



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUANNY DUQUE ERNESTO GUIMARÃES

**SÍNTESE DE PIPERIDINIL-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZÓIS PLANEJADOS COMO
INIBIDORES DE COLINESTERASES**

SEROPÉDICA

2026





INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

LUANNY DUQUE ERNESTO GUIMARÃES

Síntese de Piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis planejados como Inibidores de Colinesterases

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de Mestra em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Área de concentração: Química.

Orientação: Prof. Dr. Arthur Eugen Kümmerle
Co-orientação: Prof. Dr. Renata Barbosa Lacerda

Seropédica, Rio de Janeiro

Março de 2026

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G963s Guimarães, Luanny Duque Ernesto, 2001-
 SÍNTESE DE PIPERIDINIL-ALCOXI-1,3,4-OXADIAZÓIS
 PLANEJADOS COMO INIBIDORES DE COLINESTERASES / Luanny
 Duque Ernesto Guimarães. - Belford Roxo, 2026.
 175 f.

 Orientador: Arthur Eugen Kümmerle.
 Coorientador: Renata Lacerda.
 Tese(Doutorado). -- Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Química,
2026.

 1. Química . I. Eugen Kümmerle, Arthur , 1979-,
orient. II. Lacerda, Renata, -, coorient. III
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
Programa de Pós Graduação em Química. IV. Título.

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

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

LUANNY DUQUE ERNESTO GUIMARÃES

Síntese de Piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis planejados como Inibidores de Colinesterases

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestra em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 10/03/2026

Arthur Eugen Kummerle Dr. UFRRJ (Orientador)

Pedro de Sena Murteira Pinheiro – Dr. UFRJ

Leonardo Simões de Abreu Carneiro - Dr. UFRRJ



TERMO Nº 124/2026 - PPGQ (12.28.01.00.00.00.60)

(Nº do Protocolo: NÃO PROTOCOLADO)

(Assinado digitalmente em 15/04/2026 08:58)

ARTHUR EUGEN KUMMERLE
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DQO (11.39.00.23)
Matrícula: ###004#0

(Assinado digitalmente em 15/04/2026 11:16)

LEONARDO SIMOES DE ABREU CARNEIRO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
CoordCGQ (12.28.01.00.00.00.58)
Matrícula: ###378#5

(Assinado digitalmente em 15/04/2026 17:32)

PEDRO DE SENA MURTEIRA PINHEIRO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: ###.###.637-##

Visualize o documento original em <https://sipac.ufrrj.br/documentos/> informando seu número: 124, ano: 2026, tipo: **TERMO**, data de emissão: 12/03/2026 e o código de verificação: **b35430c80a**

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Deus da minha salvação, por ter me dado ainda mais do que um dia imaginei.

Aos meus pais: Douglas e Luana, que me incentivaram e fizeram de tudo para me dar o privilégio de apenas estudar.

Ao meu marido Thiago que sempre acredita mais em mim que qualquer outra pessoa, te amo com todo o meu coração.

Aos meus irmãos mais novos: Ludmila, Paulo, Aghatta e Lunna, meu coração é inteiramente de vocês.

Aos meus avós que encheram a minha vida de amor e doçura sem iguais. Agradeço aos meus tios que em muitos momentos cuidaram de mim com extremo amor.

À minha prima/irmã Estefani por toda uma vida de companheirismo e amizade. Agradeço à minha melhor amiga, Karen por estar aqui em todos os momentos. Agradeço a cada um dos meus amigos mais antigos que a todo momento foram suporte e apoio, assim como agradeço à cada amigo que a graduação e a pós-graduação me presentearam.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Arthur Eugen Kümmerle, por todo ensinamento, paciência e orientação nos últimos dois anos. Assim como, à minha co-orientadora Prof. Dra. Renata Barbosa pelo auxílio no decorrer desse trabalho.

Aos professores do programa de pós-graduação e aos técnicos do IQ-UFRRJ.

A meus amigos do LaDMol-QM que acompanharam de perto o desenvolvimento deste trabalho e que me auxiliaram em muitos momentos. Em especial à Nathalia, Larissa, Lucas, Átila e Manuelle, por cada risada e desespero compartilhado.

Agradeço os professores membros da banca, por aceitarem dedicar parte de seu tempo para contribuição com este trabalho.

À CAPES pela concessão da minha bolsa de estudos.

À CAPES, ao CNPq e à FAPERJ pelo auxílio financeiro para a execução deste e de outros projetos.

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

RESUMO

GUIMARÃES, Luanny Duque Ernesto. Síntese de Piperidinil-Alcoxi-1,3,4-Oxadiazóis Planejados como Inibidores de Colinesterases. 2026. 176 folhas. Dissertação de Mestrado em Química – Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2026, Dissertação

A Doença de Alzheimer (DA) pode ser definida como uma desordem neurodegenerativa progressiva e irreversível, afetando diretamente o funcionamento social e ocupacional. A enzima acetilcolinesterase (AChE) atua no controle dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, o qual está envolvido nos processos de aprendizagem e memória. A hipótese colinérgica possui como um de seus pontos principais a diminuição da atividade colinérgica pré-sináptica no cérebro do paciente com DA, assim, os inibidores colinérgicos buscam recompor a função colinérgica a partir do bloqueio da ação das enzimas acetil e butirilcolinesterase (BChE), responsáveis pela hidrólise da ACh. O atual trabalho consiste no planejamento, síntese e caracterização química e biológica de novos derivados piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis planejados pela hibridação molecular de inibidores de colinesterases que contém o núcleo 1,3,4-oxadiazol e de inibidores de colinesterases com o grupo alcoxi-piperidina, descritos por nosso grupo. Inicialmente buscou-se a otimização da rota sintética para a obtenção dos derivados planejados. O procedimento definido partia da síntese de dois blocos, as hidrazidas substituídas e os diferentes bromo-alcoxi-benzaldeídos, que então eram reagidos para a formação das *N*-acilidrazonas, que sofriam ciclização oxidativa com $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ e posterior aminação com piperidina. Os rendimentos globais a partir dos blocos das hidrazidas e bromo-alcoxi-benzaldeídos variaram de 3,88 – 26,16%. A obtenção dos derivados se dividiu em três fases (1-a, 1-b e 2). A fase 1-a teve como principal objetivo definir a melhor extensão da cadeia alcoxi-amina e a sua posição da substituição no anel aromático, demonstrando que 2 metilenos espaçadores e a posição *para* seriam os ideais. A partir desta relação estrutural-atividade, na fase 1-b explorou-se a avaliação dos grupos R substituindo o núcleo central oxadiazol, enquanto na fase 2 avaliou-se modificações na fenila ligada ao grupo alcoxi-piperidina. Todos os compostos avaliados mostraram-se ativos frente à AChE, com potências variando de 0,080 a 1,524 μM . Os compostos se mostraram menos potentes frente a BChE, com IC_{50} variando de 1,027 a 12,497 μM , originando seletividades de até 112 vezes (IC_{50} BChE/ IC_{50} AChE). Investigações do perfil de interação teórico dos derivados com a AChE e BChE, através de ancoragem molecular, também foram realizadas.

Palavras-chave: 1,3,4-oxadiazóis, Alzheimer, inibidores de colinesterases.

ABSTRACT

GUIMARÃES, Luanny Duque Ernesto. Synthesis of Piperidinyl-Alkoxy-1,3,4-Oxadiazoles Designed as Cholinesterase Inhibitors. 2026. 176 leaves. Master's Thesis in Chemistry – Institute of Chemistry, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, 2026, Dissertation

Alzheimer's Disease (AD) can be defined as a progressive and irreversible neurodegenerative disorder, directly affecting social and occupational functioning. The enzyme acetylcholinesterase (AChE) acts in controlling the levels of the neurotransmitter acetylcholine (ACh) in the synaptic cleft, which is involved in learning and memory processes. One of the main points of the cholinergic hypothesis is the decrease in pre-synaptic cholinergic activity in the brain of AD patients; thus, cholinergic inhibitors aim to restore cholinergic function by blocking the action of the enzymes acetyl- and butyrylcholinesterase (BChE), which are responsible for ACh hydrolysis. The present work consists of the design, synthesis, and chemical and biological characterization of novel piperidinyl-alkoxy-1,3,4-oxadiazole derivatives designed through the molecular hybridization of cholinesterase inhibitors containing the 1,3,4-oxadiazole core and cholinesterase inhibitors with the alkoxy-piperidine group, previously described by our group. Initially, we sought to optimize the synthetic route to obtain the planned derivatives. The established procedure started with the synthesis of two building blocks, substituted hydrazides and different bromo-alkoxy-benzaldehydes, which were then reacted to form N-acylhydrazones, followed by oxidative cyclization with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and subsequent amination with piperidine. Overall yields from the hydrazide and bromo-alkoxy-benzaldehyde blocks ranged from 3.88 – 26.16%. The synthesis of the derivatives was divided into three phases (1-a, 1-b, and 2). Phase 1-a primarily aimed to define the optimal length of the alkoxy-amine chain and its position of substitution on the aromatic ring, demonstrating that 2 methylene spacers and the para position were ideal. Based on this structure-activity relationship, Phase 1-b explored the evaluation of R groups substituting the central oxadiazole core, while Phase 2 evaluated modifications on the phenyl ring linked to the alkoxy-piperidine group. All evaluated compounds were found to be active against AChE, with potencies ranging from 0.080 to 1.524 μM . The compounds proved to be less potent against BChE, with IC_{50} values ranging from 1.027 to 12.497 μM , yielding selectivities up to 112-fold (IC_{50} BChE / IC_{50} AChE). Investigations into the theoretical interaction profile of the derivatives with AChE and BChE via molecular docking were also performed.

Keywords: 1,3,4-oxadiazoles, Alzheimer's, cholinesterase inhibitors, molecular hybridization, molecular docking

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Porcentagem de pessoas com Alzheimer por grupo. ³	18
Figura 2: Estágios de evolução da DA. (autoria própria baseado em Alzheimer's Association). ³	19
Figura 3: Comparação representativa entre células saudáveis e células com Alzheimer contendo a presença de emaranhados neurofibrilares agrupados. (Adaptada da Alzheimer's association, 2025 – disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/10.asp). ³	20
Figura 4: Representação da diminuição do volume do cérebro com o avanço da Doença de Alzheimer em comparação com o cérebro de uma pessoa saudável. (figura adaptada da Alzheimer 's association - disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/08.asp)	21
Figura 5: Resumo de todas principais hipóteses sobre a patogênese da DA. (Figura adaptada de Qian, C. et.al, 2020). ¹⁰	21
Figura 6: Processamento da APP pelas vias não amiloidogênica e amiloidegênica. ^{12,63}	22
Figura 7: Diferença entre um microtúbulo saudável e um microtúbulo na DA, no qual há formação de ENF que se agregam e depositam nos neurônios. ^{15,63}	23
Figura 8: Sinapse colinérgica. Mecanismo biológico envolvido na síntese da acetilcolina (3) a partir da colina (1) e acetilcoenzima A (2) catalisa pela enzima colina acetiltransferase (a); armazenamento (b); interação com receptores (c); decomposição da acetilcolina (3) pela enzima acetilcolinesterase (d); e retorno da colina ao terminal axônio para síntese de mais acetilcolina (3) (e) (Adaptado de PHILPOTEDUCATION, 2019). ²⁰	25
Figura 9: A- Representação da superfície do canal profundo da hAChE (cinza). B- Representação do canal profundo da hBChE (cinza). A cor verde representa os resíduos que estão no PAS, a cor ciano representa os resíduos presentes no sítio de ligação de acil, em magenta estão representados os resíduos na tríade catalítica, na cor amarela estão os resíduos no sítio de colina, a cor laranja representa os resíduos no sítio oxiânion. (Adaptada de Goulart, P. N. et al., 2021). ²⁴	27
Figura 10: Estrutura da tacrina (nome comercial: Cognex TM).	28
Figura 11: Estruturas dos fármacos aprovados pela FDA até 2020.	28
Figura 12: Medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da DA. ²²	30
Figura 13: Núcleos considerados estruturas privilegiadas.	31
Figura 14: Isômeros estruturais do oxadiazol.	32
Figura 15: Medicamentos disponíveis comercialmente que contêm o heterociclo oxadiazol. (Figura adaptada de DESAI, Nisheeth et al. 2022). ²⁹	33

Figura 16: Estrutura geral dos compostos híbridos (24) desenvolvidos por Zhang, et al. 2019.	34
Figura 17: Estrutura geral dos compostos híbridos desenvolvidos por Choubey et al. (2021) (25) e Saffour, Sana; et al. (2024) (26). ^{6,36}	35
Figura 18: Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por Nasab et al. (2024) (27) e Hussain et al. (2024) (28).	35
Figura 19: Estrutura geral dos derivados híbridos de indol-oxadiazol desenvolvidos por Kilic-Kurt et al. (2025) (29).	36
Figura 20: A- Hibridação molecular entre os 1,3,4-oxadiazóis e derivados alcoxi-piperidinas descritas na literatura. ^{6,36-38} B- Sobreposição de mapa farmacofórico 2D desenvolvido por nosso grupo e a série híbrida de piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxazóis.	38
Figura 21: Planejamento estrutural das modificações moleculares nas diferentes fases do trabalho.	40
Figura 22: Estrutura da N-acilidrazona obtida nos testes iniciais da primeira rota sintética planejada, com alguns dos deslocamentos obtidos através das técnicas de RMN ¹ H e ¹³ C, que comprovam a obtenção do intermediário.	41
Figura 23: Metodologia testada e validada sem a presença da subunidade alcoxi-amina.	42
Figura 24: Caracterização de RMN ¹³ C do intermediário (38) obtido através da rota sintética.	43
Figura 25: Caracterização de RMN ¹³ C do derivado (32) obtido através da rota sintética estabelecida.	44
Figura 26: Espectro de RMN ¹ H do intermediário 40a em DMSO-d ₆ .	51
Figura 27: Expansão do espectro de RMN ¹ H do intermediário 40a em DMSO-d ₆ .	51
Figura 28: Espectro de RMN ¹³ C do intermediário 40a em DMSO-d ₆ .	52
Figura 29: Espectro de RMN ¹ H do intermediário oxadiazólico 38a em DMSO-d ₆ .	55
Figura 30: Espectro de RMN ¹³ C do intermediário oxadiazólico 38a em DMSO-d ₆ .	56
Figura 31: Espectro de RMN ¹ H do derivado final 32a em DMSO-d ₆ .	59
Figura 32: Expansão do espectro de RMN ¹ H do derivado 32a em DMSO-d ₆ .	60
Figura 33: Espectro de RMN ¹³ C do derivado final 32a.	61
Figura 34: CCD dos subprodutos formados na reação de ciclização do intermediário 38e.	62
Figura 35: Esquema de mecanismos comumente propostos para a oxidação de fenóis mediada por iodo (III) (adaptado de Harned (2014)). ⁵³	62
Figura 36: Estrutura do derivado 32s, a ser obtido através da desmetilação de 32r.	65

Figura 37: CCD referente a reação da ciclização oxidativa do intermediário 38k .	65
Figura 38: Estratégia de arilação em 1,3,4-oxadiazóis apresentada por Kapdi e seus colaboradores (imagem adaptada de Gelin, et al. 2024). ⁵⁴	66
Figura 39: Estratégia de arilação em 1,3,4-oxadiazóis apresentada por Gelin e seus colaboradores (imagem adaptada de Gelin, et al. 2024). ⁵⁵	67
Figura 40: Estrutura do derivado final 32a .	68
Figura 41: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32a , destacado em ciano, e a cavidade da enzima AChE.	72
Figura 42: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32b , destacado em amarelo e a cavidade da enzima AChE.	73
Figura 43: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32c , destacado em rosa e a cavidade da enzima AChE.	74
Figura 44: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32d , destacado em verde e a cavidade da enzima AChE.	75
Figura 45: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32a , destacado em rosa e a cavidade da enzima BChE.	77
Figura 46: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32b , destacado em verde na cavidade da BChE.	77
Figura 47: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32c , destacado em ciano na cavidade da BChE.	78
Figura 48: Análise das principais interações moleculares entre o composto 32d , destacado em verde na cavidade da BChE.	79

INDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Primeira rota sintética proposta para a obtenção dos derivados oxadiazólicos. ...	41
Esquema 2: Rota sintética estabelecida para a obtenção dos derivados oxadiazólicos.	43
Esquema 3: Síntese dos ésteres de metila intermediários.	45
Esquema 4: Mecanismo de esterificação dos aldeídos proposto por Yamada. ⁴⁷	45
Esquema 5: Síntese do intermediário 2-piridinil-hidrazida (35r).	45
Esquema 6: Mecanismo de adição-eliminação proposto para a síntese de acilidrazidas.	46
Esquema 7: Síntese dos benzaldeídos bromo-alquilados (37).	46
Esquema 8: A- Esquema proposto de intermediários reativos para a reação de O-alkilação (37) (representado apenas para o intermediário 37a). B- Propostas de possíveis impurezas (A e B) formadas no curso da reação.	47
Esquema 9: Síntese das N-acilidrazonas intermediárias.	48
Esquema 10: Mecanismo geral proposto para a síntese das hidrazonas intermediárias (40 a-q).	48
Esquema 11: Síntese do intermediário oxadiazólico (38).	52
Esquema 12: Mecanismo para a obtenção dos intermediários oxadiazólicos (adaptado de de Sumran, Garima; et al, 2019). ⁵⁰	53
Esquema 13: Síntese dos derivados finais (32).	56
Esquema 14: Mecanismo proposto para a obtenção dos derivados finais 32a-r (exemplificado com o composto 32a).	57
Esquema 15: Reação de ciclização oxidativa visando formação do derivado 38e	61
Esquema 16: Desmetilação com BBr ₃ para a obtenção dos derivados finais 31e e 31m	63
Esquema 17: Mecanismo proposto para a desmetilação de 32f e 32p com BBr ₃ , levando à formação de 32m e 32e (Adaptado de CLAYDEN, J. (2000)). ⁵²	64
Esquema 18: Reação de ciclização oxidativa do derivado 38k	65
Esquema 19: Reação ocorrida no ensaio de Ellman.	68
Esquema 20: Síntese geral dos ésteres de metila intermediários.	83
Esquema 21: Síntese geral das Acilidrazinas	84
Esquema 22: Síntese dos benzaldeídos-O-alkilados.	84
Esquema 23: Síntese dos intermediários N-acil-hidrazonas	85
Esquema 24: Síntese dos intermediários oxadiazólicos.	92

Esquema 25: Síntese dos derivados finais oxadiazólicos.....	98
Esquema 26: Etapa de desmetilação com BBr ₃	105

INDICE DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos reacionais respectivos dos intermediários 37a-e.....	48
Tabela 2: Rendimentos reacionais dos intermediários (40a-q).....	49
Tabela 3: Rendimentos reacionais obtidos na síntese dos intermediários 38a-q. (Os pontos de fusão não registrados se devem a falta de massa do composto disponível).	54
Tabela 4: Rendimentos reacionais dos derivados finais 31a-r.	58
Tabela 5: Rendimentos dos derivados 32e e 32m.....	64
Tabela 6: Resultados obtidos nos ensaios inibição enzimática frente à EeAChE e EqBChE. * posição referente a cadeia amino-alcoxila; ** O grau de pureza dessas moléculas não estão acima de 95%, a verificação foi realizada após a realização do ensaio, necessitando de uma nova análise de pureza; ^a concentração necessária para inibir 50% da atividade colinesterásica, dados obtidos ± desvio padrão (DP) em triplicatas de ensaios independentes; ^b AChE de enguia elétrica; ^c BChE de soro equino; Índice de seletividade (IS) é dado como BChE CI ₅₀ /AChE CI ₅₀).	69
Tabela 7: Resultados de score dos compostos avaliados 32a-s e suas comparações com os CI ₅₀ AChE.	76
Tabela 8: Resultados de Score dos compostos avaliados 32a-s.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS

A β – beta-amiloide
ACh – Acetilcolina
AChE – Acetilcolinesterase
BChE – Butirilcolinesterase
CAS – do inglês, *catalytic active site* (Sítio catalítico ativo)
CCD – Cromatografia em camada delgada
ChAT – enzima colina acetiltransferase
ChEs – Colinesterases
DA – Doença de Alzheimer
DCM – Diclorometano
DMSO – Dimetilsulfóxido
DMT – do inglês, *Disease Modifying Therapy* (Modificadores de Doença)
EeAChE- Acetilcolinesterase de enguia elétrica
EeBChE- Butirilcolinesterase de enguia elétrica
ERN – Espécies reativas de Nitrogênio
ERO – Espécies reativas de Oxigênio
FDA – Food and Drug Administration
hAChE – Acetilcolinesterase de ser humano
hBChE – Butirilcolinesterase de ser humano
IC50 – Concentração inibitória média
IQ – Instituto de Química
LadMol-QM – Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal
mAChRs – Receptores muscarínicos de ACh
nAChRs – Receptores nicotínicos de ACh
PAS – do inglês, *Peripheral Anionic Site* (Sítio aniônico periférico)
PDB – do inglês, *Protein Data Bank* (Banco de Dados de Proteínas)
RMN – Ressonância magnética nuclear
UFRRJ – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
WHO – do inglês, *World Health Organization* (OMS - Organização Mundial da Saúde)

Sumário

1	INTRODUÇÃO	18
1.2	Doença de Alzheimer	18
1.2	Hipótese Amilóide	22
1.3	Hipótese da Propagação de Tau	23
1.4	Hipótese do Estresse Oxidativo	24
1.5	Hipótese Colinérgica	24
1.6	Tratamentos da DA	27
1.7	Estruturas Privilegiadas	31
1.8	Oxadiazóis	31
2	OBJETIVOS	37
2.1	Objetivos Gerais	37
2.2	Objetivos Específicos	37
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1	Planejamento Estrutural dos compostos	37
3.2	Planejamento Sintético dos compostos	40
3.3	Síntese do éster intermediário (34r)	44
3.4	Síntese dos intermediários acilidrazidas (35)	45
3.5	Reação de <i>O</i> -alquilação	46
3.6	Síntese dos intermediários <i>N</i> -acilidrazonas (40)	48
3.6.1	Caracterização Espectroscópica dos intermediários <i>N</i> -acilidrazonas (40a-q)	50
3.7	Síntese dos intermediários oxadiazólicos bromo-alquilados (38)	52
3.7.1-	Caracterização Espectroscópica dos intermediários oxadiazólicos (38)	55
3.8	Síntese dos derivados oxadiazólicos (32)	56
3.8.1-	Caracterização Espectroscópica dos derivados oxadiazólicos planejados (31)	58
3.9	Estudo da degradação sofrida pelos intermediários 38e	61
3.9.1-	Obtenção dos derivados oxadiazóis fenólicos finais 32e e 32m	63
3.10	Estudo da degradação sofrida pelo intermediário 38k	65
3.11	Resultados de atividade inibitória dos compostos obtidos frente à AChE e BChE	67
3.12	Resultados dos ensaios de interação enzimática <i>in silico</i>	70
3.12.1-	Avaliação <i>in silico</i> da interação dos produtos finais com a AChE	71
3.12.2-	Avaliação <i>in silico</i> da interação dos produtos finais com a BChE	76
4	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	81
5	MATERIAIS E MÉTODOS	82

5.1	Equipamentos.....	82
5.2	Síntese dos Ésteres de Metila (34).....	83
5.3	Síntese das Acilidrazinas (35)	83
5.4	O-Alquilação dos hidroxibenzenaldehydos (37).....	84
5.5	Síntese das N-acilidrazonas (40)	85
5.6	Síntese dos intermediários oxadiazólicos (38)	92
5.7	Síntese dos derivados oxadiazólicos finais (32)	98
5.8	Síntese dos derivados oxadiazólicos finais por desproteção com BBr ₃	105
5.9	Avaliação da atividade anticolinesterásica <i>in vitro</i> dos derivados oxadiazólicos	106
5.10	Ensaio de interação enzimática <i>in silico</i>	107
6	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS	119

1 INTRODUÇÃO

1.2 Doença de Alzheimer

Em 1907, o médico psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer publicou um caso de uma paciente que apresentava uma demência pré-senil singular e um quadro clínico que não podia ser categorizado por não se enquadrar como nenhuma doença conhecida até então. Dentre os sintomas apresentados pela paciente estavam a perda progressiva de memória, desorientação, delírios e alucinações.^{1,2} Após a morte da paciente, a análise de seu cérebro revelou a presença de placas senis e de emaranhados neurofibrilares, as características histopatológicas que classificaram a doença como sendo distinta de todas as descritas anteriormente, vindo a ser conhecida em 1910 como Doença de Alzheimer (DA).^{1,2} Atualmente, a DA é a forma mais frequentes de demência representando 60-80% dos casos, tendo como maior fator de risco a idade, sendo mais comum entre pessoas com mais de 65 anos (Figura 1).³

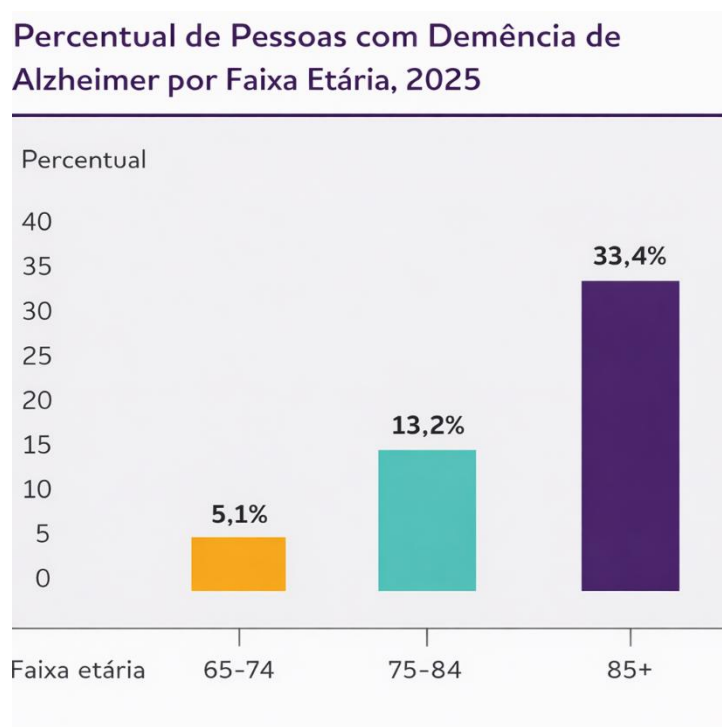


Figura 1: Porcentagem de pessoas com Alzheimer por grupo.³

A DA apresenta três estágios principais no que se refere a sua progressão. O estágio inicial da doença é conhecido como estágio leve e apresenta sintomas como a perda de memória episódica, dificuldade na aquisição de novas tarefas e diminuição do bom desempenho nas atividades cotidianas. Entretanto, os nem todos os sintomas apresentados são amplamente evidenciados nessa fase. No estágio moderado, que em geral é o estágio mais longo, é comum

a ocorrência de sintomas como a afasia e a apraxia, os sintomas da fase inicial se acentuam e o indivíduo passa a ter necessidade de acompanhamento, além de apresentar confusão e alterações no comportamento. Com o avanço para o estágio grave, o paciente se torna totalmente dependente perdendo a capacidade de responder ao ambiente e eventualmente de controlar seus movimentos. Os sintomas estão frequentemente associados a distúrbios que aparecem com a evolução da doença, como agressividade, depressão, alucinações, transtornos de humor, dentre outros (Figura 2).³



Figura 2: Estágios de evolução da DA. (autoria própria baseado em Alzheimer's Association).³

A DA é definida como um transtorno neurológico que ocorre de maneira progressiva e irreversível, levando ao comprometimento da memória, alterações comportamentais e a uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos.⁴ A DA possui uma patologia multifacetada onde diversos fatores são apresentados como marcas distintivas se sua evolução, dentre esses é possível citar a redução dos níveis de acetilcolina (ACh), que é um dos mecanismos mais abordados na literatura, a ativação do receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDAR), a inflamação do Sistema Nervoso Central (SNC), a hiperfosforilação da proteína Tau e a formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs – do inglês *neurofibrillary tangles*) (Figura 3), estresse oxidativo e a formação de placas amilóides.⁴⁻⁶ O diagnóstico da DA se dá inicialmente por testes neurológicos que auxiliam a identificar a presença e a gravidade do comprometimento

cognitivo. Posteriormente, através do uso de biomarcadores antemortem é possível ter maior assertividade no diagnóstico, facilitando o acompanhamento da doença.^{7,8}

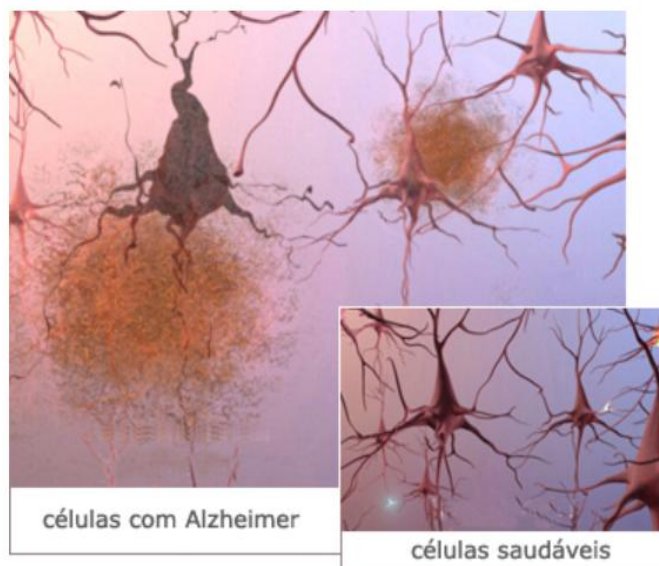


Figura 3: Comparação representativa entre células saudáveis e células com Alzheimer contendo a presença de emaranhados neurofibrilares agrupados. (Adaptada da Alzheimer's association, 2025 – disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/10.asp).³

Além das características patológicas já descritas, ocorrem outras alterações como o estresse oxidativo e respostas inflamatórias. Assim, o somatório de todas estas alterações leva a uma grave atrofia cerebral no lobo temporal, redução do volume total cerebral, podendo chegar a pesar um terço a menos que o cérebro de uma pessoa saudável de mesma idade, como consequência da disfunção e perda neural sináptica (Figura 4).^{2,3}



Figura 4: Representação da diminuição do volume do cérebro com o avanço da Doença de Alzheimer em comparação com o cérebro de uma pessoa saudável. (figura adaptada da Alzheimer 's association - disponível em: https://www.alz.org/brain_portuguese/08.asp)

Tendo em vista que a DA é uma doença multifatorial, ou seja, é causada pela interação de múltiplos mecanismos patogênicos, algumas hipóteses etiológicas foram levantadas a partir destes mecanismos (Figura 5). Dentre estas podemos destacar algumas como principais: a hipótese amiloide, a hipótese da propagação de Tau e a hipótese colinérgica.^{4,9,10}

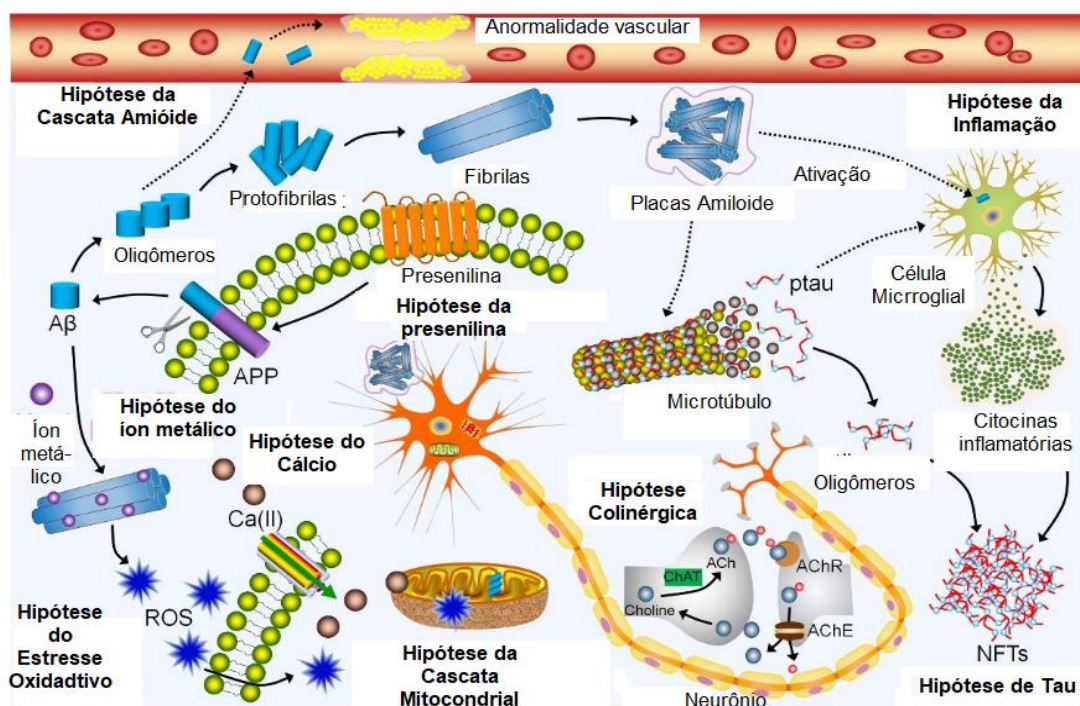


Figura 5: Resumo de todas principais hipóteses sobre a patogênese da DA. (Figura adaptada de Qian, C. et.al, 2020).¹⁰

1.2 Hipótese Amilóide

A hipótese amilóide foi proposta no início da década de 1990 e propõe que a deposição do peptídeo beta-amilóide ($A\beta$) no cérebro é um fator central na patologia da doença.^{10,11} A deposição de $A\beta$ provém do desequilíbrio entre a produção e a depuração de $A\beta$, esse peptídeo é gerado a partir da Proteína Precursora Amilóide (APP – do inglês, *amyloid precursor protein*) pela clivagem sequencial das β e γ -secretases (Figura 6). Entretanto, sob condições normais a $A\beta$ não é produzida, tendo em vista que a clivagem da APP se dá inicialmente pela α -secretase num processo que não leva a formação de $A\beta$. No entanto, na presença de algumas mutações a APP torna-se propensa à hidrólise pela via β levando a um acúmulo excessivo de $A\beta$ insolúvel, acarretando no desenvolvimento da DA.^{4,12} Através da via β , ou via amiloidogênica, a clivagem da PPA ocorre em diferentes lugares, originando fragmentos de peptídeos $A\beta$ de diferentes tamanhos, principalmente com 40 e 42 resíduos. O peptídeo $A\beta_{1-40}$ teria a capacidade de interagir com íons metálicos presentes no cérebro e formar oligômeros e, posteriormente, as fibrilas, encontradas nas placas amiloides. Entretanto, atualmente é considerado que o fragmento $A\beta_{1-42}$, mais hidrofóbico, apresente maior potencial amiloidogênico, apesar de ambos serem capazes de agregar e originar fibrilas e placas insolúveis.^{10,12} Recentemente, a terapia baseada na hipótese amilóide apresentou evoluções com a aprovação da FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) de medicamentos definidos como anticorpos monoclonais anti-amilóide como o aducanumab (Aduhelm®), o lecanemab (Leqembi®) em janeiro de 2023 e donanemab (Kisunla™) em março de 2024.^{12,13}

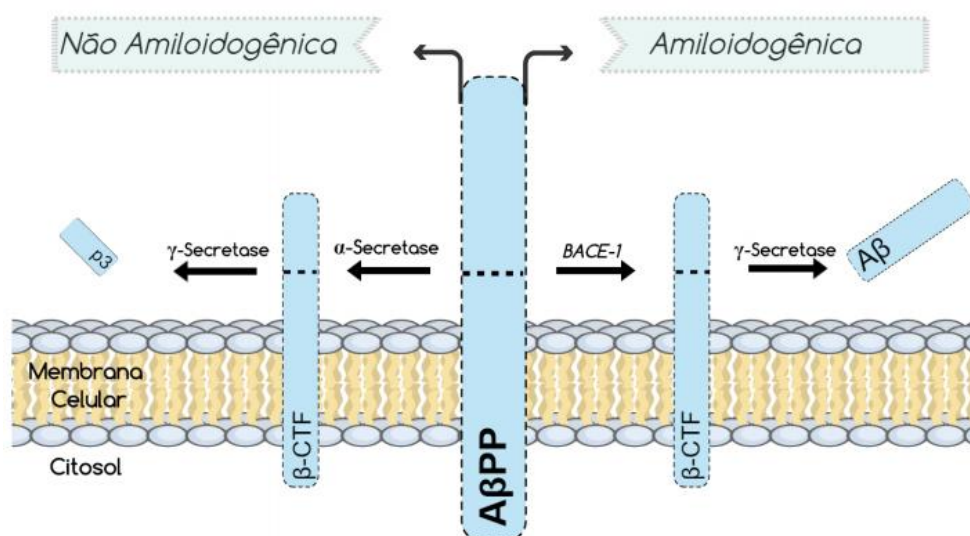


Figura 6: Processamento da APP pelas vias não amiloidogênica e amiloidogênica.^{12,14}

1.3 Hipótese da Propagação de Tau

A Tau é uma proteína associada à polimerização e estabilização dos microtúbulos, sendo que estes operam no transporte de carga em dendritos e axônios, o que é de grande importância para os neurônios.^{4,10,15} Essa proteína tem como uma de suas funções a estabilização dos microtúbulos e possui um elevado número de sítios de fosforilação, e justamente a fosforilação e a desfosforilação que são responsáveis por regular a afinidade da ligação Tau-microtúbulo.^{4,10}

Dessa maneira, essa hipótese, que foi introduzida em 2009, sugere que a Tau é a ocasionadora da DA, pois em condições denominadas patológicas, o equilíbrio entre fosforilação e desfosforilação se rompe. Em situações neurotóxicas como, por exemplo, a formação de placas de amiloides pela mobilização da micróglia, liberação de citocinas inflamatórias, desregulação do cálcio neuronal, ocorre um aumento intenso dos níveis de fosforilação da pTau no citosol neuronal. Quando isso ocorre ela se dissocia dos microtúbulos e se agrega sob a forma de filamentos helicoidais pareados insolúveis que dão origem aos emaranhados neurofibrilares (Figura 7).¹⁶ Esses filamentos acumulados podem ser transmitidos de um neurônio para outro, comparável a uma infecção, prosseguindo ao longo dos axônios causando alterações estruturais e funcionais que provoca a perda da sua morfologia, iniciando-se o processo de neurodegeneração.⁴ Recentemente, foram desenvolvidos modelos animais que replicam com maior fidelidade a patologia da DA.¹⁵

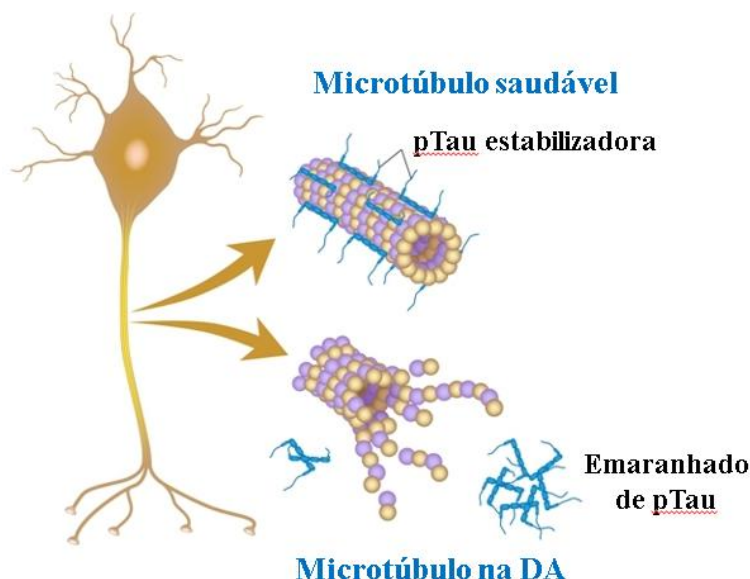


Figura 7: Diferença entre um microtúbulo saudável e um microtúbulo na DA, no qual há formação de ENF que se agregam e depositam nos neurônios.^{14,16}

1.4 Hipótese do Estresse Oxidativo

A geração e a homeostase controlada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de espécies reativas de nitrogênio (ERN) se configura como uma condição patológica comum tendo um papel importante na sinalização celular e no combate contra infecções.¹⁷ No entanto, um desequilíbrio entre a produção e acúmulo dessas espécies reativas e a capacidade de um sistema biológico de neutralizar esses radicais reativos levam a um aumento significativo do estresse oxidativo. A presença do estresse oxidativo nos cérebros de pacientes em DA é comum, tendo em vista que o cérebro é altamente suscetível ao estresse oxidativo devido ao seu alto teor de oxigênio e seu baixo teor de antioxidantes.^{10,17}

De acordo com esta hipótese, o estresse oxidativo é a via fundamental para a patogênese da DA, podendo induzir o acúmulo de A β , já que oxidantes e produtos oxidativos podem aumentar a expressão de APP o que leva a esse acúmulo de A β .¹⁸ Além disso, o estresse oxidativo contribui para a fosforilação de Tau e também para a formação de neurofibrilopatias. Quando está sob condições patológicas a função normal da Tau é perturbada pela presença das ERO, que em seguida, interagem de maneira desfavorável resultando na hiperfosforilação. Devido a essas associações com diversos fatores patogênicos da DA, compostos antioxidantes acabam tendo destaque como uma possível via terapêutica adicional frente ao mundo multifatorial da doença. Sendo assim, muitos antioxidantes sintéticos ou naturais vêm sendo investigados quanto a seus efeitos favoráveis, como a vitamina C, vitamina E, e polifenóis.^{10,17}

1.5 Hipótese Colinérgica

A hipótese colinérgica foi proposta a partir de estudos onde as atividades das enzimas envolvidas nas sínteses de diversos neurotransmissores, dentre estes a acetilcolina (ACh), foram comparadas em vinte regiões de cérebros de portadores de DA, estes estudos foram realizados por Davies e Maloney no ano de 1976.^{4,19}

A biossíntese da ACh (1) ocorre pela ação da enzima colina acetiltransferase (ChAT) a partir da colina e da acetil CoA, sendo armazenada em vesículas sinápticas sendo posteriormente liberada pela fenda sináptica. Ao ser liberada a ACh pode se ligar ao receptor colinérgico no neurônio pró-sináptico ou ser degradada pela acetilcolinesterase (AChE) gerando um íon acetato (2) e um íon colina (3). Ao ser degradada a molécula de colina é transportada para o neurônio pré-sináptico sendo utilizada em uma nova síntese de ACh (Figura 8).²²

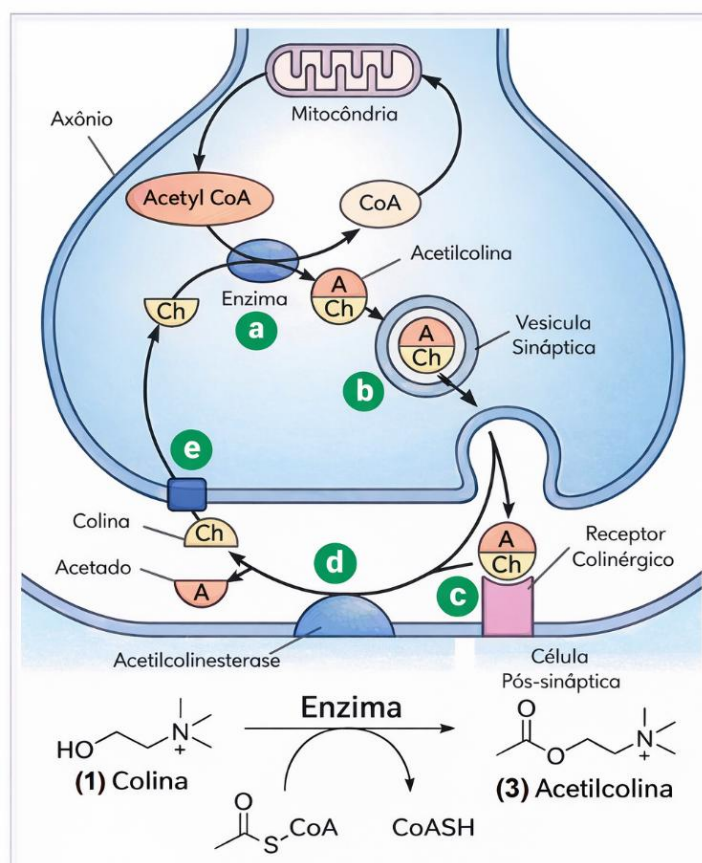


Figura 8: Sinapse colinérgica. Mecanismo biológico envolvido na síntese da acetilcolina (3) a partir da colina (1) e acetilcoenzima A (2) catalisada pela enzima colina acetiltransferase (a); armazenamento (b); interação com receptores (c); decomposição da acetilcolina (3) pela enzima acetilcolinesterase (d); e retorno da colina ao terminal axônio para síntese de mais acetilcolina (3) (e) (Adaptado de PHILPOTEDUCATION, 2019).²²

Dessa maneira, foi constatado que atividade da ChAT nos cérebros com DA estava muito reduzida na amígdala, no hipocampo e no córtex, de maneira que a concentração de ACh estava diminuída nas sinapses. Assim pela primeira vez a DA foi ligada às falhas no sistema colinérgico, que desempenha um papel importante na regulação da neurogênese, diferenciação neuronal, plasticidade sináptica e neuroproteção no sistema nervoso central.^{4,9}

Um dos pontos centrais da hipótese colinérgica é que a partir da perda de neurônios colinérgicos no cérebro de pacientes com DA ocorre uma redução na atividade de biomarcadores colinérgicos como a AChE e a ChAT, o que sinaliza o início do comprometimento cognitivo.^{4,20} Além disso, percebeu-se uma capacidade diminuída de recaptação sináptica de colina e uma redução nos receptores colinérgicos nicotínicos (nAChRs)

e muscarínicos (mAChRs) no núcleo basal de Meynert.²³ A hipótese é fortalecida pela eficácia dos inibidores da colinesterase, que tentam recompor a função colinérgica a partir do bloqueio da ação das enzimas responsáveis pela hidrólise da ACh.

As enzimas ChEs são pertencentes à família das serinas hidrolases que são as responsáveis por catalisar a hidrólise dos ésteres de colina. A ACh é hidrolisada por duas colinesterases: a AChE, que apresenta uma maior especificidade em relação a ACh, e a BChE, que hidrolisa a acetilcolina numa velocidade menor, por também hidrolisar outros tipos de ésteres de colina. Além da especificidade, outra diferença entre as duas enzimas está na sua localização, a enzima BChE está distribuída por diversos tecidos, especialmente os de origem glial, já a AChE está principalmente no sistema nervoso central e periférico, na membrana dos eritrócitos e também na junção neuromuscular.²⁴

Entretanto, as duas enzimas possuem uma similaridade considerável, apresentando 65% de homologia em relação às sequências de aminoácidos envolvidos e um canal estreito de aproximadamente 20 Å de profundidade, onde se encontram o sítio aniônico periférico (PAS - do inglês, *peripheral anionic site*), logo na entrada do canal, e o sítio ativo catalítico (CAS - do inglês, *catalytic active site*) situado na extremidade inferior do canal.

O CAS comporta a tríade catalítica, mas além disso, comporta outras subunidades importantes como o sítio de ligação de acila, que acomoda o grupo acila do substrato durante a catálise, o sítio de ligação de colina que pode estabilizar, através de interações π , a subunidade colina e também comporta o sítio oxiânion, que pode formar fortes ligações de hidrogênio com a ACh. Apesar de o CAS ser preservado em ambas as enzimas, algumas diferenças no volume de suas cavidades são observadas devido à diferença nos resíduos de aminoácidos que compõem a cavidade “garganta” (gorge) e o CAS (Figura 9).^{25,26}

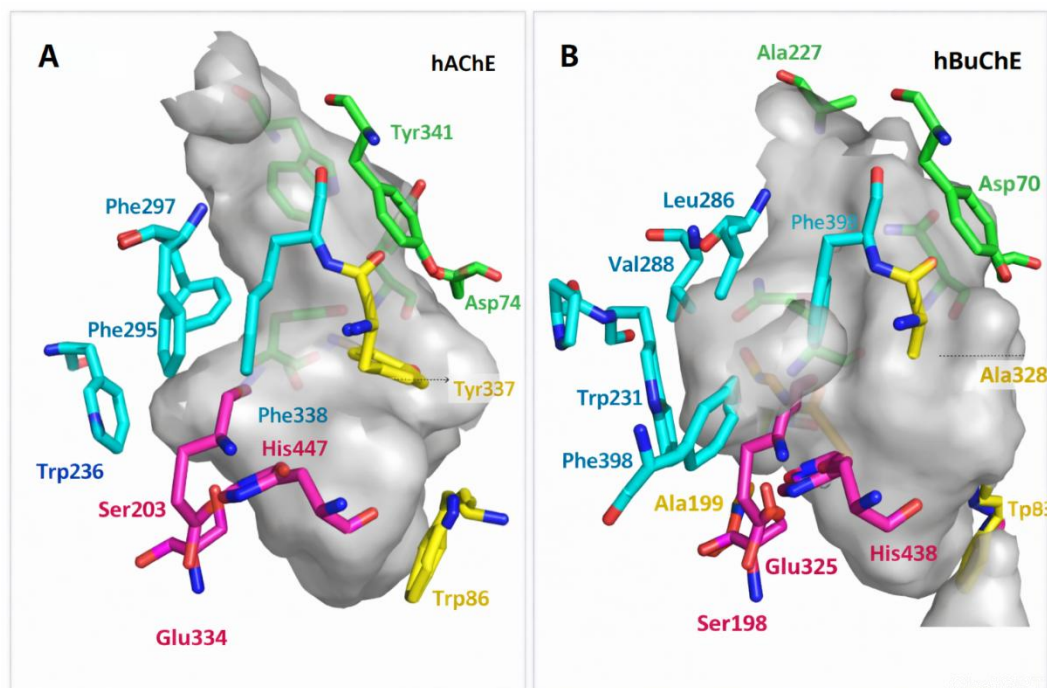


Figura 9: A- Representação da superfície do canal profundo da hAChE (cinza). B- Representação do canal profundo da hBChE (cinza). A cor verde representa os resíduos que estão no PAS, a cor ciano representa os resíduos presentes no sítio de ligação de acil, em magenta estão representados os resíduos na tríade catalítica, na cor amarela estão os resíduos no sítio de colina, a cor laranja representa os resíduos no sítio oxianion. (Adaptada de Goulart, P. N. et al., 2021).²⁴

Os inibidores de colinesterases aumentam a disponibilidade de acetilcolina, que é importante para a neurotransmissão e função da memória. Assim, a AChE é considerada um alvo chave para regular a atividade do sistema colinérgico, visto que esta enzima é a principal responsável por hidrolisar a ACh em condições normais. No entanto, evidências experimentais demonstraram que com a progressão da doença a atividade da BChE permanece inalterada ou até aumentada, fazendo com que seu papel como enzima hidrolisadora de ACh aumente em estágios avançados da DA.²⁷

1.6 Tratamentos da DA

A maioria das doenças degenerativas crônicas, incluindo a DA, possuem três abordagens terapêuticas principais: as sintomáticas, os modificadores de doenças (DMT- do inglês Disease Modifying Therapy) e as regenerativas.²³ A tacrina (tetrahydroaminoacrida) (4) foi o primeiro fármaco sintético aprovado pela FDA para o tratamento da DA em 1993. É classificada como um inibidor de colinesterases não-clássico, por não possuir a função carbamato na sua estrutura,

e também um inibidor reversível e não competitivo de AChE e BChE.² Embora o fármaco apresentasse eficácia terapêutica, os efeitos colaterais eram bastante significativos, como náuseas, dor no estômago, vômitos e perda de peso, dentre outros, relacionados a alta hepatotoxicidade apresentada em 30-50% dos casos, o que levou à sua descontinuação em 2013 (Figura 10).

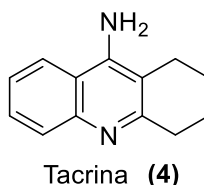


Figura 10: Estrutura da tacrina (nome comercial: CognexTM).

Até 2020, todas as terapias aprovadas pela FDA tratavam-se de agentes sintomáticos que visavam apenas a melhoria dos sintomas cognitivos e comportamentais, sendo estes os fármacos inibidores de colinesterases (galantamina (5), donepezila (6) e rivastigmina (7)) e a memantina (8), um antagonista dos receptores NMDA ativados pelo neurotransmissor glutamato (Figura 11).²⁹

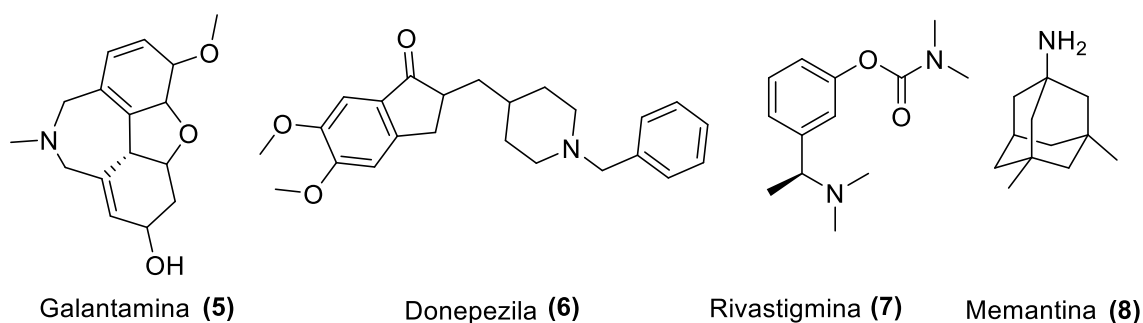


Figura 11: Estruturas dos fármacos aprovados pela FDA até 2020.

A galantamina (5) é um alcaloide terciário que atua através de dois mecanismos como inibidor reversível, competitivo e com seletividade para a AChE, e também como um modulador alostérico dos receptores colinérgicos nicotínicos, o que é um diferencial em relação aos outros inibidores. A galantamina é em parte metabolizada pelo fígado, e em parte excretada, e os efeitos colaterais mais comuns são perda de peso, tontura, dor de cabeça, cansaço, dentre outras.²

A donepezila (6) é uma indanonabenzilpiperidina, e um inibidor reversível que não está relacionado à tacrina ou a fisostigmina, sendo um inibidor de curta duração e uma das primeiras moléculas com resultados promissores. A donepezila apresenta uma seletividade de 570-1250 vezes maior para a AChE que para a BChE, e o fármaco é basicamente metabolizado pelo fígado com um tempo de meia-vida de aproximadamente 70 horas, sendo administrado uma vez ao dia à noite. Contudo, há efeitos colaterais associados ao uso da donepezila, como perda de peso, enjoos, tonturas, perdas de apetite, dentre outros. Porém, a donepezila apresenta pouco, ou nenhum, potencial para hepatotoxicidade.²

A rivastigmina (7) é classificada como um inibidor irreversível pseudo-seletivo, que possui afinidade semelhante para a inibição da AChE e a BChE. A rivastigmina foi aprovada em 2000, e este fármaco possui um tempo de meia-vida curto, sendo necessária a administração por via oral duas vezes por dia, ou através do uso de um sistema transdérmico alternativo à via oral. Além disso, a rivastigmina possui metabolismo não hepático, que tornam raras as interações medicamentosas. Entretanto, o medicamento apresenta efeitos colaterais comuns, como: diarreia, sonolência, fraquezas musculares, perda de peso, tontura, entre outros.²

A memantina (8) pertence à classe dos antagonistas de receptores de NMDA, sendo o primeiro fármaco aprovado pela FDA para tratar os sintomas de DA moderada à severa. Sua função é regular a atividade do glutamato, que é liberado em grandes quantidades por células afetadas pela DA e por alguns outros distúrbios neurológicos. Quando o glutamato alcança os receptores do tipo NMDA nas células de superfície, o cálcio flui livremente para dentro da célula, o que pode levar à degeneração celular. Assim, a memantina tem a capacidade de evitar esta sequência degenerativa.²⁸

Em junho de 2021, o primeiro medicamento modificador de doença para a DA, o aducanumab (Aduhelm®) foi aprovado pela FDA apesar de seus resultados controversos nos ensaios clínicos de fase 3. Este medicamento é um tratamento para comprometimento cognitivo leve ou estágio de demência leve da DA, e consiste num anticorpo monoclonal anti-amiloide. Ele foi descontinuado em 2024 quando o fabricante optou por priorizar a produção do Leqembi®.

Além do lecanemab (Leqembi®) aprovado em janeiro de 2023, o donanemab (Kisunla™) foi aprovado em março de 2024, ambos são definidos como anticorpos monoclonais anti-amiloide.^{29,13} O lecanemabe e o donanemabe são administrados via infusão intravenosa e são aprovados para uso em indivíduos que apresentam comprometimento cognitivo leve (CCL) ou demência leve devido à DA e confirmação de níveis elevados de beta-

amiloide no cérebro. Eles não foram testados em pessoas nos estágios moderado ou grave da demência de Alzheimer, e sua segurança e eficácia foram estabelecidas apenas em indivíduos que vivem com CCL ou demência leve devido à DA. Como ambos os medicamentos foram aprovados recentemente, sua eficácia, além da duração de seus ensaios clínicos, ainda não está totalmente estabelecida (Figura 12).³⁰

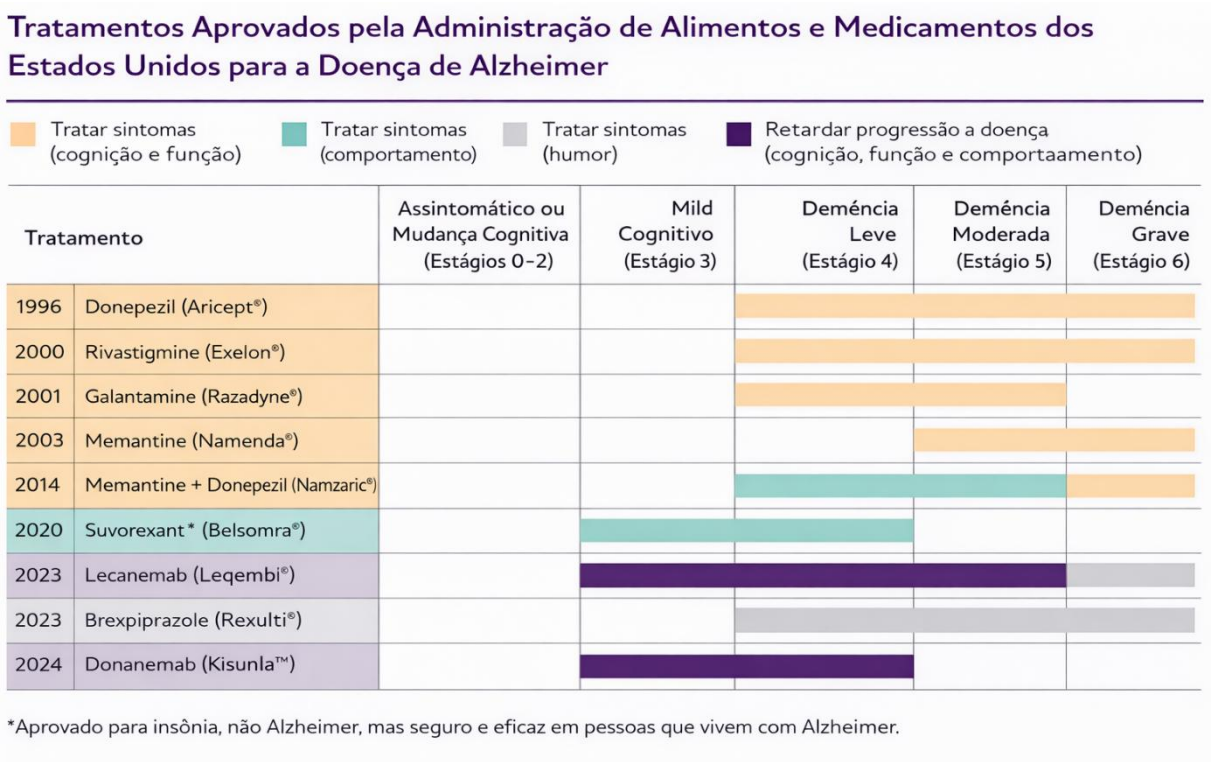


Figura 12: Medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da DA.³⁰

Com o envelhecimento populacional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o número de pacientes diagnosticados com DA exceda 152 milhões até 2050, o que constitui um grave desafio social tendo em vista que, mesmo com as aprovações recentes, os medicamentos utilizados no tratamento da doença ainda são escassos, havendo a necessidade de busca por novas alternativas mais seguras e eficazes.²¹ Assim, embora os inibidores de colinesterases atuem em geral no tratamento sintomático da DA, a AChE é um alvo que apresenta validação clínica, portanto, segue sendo amplamente explorado e vários tipos de inibidores híbridos de AChE e/ou BChE têm sido desenvolvidos, incluindo agentes de origem natural e sintéticos.^{5,27}

1.7 Estruturas Privilegiadas

O conceito de estruturas privilegiadas foi desenvolvido inicialmente por Evans e corresponde à subunidade estrutural mínima (bióforos) que é capaz de fornecer pontos de ligação para mais de um tipo de biorreceptor, sendo comum em diversos fármacos.³¹⁻³² O conceito foi aprimorado posteriormente por Patchett e Nargund, que foram capazes de identificar propriedades que facilitam a interação com biomacromoléculas nessas estruturas, além de essas propriedades as tornarem distintas daquelas que envolvem os respectivos ligantes endógenos.³³

Desde às últimas duas décadas este conceito vem sendo aplicado amplamente no planejamento de novas quimiotecas, associando-se ao uso de modelos farmacofóricos, modelos computacionais e a outros conceitos clássicos da química medicinal. Dessa maneira, tem sido possível identificar padrões estruturais relevantes que representam autênticos bióforos, fornecendo arcabouços úteis para o desenvolvimento de novas bases de dados de compostos.³¹

Entretanto, a identificação de uma estrutura privilegiada não pode estar correlacionada apenas à frequência de ocorrência de certas subunidades em coleções de moléculas bioativas. Logo, são necessários estudos que confirmem a importância das subunidades para interação fármaco-receptor. Uma vez identificada uma estrutura privilegiada, modificações podem ser realizadas em torno das mesmas visando obter uma maior seletividade por determinado receptor, este objetivo pode ser atingido a partir de alterações nos grupamentos auxofóricos.^{31,34}

Algumas estruturas heterocíclicas podem ser denominadas como estruturas privilegiadas, estando presentes em diversos compostos descritos com diversas atividades biológicas diferentes.³⁵⁻³⁸ Inclusive, muitas destas classes de compostos têm sido reportadas como inibidoras de AChE e BChE, como por exemplo: tiazóis (**9**), 1,2,3-triazol (**10**), 1,2,4-triazol (**11**), quinolina (**12**), indol (**13**), dentre outros (Figura 13).^{24,27,28, 35-38}

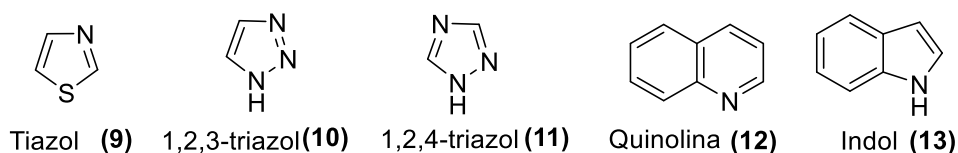


Figura 13: Núcleos considerados estruturas privilegiadas.

1.8 Oxadiazóis

Dentre as estruturas heterocíclicas denominadas estruturas privilegiadas estão os oxadiazóis, sendo estes compostos heterocíclicos de cinco membros que possuem dois átomos

de nitrogênio e um de oxigênio que podem ser considerados derivados do anel furano. Os oxadiazóis são classificados como uma base fraca devido ao efeito indutivo de um heteroátomo extra em sua estrutura. Dessa maneira, existem quatro isômeros estruturais do oxadiazol: 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol e 1,3,4-oxadiazol (Figura 14).^{39,40}

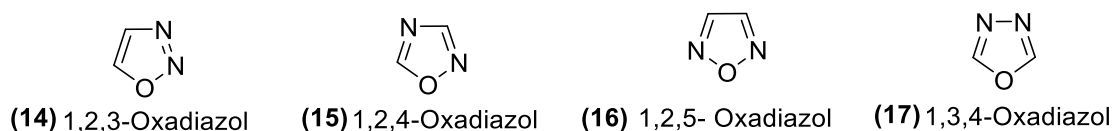


Figura 14: Isômeros estruturais do oxadiazol.

Esse núcleo é relatado como um farmacóforo com diversas atividades como antimicrobiana, anti-hipertensiva, antimitótica, anti-inflamatória, antitumoral, antimalárica, antituberculosa, anti-HIV, dentre outras.⁴¹⁻⁴⁴ Os isômeros 1,3,4-oxadiazol e 1,2,4-oxadiazol são os mais conhecidos e mais estudados por pesquisadores devidos as propriedades químicas e biológicas apresentadas, relatados em diferentes medicamentos para doenças como, por exemplo: raltegravir (anti-HIV) (**18**), furamizol (antibiótico) (**19**), zibotentano (anticancerígeno) (**20**), tiodazosina (antagonista do receptor alfa-adrenérgico) (**21**), oxolamina (antitussígeno) (**22**) e nesapidil (anti-hipertensivo) (**23**) (Figura 15).⁴²⁻⁴⁵

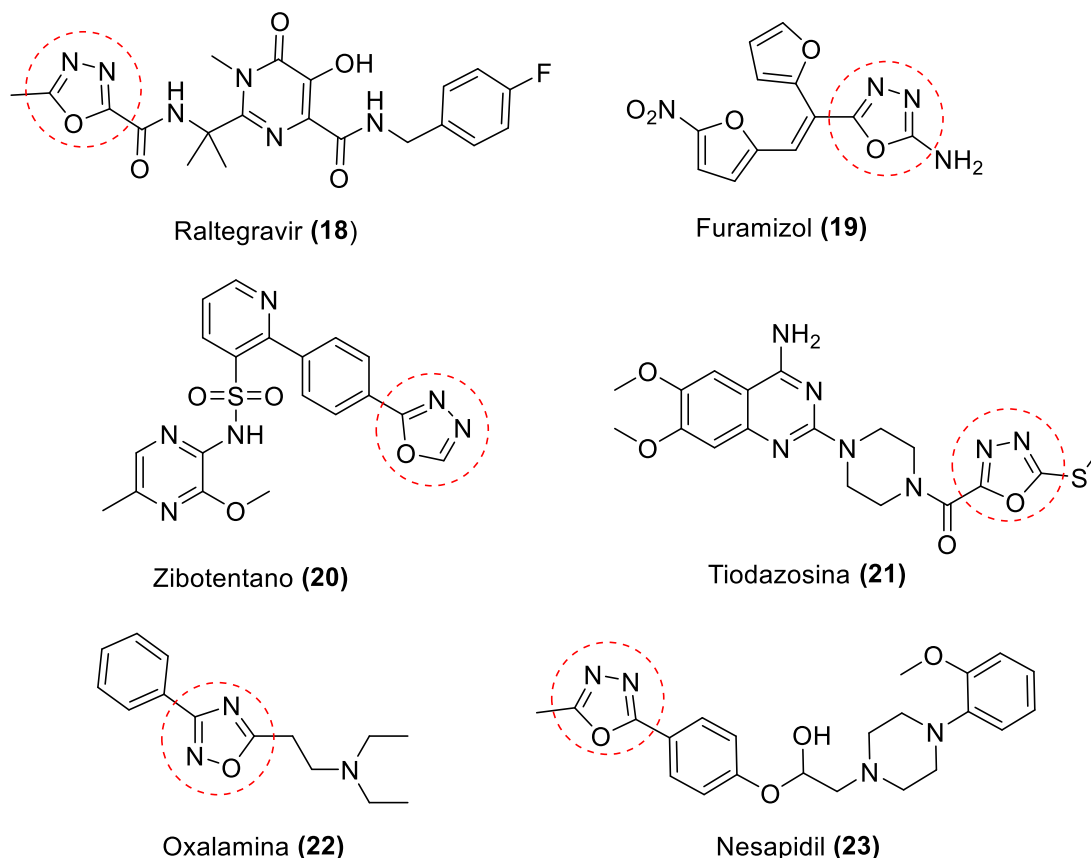


Figura 15: Medicamentos disponíveis comercialmente que contêm o heterociclo oxadiazol. (Figura adaptada de DESAI, Nisheeth et al. 2022).⁴¹

Dentre os isômeros estruturais do oxadiazol, apenas o 1,2,4-oxadiazol e o 1,3,4-oxadiazol, foram explorados para o desenvolvimento de potenciais agentes anti-Alzheimer. A ausência de estudos voltados para a modulação da DA utilizando os isômeros 1,2,3 e 1,2,5-oxadiazol pode ser justificada pela dificuldade associada a síntese de uma série contendo estes núcleos e, também, devido à instabilidade química e metabólica inerente a esses sistemas.⁴⁴

A literatura reporta a ação dos 1,2,4-oxadiazóis como moduladores da DA por vias diferentes, o que se deve a sua natureza hidrofílica, as propriedades eletrônicas que o tornam ativo biologicamente e a estabilidade metabólica conferida a este núcleo por sua resistência química inerente e sua estabilidade térmica.⁴⁴ Alguns compostos contendo este núcleo têm sido reportados como inibidores de colinesterase, como por exemplo, a série de derivados 4-metil-7((4-(5-(fenil substituído)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil)oxi)-2*H*-cromen-2-ona (**24**) sintetizada por Zhang *et.al.* em 2019 que exibiram atividade inibitória com valores de CI_{50} variando de $89,67 \pm 3,15 \mu M$ a $45,63 \pm 2,71 \mu M$ frente à hAChE, e de > 100 a $8,17 \pm 2,11 \mu M$ frente à

hBChE. Adicionalmente, bom efeito neuroprotetor *in vitro* contra a neurotoxicidade induzida por A β ₂₅₋₃₅ em células SH-SY5Y foi apresentado por um dos compostos.⁴⁶

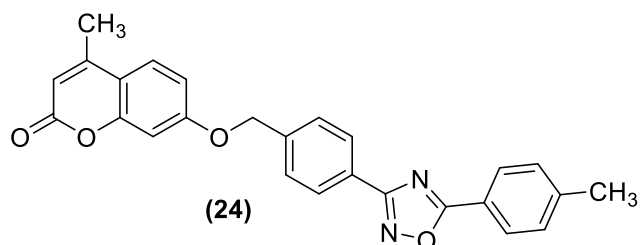


Figura 16: Estrutura geral dos compostos híbridos (24) desenvolvidos por Zhang, et al. 2019.

A despeito de ambos os isômeros serem utilizados, observa-se que o núcleo 1,3,4-oxadiazol vêm sendo estudado de forma preferencial. Dentre os motivos para isso, pode-se destacar a estabilidade térmica superior apresentada pelo 1,3,4-oxadiazol, que apresenta uma menor energia livre de Gibbs. Além disso, a química desenvolvida para a síntese do 1,3,4-oxadiazol é mais diversificada e vasta, o que faz com que o desenvolvimento deste núcleo seja mais simples que o 1,2,4-oxadiazol. O 1,3,4-oxadiazol também possui uma excelente capacidade de equilibrar a hidrossolubilidade com a lipofilicidade necessária para atravessar a barreira hematoencefálica (BBB), sendo este um requisito necessário para que um fármaco atue no cérebro.

Os derivados de 1,3,4-oxadiazol têm demonstrado uma impressionante capacidade de modular a DA através de múltiplas vias e alvos, apresentando um grande volume de compostos na literatura relatados como inibidores de ChE.^{5,6,43,44,48} Em um desses estudos, Choubey et al. (2021) incorporaram 1,3,4-oxadiazol e *N*-benzilpirrolidina (25) no mesmo arcabouço e avaliaram seu potencial para inibir as enzimas AChE, BChE e BACE-1. Dentre os derivados alguns, como o 8f (com valor de IC₅₀ de 0.091 ± 0.008 frente à AChE e de 0.106 ± 0.013 frente à BChE) e o derivado 12f (com valor de IC₅₀ de 0.064 ± 0.006 frente à AChE e de 0.074 ± 0.016 frente à BChE) que demonstraram um potencial notável para atenuar a disfunção cognitiva em modelos animais *in vivo*.⁶ Em outro estudo, Saffour, Sana; et al. (2024) sintetizaram uma série híbrida de derivados de quinolina e 1,3,4-oxadiazol (25), que proporcionou a obtenção de compostos com boas atividades inibitórias de AChE, no qual um dos derivados exibiu um valor de CI₅₀ de 0,033 μM.⁴⁸

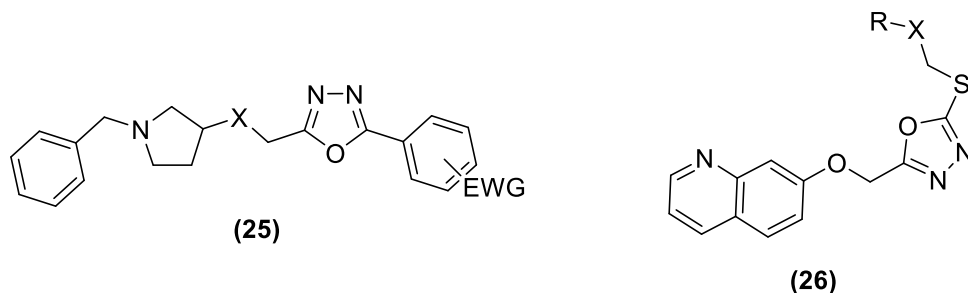


Figura 17: Estrutura geral dos compostos híbridos desenvolvidos por Choubey et al. (2021) (25) e Saffour, Sana; et al. (2024) (26).^{6,48}

Em 2024, Narges Hosseini Nasab et al. planejaram e sintetizaram uma série de derivados de benzotiazol-1,3,4-oxadiazol-acetamida (27), que foram avaliados quanto ao seu potencial inibitório da AChE, observou-se que todos os compostos mostraram atividade inibitória variando de $0,08 \pm 0,01 \mu\text{M}$ a $41,04 \pm 1,07 \mu\text{M}$. A maioria deles exibiu um bom perfil de segurança ao serem avaliados quanto à sua citotoxicidade, indicando seu potencial como agentes terapêuticos. Além disso, a análise da relação estrutura-atividade destacou a importância de diferentes substituintes no anel oxadiazol e seu potencial como agentes terapêuticos.^{44,49} Rafaqat Hussain et al. planejaram e sintetizaram híbridos de imidazopiridina-oxadiazol (28) e avaliaram suas atividades inibitórias de AChE e BChE, observou-se que os melhores resultados foram obtidos pelos compostos com substituintes halogênicos. A substituição em *orto* com um grupo flúor levou à inibição significativa, com um valor de CI_{50} de $7,15 \pm 0,6 \mu\text{M}$ para AChE e $9,20 \pm 1,30 \mu\text{M}$ para BChE. Através de estudos de docking molecular, observou-se que este derivado interagiu via empilhamento π - π com os resíduos Trp84, Ser122, Trp279, Phe330 e Tyr334 na cavidade da enzima AChE, e com os resíduos Trp82, Gly116 e Trp231 na cavidade da enzima BChE.^{44,50}

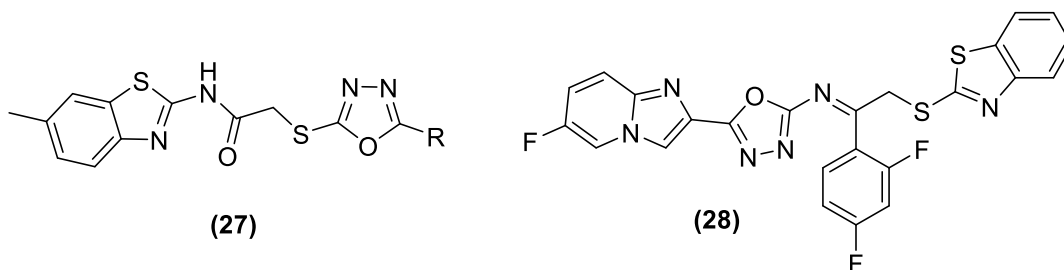


Figura 18: Estrutura geral dos compostos desenvolvidos por Nasab et al. (2024) (27) e Hussain et al. (2024) (28).

Em 2025, Zuhail Kilic-Kurt et al. planejaram e sintetizaram híbridos de indol-oxadiazol (29) e os avaliaram quanto à atividade inibitória contra as enzimas colinesterases AChE e BuChE. Dentre os compostos, o mais ativo da série exibiu valores de IC_{50} de $53,81 \pm 0,81 \mu M$ para AChE, e para a inibição da BuChE, valores de $55,81 \pm 1,42 \mu M$. A partir de modificações estruturais baseadas no estudo da relação estrutura-atividade alguns compostos exibiram maior seletividade para AChE e outros apresentaram uma melhoria na inibição de ambas as enzimas.⁵¹

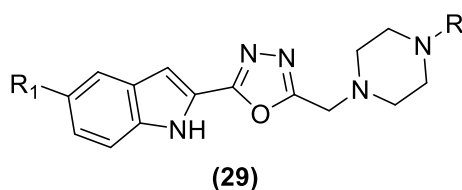


Figura 19: Estrutura geral dos derivados híbridos de indol-oxadiazol desenvolvidos por Kilic-Kurt et al. (2025) (29).

Como apresentado, estudos recentes apontam o núcleo 1,3,4-oxadiazol como um heterociclo de grande interesse para a modulação de alvos envolvidos com a DA, principalmente as colinesterases e a Monoamina Oxidase B (MAO-B), além da BACE-1, enquanto alguns outros apresentaram propriedades antioxidantes e neuroprotetoras. Dessa forma, este núcleo se constitui como um arcabouço estrutural relevante no desenvolvimento de novos compostos candidatos a protótipos de fármacos para o tratamento da DA.⁴⁴

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral do trabalho consiste no planejamento estrutural, obtenção e avaliação do perfil farmacológico de compostos piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis como inibidores de colinesterases, visando compreender suas atividades e futuras aplicações como candidatos a protótipos de fármacos direcionados ao tratamento da Doença de Alzheimer.

2.2 Objetivos Específicos

- Planejamento estrutural dos compostos piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis como inibidores de colinesterases.
- Desenvolvimento e otimização da rota sintética que melhor promova a obtenção dos derivados piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxadiazóis planejados;
- Obtenção dos derivados das séries planejadas para as fases 1-a, 1-b e 2, realizar a caracterização estrutural dos compostos através da ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , além do ponto de fusão e pureza relativa por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE);
- Investigação por métodos teóricos de modelagem molecular do perfil de interação das séries de compostos sintetizados com os alvos biológicos, bem como da correlação estrutura atividade visando suas otimizações estruturais;
- Avaliação *in vitro* do perfil dos derivados sintetizados como inibidores frente à AChE e BChE;

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Planejamento Estrutural dos compostos

O planejamento estrutural (Figura 20) da série planejada fundamenta-se na hibridação molecular entre estruturas que apresentam o núcleo 1,3,4-oxadiazol, já descritas na literatura como inibidoras de AChE e BChE, e compostos alcoxi-piperidinas relatados anteriormente no nosso laboratório.^{6,47} Essa hibridação molecular permitirá a avaliação do núcleo 1,3,4-oxadiazol em substituição ao grupo cumarina, amplamente utilizado em trabalhos anteriores do nosso grupo. Os compostos planejados possuem um arcabouço padrão diaril-1,3,4-oxadiazol, onde um dos anéis é substituído por um grupamento alcoxi-piperidina (oriundo das cumarinas), que desempenha um papel farmacofórico devido a sua interação com o sítio catalítico aniônico (CAS) da AChE.⁵² Na Figura 19-B, observa-se que ao sobrepor os esquemas de interação,

percebe-se que, em teoria, através de um bioisosterismo não-clássico 1,3,4-oxadiazóis podem mimetizar as interações realizadas pelos derivados cumarínicos com a AChE.

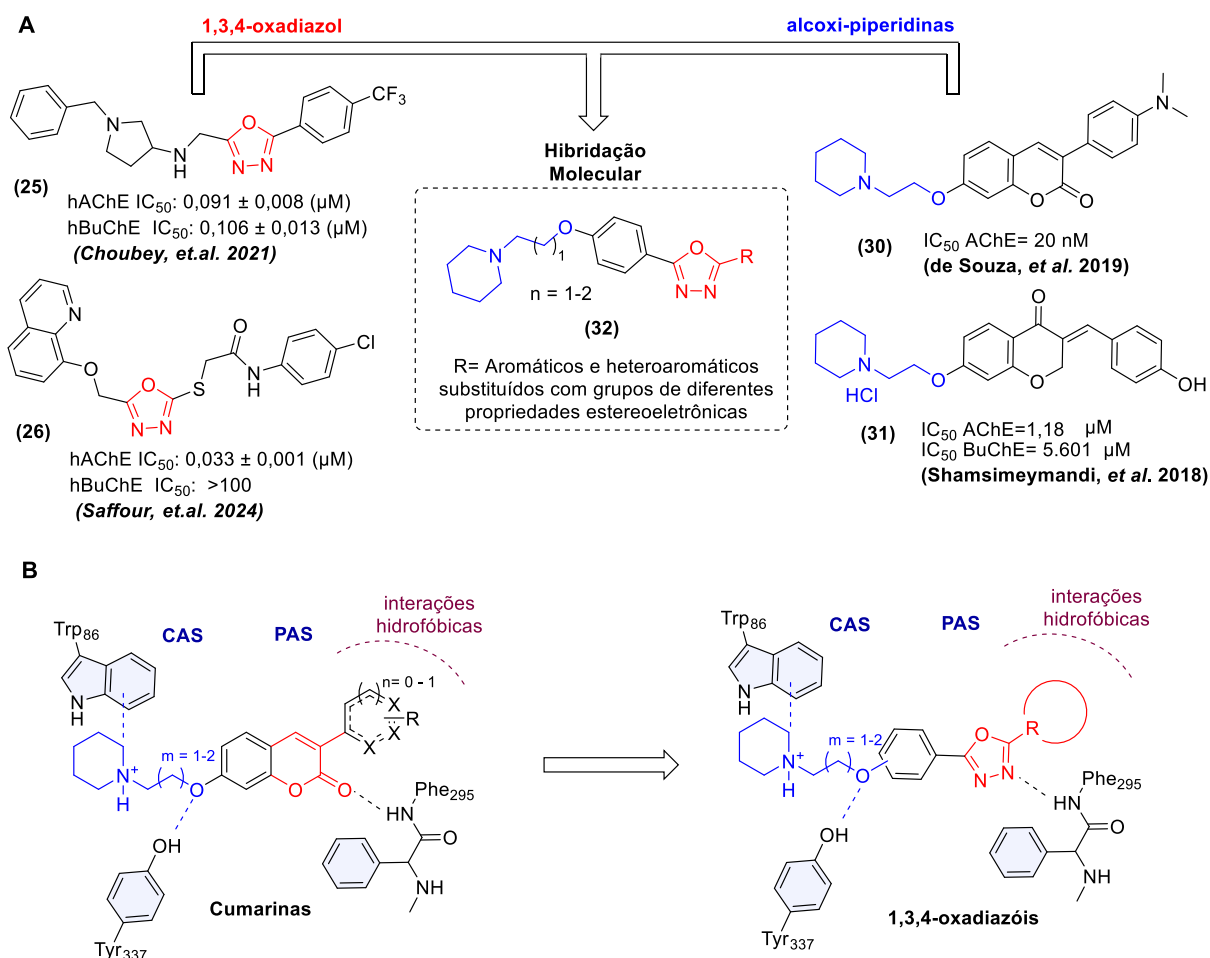


Figura 20: A- Hibridação molecular entre os 1,3,4-oxadiazóis e derivados alcoxi-piperidinas descritas na literatura.^{6,46,47,52,53} B- Esquema de interação 2D desenvolvido por nosso grupo e a série híbrida de piperidinil-alcoxi-1,3,4-oxazóis.

Em nosso grupo, as cumarinas possuem grande aplicação, entretanto, sua estabilidade química e metabólica ainda está em estudos, considerando que são lactonas, e que podem ser suscetíveis a esterases plasmáticas, além de apresentarem potenciais toxifóricos por serem centros para a adição 1,4 de Michael. Logo, vislumbrando às propriedades drug-like, uma modificação na natureza do núcleo cumarínico mantendo, entretanto, suas interações, torna-se interessante.

Quanto aos substituintes da série planejada (32), numa fase inicial planeja-se avaliar a extensão da cadeia alcoxi-piperidina, bem como sua regioisomeria. Dessa maneira, a avaliação consiste na modificação do padrão de substituição no anel aromático (*para* e *meta*), juntamente com a variação no comprimento do espaçador alquílico (n = 1-2), buscando-se definir a

substituição adequada da alcoxi-piperidina para a atividade inibitória das ChE (**fase 1-a**). Em uma fase posterior (**fase 1-b**), objetiva-se expandir a série de compostos a partir do melhor arcabouço encontrado na **fase-1-a**, projetando a síntese de derivados substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como com variações em seus perfis de hidro e lipossolubilidade, em posições distintas no anel aromático. Logo, será possível realizar a avaliação da influência que os grupos substituintes possuem na atividade inibitória e a seletividade apresentada por eles, possibilitando a elucidação das relações estrutura-atividade. Além disso, em uma fase subsequente (**fase 2**) visando aumentar a planaridade e a restrição, planeja-se a inserção de grupos que possam realizar interações adicionais com o sítio enzimático, no caso a metoxila, a qual estudos internos indicaram um acréscimo de potência com a sua introdução vizinha ao grupo alcoxi-amina, tendo em vista, que esta auxilia no encaixe da piperidina com o sítio enzimático. Por outro lado, a subunidade *orto*-hidroxila visa conferir uma restrição conformacional através de ligação de hidrogênio intramolecular, além da possibilidade de funcionar como um sítio de complexação a metais juntamente com o heteroátomo do anel, além disso (Figura 21).

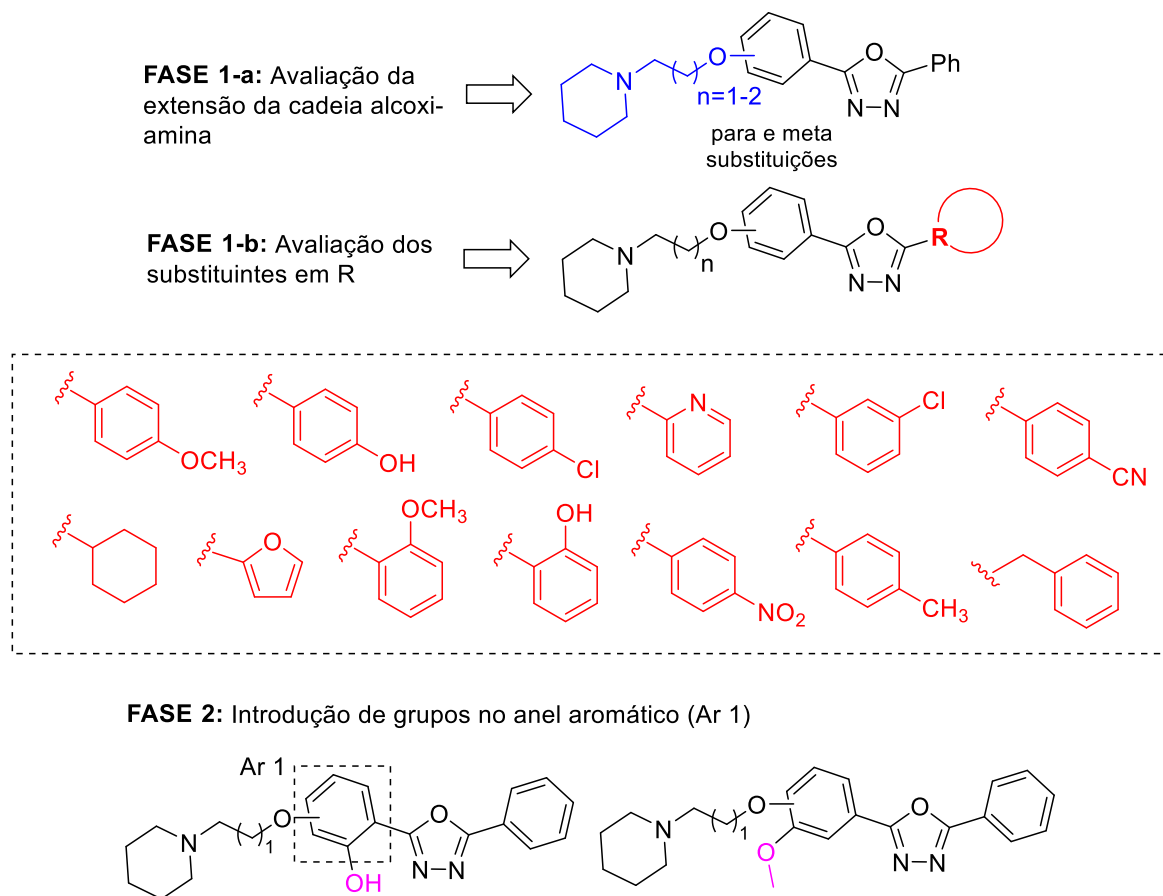
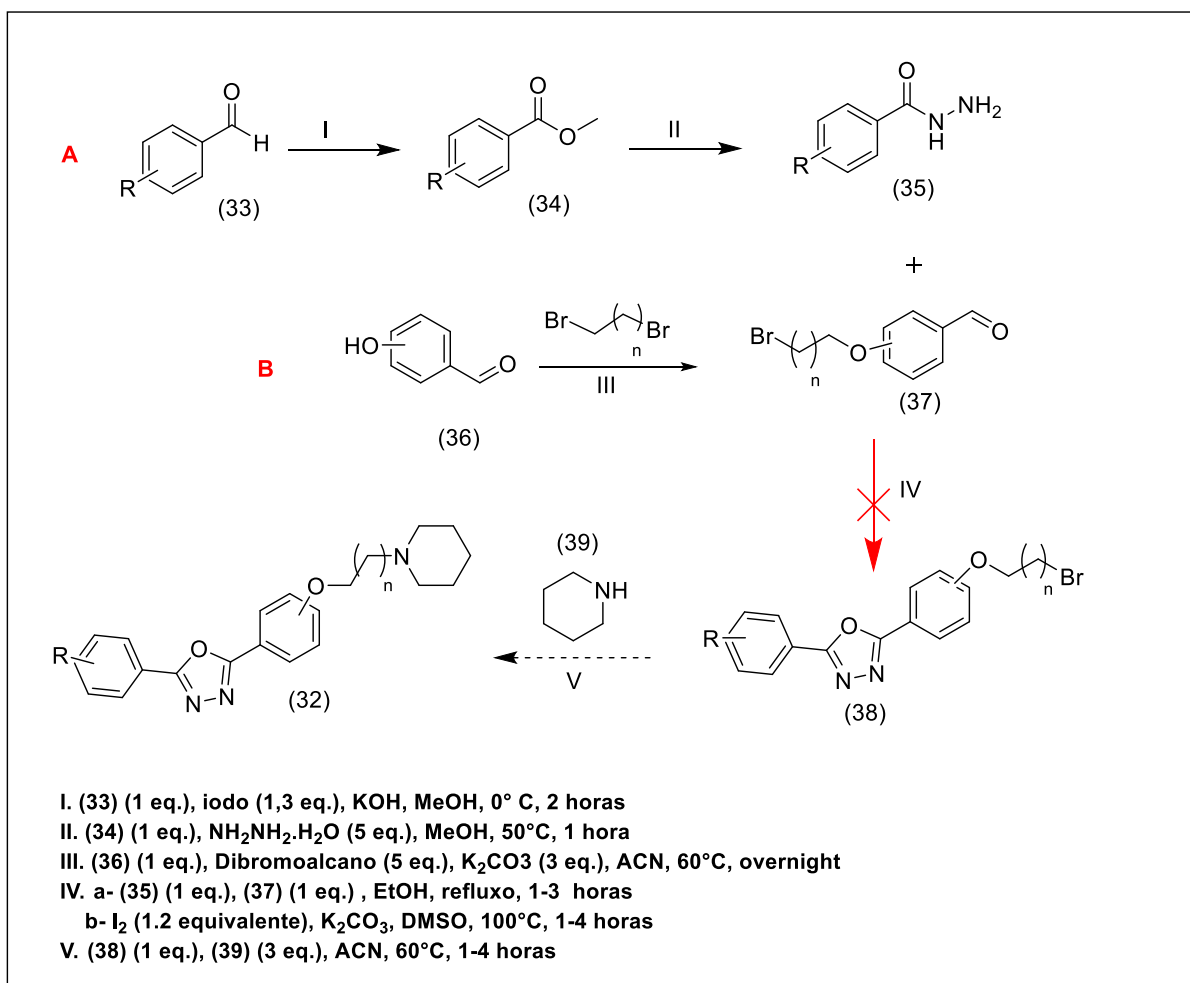


Figura 21: Planejamento estrutural das modificações moleculares nas diferentes fases do trabalho.

3.2 Planejamento Sintético dos compostos

Para a obtenção dos derivados difenil-1,3,4-oxadiazol foi proposta uma primeira rota sintética composta por cinco etapas ocorrendo de forma convergente (Esquema 1). A rota foi testada inicialmente com a cadeia alcoxi-amina fixada em dois carbonos espaçadores ($n=1$) e com a substituição em *para* ($R=OCH_3$), pois gera um padrão fácil de ser observado na caracterização por RMN de 1H . As duas primeiras etapas da rota (**A**), a oxidação de Yamada e a hidrazinólise, não foram realizadas nesse momento devido a presença do intermediário avançado (**34**) em nossa quimioteca, além de serem de domínio do grupo quanto as suas execução e exequibilidade.⁵⁴

Logo, partiu-se para a reação de *O*-alquilação (Síntese de Williamson) do 4-hidroxibenzaldeído (**36**), onde foi possível obter o intermediário (**37**) com um rendimento de 67% (**B**). A etapa seguinte se baseava na metodologia *one-pot* descrita por Yu, et al. (2013), onde inicialmente o benzaldeído intermediário (**37**) era condensado com a benzohidrazida (**35**) e em seguida a hidrazona formada era submetida a uma ciclização oxidativa mediada por I_2 .⁵⁵ Entretanto, a ciclização não foi observada por CCD e, através da caracterização por RMN de 1H e ^{13}C , pôde-se observar que apesar da condensação ter ocorrido, formando a *N*-acilidrazona (**40**) (Figura 21), a ciclização posterior não havia sido realizada. Sendo assim, não foi possível seguir para a etapa final, onde seria realizada uma reação S_N2 de *N*-alquilação (aminação) com a piperidina (**39**). Ainda se testou a rota proposta invertendo as etapas finais, ou seja, realizando a aminação no intermediário *N*-acil-hidrazida (**35**) e posteriormente as etapas de condensação e ciclização. Porém, novamente não foi possível observar a formação do composto ciclizado. Imaginando que a reação *one-pot* poderia ser o problema, a *N*-acilidrazona isolada da etapa *one-pot* foi submetida à ciclização com I_2 . Ainda assim, não foi possível observar qualquer consumo da *N*-acilidrazona e formação de novo produto ao final do processo.



Esquema 1: Primeira rota sintética proposta para a obtenção dos derivados oxadiazólicos.

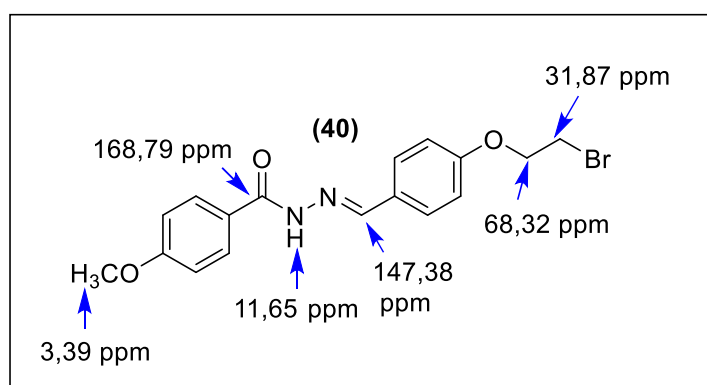


Figura 22: Estrutura da *N*-acilidrazona obtida nos testes iniciais da primeira rota sintética planejada, com alguns dos deslocamentos obtidos através das técnicas de RMN ¹H e ¹³C, que comprovam a obtenção do intermediário.

Por fim, a viabilidade da reação foi testada sem a presença da cadeia alcoxi-bromo ou alcoxi-amina e foi possível observar a formação da ciclização, dessa maneira, ficando constatado que a metodologia não era compatível com os substituintes do nosso intermediário testado, indicando a necessidade de se desenvolver um novo planejamento sintético.

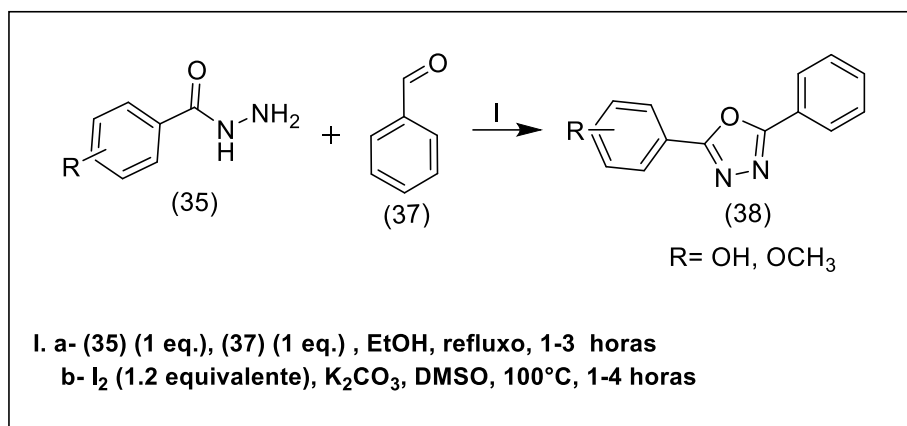
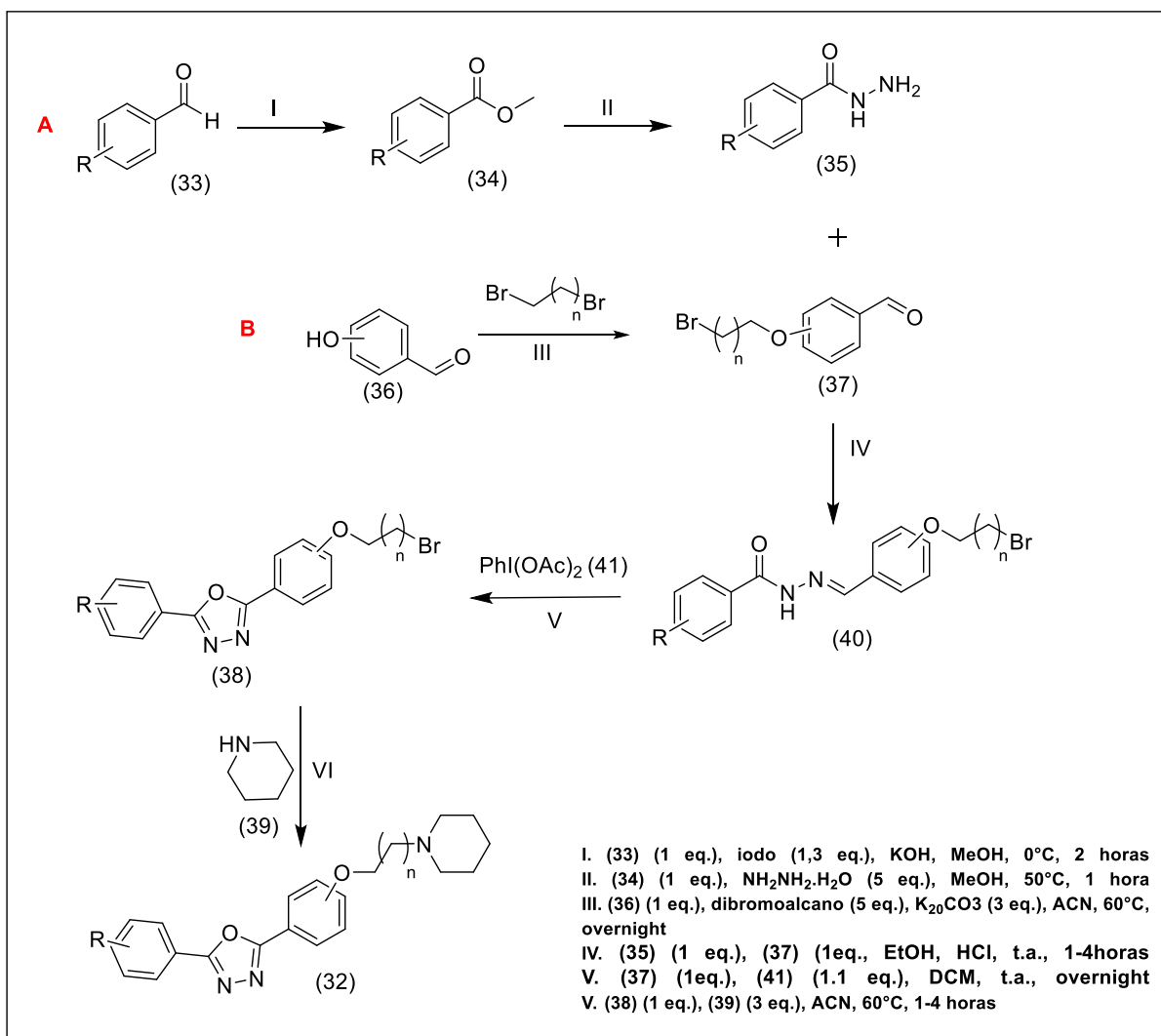


Figura 23: Metodologia testada e validada sem a presença da subunidade alcoxi-amina.

Sendo assim, outra rota sintética foi proposta e testada para a obtenção dos derivados, alterando o processo *one-pot*, que não seria mais realizado, assim como a modificação do agente oxidante I₂, que não se mostrou compatível com os grupos funcionais presentes em nossos compostos.

Os testes iniciaram novamente com a cadeia alcoxi-bromo fixada em dois metilenos espaçadores e com a substituição em *para* com R = OCH₃. As três etapas iniciais: síntese dos ésteres de metila, síntese das acil-hidrazinas e a *O*-alquilação do benzaldeído, foram mantidas como na rota anterior. Em seguida, uma reação de condensação do intermediário (37) com a benzohidrazida correspondente (35), catalisada por HCl, permitiu a obtenção do intermediário (40) com um rendimento de 95%. A *N*-acilidrazona (40) formada foi então submetida a uma ciclização oxidativa mediada por PhI(OAc)₂, gerando o intermediário (38) com bom rendimento de 69%.⁵⁶ Por fim, realizou-se uma reação S_N2 de *N*-alquilação (aminação) com a piperidina na última etapa, e dessa maneira foi possível obter o derivado planejado (32) com rendimento de 63%.



Esquema 2: Rota sintética estabelecida para a obtenção dos derivados oxadiazólicos.

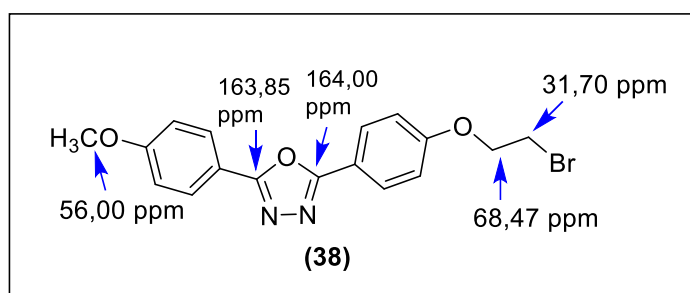


Figura 24: Caracterização de RMN ^{13}C do intermediário (38) obtido através da rota sintética.

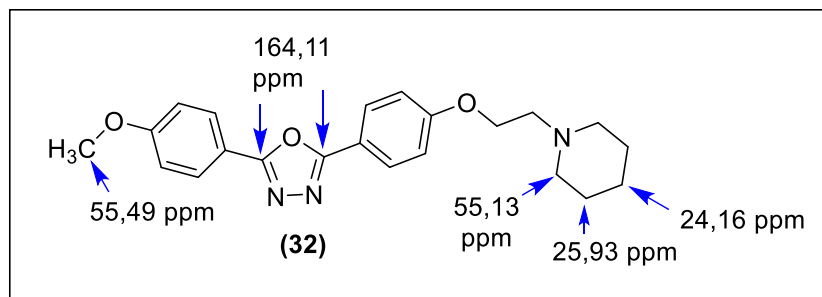


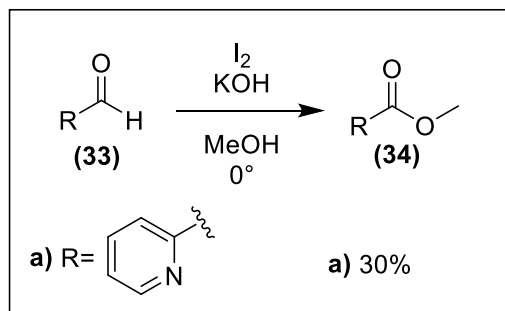
Figura 25: Caracterização de RMN ^{13}C do derivado (32) obtido através da rota sintética estabelecida.

Validada a viabilidade da rota proposta, propôs-se alteração na sequência de reações realizadas, visando torná-las mais eficientes do ponto de vista de geração de diversidade molecular em última etapa. Desse ponto de vista, realizou-se a reação de aminação com o intermediário (40). Pôde-se observar que a presença da piperidina impactou negativamente na reação de ciclização e formação do núcleo 1,3,4-oxadiazol, impossibilitando a obtenção do produto de forma totalmente pura e gerando um rendimento em torno de 11%.

Desta forma, a rota proposta e validada no Esquema 2 foi adotada como melhor alternativa para a síntese da série de compostos planejados, conforme apresentado nos tópicos abaixo.

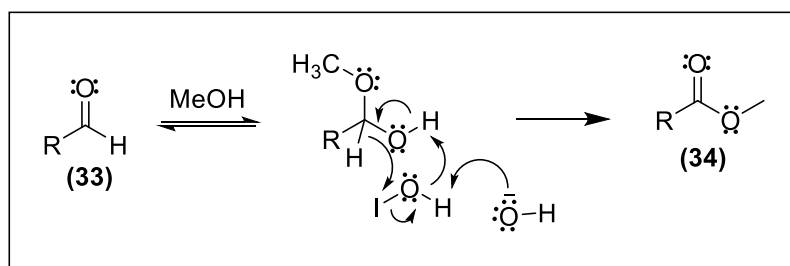
3.3 Síntese do éster intermediário (34r)

Como demonstrado no esquema 2 bloco A, as hidrazidas intermediárias (35) podem ser obtidas por duas reações em sequência, uma oxidação de Yamada, levando aos ésteres 34a - 34r, e uma hidrazinólise, levando às hidrazidas 35a-r. Nosso grupo já possuía em sua quimioteca as hidrazidas 35a à 35q, e foi necessário realizar a síntese da 2-piridinil-hidrazida. Desta forma, através da metodologia “one-pot”, descrita em 1992 por Yamada e seus colaboradores foi possível obter o intermediário éster 34r com um rendimento de aproximadamente 30% (Esquema 3).⁵⁴



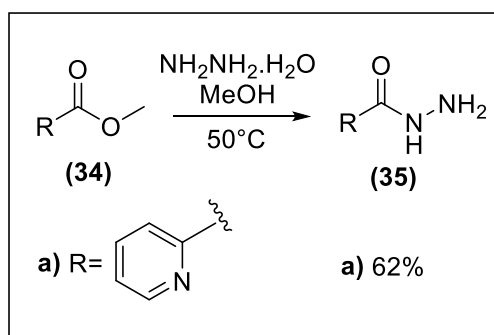
Esquema 3: Síntese dos ésteres de metila intermediários.

A metodologia desta reação, que envolve o emprego de soluções metanólicas de iodo molecular (I_2) e hidróxido de potássio (KOH) de forma sequencial, ainda não apresenta um mecanismo bem estabelecido. Porém, de acordo com o proposto por Yamada, sabe-se que o mecanismo envolve a oxidação de intermediários hemiacetais pelo ácido hipoiódico (HIO), gerado “*in situ*”, conforme descrito no Esquema 4.⁵⁴



Esquema 4: Mecanismo de esterificação dos aldeídos proposto por Yamada.⁵⁴

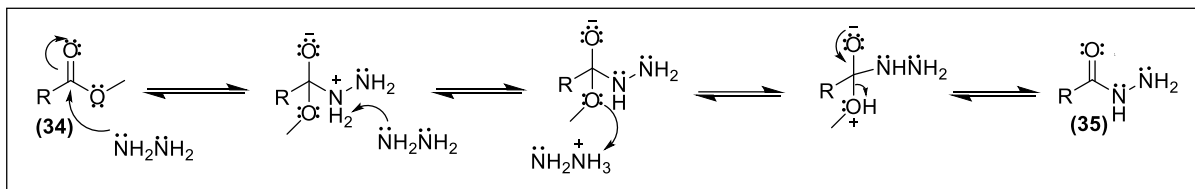
3.4 Síntese dos intermediários acilidrazidas (35)



Esquema 5: Síntese do intermediário 2-piridinil-hidrazida (35r).

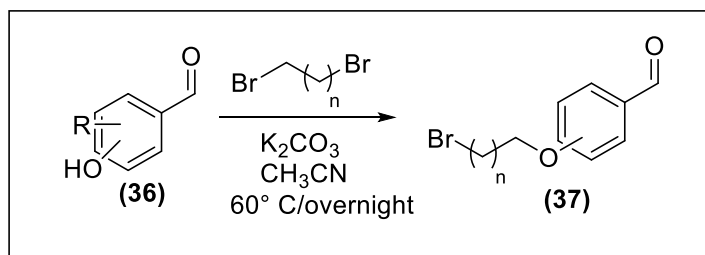
A obtenção das hidrazidas correspondentes (35a-r) é realizada através de metodologia empregando reação entre ésteres metílicos intermediários (34) e hidrato de hidrazina

($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 80%) numa metodologia adaptada de Lima e colaboradores (1998).⁵⁷ Especificamente, a 2-piridinil-hidrazida (**35r**) foi obtida em 62% de rendimento após isolamento por precipitação em gelo seguida de filtração. O mecanismo proposto é do tipo adição-eliminação em carbonilas como representado abaixo (Esquema 6):



Esquema 6: Mecanismo de adição-eliminação proposto para a síntese de acilidrazidas.

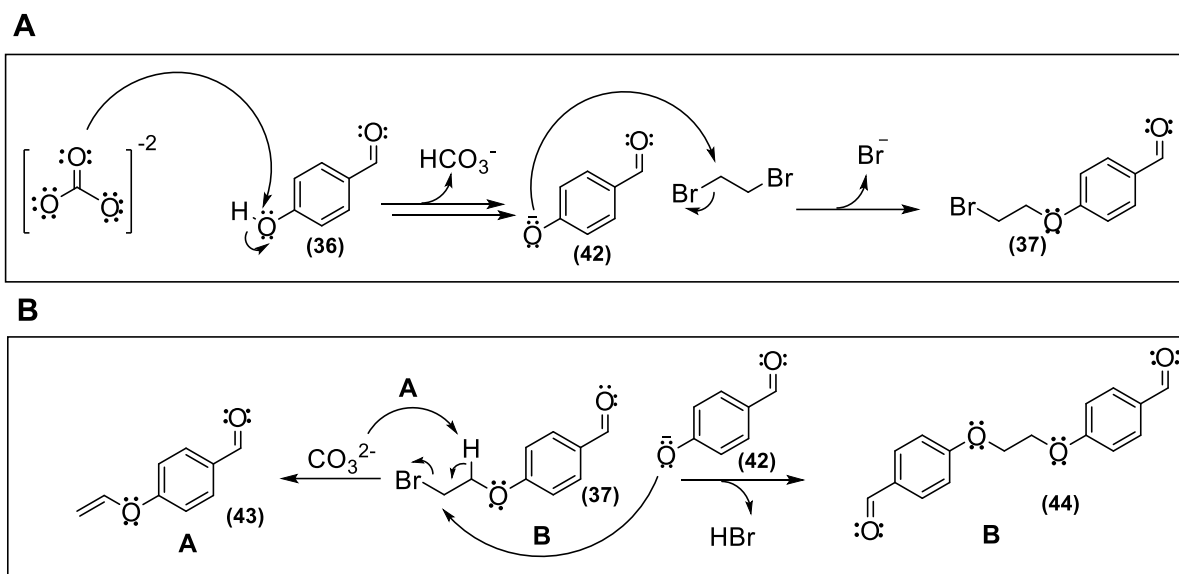
3.5 Reação de *O*-alquilação



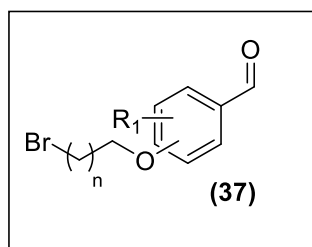
Esquema 7: Síntese dos benzaldeídos bromo-alquilados (**37**).

A terceira etapa consiste na Síntese de Williamson, reação de *O*-alquilação entre os dibrometos de alquila e hidroxibenzaldeídos (**36**) correspondentes, que são reagidos em meio básico de carbonato de potássio (K_2CO_3) em acetonitrila a 60°C .⁵⁸ Os produtos **37a-e** foram obtidos em rendimentos de 45-88% após purificação por cromatografia flash em fase normal de sílica gel (Tabela 1). O mecanismo proposto para esta reação se inicia com a abstração do próton da hidroxila fenólica pelo íon carbonato (CO_3^{2-}), seguida de uma substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) em que o intermediário fenoxila (**42**) formado ataca um dos carbonos ligado ao bromo, atuando como nucleófilo. Logo, de maneira concertada a ligação entre o nucleófilo e o carbono se forma, enquanto a ligação entre o carbono e o bromo é rompida, até a liberação do íon brometo (Esquema 8A). Uma pequena impureza detectada é detectada durante a reação, possivelmente ocorrendo por reação lateral após a formação do intermediário desejado. Essa impureza não foi caracterizada, mas duas propostas de reações

laterais são exemplificadas no Esquema 8B: uma reação de E2, levando ao éter vinílico **A**; ou uma segunda reação de S_N2, levando ao dímero **B**.⁵⁹



Esquema 8: A- Esquema proposto de intermediários reativos para a reação de *O*-alquilação (37) (representado apenas para o intermediário 37a). B- Propostas de possíveis impurezas (A e B) formadas no curso da reação.

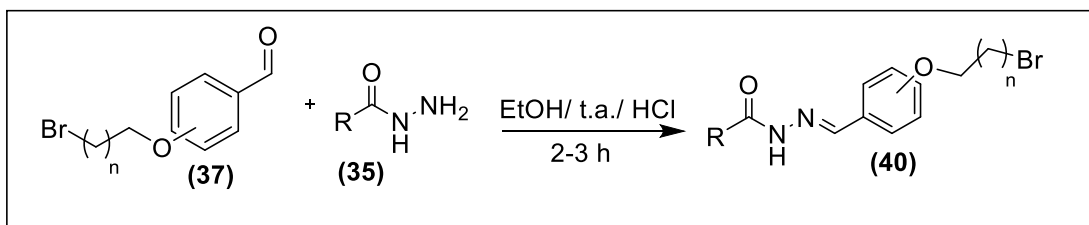


Composto	R ₁	posição*	n	Rendimentos
37a	H	<i>Para</i>	1	67%
37b	H	<i>para</i>	2	50%
37c	H	<i>Meta</i>	1	45%
37d	H	<i>Meta</i>	2	88%
37e	3-OCH ₃	<i>Para</i>	1	52%

*posição referente a cadeia bromo-alcoxila

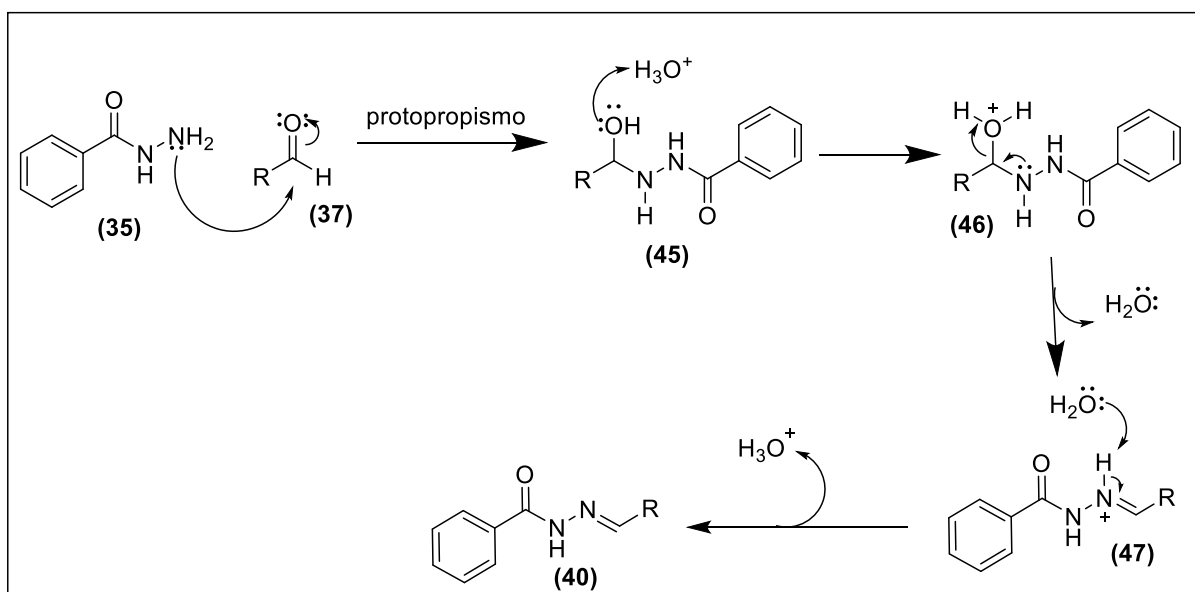
Tabela 1: Rendimentos reacionais respectivos dos intermediários **37a-e**.

3.6 Síntese dos intermediários *N*-acilidrazonas (**40**)

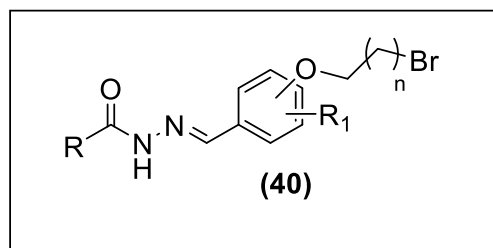


Esquema 9: Síntese das *N*-acilidrazonas intermediárias (**40**).

Posteriormente, realiza-se a condensação do benzaldeído alquilado (**37**) com a benzohidrazida (**35**) sob catálise ácida. A hidrazona intermediária é obtida com rendimentos variáveis de 48-93% (Tabela 2) e suas caracterizações por RMN de ^1H e ^{13}C demonstraram sinais de deslocamento compatíveis com esses intermediários (Anexos S1-S32). O mecanismo proposto para esta reação é similar ao proposto para a formação de iminas ($\text{C}=\text{N}$), iniciando com o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da hidrazida (**35**) ao carbono eletrofílico da carbonila (**37**), após uma transferência de prótons ocorre levando à eliminação de uma molécula de água e por fim, a desprotonação do nitrogênio da ligação iminica do intermediário (**47**) forma a *N*-acilidrazona final (**40**) (Esquema 10).



Esquema 10: Mecanismo geral proposto para a síntese das hidrazonas intermediárias (**40a-q**).



Composto	Código	R	R ₁	posição*	n	Rendimentos
40a	L-1	Ph	H	<i>para</i>	1	88%
40b	L-2	Ph	H	<i>para</i>	2	87%
40c	L-3	Ph	H	<i>meta</i>	1	83%
40d	L-4	Ph	H	<i>meta</i>	2	48%
40e	L-5	p-OH-Ph	H	<i>para</i>	1	81%
40f	L-6	o-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	67%
40g	L-7	p-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	88%
40h	L-8	Furano	H	<i>para</i>	1	85%
40i	L-9	Cicloexano	H	<i>para</i>	1	65%
40j	L-10	p-NO ₂ -Ph	H	<i>para</i>	1	76%
40k	L-11	2-piridina	H	<i>para</i>	1	82%
40l	L-12	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	85%
40m	L-14	p-CH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	84%
40n	L-15	p-CN-Ph	H	<i>para</i>	1	84%
40o	L-16	Benzila	H	<i>para</i>	1	73%
40p	L-17	p-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	82%
40q	L-18	Ph	3-OCH ₃	<i>para</i>	1	93%

* posição referente a cadeia bromo-alcoxila

Tabela 2: Rendimentos reacionais dos intermediários (40a-q).

3.6.1 Caracterização Espectroscópica dos intermediários *N*-acilidrazonas (40a-q)

Para confirmar a obtenção das estruturas intermediárias foram realizadas análises de determinação estrutural por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C em DMSO- d_6 . Como exemplo representativo dos demais intermediários, foram utilizadas as análises obtidas com o intermediário **40a**. Os espectros correspondentes aos outros intermediários podem ser encontrados em Anexos (S1-S32). Dentre os sinais característicos esperados no espectro de RMN ^1H , pode-se destacar inicialmente a presença de um simpleto em δ 11.77 ppm que se refere ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio amídico da *N*-acilidrazona. Outro sinal importante é o simpleto em δ 8.41 com integração igual a um, que se refere ao hidrogênio ligado ao carbono da ligação imínica. Importante destacar que, como não foi observado desdobramento deste sinal imínico, podemos sugerir que os intermediários NAH são obtidos como um único isômero. Desta forma, tendo como base o deslocamento característico dos prótons imínicos de derivados *N*-acilidrazônicos descritos por Palla e corroborado por trabalhos do grupo,⁶⁰⁻⁶² pôde-se inferir que os sinais referentes aos hidrogênios imínicos da quimioteca de *N*-acilidrazonas eram referentes aos diastereoisômeros com a configuração relativa (*E*), uma vez que se encontram deslocados para campo mais baixo do que δ 8,10 nos espectros de RMN- ^1H .

Além disso, observam-se todos os sinais esperados para os hidrogênios em sistemas fenílicos não-substituídos e *para*-substituídos na região de δ 7.92 a 7.06 ppm com multiplicidades e integrações coerentes. Destaca-se ainda, a presença de um tripleto em δ 4.40-4.38 ppm referente aos hidrogênios do carbono ligado a oxigênio da cadeia bromo-alcoxila e, em campo mais alto, a presença de outro tripleto referente aos hidrogênios ligados ao carbono que está diretamente ligado ao bromo em δ 3.85-3.83 ppm.

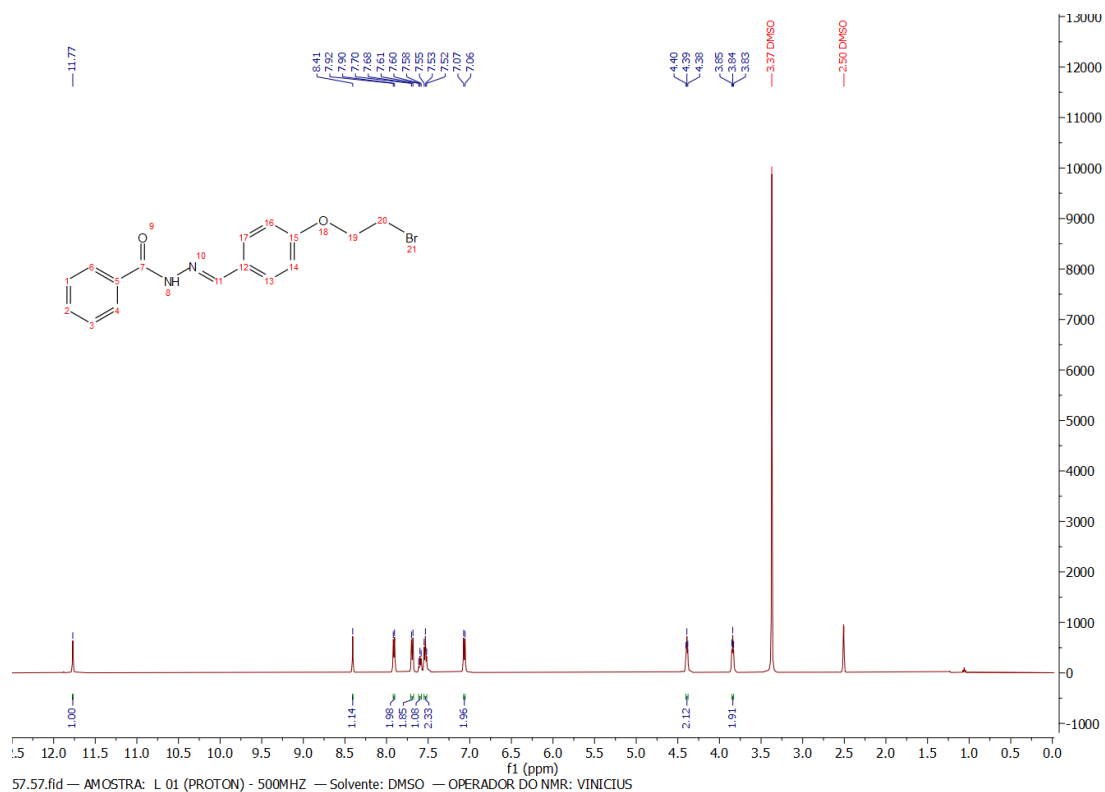


Figura 26: Espectro de RMN ^1H do intermediário **40a** em DMSO- d_6 .

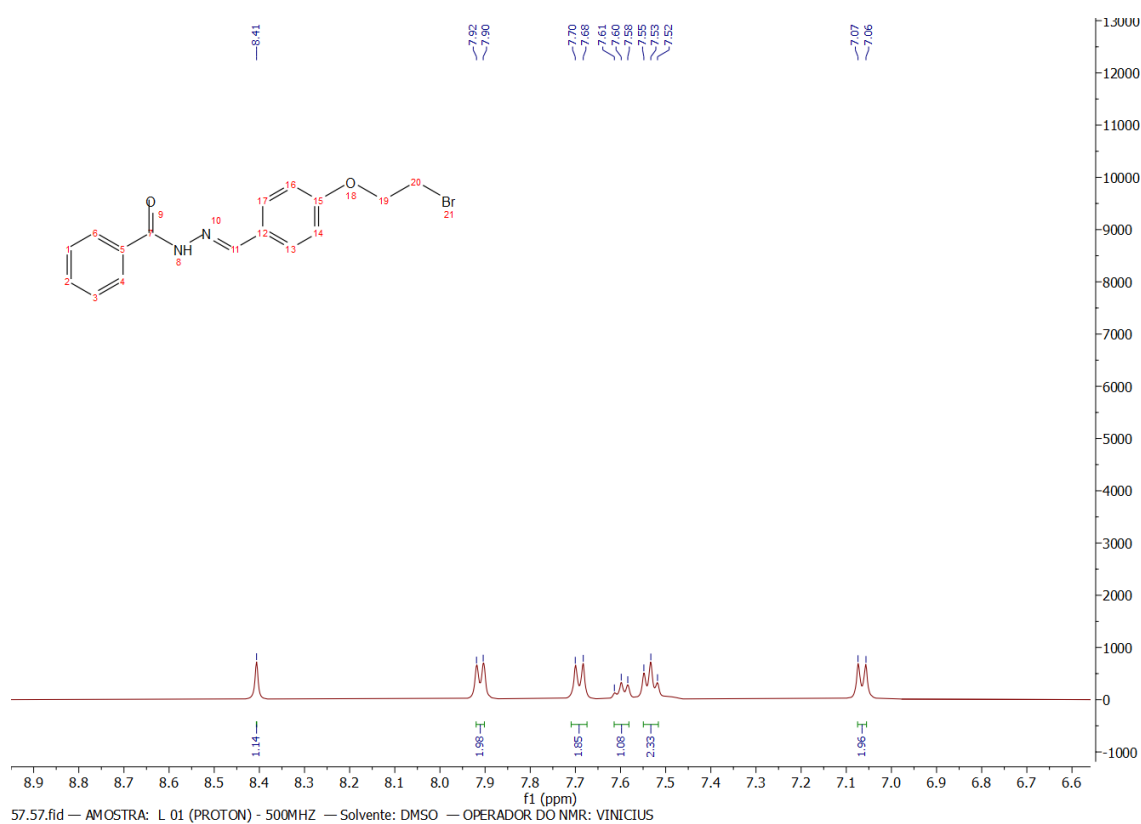


Figura 27: Expansão do espectro de RMN ^1H do intermediário **40a** em DMSO- d_6 .

Quanto ao espectro de RMN Dept-Q, observou-se que todos os sinais estavam dentro do esperado. Destaca-se o sinal em campo baixo que se refere ao carbono carbonílico presente na estrutura em $\delta 163.43$ ppm, outro sinal relevante é encontrado em $\delta 147.97$ ppm referente ao carbono da ligação imínica. Os demais sinais estão dentro do esperado e auxiliam a confirmar a obtenção do intermediário esperado.

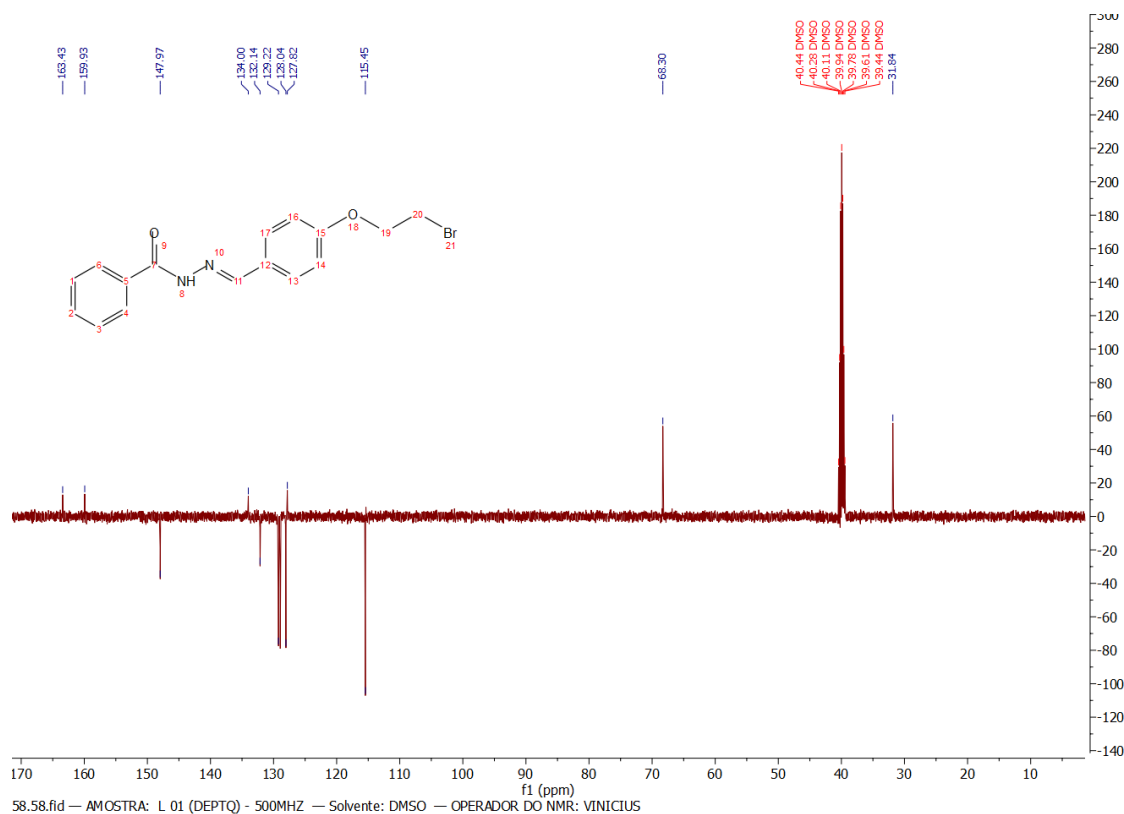
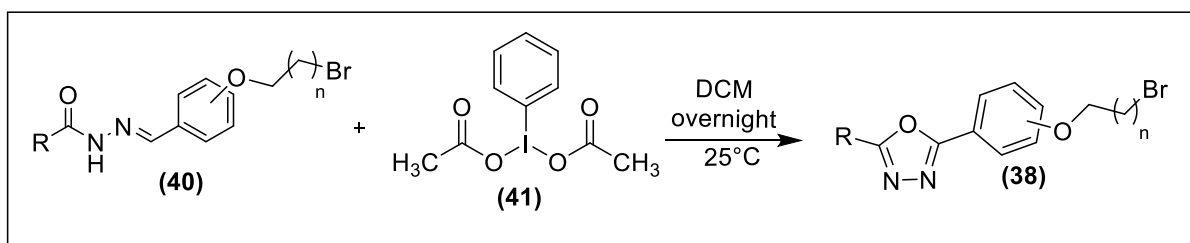


Figura 28: Espectro de Dept-Q do intermediário **40a** em DMSO- d_6 .

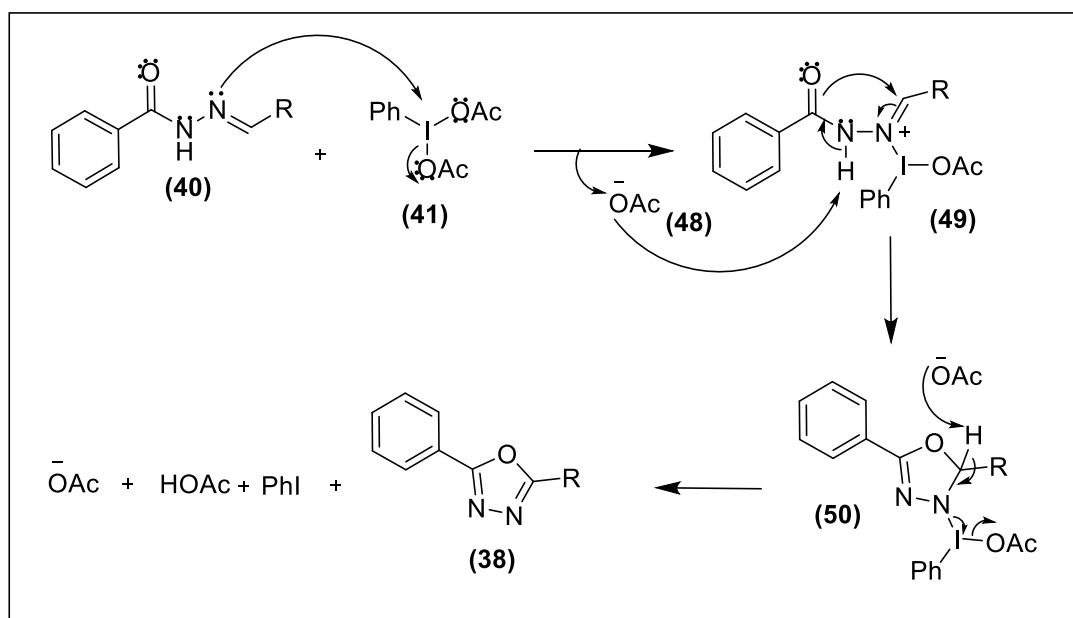
3.7 Síntese dos intermediários oxadiazólicos bromo-alkilados (**38**)



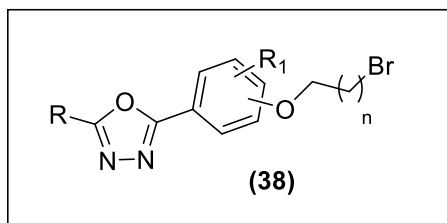
Esquema 11: Síntese do intermediário oxadiazólico (**38**).

A etapa seguinte consistiu na formação do núcleo 1,3,4-oxadiazol, através de uma ciclização oxidativa, utilizando-se o $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (**41**) juntamente com a *N*-acilidrazona

correspondente (**40**). Os produtos 38a-q foram obtidos em rendimentos de 34-93% após purificação (Tabela 3) e suas caracterizações por RMN de ^1H e ^{13}C demonstraram sinais de deslocamento compatíveis com esses intermediários (Anexos S1-S42). O mecanismo proposto para esta reação tem início com um ataque nucleofílico do nitrogênio da ligação imínica (**40**) (que funciona como base de Lewis) ao centro de iodo hipervalente (**41**), promovendo a saída de um dos acetatos. Em seguida, o oxigênio carbonílico de **49** se torna o nucleófilo interno atacando o carbono do imíno formado, o que leva à formação de um ciclo de cinco membros intermediário ligado ao iodo (intermediário **50**). Por fim, ocorre uma eliminação redutiva levando a formação final do núcleo 1,3,4-oxadiazol (**38**), assim como de ácido acético e iodo benzeno (PhI) como subprodutos da reação (Esquema 11).^{63,64}



Esquema 12: Mecanismo para a obtenção dos intermediários oxadiazólicos (adaptado de Sumran, Garima; et al, 2019).⁶³



Composto	Código	R	R ₁	posição*	n	PF °C	Rendimentos
38a	LO-1	Ph	H	<i>para</i>	1	168,1-171,2	71%
38b	LO-2	Ph	H	<i>para</i>	2	135,7-137,5	56%
38c	LO-3	Ph	H	<i>meta</i>	1	111,1-113,1	61%
38d	LO-4	Ph	H	<i>meta</i>	2	107,8-109,3	34%
38e	LO-5	p-OH-Ph	H	<i>para</i>	1	-	-
38f	LO-6	o-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	149,2-151,4	68%
38g	LO-7	p-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	-	66%
38h	LO-8	Furano	H	<i>para</i>	1	-	78%
38i	LO-9	Cicloexano	H	<i>para</i>	1	-	93%
38j	LO-10	p-NO ₂ -Ph	H	<i>para</i>	1	-	57%
38k	LO-11	2-piridina	H	<i>para</i>	1	-	-
38l	LO-12	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	142,8-144,0	63%
38m	LO-14	p-CH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	-	67%
38n	LO-15	p-CN-Ph	H	<i>para</i>	1	-	40%
38o	LO-16	Benzila	H	<i>para</i>	1	105,8-107,5	61%
38p	LO-17	p-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	151,4-152,8	69%
38q	LO-18	Ph	3-OCH ₃	<i>para</i>	1	154,5-156,9	65%

* posição referente a cadeia bromo-alcoxila

Tabela 3: Rendimentos reacionais obtidos na síntese dos intermediários 38a-q. (Os pontos de fusão não registrados se devem a falta de massa do composto disponível).

Observou-se que não foi possível obter dois dos intermediários através da ciclização mediada pelo $\text{PhI}(\text{OAc})_2$: **38e** e **38k**. As possíveis explicações para o insucesso dessas reações serão discutidas brevemente em um tópico separado.

3.7.1- Caracterização Espectroscópica dos intermediários oxadiazólicos (38)

Para confirmar a obtenção dos intermediários (**38**) foi utilizada a técnica de determinação estrutural RMN de ^1H e Dept-Q, o espectro obtido para o intermediário **38a** foi utilizado de forma representativa para os demais intermediários (ANEXO S43-32). Dentre os sinais esperados no espectro de RMN ^1H , destaca-se em campo baixo a presença dos sinais referentes aos hidrogênios em sistemas aromáticos com padrões mono e para-substituídos na faixa de $\delta 8.16$ - 7.06 ppm, observa-se também a presença do tripleto esperado em $\delta 4.41$ - 4.39 ppm com integração igual a dois, referente aos hidrogênios do metileno ligado diretamente ao oxigênio. Além de observar a presença de um tripleto em $\delta 3.72$ - 3.70 ppm referente aos hidrogênios do carbono metilênico ligado ao bromo.

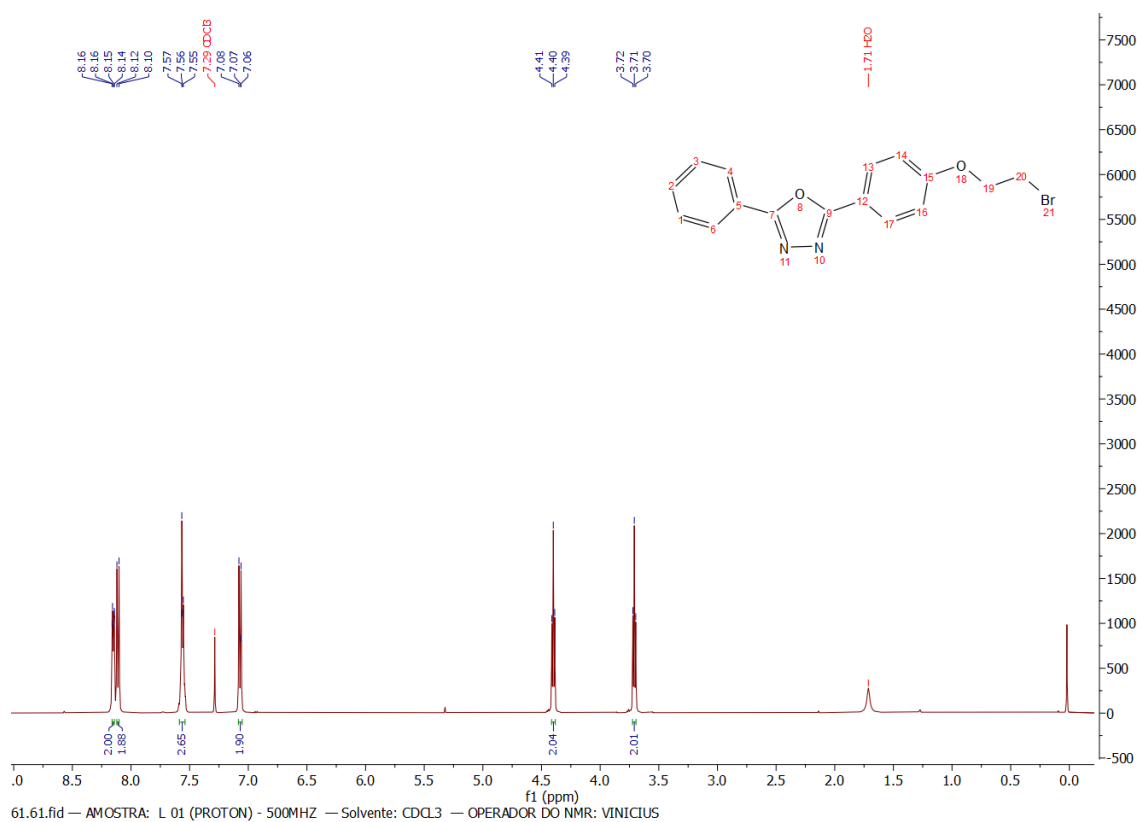


Figura 29: Espectro de RMN ^1H do intermediário oxadiazólico **38a** em DMSO-d_6 .

Já no espectro de RMN ^{13}C , dentre os principais sinais apresentados ressalta-se em campo baixo a presença dos sinais referentes aos carbonos quarternários do núcleo 1,3,4-oxadiazol em δ 164.38 e 164.26 ppm, ainda se observa na faixa de δ 131.63 a 115.15 ppm a presença dos sinais referentes aos carbonos presentes em sistema aromático. Em δ 67.90 ppm observa-se o sinal do carbono metilênico ligado diretamente ao oxigênio e em campo mais alto observa-se a presença do sinal em δ 28.70 ppm referente ao carbono metilênico ligado ao bromo. Dessa forma, é possível confirmar a obtenção do intermediário esperado.

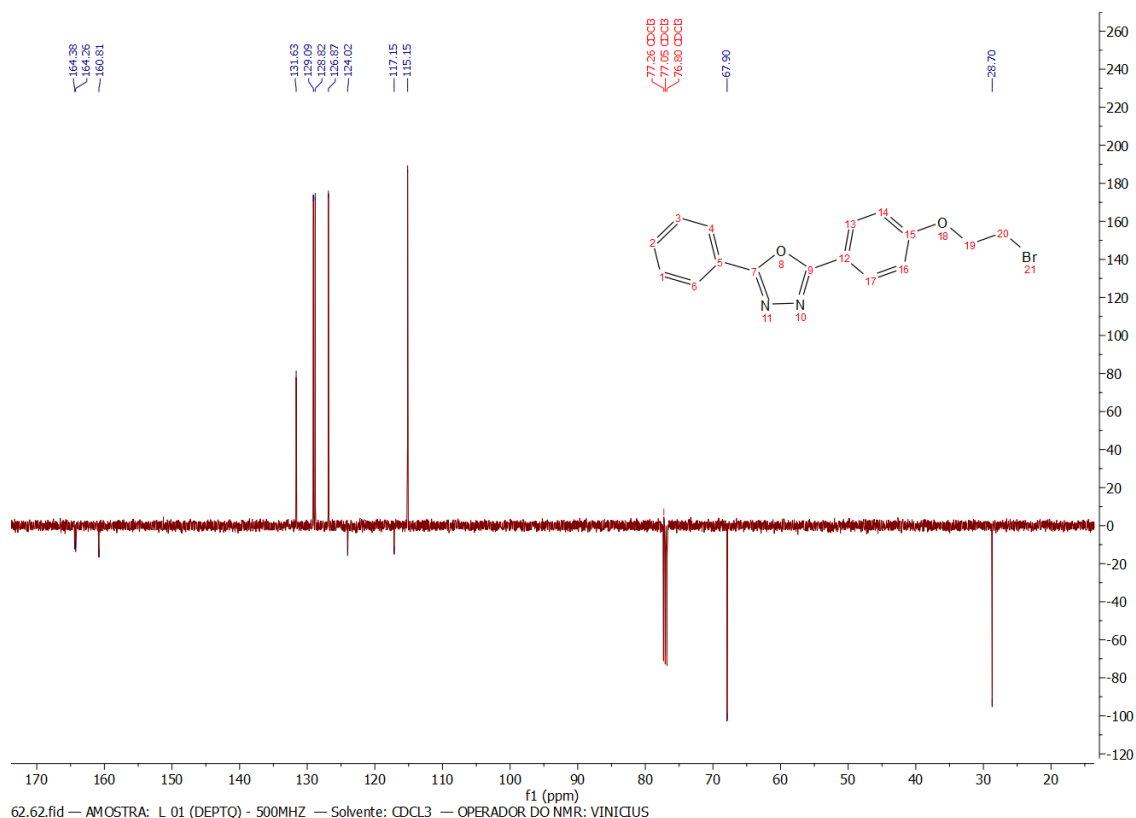
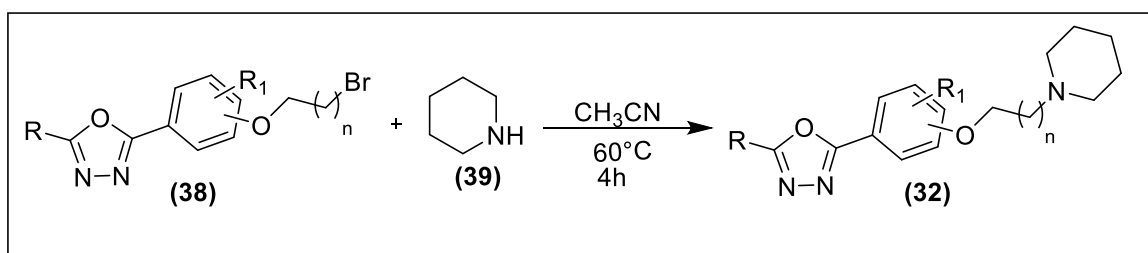


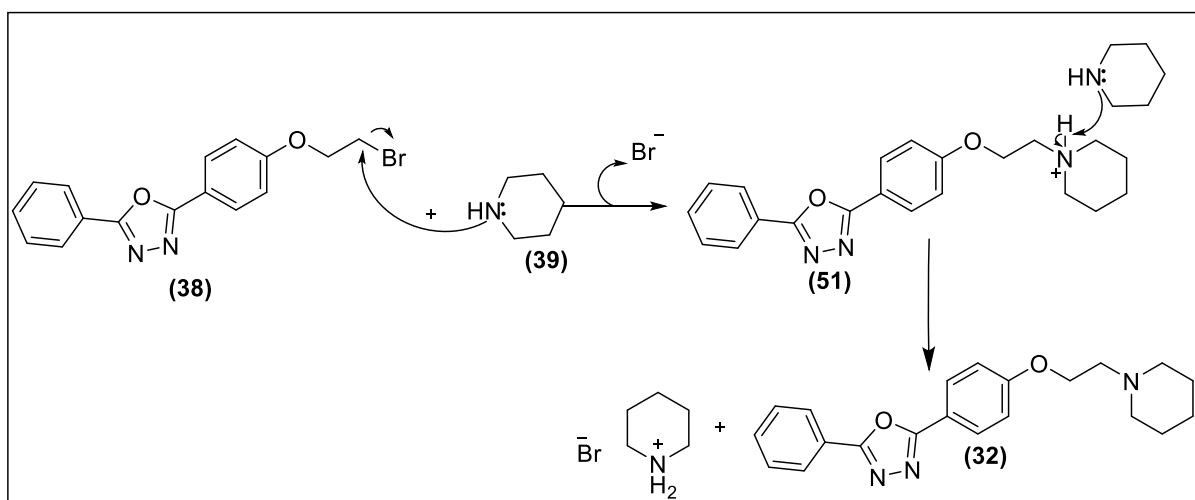
Figura 30: Espectro de RMN Dept-Q do intermediário oxadiazólico **38a** em DMSO- d_6 .

3.8 Síntese dos derivados oxadiazólicos (32)

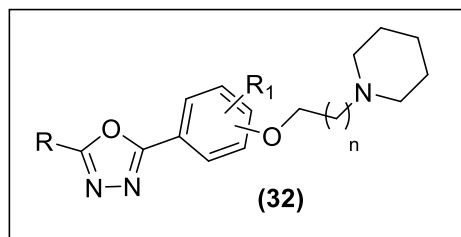


Esquema 13: Síntese dos derivados finais (32).

Na última etapa reacional os intermediários oxadiazólicos (**38**) são reagidos com a piperidina (**39**), através de metodologia descrita por nosso grupo.⁶⁵ Após a conclusão da reação evidenciada por CCD, é realizada uma extração líquido-líquido, utilizando uma solução de 95% de acetato de etila e 5% de isopropanol como fase orgânica, onde o isopropanol tem a função de aumentar a afinidade dos derivados formados pela fase orgânica, diminuindo a perda destes para a fase aquosa que normalmente é ocasionada devido à alta polaridade da subunidade alcoxi-piperidina. Após a purificação, os produtos **32a-d**, **32f-j** e **32l-q** foram obtidos em rendimentos de 13-72% após purificação (Tabela 4) e suas caracterizações por RMN de ¹H e ¹³C demonstraram sinais de deslocamento compatíveis (Anexos S63-S95). O mecanismo proposto tem início com a reação de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2), onde a piperidina atua como nucleófilo, através do par de elétrons não ligantes do nitrogênio, promovendo o ataque nucleofílico ao carbono metilênico ligado ao bromo. De forma concertada a ligação nucleófilo-carbono se forma, enquanto a ligação C-Br é rompida, liberando assim o brometo e formando o intermediário protonado. Por fim, uma outra molécula de piperidina abstrai o próton do nitrogênio levando à formação do produto final e também ao sal brometo de piperidínio (Esquema 14).⁶⁶



Esquema 14: Mecanismo proposto para a obtenção dos derivados finais **32a-r** (exemplificado com o composto **32a**).



Composto	Código	R	R ₁	posição*	n	PF °C	Rendimentos
32a	LO-1P	Ph	H	<i>para</i>	1	130,1-132,2	57%
32b	LO-2P	Ph	H	<i>para</i>	2	113,5-115,6	51%
32c	LO-3P	Ph	H	<i>meta</i>	1	86,5-88,5	40%
32d	LO-4P	Ph	H	<i>meta</i>	2	98,3-101,6	51%
32f	LO-6P	o-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	115,6-116,5	58%
32g	LO-7P	p-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	143,8-144,7	45%
32h	LO-8P	Furano	H	<i>para</i>	1	119,2-120,4	58%
32i	LO-9P	Cicloexano	H	<i>para</i>	1	94,3-96,4	45%
32j	LO-10P	p-NO ₂ -Ph	H	<i>para</i>	1	166,7-167,7	62%
32l	LO-12P	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	101,6-103,9	25%
32n	LO-14P	p-CH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	124,6-126,8	50%
32o	LO-15P	p-CN-Ph	H	<i>para</i>	1	-	32%
32p	LO-16P	Benzila	H	<i>para</i>	1	80,4-82,3	13%
32q	LO-17P	p-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	112,8-115,0	69%
32r	LO-18P	Ph	3-OCH ₃	<i>para</i>	1	93,1-96,4	72%

* posição referente a cadeia amino-alcoxila

Tabela 4: Rendimentos reacionais dos derivados finais 31a-r.

Os derivados **32e**, **32k** e **32m** não puderam ser obtidos através desta metodologia devido a degradações ocorridas na fase anterior, como será abordado posteriormente.

3.8.1- Caracterização Espectroscópica dos derivados oxadiazólicos planejados (31)

As técnicas de RMN de ¹H e Dept-Q foram utilizadas para confirmar a obtenção das estruturas pretendidas, dessa maneira, os espectros do derivado **32a** foram utilizados de modo representativo para os demais derivados. Dentre os principais sinais presentes no espectro de

45.45.fid — AMOSTRA: LO 1P (PROTON) — 500MHZ — Solvente: CDCl3 — OPERADOR DO NMR: VINICIUS

Chemical structure of compound 10 (SMILES: c1cc2c(c1)nc3cc4c2c(O)ccn43):

¹H NMR spectrum (500 MHz, CDCl₃) data:

Chemical Shift (ppm)	Integration
9.54, 9.53, 9.52, 9.48, 9.46, 8.97, 8.95, 8.94, 8.93, 8.92, 8.91, 8.87, 8.86, 8.44, 8.43	1.00
5.61, 5.59, 5.58	1.00
4.23, 4.22, 4.21	1.00
3.94	1.00
3.49 (H ₂ O)	1.00
3.06, 3.04, 3.03, 3.02, 3.01, 2.89, 2.88, 2.87, 2.85	1.00

59

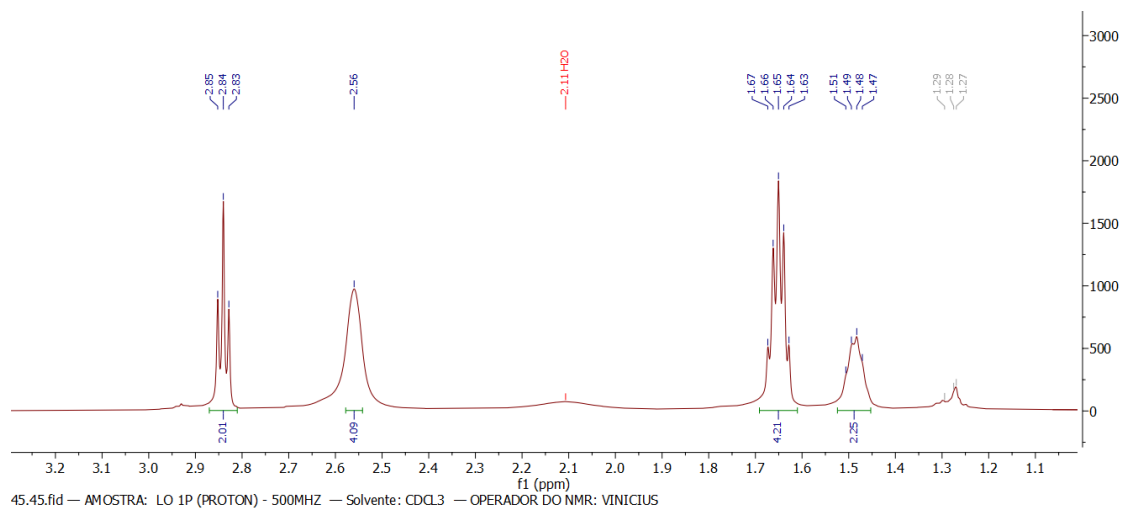


Figura 32: Expansão do espectro de RMN ^1H do derivado **32a** em DMSO- d_6 .

Dentre os principais sinais presentes no espectro de RMN Dept-Q, destaca-se em δ 164.56 e 164.15 ppm os sinais referentes aos carbonos quaternários presentes no núcleo 1,3,4-oxadiazol. Ainda pode-se pontuar a presença dos sinais em δ 24.13, 25.89 e em 57.77 ppm que se referem aos cinco carbonos presentes na piperidina, estes sinais constituem a principal mudança entre o intermediário anterior e o composto final. Os demais sinais, tanto os dos carbonos metilênicos, quanto os dos carbonos aromáticos, estão com deslocamentos dentro do esperado.

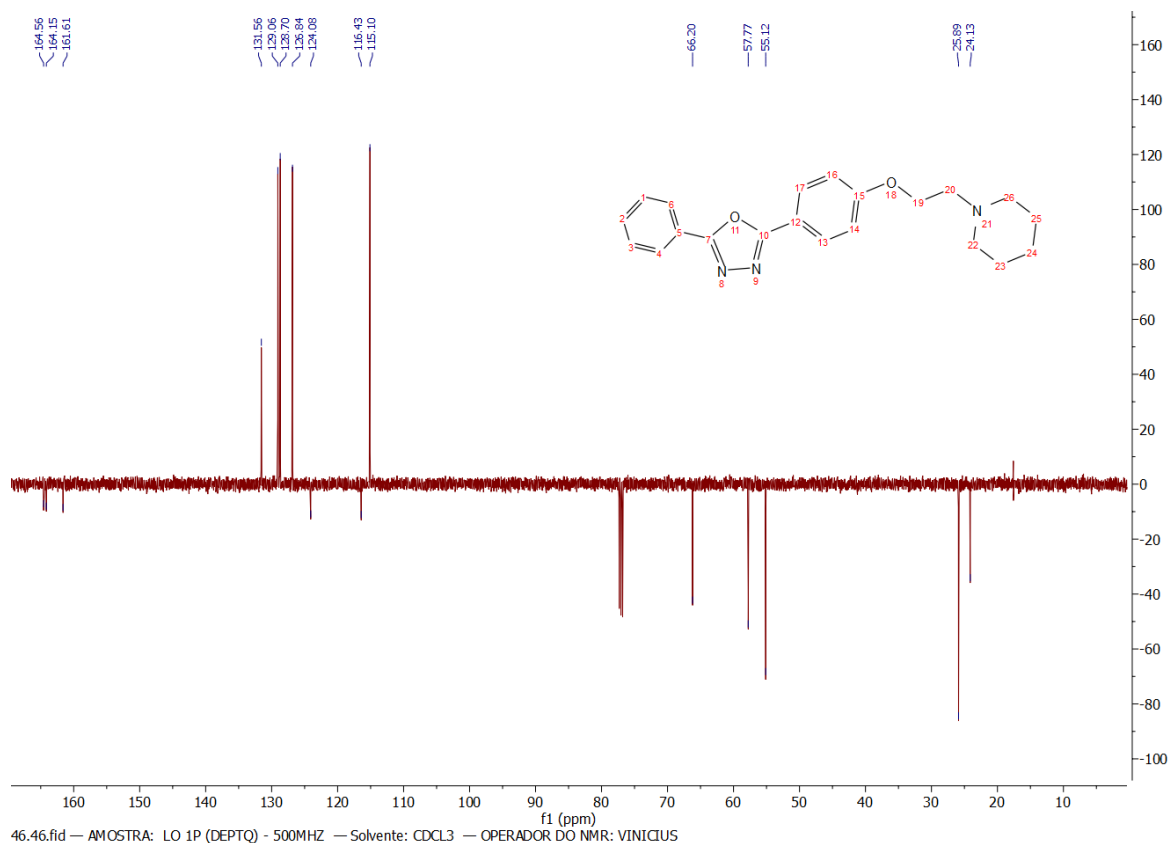
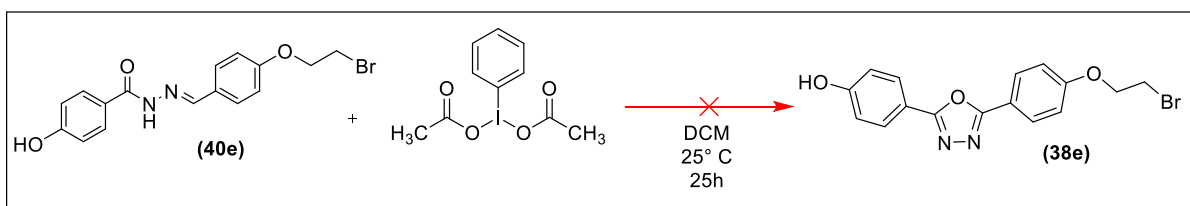


Figura 33: Espectro de RMN Dept-Q do derivado final **32a**.

3.9 Estudo da degradação sofrida pelos intermediários **38e**

Na etapa de ciclização oxidativa mediada por $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ observou-se a degradação de dois dos intermediários reagentes:



Esquema 15: Reação de ciclização oxidativa visando formação do derivado **38e**.

Esta reação apresentou-se inicialmente com uma coloração extremamente alaranjada, incomum quando comparada as outras reações, e através de CCD constatou-se uma degradação, tendo em vista a presença de diversos subprodutos, além de um arraste incomum, como observados nos spots 2 a 4 na CCD abaixo:

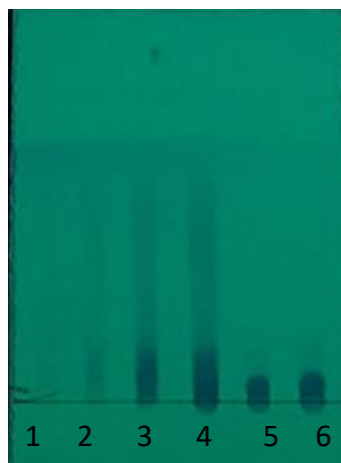


Figura 34: CCD dos subprodutos formados na reação de ciclização do intermediário **38e**.

Tendo em vista que não foi possível isolar apenas um dos compostos gerados, não foi possível realizar uma caracterização por RMN para a elucidação estrutural. Dessa maneira, buscou-se uma justificativa plausível para a degradação apresentada. O reagente utilizado na ciclização na metodologia atual é o diacetoxi-iodo-benzeno também conhecido como PIDA, este reagente também pode ser utilizado em reações de desaromatização oxidativa fenólica, neste tipo de oxidação ocorre a adição de um nucleófilo ao anel aromático do fenol. A reação pode ocorrer de forma inter ou intramolecular, ainda que seu mecanismo não seja bem estabelecido, algumas hipóteses têm sido levantadas como demonstrado abaixo:⁶⁷

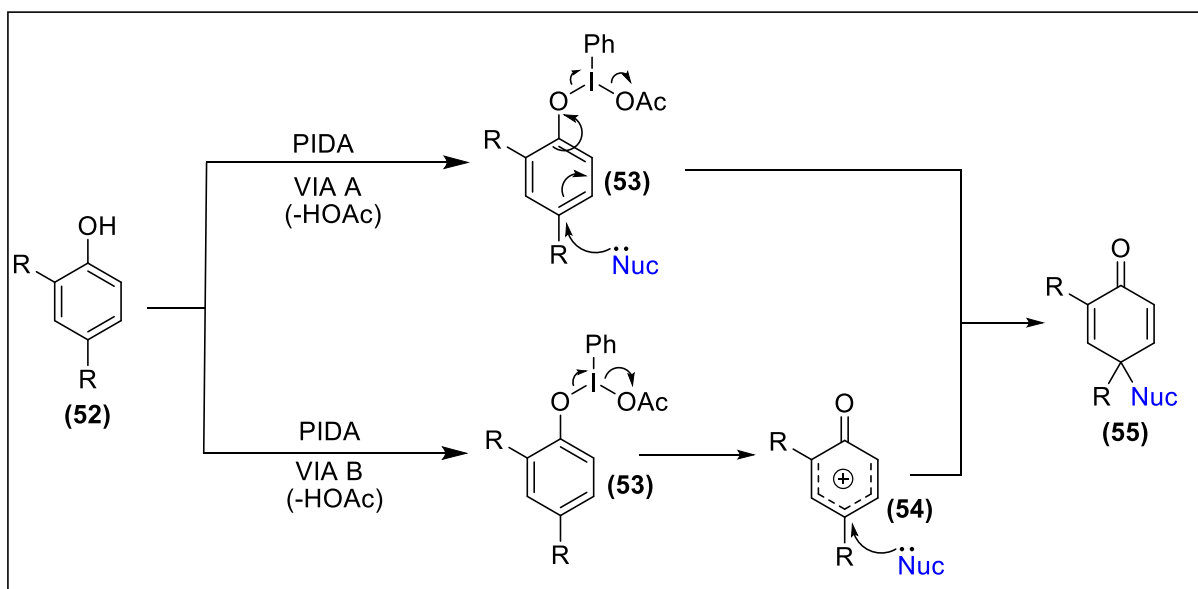


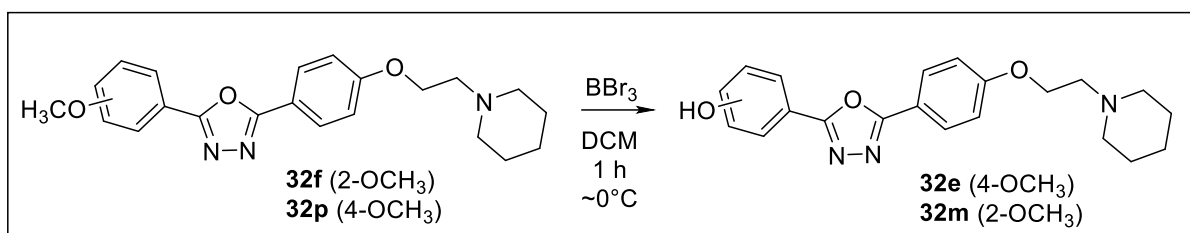
Figura 35: Esquema de mecanismos comumente propostos para a oxidação de fenóis mediada por iodo (III) (adaptado de Harned (2014)).⁶⁷

O esquema apresentado divide o processo em duas rotas principais, na via A temos inicialmente a reação do fenol com o diacetoxi-iodo-benzeno onde observa-se a substituição de um dos acetatos pelo fenol. Posteriormente, têm-se o ataque direto do nucleófilo, sendo este interno ou externo, ao carbono aromático (*orto* ou *para*). A partir deste ataque ocorre a oxidação do grupo fenoxila e a redução do iodo (III) a iodo (I) que atua como grupo abandonador, e consequentemente, ocorre a formação da dienona (2).

Já na via B, de forma semelhante inicialmente têm-se a substituição de um dos acetatos ligados ao iodo hipervalente pelo fenol, entretanto, o iodo se reduz gerando um intermediário catiônico altamente instável e reativo, chamado íon fenoxênio. Sendo assim, o nucleófilo reage com este cátion gerando a dienona (2). Logo, acredita-se que pela reação que habitualmente ocorre entre o diacetoxi-iodo-benzeno e o oxigênio fenólico, ocorre a formação de algum subproduto proveniente do ataque nucleofílico intramolecular gerado por este mecanismo.

Dessa forma, buscou-se uma metodologia alternativa para a síntese dos derivados finais que possuem a presença de hidroxilas fenólicas, no caso o **32e** e o **32m**.

3.9.1- Obtenção dos derivados oxadiazóis fenólicos finais **32e** e **32m**



Esquema 16: Desmetilação com BBr₃ para a obtenção dos derivados finais **31e** e **31m**.

A metodologia encontrada para a obtenção dos derivados hidroxilados constituiu-se na desmetilação dos derivados finais **32f** (*orto*-metoxila) e **32q** (*para*-metoxila), que levam a obtenção dos derivados **32m** e do **32e**, respectivamente. Essa metodologia consiste no tratamento dos derivados metilados com o BBr₃ em diclorometano anidro à baixa temperatura, levando a formação dos dois derivados em rendimentos de 29 e 39% para os produtos **32m** e **32e**, respectivamente. O mecanismo proposto inicia-se com um ataque de um dos pares de elétrons do oxigênio de **32f** ou **32p** ao orbital vazio do boro (que funciona como ácido de Lewis) para formar um complexo (**52**), dando origem a um cátion formal de oxigênio. Em seguida, o brometo liberado ataca a metila em **53** para formar o brometo de metila e gerar o intermediário (**54**) que posteriormente é hidrolisado gerando os derivados finais hidroxilados **32m** e **32e**.⁶⁶

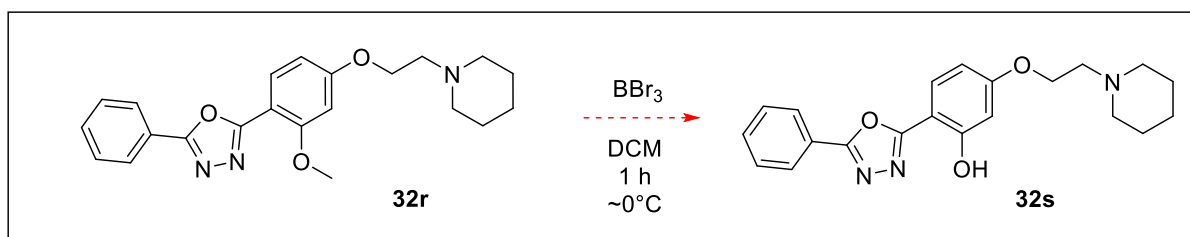
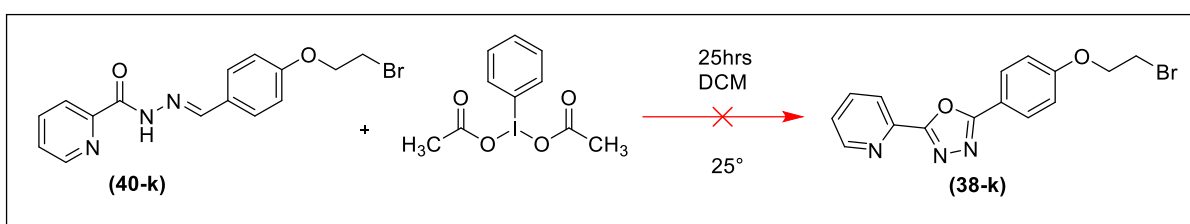


Figura 36: Estrutura do derivado **32s**, a ser obtido através da desmetilação de **32r**.

3.10 Estudo da degradação sofrida pelo intermediário **38k**.



Esquema 18: Reação de ciclização oxidativa do derivado **38k**.

De forma semelhante ao observado para os intermediários hidroxilados, o intermediário **38k** não pode ser obtido. A reação passou a ter uma cor escura diferente da característica apresentada pelos demais intermediários, além de apresentar um perfil de degradação na CCD, conforme o demonstrado abaixo no terceiro spot:

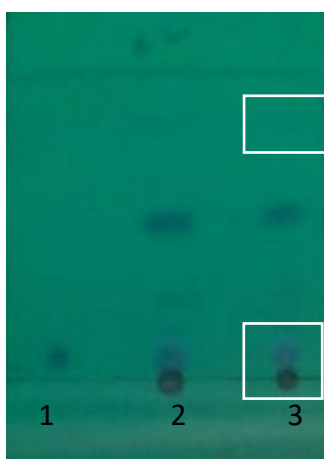


Figura 37: CCD referente a reação da ciclização oxidativa do intermediário **38k**.

Apesar da aparente facilidade de separação mostrada na CCD, não foi possível obter um único produto puro, o que impossibilitou a caracterização de algum produto gerado. Dentre as tentativas de purificação e separação foram realizadas extrações ácida e básica (solventes ativos), mas não foi possível isolar apenas um subproduto, além disso, não foi possível realizar

a purificação através de cromatografia em sílica gel. A explicação para este comportamento não é bem estabelecida, dessa maneira, não se sabe ao certo que tipo de interação ocorre entre o diacetoxi-iodo-benzeno (PIDA) e a piridina, necessitando ainda de mais estudos para estabelecermos uma teoria plausível.

Ainda assim, foram realizadas pesquisas bibliográficas na tentativa de estabelecer uma metodologia alternativa que permita a obtenção do composto final **32k** substituído com a 2-piridina. Uma metodologia que se apresenta como uma alternativa interessante é a reação de arilação em 1,3,4-oxadiazóis por ativação C-H, mediada por paládio e haletos de arila, utilizando ligantes de fosfina.⁶⁸⁻⁷¹ Como por exemplo a estratégia apresentada em 2019 por Kapdi e seus colaboradores:

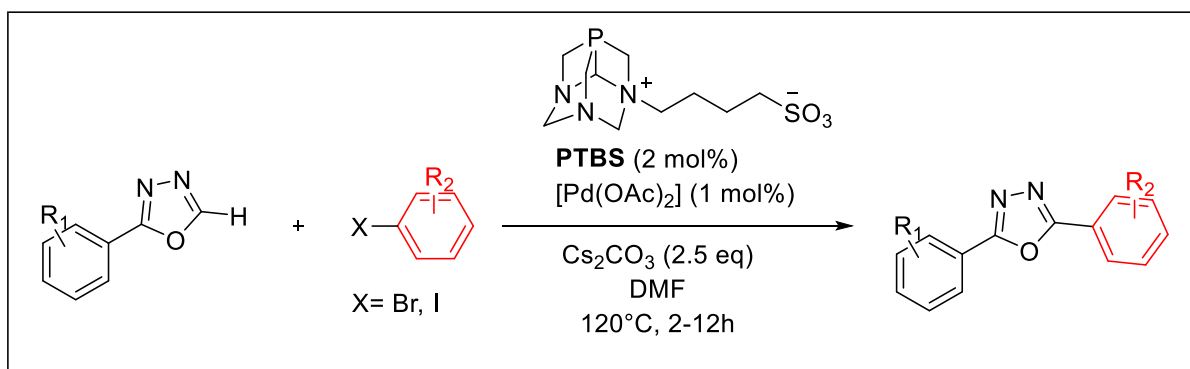


Figura 38: Estratégia de arilação em 1,3,4-oxadiazóis apresentada por Kapdi e seus colaboradores (imagem adaptada de Gelin, et al. 2024).^{68,69}

Kapdi e colaboradores relataram a eficiência do monofosfano fosfotriazeno butano sulfonato (PTABS) para acoplar brometos de (hetero)arila com oxadiazóis com 1 mol % do catalisador Pd/PTABS com haloarenos (X = I ou Br).⁶⁵ Uma outra metodologia semelhante foi proposta em 2024 por Gelin e seus colaboradores, que utilizaram difosfanos ferrocenílicos estericamente impedidos combinados com acetato de paládio para a promoção da arilação C-H direta de 1,3,4-oxadiazóis com cloretos de arila diversos, empregando uma baixa carga de catalisador (0,5 a 1 mol% de Pd).⁶⁹

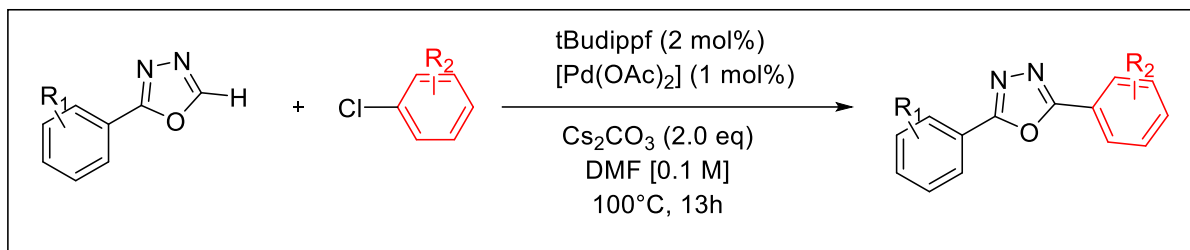
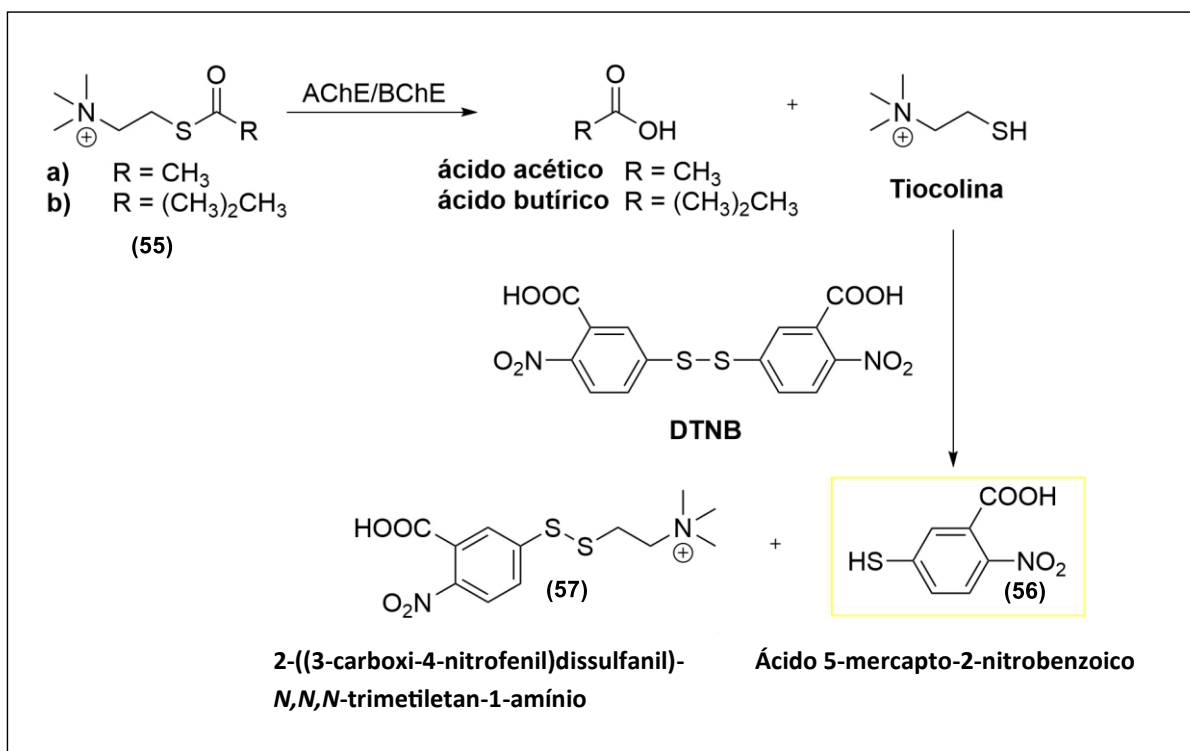


Figura 39: Estratégia de arilação em 1,3,4-oxadiazóis apresentada por Gelin e seus colaboradores (imagem adaptada de Gelin, et al. 2024).⁶⁹

Logo, através destas alternativas, pretende-se definir uma estratégia adequada para a obtenção do derivado **32k** em questão para finalizar a síntese de todos os derivados da fase 1-b.

3.11 Resultados de atividade inibitória dos compostos obtidos frente à AChE e BChE

Os ensaios realizados para determinar a atividade inibitória frente à AChE e BChE dos compostos **32a-r**, foram realizados utilizando o método de Ellman.⁷² O ensaio consiste na clivagem enzimática da acetiltiocolina ou butiriltiocolina (**55a-b**) promovida pela AChE ou BChE, respectivamente. Um dos produtos dessa clivagem é a tiocolina, que é o marcador da atividade enzimática, que ao reagir com o DTNB, leva a formação do ácido 2-nitro-4-tiobenzóico (**56**) e do ácido 2 nitro-3-mercaptotiobenzóico (**57**). O produto **56** apresenta coloração amarela, que pode ser quantificada por medida da absorbância em um leitor de placas equipado com filtro de luz a $\lambda = 415$ nm. Assim, a atividade da enzima é medida de maneira indireta por meio da reação do produto de clivagem enzimática com um reagente pró-cromofórico.



Esquema 19: Reação ocorrida no ensaio de Ellman.

Inicialmente foram testados os compostos da **fase 1-a**, que possuíam variação na extensão da cadeia alcoxi-amina, além de variações na posição da substituição da fenila entre *meta* e *para*. A partir desses resultados iniciais, concluiu-se que os compostos **32a-d** apresentados foram ativos frente à AChE e BChE, com destaque para o composto **32a** que apresentou a maior potência e seletividade frente a AChE (Tabela 6) (AChE CI₅₀ de 0,088 μM e BChE CI₅₀ de 3,479 μM; IS = 39,5). Logo, o composto **32a** foi o escolhido como arcabouço principal para o restante da série.

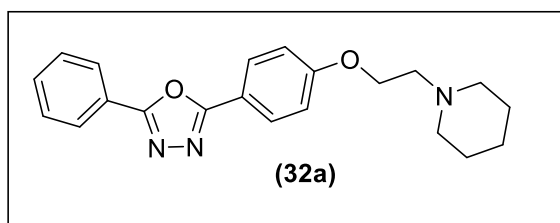
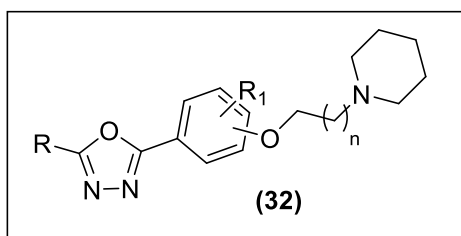


Figura 40: Estrutura do derivado final **32a**.

Assim, as sínteses dos derivados de **fase 1-b** e **fase 2** foram processadas, como descritas anteriormente, e seus derivados foram avaliados frente às colinesterases, dentre estes apenas o derivado **32k** (**fase 1-b**) e o derivado **32s** (**fase 2**) não puderam ser sintetizados devido às

mudanças necessárias na metodologia sintética. Além disso, os derivados **32n**, **32o** e **32p** não foram obtidos há tempo de ter sua atividade inibitória avaliada. Dessa forma, a tabela abaixo apresenta os valores de IC₅₀ obtidos para os demais derivados finais avaliados:



Compostos	R	R ₁	posição*	n	CI ₅₀ ^a (μM)		
					AChE ^b ± DP	BChE ^c ± DP	IS
32a	Ph	H	<i>para</i>	1	0,088 ± 0,006	3,479 ± 0,219	39,5
32b	Ph	H	<i>para</i>	2	0,99 ± 0,071	1,076 ± 0,113	1,08
32c	Ph	H	<i>meta</i>	1	0,493 ± 0,015	1,27 ± 0,019	2,58
32d	Ph	H	<i>meta</i>	2	0,346 ± 0,03	2,051 ± 0,164	5,93
32e**	p-OH-Ph	H	<i>para</i>	1	0,245 ± 0,023	42,3% ± 0,078	-
32f	o-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	0,498 ± 0,008	3,252 ± 0,036	6,53
32g	p-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	0,343 ± 0,009	4,741 ± 0,088	13,82
32h	Furano	H	<i>para</i>	1	0,362 ± 0,024	12,497 ± 0,987	34,52
32i	Cicloexano	H	<i>para</i>	1	0,157 ± 0,005	5,961 ± 0,337	37,96
32j**	p-NO ₂ -Ph	H	<i>para</i>	1	0,030 ± 0,002	3,373 ± 0,191	112,43
32l**	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	0,602 ± 0,002	5,136 ± 0,375	8,53
32m	o-OH-Ph	H	<i>para</i>	1	1,524 ± 0,073	31 % ± 0,67	-
32q	p-OCH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	0,262 ± 0,007	6,335 ± 0,223	24,2
32r	Ph	3-OCH ₃	<i>para</i>	1	0,188 ± 0,017	1,874 ± 0,08	10,12

Tabela 6: Resultados obtidos nos ensaios inibição enzimática frente à EeAChE e EqBChE. * posição referente a cadeia amino-alcoxila; ** O grau de pureza dessas moléculas não estão acima de 95%, a verificação foi realizada após a realização do ensaio, necessitando de uma nova análise de pureza; ^a concentração necessária para inibir 50% da atividade colinesterásica,

dados obtidos $\pm$ desvio padrão (DP) em triplicatas de ensaios independentes; ^b AChE de enguia elétrica; ^c BChE de soro equino; Índice de seletividade (IS) é dado como BChE CI₅₀/AChE CI₅₀).

Todos os derivados se mostraram ativos frente à acetilcolinesterase, tendo alguns destes apresentado grande potência e seletividade, dentre os quais se destacam os compostos **32a** e **32j**. Além disso, o composto que se apresentou como o menos ativo da série avaliada foi o composto **32m**. A partir dos resultados observou-se que a extensão da cadeia alquílica que mais favorece a atividade anticolinesterásica é a que possui apenas dois carbonos espaçadores entre o núcleo oxadiazólico e a piperidina, com substituição da cadeia alcoxi-amina em *para*.

Em geral, observa-se que as substituições em R que apresentavam fenilas substituídas nas posições *orto* ou *meta* apresentaram diminuição na potência ao serem comparados com os mesmos substituintes na posição *para*. Observou-se ainda que os grupos doadores nas fenilas em R não foram capazes de aumentar a potência em relação à fenila não substituída. Entretanto, a avaliação do efeito de grupos retiradores de elétrons na fenila (*p*-NO₂-Ph, **32j**) indicou um ganho de potência em relação ao composto não substituído (R = Ph, **32a**). Até onde sabemos, o composto **32j** é o mais potente inibidor de AChE da classe dos oxadiazóis, comparado aos já descritos na literatura. Importante ressaltar que ainda se faz necessário a avaliação de derivados que apresentem outros grupos retiradores de elétrons na mesma posição, como é o caso do derivado **32o** (*p*-CN-Ph), para estabelecer se o aumento de potência é inerente apenas à subunidade nitro, como já relatado em outras séries do nosso grupo,^{61,65} ou se está correlacionada à presença de grupos retiradores de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica na fenila.

3.12 Resultados dos ensaios de interação enzimática *in silico*

Para a realização do estudo de ancoramento molecular (docking) entre os compostos e a enzima hAChE, foi utilizado o modelo disponível no Protein Data Bank (PDB) de código 7e3h e resolução de 2.45 Å. A função ChemPLP foi selecionada para as avaliações por ter obtido o melhor RMSD através do redocking.

Uma vez que os estudos experimentais foram realizados com AChE de enguia elétrica (EeAChE), o uso dessa AChE poderia parecer mais razoável e apresentar maior correlação com os ensaios bioquímicos. Entretanto, a tentativa de docking com uma EeAChE cristalografada em sua forma APO, e disponível no PDB com o código 1c2b,^{73,74} levou a resultados com valores de score baixos e baixa convergência das poses, com os compostos exibindo orientações

especialmente distintas e perfis de interação heterogêneos no sítio ativo. Essa ausência de padrão consistente sugere que o composto não estabelece um modo de ligação preferencial, o que reduz a confiabilidade das predições. A razão por trás dessa observação possivelmente reside na mudança conformacional adotada pela Tyr337, que se encontra muito mais voltada para o centro do “gorge” na EeAChE quando comparada com a hAChE, o que muitas vezes influencia na maneira como os compostos interagem com as enzimas.

Dessa maneira, optou-se por utilizar a enzima hAChE, tendo como respaldo sua alta similaridade no sítio ativo entre as espécies. Essa similaridade foi verificada na plataforma BLAST, utilizando as sequências de aminoácidos obtidas no UniProt (o42275 e P22303), que revelaram identidade de 60,06% e 95% de cobertura.^{74,75}

Já para a realização do ancoramento molecular entre os compostos e a enzima hBChE utilizou-se o modelo disponível no PDB de código 4BDS e resolução de 2.10 Å., a função ChemPLP foi utilizada, obtida através do redocking.⁷³ Logo, decidiu-se manter o estudo utilizando a hBChE, tendo em vista que o estudo com a AChE foi realizado também com um modelo de enzima humana.

Na análise de ancoramento molecular a partir do software GOLD, cada corrida produz um encaixe da molécula e um valor de “score” relativo que representa a afinidade da interação molécula-enzima, no qual quanto maior o valor de score, melhor a interação teórica prevista. Entretanto, observa-se com frequência que nem sempre o maior valor de score representa de fato a pose mais coerente. ou seja, a preservação da interação cátion- π esperada entre o sítio enzimático e a sub-unidade piperidina protonada (principal interação). Dessa forma, os valores de score também foram analisados a partir dos conjuntos de poses semelhantes observadas.

3.12.1- Avaliação *in silico* da interação dos produtos finais com a AChE

Através do estudo do ancoramento pode-se ter uma maior compreensão do perfil de interação dos derivados com a AChE. Dessa maneira, concluímos que os derivados podem ocupar simultaneamente o sítio ativo (CAS) e o periférico (PAS). No estudo do derivado **32a** (dois metilenos espaçadores, substituição em *para*), observou-se que na região do CAS este composto é capaz de realizar interação do tipo cátion- π da piperidina protonada com o resíduo de Trp86 e do tipo π -alquil com o resíduo de His447. Além disso, destacam-se entre as interações principais, na região do PAS, as interações de empilhamento π - π na região do sítio periférico, entre a subunidade difenil-1,3,4-oxadiazol com os resíduos Tyr341 e Trp286. Ainda

pode-se destacar a presença de uma ligação clássica de hidrogênio entre um dos nitrogênios do núcleo 1,3,4-oxadiazol e o resíduo de aminoácidos Phe295.

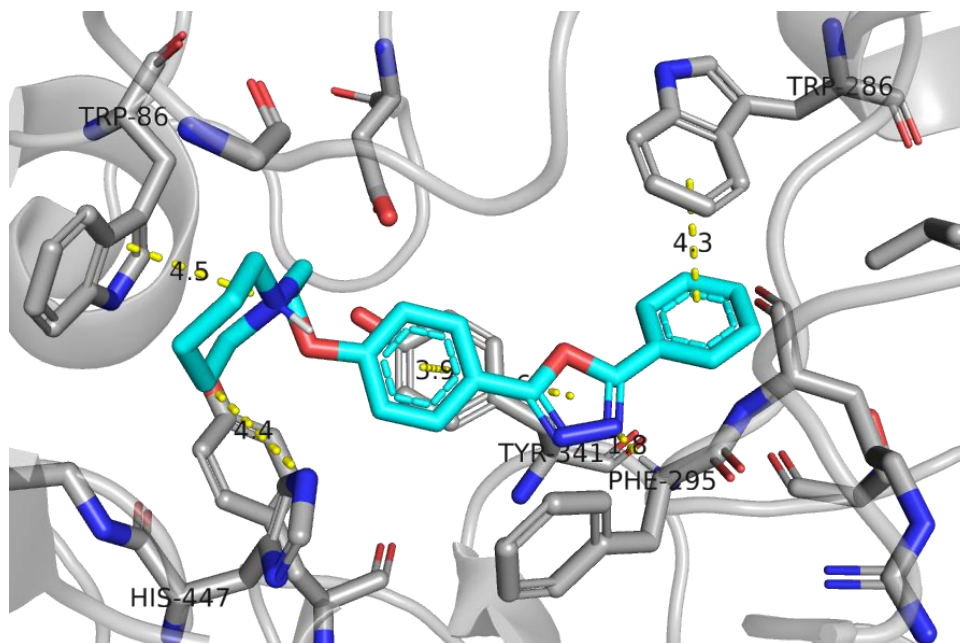


Figura 41: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32a**, destacado em ciano, e a cavidade da enzima AChE.

O derivado **32b**, (três metilenos espaçadores, substituição em *para*), apresenta interações similares principalmente no CAS, tendo sido mantido a interação do tipo cátion- π com o resíduo de Trp86 e a π -alquil com o resíduo de His447 com o grupamento piperidínico protonado. No PAS, também é possível observar as interações de empilhamento π - π entre o fragmento difenil-1,3,4-oxadiazol com os resíduos Tyr341 e Trp286, embora sutilmente deslocadas em relação ao composto **32a** devido a variação da cadeia alquílica. Observa-se também a presença de uma ligação de hidrogênio clássica entre o nitrogênio oxadiazólico e o resíduo Phe295. Ainda é possível observar interações do tipo Van der Waals e interações de hidrogênio não-clássicas entre a cavidade enzimática da AChE e o derivado.

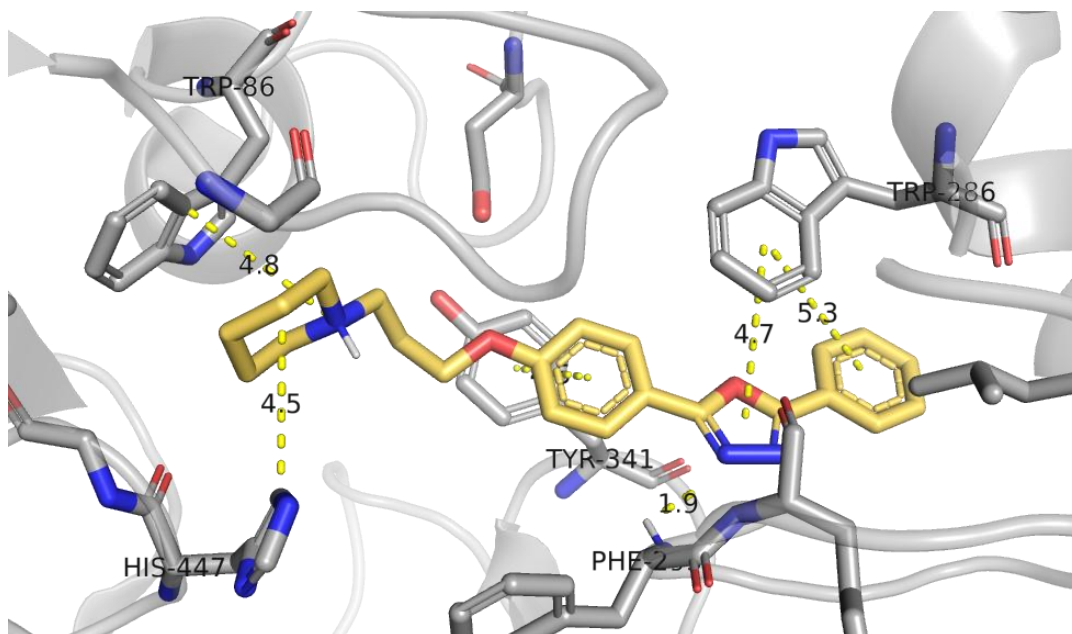


Figura 42: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32b**, destacado em amarelo e a cavidade da enzima AChE.

O derivado **32c** (dois metilenos espaçadores, substituição em *meta*) apresentou algumas conformações distintas do esperado, entretanto buscou-se a preservação da interação cátion- π na região do CAS. Logo, além desta interação principal entre a piperidina protonada e o resíduo Trp86, observa-se a presença de uma interação do tipo π -alquil com o resíduo His447 e interações do tipo empilhamento π - π entre o fragmento difenil-1,3,4-oxadiazol com os resíduos Tyr341 e Trp286, na região do PAS, deslocadas em relação ao derivado **32a**. Algumas outras interações de menor relevância, como as interações de Van der Waals e as interações de hidrogênio não-clássicas, também podem ser observadas.

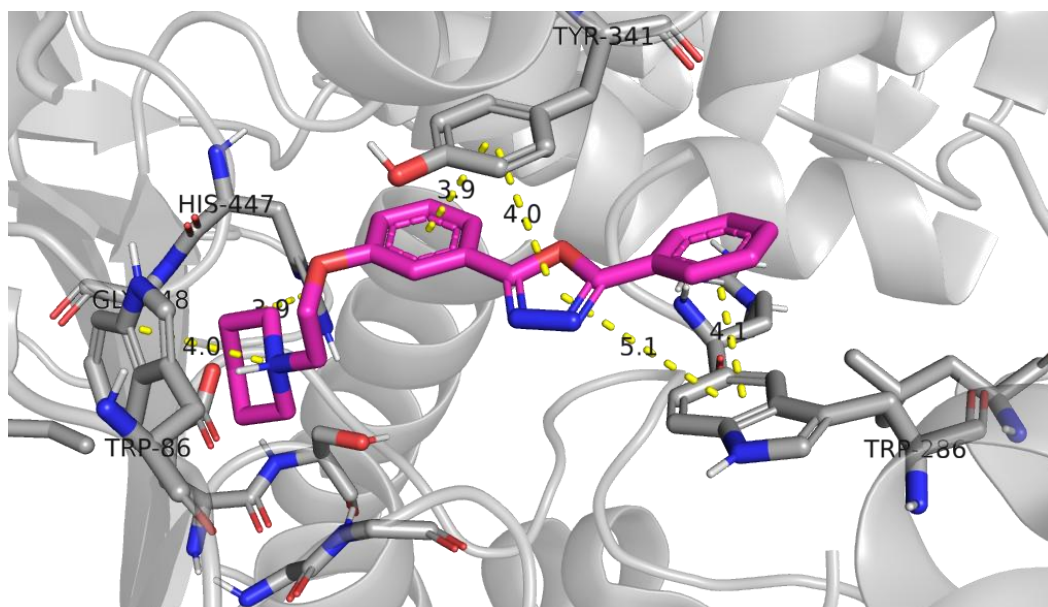


Figura 43: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32c**, destacado em rosa e a cavidade da enzima AChE.

O derivado **32d** (três metilenos espaçadores, substituição em *meta*) também apresentou algumas conformações distintas e, de forma semelhante ao que foi feito para o derivado anterior, buscou-se a preservação da interação cátion- π na região do CAS. Assim, além desta interação com a piperidina protonada e o resíduo Trp86, observa-se a interação hidrofóbica com a His447 e as interações observadas para os derivados anteriores na região do PAS: interações do tipo empilhamento π - π entre o fragmento difenil-1,3,4-oxadiazol com os resíduos Tyr341 e Trp286. Além disso, outros tipos de interações acessórias de menor relevância são observadas.

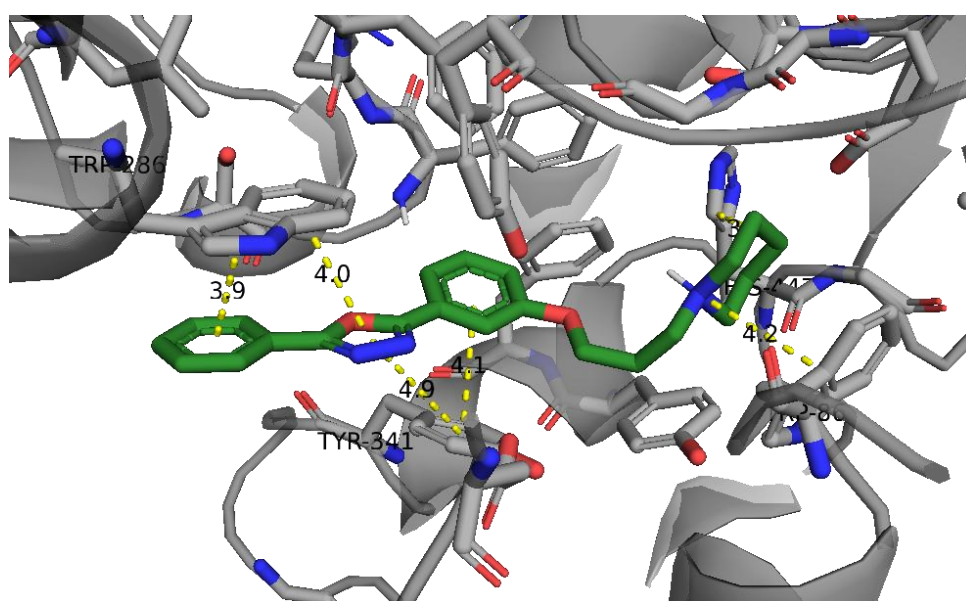
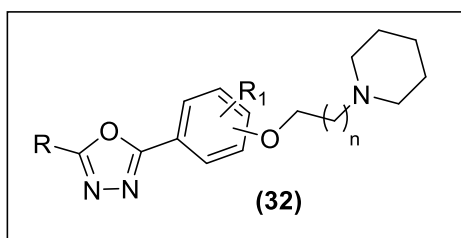


Figura 44: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32d**, destacado em verde e a cavidade da enzima AChE.

A tabela a seguir apresenta os valores de score mais altos para cada um dos derivados planejados, além de apresentar os valores de score mais alto que mantenham a interação cátion- π com a subunidade piridina protonada na região do CAS e a representem de forma mais coerente. É possível perceber que os valores de “score” não se correlacionam com as atividades observadas, demonstrando que o modelo precisa ser otimizado, ou que outras técnicas como dinâmica molecular podem trazer resultados mais fidedignos.



Derivado	R	R ₁	posição*	n	ChemPLP (hAChE)	ChemPLP pose (hAChE)	CI ₅₀ (μM) AChE
32a	Ph	H	<i>Para</i>	1	88,2166	88,2166	0,088 ± 0,006
32b	Ph	H	<i>para</i>	2	89,4848	88,2591	0,99 ± 0,071
32c	Ph	H	<i>Meta</i>	1	85,9096	83,229	0,493 ± 0,015
32d	Ph	H	<i>Meta</i>	2	96,5065	84,7108	0,346 ± 0,03
32e	p-OH-Ph	H	<i>Para</i>	1	89,7718	89,7718	0,245 ± 0,023
32f	o-OCH ₃ - Ph	H	<i>Para</i>	1	93,2977	93,2977	0,498 ± 0,008
32g	p-Cl-Ph	H	<i>Para</i>	1	91,9692	91,9692	0,343 ± 0,009
32h	Furano	H	<i>Para</i>	1	86,9758	85,2155	0,362 ± 0,024

32i	Cicloexano	H	<i>Para</i>	1	92,1113	92,1113	0,157 ± 0,005
32j	p-NO ₂ -Ph	H	<i>Para</i>	1	93,7262	93,7262	0,030 ± 0,002
32k	2-piridina	H	<i>para</i>	1	88,8510	88,8510	Nd
32l	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	91,3802	89,3199	0,602 ± 0,002
32m	o-OH	H	<i>para</i>	1	88,0540	88,0540	1,524 ± 0,073
32n	p-CH ₃ -Ph	H	<i>para</i>	1	90,7238	90,7238	Nd
32°	p-CN-Ph	H	<i>para</i>	1	92,3341	91,6694	Nd
32p	Benzila	H	<i>para</i>	1	94,5374	86,4317	0,262 ± 0,007
32q	p-OCH ₃ - Ph	H	<i>para</i>	1	87,6959	87,6384	0,188 ± 0,017
32r	Ph	3- OCH ₃	<i>para</i>	1	88,8167	88,8167	Nd
32s	Ph	2-OH	<i>para</i>	1	88,9777	88,9777	Nd

Tabela 7: Resultados de score dos compostos avaliados **32a-s** e suas comparações com os CI₅₀ AChE.

3.12.2- Avaliação in sílico da interação dos produtos finais com a BChE

Através do estudo do ancoramento pode-se ter uma maior compreensão do perfil de interação dos derivados com a BChE. O derivado **32a** apresentou a interação do tipo cátion- π entre a subunidade piperidina protonada e o resíduo de aminoácido Trp82, além de apresentar uma interação fraca do tipo Van der Waals com a His438 nesta mesma região. Na subunidade difenil-oxadiazol foram apresentadas interações do tipo empilhamento π - π com o resíduo de aminoácido Tyr332. Além disso, interações menos relevantes foram observadas.

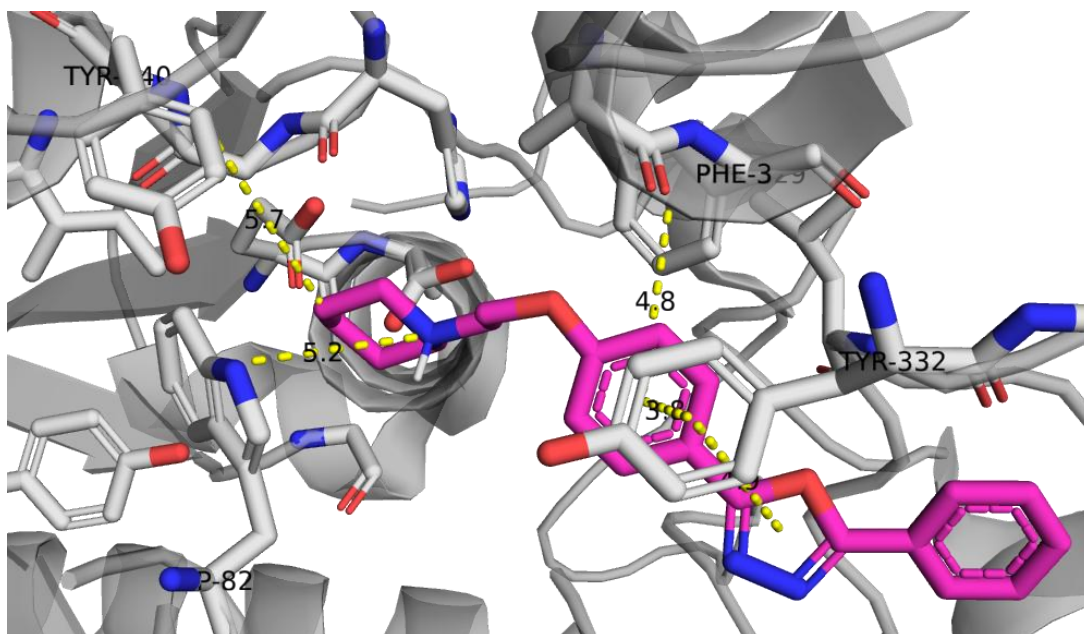


Figura 45: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32a**, destacado em rosa e a cavidade da enzima BChE.

O derivado **32b** apresentou interações semelhantes às apresentadas pelo derivado anterior: na região do sítio ativo observou-se a interação do tipo cátion- π entre a subunidade piperidina protonada e o resíduo de aminoácido Trp82, além da interação de Van der Waals com o resíduo His438. Também se observam interações de empilhamento π - π entre a subunidade difenil-oxadiazol e o resíduo Tyr332, ainda que estejam levemente deslocadas ao comparar com a interação apresentada pelo derivado 31a. Ademais, são observadas interações acessórias de menor relevância, como as interações hidrofóbicas com os resíduos Pro285 e Thr284.

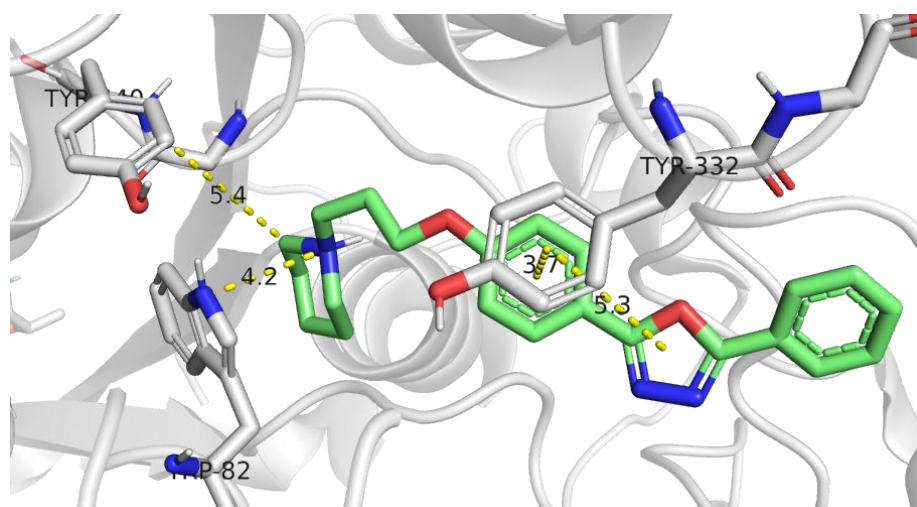


Figura 46: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32b**, destacado em verde na cavidade da BChE.

O derivado **32c** apresentou as mesmas interações na região do sítio ativo, onde se observou a interação do tipo cátion- π , entre a subunidade piperidina protonada e o resíduo de aminoácido Trp82, e a interação de Van der Waals com o resíduo His438. Entretanto, nesse caso foi possível observar interações π do tipo T entre a subunidade difenil-oxadiazol e os resíduos Trp231 e Phe329, além de uma interação clássica do tipo ligação de hidrogênio entre o núcleo oxadiazólico e a Gly116. Por fim, observaram-se outras interações de menor relevância.

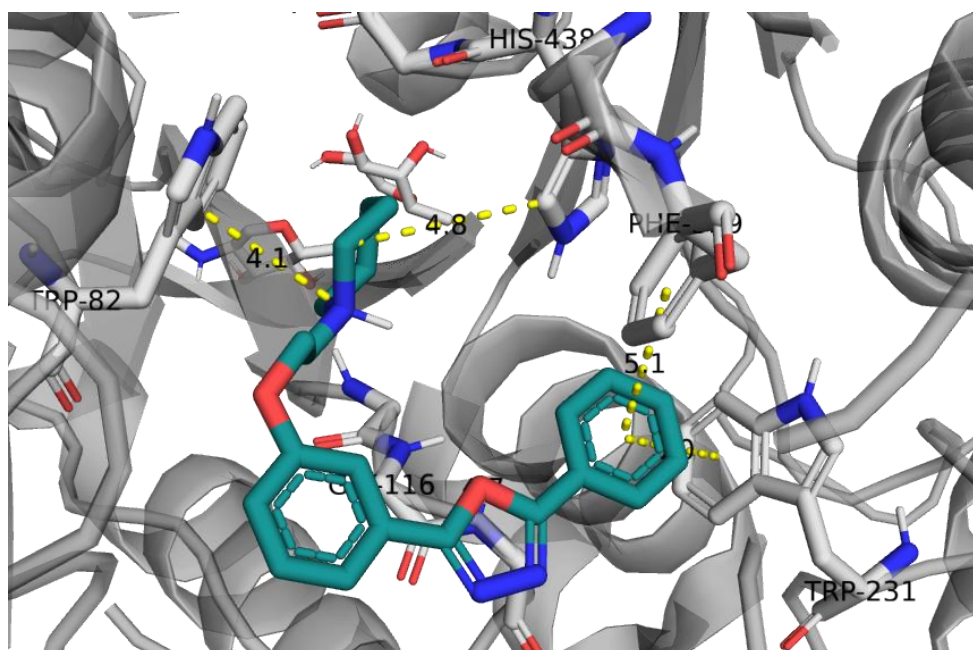


Figura 47: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32c**, destacado em ciano na cavidade da BChE.

O derivado **32d** apresenta a interação do tipo cátion- π , entre a subunidade piperidina protonada e o resíduo de aminoácido Trp82, além de uma interação hidrofóbica de menor relevância com o resíduo Tyr440. Além destas interações, o derivado apresenta interações do tipo empilhamento π - π entre a subunidade difenil-oxadiazol e o resíduo Tyr332. Por fim, é possível observar a presença de uma ligação de hidrogênio clássica entre um dos nitrogênios oxadiazólicos e o resíduo Thr120, além de outras interações de menor relevância.

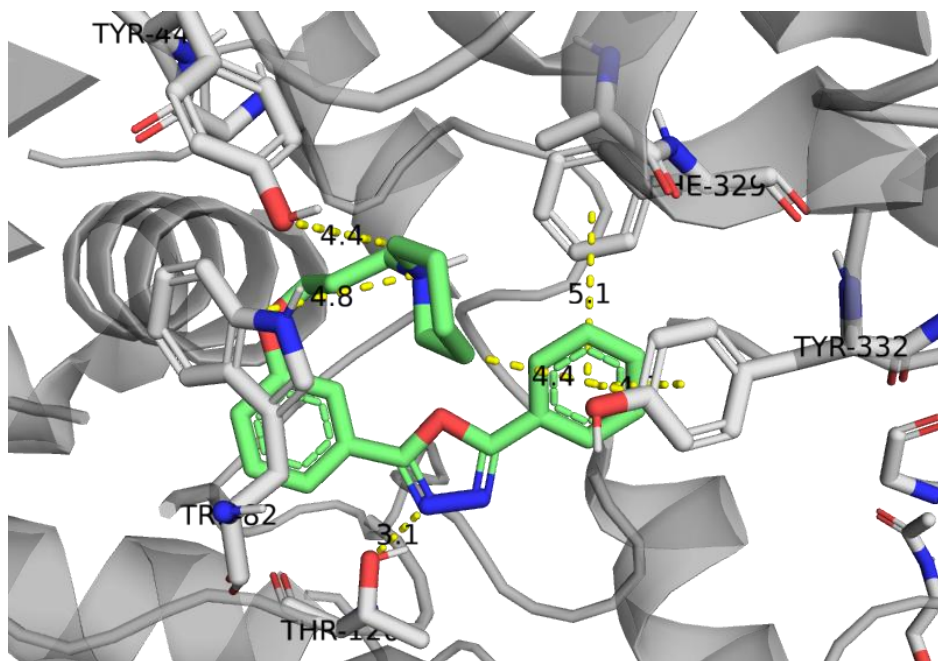
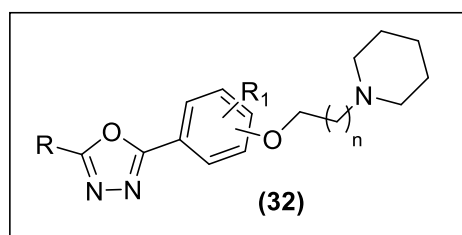


Figura 48: Análise das principais interações moleculares entre o composto **32d**, destacado em verde na cavidade da BChE.

A tabela a seguir apresenta os valores de score mais altos para cada um dos derivados planejados, além de apresentar os valores de score mais alto que mantenham a interação cátion- π com a subunidade piridina protonada na região do CAS e a representem de forma mais coerente. Diferentemente do modelo em AChE, a avaliação em BChE apresentou valores de “score” que, apesar de não se correlacionarem totalmente com as atividades observadas, possuem alguma coerência com as avaliações bioquímicas. Como exemplos, os compostos **32b-d** apresentaram três dos quatro scores acima de 71 e estão entre os mais potentes na inibição da BChE. Ainda assim, apesar do modelo apresentar melhor correlação, estudos de dinâmica molecular podem trazer resultados mais próximos da realidade.



Derivado	R	R₁	posição*	n	ChemPLP (hBChE)	ChemPLP pose (hBChE)	CI₅₀ (µM) BChE
32a	Ph	H	<i>Para</i>	1	69,4738	67,7768	3,479 ± 0,219
32b	Ph	H	<i>para</i>	2	75,0362	75,0362	1,076 ± 0,113
32c	Ph	H	<i>Meta</i>	1	79,4637	70,9450	1,27 ± 0,019
32d	Ph	H	<i>Meta</i>	2	84,1089	77,7742	2,051 ± 0,164
32e	p-OH- Ph	H	<i>Para</i>	1	68,4221	68,4221	42,3% ± 0,078
32f	o-OCH ₃ - Ph	H	<i>Para</i>	1	69,0670	69,0670	3,252 ± 0,036
32g	p-Cl-Ph	H	<i>Para</i>	1	68,4438	68,4438	4,741 ± 0,088
32h	Furano	H	<i>Para</i>	1	65,1028	65,1028	12,497 ± 0,987
32i	Cicloexa no	H	<i>Para</i>	1	67,8189	67,8189	5,961 ± 0,337
32j	p-NO ₂ - Ph	H	<i>Para</i>	1	71,4882	71,4882	3,373 ± 0,191
32k	2- piridina	H	<i>para</i>	1	66,5076	65,0384	Nd
32l	m-Cl-Ph	H	<i>para</i>	1	68,2881	68,2881	5,136 ± 0,375
32m	o-OH	H	<i>para</i>	1	72,1698	65,1610	31 % ± 0,67
32n	p-CH ₃ - Ph	H	<i>para</i>	1	69,3062	69,3062	Nd
32°	p-CN-Ph	H	<i>para</i>	1	70,3005	70,3005	Nd

32p	Benzila	H	<i>para</i>	1	65,7220	65,7220	6,335 ± 0,223
32q	p-OCH ₃ - Ph	H	<i>para</i>	1	69,6574	69,1264	1,874 ± 0,08
32r	Ph	3-OCH ₃	<i>para</i>	1	66,3308	61,0195	Nd
32s	Ph	2-OH	<i>para</i>	1	67,5511	67,3676	Nd

Tabela 8: Resultados de Score dos compostos avaliados 31a-s.

4 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Após a definição da rota sintética adequada através de uma sequência de testes, a metodologia proposta para a síntese dos derivados **32a-s** planejados se mostrou satisfatória, apresentando rendimentos de bons a razoáveis ao longo das etapas reacionais, ainda que tenham sido necessárias adaptações da metodologia em alguns casos. Dos 19 compostos planejados, divididos em diferentes fases, 17 foram obtidos e caracterizados por métodos espectroscópicos de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de ¹H e ¹³C). Dos 17 compostos obtidos até o momento, todos são inéditos na literatura.

Conforme o planejado, inicialmente os compostos da **fase 1-a** foram sintetizados, caracterizados e avaliados quanto à sua capacidade inibitória frente às enzimas AChE e BChE, onde todos os derivados se mostraram ativos e seletivos frente a AChE. A partir dessa avaliação o derivado **32a** que apresentou um valor de CI₅₀ de 0,088 ± 0,006 μM, sendo escolhido como arcabouço estrutural. As fases subsequentes se basearam em modificações em sua estrutura-base. Dessa maneira, foi possível obter 12 dos 13 compostos planejados para a **fase 1-b** e 1 dos 2 compostos oxadiazólicos planejados para a **fase 2**. Grande parte dos substituintes testados não proporcionou aumento de potência comparado a **32a**, com exceção do derivado **32j** que apresentou maior potência inibitória com CI₅₀ = 0,030 ± 0,002 μM (maior potência de um oxadiazol como inibidor de colinesterases da literatura, até onde nós conhecemos), corroborando estudos anteriores do grupo da importância do grupo retirador de elétrons NO₂. Entretanto, alguns compostos sintetizados ainda necessitam ser avaliados quanto à sua capacidade inibitória para que a relação estrutura atividade final seja concluída.

A investigação teórica dos compostos **32a-s** frente às enzimas AChE e BChE demonstrou possibilidades de interações destes compostos, indicando que são capazes de ocupar de forma simultânea o sítio ativo (CAS) e o sítio periférico (PAS) das duas enzimas,

ainda que com conformações distintas. Ensaios de cinética enzimática futuros poderão corroborar esses resultados caso fique demonstrado a inibição mista.

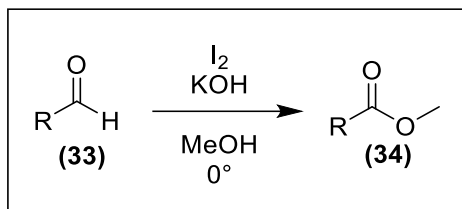
Dois dos compostos sintetizados **32b** e **32d** foram recentemente avaliados em um ensaio de ligação a receptores de histamina 3 (H₃R), devido à semelhança estrutural entre ligantes de histamina e inibidores de colinesterases do nosso grupo. Ambos se mostraram ativos com valores de K_i de 8,3 e 34,59 nM, respectivamente. Dessa forma, novas perspectivas podem ser estabelecidas visando uma ação multialvo, da série planejada a partir da exploração desta atividade acrescida. Por fim, perspectiva-se a conclusão das sínteses restantes e das avaliações de suas capacidades inibitórias, além da realização de outras técnicas de caracterização dos derivados.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Equipamentos

Todo o procedimento experimental foi realizado no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), no Instituto de Química (IQ) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ). As reações foram acompanhadas através de análises de cromatografia de camada delgada (CCD) com placas de sílica gel Merk 60 F254 de 0,25 mm de espessura (Merck KGaA, Darmstadt, Germany), e como fase móvel foram utilizadas misturas de n-hexano/acetato de etila e diclorometano/metanol em diferentes proporções de acordo com a especificidade físico-química de cada composto. A visualização da CCD foi realizada numa câmara de luz ultravioleta (UV) (254 e 366 nm). A purificação dos compostos ocorreu por cromatografia líquida de adsorção por coluna flash, Isolera Biotage, modelo ISO-4SV (IQ-UFRRJ). Para a confecção da pastilha foi utilizada sílica gel 70-230 mesh (Merck). Para a fase móvel utilizaram-se misturas como n-hexano/acetato de etila ou diclorometano/metanol, a depender da especificidade apresentada pelo composto e em diferentes proporções. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio (¹H) e Carbono (¹³C) foram obtidos em espectrômetros Bruker Avance-400 e Bruker Avance 500 (IQ-UFRRJ), operando a 500/400 MHz e 125/100 MHz, respectivamente. Os solventes utilizados foram o DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado) e o CDCl₃ (clorofórmio deuterado), contendo TMS como referência interna. As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e sua multiplicidade descrita com: s-simpleto / sl-simpleto largo / d-dubeto / t-tripeto / q-quarteto / m-multipeto / dd-duplo dubeto.

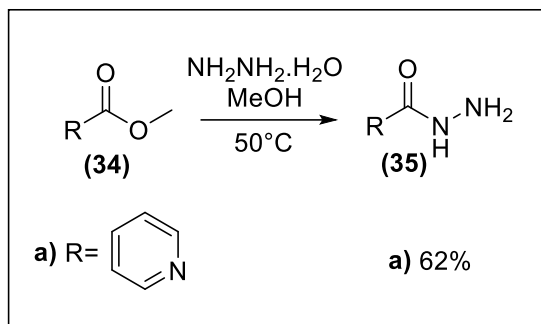
5.2 Síntese dos Ésteres de Metila (34)



Esquema 20: Síntese geral dos ésteres de metila intermediários.

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 300 mg de aldeído (1 equivalente) e solubilizar em 20mL de metanol que foi posto em agitação por 20 minutos. Em um becker adicionou-se o hidróxido de potássio (3 equivalentes) e solubilizou-se em 20mL de metanol sob agitação constante em banho de gelo. Em outro becker adicionou-se iodo (1,3 equivalente) e solubilizou-se em 20mL de metanol sob agitação constante em banho de gelo, evitando a evaporação do iodo. Ao balão com o aldeído, após os 20 minutos, adicionou-se à solução de hidróxido de potássio e, em seguida, a solução de iodo. Agitou-se em banho de gelo por 2 horas. Para finalizar a reação adicionou-se uma solução saturada de sulfito de sódio até o consumo total do iodo (até a cor da solução clarear). O excesso de metanol foi evaporado sob pressão reduzida. Em seguida realizou-se uma precipitação em banho de gelo e uma filtração a vácuo onde se obteve um sólido amarelo, entretanto, o produto esperado estava solubilizado na água da filtração, que foi submetida a uma extração com diclorometano e posteriormente a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio. Após isso, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto foi obtido na forma de um óleo. Por fim, realizou-se uma purificação por cromatografia em fase normal foi realizada no equipamento Isolera com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de dicloro:metanol em gradiente de 2 a 5% de metanol.

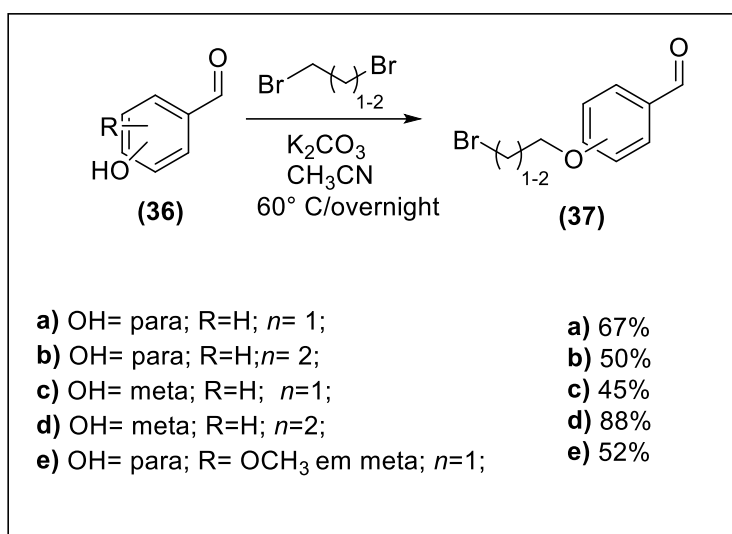
5.3 Síntese das Acilidrazinas (35)



Esquema 21: Síntese geral das Acilidrazinas

Em um tubo reacional o éster de metila correspondente (1 equivalente) foi solubilizado em 2-3mL de metanol, em seguida adicionou-se o hidrato de hidrazina (5 equivalentes). A reação foi aquecida a 50°C por 1 hora. Após evaporar parte do metanol, o produto foi precipitado em gelo e filtrado à vácuo.

5.4 O-Alquilação dos hidroxi-benzaldeídos (37)

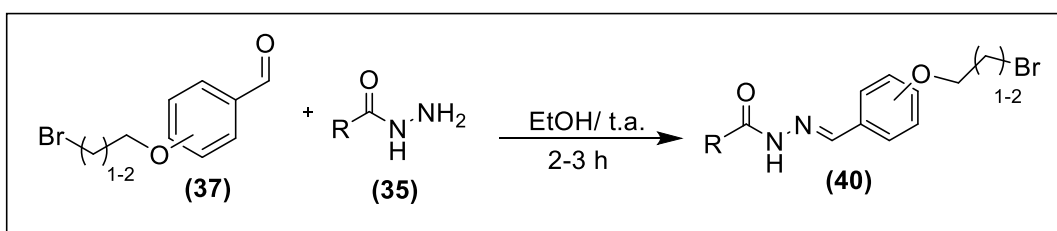


Esquema 22: Síntese dos benzaldeídos-O-alkilados.

A primeira etapa é uma bromo-alkilação que consiste na adição do hidroxi-benzaldeído correspondente (1 equivalente) a um tubo reacional juntamente com o dibrometo de alquila correspondente (5 equivalentes). Além disso adiciona-se carbonato de potássio (3 equivalente) em acetonitrila e deixa-se a reação em agitação por 24 horas sob agitação magnética a 60 °C. Através da CCD o fim da reação foi evidenciado, sendo assim, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório, em seguida foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de

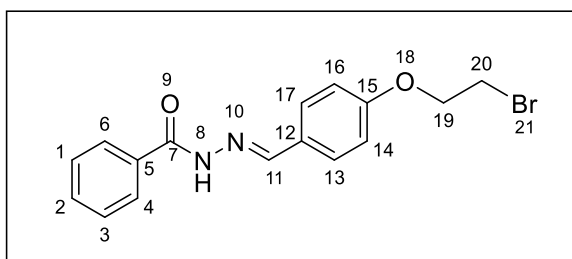
etila e água. Por fim, secou-se a solução com sulfato de sódio que posteriormente passou por uma filtração simples. A purificação foi realizada por cromatografia em fase normal, no equipamento Isolera, com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de hexano:acetato de etila em gradiente de concentração de 5 a 30% do solvente mais polar. Os intermediários foram obtidos com rendimentos de 45-88%.

5.5 Síntese das N-acilhidrazonas (40)



Esquema 23: Síntese dos intermediários N-acil-hidrazonas

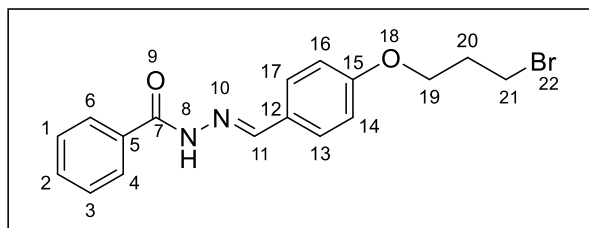
A síntese das N-acil-hidrazonas correspondentes inicia-se com a adição do benzaldeído *O*-alquilado correspondente (1 equivalente) a um tubo reacional, juntamente com a benzohidrazida correspondente (1 equivalente) em etanol por 2-3 horas a temperatura ambiente sob agitação magnética. O fim da reação foi evidenciado através de uma CCD, dessa maneira, parte do solvente reacional foi evaporado em evaporador rotatório, em seguida adicionou-se gelo à mistura reacional e o precipitado formado foi filtrado a vácuo. Os intermediários foram obtidos com rendimentos variáveis de 48-88%.



Intermediário 40a.

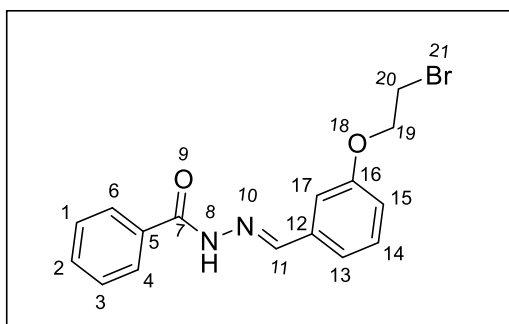
RMN ¹H (500 MHz) DMSO / TMS (δ-ppm): H₂₀= 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H₁₉= 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{14,16}= 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H); H_{1,3}= 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H); H₂= 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H); H_{13,17}= 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H); H_{4,6}= 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H); H₁₁= 8.41 (s, 1H); H₈= 11.77 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ-ppm):** C₂₀= 31.84; C₁₉= 68.30;

$C_{14,16} = 115.45$; $C_{12} = 127.82$; $C_{4,6} = 128.04$; $C_{1,3} = 128.41$; $C_{13,17} = 129.22$; $C_2 = 132.14$; $C_5 = 134.00$; $C_{11} = 147.97$; $C_{15} = 159.93$; $C_7 = 163.43$.



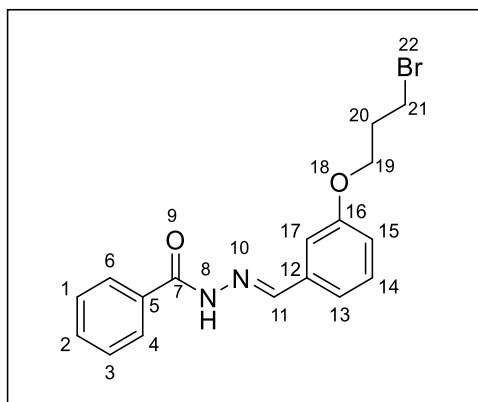
Intermediário 40b.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): $H_{20} = 2.28$ (p, $J = 6.1$ Hz, 2H); $H_{21} = 3.69$ (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); $H_{19} = 4.15$ (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); $H_{14,16} = 7.06$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); $H_{1,3} = 7.53$ (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); $H_2 = 7.60$ (t, $J = 7.3$ Hz, 1H); $H_{13,17} = 7.69$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); $H_{4,6} = 7.91$ (d, $J = 7.3$ Hz, 2H); $H_{11} = 8.40$ (s, 1H); $H_8 = 11.76$ (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** $C_{20} = 31.70$; $C_{21} = 32.22$; $C_{19} = 65.90$; $C_{14,16} = 115.31$; $C_{12} = 127.52$; $C_{4,6} = 128.04$; $C_{1,3} = 128.94$; $C_{13,17} = 129.21$; $C_2 = 132.13$; $C_5 = 134.02$; $C_{11} = 148.05$; $C_{15} = 160.40$; $C_7 = 163.42$.



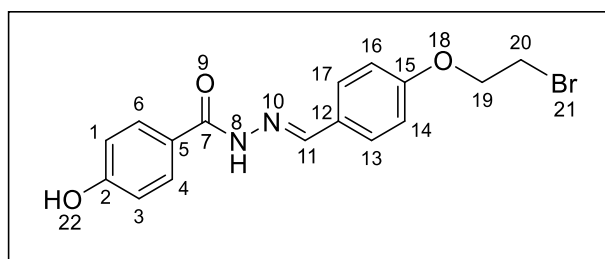
Intermediário 40c.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): $H_{20} = 3.87 - 3.82$ (m, 2H); $H_{19} = 4.39$ (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); $H_{15} = 7.06$ (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); $H_{17} = 7.31$ (s, 1H); $H_{13} = 7.34$ (d, $J = 7.4$ Hz, 1H); $H_{14} = 7.40$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); $H_{1,3} = 7.54$ (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); $H_2 = 7.61$ (t, $J = 7.4$ Hz, 1H); $H_{4,6} = 7.92$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H); $H_{11} = 8.44$ (s, 1H); $H_8 = 11.92$ (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** $C_{20} = 31.96$; $C_{19} = 68.31$; $C_{17} = 112.77$; $C_{15} = 117.15$; $C_{13} = 120.82$; $C_{4,6} = 128.11$; $C_{1,3} = 128.97$; $C_{14} = 130.58$; $C_2 = 132.28$; $C_5 = 133.84$; $C_{12} = 136.35$; $C_{11} = 147.92$; $C_7 = 158.72$; $C_{16} = 163.63$.



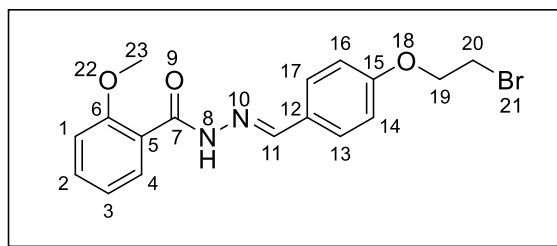
Intermediário 40d.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 2.28 (p, J = 6.5 Hz, 2H); H_{21} = 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H); H_{19} = 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H); H_{15} = 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H); H_{14} = 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H); $\text{H}_{1,3}$ = 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H); H_2 = 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H); $\text{H}_{4,6}$ = 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H); H_{11} = 8.43 (s, 1H); H_8 = 11.91 (s, 1H). **R RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.77; C_{21} = 32.28; C_{19} = 68.67; C_{17} = 112.29; C_{15} = 117.12; C_{13} = 120.72; $\text{C}_{4,6}$ = 128.10; $\text{C}_{1,3}$ = 128.98; C_{14} = 130.52; C_2 = 132.28; C_5 = 133.84; C_{12} = 136.27; C_{11} = 148.01 C_{15} = 159.14; C_7 = 163.64.



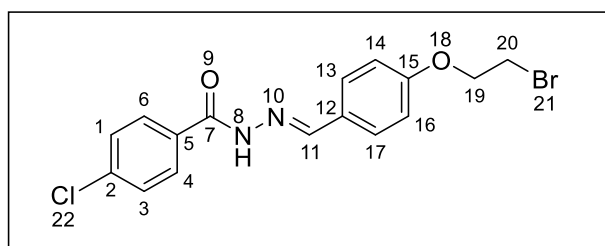
Intermediário 40e.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.84 (d, J = 5.4 Hz, 2H); H_{19} = 4.38 (t, J = 5.7 Hz, 2H); $\text{H}_{1,3}$ = 6.84 (dd, J = 14.4, 8.1 Hz, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H); $\text{H}_{4,6}$ = 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2H); H_{11} = 8.37 (s, 1H); H_8 = 10.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H); H_{22} = 11.56 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.86; C_{19} = 68.29; $\text{C}_{1,3,14,16}$ = 115.42; $\text{C}_{13,17}$ = 129.05; $\text{C}_{4,6}$ = 130.06.



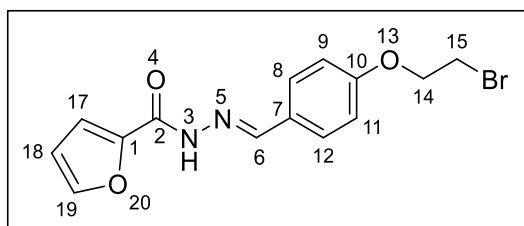
Intermediário 40f.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.84 (d, J = 5.4 Hz, 2H); H_{23} = 3.89 (s, 3H); H_{19} = 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H); $\text{H}_{3,14,16}$ = 7.06 (d, J = 7.9 Hz, 3H); H_1 = 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H); H_2 = 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H); H_4 = 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H); H_{11} = 8.28 (s, 1H); H_8 = 11.39 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.84; C_{23} = 56.27; C_{19} = 68.30; C_1 = 112.37; $\text{C}_{14,16}$ = 115.45; C_3 = 120.97; C_5 = 124.03; C_{12} = 127.83; $\text{C}_{13,17}$ = 129.17; C_4 = 130.34; C_2 = 132.57; C_{11} = 147.45; C_6 = 157.11; C_{15} = 159.88; C_{10} = 162.61.



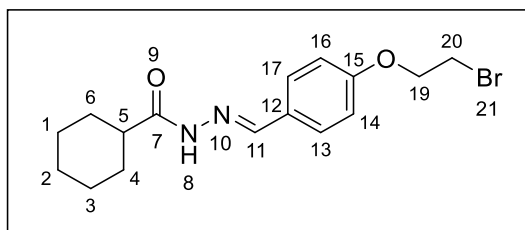
Intermediário 40g.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H); H_{19} = 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H); $\text{H}_{1,3}$ = 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 2H); $\text{H}_{4,6}$ = 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H); H_{11} = 8.40 (s, 1H); H_8 = 11.83 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.82; C_{19} = 68.31; $\text{C}_{14,16}$ = 115.46; C_{12} = 127.71; $\text{C}_{1,3}$ = 129.03; $\text{C}_{4,6}$ = 129.28; $\text{C}_{13,17}$ = 129.98; C_5 = 132.70; C_2 = 136.94; C_{11} = 148.31; C_7 = 160.00; C_{15} = 162.34.



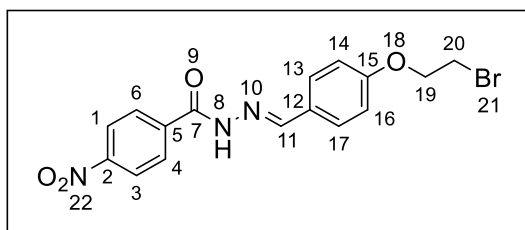
Intermediário 40h.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.83 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{14} = 4.38 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{18} = 6.70 (s, 1H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H); H_{17} = 7.29 (s, 1H); $\text{H}_{8,12}$ = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H); H_{19} = 7.94 (s, 1H); H_6 = 8.40 (s, 1H); H_3 = 11.76 (s, 1H).). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{15} = 31.81; C_{14} = 68.31, C_{18} = 112.53, C_{17} = 115.19; $\text{C}_{9,11}$ = 115.45; C_7 = 127.74; $\text{C}_{8,12}$ = 129.22; C_{19} = 146.19; C_6 = 148.05; $\text{C}_{2,10}$ = 159.93.



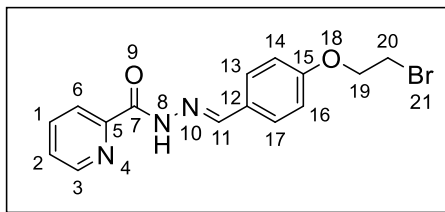
Intermediário 40i.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): $\text{H}_{1,2,3,4,6}$ = 1.45 – 1.15 (m, 5H); H_5 = 1.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H); $\text{H}_{1,2,3,4,6}$ = 1.74 (d, J = 12.0 Hz, 5H); H_{20} = 3.82 (t, J = 5.3 Hz, 2H); H_{19} = 4.40 – 4.33 (m, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.05 – 7.00 (m, 2H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.60 (dd, J = 14.2, 8.4 Hz, 2H); H_{11} = 8.11 (s, 1H); H_8 = 11.19 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_2 = 25.68; C_3 = 25.80; C_1 = 26.13; C_4 = 28.84; C_6 = 29.50; C_{20} = 31.83; C_{19} = 68.28; $\text{C}_{14,16}$ = 115.36; C_{12} = 127.94; C_3 = 128.59; C_{17} = 128.98; C_{11} = 146.05; C_{15} = 159.70; C_7 = 171.92.



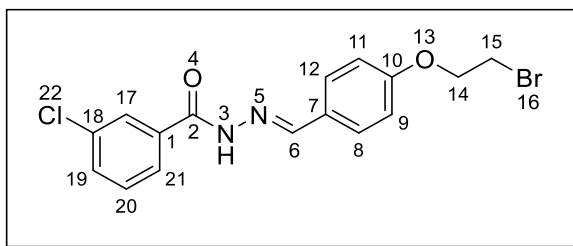
Intermediário 40j.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{19} = 4.40 (t, J = 5.4 Hz, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $\text{H}_{13,17}$ = 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $\text{H}_{4,6}$ = 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H); $\text{H}_{1,3,11}$ = 8.44 – 8.35 (m, 3H); H_8 = 12.05 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.81; C_{19} = 68.33; $\text{C}_{14,16}$ = 115.50; $\text{C}_{1,3}$ = 124.12; C_{12} = 127.53; $\text{C}_{4,6,13,17}$ = 129.44; C_5 = 139.69; C_2 = 149.13; C_7 = 160.16; C_{15} = 161.80.



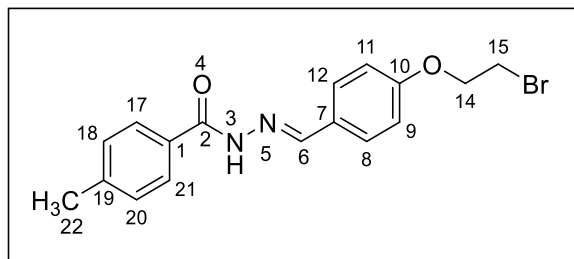
Intermediário 40k.

RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{19} = 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $\text{H}_{1,14,16}$ = 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 3H); H_2 = 8.06 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H); H_6 = 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H); H_3 = 8.60 (s, 1H); H_{11} = 8.72 (d, J = 4.7 Hz, 1H); H_8 = 12.06 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{20} = 31.83; C_{19} = 68.30; $\text{C}_{14,16}$ = 115.46; C_6 = 123.08; C_2 = 127.41; C_{12} = 127.82; $\text{C}_{13,17}$ = 129.32; C_1 = 138.50; C_{11} = 148.94; C_3 = 149.34; C_5 = 150.11; C_7 = 160.00; C_{15} = 160.65.



Intermediário 40l.

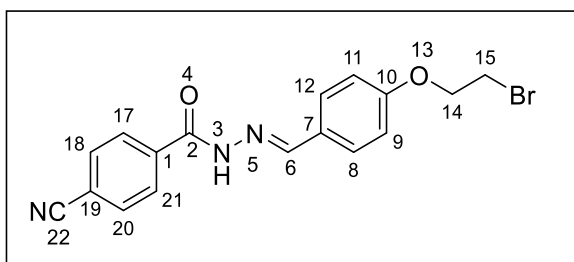
RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.84 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_{14} = 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); H_{20} = 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H); $\text{H}_{8,12,17}$ = 7.72 – 7.64 (m, 3H); H_{21} = 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H); H_{17} = 7.96 (t, J = 1.9 Hz, 1H); H_6 = 8.40 (s, 1H); H_3 = 11.85 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{15} = 31.81; C_{14} = 68.32; $\text{C}_{9,11}$ = 115.47; C_{21} = 126.89; C_7 = 127.66; C_{17} = 127.75; $\text{C}_{8,12}$ = 129.33; C_{20} = 130.99; C_{19} = 131.97; C_{18} = 133.73; C_1 = 135.98; C_6 = 148.55; C_2 = 160.05; C_{10} = 161.99.



Intermediário 40m.

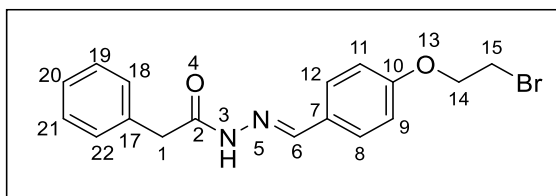
RMN ^1H (400 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{22} = 2.40 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 3H); H_{15} = 3.85 (p, J = 5.6 Hz, 2H); H_{14} = 4.40 (p, J = 5.9 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.12 – 7.03 (m, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 7.35 (dd,

$J = 6.4$ Hz, 2H); $H_{8,12} = 7.75 - 7.65$ (m, 2H); $H_{17,21} = 7.89 - 7.80$ (m, 2H); $H_6 = 8.42$ (t, $J = 5.6$ Hz, 1H); $H_3 = 11.72$ (t, $J = 5.8$ Hz, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** $C_{22} = 21.52$; $C_{15} = 31.87$; $C_{14} = 68.31$; $C_{9,11} = 115.45$; $C_7 = 127.89$; $C_{17,21} = 128.07$; $C_{18,20} = 129.18$, $C_{8,12} = 129.47$; $C_1 = 131.11$; $C_{19} = 142.17$, $C_6 = 147.70$; $C_{2,10} = 159.89$.



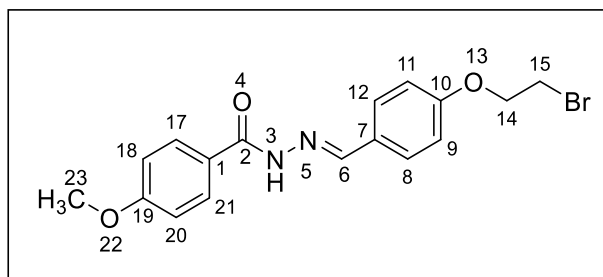
Intermediário 40n.

RMN ^1H (400 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): $H_{15} = 3.89 - 3.82$ (m, 2H); $H_{14} = 4.40$ (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); $H_{9,11} = 7.12 - 7.03$ (m, 2H); $H_{8,12} = 7.77 - 7.70$ (m, 2H); $H_{17,18,20,21} = 8.10 - 8.03$ (m, 4H); $H_6 = 8.42$ (dd, $J = 7.5, 3.7$ Hz, 1H); $H_3 = 12.00$; **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** $C_{15} = 31.85$; $C_{14} = 68.33$; $C_{9,11} = 115.49$; $C_{19} = 118.80$; $C_{22} = 127.58$; $C_{17,21} = 128.93$; $C_{8,12} = 129.40$; $C_{18,20} = 133.04$, $C_{1,7} = 138.07$; $C_6 = 148.95$; $C_{10} = 160.13$; $C_2 = 162.07$.



Intermediário 40o.

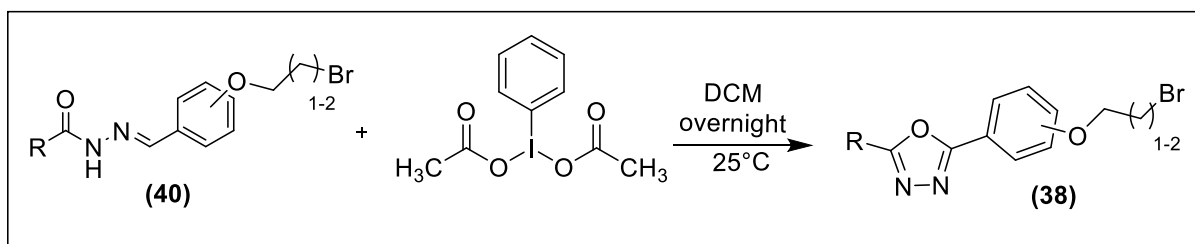
RMN ^1H (400 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): $H_1 = 3.42 - 3.36$ (m, 2H); $H_{15} = 4.01 - 3.76$ (m, 2H); $H_{14} = 4.51 - 4.33$ (m, 2H); $H_{9,11} = 7.10 - 7.01$ (m, 2H); $H_{18,19,21,22} = 7.49 - 7.14$ (m, 4H); $H_{8,12} = 7.65$ (d, $J = 7.2$ Hz, 2H); $H_{20} = 7.95-7.98$ (m, 1H); $H_6 = 8.16-8.19$ (m, 1H); $H_3 = 11.68 - 11.08$ (m, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** $C_{15} = 31.87$; $C_1 = 39.41$; $C_{14} = 68.31$; $C_{9,11} = 115.46$; $C_{19,21} = 128.70$; $C_{8,12} = 128.83$; $C_{18,22} = 129.14$; $C_{20} = 129.53$; $C_6 = 143.08$.



Intermediário 40p.

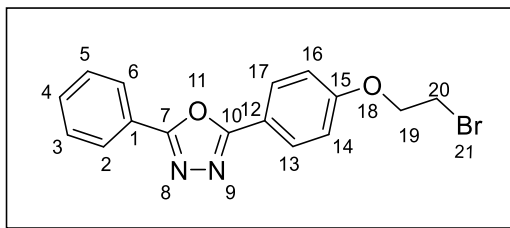
RMN ^1H (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm): H_{23} = 3.45 – 3.36 (m, 3H); H_{15} = 3.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H); H_{14} = 4.46 – 4.36 (m, 2H); $\text{H}_{9,11,18,20}$ = 7.23 – 6.94 (m, 4H); $\text{H}_{8,12}$ = 7.81 – 7.60 (m, 2H); $\text{H}_{17,21}$ = 7.97 – 7.90 (m, 2H); H_6 = 8.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H); H_3 = 11.65 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) DMSO / TMS (δ -ppm):** C_{15} = 31.87; C_{23} = 55.91; C_{14} = 68.32; $\text{C}_{9,11}$ = 114.18; $\text{C}_{18,20}$ = 115.45; $\text{C}_{1,7}$ = 127.97; $\text{C}_{8,12}$ = 129.12; $\text{C}_{17,21}$ = 129.96; C_6 = 147.38; $\text{C}_{10,19}$ = 159.84; C_2 = 168.79.

5.6 Síntese dos intermediários oxadiazólicos (38)



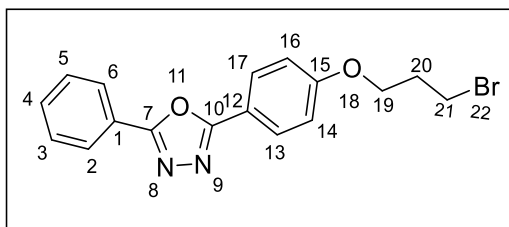
Esquema 24: Síntese dos intermediários oxadiazólicos.

Em um tubo reacional são adicionados a hidrazona correspondente (1 equivalente) juntamente com diacetoxi-iodo benzeno (1.5 equivalente), estes são solubilizados em diclorometano e são reagidos a temperatura ambiente por 24 horas. Através de CCD foi evidenciado o fim da reação e em seguida o solvente é evaporado em evaporador rotatório. Por fim, o intermediário é lavado com éter etílico. A purificação por cromatografia em fase normal foi realizada no equipamento Isolera com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de hexano:acetato de etila em gradiente de concentração de 10 a 40% do solvente mais polar. Os intermediários foram obtidos com rendimentos de 34-71%.



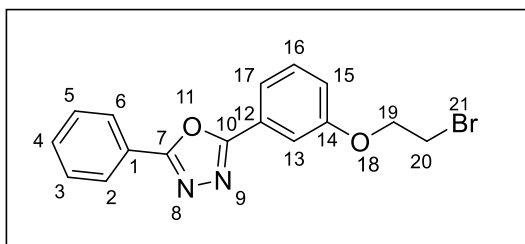
Intermediário 38a.

RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₂₀= 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₉= 4.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H_{14,16}= 7.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); H_{3,4,5}= 7.56 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); H_{13,17}= 8.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); H_{2,6}= 8.18 – 8.13 (m, 2H).). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₂₀= 28.70; C₁₉= 67.90; C_{14,16}= 115.15; C₁₂= 117.15; C₁= 124.02; C_{14,16}= 126.87; C_{13,17}= 128.82; C_{2,6}= 129.09; C_{3,4,5}= 131.63; C₁₅= 160.81; C₁₀= 164.26; C₇= 164.38.



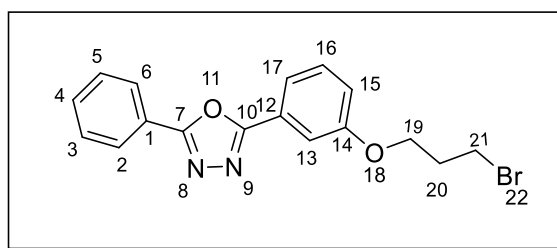
Intermediário 38b.

RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₂₀= 2.39 (quin., *J* = 6.1 Hz, 2H); H₂₁= 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H); H₁₉= 4.22 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H); H_{14,16}= 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); H_{3,4,5}= 7.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); H_{13,17}= 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); H_{2,6}= 8.18 – 8.13 (m, 2H); **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₂₀= 29.80; C₂₁= 32.15; C₁₉= 65.51; C_{14,16}= 115.01; C₁₂= 116.66; C₁= 124.06; C_{14,16}= 126.86; C_{13,17}= 128.76; C_{2,6}= 129.07; C_{3,4,5}= 131.59; C₁₅= 161.45; C₁₀= 164.25; C₇= 164.50.



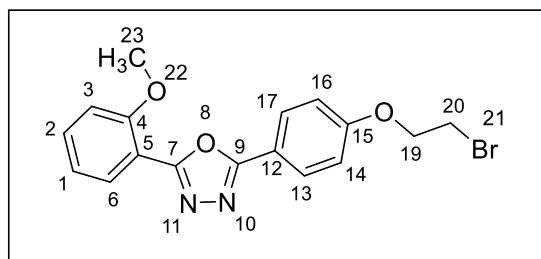
Intermediário 38c.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H); H_{19} = 4.43 (t, J = 6.1 Hz, 2H); H_{15} = 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H); H_{16} = 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H); $\text{H}_{3,4,5}$ = 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 3H); H_{13} = 7.71 (s, 1H); H_{17} = 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H); $\text{H}_{2,6}$ = 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H); **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{20} = 28.95; C_{19} = 68.09; C_{13} = 112.50; C_{15} = 118.70; C_{17} = 112.04; C_{12} = 123.84; C_1 = 125.19; $\text{C}_{2,6}$ = 127.00; C_{16} = 129.31; C_4 = 130.46; $\text{C}_{3,5}$ = 131.85; C_{14} = 158.53; $\text{C}_{7,10}$ = 164.71.



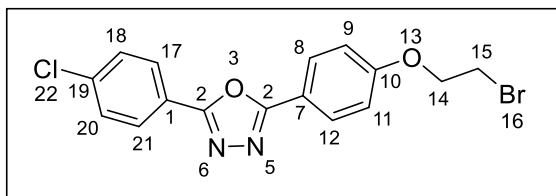
Intermediário 38d.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{20} = 2.40 (p, J = 6.1 Hz, 2H); H_{21} = 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H); H_{19} = 4.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H); H_{15} = 7.12 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H); H_{16} = 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H); $\text{H}_{3,4,5}$ = 7.57 (d, J = 7.4 Hz, 3H); H_{13} = 7.71 (s, 1H); H_{17} = 7.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H); $\text{H}_{2,6}$ = 8.20 – 8.15 (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** = 30.16; C_{21} = 32.24; C_{19} = 65.58; C_{13} = 112.33; C_{15} = 118.51; C_{17} = 119.58; C_{12} = 123.87; C_1 = 125.07; $\text{C}_{2,6}$ = 126.99; C_{16} = 129.12; C_4 = 130.34; $\text{C}_{3,5}$ = 131.82; C_{14} = 159.09; C_7 = 164.49; C_{10} = 164.66.



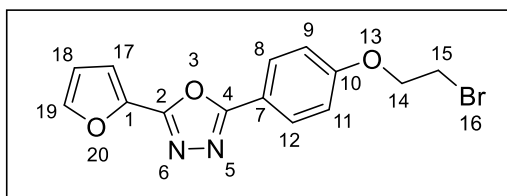
Intermediário 38f.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{20} = 3.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H); H_{23} = 3.94 (s, 3H); H_{19} = 4.44 (t, J = 5.4 Hz, 2H); H_1 = 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H); $\text{H}_{14,16}$ = 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H); H_3 = 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H); H_2 = 7.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H); H_6 = 7.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H); $\text{H}_{13,17}$ = 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{20} = 31.69; C_{23} = 56.52; C_{19} = 68.47; C_5 = 112.76; C_3 = 113.16; $\text{C}_{14,16}$ = 115.97; C_{12} = 116.72; C_1 = 121.23; $\text{C}_{13,17}$ = 128.94; C_2 = 130.64; C_6 = 133.94; C_4 = 157.88; C_{15} = 161.12; C_7 = 162.85; C_9 = 164.15.



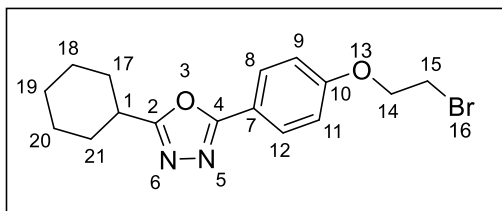
Intermediário 38g.

RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₁₅= 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₄= 4.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H_{9,11}= 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); H_{17,21}= 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H); H_{8,12,18,20}= 8.10 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 4H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₁₅= 28.67; C₁₄= 67.91; C_{9,11}= 115.19; C₁= 116.92; C₇= 122.50; C_{8,12}= 128.1; C_{17,21}= 128.87; C_{18,20}= 129.48; C₁₉= 137.87; C₁₀= 160.92; C₄= 163.46; C₂= 164.53.



Intermediário 38h.

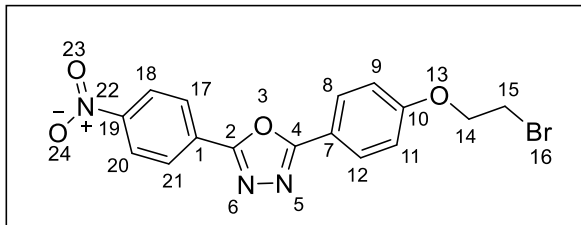
RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₁₄= 3.71 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₅= 4.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₈= 6.64 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 1H); H_{9,11,12}= 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H); H₁₇= 7.24 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H); H₁₉= 7.69 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); H₈= 8.10 (s, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₁₅= 28.69; C₁₄= 67.90; C₁₈= 112.21; C₁₇= 113.89; C_{9,11}= 115.16; C₇= 116.70; C_{8,12}= 128.93; C₁₉= 145.64; C₁₀= 157.16; C₂= 160.91; C₄= 163.77.



Intermediário 38i.

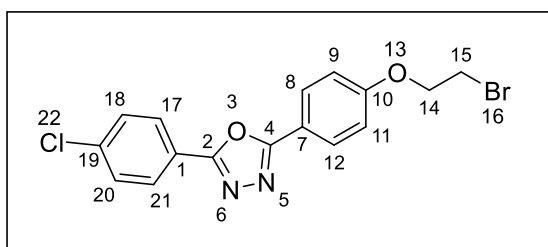
RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H_{18,19}= 1.51 – 1.26 (m, 4H); H₁₉= 1.80 – 1.64 (m, 2H); H_{17,21}= 1.89 (dt, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 2H); H_{17,21}= 2.15 (dd, *J* = 13.1, 3.8 Hz, 2H); H₁= 2.99 (tt, *J* = 11.5, 3.7 Hz, 1H); H₁₅= 3.71 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₄= 4.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H); H_{9,11}= 7.06 – 7.00 (m, 2H); H_{8,12}= 8.03 – 7.97 (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):**

$C_{18,20}$ = 25.45; $C_{17,21}$ = 25.63; C_{15} = 28.72; C_{19} = 30.24; C_1 = 35.29; C_{14} = 67.86; $C_{9,11}$ = 115.02; $C_{8,12}$ = 128.62.



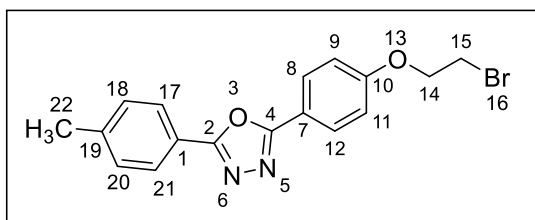
Intermediário 38j.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 2H); H_{14} = 4.42 (t, J = 6.2 Hz, 2H); $H_{9,11}$ = 7.13 – 7.07 (m, 2H); $H_{8,12}$ = 8.17 – 8.11 (m, 2H); $H_{17,21}$ = 8.39 – 8.32 (m, 2H); $H_{18,20}$ = 8.46 – 8.40 (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{15} = 28.61; C_{14} = 67.95; $C_{9,11}$ = 115.31; C_7 = 116.43; $C_{8,12}$ = 124.46; $C_{17,21}$ = 127.71; C_1 = 129.11; $C_{18,21}$ = 129.53; C_{10} = 161.29; C_5 = 162.52; C_2 = 165.38.



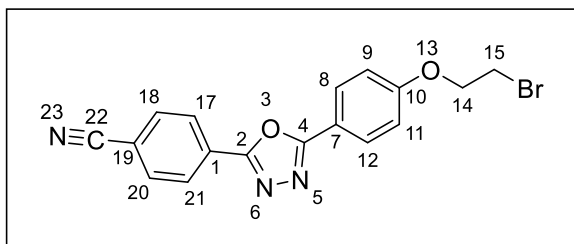
Intermediário 38l.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 /TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H); H_{14} = 4.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H); $H_{9,11}$ = 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $H_{17,21}$ = 7.52 (dt, J = 15.9, 8.1 Hz, 2H); $H_{8,12,18,20}$ = 8.15 – 8.03 (m, 4H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{15} = 28.67; C_{14} = 67.91; $C_{9,11}$ = 115.20; C_7 = 116.82; C_8 = 124.96; C_1 = 125.74; C_{12} = 126.79; $C_{17,21}$ = 128.92; C_{18} = 130.47; C_{20} = 131.66; C_{19} = 135.20; C_{10} = 160.99; C_4 = 163.10; C_2 = 164.68.



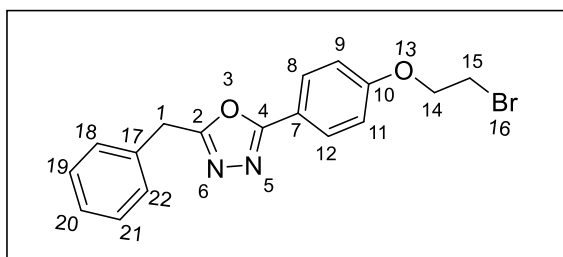
Intermediário 38m.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{22} = 2.46 (s, 3H); H_{15} = 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H); H_{14} = 4.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 7.36 (s, 2H); $\text{H}_{17,21}$ = 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H); $\text{H}_{8,12}$ = 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{22} = 21.70; C_{15} = 28.72; C_{14} = 67.89; $\text{C}_{9,11}$ = 115.12; C_7 = 117.25; C_{19} = 121.23; $\text{C}_{8,12}$ = 126.82; $\text{C}_{18,20}$ = 128.77; $\text{C}_{17,21}$ = 129.78; C_1 = 142.17; C_{10} = 160.72; C_4 = 164.13; C_1 = 164.41.



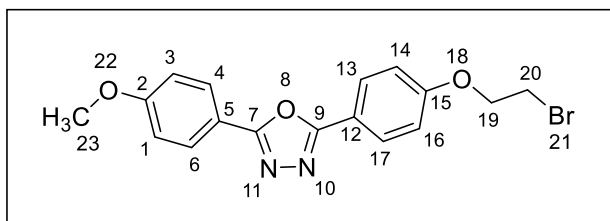
Intermediário 38n.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H); H_{14} = 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H); $\text{H}_{8,12}$ = 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H); $\text{H}_{17,21}$ = 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{15} = 28.61; C_{14} = 67.96; C_{19} = 115.0; $\text{C}_{9,11}$ = 115.29; C_{22} = 116.51; C_7 = 117.98; $\text{C}_{8,12}$ = 127.26; C_1 = 127.89; $\text{C}_{17,21}$ = 129.05; $\text{C}_{18,20}$ = 132.90; C_{10} = 161.23; C_2 = 162.71; C_4 = 165.18.



Intermediário 38o.

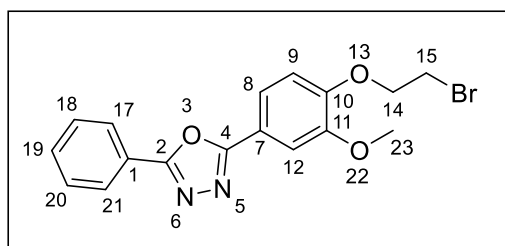
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H); H_{14} = 4.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H); H_1 = 5.32 (s, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H); $\text{H}_{18,19,20,21,22}$ = 7.38 (d, J = 4.3 Hz, 5H); $\text{H}_{8,12}$ = 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{15} = 28.69; C_1 = 31.92; C_{14} = 67.86; $\text{C}_{9,11}$ = 115.04; C_7 = 117.09; C_{20} = 127.57; $\text{C}_{8,12}$ = 128.72; $\text{C}_{18,22}$ = 128.85; $\text{C}_{19,21}$ = 128.96; C_{17} = 134.00; C_{10} = 160.70; $\text{C}_{2,4}$ = 164.88.



Intermediário 38p.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{23} = 3.38 (s, 3H); H_{20} = 3.89 – 3.84 (m, 2H); H_{19} = 4.44 (t, J = 5.3 Hz, 2H); $\text{H}_{1,3,14,16}$ = 7.23 – 7.14 (m, 4H); $\text{H}_{4,6,13,17}$ = 8.08 – 8.03 (m, 4H).

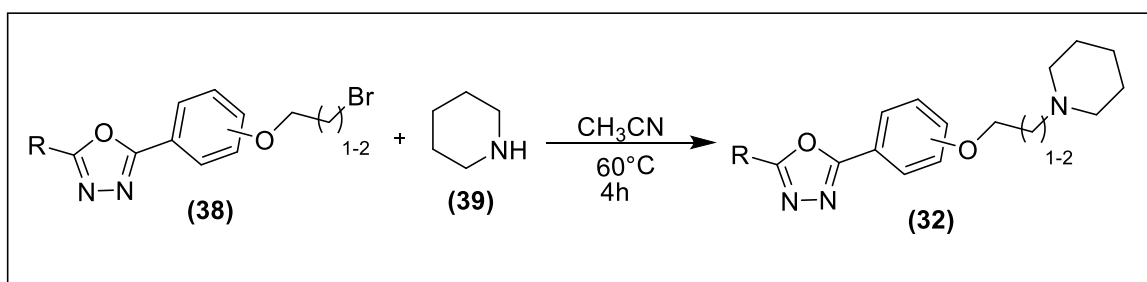
RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm): C_{20} = 31.70; C_{23} = 56.00; C_{19} = 68.47; $\text{C}_{1,3,14,16}$ = 115.31; C_{12} = 115.74; C_5 = 116.23; $\text{C}_{4,6}$ = 116.72; $\text{C}_{13,17}$ = 128.92; C_{15} = 161.08; C_2 = 162.45; C_9 = 163.85; C_7 = 164.00.



Intermediário 38q.

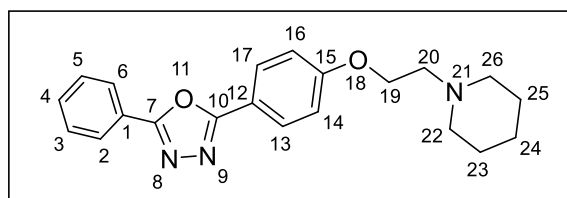
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{15} = 3.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H); H_{23} = 4.01 (s, 3H); H_{14} = 4.45 – 4.41 (m, 2H); H_9 = 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H); $\text{H}_{18,19,20}$ = 7.56 (s, 3H); $\text{H}_{8,12}$ = 7.70 (s, 2H); $\text{H}_{17,21}$ = 8.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H); **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{15} = 28.44; C_{23} = 56.33; C_{14} = 68.86; C_8 = 110.26; C_9 = 113.55; C_4 = 117.59; C_{12} = 120.27; C_1 = 123.95; $\text{C}_{17,21}$ = 126.90; $\text{C}_{18,20}$ = 129.09; C_{19} = 131.69; C_{10} = 149.91; C_{11} = 150.48; $\text{C}_{2,4}$ = 164.37.

5.7 Síntese dos derivados oxadiazólicos finais (32)



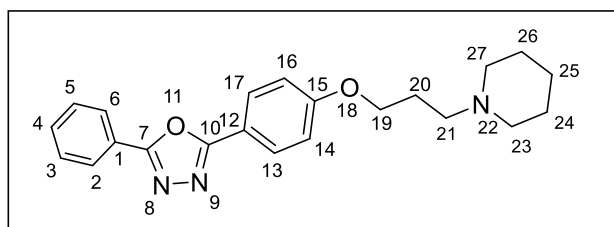
Esquema 25: Síntese dos derivados finais oxadiazólicos.

A etapa final da série é iniciada ao adicionar o intermediário oxadiazólico bromado correspondente (1 equivalente) a um tubo reacional juntamente com a piperidina (3 equivalentes) em acetonitrila sob agitação magnética a 60 °C por 2-4 horas. O fim da reação foi evidenciado através de CCD e o solvente foi completamente evaporado em evaporador rotatório, em seguida foi realizada uma extração líquido-líquido com uma solução de acetato de etila (95%) e isopropanol (5%) e água. Por fim, secou-se a solução com sulfato de sódio que posteriormente passou por uma filtração simples. A purificação por cromatografia em fase normal foi realizada no equipamento Isolera com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de diclorometano:metanol em gradiente de concentração de 2 a 15% do solvente mais polar. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 13-72%.



Derivado 32a.

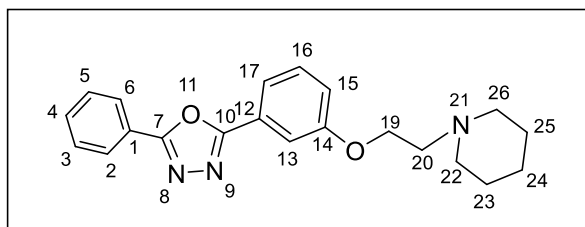
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): $\text{H}_{24} = 1.47\text{-}1.51$ (m, 2 H); $\text{H}_{23,25} = 1.63\text{-}1.67$ (quin, 4 H); $\text{H}_{22,26} = 2.56\text{-}2.71$ (sl, 4H); $\text{H}_{20} = 2.81$ (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); $\text{H}_{19} = 4.21$ (t, $J = 6.0$ Hz, 2H); $\text{H}_{14,16} = 7.06$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); $\text{H}_{3,4,5} = 7.60 - 7.51$ (m, 3H); $\text{H}_{13,17} = 8.09$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); $\text{H}_{2,6} = 8.18 - 8.12$ (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** $\text{C}_{24} = 24.13$; $\text{C}_{23,25} = 25.89$; $\text{C}_{20} = 55.12$; $\text{C}_{22,26} = 57.77$; $\text{C}_{19} = 66.20$; $\text{C}_{14,16} = 115.10$; $\text{C}_{12} = 116.43$; $\text{C}_1 = 124.08$; $\text{C}_{14,16} = 126.84$; $\text{C}_{13,17} = 128.70$; $\text{C}_{2,6} = 129.06$; $\text{C}_{3,4,5} = 131.56$; $\text{C}_{15} = 161.61$; $\text{C}_{10} = 164.15$; $\text{C}_7 = 164.56$.



Derivado 32b.

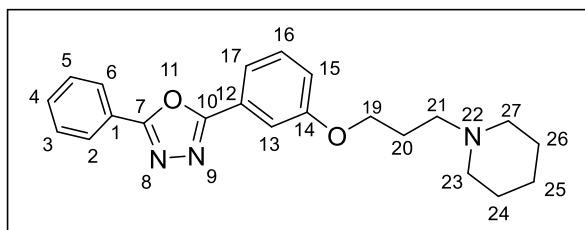
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): $\text{H}_{25} = 1.47\text{-}1.51$ (m, 2 H); $\text{H}_{24,26} = 1.63\text{-}1.67$ (quin, 4 H); $\text{H}_{20} = 2.04$ (quint, $J = 6.8$ Hz, 2H); $\text{H}_{23,27} = 2.45$ (sl, 4H); $\text{H}_{21} = 2.52$ (t, $J = 7.7$ Hz, 2H); $\text{H}_{19} = 4.11$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); $\text{H}_{14,16} = 7.04$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); $\text{H}_{3,4,5} = 7.55$ (m, $J = 5.7$ Hz,

3H); $H_{14,16} = 8.07$ (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); $H_{2,6} = 8.15$ (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) $CDCl_3$ (δ -ppm):** $C_{25} = 24.39$; $C_{24,26} = 25.93$; $C_{20} = 26.67$; $C_{21} = 54.98$; $C_{23,27} = 56.26$; $C_{19} = 66.75$; $C_{14} = 114.86$; $C_{16} = 115.01$; $C_{12} = 116.24$; $C_1 = 124.10$; $C_{16} = 126.84$; $C_{13,17} = 128.69$; $C_{2,6} = 129.06$; $C_{3,4,5} = 131.54$; $C_{15} = 161.87$; $C_{10} = 164.12$; $C_7 = 164.61$.



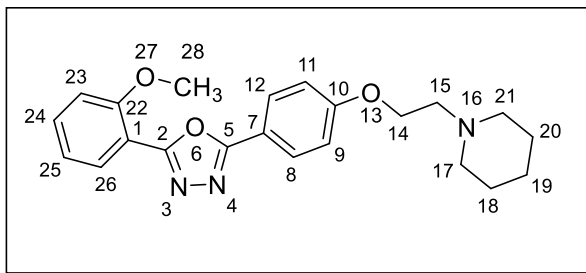
Derivado 32c.

RMN 1H (500 MHz) $CDCl_3$ / TMS (δ -ppm): $H_{24} = 1.49$ (q, $J = 6.3$ Hz, 2H); $H_{23,25} = 1.68$ (m, $J = 5.8$ Hz, 4H); $H_{23,27} = 2.58$ (sl, 4H); $H_{20} = 2.89 - 2.80$ (m, 2H); $H_{19} = 4.24$ (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); $H_{15} = 7.13$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); $H_{16} = 7.45$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); $H_{3,4,5} = 7.57$ (d, $J = 7.4$ Hz, 3H); $H_{13} = 7.70$ (s, 1H); $H_{17} = 7.74$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); $H_{2,6} = 8.17$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); **RMN Dept-Q (500 MHz) $CDCl_3$ (δ -ppm):** $C_{24} = 24.12$; $C_{23,25} = 25.86$; $C_{20} = 55.10$; $C_{22,26} = 57.82$; $C_{19} = 66.15$; $C_{13} = 112.46$; $C_{15} = 118.57$; $C_{17} = 119.40$; $C_{12} = 123.90$; $C_1 = 124.99$; $C_{2,6} = 126.97$; $C_{16} = 129.11$; $C_4 = 130.25$; $C_{3,5} = 131.78$; $C_{14} = 159.20$; $C_{7,10} = 164.62$.



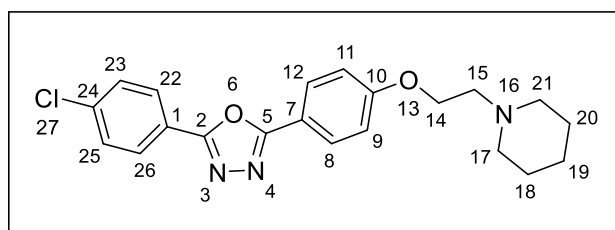
Derivado 32d.

RMN 1H (500 MHz) $CDCl_3$ / TMS (δ -ppm): $H_{25} = 1.47-1.51$ (m, 2 H); $H_{24,26} = 1.64$ (p, $J = 5.7$ Hz, 4H); $H_{20} = 2.11 - 2.02$ (m, 2H); $H_{23,27} = 2.47$ (sl, 4H); $H_{21} = 2.59 - 2.52$ (m, 2H); $H_{19} = 4.13$ (t, $J = 6.3$ Hz, 2H); $H_{15} = 7.11$ (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H); $H_{16} = 7.45$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1H); $H_{3,4,5} = 7.53-7.62$ (m, 3H); $H_{17} = 7.68$ (t, $J = 2.2$ Hz, 1H); $H_{13} = 7.73$ (dd, $J = 7.7$ Hz, 1H); $H_{2,6} = 8.19 - 8.14$ (m, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) $CDCl_3$ (δ -ppm):** $C_{25} = 24.37$; $C_{24,26} = 26.24$; $C_{20} = 26.70$; $C_{21} = 54.66$; $C_{23,27} = 55.94$; $C_{19} = 66.80$; $C_{13} = 112.34$; $C_{15} = 118.55$; $C_{17} = 119.23$; $C_{12} = 123.91$; $C_1 = 124.96$; $C_{2,6} = 126.9$; $C_{16} = 129.10$; $C_4 = 130.22$; $C_{3,5} = 131.77$; $C_{14} = 159.43$; $C_{7,10} = 164.61$.



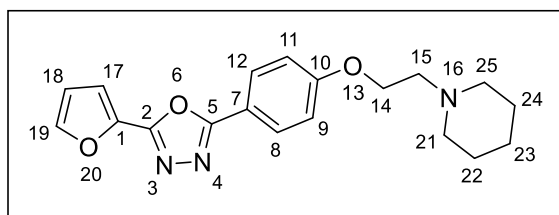
Derivado 32f.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{19} = 1.48 (p, J = 6.1 Hz, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 1.64 (p, J = 5.6 Hz, 4H); $\text{H}_{17,21}$ = 2.55 (s, 4H); H_{15} = 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H); H_{28} = 4.01 (s, 3H); H_{14} = 4.20 (t, J = 6.0 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11,22,25}$ = 7.13 – 7.02 (m, 4H); H_{24} = 7.55 – 7.51 (m, 1H); H_{26} = 8.01 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H); $\text{H}_{8,12}$ = 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{18} = 24.15; $\text{C}_{18,20}$ = 25.93; C_{28} =55.13; $\text{C}_{17,21}$ = 56.6; C_{15} =57.79; C_{14} = 66.21; $\text{C}_{9,11}$ = 111.95; C_1 = 113.25; $\text{C}_{8,12}$ = 115.02; C_7 = 116.70; C_{23} =120.74; C_{25} =128.70; C_{24} =130.41; C_{26} =132.82; C_{22} = 157.86; C_{10} = 161.47; C_5 =162.42; C_2 = 164.03



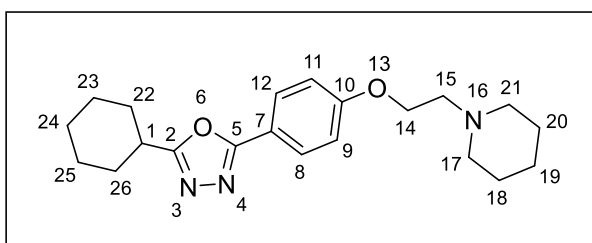
Derivado 32g.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{19} =1.52 – 1.45 (m, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 1.68 – 1.61 (m, 4H); $\text{H}_{17,21}$ =2.56 (s, 4H); H_{15} = 2.84 (t, J = 5.9 Hz, 2H); H_{14} = 4.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H); $\text{H}_{23,25}$ = 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H); $\text{H}_{8,12,22,26}$ = 8.11 – 8.05 (m, 4H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{19} = 24.13; $\text{C}_{18,20}$ = 25.89; C_{17} =55.12; C_{21} =56.03; C_{15} =57.75; C_{14} = 66.24; $\text{C}_{9,11}$ = 115.14; C_1 =116.19; C_7 = 122.56; $\text{C}_{8,12}$ = 128.09; $\text{C}_{22,26}$ = 128.74; $\text{C}_{23,25}$ = 129.45; C_{27} = 137.78; C_{10} = 161.73; C_2 = 163.34; C_5 =164.71.



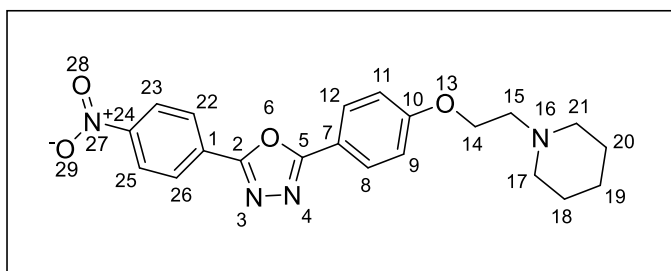
Derivado 32h.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{23} = 1.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H); H_{22} = 1.63 (s, 2H); H_{24} = 1.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H); $\text{H}_{21,25}$ = 2.55 (s, 4H); H_{15} = 2.83 (s, 2H); H_{14} = 4.20 (s, 2H); H_{18} = 6.63 (d, J = 2.6 Hz, 1H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.05 (s, 2H); H_{17} = 7.23 (s, 1H); H_{19} = 7.68 (s, 1H); $\text{H}_{8,12}$ = 8.07 (s, 2H); **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{23} = 24.12; $\text{C}_{22,24}$ =25.89; $\text{C}_{21,25}$ = 55.11; C_{15} =57.75; C_{14} = 66.22; C_{18} = 112.18; $\text{C}_{9,11}$ =113.76; $\text{C}_{8,12}$ =115.11 ; C_7 = 115.98; C_{17} = 128.80; C_1 =139.63; C_{19} = 145.57; C_{10} = 157.06; C_2 = 161.72; C_5 = 163.95.



Derivado 32i.

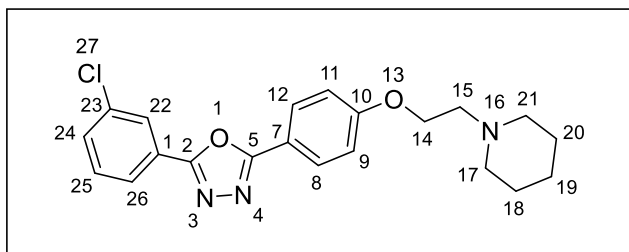
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{19} = 1.40 – 1.31 (m, 2H); H_{24} = 1.42 (t, J = 3.2 Hz, 2H); $\text{H}_{18,20}$ = 1.64 (p, J = 5.7 Hz, 4H); H_{23} = 1.70 (dd, J = 3.8 Hz, 2H); H_{25} = 1.75 (ddd, J = 17.8, 8.4, 3.6 Hz, 2H); H_{22} = 1.87 (d, J = 3.8 Hz, 2H); H_{26} = 2.14 (d, J = 12.8 Hz, 2H); H_{15} = 2.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H); H_1 = 2.98 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H); H_{14} = 4.19 (t, J = 6.0 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H); $\text{H}_{8,12}$ = 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{19} = 24.11; $\text{C}_{18,20}$ = 25.45; C_{24} = 25.63; $\text{C}_{23,25}$ = 25.87; $\text{C}_{22,26}$ = 30.23; C_1 = 35.28; $\text{C}_{17,21}$ = 55.11; C_{15} = 57.76; C_{14} = 66.14; $\text{C}_{9,11}$ = 114.96; C_7 = 116.78; $\text{C}_{8,12}$ = 128.48; C_{10} = 161.31; C_5 = 164.31; C_2 = 169.53.



Derivado 32j.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{19} = 1.54 – 1.46 (m, 1H); $\text{H}_{18,20}$ = 1.65 (p, J = 5.6 Hz, 4H); $\text{H}_{17,21}$ = 2.56 (s, 4H); H_{15} = 2.88 – 2.82 (m, 2H); H_{14} = 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H); $\text{H}_{9,11}$ = 7.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H); $\text{H}_{8,12}$ = 8.11 – 8.09 (m, 2H); $\text{H}_{22,26}$ = 8.35 – 8.33 (m, 2H); $\text{H}_{23,25}$ = 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{19} = 24.12; $\text{C}_{18,20}$ = 25.88;

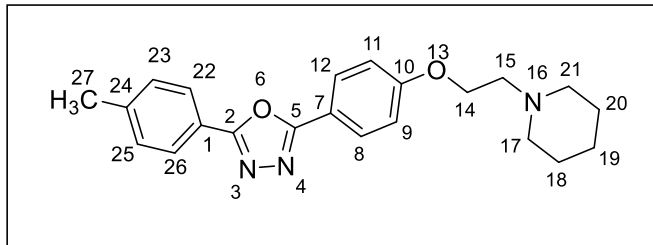
$C_{17,21}=55.14$; $C_{15}=57.75$; $C_{14}=66.31$; $C_{9,11}=115.27$; $C_7=115.70$; $C_{8,12}=124.44$; $C_{23,25}=127.66$; $C_{22,26}=128.98$; $C_1=129.59$; $C_{24}=149.38$; $C_{10}=162.09$; $C_5=162.41$; $C_2=165.56$.



Derivado 32l.

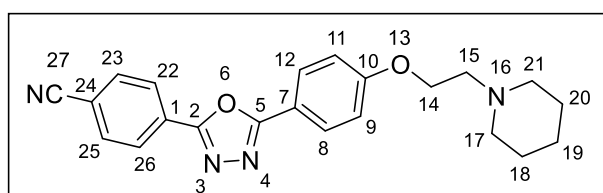
RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): $H_{19}=1.50-1.47$ (m, 2H); $H_{18,20}=1.65$ (p, $J=5.5$ Hz, 4H); $H_{17,21}=2.56$ (s, 4H); $H_{15}=2.84$ (d, $J=6.1$ Hz, 2H); $H_{14}=4.21$ (t, $J=6.1$ Hz, 2H); $H_{9,11}=7.06$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H); $H_{24,25}=7.55-7.48$ (m, 2H); $H_{8,12,22,26}=8.13-8.04$ (m, 4H).

RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm): $C_{19}=24.12$; $C_{18,20}=25.88$; $C_{17,21}=55.73$; $C_{15}=57.75$; $C_{14}=66.22$; $C_{9,11}=115.15$; $C_7=116.10$; $C_{8,12}=124.93$; $C_1=125.69$; $C_{26}=126.77$; $C_{22}=128.80$; $C_{24}=130.46$; $C_{25}=131.59$; $C_{23}=135.18$; $C_{10}=161.79$; $C_5=162.99$; $C_2=164.87$.



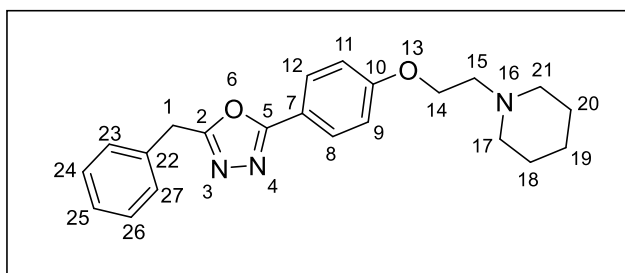
Derivado 32n.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): $H_{19}=1.49$ (q, $J=6.0$ Hz, 2H); $H_{18,20}=1.69-1.61$ (m, 4H); $H_{27}=2.46$ (s, 3H); $H_{17,21}=2.55$ (s, 4H); $H_{15}=2.84$ (d, $J=6.0$ Hz, 2H); $H_{14}=4.21$ (d, $J=6.1$ Hz, 2H); $H_{9,11}=7.05$ (d, $J=8.4$ Hz, 2H); $H_{23,24}=7.35-7.34$ (dd, 2H); $H_{8,12,22,26}=8.08-8.02$ (m, 4H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** $C_{27}=21.69$; $C_{19}=24.14$; $C_{18,20}=25.90$; $C_{17,21}=55.12$; $C_{15}=57.77$; $C_{14}=66.19$; $C_{9,11}=115.06$; $C_7=116.53$; $C_{24}=121.29$; $C_{8,12}=126.79$; $C_{23,25}=128.64$; $C_{22,26}=129.76$; $C_1=142.07$; $C_{10}=161.53$; $C_{2,5}=164.30$.

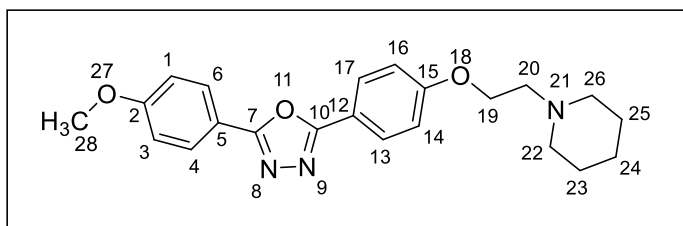


Derivado 32o.

RMN ¹H (400 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₁₉=1.17-1.28 (s, 2H); H_{18,20}= 1.75 – 1.65 (m, 4H); H_{17,21}= 2.64 (s, 4H); H₁₅= 2.99 – 2.84 (m, 2H); H₁₄= 4.26 (m, 2H); H_{9,11}= 7.07 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 2H); H_{23,25}= 7.89 – 7.82 (m, 2H); H_{8,12}= 8.09 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 2H); H_{22,26}= 8.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₁₉= 23.93; C_{18,20}= 25.58; C_{17,21}= 55.02; C₁₅= 57.58; C₁₄= 65.96; C_{9,11}= 115.23; C₂₇= 123.73; C_{8,12}= 127.24; C_{22,26}= 128.95; C_{23,25}= 132.91.

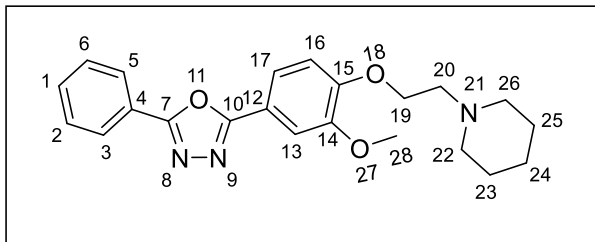
**Derivado 32p.**

RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₁₉= 1.49 – 1.45 (m, 2H); H_{18,20}= 1.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H); H_{17,21}= 2.53 (s, 4H); H₁₅= 2.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁₄= 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H); H₁= 4.28 (s, 2H); H_{9,11}= 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); H_{23,24,25,26,27}= 7.39 – 7.28 (m, 5H); H_{8,12}= 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₁₉= 24.15; C_{18,20}= 25.93; C₁= 31.92; C_{17,21}= 55.12; C₁₅= 57.77; C₁₄= 66.21; C_{9,11}= 114.98; C₇= 116.38; C₂₅= 127.54; C_{8,12}= 128.58; C_{24,26}= 128.84; C_{13,27}= 128.94; C₂₂= 134.07; C₁₀= 161.52; C₅= 164.73; C₂= 165.17.

**Derivado 32q.**

RMN ¹H (500 MHz) CDCl₃ / TMS (δ-ppm): H₂₄= 1.48 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H); H_{23,25}= 1.64 (p, *J* = 5.6 Hz, 4H); H_{22,26}= 2.55 (s, 4H); H₂₀= 2.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); H₂₈= 3.91 (s, 3H); H₁₉= 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H); H_{1,3,14,16}= 7.08 – 7.00 (m, 4H); H_{4,6,13,17}= 8.12 – 8.03 (m, 3H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl₃ (δ-ppm):** C₂₄= 24.15; C_{23,25}= 25.92; C_{22,26}= 55.13; C₂₈= 55.49;

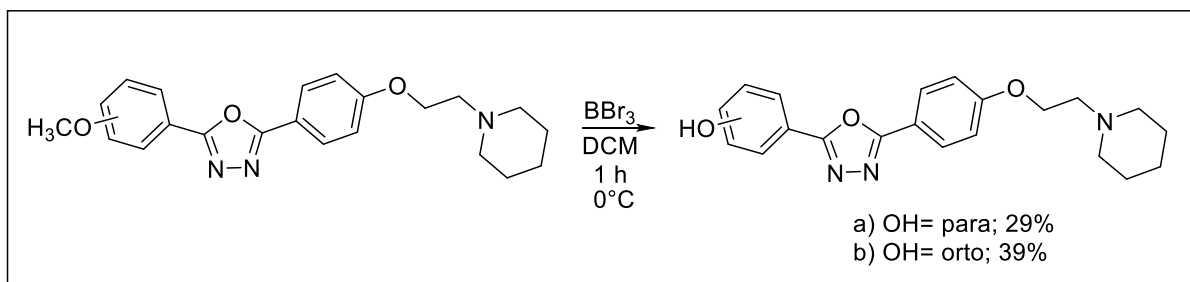
$C_{20}= 57.79$; $C_{19}= 66.21$; $C_{14,16}= 114.47$; $C_{1,3}= 115.05$; $C_{5,12}= 116.58$; $C_{4,6}= 128.56$; $C_{13,17}= 128.59$; $C_{15}= 161.47$; $C_2= 162.18$; $C_{7,10}= 164.11$.



Derivado 32r.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): $H_{24}= 1.49$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H); $H_{23,25}= 1.70 - 1.62$ (m, 4H); $H_{22,26}= 2.56$ (s, 4H); $H_{20}= 2.88$ (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); $H_{28}= 4.00$ (s, 3H); $H_{19}= 4.24$ (t, $J = 6.1$ Hz, 1H); $H_{16}= 7.02$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); $H_{13,17}= 7.56$ (d, $J = 6.6$ Hz, 2H); $H_{1,2,6}= 7.73 - 7.66$ (m, 3H); $H_{3,5}= 8.18 - 8.12$ (m, 1H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** $C_{24}= 24.11$; $C_{23,25}= 25.70$; $C_{28}= 54.94$; $C_{22,25}= 56.18$; $C_{20}= 57.54$; $C_{19}= 66.18$; $C_{17}= 109.77$; $C_{16}= 112.34$; $C_{12}= 116.58$; $C_{13}= 120.46$; $C_4= 124.00$; $C_{3,5}= 126.88$; $C_{2,6}= 129.07$; $C_1= 131.63$, $C_{14}= 149.50$; $C_{15}= 151.32$; $C_{10}= 164.28$; $C_{10}= 164.58$.

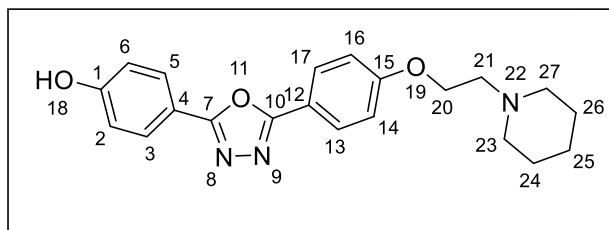
5.8 Síntese dos derivados oxadiazólicos finais por desproteção com BBr_3



Esquema 26: Etapa de desmetilação com BBr_3 .

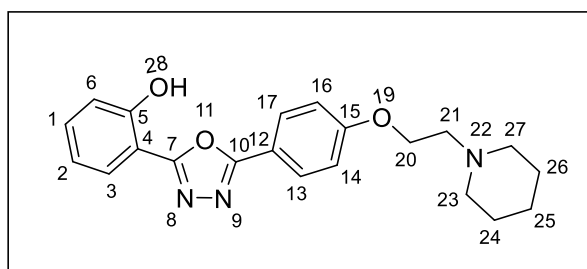
A etapa de desmetilação é iniciada com a adição de diclorometano seco em peneira molecular a um tubo reacional lacrado contendo o intermediário (1 equivalente) em banho de gelo, posteriormente adiciona-se o BBr_3 (8 equivalentes) cuidadosamente, fazendo uso de uma agulha como saída de ar, a 0°C na capela. Após uma hora de reação, adiciona-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio à reação até o consumo total do bromo. Por fim, realiza-se uma extração com diclorometano e a purificação por cromatografia em fase normal foi realizada

no equipamento Isolera com fase estacionária sílica e fase móvel mistura de diclorometano:metanol em gradiente de concentração de 2 a 15% do solvente mais polar.



Derivado 32e.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{25} = 1.27 (s, 2H); $\text{H}_{24,26}$ = 1.75 (t, J = 6.0 Hz, =4H); $\text{H}_{23,27}$ = 2.72 (s, 4H); H_{21} = 2.93 (d, J = 5.7 Hz, 2H); H_{20} = 4.21 (d, J = 5.5 Hz, 2H); $\text{H}_{2,6}$ = 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H); $\text{H}_{14,16}$ = 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H); $\text{H}_{3,5}$ = 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H); $\text{H}_{13,17}$ =7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H). **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{25} = 23.70; C_{24} = 25.10; C_{26} = 29.72; $\text{C}_{22,23}$ =55.15; C_{21} = 57.73; C_{20} = 65.28; $\text{C}_{14,16}$ = 114.86; $\text{C}_{4,12}$ = 115.24; $\text{C}_{2,6}$ = 116.50; $\text{C}_{3,5}$ = 128.38; $\text{C}_{13,17}$ = 128.72; C_1 = 160.16; C_{15} = 163.77; $\text{C}_{7,10}$ = 164.29.



Derivado 32m.

RMN ^1H (500 MHz) CDCl_3 / TMS (δ -ppm): H_{25} = 1.51 – 1.47 (m, 2H); $\text{H}_{24,26}$ = 1.69 – 1.64 (m, 4H); $\text{H}_{23,27}$ = 2.58 (s, 4H); H_{21} = 2.86 (t, J = 6.0 Hz, 2H); H_{20} = 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H); $\text{H}_{6,14,16}$ = 7.07 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 3H); H_2 = 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H); H_1 = 7.49 – 7.46 (m, 1H); H_3 = 7.87 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H); $\text{H}_{13,17}$ = 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H); H_{28} = 10.24 (s, 1H); **RMN Dept-Q (500 MHz) CDCl_3 (δ -ppm):** C_{25} = 24.07; $\text{C}_{24,27}$ = 25.82; $\text{C}_{23,27}$ = 55.11; C_{21} = 57.71; C_{20} = 66.22; C_4 = 108.27; $\text{C}_{14,17}$ = 115.24; C_{12} = 115.74; C_6 = 117.57; C_2 = 119.88; C_3 = 126.42; $\text{C}_{13,17}$ = 128.86; C_1 = 133.49; C_{28} = 157.57; C_{15} = 161.91; C_{10} = 163.25; C_7 = 163.77.

5.9 Avaliação da atividade anticolinesterásica *in vitro* dos derivados oxadiazólicos

A determinação anticolinesterásica dos derivados finais (32) foi determinada de acordo com o método adaptado de Ellman (ELLMAN, 1961).⁶⁹ Todas as soluções foram preparadas

em tampão tris-HCl 0,02 M (pH = 7,5) e as soluções estoque dos compostos foram preparadas em MeOH (20 mM). As soluções de tratamento com o composto inibidor em concentração final 10 μ M foram adicionadas a uma placa de 96 poços de fundo plano.

Para a determinação da atividade anticolinesterásica foi utilizado o controle veículo (MeOH - concentração final 0,15% v/v) como referência (controle negativo) e como controle positivo foi utilizado o composto LF0324 como referência (80,4% a 10 μ M) para a AChE nos ensaios iniciais dos primeiros derivados. Semelhantemente, para a BuChE o controle veículo (MeOH - concentração final 0,15% v/v) foi utilizado como referência (controle negativo) e como controle positivo foi utilizado o composto LF0324 como referência (75,4% a 10 μ M) nos ensaios iniciais. Na presença de albumina sérica bovina (BSA) foram adicionados ácido 5,5'-ditiobis-2 nitrobenzóico (DTNB) à acetilcolinesterase de enguia elétrica (EeAChE) ou à butirilcolinesterase isolada de soro equino (EqBChE). A absorbância foi registrada utilizando um leitor de placas iMark (Bio-Rad) equipado com um filtro de luz de λ = 415 nm e esta medida usada como uma referência em branco. Após incubação de 10 minutos à temperatura ambiente, iodeto de acetiltiocolina (ACTI) ou iodeto de butiriltiocolina (BCTI) foi adicionado e a absorbância foi registrada à temperatura ambiente a λ = 415 nm por 10 vezes com intervalos de 30 segundos a cada leitura.

A atividade enzimática foi calculada como percentagem da média dos valores de absorbância medidos para o controle tratado com MeOH, descontada da média dos valores de referência em branco. Os ensaios foram realizados em triplicatas para o cálculo do desvio padrão. Os valores de inibição foram calculados com auxílio do programa Excel.

5.10 Ensaio de interação enzimática *in silico*

Inicialmente, realizou-se a minimização energética dos derivados utilizando o método semi-empírico Parameterization Method 6 (PM6) usando o software Spartan '14 e foram posteriormente submetidos ao estudo de docking molecular através do programa Gold 5.8.1. utilizando a função empírica ChemPLP. O modelo cristalográfico utilizado como receptor para o estudo da interação com a AChE foi o modelo disponível no Protein Data Bank (PDB) com código 7e3h (AChE humana em complexo com donepezila), o estudo foi realizado conferindo liberdade conformacional ao resíduo de aminoácido Tyr 337. Já para o estudo da interação com BChE utilizou-se o modelo disponível no PDB com código 4BDS (BChE humana em complexo com a tacrina).

Validou-se a metodologia do estudo através da reprodução no encaixe dos inibidores co-cristalizados aos modelos cristalográficos (redocking). Através dos programas Discovery Studio 2025 foram analisados os resultados teóricos e as interações moleculares foram avaliadas. A análise interpretativa dos dados foi baseada em correlações estrutura/atividade dos derivados e também comparações com os controles positivos utilizados.

6 REFERÊNCIAS

- 1) KRAEPELIN, E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Klinische Psychiatrie [Psychiatry: a study book for students and doctors, clinical psychiatry]. Leipzig, Barth, v. 1915, 1910.
- 2) ARBO, Bruno Dutra. Efeitos neuroprotetores do 4'-clorodiazepam em modelos experimentais de Doença de Alzheimer in vitro e sobre o desenvolvimento neuronal. 2016. 201 f. Tese (Doutorado) - Curso de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016
- 3) Alzheimer's Association. Disponível em: Acesso em: 30 de dezembro. 2025
- 4) LIU, Pei-Pei et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. *Springernature*, [s. l], v. 29, n. 4, p. 1-22, ago. 2019.
- 5) WAIKER, Digambar Kumar *et al.* Development and Evaluation of Some Molecular Hybrids of N-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)thio) as Multifunctional Agents to Combat Alzheimer's Disease. **Acs Omega**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 9394-9414, 2 mar. 2023. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.2c08061>.
- 6) CHOUBEY, P.K.; et al. Design, synthesis, and evaluation of N-benzylpyrrolidine and 1,3,4-oxadiazole as multitargeted hybrids for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Chem.*, 2021, 111, 104922.
- 7) KNOPMAN, David S. et al. Alzheimer disease. *Nature Reviews*, [s. l], v. 33, n. 7, p. 1-27, 2021.
- 8) CHÉTELAT, Gaël et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*, [s. l], v. 19, p. 951-962, nov. 2020.

- 9) ZANG, Wei-Biao et al. Curcumin hybrid molecules for the treatment of Alzheimer's disease: structure and pharmacological activities. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 265, p. 116070, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.116070>
- 10) QIAN, Chengyuan et al. Multifunctional nano-enabled delivery systems in Alzheimer's disease management. *Biomaterials Science*, [S.L.], v. 8, n. 20, p. 5538 5554, 2020. Royal Society <http://dx.doi.org/10.1039/d0bm00756k>. of Chemistry (RSC).
- 11) KARRAN, Eric; STROOPER, Bart de. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 21, p. 306-318, 2022.
- 12) ZHANG, Yun *et al.* Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 248, p. 1-26, jun. 2023.
- 13) MATTKE, S., OZAWA, T., & HANSON, M. (2025). Implications of Treatment Duration and Intensity on the Value of Alzheimer's Treatments. *Clinical Trials on Alzheimer's Disease*, 17, S303-S304.
- 14) FERREIRA, Larissa de Almeida Peixoto. **Síntese e avaliação farmacológica de novas 3-(imidazo[1,2-a]piridinas)-cumarinas planejadas para o tratamento da Doença de Alzheimer**. 2021. 185 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2021.
- 15) MASUDA-SUZUKAKE, Masami *et al.* Animal models of tau propagation in Alzheimer's disease. **Neuroscience Research**, [S.L.], v. 220, p. 104960, nov. 2025. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2025.104960>.
- 16) DE SÁ CAVALCANTI, José Luiz; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

- 17) RAJASEKHAR, K.; GOVINDARAJU, Thimmaiah. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. *Rsc Advances*, [S.L.], v. 8, n. 42, p. 23780-23804, 2018. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c8ra03620a>.
- 18) BAI, Renren et al. Oxidative stress: the core pathogenesis and mechanism of alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, [S.L.], v. 77, p. 101619, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>.
- 19) DAVIES, P. & MALONEY, A. J. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403 (1976).
- 20) ELGHAZAWY, Nehal H. et al. Discovery of New 1,3,4-Oxadiazoles with Dual Activity Targeting the Cholinergic Pathways as Effective Anti-Alzheimer Agents. *Acs Chemical Neuroscience*, [s. l], v. 13, p. 1187-2051, abr. 2022.
- 21) KIRAN, Pidugu Venkata Ravi et al. Design and development of benzyl piperazine linked 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione conjugates as potential agents to combat Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, [S.L.], v. 139, p. 106749, out. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106749>.
- 22) PHILPOT EDUCATION. Applications and skills. Disponível em: https://www.philpoteducation.com/mod/book/view.php?id=832&chapterid=286_9#/. Acesso em: 19/04/2025.
- 23) WU, Jie et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel carbamates as potential inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 115324, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115324>.
- 24) GOULART, Paula do N. et al. Butirilcolinesterase - BuChE: um Potencial Alvo para o Desenvolvimento de Fármacos para o Tratamento da Doença de Alzheimer. *Revista Virtual de Química*, RJ, v. 13, n. 1, p. 1-37, nov. 2021.

- 25) NICOLET, Yvain et.al. Crystal structure of human butyrylcholinesterase and of its complexes with substrate and products. *Journal of Biological Chemistry*, v. 278, n. 42, p. 41141-41147, 2003.

- 26) JING, Lanlan et al. Contemporary medicinal-chemistry strategies for the discovery of selective butyrylcholinesterase inhibitors. *Drug Discovery Today*, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 629-635, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.012>

- 27) SHARMA, Kamlesh. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports*, [S.L.], p. 1479-1487, 11 jun. 2019. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2019.10374>.

- 28) FRANCO, Daiana de Fatima Portella. **SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE NOVOS 3-AMINO 1,2,4-TRIAZÓIS COMO INIBIDORES DE ENZIMAS ENVOLVIDAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2020. 283 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2020.

- 29) AMARAL, Alexandre Teixeira do et al. ADUCANUMAB NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. *Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar* - Issn 2675 6218, [S.L.], v. 4, n. 9, p. 1-8, 15 set. 2023. RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar. <http://dx.doi.org/10.47820/recima21.v4i9.4023>.

- 30) Alzheimer's Association. 2025 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement* 2025; 21(5)

- 31) DUARTE, Carolina D.; BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos A.M.. Privileged Structures: A Useful Concept for the Rational Design of New Lead Drug Candidates. **Mini-Reviews In Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 7, p. 1108-1119, 2007

- 32) EVANS, B. E. *et al.* Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 2235-2246, 1 dez. 1988. American Chemical Society (ACS)

- 33) PATCHETT, Arthur A.; NARGUND, Ravi P.. Chapter 26. Privileged structures — An update. **Annual Reports In Medicinal Chemistry**, [S.L.], p. 289-298, 2000. Elsevier.

- 34) SILVA, T. F.. Medicinal Chemistry Approaches to Design of Drug Prototypes. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 921-933, 2013. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).
- 35) GONSALVES, Arlan de Assis *et al.* PROPOSTA DE SÍNTESE ONE-POT: práticas experimentais de química orgânica e medicinal a partir da preparação do heterociclo tiazol. **Química Nova**, [S.L.], p. 1-7, 2025. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).
- 36) VENDRUSCULO, Vinicius. **SÍNTESE DE HÍBRIDOS MOLECULARES BASEADOS EM TETRAHIDROINDOLONAS, TETRAHIDROINDAZOLONAS E DIHIDROPIRIMIDINONAS VIA REAÇÕES DO TIPO CLICK**. 2025. 315 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2025.
- 37) VICTORY, Matias Ezequiel. **SÍNTESE DE 1,3-DIINOS CONTENDO QUINOLINA COMO BLOCO DE CONSTRUÇÃO E ESTUDO FOTOFÍSICO**. 2025. 149 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2025.
- 38) SILVA, Wellington da; BISPO, Marcelle de Lima Ferreira; ORSATO, Alexandre. Indole: a versatile and promising heterocycle for the discovery of novel antibacterial and antifungal agents. **Revista Virtual de Química**, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 612-636, 2022. Sociedade Brasileira de Química (SBQ).
- 39) LI, Z.; ZHAN, P.; LIU, X.. 1,3,4-Oxadiazole: a privileged structure in antiviral agents. **Mini-Reviews In Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 11, n. 13, p. 1130-1142, 1 nov. 2011. Bentham Science Publishers Ltd.
- 40) SOUZA, Diego Ramon dos Santos. **Síntese, caracterização e estudo antibacteriano de 1, 3, 4 - oxadiazóis derivados de N acilhidrazonas**. 2013. 43 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2013
- 41) DESAI, Nisheeth *et al.* Oxadiazole: a highly versatile scaffold in drug discovery. **Archiv Der Pharmazie**, [S.L.], v. 355, n. 9, p. 1-44, 16 maio 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.202200123>.

- 42) DU, Yao et al. Review on the Synthesis and Performance for 1,3,4 Oxadiazole-Based Energetic Materials. *Propellants Explos. Pyrotech.*, [s. l], v. 46, p. 860-874, 2021. 30.
- 43) NASEEM, Saira et al. Therapeutic potential of 1,3,4-oxadiazoles as potential lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease. *Rsc Advances*, [S.L.], v. 13, n. 26, p. 17526-17535, 2023. <http://dx.doi.org/10.1039/d3ra01953e>. Royal Society of Chemistry (RSC). 55 31.
- 44) GUO, Yong et al. Synthesis and Biological Evaluation of Honokiol Derivatives Bearing 3-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)oxazol 2(3H)-ones as Potential Viral Entry Inhibitors against SARS-CoV-2. *Pharmaceuticals*, [s. l], v. 885, n. 14, p. 1-16, 2021.
- 45) ALMEIDA, Nathália Rodrigues de. SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE HIDRAZONAS E 1,3,4 OXADIAZÓIS A PARTIR DE LIPÍDEOS FENÓLICOS. 2017. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2017.
- 46) ZHANG J, *et al.* Synthesis and evaluation of coumarin/1,2,4-oxadiazole hybrids as selective BChE inhibitors with neuroprotective activity. *J Asian Nat Prod Res* 21:1090–1103. 2019. <https://doi.org/10.1080/10286020.2018.1492566>.
- 47) SAFFOUR, Sana; et al. Novel Quinoline-1,3,4-Oxadiazole Derivatives for Alzheimer's Disease: Their Design, Synthesis, and In-Vitro and In-Silico Investigations, **Current Medicinal Chemistry**; V. 31, 2024. DOI: 10.2174/0109298673333159240815061359.
- 48) SHAH, Moksh *et al.* Oxadiazoles as multi-target therapeutic agents in Alzheimer's Disease: a review of cholinesterase, mao, β -secretase, and $\alpha\beta$ aggregation inhibition. **Journal Of Saudi Chemical Society**, [S.L.], v. 29, n. 5, p. 1-61, nov. 2025. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s44442-025-00036-8>.
- 49) NASAB, N. H. *et al.* Exploring the anti-Alzheimer potential: design, synthesis, biological activity, and molecular docking study of benzothiazol-1,3,4-oxadiazole-acetamide compounds. *J Mol Struct* 1318:139307. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139307> 73.

- 50) HUSSAIN, R. *et al.* Inibidores promissores de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase: estudos enzimáticos in vitro e de acoplamento molecular in silico de derivados híbridos de imidazopiridina contendo oxadiazol à base de benzotiazol. *Results Chem* 7:101503. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101503>.
- 51) KILIC-KURT, Z. *et al.* Some heterocycles connected to substituted piperazine by 1,3,4-oxadiazole linker: design, synthesis, anticholinesterase and antioxidant activity. *J Mol Struct* 1321:139854 .2025. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.139854>
- 52) DE SOUZA, Gabriela Alves *et al.* Discovery of novel dual-active 3-(4-(dimethylamino)phenyl)-7-aminoalkoxy-coumarin as potent and selective acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, v. 34, n. 1, p. 631-637, 2019.
- 53) SHAMSIMEYMANDI, Reza *et al.* Design, synthesis, biological evaluation, and molecular dynamics of novel cholinesterase inhibitors as anti-Alzheimer's agents. *Archiv Der Pharmazie*, [S.L.], v. 352, n. 7, p. 1800352, 28 maio. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ardp.201800352>.
- 54) YAMADA, S.; MORIZONO, D.; YAMAMOTO, K. Mild oxidation of aldehydes to the corresponding carboxylic acids and esters: alkaline iodine oxidation revisited. *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 30, p. 4329-4332, 1992.
- 55) YU, Wenquan *et al.* I₂-Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides. *The Journal Of Organic Chemistry*, [s. l], v. 78, p. 10337-10343, set. 2013.
- 56) TAHA, Muhammad *et al.* Synthesis of new oxadiazole derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [s. l], v. 23, p. 4155-4162, set. 2015.
- 57) LIMA, P. C. Síntese e Avaliação das Propriedades Antinociceptivas de Novas Acilidrazonas Derivadas do Safrol. Dissertação de Mestrado, IQ - UFRJ - Rio de Janeiro, 1998.

- 58) KONKEN, C. P. et al. Development of symmetric O-BODIPYs with different optical properties as building blocks for the synthesis of ligands for multimodal imaging. *Dyes and Pigments*, v. 158, p. 88–96, nov. 2018.
- 59) CAREY, F. A. SUNDBERG, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, 5^a Ed., New York: Springer, 2008.
- 60) KÜMMERLE, A. E.; et al. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of N-Acylhydrazones and Novel Conformationally Constrained Compounds as Selective and Potent Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2012**, 55 (17), 7525–7545. <https://doi.org/10.1021/jm300514y>.
- 61) PALLA, G.; et al. Conformational study on N-acylhydrazones of aromatic-aldehydes by NMR-spectroscopy. *Gazzetta Chimica Italiana*, v. 112, p. 339-341, 1982.
- 62) Franco, D. P.; et al. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel 1,5-Disubstituted-3-Amino-1,2,4-Triazoles Designed as Multitarget Directed Ligands for Alzheimer's Disease Targets. *ACS Omega* **2026**. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c09002>.
- 63) SUMRAN, Garima; RANI, Chinu; AGGARWAL, & Ranjana. Efficient synthesis of new oxadiazole-thiazole hybrids using (diacetoxyiodo)benzene. *Indian Journal Of Chemistry*, [s. l], v. 59, p. 85-92, jan. 2020.
- 64) SIHAG, Monika; KINGER, Mayank; ANEJA, Deepk Kumar. A Focused Review on Oxidation of Hydrazones Using Hypervalent Iodine Reagents. *Chemistryselect*, [s. l], v. 10, p. 1-53, jan. 2025
- 65) Nadur, N. F.; et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Multitarget 7-Alcoxyamino-3-(1,2,3-Triazole)-Coumarins as Potent Acetylcholinesterase Inhibitors. *Pharmaceuticals* **2025**, 18 (9). <https://doi.org/10.3390/ph18091398>.

- 66) CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Organic Chemistry. 2^a Ed., New York: Oxford University Press, 2001.
- 67) HARNED, Andrew M.. Asymmetric oxidative dearomatizations promoted by hypervalent iodine(III) reagents: an opportunity for rational catalyst design?. **Tetrahedron Letters**, [S.L.], v. 55, n. 34, p. 4681-4689, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.06.051>.
- 68) BHUJABAL, Yuvraj B. *et al.* Pd/PTABS: catalyst for efficient α -(hetero)arylation of 1,3,4-oxadiazoles using bromo(hetero)arenes. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 289-295, 18 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajoc.201800713>.
- 69) GELIN, Loris *et al.* Direct Palladium-Catalyzed C5-Arylation of 1,3,4-Oxadiazoles with Aryl Chlorides Promoted by Bis(di-isopropylphosphino) Ferrocene. **European Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 27, n. 21, p. 1-6, 22 maio 2024. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.202400212>.
- 70) KUMAR, Amit *et al.* Post-Ugi gold-catalyzed diastereoselective domino cyclization for the synthesis of diversely substituted spiroindolines. **Beilstein Journal Of Organic Chemistry**, [S.L.], v. 9, p. 2097-2102, 14 out. 2013. Beilstein Institut. <http://dx.doi.org/10.3762/bjoc.9.246>.
- 71) BAKARE, Sneha Prasad; PATIL, Mahendra. Palladium catalyzed direct C–H arylation of 1,3,4-oxadiazole using ligand combination approach. **Tetrahedron**, [S.L.], v. 155, p. 133885, abr. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2024.133885>.
- 72) ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V.; FEATHERSTONE, R. M. A new colorimetric and rapid determination acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, v. 7, n. 2, p. 88-95, 1961.
- 73) GERLITS, Oksana *et al.* A new crystal form of human acetylcholinesterase for exploratory room-temperature crystallography studies. *Chemico-Biological Interactions*, [S.L.], v. 309, p. 108698, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2019.06.011>.

- 74) SUSSMAN, Joel L. et al. Atomic Structure of Acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: A Prototypic Acetylcholine-Binding Protein. *Science*, [s. l], v. 253, p. 872-879, ago. 1991.
- 75) GRIGOREV, Veniamin et al. Structural fractal analysis of the active sites of acetylcholinesterase from various organisms. *Journal Of Molecular Graphics And Modelling*, [S.L.], v. 116, p. 108265, nov. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmgm.2022.108265>.
- 76) ACHON, Florian *et al.* Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyryl-cholinesterase. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 453, n. 3, p. 393-399, 12 jul. 2013. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20130013>.

ANEXOS

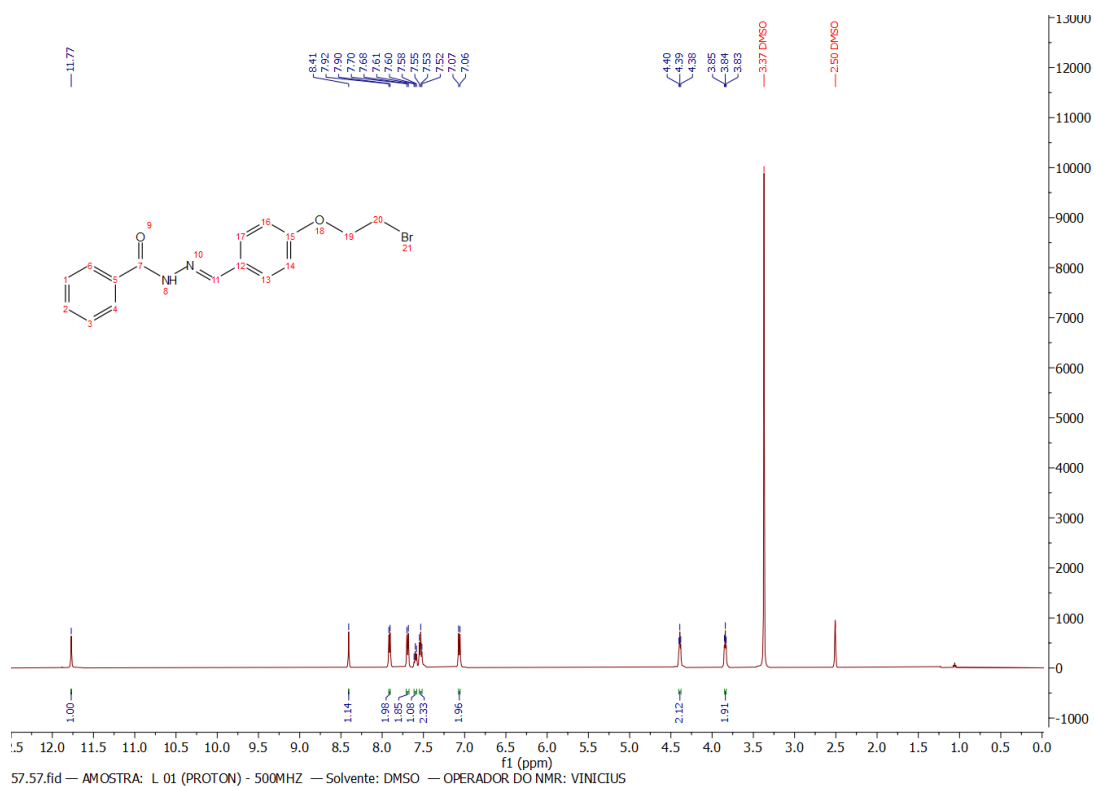


Figura S1: Espectro de RMN de ¹H do intermediário 40a.

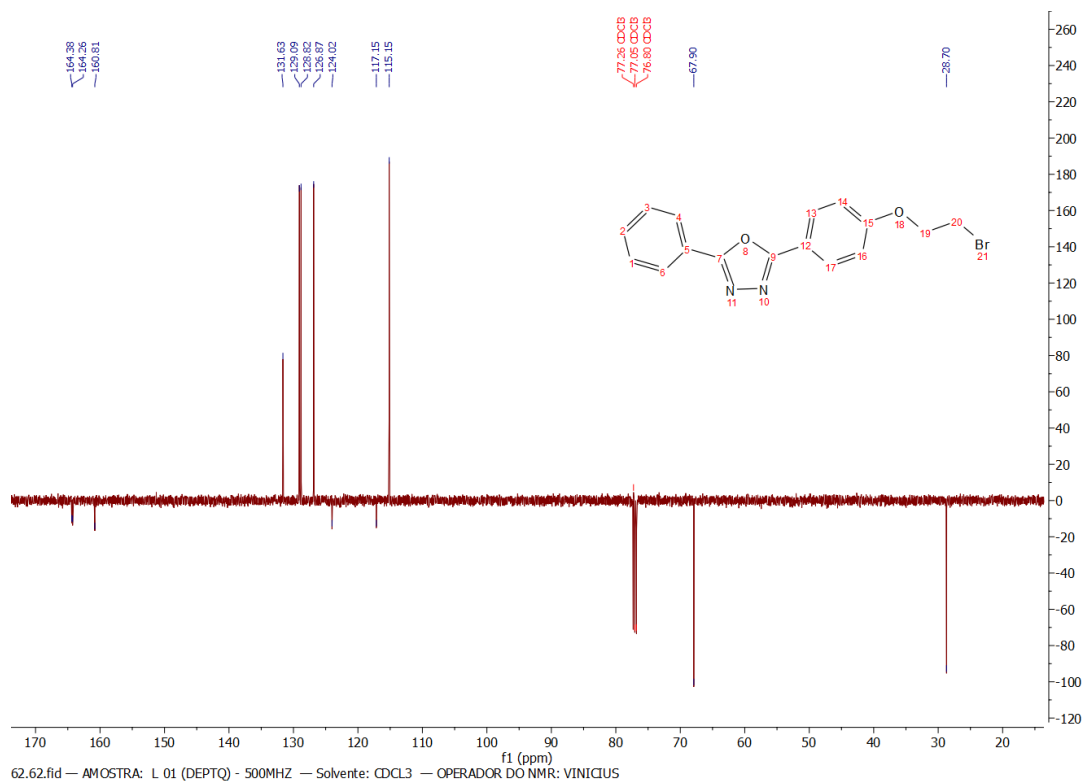


Figura S 2: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40a.

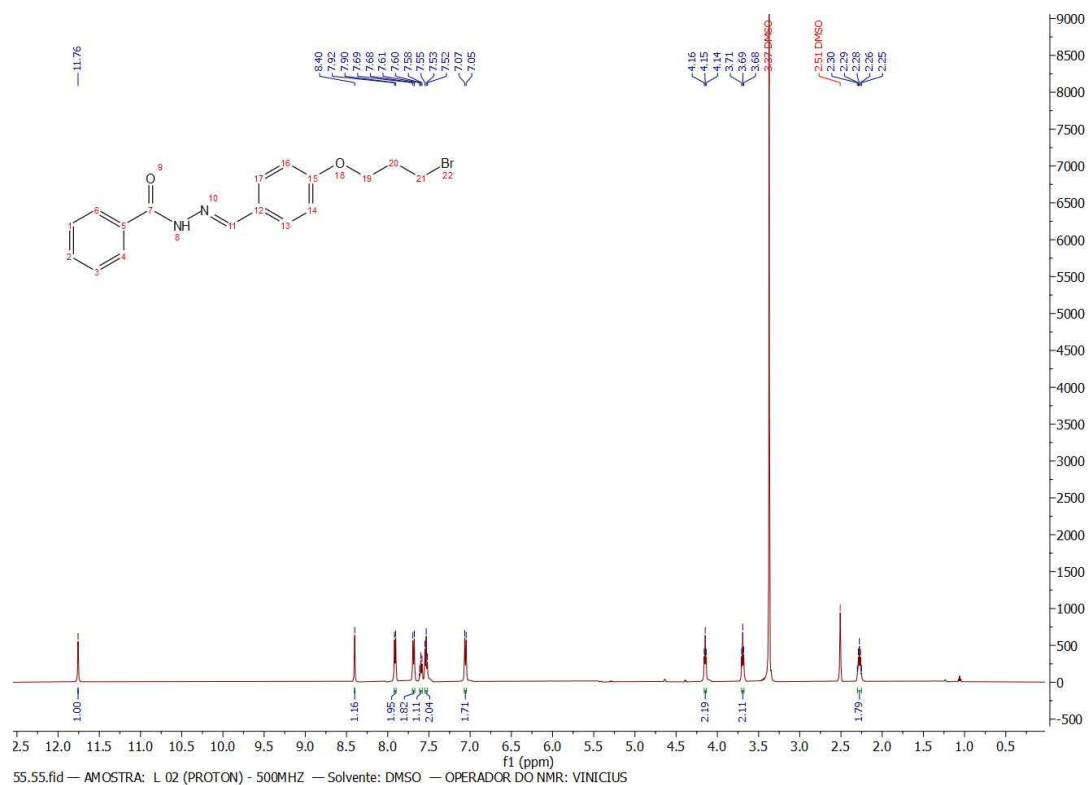


Figura S3: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40b

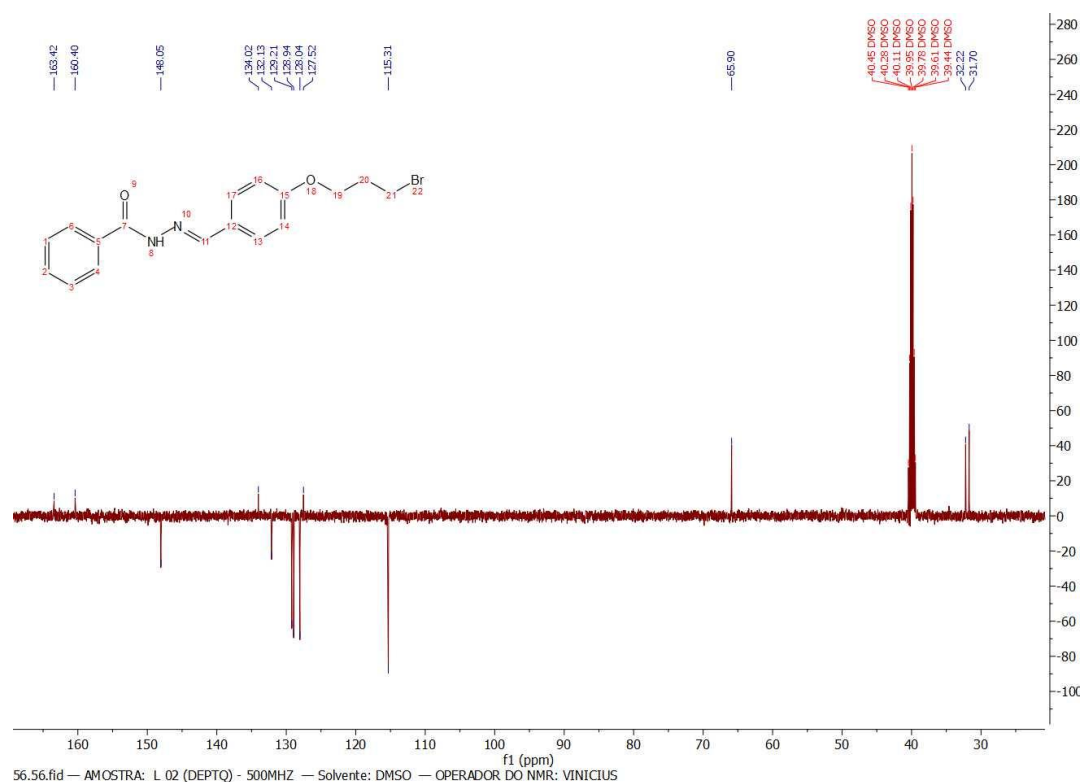


Figura S 4: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40b.

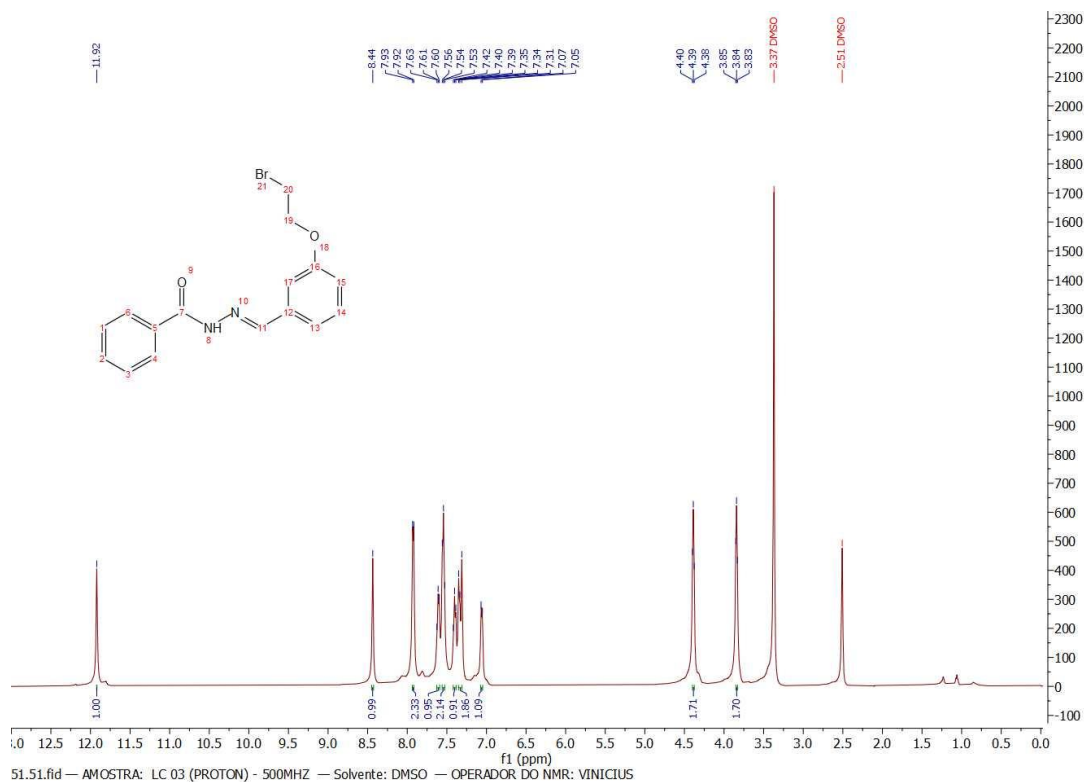


Figura S 5: Espectros de RMN ¹H do intermediário 40c.

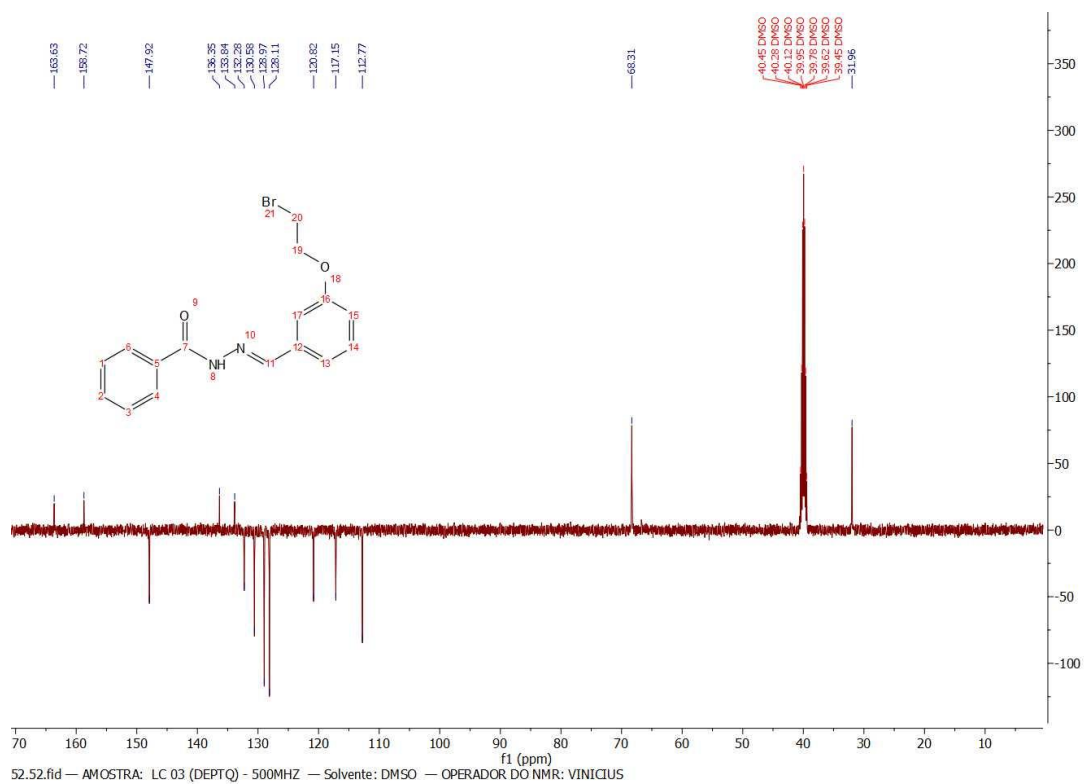


Figura S 6: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40c.

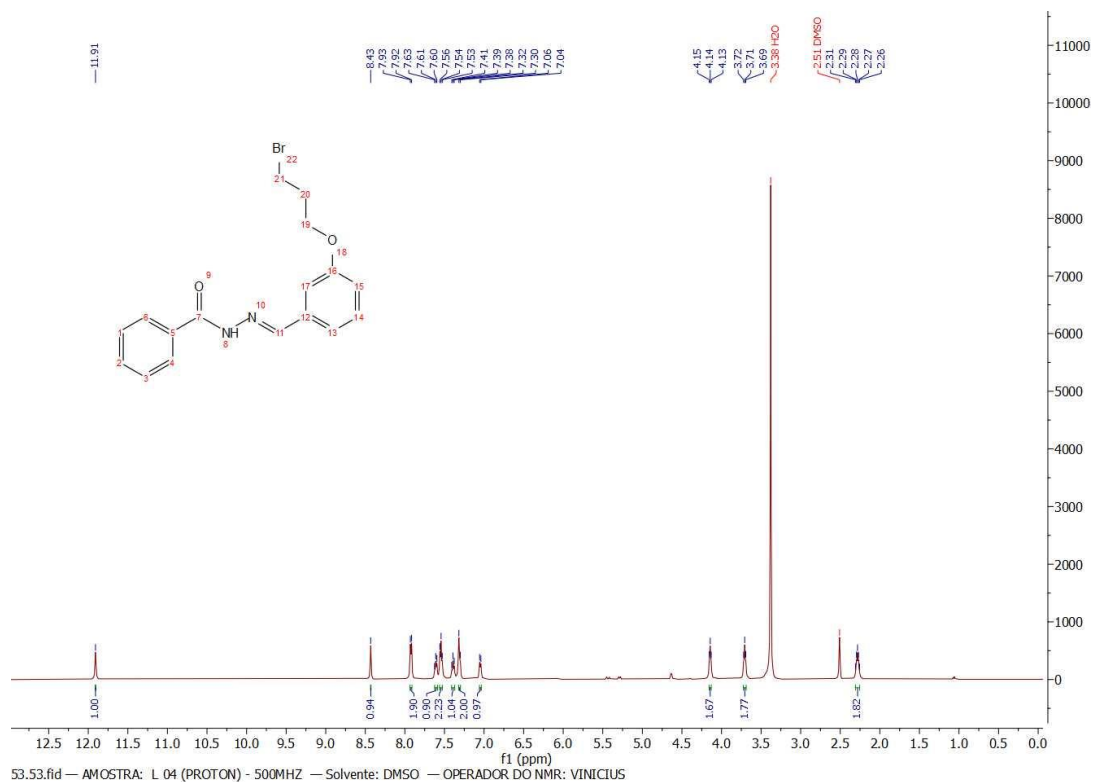


Figura S 7: Espectro de RMN ^1H do intermediário 40d.

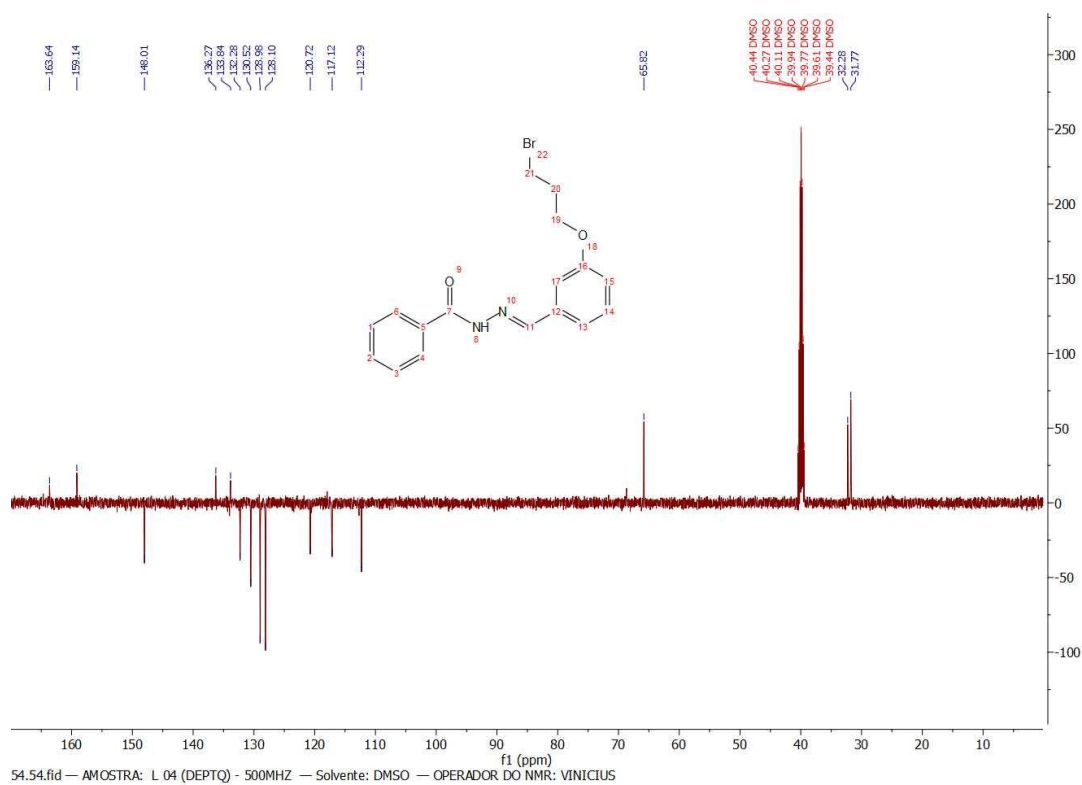


Figura S 8: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40d.

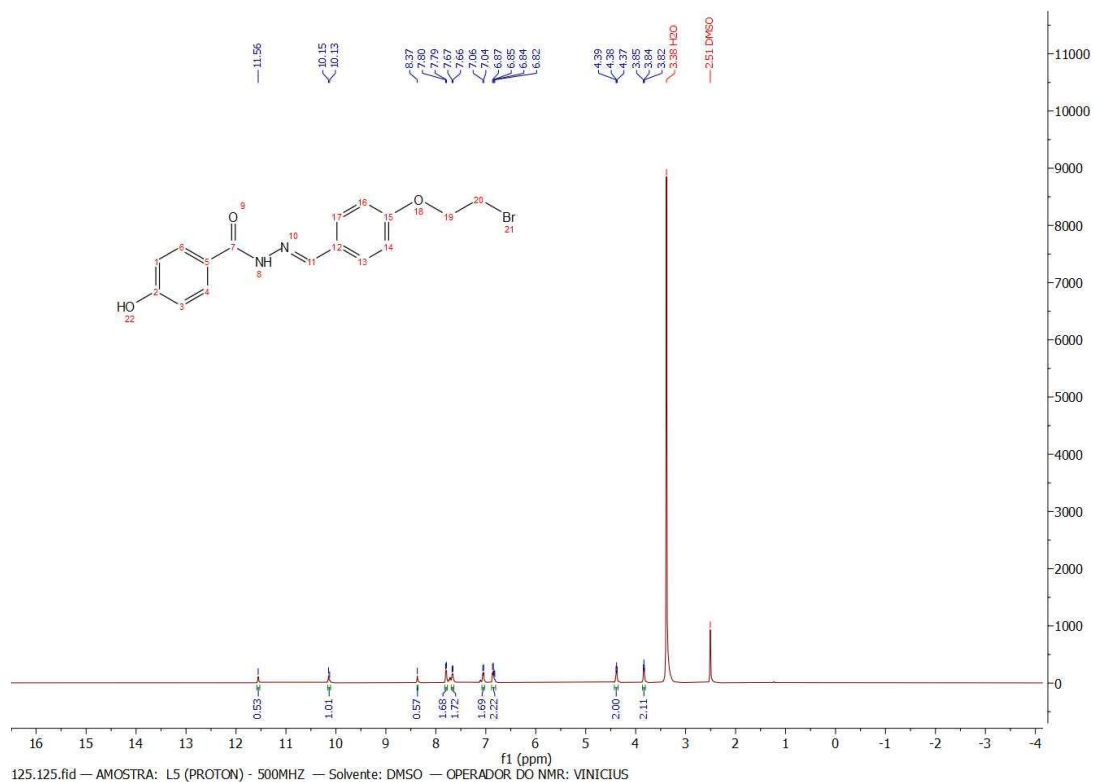


Figura S 9: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40e.

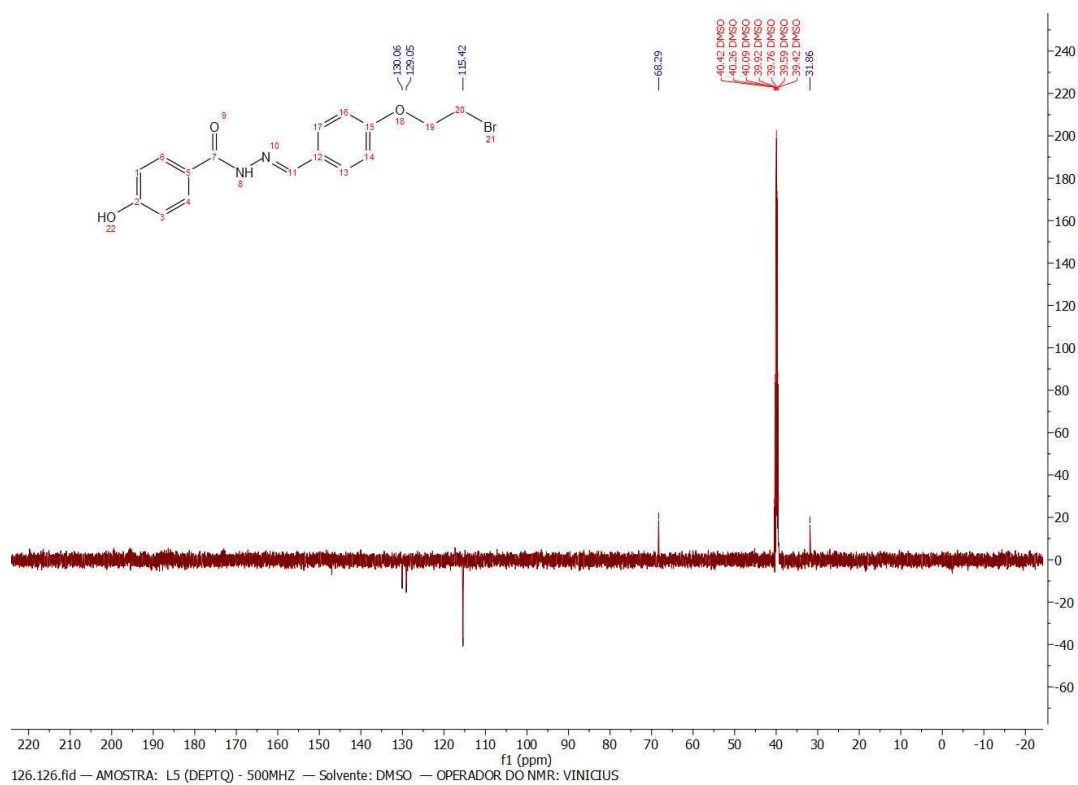


Figura S 10: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40e.

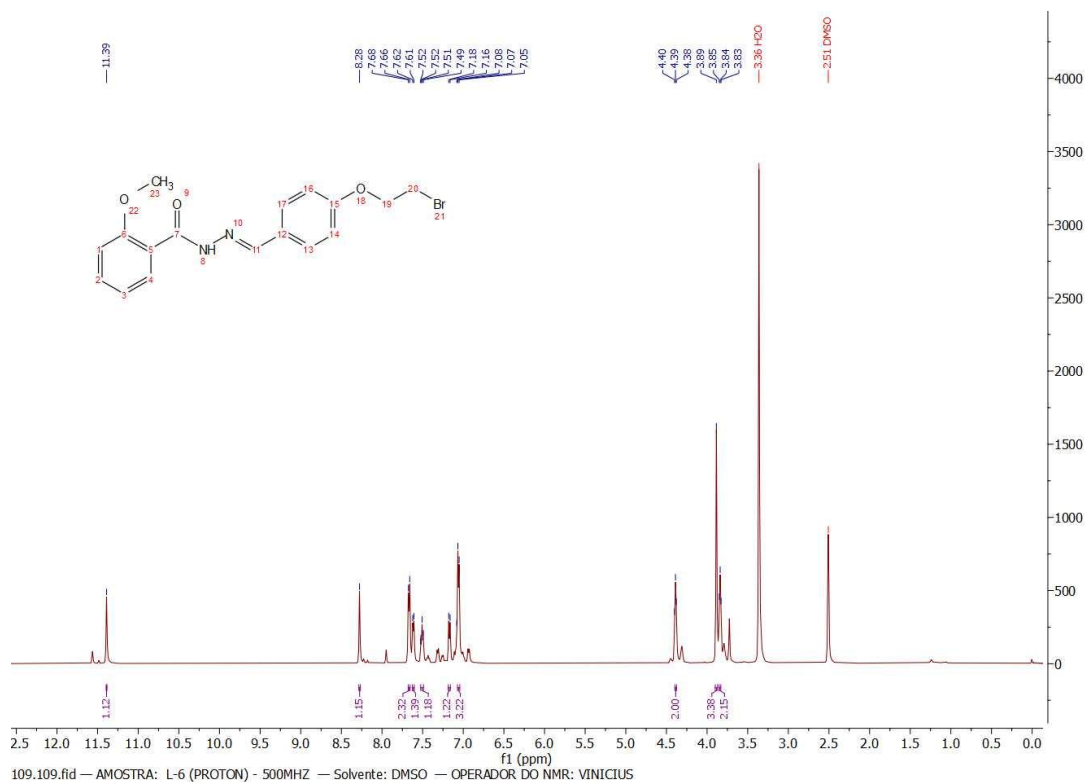


Figura S 11: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40f.

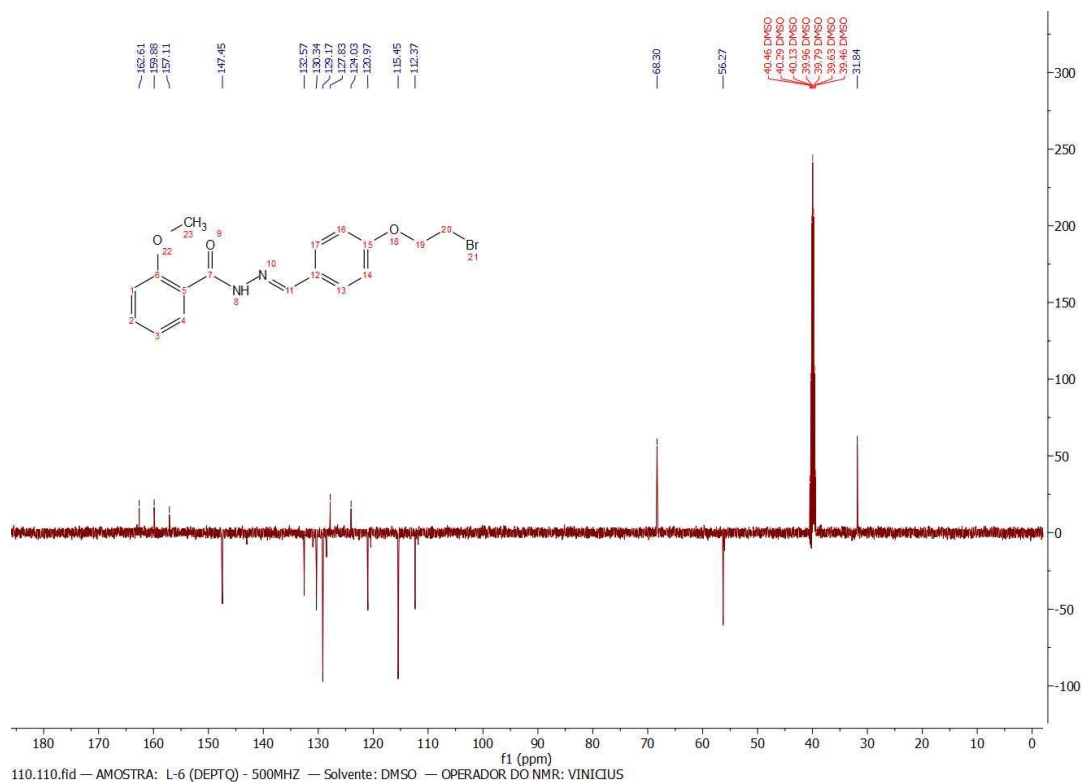


Figura S 12: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40f.

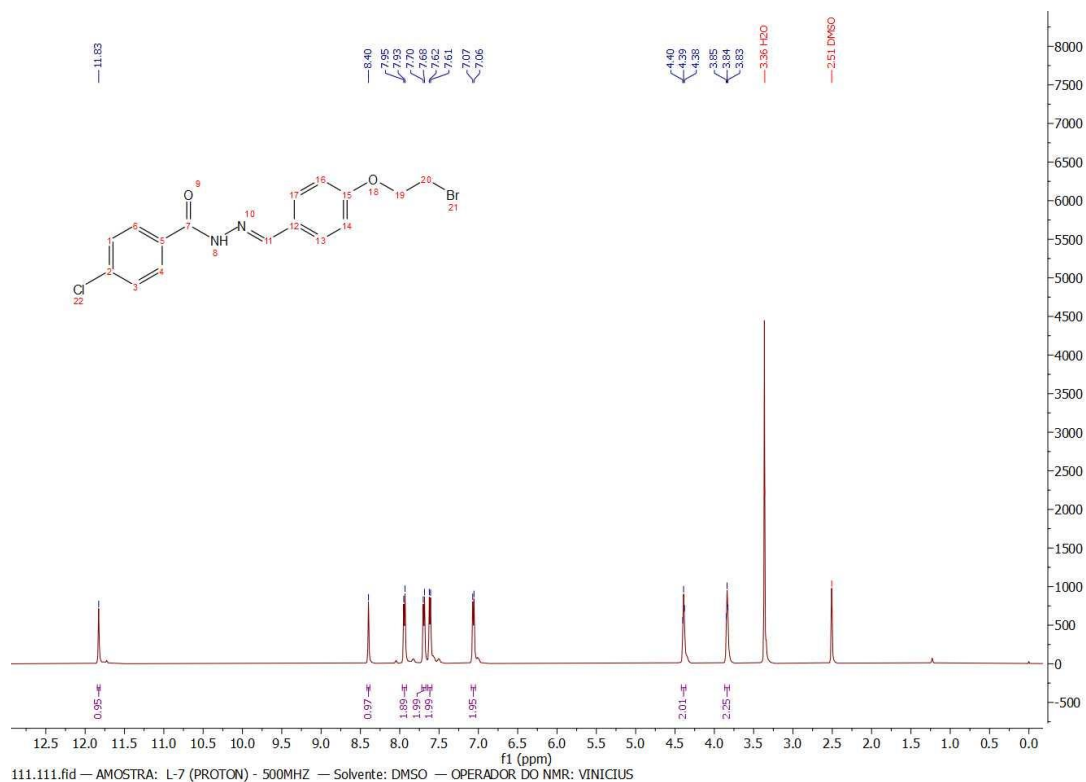


Figura S 13: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40g.

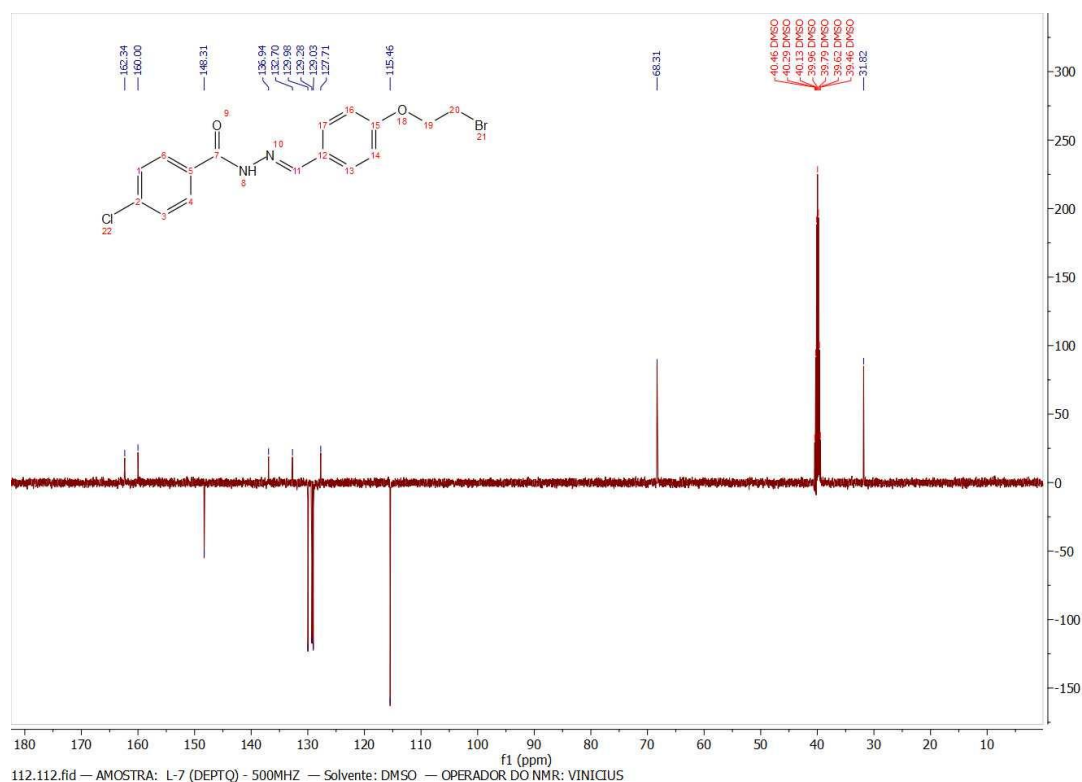


Figura S 14: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40g.

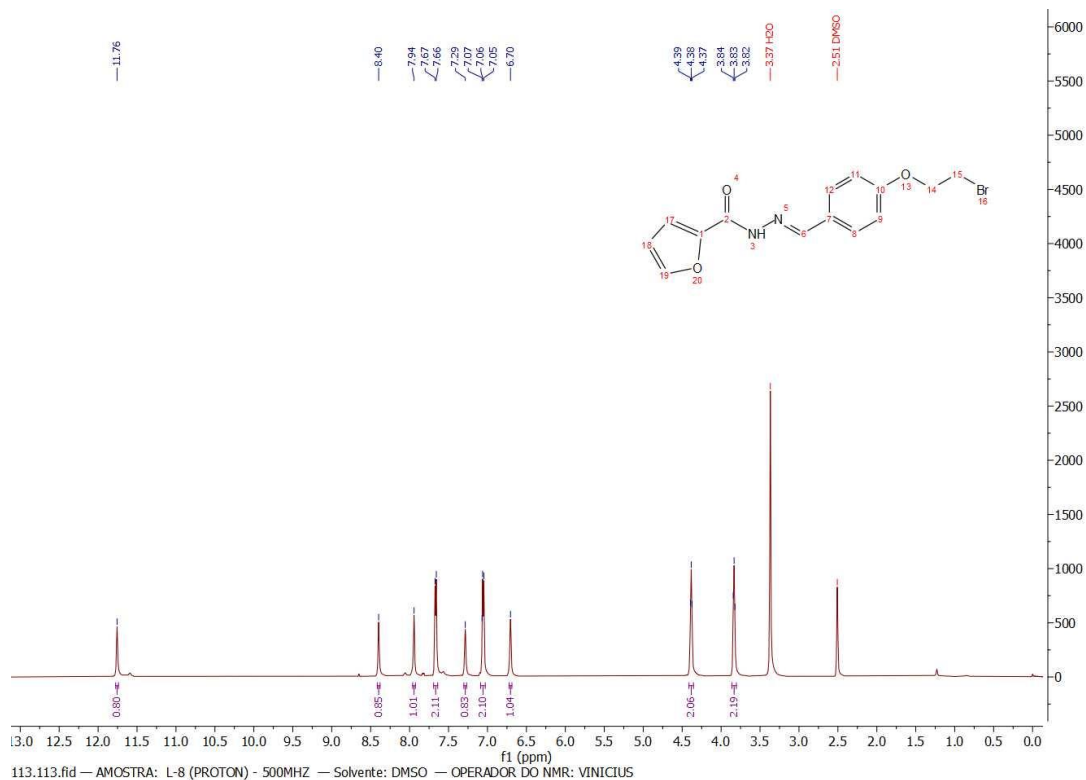


Figura S 15: Espectro de RMN ^1H do intermediário 40h.

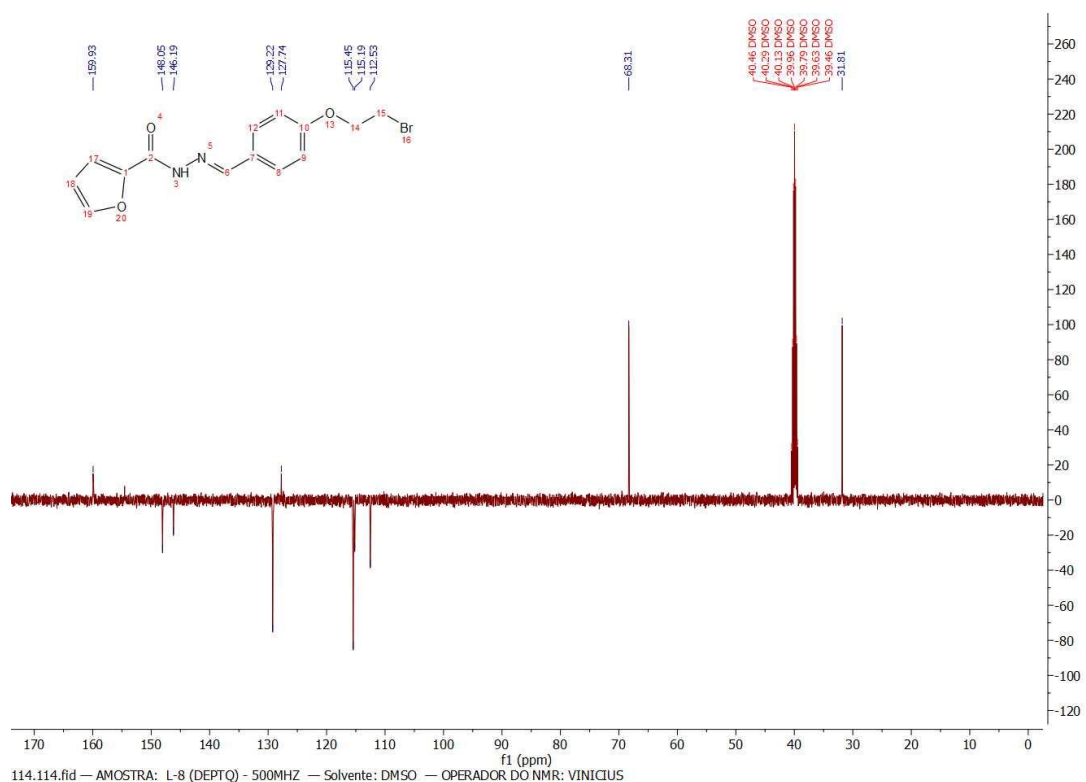


Figura S 16: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40g.

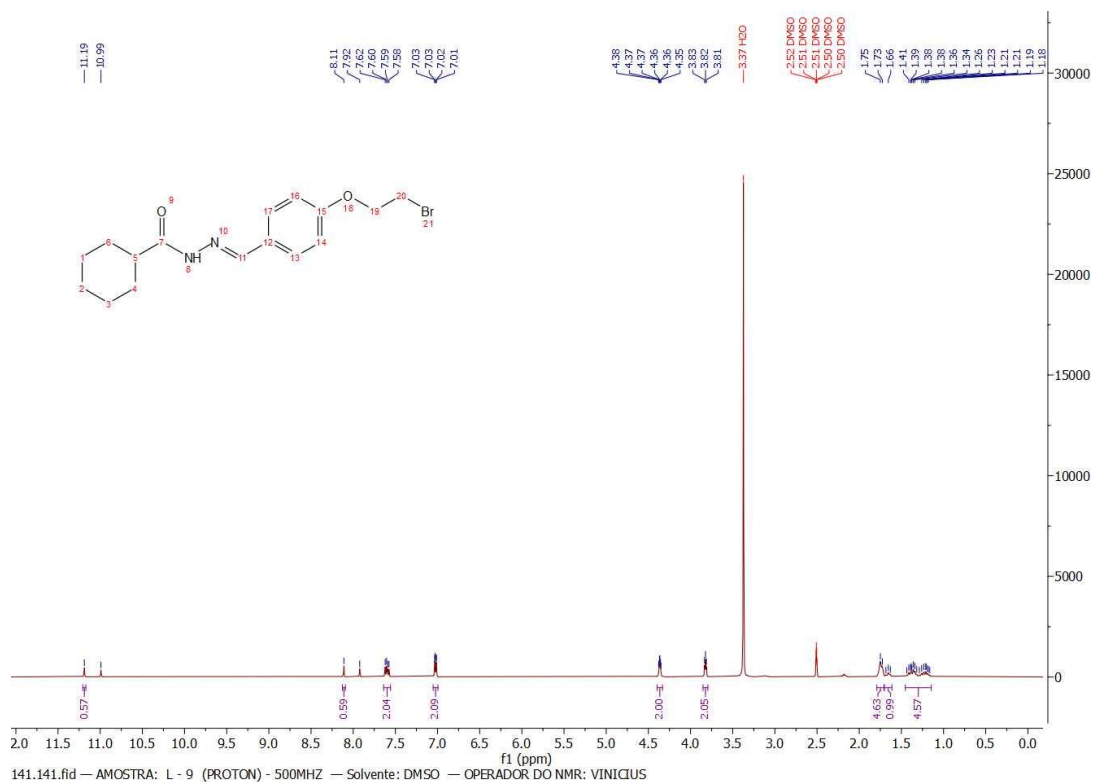


Figura S 17: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40i.

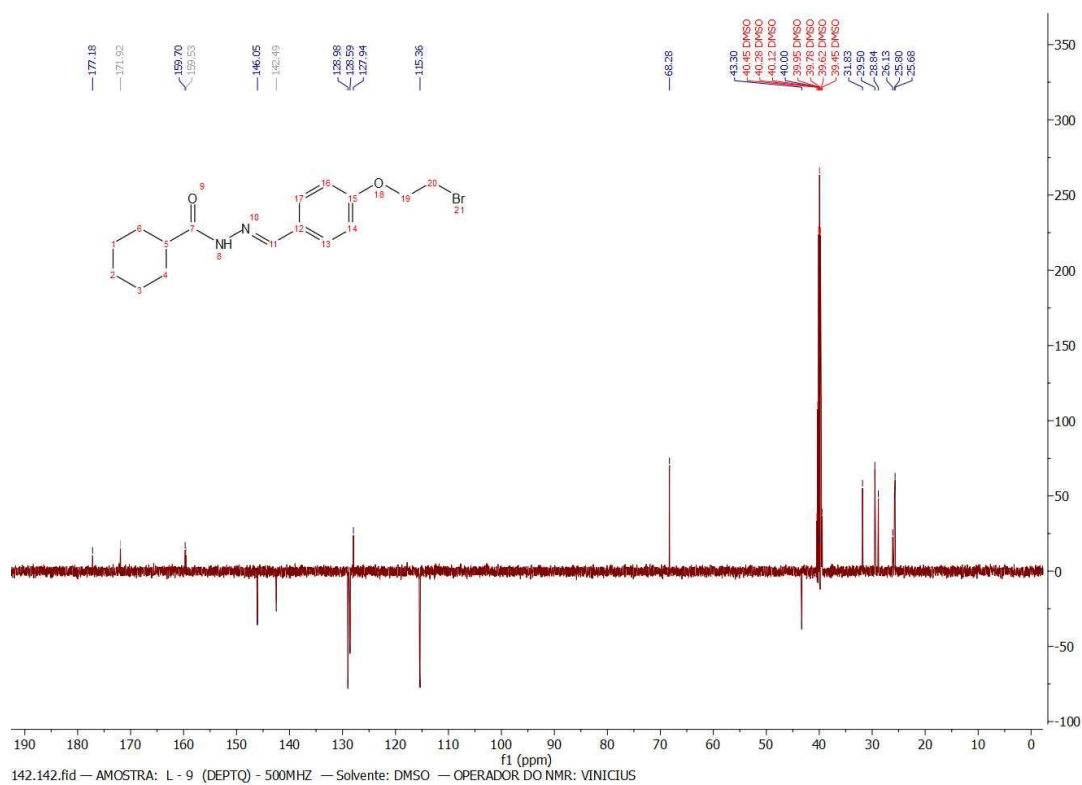


Figura S 18: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40i.

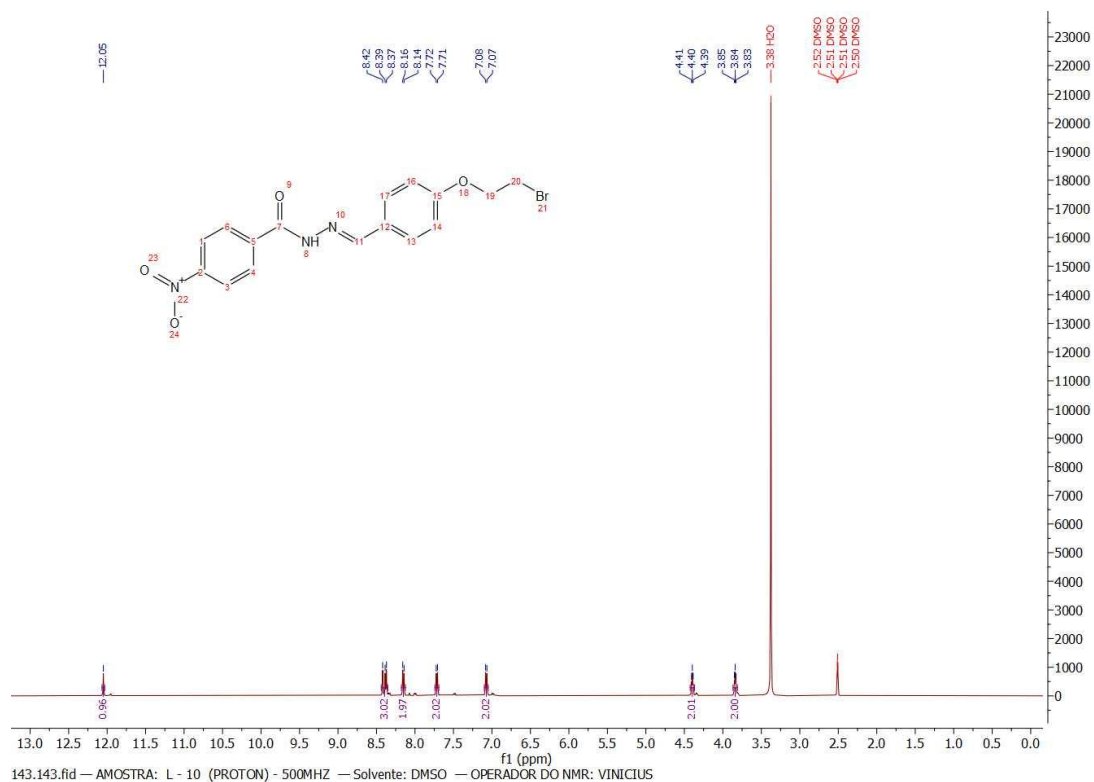


Figura S 19: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40j.

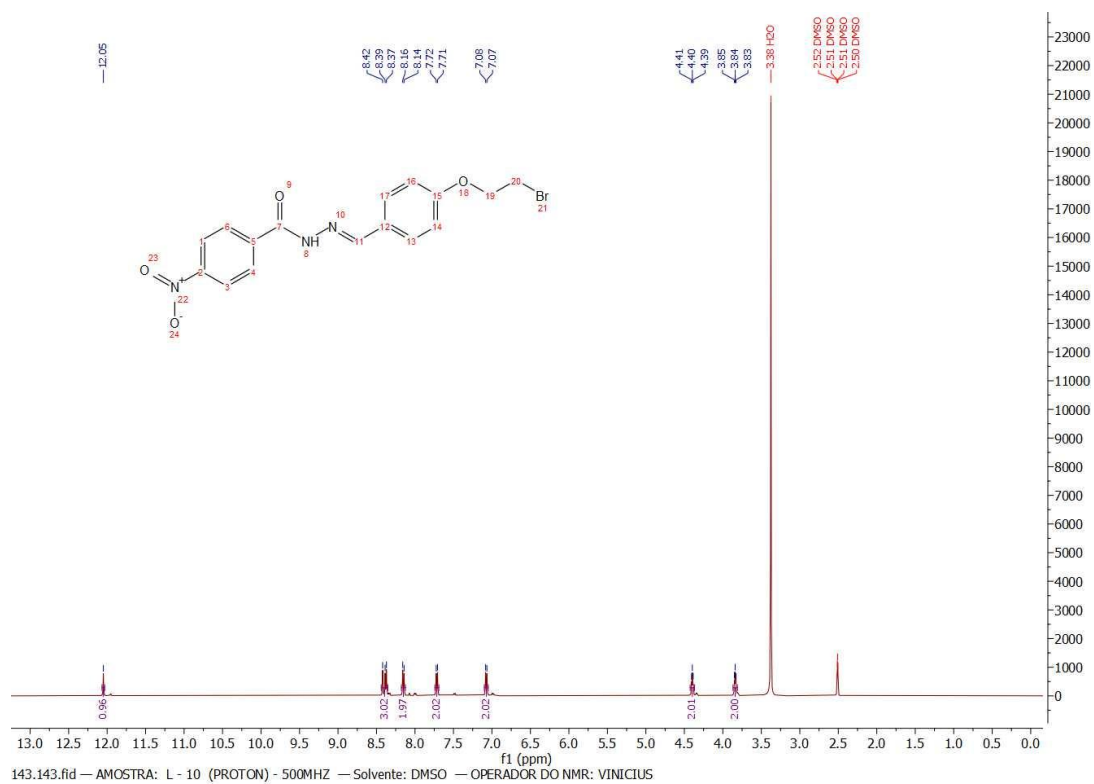


Figura S 20: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40j.

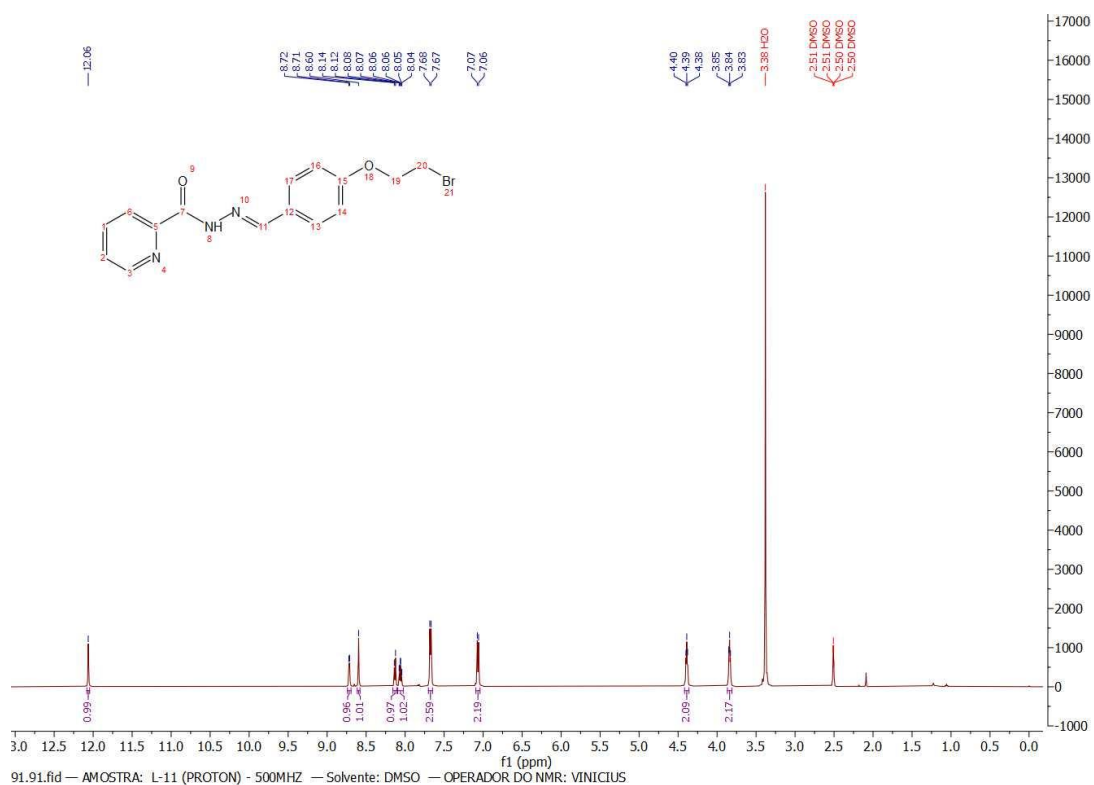


Figura S 21: Espectro de RMN ^1H do intermediário 40k.

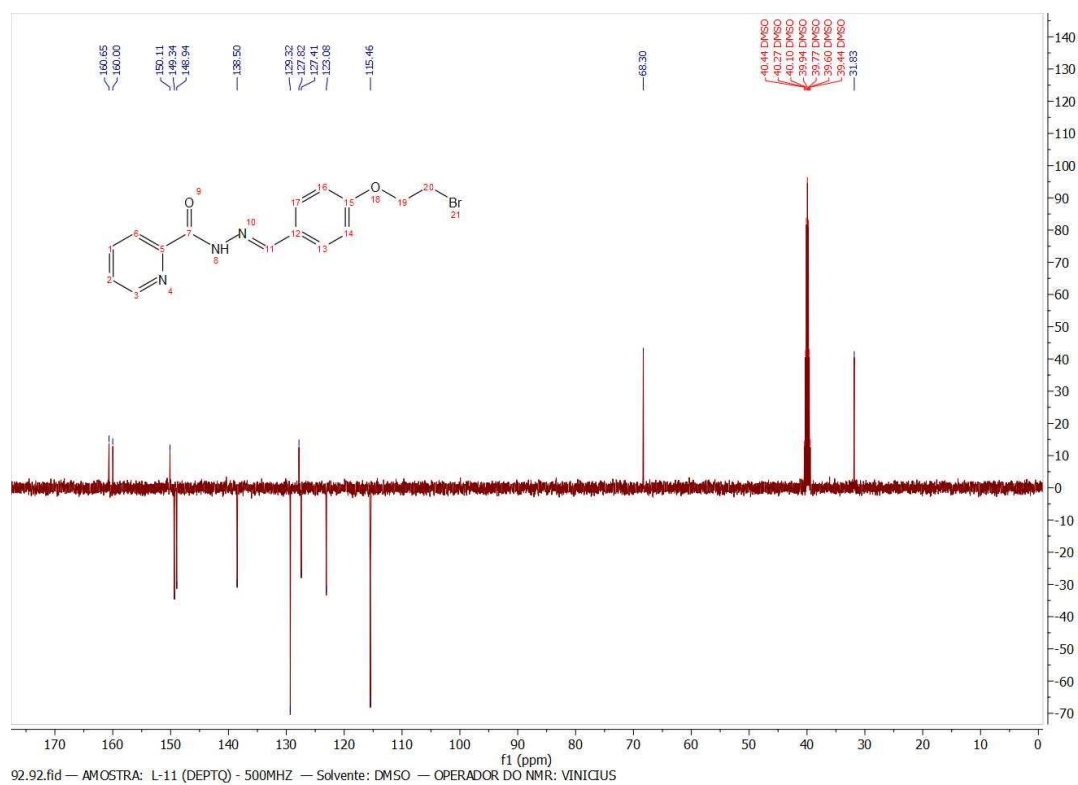


Figura S 22: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40k.

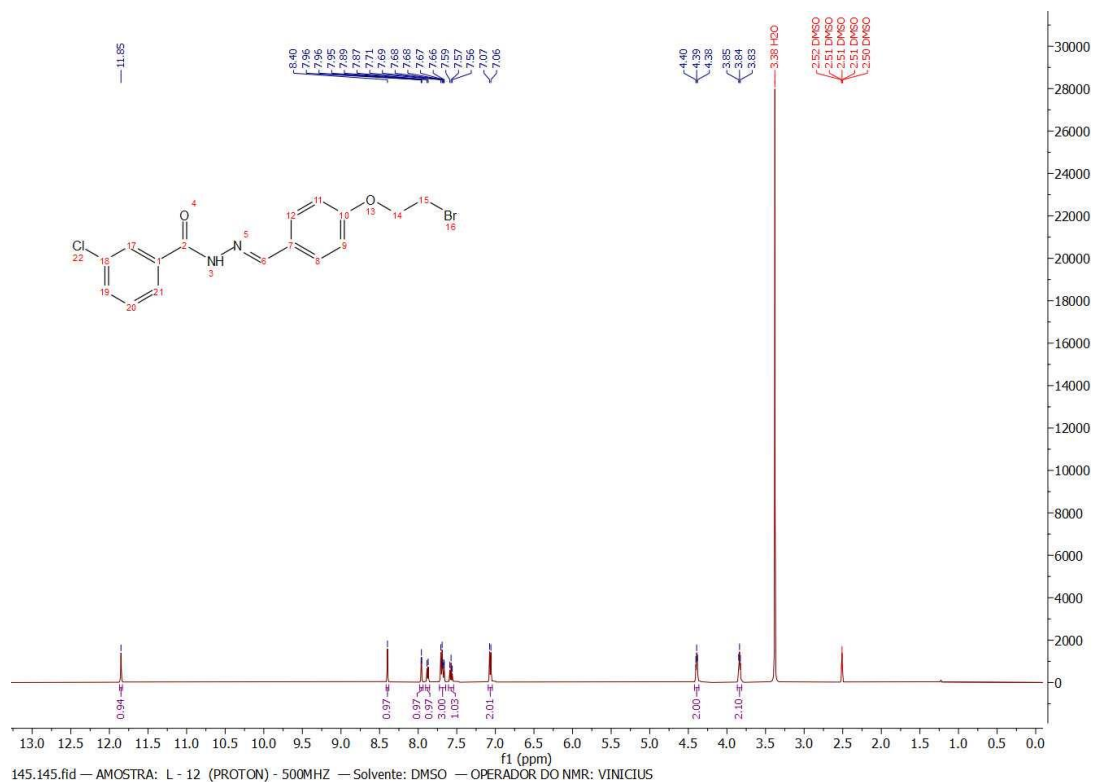


Figura S 23: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40l.

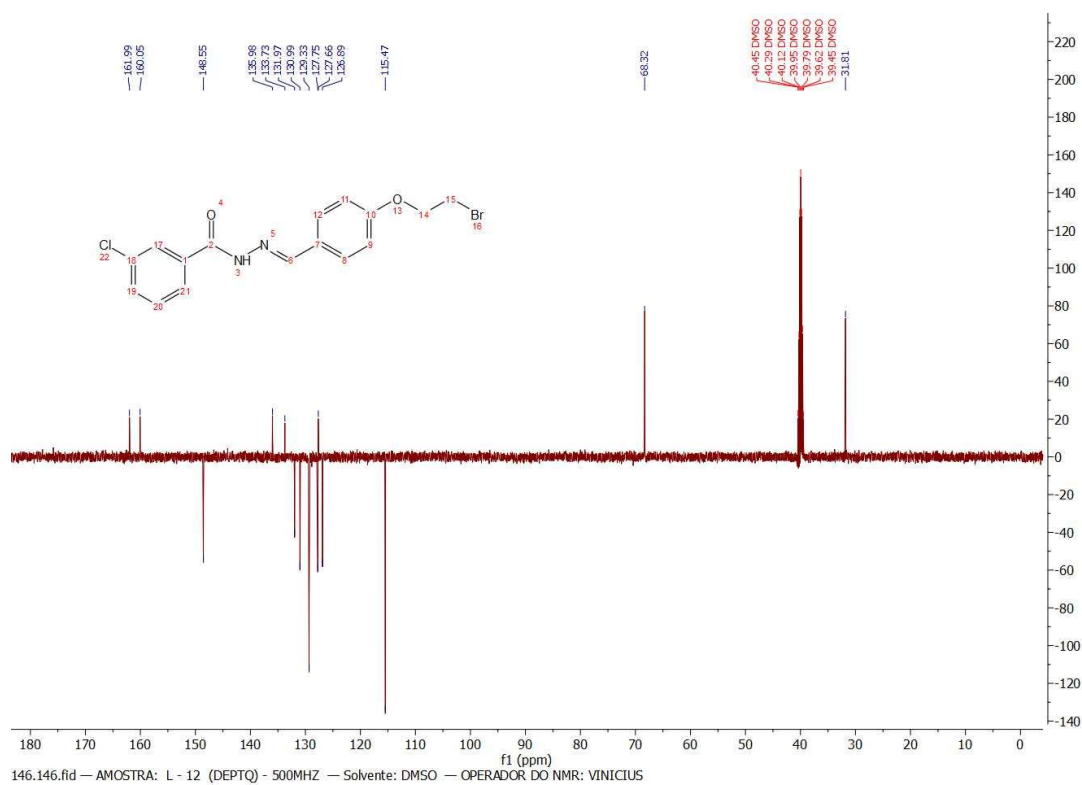


Figura S 24: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40l.

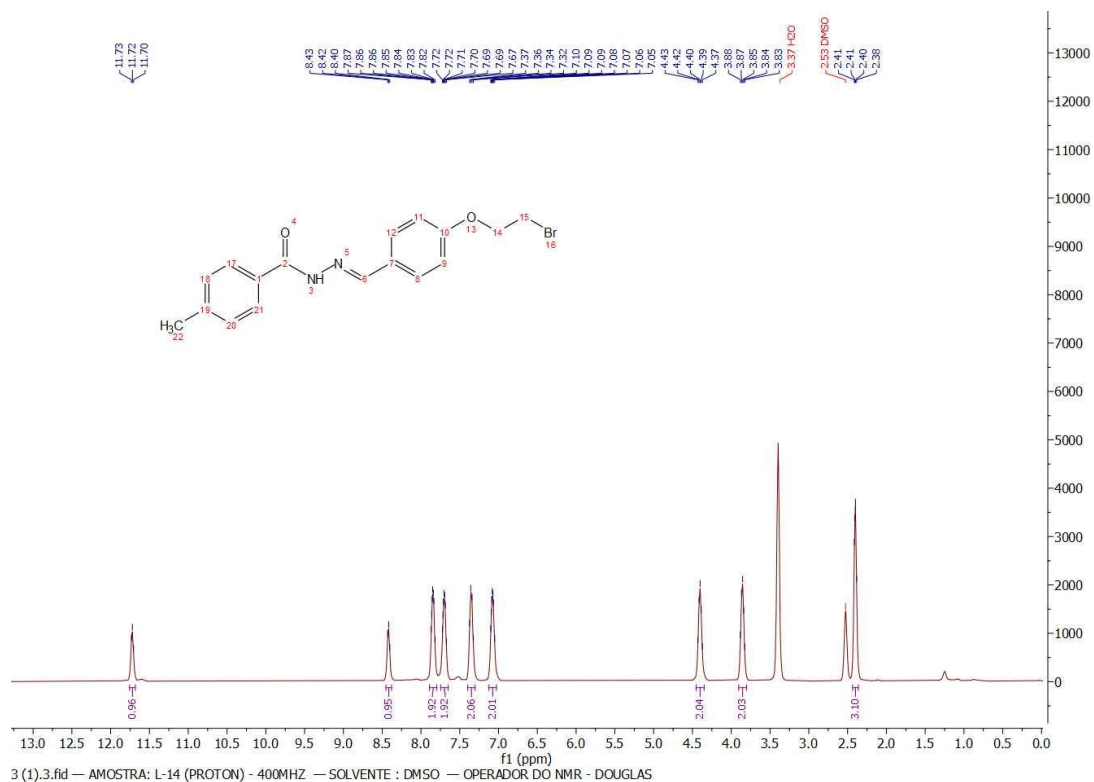


Figura S 25: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40m.

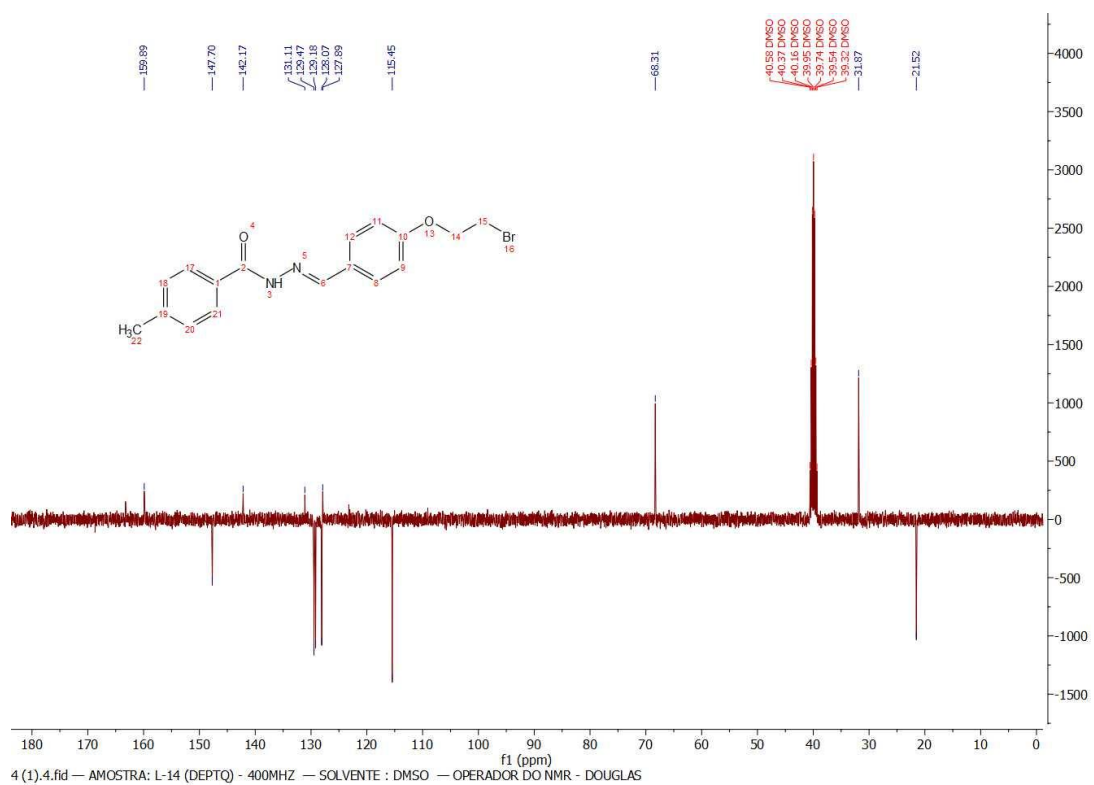


Figura S 26: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40m.

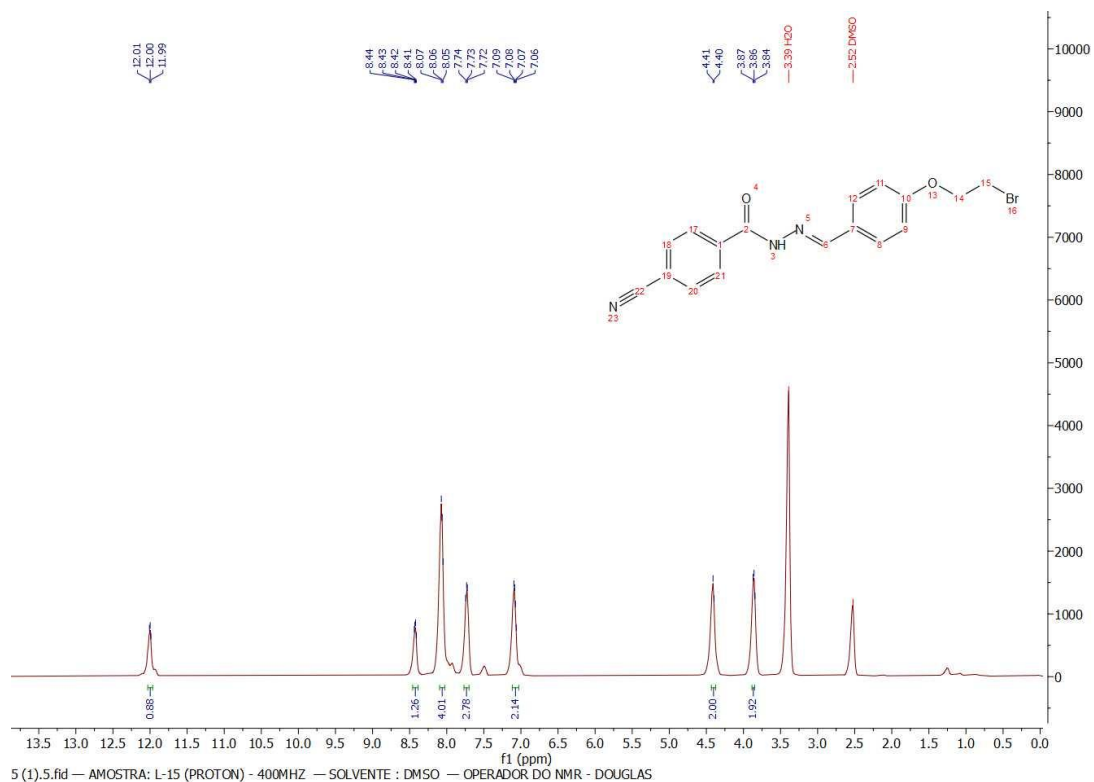


Figura S 27: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40n.

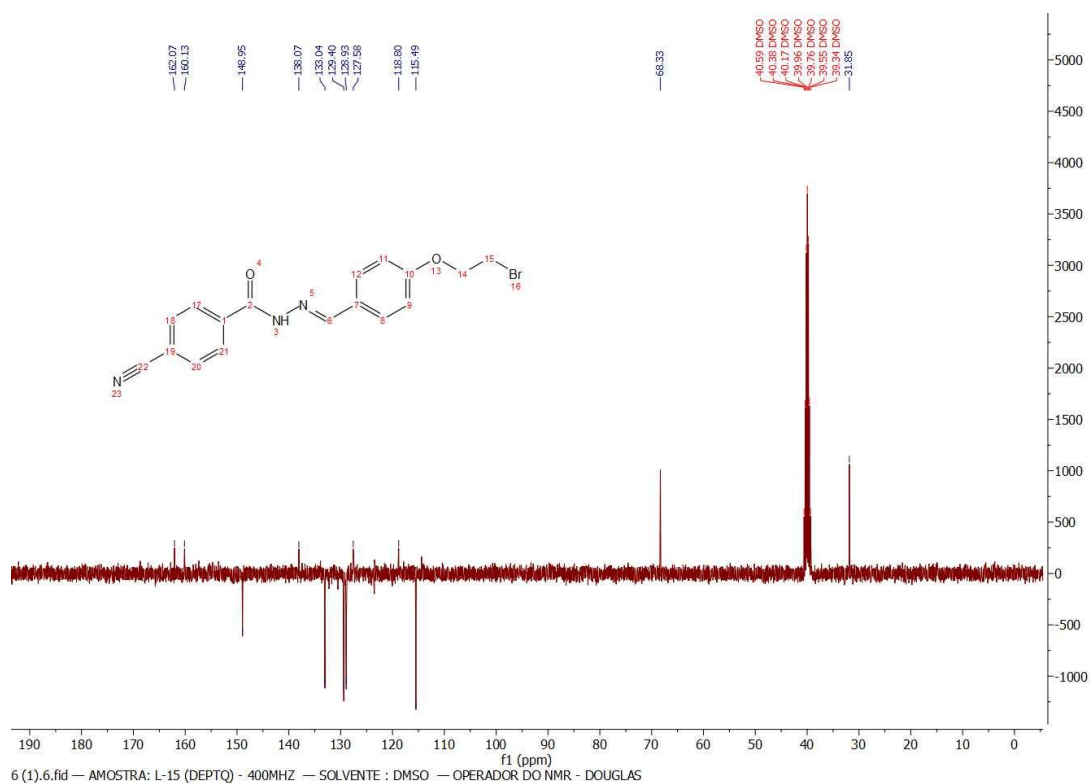


Figura S 28: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40n.

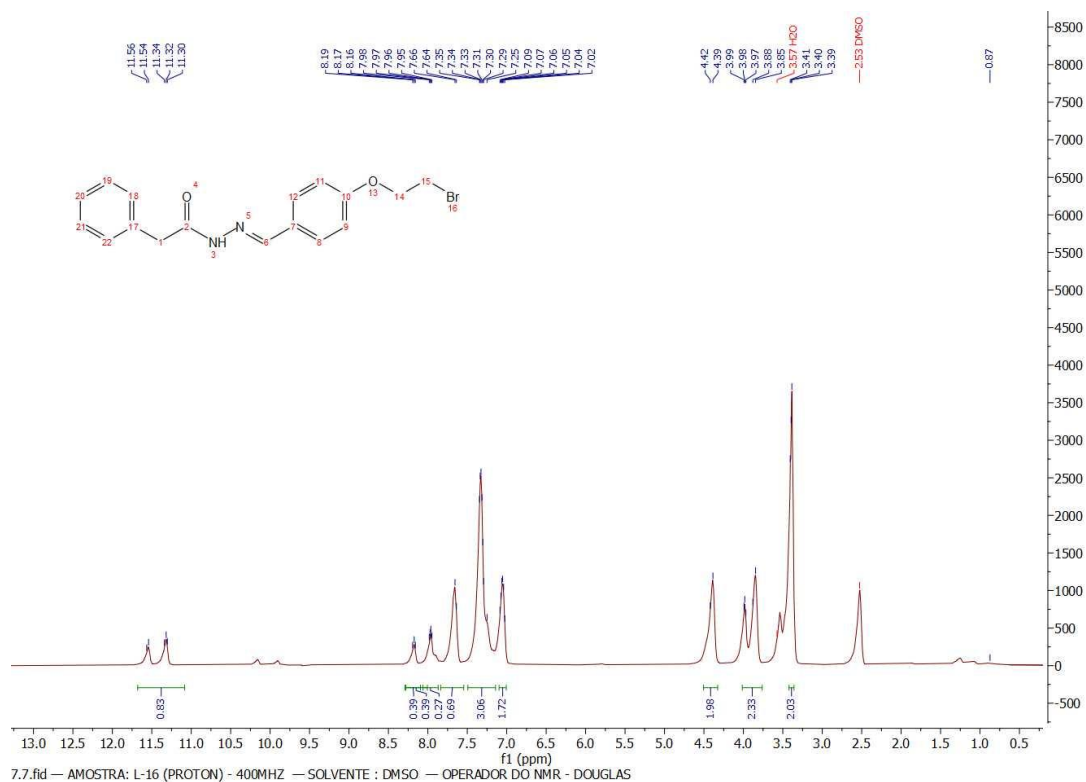


Figura S 29: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40o.

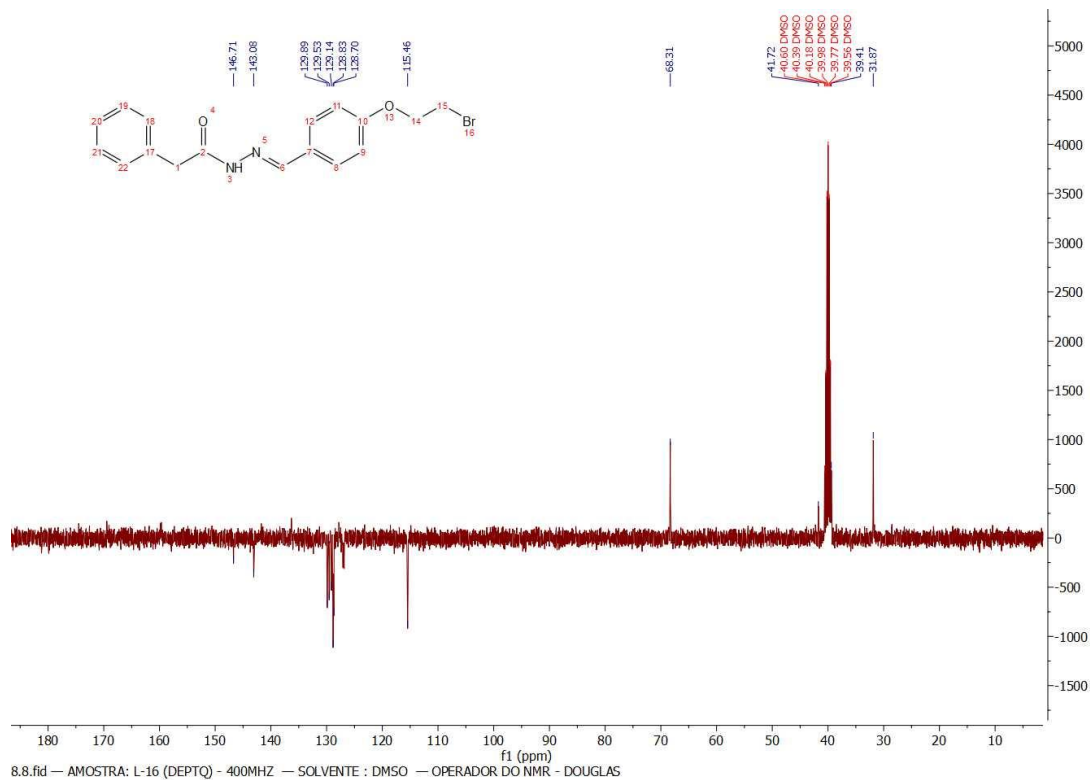


Figura S 30: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40o.

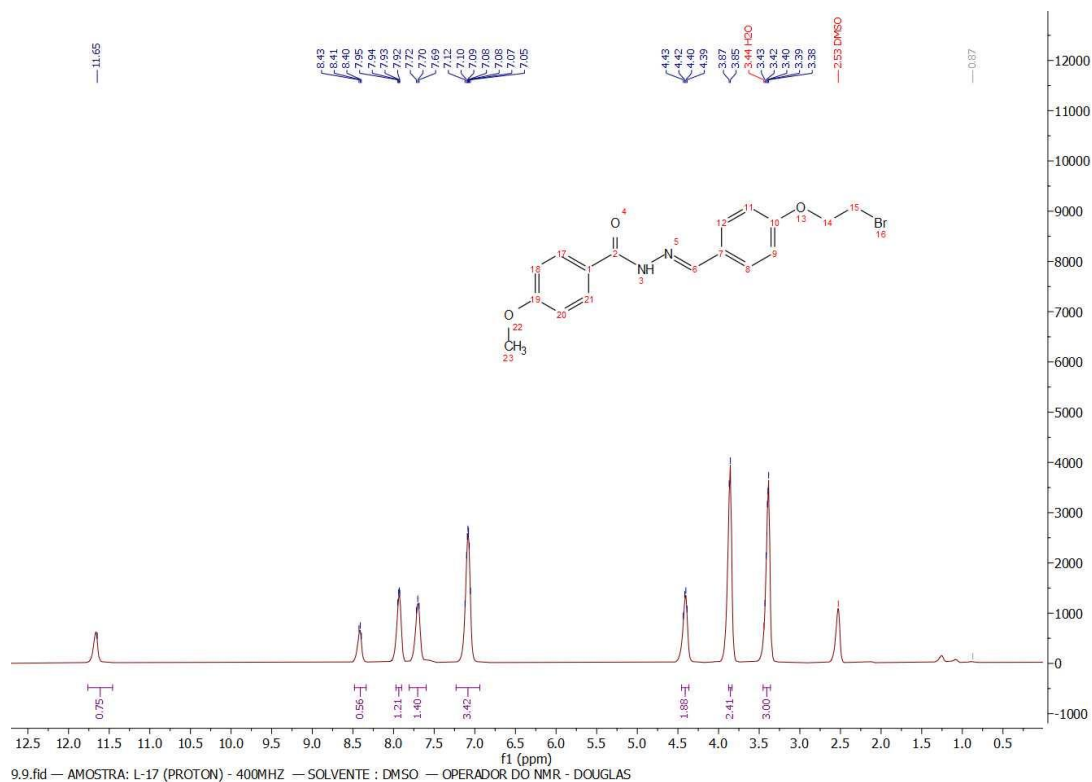


Figura S 31: Espectro de RMN ¹H do intermediário 40p.

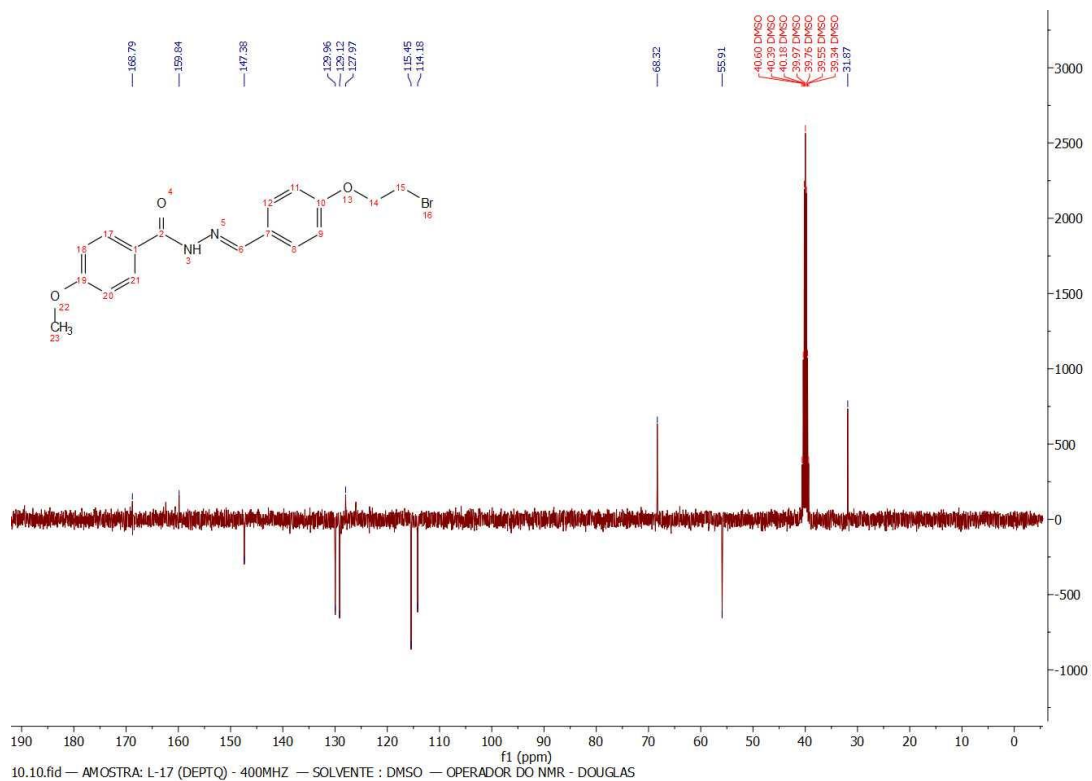


Figura S 32: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 40p.

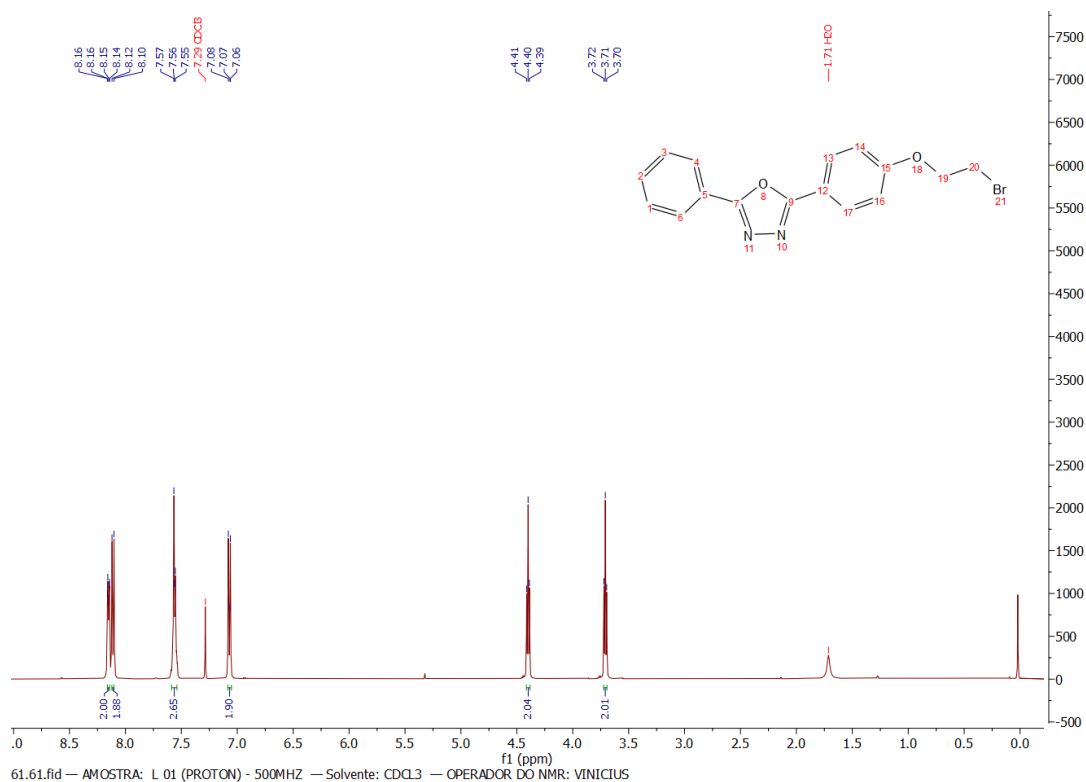


Figura S 33: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38a.

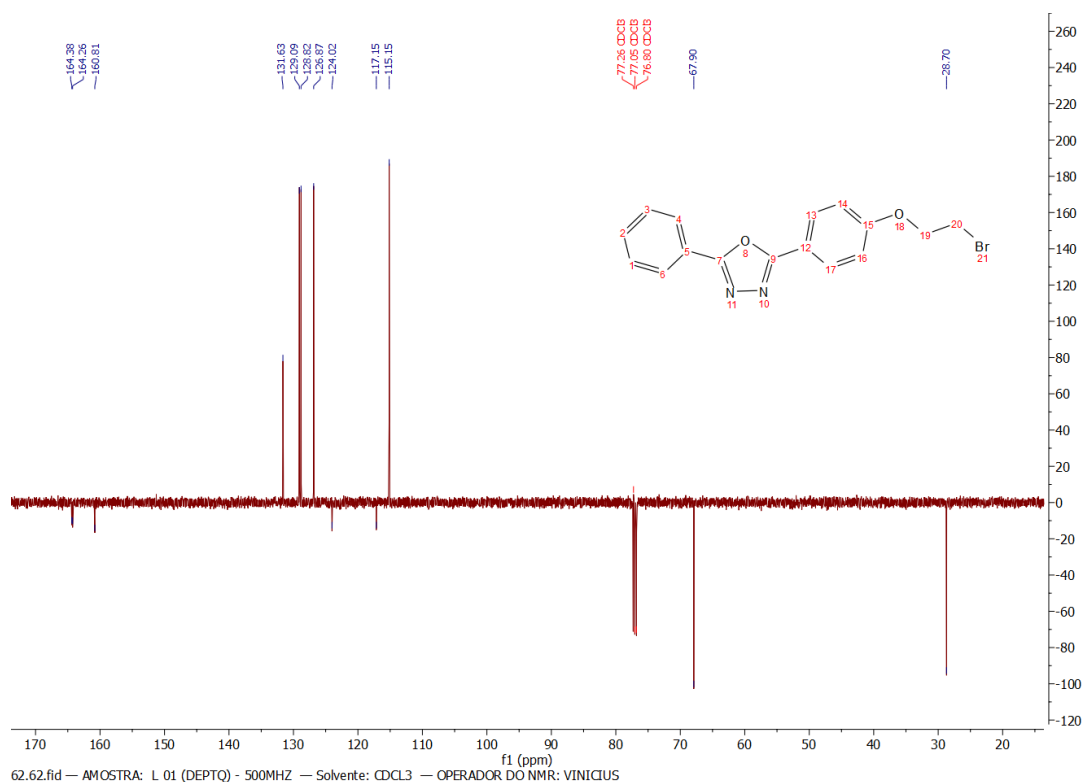


Figura S 34: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38a.

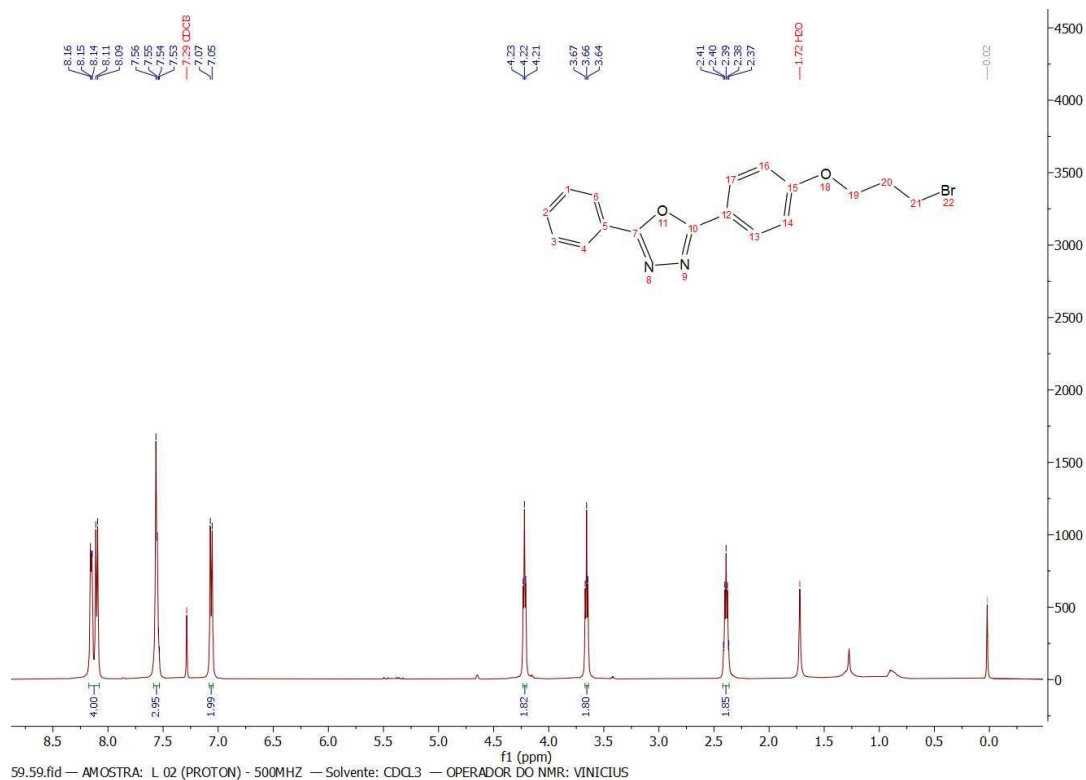


Figura S 35: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38b.

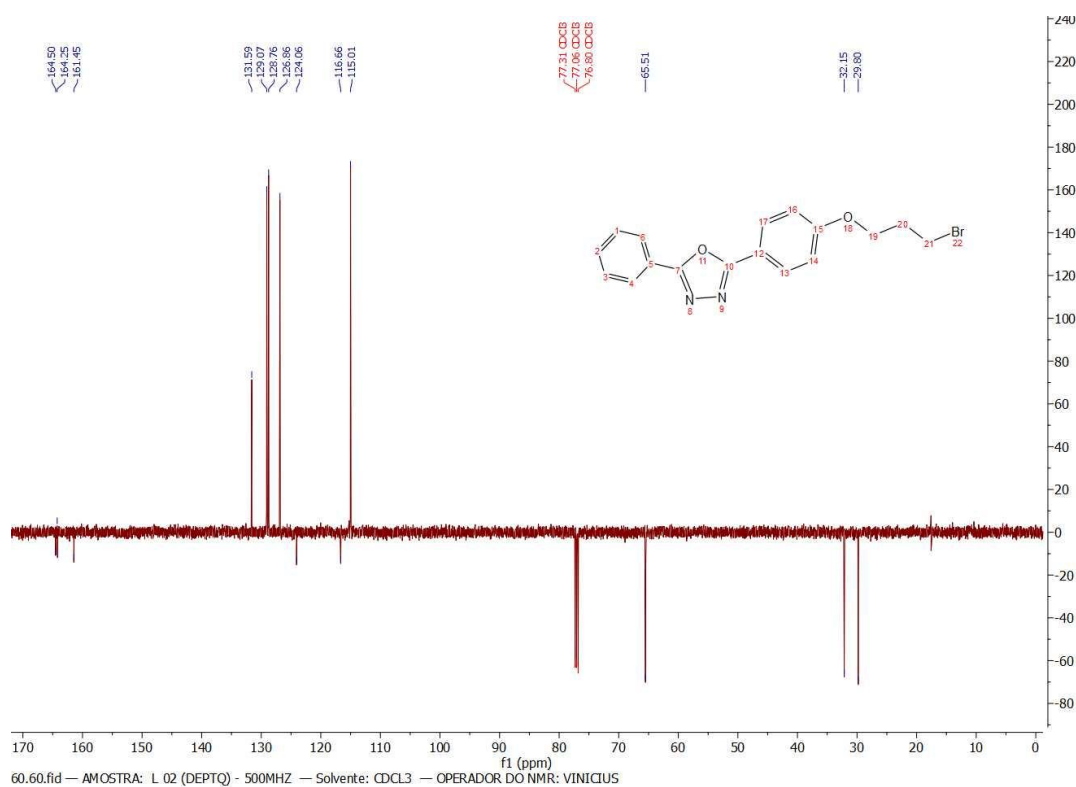


Figura S 36: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38b.

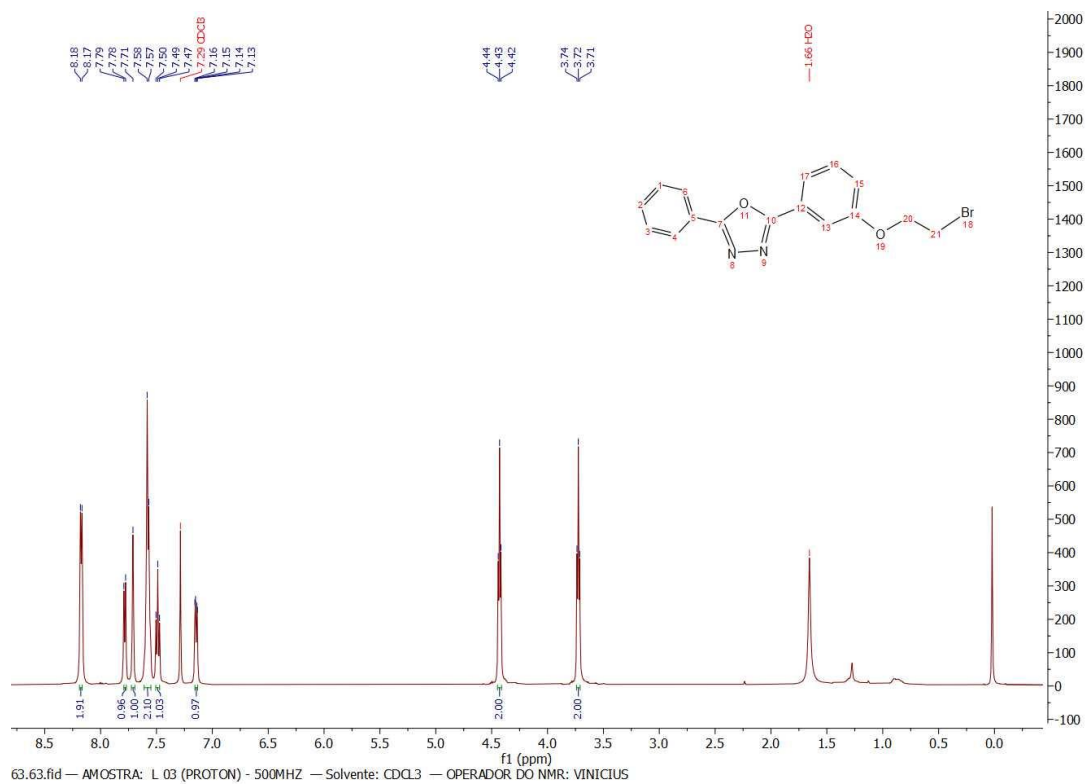


Figura S 37: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38c.

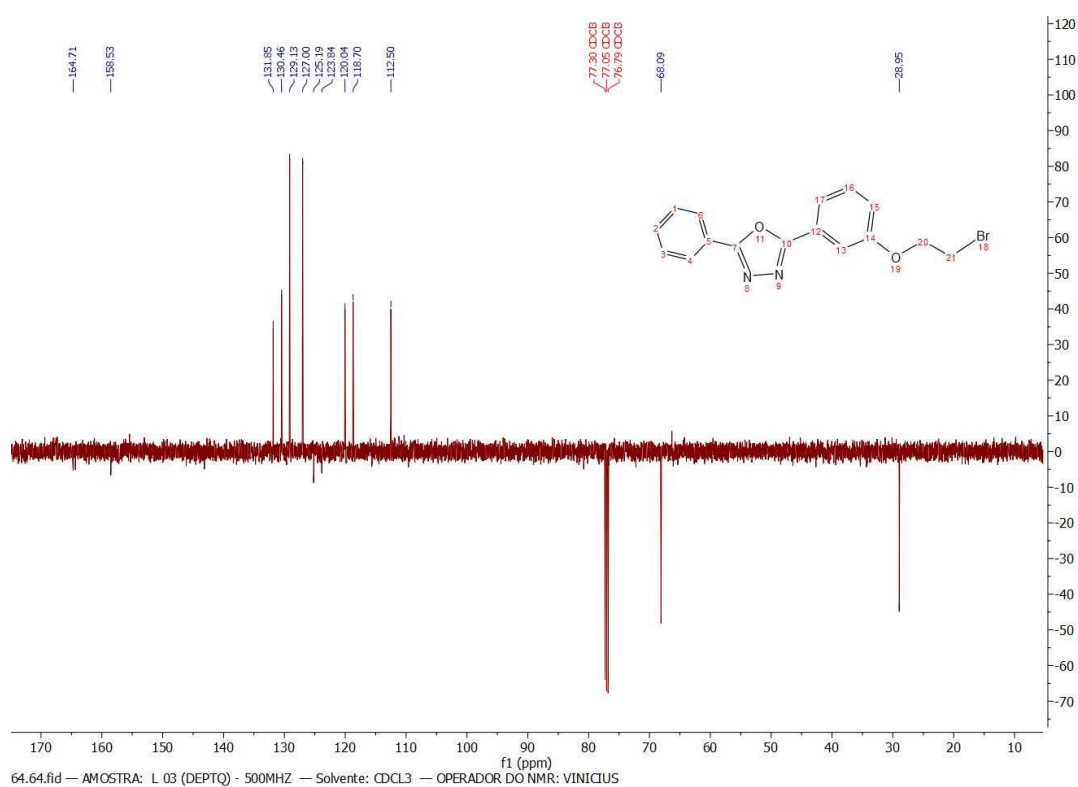


Figura S 38: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38c.

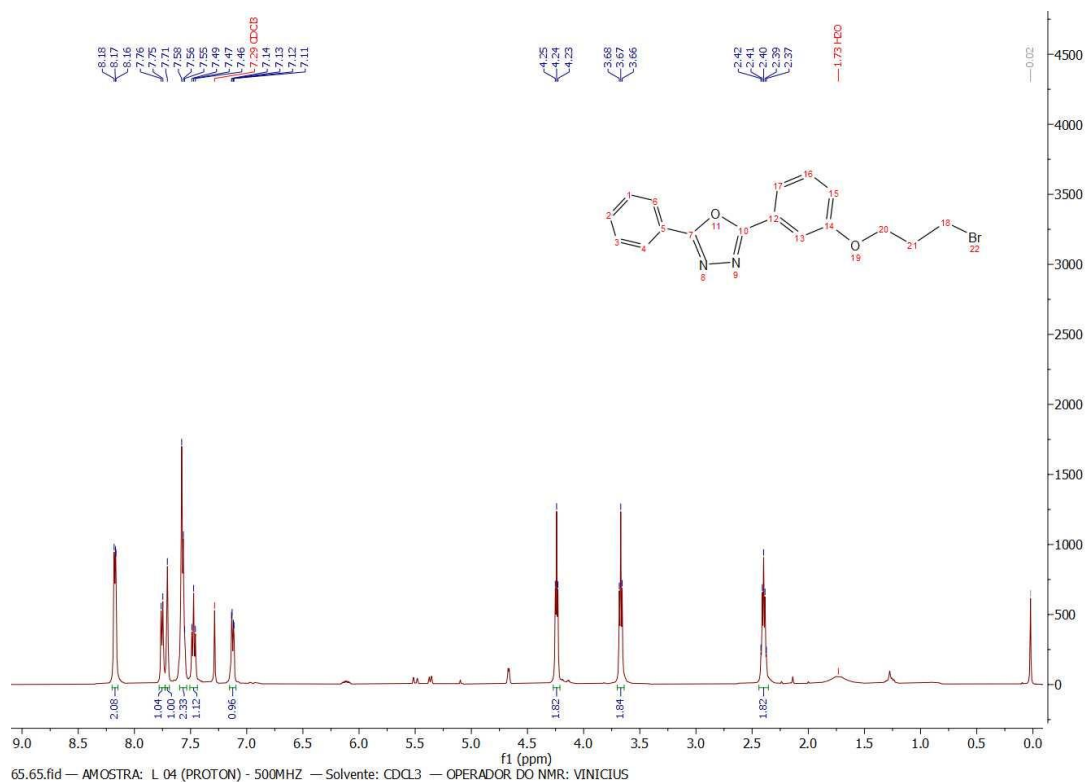


Figura S 39: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38d.

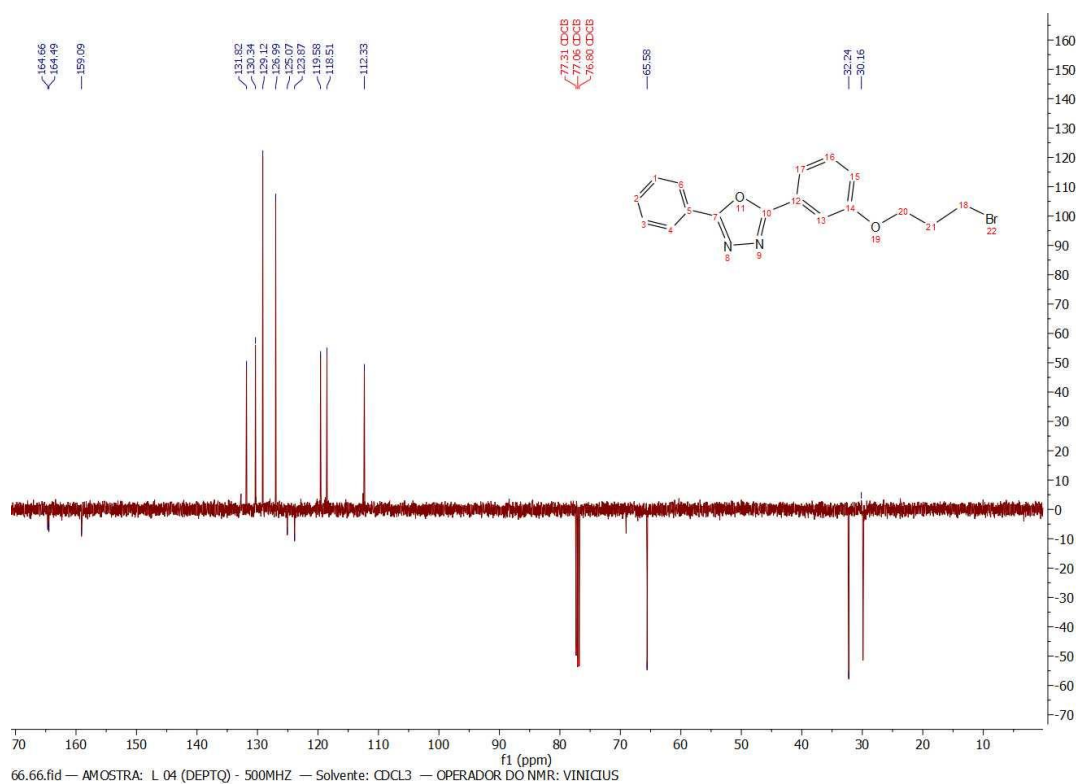


Figura S 40: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38d.

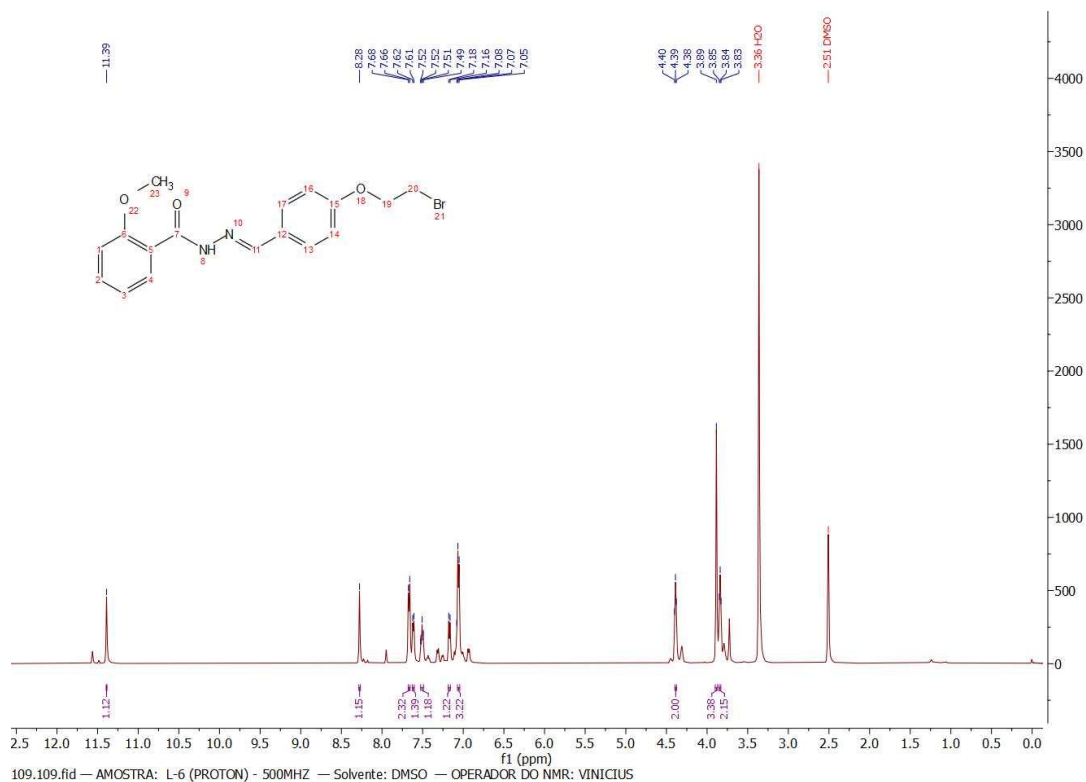


Figura S 41: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38f.

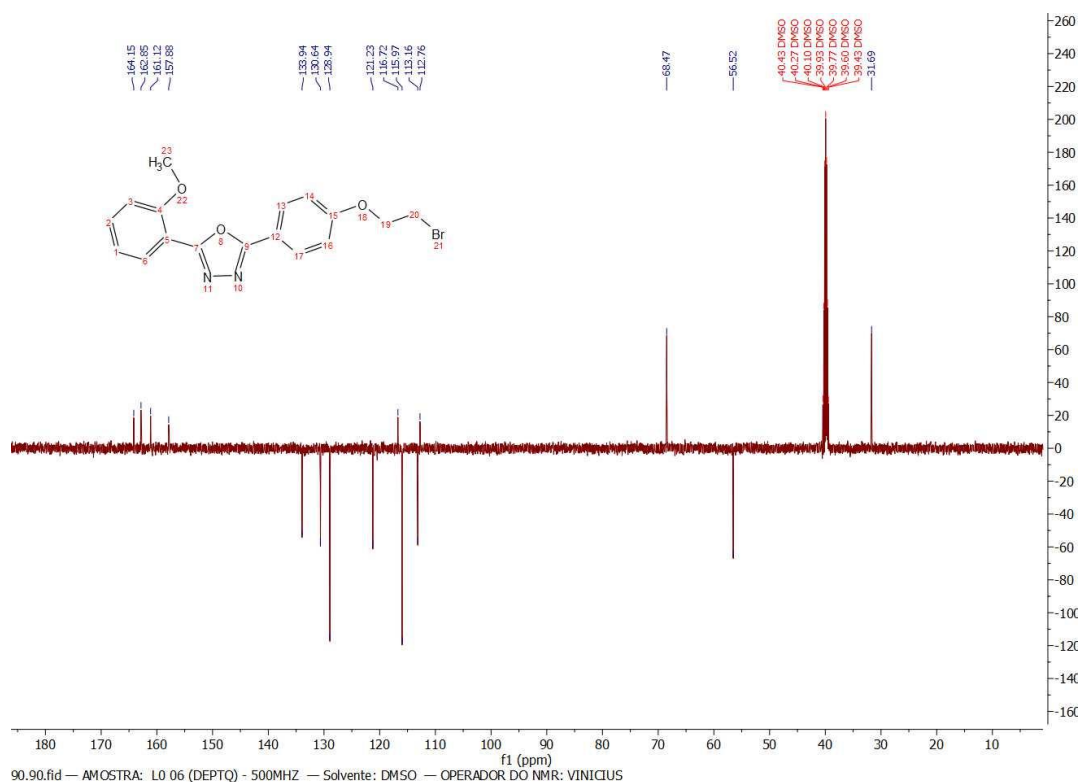


Figura S 42: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38f.

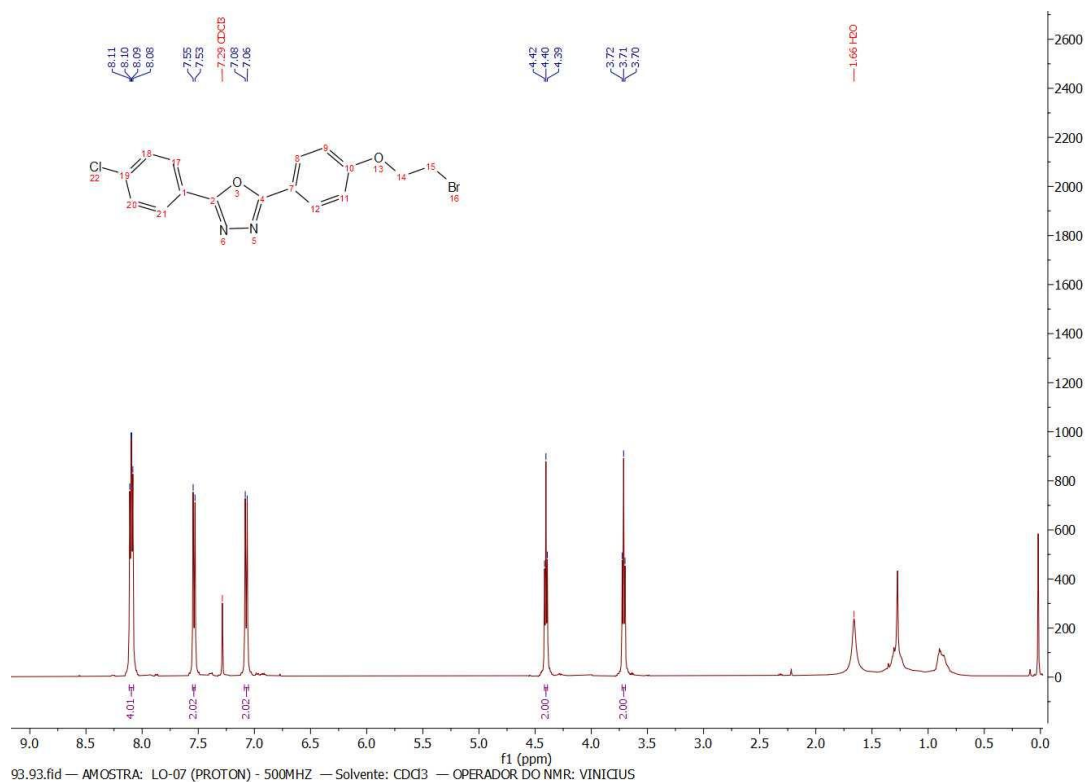


Figura S 43: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38g.

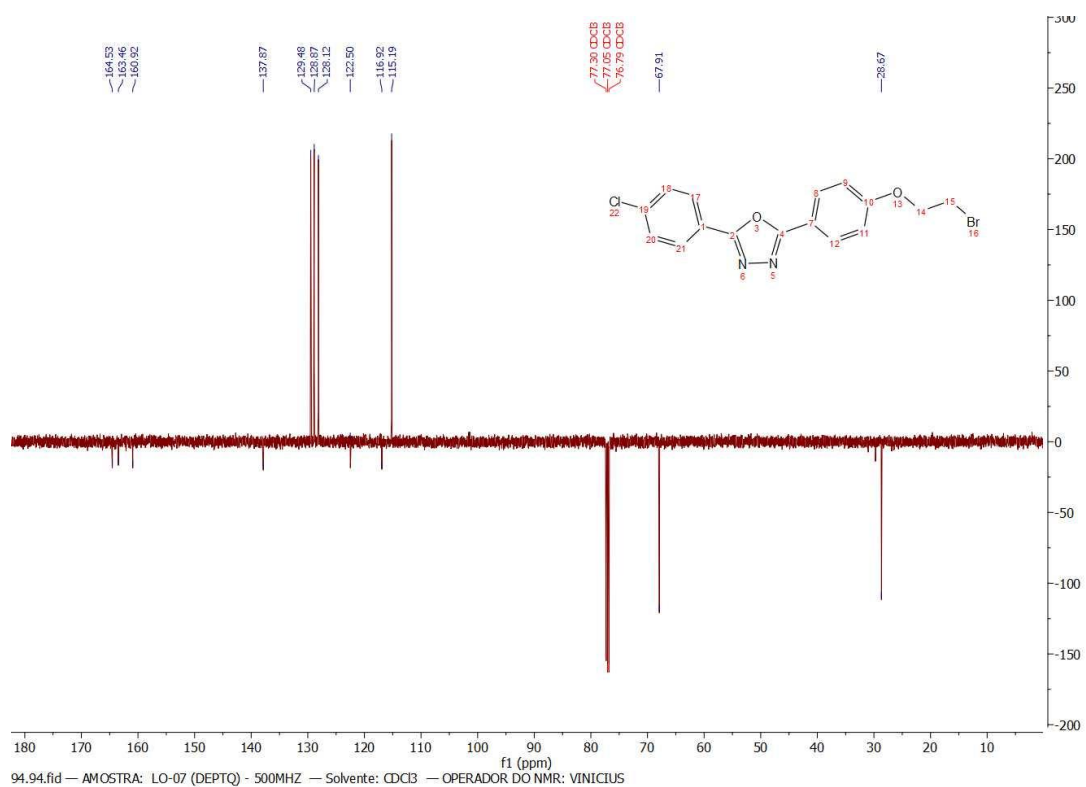


Figura S 44: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38g.

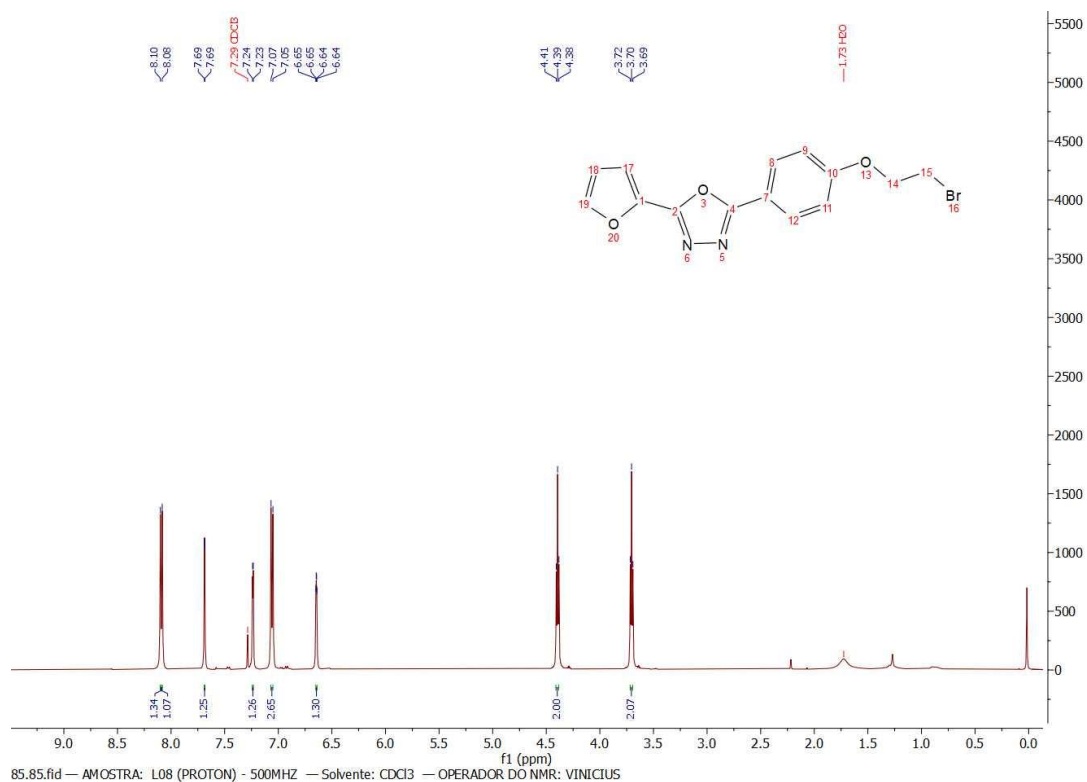


Figura S 45: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38h.

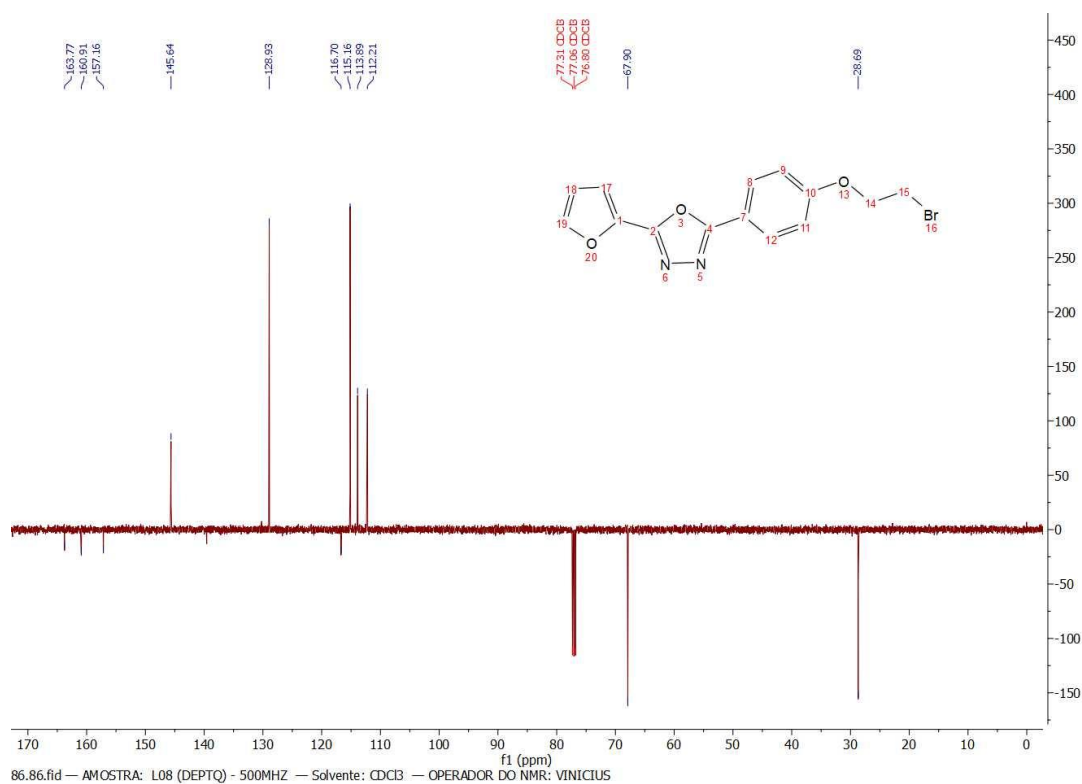


Figura S 46: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38h.

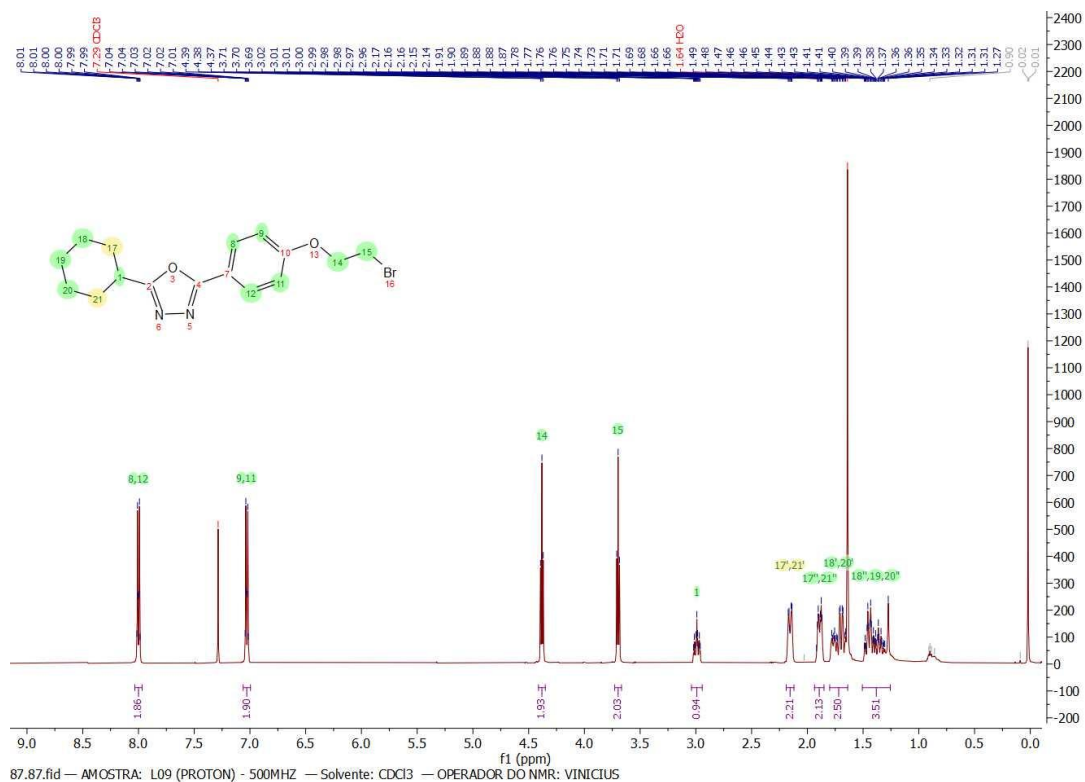


Figura S 47: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38i.

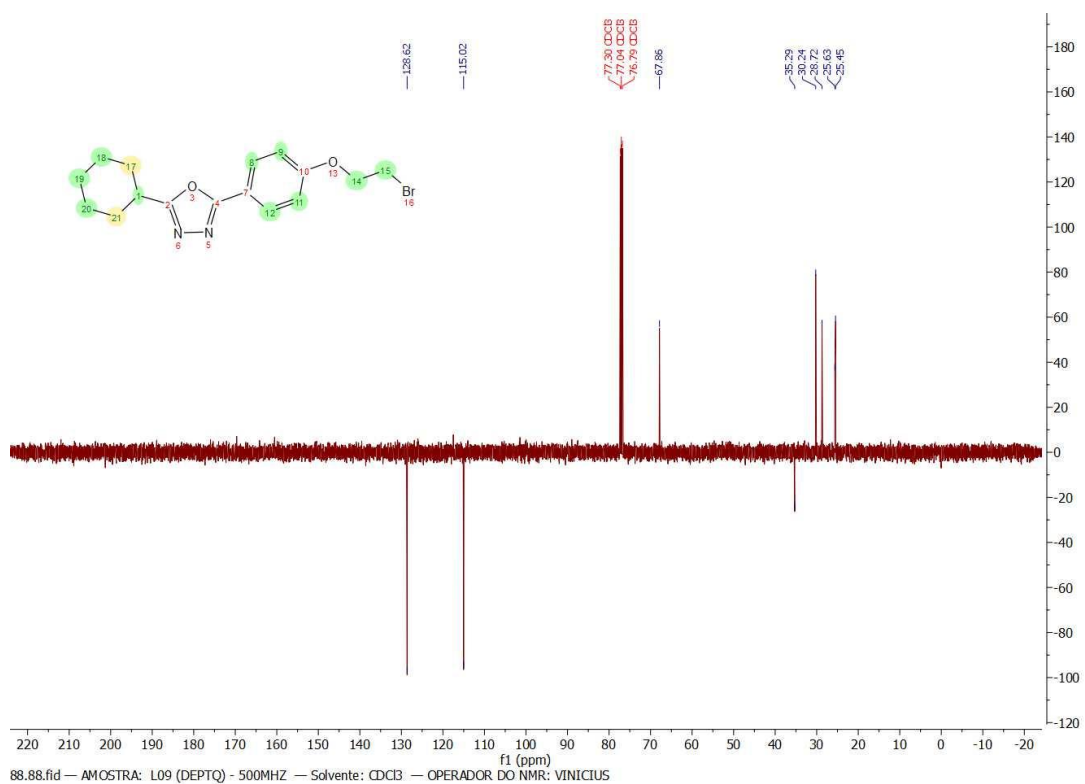


Figura S 48: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38i.

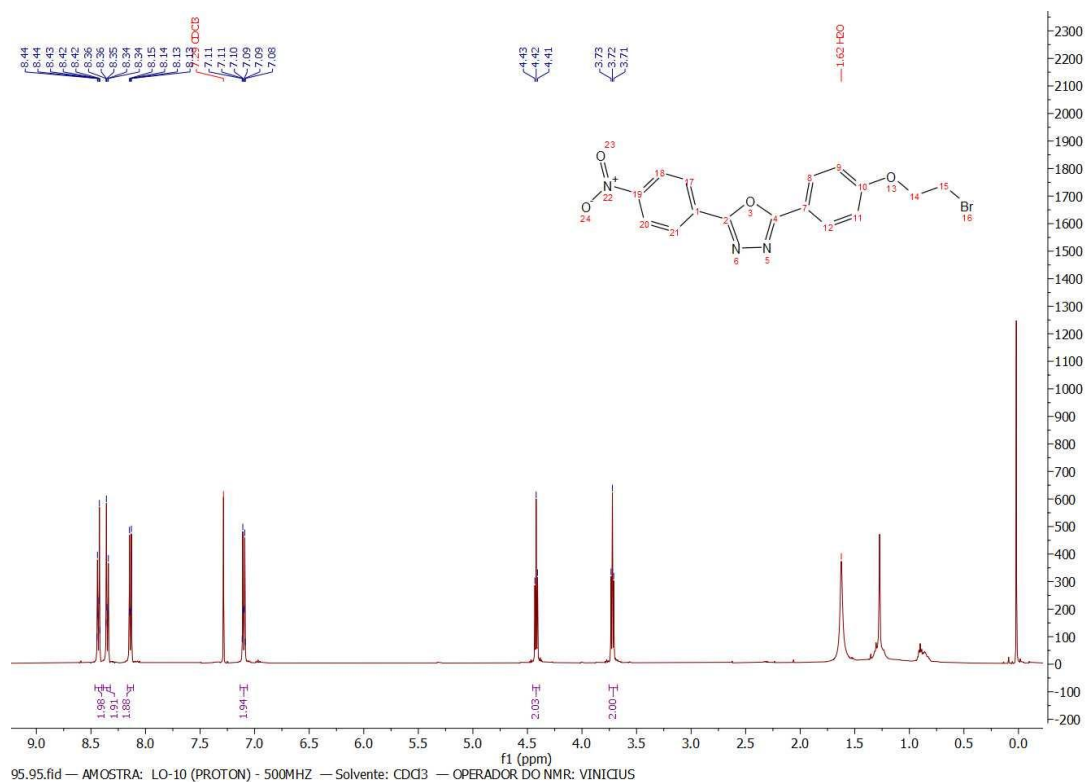


Figura S 49: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38j.

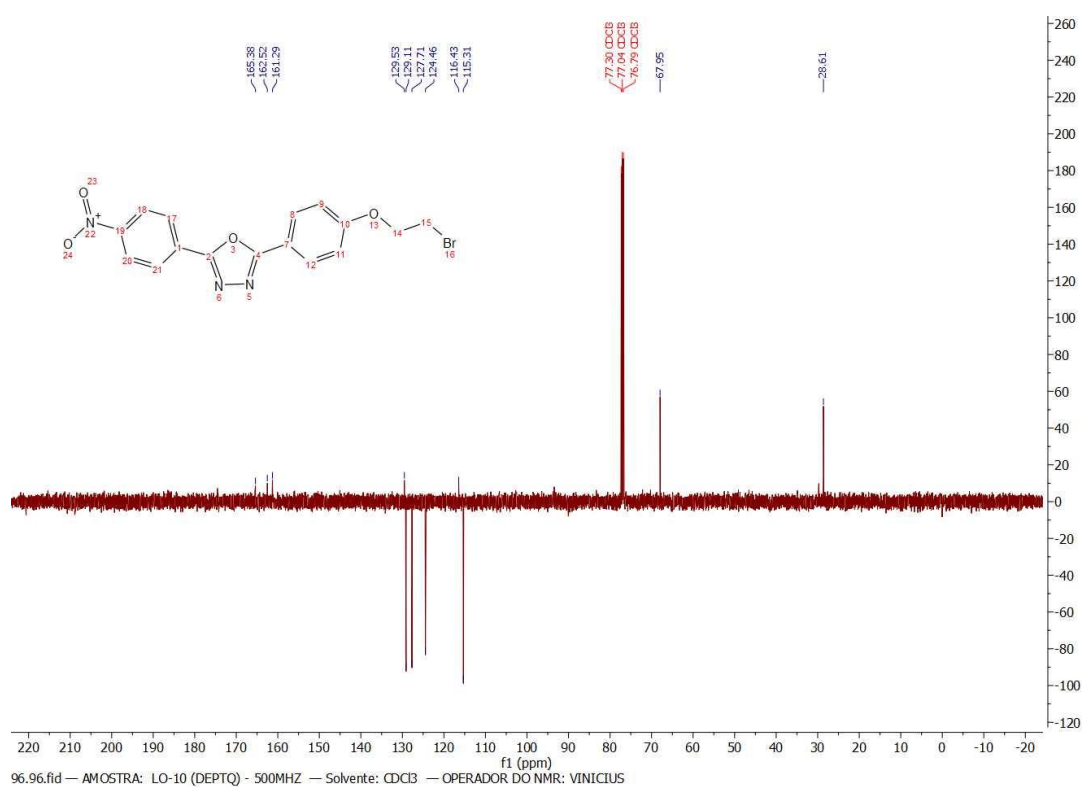


Figura S 50: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38j.

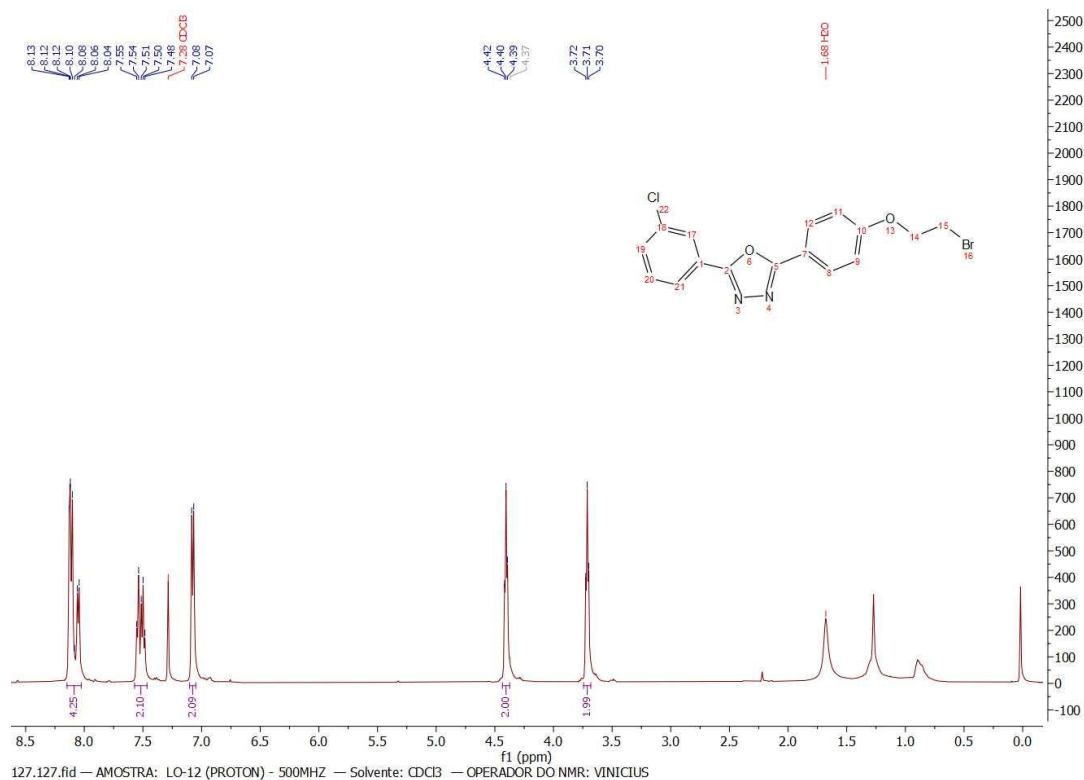


Figura S 51: Espectro de RMN ¹H do intermediário 381.

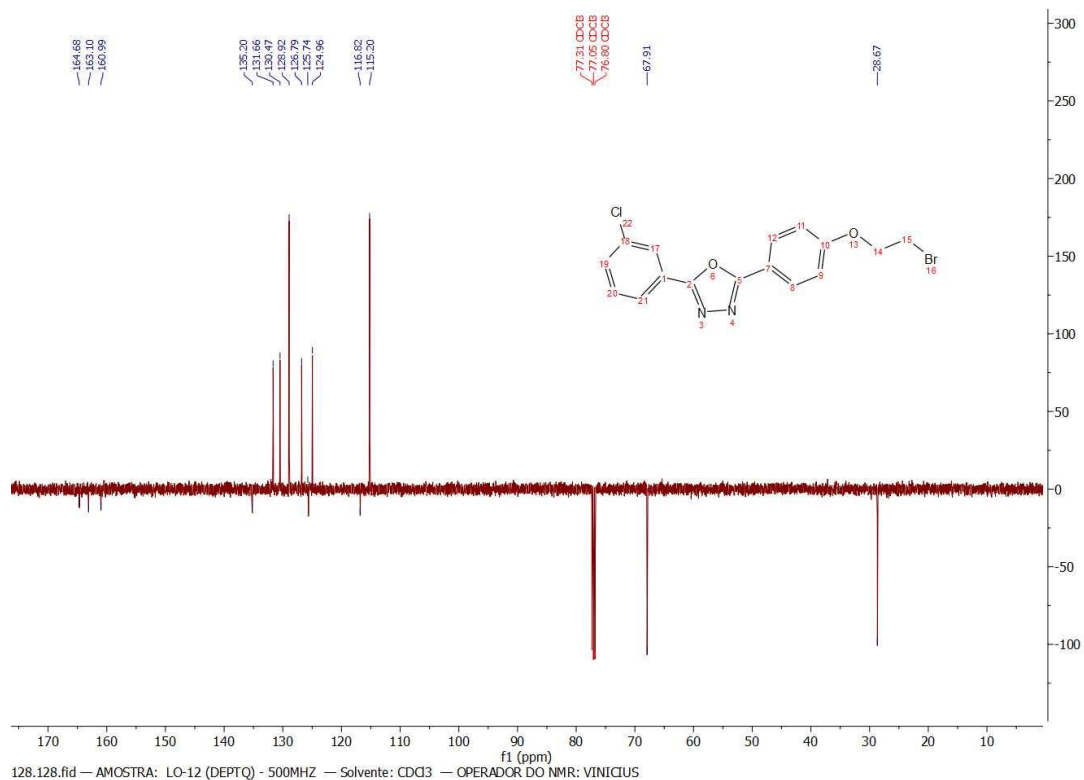


Figura S 52: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 381.

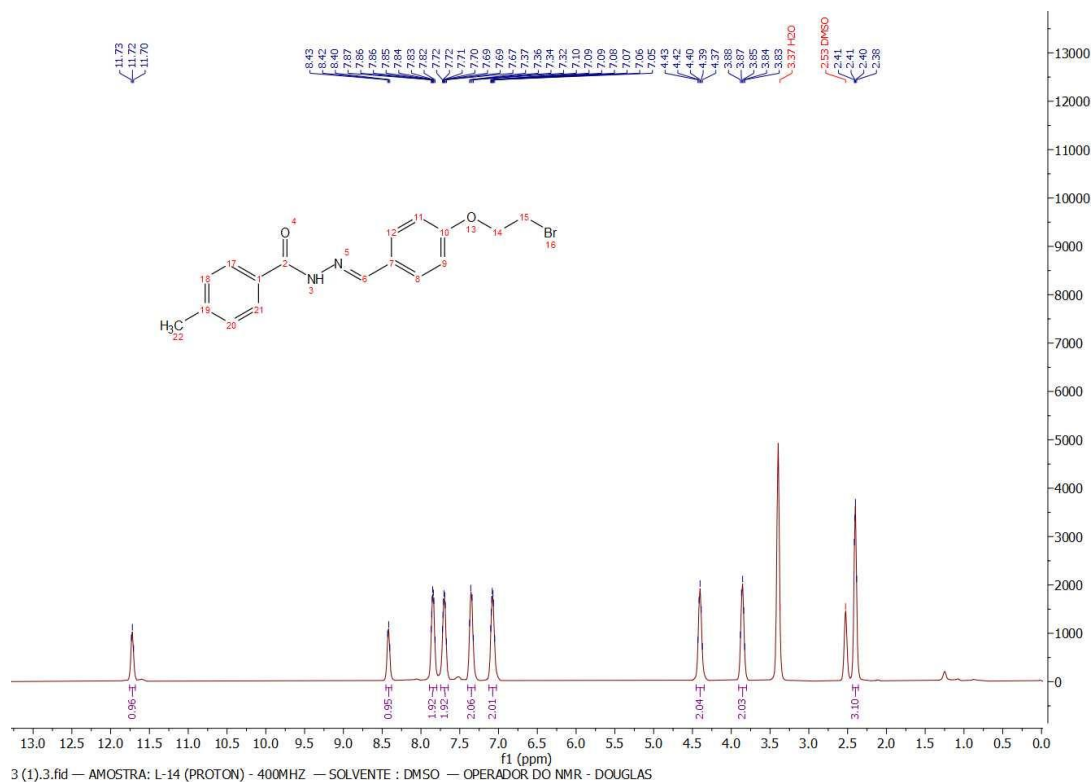


Figura S 53: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38m.

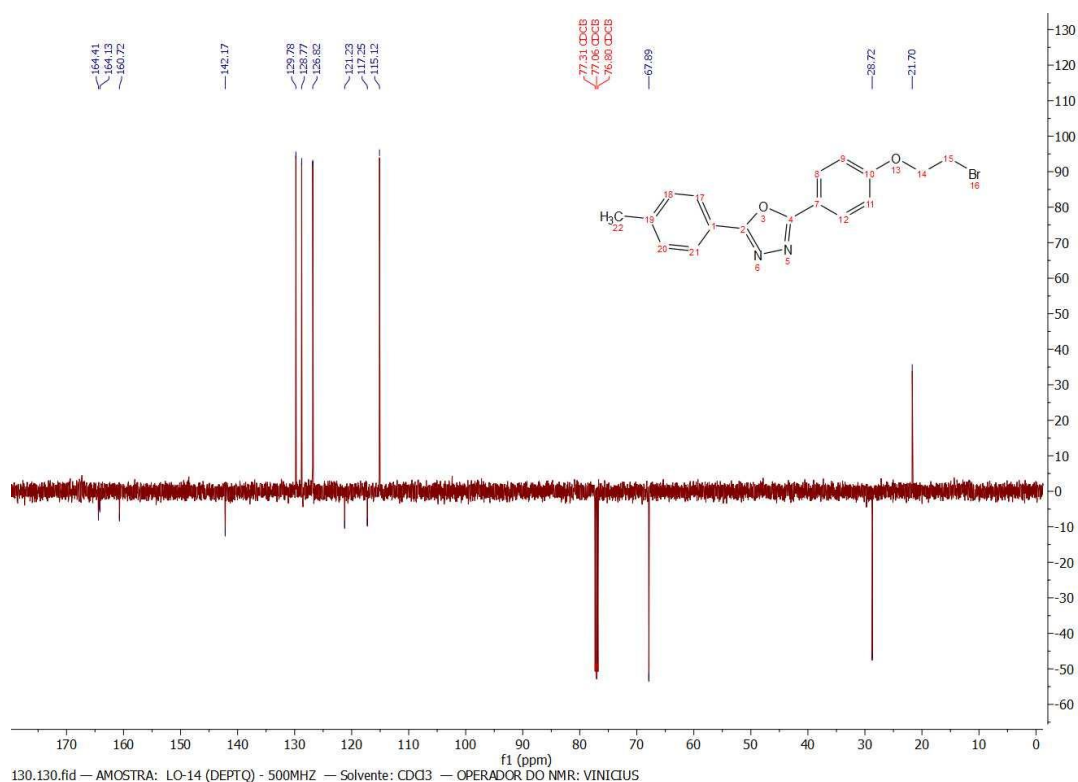


Figura S 54: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38m.

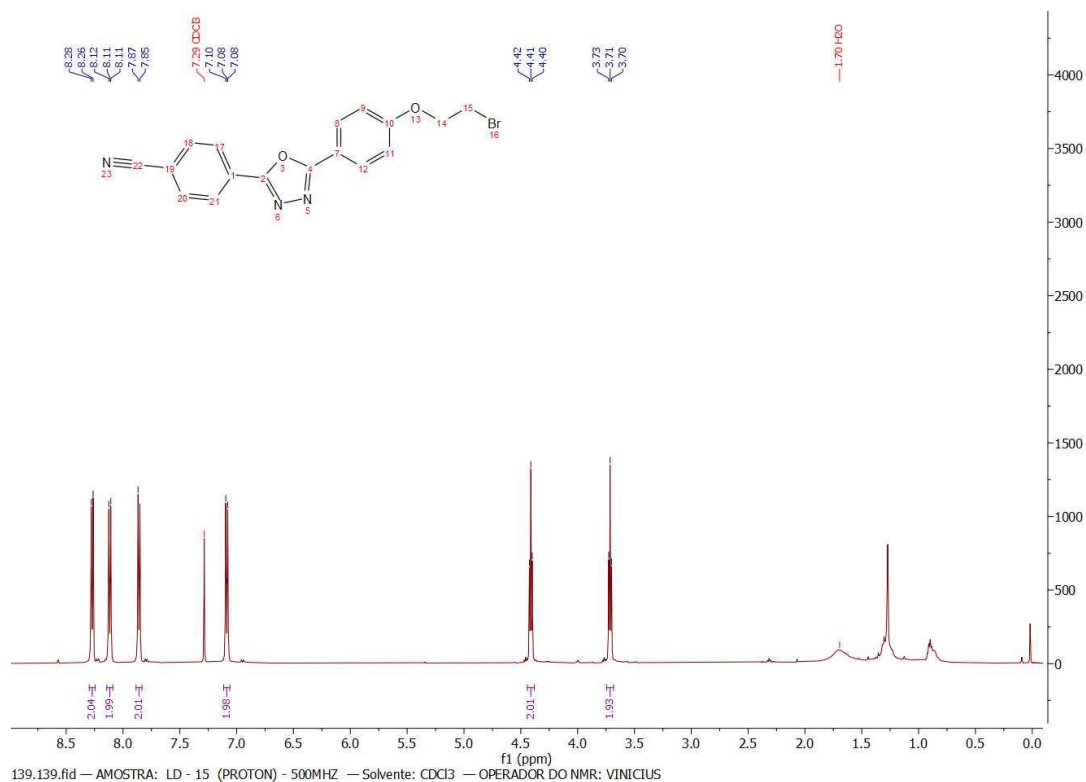


Figura S 55: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38n.

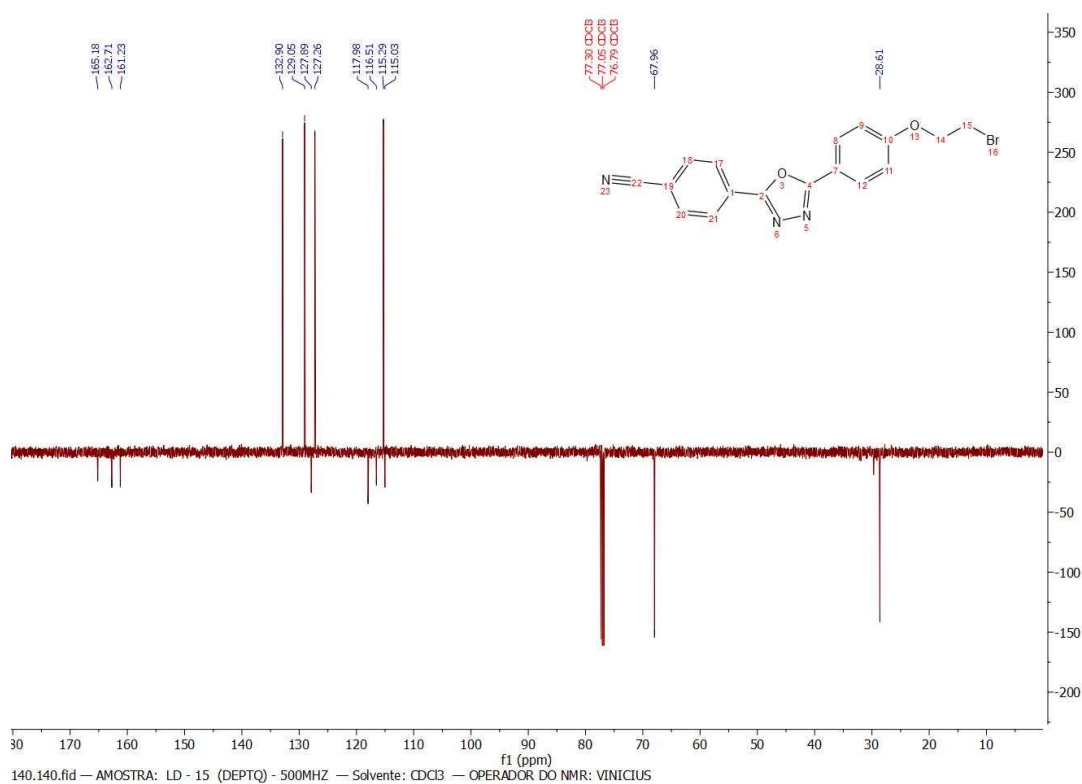


Figura S 56: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38n.

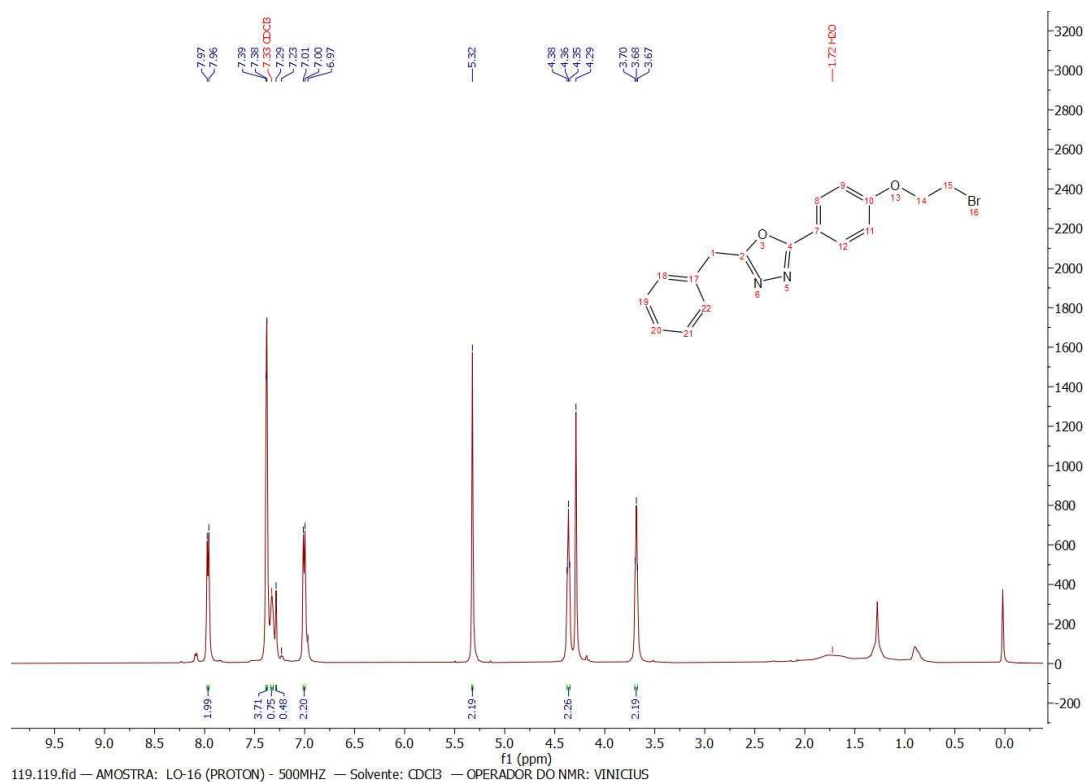


Figura S 57: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38o.

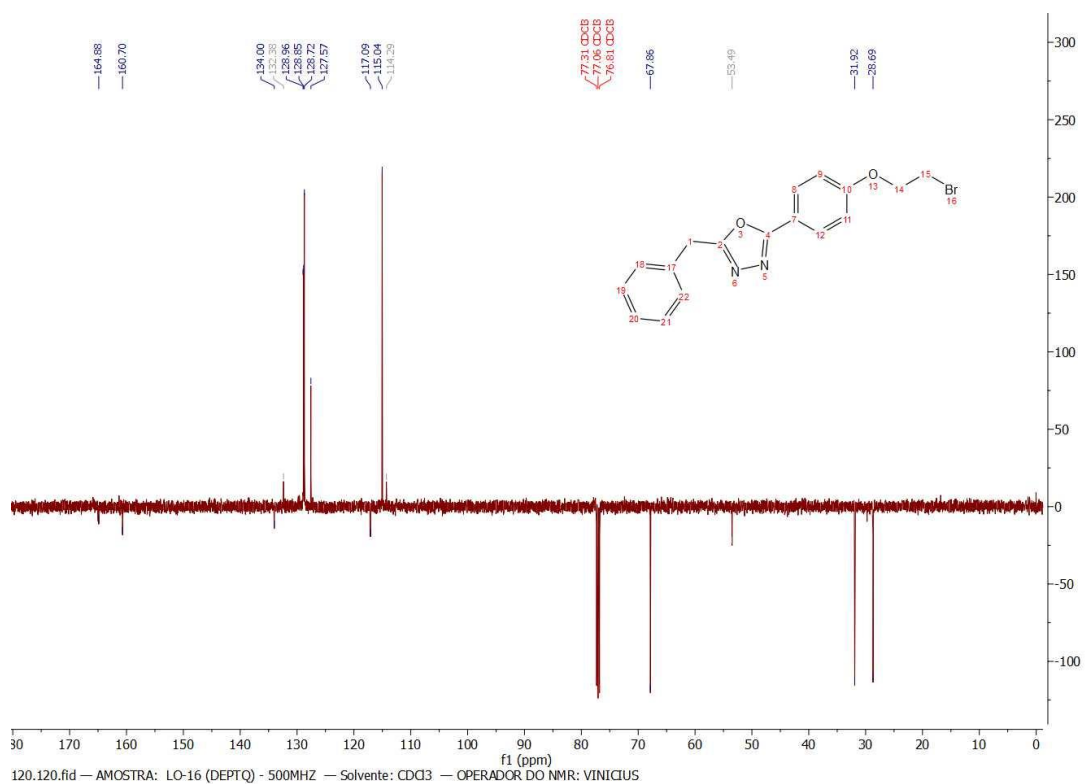


Figura S 58: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38o.

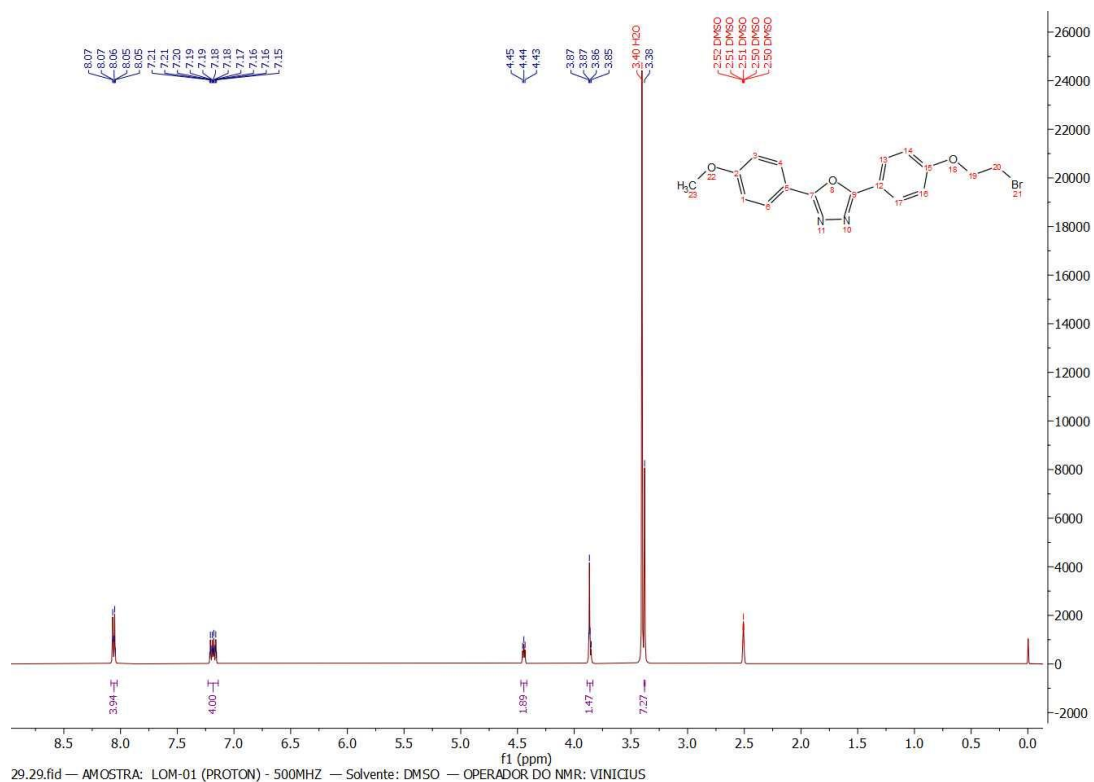


Figura S 59: Espectro de RMN ¹H do intermediário 38p.

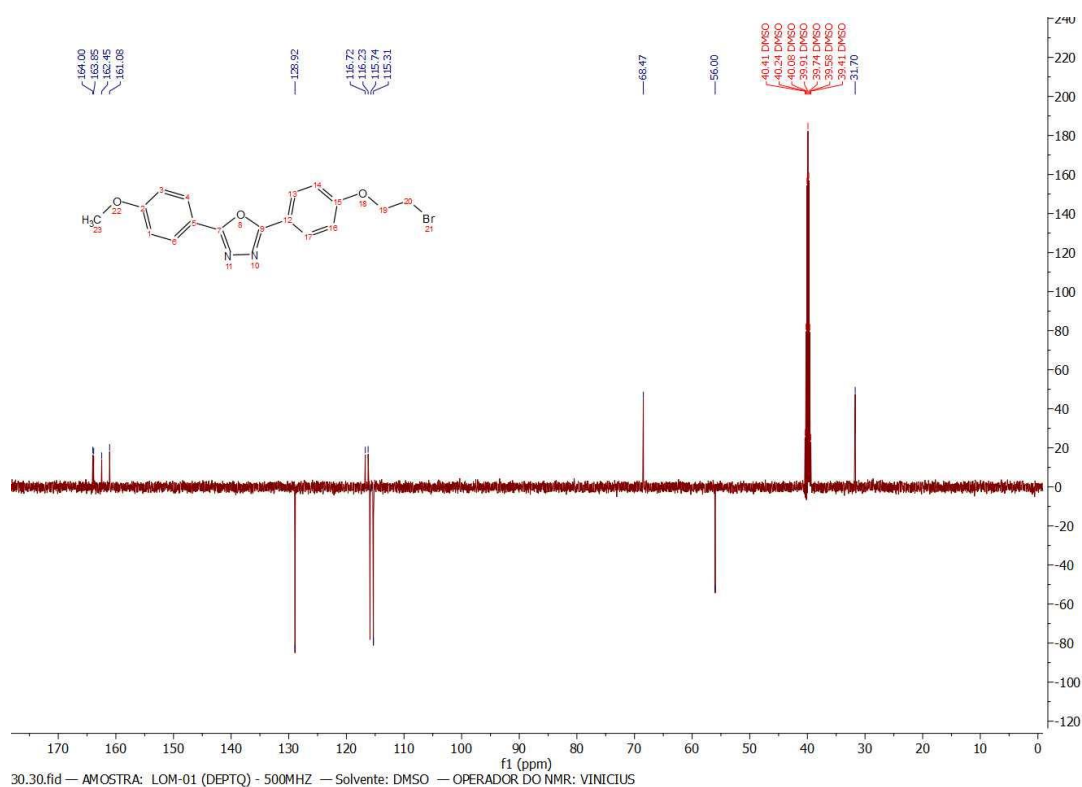


Figura S 60: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38p.

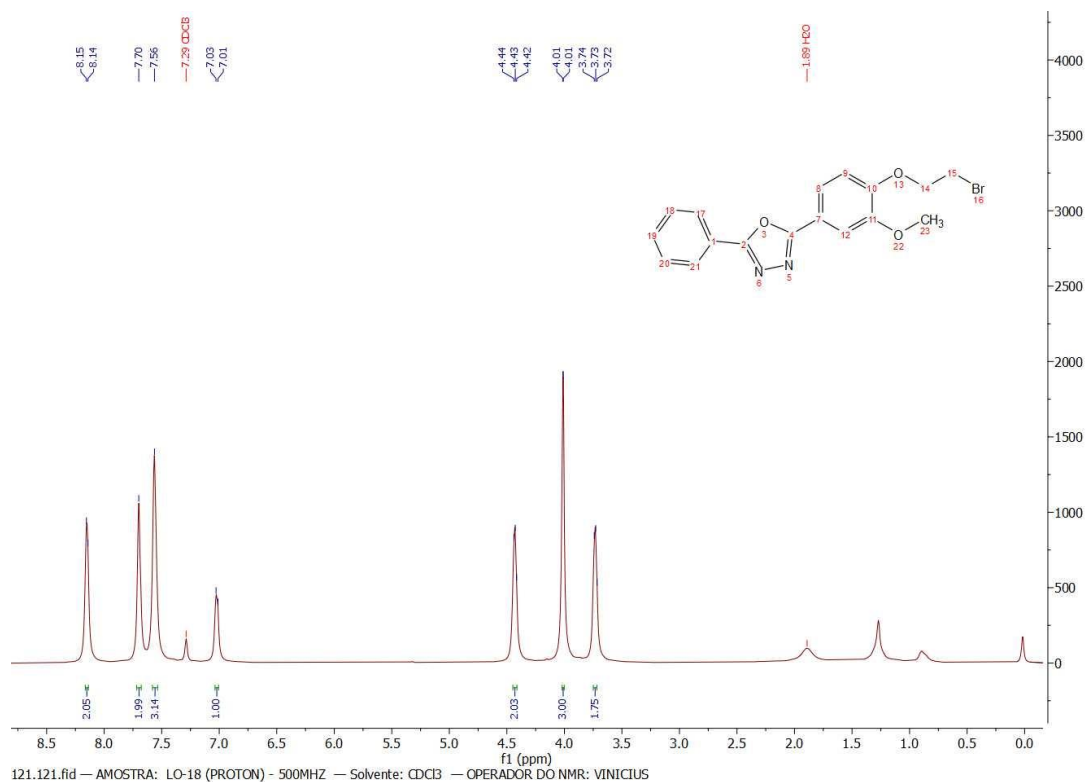


Figura S 61: Espectro de RMN ^1H do intermediário 38q.

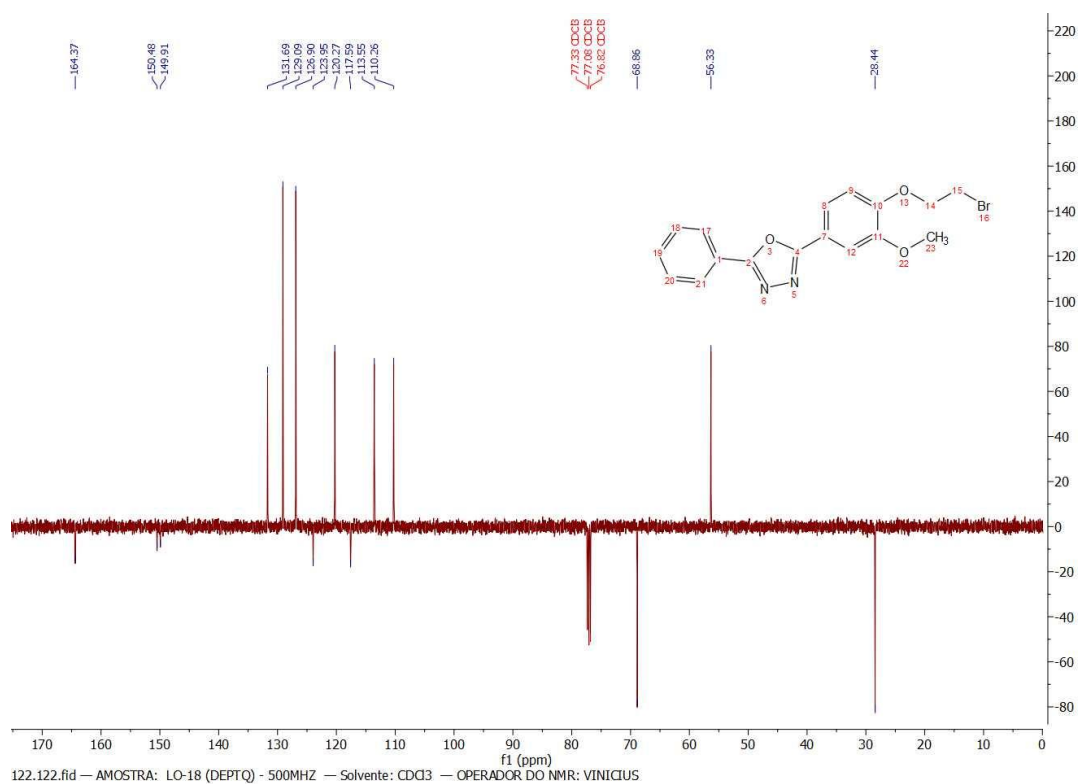


Figura S 62: Espectro de RMN de Dept-Q do intermediário 38q.

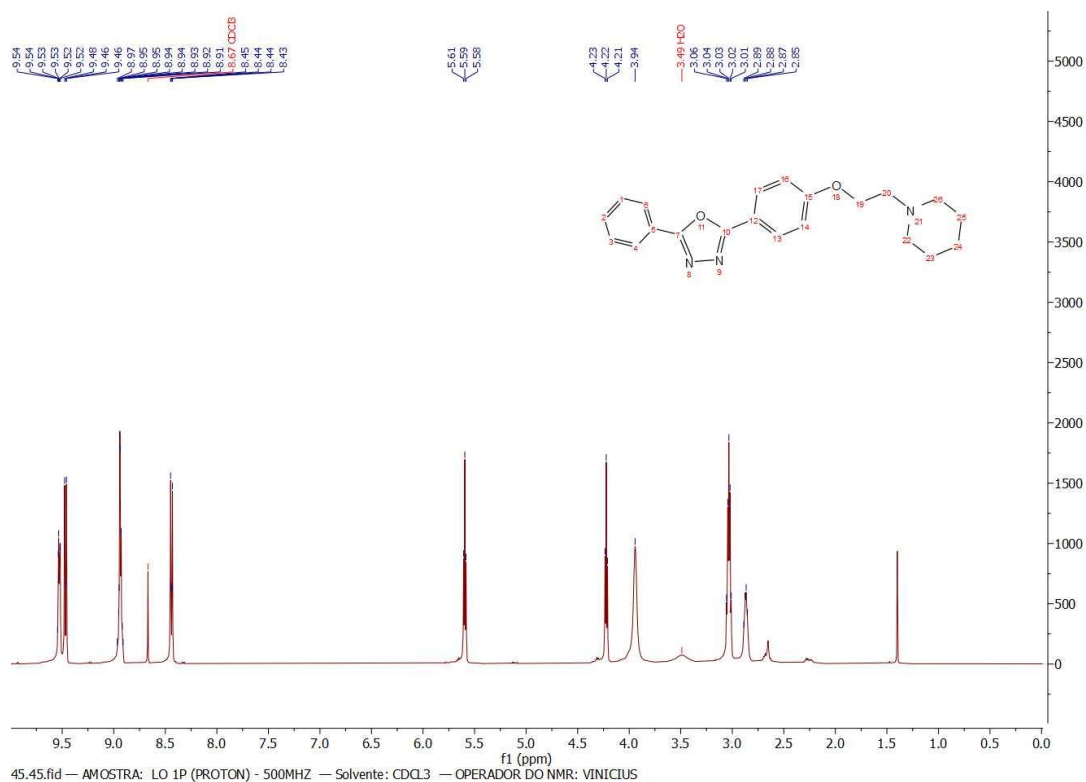


Figura S 63: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31a.

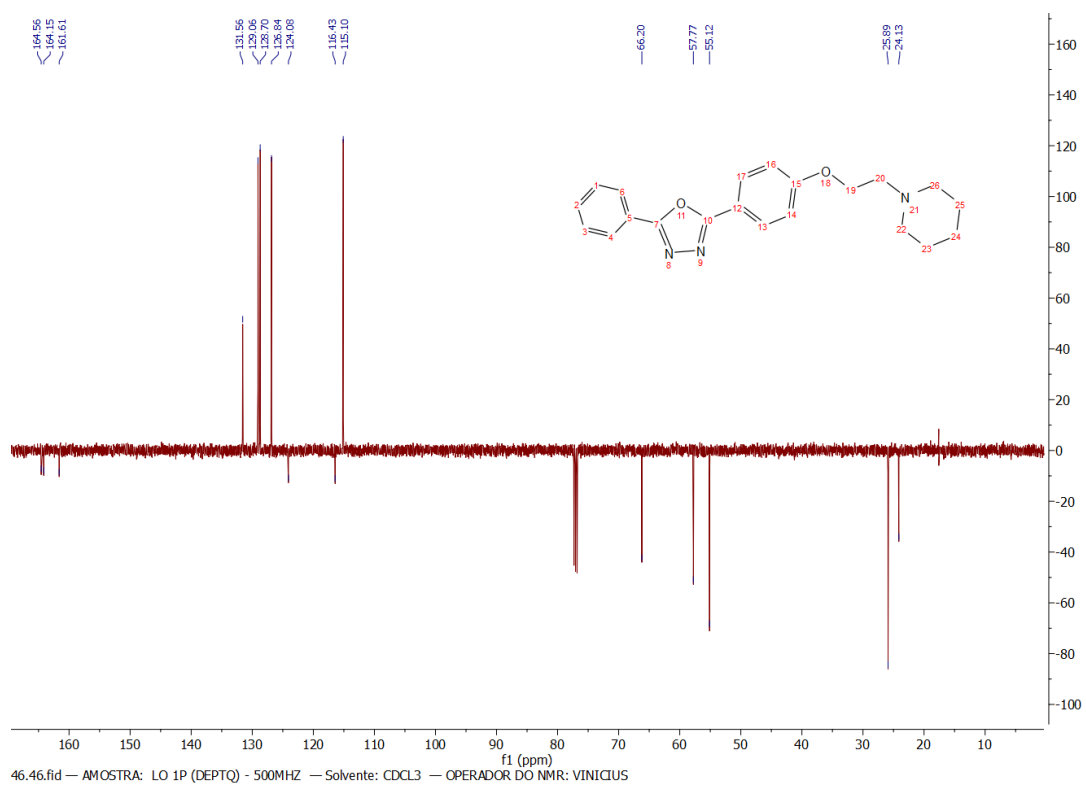


Figura S 64: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31a.

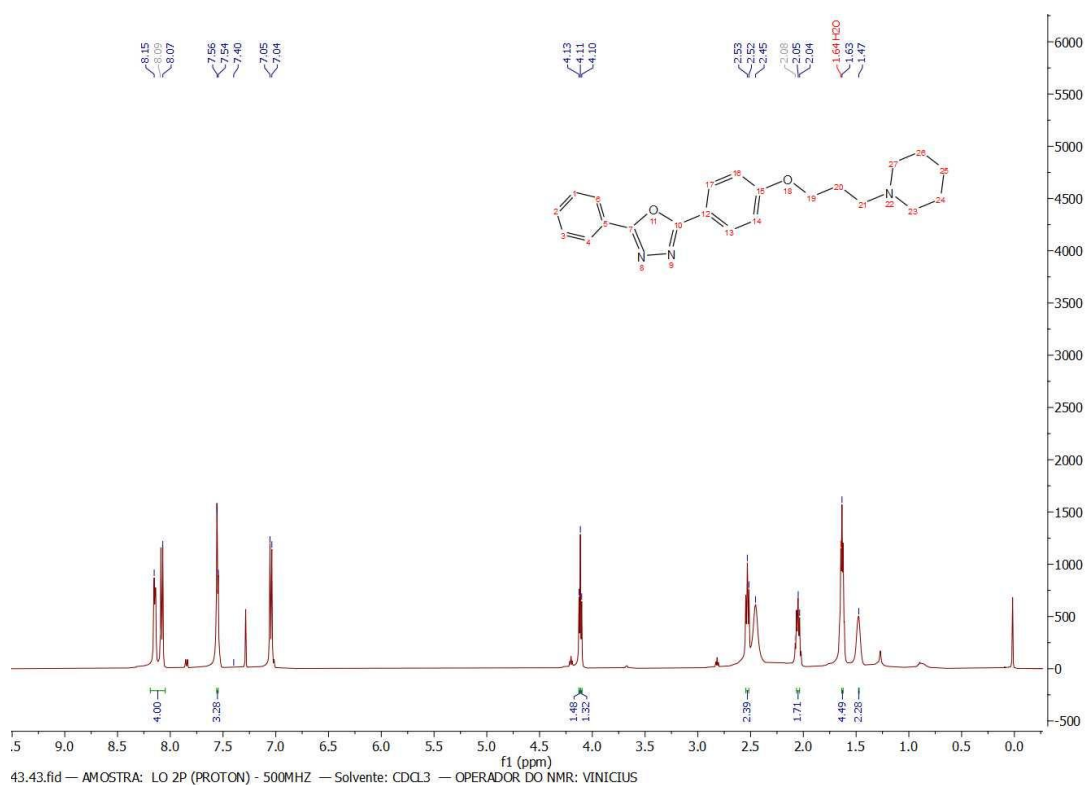


Figura S 65: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31b.

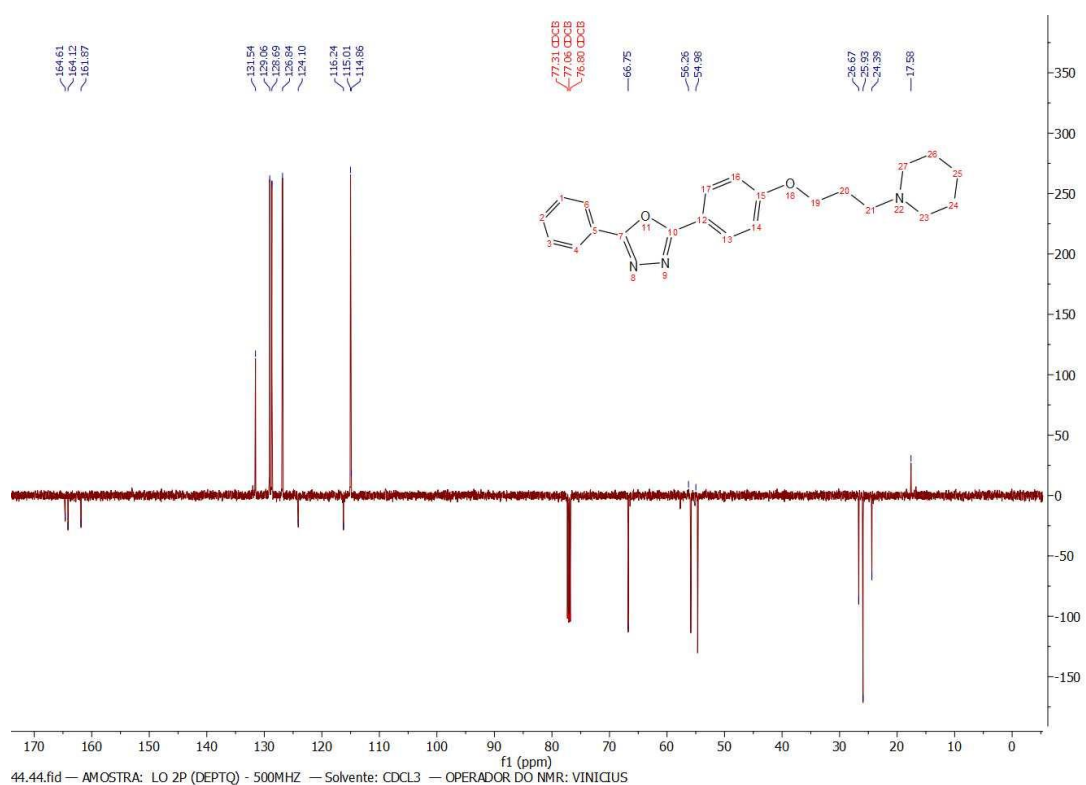


Figura S 66: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31b.

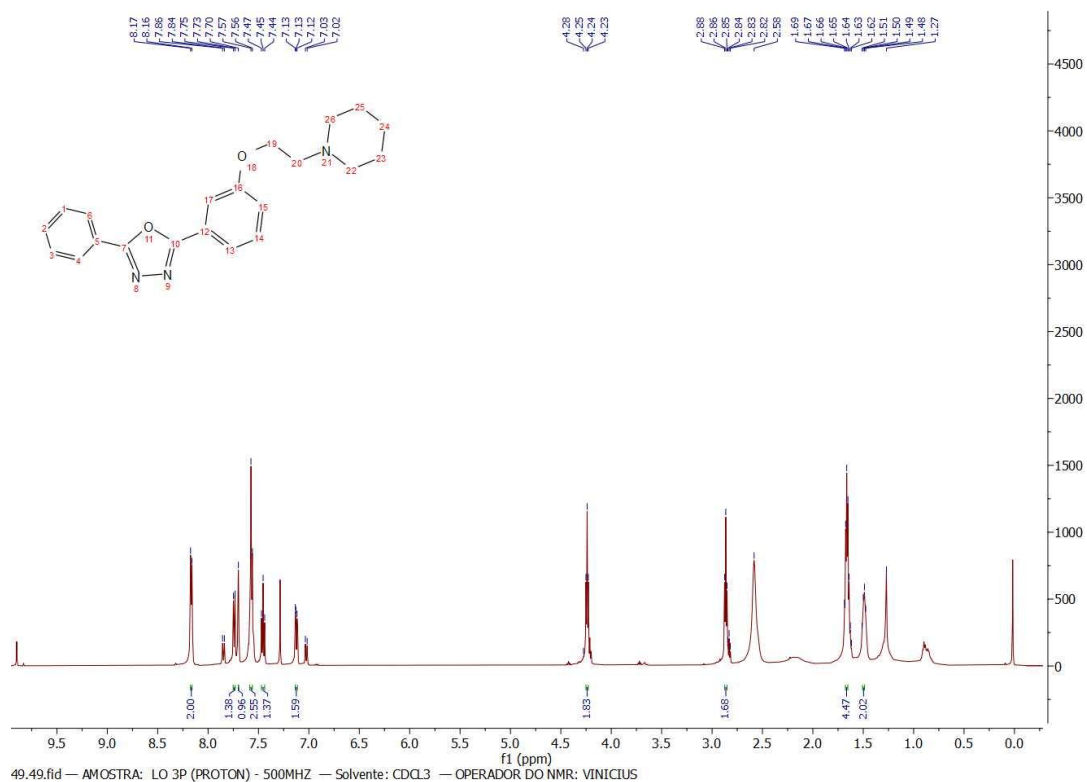


Figura S 67: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31c.

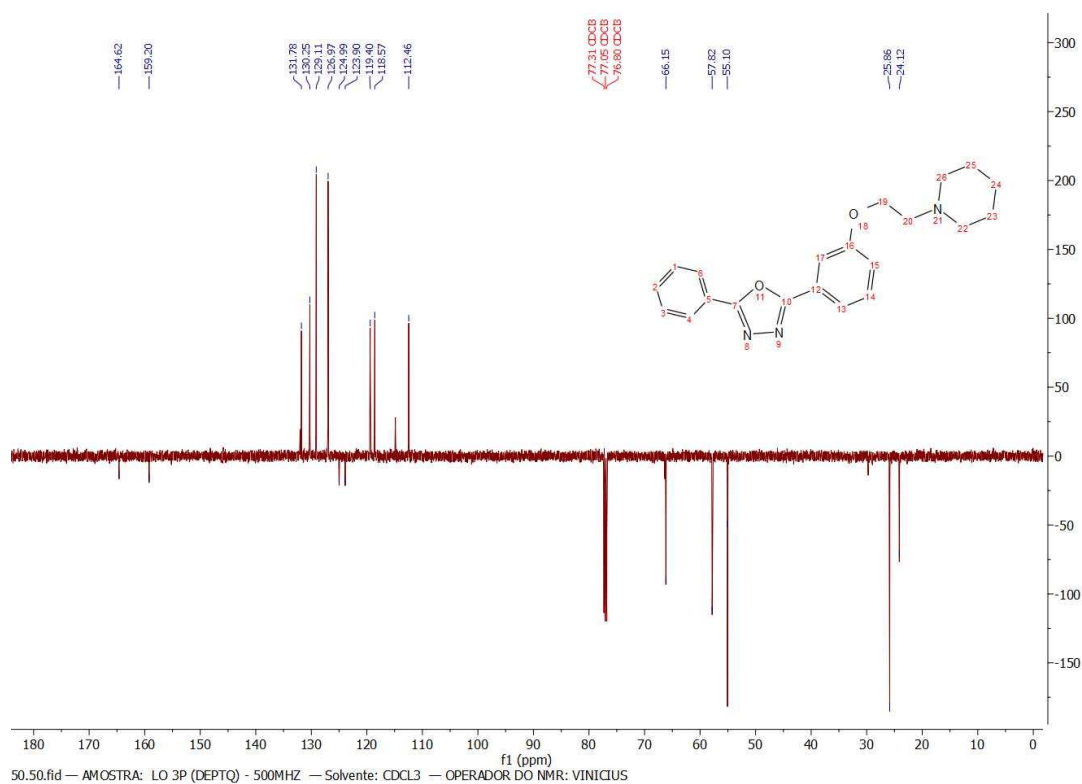


Figura S 68: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31c.

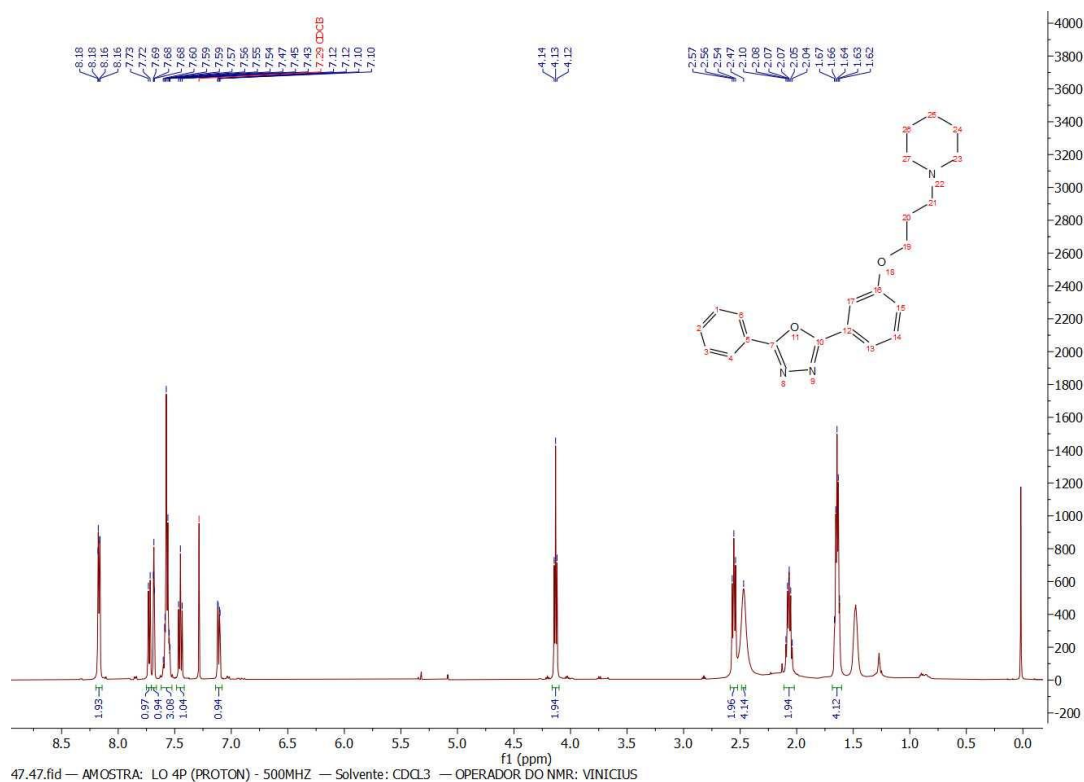


Figura S 69: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31d.

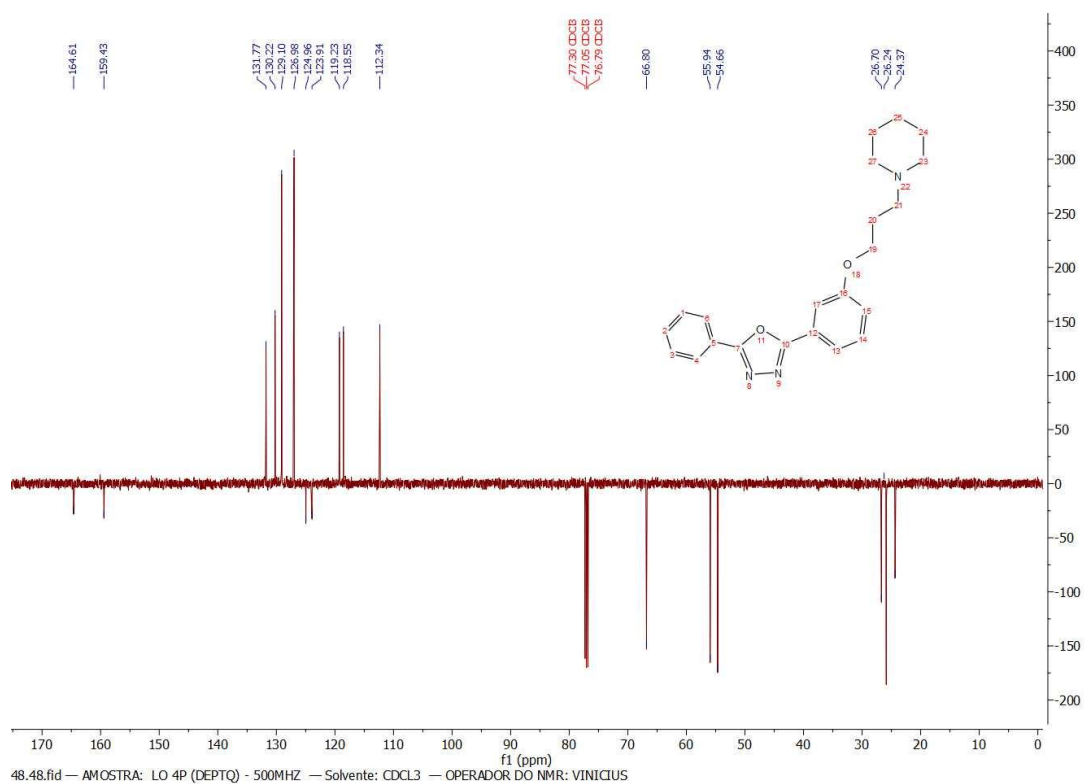


Figura S 70: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31d.

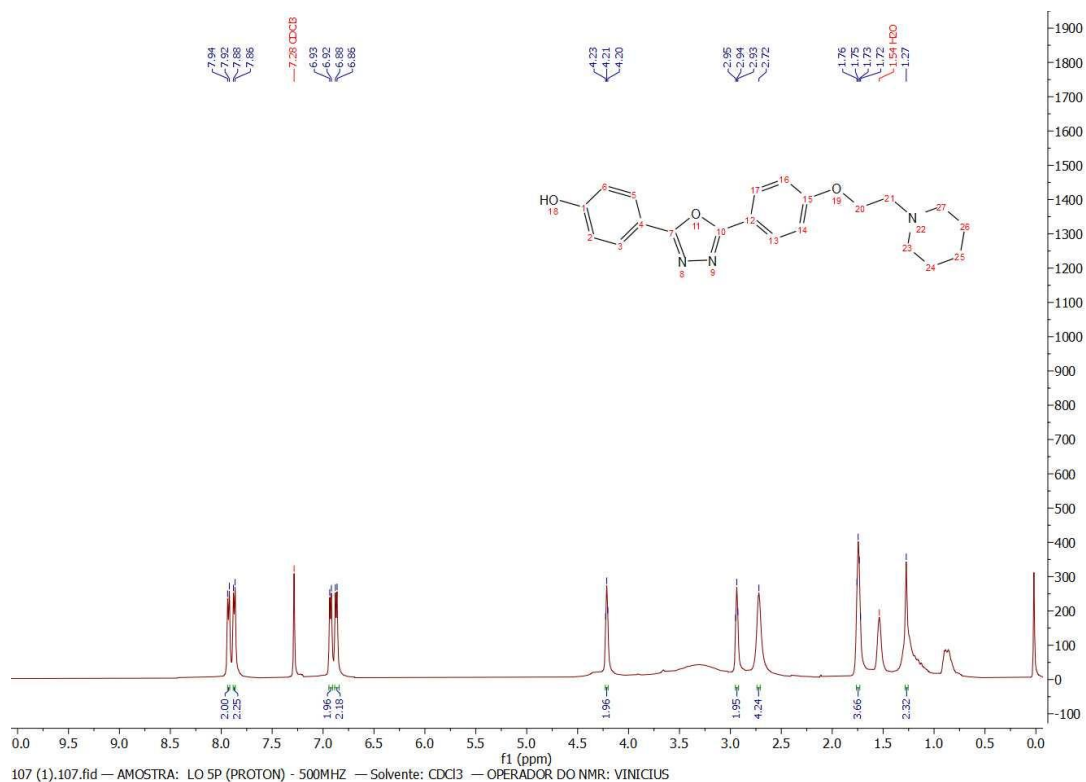


Figura S 71: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31e.

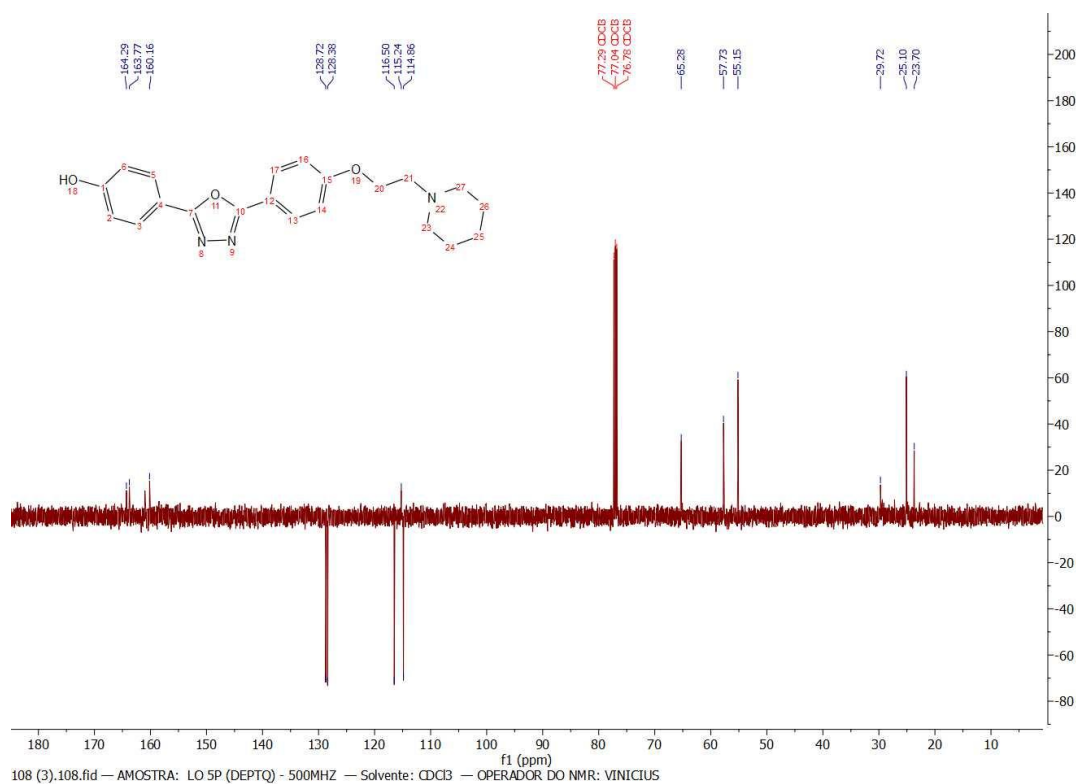


Figura S 72: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31e.

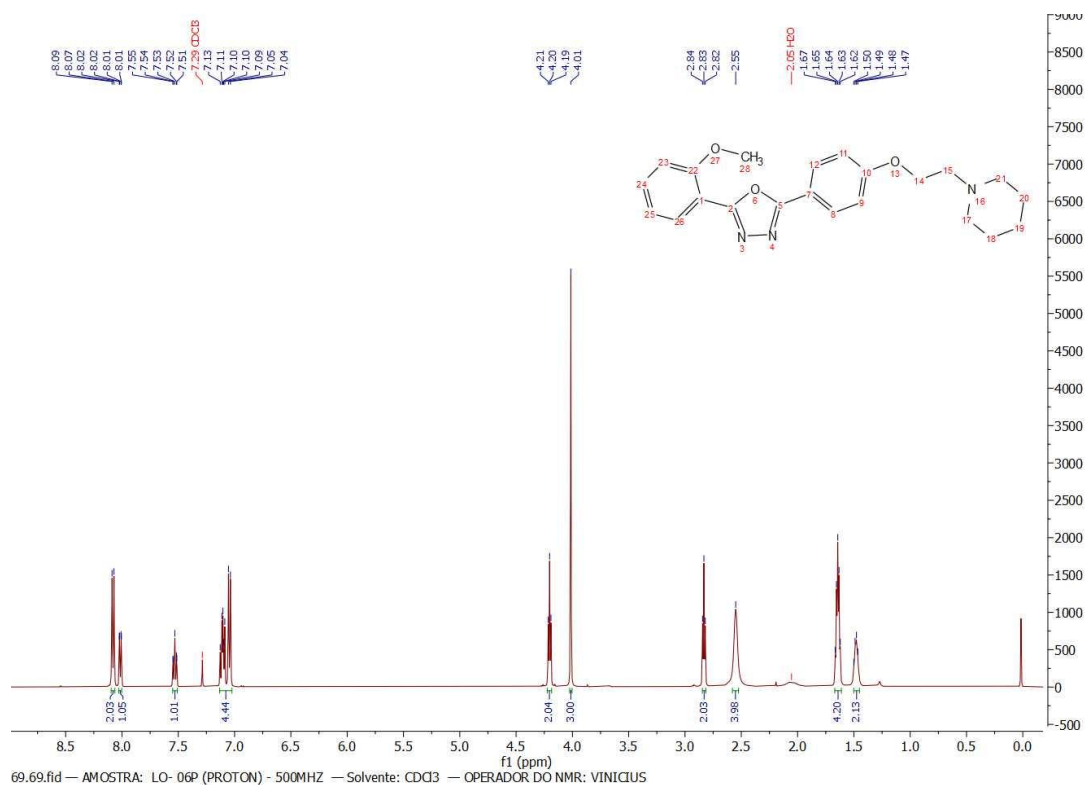


Figura S 73: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31f.

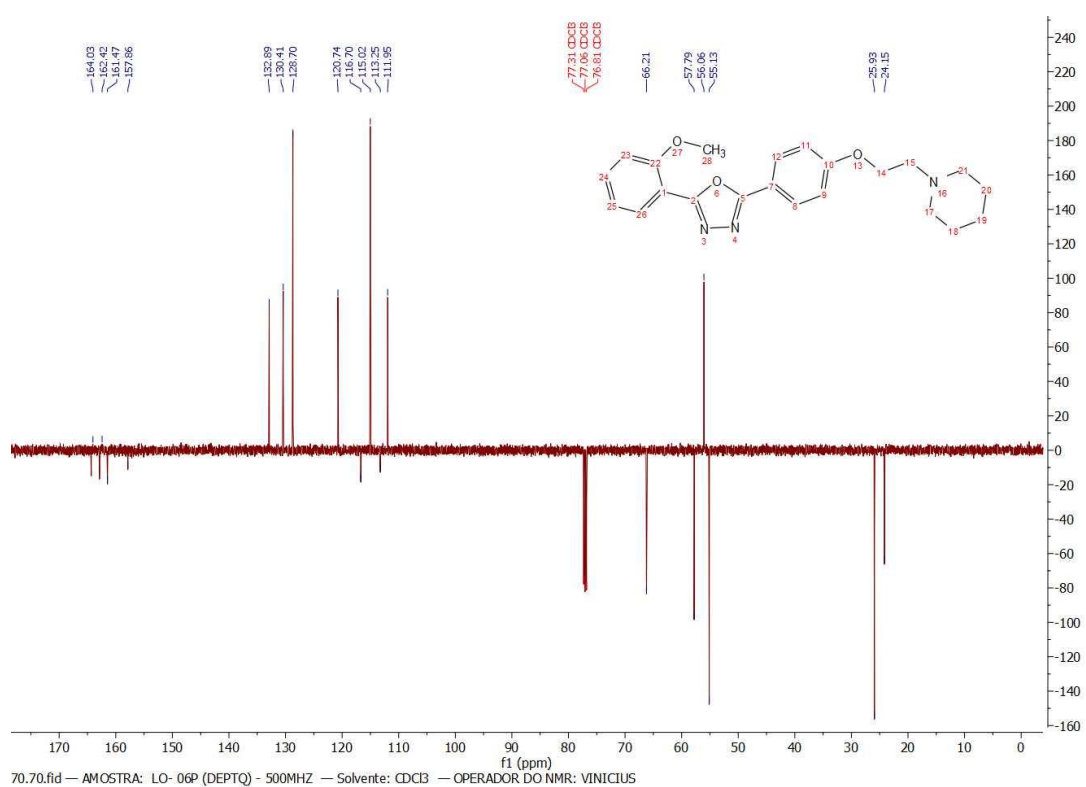


Figura S 74: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31f.

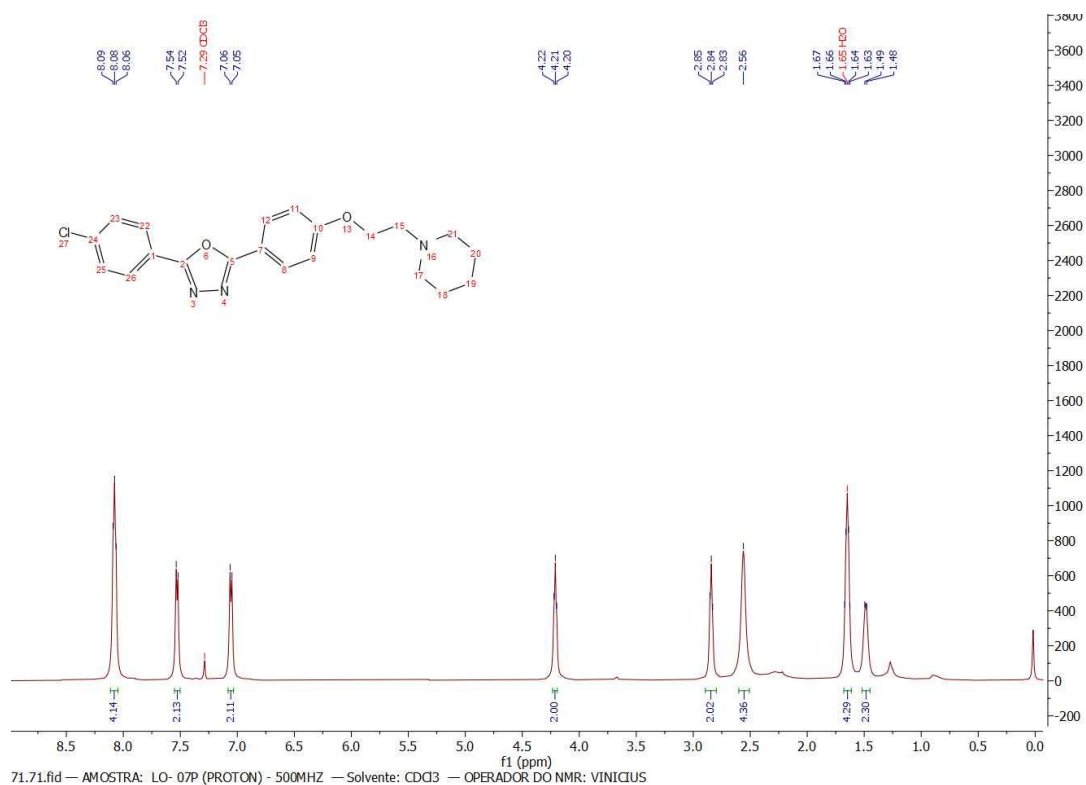


Figura S 75: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31g.

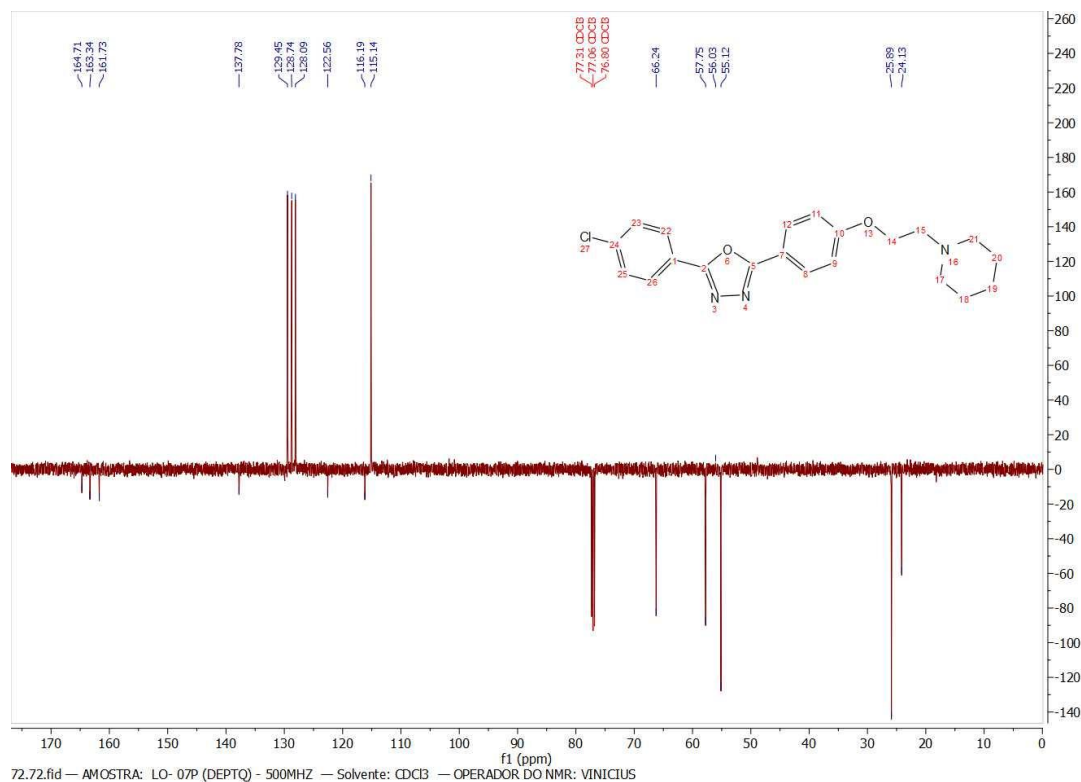


Figura S 76: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31g.

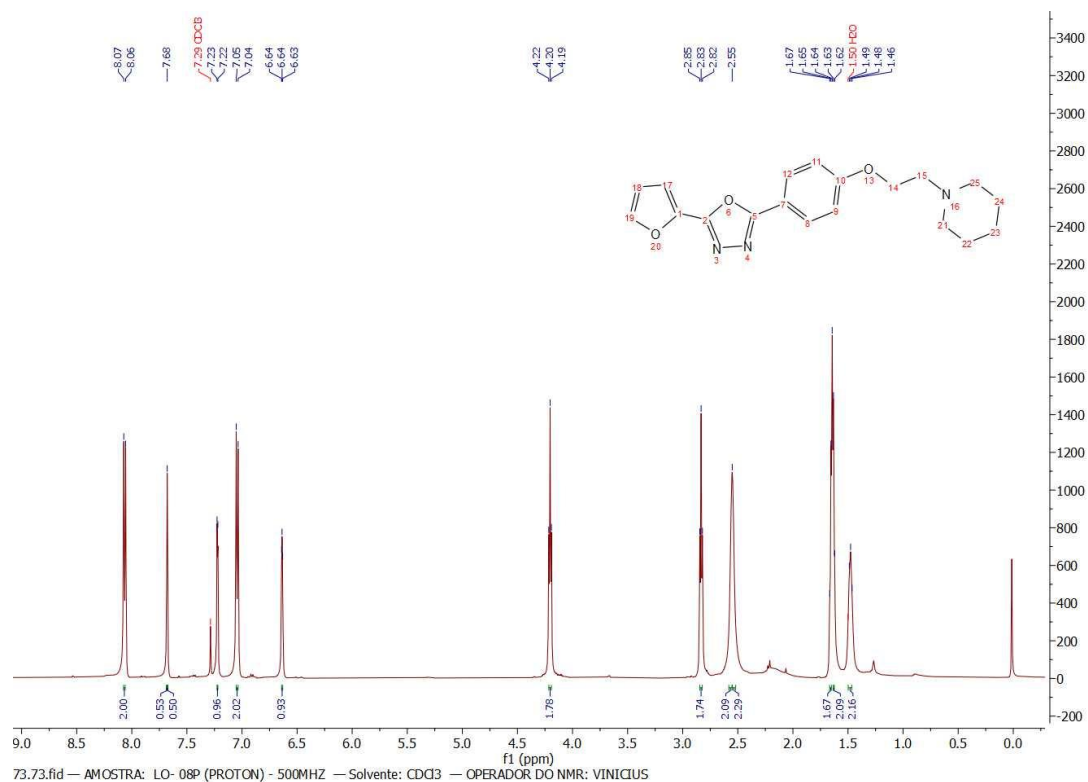


Figura S 77: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31h.

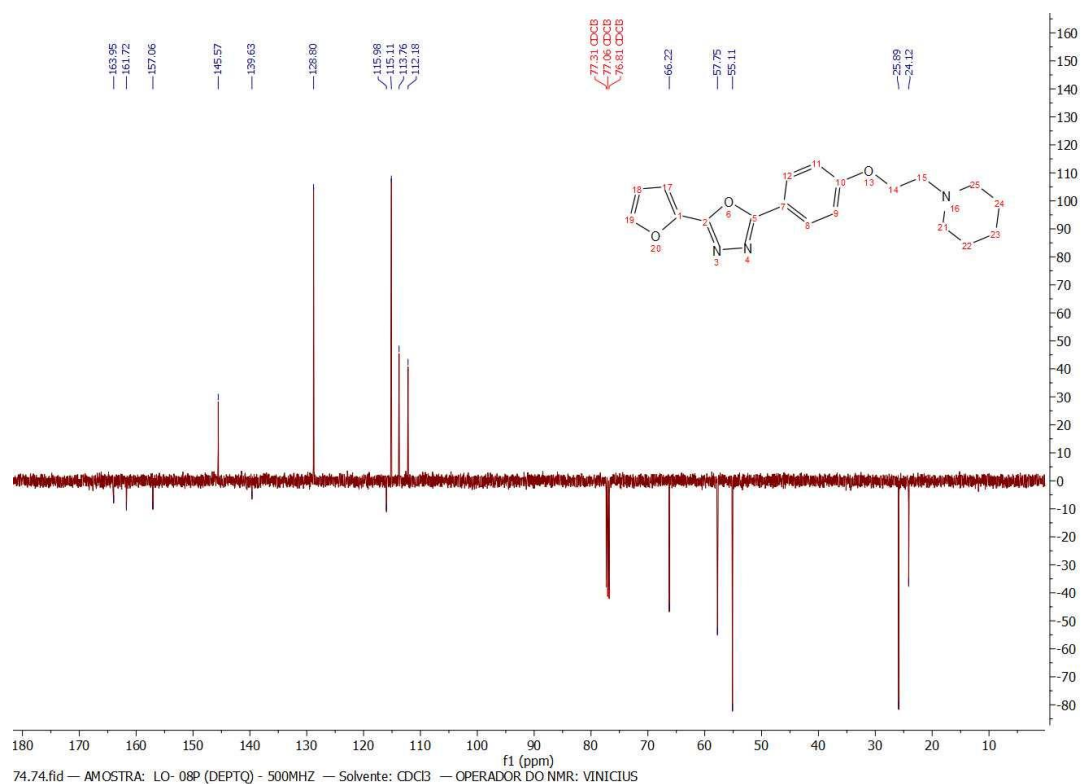


Figura S 78: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31h.

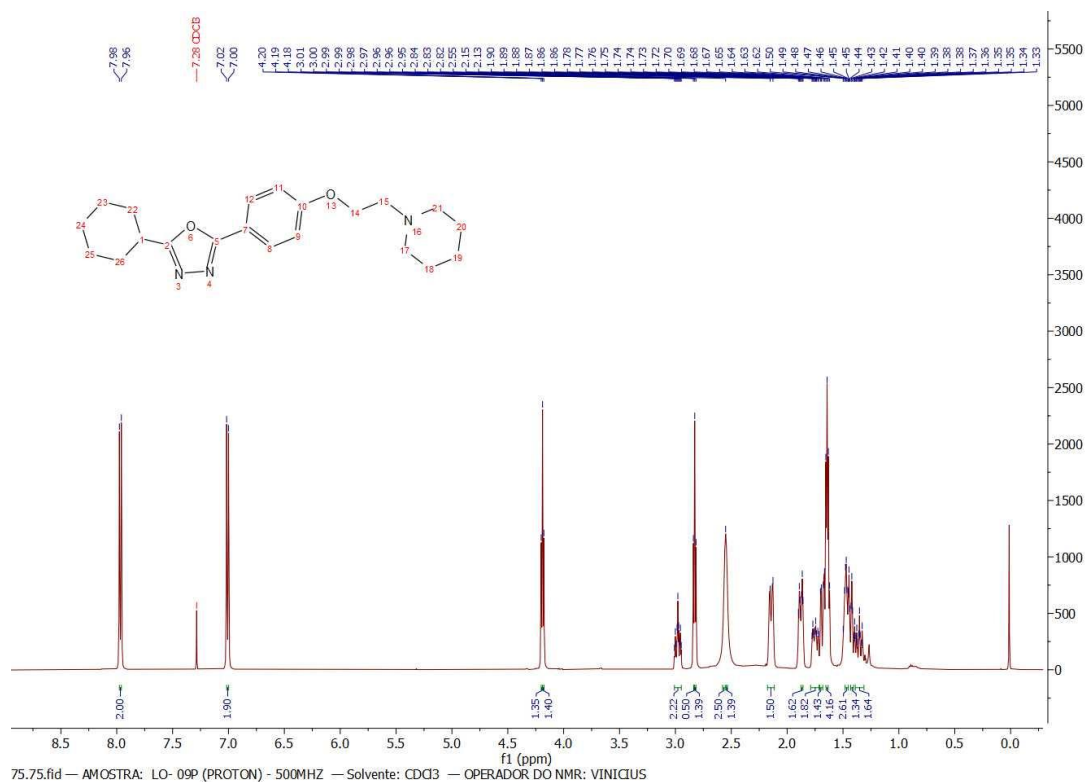


Figura S 79: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31i.

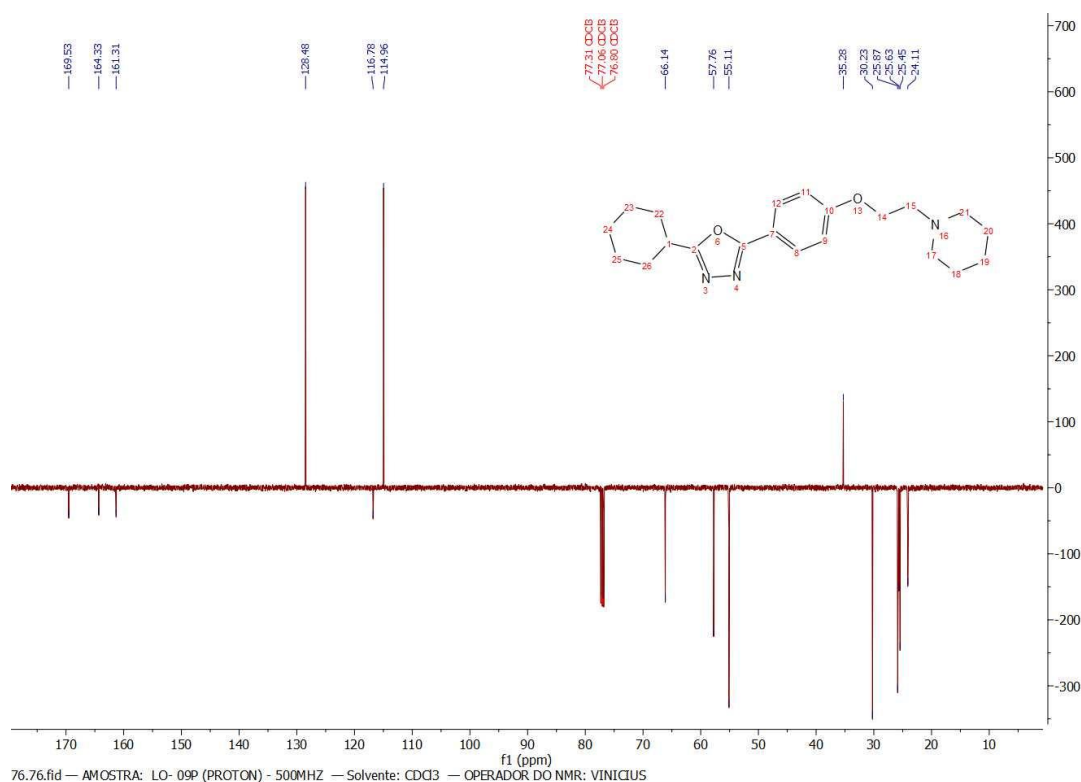


Figura S 80: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31i.

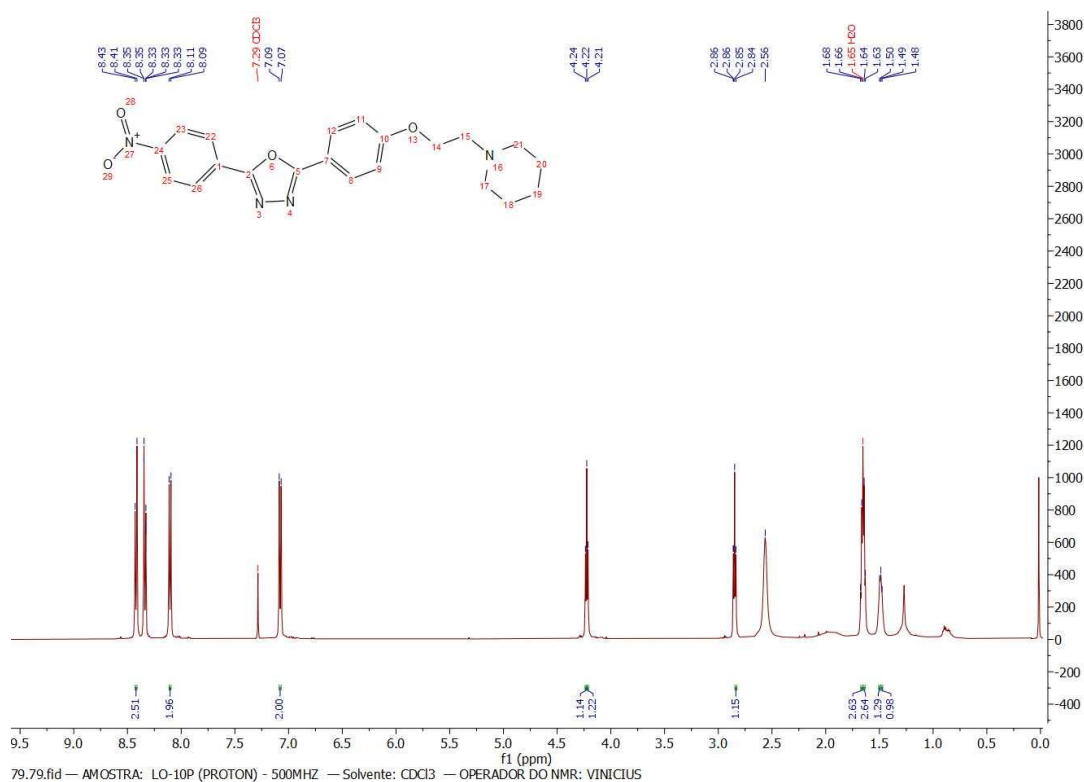


Figura S 81: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31j.

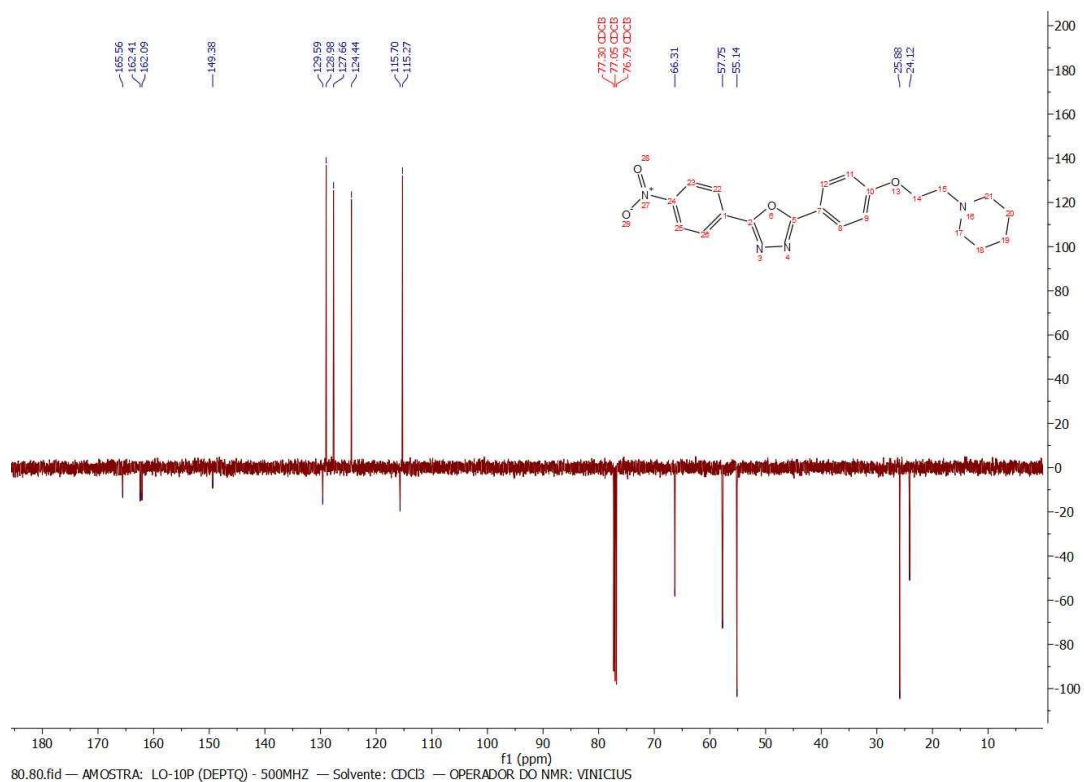


Figura S 82: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31j.

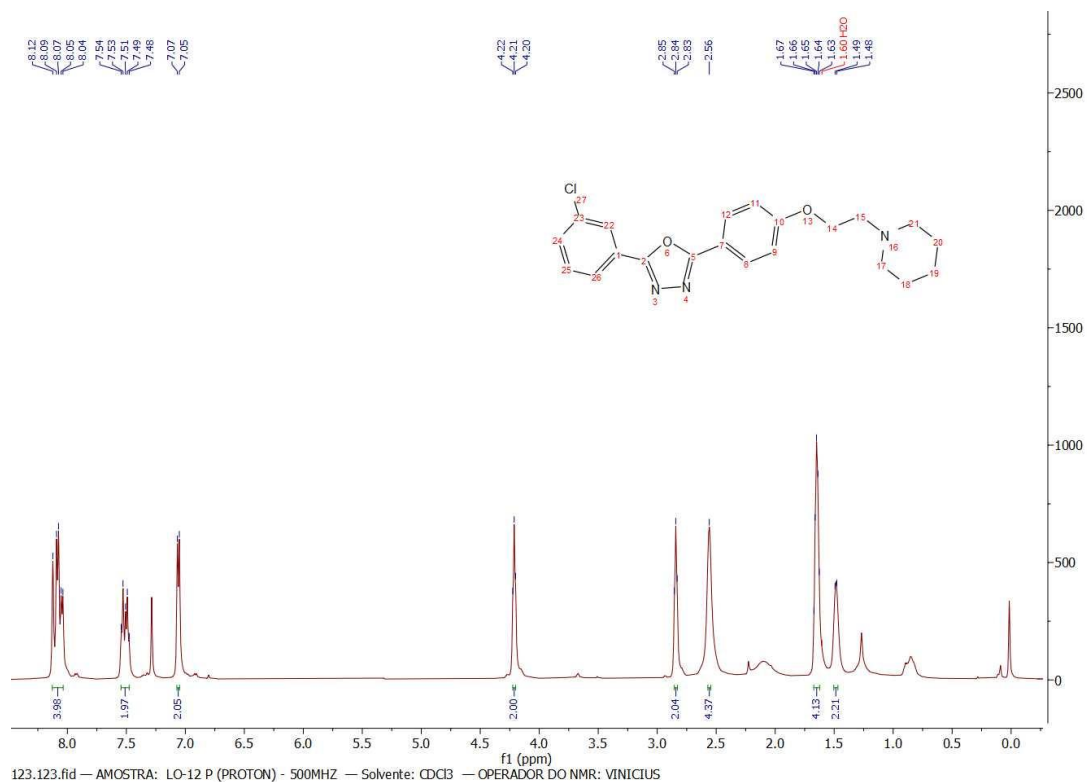


Figura S 83: Espectro de RMN ¹H do derivado final 311.

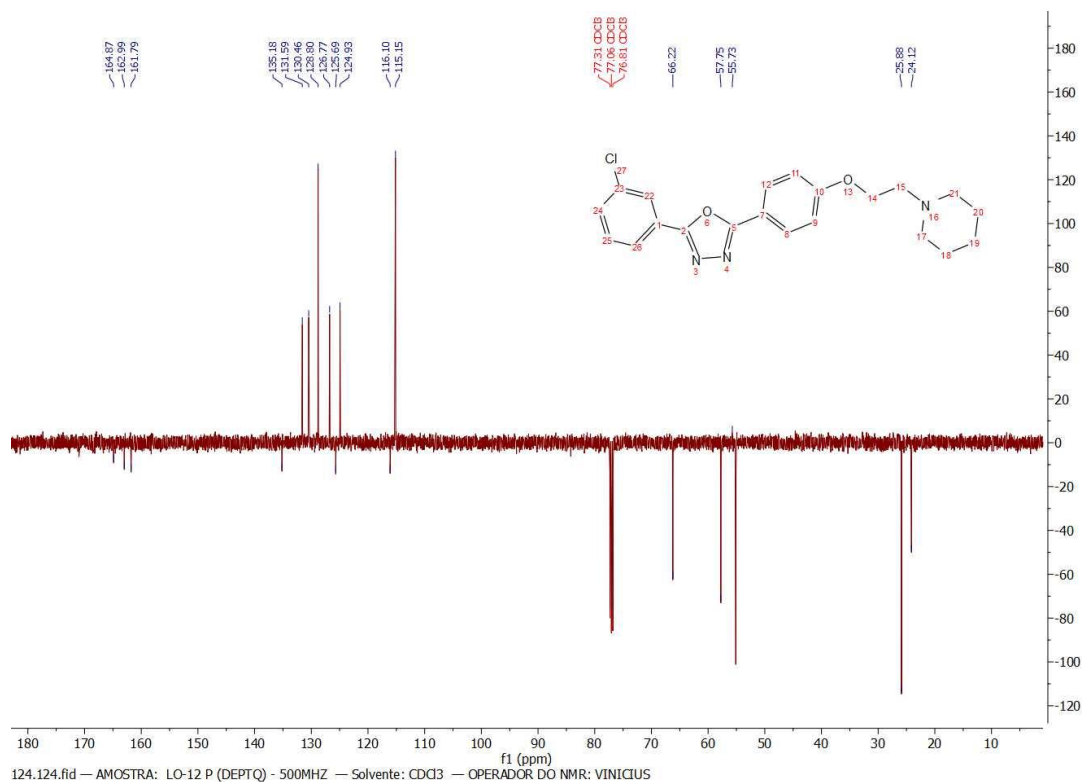


Figura S 84: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 311.

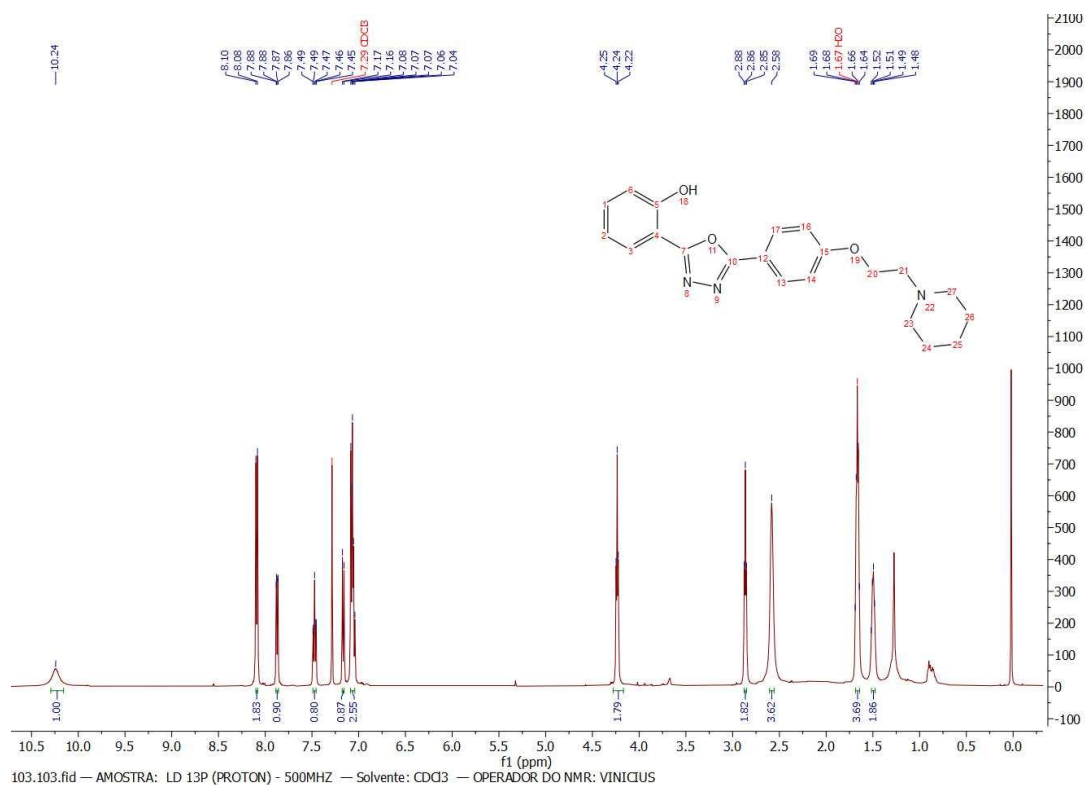


Figura S 85: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31m.

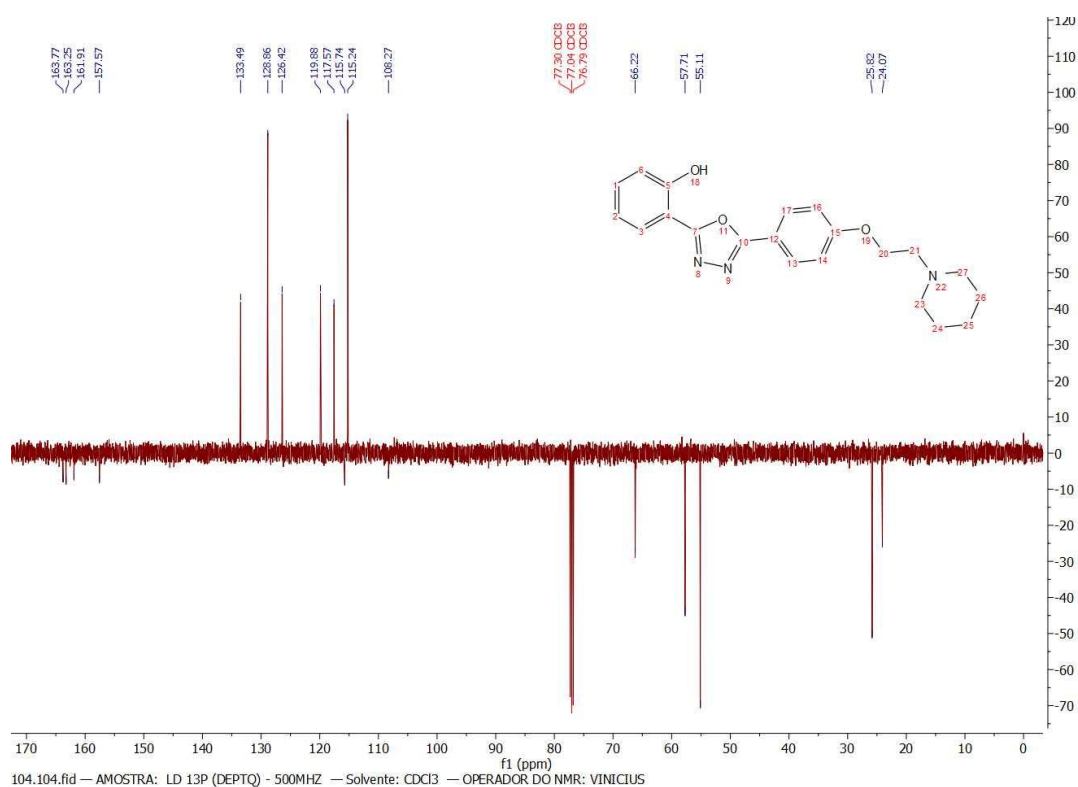


Figura S 86: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31m.

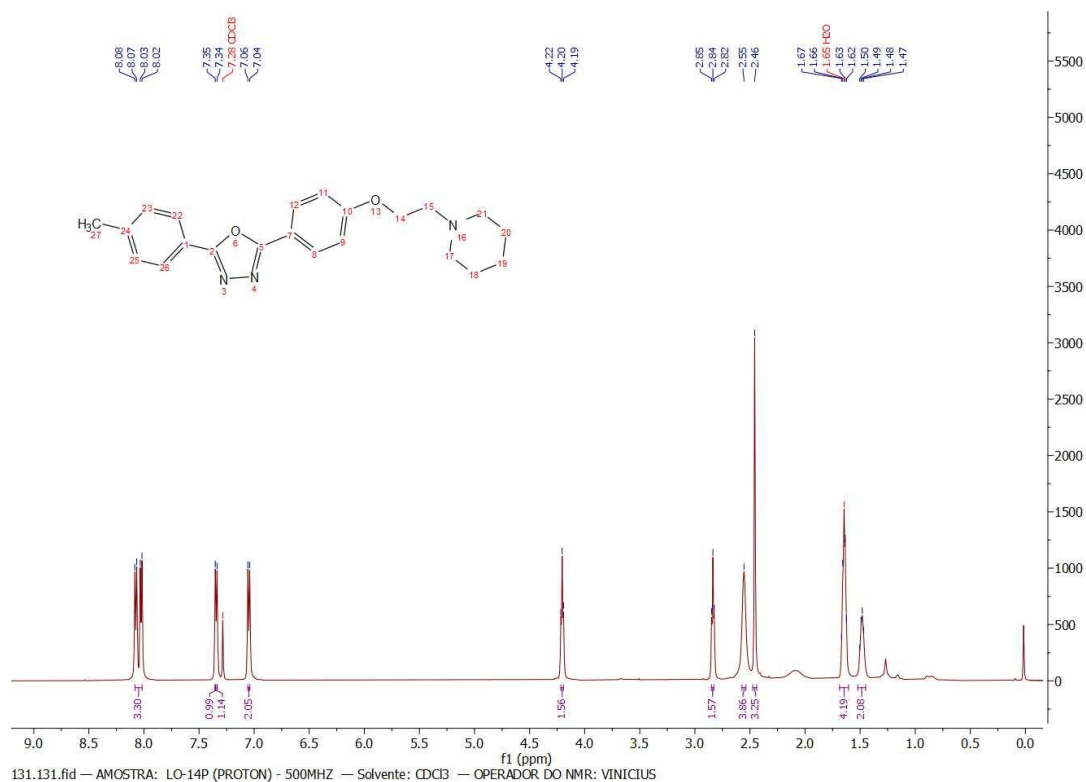


Figura S 87: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31n.

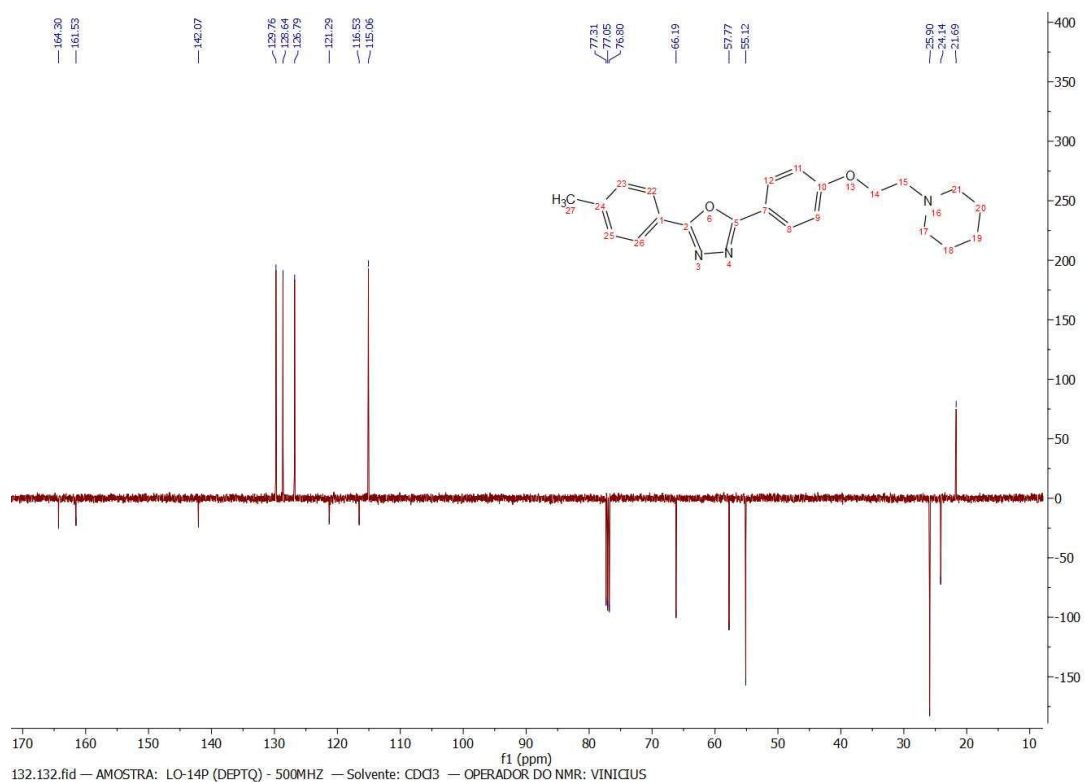


Figura S 88: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31n.

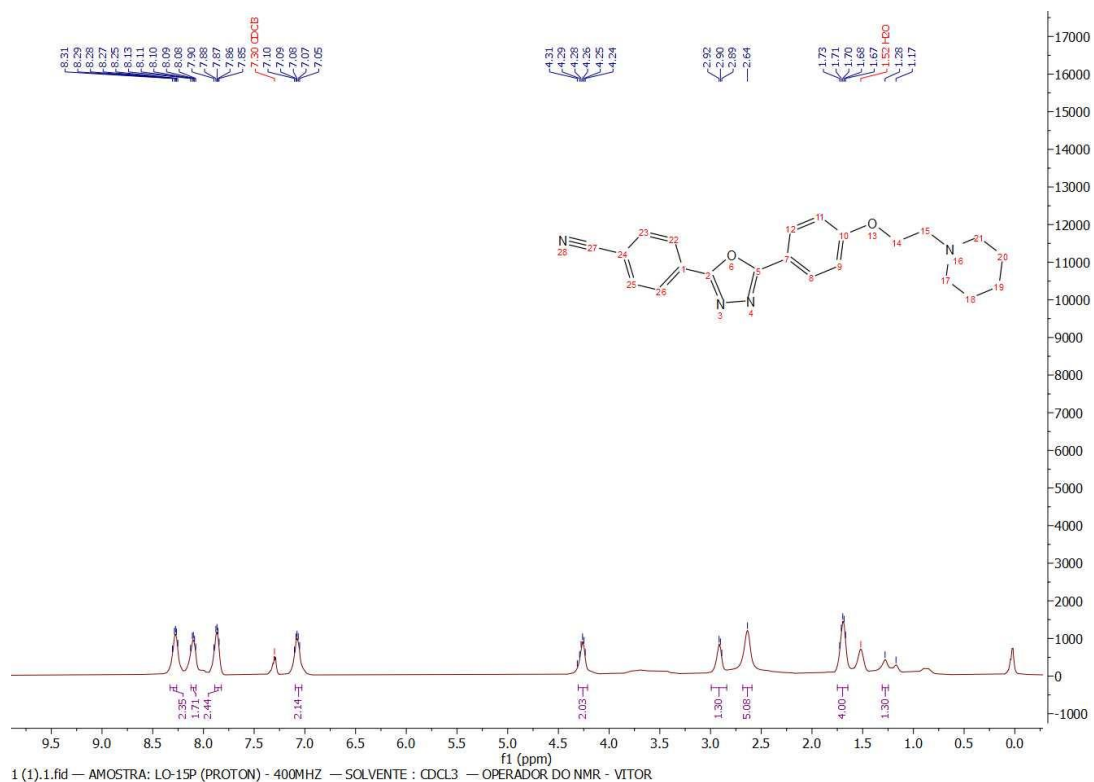


Figura S 89: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31o.

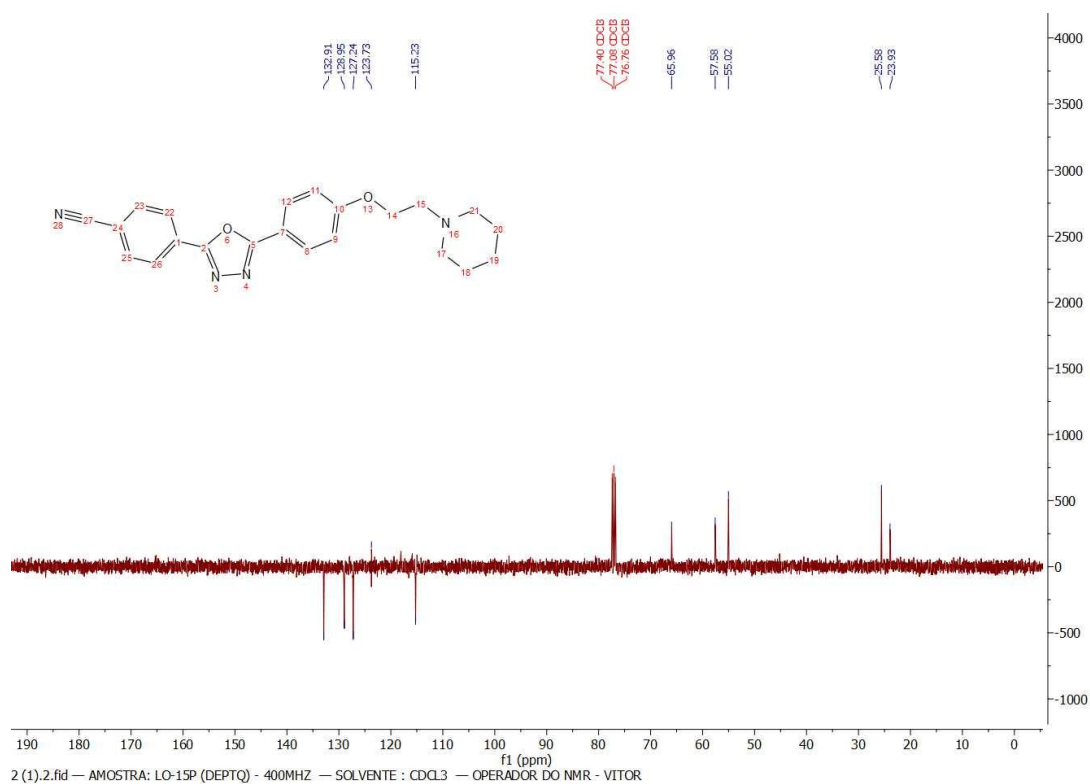


Figura S 90: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31o.

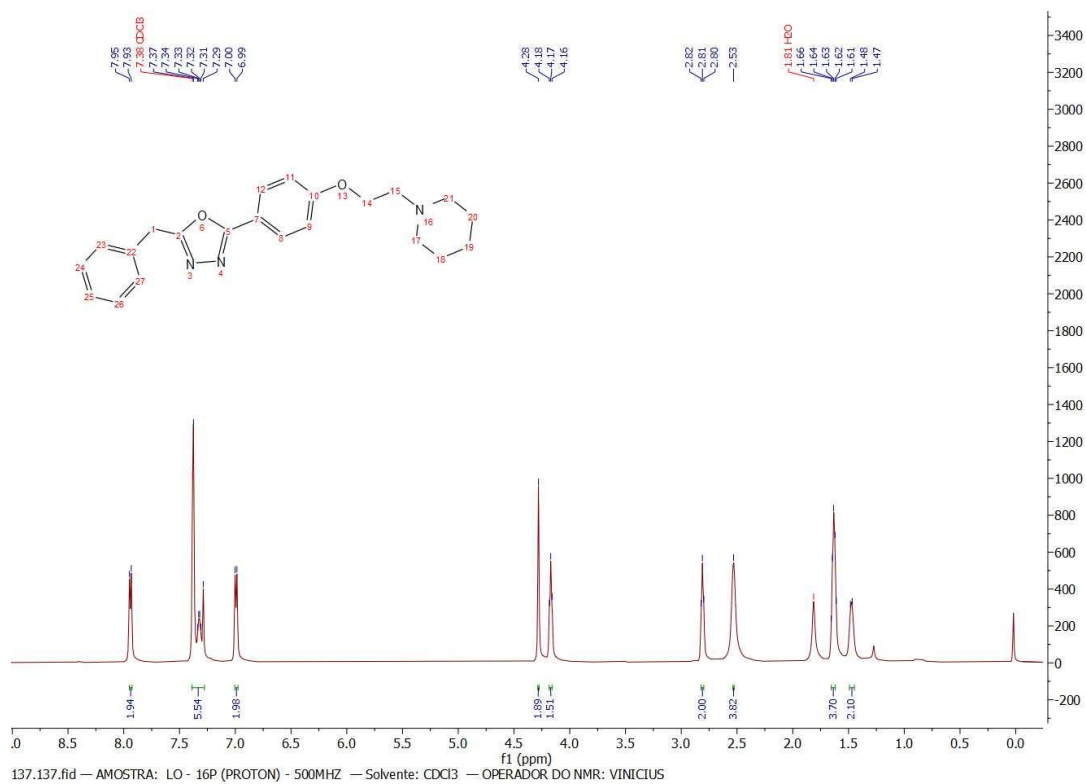


Figura S 91: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31p.

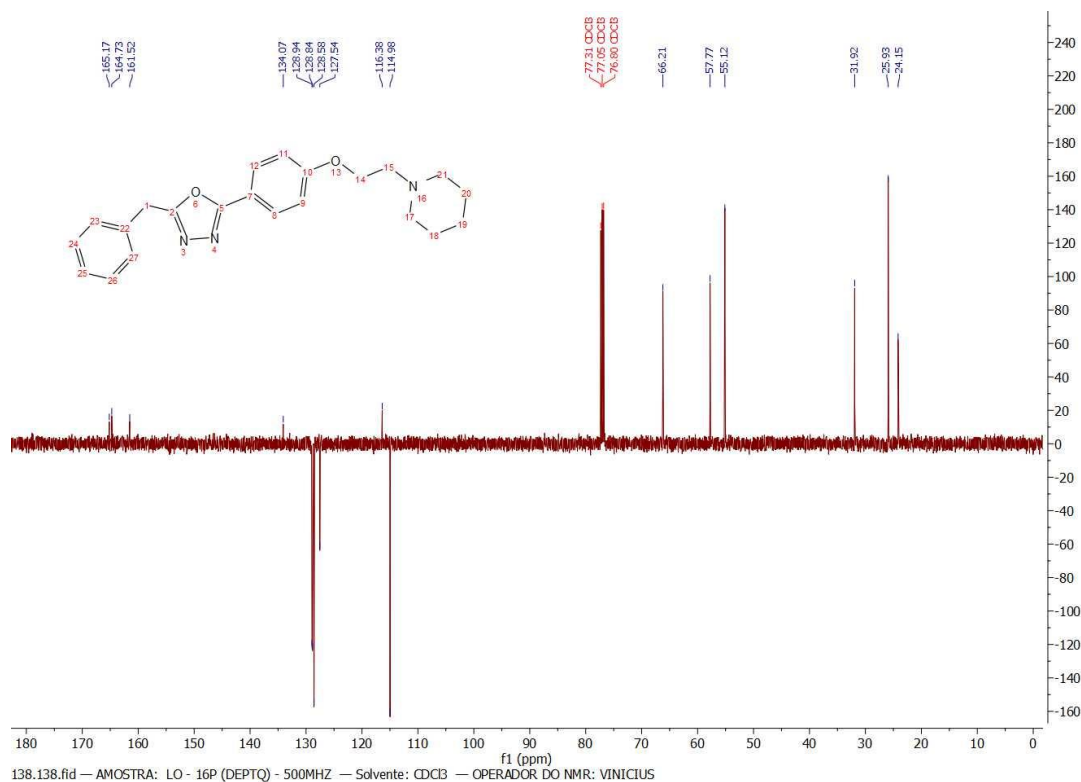


Figura S 92: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31p.

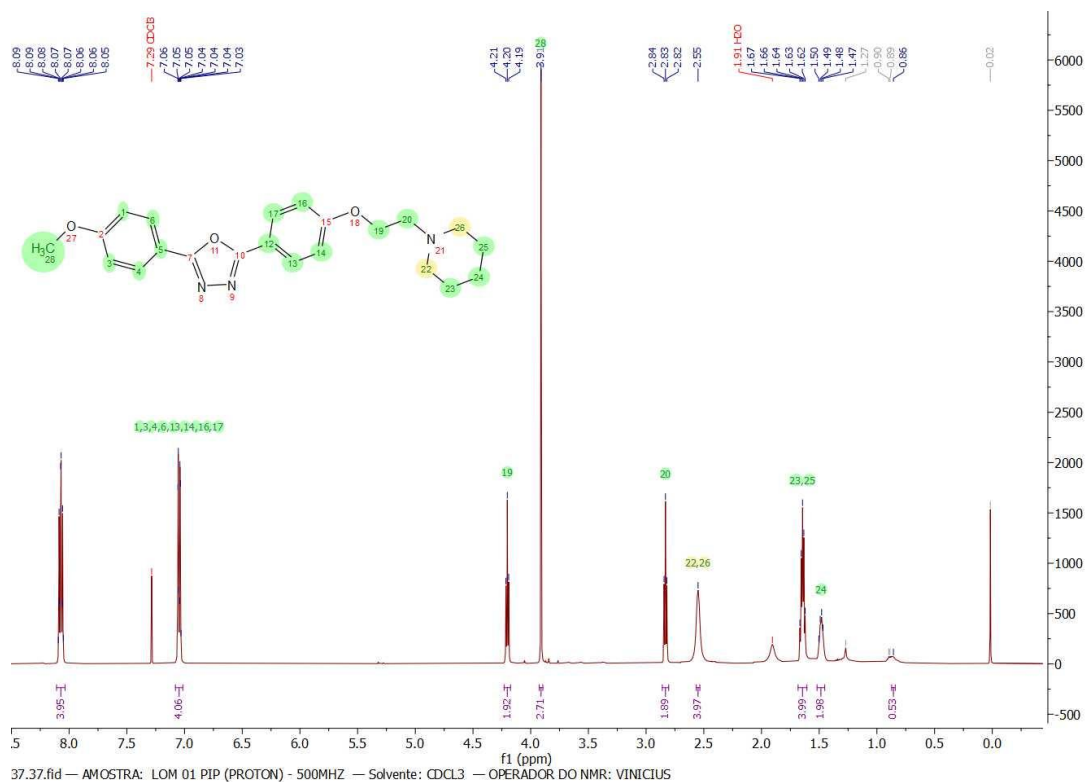


Figura S 93: Espectro de RMN ^1H do derivado final 31q.

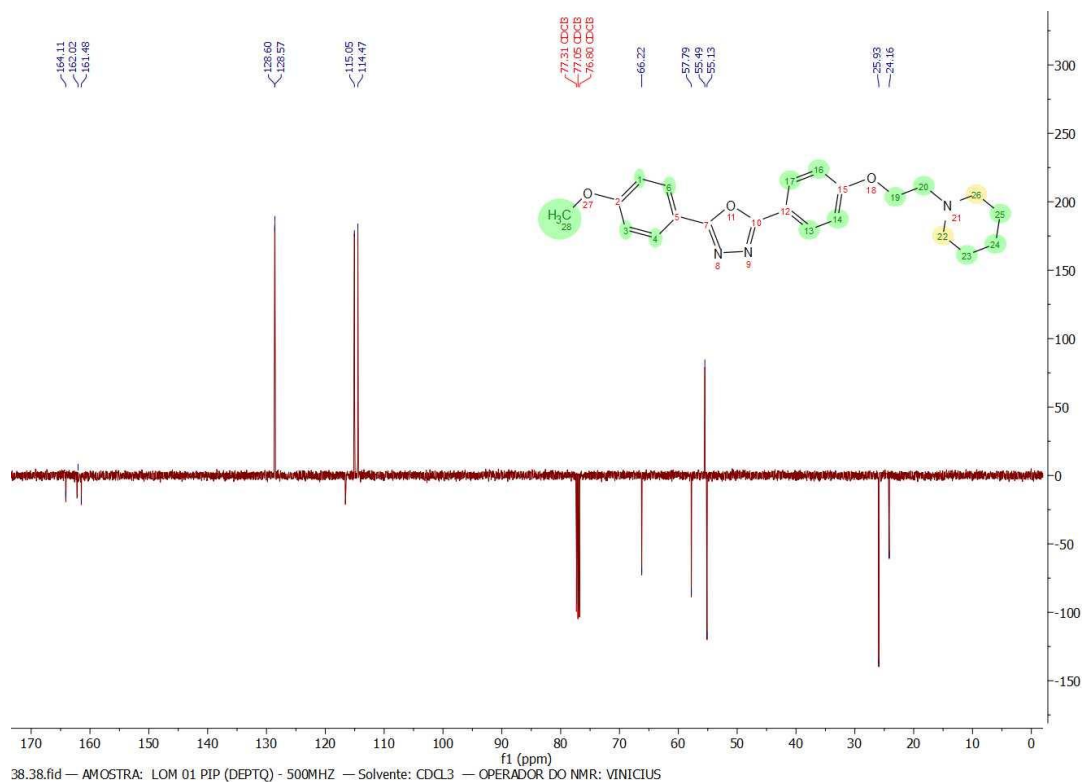


Figura S 94: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31q.

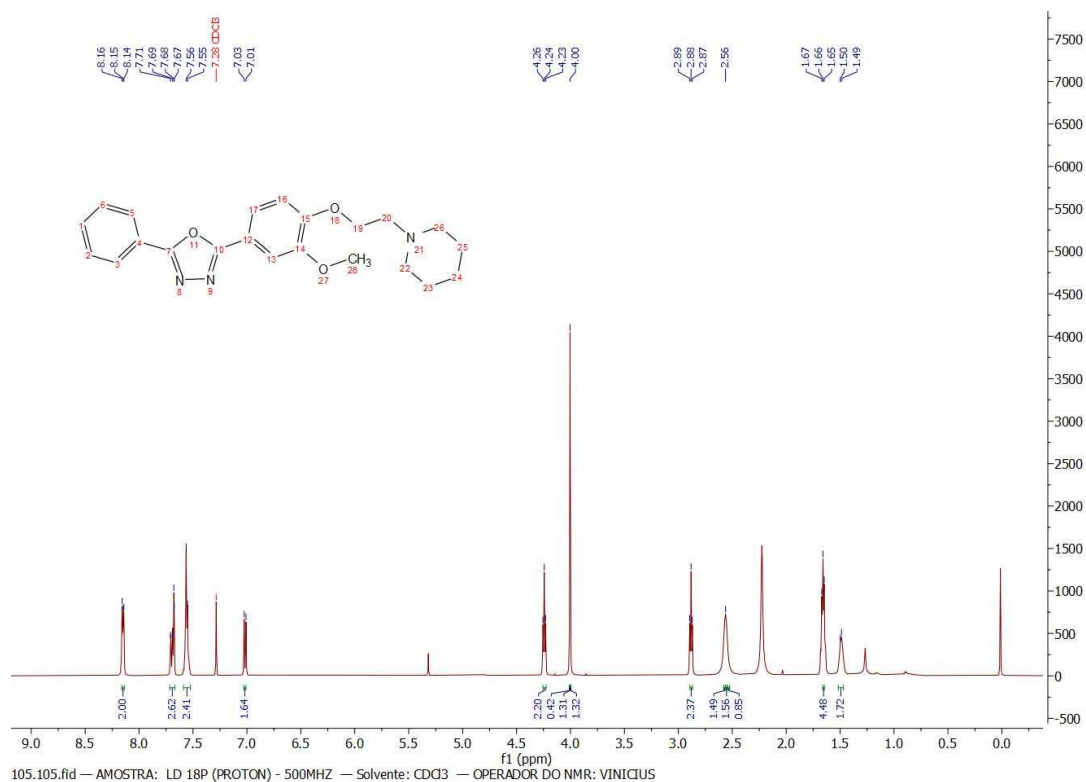


Figura S 95: Espectro de RMN ¹H do derivado final 31r.

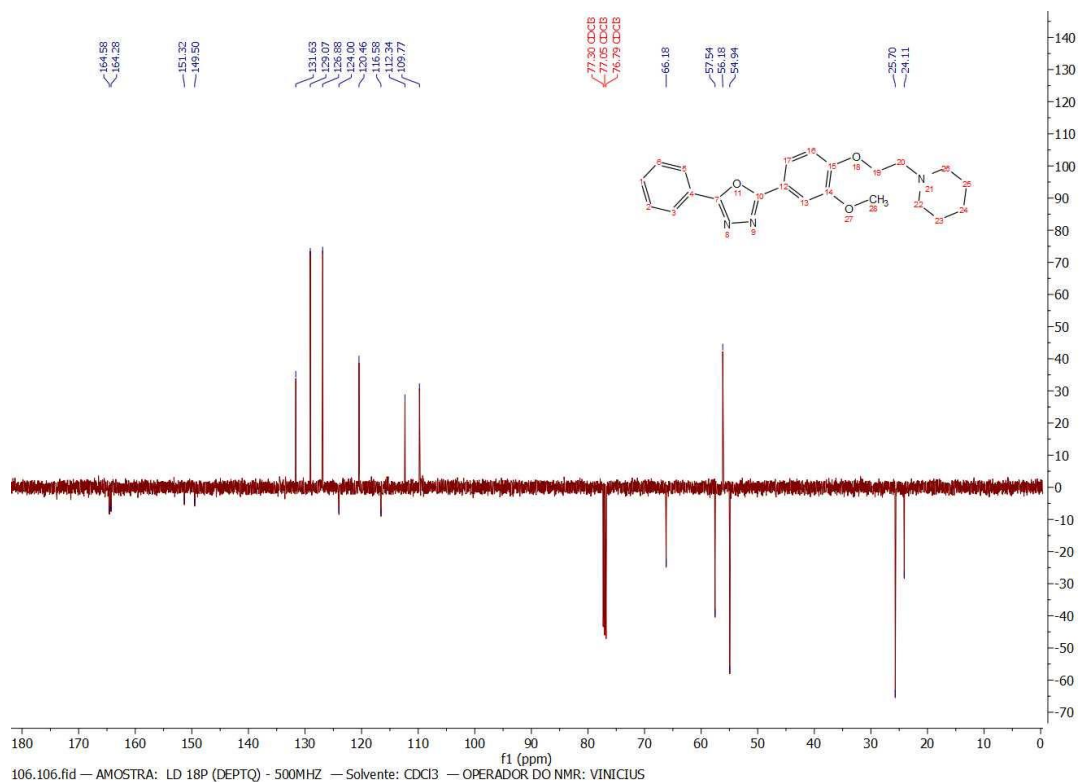
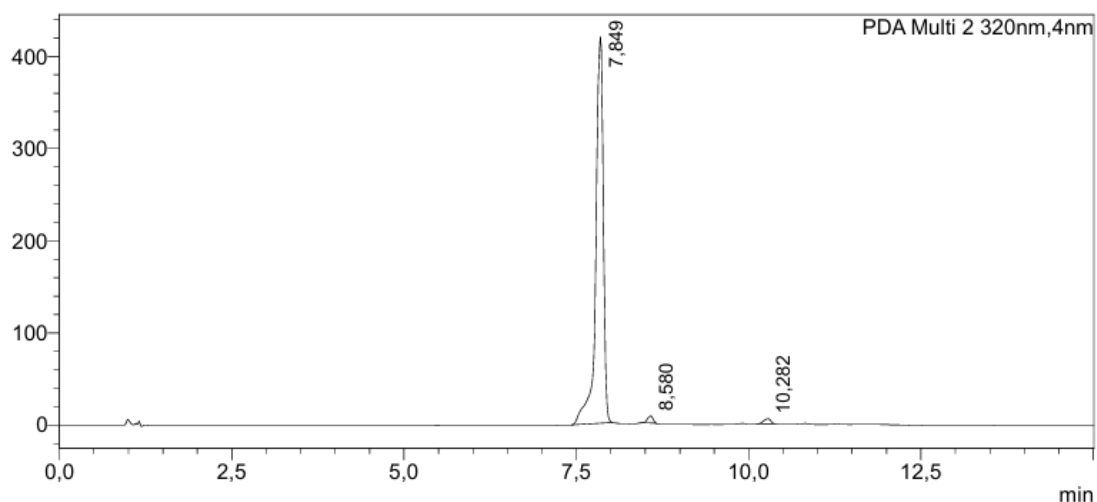


Figura S 96: Espectro de RMN de Dept-Q do derivado final 31r.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

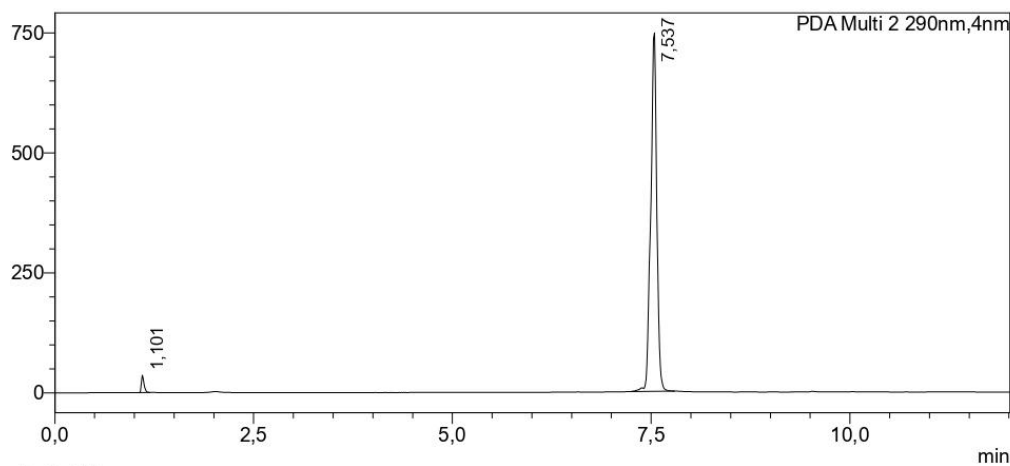
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7,849	3187918	97,552
2	8,580	41241	1,262
3	10,282	38746	1,186
Total		3267905	100,000

Figura S 97: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32a.

<Chromatogram>

mAU



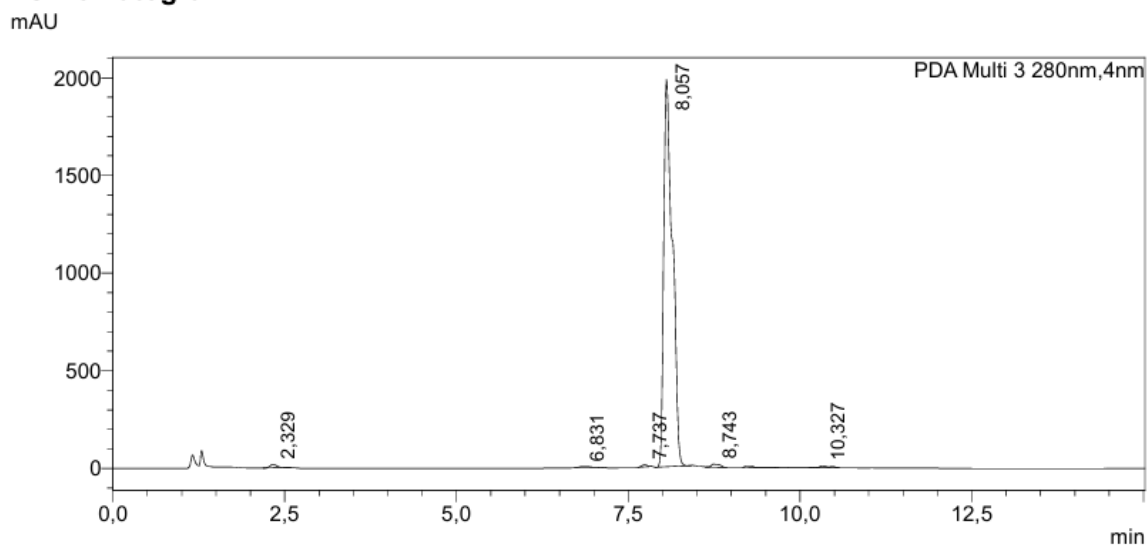
<Peak Table>

PDA Ch2 290nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Name	Area%
1	1,101	84858	35940		2,098
2	7,537	3959087	746537		97,902
Total		4043945	782477		100,000

Figura S 98: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32b.

<Chromatogram>



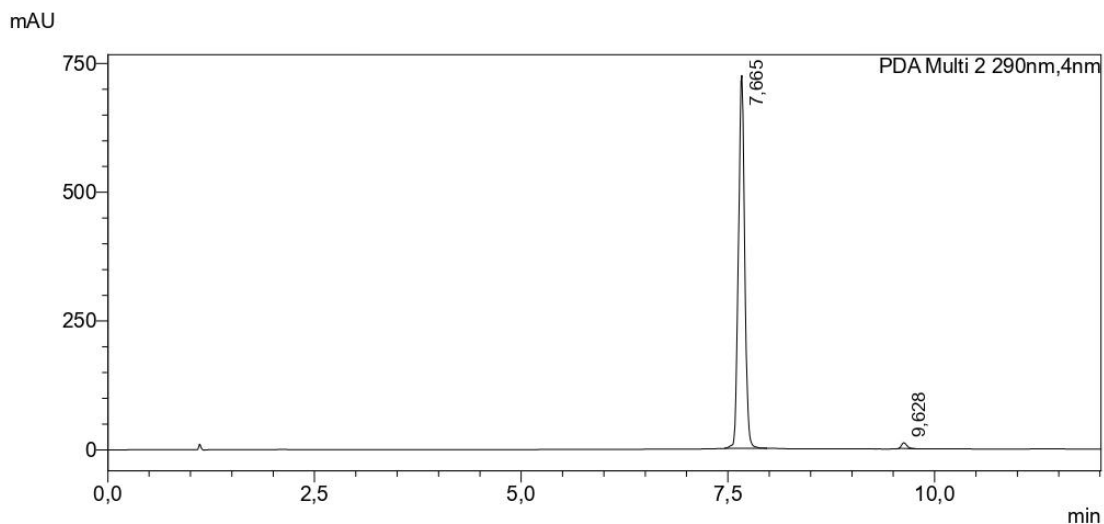
<Peak Table>

PDA Ch3 280nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	2,329	106951	0,599
2	6,831	96183	0,539
3	7,737	59708	0,335
4	8,057	17351630	97,253
5	8,743	127242	0,713
6	10,327	99955	0,560
Total		17841670	100,000

Figura S 99: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32c.

<Chromatogram>



<Peak Table>

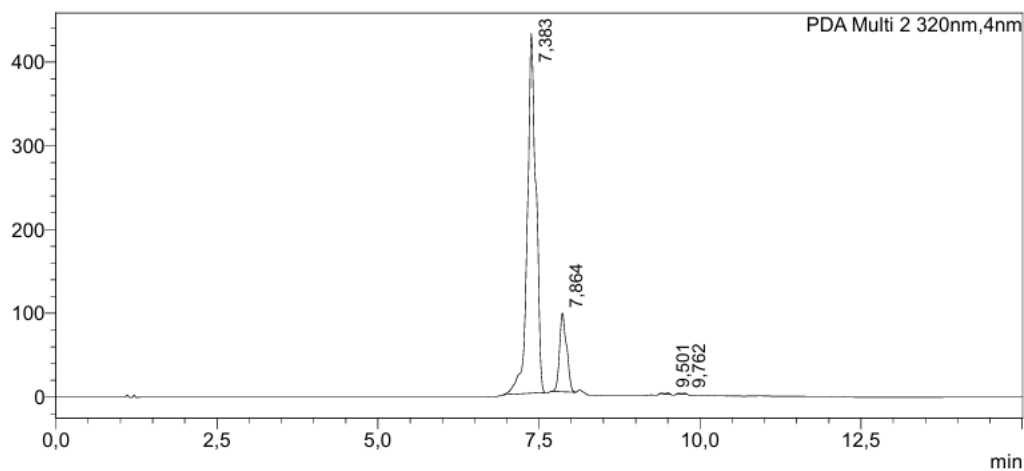
PDA Ch2 290nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Name	Area%
1	7,665	3797861	723576		98,669
2	9,628	51251	11254		1,331
Total		3849112	734830		100,000

Figura S 100: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32d.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

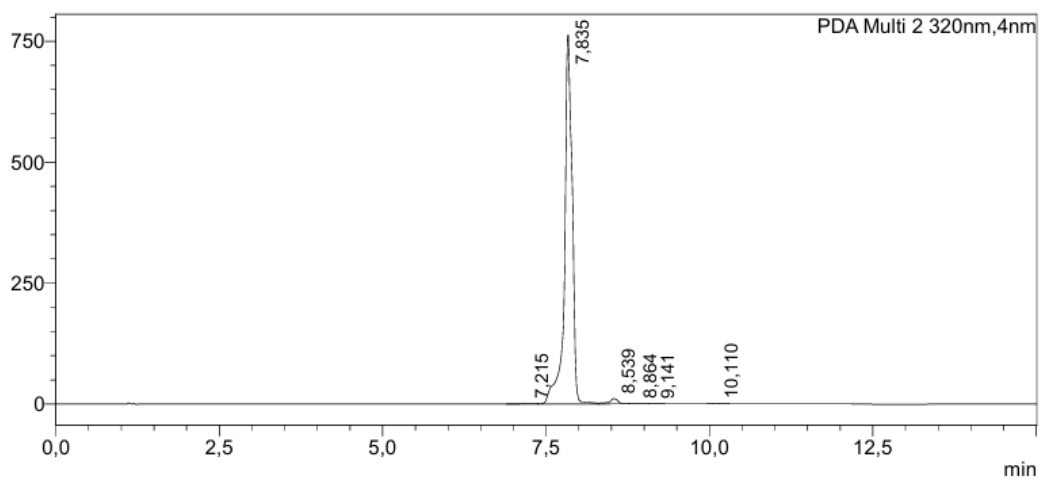
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7,383	4015529	84,503
2	7,864	719172	15,134
3	9,501	10836	0,228
4	9,762	6404	0,135
Total		4751941	100,000

Figura S 101: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32e.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

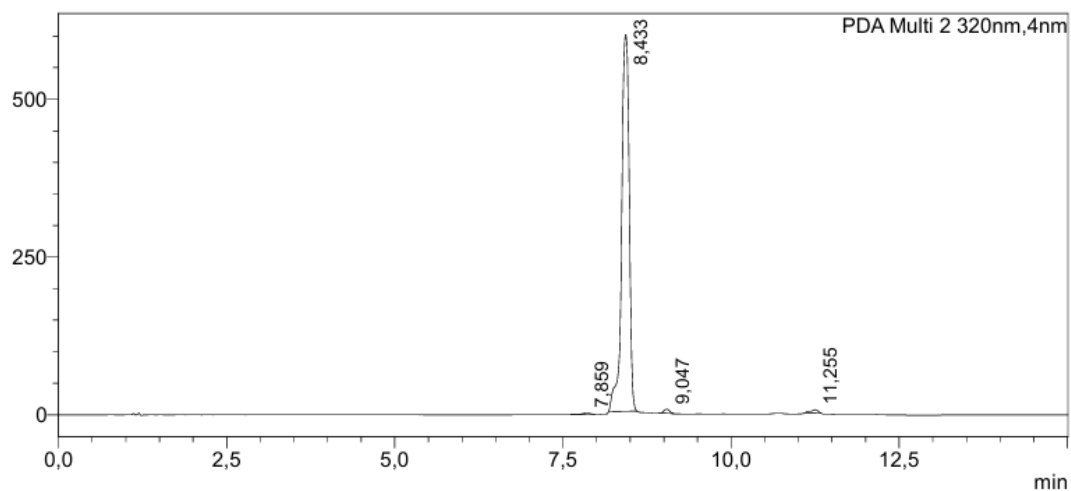
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7,215	12304	0,193
2	7,835	6237738	97,980
3	8,539	104336	1,639
4	8,864	7005	0,110
5	9,141	1265	0,020
6	10,110	3674	0,058
Total		6366321	100,000

Figura S 102: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32f.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

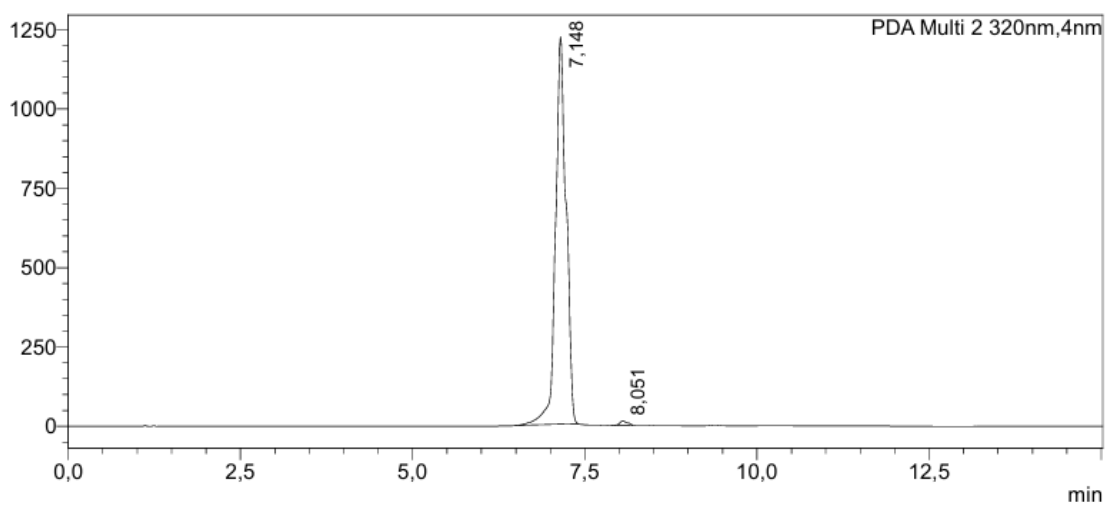
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7,859	16105	0,336
2	8,433	4698464	98,123
3	9,047	38203	0,798
4	11,255	35549	0,742
Total		4788321	100,000

Figura S 103: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32g.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

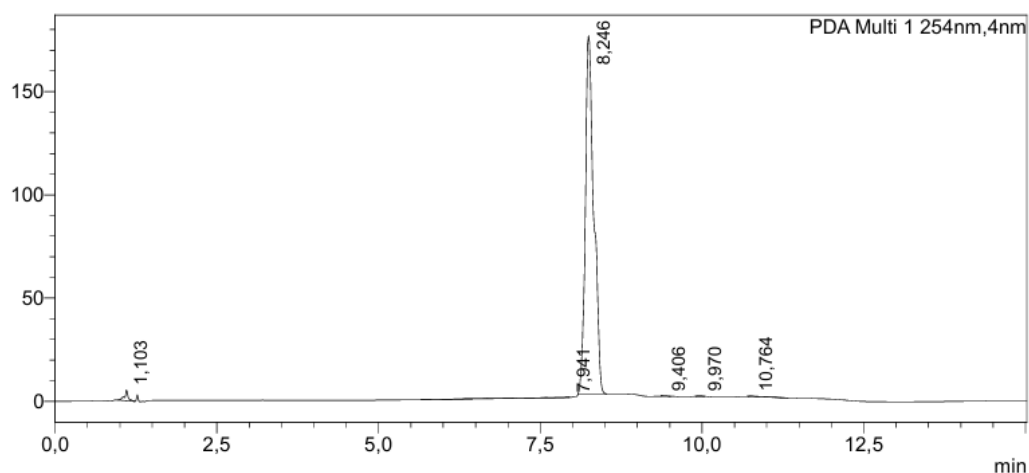
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	7,148	13125531	99,230
2	8,051	101876	0,770
Total		13227407	100,000

Figura S 104: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32h.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

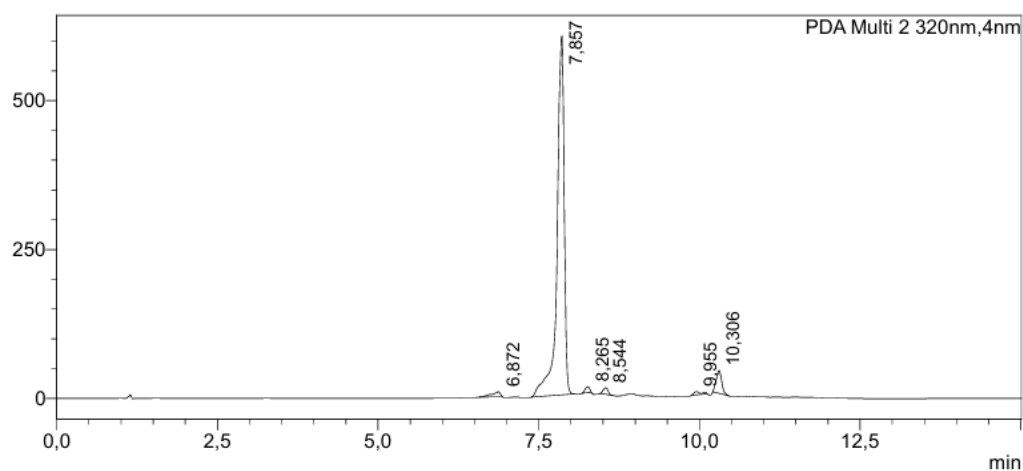
PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	1,103	18836	1,170
2	7,941	8997	0,559
3	8,246	1579925	98,105
4	9,406	306	0,019
5	9,970	444	0,028
6	10,764	1942	0,121
Total		1610449	100,000

Figura S 105: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32i.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

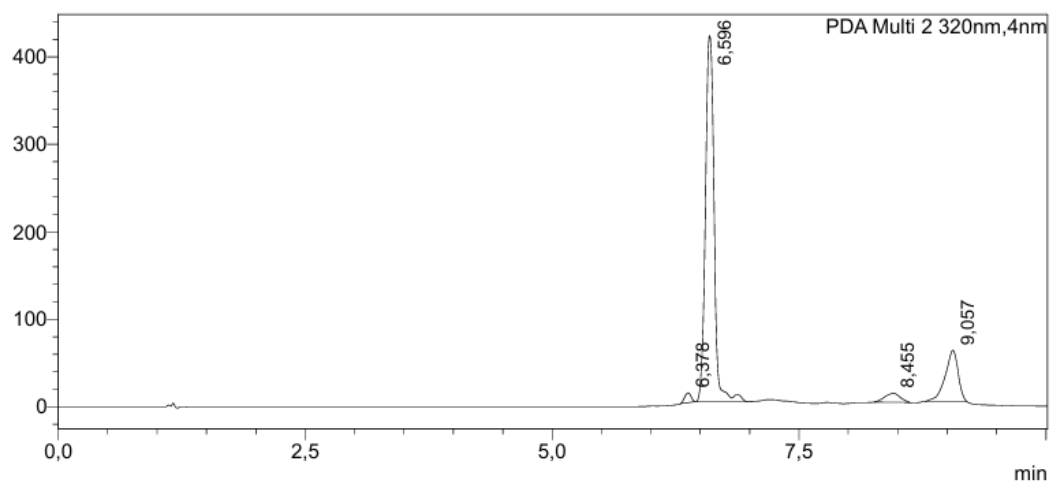
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,872	79999	1,558
2	7,857	4678745	91,112
3	8,265	48953	0,953
4	8,544	57005	1,110
5	9,955	41109	0,801
6	10,306	229319	4,466
Total		5135130	100,000

Figura S 106: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32j.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

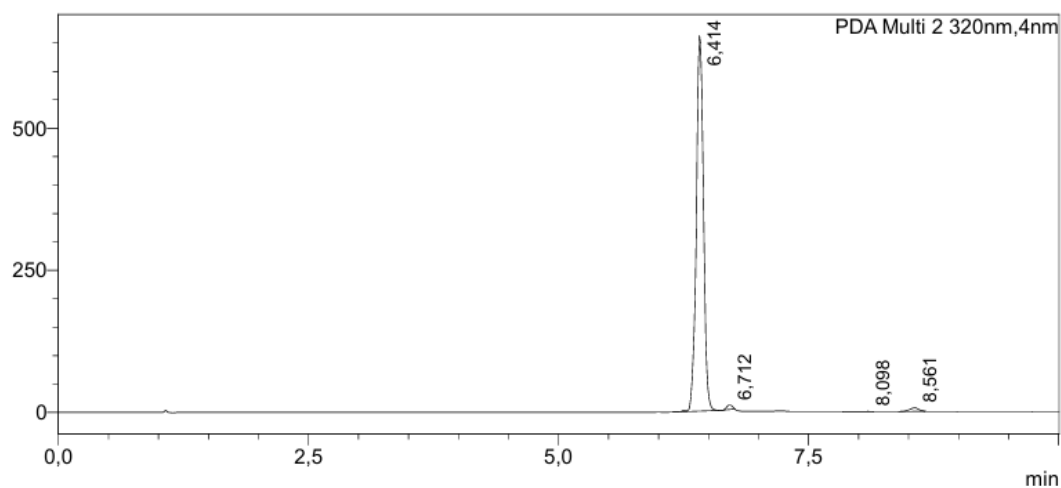
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,378	49606	1,528
2	6,596	2562757	78,943
3	8,455	108858	3,353
4	9,057	525111	16,176
Total		3246332	100,000

Figura S 107: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32l.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

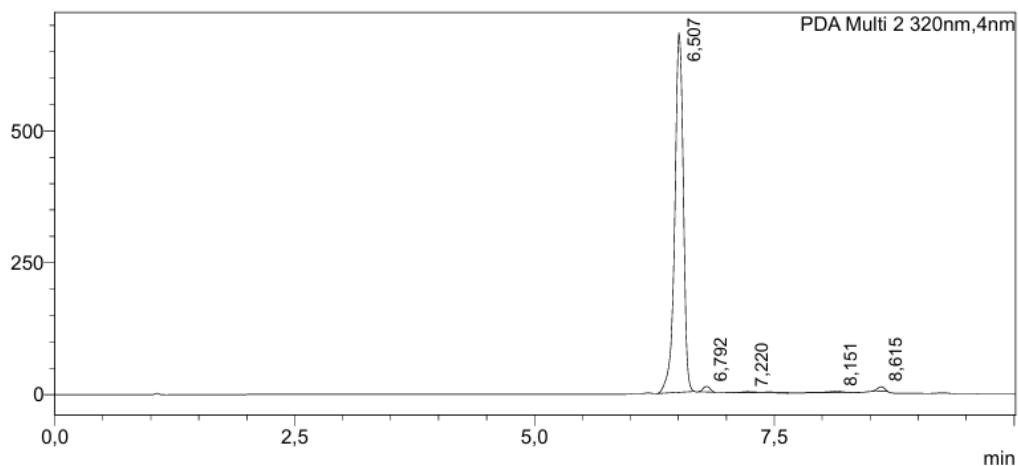
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,414	3269862	97,936
2	6,712	29481	0,883
3	8,098	536	0,016
4	8,561	38897	1,165
Total		3338777	100,000

Figura S 108: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32m.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

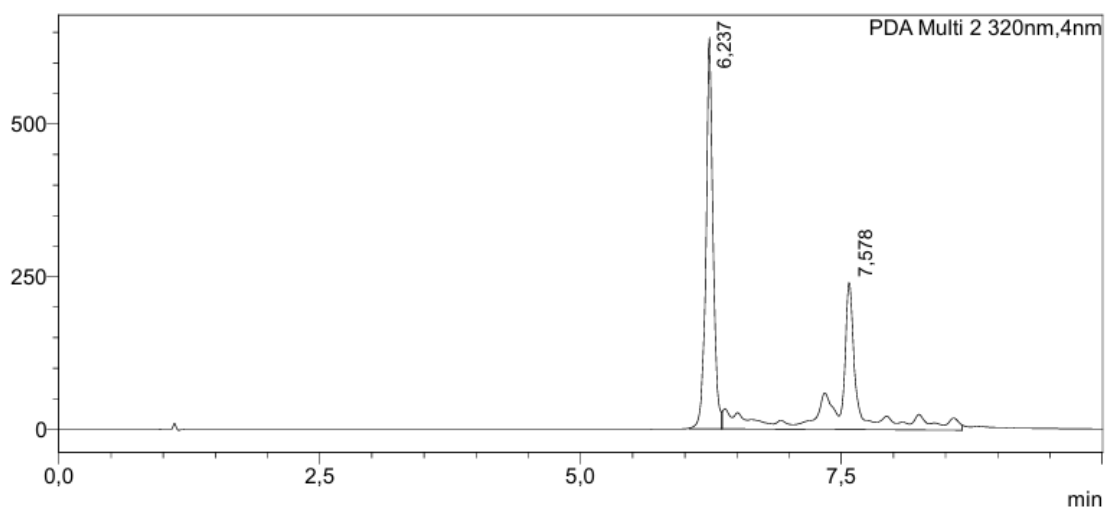
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,507	4224508	96,199
2	6,792	49213	1,121
3	7,220	37301	0,849
4	8,151	36019	0,820
5	8,615	44390	1,011
Total		4391431	100,000

Figura S 109: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32n.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

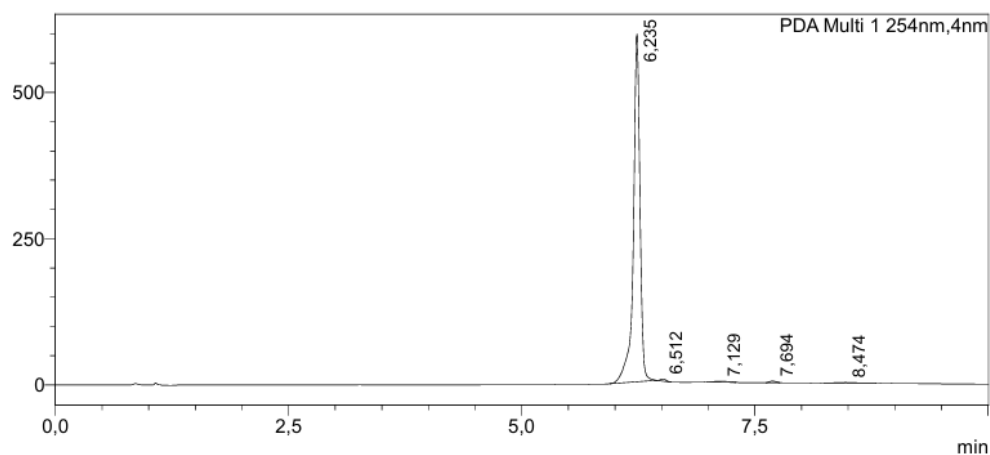
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,237	3063572	46,876
2	7,578	3471842	53,124
Total		6535414	100,000

Figura S 110: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32o.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

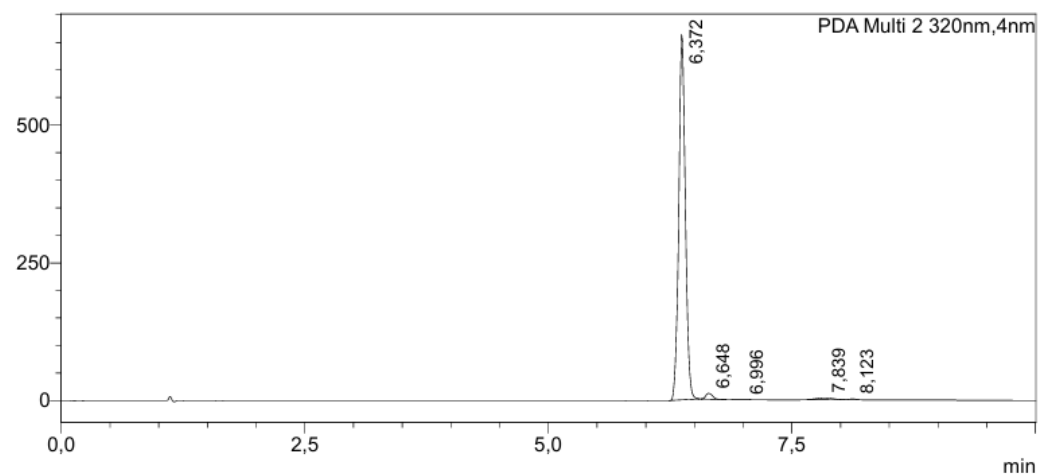
PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,235	2954772	98,292
2	6,512	13917	0,463
3	7,129	16239	0,540
4	7,694	11180	0,372
5	8,474	9994	0,332
Total		3006103	100,000

Figura S 111: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32p.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

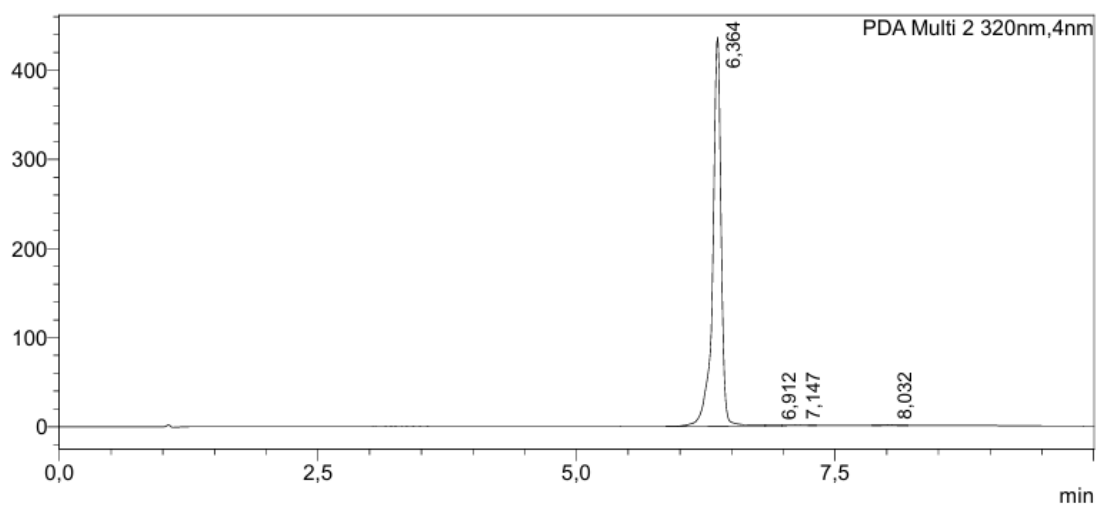
PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,372	3132245	97,219
2	6,648	50026	1,553
3	6,996	623	0,019
4	7,839	33872	1,051
5	8,123	5065	0,157
Total		3221830	100,000

Figura S 112: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32q.

<Chromatogram>

mAU



<Peak Table>

PDA Ch2 320nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%
1	6,364	2470008	99,321
2	6,912	5488	0,221
3	7,147	8419	0,339
4	8,032	2977	0,120
Total		2486892	100,000

Figura S 113: Cromatograma referente à análise no HPLC do derivado final 32r.