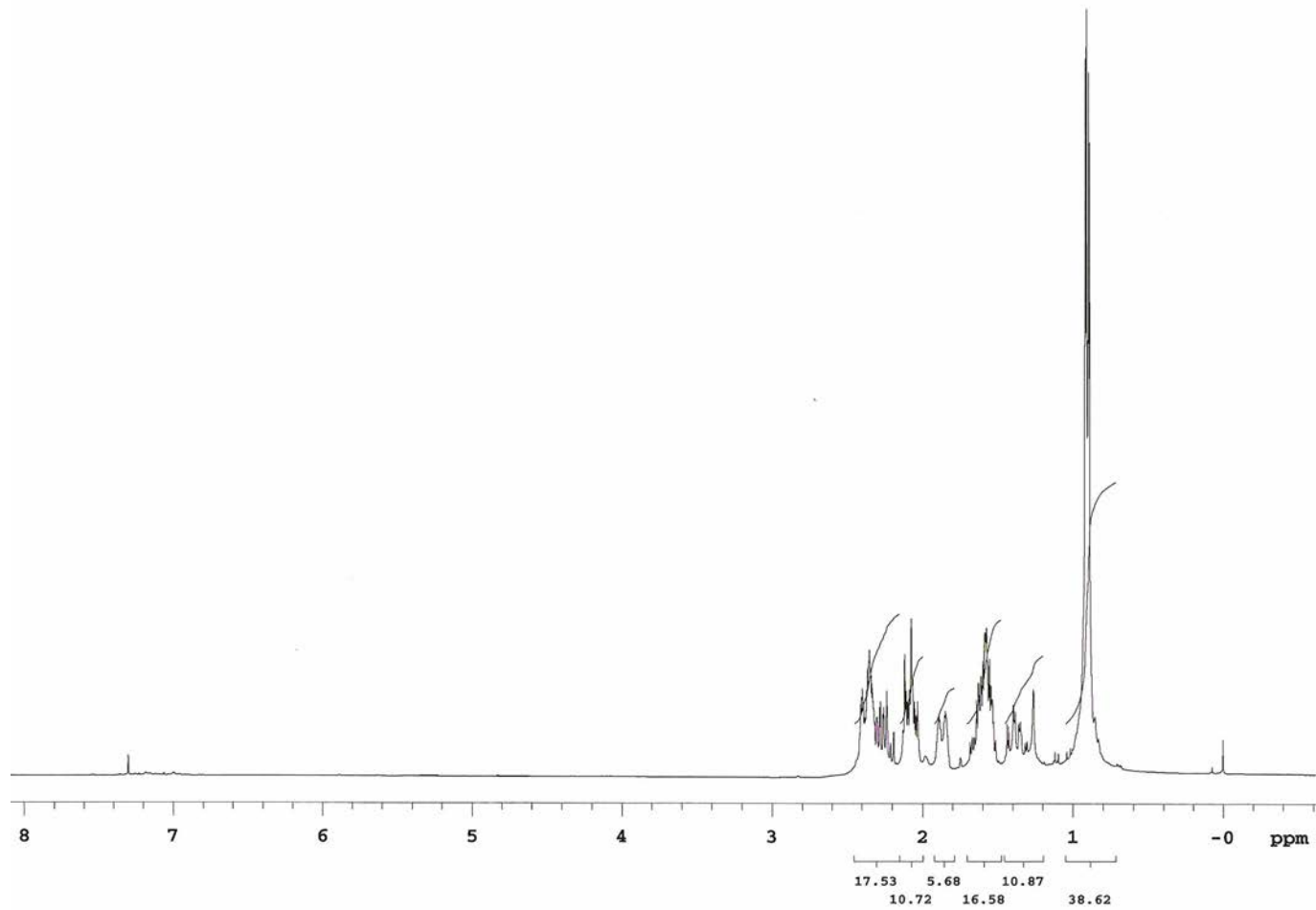
Anexo 28. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*,6*S*)-6-isopropenil-2,2-dimetil-1-oxaspiro[2.5]octan-4-ona (**146b**)



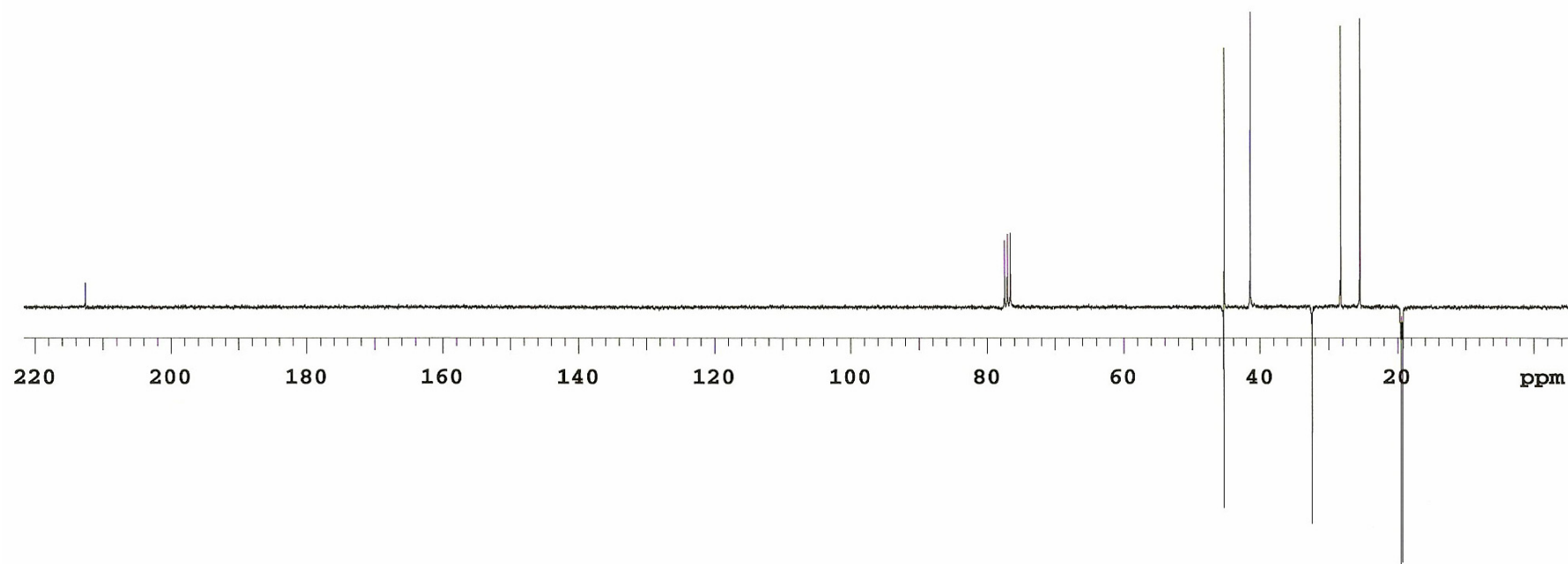
Anexo 29. Espectro de RMN de ^1H da (S)-3-isopropenilcicloexanona (**147**)



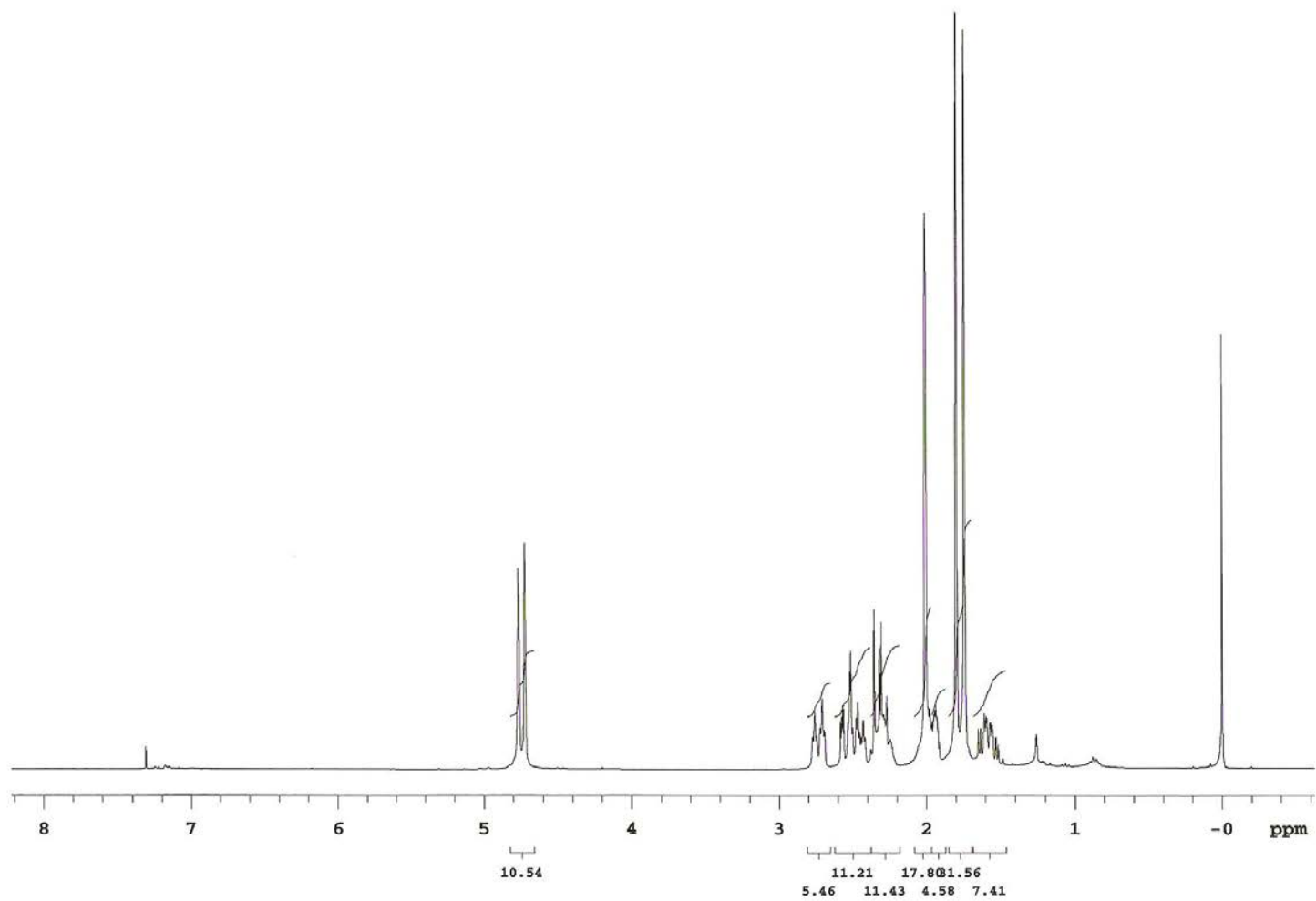
Anexo 30. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*S*)-3-isopropenilcicloexanona (**147**)



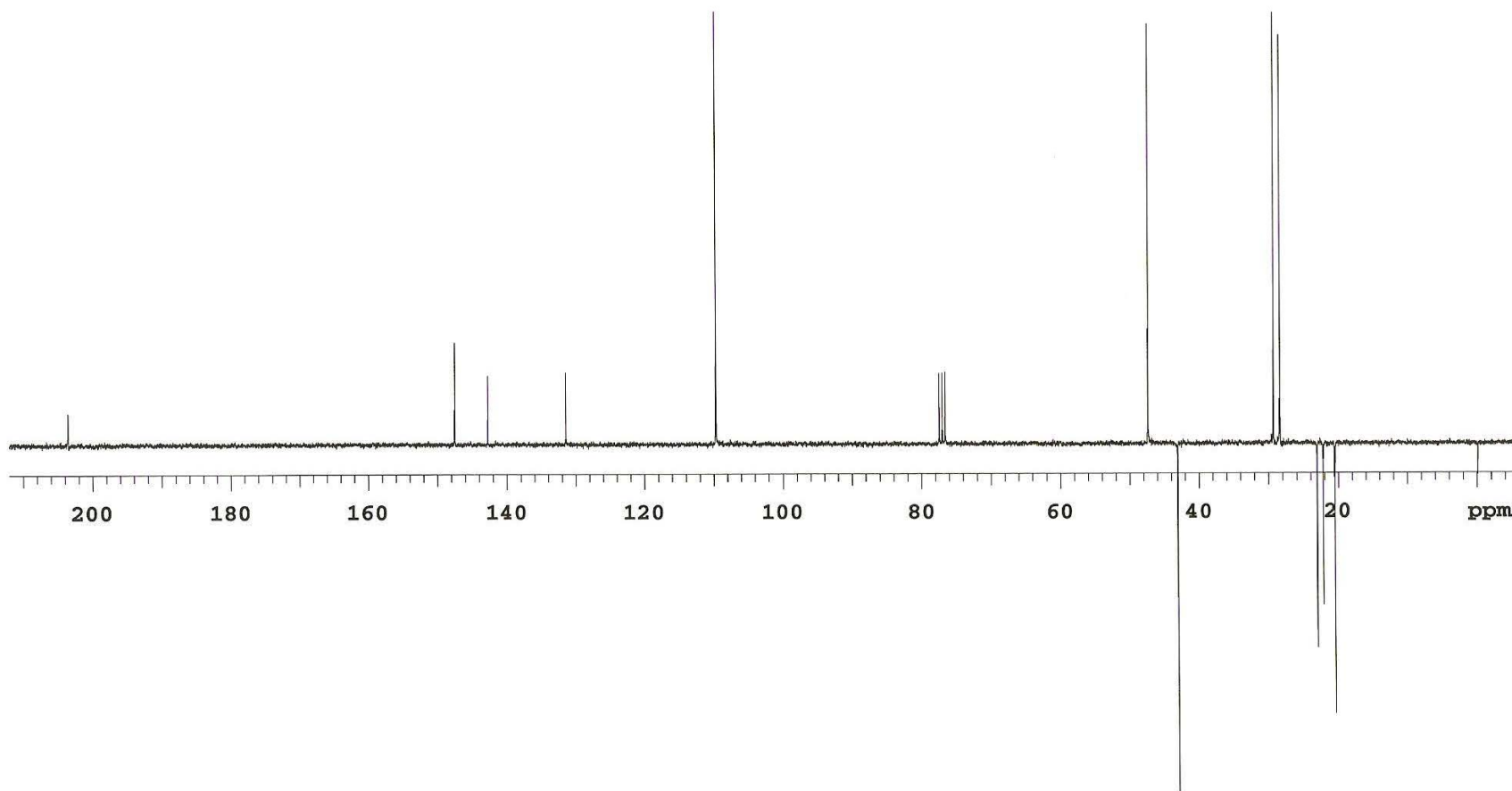
Anexo 31. Espectro de RMN de ^1H da (S)-3-isopropilciclohexanona (**148**)



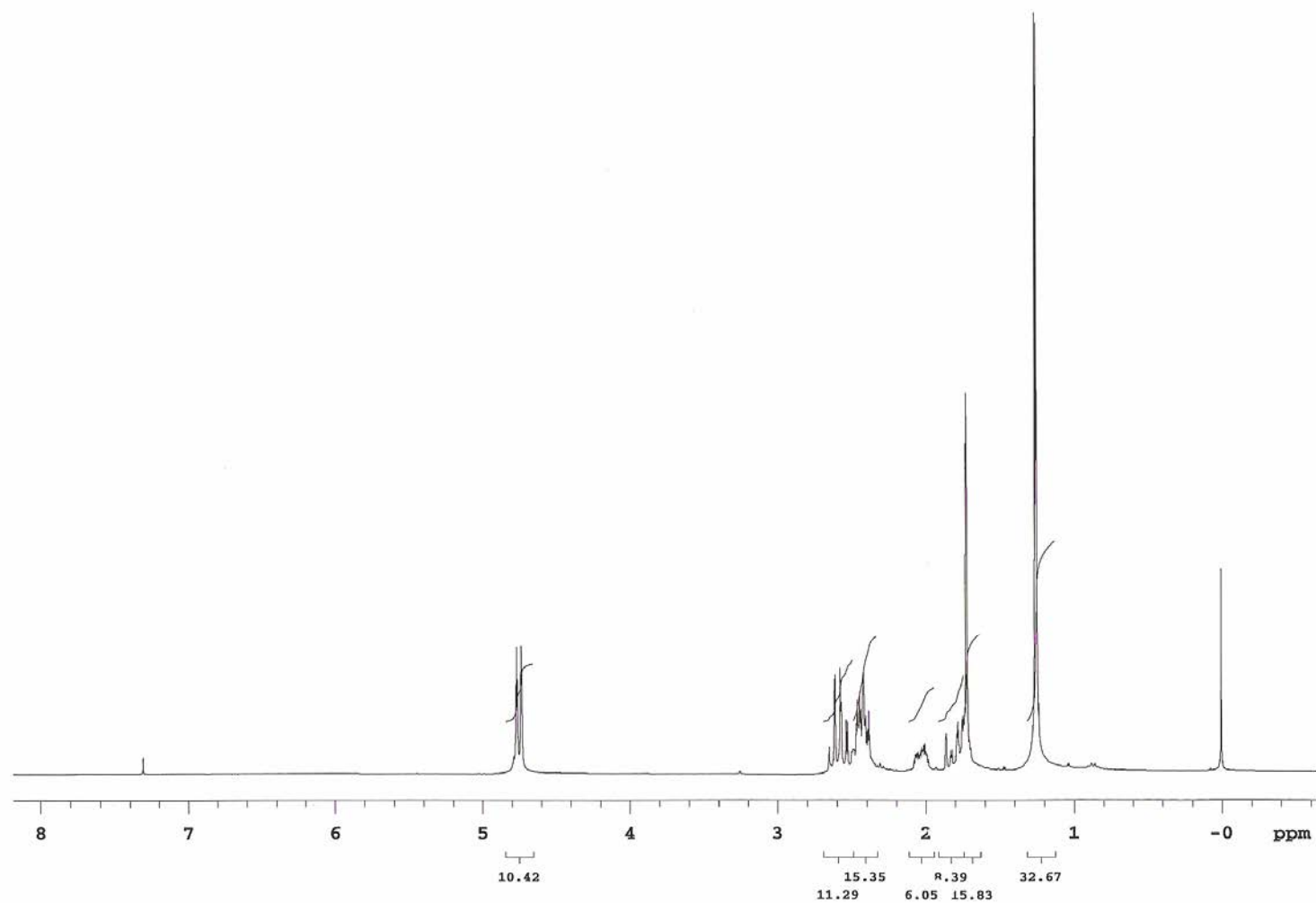
Anexo 32. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*S*)-3-isopropilcicloexanona (**148**)



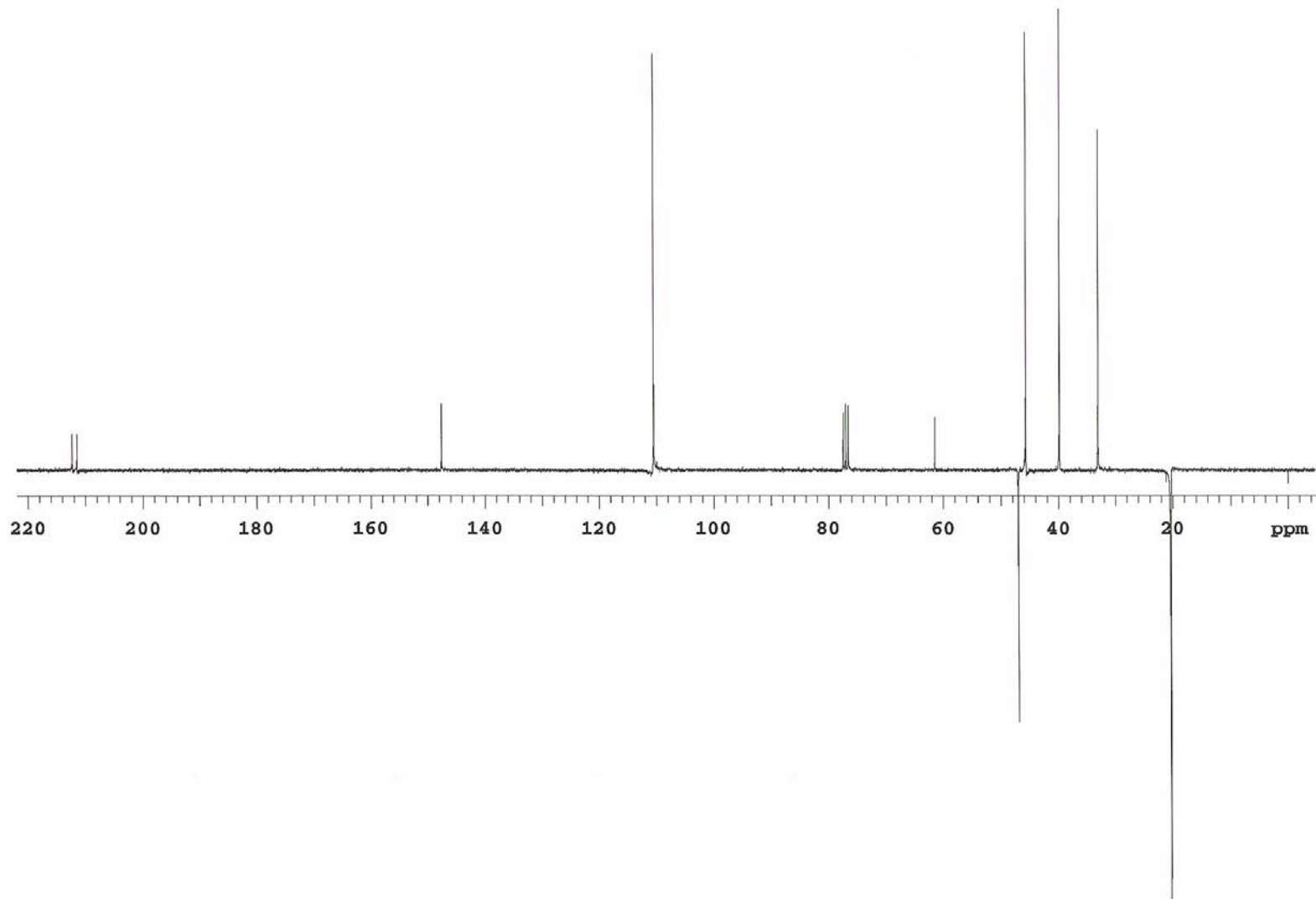
Anexo 33. Espectro de RMN de ^1H da (S)-5-isopropenil-2-isopropilidencicloexanona (**162**)



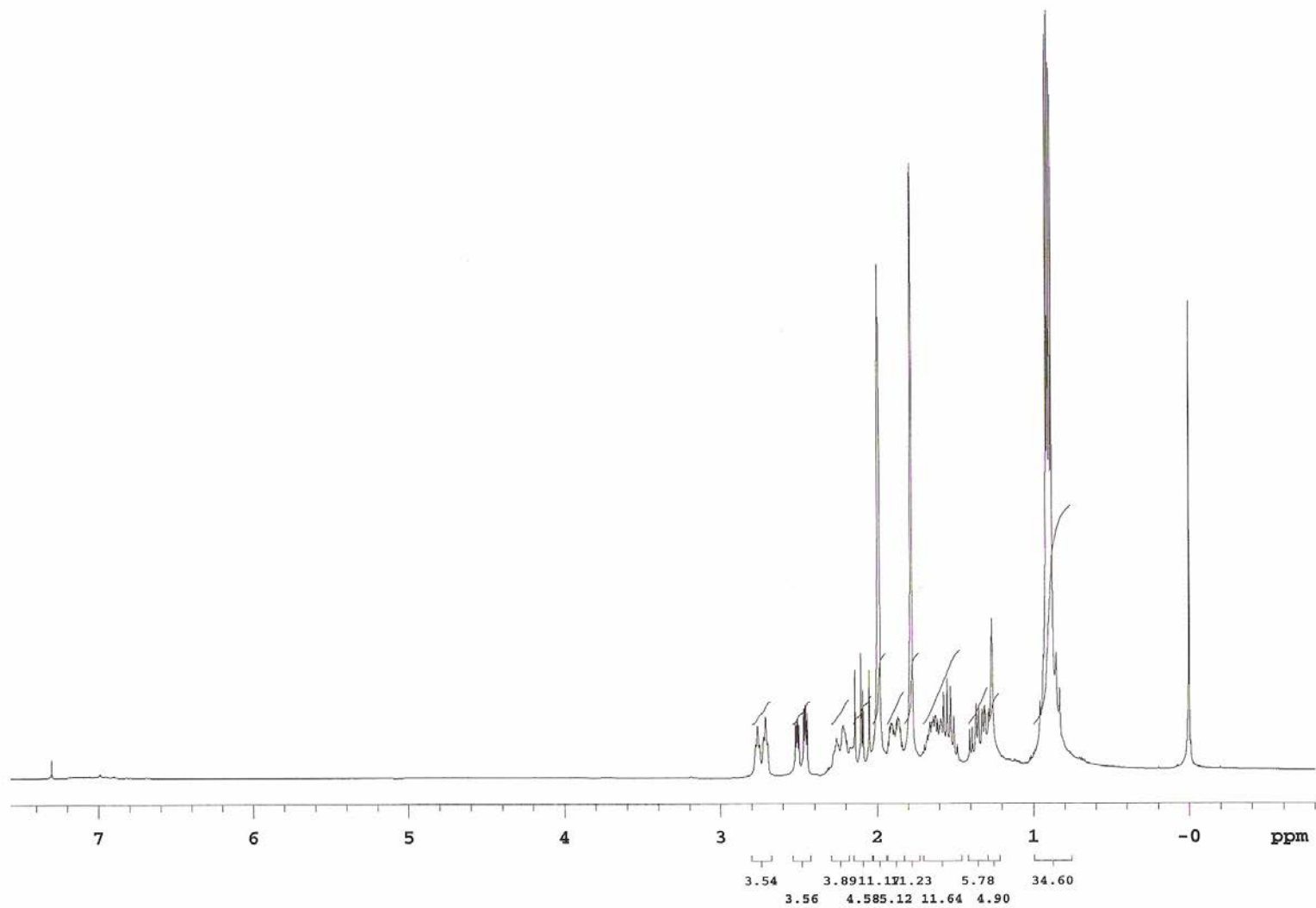
Anexo 34. Espectro de RMN de ¹³C (APT) da (*S*)-5-isopropenil-2-isopropidenciclohexanona (**162**)



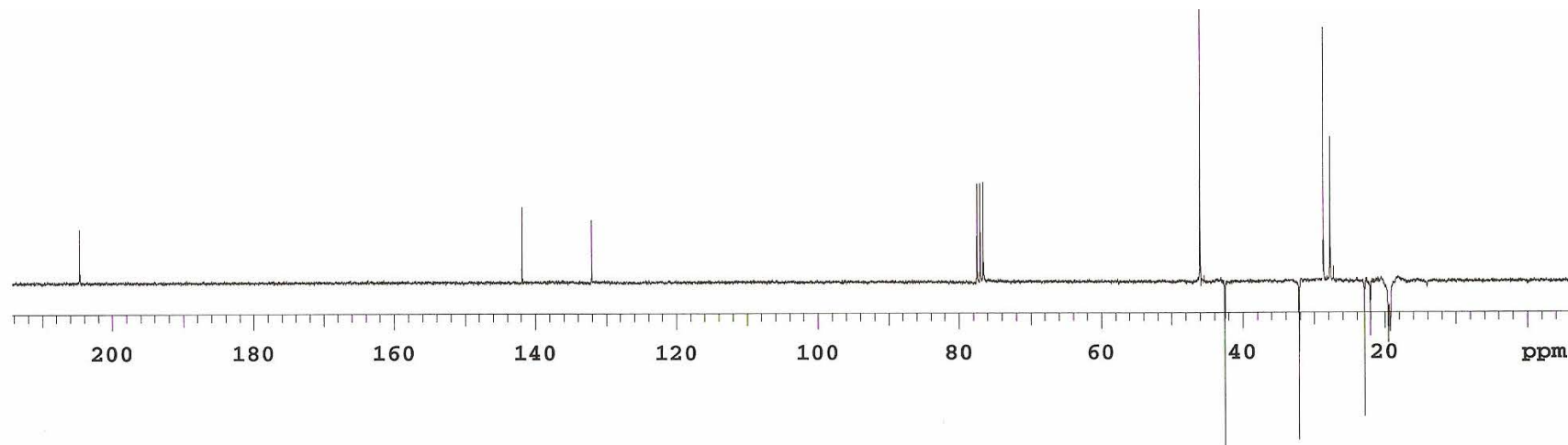
Anexo 35. Espectro de RMN de ^1H da (*S*)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)cicloheptano-1,3-diona (**163**)



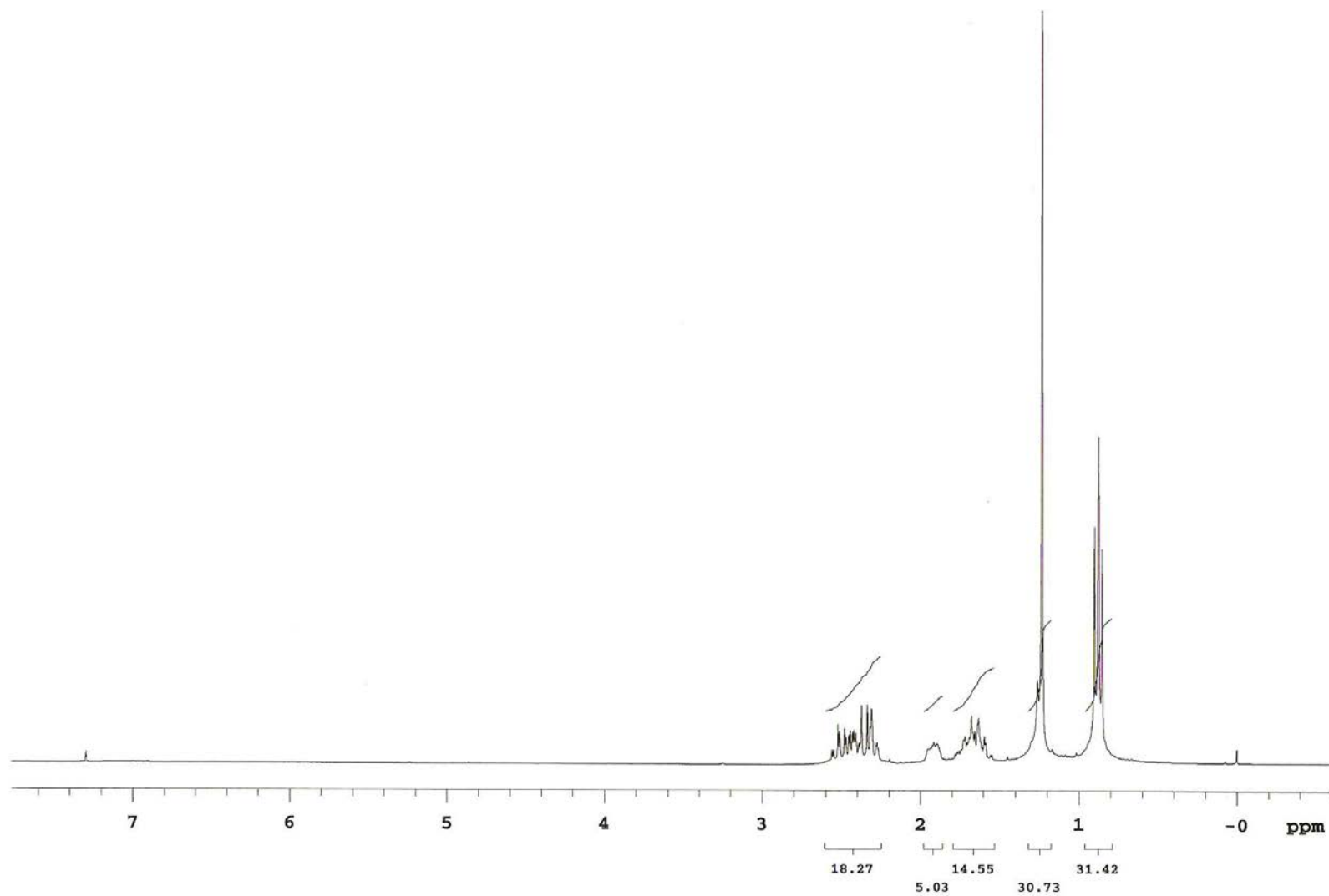
Anexo 36. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*S*)-2,2-dimetil-5-(prop-1-en-2-il)cicloheptano-1,3-diona (**163**)



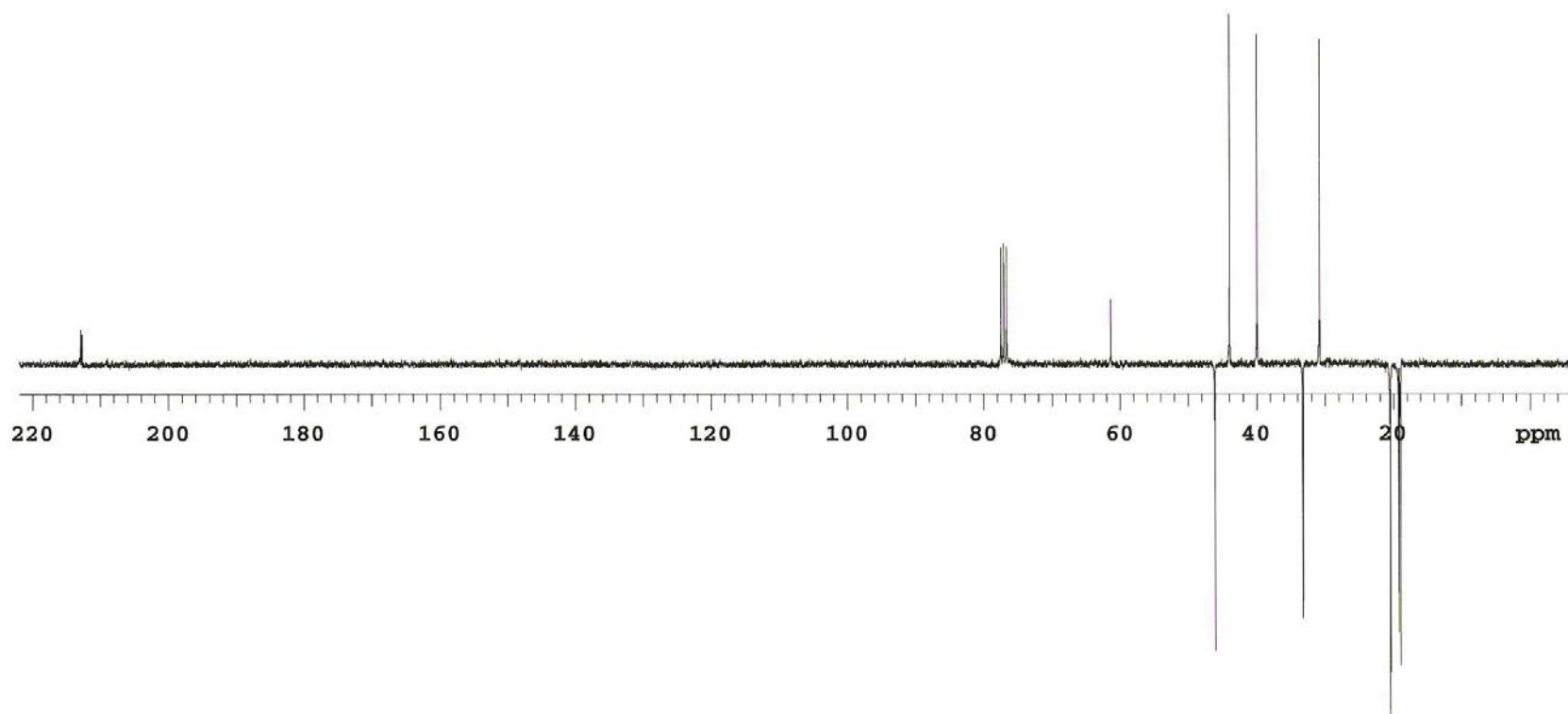
Anexo 37. Espectro de RMN de ^1H da (*S*)- 5-isopropil-2-isopropilidencicloexanona (**165**)



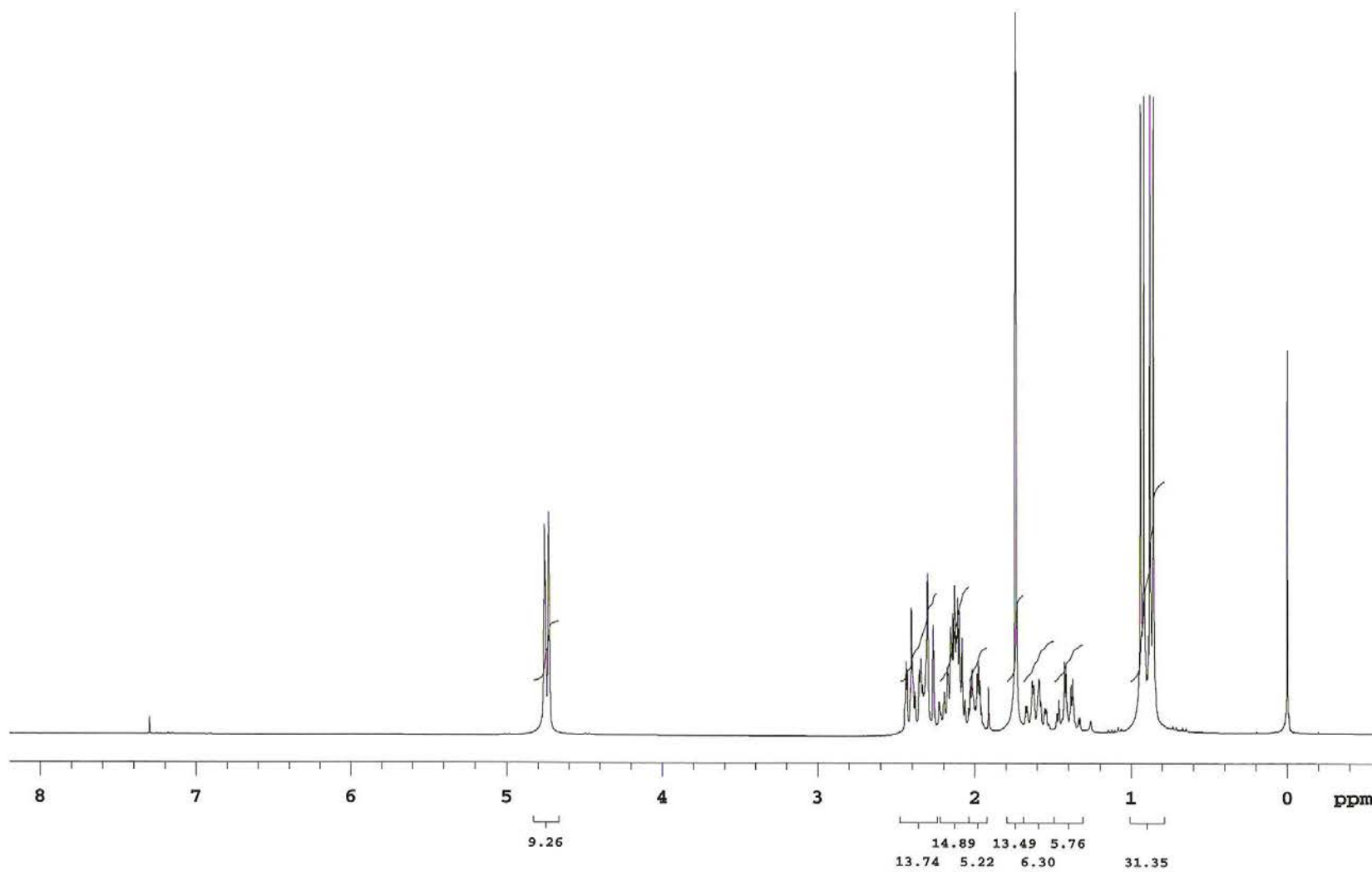
Anexo 38. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (S)- 5-isopropil-2-isopropilidencicloexanona (**165**)



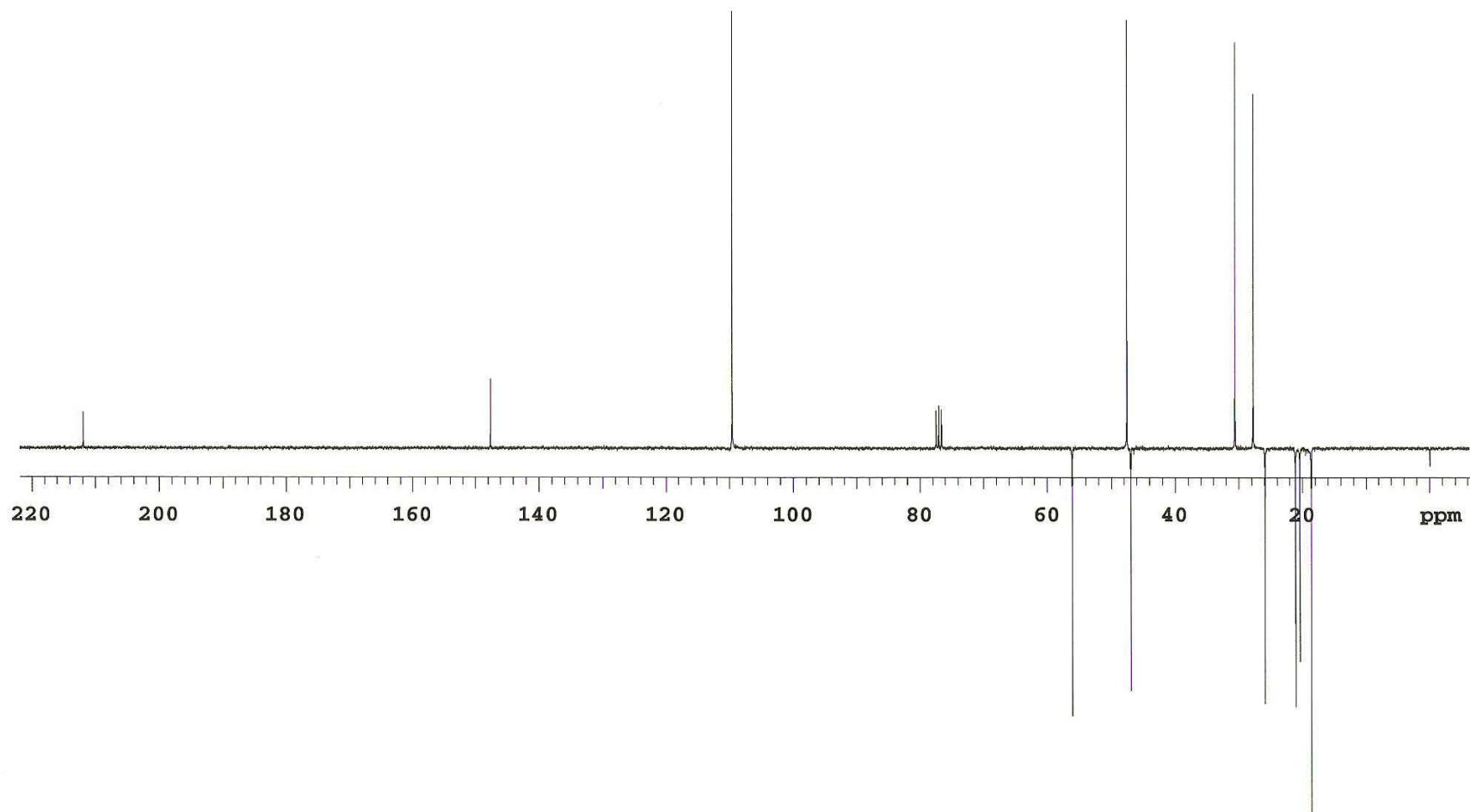
Anexo 39. Espectro de RMN de ^1H da (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**166**)



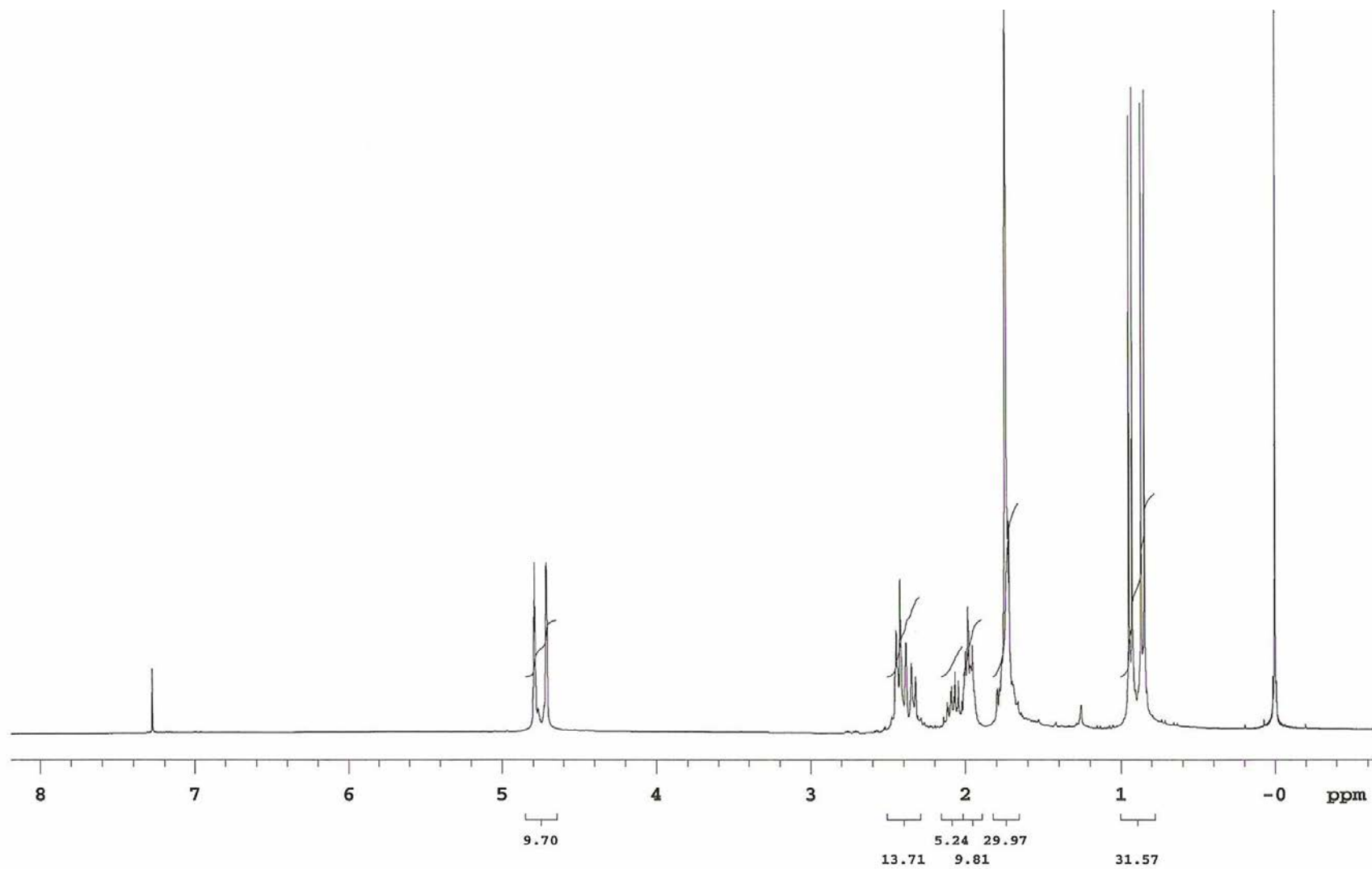
Anexo 40. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*S*)-5-isopropil-2,2-dimetilcicloheptadiona (**166**)



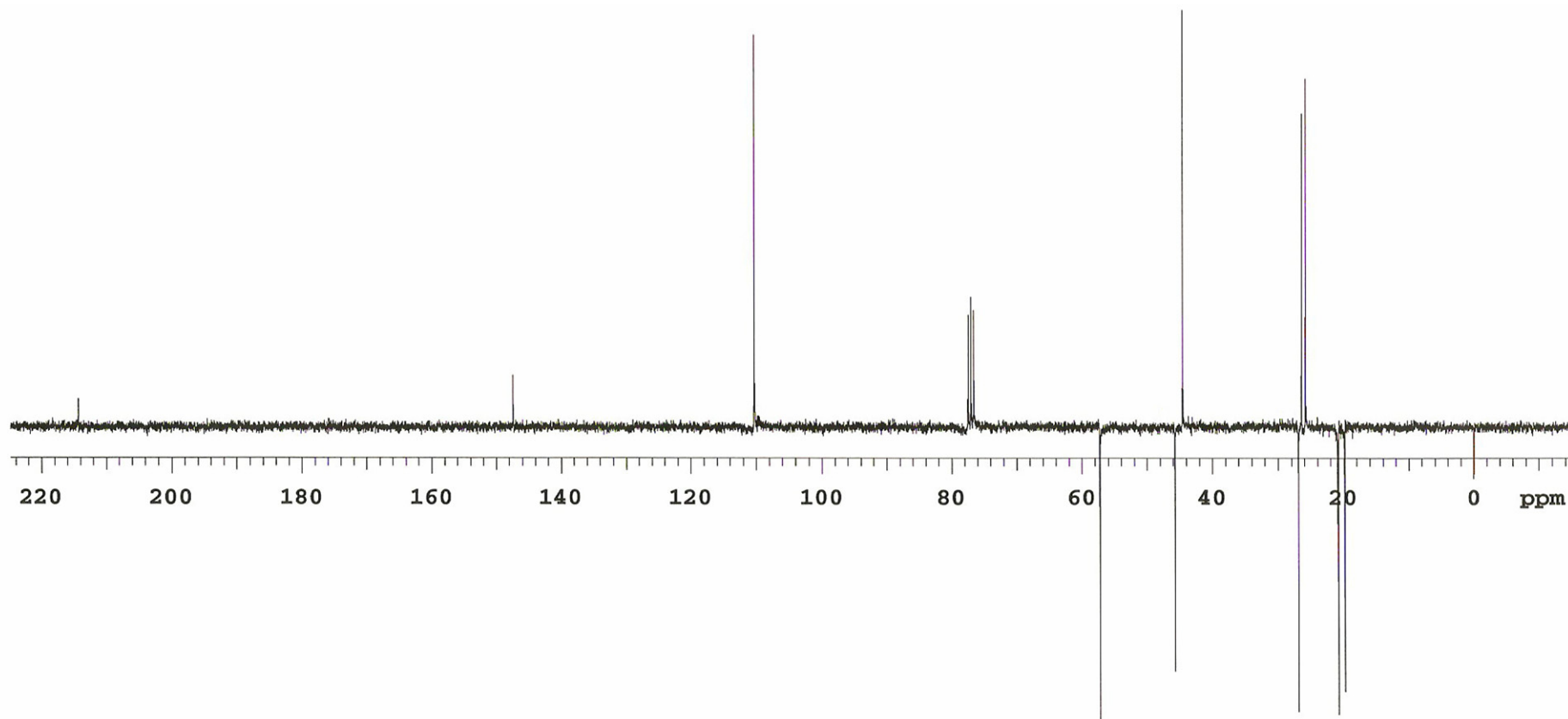
Anexo 41. Espectro de RMN de ^1H da (2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (**168a**)



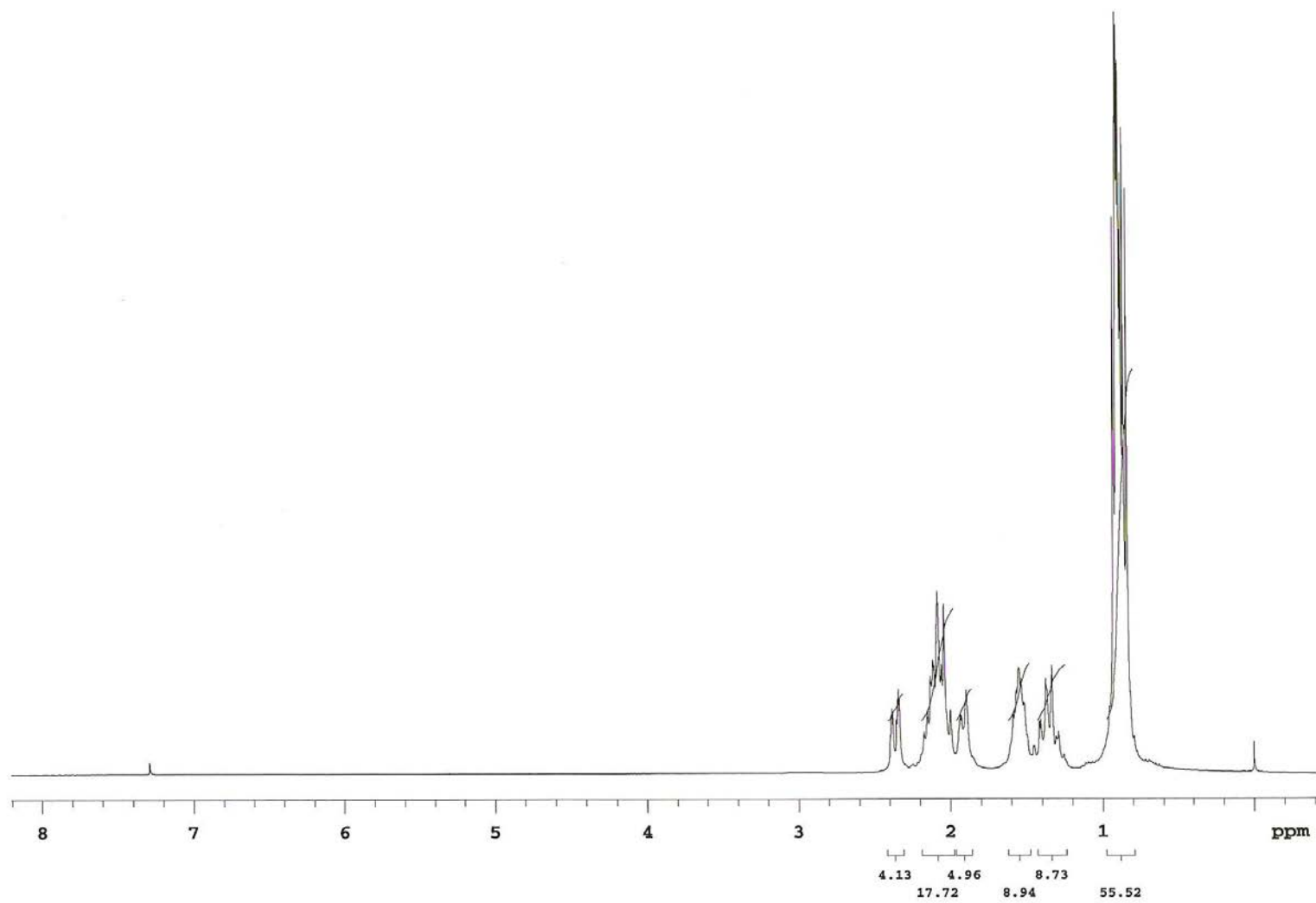
Anexo 42. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*R*, 5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (**168a**)



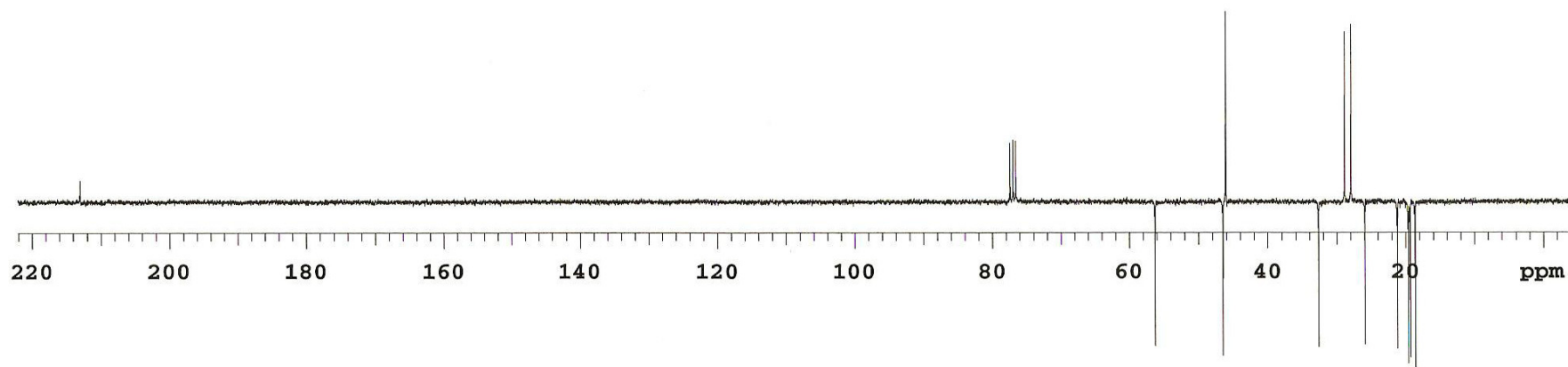
Anexo 43. Espectro de RMN de ^1H da (2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (**168b**)



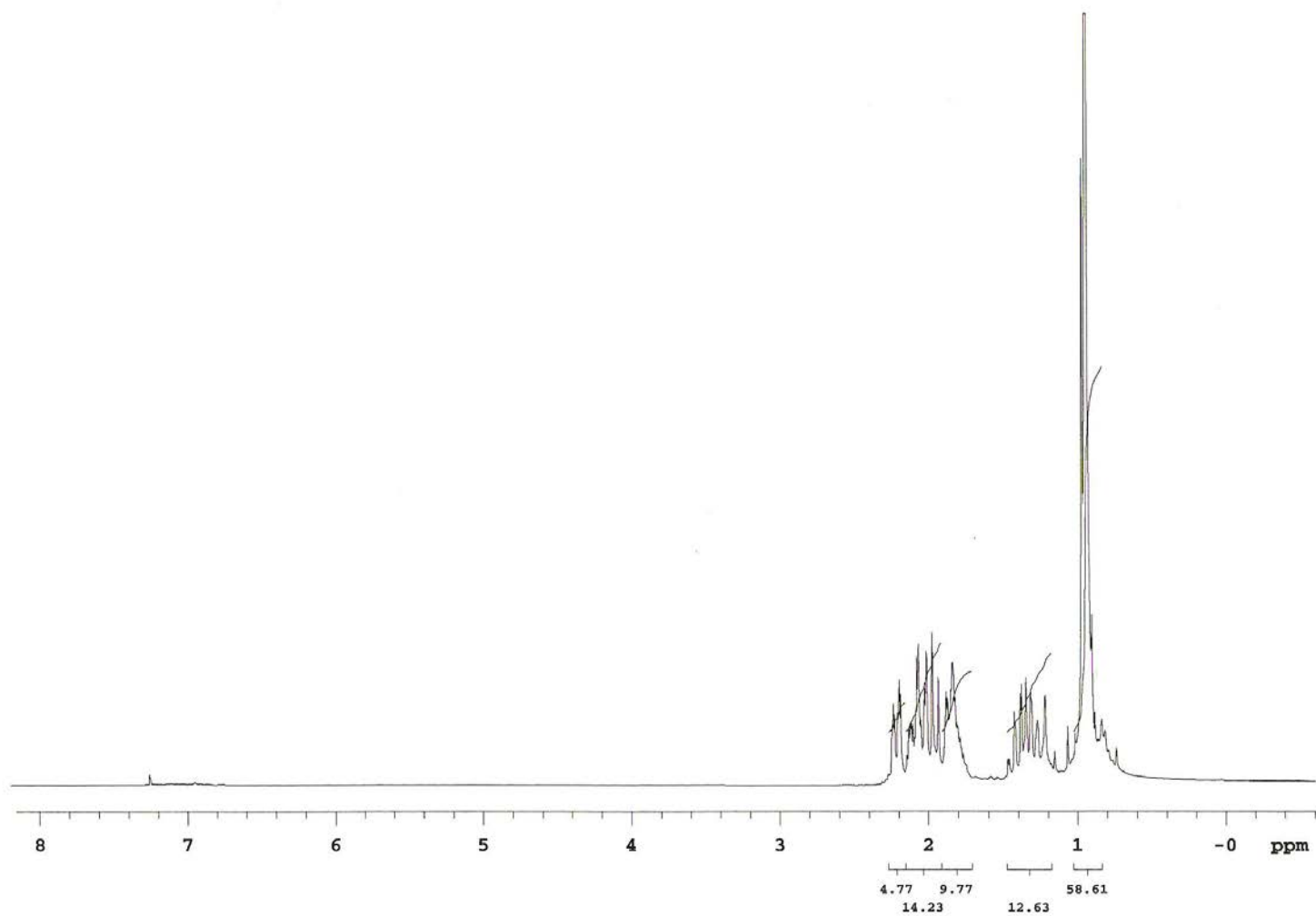
Anexo 44. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*S*,5*S*)-2-isopropil-5-(prop-1-en-2-il)cicloexanona (**168b**)



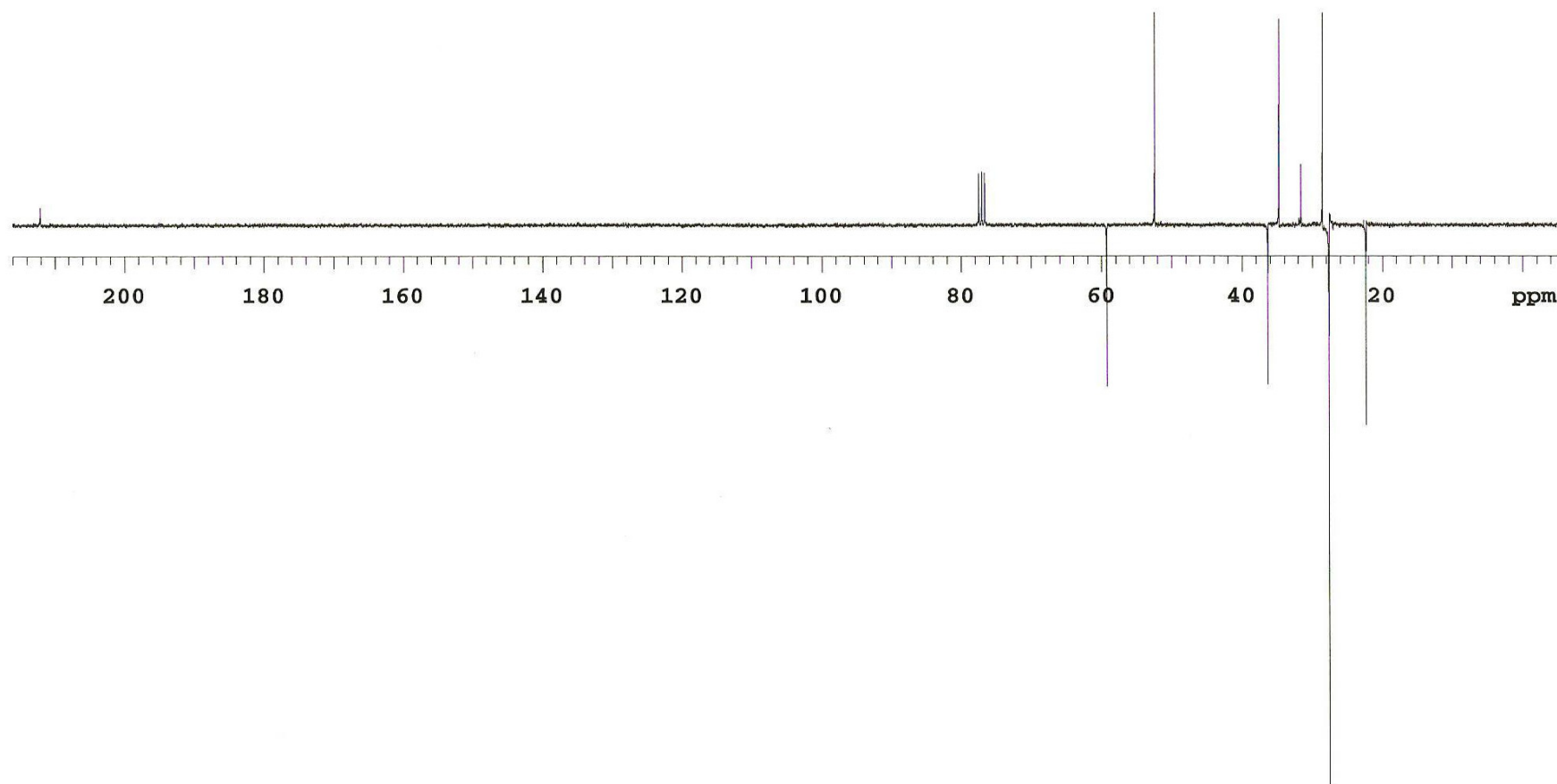
Anexo 45. Espectro de RMN de ^1H da *trans*-2,5-diisopropilcicloexanona (**171a**)



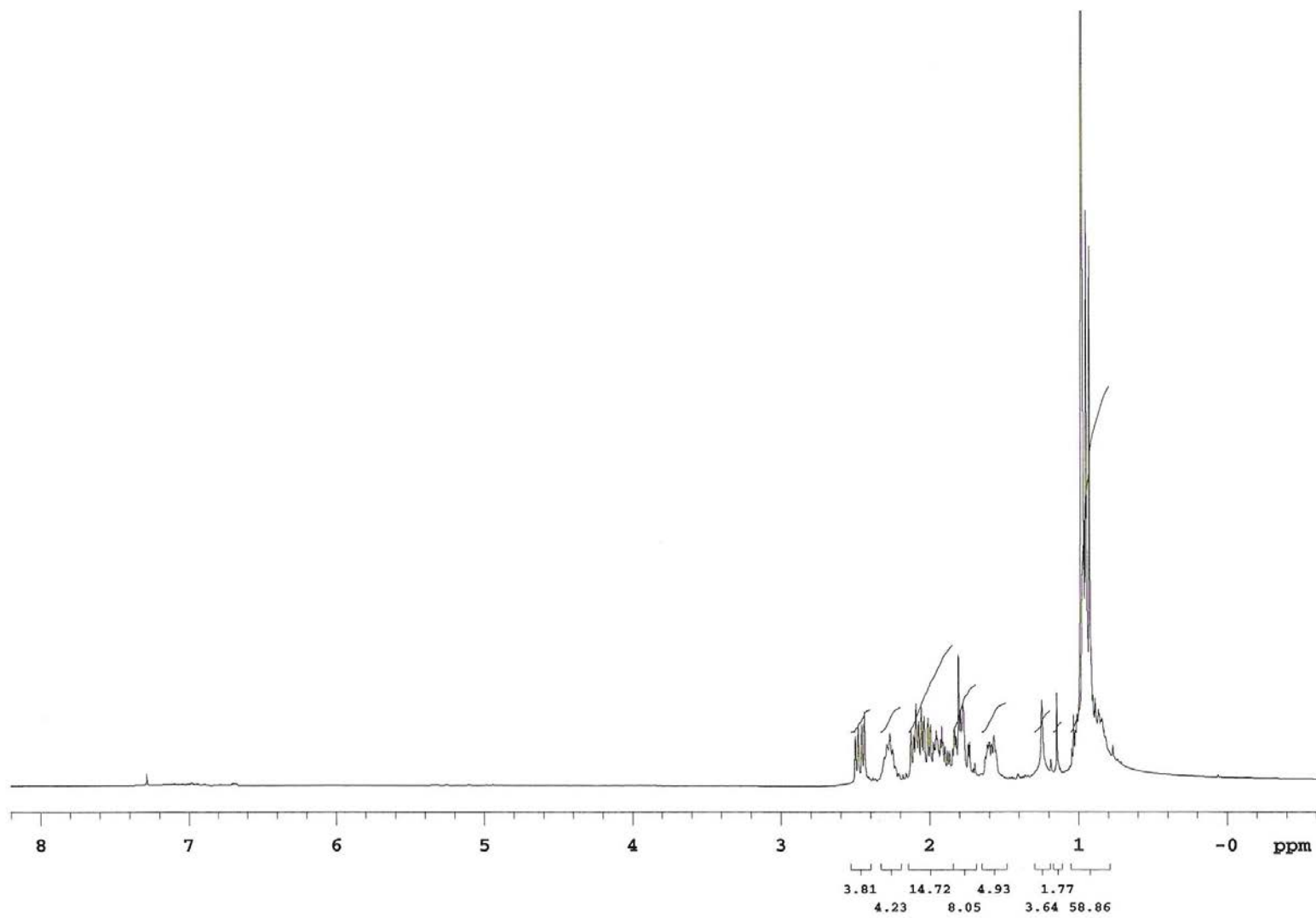
Anexo 46. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da *trans*-2,5-diisopropilcicloexanona (**171a**)



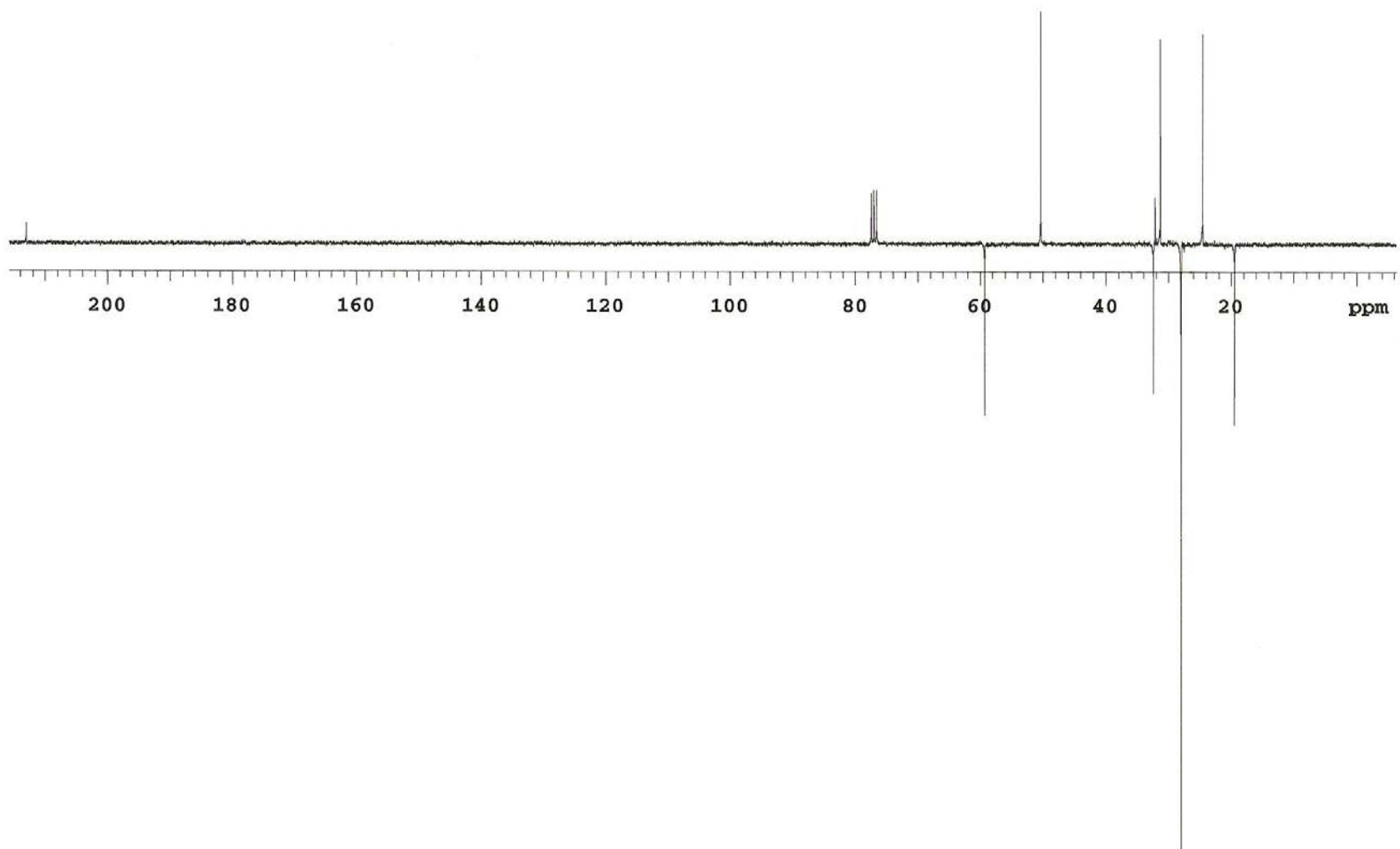
Anexo 47. Espectro de RMN de ^1H da (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172a**)



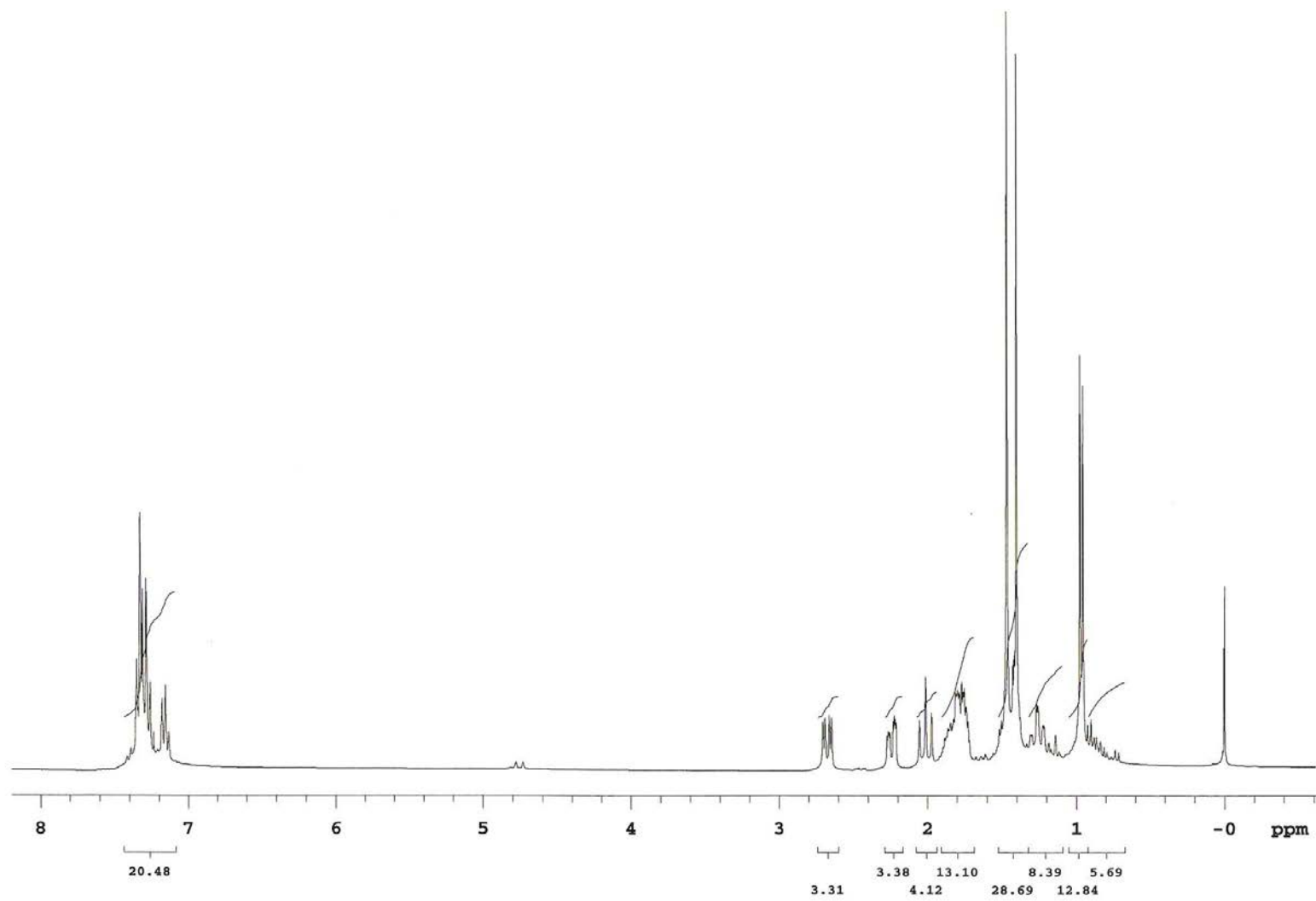
Anexo 48. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*S*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172a**)



Anexo 49. Espectro de RMN de ^1H da (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172b**)



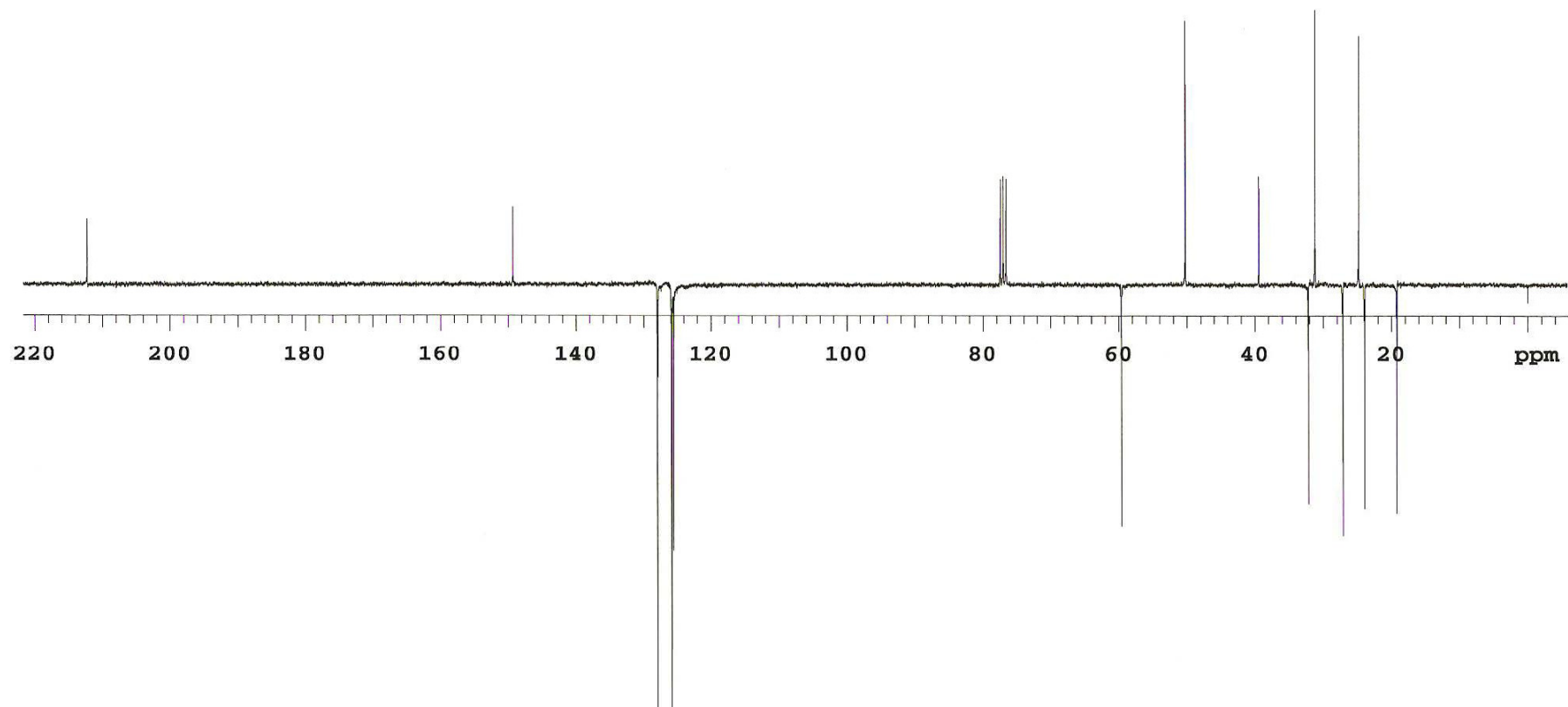
Anexo 50. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*R*,5*R*)-2-*tert*-butil-5-metilcicloexanona (**172b**)



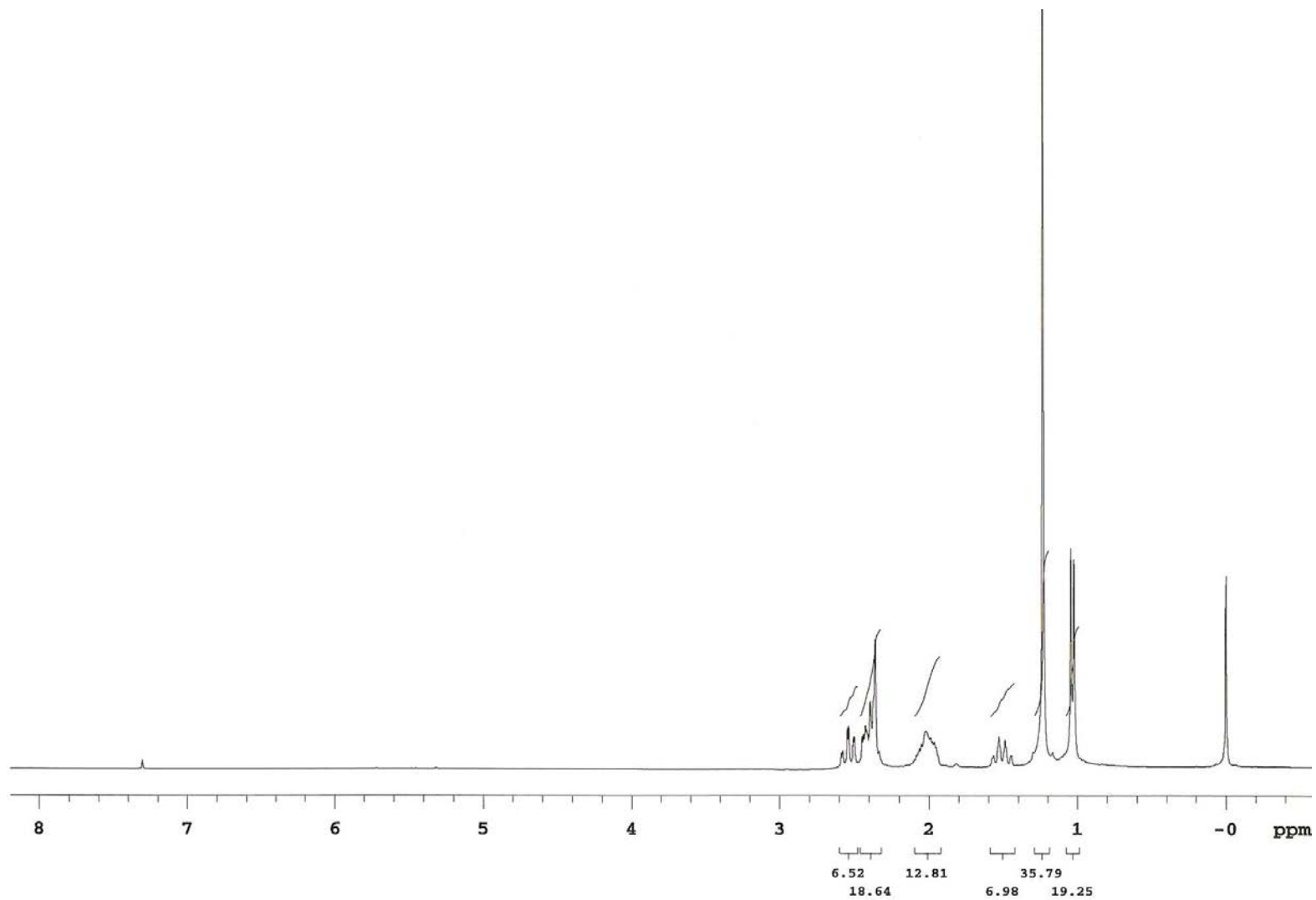
Anexo 51. Espectro de RMN de ^1H da (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**174a**)



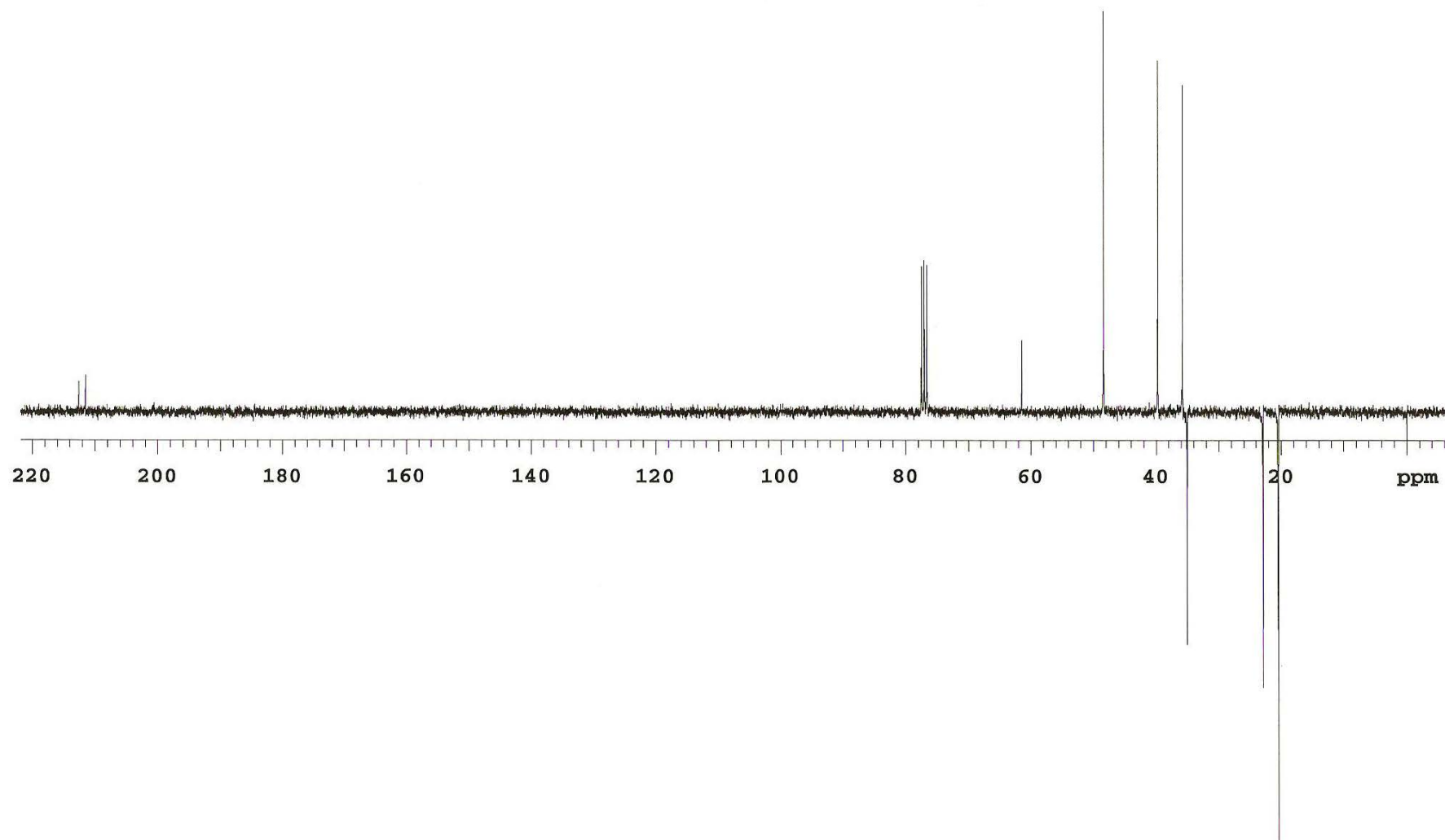
Anexo 52. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*S*,5*R*)-5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**174a**)



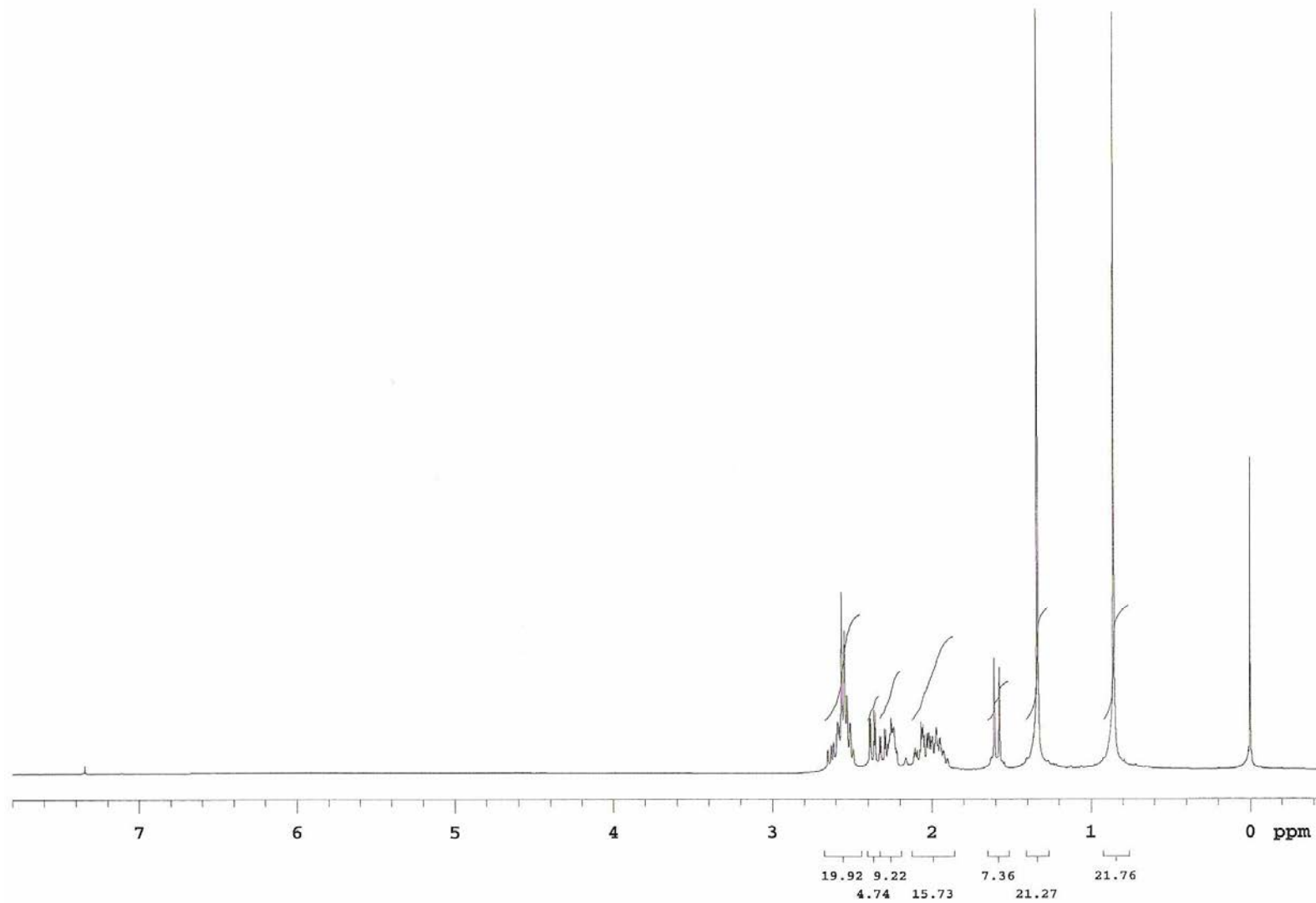
Anexo 54. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da $(2R,5R)$ -5-metil-2-(2-fenilpropan-2-il)cicloexanona (**174b**)



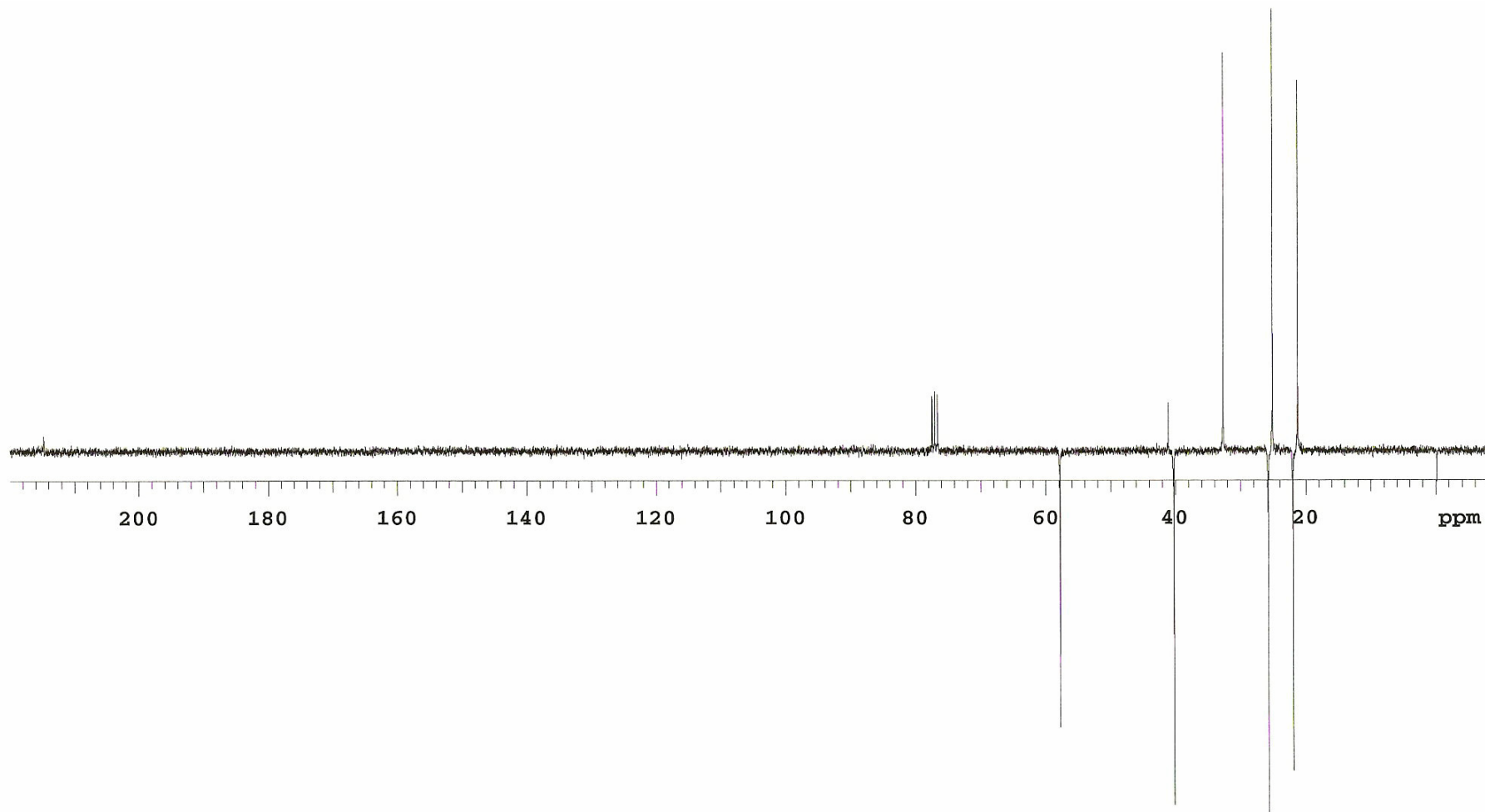
Anexo 55. Espectro de RMN de ^1H da (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (**175**)



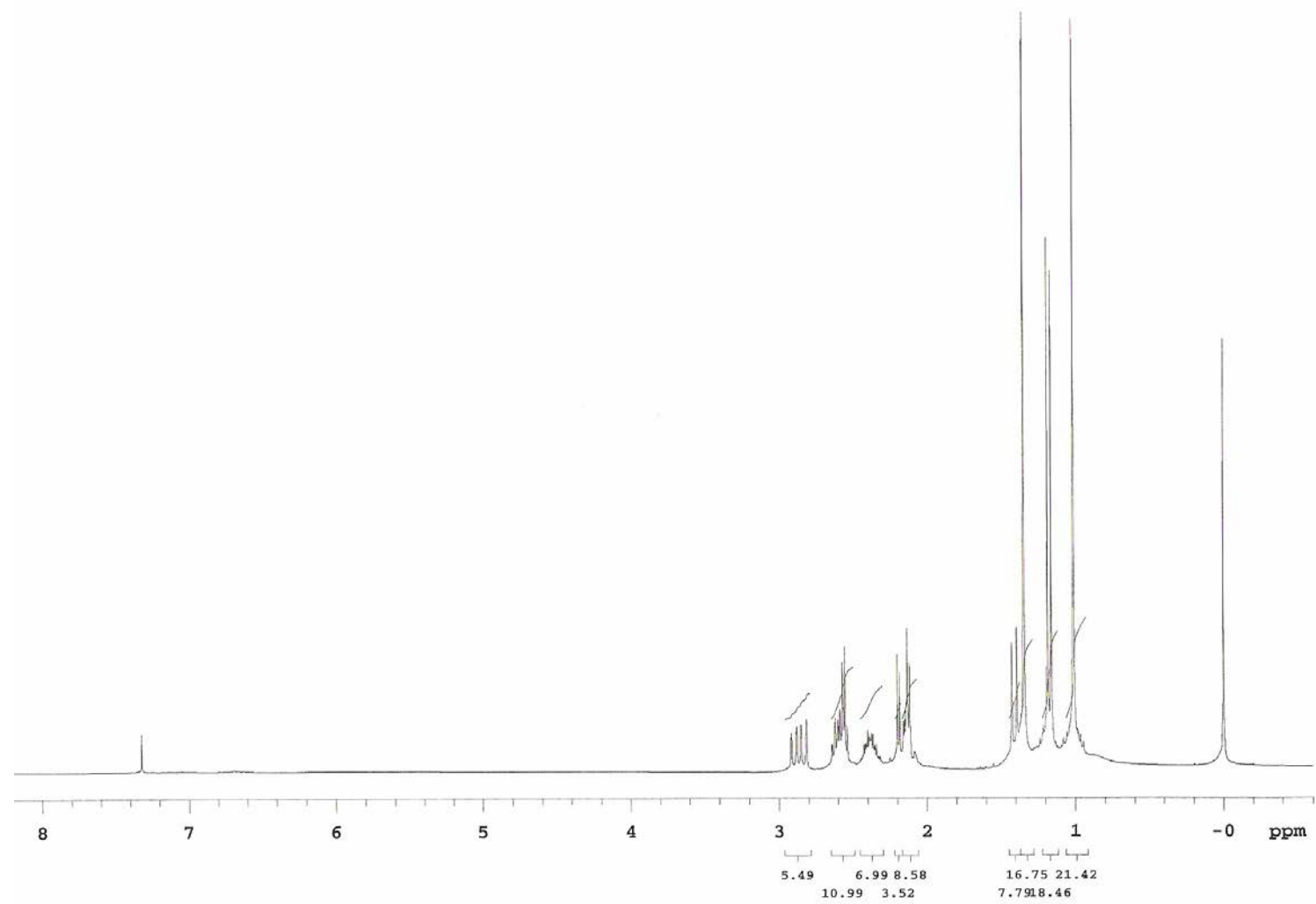
Anexo 56. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*R*)-2,2,5-trimetilciclooctan-1,3-diona (**175**)



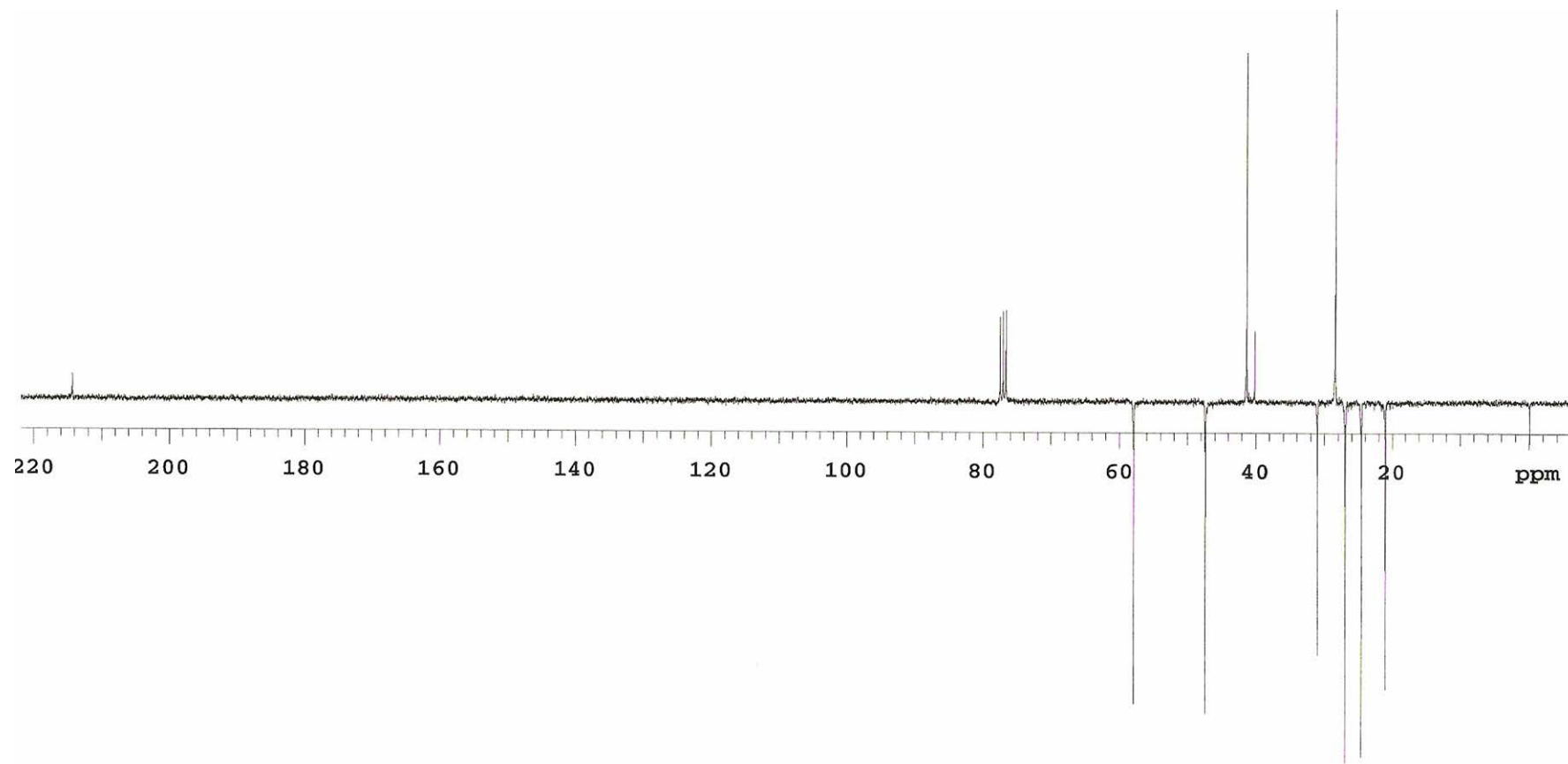
Anexo 57. Espectro de RMN de ¹H da (+)-nopinona (**178**)



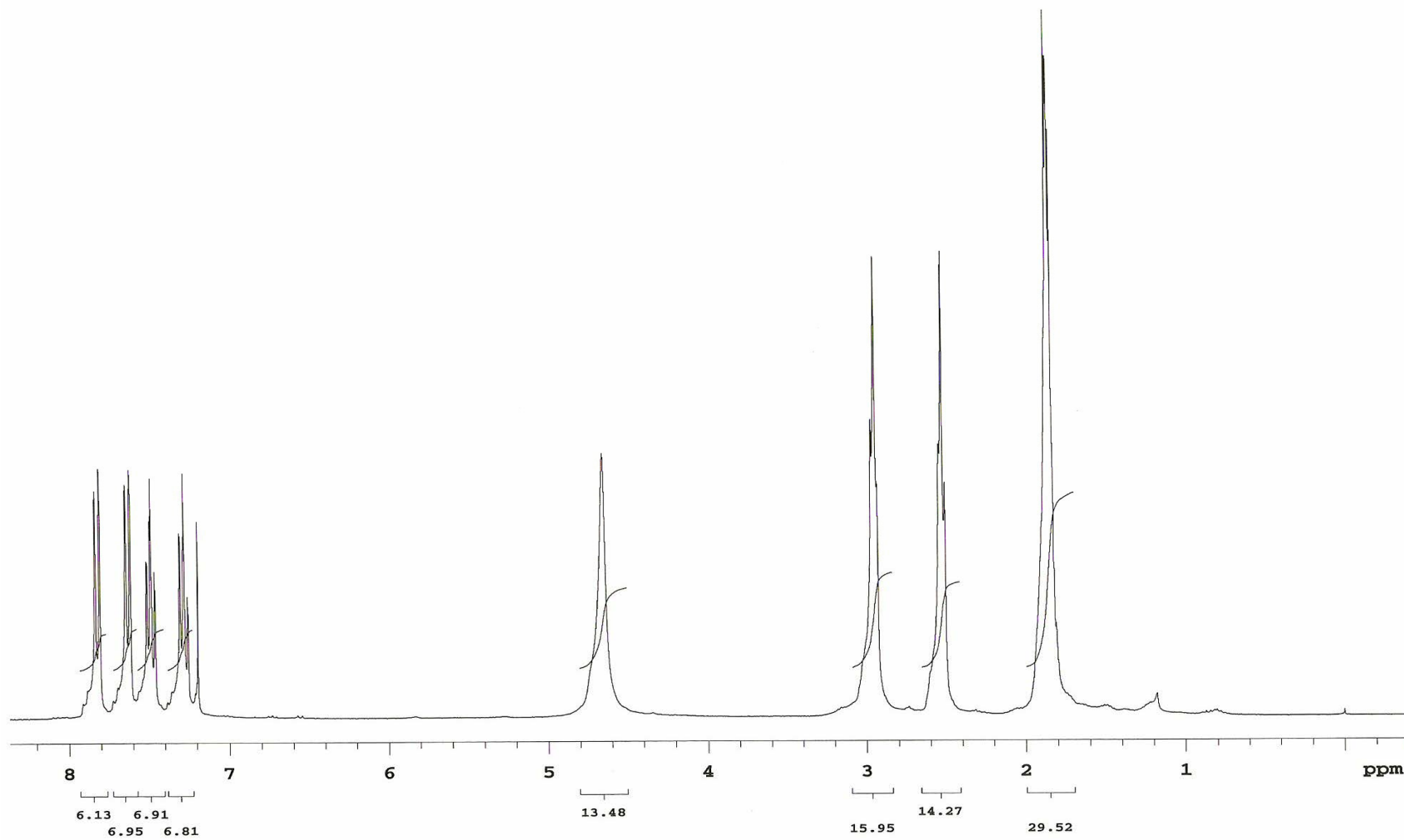
Anexo 58. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (+)-nopinona (**178**)



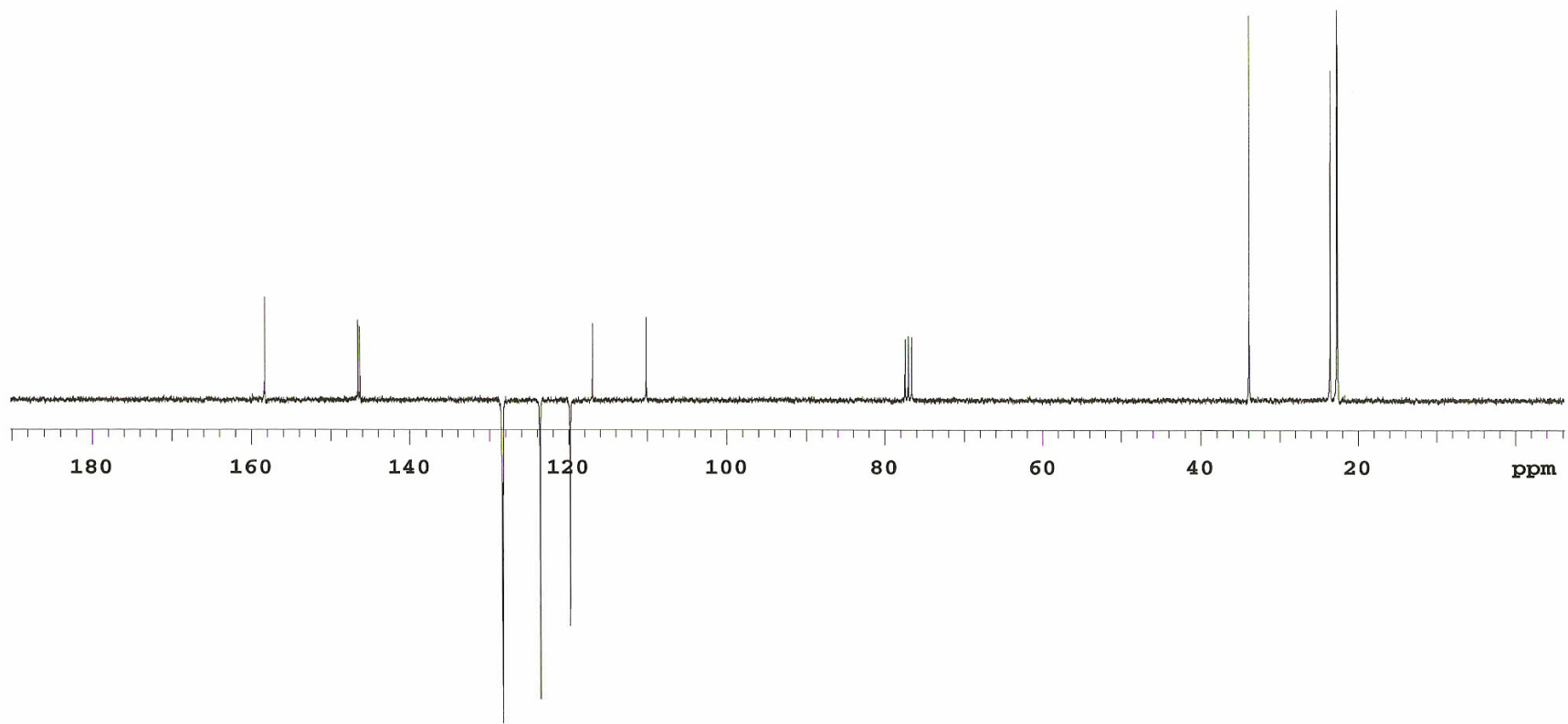
Anexo 59. Espectro de RMN de ¹H da *cis*-verbanona (**180**)



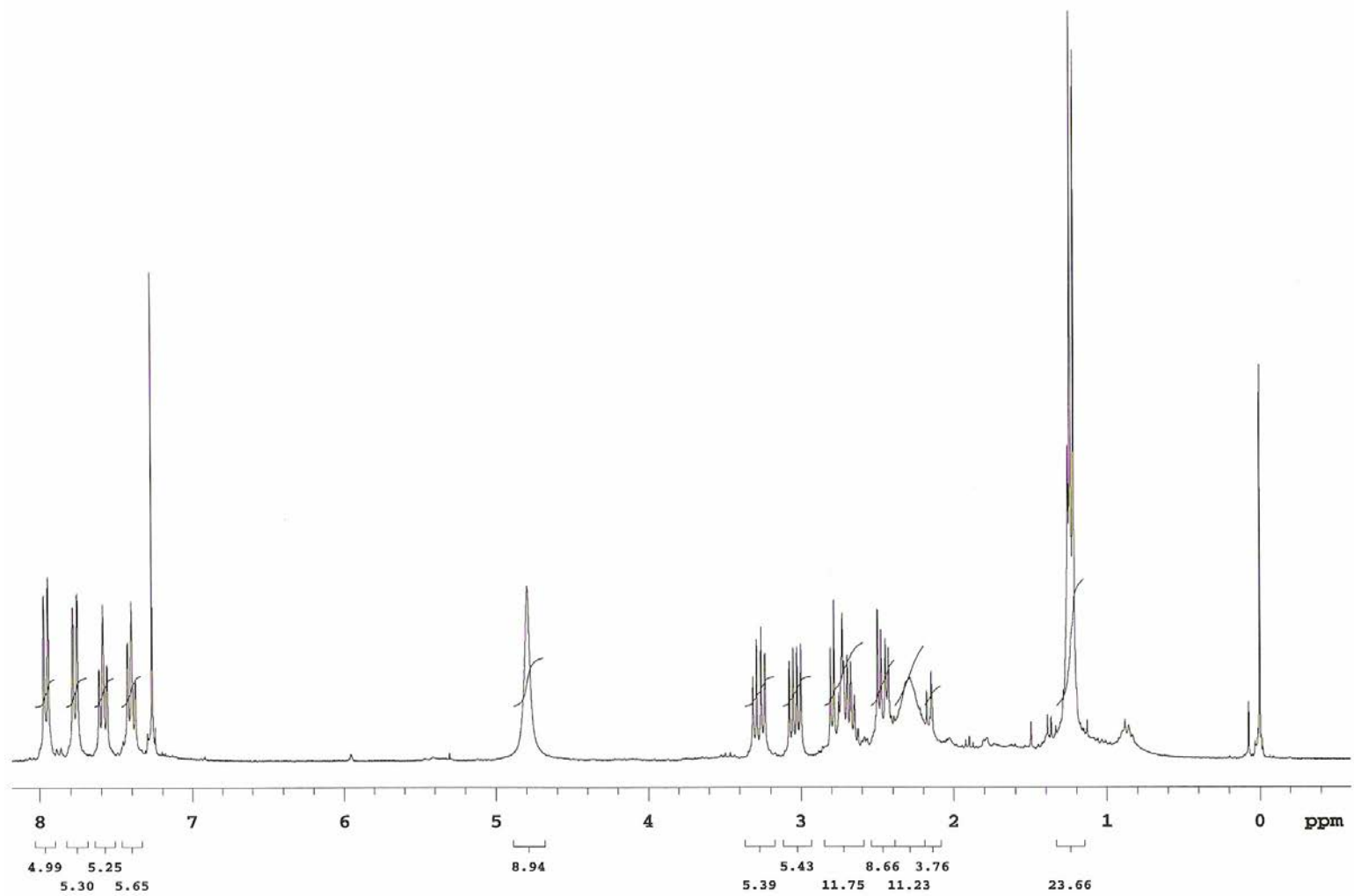
Anexo 60. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da *cis*-verbanona (**180**)



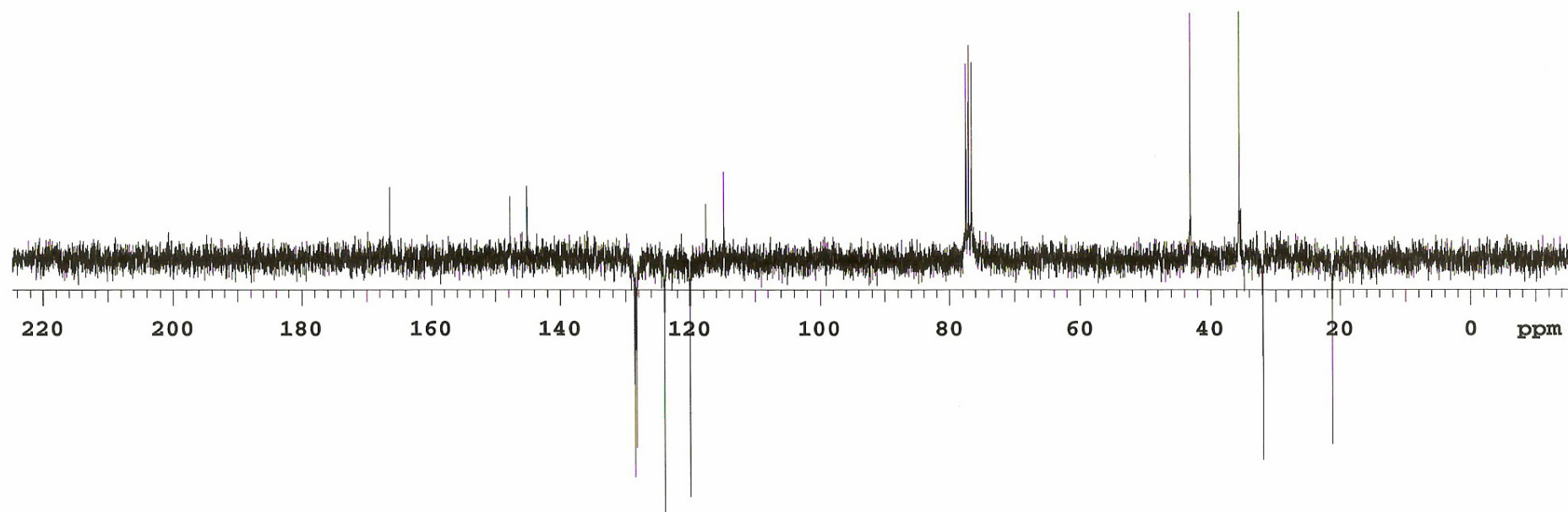
Anexo 61. Espectro de RMN de ^1H da tacrina (8)



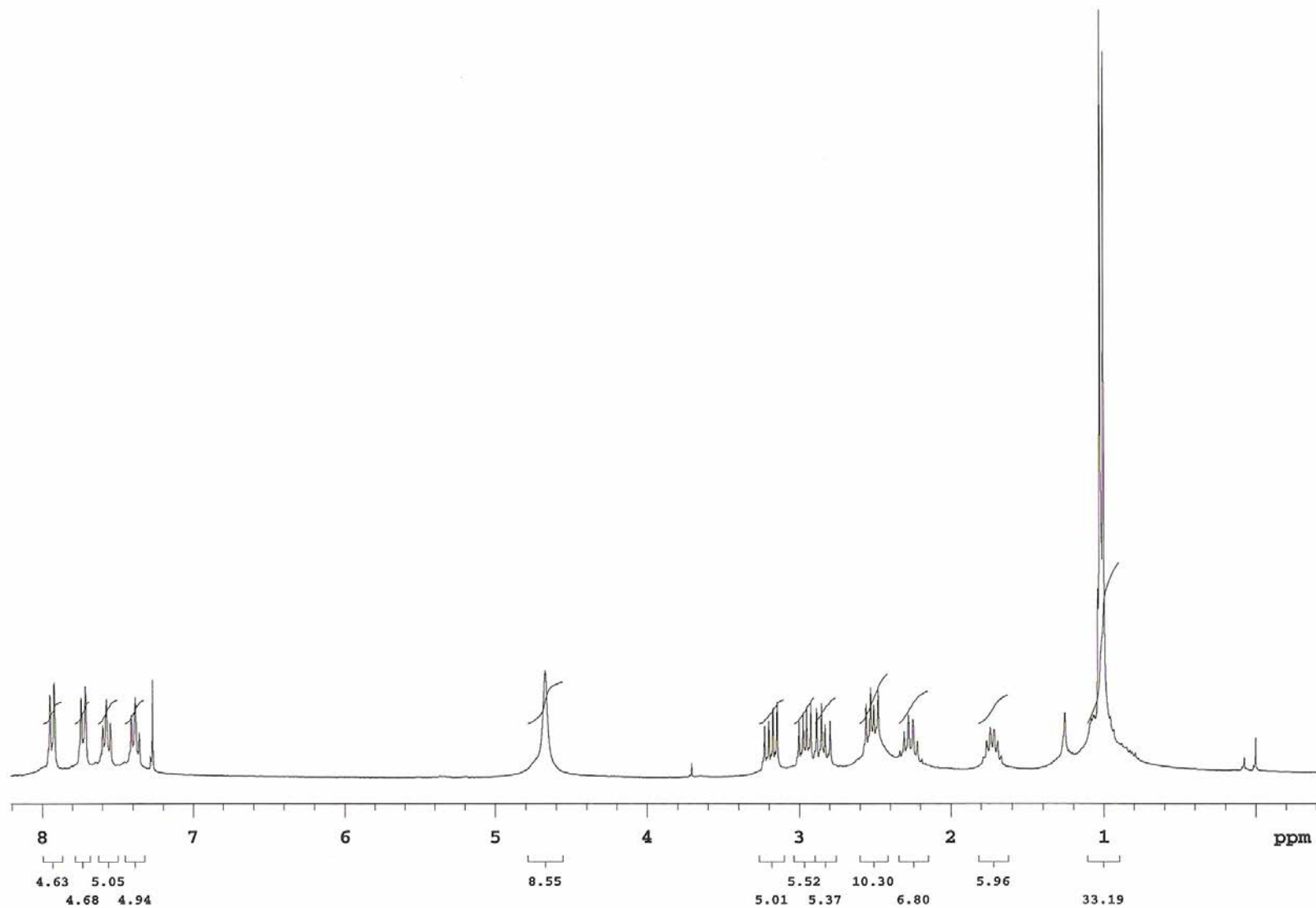
Anexo 62. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da tacrina (**8**)



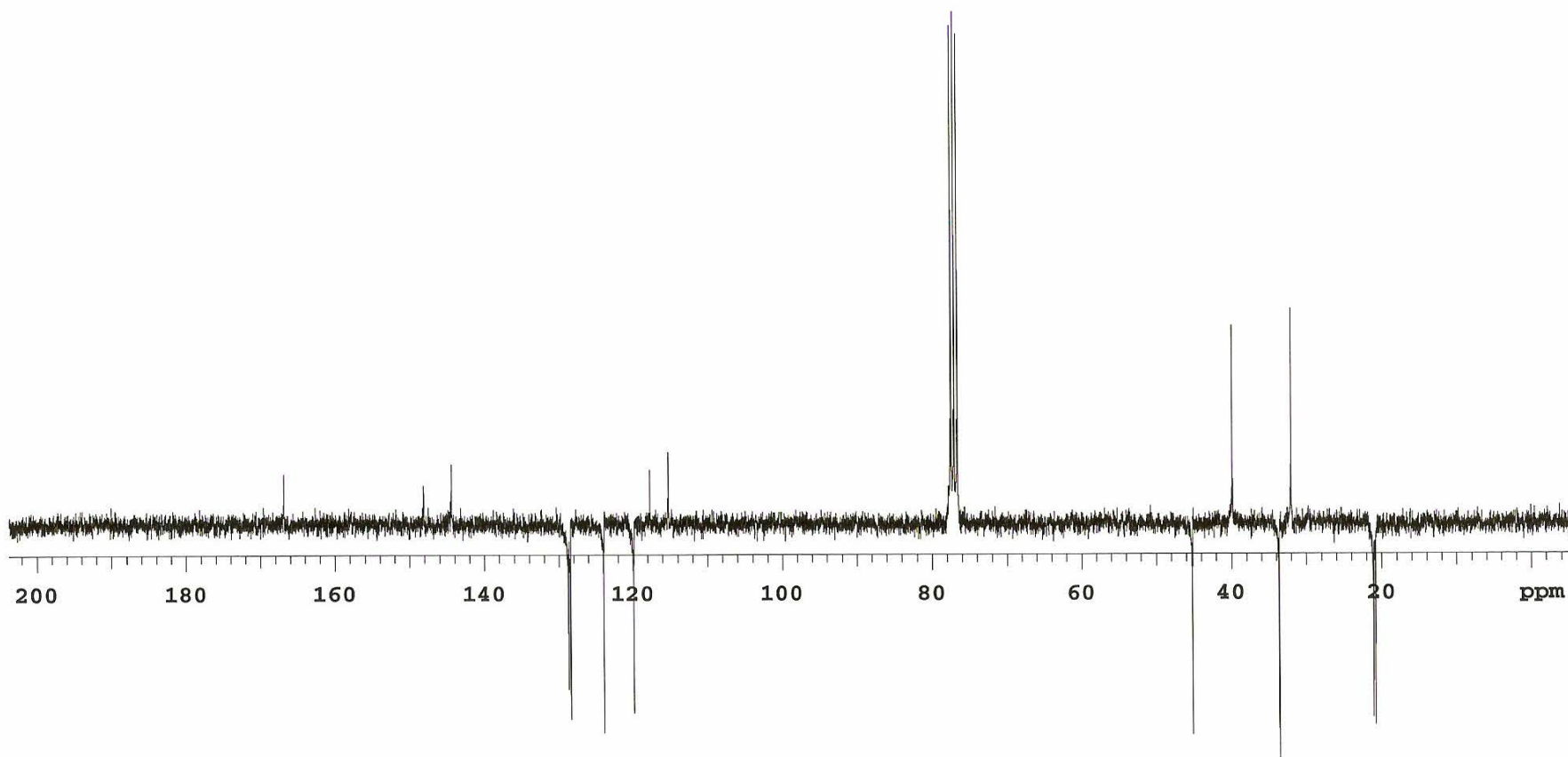
Anexo 63. Espectro de RMN de ^1H da (2*R*)-9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189a**)



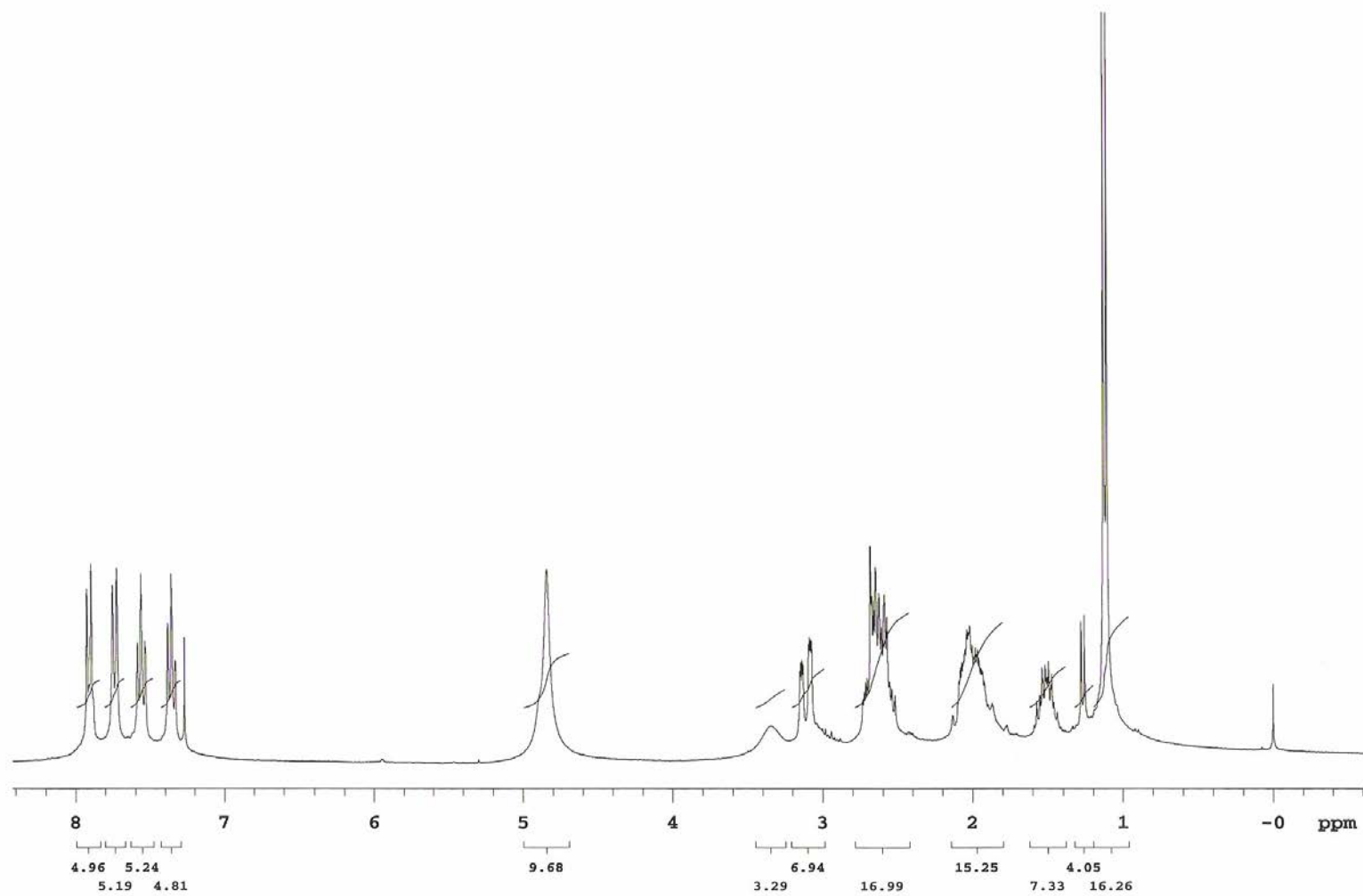
Anexo 64. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da $(2R)$ -9-amino-2-metil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**189a**)



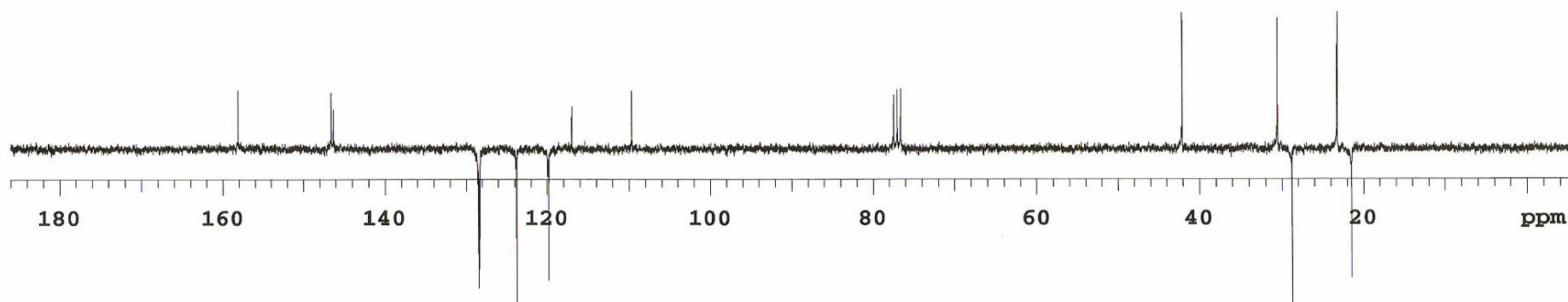
Anexo 65. Espectro de RMN de ^1H da (2*S*)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1*H*-ciclopenta[b]quinolina (**196a**)



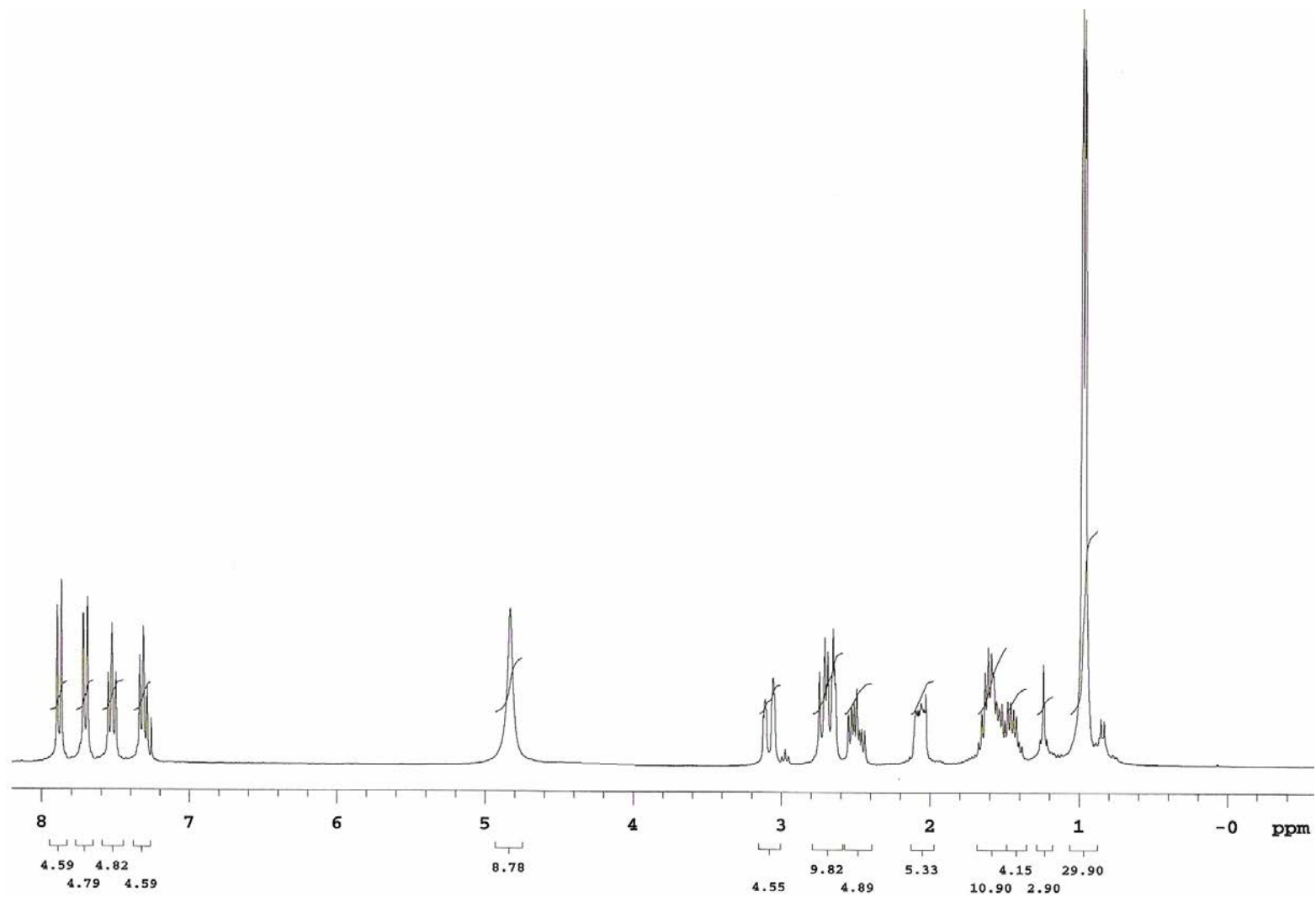
Anexo 66. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*S*)-9-amino-2-isopropil-2,3-diidro-1H-ciclopenta[b]quinolina (**196a**)



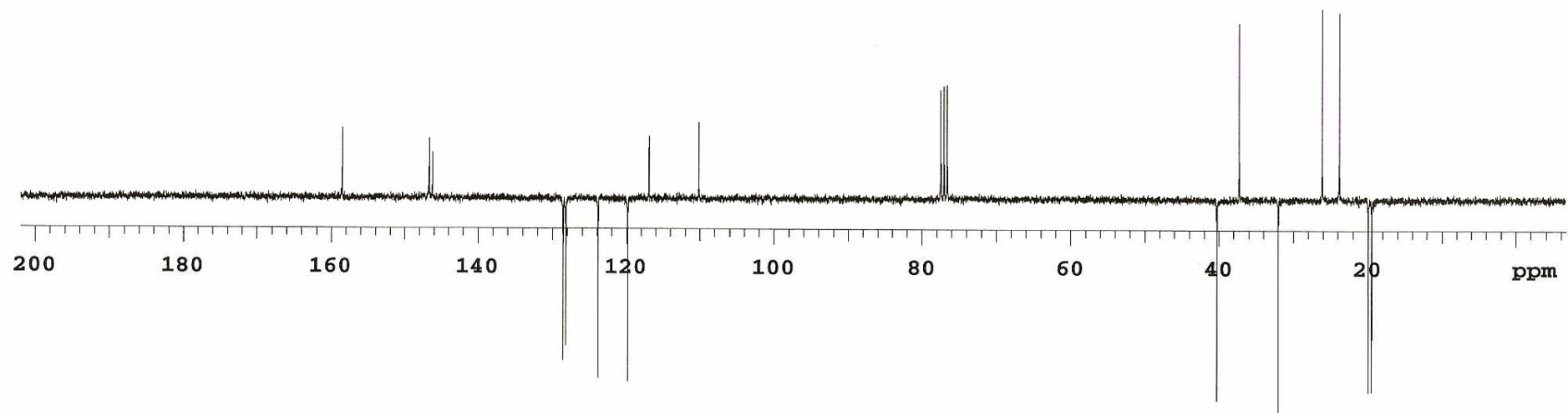
Anexo 67. Espectro de RMN de ^1H da (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**)



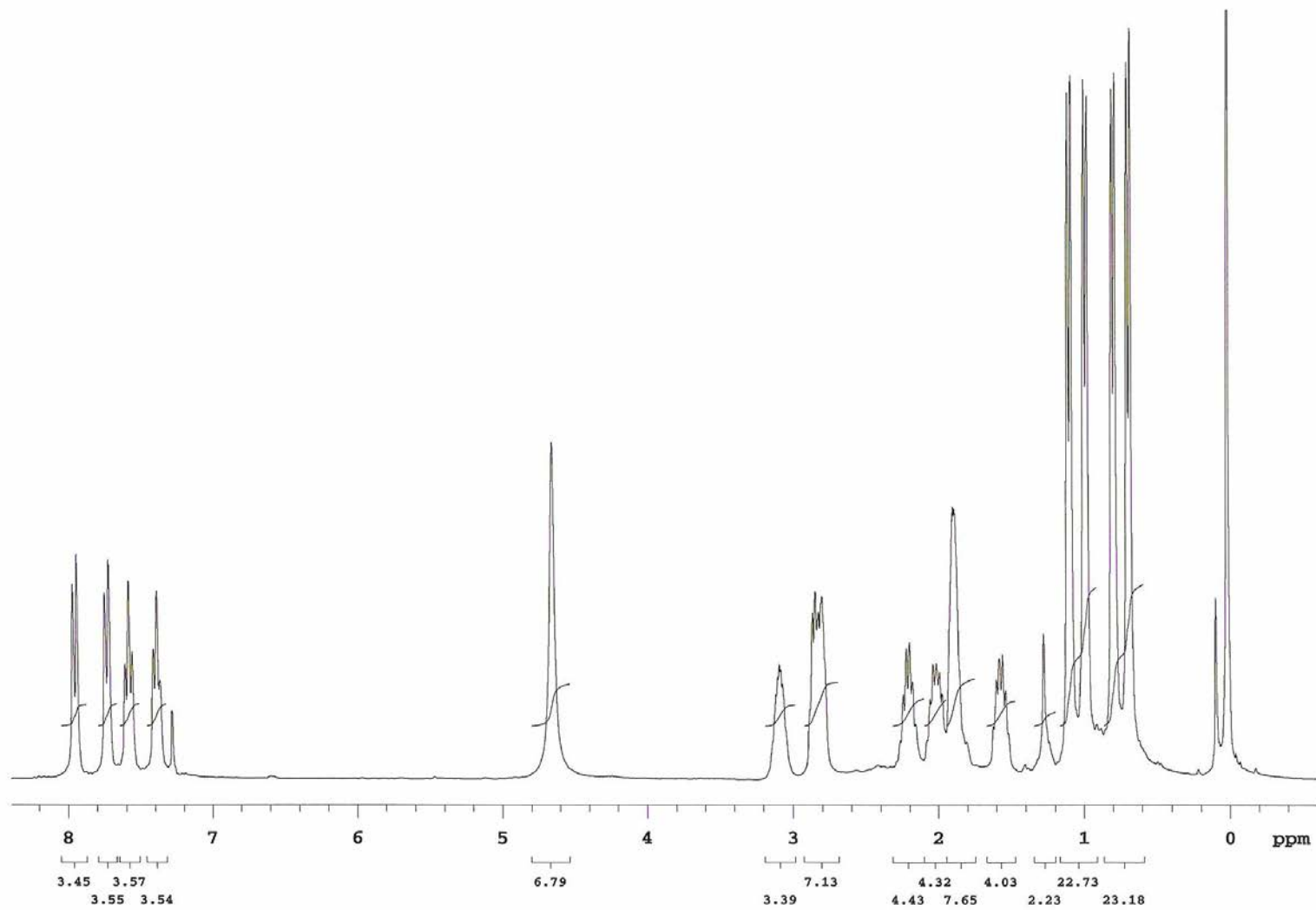
Anexo 68. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*)-9-amino-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**197**)



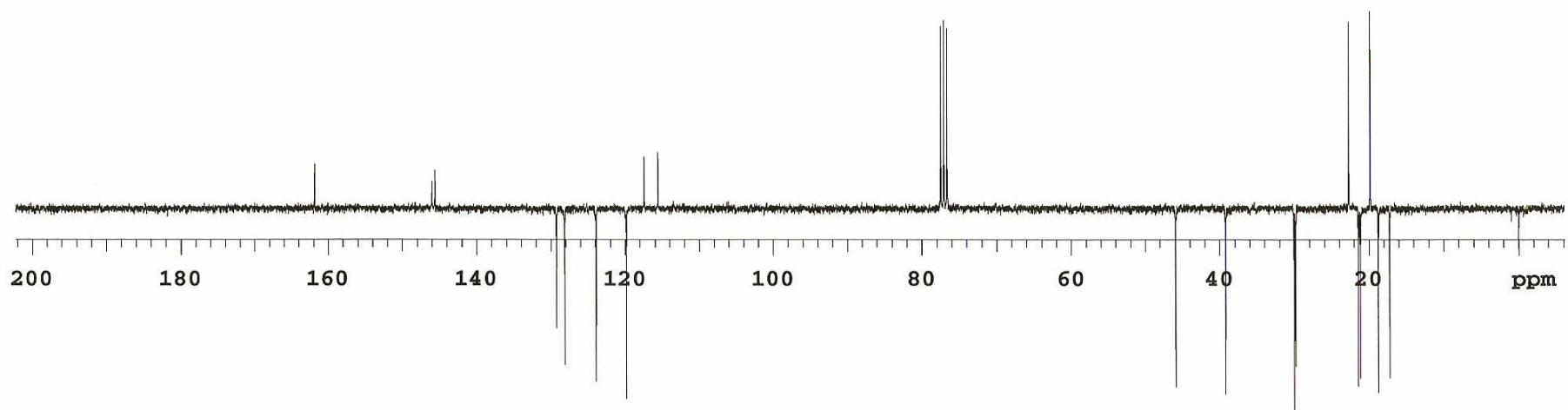
Anexo 69. Espectro de RMN de ^1H da 9-amino-(*R*)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**)



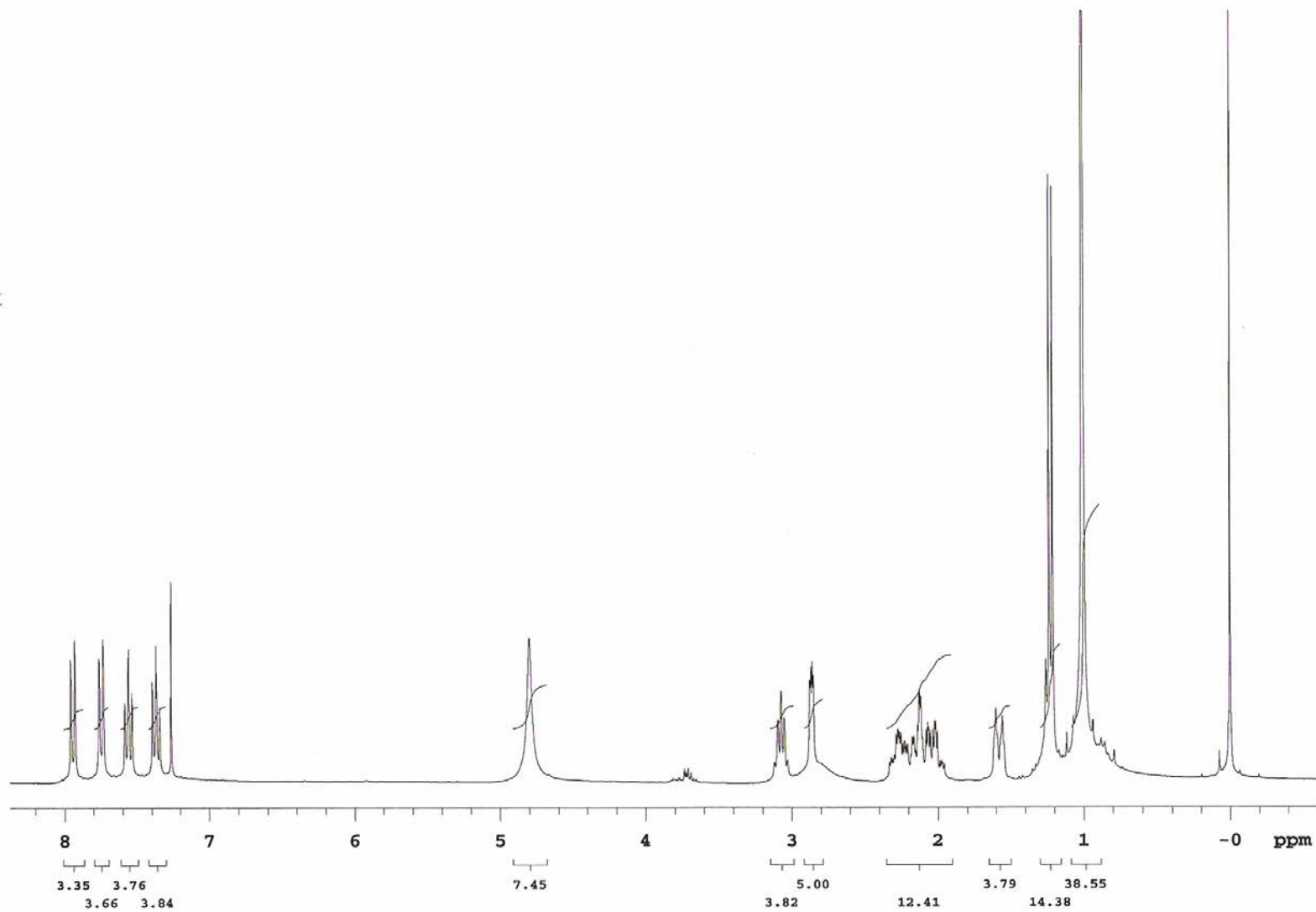
Anexo 70. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(*R*)-3-isopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**199**)



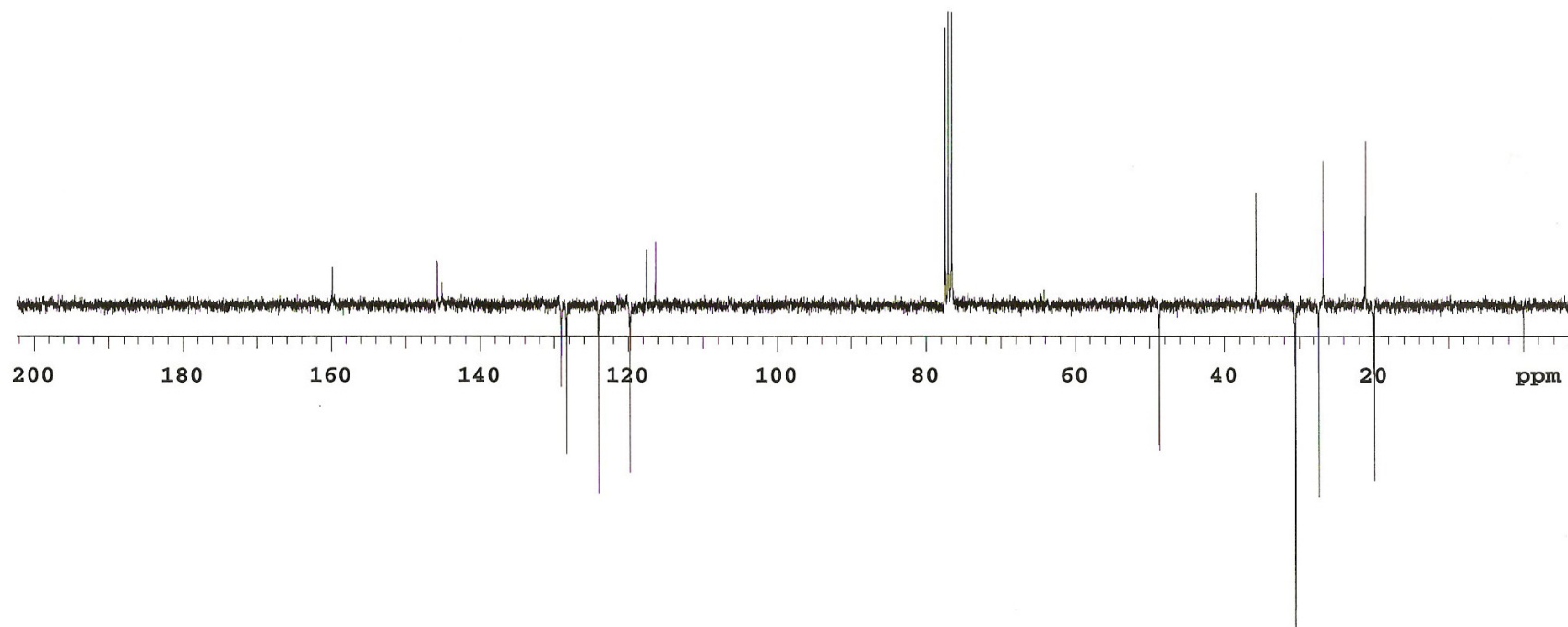
Anexo 71. Espectro de RMN de ^1H da 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**)



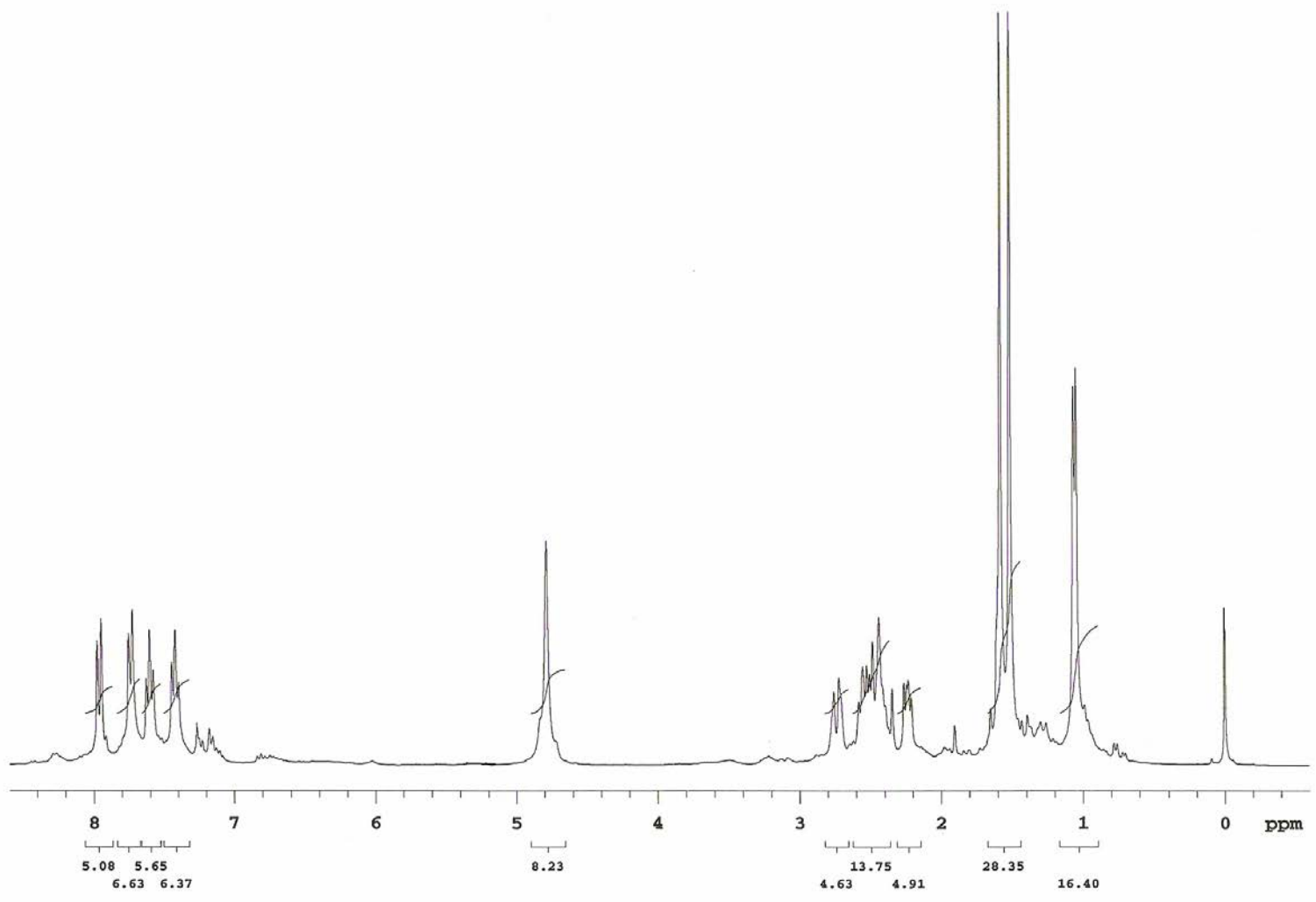
Anexo 72. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da 9-amino-(1*R*,4*R*)-1,4-diisopropil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**202**)



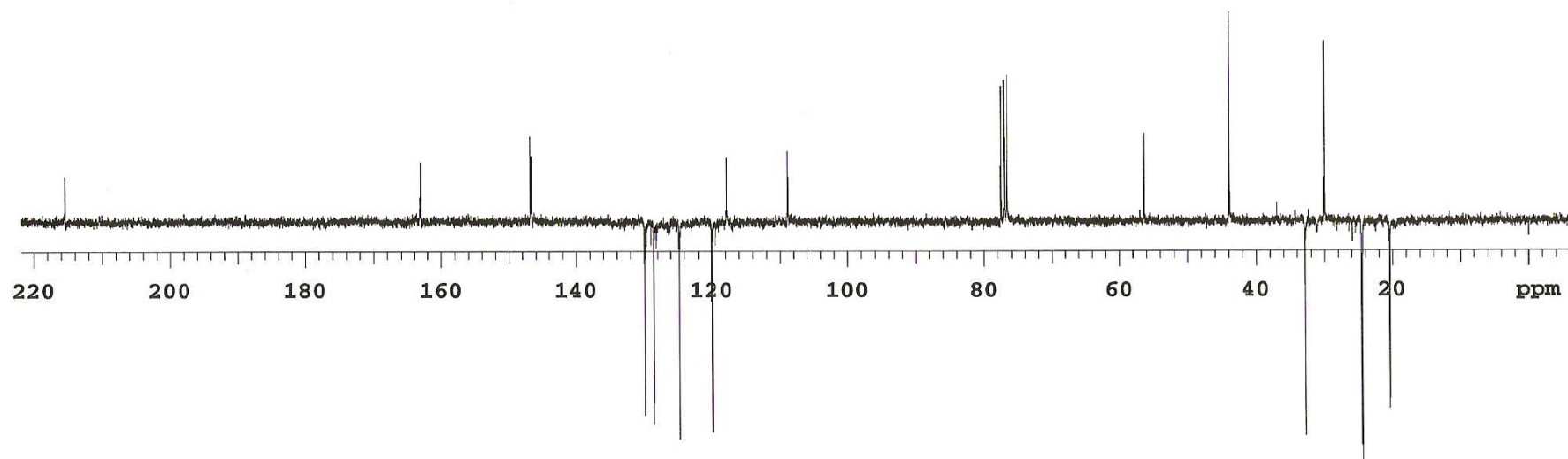
Anexo 73. Espectro de RMN de ^1H da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**)



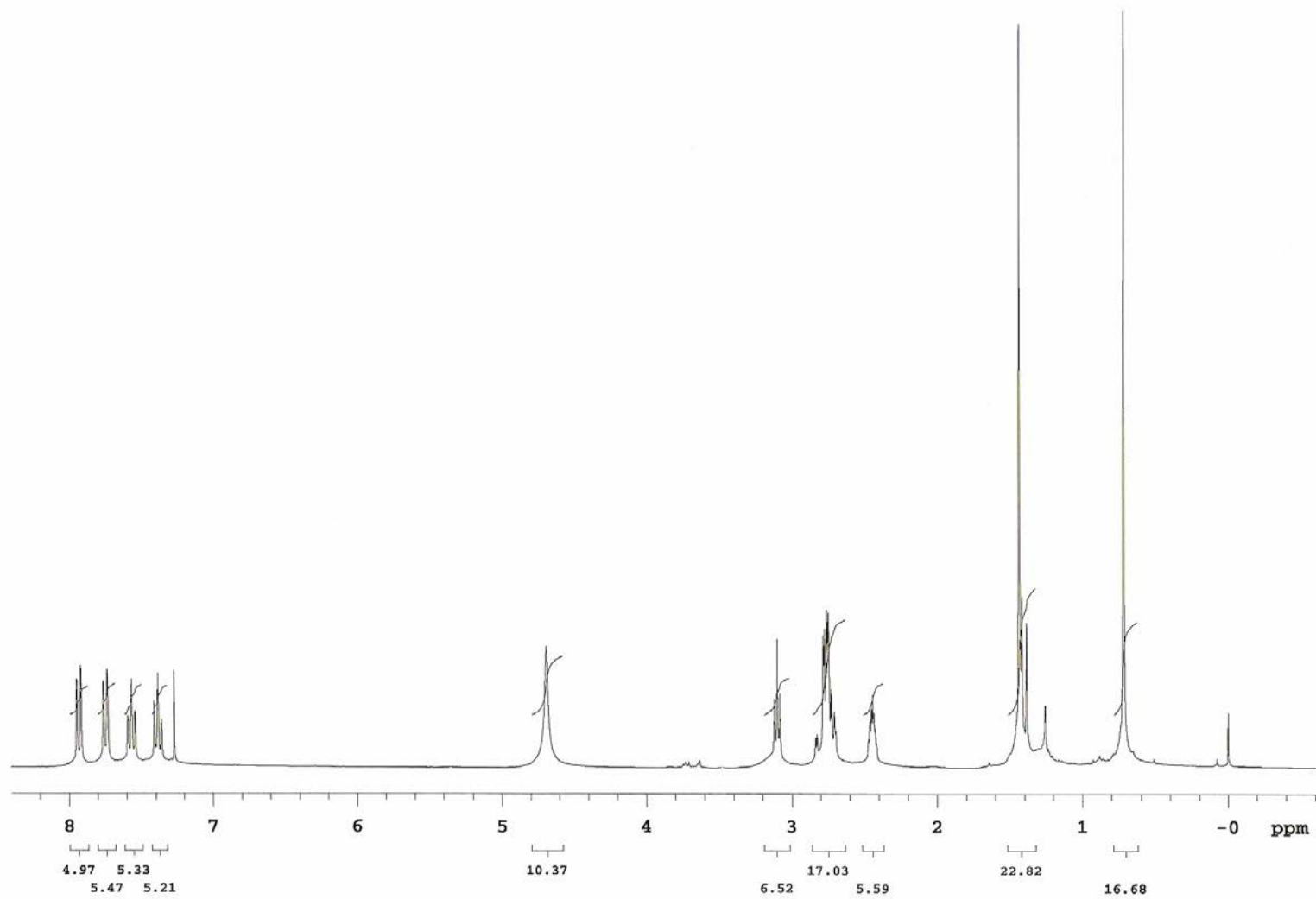
Anexo 74. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1*S*,4*R*)-9-amino-4-*tert*-butil-1-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**204**)



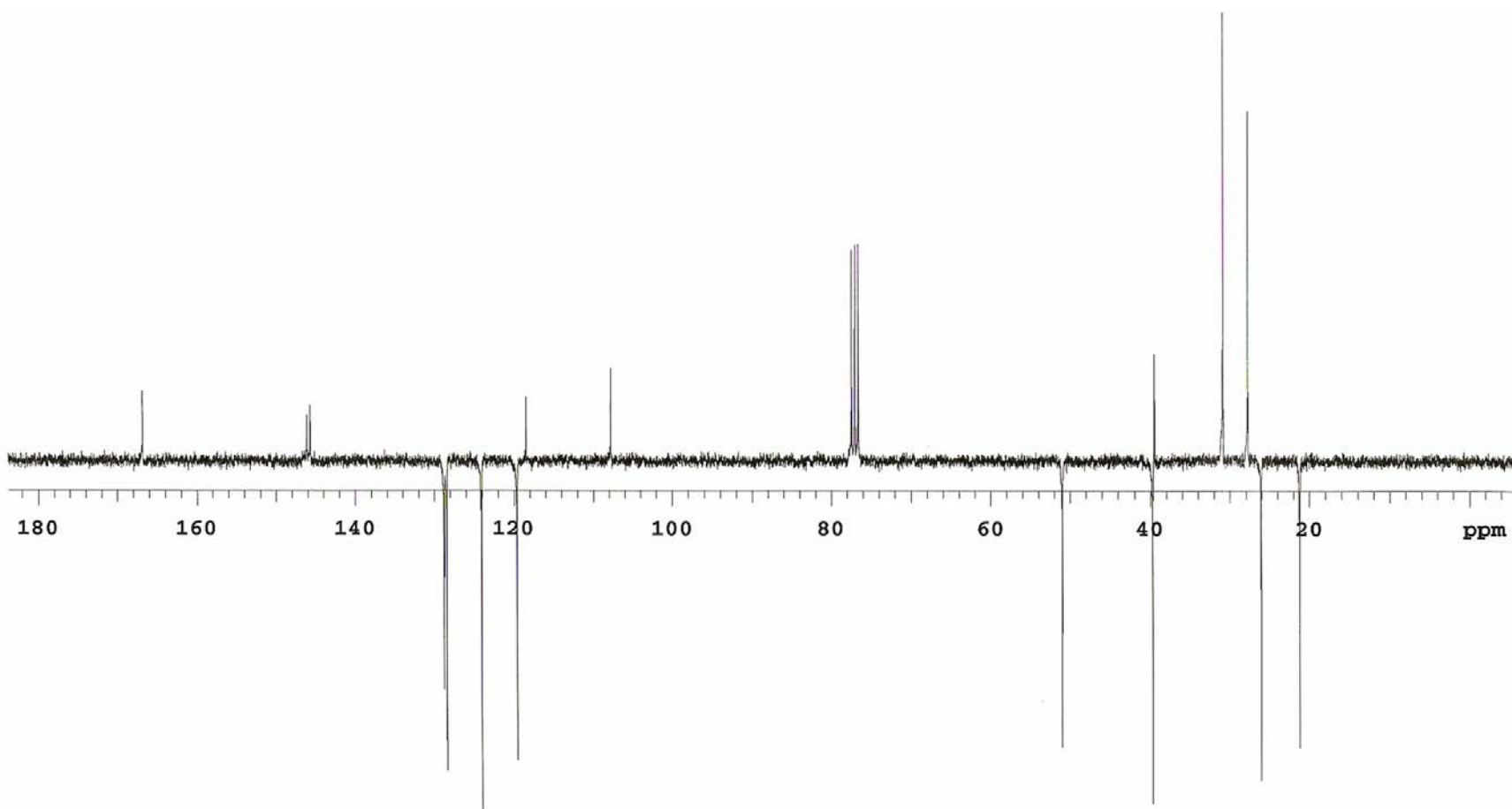
Anexo 75. Espectro de RMN de ¹H da (9R)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6H-ciclohepta[b]quinolin-7(8H)-ona (**205**)



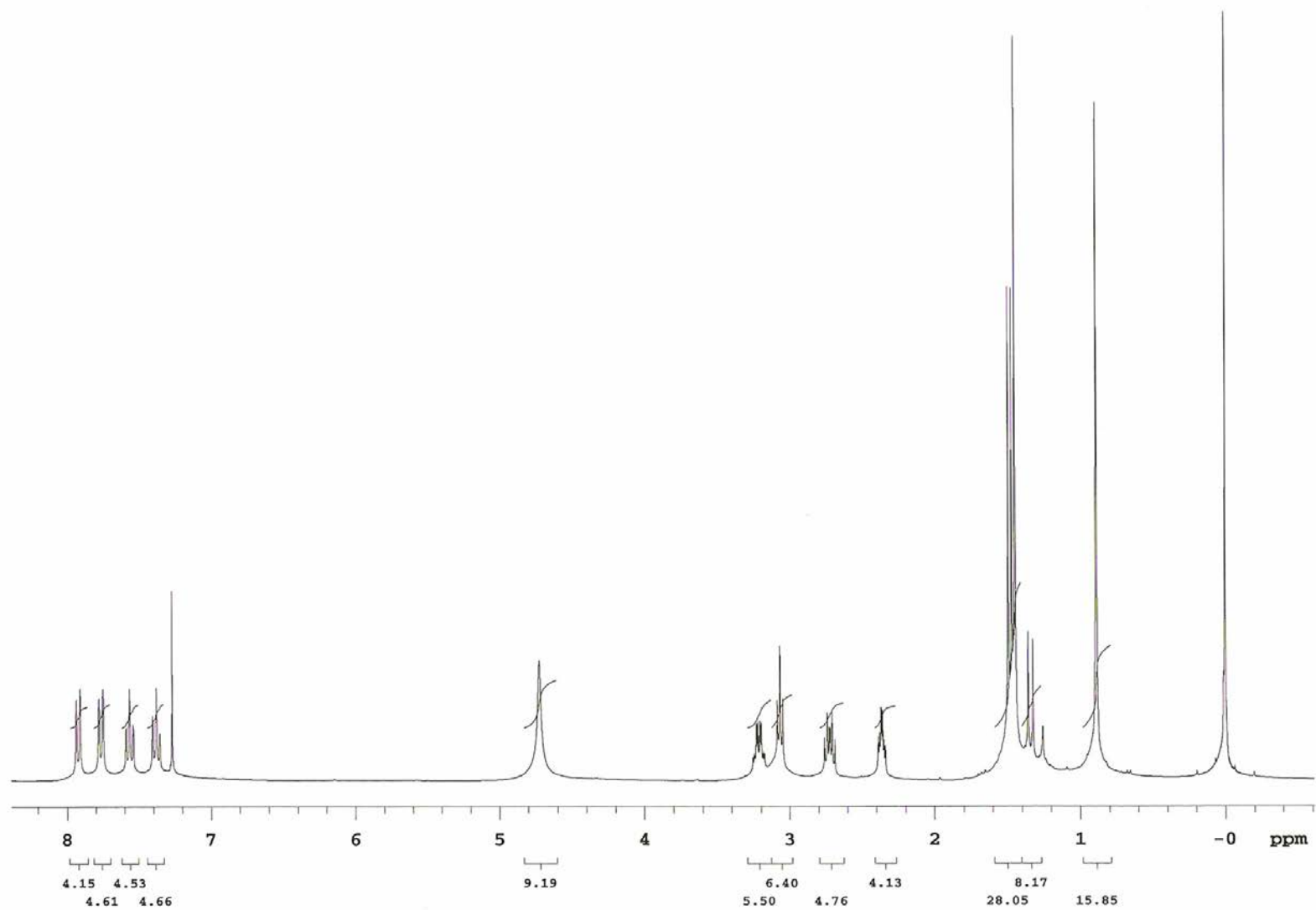
Anexo 76. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (9*R*)-11-amino-6,6,9-trimetil-9,10-diidro-6H-ciclohepta[b]quinolin-7(8H)-ona (**205**)



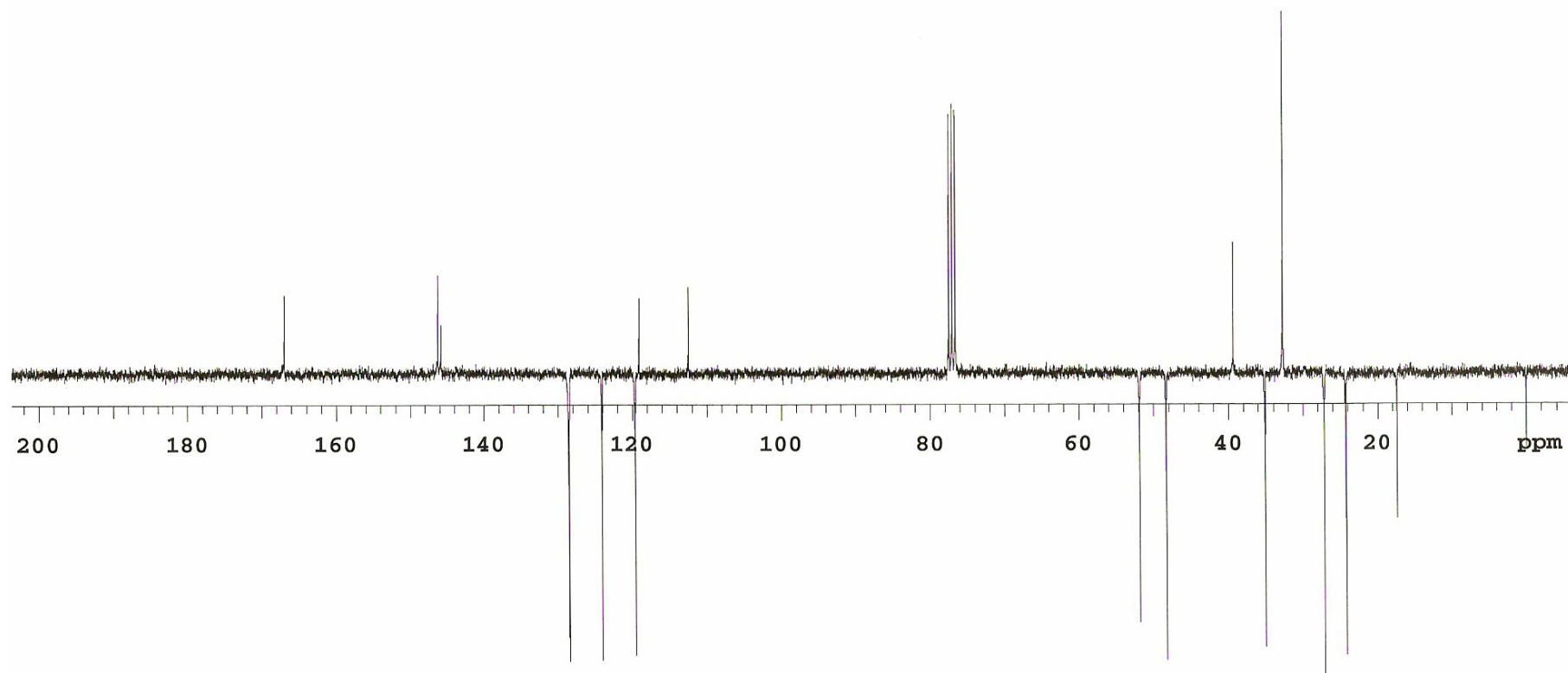
Anexo 77. Espectro de RMN de ^1H da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**)



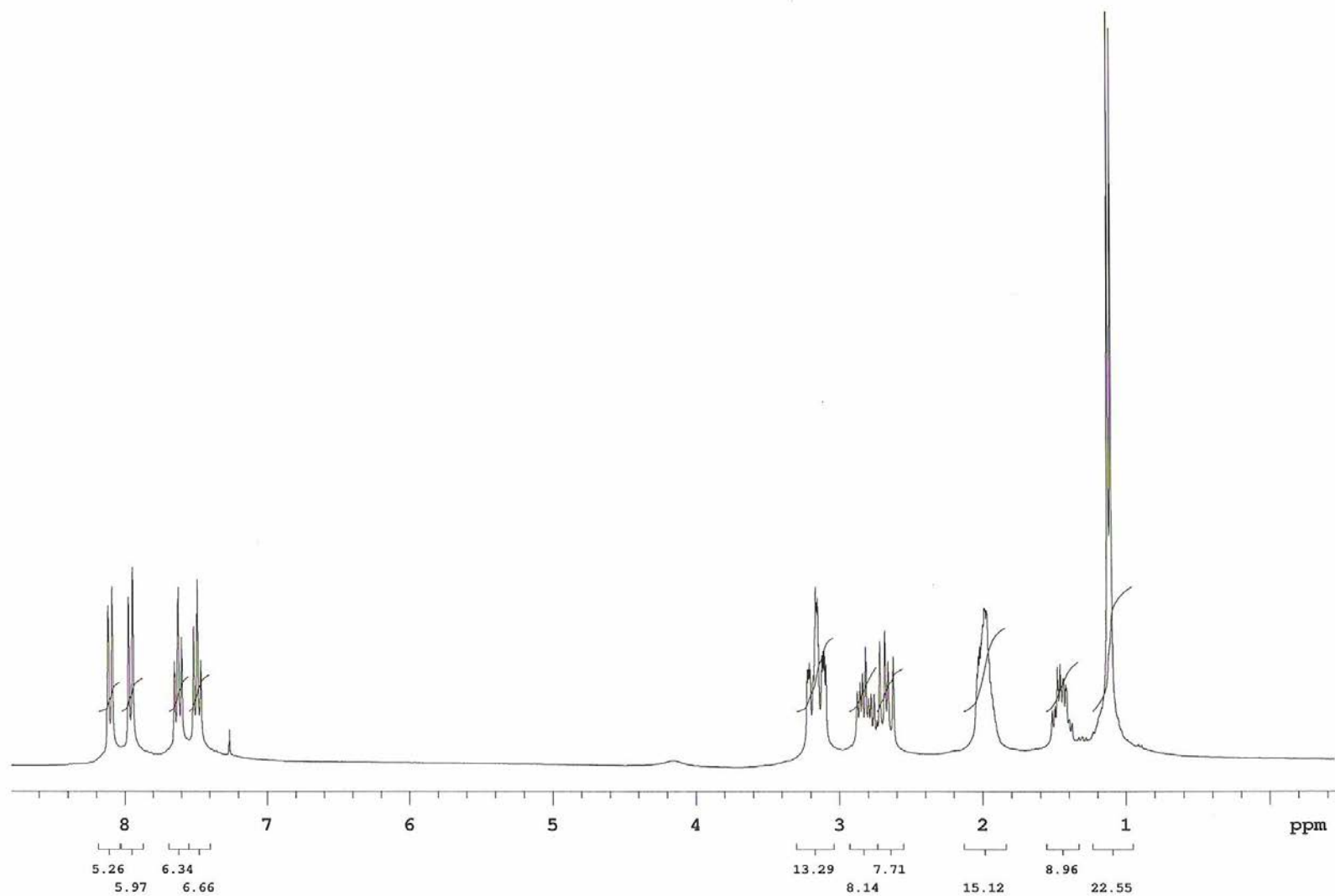
Anexo 78. Espectro de RMN de ^{13}C da (2*R*, 4*R*)-9-amino-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**207**)



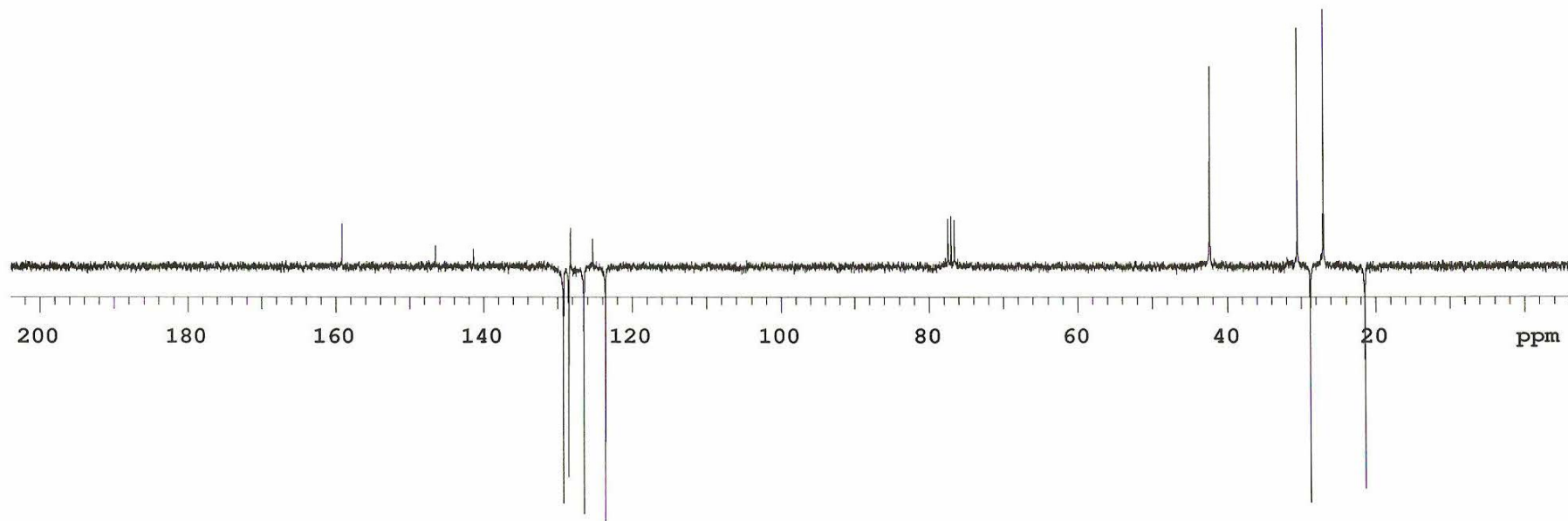
Anexo 79. Espectro de RMN de ^1H da (1*S*, 2*S*, 4*S*)-9-amino-2,4-metano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**208**)



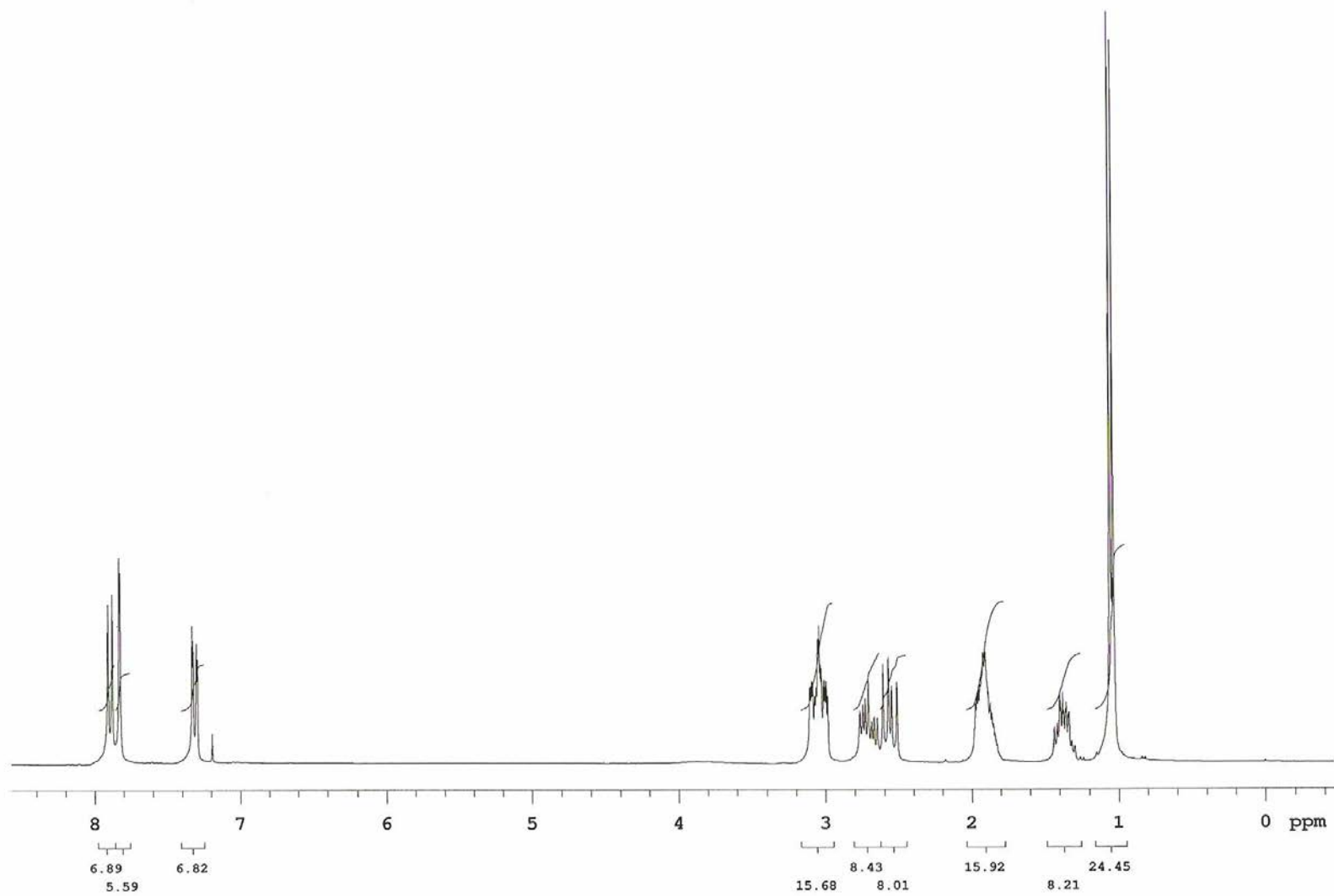
Anexo 80. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (1*S*, 2*S*, 4*S*)-9-amino-2,4-dimetano-1,3,3-trimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**208**)



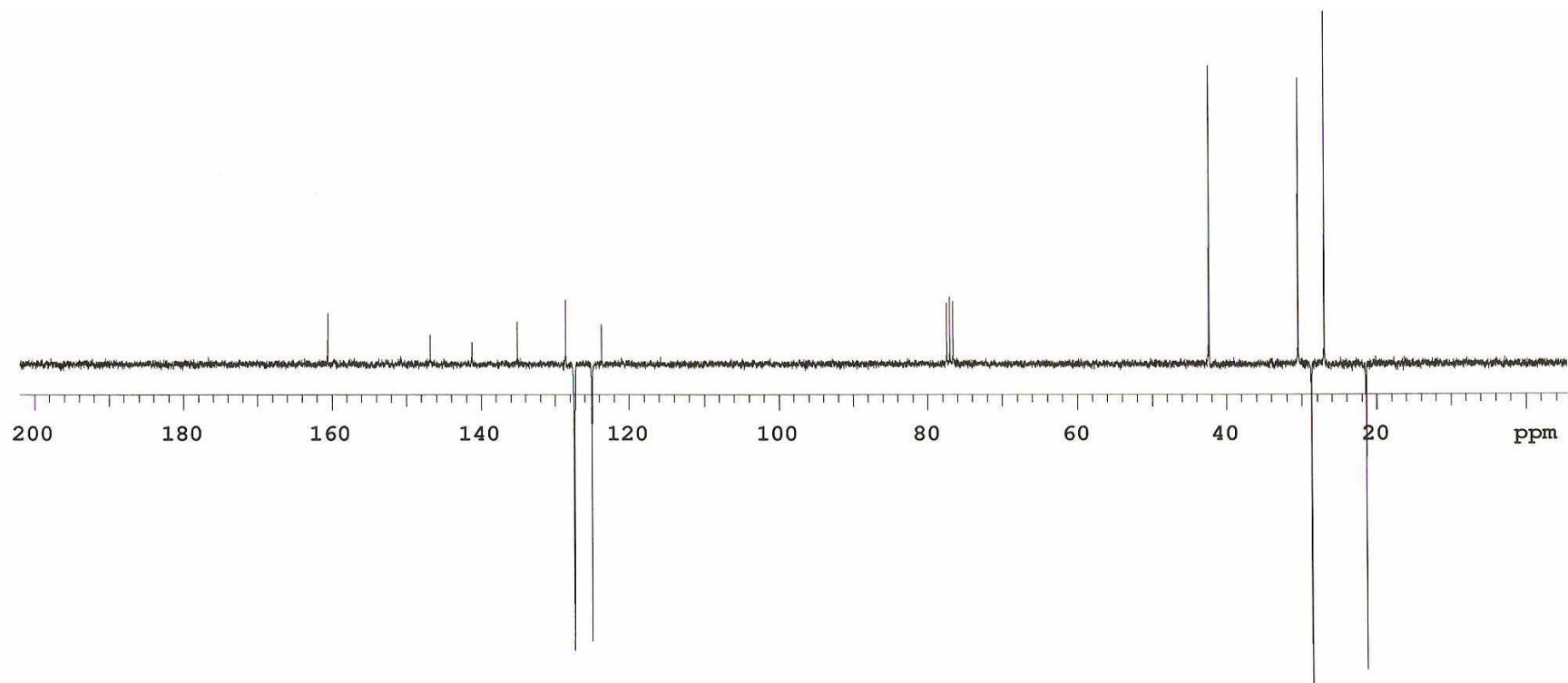
Anexo 81. Espectro de RMN de ^1H da (3R)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**)



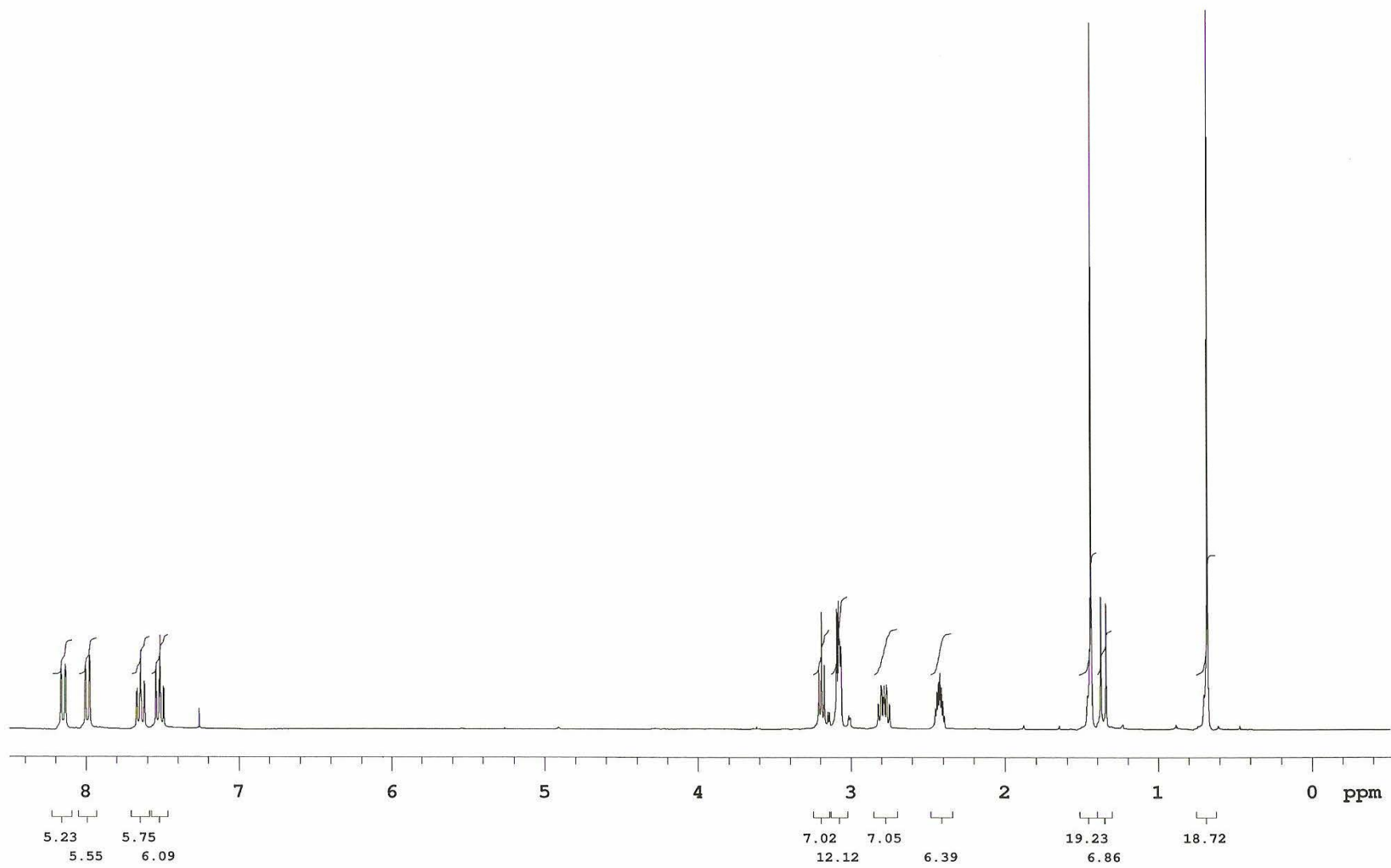
Anexo 82. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (3*R*)-9-cloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**210**)



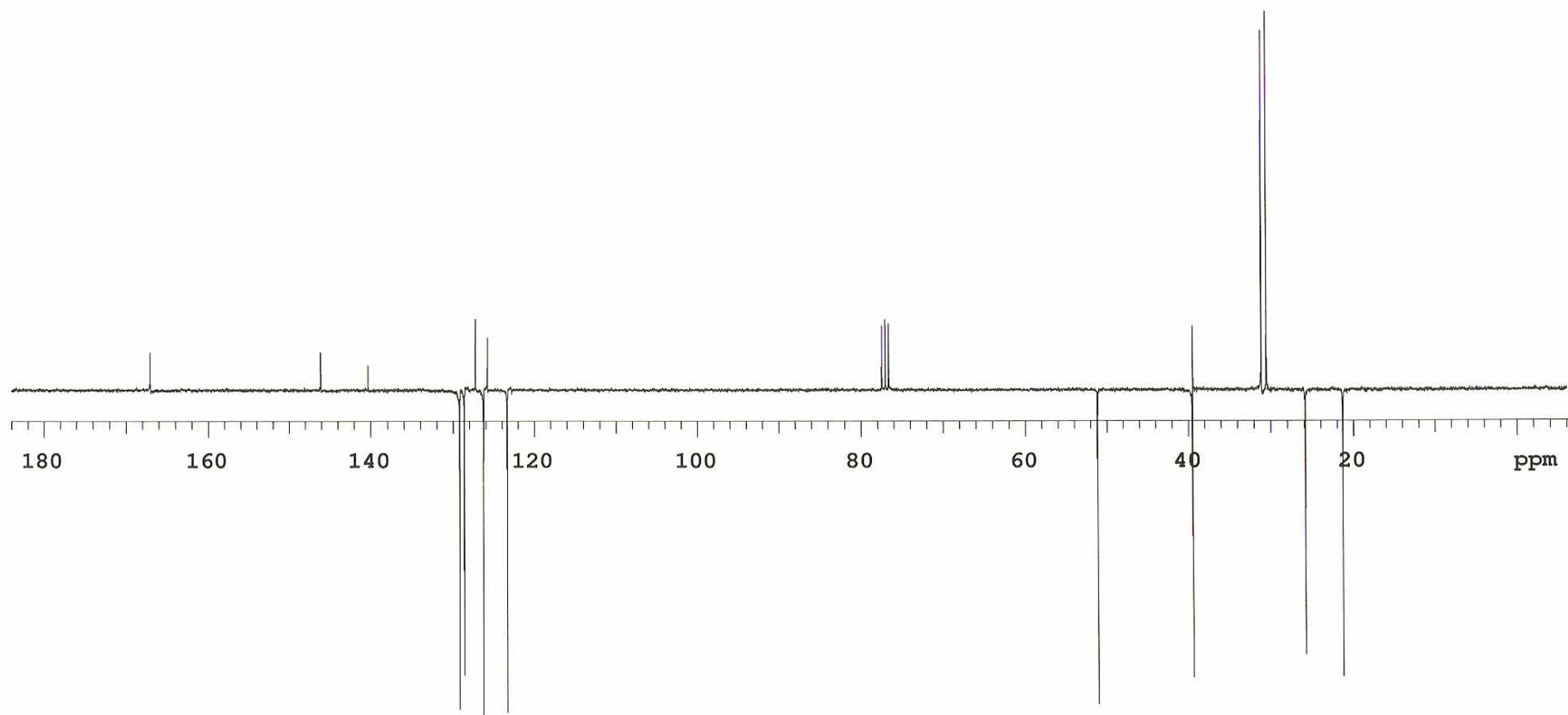
Anexo 83. Espectro de RMN de ^1H da (R)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**)



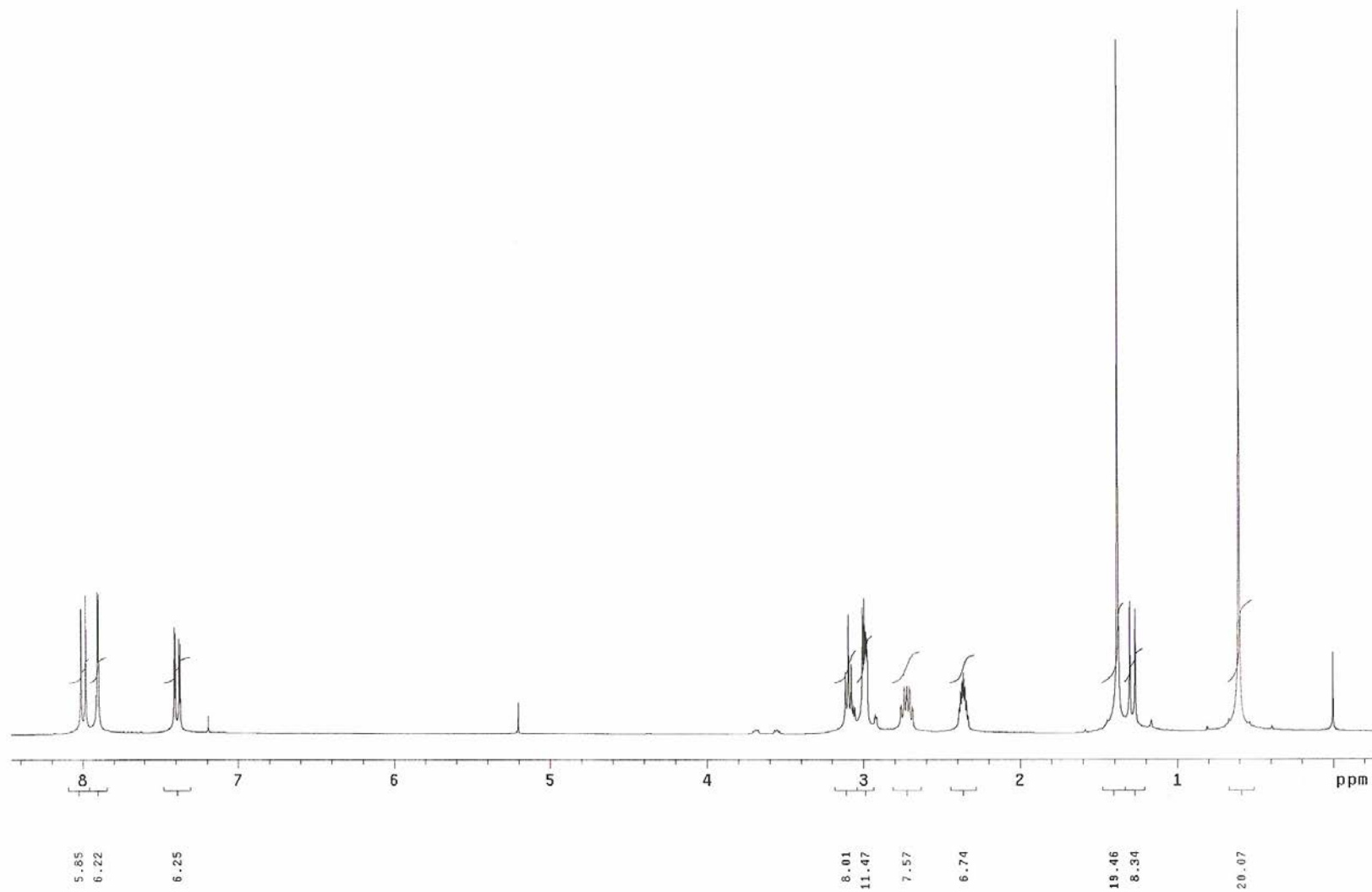
Anexo 84. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (*R*)-6,9-dicloro-3-metil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**211**)



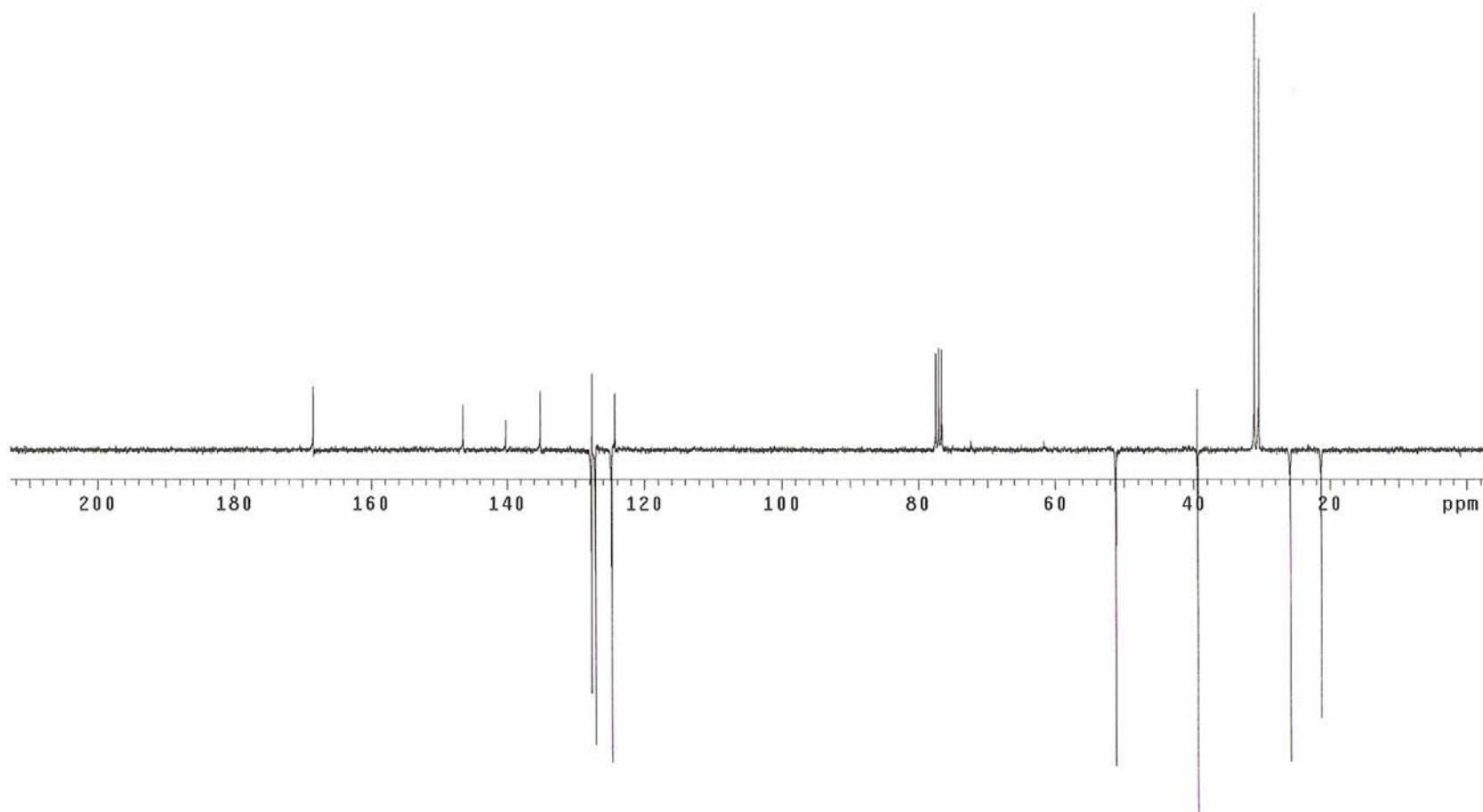
Anexo 85. Espectro de RMN de ^1H da (2R, 4R)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**)



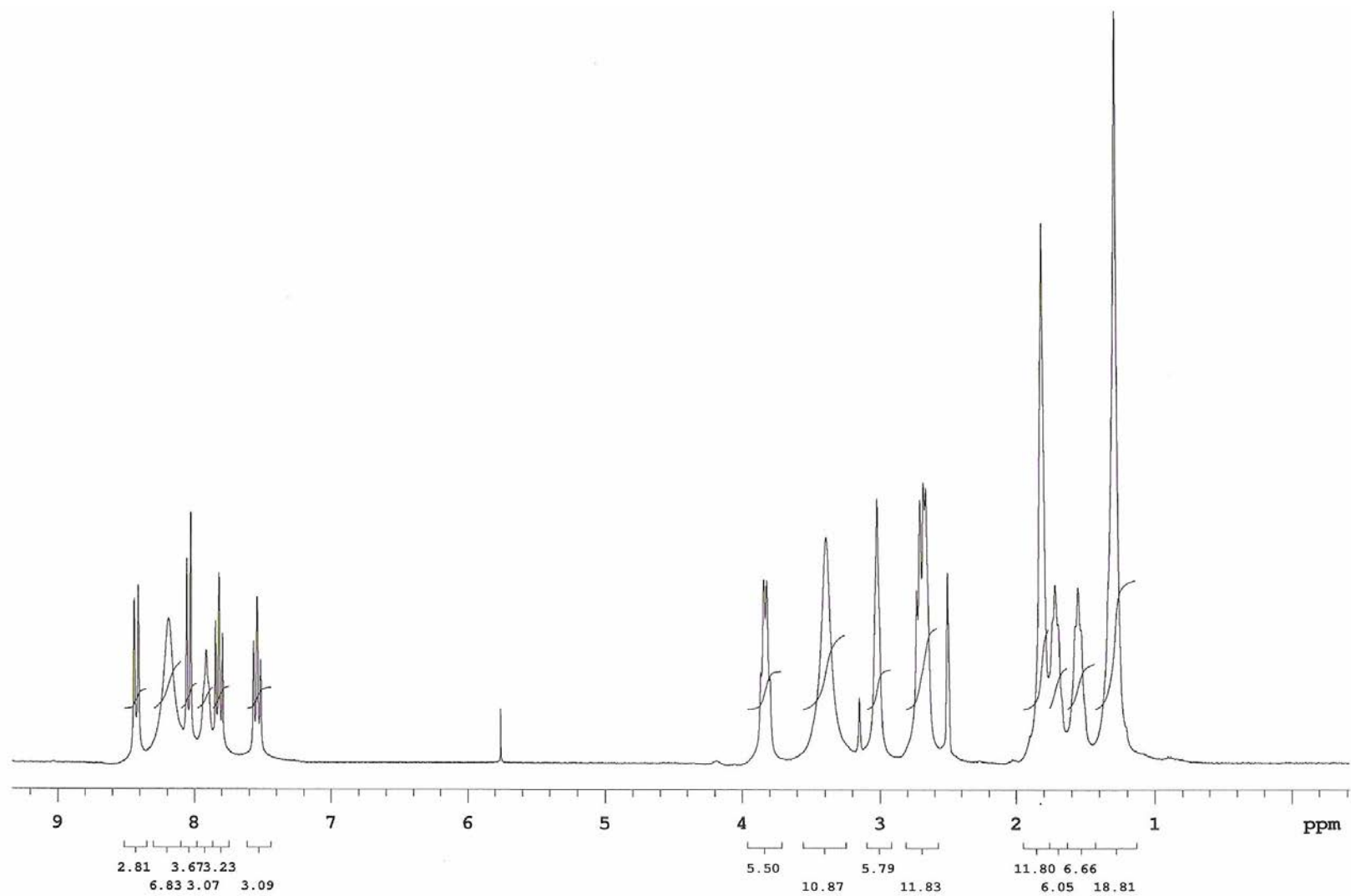
Anexo 86. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) da (2*R*, 4*R*)-9-cloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**215**)



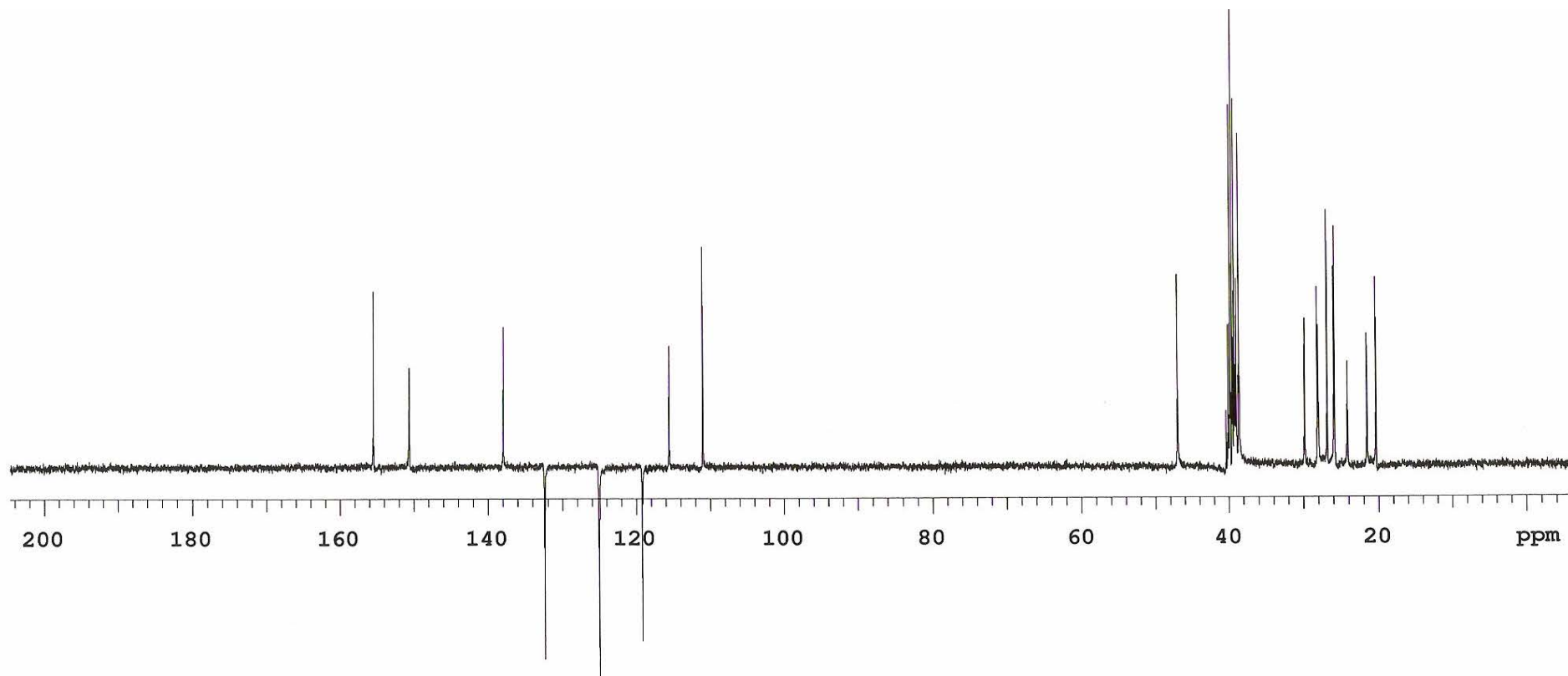
Anexo 87. Espectro de RMN de ^1H da (2R, 4R)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**)



Anexo 88. Espectro de RMN de ^{13}C da (2*R*, 4*R*)-6,9-dicloro-2,4-metano-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetraidroacridina (**218**)



Anexo 89. Espectro de RMN de ¹H em DMSO-d₆ da 1,7-diamina-*N*¹-(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**220**)



Anexo 90. Espectro de RMN de ^{13}C (APT) em DMSO-d_6 da 1,7-diamina- N^1 -(1,2,3,4-tetraidroacridin-9-il)heptano (**220**)