



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

PAULA SOFÍA RIVERO JEREZ

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE UM
HÍBRIDO CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDOR DA
AGREGAÇÃO DA PROTEÍNA B-AMILOIDE**

Londrina
2016

PAULA SOFÍA RIVERO JEREZ

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE UM
HÍBRIDO CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDOR DA
AGREGAÇÃO DA PROTEÍNA B-AMILOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Departamento de Química da Universidade
Estadual de Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cesar de
Macedo Junior.

Co-Orientadora: Prof. Dr. Anna Paola Butera

Londrina
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Rivero-Jerez, Paula Sofia.

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE UM HÍBRIDO
CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDOR DA AGREGAÇÃO DA PROTEÍNA
BETA-AMILOIDE / Paula Sofia Rivero-Jerez. - Londrina, 2016.
73 f. : il.

Orientador: Fernando Cesar de Macedo Junior.

Coorientador: Anna Paola Butera.

Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2016.

Inclui bibliografia.

1. Alzheimer - Tese. 2. β -amyloid - Tese. 3. Curcumin - Tese. 4. Inositol - Tese. I. de Macedo Junior, Fernando Cesar. II. Butera, Anna Paola. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química. IV. Título.

PAULA SOFÍA RIVERO JEREZ

**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE E AVALIAÇÃO DE UM HÍBRIDO
CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDOR DA AGREGAÇÃO DA
PROTEÍNA B-AMILOIDE**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Departamento de Química da Universidade
Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cesar de
Macedo Junior
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Carla Cristina Perez
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Renato M. Ribeiro Viana
Universidade Tecnológica Federal do Paraná-
UTFPR

Londrina, 28 de julho de 2016.

Dedico este trabalho à memória de
meu pai, Rodolfo Rivero Jerez.

AGRADECIMENTOS

À Deus...

Aos meus pais; minha mãe, Yajaira Jerez, pelo amor e incessante apoio; meu pai, Rodolfo Rivero Jerez, autor principal desta dissertação, mesmo em sua ausência física. Ambos responsáveis da pessoa que hoje eu sou.

À minha irmã, Dalila Rivero Jerez, pela constante aposta em mim. Ao meu irmão, Rafael Rivero, pela incondicionalidade. Ambos são meus exemplos a seguir, cada um à sua maneira.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Macedo por depositar sua confiança em meu trabalho e compartilhar seus conhecimentos comigo, sendo ele responsável pelo meu amadurecimento acadêmico na área de síntese orgânica e por despertar o meu interesse em ressonância magnética nuclear. Foi um grande prazer trabalhar ao seu lado. Agradeço também sua amizade que amenizou minha estada no Brasil.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Anna Paola Butera pelo seu grande aporte, com o seu conhecimento e experiência, na minha formação como profissional; porém, não só referente à química, mas também a valores e ideais que ela me transmitiu. Obrigada, ademais, por transcender a condição de co-orientadora e se tornar uma amiga durante as dificuldades e as vitórias.

Ao Prof. Dr. Renato Ribeiro, Profa. Dra. Carla Perez e Profa. Dra. Marcelle Bispo pela honrosa e nobre participação na avaliação deste trabalho.

Aos integrantes do LAPSSO, em especial, Priscila Goes, Camila Bernardes, Tiago Brito, Simone Birkheur e Henrique Esteves pela convivência, pelo apoio em grupo e constante troca de ideias que fizeram do meu mestrado na UEL uma interessante experiência profissional e humana (*síntese orgânica se tornou ainda mais divertido e enriquecedor os tendo como vizinhos de bancada*).

Aos meus amigos, Andrés Lancheros, Fabio Cajamarca e Laura Pérez por se tornarem minha família em Londrina.

Às pessoas que direta ou indiretamente contribuíram na realização desta dissertação.

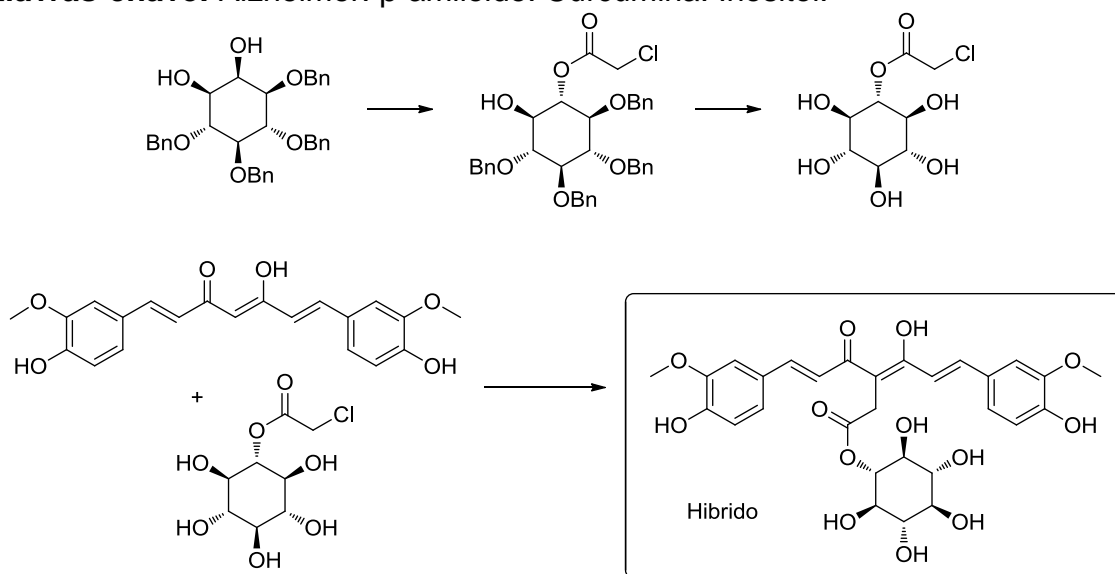
À OEA e à CAPES pelo auxílio financeiro.

RIVERO-JEREZ, Paula Sofia. **Estudos visando a síntese e avaliação de um híbrido curcumina-inositol como inibidor da agregação da proteína β -amiloide.** 2016. 73 f. Dissertação de Mestrado em Química – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2016.

RESUMO

A formação de placas do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) no cérebro é amplamente aceita como a causa primária do desenvolvimento da doença de Alzheimer. A utilização de substâncias capazes de inibir o processo de agregação do peptídeo $A\beta$ é uma das linhas mais promissoras para a prevenção e tratamento da doença. A curcumina e o *scyllo*-inositol são substâncias reconhecidas por suas propriedades antiamiloidogênicas, bioatividade de interesse, no âmbito do desenvolvimento de uma terapia antialzheimer. No entanto, o desenvolvimento de ambos compostos naturais isoladamente foi descontinuado devido as propriedades físico-químicas desfavoráveis como baixa solubilidade e estabilidade em água da curcumina e modesta potência inibitória do *scyllo*-inositol. Considerando a potente atividade da curcumina contra agregação do peptídeo $A\beta$ e a alta solubilidade do *scyllo*-inositol, o desenvolvimento de um híbrido covalente constituído por estes núcleos estruturais combinados torna-se uma abordagem convidativa na busca de um novo agente antiamiloidogênico com propriedades farmacológicas melhoradas. Assim, propomos a síntese de uma estrutura híbrida *scyllo*-inositol-curcumina com potencial para ser avaliado como novo agente antialzheimer. Para esta finalidade, neste trabalho a síntese de um derivado inédito do *scyllo*-inositol, cloroacetato de inositoíla, para ser usado como agente alquilante da curcumina foi desenvolvida com sucesso através de uma reação de Mitsunobu em presença de ácido cloroacético como etapa chave. Apesar da baixa eficiência do cloroacetato de inositoíla como equivalente sintético alquilante da curcumina, os resultados obtidos neste trabalho, particularmente a otimização da reação de Mitsunobu viabiliza a obtenção de compostos análogos que possam apresentar maior reatividade na etapa de alquilação da curcumina.

Palavras-chave: Alzheimer. β -amiloide. Curcumina. Inositol.

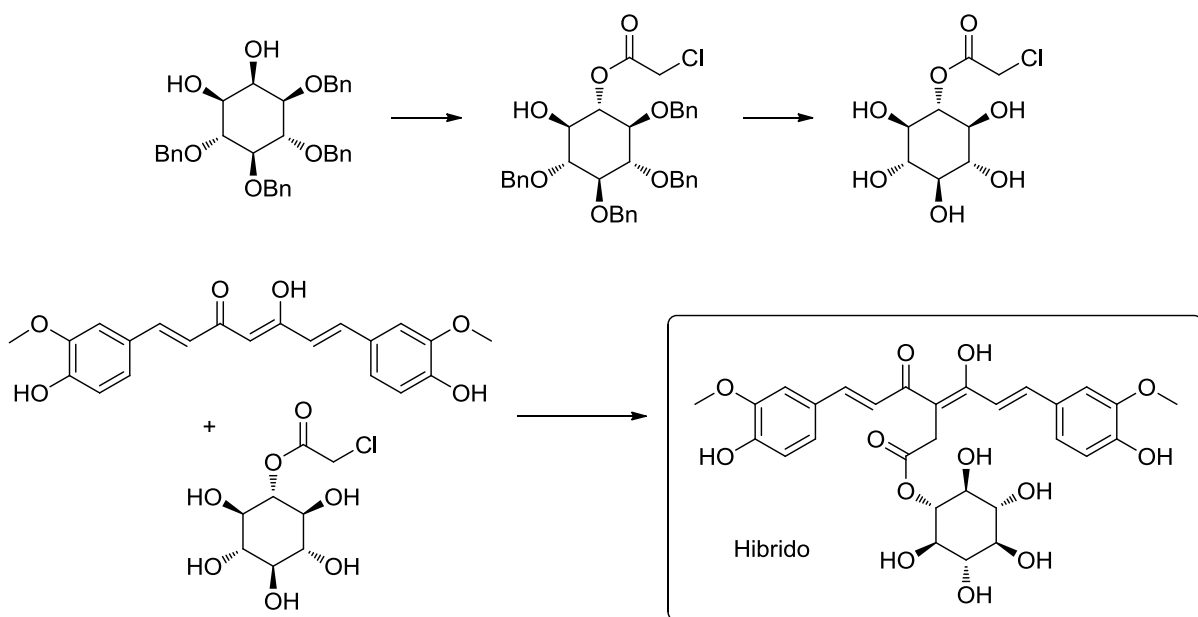


RIVERO-JEREZ, Paula Sofia. **Study aiming at the synthesis and evaluation of a curcumin-inositol hybrid as an inhibitor of β -amyloid protein aggregation.** 2016. 73 p. MSc Dissertation in Chemistry – State University of Londrina, Londrina, 2016.

ABSTRACT

The formation of plaques of β -amyloid peptide ($A\beta$) in the brain is accepted as the primary cause of Alzheimer's disease (AD). The use of inhibitors of $A\beta$ aggregation is one of the most promising approaches for the prevention and treatment of AD. Curcumin and the *scyllo*-inositol are recognized due to its amiloydogenic properties into the context of AD therapy. Nonetheless, the development of both of them isolated have due to the low solubility/stability in water and to the weak inhibitory potency, respectively. Considering the potent activity of curcumin against $A\beta$ peptide aggregation and high solubility of *scyllo*-inositol, the synthesis of covalent hybrids, built by these structural cores combined becomes an inviting approach towards the development of new anti-amyloidogenic agents with improved pharmacological properties. Therefore, we propose the synthesis of a *scyllo*-inositol-curcumina hybride compound with potential to be used as an anti-Alzheimer agent. For this purpose, in this study the synthesis of a novel derivative of *scyllo*-inositol, the inositol chloroacetate, to be used as an alkylating agent of curcumin was successfully developed using a Mitsunobu reaction in the presence of chloroacetic acid as the key step. Despite the low efficiency of inositol chloroacetate as the alkylating of curcumin, the results obtained in this study, particularly the optimization of the Mitsunobu reaction makes accessible the obtainment of analogous compounds that may have greater reactivity in the curcumin alkylation step.

Keywords: Alzheimer. β -amyloid. Curcumin. Inositol.



LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Mecanismo de formação do A β a partir das clivagens sequenciais da proteína precursora amiloide (APP)- cascata β -amiloide.....	14
Figura 2 -	Agregação do a β a) processo de fibrilação b) processo de oligomerização.....	15
Figura 3 -	Drogas aprovadas para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer.....	16
Figura 4 -	Estrutura química de alguns compostos comprovadamente capazes de inibir a agregação do peptídeo A β	17
Figura 5 -	Seletividade da reação de Mitsunobu: ataque nucleofílico desfavorável em c ₁	34

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de derivados do scyllo-inositol descrito por Chung et al., 1999.	19
Esquema 2 - Alquilação da curcumina por Shih et al. (2013).....	19
Esquema 3 - Análise retrossintética da síntese do híbrido curcumina/inositol 3	20
Esquema 4 - Proposta de síntese do híbrido curcumina/inositol 3.....	30
Esquema 5 - Síntese do derivado do <i>scyllo</i> -inositol 9	31
Esquema 6 - Síntese do DL-1,2- <i>o</i> -isopropilideno- <i>myo</i> -inositol (5)	31
Esquema 7 - Síntese do DL- <i>o</i> -1,4,5,6-tetra- <i>o</i> -benzil-2,3-isopropilideno- <i>myo</i> -inositol (6)	32
Esquema 8 - Síntese do dl-1,4,5,6-tetra- <i>o</i> -benzil- <i>myo</i> -inositol (7)	33
Esquema 9 - Reação de Mitsunobu para obtenção do éster 8b	33
Esquema 10 - Mecanismo da reação de mitsunobu usando DIAD e o diol 7 como reagentes	34
Esquema 11 - Proposta de mecanismo geral de ciclização competitiva da betaína	35
Esquema 12 - Desproteção de grupos benzilas para obtenção do éster 9	37
Esquema 13 - Proteção de grupos fenilas para obtenção de 10a.....	38
Esquema 14 - Mecanismo de sililação com imidazol	39
Esquema 15 - Esterificação do ácido cloroacético para formação do éster modelo 11	39
Esquema 16 - Produtos obtidos na alquilação modelo da curcumina 10a.....	40
Esquema 17 - Proteção da curcumina com DHP	41
Esquema 18 - Tentativa de alquilação do composto 14.....	42
Esquema 19 - Proposta de síntese do derivado bromado do <i>scyllo</i> -inositol	44
Esquema 20 - Nova proposta para alquilação do composto 14	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β	β -Amilóide
APP	Proteína Precursora Amiloide
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
DMP	2,2-Dimetoxipropano
EtOH	Álcool etílico
Et ₂ O	Éter etílico
MeOH	Álcool metílico
AcOEt	Acetato de etila
DMF	Dimetilformamida
AcOH	Ácido acético
BzOH	Ácido benzoico
TMS	Trimetilsilano
TEA	Trietilamina
DHP	Diidropirano
THP	Tetraidropirano
TBDMSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilano
PPh ₃	Trifenilfosfina
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
ADDM	Azodicarbonildimorfólida
CC	Cromatografia de Coluna
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
UV	Ultravioleta
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
PPTS	<i>p</i> -Toluenossulfonato de piridínio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	O MAL DE ALZHEIMER	12
1.1.1	Hipótese da Cascata Amiloide	13
1.2	VIAS TERAPEUTICAS CONTRA O MAL DE ALZHEIMER	15
1.2.1	Prevenção da Agregação do A β	16
1.2.2	Atividade Inibitória da Agregação da Curcumina e do <i>Scyllo</i> - Inositol	17
1.3	DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS HÍBRIDAS CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDORES DA AGREGAÇÃO DO PEPTÍDEO A β	18
2	OBJETIVOS	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3	MATERIAS E MÉTODOS	22
3.1	MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS	22
3.2	MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO	22
3.3	GENERALIDADES DE REAGENTES E SOLVENTES	22
3.4	PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS.....	23
3.4.1	Obtenção do DL-1,2-O-isopropilideno- <i>myo</i> -inositol (5)	23
3.4.2	Obtenção do DL-O-1,4,5,6-tetra-O-benzil-2,3-isopropilideno- <i>myo</i> - inositol (6).....	23
3.4.3	Obtenção do DL-1,4,5,6-tetra-O-benzil- <i>myo</i> -inositol (7).....	24
3.4.4	Obtenção do DL-1-O-(2-cloroacetil)-2,3,4,5-tetra-O-benzil- <i>scyllo</i> - inositol (8b).....	25
3.4.5	Obtenção do DL-1-O-(2-cloroacetil)- <i>scyllo</i> -inositol (9).....	25
3.4.6	Obtenção do (1E, 6E) -1,7-bis-[3-metoxi-4-(<i>O-terc</i> - butildimetilsilil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (10a)	26
3.4.7	Obtenção do 2-cloroacetato de isopropila 11	27
3.4.8	Obtenção dos compostos (1E, 6E) -1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) -7- [3-metoxi-4-(2-etanoato de isopropil)fenil] hepta-1,6-dieno-3,5-	

	diona (12) e o (1E, 6E)-1,7-bis-[3-metoxi-4-(2-etanoato de isopropil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (13).....	28
3.4.9	Obtenção do (1E, 6E) -1,7-bis-[3-metoxi-4-(tetrahidropirano)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (14).....	29
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1	SÍNTESE DO ÉSTER DO SCYLLO-INOSITOL 9	31
4.1.1	Proteção Regioseletiva do <i>myo</i> -inositol (4). Síntese do DL-1,2- <i>o</i> -isopropilideno- <i>myo</i> -inositol (5).....	31
4.1.2	Síntese do DL- <i>O</i> - 1,4,5,6-tetra- <i>O</i> -benzil-2,3-isopropilideno- <i>myo</i> -inositol (6).....	32
4.1.3	Síntese do DL- 1,4,5,6-tetra- <i>O</i> -benzil- <i>myo</i> -inositol (7)	33
4.1.4	Síntese do DL- 1- <i>O</i> -(2-cloroacetil) -2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -benzil- <i>scyllo</i> -inositol (8b).....	33
4.1.5	Síntese do DL-1- <i>O</i> -(2-cloroacetil)- <i>scyllo</i> -inositol (9).....	36
4.2	PROTEÇÃO DAS HIDROXÍLAS FENÓLICAS DA CURCUMINA	38
4.2.1	Síntese do (1E, 6E)-1,7-bis-[3-metoxi-4-(<i>O</i> - <i>terc</i> -butildimetilsilil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (10a)	38
4.3	Investigação das condições reacionais para reação de alquilação	39
4.3.1	Síntese do 2-cloroacetato de isopropila 11	39
4.3.2	Estudos da <i>C</i> -alquilação do derivado 10a.	40
4.3.3	Síntese do (1E, 6E) -1,7- <i>bis</i> -[3-metoxi-4-(tetrahidropirano)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (14).....	41
5	PERSPECTIVAS	44
6	CONCLUSÕES	45
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 O MAL DE ALZHEIMER

O mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa altamente incapacitante caracterizada pela morte progressiva de neurônios e pelo encolhimento do cérebro, processos sempre acompanhados pelo déficit cognitivo gradativo, falhas na memória de curto prazo, perdas na linguagem e na fala, na coordenação motora e na capacidade de aprendizagem. Os danos causados pelo mal de Alzheimer são considerados irreversíveis. A doença pode afetar pessoas em qualquer idade embora seja mais comum na velhice. Estima-se que 2% dos idosos acima de 70 anos tenham o mal de Alzheimer, podendo acometer cerca de 50% das pessoas acima de 85 anos. Devido ao aumento da expectativa de vida da população, a ocorrência e a relevância do mal de Alzheimer estão aumentando. Atualmente, mais de 20 milhões de pessoas no mundo são afetadas por esta doença (Creed e Milgram, 2010; Mangialasche *et al.*, 2010).

A doença de Alzheimer é considerada uma desordem de origem complexa, onde múltiplos fatores parecem atuar. Encontra-se estreitamente associada ao acúmulo de uma proteína denominada *tau* no interior dos neurônios, formando emaranhados fibrilares, à anormalidades mitocondriais, à processos neuroinflamatórios e à redução dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (Praticò, 2005).

Embora a etiologia precisa do mal de Alzheimer ainda não seja compreendida por completo, é amplamente aceito que a acumulação do peptídeo β -amiloide ($A\beta$) no cérebro seja o fator determinante. Este fato torna o peptídeo $A\beta$ um alvo de estudo essencial para o entendimento do mecanismo patogênico da doença na busca de se desenvolver alternativas terapêuticas racionais e efetivas. Entre as principais hipóteses que tentam explicar a causa da doença, encontra-se a da cascata β -amiloide, Figura 1, apresentada de forma detalhada a seguir (Soto-Ortega *et al.*, 2011).

1.1.1 Hipótese da Cascata Amiloide

A cascata β -amiloide, descrita na década de 1990, trata-se da principal hipótese sobre a patogênese do Mal de Alzheimer. Postula-se que em níveis elevados, o peptídeo $A\beta$, resultantes da clivagem da Proteína Precursora Amiloide (APP), é altamente propenso à agregação e à formação de fibrilas que resultam em placas amiloides. A deposição destas placas no tecido cerebral está estreitamente relacionada com o desenvolvimento do mal de Alzheimer (Hardy e Higgins, 1992). Atualmente entende-se que o processo sofrido pelo peptídeo $A\beta$ uma vez liberado no espaço extracelular é dinâmico e complexo e as alterações neuronais que resultam da doença são provocadas não apenas pela deposição de fibrilas (ou placas senis), mas também de outras formas intermediárias de agregados do peptídeo $A\beta$ (Selkoe, 1999).

A proteína APP é uma glicoproteína expressa em membranas neuronais cuja função fisiológica ainda não está totalmente elucidada. Roedores inoculados com a proteína APP modificada evidenciam perda de memória espacial e baixa capacidade sináptica. Estes estudos indicam que a proteína APP está criticamente relacionada com o desenvolvimento do cérebro, mas não se tem informação do papel específico que esta desempenha. Sua digestão por meio de enzimas proteolíticas (β e γ -secretases) dá origem ao peptídeo $A\beta$. A clivagem ocorre extracelularmente pela β -secretase produzindo um fragmento extracelular solúvel e um fragmento na membrana celular denominado C99. Subsequentemente, a clivagem do C99 pela γ -secretase libera o fragmento intracelular da proteína APP e gera os peptídeos hidrofóbicos $A\beta_{40}$ ou $A\beta_{42}$, formados por uma cadeia de 40 ou 42 aminoácidos, respectivamente. Em contraste, uma clivagem inicial do APP pela α -secretase, previne a formação do $A\beta$ (Figura 1, Zinser, Hartmann e Grimm, 2007)

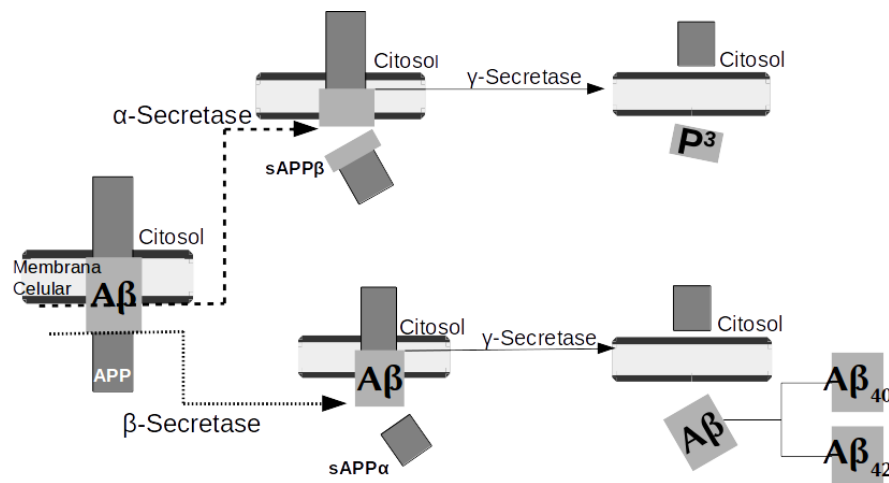


Figura 1. Mecanismo de formação do A β a partir das clivagens sequenciais da Proteína Precursora Amiloide (APP) - Cascata β -amiloide

Ao serem liberados no meio extracelular nas suas formas monoméricas solúveis, os peptídeos A β ₄₀ ou A β ₄₂, apresentam uma estrutura conformacionalmente aleatória e inócua. Fatores como, a interação com membranas lipídicas ou com certos metais, parecem ser capazes de induzir uma dobra na sequência primária tornando-os suscetíveis a agregação (Banerjee, 2014), podendo ter dois destinos: (A) Sofrer um processo sequencial de agregação denominado fibrilação, onde se formam espécies oligoméricas solúveis, que se agregam formando protofibrilas precursoras das fibrilas insolúveis que, a sua vez, se depositam formando placas senis; (B) alternativamente, os peptídeos A β monoméricos podem formar oligômeros que não evoluem para fibrilas (Figura 2) (Pimplikar, 2009; Selkoe, 1999).

As espécies oligoméricas, mesmo na ausência de placas senis, também mostraram afetar as funções cognitivas intervindo na plasticidade sináptica, um dos mecanismos celulares de aprendizagem e memória (Viola *et al.*, 2008; Lacor *et al.*, 2007; Oddo *et al.*, 2006).

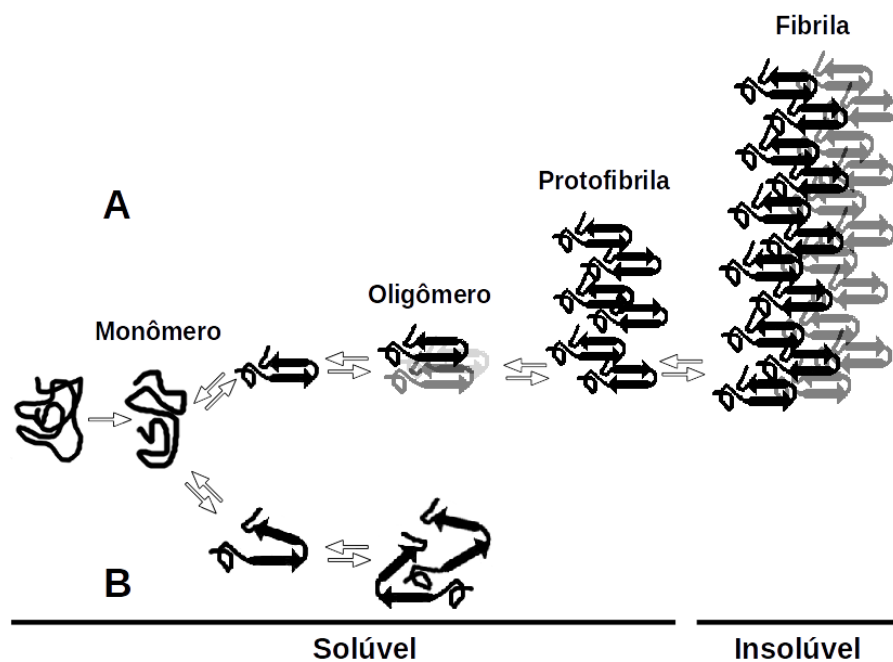


Figura 2. Agregação do A β A) Processo de Fibrilação B) Processo de Oligomerização

1.2 VIAS TERAPEUTICAS CONTRA O MAL DE ALZHEIMER

Intervenções que modificam a atividade de uma das três enzimas proteolíticas que processam a proteína APP, têm sido desenvolvidas como alternativas terapêuticas que inibem a liberação dos peptídeos A β , de modo a prevenir a formação de placas senis e/ou outras espécies oligoméricas (Salomone *et al.*, 2012).

Porém, uma redução dos níveis de β ou γ -secretase, ou uma regulação da α -secretase podem conduzir a efeitos colaterais (Salomone *et al.*, 2012), entre estes, redução de peso cerebral, déficit cognitivo, redução a longo prazo da densidade de marcadores sinápticos (Dawson *et al.*, 1999; Magara *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 1994; Koch, von *et al.*, 1997; Zheng *et al.*, 1995). Com base nisto, outros métodos promissores para combater o mal de Alzheimer incluem o emprego de compostos que previnem a liberação de peptídeo A β dentro do sistema nervoso central ou que sejam capazes de inibir a agregação do peptídeo A β (Salomone *et al.*, 2012).

1.2.1 Prevenção da Agregação do A β

Apesar dos incentivos e investimentos em pesquisas, até o momento, não há nenhum medicamento disponível, ou sob avaliação, que seja capaz de curar o mal de Alzheimer. Os tratamentos existentes apenas diminuem os seus sintomas. Atualmente, há 5 fármacos disponíveis no mercado para este propósito: donepezil (Aricept; Pfizer), rivastigmina (Exelon; Novartis), galantamina (Razadyne; Johnson&Johnson), tacrina (Cognex; First Horizon Pharmaceuticals) e memantina (Heimer; Anvisa), que são inibidores de acetilcolinesterases (Figura 3). Estas drogas geram bons resultados no tratamento de sintomas, principalmente por curtos períodos de tempo, sem participar no mecanismo patogênico da doença (Mangialasche *et al.*, 2010; Melnikova, 2007).

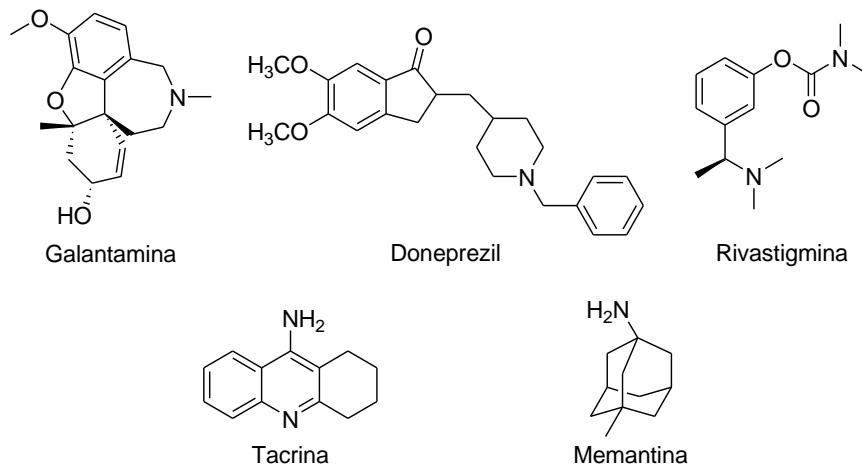


Figura 3. Drogas aprovadas para o tratamento sintomático do Mal de Alzheimer

Possivelmente, uma das linhas de pesquisa mais promissoras é orientada na prevenção da agregação de A β em oligômeros solúveis de alto peso molecular, ou protofibrilas. Muitas destas drogas são pequenas moléculas, incluindo o, o galato de epigallocatequina, o ácido ferúlico, o estilbenzeno, o resveratrol, a curcumina (1) e o scyllo-inositol (2) (Figura 4), dentre outros, como anti-inflamatórios não esteroidais e canabinóides (Lee *et al.*, 2012).

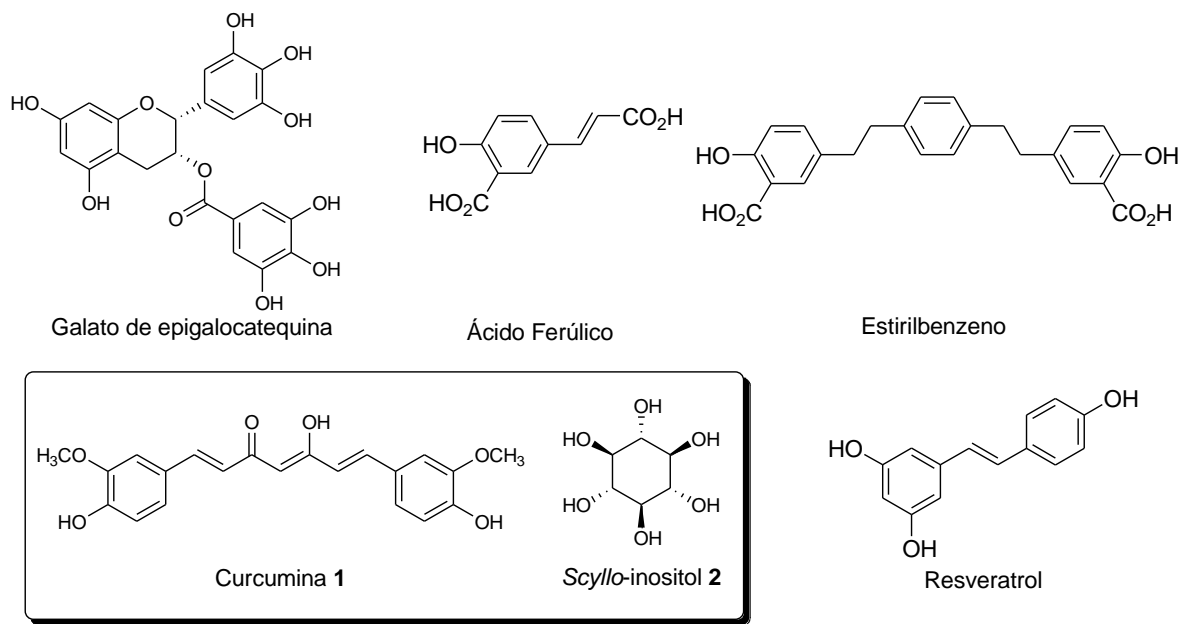


Figura 4. Estrutura química de alguns compostos comprovadamente capazes de inibir a agregação do peptídeo A β

1.2.2 Atividade Inibitória da Agregação da Curcumina e do Scyllo-Inositol

A curcumina (**1**, Figura 4) é um componente abundante em condimentos bastante consumidos na Ásia, obtido de *Curcuma longa*. Diferentes estudos demonstraram diversas propriedades medicinais da curcumina, trata-se de um potencial agente anti-inflamatório (Brouet e Ohshima, 1995), antioxidante (Sharma, 1976) e neuroprotetor (Wang *et al.*, 2005; Agrawal *et al.*, 2010). Por outro lado, estudos *in vitro* demonstram que a curcumina, além de promover desagregação das placas e de fibrilas amiloides, interage diretamente com oligômeros de A β de baixo peso molecular, retardando sua agregação e prevenindo a formação de oligômeros de alto peso molecular (protofibrilas solúveis) e fibrilas (insolúveis) (Ono *et al.*, 2004). Do mesmo modo, estudos *in vivo* feitos com roedores previamente inoculados com quantidades representativas de placas A β no cérebro, mostraram que a curcumina, administrada por via intravenosa, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica, apresentando capacidade de reduzir novas acumulações do peptídeo A β assim como placas previamente depositadas (Yang *et al.*, 2005; Garcia-Alloza *et al.*, 2007).

Entretanto, vários fatores dificultam a aplicação terapêutica da curcumina como agente anti-Alzheimer, especialmente sua baixa biodisponibilidade, baixa estabilidade e baixa solubilidade em água (Shi *et al.*, 2007).

Por outro lado, o *scyllo*-inositol (2, Figura 4) é um cicloexano hexol de ocorrência natural, que se encontra em fase II de triagem clínica contra mal de Alzheimer (Creed e Milgram, 2010; Yiannopoulou e Papageorgiou, 2013; Tanaka, Takenaka e Yoshida, 2015).

Resultados de testes *in vitro* mostram que o *scyllo*-inositol incubado com culturas de neurônios humanos interage com oligômeros de A β de baixo peso molecular, formando um complexo que impede a evolução da agregação do peptídeo A β em placas senis. Em estudos *in vivo* com roedores, doses de *scyllo*-inositol administradas oralmente diminuíram a quantidade de placas, e levaram a um expressivo aumento de espécies monoméricas (133%), havendo melhora das funções cognitivas (Townsend *et al.*, 2006; McLaurin *et al.*, 2006). Estes efeitos terapêuticos foram observados tanto em ratos que começaram a desenvolver a doença, como naqueles que encontravam-se em um estágio avançado, sugerindo que o *scyllo*-inositol penetra facilmente na barreira hematoencefálica e atua prevenindo a formação de placas e interagindo com as fibras pré-formadas (Nitz *et al.*, 2008; McLaurin, 2000).

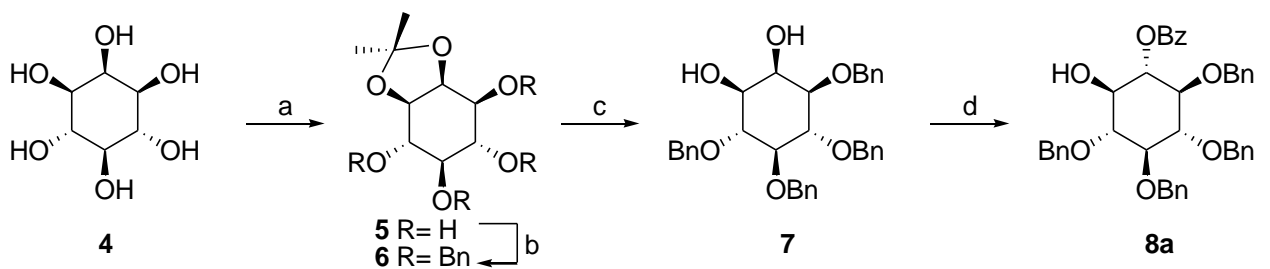
Existem 12 inositóis esteroisoméricos explorados por sua habilidade em inibir a formação de fibras do peptídeo A β , e dentre eles, o *scyllo*-inositol se manteve como o composto mais potente (Sun *et al.*, 2008). No entanto, sua atividade inibitória da agregação do peptídeo A β em pacientes, mostrou-se moderada e altas doses resultaram em importantes efeitos colaterais (Tanaka, Takenaka e Yoshida, 2015).

1.3 DESENVOLVIMENTO DE ESTRUTURAS HÍBRIDAS CURCUMINA-INOSITOL COMO INIBIDORES DA AGREGAÇÃO DO PEPTÍDEO A β

O desenvolvimento de estruturas híbridas covalentes compostas por fragmentos estruturais de duas ou mais diferentes substâncias bioativas é uma abordagem já consagrada em química medicinal, que visa a obtenção de novas drogas com possível efeito sinérgico. Desta forma, considerando a biodisponibilidade e a potente atividade antiamiloidogênica da curcumina assim como a alta solubilidade

em água do *scyllo*-inositol, composto que também exibe índices de inibição da agregação do peptídeo A β , o desenvolvimento de híbridos curcumina/*scyllo*-inositol parece ser uma interessante linha de estudos que se mantém inexplorada.

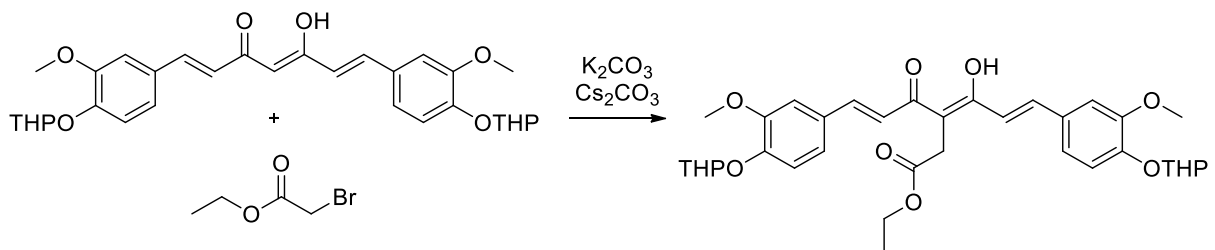
Metodologias para a obtenção do *scyllo*-inositol foram desenvolvidas (Chung *et al.*, 1999), descreveram a preparação do *scyllo*-inositol e de derivados, partindo do seu diastereoisômero, comercialmente mais acessível, o *myo*-inositol (**4**), fazendo uso de reação de Mitsunobu envolvendo o ácido benzoico como nucleófilo (Esquema 1).



a. (i) DMP, *p*-TSA, DMSO; (ii) EtOH/Et₂O (1/5); (iii) TEA; b. NaH, BnBr; DMF. c. 80% AcOH_{aq}.
d. PPh₃, DEAD, BzOH

Esquema 1. Síntese de derivados do *scyllo*-inositol descrito por Chung *et al.*, 1999.

Por outro lado, investigações prévias (Shih *et al.*, 2013) mostraram uma metodologia de alquilação da curcumina, com seus grupos fenólicos previamente protegidos, no carbono α à ambas carbonilas, a partir de um brometo de alquila, como mostrado no Esquema 2.

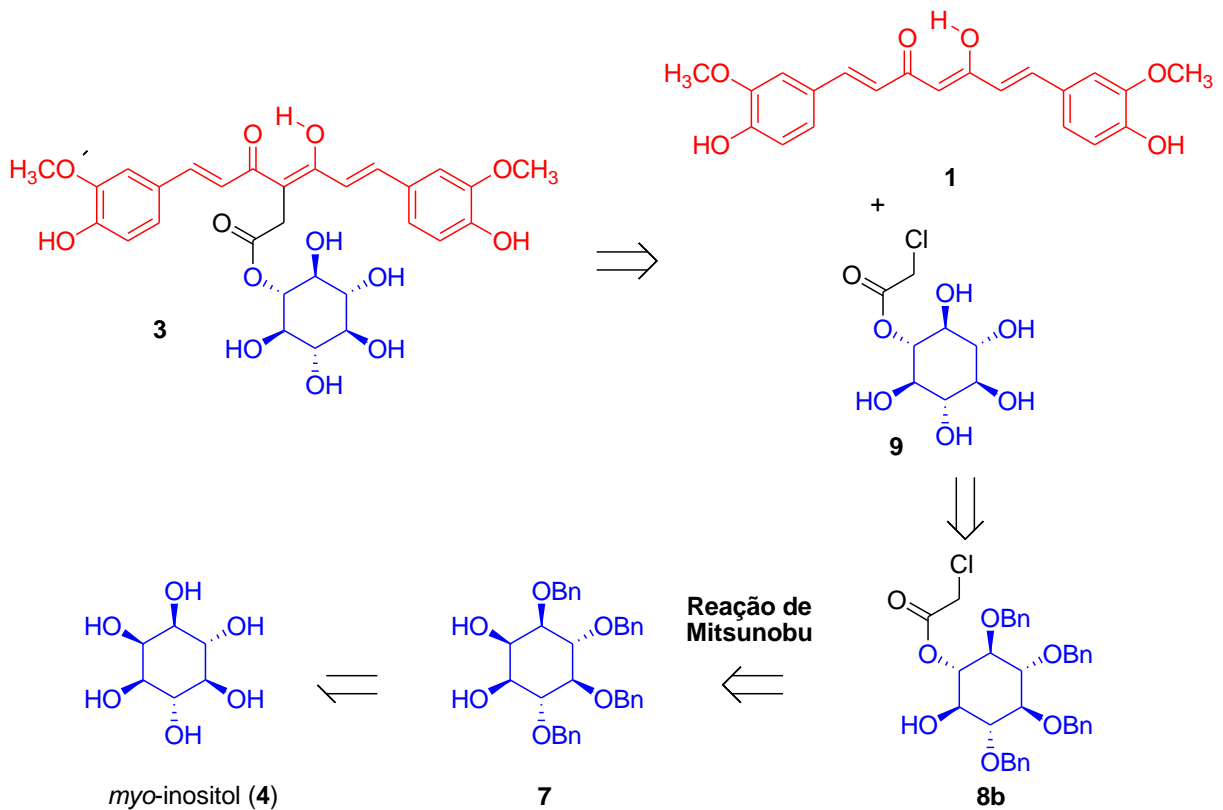


Esquema 2. Alquilação da curcumina por Shih *et al.* (2013)

Assim, baseados nos estudos supracitados, uma estratégia sintética promissora para a obtenção do híbrido **3**, consiste na reação de acoplamento entre a

curcumina (**1**) e o éster do *scyllo*-inositol **9**, que por sua vez, poderia ser obtido a partir do derivado tetrabenzilado **8b**. Subsequentemente, **8b** resultaria de uma reação de Mitsunobu entre o ácido cloroacético e o diol **7**, conduzindo a inversão de configuração do centro estereogênico em C₂. Esta etapa crucial desta proposta de síntese, é sustentada por um estudo prévio relatado por Saïah, Bessodes e Antonakis (1992), onde o ácido cloroacético foi usado como nucleófilo em reações de Mitsunobu com álcoois estericamente impedidos.

Como foi mencionado acima, **7** é produto de uma série de reações de proteção de grupos funcionais, sofridas pelo seu precursor o *myo*-inositol (**4**), descrito por Chung *et al.* (1999) (Esquema 3).



Esquema 3. Análise retrossintética da síntese do híbrido curcumina/inositol **3**

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolvimento de um inibidor da agregação do peptídeo β -amiloide com potencial para a terapia contra o mal de Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obtenção de um novo derivado do *scyllo*-inositol em uma rota de síntese de cinco etapas a partir do *myo*-inositol para ser empregado em uma reação de C-alkilação da curcumina.

Síntese de um híbrido curcumina/*scyllo*-inositol a partir de uma reação de alquilação do núcleo curcumínico com um derivado ester do *scyllo*-inositol.

3 MATERIAS E MÉTODOS

3.1 MÉTODOS CROMATOGRÁFICOS

As reações foram monitoradas por cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD, Alugram®, sílica gel 60 mesh), reveladas em luz UV (254 nm, 366 nm), solução de vanilina sulfúrica, solução de permanganato de potássio ou solução de ácido fosfomolibdico.

Os procedimentos de purificação por cromatografia de adsorção em coluna (CC) foram realizados usando-se sílica gel 70-230 mesh (60A) ou 230-400 mesh (sílica *flash*) (Merck®) como fase estacionaria.

3.2 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

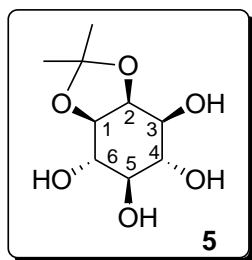
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 400,13 MHz), de carbono 13 (RMN de ^{13}C , 100,61 MHz) e os mapas de correlação homo- e heteronucleares (COSY, HSQC e HMBC) foram adquiridos em um espectrômetro Bruker Advance III operando com uma sonda multinuclear de 5 mm (BBI) a 298 K, do Laboratório de Multiusuários de Espectroscopia (LabSpec) da Universidade Estadual de Londrina. Cada espectro de RMN foi calibrado em relação a picos do TMS (δH , 0,00) ou CDCl_3 (δH , 7,26; δC , 77,36). A multiplicidade dos sinais de ^1H RMN foram denotadas como simpleto (s), duplete (d), tripleto (t), quarteto (q), quinteto (qui), sexteto (sex), septeto (sep), duplo duplete (dd) e múltiplo (m), enquanto que as respectivas constantes de acoplamento (J) foram expressadas em hertz (Hz).

3.3 GENERALIDADES DE REAGENTES E SOLVENTES

Os solventes foram previamente purificados e secos, quando necessário, seguindo métodos de purificação descritos por Armarego e Chai (2003). Todas as reações exceto, de hidrólise e de desbenzilação, foram conduzidas sob atmosfera inerte de nitrogênio (N_2) ou de argônio (Ar). Reagentes foram adquiridos da Sigma Aldrich e usados como recebidos.

3.4 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

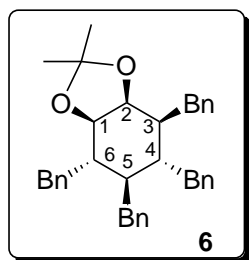
3.4.1 Obtenção do DL-1,2-O-isopropilideno-*myo*-inositol (**5**)



A uma solução do *myo*-inositol (1,0 g; 5,6 mmol) em dimetilsulfóxido seco (3,2 mL) adicionou-se ácido *p*-toluenossulfônico (0,01 g; 6 μ mol) e 2,2-dimetoxipropano (1,6 mL; 13,0 mmol). A mistura permaneceu sob agitação constante por 30 min. a 90 °C. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional a 20 °C e adicionou-se EtOH (4 mL) e Et₂O (20 mL). Após agitação constante por duas horas nesta temperatura, adicionou-se Et₃N (0,2 mL) à suspensão. A agitação magnética foi mantida por quatro horas adicionais a temperatura de 20 °C. Após ser deixada por 12 horas a temperatura ambiente sob agitação, a suspensão foi filtrada a vácuo, sendo o sólido recolhido, lavado com MeOH/Hexano 1:5. O resíduo resultante foi recristalizado de EtOH (50 mL) fornecendo **5** como um sólido branco (715,1 mg; 58%). Esta metodologia foi descrita por Chung *et al.* (1999).

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 4,49 (1H; t; *J* 4,6; H-2), 4,07 (1H; dd; *J* 4,6; *J* 7,8; H-1), 3,86 (1H; dd; *J* 4,6 *J* 9,8; H-3), 3,63 (1H; t; *J* 9,8; H-4), 3,59 (1H; dd; *J* 7,8, *J* 10,2; H-6), 3,27 (1H; dd; *J* 10,2; *J* 9,8; H-5), 1,54 (3H; s; CH₃), 1,40 (3H; s; CH₃).

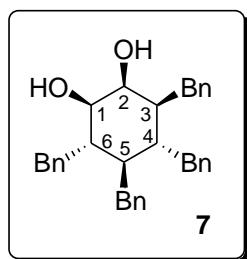
3.4.2 Obtenção do DL-O-1,4,5,6-tetra-O-benzil-2,3-isopropilideno-*myo*-inositol (**6**)



Em um balão de fundo redondo adicionou-se o composto **5** (0,40 g; 1,80 mmol) e NaH (0,69 g; 28,93 mmol) em DMF seca (20 mL). A suspensão foi colocada em banho de gelo e, então, adicionou-se BnBr (2,18 mL; 18,34 mmol) sob agitação constante. Após 30 min, a mistura foi deixada à temperatura ambiente e agitada durante 20 h. A mistura foi diluída com AcOEt (10 mL) e sequencialmente lavada com água e com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/AcOEt 1:10), fornecendo o composto **6** (901,7 mg; 97 %) como um óleo amarelo. Esta metodologia foi descrita por Chung *et al.* (1999).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,41- 7,23 (20H; m; H-Ar), 4,80-4,40 (8H; m; H-Bn), 4,27 (1H; dd; J 3,9 J 5,7; H-2), 4,11 (1H; dd; J 6,8 J 5,7; H-1), 3,94 (1H; t; J 8,7, H-4), 3,79 (1H; dd; J 6,8 J 9,4; H-6), 3,70 (1H; dd; J 3,9 J 8,7; H-3), 3,42 (1H; dd; J 9,4 J 8,7; H-5), 1,51 (3H; s; CH_3), 1,36 (3H; s; CH_3).

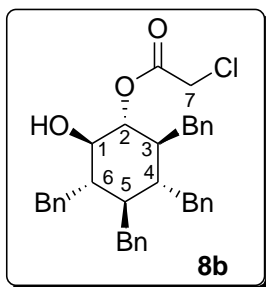
3.4.3 Obtenção do DL-1,4,5,6-tetra-O-benzil-*myo*-inositol (**7**)



Em um balão de fundo redondo, uma solução do composto **6** (3,8 g; 6,5 mmol) em (65,1 mL) de ácido cloroacético (80% m/v) foi agitada durante 4 h a 100 °C. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo sólido obtido foi recristalizado (hexano/AcOEt 2:1), fornecendo o produto **7** (2,76 g; 79%) como um sólido branco. Esta metodologia foi descrita por Chung *et al.* (1999).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,36- 7,26 (20H; m; H-Ar), 4,83 (8H; m; H-Bn), 4,20 (1H; t; J 2,8; H-2), 3,97 (1H; t; J 9,5; H-4), 3,84 (1H; t; J 9,5; H-6), 3,51-3,43 (3H; m; H-1; H-3; H-5), 2,54 (1H; s; OH), 2,46 (1H; s; OH).

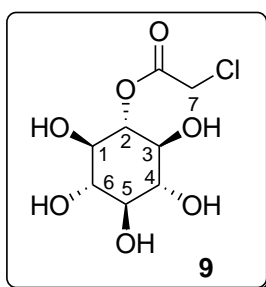
3.4.4 Obtenção do DL-1-O-(2-cloroacetil)-2,3,4,5-tetra-O-benzil-scyll α -inositol (**8b**)



A uma solução de **7** (400 mg, 0,74 mmol) em tolueno seco (16 mL) foi adicionado trifenilfosfina (388 mg, 1,48 mmol) e ácido cloroacético (140 mg, 1,48 mmol). Logo após, foi adicionado gota a gota, durante 10 minutos, azodicarboxilato de diisopropila (DIAD, 300 mg, 1,476 mmol). A mistura reacional foi aquecida até 85 °C e mantida sob agitação durante uma hora. Após o termino da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna *flash* (MeOH/diclorometano 1%), fornecendo o composto **8b** (235 g, 52%) como um sólido branco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,32- 7,23 (20H; m; Ar), 5,06 (1H; t; J 9,5; H-2), 4,96- 4,83 (6H; m; H-Bn), 4,73 (1H; d; J 11,3; H-Bn), 4,64 (1H; d; J 11,3; H-Bn), 3,90 (1H; d; J 14,8; H-7), 3,76 (1H; d; J 14,8; H-7), 3,66 (1H; t; J 9,5), 3,60- 3,54 (3H; m), 3,45 (1H; t; J 9,5), 2,35 (1H; s; OH), **RMN de ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ : 167,11 (C=O); 138,45-128,12 (C-Ar); 83,34; 82,88; 82,55; 80,69 (H-inositol); 76,37-75,94 (C-Bn); 76,05 (C-2); 72,37 (C-Inositol); 41,01 (C-7).

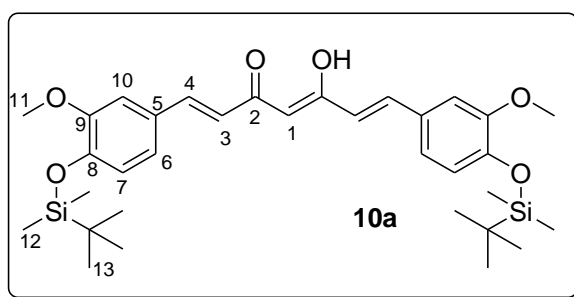
3.4.5 Obtenção do DL-1-O-(2-cloroacetil)-scyll α -inositol (**9**)



Uma solução de NaBrO₃ (0,220 g, 1,461 mmol) em água (1,4 mL) foi adicionada, sob agitação, a uma solução do composto **8b** (0,1 g; 0,162 mmol) em AcOEt (2,5 mL). Em seguida, uma solução de Na₂S₂O₄ (grau de pureza 84%, 0,260 g, 1,296 mmol) em água (3,6 mL) foi adicionada lentamente, durante aproximadamente dez minutos. A reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 17 horas. Foram adicionados 5,2 mL de solução de Na₂S₂O₃ 10% m/v. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido a CC (H₂O/CH₃CN 1:9), para retirar-se a maior parte de produtos inorgânicos. Posteriormente, o produto obtido da coluna foi lavado com várias frações de AcOEt. Após isso, a fase aquosa foi liofilizada. Uma purificação por CLAE (cromatografia de alta eficiência por exclusão de tamanho, Shodex®, GS-310P, água) forneceu o composto **9** (19 mg, 46,4 %) em um tempo de retenção entre 38 e 40 minutos, correspondente ao terceiro pico de absorção no cromatograma, como um sólido branco.

RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 4,95 (1H; t; *J* 9,7; H-2), 4,09 (2H; s; H-7), 3,65 (2H; t; *J* 9,4; H-1; H-3), 3,53-3,46 (3H; m; H-4; H-5; H-6), **RMN de ¹³C** (400 MHz, D₂O) δ: 170,96 (C=O); 77,24 (C-2); 73,42 (C-5); 73,15 (C-6; C-4); 71,46 (C-3, C-1); 36,60 (C-7).

3.4.6 Obtenção do (1*E*, 6*E*) -1,7-bis-[3-metoxi-4-(*O*-*tert*-butildimetilsilil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**10a**)

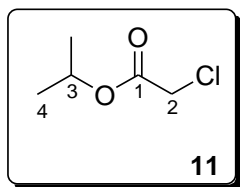


Imidazol (0,33 g, 4,88 mmol) e cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCl; 0,46 g; 3,05 mmol) foram adicionados a uma solução de curcumina (**1**; 0,45 g; 1,22 mmol) em DMF seca (21,9 mL). A mistura de reação foi agitada a

temperatura ambiente por 1,5 horas. Após o término da reação, a mistura reacional foi diluída com Et₂O e lavada com uma solução saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (sílica *flash*, hexano/AcOEt 3:7), fornecendo o composto **10a** (177 mg, 39,8 %) como um sólido vermelho.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,59 (2H; d; *J* 15,69; H-4), 7,06 (4H; m; H-Ar), 6,86 (2H; d; *J* 7,66; H-Ar), 6,49 (2H; d; *J* 15,69; H-3), 5,81 (1H; s; H-1), 3,85 (6H; s; H-11), 1,00 (18H; s; H-13), 0,18 (12H; s; H-12),

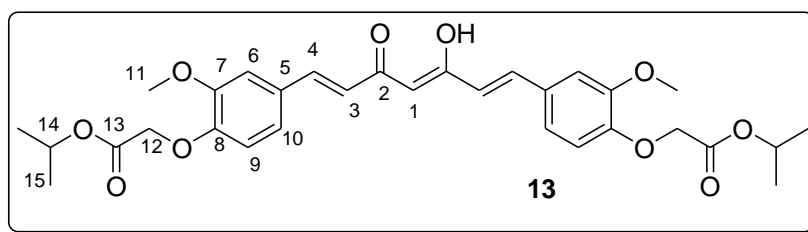
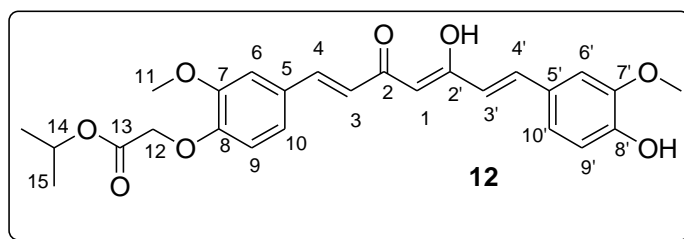
3.4.7 Obtenção do 2-cloroacetato de isopropila **11**



A uma solução de ácido cloroacético (2,0 g; 21,16 mmol) em álcool isopropílico (92,3 mL; 1214 mmol) foi adicionado gota a gota cloreto de tionila (1,88 mL; 26,02 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante 4 horas. Após este período, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida até aproximadamente 15 g do peso bruto, dissolvida em água e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, secado com Na₂SO₄ e então, o solvente foi evaporado a vácuo para fornecer o composto **11** (281,8 mg; 10%) como um líquido translúcido.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,09 (1H; sep; H-3), 4,04 (2H; s; H-2), 1,29 (6H; d; H-4).

3.4.8 Obtenção dos compostos (1E, 6E) -1-(4-hidroxi-3-metoxifenil) -7-[3-metoxi-4-(2-etanoato de isopropil)fenil] hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**12**) e o (1E, 6E)-1,7-bis-[3-metoxi-4-(2-etanoato de isopropil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**13**)

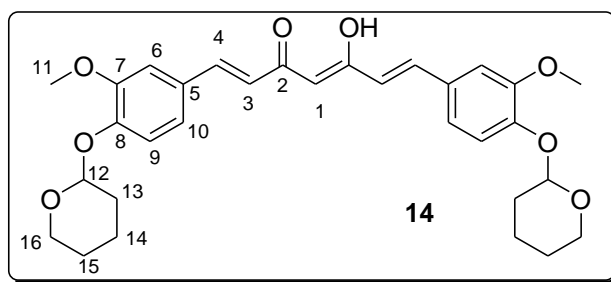


Em um balão fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o composto **10** (0,11 g; 0,20 mmol) foi solubilizado em DMF seco (0,40 mL). Consecutivamente, foram adicionados carbonato de potássio (0,03 g, 0,23 mmol) e o éster **11** (0,03 g, 0,21 mmol). Depois, o sistema foi agitado a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi diluída com Et₂O e lavado com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ anidrido, filtrada e concentrada a pressão reduzida. Uma coluna cromatográfica flash, usando como fase móvel hexano/AcOEt (1:1), forneceu o produto **12** (8,6 mg, 9,0 %) e o produto **13** (6,1 mg; 6,4 %) ambos como sólidos alaranjados.

Curcumina mono-alkilada (12) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,60 (2H; dd; *J* 15,75 *J* 15,70; H-4; H-4'), 7,13- 7,04 (4H; m; H-10'; H-9'; H-6; H-6'), 6,90 (1H; d; *J* 8,17; H-10), 6,80 (1H; d; *J* 8,80; H-9), 6,50 (2H; dd; *J* 15,75 *J* 15,70; H-3; H-3'), 5,80 (1H; s; H-1), 5,13 (1H; sep; *J* 6,31; H-14), 4,69 (2H; s; H-12), 3,93 (6H; s; s; H-11; H-11'), 1,27 (6H; d; *J* 6,31; H-15), **RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ:** 183,7, 182,7 (C-2=O, C-2'=O); 168,1 (C-13=O); 149,7, 149,1, 147,9, 146,8 (C-7, C-7', C-8, C-8'); 140,7, 140,0 (C-4, C-4'); 129,4, 127,6 (C-5, C-5'); 122,6, 122,6 (C-3, C-3'); 122,0, 121,7 (C-9 e C-9'); 114,9, 113,6 (C-6, C-6'); 110,7, 109,7 (C-10, C-10'); 101,3 (C-1); 69,4 (C-14); 66,3 (C-12); 56,0, 55,9 (C-11, C-11'); 21,7 (C-15).

Curcumina di-alquilada (13) **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,60 (2H; dd; J 15,86 J 15,79; H-4), 7,14- 7,01 (4H; m; H-10; H-9), 6,79 (2H; d; J 8,79; H-6), 6,51 (2H; d; J 15,86 J 15,79; H-3), 5,82 (1H; s; H-1), 5,13 (2H; sep; J 6,20; H-14), 4,69 (4H; d; J 4,54; H-12), 3,94 (6H; s; H-11), 1,27 (12H; d; J 6,20; H-15), **RMN de ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ : 183,2 (C-2=O); 168,1 (C-13=O); 149,7 (C-7); 149,2 (C-8); 140,2 (C-4); 129,4 (C-5); 122,6 (C-3); 122,1 (C-9); 113,6 (C-6); 110,7 (C-10); 101,4 (C-1); 69,3 (C-14); 66,3 (C-12); 56,0 (C-11); 21,8 (C-15).

3.4.9 Obtenção do (1E, 6E) -1,7-bis-[3-metoxi-4-(tetrahidropirano)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**14**)

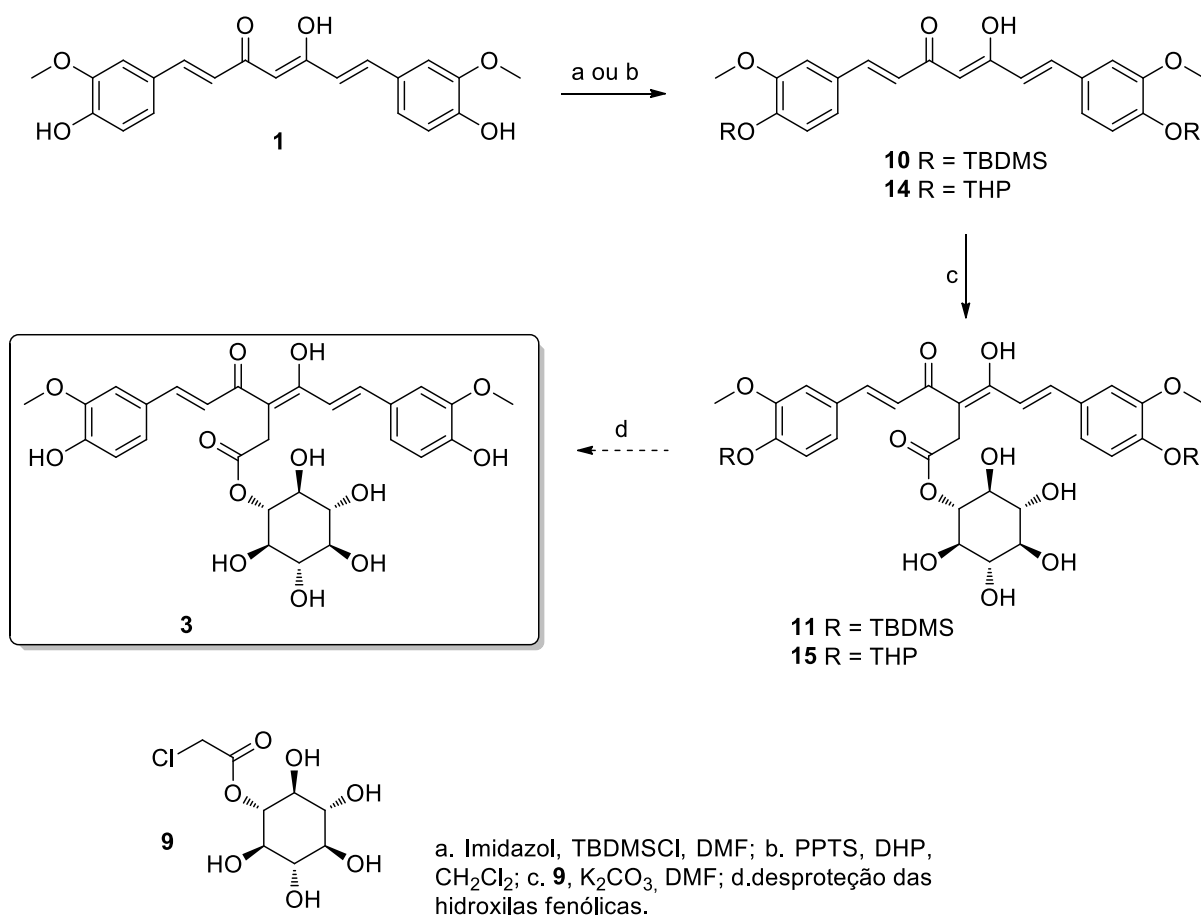


Pesou-se, em um balão de duas bocas e sob atmosfera inerte, curcumina (**1**; 0,50 g; 1,36 mmol) e, ao mesmo, adicionou-se diidropirano (2,75 mL, 30,13 mmol). A mistura foi dissolvida com uma solução de *p*-toluenossulfonato de piridina (**PPTS**; 0,03 g; 0,14 mmol) em diclorometano seco (12,4 mL). A reação foi deixada sob agitação durante 4 dias. Após este período, a mistura de reação foi diluída com diclorometano e lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 anidro e concentrada a pressão reduzida. O produto obtido foi submetido a uma purificação por cromatografia de coluna, com fase móvel AcOEt/hexano (3:7), que forneceu o produto **14** (457 mg; 63 %) como um sólido alaranjado.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,58 (2H; d; J 15,80; H-4), 7,15- 7,05 (6H; m; H-10; H-9; H-6), 6,49 (2H; d; J 15,80; H-3), 5,81 (1H; s; H-1), 5,45 (2H; t; J 3,09; H-12), 3,89 (6H; s; H-11), 2,01- 1,49 (16H; m; H-13; H-14; H-15; H-16), **RMN de ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3) δ : 183,4 (C=O); 150,38 e 148,50 (C-7 e C-8); 140,57 (CH); 129,43 (C-5); 122,54 (CH); 122,38 (CH); 117,16 (CH); 111,32 (CH); 101,4 (C-1); 97,34 (CH); 62,33 (C-13); 56,29 (CH); 30,34 (CH_2); 25,28 (CH_2); 18,84 (CH_2).

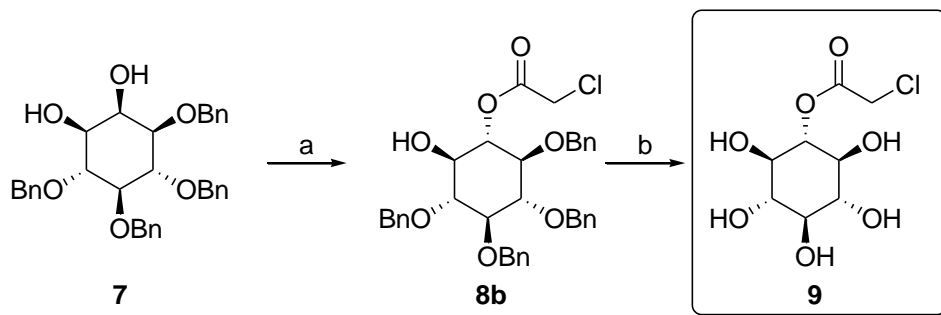
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Visando o acoplamento do inositol com a curcumina para a obtenção do híbrido de interesse (**3**), este trabalho dividiu-se em três etapas (Esquema 4): a síntese do derivado do *scyllo*-inositol **9**, a proteção de grupos fenólicos da curcumina para inibir a *O*-alquilação; o estudo da *C*-alquilação da curcumina. Estas etapas estão detalhadas nos itens a seguir.



Esquema 4. Proposta de síntese do híbrido curcumina/inositol **3**

Desse modo, a proposta de síntese para obter o éster derivado do *scyllo*-inositol (**9**) é feita em duas etapas de reação partindo do diol **7** (Esquema 5).



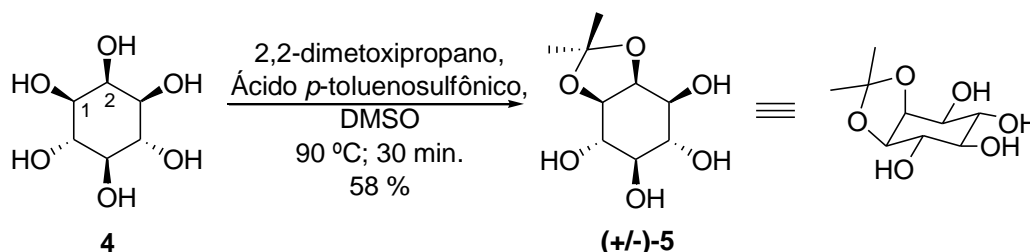
a. PPh_3 , DIAD, ácido cloroacético, tolueno; b. NaBrO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, H_2O , AcOEt

Esquema 5. Síntese do derivado do *scyllo*-inositol **9**

4.1 SÍNTESE DO ÉSTER DO SCYLLO-INOSITOL **9**

4.1.1 Proteção Regioseletiva do *myo*-inositol (**4**). Síntese do DL-1,2-*o*-isopropilideno-*myo*-inositol (**5**).

As hidroxilas *cis* nas posições C_1 e C_2 do *myo*-inositol foram regioseletivamente protegidas usando 2,2-dimetoxipropano em presença de ácido *p*-toluenosulfônico como catalisador conforme metodologia descrita por Chung (1999)(Chung *et al.*, 1999). Utilizando estas condições obteve-se o acetal (+/-)-**5** em 58 % de rendimento após purificação por recristalização (Esquema 6).



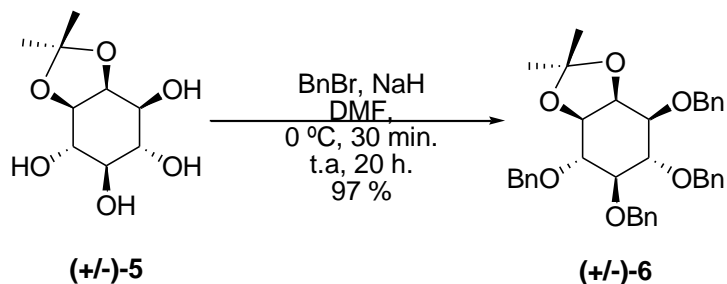
Esquema 6. Síntese do DL-1,2-*O*-isopropilideno-*myo*-inositol (**5**)

A proteção do *myo*-inositol **4** é regioseletiva, uma vez que o acetonídeo (**5**) é gerado a partir de um estado intermediário de menor energia constituído por um ciclo de 5 membros em posição *cis*.

A estrutura de **5** foi confirmada, a partir do espectro de RMN de ^1H (Anexo 1), pela presença de dois simpletos (δ 1,54 e δ 1,40) integrando para 3 hidrogênios cada um, correspondentes às metilas do grupo isopropilideno. A regioseletividade *cis* foi verificada pela constante de acoplamento $^3J_{\text{H}_1/\text{H}_2}$ característica de uma estereoquímica axial-equatorial. Estes e todos os demais sinais de RMN de ^1H do produto obtido estão consistentes com os dados descritos na literatura para o composto **5**.

4.1.2 Síntese do DL-O-1,4,5,6-tetra-O-benzil-2,3-isopropilideno-*myo*-inositol (**6**)

As hidroxilas do acetal **5**, foram protegidas utilizando brometo de benzila na presença de hidreto de sódio, resultando na formação do produto **6** em excelentes rendimentos, após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 8).

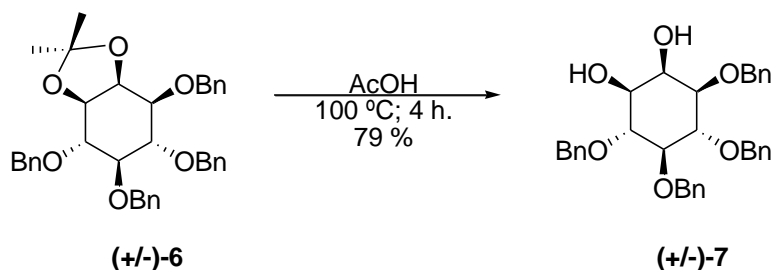


Esquema 7. Síntese do DL-O-1,4,5,6-tetra-O-benzil-2,3-isopropilideno-*myo*-inositol (**6**)

A presença de um multipeto integrando para 20 hidrogênios na região entre δ 7,41 e δ 7,23 do espectro de RMN de ^1H , assim como, 8 hidrogênios em formato de multipeto no intervalo (δ 4,80 – 4,4), correspondente aos hidrogênios aromáticos e benzílicos respectivamente, confirmaram a formação de **6**. Comparação dos dados espectroscópicos obtidos com os da literatura permitiu a caracterização inequívoca de **6**.

4.1.3 Síntese do DL- 1,4,5,6-tetra-*O*-benzil-*myo*-inositol (**7**)

O diol **7** foi obtido, após purificação por recristalização, em bons rendimentos utilizando ácido acético (Esquema 8).

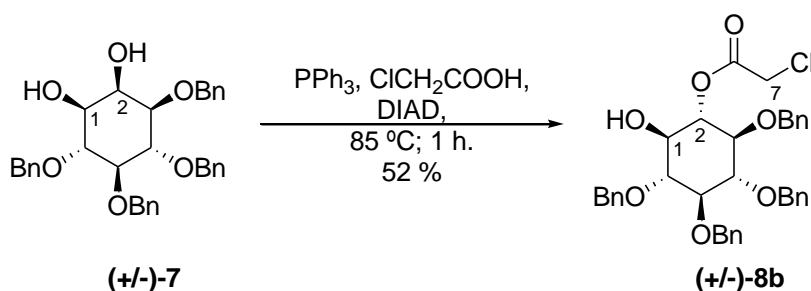


Esquema 8. Síntese do DL-1,4,5,6-tetra-*O*-benzil-*myo*-inositol (**7**)

A estrutura de **7** foi confirmada por comparação dos seus sinais de RMN de ^1H com os valores relatados na literatura (Chung *et al.*, 1999), onde destacam-se a presença de dois simpletos em δ 2,54 e δ 2,46 ppm característicos de grupos OH e a ausência de sinais de metilas.

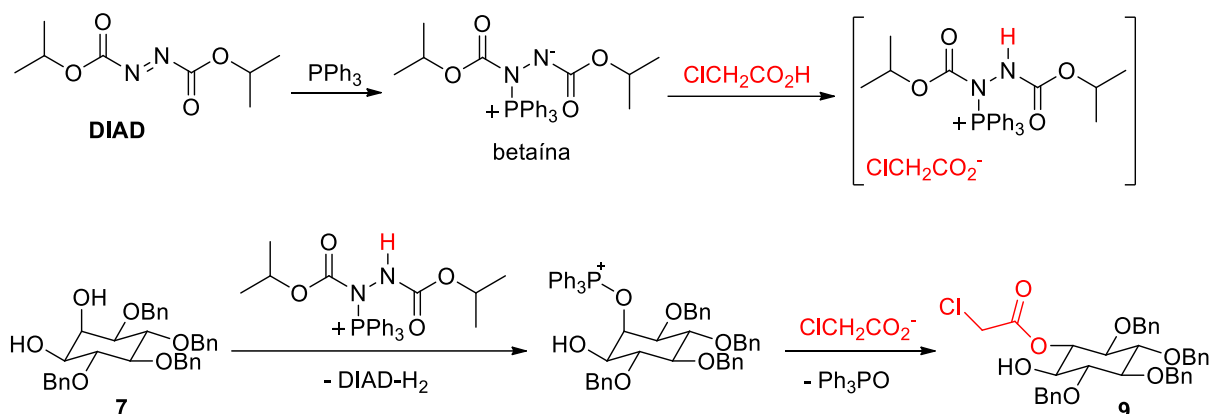
4.1.4 Síntese do DL- 1-*O*-(2-cloroacetil) -2,3,4,5-tetra-*O*-benzil-*scyllo*-inositol (**8b**)

Os resultados obtidos por Chung *et al.* (1999) para a obtenção do derivado análogo **8a** (Esquema 1) através da reação de Mitsunobu e os estudos feitos por Saïah, Bessodes e Antonakis (1992) sobre o uso de ácido cloroacético como nucleófilo em reações de Mitsunobu foram utilizados para o estabelecimento da estratégia para a síntese do éster **8b** a partir do diol vicinal **7** (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de Mitsunobu para obtenção do éster **8b**

A reação de Mitsunobu envolve a inversão de configuração do centro carbinólico hidroxilado estericamente disponível do diol **7**, a partir de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2). Em termos gerais, inicialmente, o azocomposto (diisopropilazodicarboxilato, **DIAD**) é atacado pelo par de elétrons livres da trifetilfosfina para gerar a betaína intermediária, que por sua vez, deprotona o ácido carboxílico para formar o par iônico correspondente. Conseqüentemente, um par de elétrons do oxigênio do álcool **7** ataca o fosfônio-DIAD-H, promovendo a saída do azocomposto diprotonado e gerando um novo fosfônio que sofre o ataque do íon carboxilato, formando o produto de interesse (éster) e óxido de trifetilfosfina como produto lateral de reação (Esquema 10).



Esquema 10. Mecanismo da reação de Mitsunobu usando DIAD e o diol **7** como reagentes

A substituição nucleofílica com inversão de configuração ocorre de maneira seletiva no carbono cujo substituinte está em posição axial (C_2), supostamente porque o ataque nucleofílico por parte do carboxilato pode ocorrer livre de impedimentos estéricos. Em contraste, o ataque ao carbono cujo substituinte está em posição equatorial (em C_1 , na conformação mais estável) é impedido estericamente pelos hidrogênios em posição axial (Figura 5).

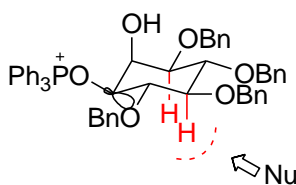
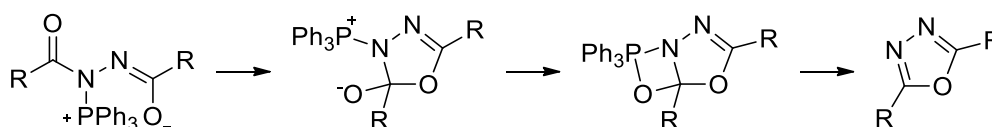


Figura 5. Seletividade da reação de Mitsunobu: ataque nucleofílico desfavorável em C_1

Os estudos de Saiah descrevem o uso de ácido cloroacético em substratos impedidos estericamente, isto é explicado pelo fato de quanto menor o pKa do ácido, maior capacidade tem a betaína em desprotoná-lo e assim diminuir a probabilidade de ocorrência de uma reação de ciclização competitiva lateral intramolecular da betaína. Desse modo, a baixa reatividade do álcool por questões estéricas não comprometem em sua totalidade o curso da reação (Esquema 13).

Por outro lado, a escolha do azocomposto é também crucial para o sucesso da reação. O uso de compostos como dietilazodicarboxilato (DEAD) ou diisopropilazodicarboxilato (DIAD) geram como produtos laterais DEAD-H₂ e DIAD-H₂, respectivamente. Entretanto, ambas as espécies dificultam a purificação do éster de interesse da mistura reacional. Baseado nisto, recentemente, têm sido relatados novos azocompostos em busca de facilitar o tratamento da mistura reacional, incluindo a azodicarbonildimorfolida (ADDM), conhecida pela alta polaridade. Desse modo, ADDM remanescente e ADDM-H₂ podem ser convenientemente removidos da mistura reacional por simples extração aquosa. No entanto a reatividade da ADDM é menor, isto implica menor capacidade de desprotonação do ácido o que resulta novamente na aparição da reação de ciclização competitiva (Esquema 11).



Esquema 11. Proposta de mecanismo geral de ciclização competitiva da betaína

Em nossos estudos, o uso do DIAD de fato foi acompanhado por sérias dificuldades de purificação cromatográfica. Por outro lado, a substituição por ADDM se mostrou inviável uma vez que não houve consumo do diol **7**. Tendo em vista estas considerações, após extensa experimentação com o emprego do DIAD, o éster **8b** pode ser obtido na sua forma pura usando cromatografia de coluna nas condições descritas detalhadamente na parte experimental (seção 3.4.4).

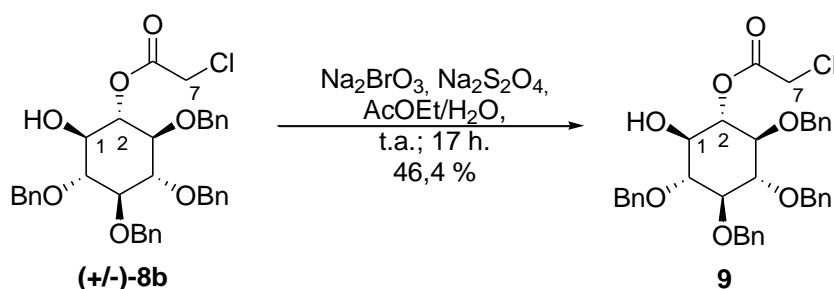
A estrutura do produto obtido foi elucidada com o uso de RMN unidimensional (1D) e bidimensional (2D). No espectro de RMN de ¹H 1D, a presença do grupo cloroacetato foi confirmada pela existência de dois dupletos (δ 3,90; J 14,8 e δ 3,76; J 14,8) correspondentes aos hidrogênios diastereotópicos H₇.

Adicionalmente, o sinal de H₂ foi observado em δ 5.06, valor consistente com o efeito de desblindagem da carboxila. O valor de acoplamento entre H₁ e H₂ (3J 9,5 Hz e 3J 9,5 Hz) característico de uma estereoquímica axial-axial confirmaram a inversão do centro estereogênico C₂. Os sinais dos hidrogênios, aromáticos, benzílicos, e carbinólicos foram identificados nas regiões entre 7,32-7,23; 4,96-4,64 e 3,66-3,45 ppm; respectivamente apresentando integrações e multiplicidades consistentes com a estrutura **8b**. Entretanto, dentre os hidrogênios carbinólicos, só foi possível atribuir o sinal do hidrogênio (H₂) a partir do valor da sua constante de acoplamento. No espectro de RMN de ¹³C determinou-se inequivocamente o carbono metilênico C₇ em 41,01 que apresentou fase negativa no respectivo espectro de DEPT 135. O carbono C₂ (76,05) foi atribuído através da observação da sua correlação com o H₂ no espectro de HSQC.

4.1.5 Síntese do DL-1-O-(2-cloroacetil)-scyllo-inositol (**9**)

O intermediário chave da rota de síntese, o éster protegido **8b**, foi submetido a reações de desproteção de grupos benzilas usando como catalisador Pd/C em atmosfera de hidrogênio (H₂). No entanto, os resultados não foram satisfatórios. A reação em presença de uma mistura H₂O/MeOH (1:10), após purificação por coluna, não evidenciou a formação de **9** ou a remanescência do éster de partida (**8b**). Por outro lado, uma tentativa de desproteção em condições de hidrogenólise usando ácido acético, depois de ser purificado por cromatografia de coluna, deu como resultado a total desproteção e esterificação do éster **8b**, formando o scyllo-inositol **2**.

Em vista dos resultados da desproteção em condições de hidrogenólise, como via alternativa, decidiu-se realizar uma desbenzilação oxidativa, conforme metodologia descrita por Niemietz *et al.* (2011), na presença de bromato de sódio e ditionito de sódio. **8b** foi convertido no produto pentaidroxilado correspondente (**9**, Esquema 12) em rendimentos moderados.



Esquema 12. Desproteção de grupos benzilas para obtenção do éster **9**

O bromato de sódio na presença de um agente redutor, como o ditionito de sódio, reduz-se para formar o ácido hipobromoso, que por sua vez é o agente oxidante que efetivamente promove a desbenzilação do composto **8b**.

A reação de hidrogenólise foi realizada em meio heterogêneo (água/acetato de etila). Assim, a medida em que o produto altamente polar **9** se forma na interface ocorre a sua migração para fase aquosa em que também se encontram dissolvidos os reagentes e produtos laterais salinos. Desse modo, a separação do produto desejado (**9**) dos sais demandou intensos estudos de otimização. A purificação parcial do pentol **9** foi alcançada por meio da utilização de uma coluna cromatográfica de sílica-gel, eluída com solventes altamente polares, para remoção da maioria do sal, seguida de Cromatografia Líquida de Alta Resolução (CLAE) utilizando uma coluna de exclusão por tamanho eluída com água. O pentol recuperado desse processo foi quantificado por RMN, adicionando-se 20 μL de dioxano em água (10 % v/v) como padrão interno. Obteve-se assim uma estimativa de 46,4% de rendimento para esta etapa.

Finalmente, os espectros de RMN de ^1H (Anexo 8), onde não foram observados sinais de hidrogênios aromáticos ou benzílicos, confirmaram a estrutura do composto desejado, **9**. Um sinal em δ 170,96 no espectro de RMN de ^{13}C (Anexo 9), característico de uma carbonila, e aliada a presença dos sinais dos hidrogênios metilênicos em δ_{H} 4,09 (s, 2H), corroboram a presença do grupo cloro-acetila (H_7). Assim, uma vez mais, se confirma a desproteção dos grupos benzílicos devido a presença de um plano de simetria acompanhado da perda de quiralidade da molécula (os hidrogênios H_7 não são diastereotópicos).

No espectro HMBC determinou-se o hidrogênio H_2 assim como os carbonos C_3 e C_1 através da sua correlação ($^2J \text{H}_2/\text{C}=\text{O}$), ($^2J \text{C}_3/\text{H}_2$), ($^2J \text{C}_1/\text{H}_2$),

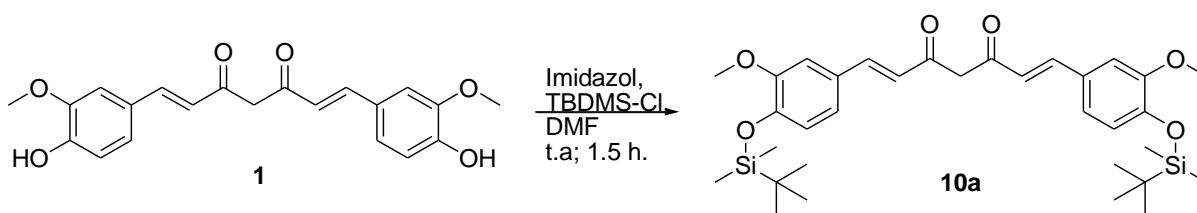
respectivamente. Em seguida, o espectro HSQC permitiu atribuir os hidrogênios H₃ e H₁ a partir da correlação (¹J H₃/C₃) e (¹J H₁/C₁). Novamente, com a informação adquirida, o mapa de correlação HMBC determinou C₄, C₅ e C₆ através das correlações (²J C₄/H₃), (³J C₅/H₁ ou ³J C₅/H₃) e (²J C₆/H₁), respectivamente.

4.2 PROTEÇÃO DAS HIDROXÍLAS FENÓLICAS DA CURCUMINA

Devido a sua acidez e reatividade característica, as hidroxilas fenólicas da curcumina foram protegidas previamente ao tratamento nas condições básicas da alquilação. Para isto, tanto o grupo *tert*-butildimetilsilila (TBDMS) e tetraidropirano (THP) foram avaliados conforme descrito os itens a seguir.

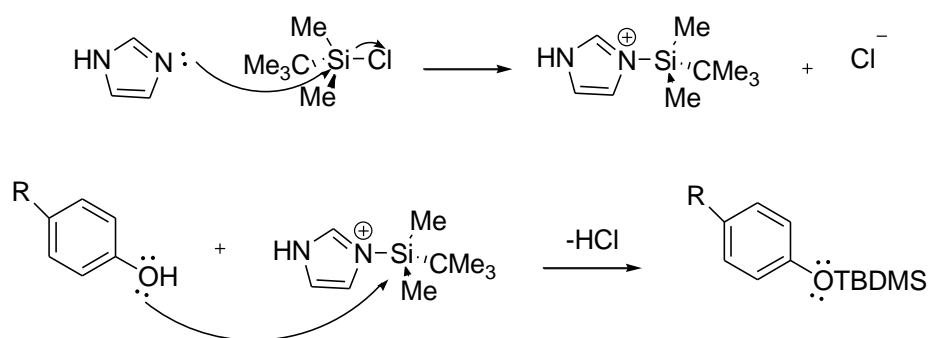
4.2.1 Síntese do (1E, 6E)-1,7-bis-[3-metoxi-4-(*O-tert*-butildimetilsilil)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**10a**)

O tratamento da curcumina **1** com cloreto de *tert*-butildimetilsilila na presença de imidazol permitiu a proteção das hidroxilas fenólicas, que após uma coluna cromatográfica *flash*, forneceu o composto di-sililado **10a** em baixo rendimento (39,8 %) (Esquema 13).



Esquema 13. Proteção de grupos fenilas para obtenção de **10a**

O papel do imidazol nesta reação consiste em tornar o átomo de silício ainda mais eletrofílico através da formação de um intermediário catiônico (Esquema 14), que por sua vez promove, por uma reação de substituição, o ataque da hidroxila livre, formando o produto sililado acompanhado pela liberação de HCl.



Esquema 14. Mecanismo de silição com imidazol

Os sinais de RMN de ^1H , em valores de deslocamento baixos (δ 1,00; s, 18H e δ 0,18, s, 12H) pertencentes ao grupo dimetila e o *terc*-butila diretamente ligado ao átomo de silício, confirmaram a proteção das duas hidroxilas fenólicas, corroborando a estrutura do derivado sililado **10a**.

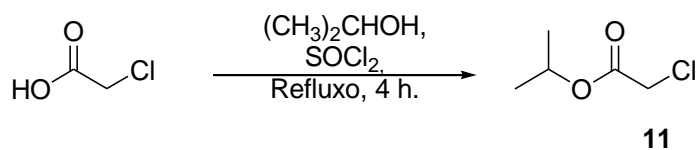
Entretanto, foi determinado por RMN de ^1H a mono proteção, formando o produto mono-sililado (**10b**) em um 38,9% de rendimento.

4.3 Investigação das condições reacionais para reação de alquilação

Na sequência, em virtude do valor sintético adquirido do éster **9**, investigamos a etapa de alquilação para um sistema modelo envolvendo o composto **10** e um éster secundário 2-cloroacetato de isopropila (**11**, item 3.4.7).

4.3.1 Síntese do 2-cloroacetato de isopropila **11**

A preparação do éster modelo **11**, foi feita a partir de uma esterificação usando cloreto de tionila. Apesar dos baixos rendimentos obtidos (10%), devido aos baixos custos e disponibilidade dos reagentes envolvidos, a otimização desta transformação não se mostrou necessária (Esquema 15).

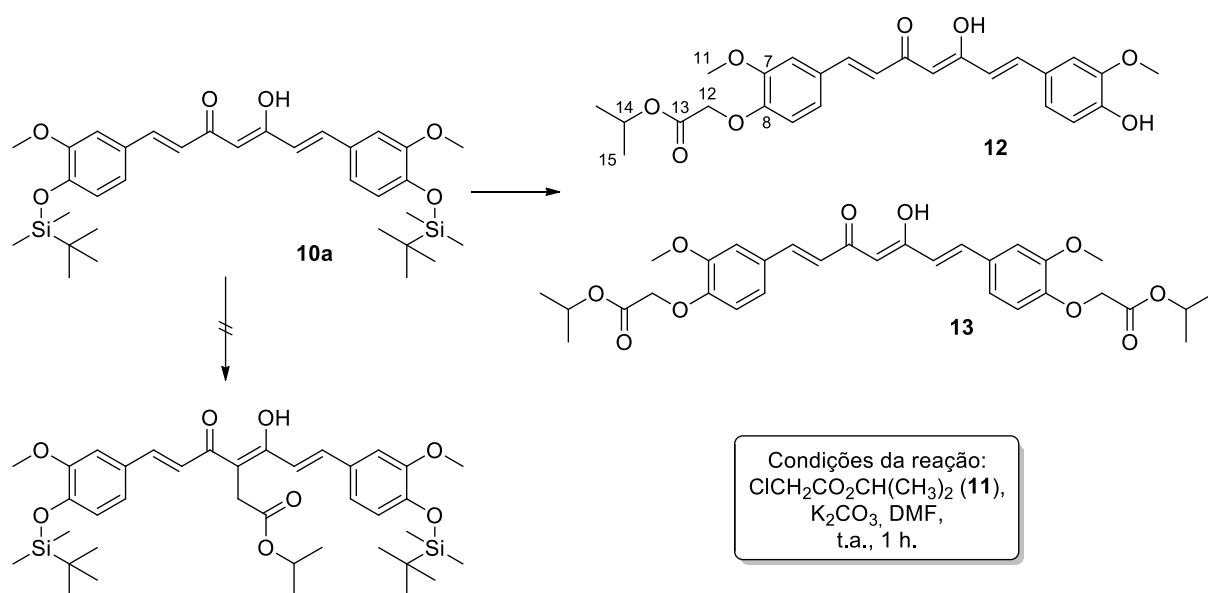


Esquema 15. Esterificação do ácido cloroacético para formação do éster modelo **11**

O éster **11** foi caracterizado pela análise espectroscópica de RMN de ^1H , cujos dados se mostraram idênticos aos da literatura. Notadamente, observou-se um septeto e um duplete em δ 5,09 e δ 1,29 respectivamente, correspondentes aos hidrogênios do grupo isopropila.

4.3.2 Estudos da C-alkilação do derivado **10a**.

Na tentativa de C-alkilação, a curcumina protegida **10a** foi tratada com o éster modelo **11**, em condições alcalinas suaves. Surpreendentemente, obteve-se o produto de mono-O-alkilação (**12**) e di-O-alkilação (**13**) nas hidroxilas fenólicas evidenciando a labilidade dos grupos de proteção no meio reacional (Esquema 16).

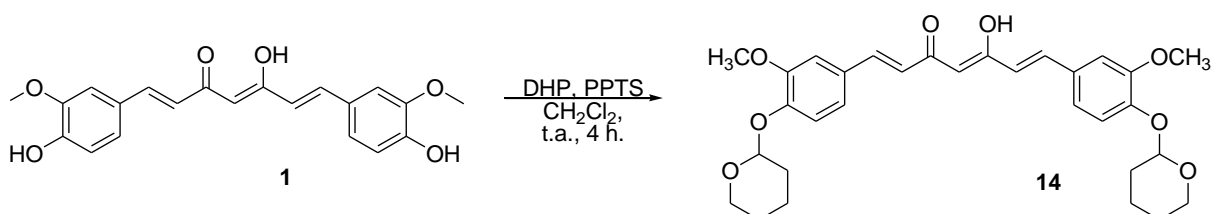


Esquema 16. Produtos obtidos na alquilação modelo da curcumina **10a**

Análise espectroscópica de espectros de RMN (1D e 2D) permitiu a elucidação das estruturas dos compostos formados separados por cromatografia em coluna. Dois sinais com valores de deslocamento químico característicos de carbonila (δ 183,2 e 168,1) para o produto di-protetido (**13**) e (δ 183,7 e δ 182,8) para o produto mono-protetido (**12**), foram atribuídos à carbonila do grupo cloro-acetila e à carbonila em equilíbrio aceto-enólico. Além disso os sinais de hidrogênios isopropílicos (5,13 para H₁₄ e 1,27 para H₁₅) e metilênicos (4,69) em ambos os espectros de RMN de ¹H de **12** e **13**, confirmaram a presença deste grupo. Os valores de integrais dos sinais dos respectivos espectros de RMN de ¹H permitiram diferenciar **12** e **13**. Finalmente, evidenciou-se a O-alkilação pelo mapa de correlação ¹H-¹³C-HMBC, a partir da correlação H₁₂/C₈ tanto no produto di-O-alkilado **13**, quanto no mono-O-alkilado **12**.

4.3.3 Síntese do (1*E*, 6*E*) -1,7-bis-[3-metoxi-4-(tetrahidropirano)fenil]-hepta-1,6-dieno-3,5-diona (**14**)

Diante da labilidade do grupo TBDMS apresentada nas condições de alquilação, conforme discutido na seção anterior, propôs-se alternativamente o uso do THP. Assim, o tratamento da curcumina com diidropirano (DHP), na presença de *p*-toluenosulfonato de piridínio (PPTS), forneceu o produto **14**, isolado por coluna cromatográfica, em bons rendimentos (63 %) (Esquema 17).

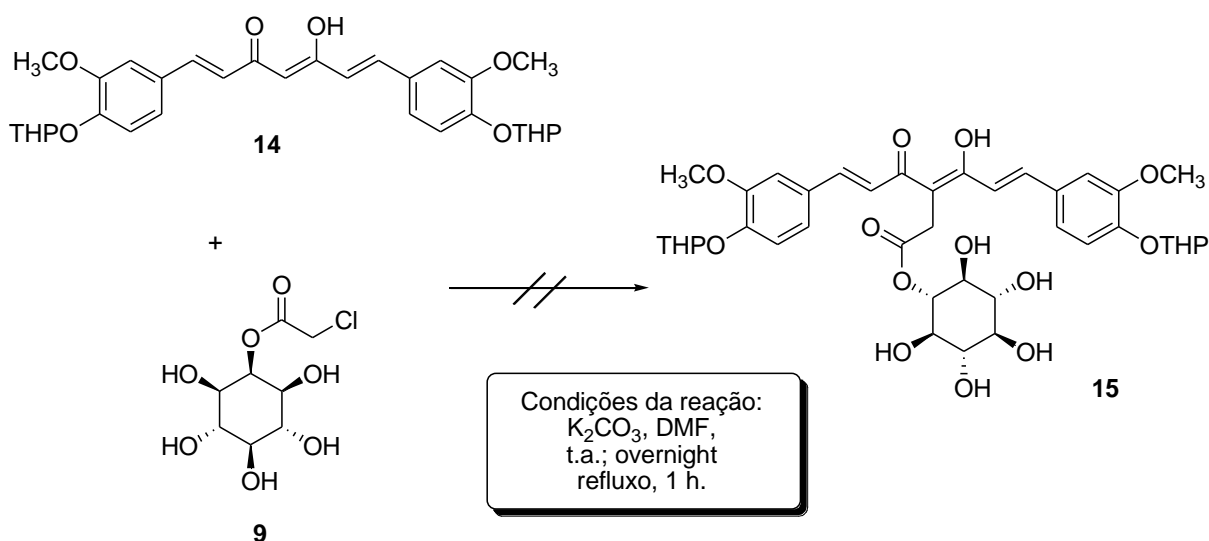


Esquema 17. Proteção da curcumina com DHP

A estrutura de **14** foi confirmada a partir do espectro de RMN de ^1H , onde se evidenciou a presença de um tripleto em δ_{H} 5,45 (2H) correspondente aos hidrogênios H_{12} carbinólicos do THP e um multiplete em δ_{H} 2,01-1,49 (16H), correspondentes aos metilenos do grupo THP.

4.3.4 Estudo do Acomplamento entre os Derivados da Curcumina (**14**) e do Inositol (**9**).

Uma vez verificada a estabilidade do éster secundário (2-cloro-acetato de isopropila, **11**) utilizado nas condições empregadas no estudo modelo de alquilação (seção 3.3.3), decidimos avaliar a C-alquilação de **14** diretamente com o derivado do *scyllo*-inositol (**9**) sintetizado (Esquema 18).



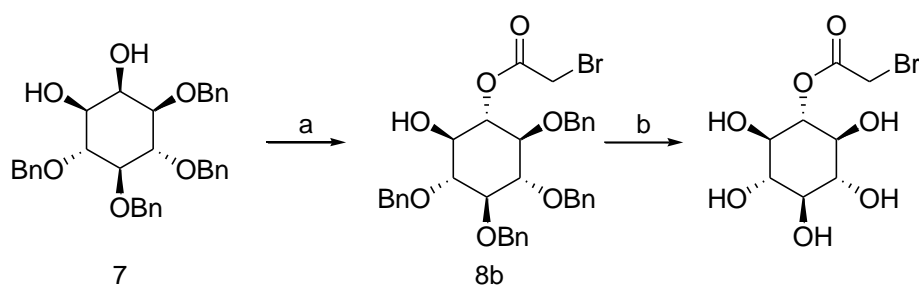
Esquema 18. Tentativa de alquilação do composto **14**

Assim, o éster **9** foi submetido a um acoplamento com dez equivalentes do derivado da curcumina **14** em DMF anidro na presença de K_2CO_3 . A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada durante várias horas à temperatura ambiente. Observou-se, a partir do perfil cromatográfico, a formação de compostos menos polares (manchas intensas que se revelavam em radiação uv de 254 nm) do que o material de partida **14** e ainda presença do reagente limitante **9**. A mistura reacional foi mantida nestas condições por 22 horas adicionais e o perfil

cromatográfico se manteve inalterado. Assim, a temperatura da mistura reacional foi aumentada até 90 °C. Esta modificação promoveu a formação de compostos aparentemente muito polares, no entanto, ainda sem o consumo total do éster **9**. O tratamento da mistura e separação cromatográfica permitiu o isolamento de frações com perfil espectral de RMN que sugere produtos decomposição de **14**. O perfil cromatográfico, por sua vez sugere que houve hidrólise do éster **9** antes de ocorrer alquilação uma vez que não houve detecção de nenhum produto de C-alquilação de **14**.

5 PERSPECTIVAS

Diantes dos resultados obtidos na etapa de alquilação da curcumina e em busca de promover a C-alquilação, propõe-se a síntese do análogo bromado do éster **9**, uma vez que as condições de reação foram previamente otimizadas, fazendo uso da reação de Mitsunobu e empregando ácido bromoacético como nucleófilo (Esquema 19).

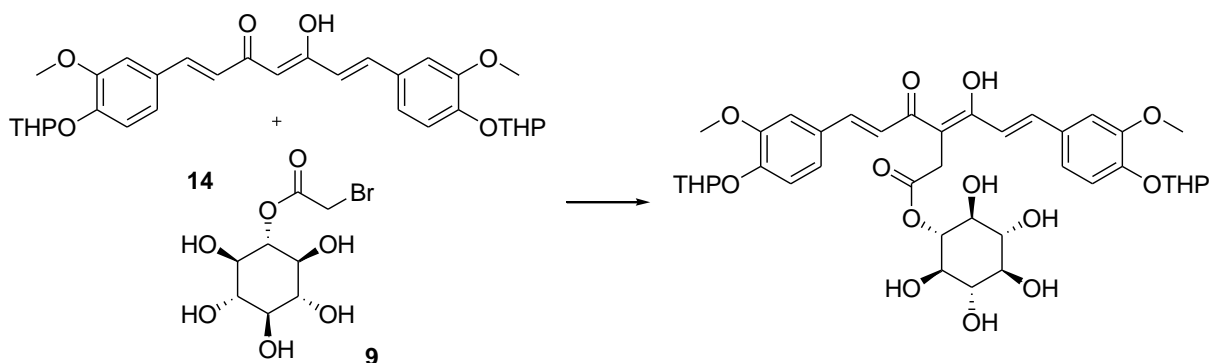


a. PPh_3 , DIAD, ácido bromoacético, tolueno; b. NaBrO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, água/acetato de etila

Esquema 19. Proposta de síntese do derivado bromado do *scyllo*-inositol

Desse modo, baseados nos estudos de alquilação de curcumina pelo bromoacetato de etila (Esquema 2, seção 1.3) realizados por Shih *et al.* (2013), acreditamos que o derivado bromado do *scyllo*-inositol (**9b**, Esquema 20) deverá levar a melhores resultados como agente alquilante de **14**.

Além disso, possivelmente o ácido bromo-acético atuará eficientemente como nucleófilo na reação de Mitsunobu com o diol **7** otimizada em nossos estudos para o ácido cloro-acético conforme detalhado na seção 4.1.4.



Esquema 20. Nova proposta para alquilação do composto **14**

6 CONCLUSÕES

Neste trabalho, uma metodologia nova da reação de Mitsunobu foi otimizada com o uso de ácido cloroacético como nucleofílico para o diol derivado do *myo*-inositol, mostrando-se um método eficaz para a síntese de **8b**.

Além disso, a remoção dos grupos benzilas presentes em **8b** para fornecer o cloro-éster pentaidroxilado **9** e o desenvolvimento de um método de purificação por cromatografia de exclusão por tamanho, representa uma contribuição relevante na busca de desenvolver um novo híbrido.

Assim, a estratégia de síntese proposta para obtenção do derivado inédito do *scyllo*-inositol **9**, visando seu uso como agente alquilante da curcumina, foi bem sucedida através de quatro etapas e 10,7% de rendimento global. Apesar da baixa eficiência do derivado **9** para promover a C-alkilação da curcumina em condições brandas, foi estabelecida uma rota de síntese para a obtenção de análogos do éster **9** mais reativos.

Estudos feitos neste trabalho, resultaram em uma série de informações úteis para a síntese do híbrido curcumina/inositol, tal como a identificação do tetraidropirano como um grupo protetor para as hidroxilas fenólicas da curcumina resistente às condições de alquilação. Por outro lado, a obtenção de híbridos mono- e di-O-alkilados proporcionam vias alternativas para obtenção de híbridos análogos que possam apresentar atividade anti-amiloidogênica.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRAWAL, R.; MISHRA, B.; TYAGI, E.; NATH, C.; SHUKLA, R. Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacological Research*, v. 61, n. 3, p. 247–252, 2010.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. Purification of laboratory chemicals. *Amsterdam; Boston: Butterworth-Heinemann*, 2003.

BANERJEE, R. Effect of Curcumin on the metal ion induced fibrillization of Amyloid- β peptide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 117, p. 798–800, 2014.

BROUET, I.; OHSHIMA, H. Curcumin, an Anti-tumor Promoter and Anti-inflammatory Agent, Inhibits Induction of Nitric Oxide Synthase in Activated Macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 206, n. 2, p. 533–540, 1995.

CHUNG, S. K.; KWON, Y. U.; CHANG, Y. T.; SOHN, K. H.; SHIN, J. H.; PARK, K. H.; HONG, B. J.; CHUNG, I. H. Synthesis of all possible regioisomers of *scyllo*-inositol phosphate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 7, n. 11, p. 2577–2589, 1999.

CREED, M. C.; MILGRAM, N. W. Amyloid-modifying therapies for Alzheimer's disease: therapeutic progress and its implications. *AGE*, v. 32, n. 3, p. 365–384, 2010.

DAWSON, G., *et al.* Age-related cognitive deficits, impaired long-term potentiation and reduction in synaptic marker density in mice lacking the β -amyloid precursor protein. *Neuroscience*, v. 90, n. 1, p. 1–13, 1999.

GARCIA-ALLOZA, M.; BORRELLI, L. A.; ROZKALNE, A.; HYMAN, B. T.; BACSKAI, B. J. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model: Curcumin reverses amyloid pathology in vivo. *Journal of Neurochemistry*, v. 102, n. 4, p. 1095–1104, 2007.

HARDY, J.; HIGGINS, G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, v. 256, n. 5054, p. 184–185, 1992.

KOCH, C. S. VON; ZHENG, H.; CHEN, H.; TRUMBAUER, M.; THINAKARAN, G.; PLOEG, L. H. VAN DER; PRICE, D. L.; SISODIA, S. S. Generation of APLP2 KO mice and early postnatal lethality in APLP2/APP double KO mice. *Neurobiology of Aging*, v. 18, n. 6, p. 661–669, 1997.

LACOR, P. N.; BUNIEL, M. C.; FURLOW, P. W.; SANZ CLEMENTE, A.; VELASCO, P. T.; WOOD, M.; VIOLA, K. L.; KLEIN, W. L. A Oligomer-Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of

Connectivity in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 4, p. 796–807, 2007.

LEE, Y. S.; KIM, H. Y.; KIM, Y.; SEO, J. H.; ROH, E. J.; HAN, H.; SHIN, K. J. Small molecules that protect against β -amyloid-induced cytotoxicity by inhibiting aggregation of β -amyloid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 20, n. 16, p. 4921–4935, 2012.

MAGARA, F.; MÜLLER, U.; LI, Z. W.; LIPP, H. P.; WEISSMANN, C.; STAGLJAR, M.; WOLFER, D. P. Genetic background changes the pattern of forebrain commissure defects in transgenic mice underexpressing the beta-amyloid-precursor protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 96, n. 8, p. 4656–4661, 1999.

MANGIALASCHE, F.; SOLOMON, A.; WINBLAD, B.; MECOCCHI, P.; KIVIPELTO, M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet Neurology*, v. 9, n. 7, p. 702–716, 2010.

MCLAURIN, J. *et al.*; Cyclohexanehexol inhibitors of A β aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nature Medicine*, v. 12, n. 7, p. 801–808, 2006.

MCLAURIN, J. Inositol Stereoisomers Stabilize an Oligomeric Aggregate of Alzheimer Amyloid β -Peptide and Inhibit A β -induced Toxicity. *Journal of Biological Chemistry*, v. 275, n. 24, p. 18495–18502, 2000.

MELNIKOVA, I.; Therapies for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 6, n. 5, p. 341–342, 2007.

MÜLLER, U.; CRISTINA, N.; LI, Z. W.; WOLFER, D. P.; LIPP, H. P.; RÜLICHE, T.; BRANDNER, S.; AGUZZI, A.; WEISSMANN, C. Behavioral and anatomical deficits in mice homozygous for a modified beta-amyloid precursor protein gene. *Cell*, v. 79, n. 5, p. 755–765, 1994.

NIEMIETZ, M.; PERKAMS, L.; HOFFMAN, J.; ELLER, S.; UNVERZAGT, C. Selective oxidative debenzoylation of mono- and oligosaccharides in the presence of azides. *Chemical Communications*, v. 47, n. 37, p. 10485, 2011.

NITZ, M.; FENILI, D.; DARABIE, A. A.; WU, L.; COUSINS, J. E.; MCLAURIN, J. Modulation of amyloid- β aggregation and toxicity by inositol stereoisomers: Modulating amyloid- β aggregation. *FEBS Journal*, v. 275, n. 8, p. 1663–1674, 2008.

ODDO, S.; CACCAMO, A.; TRAN, L.; LAMBERT, M. P.; GLABE, C. G.; KLEIN, W. L.; LAFERLA, F. M. Temporal Profile of Amyloid- β (A β) Oligomerization in an *in Vivo* Model of Alzheimer Disease: A LINK BETWEEN A β AND TAU PATHOLOGY. *Journal of Biological Chemistry*, v. 281, n. 3, p. 1599–1604, 2006.

ONO, K.; HASEGAWA, K.; NAIKI, H.; YAMADA, M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's amyloid fibrils in vitro. *Journal of Neuroscience Research*, v. 75, n. 6, p. 742–750, 2004.

PIMPLIKAR, S. W. Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 41, n. 6, p. 1261–1268, 2009.

PRATICÒ, D.; Peripheral biomarkers of oxidative damage in Alzheimer's disease: the road ahead. *Neurobiology of Aging*, v. 26, n. 5, p. 581–583, 2005.

SAÏAH, M.; BESSODES, M.; ANTONAKIS, K. The use of chloroacetic acid in the Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Letters*, v. 33, n. 30, p. 4317–4320, 1992.

SALOMONE, S.; CARACI, F.; LEGGIO, G. M.; FEDOTOVA, J.; DRAGO, F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs: Disease-modifying drugs for Alzheimer's disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 73, n. 4, p. 504–517, 2012.

SELKOE, D. J.; Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature*, v. 399, p. A23–A31, 1999.

SHARMA, O. P. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology*, v. 25, n. 15, p. 1811–1812, 1976.

SHI, W.; DOLAI, S.; RIZK, S.; HUSSAIN, A.; TARIQ, H.; AVERICK, S.; L'AMOREAUX, W.; EL IDRISSE, A.; BANERJEE, P.; RAJA, K. Synthesis of Monofunctional Curcumin Derivatives, Clicked Curcumin Dimer, and a PAMAM Dendrimer Curcumin Conjugate for Therapeutic Applications. *Organic Letters*, v. 9, n. 26, p. 5461–5464, 2007.

SHIH, C.; SHI, Q.; WANG, H. Compounds with (1E, 6E)-1,7-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-4,4-disubstituted-hepta-1,6-diene-3,5-dione structural scaffold, their biological activity, and uses thereof, 2013.

SOTO-ORTEGA, D. D.; MURPHY, B. P.; GONZALEZ-VELASQUEZ, F. J.; WILSON, K. A.; XIE, F.; WANG, Q.; MOSS, M. A. Inhibition of amyloid- β aggregation by coumarin analogs can be manipulated by functionalization of the aromatic center. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 8, p. 2596–2602, 2011.

SUN, Y.; ZHANG, G.; HAWKES, C. A.; SHAW, J. E.; MCLAURIN, J.; NITZ, M. Synthesis of *scyllo*-inositol derivatives and their effects on amyloid beta peptide aggregation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 15, p. 7177–7184, 2008.

TANAKA, K.; TAKENAKA, S.; YOSHIDA, K. *scyllo*-Inositol, a Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease. *Austin J Clin Neurol*, v. 2, n. 4, p. 1–4, 2015.

TOWNSEND, M.; CLEARY, J. P.; MEHTA, T.; HOFMEISTER, J.; LESNE, S.; O'HARE, E.; WALSH, D. M.; SELKOE, D. J. Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer amyloid- β oligomers. *Annals of Neurology*, v. 60, n. 6, p. 668–676, 2006.

VIOLA, K. L.; VELASCO, P. T.; KLEIN, W. L. Why Alzheimer's is a disease of memory: The attack on synapses by A β oligomers (ADDLs). *The Journal of Nutrition Health and Aging*, v. 12, n. S1, p. S51–S57, 2008.

WANG, Q.; SUN, A. Y.; SIMONYI, A.; JENSEN, M. D.; SHELAT, P. B.; ROTTINGHAUS, G. E.; MACDONALD, R. S.; MILLER, D. K.; LUBAHN, D. E.; WEISMAN, G. A.; SUN, G. Y. Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemia-induced neuronal apoptosis and behavioral deficits. *Journal of Neuroscience Research*, v. 82, n. 1, p. 138–148, 2005.

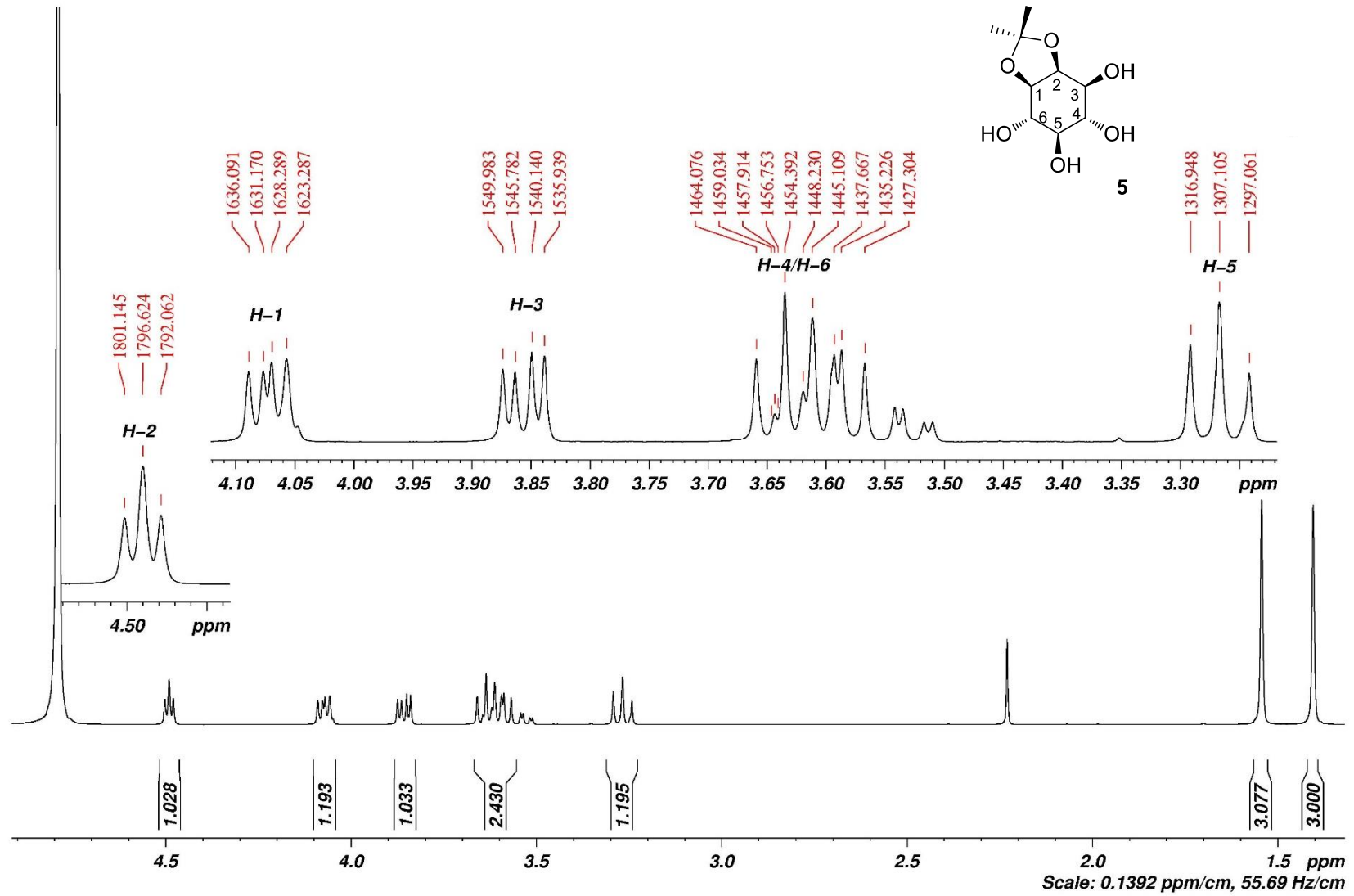
YANG, F.; LIM, G. P.; BEGUM, A. N.; UBEDA, O. J.; SIMMONS, M. R.; AMBEGAOKAR, S. S.; CHEN, P. P.; KAYED, R.; GLABE, C. G.; FRAUTSCHY, S. A.; COLE, G. M. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo. *Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 7, p. 5892–5901, 2005.

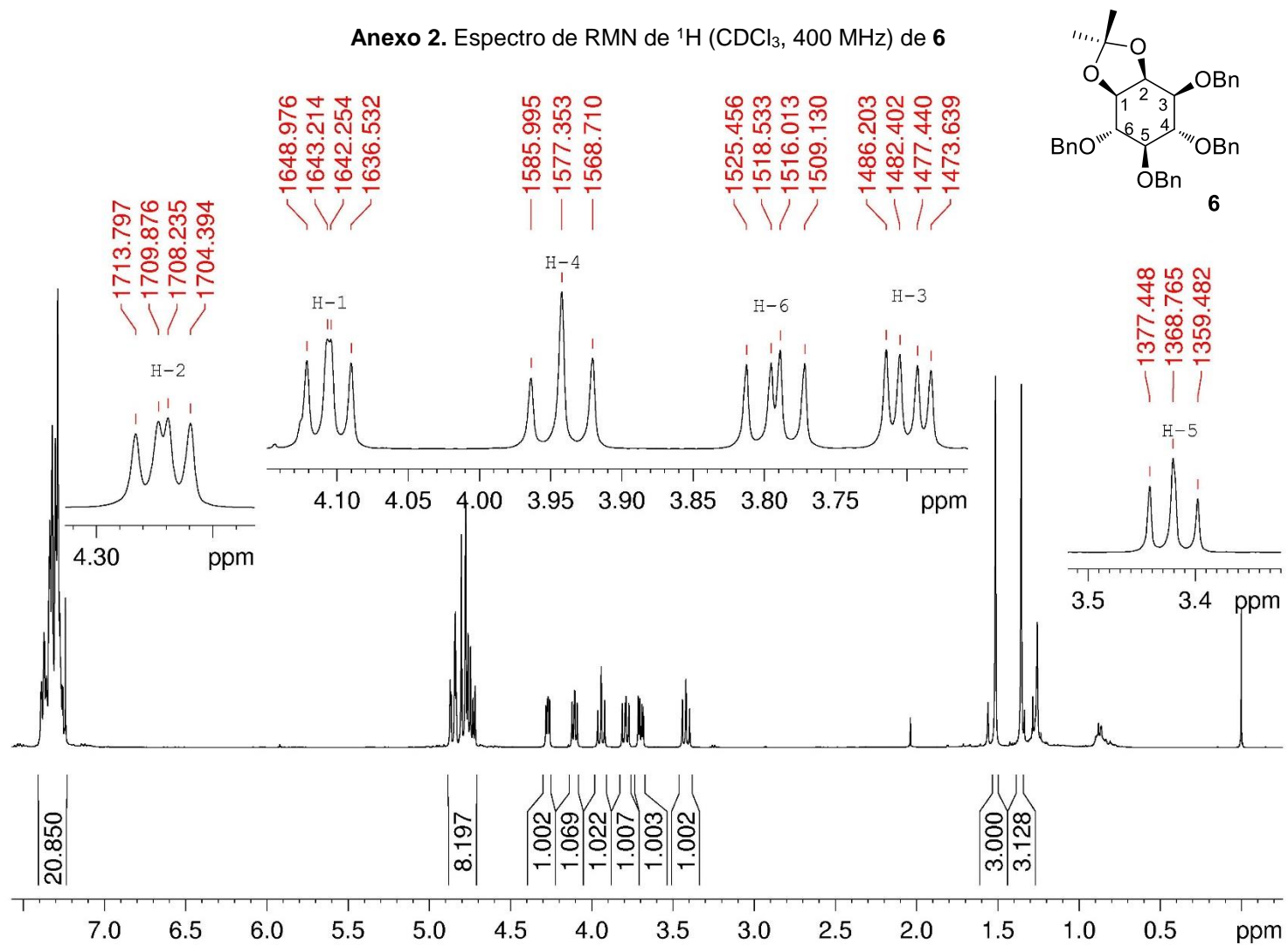
YIANNOPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S. G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, v. 6, n. 1, p. 19–33, 2013.

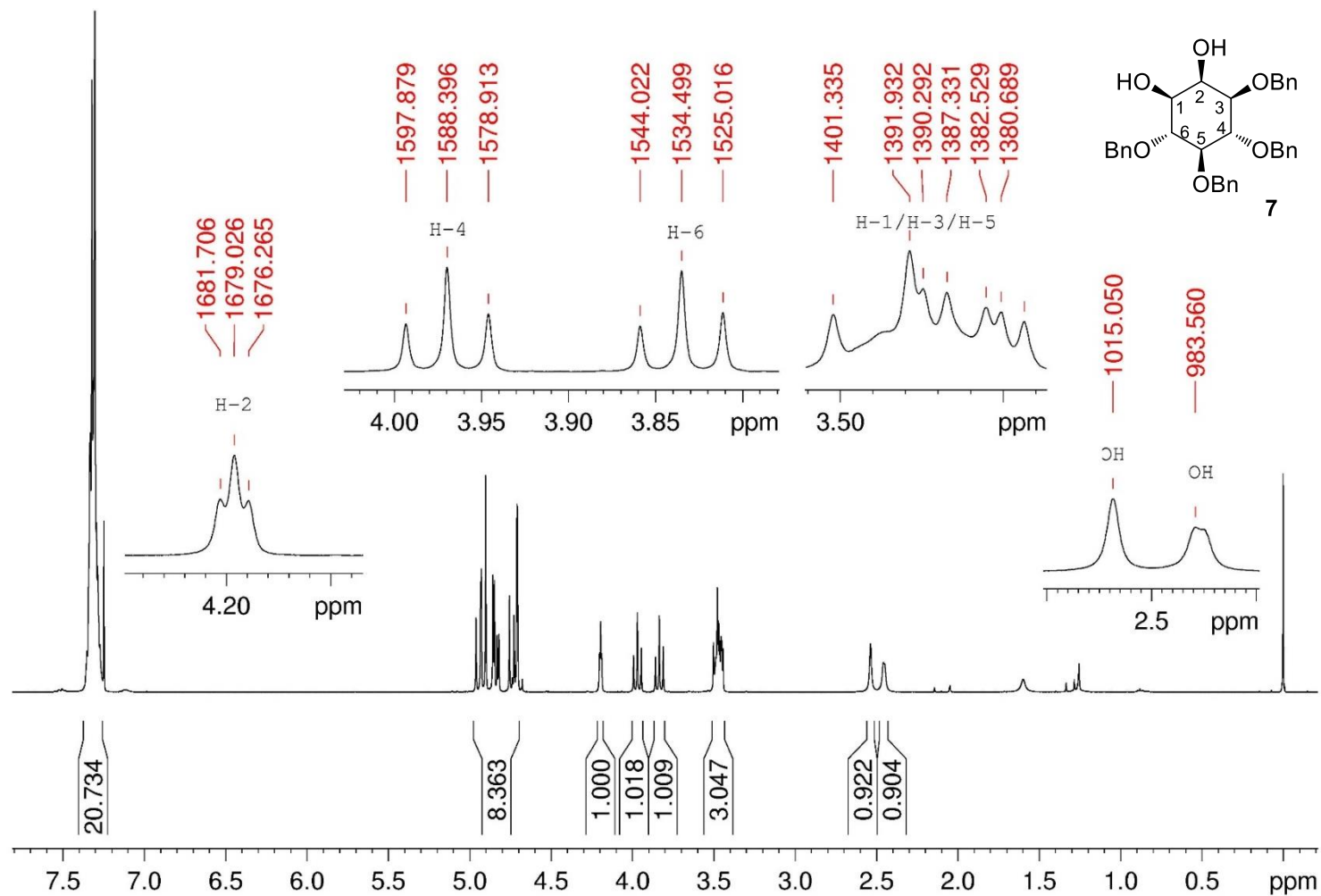
ZHENG, H. et al. β -amyloid precursor protein-deficient mice show reactive gliosis and decreased locomotor activity. *Cell*, v. 81, n. 4, p. 525–531, 1995.

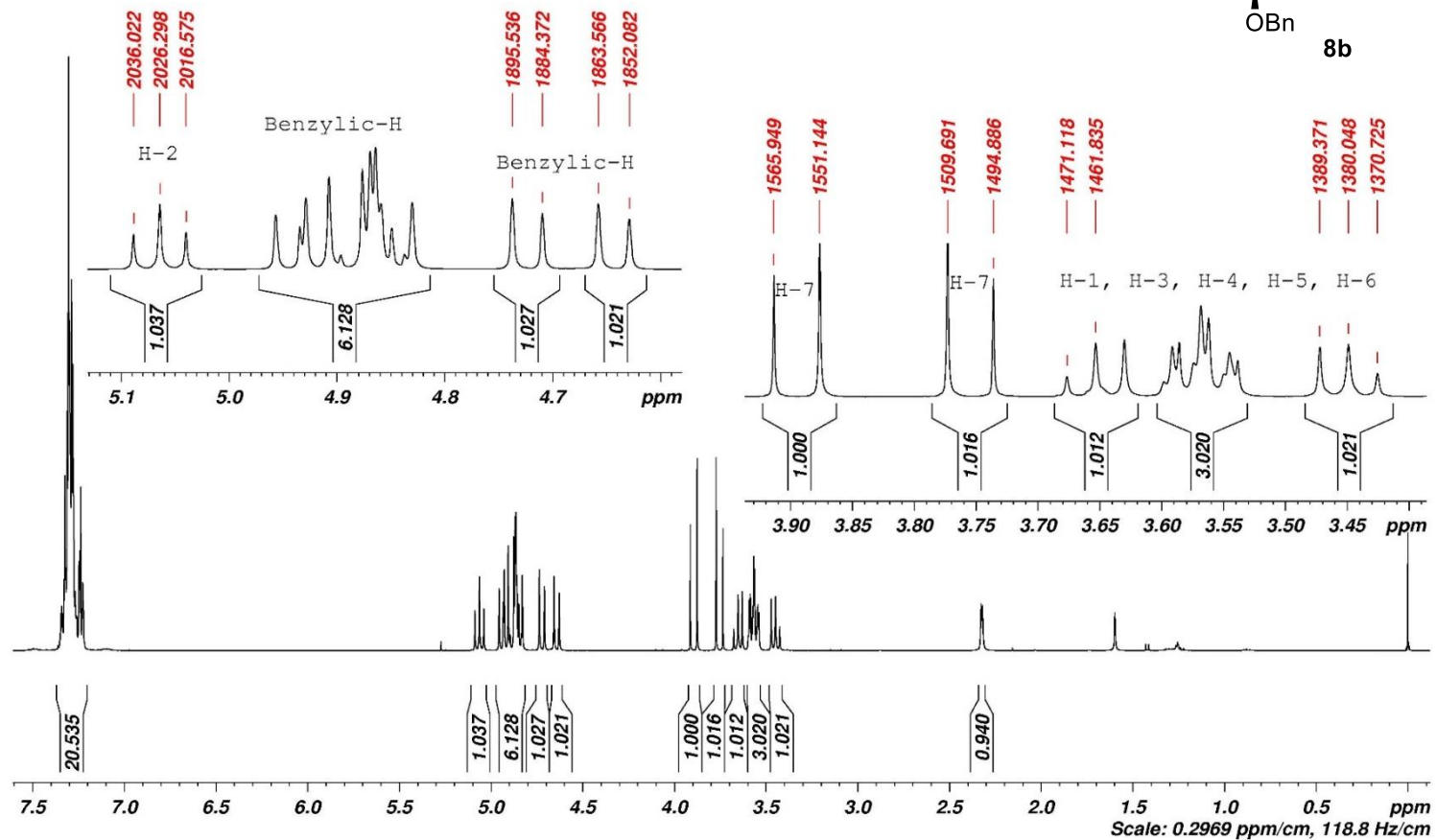
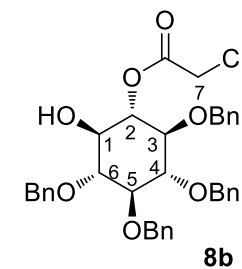
ZINSER, E. G.; HARTMANN, T.; GRIMM, M. O. W. Amyloid beta-protein and lipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, v. 1768, n. 8, p. 1991–2001, 2007.

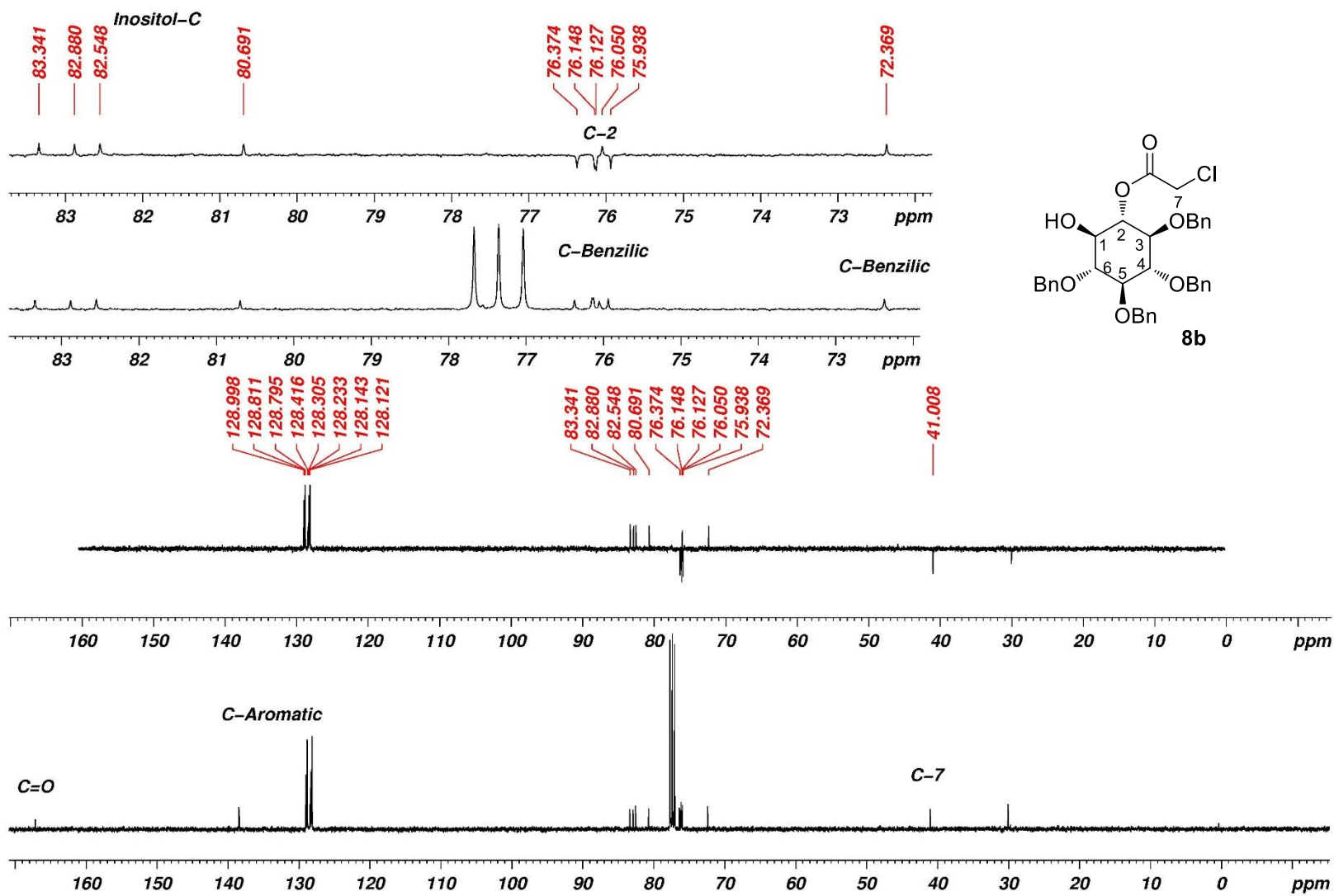
ANEXOS

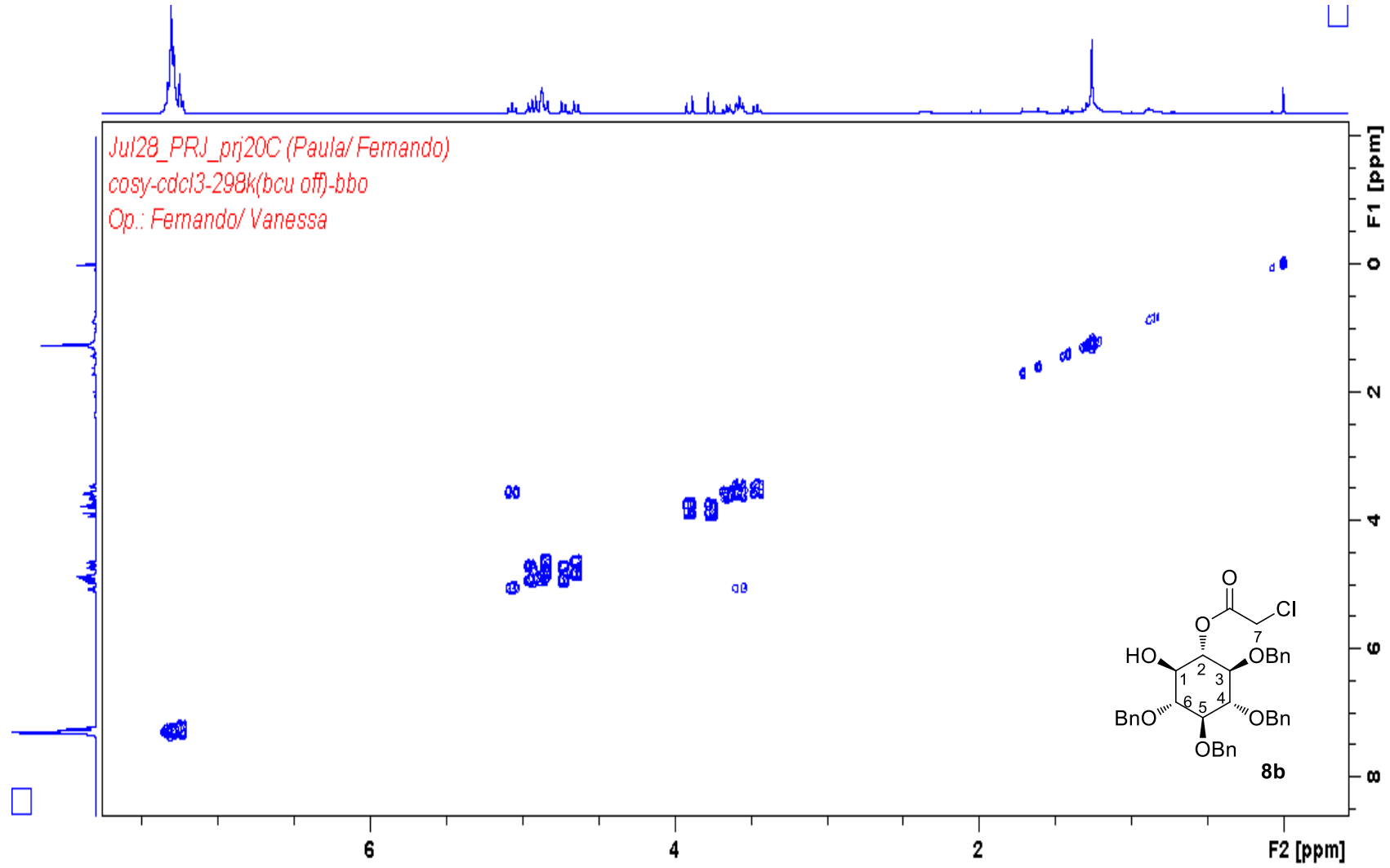
Anexo 1. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz) de 5

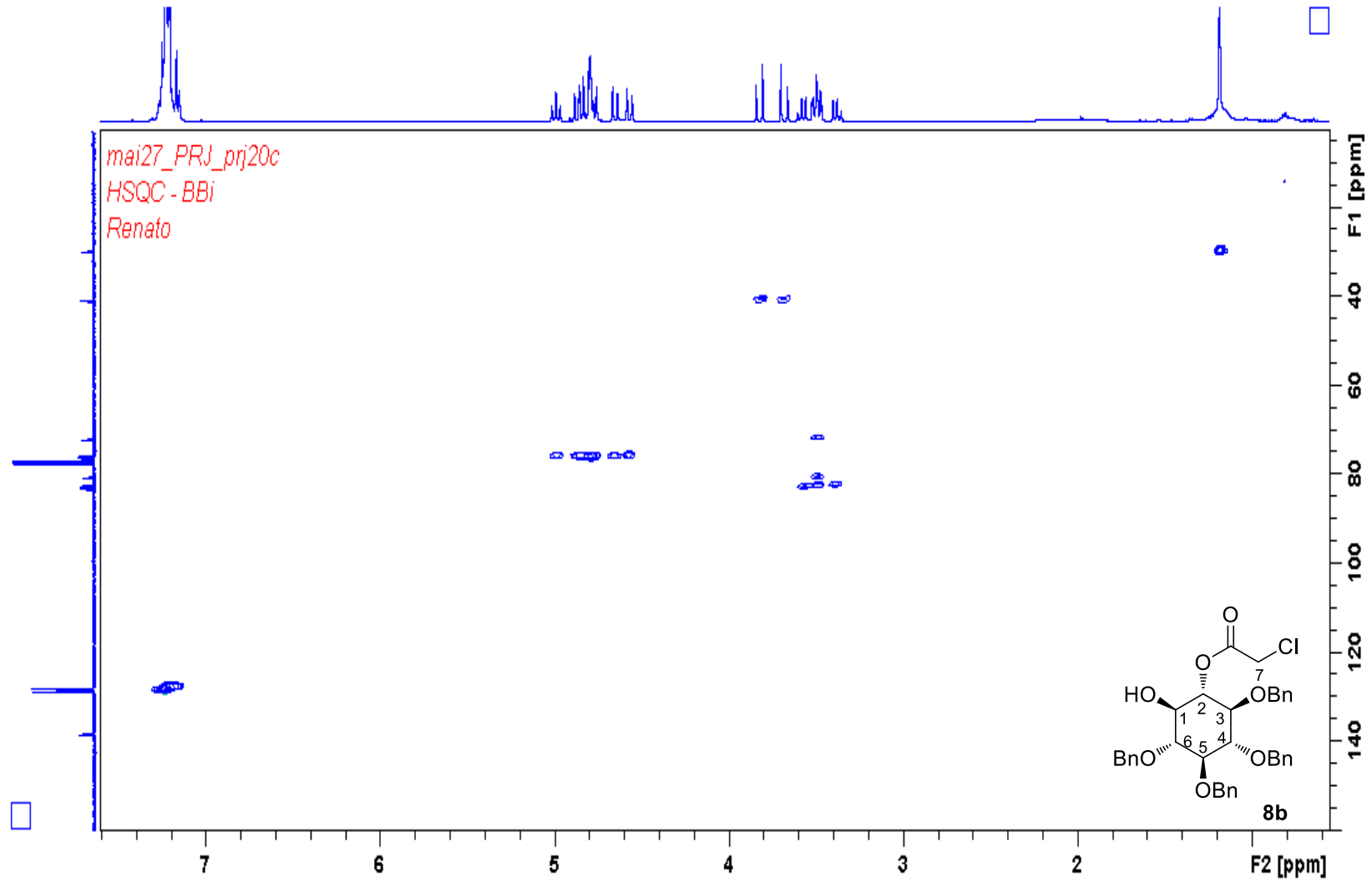
Anexo 2. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **6**

Anexo 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 7

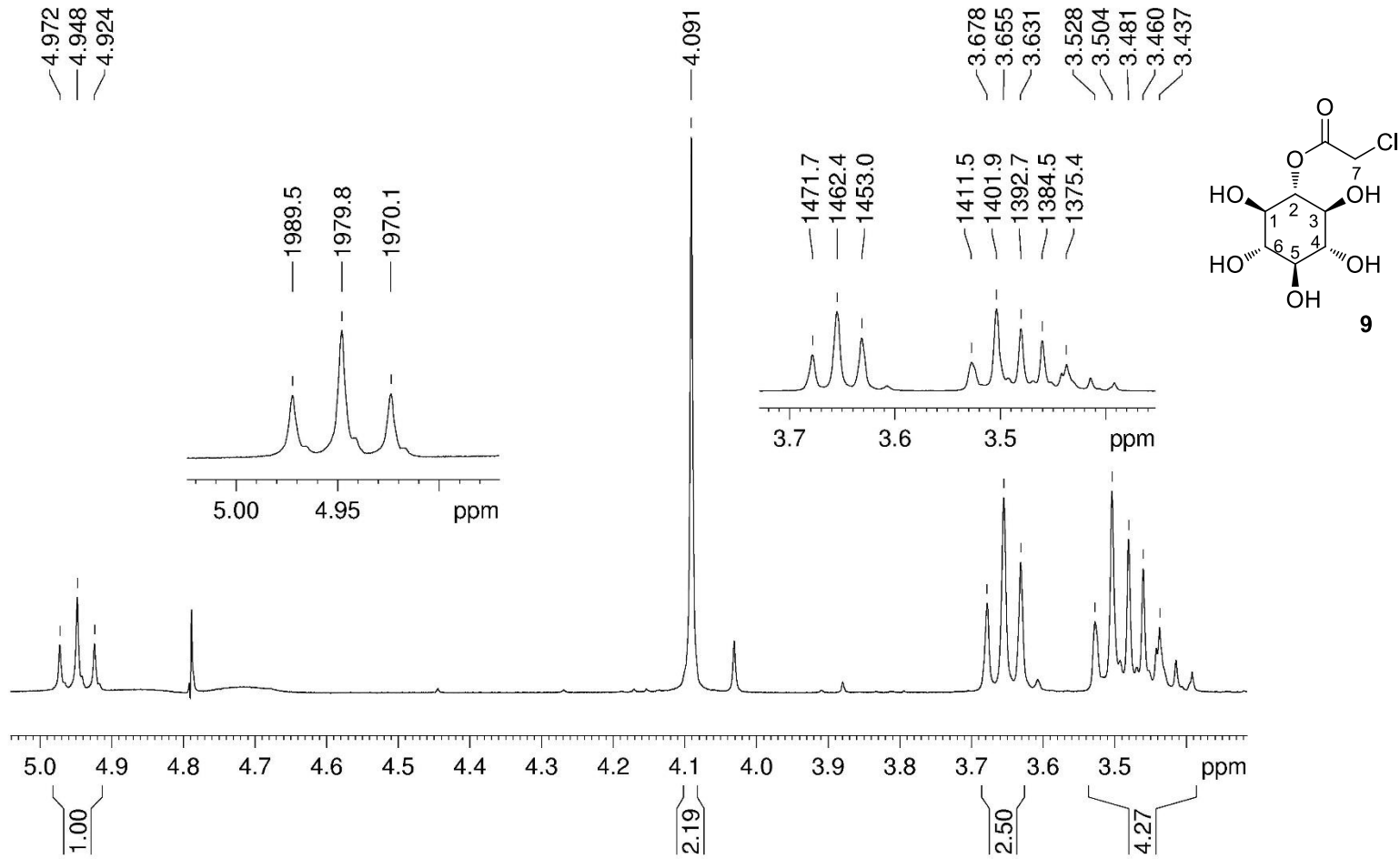
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **8b**

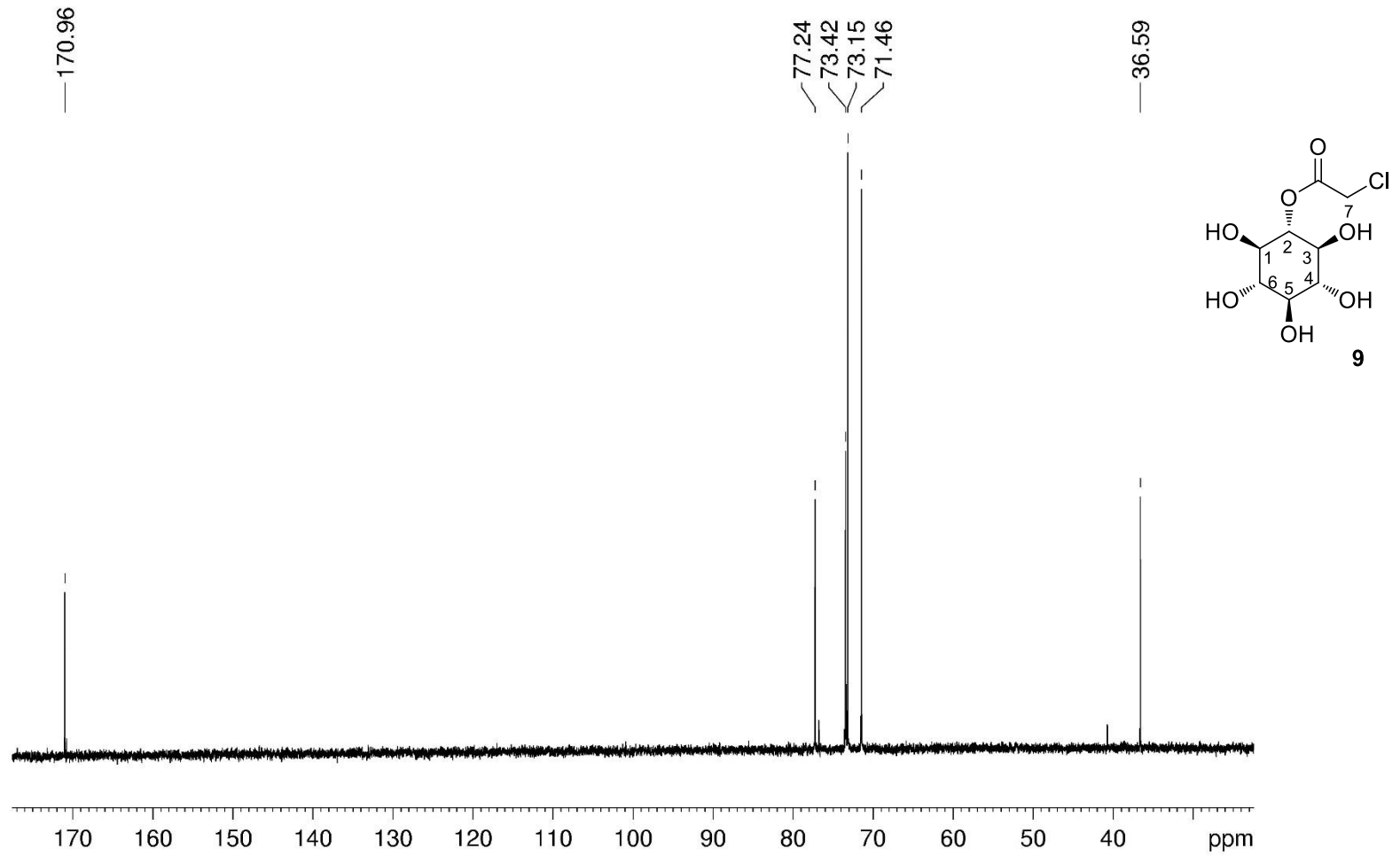
Anexo 5. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) de **8b**

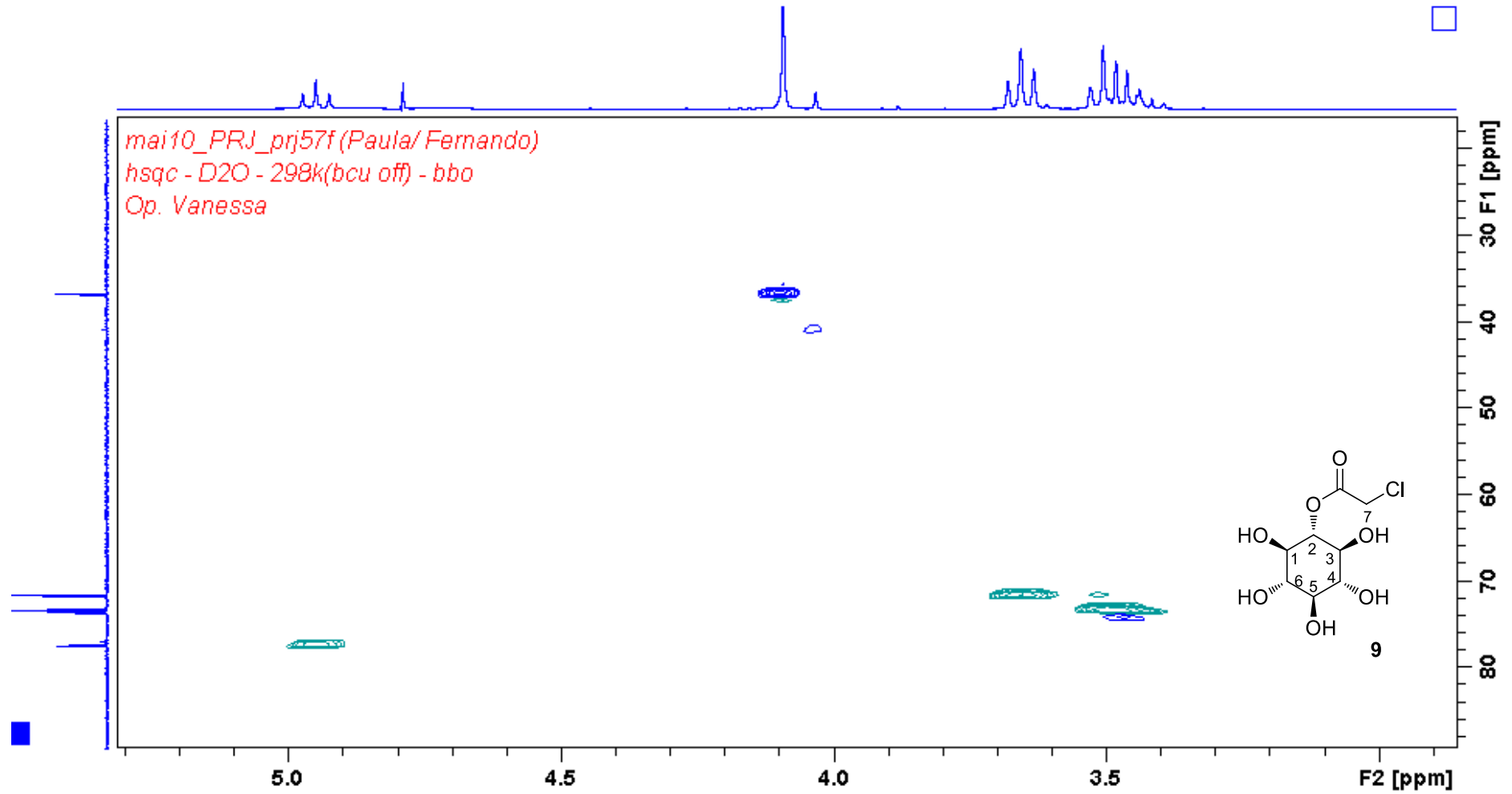
Anexo 6. Espectro de RMN ^1H - ^1H COSY (CDCl_3 , 400 MHz) de **8b**

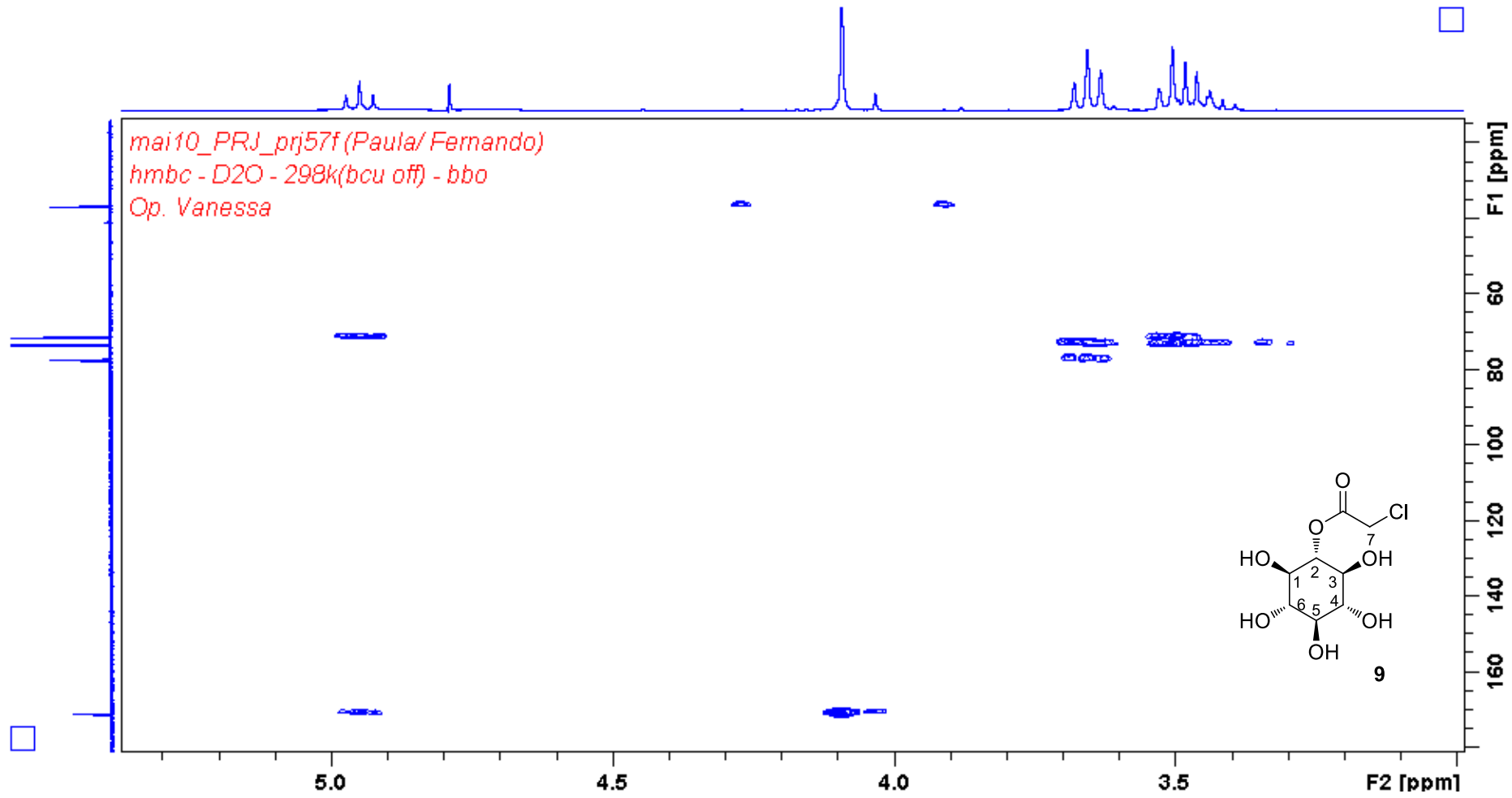
Anexo 7. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 400 MHz) de **8b**

Anexo 8. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 400 MHz) de **9**

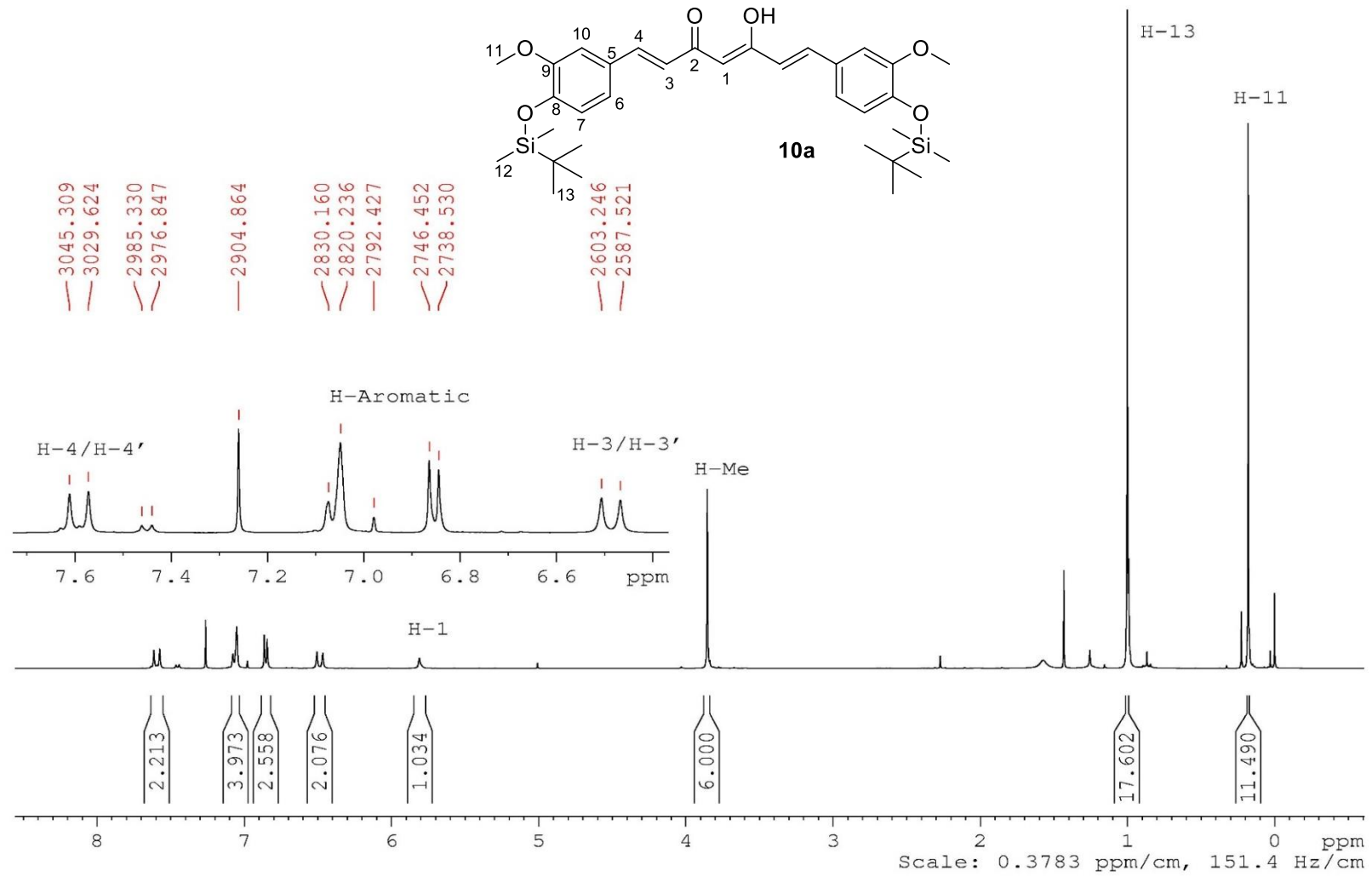


Anexo 9. Espectro de RMN de ^{13}C (D_2O , 400 MHz) de **9**

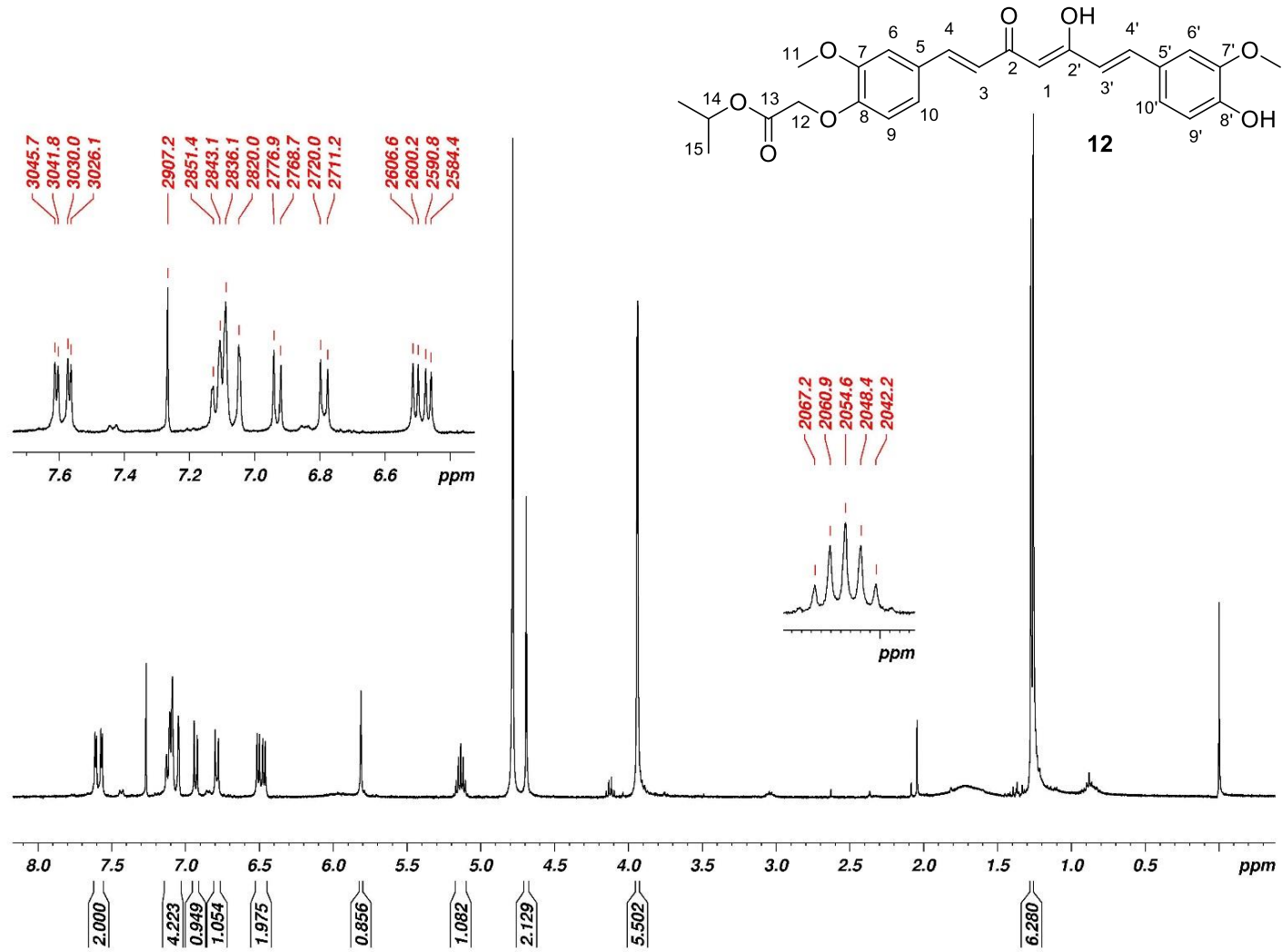
Anexo 10. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HSQC (D_2O , 400 MHz) de **9**

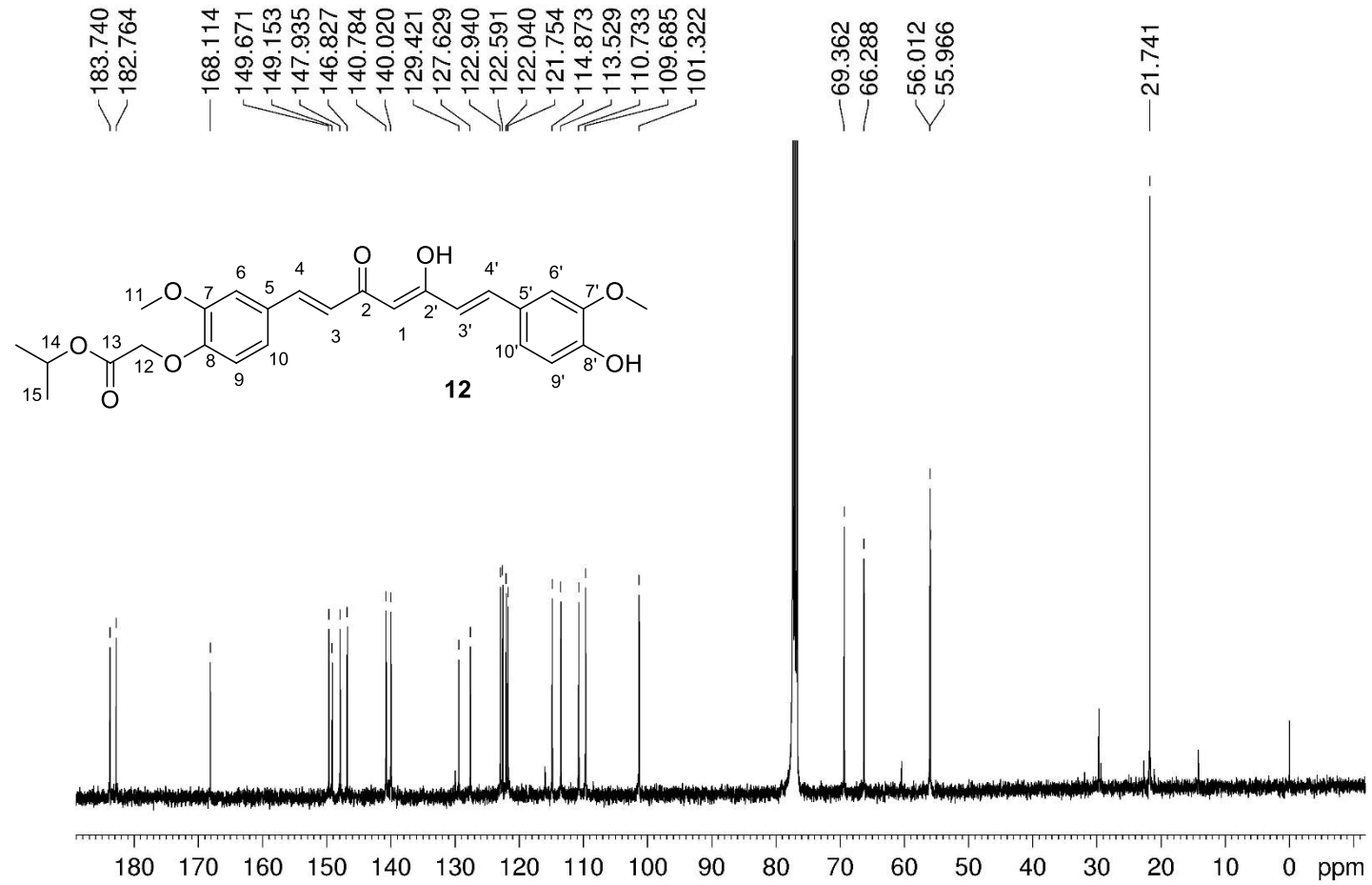
Anexo 11. Espectro de RMN ^1H - ^{13}C HMBC (D_2O , 400 MHz) de **9**

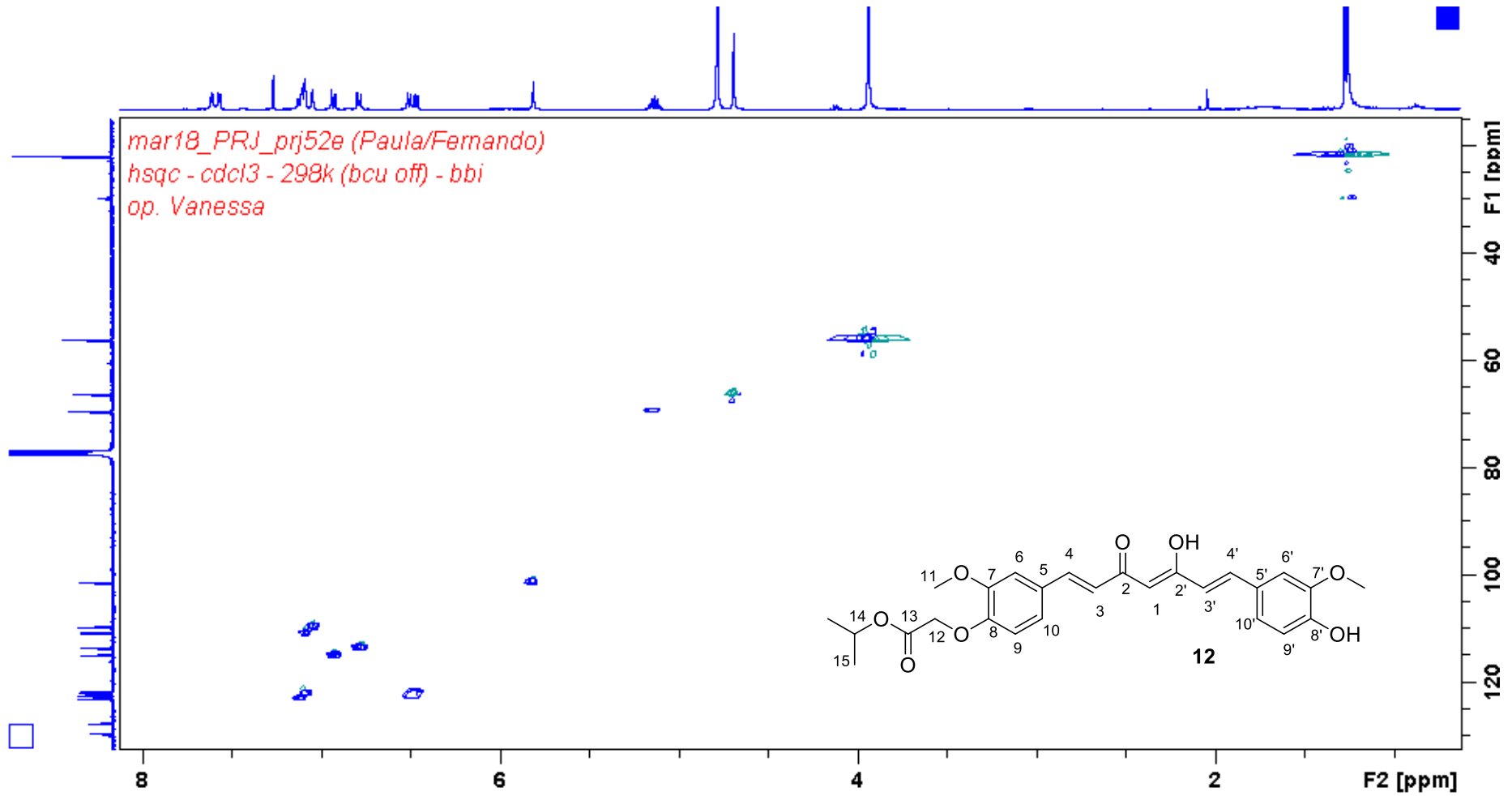
Anexo 12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **10a**

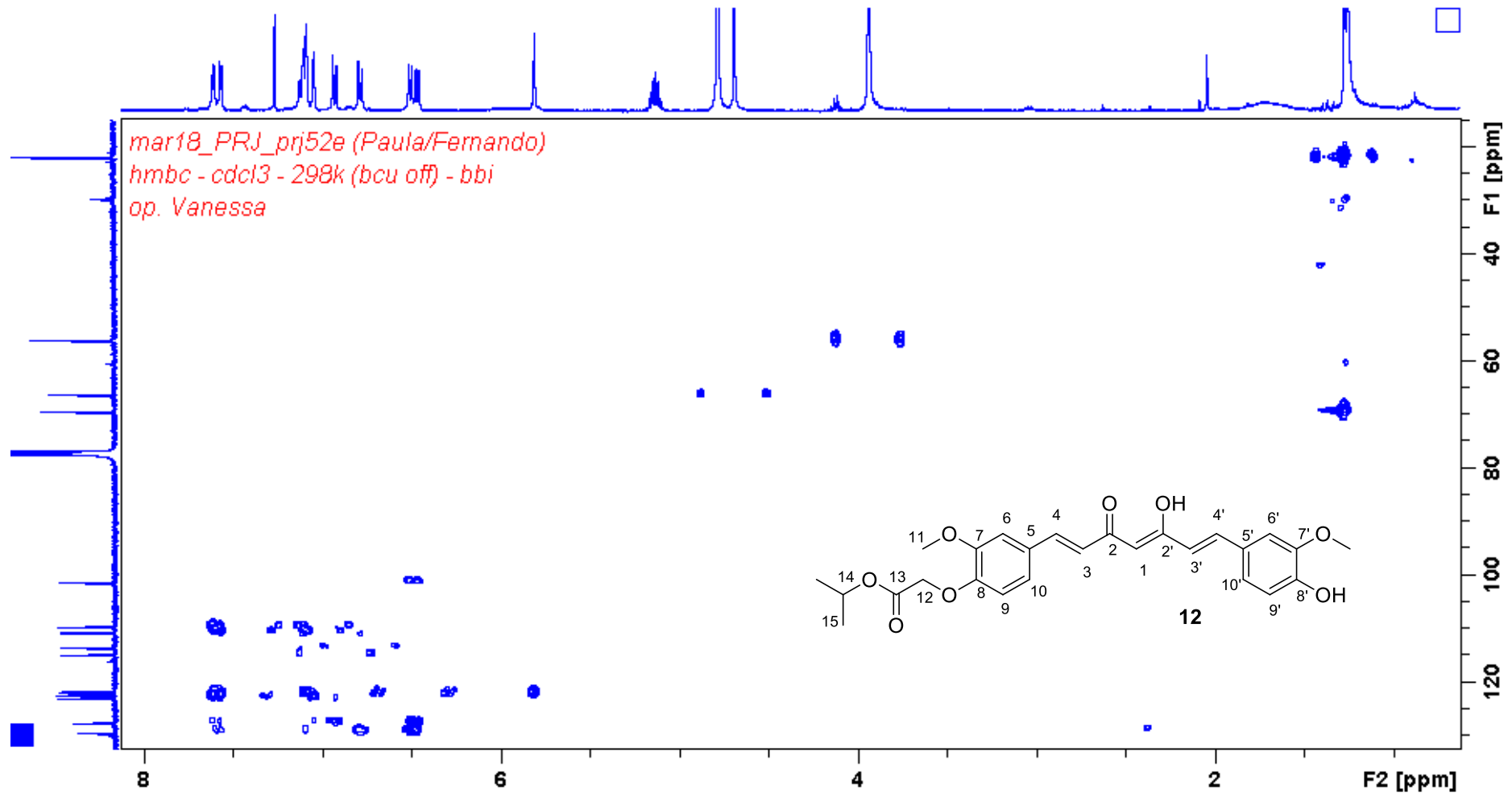


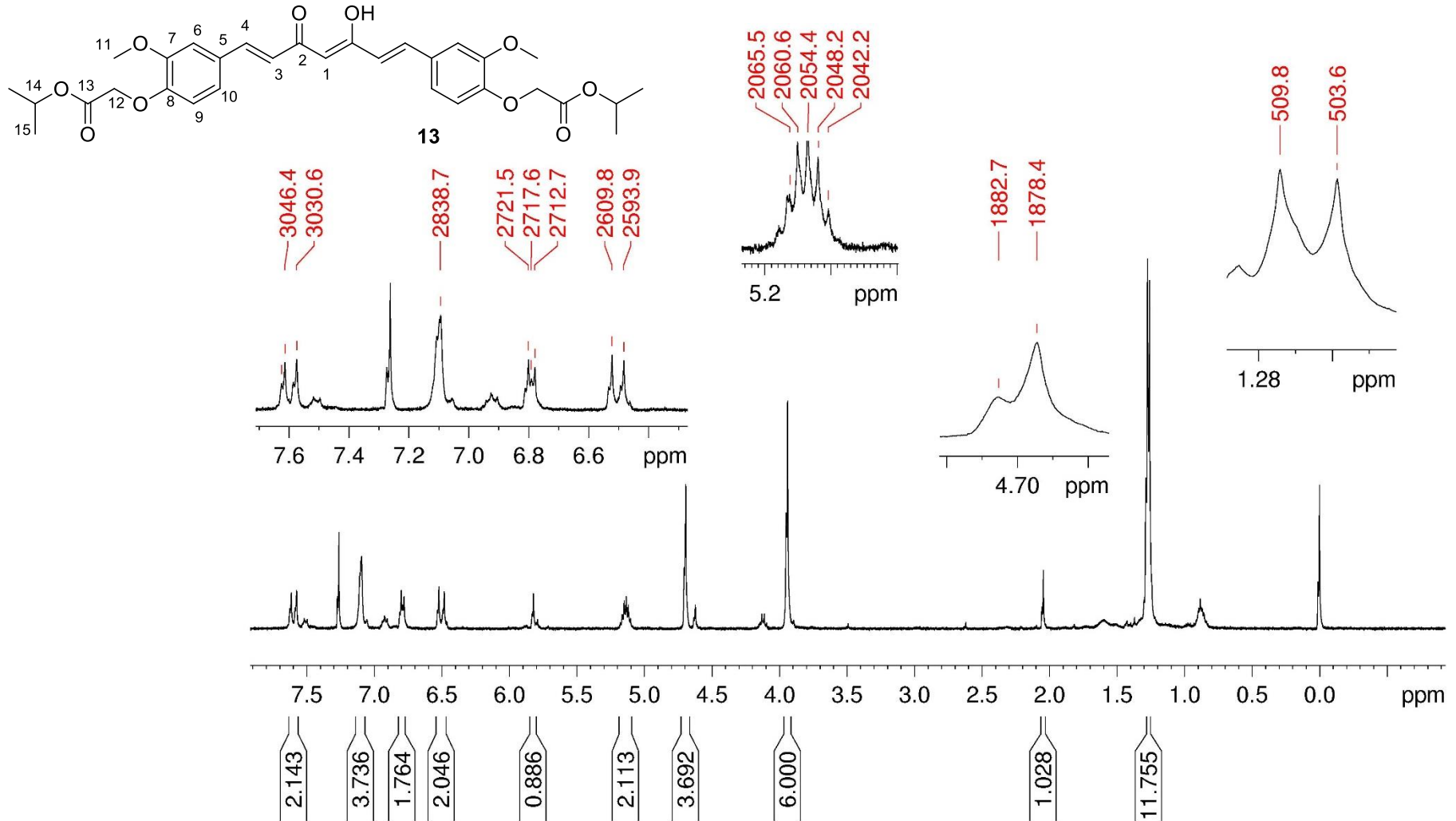
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **12**

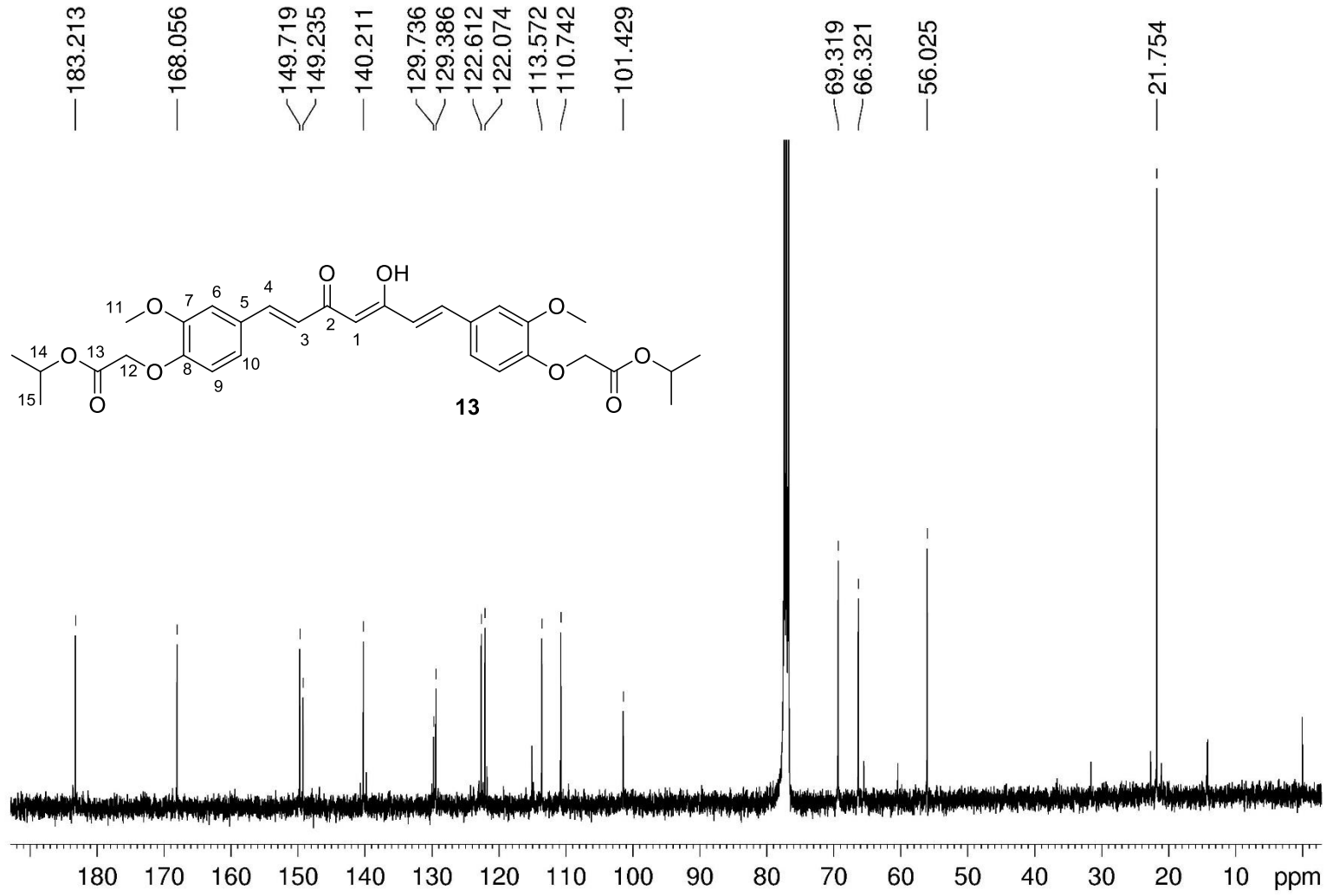


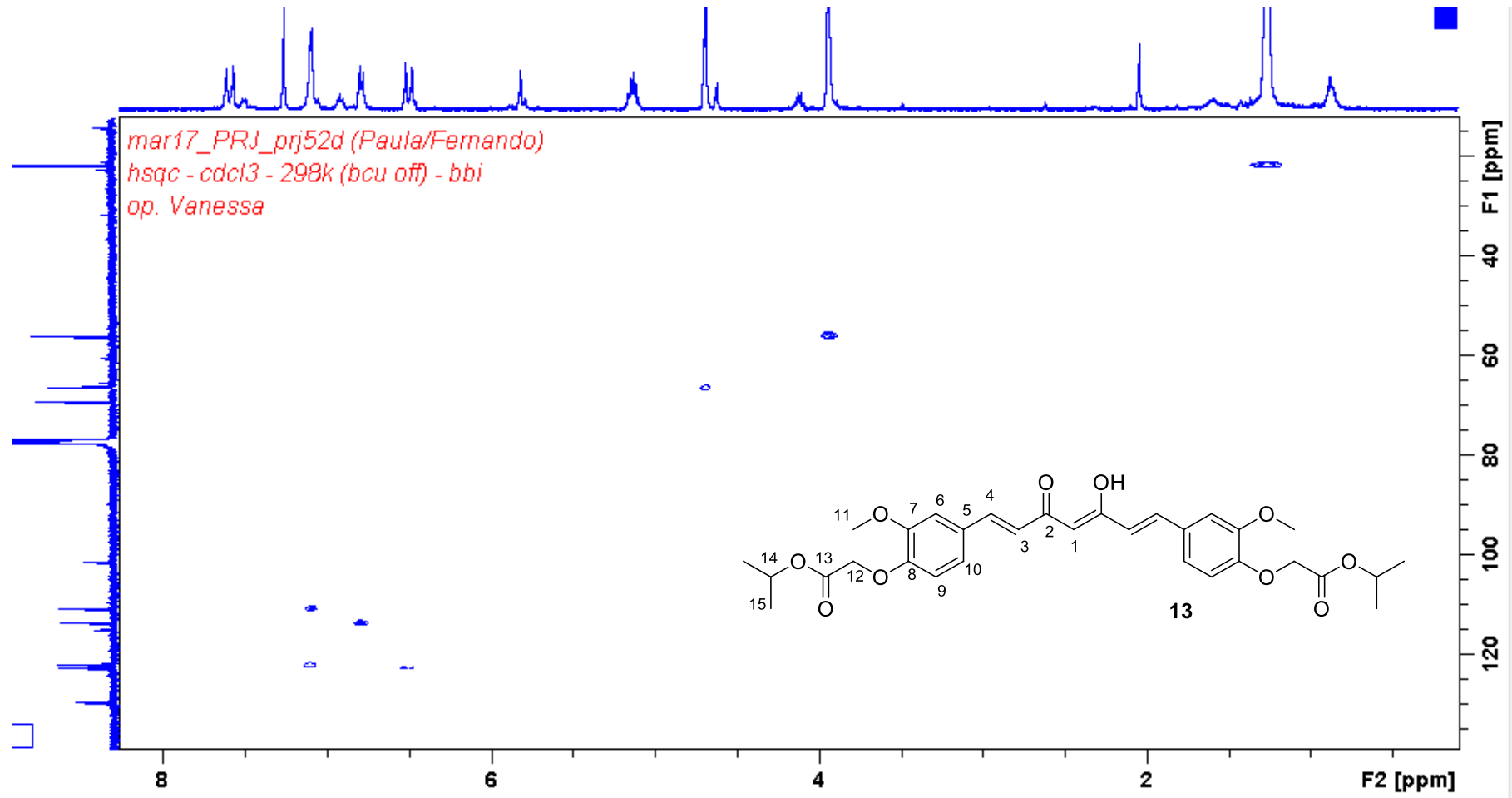
Anexo 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **12**

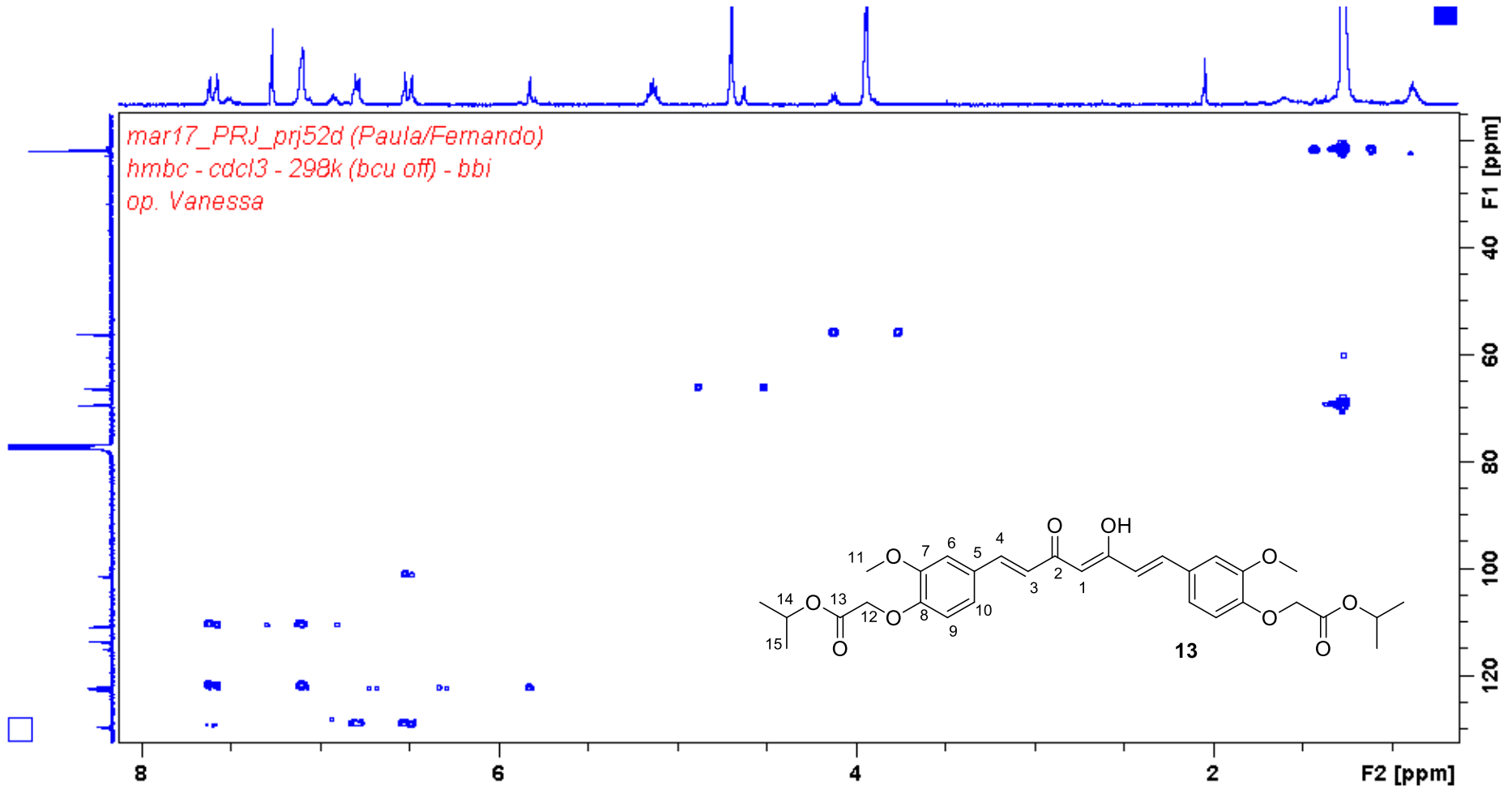
Anexo 15. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 400 MHz) de **12**

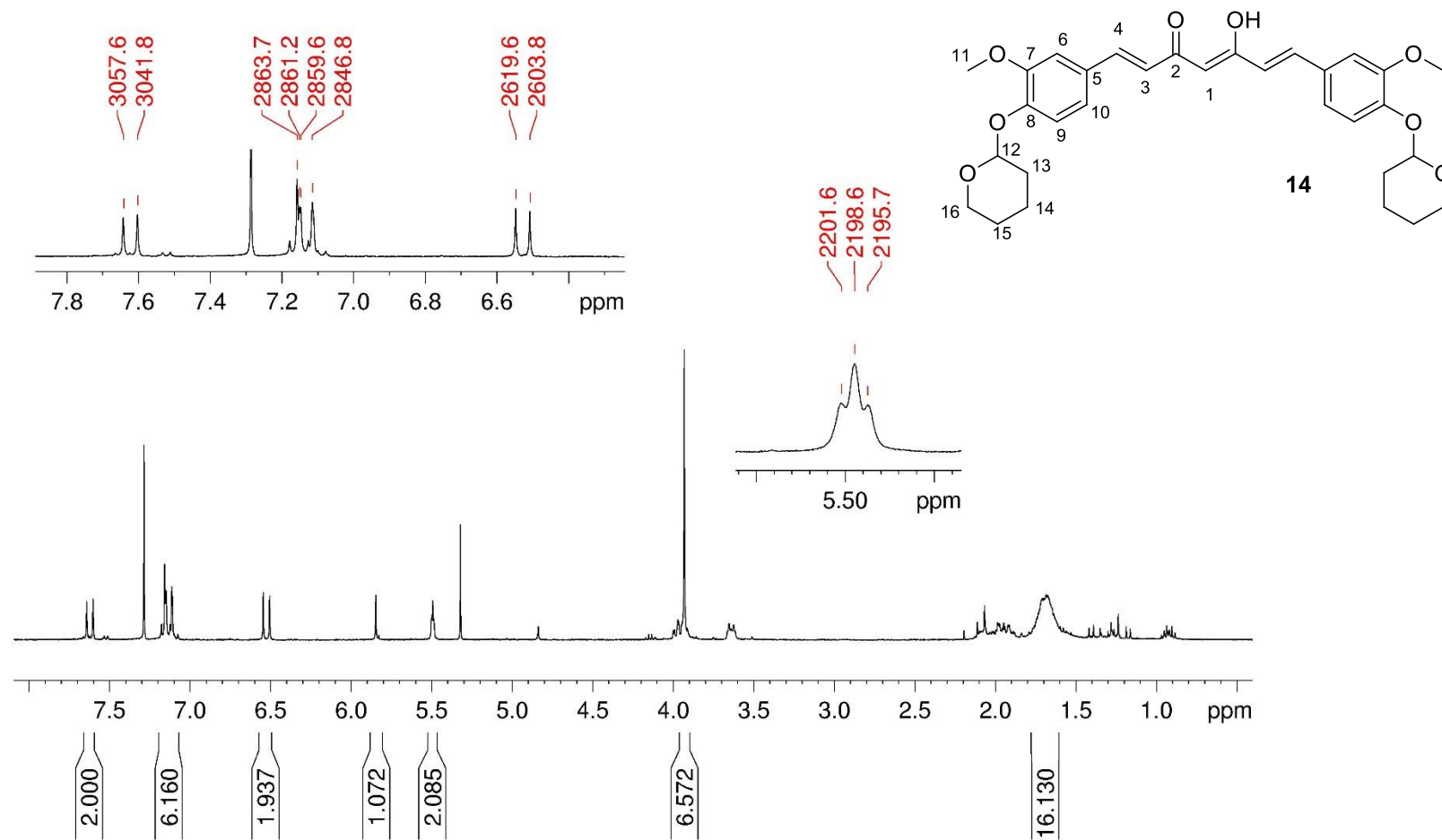
Anexo 16. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HMBC (CDCl_3 , 400 MHz) de 12

Anexo 17. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de 13

Anexo 18. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) de **13**

Anexo 19. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C HSQC (CDCl_3 , 400 MHz) de **13**

Anexo 20. Espectro de RMN de ^1H - ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) de 13

Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de **14**

Anexo 22. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT (CDCl_3 , 100 MHz) de **14**