



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVAS E ATIVIDADES
ANTINOCICEPTIVAS DE NOVOS DERIVADOS
TETRAIDROPIRÂNICOS SUBSTITUÍDOS.**

Saulo Luis Capim

SAPIENTIA ÆDIFICAT

João Pessoa – PB – Brasil

Agosto/2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVAS E ATIVIDADES
ANTINOCICEPTIVAS DE NOVOS DERIVADOS
TETRAIDROPIRÂNICOS SUBSTITUÍDOS.**

***Saulo Luis Capim**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, como um dos requisitos para obtenção do título de doutor em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador (a): Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

***Bolsista (Capes)**

João Pessoa – PB – Brasil

Agosto/2013

C243s Capim, Saulo Luis.
 Síntese diastereosseletivas e atividades antinociceptivas
 de novos derivados tetraidropirânicos substituídos / Saulo
 Luis Capim.- João Pessoa, 2013.
 275f. : il.
 Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
 Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN
 1.Química orgânica. 2.Ciclização de Prins. 3.Atividade
 antinociceptiva. 4.Derivados tetraidropirânicos. 5.Hibridização
 molecular. 6.Química medicinal.

UFPB/BC

CDU: 547(043)

Síntese Diastereosseletivas e Atividades Antinociceptivas de Novos Derivados Tetraidropirânicos Substituídos.

Saulo Luis Capim

Tese de Doutorado de Saulo Luis Capim aprovada pela banca examinadora

avaliada em ____ / ____ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Orientador/Presidente

Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Examinador

Prof. Dr. Juliana Alves Vale
Examinador

Prof. Dr. Bruno Guimarães Marinho
Examinador

Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes
Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais (in
memoriam) Lourdes e Luiz, a minha filha
Emilly, a minha esposa Aline e também a
todos os meus familiares, os quais
contribuíram para a realização de mais esta
conquista na minha vida.

*Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que
precisarás passar para atravessar o rio da vida, ninguém
exceto tu. Existem, por certo, inúmeras veredas, e pontes,
e semideuses que se oferecerão para levar-te do outro
lado do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa: tu te
hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único
caminho, por onde só tu podes passar. Para onde leva?
Não perguntes, segue-o.*

F. Nietzsche

AGRADECIMENTOS

Eu te agradeço Deus, por tudo que me aconteceu, por todos os desafios enfrentados, por cada barreira ultrapassada. Muito obrigado, pois apesar de às vezes não entender a tua vontade em minha vida, eu sei que o senhor quer sempre o melhor para mim.

Agradeço-te também Senhor pela graça concebida de concluir este curso, pois sei que por trás de todos os obstáculos ultrapassados, sempre estivesse ao meu lado me dando força, equilíbrio e sabedoria para prosseguir nesta caminhada e também quero te agradecer pelo dom da vida e por me guiar sempre pelos caminhos da paz e do amor.

Ao meu orientador e amigo professor Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos pela amizade, oportunidade, seus ensinamentos, conhecimentos, confiança e contribuições acadêmicas e científicas que sempre teve comigo.

A minha querida Ana Vasconcellos e seus filhos Artur e Gabriela pelo companherismo, pelos maravilhosos ensinamentos nos momentos difíceis nesta jornada.

Aos meus pais *in memoriam*, Maria de Lourdes Capim e Luís Capim, que nos momentos complicados da minha vida souberam orientar-me nas decisões que deveria tomar e que onde quer que estejam, tenho a certeza que os seus espíritos estarão me dando força e me protegendo.

Aos meus irmãos em vida, Soneide, Silvana, Sirlene, Silderlano, Cileide, Patricia, Lúcia, aos meus tios, sobrinhos, amigos, cunhados (as), primos (as) que de forma direta ou indireta me incentivaram na busca desta conquista.

A minha companheira Aline e a minha filha Emilly, pelo apoio, amor, carinho e compreensão durante esta caminhada.

Aos amigos do LASOM pelos momentos de grande alegria e descontração compartilhadas durante a realização deste trabalho: Cláudio, Fábio, Suervy, Natália, Hermesson, Saraghina, Ticiano, Edilson, Wagner, Ewerton, Francisco, Tiago, Ramom, Yasmim, Alexsandro.

Aos meus queridos amigos Lilian, Joziane, Poliana, Patrícia, Luciana, Rutinéia, Márcia, Professor Manasses, pela grande força e amizade.

Ao Professor Raimundo, pelo grande incentivo e apoio que foi essencial para esta conquista.

Aos meus grandes alunos da Escola Estadual José Soares de Carvalho na cidade de Guarabira pela grande amizade e parceria nesta conquista.

A Professora Juliana, pela atenção, amizade e contribuição neste trabalho.

A todos os meus professores, do Ensino Primário até a Pós-Graduação, pela atenção, carinho e dedicação que tiveram comigo, com os quais aprendi grandes lições para a minha vida profissional.

Ao técnico Vicente pela realização das análises dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

Ao Professor Bruno Marinho (e seu grupo de pesquisa) pelo excelente trabalho desenvolvido e pela parceria que rendeu e ainda irá render muitos frutos

A Capes pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Síntese Diastereosseletivas e atividades antinociceptivas de novos derivados tetraidropirânicos substituídos.

Neste trabalho, é descrito a síntese de 10 novos derivados tetraidropirânicos compostos (**42** – **51**) planejados a partir da estrutura do ($\pm$)-Naproxeno, utilizando a reação de ciclização de Prins como etapa chave para a construção em forma diastereosseletiva 2,4-*cis* e 2,4,6-*cis* de anéis tetraidropirânicos, com rendimentos globais entre 62 – 65%. Estes novos derivados tetraidropirânicos foram bioavaliados *in vivo* em testes de contorções abdominais, retirada de cauda, desempenho no rota-rod e campo aberto, sendo que todos estes compostos apresentaram uma maior atividade antinociceptiva em relação ao composto ($\pm$)-**1a**, com destaque para a alta atividade do derivado tetraidropirânico ($\pm$)-**49**, que apresentou 87,5% de inibição, enquanto que o composto ($\pm$)-**1a** apresentou apenas 14% de inibição no teste de contorções abdominais induzida por ácido acético. Além disso, os testes de retirada de cauda indicaram os compostos ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**49** como os mais ativos, sendo que todos os compostos apresentaram atividade antinociceptiva (exceto composto ($\pm$)-**51**) sem prejudicar o comprometimento motor e sem demonstrar toxicidades em camundongos. Em continuação ao nosso trabalho, realizou-se a síntese de moléculas híbridas inéditas baseadas na estrutura de seis fármacos anti-inflamatórios não esteroidais com uma porção tetraidropirânica utilizando a estratégia de hibridização molecular. Estes novos derivados tetraidropirânicos híbridos (**74** – **79**) foram obtidos em rendimentos entre 70 – 93%. Estudos preliminares realizados em teste contorções abdominais induzidas por ácido acético realizados nos compostos (**74** – **79**) revelaram que todos os derivados tetraidropirânicos foram mais eficazes (DE_{50} menor) que os seus fármacos percusores e nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais.

Palavras chave: Reação de ciclização de Prins; Atividade antinociceptiva; Derivados tetraidropirânicos; Hibridização molecular; Química medicinal.

ABSTRACT

Title: Diastereoselective synthesis and antinociceptive activities of new substituted tetrahydropyran derivatives.

This work is described the synthesis of ten new tetrahydropyran derivatives (compounds **42-51**) designed from ($\pm$)-Naproxen structure utilizing the Prins reaction of cyclization as the key step to building shaped diastereoselective 2,4-*cis* and 2,4,6-*cis* rings tetrahydropyran, with overall yields between 62 - 65%. These new tetrahydropyran derivatives were *in vivo* bioevaluated on antinociceptive effect in the acetic acid-induced abdominal writhing test, the tail flick test, the rota-rod performance and open field tests, and all these new compounds showed greater antinociceptive activity compared to compound ($\pm$)-**1a**, highlighting high activity tetrahydropyran derivative ($\pm$)-**49**, which showed 87.5% of inhibition, whereas compound ($\pm$)-**1a** gave only 14% inhibition in the acetic acid-induced abdominal writhing test. Moreover, the (tail-flick test) indicated compounds ($\pm$)-**46** and ($\pm$)-**49** as the most actives, and all compounds showed antinociceptive activity (except compound ($\pm$)-**51**) without harming the motor impairment and without showing toxicity in mice. In continuation to this work, there was the synthesis of new hybrid molecules based on the structure of six non-steroidal anti-inflammatory drugs with a portion tetrahydropyran using molecular hybridization strategy. These new hybrid tetrahydropyran (**74** - **79**) were obtained in yields between (70 - 93%). Preliminary studies antinociceptive effect in the acetic acid-induced abdominal writhing test in the compounds (**74** - **79**) showed that all tetrahydropyran derivatives were more efficacious (lower ED₅₀) and their precursors drugs and no sign of intoxication were observed in the animals.

Keywords: Prins cyclization reaction; antinociceptive activity; tetrahydropyran derivatives; molecular hybridization; Medicinal chemistry

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 Tetraidropiranos substituídos como arcabouço estrutural de Produtos Naturais.....	38
Figura 1.2 Estrutura química da substância <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico	39
Figura 2.1 Estratégias de Preparação de Tetraidropiranos substituídos	43
Figura 2.2 Aplicações Sintéticas envolvendo a ciclização de Prins a partir de alcenos, alenos e alcinos	45
Figura 2.3 Modelo de Alder para a estereosseletividade 2,4,6-tri-equatorial, na reação de ciclização de Prins	49
Figura 2.4 Estrutura química de alguns anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) comerciais.....	61
Figura 2.5 Estrutura química da morfina	62
Figura 2.6 Estrutura química dos compostos ($\pm$)- 1a , 1b e a lactona 41	63
Figura 2.7 Imagem de um gênero de plantas da espécie <i>Vitex cymosa</i>	64
Figura 2.8 Efeito de ($\pm$)- 1a , dipirona e morfina no modelo da retirada da cauda em camundongos administradas por via oral em mg/Kg do animal.	65
Figura 2.9 Estrutura química do fármaco Benorilato	66
Figura 2.10 Estratégia de Hibridização Molecular do <i>p</i> -aminofenol com vários AINEs possuindo o grupo carboxílico ácido.....	67
Figura 4.1 Série congênere de derivados tetraidropirânicos	72
Figura 4.2 Desenho dos ácidos ($\pm$)- 42 e ($\pm$)- 43 a partir da estrutura do fármaco ($\pm$)-Naproxeno	73
Figura 4.3 Molécula inédita baseada na estratégia de hibridização molecular.....	75
Figura 5.1 CCDA da síntese do produto 57	79
Figura 5.2 CCDA da síntese do produto 60	80
Figura 5.3 Cromatograma da etapa de clivagem oxidativa com NaIO ₄	82
Figura 5.4 CCDA da síntese do produto 58	82
Figura 5.5 CCDA da síntese do produto 62	84
Figura 5.6 Estrutura dos agentes oxidantes PCC e PDC	85
Figura 5.7 Reação de oxidação de alcoóis primários	85

Figura 5.8 CCDA da reação de oxidação do composto 62 utilizando PCC na síntese do aldeído 58	87
Figura 5.9 CCDA da reação de oxidação do composto 62 utilizando PDC na síntese do aldeído 58	88
Figura 5.10 EI-MS do aldeído 58	91
Figura 5.11 CCDA da reação de Barbier para formação do álcool homoalílico ($\pm$)- 66	92
Figura 5.12 Proposta mecanística na preparação de ($\pm$)- 67 , baseado em estudos de Li e Yang	94
Figura 5.13 Modelo de Alder para a diastereosseletividade equatorial em C ₄ na reação de ciclização de Prins	95
Figura 5.14 CCDA da reação de Ciclização de Prins para formação dos derivados tetraidropiranos ($\pm$)- 46 e ($\pm$)- 47	98
Figura 5.15 CCDA da reação de Redução com NaBH ₄ para formação dos derivados tetraidropiranos ($\pm$)- 48 e ($\pm$)- 49	99
Figura 5.16 CCDA da reação de Redução com LiAlH ₄ para formação dos derivados tetraidropiranos ($\pm$)- 44 e ($\pm$)- 45	100
Figura 5.17 Representação da correlação entre os hidrogênios H _a , H _b e H _c do composto ($\pm$)- 49	103
Figura 5.18 Duas visões diferentes para cada uma das estruturas ($\pm$)- 49 e ($\pm$)- 49a calculadas usando M06-2X/6-311++G(d,p) como nível de cálculo	104
Figura 5.19 Efeito Antinociceptivo dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de retirada de cauda	106
Figura 5.20 Efeitos dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de desempenho no Rota-rod e campo aberto	107
Figura 5.21 Novos híbridos moleculares a partir do derivado tetraidropirânico ($\pm$)- 49 com alguns AINEs	109
Figura 5.22 Estrutura química do fármaco Benorilato a partir da hibridização molecular no AAS com o Paracetamol	110
Figura 5.23 CCDA da reação de esterificação do cloreto de ácido acetil salicílico para formar o composto ($\pm$)- 74	111
Figura 5.24 CCDA da reação de esterificação do cloreto de Indometacina para formar o composto ($\pm$)- 75	113

Figura 5.25 CCDA da reação de esterificação do cloreto de (±)-Ibuprofeno para formar o composto (±)- 76	115
Figura 5.26 CCDA da reação de esterificação do cloreto de (±)-Cetoprofeno para formar o composto (±)- 77	117
Figura 5.27 CCDA da reação de esterificação do cloreto de (±)-Naproxeno para formar o composto (±)- 78	118
Figura 5.28 CCDA da reação de esterificação do Diclofenaco de potássio para formar o composto (±)- 79	121

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2.1 Histograma do número de publicações/ano envolvendo a reação ciclização de Prins (baseado em busca informatizada usando o programa Scifinder TM Scholar usando como palavra chave “Prins Cyclization”).....	44
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 Inibição Enzimática, escores dos ligantes GPCR e número de violações da regra de Lipinski's calculadas pelo programa de quimioinformática Molinspiration	74
Tabela 5.1 Dados espectroscópicos dos compostos (±)- 46 e (±)- 47	99
Tabela 5.2 Distâncias calculadas em (Å) entre Ha/Hb/Hc em (±)- 49 e (±)- 49a usando M06-2X/6-311++G(d,p) como nível de cálculo	103
Tabela 5.3 Atividade antinociceptiva dos novos derivados tetraidropirânicos em contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos (30 mg/Kg), morfina (5,2mg/kg) e veículo	105
Tabela 5.4 Valores de DE ₅₀ dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos em comparação com os seus fármacos	123

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 2.1 Reação de Alder - Ene	41
Esquema 2.2 Reação entre olefina e <i>p</i> -formaldeído catalisado por ácido sulfúrico (H ₂ SO ₄)	41
Esquema 2.3 A reação de Prins na obtenção de produtos complexos	42
Esquema 2.4 Primeiro exemplo da reação, que seria futuramente denominada de reação de ciclização de Prins	42
Esquema 2.5 A reação de ciclização de Prins: R, R ₁ , R ₂ , R ₃ , R ₄ e R ₅ = H, alquila ou arila; X = OH, Halogênios, H.....	45
Esquema 2.6 Mecanismo aceito para a reação de ciclização de Prins	46
Esquema 2.7 Regiosseletividade entre a formação de anéis de 6 e 5 membros, na ciclização de Prins, em função da geometria <i>E</i> ou <i>Z</i> do álcool homoalílico	47
Esquema 2.8 Modelo de Rychnovsky	50
Esquema 2.9 Rearranjo [3,3] Oxônia-Cope.....	51
Esquema 2.10 Subprodutos oriundos do rearranjo de Oxônia-Cope	51
Esquema 2.11 Racionalização da ciclização de α -acetoxi-ester de acordo com o rearranjo Oxônia-Cope	52
Esquema 2.12 Síntese da molécula (+)-SCH 351448.....	53
Esquema 2.13 Reação de ciclização de Prins como etapa-chave na Síntese Enantiosseletiva da (-)-Centrolobina	54
Esquema 2.14 Síntese Enantiosseletiva do catecol	55
Esquema 2.15 Síntese do éter metílico (+) espirolaxina	55
Esquema 2.16 Síntese da leucascandrolida A	56
Esquema 2.17 Síntese do anel E do esqueleto tetraidropirânico da Monensina.....	56
Esquema 2.18 Síntese de inibidores HMG-CoA redutase.....	57
Esquema 2.19 Síntese de derivados da Mevalonolactonas	57
Esquema 2.20 Síntese de fragmento da Brevetoxina B	58
Esquema 2.21 Hibridização molecular entre AINEs e o <i>p</i> -aminofenol	67
Esquema 5.1 Estratégia sintética para a síntese de 58 a partir do glicerol 55	77
Esquema 5.2 Mecanismo proposto para a formação do composto 57	78

Esquema 5.3 Estratégia sintética para a síntese de 58 a partir do solquetol 59	80
Esquema 5.4 Mecanismo proposto para a formação do composto 58 pelo NaIO_4 a partir do diol 57	81
Esquema 5.5 Estratégia sintética para a síntese de 58 a partir do etilenoglicol 61	84
Esquema 5.6 Mecanismo proposto para a formação do composto 58 pelo PCC a partir do álcool 62	86
Esquema 5.7 Estratégia sintética para a síntese de 58 a partir do cloroacetaldeído dimetil acetal 63	89
Esquema 5.8 Mecanismo proposto para a formação do composto 58 a partir do composto 65	90
Esquema 5.9 Síntese do ácido ($\pm$)- 1a a partir do aldeído 58	92
Esquema 5.11 Reação de esterificação do cloreto de ácido acetil salicílico com o álcool ($\pm$)- 49 para gerar o composto ($\pm$)- 74	110
Esquema 5.12 Mecanismo de formação do cloreto de ácido a partir do fármaco AINEs	112
Esquema 5.13 Reação de esterificação do fármaco Indometacina para gerar o composto ($\pm$)- 75	113
Esquema 5.14 Reação de esterificação do fármaco ($\pm$)-Ibuprofeno para gerar o composto ($\pm$)- 76	115
Esquema 5.15 Reação de esterificação do fármaco ($\pm$)-Cetoprofeno para gerar o composto ($\pm$)- 77	116
Esquema 5.16 Reação de esterificação do fármaco ($\pm$)-Naproxeno para gerar o composto ($\pm$)- 78	118
Esquema 5.17 Reação de tosilção do álcool ($\pm$)- 49 com cloreto de tosil ..	120
Esquema 5.18 Reação de esterificação do fármaco Diclofenaco de potássio para gerar o composto ($\pm$)- 79	120

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 Espectro ^{13}C do diol 57	183
Espectro 2 Espectro ^1H do diol 57	183
Espectro 3 Espectro IV do diol 57	184
Espectro 4 Espectro ^{13}C da reação do solquetol com anidrido produzindo 60	184
Espectro 5 Espectro ^1H da reação do solquetol com anidrido produzindo 60	185
Espectro 6 Espectro IV da reação do solquetol com anidrido produzindo 60	185
Espectro 7 Espectro ^{13}C do aldeído 58 a partir do diol 57	186
Espectro 8 Espectro ^1H do aldeído 58 a partir do diol 57	186
Espectro 9 Espectro de IV do aldeído 58 a partir do diol 57	187
Espectro 10 Espectro ^{13}C da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo 62	187
Espectro 11 Espectro ^{13}C da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo 62	188
Espectro 12 Espectro IV da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo 62	188
Espectro 13 Espectro de ^{13}C do aldeído 58 a partir da oxidação do álcool 62 com PCC	189
Espectro 14 Espectro de ^1H do aldeído 58 a partir da oxidação do álcool 62 com PCC	189
Espectro 15 Espectro de IV do aldeído 58 a partir da oxidação do álcool 62 com PCC	190
Espectro 16 Espectro de RMN ^{13}C do 2-oxoetil-isobutirato 58 a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal 63	190
Espectro 17 Espectro de RMN ^1H do 2-oxoetil-isobutirato 58 a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal 63	191
Espectro 18 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-oxoetil-isobutirato 58 a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal 63 , na região de 1,2 – 4,7 ppm	191

Espectro 19 Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-oxoetil-isobutirato 58 a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal 63	192
Espectro 20 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do 2-oxoetil-isobutirato 58 a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal 63	192
Espectro 21 Espectro de RMN ¹³ C do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato (±)- 66	193
Espectro 22 Espectro de RMN ¹ H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato (±)- 66	193
Espectro 23 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato (±)- 66 , na região de 3,8 – 5,9 ppm.....	194
Espectro 24 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato (±)- 66 , na região de 1,2 – 3,7 ppm.....	194
Espectro 25 Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato (±)- 66	195
Espectro 26 Espectro de RMN ¹³ C do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67	195
Espectro 27 Espectro de RMN ¹ H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67	196
Espectro 28 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67 , na região de 2,4 – 4,2 ppm...	196
Espectro 29 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67 , na região de 0,9 – 2,2 ppm...	197
Espectro 30 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67	197
Espectro 31 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato (±)- 67	198
Espectro 32 Espectro de RMN ¹³ C do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol.....	198
Espectro 33 Espectro de RMN ¹ H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol	199
Espectro 34 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol, na região de 0,8 - 2,7	199
Espectro 35 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol.....	200

Espectro 36 Espectro de RMN ^{13}C do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68	200
Espectro 37 Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68	201
Espectro 38 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68 , na região de 3,2 – 4,1 ppm	201
Espectro 39 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68 , na região de 0,9 – 2,16 ppm	202
Espectro 40 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68	202
Espectro 41 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 68	203
Espectro 42 Espectro de RMN ^{13}C do ácido ($\pm$)- <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)- 1a	203
Espectro 43 Espectro de RMN ^1H do ácido ($\pm$)- <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)- 1a	204
Espectro 44 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido ($\pm$)- <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)- 1a , na região de 2,4 – 4,1 ppm.....	204
Espectro 45 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido ($\pm$)- <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)- 1a , na região de 0,9 – 2,2 ppm.....	205
Espectro 46 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido ($\pm$)- <i>cis</i> -6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)- 1a	205
Espectro 47 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46	206
Espectro 48 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46 , na região de 125,0 – 177,0 ppm	206
Espectro 49 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46 , na região de 18,0 – 80,0 ppm	207
Espectro 50 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46	207

Espectro 51 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46 , na região de 4,6 – 7,9 ppm	208
Espectro 52 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46 , na região de 1,2 – 4,3 ppm	208
Espectro 53 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46	209
Espectro 54 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 46	209
Espectro 55 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47	210
Espectro 56 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47 , região de 123,0 – 177,0 ppm	210
Espectro 57 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47 , na região de 15,0 – 80,0 ppm	211
Espectro 58 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47	211
Espectro 59 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47 , na região de 4,2 – 8,0 ppm	212
Espectro 60 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47 , na região de 1,1 – 4,0 ppm	212
Espectro 61 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47	213
Espectro 62 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)- 47	213
Espectro 63 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48	214

Espectro 64 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48 , na região de 124,0 – 139,0 ppm	214
Espectro 65 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48 , na região 38,0 – 79,0 ppm	215
Espectro 66 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48	215
Espectro 67 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48 , na região de 4,2 – 7,9 ppm	216
Espectro 68 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48 , na região de 1,7 – 3,4 ppm	216
Espectro 69 Espectro de Infravermelho (KBr) do RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48	217
Espectro 70 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 48	217
Espectro 71 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49	218
Espectro 72 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49 , na região de 122,0 – 136,0 ppm	218
Espectro 73 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49 , na região de 29,0 – 78,0 ppm	219
Espectro 74 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49	219
Espectro 75 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49 , na região de 4,1 – 7,9 ppm	220
Espectro 76 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49 , na região de 1,0 – 3,7 ppm	220
Espectro 77 Espectro Bidimensional NOESY (CDCl_3) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49	221
Espectro 78 Espectro Bidimensional COSY (CDCl_3) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49	221
Espectro 79 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)- 49	222

Espectro 80 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 49	222
Espectro 81 Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44	223
Espectro 82 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44 , na região de 124,0 – 141,0 ppm	223
Espectro 83 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44 , na região de 22,0 – 80,0 ppm	224
Espectro 84 Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44	224
Espectro 85 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44 , na região de 4,5 – 7,9 ppm	225
Espectro 86 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44 , na região de 1,1 – 3,8 ppm	225
Espectro 87 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44	226
Espectro 88 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 44	226
Espectro 89 Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45	227
Espectro 90 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45 , na região de 122,0 – 139,0 ppm	227
Espectro 91 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45 , na região de 23,0 – 80,0 ppm	228
Espectro 92 Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45	228
Espectro 93 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45 , na região de 5,1 – 8,1 ppm	229
Espectro 94 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45 , na região de 1,2 – 3,9 ppm	229
Espectro 95 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45	230
Espectro 96 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)- 45	230

Espectro 97 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42	231
Espectro 98 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42 , na região de 125,0 – 172,0 ppm	231
Espectro 99 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42 , na região de 15,0 – 85,0 ppm.....	232
Espectro 100 Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42	232
Espectro 101 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42 , na região de 4,1 – 10,5 ppm.....	233
Espectro 102 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42 , na região de 0,8 – 3,7 ppm.....	233
Espectro 103 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42	234
Espectro 104 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 42	234
Espectro 105 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43	235
Espectro 106 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43 , na região de 120,0 – 170,0 ppm	235
Espectro 107 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43 , na região de 15,0 – 80,0 ppm.....	236
Espectro 108 Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43	236
Espectro 109 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43 , na região de 4,6 – 10,3 ppm.....	237
Espectro 110 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43 , na região de 0,0 – 4,1 ppm.....	237
Espectro 111 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43	238
Espectro 112 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 43	238

Espectro 113 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50	239
Espectro 114 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50 , na região de 125,0 – 172,0 ppm	239
Espectro 115 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50 , na região de 0,0 – 90,0 ppm	240
Espectro 116 Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50	240
Espectro 117 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50 , na região de 4,8 – 10,2 ppm	241
Espectro 118 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50 , na região de 0,0 – 4,4 ppm	241
Espectro 119 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50	242
Espectro 120 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 50	242
Espectro 121 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51	243
Espectro 122 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51 , na região de 120,0 – 174,0 ppm	243
Espectro 123 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51 , na região de 28,0 – 80,0 ppm	244
Espectro 124 Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51	244
Espectro 125 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51 , na região de 4,6 – 10,0 ppm	245

Espectro 126 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51 , na região de 0,0 – 4,4 ppm	245
Espectro 127 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51	246
Espectro 128 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)- 51	246
Espectro 129 Espectro de RMN ^{13}C do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	247
Espectro 130 Espectro de RMN ^1H do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	247
Espectro 131 Espectro de Infravermelho (KBr) do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	248
Espectro 132 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	248
Espectro 133 Espectro de RMN ^{13}C do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74	249
Espectro 134 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74 , na região de 122,0 – 170,0 ppm	249
Espectro 135 Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74	250
Espectro 136 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74 , na região de 5,2 – 8,1 ppm	250
Espectro 137 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74 , na região de 1,2 – 4,6 ppm	251
Espectro 138 Espectro de Infravermelho (KBr) do AAS.....	251
Espectro 139 Espectro de Infravermelho (KBr) do Cloreto de AAS	252
Espectro 140 Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)- 74	252
Espectro 141 Espectro de RMN ^{13}C do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75	253

Espectro 142 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75 , na região de 100,0 – 170,0 ppm	253
Espectro 143 Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75	254
Espectro 144 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75 , na região de 4,9 – 8,1 ppm	254
Espectro 145 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75 , na região de 0,6 – 4,4 ppm	255
Espectro 146 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco Indometacina ...	255
Espectro 147 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de Indometacina.....	256
Espectro 148 Espectro de Infravermelho (KBr) do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)- 75	256
Espectro 149 Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)- 76	257
Espectro 150 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)- 76 , na região de 124,0 – 176,0 ppm.....	257
Espectro 151 Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)- 76	258
Espectro 152 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)- 76 , na região de 5,0 – 8,0 ppm	258
Espectro 153 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)- 76 , na região de 0,0 – 4,3 ppm	259
Espectro 154 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco ($\pm$)-Ibuprofeno ..	259
Espectro 155 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de ($\pm$)-Ibuprofeno	260

Espectro 156 Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) (±)- 76	260
Espectro 157 Espectro de RMN ¹³ C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77	261
Espectro 158 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77 , na região de 125,0 – 197,0 ppm.....	261
Espectro 159 Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77	262
Espectro 160 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77 , na região de 3,5 – 8,2 ppm.....	262
Espectro 161 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77 , na região de 1,0 – 2,9 ppm.....	263
Espectro 162 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco (±)-Cetoprofeno.....	263
Espectro 163 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de (±)-Cetoprofeno.....	264
Espectro 164 Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77	264
Espectro 165 Espectro de RMN ¹³ C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78 ...	265
Espectro 166 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78 na região de 114 – 137 ppm	265
Espectro 167 Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78	266
Espectro 168 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78 , na região de 3,6 – 8,2 ppm	266
Espectro 169 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78 , na região de 0,8 – 3,6 ppm	267

Espectro 170 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco (±)-Naproxeno..	267
Espectro 171 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de (±)-Naproxeno.....	268
Espectro 172 Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)-78	268
Espectro 173 Espectro de RMN ¹³ C do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila	269
Espectro 174 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 122,0 – 145,0 ppm	269
Espectro 175 Espectro de RMN ¹ H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila	270
Espectro 176 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 5,0 – 8,0 ppm	270
Espectro 177 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 1,0 – 4,1 ppm	271
Espectro 178 Espectro de Infravermelho (KBr) do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila.....	271
Espectro 179 Espectro de RMN ¹³ C do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] (±)-79	272
Espectro 180 Expansão do Espectro de RMN ¹³ C do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] (±)-79, na região de 118,0 – 136,0 ppm.....	272
Espectro 181 Espectro de RMN ¹ H do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] (±)-79.....	273
Espectro 182 Expansão do Espectro de RMN ¹ H do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] (±)-79, na região de 7,0 – 8,0 ppm	273

Espectro 183 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)- 79 , na região de 1,0 – 5,0 ppm	274
Espectro 184 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco Diclofenaco de Potássio	274
Espectro 185 Espectro de Infravermelho (KBr) do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)- 79	275

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AINES** - Anti-inflamatorios não Esteroidais
- AM1** - Método semiempírico *Austin Model One*
- CCDA** – Cromatografia de Camada Delgada
- CG-EM** – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
- CL-MS** – Cromatografia Líquida acoplada à espectrometria de massas
- δ** – Deslocamento químico em ppm
- d** - Dubleto
- dd** – duplo dubleto
- ddd** – duplo duplo dubleto
- e.e** – excesso enantiomérico
- ESI-MS** – Espectrometria de massas com ionização Electrospray
- eV** – Eletronvolt
- FTIR** – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
- IV** – Infravermelho
- IASP** - International Association for the Study of Pain
- INPI** – Instituto Nacional de Propriedade Industrial
- J** – Constante de Acoplamento
- LogP** – Coeficiente de partição
- m** – Multiplete
- m/z** – Razão massa carga
- MHz** – Megahertz
- OECD** – Organização Economica de Cooperação e Desenvolvimento
- PCC** - Clorocromato de piridínio
- PDC** – Dicromato de piridínio
- ppm** – Partes por milhão
- REA** – Relação Estrutura-Atividade
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear
- RPESS** – “Scan” Relaxado na Superfície de Energia Potencial
- s** - singleto
- sl** – Singleto largo
- SNC** – Sistema Nervoso Central
- t** – Tripleto
- WHO** – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	38
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	41
2.1 A reação de Prins	41
2.2 A reação de Ciclização de Prins	44
2.2.1 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins	46
2.2.2 Aspectos Mecanísticos da Estereosseletividade na Ciclização de Prins	48
2.2.3 A seletividade Axial em C ₄ : o modelo de Rychnovsky	49
2.2.4 Rearranjo de Oxônia-Cope como reação competitiva à ciclização de Prins	50
2.3 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Biológica	53
2.4 Dor	58
2.4.1 Definições e estatísticas atuais	58
2.4.2 Classificação da dor	59
2.4.2.1 Dor Aguda	59
2.4.2.2 Dor Crônica	60
2.4.2.3 A dor e o mercado mundial de fármacos	60
2.5 Classes de drogas utilizadas no tratamento da dor	61
2.5.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)	61
2.5.2 Opióides	62
2.6 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Antinociceptiva	63
2.7 A hibridação molecular como ferramenta na síntese de substâncias com atividade antinociceptiva	65
3. OBJETIVOS	70
3.1 Objetivo Geral	70
3.2 Objetivos específicos	70
4. ESTRATÉGIAS	72
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
5.1 Resultados e Discussão das Sínteses Orgânicas	77
5.1.1 Síntese do aldeído 58 utilizando como material de partida o glicerol 55	77

5.1.2 Síntese do aldeído 58 utilizando como material de partida o solquetol 59	80
5.1.3: Síntese do aldeído 58 utilizando como material de partida o etilenoglicol 61	83
5.1.4: Síntese do aldeído 58 utilizando como material de partida o cloroacetaldeído dimetil acetal 63	88
5.1.5 Sínteses de novos derivados tetraidropirânicos.....	97
5.1.6 Determinação das geometrias dos novos derivados tetraidropirânicos.....	102
5.2 Resultados Biológicos.....	104
5.2.1 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos (42 à 51) em contorções induzidas por ácido acético.....	104
5.2.2 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de retirada da cauda - (tail-flick test)	105
5.2.3: Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos nos testes de desempenho no Rota-rod e campo aberto.....	107
5.2.4 Avaliação toxicológica <i>in vivo</i> dos novos derivados tetraidropirânicos.....	108
5.3 Sínteses de novos híbridos moleculares a partir de derivados de tetraidropirânicos antinociceptivos com anti-inflamatórios não esteróides: desenvolvimento de novos antinociceptivos	108
5.3.1 Preparação do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila (±)- 74	110
5.3.2 Preparação do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) (±)- 75	112
5.3.3 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) (±)- 76	114
5.3.4 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)- 77	116
5.3.5 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)- 78	118
5.3.6 Preparação do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil) (±)- 79	119

5.4 Resultados Biológicos dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos (74–79).....	122
5.4.1 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos (74–79) em contorções induzidas por ácido acético.....	122
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	125
6.1 Conclusões	125
6.2 Perspectivas	126
7. MATERIAIS E MÉTODOS	128
7.1 Procedimentos Químicos.....	128
7.1.1 Preparação do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil 57	129
7.1.2 Preparação do metil isobutirato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) 60	130
7.1.3 Preparação do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil 57	131
7.1.4 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 58	132
7.1.5 Preparação do isobutirato de 2-hidroxietil 62	132
7.1.6 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 58 com PCC.....	133
7.1.7 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 58 com PDC.....	134
7.1.8 Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	135
7.1.9 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 58 a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 65	136
7.1.10 Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil (±)- 66	137
7.1.11 Procedimento geral para a reação de ciclização de Prins: Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos (±)- 67 , (±)- 46 e (±)- 47	138
7.1.11.1 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)- 67	139
7.1.11.2 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)- 46	140
7.1.11.3 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)- 47	141
7.1.12 Procedimento geral para a reação de redução de ésteres em alcoóis utilizando o borohidreto de sódio	142
7.1.12.1 Preparação do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol	142

7.1.12.2 Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)- 48	143
7.1.12.3 Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)- 49	144
7.1.13 Procedimento geral para a reação de redução de ésteres em alcoóis utilizando o hidreto de lítio e alumínio	144
7.1.13.1 Preparação do [6-etil-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)- 68 ...	145
7.1.13.2 Preparação do [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)- 44	146
7.1.13.3 Preparação do [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)- 45	146
7.1.14 Procedimento geral para a reação de oxidação de alcoóis em ácidos carboxílicos	147
7.1.14.1 Preparação do Ácido 6-etil-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 1a	148
7.1.14.2 Preparação do Ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 42	148
7.1.14.3 Preparação do Ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 43	149
Dados Espectroscópicos do Ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 43	149
7.1.14.4 Preparação do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 50	150
7.1.14.5 Preparação do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)- 51	151
7.1.15 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 com o Ácido Acetil Salicílico	151
7.1.16 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 com Indometacina	153
7.1.17 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 com (±)-Ibuprofeno	154
7.1.18 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 com (±)-Cetoprofeno.....	155

7.1.19 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 com (±)-Naproxeno.....	157
7.1.20 Preparação para tosilação do álcool	158
7.1.21 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)- 49 tosilado com Diclofenaco de potássio.....	159
7.2 Procedimento computacional para otimização de geometria.....	160
7.3 Procedimentos da Avaliação Farmacológica	161
7.3.1 Procedimentos da avaliação da atividade antinociceptiva	162
7.3.1.1 Modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético..	162
7.3.1.2 Modelo de retirada da cauda (tail-flick test).....	162
7.3.1.3 Teste de desempenho no rota-rod	163
7.3.1.4 Modelo do campo aberto.....	163
7.3.1.5 Avaliação toxicológica <i>in vivo</i>	163
REFERÊNCIAS	165
ESPECTROS	183

CAPÍTULO 1

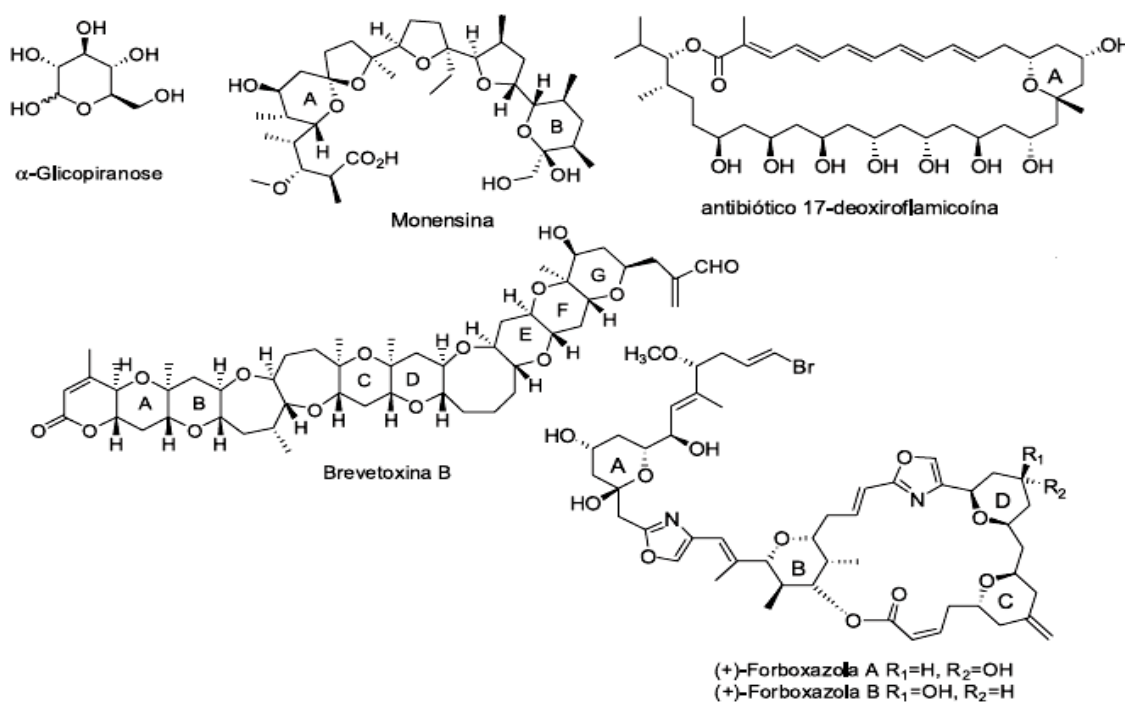
Introdução

1. INTRODUÇÃO

A síntese de produtos naturais é uma das áreas da Química que vem apresentando considerados avanços e crescimento contínuo nas últimas décadas.^[1] O alvo de tanto interesse tem se originado da enorme diversidade estrutural e da variada atividade das biomoléculas, sendo normalmente uma fonte inspiradora infindável para o desenvolvimento de novos produtos bioativos. Nesta extensa variedade estrutural, destacam-se os anéis tetraidropirânicos substituídos que estão presentes em um vasto número de produtos naturais.^[2-3]

Sendo assim, metodologias que visam à construção sintética de esqueletos tetraidropirânicos vem a ser de grande importância na síntese orgânica, devido à sua presença em várias substâncias de interesse que ocorrem tanto naturalmente como em substâncias sintéticas. Estas substâncias por sua vez, despertam interesse principalmente a partir de suas propriedades biológicas e farmacológicas,^[4] tais como: propriedades antimicrobiana, antifúngica,^[5] antitumoral,^[6] antiviral,^[7,8] analgésica,^[9] anti-inflamatória^[10] e antidiabética.^[11]

Figura 1.1 Tetraidropiranos substituídos como arcabouço estrutural de Produtos Naturais

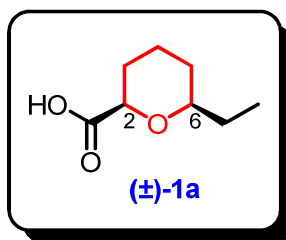


Como mostrado na figura 1.1, uma série de produtos naturais com importantes atividades biológicas apresentam a subunidade tetraidropirânica,^[12] amplamente distribuídos na natureza e ocorrendo desde substâncias bastante

simples como, por exemplo, em carboidratos como a α -glicopirranose, e até em estruturas altamente complexas como nos anéis A e B do antibiótico Monensina, no anel A do antibiótico 17-deoxirolfamicoína, nos anéis A, B, C, D, E, F e G da neurotoxina Brevetoxina B e nos anéis A, B, C e D dos anti-tumorais naturais Forboxazola.

Foi relatado na literatura uma potente atividade antinociceptiva associada ao extrato diclorometânico das cascas de plantas da espécie *Vitex cymosa*, fato que despertou estudos sintéticos visando a preparação diastereosseletiva do ácido cis-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a** (Figura 1.2), substância até então inédita na literatura, e proposta como a responsável pela alta atividade antinociceptiva observada no referido extrato.^[13]

Figura 1.2 Estrutura química da substância *cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico



Neste contexto, este trabalho tem como metas a realização das sínteses diastereosseletivas de novos derivados tetraidropirânicos substituídos análogos do ácido-cis-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a**, bem como, seus usos como agentes terapêuticos antinociceptivos utilizados para o tratamento da dor.

CAPÍTULO 2

Fundamentação

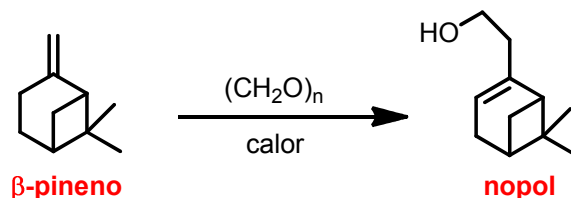
Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 A reação de Prins

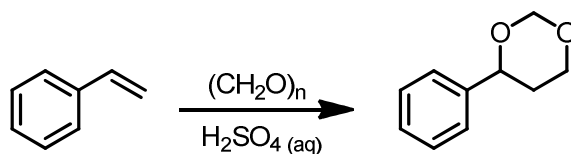
A reação de Prins (que é precursora da moderna reação de ciclização de Prins) é muito antiga. Em 1899, Kriewitz reportou a formação de um álcool insaturado a partir dos reagentes *p*-formaldeído e β -pineno em aquecimento,^[14] procedimento este conhecido hoje como reação de Alder-Ene (Esquema 2.1). Porém o mesmo não foi capaz de predizer a estrutura do álcool formado.

Esquema 2.1 Reação de Alder - Ene

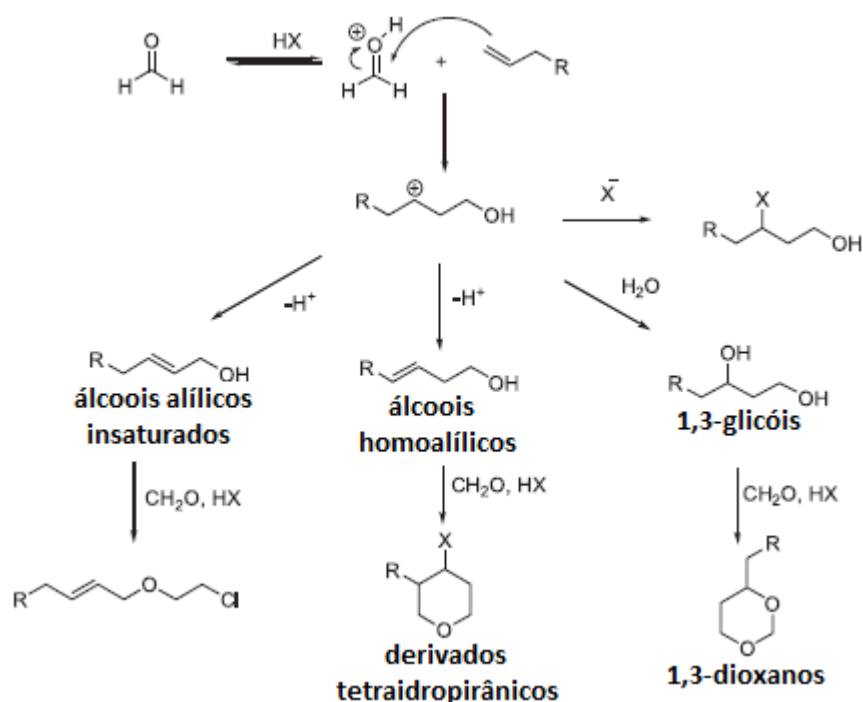


Assim, em 1919^[15], Prins estudou a transformação de diferentes olefinas e *p*-formaldeído utilizando o ácido sulfúrico (H_2SO_4) como catalisador (Esquema 2.2), fato que ficou conhecido como reação de Prins ao qual apresenta até o momento mais de 946 trabalhos publicados na literatura.

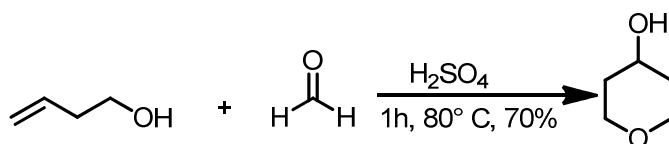
Esquema 2.2 Reação entre olefina e *p*-formaldeído catalisado por ácido sulfúrico (H_2SO_4)



A reação de Prins é, formalmente uma condensação entre olefinas e derivados carbonílicos (especialmente aldeídos e cetonas)^[16,17] realizada em meio aquoso e catalisada por ácidos minerais produzindo principalmente moléculas como: 1,3-dioxanos, 1,3-glicóis, derivados tetraidropirânicos e álcoois insaturados alílicos e homoalílicos, (Esquema 2.3).^[18,19]

Esquema 2.3 A reação de Prins na obtenção de produtos complexos

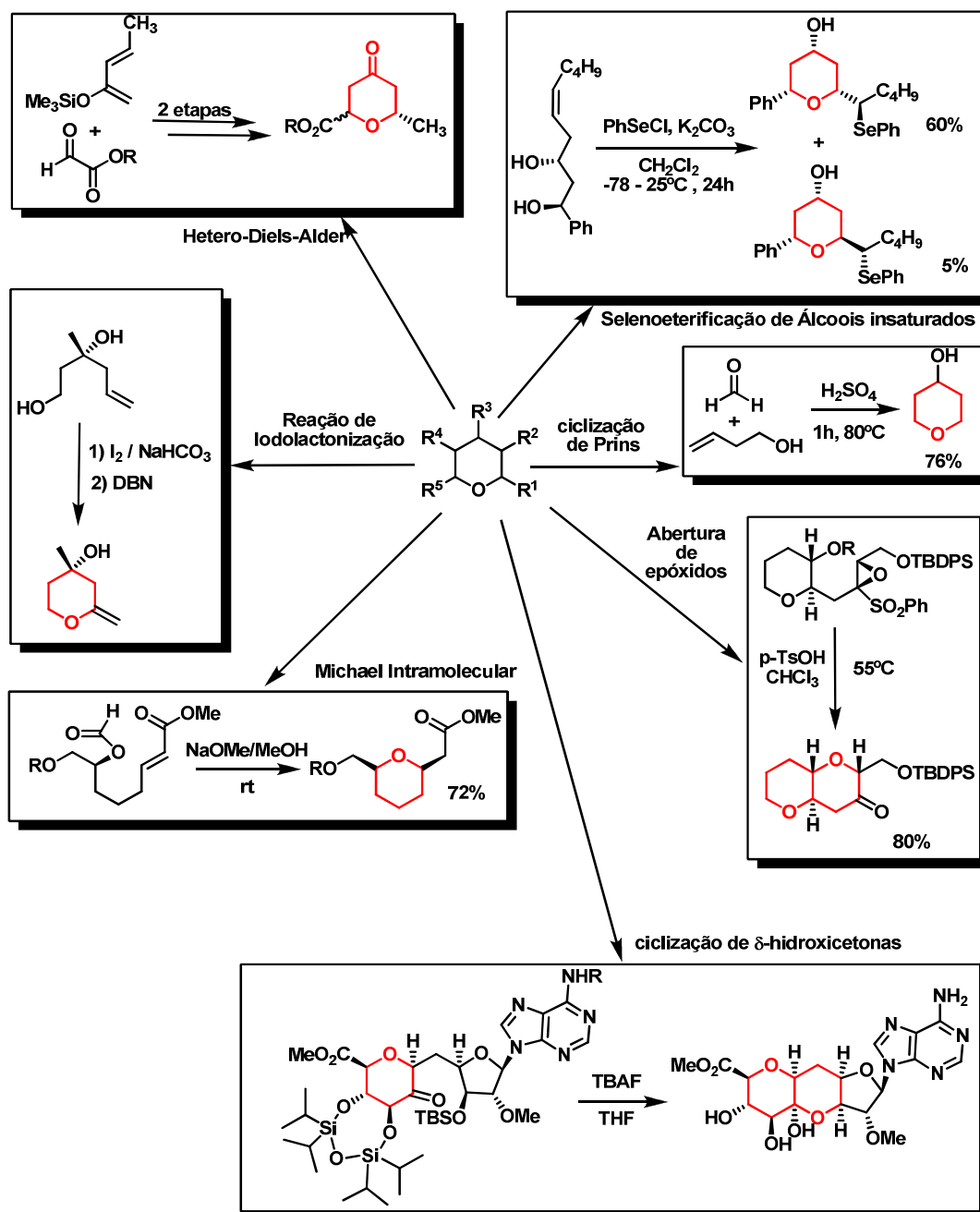
Existe uma série de aplicações e variações para a reação de Prins, sendo que durante muitos anos esta metodologia sintética permaneceu sem muita relevância e aplicações. Porém em 1955, Hanschke e Gendorf^[20] publicaram o primeiro exemplo de reação direta entre um álcool homoalílico e formaldeído, catalisada por ácido sulfúrico (H_2SO_4) em aquecimento, resultando em um tetraidropirano como produto principal em bom rendimento (Esquema 2.4), ocorrendo então uma revitalização na expectativa sintética deste procedimento reacional.

Esquema 2.4 Primeiro exemplo da reação, que seria futuramente denominada de reação de ciclização de Prins

Posteriormente, Stapp^[21] e Adams,^[22] publicaram artigos e consequentemente concretizaram a idéia deste tipo de reação, e a mesma começou a ser chamada de reação de ciclização de Prins, levando à compostos tetraidropirânicos. No entanto, foi descoberto por Yus^[18] um campo maior de

aplicações (incluindo a clássica reação de Prins e a ciclização de Prins) na qual levam à compostos com anéis heterocíclicos de cinco, sete, oito e nove membros.

Figura 2.1 Estratégias de Preparação de Tetraidopiranos substituídos



A síntese de anéis tetraidopirânicos é muito empregada na síntese orgânica, sendo utilizada como etapa chave na síntese de diversos produtos naturais por meio de diversas estratégias seletivas objetivando a preparação de tetraidopiranos substituídos, podendo-se citar como exemplos (Figura 2.1), as

reações de hetero-Diels-Alder,^[23] reações de Michael intramolecular,^[24] ciclização de dióis e de δ -hidroxicetonas,^[25] reação de iodolactonização,^[26] selenoeterificação de álcoois insaturados,^[27] abertura de epóxidos^[28] e a reação de ciclização de Prins.^[29]

2.2 A reação de Ciclização de Prins

A explosão no interesse sobre esta reação, principalmente a partir da final da década passada, está diretamente relacionada à sua versatilidade sintética, ao fato desta apresentar bons rendimentos químicos, como também nas altas diastereosseletividades *cis/trans* obtidas entre os substituintes do anel tetraidropirânico.

Até o momento, mais de 2849 artigos foram descritos na literatura (consultando somente as palavras “Prins cyclization” como palavras-chave, no Scifinder™ Scholar 2007).

Observa-se que nos últimos dez anos, o número de publicações vem aumentando linearmente, o que demonstra o maior interesse dos químicos orgânicos sintéticos pela reação de ciclização de Prins, como mostrado no gráfico 2.1.

Gráfico 2.1 Histograma do número de publicações/ano envolvendo a reação ciclização de Prins (baseado em busca informatizada usando o programa Scifinder™ Scholar usando como palavra chave “Prins Cyclization”)



Este tipo particular de reação de Prins é o enfoque deste trabalho, e desta maneira, definimos a ciclização de Prins^[30,31] como o acoplamento entre álcoois homoalílicos (ou éteres) e aldeídos (ou acetais), mediada principalmente por um ácido de Lewis ou de Brönsted (AlCl_3 , AlBr_4 , SnCl_4 , SnBr_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TMSBr , InCl_3 , H_2SO_4 , entre outros) que desempenham o papel de um catalisador e dependendo das condições experimentais, podem atuar como uma fonte de ânion nucleofílico (Esquema 2.5).^[19]

Esquema 2.5 A reação de ciclização de Prins: R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e $\text{R}_5 = \text{H}$, alquila ou arila; $\text{X} = \text{OH}$, Halogênios, H

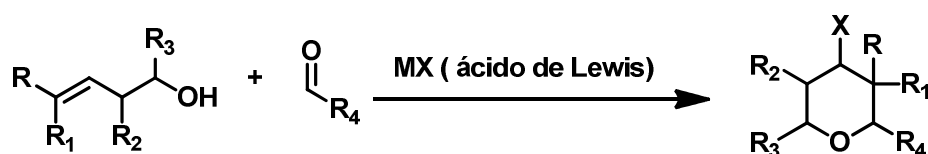
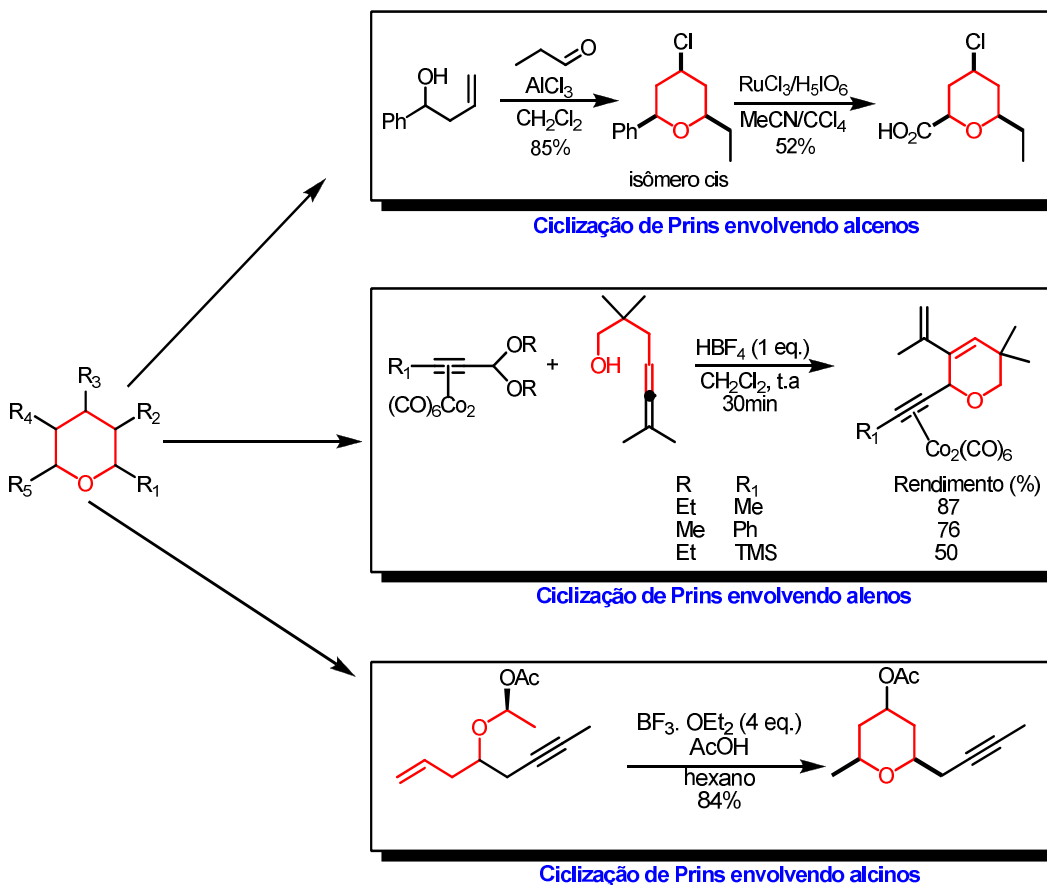


Figura 2.2 Aplicações Sintéticas envolvendo a ciclização de Prins a partir de alcenos, alenos e alcinos

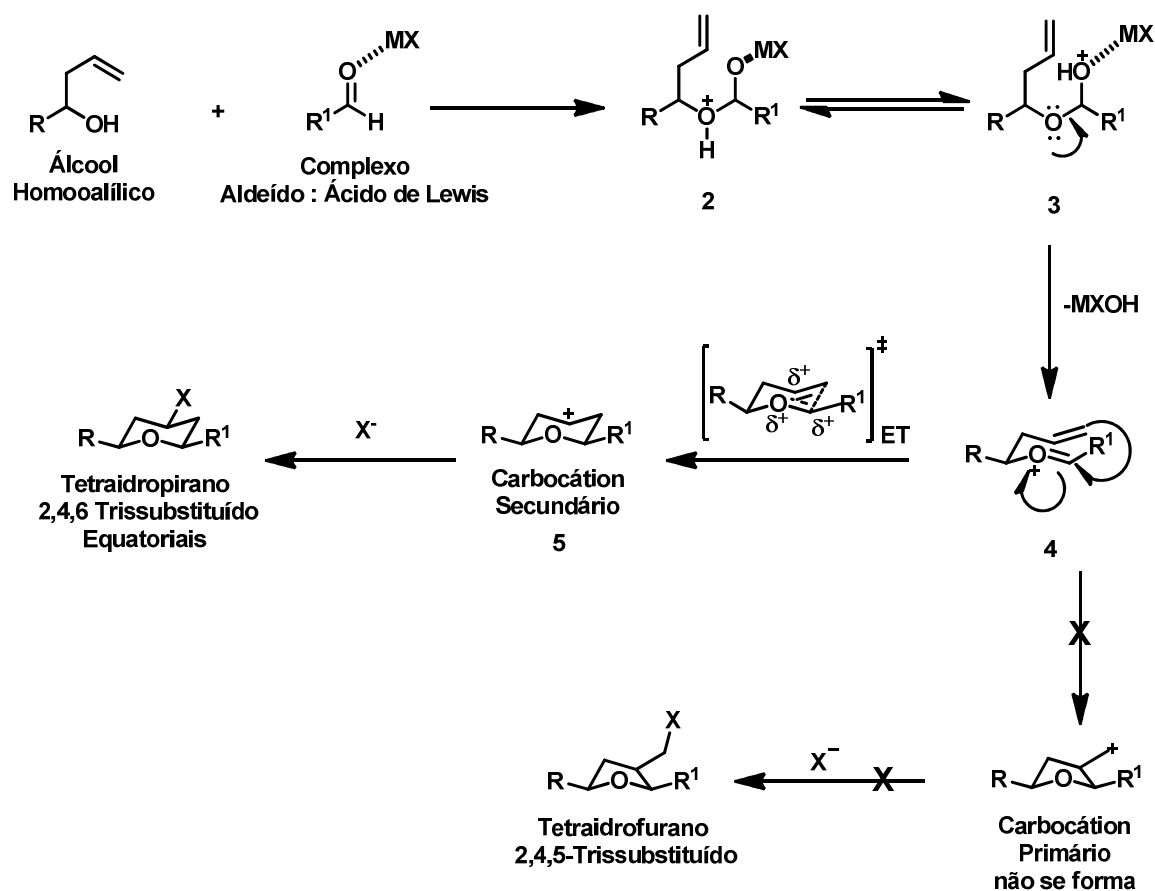


Quanto às aplicações sintéticas a reação de ciclização de Prins pode envolver a ciclização de alcenos,^[32] ciclização de alenos,^[33] ciclização de alcinos^[34,35,36] e entre outros, como exemplos na figura 2.2.

2.2.1 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins

Dentre as vantagens da reação de ciclização de Prins uma delas é o fato desta conduzir exclusivamente a tetraidropiranos, quando se utilizam como substratos alcoóis homoalílicos terminais ($R, R_1 = H$), ou alcoóis homoalílicos de geometria *E* ($R_1 = H$ e R diferente de H , Esquema 2.5). Esta regioseletividade pode ser racionalizada admitindo-se o mecanismo aceito para esta reação,^[32] mostrado no esquema 2.6.

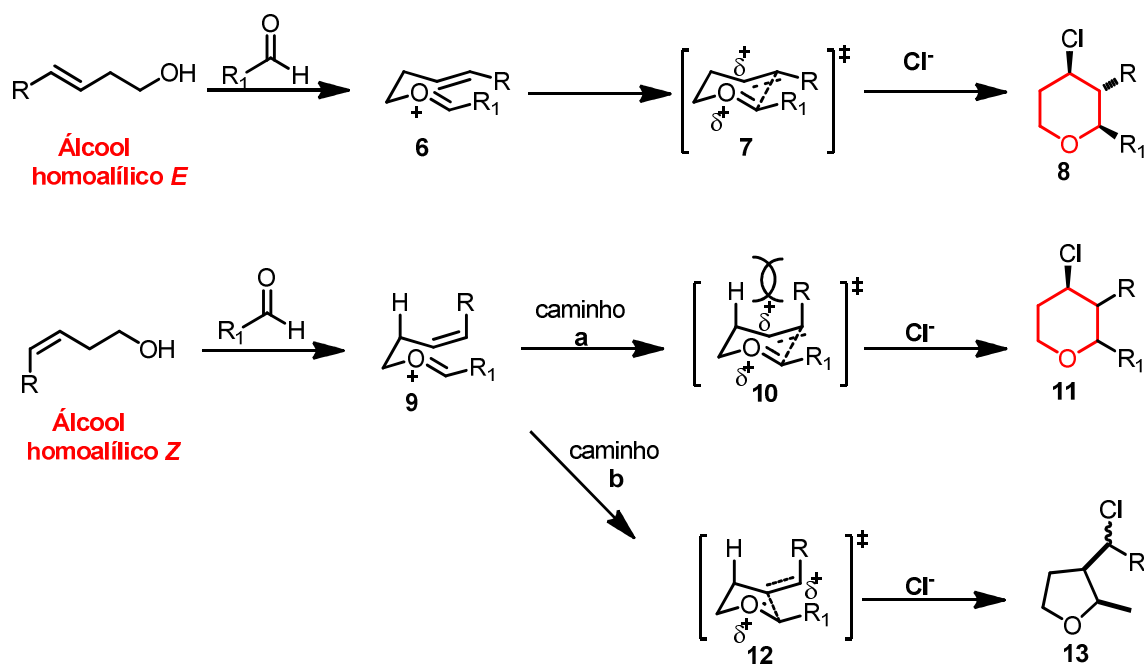
Esquema 2.6 Mecanismo aceito para a reação de ciclização de Prins



O mecanismo da reação de ciclização de Prins (Esquema 2.6) propõe a formação do acetal intermediário **2** a partir da reação nucleofílica entre os elétrons n

da hidroxila do álcool homoalílico e o carbono eletrofílico do aldeído ativado pelo ácido de Lewis. Este acetal gera, então, o íon oxônio **4**, o qual, na etapa de ciclização, assume uma conformação cadeira, de modo que os substituintes assumam preferencialmente uma posição pseudo-equatorial no estado de transição (o que é mais estável), conduzindo ao carbocátion secundário **5**. A subsequente captura do carbocátion **5** pelo haleto X^- (proveniente do ácido de Lewis) ocorre, dependendo das condições reacionais utilizadas, preferencialmente na posição equatorial.^[19] A partir deste mecanismo, entende-se o porquê de alcoóis homoalílicos terminais conduzirem exclusivamente à formação do anel tetraidropirânico. Perceba neste esquema mecanístico que, para que houvesse a possibilidade da formação de um anel tetraidrofurânico (de 5 membros), a reação deveria passar pela formação de um carbocátion primário (o que é energeticamente desfavorável) no lugar do secundário **5**. Entretanto, é conhecido que quando alcoóis homoalílicos de geometria *Z* são usados como substratos na reação de ciclização de Prins, há a possibilidade da formação concorrente de anéis de cinco membros. Neste caso, a geometria da ligação dupla irá definir a posição deste substituinte no estado de transição, como pode ser compreendido observando o esquema 2.7.

Esquema 2.7 Regiosseletividade entre a formação de anéis de 6 e 5 membros, na ciclização de Prins, em função da geometria *E* ou *Z* do álcool homoalílico



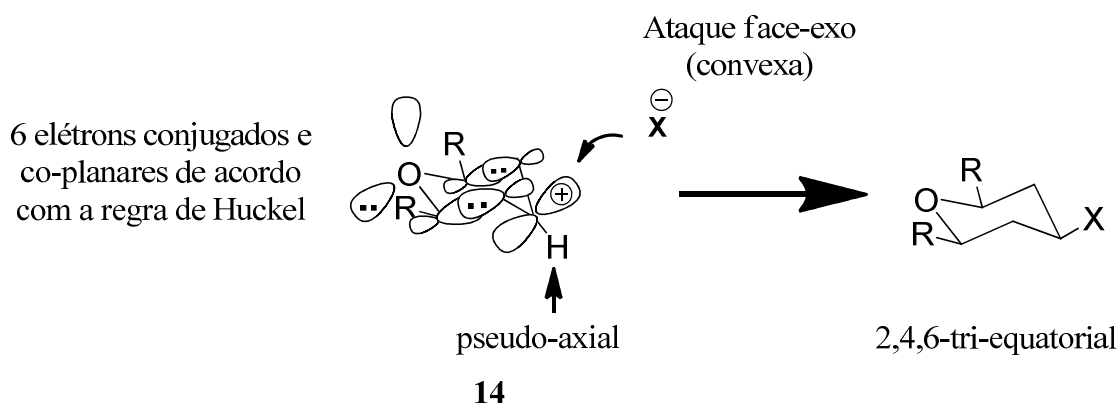
Observa-se que, no caso da reação com alcoóis homoalílicos de geometria *E*, o estado de transição apresenta o substituinte R da ligação dupla na posição pseudo-equatorial (o que é relativamente mais estável) como pode ser observado em **7**, conduzindo ao anel tetraidropirânico 2,3,4-trissubstituído **8** com o substituinte na posição C₃ de geometria relativa *trans* em relação aos das posições 2 e 4 (substituintes nos C₂, C₃ e C₄ em posições tri-equatoriais). Por outro lado, caso a reação venha a ocorrer com um álcool homoalílico com a ligação dupla de geometria relativa *Z*, dois “caminhos mecanísticos” competitivos podem ser aventados (caminhos a e b, Esquema 2.7). No primeiro (caminho a), o estado de transição **10** apresentaria o substituinte R na posição pseudo-axial, conduzindo ao anel tetraidropirânico **11**. Entretanto, este posicionamento pseudo-axial do substituinte R da ligação dupla gera uma interação estérea desfavorável *1,3-diaxial* entre R e H em **10**. Percebe-se que este tipo de interação desfavorável não existe no estado de transição **12**, caminho b, para a ciclização em anel de 5 membros (tetraidrofurânico), acarretando assim a concorrência entre anéis de 5 e de 6 membros. Outra potencialidade desta reação que deve ser destacada é a alta diastereosseletividade na formação de anéis tetraidropirânicos funcionalizados nas posições 2, 4 e 6, onde normalmente os substituintes encontram-se na configuração relativa *cis*, (tri-equatoriais), na maioria dos experimentos relatados. Vejamos a seguir, como este fato foi recentemente interpretado.

2.2.2 Aspectos Mecanísticos da Estereosseletividade na Ciclização de Prins

Em um estudo teórico computacional, usando a teoria do Funcional da Densidade (B3LYP/6-31G*), Alder e colaboradores,^[37] concluíram que o favorecimento da seletividade 2,4,6-*cis*, na reação de ciclização de Prins pode ter origem na geometria do intermediário catiônico envolvido na reação de ciclização de Prins. De acordo com a interpretação de Alder, a interação entre um par de elétrons *n* do oxigênio com mais dois pares de elétrons σ (um em cada uma das ligações σ C-C do anel cíclico) e o orbital p do carbocátion torna este sistema catiônico **14**, particularmente estável (Figura 2.3). Esta estabilidade foi interpretada baseada no caráter aromático deste intermediário. Para que esta “aromaticidade” possa ocorrer, é necessário que o H do carbono em C₄ ocupe obrigatoriamente a posição pseudo-axial, tornando todos os 6 elétrons conjugados do sistema cíclico (*n* e σ) co-

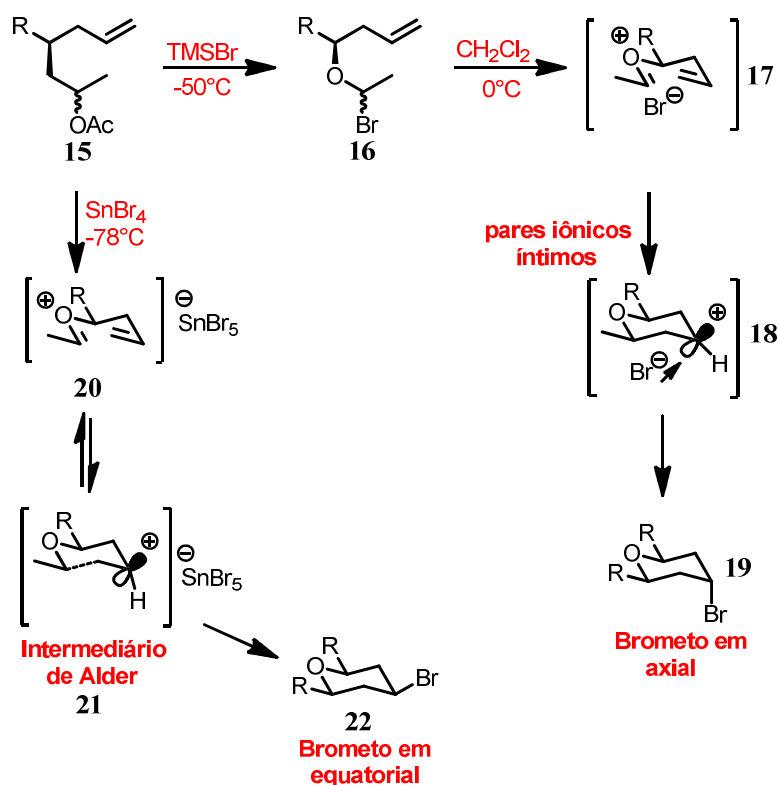
planares, estando desta forma de acordo com a Regra de Hückel. Esta conformação particular favorece o ataque nucleofílico em **14** (Figura 2.3) pela face *exo* conduzindo, conseqüentemente, ao produto 2,4,6-tri-equatorial.

Figura 2.3 Modelo de Alder para a estereosseletividade 2,4,6-tri-equatorial, na reação de ciclização de Prins



2.2.3 A seletividade Axial em C₄: o modelo de Rychnovsky^[38,39]

Em aparente contradição à teoria proposta por Alder, Rychnovsky e colaboradores propuseram que o caráter aromático do intermediário cationico *per si*, formado durante a reação de ciclização de Prins, não explica totalmente a estereosseletividade desta reação. Rychnovsky descreveu um protocolo experimental para obtenção estereosseletiva de haletos (Br, I) na posição axial em C₄ do anel tetraidropirânico. Neste relato, Rychnovsky utilizou α -acetoxi-ésteres **15** como precursores do íon oxônio intermediário, além de TMSBr, AcBr ou TMSI em diclorometano e lutidina, levando ao produto de ciclização de Prins em altos rendimentos e em altas estereosseletividades axiais em C₄ (Esquema 6). Por outro lado, o uso de SnBr₄, nas mesmas condições reacionais, conduz seletivamente ao produto equatorial. Uma possível explicação para este fato foi apresentada por Rychnovsky^[38] e está sumarizada no esquema 2.8.

Esquema 2.8 Modelo de Rychnovsky

Segundo o mecanismo proposto, quando o brometo de trimetilssilano (TMSBr) é a fonte de íon brometo, ocorre a formação dos pares iônicos íntimos **17** e **18**, que reagem imediatamente, favorecendo o ataque do íon brometo sobre o carbocátion de maneira intra-par-iônico, sendo este ataque na posição *endo*, conduz ao produto axial **19**. Por outro lado, quando o ácido de Lewis é o SnBr₄, há a formação do íon **20**, onde o pentabrometo de estanho (SnBr₅⁻) é o contra-íon. Segundo Rychnovsky, a menor nucleofilicidade do íon SnBr₅⁻ *versus* o Br⁻ "livre" (oriunda do brometo de trimetilssilano no caso anterior) permite a formação do par-iônico-separado por solvente **21**, favorecendo o ataque pela face *exo* (convexa), conduzindo à formação do brometo equatorial **22**.

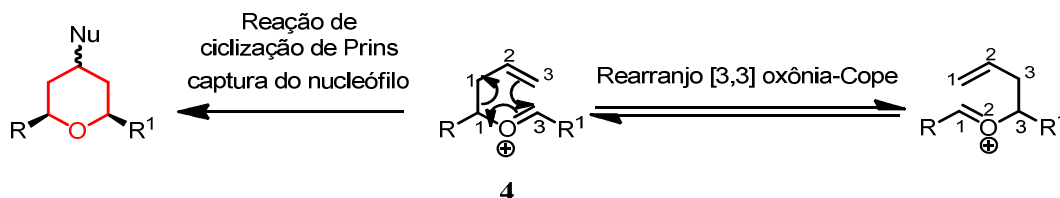
2.2.4 Rearranjo de Oxônia-Cope como reação competitiva à ciclização de Prins

[39,40]

Devido à presença do intermediário oxônio **4**, a reação de ciclização de Prins pode apresentar, como uma reação colateral, o rearranjo de oxônia-Cope (Esquema 2.9). Em seus estudos,^[39] Rychnovsky comprovou que o rearranjo de Oxônia-Cope

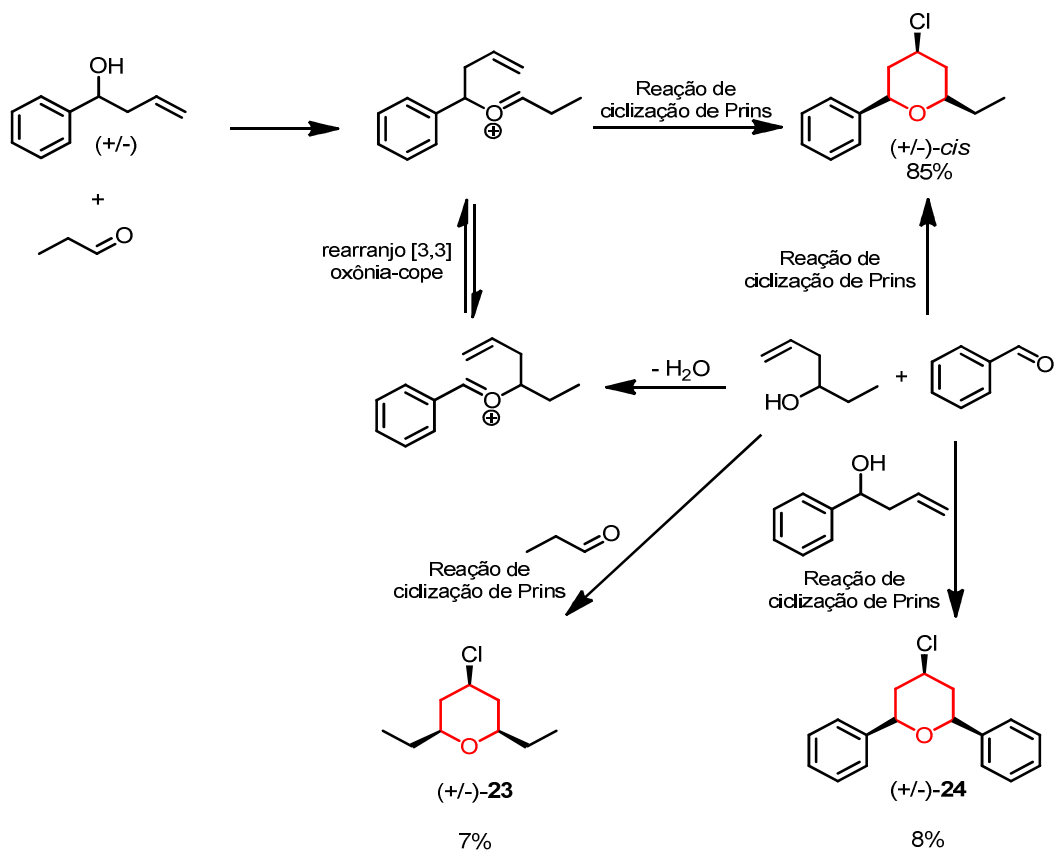
ocorre preferencialmente quando um oxônio pode transformar-se em outro oxônio, sendo este mais estável que o inicial ou com energias muito parecidas.^[39]

Esquema 2.9 Rearranjo [3,3] Oxônia-Cope



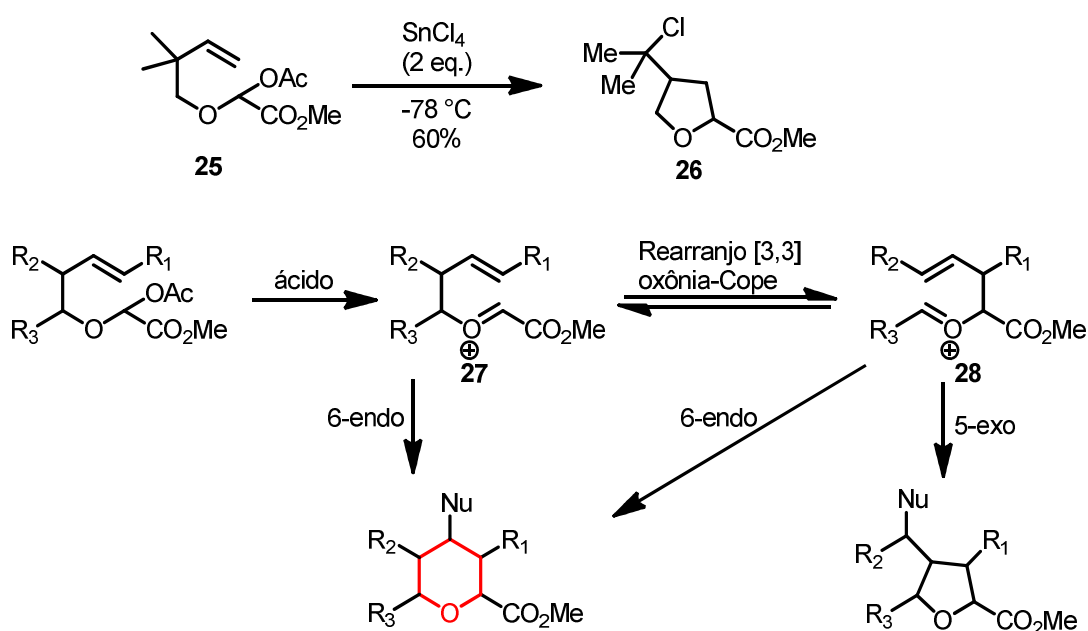
Podemos destacar a seguir, um exemplo ilustrativo da ocorrência evidente deste rearranjo.^[32] Neste estudo, o produto principal da reação de cicização de Prins entre o (+/-)-1-fenil-1-hidroxi-but-3-eno e o propanal foi obtido em 85% de rendimento químico. Contudo, foram detectados em 7 e 8% de rendimento, respectivamente, os produtos (+/-)- *cis* **23** e (+/-)-*cis* **24**. A ocorrência de um rearranjo de Oxônia-Cope tem sido a única forma de justificar a observação destes tipos de subprodutos simétricos^[32] (Esquema 2.10).

Esquema 2.10 Subprodutos oriundos do rearranjo de Oxônia-Cope



O envolvimento deste rearranjo foi sugerido pela primeira vez ao se racionalizar a ciclização de α -acetoxi-ester. De acordo com Speckamp,^[41] ilustrado no esquema 2.11, ocorre a demonstração de que apenas um rearranjo sigmatrópico [3,3] do íon intermediário oxônio **27** e **28** poderia explicar a quimio e regioseletividade observada na ciclização de **25**, o que levou exclusivamente a **26** através da ciclização 5-exo.

Esquema 2.11 Racionalização da ciclização de α -acetoxi-ester de acordo com o rearranjo Oxônia-Cope



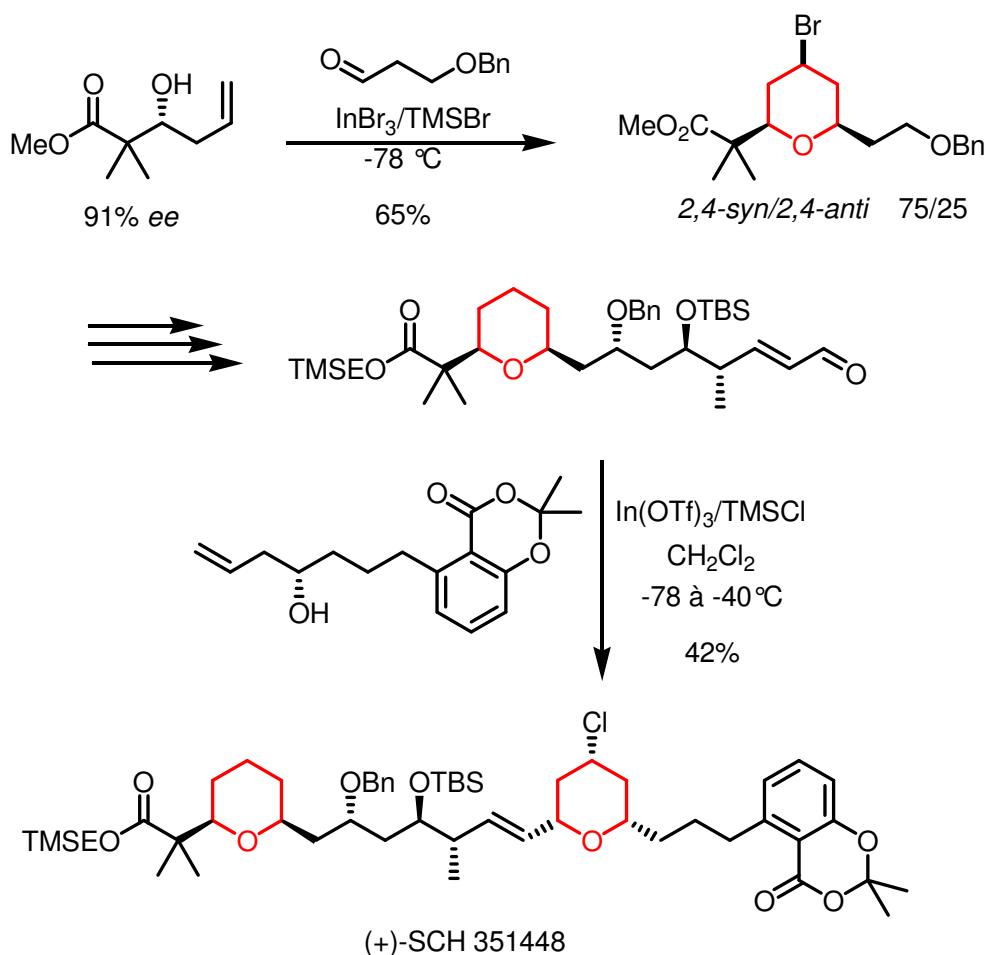
Em geral, o rearranjo de Oxônia-Cope não acarreta maiores problemas na reação de ciclização de Prins. Entretanto, perda de pureza ótica de álcoois homoalílicos precursores, durante o curso reacional, já foi relatado.^[42,43,44] Este pode vir a ser um fator limitante para a reação de ciclização de Prins, caso haja necessidade do controle da configuração absoluta do produto final. Por exemplo, a utilização de álcoois homoalílicos substituídos por grupos aromáticos “ricos em elétrons” (grupos aromáticos ligados a substituintes elétron-doadores), conduz ao produto oriundo de Oxônia-Cope em grande extensão, devido à estabilidade adicional do íon oxônio formado durante o curso reacional.^[42,43] Entretanto, algumas soluções para estas limitações vêm sendo apresentadas, como veremos mais adiante em sínteses enantiosseletivas, como a da (-)-Centrolobina.^[44]

2.3 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Biológica

Desde o final da década de 1980, vêm surgindo na literatura vários exemplos da presença do esqueleto tetraidropirânico em diversos produtos naturais ou não naturais aos quais apresentam atividade biológica.

Como exemplo podemos citar duas ciclizações de Prins realizadas por Loh^[45] para formar duas subunidades tetraidropirano do (+)-SCH 351448, que é a primeira molécula, isolada da *Micromonospora sp.*, um gênero de bactérias, geralmente aeróbica, encontrada no solo e na água capaz de ativar os receptores do LDL-colesterol (Esquema 2.12).

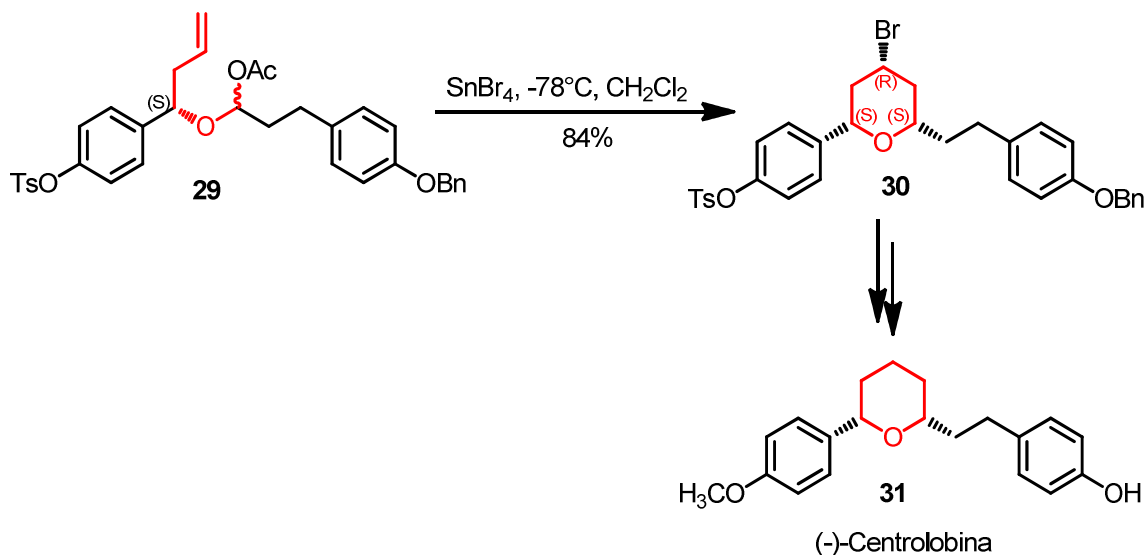
Esquema 2.12 Síntese da molécula (+)-SCH 351448



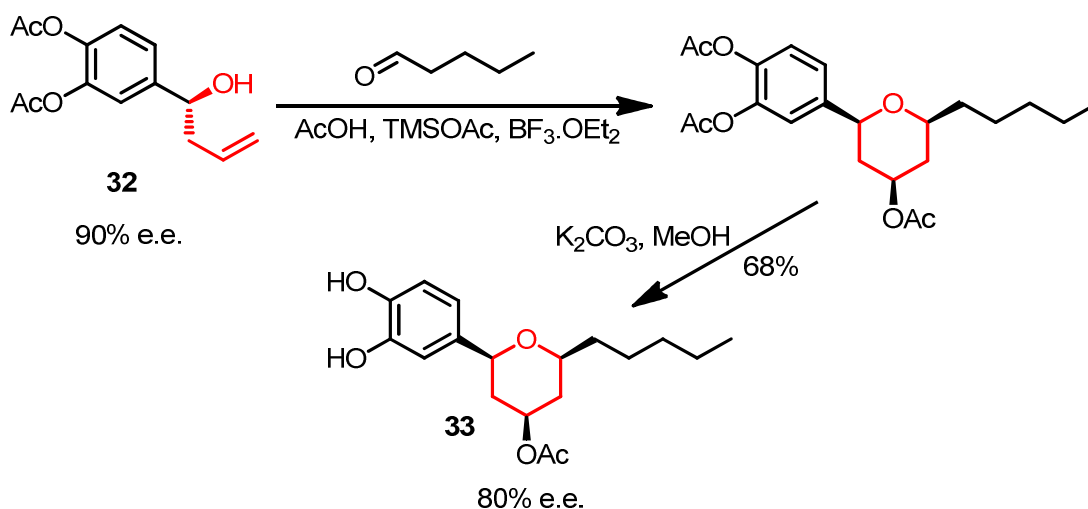
A (-)-Centrolobina **31** é um antibiótico isolado das cascas de *Centrolobium robustus* e teve sua estrutura elucidada em 1964.^[46,47] Uma síntese de **31**, que venha a usar a reação de ciclização de Prins como etapa-chave na construção do anel tetraidropirânico, deverá considerar a presença deste grupo aromático rico em

elétrons (PhOCH_3) ligado diretamente ao sistema tetraidropirânico, que representa um perigo à pureza ótica do álcool homoalílico. Isto ocorre, como já comentamos devido à estabilidade adicional do íon oxônio gerado no mecanismo reacional, facilitando a reação colateral de Oxônia-Cope. Entretanto, uma solução elegante para este problema foi descrita por Richnovsky,^[48] onde o grupo OCH_3 foi substituído pelo grupo OTs (*p*-toluenossulfonato, um grupo elétron-atrator, (Esquema 2.13, **29** e **30**). Esta modificação de substituinte no anel aromático minimizou a reação de Oxônia-Cope, conduzindo à preparação enantiosseletiva da (-)-Centrolobina **31**, em ótimo rendimento químico e pureza ótica.

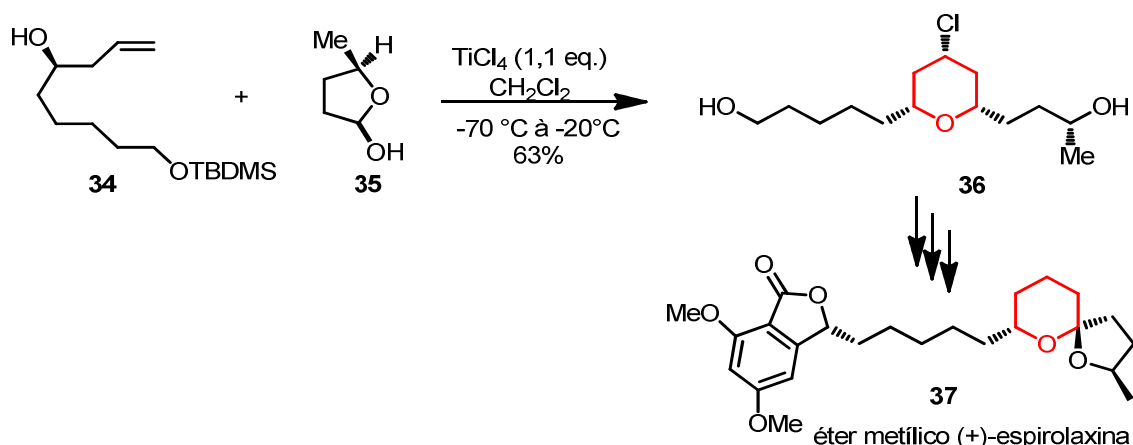
Esquema 2.13 Reação de ciclização de Prins como etapa-chave na Síntese Enantiosseletiva da (-)-Centrolobina



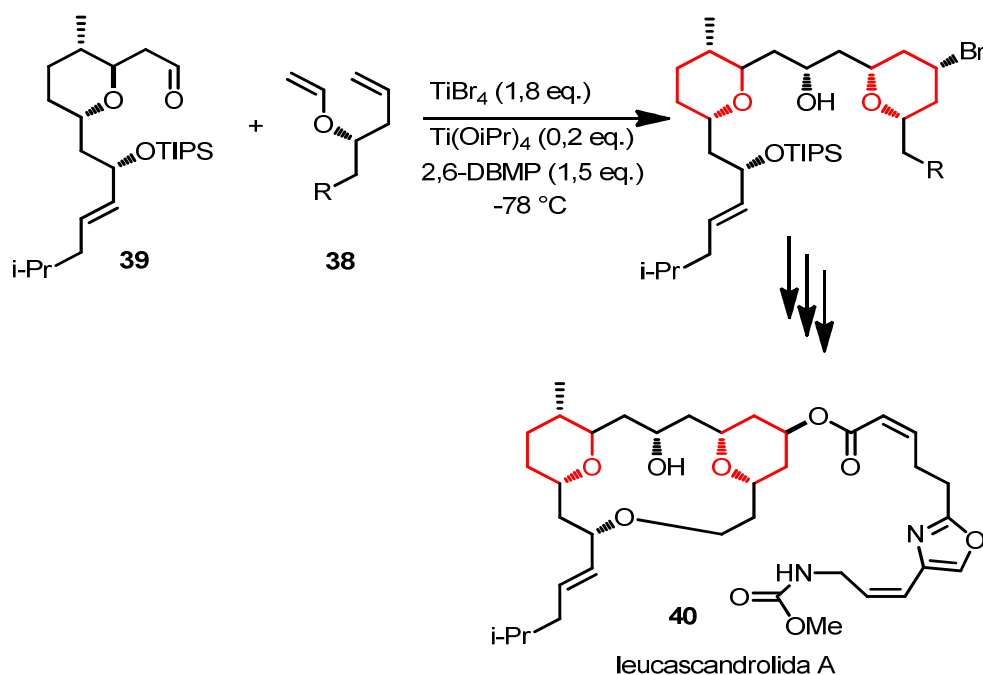
A síntese enantiosseletiva do catecol **33**, isolado de *Plectractus sylvestris*, é também um belo exemplo das potencialidades da reação de ciclização de Prins.^[43] Como no caso anterior, os grupos elétron-doadores (grupos OH catecólicos) favorecem a reação colateral de oxônia-Cope, conduzindo a produtos colaterais e à racemização. Entretanto, quando estes grupos hidroxila foram acetilados, levando ao álcool homoalílico **32**, como estratégia para evitar epimerização, houve minimização deste problema. Os grupos acetatos foram posteriormente convertidos ao grupo catecol de **33**, como mostrado no esquema 2.14.

Esquema 2.14 Síntese Enantiosseletiva do catecol

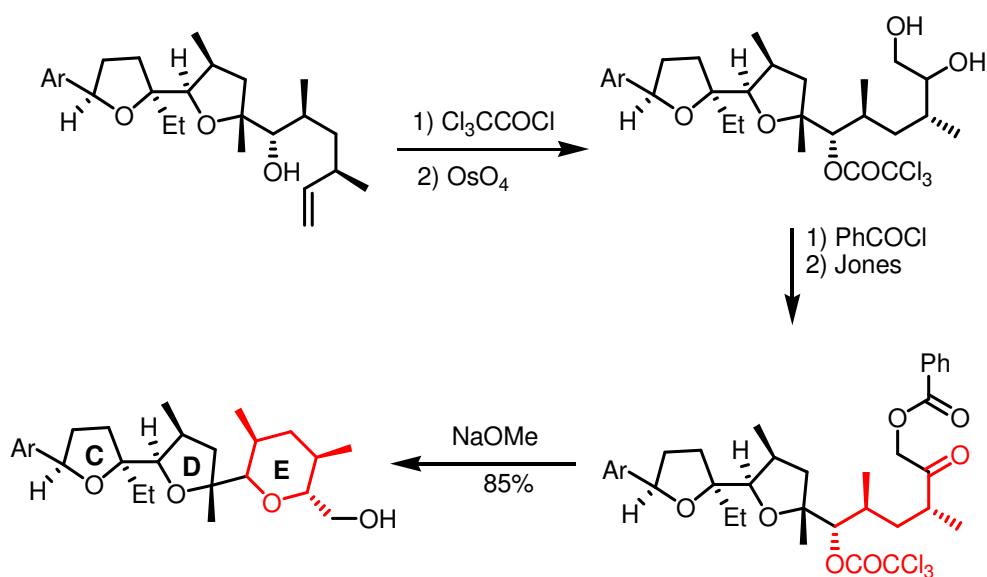
A reação de ciclização de Prins, também foi um passo fundamental na síntese total do composto éter metílico (+)-espirolaxina **37**, um metabolito da *Sporotrichum laxum*, ativo contra *Helicobacter Pylori*, um agente causador de úlceras no estômago e duodeno. Este trabalho realizado por Nasini e colaboradores,^[49] partiu de um álcool opticamente puro **34** e o lactol **35** em presença de TiCl_4 levando estereosseletivamente à subunidade 4-cloro-tetraidropirano **36**, resultando no composto **37** após sucessivas etapas de reação como mostrado no esquema 2.15.

Esquema 2.15 Síntese do éter metílico (+) espirolaxina

Na síntese total da leucascandrolida A (**40**), uma molécula com potente atividade biológica contra células cancerígenas, Rychnovsky aplicou as reações de Mukaiyama/Ciclização de Prins para introduzir a unidade tetraidropirano a partir da condensação do éter enólico **38** com o aldeído **39**, segundo o esquema 2.16.^[50]

Esquema 2.16 Síntese da leucascandrolida A

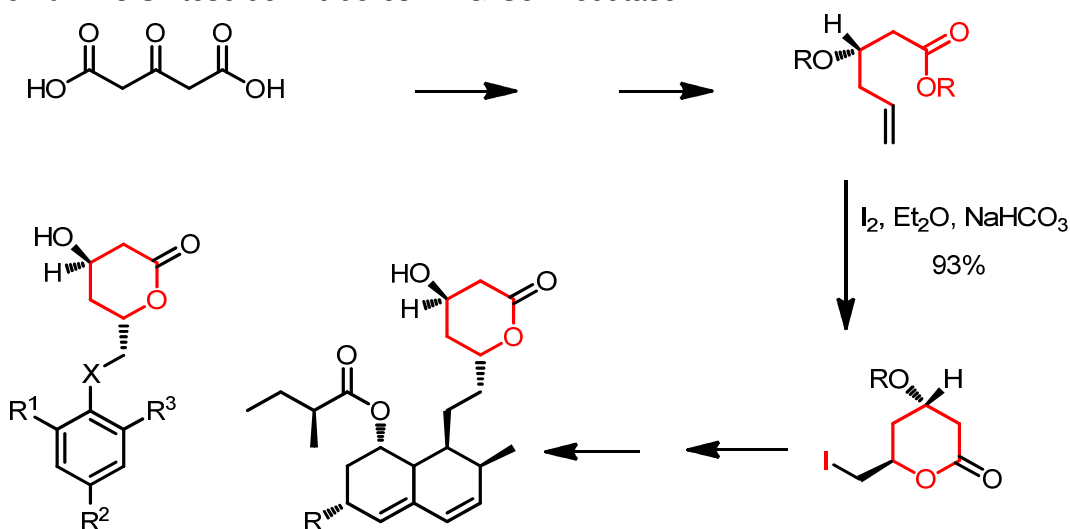
A reação de ciclização de Prins foi aplicada com sucesso na síntese de diversos produtos naturais como na síntese do anel E do esqueleto da Monensina por Fukuyama,^[51] um antibiótico largamente utilizado como aditivo na alimentação animal, como mostrado a seguir (Esquema 2.17).

Esquema 2.17 Síntese do anel E do esqueleto tetraidropirânico da Monensina

Abordagem da reação de ciclização de Prins também foi utilizada na síntese de precursores de derivados inibidores da HMG-CoA redutase, enzima envolvida na

síntese do colesterol, trabalho que foi realizado por pesquisadores da Hoescht,^[52] segundo o esquema 2.18.

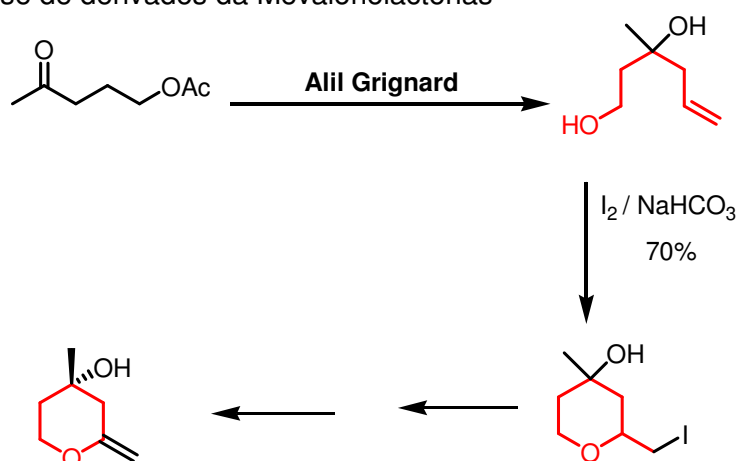
Esquema 2.18 Síntese de inibidores HMG-CoA redutase



Inibidores HMC COA Redutase

Este procedimento sintético também foi utilizado por Mioskovsky na síntese de derivados da mevalonolactonas, aos quais são precursores essenciais na rota sintética de terpenóides, esteróides e também de isoprenóides, como exemplificado no esquema 2.19.^[26]

Esquema 2.19 Síntese de derivados da Mevalonolactonas

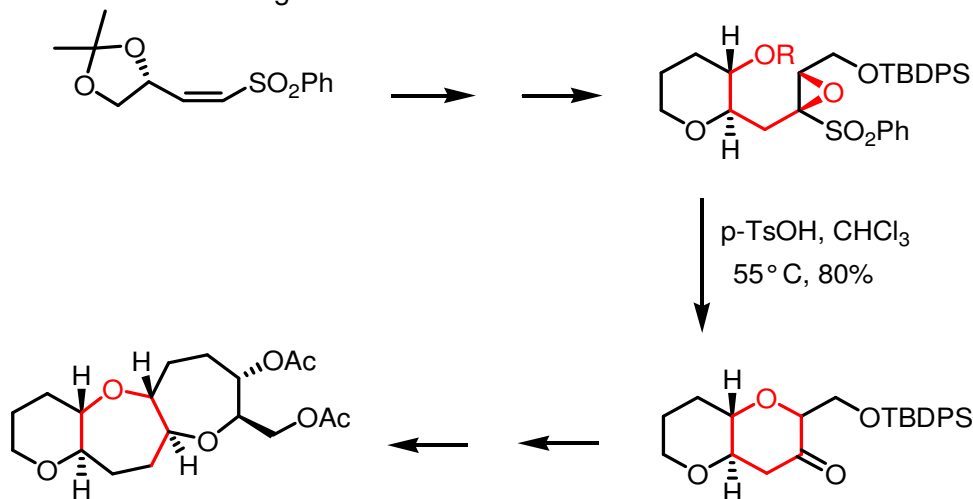


Derivado Mevalonolactona

Contudo, esta metodologia já foi aplicada em diversas estratégias sintéticas, como exemplo, podemos citar esta metodologia realizada por Mori, na parte do

esqueleto tetraidropirânico da Brevetoxina B, uma classe de toxinas produzidas por dinoflagelos marinhos e que desempenham um papel importante na interação com os canais catiônicos das membranas celulares, como mostrado no esquema 2.20.^[28]

Esquema 2.20 Síntese de fragmento da Brevetoxina B



2.4 Dor

2.4.1 Definições e estatísticas atuais

A dor tem função biológica, sendo parte integrante da vida presente ao longo de todo o ciclo desenvolvimental desde o nascimento até a morte estando associada a doenças, processos inflamatórios, acidentes e procedimentos médicos ou cirúrgicos e, embora tão desagradável e estressante, é essencial para a sobrevivência porque exerce uma função protetora para o organismo.^[53]

Novas estatísticas divulgadas pela IASP^[54] indicam que uma em cada cinco pessoas em todo o mundo sofrem de dor crônica grave, e que uma em cada três não é capaz ou é menos capaz de manter um estilo de vida independente, devido à sua dor, causando sofrimento para seus portadores. Outro ponto relevante é o fator de custo: humano, social e financeiro, pois se trata de uma das principais causas de incapacidade e afastamento do trabalho, perda de funcionalidade e da qualidade de vida.^[55]

Não há até o presente momento dados oficiais sobre os custos sociais de dor no Brasil, portanto destacamos aqui dados da literatura mundial. Em países como EUA há estimativas de que sejam gastos por ano US\$ 150 bilhões de dólares

em custos, incluindo despesas médicas, diminuição da produtividade e de arrecadação. Com os custos médicos e a perda de dias de trabalho, US\$ 70 bilhões de dólares/ano são desperdiçados.

Como custos diretos, 40 milhões de norte americanos/ano, procuram médicos para tratamento de dores crônicas, gastando US\$ 4 bilhões de dólares com cefaléias recorrentes, US\$ 4 bilhões de dólares com artrite/dor e, mais de US\$ 5 bilhões de dólares com lombalgia.^[56]

2.4.2 Classificação da dor

Do ponto de vista temporal, a dor pode ser classificada como aguda e crônica e, sob a óptica da fisiopatologia, descreve-se a dor como associada à nocicepção, à neuropatia e à de influência pelo sistema nervoso simpático.^[57]

A dor crônica difere substancialmente da dor aguda não somente em relação ao seu caráter persistente, mas está principalmente associada com alterações adaptativas,^[58] tais como a neuroplasticidade em vários níveis do sistema nervoso, sendo de difícil tratamento.^[59]

2.4.2.1 Dor Aguda

Dor aguda é um sintoma biológico de estímulo nocivo, como dano tecidual devido à doença ou trauma. Pode ser altamente localizada ou pode se irradiar. É descrita em caráter de pontadas^[60] e persiste enquanto houver patologia tecidual.^[61]

A lesão tecidual inicia desde a periferia (estimulação dos nociceptores) e vai até os centros superiores, que têm como objetivos: identificar o local da lesão; sua origem (mecânica, térmica ou química); gerar um sinal de alerta; gerar uma resposta fisiológica; ativar os mecanismos moduladores. A ativação dos nociceptores periféricos provoca além da sensação nociceptiva, uma resposta de defesa chamada reflexo de retirada. Esse reflexo tem o objetivo de preservar a área atingida evitando um dano tecidual maior.

A lesão tecidual por estímulo mecânico, térmico ou químico determina a ativação dos nociceptores que são terminações nervosas livres que têm alto limiar de excitabilidade e que detectam e sinalizam os estímulos nocivos.^[62]

2.4.2.2 Dor Crônica

A dor torna-se crônica quando o controle da patologia não é satisfatório, persistindo além do tempo necessário para a cura da lesão.^[63] Esse tipo de dor é resultante de processos patológicos, que agridem as estruturas somáticas ou viscerais, e de disfunções do sistema nervoso central (SNC), ou do sistema nervoso periférico (SNP). Contudo, a dor crônica gera estresse, reduz a imunidade, diminui a produção de endorfinas e causa alterações do sono, causando depressão.^[64] As dores crônicas mais comuns incluem a neuralgia do trigêmeo, fibromialgia, as síndromes dolorosas complexas regionais, a dor associada com artrite, à dor do membro fantasma e as síndromes dolorosas centrais.^[65]

Durante essas síndromes, o processamento sensorial é anormal. Estímulos ambientais que normalmente são inócuos, tais como leve toque ou pequenas alterações na temperatura ambiente, produzem a sensação de dor, isto é, alodínia. Estímulos que normalmente são percebidos como dolorosos produzem percepção exagerada de dor, isto é, hiperalgesia.^[66]

2.4.2.3 A dor e o mercado mundial de fármacos

A dor movimenta nas indústrias farmacêuticas anualmente 26 bilhões de dólares, resultando em um mercado em expansão, sendo que, dentre os cinco fármacos mais vendidos em todo o mundo, quatro são analgésicos.

De acordo com a consultoria internacional IMS Health, de 2006 a 2010 o mercado global de analgésicos teve crescimento de 27%. No Brasil, o segmento movimentou US\$ 902 milhões em 2010, magnitude que torna o País líder de consumo entre as nações emergentes e sexto maior mercado do mundo, à frente de países como Japão e Espanha.^[67]

De acordo com a Associação Brasileira de Medicamentos Isentos de Prescrição medicamentos à base de dipirona sódica, como o Dorflex®, estão entre os mais populares no país.^[68]

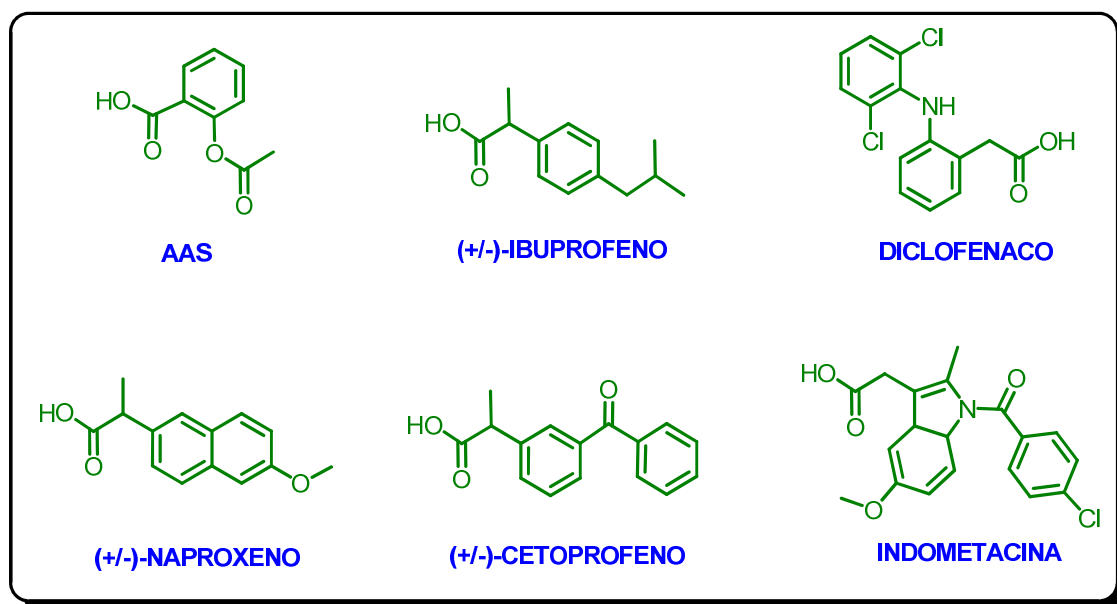
2.5 Classes de drogas utilizadas no tratamento da dor

No tratamento da dor existem duas classes principais de drogas analgésicas: anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e opióides. Ambas têm uma longa história de uso clínico e a descoberta de novas drogas analgésicas tem se concentrado em melhorias incrementais dentro destas duas classes de compostos.^[69]

2.5.1 Anti-inflamatórios não esteróides (AINEs)

Os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são fármacos na maioria sintéticos e compõem a classe de medicamentos mais utilizada entre todos os agentes terapêuticos. Atualmente já existem mais de 50 diferentes (AINEs) no mercado,^[70] sendo que dentre estes os mais conhecidos e utilizados são o ácido acetilsalicílico, ($\pm$)-Ibuprofeno, diclofenaco, ($\pm$)-Naproxeno, ($\pm$)-Cetoprofeno, e Indometacina^[67] (Figura 2.4).

Figura 2.4 Estrutura química de alguns anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) comerciais



Esses medicamentos são frequentemente indicados para tratamento de dores associadas à inflamação e lesão tecidual, agindo na inibição da síntese de prostaglandinas.^[71]

A maioria dos anti-inflamatórios tem sido empregados principalmente no tratamento de distúrbios no músculo esquelético e nas articulações.^[72]

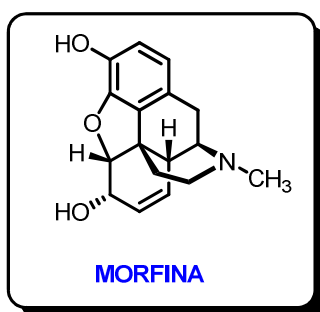
Em geral, o mecanismo de ação dos AINEs está relacionado à inibição da ciclo-oxigenase (COX), impedindo assim a síntese de prostaglandinas, que são substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório. Esse processo ocorre mediante inativação das isoenzimas denominadas cicloxigenases constitutiva COX 1, induzível COX 2 e mais recentemente COX 3.^[73]

No entanto, os efeitos colaterais descritos para muitos AINEs, como irritação gastrointestinal e anormalidades da função renal, têm limitado o uso destes fármacos, especialmente no tratamento da dor crônica. Há doentes que não suportam bem alguns analgésicos ou adjuvantes e existem outros onde a dor é muito intensa e incapacitante, o que torna necessário o uso de fármacos mais potentes.^[74]

2.5.2 Opióides

Os opióides são agonistas dos receptores opióides. Estes existem em neurônios de algumas zonas do cérebro, medula espinhal e nos sistemas neuronais do intestino, sendo que evitam de forma inibitória a transmissão nociceptiva no sistema nervoso central (SNC) e é a classe de drogas mais poderosa para o tratamento da dor. No entanto, efeitos colaterais adversos, por exemplo, dependência, sedação, depressão respiratória, têm limitado a sua utilização.^[75] Contudo, sua ação necessita de doses cada vez maiores para que os efeitos sejam mantidos num determinado nível, causando o fenômeno de tolerância, como é o caso da morfina (figura 2.5), que é a mais usada na classe de drogas opióides, particularmente na dor crônica.^[76, 77]

Figura 2.5 Estrutura química da morfina

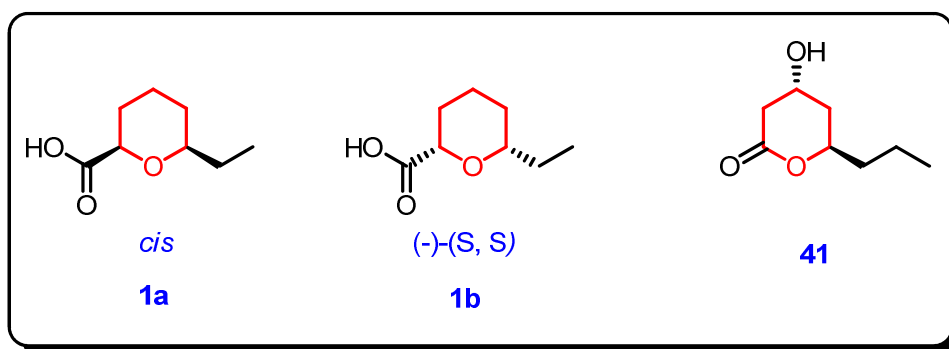


Portanto, neste sentido inúmeros grupos de pesquisa em todo o mundo têm voltado sua atenção para a validação, à busca e identificação de novos compostos antinociceptivos com maior eficácia ou similares à morfina, e que possam controlar e reparar os efeitos adversos e o quadro fisiopatológico suscitado da dor,^[78,79] produzido em menor tempo, com baixo custo.^[80]

2.6 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Antinociceptiva

O primeiro trabalho apresentando a bioavaliação de derivados tetraidropirânicos substituídos com atividade antinociceptiva foi relatado em 2004,^[9] onde foi descrita a síntese diastereosseletiva do ácido tetraidropirânico *cis*-(±)-**1a** e subsequentemente a síntese enantiosseletiva do ácido tetraidropirânico **1b**^[31] (Figura 2.6), ambos usando a reação de ciclização de Prins, uma das reações de maior destaque na síntese de tetraidropiranos naturais.

Figura 2.6 Estrutura química dos compostos (±)-**1a**, **1b** e a lactona **41**



Estes compostos foram inicialmente relacionados como princípio ativo analgésico do extrato da casca da espécie *Vitex cymosa* (Figura 2.7), um gênero de plantas que possui cerca de 250 espécies e subespécies registradas na Ásia, América do Sul e Central, Caribe, África e Europa.

No entanto, foi descoberto que a lactona **41** era na verdade o produto natural. Este engano no assinalamento estrutural^[81] foi bastante favorável, visto que (±)-**1a** e **1b** eram inéditos, e se mostraram mais ativos apresentando maior atividade antinociceptiva que o extrato natural da *Vitex cymosa*, podendo ser apresentadas como uma nova classe de analgésicos.

Figura 2.7 Imagem de um gênero de plantas da espécie *Vitex cymosa*, disponível no site: http://www.boavistaftp.twc.com.br/html/nativas/n_taruma.html <>acessado dia 20 de dezembro de 2012 Imagem de um gênero de plantas da espécie *Vitex cymosa*, disponível no site: http://www.boavistaftp.twc.com.br/html/nativas/n_taruma.html <>acessado dia 20 de dezembro de 2012

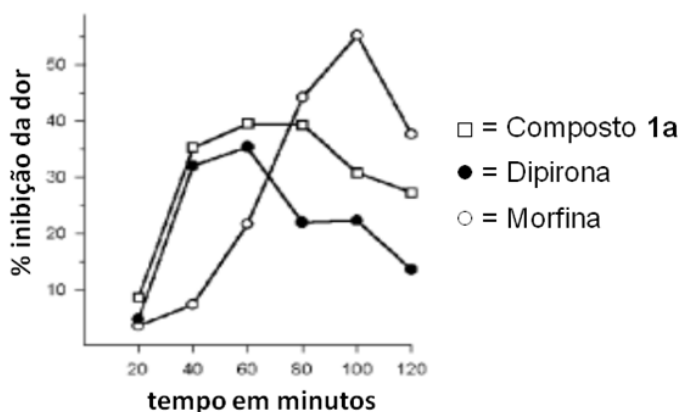


A atividade antinociceptiva de $(\pm)$ -**1a** foi avaliada em camundongos aplicando o teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina, bem como o teste de nocicepção induzida por estímulos térmicos como o teste de retirada da cauda (tail-flick test) e o teste da placa quente (hot-plate test). Além disto, foram realizados testes de redução da atividade espontânea (teste do campo aberto) e indução de tolerância.^[82]

Ensaio farmacológico com $(\pm)$ -**1a** indicaram forte atividade analgésica (maior que a da dipirona e de ação mais rápida que a da morfina) em testes da retirada da cauda (tail-flick test) em camundongos (Figura 2.8).^[9,19]

Foi também descrito que a Naloxona, que é um antagonista não-seletivo de receptores opióides, reverte os efeitos de $(\pm)$ -**1a** em todos os modelos testados. De fato, o perfil farmacológico descrito para $(\pm)$ -**1a** indica que esta substância media a antinocicepção nos sítios periférico e central, mesmo quando administrados por via oral através da ativação do sistema opióide. Embora $(\pm)$ -**1a** tenha induzido tolerância (após onze dias), esta foi alcançada mais tarde quando comparada à morfina (dois dias).^[13]

Figura 2.8 Efeito de ($\pm$)-**1a**, dipirona e morfina no modelo da retirada da cauda em camundongos administradas por via oral em mg/Kg do animal.



Testes *in vivo*, similares aos efetuados com ($\pm$)-**1a**, foram também efetuados com a substância **1b** (Figura 2.6) indicando que esta substância desenvolve uma significativa atividade antinociceptiva, sendo mediado pelo sistema opióide.^[83]

Com base no exposto, observa-se que a reação de ciclização de Prins tem sido extensivamente utilizada na síntese de derivados tetraidropirânicos substituídos com interesse biológico, sendo de grande benefício na construção de novas bibliotecas de compostos para posterior avaliação em alvos biológicos e estudos da relação estrutura atividade (REA)

Portanto, a reação de ciclização de Prins vem demonstrando ser uma porta de acesso a substâncias de amplo espectro de atividades biológicas e a preparação de derivados tetraidropirânicos bioativos tornando-se de grande relevância na busca por métodos que apresentem simplicidade operacional, reprodutibilidade e altos rendimentos dos mesmos.

2.7 A hibridação molecular como ferramenta na síntese de substâncias com atividade antinociceptiva

Dentre as estratégias úteis ao químico medicinal para o planejamento, desenho e modificação de ligantes e protótipos, a hibridização molecular tem sido largamente empregada, permitindo importantes descobertas.^[84]

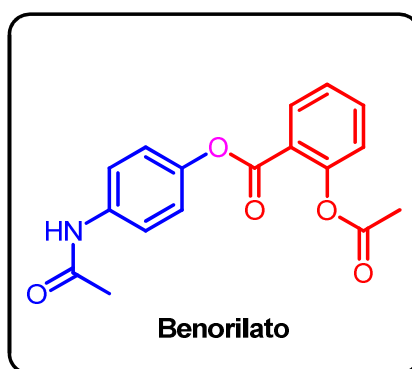
A hibridização molecular compreende a reunião de características estruturais, parciais de dois compostos bioativos distintos em uma única nova

estrutura, originando uma nova substância que poderá apresentar a atividade de um dos padrões originais ou conjugar ambas as atividades em uma única molécula.^[85]

Quando se obtém um novo composto pela completa união estrutural de duas substâncias bioativas, tem-se uma nova molécula com as propriedades biológicas de cada uma daquelas substâncias de origem. Na maioria dos casos a união das duas substâncias originais se dá através de formação de uma ligação covalente biolábil, capaz de liberar ambas as substâncias de origem.^[86]

Moléculas híbridas são de grande interesse farmacológico, podemos citar como exemplo, o Benorilato, uma droga híbrida que tem sido utilizada como anti-inflamatório e antipirético.^[87] Esta droga híbrida foi preparada por esterificação de ácido acetil-salicílico (em vermelho) e paracetamol (em azul) (Figura 2.9).

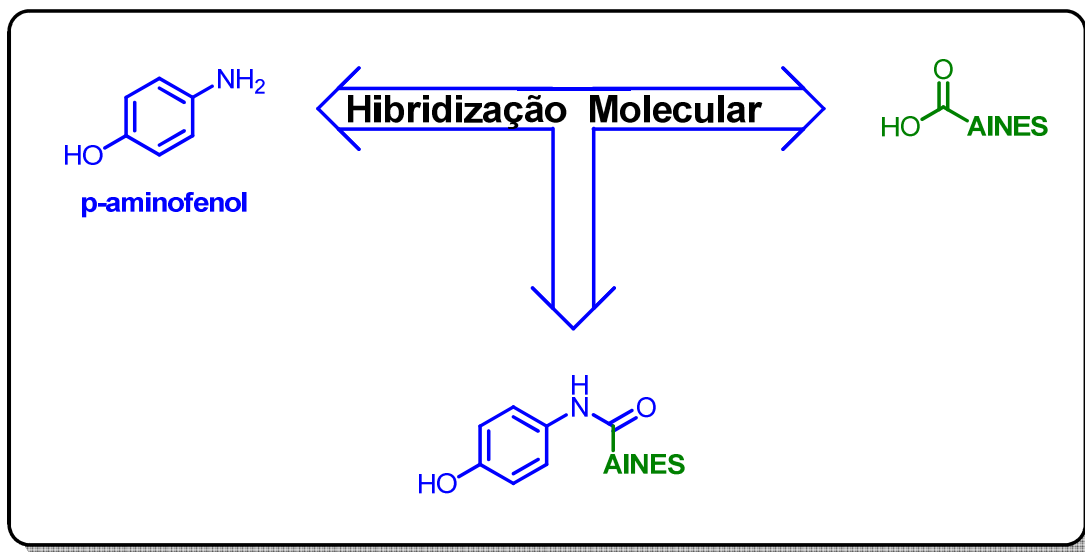
Figura 2.9 Estrutura química do fármaco Benorilato



Em 2006, um interessante trabalho sobre hibridização molecular foi publicado, com o intuito de criar novas entidades químicas que apresentassem tanto uma atividade antipirética como antiinflamatória, sem provocar os danos gastrointestinais produzidos pelos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs).

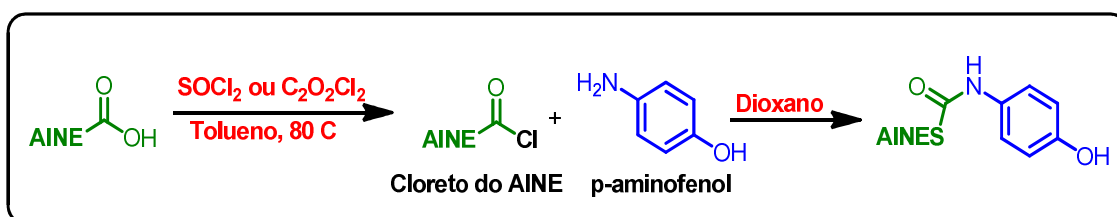
O objetivo deste trabalho era sintetizar e testar biologicamente uma série de novas entidades químicas provenientes da estratégia de hibridização molecular do *p*-aminofenol com vários AINEs possuindo grupos carboxílicos ácidos, como o (±)-Ibuprofeno, (±)-Naproxeno, (±)-Cetoprofeno, entre outros (Figura 2.10).^[88]

Figura 2.10 Estratégia de Hibridização Molecular do *p*-aminofenol com vários AINEs possuindo o grupo carboxílico ácido



A estratégia de síntese dos autores foi bastante simples. Inicialmente os AINEs ácidos eram transformados em cloretos dos respectivos ácidos, utilizando cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, com posterior adição do *p*-aminofenol, resultando em amidas, através da reação de Schotten-Baumann (Esquema 2.21).

Esquema 2.21 Hibridização molecular entre AINEs e o *p*-aminofenol



Contudo, apesar dos baixos rendimentos apresentados nesta metodologia, os autores objetivavam:

- Proteger o grupo carboxílico ácido do AINE, transformando-o numa amida, resistente ao processo de hidrólise em pH fisiológico, de modo a diminuir a irritação gástrica;
- Tentar obter um produto com maior seletividade pela enzima ciclooxygenase-2 (COX-2), prevenindo o efeito ulcerogênico dos AINEs;
- Adicionar ao composto híbrido a atividade antipirética, uma vez que incorporando o *p*-aminofenol ao novo composto, o mesmo terá, também, uma

porção estruturalmente semelhante a do paracetamol, que é utilizado na farmacologia médica como antipirético.

Os resultados da avaliação *in vitro* e *in vivo* dos compostos híbridos obtidos foram bastante promissores. Os novos compostos apresentaram boa atividade antiinflamatória e analgésica, não apresentaram potencial ulcerogênico gástrico, em relação aos AINEs ácidos correspondentes estruturalmente. Todas as moléculas apresentaram também a atividade antipirética, e algumas delas se mostraram com uma atividade antipirética mais elevada do que o próprio paracetamol.^[88]

O que podemos perceber da hibridização molecular é que ela se apresenta como uma ferramenta bastante versátil para a modificação estrutural de um composto protótipo, no que diz respeito à otimização dos mesmos através de um incremento farmacofórico em sua arquitetura molecular. Esta ferramenta pode nos fornecer novas classes de fármacos mais seletivos e mais potentes na forma de derivados híbridos, com uma possível perspectiva de diminuição dos efeitos colaterais ou adversos. Sendo assim, as moléculas híbridas possuem a habilidade de, utilizando dois compostos com atividades distintas farmacóforos diferentes, gerar novas drogas com ações farmacológicas duais, como por exemplo, antipirética e antiinflamatória, antimicrobiana e analgésica, antitussígena e expectorante, antitumoral e analgésica.

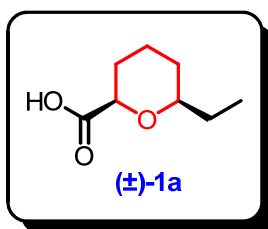
CAPÍTULO 3

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo as sínteses diastereosseletivas, as avaliações das atividades antinociceptivas e toxicológicas *in vivo* de uma série congênere de derivados tetraidropirânicos análogos do ácido *cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a**, utilizando estratégias de Química Medicinal e analisando de forma qualitativa as relações entre a estrutura e a atividade biológica (REA).



3.2 Objetivos específicos

Neste trabalho de tese objetiva-se especificamente:

- ❖ Realizar as sínteses diastereosseletivas de dez derivados tetraidropirânicos substituídos, compostos (**42 – 51**) utilizando as técnicas de bioisosterismo.
- ❖ Síntese de 6 híbridos moleculares, compostos (**74 – 79**) a partir de derivados tetraidropiranos antinociceptivos com anti-inflamatórios não esteroidais: desenvolvimento de novos fármacos.
- ❖ Avaliar a atividade antinociceptiva em modelo de analgesia e toxicológica *in vivo* destes compostos;
- ❖ Discutir as relações da estrutura e atividade biológica (REA) dos compostos sintetizados.

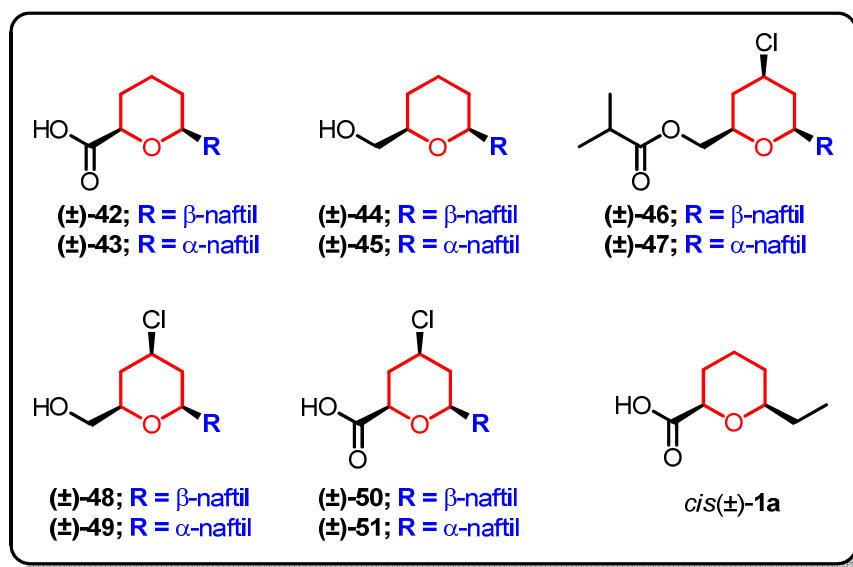
CAPÍTULO 4

Estratégias

4. ESTRATÉGIAS

Fazendo parte de um grupo de pesquisas que, além dos estudos de síntese orgânica, objetiva a busca contínua por moléculas bioativas inovadoras,^[89-95] apresentamos nesta tese as sínteses diastereosseletivas e a avaliação antinociceptiva e toxicológica *in vivo* de uma série congênere de derivados tetraidropirânicos: os ácidos (±)-**42** e (±)-**43**, de seus intermediários sintéticos (±)-**44** à (±)-**47** e também os derivados (±)-**48** à (±)-**51** (Figura 4.1).

Figura 4.1 Série congênere de derivados tetraidropirânicos



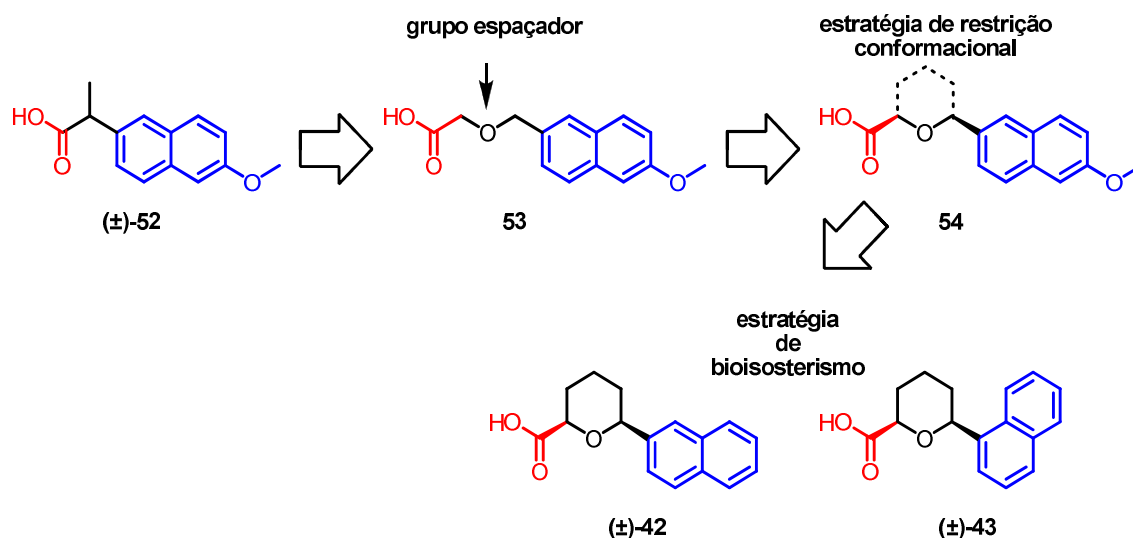
Mesmo que a atividade antinociceptiva no composto (±)-**1a** já tenha sido investigada em trabalhos anteriores,^[9,13] nos testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina, testes de nocicepção induzida por estímulos térmicos (teste de retirada da cauda e teste da placa quente), bem como nos testes de avaliação da atividade espontânea e indução de tolerância descritos neste trabalho, todos os derivados **42** - **51** foram comparados, tendo como referência o composto (±)-**1a**.

Os compostos **42-51** do presente trabalho foram idealizados a partir da estrutura do analgésico (±)-Naproxeno **52** (Figura 4.2), um inibidor de enzimas PGHS1/PGHS2,^[96] que apresenta em sua estrutura o grupo ácido carboxílico e o grupo naftila. Neste projeto, incluímos um grupo espaçador^[97] a partir da estrutura do (±)-Naproxeno (**52**), produzindo a estrutura virtual **53**, seguindo-se a estratégia de

restrição conformacional,^[98] produzindo a estrutura virtual **54**. A utilização do conceito de bioisosterismo^[99] conduzindo aos derivados tetraidropirânicos **42** e **43**.

Estes compostos **42** e **43** serão preparados em forma diastereosseletiva a partir da reação de ciclização de Prins, como estratégia para a construção do anel tetraidropirânico, como assim realizado na síntese de ($\pm$)-**1a**.

Figura 4.2 Desenho dos ácidos ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43** a partir da estrutura do fármaco ($\pm$)-Naproxeno



Mesmo sabendo que ($\pm$)-Naproxeno **52** não apresenta ação via opióide^[96] como os protótipos ($\pm$)-**1a**, a estrutura ($\pm$)-**52** foi escolhida como ponto de partida para o projeto dos ácidos tetraidropirânicos ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43**, devido à presença de grupos farmacofóricos e auxofóricos como em ($\pm$)-**1a**, e também porque ($\pm$)-**52** apresenta uma forte atividade antinociceptiva.^[96] Além disso, os compostos ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43** e seus derivados apresentaram, respectivamente, alta potencialidade bioativa *in silico* como inibidor de enzima e ligantes dos receptores acoplados as proteínas G (GPCR) a partir do uso do “Software Molinspiration” (Tabela 1).^[99,100]

Tabela 4.1 Inibição Enzimática, escores dos ligantes GPCR e número de violações da regra de Lipinski's calculadas pelo programa de quimioinformática Molinspiration

Compostos	Inibição Enzimática	Ligantes GPCR	VRL ^a
(±)- 1a	-0,06	-0.55	0
(±)- 42	+0,54	+0,48	0
(±)- 43	+0,47	+0,51	0
(±)- 44	+0,48	+0,38	0
(±)- 45	+0,40	+0,42	0
(±)- 46	+0,16	+0,21	1 ^b
(±)- 47	+0,10	+0,24	1 ^c
(±)- 48	+0,37	+0,31	0
(±)- 49	+0,30	+0,35	0
(±)- 50	+0,43	+0,40	0
(±)- 51	+0,36	+0,44	0

^a Número de violações da regra de Lipinski's

^b $\log P = 5,029$

^c $\log P = 5,005$

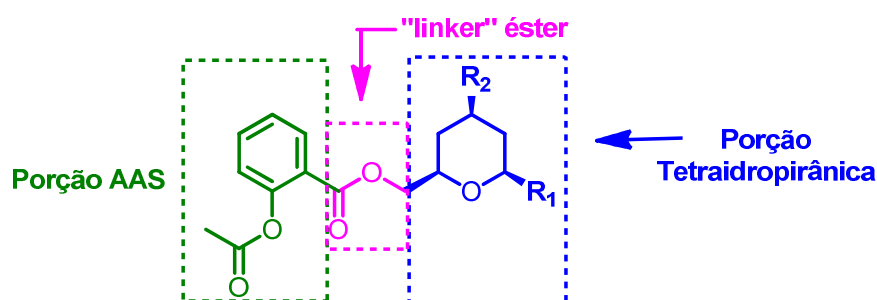
O Software Molinspiration é utilizado por centenas de especialistas de quimioinformática na indústria e na academia para produzir resultados de alta qualidade científica e na busca e no projeto de novas drogas,^[101] sendo que até o momento mais de 600 citações em artigos científicos já foram descritas na literatura destacando as vantagens do uso deste software que é disponível na internet.

Contudo, as potencialidades moleculares disponíveis no software são expressas na forma de valores numéricos chamados de “scores”. Conhecendo o valor numérico médio do banco de dados do software, moléculas que apresentem “scores” maiores que a média serão potenciais mediadores dos alvos correspondentes.

É importante destacar que os compostos (±)-**1a**, **42-51** (Fig. 4.1 e Tabela 4.1) estão em acordo com a regra dos cinco de Lipinski,^[102] que também é possível de ser calculado pelo software de Quimioinformática “Molinspiration”.

Em complementação a esta estratégia, será proposta a síntese de moléculas híbridas inéditas baseadas nas estruturas de seis fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mostrados na figura 2.4, com uma porção tetraidropirânica desenvolvida neste trabalho. Note que todos os fármacos da figura 2.4, são ácidos carboxílicos. Assim, para a construção destes novos híbridos conectados por uma função éster ("linker"), é necessário a utilização de um tetraidropirano de funcionalização álcool, como exemplificado na figura 4.3 para a hibridação do AAS.

Figura 4.3 Molécula inédita baseada na estratégia de hibridização molecular



CAPÍTULO 5

Resultados e

Discussão

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados e Discussão das Sínteses Orgânicas

Inicialmente, buscou-se neste trabalho a reprodução e otimização da síntese diastereosseletiva do ácido *cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a**.^[31] Contudo, para obtê-lo, seria necessário utilizar como intermediário sintético o aldeído (isobutirato de 2-oxoetil, **58**) (Esquema 5.1) em condições economicamente atraente e de fácil produção.

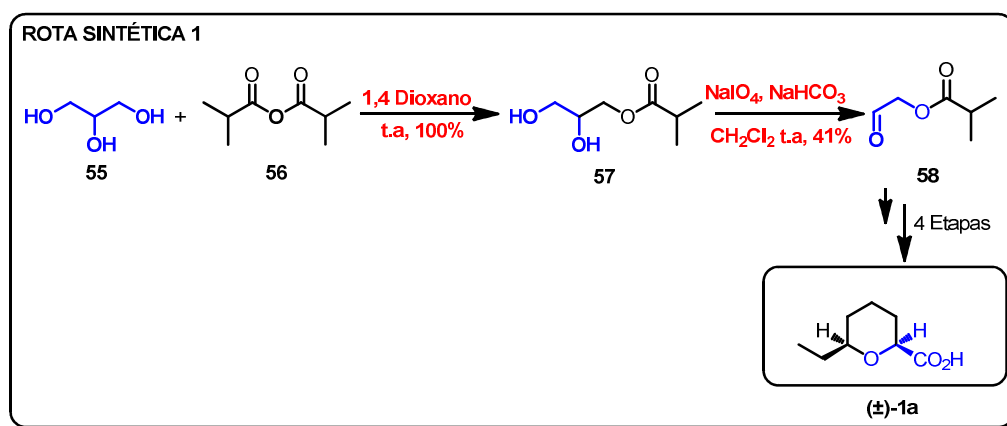
O aldeído **58** tem sido utilizado na síntese de nucleosídeos antivirais, sendo que muitos destes nucleosídeos são metabólitos microbianos, alguns com ação antibiótica ou outras atividades biológicas.^[103-107]

Existem na literatura diversas maneiras de preparação deste aldeído, porém, nos processos de produção são utilizados reagentes e catalisadores com altos custos ou bastantes tóxicos, o que não representa vantagem quando produzido em escala industrial. Sendo assim, iniciou-se um trabalho para obter o intermediário sintético **58**, onde os resultados obtidos serão mostrados a seguir nas rotas sintéticas.

5.1.1 Síntese do aldeído **58** utilizando como material de partida o glicerol **55**.

A estratégia inicial era utilizar como rota sintética para a síntese de **58**, a esterificação seletiva de somente uma das hidroxilas primárias do glicerol **55** (um co-produto da síntese do biodiesel), pelo anidrido isobutírico **56** (Esquema 5.1).

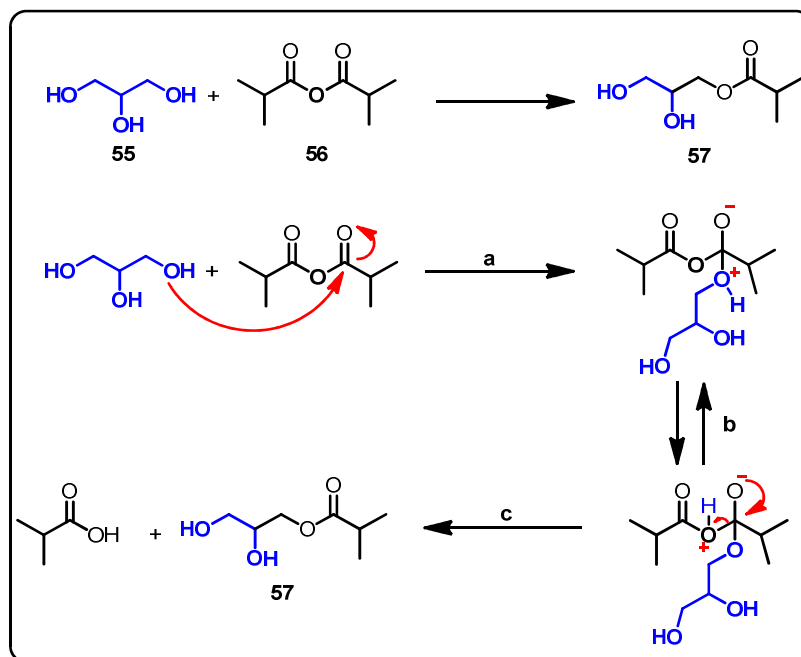
Esquema 5.1 Estratégia sintética para a síntese de **58** a partir do glicerol **55**



Esta estratégia fundamentou-se em resultados descritos na literatura em que a esterificação do glicerol **55** ocorreu em bons rendimentos utilizando diversos anidridos ácidos.^[108]

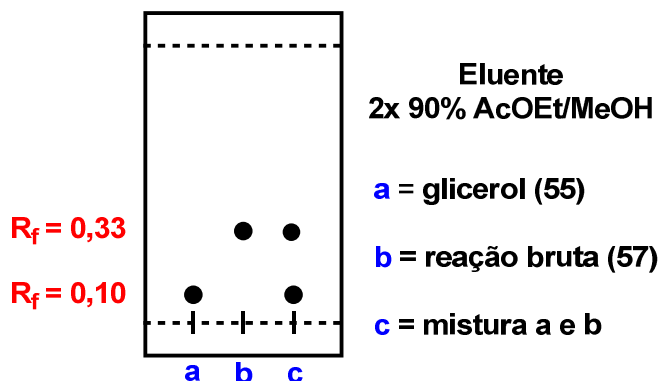
A formação do produto **57** pode ser explicada, segundo o mecanismo proposto no esquema 5.2.

Esquema 5.2 Mecanismo proposto para a formação do composto **57**



Neste processo, utilizou-se o equivalente de 1:1 molar do glicerol e do anidrido isobutírico, aumentando assim o valor tecnológico desta descoberta. Nesta proposta mecanística (Esquema 5.2) o oxigênio de uma das hidroxilas realiza um ataque na carbonila do anidrido isobutírico (etapa a), formando o hemiacetal. Em seguida ocorre uma transferência de hidrogênio (prototropismo) (etapa b) com posterior clivagem da ligação C-O para formação do composto **57**.

A formação do diol **57** (Esquema 5.1) foi acompanhada inicialmente por Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) a cada meia hora obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,33$) e utilizando como eluente uma mistura de 90% Acetato/metanol, como mostrado na figura 5.1, sendo que o tempo total da reação foi de duas horas, resultando em um rendimento de 100% após o isolamento.

Figura 5.1 CCDA da síntese do produto **57**

Através da análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 1) foi possível observar seis sinais bem característicos que confirmaram a formação do produto da reação, são eles: 22,85 ppm correspondente aos grupamentos metila, 37,84 ppm correspondente ao carbono isopropílico, 65,41 referente ao carbono primário da porção alcoólica, 67,31 ppm correspondente ao carbono da porção éster, 74,11 ppm referente ao carbono secundário da porção alcoólica e por fim, foi possível observar um sinal de um sinal em 181,63 correspondente a uma carbono de carbonila de éster.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 2) foi possível observar um dubleto referente a dois grupos metila em aproximadamente 1,2 ppm correspondentes a 6 H, um multiplete na região de 2,6 ppm correspondente a 1 H do carbono isopropílico e um multiplete na região entre 3,6 – 4,2 ppm correspondente a 7 H.

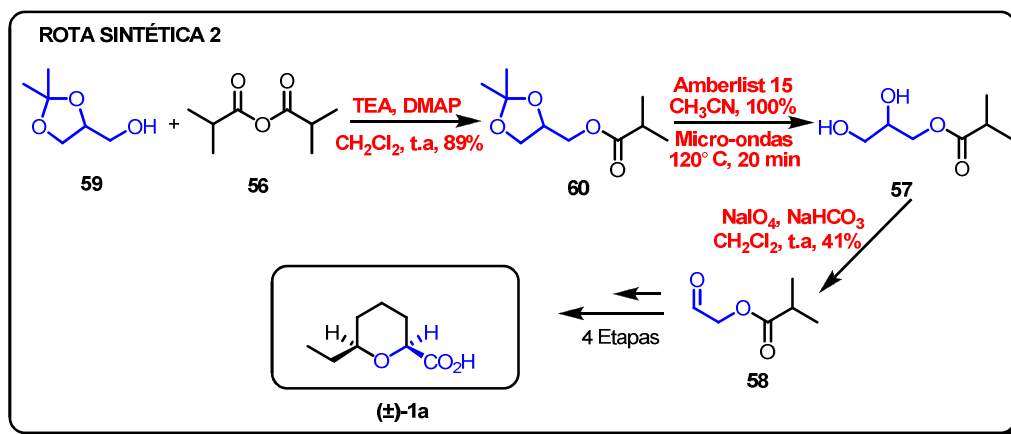
Na análise do espectro de infravermelho (Espectro 3) é possível observar uma absorção em 1726 cm^{-1} , uma banda característica de um estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de ésteres, bem como uma absorção em 3387 cm^{-1} uma banda larga que corresponde a um estiramento de ligações $\text{O}-\text{H}$.

Na rota sintética 1, foi proposto que o aldeído **58** pode ser obtido facilmente pela clivagem oxidativa do diol (monoisobutirato de glicerol, **57**) utilizando como reagente o periodato de sódio NaIO_4 em $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a temperatura ambiente.^[31]

5.1.2 Síntese do aldeído **58** utilizando como material de partida o solquetol (**59**)

Em paralelo a síntese do aldeído **58** utilizando como material de partida o glicerol foi realizada também a rota sintética do mesmo aldeído a partir do solquetol **59**, como mostrado no esquema 5.3.^[109]

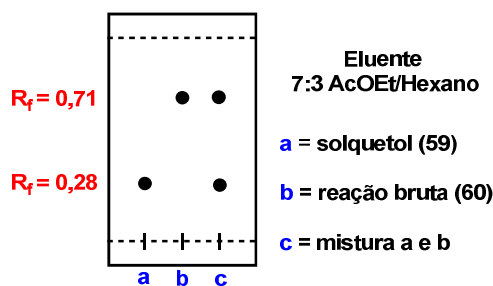
Esquema 5.3 Estratégia sintética para a síntese de **58** a partir do solquetol **59**



Nesta rota sintética, foi proposto a esterificação do solquetol **59**, com o anidrido isobutírico **56**, formando o composto **60** que na sequencia é clivado resultando no diol **57**, com posterior clivagem oxidativa utilizando a mesma metodologia aplicada na rota sintética 1 para obtenção do aldeído **58** e consequentemente a preparação do ácido **1a** (Esquema 5.3).

A formação de **60** (Esquema 5.3) foi estimada inicialmente por CCDA onde foi observado o produto principal em maior quantidade, obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,71$) utilizando como eluente uma mistura de 7:3 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 5.2, resultando em um rendimento de 89%.

Figura 5.2 CCDA da síntese do produto **60**



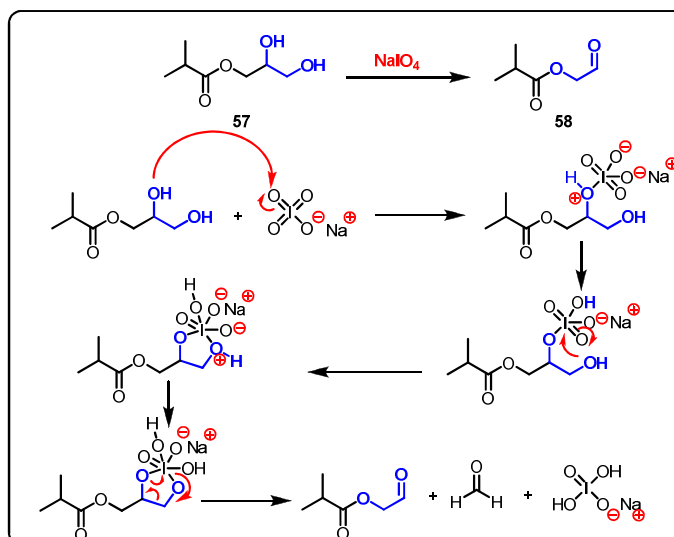
Através da análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 4) foi possível observar dois sinais bem característicos que confirmam a formação do produto da reação 22,87 e 29,31 ppm correspondente aos grupamentos metila, dois sinais em 37,76 e 113,64 ppm correspondente aos carbonos isopropílicos, um sinal em 181,07 correspondente a um carbono da carbonila de éster. Os demais sinais de RMN ^{13}C estão descritos na seção experimental.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 5) foi possível observar dois dubletos referentes a quatro grupos metila na região entre 1,5 - 1,1 ppm correspondentes a 12 H, um multiplete na região de 2,6 ppm correspondente a 1 H do carbono isopropílico e quatro multipletos na região entre 4,4 - 3,7 ppm correspondente a 5 H.

Na análise do espectro de infravermelho (Espectro 6) foi possível observar uma absorção em 1739 cm^{-1} , uma banda característica de um estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de ésteres, outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma banda larga em torno de 3200 cm^{-1} , uma vez que essa banda é característica de estiramento de ligação $\text{O}-\text{H}$, presente na estrutura química do solquetol.

Os resultados mostraram que o intermediário **57** foi obtido com bons rendimentos segundo as rotas sintáticas 1 e 2, entretanto a estratégia de síntese via a clivagem oxidativa com NaIO_4 de **57** para obter o aldeído **58** não foi eficiente. O mecanismo proposto para a obtenção de **58** é mostrado no esquema 5.4.

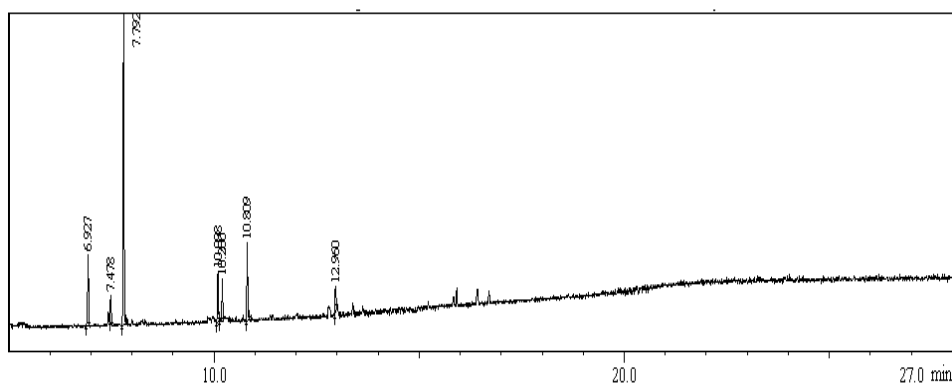
Esquema 5.4 Mecanismo proposto para a formação do composto **58** pelo NaIO_4 a partir do diol **57**



Na proposta do mecanismo o oxigênio de uma das hidroxilas do diol realiza um ataque sobre o iodo para formar a ligação I-O (etapa a). Na (etapa b) ocorre uma transferência de hidrogênio (prototropismo) do grupo hidroxila para um dos oxigênios do iodo, com posterior cicloadição a partir do oxigênio da hidroxila (etapa c). Após outra transferência de hidrogênio (etapa d), ocorre a quebra do ciclo iodato para gerar o aldeído **58**.

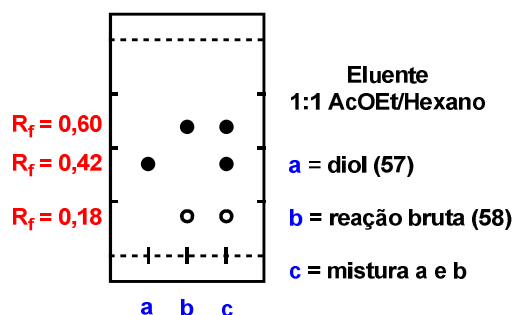
A reação de obtenção do aldeído **58**, também ocorreu com a formação de vários subprodutos como observado na análise por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (Figura 5.3).

Figura 5.3 Cromatograma da etapa de clivagem oxidativa com NaIO_4



No cromatograma, o pico com tempo de retenção de 7,79 minutos foi isolado após purificação em cromatografia flash em coluna empacotada com sílica, resultando em apenas 41% de rendimento em 5 dias de reação.

Figura 5.4 CCDA da síntese do produto **58**



A formação do aldeído **58** nas rotas sintéticas 1 e 2 (Esquemas 5.1 e 5.3) foi estimada inicialmente por CCDA onde foi observado o produto principal com fator de

retenção ($R_f = 0,60$), bem como a presença de um subproduto, resultando em um fator de retenção ($R_f = 0,18$) utilizando como eluente uma mistura de 1:1 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 5.4.

A formação do aldeído **58** a partir do diol foi evidenciada pelo aparecimento na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 7) de um sinal em 18,17 ppm para os carbonos do grupamento metila, um sinal em 33,90 ppm referente ao carbono isopropílico, um sinal em 46,17 ppm referente ao carbono (CH_2) alifático e pelo aparecimento de dois sinais em 182,5 e 170,5 ppm correspondentes as duas carbonilas do produto, sendo uma de aldeído e a outra de éster.

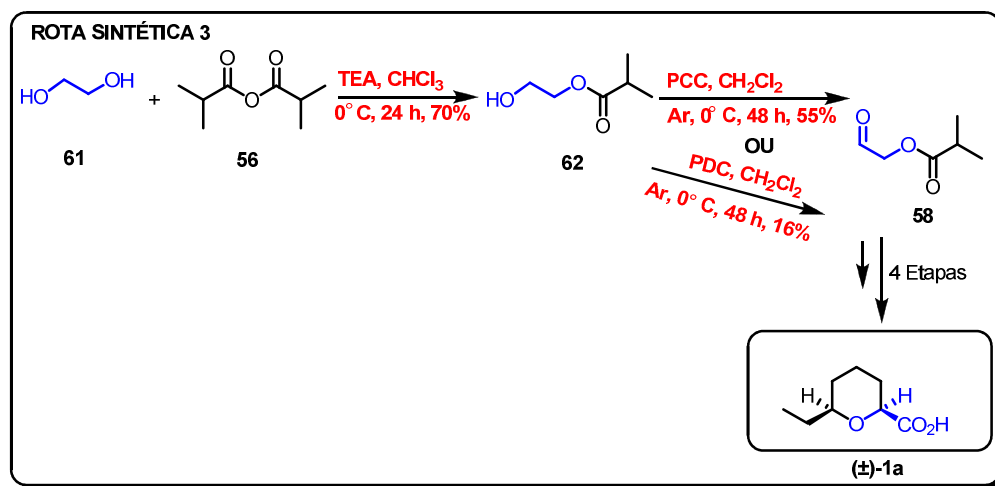
Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 8) foi observado o aparecimento de um duplo dubleto em 1,15 ppm para 6 H presentes nos grupamentos metila, o aparecimento de um multipeto em 2,54 ppm para 1H presente no carbono isopropílico, o aparecimento de um multipeto em 3,15 ppm para 2 H e um sinal em 9,5 ppm correspondente ao hidrogênio do aldeído.

Na análise do espectro de infravermelho (Espectro 9) foi possível observar uma absorção em 1735 cm^{-1} , uma banda larga característica de um estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de ésteres e também de aldeídos. No caso, a banda larga pode ser atribuída à sobreposição das duas carbonilas presentes na estrutura química do composto.

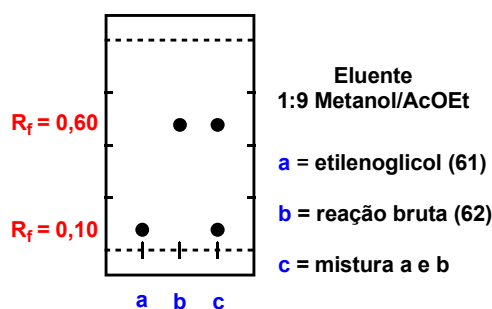
Diante dos resultados pouco promissores obtidos em relação à produção do aldeído **58** a partir das rotas sintéticas 1 e 2, visto que os rendimentos reacionais foram abaixo do esperado, chegou-se a conclusão que precisa-se de uma nova estratégia sintética para a obtenção do intermediário **58**.

5.1.3: Síntese do aldeído **58** utilizando como material de partida o etilenoglicol (**61**)

Outra estratégia sintética para a síntese de **58**, (Rota sintética 3, esquema 5.5), seria a partir da esterificação de uma das hidroxilas primárias do etilenoglicol (**61**), pelo anidrido isobutírico **56**,^[108] com posterior oxidação do álcool **62** pelos agentes oxidantes PCC ou PDC.^[110]

Esquema 5.5 Estratégia sintética para a síntese de **58** a partir do etilenoglicol **61**

A reação de esterificação para formação do produto **62** (Esquema 5.5) foi estimada inicialmente por CCDA onde foi observado o produto principal em maior quantidade e sem gerar subprodutos, obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,60$) utilizando como eluente uma mistura de 1:9 Metanol/Acetato de etila, como mostrado na figura 5.5, resultando em um rendimento reacional de 70% após 24 horas de reação.

Figura 5.5 CCDA da síntese do produto **62**

A formação do produto **62** a partir do etilenoglicol foi evidenciado pelo aparecimento na análise do espectro de RMN ¹³C (Espectro 10) de um sinal em 18,65 ppm correspondente as duas metilas isopropílicas, um sinal em 33,79 ppm correspondente ao carbono isopropílico, um sinal em 60,93 e outro em 65,82 ppm correspondente a dois carbonos alifáticos e um sinal em 177,6 ppm correspondente a carbonila de éster.

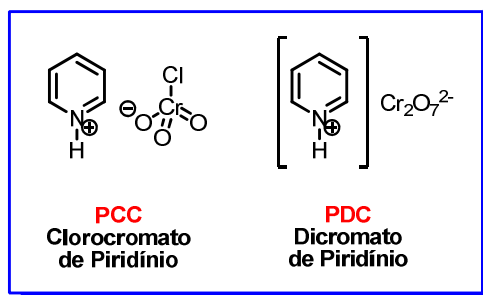
Na análise do espectro de RMN ¹H (Espectro 11) foi possível observar um dubleto correspondentes a 6 H dos grupamentos metila em 1,16 e 1,12 ppm, um

multiplete na região de 2,54 ppm correspondente a 1 H do carbono isopropílico, um tripleto em 3,78 ppm e outro em 4,15 ppm correspondentes a 4 H.

Na análise do espectro de infravermelho (Espectro 12) foi possível observar uma absorção em 1732 cm^{-1} , uma banda larga característica de um estiramento de ligações C=O referente à carbonila de ésteres, bem como uma absorção em 3444 cm^{-1} de uma banda larga característica de estiramento de ligação O-H presentes na estrutura química do composto.

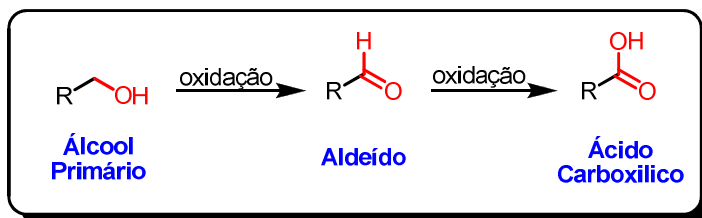
Após a preparação do composto **62** em bom rendimento sem a formação de subprodutos, foram propostas duas estratégias de produção do aldeído **58**, utilizando como oxidantes os reagentes PCC e PDC (Figura 5.6).

Figura 5.6 Estrutura dos agentes oxidantes PCC e PDC



Reações de oxidação de alcoóis proporcionam a produção de aldeídos ou cetonas, dependendo do tipo de álcool a ser oxidado. Alcoóis primários geram aldeídos que podem oxidar-se ao seu respectivo ácido carboxílico, dependendo do agente oxidante que seja empregado na reação (Figura 5.7).

Figura 5.7 Reação de oxidação de alcoóis primários



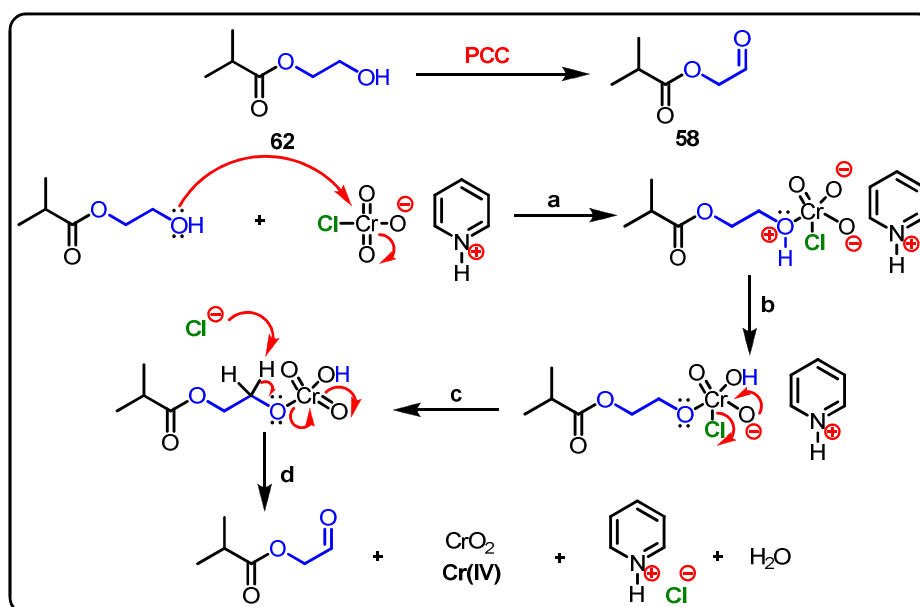
De fato, são bem estabelecidas na literatura várias metodologias em que se empregam reagentes específicos para a oxidação de alcoóis primários resultando em aldeídos sem que este seja oxidado ao seu correspondente ácido carboxílico, e para que isto não ocorra o ideal são evitar oxidantes em solução aquosa, devendo ser utilizados os reagentes em atmosfera de argônio e solventes como diclorometano (CH_2Cl_2) anidro.

Neste contexto, reações de oxidação de alcoóis primários utilizando os reagentes PCC e PDC em CH_2Cl_2 , são relatados na literatura com bons rendimentos reacionais^[110] na produção de aldeídos, sendo que a oxidação realizada com o PCC tem uma certa vantagem em relação ao PDC por ser mais solúvel em diclorometano, porém necessita de quantidades maiores do que a estequiométricas no processo de oxidação.

Contudo, a grande desvantagem do uso destes agentes oxidantes está nas suas elevadas toxicidades, fato que compromete os seus usos em escala industrial devido os mesmos serem bastante nocivos para o meio ambiente.

A formação do aldeído **58** pode ser explicada através da oxidação do álcool **62**, segundo o mecanismo proposto no esquema 5.6.

Esquema 5.6 Mecanismo proposto para a formação do composto **58** pelo PCC a partir do álcool **62**

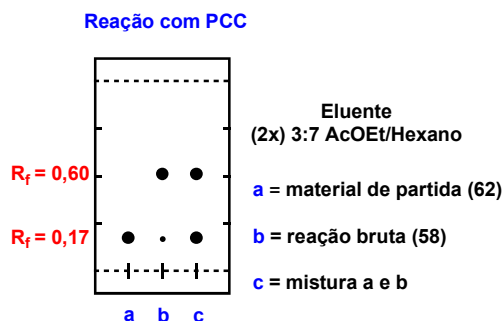


Nesta proposta mecanística (Esquema 5.6) observa-se o ataque do oxigênio da hidroxila sobre o cromo para formar a ligação Cr-O (etapa a). Em seguida (etapa b), ocorre a transferência de hidrogênio (prototropismo) do grupo hidroxila para um dos oxigênios do cromo, por intermédio do sal de piridínio. Na (etapa c) um íon cloreto é então eliminado para formar o que é conhecido como um éster cromato. Uma vez que o éster cromato é formado, ele sofre uma reação de eliminação (etapa d) para gerar o grupo carbonila do aldeído **58**. Porém, podemos perceber que nesta proposta ocorre a formação de água, o que de certa forma, torna-se um problema

para o rendimento desta reação, pois desta forma, existe a possibilidade de formação do ácido carboxílico além do aldeído **58**, fato que foi comprovado pelo rendimento obtido na referida reação, sendo que uma estratégia para evitar a formação de água no meio reacional é a utilização de peneira molecular, eliminando desta forma a água e melhorando o rendimento da reação de oxidação.

A reação de oxidação utilizando o reagente PCC/ CH_2Cl_2 para formação do aldeído **58** (Esquema 5.5) foi acompanhada inicialmente por CCDA onde foi observado a origem de um possível produto obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,60$) em maior quantidade utilizando como eluente uma mistura de (2x) 3:7 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 5.8, porém mesmo após a adição de 3 equivalentes de PCC e 2 dias de reação, foi percebido que ainda havia material de partida, desta forma a reação foi isolada, resultando em um rendimento de 55%, entretanto os estudos espectroscópicos não comprovaram realmente se ocorreu a formação do produto **58**.

Figura 5.8 CCDA da reação de oxidação do composto **62** utilizando PCC na síntese do aldeído **58**



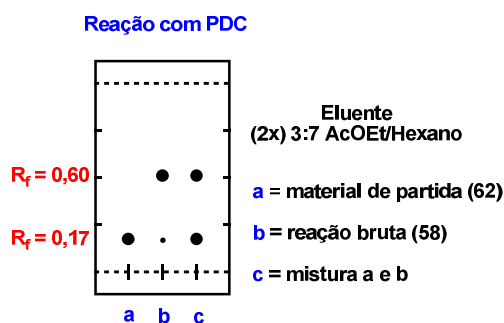
Na análise do espectro de RMN ^{13}C é possível observar a presença de um sinal em 18,80 ppm correspondente aos carbonos do grupamento metila, um sinal em 33,80 ppm referente ao carbono isopropílico, três sinais na região entre 60,29 – 63,15 ppm (quando somente era esperado a presença de um sinal) e o aparecimento de dois sinais em 167,7 e 176,8 ppm referentes aos carbonos da carbonila. Porém, como pode ser observado (Espectro 13) tanto o sinal referente ao carbono (CH_2) alifático quanto os sinais correspondentes as carbonilas foram diferentes dos obtidos na reação de formação do composto **58** a partir do diol **57**, fato este que resultou em uma grande dúvida quanto a formação do aldeído **58** utilizando a metodologia com PCC.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 14) foi observado o aparecimento de um duplo dubleto em 1,19 ppm para 6 H presentes nos grupamentos metila, o aparecimento de um multipeto em 2,59 ppm para 1H presente no carbono isopropilico, o aparecimento de um multipeto em 4,32 ppm para 2 H. Porém um sinal em 9,5 ppm correspondente ao hidrogênio do aldeído, não é observado.

Na análise do espectro de infravermelho (Espectro 15) foi possível observar uma absorção em 1743 cm^{-1} , uma banda larga característica de um estiramento de ligações C=O referente à carbonila de ésteres e também de aldeídos.

Outra rota utilizada na oxidação do álcool primário **62** foi proposta, sendo que a reação de oxidação foi utilizada com o reagente PDC/ CH_2Cl_2 (Esquema 5.5) sendo estimada inicialmente por CCDA onde observamos a origem de um possível produto obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,69$), bem como a formação de subprodutos com fatores de retenção ($R_f = 0,44$) e ($R_f = 0,30$), utilizando como eluente uma mistura de 1:1 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 5.9, e após 2 dias a reação foi isolada e purificada, resultando em um rendimento reacional de 16%.

Figura 5.9 CCDA da reação de oxidação do composto **62** utilizando PDC na síntese do aldeído **58**



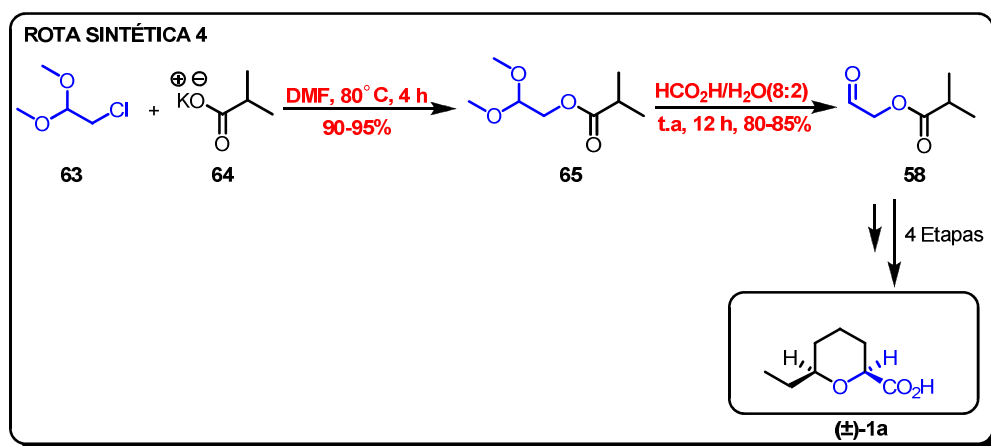
5.1.4: Síntese do aldeído **58** utilizando como material de partida o cloroacetaldeído dimetil acetal (**63**)

Devido ao insucesso reacional na etapa de oxidação utilizando os agentes oxidativos PCC e PDC resultando em baixos rendimentos devido a formação de água resultando na formação de subprodutos na preparação do aldeído **58**, foi realizada outra estratégia experimental com base no relatório descritivo de uma

patente^[111,112] na síntese do referido aldeído, a qual relatou a produção do composto Racivir um nucleosídeo inibidor da Transcriptase Reversa produzido por uma empresa dos EUA para o tratamento do HIV.

Desta forma, a síntese do aldeído **58** foi realizada a partir da reação do cloroacetaldeído dimetil acetal **63** e do isobutirato de potássio **64** em N,N-dimetilformamida (DMF) por meio de uma substituição nucleofílica levando ao acetal **65**,^[112] seguida de hidrólise com ácido fórmico aquoso resultando no aldeído **58** com elevado rendimento^[111] entre 80 – 85%, e preparado em escala de 60 gramas, em duas etapas como mostrado na rota sintética 4 (Esquema 5.7).

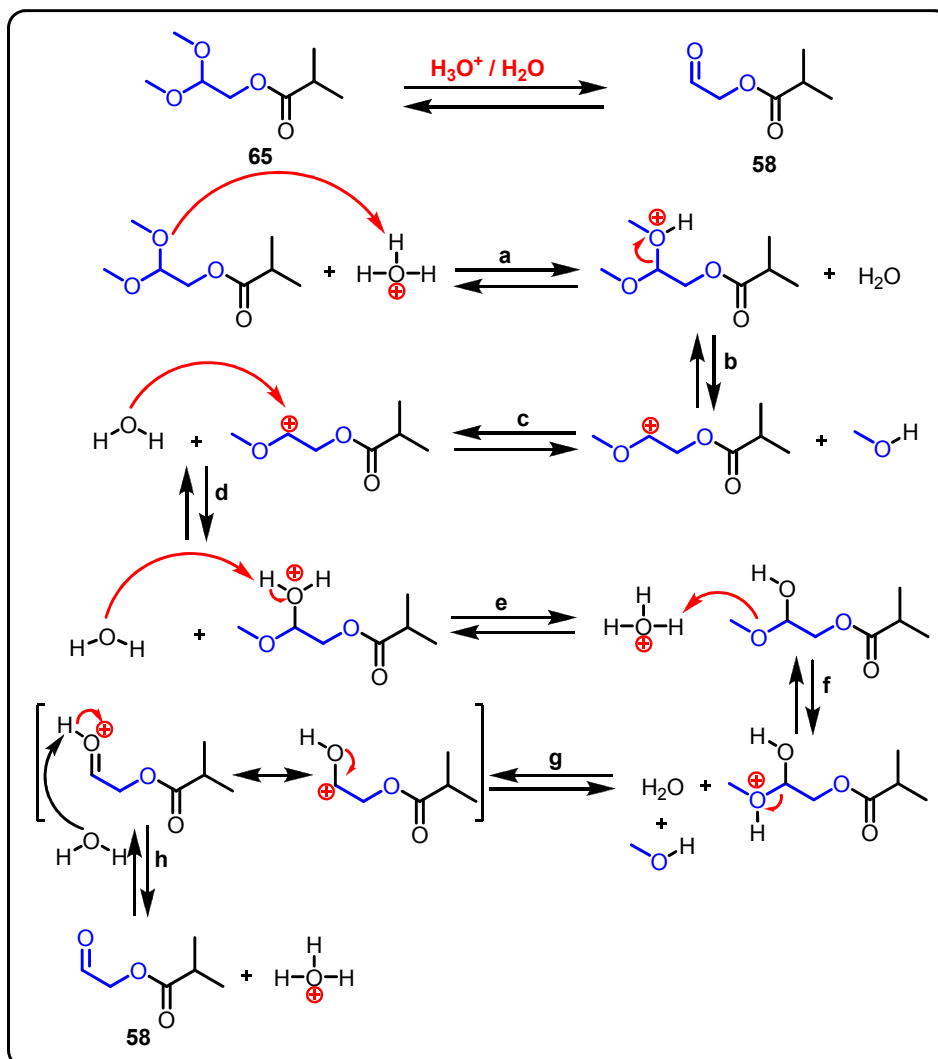
Esquema 5.7 Estratégia sintética para a síntese de **58** a partir do cloroacetaldeído dimetil acetal **63**



A formação do aldeído **58** pode ser explicada através da oxidação do composto **65**, segundo o mecanismo proposto no esquema 5.8.

Nesta proposta mecanística (Esquema 5.8) a reação do acetal **65** ocorre em meio ácido (etapa a) formando um hemiacetal e água, que após eliminação de metanol gera um carbocátion (etapa b). Em seguida, após a adição de água ao carbocátion (etapa c), o intermediário gerado reage como ácido com outra molécula de água para formar o hemiacetal (etapas d-e). Na (etapa f) os elétrons n do oxigênio do grupo metoxila ataca o íon hidrônio (etapa f) formando o íon oxônio, que após eliminação do metanol e formação de água gera um carbocátion (etapa g) seguido de adição de água (etapa h) para formar o aldeído **58** e H_3O^+ .

Esquema 5.8 Mecanismo proposto para a formação do composto **58** a partir do composto **65**



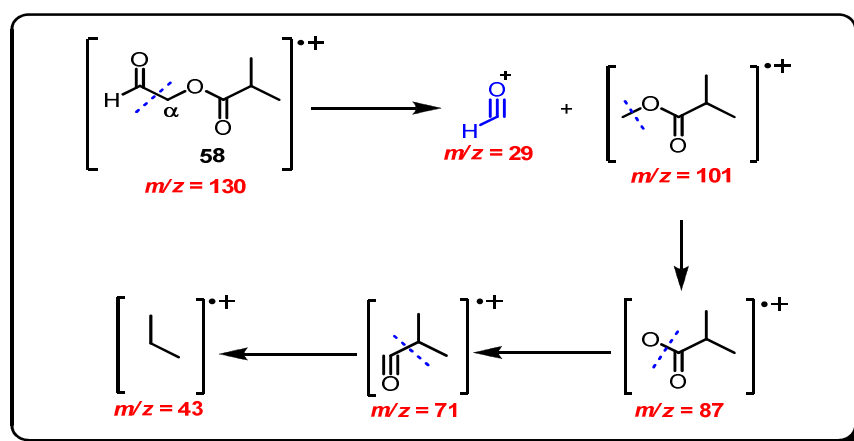
A formação do aldeído **58** a partir do diol foi evidenciada pelo aparecimento na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 16) de um sinal em 18,99 ppm para os carbonos do grupamento metila, um sinal em 33,64 ppm referente ao carbono isopropílico, um sinal em 68,44 ppm referente ao carbono (CH_2) alifático e pelo aparecimento de dois sinais em 176,64 e 183,24 ppm correspondentes as duas carbonilas do produto, sendo uma de aldeído e a outra de éster.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 17) foi observado o aparecimento de um dubleto em 1,19 ppm para 3 H e um dubleto em 1,23 ppm para 3 H referentes aos hidrogênios presentes no grupamento metila, o aparecimento de um multiplete em 2,63 ppm para 1H presente no carbono isopropílico, o aparecimento de um sinal em 9,5 ppm correspondente ao hidrogênio do aldeído.

O produto se apresentou na forma de um óleo incolor, e no espectro de infravermelho (Espectro 19) foi possível observar uma absorção em 1724 cm^{-1} , uma banda larga característica de estiramento de ligações C=O (carbonilas) de ésteres e também de aldeídos. No caso, a banda larga pode ser atribuída à sobreposição das duas carbonilas presentes na estrutura química do composto.

Outra evidência da formação do aldeído é possível através da análise do espectro de massas (Espectro 20), sendo que não foi possível observar o pico do íon molecular $m/z = 130$, porém foi possível observar o pico $m/z = 101$, devido à formação de HCO^+ que é bem característico nos espectros de massa de aldeídos, sendo também detectados os picos ($m/z = 87$) e ($m/z = 71$) aos quais resultaram em um cátion propila ($m/z = 43$) como pico-base no espectro do aldeído **58**, (Figura 5.10).

Figura 5.10 EI-MS do aldeído **58**

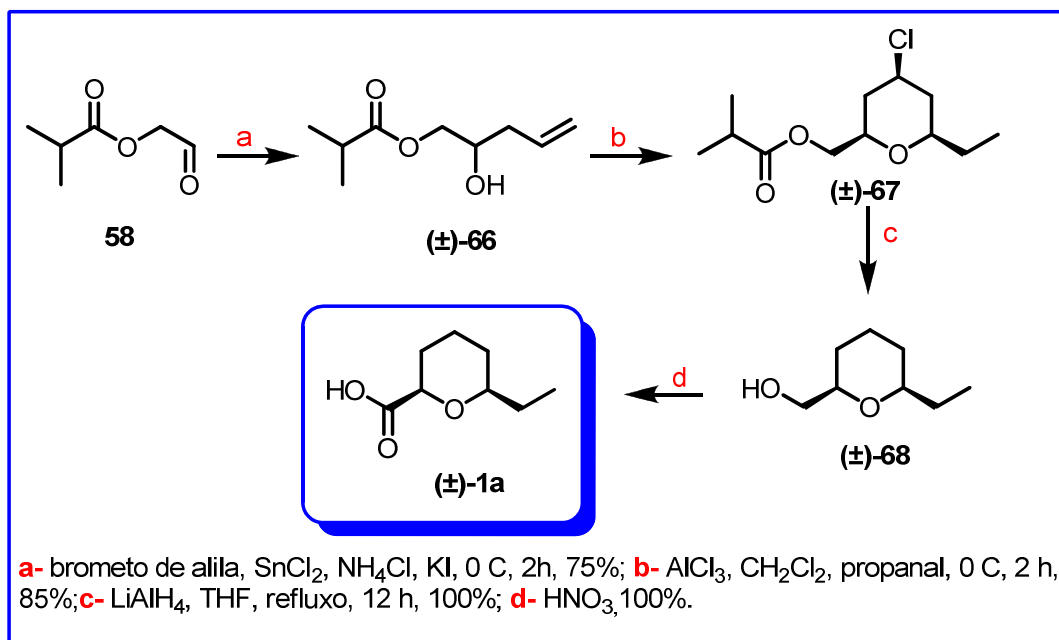


Na tentativa de reproduzir e otimizar o rendimento da síntese diastereosseletiva do ácido ($\pm$)-**1a**, visto que este último resultado de preparação do aldeído **58** foi bastante satisfatório quanto ao rendimento da reação e a rota sintética aplicada, decidiu-se por mediar a reação de Barbier do composto **58** com estanho ao invés da utilização do zinco metálico como relatado por Miranda e colaboradores^[9] na preparação do ($\pm$)-álcool homoaalílico (**66**) (Esquema 5.9).

A referida estratégia está fundamentada em resultados descritos na literatura em que o uso de estanho em água saturada com cloreto de amônio aumenta a eficiência dos resultados da alilação de compostos carbonílicos.^[113] Contudo, existem também na literatura diversas metodologias em que a reação de Barbier

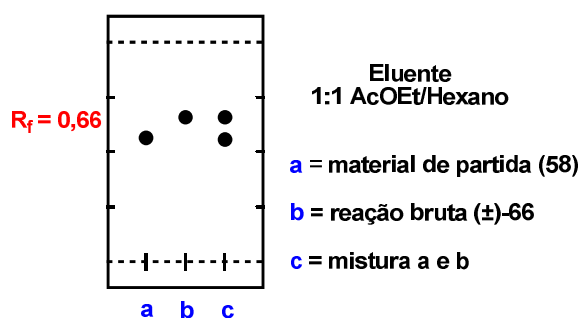
ocorre em meio aquoso mediada por diversos metais, tais como: Zinco, Estanho, Índio e Magnésio.^[114]

Esquema 5.9 Síntese do ácido ($\pm$)-**1a** a partir do aldeído **58**



Sendo assim, em substituição a rota sintética utilizada por Miranda e colaboradores^[9] na síntese do ($\pm$)-álcool homoalílico ($\pm$)-**66**, (etapa a) realizou-se através da reação de Barbier entre o brometo de alila e o aldeído **58** (1,0 equiv.) em água na presença de cloreto de estanho (di-hidratado) SnCl_2 (1,5 equiv.), iodeto de potássio (3,0 equiv.) e solução saturada de cloreto de amônia à temperatura ambiente, a reação foi acompanhada por CCDA onde observa-se a origem do produto obtendo um fator de retenção ($R_f = 0,66$) utilizando como eluente uma mistura de 1:1 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 5.11, e após 2 horas a reação foi isolada e purificada, resultando em um rendimento reacional de 75 %.^[115]

Figura 5.11 CCDA da reação de Barbier para formação do álcool homoalílico ($\pm$)-**66**



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 21) pode ser observado um sinal em 18,94 ppm correspondente aos dois grupamentos metila, um sinal em 33,92 ppm correspondente ao carbono isopropílico, um sinal em 38,01 ppm e outro em 69,17 ppm referente a um carbono (CH_2) alifático, um sinal em 67,69 ppm referente a um carbono (CH) alifático ao qual está ligado a um grupo hidroxila, um sinal em 118,47 ppm correspondente a um carbono olefinico, um sinal em 133,46 ppm correspondente a um carbono (CH) olefinico e um sinal na região de 177,3 ppm correspondente a carbonila de éster do produto.

De acordo com o espectro de RMN ^1H (Espectro 22) foi possível observar um sinal na região de 1,20 referente a 6 H dos grupamentos metila, um multipeto na região de 2,32 ppm referente a 2 H, um multipeto na região de 2,59 ppm correspondente a 1H do carbono isopropílico, um multipeto para 1 H hidrogênio do carbono (CH) alifático ligado ao grupo hidroxila, multipeto na região de 4,16 – 3,88 para 2 H presente no carbono ligado ao átomo de oxigênio de ligação simples, um multipeto na região de 5,05 ppm referente a 2 H ligados a uma ligação dupla (hidrogênios vinílicos) desblindados pela anisotropia da ligação dupla adjacente, um multipeto na região de 5,78 ppm referente a 1 H também ligado a uma ligação dupla. Outro fator que demonstra que a reação de formação do álcool homoalílico ocorreu foi evidenciada pelo desaparecimento do sinal em 9,5 ppm correspondente ao hidrogênio do aldeído.

O produto se apresentou na forma de um óleo amarelo, e a análise do espectro de infravermelho (Espectro 25) foi possível observar uma absorção em 1732 cm^{-1} , uma banda característica de estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ (carbonila) de éster e também uma absorção em 3456 cm^{-1} , de uma banda larga característica de ligações $\text{O}-\text{H}$ de álcool.

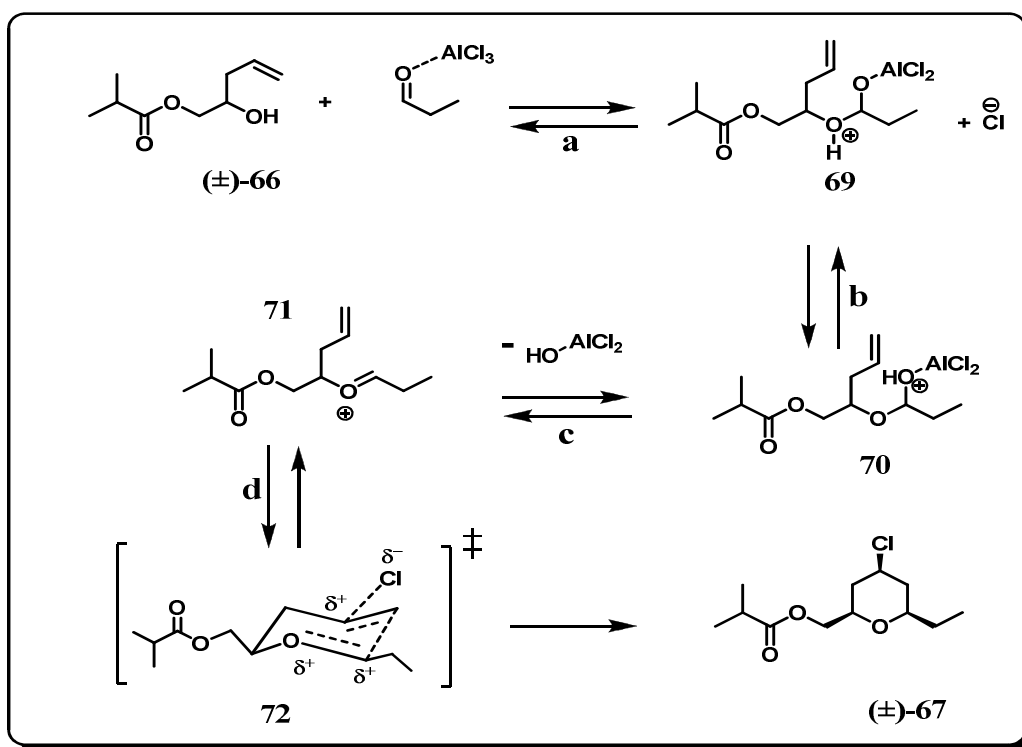
O álcool homoalílico ($\pm$)-**66** foi utilizado como substrato para a reação de ciclização de Prins com o propanal, mediada por AlCl_3 como ácido de Lewis,^[116] (etapa b) dissolvido em CH_2Cl_2 seco, durante 6 horas, o que resultou no derivado tetraidropirano **67** com rendimento entre 85 à 90% (Esquema 5.9).

O produto **67** se apresentou na forma de um óleo incolor, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 30) foi possível observar uma absorção em 1735 cm^{-1} , uma banda característica de estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ (carbonila) de éster e o desaparecimento da banda de ligação $\text{O}-\text{H}$ do álcool homoalílico.

Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 26) foi observado um sinal em 9,76 ppm e outro em 18,93 ppm referentes aos carbonos dos grupamentos metila, um sinal em 33,87 ppm referente ao carbono isopropílico, e um sinal em 176,83 ppm correspondente a carbonila de éster do produto.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 27) foi possível observar um tripleto em 0,93 ppm para 3 H e um dubleto em 1,16 ppm para 6 H referentes aos hidrogênios ligados ao carbono presente nos grupamentos metila. Consequentemente na análise por CG-MS (Espectro 31) pode ser observado que foi obtido apenas um diastereoisômero.

Figura 5.12 Proposta mecanística na preparação de $(\pm)$ -**67**, baseado em estudos de Li e Yang



Como mostrado na figura 5.12 e com base no mecanismo de reação mais comumente aceito explicando a geometria 2,4,6-*cis* preferencial para esta reação, proposto por Li e Yang,^[117] propõe-se que o mecanismo inicia-se com o ataque nucleofílico dos elétrons da hidroxila do álcool homoalílico $(\pm)$ -**66** no carbono eletrofílico do aldeído complexado com AlCl_3 (etapa a) levando a formação do intermediário **69**. Na (etapa b) ocorre um prototropismo intramolecular seguido por uma eliminação (etapa c) com a formação do intermediário **71**. Na etapa d (etapa

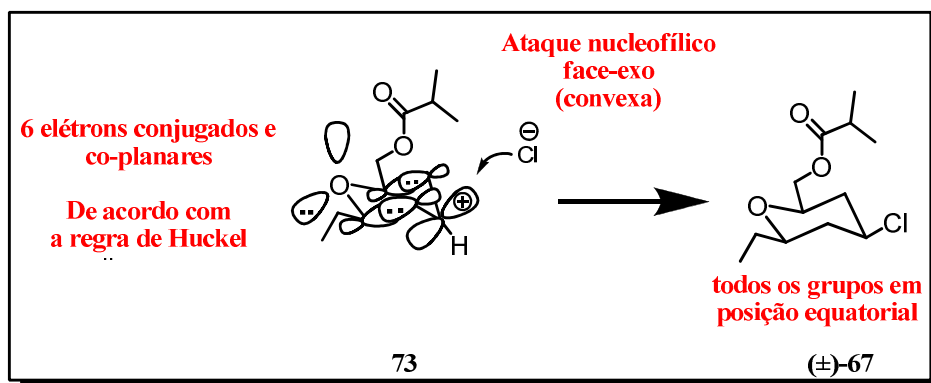
lenta) subsequentemente ocorre de forma sincrônica um ataque nucleofílico do íon cloreto através do estado de transição **72**, que produz ($\pm$)-**67**. Sendo assim, deve notar-se que o ataque do íon cloreto no estado de transição ocorre preferencialmente na posição equatorial (o que é mais estável).

Outra proposta que explica a estereosseletividade de derivados tetraidropiranos em C₄ (Cloro) foi baseada em estudos teóricos de Alder e colaboradores.^[37] Eles propuseram que o favorecimento da seletividade de C₄ pode ter origem na geometria do intermediário catiônico **73** (Figura 5.13) envolvido na reação de ciclização de Prins.

De acordo com a interpretação de Alder, a interação entre um par de elétrons *n* do oxigênio com mais dois pares de elétrons σ (um em cada uma das ligações σ C-C do anel cíclico) e o orbital *p* do carbocátion define a estabilidade em particular do sistema.

Esta conformação particular favorece o ataque nucleofílico do íon cloreto em **73** (Figura 5.13) pela face *exo* conduzindo, conseqüentemente, ao produto C₄-equatorial ($\pm$)-**67**.

Figura 5.13 Modelo de Alder para a diastereosseletividade equatorial em C₄ na reação de ciclização de Prins



Em seguida, a subsequente remoção do átomo de cloro foi realizada a partir da redução do éster isobutírico (etapa c), produzindo o álcool ($\pm$)-**68** em rendimento quantitativo utilizando hidreto de lítio e alumínio (LiAlH₄) em THF (seco) sob refluxo por 12 horas.^[118]

Na análise do espectro de RMN ¹³C (Espectro 36) observar-se um sinal em 9,75 ppm referente ao grupamento metila, cinco sinais na região entre 20,01 – 65,60

ppm, correspondentes a 5 carbonos (CH_2) alifáticos, um sinal em 76,88 ppm e outro em 78,04 ppm, referentes a 2 carbonos (CH) alifáticos. Neste espectro observa-se também um sinal na região de 176,8 ppm correspondente a carbonila de éster do produto ($\pm$)-**67**.

De acordo com o espectro de RMN ^1H (Espectros 37) foi possível observar um tripleto na região de 0,94 ppm com constante de acoplamento igual a 8 Hz referente aos 3 H do grupamento metila, um multipletto na região entre 1,64 - 1,46 correspondente a 4 H, um multipletto na região entre 1,95 - 2,16 ppm correspondente a 4 H, dois multiplettos na região entre 3,25 - 3,64 ppm referente a 4 H e um multipletto na região de 4,04 ppm correspondente a 1 H.

O produto da reação de redução com LiAlH_4 se apresentou na forma de um óleo amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 40) foi possível observar o desaparecimento da absorção em 1735 cm^{-1} referente a uma banda característica de ligações $\text{C}=\text{O}$ (carbonila) de éster e uma absorção em 3383 cm^{-1} , referente a uma banda larga característica de ligações $\text{O}-\text{H}$ de álcool.

Após a preparação do álcool ($\pm$)-**68**, este foi eficientemente oxidado por ácido nítrico (HNO_3) (etapa d), fornecendo o ácido carboxílico ($\pm$)-**1a** em rendimento de 100%.^[119]

O produto se apresentou na forma de um óleo amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 46) foi possível observar uma absorção em 1732 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ (carbonila) de ácido carboxílico e também uma absorção em 3140 cm^{-1} , de uma banda larga característica de ligações $\text{O}-\text{H}$.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectros 43, 44 e 45) observa-se o aparecimento de um tripleto na região de 0,97 ppm com constante de acoplamento igual a 8 Hz referente aos 3 H do grupamento metila, três multiplettos na região entre 1,55 – 2,18 ppm correspondentes aos hidrogênios ligados ao carbono (CH_2) alifáticos, um multipletto em 3,36 ppm referente a 1 H ligado ao carbono (CH) do anel tetraidropirânico e um multipletto para 2 H na região de 4,05 ppm.

Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 42) pode ser observado o aparecimento de um sinal em 9,67 ppm correspondente ao carbono do grupamento metila, três sinais na região entre 28,32 – 41,07 ppm correspondentes aos carbonos (CH_2) alifáticos, um sinal em 74,67 e outro em 78,62 ppm referentes a dois carbonos

(CH) alifáticos e um sinal na região de 173,53 ppm correspondente a carbonila de ácido carboxílico do produto ($\pm$)-**1a**.

Em trabalho anterior^[9] este passo sintético foi realizado utilizando o reagente de Jones como oxidante resultando em um rendimento de 91%. No entanto, este protocolo aqui apresentado é mais barato e evita a utilização de crômio (VI), que é altamente tóxico.^[120]

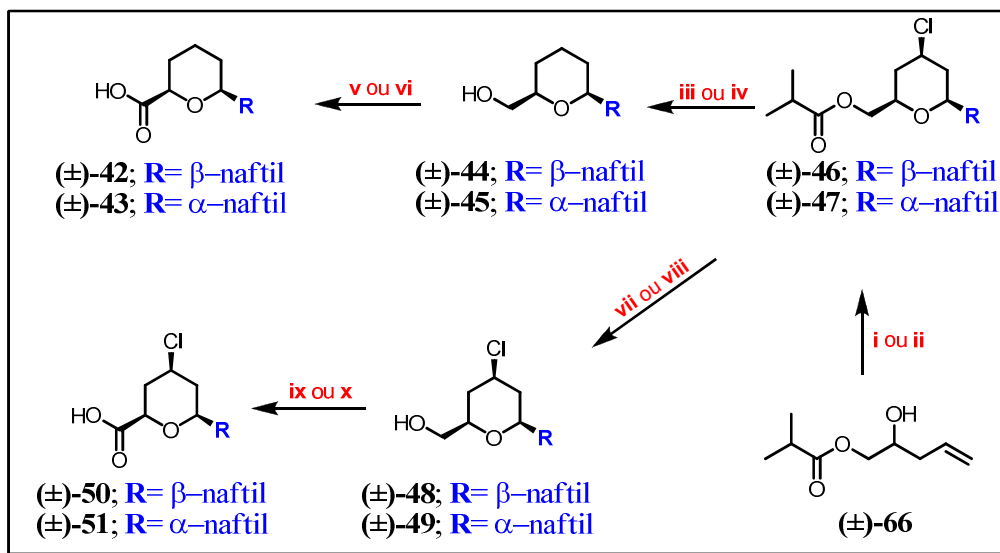
Contudo, Deve notar-se que no trabalho anterior^[9] a preparação de ($\pm$)-**1a** realizada em quatro etapas, a partir de **58** ocorreu com um rendimento global de 33% e nesta metodologia aplicada nós conseguimos preparar o ácido carboxílico ($\pm$)-**1a**, em quatro etapas a partir de **58**, em um rendimento global de 72%.

5.1.5 Sínteses de novos derivados tetraidropirânicos

A preparação dos novos derivados tetraidropirânicos ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43** (Esquema 5.10) foram realizados de acordo com os procedimentos experimentais desenvolvidos e descritos na síntese do ácido carboxílico ($\pm$)-**1a** a partir do cloroacetaldeído dimetil acetal **63**.

Esquema 5.10 Síntese de novos derivados tetraidropirânicos

(i) ($\pm$)-**66** (1 Equiv.), β -naftaldeído, AlCl_3 (1.3 Equiv.), CHCl_3 , 0 °C, 6 horas - 85%/6 dias - 85%; (ii) ($\pm$)-**66** (1 Equiv.), α -naftaldeído, AlCl_3 (1.3 Equiv.), CHCl_3 , 0 °C, 6 horas - 85%/6 dias - 100%; (iii) ($\pm$)-**46** e (iv) ($\pm$)-**47**: LiAlH_4 , THF, 100 °C, 12 horas, 100%; (v) ($\pm$)-**44**, (vi) ($\pm$)-**45**, (ix) ($\pm$)-**48**, (x) ($\pm$)-**49** HNO_3 , t.a, 4 horas, 100%; (vii) ($\pm$)-**46** e (viii) ($\pm$)-**47**, NaBH_4 (1 Equiv.), EtOH, 100 °C, 3 horas, 85 - 90 %.

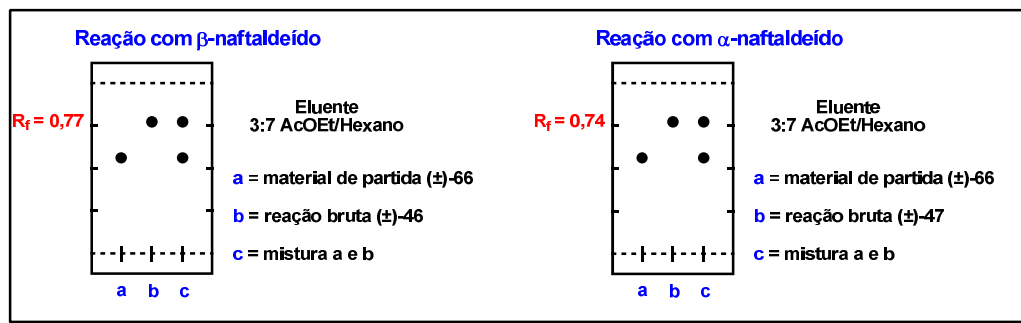


Nesta estratégia a reação de ciclização de Prins entre o álcool homoalílico ($\pm$)-**66** e o α -naftaldeído para preparação de ($\pm$)-**47** foi mais eficiente utilizando o clorofórmio (CHCl_3) do que o diclorometano (CH_2Cl_2) como solvente. Já o β -naftaldeído não apresentou diferença no rendimento quando utilizados o clorofórmio e o diclorometano como solventes da reação.

Além disso, outro ponto observado nesta etapa de ciclização de Prins utilizando o α e o β -naftaldeído na preparação de ($\pm$)-**47** e ($\pm$)-**46** respectivamente, está no fato de que ocorreu uma diferença no tempo reacional de ambas as reações, sendo que a reação de preparação do derivado tetraidropirano ($\pm$)-**46**, ocorreu mais rapidamente (6 horas) resultando em um fator de retenção ($R_f = 0,77$), porém com rendimento de 85% na forma de um óleo amarelo.

Consequentemente, a formação do derivado tetraidropirano ($\pm$)-**47** foi obtido após 6 dias de reação, com um fator de retenção ($R_f = 0,74$) resultando em um rendimento de 100% na forma de um óleo escuro (Figura 5.14).

Figura 5.14 CCDA da reação de Ciclização de Prins para formação dos derivados tetraidropiranos ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**47**



As caracterizações espectroscópicas dos compostos inéditos ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**47** estão descritas na tabela 5.1 e detalhadas na seção de espectros.

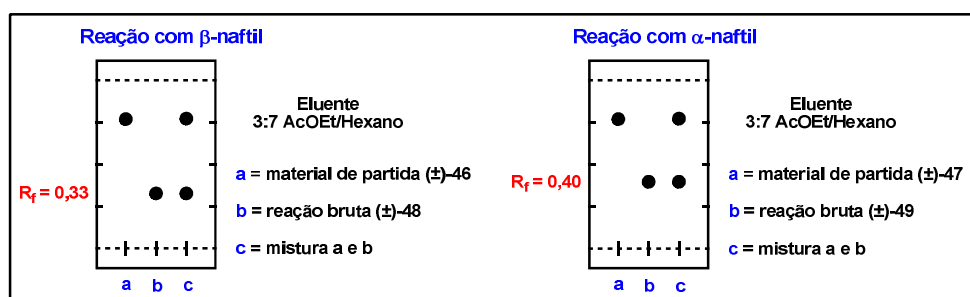
A reação de ciclização de Prins ocorreu de forma satisfatória para a obtenção dos compostos ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**47**. Os estudos espectroscópicos apresentados na tabela 5.1, confirmam as estruturas químicas propostas para estes compostos.

Tabela 5.1 Dados espectroscópicos dos compostos (±)-**46** e (±)-**47**

AMBH	IV (cm ⁻¹)	RMN ¹ H (δ ppm)	RMN ¹³ C (δ ppm)
(±)- 46	1735 (C=O) característico de carbonila de éster	1,21 (dd; 6 H); 1,86 (m, 2 H); 2,5 (m, 1 H); 2,62 (m; 1 H); 3,85 (m; 1 H); 4,3 (m; 3 H); 4,57 (d; 1 H); 7,48 (m; 3H); 7,83 (m; 4H)	18,97 (1 C metílico); 33,88 (1 C isopropílico); 38,54 (1 (CH ₂) alifático); 43,96 (1 (CH ₂) alifático); 55,05 (1 C-Cl); 65,99 (1 (CH ₂) alifático); 74,83 e 78,62 (2 CH); 123,96 - 138,25 (10 C na região do aromático); 176,86 (1 C carbinólico)
(±)- 47	1735 (C=O) característico de carbonila de éster	1,19 (dd; 6 H); 1,83 (q; 1 H); 2,07 (q; 1 H); 2,31 (m; 1 H); 2,60 (m; 2 H); 3,95 (m; 1 H); 4,23 (d, 2 H); 4,27 (m; 1 H); 5,09 (d; 1H); 7,46-8,0(m; 7 H)	18,94 (1 C metílico); 33,89 (1 C isopropílico); 38,67 (1 (CH ₂) alifático); 42,72 (1 (CH ₂) alifático); 55,20 (1 C-Cl); 66,08 (1 (CH ₂) alifático); 75,16 e 75,81 (2 CH); 123,02 - 136,32 (10 C na região do aromático); 177,03 (1 C carbono carbinólico)

Em seguida foi realizada a subsequente reação de redução dos compostos (±)-**46** e (±)-**47** utilizando os reagentes hidreto de boro (NaBH₄) (etapas vii e viii respectivamente) e de alumínio (LiAlH₄) (etapas iii e iv respectivamente, esquema 5.10).

Na reação de redução do grupamento éster em (±)-**46** e (±)-**47** (Esquema 5.10) foi utilizado o reagente borohidreto de sódio (NaBH₄) na preparação do composto (±)-**48** com rendimento de 85% e (R_f = 0,33) e do composto (±)-**49** com rendimento de 90% e (R_f = 0,40), ambos após 3 horas de reação (Figura 5.15).

Figura 5.15 CCDA da reação de Redução com NaBH₄ para formação dos derivados tetraidropiranos (±)-**48** e (±)-**49**

Na análise do espectro de RMN ^{13}C os compostos ($\pm$)-**48** e ($\pm$)-**49** (Espectro 63 e 71) observa-se o desaparecimento do sinal na região entre 18,97 - 18,94 ppm referentes aos grupamentos metila, e também o desaparecimento do sinal na região entre 176,8 - 177,03 ppm correspondentes a carbonila de éster dos produtos.

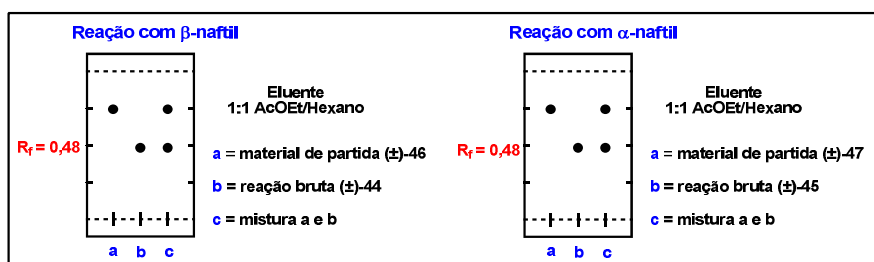
Na análise do espectro de RMN ^1H dos compostos ($\pm$)-**48** e ($\pm$)-**49** (Espectros 66 e 74) podemos observar o desaparecimento de um duplo dubleto na região entre (1,19-1,21) ppm referentes a 6 H do grupamento metila. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental.

O produto ($\pm$)-**48** se apresentou na forma de um óleo amarelo, e a análise do espectro de infravermelho (Espectro 69) é possível observar uma absorção em 3383 cm^{-1} , uma banda larga característica de estiramento de ligações O-H (hidroxila) de álcool e o desaparecimento de uma absorção em 1735 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligação C=O (carbonila) de éster.

Consequentemente o produto ($\pm$)-**49** se apresentou também na forma de um óleo amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 79) foi possível observar também o desaparecimento de uma absorção em 1735 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligação C=O (carbonila) de éster, o aparecimento de uma absorção em 3390 cm^{-1} , uma banda larga característica de estiramento de ligações O-H (hidroxila) de álcool, bem como uma absorção em 779 cm^{-1} , característica de ligação C-Cl (haletos de alquila).

Diferentemente, para a síntese de ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45**, realizou-se a reação de redução e descloração de C_4 dos derivados ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**47** na qual o LiAlH_4 foi dissolvido em THF seco. Desta forma, tanto o composto ($\pm$)-**44** quanto o composto ($\pm$)-**45** foram obtidos com rendimento de 100% e ($R_f = 0,48$), ambos após 12 horas de reação (Figura 5.16).

Figura 5.16 CCDA da reação de Redução com LiAlH_4 para formação dos derivados tetraidropiranos ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45**



Na análise do espectro de RMN ^{13}C em ambos os compostos ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45** (Espectro 81 e 89) observar-se o desaparecimento do sinal na região entre 18,97 - 18,94 ppm referentes aos grupamentos metila e também o desaparecimento do sinal na região entre 176,8 - 177,03 ppm correspondentes a carbonila de éster dos produtos.

Na análise do espectro de RMN ^1H nos referidos compostos (Espectros 84 e 92) observa-se o desaparecimento de um duplo dubleto na região entre 1,19 – 1,21 ppm referentes a 6 H do grupamento metila. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental.

Os produtos ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45** se apresentaram na forma de um óleo amarelo, e as análises dos seus espectros de infravermelho (Espectro 87 e 95) respectivamente, foram possíveis observar o desaparecimento de uma absorção em 1735 cm^{-1} , referente ao estiramento de ligação C=O (carbonila) de éster, o aparecimento de uma absorção em 3417 cm^{-1} referente a uma banda larga característica de estiramento de ligações O-H (hidroxila) de álcool, outro fator que nos leva a perceber que a reação de descloração foi bem sucedida, foi o desaparecimento do sinal na região de 779 cm^{-1} , típico de ligações C-Cl.

Para a reação de oxidação dos alcoóis ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45** resultando nos derivados ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43**, bem como as oxidações dos alcoóis ($\pm$)-**48** e ($\pm$)-**49** produzindo os derivados ($\pm$)-**50** e ($\pm$)-**51** foi utilizado como agente oxidante o ácido nítrico concentrado 80% (HNO_3), ao qual resultou nos respectivos ácidos carboxílicos, com 100% de rendimento.

Na análise do espectro de RMN ^{13}C observa-se o aparecimento do sinal na região de 172,3 ppm correspondente a carbonila de ácido carboxílico referente ao composto ($\pm$)-**42** (Espectro 97) e também o sinal na região de 172,3 ppm referente ao composto ($\pm$)-**43** (Espectro 105) dos produtos. Já em relação ao composto ($\pm$)-**50** (Espectro 113), observa-se o aparecimento do sinal na região de 172,2 ppm e do aparecimento do sinal na região de 173,6 ppm característica de estiramento de ligações C=O (carbonila) de ácido carboxílico referente ao composto ($\pm$)-**51** (Espectro 121).

Os espectros de RMN ^1H nos referidos compostos ($\pm$)-**42**, ($\pm$)-**43**, ($\pm$)-**50** e ($\pm$)-**51** (Espectros 100, 108, 116 e 124) respectivamente, podemos observar o aparecimento do sinal na região de 10,39 ppm correspondente ao hidrogênio de ácido carboxílico.

Os produtos ($\pm$)-**42** e ($\pm$)-**43** se apresentaram na forma de um sólido escuro, e as análises dos seus espectros de infravermelho (Espectro 103 e 111) foram possíveis observar uma absorção em 1720 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações C=O (carbonila) de ácido carboxílico e também uma absorção em 3429 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações O-H (hidroxila).

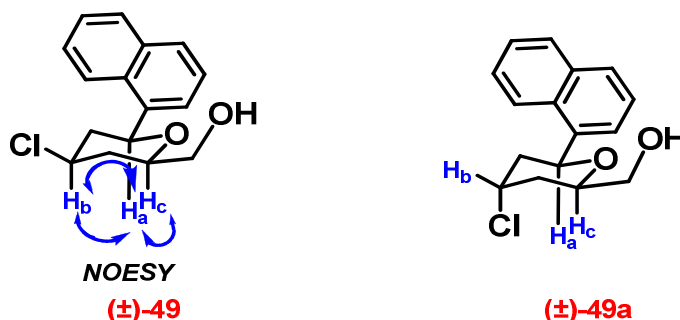
Consequentemente os produtos ($\pm$)-**50** e ($\pm$)-**51** se apresentaram na forma de um sólido escuro, e as análises dos seus espectros de infravermelho (Espectro 119 e 127) foram possíveis observar uma absorção em 1724 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações C=O (carbonila) de ácido carboxílico e também uma absorção em 3429 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações O-H (hidroxila).

5.1.6 Determinação das geometrias dos novos derivados tetraidropirânicos

De acordo com os resultados descritos na preparação do composto ($\pm$)-**1a**, após análise realizada por GC-MS os novos derivados tetraidropiranos (**42-51**) foram obtidos, resultando em apenas um único diastereoisômero e como já foi previamente discutido nesta tese, as geometrias 2,6-*cis* dos compostos (**42** à **45**) e 2,4,6-*cis* dos compostos (**46** à **51**) são esperadas com base na proposta mecanística da reação de ciclização de Prins.^[19, 33]

Os valores escalares das constantes de acoplamento obtidos para os derivados tetraidropiranos (**42** à **51**) não foram suficientes para estabelecer com precisão as relativas geometrias 2,4,6-*cis* para estes novos compostos. No entanto, o espectro de 2D-NOESY no composto ($\pm$)-**49** (Espectro 77) foi essencial na determinação da geometria pois o mesmo apresentou sinais de correlação significativos entre (H_a-H_b , H_a-H_c e H_b-H_c) (Figura 5.17) ao qual determinou inequivocamente a geometria como sendo 2,4,6-*cis*, confirmando assim a previsão mecanística.

Figura 5.17 Representação da correlação entre os hidrogênios H_a, H_b e H_c do composto (±)-**49**



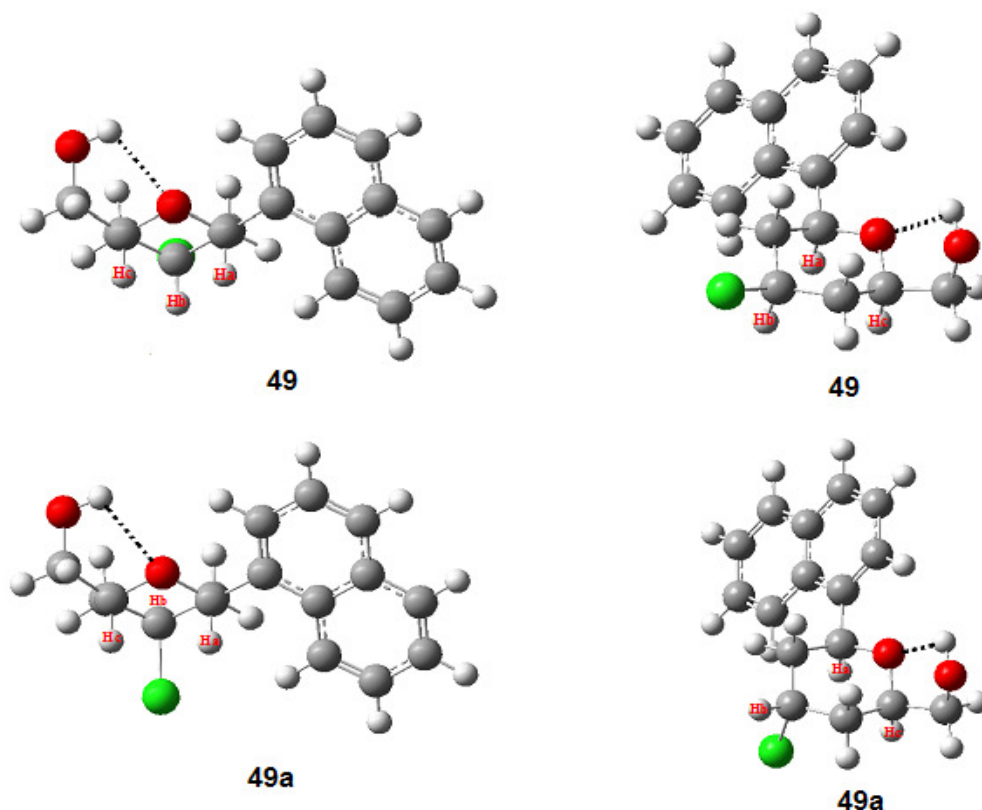
Além disso, estudos computacionais em (±)-**49** e (±)-**49a** (**49a** é um C₄-epímero de **49**, figura 5.18) utilizando M06-2X/6-311++G(d,p) como nível de cálculo, foram capazes de determinar as distâncias teóricas entre H_a, H_b e H_c (Tabela 5.2)

Tabela 5.2 Distâncias calculadas em (Å) entre H_a/H_b/H_c em **49** e **49a** usando M06-2X/6-311++G(d,p) como nível de cálculo

	Composto 49	Composto 49a
H _a –H _b	2,56609	H _a –H _b 3,78258
H _a –H _c	2,35396	H _a –H _c 2,32529
H _b –H _c	2,64134	H _b –H _c 3,84439

Estes resultados teóricos corroboram com os resultados descritos no espectro de 2D-NOESY (Espectro 94), pois se a estrutura **49a** fosse realmente a estrutura correta, não haveria uma correlação entre os sinais de H_a-H_b e H_c-H_b, devido à grande distância entre estes átomos. Na figura 5.18, observa-se duas visões diferentes para cada uma das estruturas calculadas **49** e **49a**. Assim, pode-se dizer que o espectro de 2D-NOESY (Espectro 94) tal como os resultados teóricos corroboraram para estabelecermos com precisão a estereoquímica relativa do composto **49**.

Figura 5.18 Duas visões diferentes para cada uma das estruturas **49** e **49a** calculadas usando M06-2X/6-311++G(d,p) como nível de cálculo



Como mostrado na figura 5.18 podemos observar uma ligação de hidrogênio intramolecular entre o hidrogênio alcoólico e o oxigênio do anel tetraidropirano em **49** ($\text{O-H}\cdots\text{O} = 2,36 \text{ \AA}$) (Figura 5.18), sendo que a presença desta ligação de hidrogênio intramolecular em **49** deve ter um papel importante na estabilidade conformacional, bem como na interação com o receptor biológico.

5.2 Resultados Biológicos

5.2.1 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos (42 à 51) em contorções induzidas por ácido acético

Inicialmente foram administrados nos camundongos por via oral os derivados tetraidropirânicos (**42** à **51**) (30 mg/kg) o composto ($\pm$)-**1a** (30 mg/kg), o analgésico morfina (5,2mg/kg) e o veículo(suspensão de água destilada associada coma cetato de etila com concentração de 5%). Uma Injeção intraperitoneal de ácido acético (1,2%) induziu um total de $51 \pm 8,1$ contorções em um período de 30 min.

O método de contorções abdominais induzidas por ácido acético é capaz de determinar o efeito antinociceptivo de compostos em dosagens que podem parecer inativas com outros métodos.^[121] Os resultados mostraram que todos os novos derivados tetraidropirânicos promoveram uma redução significativa no número de contorções abdominais em comparação com o grupo controle, mostrando um efeito antinociceptivo. Os compostos (±)-**44**, (±)-**49** e (±)-**51** foram os mais eficazes (55,7%, 87,5% e 54,4%, respectivamente), como mostrado na tabela 5.3.

De acordo com estudos anteriores,^[13] o composto (±)-**1a** mostrou atividade antinociceptiva na dose de 50 mg/kg (aproximadamente 15% de inibição do número de contorções abdominais), a partir daí, decidiu-se por avaliar e comparar este composto com os novos derivados tetraidropirânicos em uma dosagem menor (30 mg/kg). A tabela abaixo mostra que todos os novos compostos apresentaram maior atividade antinociceptiva que o composto (±)-**1a** e apenas os compostos (±)-**47** e (±)-**50** apresentaram atividade antinociceptiva menor que a morfina.

Tabela 5.3 Atividade antinociceptiva dos novos derivados tetraidropirânicos em contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos (30 mg/Kg), morfina (5,2mg/kg) e veículo

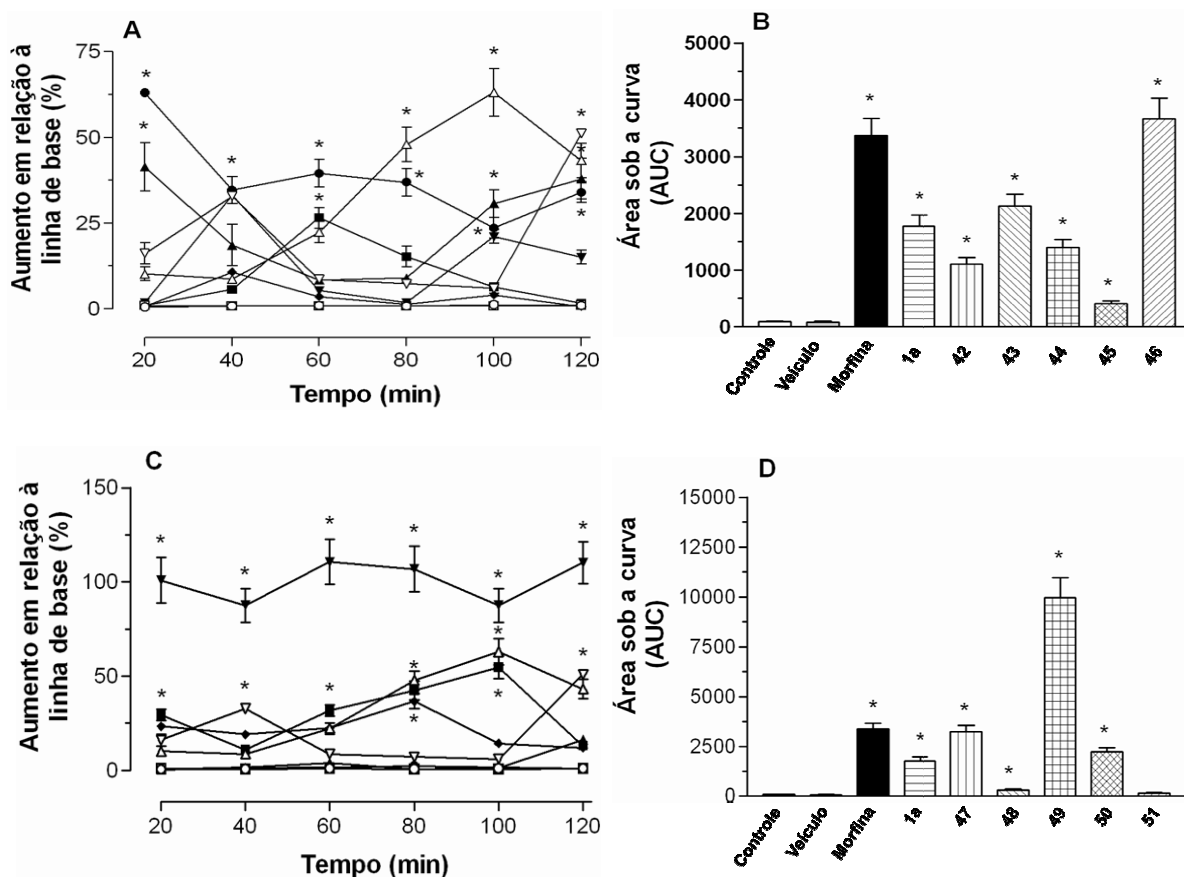
Compostos	Número de Contorções $\pm$ DP	Inibição (%)
Controle	51 $\pm$ 8,1	-
Veículo	47 $\pm$ 7,1	7,8
Morfina	31 $\pm$ 4,3	39,2
(±)- 1a	43,8 $\pm$ 6,2	14,1
(±)- 42	29 $\pm$ 3,5*	43,1
(±)- 43	26 $\pm$ 3,4*	49,0
(±)- 44	22,6 $\pm$ 3,6*	55,7
(±)- 45	31 $\pm$ 6,0*	39,2
(±)- 46	28,3 $\pm$ 2,5*	44,4
(±)- 47	31,4 $\pm$ 5,2*	38,4
(±)- 48	27,3 $\pm$ 4,1*	46,6
(±)- 49	6,4 $\pm$ 1,3*	87,5
(±)- 50	36,7 $\pm$ 4,5*	28,1
(±)- 51	23,3 $\pm$ 4,8*	54,4

5.2.2 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de retirada da cauda - (tail-flick test)

O teste de retirada da cauda foi utilizado para avaliar a atividade antinociceptiva central dos compostos, uma vez que este teste é predominantemente

um reflexo espinal, e é considerado como sendo seletivo para a ação central de substâncias analgésicas, enquanto que os analgésicos de ação periférica são conhecidos por serem inativos contra estímulos térmicos.^[122,123]

Figura 5.19 Efeito Antinociceptivo dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de retirada de cauda



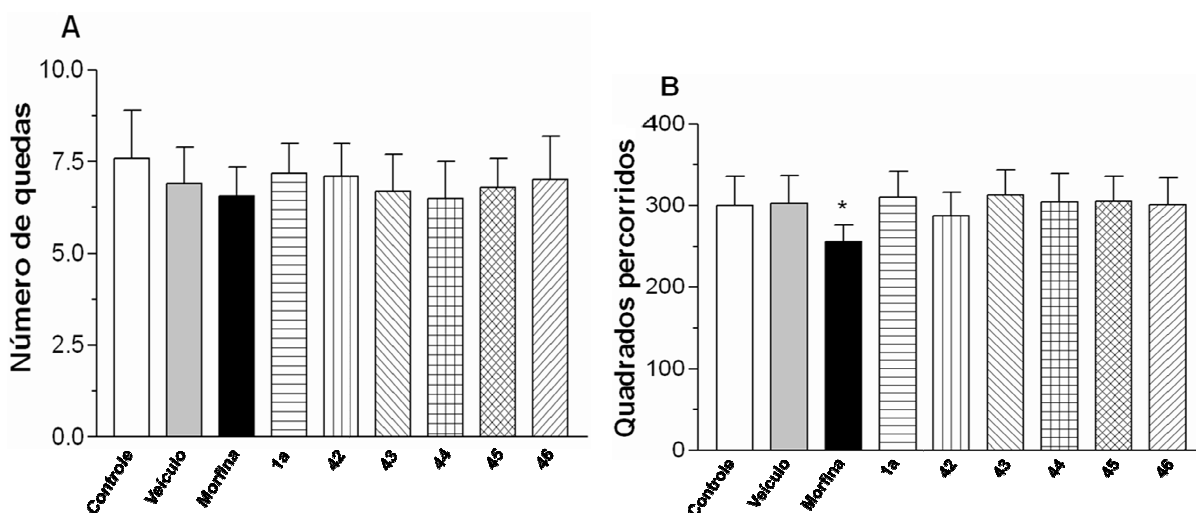
Na figura 5.19, (A) simboliza (-○-) Controle, (-□-) Veículo, (-△-) Morfina, (-▽-) Composto 1a, (-■-) 42, (-▲-) 43, (-▼-) 44, (-◆-) 45, (-●-) 46. Sendo que (C) simboliza (-○-) Controle, (-□-) Veículo, (-△-) Morfina, (-▽-) Composto 1a, (-■-) 47, (-▲-) 48, (-▼-) 49, (-◆-) 50, (-●-) 51. Na figura 5.19, os gráficos (A) e (C), representam a curva efeito x tempo. Em (B) e (D), os gráficos representam a área sob a curva (AUC), calculado para cada curva efeito x tempo. A dose dos compostos foi de 30 mg / kg (p.o.) e 2.3 mg / kg para a morfina. Os resultados são apresentados como percentual de aumento em relação à linha de base ou área sob a curva (AUC), n = 6 por grupo. A significância estatística foi calculada pela análise de variância, seguida pelo teste de Bonferroni. * P < 0,05 em relação ao grupo de controle.

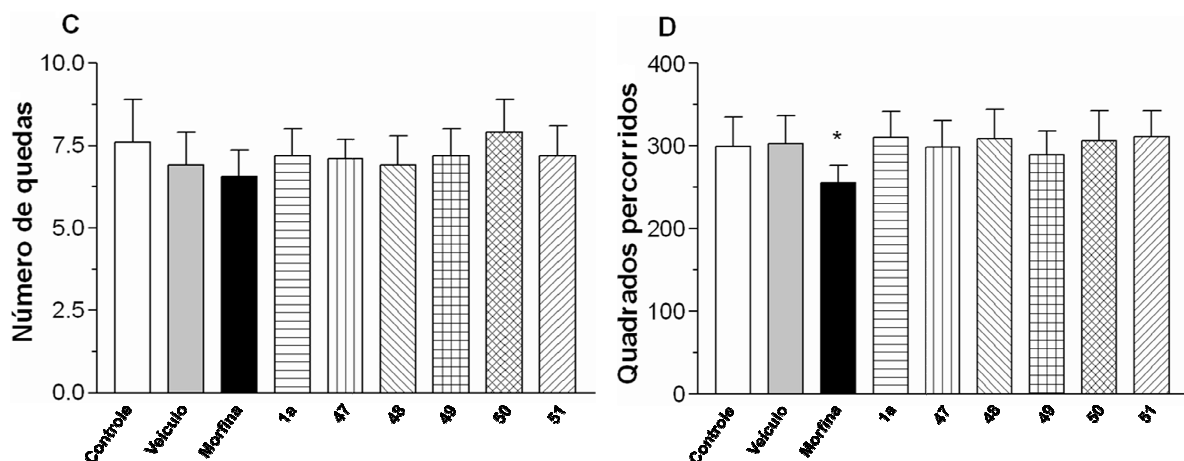
A figura 5.19 (A, B, C, D) mostram que todos os compostos apresentaram um resultado significativamente maior que o grupo controle, exceto o composto ($\pm$)-**51**, confirmando o efeito antinociceptivo central destes compostos. No entanto, os compostos ($\pm$)-**43** e ($\pm$)-**46** figura 5.19 (A e B), e ($\pm$)-**47**, ($\pm$)-**49** e ($\pm$)-**50** figura 5.19 (C e D) produziram efeito maior que o composto ($\pm$)-**1a**.

5.2.3: Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos nos testes de desempenho no Rota-rod e campo aberto

O desempenho nos testes de performance e atividade motora forçada (Rota-rod test) e campo aberto (atividade motora espontânea) foram utilizados para excluir a possibilidade de que a ação antinociceptiva dos novos derivados tetraidropirânicos poderia estar relacionada com alterações inespecíficas na atividade locomotora dos animais. Observou-se que com a dose responsável pela ação antinociceptiva (30 mg/kg), os novos derivados tetraidropirânicos não são capazes de alterar o desempenho motor dos camundongos em ambos os testes.

Figura 5.20 Efeitos dos novos derivados tetraidropirânicos no teste de desempenho no Rota-rod e campo aberto





Na figura 5.20, os gráficos (A) e (C), representam o número de quedas dos camundongos. Em (B) e (D), os gráficos representam o número de quadrados percorridos pelos camundongos. A dose dos compostos foi de 30 mg/kg e 2.3 mg/kg para a morfina, $n = 6$ por grupo. A significância estatística foi calculada pela análise de variância, seguida pelo teste de Bonferroni. * $P < 0,05$ em relação ao grupo controle.

5.2.4 Avaliação toxicológica *in vivo* dos novos derivados tetraidropirânicos

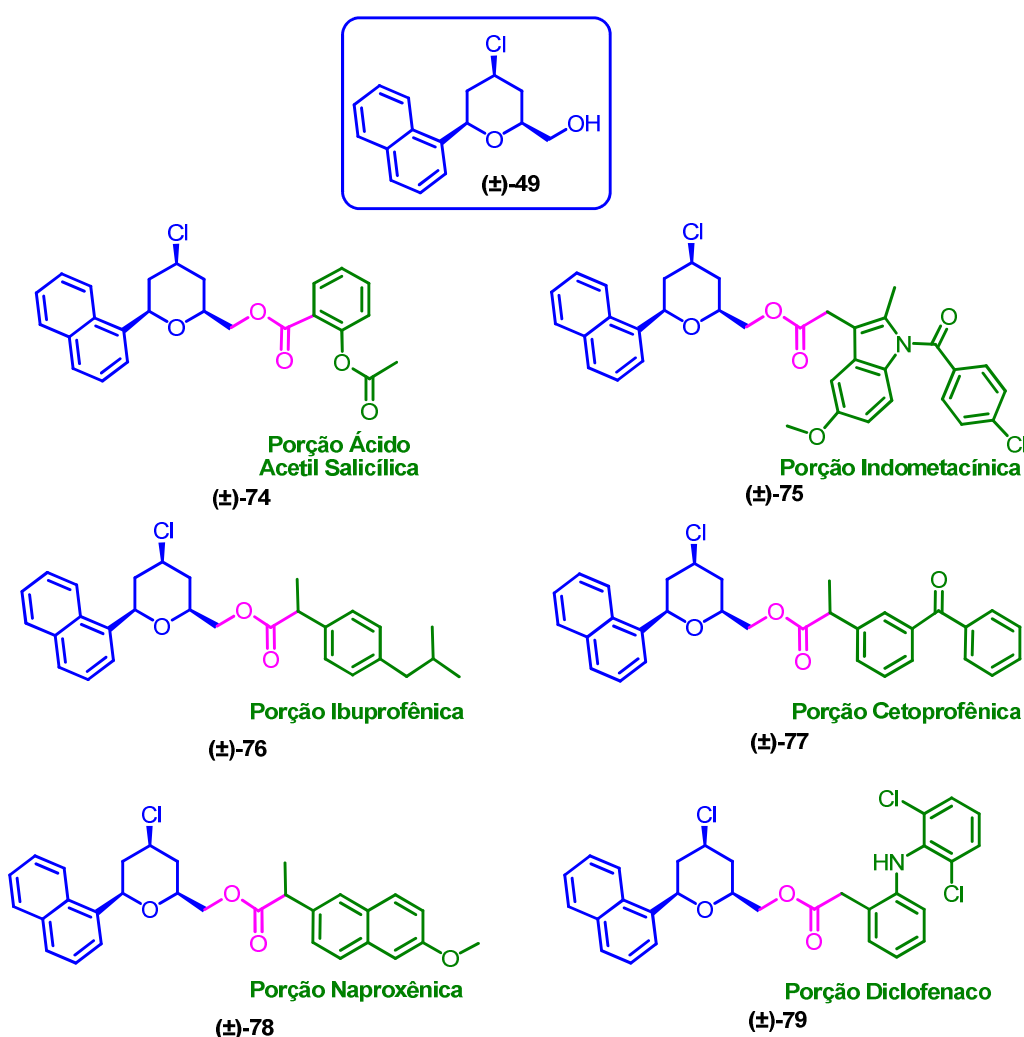
Os novos derivados tetraidropirânicos descritos na presente tese foram avaliados quanto à sua toxicidade aguda em camundongos, sendo que nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais (desorientação, hiperatividade piloereção, e hiperventilação). Os compostos investigados não foram tóxicos após administração oral ($DL_{50} > 2000$ mg/kg).

5.3 Sínteses de novos híbridos moleculares a partir de derivados de tetraidropirânicos antinociceptivos com anti-inflamatórios não esteróides: desenvolvimento de novos antinociceptivos

A metodologia de hibridização molecular em química medicinal pode ser definida pela junção covalente de dois fragmentos reconhecidamente farmacofóricos ou que já apresentem atividades terapêuticas reconhecidas,^[84] sendo que esta nova molécula híbrida deve ser mais bioativa que os fragmentos (moléculas) separados e também mais ativos que a mistura 1:1 dos fragmentos (moléculas) separados.

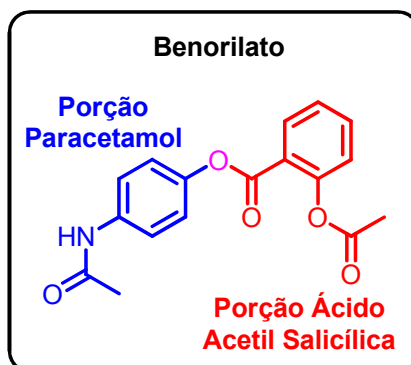
Sabendo que os dez derivados tetraidropirânicos (**42-51**, Esquema 5.10) apresentaram atividade analgésica e baixa toxicidade em camundongos, obtendo assim o álcool **49** como o composto mais ativo desta serie congênere, o mesmo foi utilizado como substrato na preparação de novos híbridos (**74-79**) pela esterificação com provados fármacos AINEs portando a função ácida ou sal de ácido e que podem ser adquiridos comercialmente (Figura 5.21).

Figura 5.21 Novos híbridos moleculares a partir do derivado tetraidropirânico **49** com alguns AINEs



Esta proposta baseia-se no sucesso do Benorilato^[87] (Figura 5.22) que é o híbrido molecular do ácido acetil salicílico (AAS) com o paracetamol, possuindo uma ligação éster (como “linker”), sendo que este fármaco mostra ser menos tóxico ao fígado e ao estômago que os fármacos separados e de maior atividade analgésica e anti-inflamatória.

Figura 5.22 Estrutura química do fármaco Benorilato a partir da hibridização molecular no AAS com o Paracetamol

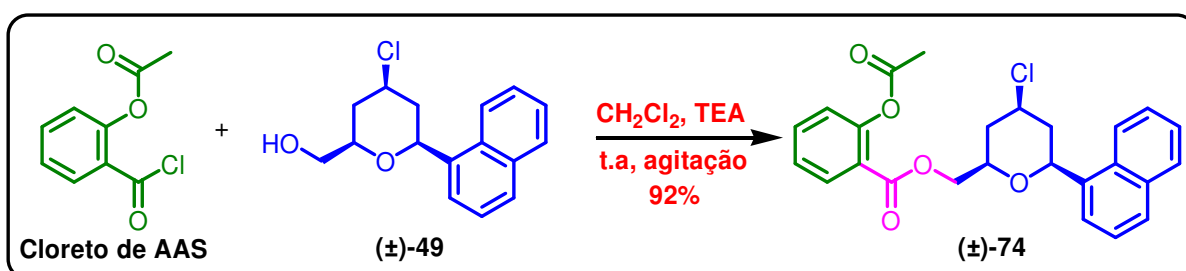


Sendo assim, iniciou-se o trabalho de esterificação do álcool ($\pm$)-**49** e alguns fármacos AINEs (AAS, Indometacina, ($\pm$)-Ibuprofeno, ($\pm$)-Cetoprofeno, ($\pm$)-Naproxeno e Diclofenaco de Potássio) utilizando a hibridização molecular como estratégia no planejamento de candidatos a novos compostos antinociceptivos.

5.3.1 Preparação do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**

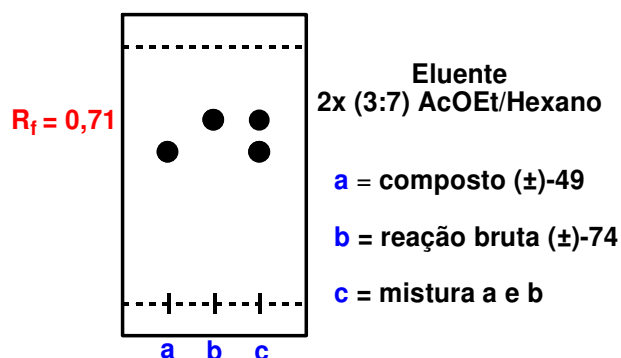
Inicialmente, realizou-se a síntese do composto ($\pm$)-**74** a partir do cloreto do Ácido Acetil Salicílico comercial e do composto ($\pm$)-**49**. Para tanto, foi utilizado uma metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de ésteres a partir de cloretos de ácidos^[124]. O esquema 5.11 mostra as condições para a síntese do composto ($\pm$)-**74**.

Esquema 5.10 Reação de esterificação do cloreto de ácido acetil salicílico com o álcool ($\pm$)-**49** para gerar o composto ($\pm$)-**74**



A reação foi acompanhada por CCDA a cada 2 horas, sendo que o tempo da reação foi de 24 horas ($R_f = 0,71$; Figura 5.23), resultando em rendimento de 92% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 5.23 CCDA da reação de esterificação do cloreto de ácido acetil salicílico para formar o composto ($\pm$)-74



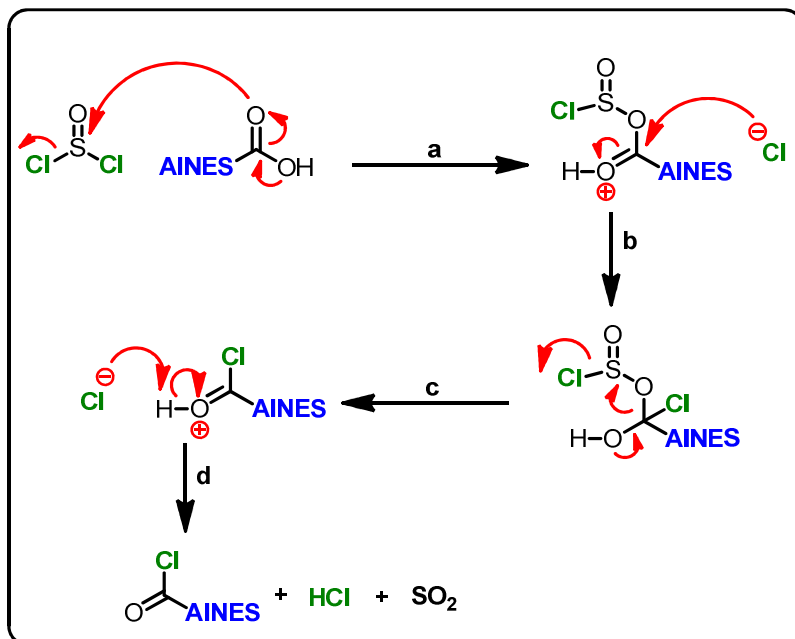
Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 133) pode ser observado um sinal em 20,96 ppm correspondente ao carbono do grupamento metila, o aparecimento de dezesseis sinais na região entre 122,80 - 150,73 ppm, referentes aos carbonos presentes no núcleo aromático e o aparecimento de dois sinais em 164,12 e 169,72 ppm, correspondentes as carbonilas de ésteres.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 135) pode ser observado um singlete para 3 H, correspondente aos hidrogênios presentes no grupamento metila, bem como o aparecimento de um multipeto na região entre 7,08 - 8,06 ppm referentes aos 11 H presentes no núcleo aromático. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C e H.

O produto se apresentou na forma de um sólido branco, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 140) foi possível observar duas absorções, em 1766 e 1724 cm^{-1} , características de estiramentos de ligações $\text{C}=\text{O}$ referentes às carbonilas de ésteres, outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma banda larga em torno de 3200 cm^{-1} , uma vez que essa banda seria característica de estiramento de ligação $\text{O}-\text{H}$, presente na estrutura química do composto ($\pm$)-49.

Na esterificação dos AINEs com o álcool (±)-**49** os ácidos foram transformados em cloretos, utilizando cloreto de tionila ou cloreto de oxalila, resultando em ésteres dos respectivos AINEs, como mostrado na figura 5.21.

Esquema 5.11 Mecanismo de formação do cloreto de ácido a partir do fármaco AINEs



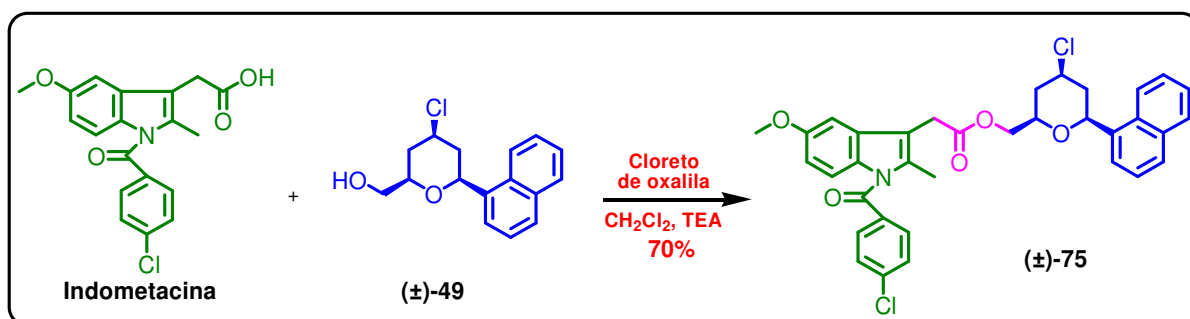
No esquema 5.12, mostramos uma proposta mecanística para a formação do cloreto de AINEs a partir do seu fármaco de origem, sendo que o primeiro passo (etapa a) é o ataque do oxigênio da carbonila do fármaco sobre o enxofre do SOCl_2 , o que resulta no deslocamento do íon cloreto. No passo seguinte (etapa b) o íon cloreto ataca o intermediário reacional por meio de uma (adição 1,2), resultando em uma clivagem da ligação C-O. Na (etapa c) ocorre uma (eliminação 1,2) que em seguida após um ataque do íon cloreto formar o respectivo cloreto de ácido SO_2 e HCl (etapa d).

Desta forma, após obtermos os respectivos cloretos de ácidos dos AINEs em ótimos rendimentos entre (90 - 100%), nós realizamos a reação de esterificação dos mesmos com o álcool (±)-**49**, sendo obtidos rendimentos reacionais entre 70 - 93%.

5.3.2 Preparação do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) (±)-**75**

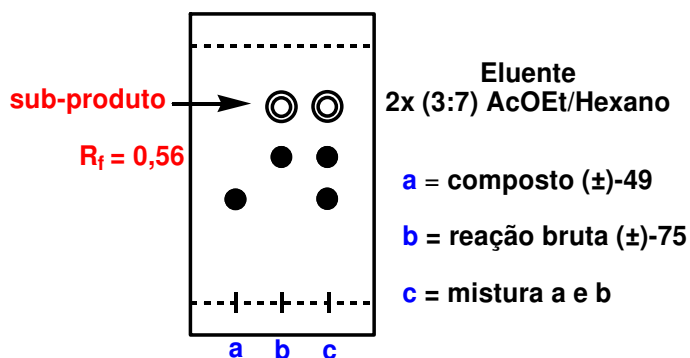
Inicialmente, foi realizada a síntese do composto (±)-**75** a partir do fármaco comercial Indometacina, ao qual foi submetido a uma reação para substituição do grupo hidroxila por um átomo de halogênio utilizando o cloreto de oxalila ($C_2Cl_2O_2$) para gerar o cloreto de Indometacina que em seguida reagiu na presença de trietilamina com o composto (±)-**49**. Para tanto, utilizamos uma metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de ésteres a partir de cloretos de ácidos.^[125] O esquema 5.13 mostra as condições para a síntese do composto (±)-**75**.

Esquema 5.12 Reação de esterificação do fármaco Indometacina para gerar o composto (±)-**75**



A mistura reacional ficou sob agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-**49** ser consumido e resultando em ($R_f = 0,56$; Figura 5.24), ao qual apresentou rendimento de 70% com formação de sub-produto. A reação foi purificada em coluna cromatográfica para obtenção do produto (±)-**75**.

Figura 5.24 CCDA da reação de esterificação do cloreto de Indometacina para formar o composto (±)-**75**



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 141) pode ser observado o um sinal em 13,37 ppm e outro sinal em 54,97 ppm, correspondentes aos dois carbonos presentes no grupamento metila, 170,6 e 168,1 ppm, correspondentes à carbonila de éster e de amida, respectivamente.

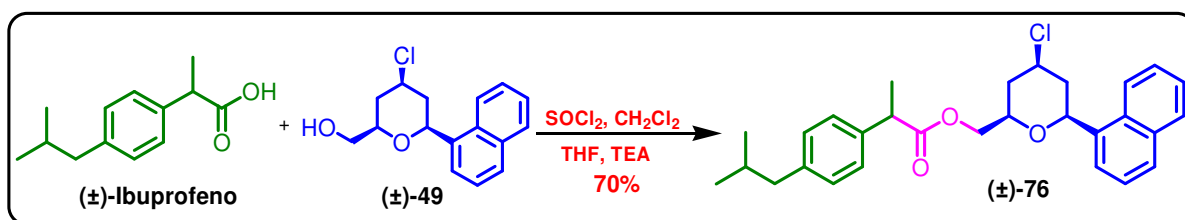
Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 143) pode ser observado um singleto em 2,36 ppm para 3 H e outro singleto em 3,72 ppm também para 3 H, referentes aos hidrogênios presentes no grupamento metila, o aparecimento de um multiplete na região entre 7,37 – 8,00 ppm e de três dubletos na região entre 6,61 – 6,97 ppm, correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos presentes no núcleo aromático. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C, H e N presentes na estrutura.

O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo, e a análise do espectro de infravermelho (Espectro 148) foi possível observar duas absorções, em 1735 e 1681 cm^{-1} , características de estiramentos de ligações C=O referentes à carbonila de éster e de amida respectivamente.

5.3.3 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-76

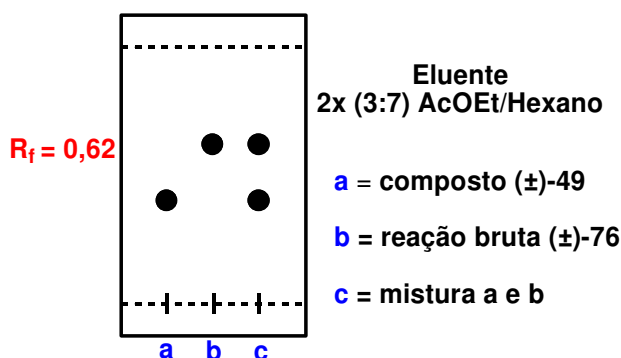
A síntese do composto ($\pm$)-**76** foi realizada a partir do fármaco comercial ($\pm$)-Ibuprofeno, ao qual foi submetido a uma reação para substituição do grupo hidroxila por um átomo de halogênio utilizando o cloreto de tionila (SOCl_2) para gerar o cloreto de ($\pm$)-Ibuprofeno que posteriormente reagiu na presença de trietilamina com o composto ($\pm$)-**49**. Para tanto, utilizamos uma metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de ésteres a partir de cloretos de ácidos^[125]. O esquema 5.14 mostra as condições para a síntese do composto **76**.

Esquema 5.13 Reação de esterificação do fármaco (±)-Ibuprofeno para gerar o composto (±)-76



A mistura reacional ficou sob agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-49 ser consumido e resultando em ($R_f = 0,62$; Figura 5.25), ao qual apresentou rendimento de 70%. A reação foi purificada em coluna cromatográfica para obtenção do produto (±)-76.

Figura 5.25 CCDA da reação de esterificação do cloreto de (±)-Ibuprofeno para formar o composto (±)-76



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 149) pode-se observar um sinal em 18,31 ppm e outro sinal em 22,40 ppm referentes a três carbonos presentes no grupamento metila, o aparecimento de um sinal em 30,11 ppm e outro em 55,11 ppm correspondentes a dois carbonos isopropílicos, o aparecimento de quatorze sinais na região entre 122,88 - 140,60 ppm correspondentes aos 16 carbonos presentes no núcleo aromático, um sinal em 174,51 ppm, correspondente à carbonila de éster.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 151) observa-se a presença de um duplo dubleto em 0,86 para 6 H e outro duplo dubleto em 1,51 ppm para 3 H, correspondentes aos hidrogênios presentes no grupamento metila, o aparecimento

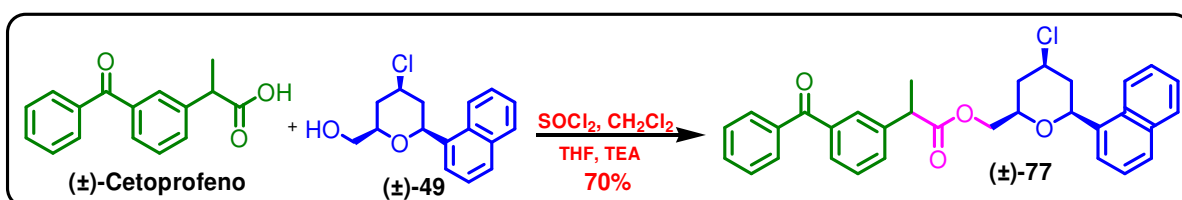
de quatro multipletos na região entre 6,96 - 7,93 ppm correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos presentes no núcleo aromático. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C e H presentes na estrutura.

O produto se apresentou na forma de um líquido incolor, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 156) foi possível observar uma absorção em 1732 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de éster, absorção esta bem diferente de uma absorção em 1786 cm^{-1} , referente à carbonila de cloreto de ácido presente na estrutura do cloreto de ($\pm$)-Ibuprofeno (Espectro 155). Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma absorção em torno de 3200 cm^{-1} característica de ligação $\text{O}-\text{H}$ pertencente na estrutura do álcool ($\pm$)-49.

5.3.4 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-77

A síntese do composto ($\pm$)-77 foi realizada a partir do fármaco comercial ($\pm$)-Cetoprofeno, ao qual foi submetido a uma reação para substituição do grupo hidroxila por um átomo de halogênio utilizando o cloreto de tionila (SOCl_2) para gerar o cloreto de ($\pm$)-Cetoprofeno que posteriormente reagiu na presença de trietilamina com o composto ($\pm$)-49. Para tanto, foi utilizado uma metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de ésteres a partir de cloretos de ácidos^[125]. O esquema 5.15 mostra as condições para a síntese do composto ($\pm$)-77.

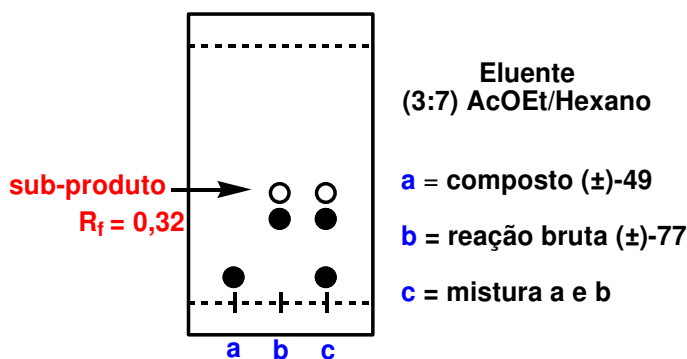
Esquema 5.14 Reação de esterificação do fármaco ($\pm$)-Cetoprofeno para gerar o composto ($\pm$)-77



A mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano (3:7) até todo material de partida ($\pm$)-49 ser consumido, resultando em ($R_f = 0,32$; Figura

5.26), ao qual apresentou rendimento de 70% com formação de sub-produto. A reação foi purificada em coluna cromatográfica para obtenção do produto ($\pm$)-**77**.

Figura 5.26 CCDA da reação de esterificação do cloreto de ($\pm$)-Cetoprofeno para formar o composto ($\pm$)-**77**



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 157) observa-se a presença de um sinal em 19,74 ppm referente ao carbono presente no grupamento metila, o aparecimento de dezessete sinais na região entre 124,23 - 142,20 ppm correspondente aos carbonos presentes no núcleo aromático, bem como, dois sinais em 197,8 e 175,2 ppm, correspondentes às carbonilas de cetona e de éster, respectivamente.

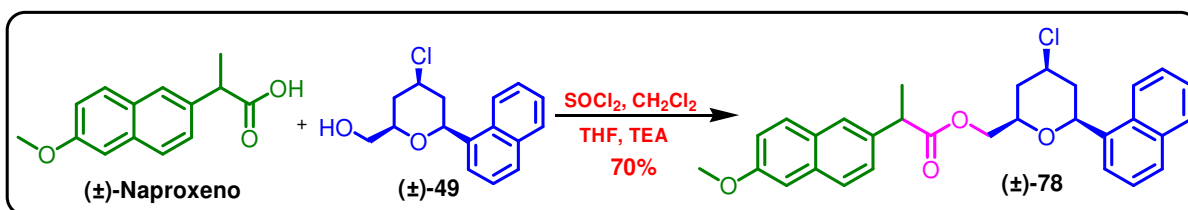
Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 159) observa-se a presença de um multiplete em 1,73 ppm para 3 H correspondente aos hidrogênios presentes no grupamento metila, o aparecimento de um multiplete na região entre 7,30 – 8,14 ppm referente aos hidrogênios presentes no núcleo aromático. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C, H e N presentes na estrutura.

O produto se apresentou na forma de um líquido amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 164) foi possível observar duas absorções, em 1735 e 1658 cm^{-1} , características de estiramentos de ligações C=O referente às carbonila de éster e da cetona. Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma absorção em 3200 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool ($\pm$)-**49**.

5.3.5 Preparação do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-78

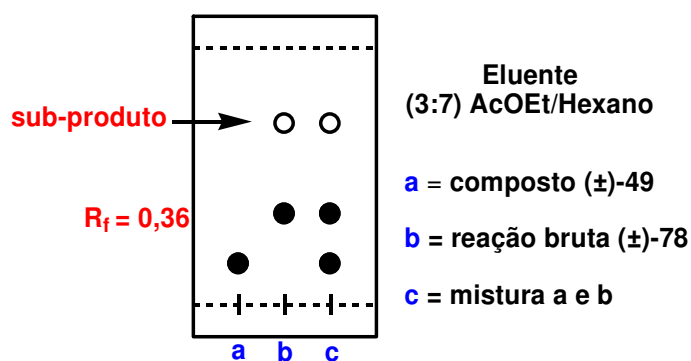
A síntese do composto ($\pm$)-**78** foi realizada a partir do fármaco comercial ($\pm$)-Naproxeno, ao qual foi submetido a uma reação para substituição do grupo hidroxila por um átomo de halogênio utilizando o cloreto de tionila (SOCl_2) para gerar o cloreto de ($\pm$)-Naproxeno que posteriormente reagiu na presença de trietilamina com o composto ($\pm$)-**49**. Para tanto, utilizamos uma metodologia sintética descrita na literatura para a obtenção de ésteres a partir de cloretos de ácidos.^[125] O esquema 5.16 mostra as condições para a síntese do composto ($\pm$)-**78**.

Esquema 5.15 Reação de esterificação do fármaco ($\pm$)-Naproxeno para gerar o composto ($\pm$)-**78**



A mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano (3:7) até todo material de partida ($\pm$)-**49** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,36$; Figura 5.27), ao qual apresentou rendimento de 70% com formação de sub-produto. A reação foi purificada em coluna cromatográfica para obtenção do produto ($\pm$)-**78**.

Figura 5.27 CCDA da reação de esterificação do cloreto de ($\pm$)-Naproxeno para formar o composto ($\pm$)-**78**



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 165) observa-se um sinal em 10,29 ppm e outro sinal em 56,97 ppm referente aos dois carbonos presentes no grupamento metila, um sinal em 45,30 ppm correspondente ao carbono metílico, a presença de dezessete sinais na região entre 113,88 - 152,75 ppm referente aos carbonos do núcleo aromático, o aparecimento de um sinal em 174,5 ppm, correspondentes à carbonila de éster.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 167) observa-se um dubleto em 1,58 ppm para 3 H e um singleto em 4,01 ppm para 3 H, referente aos hidrogênios presentes nos dois grupamentos metila e na região entre 7,28 – 8,17 ppm é possível observar a presença de um duplo dubleto, um tripleto, um multipeto e e dubleto referente aos hidrogênios presentes no núcleo aromático. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C e H presentes na estrutura.

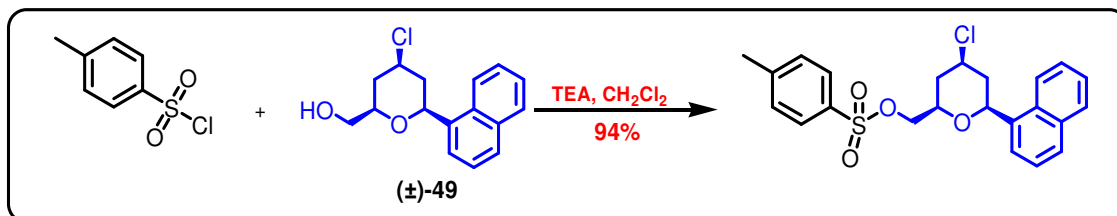
O produto se apresentou na forma de um sólido branco, e a análise do espectro de infravermelho (Espectro 172) foi possível observar uma absorção, em 1730 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de éster, absorção esta bem diferente da absorção em 1786 cm^{-1} , referente à carbonila de ácido presente na estrutura do cloreto de ($\pm$)-Naproxeno (Espectro 171). Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma absorção em 3200 cm^{-1} característica de ligação $\text{O}-\text{H}$ pertencente na estrutura do álcool **49**.

5.3.6 Preparação do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil) ($\pm$)-79

Inicialmente foi realizada a reação de tosilação do álcool ($\pm$)-**49** com a finalidade de facilitar a reação de esterificação resultando no composto ($\pm$)-**79**, pois, como o grupamento toсила é um excelente grupo abandonador, a referida reação acontecerá com uma melhor facilidade. O processo de tosilação foi realizado dissolvendo o álcool ($\pm$)-**49** em diclorometano a temperatura ambiente utilizando como catalisador a trietilamina (TEA) por 12 horas e sendo acompanhado por CCDA e resultando em rendimento de 94% após purificação em coluna cromatográfica utilizando inicialmente como eluente 2:8 acetato/hexano (ver procedimento

experimental). O Esquema 5.17 mostra as condições para o processo de tosilação do álcool (±)-**49**.

Esquema 5.16 Reação de tosilação do álcool (±)-**49** com cloreto de tosila

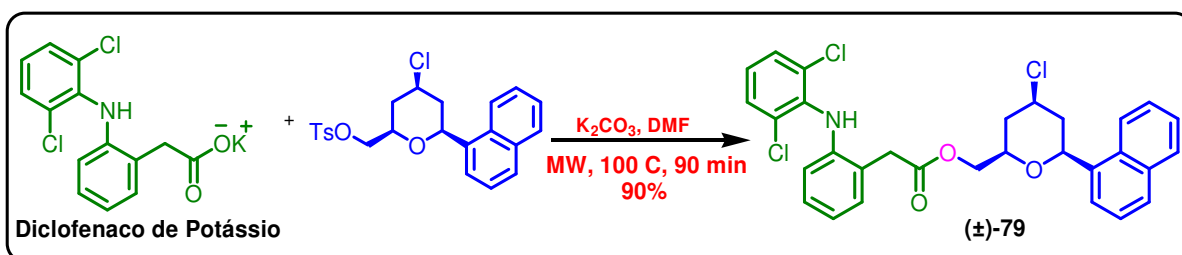


A análise de RMN de ¹³C (Espectro 173) é possível observar um sinal em 21,61 ppm referente ao carbono do grupamento metila e o aparecimento de quatorze sinais na região entre 122,78 – 144,73 ppm correspondente aos carbonos presentes no núcleo aromático.

Na análise do espectro de ¹H (Espectro 175), é possível observar a presença de um singlete em 2,35 ppm para 3 H correspondente aos hidrogênios presentes no grupamento metila e o aparecimento de quatro multipletos na região entre 7,17 – 7,91 ppm correspondentes aos onze hidrogênios presentes no núcleo aromático, sendo que os demais sinais de RMN (¹H e ¹³C) estão descritos na seção experimental.

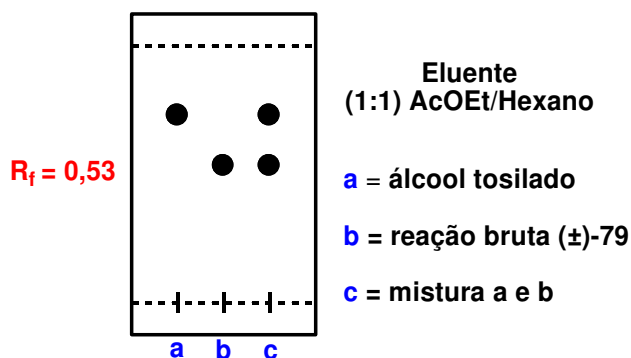
Desta forma, após a reação de tosilação do álcool (±)-**49**, a síntese do composto (±)-**79** foi realizada a partir do fármaco comercial Diclofenaco de potássio e o álcool (±)-**49** tosilado em um reator de micro-ondas Discover® a 100° C por 90 minutos utilizando carbonato de potássio em DMF. O esquema 5.18 mostra as condições para a síntese do composto (±)-**79**.

Esquema 5.17 Reação de esterificação do fármaco Diclofenaco de potássio para gerar o composto (±)-**79**



A mistura reacional foi acompanhada por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano (1:1) até todo material de partida ser consumido, resultando em ($R_f = 0,53$; Figura 5.28), resultando em um rendimento de 90% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 5.28 CCDA da reação de esterificação do Diclofenaco de potássio para formar o composto ($\pm$)-79



Na análise do espectro de RMN ^{13}C (Espectro 179) podemos observar um sinal em δ 175,9 ppm, correspondente à carbonila de éster.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 181) podemos confirmar que a reação ocorreu de forma satisfatória, pois o número total de hidrogênios foi obtido. Os demais sinais de RMN (^1H e ^{13}C) estão descritos na seção experimental, bem como os valores da análise quantitativa com as porcentagens de C, H e N presentes na estrutura do composto ($\pm$)-79.

O produto se apresentou na forma de um líquido marrom, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 185) foi possível observar uma absorção, em 1691 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações $\text{C}=\text{O}$ referente à carbonila de éster.

5.4 Resultados Biológicos dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos (74–79)

5.4.1 Efeito dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos (74-79) em contorções induzidas por ácido acético

No teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético, os compostos (**74-79**) foram avaliados e os resultados mostraram que todos estes novos derivados tetraidropirânicos apresentaram propriedades antinociceptivas maiores do que os seus fármacos precursores (2 – 10 vezes menor valor de DE_{50} , Tabela 5.4), sendo que os maiores efeitos antinociceptivos (valores de DE_{50} inferiores a 5 $\mu\text{mol/kg}$) foram produzidos pelos compostos **78** e **79**.

Os novos derivados tetraidropirânicos híbridos (**74-79**) foram avaliados quanto à sua toxicidade aguda em camundongos e nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais (desorientação, hiperatividade piloereção, e hiperventilação). Os compostos investigados não foram tóxicos após administração oral até a dose de 2000 mg/kg).

Objetivando a comprovação do sucesso da estratégia de hibridização molecular foi realizada a administração de uma mistura 1:1 molar dos compostos separados em camundongos (($\pm$)-Naproxeno + ($\pm$)-**49**) e (Diclofenaco de Potássio + ($\pm$)-**49**). De acordo com os resultados obtidos tabela 5.4, constatou-se que os compostos híbridos ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79** (Entradas 10 e 12) apresentaram atividades antinociceptivas bem superiores aos fármacos correspondentes ($\pm$)-Naproxeno (~5 vezes mais potente), Diclofenaco de Potássio (~10 vezes mais potente).

Adicionalmente observamos que os compostos híbridos ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79** são também mais potentes que o protótipo ($\pm$)-**49** (Entrada 1), sendo ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79** entre ~6-9 vezes mais potente (compare entradas 10, 12 com 1). Por outro lado a mistura de 1:1 molar de (($\pm$)-Naproxeno + ($\pm$)-**49**) e (Diclofenaco de Potássio + ($\pm$)-**49**) apresenta uma potência cerca de 2–3 vezes menor que os compostos ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79**.

Tabela 5.4 Valores de DE₅₀ dos novos derivados tetraidropirânicos híbridos em comparação com os seus fármacos

Entrada	Compostos	Valores DE ₅₀ (μmol/kg)
1	(±)- 49	27,97
2	(±)- 74	20,39
3	Ácido Acetil Salicílico	44,16
4	(±)- 75	13,77
5	Indometacina	72,62
6	(±)- 76	10,30
7	(±)-Ibuprofeno	60,26
8	(±)- 77	14,03
9	(±)-Cetoprofeno	46,60
10	(±)- 78	4,60
11	(±)-Naproxeno	21,76
12	(±)- 79	3,17
13	Diclofenaco de Potássio	32,48
14	Mistura 1:1 ((±)-Naproxeno + (±)- 49)	10,33
15	Mistura 1:1 (Diclofenaco de Potássio + (±)- 49)	9,65

Portanto, os resultados apresentados demonstram inequivocamente que a junção covalente como a função éster (“linker”) entre os fármacos (±)-Naproxeno e Diclofenaco de Potássio com o composto (±)-**49** resulta na formação de verdadeiros híbridos moleculares e não pró-drogas.^[126] Note que se os compostos (±)-**78** e (±)-**79** fossem pró-drogas, as suas atividades antinociceptivas deveriam ser próximas das correspondentes misturas molares. Como (±)-**78** e (±)-**79** são muito mais potentes (~9-10) que os correspondentes precursores comprova-se que a sua ação sobre o alvo farmacológico ocorra na sua forma íntegra e não clivada anteriormente pelas enzimas do fígado, fatos que levam a acreditar que esta nova classe de compostos são fortes candidatos a analgésicos, atuando no tratamento da dor e devendo agora serem estudados em etapas clínicas.

CAPÍTULO 6

Conclusões e

Perspectivas

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

6.1 Conclusões

Considerando os objetivos e as propostas deste trabalho, apresenta-se em primeiro lugar uma melhoria na síntese do analgésico ($\pm$)-**1a** (de 33% em trabalho anterior para 72% de rendimento global), bem como a síntese total de 10 novos derivados tetraidropirânicos (compostos **42** – **51**), utilizando-se as reações de ciclização de Prins como etapa chave para a construção em forma diastereosseletiva 2,4-cis e 2,4,6-cis de anéis tetraidropirânicos, sendo que esta série congênere não tóxica apresentou atividade analgésica elevada em camundongos.

Todos estes novos compostos apresentaram maior efeito antinociceptivo em relação à dor induzida por ácido acético em comparação com o composto ($\pm$)-**1a** previamente descrito, com destaque para a elevada atividade do derivado tetraidropirano ($\pm$)-**49**, que apresentou 87,5% de inibição, enquanto que o composto ($\pm$)-**1a** apresentou apenas 14% de inibição da dor. Consequentemente, no teste de retirada de cauda (tail flick test) os compostos ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**49**, além de serem preparados em bons rendimentos mostraram-se como os mais ativos, sendo que estes novos compostos apresentaram atividade antinociceptiva (exceto composto ($\pm$)-**51**) sem prejudicar o comprometimento motor. Fato, este que resultou na publicação de artigo e no depósito de patente no INPI de número **BR 10 2012 007714-0**, sendo que a mesma encontra-se em sigilo.

Em adição, como parte final nesta tese realizou-se a síntese de moléculas híbridas inéditas baseadas nas estruturas de seis fármacos anti-inflamatórios não esteroidais com uma porção tetraidropirânica desenvolvida neste trabalho, utilizando a estratégia de hibridização molecular, fato que resultou em seis novos derivados tetraidropirânicos híbridos (**74** – **79**) com rendimentos entre 70 e 93%.

De acordo com os resultados biológicos obtidos, constatou-se que os compostos híbridos ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79** apresentaram-se mais potentes que os fármacos correspondentes ($\pm$)-Naproxeno (~5 vezes mais potente), Diclofenaco de Potássio (~10 vezes mais potente), sendo também ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79** entre ~6-9 vezes mais potente que o protótipo ($\pm$)-**49**. Por outro lado a mistura de 1:1 molar de (($\pm$)-Naproxeno + ($\pm$)-**49**) e (Diclofenaco de Potássio + ($\pm$)-**49**) apresentou uma potência cerca de 2–3 vezes menor que os compostos ($\pm$)-**78** e ($\pm$)-**79**, demonstrando desta

forma que a junção covalente como a função éster (“linker”) entre os fármacos ($\pm$)-Naproxeno e Diclofenaco de Potássio com o composto ($\pm$)-**49** resulta na formação de verdadeiros híbridos moleculares e não pró-drogas.

Além disso, ressalta-se que nenhum sintoma de intoxicação foi observado nos animais (desorientação, hiperatividade piloereção, e hiperventilação). Os compostos investigados não foram tóxicos após administração oral ($DL_{50} > 2000$ mg/kg). Desta forma, acredita-se que estas novas classes de compostos descritas nesta tese são candidatos a fármacos.

6.2 Perspectivas

Como perspectiva deste trabalho de tese, podemos citar:

- ✓ Avaliar biologicamente a indução e a tolerância destes novos derivados tetraidropirânicos.
- ✓ A preparação de outros derivados tetraidropirânicos, visando obter compostos mais ativos frente à patologia estudada.
- ✓ A hibridização destes derivados tetraidropirânicos com outros fármacos analgésicos.
- ✓ Sintetizar os derivados tetraidropirânicos mais ativos na sua forma enantiomericamente pura e investigar a atividade antinociceptiva dos enantiômeros.
- ✓ Buscar parcerias para que novos estudos sejam realizados e desta forma lançarmos novos fármacos analgésicos no mercado mundial.

CAPÍTULO 7

Materiais e Métodos

7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1 Procedimentos Químicos

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich e usados diretamente, sem prévia purificação. As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCDA). A detecção foi realizada por lâmpada de ultravioleta de 254 nm e também por revelação em reagentes químicos (solução alcoólica de vanilina). A purificação dos produtos foi realizada utilizando a técnica de cromatografia em colunas cromatográficas “flash” utilizando sílica gel 230-400 mesh (fase estacionária) do fornecedor Tedia e misturas de acetato de etila/hexano (fase móvel). As fases orgânicas foram secadas MgSO_4 ou Na_2SO_4 , com posterior extração dos solventes sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório da marca IKA e modelo RV 10 digital.

As reações envolvendo condições anidras foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado. Os solventes anidros foram preparados sob uma atmosfera de argônio e transferidos através de seringas e agulhas previamente secas em estufa. Tetraidrofurano (THF) foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano (CH_2Cl_2) e Trietilamina $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ foram tratados com CaH_2 antes do uso.

As reações que necessitaram de irradiação de microondas foram realizadas em um reator de microondas CEM[®] modelo Discover-sistem benchmate com temperatura monitorada por sensor de infravermelho.

Todos os derivados tetraidropirânicos sintetizados são inéditos e foram caracterizados mediante análise espectroscópica de RMN ^1H , RMN ^{13}C , infravermelho, GC-MS e também LC-MS. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram realizados em um aparelho Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C) e também em um aparelho Bruker Avance II (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C) em Clorofórmio deuterado (CDCl_3) com Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno.

As multiplicidades referentes a cada absorção são expressas da seguinte forma: singleto (s), singleto largo (sl), dubleto (d), multiplete (m), tripleto (t), duplo dubleto (dd) e duplo, duplo dubleto (ddd). Os deslocamentos químicos (δ) foram

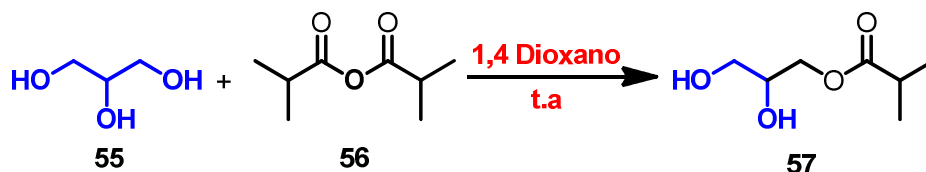
medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observadas pelo uso da técnica de APT, onde são colocados em fase “para cima” carbonos quaternários e metilenos e em fase “para baixo” carbonos de metino e metila.

Os espectros de infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro FTIR modelo IRPrestige-21 do fabricante Shimadzu instalado em nosso próprio laboratório, utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr), sendo que os valores para as absorções são referidos em números de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

As análises de cromatografia gasosa e espectrometria de massas foram realizadas em um aparelho de modelo GCMS-QP2010 do fabricante Shimadzu que se encontra em nosso laboratório e os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro GCT Premier (TOF-MS), usando coluna: HP 5-MS e um LC-MS-IT-TOF do fabricante Shimadzu.

7.1.1 Preparação do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil (57)



Em um balão de 50 mL dissolveu-se 5 mmol (0,46 g) de glicerol (**55**) em 5 mL de 1,4 dioxano e em seguida foi adicionado (gotas) o anidrido isobutírico (**56**) 5mmol (0,79 g), em banho de gelo à 0° C. A mistura reacional foi mantida sob agitação e a formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Acetato de etila/Metanol (1:9). Após 2 horas de agitação a mistura foi levada para extração do 1,4 dioxano no evaporador rotatório. No entanto, restaram vestígios de água e para eliminação da mesma foi acrescentado 5 mL de Tolueno. Contudo, ocorreu à formação de duas fases, e desta forma a mistura foi introduzida em um funil de separação e adicionou-se 30 mL de diclorometano. A fase orgânica então foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório resultando no produto (**57**) com 100% de rendimento.

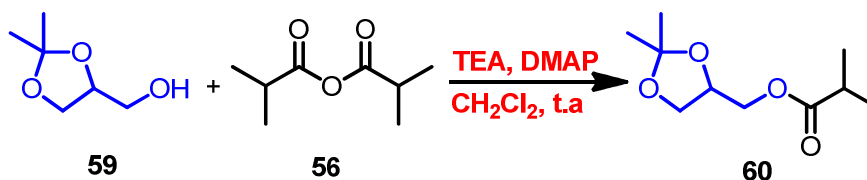
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil (57)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 22,8; 37,8; 65,4; 67,3; 74,1; 181,6.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,14 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 3,9 (m, 7 H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1728 (C=O de éster); 2970 (C-H sp^3); 3387 (O-H de álcool).

7.1.2 Preparação do metil isobutirato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) (60)



Em um balão de 50 mL foi colocado 5 mmol (0,66 g) do solquetol (59), 13 mL de trietilamina (TEA) e 10 mL de diclorometano e 0,1 mmol de DMAP. Em seguida foi acrescentado “gota a gota” o anidrido isobutírico. A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (7:3). Após 12 horas de agitação, colocou-se a mistura reacional em um funil de separação e adicionou-se 50 mL de uma solução saturada de Bicarbonato de sódio (NaHCO_3). A fase orgânica então foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi isolado em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:9 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (60) com 89% de rendimento.

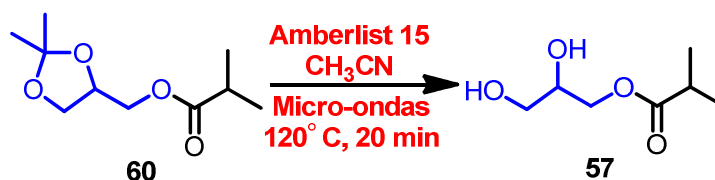
Dados Espectroscópicos do metil isobutirato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) (60)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 22,87; 23,40; 29,31; 30,58; 37,76; 68,25; 70,20; 77,57; 113,63; 181,07.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,14 (d, 3H); 1,16 (d, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 3,76 (m, 1 H); 4,12 (t, 2H); 4,18 (m, 1H); 4,32 (m, 1H)

IV (KBr , cm^{-1}): 1157 e 1195 (C-O de éster); 1739 (C=O de éster); 2970 (C-H sp^3).

7.1.3 Preparação do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil (57)



Em um tubo de reação com capacidade de 10 mL para o equipamento de micro-ondas CEM Discover[®] adicionou-se 0,5 mmol do metil isobutirato de (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) (**60**), (0,1 g) de resina ácida Amberlist 15 e uma mistura de 5mL de acetonitrila/ H_2O (9:1). A mistura reacional ficou sob agitação a 120° C durante 20 minutos no reator de Micro ondas Discover[®]. A formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (1:1). Após o término da reação a mesma foi levada para extração do solvente no evaporador rotatório e em seguida o produto da reação foi isolado em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:9 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (**57**) com 100% de rendimento.

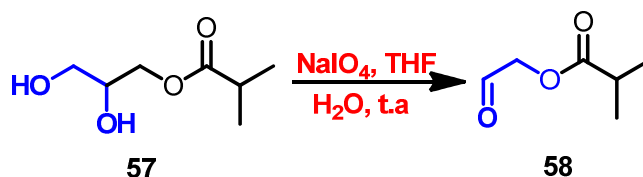
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2,3-di-hidroxipropil (57)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 22,8; 37,8; 65,4; 67,3; 74,1; 181,6.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,14 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 2,6 (m, 1H); 3,9 (m, 7 H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1728 (C=O de éster); 2970 (C-H sp^3); 3387 (O-H de álcool).

7.1.4 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil (58)



Em um balão de 50 mL foi dissolvido 1 mmol do diol (**57**) em 10 mL de CH_2Cl_2 . Em seguida foi adicionado 7 mL de solução saturada de NaHCO_3 com posterior adição 2 mmol de NaIO_4 . A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (1:1). Após 24 horas de agitação, colocou-se a mistura reacional em um funil de separação e adicionou-se 30 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica então foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi isolado em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:9 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (**58**) com 41% de rendimento.

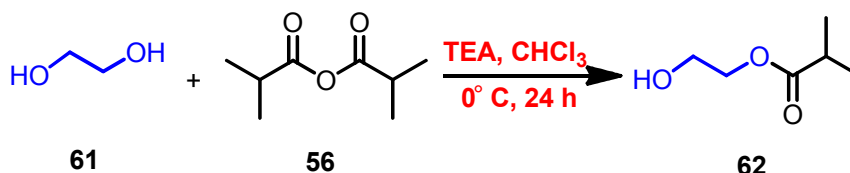
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-oxoetil (58)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 18,17; 33,90; 46,17; 170,5; 182,76.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,14 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 2,54 (m, 1H); 3,15 (m, 2H); 9,57 (s, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1161 e 1192 (C-O éster); 1735 (C=O éster); 2974 (C-H sp^3).

7.1.5 Preparação do isobutirato de 2-hidroxietil (62)



Em um balão de 250 mL dissolveu-se 60 mmols (3,72 g) de etilenoglicol (**61**) em 150 mL de CHCl_3 e em seguida à esta mistura foi adicionado 8,4 mL de TEA. A mistura reacional foi agitada em banho de gelo a 0°C , enquanto gotejava-se

lentamente (9,48 g) do anidrido isobutírico (**56**). Após a adição do anidrido isobutírico a mistura reacional ficou em agitação a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Metanol/Acetato de etila (1:9). Após 24 horas de agitação, o solvente foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório e em seguida o produto da reação foi isolado em coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:9 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (**62**) com 70% de rendimento.

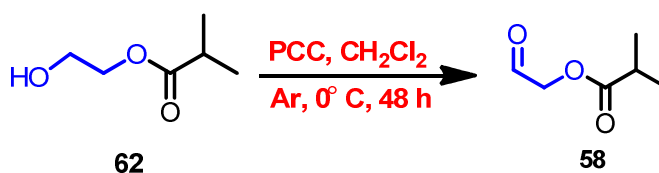
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-hidroxietil (**62**)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 18,65; 33,79; 60,93; 65,82; 177,65.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,12 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 2,54 (m, 1H); 3,78 (m, 2H); 4,16 (m, 2H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1161 e 1199 (C-O éster); 1732 (C=O éster); 2974 (C-H sp^3), 3444 (O-H álcool).

7.1.6 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil (**58**) com PCC



Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,55 mmols (0,334 g) de piridínio cloro cromato (PCC) em atmosfera de argônio, em seguida foi acrescentado 3 mL de CH_2Cl_2 (seco em CaH_2) e deixou em agitação em banho de gelo a 0°C . Feito isto foi adicionado a esta mistura 1,47 mmols (0,195 g) do isobutirato de 2-hidroxietil (**62**) dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 (seco em CaH_2). Em alguns minutos depois, ocorreu a mudança de coloração da reação de alaranjada para marrom. A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano 2x(3:7),

sendo que foi observada a presença de material de partida após 24 horas e foram adicionados mais (0,4 g) de PCC. Após 2 dias horas de agitação, o solvente foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório e em seguida foi acrescentado 5 g de sílica na reação formando uma “pasta”. Este material foi purificado em uma coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 2:8 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (**58**) com 55% de rendimento.

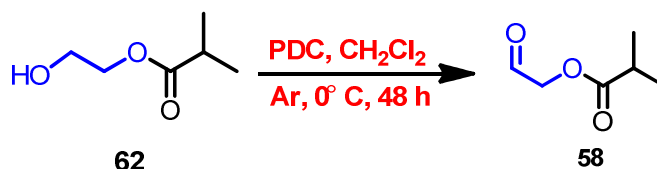
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-oxoetil (**58**)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 18,8; 33,8; 61,6; 63,2; 167,7; 176,8.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,16 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 1,21 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 2,59 (m, 1H); 4,32 (m, 2H);

IV (KBr , cm^{-1}): 1149 e 1189 (C-O éster); 1743 (C=O éster); 2974 (C-H sp^3).

7.1.7 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil (**58**) com PDC



Em um balão de 50 mL foi adicionado 1,55 mmols (0,334 g) de piridínio dicromato (PDC) em atmosfera de argônio, em seguida foi acrescentado 3 mL de CH_2Cl_2 (seco em CaH_2) e deixou em agitação em banho de gelo a 0°C . Feito isto foi adicionado a esta mistura 1,47 mmols (0,195 g) do isobutirato de 2-hidroxietil (**62**) dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 (seco em CaH_2). Em alguns minutos depois, ocorreu a mudança de coloração da reação de alaranjada para marrom. A mistura reacional foi mantida em agitação a temperatura ambiente e a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano 2x(3:7), sendo que foi observada a presença de material de partida após 24 horas e foram adicionados mais (0,4 g) (PDC). Após 2 dias horas de agitação, o solvente foi evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório e em seguida foi acrescentado 5 g de sílica na reação formando uma “pasta”. Este material foi

purificado em uma coluna cromatográfica empacotada com sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 2:8 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (**58**) com 16% de rendimento.

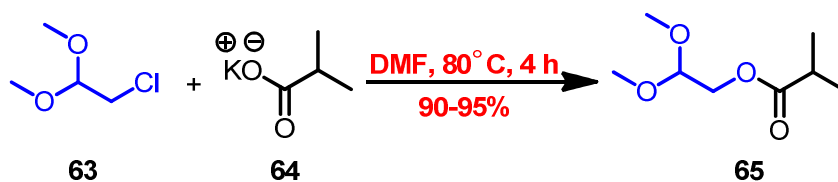
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-oxoetil (**58**)

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 18,8; 33,8; 61,6; 63,2; 167,7; 176,8.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 1,16 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 1,21 (d, 3H, $J = 6$ Hz); 2,59 (m, 1H); 4,32 (m, 2H);

IV (KBr , cm^{-1}): 1149 e 1189 (C-O éster); 1743 (C=O éster); 2974 (C-H sp^3).

7.1.8 Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (**65**)



Em um balão de 125 mL dissolveu-se 0,05 mol de KOH em etanol anidro, em seguida foi adicionado 0,05 mol de ácido isobutírico lentamente na presença de um banho de gelo e agitação magnética. Após a total dissolução do KOH a mistura foi levada para extração do solvente no evaporador rotatório resultando em um sólido branco com 100% de rendimento.

Após a obtenção do sal isobutirato de potássio (**64**), foi dissolvido em um balão de 500 mL, 201 mmol (24,92 g) de cloro acetaldeído dimetil acetal (**63**) em 300 mL de DMF e em seguida adicionou-se 110,6 mmols (13,95 g) do isobutirato de potássio (**64**) e em seguida a mistura foi mantida em refluxo a temperatura de 150° C por 2 horas. Após este tempo foi realizada uma análise da reação por CCDA e foi observada a presença de material de partida, desta forma foi adicionado mais 110,6 mmol (13,95 g) de isobutirato de potássio (**64**). A reação foi refluxada por mais 13 horas, somando um total de 15 horas de reação, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (3:7).

A reação foi introduzida em um funil de separação à qual adicionando-se (3x30 mL) de acetato de etila e (3x30 mL) de H₂O destilada. A fase orgânica então foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (2:8), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 4:6 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo amarelo com 80% de rendimento.

Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (65)

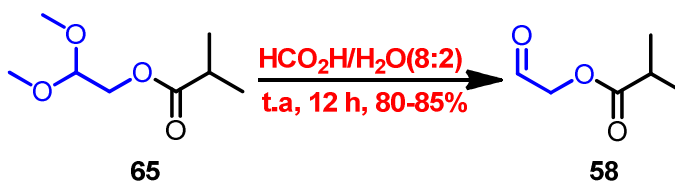
RMN ¹³C-APT (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 18,7; 34,1; 53,5; 53,7; 62,6; 101,4; 171,8.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 1,19 (d, 6H, *J* = 6,84 Hz), 2,67 (m, 1H), 3,41 (s, 6H), 4,12 (d, 2H, *J* = 5,22 Hz), 4,54 (m, 1H).

IV (KBr, cm⁻¹): 1130 e 1195 (C-O); 1739 (C=O); 2974 (C-H sp³).

ESI-MS (m/z): GC:RT = 6.94 min (100%); Massa calculada: 176,1; C₈H₁₆O₄.

7.1.9 Preparação do isobutirato de 2-oxoetil (58) a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (65)



Em um balão de 100 mL foi adicionado o isobutirato de 2,2-dimetoxietil (**65**) 12,4 mmols (2,19 g) e em seguida acrescentou-se uma solução de ácido fórmico em água (HCO₂H/H₂O = 8:2 v/v, 30 mL) e foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (1:1).

A reação foi introduzida em um funil de separação em que foram adicionados (3x50 mL) de CH₂Cl₂, sendo em seguida a fase orgânica lavada com uma solução saturada de NaHCO₃. Posteriormente a fase orgânica foi seca com

Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório, resultando em um óleo amarelo com 80% de rendimento.

Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-oxoetil (58) a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (65)

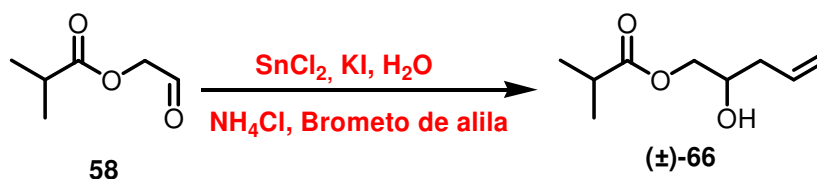
RMN ¹³C-APT (CDCl₃, 100MHz, δ ppm): 18,99; 33,64; 68,44; 176,64; 183,24.

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 1,19 (d, 3H, *J* = 4Hz); 1,23 (d, 3H, *J* = 8 Hz), 2,63 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,65 (d, 1H), 9,61 (s, 1H)

IV (KBr, cm⁻¹): 1654 e 1724 (C=O éster e aldeído); 2704 (-CHO); 2931(C-H sp³).

ESI-MS (m/z): GC: RT = 13.73 min (100%); Massa calculada: 130.06, C₆H₁₀O₃.

7.1.10 Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil (±)-66



Em um balão de 500 mL foi dissolvido 37,55 mmols (8,45 g) de cloreto de estanho di-hidratado (SnCl₂.2H₂O) e 75 mools (12,45 g) de iodeto de potássio (KI) em 120 mL de água, resultando em uma coloração alaranjada. Em seguida foi adicionado 80 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl) e deixou em agitação. Feito isto, 25 mmols (3,25 g) do isobutirato de 2-oxoetil (**58**) foi dissolvido em 3 mmols (3,75 mL) de brometo de alila e acrescentou na mistura anterior a temperatura ambiente e deixou a reação em agitação por 2 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (1:1).

Após este tempo a reação foi introduzida em um funil de separação em que foram adicionados (3x50 mL) de CH₂Cl₂, sendo em seguida a fase orgânica lavada com H₂O, com posterior secagem com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como

eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo amarelo com 75% de rendimento.

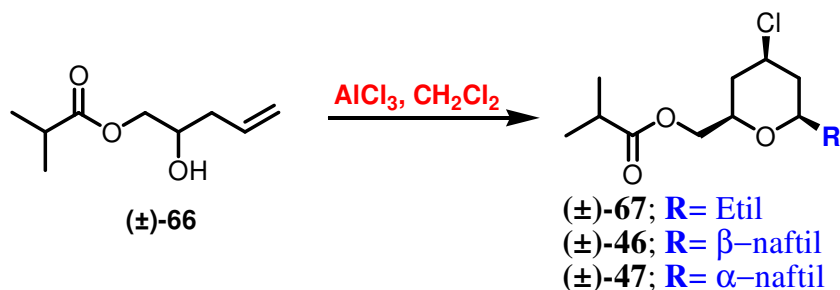
Dados Espectroscópicos do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil (±)-66

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 100 MHz, δ ppm): 18,74; 18,94; 33,92; 38,01; 67,69; 69,17; 118,47; 133,46; 177,33.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 1,17 (d, 6H, $J = 8$ Hz); 2,31 (m, 2H); 2,6 (sp, 1H, $J = 8$ Hz), 3,68 (m, 1H); 3,96 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,93 – 5,17 (m, 2H); 5,78 (m, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1157 e 1199 (C-O); 1392 (C-OH), 1732 (C=O), 2939 e 2978 (C-H sp^3), 3456 (O-H).

7.1.11 Procedimento geral para a reação de ciclização de Prins: Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos (±)-67, (±)-46 e (±)-47.

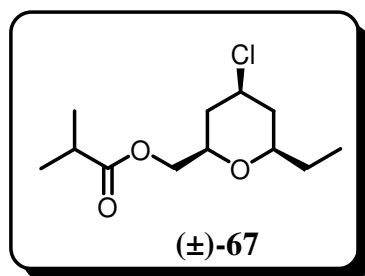


De acordo com o método da literatura, em um procedimento típico para a reação de ciclização Prins, em um balão de 100 mL seco contendo (1,3 mmol, 0,174 g) de cloreto de alumínio AlCl_3 em 5 mL de diclorometano CH_2Cl_2 ou clorofórmio CHCl_3 (seco em hidreto de cálcio), foi adicionado lentamente uma solução contendo (1,0 mmol, 0,172 g) álcool homoalílico (±)-66, o aldeído correspondente (1,0 mmol) e 3 mL de diclorometano CH_2Cl_2 ou cloroformio CHCl_3 , à 0°C . A mistura reacional foi agitada à 0°C por tempos variáveis, até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 3:7 Acetato de Etila:Hexano) indicasse o término da reação.

O isolamento foi realizado a partir da adição lenta e cuidadosa de 1mL de solução saturada de Bicarbonato de sódio NaHCO_3 à 0°C . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio NaCl (3 x 10mL), e em seguida a

mesma foi seca com sulfato de sódio anidro Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropirânicos em rendimentos satisfatórios, como descrito a seguir.

7.1.11.1 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-67



Este produto foi obtido utilizando (1,0 mmol, 0,058 g) de propanalaldeído como reagente e utilizando o CH_2Cl_2 como solvente, resultando em 88% de rendimento quando submetido ao período de 6 horas. Sendo então submetido a uma cromatografia flash em coluna, resultando como um líquido de cor amarela, ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$; $M = 248.75$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-67

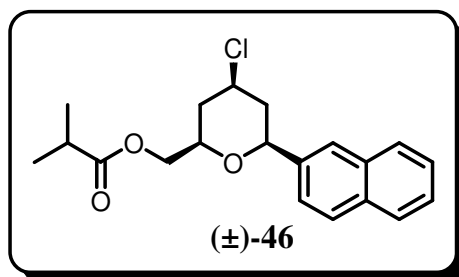
RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 9,76; 18,93; 28,61; 33,87; 38,76; 41,87; 55,32; 66,08; 74,32; 78,16; 176,83.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 0,93 (t, 3H, $J = 4$ Hz); 1,18 (d, 6H, $J = 7$ Hz); 1,55 (m, 5H); 2,10 (m, 1H); 2,60 (sp, 1H, $J = 7,1$ Hz); 3,20 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,90 – 4,10(m, 3H).

IV (KBr , cm^{-1}): 757 (C-Cl); 1150 e 1193 (C-O éster), 1737 (C=O éster), 2972 e 2878 (C-H sp^3).

ESI-MS (m/z): GC: RT = 10.25 min (100%); Massa calculada: 248,1 $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$.

7.1.11.2 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-46



Este produto foi obtido utilizando (1,0 mmol, 0,156 g) de β -naftaldeído como reagente e utilizando o CH_2Cl_2 como solvente, resultando em 85% de rendimento quando submetido ao período entre 6 horas ou 6 dias. Sendo então submetido a uma cromatografia flash em coluna, resultando como um líquido de cor amarela, ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$; $M = 346.84$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-46

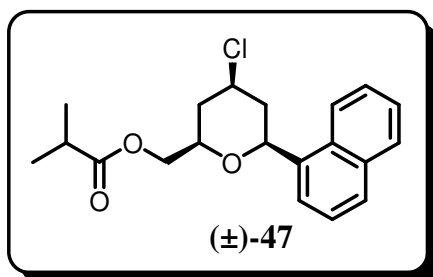
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 18,96; 33,88; 38,54; 43,96; 55,05; 65,99; 74,83 78,62; 123.85; 124,50; 125.93; 126,12; 127,61; 127,97; 128,17; 132,98; 133,19; 138.25; 176.86.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,21 (dd; 6H, $J = 4$ Hz); 1,86 (m; 2H); 2,5 (m; 1H); 2,62 (m; 1H); 3,85 (m; 1H); 4,3 (m; 3H); 4,57 (d; $J = 12$ Hz); 7,48 (m; 3H); 7,83 (m; 4H)

IV (KBr, cm^{-1}): 821 e 748 (C-H de aromático monossustituído); 1249 e 1157 (C-O de éster); 1627 e 1462 (C=C de aromático); 1735 (C=O de éster); 2970 (v C-H sp^3); 3055 (v =C-H sp^2) cm^{-1} .

LC/MS (m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$ [(M+Na) $^+$] 369,09.

7.1.11.3 Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-47



Este produto foi obtido utilizando (1,0 mmol, 0,156 g) de α -naftaldeído como reagente e utilizando o CHCl_3 como solvente, resultando em rendimentos entre 85% e 100% quando submetido ao período entre 6 horas ou 6 dias, sendo obtido como um líquido de cor escura, ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$; $M = 346.84 \text{ g/mol}$).

Dados Espectroscópicos do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (±)-47

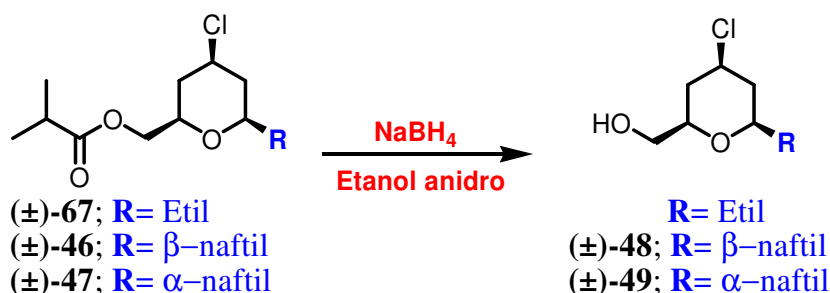
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 18,94; 33,89; 38,67; 42,72; 55,20; 66,08; 75,16; 75,81; 123,02; 123,29; 125,42; 125,52; 126,09; 128,49; 128,90; 130,31; 133,85; 136,32; 177,03.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,19 (dd; 6H, $J = 8 \text{ Hz}$); 1,83 (q; 1H; $J = 12 \text{ Hz}$); 2,07 (q; 1H; $J = 12 \text{ Hz}$); 2,31 (m; 1H); 2,60 (m; 2H); 3,95 (m; 1H); 4,23 (d, 2H, $J = 4 \text{ Hz}$); 4,27 (m; 1H); 5,09 (d; 1H; $J = 12 \text{ Hz}$); 7,46 – 8,0 (m; 7H).

IV (KBr, cm^{-1}): 779 e 732 (C-H de aromático monossustituído); 1246 e 1157 (C-O de éster); 1597 e 1465 (C=C de aromático); 1735 (C=O de éster); 2873 (C-H sp^3); 3051 (C-H sp^2) cm^{-1} .

LC/MS (m/z): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$ [(M+Na) $^+$] 369,09.

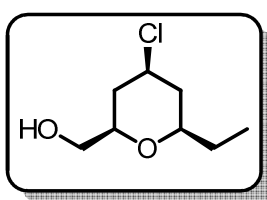
7.1.12 Procedimento geral para a reação de redução de ésteres em alcoóis utilizando o borohidreto de sódio^[127]



Em um balão de 100 mL foi dissolvido (6 mmol, 0,228 g) de Borohidreto de Sódio NaBH_4 em 10 mL de etanol anidro. Em seguida, foi adicionado lentamente a 0°C o produto correspondente da reação de ciclização de Prins $(\pm)\text{-46}$ e $(\pm)\text{-47}$ dissolvido em 10 mL de etanol anidro e consequentemente a mistura reacional foi agitada em refluxo por 3 horas à temperatura de 100°C até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 3:7 Acetato de Etila/Hexano) indicasse o término da reação.

A mistura reacional foi resfriada a 0°C e sofreu a adição de NH_4Cl 5 mL. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) e seca com sulfato de sódio anidro Na_2SO_4 filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropirânicos em bons rendimentos.

7.1.12.1 Preparação do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol



Este produto foi obtido utilizando (2 mmol, 0,357 g) de $(\pm)\text{-67}$ como reagente, resultando em rendimento de 90%, sendo obtido como um líquido viscoso de cor amarela, ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClO}_2$; $M = 178,08 \text{ g/mol}$).

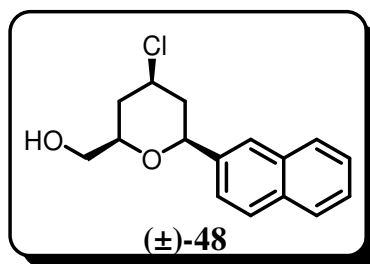
Dados Espectroscópicos do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol

RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz, δ ppm): 9,62; 28,56; 38,13; 41,78; 55,47; 65,40; 76,90; 78,00

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz, δ ppm): 0,9 (t, 3H, $J = 8\text{Hz}$); 1,53 (m, 4H); 2,07 (m, 2H); 2,47 (s, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,56 (m, 2H); 4,00 (m, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 756 (C-Cl); 1454 (C-O); 2952 (C-H, sp^3); 3383 (O-H).

7.1.12.2 Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol ($\pm$)-48



Este produto foi obtido utilizando (2 mmol, 0,692 g) de ($\pm$)-**46** como reagente, resultando em rendimento de 85%, sendo obtido como um líquido viscoso de cor amarela, ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$; $M = 276,09$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol ($\pm$)-48

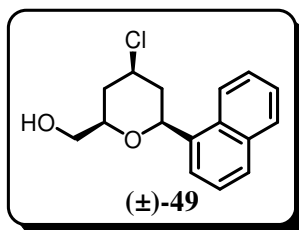
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 37,94; 44,05; 55,22; 65,62; 78,93; 124,05; 124,81; 125,42; 126,12; 126,30; 127,71; 127,99; 128,33; 133,19; 138,20.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,77 (m, 1H); 1,95 (dd, 1H, $J = 12$ Hz); 2,10 (s, 1H); 2,16 (dd, 1H, $J = 4$ Hz); 2,45 (dd, 1H, $J = 4$ Hz); 3,70 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,56 (d, 1H, $J = 12$ Hz); 4,83 (s, 1H); 7,47 (m, 3H); 7,83 (t, 4H).

IV (KBr , cm^{-1}): 817 e 748 (C-H de aromático monossustituído); 1053 (C-O de álcool); 1600 e 1442 (C=C de aromático); 2862 (C-H sp^3); 3383 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [($M+\text{Na}$) $^+$] 299,06.

7.1.12.3 Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-49



Este produto foi obtido utilizando (2 mmol, 0,692 g) de (±)-47 como reagente, resultando em rendimento de 90%, sendo obtido como um líquido viscoso de cor amarela, ($C_{16}H_{17}ClO_2$; $M = 276,09$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-49

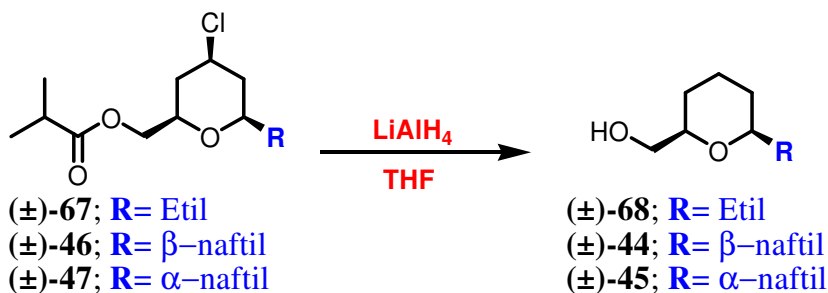
RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ : 38,07; 42,74; 55,32; 65,55; 75,69; 78,03; 122,88; 123,24; 125,34; 125,61; 126,25; 128,57; 128,93; 130,36; 133,72; 136,09.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1,67 (m; 2H); 1,96 (m, 3H); 2,06 (m, 2H); 2,46 (m; 1H); 3,60 (m; 2H); 4,11 (m; 1H); 4,99 (t; 1H); 7,65 (m; 7H).

IV (KBr , cm^{-1}): 860 e 779 (C-H de aromático monossustituído); 1068 (C-O de álcool); 1597 e 1396 (C=C de aromático); 2862 (C-H sp^3); 3390 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para ($C_{16}H_{18}O_2$ [(M+Na) $^+$] 299,06.

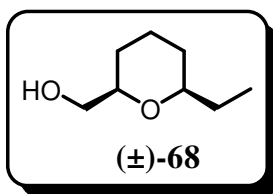
7.1.13 Procedimento geral para a reação de redução de ésteres em alcoóis utilizando o hidreto de lítio e alumínio^[128]



Em um balão de 100 mL em atmosfera de argônio foi adicionado (5 mmol, 0,190g) de hidreto de lítio alumínio LiAlH_4 em 10 mL de THF (seco em sódio metálico). Em seguida, foi adicionado lentamente a 0° C o produto correspondente da reação de ciclização de Prins ($\pm$)-**67**, ($\pm$)-**46** e ($\pm$)-**47** dissolvido em 10 mL de THF e conseqüentemente a mistura reacional foi agitada em refluxo por 12 horas à temperatura de 100 ° C até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 1:1 Acetato de Etila/Hexano) indicasse o término da reação.

Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada a 0° C e sofreu a adição de NH_4Cl 5 mL. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) e seca com sulfato de sódio anidro Na_2SO_4 filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropirânicos em rendimentos satisfatórios.

7.1.13.1 Preparação do [6-etil-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol ($\pm$)-**68**



Este produto foi obtido utilizando (5 mmol, 1,240 g) de ($\pm$)-**67** como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um líquido de cor amarela, ($\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$; $M = 144,21$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol ($\pm$)-**68**

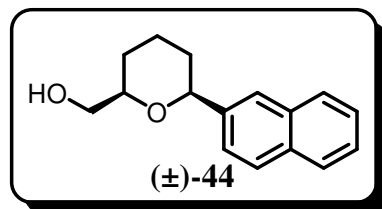
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 9,75; 19,76; 28,66; 38,21; 41,92; 65,50; 65,60; 76,88; 78,04.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,94 (t, 3H, $J = 8$ Hz); 1,15 - 1,25 (m, 1H); 1,48 - 1,64 (m, 4H); 1,95 (s, 1H); 2,04 (m, 1H); 2,15 (m, 1H); 3,28 (m, 1H); 3,44 - 3,64 (m, 3H); 4,04 (m, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 1178 e 1227 (C-O de álcool); 1375 (C-OH); 2962 (C-H sp^3); 3383 (O-H ligação de hidrogênio).

ESI-MS (m/z): GC: RT = 8.81 min (100%); Massa calculada: 144,1; C₈H₁₆O₂.

7.1.13.2 Preparação do [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-44



Este produto foi obtido utilizando (5 mmol, 1,734 g) de (±)-**46** como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um líquido de cor amarela, (C₁₆H₁₈O₂; M = 242,13 g/mol).

Dados Espectroscópicos do [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-44

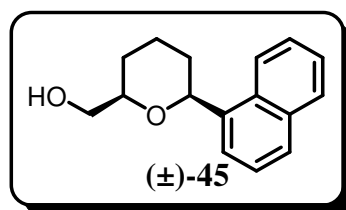
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ: 23,50; 26,86; 33,63; 66,34; 78,74; 79,86; 124,34; 125,11; 126,12; 127,60; 127,66; 127,83; 127,92; 128,26; 132,89; 133,33;

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,38 (m; 1H); 1,7 (m, 2H); 2,00 (m, 3H); 3,68 (m; 1H); 4,83 (s, 1H); 7,48 (m, 3H); 7,82 (m; 4H).

IV (KBr, cm⁻¹): 879 e 867 (C-H de aromático monossustituído); 1041 (C-O de álcool); 1458 (C=C de aromático); 2862 (C-H sp³); 3417 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para C₁₆H₁₈O₂ [(M+ Na)] 265,10.

7.1.13.3 Preparação do [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-45



Este produto foi obtido utilizando (5 mmol, 1,734 g) de (±)-**47** como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um líquido de cor amarela, (C₁₆H₁₈O₂; M = 242,13 g/mol).

Dados Espectroscópicos do [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-45

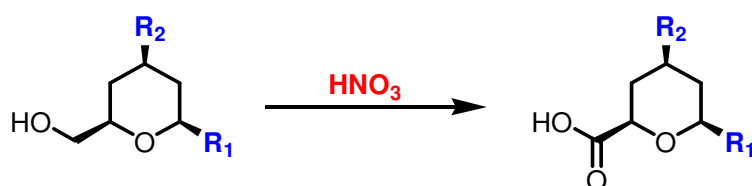
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 23,65; 27,00; 32,20; 66,34; 76,67; 79,16; 122,88; 123,58; 125,79; 125,93; 126,25; 128,01; 128,46; 128,59; 128,79; 133,72.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,24 (m; 1H); 1,46 (dd, 1H, $J = 4$ Hz); 1,74 (m, 1H); 2,12 (m, 2H); 3,62 (m; 2H); 5,11 (s; 1H); 7,77 (m; 7H).

IV (KBr , cm^{-1}): 879 e 867 (C-H de aromático monossustituído); 1041 (C-O de álcool); 1458 (C=C de aromático); 2862 (C-H sp^3); 3417 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$ [(M+ Na)] 265,10.

7.1.14 Procedimento geral para a reação de oxidação de alcoóis em ácidos carboxílicos



(±)-68; $\text{R}_1 = \text{Etil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

(±)-44; $\text{R}_1 = \beta\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

(±)-45; $\text{R}_1 = \alpha\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

(±)-48; $\text{R}_1 = \beta\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{Cl}$

(±)-49; $\text{R}_1 = \alpha\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{Cl}$

(±)-1a; $\text{R}_1 = \text{Etil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

(±)-42; $\text{R}_1 = \beta\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

(±)-43; $\text{R}_1 = \alpha\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{H}$

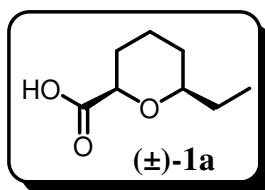
(±)-50; $\text{R}_1 = \beta\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{Cl}$

(±)-51; $\text{R}_1 = \alpha\text{-naftil}$; $\text{R}_2 = \text{Cl}$

Em um balão de 100 mL seco contendo (1,0 mmol) do álcool apropriado foi adicionado lentamente (5,0 mmol, 0,315 g) de HNO_3 com concentração de 80%. A reação ocorreu com liberação de calor e o meio reacional adquiriu uma coloração marrom. A mistura reacional foi mantida em agitação entre 3-4 horas, a 30 °C até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 1:1 Acetato de Etila/Hexano) indicasse o término da reação.

O isolamento da mistura reacional foi realizado com a adição de 30 mL de H_2O a 0 °C, sendo a fase orgânica extraída com CHCl_3 (3 x 20 mL) e seca com sulfato de sódio anidro Na_2SO_4 filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropirânicos em rendimentos satisfatórios.

7.1.14.1 Preparação do Ácido 6-etil-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-1a



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,144 g) de [6-etil-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-68 como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um líquido de cor amarela, ($C_8H_{14}O_3$; $M = 158,09$ g/mol).

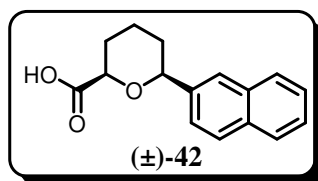
Dados Espectroscópicos do Ácido 6-etil-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-1a

RMN ^{13}C -APT ($CDCl_3$, 100MHz, δ ppm): 9,67; 28,32; 38,56; 41,07; 74,67; 78,62; 173,53.

RMN 1H ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 0,97 (t, 3H, $J = 8$ Hz); 1,68 (m, 5H); 2,19 (m, 1H); 2,56 (m, 1H); 3,36 (m, 1H); 4,05 (m, 2H).

IV (KBr, cm^{-1}): 1280(C-O), 1730 (C=O), 2877, 2931 e 2966 (C-H $_{sp^3}$), 3140 (O-H).

7.1.14.2 Preparação do Ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-42



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,242 g) de [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-44 como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um sólido de cor escura, ($C_{16}H_{16}O_3$; $M = 256,11$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do Ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-42

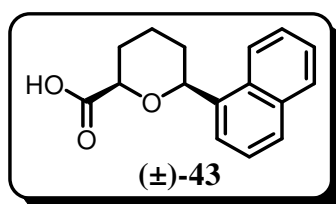
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 19,15; 24,29; 33,21; 76,25; 76,42; 125,30; 126,42; 126,76; 127,78; 128,29; 128,47; 128,67; 129,52; 132,36; 135,91; 172,37.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,18 (m, 2H); 1,62 (m, 1H); 2,1 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 3,5(m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,90 (m, 1H); 8,08 (m, 7H); 10,20 (s, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 825 e 763 (C-H de aromático monossustituído); 1338-1280 (C-O de ácido carboxílico); 1523 e 1338 (C=C de aromático); 1720 (C=O de ácido carboxílico 2927); (C-H sp^3); 3429 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 256,10; obtido: 256,70.

7.1.14.3 Preparação do Ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-43



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,242 g) de [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol ($\pm$)-45 como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um sólido de cor escura, ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$; $M = 256,11$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do Ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-43

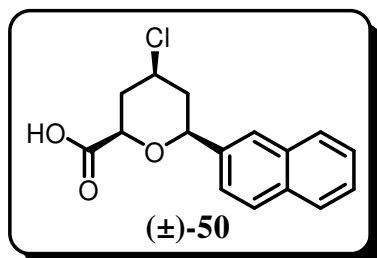
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 29,99; 38,81; 43,32; 67,32; 120,57; 121,58; 121,93; 122,36; 124,13; 124,75; 127,64; 127,83; 130,00; 130,63; 134,10, 169,03.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,97 (m, 2H); 2,45(m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 7,83 (m, 7H); 10,39 (s, 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 825 e 763 (C-H de aromático monossustituído); 1338-1280 (C-O de ácido carboxílico); 1523 e 1338 (C=C de aromático); 1720 (C=O de ácido carboxílico); 2927 (C-H sp^3); 3429 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para $C_{16}H_{16}O_3$: 256,10; obtido: 255,07.

7.1.14.4 Preparação do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-50



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,276 g) de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-**48** como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um sólido de cor escura, ($C_{16}H_{15}ClO_3$; M = 290,07 g/mol).

Dados Espectroscópicos do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-50

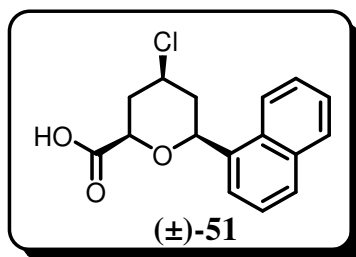
RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ : 38,39; 43,31; 54,19; 75,15; 125,32; 126,80; 127,81; 128,34; 129,55; 132,21; 132,38; 133,18; 135,96; 137,04; 172,29.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1,25 (m, 2H); 2,00(m; 3H); 2,67(m; 1H); 4,12 (m; 1H); 4,36 (m; 1H); 5,20 (m; 1H); 8,07 (m; 7H); 10,12 (s; 1H).

IV (KBr, cm^{-1}): 837 e 794 (C-H de aromático monossustituído); 1338-1257 (C-O de ácido carboxílico); 1523 e 1338 (C=C de aromático); 1724 (C=O de ácido carboxílico); 2924 (C-H sp^3); 3429 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para $C_{16}H_{15}ClO_3$: 290,74; obtido: 293,15.

7.1.14.5 Preparação do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-51



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,276 g) de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (±)-49 como reagente, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um sólido de cor escura, ($C_{16}H_{15}ClO_3$; $M = 290,07$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do Ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-51

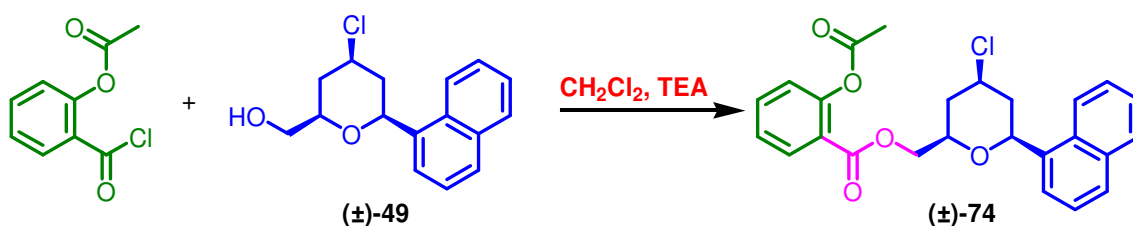
RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ : 29,70; 38,44; 42,48; 54,30; 75,23; 75,87; 122,62; 123,59; 125,55; 125,68; 126,40; 128,75; 129,02; 130,00; 133,66; 135,28, 173,66.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1,20 (m, 2H); 1,94 (m; 2H); 2,53(m; 2H); 4,13 (m; 2H); 4,65 (m; 1H); 8,12 (m; 7H); 10,14 (s; 1H).

IV (KBr , cm^{-1}): 837 e 794 (C-H de aromático monossustituído); 1338-1257 (C-O de ácido carboxílico); 1523 e 1338 (C=C de aromático); 1724 (C=O de ácido carboxílico); 2924 (C-H sp^3); 3429 (O-H ligação de hidrogênio).

LC/MS (m/z): calculado para $C_{16}H_{15}ClO_3$: 290,74; obtido: 289,03.

7.1.15 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)-49 com o Ácido Acetil Salicílico



Em um balão de 50 mL dissolveu-se 1 mmol do respectivo álcool ($\pm$)-**49** em 3 mL de CH_2Cl_2 , e em seguida adicionou-se 0,4 mL de trietilamina (TEA) em agitação a 0° C. Posteriormente foi acrescentado à mistura reacional (1,2 mmol) do cloreto de ácido acetil salicílico, deixando a reação em agitação a temperatura ambiente por 24 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano 2x(3:7).

Após este tempo a mistura reacional foi introduzida em um funil de separação ao qual foram adicionados 30mL de CH_2Cl_2 , 25 mL de uma solução de HCl (1 N) e 25 mL de solução saturada de NaHCO_3 , sendo em seguida a fase orgânica lavada com 25 mL de uma solução saturada de NaCl. Feito isto, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em rendimento de 92%, sendo obtido um sólido branco ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$; M = 438,12 g/mol).

Dados Espectroscópicos do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-74

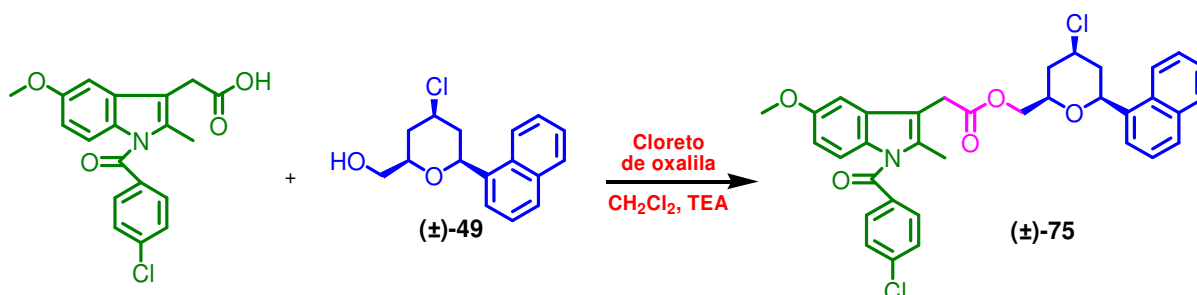
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 20,96; 38,49; 42,50; 55,04; 66,86; 75,11; 75,78; 122,80; 123,05; 123,32; 123,76; 125,38; 125,51; 125,96; 126,14; 128,54; 128,86; 130,31; 131,76; 133,69; 134,04; 135,88; 150,73; 164,12; 169,72.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,86 (m, 1H); 2,11 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,37 (m, 1H); 2,61 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,32 (m, 2H); 4,48 (dd, 1H, $J = 16$ Hz); 5,12 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 7,57 (m, 11H).

IV (Pastilha de KBr): 914 e 786 (C-H de aromático monossustituído); 1369-1296 (C=O); 1604 e 1446 (C=C de aromático); 1724 e 1766 (C=O de éster); 2924 (C-H sp^3).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClO}_5$: C = 68,41; H = 5,28; Encontrado: C = 68,53; H = 5,25.

7.1.16 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)-49 com Indometacina



Em um balão de 50 mL foi adicionado 6,7 mmols (0,6 mL) de cloreto de oxalila em uma solução de 5,6 mmols (2 g) de indometacina dissolvido em 10 mL CH_2Cl_2 (seco em CaH_2) sob atmosfera de argônio à 25° C. A mistura reacional foi agitada por 12 horas à 25° C e em seguida o solvente foi removido no evaporador rotatório. Após a remoção do solvente, o material resultante foi lavado com hexano (3x25 mL) e seco na bomba a vácuo, resultando em um sólido opaco com 95 % de rendimento.

Para realizar a reação de esterificação foi adicionado em um balão de 50 mL 1 mmol do álcool (±)-49, 1 mmol do cloreto de indometacina e 1 mmol (0,5 mL) de trietilamina dissolvidos em 10 mL de THF seco em agitação a temperatura ambiente. A mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-49 ser consumido.

Posteriormente, após o consumo por completo do material de partida, foi realizada uma filtração em papel de filtro, sendo recolhido no papel o cloreto de trietilamônio. Em seguida o solvente (THF) foi extraído no evaporador rotatório e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e em seguida extraída. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um sólido amarelo com rendimento de 70% ($\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_5$; $M = 615,15 \text{ g/mol}$).

Dados Espectroscópicos do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) (±)-75

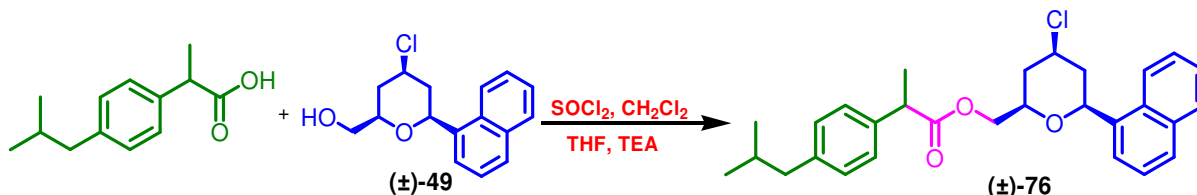
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 13,37; 30,18; 38,24; 42,77; 54,97; 55,52; 66,59; 74,92; 75,64; 101,23; 111,53; 112,31; 114,92; 122,74; 125,50; 128,94; 128,99; 130,49; 131,06; 133,64; 133,73; 136,01; 155,94; 168,17; 170,59.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,25 (t, 1H); 1,81 (sxt, 2H, $J = 12$ Hz); 2,12 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,55 (dd, 1H, $J = 4$ Hz); 3,68 (t, 2H, $J = 4$ Hz); 3,72 (s, 3H); 3,86 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,24 (m, 2H, $J = 4$ Hz); 5,09 (m, 1H); 6,79 (m, 2H); 7,66 (m, 12H).

IV (Pastilha de KBr): 798 e 779 (C-H de aromático monossustituído); 1354-1319 (C-O); 1597 e 1450 (C=C de aromático); 1735 (C=O de éster); 1681 (C=O de amida); 2924 (C-H sp^3); 3429 (N-H).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_5$: C = 68,18; H = 5,07; N = 2,27. Encontrado: C = 68,18; H = 5,07; N = 2,22.

7.1.17 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)-49 com (±)-Ibuprofeno



Em um balão de 50 mL o (±)-Ibuprofeno 9,7 mmols (2 g) foi dissolvido em 5 mL de cloreto de tionila (SOCl_2) e a mistura foi refluxada por 3 horas. Em seguida o cloreto de tionila foi extraído no evaporador rotatório sob pressão reduzida, resultando em um líquido amarelo com 95 % de rendimento.

Para realizar a reação de esterificação foi adicionado em um balão de 50 mL 1 mmol do álcool (±)-49, 1 mmol do cloreto de (±)-Ibuprofeno e 1 mmol (0,5 mL) de trietilamina dissolvidos em 10 mL de THF seco em agitação a temperatura ambiente. O mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-49 ser consumido.

Posteriormente, após o consumo por completo do material de partida, foi realizada uma filtração em papel de filtro, sendo recolhido no papel o cloreto de trietilamônio. Em seguida o solvente (THF) foi extraído no evaporador rotatório e o

resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e em extraída. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um sólido amarelo com rendimento de 70% ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClO}_3$; $M = 464,21 \text{ g/mol}$).

Dados Espectroscópicos do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-76

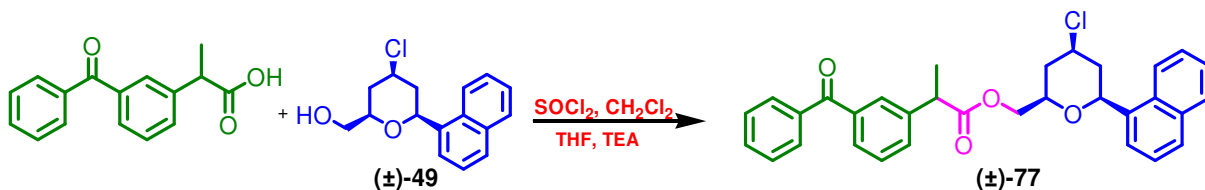
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 18,31; 22,40; 30,11; 38,32; 42,87; 55,11; 66,18; 66,33; 75,04; 75,70; 122,88; 123,33; 125,54; 126,14; 127,18; 128,40; 128,96; 129,29; 130,13; 133,72; 136,17; 136,24; 137,42; 140,60, 174,51.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 0,86 (dd, 6H, $J = 4\text{Hz}$); 1,51 (dd, 3H); 1,92 (m, 5H); 2,38 (dd, 2H, $J = 4\text{Hz}$); 2,52 (m, 1H); 3,81 (m, 2H); 4,26 (m, 3H); 5,05 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$); 7,01 (m, 2H); 7,22 (dd, 2H, $J = 4\text{Hz}$); 7,53 (m, 4H); 7,89 (m, 3H).

IV (Pastilha de KBr): 779 e 736 (C-H de aromático monossustituído); 1377-1330 (C-O); 1512 e 1454 (C=C de aromático); 1732 (C=O de éster); 2954 (C-H sp^3).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClO}_3$: C = 74,90; H = 7,62. Encontrado: C = 74,26; H = 7,11.

7.1.18 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool ($\pm$)-49 com ($\pm$)-Cetoprofeno



Em um balão de 50 mL o ($\pm$)-Cetoprofeno (2 g) foi dissolvido em 5 mL de cloreto de tionila (SOCl_2) e a mistura foi refluxada por 3 horas. Em seguida o cloreto

de tionila foi extraído no evaporador rotatório à pressão reduzida, resultando em um líquido amarelo com 95 % de rendimento.

Para realizar a reação de esterificação foi adicionado em um balão de 50 mL 1 mmol do álcool (±)-**49**, 1 mmol do cloreto de (±)-Cetoprofeno e 1 mmol (0,5 mL) de trietilamina dissolvidos em 10 mL de THF seco em agitação a temperatura ambiente. O mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-**49** ser consumido.

Posteriormente, após o consumo por completo do material de partida, foi realizada uma filtração em papel de filtro, sendo recolhido no papel o cloreto de trietilamônio. Em seguida o solvente (THF) foi extraído no evaporador rotatório e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e em extraída. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo amarelo com rendimento de 70% (C₃₂H₂₉ClO₄; M = 512,17 g/mol).

Dados Espectroscópicos do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)-77****

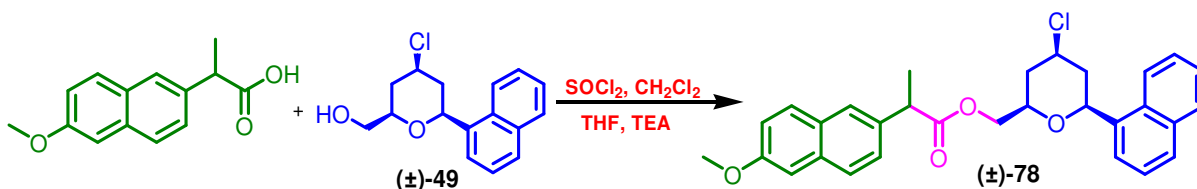
RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ: 19,74; 27,37; 30,37; 39,75; 44,24; 46,67; 56,41; 65,48; 67,88; 76,32; 124,23; 124,60; 126,93; 127,52; 129,66; 129,81; 130,33; 130,52; 131,43; 132,93; 133,86; 135,08; 137,49; 138,81; 139,19; 142,03; 142,20; 175,27; 197,82.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ: 1,07 (d, 1H, *J* = 12 Hz); 1,45 (d, 1H); 1,73 (m, 3H); 1,91 (m, 2H); 2,08 (m, 1H); 2,36 (m, 1H); 2,69 (m, 1H); 3,63 (m, 1H); 4,01 (m, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,47 (m, 2H); 7,73 (m, 16H).

IV (Pastilha de KBr): 786 e 721 (C-H de aromático monossustituído); 1315-1172 (C-O); 1593 e 1450 (C=C de aromático); 1658 (C=O benzilíca) 1735 (C=O de éster); 2958 (C-H sp³).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $C_{32}H_{29}ClO_4$: C = 74,92; H = 5,70.
Encontrado: C = 74,35; H = 5,22.

7.1.19 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)-49 com (±)-Naproxeno



Em um balão de 50 mL o (±)-Naproxeno (2 g) foi dissolvido em 5 mL de cloreto de tionila ($SOCl_2$) e a mistura foi refluxada por 3 horas. Em seguida o cloreto de tionila foi extraído no evaporador rotatório à pressão reduzida, resultando em um líquido escuro com 95 % de rendimento.

Para realizar a reação de esterificação foi adicionado em um balão de 50 mL 1 mmol do álcool (±)-49, 1 mmol do cloreto de (±)-Naproxeno e 1 mmol (0,5 mL) de trietilamina dissolvidos em 10 mL de THF seco em agitação a temperatura ambiente. O mistura reacional ficou em agitação por 1 semana, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida (±)-49 ser consumido.

Posteriormente, após o consumo por completo do material de partida, foi realizada uma filtração em papel de filtro, sendo recolhido no papel o cloreto de trietilamônio. Em seguida o solvente (THF) foi extraído no evaporador rotatório e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e em extraída. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo incolor com rendimento de 70% ($C_{30}H_{29}ClO_4$; $M = 488,17$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2il) (±)-78

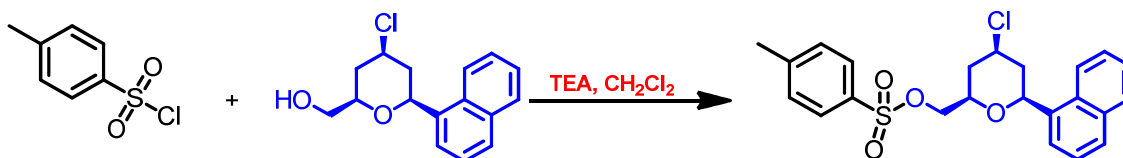
RMN ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ : 10,29; 44,41; 45,30; 56,97; 63,98; 66,44; 76,74; 77,37; 113,88; 113,94; 116,73; 123,88; 123,97; 126,12; 126,13; 127,39; 127,49; 127,81; 129,45; 129,50; 130,99; 131,03; 136,41; 136,63; 152,75; 174,50.

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ : 1,59 (d, 3H, $J = 8$ Hz); 1,72 (t, 2H, $J = 4$ Hz); 1,83 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,87 (q, 1H, $J = 8$ Hz); 4,01 (s, 3H); 4,04 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 4,11 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H, $J = 4$ Hz); 7,52 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 7,70 (m, 2H); 8,17 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

IV (Pastilha de KBr): 825 e 800 (C-H de aromático monossustituído); 1327-1178 (C-O); 1600 e 1500 (C=C de aromático); 1730 (C=O de éster); 2970 (C-H sp^3).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClO}_4$: C = 73,68; H = 5,98. Encontrado: C = 73,35; H = 5,60.

7.1.20 Preparação para tosilação do álcool ($\pm$)-49 com cloreto de tosila (TsCl)^[129]



Em um balão de 50 mL dissolveu-se 0,53 mmol do álcool (49) em 2 mL de CH_2Cl_2 (seco) e em agitação a 0°C foi adicionado 0,2 mL de trietilamina (TEA). Posteriormente adicionou-se 1,3 mmols de cloreto de tosila (TsCl) e deixou em agitação por 12 horas a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada rotineiramente por CCDA utilizando como eluente acetato de etila/hexano 2 x (3:7) até todo material de partida ($\pm$)-49 ser consumido.

Após este tempo a mistura reacional foi introduzida em um funil de separação ao qual foram adicionados 30 mL de CH_2Cl_2 , 25 mL de uma solução de HCl (1 N) e 25 mL de solução saturada de NaHCO_3 , sendo em seguida a fase orgânica lavada com 25 mL de uma solução saturada de NaCl. Feito isto, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de

Acetato de etila/Hexano (2:8), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:1 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em rendimento de 94%, sendo obtido um sólido branco ($C_{23}H_{23}ClO_4S$; $M = 430,10$ g/mol).

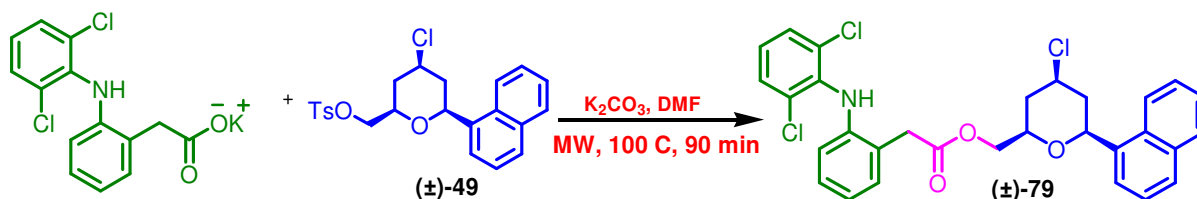
Dados Espectroscópicos do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila

RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ : 21,61; 37,99; 42,71; 54,59; 71,33; 74,46; 75,76; 122,78; 123,16; 125,28; 125,54; 126,21; 127,88; 128,41; 128,86; 129,66; 129,99; 132,60; 133,60; 135,83; 144,73.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1,26 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 1,75 (dd, 2H, $J = 12$ Hz); 1,99 (qt, 2H, $J = 12$ Hz); 2,29 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,55 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,19 (m, 4H); 5,02 (d, 1H, $J = 12$ Hz); 7,21 (m, 3H); 7,48 (m, 4H); 7,77 (m, 3H); 7,88 (m, 2H).

IV (Pastilha de KBr): 800 e 781 (C-H de aromático monossustituído); 1355-1176 (C-O); 1597 (C=C de aromático); 2958 (C-H sp^3).

7.1.21 Procedimento geral para a hibridização molecular do álcool (±)-49 tosilado com Diclofenaco de potássio



Em um tubo de reação com capacidade de 10 mL para o equipamento de micro-ondas CEM Discover[®] adicionou-se 0,1 mmol do álcool (±)-49 tosilado, 0,15 mmol do diclofenaco de potássio, 1 mL de DMF(seco) e (0,022 g) de K_2CO_3 . A mistura reacional ficou sob agitação a 100° C durante 90 minutos (3 x 30 min) no reator de Micro-ondas. A formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente Acetato de etila/Hexano (1:1). Após o término da reação a mesma foi levada para um funil de separação e adicionados (3 x 30 mL) acetato de etila, em seguida a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 com posterior extração do solvente no evaporador rotatório.

O produto da reação foi isolado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente Hexano como eluente (50 mL), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 1:9 acetato de etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando no produto (±)-**79** um óleo marrom escuro com 90% de rendimento ($C_{30}H_{26}Cl_3NO_3$; $M = 553,09$ g/mol).

Dados Espectroscópicos do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] (±)-79

RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$) δ : 38,02; 38,15; 42,76; 55,39; 65,66; 75,70; 77,91; 118,24; 122,04; 122,89; 123,26; 123,90; 123,98; 125,37; 125,64; 126,29; 128,05; 128,60; 128,82; 128,96; 129,38; 130,32; 130,90; 133,73; 136,09; 142,60; 175,93.

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ : 1,26 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 1,81 (dd, 1H, $J = 12$ Hz); 2,09 (q, 2H, $J = 12$ Hz); 2,23 (m, 1H); 2,58 (t, 1H, $J = 4$ Hz); 2,61 (t, 4H, $J = 4$ Hz); 3,76 (m, 4H); 4,33 (m, 1H); 5,14 (d, 1H); 7,23 (m, 2H); 7,51 (m, 3H); 7,62 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,85 (m, 2H); 8,00 (d, 1H, $J = 8$ Hz).

IV (Pastilha de KBr): 777 e 742 (C-H de aromático monossustituído); 1303 (C-O); 1577 e 1502 (C=C de aromático); 1691 (C=O de éster); 2918 (C-H sp^3); 3348 (N-H).

Análise Quantitativa (CHN): Calculado para $C_{30}H_{26}Cl_3NO_3$: C = 64,94; H = 4,72; N = 2,52. Encontrado: C = 65,06; H = 4,70; N = 2,53.

7.2 Procedimento computacional para otimização de geometria

Os cálculos de mapeamento da Superfície de Energia Potencial (SEP) foram realizados com auxílio do software Gaussian 09W®,^[130] através da técnica RPES (Relaxed Potencial Energy Surface Scan), utilizando o método semi-empírico AM1. Para cada ligação sigma, o ângulo diedral envolvendo quatro átomos foi mantido fixo em passos de 10 graus até completar 360 graus onde, a cada passo, a porção restante da molécula tinha a sua geometria otimizada. Ao final, para cada ligação selecionada foi visualizada sua respectiva curva utilizando o programa

GaussView5®,^[131] permitindo assim a observação das conformações de máximo e mínimo energético.

Após as etapas de “scan”, para cada molécula, foi selecionado o mínimo conformacional mais estável. Este foi então submetido a cálculo de otimização de geometria e determinação de frequências vibracionais no nível M06-2X/6-311++g(d,p).

7.3 Procedimentos da Avaliação Farmacológica

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa animal da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (COMEP – UFRRJ) sob o número 23083.005047/2011-53. Os experimentos foram realizados em Camundongos machos da linhagem suíça, pesando entre 20-24 g. Os animais foram alojados em caixas de polipropileno com tampas gradeadas numa sala sob temperatura equivalente a $(20 \pm 2^\circ \text{C})$ e expostos a um ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo que os animais tiveram livre acesso a dieta a base de água e ração *ad libitum*.

Os compostos investigados, morfina, e o veículo foram administrados por via oral (p.o.). Uma suspensão de água destilada associada com acetato de etila com concentração de 5% foi utilizada como veículo.

Todos os experimentos nos compostos ((±)-**1a**, **42** a **51**) e (**74** a **79**) foram realizados em grupos compostos de 6 animais cada. Os resultados foram apresentados como a média $\pm$ DP (desvio padrão) nas contorções induzidas por ácido acético, teste de desempenho no rota-rod, teste de campo aberto, e como percentual de aumento sobre a linha de base e área sob a curva (AUC) no teste de retirada da cauda. Os resultados foram avaliados através de análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Bonferroni. Sendo os resultados considerados estatisticamente significativos com valores de $P < 0,05$. A DL_{50} foi obtido pelo ajuste dos pontos de dados representando a percentagem de mortes, com doses crescentes dos compostos até 2000 mg/Kg, sendo calculado pelo método de regressão não linear, utilizando o programa Graph Pad Prism 4.0 (San Diego, CA, USA).^[132]

7.3.1 Procedimentos da avaliação da atividade antinociceptiva

7.3.1.1 Modelo de contorções abdominais induzidas por ácido acético

Os animais foram utilizados como descritos previamente.^[133] As contorções abdominais são induzidas pela administração intraperitoneal de 0,01 ml/g de ácido acético (1,2%). A contagem do número de contorções se iniciou imediatamente após a injeção e permaneceu por um período de 30 minutos. O padrão de contorção abdominal estabelecido para contagem foi o aparecimento de fortes contrações abdominais, alongamento de todo o corpo do animal, seguido pelo alongamento dos membros posteriores e contato do abdômen com o assoalho do recipiente em que o animal se encontrava.

7.3.1.2 Modelo de retirada da cauda (tail-flick test)

O modelo foi realizado como previamente descrito.^[134] Os animais são mantidos em um tubo de acrílico e colocados no equipamento para realização do teste. Um feixe de luz é focado a aproximadamente 4 cm da ponta da cauda e a latência de retirada da cauda é registrada automaticamente. A intensidade da fonte de luz radiante é ajustada para valores de linha de base entre 4 e 6 segundos; esta intensidade não é alterada e os animais que apresentarem valores de linha de base fora destes limites são excluídos do experimento. São feitas várias medidas dos tempos de latência com intervalos de 20 minutos entre cada uma delas. As primeiras duas medidas são realizadas antes da administração dos fármacos (e são chamadas de medidas controle). A média das medidas controle é denominada “linha de base”. Após a administração dos compostos ((±)-**1a**, **42 a 51**) e (**74 a 79**) foram realizadas mais seis medidas do tempo de latência. A antinocicepção foi quantificada como percentual de aumento em relação à linha de base (ALB) em cada tempo de medida ou área sob a curva (ASC) das respostas de 20 a 120 minutos após a administração dos compostos, calculados de acordo com a fórmula baseada na área do trapézio: $ASC = 20 \times ALB [(20 \text{ min}) + (40 \text{ min}) + \dots + (120 \text{ min})/2]$. Para se evitar danos teciduais causados pela temperatura na cauda dos animais, calculamos um “cut-off” de 3 vezes o valor da linha de base.

7.3.1.3 Teste de desempenho no rota-rod

Este teste é um método estabelecido para avaliação do prejuízo motor e ataxia.^[135] Um dia antes do teste os animais foram treinados duas vezes para manter o equilíbrio por 5 minutos no equipamento (“rota-rod para camundongos”, U. Basile, Itália). A velocidade selecionada no equipamento foi de 10 rotações por minuto. 24 horas depois, os camundongos foram tratados, por via oral, com os derivados tetraidropirânicos (**1a**, **42-51** e **74-79**) (30 mg/kg), morfina (2,3 mg/kg) e veículo; sendo colocados sobre o cilindro por um período de 5 minutos, 60 minutos após a administração oral. O déficit neurológico foi avaliado pela inabilidade dos animais em permanecerem sobre o cilindro rotatório durante o período do teste e relatado como número de quedas dos animais.

7.3.1.4 Modelo do campo aberto

O procedimento foi similar ao método descrito por Barros.^[136] Os animais receberam os derivados tetraidropirânicos ((±)-**1a**, **42 a 51**) e (**74 a 79**) (30 mg/kg), morfina (2,3 mg/kg) e o veículo por via oral e foram colocados individualmente em uma câmara de observação (60 minutos após a administração oral), cujo piso foi dividido em 50 quadrados (5 cm x 5 cm). O número total de quadrados percorridos pelos animais no período de 5 minutos foi quantificado. A atividade espontânea foi avaliada pelo número de quadrados percorridos por 5 minutos após a administração dos compostos.

7.3.1.5 Avaliação toxicológica *in vivo*

O teste de toxicidade aguda foi realizado de acordo com os guias da organização mundial de saúde^[137] e da organização de cooperação e desenvolvimento econômico^[138] para teste de substâncias químicas. Os compostos investigados ((±)-**1a**, **42 a 51**) e (**74 a 79**) foram administrados por via oral em doses crescentes até a dose de 2000 mg/kg. O comportamento animal foi observado a partir de 5h após uma única administração e subsequentemente monitorado diariamente até o 14º dia. A toxicidade aguda foi expressa pela dose requerida em g/kg de peso corporal para causar morte em 50% dos animais testados (DL₅₀).

Referências

REFERÊNCIAS

- [1] – Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Molecules that changed the World; **Editora Wiley**, 2008.
- [2] - Norcross, R. D.; Paterson, I.; Total Synthesis of Bioactive Marine Macrolides; **Chem. Rev**, v. 95, 2041, 1995
- [3] - Marko, I. E.; Bayston, D. J.; The effect of antibiotic residues on dairy products Photocyanation of aromatic compounds.; **Synthesis**, v. 297, 1996.
- [4] - Umatheswari, S., Balaji, B., Ramanathan, M., Kabilan, S.; Synthesis, stereochemistry, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2,6-diaryltetrahydropyran-4-one thiosemicarbazones. **Eur. J. Org. Chem**, v. 46, p. 1415 – 1424, 2011.
- [5] - Masuda, K., Nishiwaki, H., Akiyama, K., Yamauchi, S., Maruyama, M., Sugahara, T., Kishida, T.; Antifungal Activity of Morinol B Derivates of Tetrahydropyran Sesquillignan. **Biosci. Biotechnol. Biochem**, v. 74, n. 10, p. 2071 – 2076, 2010.
- [6] - Donadel, O. J., Martín, T., Martín, V., Villar, J., Padrón, J. M.; The tert-butyl dimethyl silyl group as an enhancer of drug cytotoxicity against human tumor cells. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 15, p. 3536 – 3539, 2005.
- [7] - Ghosh, A. K., Anderson, D. D.; Tetrahydrofuran, tetrahydropyran, triazoles and related heterocyclic derivatives as HIV protease inhibitors. **Fut. Med. Chem**, v. 3, n. 9, p. 1181-1197, 2011.
- [8] - Smith, A. B., Sasho, S., Barwis, B. A., Sprengeler, P., Barbosa, J., Hircchmann, R., Cooperman, B. S.; Design and synthesis of a tetrahydropyran-based inhibitor of mammalian ribonucleotide reductase. **Bioorg. Med. Chem. Lett**, v. 8. p. 3133 – 3136, 1998.

- [9] - Miranda, L. S. M., Marinho, B. G., Leitão, S. G., Matheus, M. E., Fernandes, P. D., Vasconcellos, M. L. A. A.; (+/-)-cis-(6-Ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid: a novel substance with antinociceptive properties. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 14, p. 1573 – 1575, 2004.
- [10] - Singh, P., Bhardwaj, A., Kaur, S., Kumar, S.; Design, synthesis and evaluation of tetrahydropyran based COX-1/-2 inhibitors. **Eur. J. Org. Chem**, v. 44, p. 1278 – 1287, 2009.
- [11] - Nitta, A., Fujii, H., Sakami, S., Nishimura, Y., Ohyama, T., Satoh, M., Nakaki, J., Satoh, S., Inada, C., Kozono, H., Kumagai, H., Shimamura, M., Fukazawa, T., Kawai, H.; (3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)-N-{4-[6-(2 methoxyethoxy)benzothiazol-2-yl]tetrahydropyran-4-yl}butanamide as a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** v. 18, p. 5435 – 5438, 2008.
- [12] – K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, Classics in Total Synthesis, **VCH**, Weinheim, 1996.
- [13] - Marinho, B. G.; Miranda, L. S. M.; Matheus, M.E.; Leitão, S. G.; Fernandes, P. D.; Gomes, N. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Antinociceptive action of (±)-cis-(6-Ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid in acute and inflammatory. **Eur. J. Pharmacol**, v. 550, p. 47-53, 2006;
- [14] – Kurti, L., Czakó, B. Strategic Application of named reactions in organic synthesis, **Elsevier academic press**, 2005.
- [15] – Prins, H. J.; **Chem. Weekblad**, v. 16, 1072, 1510 (C.A. 13, 3155) 1919.
- [16] – Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Chaya, D. N.; Narayana Kumar, G. G. K. S.; Aravind, S.; Kunwar, A. C.; Madavi, C.; **Tetrahedron Lett**, v. 49, 3330-3334, 2008.
- [17] – Rychnovsky, S. D.; Tadpetch, K.; Rhenium(VII) Catalysis of Prins Cyclization Reactions. **Org. Lett**, v. 10, 4839-4842, 2008.

- [18] – Pastor, I. M.; Yus, M.; The Prins reaction: advances and applications. **Curr. Org. Chem**, 11, 925, 2007.
- [19] – Vasconcellos, M. L. A. A.; Miranda, L. S. M.; A reação de ciclização de Prins: Uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos; **Quim. Nova**, v. 29, 834, 2006
- [20] - Hanschke, E.; Gendorf, O.; The reaction of allylcarbinol with aldehydes and ketones; **Chem. Ber**, v. 88, 1053, 1955.
- [21] - Stapp, R. P.; Reaction of alpha-olefins with paraformaldehyde and hydrogen halides. Novel tetrahydropyran synthesis; **J. Org. Chem**, 34, 479, 1969.
- [22] - Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P.; The Prins Reaction; **Synthesis**, v. 661, 1977.
- [23] - Mulzer, J., Meyer, F., Buschmann, J., Luger, P.; Asymmetric Synthesis of the C-26-C-32 Tetrahydropyran - Moiety of Swinholide A by hetero-Diels-Alder Reaction . **Tetrahedron Lett**, v. 36, n. 20, p. 3503 – 3506, 1995.
- [24] - Edmunds, A. J. F., Trueb, W.; A Simple Asymmetric Synthesis of Cis-2,6-Disubstituted Tetrahydropyran Acetic Acid Derivatives. **Tetrahedron Lett**, v. 38, n. 6, p. 1009 - 1012. 1997.
- [25] - Ichikawa, S., Shuto, S., Matsuda, A.; The First Synthesis of Herbicidin B. Stereoselective Construction of the Tricyclic Undecose Moiety by a Conformational Restriction Strategy Using Steric Repulsion between Adjacent Bulky Silyl Protecting Groups on a Pyranose Ring. **J. Am. Chem. Soc**, v. 121, p. 10270-10280, 1999.
- [26] - Bolitt, V., Mioskowski, C., Bhatt, R. K., Falck, J. R.; Synthesis of (S)-(+)-Mevalonolactone and Mevalonate Analogues. **J. Org. Chem**, 56, 4238, 1991.
- [27] - Gruttadauria, M., Aprile, C., Riela, S., Noto, R.; Synthesis of 2,4,6-trisubstituted tetrahydropyrans via 6-*exo* selenoetherification of unsaturated alcohols. **Tetrahedron Lett**, v. 42, p. 2213 – 2215. 2001.

- [28] - Mori, Y., Yaegashi, K., Furukawa, H.; Stereoselective Synthesis of the 6,7,6- and 6,7,7-Ring Systems of Polycyclic Ethers by *6-endo* Cyclization and Ring Expansion. **Tetrahedron**, v. 53, n. 38, 12917, 1997.
- [29] - Meijião, W., Long, T., Weixing, C., Jing, L.; One-pot tandem Barbier-Prins synthesis of tetrahydropyrans in aqueous media. **Sci. China, Ser. B**, v. 48, n. 1, p. 38 - 41. 2005.
- [30] - Arundale, E.; Mikeska, L. A.; The Olefin-Aldehyde Condensation.; The Prins Reaction.; **Chem. Rev**, v. 51, n. 505, 1952.
- [31] - Miranda, L. S. M.; Meireles B. A.; Costa, J. S.; Pereira, V. L. P.; Vasconcellos, M. L. A. A.; First Enantioselective Synthesis of (-)-(2S,6S)-(6-Ethyltetrahydropyran-2-yl)formic Acid.; **Synlett**, v. 869, 2005.
- [32] - Miranda, L. S. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Chemoselective RuO₄ Oxidation of Phenyl or p-Methoxyphenyl Groups to Carboxylic Acid Functions in the Presence of a Tetrahydropyran Ring.; **Synthesis**, v. 1767, 2004.
- [33] - Olier, C.; Gastaldi, S.; Gil, G.; Bertrand, M. P.; Protected propargylic acetals. Nicholas–Prins cyclization leading to functionalized 2-alkynyl-tetrahydropyrans. Intramolecular trapping by allenes.; **Tetrahedron Lett**, v. 48, n. 7801, 2007.
- [34] - Jaber, J. J.; Mitsui, K.; Rychnovsky, S. D.; Stereoselectivity and Regioselectivity in the Segment-Coupling Prins Cyclization.; **J. Org. Chem**, v. n. 66, p. 4679, 2001.
- [35] – (a) Nikolic, N. A.; Gonda, E.; Longford, C. P. D.; Lane, N. T.; Thompson, D. W.; Preparation of cyclic ethers via a transacetalization-cationic cyclization sequence.; **J. Org. Chem**, v. 54, p. 2748, 1989; (b) Bunnelle, W. H.; Seamon, D. W.; Mohler, D. L.; Ball, T. F.; Thompson, D. W.; The synthesis of 4-halotetrahydropyrans and 4-halo-5,6-dihydro-2H-pyrans via the lewis acid promoted cyclization of acetals of homoallylic and homopropargylic alcohols.; **Tetrahedron Lett**, 25, 2653, 1984.

[36] - (a) Lolkema, L. D.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N.; π -Cyclizations of α -methoxycarbonyl oxycarbenium ions; synthesis of oxacyclic carboxylic esters.; **Tetrahedron**, v. 50, p. 7115, 1994; (b) Lolkema, L. D.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Studies on the role of the 2-oxonia Cope rearrangement in π -cyclizations of α -methoxycarbonyl oxycarbenium ions.; **Tetrahedron**, v. 50, p. 7129, 1994.

[37] - Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oabley, M. T.; Aromatic 4-Tetrahydropyranyl and 4-Quinuclidinyl Cations. Linking Prins with Cope and Grob.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 124, p. 4960, 2002.

[38] - Jasti, R.; Vitale, J.; Rychnovsky, S. D.; Axial-Selective Prins Cyclizations by Solvolysis of α -Bromo Ethers.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 9904, 2004.

[39] - Jasti, R.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D.; Utilization of an Oxonia-Cope Rearrangement as a Mechanistic Probe for Prins Cyclizations.; **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 9939, 2005.

[40] - Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L.; Prins Cyclizations: Labeling Studies and Application to Natural Product Synthesis.; **Org. Lett.**, v. 4, p. 3407, 2002.

[41] - (a) Lolkema, L. D.; Hiemstra, H.; Semeyn, C.; Speckamp, W. N.; π -Cyclizations of α -methoxycarbonyl oxycarbenium ions; synthesis of oxacyclic carboxylic esters.; **Tetrahedron**, v. 50, 7115, 1994; (b) Lolkema, L. D.; Semeyn, C.; Ashek, L.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Studies on the role of the 2-oxonia Cope rearrangement in π -cyclizations of α -methoxycarbonyl oxycarbenium ions.; **Tetrahedron**, v. 50, 7129, 1994.

[42] - Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L.; Oxonia-Cope Rearrangement and Side-Chain Exchange in the Prins Cyclization.; **Org. Lett.**, v. 4, p. 577, 2002.

- [43] - Crosby, S. R.; Harding, J. R.; King, C. D.; Parker, G. D.; Willis, C. L.; Prins Cyclizations: Labeling Studies and Application to Natural Product Synthesis.; **Org. Lett**, v. 4, 3407, 2002.
- [44] - James, S. M.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D.; Synthesis of (–)-Centrolobine by Prins Cyclizations that Avoid Racemization.; **Org. Lett**, v. 4, 3919, 2002.
- [45] - Chan, K.-P.; Ling, Y. H.; Loh, T.-P.; Formal synthesis of (+)-SCH 351448: the Prins cyclization approach.; **Chem. Commun**, 939, 2007.
- [46] - De Albuquerque, I. L.; Galeffi, C.; Casinovi, C. G.; Martini-Mertolo, G. B.; **Gazz. Chim. Ital**, v. 95, 95, 1964.
- [47] - Craveiro, A. A.; Gotlieb, O. R.; Significance of piceatannol in the biosynthesis of centrolobine.; **An. Acad. Brasil. Cienc.**, 40, 39, 1968.
- [48] - James, S. M.; Jaber, J. J.; Vitale, J. P.; Rychnovsky, S. D.; Synthesis of (–)-Centrolobine by Prins Cyclizations that Avoid Racemization.; **Org. Lett**, v. 4, 3919, 2002.
- [49] - Nannei, R.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Bava, A.; Nasini, G.; Synthesis of (+)-Spirolaxine Methyl Ether.; **J. Org. Chem**, v. 71, 6277, 2006.
- [50] - Van Orden, L. J.; Patterson, B. D.; Rychnovsky, S. D.; Total Synthesis of Leucascandrolide A: A New Application of the Mukaiyama Aldol–Prins Reaction.; **J. Org. Chem**, v. 72, 5784, 2007.
- [51] – Fukuyama, T.; Schmid, G.; Akasaka, K.; Kishi, Y.; Synthetic studies on polyether antibiotics. Total synthesis of monensin. Stereocontrolled synthesis of the left half of monensin.; **J. Am. Chem. Soc**, v. 101, 259, 1979.
- [52] – Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Fehlhaber, H. W.; Jendralla, H.; Kessler, K.; Saric, R.; Schussler, H.; Teetz, V.; Weber, M.; Wess, G.;

Syntheses of 4(R)-silyloxy-6(S)-iodomethyl-tetrahydropyran-2-one and its enantiomer, building blocks for HMG-COA reductase inhibitors.; **Tetrahedron Lett**, v. 29, 2563, 1988.

[53] – Handbook of Pain Assessment. New York, **Guilford**, pp. 3-12, 1992.

[54] - EFIC Europe Federation of IASP Chapters, <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=EFIC>, acessado dia 02 de janeiro de 2013.

[55] - International Association for the Study of Pain, <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay>; acessado dia 02 de janeiro de 2013.

[56] - University of Kentucky Health Care website (<http://111.ukhealthcare.uky.edu/disease/spine/chostat.htm>); acessado dia 10 de janeiro de 2013.

[57] - H. Cohen.; E. R. Perl.; Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors.; **Journal of Neurophysiology**, v. 64, p. 457- 464, 1990.

[58] – Besson, J. M.; The neurobiology of pain.; **Lancet.**, 353, 1610–1615, 1999.

[59] - Woolf, C.J.; Mannion, R.J.; Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. **Lancet**, v. 353: p. 1959–1964, 1999.

[60] – Bernard, J. F.; Bester, H.; Besson, J. M.; Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain.; **Progress in Brain Research**, v. 107, p. 243-255, 1996.

[61] - Loeser, J. D.; Melzack, R.; Pain: An overview. **Lancet**, v. 353: p. 1607-1609, 1999.

- [62] - Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2003
<http://www.saerj.org.br/>; acessado dia 10 de janeiro de 2013.
- [63] – Ashburn, M. A.; Staats, P. S.; Management of chronic pain. **Lancet**, v. 353: p. 1865-1869, 1999.
- [64] - Carvalho, M. M. J.; Dor, um estudo multidisciplinar. São Paulo: **Summus Editorial**, p.17-19, 1999.
- [65] - Ashburn, M. A; Staats, P. S.; Management of chronic pain. **Lancet**, v. 353, p. 1865 -1869, 1999.
- [66] - Ferreira, S. H.; Entre a compreensão e a confusão: alodínia e hiperalgesia. Dor on line (www.dol.inf.br/HTML), 2002.
- [67] – Filho, F. A.; Tarantino, M.; As armadilhas dos analgésicos. Medicina & Bem-Estar. 2011, 2194;
www.istoe.com.br/reportagens/179642_AS+ARMADILHAS+DOS+ANALGESICOS?path=&actualArea=internalPage; acessado dia 26 de dezembro de 2013.
- [68] - [http://www.fernandaalbuquerque.com.br/tag/analgesicos-a-base-de_dipirona](http://www.fernandaalbuquerque.com.br/tag/analgesicos-a-base-de-dipirona), site acessado dia 07 de dezembro de 2013.
- [69] - Dray, A.; Urban, L.; Dickenson, A.; **Trends Biochem. Sci**, v.15, p. 190-197, 1994.
- [70] - Craig, Charles R.; Stitzel, Robert E.; Farmacologia moderna com aplicações clínicas. 6ª. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2005.
- [71] - Howland, R. D.; Mycek, M. J.: Farmacologia Ilustrada. 3ª Ed. Porto Alegre: **Artmed**. 2007.
- [72] - Silva, P.; Farmacologia. 7ª. edição. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2006.

[73] - Wannmacher, L.; Bredemeier, M.; Antiinflamatórios não-esteróides: uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. In: Uso racional de 14 medicamentos: temas selecionados. Projeto de Medicamentos e tecnologias da Organização Pan-Americana de da Saúde/ Organização Mundial da Saúde. Brasília, v. 1, n. 2, p. 1-6, jan. 2004. Disponível em: <.> Acesso em: 12 de jun. 2009.

[74] - Fernandez, A. G.; Salcedo, C.; Palacios, J. M.; Aspirin, salicylate and gastrointestinal injury. **Nature Medicine**, v.1, p. 602-603, 1995.

[75] – Butler, S. F.; Budman, S. H.; Fernandez, K.; Jamison, R. N.; Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. **Pain**, v. 112, p. 65–75, 2004.

[76] – Vane, J. R.; Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs; **Nature: New Biology**, v. 231, n. 25, p. 232–235, 1971.

[77] – Aguirre-Bañuelos, P.; Granados-Soto, V.; Evidence for a peripheral mechanism of action for the potentiation of the antinociceptive effect of morphine by dipyrone.; **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v. 42 p. 70 – 85, 1999.

[78] – Cowan, D. T.; Allan, L.; Griffiths, P.; A pilot study into the problematic use of opioid analgesics in chronic non-cancer pain patients; **Int. J. Nurs. Stud**, v. 39, p. 59–69, 2002.

[79] - Gilson A.M.; Ryan, K. M, Joranson, D. E.; Dahl, J. L.; A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. **J Pain Symptom Manage**, v.28 p. 176–188, 2004.

[80] – Yunes, R. A.; Naturally occurring antinociceptive substances from plants; **Phytother. Res.**, v. 14 n. 6, p. 401–418, 2000.

[81] - Santos T. C.; Delle Monache Leitão, S. G. F. 22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products; Setembro São Carlos: Brazil, 2000.

- [82] – Eddy, N. B.; Leimbach, D.; Synthetic analgesics. II. Dithienylbutenyl- and dithienylbutylamines, **J. Pharmacol Exp Ther**, v. 107 p. 385–393, 1953.
- [83] – Marinho, B. G.; Miranda, L. S. M.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Matheus, M. E.; Pereira, V. L. P.; Fernandes, P. D., Antinociceptive activity of (-)-(2S,6S)-(6-ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid on acute pain in mice. **Behav. Pharmacol.**, v. 22, p. 564 – 572, 2011.
- [84] - Viegas-Junior C. Danuello A.; Bolzani, V. S.; Barreiro, E. J.; Fraga C. A. M.; Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes, **Curr. Med. Chem**, v. 14, p. 1829-1852, 2007.
- [85] – Barreiro, E. J; Fraga, C. A. M.; Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos – 2ª Ed. Porto Alegre: **Artmed**, p. 343-344, 2008.
- [86] – Bourguignon, J. J.; Identical and nonidentical twin drugs. In: Wermuth, C. G.; editor. The practice of medicinal chemistry. Londres: Academic. cap.15, p. 256-293, 1996.
- [87] – Pavelka, A.; Susta, A.; Vojtisek, O.; Bremova, A.; Tri Klinicke Pokusys Benorylatem- Esterem Kyseliny Acetylsalicylove a Paracetamolu: Three clinical tests with benorilate (paracetamol acetylsalicylate). **Fysiatricky a Revmatologicky Vestnik**, v. 51, n. 6, p. 321-328, 1973.
- [88] - Yadav, M. R.; Nimekar, D. M.; Ananthakrishnan, A.; Brahmakshatriya, P. S.; Shirude, S. T.; Giridhar, R.; Parmar, A.; Balaraman, R.; Synthesis of new chemical entities from paracetamol and NSAIDs with improved pharmacodynamic profile, **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, p. 8701-8706, 2006.
- [89] – Coelho, A. L.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Simas, A. B. C.; Rabi, J. A.; Costa, P. R. R.; A convenient synthesis of (±)-4-prenylpterocarpin. **Synthesis-Stuttgart**, p. 914-916, 1992.

- [90] - Cabral, L. M.; Costa, P. R. R.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Barreiro, E. J.; Castro, R. N.; Asymmetric Friedel - Crafts Reaction: An Application to the Synthesis of an Etodolac Analogue.; **Synth. Commun.**, v. 26, p. 3671 – 3676, 1996.
- [91] - Filho, H. C. A.; Filho, U. F. L.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Costa, P. R. R.; Enantioselective synthesis of (R)-(+)- β -piperonyl- γ -butirolactone. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 5, p. 1219 – 1220, 1994.
- [92] - Junior, C. G. L.; Assis, P. A. C.; Silva, F. P. L., Sousa, S. C. O., Andrade, N. G.; Barbosa, T. P.; Nerís, P. L. N.; Segundo, L. V. G.; Anjos, I. C.; Carvalho, G. A. U.; Rocha, G. B.; Oliveira, M. R.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Efficient synthesis of 16 aromatic Morita "Baylis " Hillman adducts: Biological evaluation on Leishmania amazonensis and Leishmania chagasi. **Bioorg. Chem.** v. 38, p. 279 – 284, 2010.
- [93] - Barbosa, T. C.; Junior, C. G. L.; Silva, F. P. L.; Lopes, H. M.; Figueiredo L.R.F.; Souza, S. C. O.; Batista, G. N.; Silva, T. G.; Silva, T. M.; Oliveira, M. R.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Improved Synthesis of seven aromatic Baylis-Hillman adducts (BHA): evaluation against Artemia salina Leach. and Leishmania chagasi.; **Eur. J. Med. Chem.** v. 44, p. 1726 – 1730, 2009.
- [94] – Vasconcellos, M. L. A. A.; Desmaële, D.; Costa, P. R. R.; d'Angelo, J.; Trans-2-arylcyclohexanols: use as auxiliaries in the Mukaiyama aldol-type condensation between silyl enol esters and aldehydes. **Tetrahedron Lett.**, v. 33, p. 4921 - 4922, 1992.
- [95] Filho, E. B. A.; Ventura, E.; Monte, S. A.; Oliveira, B. G.; Junior, C. G. L.; Rocha, G. B.; Vasconcellos, M. L. A. A.; **Chem. Phys. Lett.**, v. 449, p. 336 – 340, 2007.
- [96] - Sevigny, M. B.; Graham, K.; Ponce, E.; Louie, M. C.; Mitchell, K.; Glycosylation of human cyclooxygenase-2 (COX-2) decreases the efficacy of certain COX-2 inhibitors.; **Pharmacol. Res.**, v. 65 n. 4, p. 445 – 450, 2012.
- [97] - Abdel-Aziz, A. A. M.; El-Azab, A. S.; El-Subbagh, H I.; Al-Obaid, A M.; Alanazi, A. M.; Al-Omar, M. A.; Design, synthesis, single-crystal and preliminary antitumor

activity of novel arenesulfonylimidazolidin-2-ones.; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 22, n. 5, p. 2008 - 2014, 2012.

[98] – Chang, S.; Zhang, L.; Xu, S.; Luo, J.; Lu, X.; Zhang, Z.; Xu, T.; Liu, Y.; Tu, Z.; Xu, Y.; Ren, X.; Geng, M.; Ding, J.; Pei, D.; Ding, K.; Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Conformationally Constrained Inhibitors Targeting Epidermal Growth Factor Receptor Threonine⁷⁹⁰ → Methionine⁷⁹⁰ Mutant.; **J. Med. Chem.**, v. 55 p. 2711 - 2723, 2012.

[99] – Forge, D.; Cappoen, D.; Lauren, J.; Stanicki, D.; Mayence, A.; Huang, T . L.; Verschaeve, L.; Huygen, K.; Vanden Eynde, J. J.; 1,4–Diaryl piperazines and analogs as anti-tubercular agents: Synthesis and biological evaluation Original Research Article.; **Eur. J. Med. Chem.**, v. 49, p. 95 - 101, 2012.

[100] - <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>, site acessado no dia 11 de maio de 2012.

[101] - <http://www.molinspiration.com/papers/index.html>, site acessado no dia 11 de maio de 2012.

[102] - Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.; **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 23, p. 3 - 25, 1997.

[103] - Painter, G.R.; Liotta, D.C.; Almond, M.R.; Cleary, D.G.; Soria, J.D.; Sznaidman, M. Method of Manufacture of 1,3-Oxathiolane Nucleosides.; **US Patent 6215004**, April 10, 2001.

[104] - Hopkins, M.H.; Overman, L.E.; Rishton, G.M.; Stereocontrolled preparation of tetrahydrofurans from acid-promoted rearrangements of allylic acetals. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 113, n. 14, p. 5354 – 5365, 1991.

[105] - Hambeck, R.; Just, G.; A short synthesis of (+)-oxetanocin. **Tetrahedron Lett.**, v. 31, n. 38, p. 5445 – 5448, 1990.

[106] - Rodrigruez, A.D.; Shi, J.G.; Shi, Y.P.; Isolation, structural charactrization, and synthesis of naturally occurring bisfuranopseudopterane ether: biskallolide A. Evidence for a carbocation intermediate during the facile conversion of kallolide A and isokallolide A into various **solvolysis products**, v. 65, n. 10, p. 3192 – 3199, 2000.

[107] - Grese, T.A.; Hutchinson, K.D.; Overman, L.E. General approach to halogenated tetrahydrofuran natural products from red algae of the genus Laurencia. Total synthesis of (+)-kumausallene and (+)-1-epi-kumausallene.; **J. Org. Chem.**, v. 58, n. 9, p. 2468 – 2477, 1993.

[108] – Batovska, D. I.; Tsubota, S.; Kato, Y.; Asano, Y.; Ubukata, M.; Lipase-mediated desymmetrization of glycerol with aromatic and aliphatic anhydrides; **Tetrahedron Asymmetry**, v. 15, p. 3551 - 3559, 2004.

[109] - Sousa, S. C. O.; Lima, J. C. G.; Silva, F. P. L.; Andrade, N. G.; Barbosa T. C.; Vasconcellos, M. L. A. A.; Microwave-promoted morita-baylis-hillman reactions: efficient synthesis of new monoacylglycerols (MAGs) as potential anti-parasitic compounds. **JBCS**, v. 22, p. 1634 - 1643, 2011.

[110] - Corey, E. J.; Schmidt, G.; Useful procedures for the oxidation of alcohols involving pyridinium dichromate in aprotic media.; **Tetrahedron Lett.**, v. 5; p. 399 – 402, 1979.

[111] – Du, J.; Watanabe, K. A.; Facile Preparation of a – Acyloxyacetaldehyde, a Versatile Intermediate in the Synthesis of Antiviral Nucleosides.; **Synth. Commun.**, v. 34, p. 1925 – 1930, 2004.

[112] - Popp, A.; Gilch, A.; Mersier, A.-L.; Petersen, H.; Rockinger-Mechlem, J. Stohrer, J.; Enzymatic Kinetic Resolution of 1,3-Dioxolan-4-one and 1,3-Oxathiolan-5-one Derivatives: Synthesis of the Key Intermediate in the Industrial Synthesis of the Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor AMDOXOVIR. **Adv. Synth. Catal.**, v. 346, p. 682 – 690, 2004.

[113] – McCluskey, A.; Water promoted organic chemistry. The allylation of carbonyl (and acetal) compounds by tetraallylstannane.; **Green Chem.**, v. 1, p. 167 - 168, 1999.

[114] - Li, C. J.; Aqueous Barbier-Grignard type reaction: Scope, mechanism, and synthetic applications.; **Tetrahedron**, v. 52, p. 5643 - 5668, 1996.

[115] – Houllémare, D.; Outurquin, F.; Paulmier, C.; Synthesis of homoallylic (but-3-enylic) alcohols from aldehydes with allylic chlorides, tin(II) chloride and potassium iodide in water.; **J. Chem. Soc., Perkin Trans.**; v. 1, p. 1629 – 1631, 1997.

[116] - Pansare, S. V.; Bhattacharyya, A.; Enantioselective synthesis of pantolactone analogues from an ephedrine-derived morpholine-dione.; **Tetrahedron**, v. 59, p. 3275 - 3282, 2003.

[117] – Yang, X. F.; Mague, J. T.; Li, C. J.; Diastereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyrans and Thiacyclohexanes via Indium Trichloride Mediated Cyclizations¹.; **J. Org. Chem.**, v. 66, p. 739 – 747, 2001.

[118] - Costa, P. R. R.; Pilli, R.A.; Pinheiro, S.; Vasconcellos, M. L. A. A., Substâncias Carboniladas e Derivados, Porto Alegre: **Bookman**, p. 155-160, 2003.

[119] – Svetlakov, K. S.; Nikitin, V. G.; Nikolaeva, E. A.; Oxidation with Nitric Acid of Aliphatic Alcohols and Diols to Carboxylic Acids.; **Russian J. Org. Chem.**, v. 43; p. 773 – 774, 2007.

[120] - Freeman, F.; "Chromic Acid" Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, **John Wiley & Sons**, 2001.

[121] - Gené, R. M.; Segura, Laura.; Adzet, T.; Marin, E.; Iglesias, J.; Heterotheca inuloides: Anti-inflammatory and analgesic effect.; **Journal of Ethnopharmacology**, v. 60, n. 2, p. 157 - 162, 1998.

[122] - Srinivasan, K.; Muruganandan, S.; Lal, J.; Chandra, S.; Tandan, S. K.; Raviprakash, V.; Antinociceptive and antipyretic activities of *Pongamia pinnata* leaves.; **Phytother. Res.**, v. 17, p. 259 – 264, 2003.

[123] - Ramabadran, K.; Bansinath, M.; Turndorf, H.; Puig, M. M.; Tail immersion test for the evaluation of a nociceptive reaction in mice: Methodological considerations.; **J Pharmacol. Methods.**, v. 21; p. 21 – 31, 1989.

[124] - Abdellatif, K. R. A.; Chowdhury, M. A.; Dipankar, Y. D.; Yu, G.; Velázquez, C. A.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E.; Dinitroglyceryl and diazen-1-ium-1,2-diolated nitric oxide donor ester prodrugs of aspirin, indomethacin and ibuprofen: Synthesis, biological evaluation and nitric oxide release studies.; **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 19, n. 11, p. 3014 - 3018, 2009.

[125] - Abdellatif, K. R. A.; Chowdhury, M. A.; Dong, Y.; Das, D.; Yu, G.; Velázquez, C.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E.; Diazen-1-ium-1,2-diolated nitric oxide donor ester prodrugs of 5-(4-carboxymethylphenyl)-1-(4-methanesulfonylphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole and its aminosulfonyl analog: Synthesis, biological evaluation and nitric oxide release studies.; **Bioorg. Med. Chem.**, v. 17, n. 14, p. 5182 - 5188, 2009.

[126] – Walsha, J. J.; Coughlana, D.; Heneghana, N.; Gaynora, C.; Bellb, A.; A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity.; **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 17, p. 3599 – 3602, 2007.

[127] - Burkhardt, E. R.; Matos, K.; Boron Reagents in Process Chemistry: Excellent Tools for Selective Reductions.; **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2617 – 2650, 2006.

[128] - Donners, M. P. J.; Hersmis M. C.; Custers, J. P. A.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.; **Org. Process. Res. Dev.**, v. 6, p. 606 – 610, 2002.

[129] – Kazemi, F.; Massahb, A. R.; Javaherian, M.; Chemosselective and scalable preparation of alkyl tosylates under solvent – free conditions.; **Tetrahedron.**, v. 63, p. 5083 – 5087, 2007.

[130] - M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian 09, Revision A.1, Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2009.

[131] - GaussView, Version 5, Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. Semichem Inc., **Shawnee Mission KS**, 2009.

[132] – Miller, J. R.; GraphPad Prism Version 4.0 Step-by-Step Examples, **GraphPad Software Inc.**, San Diego CA, 2003.

[133] - Koster, R.; Anderson. M.; Beer, E. J.; Acetic acid for analgesic screening. **Federation Proceedings**, v. 18, p. 412, 1959.

[134] - Robles, L. I.; Barrios, M.; Del Pozo, E.; Dordal, A.; Baeyens, J.; Effects of K⁺ channel blockers and openers on antinociception induced by agonists of 5-HT_{1A} receptors. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 295, p. 181 – 188, 1996.

[135] - Jones, B. J.; Roberts, D. J.; The quantitative measurement of motor incoordination in naive mice using an accelerating rotarod.; **J Pharm Pharmacol.**, v. 20, n.4, p. 302 – 304, 1968.

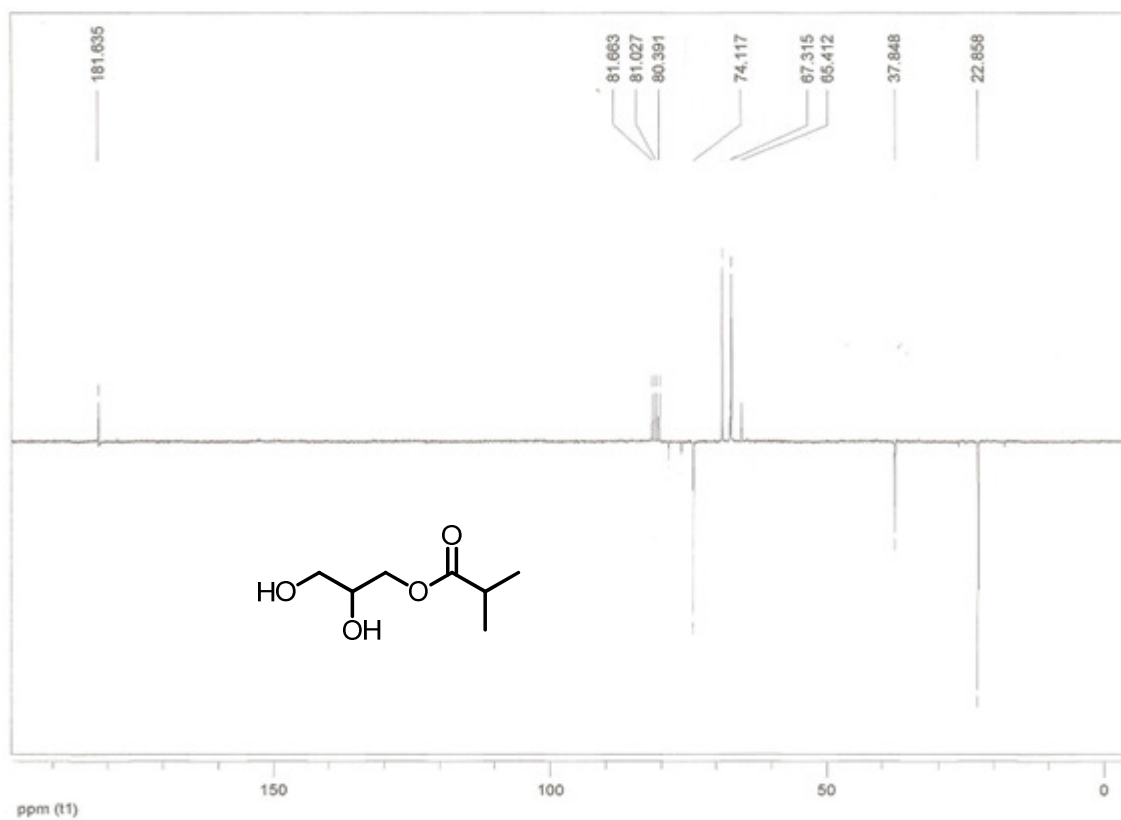
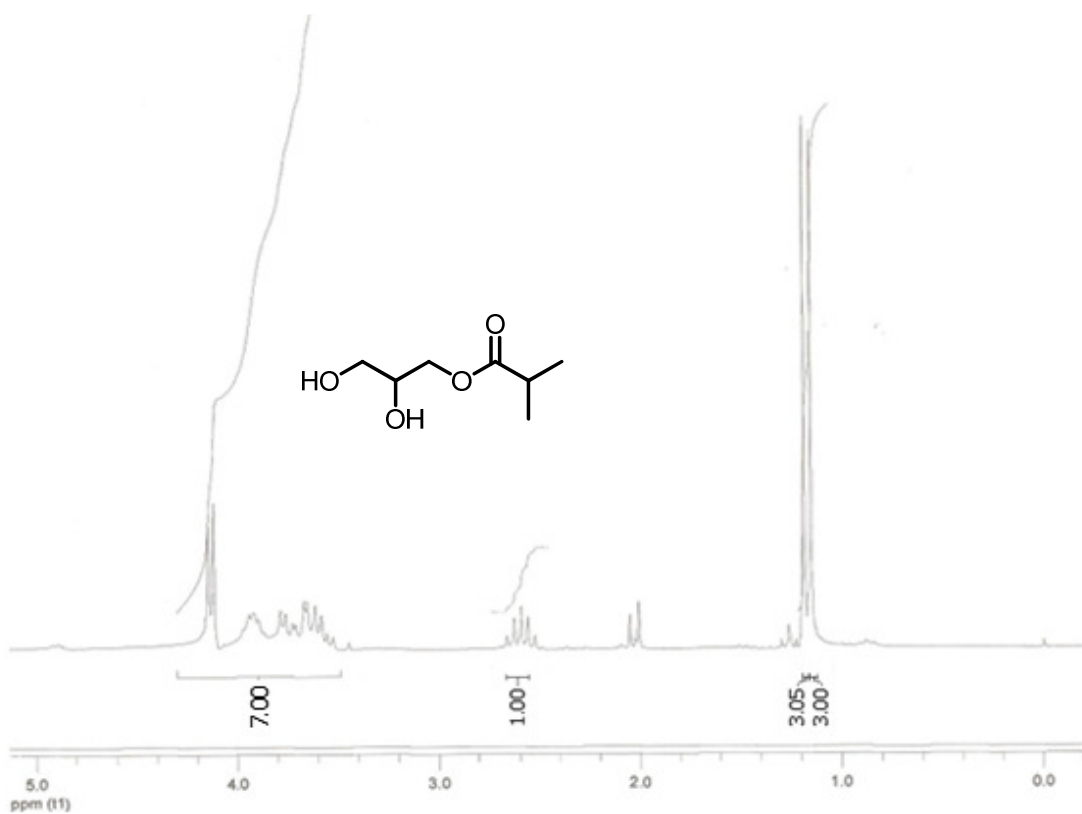
[136] - Barros, H. M.; Tannhauser, M. A.; Tannhauser, S. L.; Tannhauser, M.; Enhanced detection of hyperactivity after drug withdrawal with a simple modification

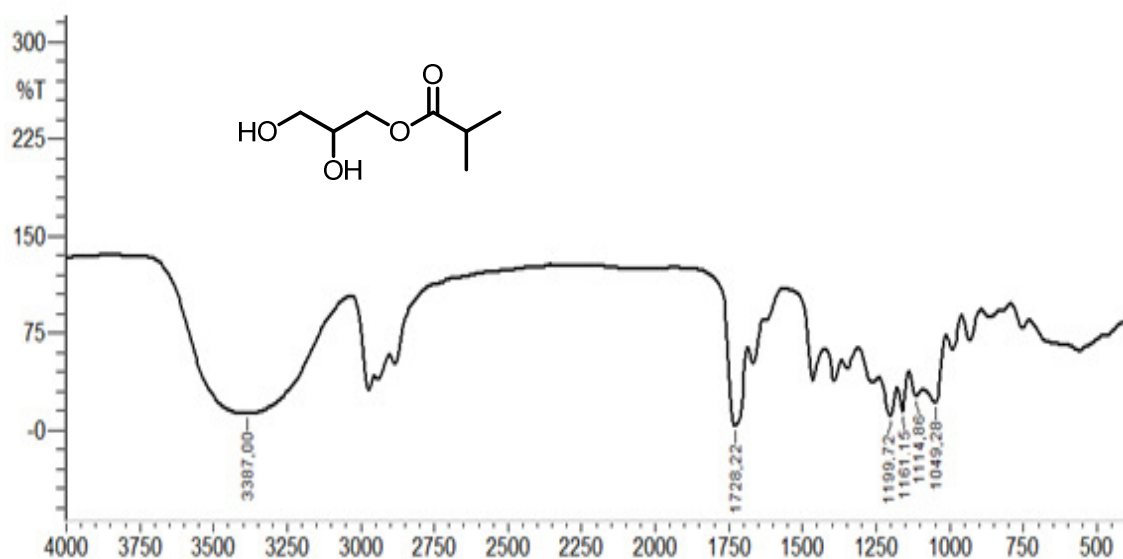
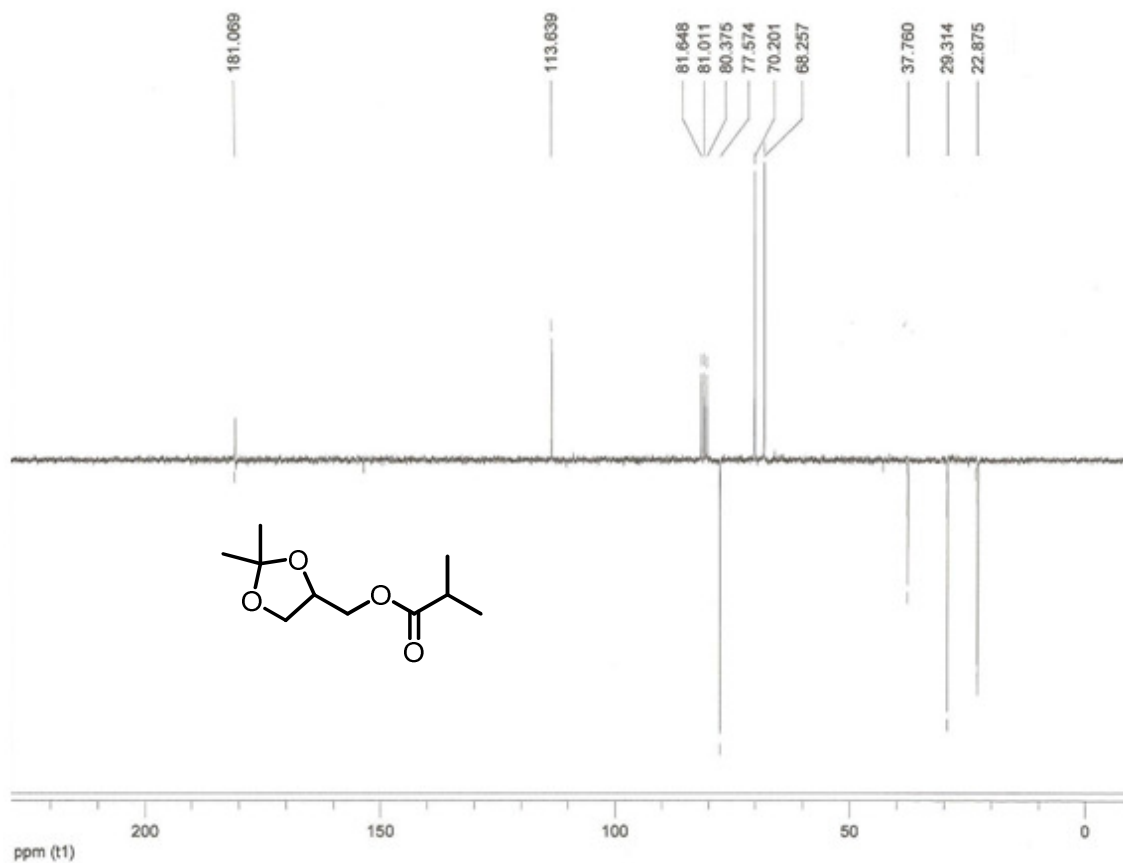
of the open-field apparatus.; **J. Pharmacol. Methods.**, v. 26, n. 4, p. 269 – 275, 1991.

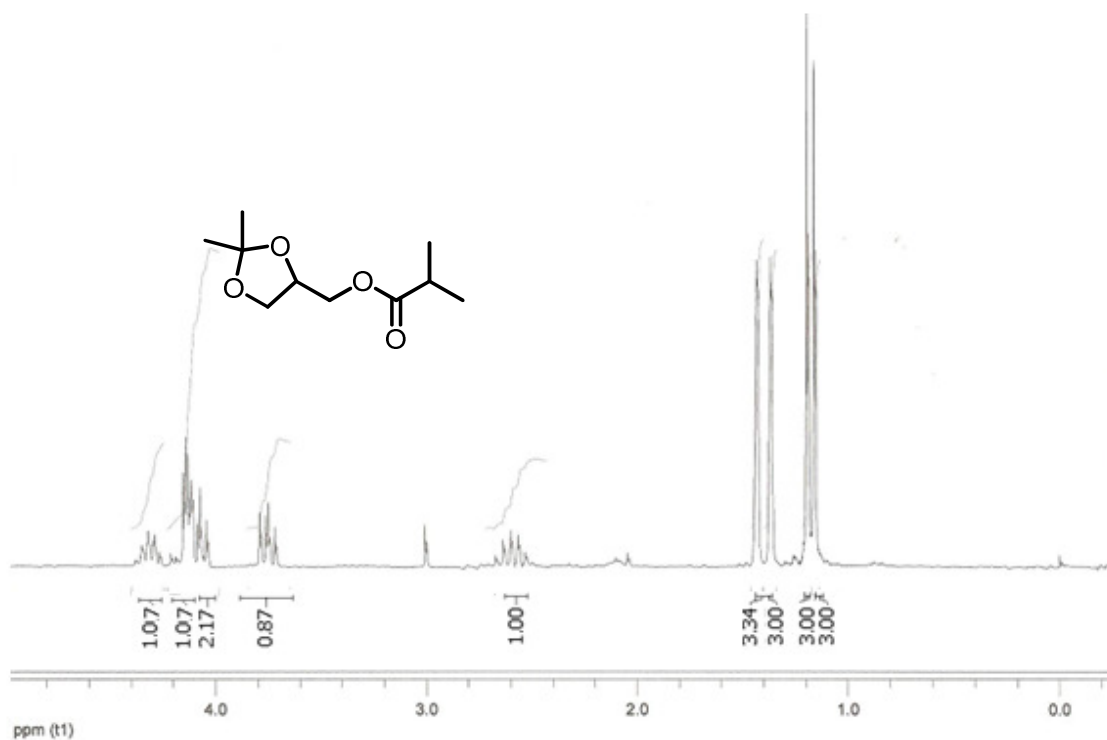
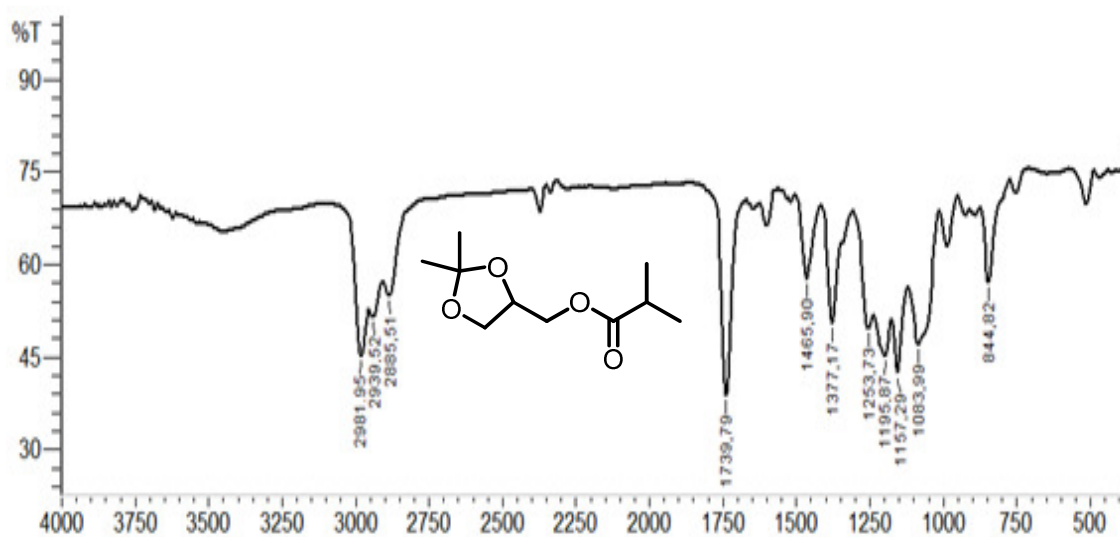
[137] - (World Health Organization (WHO) General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine, Switzerland. 2000)

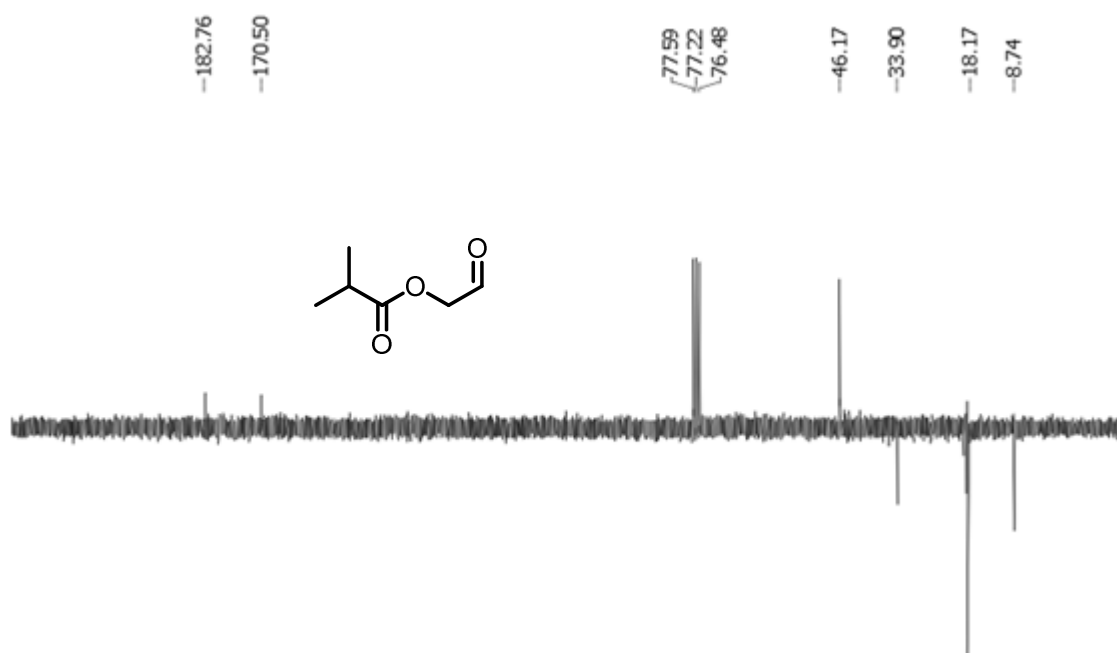
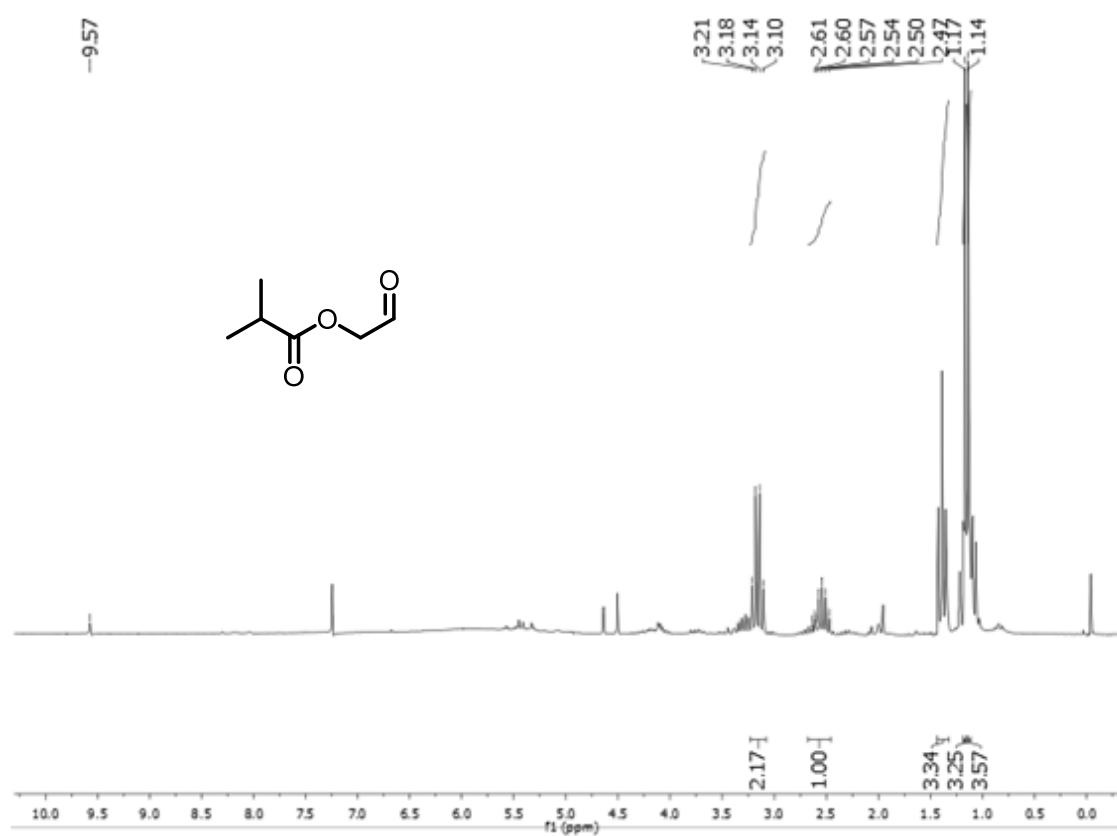
[138] - The Organization of Economic Co-operation and Development (OECD), The OECD Guideline for Testing of Chemical: 420 Acute Oral Toxicity, OECD, France, 2001.

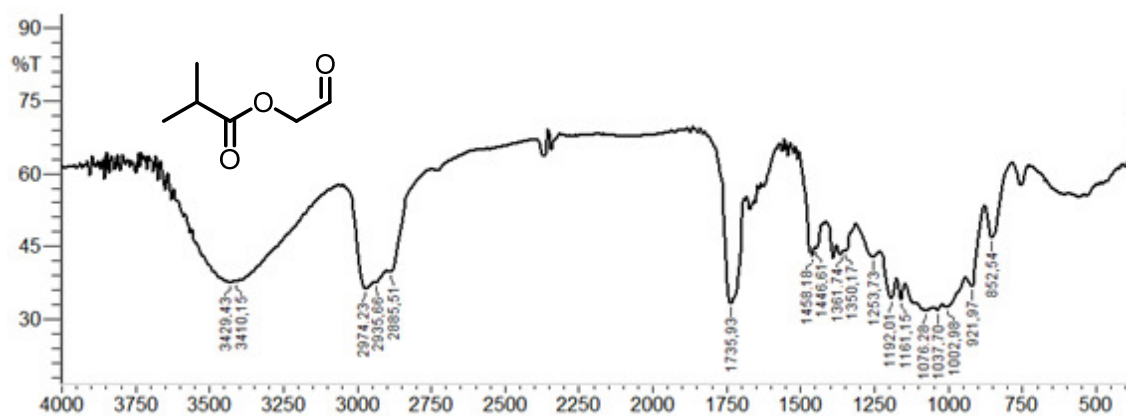
Espectros

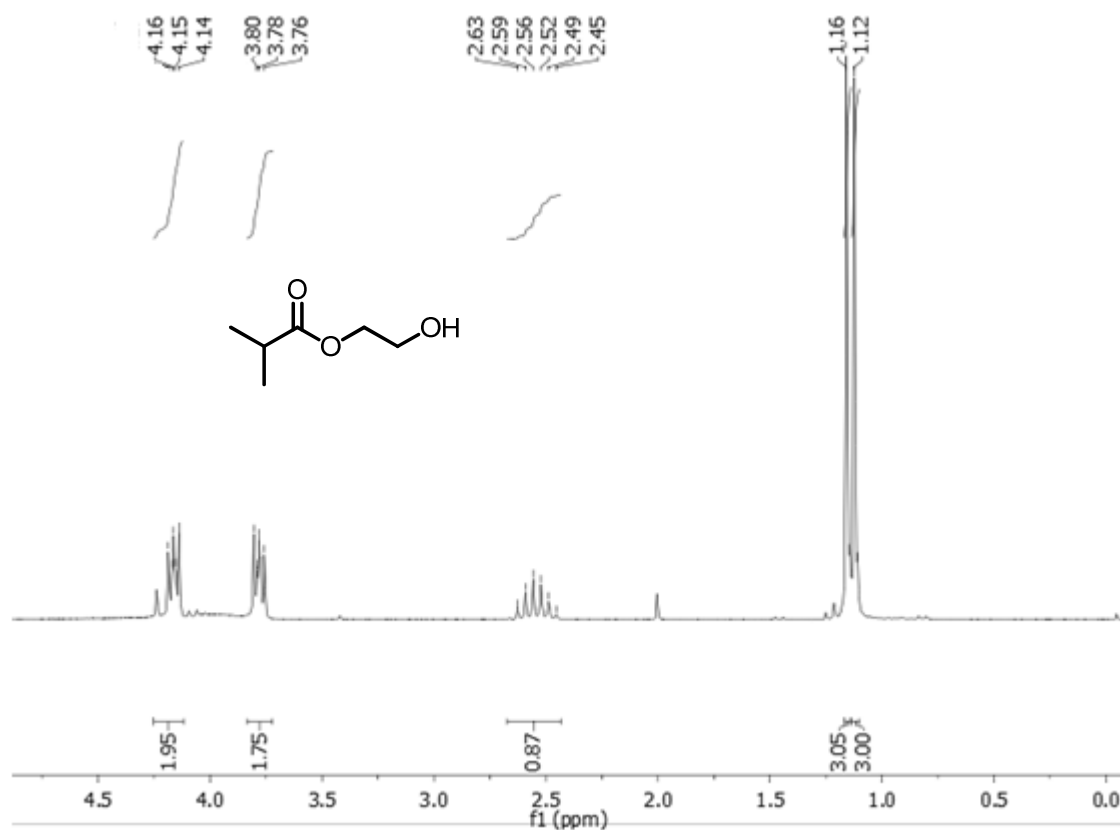
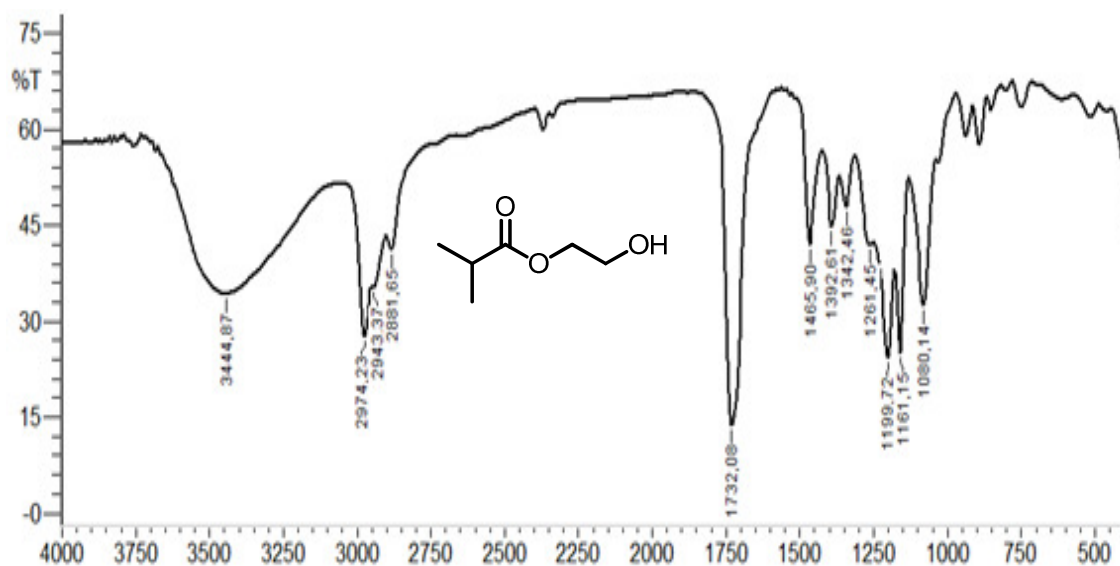
ESPECTROS**Espectro 1** Espectro ^{13}C do diol **57****Espectro 2** Espectro ^1H do diol **57**

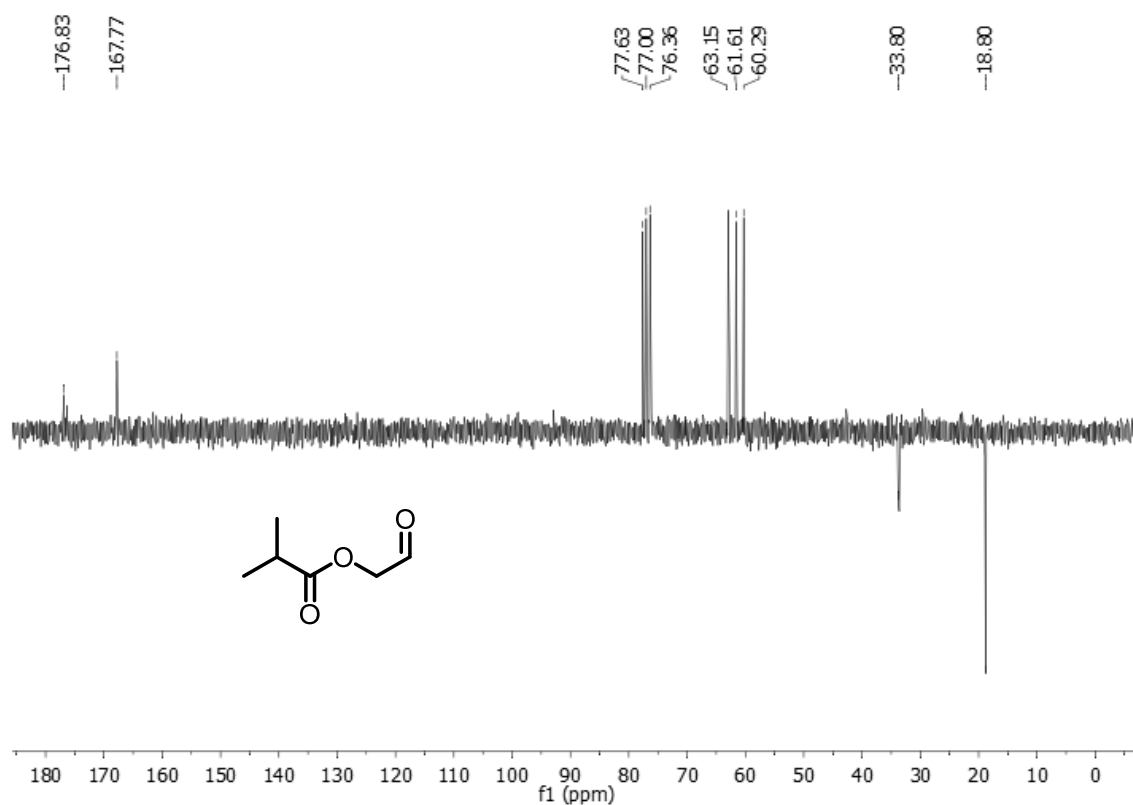
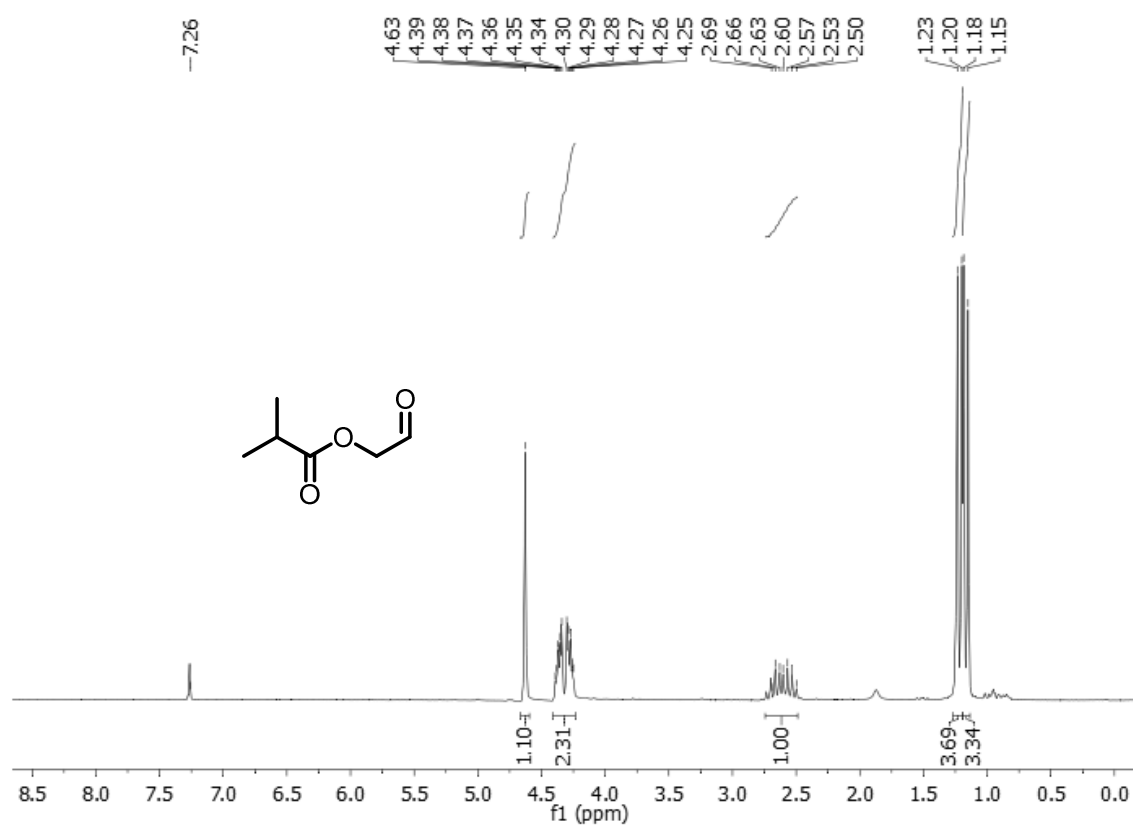
Espectro 3 Espectro IV do diol **57**

Espectro 4 Espectro ^{13}C da reação do solquetol com anidrido produzindo **60**


Espectro 5 Espectro ^1H da reação do solquetol com anidrido produzindo **60****Espectro 6** Espectro IV da reação do solquetol com anidrido produzindo **60**

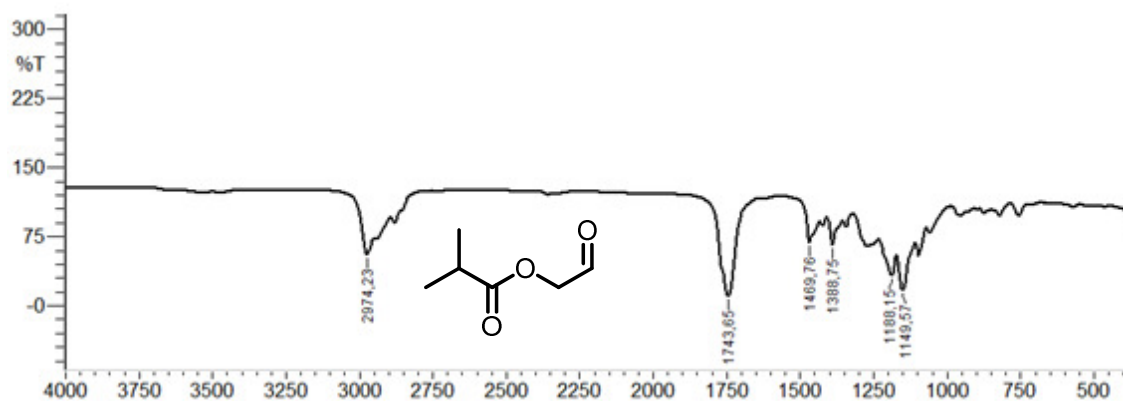
Espectro 7 Espectro ^{13}C do aldeído **58** a partir do diol **57****Espectro 8** Espectro ^1H do aldeído **58** a partir do diol **57**

Espectro 9 Espectro de IV do aldeído **58** a partir do diol **57****Espectro 10** Espectro ^{13}C da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo **62**

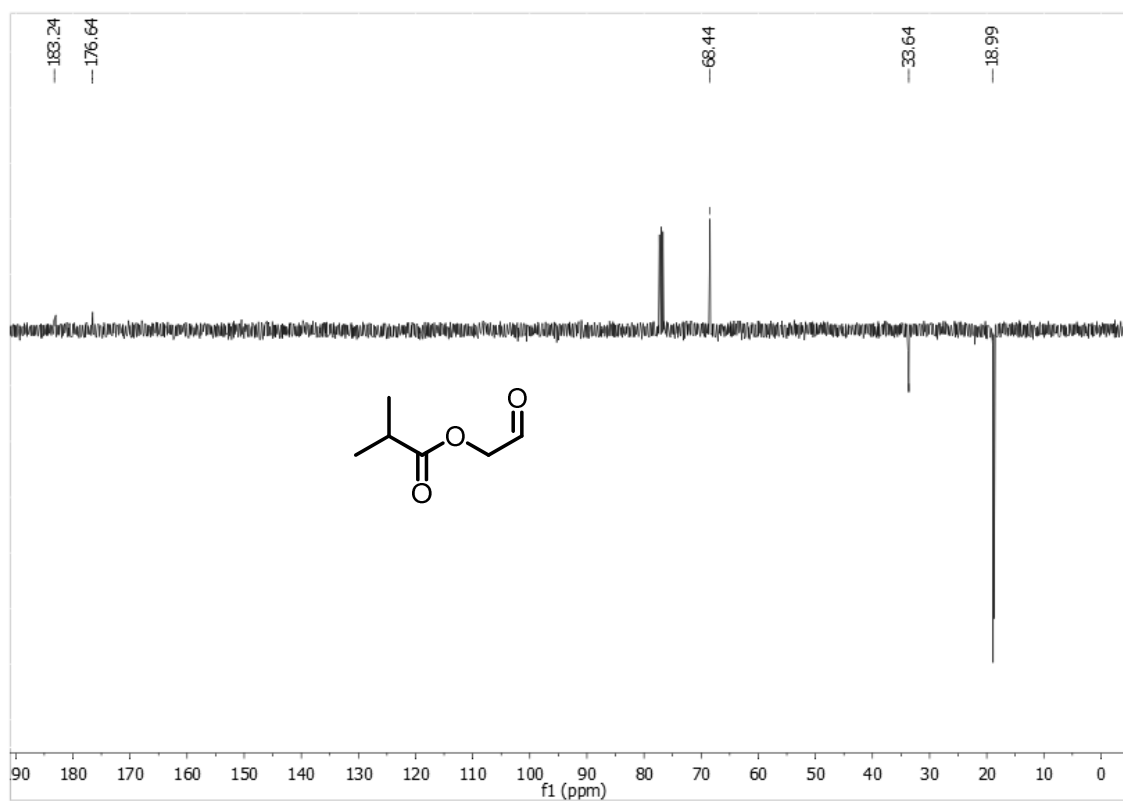
Espectro 11 Espectro ^{13}C da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo **62****Espectro 12** Espectro IV da reação do etilenoglicol com anidrido produzindo **62**

Espectro 13 Espectro de ^{13}C do aldeído **58** a partir da oxidação do álcool **62** com PCC**Espectro 14** Espectro de ^1H do aldeído **58** a partir da oxidação do álcool **62** com PCC

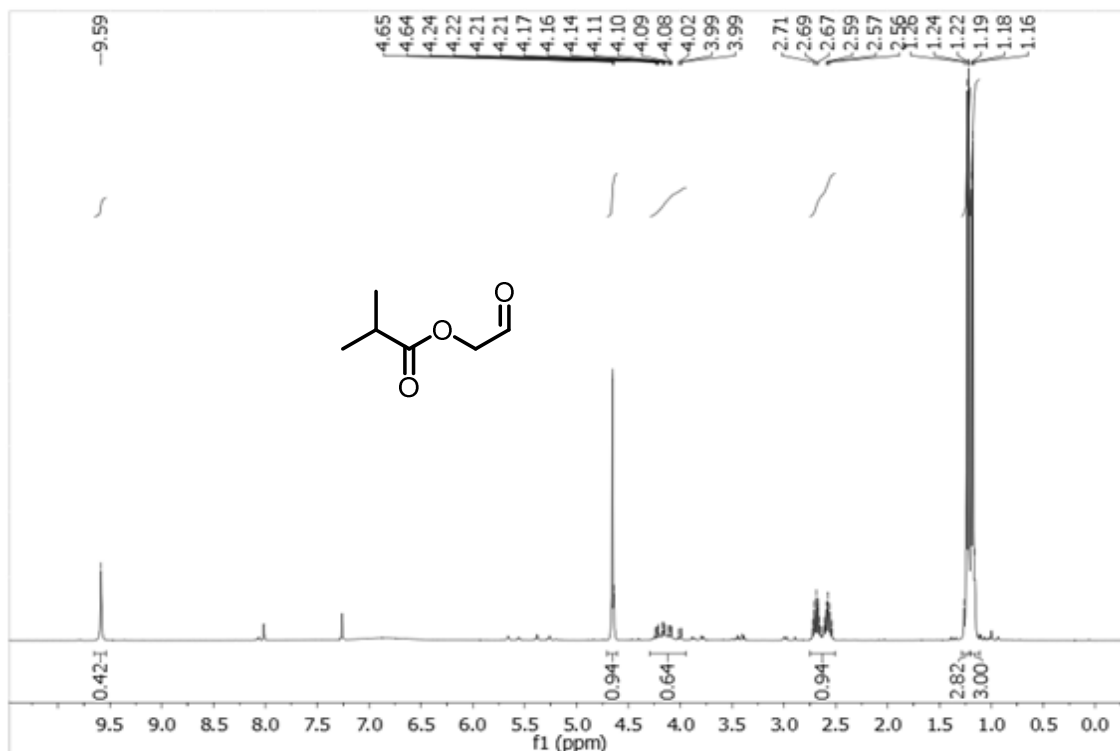
Espectro 15 Espectro de IV do aldeído **58** a partir da oxidação do álcool **62** com PCC



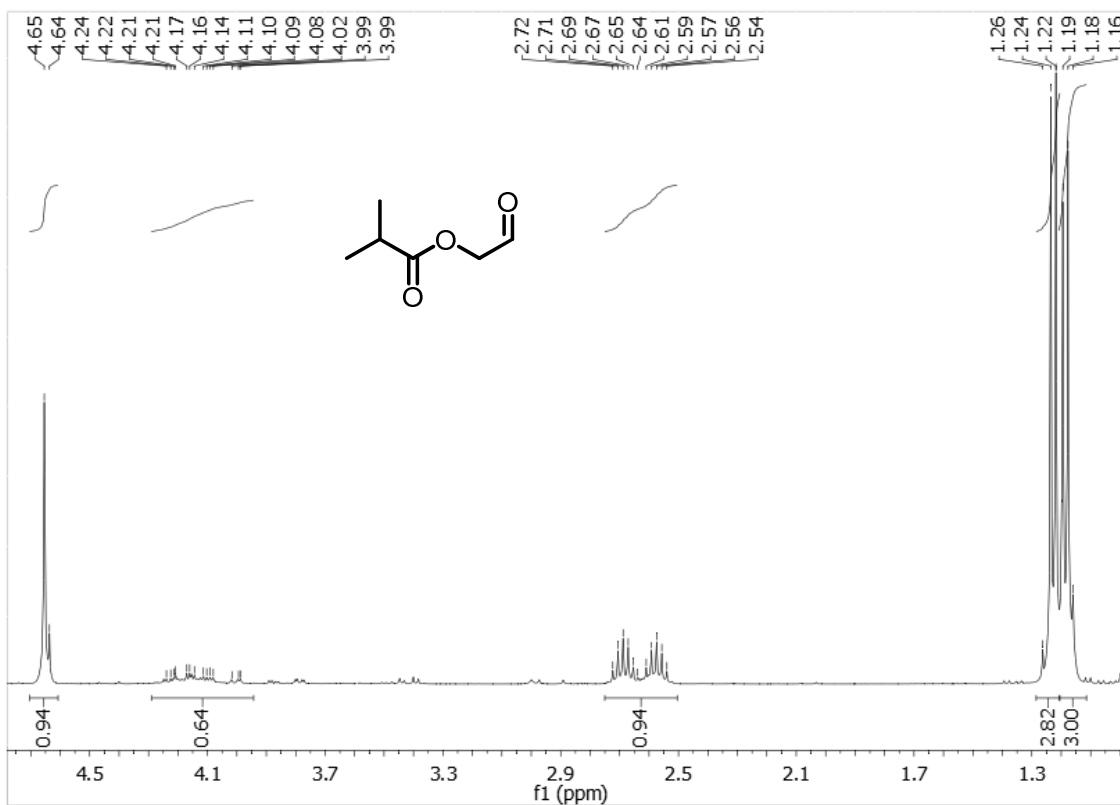
Espectro 16 Espectro de RMN ^{13}C do 2-oxoetil-isobutirato **58** a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal **63**



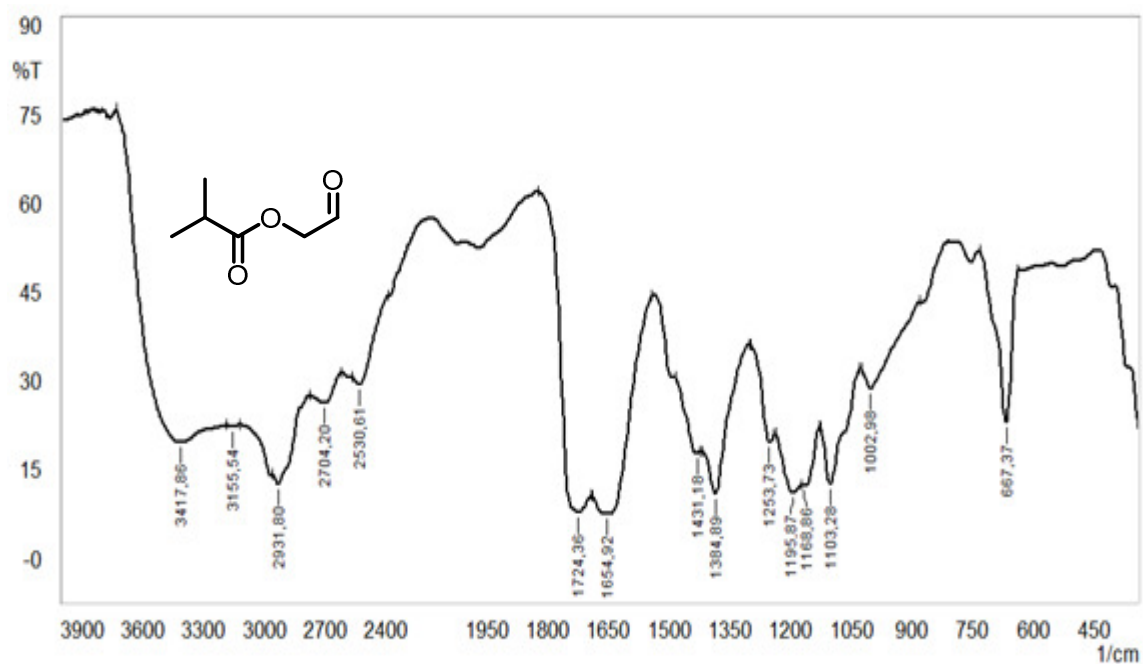
Espectro 17 Espectro de RMN ^1H do 2-oxoetil-isobutirato **58** a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal **63**



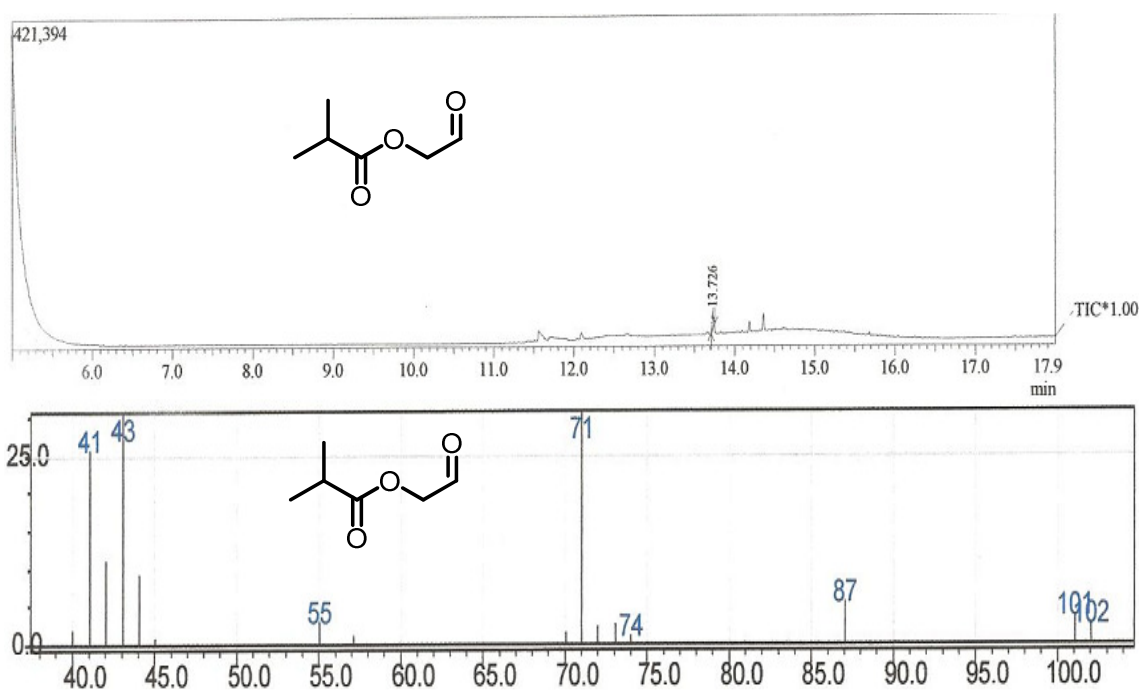
Espectro 18 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-oxoetil-isobutirato **58** a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal **63**, na região de 1,2 – 4,7 ppm

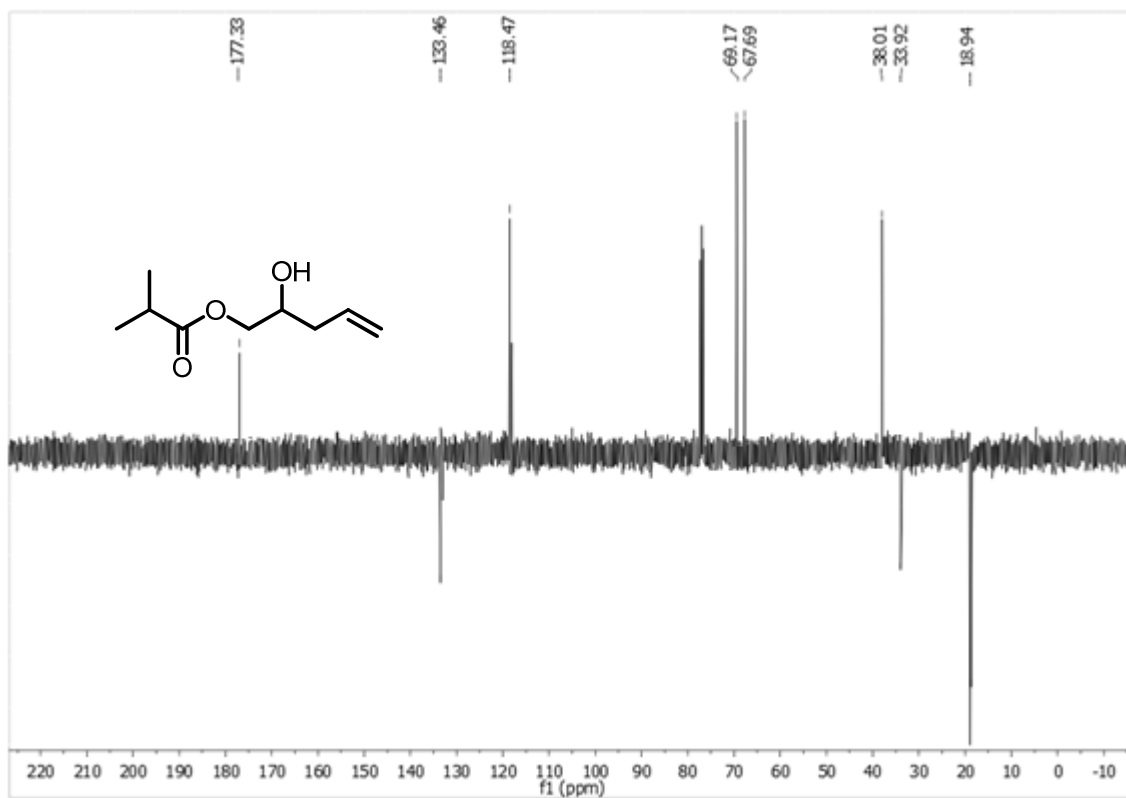
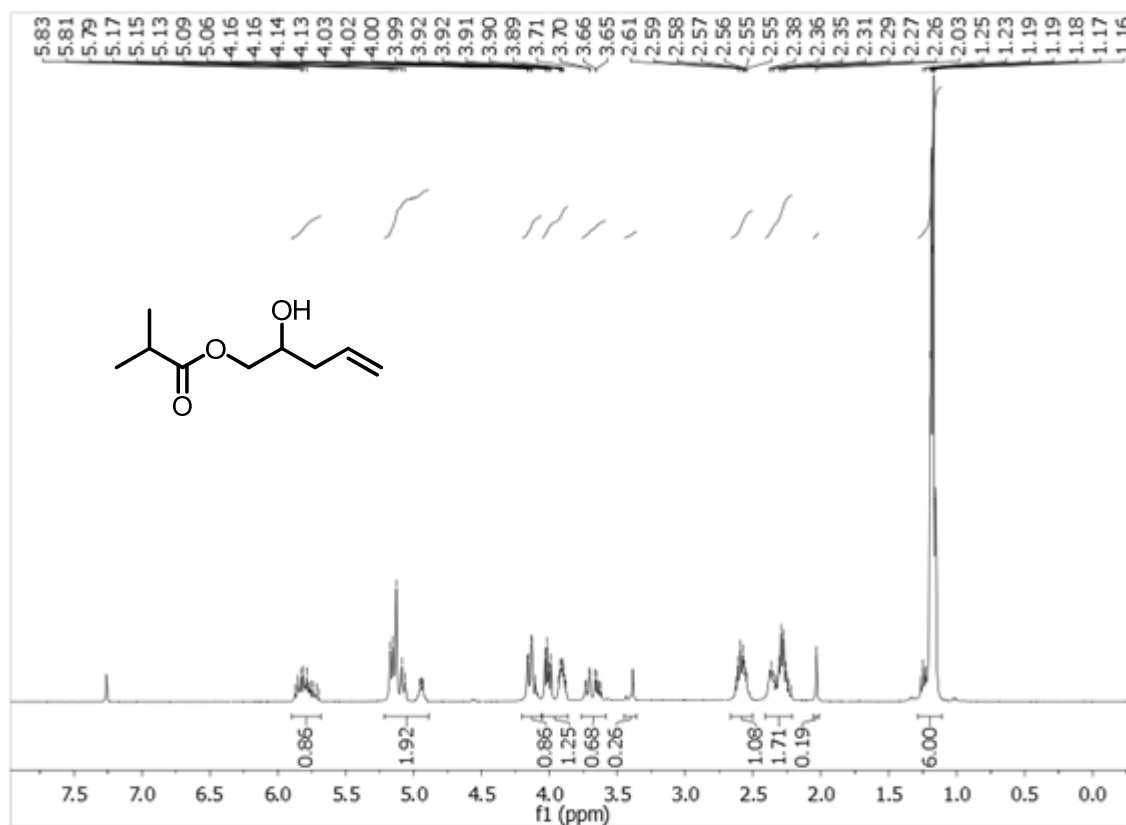


Espectro 19 Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-oxoetil-isobutirato **58** a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal **63**

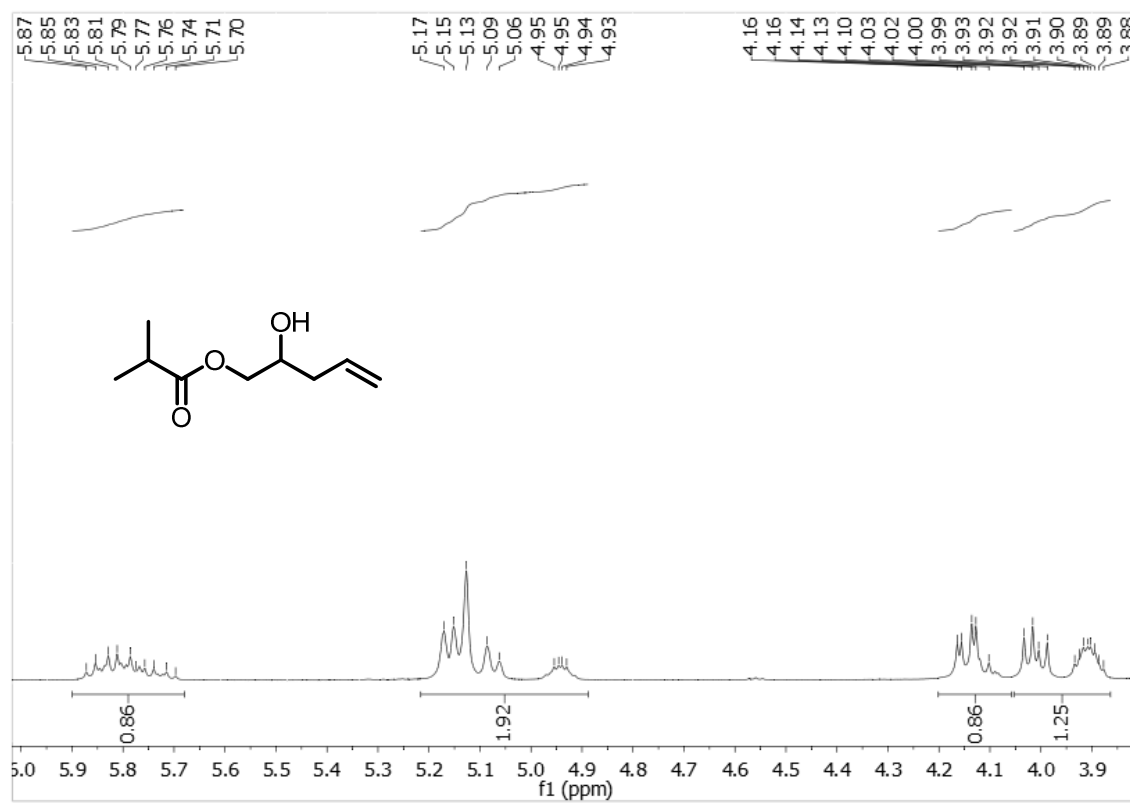


Espectro 20 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do 2-oxoetil-isobutirato (**58**) a partir do cloro acetaldeído dimetil acetal **63**

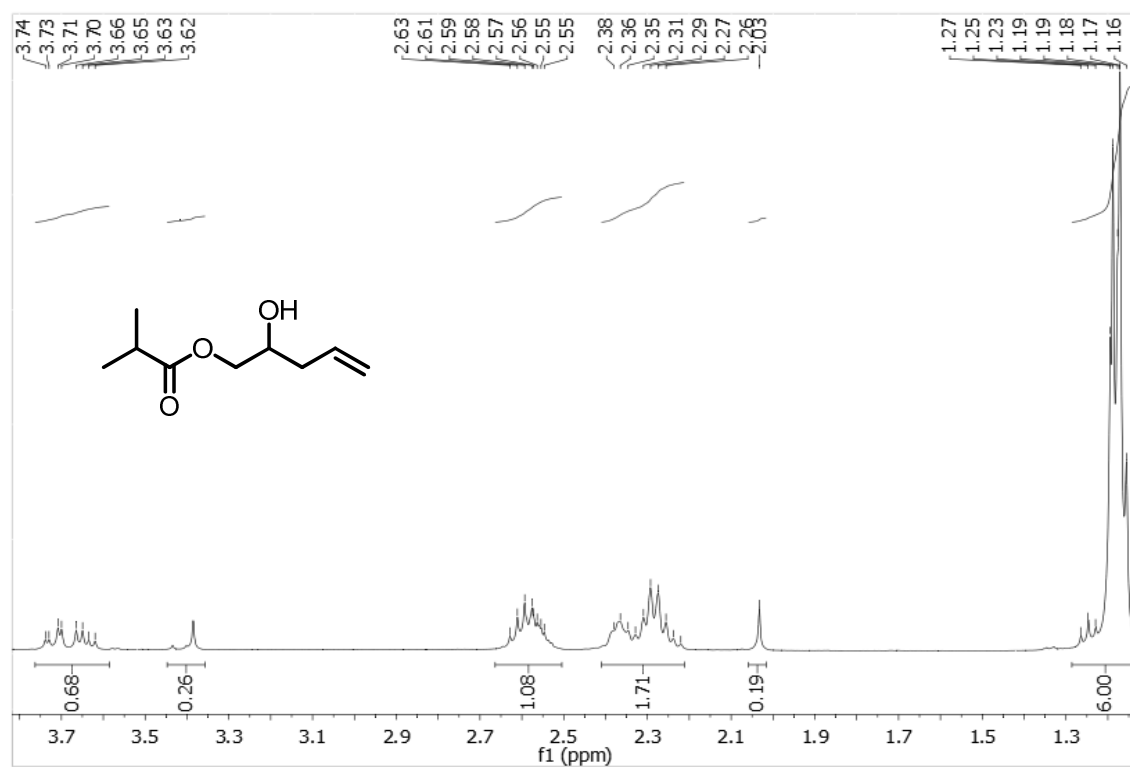


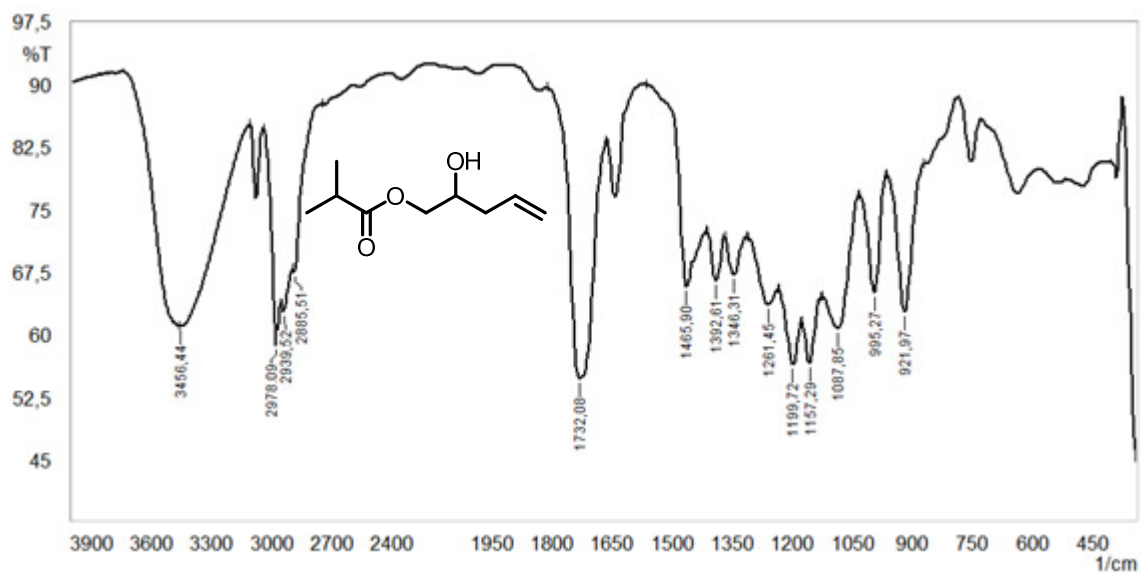
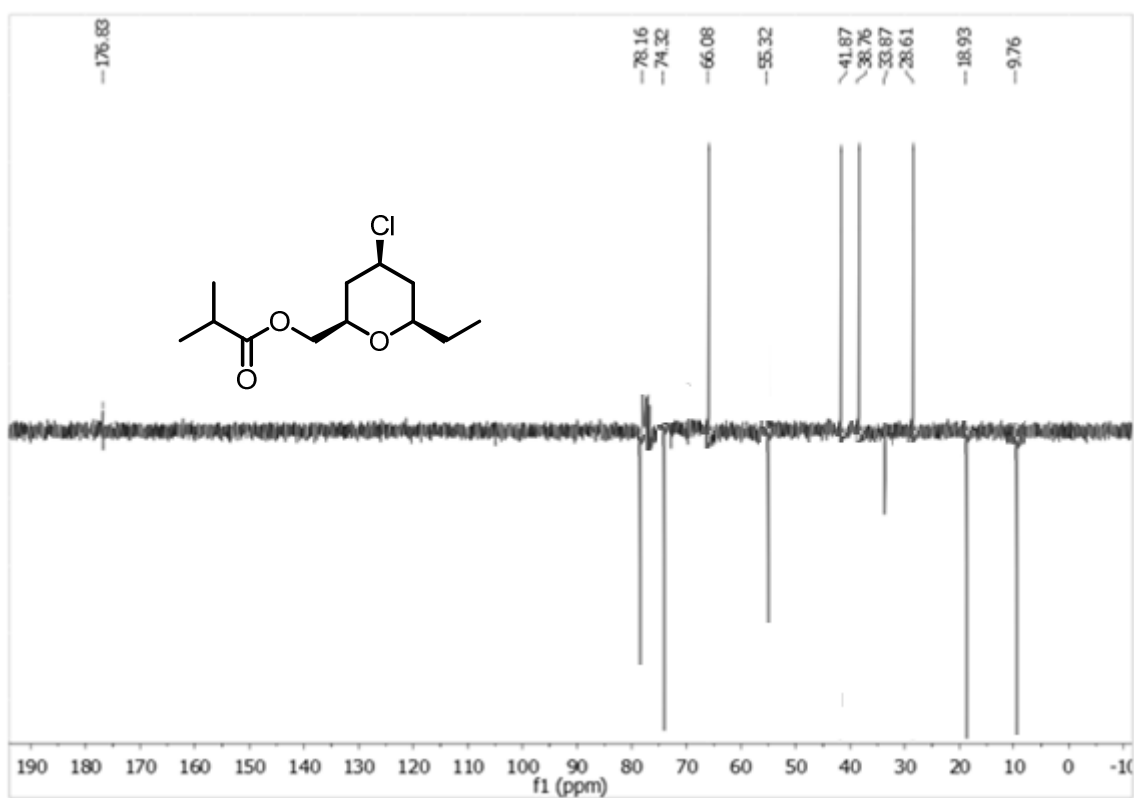
Espectro 21 Espectro de RMN ^{13}C do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato ($\pm$)-66**Espectro 22** Espectro de RMN ^1H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato ($\pm$)-66

Espectro 23 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato ($\pm$)-**66**, na região de 3,8 – 5,9 ppm

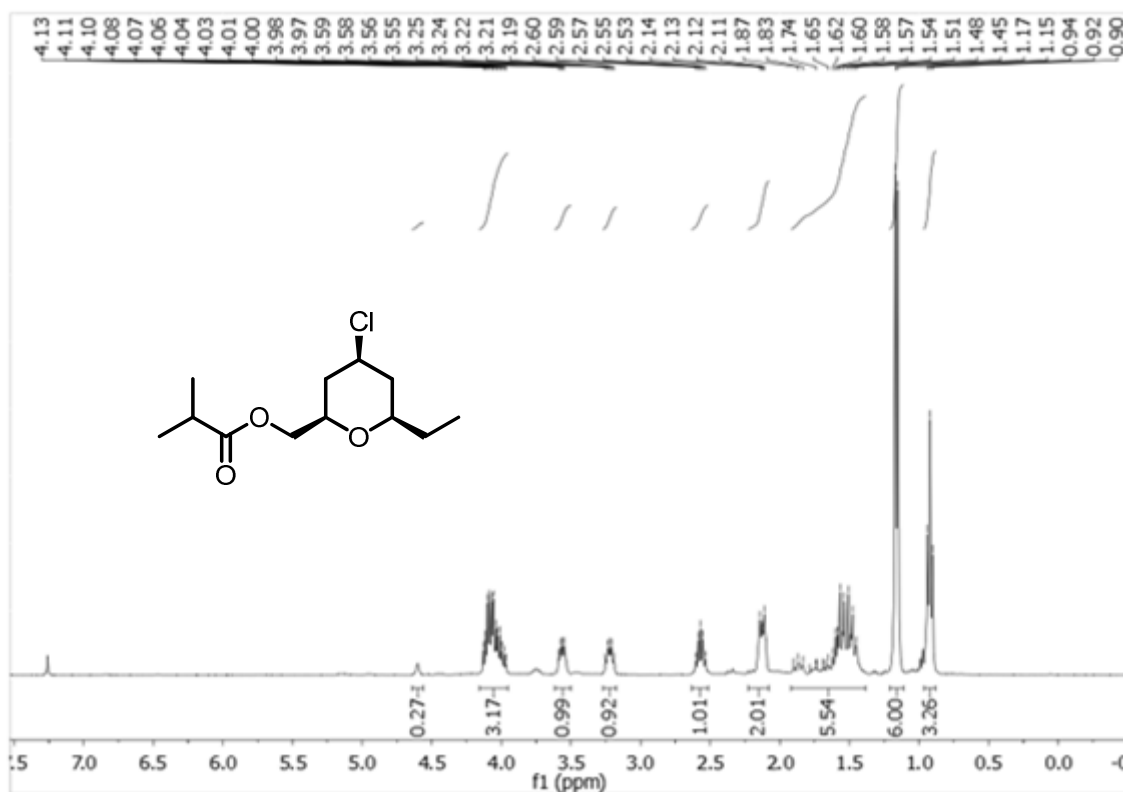


Espectro 24 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato ($\pm$)-**66**, na região de 1,2 – 3,7 ppm

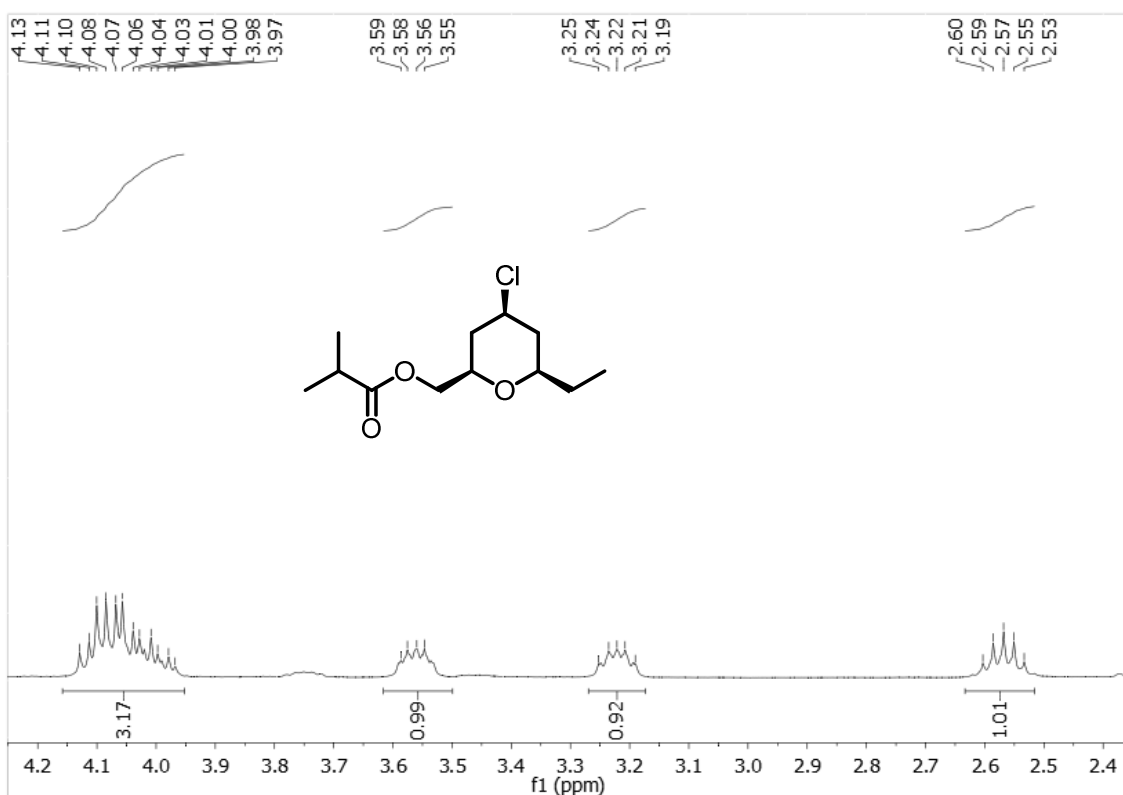


Espectro 25 Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-hidroxipent-4-enil isobutirato ($\pm$)-66**Espectro 26** Espectro de RMN ¹³C do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-67

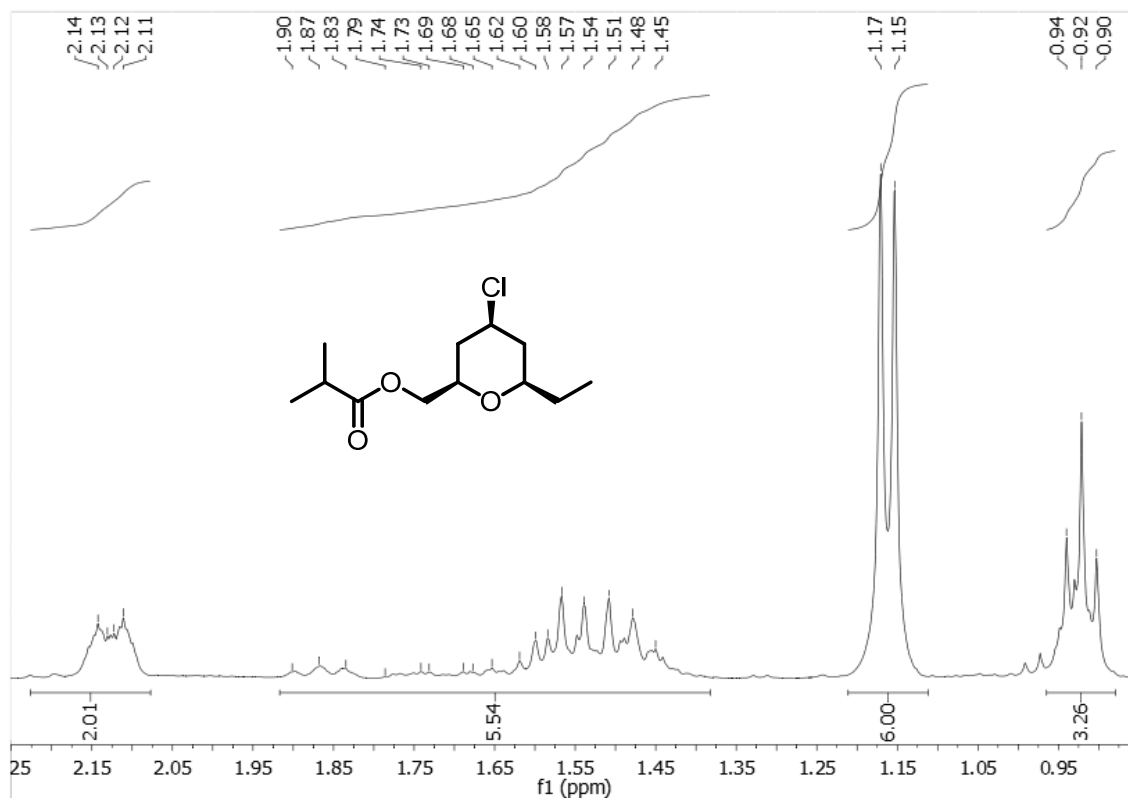
Espectro 27 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**67**



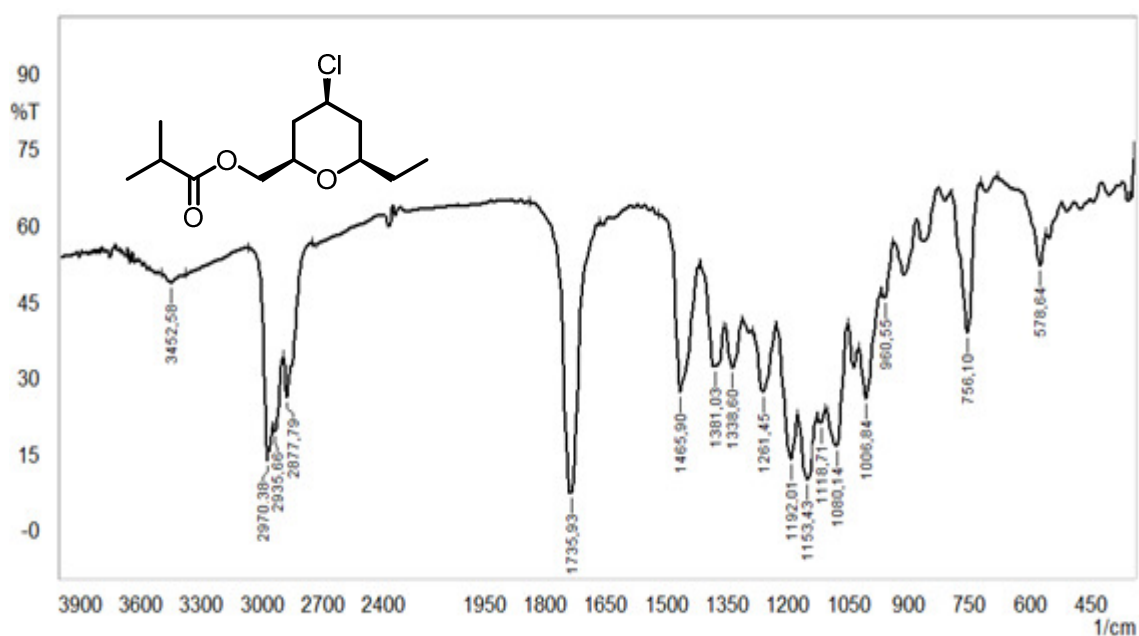
Espectro 28 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**67**, na região de 2,4 – 4,2 ppm



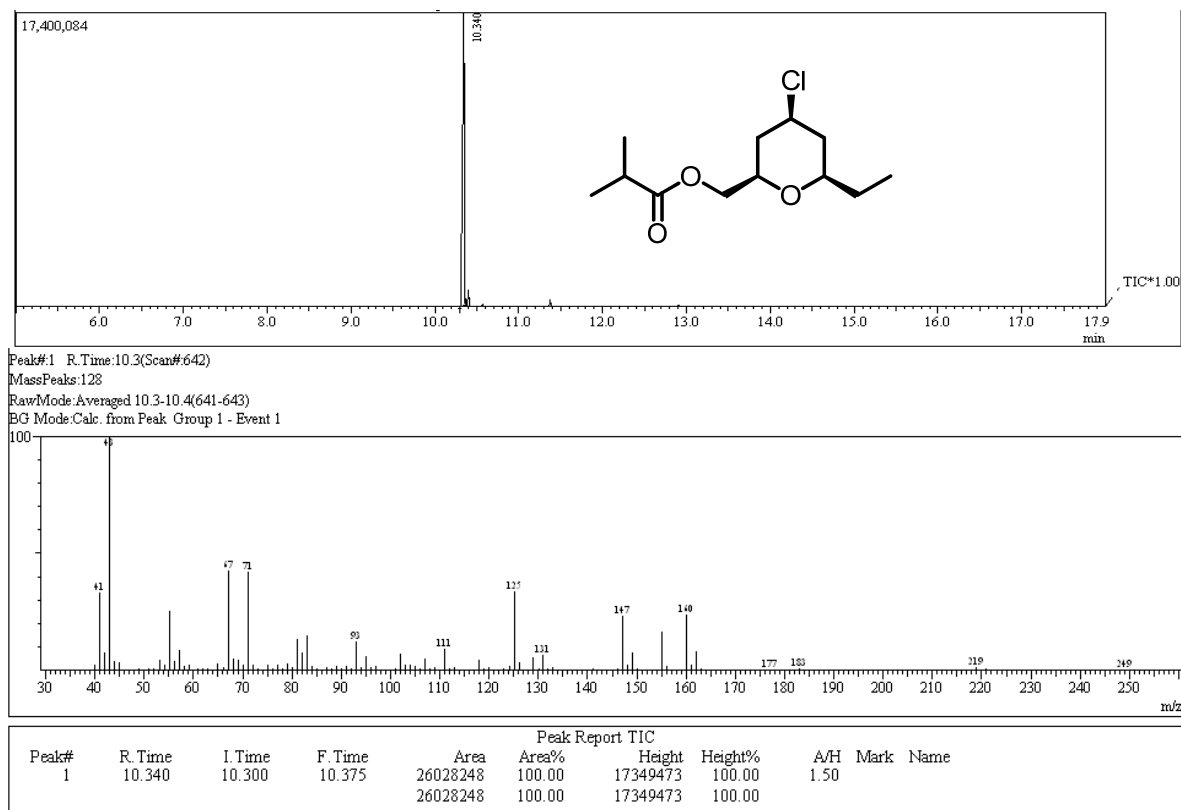
Espectro 29 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**67**, na região de 0,9 – 2,2 ppm



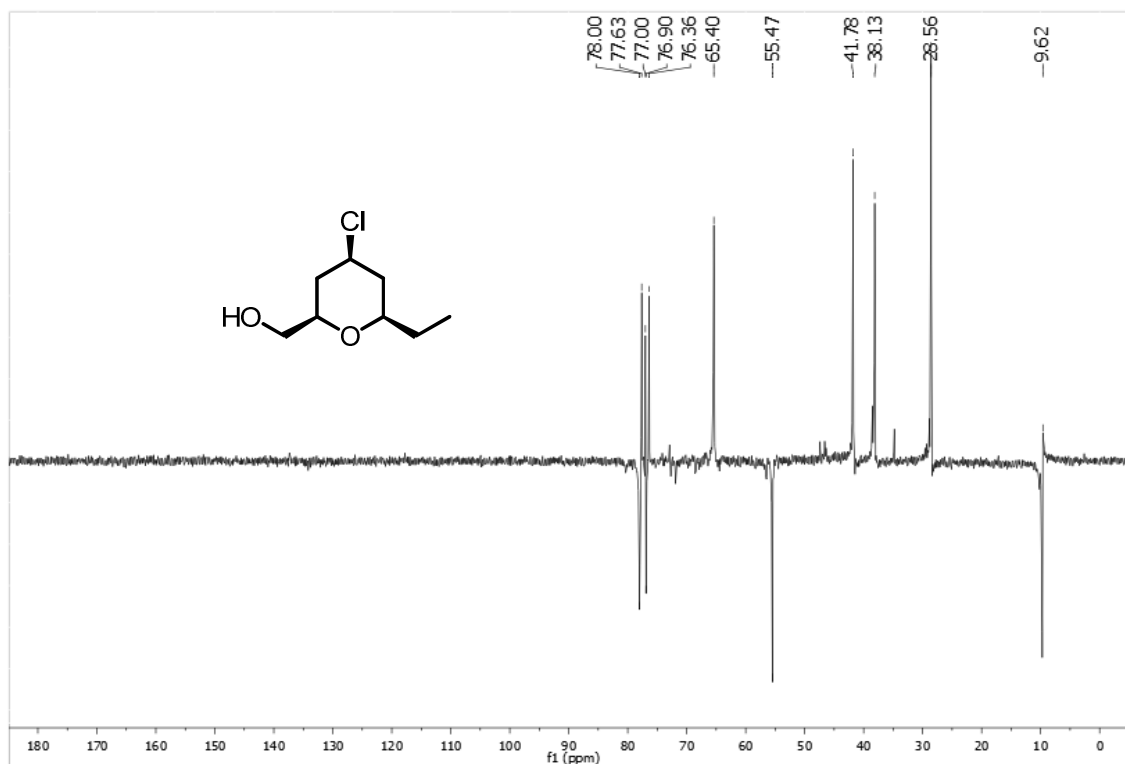
Espectro 30 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**67**

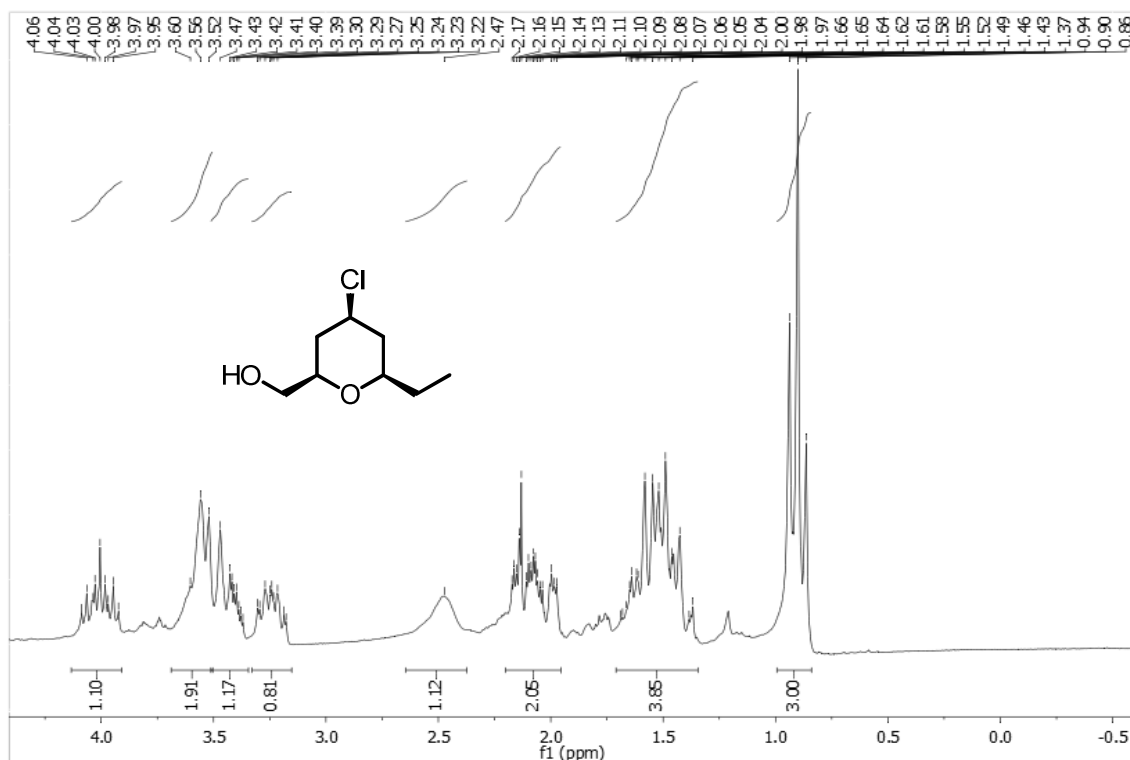
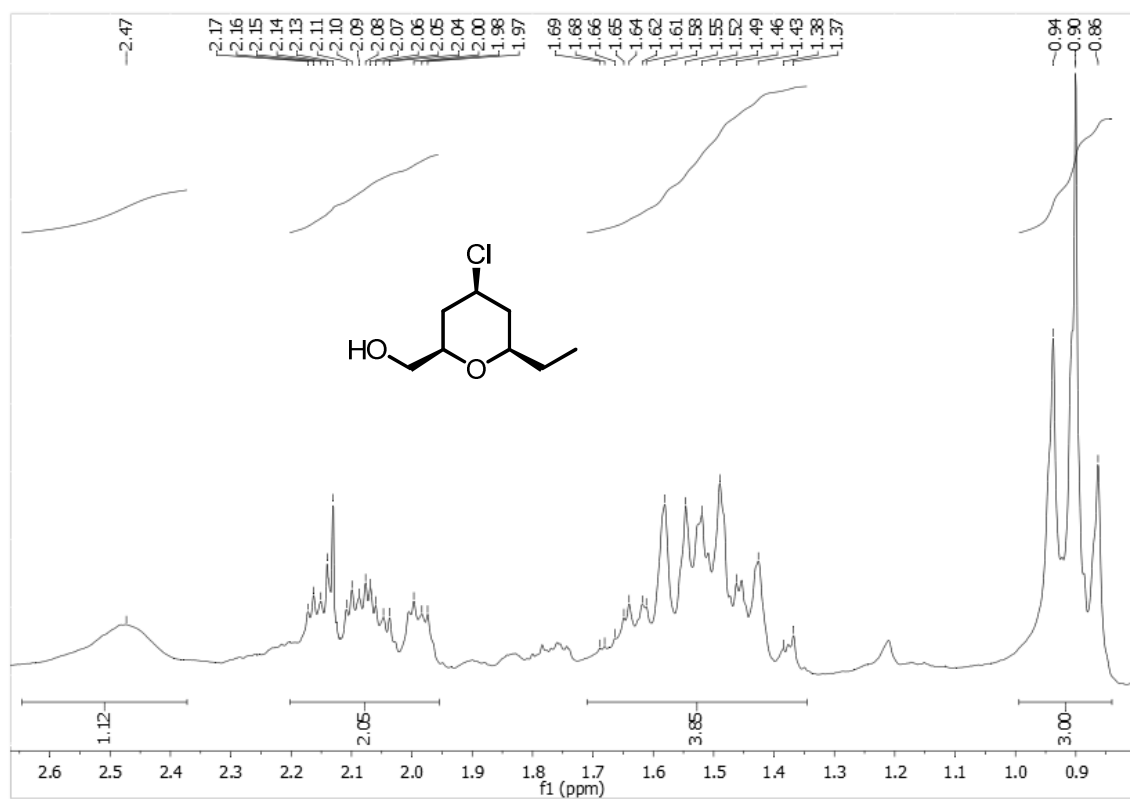


Espectro 31 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-67

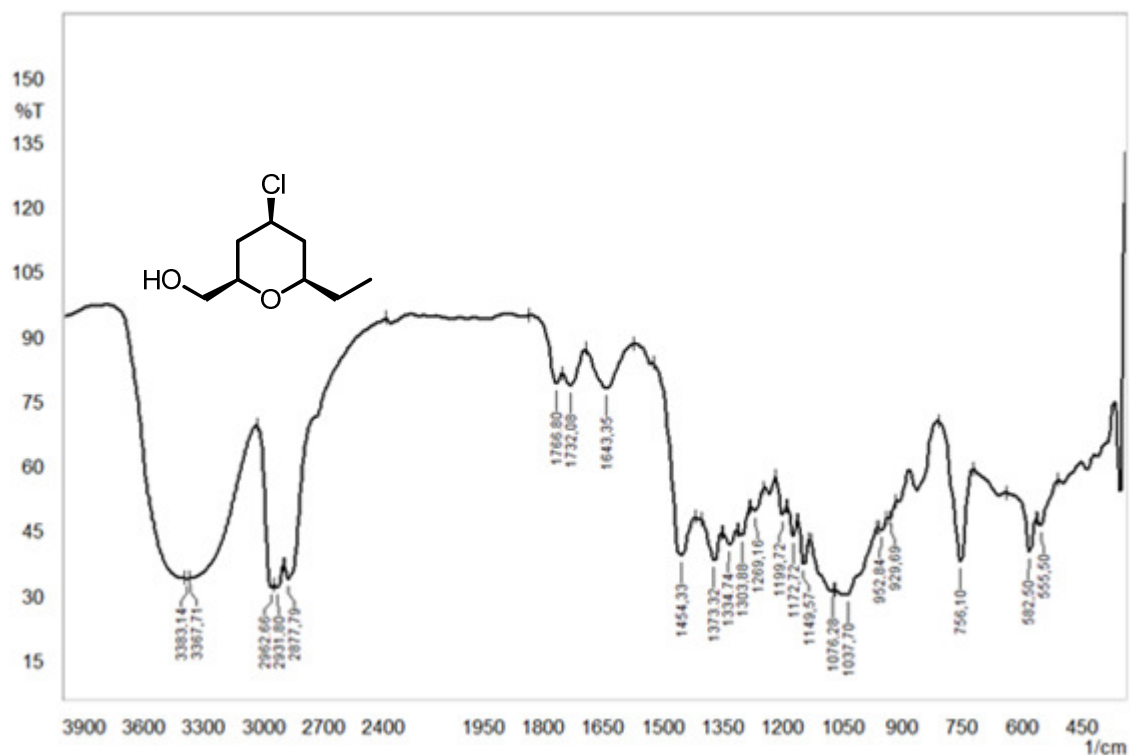


Espectro 32 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol

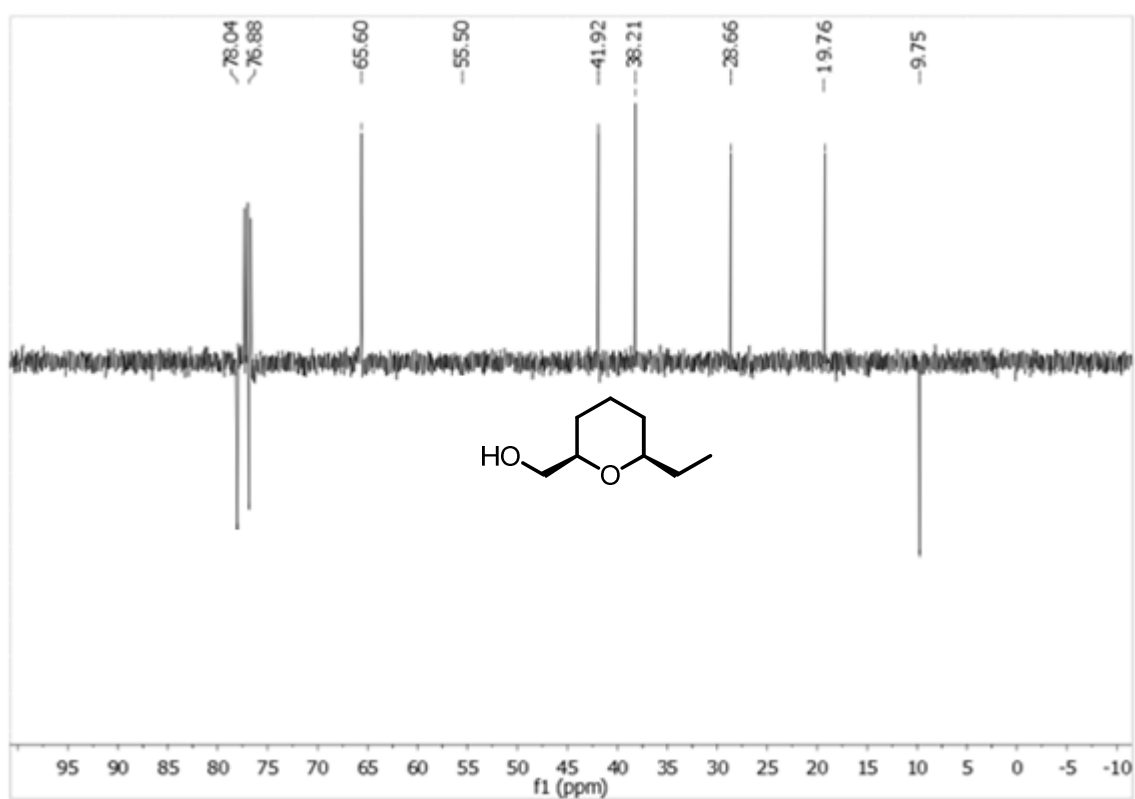


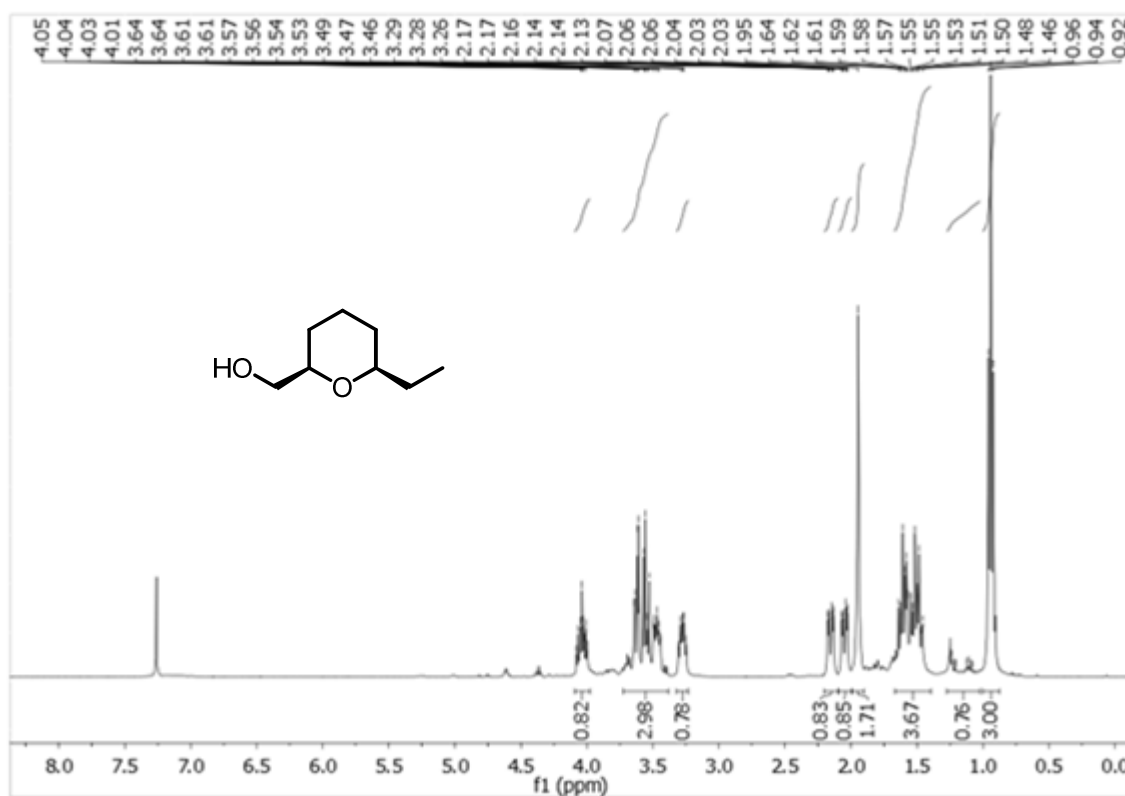
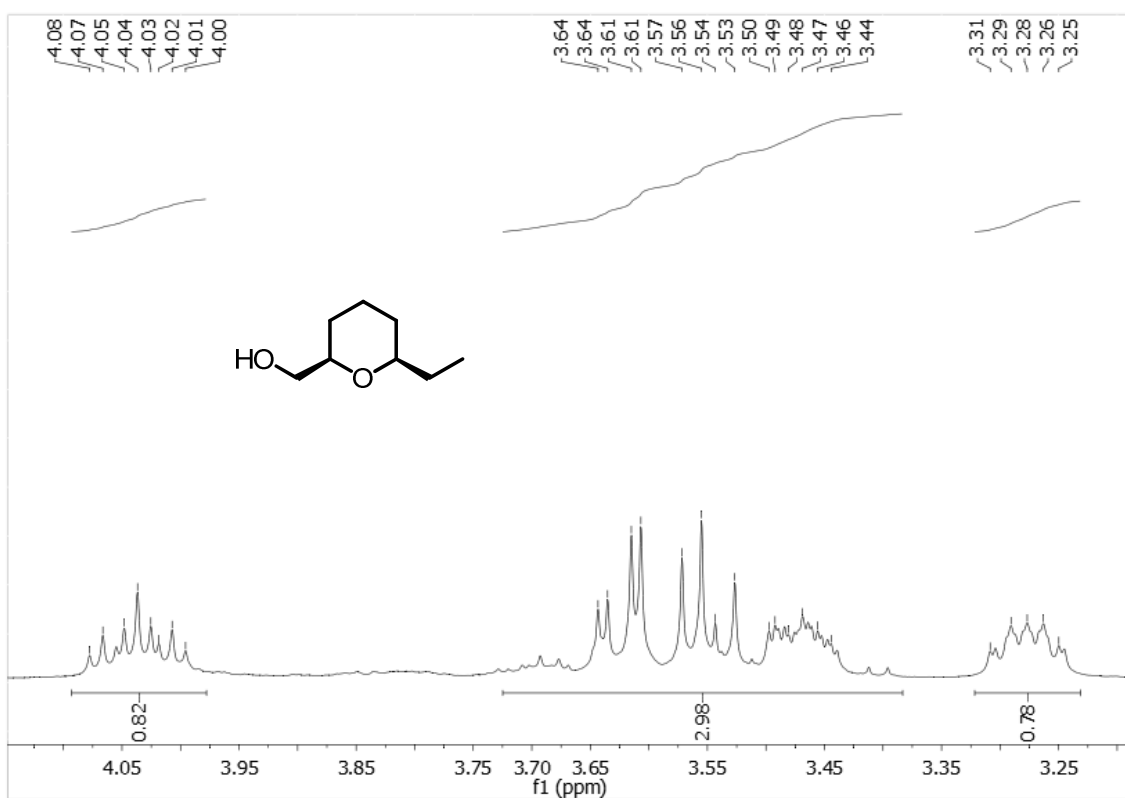
Espectro 33 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol**Espectro 34** Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol, na região de 0,8 - 2,7

Espectro 35 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol

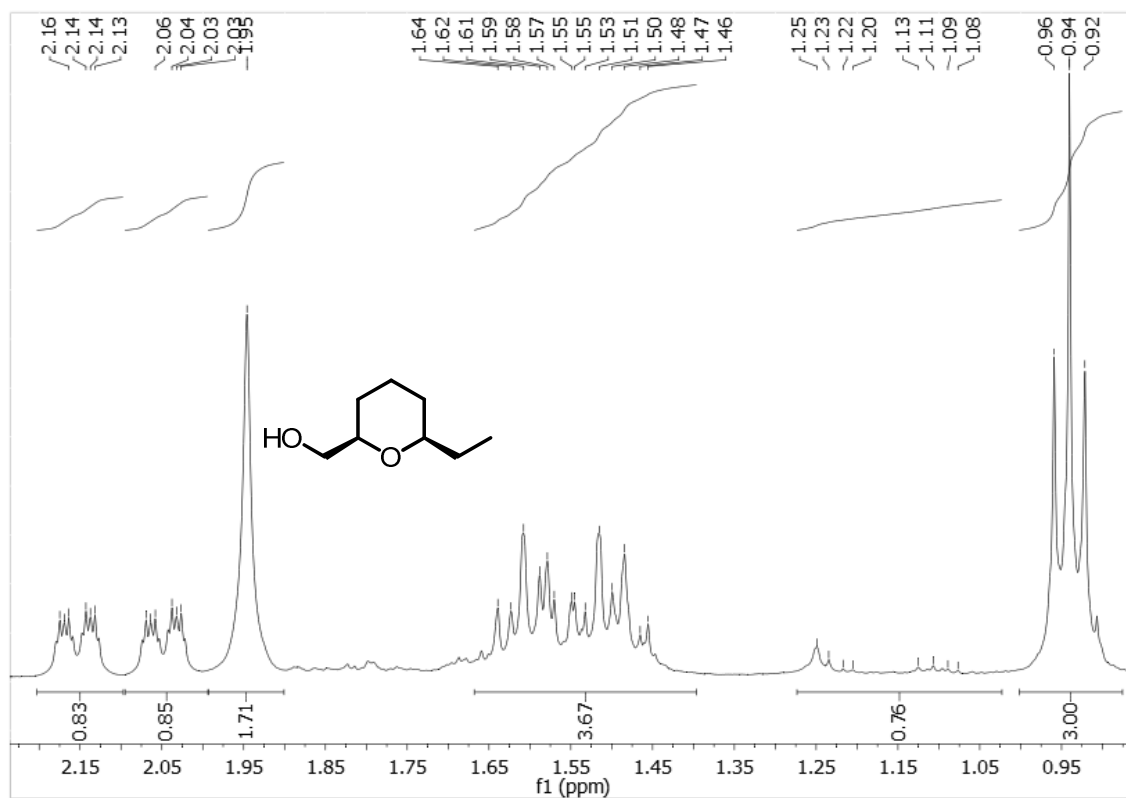


Espectro 36 Espectro de RMN ¹³C do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol (±)-**68**

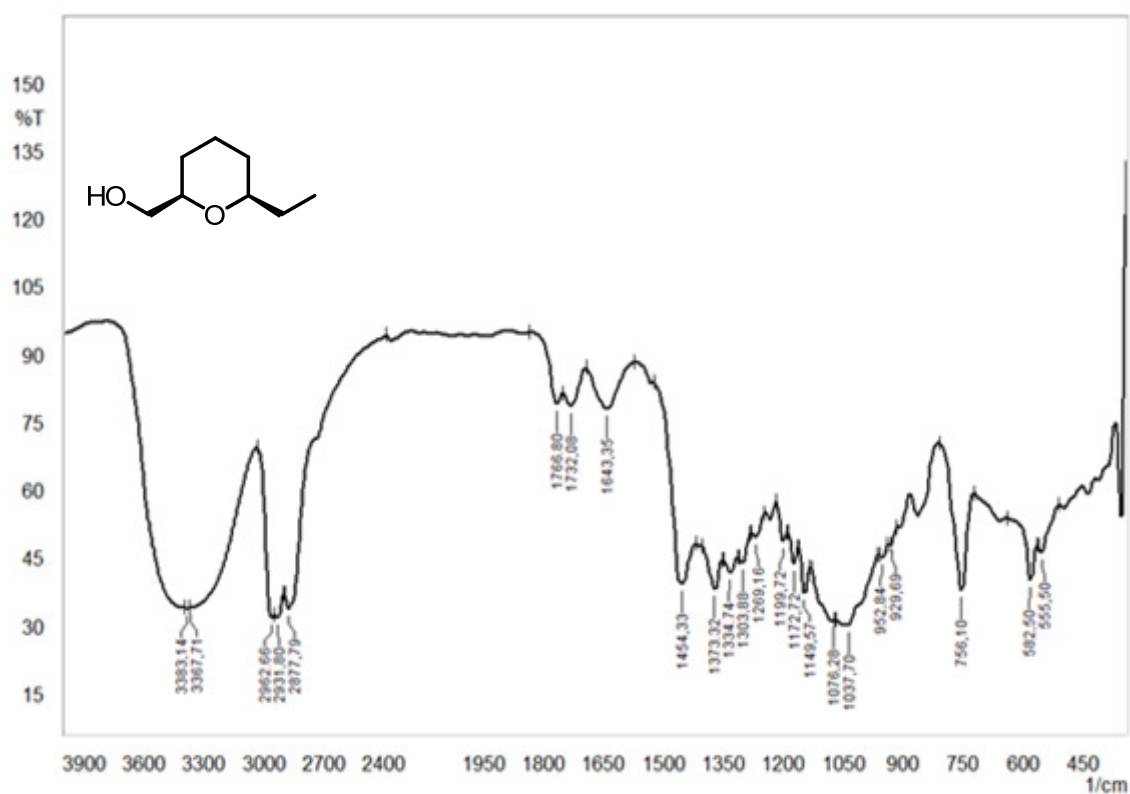


Espectro 37 Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**68****Espectro 38** Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**68**, na região de 3,2 – 4,1 ppm

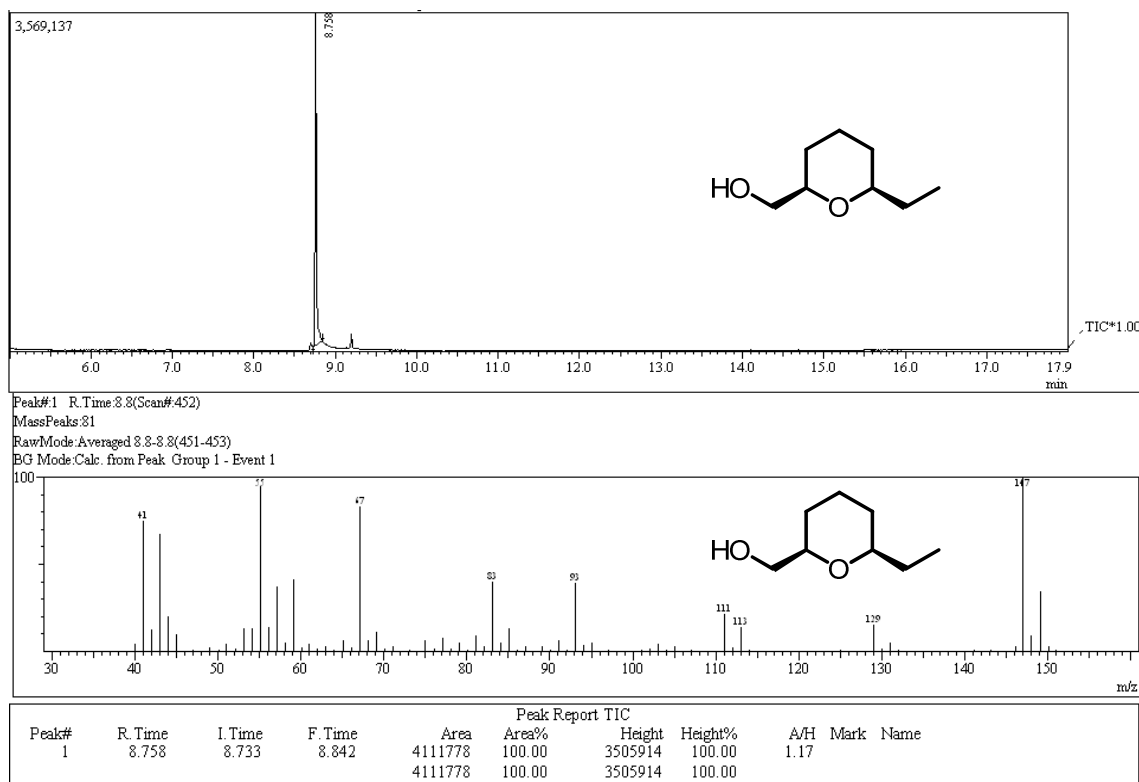
Espectro 39 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**68**, na região de 0,9 – 2,16 ppm



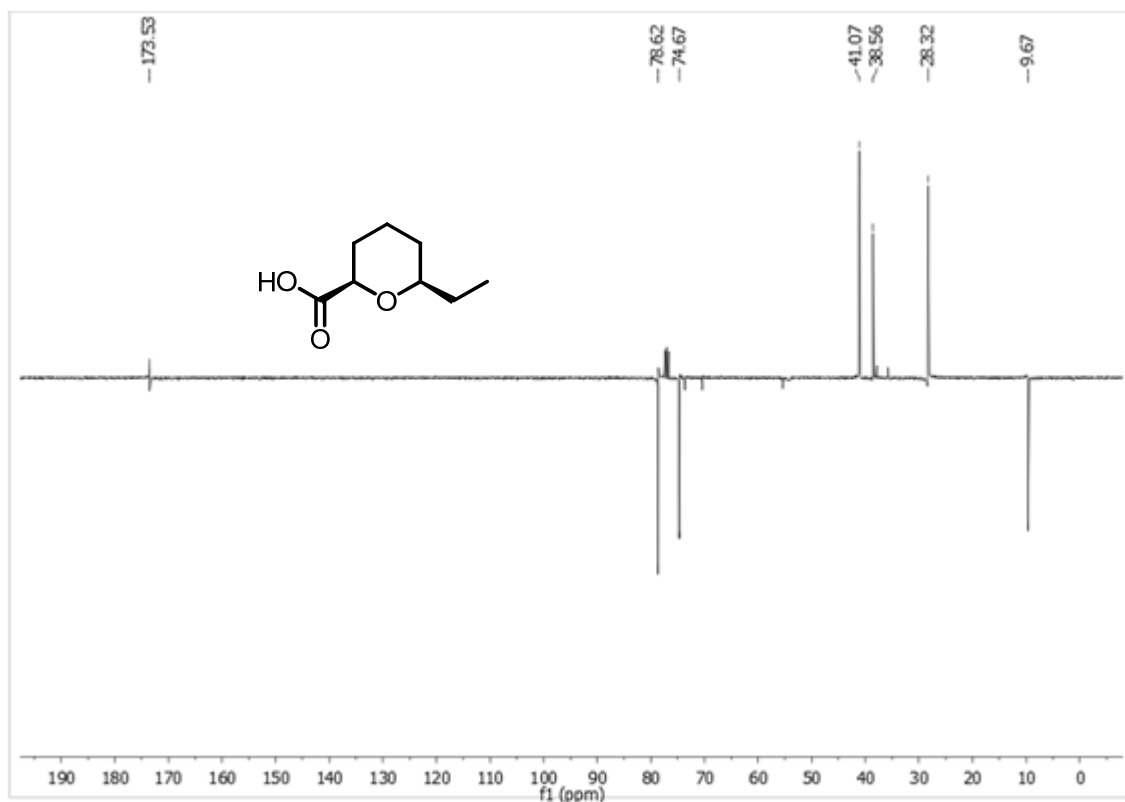
Espectro 40 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**68**

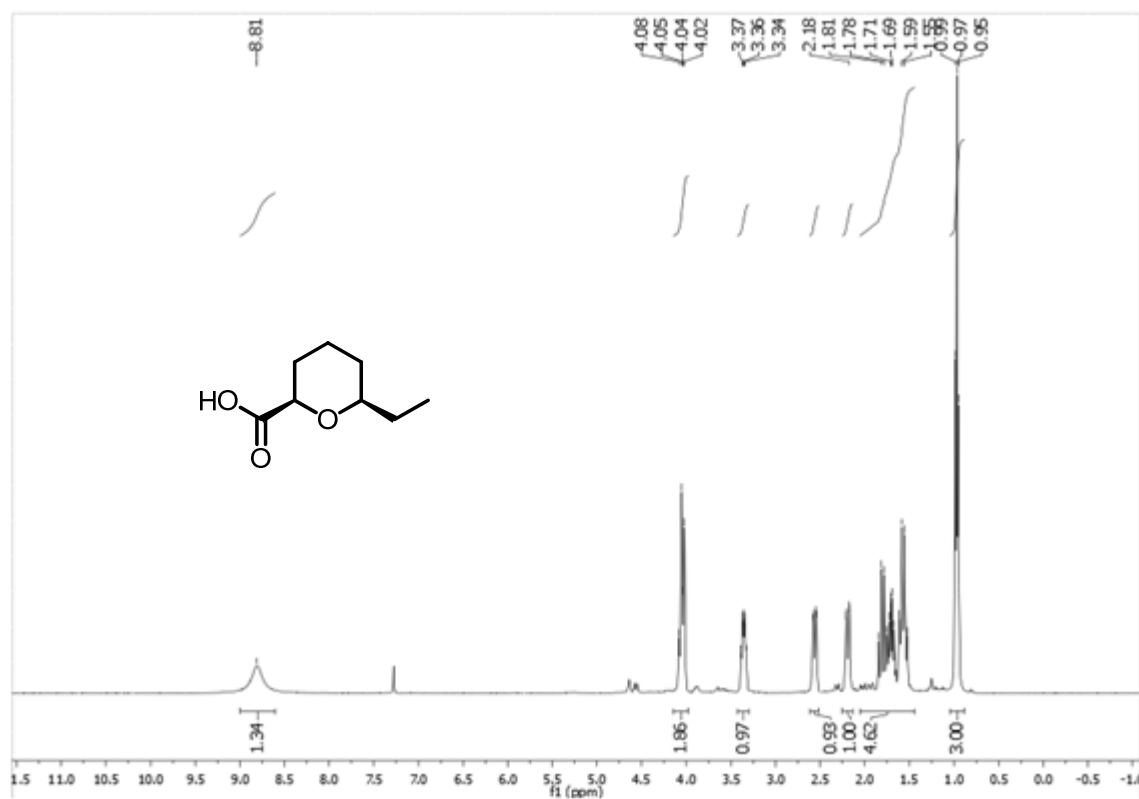
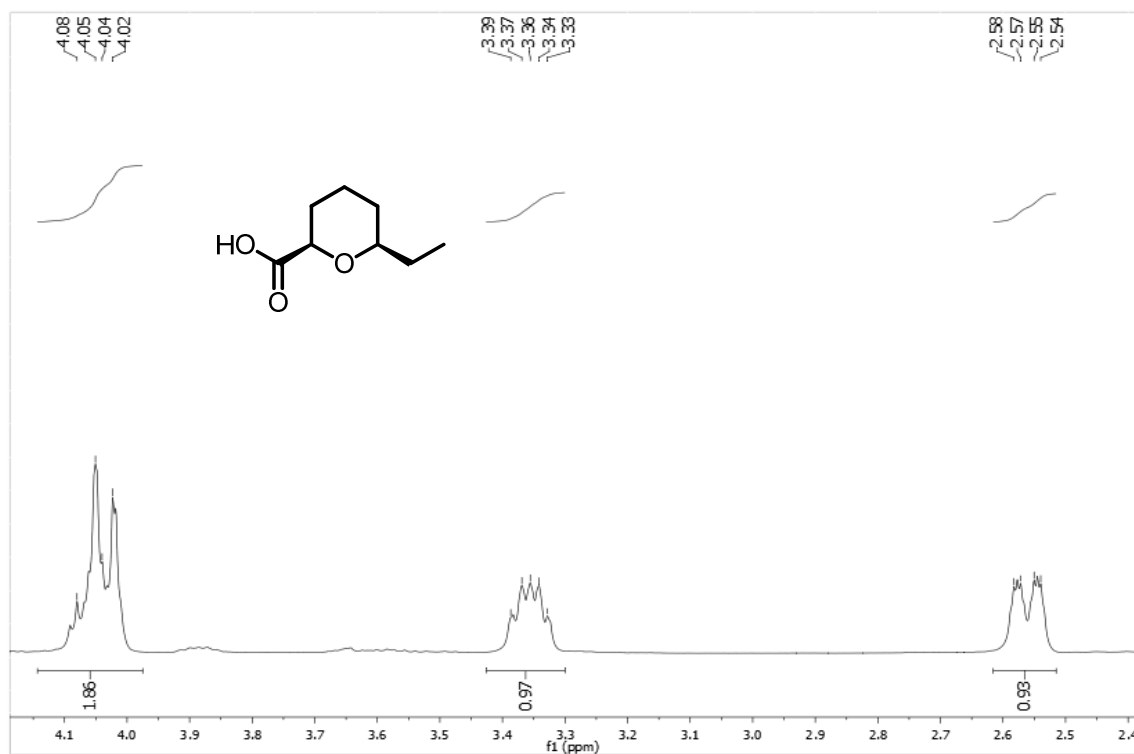


Espectro 41 Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do (6-etil-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-68

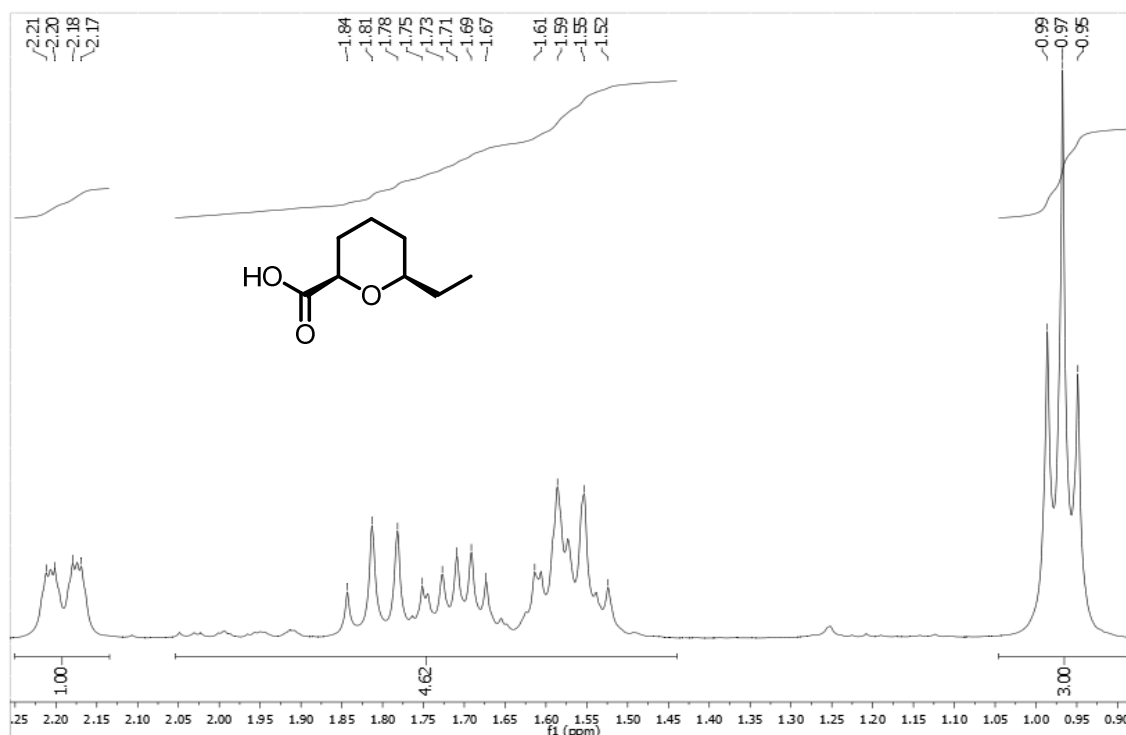


Espectro 42 Espectro de RMN ^{13}C do ácido ($\pm$)-*cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-1a

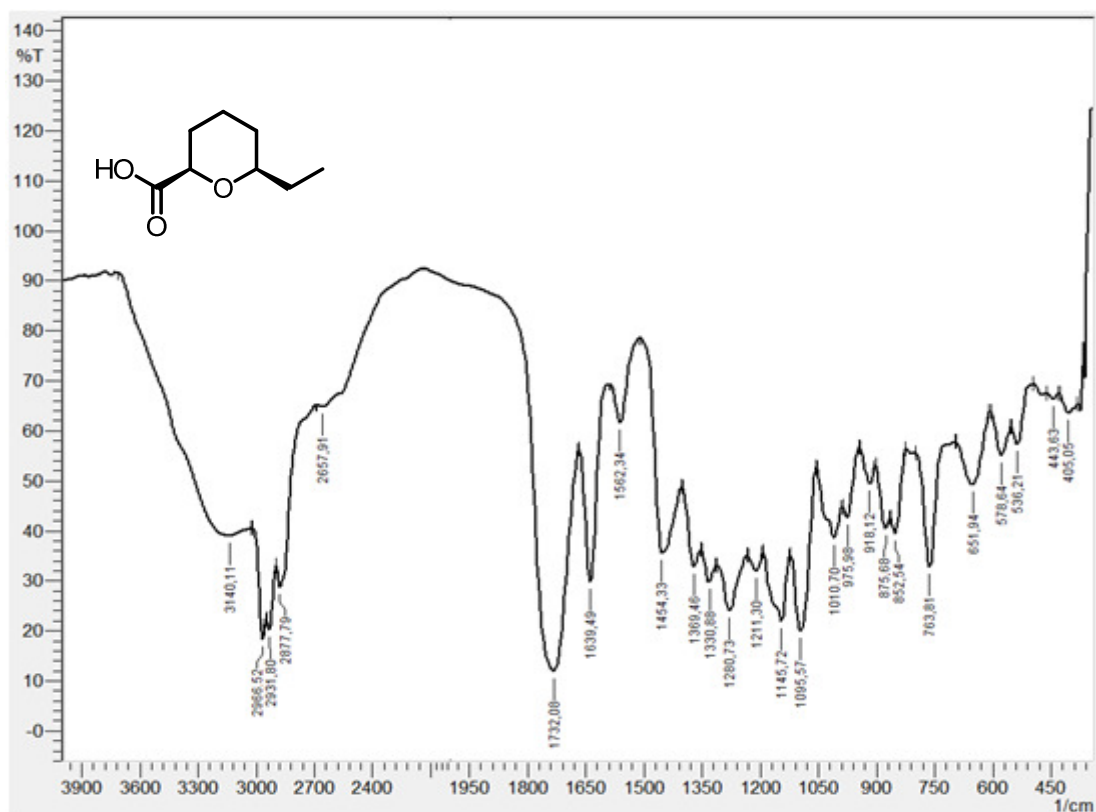


Espectro 43 Espectro de RMN ^1H do ácido ($\pm$)-*cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a****Espectro 44** Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido ($\pm$)-*cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico ($\pm$)-**1a**, na região de 2,4 – 4,1 ppm

Espectro 45 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido $(\pm)$ -*cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico $(\pm)$ -**1a**, na região de 0,9 – 2,2 ppm



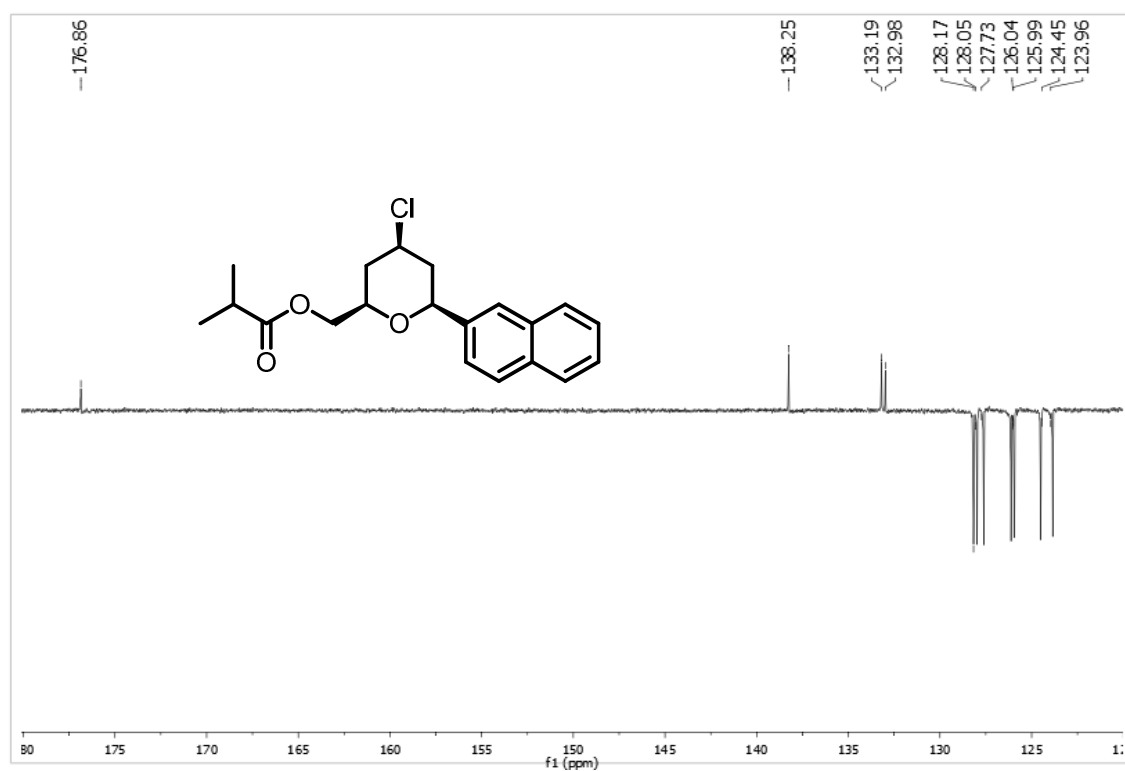
Espectro 46 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido $(\pm)$ -*cis*-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico $(\pm)$ -**1a**



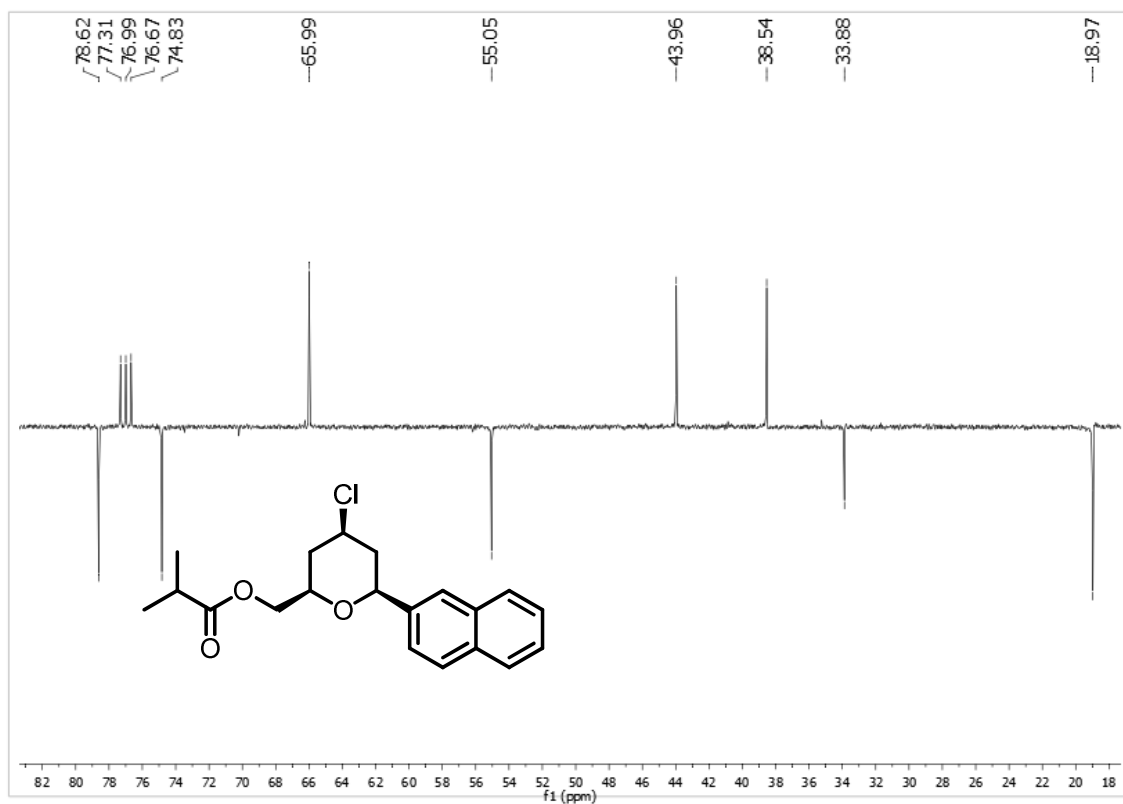
Espectro 47 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**



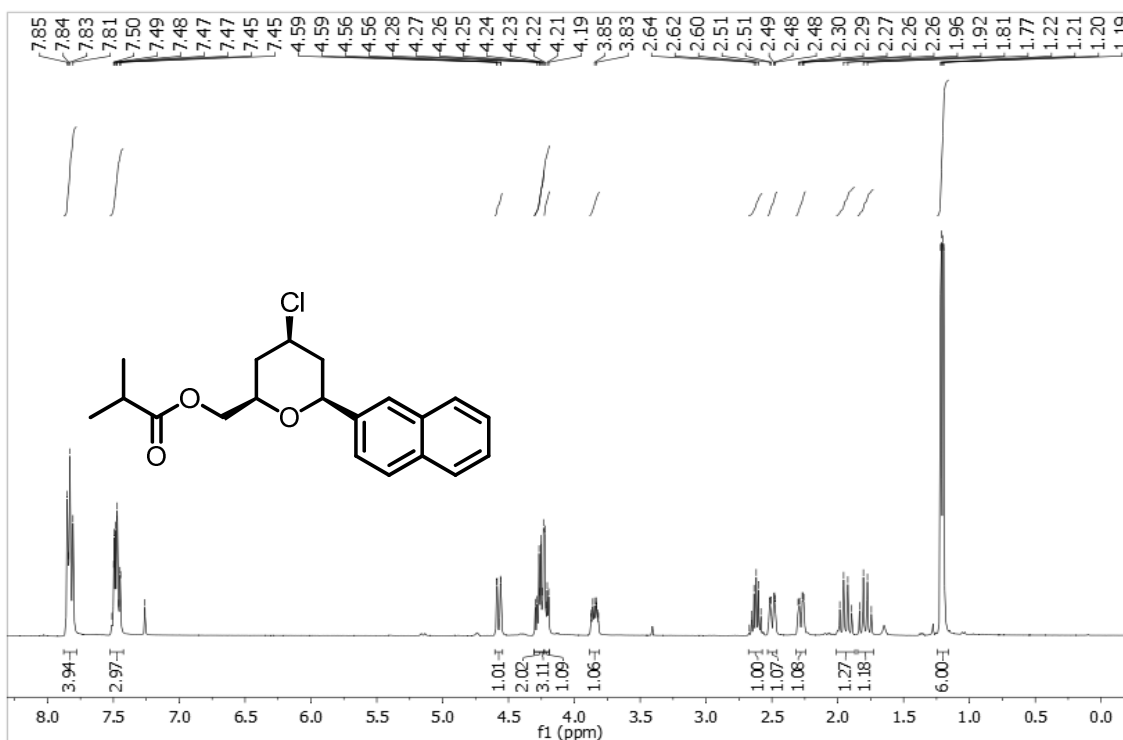
Espectro 48 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**, na região de 125,0 – 177,0 ppm



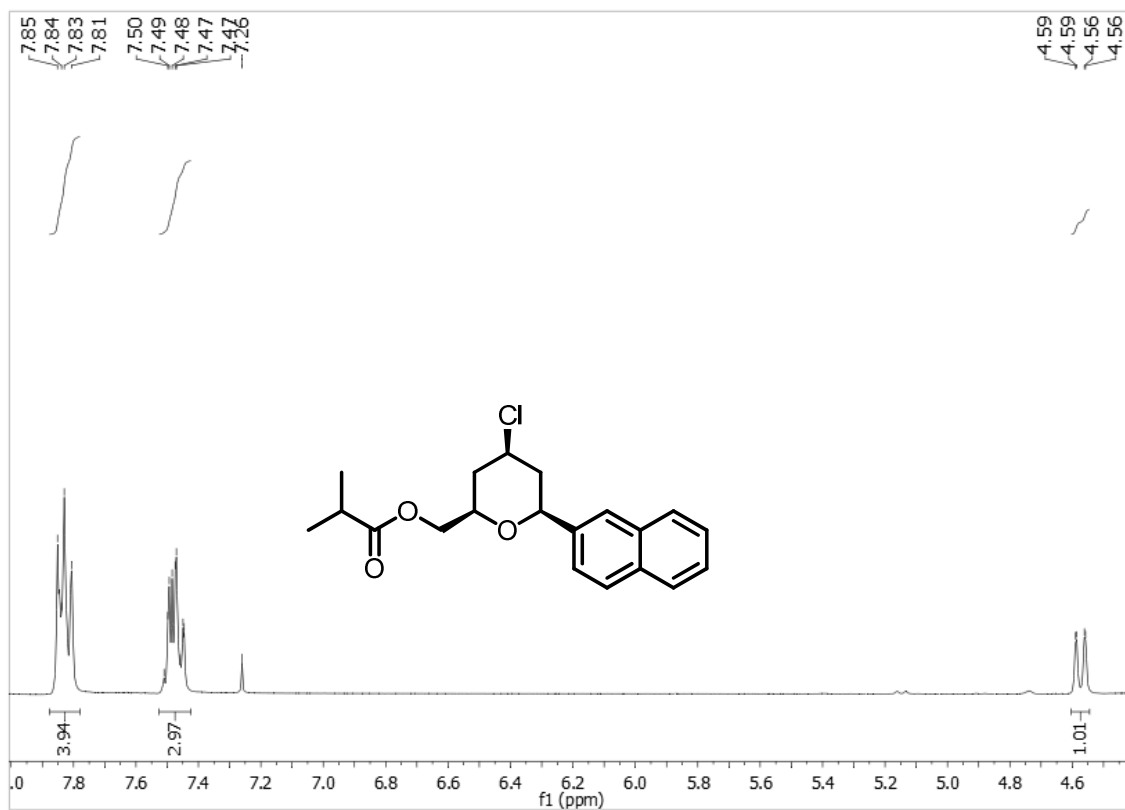
Espectro 49 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**, na região de 18,0 – 80,0 ppm



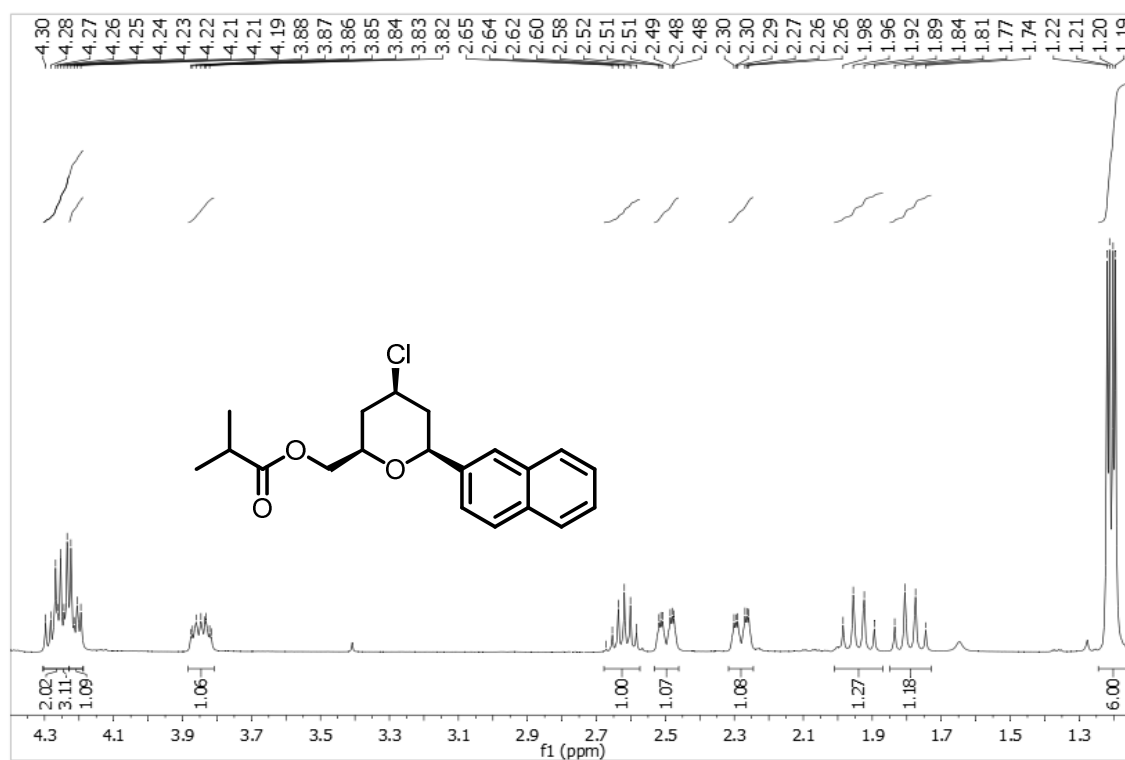
Espectro 50 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**



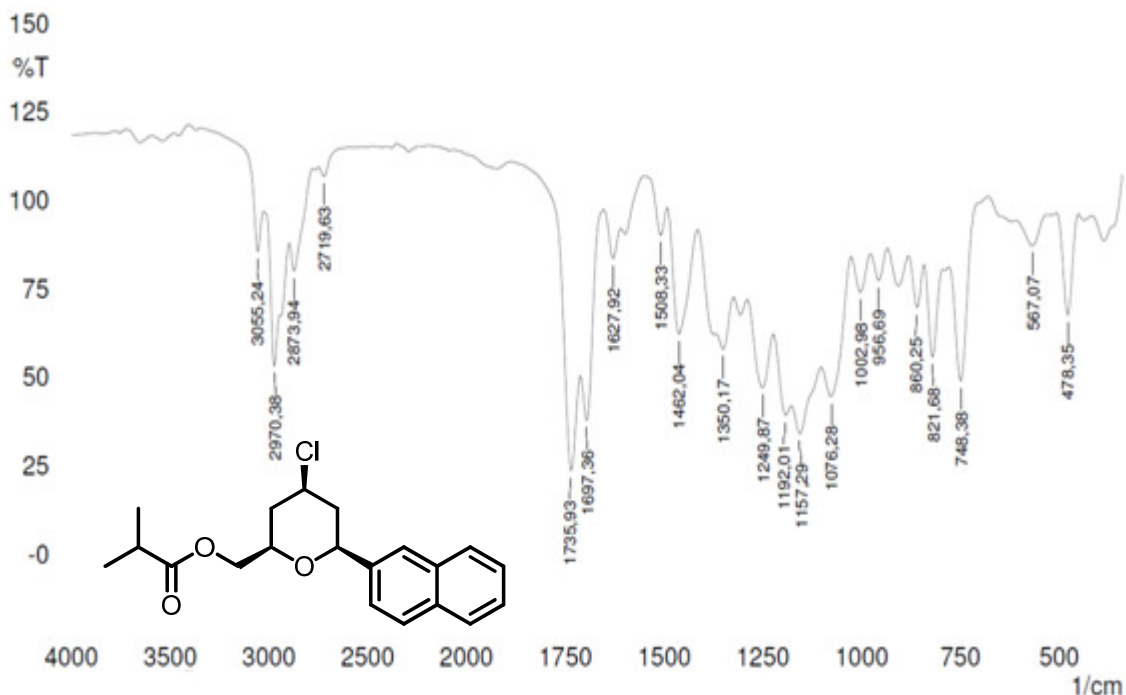
Espectro 51 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**, na região de 4,6 – 7,9 ppm



Espectro 52 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**, na região de 1,2 – 4,3 ppm



Espectro 53 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**



Espectro 54 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**46**

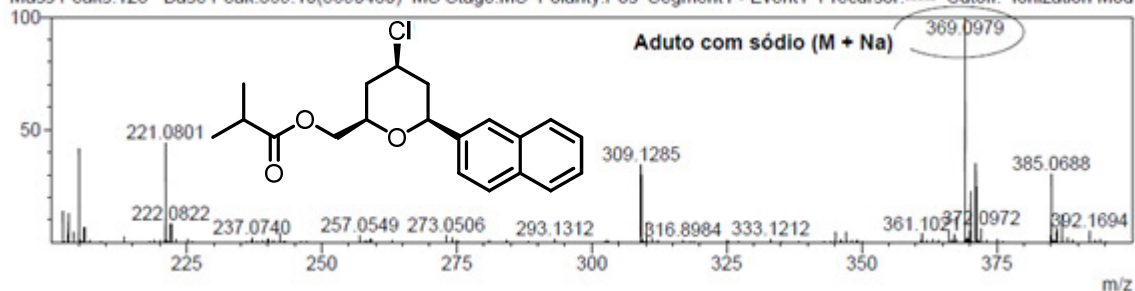
ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

MS Spectrum Graph

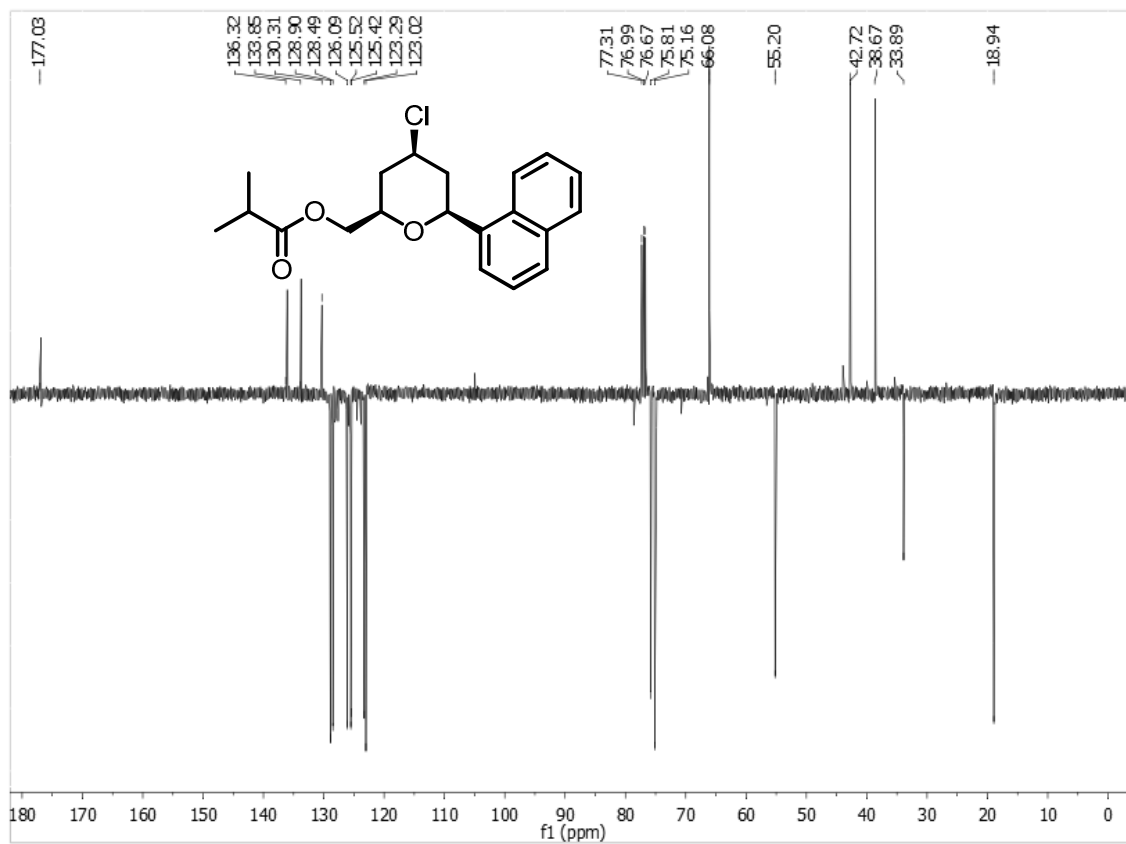
Peak#:1 Ret.Time:Averaged 0.607-0.633(Scan#:93-97)

BG Mode:Calc 0.487<->0.893(75<->137)

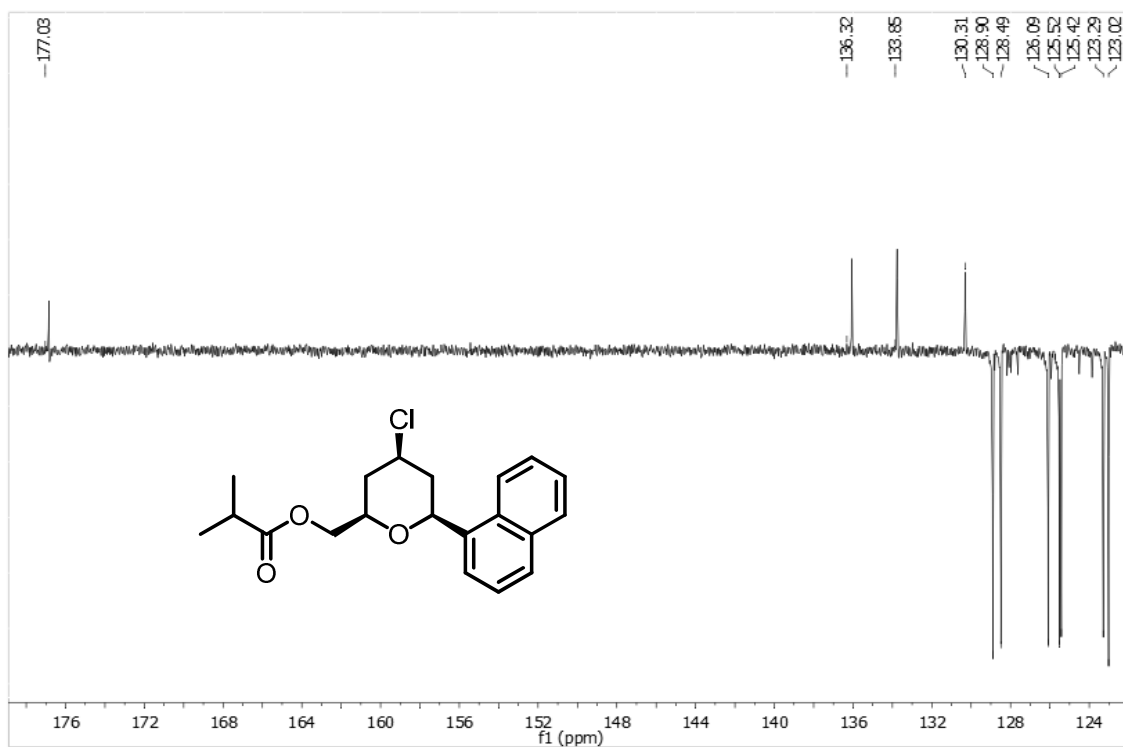
Mass Peaks:128 Base Peak:369.10(5690480) MS Stage:MS Polarity:Pos Segment1 - Event1 Precursor:----- Cutoff: Ionization Mod



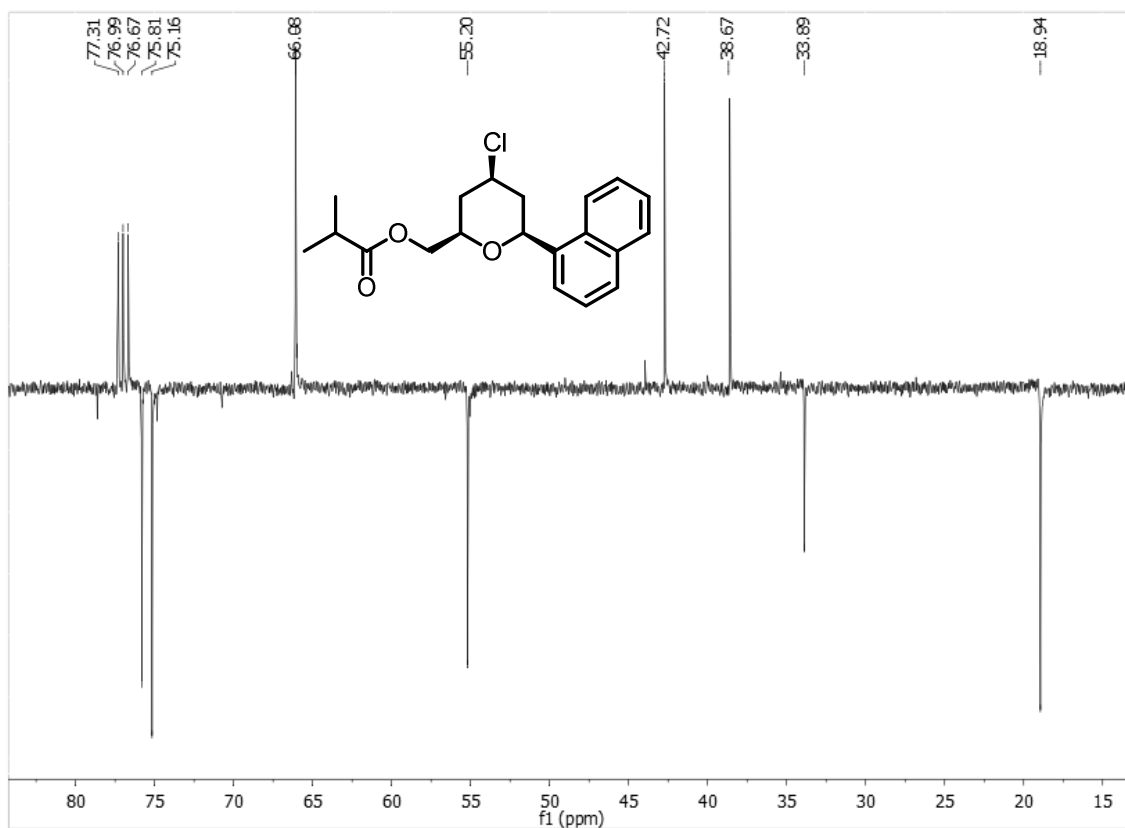
Espectro 55 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**



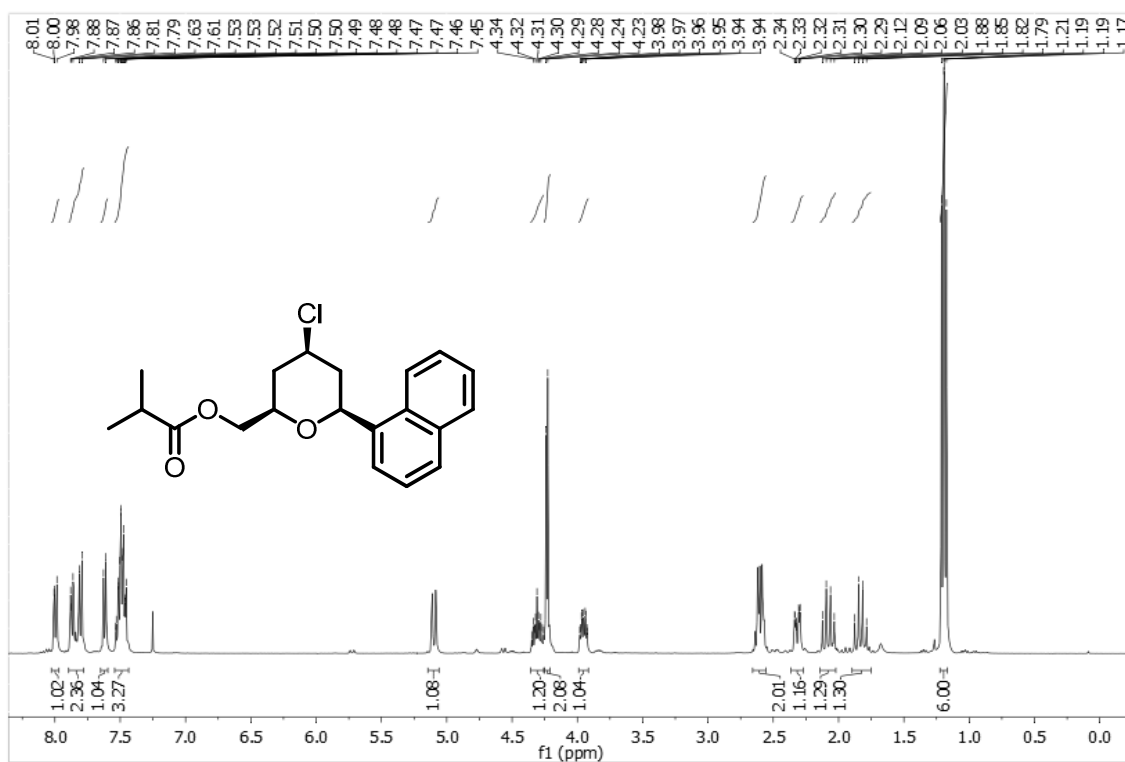
Espectro 56 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**, região de 123,0 – 177,0 ppm



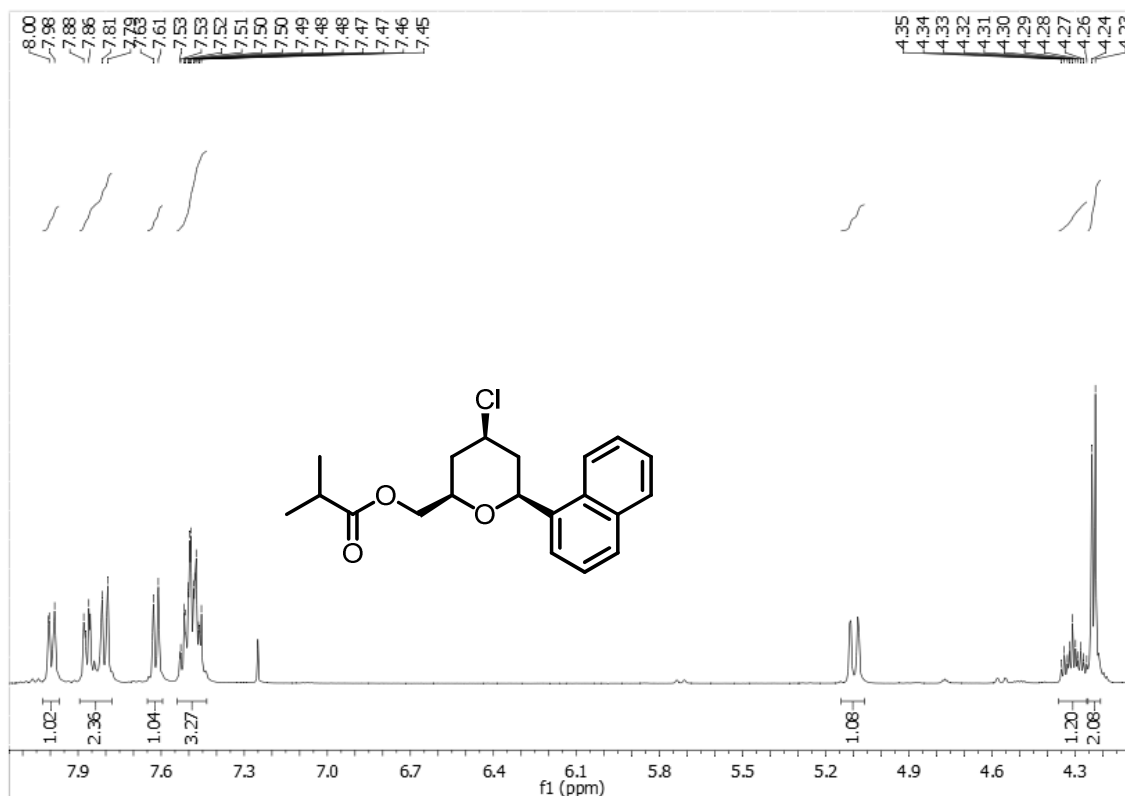
Espectro 57 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**, na região de 15,0 – 80,0 ppm



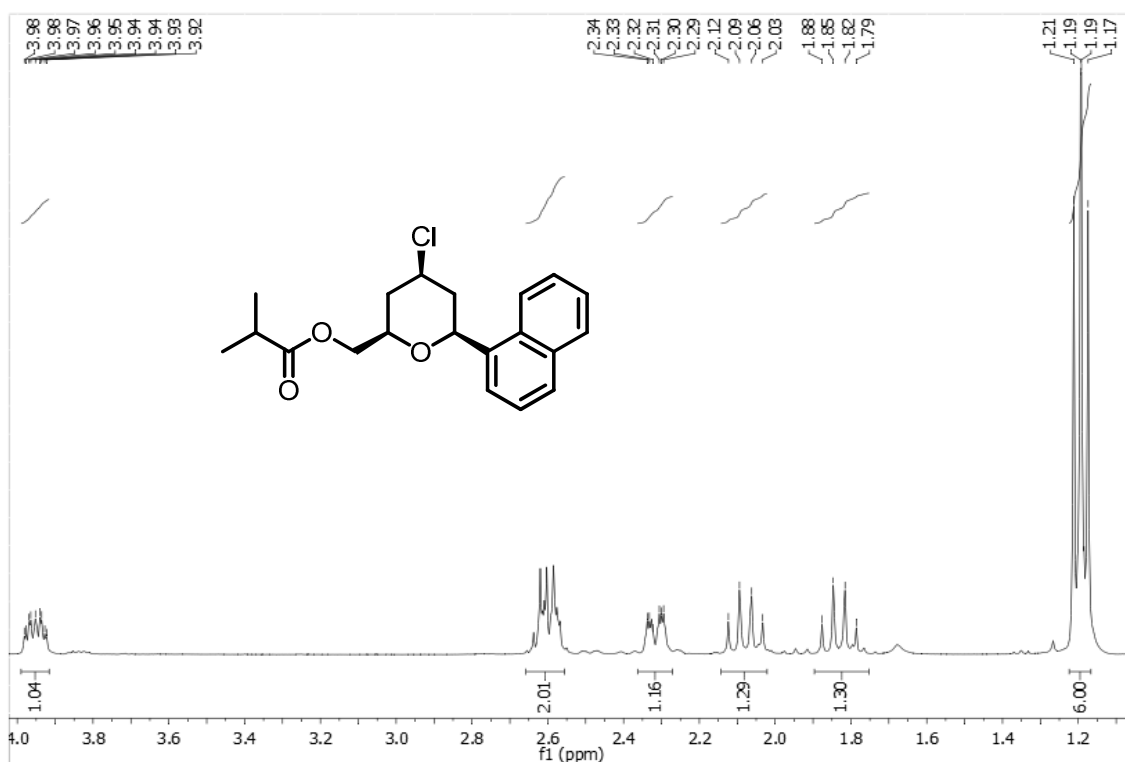
Espectro 58 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**



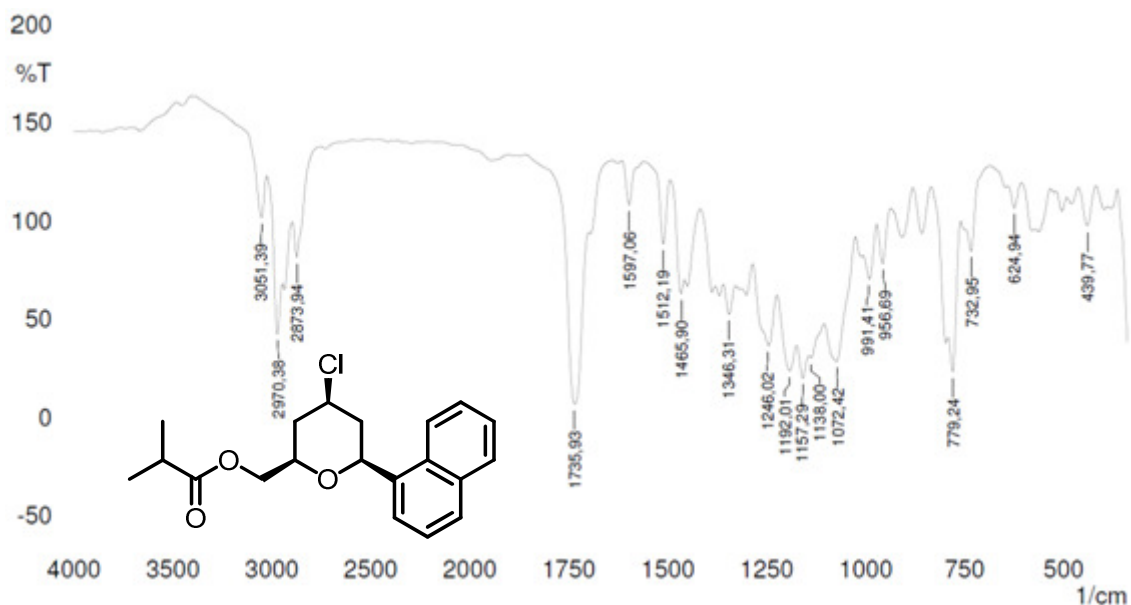
Espectro 59 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**, na região de 4,2 – 8,0 ppm



Espectro 60 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**, na região de 1,1 – 4,0 ppm

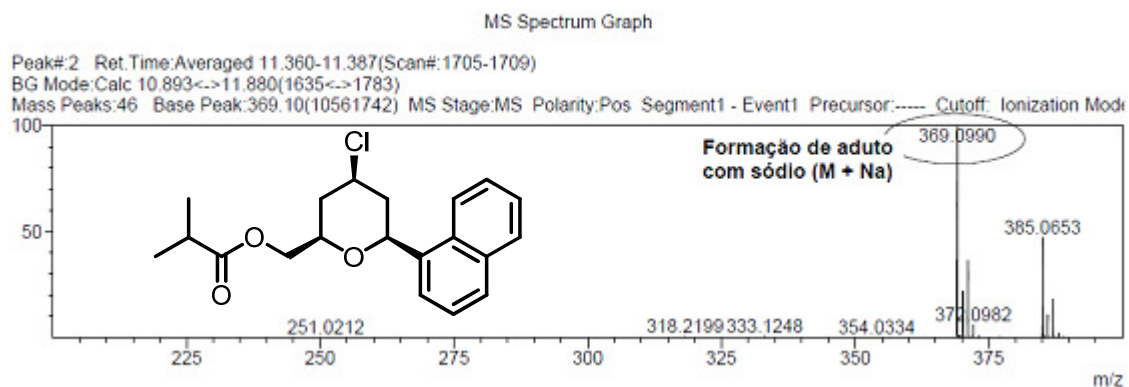


Espectro 61 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**

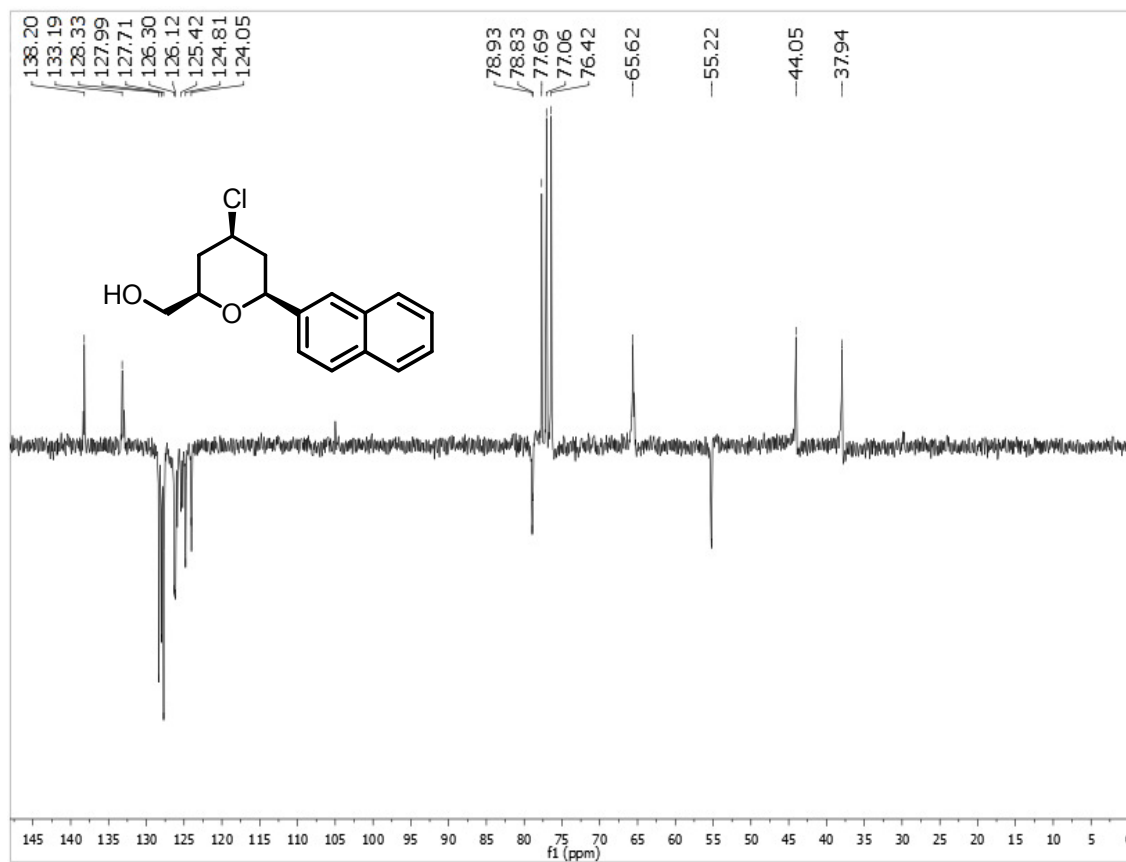


Espectro 62 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metil isobutirato ($\pm$)-**47**

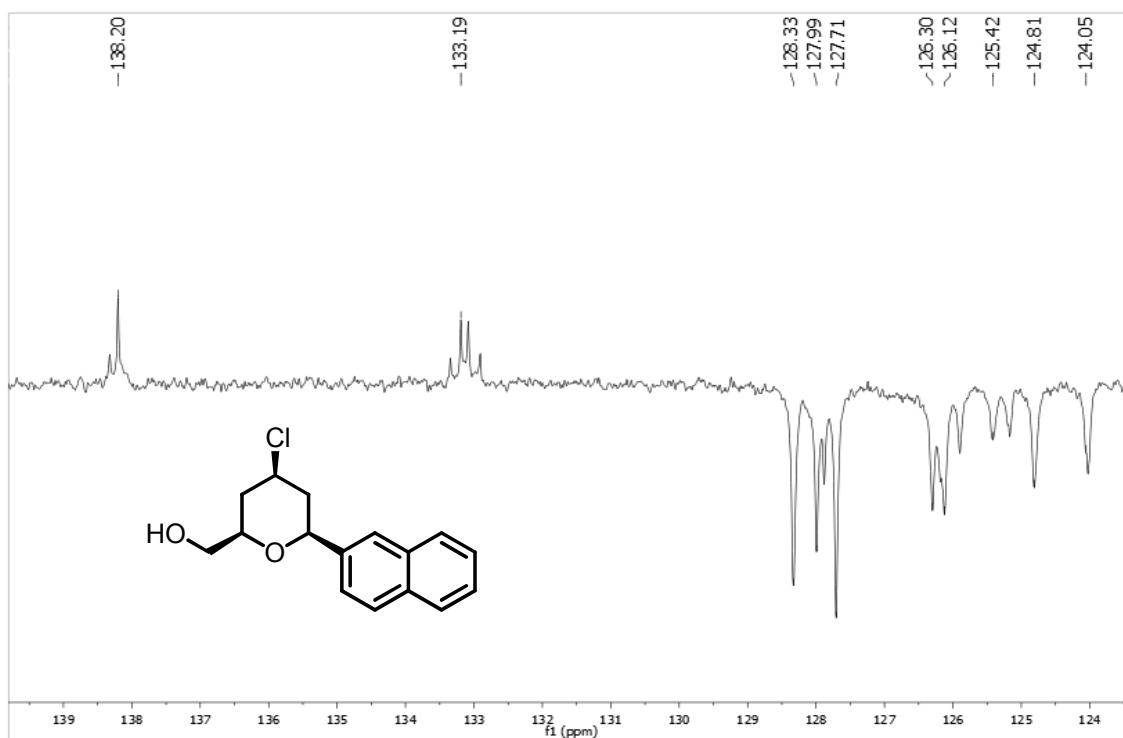
ESPECTRO DE MASSAS



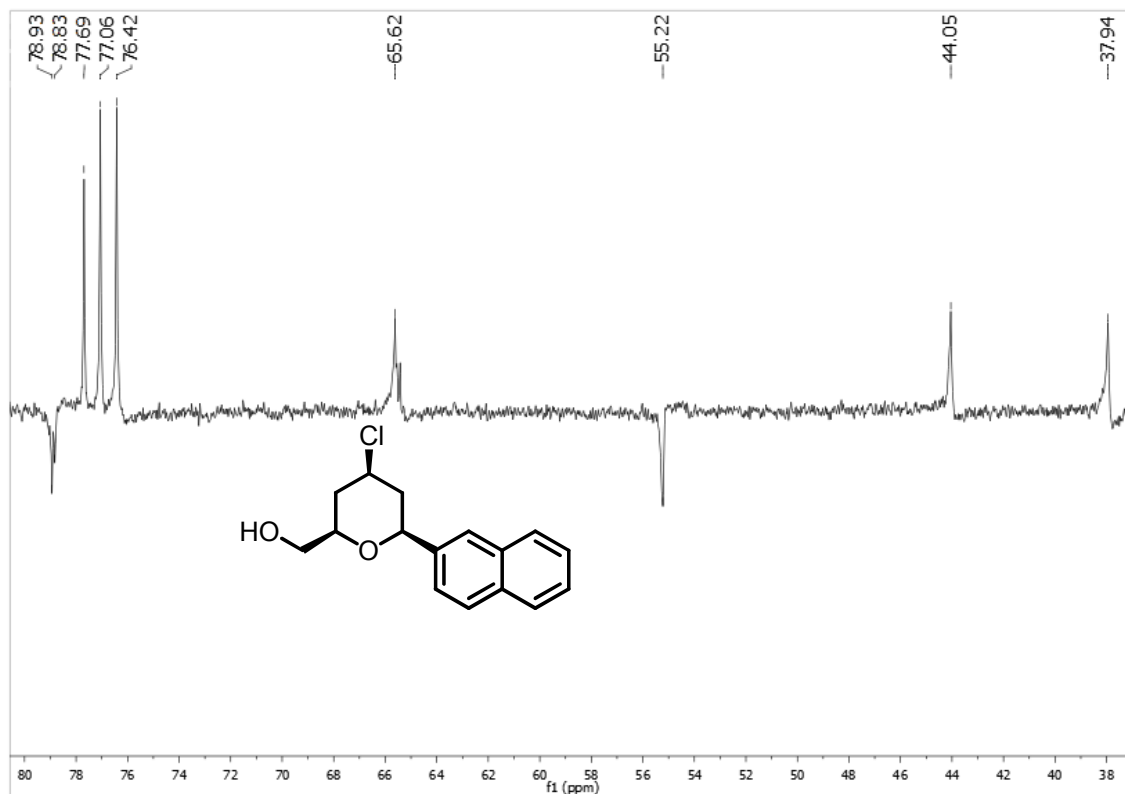
Espectro 63 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**



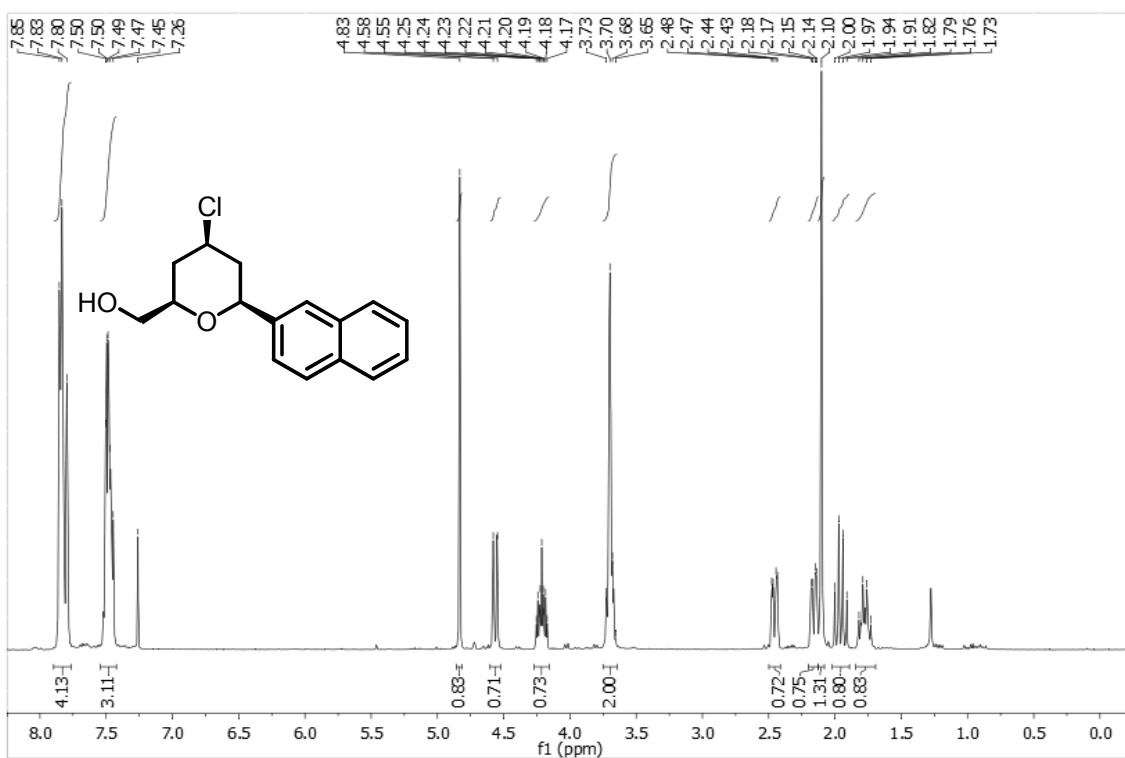
Espectro 64 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**, na região de 124,0 – 139,0 ppm



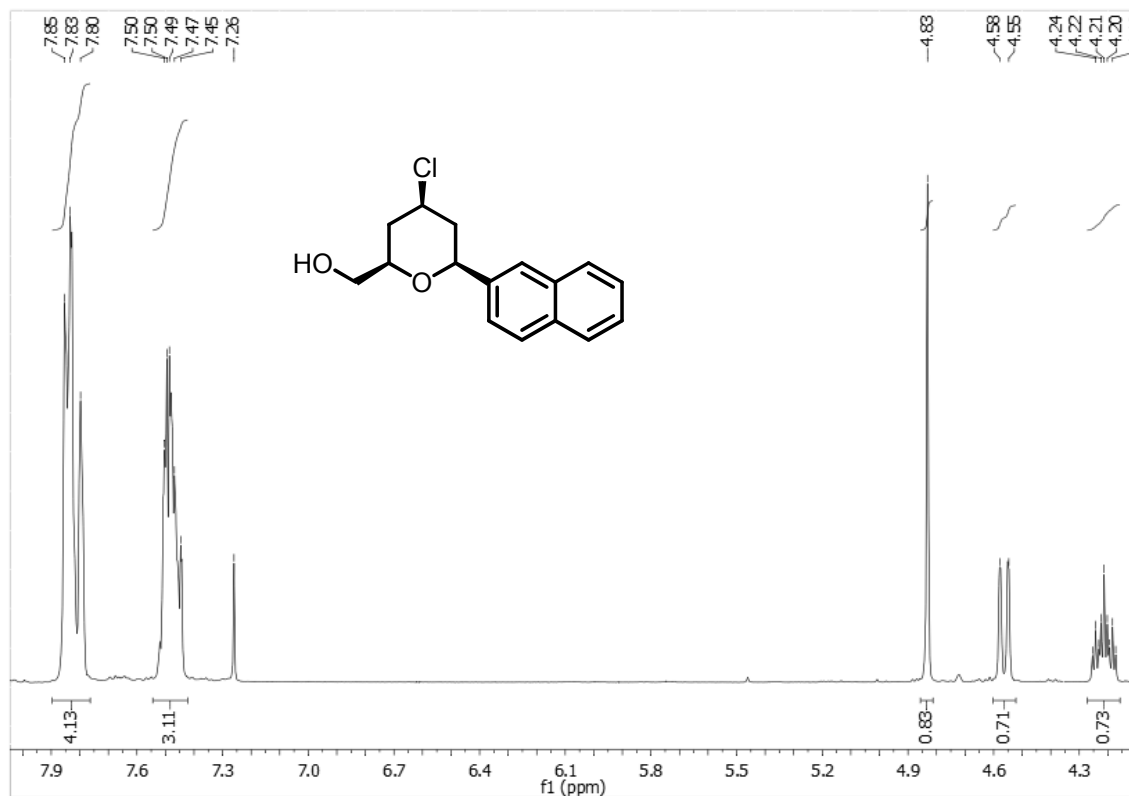
Espectro 65 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**, na região 38,0 – 79,0 ppm



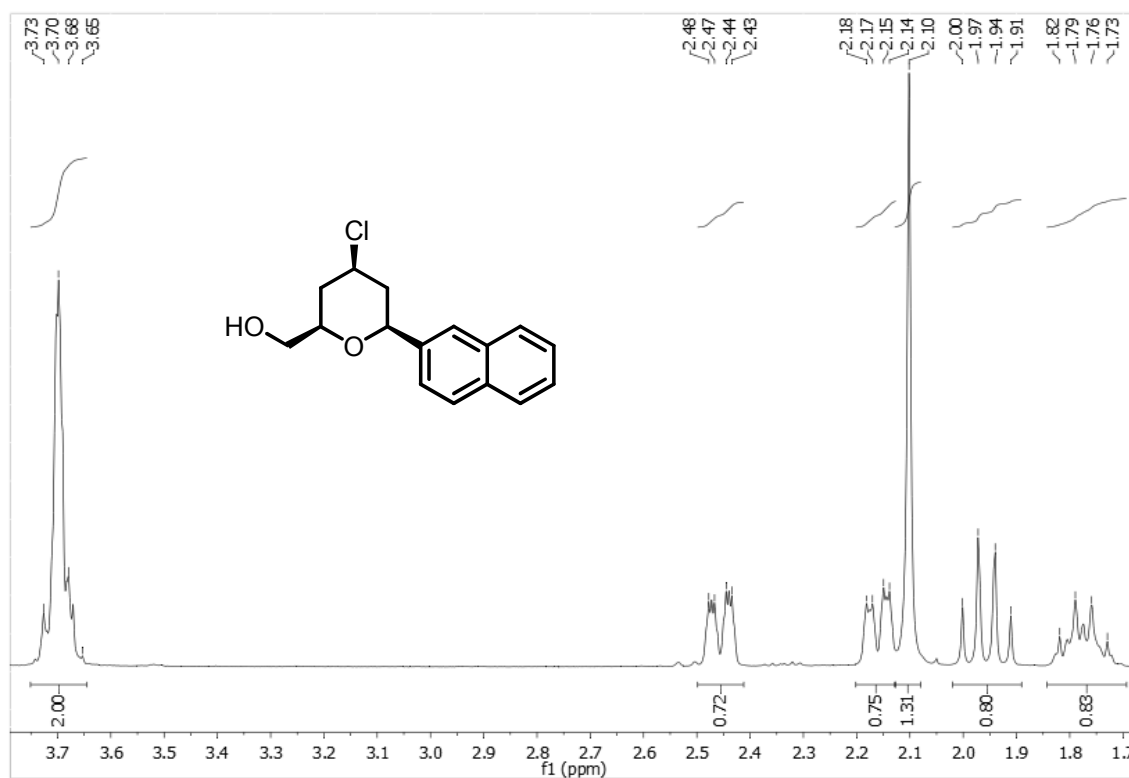
Espectro 66 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**



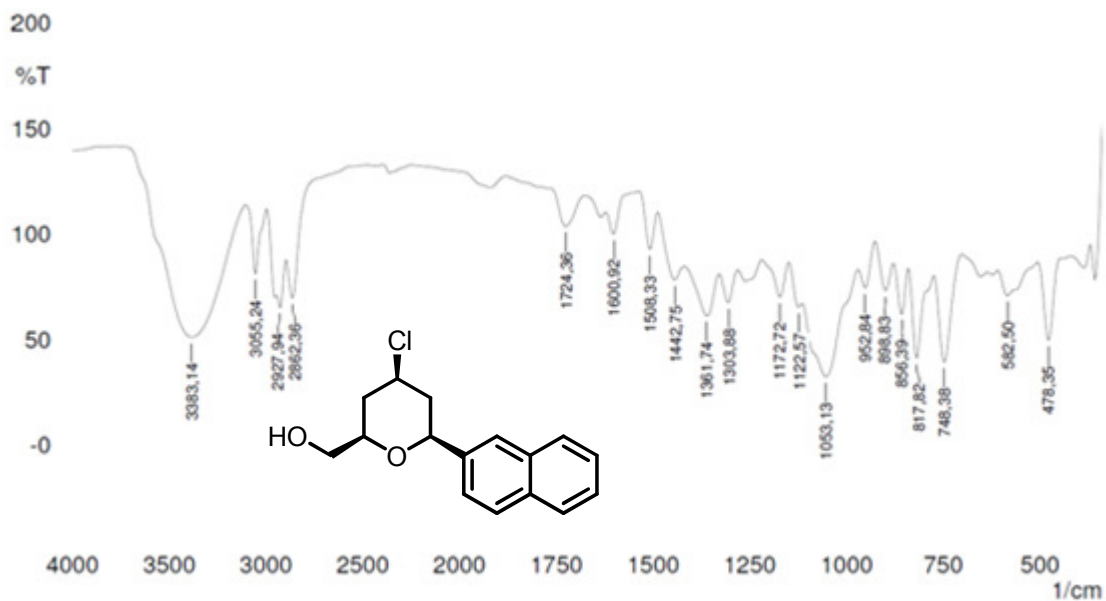
Espectro 67 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**, na região de 4,2 – 7,9 ppm



Espectro 68 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**, na região de 1,7 – 3,4 ppm

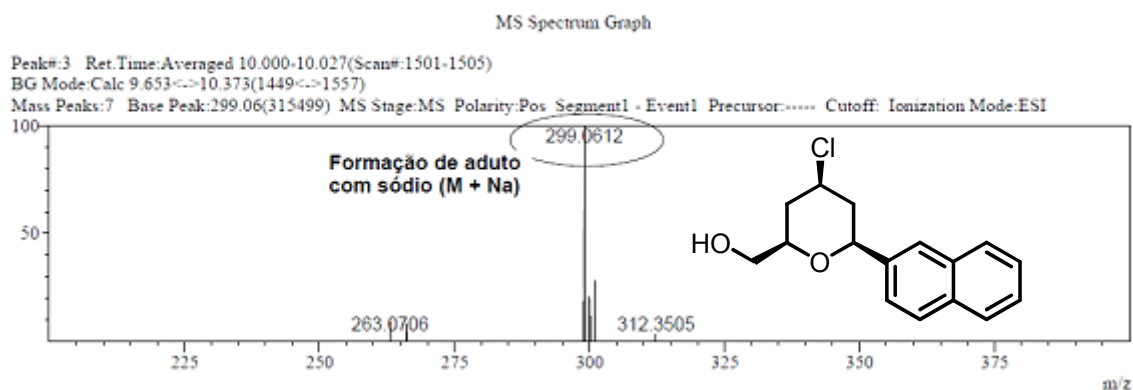


Espectro 69 Espectro de Infravermelho (KBr) do RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**

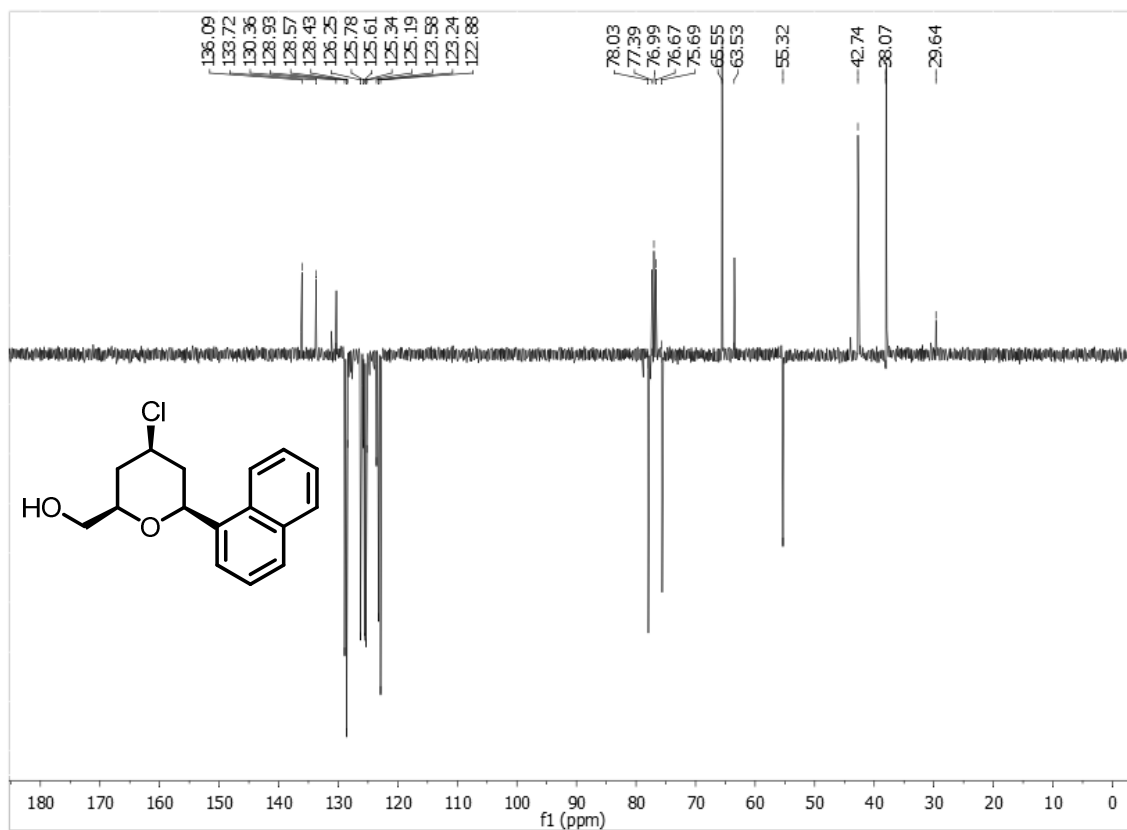


Espectro 70 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**48**

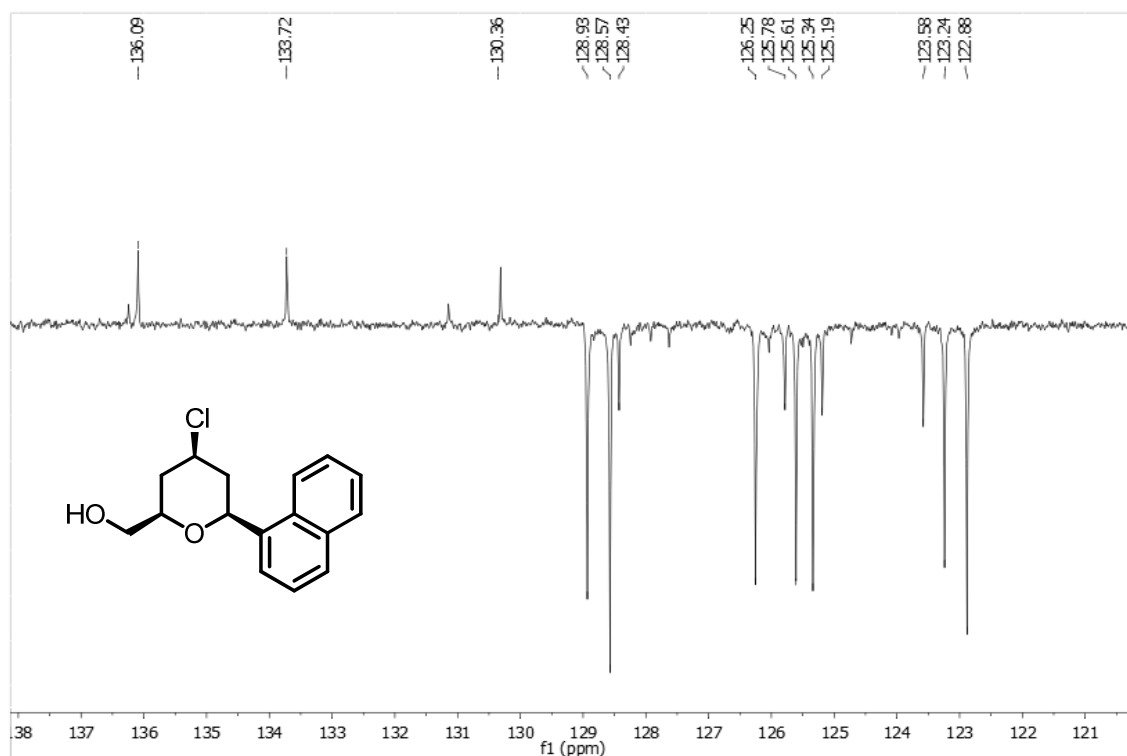
ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)



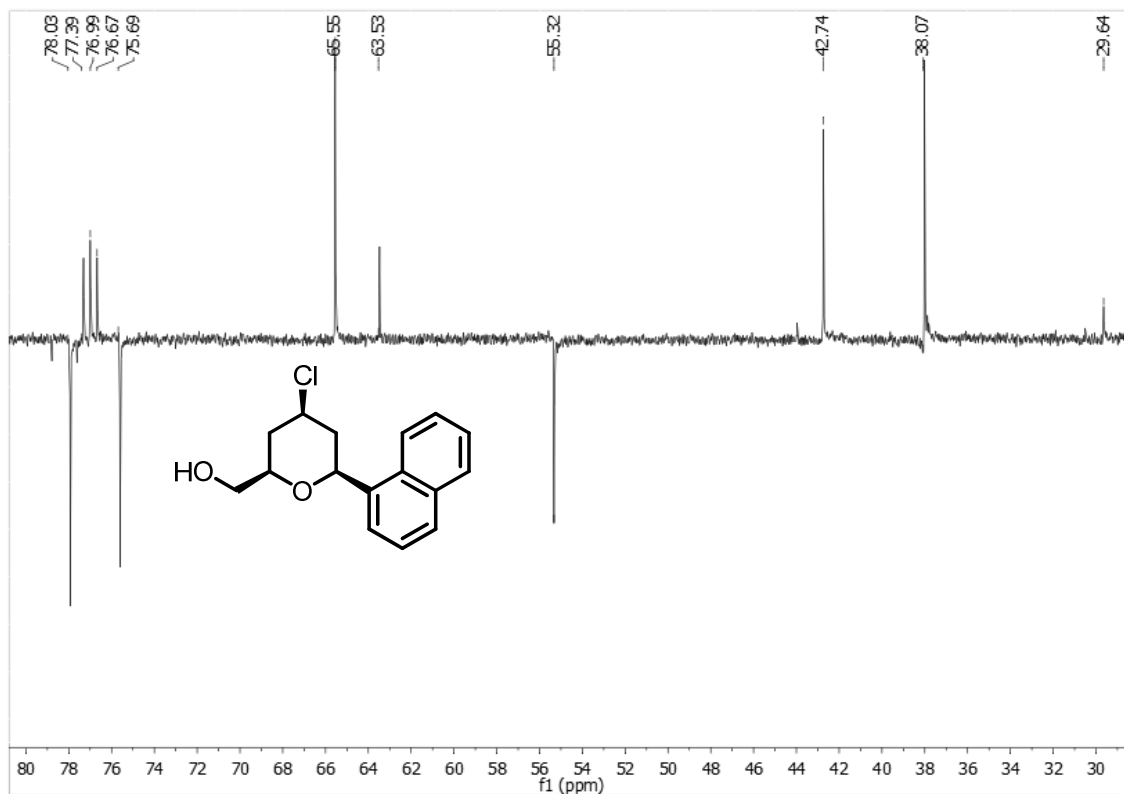
Espectro 71 Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**



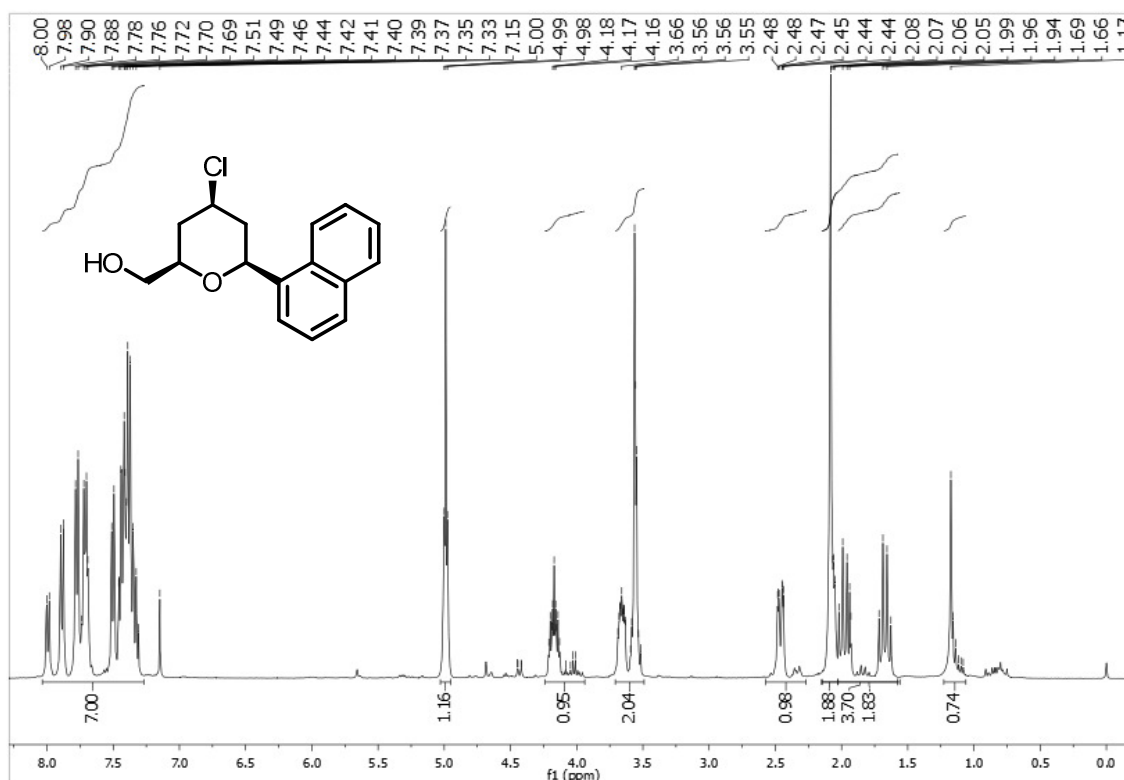
Espectro 72 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**, na região de 122,0 – 136,0 ppm



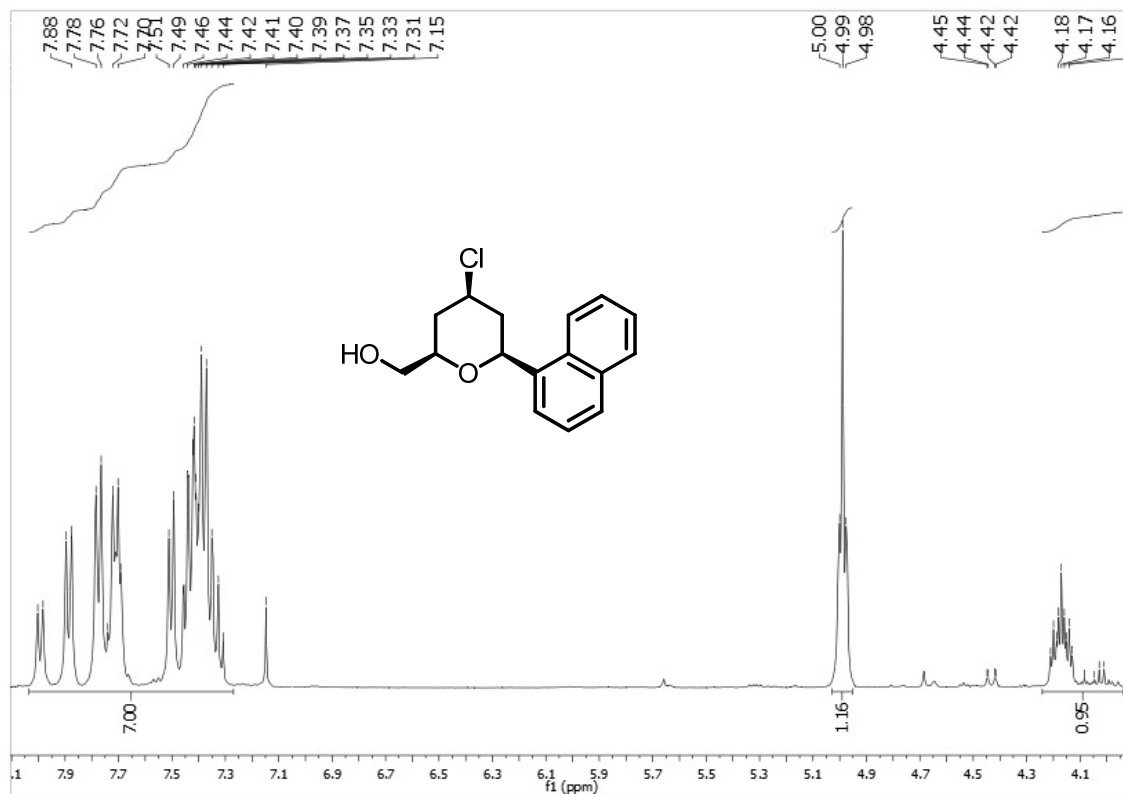
Espectro 73 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**, na região de 29,0 – 78,0 ppm



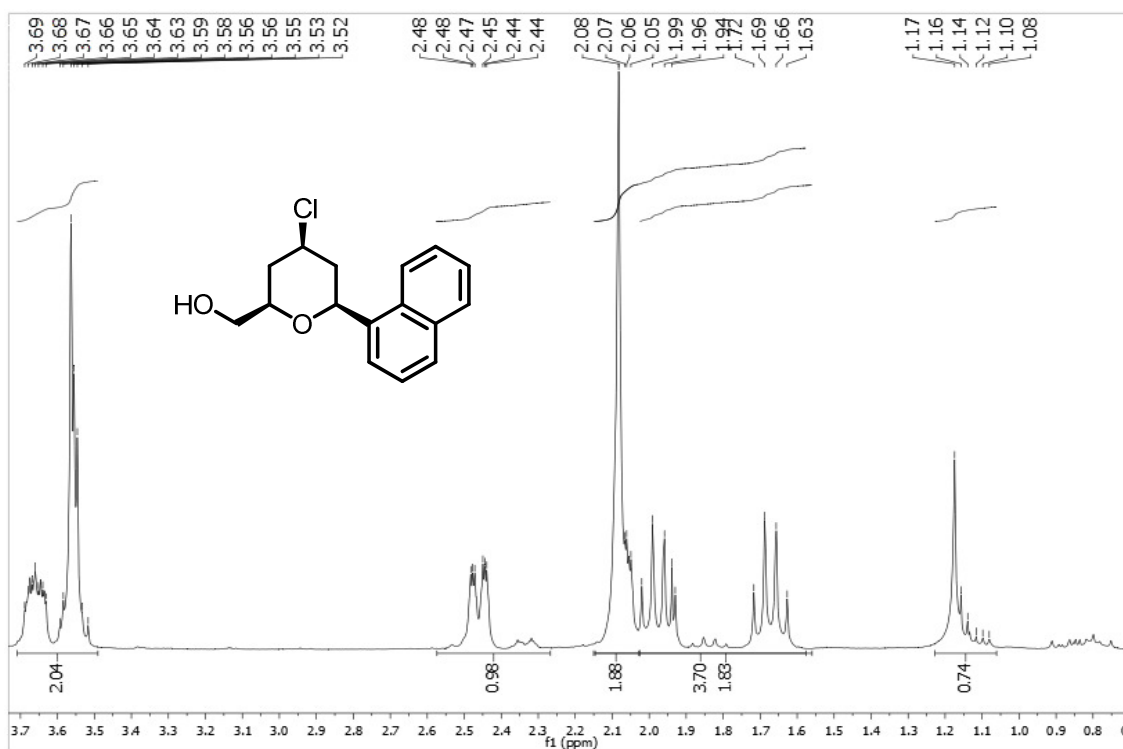
Espectro 74 Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**



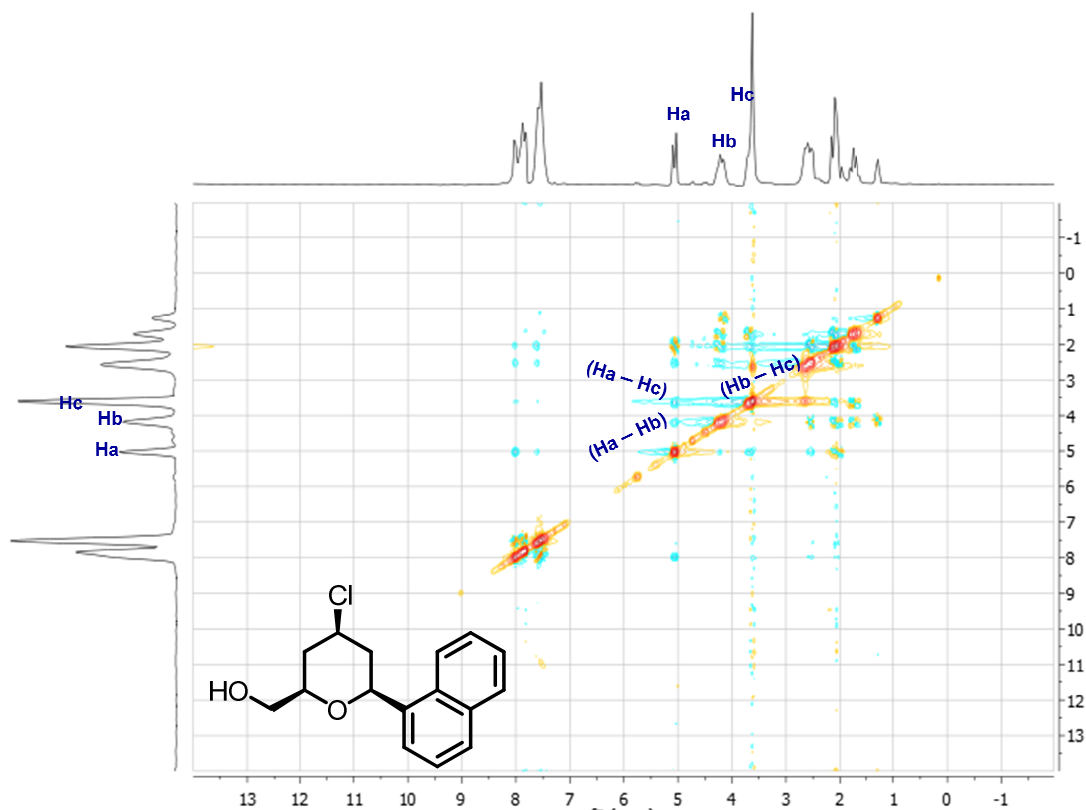
Espectro 75 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**, na região de 4,1 – 7,9 ppm



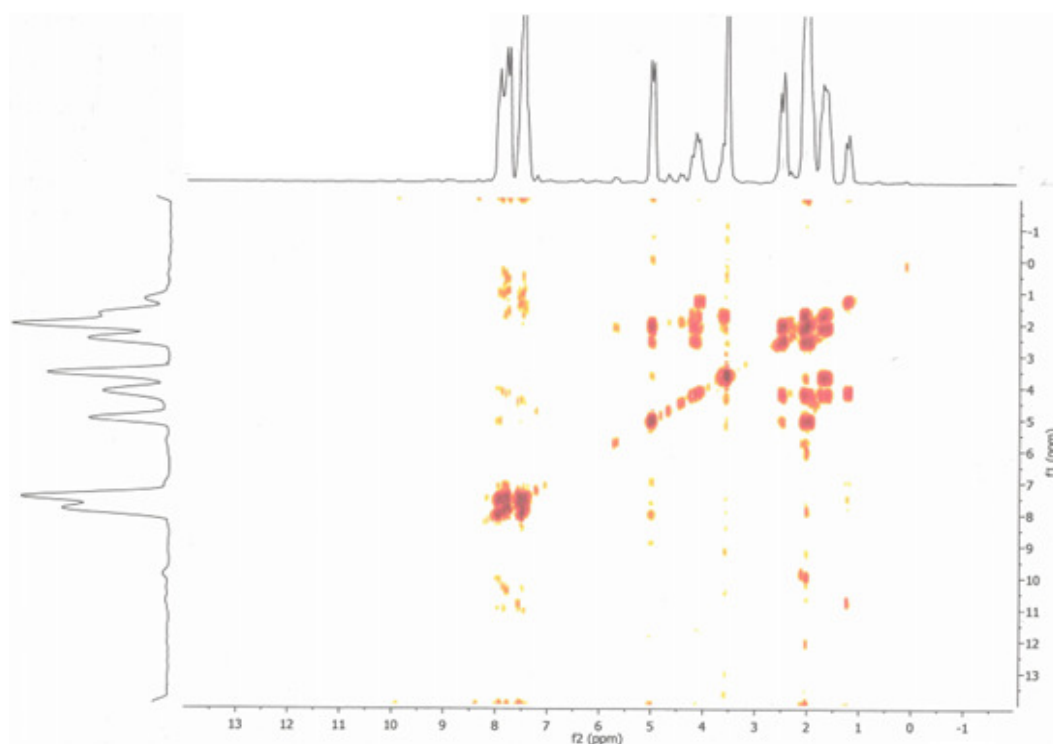
Espectro 76 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**, na região de 1,0 – 3,7 ppm



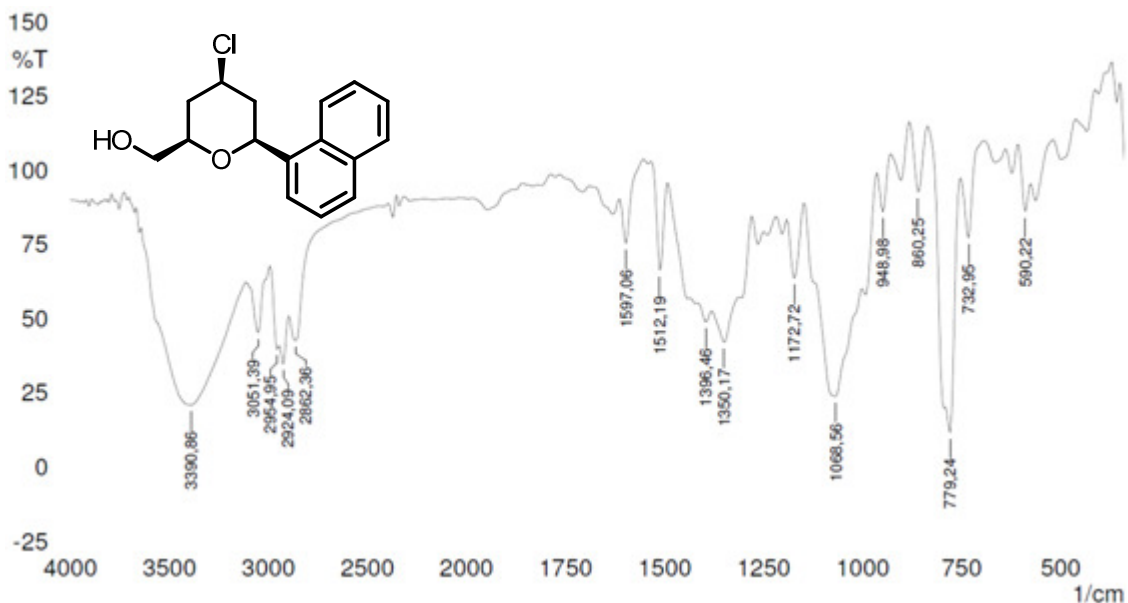
Espectro 77 Espectro Bidimensional NOESY (CDCl_3) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**



Espectro 78 Espectro Bidimensional COSY (CDCl_3) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**49**

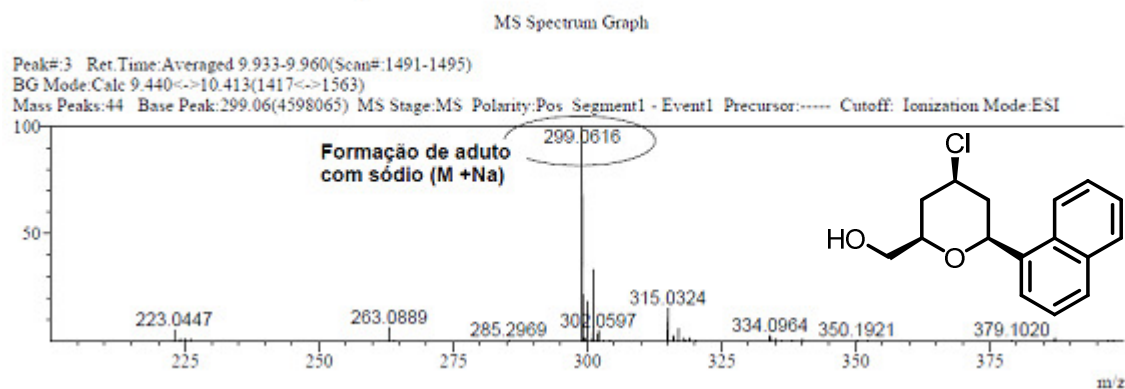


Espectro 79 Espectro de Infravermelho (KBr) do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-49

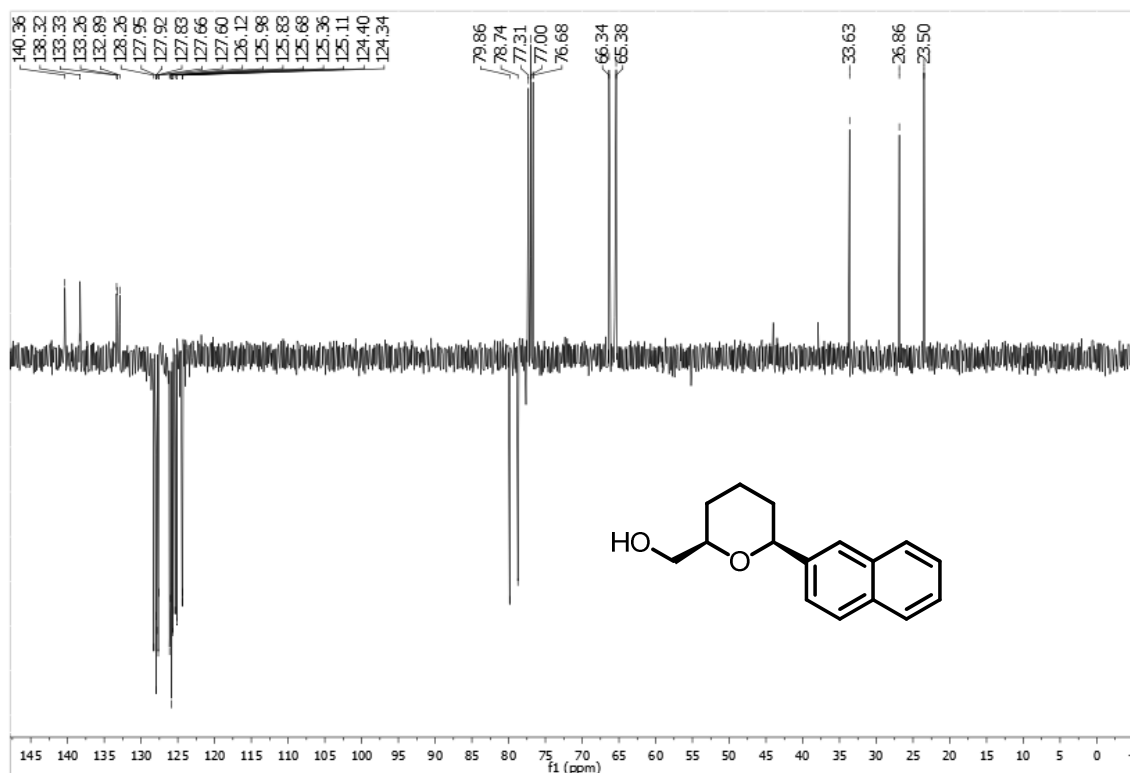


Espectro 80 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (4-cloro-6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-49

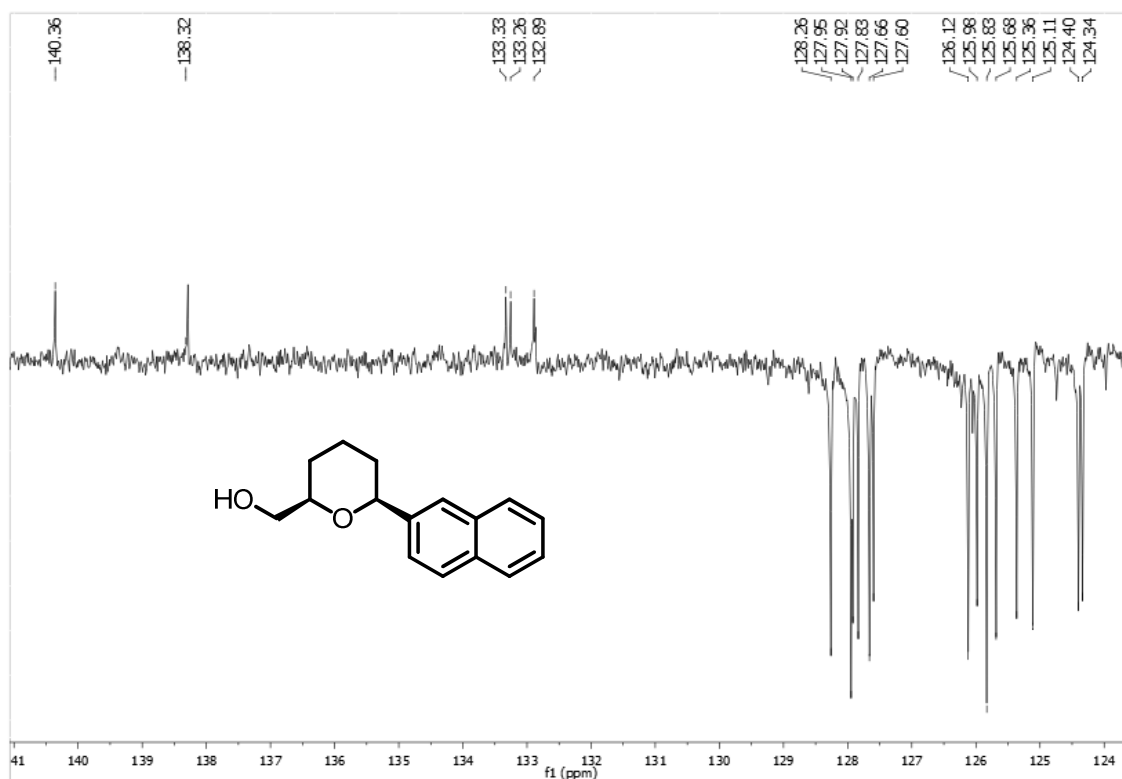
ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)



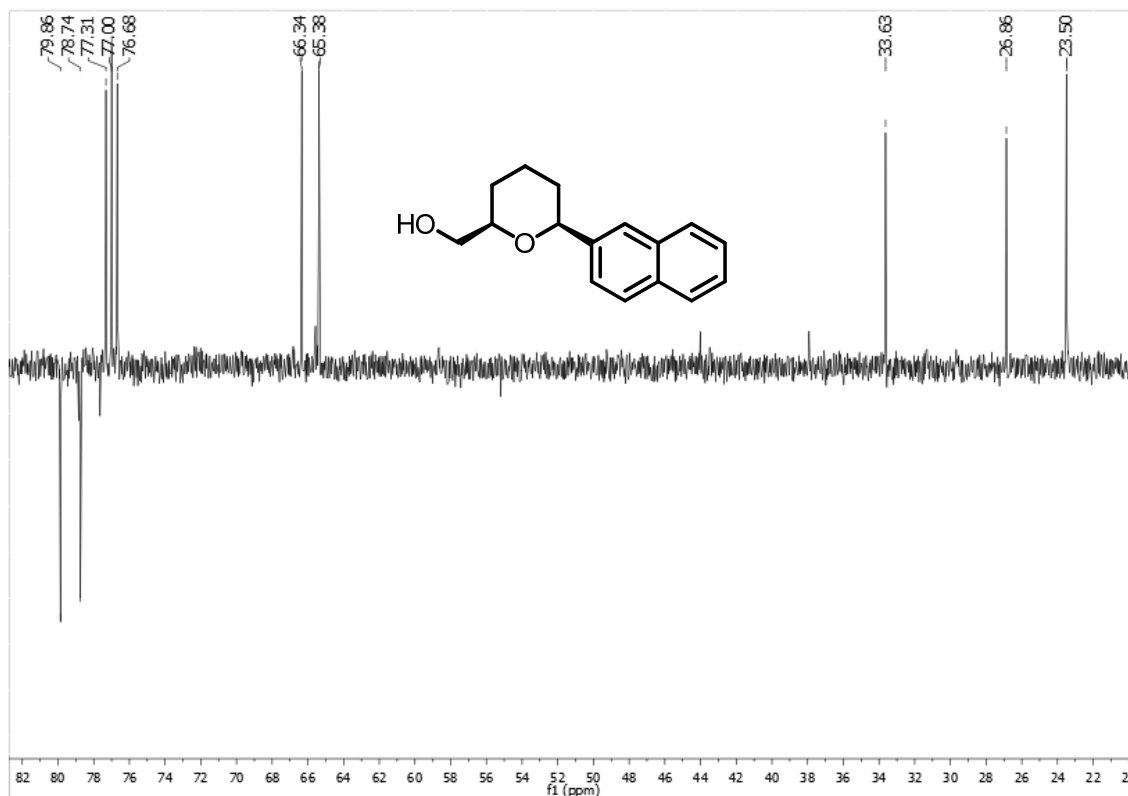
Espectro 81 Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**



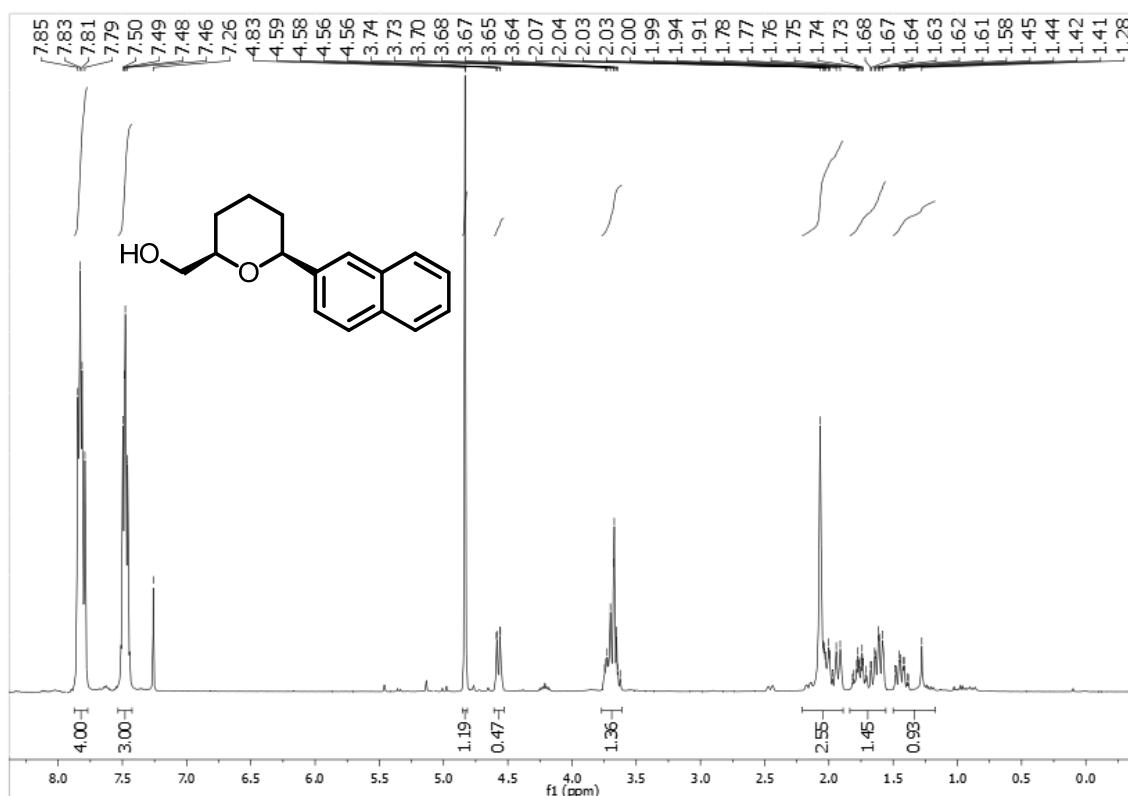
Espectro 82 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**, na região de 124,0 – 141,0 ppm



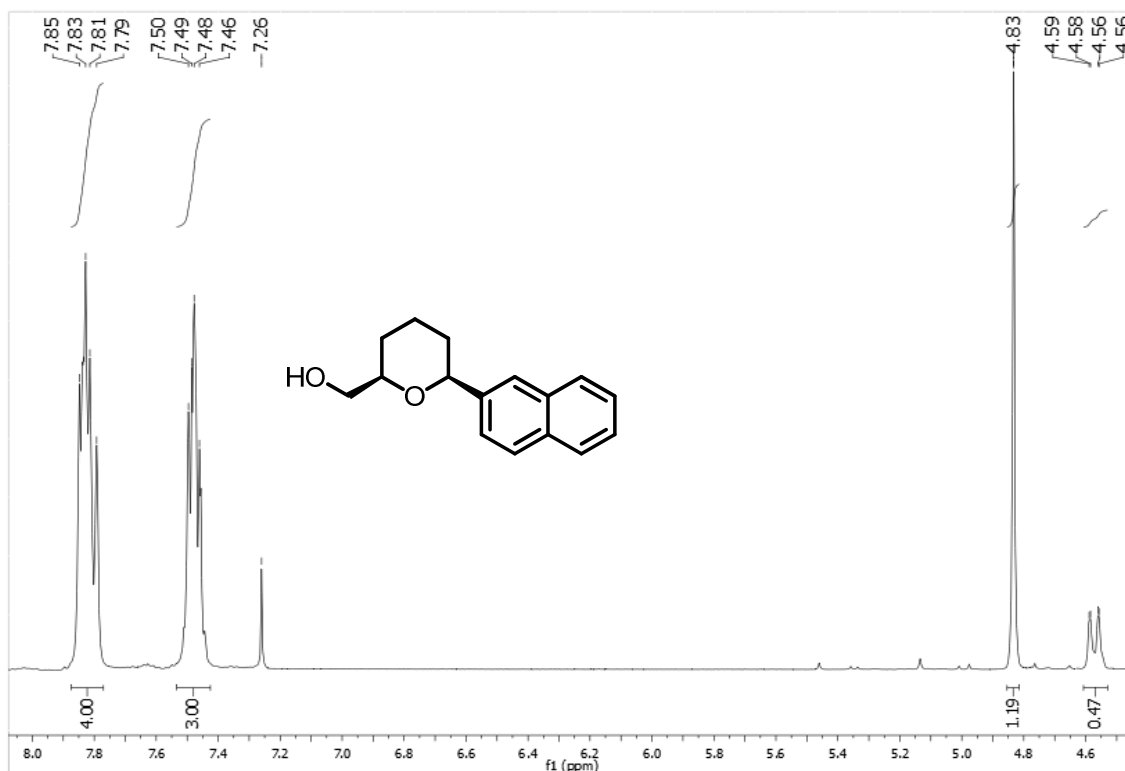
Espectro 83 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**, na região de 22,0 – 80,0 ppm



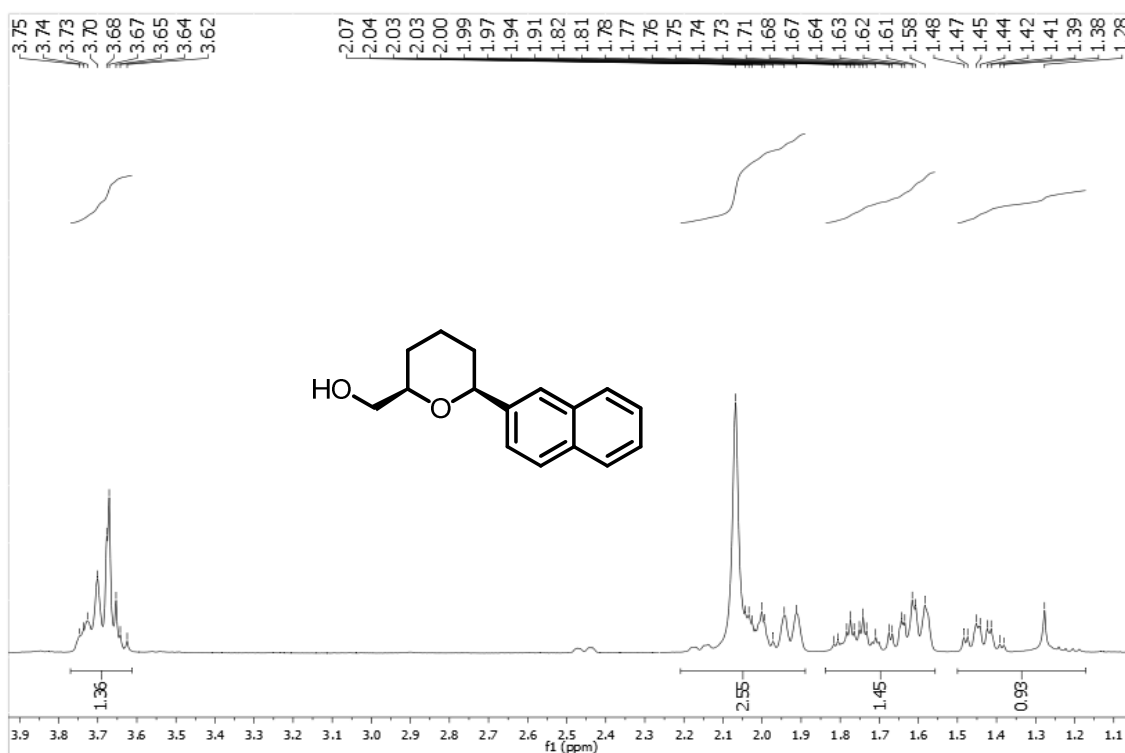
Espectro 84 Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**



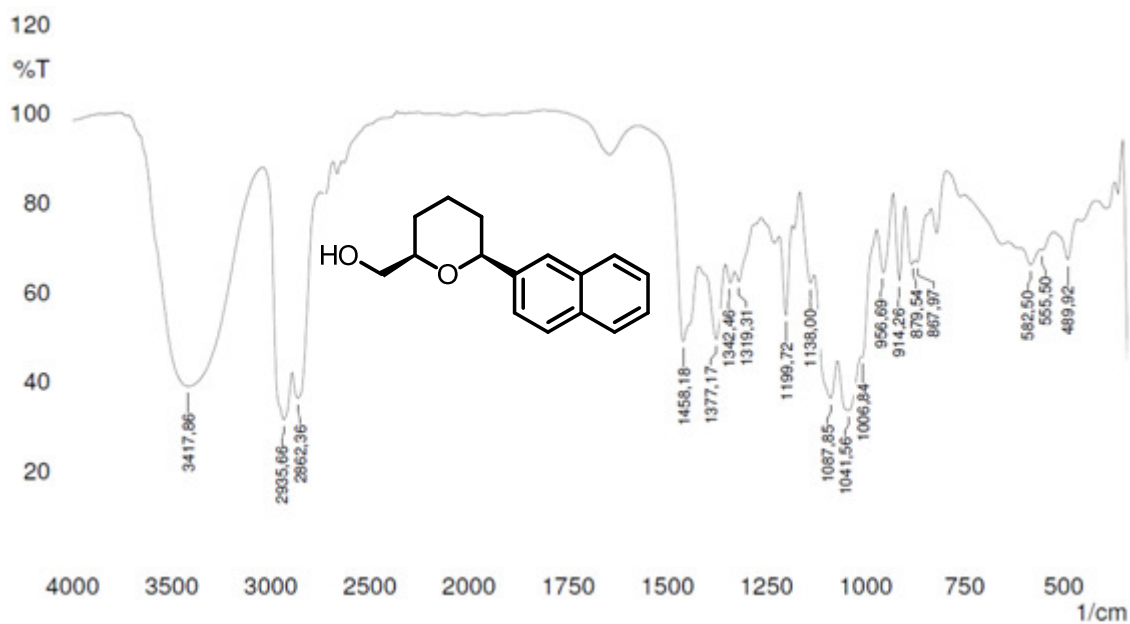
Espectro 85 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**, na região de 4,5 – 7,9 ppm



Espectro 86 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**44**, na região de 1,1 – 3,8 ppm

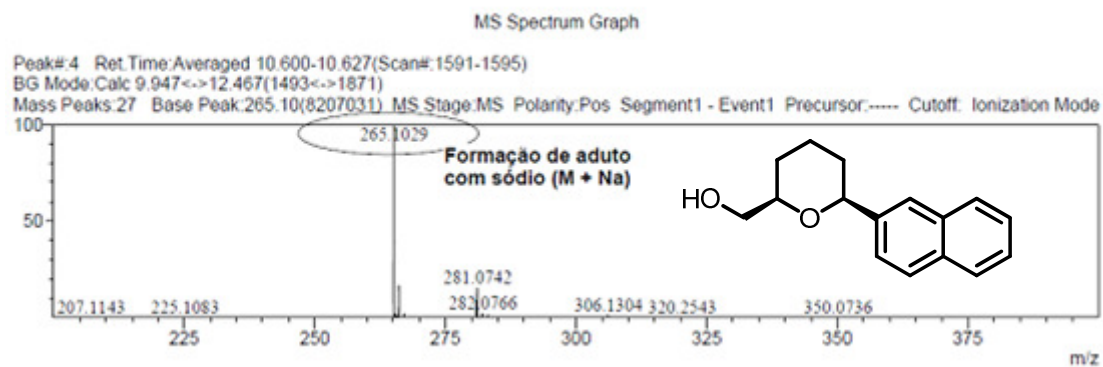


Espectro 87 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-44

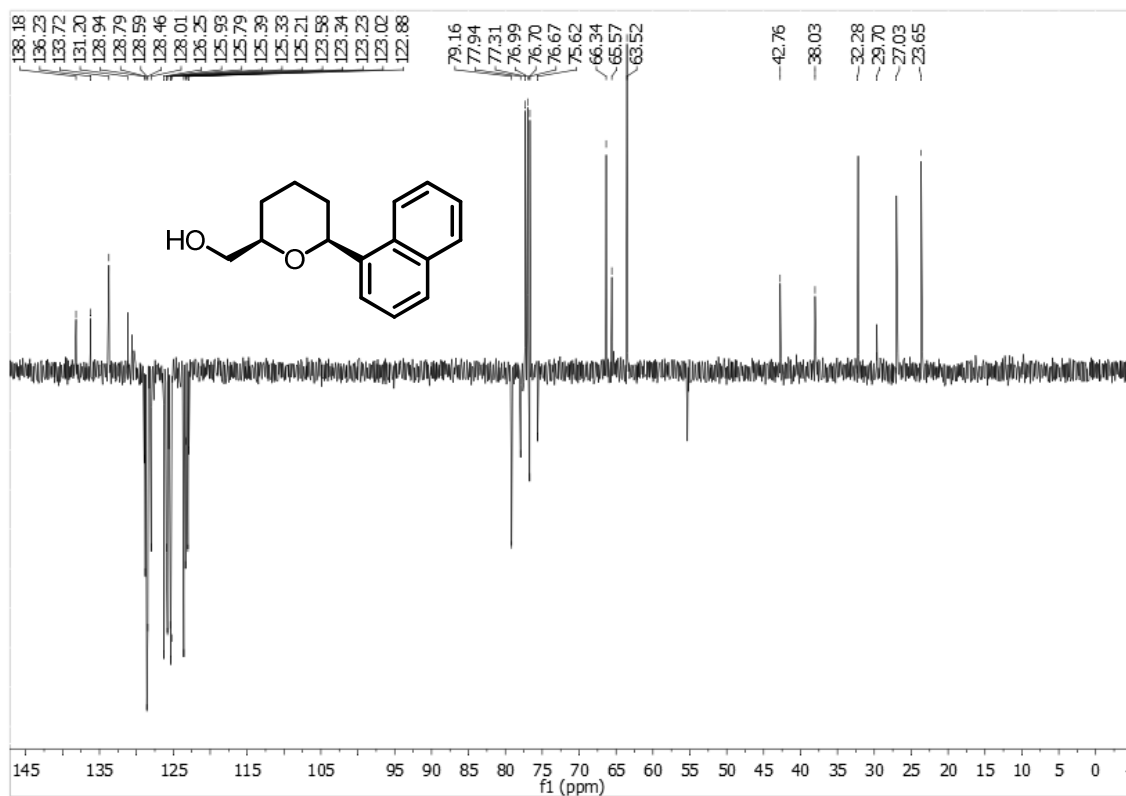


Espectro 88 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (6-(naftalen-2-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-44

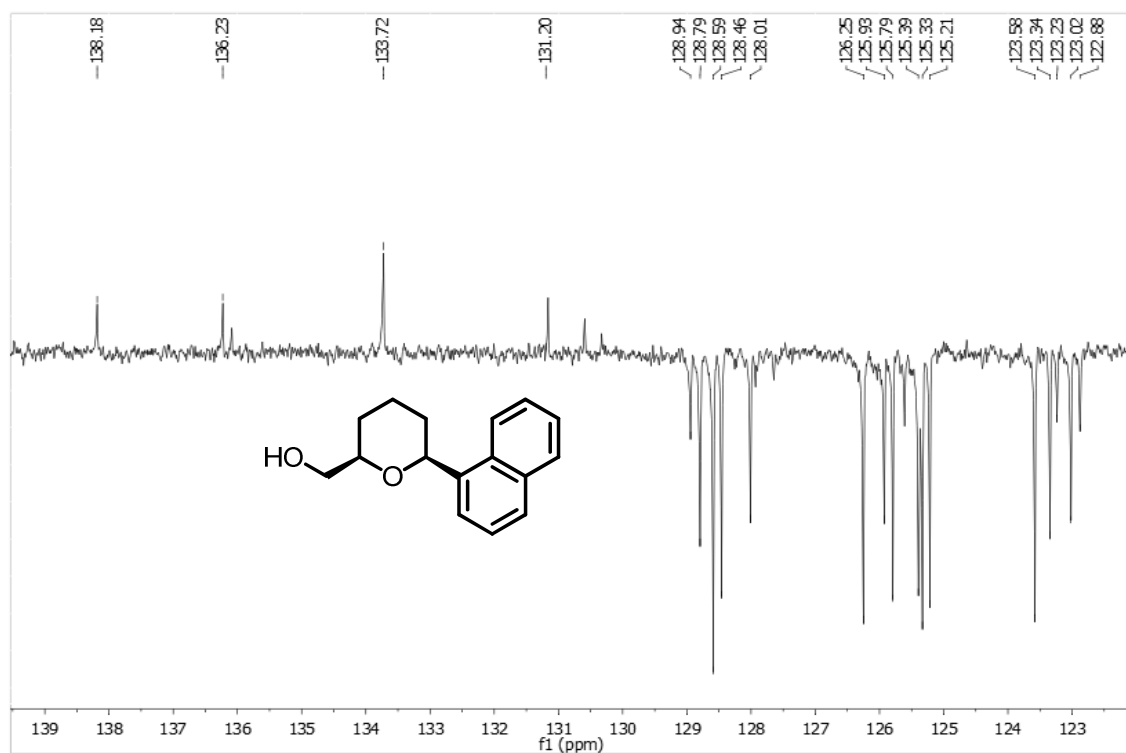
ESPECTRO DE MASSAS



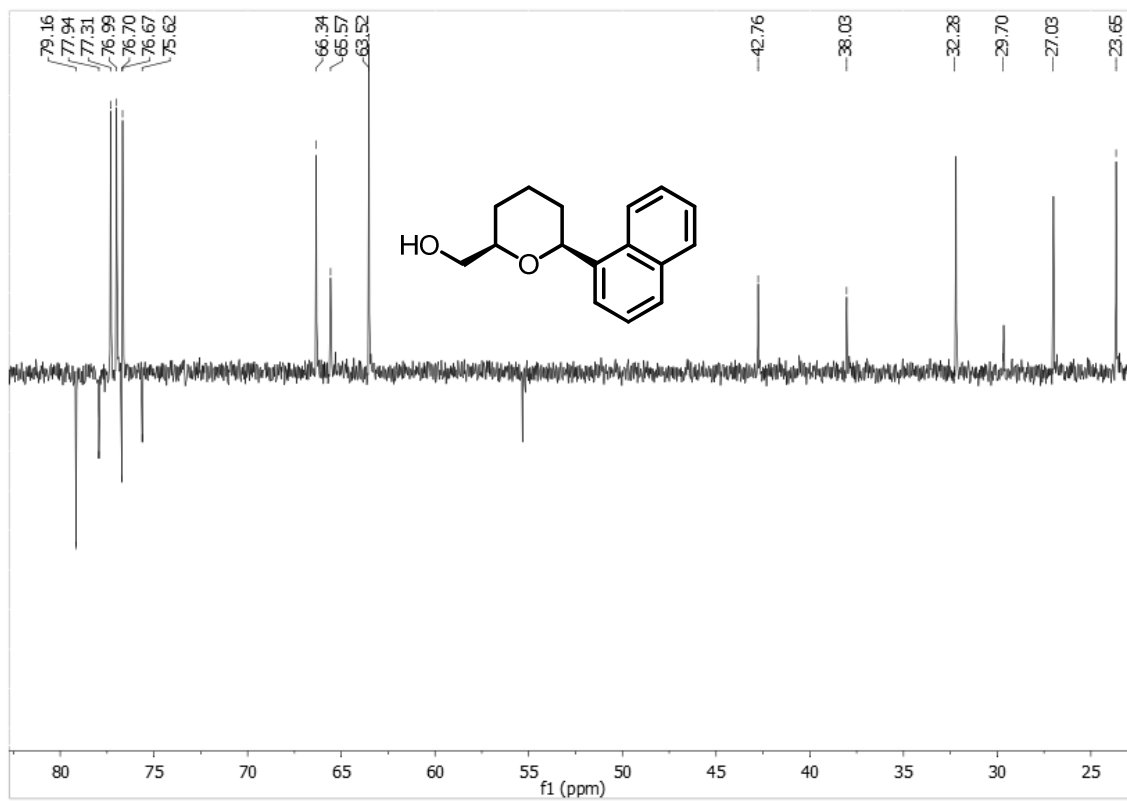
Espectro 89 Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-45



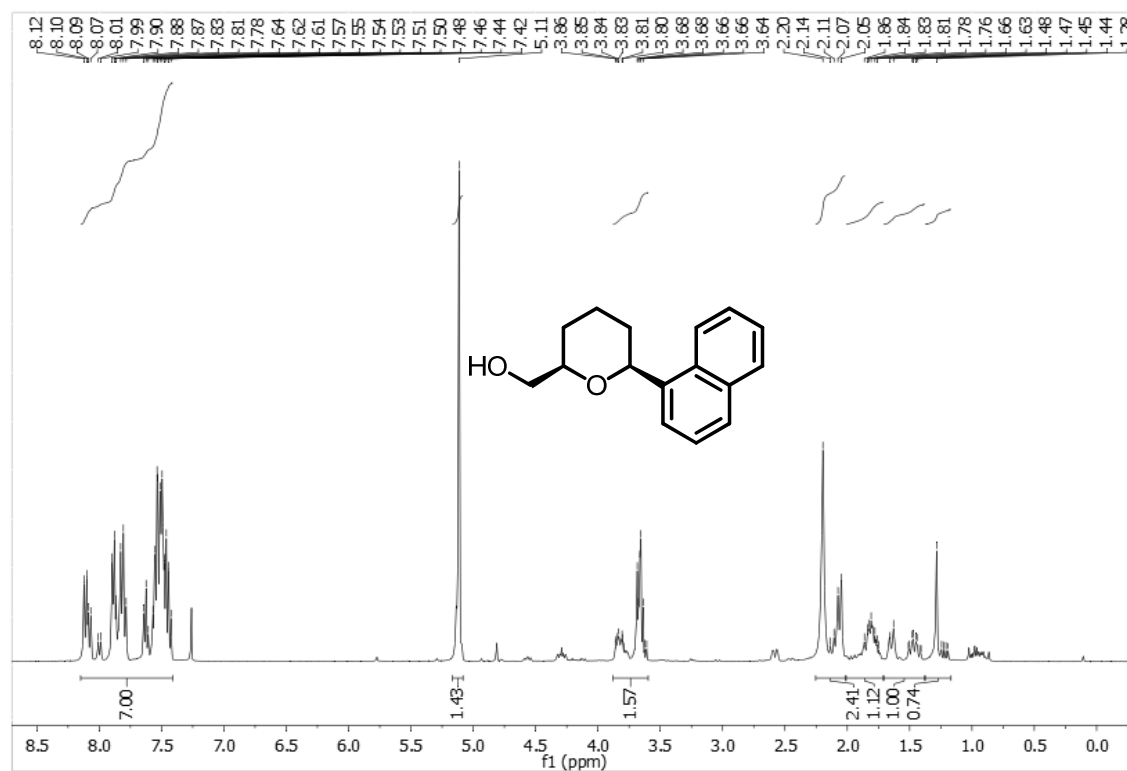
Espectro 90 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-45, na região de 122,0 – 139,0 ppm



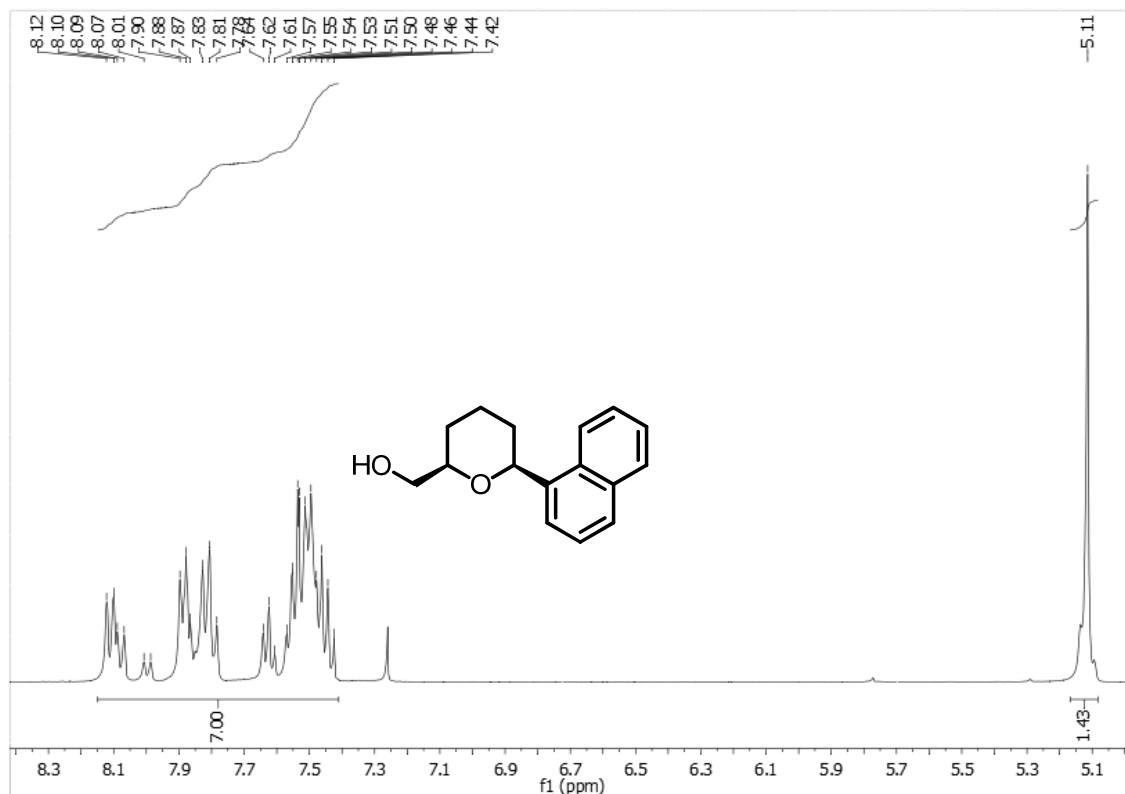
Espectro 91 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**45**, na região de 23,0 – 80,0 ppm



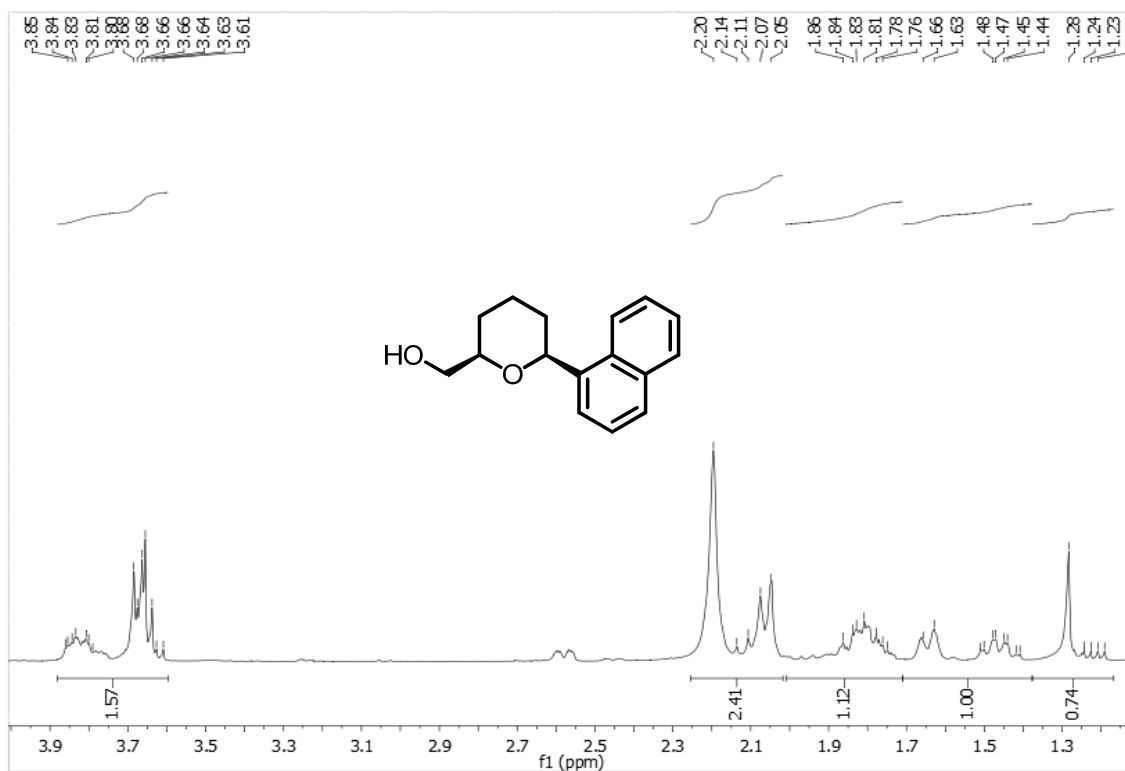
Espectro 92 Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**45**



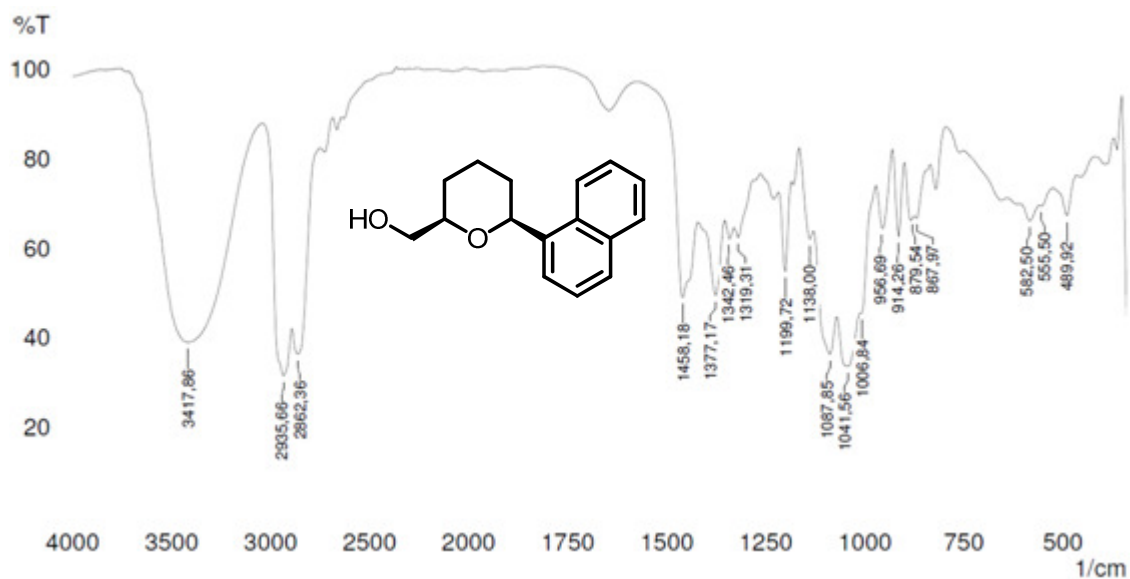
Espectro 93 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**45**, na região de 5,1 – 8,1 ppm



Espectro 94 Expansão do Espectro de RMN ^1H do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-**45**, na região de 1,2 – 3,9 ppm



Espectro 95 Espectro de Infravermelho (KBr) do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-45



Espectro 96 Espectro de LC-MS-IT-TOF do (6-(naftalen-1-il)-tetraidro-2H-piran-2-il) metanol ($\pm$)-45

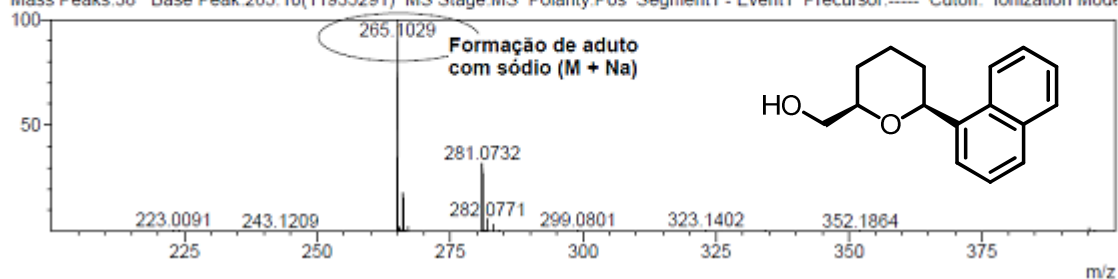
ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

MS Spectrum Graph

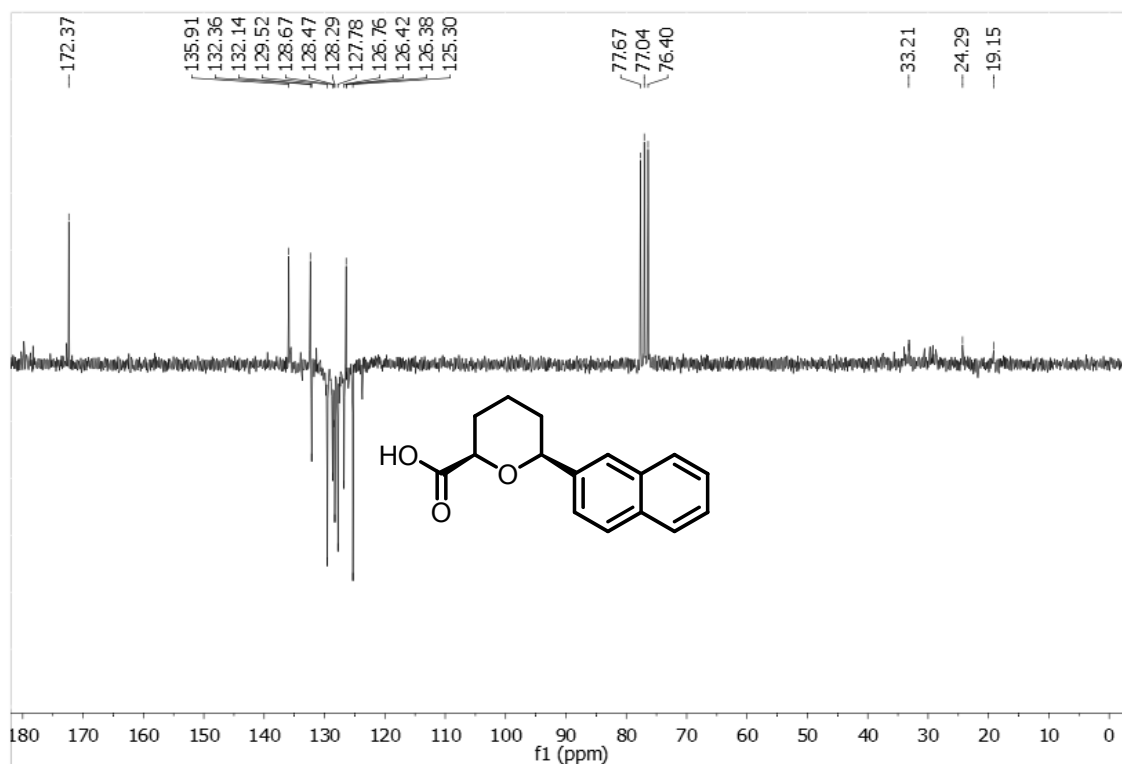
Peak#:2 Ret.Time:Averaged 10.707-10.733(Scan#:1607-1611)

BG Mode:Calc 9.573<->12.627(1437<->1895)

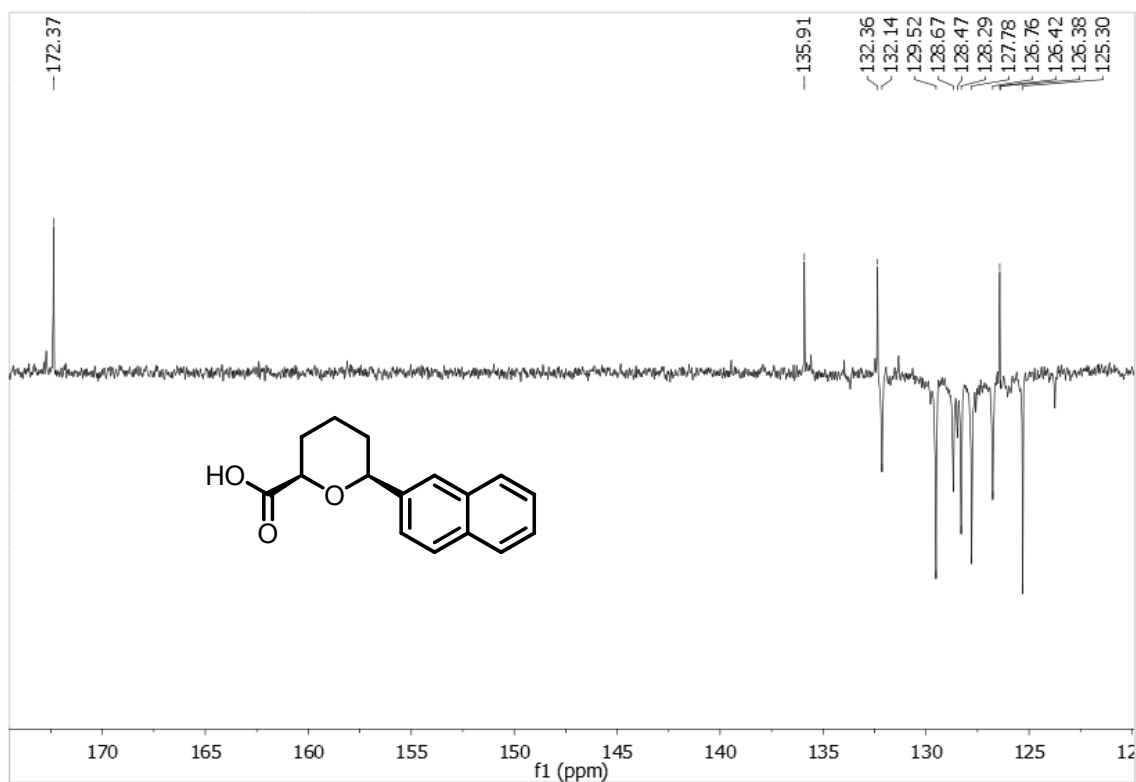
Mass Peaks:38 Base Peak:265.10(11935291) MS Stage:MS Polarity:Pos Segment1 - Event1 Precursor:----- Cutoff: Ionization Mode:



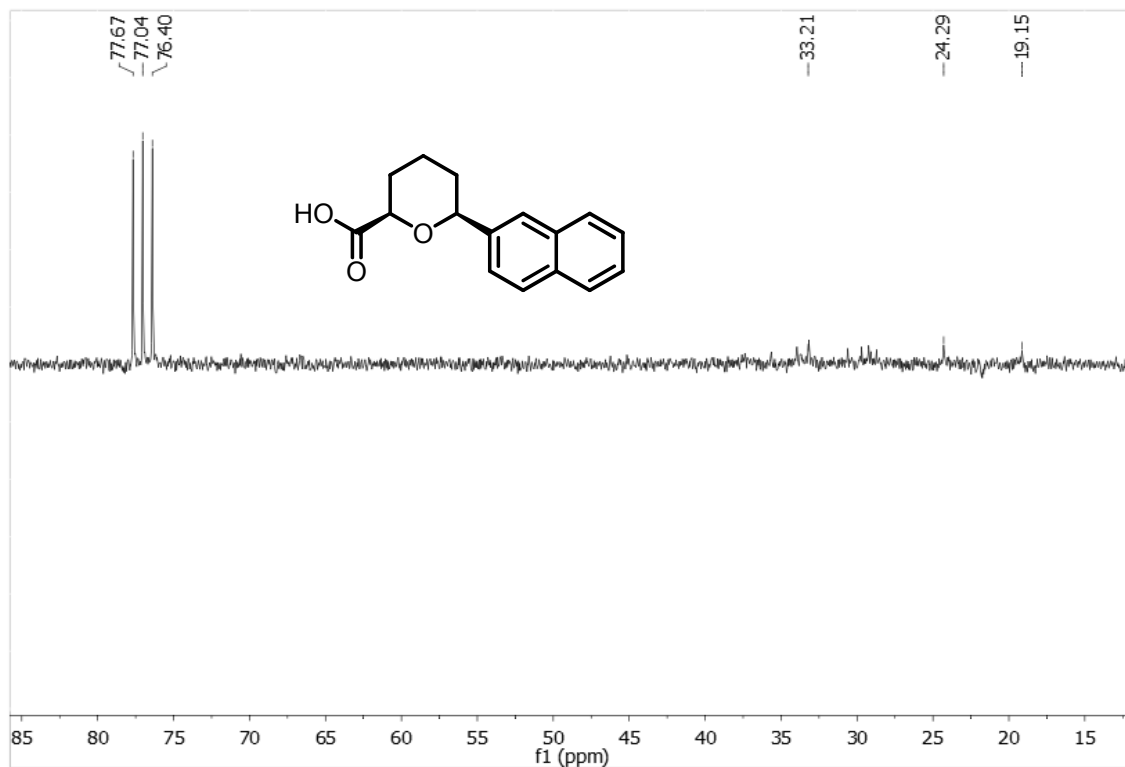
Espectro 97 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**



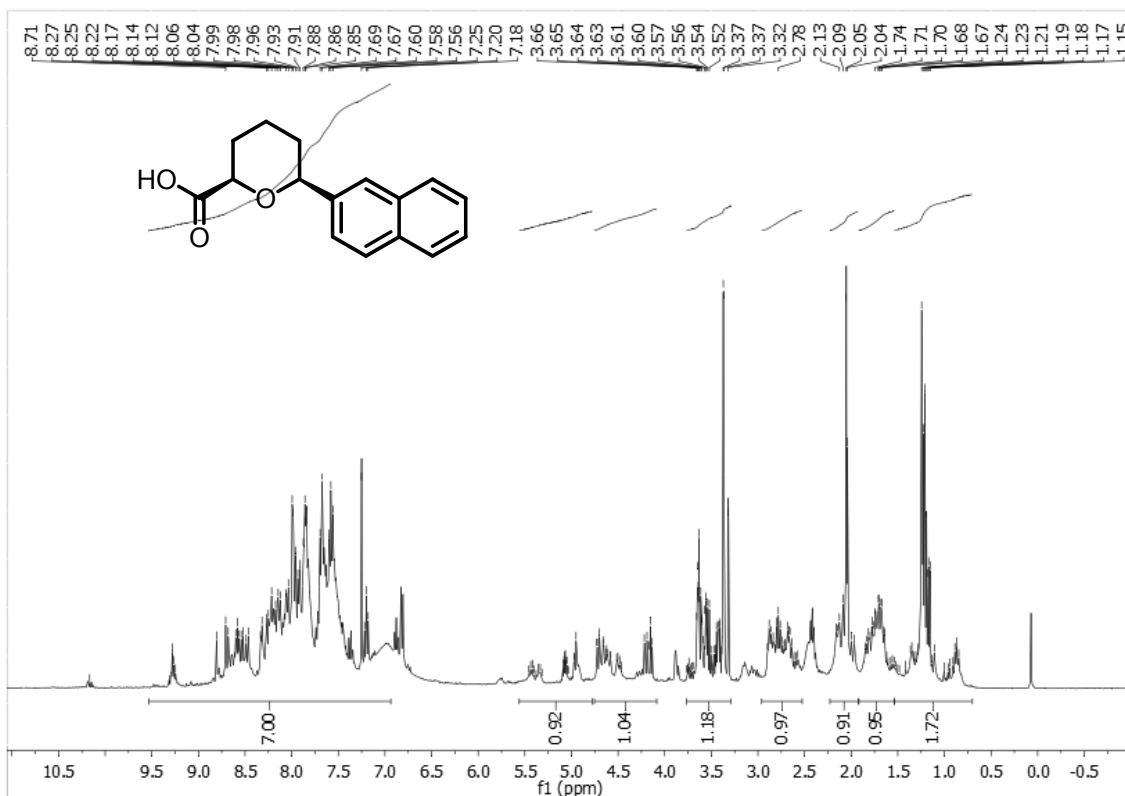
Espectro 98 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**, na região de 125,0 – 172,0 ppm



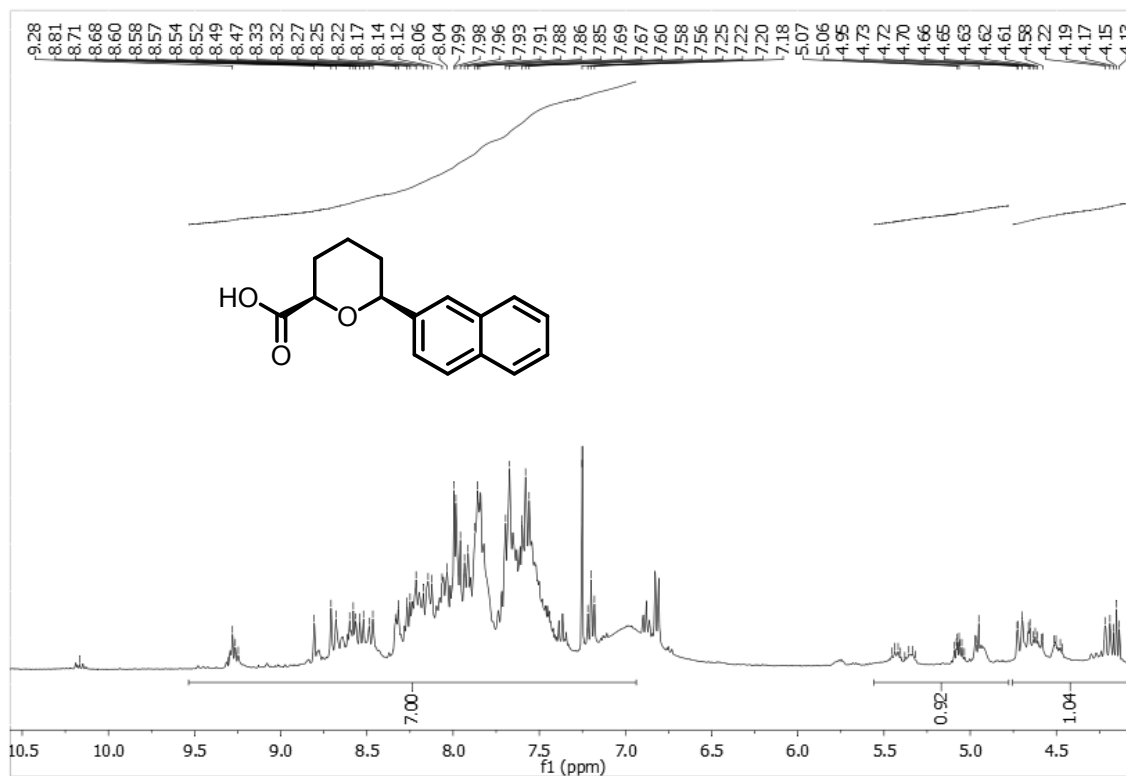
Espectro 99 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**, na região de 15,0 – 85,0 ppm



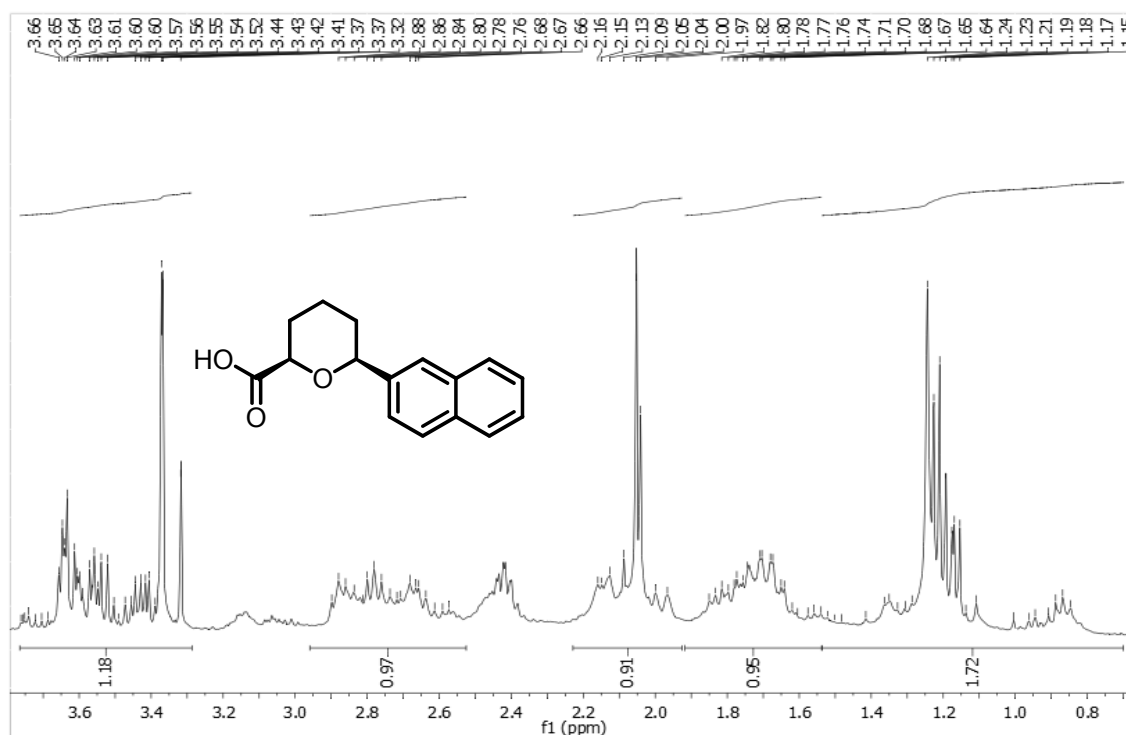
Espectro 100 Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**



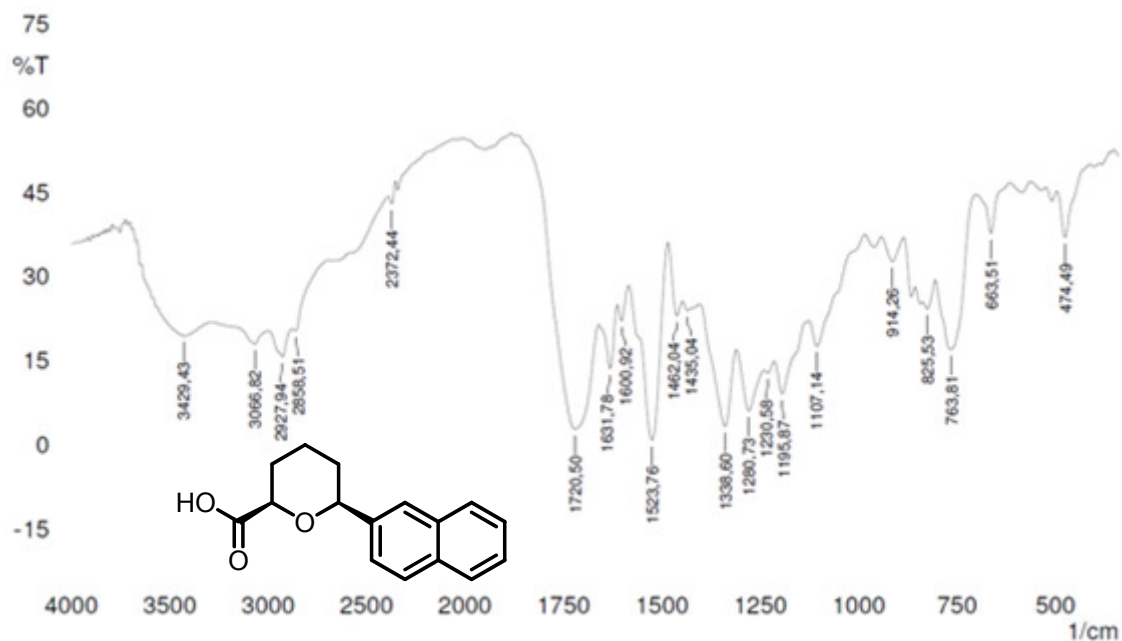
Espectro 101 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**, na região de 4,1 – 10,5 ppm



Espectro 102 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**42**, na região de 0,8 – 3,7 ppm

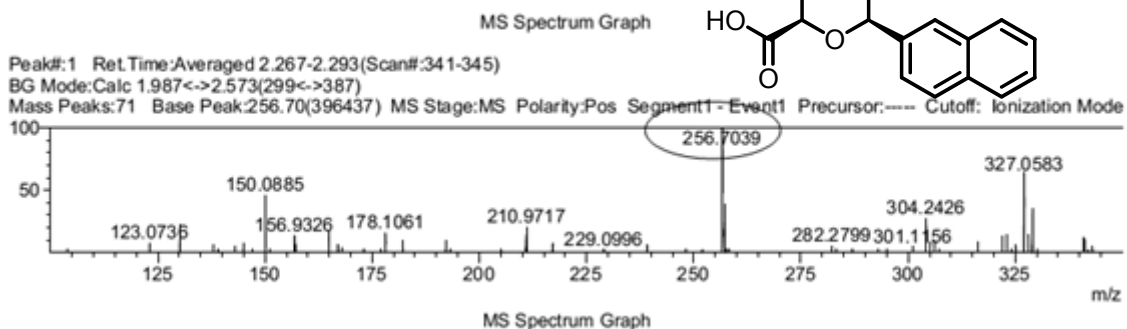


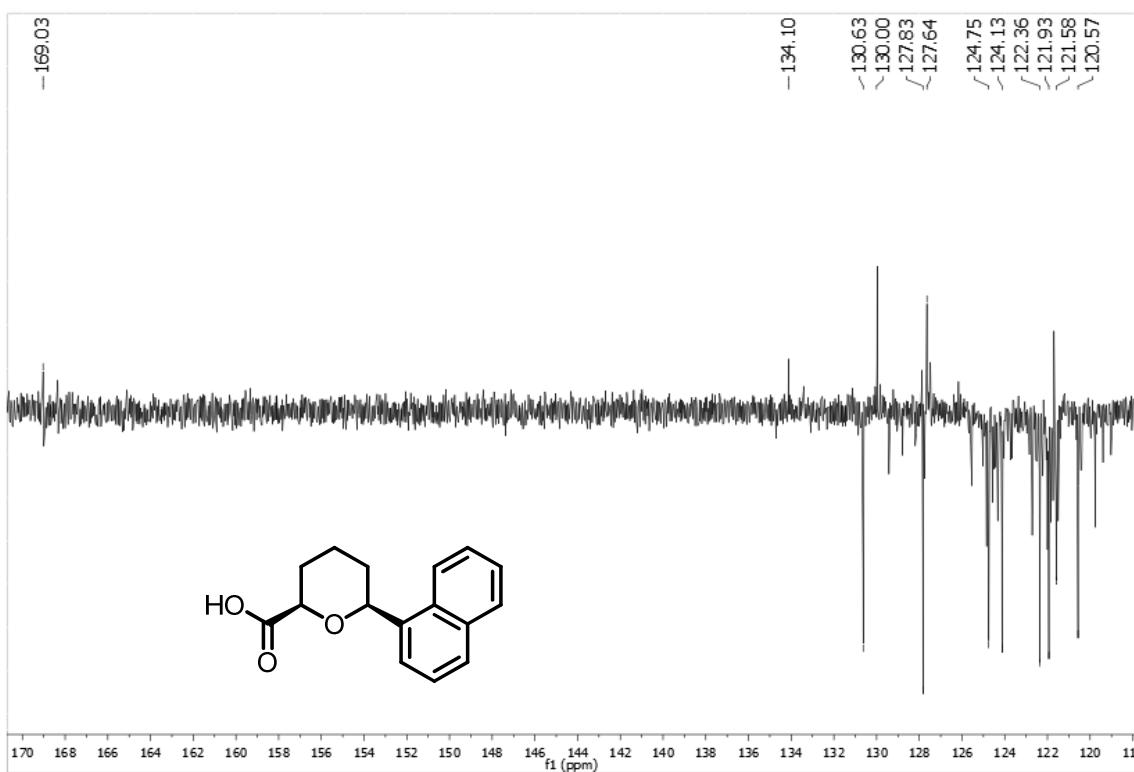
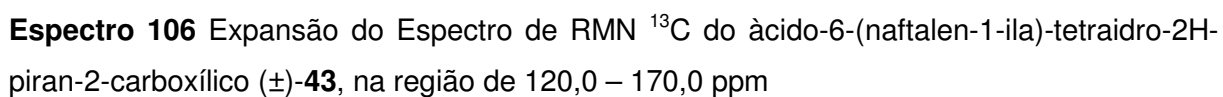
Espectro 103 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-42



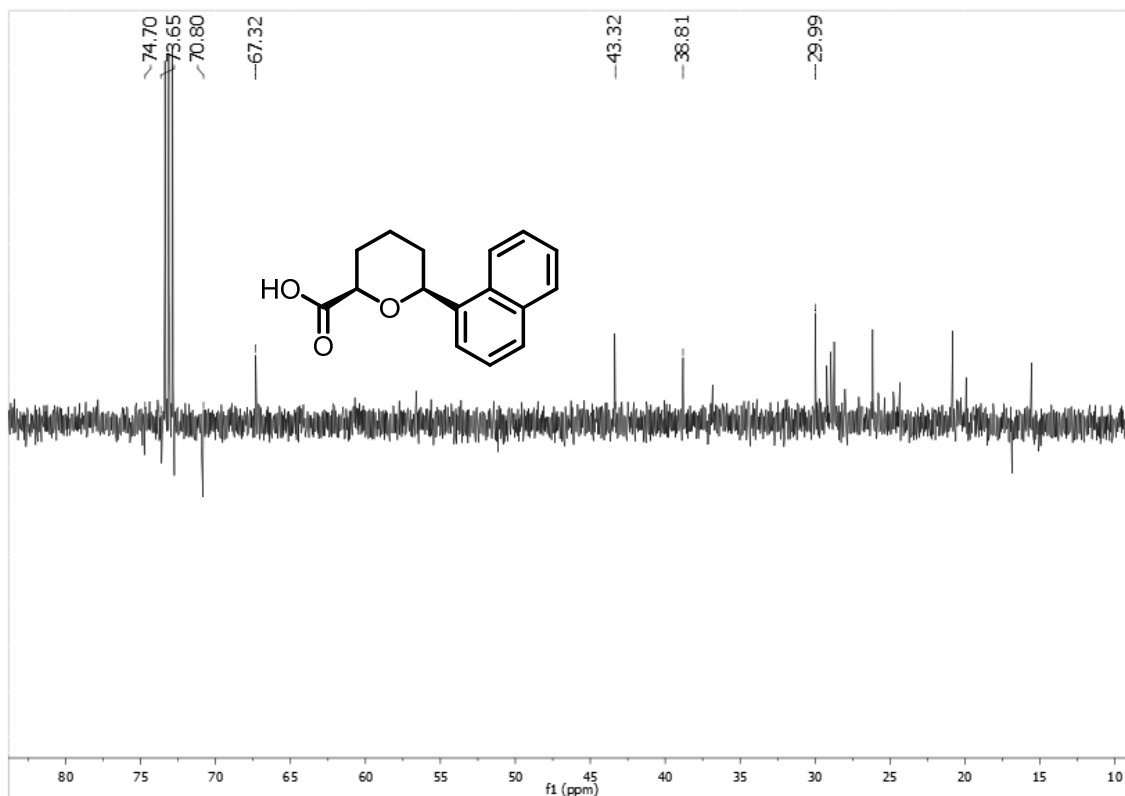
Espectro 104 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-42

ESPECTRO DE MASSAS (MODO POSITIVO)

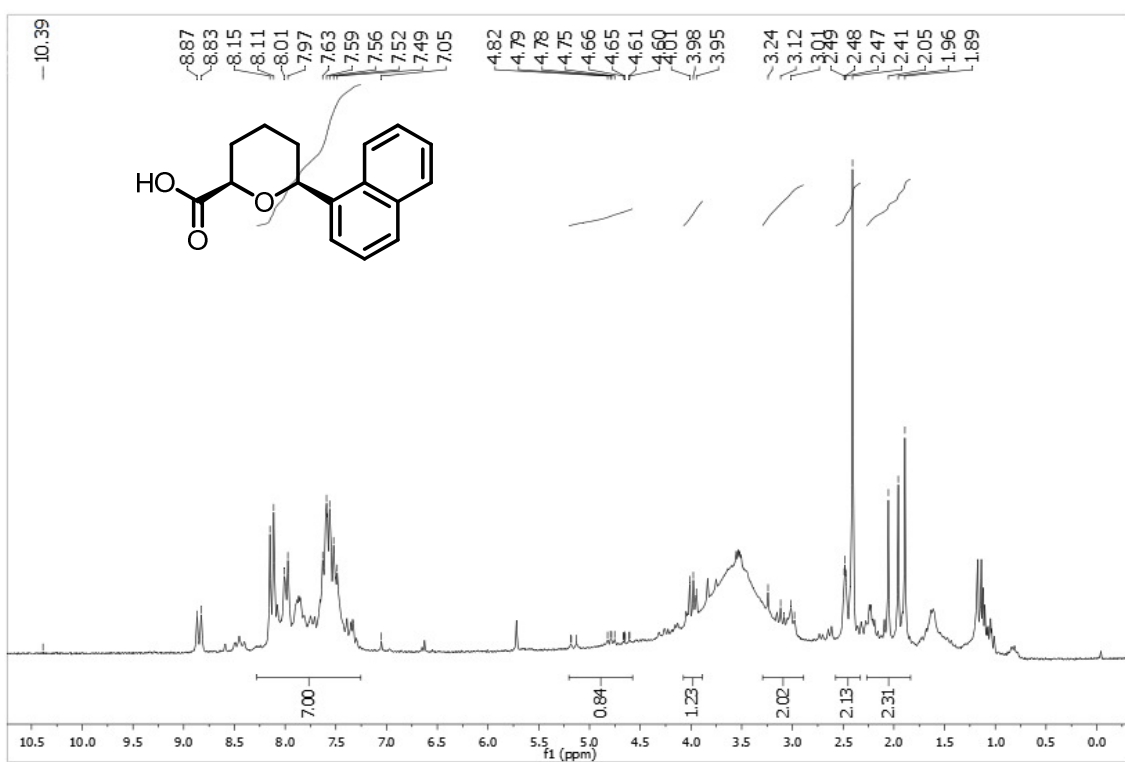




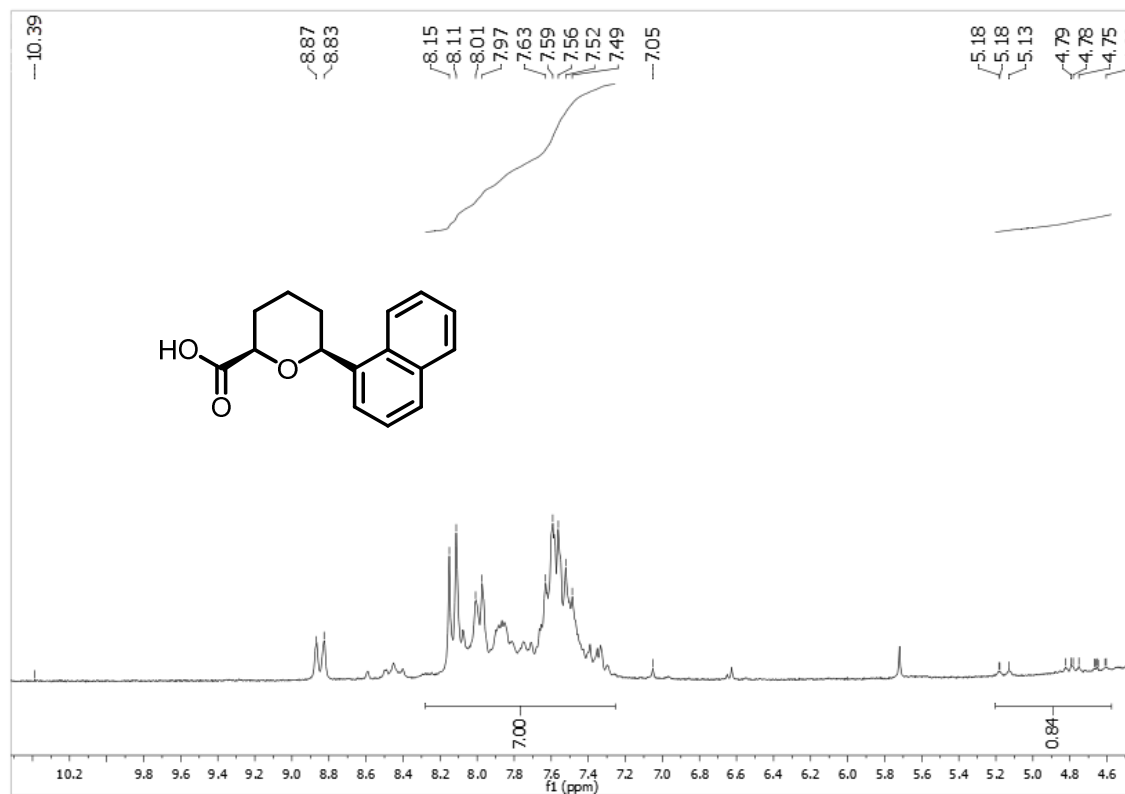
Espectro 107 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**43**, na região de 15,0 – 80,0 ppm



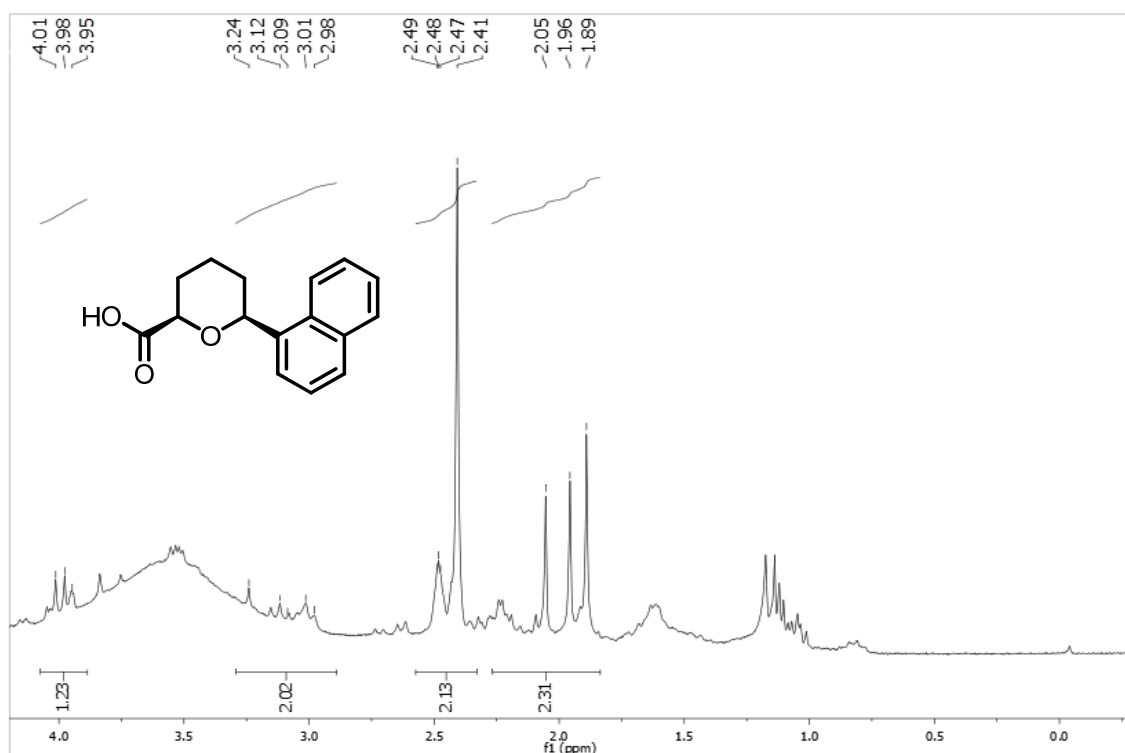
Espectro 108 Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**43**



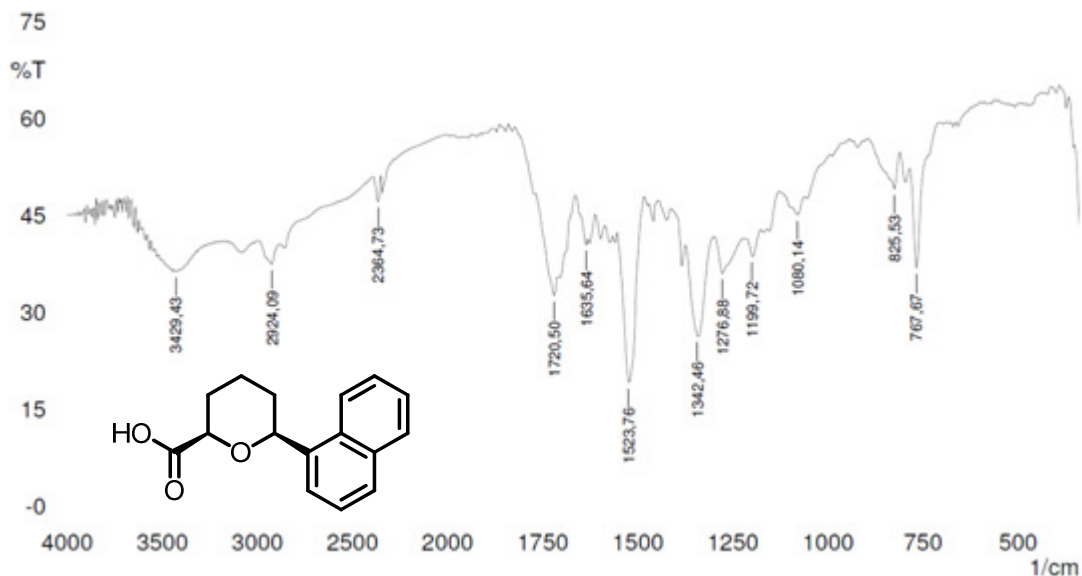
Espectro 109 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**43**, na região de 4,6 – 10,3 ppm



Espectro 110 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**43**, na região de 0,0 – 4,1 ppm

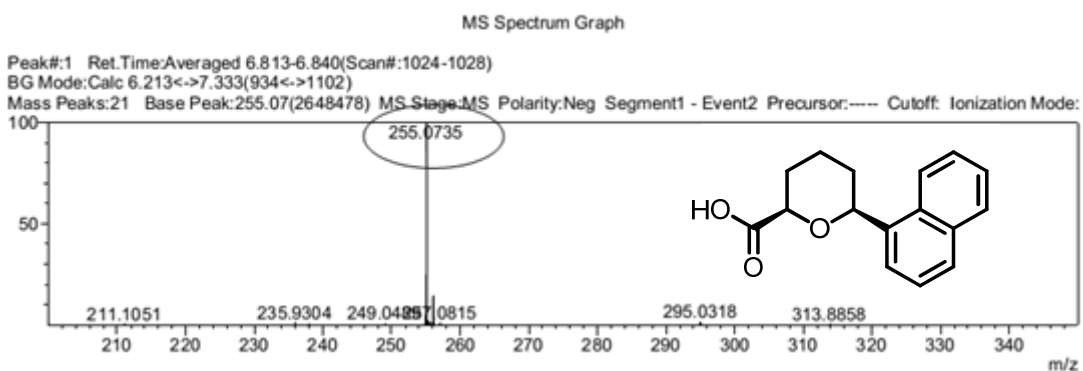


Espectro 111 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-**43**

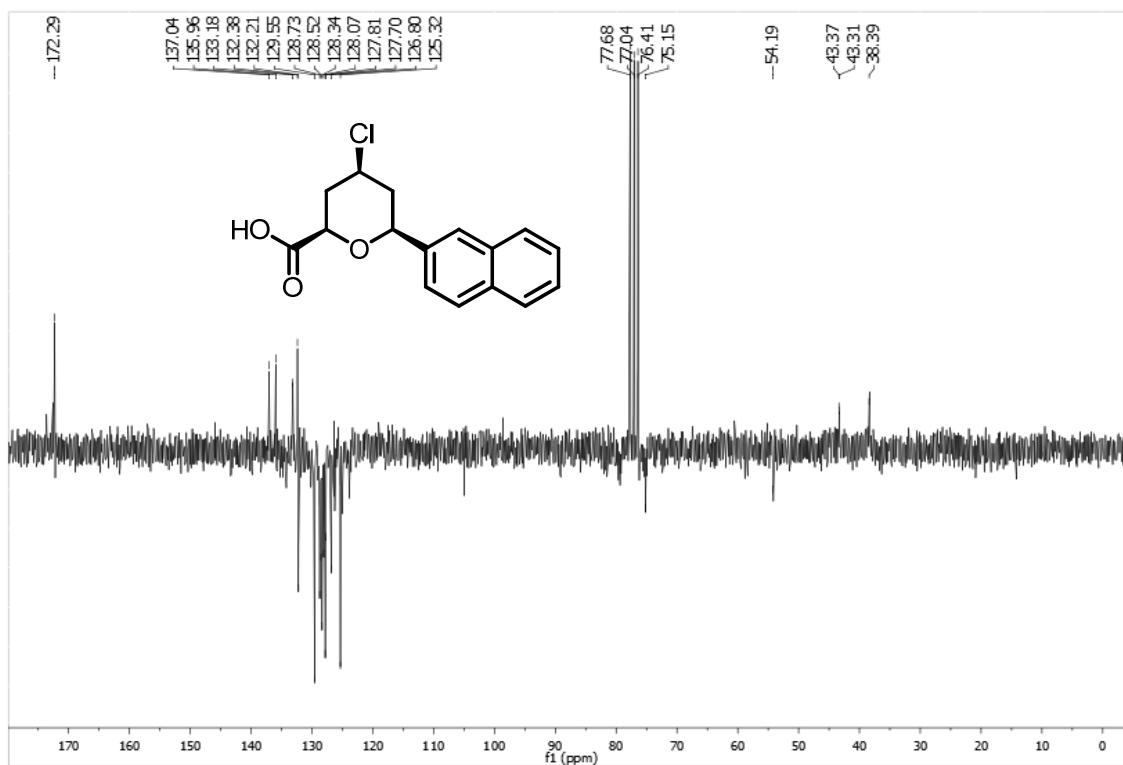


Espectro 112 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-**43**

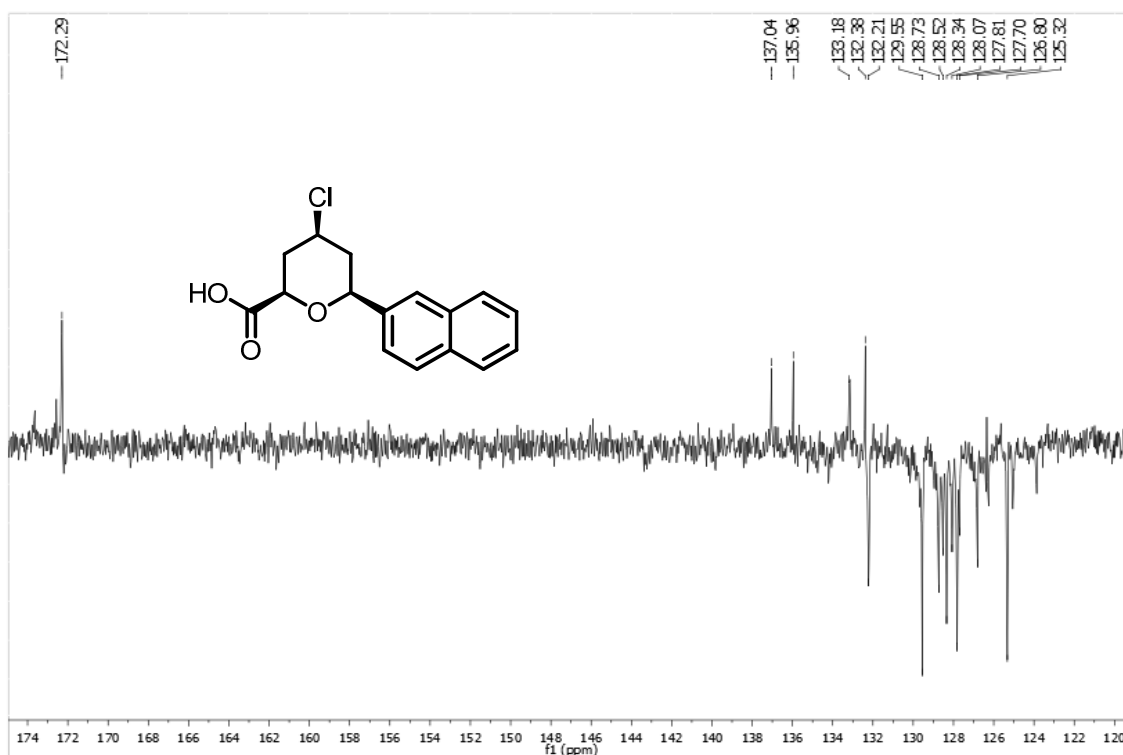
ESPECTRO DE MASSAS (MODO NEGATIVO)



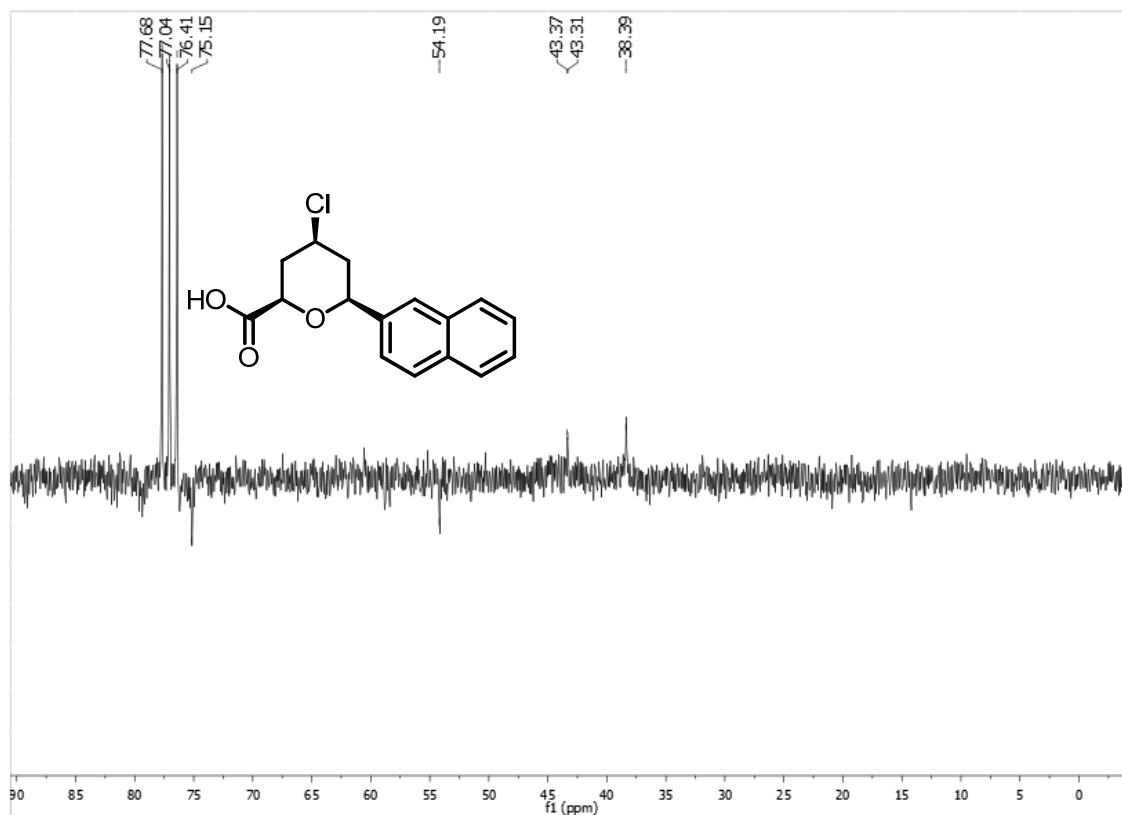
Espectro 113 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-**50**



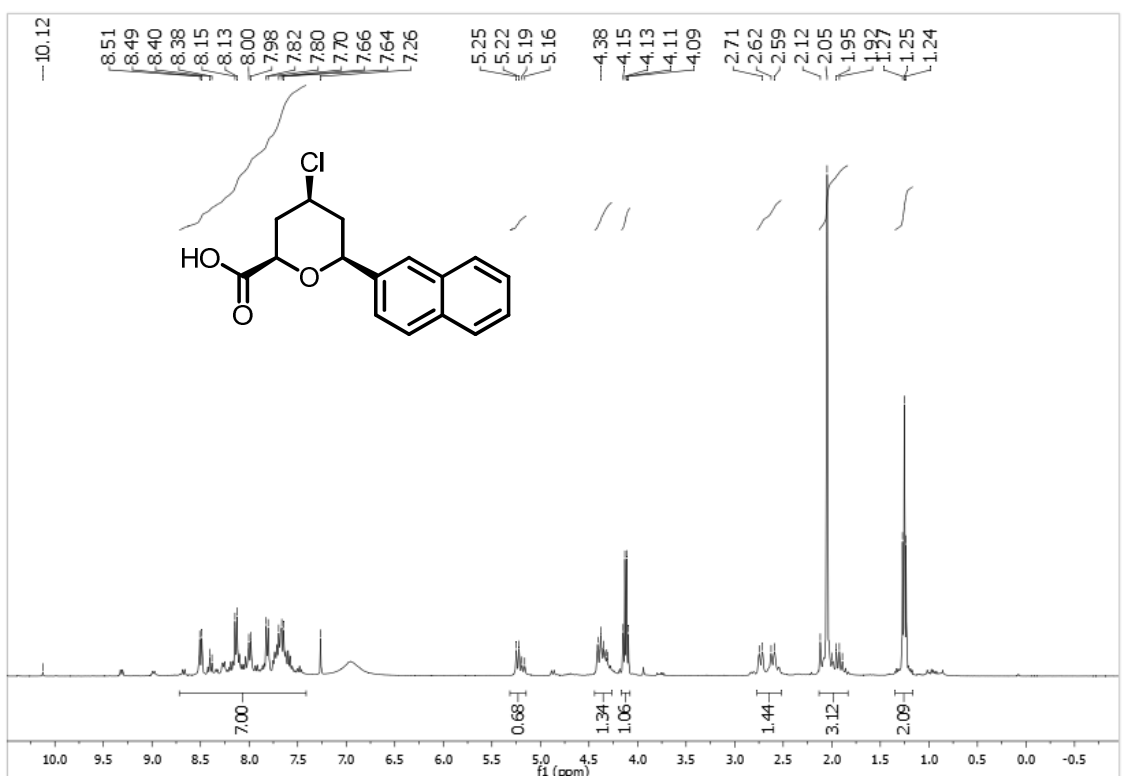
Espectro 114 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-**50**, na região de 125,0 – 172,0 ppm



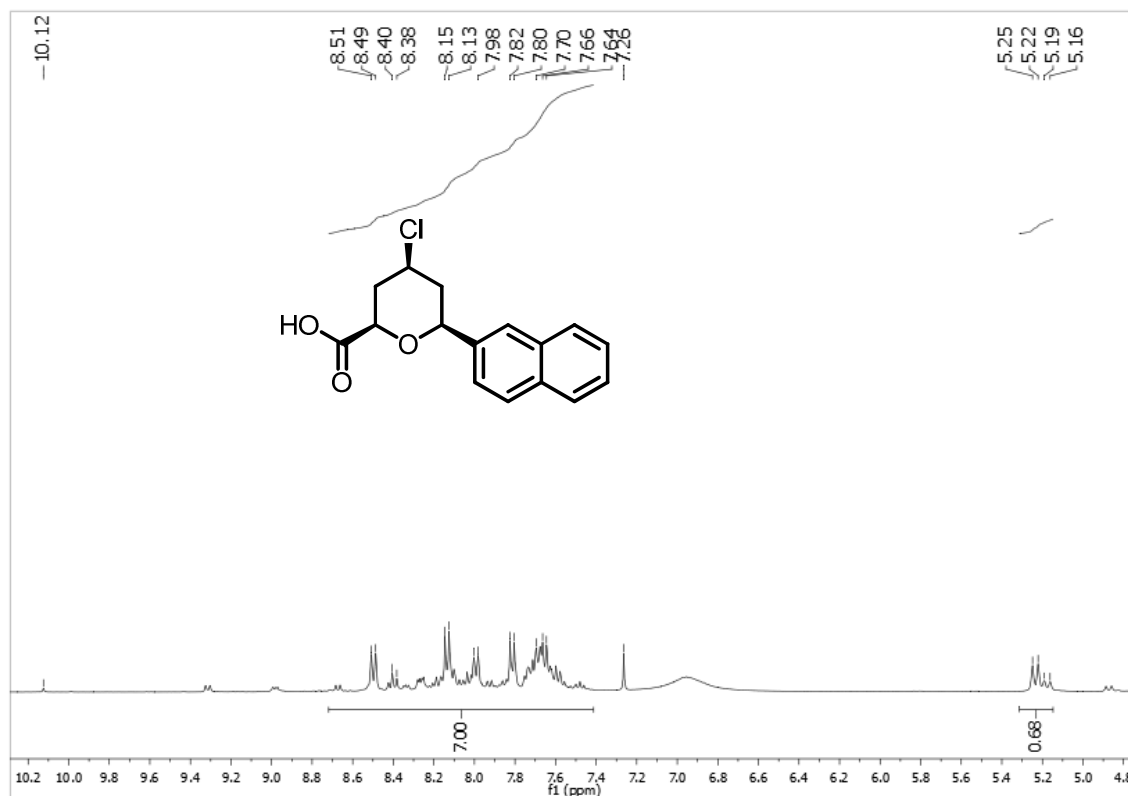
Espectro 115 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**50**, na região de 0,0 – 90,0 ppm



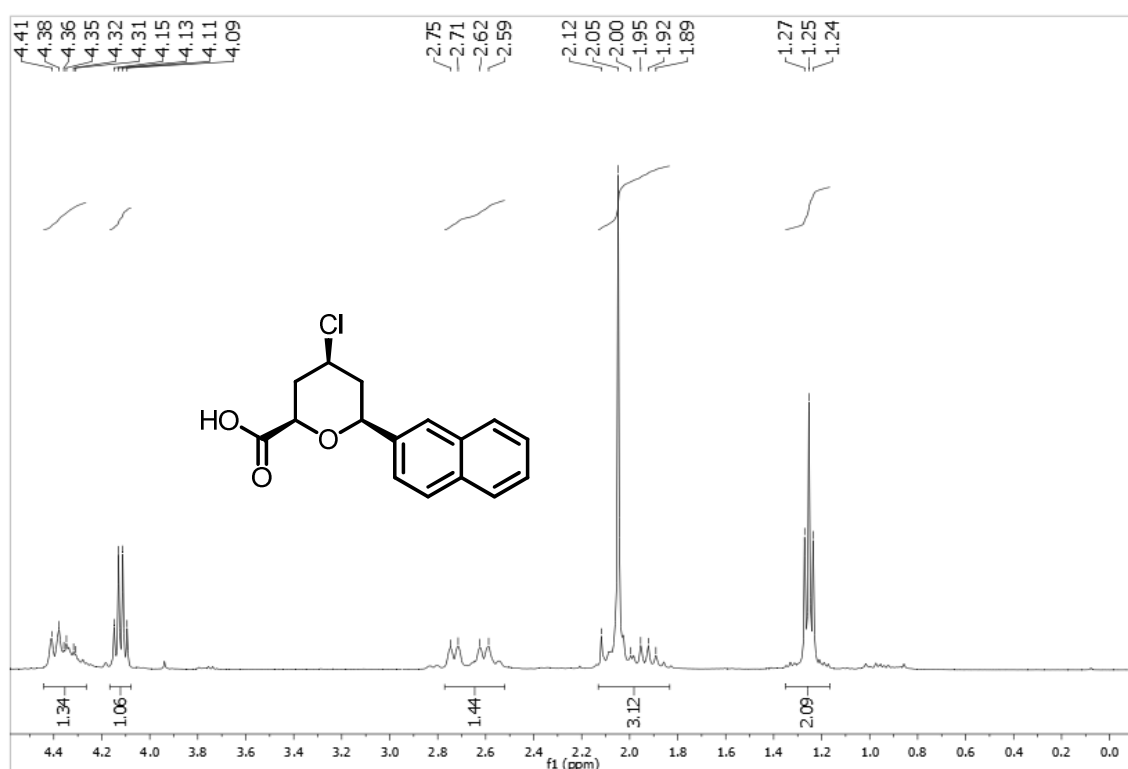
Espectro 116 Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**50**



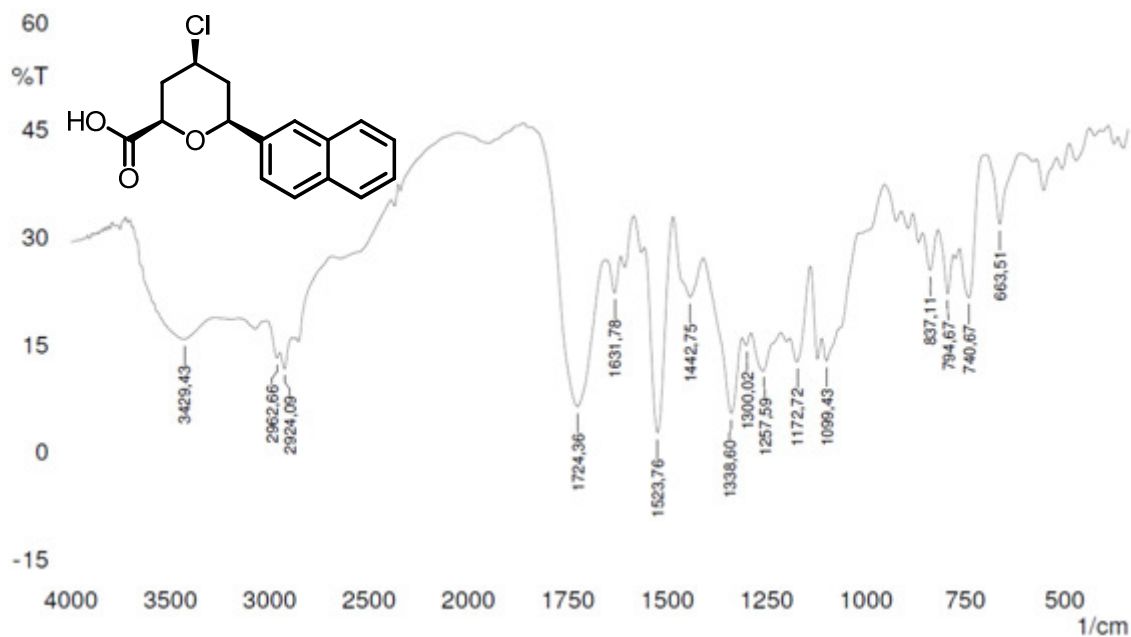
Espectro 117 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**50**, na região de 4,8 – 10,2 ppm



Espectro 118 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**50**, na região de 0,0 – 4,4 ppm

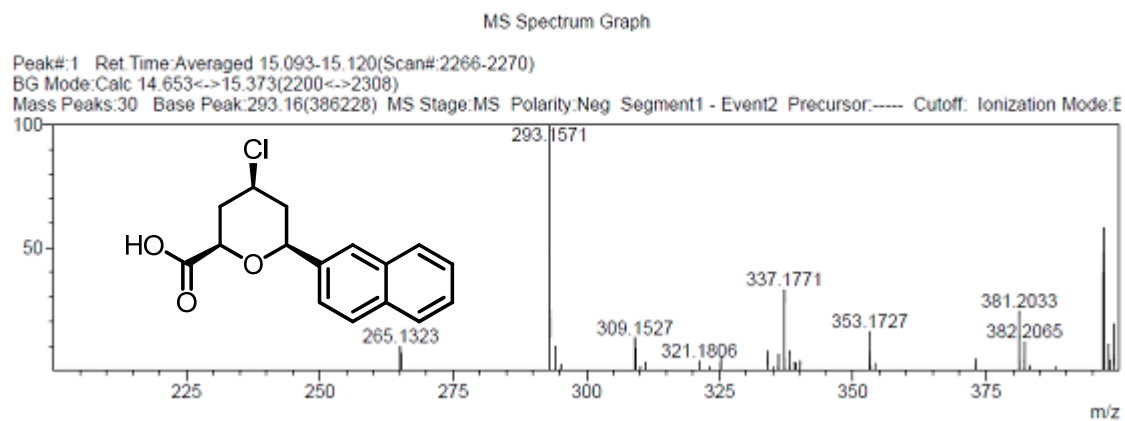


Espectro 119 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-50

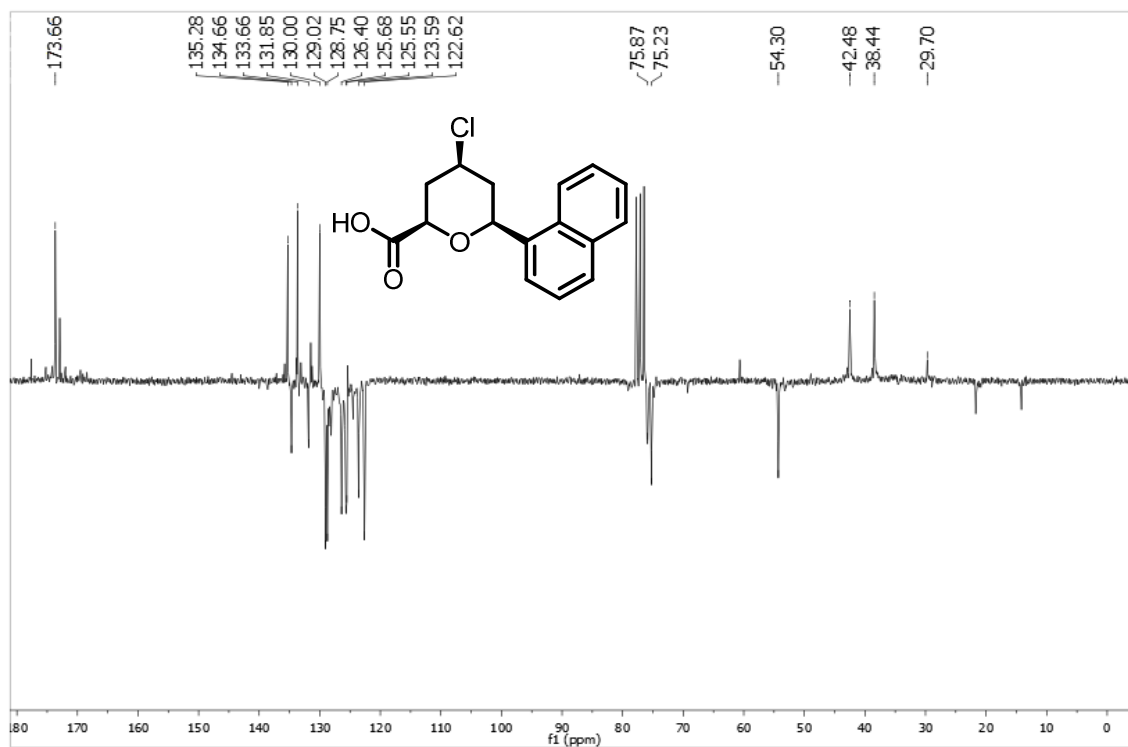


Espectro 120 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico (±)-50

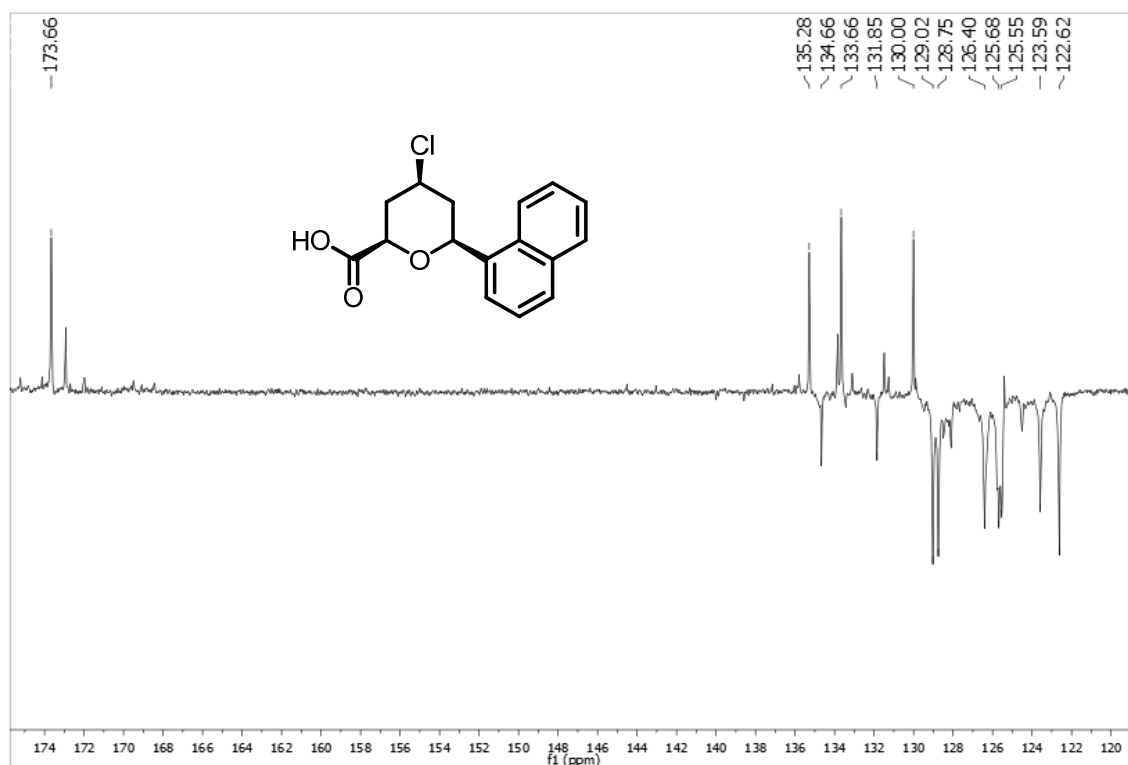
ESPECTRO DE MASSAS



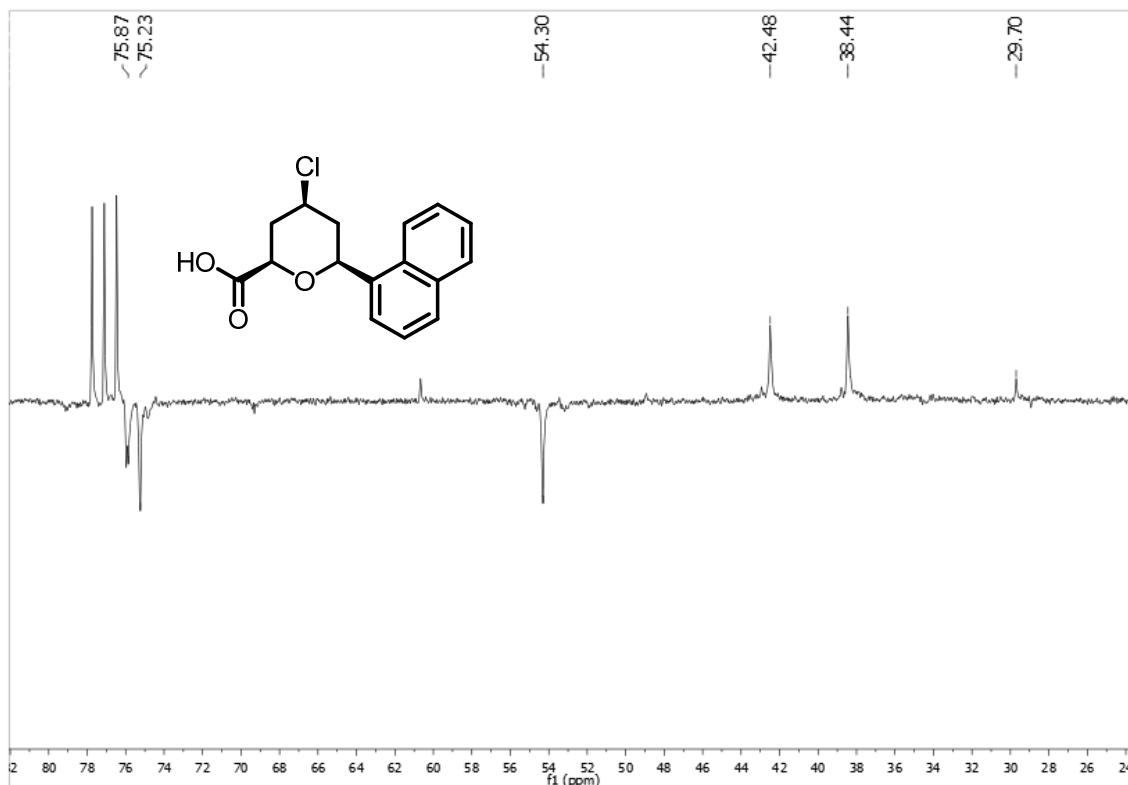
Espectro 121 Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**



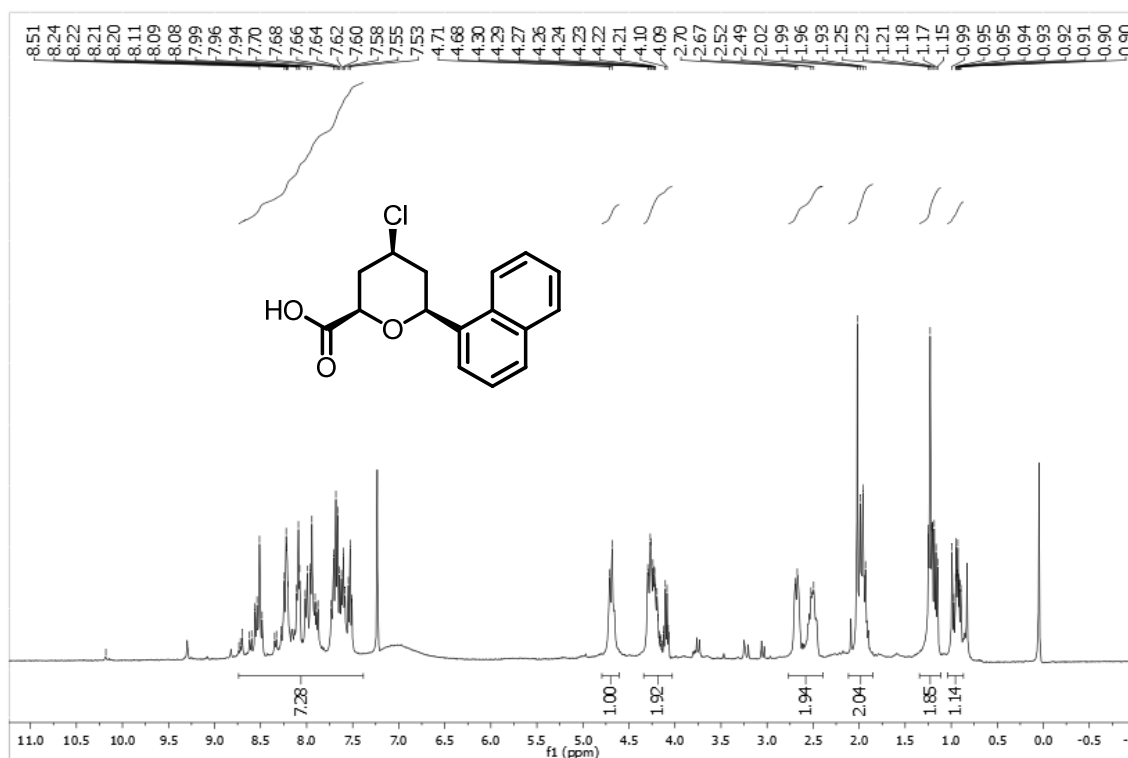
Espectro 122 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**, na região de 120,0 – 174,0 ppm



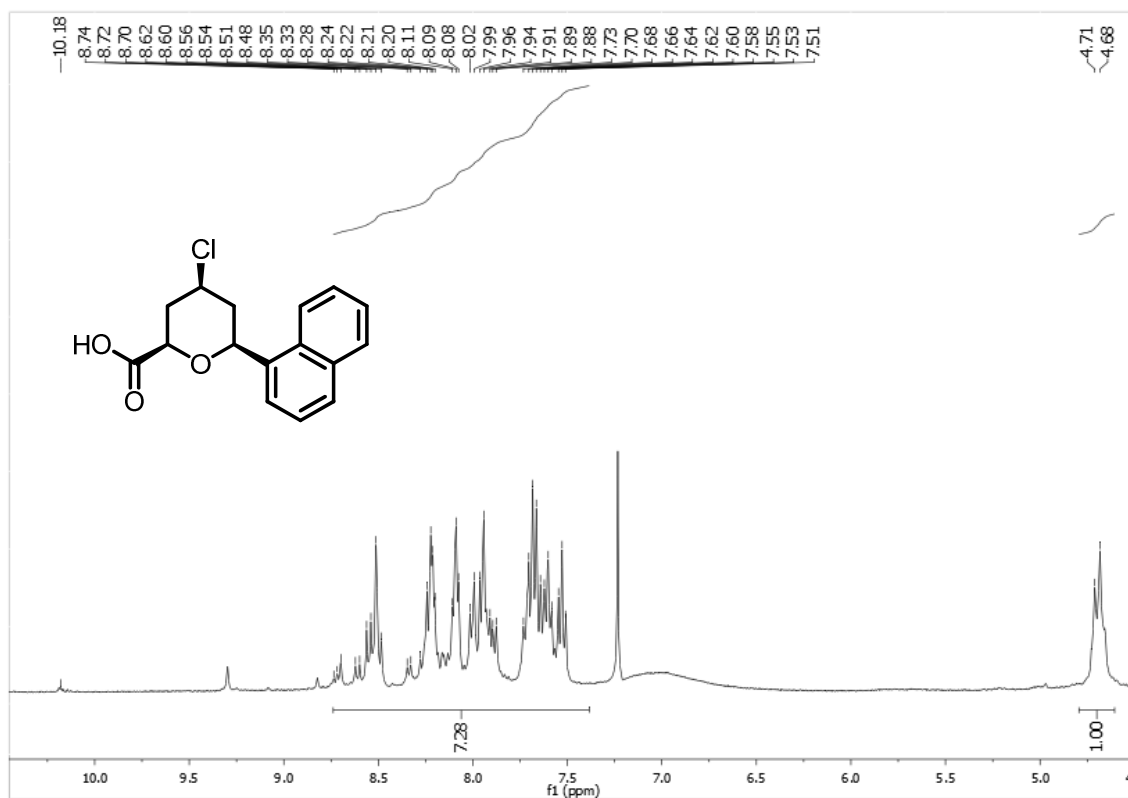
Espectro 123 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**, na região de 28,0 – 80,0 ppm



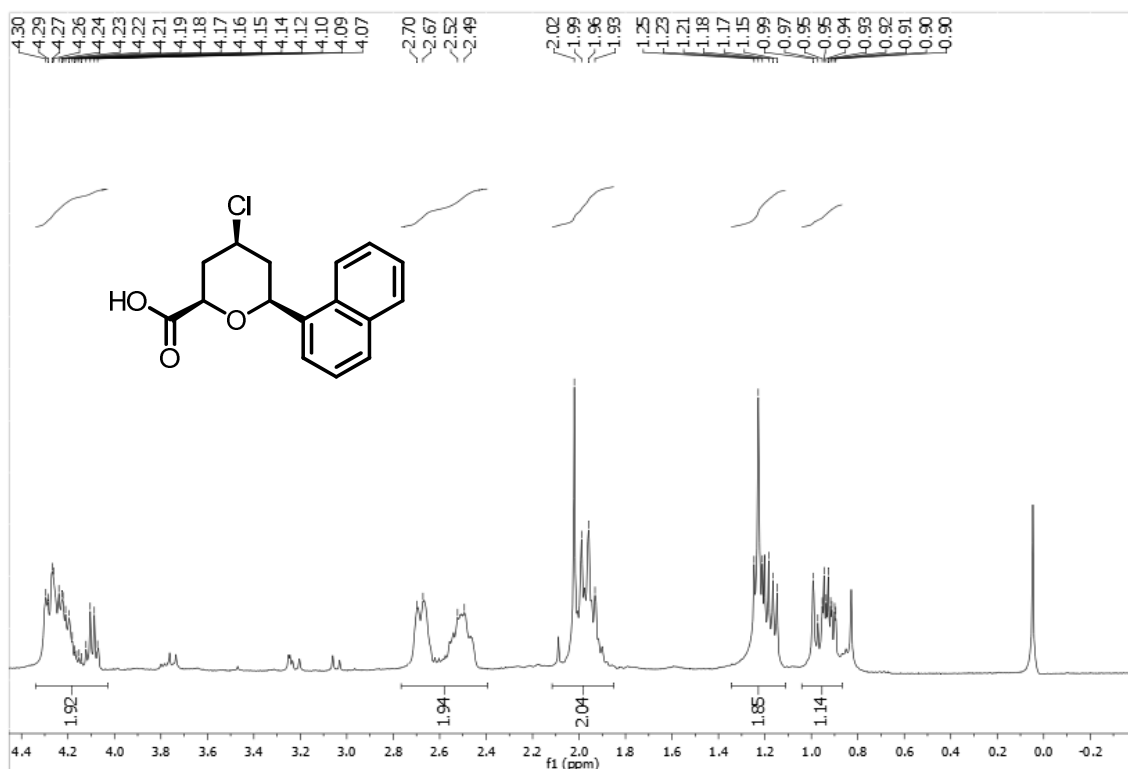
Espectro 124 Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**



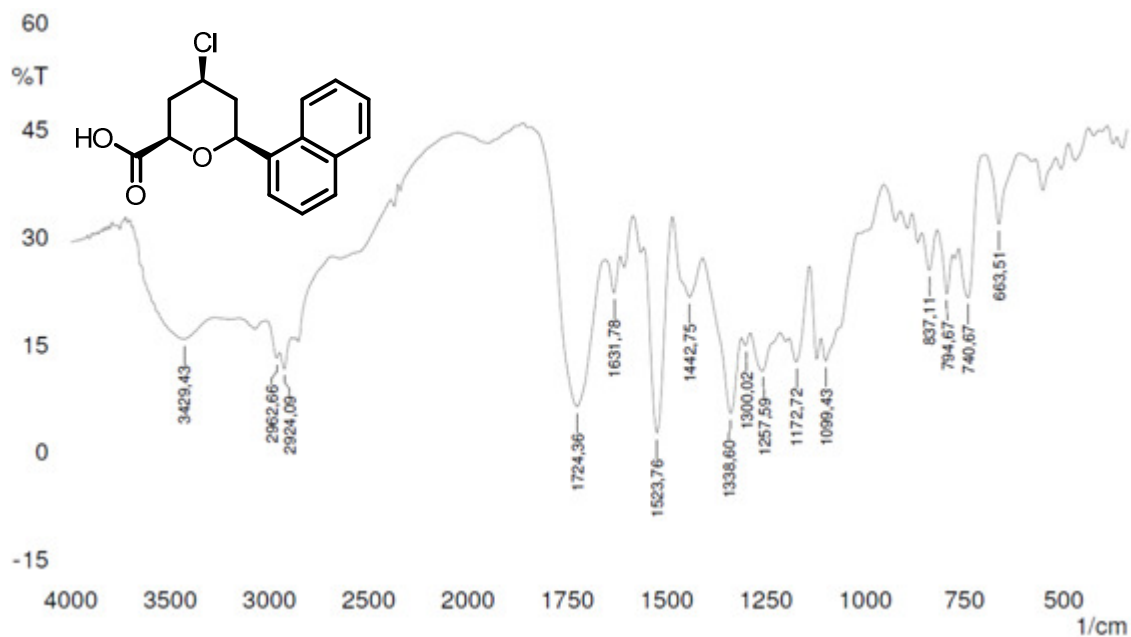
Espectro 125 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**, na região de 4,6 – 10,0 ppm



Espectro 126 Expansão do Espectro de RMN ^1H do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-**51**, na região de 0,0 – 4,4 ppm

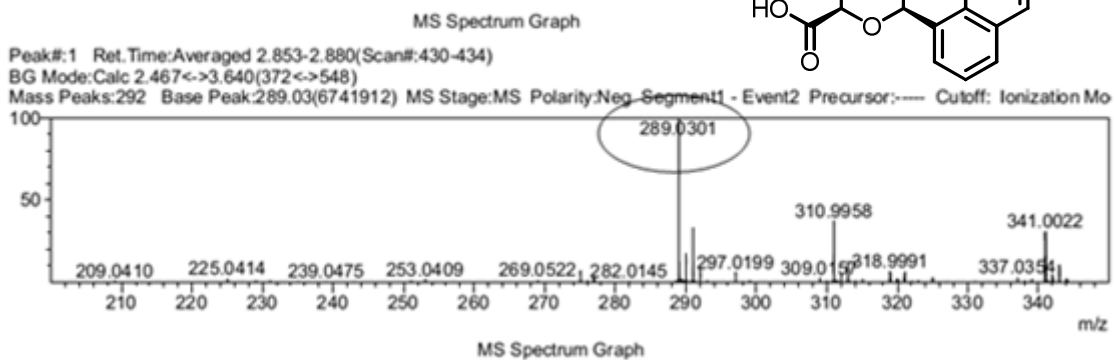


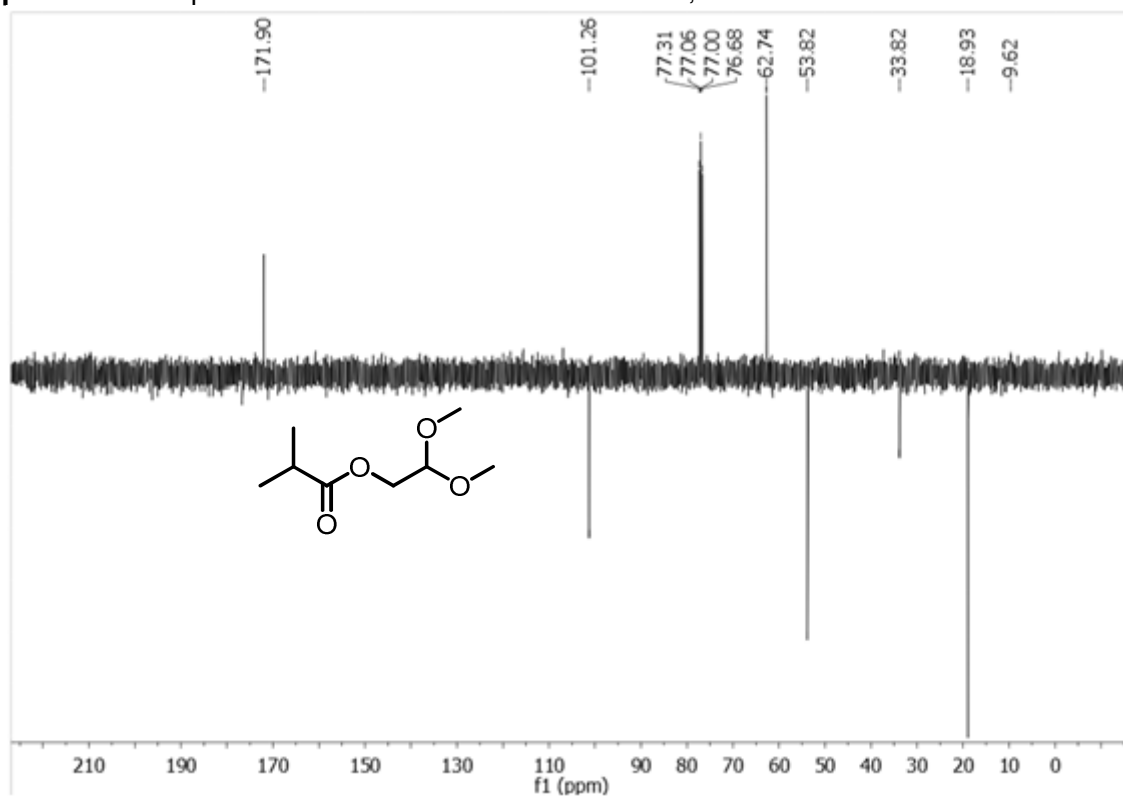
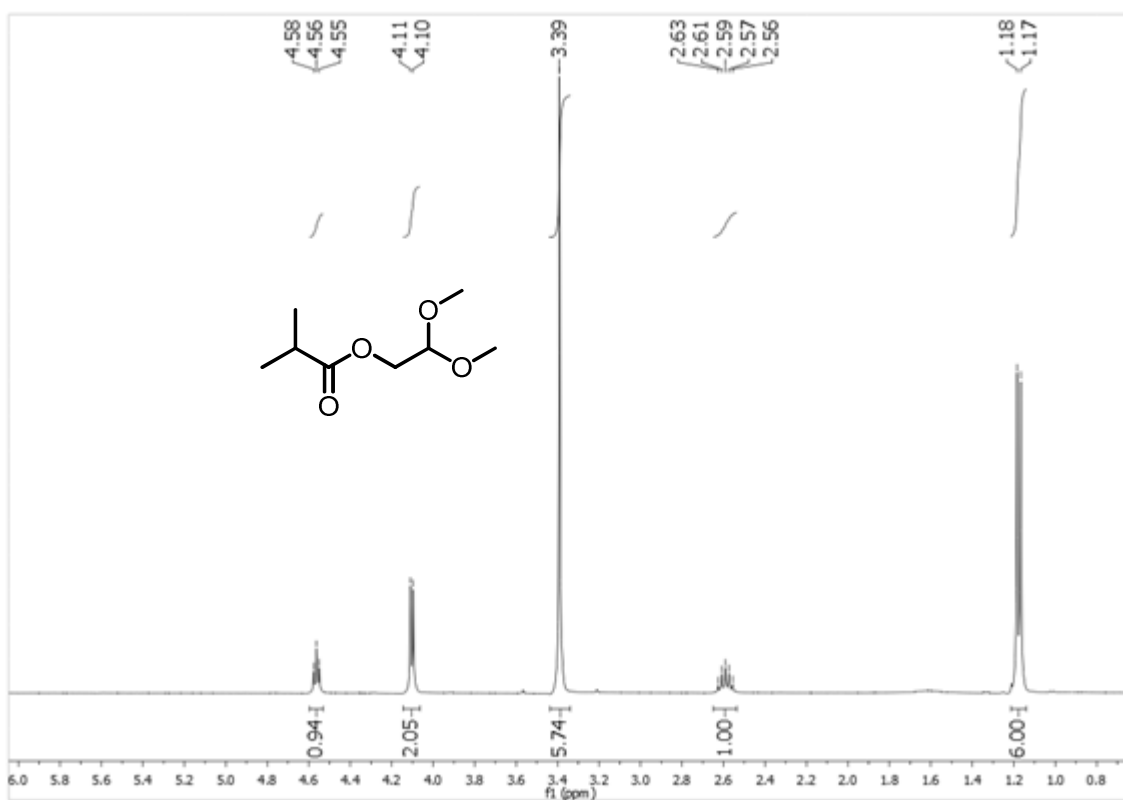
Espectro 127 Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-51

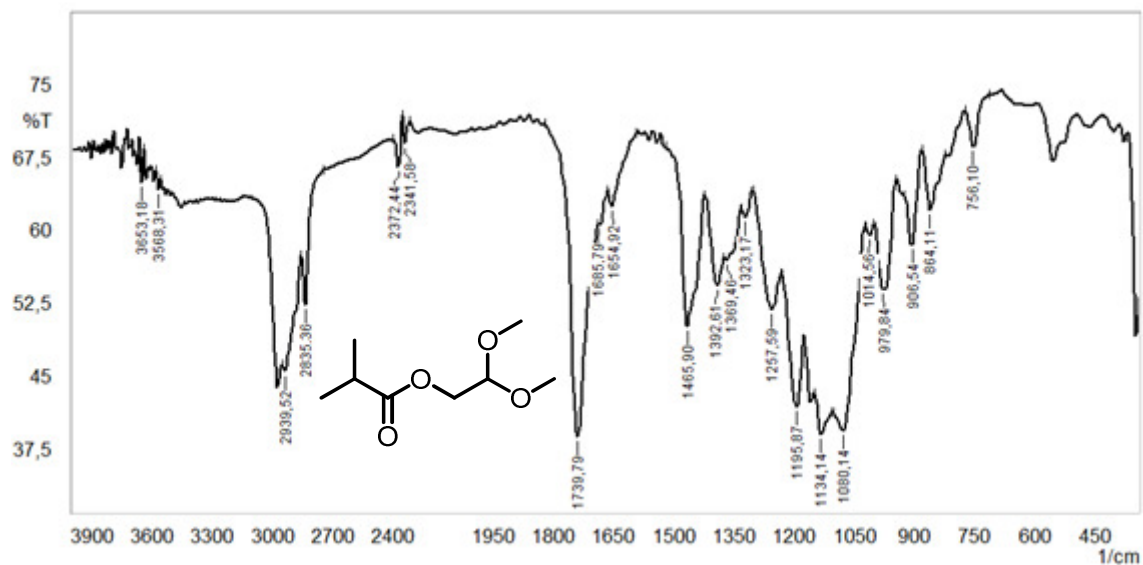
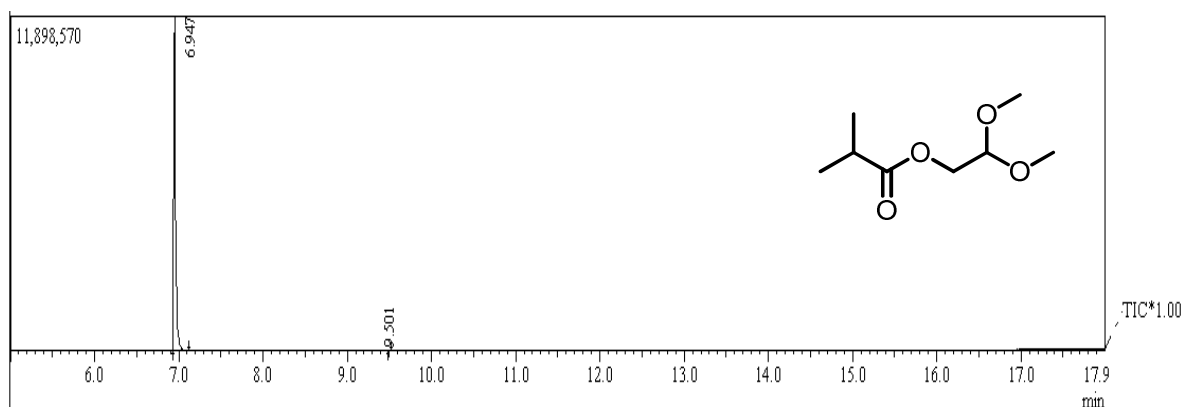


Espectro 128 Espectro de LC-MS-IT-TOF do ácido-4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-carboxílico ($\pm$)-51

ESPECTRO DE MASSAS (MODO NEGATIVO)



Espectro 129 Espectro de RMN ^{13}C do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **65****Espectro 130** Espectro de RMN ^1H do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **65**

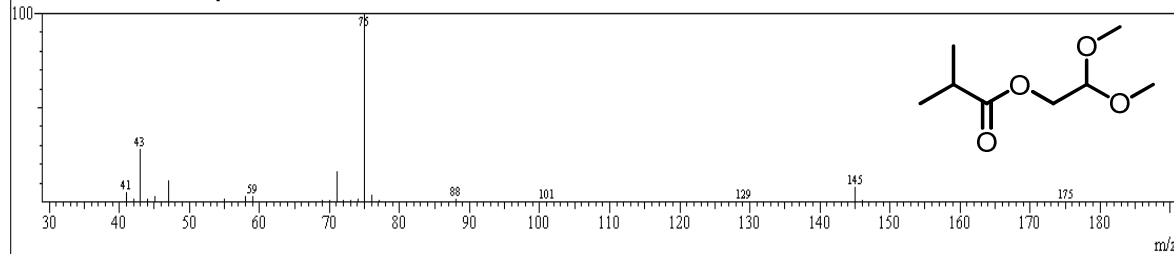
Espectro 131 Espectro de Infravermelho (KBr) do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **65****Espectro 132** Espectro de Massas GC-MS (70 eV) do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **65**

Peak#1 R.Time:6.9(Scan#235)

MassPeaks:47

RawMode:Averaged 6.9-7.0(234-236)

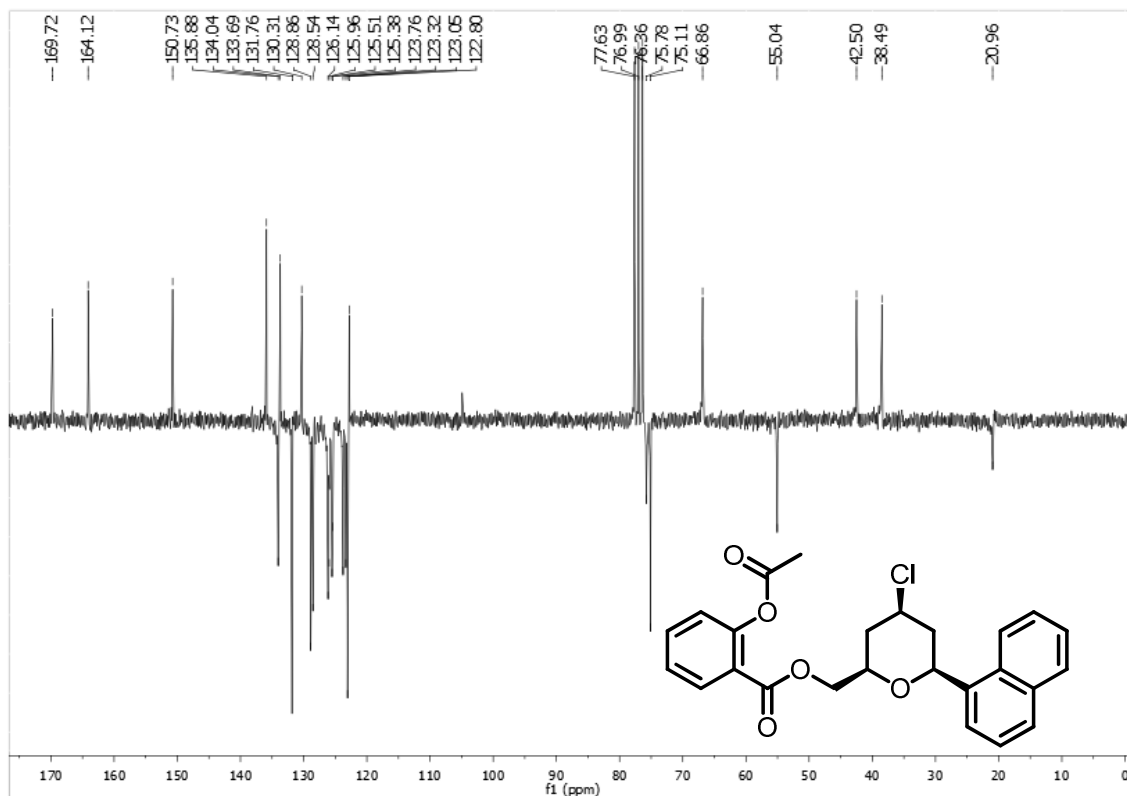
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



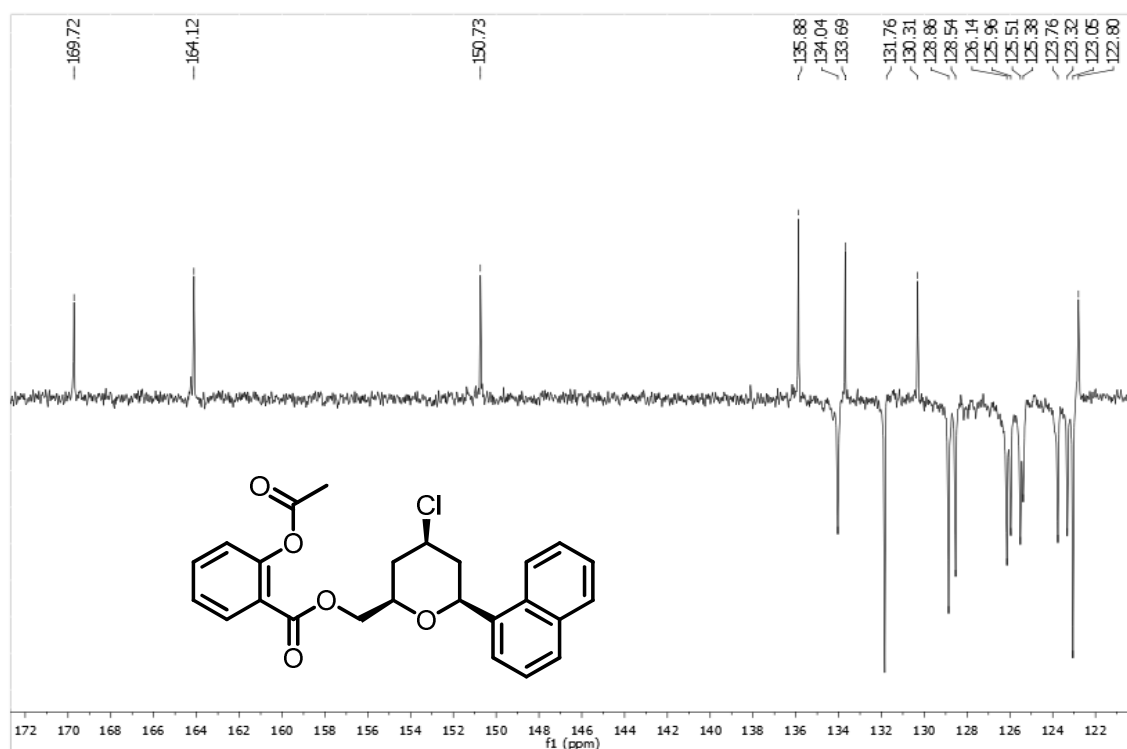
Peak Report TIC

Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	6.947	6.925	7.117	18049845	99.95	11871119	99.93	1.52		
2	9.501	9.483	9.525	8577	0.05	8089	0.07	1.06		
				18058422	100.00	11879208	100.00			

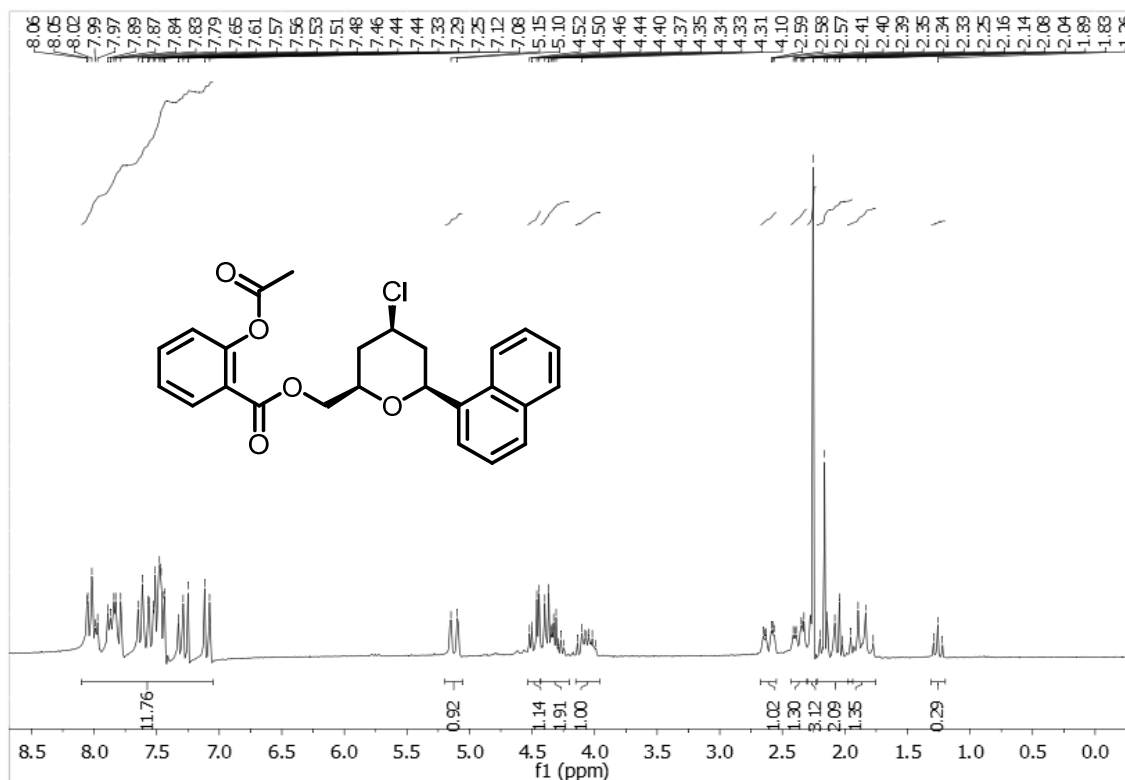
Espectro 133 Espectro de RMN ^{13}C do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**



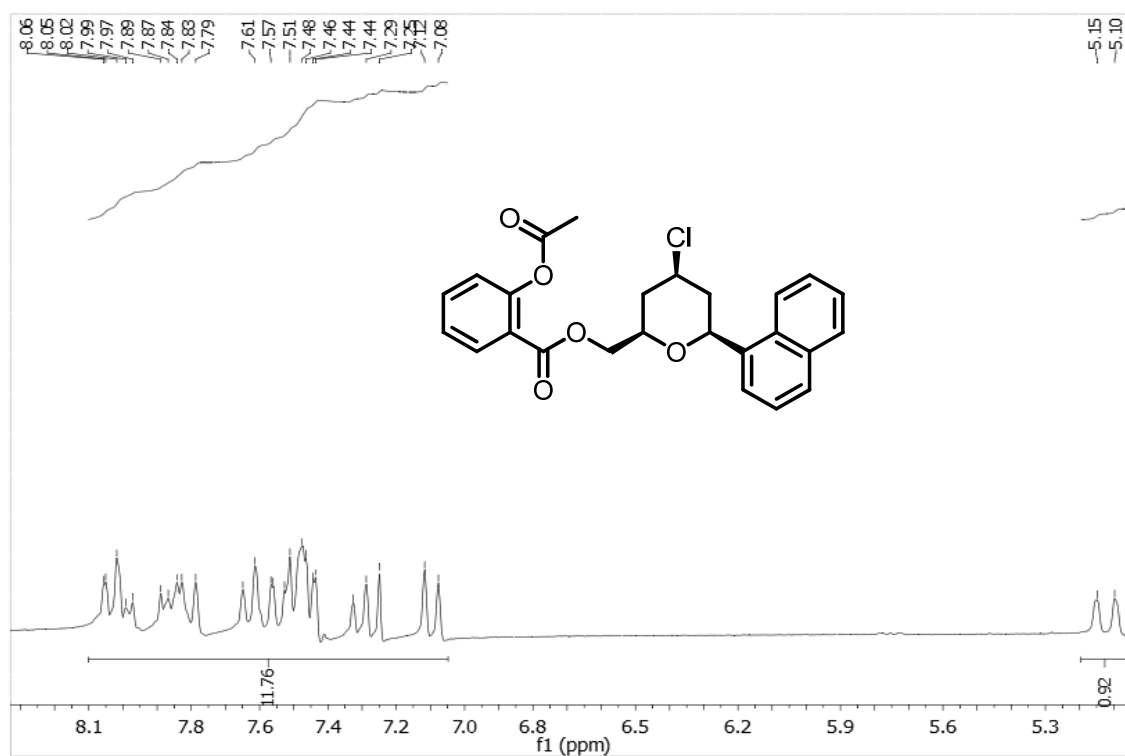
Espectro 134 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**, na região de 122,0 – 170,0 ppm



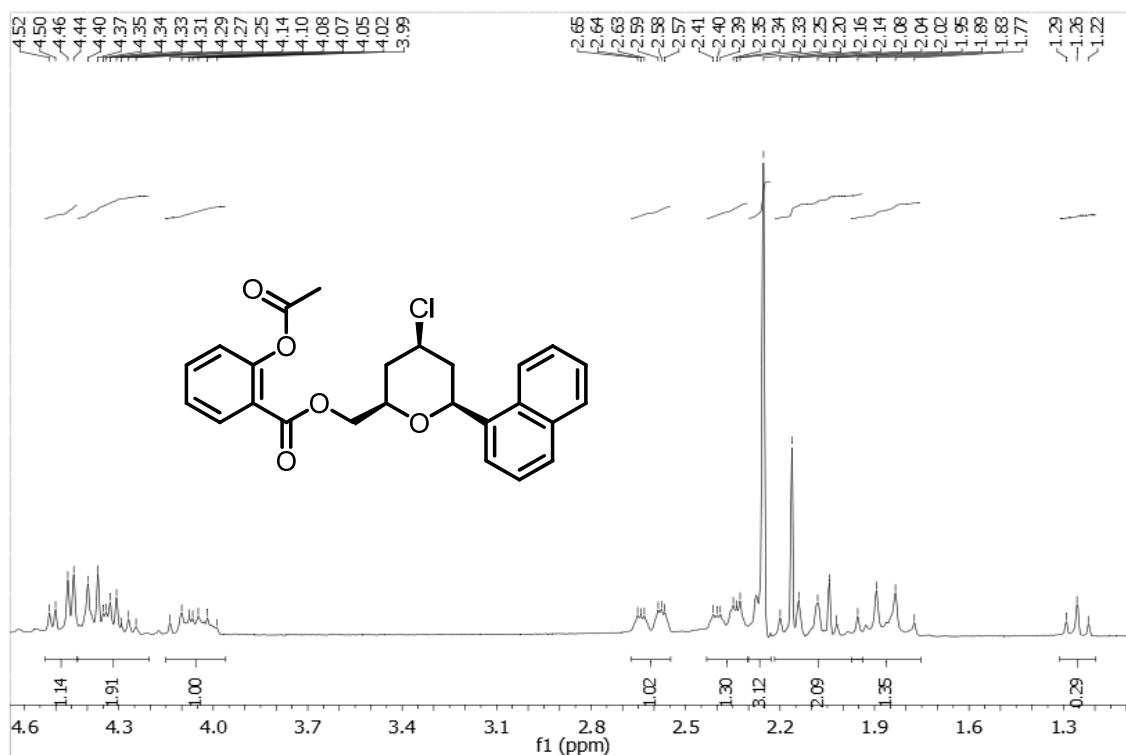
Espectro 135 Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**



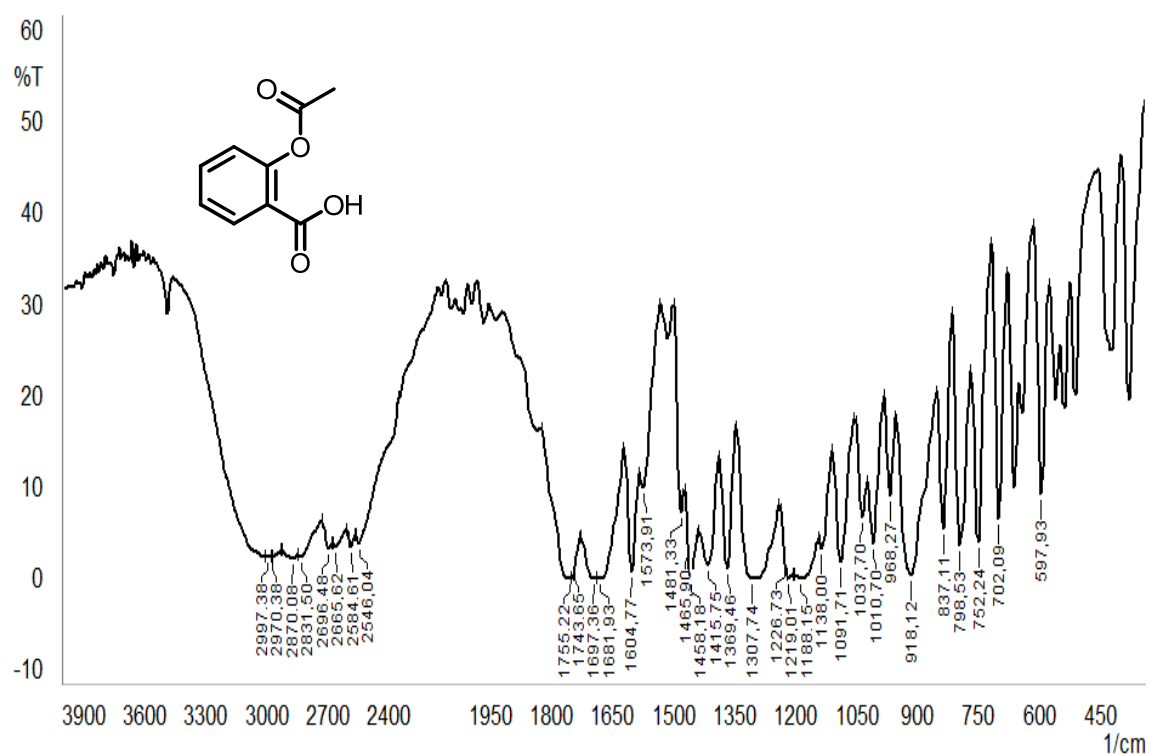
Espectro 136 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**, na região de 5,2 – 8,1 ppm

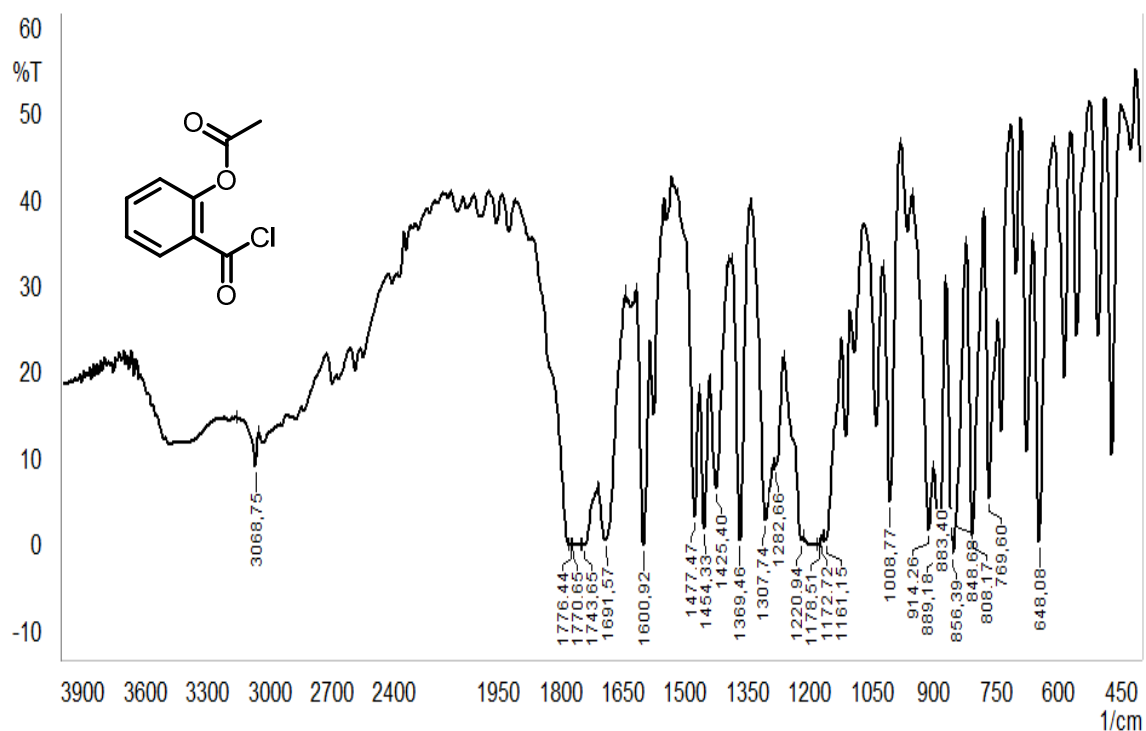
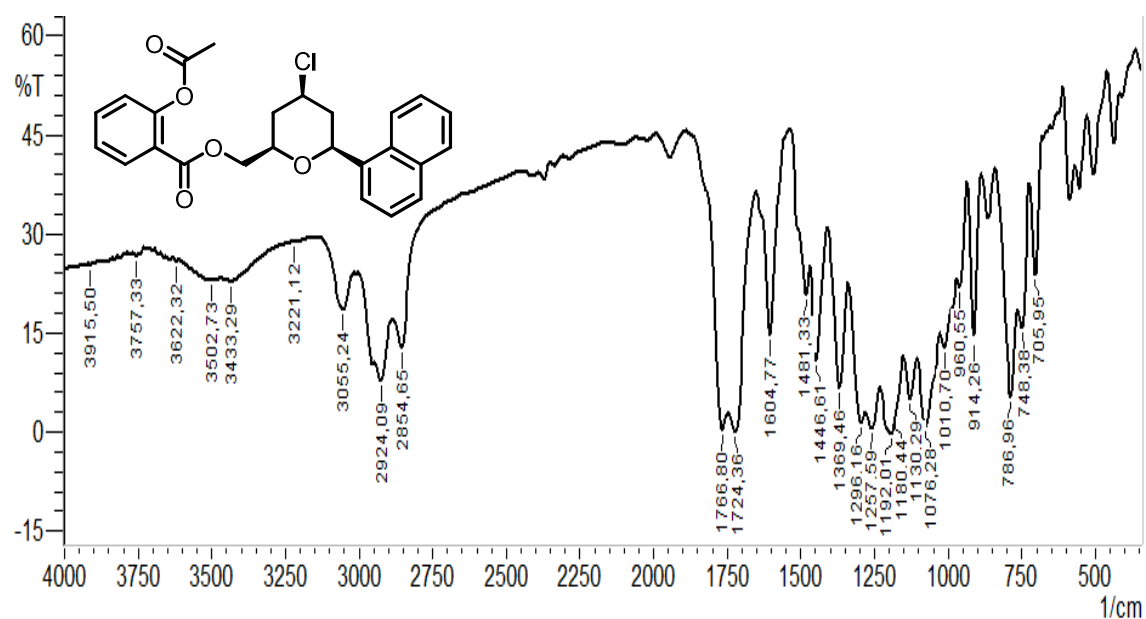


Espectro 137 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila ($\pm$)-**74**, na região de 1,2 – 4,6 ppm

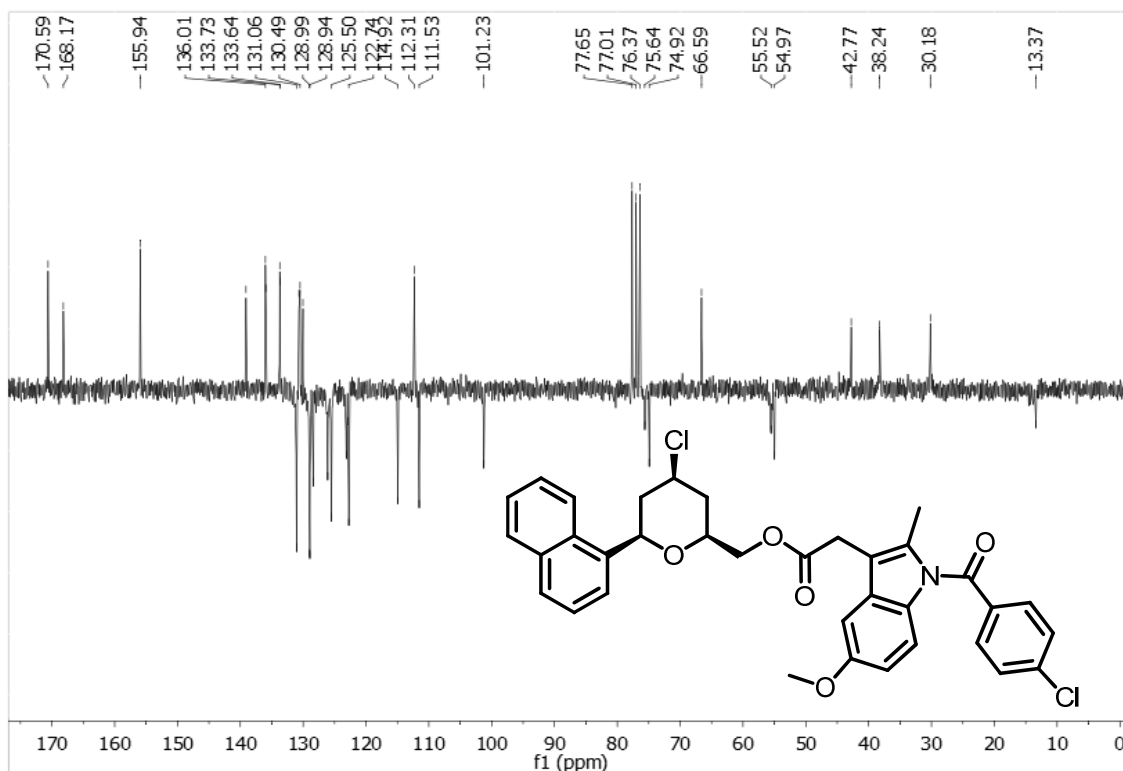


Espectro 138 Espectro de Infravermelho (KBr) do AAS

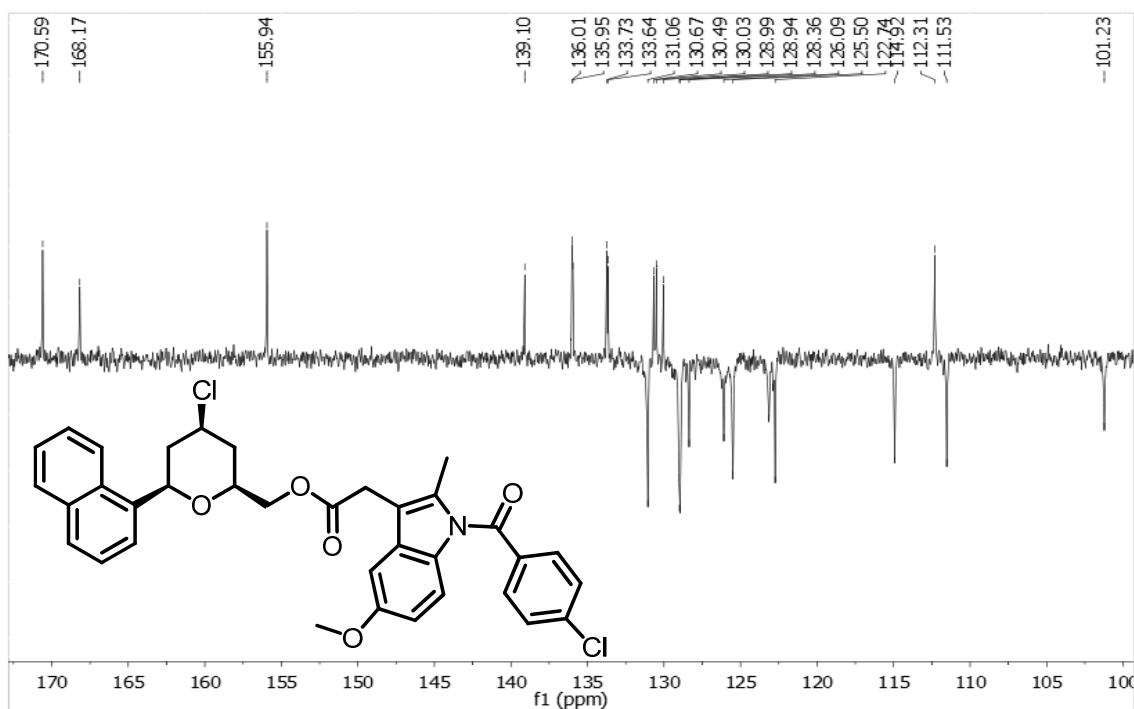


Espectro 139 Espectro de Infravermelho (KBr) do Cloreto de AAS**Espectro 140** Espectro de Infravermelho (KBr) do 2-acetoxibenzoato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila (±)-74

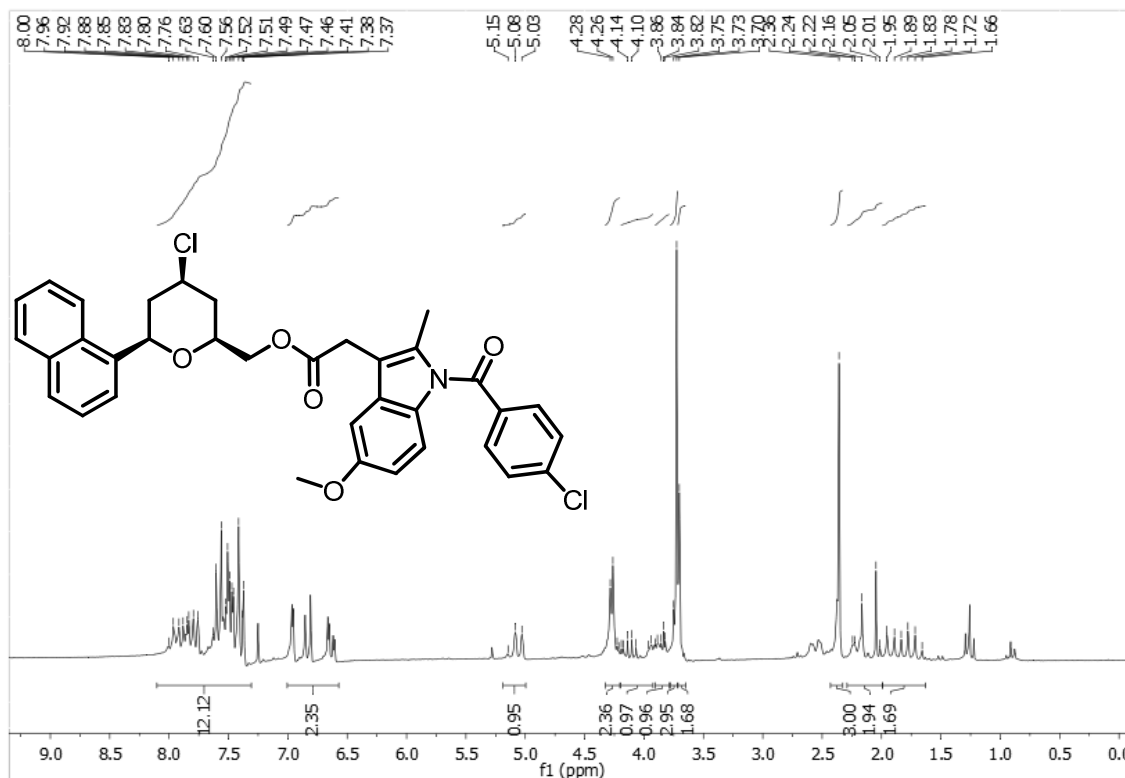
Espectro 141 Espectro de RMN ^{13}C do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)-**75**



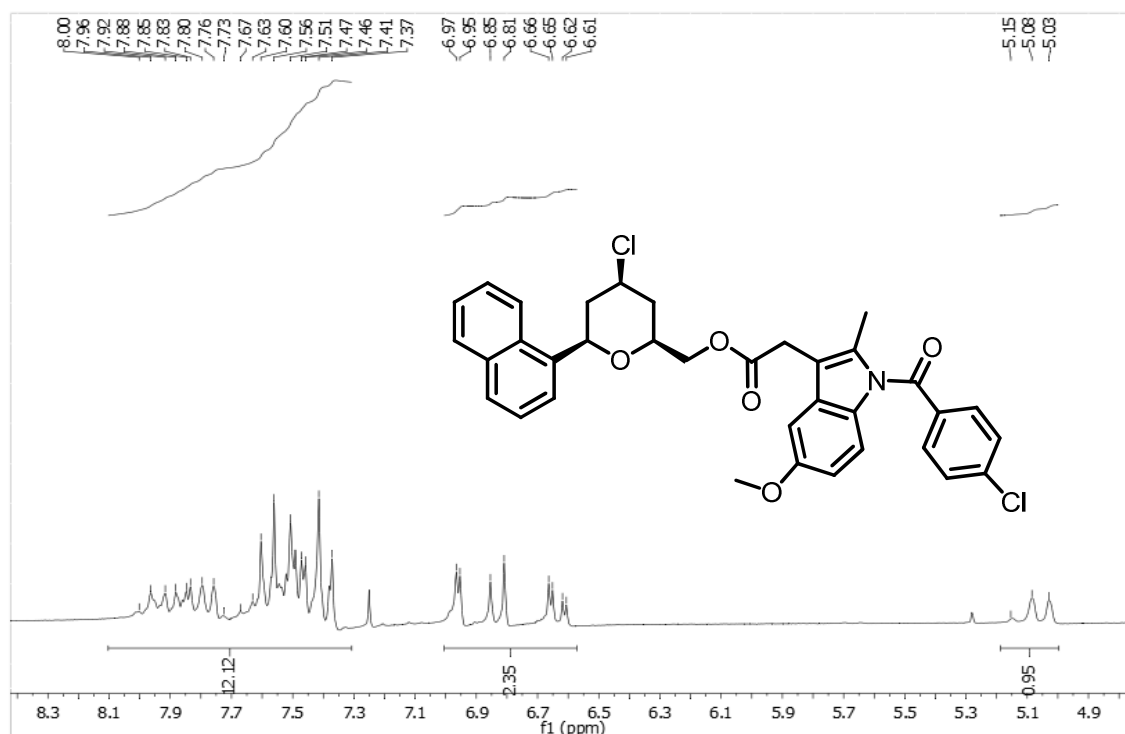
Espectro 142 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)-**75**, na região de 100,0 – 170,0 ppm



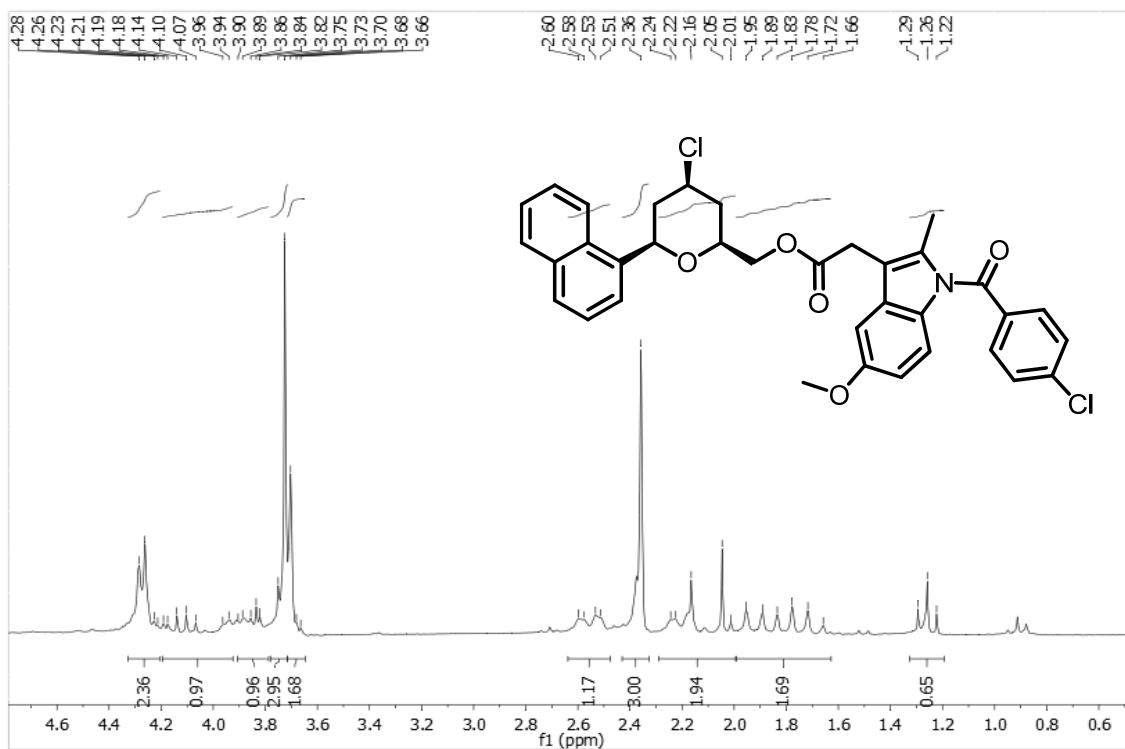
Espectro 143 Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)-**75**



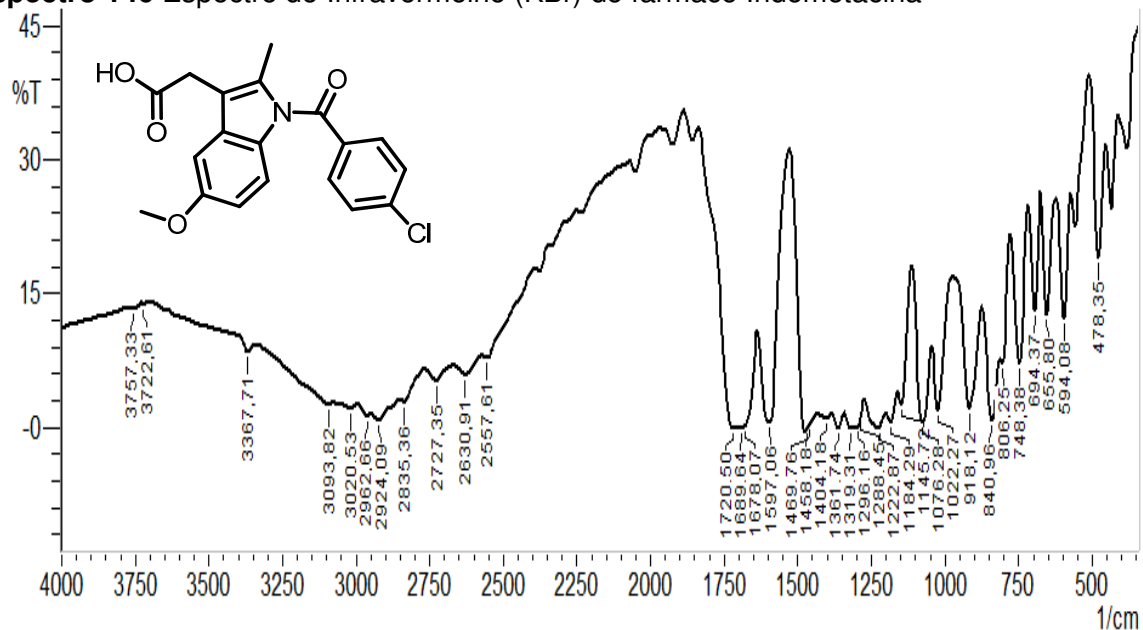
Espectro 144 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)-**75**, na região de 4,9 – 8,1 ppm

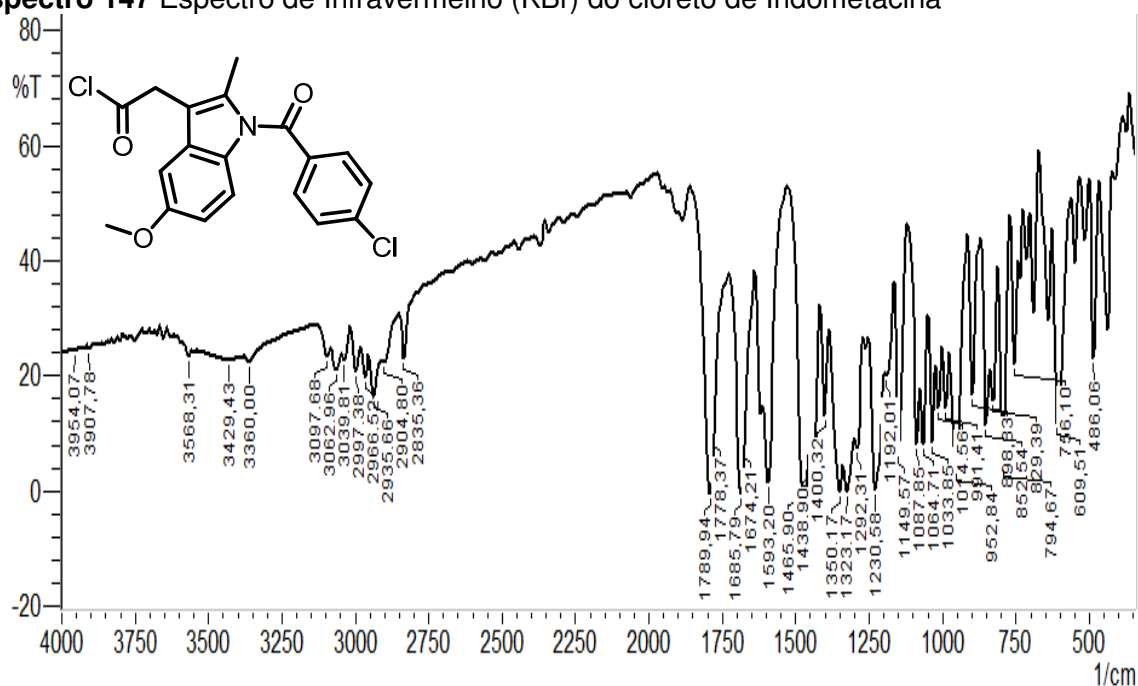
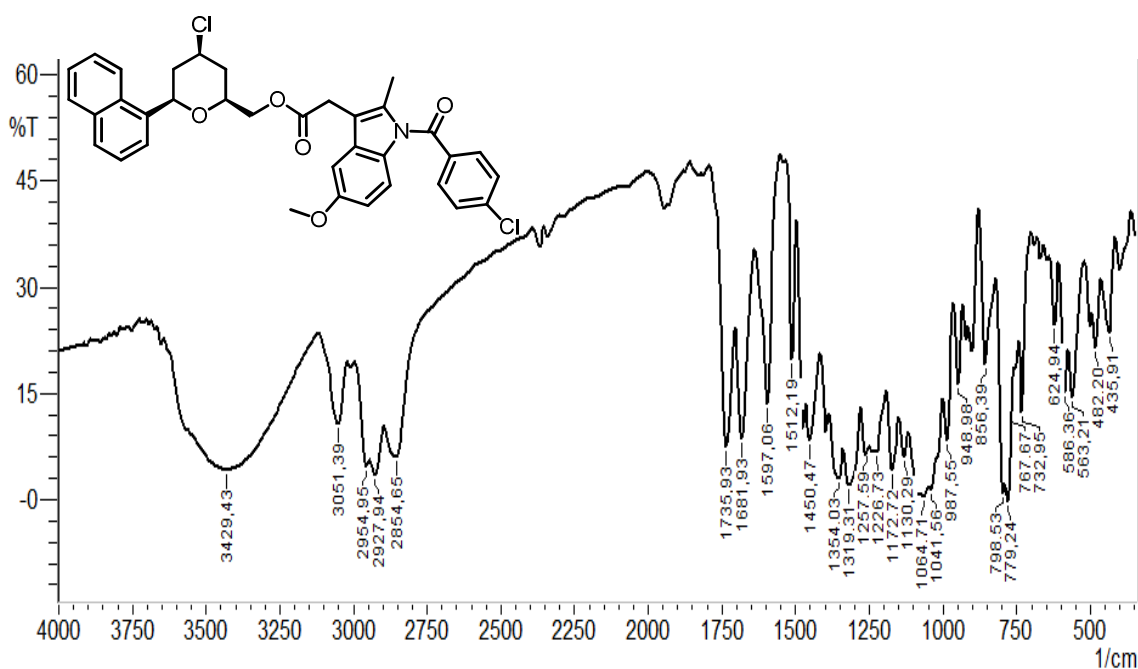


Espectro 145 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) ($\pm$)-**75**, na região de 0,6 – 4,4 ppm

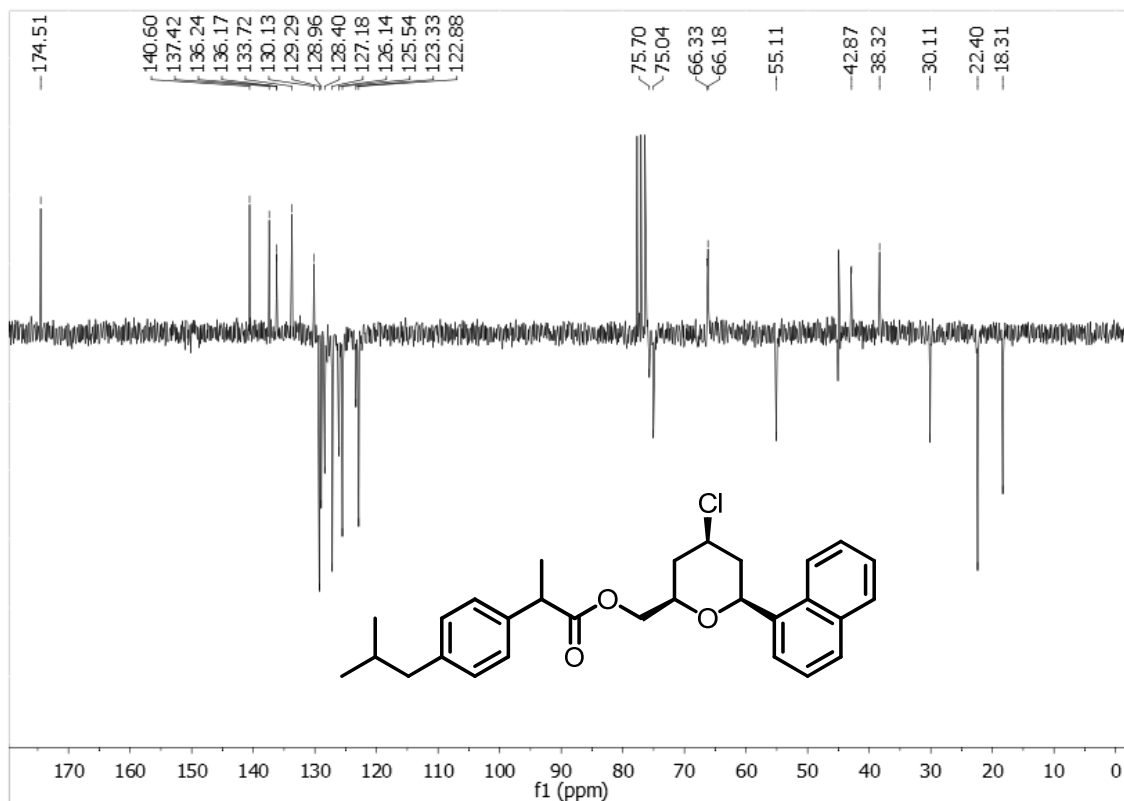


Espectro 146 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco Indometacina

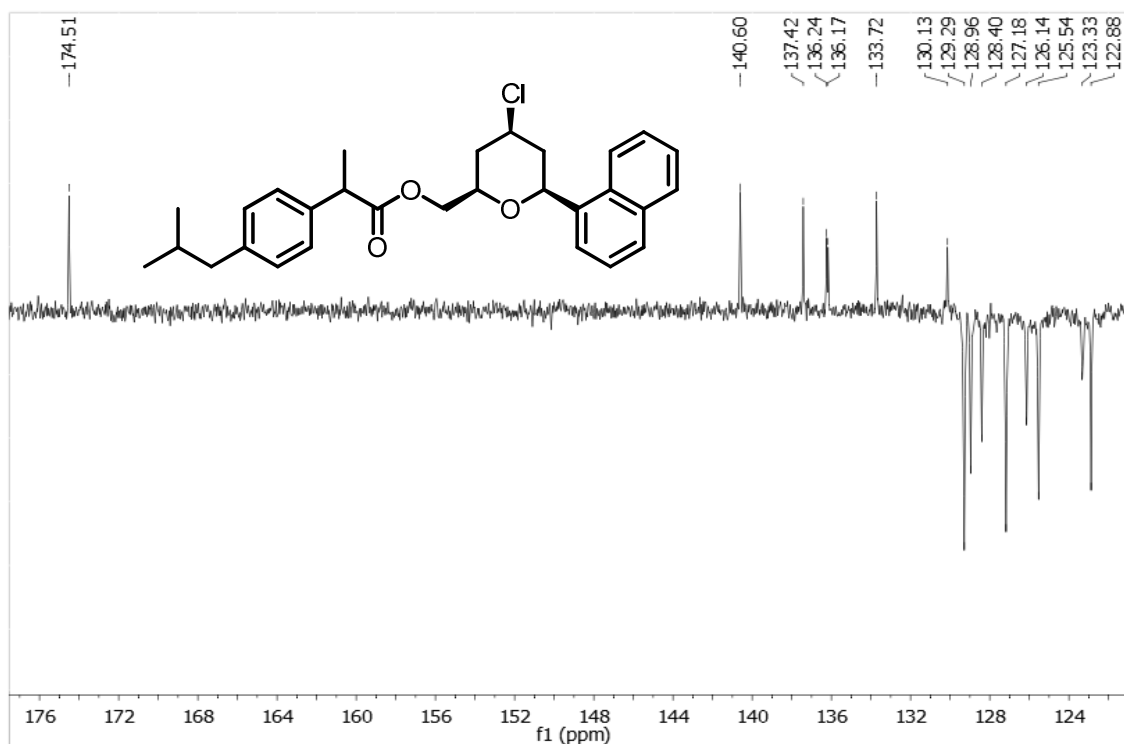


Espectro 147 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de Indometacina**Espectro 148** Espectro de Infravermelho (KBr) do acetato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil-2-(1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-il) (±)-**75**

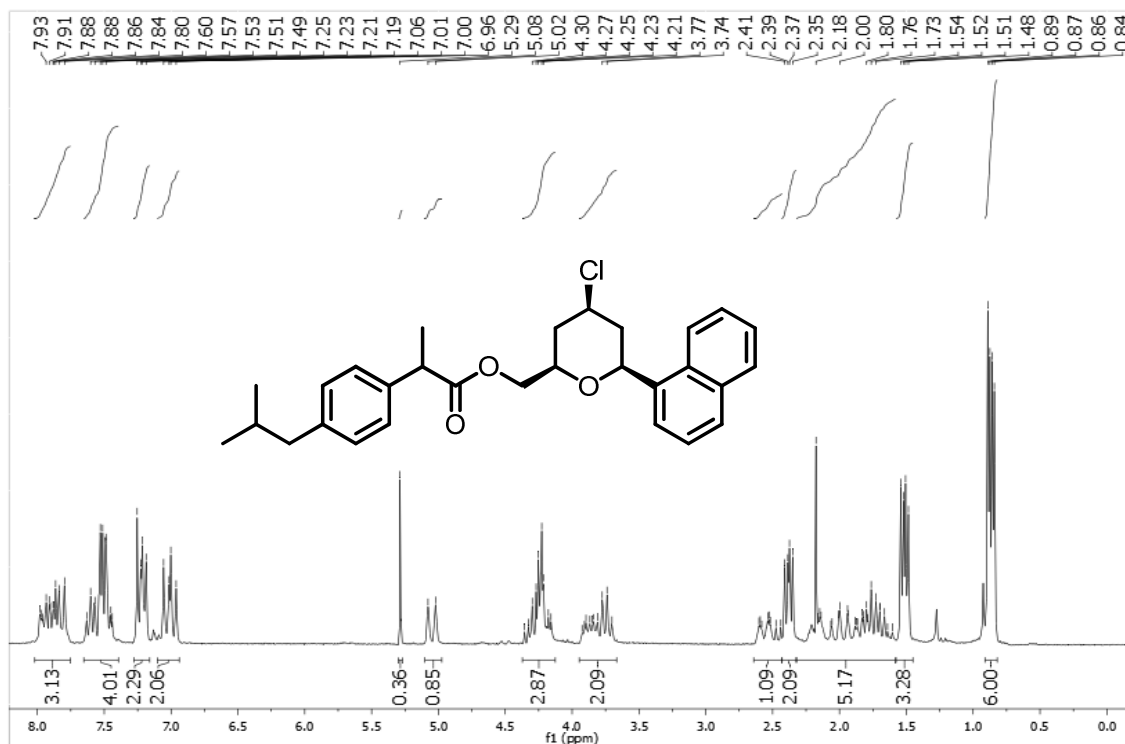
Espectro 149 Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-**76**



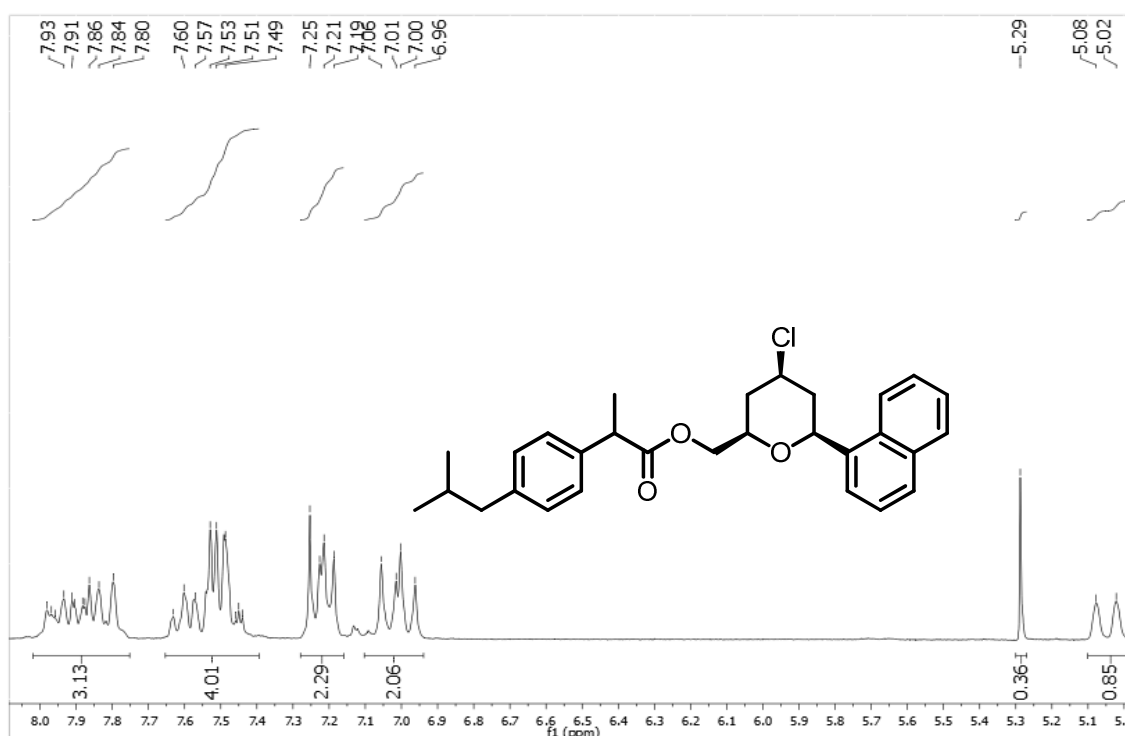
Espectro 150 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-**76**, na região de 124,0 – 176,0 ppm



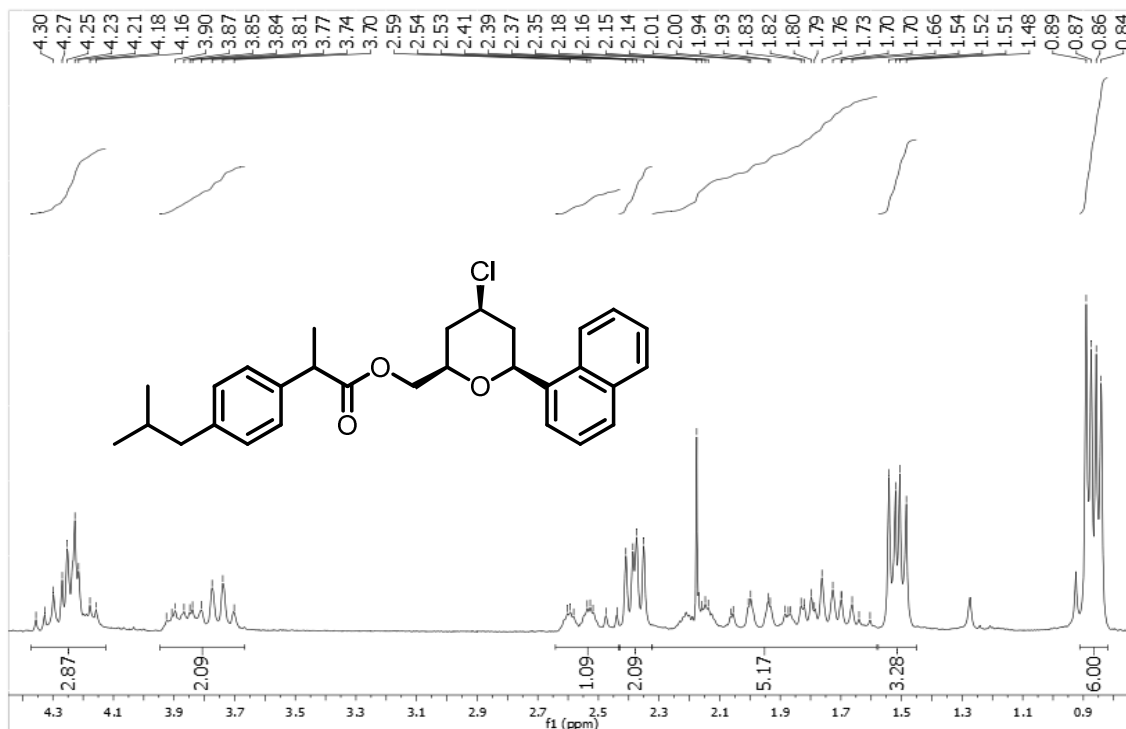
Espectro 151 Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-**76**



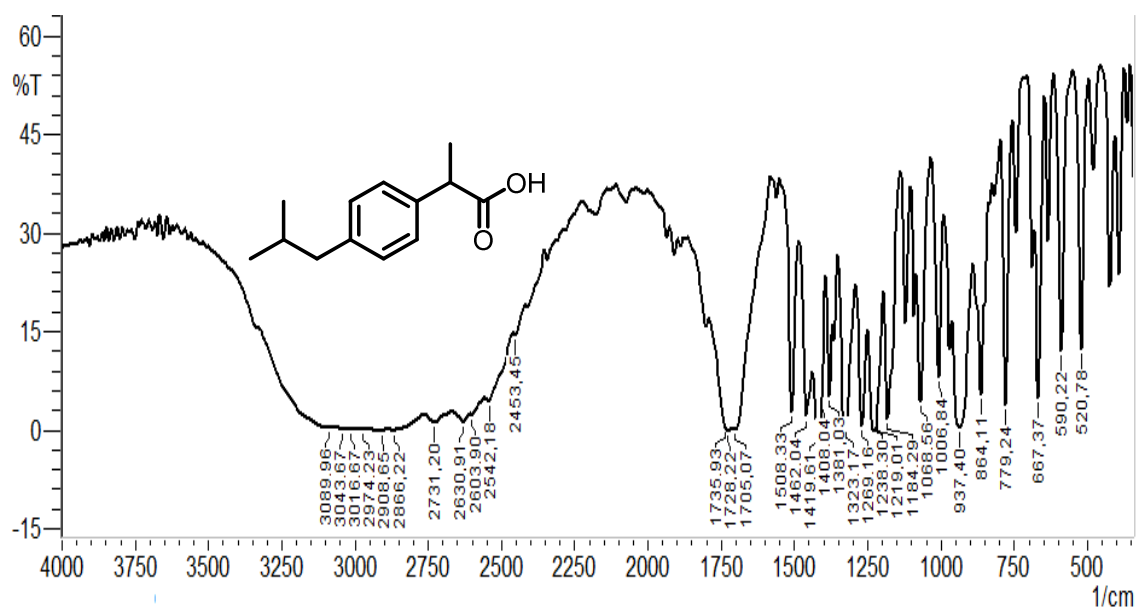
Espectro 152 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-**76**, na região de 5,0 – 8,0 ppm

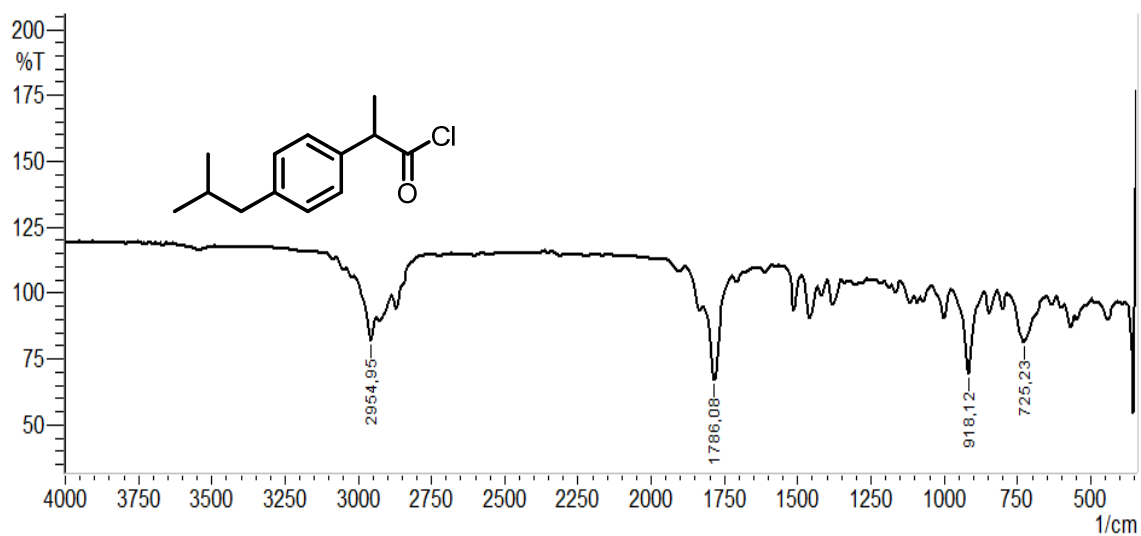
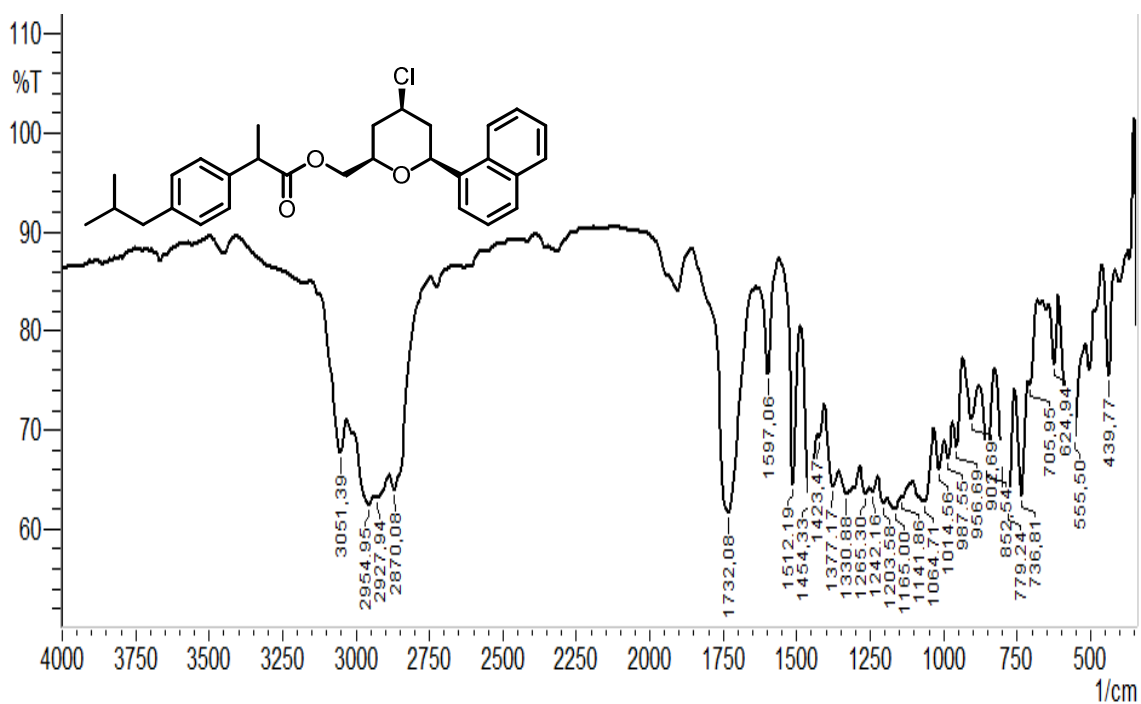


Espectro 153 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) ($\pm$)-**76**, na região de 0,0 – 4,3 ppm

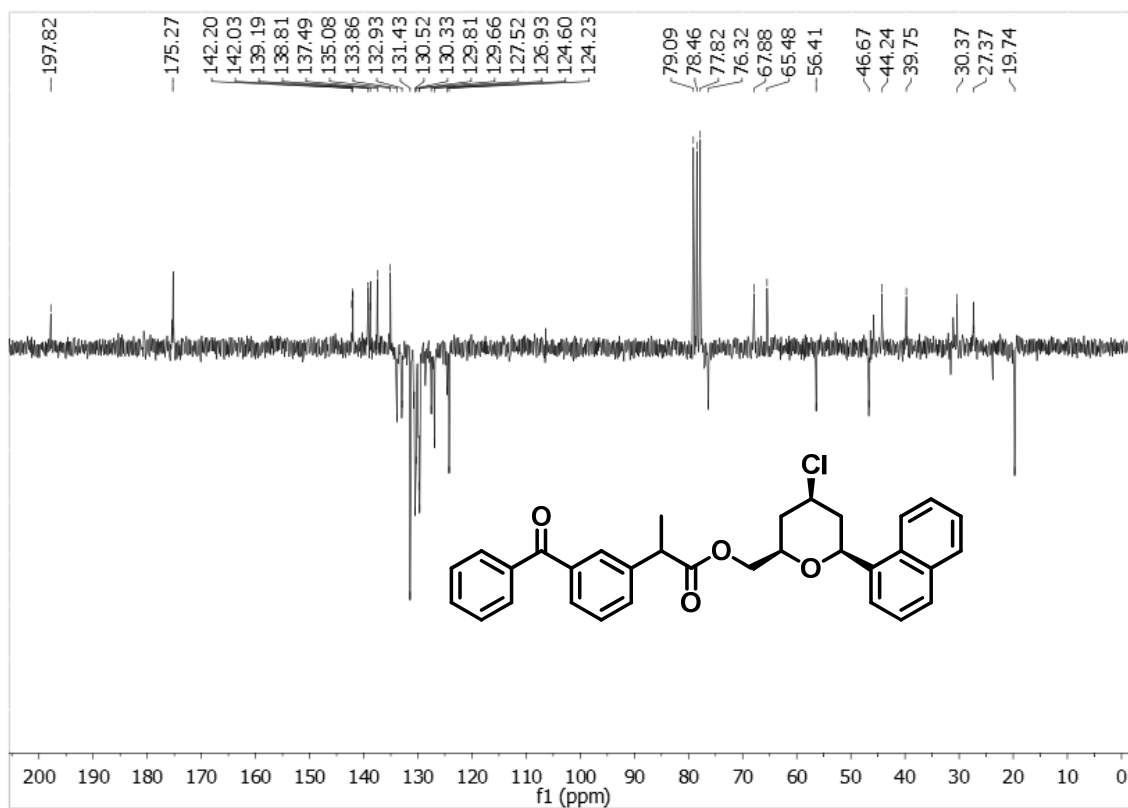


Espectro 154 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco ($\pm$)-Ibuprofeno

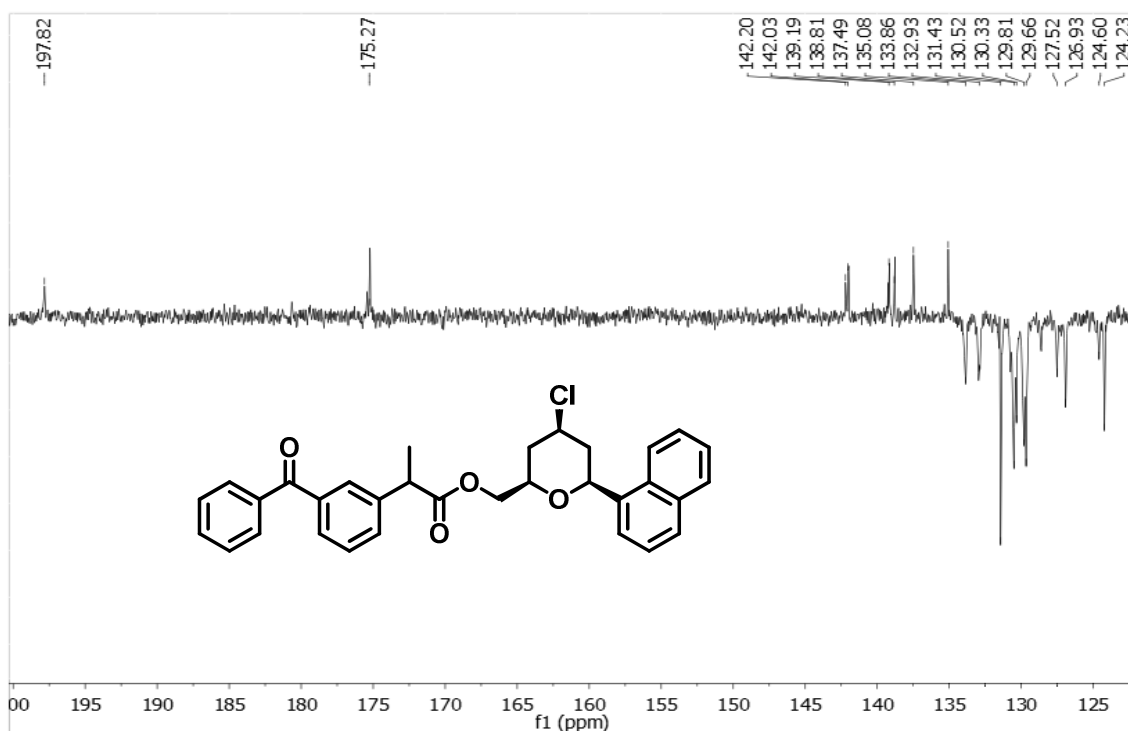


Espectro 155 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de (±)-Ibuprofeno**Espectro 156** Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metil 2-(4-isobutilfenil) (±)-**76**

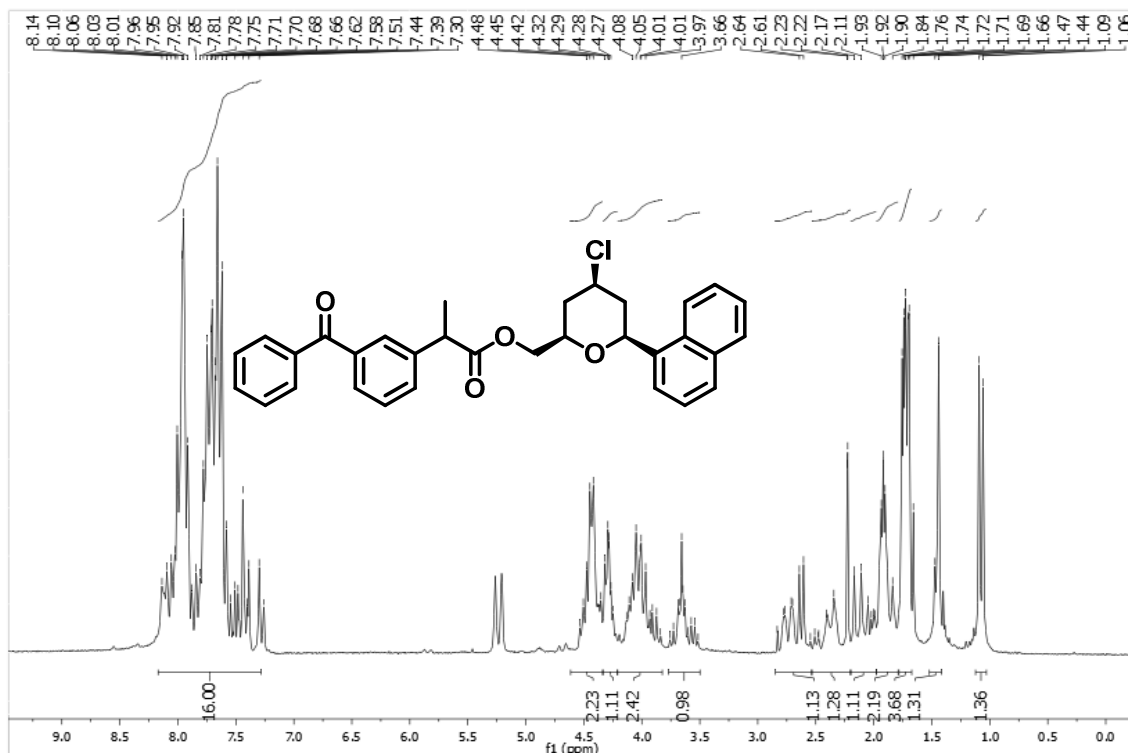
Espectro 157 Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-**77**



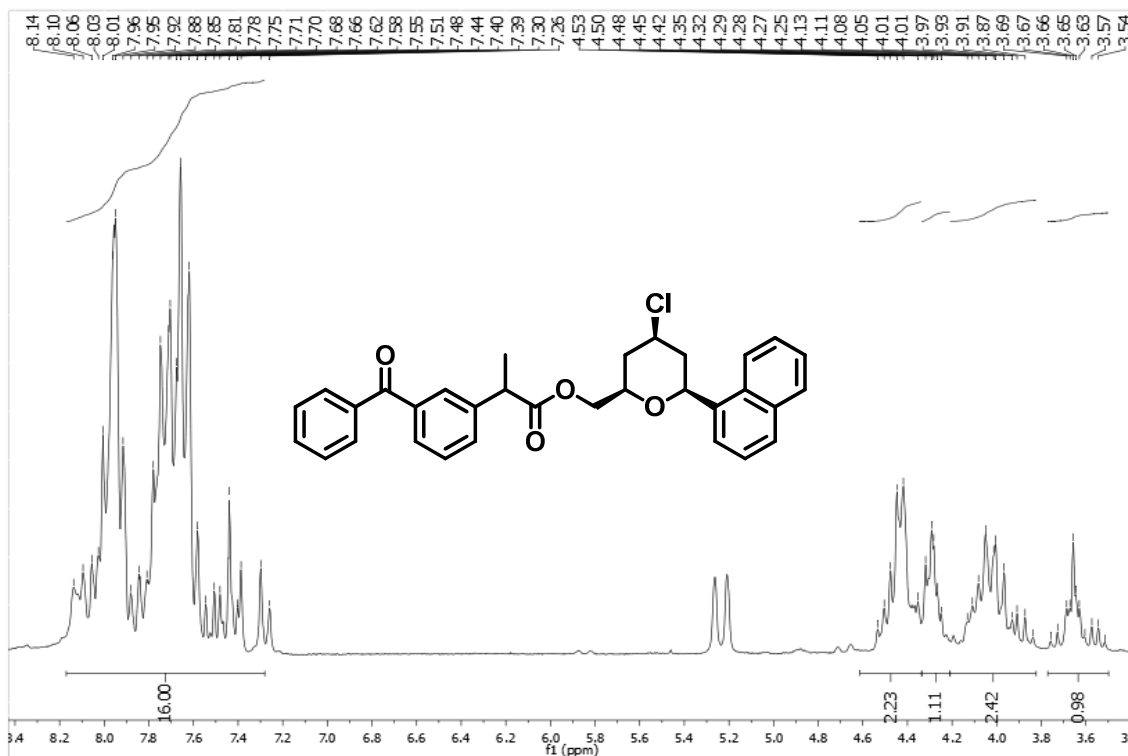
Espectro 158 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-**77**, na região de 125,0 – 197,0 ppm



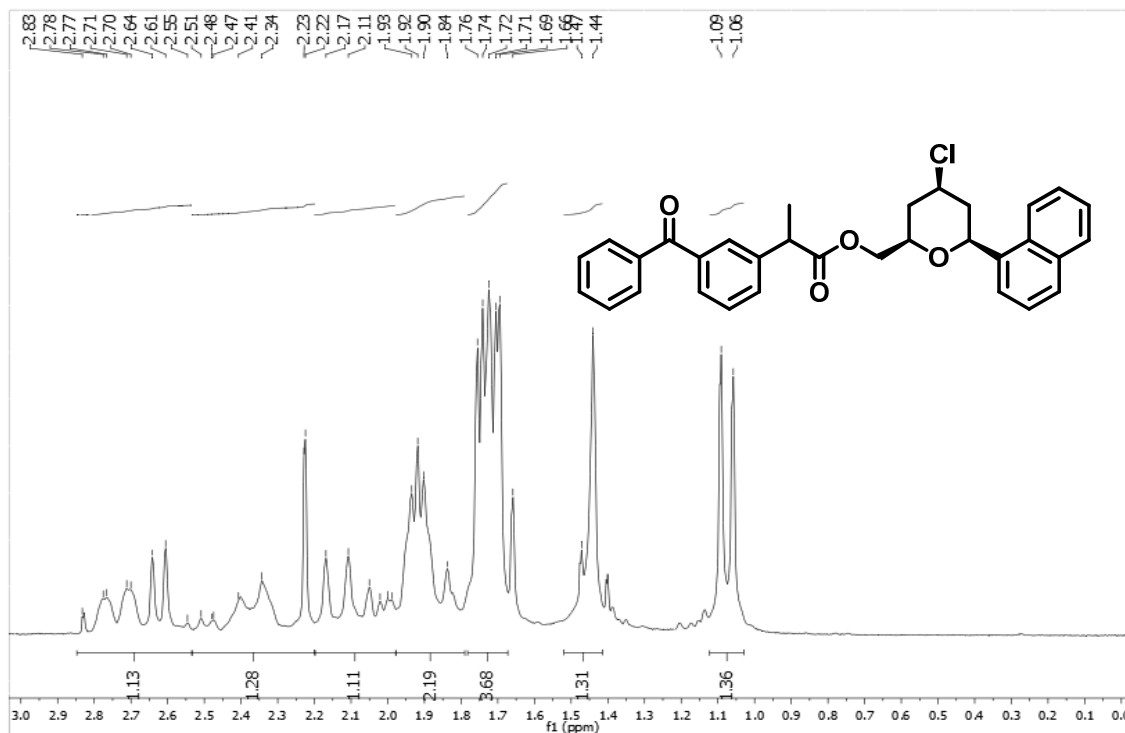
Espectro 159 Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-**77**



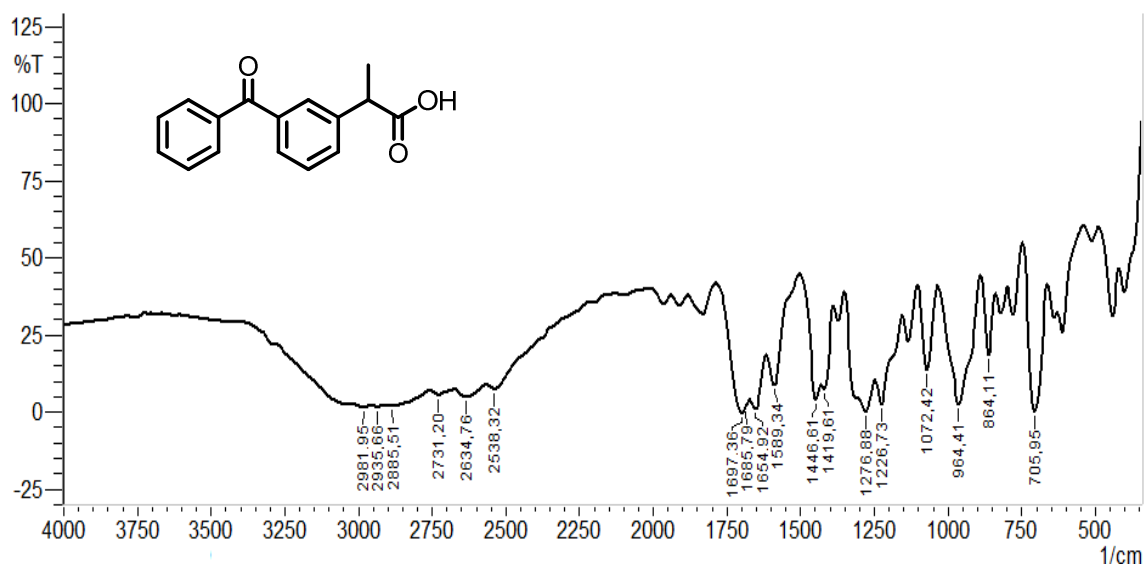
Espectro 160 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-**77**, na região de 3,5 – 8,2 ppm

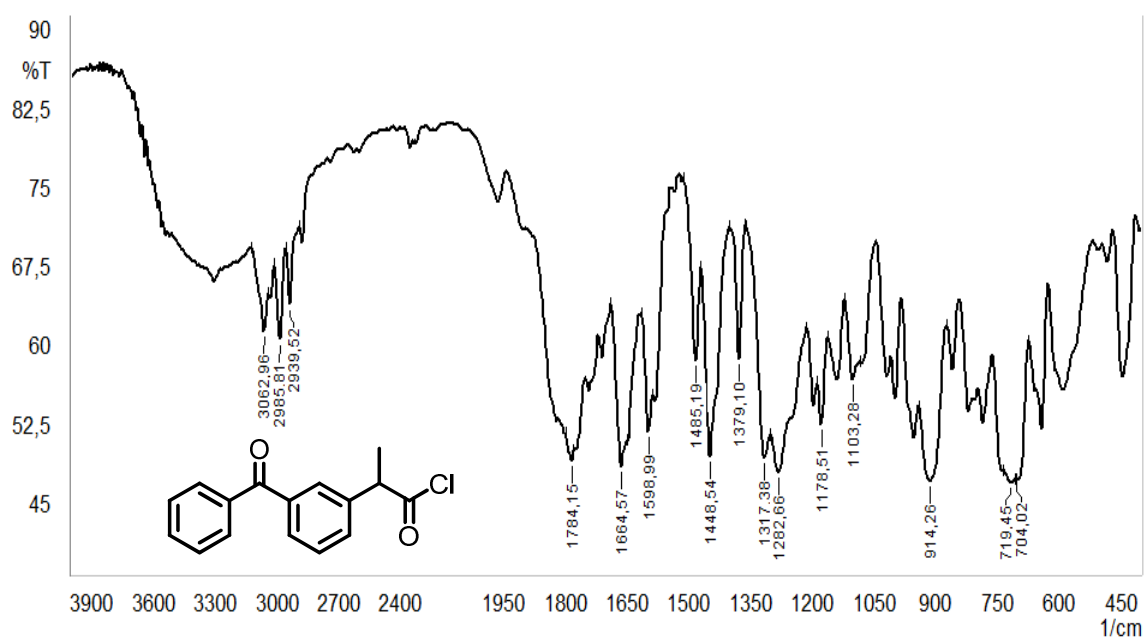
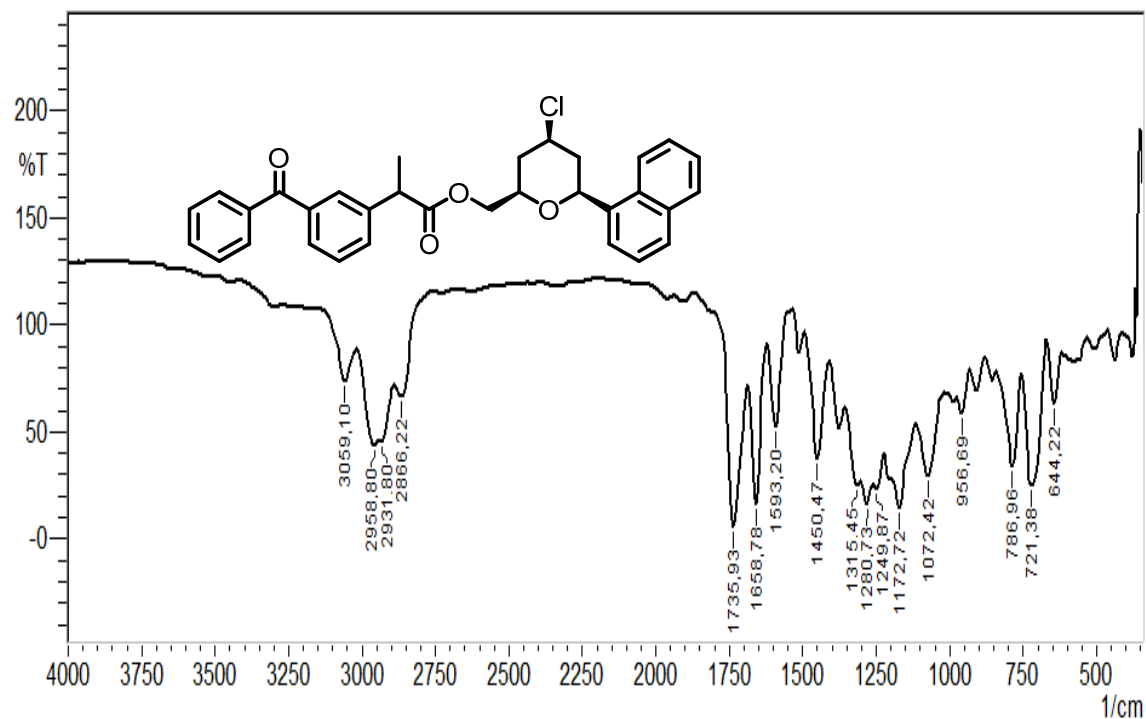


Espectro 161 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) ($\pm$)-**77**, na região de 1,0 – 2,9 ppm



Espectro 162 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco ($\pm$)-Cetoprofeno



Espectro 163 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de (±)-Cetoprofeno**Espectro 164** Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(3-benzoilfenil) (±)-77

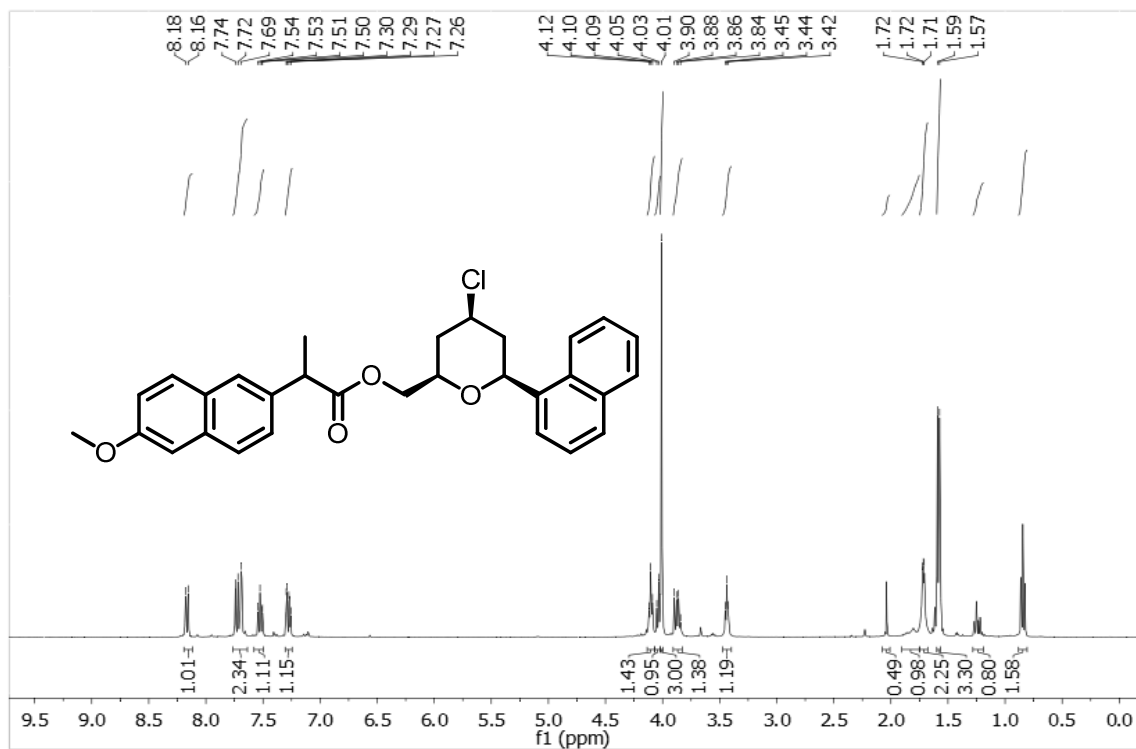
Espectro 165 Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-**78**



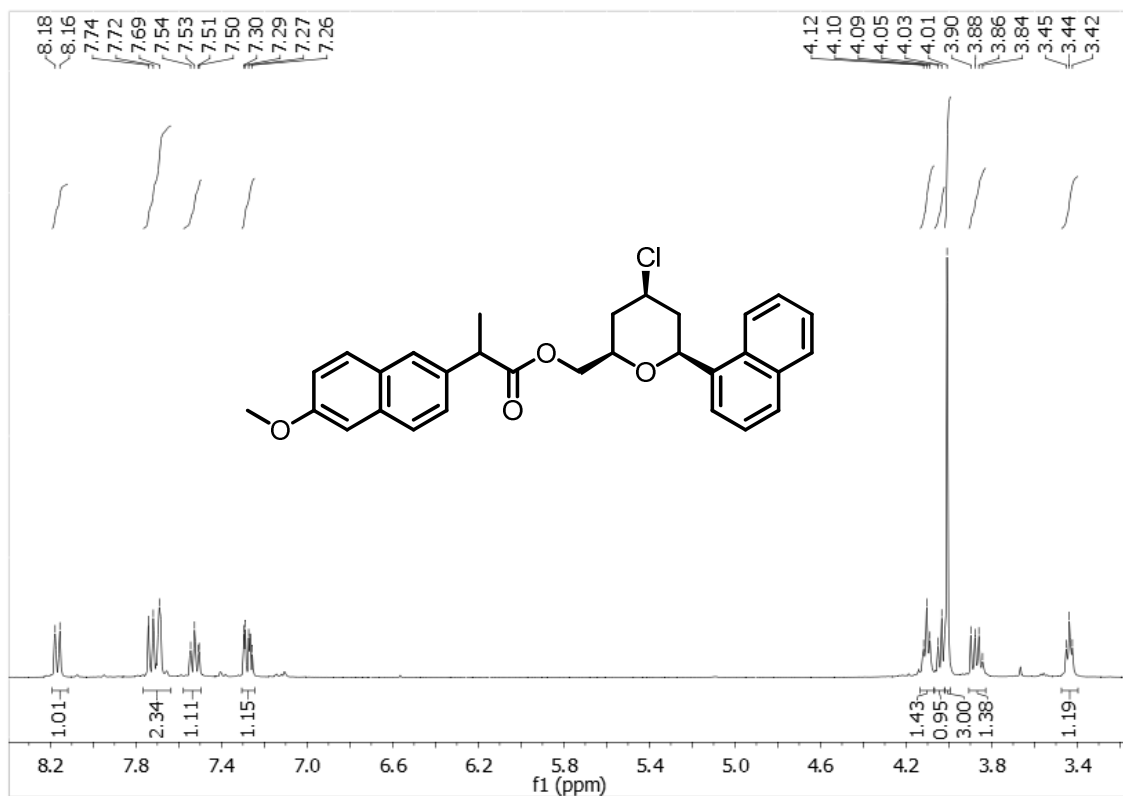
Espectro 166 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-**78** na região de 114 – 137 ppm



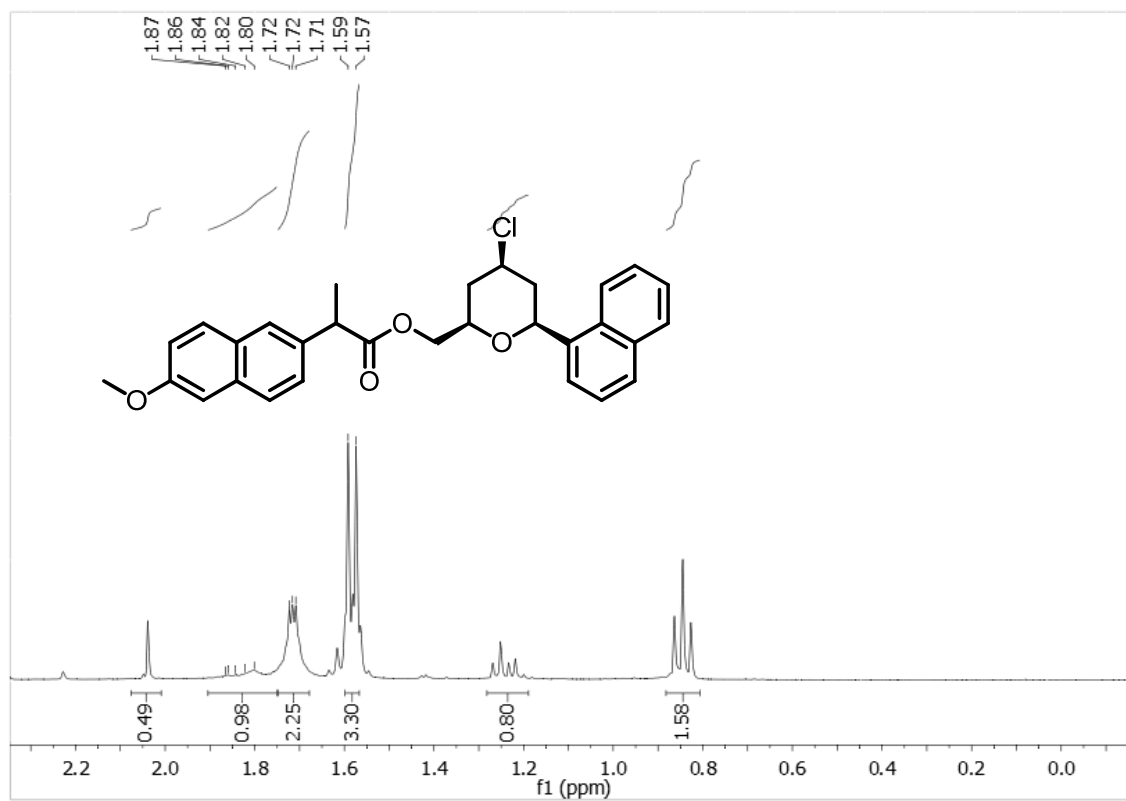
Espectro 167 Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-**78**



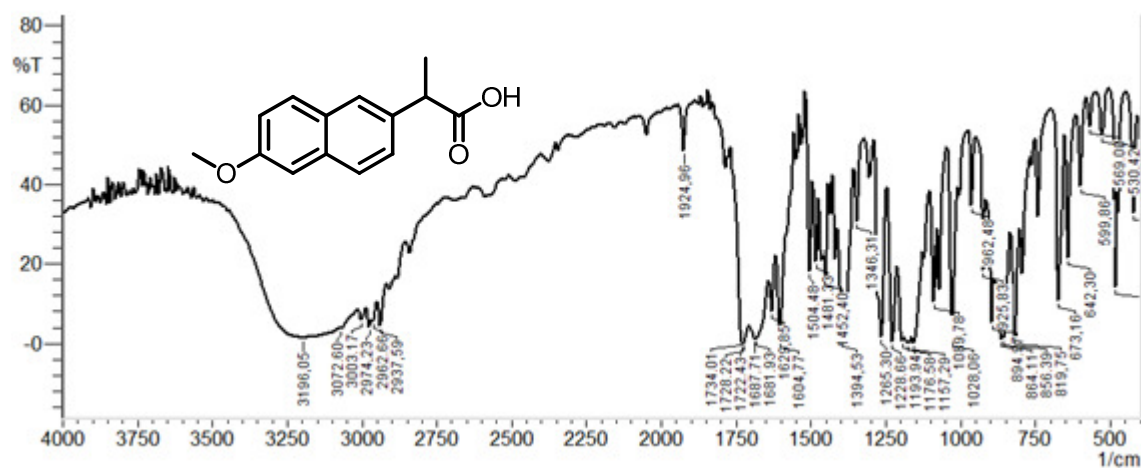
Espectro 168 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-**78**, na região de 3,6 – 8,2 ppm

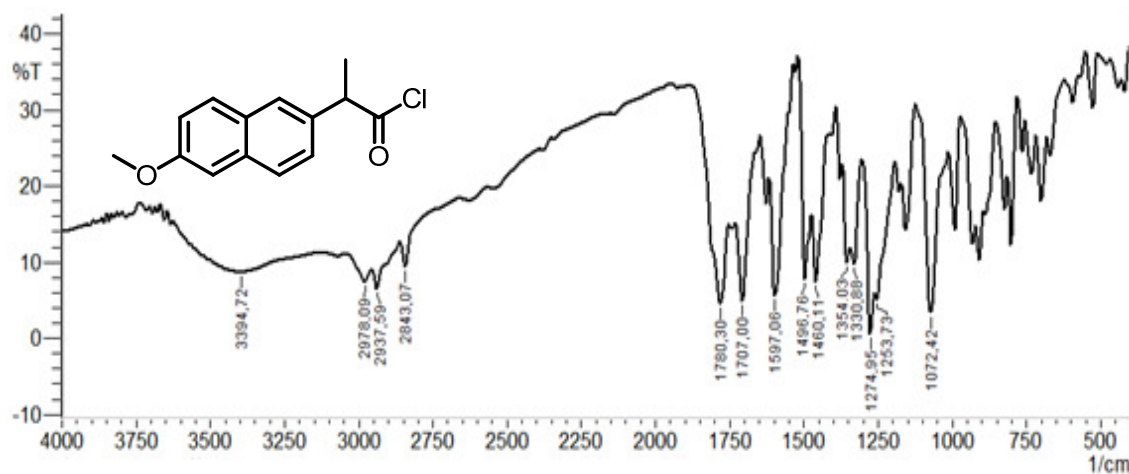
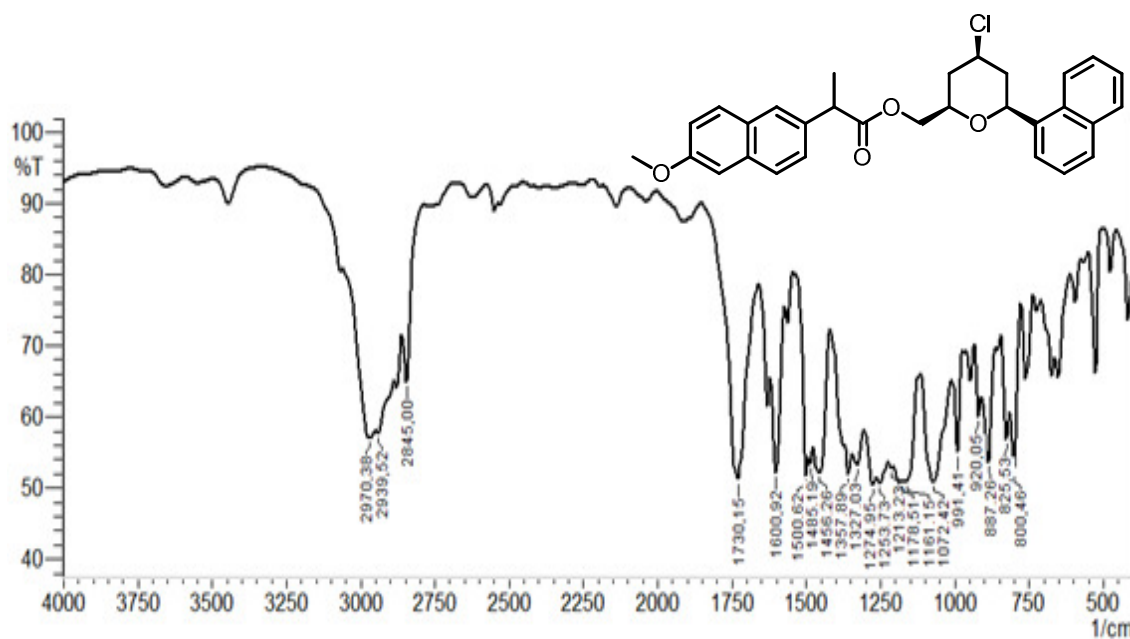


Espectro 169 Expansão do Espectro de RMN ^1H do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) ($\pm$)-**78**, na região de 0,8 – 3,6 ppm



Espectro 170 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco ($\pm$)-Naproxeno

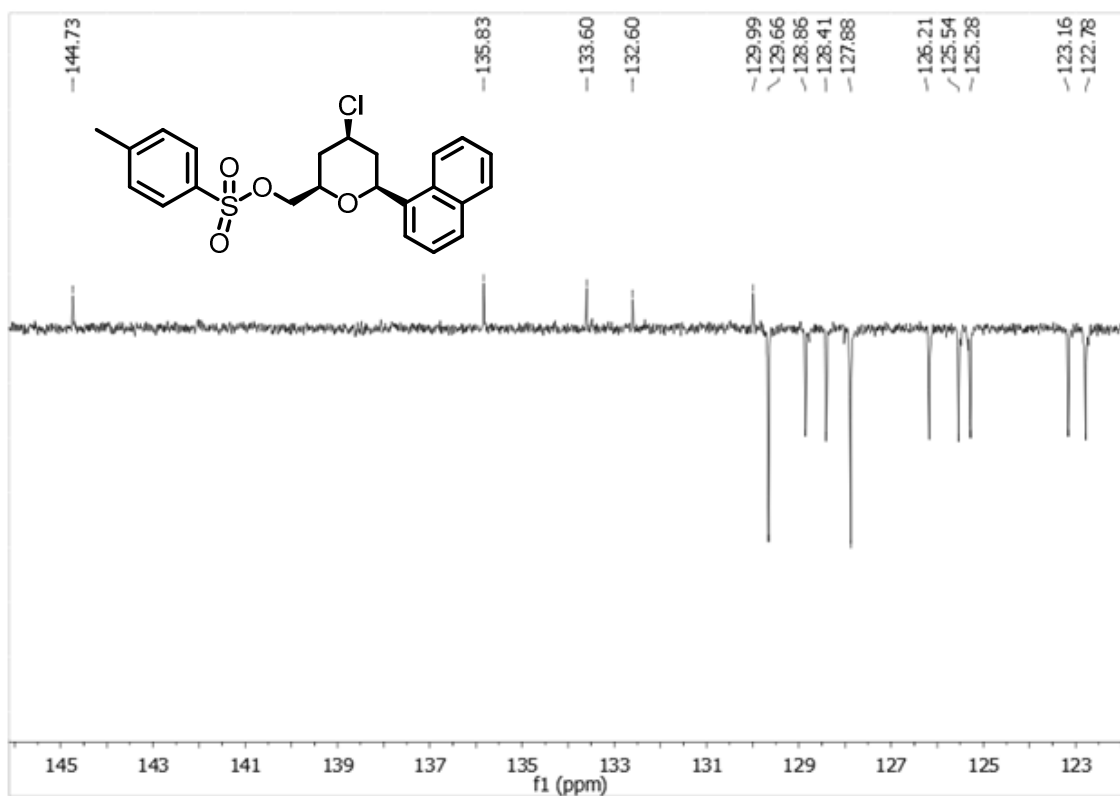


Espectro 171 Espectro de Infravermelho (KBr) do cloreto de (±)-Naproxeno**Espectro 172** Espectro de Infravermelho (KBr) do propanoato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila 2-(6-metoxinaftalen-2-il) (±)-78

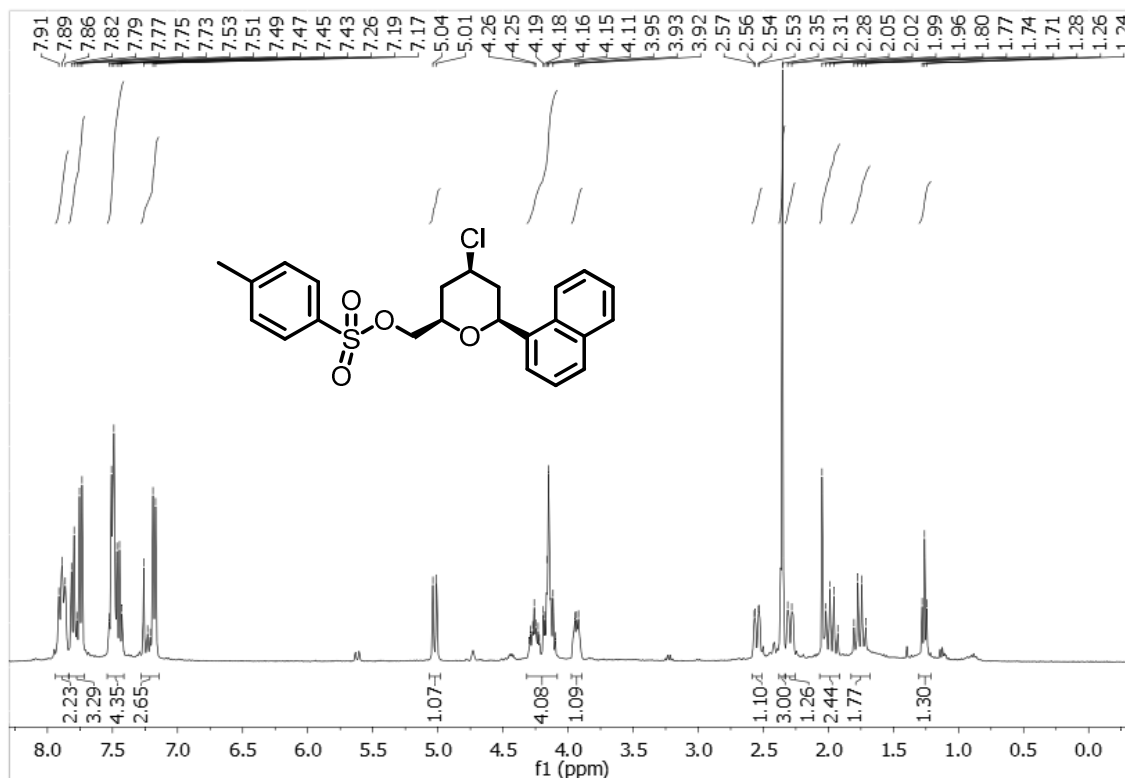
Espectro 173 Espectro de RMN ^{13}C do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila



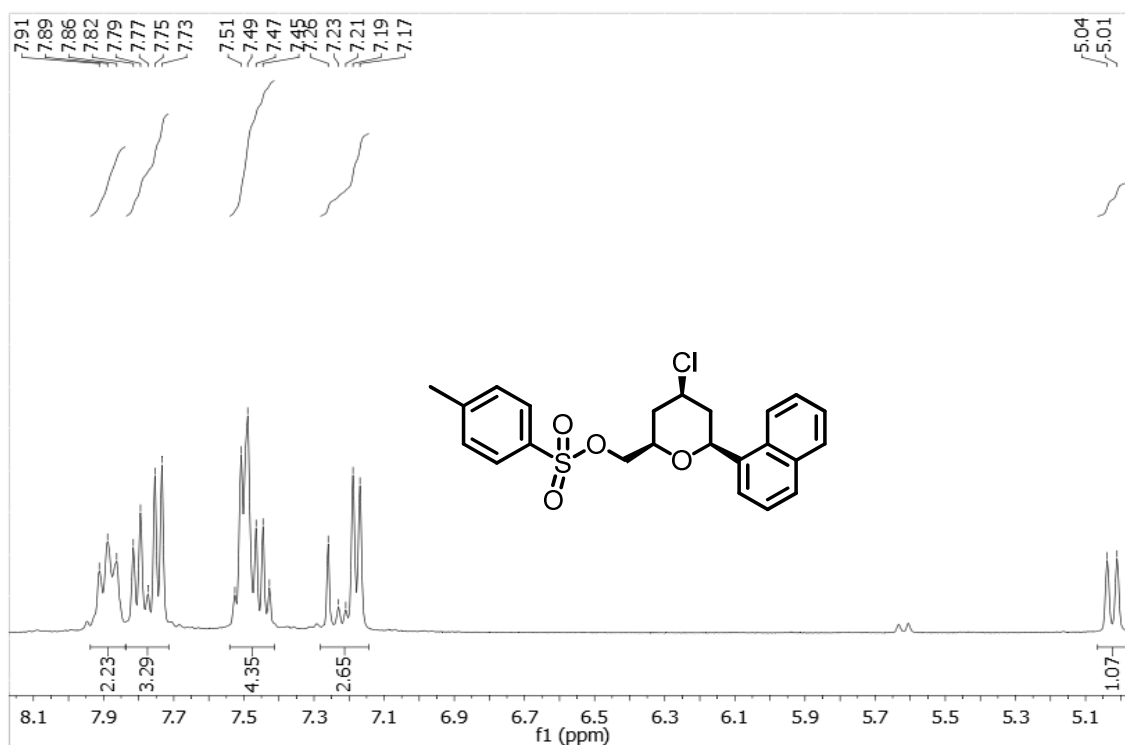
Espectro 174 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 122,0 – 145,0 ppm



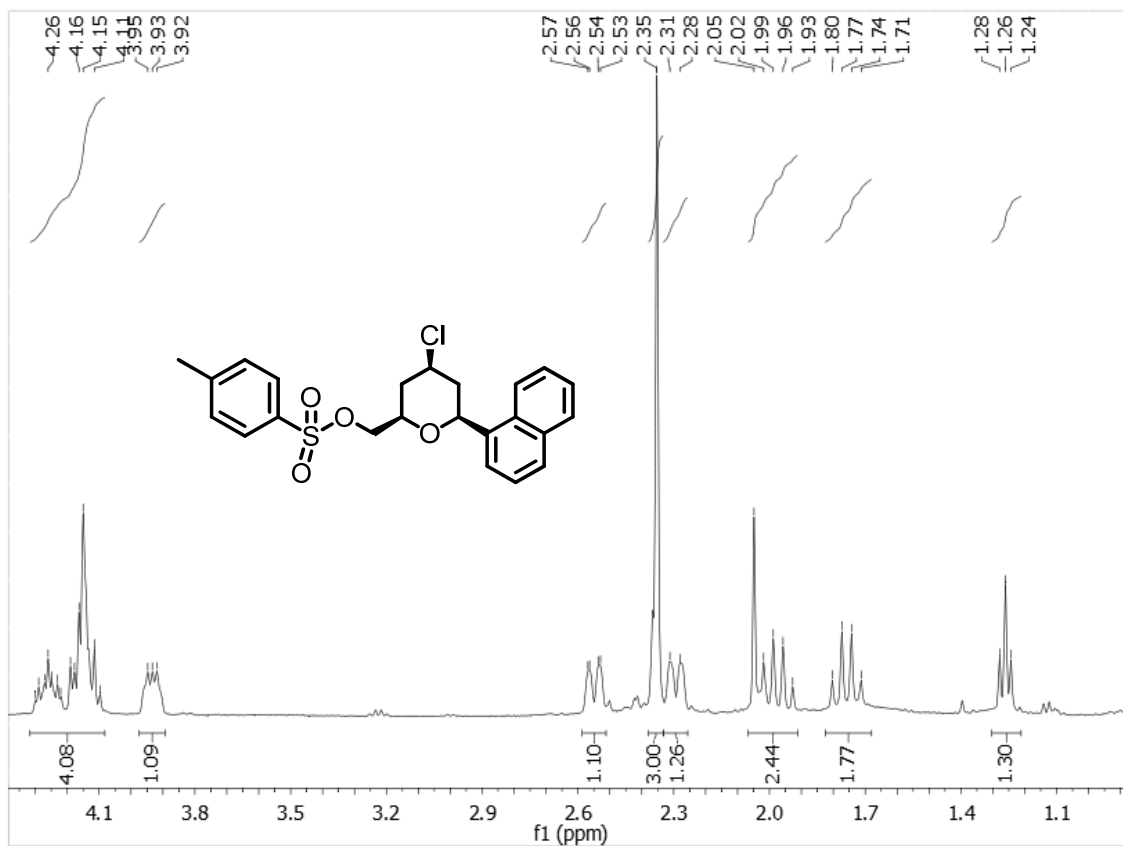
Espectro 175 Espectro de RMN ^1H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila



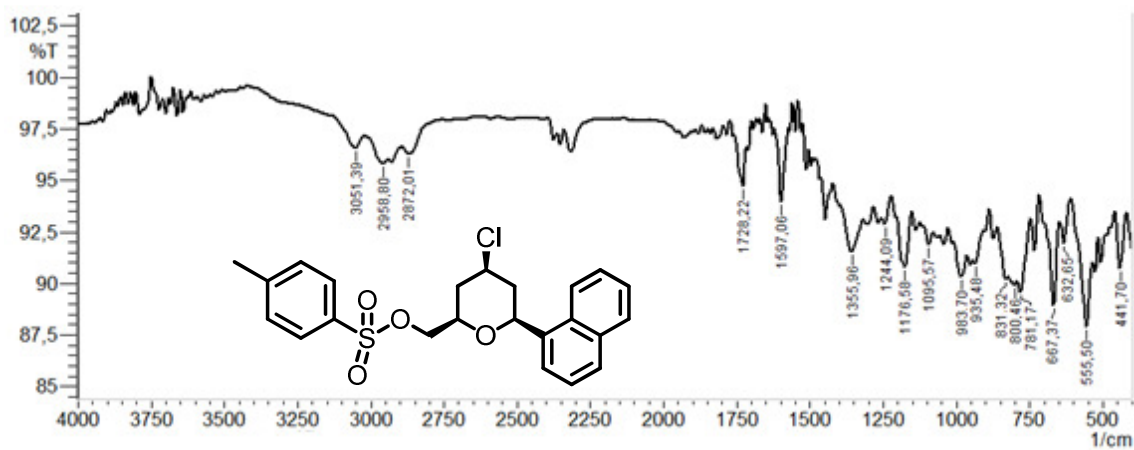
Espectro 176 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 5,0 – 8,0 ppm



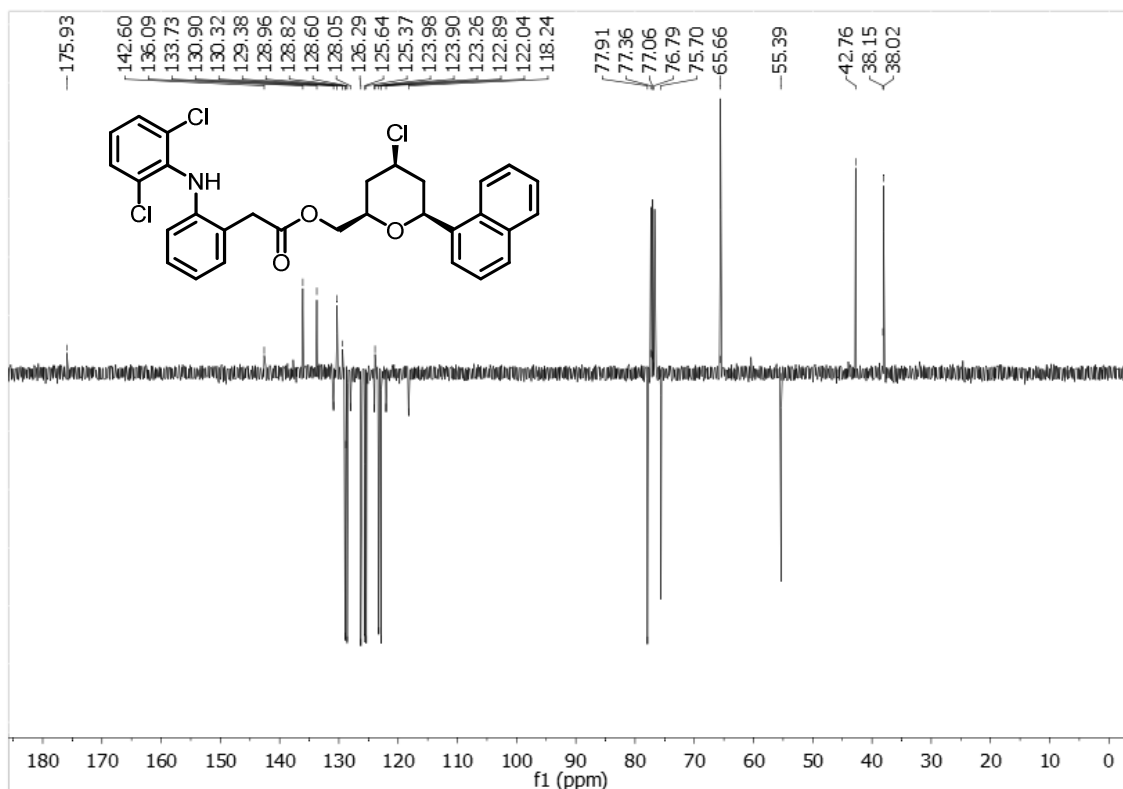
Espectro 177 Expansão do Espectro de RMN ^1H do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila na região de 1,0 – 4,1 ppm



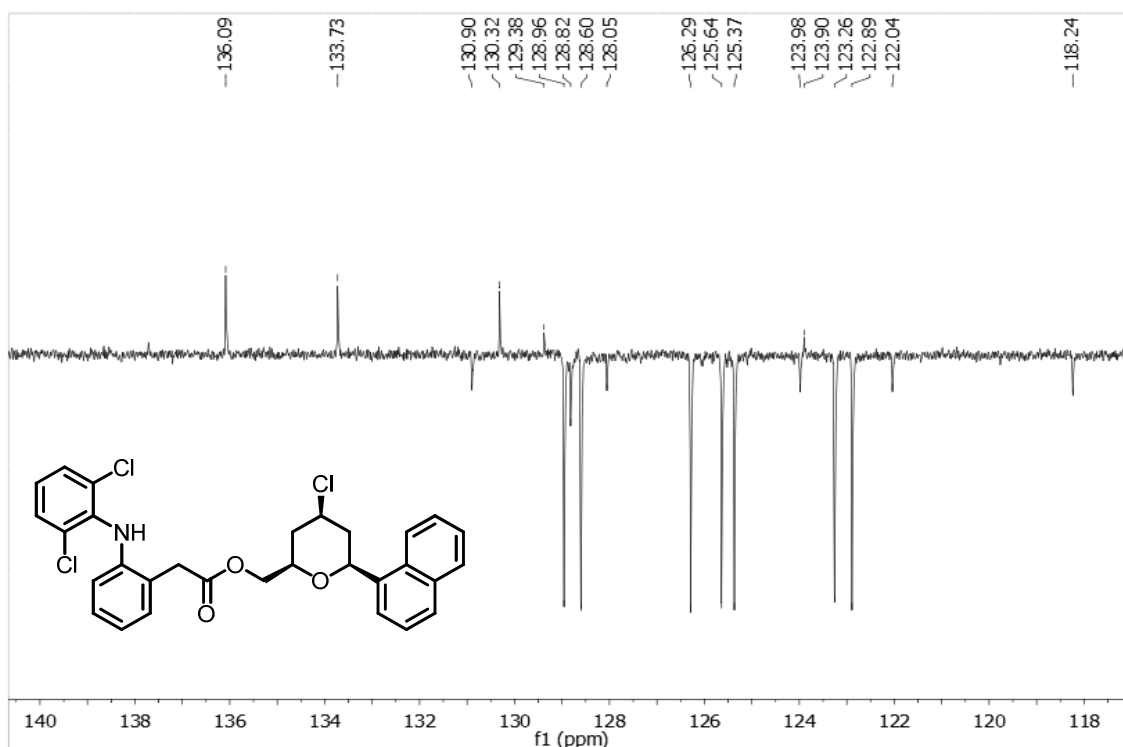
Espectro 178 Espectro de Infravermelho (KBr) do 4-metilbenzenosulfonato de (4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il) metila



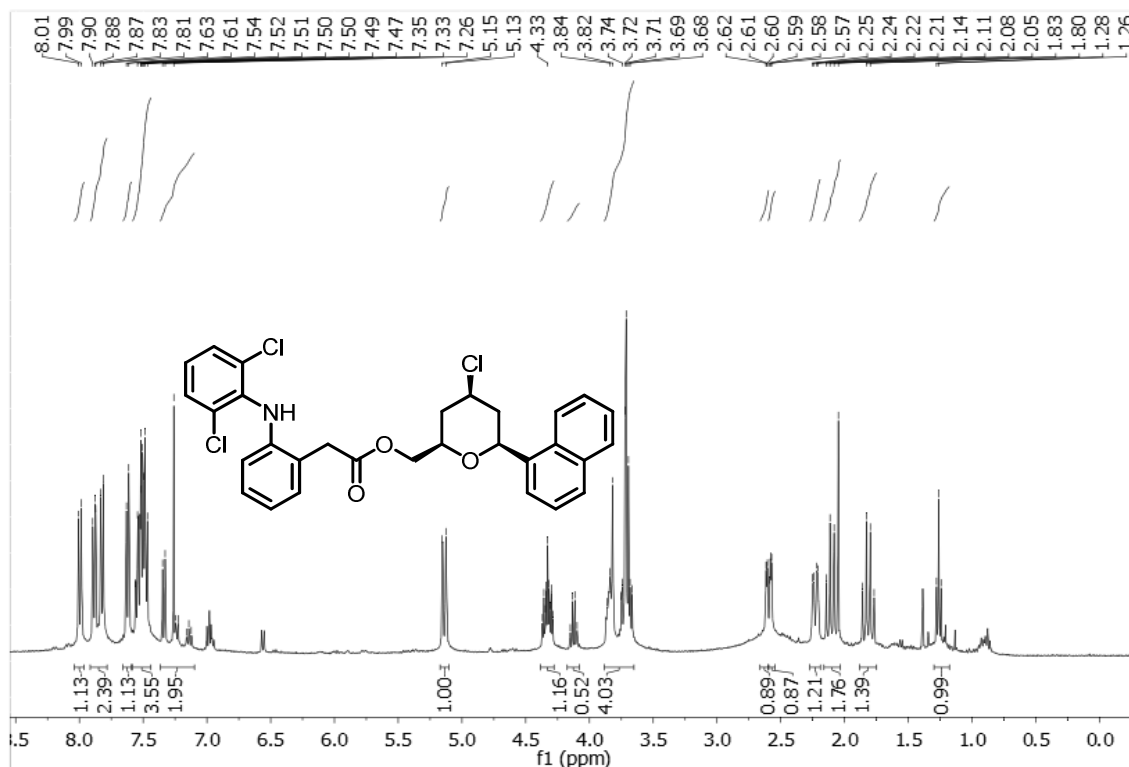
Espectro 179 Espectro de RMN ^{13}C do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)-**79**



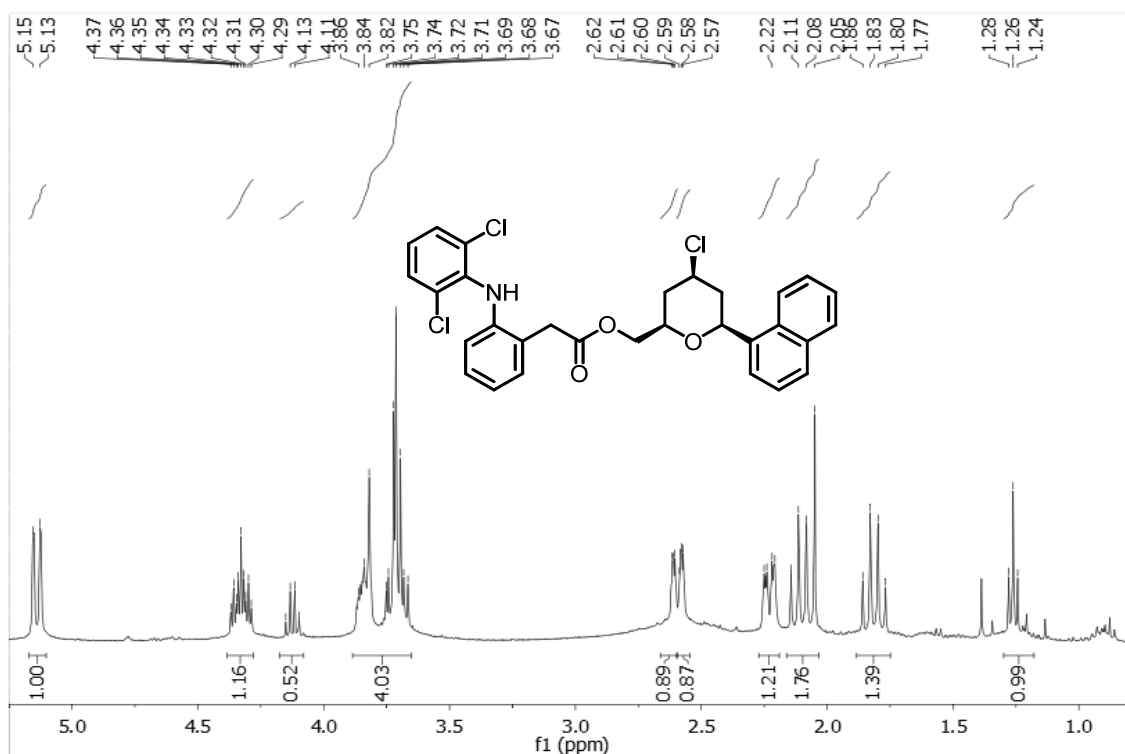
Espectro 180 Expansão do Espectro de RMN ^{13}C do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)-**79**, na região de 118,0 – 136,0 ppm



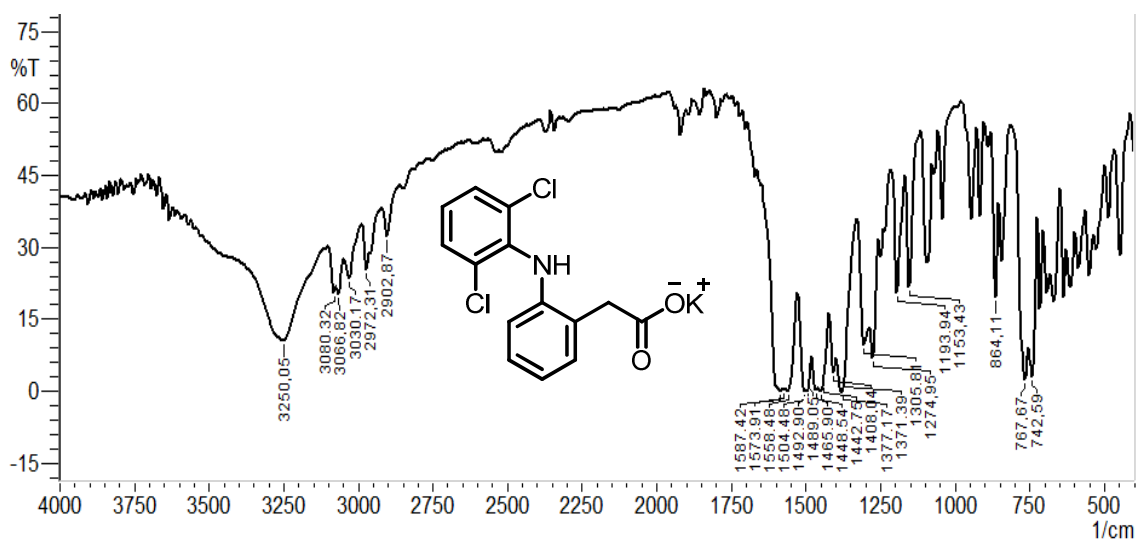
Espectro 181 Espectro de RMN ^1H do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)-**79**



Espectro 183 Expansão do Espectro de RMN ^1H do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino) fenil] ($\pm$)-**79**, na região de 1,0 – 5,0 ppm



Espectro 184 Espectro de Infravermelho (KBr) do fármaco Diclofenaco de Potássio



Espectro 185 Espectro de Infravermelho (KBr) do acetato de [4-cloro-6-(naftalen-1-il) tetraidro-2H-piran-2-il] metila 2-(2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil) ($\pm$)-**79**

