

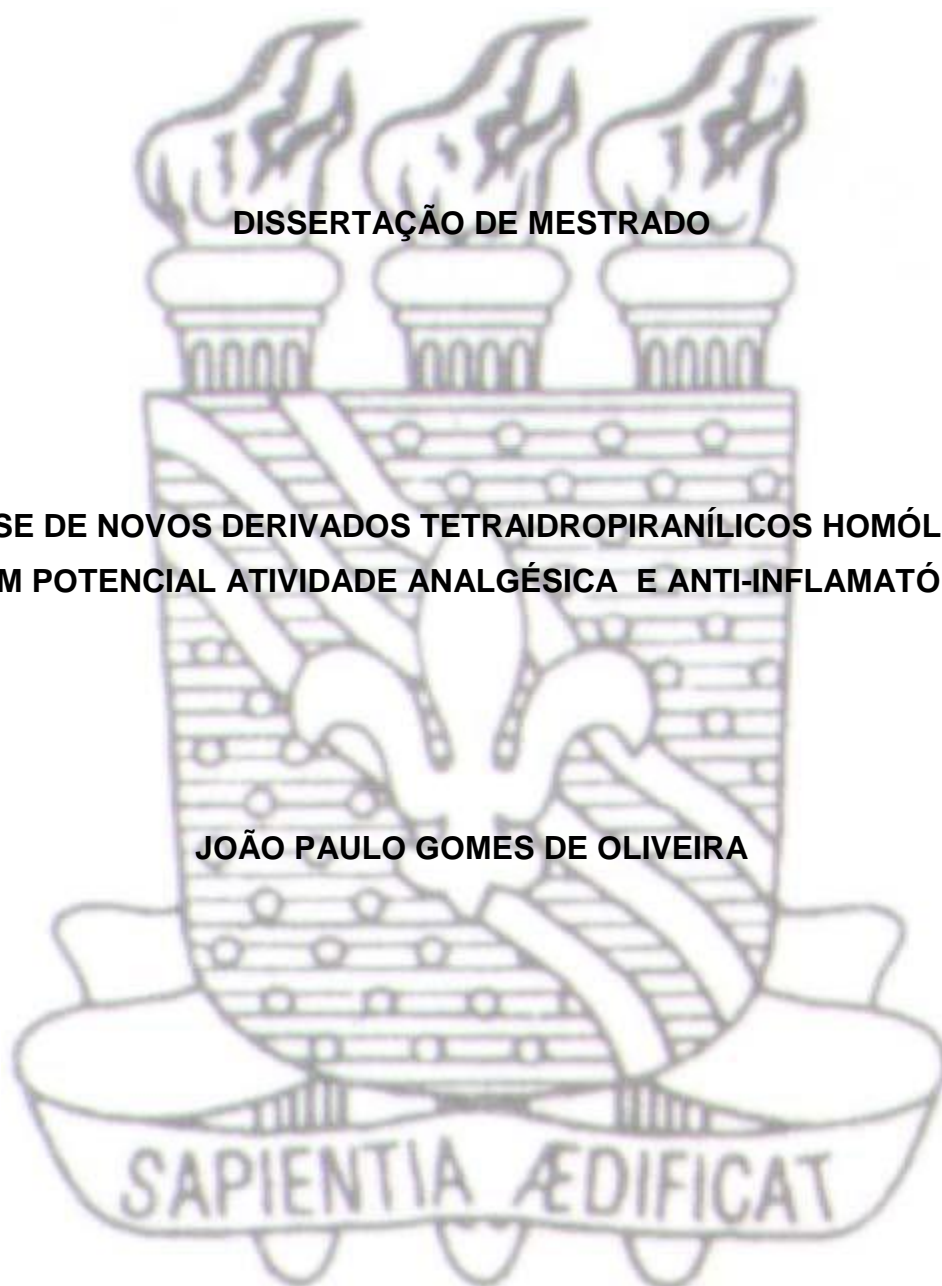


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS TETRAIDROPIRANÍLICOS HOMÓLOGOS,
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA**

JOÃO PAULO GOMES DE OLIVEIRA



João Pessoa – PB - Brasil

Agosto /2015



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS TETRAIDROPIRANÍLICOS HOMÓLOGOS,
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA**

João Paulo Gomes de Oliveira*

**Dissertação de Mestrado
apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em
Química pela Universidade Federal
da Paraíba.**

Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

Coorientador: Fábio Pedrosa Lins Silva

***Bolsista (CAPES)**

João Pessoa – PB – Brasil

Agosto /2015

O48s Oliveira, João Paulo Gomes de.
 Síntese de novos derivados tetraidropirânicos homólogos,
 com potencial atividade analgésica e anti-inflamatória / João
 Paulo Gomes de Oliveira.- João Pessoa, 2015.
 116f. : il.
 Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
 Coorientador: Fábio Pedrosa Lins Silva
 Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN
 1. Química. 2. Derivados tetraidropirânicos. 3. Potenciais
 analgésicos. 4. Reação de Barbier. 5. Reação de ciclização de
 Prins.

UFPB/BC


CDU: 54(043)

Síntese de novos derivados tetraidropiranílicos homólogos, com potencial atividade analgésica e anti-inflamatória.

Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno João Paulo Gomes de Oliveira e aprovada pela banca examinadora em 10 de agosto de 2015.



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



Dr. Fábio Pedrosa Lins Silva
2º. Orientador



Prof. Dr. Sávio Moita Pinheiro
Examinador



Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

Dedico este trabalho aos meus amigos e familiares que sempre me apoiaram e em especial a minha mãe Maria Helena Gomes de Oliveira e a minha tia Beatriz Conceição de Oliveira por mais essa conquista.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a minha mãe Maria Helena Gomes de Oliveira e a minha tia Beatriz Conceição de Oliveira por não medirem esforços para me fornecer tudo que foi necessário, por todo amor, dedicação, apoio, confiança e conselhos que foram depositados em mim, para que eu pudesse chegar até aqui e realizar essa conquista, não apenas para mim mas para nós.

Aos meus familiares que sempre me incentivaram a seguir em frente, em busca de melhores resultados.

A minha companheira Alana Rodrigues por todo o carinho, compreensão e incentivo nos momentos mais difíceis.

Aos meus amigos de infância, Aytan, Diego, Douglas, Luis Paulo e todos os demais pelas brincadeiras e apoio ao longo de mais essa jornada.

Ao meu orientador e amigo Mário Vasconcellos pela confiança depositada em mim, pelos ensinamentos, pela receptividade e boa vontade para ajudar em todos os momentos necessários.

A todos os meus amigos do LASOM, Ana, Carol, Cláudio, Chico, Daniele, Dayse, Evandro, Everton, Fábio, Guilherme, Ramon, Rodrigo, Saulo, Suervy, Thiago e Wagner pelas conversas produtivas e improdutivas, pelas brincadeiras e pelo trabalho em equipe, pelo apoio e incentivo nos momentos de dúvidas e de decisões e por todo conhecimento compartilhado.

Aos amigos do tempo da graduação Betinho, Helenise, Laga, Mayara, Neto pelos valiosos conselhos e pelos momentos de distração em grupo.

A todos os novos amigos do programa de pós-graduação adquiridos ao longo desse mestrado que influenciaram de alguma maneira nesta conquista.

A todos os meus professores que desde antes de me entender por gente até hoje, me ensinaram o valor de buscar pelo conhecimento, e que se hoje estou onde estou, parte dessa conquista pertence a eles.

Ao técnico Vicente pelas análises espectroscópicas.

A CAPES pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: Síntese de novos derivados tetraidropirânicos homólogos, com potencial atividade analgésica e anti-inflamatória

Neste trabalho descrevemos a síntese de uma série homóloga de dezoito derivados tetraidropirânicos substituídos, com potenciais atividades analgésicas e anti-inflamatórias (dezesesseis são inéditos). Esta série de compostos foi planejada a partir de um protótipo sintetizado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, de comprovada atividade antinociceptiva (analgésica e anti-inflamatória em modelos animais), usando estratégias de transformações moleculares virtuais, usuais na Química Medicinal. Esta nova série sintetizada nesta dissertação tem como objetivo a avaliação da importância da lipofilicidade ($\log P$) na atividade antinociceptiva destes possíveis candidatos a fármacos. Para síntese dos novos derivados tetraidropirânicos, foram usados diferentes tipos de reações, tais como, a reação de Barbier (em meio aquoso) e a reação de ciclização de Prins. Os produtos de formação estereosseletiva dos anéis tetraidropirânicos substituídos oriundos da reação de ciclização de Prins foram obtidos em moderados a ótimos rendimentos (51%-95%). Apresentamos também estudos espectroscópicos para os identificar, usando as técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio.

Palavras-chave: Derivados tetraidropirânicos; Potenciais analgésicos; Reação de Barbier; Reação de ciclização de Prins.

ABSTRACT

Title: Synthesis of new Derivatives of Tetrahydropyran Homologues with Potential Analgesic and Anti-Inflammatory Activities

In this work we describe the synthesis of a homologous series of eighteen derivatives of substituted tetrahydropyran with potential analgesic and anti-inflammatory activities (sixteen are new compounds). This series of compounds was designed from previously synthesized prototype, described by our research group, that presented antinociceptive (analgesic and anti-inflammatory in animal models) activity, using virtual strategies of molecular transformations in Medicinal Chemistry. In this work, the new synthesized series aims to evaluate the lipophilicity (logP) importance in the antinociceptive activity of these potential drugs. For synthesis of the new homologous tetrahydropyran derivatives were performed using different types of reactions, for example, the Barbier reaction (in aqueous medium) and Prins cyclization reaction. The products of the stereoselective substituted tetrahydropyran rings derived from Prins cyclization reaction were obtained in moderate to good yields (51% -95%). Spectroscopic studies to identify the new compounds were made using the infra-red, ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance.

Keywords: Tetrahydropyran derivatives; potential analgesic; Barbier reaction; Prins cyclization reaction.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Atuação dos AINES e dos opióides na via nociceptiva	25
Figura 2.2 – Estruturas dos sítios ativos das COXs 1 e 2, com seus respectivos ligantes (drogas).....	26
Figura 2.3 - Tetraidropiranos substituídos como fragmento estrutural de Produtos Naturais	28
Figura 2.4 – Estratégias de sínteses de anéis tetraidropiranos	30
Figura 2.5 – Modelo proposto por Alder do arranjo tridimensional dos orbitais do cátion do 4-tetraidropirano na reação de ciclização de Prins	35
Figura 2.7 – Série congênere de compostos sintetizados por Capim.....	39
Figura 4.1 – Bicamada lipídica das membranas biológicas	44
Figura 4.2 – Proposta de série homóloga de derivados tetraidropirânicos	45
Figura 5.1 – Espectro de infravermelho do álcool homoalílico 33	55
Figura 5.2 - Espectros de IV do álcool homoalílico 33 e do composto 37	59
Figura 5.3 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 37	60
Figura 5.4 – Espectros de RMN ^1H do composto 37	61
Figura 5.5 – Fragmento dos espectros de IV do éster 37 e do álcool 46	64
Figura 5.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto 46	65
Figura 5.7 – Fragmento do espectro de RMN ^1H do composto 46	66

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 2.1 – Gráfico demonstrativo do número de publicações anual envolvendo a reação de ciclização de Prins.....	31
Gráfico 2.1 – Teste de retirada de cauda da molécula 1a (□), dipirona (●), morfina (○); todos com concentração de 1mg/Kg	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 - Referências de produtos contendo tetraidropiranos com diferentes aplicações comprovadas	29
Tabela 2.2 – Atividade antinociceptiva no teste de contorções induzidas por ácido acético da série congênere sintetizada por Capim. Concentração dos compostos (30 mg/Kg).....	39
Tabela 5.1 – Tabela de rendimentos das reações de ciclização de Prins	58
Tabela 5.2 – Tabela de rendimentos das reações de ciclização de Prins	63

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 2.1- Esquema da reação realizada por Hanschke e Gendorf conhecida atualmente por reação de ciclização de Prins	32
Esquema 2.2 – Esquema geral da reação de ciclização de Prins	33
Esquema 2.3 – Mecanismo proposto para reação de ciclização de Prins.....	33
Esquema 2.4 – Experimento de Rychnovsky com substituinte em axial na posição 4 do anel tetraidropirano por meio da reação de ciclização de Prins	35
Esquema 2.5 - Experimento de Rychnovsky com substituinte em equatorial na posição 4 do anel tetraidropirano por meio da reação de ciclização de Prins	36
Esquema 4.1 – Análise retro-sintética dos derivados tetraidropirânicos	46
Esquema 5.1 – Mecanismo proposto para reação de obtenção do isobutirato de potássio 29	49
Esquema 5.2 – Mecanismo para a formação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 31 ..	50
Esquema 5.3 – Mecanismo proposto para a formação do isobutirato de 2-oxoetil 32	51
Esquema 5.4 – Diferença entre a reação de Barbier e a reação de Grignard	53
Esquema 5.5 – Acoplamento de Wurtz entre haletos de alila	53
Esquema 5.6 – Reação de Barbier em meio aquoso	54
Esquema 5.7 – Mecanismo proposto para a formação do álcool homoalílico 33	56
Esquema 5.8 – Reação de ciclização de Prins para obtenção dos compostos 34 - 42	57
Esquema 5.9 – Proposta mecanística para a reação de metanólise dos derivados tetraidropiranos 34 a 42	62

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 01 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (34)	93
Espectro 02 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (34)	93
Espectro 03 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (34)	94
Espectro 04 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35)	94
Espectro 05 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35)	95
Espectro 06 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35)	95
Espectro 07 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36)	96
Espectro 08 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36)	96
Espectro 09 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36)	97
Espectro 10 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (37)	97
Espectro 11 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (37)	98
Espectro 12 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (37)	98
Espectro 13 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (39)	99
Espectro 14 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (40)	99
Espectro 15 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (40)	100

Espectro 16 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (40)	100
Espectro 17 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (41)	101
Espectro 18 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (41)	101
Espectro 19 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (42)	102
Espectro 20 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (42)	102
Espectro 21 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (42)	103
Espectro 22 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (43)	103
Espectro 23 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (43)	104
Espectro 24 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (43)	104
Espectro 25 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (44)	105
Espectro 26 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (44)	105
Espectro 27 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (44)	106
Espectro 28 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (45)	106
Espectro 29 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (45)	107
Espectro 30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (45)	107
Espectro 31 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (46)	108
Espectro 32 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (46)	108

Espectro 33 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (46)	109
Espectro 34 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (47)	109
Espectro 35 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (47)	110
Espectro 36 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (47)	110
Espectro 37 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (48)	111
Espectro 38 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (48)	111
Espectro 39 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (48)	112
Espectro 40 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (49)	112
Espectro 41 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (49)	113
Espectro 42 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (49)	113
Espectro 43 Espectro de Infravermelho do[4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (50)	114
Espectro 44 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (50)	114
Espectro 45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (50)	115
Espectro 46 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (51)	115
Espectro 47 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (51)	116
Espectro 48 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (51)	116

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcBr – Ácido bromoacético

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

CCDA – Cromatografia em camada delgada analítica

COX – Cicloxigenase

d – Dubleto

dd – duplo dubleto

DMF – Dimetilformamida

Hz – Hertz

IV – Infravermelho

J – Constante de Acoplamento

LogP - Coeficiente de Partição

m – Multiplete

MHz – Megahertz

ppm – Partes por milhão

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s – singleto

sl – Singleto largo

S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular

SNC – Sistema nervoso central

t – Tripleto

TGI – Trato gastrointestinal

THP – Tetraidropiranos

TMS - Tetrametilsilano

δ – Deslocamento químico em ppm

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	24
2.1 ANALGÉSICOS	24
2.1.1 Classificação dos analgésicos	24
2.1.1.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)	25
2.1.1.2 Opióides	27
2.2 TETRAIDROPIRANOS	28
2.2.1 Reação de ciclização de Prins x Reação de Prins	32
2.2.2 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins	33
2.2.3 Estereosseletividade da reação de ciclização de Prins	34
2.2.4 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Antinociceptiva	37
3. OBJETIVOS	42
3.1 OBJETIVOS GERAIS	42
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
4. ESTRATÉGIAS	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
5.1 SÍNTESE DO ÁLCOOL HOMOALÍLICO	48
5.1.1 – Escolha da reação de alilação da carbonila do composto 32, reação de Barbier vs. reação de Grignard	52
5.2 USO DA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE PRINS PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS	57
5.3 – TRANSFORMAÇÕES DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS EM ÁLCOOIS	61
6. CONCLUSÃO	68
7. PARTE EXPERIMENTAL	70
7.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS	70
7.2 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2,2-DIMETOXIETIL 31	71

7.3 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2-OXOETIL 32	72
7.4 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2-HIDROXIPENT-4-ENIL 33	73
7.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRANOS SUBSTITUÍDOS 34 a 42 UTILIZANDO A REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE PRINS	74
7.5.1 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (34)	75
7.5.2 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (35)	75
7.5.3 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran- 2-ila] metila (36)	76
7.5.4 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (37)	77
7.5.5 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran- 2-ila] metila (38)	77
7.5.6 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (39)	78
7.5.7 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(hepil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (40)	78
7.5.8 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (41)	79
7.5.9 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2- ila] metila (42)	79
7.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A TRANSFORMAÇÃO DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS EM ÁLCOOIS UTILIZANDO CARBONATO DE POTÁSSIO	80
7.6.1 Síntese do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (43)	81
7.6.2 Síntese do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (44)	82
7.6.3 Síntese do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (45)	82

7.6.4 Síntese do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (46).....	83
7.6.5 Síntese do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (47).....	83
7.6.6 Síntese do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (48).....	84
7.6.7 Síntese do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (49).....	85
7.6.8 Síntese do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (50).....	85
7.6.9 Síntese do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (51).....	86
REFERÊNCIAS.....	88
ESPECTROS	93

Capítulo 1:

Introdução

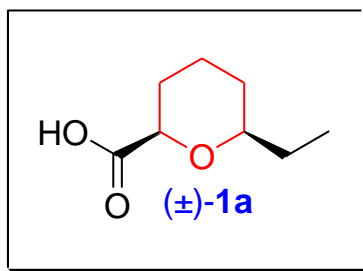
1. INTRODUÇÃO

Entre os diversos tipos de medicamentos usados pelas pessoas em todo o mundo, os analgésicos ocupam uma posição de destaque sendo um dos tipos de medicamentos mais consumidos. O crescente consumo de medicamentos analgésicos está fortemente relacionado com o aumento na expectativa de vida da humanidade, trazendo consigo uma ampliação das possibilidades de adquirirem algum tipo de condição dolorosa durante as suas vidas, seja do tipo aguda ou crônica (“SBED”, 2010).

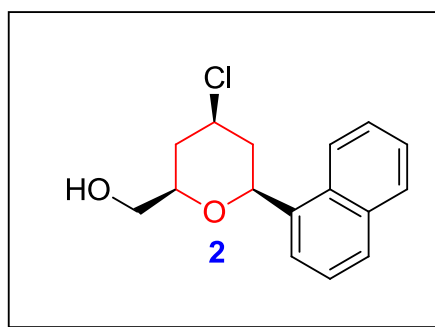
Sendo este mercado bastante promissor, vários grupos de pesquisa e indústrias farmacêuticas têm interesse no desenvolvimento de novas pesquisas relacionadas com a busca por novos analgésicos com efeitos similares ou superiores a morfina, com redução dos efeitos colaterais como, por exemplo, dependência ou distúrbios gastrointestinais (GILSON *et al.*, 2004) (LEMKE; WILLIAMS, 2008) e menor tempo e custo de produção.

Anéis tetraidropirânicos estão presentes em diversas estruturas de produtos naturais com as mais variadas aplicações medicinais. Existem diversas estratégias sintéticas seletivas, que levam a tetraidropiranos substituídos tais como, as reações de hetero-Diels-Alder, reações de Michael intramoleculares, ciclização de dióis e de δ -hidroxicetonas, reação de iodolactonização, selenoeterificação de álcoois insaturados, abertura de epóxidos e a reação de ciclização de Prins (VASCONCELLOS; MIRANDA, 2006).

Há 11 anos, o derivado dos anéis tetraidropirânicos, ácido (\pm)-cis-6-etil-tetraidropiran-2-carboxílico (\pm)-**1a**, foi descrito, pelo nosso grupo de pesquisas, como um novo potente composto apresentando pronunciada atividade antinociceptiva, maior do que a dipirona e atingindo o pico da sua atividade na metade do tempo que a morfina (VASCONCELLOS *et al.*, 2004).



Em estudos recentes foram realizadas modificações estruturais do derivado tetraidropirano (±)-1a, na busca de nova serie congênere. O composto **2** demonstrou ser muito mais ativo como analgésicos, em camundongos e não apresentaram citotoxicidade nestes animais (CAPIM, 2013). Este trabalho devido ao seu caráter inovador gerou um depósito de patente nacional (BR 10 2013 021296 2) (MARINHO *et al.*, 2012).



Neste contexto este trabalho tem como meta avaliar a influência do grupo α -naftila na atividade analgésica a partir da substituição do mesmo, por cadeias alifáticas para avaliar a influência da lipofilidade na atividade antinociceptiva e orientar sobre possíveis grupos farmacofóricos nesta potencial classe de analgésicos.

Capítulo 2:

Fundamentação

Teórica

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ANALGÉSICOS

De maneira geral, analgésicos são medicamentos utilizados para atuar nas vias de transmissões nervosas reduzindo ou suprimindo a dor.

A dor está presente na maioria dos seres vivos e na maioria das vezes, é um indicativo de que algo não está ocorrendo de maneira correta, nos enviando um alerta para que possamos corrigir o erro. Seja para aliviar ou para suprimir a dor, o uso de analgésicos é comum no dia a dia.

O primeiro registro do uso de analgésicos foi encontrado em escritas do antigo Egito com data estimada em 1550 a.C.. Há milhares de anos, muito antes da evolução da ciência e do surgimento dos medicamentos, o homem vem fazendo uso de plantas para aliviar dores no corpo. Uma das plantas mais difundidas devido a sua função analgésica foi a papoila, uma flor da família das Papaveraceae, da qual se extraía o leite de papoila também conhecido como ópio, que continha mais de vinte alcalóides, incluindo a morfina. A morfina teve seu nome dado em homenagem a Morfeu, deus dos sonhos gregos, ocasionava sonolência devido ao seu alto efeito relaxante, e foi um dos analgésicos mais utilizados durante as guerras (LAO, 1997).

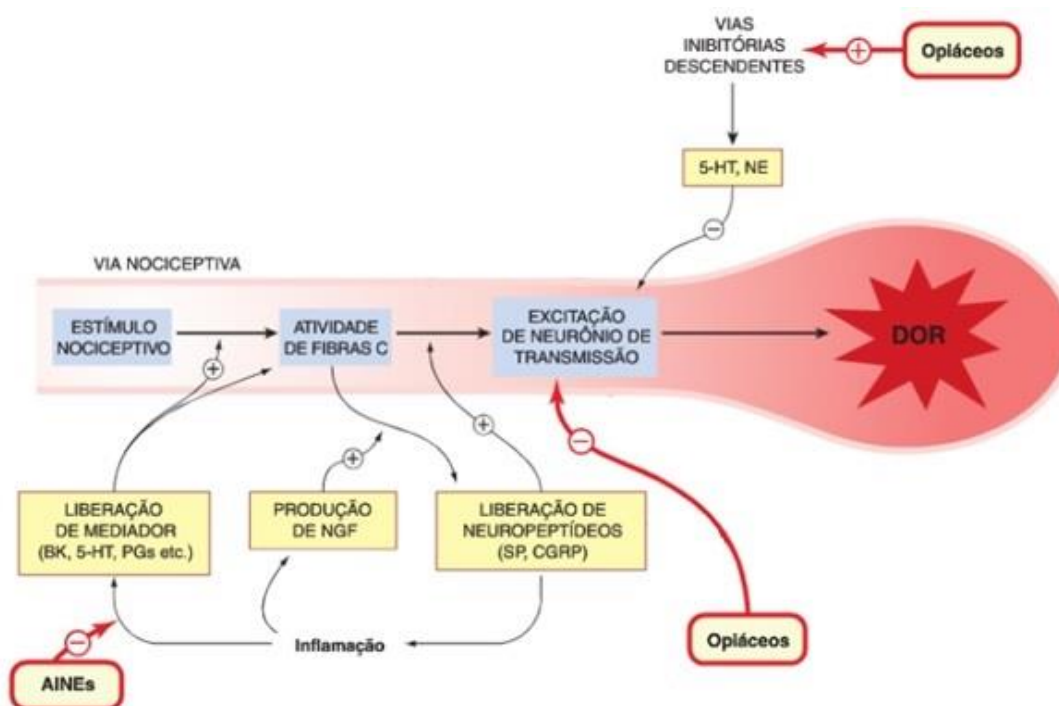
Atualmente existe uma grande variedade de analgésicos comerciais com diferentes formas de atuação, que podem ser divididos em classes para uma melhor identificação da forma como atuam.

2.1.1 Classificação dos analgésicos

Quanto à classificação, são divididos em dois grupos principais: Anti-inflamatórios não esteróides (AINES) e os analgésicos opióides. Esta divisão está

relacionada com o mecanismo de ação de cada analgésico (Figura 2.1) (RANG *et al.*, 2012).

Figura 2.1 - Atuação dos AINES e dos opióides na via nociceptiva



Fonte: Adaptado de RANG *et. al.*, 2012.

2.1.1.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

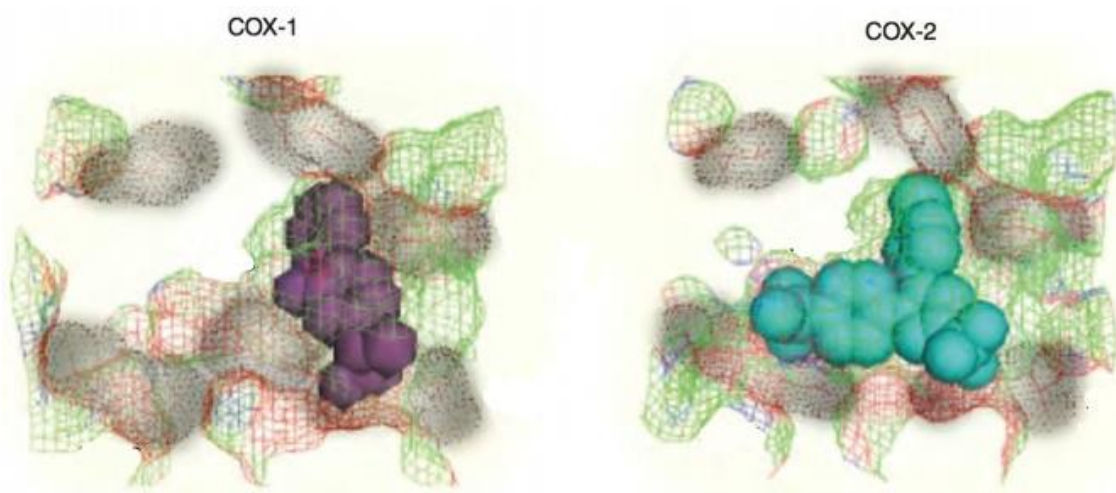
Entre as classes de analgésicos os AINES fazem parte do grupo de medicamentos mais utilizado no mundo, devido às facilidades de obtenção e as diversas funções que possuem. Esta classe de medicamento atua em sua maioria como antipirético, analgésico e anti-inflamatório (LEMKE; WILLIAMS, 2008).

Em geral o mecanismo de atuação dos AINES tradicionais está relacionado com a inibição da síntese das prostaglandinas, comumente conhecidas pelo nome de ciclo-oxigenase (COX). Estes fármacos operam nas COX-1 e COX-2. Existem indícios que a atuação na COX-2 é responsável pelos efeitos positivos dos medicamentos tais como efeito antipirético, analgésico e anti-inflamatório; e que a

atuação na COX-1 é responsável por boa parte dos efeitos adversos indesejáveis no trato gastrointestinal (TGI) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Estes efeitos indesejáveis causados no trato gastrointestinal limitam o uso dos AINES tradicionais, principalmente quando o uso está relacionado com dores persistentes que necessitam de um tratamento prolongado. Nos últimos anos, surgiu uma nova classe de AINES chamada de coxibes que reduziu estes efeitos indesejáveis no TGI causados pelos AINES convencionais. A redução desses efeitos está associada a seletividade para a COX-2 dos coxibes. Acreditasse que um dos fatores que influenciam essa seleção é a estrutura do fármaco visto que a COX-2 tem um bolsão lateral que poderia acomodar fármacos com cadeias laterais maiores, e por conter essas estruturas extensas esses fármacos não viriam a atuar na COX-1, sendo seletivos a COX-2 (Figura 2.2) (VARA-MESSLER *et al.*, 2015).

Figura 2.2 – Estruturas dos sítios ativos das COXs 1 e 2, com seus respectivos ligantes (drogas)

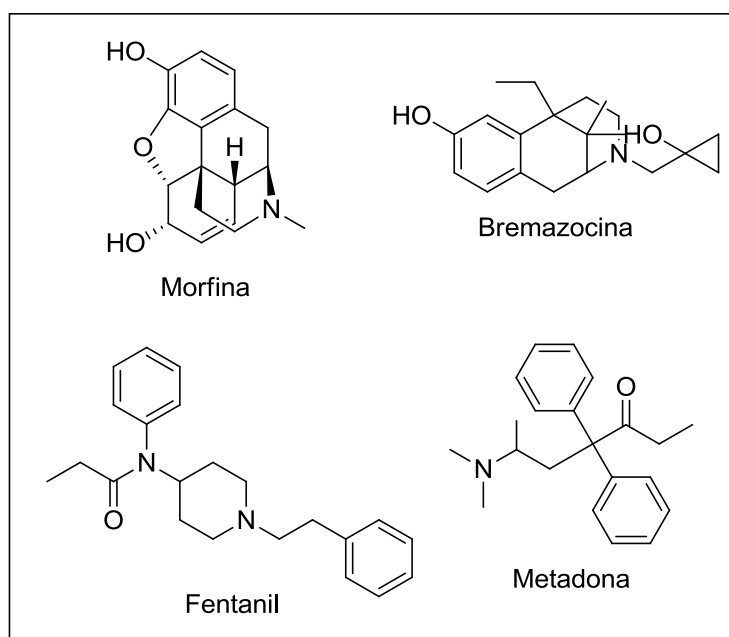


Fonte: Adaptado de BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012.

Entretanto existem casos em que os AINES não têm resultados suficientemente satisfatórios, fazendo necessário o uso de uma classe de analgésicos mais potentes.

2.1.1.2 Opióides

Os opióides são a classe mais potente de analgésicos, atuam como agonistas do receptor opióide e são os analgésicos mais usados para dores de alta intensidade; atuam não só no sistema nervoso central (SNC), mas também em vários tecidos periféricos como vasos sanguíneos, vias respiratórias, pulmão, coração e intestino, alguns exemplos de analgésicos desta classe são a morfina, o fentanil, a bremazocina e a metadona. Entretanto, juntamente com suas numerosas qualidades, os analgésicos desta classe têm muitos efeitos adversos prejudiciais ao usuário como ânsia de vômito, náuseas, constipação, tolerância e dependência (SHANG; FILIZOLA, 2015).

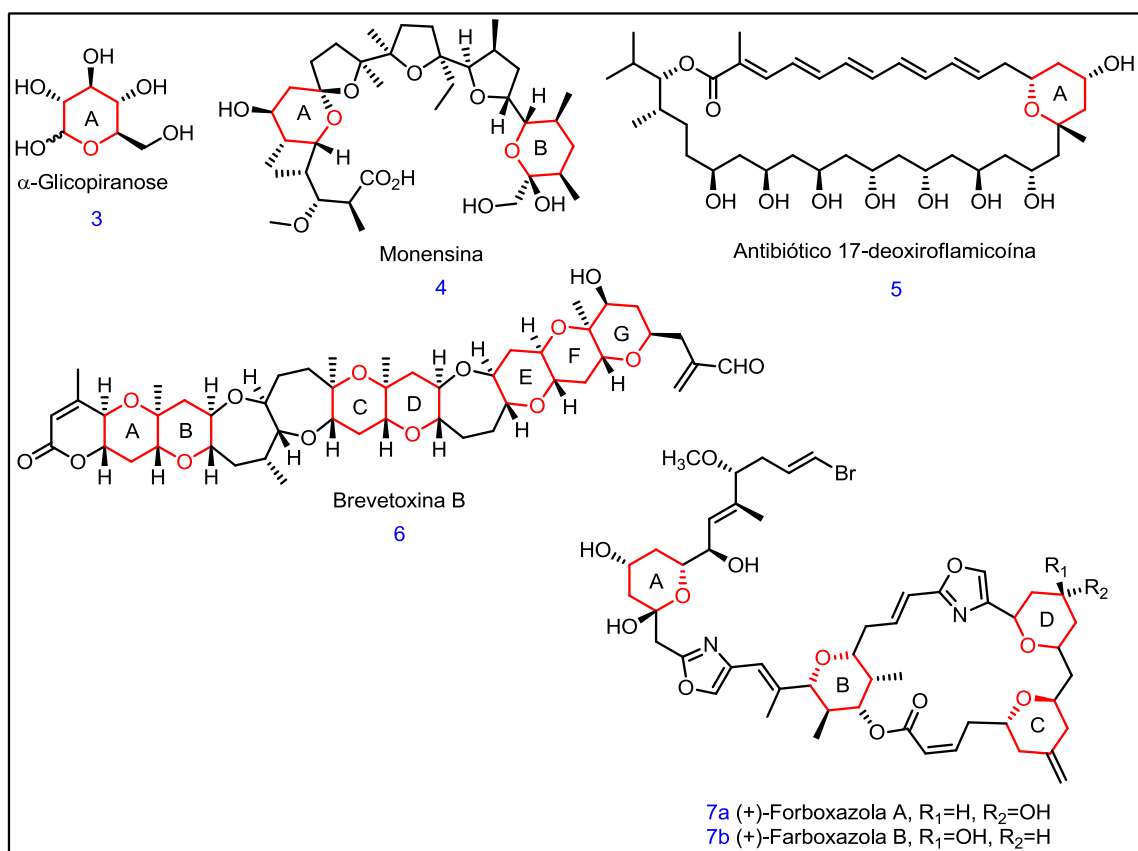


Devido aos efeitos adversos e principalmente aos de tolerância e dependência a exemplo da morfina, estes medicamentos exigem doses maiores cada vez que são usados e uso por curtos períodos de tempo. Deste modo, no intuito de reduzir ao máximo estes efeitos adversos, diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo voltam à atenção para a produção de novos compostos com possível atividade analgésica, buscando melhores efeitos e redução de custos (SHANG; FILIZOLA, 2015).

2.2 TETRAIDROPIRANOS

Os anéis tetraidropirânicos (THP) são comuns tanto em substâncias de grande importância biológica presentes na natureza quanto em compostos utilizados com finalidade medicamentosa (MCDONALD; SCHEIDT, 2015), tais como antibióticos de poliéter, antibióticos macrolídeos, toxinas marinhas, feromônios e agentes farmacêuticos (WONG *et al.*, 2015). Os anéis THP podem ser encontrados em carboidratos como a glicose **3**, nos antibióticos monensina **4** (SCHMID *et al.*, 1979) e 17-deoxirolfamicoína **5** (RYCHNOVSKY *et al.*, 1997), na neurotoxina brevetoxina B **6** (NICOLAOU *et al.*, 1995) e nos antitumorais naturais forboxazola **7a** e **7b** (SMITH *et al.*, 2001) (Figura 2.3).

Figura 2.3 - Tetraidropiranos substituídos como fragmento estrutural de Produtos Naturais



Fonte: Adaptado de VASCONCELLOS; MIRANDA, 2006.

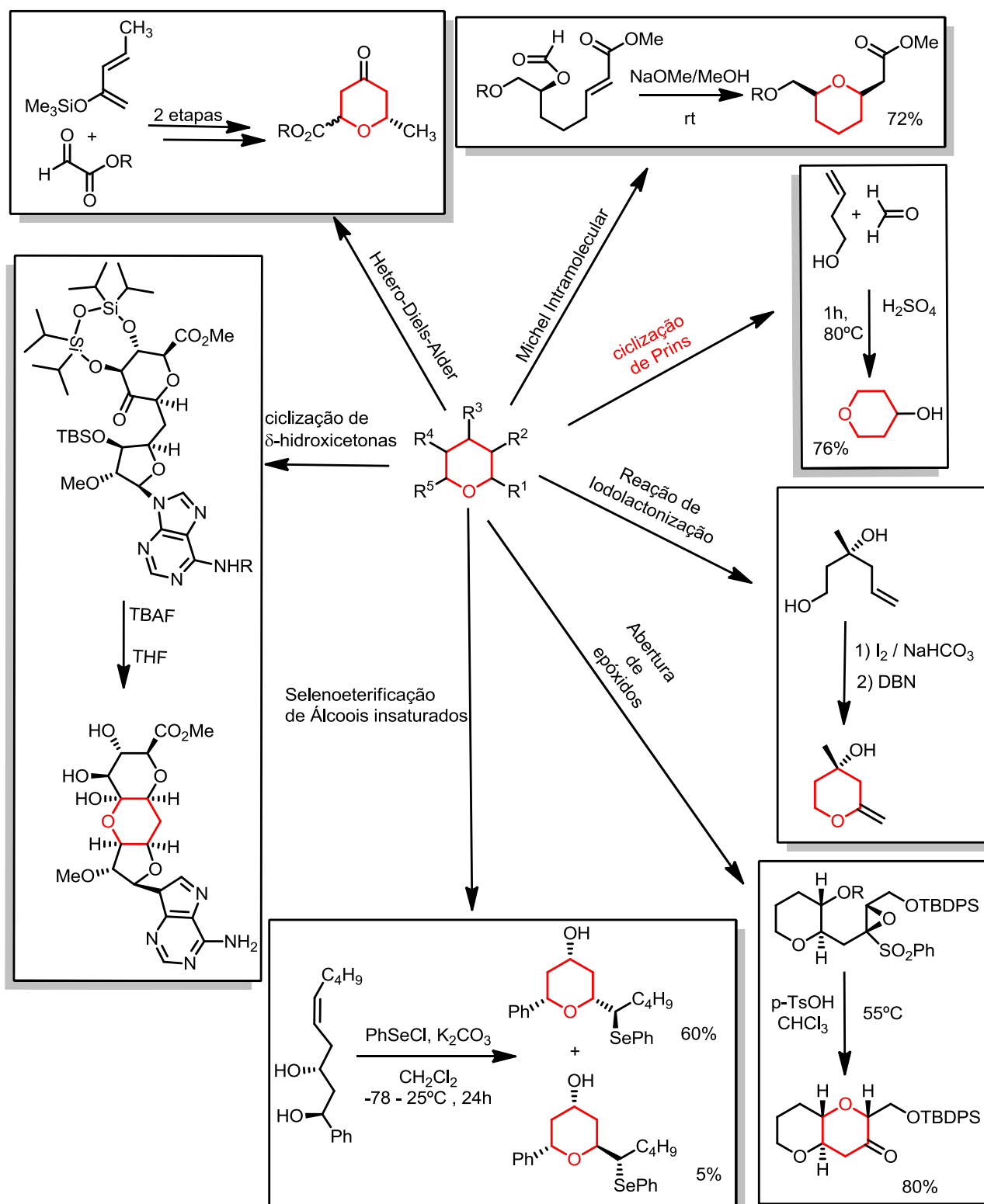
Todos estes indícios da presença dos anéis tetraidropiranos tanto na natureza, como nas diversas utilidades dentro da Química Medicinal, despertam interesse na pesquisa de novas aplicações dos anéis tetraidropiranos tanto na área biológica quanto na farmacológica, como pode ser visto na tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Referências de produtos contendo tetraidropiranos com diferentes atividades biológicas comprovadas

Propriedades	Referências
Antifúngica	(RANI; REDDY; VEERA, 2014)
Antimicrobiana	(UMAMATHESWARI <i>et al.</i> , 2011)
Antitumoral	(TOMITA <i>et al.</i> , 2015)
Antiviral	(SMITH <i>et al.</i> , 1998)
Anti-inflamatória	(SINGH <i>et al.</i> , 2009)
Antidiabética	(BIFTU <i>et al.</i> , 2013)
Analgésica	(CAPIM <i>et al.</i> , 2012)

A síntese de anéis tetraidropiranos pode ser feita empregando várias estratégias (Figura 2.4) entre elas estão às reações de hetero-Diels-Alder (MULZER *et al.*, 1995), reações de Michael intramoleculares (EDMUNDS; TRUEB, 1997), ciclização de dióis e de δ -hidroxicetonas (ICHIKAWA; SHUTO; MATSUDA, 1999), reação de iodolactonização (BOLITT; MIOSKOWSKI; FALCK, 1991), selenoeterificação de álcoois insaturados (GRUTTADAURIA *et al.*, 2001), abertura de epóxidos (MORI; YAEHASHI; FURUKAWA, 1997) e a reação de ciclização de Prins (CAPIM *et al.*, 2012; VASCONCELLOS; MIRANDA, 2006).

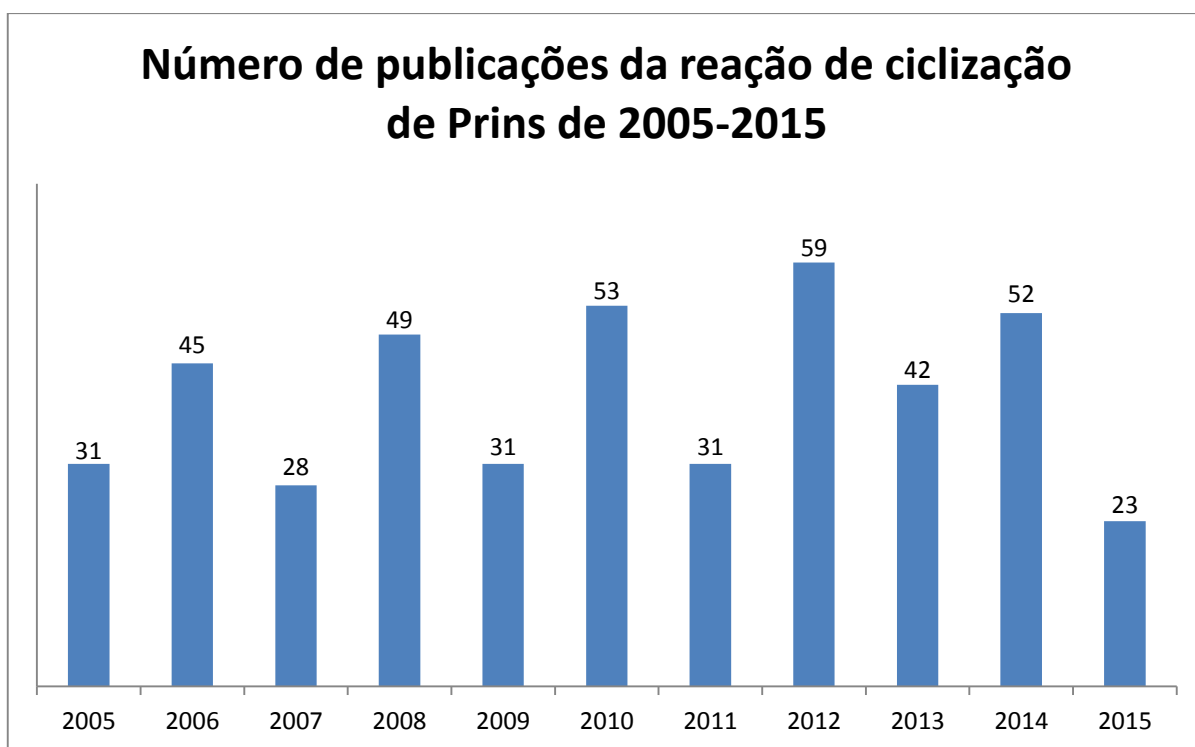
Figura 2.4 – Estratégias de sínteses de anéis tetraidropiranos



Fonte: Adaptado de SILVA, 2013.

Entre as diferentes estratégias disponíveis foi escolhida a reação de ciclização de Prins como meio de obtenção dos tetraidropiranos substituídos deste trabalho. A reação de ciclização de Prins tem um total de 547 artigos científicos publicados até o presente momento (acesso em 25 de Junho de 2015). Usando o termo “Prins cyclization” como entrada no site de busca Scifinder, foi construído um gráfico do número de publicações nos últimos dez anos (Gráfico 2.1) onde observa-se que se trata de uma reação relativamente nova, com crescente número de publicações com o passar dos anos, mostrando-se como uma metodologia atrativa com bastante potencial a ser explorado.

Gráfico 2.1 – Gráfico demonstrativo do número de publicações anual envolvendo a reação de ciclização de Prins.



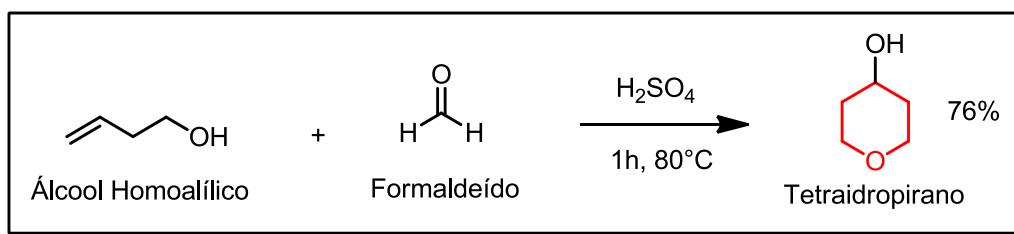
Fonte: <<http://scifinder.cas.org>> , 2015.

2.2.1 Reação de ciclização de Prins x Reação de Prins.

O primeiro registro da reação de Prins, ou seja, artigo científico publicado foi em 1919 (PRINS, 1919). Neste artigo, Prins relata um meio de condensar olefinas com formaldeído em meio aquoso e catálise ácida. Entretanto a reação de Prins não desenvolveu-se muito, devido esta reação produzir misturas complexas de produtos com concentrações variáveis de acordo com as condições reacionais.

No ano de 1955, Hanschke e Gendorf realizaram uma reação que viria a ser chamada de reação de ciclização de Prins. Era uma reação entre um álcool homoalílico e formaldeído sob catálise ácida usando ácido sulfúrico e aquecimento. Esta reação gerou um tetraidropirano como produto final em bons rendimentos (Esquema 2.1).

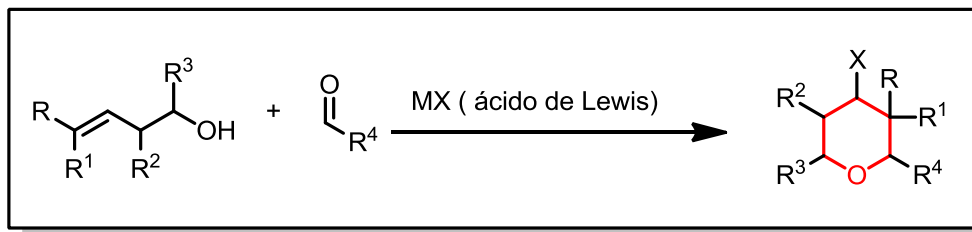
Esquema 2.1- Esquema da reação realizada por Hanschke e Gendorf conhecida atualmente por reação de ciclização de Prins



Fonte: Adaptado de HANSCHKE *et al.*, 1955.

Desde então, esta reação vem despertando interesse no meio científico. Essa reação pode ser descrita como sendo resultado do acoplamento entre álcoois homoalílicos (ou éteres) e aldeídos (ou acetais), mediada principalmente por um ácido de Lewis ou de Brönsted, conduzindo exclusivamente a tetraidropiranos (Esquema 2.2.).

Esquema 2.2 – Esquema geral da reação de ciclização de Prins

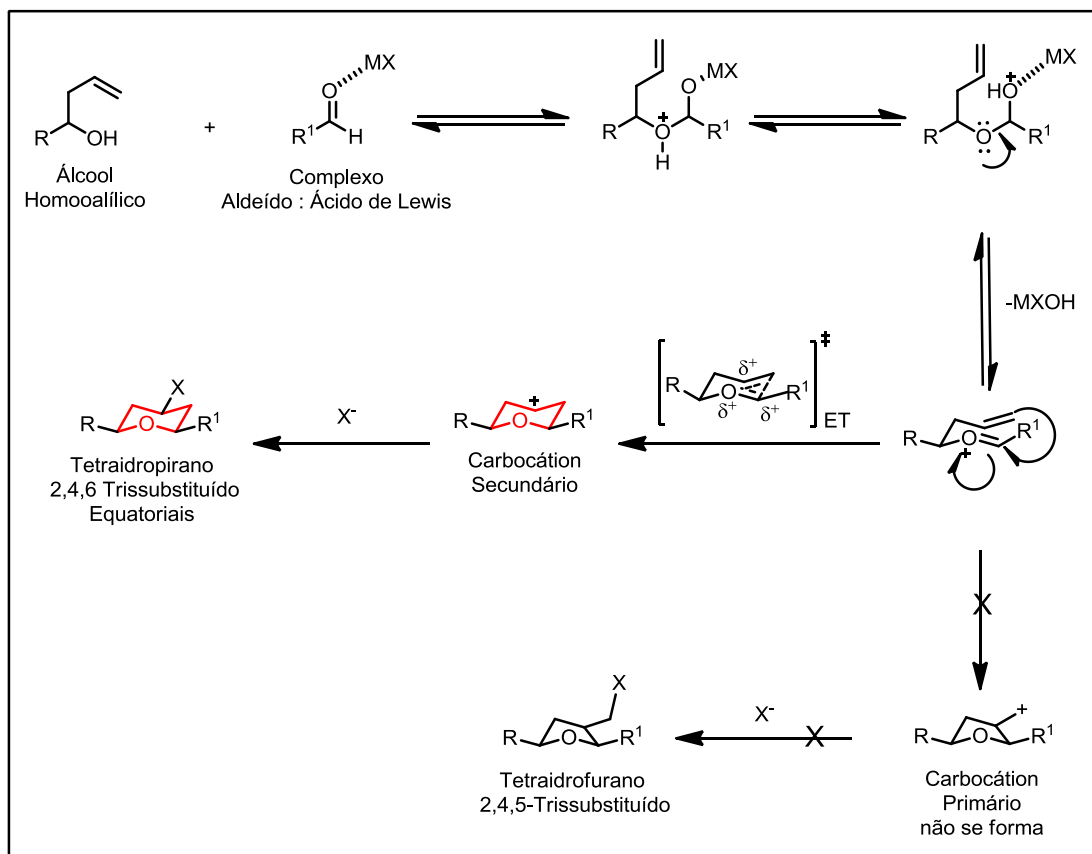


Fonte: Adaptado de VASCONCELLOS; MIRANDA, 2006.

2.2.2 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins

Por meio do estudo mecanístico da reação de ciclização de Prins pode-se observar as minúcias desta reação, e ter uma explicação plausível para formação exclusiva de anéis tetraidropiranos (Esquema 2.3).

Esquema 2.3 – Mecanismo proposto para reação de ciclização de Prins



Fonte: Adaptado de YANG *et al.*, 2001.

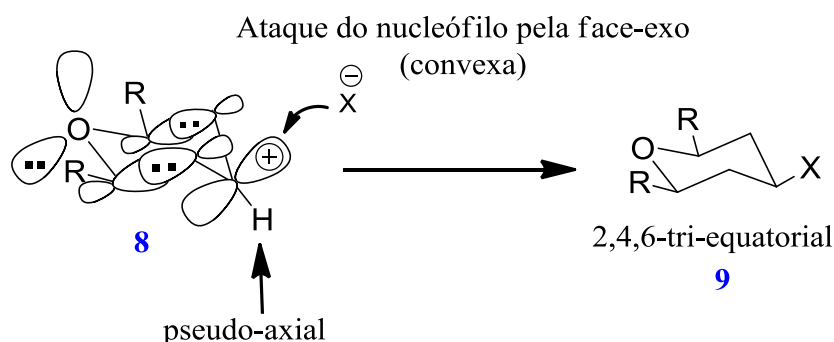
Observa-se no esquema 2.3 que a reação do álcool homoalílico com o aldeído inicia-se pela formação de um complexo envolvendo o aldeído e o ácido de Lewis, seguido pelo ataque nucleofílico do oxigênio do álcool ao carbono da carbonila do aldeído que se encontra parcialmente positivo, seguido de prototropismo entre os oxigênios envolvidos e eliminação, formando um íon oxônio. Este realiza uma reação intramolecular com o carbono sp^2 podendo gerar um anel de cinco ou seis membros. Entretanto, não ocorre à formação do anel de cinco membros devido à dificuldade de estabilizar carbocátions primários, logo todo o produto é oriundo da formação de anéis de seis membros, formando carbocátions secundários mais estáveis, subsequentemente reagindo com o haleto proveniente do ácido de Lewis gerando o produto final.

Além da formação de anéis preferencialmente de seis membros a ciclização de Prins ainda tem outro ponto a ser destacado que é a sua alta estereosseletividade na formação de anéis tetraidropiranos funcionalizados nas posições 2, 4 e 6 do anel, de estereoquímica relativa *cis*.

2.2.3 Estereosseletividade da reação de ciclização de Prins

Em estudos iniciais, feitos por Alder e colaboradores (ALDER; HARVEY; OAKLEY, 2002), foi observado através de cálculos computacionais que o cátion do 4-tetraidropirano **8**, posiciona a ligação C-H do carbocátion em posição semi-axial de forma que seu orbital p vazio fique coplanar com um par de elétrons livres do oxigênio e com os orbitais ligantes das ligações CH_2-CH_2 (Figura 2.5), estabilizando assim a carga positiva do cátion e dando um caráter homo-aromático a esta estrutura de acordo com a regra de Hückel.

Figura 2.5 – Modelo proposto por Alder do arranjo tridimensional dos orbitais do cátion do 4-tetraidropirano na reação de ciclização de Prins

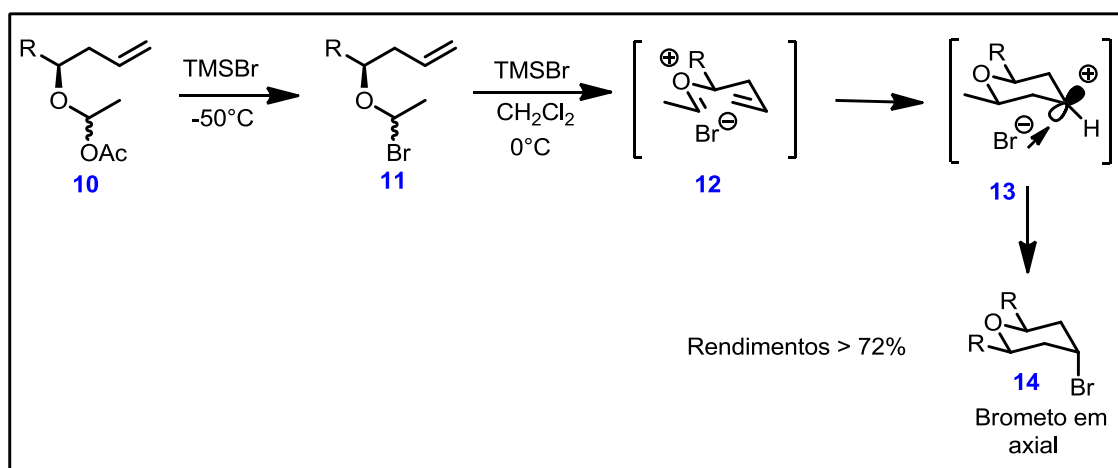


Fonte: Adaptado de VASCONCELLOS; MIRANDA, 2006.

Esta conformação favorece a entrada do nucleófilo pela face-exo, explicando assim a estereosseletividade 2,4,6-tri-equatorial da reação de ciclização de Prins **9** (ALDER; HARVEY; OAKLEY, 2002).

Mais adiante, em contraposição a teoria proposta por Alder, Rychnovsky e colaboradores (2004) propuseram um protocolo experimental para reação de ciclização de Prins que gera um produto com o nucleófilo entrando pela face endo (Esquema 2.4), tendo como produto um tetraidropirano com o substituinte na posição 4 do anel em axial com bons rendimentos.

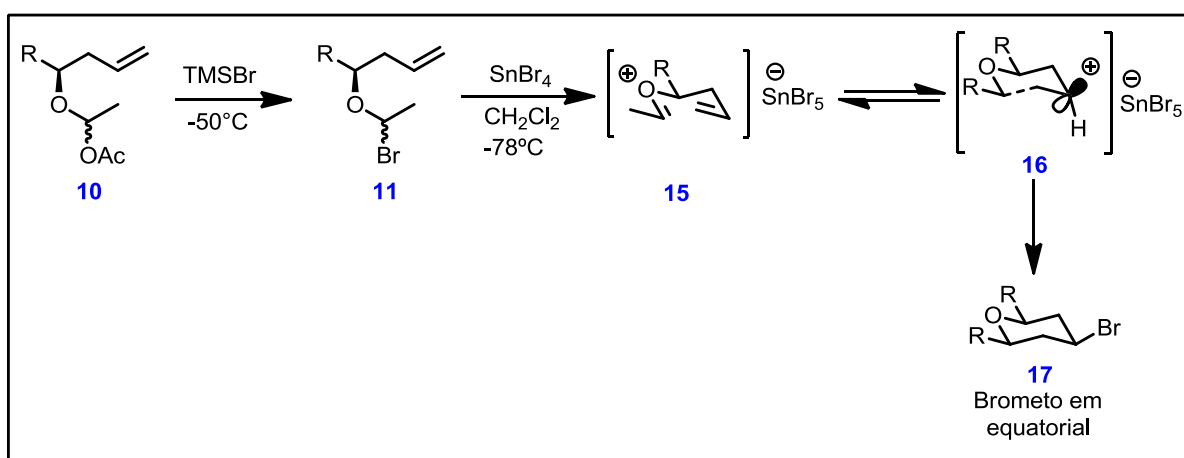
Esquema 2.4 – Experimento de Rychnovsky com substituinte em axial na posição 4 do anel tetraidropirano por meio da reação de ciclização de Prins



Fonte: Adaptado de JASTI; VITALE; RYCHNOVSKY, 2004.

Neste estudo, Rychnovsky utilizou α -acetoxi-ésteres **10** como antecessores do íon oxônio intermediário **12**, além de TMSBr, AcBr ou TMSI em diclorometano e lutidina. No mesmo estudo, usando SnBr_4 no lugar de TMSBr observou-se a formação preferencial do produto com substituinte em equatorial na posição 4 do anel tetraidropirano como descrito por Alder (Esquema 2.5).

Esquema 2.5 - Experimento de Rychnovsky com substituinte em equatorial na posição 4 do anel tetraidropirano por meio da reação de ciclização de Prins

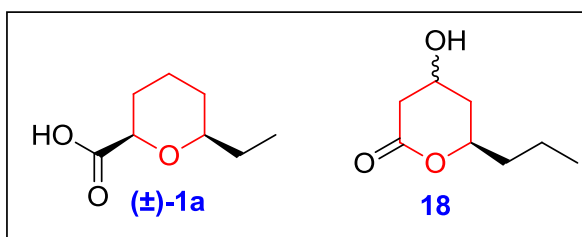


Fonte: Adaptado de JASTI; VITALE; RYCHNOVSKY, 2004.

Uma possível explicação para estas diferentes posições está na formação ou não de pares iônicos íntimos. No caso da reação com brometo de tetrametilsilano, a solvólise de **11** fornece a formação do par iônico íntimo em **12** favorecendo a entrada do nucleófilo pela face endo, gerando um produto com substituinte axial na posição 4 do anel tetraidropirano **14**. Entretanto no caso da reação com tetrabrometo de estanho ocorre a formação do intermediário **15** onde o par iônico é separado pelo solvente, tendo como contra-íon o SnBr_5^- permitindo assim a entrada do nucleófilo pela face exo, gerando um produto com substituinte equatorial na posição 4 do anel tetraidropirano **17**.

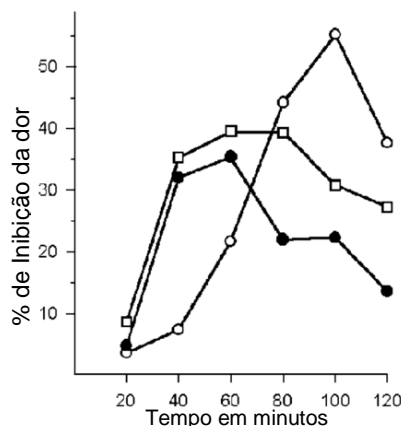
2.2.4 Derivados Tetraidropirânicos Substituídos com Atividade Antinociceptiva

Entre os diversos estudos com derivados tetraidropirânicos e suas supostas aplicações, estão as pesquisas com antinocicepção. O primeiro relato de tetraidropiranos com atividade antinociceptiva foi descrito pelo nosso grupo de pesquisas em 2004. Neste estudo pioneiro, Miranda e colaboradores (MIRANDA *et al.*, 2004) sintetizaram a molécula (\pm)-**1a** onde até aquele momento acreditava-se ser o produto natural isolado da planta da espécie *Vitex cymosa* proveniente do centro do Brasil e de regiões amazônicas (Santos *et al.*, 2000). Entretanto, quando a estrutura de (\pm)-**1a** foi sintetizada pela primeira vez, e teve a sua estrutura inequivocamente determinada por Miranda e Vasconcellos (MIRANDA, 2003), foi descoberto que o produto natural anteriormente assinalado como o princípio ativo de *V.cymosa* não era o (\pm)-**1a** e sim a lactona **18**.



Testes de antinocicepção foram realizados com a estrutura **1a** em camundongos usando o teste de retirada de cauda, comparando com a dipirona e com a morfina que são analgésicos comerciais, e os autores observaram que esta estrutura tinha uma forte atividade analgésica (Gráfico 2.1). Foi observada também uma atividade analgésica de **1a** melhor que a dipirona e com menor tempo para atingir o cume da inibição da dor quando comparado com a morfina (MIRANDA *et al.*, 2004), induzindo tolerância máxima de **1a** em camundongos, apenas após seis dias enquanto a morfina induz tolerância já no segundo dia de tratamento (MARINHO *et al.*, 2006).

Gráfico 2.1 – Teste de retirada de cauda da molécula **1a** (□), dipirona (●), morfina (○); todos com concentração de 1mg/Kg

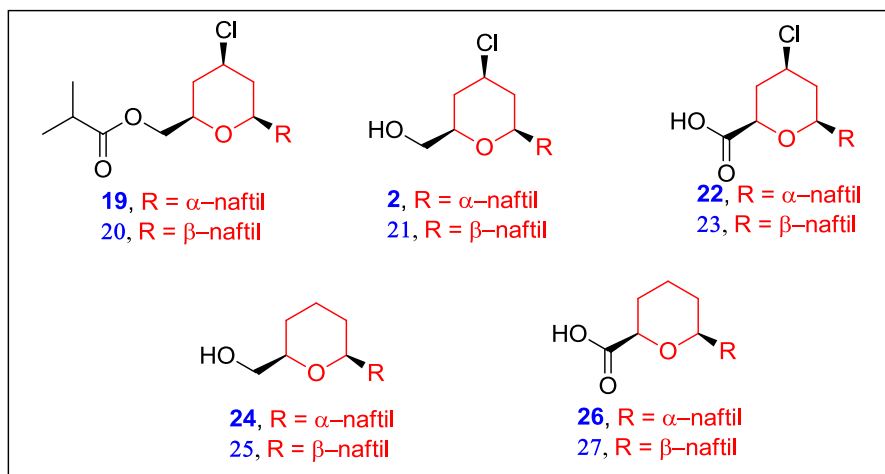


Fonte: Adaptado de Miranda *et al.*, 2004.

Em 2010 Miranda e colaboradores descreveram a síntese para a lactona **18** e através de análises espectroscópicas observaram que os espectros desta estrutura eram idênticos aos do produto natural extraído da planta *Vitex Cymosa* (Figura 2.6). Este erro de assinalamento estrutural feito por Santos e colaboradores (2000) foi bem satisfatório para nosso grupo de pesquisas, pois devido a este, sintetizamos (\pm)-**1a**, uma estrutura inédita, que por meio de novos testes de retirada de cauda em camundongos, confirmaram uma atividade antinociceptiva maior que o do composto **18**. Este é um belo exemplo, onde o “acaso” fez nascer uma nova linha de pesquisas para o nosso grupo.

Em estudos posteriores farmacologicamente completos (MARINHO *et al.*, 2006), nosso grupo determinou a atividade incomum da molécula (\pm)-**1a** atuando nos receptores opióides. Neste caso, teríamos o primeiro anti-inflamatório não esteróide atuando como um opióide. A síntese enantiosseletiva de (S,S)-**1b** também foi descrita pelo nosso grupo de pesquisas (VASCONCELLOS *et al.*, 2005) e estudos farmacológicos deste enantiômero não apresentaram diferenças significativas do racemato (MARINHO *et al.*, 2011).

Mais recentemente Capim e colaboradores (2012) relataram uma série de compostos com atividade analgésica comprovada através de testes realizados em camundongos, usando as técnicas de retirada de cauda e de contrações induzidas por ácido acético (Figura 2.7).

Figura 2.7 – Série congênere de compostos sintetizados por Capim

Fonte: Adaptado de CAPIM *et al.*, 2012.

A série sintetizada por Capim e colaboradores (2012) apresentou resultados antinociceptivos com alto nível de inibição da dor no teste de retirada de cauda para as estruturas **20** e **2**, e elevada inibição das contrações causadas por ácido acético para a estrutura **2**, obtendo também bons resultados para os demais derivados tetraidropiranos (Tabela 2.2) (CAPIM *et al.*, 2012).

Tabela 2.2 – Atividade antinociceptiva no teste de contorções induzidas por ácido acético da série congênere sintetizada por Capim. Concentração dos compostos (30 mg/Kg)

Compostos	Número de Contorções \pm DP	Inibição (%)
Controle	51 \pm 8.1	-
Veículo	47 \pm 7.1	7.8
1a	43.8 \pm 6.2	14.1
19	31,4 \pm 5,2	38,4
20	28,3 \pm 2,5	44,4
2	6,4 \pm 1,3	87,5
21	27,3 \pm 4,1	46,6
22	23,3 \pm 4,8	54,4
23	36,7 \pm 4,5	28,1
24	31 \pm 6,0	39,2
25	22,6 \pm 3,6	55,7
26	26 \pm 3,4	49,0
27	29 \pm 3,5	43,1

Fonte: Adaptado de CAPIM *et al.*, 2012.

Pode-se observar que percentagem de inibição da dor de todos os derivados tetraidropirânicos sintetizados por Capim nesta nova série, foram maiores que a percentagem de inibição do composto **1a**. Assim, comprovada a importância de estudos de analgesia envolvendo derivados tetraidropiranos, novos estudos mostraram-se fundamentais para avaliar a influência da lipofilicidade e dos grupos substituintes no anel tetraidropirano nos testes de analgesia.

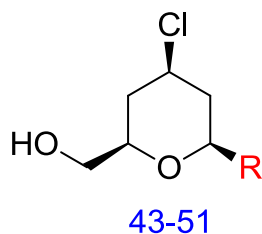
Capítulo 3:

Objetivos

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como objetivo a síntese, a avaliação da atividade antinociceptiva e a análise da relação estrutura atividade de uma série homóloga de derivados tetraidropiranos análogos do álcool (\pm) **-2**.



$R = \text{CH}_3-$; CH_3CH_2- ; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8-$

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Sintetizar em escala de 30g o aldeído de partida **32**.
- ✓ Sintetizar o álcool homoalílico **33** utilizando a reação de Barbier entre o brometo de alila e o aldeído **32**.
- ✓ Sintetizar uma série homóloga de derivados tetraidropiranos **43-51** através da reação de ciclização de Prins.
- ✓ Caracterizar os compostos por métodos físicos (espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear ^1H e ^{13}C).
- ✓ Avaliar a atividade antinociceptiva em modelo de analgesia *in vivo* destes compostos.

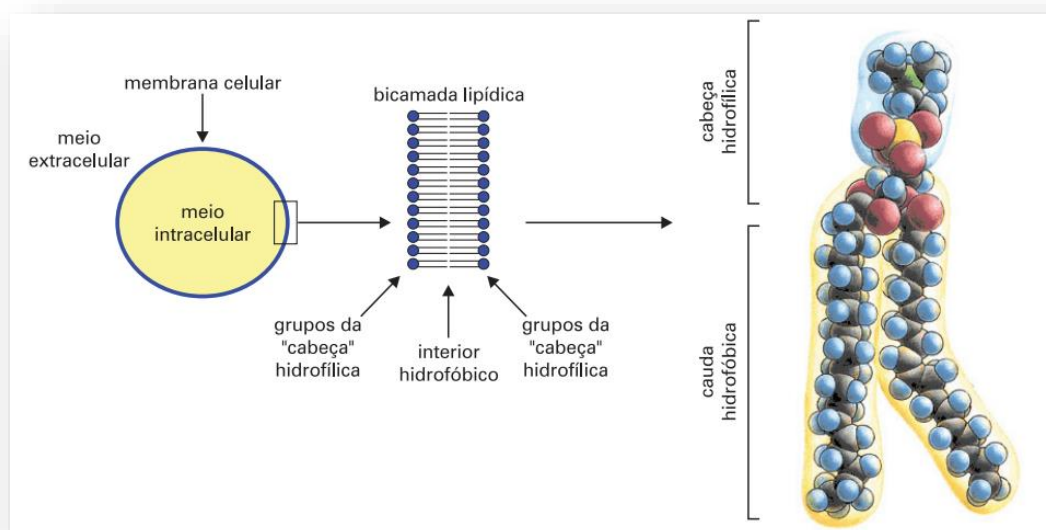
Capítulo 4:

Estratégias

4. ESTRATÉGIAS

Este projeto está relacionado com a influência da lipofilicidade na atividade biológica dos derivados tetraidropiranos. Sabe-se que a lipofilicidade é representada pelo coeficiente de partição ($\log P$) e tem grande importância no estudo da atividade de uma determinada substância, devido à sua capacidade de alterar o perfil farmacoterapêutico. Isto se dá devido à maioria dos fármacos serem absorvidos de maneira passiva, sendo assim eles necessitam passar pela bicamada lipídica que compõe a membrana celular (Figura 4.1) (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Figura 4.1 – Bicamada lipídica das membranas biológicas



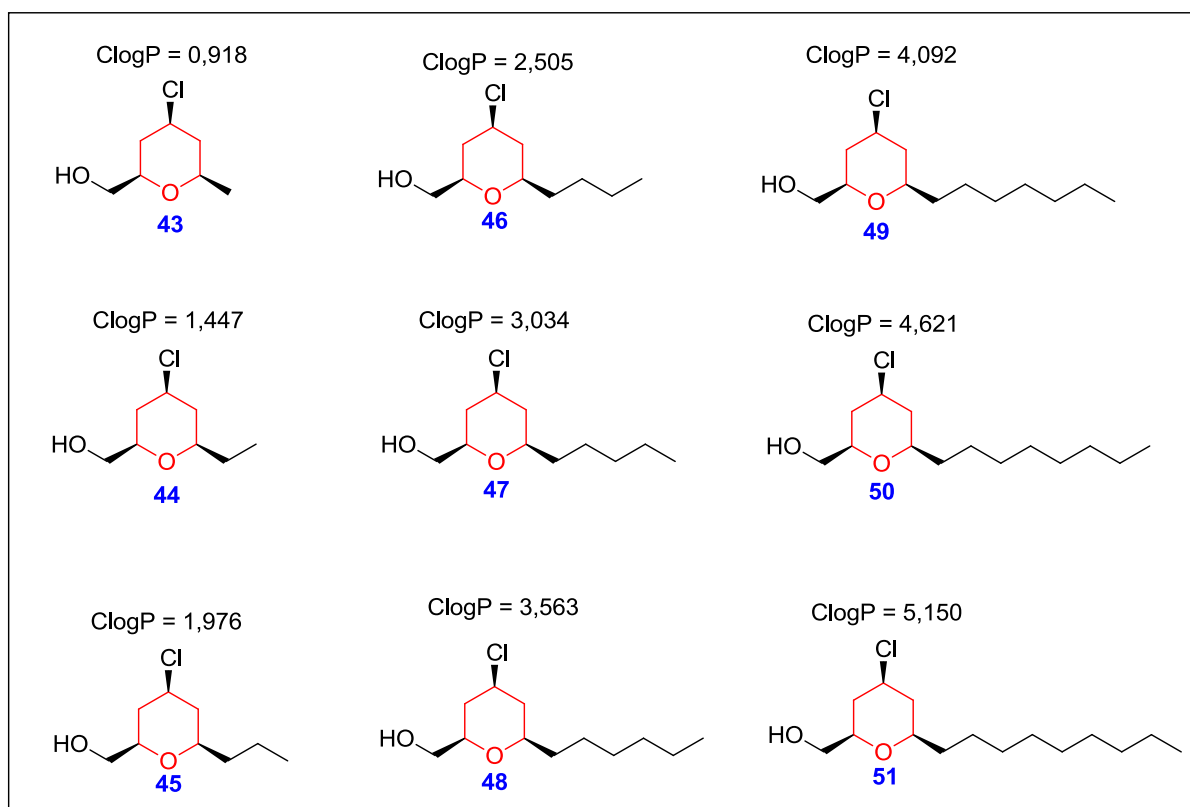
Fonte: BARREIRO, 2008.

Fármacos com maior lipofilicidade tendem a transpor com maior facilidade esta bicamada lipídica, tendo assim uma melhor biodisponibilidade, podendo refletir em um melhor perfil farmacológico. Entretanto, um candidato a fármaco com lipofilicidade demasiadamente elevada pode não obter resultados satisfatórios devido à baixa afinidade com a porção hidrofílica da bicamada lipídica (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Com base neste conhecimento e em trabalhos anteriores que apresentaram bons resultados de atividade analgésica (CAPIM *et al.*, 2012) (VASCONCELLOS *et al.*, 2004), foi idealizada uma série homóloga **43-51**, do derivado tetraidropirano **2**, para avaliar se a alta atividade analgésica do composto **2** está relacionada com a sua lipofilicidade (logP) ou com a presença do grupo naftila.

O método utilizado para prever o coeficiente de partição das novas substâncias com uma aproximação plausível está disponível no software ChemDraw Ultra 12.0, e faz uso de uma constante (C) para corrigir possíveis desvios da realidade, passando a ser descrito como ClogP.

Figura 4.2 – Proposta de série homóloga de derivados tetraidropirânicos

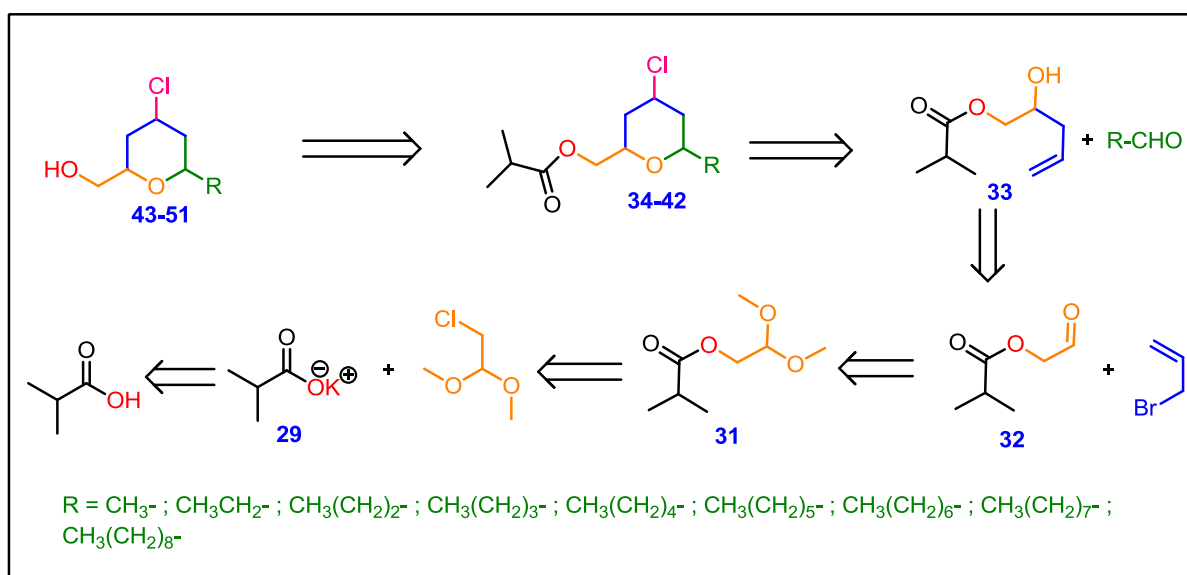


Fonte: Elaborada pelo autor

Na primeira etapa deste trabalho foi idealizada a série homóloga respeitando os limites da regra dos cinco de Lipinski, para que os compostos tenham maiores chances de transporem a membrana celular e serem bem absorvidos (LIPINSKI *et al.*, 2001).

Para obtenção destes derivados tetraidropiranos será utilizada a reação de Barbier em meio aquoso para formação do álcool homoalílico **33** e em seguida a reação de ciclização de Prins que faz uso do álcool homoalílico **33** e de um aldeído que neste caso são aldeídos alifáticos para ciclizar na forma de anel de seis membros. Posteriormente será feita uma reação de metanólise do produto ciclizado para retirar a porção do éster e obter o álcool deste derivado tetraidropirânico **43** a **51**. A análise retro-sintética para obtenção dos compostos planejados está demonstrada de uma maneira geral no Esquema 4.1.

Esquema 4.1 – Análise retro-sintética dos derivados tetraidropirânicos



Capítulo 5:

Resultados e

Discussões

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

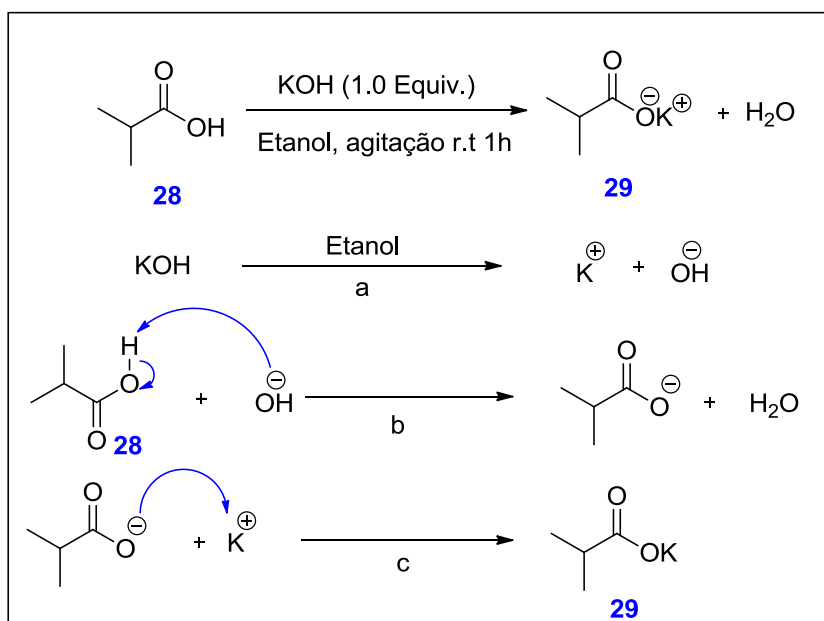
Este capítulo trará informações sobre os resultados obtidos e as dificuldades encontradas durante o desenvolvimento do trabalho, com a finalidade de discutir sobre a produção científica realizada e sua importância para comunidade acadêmica.

5.1 SÍNTESE DO ÁLCOOL HOMOALÍLICO

A rota sintética utilizada para a síntese do álcool homoalílico **33**, comum em todas as reações de ciclização de Prins desse trabalho, foi baseada no trabalho desenvolvido por nosso grupo de pesquisa (CAPIM *et al.*, 2012). A síntese de todos os produtos iniciais foi analisada de forma qualitativa a partir da técnica de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), utilizando padrões previamente preparados e os resultados comparados com os obtidos anteriormente pelo grupo.

A síntese do isobutirato de potássio **29** foi realizada a partir de uma reação simples do tipo ácido-base, onde inicialmente ocorreu a dissociação da base (etapa **a**) seguida pela abstração de um próton do ácido **28** gerando o isobutirato e água (etapa **b**) e por último o ataque do isobutirato ao cátion de potássio (etapa **c**) resultando na formação do sal **29** (Esquema 5.1). O sal de isobutirato de potássio após secagem em bomba de alto vácuo, apresentou-se como um sólido branco altamente higroscópico, o rendimento desta reação foi de 98%.

Esquema 5.1 – Mecanismo proposto para reação de obtenção do isobutirato de potássio **29**

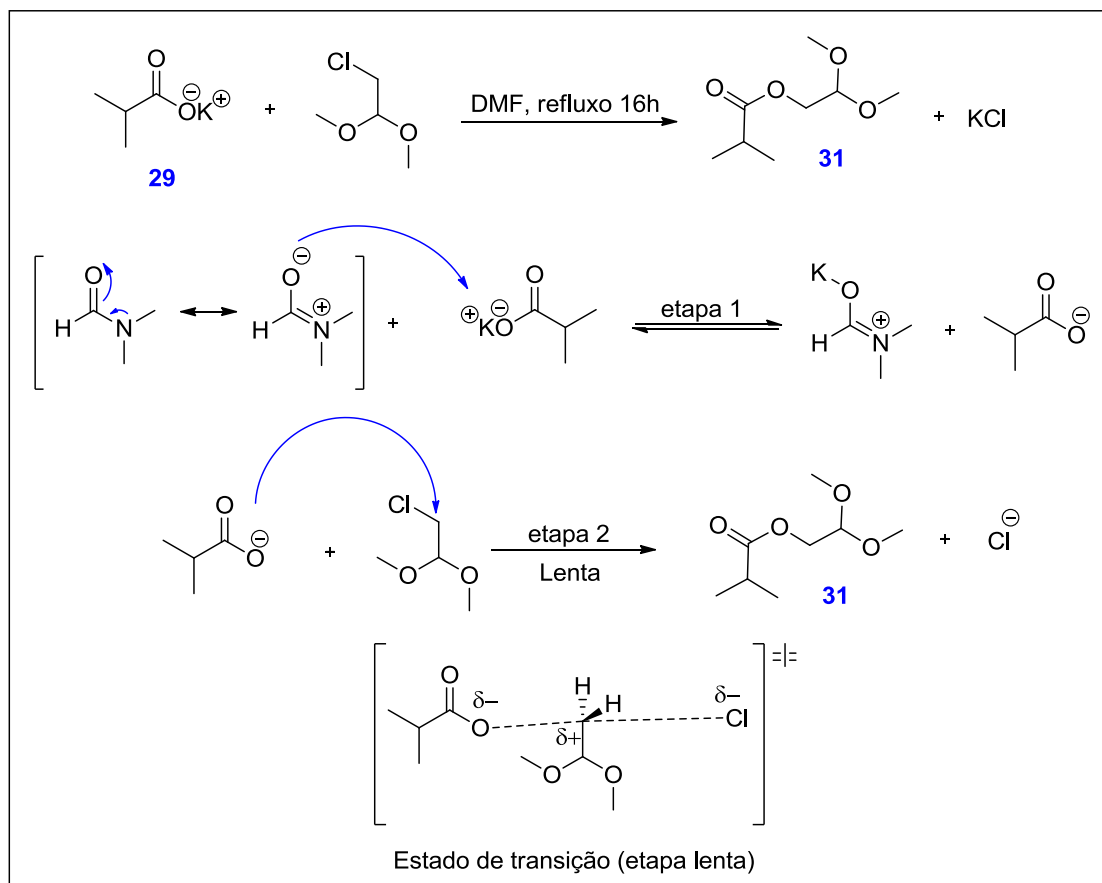


A síntese do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **31** (Esquema 5.2) foi realizada com adição completa e de uma só vez do isobutirato de potássio **29** no meio reacional, devido este ser altamente higroscópico, e resultou em um óleo amarelado com 91% de rendimento sendo o rendimento superior ao reportado pelo grupo anteriormente, esta melhora no rendimento está relacionada com a adição do sal **29** de uma única vez, evitando assim, abrir o sistema para uma segunda adição como descrito anteriormente por Capim (2012).

No esquema 5.2, podemos observar uma proposta de mecanismo para obtenção do composto **31**. A reação ocorre por meio de uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) onde inicialmente é feita a solvatação do cátion de potássio pela dimetilformamida (DMF), liberando assim o ânion de isobutirato para que ele possa interagir como nucleófilo (etapa 1). Em seguida ocorre o ataque nucleofílico do isobutirato ao carbono primário mais eletrofílico do cloro acetaldeído dimetil acetal, passando por um estado de transição onde o carbono eletrofílico assume uma hibridização sp² enquanto ocorre simultaneamente a aproximação do nucleófilo e a saída do grupo abandonador, que neste caso é o íon cloreto, formando

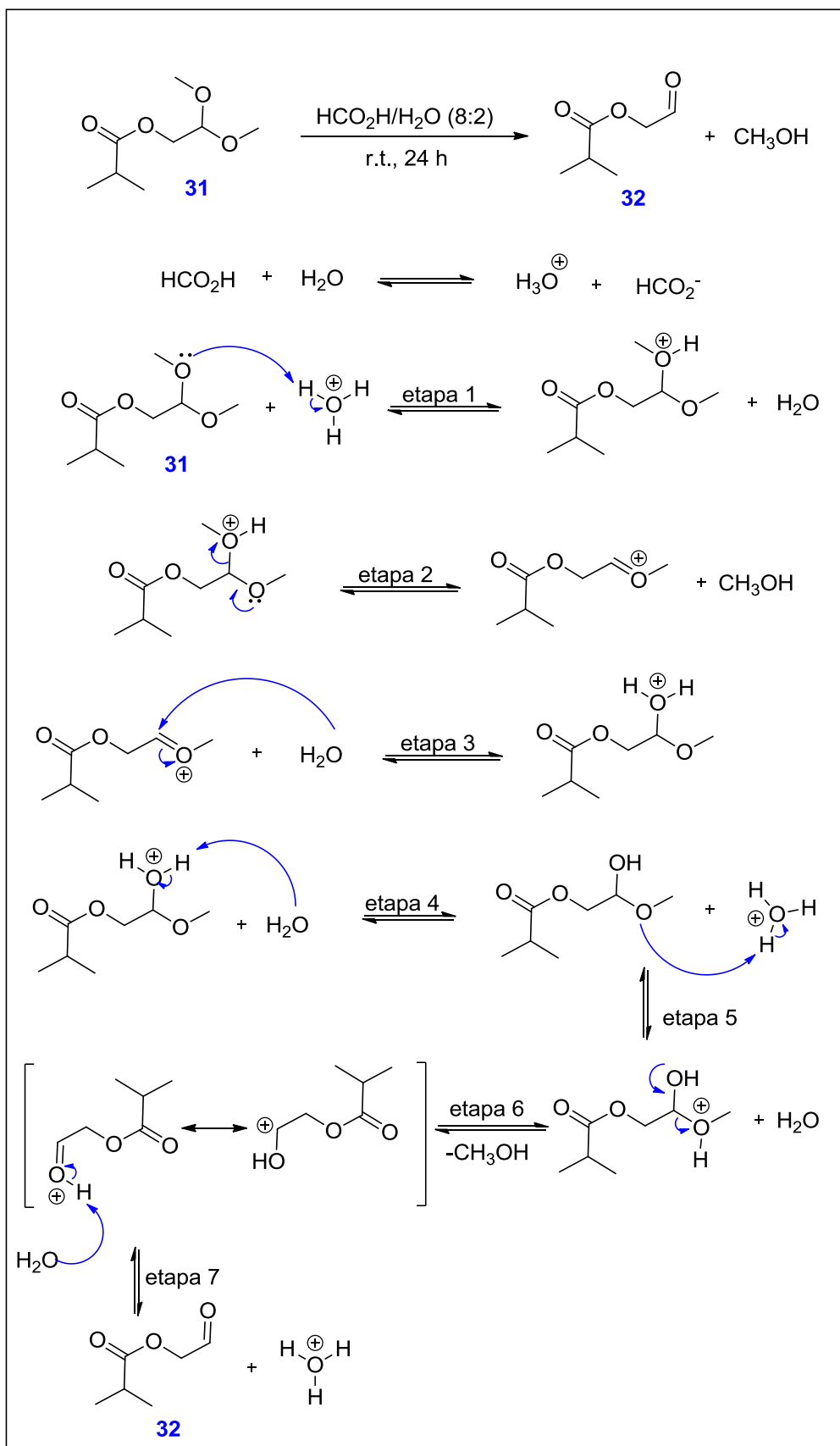
o produto **31** é um sal de cloreto de potássio dissociado (etapa 2), sendo esse ataque nucleofílico a etapa determinante da velocidade da reação.

Esquema 5.2 – Mecanismo para a formação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **31**



A síntese do isobutirato de 2-oxoetil **32** (Esquema 5.3) foi realizada em condições similares as reportadas por Capim e colaboradores 2012. Entretanto, foram feitas modificações no volume da solução de ácido fórmico e água, reduzindo-o em 80%, diminuindo consideravelmente os custos com solventes para isolamento, tornando esta reação mais atrativa para produção em larga escala. A reação finalizou com 24 horas e o resultado final foi um óleo amarelado, pouco viscoso, com 79% de rendimento.

Esquema 5.3 – Mecanismo proposto para a formação do isobutirato de 2-oxoetil 32

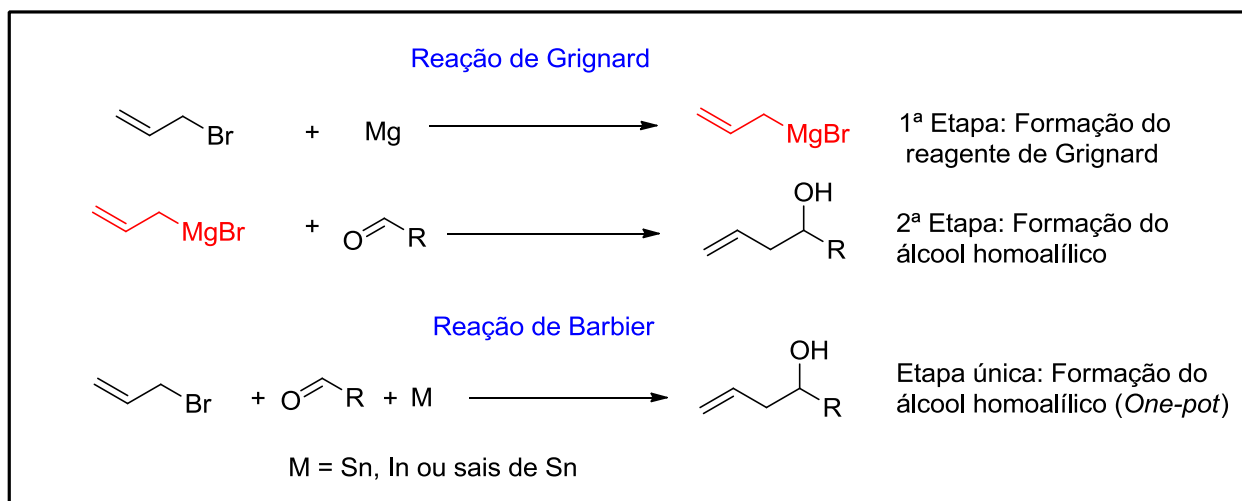


A proposta para formação do composto **32** descrita no esquema 5.3 inicia-se pelo equilíbrio ácido-base do solvente, seguido pela reação do composto **31** com o hidrônio, formando um intermediário carregado positivamente e água (etapa 1), em seguida ocorre a formação do íon oxônio e a saída do metanol (etapa 2). Na etapa 3, ocorre o ataque da molécula de água ao carbono ligado ao íon oxônio reestruturando o oxigênio, em seguida ocorre a recuperação do meio ácido (etapa 4), na etapa 5 ocorre o mesmo passo da etapa 1, seguido pela formação do íon oxônio e eliminação de mais uma molécula de metanol (etapa 6), e por fim, uma reação de ácido-base com uma molécula de água atuando como base, abstraindo um próton do intermediário reacional, reestabelecendo o meio reacional ácido e formando o composto **32** (etapa 7).

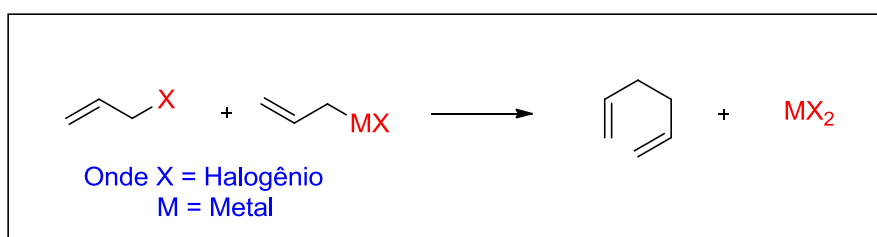
5.1.1 – Escolha da reação de alilação da carbonila do composto 32, reação de Barbier vs. reação de Grignard

As reações de alilação a carbonila mostram-se como método bastante eficiente de formação de ligações carbono-carbono. Um dos métodos mais importantes para formação deste tipo de ligação é a reação de Barbier-Grignard (ZHOU; LI, 2014).

Tanto a reação de Barbier quanto a reação de Grignard poderia gerar o produto **33** desejado, entretanto a reação de Barbier se mostrou como escolha mais prática e eficiente, visto que tem uma etapa a menos que a reação de Grignard (Esquema 5.4) evitando a etapa de formação do reagente Grignard (MOLLE; BAUER, 1982).

Esquema 5.4 – Diferença entre a reação de Barbier e a reação de Grignard

Além da reação de Grignard ter duas etapas, o que já seria dispendioso quando comparado com a reação de Barbier que é realizada de uma única vez (*one-pot*), ela ainda apresenta outra desvantagem que é a possibilidade de reação colateral (acoplamento de Wurtz) (ACHANNA; SURESH, 2013). O acoplamento seria a formação de um produto resultante da reação entre dois haletos de alila devido à presença de um metal altamente reativo, reduzindo assim o rendimento global da reação (Esquema 5.5).

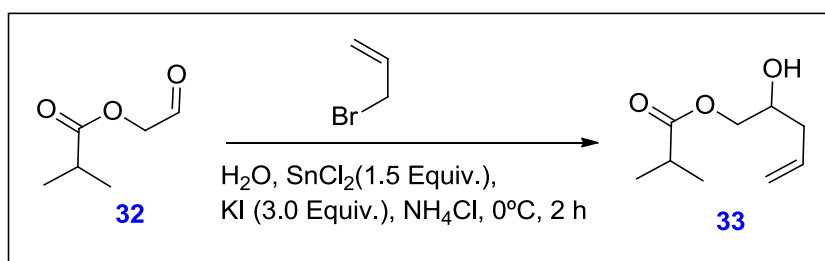
Esquema 5.5 – Acoplamento de Wurtz entre haletos de alila

Outra vantagem da reação de Barbier frente às reações de Grignard é a vantagem de poder usar a água como solvente enquanto que as reações de Grignard exigem um meio reacional extremamente seco.

Sendo assim, foi utilizada a reação de Barbier em meio aquoso para sintetizar o álcool homoalílico **33** a partir do composto **32**. Este tipo de reação está em alta devido a sua simplicidade e por reduzir impactos ambientais, visto que evita o uso de solventes orgânicos substituindo-os pelo solvente ecologicamente correto.

Para realizar a reação de Barbier em meio aquoso, faz-se necessário modificar a reação mostrada anteriormente no esquema 5.4, pois o uso de metais puros, além de provocar reações colaterais devido a sua alta reatividade, gera reações explosivas em água. Para contornar este tipo de problema e realizar uma química mais limpa, foram usados sais de metais que tem uma menor reatividade devido introduzirem ao meio reacional cátions metálicos, invés de metais nos seus estados fundamentais. Neste caso, foi usado o cloreto de estanho juntamente com o iodeto de potássio seguindo relatos de Samoshin e colaboradores (2002) que quando utilizados em conjunto, melhoram a reação de Barbier em meio aquoso (Esquema 5.6).

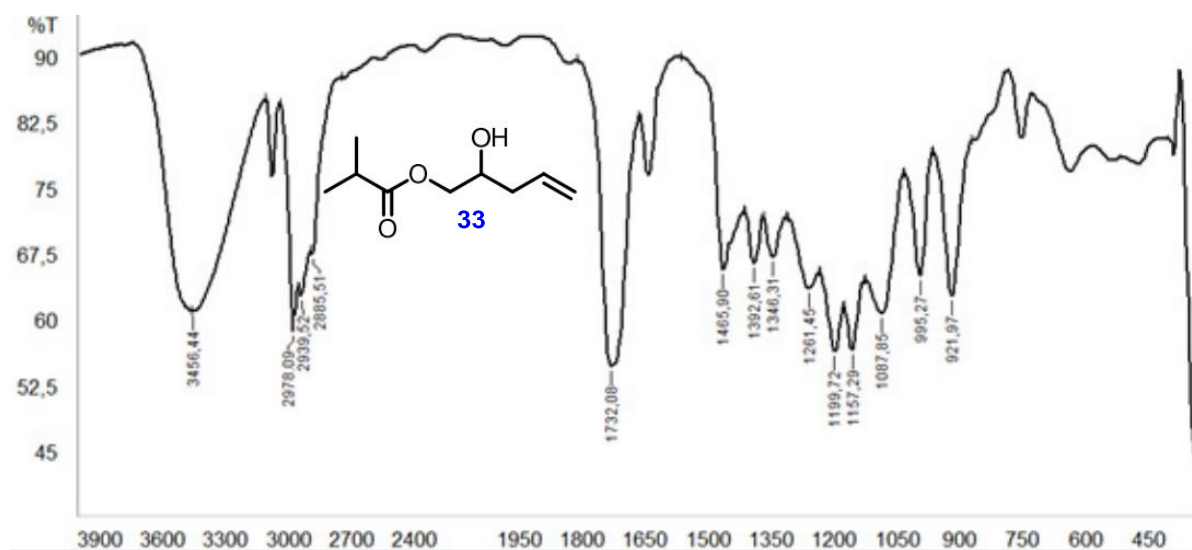
Esquema 5.6 – Reação de Barbier em meio aquoso



A reação resultou em um óleo amarelado, pouco viscoso, com 75% de rendimento equiparando-se aos rendimentos descritos pelo grupo anteriormente. O mecanismo proposto pode ser visto no esquema 5.7.

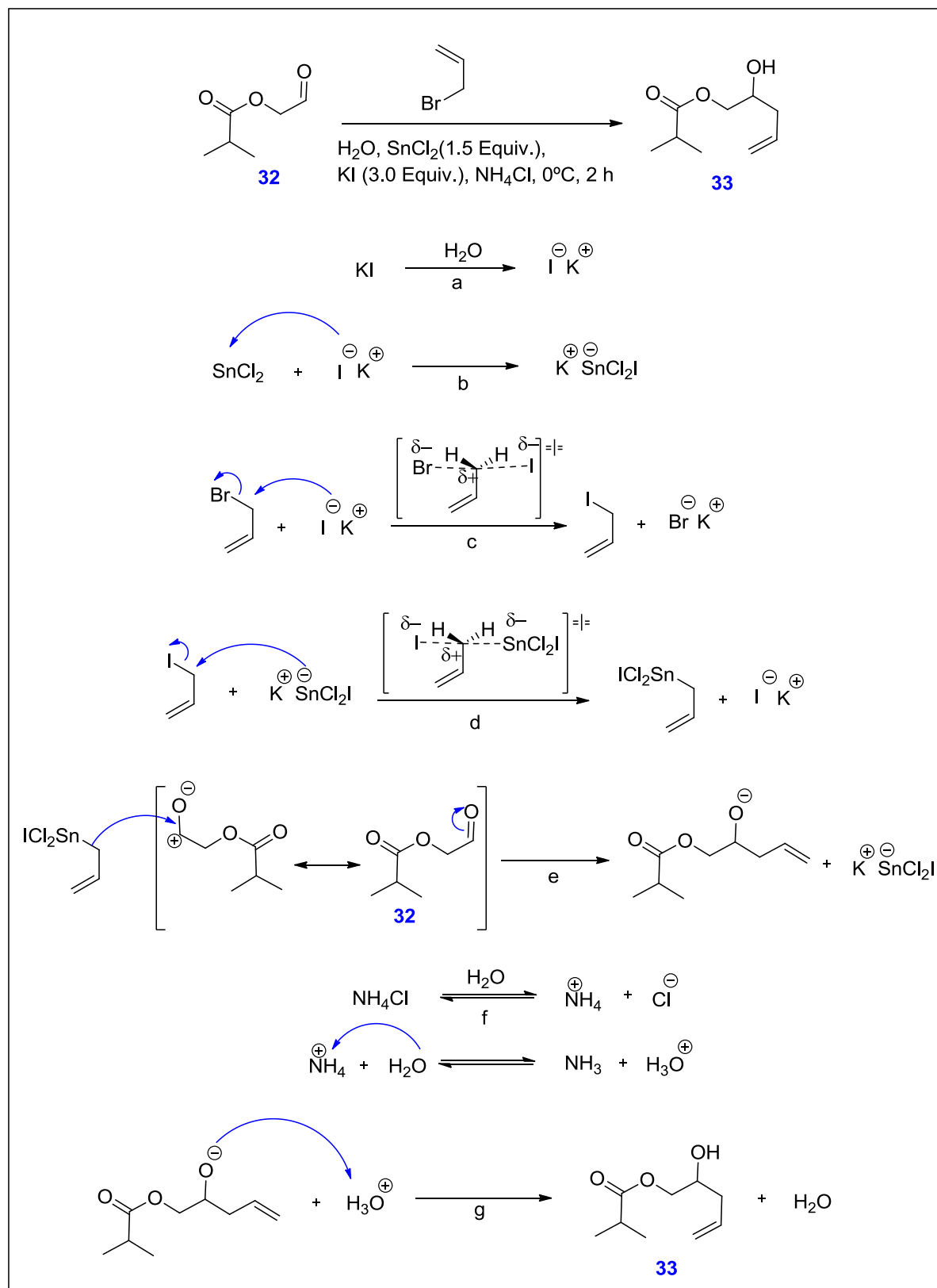
A formação do álcool homoalílico **33** foi confirmada pela análise do espectro de infravermelho, onde foi possível observar o surgimento de uma banda larga de alta intensidade em 3456 cm^{-1} característica de hidroxila (Figura 5.1).

Figura 5.1 – Espectro de infravermelho do álcool homoalílico **33**.



A proposta mecanística (Esquema 5.7) inicia-se pela dissociação do sal de iodeto de potássio (etapa **a**), seguido pela adição do iodeto ao cloreto de estanho, formando um intermediário reacional carregado negativamente, estabilizado pela presença do cátion de potássio (etapa **b**), enquanto ocorre um ataque nucleofílico do iodeto, ao brometo de alila, ocorrendo uma reação do tipo S_N2 passando pelo estado de transição e resultando na saída do grupo abandonador que neste caso é o íon brometo, formando o iodeto de alila (etapa **c**). Logo em seguida, ocorre outra reação do tipo S_N2 entre o produto formado na etapa **c** e SnCl_2I^- , passando por um estado de transição onde o SnCl_2I^- é o nucleófilo e o iodo é o grupo abandonador (etapa **d**). Em seguida, o carbono sp^3 do intermediário formado na etapa **d** realiza um ataque a uma das formas de ressonância do composto **32** resultando na eliminação do íon SnCl_2I^- e formação do composto **33** na sua forma desprotonada (etapa **e**), ocorrendo então a última etapa, que é a protonação gerando o composto **33** (etapa **g**).

Esquema 5.7 – Mecanismo proposto para a formação do álcool homoalílico 33

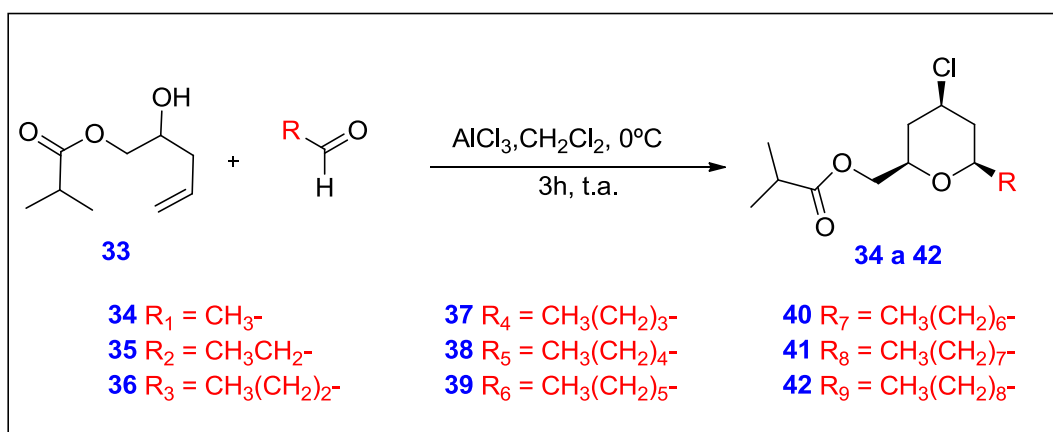


5.2 USO DA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE PRINS PARA SÍNTESE DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS

A reação de ciclização de Prins é uma reação entre um álcool homoalílico, um aldeído e um ácido de Lewis (Esquema 2.2) que tem a principal função de atuar como catalisador, mas também pode atuar como nucleófilo. A escolha do ácido pode influenciar fortemente no rendimento da reação e deve ser feita com cautela. No caso desta dissertação, a escolha foi pelo cloreto de alumínio devido à necessidade de se ter um íon cloro atuando como nucleófilo para atacar na posição 4 do tetraidropirano e se obter o produto desejado. Poderiam ter sido usados outros ácidos de Lewis como o cloreto de estanho IV ou cloreto de índio III, entretanto, não dispúnhamos de nenhuma destas opções.

Por meio desta reação, sob o protocolo reacional (Esquema 5.8), foram sintetizados os compostos de **34** a **42**. O álcool homoalílico foi colocado em quantidades equimolares com os aldeídos e um excesso de 50% de cloreto de alumínio.

Esquema 5.8 – Reação de ciclização de Prins para obtenção dos compostos **34** - **42**



As reações de ciclização para formação dos compostos de **34** a **42** ocorreram em um intervalo de 3 horas. A proposta de mecanismo para a reação de ciclização de Prins pode ser vista no esquema 2.3 e os rendimentos podem ser vistos na tabela 5.1.

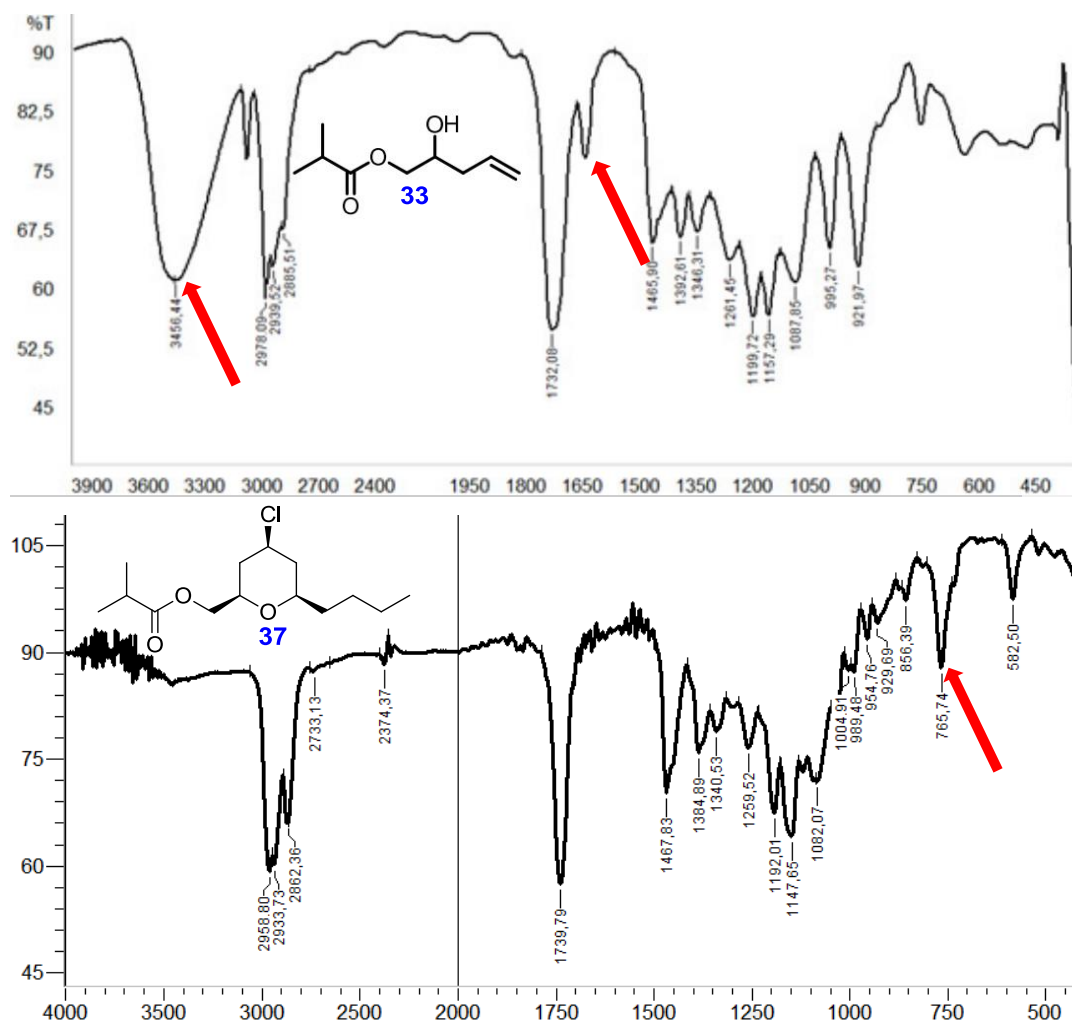
Tabela 5.1 – Tabela de rendimentos das reações de ciclização de Prins

Código dos compostos	R_n	Rendimentos isolados
34	R ₁	51%
35	R ₂	78%
36	R ₃	75%
37	R ₄	95%
38	R ₅	61%
39	R ₆	50%
40	R ₇	74%
41	R ₈	75%
42	R ₉	57%

Todos os resultados das ciclizações de Prins foram acompanhados por CCDA, os produtos purificados e em sequência, identificados por espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Nos espectros de infravermelho (IV), RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **34** a **42**, devido as suas semelhanças químicas, os perfis se apresentaram semelhantes, portanto, será abordada a reação de ciclização de Prins usando o pentanal para gerar o produto **37** a título de exemplificar a série homóloga; os demais espectros de IV, RMN ¹H e RMN ¹³C dos produtos das ciclizações encontram-se na seção de espectros (Página 93).

Figura 5.2 - Espectros de IV do álcool homoalílico **33** e do composto **37**

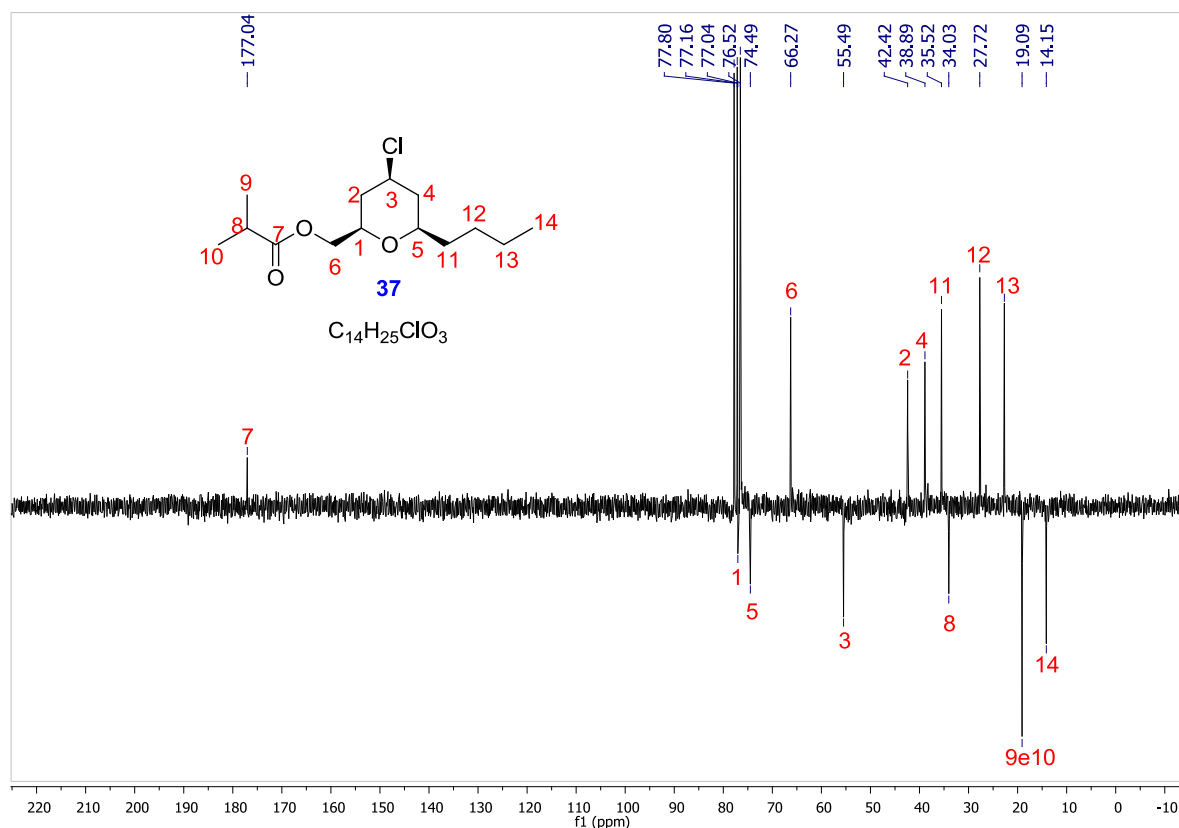


Para as reações de ciclização pode-se confirmar a conversão do álcool homoalílico nos produtos a partir dos espectros de infravermelho, onde observa-se o desaparecimento da banda de estiramento de hidroxila em 3450 cm^{-1} característica de grupo hidroxila e da banda de estiramento $\text{C}=\text{C}$ em aproximadamente 1650 cm^{-1} característica de ligações duplas entre carbonos e o surgimento de banda de estiramento de $\text{C}-\text{Cl}$ em torno de 765 cm^{-1} (Figura 5.2).

No espectro de RMN ^{13}C do composto **37** (Figura 5.3) podemos observar primordialmente que o espectro tem 14 carbonos no total, sendo esta a quantidade esperada para o composto **37**. Os principais sinais foram identificados com deslocamento químico em 177 ppm referente ao carbono carbonílico (C7), em 19

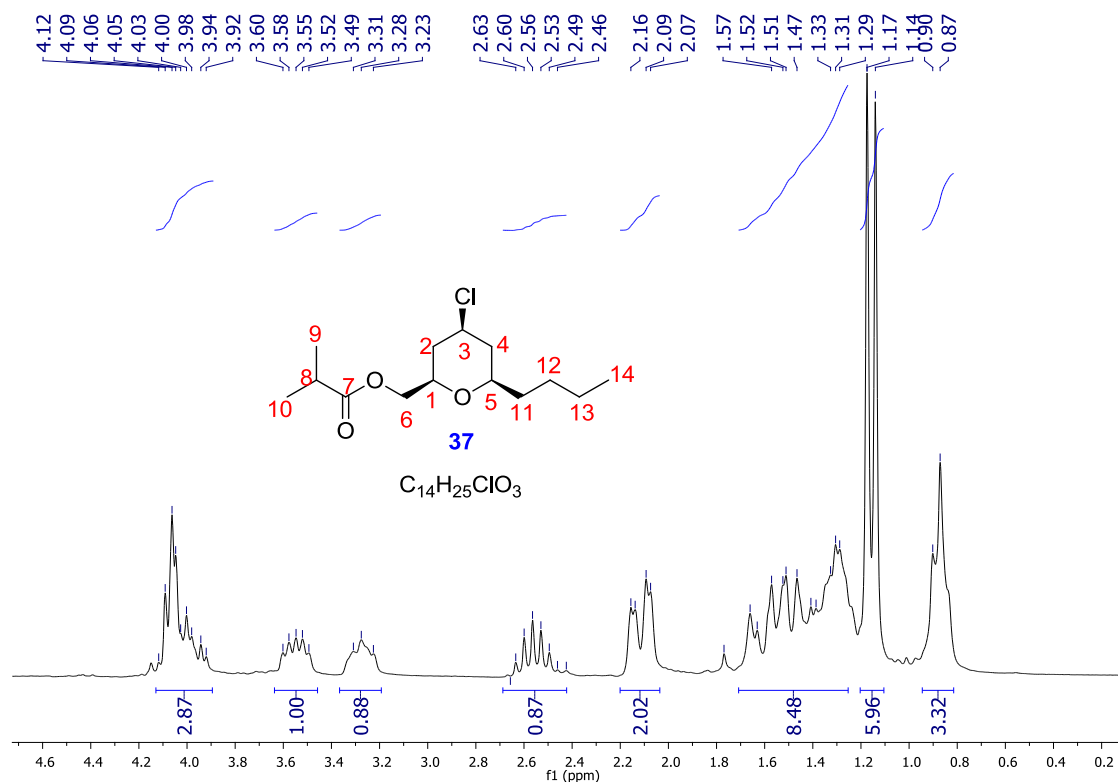
ppm sinal referente as metilas do grupo isopropila (C9 e C10) que tem o mesmo ambiente químico e em 14 ppm referente a metila proveniente do aldeído alifático (C14).

Figura 5.3 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **37**



No espectro de RMN ^1H do composto **37** (Figura 5.4), é possível observar alguns sinais específicos, como a presença de um tripleto em 0.89 ppm com constante de acoplamento (J) igual a 6,0 Hz referente aos 3H metílicos provenientes do pentanal, um dubleto em 1,16 ppm com $J = 6,0$ Hz referentes aos 6H das metilas do grupo isopropila, um multipletto de 8H referente aos seis hidrogênios metilênicos da cadeia alifática somados a dois hidrogênios metilênicos do anel tetraidropirano, um duplo dubleto referente aos 2H restantes dos grupos metilênicos do anel tetraidropirano, multipletto em 2,53 de 1H referente ao hidrogênio metínico do grupo isopropila, dois multiplettos de 1H cada, correspondentes aos hidrogênios do grupo metilênico ligado ao oxigênio, e um multipletto de 3H referente aos hidrogênios de carbonos ligados a heteroátomos.

Figura 5.4 – Espectro de RMN ^1H do composto **37**



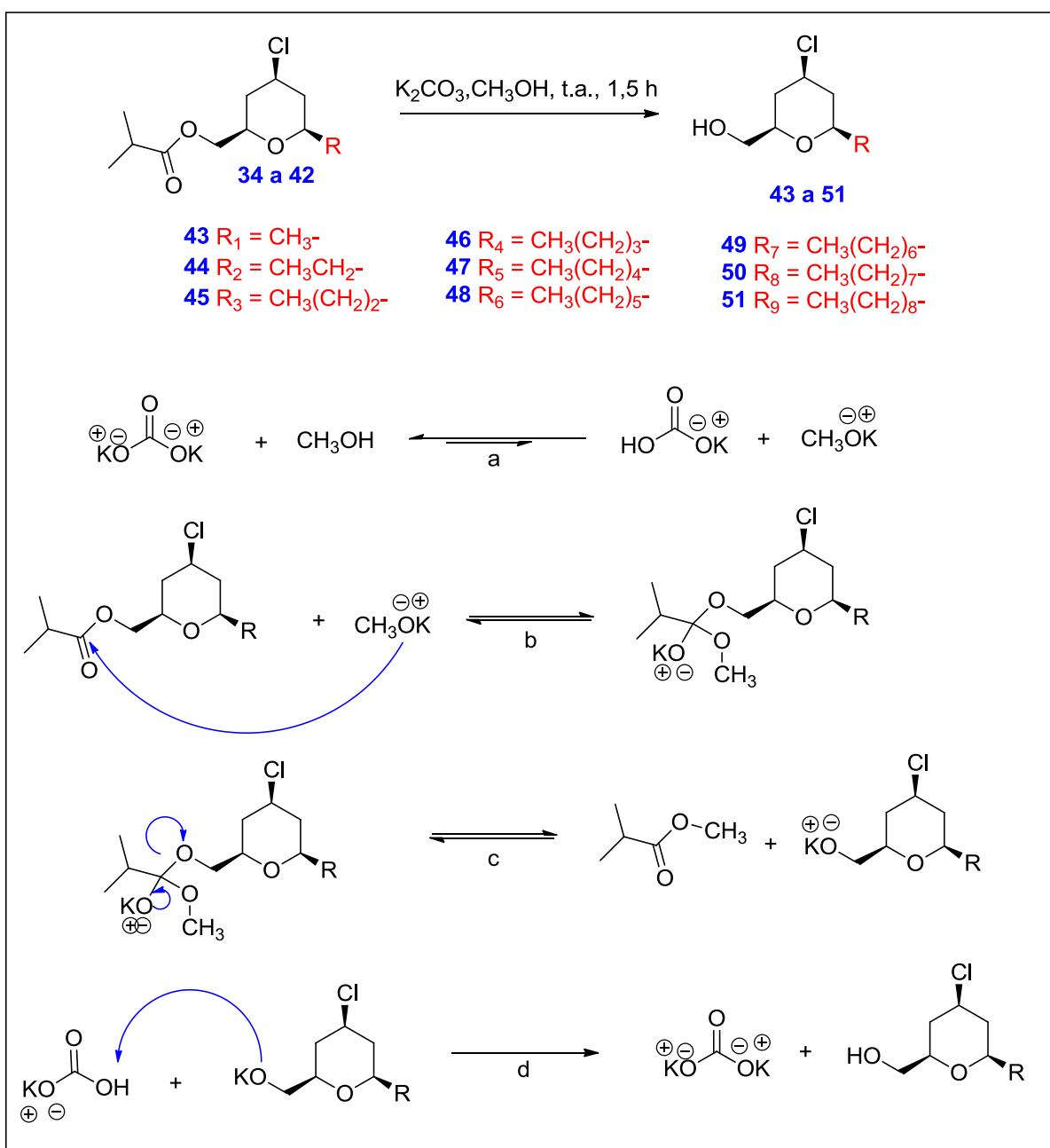
5.3 – TRANSFORMAÇÕES DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS EM ÁLCOOIS – OBTENÇÃO DOS COMPOSTOS **43** A **51**

Para obter os derivados tetraidropirânicos na forma de álcool **43** a **51**, foi necessário realizar a solvólise dos ésteres **34** a **42**. Utilizando carbonato de potássio como catalisador (Esquema 5.9). Frequentemente usamos boroidreto de sódio em sistema fechado com aquecimento e refluxo, como meio para promover a redução. Entretanto, em testes realizados com o carbonato de potássio, que é mais barato e mais facilmente manipulável, obtivemos bons rendimentos (Tabela 5.2). Logo, se optou por esse agente para a metanólise.

A proposta mecanística para reação de metanólise (Esquema 5.9) inicia-se por um equilíbrio entre o metanol e o carbonato de potássio produzindo uma

pequena quantidade de metanolato de potássio (etapa a), seguido pelo ataque nucleofílico do metanolato ao carbono da carbonila do éster, passando por um estado tetraédrico (etapa b). Em um próximo passo ocorre a saída do isobutirato de metila (etapa c), e por último a abstração de um hidrogênio pelo derivado tetraidropirânico para formação do produto esperado juntamente com a restituição do carbonato de potássio (etapa d).

Esquema 5.9 – Proposta mecanística para a reação de metanolise dos derivados tetraidropiranos **34 a 42**



As reações metanólise para formação dos compostos de **43** a **51** ocorreram em intervalos de 50 min a 1,5 h e os rendimentos podem ser vistos na tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Tabela de rendimentos das reações de ciclização de Prins

Código dos compostos	R _n	Rendimentos isolados
43	R ₁	96%
44	R ₂	74%
45	R ₃	75%
46	R ₄	94%
47	R ₅	46%
48	R ₆	40%
49	R ₇	46%
50	R ₈	78%
51	R ₉	88%

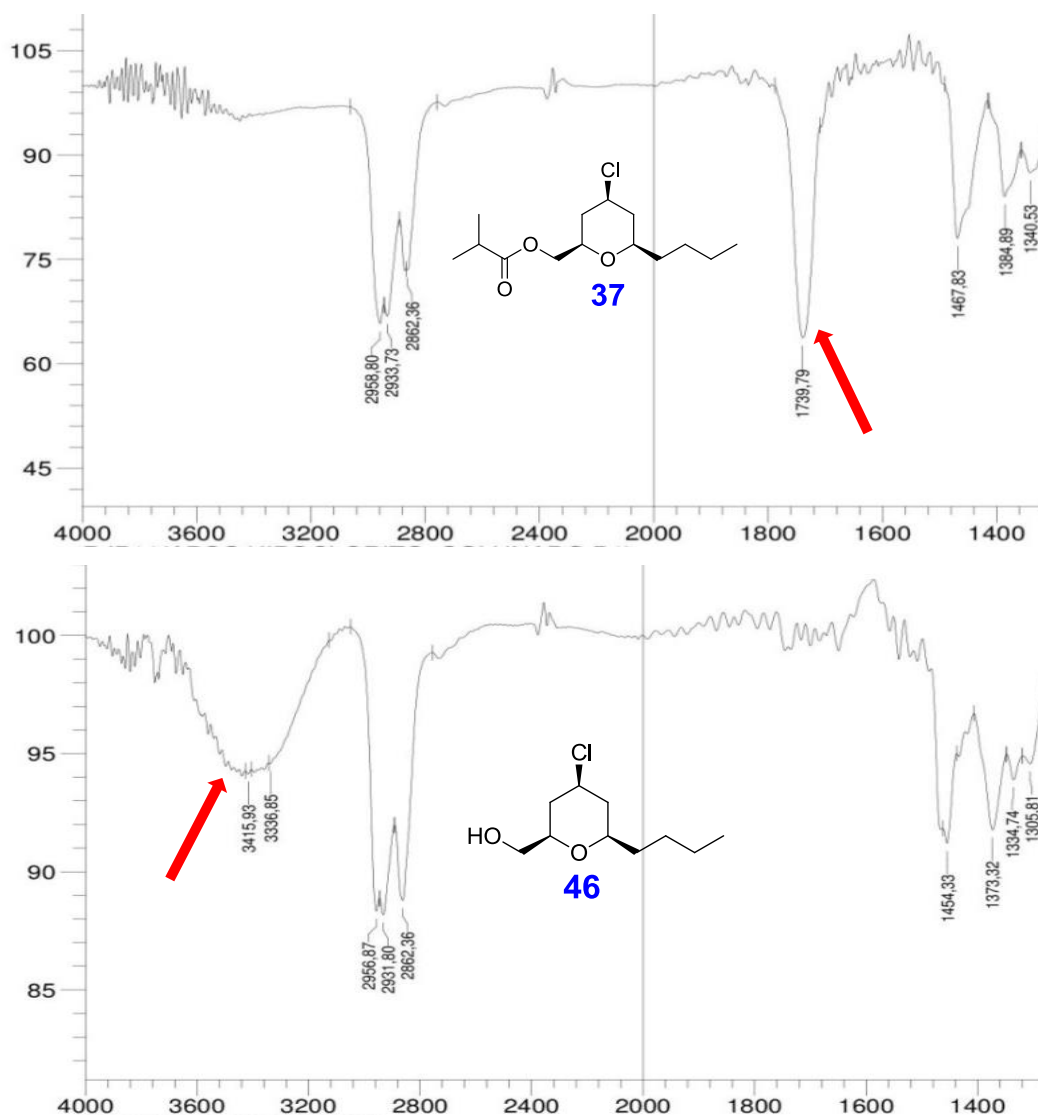
Todos os resultados das reações de solvólise foram acompanhados por CCDA, os produtos purificados e em sequência, identificados por espectroscopia de infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Nos espectros de infravermelho (IV), RMN ¹H e RMN ¹³C dos compostos **43** a **51** devido as suas semelhanças químicas, os resultados foram bem parecidos, portanto será abordada a reação de metanólise dos ésteres a álcoois, usando o éster derivado de THP **37** para gerar o álcool derivado de THP **46** a título de exemplificar a série homóloga; os demais espectros de IV, RMN ¹H e RMN ¹³C dos produtos das reações de redução encontram-se na seção de espectros (Página 93).

Iniciando pelo estudo dos espectros de IV, podem-se observar como principais indícios da formação do produto **46** o desaparecimento do sinal de carbonila em aproximadamente 1739 cm⁻¹ característico de éster e o aparecimento de uma banda larga em torno de 3400 cm⁻¹ característico de estiramento de

hidroxila, indicando fortemente a solvólise do éster produzindo um álcool (Figura 5.5).

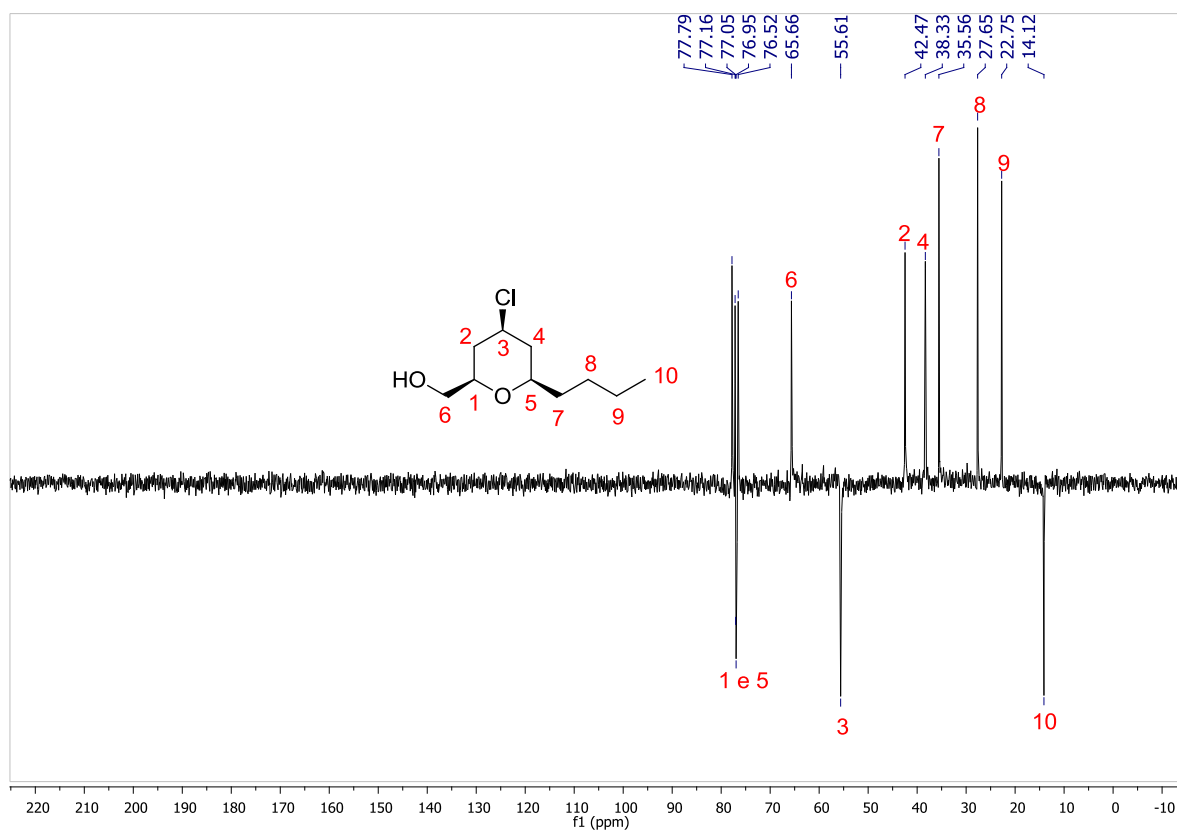
Figura 5.5 – Fragmento dos espectros de IV do éster **37 e do álcool **46****



No espectro de RMN ^{13}C do composto **46** (Figura 5.6), podemos observar primordialmente que o espectro tem 10 carbonos no total, sendo esta, a quantidade esperada para o composto **46**. Observou-se o desaparecimento do sinal em 177 ppm característico de carbono de carbonila, do sinal em 34 ppm que caracterizava o carbono metínico do grupo isopropila e do sinal na região de 19 ppm que caracterizava os carbonos metílicos do grupo isopropila. Devido à mudança do

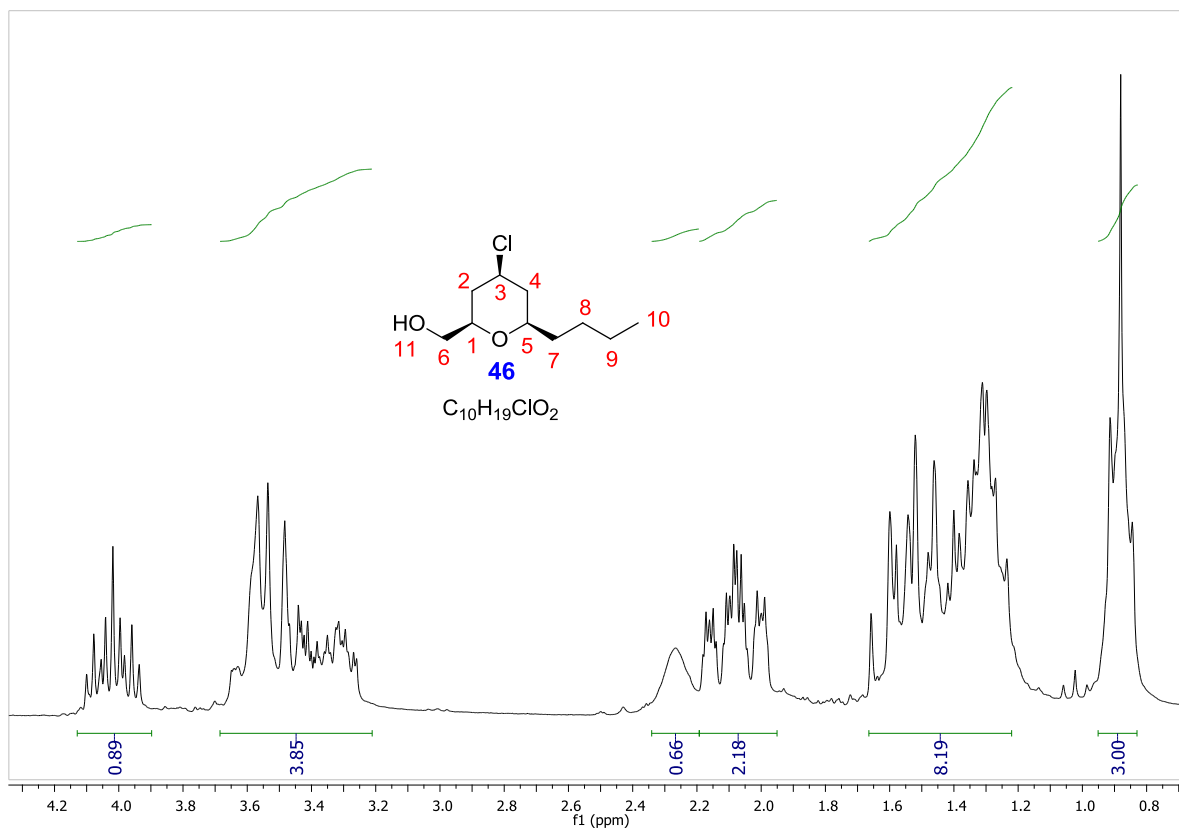
grupo funcional de éster, para álcool, ocorreu um aumento da eletronegatividade, sendo assim, foi possível observar um maior deslocamento dos carbonos mais próximos ao grupo hidroxila.

Figura 5.6 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **46**



No espectro de RMN ^1H do composto **46** (Figura 5.7), é possível definir um sinal de tripleto em 0,89 ppm de constante de acoplamento igual a 6,0 Hz correspondente a 3H da metila (C10), um sinal de um singleto largo de 1H, em 2.27 ppm, que pode ser caracterizado como hidrogênio de hidroxila, e um tripleto de tripleto de 1H referente ao hidrogênio do C3.

Figura 5.7 – Espectro de RMN ^1H do composto 46



Todas as características espectroscópicas dos compostos inéditos dessa dissertação encontram-se no capítulo de dados experimentais (Capítulo 7).

As avaliações das atividades antinociceptivas destes novos compostos estão sendo feitas em parceria com o grupo do Prof. Dr. Bruno Guimarães Marinho da UFRRJ.

Capítulo 6:

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Neste trabalho, apresentamos sínteses planejadas de vários novos compostos análogos (**43** a **51**), com potencial atividades analgésicas e anti-inflamatórias. Todas as moléculas foram preparadas em razoáveis ou ótimos rendimentos (variando de 40% a 96%), em condições altamente atraentes. Estas moléculas serão protegidas por patente nacional, logo após que os dados de antinociceptividade forem avaliados. Caso as atividades biológicas sejam/ou não relacionadas favoravelmente com a lipossolubilidade, teremos pistas do mecanismo biológico destas moléculas. A continuidade deste trabalho, após a obtenção das atividades antinociceptivas, será o estudo do mecanismo de ação em detalhes, seja como inibidores das COXs ou como novos opióides.

Capítulo 7:

Parte

Experimental

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 MATERIAIS E EQUIPAMENTOS

Os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos das empresas Sigma Aldrich e Acros, e os solventes orgânicos foram obtidos nas empresas Tedia, Vetec e Química Moderna, todos os reagentes e solventes presentes neste trabalho apresentavam alto grau de pureza o que possibilitou utilizá-los sem prévia purificação.

Quando necessário o uso de solventes secos (livres da humidade do ar) realizou-se um procedimento de secagem com hidreto de cálcio ou peneira molecular de 3Å, sob atmosfera de argônio.

As reações foram acompanhadas através da técnica de cromatografia por camada delgada analítica (CCDA), onde foi utilizado cromatofolhas de alumínio da marca Macherey-Nagel, suportadas em Gel de Sílica 60 (fase estacionária), como eluente (fase móvel) foram usadas misturas de diferentes proporções dos solventes: Acetato de etila e Hexano, sendo irradiadas em câmara de luz ultravioleta de comprimento de onda de 254 nm e/ou analisadas no revelador químico de vanilina. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e temperatura controlada em rotaevaporador do fabricante IKA®, modelo RV 10 digital.

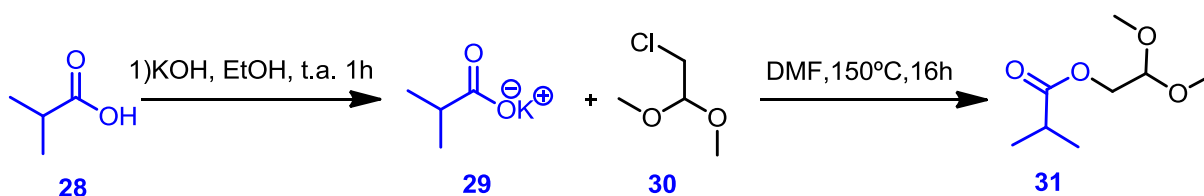
A purificação dos produtos obtidos após as reações foi realizada empregando a técnica de cromatografia em coluna do tipo flash, usando gel de sílica como fase estacionária de granulação 0,040 – 0,0063 mm da marca ACROS e mistura de Acetato de Etila / Hexano com proporções variáveis, como fase móvel, com o auxílio de bombas de pressão.

Todas as sínteses inéditas deste trabalho foram caracterizadas no próprio Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal da Paraíba (LASOM-PB) por espectrofotômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu, usando

pastilhas de brometo de potássio (KBr) e na central analítica da Universidade Federal da Paraíba (UFPB)/Campus 1, pela técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono e de hidrogênio (RMN ^{13}C , RMN ^1H). O equipamento utilizado foi o Varian Mercury Spectra AC 20 (200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C).

Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos como: singlete (s), dubleto (d), tripleto (t), septeto (sp), duplo dubleto (dd) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais dos carbonos foram observados pelo uso da técnica de APT, onde os carbonos quaternários e metilenos ficam na fase positiva do gráfico “para cima” e os carbonos do tipo metino e metila ficam na fase negativa do gráfico “para baixo”.

7.2 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2,2-DIMETOXIETIL 31

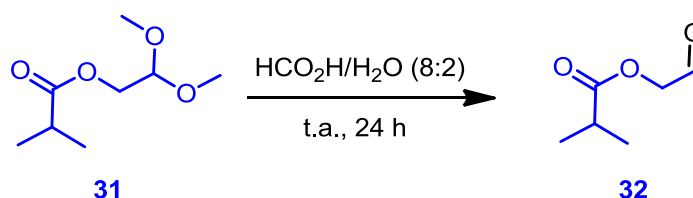


Em um balão de fundo redondo de 250 mL equipado com uma barra de agitação magnética colocou-se 150 mL de etanol anidro e 250,0 mmol de hidróxido de potássio (13,65 g) e aguardou-se até completa dissolução sobre agitação contínua a temperatura ambiente, em seguida, foram adicionados lentamente 250,0 mmol de ácido isobutírico **28** (21,44 g) sobre banho de gelo (0°C), a reação permaneceu por mais uma hora, logo após, a reação foi levada para extração do solvente no evaporador rotatório e pesagem, o produto obtido era um sólido branco bastante higroscópico com 98% de rendimento.

Após obtenção e secagem em bomba de alto vácuo do isobutirato de potássio **29**, foram colocados em um balão de fundo redondo, 232,0 mmol de isobutirato de potássio (29,28 g), 250 mL de Dimetilformamida (DMF) seca em peneira molecular de 3Å, e 232,0 mmol de cloroacetaldeído dimetilacetal **30** (28,88 g) sob refluxo a temperatura de 150°C por 16 horas, sendo a reação acompanhada por CCDA, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila/ hexano nas proporções de (3:7).

Após o fim da reação a mistura reacional foi introduzida em um funil de separação e lavada com água, em seguida o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 75 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada, evaporado o solvente em evaporador rotatório e seca em bomba de alto vácuo, obtendo um óleo amarelado com 91% de rendimento.

7.3 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2-OXOETIL **32**

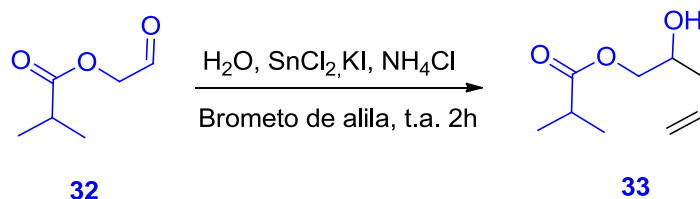


Em um balão de 500 mL foram adicionados 296,5 mmol de isobutirato de 2,2-dimeetoxietil **31** (52,21 g) e 150 mL de uma solução de ácido fórmico e água de proporção (8:2), a mistura foi colocada sobre agitação magnética a temperatura ambiente, sendo agitada por 24 horas. A formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila/ hexano nas proporções de (3:7).

Ao termino da reação, a mistura reacional foi colocada em um funil de separação juntamente com 100 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) e lavada com água, em seguida foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3). A fase orgânica então foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4),

filtrada e evaporado o solvente em evaporador rotatório, o produto obtido foi um óleo de cor amarelada com 70% de rendimento.

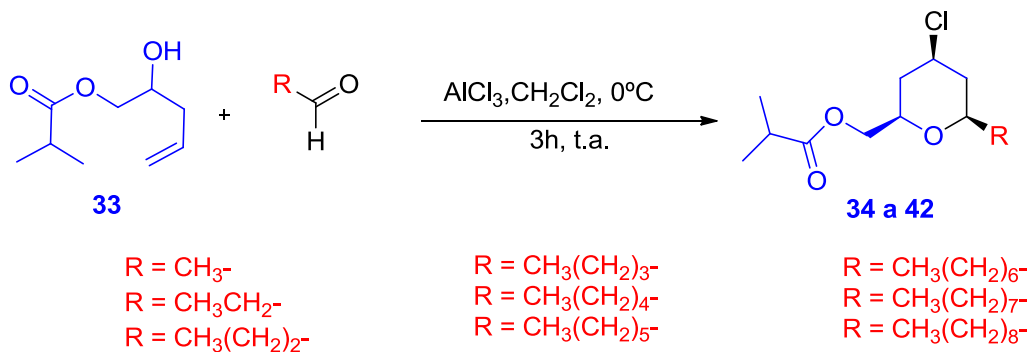
7.4 SÍNTESE DO ISOBUTIRATO DE 2-HIDROXIPENT-4-ENIL **33**



Para obtenção do respectivo álcool homoalílico colocou-se em um balão foram colocados 131,8 mmol de cloreto de estanho di-hidratado (25,0 g) juntamente com 263,6 mmol de iodeto de potássio (43,77 g) e 400 mL de água destilada. A mistura foi colocada sobre agitação magnética a uma temperatura de 0°C resultando em um líquido com coloração alaranjada, em seguida foi adicionado 200 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada modificando a coloração do meio reacional de alaranjada para branca, logo após foram adicionados 87,9 mmol de isobutirato de 2-oxoetil **32** (11,42 g) e 138,6 mmol de brometo de alila (11,5 mL). A reação foi aclimatada a temperatura ambiente e mantida sobre agitação por 2 horas. A formação do produto foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila/ hexano nas proporções de (1:1).

Ao término da reação a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e tratada com diclorometano (3 x 100 mL), a fase orgânica foi lavada com água destilada, seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrada e evaporado o solvente em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica do tipo flash, usando gel de sílica e uma mistura de acetato de etila/ hexano como eluente (fase móvel). O produto foi concentrado em bomba de alto vácuo e o resultado foi um óleo de cor amarelada com 75% de rendimento.

7.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRANOS SUBSTITUÍDOS **34** a **42** UTILIZANDO A REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO DE PRINS

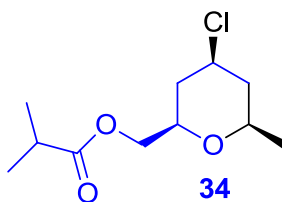


Foi usado um procedimento típico para reação de ciclização de Prins. Em um balão de 50 mL com atmosfera de argônio foram adicionados 1,5 mmol de cloreto de alumínio (0,200 g) e 5 mL de diclorometano (seco em peneira molecular de 3Å) sobre agitação magnética a 0°C. Em seguida uma solução de 5 mL de diclorometano seco contendo 1,0 mmol do aldeído correspondente e 1,0 mmol do álcool homoalílico **33** (0,172 g) foi adicionada ao balão, e a reação foi aclimatada a temperatura ambiente permanecendo sob agitação por 3 horas. A formação dos produtos foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila/ hexano nas proporções de (3:7).

Ao fim da reação foi adicionada lentamente ao meio reacional uma solução aquosa de 5 mL de bicarbonato de sódio a 0°C. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4), filtrada e evaporado o solvente em evaporador rotatório.

Os produtos de cada reação foram purificados em coluna cromatográfica do tipo flash, usando gel de sílica (fase estacionária) e uma mistura de acetato de etila/ hexano como eluente (fase móvel) e logo depois concentrados em evaporador rotatório seguido por bomba de alto vácuo, resultando em óleos amarelados com rendimentos satisfatórios.

7.5.1 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (34)



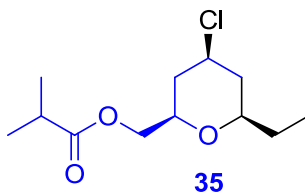
Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de etanal (0,088 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 51% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2974 e 2873 (C-H sp³), 1737 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1452 e 1382 (-CH₃), 1193 e 1151 (C-O), 763 (C-Cl)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,0; 74,5; 73,0; 66,2; 55,2; 43,9; 38,5; 34,0; 21,6; 19,2; 19,0

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,01 (m, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,58 (sp, J = 6,0 Hz 1H), 2,12 (dd, J = 12,0, 2 Hz, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (m, 9H).

7.5.2 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35)



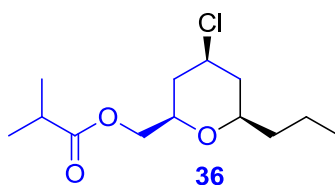
Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de propanal (0,116 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 78% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2970 e 2877 (C-H sp³), 1741 (C=O), 1469 (-CH₂-), 1452 e 1386 (-CH₃), 1193 e 1149 (C-O), 758 (C-Cl)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,; 78,3; 74,5; 66,2; 55,5; 41,9; 38,9; 34,02; 28,8; 19,1; 9,9

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,04 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,57 (sp, J = 6,0 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,16 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

7.5.3 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36)



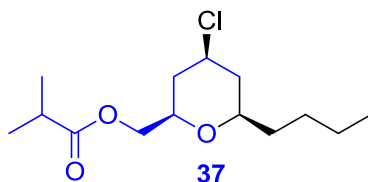
Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de butanal (0,144 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 75% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2960 e 2873 (C-H sp³), 1735 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1450 e 1386 (-CH₃), 1192 e 1147 (C-O), 769 e 746 (C-Cl)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,0; 76,7; 74,5; 66,2; 55,5; 42,8; 38,9; 37,8; 34,01; 19,0; 18,7; 14,0

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,02 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,54 (sp, J = 6,0 Hz, 1H), 2,11 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

7.5.4 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (37)



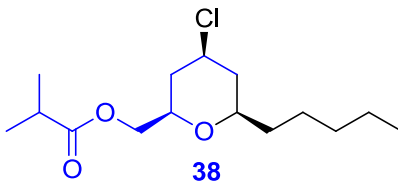
Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de pentanal (0,172 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 65% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2958 e 2862 (C-H sp³), 1739 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1384 e 1340 (-CH₃), 1192 e 1147 (C-O), 765 (C-Cl)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,0; 77,0; 74,5; 66,3; 55,5; 42,4; 38,9; 35,5; 34,0; 27,7; 22,7; 19,1; 14,1

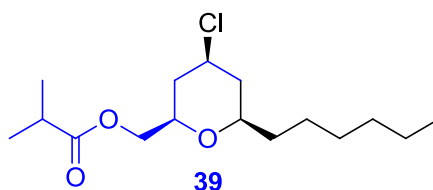
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,02 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,53 (sp, J = 6,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 14,0, 4 Hz, 2H), 1,46 (m, 8H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

7.5.5 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (38)



Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de hexanal (0,200 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 61% de rendimento.

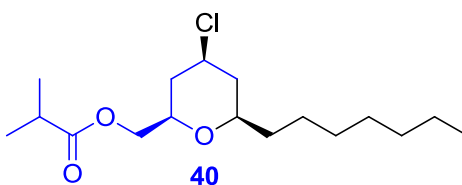
7.5.6 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (39)



Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de heptanal (0,228 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 50% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2929 e 2858 (C-H sp³), 1739 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1384 e 1342 (-CH₃), 1192 e 1157 (C-O), 769 (C-Cl), 729 (-CH₂- ≥4)

7.5.7 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(hepil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (40)



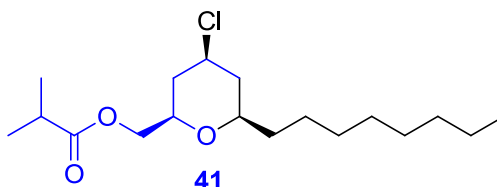
Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de octanal (0,256 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 74% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2927 e 2856 (C-H sp³), 1739 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1384 e 1344 (-CH₃), 1192 e 1159 (C-O), 756 (C-Cl), 723 (-CH₂- ≥4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,0; 71,7; 69,8; 66,5; 56,5; 39,1; 35,7; 35,6; 34,07; 31,9; 29,6; 29,4; 25,5; 22,8; 19,1; 14,2

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,57 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 2,54 (m, 1H), 2,16 – 1,20 (m, 13H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,83 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.5.8 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (41)

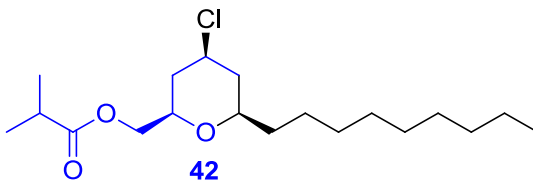


Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de nonanal (0,284 g). Foi feita uma purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 75% de rendimento.

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 177,0; 74,5; 69,8; 66,3; 55,5; 42,4; 38,9; 35,8; 34,0; 32,0; 29,7; 29,4; 25,5; 22,8; 19,1; 14,3

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,04 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,56 (sp, J = 6,0 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,93 – 1,09 (m, 22H), 0,87 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.5.9 Síntese do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (42)



Este produto foi obtido utilizando 2,0 mmol de isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **33** (0,344 g) e 2,0 mmol de decanal (0,312 g). Foi feita uma purificação em

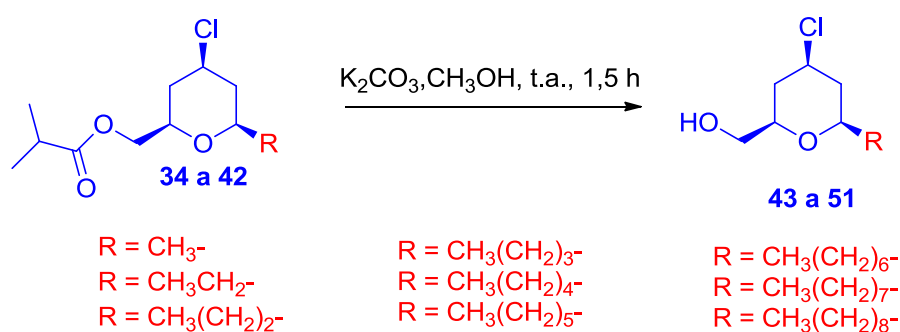
coluna cromatográfica do tipo flash, resultando em um óleo amarelado com 57% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 2926 e 2854 (C-H sp³), 1739 (C=O), 1467 (-CH₂-), 1386 e 1330 (-CH₃), 1192 e 1157 (C-O), 769 (C-Cl), 723 (-CH₂- ≥4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 177,0; 77,0; 74,5; 66,3; 55,5; 42,4; 38,9; 35,8; 34,0; 32,0; 29,7; 29,5; 25,5; 22,8; 19,1; 14,3

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,04 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,57 (sp, J = 7,0 Hz, 1H), 2,12 (dd, J = 12,0, 4,0 Hz, 2H), 1,68 – 1,11 (m, 24H), 0,87 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6 PROCEDIMENTO GERAL PARA A TRANSFORMAÇÃO DOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS EM ÁLCOOIS UTILIZANDO CARBONATO DE POTÁSSIO



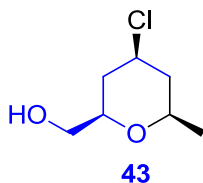
Em um balão de fundo redondo equipado com agitador magnético, a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio, foram colocados 10 mL de diclorometano, 1,0 mmol do éster correspondente **34 a 42** e logo em seguida adicionados 3,0 mmol de bicarbonato de potássio (0,42 g). A reação permaneceu sob agitação por 1,5 h. A formação dos produtos foi acompanhada por CCDA, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etila/ hexano nas proporções de (3:7).

Após o término da reação, o solvente da reação foi removido em evaporador rotatório, e o meio reacional colocado em um funil de separação juntamente com 15

mL de água destilada. A extração foi realizada com 3 x 10 mL de diclorometano, a fase orgânica então foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporado o solvente em evaporador rotatório.

Os produtos de cada reação foram purificados em coluna cromatográfica do tipo flash, usando gel de sílica (fase estacionária) e uma mistura de acetato de etila/hexano como eluente (fase móvel) e logo depois concentrados em evaporador rotatório seguido por bomba de alto vácuo, resultando em óleos amarelados com rendimentos satisfatórios.

7.6.1 Síntese do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**43**)



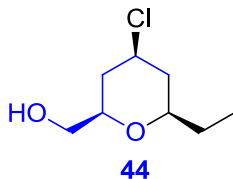
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **34** (0,234 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 96% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3381 (O-H), 2931 e 2868 (C-H sp³), 1452 (-CH₂-), 1369 (-CH₃), 1082 (C-O), 761 (C-Cl)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 77,1; 76,5; 72,9; 65,6; 55,3; 44,0; 37,9; 21,5

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,00 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

7.6.2 Síntese do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (44)



Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **35** (0,248 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 74% de rendimento.

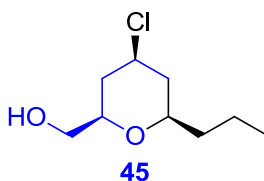
***IV (cm⁻¹):** 756 (C-Cl), 1454 (C-O), 2952 (C-H, sp³), 3383 (O-H).

***RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃):** δ = 9,6; 28,6; 38,1; 41,8; 55,5; 65,4; 76,9; 78,0.

***RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃):** δ = 0,9 (t, 3H, J = 8Hz), 1,53 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,47 (s, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 4,00 (m, 1H).

*** Dados retirados da tese de CAPIM, 2013**

7.6.3 Síntese do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (45)



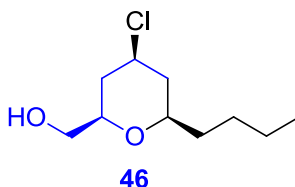
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **36** (0,262 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 75% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3398 (O-H), 2958 e 2872 (C-H sp³), 1450 (-CH₂-), 1373 (-CH₃), 1087 (C-O), 767 e 744 (C-Cl)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 77,1; 76,7; 65,7; 55,6; 42,5; 38,3; 37,9; 18,7; 14,1

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,02 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,45 (m, 6H), 0,91 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6.4 Síntese do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (46)



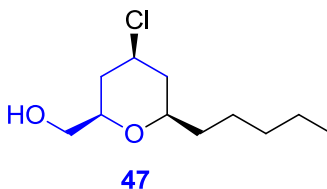
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **37** (0,276 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 94% de rendimento.

IV (cm^{-1}): 3415 (O-H), 2931 e 2862 (C-H sp^3), 1454 (- CH_2 -), 1373 (- CH_3), 1087 (C-O), 763 e 732 (C-Cl)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 77,0; 76,9; 65,7; 55,6; 42,5; 38,3; 35,6; 27,6; 22,7; 14,1

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,04 (m, 1H), 3,42(m, 4H), 2,27 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,43 (m, 8H), 0,89 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6.5 Síntese do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (47)



Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **38** (0,290 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio

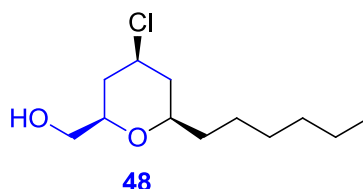
(0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 46% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3396 (O-H), 2929 e 2858 (C-H sp³), 1456 (-CH₂-), 1373 (-CH₃), 1087 (C-O), 767 (C-Cl), 729 (-CH₂- ≥4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 77,1; 77,0; 65,7; 55,6; 42,5; 38,3; 35,8; 31,9; 25,2; 22,7; 14,1

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,03 (m, 1H), 3,47 (m, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,47 (m, 10H), 0,88 (t, J = 60 Hz, 3H)

7.6.6 Síntese do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**48**)



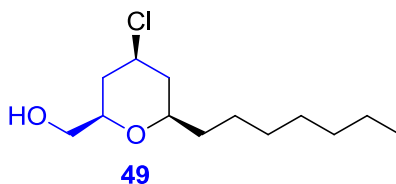
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **39** (0,304 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 40% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3398 (O-H), 2927 e 2856 (C-H sp³), 1463 (-CH₂-), 1371 (-CH₃), 1087 (C-O), 767 (C-Cl), 729 (-CH₂- ≥4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 77,0; 76,9; 65,6; 55,6; 42,4; 38,3; 35,8; 31,8; 29,3; 25,4; 22,7; 14,2

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,27 (s, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,46 (m, 12H), 0,82 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6.7 Síntese do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (49)



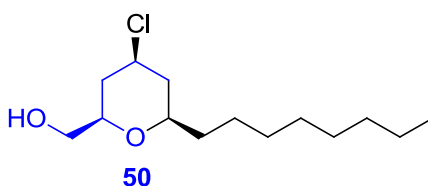
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **40** (0,318 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 46% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3392 (O-H), 2927 e 2856 (C-H sp³), 1458 (-CH₂-), 1373 (-CH₃), 1087 (C-O), 767 (C-Cl), 723 (-CH₂- ≥4)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ = 77,0; 76,9; 65,7; 55,6; 42,5; 38,3; 35,9; 31,9; 29,7; 29,3; 25,5; 22,8; 14,2

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 4,00 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 2,07 (m, 3H), 1,46 (m, 14H), 0,83 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6.8 Síntese do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (50)



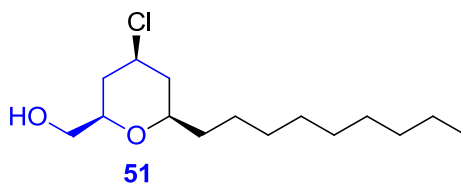
Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **41** (0,332 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 78% de rendimento.

IV (cm⁻¹): 3361 (O-H), 2926 e 2854 (C-H sp³), 1458 (-CH₂-), 1371 (-CH₃), 1087 (C-O), 769 (C-Cl), 723 (-CH₂- ≥4)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 76,9; 65,7; 55,6; 42,5; 38,3; 35,9; 31,9; 29,7; 29,6; 29,4; 25,5; 22,8; 14,2

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,00 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,06 (m, 3H), 1,43 (m, 16H), 0,84 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

7.6.9 Síntese do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (51)



Este produto foi obtido utilizando 1,0 mmol de isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila **42** (0,346 g) e 3,0 mmol de carbonato de potássio (0,420 g). Após purificação em coluna cromatográfica do tipo flash, obteve-se um óleo amarelado com 88% de rendimento.

IV (cm^{-1}): 3421 (O-H), 2926 e 2854 (C-H sp^3), 1463 (-CH₂-), 1369 (-CH₃), 1087 (C-O), 767 (C-Cl), 723 (-CH₂- ≥ 4)

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ = 76,9; 65,8; 55,6; 42,5; 38,3; 35,9; 32,0; 29,7; 29,4; 25,5; 22,8; 14,3

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 4,05 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 2,08 (m, 3H), 1,47 (m, 18H), 0,87 (t, J = 6,0 Hz, 3H)

Referências

REFERÊNCIAS

- ACHANNA, V.; SURESH, H. Synthesis of five- and six-membered 2-trimethylsilyl-1,3,3-trimethylcycloalkenes: A novel preparation of alkyl/alkenyl/aryl-(1',3',3'-trimethylcyclopentenyl)ketones. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 78, n. 6, p. 759–768, 2013.
- ALDER, R. W.; HARVEY, J. N.; OAKLEY, M. T. Aromatic 4-tetrahydropyranyl and 4-quinuclidinyl cations. Linking prins with cope and grob. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 18, p. 4960–4961, 2002.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- BIFTU, T. et al. Novel tetrahydropyran analogs as dipeptidyl peptidase IV inhibitors: Profile of clinical candidate (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluorophenyl)-5-[2- (methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo[3,4-c]pyrazol-5(4H)-yl]tetrahydro-2H-pyran- 3-amine (23). **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 19, p. 5361–5366, 2013.
- BOLITT, V.; MIOSKOWSKI, C.; FALCK, J. R. Synthesis of (S)-()-Mevalonolactone and Mevalonate Analogues¹. **Tetrahedron**, p. 4238–4240, 1991.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª ed ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- CAPIM, S. L. et al. Design, Prins-cyclization reaction promoting diastereoselective synthesis of 10 new tetrahydropyran derivatives and in vivo antinociceptive evaluations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, p. 1–11, 2012.
- CAPIM, S. L. **Sínteses diastereosseletivas e atividades antinociceptivas de novos derivados tetraidropirânicos substituídos**. João Pessoa: UFPB, 2013. 275 p. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós Graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2013.
- EDMUNDS, A.; TRUEB, W. A simple asymmetric synthesis of cis-2, 6-disubstituted tetrahydropyran acetic acid derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 6, p. 1009–1012, 1997.
- GILSON, A. M. et al. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 28, n. 2, p. 176–188, 2004.
- GRUTTADAURIA, M. et al. Synthesis of 2,4,6-trisubstituted tetrahydropyrans via 6-exo selenoetherification of unsaturated alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 42, p. 2213–2215, 2001.
- ICHIKAWA, S.; SHUTO, S.; MATSUDA, A. The first synthesis of herbicidin B. Stereoselective construction of the tricyclic undecose moiety by a conformational

restriction strategy using steric repulsion between adjacent bulky silyl protecting groups on a pyranose ring. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 44, p. 10270–10280, 1999.

LAO, P. N. The effects of opiates on the lung. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 15, n. 3, p. 291–305, 1997.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. et al. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2011. 1520 p.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. PII of original article: S0169-409X(96)00423-1. The article was originally published in *Advanced Drug Delivery Reviews* 23 (1997) 3. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3–26, 2001.

MARINHO, B. G. et al. Antinociceptive action of (±)-cis-(6-ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 550, n. 1-3, p. 47–53, 2006.

MARINHO, B. G. et al. Antinociceptive activity of (-)-(2S,6S)-(6-ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid on acute pain in mice. **Behavioural pharmacology**, v. 22, n. 5-6, p. 564–572, 2011.

MARINHO, B. G. et al. **NOVOS DERIVADOS TETRAIDROPIRÂNICOS SUBSTITUÍDOS: PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA** Brazil, 2012.

MCDONALD, B. R.; SCHEIDT, K. A. Pyranone Natural Products as Inspirations for Catalytic Reaction Discovery and Development. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, p. 1172–1183, 2015.

MIRANDA, L. S. M. et al. (±)-cis-(6-Ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid: A novel substance with antinociceptive properties. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 6, p. 1573–1575, 2004.

MIRANDA, L. S. M. et al. First Enantioselective Synthesis of (-)-(2S,6S)-(6-Ethyltetrahydropyran-2-yl)formic Acid. **Synlett**, n. 5, p. 0869–0871, 2005.

MOLLE, G.; BAUER, P. The Barbier synthesis: a one-slip Grignard reaction? **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, n. 12, p. 3481–3487, 1982.

MORI, Y.; YAEGASHI, K.; FURUKAWA, H. Stereoselective Synthesis of the 6,7,6- and 6,7,7-Ring Systems of Polycyclic Ethers by 6-endo Cyclization and Ring Expansion. **Tetrahedron**, v. 53, n. 38, p. 12917–12932, 1997.

MULZER, J. et al. Asymmetric synthesis of the C-26-C-32 tetrahydropyran-moiety of Swinholide A by hetero-Diels-Alder reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 20, p. 3503–3506, 1995.

NICOLAOU, K. C. et al. Total synthesis of brevetoxin B. 1. CDEFG framework. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, n. 3, p. 1171–1172, 1995.

PRINS, H. J. Prins Reaction. **Chem. Weekblad**, v. 16, n. 64, p. 1072 – 1073, 1919.

RANG, H. P. et al. **Rang & Dale: Farmacologia**. 7^a ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RANI, N. S.; REDDY, G. V. S.; VEERA, K. N. J. Synthesis of new 4-aryl-3, 4 dihydropyrimidin-2(1H)-ones/thiones/ imines and their antimicrobial evaluation. **Journal of chemical and Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 2, p. 373–379, 2014.

RYCHNOVSKY, S. D. et al. Communications. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 62, n. 10, p. 3022–3023, 1997.

SAMOSHIN, V. V. et al. Practical synthesis of bis-homoallylic alcohols from dialdehydes or their acetals. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 36, p. 6329–6330, 2002.

SBED. Disponível em: <http://www.sbed.org.br/materias.php?cd_secao=39&codant=&furiurl=_-Projeto-Brasil-sem-Dor-_#.VXMEwc9Viko>. Acesso em: 6 jun. 2015.

SCHMID, G. et al. Synthetic studies on polyether antibiotics. 4. Total synthesis of monensin. 1. Stereocontrolled synthesis of the left half of monensin. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 101, n. 1, p. 259–260, 1979.

SHANG, Y.; FILIZOLA, M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. **European Journal of Pharmacology**, p. 1–8, 2015.

SINGH, P. et al. Design, synthesis and evaluation of tetrahydropyran based COX-1/-2 inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 1278–1287, 2009.

SMITH, A B. et al. Design and synthesis of a tetrahydropyran-based inhibitor of mammalian ribonucleotide reductase. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 8, n. 22, p. 3133–3136, 1998.

SMITH, A. B. et al. Total Synthesis of (+)-Phorboxazole A. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 20, p. 4834–4836, 2001.

TOMITA, N. et al. Biweekly THP-COP therapy for newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma patients. **Hematological oncology**, v. 33, p. 9–14, 2015.

UMAMATHESWARI, S. et al. Synthesis, stereochemistry, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2,6-diaryltetrahydropyran-4-one thiosemicarbazones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 4, p. 1415–1424, 2011.

VARA-MESSLER, M. et al. A potential role of PUFAs and COXIBs in cancer chemoprevention. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 450, p. 4–9, 2015.

VASCONCELLOS, M. L. A. A.; MIRANDA, L. S. M. A reação de ciclização de Prins: uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 834–839, 2006.

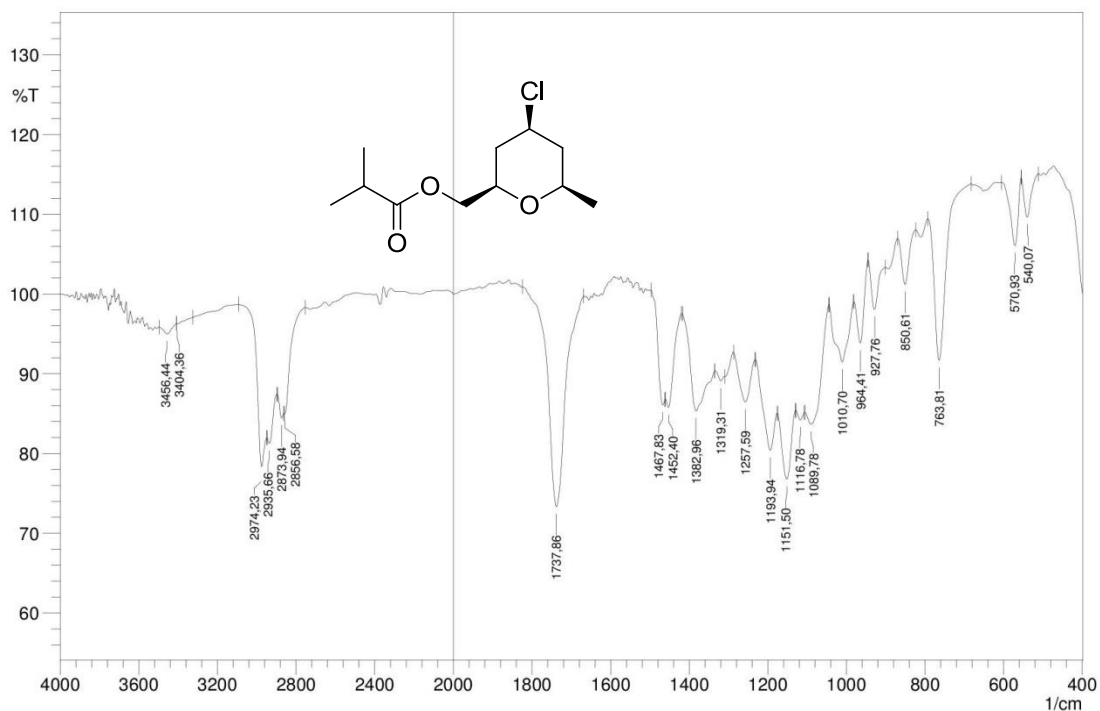
WONG, F. T. et al. Epoxide Hydrolase–Lasalocid A Structure Provides Mechanistic Insight into Polyether Natural Product Biosynthesis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 1, p. 86–89, 2015.

ZHOU, F.; LI, C.-J. The Barbier-Grignard-type arylation of aldehydes using unactivated aryl iodides in water. **Nature communications**, v. 5, n. May, p. 4254, 2014.

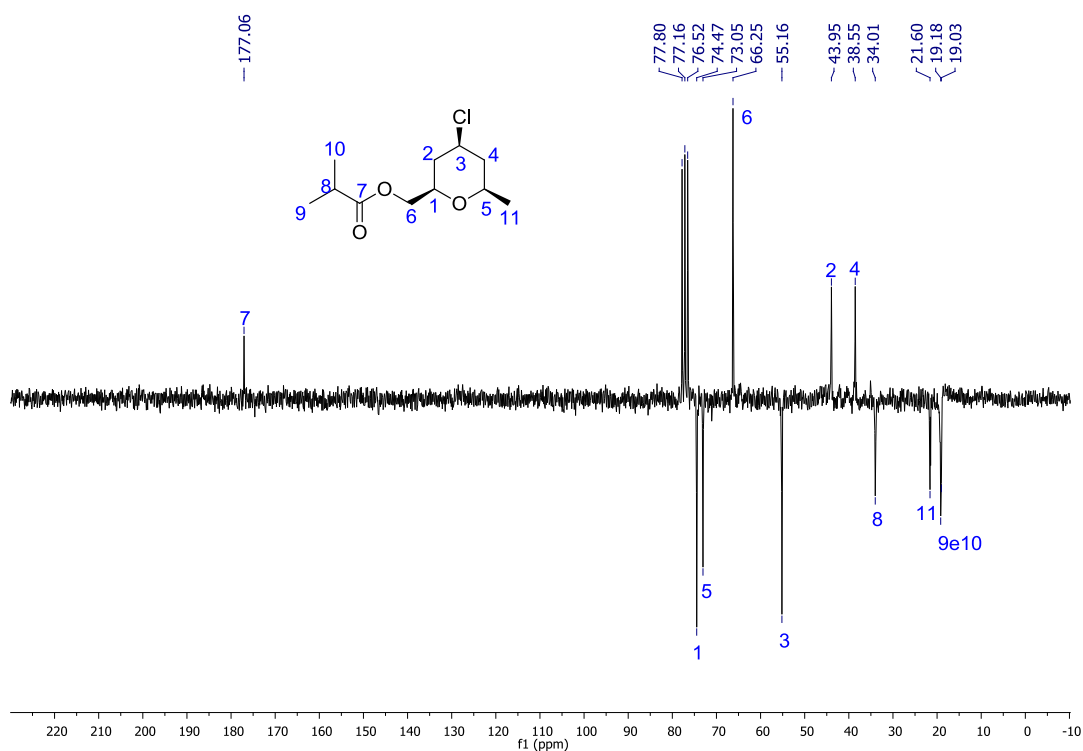
Espectros

ESPECTROS

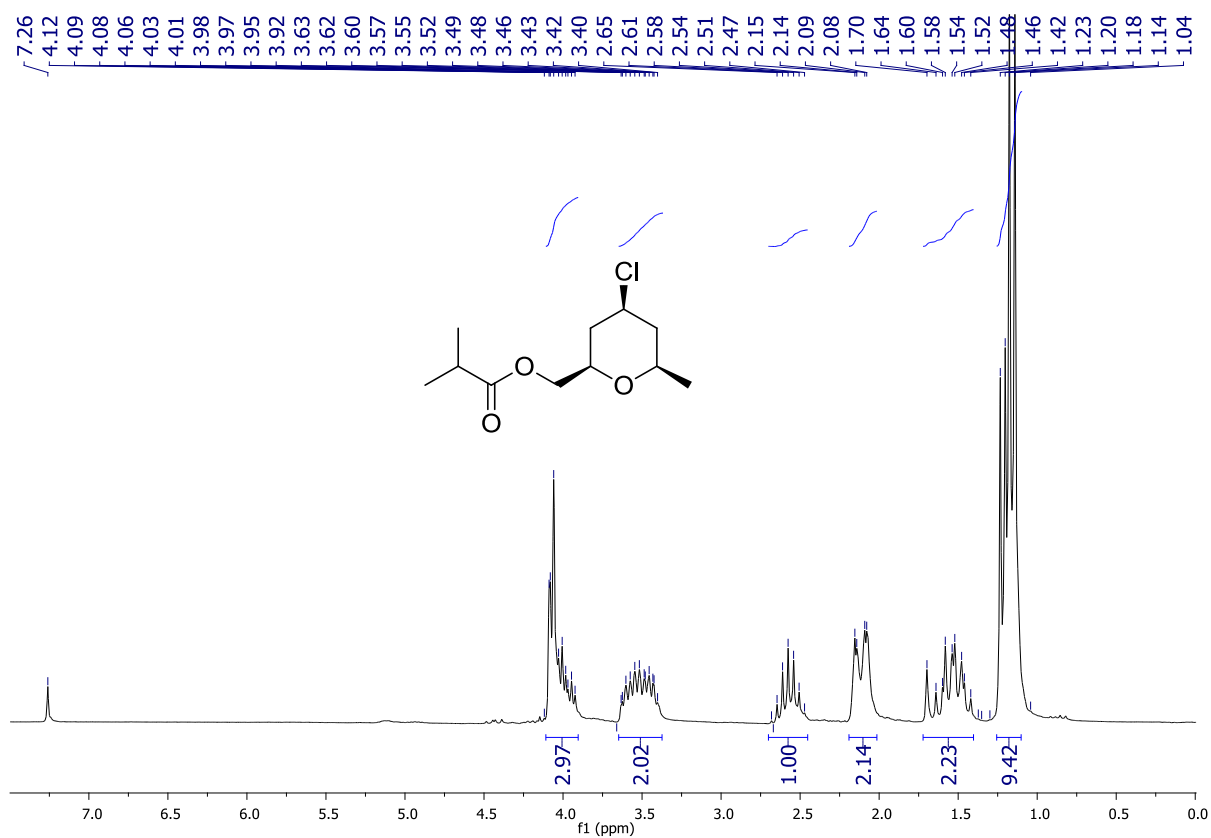
Espectro 01 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**34**)



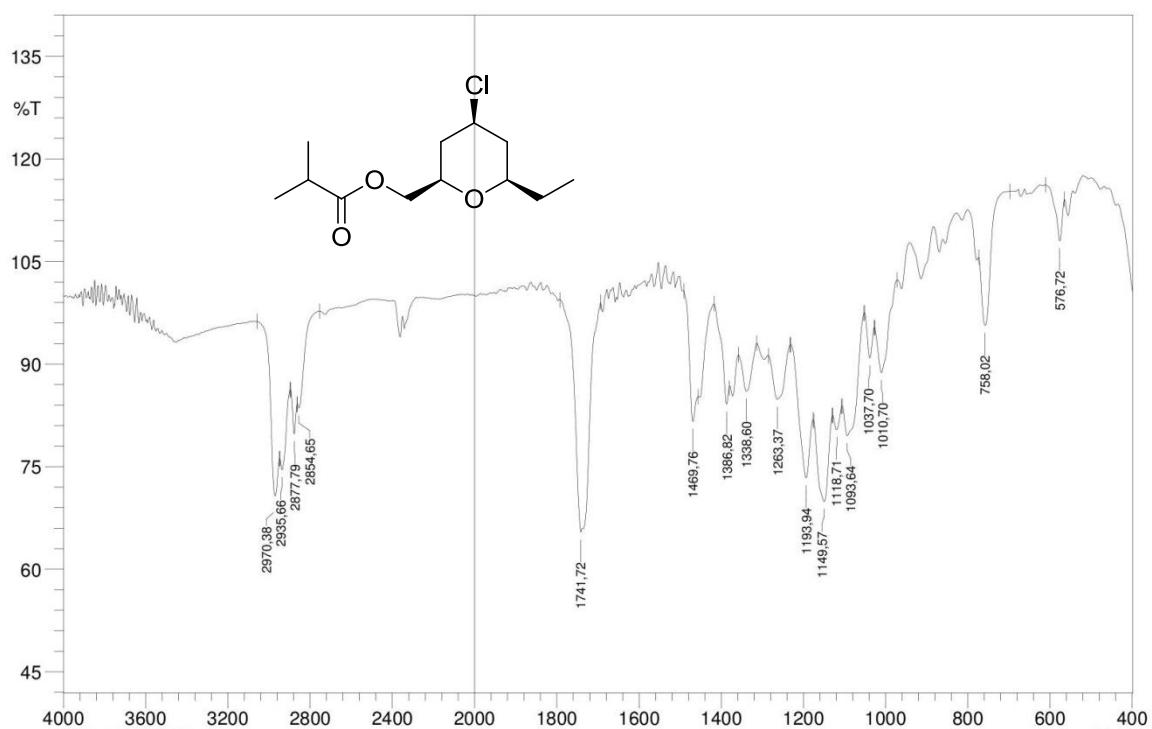
Espectro 02 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**34**)



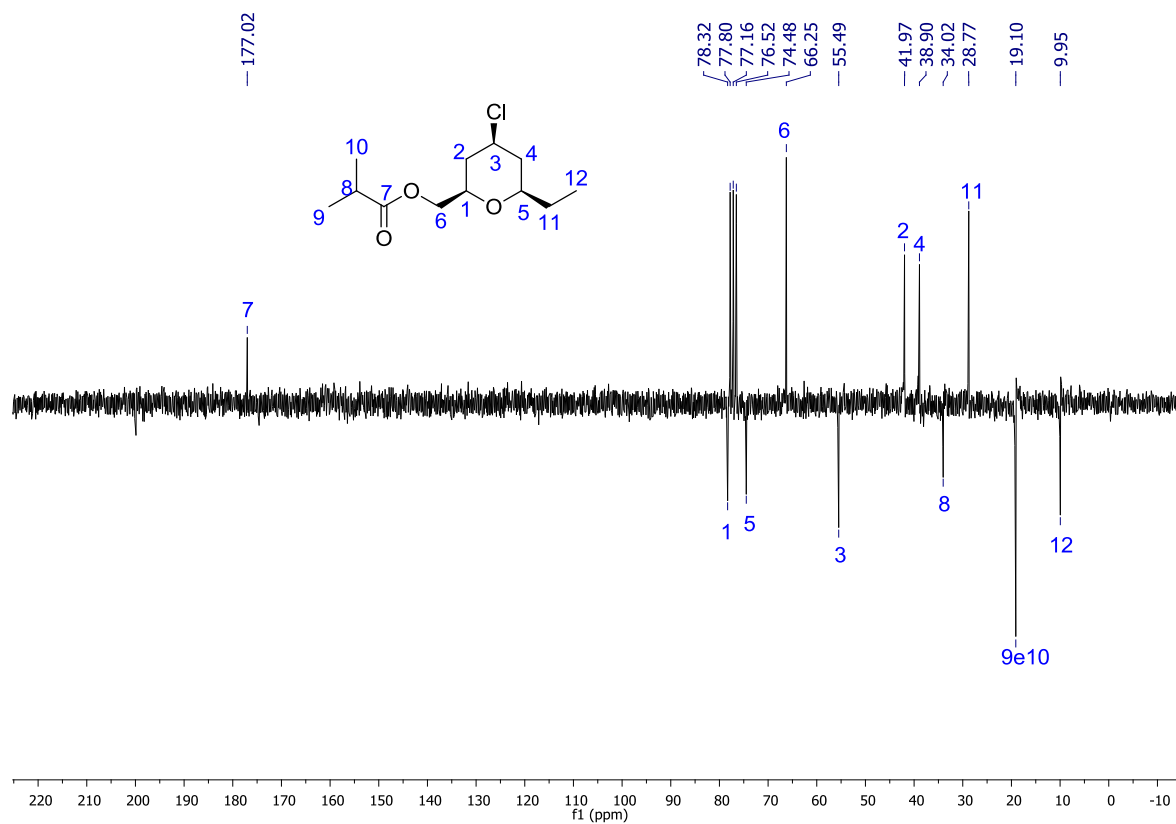
Espectro 03 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**34**)



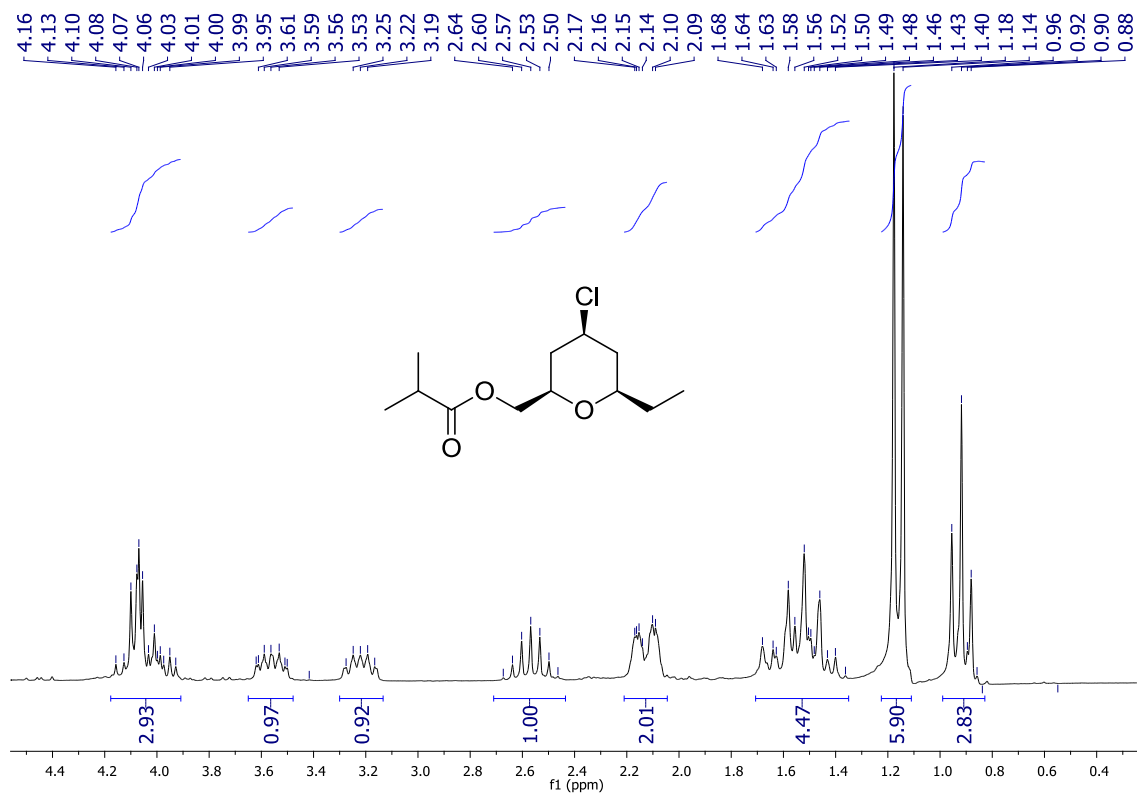
Espectro 04 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**35**)



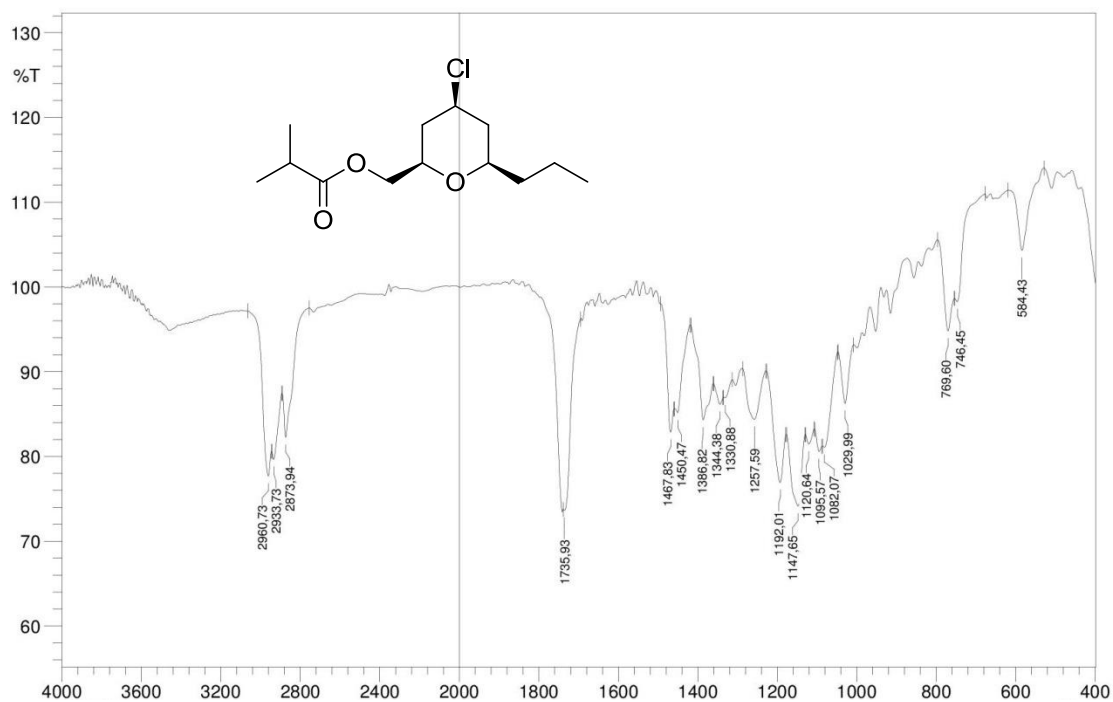
Espectro 05 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**35**)



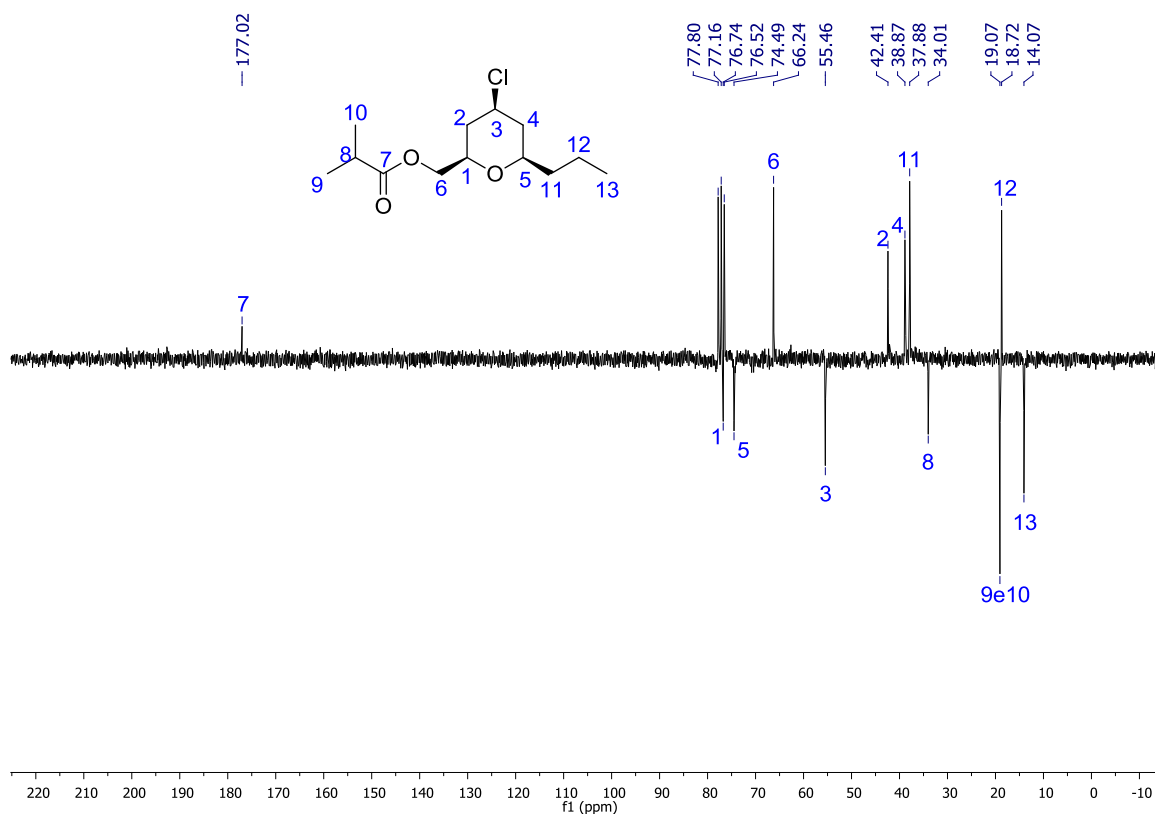
Espectro 06 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**35**)



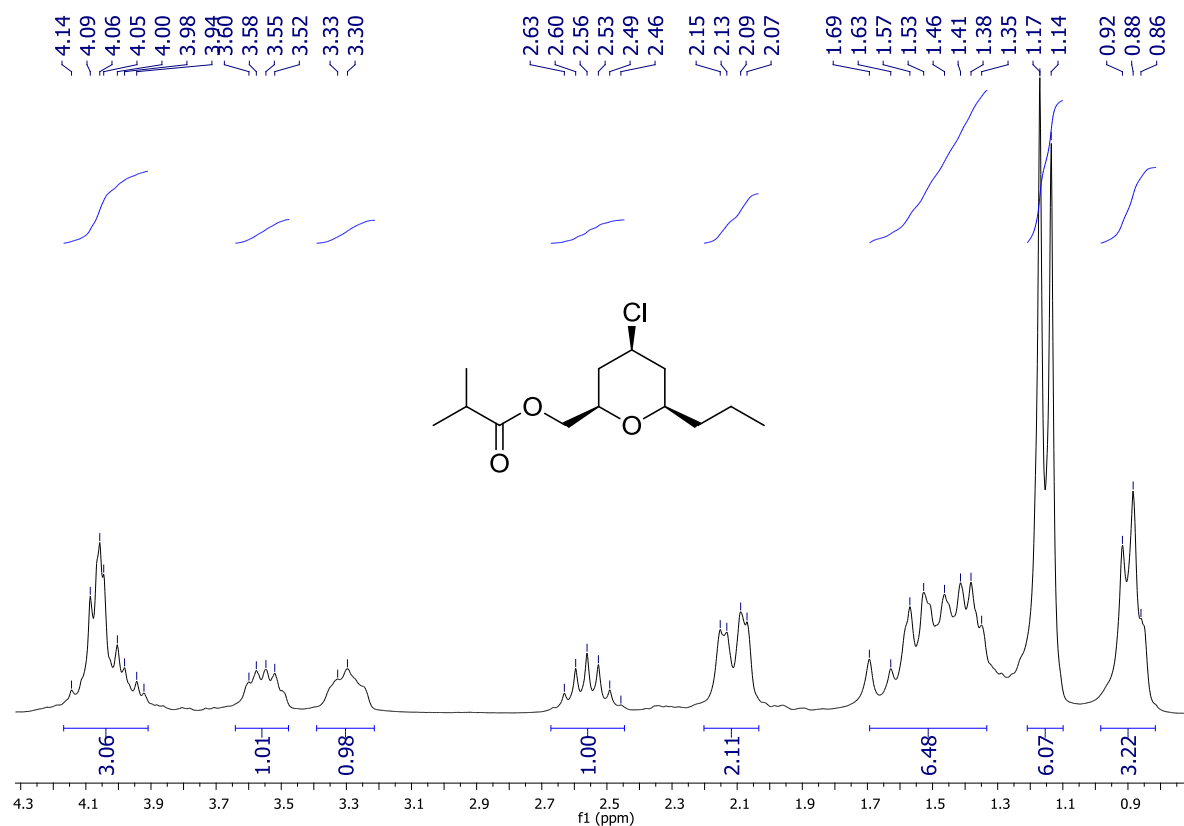
Espectro 07 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**36**)



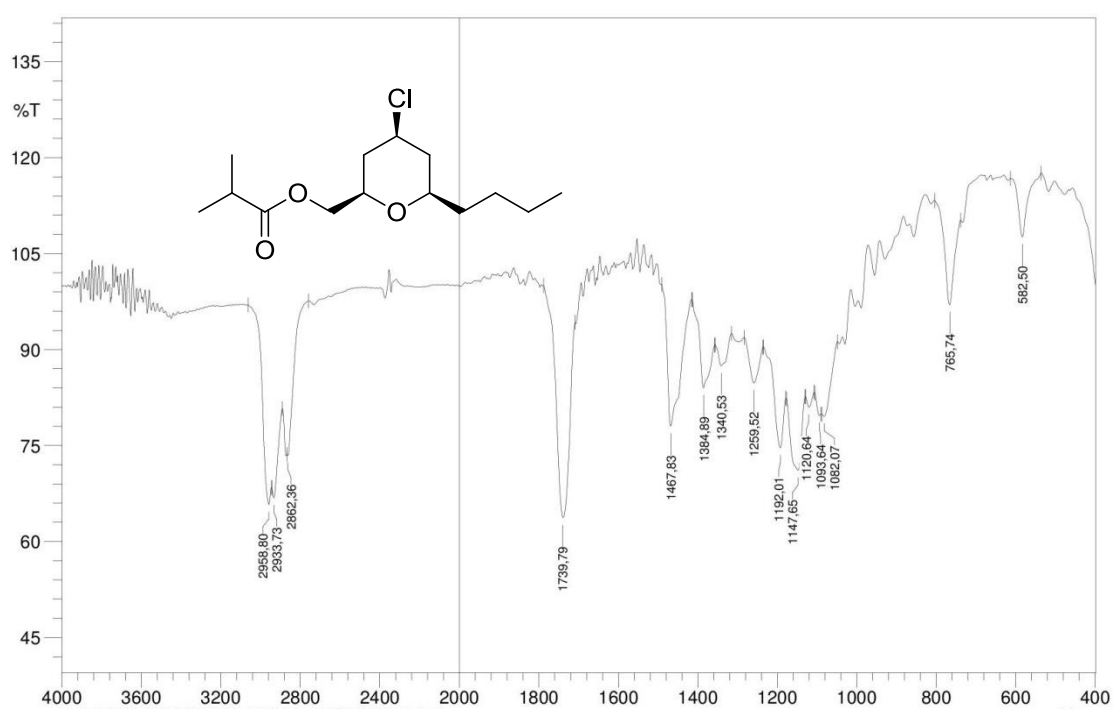
Espectro 08 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**36**)



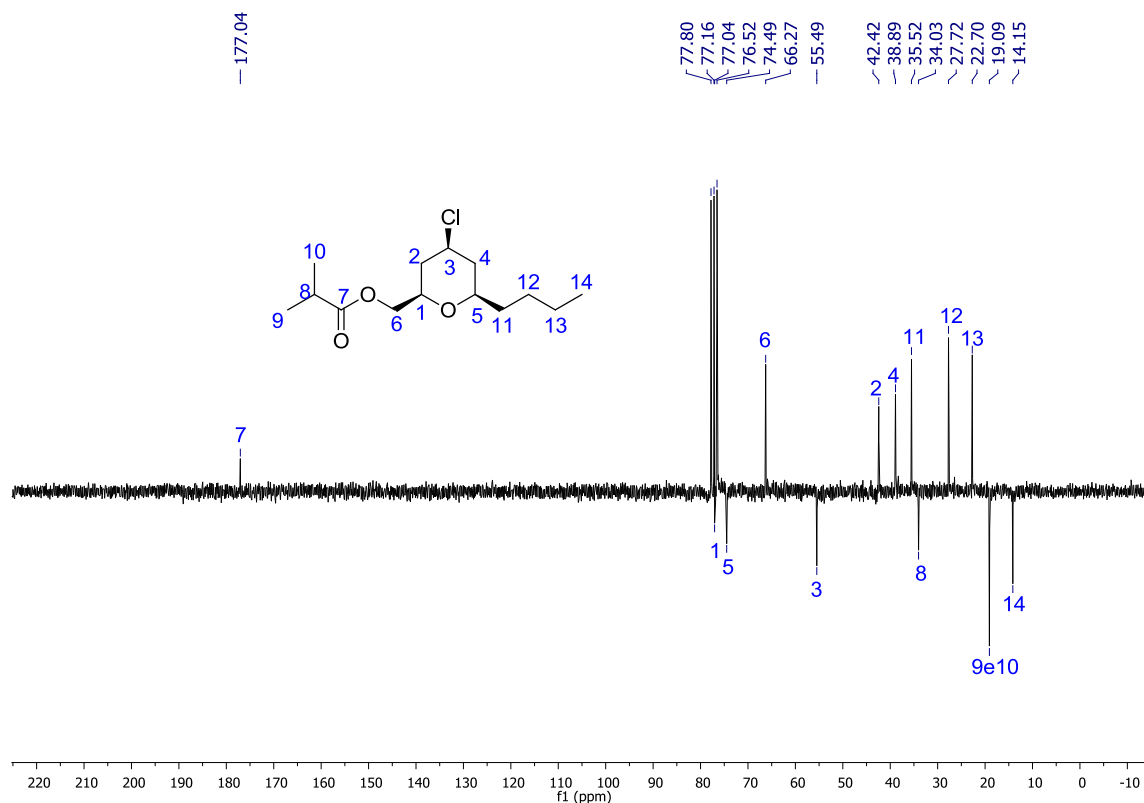
Espectro 09 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**36**)



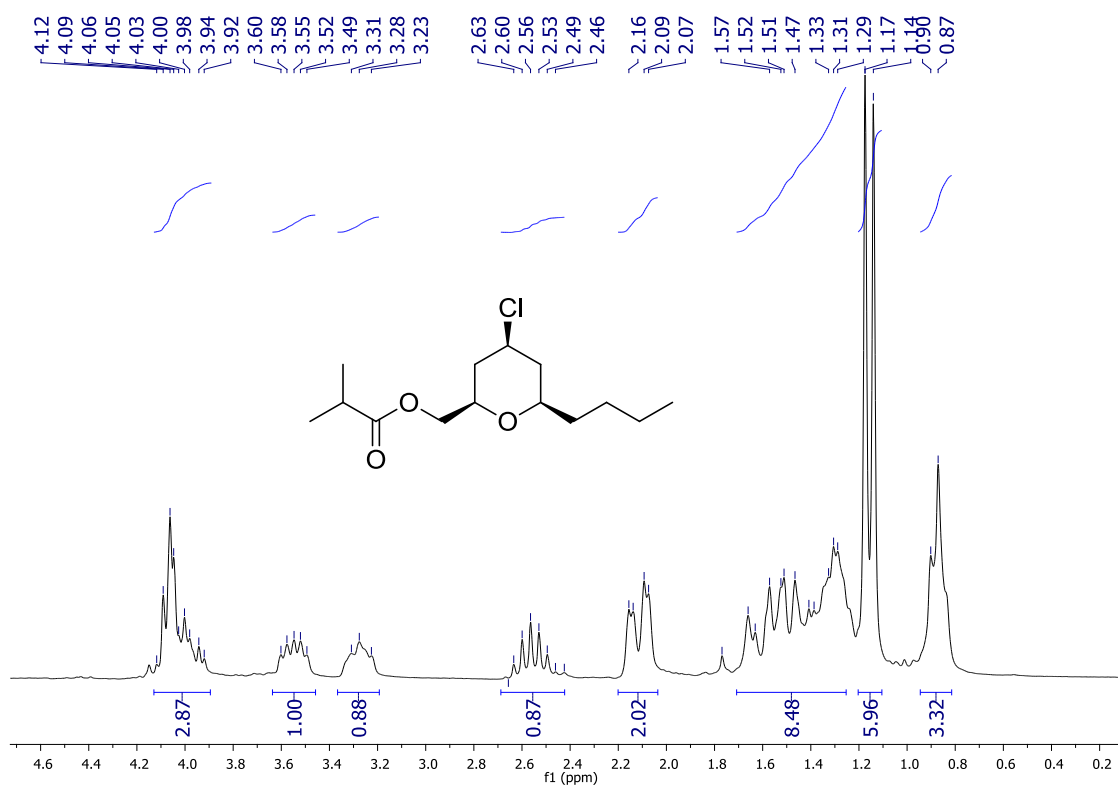
Espectro 10 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**37**)



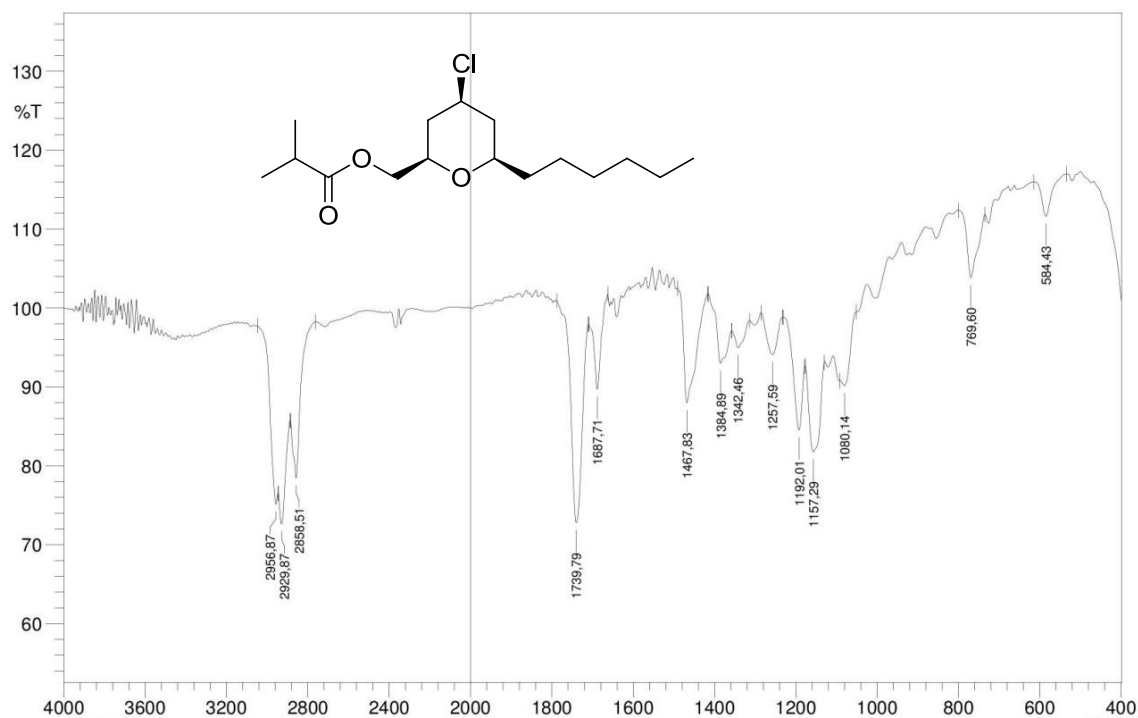
Espectro 11 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**37**)



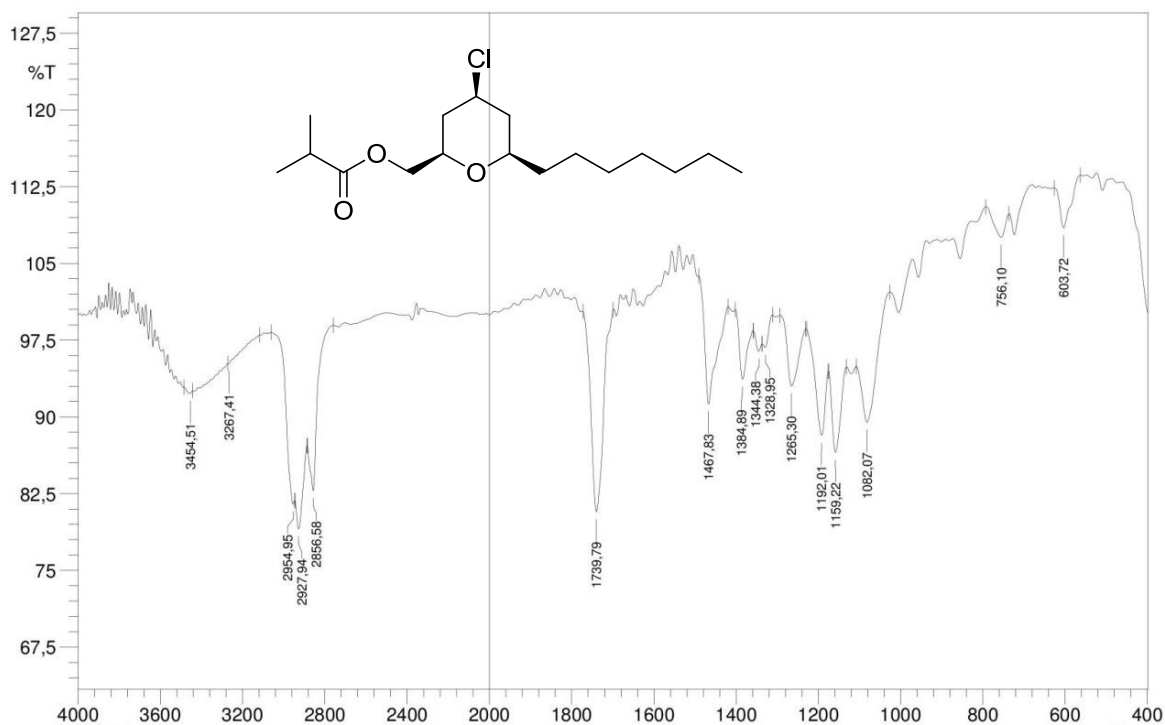
Espectro 12 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**37**)



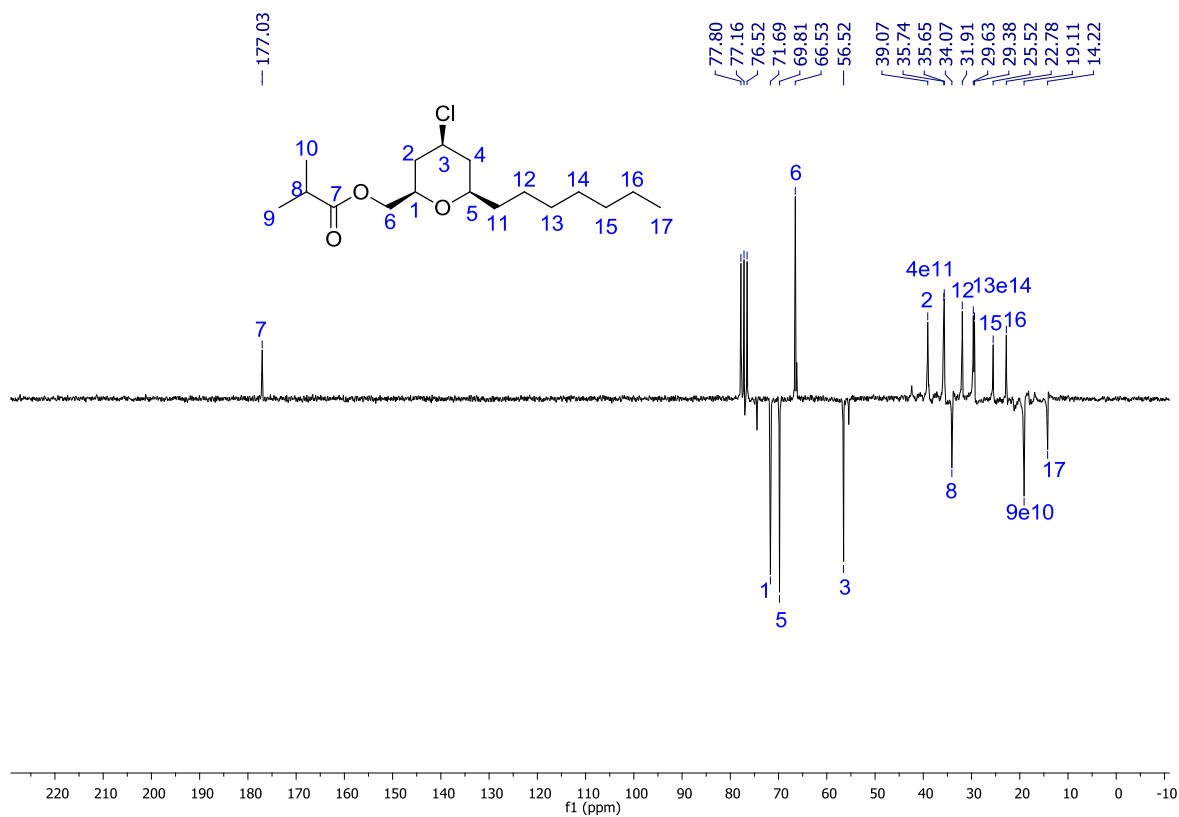
Espectro 13 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**39**)



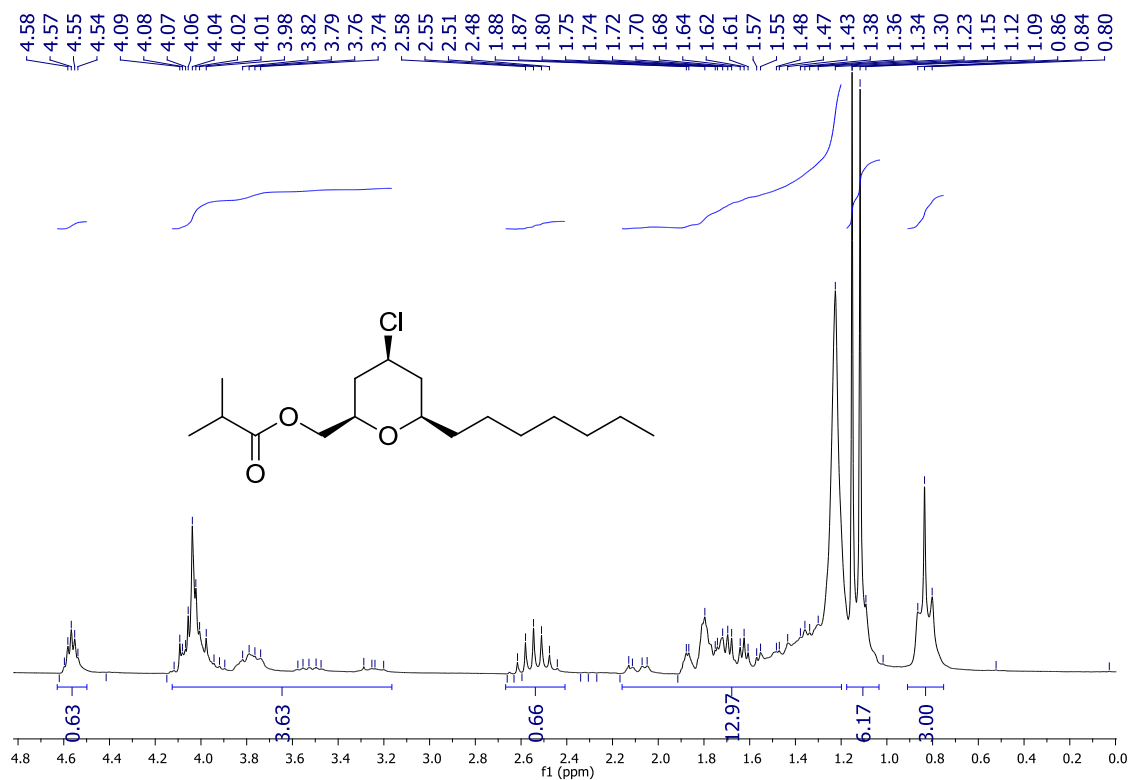
Espectro 14 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**40**)



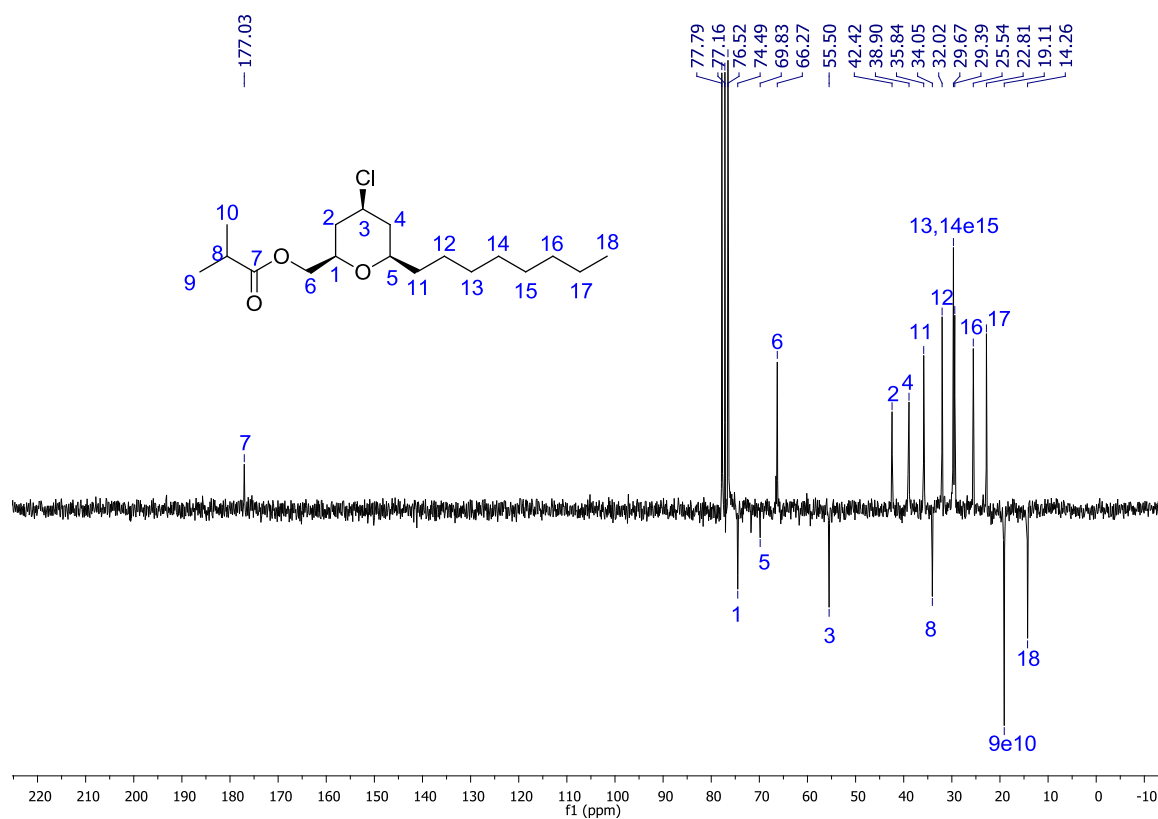
Espectro 15 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**40**)



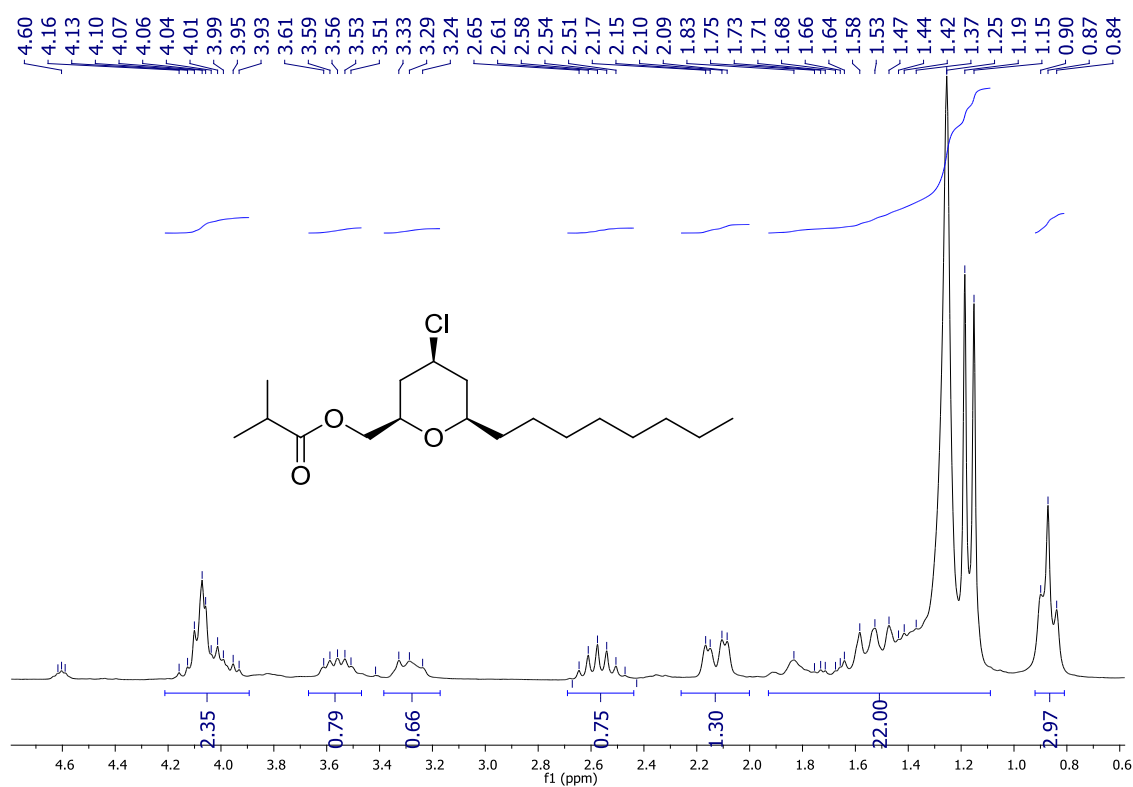
Espectro 16 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**40**)



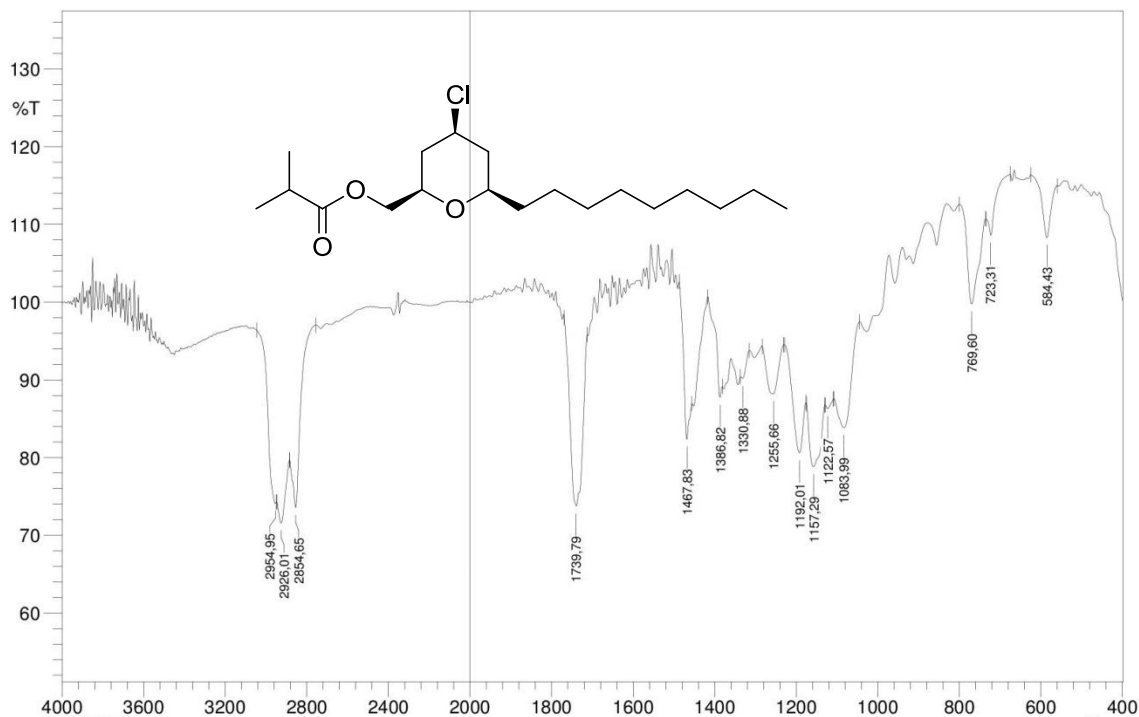
Espectro 17 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**41**)



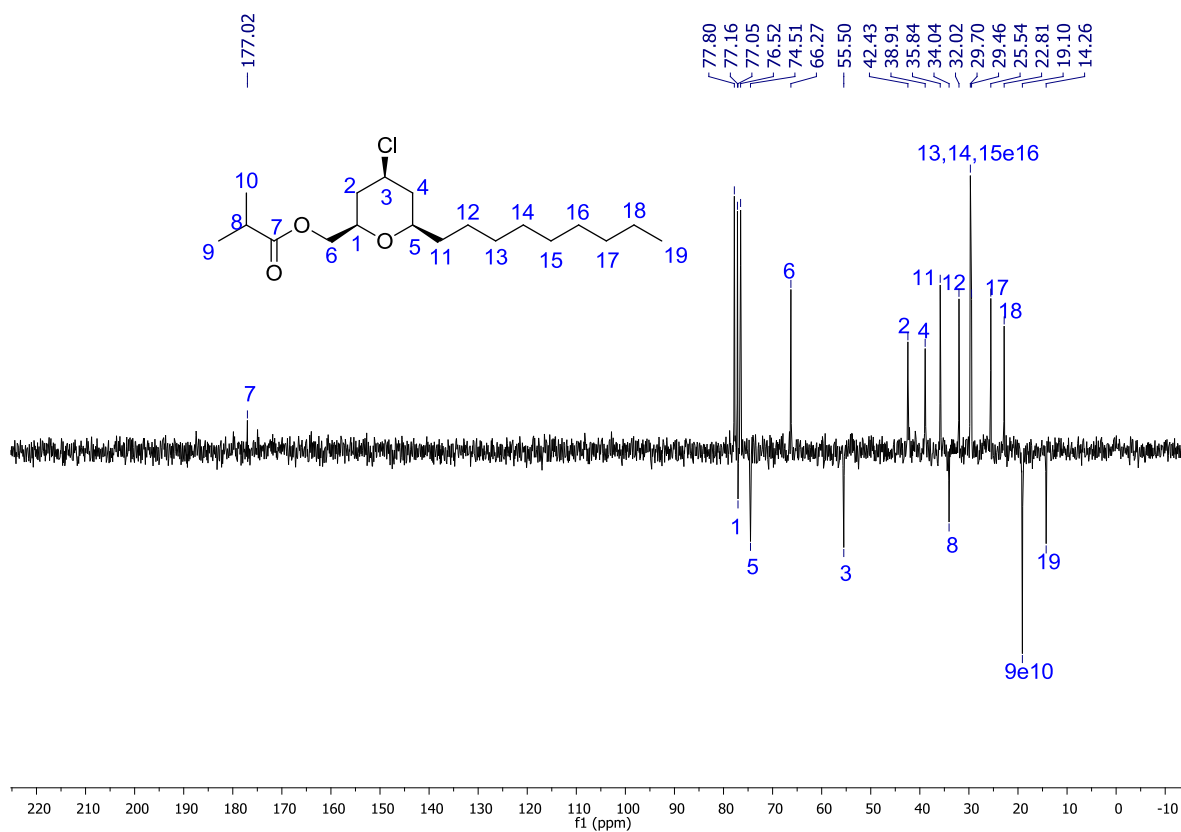
Espectro 18 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**41**)



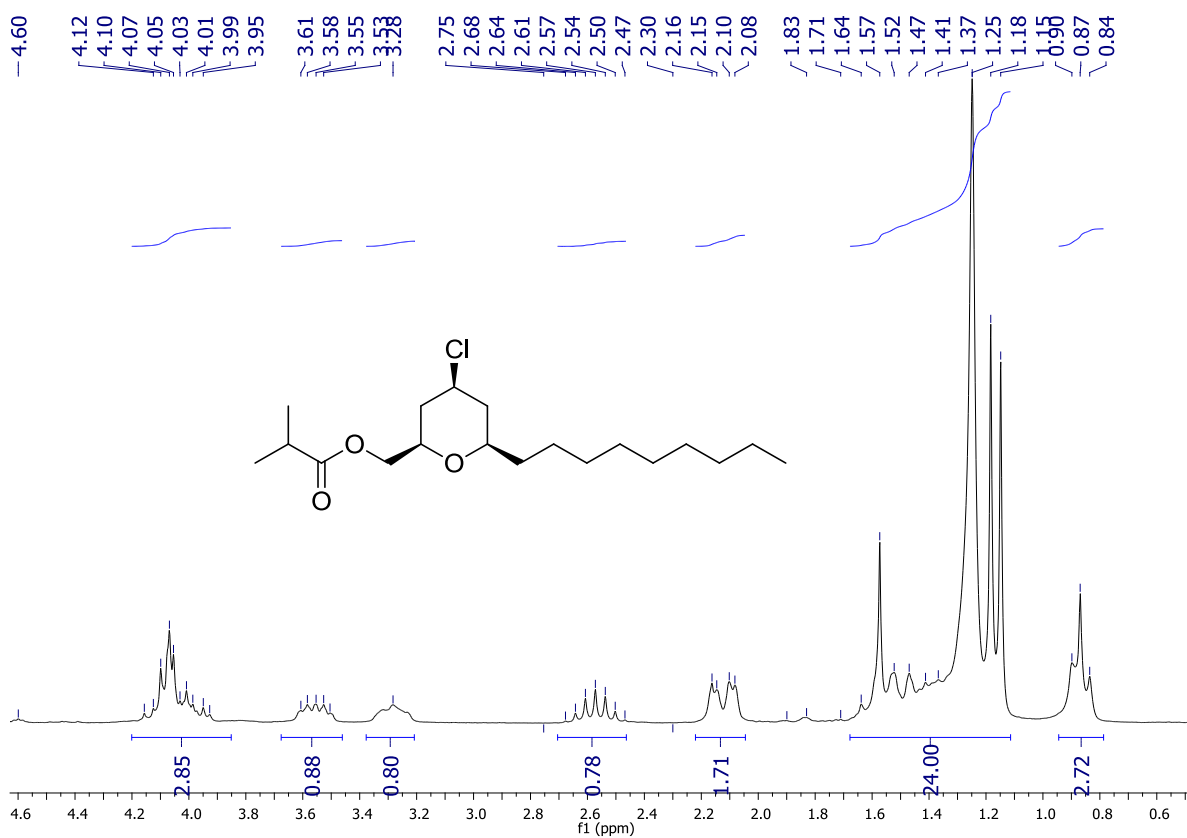
Espectro 19 Espectro de Infravermelho do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**42**)



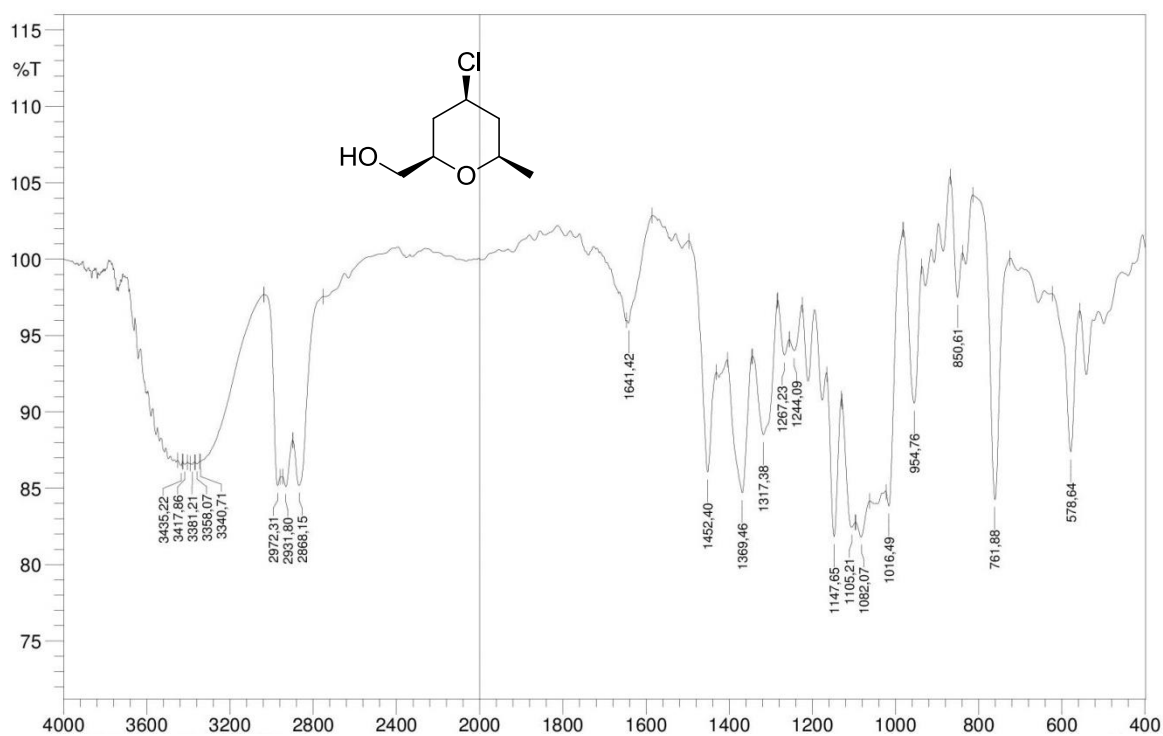
Espectro 20 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**42**)



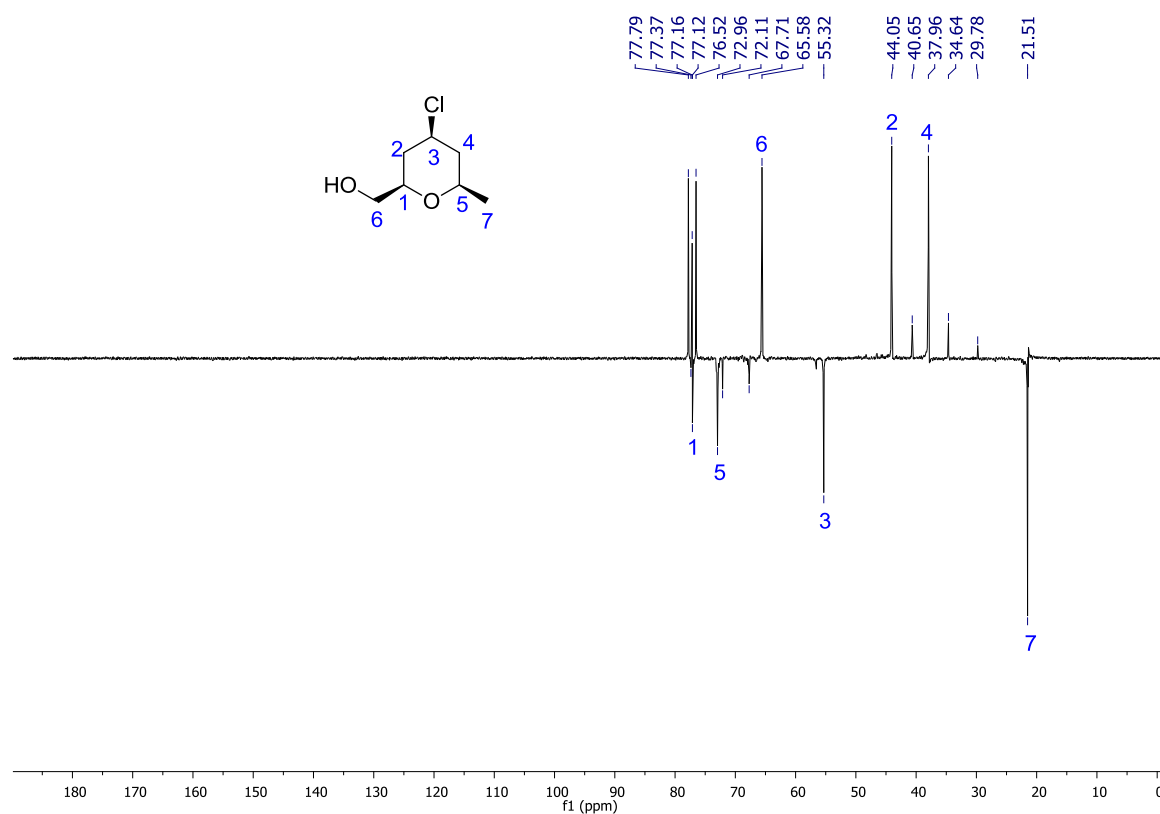
Espectro 21 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do isobutirato de [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (**42**)



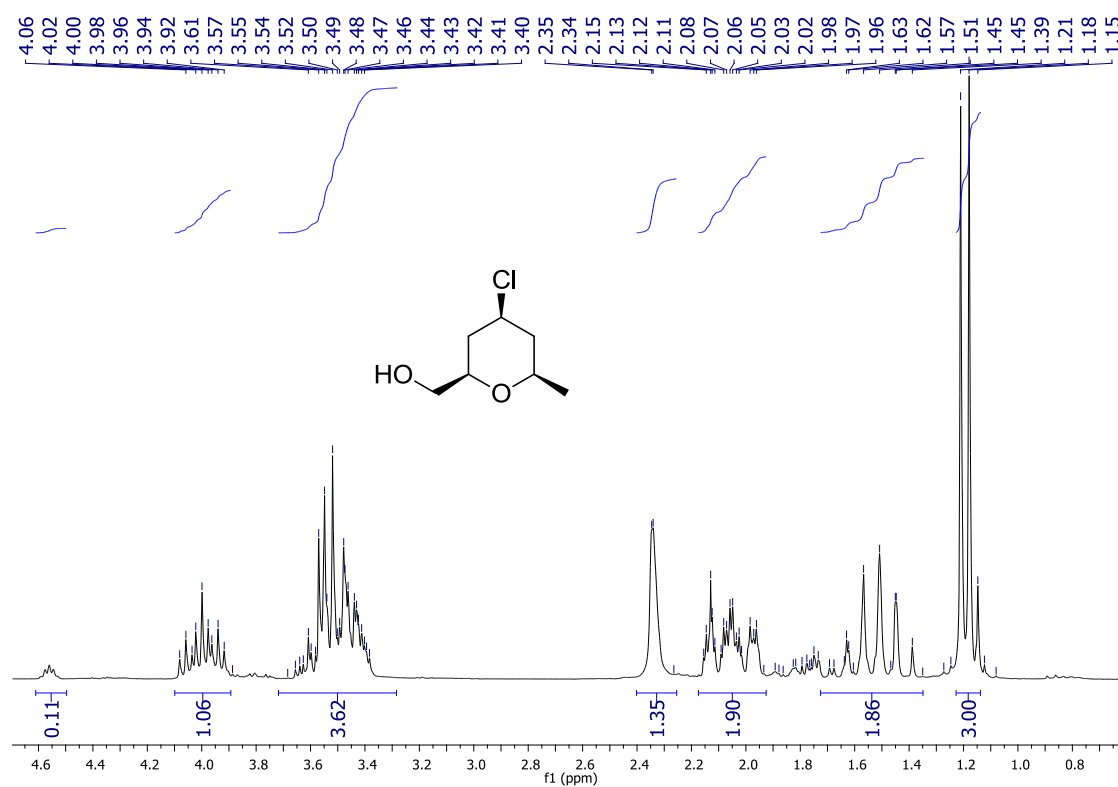
Espectro 22 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**43**)



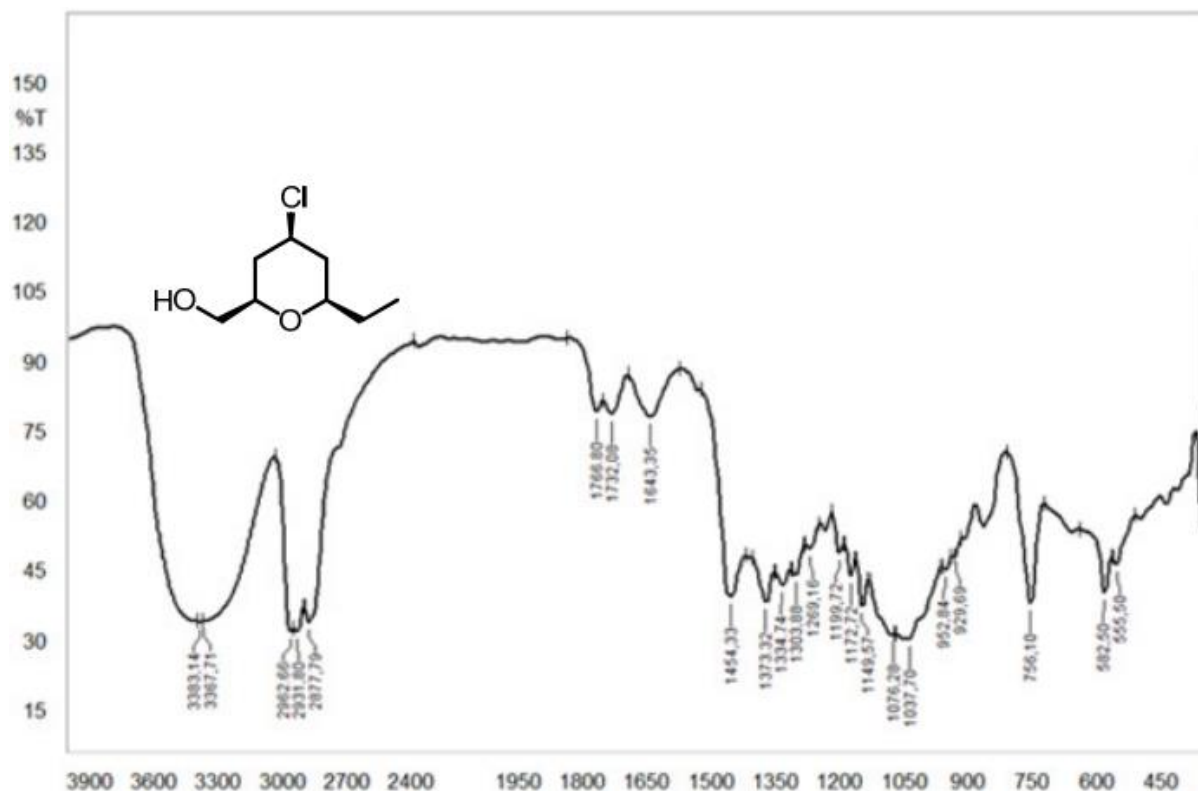
Espectro 23 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**43**)



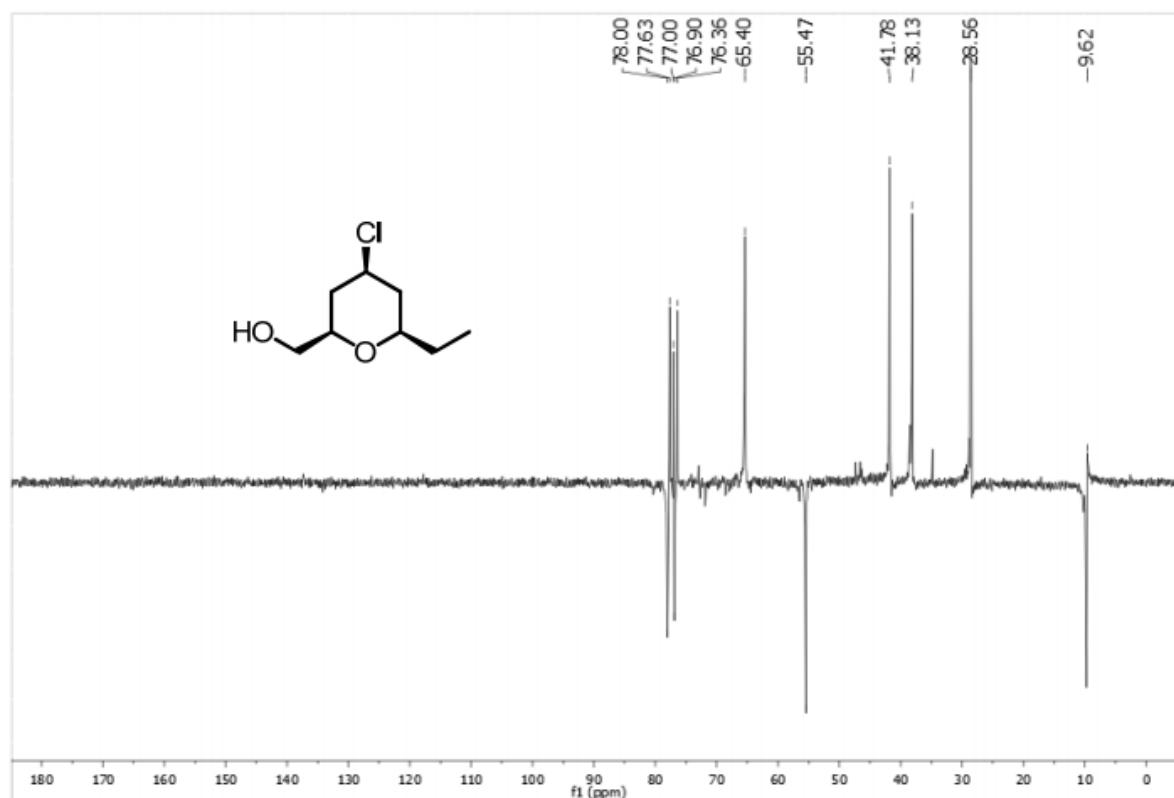
Espectro 24 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(metil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**43**)



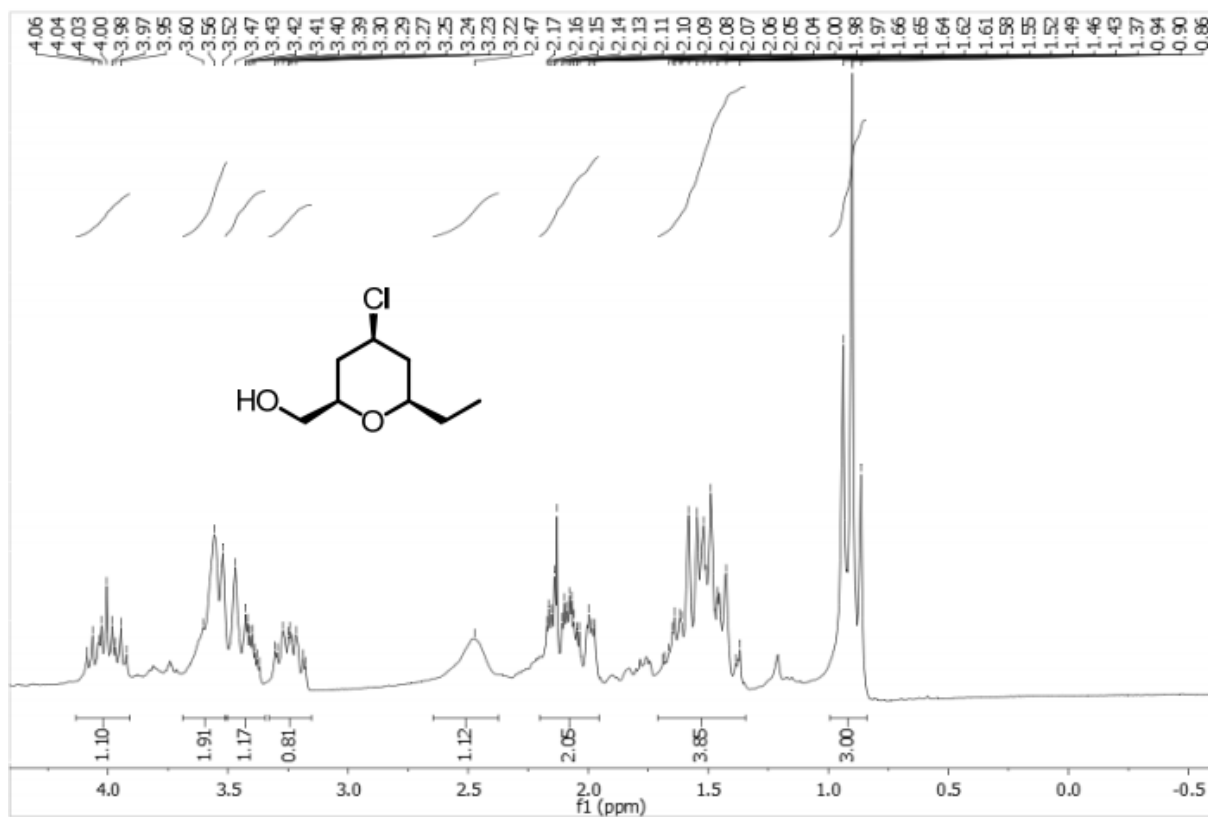
Espectro 25 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**44**)



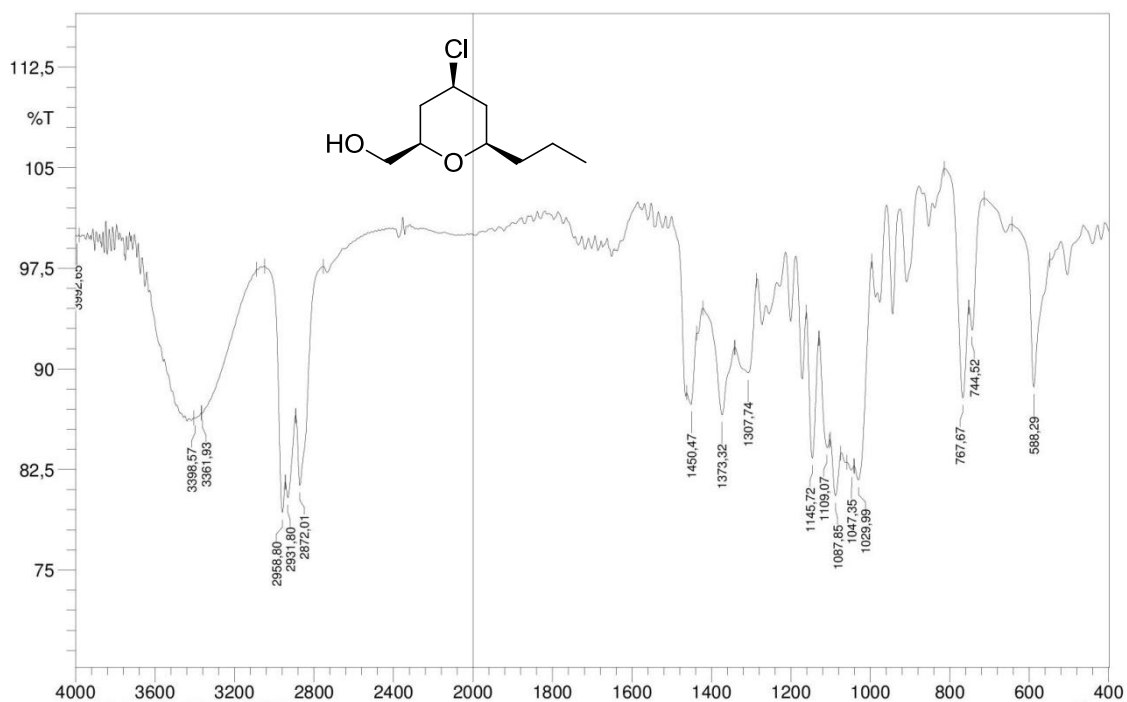
Espectro 26 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**44**)



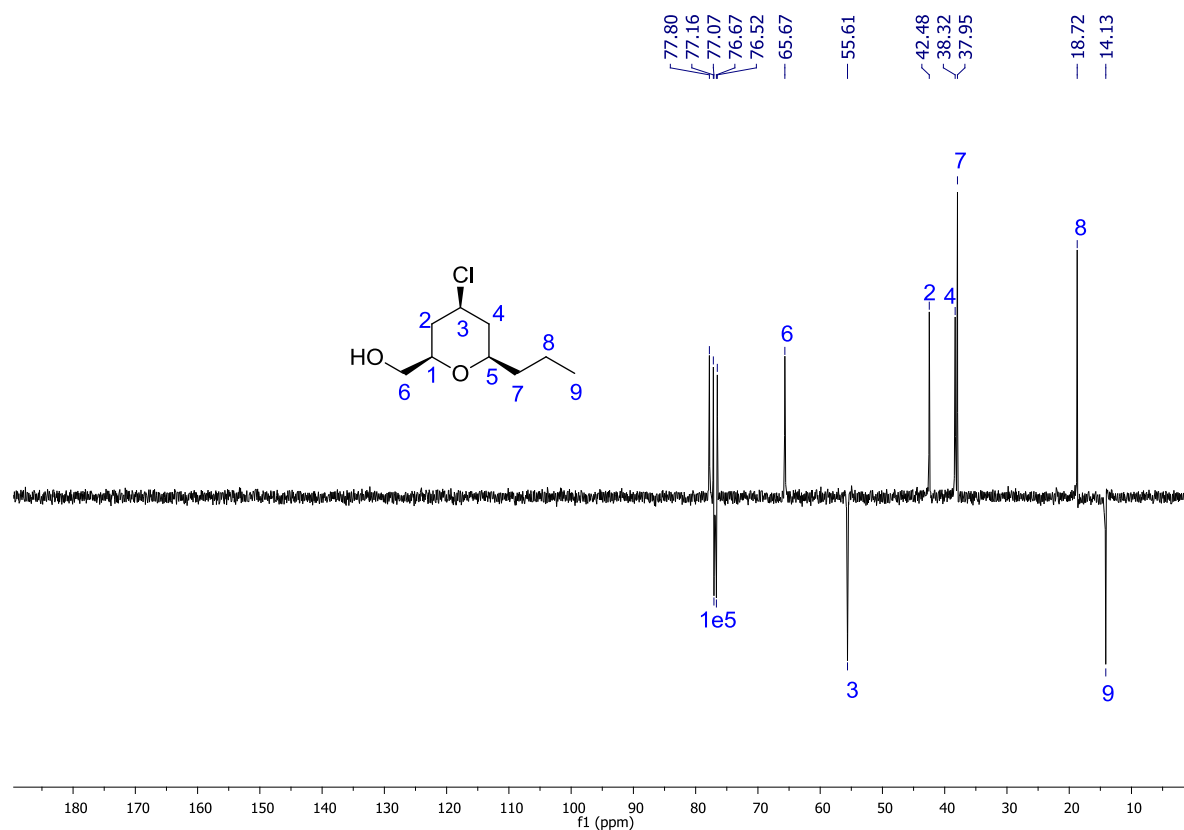
Espectro 27 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**44**)



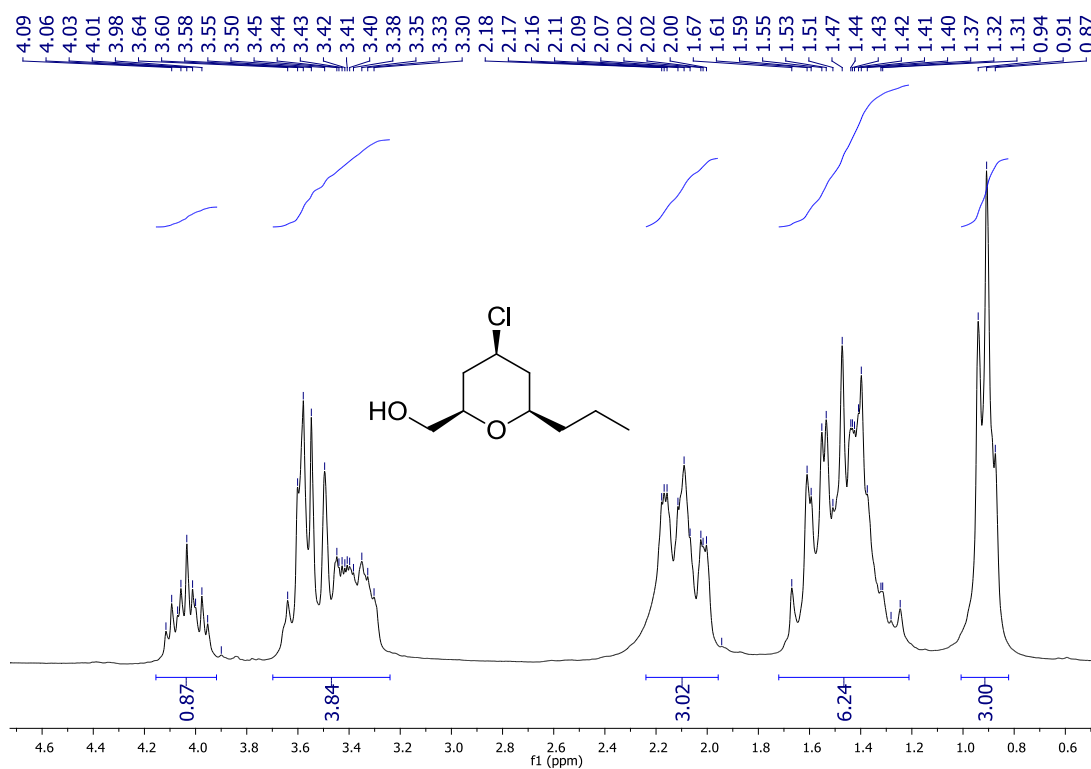
Espectro 28 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**45**)



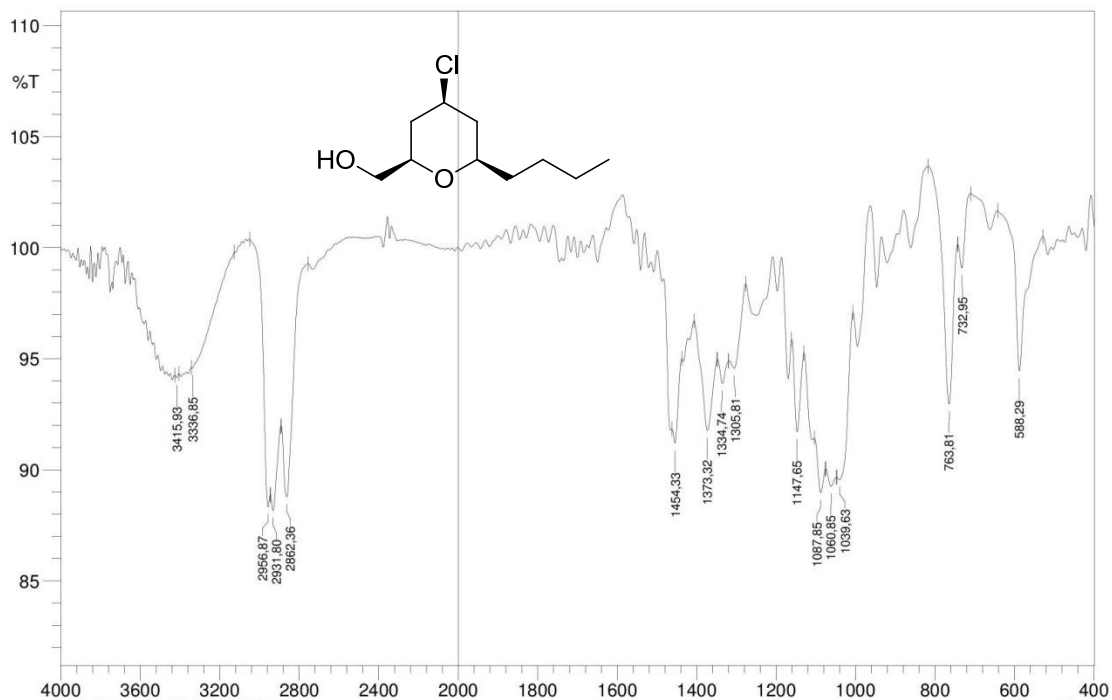
Espectro 29 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**45**)



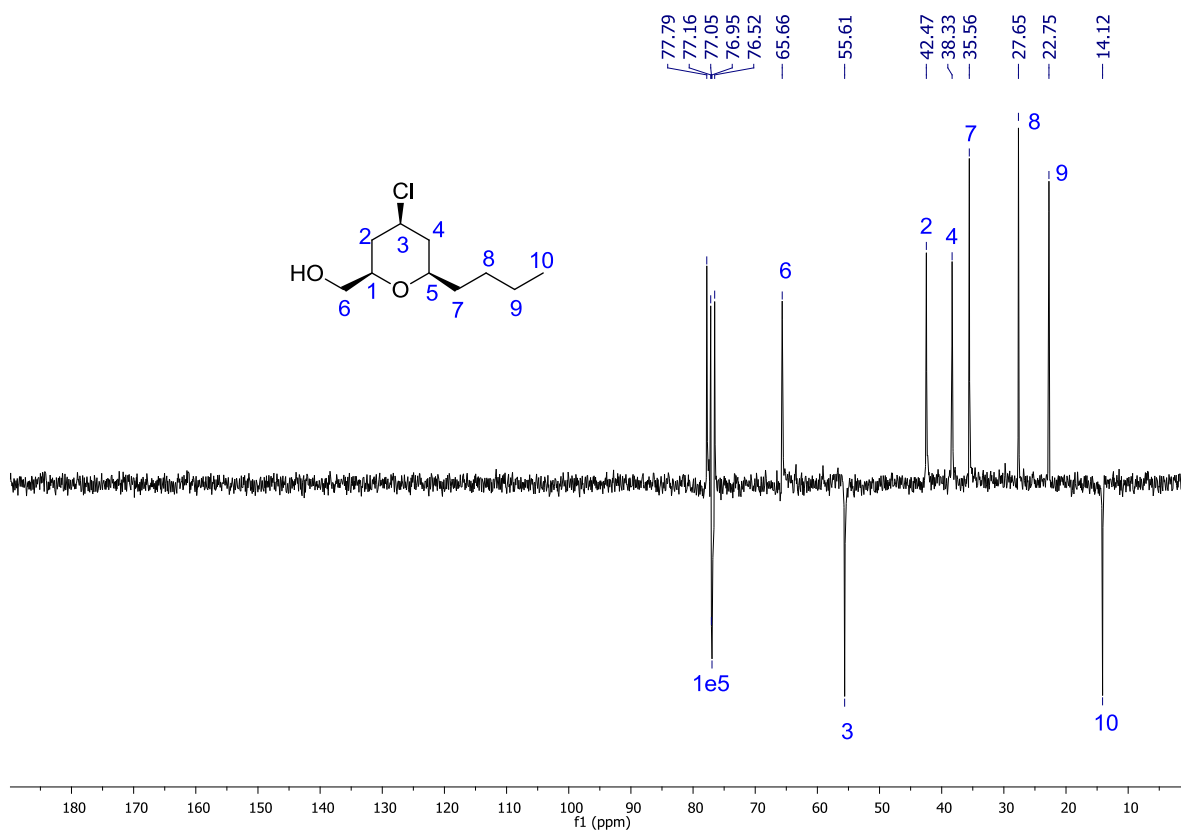
Espectro 30 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(propil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**45**)



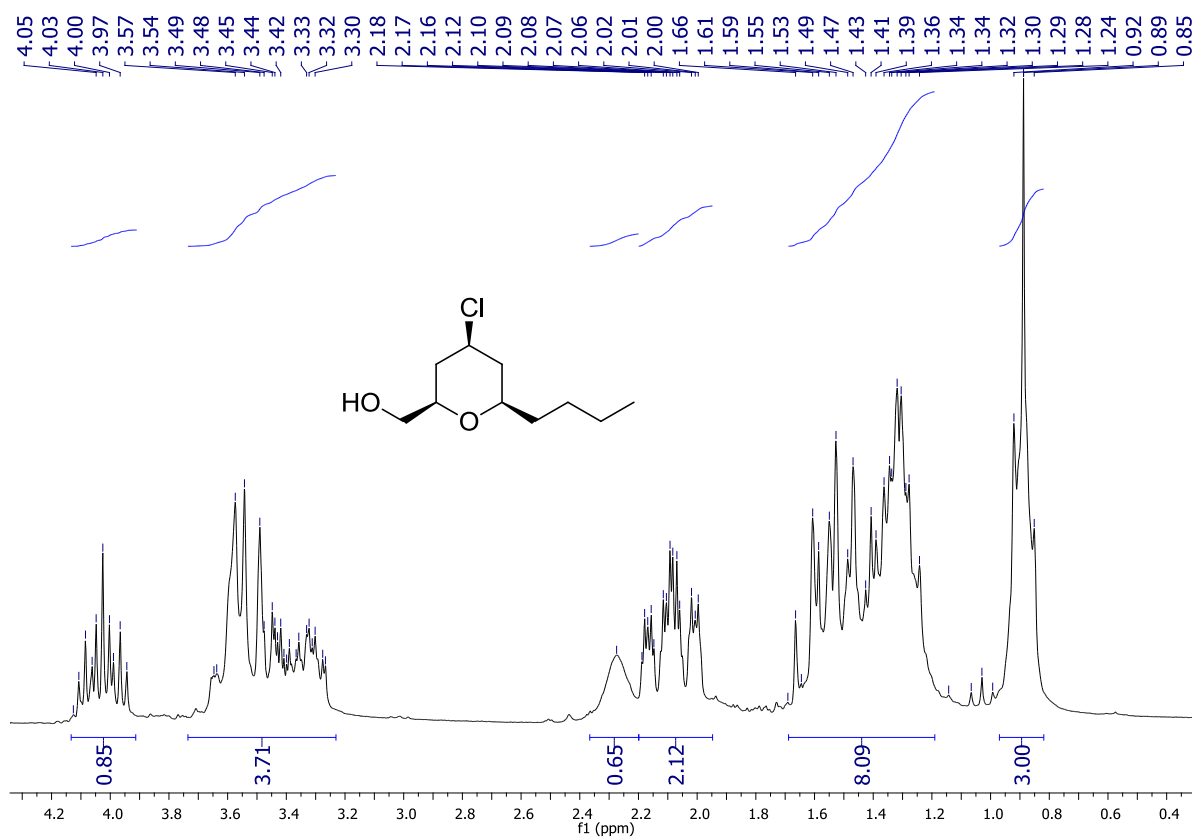
Espectro 31 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**46**)



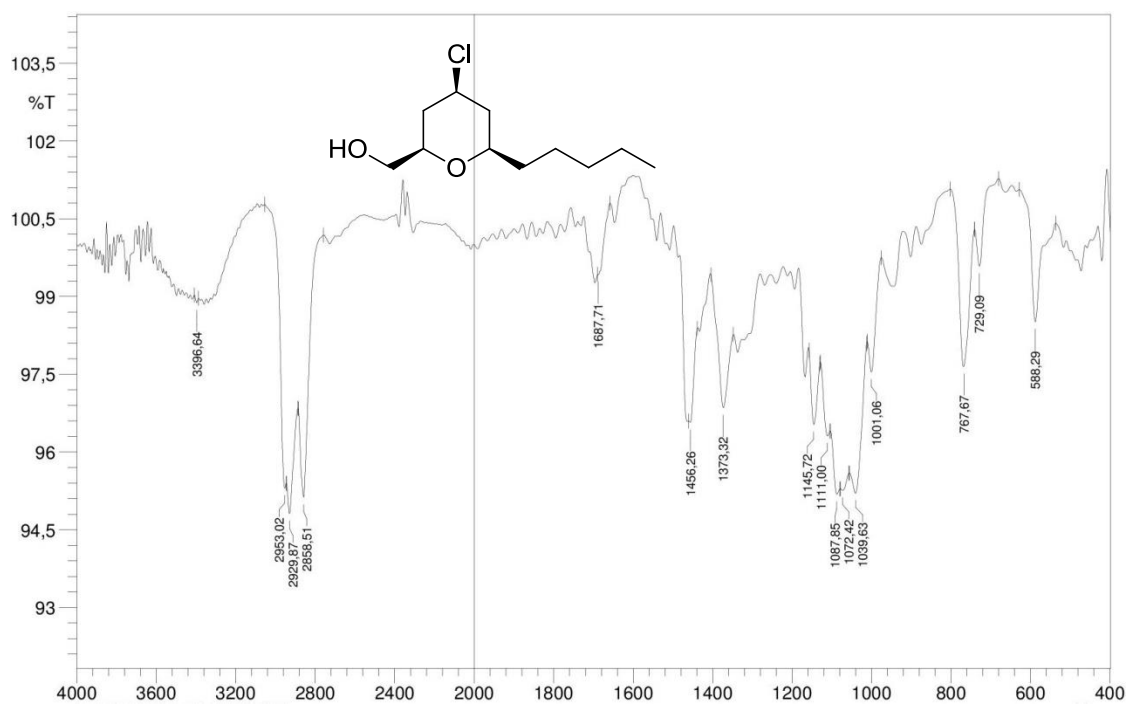
Espectro 32 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**46**)



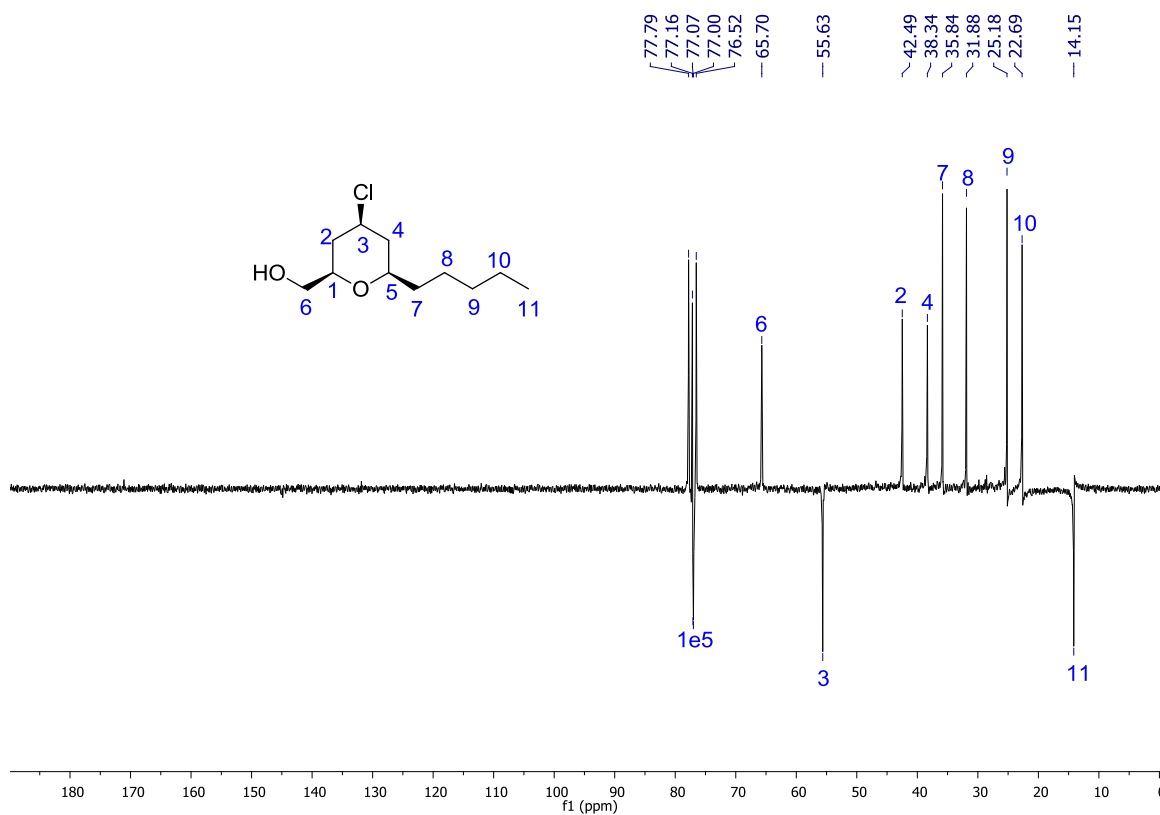
Espectro 33 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(butil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**46**)



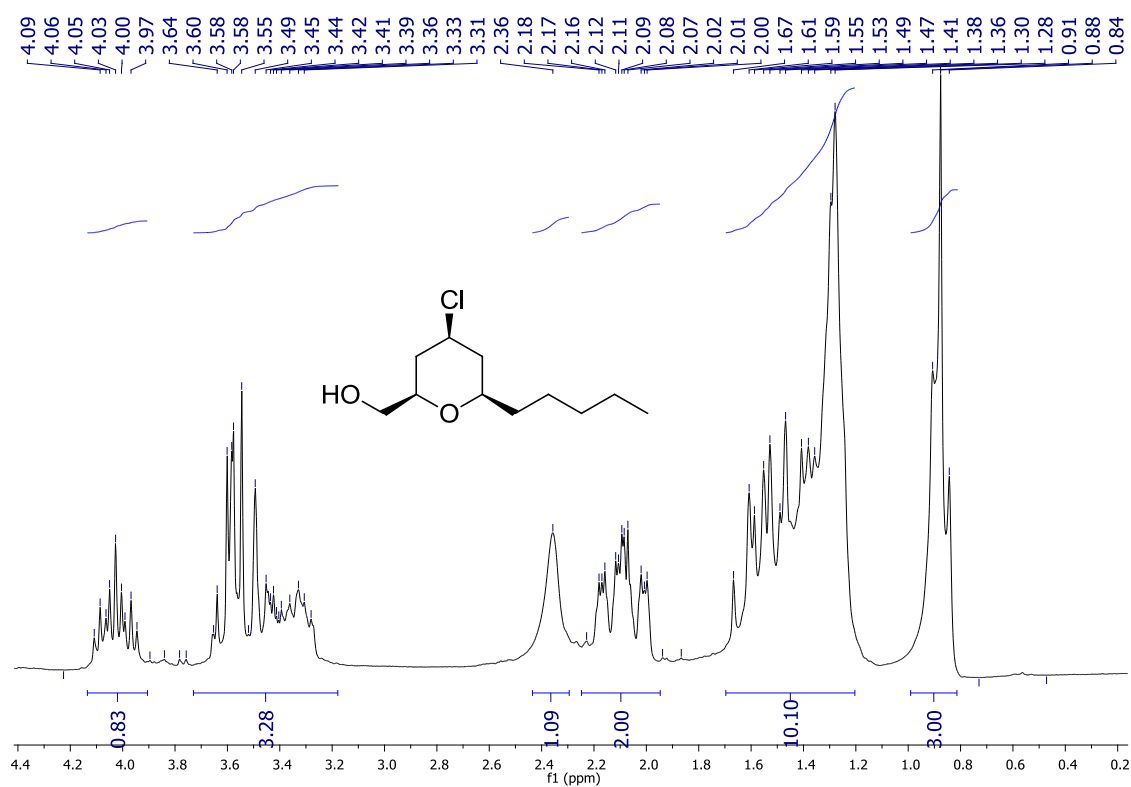
Espectro 34 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**47**)



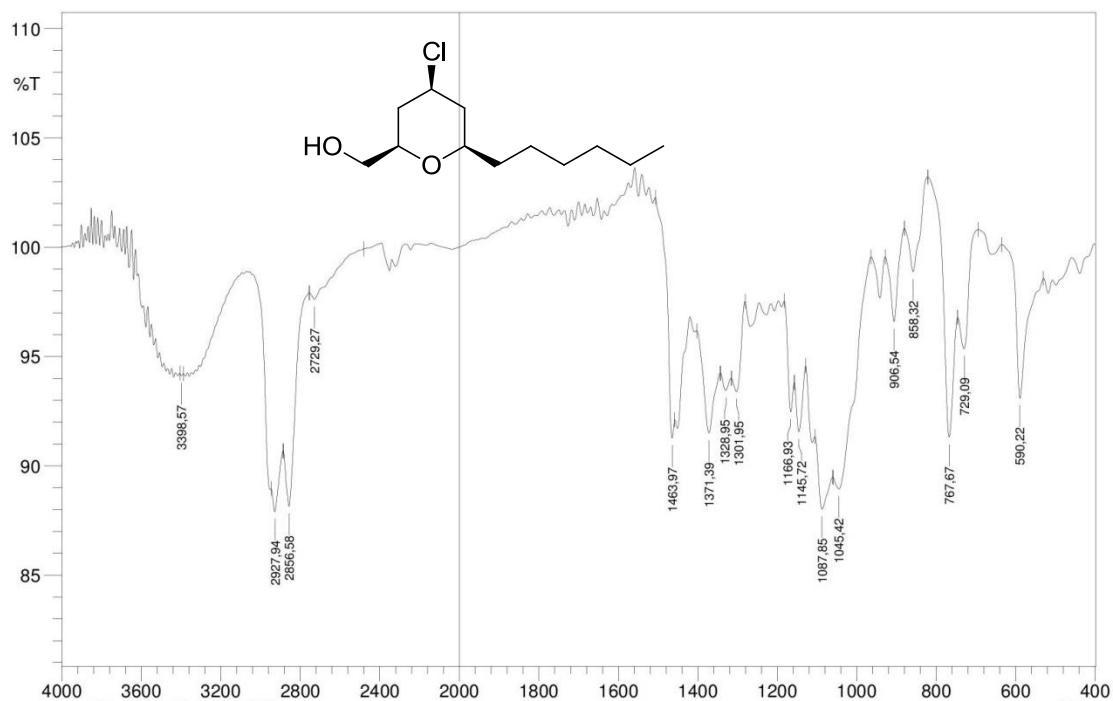
Espectro 35 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**47**)



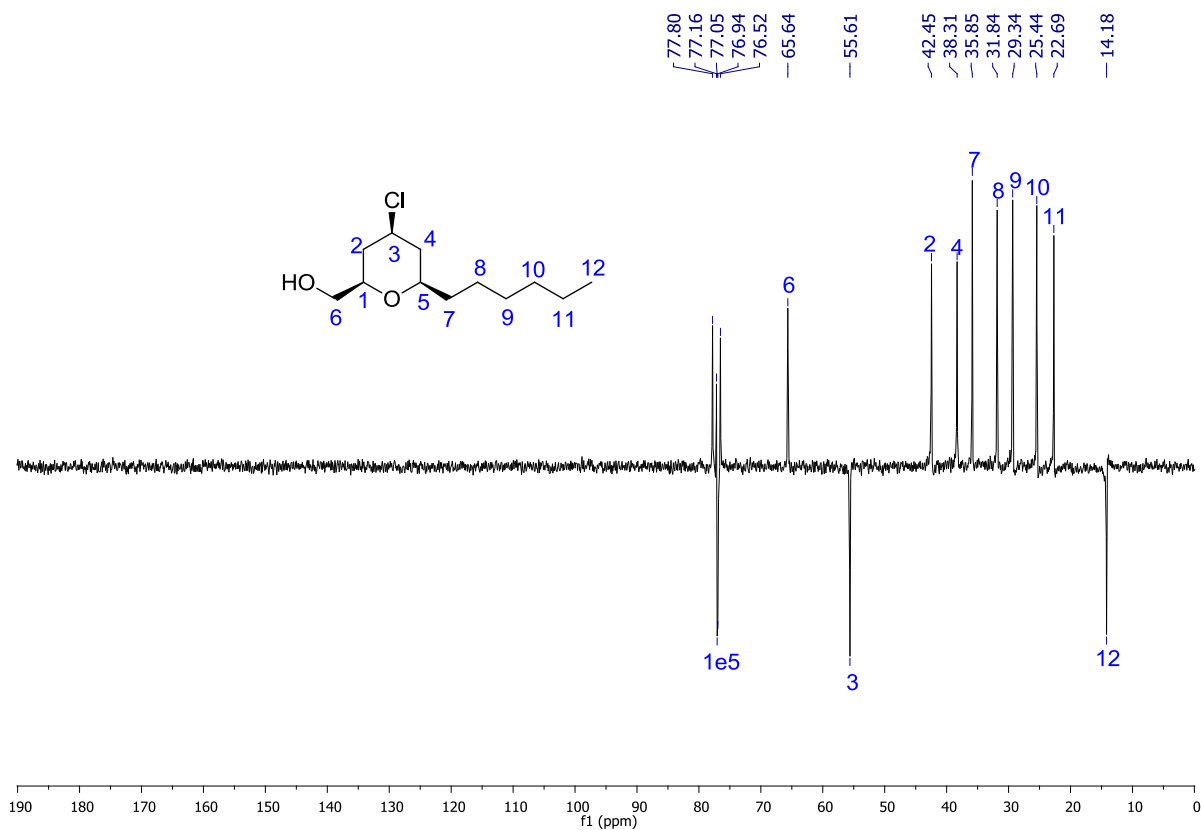
Espectro 36 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(pentil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**47**)



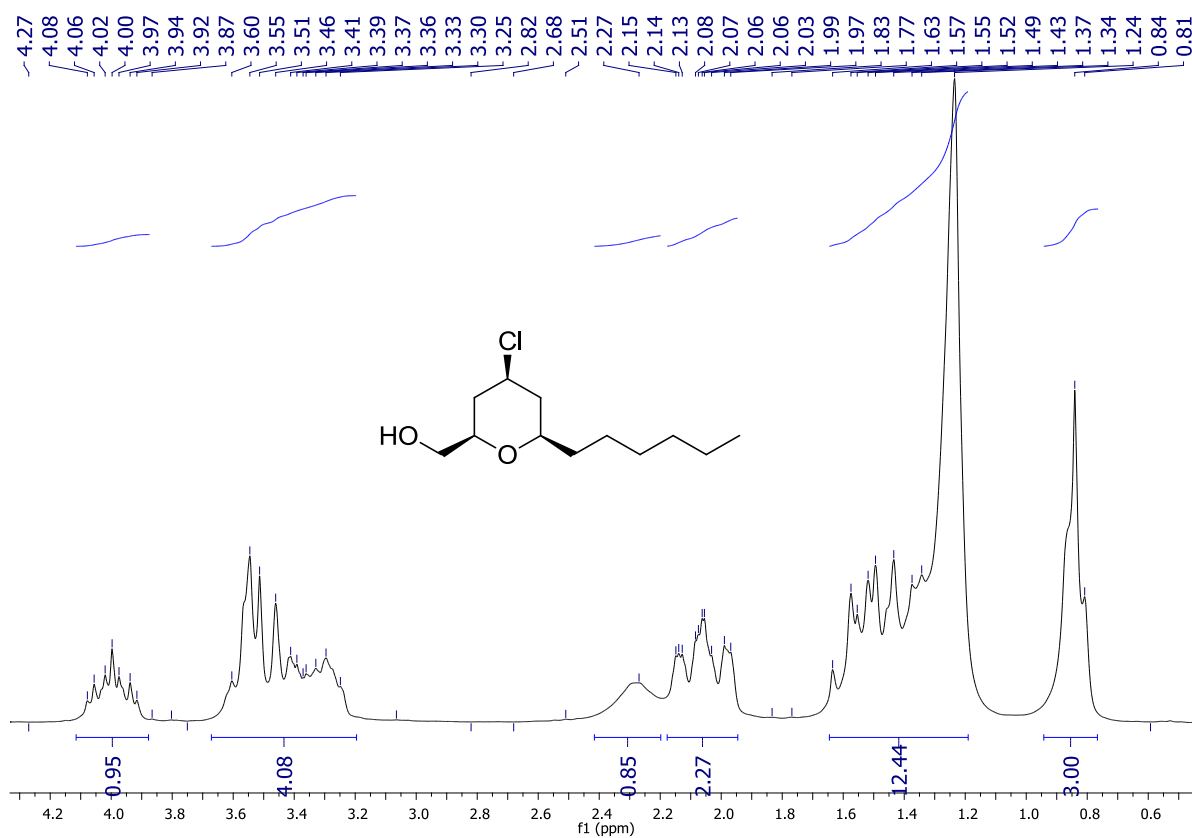
Espectro 37 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**48**)



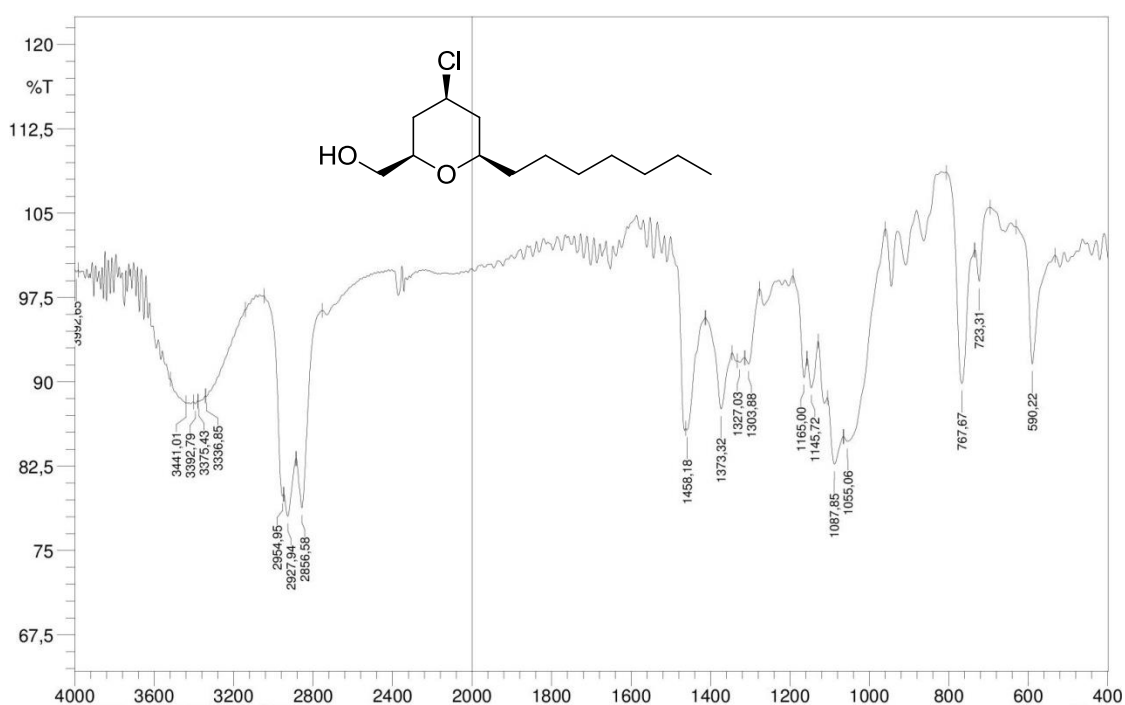
Espectro 38 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**48**)



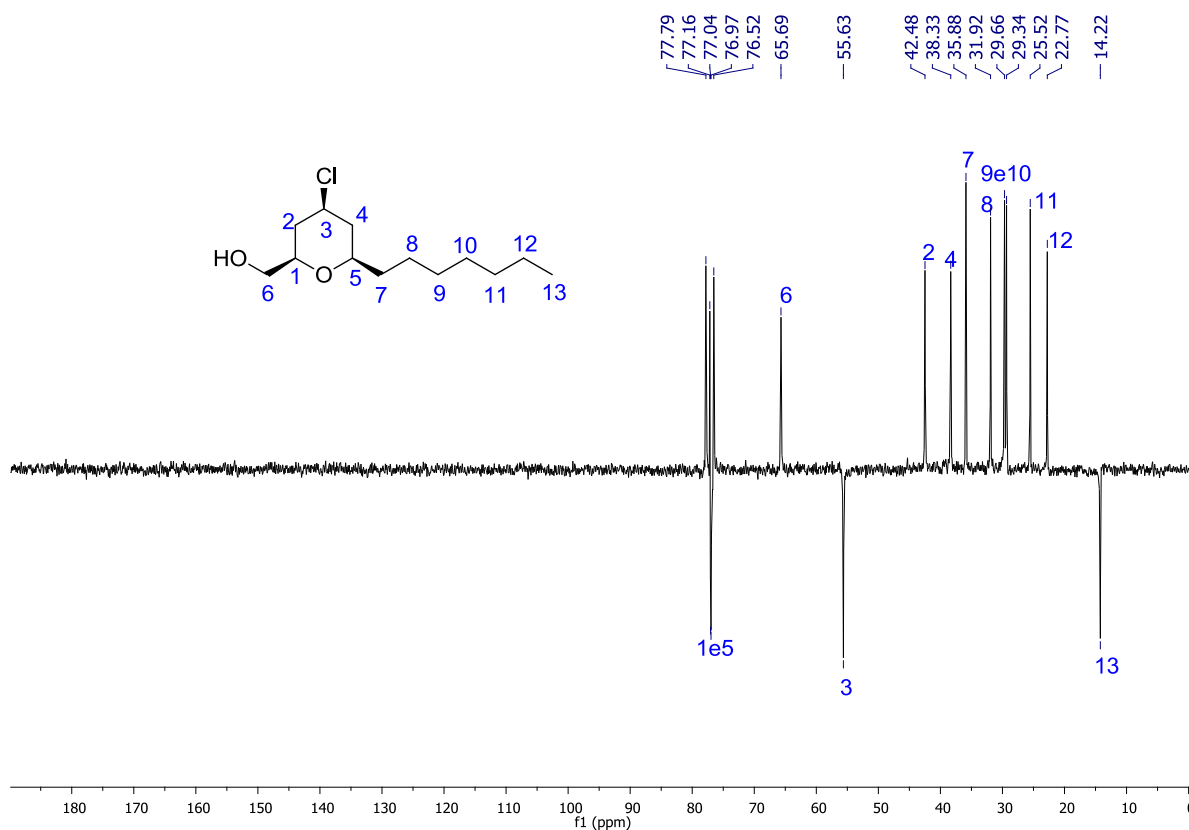
Espectro 39 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(hexil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**48**)



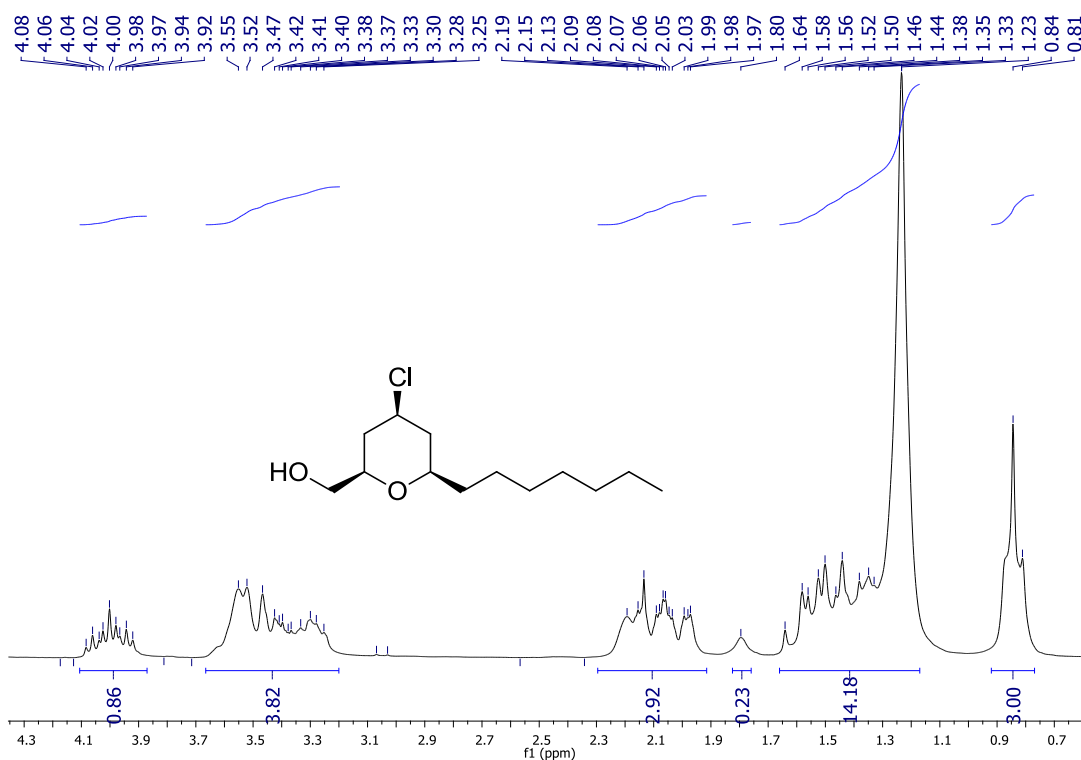
Espectro 40 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**49**)



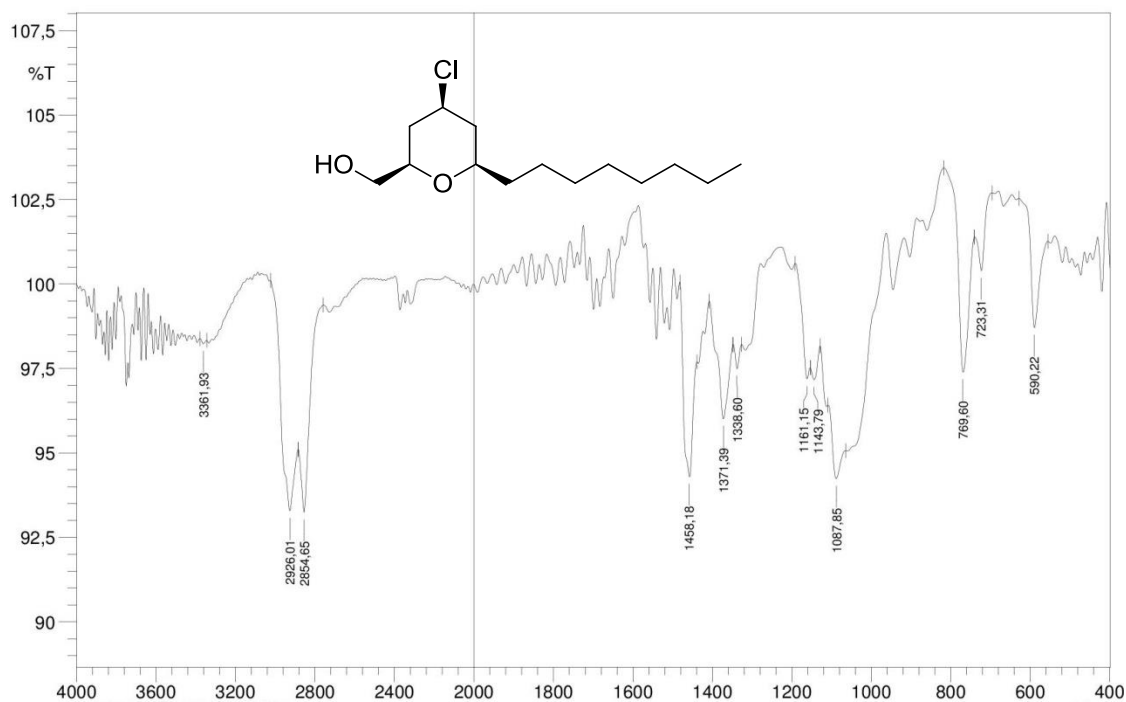
Espectro 41 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**49**)



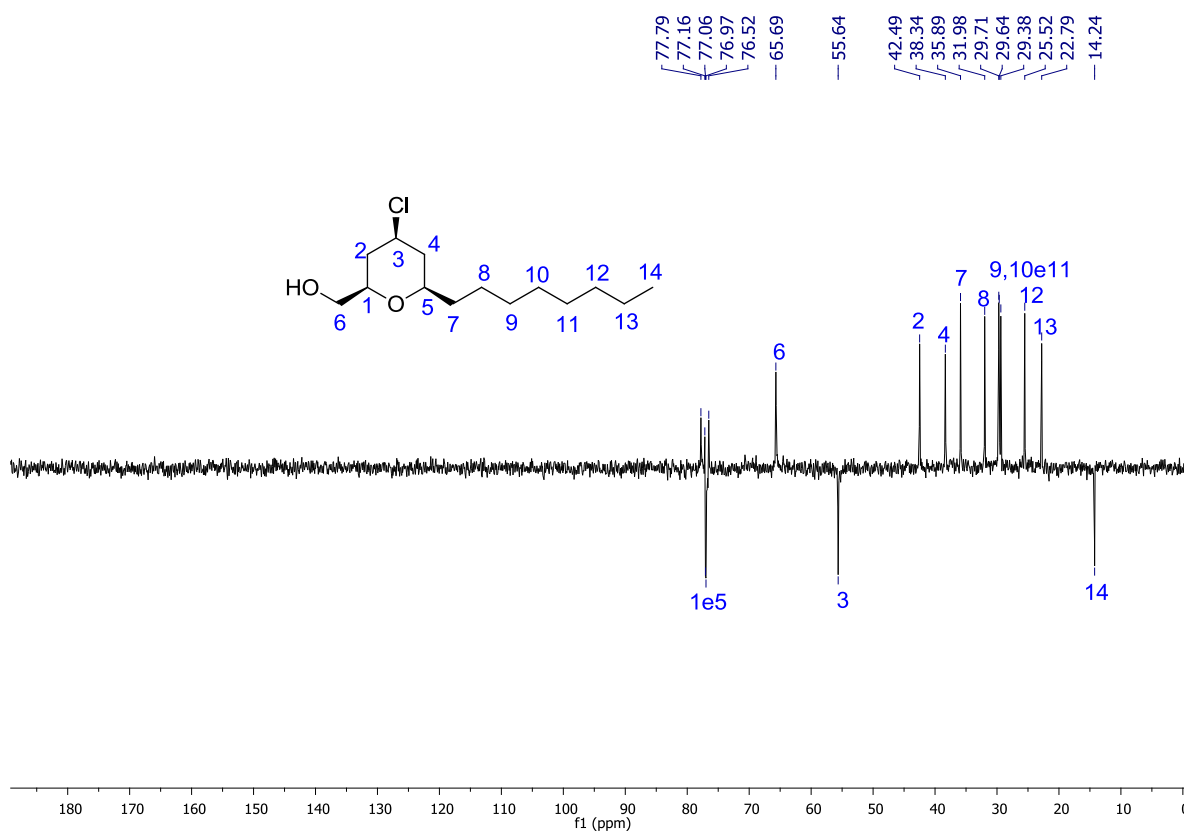
Espectro 42 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(heptil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**49**)



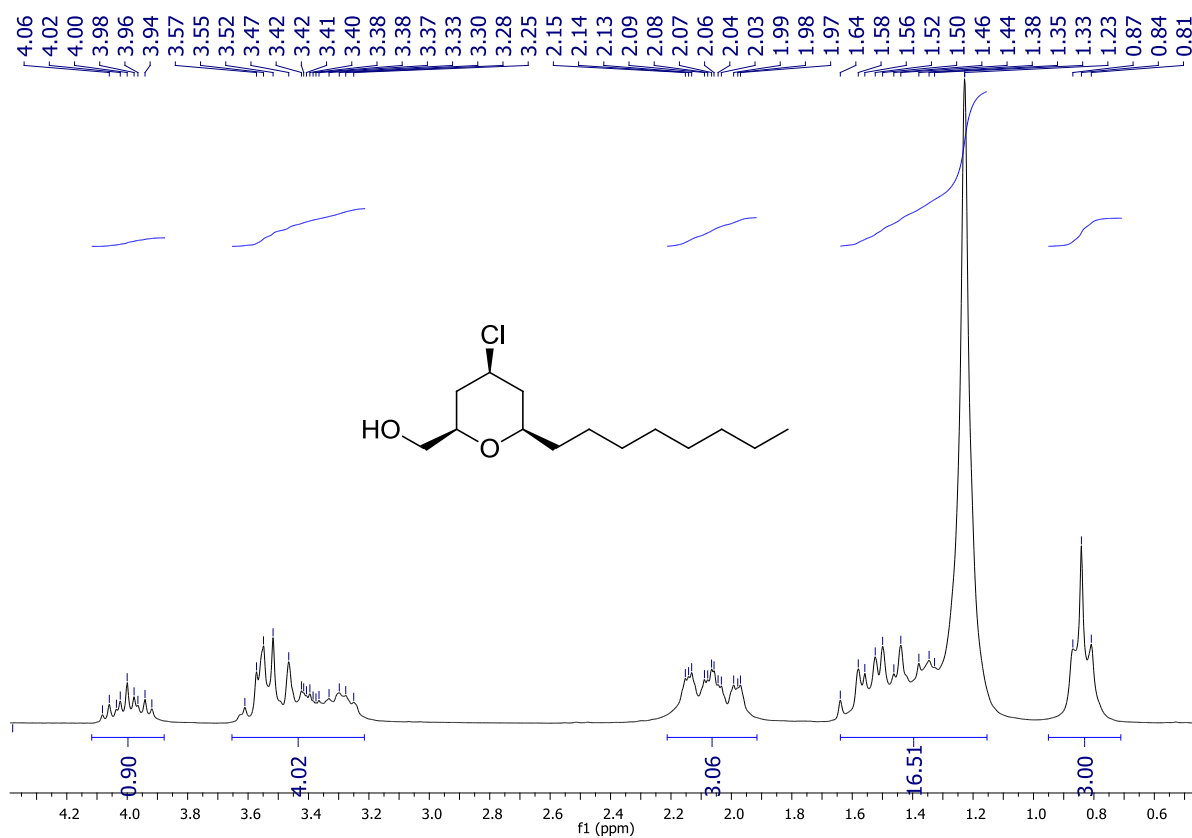
Espectro 43 Espectro de Infravermelho do[4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**50**)



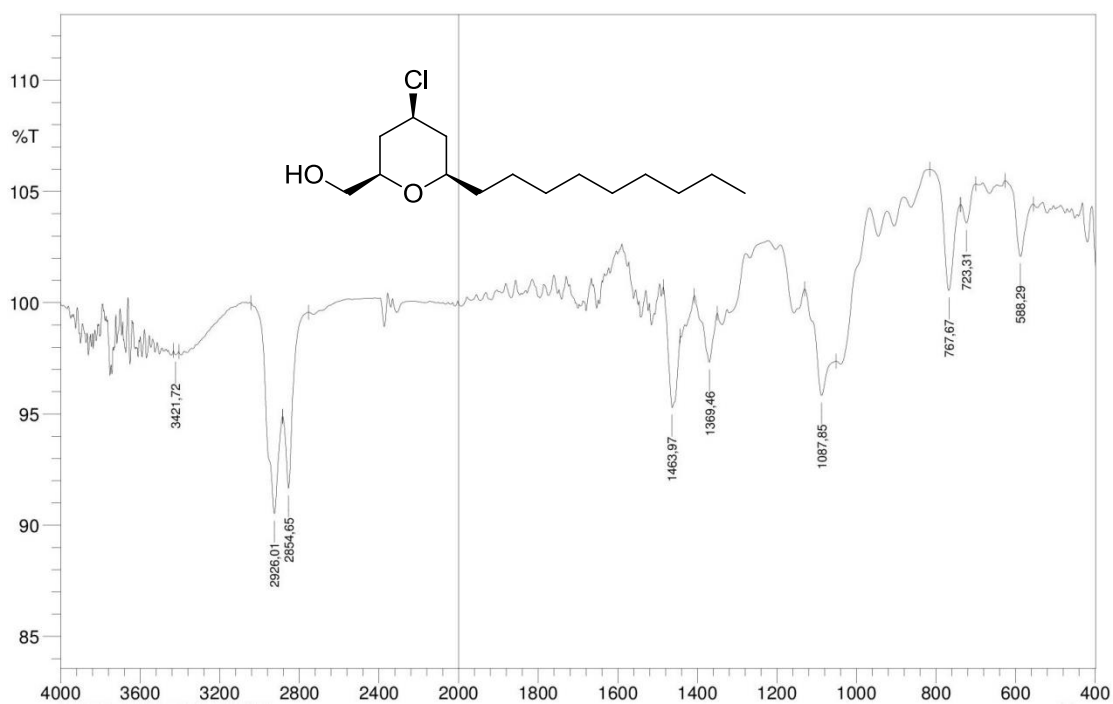
Espectro 44 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**50**)



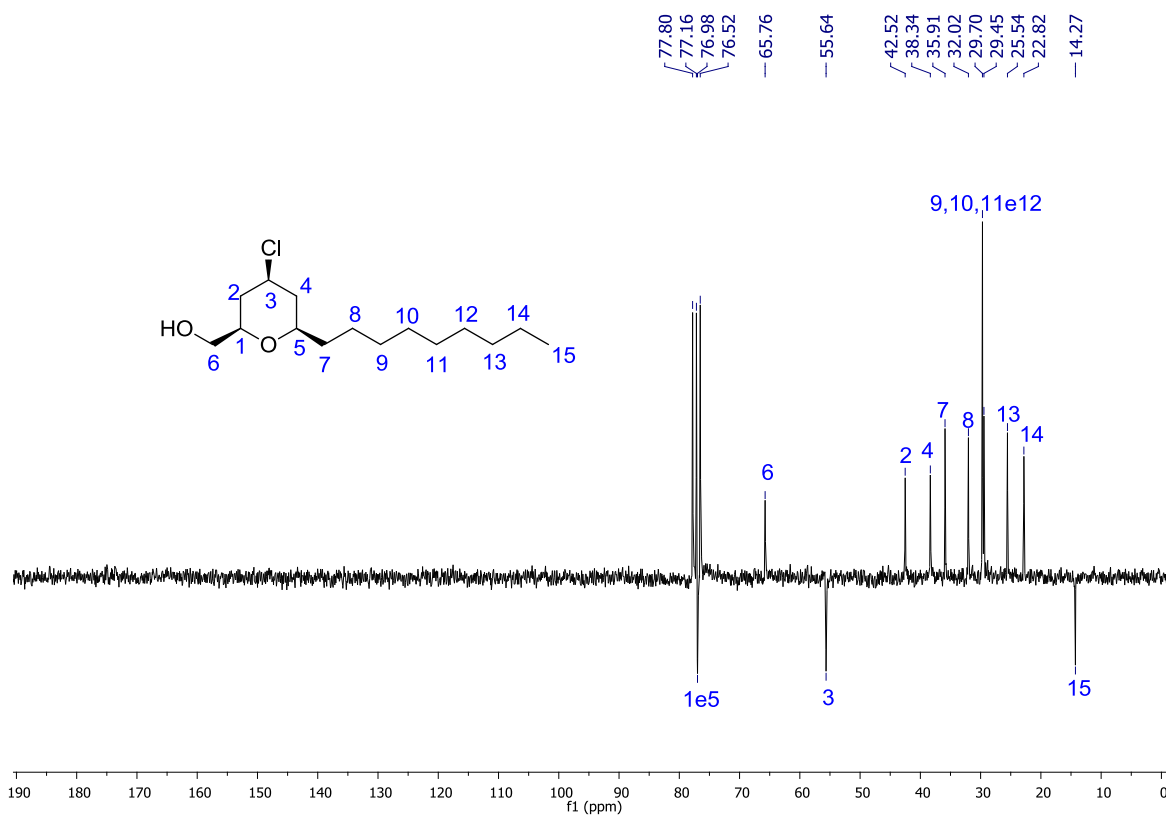
Espectro 45 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(octil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**50**)



Espectro 46 Espectro de Infravermelho do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**51**)



Espectro 47 Espectro de RMN ^{13}C -APT (CDCl_3 , 50MHz) do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**51**)



Espectro 48 Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) do [4-cloro-6-(nonil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**51**)

