

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE DE ÁCIDOS ANACÁRDICOS E ANÁLOGOS, CANDIDATOS
A INIBIDORES DA ENZIMA GLICERALDEIDO-3-FOSFATO
DESIDROGENASE GLICOSSOMAL DE *TRYPANOSOMA CRUZI***

JUNIA MOTTA PEREIRA*

Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para a obtenção do título de MESTRE EM QUÍMICA
(área QUÍMICA ORGÂNICA)

Orientadora: Profa. Dra. Arlene G. Corrêa

*Bolsista CNPq

SÃO CARLOS - SP

2007

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

P436sa

Pereira, Junia Motta.

Síntese de ácidos anacárdicos e análogos, candidatos a inibidores da enzima gliceraldeido-3-fosfato desidrogenase glicosomal de *Trypanosoma cruzi* / Junia Motta Pereira. -- São Carlos : UFSCar, 2007.

183 p.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2007.

1. Síntese orgânica. 2. Chagas, Doença de. 3. Ácidos anacárdicos. 4. GAPDH. 5. Produtos naturais. 6. Síntese em fase sólida. I. Título.

CDD: 547.2 (20^a)

Aos meus pais, Ubiratan e Sandra, obrigada pela oportunidade;
pelo apoio, não há palavras que expressem meu agradecimento.

Ao Diego pela adorável presença.

Aos meus familiares pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra. Arlene G. Corrêa pela orientação e ensinamentos durante esses anos.
- Ao Prof. Dr. Márcio Galdino pela orientação no início deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Adriano Andricopulo, Aderson Zottis e Matheus Postigo pela realização dos ensaios de inibição enzimática e modelagem molecular.
- Ao Joel, pela interminável paciência e incentivo, e amigos do laboratório e que por lá passaram, pela colaboração e ensinamentos transmitidos.
- Aos docentes do departamento de Química.
- Ao Valdir Vaz e demais técnicos e funcionários do Departamento de Química pela cooperação.
- A todos os amigos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse trabalho.
- Ao CNPQ pela bolsa concedida.
- FAPESP e CBME.
- A Deus

Lista de Abreviaturas

- APTS: ácido *p*-toluenossulfônico
- Bn: benzila
- CG: cromatografia gasosa
- DHP: 3,4-diidro-2*H*-pirano
- DMF: dimetilformamida
- DMSO: dimetilsulfóxido
- EM: espectrometria de massas
- Eq.: equivalente
- IC₅₀: concentração necessária para inibir a atividade catalítica em 50%
- IV: Infravermelho
- LHMDS: hexametildisilazida de lítio
- CD₃OD: metanol deuterado
- *m/z*: relação massa carga
- PCC: clorocromato de piridínio
- PF: ponto de fusão
- RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13
- RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
- *n*-BuLi: *n*-butil lítio
- PPTS: *p*-toluenosulfonato de piridínio
- TFA: ácido trifluoroacético
- THP: tetraidropirano
- gGAPDH: gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicossomal
- PNP: purina nucleosídeo fosforilase

Lista de Tabelas

Tabela 3.1- Aldeídos utilizados nas reações de Wittig e rendimentos com que foram obtidos.	40
Tabela 3.2 - Condições reacionais e rendimentos obtidos nas reações de Wittig com 7-(tetraidro-2-pirani-oxi)-heptanal (15).	41
Tabela 3.3 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos 19a-e	41
Tabela 3.4 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos 20a-e	43
Tabela 3.5 - Condições reacionais utilizadas nas reações de desproteção com LiCl	45
Tabela 3.6 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos 22a-e	48
Tabela 3.7 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos 24a-e	49
Tabela 3.8 - Condições reacionais testadas para a preparação do composto 38	65
Tabela 3.9 - Condições reacionais utilizadas para obtenção de 41a-b	68
Tabela 3.10 - Resultados da avaliação biológica dos compostos sintetizados frente à enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i>	75
Tabela 3.11 - Resultados da avaliação biológica dos compostos sintetizados frente à enzima PNP de <i>S. mansoni</i>	82
Tabela 5.1 - Álcoois obtidos após proteção com DHP e rendimentos com que foram obtidos.	98
Tabela 5.2 - Aldeídos utilizados nas reações de Wittig e rendimentos com que foram obtidos.	99
Tabela 5.3 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 19a-e	101

Tabela 5.4 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 20a-e	106
Tabela 5.5 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 22a-e com AlCl_3	112
Tabela 5.6 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 22d-e com BBr_3	113
Tabela 5.7 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 24a-e	116
Tabela 5.8 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos 41a-b	128

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Distribuição geográfica da doença de Chagas	3
Figura 1.2 - Violeta de genciana.....	5
Figura 1.3 - Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i>	8
Figura 1.4 - Estrutura química dos compostos usados contra a doença de Chagas nas décadas de 40-60.	10
Figura 1.5 - Estrutura da 1,4-diaril-1,4-dicetona com atividade tripanocida	11
Figura 1.6 - Estrutura química do albaconazol	11
Figura 1.7 - Representação do ciclo do planejamento racional de fármacos baseado em estruturas.....	13
Figura 1.8 - Estrutura química dos compostos com atividade inibitória contra a cruzaina.	14
Figura 1.9 - Estrutura química do timetrexato antifolato lipofílico (TMQ).....	15
Figura 1.10 - Estrutura química do E5700 e ER-119884	15
Figura 1.11 - Mecanismo da reação enzimática da gGAPDH.....	17
Figura 1.12 - Representação do tetrâmero da enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i>	18
Figura 1.13 - Exemplos de ácidos anacárdicos	19
Figura 1.14 - Mistura de ácidos anacárdicos (3) e ácido anacárdico hidrogenado (1).....	22
Figura 1.15 - Modelagem molecular do composto 1 no sítio ativo da enzima gGAPDH.....	22
Figura 1.16 - Derivados de ácidos anacárdicos.....	23
Figura 1.17 - Modelagem molecular do composto 4 no sítio ativo da enzima gGAPDH.....	24
Figura 3.1- Espectro de RMN ¹ H do composto 33	59
Figura 3.2 - Espectro de RMN ¹³ C do composto 33	60
Figura 3.3 - Compostos enviados ao teste de inibição da enzima gGAPDH	74

Figura 3.4 - Modelos de interações gerados para o ácido anacárdico natural 1 no sítio ativo da enzima gGAPDH.....	77
Figura 3.5 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto 1 e o sítio ativo da enzima gGAPDH.	78
Figura 3.6 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto 24e e o sítio ativo da enzima gGAPDH.....	79
Figura 3.7 - Sobreposição dos modelos gerados para os compostos 1 (rosa) e 24e (azul) no sítio ativo da enzima gGAPDH.....	79
Figura 3.8 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto 1 e o sítio ativo da enzima PNP.	83
Figura 3.9 - Sobreposição dos modelos gerados para os compostos 1 (laranja), 24d (cinza) e 24e (amarelo) no sítio ativo da enzima PNP.....	84
FIGURA 3.10 - Representação do composto 1 na superfície do sítio ativo da enzima PNP.....	85
Figura 3.11- Representação dos compostos 24e (à esquerda) e 24d (à direita) na superfície do sítio ativo da enzima PNP.....	85
Figura 3.12 - Representação da magnitude das interações ligante-receptor para o composto 1 no sítio ativo da enzima PNP.....	86

Lista de Esquemas

Esquema 1.1 - Síntese de macrolactonas cíclicas a partir de ácidos anacárdicos.	20
Esquema 1.2 - Síntese de derivados benzimidazóis, benzotiazóis e benzoxazóis a partir de um ácido anacárdico totalmente saturado.	21
Esquema 1.3 – Síntese de ácidos anacárdicos a partir do ácido <i>m</i> -anísico	25
Esquema 1.4 - Síntese do ácido (8 <i>Z</i> ,11 <i>Z</i>)-anacárdico	25
Esquema 1.5 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir da reação de aldeídos com acetoacetato de etila.....	26
Esquema 1.6 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir de substituição nucleofílica em 2-ariloxazolininas	27
Esquema 3.1 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir da redução do <i>m</i> - anisaldeído.	35
Esquema 3.2 - Obtenção do (3-metoxifenil)metanol (9).....	36
Esquema 3.3 - Obtenção do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (10)	37
Esquema 3.4 - Obtenção da 1-(3-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (11)....	37
Esquema 3.5 - Obtenção do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (12).....	38
Esquema 3.6 - Obtenção do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3- (metoxibenzil)trifenilfosfônio (13)	39
Esquema 3.7 - Obtenção dos aldeídos utilizados nas reações de Wittig.....	40
Esquema 3.8 - Obtenção dos compostos 19a-e	41
Esquema 3.9 - Mecanismo para a reação de Wittig.	42
Esquema 3.10 - Obtenção dos compostos 20a-e	43
Esquema 3.11 - Tentativa de obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocetil) benzóico (24b).....	44
Esquema 3.12 - Obtenção do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2 <i>H</i> -2-piraniloxiocetil) benzóico (21b).....	45
Esquema 3.13 - Obtenção do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (23) .	46

Esquema 3.14 - Obtenção dos compostos 22a-e	47
Esquema 3.15 - Obtenção dos compostos 24a-e	49
Esquema 3.16 - Obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxooctil) benzóico (4)	50
Esquema 3.17 - Mecanismo para a oxidação de Swern	51
Esquema 3.18 - Obtenção do composto 19b usando “scavenger”.....	53
Esquema 3.19 - O uso da resina tosil hidrazina na reação de Wittig	53
Esquema 3.20 - Rota proposta para a síntese de ácidos anacárdicos em fase sólida.....	54
Esquema 3.21 - Rota proposta para a obtenção do 2-benziloxi-6-clorometil- benzoato de etila (32)	54
Esquema 3.22 - Obtenção do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28).....	55
Esquema 3.23 - Obtenção do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29).....	56
Esquema 3.24 - Obtenção do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (30)	57
Esquema 3.25 - Obtenção da 1-[3-(benziloxi)fenil]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (31)	57
Esquema 3.26 - Tentativa de obtenção do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32)	58
Esquema 3.27 - Rota proposta para obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2 <i>H</i> - piran-2-iloxi)benzoato de etila (38)	61
Esquema 3.28 - Obtenção do 3-(hidroximetil)fenol (34)	61
Esquema 3.29 - Obtenção do 3-(clorometil)fenol (35).....	62
Esquema 3.30- Obtenção do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (36)	63
Esquema 3.31- Obtenção da <i>N,N</i> -dimetil-1-[3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2- iloxi)fenil]metanamina (37).....	64
Esquema 3.32- Tentativa de obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2- iloxi)benzoato de etila (38).....	65
Esquema 3.33 - Rota proposta para obtenção de ácidos anacárdicos em fase sólida a partir da reação de Sonogashira	66
Esquema 3.34- Rota proposta para preparação do composto 30	66

Esquema 3.35- Mecanismo para a reação de Sonogashira	67
Esquema 3.36 - Obtenção do 2-{[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi}tetraidro- 2 <i>H</i> -pirano (41a) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (41b).	67
Esquema 3.37 - Obtenção do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (43).....	69
Esquema 3.38 - Tentativa de obtenção dos compostos 42a-b e 44	71

Resumo

SÍNTESE DE ÁCIDOS ANACÁRDICOS E ANÁLOGOS, CANDIDATOS A INIBIDORES DA ENZIMA GLICERALDEIDO-3-FOSFATO DESIDROGENASE GLICOSSOMAL DE *TRYPANOSOMA CRUZI*

A doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, é endêmica em 15 países da América Latina, incluindo o Brasil, e estima-se que cerca de 16 milhões de pessoas estão infectadas por este protozoário. A enzima gliceraldeído-3-fosfato-desidrogenase glicossomal (gGAPDH) é uma das nove enzimas presentes na via glicolítica desse protozoário, e experimentalmente foi comprovado que a inibição dessa via leva à eliminação dos tripanosomas da corrente sanguínea.

Dentre diversos produtos naturais que apresentaram atividade inibitória contra esta enzima estão os ácidos anacárdicos, isolados do óleo da castanha de caju. Várias propriedades biológicas e/ou farmacológicas têm sido descritas para esta classe de compostos.

O presente trabalho teve como objetivo sintetizar e avaliar a atividade biológica de uma coleção de ácidos anacárdicos e análogos. No total, 23 compostos foram preparados e avaliados com as enzimas gGAPDH de *T. cruzi* e Purina Nucleosídeo Fosforilase (PNP) de *Schistosoma mansoni*. Em ambos os casos, o composto mais ativo foi o ácido 6-n-decilsalicílico que apresentou um IC₅₀ de 55 e 30 µM, respectivamente. Analisando-se os resultados obtidos, juntamente com estudos de modelagem molecular, observou-se que o tamanho e substituintes na cadeia lateral alquílica podem influenciar na atividade inibitória e que as hidroxilas livres das funções presentes no anel são essenciais para a atividade.

Abstract

SYNTHESIS OF ANACARDIC ACIDS AND ANALOGUES, POSSIBLE INHIBITORS OF *TRYPANOSOMA CRUZI* GLYCERALDEHYDE-3-PHOSPHATO-DEHYDROGENASE ENZYME

Chagas' disease, caused by *Trypanosoma cruzi*, is endemic in 15 countries in Latin America, including Brazil, and it is estimated that about 16 million people are infected by this protozoan. The enzyme glyceraldehyde-3-phosphato-dehydrogenase (gGAPDH) is one of the nine enzymes involved in the *T. cruzi* glycolysis and experimentally it was proved that inhibition of this metabolic pathway causes the elimination of trypanosomes in the bloodstream.

Among several natural products that have presented interesting inhibitory activity against this enzyme are the anacardic acids, isolated from cashew-nut shells. Many biologic and/or pharmacologic properties have been described for this class of compounds.

In this work a serie of anacardic acids and analogues were synthetized and their biological activity evaluated . In total, 23 compounds were prepared and evaluated against *T. cruzi* gGAPDH and *Schistosoma mansoni* purine nucleoside phosphorylase (PNP) enzymes. In both cases the most active compound was 6-n-decylsalicylic acid with IC₅₀ of 55 and 30 μ M respectively. Through the analysis of the experimental results together with the molecular dock studies, it was possible to observe that the size and substituents of alkyl side chain in these compounds can influence the inhibitory activity and the free hydroxyl groups in the ring are essential for the activity.

Sumário

1 - Introdução	3
1.1 - Doença de Chagas.....	3
1.2 - Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i>	6
1.3 - A busca por um tratamento	8
1.4 - Planejamento racional de fármacos antichagásicos baseado em estruturas	11
1.5 - Ácidos Anacárdicos	18
1.6 - Metodologias para a preparação de ácidos anacárdicos	24
2 - Objetivos.....	31
3 - Resultados e Discussões	35
3.1 - Obtenção do (3-metoxifenil)metanol (9)	35
3.2 - Obtenção do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (10)	36
3.3 - Obtenção da 1-(3-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (11)	37
3.4 - Obtenção do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (12)	38
3.5 - Obtenção do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (13)	39
3.6 - Obtenção dos aldeídos 14-18	40
3.7 - Obtenção dos compostos 19a-e	40
3.8 - Obtenção dos compostos 20a-e	42
3.9 - Tentativa de obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocetil) benzóico (24b) com LiCl.....	44
3.10 - Obtenção do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2 <i>H</i> -2-piranioloxiocetil) benzóico (21b)	45
3.11 - Obtenção do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (23).....	46
3.12 - Obtenção dos compostos 22a-e	47
3.13 - Obtenção dos compostos 24a-e	49
3.14 - Obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxoocetil) benzóico (4).....	50
3.15 - Síntese em fase sólida	51

3.15.1 - Obtenção do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28)	55
3.15.2 - Obtenção do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29)	55
3.15.3 - Obtenção do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (30)	56
3.15.4 - Obtenção da 1-[3-(benziloxi)fenil]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (31)	57
3.15.5 - Tentativa de obtenção do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32)	58
3.15.6 - Obtenção do 3-(hidroximetil)fenol (34).....	61
3.15.7 - Obtenção do 3-(clorometil)fenol (35).....	62
3.15.8 - Obtenção do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (36).....	62
3.15.9 - Obtenção da <i>N,N</i> -dimetil-1-[3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2- iloxi)fenil]metanamina (37).....	63
3.15.10 - Tentativa de obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2- iloxi)benzoato de etila (38).....	64
3.15.11 - Obtenção do 2-{[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi}tetraidro-2 <i>H</i> - pirano (41a) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (41b).	67
3.15.12 - Obtenção do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (43).....	69
3.15.13 - Tentativa de obtenção dos compostos 42a-b e 44.....	70
3.16 - Bioensaios para avaliação da atividade de inibição da enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i>	71
3.17 - Modelagem molecular dos compostos que apresentaram atividade inibitória contra a enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i>	76
3.18 - Bioensaios para avaliação da atividade de inibição da enzima PNP de <i>S.</i> <i>mansoni</i>	80
3.19 - Modelagem molecular dos compostos que apresentaram atividade inibitória contra a enzima PNP de <i>S. mansoni</i>	82
4 - Conclusões e Perspectivas.....	89
5 - Experimental	93
5.1 - Procedimento Experimental	93
5.1.1 - Preparação do (3-metoxifenil)metanol (9).....	93

5.1.2 - Preparação do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (10)	93
5.1.3 - Preparação da 1-(3-metoxifenil)- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (11).....	94
5.1.4 - Preparação do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (13).....	96
5.1.5 - Procedimento geral para preparação dos aldeídos 14-18	97
5.1.5.1 - Monoproteção dos dióis	97
5.1.5.2 - Obtenção dos aldeídos 14-18	98
5.1.6 - Preparação dos compostos 19a-e	100
5.1.7 - Preparação dos compostos 20a-e	105
5.1.8 - Tentativa de preparação do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocetil) benzóico (24b) com LiCl	109
5.1.9 - Preparação do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2 <i>H</i> -2-piraniloxiocetil) benzóico (21b)	110
5.1.10 - Preparação do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (23)	110
5.1.11 - Preparação dos compostos 22a-e	111
5.1.12 - Preparação dos compostos 24a-e	116
5.1.13 - Preparação do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxoocetil) benzóico (4)	119
5.1.14 - Preparação do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28).....	120
5.1.15 - Preparação do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29).....	121
5.1.16 - Preparação do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (30).....	121
5.1.17 - Preparação da 1-[3-(benziloxi)fenil]- <i>N,N</i> -dimetilmetanamina (31) ...	122
5.1.18 - Tentativa de preparação do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32).....	123
5.1.19 - Preparação do 3-(hidroximetil)fenol (34)	123
5.1.20 - Preparação do 3-(clorometil)fenol (35)	124
5.1.21 - Preparação do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (36)	125
5.1.22 - Preparação da <i>N,N</i> -dimetil-1-[3-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)fenil]metanamina (37).....	126

5.1.23 - Tentativa de preparação do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2 <i>H</i> -piran-2-iloxi)benzoato de etila (38).....	127
5.1.24 - Preparação do 2-{[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi}tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (41a) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (41b).	127
5.1.25 - Preparação do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (43)..	129
5.1.26 - Tentativa de preparação dos compostos 42a-b e 44	130
5.2 - Condições experimentais utilizadas nos ensaios contra a enzima gGAPDH de <i>T. cruzi</i>	130
5.3 - Condições experimentais utilizadas nos ensaios contra a enzima PNP de <i>S. mansoni</i>	131
6 - Referências Bibliográficas	135
7 - Apêndice	145



INTRODUÇÃO

1 - Introdução

1.1 - Doença de Chagas

Encontrada de forma endêmica do Norte do México ao Sul da Argentina (FIGURA 1.1) (SOCIEDAD ARAGONESA DE CARDIOLOGIA, 2007), a doença de Chagas afeta 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina, deixando sobre risco de contraí-la cerca de 40 milhões. O quadro clínico da doença pode assumir gravidade e levar à morte, como demonstrado pelas estatísticas que indicam que aproximadamente 21.000 pessoas morrem por ano em consequência dessa enfermidade (URBINA & DOCAMPO, 2003).

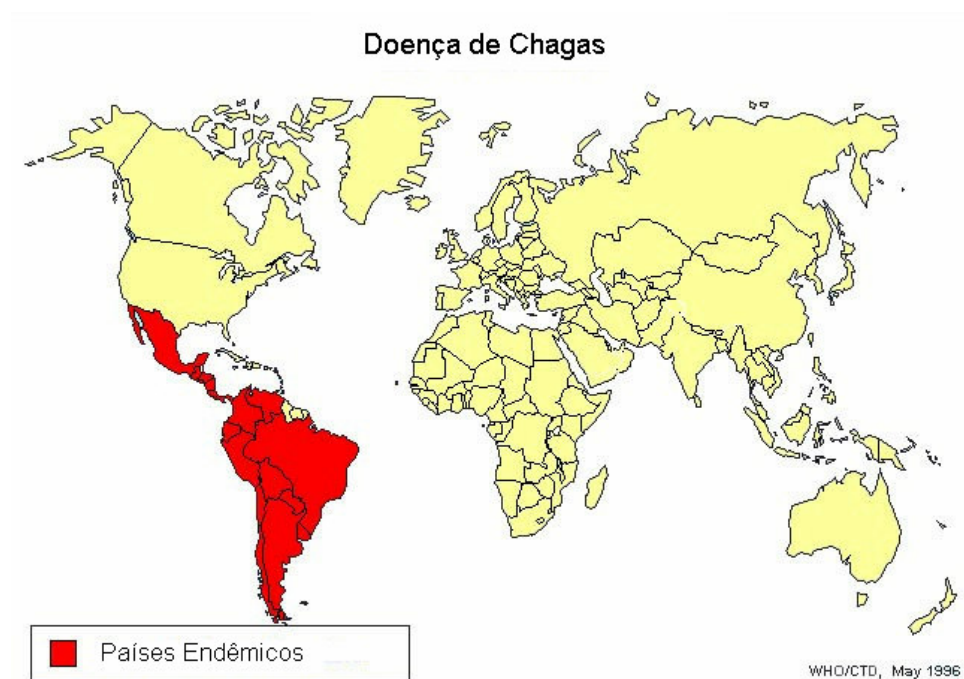


FIGURA 1.1 - Distribuição geográfica da doença de Chagas

A doença é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*, parasita da ordem *Kinoplastida*, o qual é transmitido para o hospedeiro humano através das fezes do inseto vetor hematófago, sendo o principal um triatomíneo, o *Triatoma infestans*, conhecido popularmente como “barbeiro”.

Pode também se veicular de homem a homem através de transfusão de sangue, por via placentária, transplantes de órgãos, acidentes em laboratório e por outras vias excepcionais, como a oral.

Após a infecção pelos tripanossomas, há um período de incubação (cerca de sete dias) com posterior invasão de vários tipos celulares como células endoteliais, epiteliais e fibroblastos. Porém, o *T. cruzi* tem tropismo preferencial por fagócitos mononucleares, células musculares, células adiposas e neurônios (REY, 2002). Após a invasão, a patogênese da doença de Chagas pode ser classificada em fases aguda, latente e crônica, de acordo com o tempo da infecção e características sorológicas. A fase aguda geralmente não precisa de tratamento e os sintomas são: febre, mal estar e edema, que desaparecem de 4 a 8 semanas. A fase latente ou indeterminada começa de 8 a 10 semanas após a infecção, nesse estágio as pessoas não apresentam nenhuma manifestação da doença. A fase crônica é a responsável pelos maiores danos aos pacientes e pode se manifestar depois de 10 a 20 anos da contaminação, sem nenhum sintoma observado. Esta fase é causadora de importantes alterações cardíacas, em cerca de 20-30% dos casos, e digestivas (danos principalmente no esôfago e intestino grosso) em aproximadamente 10% dos pacientes (MENGEL & ROSSI, 1992. MONCAYO, 2003).

Nos últimos anos muitos progressos têm sido feitos em relação à profilaxia da doença de Chagas, principalmente no combate ao vetor (DIAS *et al.*, 2002). No Brasil, a partir de 1975 foram realizadas diversas medidas para controlar a transmissão da doença, que se intensificaram com a Iniciativa de Controle nos países do Cone Sul (Brasil, Argentina, Bolívia, Chile, Paraguai e Uruguai) a partir de 1991, havendo combate ao vetor e ampla triagem nos bancos de sangue. Apesar da redução da transmissão e de ser considerado livre de *Triatoma infestans*, o Brasil ainda é considerado endêmico para doença de Chagas, existindo cerca de 3 milhões de chagásicos no país. Além disso, há constante risco de estabelecer novos focos devido à presença de outras espécies

vetoras aptas a participar do ciclo de transmissão domiciliar do *T. cruzi* em diversas regiões do país. Em países como Paraguai e Bolívia, a transmissão vetorial continua intensa, principalmente através do *T. infestans* (DIAS *et al.*, 2002).

Com a migração de boa parte das populações rurais para as periferias dos grandes centros urbanos, principalmente a partir da década de 70, observou-se um aumento significativo na ocorrência da doença nestes centros. A partir deste novo cenário, as transfusões sanguíneas com sangue infectado passaram a ser uma importante forma de transmissão da doença, sendo atualmente a principal forma de transmissão do parasita no Brasil. O controle da transmissão por transfusão sanguínea requer triagem sorológica de todas as amostras nos bancos de sangue, o que introduz uma maior complexidade ao controle desta forma de transmissão, principalmente se levarmos em consideração que apenas no Brasil são coletadas anualmente cerca de 2.800.000 doações sanguíneas. Para a eliminação do parasita no sangue contaminado em bancos de sangue, a única substância utilizada como agente quimioprofilático é a violeta de genciana (FIGURA 1.2), responsável pela eliminação das formas infectantes (DIAS & SCHOFIELD, 1999). Porém, seu uso também é limitado pelos efeitos colaterais e pela cor transferida à pele e urina dos pacientes transfundidos.

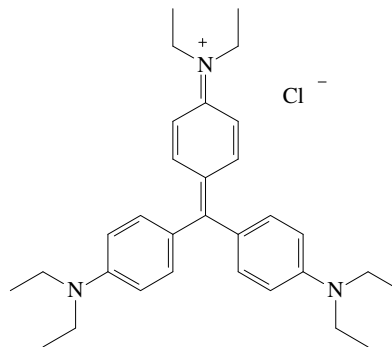


FIGURA 1.2 - Violeta de genciana

Para efeitos práticos, o tratamento desta doença pressupõe uma terapêutica específica (contra o parasita, visando eliminá-lo) e uma sintomática (para atenuação dos sintomas, como pelo uso de cardiotônicos e antiarrítmicos para o coração, ou através de cirurgias corretivas do esôfago e do cólon). O interesse para o tratamento sempre foi muito grande e hoje se mostra como prioridade, especialmente depois que foram equacionados os principais problemas de transmissão da doença, restando tratar milhões de indivíduos já infectados.

Descoberta por Carlos Chagas em 1909, já se passaram 100 anos e ainda não há um tratamento eficaz para a doença de Chagas. O grande desafio atual é a busca de fármacos mais eficazes, mais eficientes e com menos efeitos colaterais. Dentro deste contexto, este trabalho visa contribuir na busca de moléculas ativas contra o agente causador *T. cruzi*.

De um lado a doença representa um grande problema médico e social da América Latina e, de outro, a sua descoberta, uma glória para a medicina brasileira.

1.2 - Ciclo de vida do *T. cruzi*

O ciclo de vida do parasita é complexo, envolvendo vários estágios distintos de desenvolvimento nos diversos hospedeiros. Durante seu ciclo de vida, o *T. cruzi* se apresenta de três formas distintas: tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas. Elas são caracterizadas quanto à posição do cinetoplasto em relação ao núcleo, flagelo e morfologia. Os tripomastigotas, com 25 µm de comprimento, são caracterizados pelo cinetoplasto (mitocôndria modificada rica em DNA) localizado entre o núcleo e a porção posterior, flagelo que atravessa toda a extensão do corpo do parasita e se externaliza com um pequeno segmento de membrana ondulante. Os amastigotas, com 4 µm de

diâmetro, são caracterizados pelo formato ovóide ou arredondados, cinetoplasto visível, corpo achatado com flagelo interno e ausência de membrana ondulante.

Os epimastigotas, com 20 a 40 µm de comprimento, têm forma de fuso, cinetoplasto anterior ao núcleo, membrana ondulante curta e flagelo livre bem desenvolvido. A forma tripomastigota é o estágio infectante, encontrado na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado e na porção final do aparelho digestivo do hospedeiro invertebrado. A forma amastigota é o estágio intracelular do parasita no organismo do hospedeiro vertebrado, enquanto a forma epimastigota é o estágio não infectante, encontrada no hospedeiro invertebrado (REY, 2002).

No hospedeiro mamífero o *T. cruzi* multiplica-se intracelularmente nas formas amastigotas, as quais se agrupam formando os chamados ninhos parasitários no interior dos tecidos. Subseqüentemente, o parasita é liberado na corrente sanguínea na forma tripomastigota. As formas tripomastigotas não se dividem e podem infectar outras células do hospedeiro ou serem ingeridas pelo inseto vetor. No lúmen intestinal do inseto, os tripomastigotas diferenciam-se em epimastigotas, formas que se multiplicam nos invertebrados. Na porção final do intestino do inseto, o reto, os epimastigotas diferenciam-se novamente em formas tripomastigotas, que são eliminadas nas fezes do inseto. Estas formas infectantes podem alcançar a corrente sanguínea dos vertebrados através de descontinuidades na pele e membranas mucosas, penetrando posteriormente nas células para completar seu ciclo biológico (FIGURA 1.3) (MY LESSON, 2007).

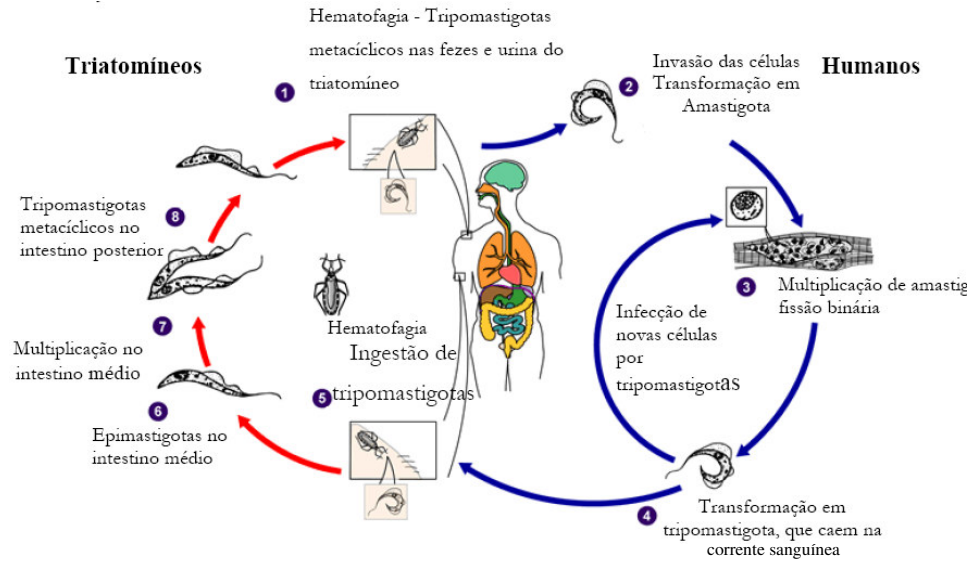


FIGURA 1.3 - Ciclo de vida do *T. cruzi*

1.3 - A busca por um tratamento

Muitos medicamentos foram testados contra o *T. cruzi* ao longo de décadas, sem sucesso. Arsenicais, antimoniais, derivados do quinino, amins, sulfas e antibióticos, que se mostravam ativos em outras infecções e doenças tropicais como a sífilis, malária, doença do sono, as leishmanioses, a tuberculose, amebíase, etc., mostravam-se inócuos contra o tripanossoma de Chagas. Este protozoário, ao infectar o homem, se abriga na intimidade de várias células e mostra capacidade de se defender contra uma série enorme de compostos químicos e de agentes biológicos, mediante estratégias e artifícios como neutralização, inativação, capeamento, variação antigênica, etc.

Na realidade, somente nos anos 40 alguns compostos mostraram alguma ação contra o *T. cruzi* em modelos experimentais e casos agudos humanos. O principal deles foi a aminoquinolina "Bayer 7.602", com discreta atividade parasiticida, seguindo-se um arseniacal, denominado spirotrypan, muito usado nos anos 50 (FIGURA 1.4). Muito tóxicos, fármacos como estes

reduziam efetivamente o número de parasitas circulantes da doença na fase aguda, mas eram praticamente ineficazes na crônica, nunca logrando a extinção total do parasitismo, como seria necessário para a cura. A doença de Chagas, cada vez mais diagnosticada, ganhou o estigma de incurável (CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE, 2007).

Os anos 60 trouxeram fatos animadores, como o trabalho de Brener (ARAUJO *et al.*, 2000) indicando a necessidade de que o tratamento fosse prolongado (até 60 dias) e o surgimento de fármacos mais ativos, os nitrofuranos. Dentre estes, o mais efetivo foi o nifurtimox, que realmente levou à cura vários casos agudos e mesmo alguns crônicos, trazendo esperanças aos doentes e à comunidade científica. Mais adiante surgiu outro fármaco, um derivado imidazólico denominado benzonidazol, um pouco mais efetivo (FIGURA 1.4).

O nifurtimox (1,1-dióxido de tetraidro-3-metil-4[(5-nitrofurilideno) amino]-2H-1,4-tiazina) é um nitrofurano produzido pelo Laboratório Bayer, lançado em 1972 com o nome comercial de Lampit® e utilizado para o tratamento da doença de Chagas (ARAUJO *et al.*, 2000). Considerado tóxico ao homem, teve sua comercialização cancelada em diversos países, inclusive no Brasil. O benzonidazol é um fármaco nitroheterocíclico (N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida) produzido pelo Laboratório Roche desde 1978, comercializado sob o nome de Rochagan® e atualmente é o único fármaco empregado no tratamento humano da doença de Chagas no Brasil (FIGURA 1.4) (LUQUETTI, 1997).

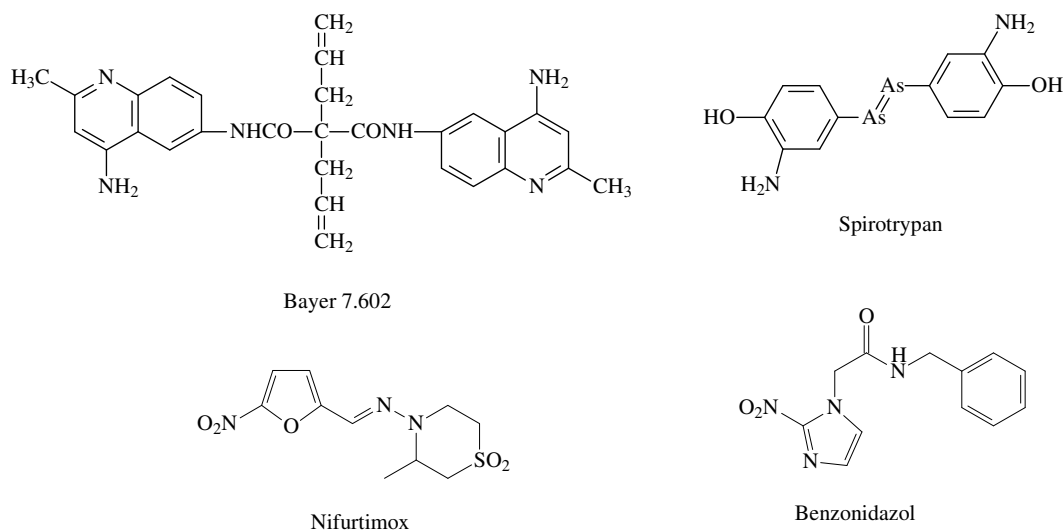


FIGURA 1.4 - Estrutura química dos compostos usados contra a doença de Chagas nas décadas de 40-60.

Sempre indicado para ser feito por um médico, o tratamento com benzonidazol exige cuidadosa atenção para adequação da dose do fármaco e para o manejo de reações colaterais que ocorrem em cerca de 30 a 40% dos pacientes, em gravidade variável. Para o lampit as reações principais referem-se à perda de apetite, emagrecimento, irritabilidade e alterações temporárias de comportamento. Para o rochagan, ocorrem principalmente reações na pele (semelhantes à urticária), alterações digestivas, neurite e diminuição de glóbulos brancos no sangue (VERONESI, 1991). Em alguns pacientes, tais reações adversas são intensas e obrigam a suspender o medicamento.

Diversos grupos de pesquisa vêm trabalhando na busca de novos fármacos antichagásicos e resultados promissores têm sido obtidos com compostos testados diretamente contra o parasita.

Dentre os diversos derivados sintéticos de 1,4-diaril-1,4-dióis e 1,4-diaril-1,4-dicetonas, simétricas e assimétricas, que foram avaliados *in vitro* contra o parasita, o composto abaixo apresentou $IC_{50} = 10 \mu M$ (FIGURA 1.5) (BERNARDES *et al.*, 2006).

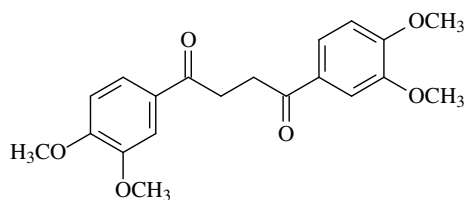


FIGURA 1.5 - Estrutura da 1,4-diaril-1,4-dicetona com atividade tripanocida

O triazol albaconazol (FIGURA 1.6) foi testado *in vivo* contra o parasita *T. cruzi*, usando cachorros como hospedeiros. Os resultados mostraram que o albaconazol é bastante efetivo em suprimir a proliferação do parasita e prevenir a morte dos animais infectados (GUEDES *et al.*, 2004).

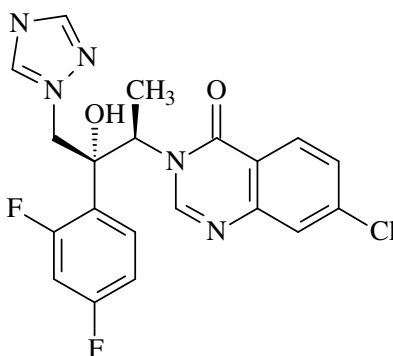


FIGURA 1.6 - Estrutura química do albaconazol

1.4 - Planejamento racional de fármacos antichagásicos baseado em estruturas

O processo de descoberta e desenvolvimento de um novo fármaco contra uma enfermidade específica começa pela busca de substâncias que apresentem significativa atividade inibitória contra o agente patogênico causador da enfermidade em questão. Agentes infecciosos como vírus, bactérias, fungos e protozoários possuem enzimas ou ácidos nucleicos envolvidos em processos bioquímicos vitais para estes organismos. Essas macromoléculas podem servir de alvo para o planejamento racional de possíveis

fármacos que inibiriam a ação das mesmas. Um bom alvo seria uma enzima envolvida numa etapa essencial à sobrevivência do parasita, e a mesma deve estar bem caracterizada e apresentar seletividade, como por exemplo, a não ocorrência desta enzima em hospedeiros humanos.

A cristalografia por difração de raios-X tem sido amplamente utilizada na elucidação estrutural de macromoléculas-alvo e, com isto, tem fornecido subsídios para se identificar possíveis sítios de inibição nas mesmas. Além disto, uma estrutura cristalográfica de um complexo enzima-ligante pode ser extremamente útil para o processo de planejamento de moléculas biologicamente ativas.

Uma outra abordagem, completamente distinta do planejamento racional de ligantes, consiste na realização em grande escala de bioensaios de inibição da macromolécula com compostos sintéticos, produtos naturais ou do fracionamento bio-monitorado de extratos de organismos vivos. Do ponto de vista histórico, os produtos naturais sempre desempenharam um papel muito importante no processo de desenvolvimento de fármacos. A maior parte dos fármacos comercializados é de origem natural ou produtos sintéticos inspirados em produtos naturais. Tanto os métodos clássicos de isolamento de produtos naturais quanto a utilização da tecnologia dos ensaios farmacológicos automatizados (*High Throughput Screening*, HTS) na avaliação destas substâncias sempre serão uma fonte promissora de novos compostos-protótipos (Cragg *et al.*, 1997).

Após a identificação de um composto de partida e analisada sua atividade de inibição do sítio-alvo, a cristalização do complexo macromolécula-ligante é extremamente importante, pois a elucidação estrutural deste complexo pode fornecer muitas informações sobre o mecanismo de reconhecimento molecular no mesmo. Essas informações são também muito úteis nas etapas seguintes deste processo que se torna cíclico (FIGURA 1.7), uma vez que a compreensão das interações moleculares que ocorrem no complexo deve

orientar as modificações estruturais que posteriormente serão realizadas no ligante. As modificações na estrutura do ligante visam melhorar diversas de suas propriedades farmacológicas, tais como afinidade e seletividade pelo sítio-alvo, toxicidade, além de conferir estabilidade, biodisponibilidade e solubilidade adequadas à molécula. A última etapa, comum a qualquer estratégia que se utilize para o desenvolvimento de um novo fármaco, envolve a avaliação farmacológica da substância proposta, através de testes de eficácia *in vitro*, *in vivo* em cobaias, testes toxicológicos e clínicos - onde é avaliada a eficácia do fármaco proposto em humanos e seus possíveis efeitos colaterais.

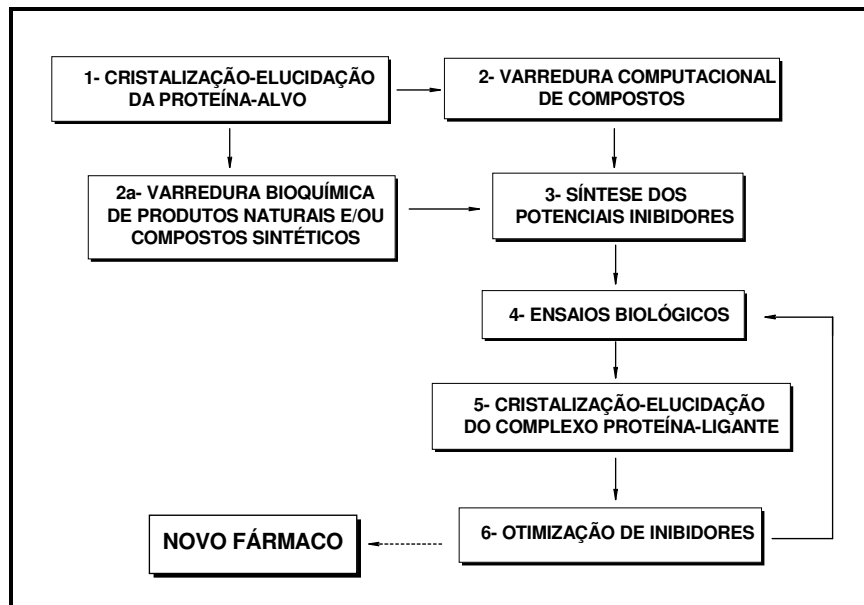


FIGURA 1.7 - Representação do ciclo do planejamento racional de fármacos baseado em estruturas.

No caso da doença de Chagas vários processos bioquímicos têm sido apontados como alvos terapêuticos potenciais (RODRIGUEZ, 2001), entre eles: a enzima tripanotiona redutase (GIRAULT *et al.*, 1998), enzimas envolvidas na importação e interconversão de purinas (FAIRLAMB, 1999), metabolismo de folato e pteridina (FAIRLAMB, 1999), biossíntese de RNA mensageiro (FAIRLAMB, 1999), biossíntese de lipídios, transialidase (FAIRLAMB, 1999),

diidrofolato redutase (ZUCCOTTO *et al.*, 1999), cisteíno proteases (SAJID *et al.*, 2002. ROUSH *et al.*, 1999. MCGRATH *et al.*, 1995), prolil-endopeptidase (VENDEVILLE *et al.*, 1999), enzimas do glicosomo, envolvidas no metabolismo energético e bloqueio da diferenciação celular do parasita (URBINA *et al.*, 1993).

Na busca de inibidores da cruzaina, cisteíno protease essencial à infecção de células hospedeiras e replicação, diversos compostos foram testados contra esta enzima e alguns apresentaram valores de IC₅₀ interessantes (FIGURA 1.8) (SILES *et al.*, 2006).

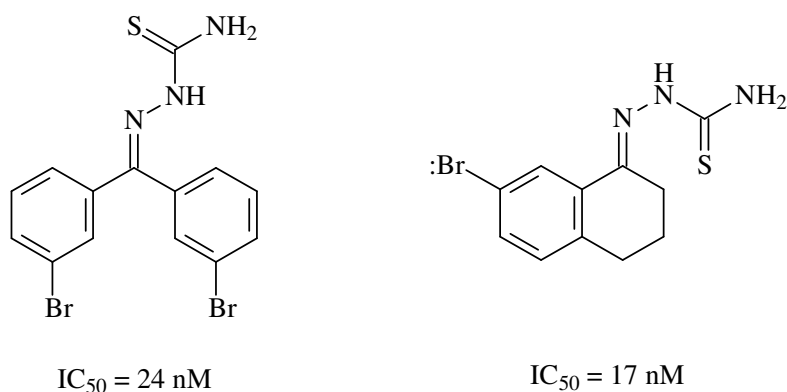


FIGURA 1.8 - Estrutura química dos compostos com atividade inibitória contra a cruzaina.

O timetrexato antifolato lipofílico (TMQ) (FIGURA 1.9), um fármaco aprovado pelo FDA e utilizado no tratamento de infecção por *Pneumocystis carinii* em pacientes com AIDS, é um potente inibidor da atividade da diidrofolato redutase (DHFR) de *T. cruzi*, enzima responsável pela redução do folato, que na sua forma reduzida é um precursor de cofatores essenciais à síntese de RNA, DNA e proteínas. O composto apresentou uma constante de inibição de 6,6 nM e também é efetivo na eliminação dos parasitas (SENKOVICH *et al.*, 2005).

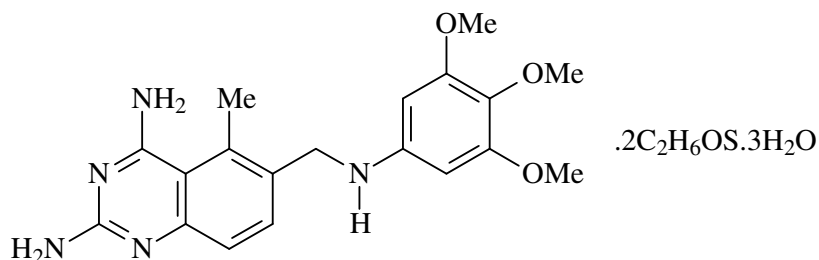


FIGURA 1.9 - Estrutura química do timetrexato antifolato lipofílico (TMQ)

Os compostos E5700 e ER-119884 (FIGURA 1.10), inibidores da esqualeno sintase (SQS), enzima que participa da biossíntese do esterol, apresentaram IC_{50} contra epimastigotas extracelulares e amastigotas intracelulares de 10 nM e 0,4 à 1,6 nM respectivamente. Em estudos *in vivo*, o composto E5700 foi capaz de promover completa proteção contra infecção por *T. cruzi* em um modelo de doença de Chagas aguda fulminante. Este foi o primeiro relato de um inibidor SQS oralmente ativo (URBINA *et al.*, 2004).

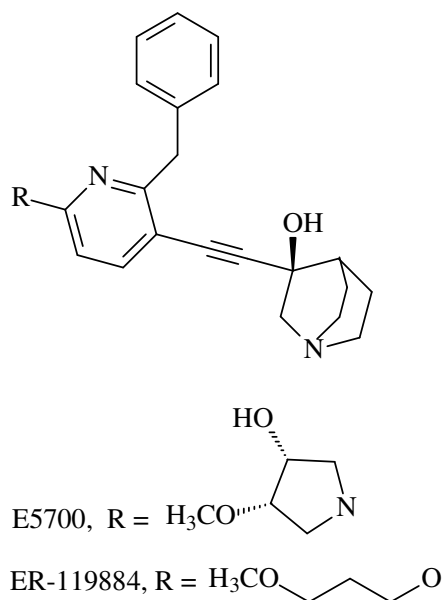


FIGURA 1.10 - Estrutura química do E5700 e ER-119884

Nos parasitas da família Trypanosomatidae a glicólise ocorre no interior de uma organela específica, o glicosomo (OPPERDOES & BORST, 1977).

As formas infectantes de *T. cruzi* (tripomastigostas) são altamente dependentes da via glicolítica para a produção de ATP, e experimentalmente foi observado que a inibição da glicólise resulta no desaparecimento dos tripanossomas da corrente sanguínea do hospedeiro humano. Esta alta dependência da glicólise como fonte de energia torna as enzimas glicolíticas alvos atrativos para o desenho de fármacos tripanocidas (OPPERDOES e BORST, 1977. SOUZA *et al.*, 1998. BAKKER *et al.*, 1999).

A gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicossomal (gGAPDH) é uma enzima glicolítica que catalisa a fosforilação oxidativa de gliceraldeído-3-fosfato em 1,3-difosfoglicerato, na presença de fosfato inorgânico e NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) como co-enzima (FIGURA 1.11) (CLARKSON & BROHN, 1976). Esta enzima foi descrita em *T. cruzi* por Kendall e colaboradores em 1988. Como esta enzima também está presente em humanos, é necessária a busca de inibidores específicos, ou seja, inibidores que apresentem afinidade somente pela enzima do patógeno. A elucidação estrutural da enzima gGAPDH revelou diferenças estruturais importantes com relação à homóloga humana, principalmente no sítio de ligação do cofator NAD⁺ e no sítio ativo da enzima (SOUZA *et al.*, 1998), regiões promissoras para o desenho de novos inibidores específicos que não apresentem afinidade pela enzima humana. (PAVÃO, 1997). Portanto, a enzima gGAPDH de *T. cruzi* é um alvo potencial no desenvolvimento de fármacos para a doença de Chagas (FIGURA 1.12).

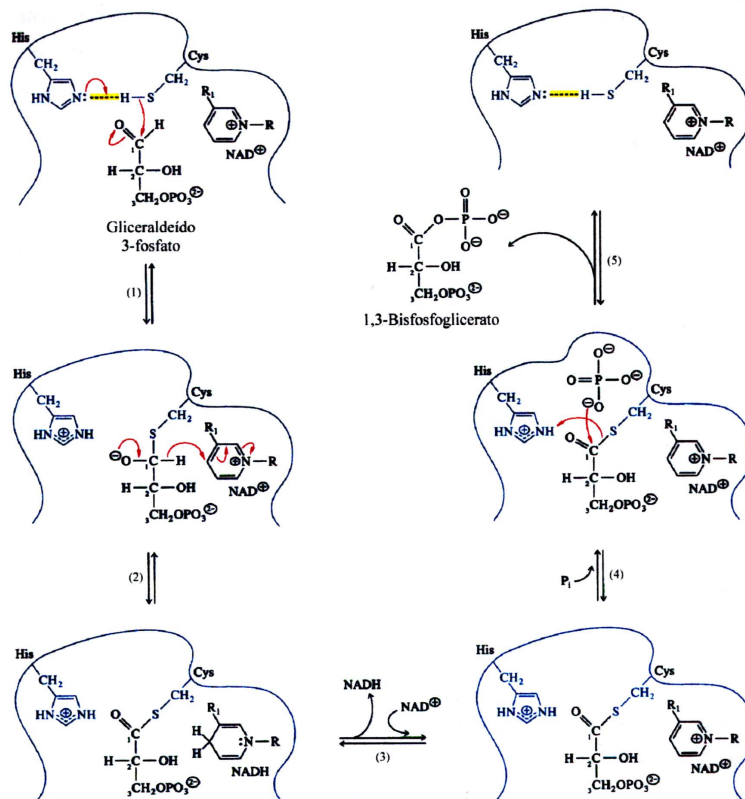


FIGURA 1.11 - Mecanismo da reação enzimática da gGAPDH (HORTON *et al.*, 1996). 1) Grupo sulfidríla da cisteína ionizada ataca o C1 do G3P, resultando na formação do hemitioacetálio; 2) íon hidreto do complexo reduz o NAD⁺, formando o intermediário tioéster; 3) liberação do NADH e entrada de outra molécula de NAD⁺; 4) fosfato inorgânico ataca o grupo carbonila do intermediário tioéster, formando o produto 1,3-bisfosfoglicerato; 5) dissociação do produto.

Na busca por possíveis inibidores da enzima gGAPDH de *T. cruzi*, duas estratégias distintas foram utilizadas. Inicialmente foi realizada uma busca computacional numa coleção virtual de cerca de 100.000 compostos, buscando-se identificar aqueles que interagissem com maior afinidade com a enzima na região do sítio de ligação do cofator NAD⁺, ocupando então o chamado “canal de seletividade”. Com esta estratégia buscou-se explorar ao máximo as diferenças estruturais das duas enzimas nessa região (PAVÃO, 1997).

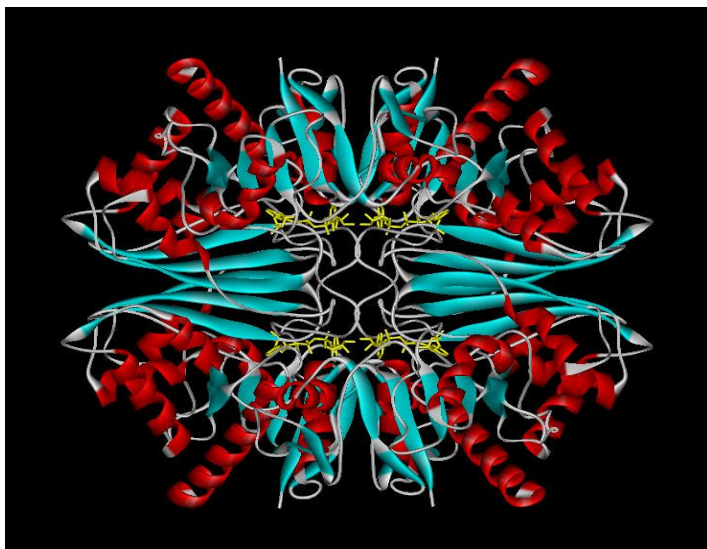


FIGURA 1.12 - Representação do tetrâmero da enzima gGAPDH de *T. cruzi*.

Paralelamente ao *screening* virtual de inibidores da gGAPDH, diversos extratos de plantas e produtos naturais isolados foram avaliados quanto à atividade inibitória desta enzima. Dentre as várias substâncias que apresentaram alguma atividade, destacam-se as seguintes classes de produtos naturais: cumarinas (VIEIRA *et al.*, 2001. PAVÃO *et al.*, 2002. ALVIM-JR. *et al.*, 2005), flavonóides (TOMAZELA *et al.*, 2000) e ácidos anacárdicos (SEVERINO *et al.*, 2002).

1.5 - Ácidos Anacárdicos

Os ácidos anacárdicos são extraídos do óleo da castanha de caju e são derivados do ácido salicílico, contendo uma cadeia lateral alquílica com 15 átomos de carbonos, saturada (1) ou contendo uma (2) a três insaturações (FIGURA 1.13).

Castanha de pistache, *Pistacia vera* (YALPANI & TYMAN, 1983), ameixa africana *Spondias mombin* (COATES *et al.*, 1994) e algas marrons (KAZLAUKAS *et al.*, 1980) são alguns outros exemplos de fontes de ácidos

anacárdicos com cadeias laterais de 13 a 17 átomos de carbono saturadas ou insaturadas.

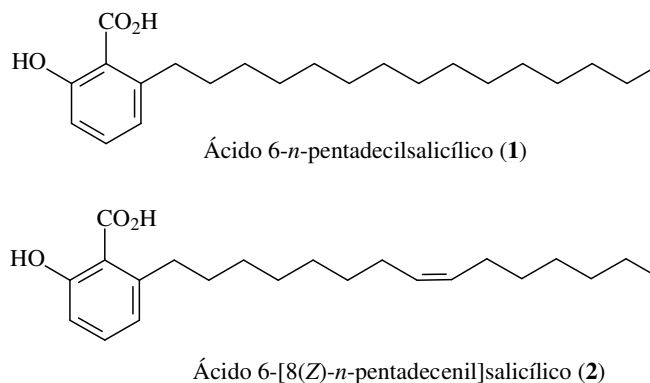
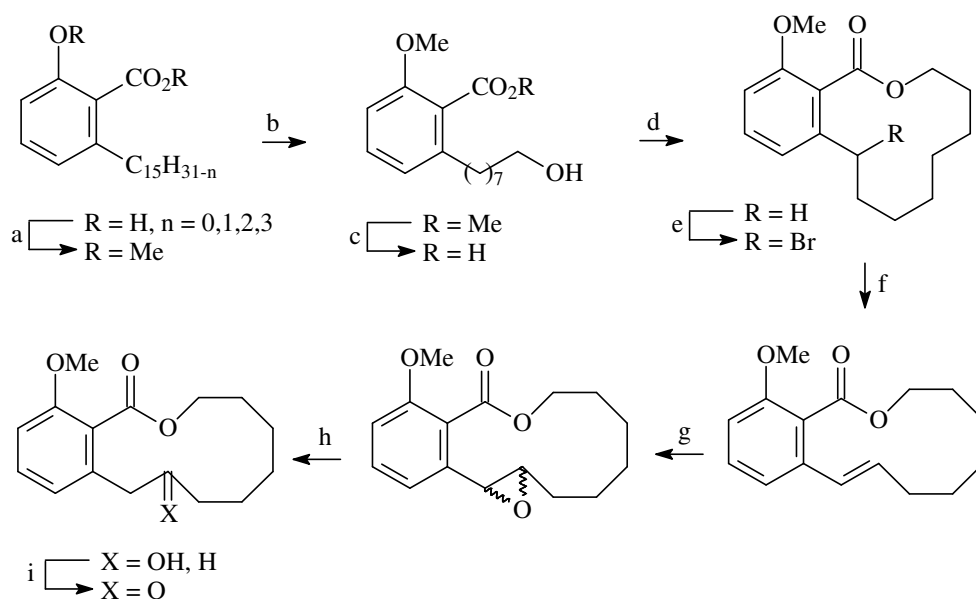


FIGURA 1.13 - Exemplos de ácidos anacárdicos

Várias propriedades biológicas e/ou farmacológicas têm sido descritas para esta classe de compostos, tais como: antissépticas, vermicidas, antioxidantes, vesicantes e cauterizantes (TOYOMIZU *et al.*, 2002a. TOYOMIZU *et al.*, 2002b. PRITHIVIRAJ *et al.*, 1997. MUROI & KUBO, 1996). Estudos de relação estrutura-atividade demonstraram que tanto o comprimento como o número de insaturações da cadeia lateral tem uma influência bastante grande na atividade destes ácidos (KUBO *et al.*, 1986). GREEN & TOCOLI (2002) reportaram a preparação de uma série de análogos dos ácidos anacárdicos que apresentaram atividades antibióticas e antivirais.

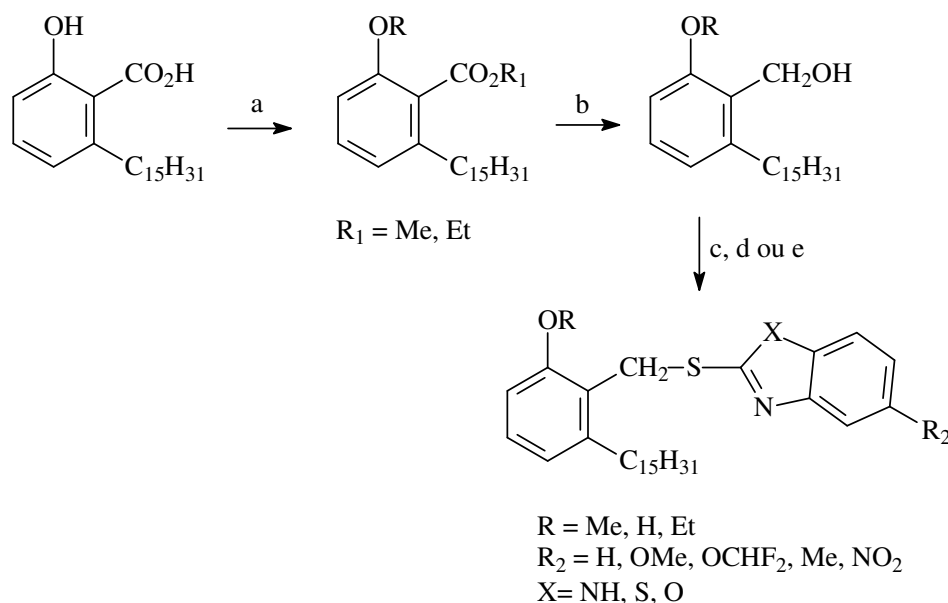
Além de apresentarem várias propriedades biológicas, devido à sua estrutura particular, estes compostos também são utilizados como precursores na síntese de outros compostos bioativos, como na síntese de macrolactonas cíclicas que apresentam atividade citotóxica. Estas foram preparadas a partir de uma mistura de ácidos anacárdicos (ESQUEMA 1.1) (LOGRADO *et al.*, 2005).



Reagentes e condições: (a) Me_2SO_4 , CH_2Cl_2 , NaOH, Aliquat®, ta; (b) i. O_3 , CH_2Cl_2 , MeOH, $-70\text{ }^\circ C$;
 ii. $NaBH_4$; (c) KOH, $HOCH_2CH_2OH$, $165\text{ }^\circ C$; (d) iodeto de 2-cloro-1-metilpiridinio, CH_2Cl_2 , CH_3CN ,
 Et_3N , refluxo, atmosfera de nitrogênio; (e) NBS, peróxido de benzoíla, PhH, refluxo, atmosfera de nitrogênio;
 (f) DBU, PhH, refluxo; (g) m-CPBA, CH_2Cl_2 , ta; (h) H_2 , Pd/C, 4 atm, ta; (i) Jones, eter, ta.

ESQUEMA 1.1 - Síntese de macrolactonas cíclicas a partir de ácidos anacárdicos.

Outro exemplo é a síntese de derivados benzimidazóis, benzotiazóis e benzoxazóis a partir de um ácido anacárdico totalmente saturado. Neste caso, estes compostos apresentaram atividade inibitória contra a enzima ciclooxygenase (ESQUEMA 1.2) (PARAMASHIVAPPA *et al.*, 2003).



Reagentes e condições: (a) (R)sSO₄ (R=Me/Et), K₂CO₃, acetona; (b) LiAlH₄, THF; (c) SOCl₂, diclorometano, 20% NaOH, (C₄H₉)₄NBr, 2-mercapto benzimidazol substituído; (d) SOCl₂, diclorometano, 20% NaOH, (C₄H₉)₄NBr, 2-mercapto benzotiazol; (e) SOCl₂, diclorometano, 20% NaOH, (C₄H₉)₄NBr, 2-mercapto benzoxazol.

ESQUEMA 1.2 - Síntese de derivados benzimidazóis, benzotiazóis e benzoxazóis a partir de um ácido anacárdico totalmente saturado.

Ácidos anacárdicos isolados de *Ginkgo biloba* mostraram atividade inibitória frente à enzima glicerol-3-fosfato desidrogenase (IRIE *et al.*, 1996). Severino *et al.* (2002) avaliaram a atividade inibitória de misturas de ácidos anacárdicos frente à enzima gGAPDH de *T. cruzi* e obtiveram resultados bastante promissores.

As substâncias naturais isoladas foram inicialmente uma mistura de ácidos anacárdicos com cadeia lateral saturada e contendo uma a três insaturações. Esta mistura apresentou uma inibição de 88% a 1,75 µg/mL. Após hidrogenação desta mistura obteve-se majoritariamente o composto com cadeia lateral totalmente saturada, que apresentou IC₅₀ de 28 µM (FIGURA 1.14).

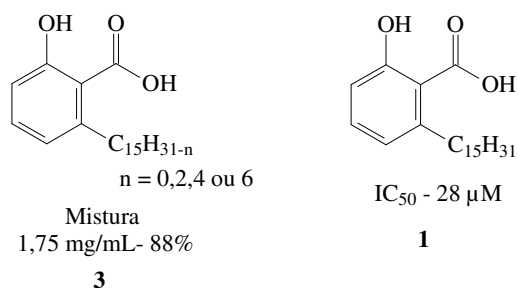


FIGURA 1.14 - Mistura de ácidos anacárdicos (**3**) e ácido anacárdico hidrogenado (**1**)

Os estudos de modelagem molecular do composto **1** no sítio ativo da enzima gGAPDH mostraram interações do tipo “ligação hidrogênio” entre a carboxila ionizada e os resíduos de arginina (Arg 249) e glutamina (Gln 200) e a interação da hidroxila fenólica com a histidina (His 194), aquela agindo como doador de próton (FIGURA 1.15).

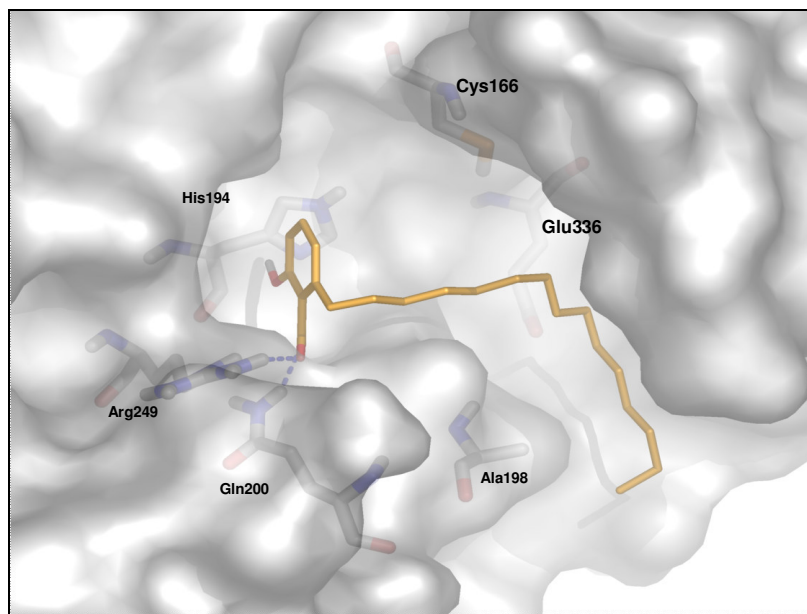


FIGURA 1.15 - Modelagem molecular do composto **1** no sítio ativo da enzima gGAPDH.

Foram preparados alguns derivados do ácido anacárdico **1** e o composto **4**, com cadeia lateral mais curta (8 átomos de carbono) e função polar na extremidade da cadeia (aldeído), mostrou resultado de inibição enzimática

mais interessante quando comparado com **1**, embora não estivesse puro (FIGURA 1.16).

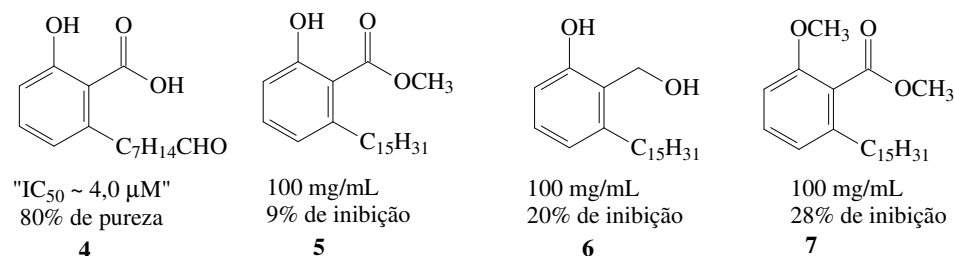


FIGURA 1.16 - Derivados de ácidos anacárdicos.

O estudo de modelagem molecular deste composto mostrou que o mesmo pode apresentar diferentes modos de interação com o sítio catalítico: a hidroxila fenólica doa próton ao resíduo glutamato (Glu 336); o carboxiânion interage com a alanina (Ala 198); o aldeído da extremidade da cadeia interage com a arginina (Arg 249) recebendo um próton e com a glutamina (Gln 200) doando um próton (FIGURA 1.17).

Além disso, o composto **4**, na maneira como interage com o sítio ativo da enzima, acomoda melhor sua cadeia lateral com 8 átomos de carbono; já no composto **1**, que interage de maneira distinta com o sítio ativo, a cadeia contendo 15 átomos aparenta ser volumosa para o espaço existente.

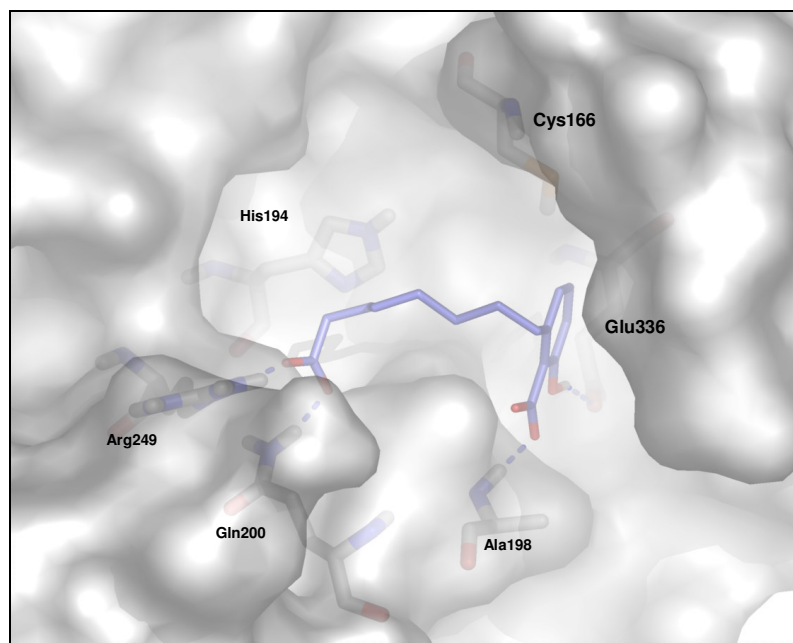


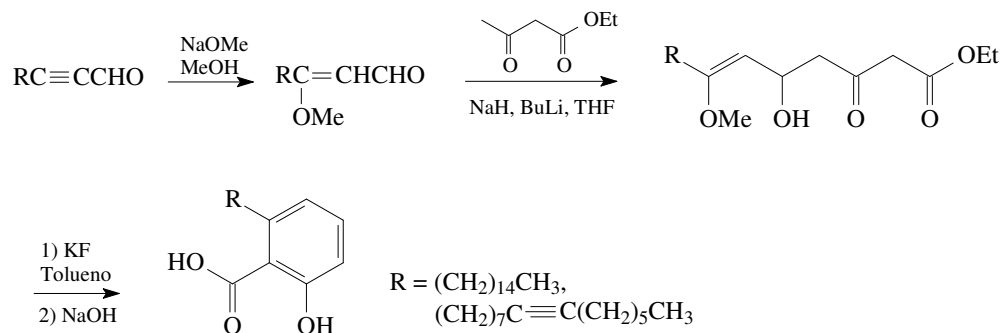
FIGURA 1.17 - Modelagem molecular do composto **4** no sítio ativo da enzima gGAPDH.

Analisando-se os resultados obtidos por modelagem molecular utilizando o programa DOCK 4.0 e pelos testes biológicos, observou-se que os melhores resultados foram obtidos quando a cadeia lateral era totalmente saturada e menor do que as dos produtos naturais, podendo chegar a 8-10 carbonos somente. E também, a presença de um grupo polar na extremidade da cadeia alquílica poderia melhorar os resultados de inibição. No entanto, para se validar estes resultados é necessária a preparação de uma série de análogos com diferentes cadeias laterais.

1.6 - Metodologias para a preparação de ácidos anacárdicos

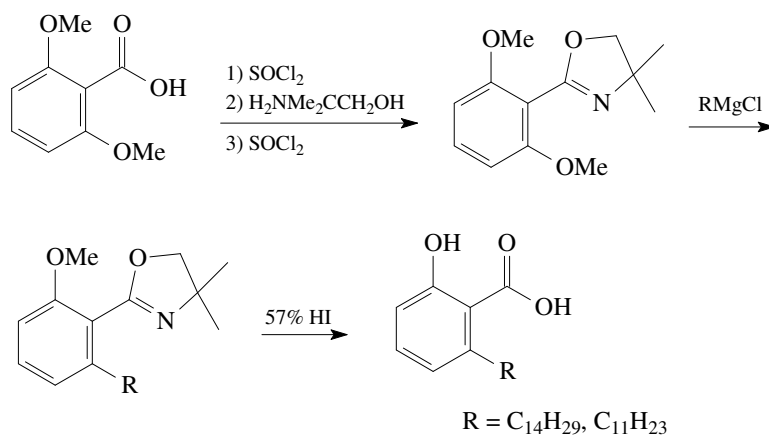
YAMAGIWA *et al.* (1987) sintetizaram ácidos anacárdicos utilizando reação de Wittig para inserção da cadeia lateral. A síntese se inicia a partir do ácido *m*-anísico (ESQUEMA 1.3) e após 2 etapas se obtém a amina, a partir da qual o ácido anacárdico é obtido em 6 etapas com 17% de rendimento global.

SATOH *et al.* (1999) prepararam ácidos anacárdicos a partir da reação de aldeídos com acetoacetato de etila. Foram preparados dois compostos contendo cadeias alquílicas com quinze átomos de carbono, uma saturada e outra contendo uma tripla ligação (ESQUEMA 1.5). Os compostos foram obtidos em 5 etapas com rendimento global de 53 %.



ESQUEMA 1.5 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir da reação de aldeídos com acetoacetato de etila.

Recentemente SEIJAS *et al.* (2004) publicaram a síntese destes compostos a partir de uma substituição nucleofílica em 2-ariloxazolininas (ESQUEMA 1.6). Neste caso o rendimento global foi de 38% e os ácidos anacárdicos foram obtidos após 5 etapas.



ESQUEMA 1.6 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir de substituição nucleofílica em 2-ariloxazolininas

2

OBJETIVOS

2 - Objetivos

Os objetivos deste trabalho foram:

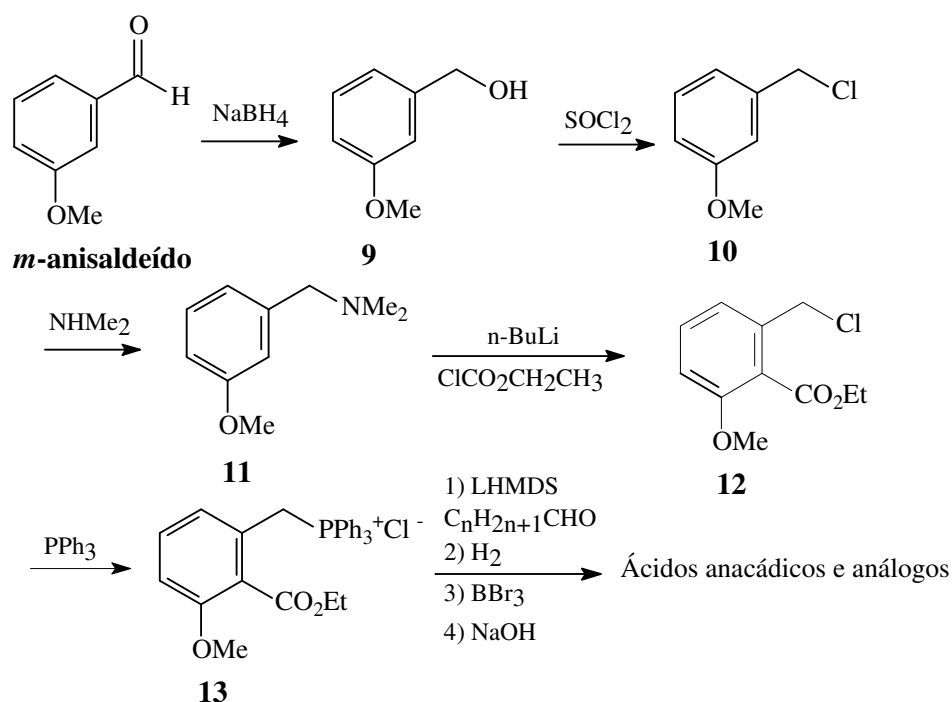
- Sintetizar uma coleção de ácidos anacárdicos em solução ou fase sólida, variando-se o tamanho da cadeia lateral alquílica, contendo ou não um grupo polar na sua extremidade. Entre estes compostos também estão análogos com substituintes nas funções carboxila e hidroxila.
- Realizar os ensaios de inibição *in vitro* desses compostos frente à enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase glicossomal (gGAPDH) de *Trypanosoma cruzi*.
- Contribuir para o melhor entendimento das interações dos ligantes com a enzima e fornecer informações para a preparação de outros derivados com uma atividade inibitória mais eficiente.

3

RESULTADOS E DISCUSSÕES

3 - Resultados e Discussões

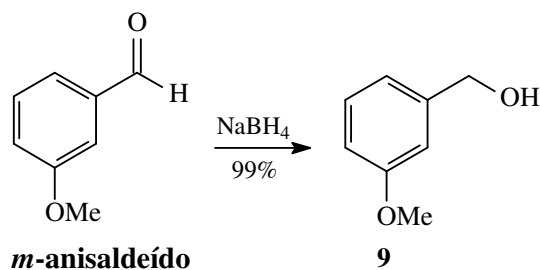
Por questões de facilidade de obtenção do reagente de partida e principalmente pela possibilidade de preparação de uma série de ácidos anacárdicos e análogos a partir de um intermediário comum **13**, utilizou-se neste projeto a metodologia descrita por YAMAGIWA *et al.* (1987), iniciando-se a rota a partir da redução do *m*-anisaldeído (ESQUEMA 3.1).



ESQUEMA 3.1 - Síntese de ácidos anacárdicos a partir da redução do *m*-anisaldeído.

3.1 - Obtenção do (3-metoxifenil)metanol (**9**)

A reação de redução do *m*-anisaldeído foi feita em metanol com NaBH_4 e a temperatura ambiente durante 2 horas. O produto puro foi obtido com 99% de rendimento (ESQUEMA 3.2).



ESQUEMA 3.2 - Obtenção do (3-metoxifenil)metanol (**9**)

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 138 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 121 referente ao íon após perda da hidroxila.

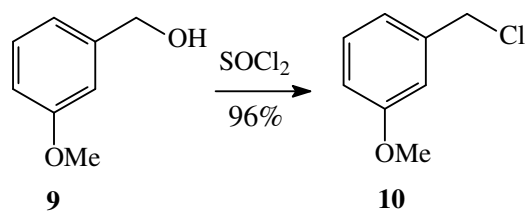
Analisando-se o espectro de IV, não se observou uma banda em aproximadamente 1725 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O do aldeído, e sim, uma banda larga em 3429 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do álcool.

No espectro de RMN ^1H foi possível observar os singletos referentes aos 3 H da metoxila e 2 H do CH_2 em 3,76 e 4,58 ppm respectivamente (P. 145).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C , os sinais referentes a estes carbonos encontram-se em 55,1 e 64,9 ppm respectivamente.

3.2 - Obtenção do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (**10**)

A reação de substituição do (3-metoxifenil)metanol (**9**) foi feita em benzeno com SOCl_2 sob atmosfera de N_2 e a temperatura ambiente durante 2 horas. O produto puro foi obtido com rendimento de 96 % (ESQUEMA 3.3).

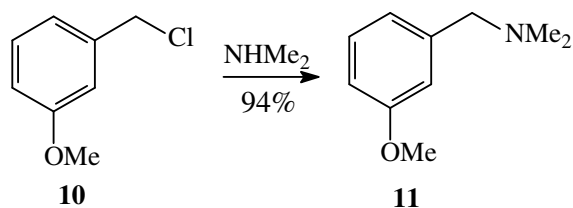
ESQUEMA 3.3 - Obtenção do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (**10**)

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 156 e 158 referentes ao íon molecular (M^+) e M^{+2} respectivamente e o pico m/z 121 referente ao íon após perda do átomo de cloro.

No espectro de RMN ^1H , observou-se o singlete referente aos 2H do CH_2 ligado ao cloro em 4,56 ppm. Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C , observou-se o sinal referente a este carbono em 46,2 ppm (P. 146).

3.3 - Obtenção da 1-(3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**11**)

A reação de substituição do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (**10**) foi feita com dimetilamina em diclorometano à temperatura ambiente durante 24 horas. O produto puro foi obtido com rendimento de 94 % (ESQUEMA 3.4).

ESQUEMA 3.4 - Obtenção da 1-(3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**11**)

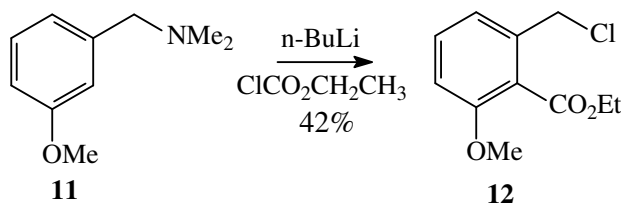
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 165 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 122 referente ao íon após perda do grupo NHMe_2 .

No espectro de RMN ^1H , observou-se os singletos referentes aos 2H do CH_2 e 6H das metilas equivalentes em 3,39 e 2,24 ppm respectivamente (P. 147).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C , observou-se os sinais referentes a estes carbonos em 55,1 e 45,4 ppm respectivamente.

3.4 - Obtenção do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (**12**)

A reação de substituição da 1-(3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**11**) foi feita em THF com *n*-BuLi e clorofornato de etila sob atmosfera de N_2 , e o tempo total de reação foi de 24 horas. O produto puro foi obtido com rendimento de 42 % (ESQUEMA 3.5).



ESQUEMA 3.5 - Obtenção do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (**12**)

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 228 e 230 referente ao íon molecular (M^+) e M^{+2} respectivamente, e o pico m/z 193 referente ao íon após perda do átomo de cloro.

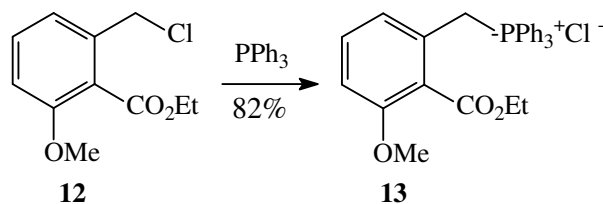
Na análise do espectro de IV observou-se as bandas referentes aos estiramentos das ligações C-Cl, C=O e C-O em 732, 1735 e 1272 cm^{-1} respectivamente.

No espectro de RMN ^1H observou-se o singlete referente aos 2 H do CH_2 ligado ao cloro em 4,61 ppm e o quadrupeto referente aos 2 H do CH_2 e tripleto referente aos 3 H do CH_3 do éster em 4,44 e 1,40 ppm respectivamente (P. 148).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C observou-se os sinais referentes ao carbono ligado ao cloro em 43,3 ppm e à carbonila em 166,9 ppm, e ao CH_2 e metila do éster em 56,1 e 14,1 ppm respectivamente.

3.5 - Obtenção do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (13)

A reação para obtenção do sal de fosfônio **13** foi feita em acetonitrila com trifenilfosfina sob atmosfera de N_2 . A solução permaneceu em refluxo durante 3 dias. O produto puro foi obtido com rendimento de 82% (ESQUEMA 3.6).



ESQUEMA 3.6 - Obtenção do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (**13**)

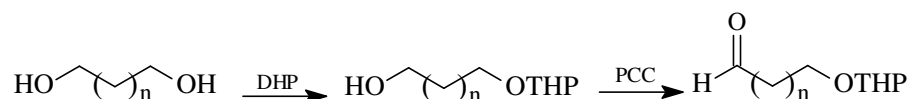
O produto foi caracterizado por I.V. onde se observou as bandas referentes aos estiramentos das ligações C=O e C-O em 1712 e 1284 cm^{-1} respectivamente e principalmente a banda em 1439 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação P-CH₂. O ponto de fusão obtido foi 209-213 °C, sendo o da literatura 200-206 °C (YAMAGIWA *et al.*, 1987).

No espectro de RMN ^1H observou-se o dubleto referente aos 2 H do CH_2 ligado ao fósforo em 5,41 ppm e o multiplete referente aos 15 H dos grupos fenila em 7,83 – 7,55 ppm (P. 149).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C observou-se dois sinais referentes ao CH_2 ligado ao fósforo em 29,3 e 28,4 ppm, devido ao acoplamento C-P, e os sinais referentes aos carbonos dos grupos fenila entre 140 e 115 ppm.

3.6 - Obtenção dos aldeídos 14-18

Os aldeídos com hidroxila protegida (**14-16**) utilizados nas reações de Wittig foram obtidos a partir da monoproteção dos respectivos dióis com DHP e Amberlyst e posterior oxidação da outra hidroxila com PCC em CH₂Cl₂ (ESQUEMA 3.7). Os demais aldeídos (**17** e **18**) foram obtidos diretamente a partir da oxidação dos respectivos álcoois.



ESQUEMA 3.7 - Obtenção dos aldeídos utilizados nas reações de Wittig

Os compostos foram caracterizados por I. V., confirmando a presença da função aldeído. Os rendimentos obtidos encontram-se na TABELA 3.1.

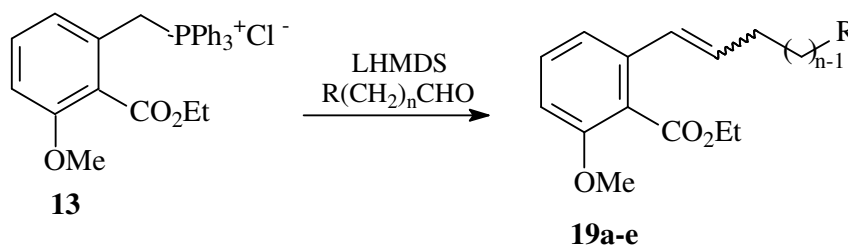
TABELA 3.1- Aldeídos utilizados nas reações de Wittig e rendimentos com que foram obtidos.

	Aldeídos	Rend. (%)
14	5-(tetraidro-2-pirani-oxi)-pentanal	77
15	7-(tetraidro-2-pirani-oxi)-heptanal	70
16	9-(tetraidro-2-pirani-oxi)-nonanal	76
17	Octanal	76
18	Undecanal	70

3.7 - Obtenção dos compostos 19a-e

As reações de Wittig foram feitas em THF com LHMDS e os respectivos aldeídos sob atmosfera de N₂ (ESQUEMA 3.8) (YAMAGIWA *et al.*, 1987). Primeiramente realizou-se esta reação com o 7-(tetraidro-2-pirani-oxi)-

heptanal (**15**) preparado anteriormente variando-se as quantidades equivalentes de aldeído e LHMDS (TABELA 3.1). Observou-se que as melhores condições foram 1.5 eq de base e 1.2 eq de aldeído, já que um excesso de 1.5 eq do aldeído faz com que reste muito do mesmo ao final da reação. Assim, obteve-se os demais compostos seguindo-se o mesmo procedimento (TABELA 3.2)



ESQUEMA 3.8 - Obtenção dos compostos **19a-e**

TABELA 3.2 - Condições reacionais e rendimentos obtidos nas reações de Wittig com 7-(tetraidro-2-piranióxi)-heptanal (**15**).

Eq. LHMDS	Eq. Aldeído	R%
1.2	1.2	14
1.2	1.5	17
1.5	1.5	36
1.5	1.2	36

TABELA 3.3 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos **19a-e**

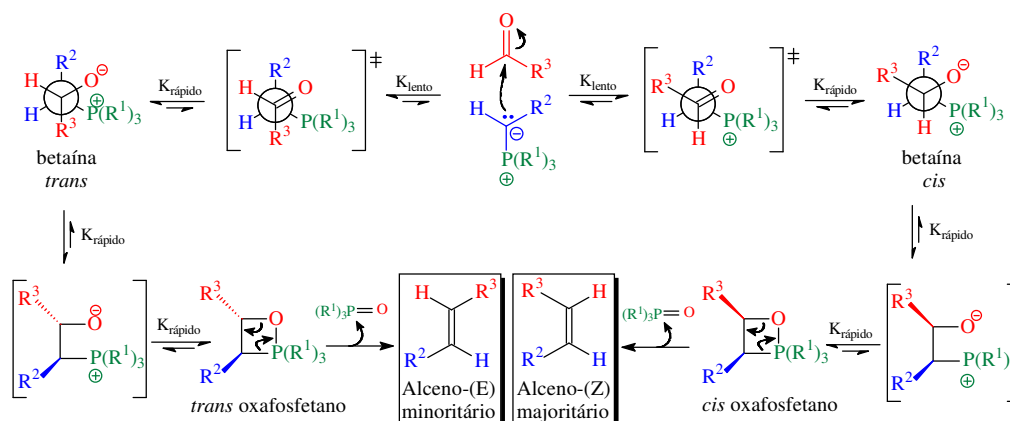
Composto	n	R	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
19a	4	OTHP	14	18
19b	6	OTHP	14	36
19c	8	OTHP	18	24
19d	6	CH ₃	16	51
19e	9	CH ₃	18	31

No espectro de massas destes compostos encontrou-se o pico referente ao íon após perda do grupo OTHP para os compostos com hidroxila da cadeia protegida assim como o pico m/z 85 característico do grupo THP (**19a-c**) e o pico referente ao íon molecular para os demais compostos (**19d-e**).

No espectro de RMN ^1H observou-se dois duplo-tripletos e um multipeto para os hidrogênios da dupla ligação e um multipeto para os hidrogênios da cadeia lateral. O quadrupeto e tripeto referentes aos hidrogênios do éster estão duplicados assim como o singeto da metoxila devido a presença dos isômeros *E* e *Z*. Para os compostos **19a-c**, observou-se os multipetos referentes ao hidrogênios do grupo THP (P. 150-154).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C observou-se os sinais referentes aos carbonos da dupla ligação, e ao grupo THP para os compostos **19a-c**, assim como os carbonos da cadeia lateral.

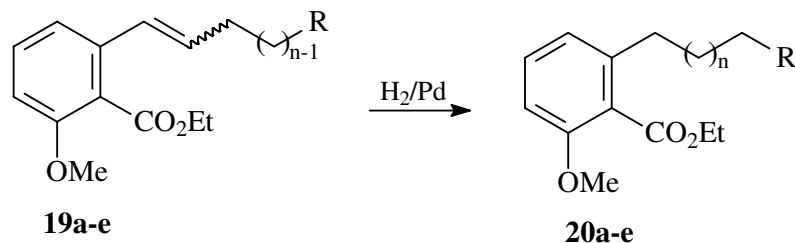
Ilidas formadas a partir de triarilfosfinas que não contêm grupos estabilizadores frequentemente fornecem o isômero *Z* ou uma mistura de olefinas *Z* e *E* (ESQUEMA 3.9). Neste caso observou-se a mistura dos dois isômeros, sendo a proporção 1,0:1,5 (*Z*:*E*).



ESQUEMA 3.9 - Mecanismo para a reação de Wittig.

3.8 - Obtenção dos compostos 20a-e

A reação de hidrogenação de **19a-e** foi feita com Pd/C 5% em hexano (ESQUEMA 3.10).



ESQUEMA 3.10 - Obtenção dos compostos **20a-e**

TABELA 3.4 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos **20a-e**

Composto	n	R	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
20a	4	OTHP	24	98
20b	6	OTHP	26	97
20c	8	OTHP	26	98
20d	6	CH ₃	26	94
20e	9	CH ₃	26	95

No espectro de massas encontrou-se o pico referente ao íon após perda do grupo OTHP para os compostos com hidroxila da cadeia protegida, assim como o pico m/z 85 característico do grupo THP (**20a-c**), e o pico referente ao íon molecular para os demais compostos (**20d-e**).

Na análise do espectro de IV observou-se as bandas referentes aos estiramentos das ligações C=O e C-O em torno de 1731 e 1267 cm^{-1} respectivamente.

No espectro de RMN ^1H não se observou mais os sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação e o quadrupeto e triplete referentes aos

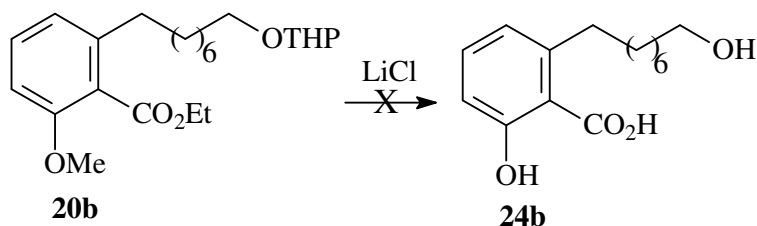
hidrogênios do éster não estão mais duplicados, assim como o singlete da metoxila (P. 155-159).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C não se observou mais os sinais referentes aos carbonos da dupla ligação, mas sim os mesmos hidrogenados.

3.9 - Tentativa de obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocetil) benzóico (**24b**) com LiCl

Inicialmente testou-se, para o composto **20b**, qual seria o melhor procedimento para desproteção do éster e da hidroxila fenólica.

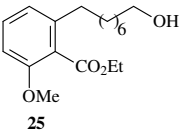
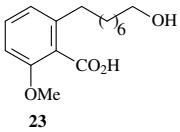
Testou-se a desproteção do éster e da hidroxila fenólica em apenas uma etapa com LiCl em DMF a 150 °C (BERNARD *et al.*, 1989) (ESQUEMA 3.11).



ESQUEMA 3.11 - Tentativa de obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocetil) benzóico (**24b**).

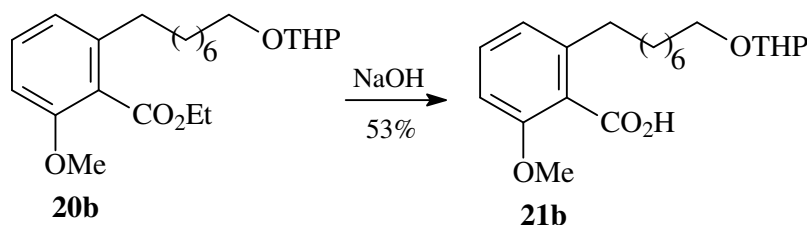
Não se observou a formação do produto desejado, mesmo quando o tempo de reação foi prolongado ou a temperatura e quantidade de LiCl foram elevados. Houve a desproteção da hidroxila da cadeia lateral quando o tempo de reação foi de 24 a 48 horas e desproteção desta e do éster quando o tempo de reação foi de 72 horas (TABELA 3.5).

TABELA 3.5 - Condições reacionais utilizadas nas reações de desproteção com LiCl

Eq. de LiCl	Temperatura (°C)	Tempo de reação (h)	Produtos formados
3.0	150	24	 25
3.0	150	48	
3.0	150	72	 23
3.5	180	72	
3.5	200	72	Degradação do produto

3.10 - Obtenção do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2H-2-piraniloxioctil) benzóico (21b)

Uma vez que a desproteção total não foi possível, testou-se então a reação de hidrólise de **20b** com NaOH 20% em DMSO. O tempo total de reação foi de 17 horas e o produto puro foi obtido com 53% de rendimento (ESQUEMA 3.12).



ESQUEMA 3.12 - Obtenção do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2H-2-piraniloxioctil) benzóico (**21b**).

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 278 referente ao íon após perda do grupo THP, assim como o pico m/z 85 característico deste grupo.

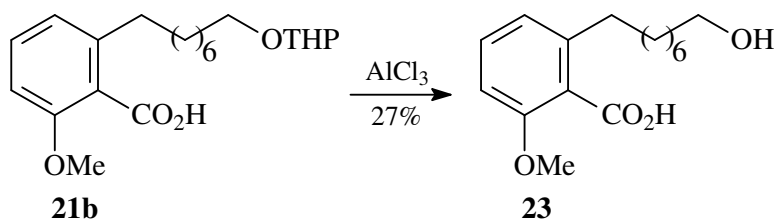
Na análise do espectro de IV observou-se uma pequena diminuição na frequência de absorção da ligação C=O (em torno de 1716 cm^{-1}) devido às ligações hidrogênio intermoleculares.

No espectro de RMN ^1H não se observou mais o quadrupletto referente aos 2 H do CH_2 e o tripleto referente aos 3 H da metila do éster em 4,40 e 1,37 ppm respectivamente. Os demais sinais mantiveram-se idênticos (P. 160).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C não se observou mais os sinais referentes aos carbonos do metileno e metila do éster em 62,2 e 14,2 ppm respectivamente. Para o carbono referente à carbonila houve um descolamento de 3,0 ppm. Os demais sinais mantiveram-se idênticos.

3.11 - Obtenção do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (**23**)

Tendo-se o composto **21b** em mãos, testou-se a desproteção das hidroxilas fenólica e da cadeia lateral com AlCl_3 em diclorometano. Após 48 h de reação, observou-se apenas a desproteção da hidroxila da cadeia lateral levando ao composto **23**. Comparando-se com a reação de desproteção com LiCl , onde se obtém o mesmo composto (TABELA 3.5), observou-se que a desproteção da hidroxila fenólica poderia não estar ocorrendo devido à presença do ácido (ESQUEMA 3.13).



ESQUEMA 3.13 - Obtenção do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (**23**)

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 281 (M^+) referente ao íon molecular e não se observou mais o pico m/z 85 característico do grupo THP.

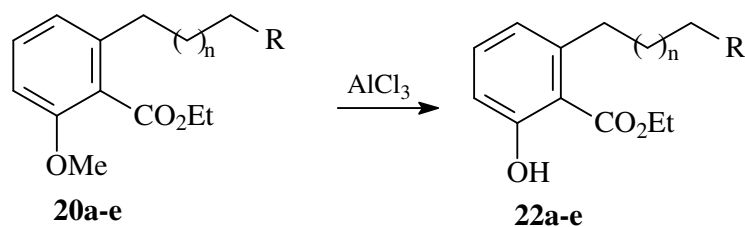
No espectro de RMN ^1H não se observou mais o multiplete referente ao hidrogênio do CH do THP em 4,61 ppm. Observou-se o triplete referente aos 2H do CH_2 ligado à hidroxila da cadeia lateral em 3,7 ppm (P. 161).

3.12 - Obtenção dos compostos 22a-e

Testou-se então, para o composto **20b**, a desproteção da hidroxila fenólica na presença do éster com AlCl_3 (ESQUEMA 3.14) (INABA *et al.*, 1987). Obteve-se com sucesso o composto **22b** com ambas as hidroxilas fenólica e da cadeia lateral desprotegidas (linha 2, TABELA 3.6).

Sendo assim, as reações de desproteção das hidroxilas fenólicas de **20d-e**, e desta e da cadeia lateral dos compostos **20a-c**, foram feitas com AlCl_3 em diclorometano (TABELA 3.6).

Para os compostos **20b,d-e**, testou-se também a desproteção com BBr_3 , e esta foi a melhor condição para **20d-e** (TABELA 3.6). Para **20b** a desproteção com BBr_3 não foi eficiente. Este reagente deve ser utilizado quando se deseja desproteger somente a hidroxila fenólica.



ESQUEMA 3.14 - Obtenção dos compostos **22a-e**

TABELA 3.6 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos **22a-e**

Composto	n	R	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
22a	4	OH	40	42
22b	6	OH	46	64
22c	8	OH	48	42
22d	6	CH ₃	24	55/82*
22e	9	CH ₃	2	30/83*

* rendimento obtido utilizando-se BBr₃

No espectro de massas encontrou-se o pico do íon molecular para todos os compostos.

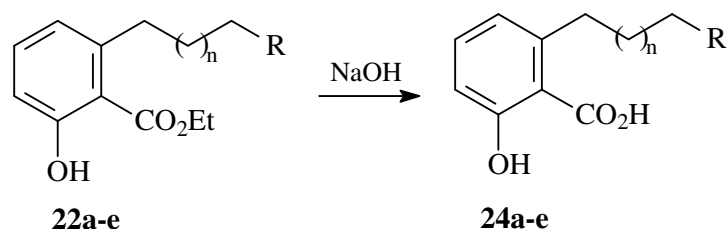
Na análise do espectro de IV observou-se uma diminuição significativa na frequência de absorção da ligação C=O (em torno de 1658 cm⁻¹) devido à ligação hidrogênio intramolecular.

No espectro de RMN ¹H não se observou mais o singlete referente aos 3 H da metoxila e os multipletos referentes ao hidrogênio do CH e aos demais hidrogênios do THP. Observou-se um singlete para o hidrogênio da hidroxila fenólica e, para os compostos **22a-c**, um tripleto para os 2H do CH₂ ligado à hidroxila da cadeia lateral (P. 162-166).

Ao analisar o espectro de RMN ¹³C não se observou mais o sinal referente ao carbono da metoxila e os sinais dos carbonos do THP. Para o carbono do anel aromático anteriormente ligado a metoxila houve um deslocamento de 6 ppm e para o carbono ligado anteriormente à hidroxila protegida, para os compostos **22a-c**, houve o deslocamento de 4,5 ppm. Para os demais carbonos da cadeia lateral houve também deslocamentos de 2 a 4 ppm.

3.13 - Obtenção dos compostos 24a-e

Finalmente, realizou-se a hidrólise de **22a-e** com NaOH (20%) em DMSO e obteve-se os ácidos correspondentes. (ESQUEMA 3.15).



ESQUEMA 3.15 - Obtenção dos compostos **24a-e**

TABELA 3.7 - Tempos reacionais e rendimentos obtidos nas reações para preparação dos compostos **24a-e**

Composto	n	R	Tempo de reação (h)	Rendimento (%)
24a	4	OH	5	68
24b	6	OH	5	72
24c	8	OH	5	77
24d	6	CH ₃	4	85
24e	9	CH ₃	4	85

No espectro de massas encontrou-se o pico do íon após perda de m/z 44, referente ao grupo CO₂, para todos os compostos.

Na análise do espectro de IV não se observou os picos intensos característicos das vibrações C-C(=O)-O e O-C-C do éster entre 1100 e 1200 cm⁻¹.

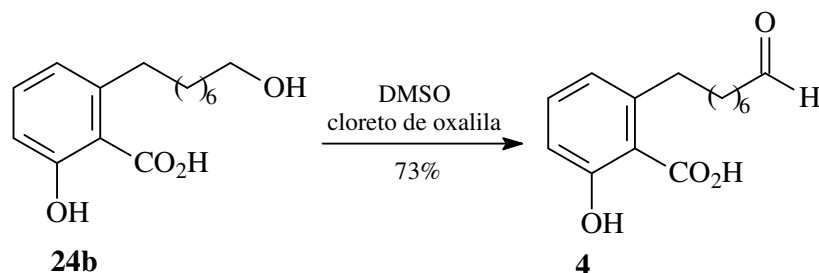
No espectro de RMN ¹H destes compostos não se observou mais o quadrupeto e triplete referentes aos hidrogênios do éster e também não foi possível observar o singlete para o hidrogênio da hidroxila fenólica. Ao analisar

o espectro de RMN ^{13}C não se observou mais os sinais referentes aos mesmos carbonos e para os carbonos do anel aromático ligado à carboxila e da mesma houve um deslocamento de 3,5 ppm (P. 167-171).

Foram realizadas com sucesso todas as etapas da rota sintética proposta para a preparação em solução dos ácidos anacárdicos e análogos.

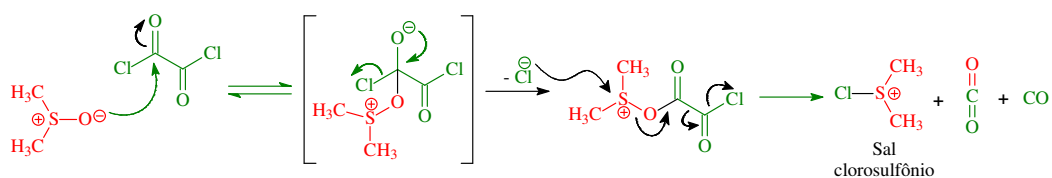
3.14 - Obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxooctil) benzóico (4)

O aldeído **4** foi obtido a partir da oxidação de Swern do composto **24b**. A reação foi feita com DMSO e cloreto de oxalila à -78°C sob atmosfera de N_2 . Obteve-se o produto puro com 73% de rendimento (ESQUEMAS 3.16 e 3.17).

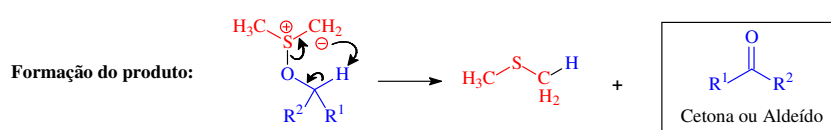
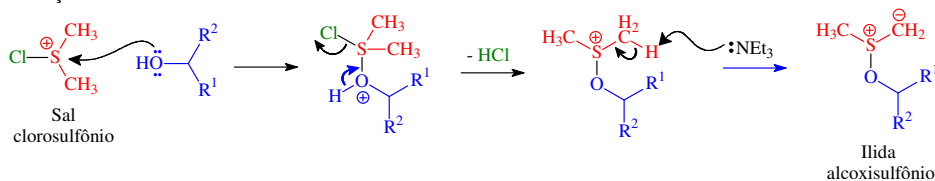


ESQUEMA 3.16 - Obtenção do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxooctil) benzóico (**4**)

Ativação do DMSO com cloreto de oxalila:



Ativação do álcool:



ESQUEMA 3.17 - Mecanismo para a oxidação de Swern

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 220 referente ao íon após perda de CO_2 .

Na análise do espectro de IV se observa picos intensos em 1716 e 1651 cm^{-1} característicos dos estiramentos das ligações $\text{C}=\text{O}$ do aldeído e ácido carboxílico respectivamente.

No espectro de RMN ^1H deste composto se observou um tripleto largo em 9,76 ppm característico do hidrogênio do aldeído. E o CH_2 ligado ao aldeído encontra-se como um duplo tripleto em 2,44 ppm (P. 172). Os dados obtidos para este composto conferem com o da literatura (GRAHAM & TYMAN, 2002).

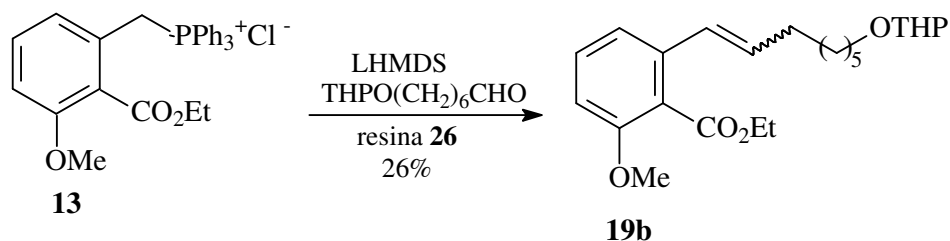
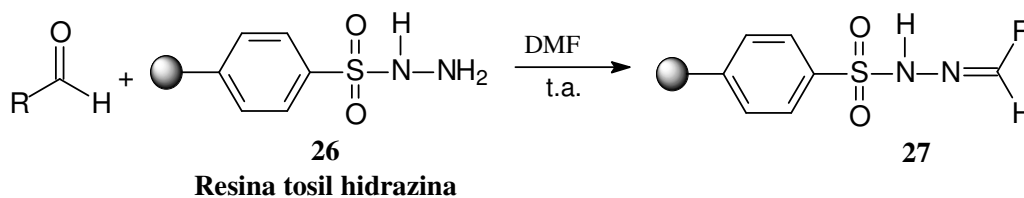
3.15 - Síntese em fase sólida

Uma vez desenvolvida a síntese em solução, a próxima etapa então foi a tentativa de se obter estes compostos através de síntese em fase sólida.

A síntese em fase sólida consiste na preparação de compostos “ligados” a um polímero insolúvel, de onde são posteriormente clivados. Este tipo de síntese apresenta como maior vantagem a simplicidade para purificação dos produtos obtidos. Ao término de cada uma das etapas da reação, o solvente, os reagentes, e qualquer outro composto que não permaneça ligado ao polímero são eliminados por meio de filtrações seguidas de sucessivas lavagens do suporte polimérico com diferentes solventes. Como principais desvantagens desta estratégia podem-se destacar a necessidade de se utilizar grandes excessos de reagentes a fim de se assegurar a completa conversão do substrato, uma vez que a difusão dos reagentes pela matriz polimérica é um fator limitante; a escassez de métodos analíticos para o monitoramento das reações e a necessidade de se adaptar as metodologias sintéticas já conhecidas para a utilização em fase sólida (DIAS & CORRÊA, 2001. MARQUARDT & EIFLER-LIMA, 2001).

Uma alternativa para a síntese em fase sólida é o emprego de agentes (*scavengers*) que facilitam o *cleanup* de reações em solução (EAMES, 2001). Estes são polímeros que são adicionados ao final da reação com o objetivo de capturar o excesso de reagentes ou algum produto do meio reacional. A vantagem de se utilizar *scavengers* é que podem ser utilizados em síntese em solução e permitem o uso de excesso de reagentes.

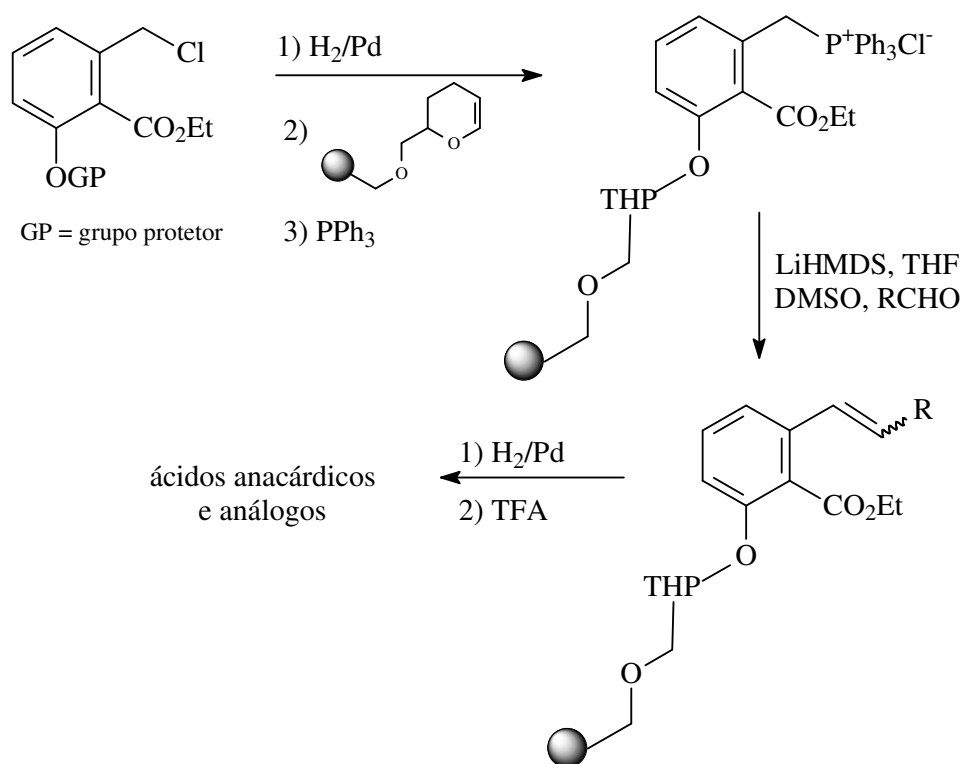
Foi testado o uso de um *scavenger*, a resina tosil hidrazina **26**, na reação de Wittig com 7-tetraidropiranihoxiheptanal (**15**) (ESQUEMA 3.18). Esta resina foi utilizada para remover o excesso de aldeído na reação, levando a hidrazona **27** que é separada da mistura por filtração (ESQUEMA 3.19) (Hu *et al.*, 1998).

ESQUEMA 3.18 - Obtenção do composto **19b** usando “scavenger”

ESQUEMA 3.19 - O uso da resina tosil hidrazina na reação de Wittig

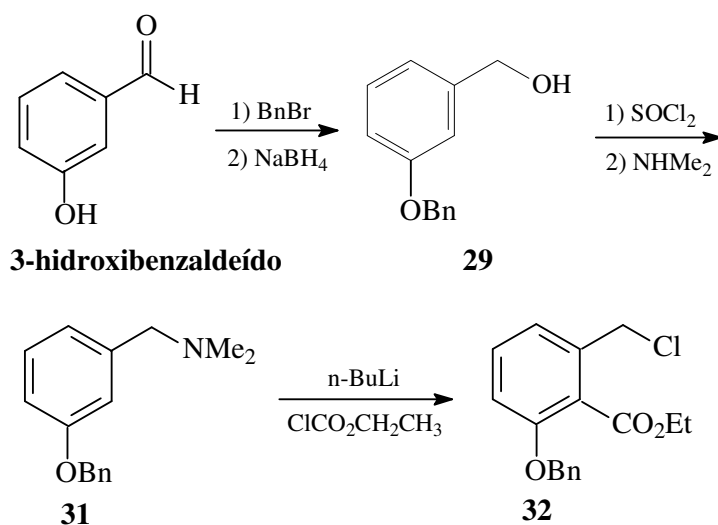
Este procedimento facilitou muito a purificação do produto da reação, já que forneceu o produto mais limpo, além de promover uma pequena melhora no rendimento de 10%.

Encontram-se na literatura uma série de relatos de reações de Wittig em fase sólida (BERNARD *et al.*, 1983. NICOLAOU *et al.*, 1998a, NICOLAOU *et al.*, 1998b. BARCO *et al.*, 1998. HALL & SUTHERLAND, 1998. BOLLI & LEY, 1998) e também em fase líquida, empregando um polímero solúvel (SIEBER *et al.*, 1999). Primeiramente tentou-se seguir a mesma metodologia utilizada na síntese em solução, com o objetivo de se obter o sal de fosfônio imobilizado em uma resina polimérica (ZHOU *et al.*, 1999). Em seguida, este sal imobilizado seria empregado na preparação de uma coleção de análogos dos ácidos anacárdicos (ESQUEMA 3.20).



ESQUEMA 3.20 - Rota proposta para a síntese de ácidos anacárdicos em fase sólida.

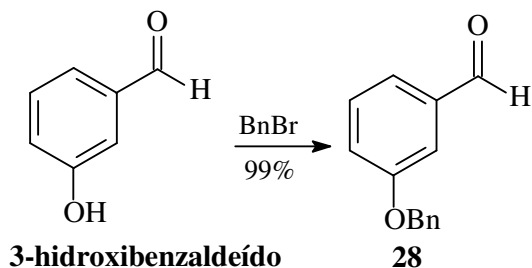
Iniciou-se o estudo para obtenção do material de partida **32** para a síntese em fase sólida (ESQUEMA 3.21).



ESQUEMA 3.21 - Rota proposta para a obtenção do 2-benziloxi-6-clorometilbenzoato de etila (**32**)

3.15.1 - Obtenção do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28)

A proteção da hidroxila fenólica no 3-hidroxibenzaldeído foi feita com K_2CO_3 e brometo de benzila em acetona. O tempo total de reação foi de 20 horas e o produto puro foi obtido com 99% de rendimento (ESQUEMA 3.22).



ESQUEMA 3.22 - Obtenção do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28)

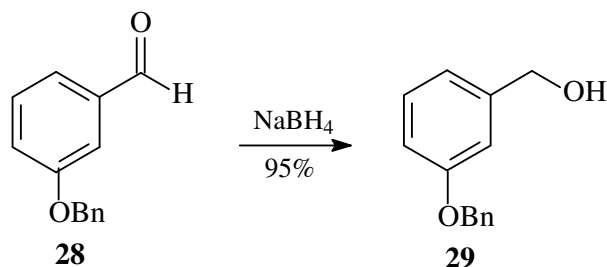
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 212 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 91 característico do grupo benzila.

No espectro de RMN 1H foi possível observar os 5 hidrogênios do grupo fenila junto aos 4 hidrogênios do anel aromático em 2 multipletos que estão em 7,7-7,24 e 7,22-6,56 ppm, assim como os singletos referentes aos hidrogênios do aldeído e do CH_2 do grupo benzila em 10,00 e 5,12 ppm respectivamente (P. 173).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C , observou-se os 6 sinais referentes aos carbonos do grupo fenila em 136,3, 128,6 (2C), 128,1 e 127,4 (2C) ppm, assim como os sinais referentes à carbonila e ao CH_2 do grupo benzila em 191,9 e 70,2 ppm respectivamente.

3.15.2 - Obtenção do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29)

A reação de redução do 3-(benziloxi)-benzaldeído (**28**) foi feita em metanol com NaBH₄. O tempo total de reação foi de 2 horas e o produto puro foi obtido com 95% de rendimento (ESQUEMA 3.23).



ESQUEMA 3.23 - Obtenção do [3-(benziloxi)fenil]metanol (**29**)

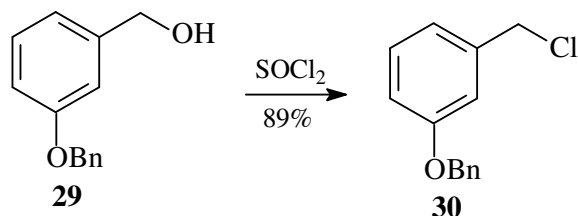
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 214 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 183 referente ao íon após perda do grupo CH₂OH.

No espectro de RMN ¹H os singletos referentes aos 2H do CH₂ ligado à hidroxila e 2H do CH₂ do grupo benzila encontram-se em 4,59 e 5,06 ppm respectivamente (P. 174).

Ao analisar o espectro de RMN ¹³C, observou-se os sinais referentes a estes carbonos em 65,0, 69,8 e 65,0 ppm.

3.15.3 - Obtenção do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (**30**)

A reação de substituição do [3-(benziloxi)fenil]metanol (**29**) foi feita em benzeno com SOCl₂ sob atmosfera de N₂. O tempo total de reação foi de 2 horas e o produto puro foi obtido com 89% de rendimento (ESQUEMA 3.24).



ESQUEMA 3.24 - Obtenção do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (**30**)

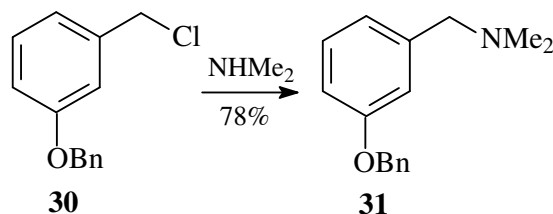
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 232 e 234 referentes ao íon molecular (M^+) e M^{+2} respectivamente e o pico m/z 197 referente ao íon após perda do átomo de cloro.

No espectro de RMN ^1H os singletos referentes aos 2H do CH₂ ligado ao cloro e 2H do CH₂ do grupo benzila encontram-se em 4,53 e 5,06 ppm respectivamente (P. 175).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C , observou-se os sinais referentes a estes carbonos em 46,0 e 70,0 ppm.

3.15.4 - Obtenção da 1-[3-(benziloxi)fenil]-*N,N*-dimetilmetanamina (**31**)

A reação de substituição do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (**30**) foi feita com dimetilamina em diclorometano. O tempo total de reação foi de 24 horas e o produto puro foi obtido com 78% de rendimento (ESQUEMA 3.25).



Esquema 3.25 - Obtenção da 1-[3-(benziloxi)fenil]-*N,N*-dimetilmetanamina (**31**)

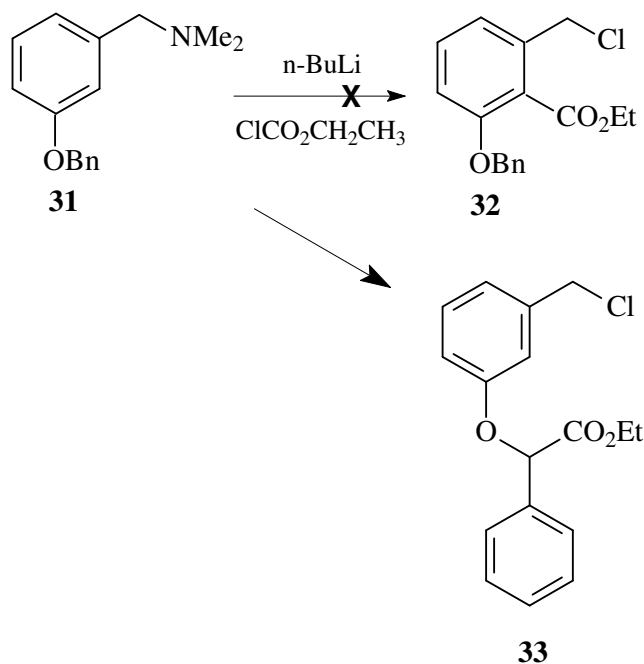
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 241 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 91 característico do grupo benzila.

Ao analisar o espectro de RMN ^1H , observou-se os singletos referentes aos 2 hidrogênios do CH_2 ligado ao nitrogênio e 6 hidrogênios das metilas equivalentes em 3,45 e 2,26 ppm respectivamente (P. 176).

3.15.5 - Tentativa de obtenção do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32)

A reação de substituição na 1-[3-(benziloxi)fenil]- N,N -dimetilmetanamina (31) foi feita em THF com $n\text{-BuLi}$ e cloroformato de etila sob atmosfera de N_2 . O tempo total de reação foi de 24 horas.

Esta reação não foi eficiente, após sucessivas purificações e uma caracterização detalhada do produto obtido, observou-se a formação do composto 33 (ESQUEMA 3.26).



ESQUEMA 3.26 - Tentativa de obtenção do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32)

Esperava-se a formação do ânion diretamente no anel aromático, levando à formação do composto **32**, porém a substituição do grupo éster ocorreu no CH₂ do grupo benzila, onde o ânion formado é estabilizado pelo anel aromático do mesmo grupo.

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 304 e 306 referente ao íon molecular (M⁺) e M⁺² respectivamente, e os picos m/z 269 e 259 referentes ao íon após perda do átomo de cloro e do grupo OCH₂CH₃ respectivamente, o que levou a pensar que o produto desejado havia sido obtido. Porém, no espectro de RMN ¹H não se observou o singlete referente aos 2 hidrogênios do CH₂ do grupo benzila em 5,06 ppm, e sim um singlete referente a um hidrogênio do mesmo carbono em 6,69 ppm (FIGURA 3.1).

A obtenção deste composto ficou evidente quando se observou no espectro de RMN ¹³C um sinal em 80,2 ppm referente ao carbono benzílico substituído (FIGURA 3.2).

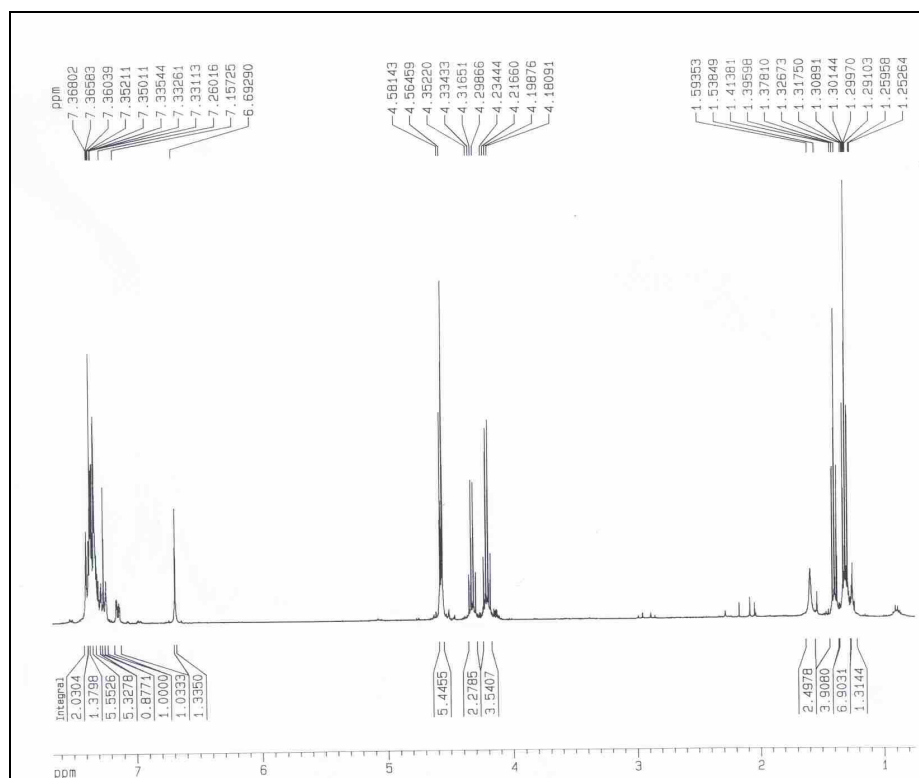


FIGURA 3.1- Espectro de RMN ¹H do composto **33**

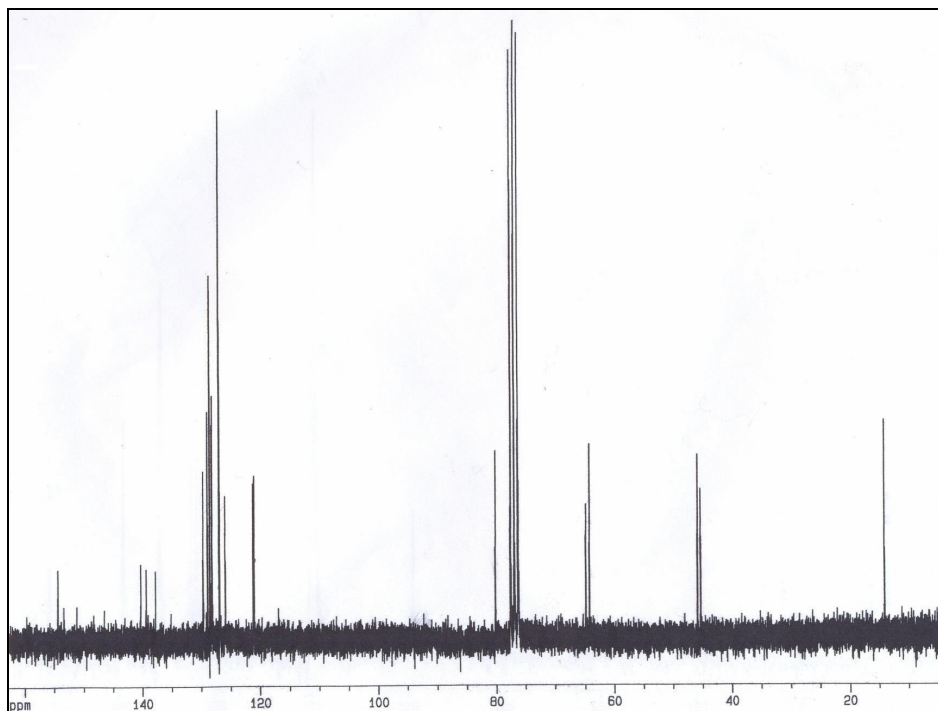
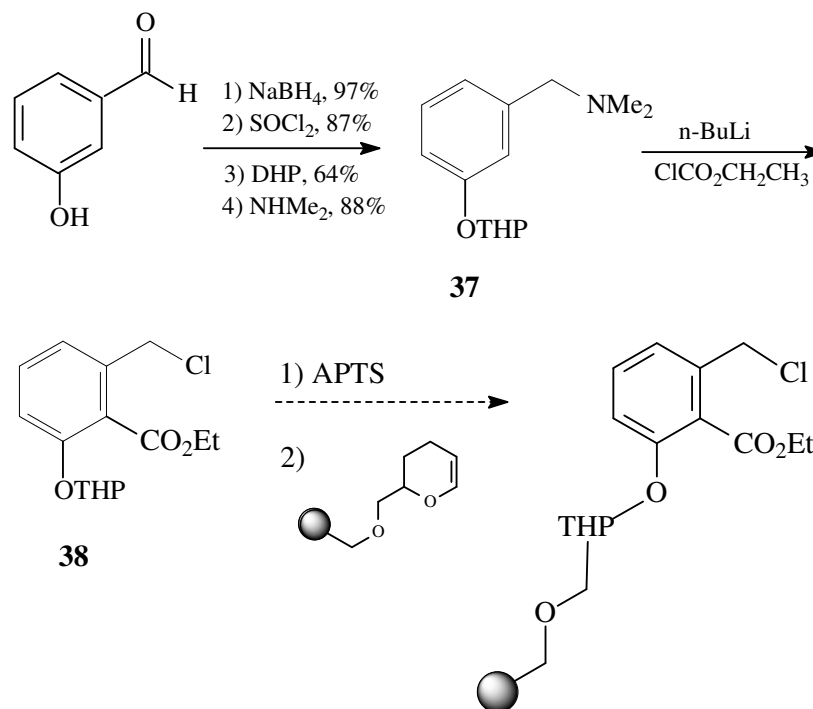


FIGURA 3.2 - Espectro de RMN ^{13}C do composto **33**

Observa-se nos espectros de RMN deste composto que alguns sinais estão duplicados, indicando a presença de um outro composto em mistura, porém este não foi identificado, já que não era o produto desejado.

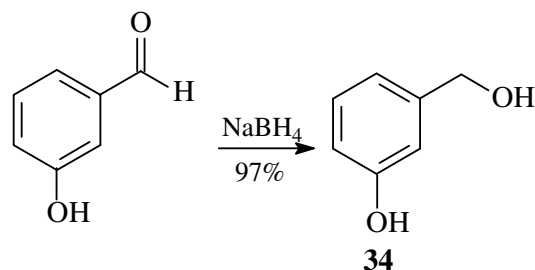
Havendo problema com o grupo benzila, decidiu-se proteger a hidroxila fenólica com THP, já que este é um grupo facilmente removível e estaria simulando a resina que seria utilizada para imobilização do sal de fosfônio, uma resina com um espaçador (*linker*) diidropirano (ZHOU *et al.*, 1999) (ESQUEMA 3.27). Assim, tendo-se a amina **37** em mãos, com a hidroxila fenólica protegida com THP, após reação com cloroformato de etila e posterior desproteção da hidroxila fenólica, seria possível a imobilização do produto obtido em uma resina polimérica (HAVEZ *et al.*, 1998. ITSUNO *et al.*, 2002. REGINATO & TADDEI, 2002).



ESQUEMA 3.27 - Rota proposta para obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzoato de etila (**38**)

3.15.6 - Obtenção do 3-(hidroximetil)fenol (**34**)

A reação de redução do 3-hidroxibenzaldeído foi feita em metanol com NaBH_4 . O tempo total de reação foi de 2 horas e o produto puro foi obtido com 97% de rendimento (ESQUEMA 3.28).



ESQUEMA 3.28 - Obtenção do 3-(hidroximetil)fenol (**34**)

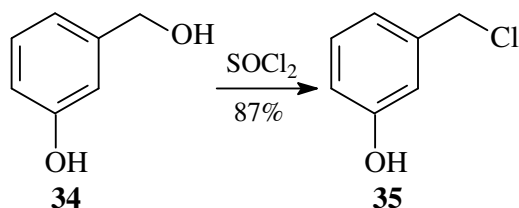
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 124 referente ao íon molecular (M^+) e o pico m/z 107 referente ao íon após perda do OH.

Ao analisar o espectro de RMN ^1H , observou-se o singlete referente aos dois hidrogênios do CH_2 ligado à hidroxila em 4,52 ppm (P. 177).

No espectro de RMN ^{13}C observou-se o sinal referente ao mesmo carbono em 65,0 ppm.

3.15.7 - Obtenção do 3-(clorometil)fenol (35)

A reação de substituição do 3-(hidroximetil)fenol (**34**) foi feita em tolueno e metanol com SOCl_2 sob atmosfera de N_2 . O tempo total de reação foi de 2 horas e o produto puro foi obtido com 87% de rendimento (ESQUEMA 3.29).



ESQUEMA 3.29 - Obtenção do 3-(clorometil)fenol (35)

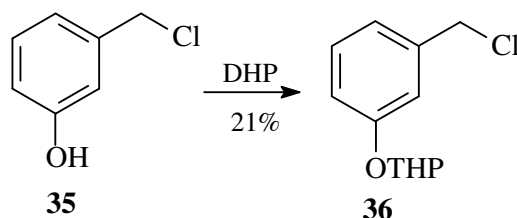
No espectro de massas encontrou-se os picos m/z 142 e 144 referentes ao íon molecular (M^+) e M^{+2} e o pico m/z 107 referente ao íon após perda do átomo de cloro.

Ao analisar o espectro de RMN ^1H observou-se o singlete referente aos dois hidrogênios do CH_2 ligado ao cloro em 4,53 ppm (P. 178).

3.15.8 - Obtenção do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2H-pirano (36)

A proteção da hidroxila fenólica do 3-(clorometil)fenol (35) foi feita com PPTS e DHP em diclorometano. O tempo total de reação foi de 20

horas e o produto puro foi obtido com 21% de rendimento (ESQUEMA 3.30) (MORIARTY *et al.*, 2006).



ESQUEMA 3.30- Obtenção do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2*H*-pirano (**36**)

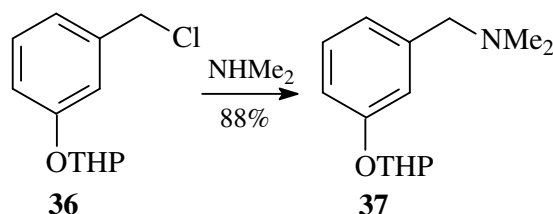
No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 191 referente ao íon após perda do átomo de cloro e o pico m/z 85 característico do grupo THP.

Ao analisar o espectro de RMN ¹H, observou-se um tripleto largo em 5,42 ppm referente ao hidrogênio do CH do grupo THP e 2 multipletos em 3,95-3,83 e 3,65-3,55 ppm referentes aos 2 hidrogênios do CH₂ carbinólico do mesmo grupo. Os outros 6 hidrogênios do grupo THP encontram-se em 2 multipletos em 2,04-1,81 e 1,73-1,57 ppm (P. 179).

No espectro de RMN ¹³C, observou-se os sinais referentes aos carbonos do CH e CH₂ carbinólicos em 96,3 e 61,9 ppm respectivamente. Os demais carbonos encontram-se em 30,3; 25,1 e 18,6 ppm

3.15.9 - Obtenção da *N,N*-dimetil-1-[3-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil]metanamina (**37**)

A reação de substituição no 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2*H*-pirano (**36**) foi feita com dimetilamina em diclorometano. O tempo total de reação foi de 4 horas e o produto puro foi obtido com 88% de rendimento (ESQUEMA 3.31).



ESQUEMA 3.31- Obtenção da N,N-dimetil-1-[3-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]metanamina (**37**)

No espectro de massas encontrou-se o pico base m/z 58, referente ao grupo $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ e o pico m/z 85 característico do grupo THP.

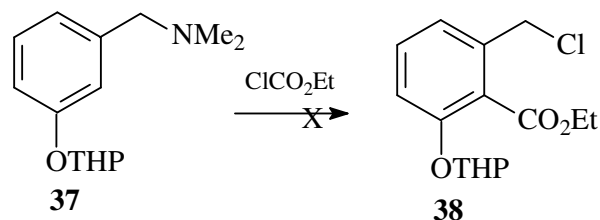
Ao analisar o espectro de RMN ^1H observou-se um dubleto referente aos 2 hidrogênios do CH_2 ligado ao grupo amino em 3,39 ppm e um singlete referente aos 6 hidrogênios das metilas equivalentes em 2,23 ppm (P. 180).

3.15.10 - Tentativa de obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de etila (**38**)

A reação de substituição na N,N-dimetil-1-[3-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)fenil]metanamina (**37**) foi feita em THF com n-BuLi e cloroformato de etila sob atmosfera de N_2 (ESQUEMA 3.32). Foram feitos alguns testes variando-se as quantidades de reagentes e o tempo de reação de cada etapa, porém o produto desejado não foi obtido. Formou uma mistura complexa de produtos que não foram identificados.

Aumentou-se as quantidades de n-BuLi e cloroformato de etila com o objetivo de garantir a formação do ânion no anel aromático e substituição do grupo éster respectivamente. Os tempos reacionais de cada etapa também foram variados observando-se os fatos de o ânion poder estar sendo destruído (após adição do n-BuLi) (teste 3) e de haver a formação de um intermediário que seria convertido ao produto final quando à temperatura ambiente (teste 2) ou quando

a temperatura subisse bruscamente à temperatura ambiente (teste 3) (TABELA 3.8).



ESQUEMA 3.32- Tentativa de obtenção do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de etila (**38**)

TABELA 3.8 - Condições reacionais testadas para a preparação do composto **38**

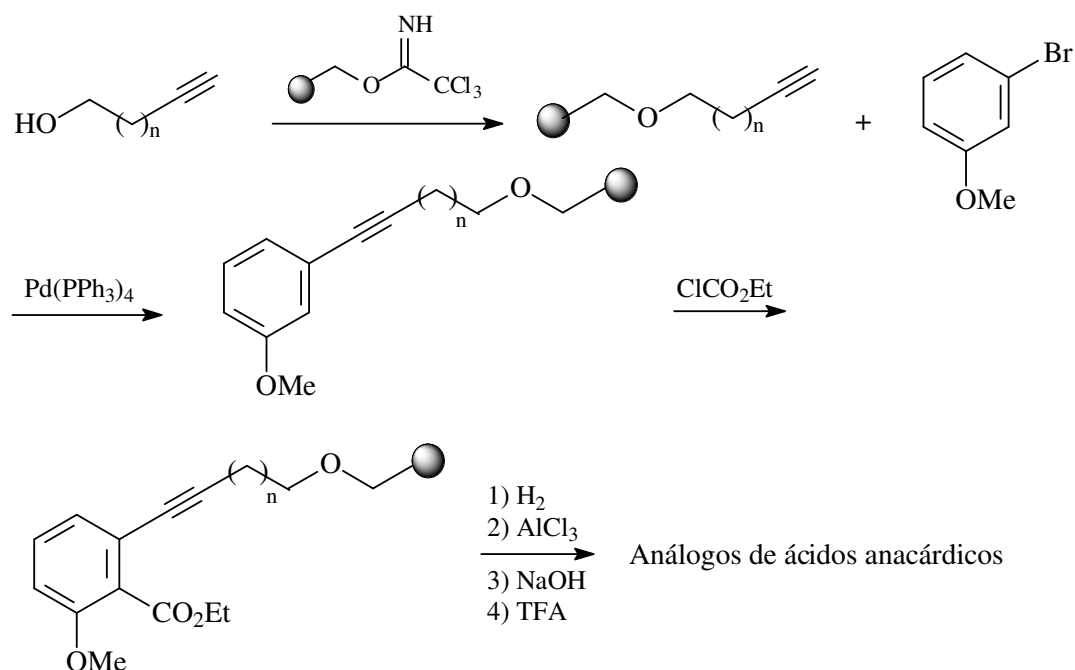
Teste	Eq. de n-BuLi	Eq. de C ₂ H ₅ CO ₂ Cl	Tempo à t.a. (min) ^a	Tempo à -78°C (min) ^b	Tempo final (Tvariando/t.a.) (h) ^c
1	2.0	3.0	60	60	3/0
2	2.5	5.7	60	40	3/14
3	3.0	5.7	15	60	0/14

^a Tempo de reação após adição de BuLi, à temperatura ambiente (t.a.).

^b Tempo de reação após adição de C₂H₅CO₂Cl, à -78 °C.

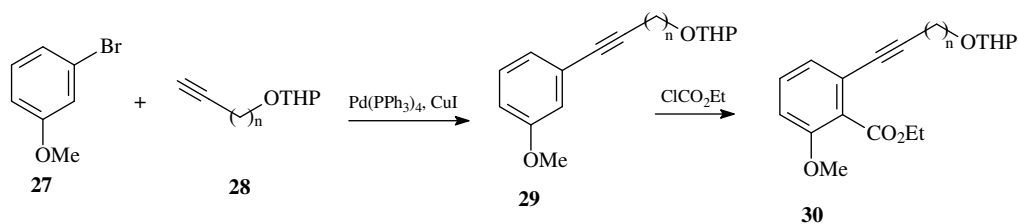
^c Tempo de reação com variação da temperatura de -78 °C até t.a./tempo de reação à t.a.

Sendo assim, adotou-se uma nova metodologia para a tentativa de preparação em fase sólida de análogos de ácidos anacárdicos baseada na reação de Sonogashira entre um brometo de arila e um alcino terminal imobilizado em uma resina (ESQUEMA 3.33) (HANBALI *et al.*, 2006).

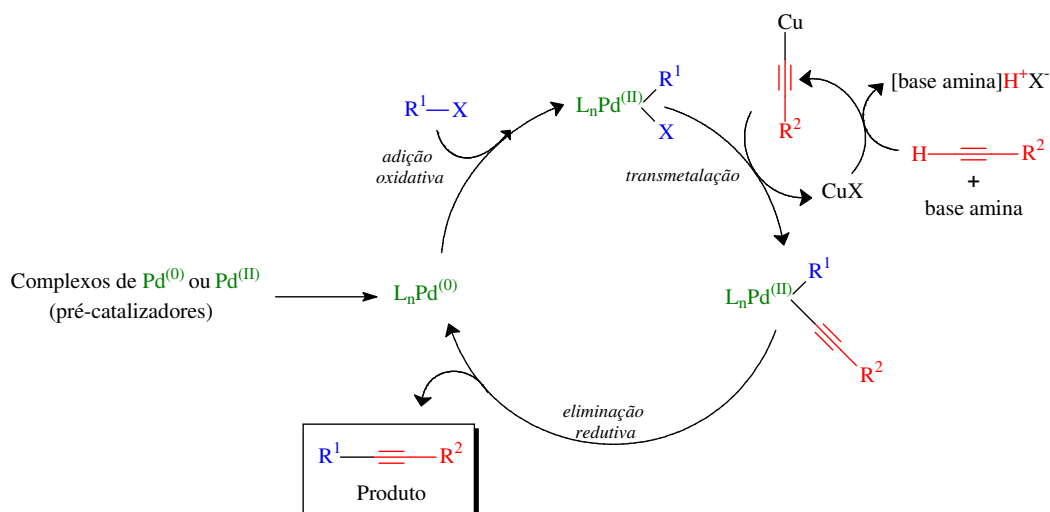


ESQUEMA 3.33 - Rota proposta para obtenção de ácidos anacárdicos em fase sólida a partir da reação de Sonogashira

Para isto, primeiro seriam estabelecidas as condições desta reação em solução utilizando-se o alcino protegido com THP. Assim, após esta etapa, que visa a inserção da cadeia lateral variando o número de carbonos (n), as etapas seguintes seriam idênticas às já descritas na metodologia anterior (ESQUEMAS 3.34 e 3.35).

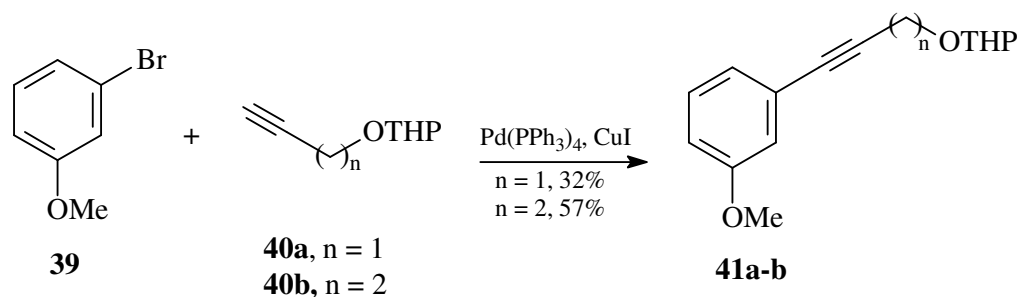


ESQUEMA 3.34- Rota proposta para preparação do composto **30**



ESQUEMA 3.35- Mecanismo para a reação de Sonogashira

3.15.11 - Obtenção do 2-[[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi]tetraidro-2*H*-pirano (**41a**) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (**41b**).

ESQUEMA 3.36 - Obtenção do 2-[[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi]tetraidro-2*H*-pirano (**41a**) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (**41b**).

Primeiramente, a reação de Sonogashira entre o *m*-bromoanisol (**39**) e o 2-propin-1-ol (**40a**) foi feita com Pd(Ph₃)₄ e piperidina sob atmosfera de argônio. Após 24 h sob agitação magnética a 95°C não se observou a formação

do produto desejado, apenas se recuperou o *m*-bromoanisol (linha 1, TABELA 3.9) (HANBALI *et al.*, 2006).

A próxima tentativa foi a reação de Sonogashira entre o *m*-bromoanisol e o alcino protegido correspondente com Pd(Ph₃)₄ e pirrolidina em THF e utilizando o CuI como catalisador sob atmosfera de argônio e agitação magnética à 80°C. O tempo total de reação foi de 12 h e os produtos puros foram obtidos com 32 e 57% de rendimento para a reação com 2-propin-1-ol (**40a**) e 3-butin-1-ol (**40b**) respectivamente (ESQUEMA 3.36) (linhas 2 e 3, TABELA 3.9) (BHATTACHARYA & SENGUPTA, 2004).

TABELA 3.9 - Condições reacionais utilizadas para obtenção de **41a-b**.

Alcino	Base/ Catalizador	Solvente	Condições	Produto	Rendimento (%)
40a	Piperidina/ ---	---	95°C, 24 h	---	---
40a	Pirrolidina/ CuI	DMF	80°C, 12 h	41a	32
40b	Pirrolidina/ CuI	DMF	80°C, 12 h	41b	57

Para **41a**, no espectro de massas encontrou-se o pico *m/z* 246 referente ao íon molecular e o pico *m/z* 145 referente ao íon após perda do grupo OTHP.

Ao analisar o espectro de RMN ¹H, observou-se um multipletto em 4,90 ppm referente ao hidrogênio do CH do grupo THP e 2 multipletos em 3,95-3,84 e 3,62-3,52 ppm referentes aos 2 hidrogênios do CH₂ carbinólico do mesmo grupo. Os outros 6 hidrogênios do grupo THP encontram-se em um multipletto em 1,85-1,53 ppm (P. 181).

No espectro de RMN ¹³C, observou-se os sinais referentes aos carbonos do CH do grupo THP e CH₂ da cadeia em 96,8 e 61,9 ppm respectivamente. Os carbonos da tripla ligação encontram-se em 84,6 e 84,9 ppm.

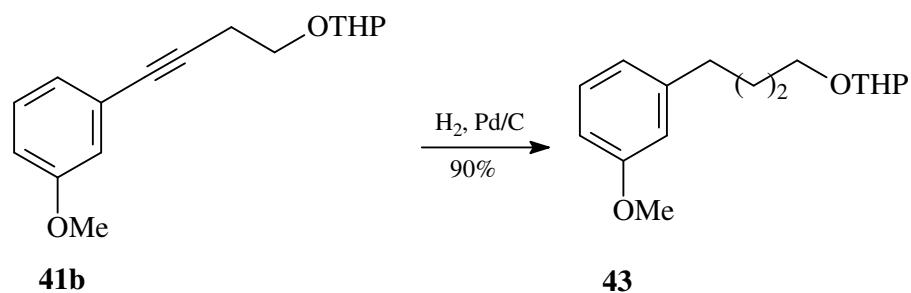
Para **41b**, no espectro de massas encontrou-se o pico m/z 260 referente ao íon molecular e o pico m/z 85 característico do grupo THP.

Ao analisar o espectro de RMN ^1H , observou-se um multipletto em 4,70 ppm referente ao hidrogênio do CH do grupo THP e 3 multipletos em 3,98-3,86; 3,71-3,63 e 3,59-3,48 ppm referentes aos 2 hidrogênios do CH_2 carbinólico do mesmo grupo e 2 hidrogênios do CH_2 carbinólico da cadeia. Os outros 6 hidrogênios do grupo THP encontram-se em um multipletto em 1,94-1,53 ppm. O tripeto referente aos 2H do CH_2 ligado diretamente à tripla ligação encontra-se em 2,72 ppm (P. 182).

No espectro de RMN ^{13}C , observou-se os sinais referentes aos carbonos do CH do grupo THP, CH_2 carbinólico da cadeia e CH_2 da cadeia ligado diretamente a tripla ligação em 98,7, 65,7 e 20,9 ppm respectivamente. Os carbonos da tripla ligação encontram-se em 84,7 e 81,3 ppm.

3.15.12 - Obtenção do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2H-pirano (**43**).

A reação de hidrogenação de **41b** foi feita com Pd-C 5% em hexano. O tempo total de reação foi de 28 horas e o produto puro foi obtido com 90% de rendimento (ESQUEMA 3.37).



ESQUEMA 3.37 - Obtenção do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2H-pirano (**43**).

No espectro de massas encontrou-se o pico m/z 262 referente ao íon molecular e o pico m/z 147 referente ao íon após perda do grupo OTHP.

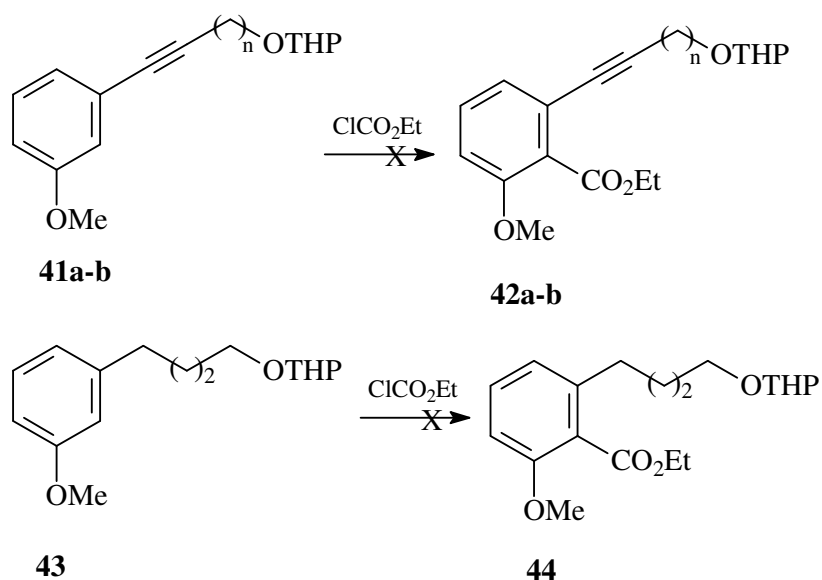
Ao analisar o espectro de RMN ^1H , observou-se os 4 hidrogênios da cadeia lateral, do CH_2 ligado diretamente ao anel e do adjacente ao mesmo, em um multipeto em 1,88-1,51 ppm, juntamente aos 6 H dos CH_2 do grupo THP. O triplete largo referente aos 2H do CH_2 ligado ao CH_2 carbinólico da cadeia encontra-se em 2,62 ppm (P. 183).

No espectro de RMN ^{13}C não se observa mais os sinais referentes aos carbonos da tripla ligação em 84,7 e 81,3 ppm. Os mesmos carbonos hidrogenados encontram-se em 35,6 e 27,9 ppm.

3.15.13 - Tentativa de obtenção dos compostos 42a-b e 44

A reação de substituição com cloroformato de etila foi realizada com os compostos **41a-b** e **43** a fim de avaliar a diferença entre as reações com os compostos de cadeia lateral contendo uma tripla ligação e de cadeia totalmente saturada, porém em nenhum dos casos se observou a formação do produto desejado (ESQUEMA 3.38). Obteve-se uma mistura complexa de produtos que não foram identificados.

Foram feitas em THF com n-BuLi e cloroformato de etila sob atmosfera de N_2 .

ESQUEMA 3.38 - Tentativa de obtenção dos compostos **42a-b** e **44**

Infelizmente não foi possível realizar a síntese de ácidos anacárdicos em fase sólida. Foram feitas diversas tentativas, porém não se obteve sucesso. Como o objetivo deste projeto é a síntese desses compostos para serem testados contra a enzima gGAPDH, decidiu-se cessar as tentativas da síntese em fase sólida.

3.16 - Bioensaios para avaliação da atividade de inibição da enzima gGAPDH de *T. cruzi*.

Todos os compostos sintetizados foram enviados ao teste de inibição da enzima gGAPDH de *T. cruzi*.

Os dados apresentados nas Figuras 1.13 e 1.15 da Introdução para os ácidos anacárdicos preparados por Severino *et al.* (2002) foram obtidos utilizando-se as seguintes condições reacionais:

Condições do Meio de Reação para Ensaio Enzimático com NAD⁺ como co-fator:

Tampão Trietanolamina 50 mM, pH 8,6;
Etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA) 1 mM;
 β -Mercaptoetanol 1mM;
Dimetilsulfóxido 1,4 mM;
Arseniato de Sódio 30 mM;
Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) 2,5 mM;
DL-Gliceraldeído-3-fosfato 0,3 mM;
Enzima 4-9 mg;
Temperatura 25 °C;
Tempo de análise: 30 segundos;
Técnica: espectroscopia de absorção molecular no ultravioleta (340 nm).

Algumas condições reacionais foram mudadas a fim de aperfeiçoar o ensaio, como as concentrações de NAD⁺ e DL-Giceraldeído-3-fosfato que foram reduzidas consideravelmente. Atualmente os testes são realizados utilizando-se as seguintes condições reacionais:

Condições do Meio de Reação para Ensaio Enzimático com NAD⁺ como cofator (atual)

Tampão Trietanolamina 100 mM, pH 7,5;
Etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA) 1 mM;
 β -Mercaptoetanol 1mM;
Dimetilsulfóxido 1,4 mM;
Arseniato de Sódio 30 mM;
Nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) 400 μ M;
DL-Gliceraldeído-3-fosfato 600 μ M;
Enzima 13 nM;
Temperatura 25 °C;
Tempo de análise: 30 segundos;
Técnica: espectroscopia de absorção molecular no ultravioleta (340 nm).

Outra mudança, talvez a mais significativa, que ocorreu na realização desses testes é que agora, no caso de se analisar um composto que absorve no mesmo comprimento de onda do NADH (340 nm), utiliza-se como cofator o Tio-NAD⁺, já que a absorção no ultravioleta ocorre em 400 nm para o Tio-NADH. Anteriormente não se tinha esta opção, sendo que qualquer composto era analisado no comprimento de onda de 340 nm.

As condições reacionais para o teste com Tio-NAD⁺ são:

Condições do Meio de Reação para Ensaio Enzimático com Tio-NAD⁺ como co-fator:

Tampão Trietanolamina 100 mM, pH 7,5;

Etilenodiaminotetracetato dissódico (EDTA) 1 mM;

β-Mercaptoetanol 1mM;

Dimetilsulfóxido 1,4 mM;

Arseniato de Sódio 30 mM;

Tionicotinamida adenina dinucleotídeo (Tio-NAD⁺) 250 μM;

DL-Gliceraldeído-3-fosfato 800 μM;

Enzima 41 nM;

Temperatura 25 °C;

Tempo de análise: 30 segundos;

Técnica: espectroscopia de absorção molecular no ultravioleta ($\lambda = 400$ nm).

Foram enviados ao teste de inibição da enzima gGAPDH os 23 compostos sintetizados (FIGURA 3.3). Analisando-se os resultados obtidos (TABELA 3.10), observa-se que o composto **24e** apresentou uma inibição bastante interessante, já que a porcentagem de inibição foi de 91% a 200 μM, considerada igual à obtida para o composto padrão **1**, e IC₅₀ de 55 μM.

Para se confirmar o IC₅₀ obtido anteriormente para o aldeído **4**, obtido a partir da ozonólise do ácido anacárdico natural, o que foi sintetizado

neste trabalho foi submetido ao teste. Observou-se que este aldeído não apresentou atividade inibitória. Sendo assim, provavelmente o composto enviado anteriormente, que havia apresentado IC_{50} de $4 \mu M$, teve sua atividade de inibição alterada por não estar puro ou mesmo não era o composto esperado.

A partir destes resultados o que se observou foi que, ao contrário do proposto anteriormente, para melhores atividades inibitórias não são necessárias cadeias alquílicas menores e com um grupo polar na extremidade.

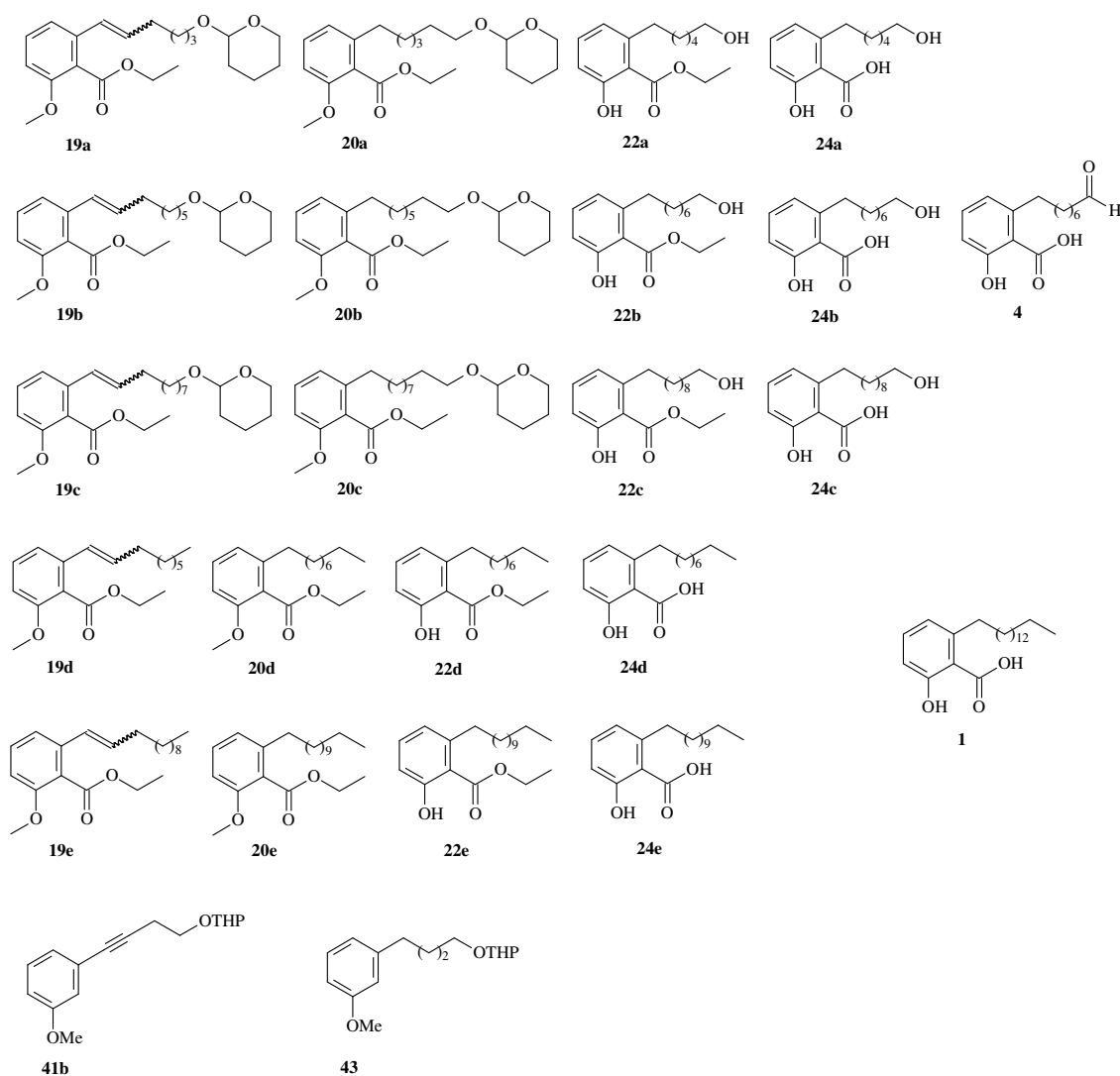


FIGURA 3.3 - Compostos enviados ao teste de inibição da enzima gGAPDH

TABELA 3.10 - Resultados da avaliação biológica dos compostos sintetizados frente à enzima gGAPDH de *T. cruzi*.

Composto	Inibição (%) 200 μM
1	95
19a-e	<10
20a-e	<10
22a	10
22b	10
22c,d	<10
22e	13
24a	14
24b	16
24c	19
24d	<10
24e	91
4	<10
41b	<10
43	<10
Composto	IC₅₀ (μM)
1	28 \pm 4
24e	55 \pm 6

3.17 - Modelagem molecular dos compostos que apresentaram atividade inibitória contra a enzima gGAPDH de *T. cruzi*

A partir dos resultados de inibição enzimática foi realizado um estudo de modelagem molecular para os compostos que apresentaram boa atividade inibitória. Foram gerados pelo programa FlexX alguns modelos onde se analisa as possíveis interações entre a molécula e o sítio ativo da enzima, com o objetivo de melhor entender os resultados observados experimentalmente. O que se observou após os testes de inibição enzimática é que o composto que apresentou melhor resultado foi o composto **24e**, com maior tamanho de cadeia lateral alquílica ($n = 12$) dentre os compostos testados, quando esta não possui um grupo polar na sua extremidade.

Quanto aos mecanismos de inibição, podem-se agrupar os inibidores em duas grandes categorias, irreversíveis e reversíveis, segundo a estabilidade de sua ligação com a molécula da enzima. Os inibidores irreversíveis reagem quimicamente com as enzimas, levando a uma inativação das mesmas praticamente definitiva. Os inibidores reversíveis são classicamente divididos em dois grupos: os competitivos e os não competitivos. O critério usado para esta divisão é o estabelecimento (ou não) de competição entre o inibidor e o substrato pelo sítio ativo da enzima. A identificação do tipo de inibição pode ser sugerida pela comparação entre a estrutura do inibidor e a do substrato, mas é revelada inequivocamente pela cinética da reação catalisada em presença do inibidor.

Para o estudo de modelagem molecular, neste trabalho, assumiu-se inibição competitiva da enzima gGAPDH pelos ácidos anacárdicos.

Inicialmente, foi feito um estudo de *docking* para o composto **1**, ácido anacárdico natural com cadeia lateral de 15 carbonos, no sítio ativo da enzima, e dentre diversos modelos gerados, foram selecionados quatro que melhor explicariam as possíveis interações entre o composto e a enzima (FIGURA

3.4). Nesta figura observa-se 4 modelos de acomodação no sítio ativo para o ácido anacárdico **1**, sendo que há sobreposição do anel aromático para todas elas, ou seja, para os 4 modelos ocorrem interações do tipo “ligação hidrogênio” entre os grupos ácido e metoxi do anel aromático com os resíduos de aminoácidos do sítio catalítico, asparagina (Asn-335) e glutamato (Glu-336) respectivamente. Já as cadeias laterais se dispõem de formas distintas entre si. Observa-se que um dos modelos, o que melhor evidencia a acomodação da cadeia lateral alquílica em uma região hidrofóbica é o que situa a cadeia mais externamente em relação aos outros modelos.

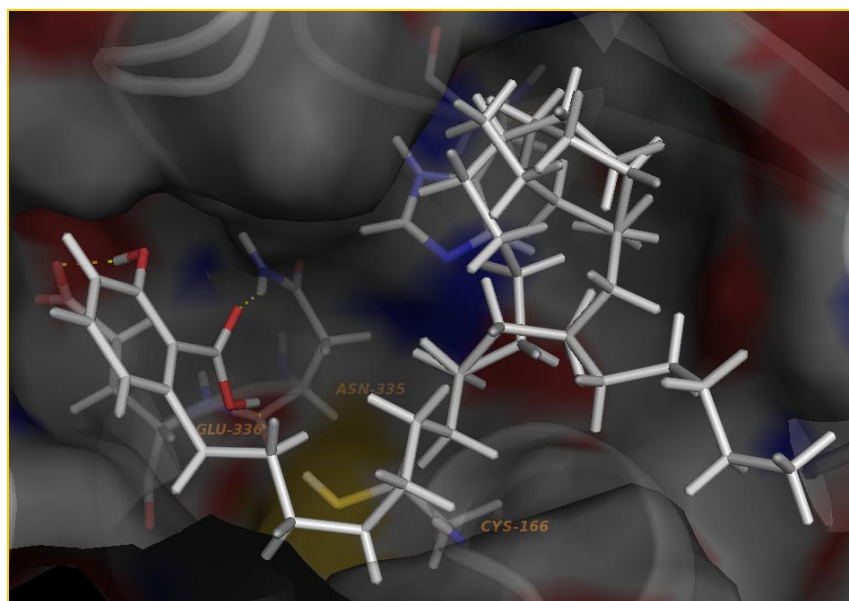


FIGURA 3.4 - Modelos de interações gerados para o ácido anacárdico natural **1** no sítio ativo da enzima gGAPDH.

Sendo assim, a próxima figura (FIGURA 3.5) mostra somente este modelo, que foi o selecionado na tentativa de melhor entender como a molécula do ácido anacárdico **1** se alojaria no sítio ativo da enzima.

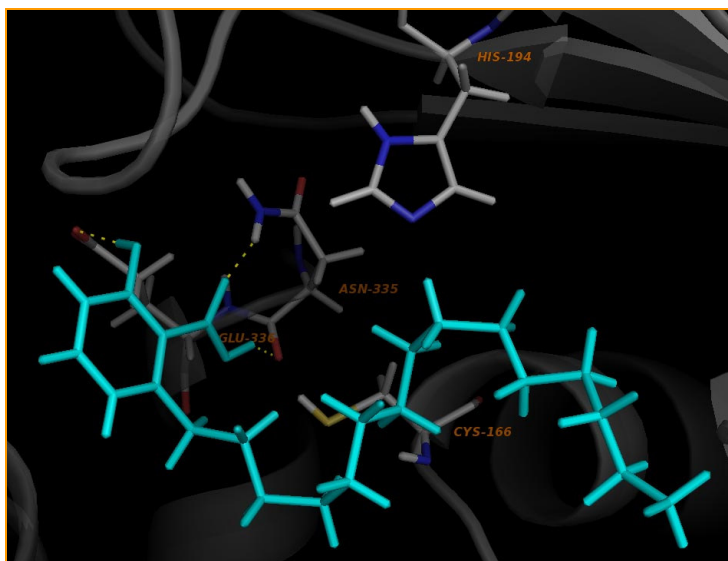


FIGURA 3.5 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto **1** e o sítio ativo da enzima gGAPDH.

O mesmo procedimento foi realizado com o composto **24e** e, dentre os modelos gerados para este composto, o modelo selecionado foi o que está representado na FIGURA 3.6. Observou-se, como para o composto anterior, que a cadeia lateral alquílica também se acomoda em uma região hidrofóbica, porém distinta, e que os grupos ácido e metóxi apresentam fortes interações do tipo “ligação hidrogênio” com resíduos de aminoácidos do sítio catalítico, mas neste caso ocorrem com resíduos de arginina (Arg-249) e treonina (Thr-197) respectivamente, ou seja, este composto, segundo o modelo gerado por docking, acomoda-se no sítio ativo de maneira distinta do composto **1**.

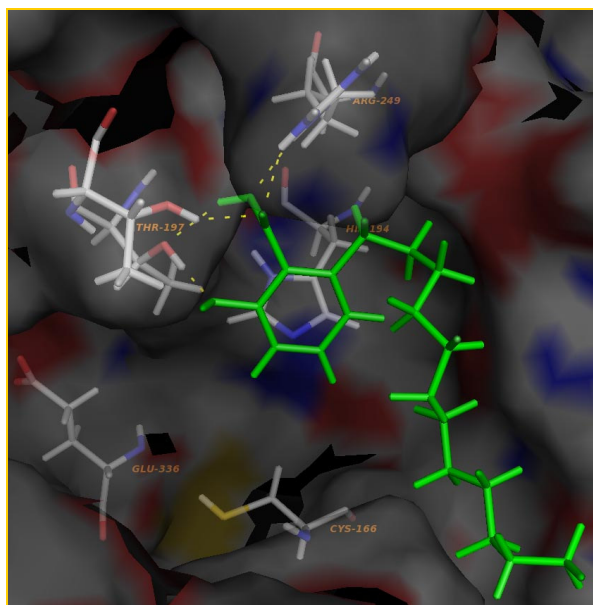


FIGURA 3.6 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto **24e** e o sítio ativo da enzima gGAPDH.

A Figura 3.7 representa o modelo gerado para o composto **1** (rosa), juntamente com o gerado para o composto **24e** (azul). Assim, é possível visualizar melhor como cada composto se dispõe no sítio ativo da enzima.

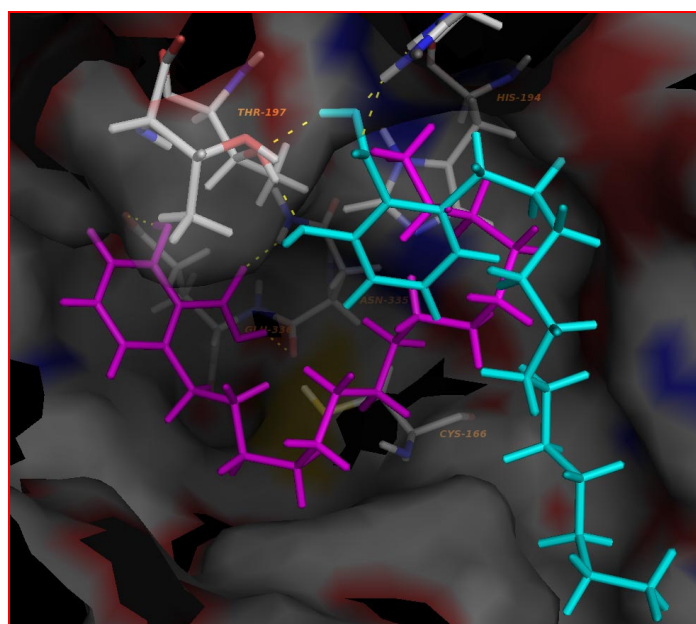


FIGURA 3.7 - Sobreposição dos modelos gerados para os compostos **1** (rosa) e **24e** (azul) no sítio ativo da enzima gGAPDH.

A enzima gGAPDH possui um sítio ativo bastante grande, o que permite às moléculas se acomodarem de diferentes maneiras, porém, não só as interações eletrostáticas irão guiar a melhor conformação para a molécula, mas também, juntamente a estas interações, está a melhor forma na qual a molécula pode se alojar no sítio ativo.

É o que se observa nesta figura, cada molécula se acomoda ao sítio buscando a conformação mais adequada em relação às interações mais favoráveis e melhor acomodação física, sempre levando em consideração os aspectos mais positivos. Isto talvez evidencie a importância do tamanho da cadeia alquílica na maneira como estes compostos interagem com a enzima, e conseqüentemente, estas diferentes conformações entre uma molécula e outra podem estar relacionadas às inibições enzimáticas observadas. No caso do composto **1**, que apresenta uma cadeia alquílica maior e melhor inibição frente à enzima gGAPDH, talvez este comprimento da cadeia alquílica permita à molécula uma conformação de forma a melhor explorar a região hidrofóbica disponível, mantendo as interações eletrostáticas entre os grupos do anel e resíduos de aminoácidos presentes na região adequada.

3.18 - Bioensaios para avaliação da atividade de inibição da enzima PNP de *S. mansoni*.

A esquistomose é um grande problema de saúde pública no mundo desenvolvido. É endêmica em 76 países e está na escala das doenças parasitárias depois da malária em termos de impactos econômicos e sociais e de importância para a saúde pública. A enzima Purina Nucleosídeo Fosforilase (PNP) catalisa a clivagem da ligação glicosídica de ribonucleosídeos e deoxirribonucleosídeos de guanina, hipoxantina e um número de nucleotídeos relatados serem congêneres, na presença de fosfato inorgânico como um

segundo substrato para gerar base purina e ribose (desoxirribose)-1-fosfato, sendo que esta participa do caminho de recuperação de purina em *S. mansoni*.

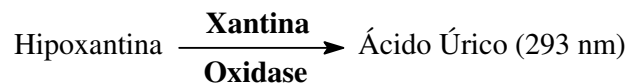
É conhecido que os parasitas, diferentemente dos hospedeiros mamíferos, não tem a capacidade de sintetizar purino nucleotídeos *de novo* e dependem exclusivamente do caminho de recuperação, sugerindo que um componente nesta enzima possa representar um potencial alvo para novos quimioterápicos. Deste modo, a enzima PNP foi isolada (PEREIRA *et al.*, 2005) tornando possível a busca por ligantes.

Em colaboração com o Prof. Dr. Adriano D. Andricopulo do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, alguns compostos foram ensaiados e suas atividades são mostradas na TABELA 3.11.

Os ensaios cinéticos são baseados na reação catalisada pela PNP:



A medida da atividade da PNP requer o uso de um ensaio combinado, onde numa reação subsequente, a hipoxantina é convertida pela ação da enzima xantina oxidase (X.O.) em ácido úrico, que absorve a radiação ultravioleta em 293 nm. Portanto, pela medida da taxa de formação de ácido úrico, é possível medir a atividade da PNP.



Analisando-se os resultados obtidos para esta enzima, observa-se que os compostos mais ativos foram **24e** e **24d** que apresentaram resultados de inibição bastante interessantes, IC₅₀ de 30 e 172 μM respectivamente, quando comparado com o ácido anacárdico natural **1** (TABELA 3.11).

TABELA 3.11 - Resultados da avaliação biológica dos compostos sintetizados frente à enzima PNP de *S. mansoni*.

Composto	Inibição (%) 200 μM
1	98
19e	35
20e	12
22a	23
22b	23
22e	10
24a	<10
24b	<10
24c	<10
24d	60
24e	98
4	12
41b	40
43	19
Composto	IC₅₀ (μM)
1	10 \pm 1,6
24d	172 \pm 27
24e	30 \pm 6

3.19 - Modelagem molecular dos compostos que apresentaram atividade inibitória contra a enzima PNP de *S. mansoni*.

Assim como para a enzima gGAPDH de *T. cruzi*, para a enzima PNP de *S. mansoni*, a partir dos resultados de inibição enzimática, foi realizado um estudo de modelagem molecular para os compostos que apresentaram boa atividade inibitória. Foram gerados alguns modelos onde se analisa as possíveis interações entre a molécula e o sítio ativo da enzima, com o objetivo de melhor entender os resultados observados experimentalmente.

Observou-se que os compostos que apresentaram melhores resultados foram os compostos **24d** e **24e**, com maior tamanho da cadeia lateral alquílica, quando esta não possui um grupo polar na sua extremidade.

Inicialmente então, foi feita uma docagem do ácido anacárdico **1** no sítio ativo da enzima, onde foi possível observar que a cadeia lateral alquílica se acomoda em uma região hidrofóbica e o grupo ácido do anel aromático apresenta interação do tipo ‘ligação hidrogênio’ com o resíduo de aminoácido metionina (Met-221), enquanto que o grupo metoxi apresenta o mesmo tipo de interação com os resíduos serina (Ser-35) e tirosina (Tyr-90) (FIGURA 3.8).

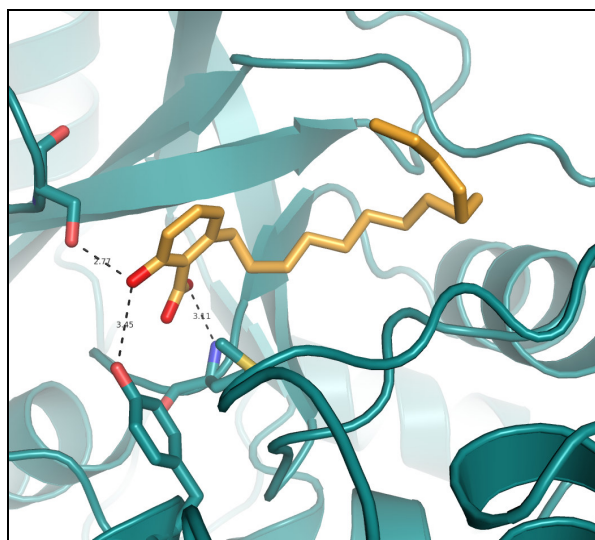


FIGURA 3.8 - Modelo de interação que melhor explica as possíveis interações entre o composto **1** e o sítio ativo da enzima PNP.

Um fato muito interessante é o que ocorre quando são gerados modelos para os compostos **24d** e **24e**, onde se observa uma sobreposição de

ambas as moléculas com o composto **1**, ou seja, para estas 3 moléculas o modelo de interação proposto é idêntico (FIGURA 3.9).

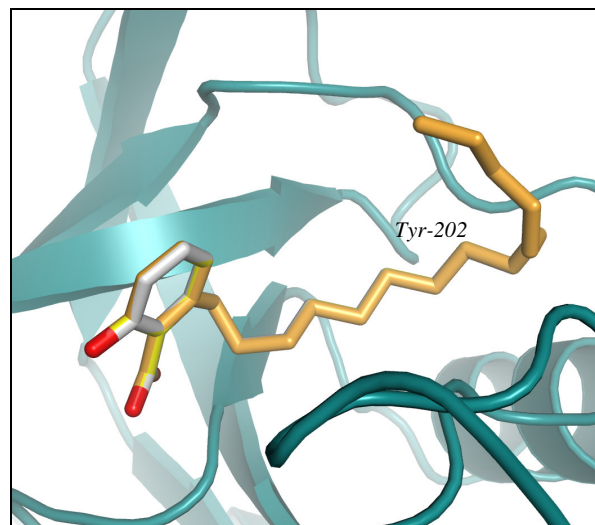


FIGURA 3.9 - Sobreposição dos modelos gerados para os compostos **1** (laranja), **24d** (cinza) e **24e** (amarelo) no sítio ativo da enzima PNP.

Analisando-se o composto **1** na superfície do sítio ativo, na presença dos resíduos catalíticos tirosina (Tyr-202) e asparagina (Asn-245), observa-se que a cadeia alquílica se dobra envolvendo o resíduo Tyr-202 e acomodando a cadeia em uma região hidrofóbica (FIGURA 3.10). Esta conformação é bastante interessante, pois pode explicar a importância do tamanho da cadeia alquílica na atividade destes compostos contra esta enzima, já que se observa que a mesma se situa de forma relevante quando observamos o modelo de interação proposto.

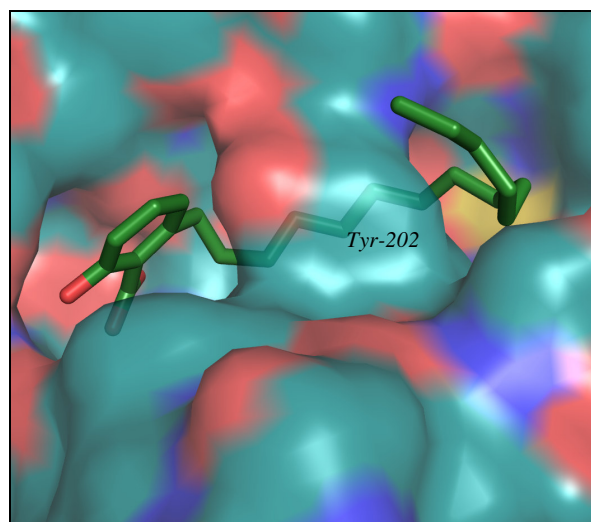


FIGURA 3.10 - Representação do composto **1** na superfície do sítio ativo da enzima PNP.

Sendo a PNP uma enzima que apresenta um sítio catalítico pequeno, os compostos que apresentaram melhores resultados se dispuseram todos de forma idêntica, porém, quando a cadeia lateral é maior, esta disposição da molécula pode ser mais assegurada, permitindo ao composto que melhor acomode a cadeia numa região hidrofóbica e consequentemente conferindo maior rigidez ao sistema. Talvez, quanto menor a cadeia lateral destes compostos, maior a dificuldade dos mesmos em manter esta posição ao redor do resíduo Tyr-202 e consequentemente menor é sua eficiência como inibidor desta enzima (FIGURA 3.11).

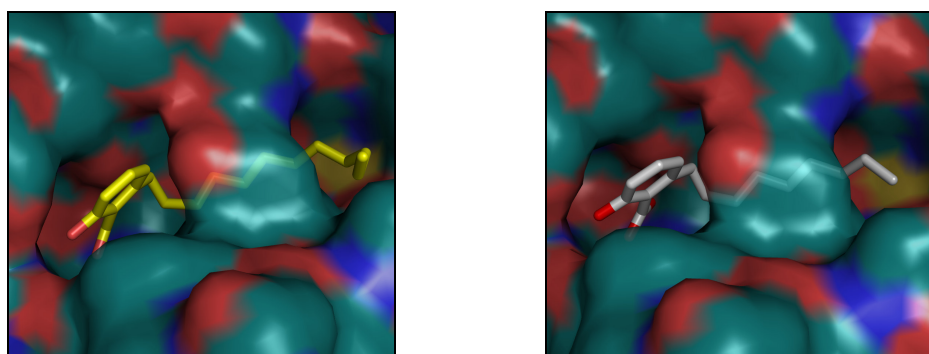


FIGURA 3.11- Representação dos compostos **24e** (à esquerda) e **24d** (à direita) na superfície do sítio ativo da enzima PNP.

A próxima figura (FIGURA 3.12) foi gerada a partir de uma ferramenta *on-line* que classifica as interações entre o ligante e o receptor. Esferas azuis representam interações favoráveis enquanto que esferas vermelhas representam interações desfavoráveis, e a magnitude das forças dessas interações estão relacionadas ao tamanho das esferas, quanto maior a esfera, maior é a interação ligante-receptor.

Observa-se nesta figura que o modelo proposto é bastante fortalecido quanto das interações ligante-receptor, que são bastante favoráveis quando o composto se encontra nesta conformação, principalmente as interações entre os átomos da cadeia e do resíduo Tyr-202.

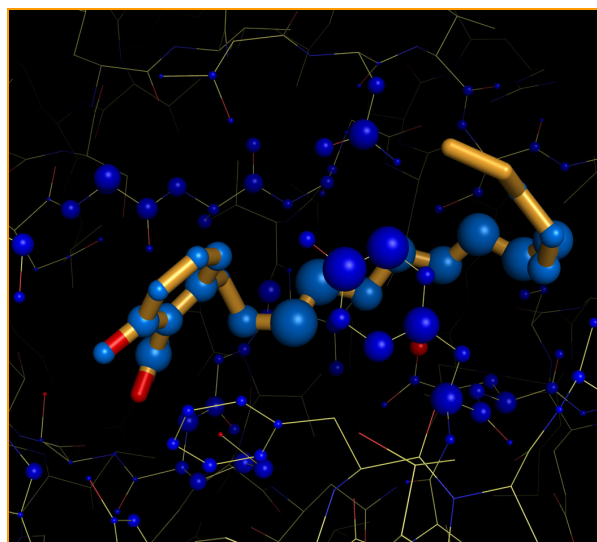


FIGURA 3.12 - Representação da magnitude das interações ligante-receptor para o composto **1** no sítio ativo da enzima PNP.

4

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

4 - Conclusões e Perspectivas

Neste trabalho foi sintetizada uma série de ácidos anacárdicos e análogos, totalizando 23 compostos, variando-se o tamanho da cadeia lateral alquílica, contendo ou não um grupo polar na sua extremidade. Entre estes também estão análogos com substituintes nas funções carboxila e hidroxila. A rota sintética tem como material de partida o *m*-anisaldeído, que, após 5 etapas e bons rendimentos, leva a um intermediário comum, um sal de fosfônio (6). A inserção da cadeia lateral se dá através da reação de Wittig com diversos aldeídos.

A obtenção destes compostos foi realizada através da síntese clássica em solução. Porém, visando-se inovar na síntese de ácidos anacárdicos, algumas tentativas foram feitas com o objetivo de se obter os mesmos através de síntese em fase sólida. Para isto, inicialmente, adotou-se a mesma metodologia utilizada para a síntese em solução. Após tentativas frustradas, testou-se, como metodologia alternativa, a reação de Sonogashira em fase sólida.

Infelizmente não se obteve sucesso em nenhuma das metodologias adotadas. Como o objetivo deste projeto é a síntese de ácidos anacárdicos e análogos para serem testados contra a enzima gGAPDH de *T. cruzi*, decidiu-se cessar as tentativas da síntese em fase sólida e finalizar o projeto com a obtenção dos ácidos anacárdicos em solução.

Estes compostos foram avaliados quanto à atividade inibitória frente às enzimas gGAPDH de *T. cruzi* e PNP de *S. mansoni*. E o que se observou após análise dos resultados experimentais foi que os bons resultados de inibição enzimática, para ambas as enzimas, foram obtidos para compostos com maiores tamanhos de cadeia lateral alquílica, sem um grupo polar na sua extremidade, ao contrário do que se havia proposto anteriormente para a enzima gGAPDH. A proposta anterior baseou-se no resultado de inibição que se

acreditava ter obtido para o aldeído **4**, mas o presente trabalho, através da síntese deste composto, pôde comprovar sua ineficácia diante de ambas as enzimas.

Foram realizados estudos de modelagem molecular buscando entender de que forma estas moléculas interagem com o sítio ativo das enzimas estudadas e como estas interações podem explicar os resultados obtidos experimentalmente, contribuindo assim para o melhor entendimento das interações dos ligantes com a enzima e fornecendo informações para a preparação de outros derivados com uma atividade inibitória mais eficiente.

São conhecidos diversos inibidores da enzima PNP, e os ácidos anacárdicos e análogos representam uma nova classe de inibidores desta enzima. Para a enzima gGAPDH, estes ácidos são os compostos mais ativos que se conhece contra esta enzima.

Para continuação deste trabalho serão necessários estudos cinéticos a fim de se obter o padrão de reconhecimento molecular da enzima gGAPDH em relação aos ácidos anacárdicos. Este estudo, juntamente com os resultados obtidos experimentalmente, deverá guiar a síntese de novos compostos.

5

EXPERIMENTAL

5 - Experimental

5.1 - Procedimento Experimental

5.1.1 - Preparação do (3-metoxifenil)metanol (9)

Em um balão de fundo redondo seco contendo o *m*-anisaldeído (2,03 g; 0,015 mol), adicionou-se metanol tratado (10 mL) e NaBH₄ (0,14 g; 3,75 mmol) lentamente sob agitação magnética e em banho de gelo. Manteve-se a agitação durante 2 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 25 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (6:4) como eluente. Obteve-se o produto desejado com rendimento de 99% (1,89 g; 0,014 mol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 6,90-6,77 (m, 3H); 4,58 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 2,65 (sl, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 159,7; 142,5; 129,4; 119,0; 113,0; 112,2; 64,9; 55,0.

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 138 (100) (M⁺), 121 (13), 109 (75), 105 (33), 79 (28), 77 (81), 51 (33).

IV (ν_{max}, filme): 784, 858, 1035, 1596, 3429 cm⁻¹.

5.1.2 - Preparação do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (10)

Em um balão de fundo redondo seco contendo o (3-metoxifenil)metanol (**9**) (1,50 g; 0,011 mol), sob agitação magnética e atmosfera de N₂, adicionou-se benzeno (9 mL), piridina (0,44 mL; 5,5 mmol) e finalmente o SOCl₂ (5,62 mL; 0,077 mol) em banho de gelo. Manteve-se sob agitação e atmosfera de N₂ durante 2 horas.

Adicionou-se água (7 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) a mistura reacional em banho de gelo. Aguardou-se alguns minutos até que cessasse a efervescência e em seguida extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 25 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se o produto desejado com rendimento de 96% (1,16 g; 7,43 mmol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (t; J = 8,0 Hz, 1H); 6,99-6,92 (m, 2H); 6,85 (ddd, 1H, J = 1,0; 2,5 e 8,0 Hz); 4,56 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 159,8; 138,9; 129,7; 120,7; 114,06; 113,99; 55,2; 46,2.

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 158 (8) (M⁺²), 156 (29) (M⁺), 121 (100), 106 (2), 92 (2), 91 (30), 77 (26), 51 (20).

IV (ν_{max}, filme): 711, 1274, 1490, 1602, 2837, 2960 cm⁻¹.

5.1.3 - Preparação da 1-(3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (11)

Em um balão de fundo redondo seco contendo o 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (**10**) (2,50 g, 0,016 mol), adicionou-se diclorometano (12,5 mL) e dimetilamina (12,5 mL, 0,24 mol), sob agitação magnética. Manteve-se a agitação durante 24 horas.

Adicionou-se água (10 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Purificou-se o produto através de destilação a vácuo e obteve-se um rendimento de 94% (2,50 g; 0,032 mol).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,90-6,87 (m, 2H); 6,80 (ddd, 1H, $J = 1,0; 2,5$ e $8,0$ Hz); 3,80 (s, 3H); 3,39 (s, 2H); 2,24 (s, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,6; 140,5; 129,1; 121,4; 114,3; 112,7; 64,4; 55,1; 45,4.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 165 (8) (M^+), 136 (3), 122 (25), 107 (4), 92 (3), 91 (9), 65 (6), 77 (8), 58 (100).

IV (ν_{max} , filme): 783, 1043, 1269, 1488, 1602, 2775, 2943 cm^{-1} .

5.4 Preparação do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (**12**)

Em um balão de fundo redondo seco contendo uma solução de 1-(3-metoxifenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (**11**) (1,00 g; 6,5 mmol) em THF seco (20 mL), sob agitação magnética e atmosfera de N_2 , adicionou-se uma solução de *n*-butilítio em hexano (0,91 M; 9,30 mL; 8,5 mmol) à 0°C . Depois de 1 hora de agitação à temperatura ambiente, adicionou-se cloroformato de etila (4,25 mL; 34,5 mmol) à -78°C e manteve-se a mistura nestas condições por mais 1 hora.

Após, à temperatura ambiente, manteve-se a agitação e atmosfera de N₂ durante 24 horas.

Adicionou-se água (7 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com diclorometano (3 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O produto foi destilado a vácuo e em seguida submetido à coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila: diclorometano (8:1:1) como eluente. Obteve-se um rendimento de 42% (0,58 g; 2,5 mmol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,92 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,61 (s, 2H); 4,44 (q, 2H, J = 8,0 Hz); 3,85 (s, 3H); 1,40 (t, 3H, J = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 156,8; 136,0; 130,9; 123,5; 121,8; 111,7; 61,5; 56,1; 43,3; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 228 (25) (M⁺), 193 (12), 185 (30), 184 (60), 183, (81), 182 (100), 147 (16), 118 (8), 105 (32), 77 (35), 51 (34).

IV (ν_{max}, filme): 732, 1272, 1473, 1735, 1820, 2979 cm⁻¹.

5.1.4 - Preparação do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (13)

Em um balão de fundo redondo seco contendo uma solução de 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (**12**) (1,43 g; 6,3 mmol) em acetonitrila seca (10,0 mL), sob agitação magnética e atmosfera de N₂, adicionou-se trifenilfosfina (2,14 g, 6,3 mmol) e manteve-se em refluxo a 95 °C durante 72 horas.

O solvente foi removido e o resíduo foi lavado com éter etílico seco (10 x 5 mL). Finalmente o produto foi colocado sob vácuo para total evaporação do solvente e o rendimento obtido foi de 82% (2,52 g; 5,14 mmol).

P.F.: 209-213 °C. Literatura: 203-207 °C (YAMAGIWA *et al.*, 1987).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,83-7,71 (m, 3H); 7,65-7,55 (m, 12H); 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,00 (dd, 1H, J = 2,0 e 8,0 Hz); 6,91 (dd, 1H, J = 2,0 e 8,0 Hz); 5,41 (d, 2H, J = 14,0 Hz); 4,06 (q, 2H, J = 8,0 Hz); 3,77 (s, 3H); 1,20 (t, 3H, J = 8,0 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166,6; 158,3; 134,9; 134,8; 134,2; 134,0; 132,0; 131,8; 130,0; 129,8; 128,2; 128,1; 123,7; 123,6; 123,4; 118,4; 116,7; 112,3; 112,2; 61,2; 56,3; 29,3; 28,4; 13,8.

IV (ν_{max}, KBr): 1712, 1439, 1284, 798, 542 cm⁻¹.

5.1.5 - Procedimento geral para preparação dos aldeídos 14-18

5.1.5.1 - Monoproteção dos dióis

Em um balão seco contendo o respectivo diol (0,019 mol), diclorometano (20 mL) e Amberlyst (0,2 g), sob agitação magnética e banho de gelo, adicionou-se DHP (2,1 mL, 0,022 mol) gota a gota. Após, manteve-se a mistura à temperatura ambiente e ao final da reação a mesma foi filtrada em um funil analítico e o solvente evaporado a pressão reduzida.

O produto foi em seguida submetido à coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila como eluente (TABELA 5.1).

TABELA 5.1 - Álcoois obtidos após proteção com DHP e rendimentos com que foram obtidos.

Álcoois protegidos	Rend. (%)
5-(tetraidro-2-piranióxi)-pentanol ^a	78
7-(tetraidro-2-piranióxi)-heptanol ^b	85
9-(tetraidro-2-piranióxi)-nonanol ^b	84

a. eluente utilizado na purificação: hexano:acetato de etila (6:4)

b. eluente utilizado na purificação: hexano:acetato de etila (7:3)

5-(tetraidro-2-piranióxi)-pentanol:

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 116 (1); 101(22); 85 (100); 69 (86); 56 (69).

7-(tetraidro-2-piranióxi)-heptanol:

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 215 (1) (M^+), 101 (20), 85 (100), 67 (42), 55 (78)

9-(tetraidro-2-piranióxi)-nonanol:

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 125 (1); 115 (1); 101 (19); 85 (100); 69 (44); 55 (97).

5.1.5.2 - Obtenção dos aldeídos 14-18

Em um balão seco contendo PCC (1,73 g; 6,5 mmol) e CH_2Cl_2 (10,0 mL), adicionou-se o respectivo álcool (5,4 mmol) gota a gota. Manteve-se a solução sob agitação magnética por 3 horas e após o término da reação, esta foi filtrada com éter (20,0 mL) em funil de placa sinterizada contendo sílica, celite e carvão ativado. Após, a solução foi concentrada e filtrada novamente em

uma pipeta contendo sílica. Os rendimentos obtidos encontram-se na TABELA 5.2.

TABELA 5.2 - Aldeídos utilizados nas reações de Wittig e rendimentos com que foram obtidos.

	Aldeídos	Rend. (%)
14	5-(tetraidro-2-piranióxi)-pentanal	77
15	7-(tetraidro-2-piranióxi)-heptanal	70
16	9-(tetraidro-2-piranióxi)-nonanal	76
17	Octanal	76
18	Undecanal	70

5-(tetraidro-2-piranióxi)-pentanal (**14**):

IV (v_{\max} , filme): 2940, 2863, 1725, 1028, 1031, 728 cm^{-1} .

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 101 (15), 85 (100), 67 (32), 57 (54).

7-(tetraidro-2-piranióxi)-heptanal (**15**):

IV (v_{\max} , filme): 2939, 2863, 1728, 1028, 737 cm^{-1} .

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 113 (9), 95 (12), 85 (100), 69 (29), 56 (51)

9-(tetraidro-2-piranióxi)-nonanal (**16**):

IV (v_{\max} , filme): 2939, 2863, 1728, 1028, 737 cm^{-1} .

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 113 (14), 95 (15), 85 (100), 69 (30), 56 (53).

Octanal (**17**):

IV (v_{\max} , filme): 1456, 1612, 1712, 1737, 2856, 2946, 2956 cm^{-1} .

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 142 (1); 126 (8); 109 (6); 95 (14); 82 (28); 68 (29); 57 (100).

Undecanal (**18**):

IV (v_{\max} , filme): 1456, 1611, 1712, 1735, 2856, 2942, 2956 cm^{-1} .

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 110 (3); 100 (5); 84 (20); 69 (17); 56 (53); 41 (100).

5.1.6 - Preparação dos compostos 19a-e

Em um balão seco contendo o sal de fosfônio **13** (500 mg; 1,02 mmol) em THF seco (3,06 mL) e atmosfera de N_2 adicionou-se uma solução de LHMDS em hexano (1M; 1,53 mL; 1,53 mmol) à -78°C . Após 30 minutos de agitação a esta temperatura, adicionou-se lentamente uma solução do aldeído (**14-18**) (1,22 mmol) em THF (3,06 mL) e deixou-se a mistura em agitação até atingir a temperatura ambiente.

Após, evaporou-se o solvente, o resíduo foi diluído em hexano e os precipitados resultantes foram filtrados em um funil de placa sinterizada contendo sílica. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e submetido à destilação e coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (95:5) e depois (9:1) como eluente (TABELA 5.3).

TABELA 5.3 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **19a-e**.

Aldeído (mg)	Produto obtido (mg/mmol)	Rendimento (%)
14 (227)	19a (65/0,18)	18
15 (261)	19b (143/0,36)	36
16 (295)	19c (105/0,25)	24
17 (156)	19d (160/0,52)	51
18 (207)	19e (110/0,32)	31

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[6-(tetraidro-piran-2-iloxi)-hex-1-enil]-benzoato de etila (19a) - mistura *E:Z* (1,5:1)

Isômero *E*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,41-6,31 (m, 1H); 6,20 (dt, 1H, $J = 6,2$ e $15,6$ Hz); 4,59-4,53 (m, 1H); 4,41 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,82 (s, 3H); 3,78-3,62 (m, 2H); 3,55-3,32 (m, 2H); 2,24-2,17 (m, 2H); 1,75-1,47 (m, 12H); 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Isômero *Z*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,80-6,75 (m, 2H); 6,41-6,31 (m, 1H); 5,72 (dt, 1H, $J = 7,4$ e $11,5$ Hz); 4,59-4,53 (m, 1H);

4,36 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,83 (s, 3H); 3,78-3,62 (m, 2H); 3,55-3,32 (m, 2H); 2,24-2,17 (m, 2H); 1,75-1,47 (m, 12H); 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Isômero E: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 156,3; 136,4; 134,1; 130,0; 126,4; 121,5; 117,7; 109,3; 98,8; 67,3; 62,2; 61,1; 55,9; 32,9; 30,7; 29,2; 25,8; 25,5; 19,6; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 278 (7), 232 (39), 187 (27), 115 (18), 85 (100), 57 (33).

IV (ν_{max} , filme): 736, 869, 1022, 1076, 1267, 1365, 1471, 1575, 1731, 2867, 2939 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[8-(tetraidro-piran-2-iloxi)-oct-1-enil]-benzoato de etila (19b) - mistura E:Z (1,5:1)

Isômero E: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,27 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,40-6,30 (m, 1H); 6,19 (dt, 1H, $J = 6,0$ e $15,6$ Hz); 4,59-4,56 (m, 1H), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,82 (s, 3H); 3,77-3,65 (m, 2H); 3,54-3,33 (m, 2H); 2,20-2,13 (m, 2H); 1,75-1,46 (m, 11H); 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,42-1,30 (m, 3H).

Isômero Z: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,79-6,75 (m, 2H); 6,40-6,30 (m, 1H); 5,71 (dt, 1H, $J = 7,4$ e $11,5$ Hz); 4,59-4,56 (m, 1H), 4,35 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,83 (s, 3H); 3,77-3,65 (m, 2H); 3,54-3,33 (m, 2H); 2,20-2,13 (m, 2H); 1,75-1,46 (m, 11H); 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,42-1,30 (m, 3H).

Isômero E: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 156,4; 136,5; 134,4; 130,0; 126,1; 121,5; 117,7; 109,2; 98,8; 67,6; 62,3; 61,1; 55,9; 33,1; 30,8; 29,7; 29,6; 29,1; 26,1; 25,5; 19,7; 14,3.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 260 (1), 187 (23), 174 (12), 115 (17), 85 (32), 55 (100).

IV (ν_{max} , filme): 811, 1033, 1068, 1110, 1267, 1471, 1577, 1585, 1731, 2856, 2935 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[10-(tetraidro-piran-2-iloxi)-dec-1-enil]-benzoato de etila (19c) - mistura E:Z (1,5:1)

Isômero E: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,85 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,39-6,30 (m, 1H); 6,19 (dt, 1H, $J = 6,2$ e $15,6$ Hz); 4,60-4,53 (m, 1H), 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,75-3,66 (m, 2H); 3,54-3,31 (m, 2H); 2,16 (qui, 2H, $J = 6,2$ Hz); 1,78-1,47 (m, 8H); 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,41-1,22 (m, 10H).

Isômero Z: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,79-6,74 (m, 2H); 6,39-6,30 (m, 1H); 5,71 (dt, 1H, $J = 7,4$ e $11,5$ Hz); 4,60-4,53 (m, 1H), 4,35 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,82 (s, 3H); 3,75-3,66 (m, 2H); 3,54-3,31 (m, 2H); 2,16 (qui, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,78-1,47 (m, 8H); 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 1,41-1,22 (m, 10H).

Isômero E: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 156,3; 136,5; 135,1; 130,0; 126,1; 121,5; 117,7; 109,2; 98,8; 67,6; 62,3; 61,1; 55,9; 33,1; 30,8; 29,7; 29,4 (2C); 29,1; 28,5; 26,2; 25,5; 19,6; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 334 (1), 288 (7), 187 (27), 174 (100), 115 (29), 91 (11), 55 (54).

IV (ν_{\max} , filme): 734, 810, 1031, 1068, 1110, 1268, 1471, 1575, 1731, 2854, 2929 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-non-1-enil-benzoato de etila (19d) - mistura *E:Z* (1,5:1)

Isômero *E*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,09 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,40-6,30 (m, 1H); 6,20 (dt, 1H, $J = 6,2$ e $15,6$ Hz); 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (s, 3H); 2,16 (qui, 2H, $J = 6,2$ Hz); 1,37 e 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,50-1,15 (m, 10H); 0,93-0,83 (m, 3H).

Isômero *Z*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,24 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,82-6,73 (m, 2H); 6,40-6,30 (m, 1H); 5,71 (dt, 1H, $J = 7,4$ e $11,5$ Hz); 4,35 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (s, 3H); 2,16 (qui, 2H, $J = 7,4$ Hz); 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,50-1,15 (m, 10H); 0,93-0,83 (m, 3H).

Isômero *E*: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 156,3; 136,5; 134,5; 130,0; 126,0; 121,5; 117,7; 109,2; 61,1; 55,9; 33,1; 31,8; 29,6; 29,1; 28,5; 22,6; 14,2; 14,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 304 (17) (M^+), 174 (100), 132 (22), 115 (42), 55 (27), 43 (71), 41 (77).

IV (ν_{\max} , filme): 541, 721, 1072, 1107, 1267, 1365, 1469, 1583, 1733, 2854, 2925, 2952 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-dodec-1-enil-6-metoxi-benzoato de etila (19e) - mistura *E:Z* (1,5:1)

Isômero *E*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,10 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,39-6,30 (m, 1H); 6,19 (dt, 1H, $J = 6,2$ e $15,6$ Hz); 4,40 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,82 (s, 3H); 2,16 (qui, 2H, $J = 6,2$ Hz); 1,38 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,39-1,24 (m, 18H); 0,91-0,85 (m, 3H).

Isômero *Z*: RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,29 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,83-6,75 (m, 2H); 6,39-6,30 (m, 1H); 5,71 (dt, 1H, $J = 7,4$ e $11,5$ Hz); 4,35 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,83 (s, 3H); 2,16 (qui, 2H, $J = 7,4$ Hz); 2,10-2,00 (m, 2H); 1,34 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,39-1,24 (m, 18H); 0,91-0,85 (m, 3H).

Isômero *E*: RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,1; 156,3; 136,5; 134,5; 130,0; 126,0; 121,5; 117,7; 109,2; 61,1; 55,9; 33,1; 31,9; 29,64; 29,55; 29,3; 29,2; 29,1; 28,5; 22,6; 14,2; 14,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 346 (7) (M^+), 205 (30), 174 (100), 147 (21), 115 (34), 55 (53).

IV (ν_{max} , filme): 730, 1066, 1108, 1267, 1469, 1577, 1731, 2854, 2923, 2954 cm^{-1} .

5.1.7 - Preparação dos compostos 20a-e

Em um balão contendo **19a-e** em hexano, adicionou-se Pd-C 5% e manteve-se a mistura sob agitação e atmosfera de hidrogênio.

Após, o catalisador foi filtrado através de uma pipeta contendo celite e o filtrado foi concentrado (TABELA 5.4).

TABELA 5.4 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **20a-e**.

Reagente (mg/mmol)	Hexano (mL)	Pd/C (mg/mmol)	Produto (g/mmol)	Rendimento (%)
19a (65/0,18)	3,25	3,2/0,018	20a (64/0,17)	98
19b (143/0,36)	7,15	7,1/0,036	20b (137/0,35)	97
19c (105/0,25)	5,25	5,2/0,025	20c (103/0,24)	98
19d (160/0,52)	8,0	8,0/0,052	20d (150/0,49)	94
19e (110/0,32)	5,5	5,5/0,032	20e (105/0,30)	95

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[6-(tetraidro-piran-2-iloxi)-hexil]-benzoato de etila (20a)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,60-4,52 (m, 1H); 4,38 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,74-3,66 (m, 1H); 3,51-3,34 (m, 3H); 2,56 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,69-1,53 (m, 10H); 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,40-1,33 (m, 4H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,3; 156,2; 141,1; 130,0; 123,8; 121,4; 108,4; 98,8; 67,6; 62,2; 61,0; 55,8; 33,3; 31,1; 30,7; 29,6; 29,3; 26,0; 25,4; 19,6; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 280 (6), 234 (25), 161 (58), 121 (34), 85 (100), 55 (55).

IV (ν_{\max} , filme): 869, 1024, 1074, 1118, 1267, 1365, 1471, 1583, 1731, 2864, 2937 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[8-(tetraidro-piran-2-iloxi)-octil]-benzoato de etila (20b)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J = 8,0$); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,59-4,55 (m, 1H); 4,39 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (s, 3H); 3,78-3,66 (m, 2H); 3,55-3,31 (m, 2H); 2,55 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,49-1,23 (m, 18H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,3; 156,2; 141,1; 130,0; 123,8; 121,4; 108,4; 98,8; 67,6; 62,3; 61,0; 55,8; 33,4; 31,2; 30,8; 29,7; 29,5; 29,3(2C); 26,2; 25,5; 19,6; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 392 (1); 262 (34); 194 (24); 175 (27); 161 (100); 121 (24); 85 (86); 55 (36).

IV (ν_{\max} , filme): 1033, 1076, 1118, 1268, 1469, 1585, 1731, 2337, 2360, 2858, 2935 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-[10-(tetraidro-piran-2-iloxi)-decil]-benzoato de etila (20c)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,59-4,55 (m, 1H); 4,39 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,80 (s, 3H); 3,75-3,58 (m, 2H); 3,54-3,35 (m, 2H); 2,55 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,65-1,47 (m, 9H); 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,42-1,24 (m, 13H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,3; 156,2; 141,1; 130,0; 123,8; 121,4; 108,4; 98,8; 67,6; 62,2; 60,9; 55,8; 33,4; 31,1; 30,7; 29,7; 29,5 (2C); 29,39 (2C); 29,36; 26,2; 25,5; 19,6; 14,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 334 (1), 288 (28), 187 (21), 174 (100), 115 (24), 67 (24), 55 (75).

IV (ν_{max} , filme): 763, 1033, 1074, 1117, 1267, 1469, 1583, 1731, 2854, 2927 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-metoxi-6-nonil-benzoato de etila (20d)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,80 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,38 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,78 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,64-1,55 (m, 2H); 1,36 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,40-1,20 (m, 12H), 0,92-0,84 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,2; 156,1; 141,0; 129,9; 123,8; 121,3; 108,3; 60,8; 55,7; 33,3; 31,7; 31,1; 29,41; 29,36; 29,3; 29,1; 22,5; 14,1; 13,9.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 306 (11) (M^+), 261 (24), 194 (17), 161 (100), 121 (37), 91 (16), 77 (14), 55 (36).

IV (ν_{max} , filme): 748, 1074, 1107, 1267, 1469, 1583, 1731, 2854, 2925, 2954 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-dodecil-6-metoxi-benzoato de etila (20e)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,81 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 4,39 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,81 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 1,65-1,55 (m, 2H); 1,37 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,40-1,22 (m, 20H), 0,91-0,84 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,4; 156,2; 141,2; 130,0; 123,9; 121,5; 108,4; 61,0; 55,8; 33,4; 31,9; 31,2; 29,62; 29,54; 29,5 (2C); 29,4; 29,3; 22,6; 14,2; 14,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 348 (12) (M^+), 303 (28), 175 (20), 161 (100), 147 (13), 121 (36), 55 (30).

IV (ν_{max} , filme): 746, 1074, 1107, 1267, 1469, 1585, 1731, 2852, 2923 cm^{-1} .

5.1.8 - Tentativa de preparação do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxiocil) benzóico (24b) com LiCl

Em um balão seco contendo **20b** (19,0 mg; 0,048 mmol) em DMF (81 μL), sob atmosfera de N_2 , adicionou-se LiCl (6,2 mg; 0,14 mmol) e manteve-se a mistura sob agitação magnética e refluxo.

Após, adicionou-se NaOH 10% (1,0 mL) e lavou-se com éter etílico. Acidificou-se com HCl 10% (1,0 mL) e extraiu-se novamente com éter etílico. Lavou-se a fase orgânica com $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$ (1,0 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida.

Não se observou a formação do produto desejado, mesmo quando o tempo de reação foi prolongado ou a temperatura e quantidade de LiCl foram elevados (TABELA 3.5).

5.1.9 - Preparação do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2H-2-piraniloxioctil) benzóico (21b)

Em um balão seco contendo **20b** (10,0 mg; 0,025 mmol) em DMSO (0,1 mL), adicionou-se NaOH 20% (0,1 mL) e manteve-se sob refluxo sob atmosfera de N₂ por 17 horas.

A solução foi acidificada com HCl 10% (0,2 mL) e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 2 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (2 x 2 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se **21b** com 53% de rendimento (10,0 mg; 0,027 mmol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 6,84 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 6,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz); 4,61 (t, 1H, J = 4,0 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,7 (dt, 2H, J = 6,0 e 10,0 Hz); 3,65-3,47 (m, 1H); 3,39(dt, 1H, J = 6,0 e 10,0 Hz); 2,68 (m, 2H); 1,25-1,54 (m, 18H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 171,3; 156,4; 142,2; 130,5; 122,0; 108,5; 98,7; 67,6; 62,2; 56,0; 33,6; 31,1; 30,6; 29,5; 29,3; 29,05; 29,02; 26,00; 25,4; 19,5.

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 278 (1), 161 (21), 85 (100), 67 (8), 55 (51).

IV (ν_{\max} , filme): 798, 952, 1018, 1265, 1469, 1650, 1716, 2854, 2927, 3448 cm⁻¹.

5.1.10 - Preparação do ácido 2-(8-hidroxiocetil)-6-metoxibenzóico (23)

Em um balão seco contendo **21** (10,0 mg; 0,027 mmol) em diclorometano (1,0 mL), adicionou-se AlCl₃ (140,0 mg; 1,026 mmol) e manteve-se sob agitação magnética e atmosfera de N₂ por 48 horas.

Adicionou-se água (3 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 3 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se **23** com 27% de rendimento (2,0 mg; 0,0072 mmol).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 0,8 e 7,7 Hz); 6,79 (dd, 1H, J = 0,8 e 8,0 Hz); 3,82 (s, 3H); 3,67 (t, 2H, J = 6,4 Hz); 2,73-2,66 (m, 2H); 1,20-1,57 (m, 12 H).

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 281 (1) (M⁺), 207 (20), 85 (25), 71 (37), 57 (100).

IV (ν_{max}, filme): 609, 848, 1045, 1241, 1373, 1446, 1639, 1739, 2935, 2985, 3463 cm⁻¹.

5.1.11 - Preparação dos compostos 22a-e

Em um balão seco contendo **20a-e** em diclorometano, adicionou-se AlCl₃ e manteve-se sob agitação magnética e atmosfera de N₂.

Adicionou-se água (3 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 3 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida (TABELA 5.5).

TABELA 5.5 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **22a-e** com AlCl_3 .

Reagente (mg/mmol)	CH_2Cl_2 (mL)	AlCl_3 (g/mmol)	Produto (mg/mmol)	Rendimento (%)
20a (86/0,24)	8,6	1,13 (8,6)	22a^a (26/0,10)	42
20b (100/0,25)	10,0	1,30 (9,7)	22b^a (47/0,16)	64
20c (84/0,24)	10,4	1,24 (9,4)	22c^a (32/0,10)	42
20d (80/0,26)	8,0	1,32 (9,9)	22d^b (40/0,14)	55
20e (50/0,14)	5,0	0,73 (5,5)	22e^b (14/0,043)	30

a Purificado por cromatografia usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente

b Purificado por cromatografia usando sílica gel e hexano como eluente

Em um balão seco contendo **20d-e** (0,057 mmol) em diclorometano (60,0 μL) à -40°C , adicionou-se uma solução de BBr_3 (11,0 μL ; 0,11 mmol) em CH_2Cl_2 (60,0 μL) e manteve-se sob agitação magnética e atmosfera de N_2 por 2 horas (TABELA 5.6).

Adicionou-se água gelada (0,5 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 0,5 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida.

TABELA 5.6 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **22d-e** com BBr_3 .

Reagente (mg)	Produto (mg/mmol)	Rendimento(%)
20d (17,0)	22d (13,6/0,047)	82
20e (20,0)	22e (16,0/0,047)	83

Dados espectroscópicos do 2-hidroxi-6-(6-hidroxi-hexil)-benzoato de etila (22a)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 11,22 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 8,3 Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 7,5 Hz); 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,64 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz); 2,95 – 2,87 (m, 2H); 1,60-1,54 (m, 5H); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,48-1,35 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 171,5; 162,6; 145,9; 134,0; 122,4; 115,6; 112,0; 62,9; 61,6; 36,5; 32,7; 32,1; 29,6; 25,7; 14,1.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 266 (14) (M^+), 220 (28), 147 (73), 134 (100), 105 (45), 91 (18), 77 (27), 55 (37).

IV (ν_{max} , filme): 709, 1027, 1058, 1213, 1249, 1373, 1450, 1606, 1654, 1728, 2858, 2933, 3406 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-hidroxi-6-(8-hidroxi-octil)-benzoato de etila (22b)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,22 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H, $J = 7,6$ e $8,3$ Hz); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,2$ e $8,3$ Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 1,2$ e $7,6$ Hz); 4,44 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,64 (t, 2 H, $J = 6,6$ Hz); 2,92 – 2,88 (m, 2H); 1,58-1,51 (m, 4H); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,37-1,33 (m, 8H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171,5; 162,6; 146,1; 134,0; 122,4; 115,6; 112,0; 63,0; 61,6; 36,7; 32,7; 32,2; 29,8; 29,5; 29,4; 25,7; 14,1.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 294 (11) (M^+), 248 (38), 197 (16), 152 (34), 147 (100), 134 (93), 105 (41), 77 (29), 55 (55).

IV (ν_{max} , filme): 813, 1064, 1249, 1450, 1608, 1658, 2854, 2927, 3444 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-hidroxi-6-(10-hidroxi-decil)-benzoato de etila (22c)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,23 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,2$ e $8,3$ Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 1,2$ e $7,6$ Hz); 4,44 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 3,64 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 2,92 – 2,88 (m, 2H); 1,57-1,53 (m, 4H); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,36 – 1,29 (m, 12H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171,6; 162,6; 146,1; 134,0; 122,5; 115,6; 112,0; 63,0; 61,6; 36,7; 32,8; 32,2; 29,9; 29,6 (2C); 29,5; 29,4; 25,7; 14,1.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 322 (8) (M^+), 276 (26), 161 (37), 147 (100), 134 (62), 105 (29), 55 (38).

IV (ν_{max} , filme): 709, 817, 1022, 1058, 1103, 1213, 1249, 1373, 1450, 1606, 1654, 1726, 2852, 2923, 3402 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-hidroxi-6-nonil-benzoato de etila (22d)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 11,23 (s, 1H); 7,28 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 8,3 Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 7,5 Hz); 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,94-2,86 (m, 2H); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,48-1,23 (m, 14H); 0,91-0,85 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 171,5; 162,6; 146,2; 134,0; 122,4; 115,6; 112,0; 61,6; 36,7; 32,3; 31,9; 29,9; 29,6; 29,5; 29,3 (2C); 22,6; 14,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 292 (24) (M^+), 246 (15), 175 (30), 161 (59), 147 (89), 134 (100), 133 (36), 107 (37), 105 (69), 91 (23), 77 (32), 55 (84).

IV (ν_{max} , filme): 709, 1118, 1211, 1249, 1311, 1373, 1448, 1606, 1660, 2854, 2925, 2954 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do 2-dodecil-6-hidroxi-benzoato de etila (22e)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 8,3 Hz); 6,71 (dd, 1H, $J = 1,2$ e 7,5 Hz); 4,43 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz); 2,92-2,88 (m, 2H); 1,58-1,51 (m, 2H); 1,43 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz); 1,33-1,22 (m, 18H); 0,88 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 171,6; 162,7; 146,1; 134,0; 122,4; 115,6; 112,0; 61,6; 36,7; 32,3; 31,9; 29,9; 29,7 (3C); 29,6 (3C); 29,3; 22,7; 14,1.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 334 (48) (M^+), 288 (10), 262 (34), 288 (10), 180 (51), 161 (88), 147 (100), 134 (61), 105 (42), 91 (20), 77 (21), 55 (42).

IV (v_{\max} , filme): 816, 1020, 1119, 1212, 1249, 1312, 1372, 1448, 1576, 1607, 1663, 2853, 2923 cm^{-1} .

5.1.12 - Preparação dos compostos 24a-e

Em um balão seco contendo **22a-e** (10,0 mg; 0,034 mmol) em DMSO (0,08 mL), adicionou-se NaOH 20% (0,08 mL) e manteve-se sob agitação magnética e à 120 °C sob atmosfera de N_2 (TABELA 5.7).

A solução foi acidificada com HCl 10% (0,16 mL) e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 2 mL). Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 2 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia usando sílica gel e hexano:acetato de etila:ácido acético (9:1:0,20) como eluente.

TABELA 5.7 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **24a-e**.

Reagente (mg/mmol)	DMSO (mL)	NaOH (20%) (mL)	Produto (mg/mmol)	Rendimento (%)
22a^a (26/0,10)	0,20	0,20	24^a (16/0,07)	68
22b^a (47/0,16)	0,35	0,35	24b (31/0,12)	72
22c^a (32/0,10)	0,22	0,22	24c (22/0,08)	77
22d^b (40/0,14)	0,31	0,31	24d (30/0,12)	85
22e^b (20/0,06)	0,13	0,13	24e (15/0,05)	85

Dados espectroscópicos do ácido 2-hidroxi-6-(6-hidroxi-hexil)-benzóico**(24a)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,73-6,70 (m, 2H); 5,48 (s, 1H); 3,53 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 2,92-2,88 (m, 2H); 1,62-1,49 (m, 5H); 1,39-1,36 (m, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174,2; 162,2; 146,7; 133,9; 122,8; 115,7; 115,6; 63,0; 36,6; 33,1; 33,2; 30,6; 26,7.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 220 (1), 194 (23), 147 (4), 120 (21), 108 (100), 91 (7), 77 (20), 55 (7).

IV (ν_{max} , filme): 709, 1020, 1216, 1247, 1315, 1452, 1602, 1654, 1718, 2858, 2933, 3421 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxi-octil)-benzóico**(24b)**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,09 (dd, 1H, $J = 7,6$ e $8,3$ Hz); 6,57 (ddd, 2H, $J = 1,2$; $7,6$ e $8,3$ Hz); 3,39 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 2,75-2,71 (m, 2H); 1,46-1,34 (m, 4H); 1,27-1,13 (m, 8H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174,3; 162,2; 146,7; 134,0; 122,9; 115,7; 115,6; 62,9; 36,7; 33,6; 33,2; 30,8; 30,5 (2C); 26,9.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 222 (9), 147 (3), 120 (18), 108 (100), 77 (10), 55 (18).

IV (ν_{\max} , filme): 732, 802, 1091, 1214, 1261, 1454, 1604, 1662, 1708, 2534, 2850, 2923, 3467 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do ácido 2-hidroxi-6-(10-hidroxi-decil)-benzóico (24c)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,74-6,69 (m, 2H); 3,52 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz); 2,88-2,85 (m, 2H); 1,59-1,48 (m, 4H); 1,39-1,25 (m, 12H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174,3; 162,2; 146,7; 134,1; 122,9; 115,7; 115,6; 63,0; 36,7; 33,6; 33,2; 30,8; 30,7; 30,6 (2C); 30,5; 26,9.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 276 (6), 250 (9), 161 (6), 147 (12), 120 (16), 108 (100), 77 (14), 55 (22).

IV (ν_{\max} , filme): 736, 1215, 1247, 1325, 1448, 1609, 1652, 2849, 2919, 3420, 3474 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do ácido 2-hidroxi-6-nonil-benzóico (24d)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 11,09 (sl, 1H); 7,34 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,85 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,76 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz); 3,01-2,93 (m, 2H); 1,65-1,53 (m, 2H); 1,40-1,10 (m, 14H); 0,93-0,80 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 175,3; 163,5; 147,6; 135,0; 122,6; 115,7; 110,7; 36,4; 32,0; 31,9; 29,8; 29,6; 29,5; 29,3; 22,6; 14,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 220 (6), 121 (9), 108 (100), 77 (10), 55 (10).

IV (ν_{\max} , filme): 707, 1211, 1245, 1301, 1450, 1606, 1652, 2596, 2854, 2923, 3056, 3429 cm^{-1} .

Dados espectroscópicos do ácido 2-dodecil-6-hidroxi-benzóico (24e)

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,73-6,69 (m, 2H); 2,89-2,85 (m, 2H); 1,59-1,52 (m, 2H); 1,38-1,24 (m, 18H); 0,88 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 174,3; 162,2; 146,7; 134,0; 122,9; 115,7; 115,6; 36,7; 33,2; 33,0; 30,9; 30,8; 30,7 (3C); 30,5; 30,4; 23,7; 14,4.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 262 (10); 149 (3); 121 (8); 108 (100); 77 (6); 55 (7).

IV (ν_{\max} , filme): 732, 896, 1215, 1247, 1307, 1445, 1603, 1652, 2848, 2916, 3055, 3084, 3415, 3453 cm^{-1} .

5.1.13 - Preparação do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxooctil) benzóico (4)

A uma solução de cloreto de oxalila (17,1 μL , 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,38 mL) a -78°C , adicionou-se uma solução de DMSO (25,0 μL , 0,35 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (0,38 mL). Após 5 min sob agitação, adicionou-se lentamente uma solução do álcool **24b** (35,0 mg, 0,13 mmol) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (0,38/ 0,025mL). Após mais 5 min sob agitação, adicionou-se trietilamina (0,13 mL, 0,97 mmol) e manteve-se a mistura em repouso até atingir a temperatura ambiente.

Evaporou-se o solvente a pressão reduzida, diluiu-se em acetato de etila e filtrou-se o sólido restante. O filtrado obtido foi concentrado e submetido a uma rápida coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de

etila:ácido acético (8:2:0,25) como eluente. Obteve-se o produto desejado **45** (0,025 mg, 0,095 mmol) com 73% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 9,76 (t, 1H, $J = 1,7$ Hz); 7,34 (t, H, $J = 8,0$ Hz); 6,86 (dd, 1H, $J = 1,0$ e 8,0 Hz); 6,75 (dd, 1H, $J = 1,0$ e 7,6 Hz); 3,00-2,92 (m, 2H); 2,44 (dt, 2H, $J = 1,7$ e 7,1 Hz); 1,70-1,51 (m, 4H); 1,45-1,26 (m, 6H).

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 220 (14), 207 (3), 147 (2), 121 (15), 108 (100), 77 (15), 55 (11).

IV (v_{max} , filme): 741, 1043, 1221, 1243, 1450, 1575, 1605, 1651, 1716, 2854, 2928, 3421 cm^{-1} .

5.1.14 - Preparação do 3-(benziloxi)-benzaldeído (**28**)

Em um balão contendo o 3-hidroxibenzaldeído (2,0 g; 0,016 mol) e acetona (49,0 mL), adicionou-se brometo de benzila (1,95 mL; 0,016 mol) e finalmente o K_2CO_3 (2,21 g; 0,016 mol). Manteve-se sob agitação durante 20 horas. Adicionou-se água (10 mL) à mistura reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 25 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se o produto desejado **28** (3,35 g; 0,015 mol) com 99% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 10,00 (s, 1H); 7,70-7,24 (m, 9H); 5,12 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 192,0; 159,3; 137,8; 136,3; 130,1; 128,6 (2C); 128,2; 127,5 (2C); 123,6; 122,2; 113,4; 70,2.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 212 (4) (M^+), 92 (12), 91 (100), 65 (25), 51 (8).

IV (ν_{\max} , filme): 471, 760, 1027, 1104, 1261, 1323, 1383, 1451, 1596, 1616, 1699, 2854, 2923, 3413, 3464, 3548 cm^{-1} .

5.1.15 - Preparação do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29)

Procedimento idêntico ao descrito para preparação do composto **9**.

Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se o produto desejado **29** (3,25 g; 0,015 mol) com 95% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,26 (m, 6H); 6,97- 6,88 (m, 3H); 5,06 (s, 2H); 4,59 (sl, 2H); 2,14 (sl, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,0; 142,6; 136,9; 129,5; 128,5 (2C); 127,9; 127,3 (2C); 119,3; 114,0; 113,2; 69,9; 65,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 214 (6) (M^+), 183 (2), 92 (10), 91(100), 65 (17), 51 (6).

IV (ν_{\max} , filme): 695, 738, 783, 1027, 1153, 1262, 1381, 1452, 1487, 1584, 1595, 2869, 2928, 3032, 3063, 3347 cm^{-1} .

5.1.16 - Preparação do 1-(benziloxi)-3-(clorometil)benzeno (30)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto **10**. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e

hexano:acetato de etila (8:2) como eluente. Obteve-se o produto desejado **30** (3,30 g; 0,014mol) com rendimento de 89 %.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,44-7,21 (m, 6H); 7,6-6,98 (m, 3H); 5,06 (s, 2H); 4,53 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,0; 138,8; 136,7; 129,7; 128,5 (2C); 127,9; 127,4 (2C); 121,0; 114,6; 70,0; 46,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 232 (3%) (M^+), 234 (1%) (M^{+2}), 197 (1), 92 (7), 91 (100), 65 (12), 51 (8).

IV (v_{max} , filme): 696, 737, 1027, 1159, 1256, 1269, 1380, 1448, 1489, 1584, 1595, 1739, 2335, 2357, 2869, 2929, 3032, 3063 cm^{-1} .

5.1.17 - Preparação da 1-[3-(benziloxi)fenil]-*N,N*-dimetilmetanamina (31)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto **11**. Purificou-se o produto através de destilação a vácuo utilizando-se um sistema bola-bola e obteve-se um rendimento de 80% (2,89 g; 0,016 mol).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,26 (m, 6H); 7,01- 6,98 (m, 3H); 5,08 (s, 2H); 3,45 (s, 2H); 2,26 (s, 6H).

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 241 (5) (M^+), 198 (12), 107 (5), 92 (8), 91 (100), 65 (12), 58 (68).

IV (ν_{\max} , filme): 855, 1014, 1165, 1265, 1454, 1491, 1585, 1600, 2957, 3035, 3409 cm^{-1} .

5.1.18 - Tentativa de preparação do 2-(benziloxi)-6-(clorometil) benzoato de etila (32)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto 12. O produto foi destilado a vácuo e em seguida submetido à coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (9:1) como eluente.

Dados espectroscópicos do composto 33:

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,24 (m, 6H); 7,03-6,90 (m, 3H); 5,05 (s, 2H); 4,54 (s, 2H); 4,20 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 304 (4) (M^+), 306 (2) (M^{+2}), 214 (83), 179 (93), 165 (100), 105 (29), 89 (17), 77 (30), 51 (27).

IV (ν_{\max} , filme): 790, 1027, 1257, 1371, 1448, 1643, 1743, 2921, 2956, 3436 cm^{-1} .

5.1.19 - Preparação do 3-(hidroximetil)fenol (34)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto 9. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (7:3) como eluente. Obteve-se o produto desejado 34 (2,9 g; 0,023 mol) com 97% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,13 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,82-6,78 (m, 2H), 6,73-6,67 (m, 1H); 4,52 (s, 2H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 158,2; 144,0; 130,3; 119,1; 115,0; 114,7; 65,0.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 124 (97) (M^+), 107 (23), 95 (85), 78 (46), 77 (100), 65 (36), 51 (28).

IV (ν_{max} , filme): 3353, 1591, 1459, 1274, 1155, 1012, 919, 865, 786, 748, 692 cm^{-1} .

5.1.20 - Preparação do 3-(clorometil)fenol (35)

Em um balão seco contendo **34** (2,90 g; 0,023 mol), sob agitação magnética e atmosfera de N_2 , adicionou-se uma mistura de tolueno:metanol 1:1 (20 mL), piridina (0,56 mL; 6,9 mmol) e finalmente o SOCl_2 (4,60 mL; 0,063 mol) lentamente sob banho de gelo. Manteve-se a agitação e atmosfera de N_2 durante 2 horas.

Adicionou-se água (7,0 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (10,0 mL) à mistura reacional em banho de gelo. Aguardou-se alguns minutos até que cessasse a efervescência e em seguida extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 25 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 7 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (95:5) e depois (9:1) como eluente. Obteve-se o produto desejado **18** (2,90 g; 0,020 mol) com 87% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,23 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,95 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz); 6,89-87 (m, 1H); 6,79 (dd, 1H, $J = 8,0$ e 2,3 Hz); 4,54 (s, 2H).

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 144 (6) (M^{+2}), 142 (19) (M^+), 105 (1), 107 (100), 78 (8), 77 (34), 51 (18).

IV (ν_{max} , filme): 3372, 1708, 1589, 1490, 1456, 1276, 1259, 1159, 960, 784, 709 cm^{-1} .

5.1.21 - Preparação do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2H-pirano (36)

Em um balão contendo **35** (4,00 g; 0,028 mol) e PPTS (0,14 g; 0,56 mmol) em diclorometano (11,2 mL), adicionou-se DHP (12,8 mL; 0,14 mol) lentamente. Manteve-se sob agitação magnética e atmosfera de N_2 durante 48 horas. Separou-se a fase orgânica e lavou-a com água (3 x 7 mL). Após, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila (97:3) e depois (95:5) como eluente. Obteve-se o produto desejado **36** (4,0 g; 0,018 mol) com 64% de rendimento.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 7,09-6,98 (m, 3H); 5,44-5,42 (m, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,96-3,84 (m, 1H); 3,66-3,55 (m, 1H); 2,07-1,81 (m, 3H); 1,73-1,57 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 157,3; 138,8; 129,6; 121,6; 116,7; 116,4; 96,4; 62,0; 46,1; 30,3; 25,2; 18,7.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 191 (1), 186 (1), 109 (1), 107 (26), 85 (100), 67 (23), 57 (20), 55 (17).

IV (ν_{\max} , filme): 2944, 2871, 2852, 1585, 1490, 1452, 1253, 1110, 1037, 979, 713 cm^{-1} .

5.1.22 - Preparação da *N,N*-dimetil-1-[3-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)fenil]metanamina (37)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto **11**. Purificou-se o produto através de destilação a vácuo utilizando-se um sistema bola-bola. O produto desejado **37** foi obtido com 88% de rendimento (0,011 g; 0,047 mmol).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz); 7,02-6,90 (m, 3H); 5,46-5,43 (m, 1H); 3,98-3,86 (m, 1H); 3,65-3,54 (m, 1H); 3,38 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz); 2,23 (s, 6H); 1,98-1,81 (m, 3H); 1,76-1,62 (m, 3H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 157,1; 140,4; 129,1; 122,3; 117,3; 115,0; 96,3; 64,3; 62,0; 45,4; 30,4; 25,3; 18,8.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 151 (26), 108 (21), 107 (10), 85 (56), 67 (22), 58 (100).

IV (ν_{\max} , filme): 696, 786, 871, 904, 970, 989, 1002, 1037, 1076, 1109, 1124, 1145, 1164, 1202, 1256, 1356, 1455, 1486, 1585, 1599, 2773, 2814, 2852, 2942, 3417 cm^{-1} .

5.1.23 - Tentativa de preparação do 2-(clorometil)-6-(tetraidro-2*H*-piran-2-iloxi)benzoato de etila (38)

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto 12. Foram feitos alguns testes variando-se as quantidades de reagentes e o tempo de reação de cada etapa, porém o produto desejado não foi obtido (TABELA 3.8).

5.1.24 - Preparação do 2-{[3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi}tetraidro-2*H*-pirano (41a) e 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butiniloxi]-tetraidropirano (41b).

Em um frasco de Schlenk acoplado a um condensador de refluxo contendo Pd(PPh₃)₄ e CuI sob atmosfera de argônio, adicionou-se, com o auxílio de uma cânula, uma solução degaseificada anteriormente do *m*-bromoanisol com o respectivo alcino e pirrolidina em DMF. A mistura foi então aquecida até 80°C e mantida a esta temperatura e sob agitação magnética por 12 horas. Após este tempo adicionou-se água à mistura reacional e extraiu-se o produto com éter etílico. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente à pressão reduzida. Purificou-se o produto em coluna cromatográfica usando sílica gel e hexano:acetato de etila 95:5 e depois 9:1 como eluente. Os produtos desejados **41a** e **41b** foram obtidos com 32 e 57% de rendimento respectivamente (Tabela 5.8).

TABELA 5.8 - Quantidades dos reagentes utilizados na preparação dos compostos **41a-b**.

alcino (g/mmol)	<i>m</i> - bromoanisol (g/mmol)	Pd(PPh ₃) ₄ (g/mmol)	pirrolidina (mL/mmol)	CuI (mg/mmol)	DMF (mL)	Rend (%)
2-propin-1- ol 0,120/0,86	0,110/0,57	0,066/0,057	0,072/0,86	5,7/0,03	0,57	32
3-butin-1-ol 2,0/13,0	1,2/6,5	0,75/0,65	0,8/9,75	62,0/0,32	6,5	57

Dados espectroscópicos do composto 41a

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (t, 1H, J = 8,0 Hz); 7,07-7,02 (m, 2H); 6,99-6,98 (m, 1H); 6,87 (ddd, 1H, J = 2,0; 4,0 e 8,0 Hz); 4,90 (tl, 1H, J = 4,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J = 4,0 Hz); 3,95-3,84 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,62-3,52 (m, 1H); 1,85-1,53 (m, 6H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 159,2; 129,2; 124,3; 123,7; 116,6; 115,0; 96,8; 85,6; 84,9; 62,0; 55,1; 54,7; 30,3; 25,3; 19,0.

E.M. (intensidade relativa, %): *m/z* 246 (3), 145 (100), 131 (13), 102 (21), 85 (17), 67 (14), 55 (27).

IV (ν_{max}, filme): 687, 785, 869, 1034, 1070, 1164, 1200, 1286, 1318, 1489, 1574, 1737, 2871, 1941 cm⁻¹.

Dados espectroscópicos do composto 41b

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,01-6,92 (m, 2H); 6,84 (ddd, 1H, $J = 2,0$ e $8,0$ Hz); 4,70 (tl, 1H, $J = 4,0$ Hz); 3,98-3,86 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,71-3,63 (m, 1H); 3,59-3,48 (m, 1H); 2,72 (t, 2H, $J = 8,0$ Hz); 1,94-1,53 (m, 6H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,2; 129,2; 124,7; 124,1; 116,5; 114,3; 98,7; 85,8; 81,3; 65,7; 62,1; 55,2; 30,6; 25,4; 20,9; 19,4.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 260 (1), 158 (52), 145 (24), 129 (27), 115 (29), 85 (100), 67 (37), 57 (43).

IV (ν_{max} , filme): 687, 785, 865, 1030, 1070, 1121, 1200, 1286, 1318, 1465, 1575, 1596, 1737, 2872, 1941 cm^{-1} .

5.1.25 - Preparação do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2H-pirano (43).

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto 20. Obteve-se o produto desejado **43** com rendimento de 90 % (90,0 mg; 0,34 mmol).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,15 (m, 1H); 6,8-6,7 (m, 3H); 4,57 (tl, 1H, $J = 4,0$ Hz); 3,92-3,82 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,77-3,71 (m, 1H); 3,55-3,35 (m, 2H); 2,62 (tl, 2H, $J = 8,0$ Hz); 1,88-1,51 (m, 10H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 159,4; 144,0; 129,0; 120,7; 114,0; 110,8; 98,6; 67,2; 62,0; 54,9; 35,6; 30,6; 29,2; 27,9; 25,3; 19,5.

E.M. (intensidade relativa, %): m/z 264 (1), 180 (4), 161 (9), 134 (38), 121 (23), 85 (100), 67 (23), 57 (26).

5.1.26 - Tentativa de preparação dos compostos 42a-b e 44

Procedimento idêntico ao descrito para a preparação do composto **12**. A reação de substituição com cloroformato de etila foi realizada com os compostos **41a-b** e **43**, porém em nenhum dos casos o produto desejado foi obtido.

5.2 - Condições experimentais utilizadas nos ensaios contra a enzima gGAPDH de *T. cruzi*.

Os ensaios de atividade foram feitos pela medida espectrofométrica de NADH formado em 30 segundos a 340 nm. As misturas reacionais continham (volume final de 1 mL): 50 mM de tampão Tris-HCl (pH 7,5) com 1 mM de EDTA e 1 mM de β -mercaptoetanol, 30 mM de arseniato de sódio, 400 μ M de NAD⁺, 13 nM de proteína e, por último 600 μ M de G3P. A reação enzimática é iniciada a partir da adição do substrato. Para os ensaios de inibição da atividade enzimática foram preparadas soluções em DMSO, que foram adicionadas ao meio reacional, fornecendo concentrações finais variadas entre 25 e 200 μ g/mL. Ensaios controle foram realizados na ausência das substâncias, mas com adição de igual volume de DMSO. Todas as medidas foram feitas em triplicatas e considerou-se o valor médio. O resultado da reação enzimática foi obtido pela diferença de absorbância entre os tempos de $t=30$ s e $t=0$ s. Com o valor desta diferença de absorbância, calculou-se a atividade específica da enzima, com e sem a adição da substância avaliada e determinou-se a porcentagem de inibição da atividade enzimática da mesma.

5.3 - Condições experimentais utilizadas nos ensaios contra a enzima PNP de *S. mansoni*.

Os ensaios de atividade foram feitos pela medida espectrofométrica da taxa de formação de ácido úrico a 293 nm durante um tempo ideal de 2 minutos. O meio reacional para a realização do ensaio consiste de 50 mM tampão fosfato composto por soluções de fosfato mono e dibásico; 10 μ M inosina; 100 mM tampão TRIS-HCl; 0,04 U xantina oxidase; DMSO (solvente); e uma concentração padrão da substância química candidata a inibidor.

A reação enzimática é iniciada a partir da adição do substrato. Para os ensaios de inibição da atividade enzimática foram preparadas soluções em DMSO, que foram adicionadas ao meio reacional, fornecendo concentrações finais variadas entre 25 e 200 μ g/mL. Ensaio controle foram realizados na ausência das substâncias, mas com adição de igual volume de DMSO. Todas as medidas foram feitas em triplicatas e considerou-se o valor médio. O resultado da reação enzimática foi obtido pela diferença de absorbância entre os tempos de $t=2$ min e $t=0$ seg. Com o valor desta diferença de absorbância, calculou-se a atividade específica da enzima, com e sem a adição da substância avaliada e determinou-se a porcentagem de inibição da atividade enzimática da mesma.

6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 - Referências Bibliográficas

ALVIM-JR, J., et al. Preparation and evaluation of a coumarin library towards the inhibitory activity of the enzyme gGAPDH from *Trypanosoma cruzi*. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.16, n. 4, p. 763-733, 2005.

ARAÚJO, M. S. S., et al. A combination of benznidazole and ketoconazole enhances efficacy of chemotherapy of experimental Chagas' disease. **J. Antimicrob. Chem.**, v. 45, p. 819-824, 2000.

BAKKER, B. M., et al. What controls glycolysis in bloodstream form *Trypanosoma brucei*?. **J. Biol. Chem.**, v. 274, n 21, p. 14551-14559, 1999.

BARCO, A., et al. Polymer-bound 4-benzylsulfonyl-1-triphenylphosphoranylidene-2-butanone as a tool for the solid-phase synthesis of substituted piperidin-4-one derivatives. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, p. 7591-7594, 1998.

BHATTACHARYA, S., SENGUPTA S. Palladium catalyzed alkynylation of aryl halides (Sonogashira reaction) in water. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 8733-8736, 2004.

BERNARD, A. M., et al. Dealkylation of activated alkyl aryl ethers using lithium chloride in dimethylformamide. **Synthesis**, v. 4, p. 287-289, 1989.

BERNARD, M., FORD W. T., NELSON, E. C. Synthesis of ethyl retinoate polymer-supported Wittig reagents. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 3164-3168, 1983.

BERNARDES, L. S. C., et al. Synthesis and trypanocidal activity of 1,4-bis-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-1,4-butanediol and 1,4-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4-butanediol. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 14, p. 7075-7082, 2006.

BOLLI, M. H., LEY, S. V. Development of a polymer bound Wittig reaction and use in multi-step organic synthesis for the overall conversion of alcohols to β -hydroxyamines. **J. Chem. Soc. Perkin Trans 1**, v. 15, p. 2243-2246, 1998.

CLARKSON, A. B., BROHN, F. H. Trypanosomiasis: an approach by chemotherapy by the inhibition of carbohydrate catabolism. **Science**, v. 94, n. 4261, p. 204-206, 1976.

COATES, N. J., et al. SB-202742, A novel β -lactamase inhibitor isolated from *Spondias mombin*. **J. Nat. Prod.**, v. 57, n. 5, p. 654-557, 1994.

CONFERÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE. Disponível em:<<http://www.datasus.gov.br/cns/temas/tribuna/tratamento.htm>>. Acesso em: março de 2007.

CRAGG, G. M., NEWMAN, D. J., SNADER, K. M. Natural products in drug discovery and development. **J. Nat. Prod.**, v. 60, p. 52-60, 1997.

DIAS, J. C. P., SCHOFIELD, C. J. The evolution of Chagas disease (American trypanosomiasis) control after 90 years since Carlos Chagas discovery. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94 (suppl. 1), p. 103-121, 1999.

DIAS J. C. P., SILVEIRA A. C., SCHOFIELD C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603-612, 2002.

DIAS, R. L. A., CORRÊA, A. G. Aplicações da química combinatória no desenvolvimento de fármacos. **Quim. Nova**, v. 24, n. 2, p. 236-242, 2001.

EAMES, J., WATKINSON, M. Polymeric scavenger reagents in organic synthesis. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 7., p. 1213-1224, 2001.

FAIRLAMB, A. H. Future prospects for the chemotherapy of Chagas' disease. **Med. Buenos Aires**, v. 59 (suppl 2), p. 179-187, 1999.

GRAHAM M. B., TYMAN J. H. P. Ozonization of phenols from *Anacardium occidentale* (cashew). **J. Am. Oil. Chem. Soc.**, v. 79, n. 7, p. 725-732, 2002.

GREEN, I. V., TOCOLI, F. E. Synthesis of analogues of biologically active anacardic acids. **J. Chem. Res. (S)**, v. 3, p. 105-106, 2002.

GIRAULT, S., et al. Structure-activity relationships in 2-aminodiphenylsulfides against trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 8, p. 1175-1180, 1998.

- GUEDES, P. M. M., et al. Activity of the new triazole derivative albaconazole against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* in dog hosts. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, n. 11, p. 4286-4292, 2004.
- HALL, B. J., SUTHERLAND J. D. Practical method for the combinatorial synthesis of peptide aldehydes. **Tetrahedron Lett.**, v. 39, p. 6593-6596, 1998.
- HANBALI, M., BAGNARD D., LUU B. Solid-phase synthesis of quinol fatty alcohols, design of N/O-substituted quinol fatty alcohols and comparative activities on axonal growth. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 16, p. 3917-3920, 2006.
- HAVEZ, S., BEGRUP M., VEDSO, P. Directed ortho-lithiation on solid phase. **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 7418-7420, 1998.
- HORTON H. R., ET AL. **Principles of biochemistry**. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1996.
- HU, Y., BAUDART, S., PORCO-JR, J. A. Parallel synthesis of 1,2,3-thiadiazoles employing a "catch and release" strategy. **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 1049-1051, 1999.
- IRIE, J., MURATA, M., HOMMA, S. Glycerol-3-phosphate dehydrogenase inhibitors, anacardic acids, from *Ginkgo biloba*. **Biosci. Biotech. Biochem.**, v. 60, n. 2, p. 240-246, 1996.
- ITSUNO, S., TANAKA, S., HIRAO, A. Preparation of polymer-supported benzyllithium reagents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 12, p. 1853-1856, 2002.
- KAZLAUKAS, R., et al. New metabolites from the brown algae, *Caulocystis cephalornithos*. **Aust. J. Chem.**, v. 33, p. 2097-2101, 1980.
- KUBO, I., KOMATSU, S., OCHI, M. Molluscicides from the cashew *Anacardium occidentale* and their large-scale isolation. **J. Agric. Food Chem.**, v. 34, n. 6, p. 970-973, 1986.
- LOGRADO L. P. L., et al. Synthesis and biological evaluation of new salicylate macrolactones from anacardic acids. **J. Braz. Chem Soc.**, v. 16, n. 6A, p. 1217-1225, 2005.

- LUQUETTI, O. A. Etiological treatment for Chagas disease. **Parasitol. Today**, v. 13, n. 4, p. 127-128, 1997.
- MARQUARDT, M., EIFLER-LIMA, V. L. A síntese orgânica em fase sólida e seus suportes poliméricos mais empregados. **Quim. Nova**, v. 24, n. 6, p. 846-855, 2001.
- MCGRATH, M. E., et al. The crystal structure of cruzain: a therapeutic target for Chagas' disease. **J. Mol. Biol.**, v. 247, p. 251-259, 1995.
- MENGEL, J.O., ROSSI, M.A. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and micro vascular factors. **Amm. Heart J.**, v. 124, n. 4, p. 1052-1057, 1992.
- MONCAYO, A. Chagas Disease: Current epidemiological trends after the interruption of vectorial and transfusional transmission in the southern cone countries. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 5, p. 577-591, 2003.
- MORIARTY, R. M., et al. R. Synthesis of Abyssinone II and related compounds as potencial chemopreventive agents. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 41, p. 263-267, 2006.
- MUROI H., KUBO I. Antibacterial activity of anacardic acid and toatarol, alone and in combination with methicillin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Appl. Bacteriol.**, v. 80, n. 4, p. 387-394, 1996.
- MY LESSON. Disponível em: < <http://mylesson.swu.ac.th/mb322/cruzi.htm>>. Acesso em: março de 2007.
- NICOLAOU, K. C., et al. Solid and solution phase synthesis and biological evaluation of sarcodictyin libraries. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, p. 10814-10826, 1998(a).
- NICOLAOU, K. C., ROSCHANGAR, F., VOURLOUMIS, D. Chemical biology of epothilones. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 37, p. 2015-2045, 1998(b).
- OPPERDOES, F. R., BORST, P. Localization of nine glycolytic enzymes in a microbodylike organelle in *Trypanosoma brucei*: The glycosome. **FEBS Lett.**, v. 80, n. 2, p. 360-364, 1977.

PAVÃO, F. **Desenho racional de inibidores da enzima gliceraldeído-3-fosfatodesidrogenase glicosomal (gGAPDH) de *Trypanosoma cruzi* - agente causador da doença de Chagas**. 1996. 93 p. Dissertação (Mestrado em Físico Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 1997.

PAVÃO, F., et al. Structure of *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase complexed with chalepin, a natural product inhibitor, at 1.95Å resolution. **FEBS Lett.**, v. 520, p. 13-17, 2002.

PARAMASHIVAPPA, R., et al. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 13, p. 657-660, 2003.

PEREIRA, H. D., et al. Structures for the potential drug target purine nucleoside phosphorylase from *Schistosoma mansoni* causal agent of schistosomiasis. **J. Mol. Biol.**, v. 3, p. 584-599, 2005.

PRITHIVIRAJ B., et al. Antifungal activity of anacardic acid, a naturally occurring derivative of salicylic acid. **Can. J. Bot.**, v. 75, p. 207-211, 1997.

REGINATO, G., TADDEI M. Organometallic chemistry on solid phase. An overview. **Il Farmaco**, v. 57, p. 373-384, 2002.

REY L. **Parasitologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p. 161-178.

RODRIGUEZ, J. B. Specific molecular targets to control tropical diseases. **Curr. Pharm. Design**, v. 7, n. 12, p. 1105-1116, 2001.

ROUSH, W.R., HERNANDEZ, A. A., ZEPEDA, G. A new synthesis of peptidyl epoxysuccinates for probing cysteine protease-inhibitor P-3/S-3 binding interactions. **Synthesis**, p. 1500-1504, 1999.

SATOH M., et al. Improved synthesis of anacardic acids, 6-pentadecylsalicylic acid and 6-[8(Z)-pentadecenyl]salicylic acid, from aldehyde and acetoacetate. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 47, p. 1115-1116, 1999.

SAJID, M., MCKERROW, J. H. Cysteyne proteases of parasitic organisms. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 120, p. 1-21, 2002.

SEIJAS, J. A., et al. Synthesis of anacardic acids by nucleofilic substitution on 2-aryloxazolines. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 1937-1939, 2004.

SENKOVICH, O., et al. Lipophilic antifolate trimetrexate is a potent inhibitor of *Trypanosoma cruzi*: prospect for chemotherapy of Chagas' disease. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, n. 8, p. 3234-3238, 2005.

SEVERINO, R. P., et al. Utilização de RLCCC no fracionamento do óleo de *Anacardum occidentale* e atividade inibitória de enzimas. In: 25 REUNIÃO ANUAL DA SBQ, Poços de Caldas, MG. **Resumos PN-142**, 2002.

SIEBER, F. Development and application of a poly(ethylene glycol)-supported triarylphosphine reagent: Expanding the sphere of liquid-phase organic synthesis. **J. Org. Chem.**, v. 64, p. 5188-5192, 1999.

SILES, R., et al. Design, synthesis, and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potencial application in the treatment of Chagas' disease. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16, p. 4405-4409, 2006.

SOCIEDAD ARAGONESA DE CARDIOLOGIA. Disponível em:<http://www.cardioaragon.com/web/images/rev_dic_f16.gif>. Acesso em: março de 2007.

SOUZA, D. H. F., et al. *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase: structure, catalytic mechanism and targeted inhibitor design. **FEBS Lett.**, v. 424, n. 3, p. 131-135, 1998.

TOMAZELA, D. M., et al. Pyrano chalcones and a flavone from *Neoraputia magnifica* and their *Trypanosoma cruzi* glycosomal glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase-inhibitory activities. **Phytochemistry**, v. 55, p. 643-651, 2000.

TOYOMIZU, M., et al. Uncoupling effect of anacardic acids from cashew nut shell oil on oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria. **Life Sci.**, v. 66, p. 229-234, 2000(a).

- TOYOMIZU, M., et al. Anacardic acid-mediated changes in membrane potential and pH gradient across liposomal membranes. **BBA-Biomembr.**, v. 1558, p. 54-62, 2002(b).
- TYMAN, J. H. P., VISANI, N. Synthesis of polyunsaturated constituents of phenolic lipids. **Chem. Phys. Lipids**, v. 85, p. 157-174, 1997.
- URBINA, J. A., DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends Parasitol.**, v. 19, p. 495-500, 2003.
- URBINA, J. A., et al. Mevilonin (Lovastatin) potentiates the antiproliferative effects of ketoconazole and terbinafine against of *Trypanosoma cruzi*: *in vitro* and *in vivo* studies. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 37, p. 580-591, 1993.
- URBINA, J. A., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of E5700 and ER-119884, two novel orally active squalene synthase inhibitors, against *Trypanosoma cruzi*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 48, n. 7, p. 2379-2387, 2004.
- VENDEVILLE, S., et al. Identification of inhibitors of an 80 kDa protease from *Trypanosoma cruzi* through the screening of a combinatorial peptide library. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 47, n. 2, p. 194-198, 1999.
- VERONESI, R. **Doenças infecciosas e parasitárias**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991, p. 674-705.
- VIEIRA, P. C. Strategies for the isolation and identification of trypanocidal compounds from the Rutales. **Pure Appl. Chem.**, v. 73, n. 3, p. 617-622, 2001.
- YALPANI, M., TYMAN, J. H. P. The phenolic acids of *Pistacia vera*. **Phytochemistry**, v. 22, p. 2263-2267, 1983.
- YAMAGIWA, Y., et al. Synthesis of anacardic acids and ginkgoic acid. **Tetrahedron**, v. 43, p. 3387-3394, 1987.
- ZHOU, J., et al. Solid-phase synthesis of potential aspartic acid protease inhibitors containing a hydroxyethylamine isostere. **Tetrahedron Lett.**, v. 40, n. 14, p. 2729-2732, 1999.

ZUCCOTTO F. The structure-based design and synthesis of selective inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 9, n. 10, p. 1463-1468, 1999.

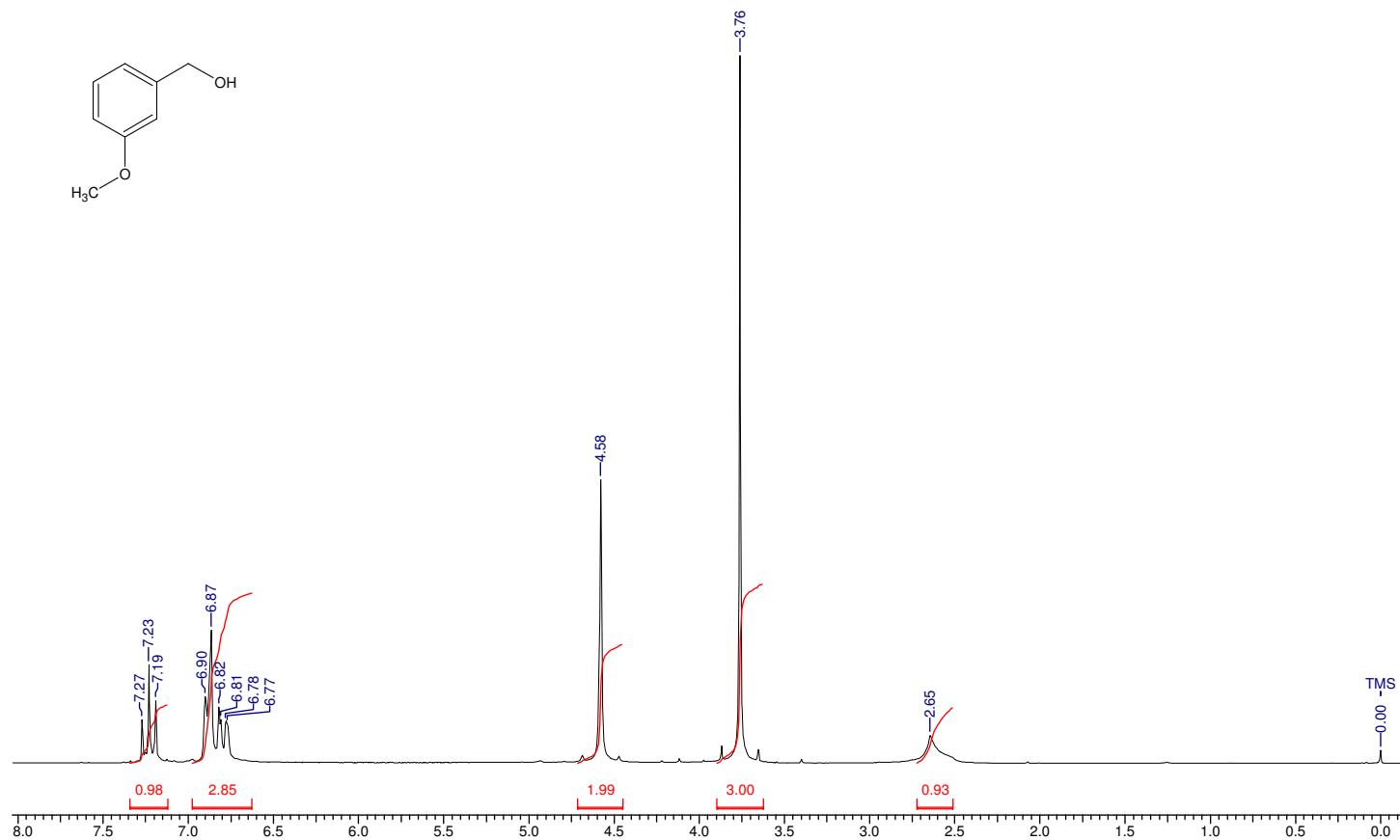
7

APÊNDICE

7 - Apêndice

28 Dec 2006

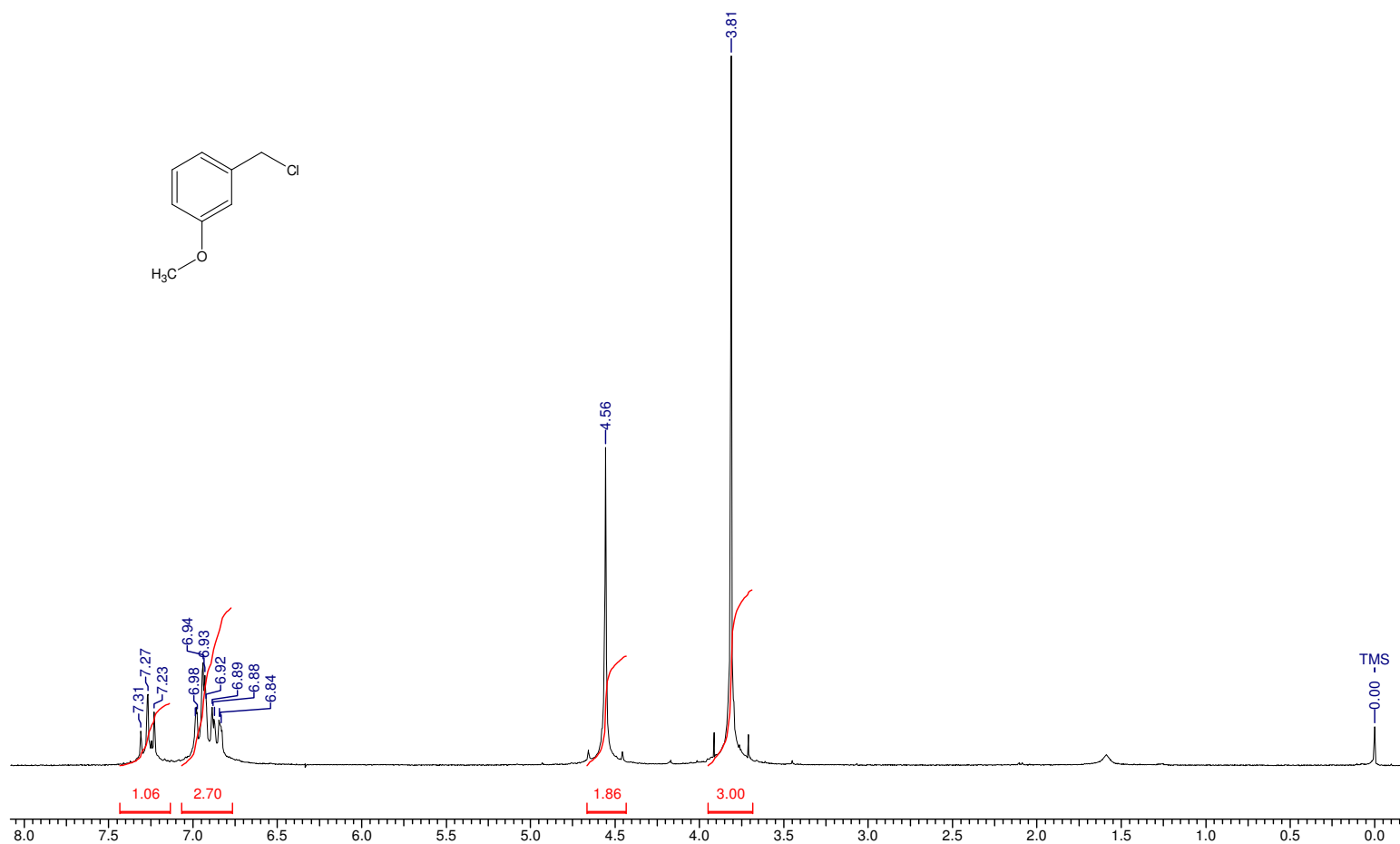
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXMNR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13	
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl3
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



Espectro de RMN ¹H do (3-metoxifenil)metanol (9)

28 Dec 2006

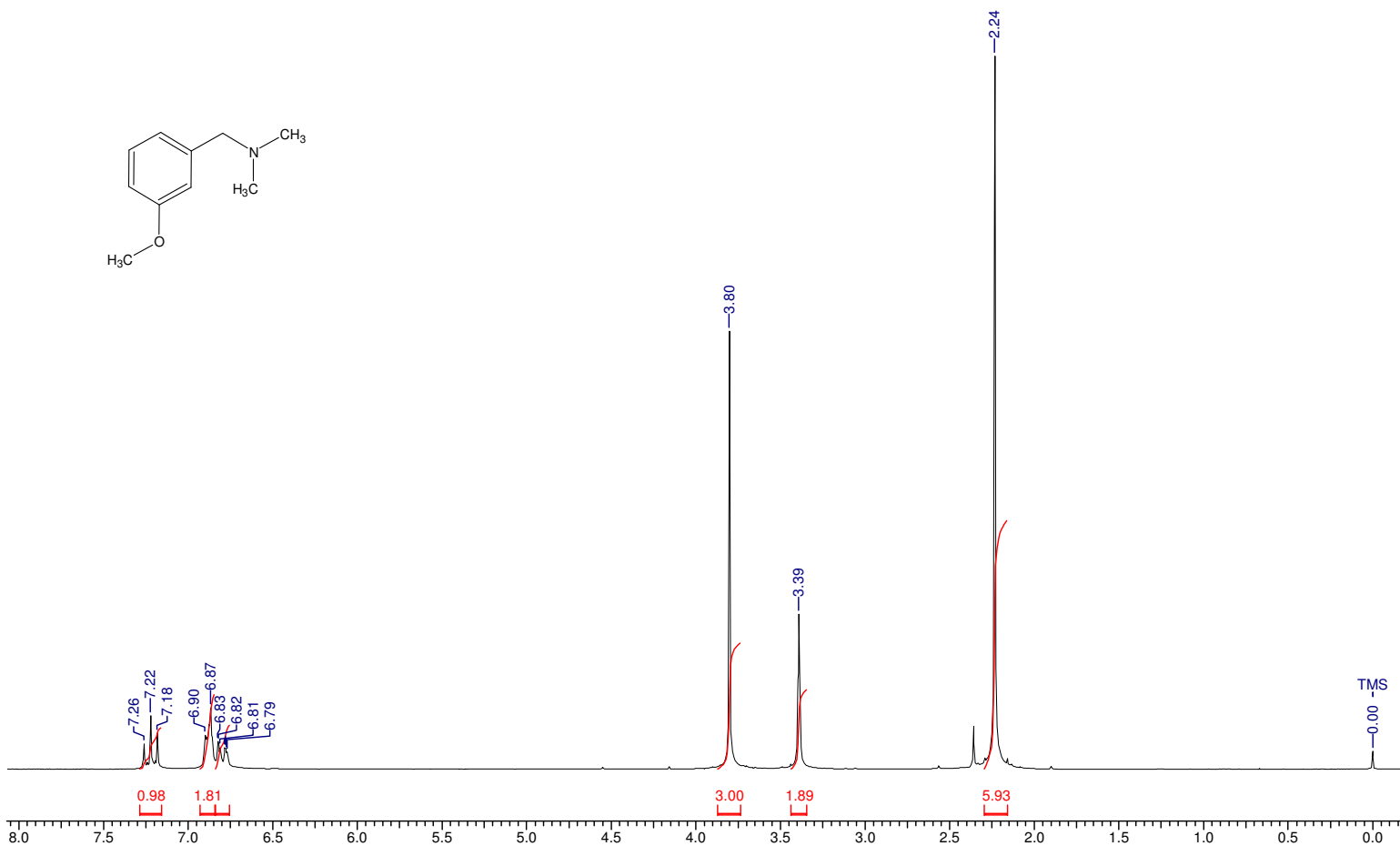
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	10	Original Points Count	32768
Solvent	CDCl3	Sweep Width (Hz)	3546.10	Temperature (grad C)	27.000	Points Count	32768



Espectro de RMN ¹H do 1-(clorometil)-3-metoxibenzeno (10)

28 Dec 2006

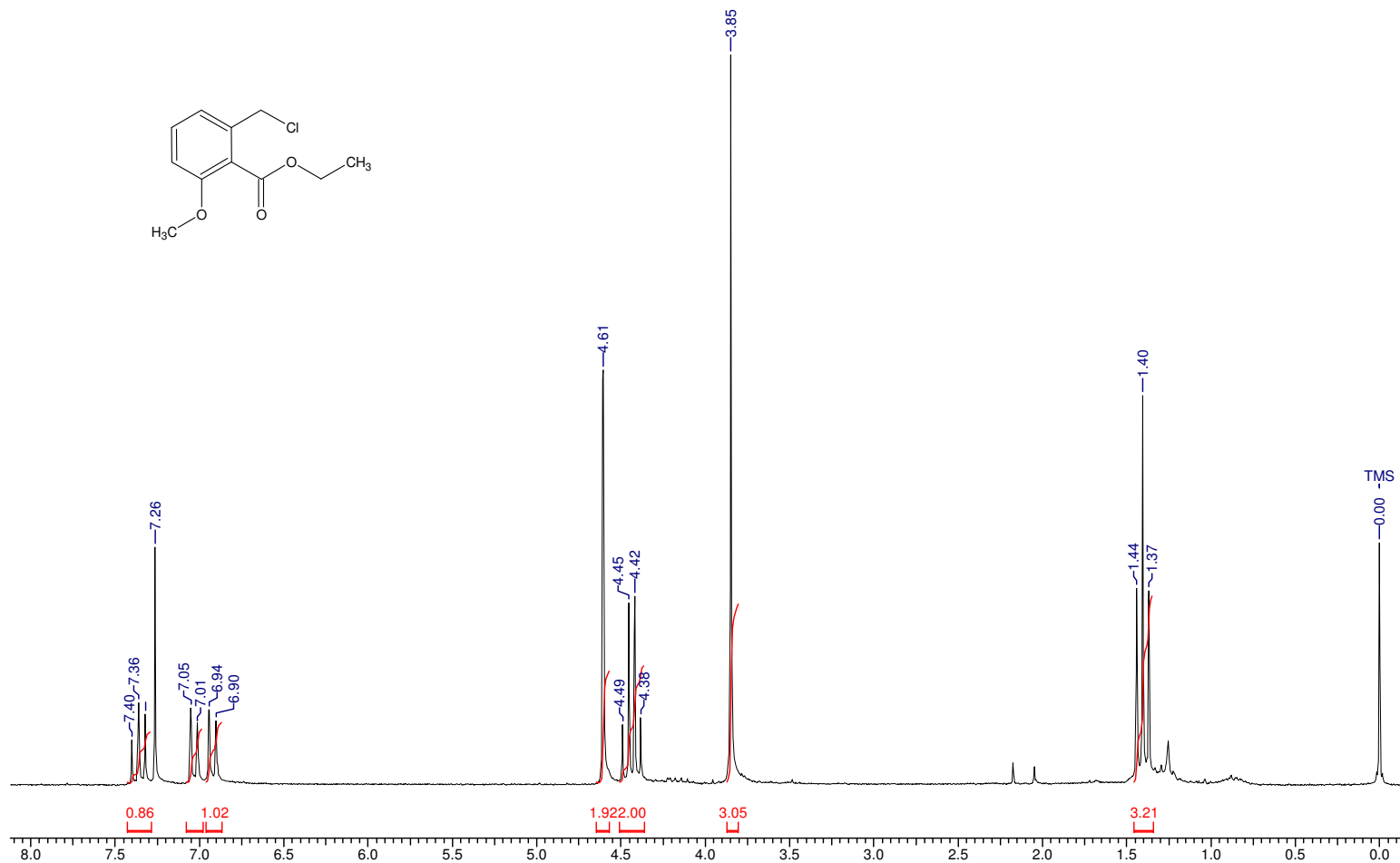
Acquisition Time (sec)	18.4812	Comment	A382B7JU1	Date		Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	65536	Points Count	65536
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	3546.10	Temperature (grad C)	27.000		



Espectro de RMN ¹H da 1-(3-metoxifenil)-N,N-dimetilmetanamina (**11**)

28 Dec 2006

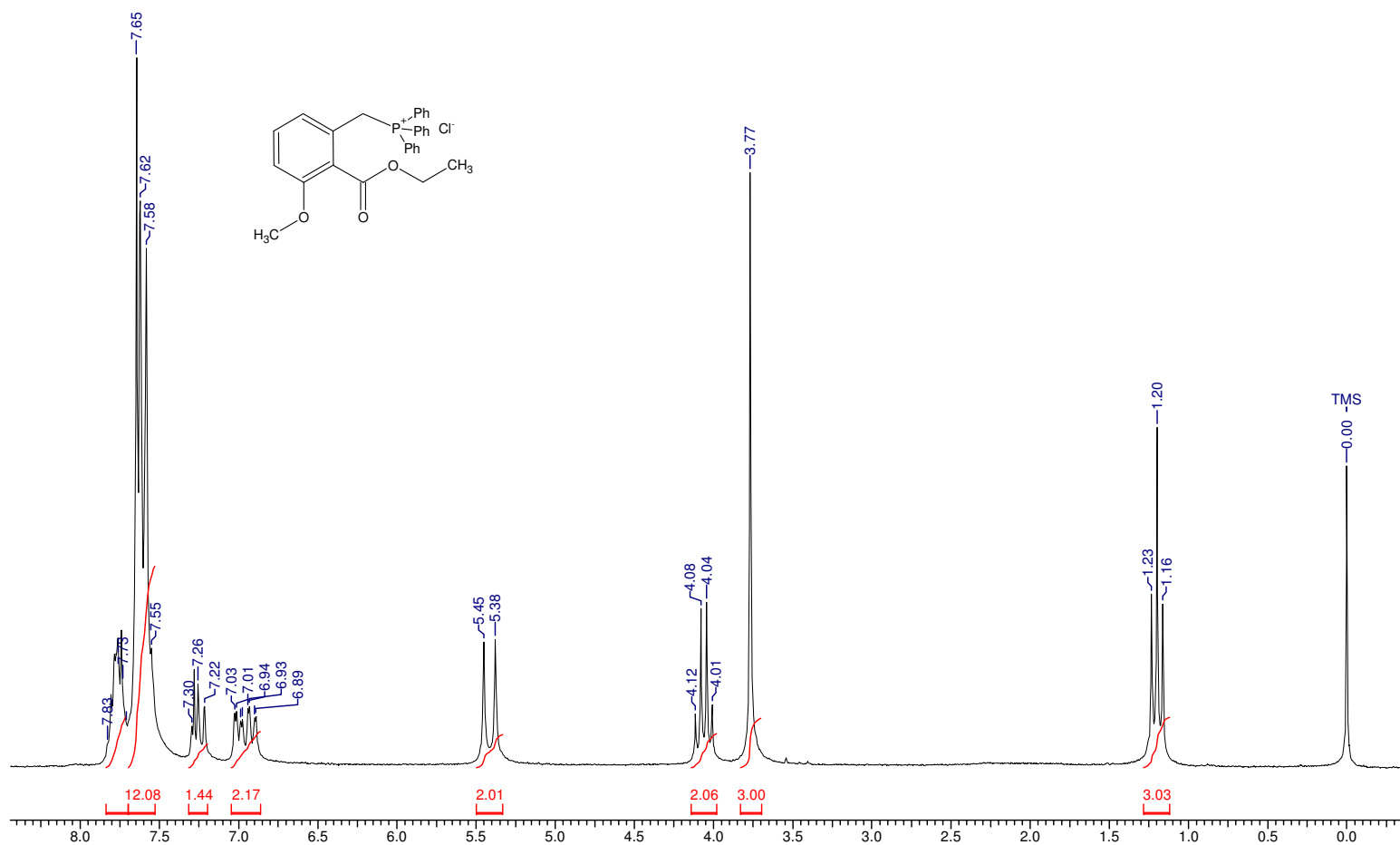
Acquisition Time (sec)	18.4813	Comment		Date	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Original Points Count	65536
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	3546.07



Espectro de RMN ¹H do 2-(clorometil)-6-metoxibenzoato de etila (12)

28 Dec 2006

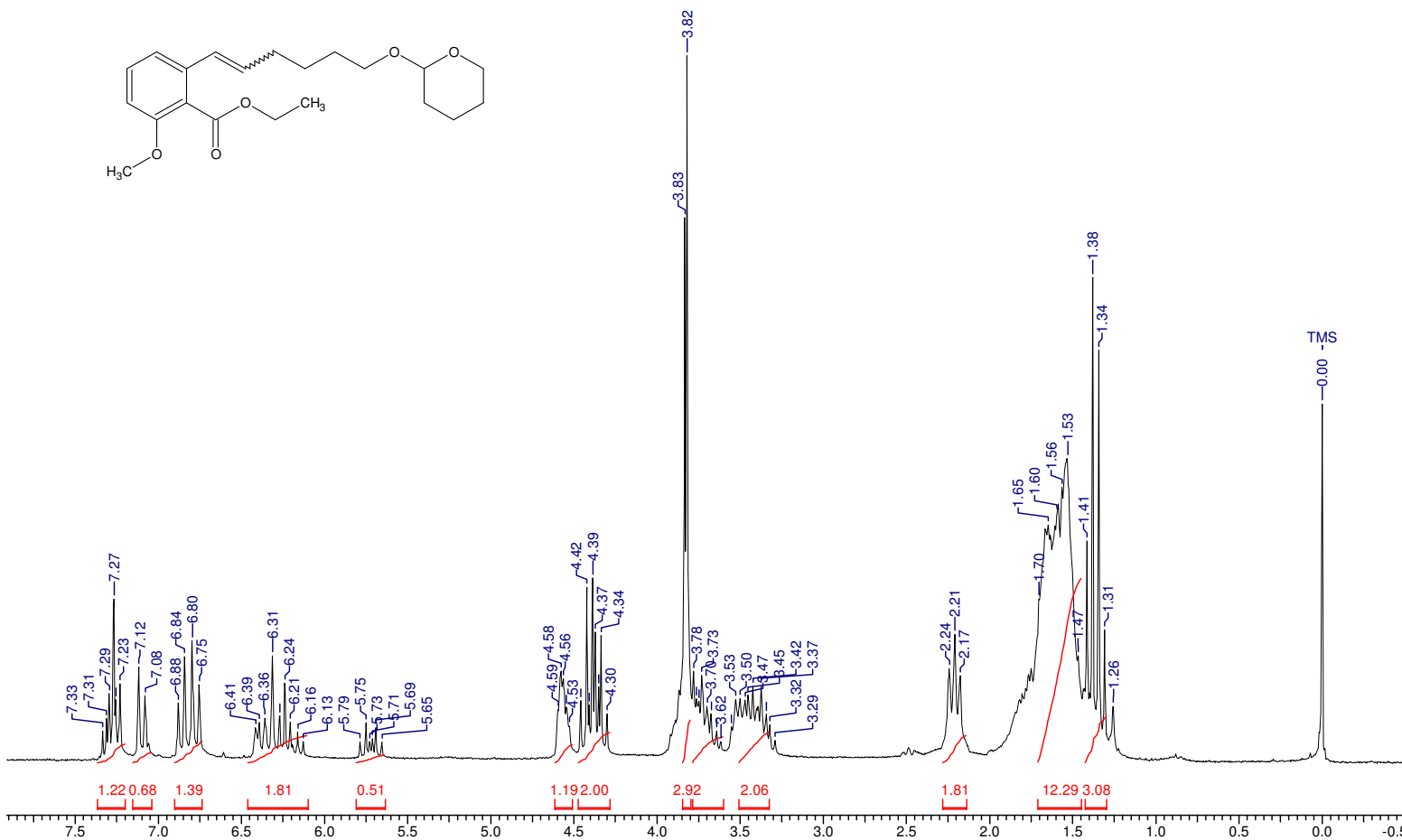
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXMNR.			Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl3
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



Espectro de RMN ¹H do cloreto de 2-(etoxicarbonil)-3-(metoxibenzil)trifenilfosfônio (**13**)

29 Mar 2007

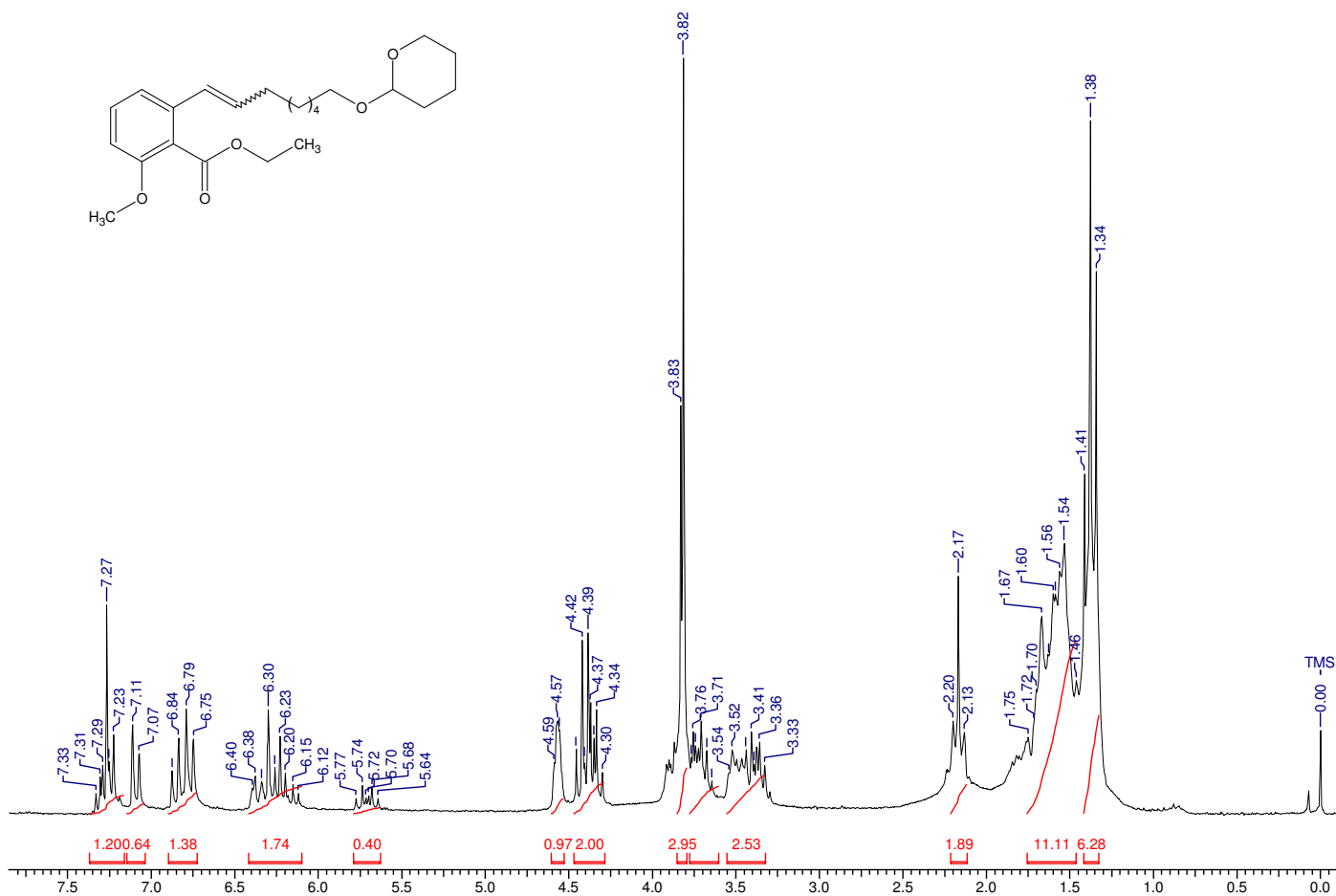
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl ₃
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[6-(tetraidro-piran-2-iloxi)-hex-1-enil]-benzoato de etila (**19a**)

29 Mar 2007

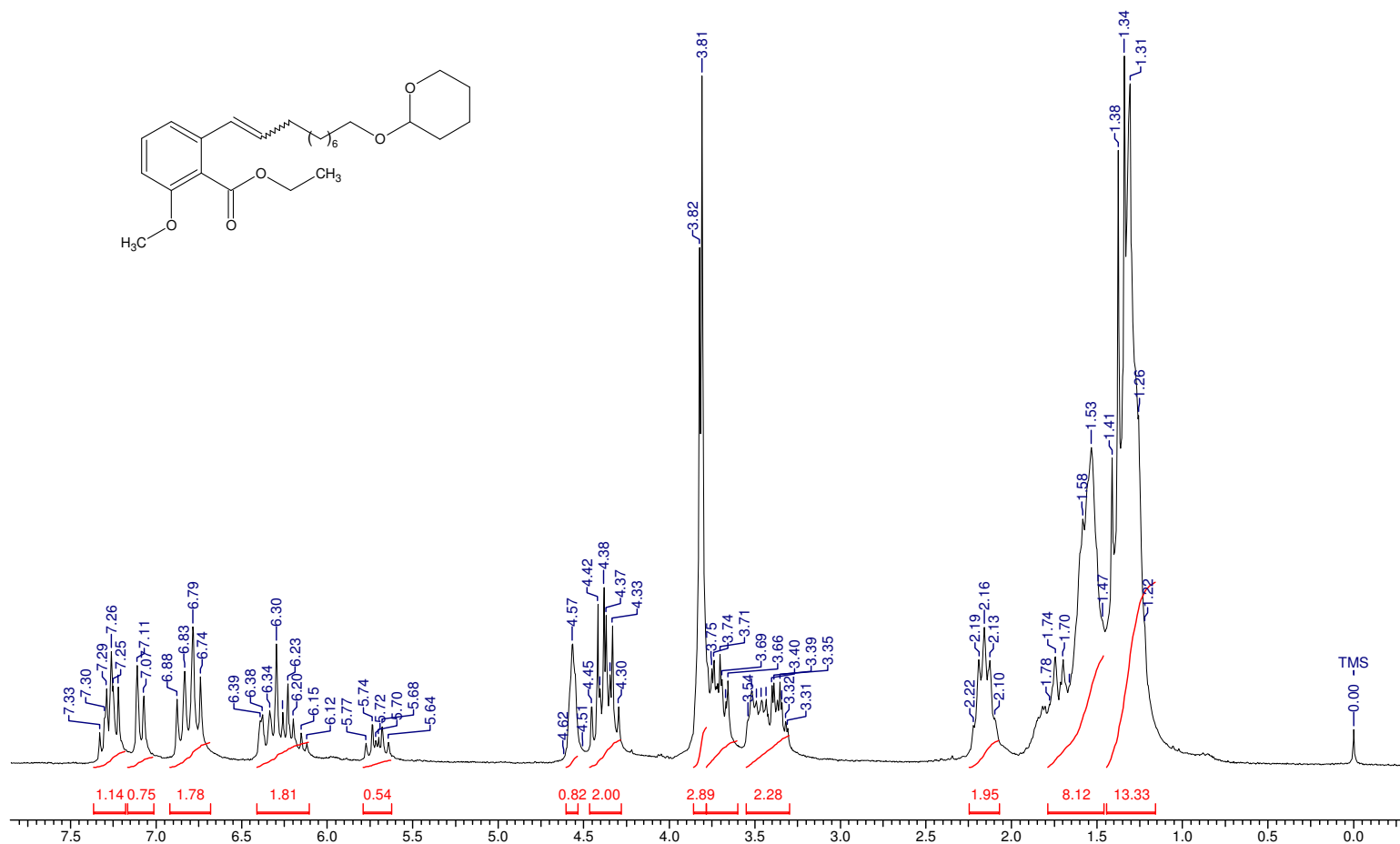
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768
Solvent	CDCl3	Sweep Width (Hz)	3546.10	Temperature (grad C)	27.000	Points Count	32768



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[8-(tetraidro-piran-2-iloxi)-oct-1-enil]-benzoato de etila (**19b**)

29 Mar 2007

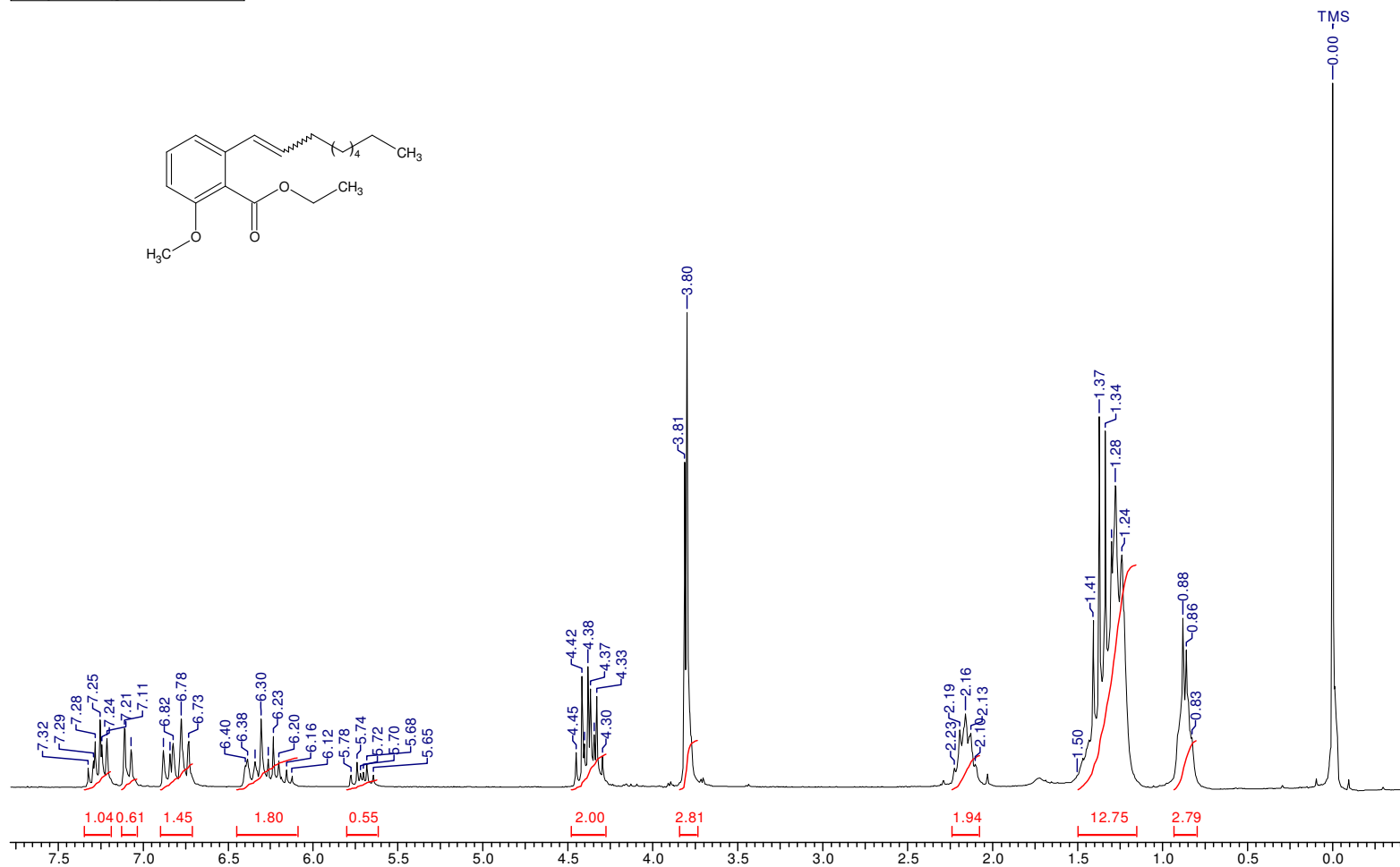
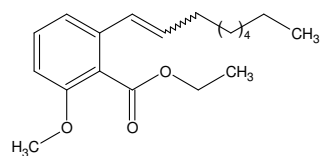
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	4	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl ₃
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



Spectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[10-(tetraidro-piran-2-iloxi)-dec-1-enil]-benzoato de etila (19c)

29 Mar 2007

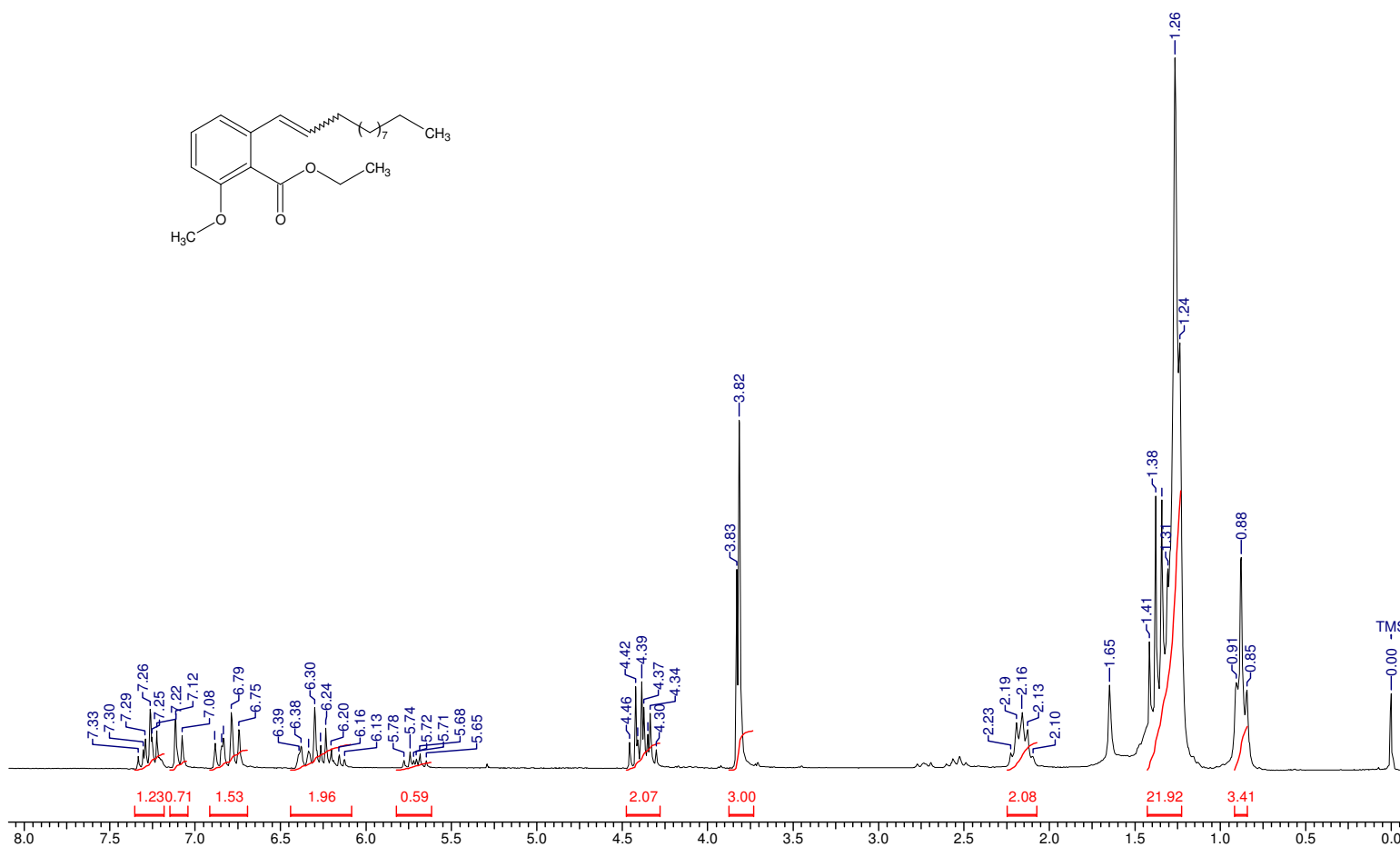
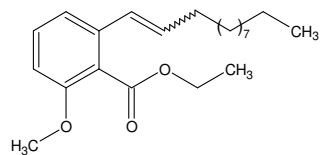
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	27.000	Solvent	CDCI3	Sweep Width (Hz)	3546.10		



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-non-1-enil-benzoato de etila (**19d**)

24 Mar 2007

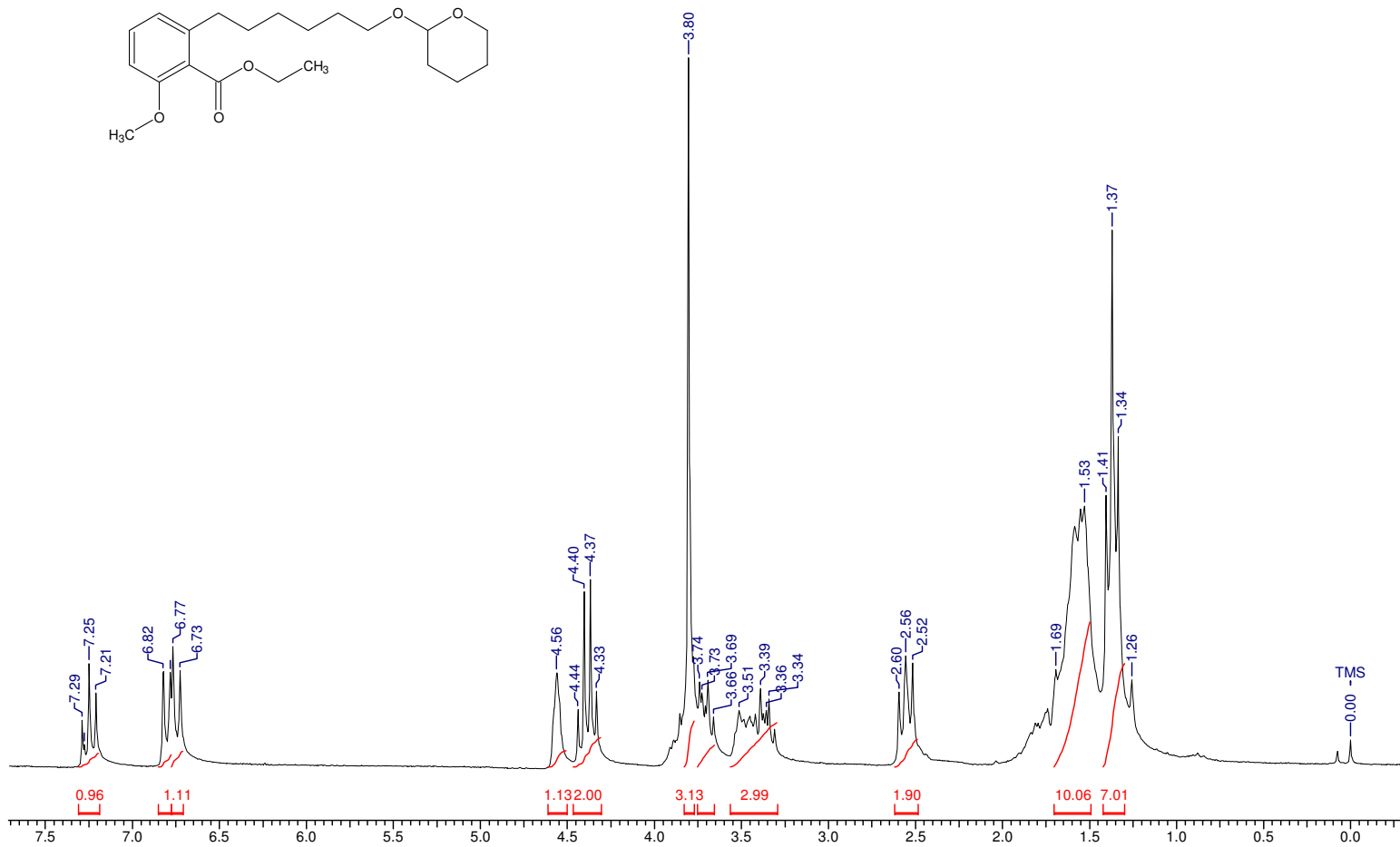
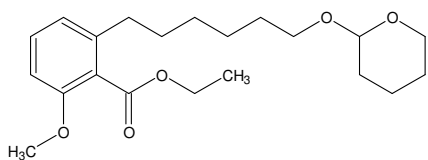
Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXNMR.	Date 00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz) 200.13	Nucleus 1H	Original Points Count 32768
Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10	Number of Transients 24
	Temperature (grad C) 27.000	Points Count 32768



Spectro de RMN ¹H do 2-dodec-1-enil-6-metoxi-benzoato de etila (**19e**)

29 Mar 2007

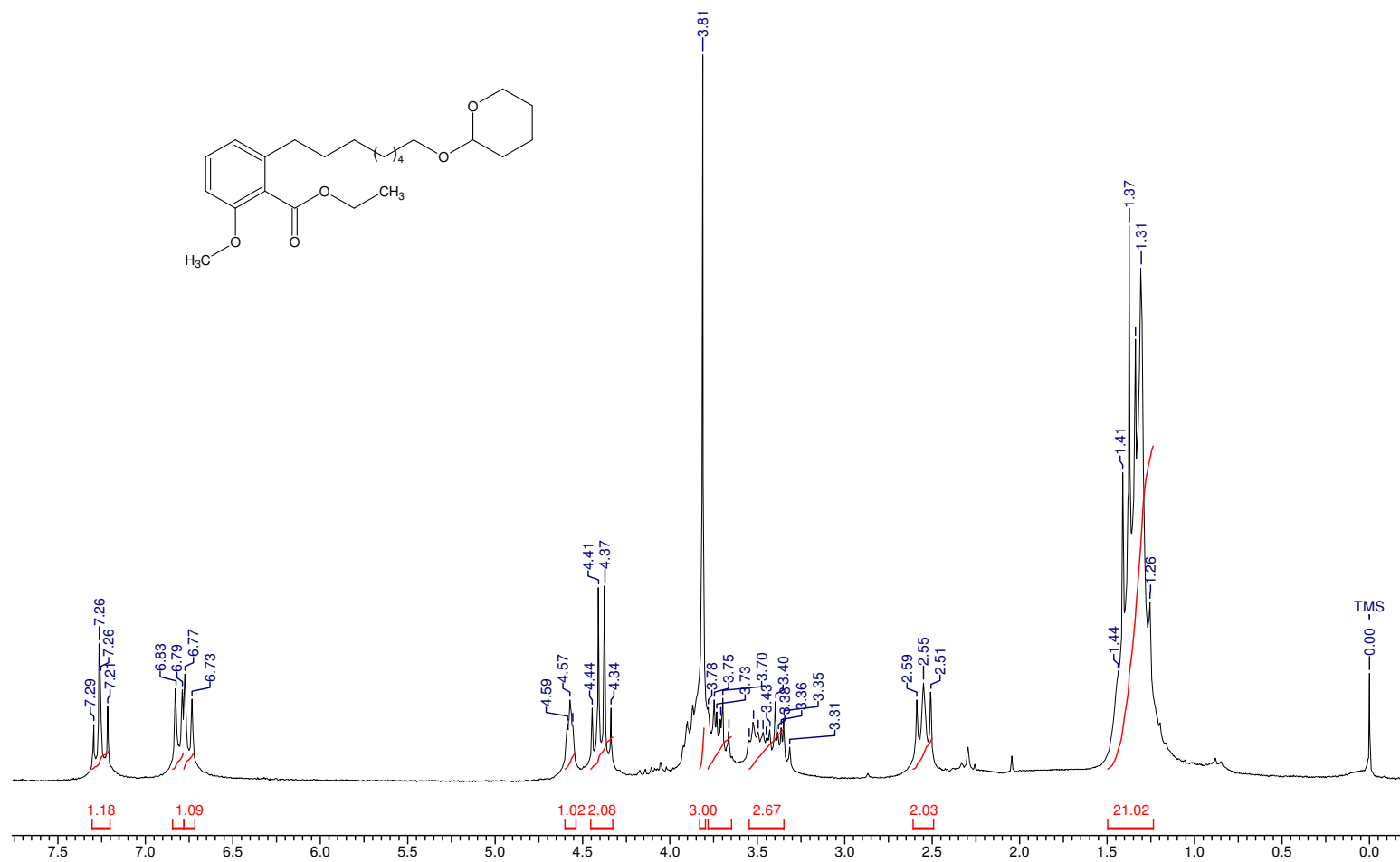
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXMNR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl ₃
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[6-(tetraidro-piran-2-iloxi)-hexil]-benzoato de etila (**20a**)

29 Mar 2007

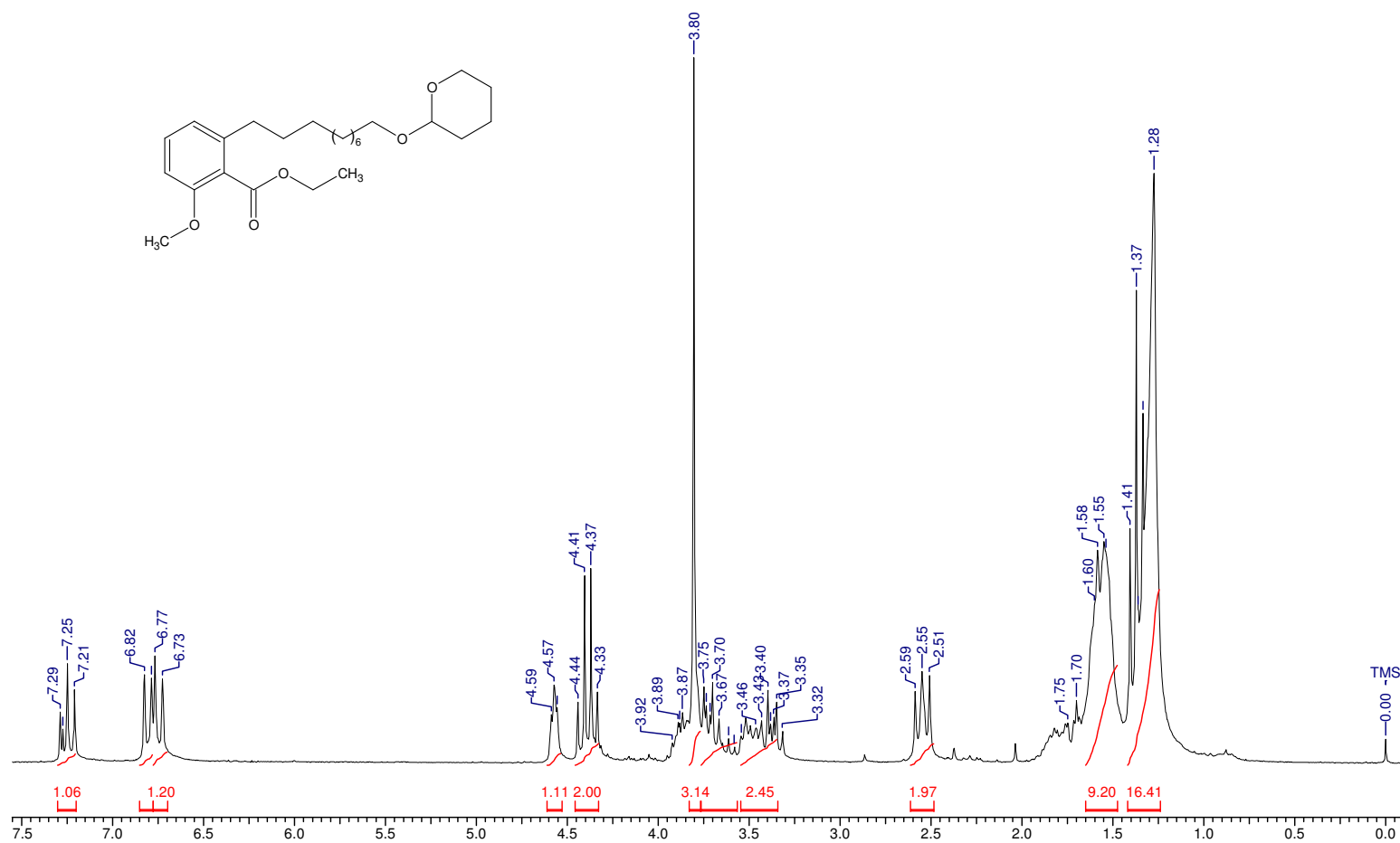
Acquisition Time (sec)	18.4813	Comment	Original Points Count	65536	Points Count	65536	Date
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Original Points Count	65536	Points Count	65536
							Sweep Width (Hz) 3546.08



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[8-(tetraidro-pirano-2-iloxi)-octil]-benzoato de etila (20b)

28 Mar 2007

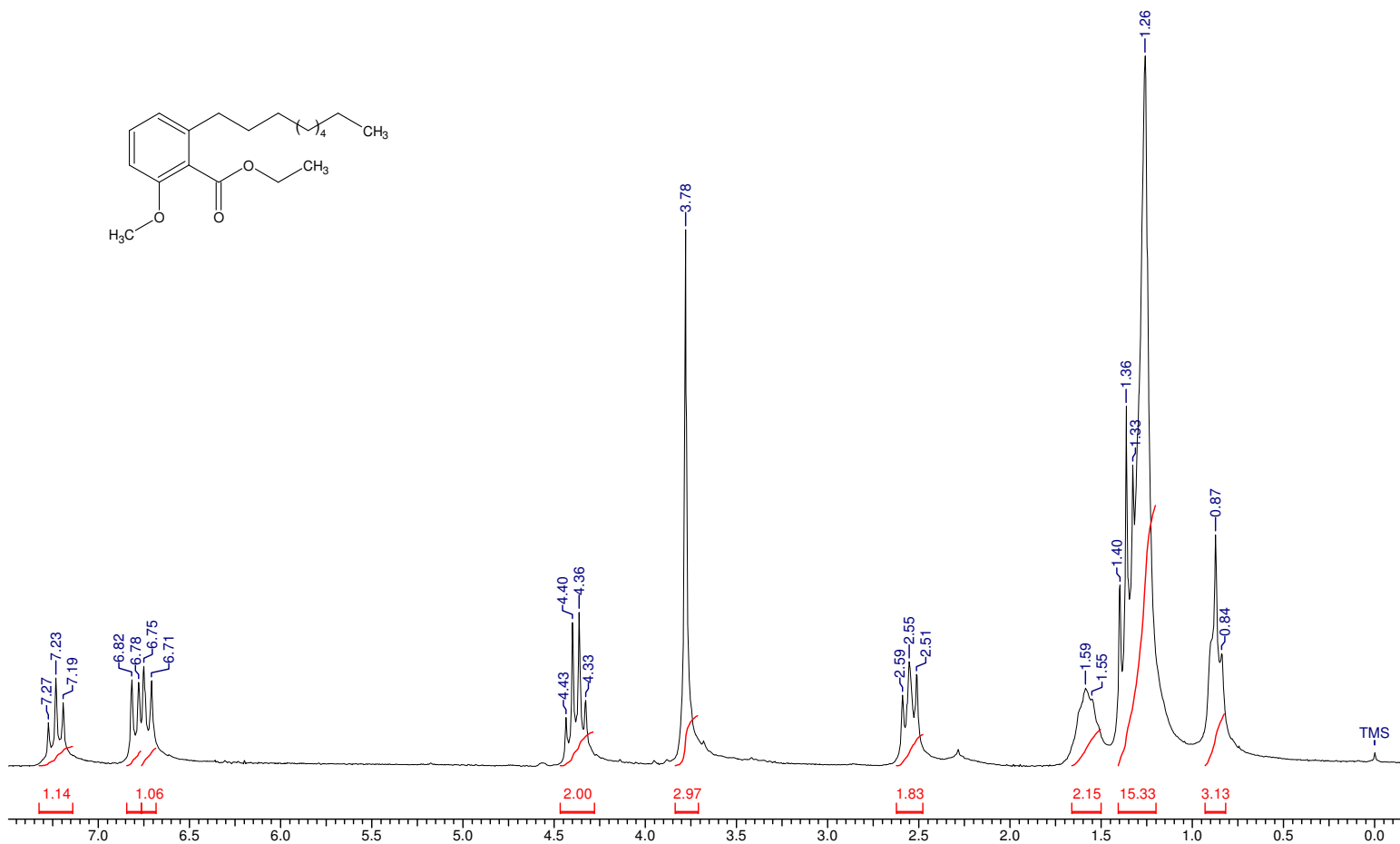
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	27.000	Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	3546.10		



Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-[10-(tetraidro-piran-2-iloxi)-decil]-benzoato de etila (20c)

29 Mar 2007

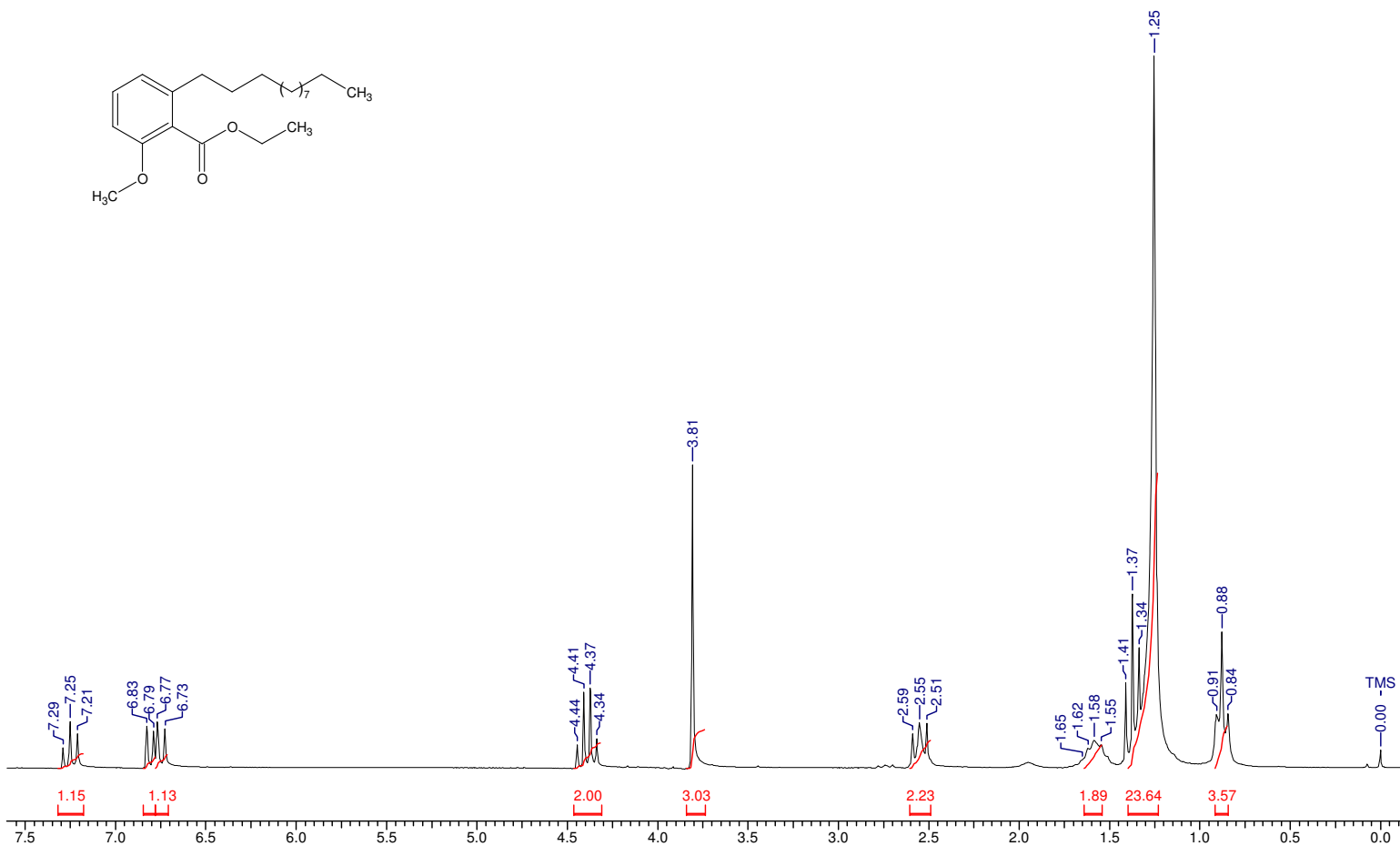
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXMNR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	CDCl ₃
Temperature (grad C)	27.000							Sweep Width (Hz)	3546.10



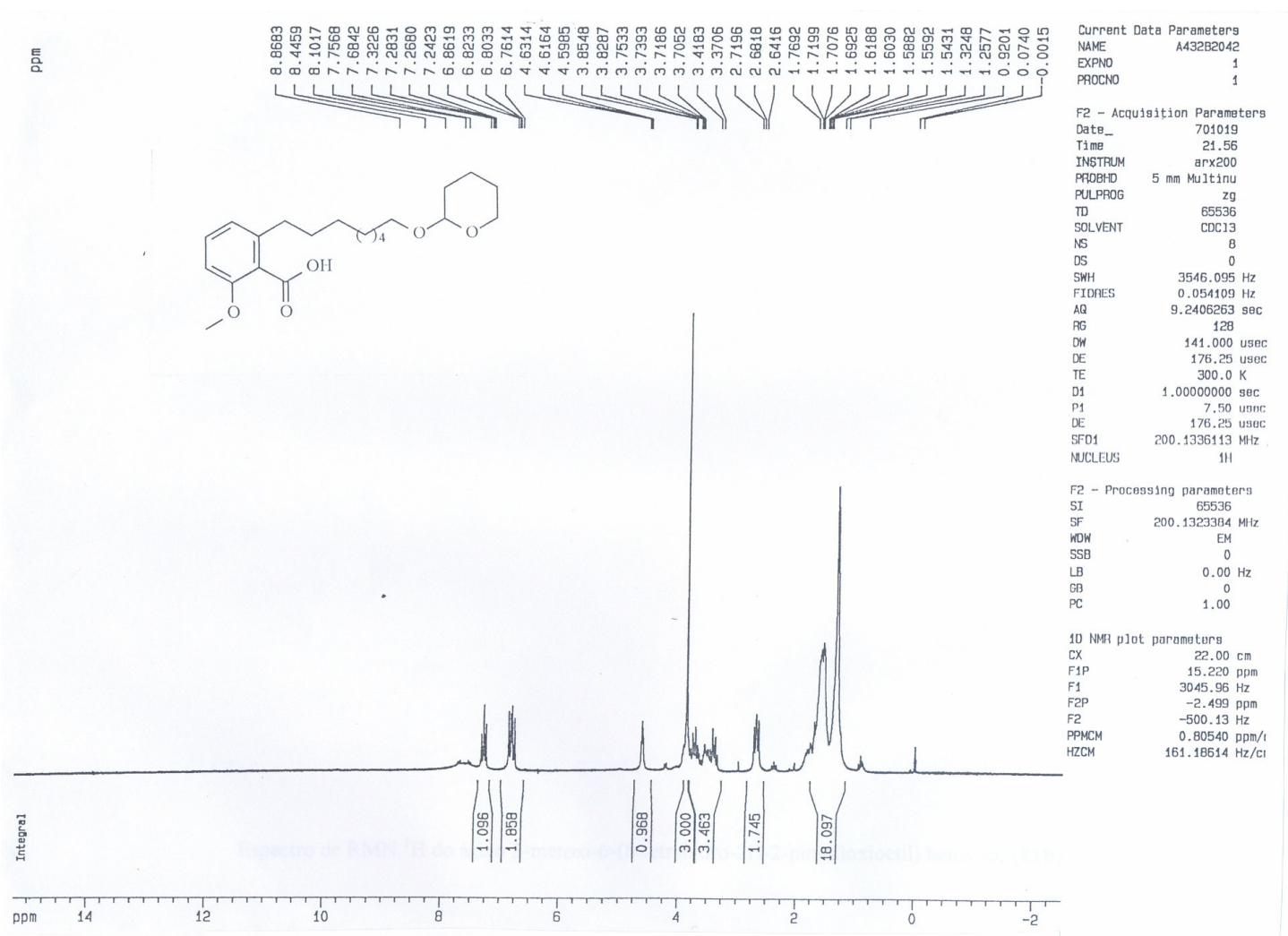
Espectro de RMN ¹H do 2-metoxi-6-nonil-benzoato de etila (20d)

29 Mar 2007

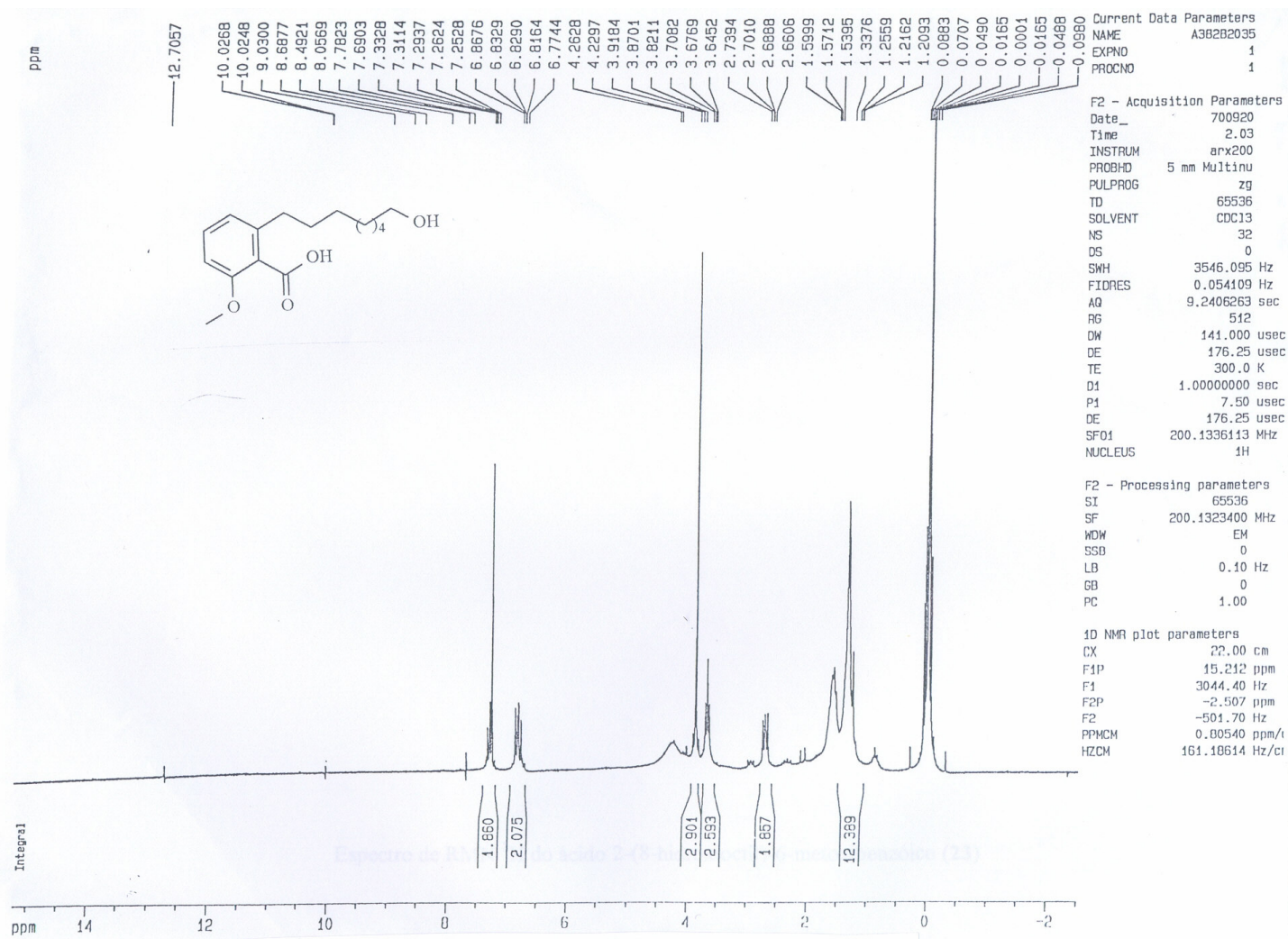
Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXNMR.	Date 00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz) 200.13	Nucleus 1H	Number of Transients 16
Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10	Original Points Count 32768
	Temperature (grad C) 27.000	Points Count 32768



Espectro de RMN ¹H do 2-dodecil-6-metoxi-benzoato de etila (20e)



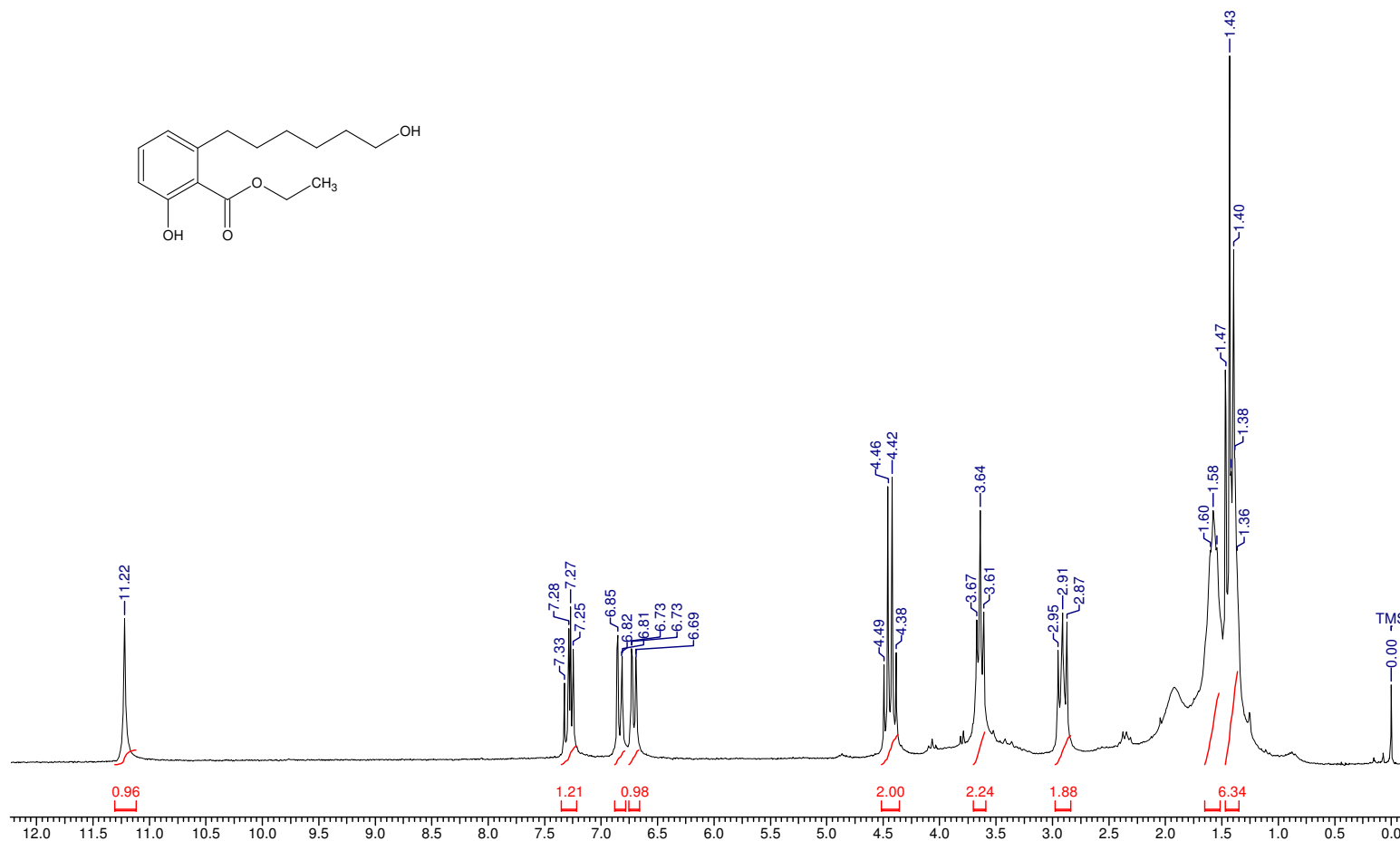
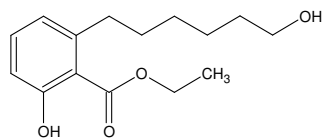
Espectro de RMN ¹H do ácido 2-metoxi-6-(8-tetraidro-2H-2-piraniioxioctil) benzóico (21b)



Espectro de RMN ¹H do ácido 2-(8-hidroxiocil)-6-metoxibenzóico (23)

24 Mar 2007

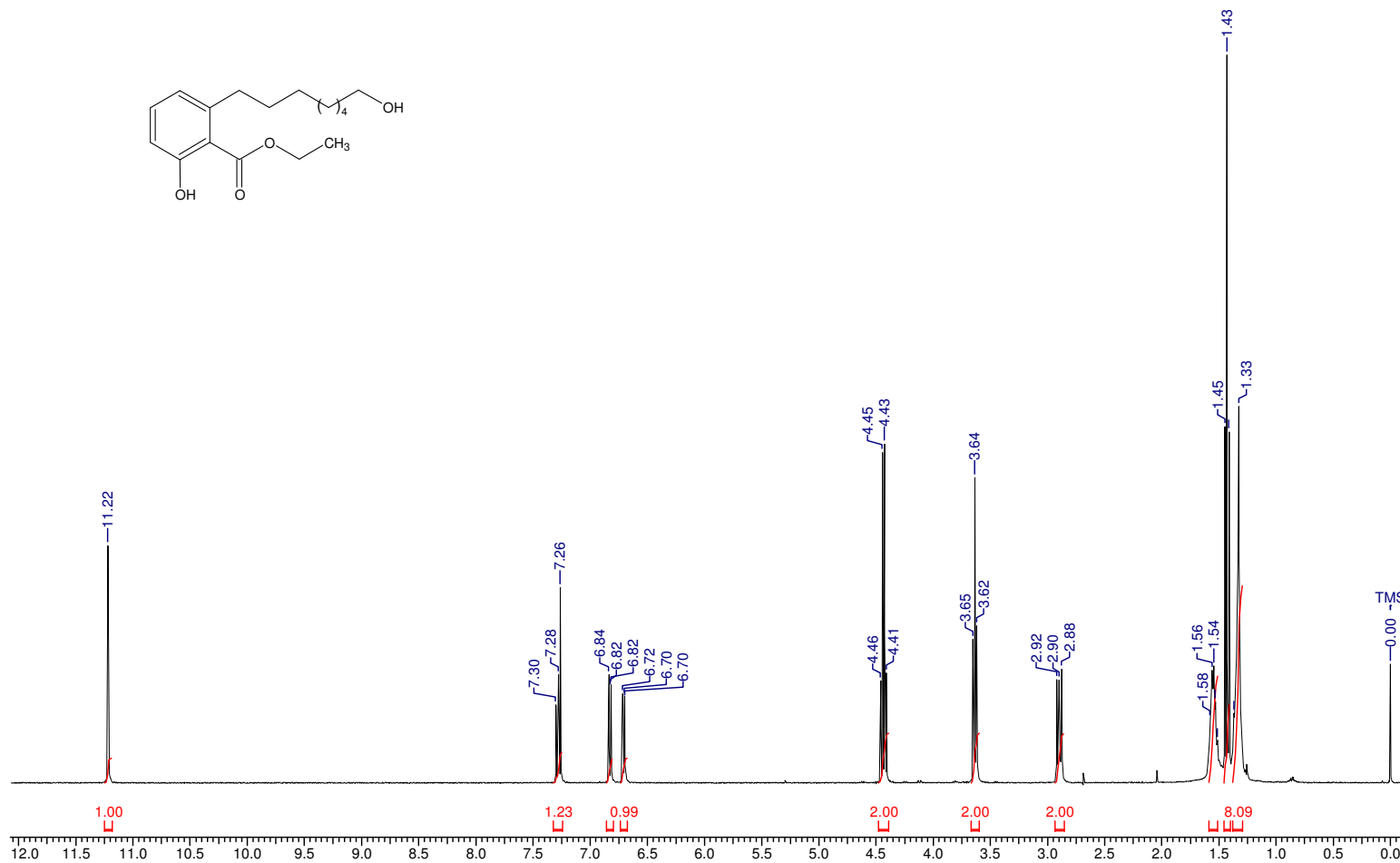
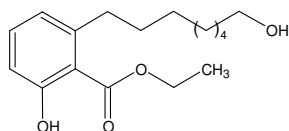
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	27.000	Solvent	CDCI3	Sweep Width (Hz)	3546.10		



Espectro de RMN ¹H do 2-hidroxi-6-(6-hidroxi-hexil)-benzoato de etila (**22a**)

27 Mar 2007

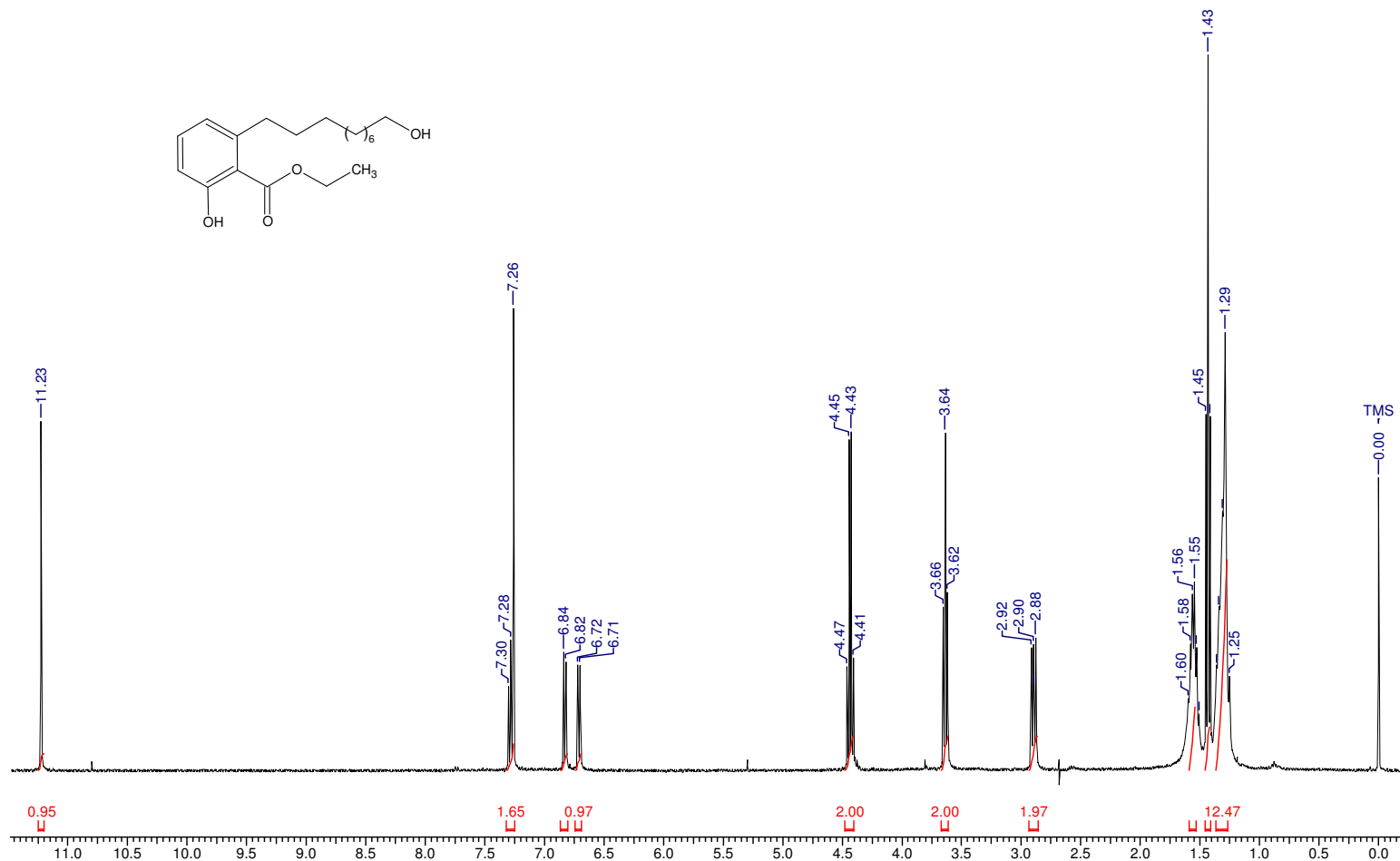
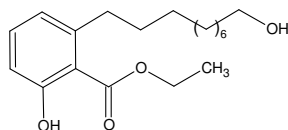
Acquisition Time (sec)	11.0887	Comment	Amostra: D7	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	400.21
Nucleus	1H	Original Points Count	65536	Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	5910.17
						Temperature (grad C)	0.000



Espectro de RMN ¹H do 2-hidroxi-6-(8-hidroxi-octil)-benzoato de etila (**22b**)

27 Mar 2007

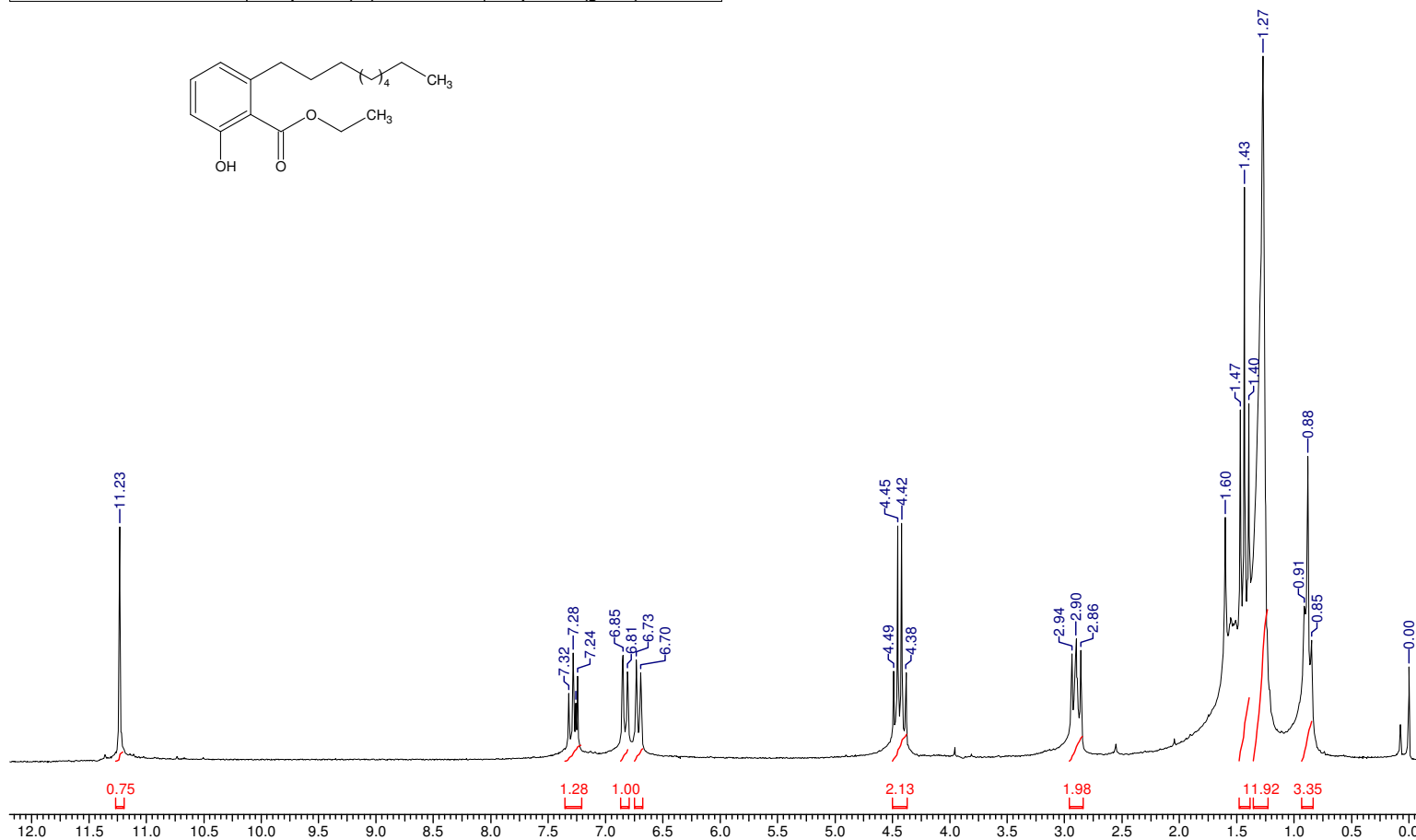
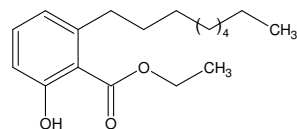
Acquisition Time (sec)	11.0887	Comment	Amostra: D9	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	400.21
Nucleus	¹ H	Original Points Count	65536	Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	5910.17
						Temperature (grad C)	0.000



Espectro de RMN ¹H do 2-hidroxi-6-(10-hidroxi-decil)-benzoato de etila (**22c**)

24 Mar 2007

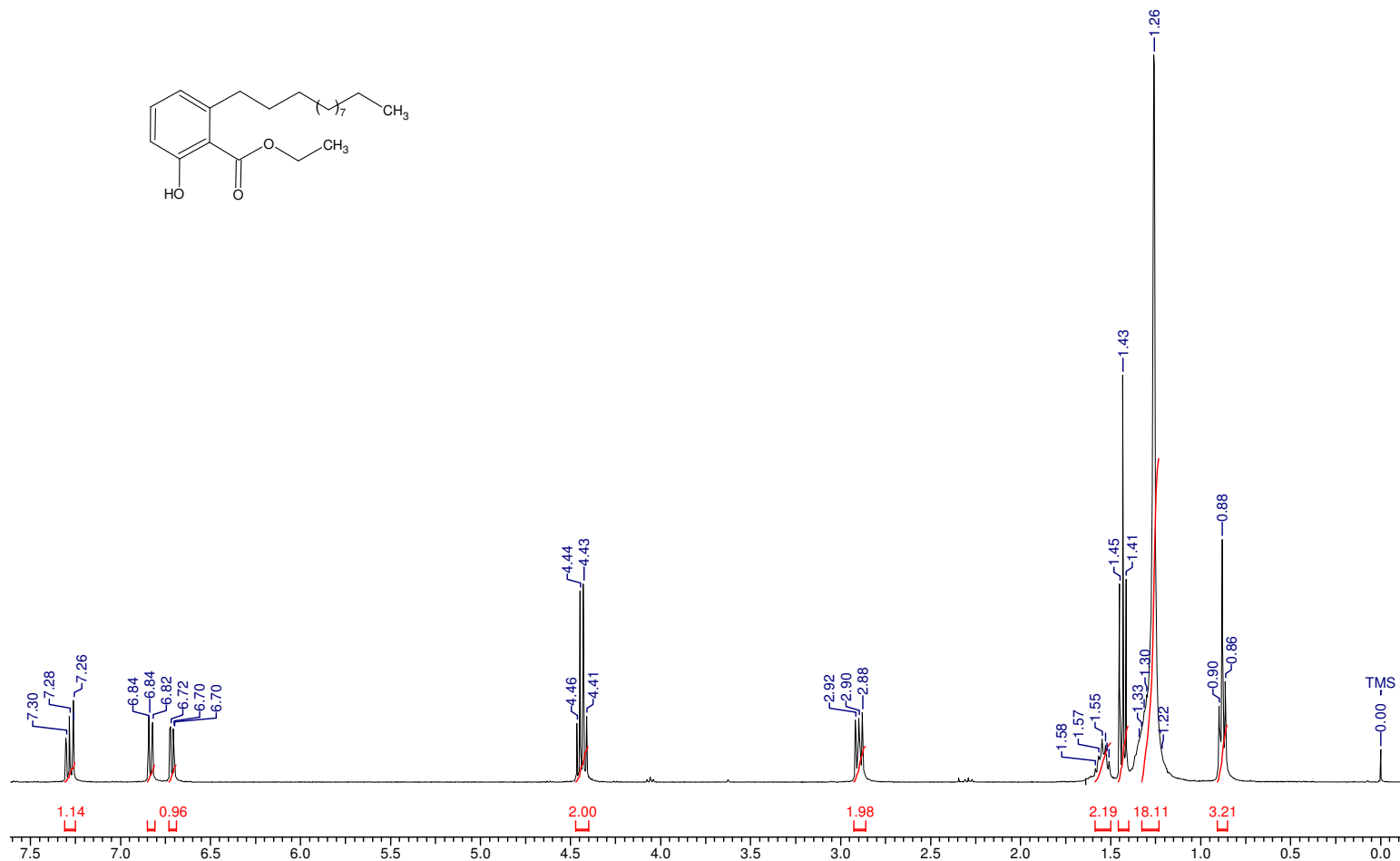
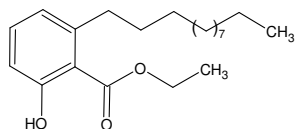
Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXNMR.	Date 00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz) 200.13	Nucleus 1H	Number of Transients 16
Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10	Temperature (grad C) 27.000
		Original Points Count 32768
		Points Count 32768



Espectro de RMN ¹H do 2-hidroxi-6-nonil-benzoato de etila (**22d**)

27 Mar 2007

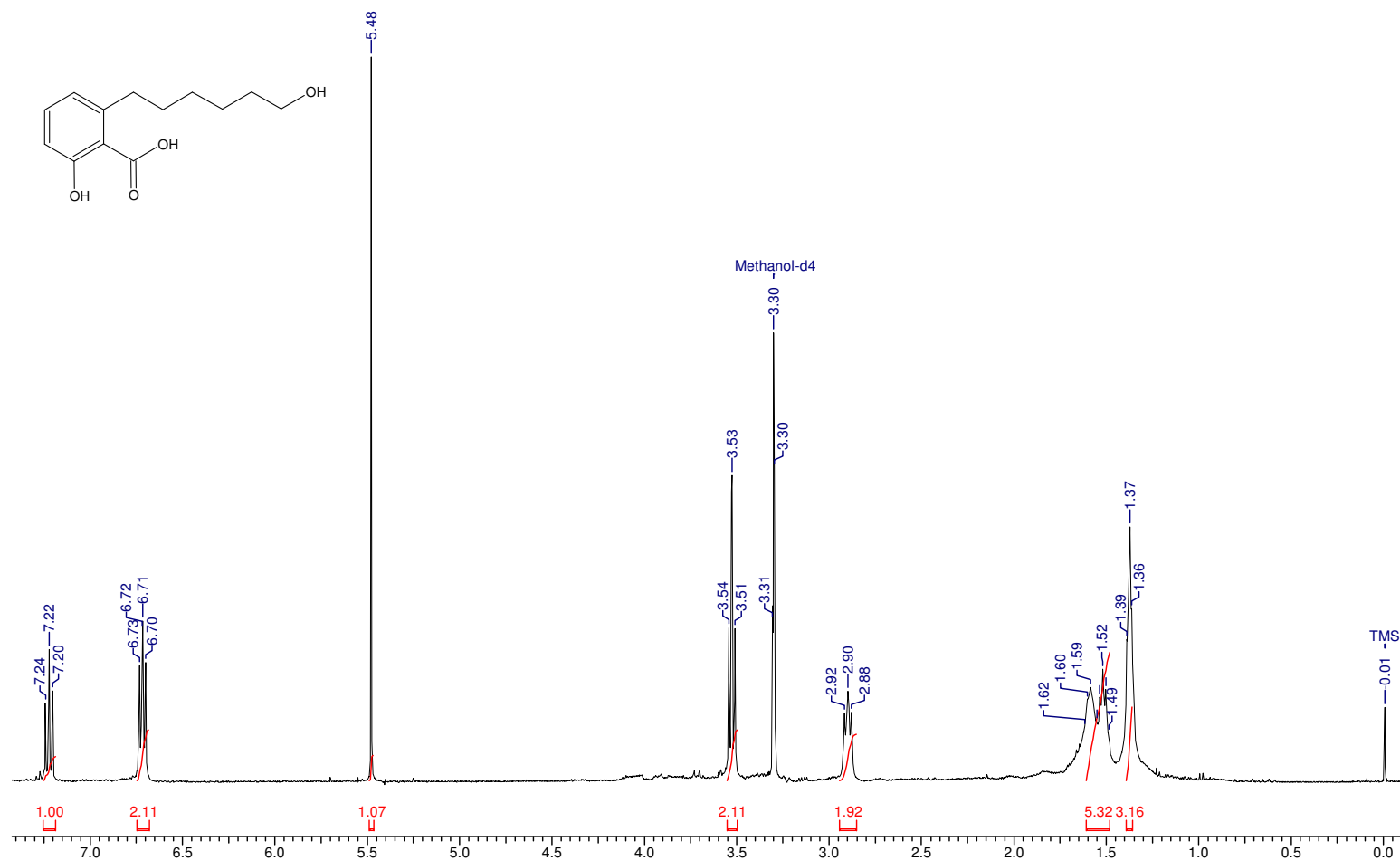
Acquisition Time (sec)	14.4703	Comment	Amostra: D11	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	400.21
Nucleus	1H	Original Points Count	65536	Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	4528.99
						Temperature (grad C)	0.000



Espectro de RMN ¹H do 2-dodecil-6-hidroxi-benzoato de etila (**22e**)

1 Apr 2007

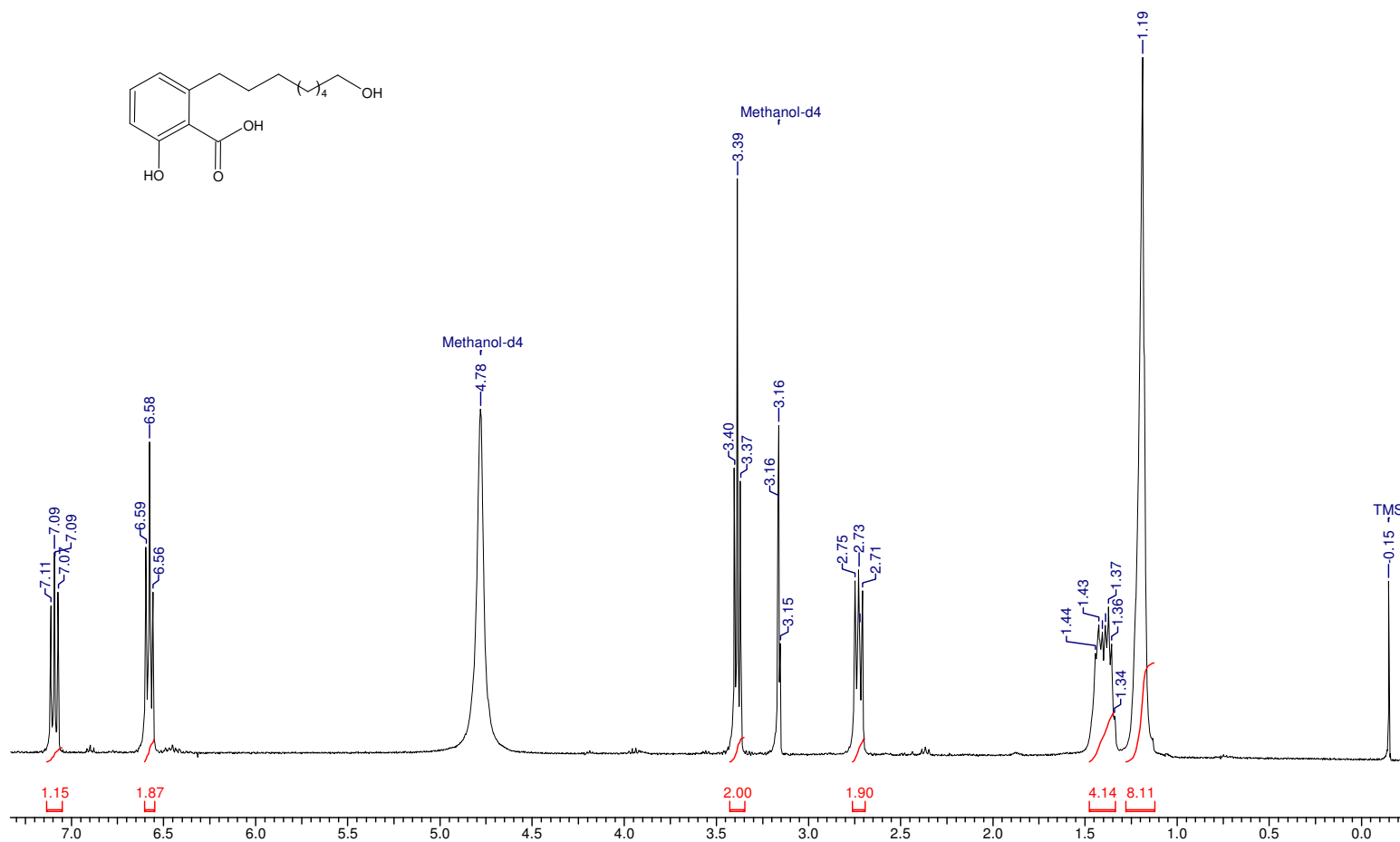
Acquisition Time (sec)	12.1897	Comment	Amostra: Ac 5		Date	00/00/1980 00:00:00		Frequency (MHz)	400.21
Nucleus	1H	Original Points Count	65536	Points Count	65536	Sweep Width (Hz)	5376.34	Temperature (grad C)	0.000



Espectro de RMN ¹H do ácido 2-hidroxi-6-(6-hidroxi-hexil)-benzóico (24a)

27 Mar 2007

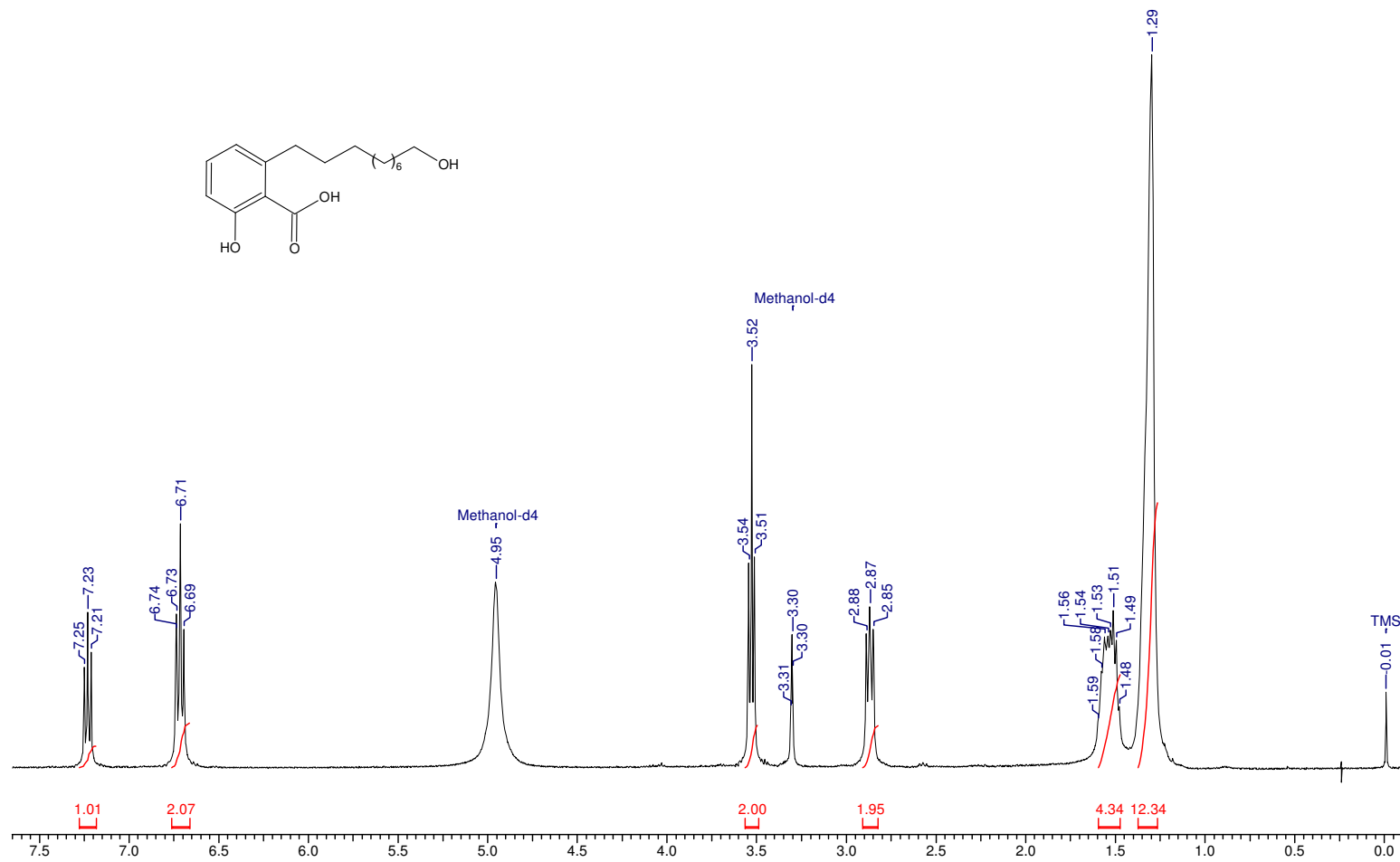
Acquisition Time (sec)	5.9376	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	400.21	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768	Solvent	MeOD
Temperature (grad C)	22.100							Sweep Width (Hz)	5518.76



Espectro de RMN ¹H do ácido 2-hidroxi-6-(8-hidroxi-octil)-benzóico (**24b**)

27 Mar 2007

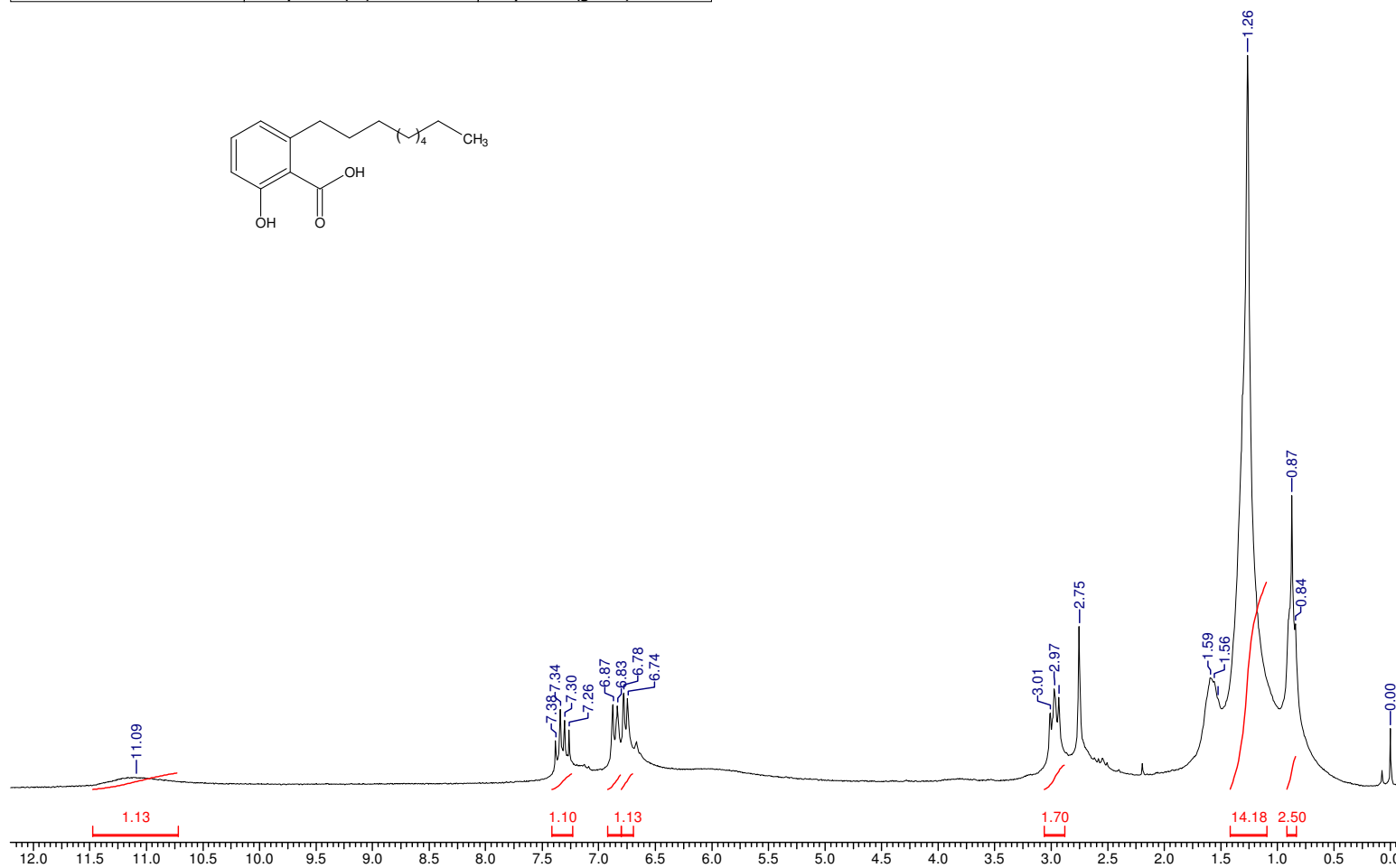
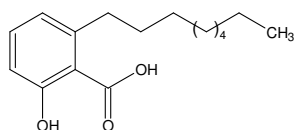
Acquisition Time (sec) 15.3092	Comment Amostra: Ac9	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 400.21
Nucleus 1H	Original Points Count 65536	Points Count 65536	Sweep Width (Hz) 4280.82
		Temperature (grad C) 0.000	



Espectro de RMN ¹H do ácido 2-hidroxi-6-(10-hidroxi-decil)-benzóico (**24c**)

24 Mar 2007

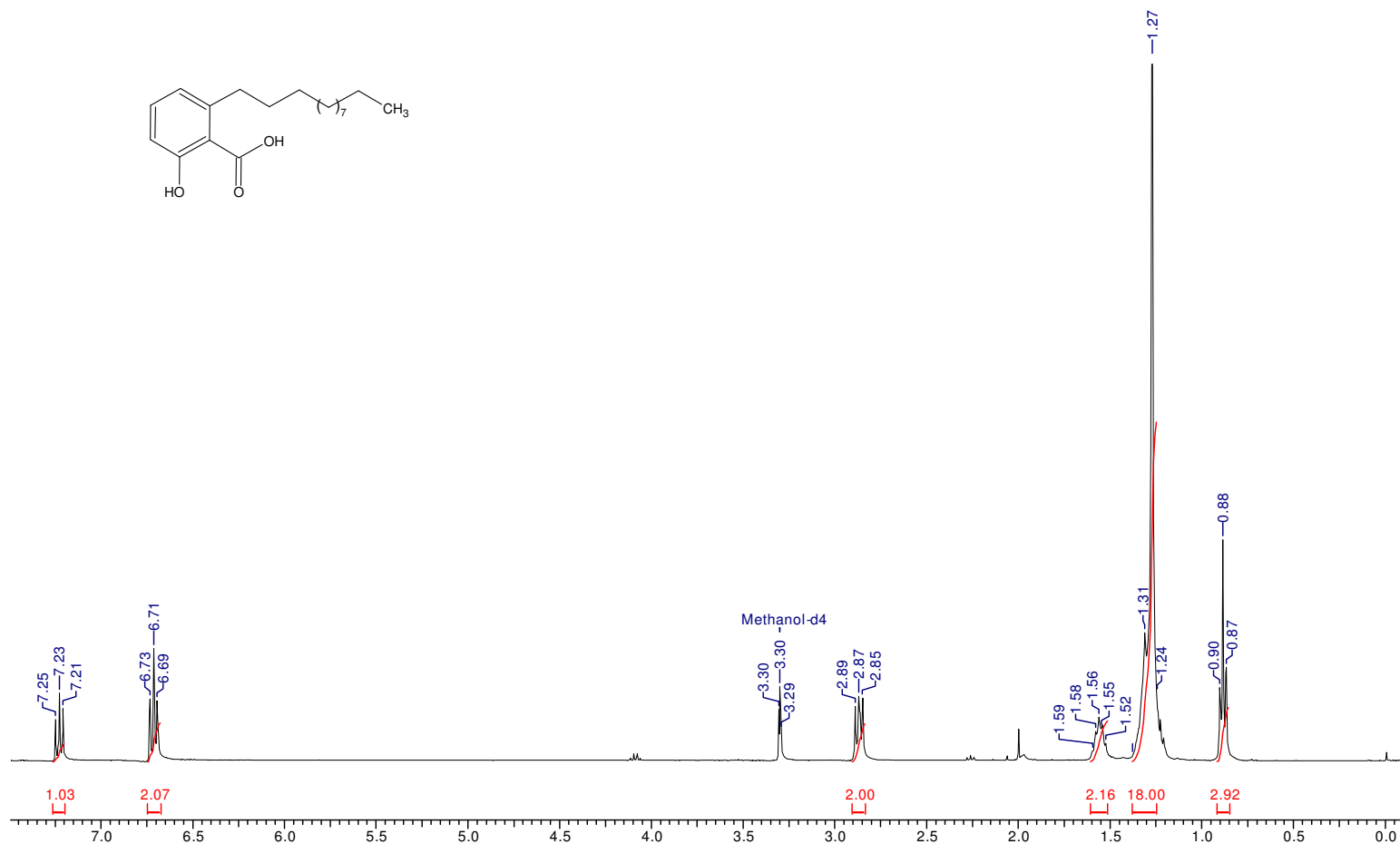
Acquisition Time (sec)	9.2406	Comment	Imported from UXNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Solvent	CDCl3	Sweep Width (Hz)	3546.10	Temperature (grad C)	27.000	Points Count	32768



Espectro de RMN ¹H do ácido 2-hidroxi-6-nonil-benzóico (**24d**)

27 Mar 2007

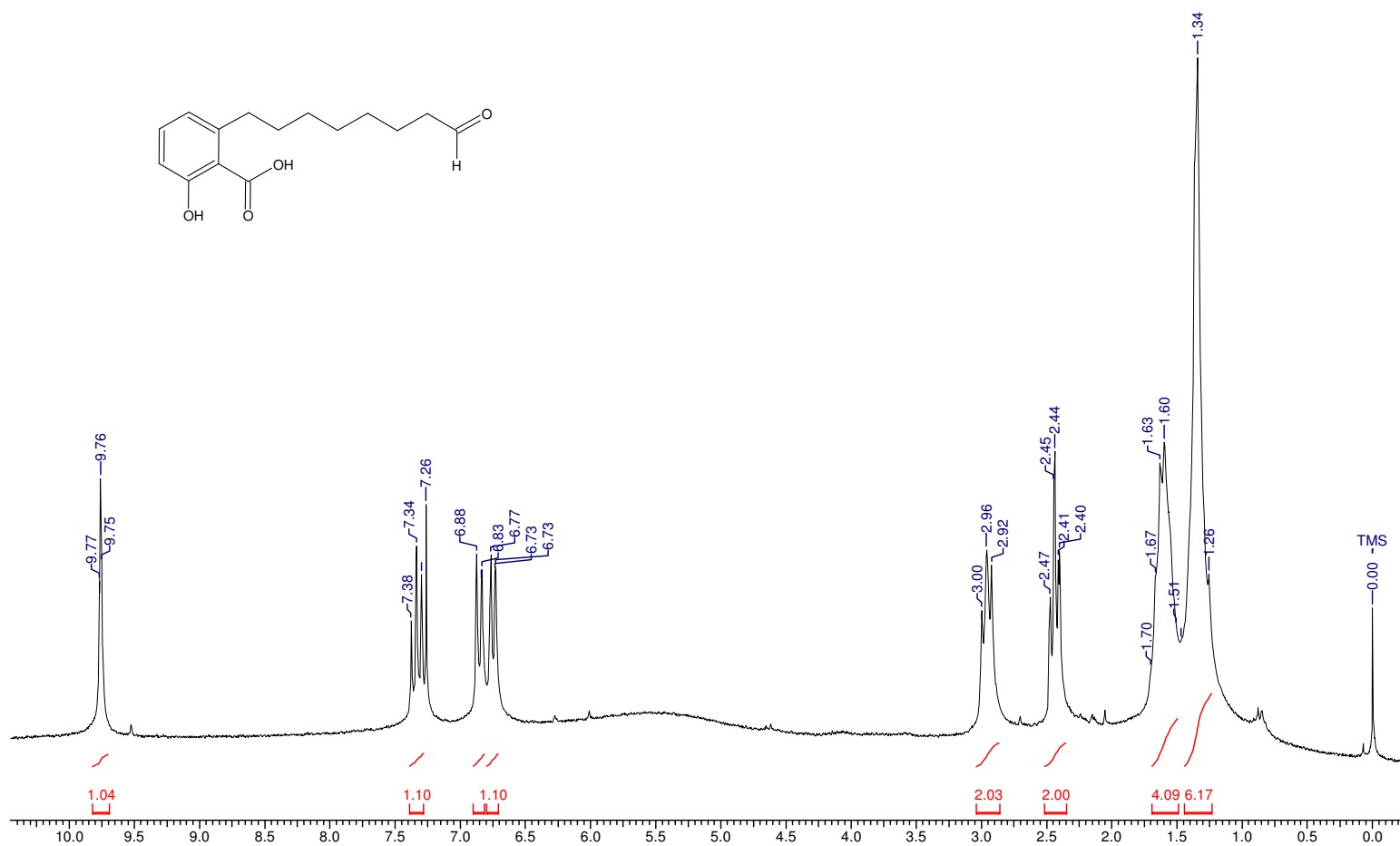
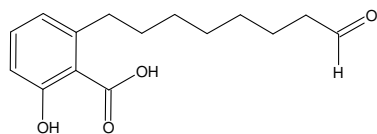
Acquisition Time (sec) 5.4657	Comment Imported from UXNMR.	Date 00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz) 400.21	Nucleus 1H	Number of Transients 16
Solvent MeOD	Sweep Width (Hz) 5995.20	Temperature (grad C) 23.000
	Original Points Count 32768	Points Count 32768



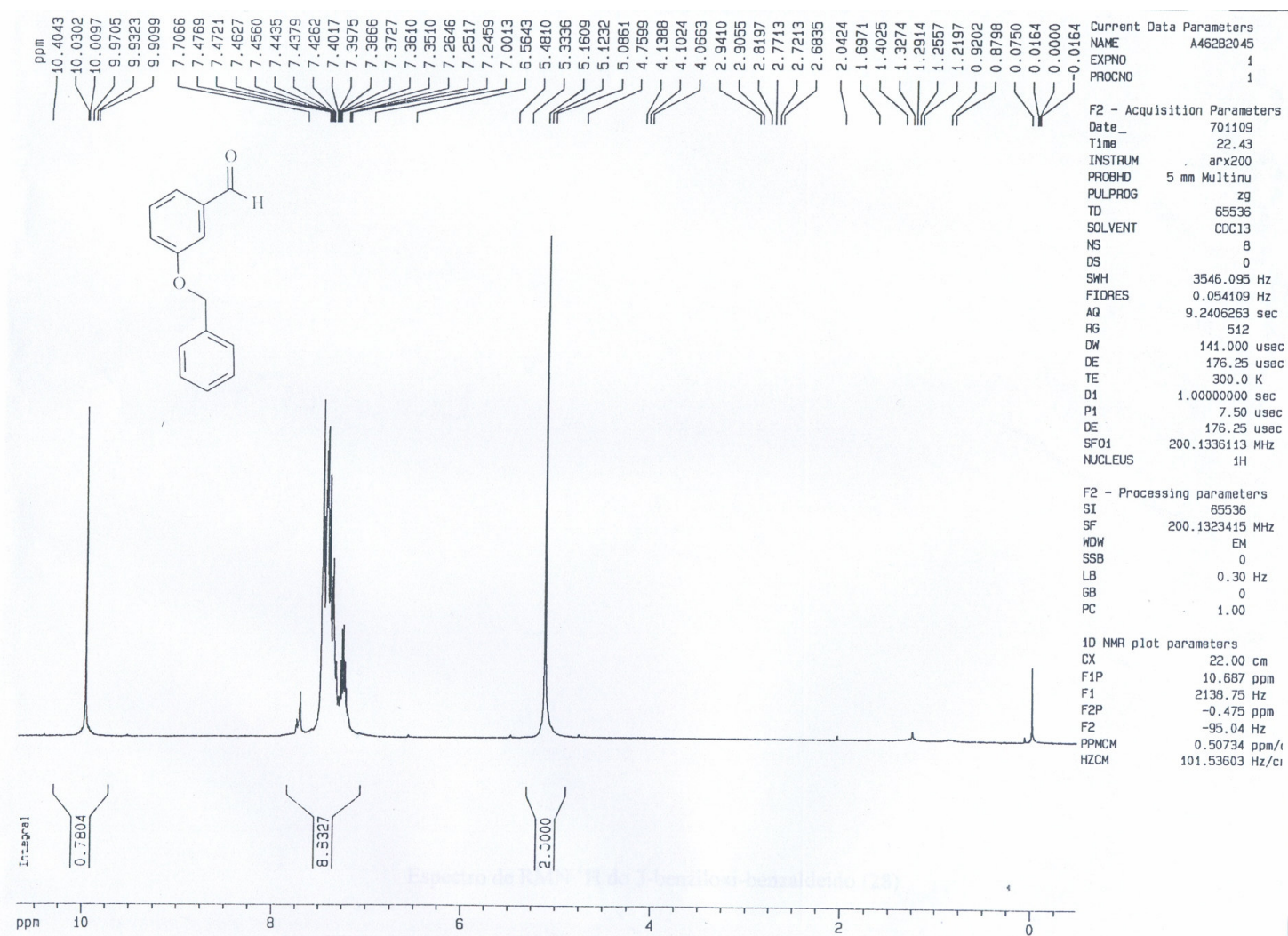
Espectro de RMN ¹H do ácido 2-dodecil-6-hidroxi-benzóico (24e)

13 Apr 2007

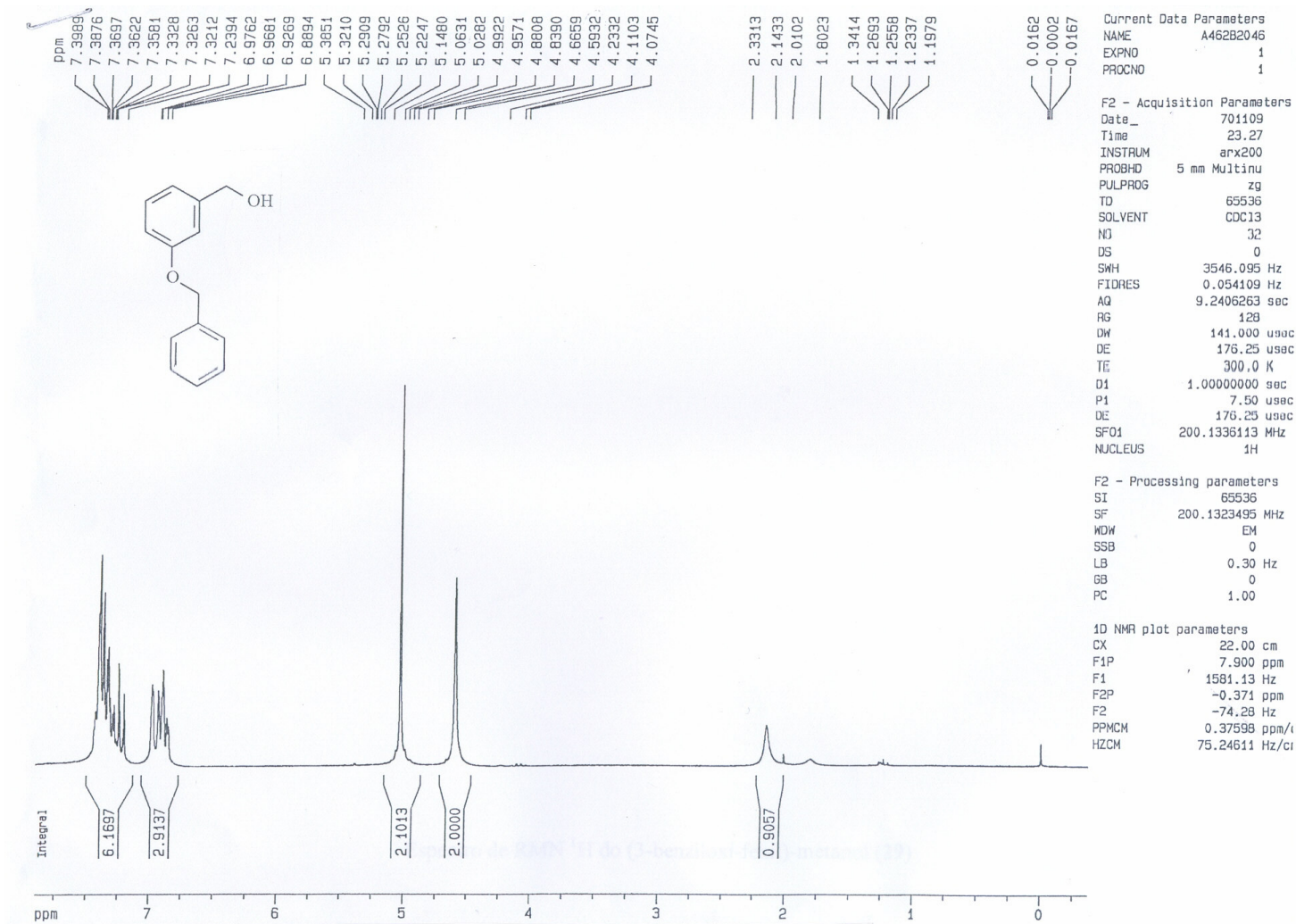
Acquisition Time (sec)	10.0270	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8
Solvent	CDCl3	Sweep Width (Hz)	3267.97	Temperature (grad C)	27.000
				Original Points Count	32768
				Points Count	32768



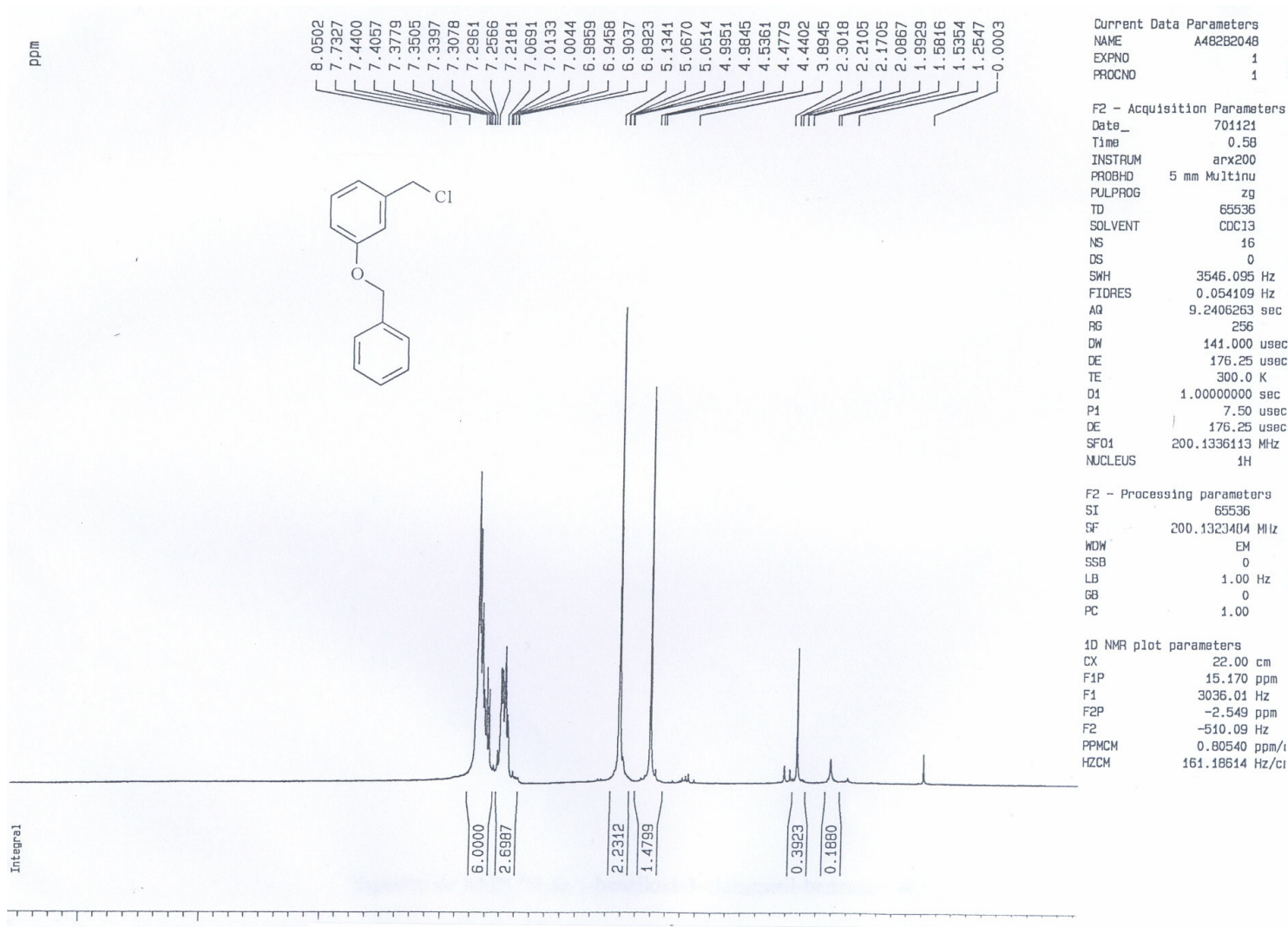
Espectro de RMN ¹H do ácido 2-hidroxi-6-(8-oxooctil) benzóico (4)



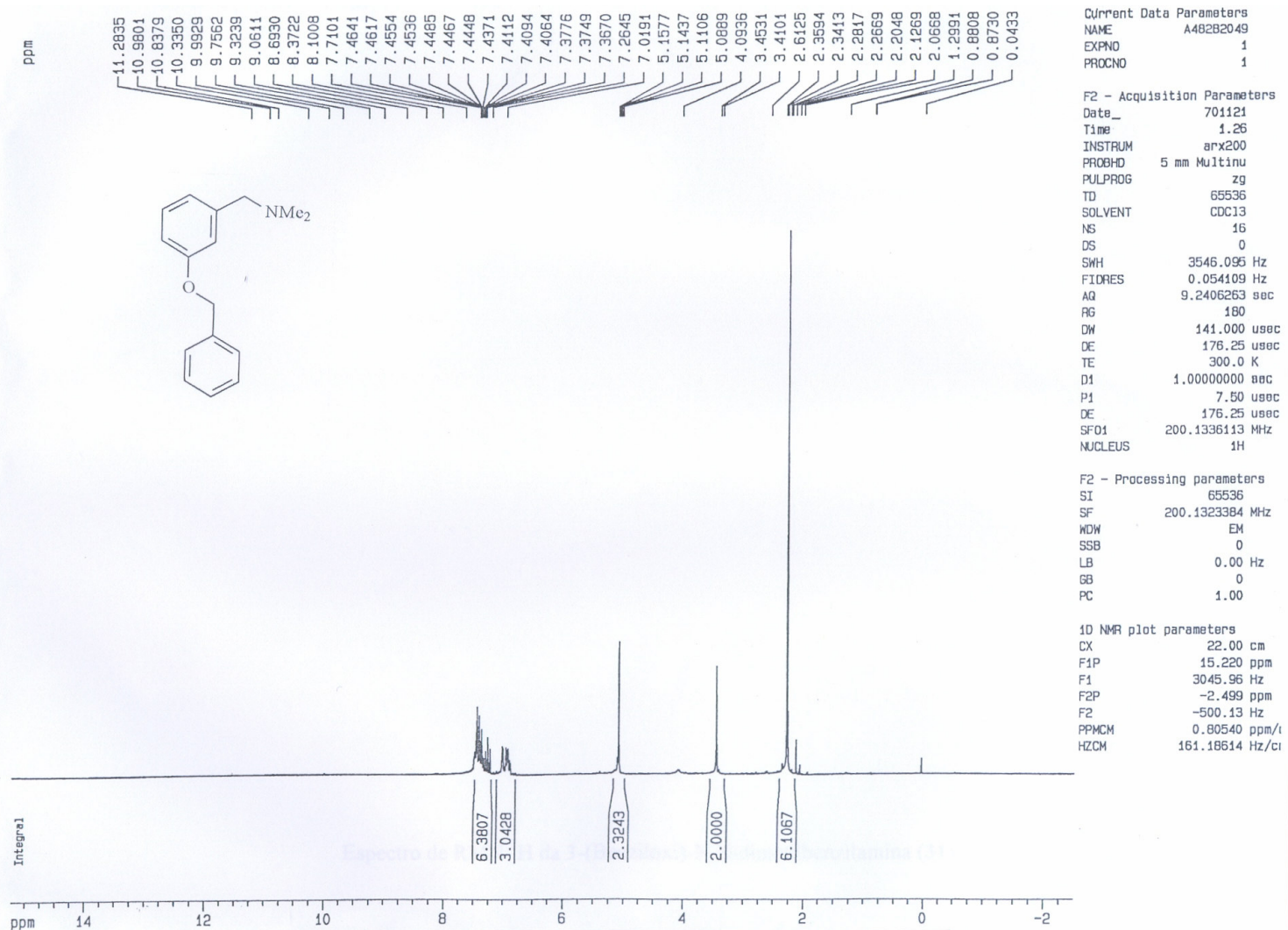
Espectro de RMN ¹H do 3-(benziloxi)-benzaldeído (28)



Espectro de RMN ¹H do [3-(benziloxi)fenil]metanol (29)



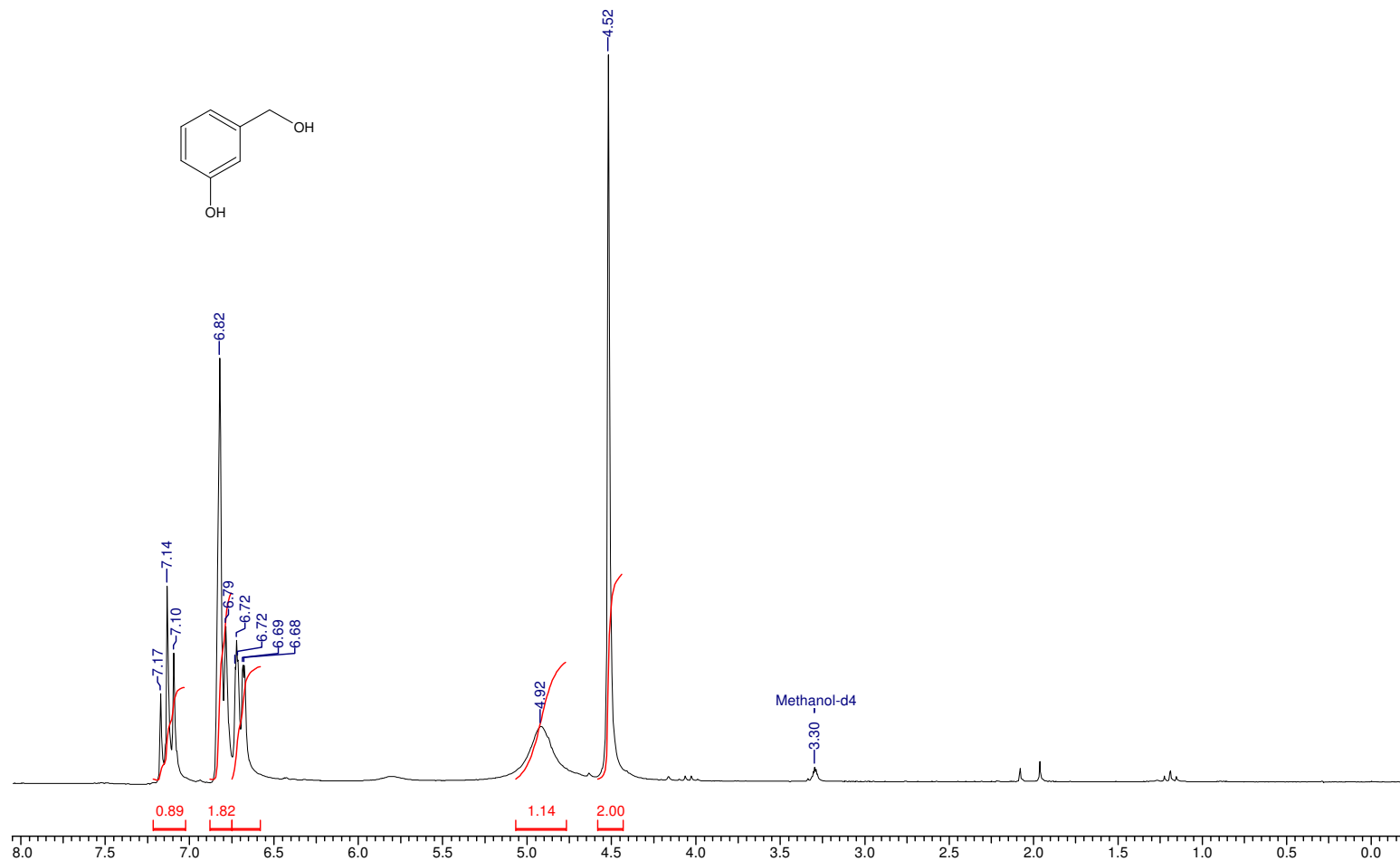
Espectro de RMN ¹H do 1-(benziloxy)-3-(clorometil)benzo (30)



Espectro de RMN ¹H da 1-[3-(benziloxy)fenil]-N,N-dimetilmetanamina (31)

28 Dec 2006

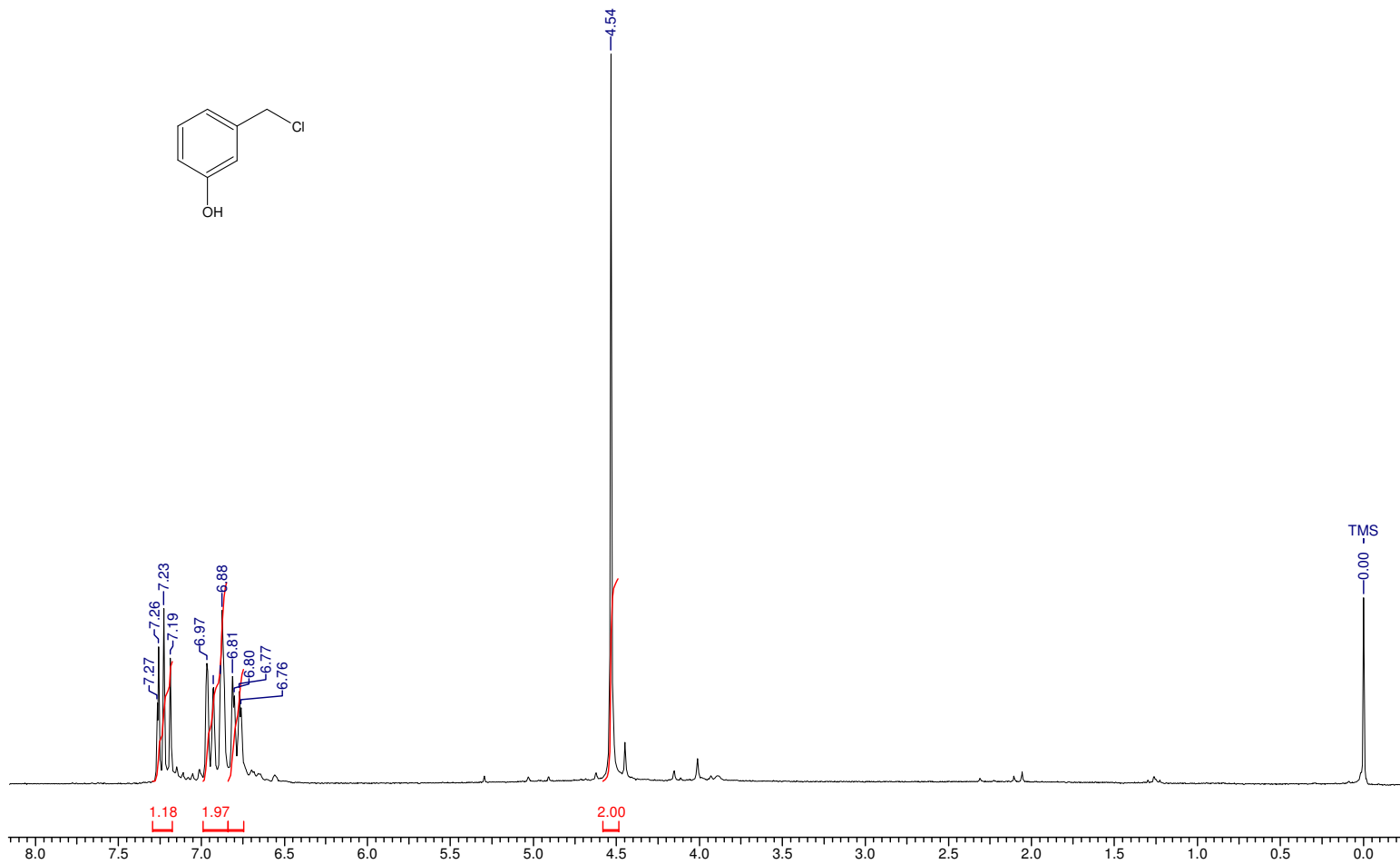
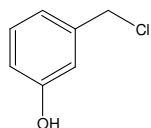
Acquisition Time (sec)	18.4812	Comment		Date
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Original Points Count
				65536
				Points Count
				65536
				Sweep Width (Hz)
				3546.09



Espectro de RMN ¹H do 3-(hidroximetil)fenol (34)

28 Dec 2006

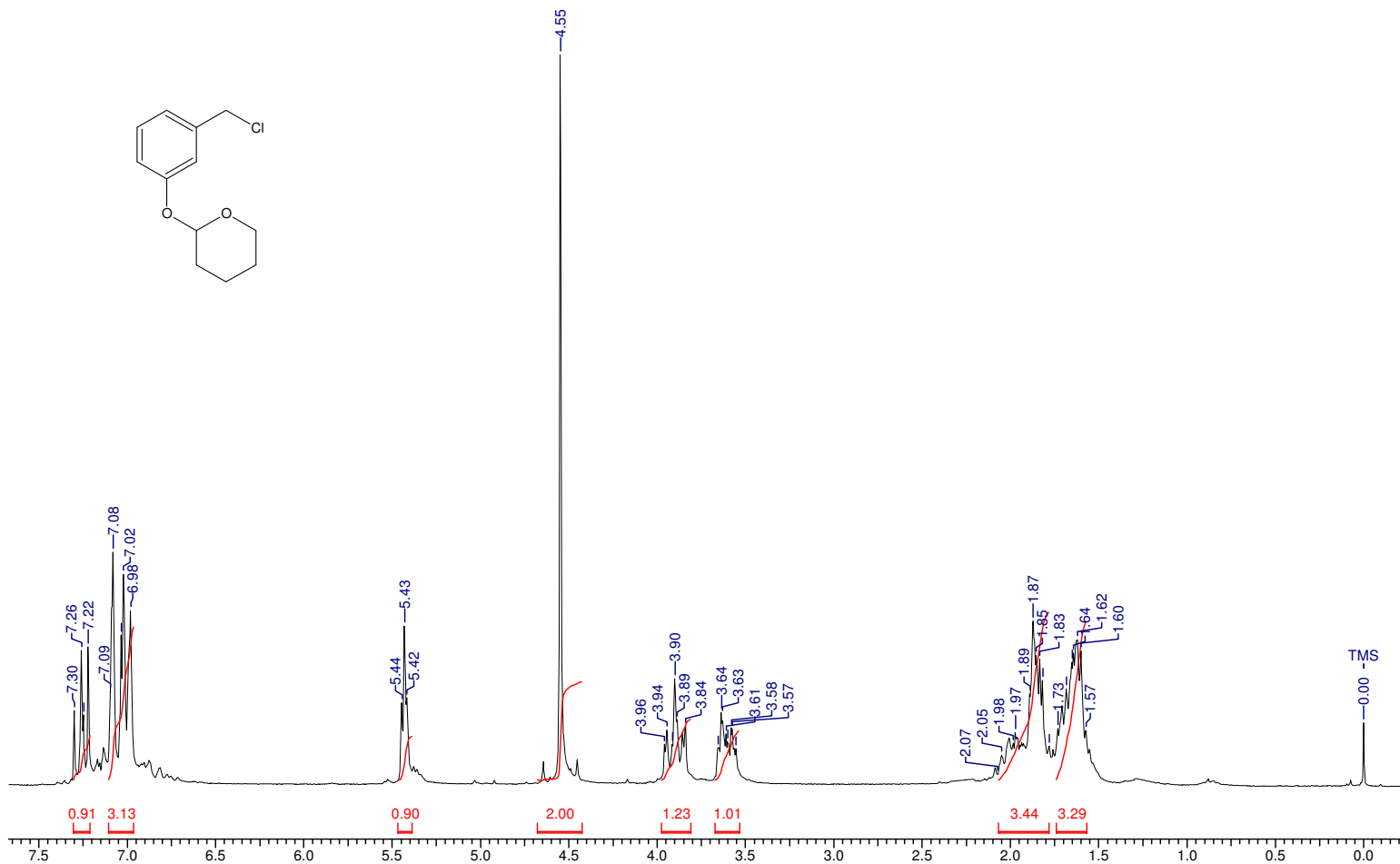
Acquisition Time (sec)	18.4813	Comment		Date	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Original Points Count	65536
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	3546.07



Espectro de RMN ¹H do 3-(clorometil)fenol (**35**)

16 Apr 2007

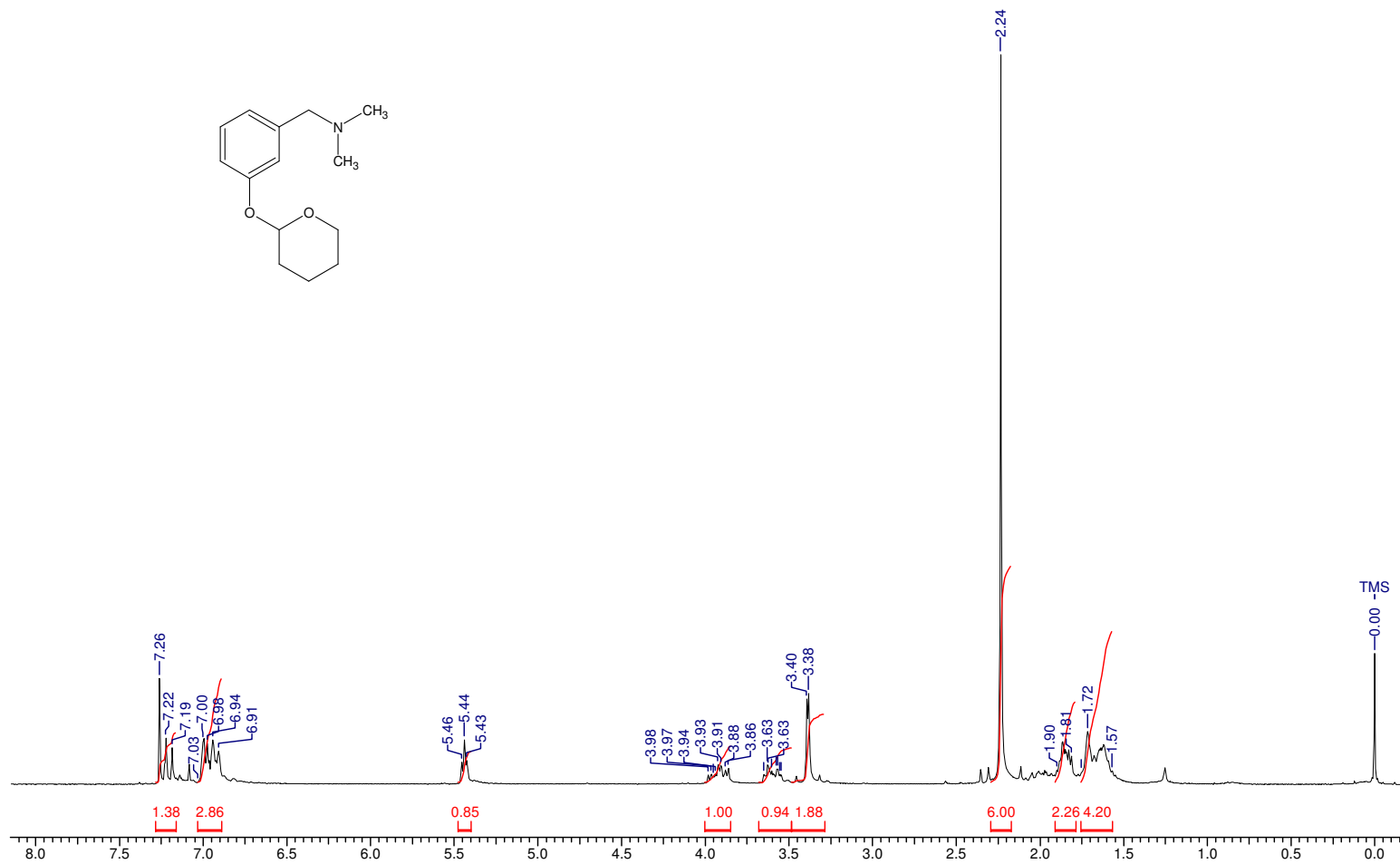
Acquisition Time (sec)	18.4813	Comment		Original Points Count	65536	Points Count	65536	Date	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H					Sweep Width (Hz)	3546.07



Spectro de RMN ¹H do 2-[3-(clorometil)fenoxi]tetraidro-2H-pirano (36)

28 Dec 2006

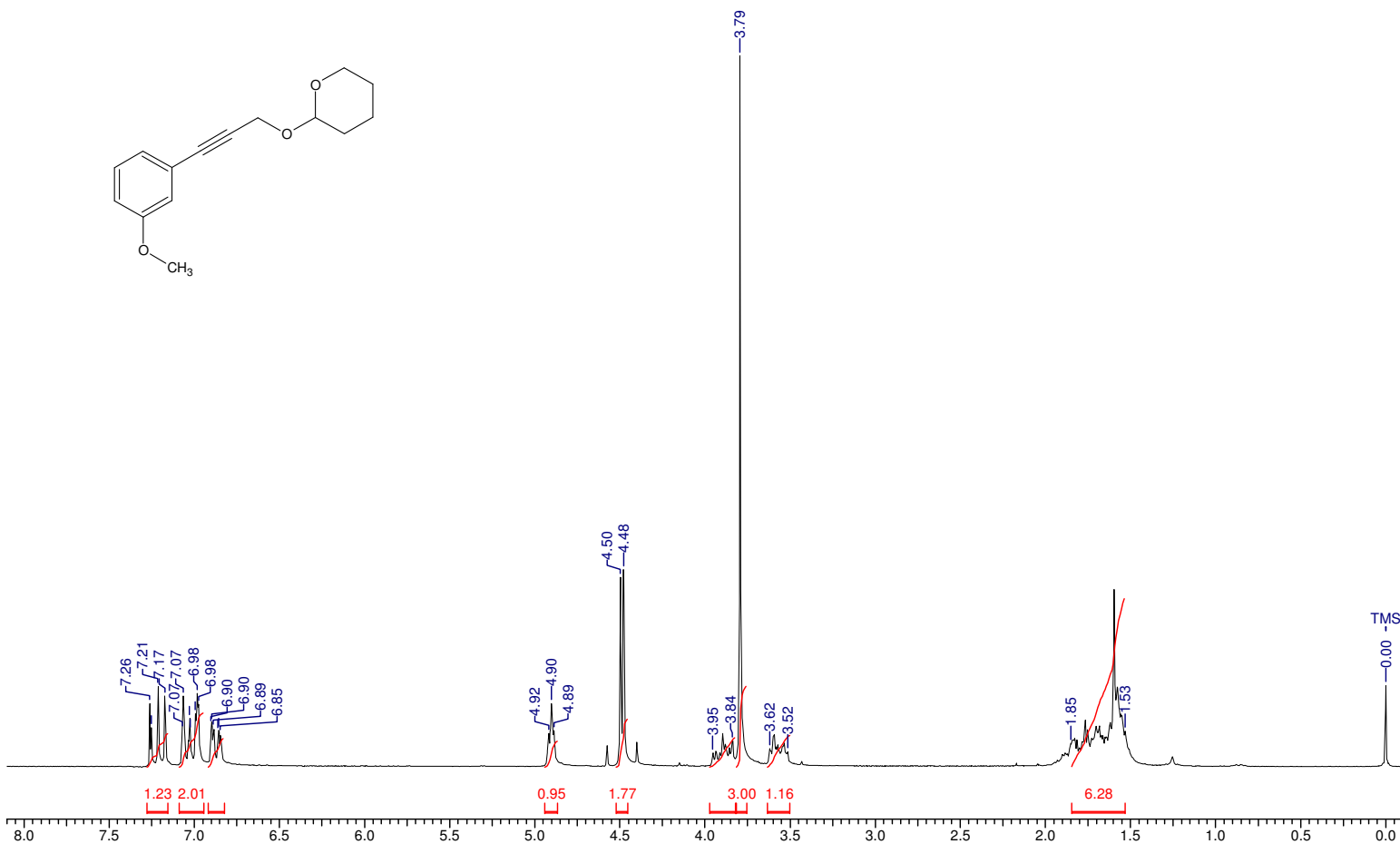
Acquisition Time (sec)	18.4813	Comment		Date	
Frequency (MHz)	200.13	Nucleus	1H	Original Points Count	65536
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	3546.07



Spectro de RMN ¹H da *N,N*-dimetil-1-[3-(tetraido-2*H*-piran-2-iloxi)fenil]metanamina (37)

28 Dec 2006

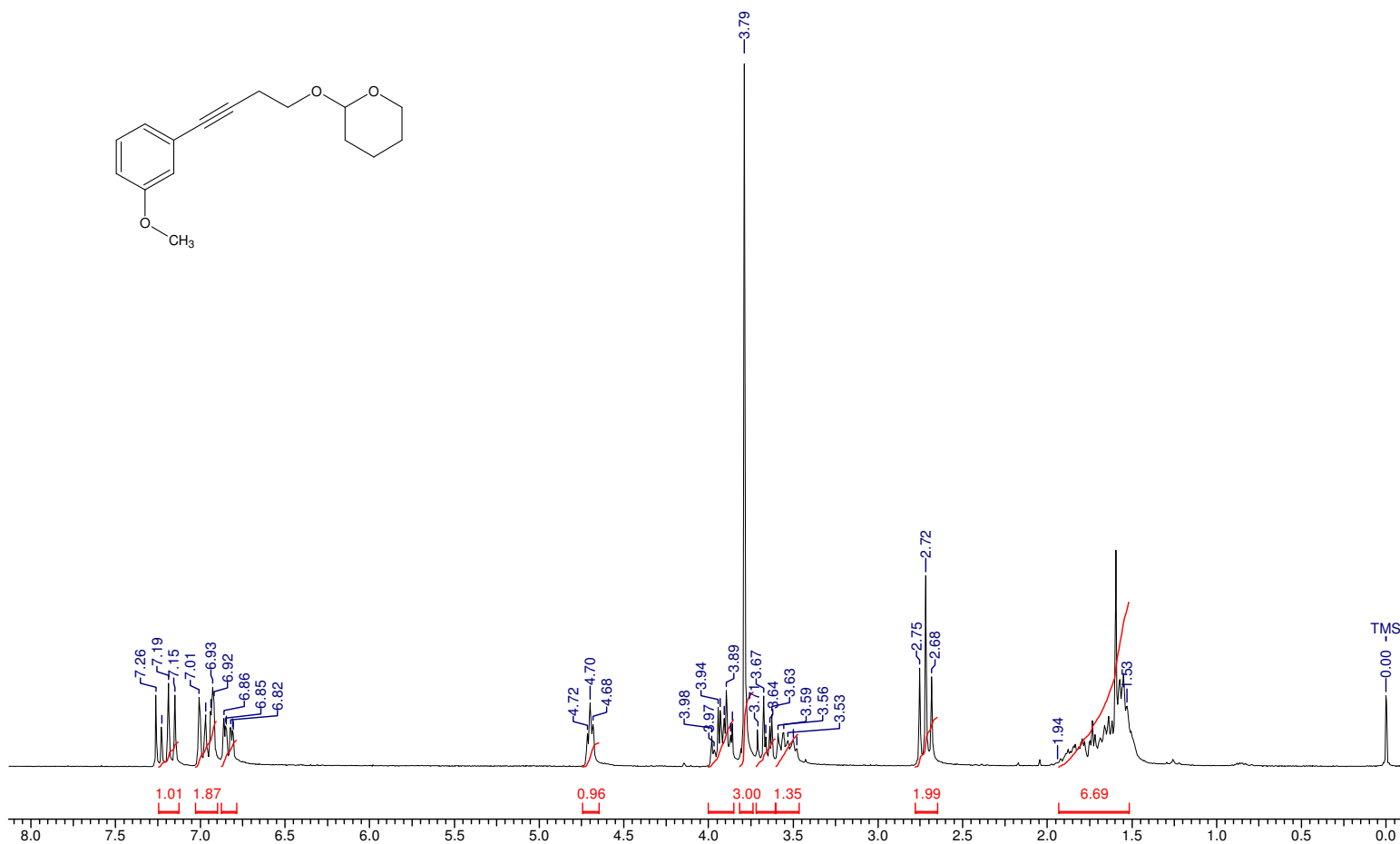
Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXMNR.	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 200.13
Nucleus 1H	Number of Transients 8	Original Points Count 32768	Points Count 32768
Temperature (grad C) 27.000		Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10



Spectro de RMN ¹H do 2-([3-(3-metoxifenil)prop-2-in-1-il]oxi)tetraidro-2H-pirano (**41a**)

28 Dec 2006

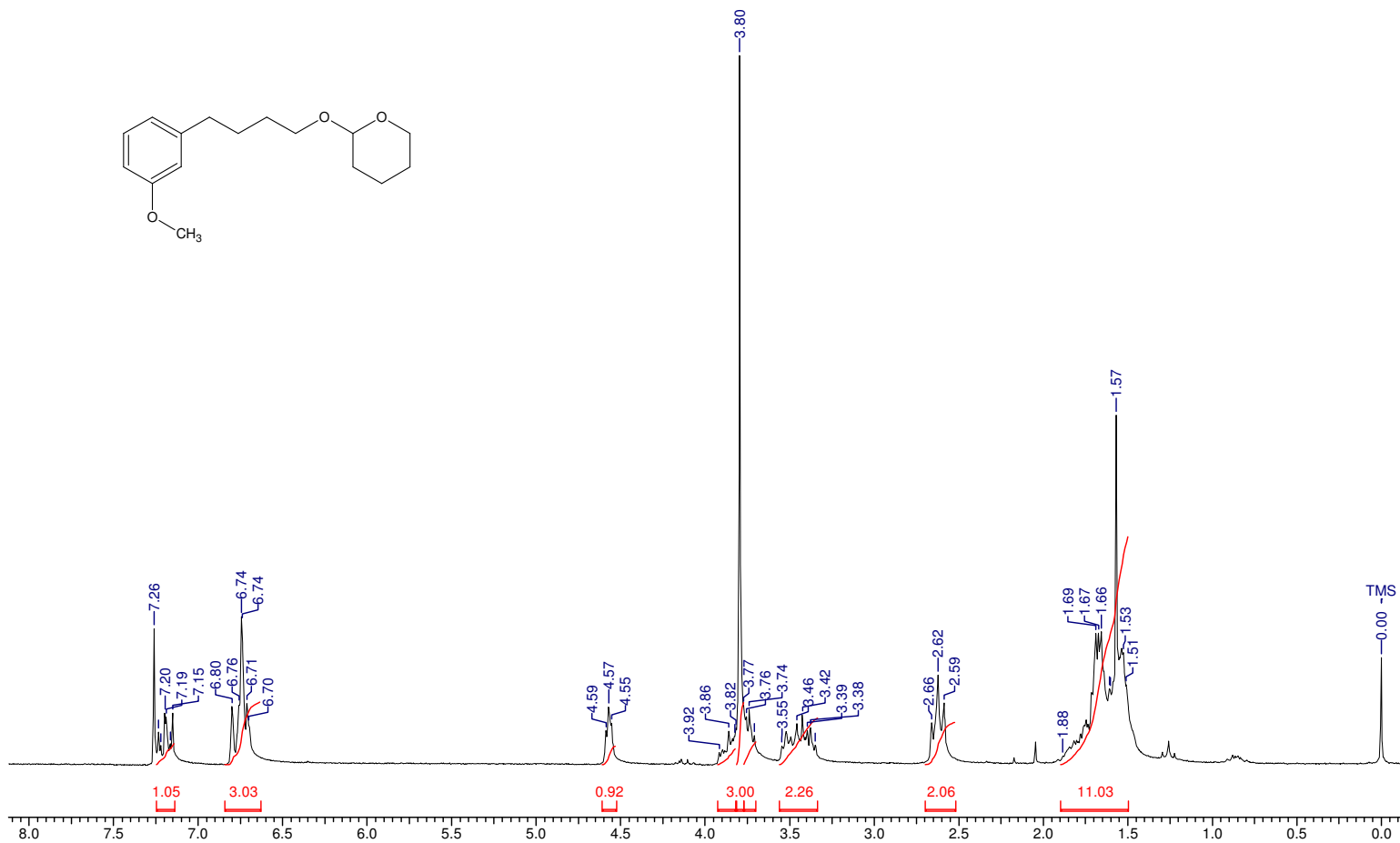
Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXMNR.	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 200.13
Nucleus 1H	Number of Transients 8	Original Points Count 32768	Points Count 32768
Temperature (grad C) 27.000		Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10



Espectro de RMN ¹H do 2-[4-(3-metoxi-fenil)-3-butinilo]xi-tetraidropirano (41b)

28 Dec 2006

Acquisition Time (sec) 9.2406	Comment Imported from UXNMR.	Date 00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz) 200.13
Nucleus 1H	Number of Transients 8	Original Points Count 32768	Points Count 32768
Temperature (grad C) 27.000		Solvent CDCl3	Sweep Width (Hz) 3546.10



Espectro de RMN ¹H do 2-[4-(3-metoxifenil)butoxi]tetraidro-2H-pirano (43)