



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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESES DE NOVOS HÍBRIDOS MOLECULARES A PARTIR DE
UM DERIVADO DA PIPERINA E ANÉIS TETRAIDROPIRANOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA**

Thiago Brito de Almeida

João Pessoa – PB – Brasil

Agosto/2014

SAPIENTIA EDIFICAT

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

**SÍNTESES DE NOVOS HÍBRIDOS MOLECULARES A PARTIR DE
UM DERIVADO DA PIPERINA E ANÉIS TETRAIDROPIRANOS
COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA**

***Thiago Brito De Almeida**

Dissertação apresentada ao
Centro de Ciências Exatas e da
Natureza da Universidade
Federal da Paraíba como
requisito para a obtenção
do título de Mestre em Química,
área de concentração em
Química Orgânica.

Orientador (a): Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos

***Bolsista (Capes)**

João Pessoa – PB – Brasil

Agosto/2014

A447s Almeida, Thiago Brito de.

Síntese de novos híbridos moleculares a partir de um derivado da piperina e anéis tetraidropiranos com potencial atividade antinociceptiva / Thiago Brito de Almeida.- João Pessoa, 2014.

119f. : il.

Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

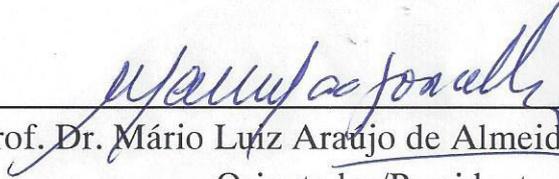
1. Química medicinal. 2. Piperina. 3. Ácido pipérico.
4. Derivados tetraidropiranos. 5. Hibridização molecular.
6. Atividade antinociceptiva.

UFPB/BC

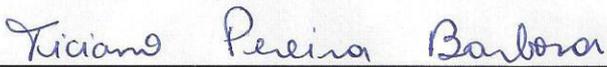
CDU: 615.011(043)

Síntese de novos híbridos moleculares a partir de um derivado da piperina e anéis tetraidropiranos com potencial atividade antinociceptiva.

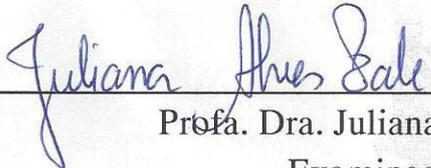
Dissertação de Mestrado de Thiago Brito de Almeida aprovada pela banca examinadora em 25 de agosto de 2014:



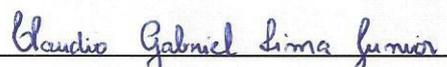
Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos
Orientador/Presidente



Dr. Ticiano Pereira Barbosa
Examinador



Prof.ª. Dra. Juliana Alves Vale
Examinadora



Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meu avô Pedro (in memoriam), a todos os meus familiares, que sempre me apoiaram, dando-me suporte necessário para concluir a realização de mais um sonho.

“Depois de algum tempo você aprende a diferença, a sutil diferença entre dá a mão e acorrentar a alma. E você aprende que amar não significa apoiar-se, e que companhia nem sempre significa segurança. E começa aprender que beijos não são contratos, e que presentes não são promessas. E começa a aceitar suas derrotas com a cabeça erguida e os olhos adiante, com graça de um adulto e não a tristeza de uma criança. E aprende a construir todas as suas estradas no hoje, porque o terreno do amanhã é incerto demais para os planos, e o futuro tem o costume de cair meio em vão”.

Shakespeare.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente te agradeço Deus, por todos os desafios vencidos, por cada passo dado na chegada até aqui. Algum dia, no momento oportuno, compreenderei que todos aqueles obstáculos enfrentados serviram como amadurecimento para me tornar o homem que busquei ser, muito Obrigado Jeová.

Ao meu orientador e amigo professor Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos pela confiança dada, oportunidade, amizade, conhecimentos, contribuições acadêmicas e científicas que levarei por toda minha vida.

A meu avô Pedro (*in memoriam*), que mesmo ter tido partido antes de ver seu neto formado, contribuiu durante minha jornada, não medindo esforços para ajudar-me onde fosse necessário, além de seus ensinamentos, aguçando minha imaginação quando criança.

A Minha avó Valdení, tios Renan, Antônio, Cristiane, Norma e demais, irmão Luan, padrasto Antônio bico, primos (as). Aquela que quase deu sua vida pela minha, Cley minha mãe, muito obrigado por ser quem sou, por tudo que me concedeu, por todas as lutas enfrentadas ao meu lado, esta etapa é dedicada à senhora e meu tio Renato que foi a referência de ser humano a quem busquei ter valores semelhantes e me ajudou de todas as formas para estar aqui, e agradeço a todos aqueles que de forma direta ou indireta me incentivaram na busca desta conquista.

Obrigado aos meus companheiros de casa, Antônio, Nagib e Guilherme pela convivência durante estes dois anos de luta que passamos, buscando juntos o conhecimento necessário nos estudos para conclusão desta etapa.

Aos amigos do LASOM pelos momentos de grande alegria e descontração compartilhadas durante a realização deste trabalho: Mário, Cláudio, Fábio, Suervy, Natália, Saraghina, Ewerton, Francisco, Ramom, Yasmim, Fagner, Guilherme, João Paulo e Wagner que além de amigos de trabalho, amigos de momentos de desabafo, dividir a quentinha, conselhos e referências de profissionalismo.

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

A Capes pela bolsa concedida.

RESUMO

Título: SÍNTESES DE NOVOS HÍBRIDOS MOLECULARES A PARTIR DE UM DERIVADO DA PIPERINA E ANÉIS TETRAIDROPIRANOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA

Neste trabalho foi apresentado o uso da técnica de hibridização molecular que é uma estratégia clássica em química medicinal e bastante útil na concepção de novos fármacos, consistindo na junção covalente de dois ou mais fragmentos reconhecidamente farmacofóricos ou que já apresentem atividades terapêuticas reconhecidas. Descreveu-se a técnica de extração, isolamento e purificação da piperina **6** com 2% de rendimento, sendo a mesma uma molécula natural presente principalmente na pimenta preta, onde estudos mostraram uma série de atividades biológicas como, analgésico, antiinflamatório, antitérmico, antitumoral, antifúngico, antichagásico, inseticida, leishmanicida, dentre outras. Em seguida, foi realizado a síntese do seu respectivo ácido pipérico **12** obtido via hidrólise básica com 87% de rendimento. Uma série de derivados álcoois tetraidropiranos substituídos (**33**, **34**, **37**, **38**, **79** e **80**) foram sintetizados em bons rendimentos (76%-100%), com rota sintética e potente atividade antinociceptiva já descritas pelo nosso grupo de pesquisa. A reação de ciclização de Prins foi usada como etapa chave para a construção, em forma diastereosseletiva 2,4-cis e 2,4,6-cis, dos anéis tetraidropiranos. Posteriormente, realizou-se a síntese de 6 moléculas híbridas inéditas (**64**, **65**, **66**, **67**, **68** e **69**), baseadas na estrutura de uma análogo da piperina (ácido pipérico) com os 6 derivados álcoois tetraidropiranos substituídos, utilizando a estratégia clássica de hibridização molecular através da reação de esterificação de Steglich para unir as duas porções, com rendimentos relativamente bons (42%-78%), onde o intuito foi potencializar a atividade analgésica apresentada por estas duas entidades químicas. Todos os híbridos moleculares foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia (^1H e ^{13}C) e infravermelho.

Palavras chave: Química Medicinal; Piperina; Ácido pipérico; Derivados Tetraidropiranos; Hibridização Molecular; Atividade Antinociceptiva.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS OF NEW HYBRIDS MOLECULAR FROM ONE PIPERINE DERIVATIVE AND TETRAHYDROPYRANYL RINGS WITH POTENTIAL ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY

This work was presented using the technique of molecular hybridization which is a classic strategy in medicinal chemistry and useful in the design of new drugs, consisting of the covalent joining of two or more fragments known pharmacophoric or already present recognized therapeutic activities. Described the technique of extraction, isolation and purification of piperine **6** with 2% yield, with the same natural molecule mostly present in black pepper, where studies have shown a variety of biological activities as analgesic, anti-inflammatory, anti-thermal, antitumor, antifungal, antichagasic, insecticide, leishmanicidal, among others. Next, was performed the synthesis of the respective piperic acid **12** obtained via basic hydrolysis with 87% yield. A series of alcohols tetrahydropyran derivatives replaced (**33**, **34**, **37**, **38**, **79** and **80**) were synthesized in good yields (76% -100%), with synthetic route and potent antinociceptive already described by our group research. The Prins cyclization reaction was used as key step to build diastereoselective 2,4-cis and 2,4,6-cis tetrahydropyran rings. Subsequently, we performed the synthesis of 6 novel hybrid molecules (**64**, **65**, **66**, **67**, **68** and **69**), based on the structure of an analog of piperine (piperic acid) with 6 alcohols substituted tetrahydropyran derivatives, using the classical approach molecular hybridization by Steglich esterification reaction to join the two portions with relatively good yields (42% - 78%), which was the intention enhance the analgesic activity by these two chemical entities. All molecular hybrids were characterized by spectroscopic (^1H and ^{13}C) and IR.

Keywords: Medicinal Chemistry; Piperine; Piperico Acid; Tetrahydropyran Derivatives; Molecular Hybridization; Anti-nociceptive Activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - A interdisciplinaridade do processo da descoberta racional de fármacos.....	23
Figura 1.2 - Pimenta preta " <i>Piper nigrum</i> "	26
Figura 1.3 - Pimenta longa " <i>Piper longum</i> ".....	27
Figura 1.4 - Análogos da piperina sintetizados juntamente com aminoácidos e anilinas substituídas	29
Figura 1.5 - Metodologia de síntese dos derivados 14a - 14f	30
Figura 1.6 - Algumas das estruturas de amidas/alcalóides isoladas da <i>Piper nigrum</i>	31
Figura 1.7 - Tetraidropiranos substituídos como fragmento estrutural de Produtos Naturais.....	33
Figura 1.8 - Imagem da árvore da espécie <i>Vitex cymosa</i>	34
Figura 1.9 - Estrutura química dos compostos 29a , 29b e a lactona 30	35
Figura 1.10 - Nova série congênere de derivados tetraidropiranos	36
Figura 1.11 - Novos híbridos moleculares a partir do derivado tetraidropirano 38 com alguns AINES	37
Figura 1.12 - Estratégias de Preparação de Tetraidropiranos substituídos.....	39
Figura 3.1 Análise retrossintética dos novos híbridos moleculares	47
Figura 3.2 - Molécula inédita baseada na estratégia de hibridização molecular	48
Figura 3.3 - Novos compostos híbridos, derivados do ácido pipérico com derivados álcoois tetraidropiranos substituídos.....	49
Figura 4.1 - CCDA da síntese do possível híbrido molecular 64	58
Figura 4.2 - CCDA da segunda tentativa de síntese do híbrido molecular 64 .	60
Figura 4.3 - CCDA da reação de esterificação do álcool 38 com o ácido pipérico 12	64
Figura 4.4 - CCDA da reação de esterificação do álcool 37 com o ácido pipérico 12	65
Figura 4.5 - CCDA da reação de esterificação do álcool 80 com o ácido pipérico 12	67
Figura 4.4 - Conformação mais estável o híbrido molecular 64 , calculada pelo método semi-impírico PM3.....	68

Figura 4.7 - CCDA da reação de esterificação do álcool 79 com o ácido pipérico 12	69
Figura 4.8 - CCDA da reação de esterificação do álcool 34 com o ácido pipérico 12	71
Figura 4.9 - CCDA da reação de esterificação do álcool 33 com o ácido pipérico 12	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Atividades biológicas apresentadas pela piperina	28
Tabela 2 - Atividades biológicas apresentadas por tetraidropiranos substituídos	32
Tabela 3 - Atividade antinociceptiva dos novos derivados tetraidropiranos em contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos (30 mg/Kg).....	36
Tabela 5 - Valores de DE ₅₀ dos novos derivados tetraidropiranos híbridos em comparação com os seus fármacos	38

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 - Ilustração da reação de hibridização entre a quinolina-pirimidina	25
Esquema 1.2 - Reação entre olefina e p-formaldeído catalisado por ácido sulfúrico (H ₂ SO ₄)	40
Esquema 1.3 - Primeiro exemplo da reação, que seria futuramente denominada de reação de ciclização de Prins	40
Esquema 1.4 - A reação de Ciclização de Prins: R, R ₁ , R ₂ , R ₃ e R ₄ = H, alquila ou arila; X = OH, Halogênios, H	41
Esquema 1.5 - Mecanismo proposto para a reação de ciclização de Prins	42
Esquema 1.6 - Regiosseletividade entre a formação de anéis de 6 e 5 membros, na ciclização de Prins, em função da geometria E ou Z do álcool homoalílico	43
Esquema 4.1 - Preparação do ácido pipérico 12 a partir da piperina 6 usando hidrólise básica.....	51
Esquema 4.2 - Preparação do isobutirato de potássio 72	52
Esquema 4.3 - Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 74	52
Esquema 4.4 - Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 75 a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (74).....	52
Esquema 4.5 - Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil 76	53
Esquema 4.6 - Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos 77 , 35 e 36	53
Esquema 4.7 - Reação de redução da função éster para álcool dos derivados tetraidropiranos utilizando o borohidreto de sódio	54
Esquema 4.8 - Reação de redução da função éster para álcool dos derivados tetraidropiranos utilizando o hidreto de lítio e alumínio	54
Esquema 4.9 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 usando esterificação de Fischer clássica com HCl	55
Esquema 4.10 - Mecanismo proposto para a formação do híbrido molecular 64 a partir da esterificação clássica de Fischer.....	56
Esquema 4.11 - Estratégia sintética para formação do híbrido molecular 64 a partir do álcool tosilado tetraidropirano 86	57

Esquema 4.12 - Estratégia sintética para formação do cloreto de ácido, utilizando cloreto de tionila.	58
Esquema 4.13 - Mecanismo de formação do cloreto de ácido a partir do ácido piperico, usando cloreto de tionila.	59
Esquema 4.14 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 a partir do cloreto de ácido 87 e o derivado álcool tetraidropirano 38	60
Esquema 4.15 - Estratégia sintética para a síntese dos híbridos moleculares usando DCC e DMAP	61
Esquema 4.16 - Mecanismo proposto para hibridização molecular do ácido pipérico com os álcoois derivados tetraidropiranos usando a esterificação de Steglich	62
Esquema 4.17 - Rearranjo do O-acil-isouréia 101 para N-acil-isouréia 106	63
Esquema 4.18 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 64	63
Esquema 4.19 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 65	65
Esquema 4.20 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 66	66
Esquema 4.21 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 67	69
Esquema 4.22 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 68	70
Esquema 4.23 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 69	72

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido pipérico 12	102
Espectro 2 – Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do híbrido molecular 64	102
Espectro 3 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 64	103
Espectro 4 - Espectro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 64	103
Espectro 5 - Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 64 , na região de 0,8 - 4,3ppm.....	104
Espectro 6 - Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 64 , na região de 5,6 - 7,6 ppm.....	104
Espectro 7 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do híbrido molecular 65	105
Espectro 8 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 65	105
Espectro 9 - Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 65	106
Espectro 10 - Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 65 , na região de 0 – 4,4 ppm.	106
Espectro 11 - Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 65 , na região de 5,8 – 7,9 ppm.	107
Espectro 12 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do híbrido molecular 66	107
Espectro 13 – Expansão do espectro de RMN ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do híbrido molecular 66 , na região de 98 – 152 ppm.	108
Espectro 14 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 66	108
Espectro 15 - Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 66	109
Espectro 16 – Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 66 , na região de 0,8 – 5,2 ppm.	109
Espectro 17 - Expansão do Espetro de RMN ¹ H (600MHz, CDCl ₃) do híbrido molecular 66 , na região de 5,8 – 8,1 ppm.	110
Espectro 18 - Espectro de RMN ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do híbrido molecular 67	110

Espectro 19 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular 67 , na região de 116 – 151 ppm.	111
Espectro 20 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 67	111
Espectro 21 - Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 67	112
Espectro 22 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 67 , na região de 0,6 – 4,8 ppm.	112
Espectro 23 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 67 , na região de 5,8 – 8,0 ppm.	113
Espectro 24 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular 68	113
Espectro 25 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular 68 , na região de 117 – 151 ppm.	114
Espectro 26 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 68	114
Espectro 27 – Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 68	115
Espectro 28 – Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 68 , na região de 0,8 – 5,2 ppm.	115
Espectro 29 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 68 , na região de 5,7 – 8,3 ppm.	116
Espectro 30 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular 69	116
Espectro 31 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular 69 , na região de 119 – 151 ppm.	117
Espectro 32 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 69	117
Espectro 33 - Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 69	118
Espectro 34 – Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 69 , na região de 1,6 – 4,6 ppm.	118
Espectro 35 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular 69 , na região de 5,8 – 8,0 ppm.	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

IUPAC - International Union of Pure and Applied Chemistry (União internacional de química pura e aplicada)

AINES - Anti-inflamatorios não Esteroidais

CCDA – Cromatografia de Camada Delgada Analítica

δ – Deslocamento químico em ppm

s – singleto

sl – Singleto largo

d – Dubleto

dd – duplo dubleto

ddd – duplo duplo dubleto

t – Tripleto

IV – Infravermelho

J – Constante de Acoplamento

m – Multipleteo

MHz – Megahertz

Hz – Hertz

ppm – Partes por milhão

REA – Relação Estrutura-Atividade

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

DE₅₀ – Dose eficaz para cinquenta por cento do efeito máximo

TEA – Trietilamina

THF – Tetraidrofurano

LUMO - lowest unoccupied molecular orbital (orbital molecular não ocupado mais baixo)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
1.1 A química medicinal	22
1.2 A hibridação molecular	23
1.3 Pimenta preta e suas Características	26
1.4 Tetraidropiranos.....	31
1.5 Derivados Tetraidropiranos Substituídos e o surgimento de uma nova classe de analgésicos não esteroidais	34
1.6 A reação de Prins	40
1.7 A reação de Ciclização de Prins	41
1.8 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins.....	41
2. OBJETIVOS	45
2.1 Objetivo Geral.....	45
2.2 Objetivos específicos	45
3. ESTRATÉGIAS E JUSTIFICATIVA	47
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	51
4.1 Extração, isolamento e purificação da Piperina 6	51
4.2 - Preparação do ácido ácido piperíco 12	51
4.3 - Síntese dos derivados álcoois tetraidropiranos (CAPIM, 2013).....	51
4.4 - Esterificação clássica de Fischer entre o ácido pipérico 12 com o álcool derivado tetraidropirano 38 utilizando HCl.....	55
4.5 - Preparação e esterificação do sal derivado do ácido pipérico 12 utilizando KOH com o álcool tosilado 85 derivado tetraidropirano.....	57
4.6 - Tentativa de formação do cloreto de ácido pipérico 12 e posterior hibridização com o álcool derivado tetraidropirano 38.....	58
4.7 - Estratégia de esterificação usando a reação de Steglich (NEISES,1978).	60
4.8 - Preparação do híbrido molecular 65.....	65
4.9 - Preparação do híbrido molecular 66.....	66
4.10 - Preparação do híbrido molecular 67.....	68
4.11 - Preparação do híbrido molecular 68.....	70
4.12 - Preparação do híbrido molecular 69.....	72
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	75
5.1 Conclusões	75

5.2 Perspectivas	75
6. MATERIAIS E MÉTODOS	77
6.1 - Procedimentos Químicos.....	77
6.2 - Extração, isolamento e purificação da Piperina 6.....	78
6.3 - Preparação do ácido pipérico 12 a partir da piperina 6 usando hidrolise básica	78
6.4 - Preparação do isobutirato de potássio 72	79
6.5 - Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 74.....	79
6.6 - Preparação do isobutirato de 2-oxoetil 75 a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 74.....	80
6.7 - Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil 76	81
6.8 - Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos 77, 35 e 36.....	82
6.9 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (77).....	82
6.10 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35).....	83
6.11 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36).....	83
6.12 - Reação de redução da função éster para álcool dos derivados tetraidropiranos utilizando o borohidreto de sódio (CAPIM, 2013).....	84
6.13 - Preparação do [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (79). 84	
6.14 - Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] meta-nol (37)	85
6.15 - Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] meta-nol (38)	85
6.16 - Reação de redução da função éster para álcool dos derivados tetraidropiranos utilizando o hidreto de lítio e alumínio (CAPIM, 2013).	85
6.17 - Preparação do [6-etil-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (80)	86
6.18 - Preparação do [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (33)	86
6.19 - Preparação do [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (34)	86

6.20 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 usando esterificação de Fischer clássica com HCl.....	87
6.21 - Procedimento para síntese do sal pipérico 85.....	87
6.22 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 a partir do sal pipérico 85 com o álcool tosilado 86	88
6.23 - Procedimento geral para a reação de formação do cloreto de ácido pipérico 87 (FERRAZ et al, 2005).....	88
6.24 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 a partir do cloreto de ácido 81 e o derivado álcool tetraidropirano 38.....	89
6.25 - Procedimento geral para a hibridização molecular dos derivados álcoois tetraidropiranos com o ácido pipérico utilizando DCC e DMAP.....	90
6.26 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 64	90
6.27 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 65.....	91
6.28 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 66.....	92
6.29 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 67.....	93
6.30 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 68.....	94
6.31 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 69.....	94
REFERÊNCIAS.....	97
ESPECTROS	102

CAPÍTULO 1:

Introdução

1. INTRODUÇÃO

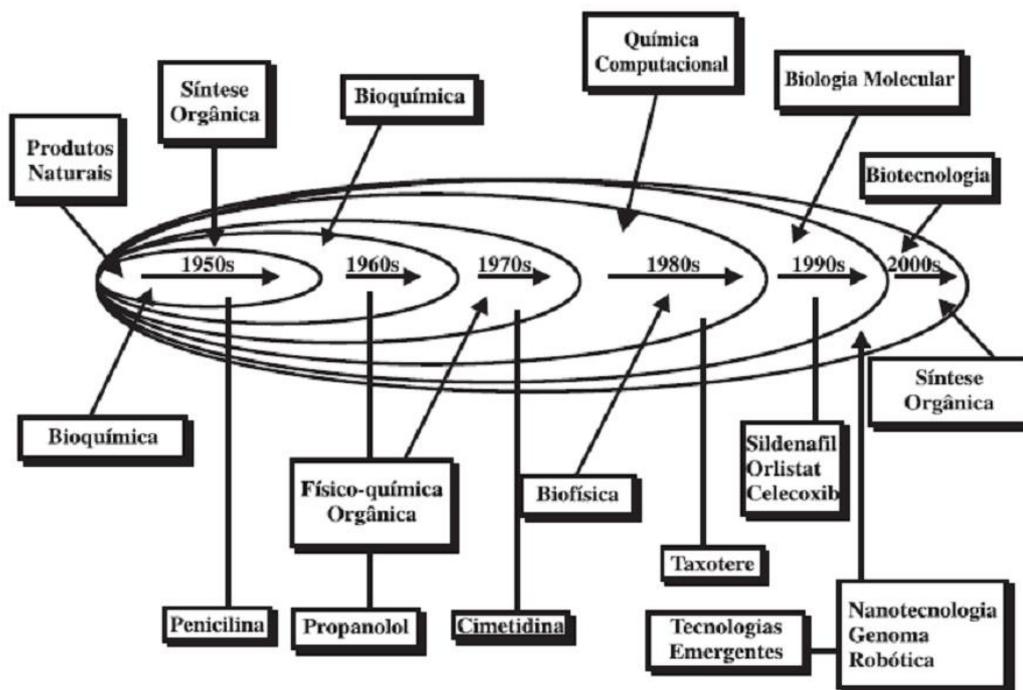
1.1 A química medicinal

A química medicinal é tão antiga quanto à própria química e as ciências médicas, desde os primórdios da civilização, onde os povos autóctones usavam o conhecimento popular primitivo e não científico, encontrando alívio para suas feridas com o uso de óleos e unguentos de plantas medicinais (LUCIANO *et al*, 2009). Tendo início na Grécia onde suas bases e conceitos foram definidos com Hipócrates, chamado de o Pai da Medicina (460-377 a.C.), época em que de maneira rústica, mas de grande pensamento filosófico, tentava-se entender a relação entre as doenças e a cura promovida por certos tipos de materiais, geralmente as plantas ditas medicinais. Destaca-se também Claudius Galenus em Roma e Paracelso na Idade Média (MONTANARI, 2000).

O conhecimento na área de Química Medicinal, obteve-se um caráter híbrido, inter e multidisciplinar, incorporando uma gama de disciplinas como biofísica, biologia molecular, bioquímica, clínica médica, físico-química, fisiologia, neurobiologia, patologia, química biológica, química inorgânica, química orgânica e química quântica que são necessários para a compreensão e atuação dos estudos em Química Medicinal, tornando desafiador para pesquisadores que almejam contribuir para o avanço e desenvolvimento dessa área. Nesse sentido, somam-se esforços para a obtenção de substâncias com potencial atividade biológica que possam tornar-se possíveis candidatos a novos fármacos no mercado.

Podemos destacar na Figura 1.1, onde são ilustrados alguns dos fármacos merecedores do título “fármaco da década”, considerando-se o impacto terapêutico que representaram à época de seus lançamentos, tanto pelo caráter inovador quanto aos benefícios à saúde que trouxeram. Dentre estes, mereceram destaque a Penicilina (1950), o Propranolol (1960), Cimetinina (1970), o Taxotere (1980) e o Sildenafil, Orlistat e Celecoxibe (1990) (BARREIRO, 2002).

Figura 1.1 - A interdisciplinaridade do processo da descoberta racional de fármacos



Fonte: Figura adaptada de (BARREIRO, 2002)

Nas últimas décadas, houve uma revolução no processo de descoberta de fármacos. Novos conhecimentos e tecnologias foram adicionados ao arsenal de métodos e técnicas, resultando em processos mais proativos e dedutivos no desenvolvimento de fármacos.

A necessidade de novas substâncias terapêuticas mais eficazes, com baixa toxicidade e maior especificidade, tem levado pesquisadores a intensificar os estudos para a descoberta de novos fármacos (GÓES, 2004), porém, o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é complexo, longo e de alto custo, tendo suas raízes profundamente ligadas às inovações científicas e tecnológicas (GUIDO *et al*, 2008).

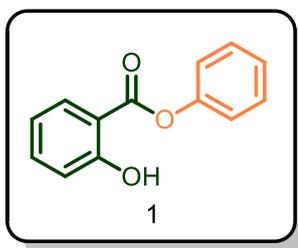
1.2 A hibridação molecular

Existem várias estratégias utilizadas na química medicinal no planejamento, desenvolvimento e combinação para formação de novos candidatos a fármacos, como bioisosterismo, latenciação, homologação, simplificação e hibridização molecular, sendo esta última uma estratégia clássica e bastante útil na concepção de novos fármacos que consiste na junção covalente de dois fragmentos

reconhecidamente farmacofóricos ou que já apresentem atividades terapêuticas reconhecidas, sendo que esta nova molécula híbrida deve ser mais bioativa que os fragmentos (moléculas) separados e também mais ativos que a mistura 1:1 dos mesmos separados (VIEGAS-JUNIOR *et al*, 2007).

Relatos literários indicam que possivelmente a primeira utilização da estratégia de hibridização molecular aconteceu no ano de 1883, quando o Professor von Nencki, na Suíça, sintetizou o salicilato de fenila através da esterificação do ácido salicílico (em verde) com fenol (em laranja), batizando o novo composto de salol **1**. Carl Buss (1875), já havia relatado a utilização do ácido salicílico como antipirético, porém a sua palatabilidade não era das melhores. Na tentativa de melhorar esta propriedade organoléptica, o Professor von Nencki preparou o salol, que se mostrou benéfico em combater a febre. Uma vez que o salol sofria hidrólise no intestino delgado, liberava lentamente o ácido salicílico e também fenol, resultando em uma ação bactericida adicional por parte do fenol (WILLIAMS *et al*, 2002).

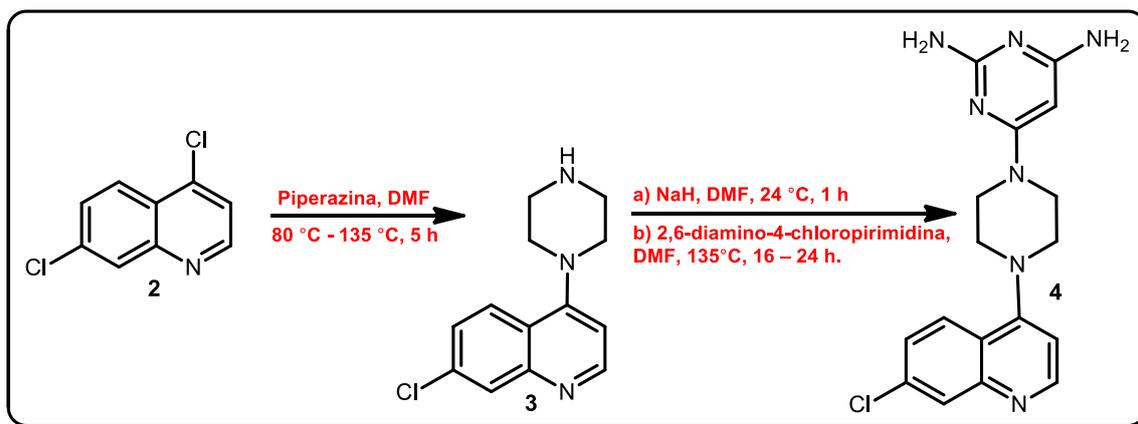
Estrutura - Salol



Na medida que um novo composto é obtido pela completa união estrutural de duas substâncias bioativas, tem-se uma nova molécula com as propriedades biológicas de cada uma daquelas substâncias de origem. Na maioria dos casos a união das duas substâncias originais se dá através de formação de uma ligação covalente biolábil (BOURGUIGNON, 1996).

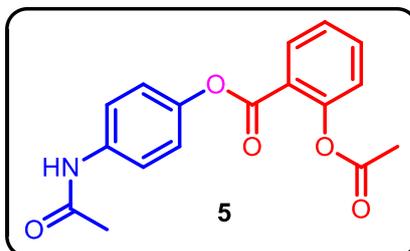
Podemos citar como exemplo, um artigo publicado por Pretorius e colaboradores (2013), onde ele descreve uma série de híbridos moleculares entre a quinolina-pirimidina que foram avaliados frente a atividade antimalárica, *in vitro* bem como sua citotoxicidade. O esquema 1.1 mostra o composto híbrido mais ativo de sua série.

Esquema 1.1 - Ilustração da reação de hibridização entre a quinolina-pirimidina



O Benorilato **5** é outro exemplo de droga híbrida que tem sido utilizada como antiinflamatório e antipirético (PAVELKA, *et al*, 1973). Esta droga híbrida foi preparada por esterificação de ácido acetilsalicílico (em vermelho) e paracetamol (em azul).

Estrutura - Fármaco Benorilato



No Brasil, um grupo de pesquisa de Química Medicinal da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), publicou uma revisão sobre o tema, intitulada: “*Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes*”, onde o autor descreve vários exemplos de diferentes estratégias para o desenho de drogas, focado em novos híbridos inovadores, como analgésicos, antiinflamatórios, antiagregante plaquetário, antinfeciosos, anticancerígenos, propriedades neuroativas e cardioativas, (VIEGAS-JUNIOR *et al*, 2007).

Essa estratégia possui bastante versatilidade no que diz respeito à otimização e incremento farmacofórico em uma arquitetura molecular. Esta ferramenta é capaz de fornecer novas classes de fármacos mais seletivos e mais potentes na forma de derivados híbridos, com uma possível perspectiva na diminuição dos efeitos colaterais ou adversos. Sendo assim, as moléculas híbridas

possuem a habilidade de gerar novas drogas com ações farmacológicas duais, como por exemplo, antipirética e anti-inflamatória, antimicrobiana e analgésica, antitussígena e expectorante, antitumoral e analgésica (BARBOSA, 2010).

Produtos naturais sempre desempenharam um papel importante na descoberta de novos medicamentos. A seguir, será apresentada uma importante fonte de produto um natural, a qual vem mostrando grande potencial farmacológico.

1.3 Pimenta preta e suas Características

Dentre os membros da família *Piperaceae*, a pimenta preta "*Piper nigrum*" (Figura 1.2) e pimenta longa "*Piper longum*" (Figura 1.3), são as espécies mais conhecidas nesta família e provavelmente, estão entre as especiarias mais reconhecidas no mundo, a pimenta preta (popularmente conhecida como pimenta-do-reino) representando cerca de 35% de todo tempero comercial a nível mundial. Além disso, elas têm sido utilizadas durante séculos e nos últimos anos na medicina, originando dados de pesquisas importantes sobre a fitoquímica e ações farmacológicas únicas dessas plantas (MAGEED, 2000).

Figura 1.2 - Pimenta preta "*Piper nigrum*"



Fonte: <http://www.thesleuthjournal.com/an-herb-for-thought-black-pepper/> <> acessado em 10 fev. 2014

Figura 1.3 - Pimenta longa "*Piper longum*".



Fonte: <http://m.ztopics.com/Long%20Pepper/> <> acessado dia 10 fev. 2014

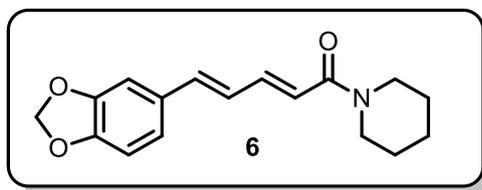
A pimenta do reino tem suas origens na Índia, sendo introduzida no Brasil pelos portugueses no século XVII, onde atualmente existem cerca de 266 espécies do gênero *Piper*, dentre as quais 13 espécies e 4 variedades foram descritas apenas no estado do Ceará, embora praticamente todas também ocorram em outros estados nacionais (GUIMARÃES *et al*, 2004). O Brasil é um dos maiores produtores de pimenta-do-reino, oscilando entre a segunda e terceira posição no mercado mundial. Das 50 mil toneladas por ano, o país exporta 45 mil, principalmente para a Europa e os Estados Unidos (CEPLAC, 2014), sendo que apenas 4 das variedades que o país possui é que são comercializadas para o mercado internacional: verde, preta, branca e vermelha.

Parmar e colaboradores (1997) relataram no histórico do gênero *Piper*, o uso dessas espécies para o tratamento de várias enfermidades em diferentes povos. Na Jamaica são tratadas dores estomacais com uma infusão das folhas de *P. aduncum* e *P. hispidum*. Na China, algumas prescrições recomendam o uso das folhas de *P. futokasura* no tratamento de arritmias cardíacas e da asma. No México, usam-se as folhas de *P. amalago* para aliviar dores estomacais e no combate a diversas infecções. As folhas e talos de *P. marginatum* e *P. tuberculatum* são utilizadas, na Paraíba, contra picada de cobra e como sedativos (CHAVES *et al*, 2006; ARAÚJO-JÚNIOR *et al*, 1999).

A Piperina **6** é uma amida isolada de plantas do gênero *Piper*, sendo extraídas em maiores quantidades a partir dos frutos secos da planta *Piper nigrum*, entre 3-7% (IKAN,1991). Outro dado interessante é que, devido a maior ocorrência desta amida nos frutos, a pimenta do reino constitui-se como uma fonte renovável

para esta substância, visto que, com manejo adequado, pode-se realizar várias colheitas no ano sem comprometer a planta.

Estrutura - Piperina, principal substância química da *Piper nigrum*



A extensa variedade de atividades biológicas apresentada em estudos farmacológicos pela piperina é bastante ampla, evidenciando como uma das mais importantes amidas/alcalóides presente em espécies do gênero *Piper*, principalmente. A utilização da pimenta preta como condimento é tão antiga quanto o conhecimento de suas propriedades inseticidas, que foram cientificamente constatadas apenas em 1924 (SCOTT, 1978).

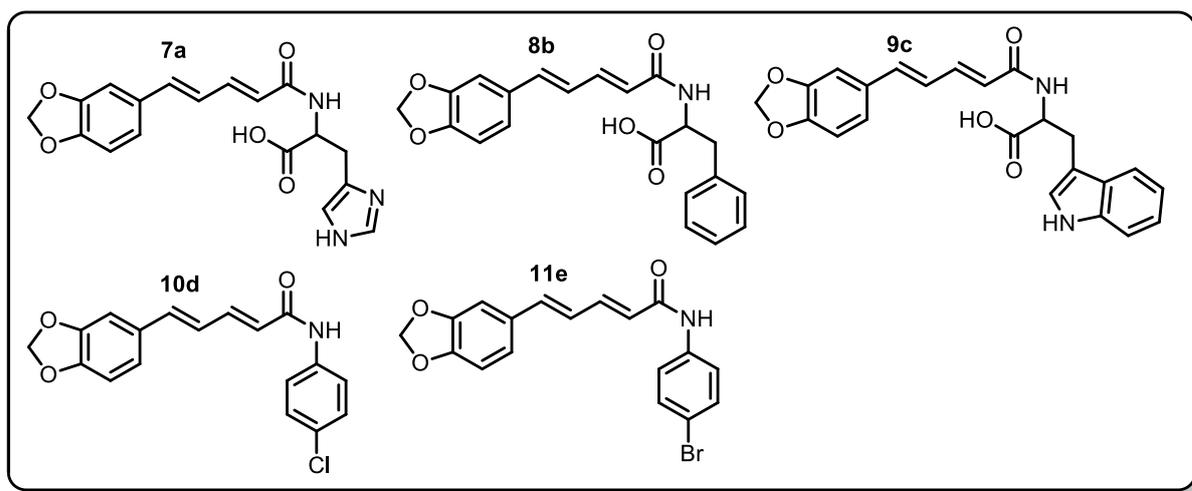
Desde então, várias pesquisas foram desenvolvidas com o intuito de identificar as propriedades atribuídas a esta molécula. Algumas delas encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Atividades biológicas apresentadas pela piperina

Atividades biológicas	Referências
Analgésica, anti-inflamatória e Antitérmico.	(PARMAR <i>et al</i> , 1997)
Antitumorais	(SIMÕES <i>et al</i> , 2004)
Antifúngica	(MARQUES <i>et al</i> , 2010)
Antichagásicos	(LIMA <i>et al</i> , 2012)
Inseticida	(BARBIERI-JUNIOR, <i>et al</i> , 2007)
Leishmanicida	(SINGH <i>et al</i> , 2010)
Amebicida	(MARQUES <i>et al</i> , 2010)
Antidepressivo	(SONG LI <i>et al</i> , 2007)
Fertilizante	(PAWINEE PIYACHATURAWAT <i>et al</i> , 1997)

Vários são os relatos encontrados na literatura descrevendo modificações estruturais realizadas na piperina, podemos citar como exemplo o uso desses análogos da piperina, sintetizados com diferentes aminoácidos e anilinas substituídas (Figura 1.4), sendo testados frente às atividades antibactericida e anticâncer (UMADEV I *et al*, 2013).

Figura 1.4 - Análogos da piperina sintetizados juntamente com aminoácidos e anilinas substituídas

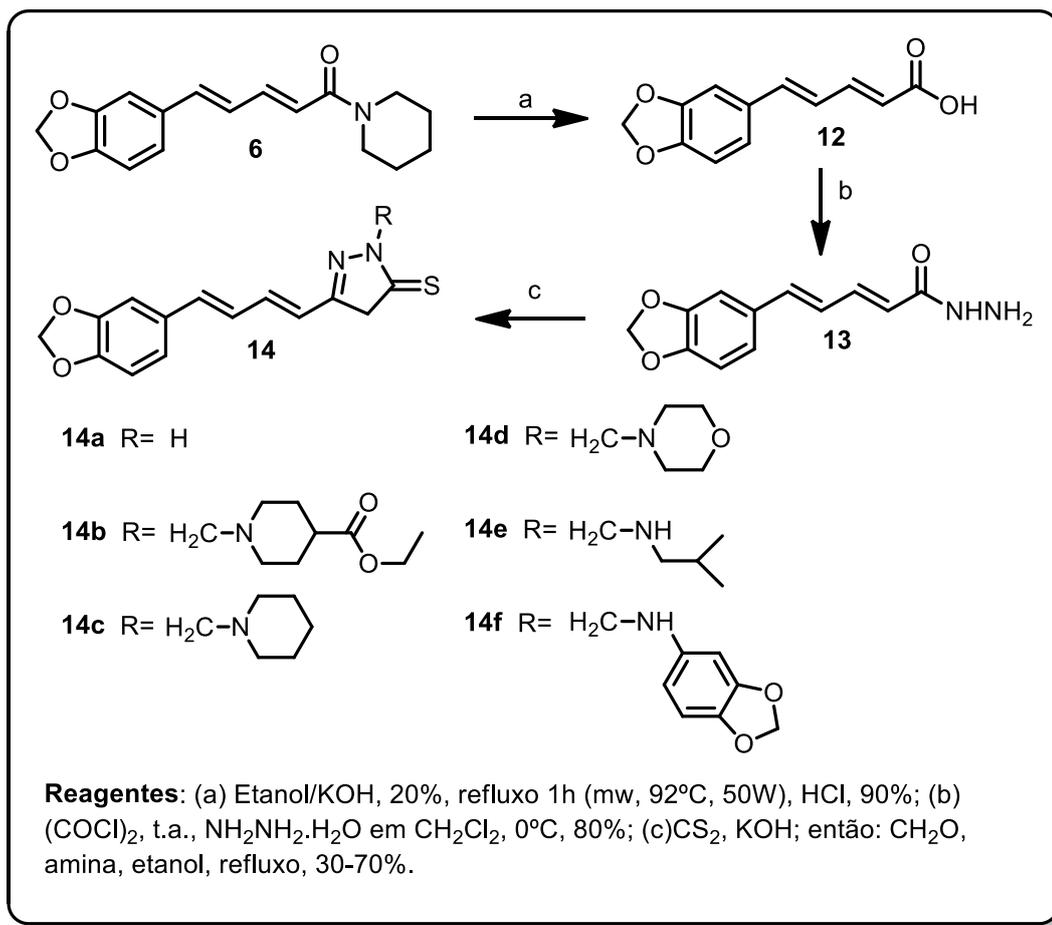


Os estudos mostraram que o composto **9c**, uma análogo do triptofano com a piperina contendo um heterocíclico e um anel aromático, mostrou maior inibição no crescimento contra linhagens de células HeLa que é um tipo de célula imortal usada em pesquisas científicas e células do câncer de mama. O composto **7a**, um análogo da histidina com a piperina contendo em sua estrutura um anel imidazol, mostrou uma maior atividade citotóxica contra linhagem de células do câncer de mama. A partir dos dados obtidos, chegou-se à conclusão que as atividades de todos os compostos sintetizados foram melhores do que usando somente a piperina isolada (UMADEV I *et al*, 2013).

Um outro exemplo que cabe destaque, foi a síntese e avaliação da atividade antifúngica de novas 1,3,4-oxadiazol-2-tionas N-substituídas, obtidas a partir da piperina **6** (Estrutura 3, pag. 28), onde os estudos mostraram que o heterociclo **14a** foi o mais ativo na inibição do crescimento de colônias dos fungos do que a amida natural (piperina). A avaliação dos derivados N-substituídos indicou também que os derivados secundários, **14e** e **14f**, apresentaram menor atividade antifúngica do que os derivados terciários, **14b**, **14c** e **14d**. O heterociclo onde R= CH₂-morfolinil (**14d**)

foi o que apresentou maior atividade inibitória do crescimento de *Cryptococcus neoformans* um fungo filamentoso da classe Tremellomycetes (Figura 1.5). Foi visto também a interferência destes compostos na composição da membrana celular e na formação da cápsula do fungo encontram-se em andamento pelo grupo (FERREIRA *et al*, 2012).

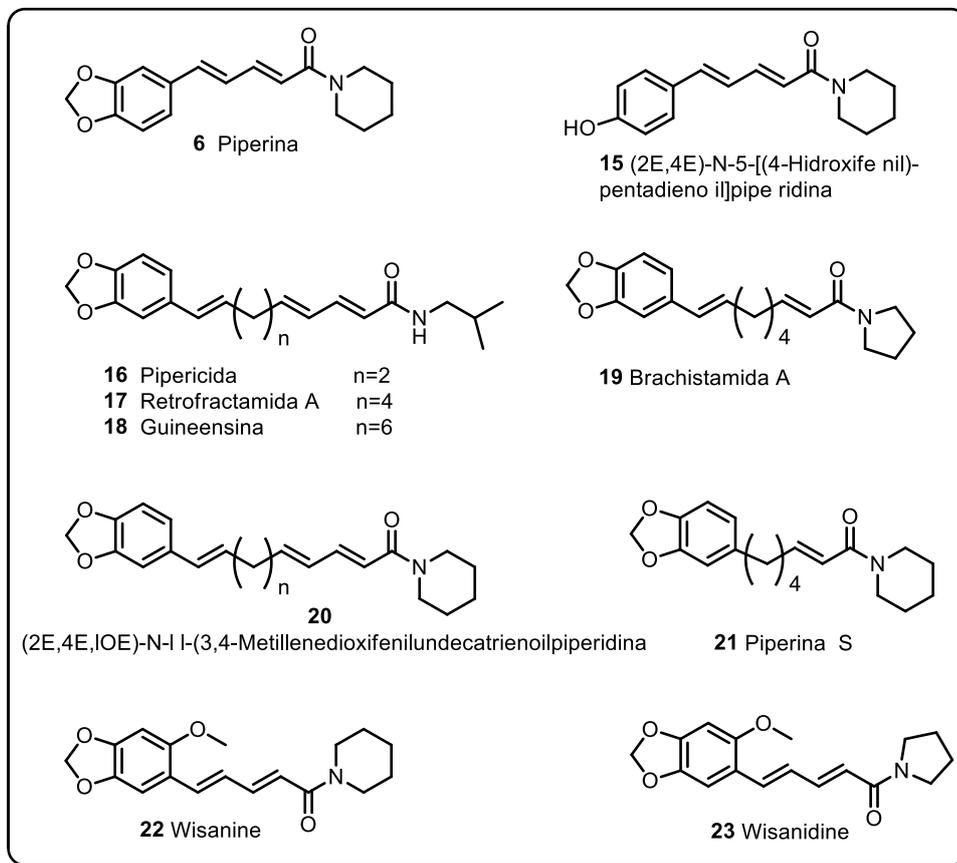
Figura 1.5 - Metodologia de síntese dos derivados 14a -14f



Várias são as amidas/alcalóides isoladas da pimenta-do-reino (Figura 1.6), onde mediante as várias investigações biológicas, diversos destes compostos apresentaram importantes atividades biológicas. Podemos citar, por exemplo, a pipericida **16** que tem apresentado propriedade inseticida frente ao *Callosobruchus chinensis*, assim como a *Guineensina* **18** que também é tóxica ao macho desta espécie. As amidas guineensina **18**, pipericida **16** e retrofractamida **17**, apresentaram toxidez aos mosquitos das espécies *Culex pipiens pallens*, *Aedes*

togoi e *Aedes aegypti*, enquanto que outras, como a piperina que apresenta diversas propriedades como já foram mencionadas anteriormente (PARMAR *et al*, 1997).

Figura 1.6 - Algumas das estruturas de amidas/alcalóides isoladas da *Piper nigrum*



As espécies do gênero *Piper* se mostraram uma fonte rica em numerosos compostos biologicamente ativos. Os vários benéficos à saúde nos usos e aplicações de *Piper nigrum* foram reconhecidos por diversos grupos de pesquisas em todo o mundo, onde vários testes em células, animais e humanos já foram realizados. A medicina moderna e a ciência têm demonstrado grande interesse nestas bases moleculares para o desenvolvimento de fármacos biologicamente ativos, sendo demonstrados em ensaios clínicos, segurança e eficácia em testes realizados em humanos.

1.4 Tetraidropiranos

Os anéis do tipo tetraidropirano compreendem uma enorme quantidade de compostos naturais biologicamente ativos, atribuindo grandes relevâncias na química medicinal, produtos estes como antibióticos de poliéter, antibióticos

macrolídeos, toxinas marinhas, feromônios e agentes farmacêuticos (ZHAO *et al*, 2006). Com uma extensa variedade estrutural, os anéis tetraidropiranos substituídos podem ser vistos em compostos como a α -glicopiranosose **24**, nos antibióticos Monensina **25**, 17-deoxiflamicoina **26**, na neurotoxina Brevetoxina B **27** e nos antitumorais naturais Forboxazola **28a** e **28b** (Figura 1.7), moléculas estas, descrita por a revisão publicado por Vasconcellos e colaboradores (2006).

Devido à sua presença em várias substâncias de interesse que ocorrem tanto naturalmente como em substâncias sintética. Compostos tetraidropiranos despertam interesse, principalmente por consequência de suas propriedades biológicas e farmacológicas, descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Atividades biológicas apresentadas por tetraidropiranos substituídos

Atividades biológicas	Referências
Antimicrobiana	(UMATHESWARI <i>et al</i> , 2011)
Analgésica	(MIRANDA <i>et al</i> , 2004 e CAPIM, 2013)
Antitumorais	(DONADEL <i>et al</i> , 2005)
Antifúngica	(MATSUDA, 1999)
Antiviral	(GHOSH, 2011 e SMITH, 1998)
Antiinflamatória	(SINGH, 2009)
Antidiabéticos	(NITTA, 2008)
Antileucêmica	(SILVA, 2013)

1.5 Derivados Tetraidropiranos Substituídos e o surgimento de uma nova classe de analgésicos não esteroidais

A *Vitex cymosa* (Figura 1.8) é um árvore encontrada na Europa central e regiões amazônicas no Brasil, sendo popularmente usado como antireumático.

Figura 1.8 - Imagem da árvore da espécie *Vitex cymosa*

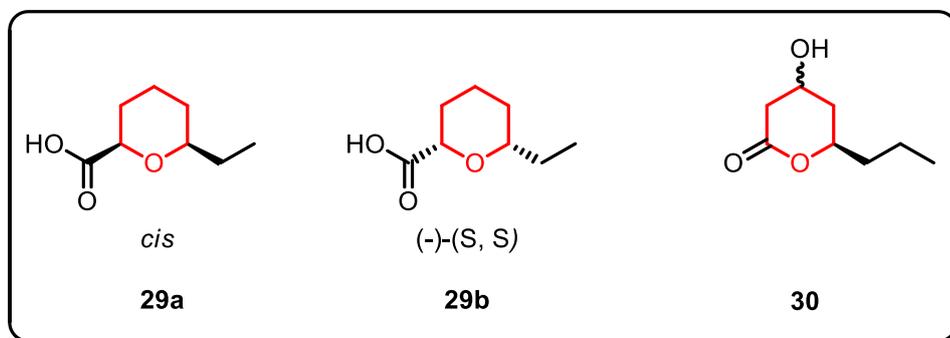


Fonte: http://www.itaubba.com.br/ingles/culture_citizenship/winners.htm <> acessado 25 fev. 2014

A partir de extratos da casca desta planta coletados no estado do Maranhão, Brasil. Pesquisadores extraíram uma substância e testaram sua atividade frente a analgesia a qual sua estrutura foi identificada inicialmente como sendo o ácido tetraidropirânico cis-(±) **29a** (Figura 1.9) (SANTOS *et al*, 2000). Porém, MIRANDA e colaboradores em 2004, desenvolveu uma via sintética para o composto **29a** e posteriormente com dados espectroscópicos intrigantes da amostra sintética, notou-se que o mesmo não correspondia aos espectros reportados do produto natural, sendo em seguida descoberto que na verdade a lactona **30** é que era o princípio ativo da *Vitex cymosa*. Este engano na caracterização estrutural foi bastante favorável, visto que **29a** e seu enantiômero **29b** eram produtos sintéticos inéditos, e após testes realizados com estes compostos, mostraram uma potente atividade antinociceptiva em sua forma racêmica, maior que o extrato natural da *Vitex cymosa*,

sendo assim apresentados como uma nova classe de analgésicos não esteroidais (MIRANDA *et al*, 2004).

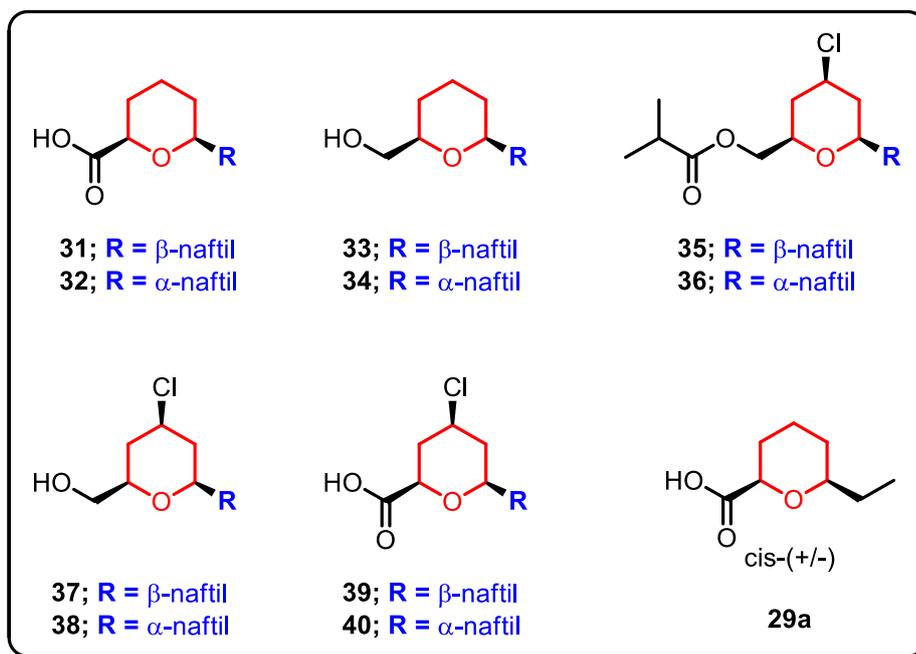
Figura 1.9 - Estrutura química dos compostos **29a**, **29b** e a lactona **30**



Inicialmente, a atividade antinociceptiva do produto **29a** (Figura 1.9), foi avaliada em camundongos aplicando testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina, bem como testes de nocicepção induzida por estímulos térmicos como o teste de retirada da cauda (teste “tail-flick”) e o teste da placa quente (teste “hot-plate”). Testes de redução da atividade espontânea (teste do campo aberto) e indução de tolerância foram também realizados (MIRANDA *et al*, 2004).

Em 2009, Vasconcellos e colaboradores continuaram os estudos dessa nova classe de analgésicos que foram iniciadas no ano de 2004, sendo realizada a síntese de vários derivados tetraidropiranos (Figura 1.10), utilizando-se a reação de ciclização de Prins como etapa chave para a construção em forma diastereosseletiva 2,4-cis e 2,4,6-cis dos anéis tetraidropiranos. Esta série congênere não tóxica apresentou atividade analgésica elevada em animais modelos (camundongos). Todos estes novos compostos apresentaram maior efeito antinociceptivo em relação à dor induzida por ácido acético em comparação com o composto **29a** previamente descrito (CAPIM, 2013).

Figura 1.10 - Nova série congênere de derivados tetraidropiranos



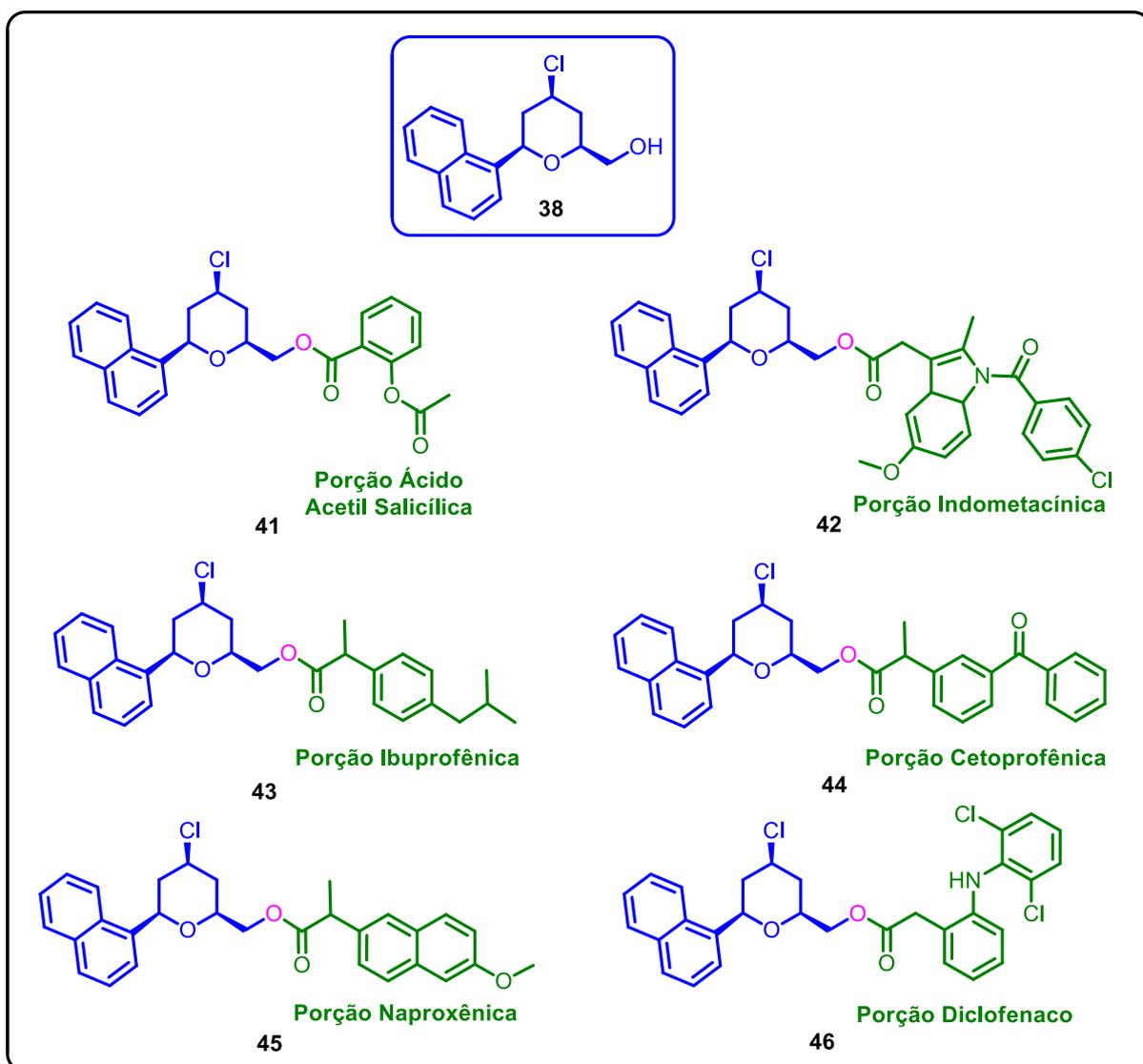
A tabela 3, mostra que todos os novos compostos apresentaram maior atividade antinociceptiva que o composto **29a** e apenas os compostos **36** e **39** apresentaram atividade antinociceptiva menor que a morfina (CAPIM, 2013).

Tabela 3 - Atividade antinociceptiva dos novos derivados tetraidropiranos em contorções abdominais induzidas por ácido acético em camundongos (30 mg/Kg)

Compostos	Número de Contorções \pm DP	Inibição (%)
Controle	51 \pm 8.1	-
Veículo	47 \pm 7.1	7.8
Morfina	31 \pm 4.3	39.2
29a	43.8 \pm 6.2	14.1
31	29 \pm 3.5*	43.1
32	26 \pm 3.4*	49
33	22.6 \pm 3.6*	55.7
34	31 \pm 6.0*	39.2
35	28.3 \pm 2.5*	44.4
36	31.4 \pm 5.2*	38.4
37	27.3 \pm 4.1*	46.6
38	6.4 \pm 1.3*	87.5
39	36.7 \pm 4.5*	28.1
40	23.3 \pm 4.8*	54.4

Em continuação aos estudos usando como base os tetraidropiranos substituídos, Capim (2013) também realizou a síntese de 12 híbridos moleculares a partir do derivado tetraidropirano mais potente de sua série sintética (**38**) com anti-inflamatórios não esteroidais (ácido acetilsalicílico, Indometacina, Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno) desenvolvendo outros novos protótipos antinociceptivos. As estruturas propostas pelo trabalho estão apresentadas na Figura 1.11.

Figura 1.11 - Novos híbridos moleculares a partir do derivado tetraidropirano **38** com alguns AINES



No teste de contorções abdominais induzidos por ácido acético, os compostos (**41 – 46**) foram avaliados e os resultados mostraram que todos estes novos derivados tetraidropiranos apresentaram propriedades antinociceptivas maiores do que os seus fármacos precursores (2 – 10 vezes menor valor de DE₅₀, Tabela 1.5), sendo que os maiores efeitos antinociceptivos (valores de DE₅₀ inferiores a 5 µmol/kg) foram produzidos pelos compostos **45** e **46** (CAPIM, 2013).

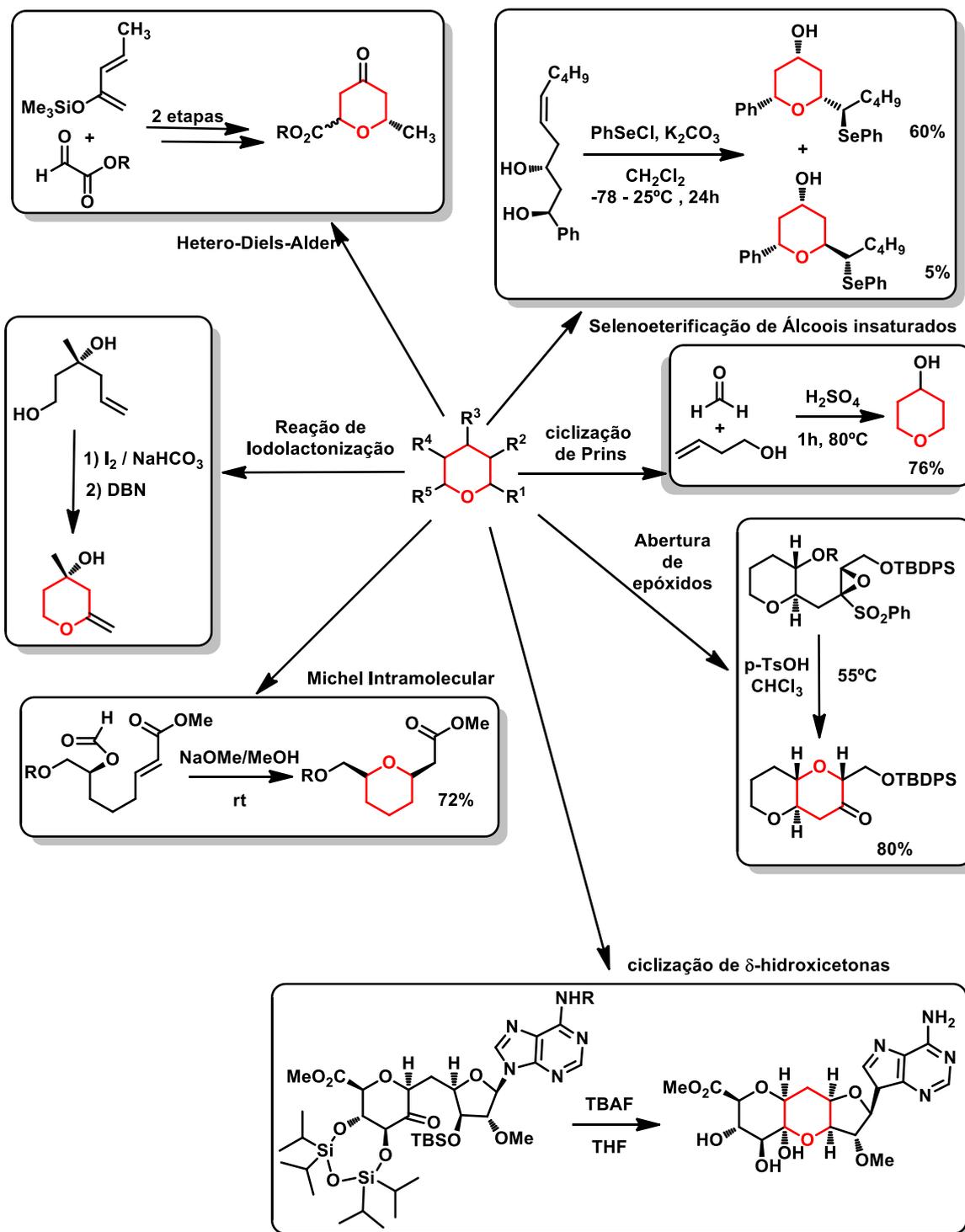
Tabela 4 - Valores de DE₅₀ dos novos derivados tetraidropiranos híbridos em comparação com os seus fármacos

Compostos	Valores DE₅₀ (µmol/kg)
38	27,97
41	20,39
Ácido Acetil Salicílico	44,16
42	13,77
Indometacina	72,62
43	10,30
Ibuprofeno	60,26
44	14,03
Cetoprofeno	46,60
45	4,60
Naproxeno	21,76
46	3,17
Diclofenaco de Potássio	32,48
Mistura 1:1 (Naproxeno + 38)	10,33
Mistura 1:1 (Diclofenaco de Potássio + 38)	9,65

A subunidade pirano pode ser frequentemente reconhecida na estrutura de numerosos compostos naturais e sintéticos com notáveis propriedades biológicas e farmacológicas, sendo assim, diversas reações que dão origem a estes compostos foram desenvolvidas, onde citando a nível de exemplo algumas delas, temos: Reações de hetero-Diels-Alder [(MULZER *et al*, 1995) (LIU *et al*, 2001) (CRAVOTTO *et al*, 2001)], reações de Michael intramoleculares [(MIRTIN *et al*, 1993) (TRUEB, 1997) (OHKATA *et al*, 1998)], ciclização de dióis e de δ-hidroxi-

cetonas (MATSUDA *et al*, 1999), reação de iodolactonização (BOLITT *et al*, 1991), selenoeterificação de álcoois insaturados (GRUTTADAURIA *et al*, 2001), abertura de epóxidos (LASZLO *et al*, 1990) e a reação de ciclização de Prins (CAPIM, 2013; SILVA, 2013; LASZLO *et al*, 1990; CROSBY *et al* 2002), (Figura 1.12).

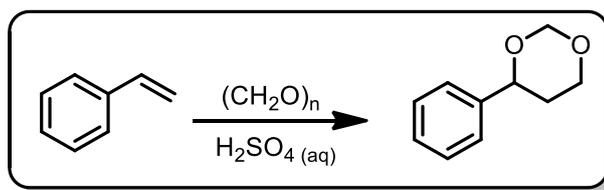
Figura 1.12 - Estratégias de Preparação de Tetraidropiranos substituídos



1.6 A reação de Prins

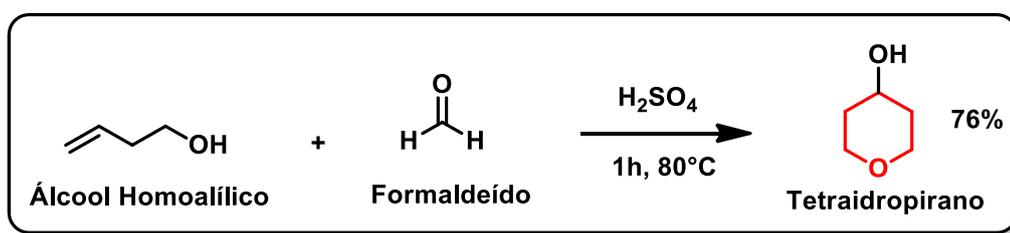
A reação de Prins é bastante antiga, datada em 1919 por H. J. Prins, onde foi estudado a transformação de diferentes olefinas e *p*-formaldeído em meio aquoso, utilizando o ácido sulfúrico (H_2SO_4) como catalisador (Esquema 1.2) (PRINS, 1919).

Esquema 1.2 - Reação entre olefina e *p*-formaldeído catalisado por ácido sulfúrico (H_2SO_4)



Devido à formação de uma mistura complexa de produtos, a reação de Prins permaneceu várias décadas sem aplicações sintéticas muito relevantes (VASCONCELLOS *et al*, 2006). Logo em 1955, Hanschke e Gendorf publicaram o primeiro relato da reação direta entre álcool homoalílico puro e formaldeído, utilizando ácido sulfúrico como catalisador em aquecimento, levando ao tetraidropirano como produto principal em bom rendimento (Esquema 1.3) (HANSCHKE *et al*, 1955).

Esquema 1.3 - Primeiro exemplo da reação, que seria futuramente denominada de reação de ciclização de Prins



A partir de um artigo publicado por Stapp (1969), esta estratégia começou a ser chamada de reação de ciclização de Prins, e vem despertando um grande interesse sintético na comunidade científica (VASCONCELLOS *et al*, 2006).

1.7 A reação de Ciclização de Prins

Segundo o *review* sobre o tema publicado por Vasconcellos e colaboradores (2006), a reação de ciclização de Prins pode ser definida como sendo o acoplamento entre álcoois homoalílicos (ou éteres) e aldeídos (ou acetais), mediada principalmente por um ácido de Lewis (AlCl_3 , AlBr_4 , SnCl_4 , SnBr_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, InCl_3 , ou de Brønsted (HCl , H_2SO_4 , HF dentre outros), conduzindo exclusivamente a tetraidropiranos. Geralmente são utilizados como substratos álcoois homoalílicos terminais (R , $\text{R}_1=\text{H}$), ou álcoois homoalílicos de geometria *E* ($\text{R}_1=\text{H}$ e R diferente de H), como mostrado no Esquema 1.4.

Esquema 1.4 - A reação de Ciclização de Prins: R , R_1 , R_2 , R_3 e $\text{R}_4 = \text{H}$, alquila ou arila; $\text{X} = \text{OH}$, Halogênios, H



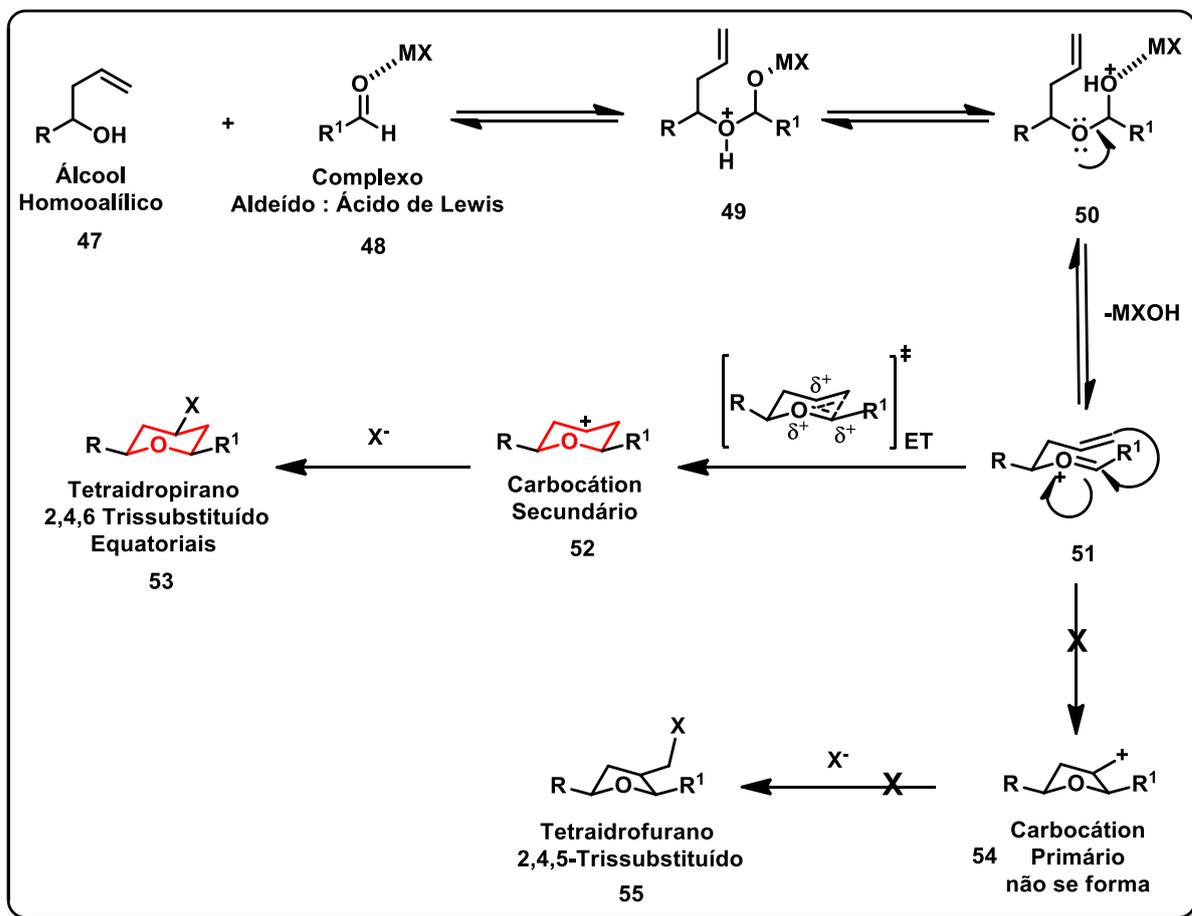
Logo, a reação de ciclização de Prins vem sendo bastante empregada na preparação de produtos naturais (ou não naturais) que contenham, na sua estrutura, anéis do tipo tetraidropiranos substituídos (VASCONCELLOS *et al*, 2006).

1.8 Aspectos Mecanísticos da Ciclização de Prins

O mecanismo proposto para a reação de ciclização de Prins apresentando no Esquema 1.5, envolve na primeira etapa a reação nucleofílica entre os elétrons *n* da hidroxila do álcool homoalílico **47** e o carbono eletrofílico do aldeído **48** ativado pelo ácido de Lewis, gerando o acetal intermediário **49**. A segunda etapa passa por um prototropismo, gerando o intermediário **50**, seguido de uma eliminação, gerando o íon oxônio **51**, assumindo uma conformação do tipo cadeira na etapa de ciclização, de modo que os substituintes assumam preferencialmente uma posição pseudo-equatorial, no qual ocorre um ataque nucleofílico sincrônico, conduzindo ao carbocátion secundário **52** (que é mais estável). A subsequente captura do carbocátion pelo haleto X^- (proveniente do ácido de Lewis) ocorre, dependendo das

condições reacionais utilizadas, preferencialmente na posição equatorial (YANG *et al*, 2001).

Esquema 1.5 - Mecanismo proposto para a reação de ciclização de Prins

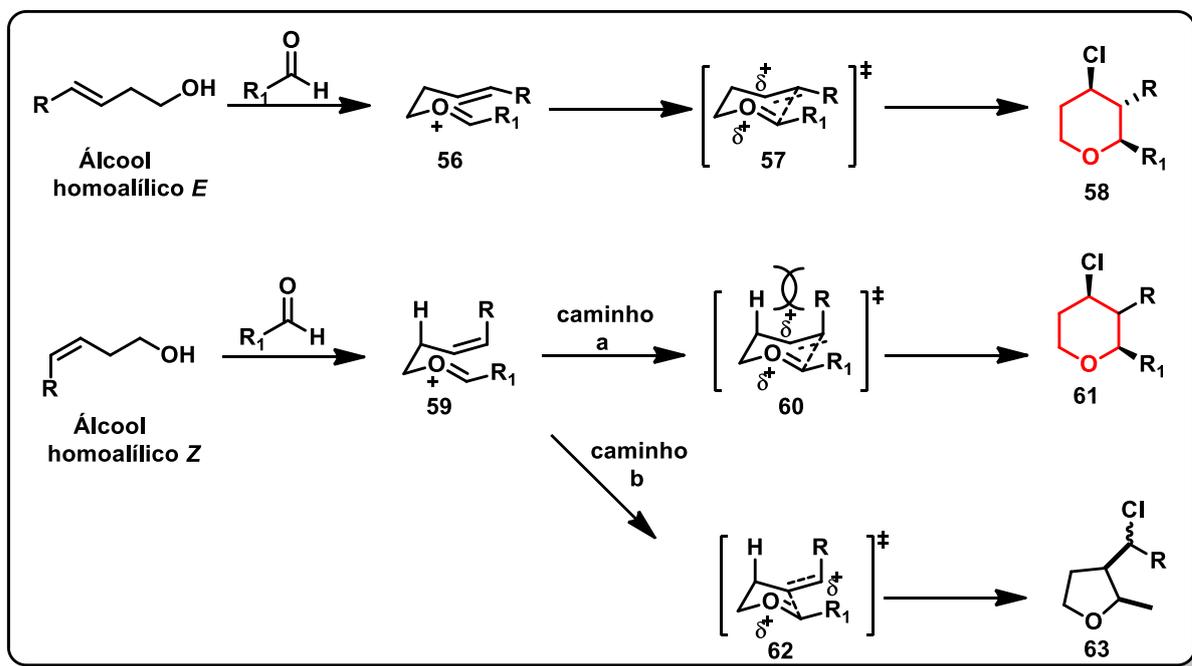


Fonte: Adaptado de CAPIM (2013).

Quando se utiliza álcoois homooalílicos de geometria *E*, o estado de transição apresenta o substituinte R da ligação dupla na posição pseudo-equatorial **57** (o que é relativamente mais estável) conduzindo ao anel de seis membros **58** (Esquema 1.6).

Quando se utiliza um álcool homooalílico de geometria relativa *Z*, existe a possibilidade de dois caminhos mecanístico possíveis de serem percorridos (caminho a e b) como podemos observar no Esquema 1.6 (YANG *et al*, 2001).

Esquema 1.6 - Regiosseletividade entre a formação de anéis de 6 e 5 membros, na ciclização de Prins, em função da geometria E ou Z do álcool homoalílico



Fonte: Adaptado de (CAPIM, 2013).

Pelo caminho a, o estado de transição **60** apresenta o substituinte R na posição pseudo-axial, passando por um carbocátion secundário, conduzindo ao anel de seis membros **61**. Entretanto, é possível observar uma forte interação estérea desfavorável *1,3-diaxial* entre R e H em **60**. Este fato não é observado para no estado de transição **62** que passa por um carbocátion primário (caminho b) gerando anéis de cinco membros (TETRAIDROFURANO), acarretando assim a concorrência entre anéis de cinco e seis membros (YANG *et al*, 2001).

CAPÍTULO 2:

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo utilizar um análogo da piperina (ácido pipérico **12**) e derivados álcoois tetraidropiranos como matéria prima para a síntese de novos híbridos moleculares, com potencial atividade antinociceptiva.

2.2 Objetivos específicos

Neste trabalho de dissertação objetivamos especificamente:

- ✓ Extração da piperina a partir da pimenta preta e síntese do ácido pipérico **12**.
- ✓ Realizar as sínteses diastereosseletivas de 6 derivados álcoois tetraidropiranos utilizando a reação de ciclização de Prins.
- ✓ Realizar a síntese de 6 novos híbridos moleculares a partir do ácido pipérico, derivado da piperina com derivados álcoois tetraidropiranos, utilizando a Hibridação Molecular como estratégia para a síntese dos novos compostos com potencial atividade antinociceptiva.
- ✓ Caracterizar os novos híbridos moleculares pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C).

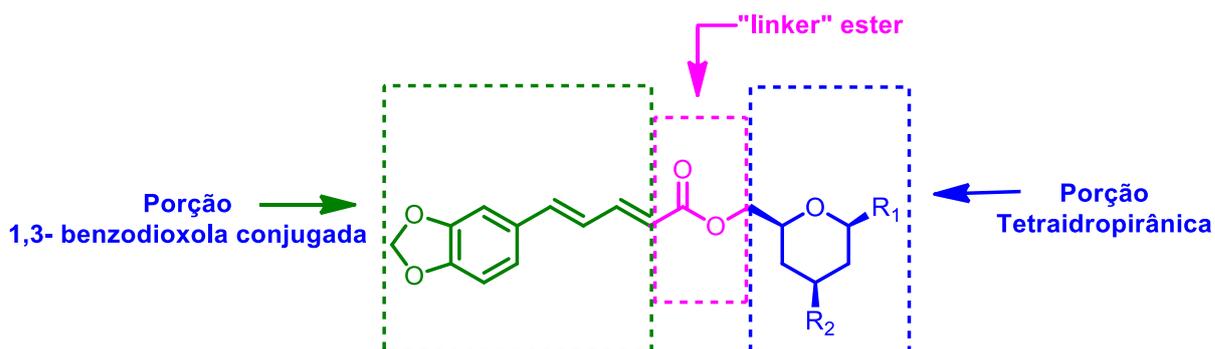
CAPÍTULO 3:

Estratégias

Os derivados tetraidropiranos já tiveram sua atividade antinociceptiva investigada, nos testes de contorções abdominais induzidas por ácido acético e formalina, testes de nocicepção induzida por estímulos térmicos (teste de retirada da cauda e teste da placa quente), bem como nos testes de redução da atividade espontânea e indução de tolerância (CAPIM, 2013).

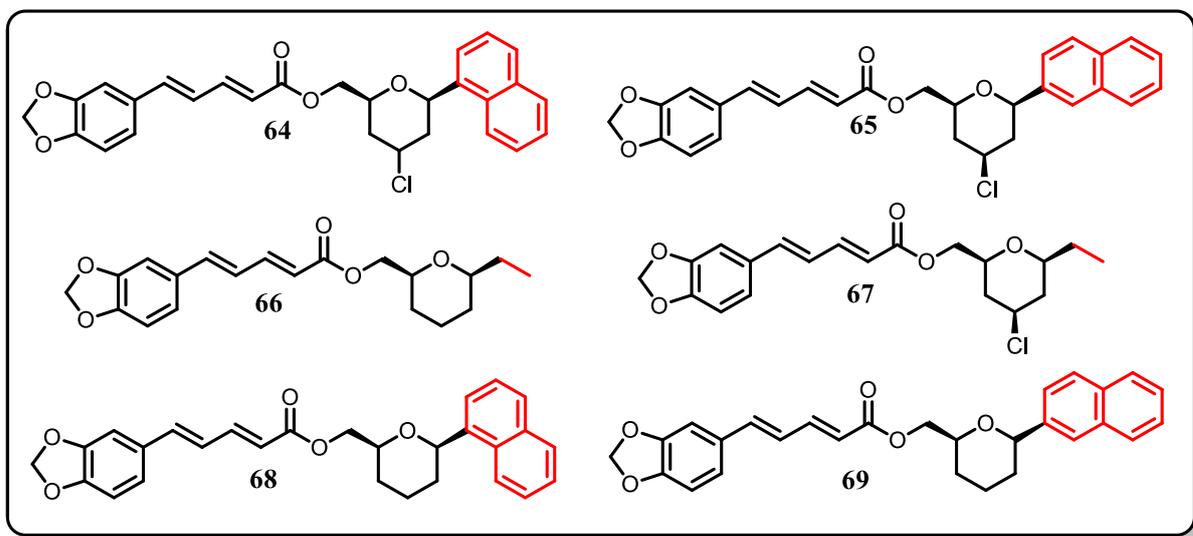
Como parte final da nossa estratégia de trabalho, propomos a síntese de moléculas híbridas inéditas baseadas nas estruturas dos seis fármacos analgésicos, com uma porção tetraidropirânica substituída desenvolvida por (CAPIM, 2013). Note que para promovermos a construção destes novos híbridos conectados por uma função éster ("linker"), é necessário à utilização de um tetraidropirano de funcionalização álcool, realizando assim reações de esterificação entre as duas porções (Figura 3.2).

Figura 3.2 - Molécula inédita baseada na estratégia de hibridização molecular



Da mesma forma, posteriormente a partir da esterificação de Steglich, obtivemos todos os seis fármacos mostrados na Figura 3.3.

Figura 3.3 - Novos compostos híbridos, derivados do ácido pipérico com derivados álcoois tetraidropiranos substituídos.



CAPÍTULO 4:

Resultados e

Discussão

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

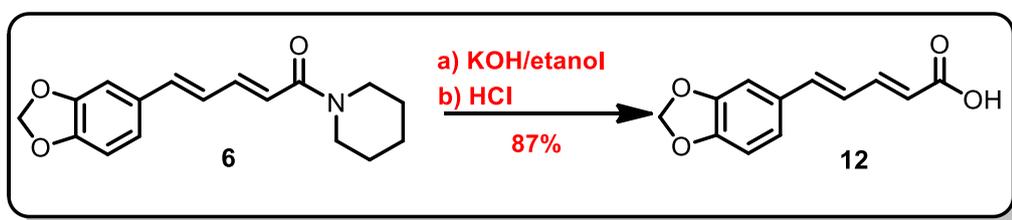
4.1 Extração, isolamento e purificação da Piperina 6

Para obtenção da piperina **6** isolada, foram necessárias as etapas de extração, isolamento e purificação na forma de cristais amarelo-claros, usando o método de extração desenvolvido por MADHAVI e colaboradores (2009), que consistiu em pesar 100 g da pimenta preta em pó em um balão de 500 mL, sendo adicionados 200 mL de CH₂Cl₂ ao balão e posto em refluxo por 20 minutos à 65°C. Ao término do processo de extração, o produto foi submetido à uma coluna cromatográfica. Dessa forma, separou-se a piperina das suas respectivas impurezas resultando em um rendimento de 2%, sendo que, este rendimento está diretamente relacionado a qualidade da pimenta preta utilizada. Em seguida realizou-se a síntese, isolamento, purificação e caracterização do seu respectivo ácido utilizado na preparação dos novos híbridos moleculares.

4.2 - Preparação do ácido piperíco 12

Esta estratégia está baseada em resultados publicados por (IKAN, 1991), onde ele usa uma solução alcoólica de KOH 20% para promover uma hidrólise básica da piperina **6** em seguida a adição de HCl até pH 3. A tentativa nos proporcionou um rendimento de 87%.

Esquema 4.1 - Preparação do ácido piperíco **12** a partir da piperina **6** usando hidrólise básica

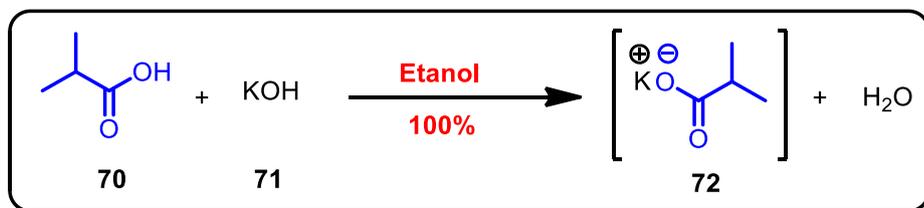


4.3 - Síntese dos derivados álcoois tetraidropiranos (CAPIM, 2013).

A rota sintética dos derivados álcoois tetraidropiranos utilizadas neste trabalho corresponde a mesma já estabelecida pelo nosso grupo, onde as confirmações das

estruturas foram obtidas de forma qualitativa, usando padrões das amostras dos produtos já existente em nosso laboratório através de CCDA, onde inicialmente preparamos o sal isobutirato de potássio de acordo com o Esquema 4.2

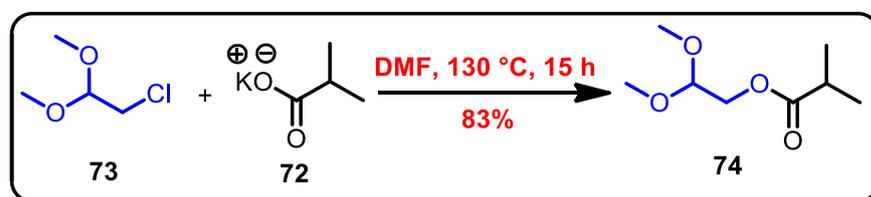
Esquema 4.2 - Preparação do isobutirato de potássio **72**



O isobutirato de potássio **72** obtido com aspecto de um sólido branco, foi purificado com 100% de rendimento, resultando na mesma quantidade reportada por Capim (2013).

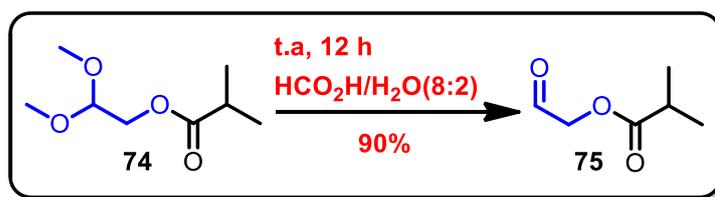
Em seguida utilizando cloro acetaldeído dimetil acetal **73**, o mesmo foi reagido com o isobutirato de potássio **72** formando o isobutirato de 2,2-dimetoxietil **74**.

Esquema 4.3 - Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **74**



Esta reação gerou um óleo amarelo com rendimento de 83%, um pouco acima do valor obtido por Capim (2013), ao qual obtive o isobutirato de 2,2-dimetoxietil **74** com 80% de rendimento.

Esquema 4.4 - Preparação do isobutirato de 2-oxoetil **75** a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil (**74**)



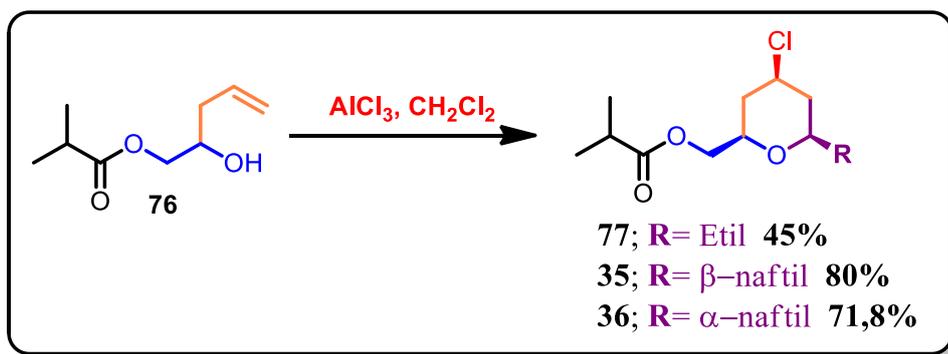
O isobutirato de 2-oxoetil **75** com aspecto de óleo amarelo foi obtido com 90% de rendimento, maior que o obtido por Capim (2013), ao qual obteve o mesmo com 85% de rendimento.

Esquema 4.5 - Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **76**



Esta reação é denominada por reação de Barbier a qual obtivemos o álcool homoalílico **76** em forma de óleo amarelo com 63,6% de rendimento, um pouco inferior ao descrito por Capim (2013), que foi de 75% de rendimento.

Esquema 4.6 - Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos **77**, **35** e **36**.

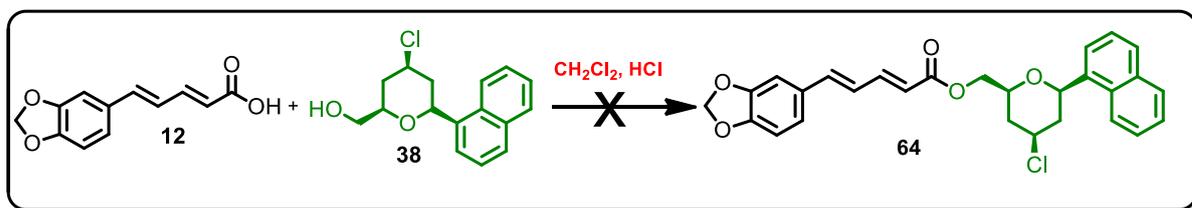


Nesta etapa, usamos a reação chave para síntese dos derivados tetraidropiranos, a reação de ciclização de Prins descrita na introdução deste trabalho. Os rendimentos obtidos por Capim (2013) com os grupos substituintes, R=Etil foi de 67%, R= β-naftil 85% e R= α-naftil 100%, valores um pouco acima dos obtidos neste trabalho.

Após preparação do ácido pipérico **12** e dos seis derivados álcoois tetraidropiranos substituídos **33**, **34**, **37**, **38**, **79** e **80**, partimos para esterificação dos dois precursores dos protótipos propostos neste trabalho.

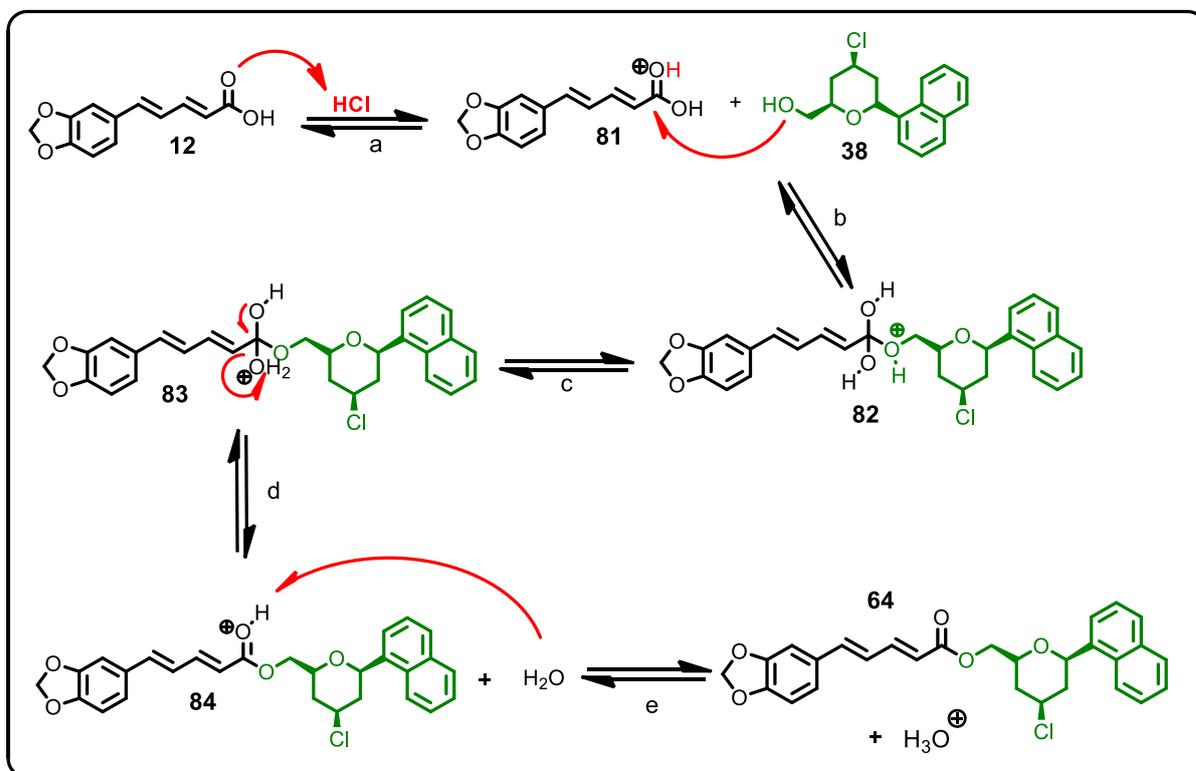
4.4 - Esterificação clássica de Fischer entre o ácido pipérico **12** com o álcool derivado tetraidropirano **38** utilizando HCl.

Esquema 4.9 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular **64** usando esterificação de Fischer clássica com HCl



Para esta estratégia, foi utilizado um excesso de ácido pipérico **12**, sendo a razão de 1:0,5 mmol entre os reagentes de partida, princípio este que aumentaria a probabilidade de captura do próton H^+ pelo oxigênio da carbonila gerando o íon oxônio, abaixando a energia LUMO da molécula e favorecendo a esterificação, como mostrado no Esquema 4.10.

Esquema 4.10 - Mecanismo proposto para a formação do híbrido molecular **64** a partir da esterificação clássica de Fischer



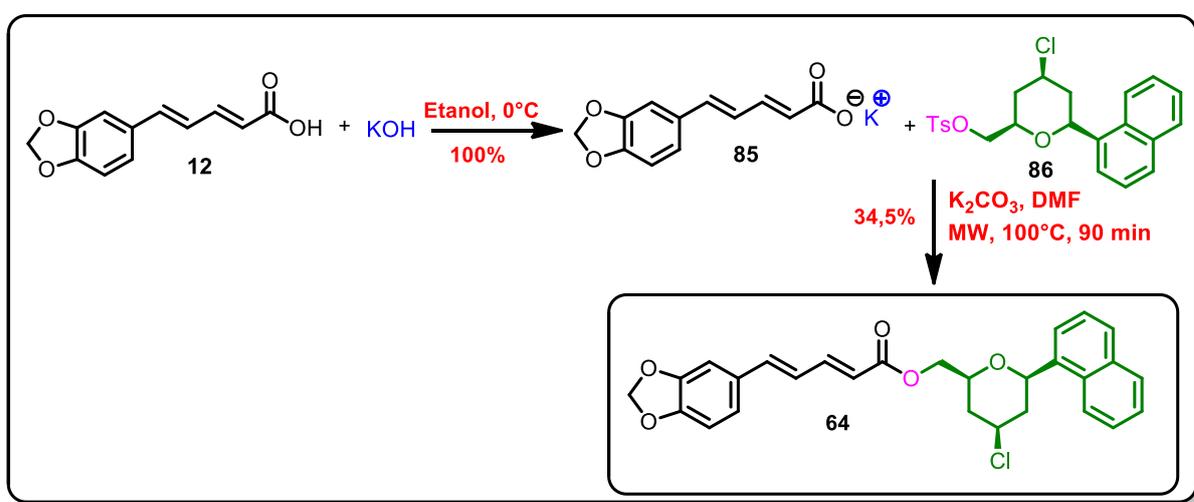
Nesta proposta mecanística (Esquema 4.10) a reação de esterificação de Fischer em meio ácido (etapa a), há formação do íon oxônio **81**, que em seguida é atacado pela hidroxila do álcool **38**, formando o intermediário seguinte **82** (etapa b). Em seguida, ocorre uma transferência de hidrogênio (prototropismo) **83** (etapa c). Logo após a eliminação de água na etapa d **84**, por último, a água captura o hidrogênio oriundo e o híbrido molecular **64** é formado (etapa e).

Este protocolo clássico de esterificação é bastante usada e descrito na literatura, porém, após 3 dias de reação, sendo sempre acompanhada por CCDA, nada ocorreu formação do produto.

4.5 - Preparação e esterificação do sal derivado do ácido pipérico 12 utilizando KOH com o álcool tosilado 85 derivado tetraidropirano.

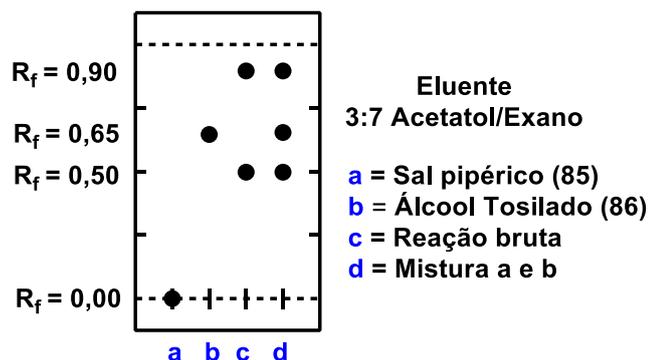
A estratégia seguinte foi utilizada como rota sintética para a síntese do híbrido molecular **64**, a esterificação do sal pipérico com o álcool tosilado derivado tetraidropirano **86**.

Esquema 4.11 - Estratégia sintética para formação do híbrido molecular **64** a partir do álcool tosilado tetraidropirano **86**



Esta estratégia fundamentou-se em resultados descritos por Capim (2013), em que ele promove a esterificação do Diclofenaco de potássio com o mesmo álcool tosilado, ocorrendo em bons rendimentos. Neste processo, utilizou-se o equivalente de 1:1,5 do sal derivado do ácido pipérico com o álcool tosilado **86** respectivamente.

A reação em cada meia hora de submissão no reator de micro-ondas foi analisada por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), utilizando como eluente uma mistura de 3/7 Acetato/Hexano, como mostrado na figura 4.1. O tempo total da reação foi de 90 min, resultando em um rendimento de 34,5% após o isolamento em funil de separação e coluna cromatográfica do possível produto híbrido molecular **64**.

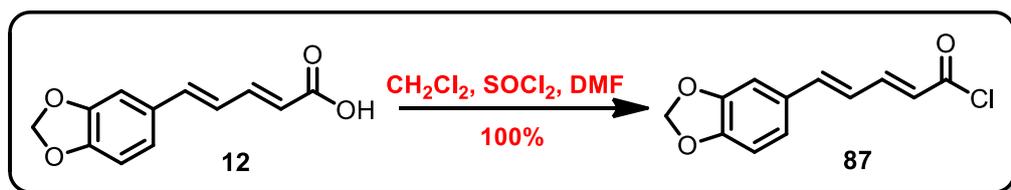
Figura 4.1 - CCDA da síntese do possível híbrido molecular **64**

Na CCDA da Figura 4.1, notamos que o ponto “a” apresentou $R_f = 0,00$, valor esperado para esta relação de eluente (3/7, Acetato de Etila/Hexano), já que a porção salínica proporciona polaridade significativa para o sal **85**. O produto ao qual esperávamos e que foi realizada a purificação e determinado seu rendimento foi o ponto “c” com $R_f = 0,50$, devido este apresentar maior polaridade e acúmulo de massa em relação ao $R_f = 0,90$, ponto este que apresentou revelação bastante leve em relação ao de baixo.

4.6 - Tentativa de formação do cloreto de ácido pipérico **12** e posterior hibridização com o álcool derivado tetraidropirano **38**

A estratégia desta síntese consiste na formação do cloreto de ácido **87** que tem como objetivo obter um intermediário mais reativo frente as reações que podem originar os híbridos moleculares.

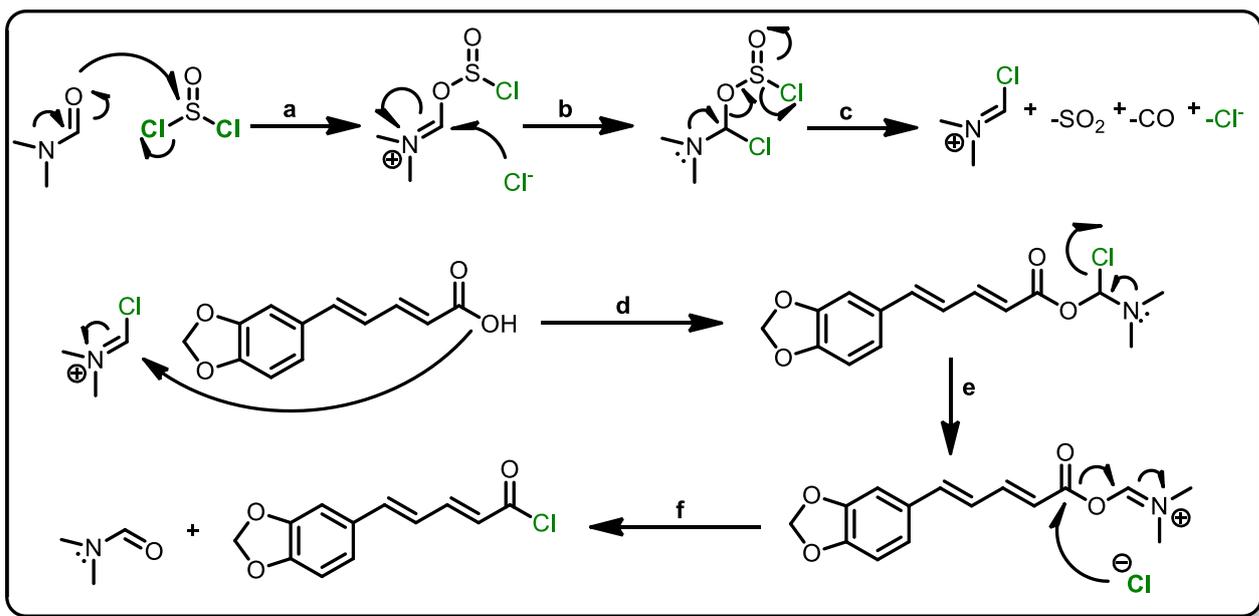
Esquema 4.12 - Estratégia sintética para formação do cloreto de ácido, utilizando cloreto de tionila.



O ácido pipérico **12** foi transformado em cloreto do respectivo ácido, utilizando cloreto de tionila (SOCl_2), que é usualmente um dos reagentes de escolha

para a síntese de cloretos de acila, apresentando a vantagem de formarem subprodutos gasosos (CO, CO₂) que não contaminam o produto (MARCH, 1985). A proposta mecanística para formação do cloreto é mostrada no esquema 4.13.

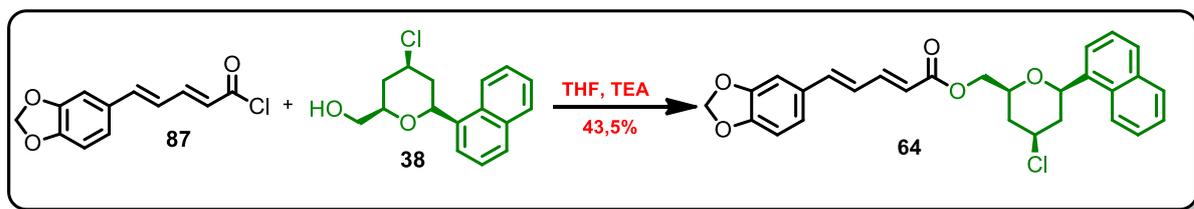
Esquema 4.13 - Mecanismo de formação do cloreto de ácido a partir do ácido piperico, usando cloreto de tionila.



No Esquema 4.13, mostramos uma proposta mecanística para a formação do cloreto de ácido a partir do ácido piperico, sendo que no primeiro passo (etapa a) há o ataque do oxigênio da carbonila do DMF sobre o enxofre do SOCl₂, o que resulta no deslocamento do íon cloreto. No passo seguinte (etapa b), o íon cloreto ataca o intermediário reacional. Na (etapa c) ocorre um rearranjo do intermediário onde posteriormente há formação do cloreto de imínio e eliminação dos íons dióxido de carbono, monóxido de carbono e cloreto. Na próxima etapa (etapa d), o cloreto de imínio reage com o ácido carboxílico, havendo em seguida a eliminação do íon cloreto (etapa e), que posteriormente promove um ataque ao carbono da carbonila e formação do cloreto de ácido (etapa f).

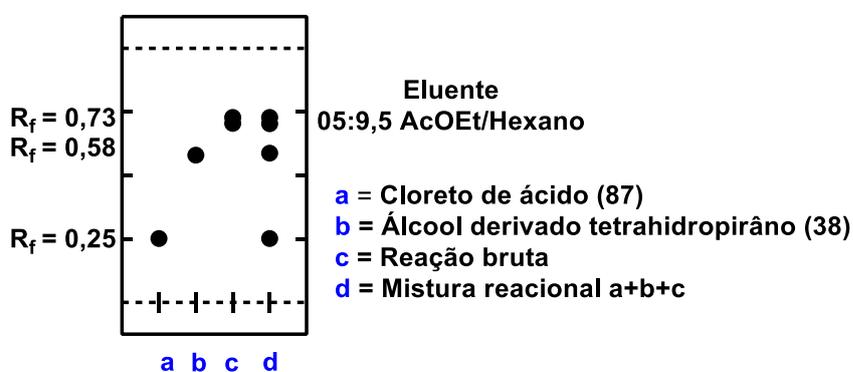
Após obtermos os respectivos cloretos de ácidos, nós realizamos as posteriores reações em condições *in-situ*.

Esquema 4.14 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular **64** a partir do cloreto de ácido **87** e o derivado álcool tetraidropirano **38**



A reação de esterificação para formação do híbrido molecular **64** (Esquema 4.14) foi acompanhada inicialmente por CCDA onde observamos o produto principal em maior quantidade, porém, com impurezas. Uma pequena mancha logo abaixo do produto principal foi observada na CCDA, utilizando como eluente uma mistura de 3:7 Acetado de Etila/Hexano, que não foi possível remove-la devido à proximidade dos fatores de retenção de ambos em coluna cromatográfica, partindo-se de uma razão de 0,5:9,5 Acetado de Etila/Hexano, como mostrado na Figura 4.2, Obtivemos como resultado um rendimento reacional de 43,5% após 18 horas de reação.

Figura 4.2 - CCDA da segunda tentativa de síntese do híbrido molecular **64**



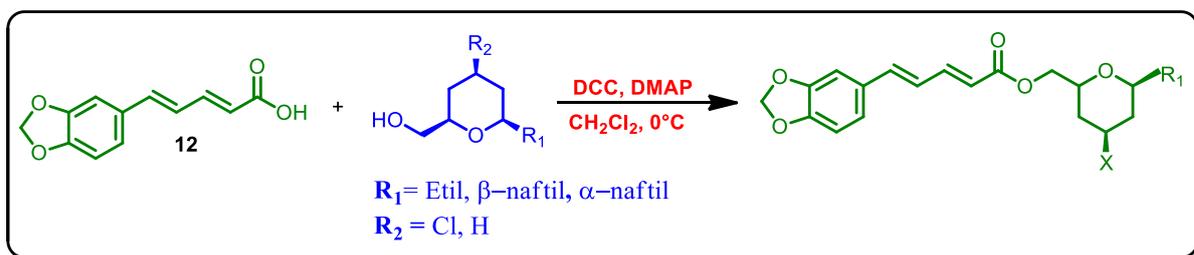
Devido ao insucesso reacional nas etapas anteriores em baixos rendimentos, com formação de subprodutos na preparação do híbrido molecular **64**, Buscamos metodologias alternativas para a síntese de **64**.

4.7 - Estratégia de esterificação usando a reação de Steglich (NEISES,1978).

A partir da metodologia empregada usando DCC (diciclohexilcarbodiimida) e DMAP (4-Dimetilaminopiridina) (Esquema 4.15), conseguimos sintetizar todos

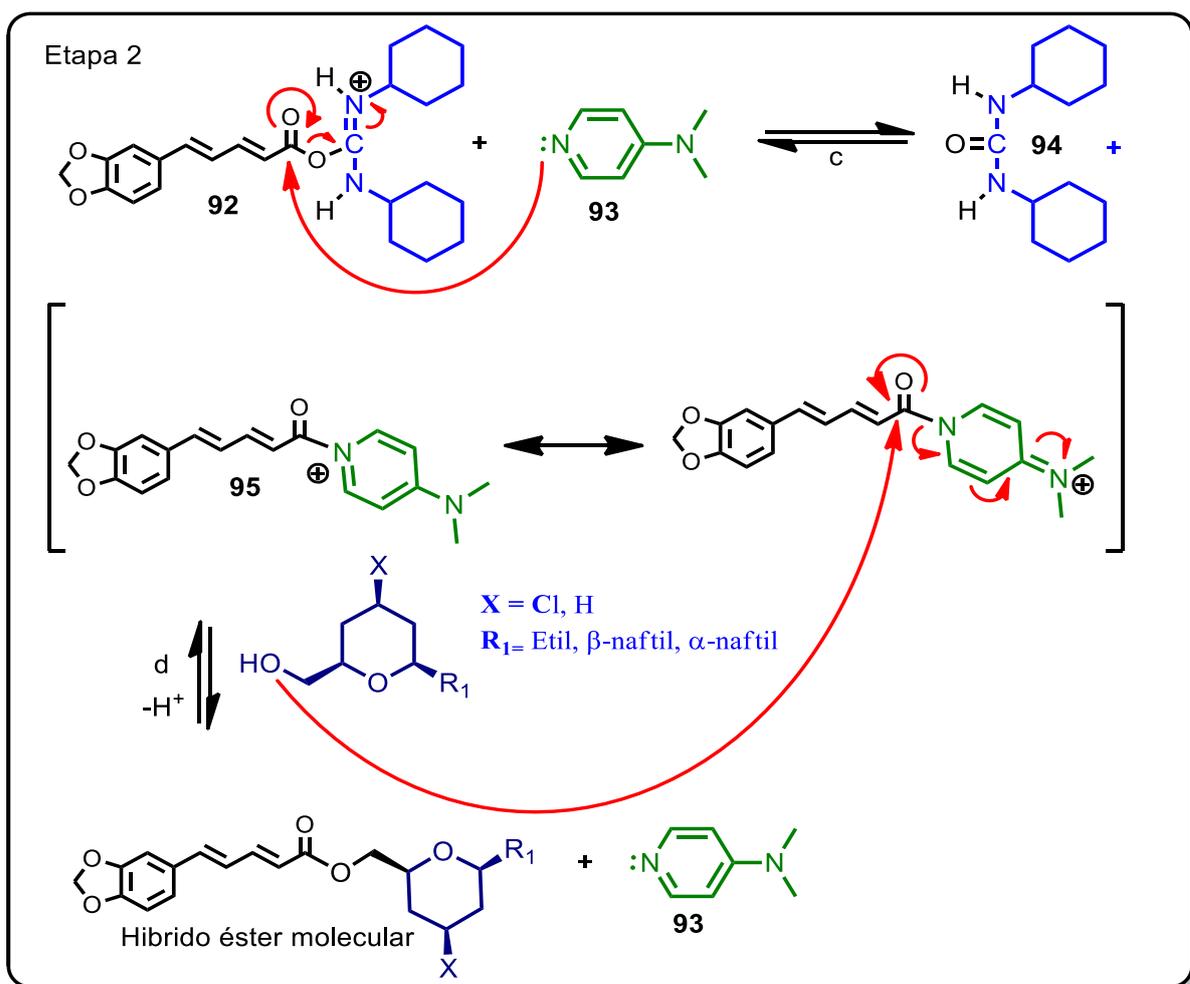
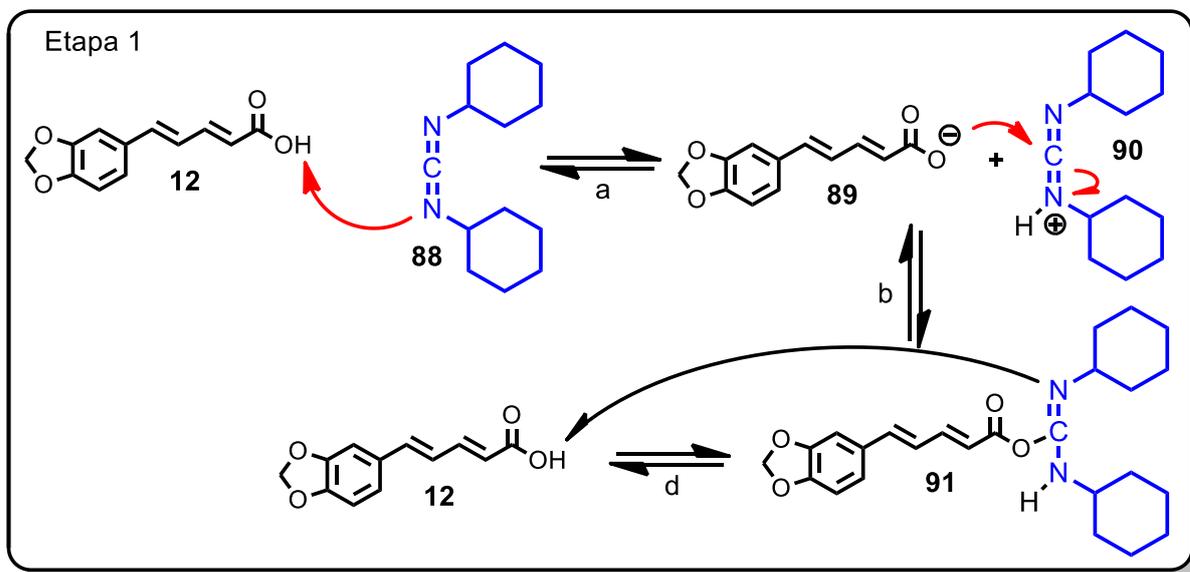
híbridos moleculares propostos neste trabalho, esta reação de esterificação é conhecida como reação de Steglich sendo realizada em condições branda e que consiste em utilizar DCC como reagente de acoplamento, o que torna o grupo hidroxila da função ácido carboxílico um bom grupo abandonador, favorecendo sua substituição posteriormente e DMAP como catalisador. O mecanismo da reação está representado no Esquema 4.16.

Esquema 4.15 - Estratégia sintética para a síntese dos híbridos moleculares usando DCC e DMAP

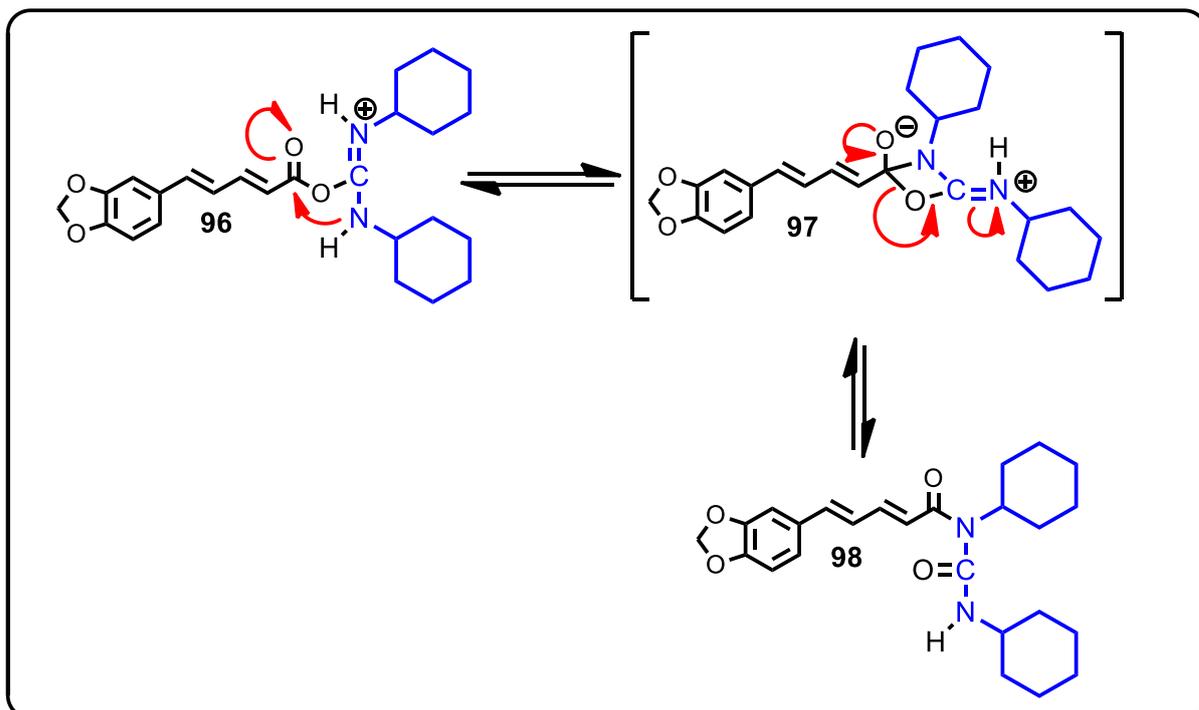


A etapa a consiste na desprotonação do ácido pepérico **12** por um dos nitrogênios do DCC **88** para formar o carboxilado **89** que posteriormente ataca o carbono eletrofílico do DCC que está com um nitrogênio carregado positivamente **90** dando origem ao composto O-acil-isouréia **91** (etapa b), após uma nova protonação deste intermediário (etapa c). O DMAP **93** é adicionado na segunda etapa (etapa c) tanto como catalisador como para impedir uma reação paralela que poderia comprometer o rendimento da reação, pois quando a esterificação é lenta existe a possibilidade de um rearranjo 1,3 do intermediário O-acil-isouréia **97** resultando na N-acil-isouréia **98** impossibilitando a reação com o álcool em questão (Esquema 4.17, p. 63). Entretanto, o uso de DMAP **93** impede esta reação paralela, pois esta base substitui o grupo O-acil-uréia como grupo abandonador, formando a nova espécie acilante **95**. Esta nova espécie, que não é passível de rearranjo, será posteriormente atacada pelo álcool escolhido conduzindo ao híbrido molecular final, como decorre a seguir. Na etapa d o álcool atacará o carbono da carbonila do composto **95**, ocorrendo posteriormente a perda um de próton e formação da ligação éster.

Esquema 4.16 - Mecanismo proposto para hibridização molecular do ácido pipérico com os álcoois derivados tetraidropiranos usando a esterificação de Steglich

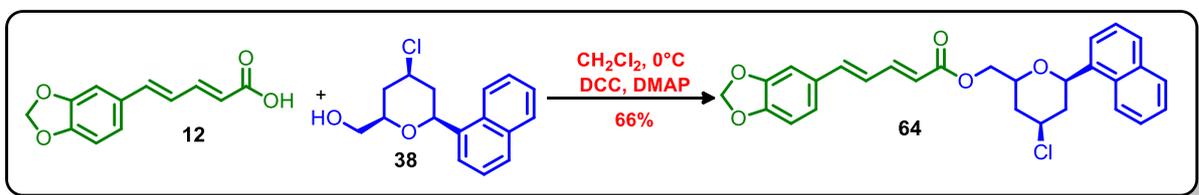


Esquema 4.17 - Rearranjo do O-acil-isouréia **101** para N-acil-isouréia **106**



Usando a esterificação de Steglich como estratégia, houve a formação do híbrido molecular **64**, como mostrado no Esquema 4.18. Foi observado na placa cromatográfica que os reagentes foram consumidos e aparentemente a reação de esterificação tinha finalmente ocorrido após 20h, dando um rendimento do produto após extração em coluna cromatográfica de 66%, resultando em ($R_f = 0,50$; Figura 4.3), logo, partimos para esterificar todos os seis compostos propostos usando esta metodologia.

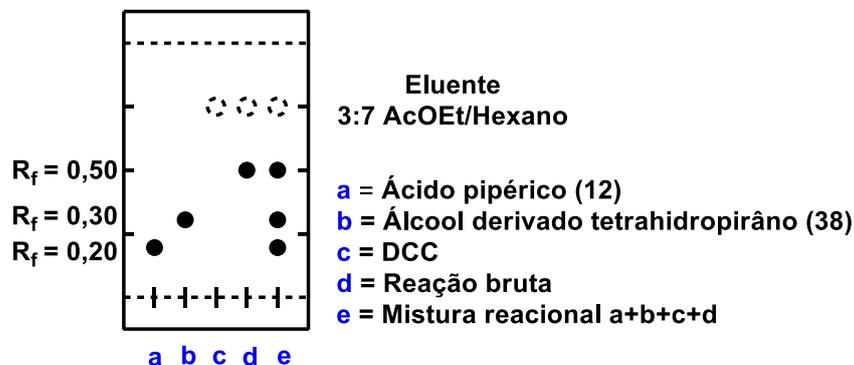
Esquema 4.18- Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **64**



A mistura reacional ficou em agitação por 20h, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) até todo material de partida **38** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,50$; Figura 4.3),

sendo obtido um rendimento de 66% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 4.3 - CCDA da reação de esterificação do álcool **38** com o ácido pipérico **12**



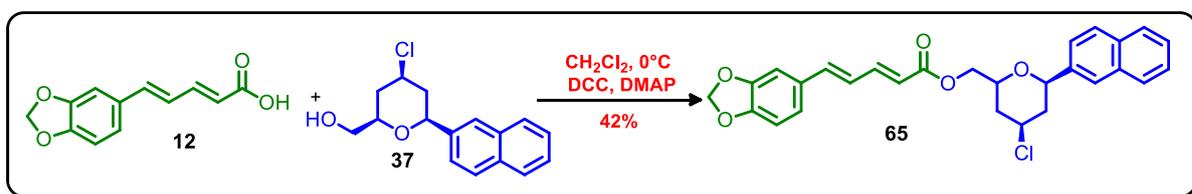
O produto se apresentou na forma de sólido amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 14) foi possível observar uma absorção em 1697 cm^{-1} , característica de estiramento de ligações C=O referente à carbonila de éster. Estiramentos C=C de aromáticos ocorreram na faixa de $1620\text{-}1446\text{ cm}^{-1}$, estiramentos C-O ocorreram em $1253\text{ e }1037\text{ cm}^{-1}$, C-H na faixa de $2953\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$. Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma absorção em torno de 3400 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool **38**.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 15) a sua integração apresentou um total de 26 hidrogênios, onde foi possível observar dois quartetos em 1,84 ppm e 2,09 ppm ($J = 12\text{Hz}$) e dois tripletos duplos em 2,60 ppm ($J = 4,2\text{Hz}$) referente aos hidrogênios dos dois CH_2 nas posições 3 e 5 do anel tetraidropirano. Na posição de 4,00 ppm temos um multipletto referente ao hidrogênio na posição 4 do anel tetraidropirano (HC-Cl), outro multipletto aparece na região 4,32 ppm ao qual está relacionado aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao oxigênio α do éster ($\text{CH}_2\text{OC=O}$), um pouco mais deslocado (5,10 ppm) se encontra um dubleto referente ao CH da posição 2 do anel tetraidropirano. Em 5,96 ppm temos o mesmo dubleto descrito anteriormente, referente ao Hidrogênio α do carbono da carbonila e um singletto em 5,97 ppm pertencente aos 2H do metilenodioxí, um dubleto em 7,99 ppm referente ao hidrogênio β carbonila. Na região de 6,6 - 7,9 ppm temos dubletos, dublo dubletos e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

4.8 - Preparação do híbrido molecular 65

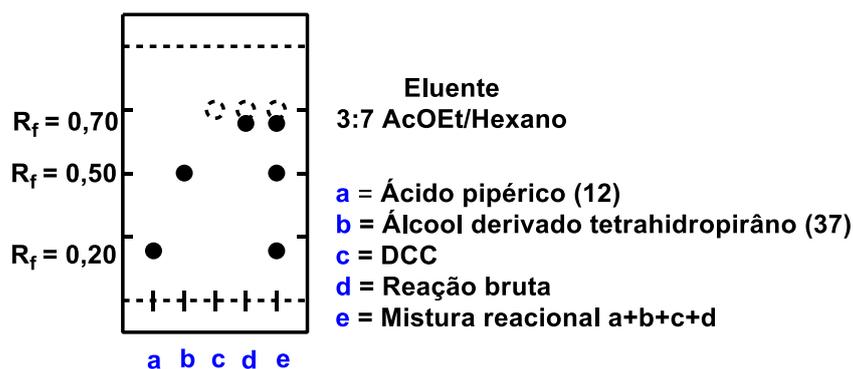
A síntese do híbrido molecular **65** foi realizada a partir do álcool derivado tetraidropirano **37**, ao qual foi submetido à reação de esterificação de Steglich descrita como metodologia sintética na literatura para a obtenção de ésteres (NEISES,1978). O Esquema 4.19 mostra as condições para a síntese do híbrido molecular **65**.

Esquema 4.19 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **65**



A mistura reacional ficou em agitação por 24h, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) até todo material de partida **37** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,70$; Figura 4.4), sendo obtido um rendimento de 66% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 4.4 - CCDA da reação de esterificação do álcool **37** com o ácido pipérico **12**



O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 20) foi possível observar uma absorção, em 1705 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação $\text{C}=\text{O}$ conjugado, referente à carbonila de éster. Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é a

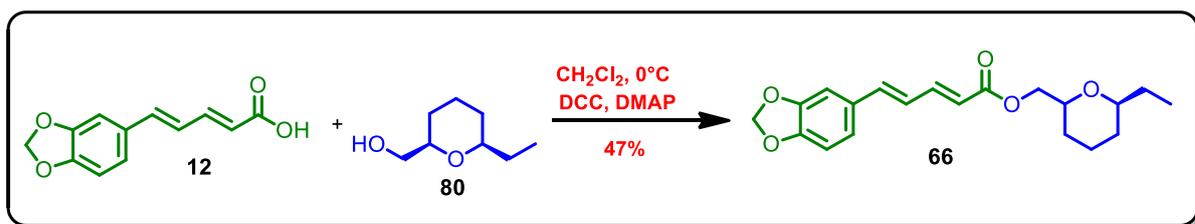
ausência de uma absorção em 3400 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool **37**. Estiramentos C=C de aromáticos ocorreram na faixa de $1614\text{-}1440\text{ cm}^{-1}$, já estiramentos C-O apareceram em 1236 e 1037 cm^{-1} , sendo os estiramentos C-H na faixa de $2931\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 21) a sua integração apresentou um total de 26 hidrogênios, onde foi possível observar dois quartetos em $1,79\text{ ppm}$ e $1,95\text{ ppm}$ ($J = 17,4\text{ Hz}$) e dois tripletos duplos em $2,30\text{ ppm}$ e $2,60\text{ ppm}$ ($J = 6/6,6\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios dos dois CH_2 nas posições 3 e 5 do anel tetraidropirano. Na posição de $3,88\text{ ppm}$ temos um multiplete referente ao hidrogênio na posição 4 do anel tetraidropirano (HC-Cl), outro multiplete aparece na região $4,27\text{ ppm}$ ao qual está relacionado aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao oxigênio α do éster ($\text{CH}_2\text{OC=O}$), um pouco mais deslocado ($4,57\text{ ppm}$) encontra-se um dubleto referente ao CH da posição 2 do anel tetraidropirano. Em $5,97\text{ ppm}$ temos o mesmo dubleto descrito anteriormente, referente ao Hidrogênio α do carbono da carbonila e um singlete em $5,96\text{ ppm}$ pertencente aos 2H do metilenodioxí. Na região de $6,6 - 8,0\text{ ppm}$ temos dubletos, dublo dubletos e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

4.9 - Preparação do híbrido molecular **66**

A síntese do híbrido molecular **66** foi realizada a partir do álcool derivado tetraidropirano **80**, ao qual foi submetido à reação de esterificação de Steglich descrita como metodologia sintética na literatura para a obtenção de ésteres (NEISES,1978). O Esquema 4.20 mostra as condições para a síntese do híbrido molecular **66**.

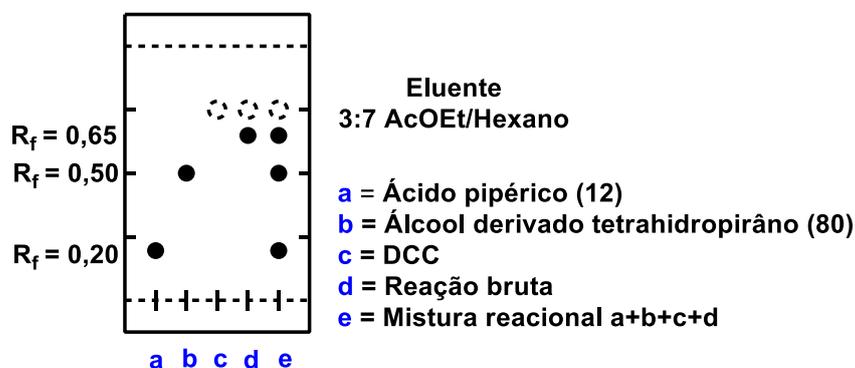
Esquema 4.20 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **66**



Foi observado em placa cromatográfica que os reagentes foram consumidos e aparentemente a reação de esterificação tinha finalmente ocorrido após 24h,

dando um rendimento do produto após extração em coluna cromatográfica de 47%, resultando em ($R_f = 0,65$; Figura 4.5)

Figura 4.5 - CCDA da reação de esterificação do álcool **80** com o ácido pipérico **12**

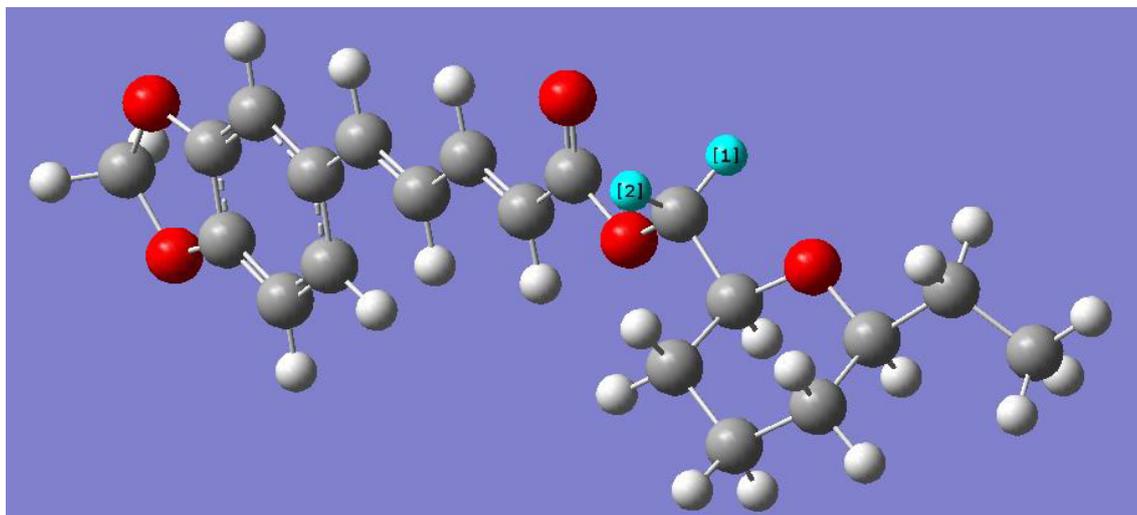


O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 3) foi possível observar duas absorções, em 1253 e 1035 cm^{-1} , características de estiramentos de ligações C-O. Outra evidência confirmando que a reação foi bem sucedida é uma absorção em 1697 cm^{-1} característica do estiramento C=O de éster, absorção está um pouco mais deslocado que a absorção em 1678 cm^{-1} , referente à carbonila de ácido carboxílico presente na estrutura do material de partida (Espectro 1), já que a frequência de estiramentos C=O para ácidos carboxílicos é cerca de 25 a 45 cm^{-1} menor que a de ésteres. A presença de conjugação C=C de anel aromático é constatado em 1606 - 1446 cm^{-1} . Estiramentos C-H ocorreram na faixa de 2958 - 2868 , sendo o espectro também confirmado pela ausência de uma absorção em 3400 - 3000 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool **80**.

Inicialmente podemos observar analisando o espectro de RMN ^1H (Espectro 4), que 24 hidrogênios são apresentados, coerente com a fórmula molecular $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Foi possível observar um tripleto referente ao grupo metila em $0,97\text{ ppm}$ correspondente aos 3 Hs que estão acoplados com os hidrogênios do CH_2 . Os sinais representados na região entre $1,4$ – $3,3\text{ ppm}$ somam 8 hidrogênios, entretando o completo assinalamento destes hidrogênios tornou-se difícil devido à ausência de um espectro bidimensional carbono/hidrogênio. Observa-se um multipletto na região de $3,62\text{ ppm}$ e outro em $4,03\text{ ppm}$ correspondentes a cada um H dos dois carbonos CH pertencentes ao anel tetrahidropirano, sendo que CH ligado a porção piperínica encontra-se mais desblindado entre os dois. De acordo com a Figura 4.4, podemos

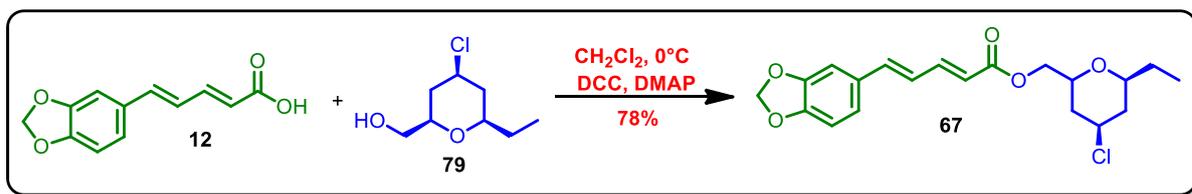
observar que os hidrogênios diastereotópicos do CH_2 α ao oxigênio do éster ($\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$) apresenta dois sinais em 4,18 ppm referente ao duplo dubleto, sendo o H^1 o mais desblindado devido ao duplo efeito de campo do oxigênio do tetraidropirânico (2,46Å) e o da carbonila do éster (2,64Å). Por outro lado, o H^2 é um pouco menos desblindado devido apenas um efeito de desblindagem referente a carbonila do éster (2,63Å). O espectro também nos mostra um singlete em 5,96 ppm correspondente ao hidrogênio α carbonila e um singlete em 5,98 referente aos 2H do metilenodioxí. Na região de 6,5 - 7,5 ppm podemos destacar um duplo dubleto em 7,42 ppm, referente ao hidrogênio β carbonila, sendo este efeito destacado da desblindagem referente a carga δ^+ positiva causada pelo efeito de ressonância. Nos demais picos temos dubletos, duplo dubletos e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

Figura 4.6 - Conformação mais estável o híbrido molecular **64**, calculada pelo método semi-empírico PM3.

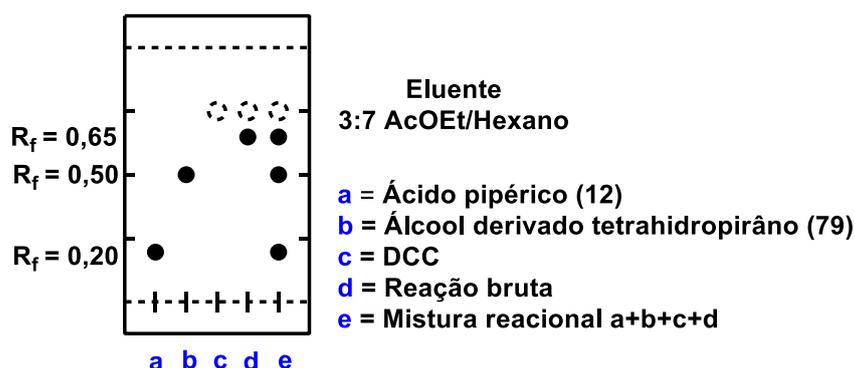


4.10 - Preparação do híbrido molecular 67

A síntese do híbrido molecular **67** foi realizada a partir do álcool derivado tetraidropirano **79**, ao qual foi submetido à reação de esterificação de Steglich descrita como metodologia sintética na literatura para a obtenção de ésteres (NEISES,1978). O Esquema 4.21 mostra as condições para a síntese do híbrido molecular **67**.

Esquema 4.21 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **67**

A mistura reacional ficou em agitação por 24h, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) até todo material de partida **79** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,65$; Figura 4.7), sendo obtido um rendimento de 78% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 4.7 - CCDA da reação de esterificação do álcool **79** com o ácido pipérico **12**

O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo, e na análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 8) foi possível observar uma absorção em 1697 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação C=O (carbonila) de éster e duas absorções em 1253 e 1035 cm^{-1} referente ao estiramento C-O. Estiramento C=C de anel aromático foram observados na faixa de 1604 - 1446 cm^{-1} . Os estiramentos C-H ocorreram na faixa de 2958 - 2852 cm^{-1} . Confirmando o sucesso da reação com a ausência de uma absorção em 3400 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool **79**.

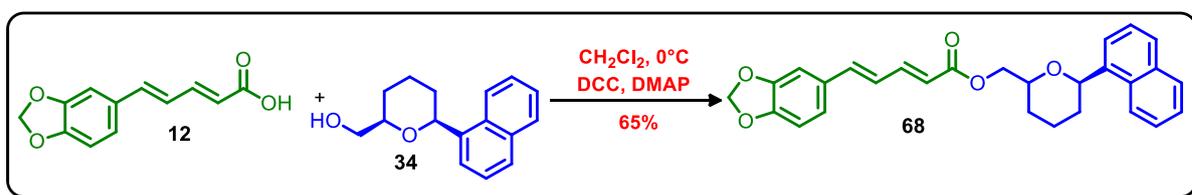
Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 9) apresentou integração igual há 24 hidrogênios no total, onde foi possível observar um tripleto referente ao grupo metila em aproximadamente $0,94\text{ ppm}$ correspondente aos 3 H que estão acoplados com os hidrogênios do CH_2 vicinais. Em $2,17\text{ ppm}$ um multipletto de 2H pertencente

ao CH₂ do anel tetraidropirano, um multipeto na região de 3,25 ppm e outro em 3,62 ppm correspondentes a cada 1H dos dois carbonos CH pertencentes ao anel tetraidropirano, um dubleto em 5,97 correspondente ao hidrogênio alfa do carbono da carbonila e um singlete em 5,98 referente aos 2H do metilenodioxí. Na região de 6,5 - 7,5 ppm temos dubletos, dublo dubletos e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

4.11 - Preparação do híbrido molecular 68

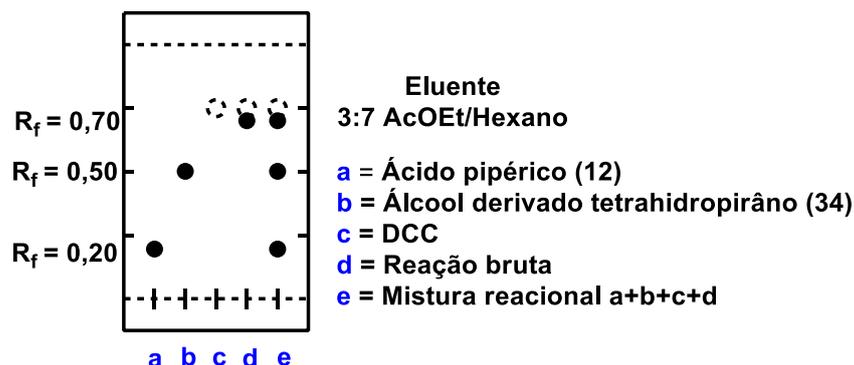
A síntese do híbrido molecular **68** foi realizada a partir do álcool derivado tetraidropirano **34**, ao qual foi submetido à reação de esterificação de Steglich descrita como metodologia sintética na literatura para a obtenção de ésteres (NEISES,1978). O Esquema 4.22 mostra as condições para a síntese do híbrido molecular **68**.

Esquema 4.22 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **68**



A mistura reacional ficou em agitação por 24h, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) até todo material de partida **34** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,70$; Figura 4.8), sendo obtido um rendimento de 65% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 4.8 - CCDA da reação de esterificação do álcool **34** com o ácido pipérico **12**



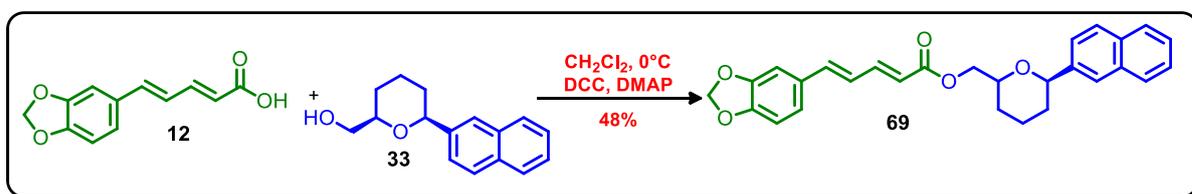
O produto se apresentou na forma de um sólido amarelo, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 26) foi possível observar uma absorção em 1689 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação C=O (carbonila) de éster e duas absorções em 1253 e 1037 cm^{-1} referente ao estiramento C-O. Estiramento C=C de aromático foram observados na faixa de $1600\text{-}1444\text{ cm}^{-1}$, os estiramentos C-H ocorreram na faixa de $2954\text{-}2848\text{ cm}^{-1}$, além da ausência da O-H em 3200 cm^{-1} referente ao álcool **34**.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 27) a sua integração apresentou um total de 25 hidrogênios, onde foi possível observar dois quartetos em $1,84\text{ ppm}$ e $2,09\text{ ppm}$ ($J = 18\text{ Hz}$) e dois tripletos duplos em $2,35\text{ ppm}$ e $2,60\text{ ppm}$ ($J = 6,6/6\text{ Hz}$) referente aos hidrogênios dos dois CH_2 nas posições 3 e 5 do anel tetraidropirano. Na posição de $4,00\text{ ppm}$ temos um multipletto referente aos hidrogênios na posição 4 do anel tetraidropirano, outro multipletto aparece na região $4,31\text{ ppm}$ ao qual está relacionado aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao oxigênio α do éster ($\text{CH}_2\text{OC=O}$), um pouco mais deslocado ($5,11\text{ ppm}$) se encontra um dubleto referente ao CH da posição 2 do anel tetraidropirano. Em $5,96\text{ ppm}$ temos o mesmo dubleto descrito anteriormente, referente ao Hidrogênio α do carbono da carbonila e um singleto em $5,97\text{ ppm}$ pertencente aos 2H do metileno dioxi, um dubleto em $7,98\text{ ppm}$ referente ao hidrogênio β carbonila. Na região de $6,6 - 8,1\text{ ppm}$ temos dubletos, dublo dubletos e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

4.12 - Preparação do híbrido molecular 69

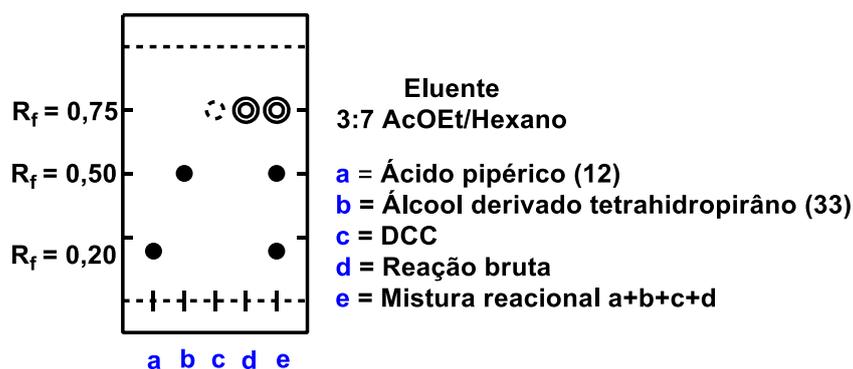
A síntese do híbrido molecular **69** foi realizada a partir do álcool derivado tetraidropirano **33**, ao qual foi submetido à reação de esterificação de Steglich descrita como metodologia sintética na literatura para a obtenção de ésteres (NEISES,1978). O esquema 4.23 mostra as condições para a síntese do híbrido molecular **69**.

Esquema 4.23 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **69**



A mistura reacional ficou em agitação por 24h, sendo acompanhada rotineiramente por CCDA e utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) até todo material de partida **33** ser consumido, resultando em ($R_f = 0,75$; Figura 4.9), sendo obtido um rendimento de 48% após purificação do produto em coluna cromatográfica.

Figura 4.9 - CCDA da reação de esterificação do álcool **33** com o ácido pipérico **12**



O produto se apresentou na forma de um sólido branco, e a análise do seu espectro de infravermelho (Espectro 32) foi possível observar uma absorção, em 1705 cm^{-1} . Estiramentos C-O ocorreram em 1236 e 1037 cm^{-1} , C-H na faixa de 2933 - 2887 cm^{-1} e estiramentos C=C na faixa de 1614 - 1438 cm^{-1} . Outra evidência

confirmando que a reação foi bem sucedida é a ausência de uma absorção em torno de 3400 cm^{-1} característica de ligação O-H pertencente na estrutura do álcool **33**.

Na análise do espectro de RMN ^1H (Espectro 33) a sua integração apresentou um total de 25 hidrogênios, onde foi possível observar dois quartetos em 1,79 ppm e 1,95 ppm ($J = 28,8/28,2\text{Hz}$) e dois tripletos duplos em 2,31 ppm e 2,48 ppm ($J = 10,2/9,6\text{Hz}$) referente aos hidrogênios dos dois CH_2 nas posições 3 e 5 do anel tetraidropirano. Na posição de 3,88 ppm temos um multiplete referente aos hidrogênios na posição 4 do anel tetraidropirano, outro multiplete aparece na região 4,25 ppm ao qual está relacionado aos hidrogênios do CH_2 vizinho ao oxigênio α do éster ($\text{CH}_2\text{OC}=\text{O}$), um pouco mais deslocado (4,58 ppm) se encontra um dubleto referente ao CH da posição 2 do anel tetraidropirano. Em 5,97 ppm temos o mesmo dubleto descrito anteriormente, referente ao Hidrogênio α do carbono da carbonila e um singleto em 5,96 ppm pertencente aos 2H do metilenodioxí. Na região de 6,6 - 7,9 ppm temos dubletos, singleto e multipletos que estão relacionados aos hidrogênios aromáticos e conjugados.

CAPÍTULO 5:

Conclusões

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 Conclusões

A piperina **6** foi extraída, isolada e caracterizada de forma suficientemente satisfatória em 2% de rendimento, considerando que a quantidade desta matéria prima presente em frutos secos da pimenta preta está diretamente relacionada a qualidade dos seus grãos. O ácido pipérico **12** foi obtido através da piperina via hidrólise básica em 87% de rendimento.

Todos os derivados tetraidropiranos foram obtidos através da reação de ciclização de Prins, uma reação de bastante destaque na formação desta classe de compostos, obtidos em rendimentos satisfatórios entre 70%-100%, valores estes, próximos aos obtidos pelo nosso grupo anteriormente.

A reação de esterificação de Steglich mostrou-se, dentre as demais usadas neste trabalho, ser a mais satisfatória nas condições estabelecidas, onde conseguimos promover a esterificação entre o ácido pipérico e os álcoois derivados tetraidropiranos, formando todos os 6 novos híbridos moleculares (**64**, **65**, **66**, **67**, **68** e **69**) com bons rendimentos, entre 42%-78%, realizando a principal proposta deste trabalho.

Os híbridos moleculares foram caracterizados pelas técnicas de espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C), além da determinação do ponto de fusão destes compostos.

5.2 Perspectivas

Como perspectivas deste trabalho de dissertação, podemos citar: A determinação dos novos híbridos moleculares (**64**, **65**, **66**, **67**, **68** e **69**) a partir de técnicas espectroscópicas bidimensionais, cristalografia de raio-x, estudo teórico e síntese estereoseletiva.

CAPÍTULO 6:

Materiais e

Métodos

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 - Procedimentos Químicos

Neste trabalho os reagentes utilizados foram adquiridos da empresa Sigma Aldrich, onde todos continham excelente grau de pureza e foram utilizados sem prévia purificação. A formação dos produtos foi acompanhada pela técnica de cromatografia de camada delgada analítica (CCDA), foram utilizadas cromatofolhas de alumínio da marca Macherey-Nagel, suportadas em Gel de Sílica 60 (fase estacionária) e uma mistura de Acetato de Etila/Hexano como fase móvel. A detecção foi realizada por radiação em câmera de ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm, reveladas em reagentes químicos (solução alcoólica de vanilina). A purificação dos produtos foi feita utilizando a técnica de cromatografia em colunas do tipo flash, utilizando gel de sílica (fase estacionária) da marca Acros, apresentando uma granulometria de 0.035 - 0.070mm e ajuda de um pressurizador de nebulizadores comuns. As fases orgânicas foram secadas com $MgSO_4$ ou Na_2SO_4 , com posterior extração dos solventes sob pressão reduzida e temperatura controlada em evaporador rotatório da marca IKA e modelo RV 10 digital.

As reações envolvendo condições anidras foram realizadas em presença de atmosfera de argônio, usando balões. Os solventes anidros foram obtidos sob atmosfera de argônio e transferidos através de seringas e agulhas previamente secas em estufa. Tetraidrofurano (THF) foi tratado com sódio metálico. Diclorometano (CH_2Cl_2) e Trietilamina $N(CH_2CH_3)_3$ foram tratados com CaH_2 antes do uso.

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

As caracterizações por espectroscopia de RMN de 1H e RMN de ^{13}C foram realizadas nos espectrômetros Bruker 600 MHz para 1H e 150 MHz para ^{13}C , da Unicamp, em parceria com o Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho.

As multiplicidades dos sinais referentes a cada absorção são expressas da seguinte forma: singleto (s), singleto largo (sl), dubleto (d), multipletto (m), tripleto (t),

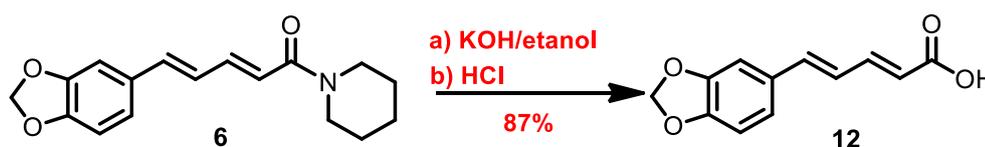
duplo dubleto (dd) e duplo dubleto duplo (ddd). Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

6.2 - Extração, isolamento e purificação da Piperina 6

Pesou-se 100 g da pimenta preta em pó em um balão de 500 mL, sendo adicionados 200 mL de CH_2Cl_2 ao balão e posto em refluxo por 20 minutos à 65°C . Deixou-se o produto da extração resfriar até temperatura ambiente e filtrou-se a vácuo. O insumo gerado foi lavado três vezes (30 mL de diclorometano) o solvente foi retirado sob pressão reduzida no rotoevaporador rotatório, e o extrato obtido foi posto em um banho de gelo. Adicionou-se 40 mL de éter etílico gelado, e deixou-se em agitação por 5 minutos. Retirou-se o éter com rotaevaporador e adicionou-se novamente 40 mL de éter ao extrato em banho de gelo dessa vez por 20 minutos para precipitar o produto, com agitação ocasional. Filtrou-se a vácuo lavando com éter gelado o resíduo no papel de filtro, e submeteu-se o produto extraído para posterior purificação.

Ao término do processo de extração, o produto foi submetido à uma coluna cromatográfica utilizando 5g de sílica gel (fase estacionária) e uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (3:7) como fase móvel. Dessa forma, separou-se a piperina das suas respectivas impurezas resultando em um rendimento de 2%, sendo que, este rendimento está diretamente relacionado a qualidade da pimenta preta utilizada. Em seguida realizou-se a síntese, isolamento, purificação e caracterização do seu respectivo ácido utilizado na preparação dos novos híbridos moleculares.

6.3 - Preparação do ácido pipérico 12 a partir da piperina 6 usando hidrólise básica



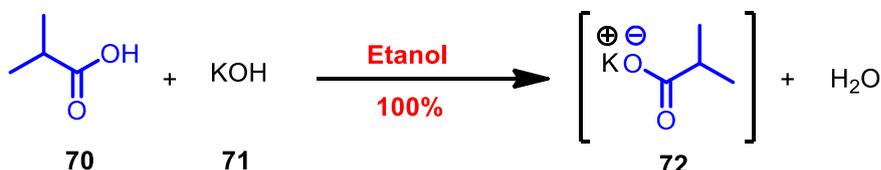
Em um balão de 100 mL foram adicionados 7,0 mmol de piperina **6** juntamente com 70 mL de solução alcoólica de KOH 20%. A mistura reacional foi

mantida sob refluxo à 80°C e agitação por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCDA, e a solução passou de amarela para marrom-claro com formação de precipitado. Após o término da reação, acrescentou-se algumas gotas de HCl até atingir um pH próximo de 3 acompanhada por papel de pH, ocorrendo a precipitação do ácido na forma de flocos amarelo. Após filtração sob pressão reduzida, nos fornecendo o produto de interesse no papel de filtro, o sólido obtido foi submetido a coluna cromatográfica para uma filtração simples, obtendo um rendimento de 87%. O produto isolado mostrou ponto de fusão 218-222°C.

Dados Espectroscópicos do ácido pipérico 12

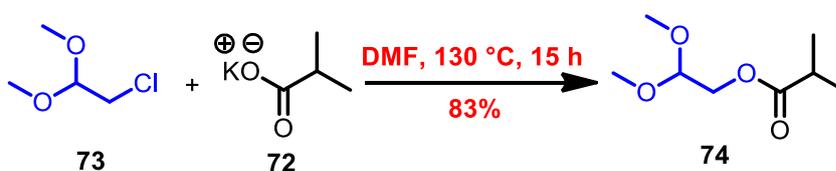
Infravermelho (Pastilha de KBr, cm⁻¹): 1257 (C-O); 1604-1452 (C=C de aromático); 1678 (C=O); 3448 (O-H).

6.4 - Preparação do isobutirato de potássio 72



Em um balão de 500 mL dissolveu-se 0,1 mol de KOH em 200 mL de etanol anidro até total dissolução do KOH sob agitação, em seguida foi adicionado 0,1 mol de ácido isobutírico **70** lentamente na presença de um banho de gelo e agitação magnética. Após a total homogeneização a mistura foi levada para extração do solvente no evaporador rotatório resultando em um sólido branco **72** com 100% de rendimento.

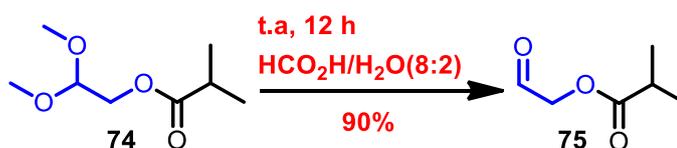
6.5 - Preparação do isobutirato de 2,2-dimetoxietil 74



Após a obtenção do sal isobutirato de potássio **72**, foi dissolvido em um balão de 1L, 190,3 mmol (19,46 mL) de cloro acetaldeído dimetil acetal **73** em 300 mL de DMF e em seguida adicionou-se 95,1 mmols (12,0 g) do isobutirato de potássio **72**, em seguida a mistura foi mantida em refluxo a temperatura de 130° C por 2 horas. Após este tempo foi realizada uma análise da reação por CCDA utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7) constatando a presença de material de partida, desta forma foram adicionados mais 95,1 mmols (12,0 g) de isobutirato de potássio **72**. A reação foi refluxada por mais 13 horas, dando um total de 15 horas de reação.

Com a reação em temperatura ambiente, a mesma foi introduzida em um funil de separação à qual foram adicionados (3x30 mL) de acetato de etila e (3x30 mL) de solução salina saturada. A fase orgânica então foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g de sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (2:8), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 4:6 Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo amarelo com 83% de rendimento.

6.6 - Preparação do isobutirato de 2-oxoetil **75** a partir do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **74**



Em um balão de 250 mL foi adicionado o isobutirato de 2,2-dimetoxietil **74** 5,74 mmols (1,01 g) e em seguida acrescentou-se uma solução de ácido fórmico em água (HCO₂H/H₂O = 8:2 v/v, 13,7 mL) e foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (1:1).

A reação foi introduzida em um funil de separação em que foram adicionados (3x50 mL) de CH₂Cl₂, sendo em seguida a fase orgânica lavada com solução saturada de NaHCO₃. Posteriormente a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄

anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório, resultando em um óleo amarelo **75** com 90% de rendimento.

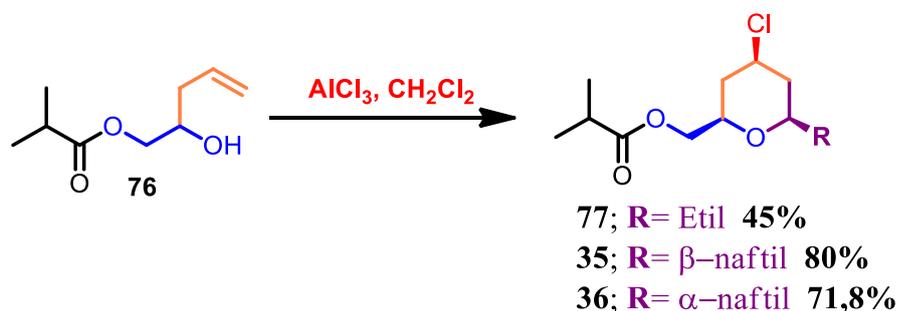
6.7 - Preparação do isobutirato de 2-hidroxipent-4-enil **76**



Em um balão de 1L foi dissolvido 126,9 mmols (24,07 g) de cloreto de estanho di-hidratado ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e 253,9 mmols (42,15 g) de iodeto de potássio (KI) em 400 mL de água, resultando em uma coloração alaranjada. Em seguida foi adicionado 274 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl) e deixou em agitação. Feito isto, 84,6 mmols (11,0 g) do isobutirato de 2,2-dimetoxietil **75** foi dissolvido em 146,08 mmols (12,64 mL) de brometo de alila e acrescentou na mistura anterior à temperatura ambiente e deixou a reação em agitação por 2 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (1:1).

Após este tempo a reação foi introduzida em um funil de separação em que foram adicionados (3x100 mL) de CH_2Cl_2 , sendo em seguida a fase orgânica lavada com H_2O , com posterior secagem com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (1:9), aumentando-se em seguida a polaridade da fase móvel para 3:7 Acetato de Etila/Hexano. As frações foram reunidas, resultando em um óleo amarelo **76** com 63,6% de rendimento.

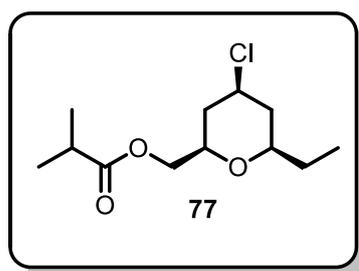
6.8 - Procedimentos para as sínteses de derivados tetraidropirânicos 77, 35 e 36.



De acordo com o método descrito por (CAPIM, 2013). e da literatura, para um procedimento típico para a reação de ciclização Prins, em um balão de 50 mL seco sob presença de atmosfera de argônio, contendo (10,4 mmol, 1,39 g) de cloreto de alumínio AlCl_3 em 6 mL de diclorometano CH_2Cl_2 ou clorofórmio CHCl_3 (seco em hidreto de cálcio), foi adicionado lentamente uma solução contendo (8,02 mmol, 1,38 g) álcool homoalílico **76**, o aldeído correspondente (propanal, β -naftaldeído ou α -naftaldeído) (1,0 mmol) e mais 6 mL de diclorometano CH_2Cl_2 ou cloroformio CHCl_3 , à 0°C . A mistura reacional foi agitada por tempos variáveis, até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 3:7 Acetato de Etila:Hexano) indicasse o término da reação.

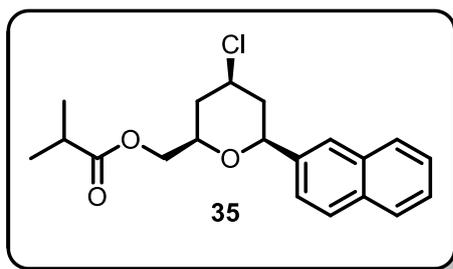
O isolamento foi realizado a partir da adição lenta e cuidadosa de 1 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio NaHCO_3 à 0°C . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio NaCl (3 x 10 mL), e em seguida a mesma foi seca com sulfato de sódio anidro Na_2SO_4 , filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropiranos em rendimentos satisfatórios, como descrito a seguir.

6.9 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(etil)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (77)



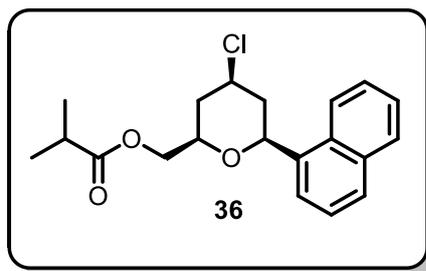
Este produto foi preparado utilizando (5,81 mmol, 0,34 g) de propanalaldeído como reagente e utilizando o CH_2Cl_2 como solvente, resultando em 45% de rendimento quando submetido ao período de 6 horas. Sendo então submetido a uma cromatografia flash em coluna, resultando como um líquido de cor amarela.

6.10 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (35)



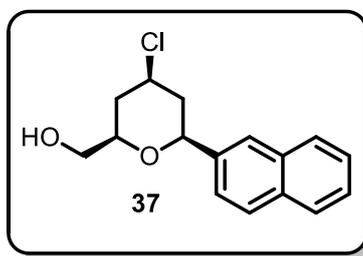
Este produto foi obtido utilizando (1,0 mmol, 0,16 g) de β -naftaldeído como reagente e utilizando o CH_2Cl_2 como solvente, resultando em 80% de rendimento quando submetido ao período entre 6 horas. Sendo então submetido a uma cromatografia flash em coluna, resultando como um líquido de cor amarela.

6.11 - Preparação do isobutirato de [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metila (36)



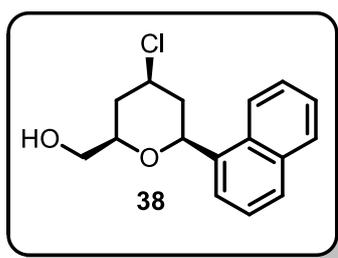
Este produto foi obtido utilizando (10,7 mmol, 1,84 g) de α -naftaldeído como reagente e utilizando o CHCl_3 como solvente, resultando em rendimentos entre 71,8% submetido em um período de 6h, obtido como um líquido de cor escura.

6.14 - Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] meta-nol (37)



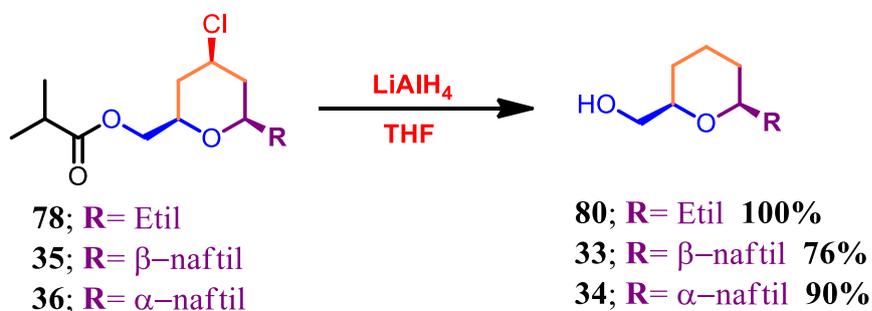
Este produto foi obtido utilizando (2,38 mmol, 0,82 g) de **35** como reagente de partida e (7,13 mmol, 0,27 g) de NaBH₄, resultando em rendimento de 80%, sendo obtido como um líquido viscoso de cor amarela.

6.15 - Preparação do [4-cloro-6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] meta-nol (38)



Este produto foi obtido utilizando (8,26 mmol, 2,86 g) de **36** como reagente de partida e (24,8 mmol, 0,94 g) de NaBH₄, resultando em rendimento de 94%, sendo obtido como um líquido viscoso de cor amarela.

6.16 - Reação de redução da função éster para álcool dos derivados tetraidropiranos utilizando o hidreto de lítio e alumínio (CAPIM, 2013).

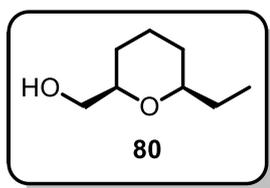


Em um balão de 100 mL em atmosfera de argônio foram adicionados 5 equivalentes de hidreto de lítio alumínio LiAlH₄ em 20 mL de THF (seco em sódio

metálico). Em seguida, foi adicionado lentamente a 0° C o produto correspondente para cada reação da ciclização de Prins (**78**, **35** e **36**) dissolvido em 10 mL de THF e conseqüentemente a mistura reacional foi agitada em refluxo por 12 horas à temperatura de 120 ° C até que o acompanhamento por CCDA (eluente: 1:1 Acetato de Etila/Hexano) indicasse o término da reação.

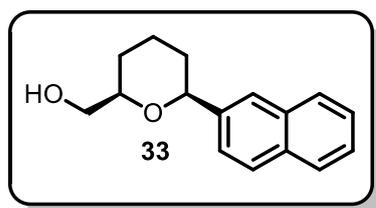
Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada a 0° C e sofreu a adição de NH₄Cl 5 mL, havendo formação de flocos e eliminação de gases. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) e seca com sulfato de sódio anidro Na₂SO₄ filtrada e concentrada à pressão reduzida, para fornecer os derivados tetraidropiranos em rendimentos satisfatórios.

6.17 - Preparação do [6-etil-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**80**)



Este produto foi obtido utilizando (5,00 mmol, 1,24 g) de **79** como reagente de partida, resultando em rendimento de 100%, sendo obtido como um líquido de cor amarela.

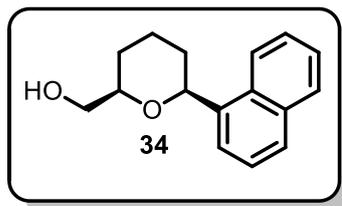
6.18 - Preparação do [6-(naftalen-2-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**33**)



.17

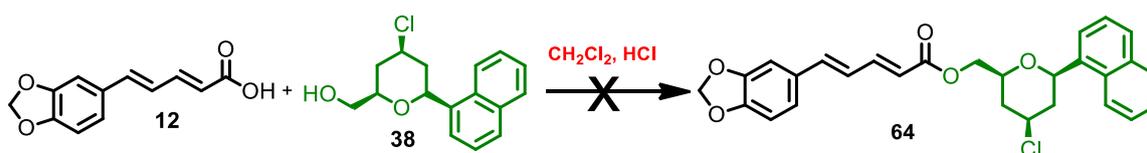
Este produto foi obtido utilizando (2,38 mmol, 0,82 g) de **37** como reagente de partida e (11,75 mmol, 0,44 g) de LiAlH₄, resultando em rendimento de 76%, sendo obtido como um líquido de cor amarela.

6.19 - Preparação do [6-(naftalen-1-ila)-tetraidro-2H-piran-2-ila] metanol (**34**)



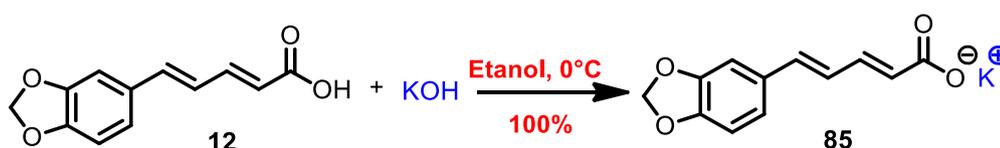
Este produto foi obtido utilizando (3,00 mmol, 1,04 g) de **38** como reagente de partida e (15 mmol, 0,55 g) de LiAlH_4 , resultando em rendimento de 90%, sendo obtido como um líquido de cor amarela.

6.20 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular **64** usando esterificação de Fischer clássica com HCl



Em um balão de 50 mL, foi adicionado 1 mmol do ácido pipérico **12**, em seguida 0,5 mmol do álcool **38** derivado tetraidropirano foi diluído em 5 mL de CH_2Cl_2 e posteriormente adicionado ao balão contendo o ácido pipérico **12**, seguido de 1 gota de HCl usado como catalisador. A reação foi mantida sob agitação por 3 dias, sendo frequentemente acompanhada por CCDA e nenhum indício nos mostrou que a reação ocorreu.

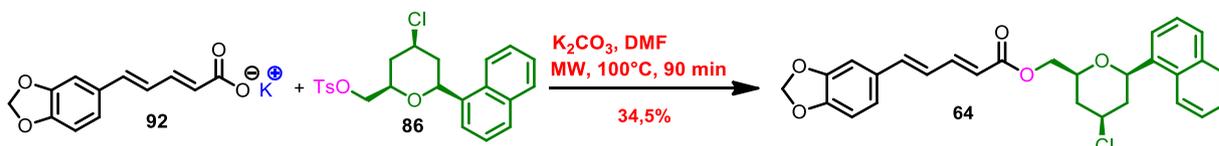
6.21 - Procedimento para síntese do sal pipérico **85**



Em um balão de 50 mL dissolveu-se 1 mmol de KOH em 10 mL de etanol anidro até total dissolução do KOH sob agitação, em seguida foi adicionado 1 mmol de ácido pipérico **12** em agitação magnética. Após a total homogeneização a

mistura foi levada para extração do solvente no evaporador rotatório resultando em um sólido verde claro com 100% de rendimento.

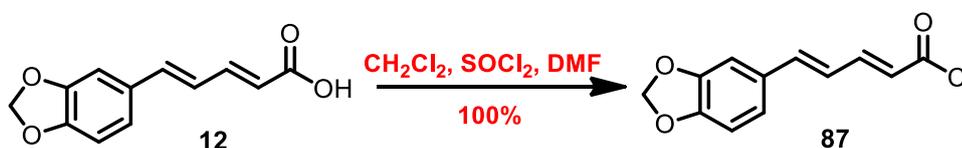
6.22 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular 64 a partir do sal pipérico 85 com o álcool tosilado 86



Em um tubo de micro-ondas, adicionou-se 0,5 mmol do sal pipérico e solubilizado com 5 mL de DMF, em seguida, adicionou-se 1,5 equivalentes do álcool tosilado 86 e 0,8 mmol de K_2CO_3 . A mistura reacional ficou sob agitação a $100^\circ C$ durante 90 min no reator, sendo o mesmo acompanhado a cada 30 min por CCDA.

Após o término do consumo dos reagentes, a reação foi isolada através de uma extração líquido-líquido, usando três lavagens de Acetato de Etila e solução saturada de cloreto de sódio NaCl, sendo em seguida realizado a extração do solvente e o produto foi submetido a coluna cromatográfica com 5 g de sílica gel. Partiu-se de uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (0,5:9,5) usada como fase móvel de eluição até a proporção de (2:8) do mesmo, o qual foi observado por CCDA à extração de todo produto de interesse. As frações foram reunidas, resultando em um rendimento reacional de 34,5% sendo obtido sólidos amarelos.

6.23 - Procedimento geral para a reação de formação do cloreto de ácido pipérico 87 (FERRAZ et al, 2005).

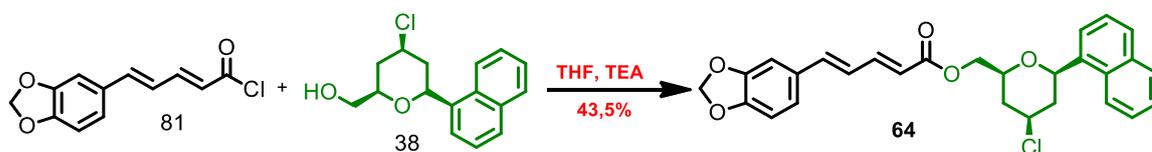


Em um balão de 50 mL contendo atmosfera de argônio, foram adicionados 0,5 mmol de ácido pipérico **12** e solubilizado em 7 mL de diclorometano. Em seguida, como o cloreto de tionila ($SOCl_2$) reage com a ar atmosférico, a tampa do frasco que o continha, foi aberto na capela e injetou-se argônio cuidadosamente com ajuda de um balão de ar e seringa, logo após, retirou-se 0,15 mL (2,06 mmol) e adicionou-se ao balão que continha o ácido pipérico **12**, presequindo, 2 gotas de DMF atuando como catalisador, reação esta que ocorreu a $0^\circ C$. No balão foi inserido

um balão de ar contendo atmosfera de argônio. A reação ficou em agitação por 3h até que o acompanhamento por CCDA indicasse o termino da reação.

Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada até temperatura ambiente, resultando em um líquido avermelhado. O uso do produto da reação foi posterior usado em condições *in-situ*.

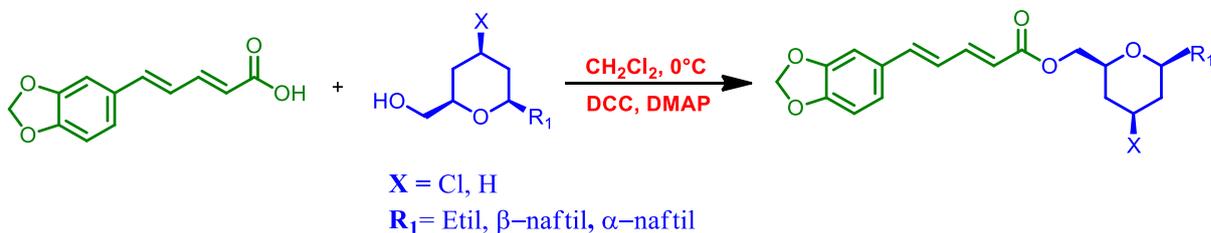
6.24 - Estratégia sintética para a síntese do híbrido molecular **64** a partir do cloreto de ácido **81** e o derivado álcool tetraidropirano **38**



Após a formação de 1 mmol do cloreto de ácido **81** preparado anteriormente, retirou-se o excesso de cloreto de tionila no rotoevaporado e em seguida dilui-se o cloreto de ácido **81** em 3 mL de THF (seco), sendo adicionado posteriormente o álcool **38** previamente diluído em 2 mL de THF (seco) e 0,5 mL (3,6 mmol) de TEA, usado como catalisador. A reação de esterificação para formação do híbrido molecular **64** ocorreu por 18h.

Prosseguindo com extração, a mistura reacional foi introduzida em um funil de separação ao qual a fase orgânica foi lavada com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL) e solução saturada de cloreto de sódio NaCl (3 x 40 mL), e em seguida a mesma foi seca com sulfato de sódio anidro Na₂SO₄. Feito isto, o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel. Partiu-se de uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (1:9) usada como fase móvel de eluição até a proporção de (2:8) do mesmo, o qual foi observado por CCDA à extração de todo produto de interesse. As frações foram reunidas, resultando em um rendimento reacional de 43,5% sendo obtido sólidos amarelos.

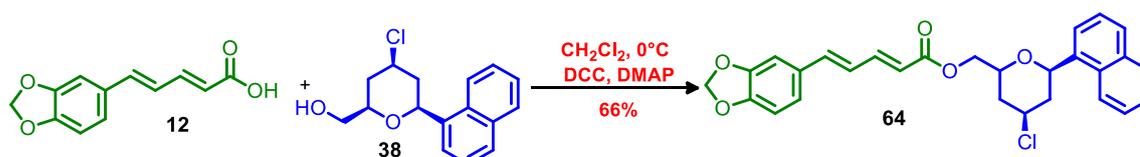
6.25 - Procedimento geral para a hibridização molecular dos derivados álcoois tetraidropiranos com o ácido pipérico utilizando DCC e DMAP.



Em um balão de 25 mL dissolveu-se 1 mmol de um dos respectivos álcoois (**33**, **34**, **37**, **38**, **79** e **80**) em 5 mL de CH_2Cl_2 , e em seguida adicionou-se 1,5 equivalente de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), posteriormente foi acrescentado à mistura reacional 1 equivalente do 4-dimetilaminopiridina (DMAP), deixando a reação em agitação, atmosfera de argônio e temperatura de 0°C por 24 horas, sendo que a formação do produto foi acompanhada por CCDA utilizando como eluente Acetato de Etila/Hexano (3:7).

Após este tempo a mistura reacional foi introduzida em um funil de separação ao qual a fase orgânica foi lavada com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio NaCl (3 x 40mL), e em seguida a mesma foi seca com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4). Feito isto, o solvente evaporado à pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto da reação foi purificado em coluna cromatográfica empacotada com 5 g sílica gel, utilizando inicialmente como eluente hexano puro, para retirar o excesso de DCC presente no meio, em seguida uma mistura de Acetato de Etila/Hexano (1:9), o qual foi observado por CCDA à extração de todo produto de interesse. As frações foram reunidas, resultando em rendimentos satisfatórios, sendo obtidos sólidos amarelos.

6.26 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 64



Este produto foi obtido utilizando (0,5 mmol, 0,11 g) do ácido pipérico **12**, (0,5 mmol, 0,14 g) do álcool **38**. O produto isolado resultou em um rendimento de 66% e ponto de fusão 132-137°C, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

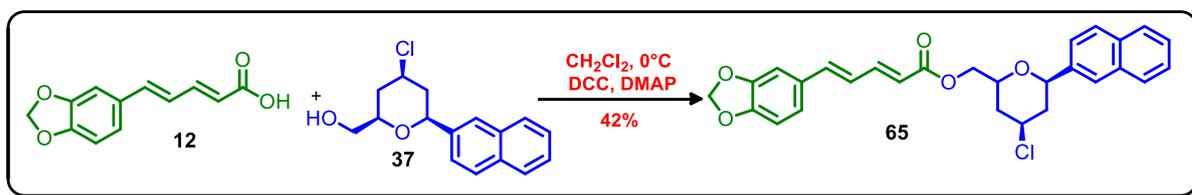
Dados Espectroscópicos do híbrido molecular **64**

RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ: 38,78 (CH₂); 42,83 (CH₂); 55,40 (CH); 66,33 (CH₂); 75,44 (CH); 75,93 (CH); 101,53 (CH₂); 106,02 (CH); 108,67 (CH); 119,85 (CH); 123,16 (CH); 123,22 (CH); 123,48 (CH); 124,51 (CH); 125,60 (CH); 125,67 (CH); 126,32 (CH); 128,66 (CH); 129,06 (CH); 130,51 (C); 130,61 (C); 133,93 (C); 136,23 (CH); 140,74 (C); 145,61 (CH); 148,42 (C); 148,76 (C); 167,00 (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz, δ ppm): 1,84 (q, 1H, *J* = 12Hz), 2,09 (q, 1H, *J* = 12Hz), 2,35 (td, 1H, *J* = 4,2Hz), 2,60 (td, 1H, *J* = 4,2Hz), 4,00 (m, 1H), 4,32 (m, 3H), 5,10 (dd, 1H, *J* = 10,2Hz), 5,96 (d, 1H, *J* = 15Hz), 5,97 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H, *J* = 15,3Hz/11,4Hz), 6,79 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, *J* = 1,5Hz/7,8Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 1,8Hz), 7,47 (m, 5H), 7,63 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,80 (d, 1H, *J* = 7,8Hz), 7,86 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 8,4Hz).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm⁻¹): 1253 e 1037 (C-O); 2953-2848 (C-H); 1604-1446 (C=C de aromático); 1697 (C=O de éster).

6.27 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular **65**



Este produto foi obtido utilizando (0,5 mmol, 0,11 g) do ácido pipérico **12**, (0,5 mmol, 0,14 g) do álcool **37**, O produto isolado resultou em um rendimento de 42% e ponto de fusão 114-118°C, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

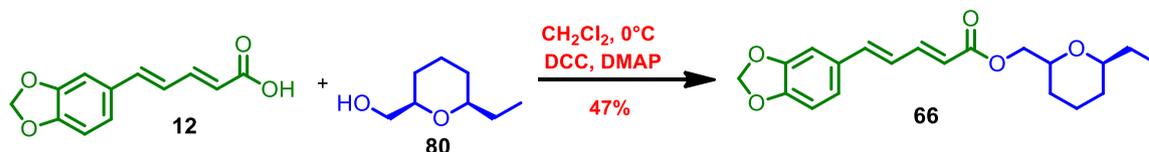
Dados Espectroscópicos do híbrido molecular 65

RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ : 38,74 (CH_2); 44,15 (CH_2); 55,25 (CH); 66,35 (CH_2); 75,13 (CH); 78,89 (CH); 101,51 (CH_2); 106,02 (CH); 108,66 (CH); 119,85 (CH); 123,15 (CH); 124,09 (CH); 124,51 (CH); 124,77 (CH); 126,10 (CH); 126,28 (CH); 127,78 (CH); 128,15 (CH); 128,36 (CH); 130,61 (C); 133,17 (C); 133,36 (C); 138,43 (CH); 140,73 (C); 145,60 (CH); 148,41 (C); 148,75 (C); 167,05 ($\text{C}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz, δ ppm): 1,79 (q, 1H, $J = 17,4\text{Hz}$), 1,95 (q, 1H, $J = 17,4\text{Hz}$), 2,30 (td, 1H, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,60 (td, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 3,88 (m, 1H), 4,27 (m, 3H), 4,57 (d, 1H, $J = 14,4\text{Hz}$), 5,97 (d, 1H, $J = 25,8\text{Hz}$), 5,96 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H, $J = 22,8\text{Hz}/16,6\text{Hz}$), 6,77 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H, $J = 2,1\text{Hz}/12,6\text{Hz}$), 6,97 (d, 1H, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,46 (m, 5H), 7,81 (m, 5H).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm^{-1}): 1236 e 1037 (Estiramento C-O); 2931-2850 (C-H); 1614-1440 (Estiramento C=C de aromático); 1705 (Conjugação C=O de éster).

6.28 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 66



Este produto foi obtido utilizando (0,5 mmol, 0,11 g) do ácido pipérico **12**, (0,5 mmol, 0,07 g) do álcool **80**. O produto isolado resultou em um rendimento de 47% e ponto de fusão $218\text{-}222^\circ\text{C}$, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

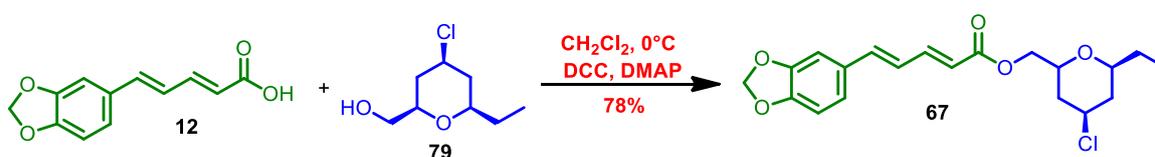
Dados Espectroscópicos do híbrido molecular 66

RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ : 9,93 (CH_3); 28,78 (CH_2); 38,83 (CH_2); 41,90 (CH_2); 55,56 (CH_2); 66,38 (CH_2); 74,58 (CH); 78,36 (CH); 101,53 (CH_2); 106,02 (CH); 108,67 (CH); 119,93 (CH); 123,15 (CH); 124,55 (CH); 130,63 (C); 140,65 (CH); 145,48 (CH); 148,43 (C); 148,75 (C); 167,00 ($\text{C}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz, δ ppm): 0,94 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}/7,2\text{Hz}$), 1,57 (m, 5H), 2,16 (m, 2H) 3,25 (m, 1H); 3,62 (m, 1H), 4,03 (m,1H), 4,18 (m, 2H), 5,96 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$) 5,98 (s, 2H) 6,69 (dd, 1H, $J = 15\text{Hz}/12\text{Hz}$) 6,80 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H, $J = 1,5\text{Hz}/7,8\text{Hz}$), 7,42 (dd, 1H, $J = 15\text{Hz}/10,8\text{Hz}$).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm^{-1}): 1253 e 1035 (C-O); 2958-2868 (C-H); 1606-1446 (C=C de aromático); 1697 (C=O de éster).

6.29 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 67



Este produto foi obtido utilizando (1,00 mmol, 0,22 g) do ácido pipérico **12**, (1,00 mmol, 0,18 g) do álcool **79**. O produto isolado resultou em um rendimento de 78% e ponto de fusão $96-99^\circ\text{C}$, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

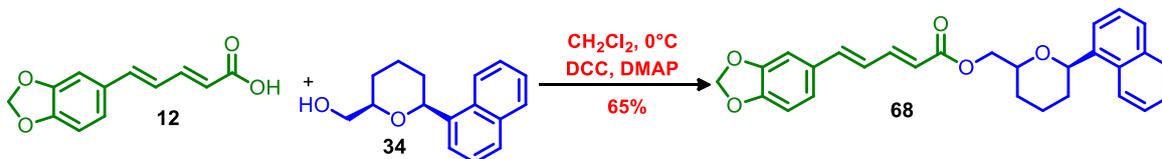
Dados Espectroscópicos do híbrido molecular 67

RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ : 9,93 (CH_3); 28,76 (CH_2); 38,95 (CH_2); 41,89 (CH); 55,56 (CH_2); 66,37 (CH_2); 74,58 (CH); 78,36 (CH); 101,53 (CH_2); 106,01 (CH); 108,67 (CH); 119,92 (CH); 123,15 (CH); 124,55 (CH); 130,62 (C); 140,64 (CH); 145,48 (CH); 148,42 (C); 148,75 (C); 166,99 (C=O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz, δ ppm): 0,94 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}/7,8\text{Hz}$), 1,57 (m, 5H), 2,17 (m, 2H) 3,25 (m, 1H); 3,62 (m, 1H), 4,03 (m,1H), 4,18 (m, 2H), 5,97 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$) 5,98 (s, 2H) 6,70 (dd, 1H, $J = 15,3\text{Hz}/10,8\text{Hz}$) 6,80 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H, $J = 1,5\text{Hz}/7,8\text{Hz}$), 7,42 (dd, 1H, $J = 15,3\text{Hz}/10,8\text{Hz}$).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm^{-1}): 1253 e 1035 (C-O); 2958-2852 (C-H); 1604-1446 (C=C de aromático); 1697 (C=O de éster).

6.30 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 68



Este produto foi obtido utilizando (1 mmol, 0,22 g) do ácido pipérico **12**, (1 mmol, 0,24 g) do álcool **34**. O produto isolado resultou em um rendimento de 65% e ponto de fusão $132\text{-}136^\circ\text{C}$, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

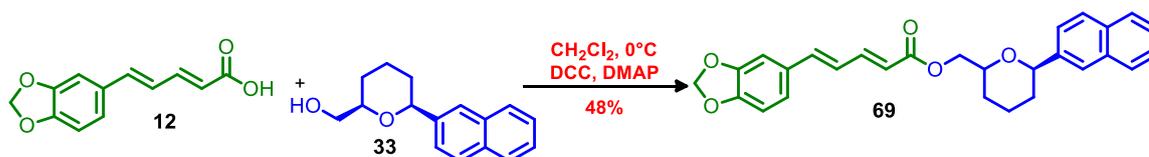
Dados Espectroscópicos do híbrido molecular 68

RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ : 38,79 (CH_2); 42,85 (CH_2); 55,40 (CH_2); 66,34 (CH_2); 75,45 (CH); 75,95 (CH); 101,53 (CH_2); 106,04 (CH); 108,68 (CH); 119,87 (CH); 123,16 (CH); 123,22 (CH); 123,49 (CH); 124,53 (CH); 125,60 (CH); 125,68 (CH); 126,33 (CH); 128,67 (CH); 129,07 (CH); 130,52 (C); 130,63 (C); 133,94 (C); 136,25 (C); 140,75 (CH); 145,61 (CH); 148,43 (C); 149,77 (C); 167,00 (C=O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 600MHz, δ ppm): 1,84 (q, 1H, $J = 18\text{Hz}$), 2,09 (q, 1H, $J = 18\text{Hz}$), 2,35 (td, 1H, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,60 (td, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 4,00 (m, 1H), 4,31 (m, 3H), 5,11 (d, 1H, $J = 10,2\text{Hz}$), 5,96 (d, 1H, $J = 22,8\text{Hz}$), 5,97 (s, 2H), 6,68 (dd, 1H, $J = 22,8\text{Hz}/16,2\text{Hz}$), 6,78 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H, $J = 2,4\text{Hz}/12\text{Hz}$), 6,79 (d, 1H, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,47 (m, 4H), 7,63 (d, 1H, $J = 10,8\text{Hz}$), 7,79 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 7,86 (d, 1H, $J = 14,4\text{Hz}$), 7,98 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm^{-1}): 1253 e 1037 (C-O); 2954-2848 (C-H); 1600-1444 (C=C de aromático); 1689 (C=O de éster).

6.31 - Reação de esterificação para formação do híbrido molecular 69



Este produto foi obtido utilizando (0,8 mmol, 0,17 g) do ácido pipérico **12**, (0,8 mmol, 0,19 g) do álcool **33**. O produto isolado resultou em um rendimento de 48% e ponto de fusão 136-138°C, sendo obtido como um sólido de cor amarela.

Dados Espectroscópicos do híbrido molecular 69

RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) δ: 38,75 (CH₂); 44,15 (CH₂); 55,28 (CH₂); 66,36 (CH₂); 75,14 (CH); 78,90 (CH); 101,52 (CH₂); 106,02 (CH); 108,67 (CH); 119,86 (CH); 123,17 (CH); 124,10 (CH); 124,52 (CH); 124,78 (CH); 126,11 (CH); 126,29 (CH); 127,79 (CH); 128,17 (CH); 128,37 (CH); 130,61 (C); 133,17 (C); 133,36 (C); 138,43 (CH); 140,74 (C); 145,60 (CH); 148,42 (C); 148,76 (C); 167,05 (C=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 600MHz, δ ppm): 1,79 (q, 1H, *J* = 28,8Hz), 1,95 (q, 1H, *J* = 28,2Hz), 2,31 (td, 1H, *J* = 10,2Hz), 2,48 (td, 1H, *J* = 9,6Hz), 3,88 (m, 1H), 4,25 (m, 3H), 4,58 (d, 1H, *J* = 23,4Hz), 5,97 (d, 1H, *J* = 36,6Hz), 5,96 (s, 2H), 6,78 (m, 5H), 7,46 (m, 4H), 7,83 (m, 4H).

Infravermelho (Pastilha de KBr, cm⁻¹): 1236 e 1037 (C-O); 2933-2887 (C-H); 1614-1438 (C=C de aromático); 1705 (C=O de éster).

Referências

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO-JÚNIOR, J.X., *et al.* Cepharanone B from Piper Tuberculatum. *Biochemical systematics and ecology*, 27: 325-327. 1999.
- BARBIERI-JUNIOR, E *et al.*, G. E. *Rev. Bras. Para. Vet.*16, 87, 2007.
- BARBOSA, T, P. Síntese de novos adutos aromáticos de Morita-Baylis-Hillman: Hibridização molecular como ferramenta para obtenção de drogas Leishmancidas. UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - [S.I.]. 2010.
- BARREIRO, E. J. Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. *Quim. Nova*, v. 25, n. 6, p. 1172–1180, 2002.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, Editora Art Med Ltda.: Porto Alegre, 2001.
- BOLITT, V.; MIOSKOWSKI, C.; BAHATT, R. K.; FALK, J. R.; Synthesis of (S)-(+)-mevalonolactone and mevalonate analogs. *J. Org. Chem.* 56, p. 4238–4240, 1991.
- BOURGUIGNON, J. J. Identical and nonidentical twin drugs. In: Wermuth, C. G.; editor. *The practice of medicinal chemistry*. Londres: *Academic*. cap.15, p. 256-293, 1996.
- CAPIM, S. L. Sínteses diastereosseletivas e atividades antinociceptivas de novos derivados tetrahidropiranos substituídos. UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB - [S.I.]. 2013.
- CEPLAC.GOV.BR site: <http://www.ceplac.gov.br/radar/pimentadoreino.htm> <> acessado em 10 fev.2014
- CHAVES, M.C.O, *et al* I. Aristolactams from Piper Marginatum jacq. (Piperaceae). *Biochemical systematics and ecology*, 34: 75-77. 2006.
- CRAVOTTO, G. *et al.* An asymmetric approach to coumarin anticoagulants via etero-Diels–Alder cycloaddition. *Tet. Asy*, v. 12, n. 5, p. 707–709, abr. 2001.
- CROSBY, S. R *et al.*; *Org. Lett.* 4, 3407, 2002.
- DONADEL, O. J. *et al.* The tert-butyl dimethyl silyl group as an enhancer of drug cytotoxicity against human tumor cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, v. 15, p. 3536 – 3539, 2005.
- MAGEED, *et al.* The medicinal uses of pepper. *International Pepper News*, v. XXV, n. 1, p. 1–9, 2000.
- FERRAZ, H. M. C. *et al.* Síntese de indanos: uma seleção de métodos gerais e eficientes. v. 28, n. 4, p. 703–712, 2005.

FERREIRA, W. S. *et al.* Síntese e avaliação da atividade antifúngica de novas 1,3,4-oxadiazol-2-tionas N -substituídas, obtidas a partir da piperina. *Soc. Bras. Quím. (SBQ)*, v. 36, n. c, p. 1991, 2012.

GHOSH, A. K *et al.* Tetrahydrofuran, tetrahydropyran, triazoles and related heterocyclic derivatives as HIV protease inhibitors. *Fut. Med. Chem*, v. 3, n. 9, p. 1181-1197, 2011.

GÓES, A. J. S. *et al.* síntese e atividade antiedematogênica de derivados n-triptofil-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona e n-triptofil-5-benzilideno-rodanina, *Quím. Nov*, 27 (6), 905-910, 2004.

GRUTTADAURIA, M *et al*; *Tet. Lett.* 42, 2213, 2001.

GUIDO, R. V. C. *et al.* virtual screening and its integration with modern drug design technologies. *Curr. Med. Chem.*, v.15, n.1, p.37-46, 2008.

GUIMARÃES, E. F, *et al.* Piperaceae do Nordeste Brasileiro I: Estado de Ceará. *Rodriguesia*, v. 55, n. 84, p. 21-46, 2004.

HANSCHKE, E., GENDORF, O., Zur Kenntnis der Prins schen Reaktion, III. Mitteil.1): Über die Reaktion von Allylcarbinol mit Aldehyden und Ketonen. *Chem. Ber.* v. 88, p.1053 - 1061, 1955.

IKAN, R. *Natural Products: A Laboratory Guide.* 2nd Ed. SanDiego: Academic Press, , 360p, 1991.

LASZLO, S. E.; FORD, M. J.; LEY, S. V.; MAW, G. N.; Dual catalysis of the michael reaction. *Tet. Lett.* v. 31, n. 34, p. 4–7, 1990.

LIMA, D. *et al.* Piperina, seus Análogos e Derivados: Potencial como Antiparasitários. *Rev. Virt. Quím*, v. 4, n. 3, p. 208–224, 2012.

LIU, P.; JACOBSEN, E. N.; *J. Am. Chem. Soc.* 123, 10772, 2001.

LUCIANO, J., CARLOS, A., CLAUDIO, L., NOGUEIRA, JOSÉ, L., MONTANARI, DONNICI, A. LUIS. Histórico da evolução da química medicinal e a importância da lipofilia: de Hipócrates e Galeno a Paracelsus e as contribuições de Overton e de Hansch. *Rev. Virt. Quím*, v. 1, n. 3, p. 227–240, 2009.

MADHAVI BB, NATH AR, BANJI D, MADHU M, RAMALINGAM R. Extraction, Identificaion, Formulation and Evaluation of Piperine in Alginate beads. *Int. J. of pharmacy and pharmaceutical Science*, 156-161, 2009.

MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mecanism and Struture.* *John Willey & Sons*, 3^oed.: 388, 437, 438, 1095, 1099, 1100 e 1101, 1985.

MARQUES, J. V *et al.* *Chem. Soc.* 21, 1807, 2010.

MATSUDA, A.; SHUTO S.; ICHIKAWA, S.; *J. Am. Chem. Soc.* 121, 10270, 1999.

MIRANDA, L. S. M *et al.* (+/-)-cis-(6-Ethyl-tetrahydropyran-2-yl)-formic acid: a novel substance with antinociceptive properties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 14, p. 1573 – 1575, 2004.

MIRTIN, V. S *et al.* *Tet.Lett.* 34, 5467,1993.

MONTANARI, C. A. A química medicinal na próxima década. *Quim. Nov.*, v. 23, n. 1, p. 134–137, 2000.

MULZER, J.; MEYER, F.; *Tet.Lett.* 36, 3503, 1995.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple method for the esterification of carboxylic acids. *Ang. Chem. Int. Ed*, 17, 522-524, 1978.

NITTA, A *et al.* (3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)-N-{4-[6-(2 methoxyethoxy)benzothiazol-2-yl]tetrahydropyran-4-yl}butanamide as a potent dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* v. 18, p. 5435 – 5438, 2008.

OHKATA, K *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 925, 1998.

PAVELKA, A.; SUSTA, A.; VOJTISEK, O.; BREMOVA, A.; Tri Klinicke Pokusys Benorylatem- Esterem Kyseliny Acetylsalicylove a Paracetamolu: Three clinical tests with benorilate (paracetamol acetylsalicylate). *Fysiatricky a Revmatologicky Vestnik*, v. 51, n. 6, p. 321-328, 1973.

PARMAR, V. S, *et al.* Phytochemistry of the genus Piper. *Phytochemistry*46 (4): 597-673, 1997.

PAWINEE PIYACHATURAWAT, *et al.* Enhancement of fertilization by Piperine in Hamsters. *Cell Biology International*, 21(7): 405-409, 1997.

PRETORIUS, S. I. *et al.* Synthesis, characterization and antimalarial activity of quinoline-pyrimidine hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, v. 21, n. 1, p. 269–77, 2013.

PRINS, H. J.; *Chem. Weekblad*, 16, 1072, 1510 C.A. 13, 3155, 1919.

RIBEIRO, T. S.; Transformações químicas no alcalóide natural piperina e avaliação da atividade teórica sobre *TrTrypanosoma cruzi*. UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO - [S.I.]. Brasil, 2004.

SANTOS T. C.; DELLE MONACHE LEITÃO, S. G. F. 22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products; Setembro São Carlos: Brasil, 2000.

SCOTT, W. P, *et al.* Toxicity of black pepper extract to boll weevils. *J. Econ. Entomol.*71 (2): 343-344, 1978.

SILVA, F. P. L. Reação de ciclização de prins na síntese diastereosseletiva de 31 análogos meso-tetrahidropirânicos: determinação de estruturas cristalinas, estudos teóricos e avaliação in vitro da atividade antileucêmica. UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - [S.I.]. 2013.

SIMÕES, C. M. O, *et al.* Farmacognosia: da Planta ao Medicamento. 5th ed. rev. Editora da UFRGS/UFSC, Porto Alegre/Florianópolis, 2004.

SINGH, I. P *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* 45, 3439, 2010.

SINGH, P., BHARDWAJ, A., KAUR, S., KUMAR, S. Design, synthesis and evaluation of tetrahydropyran based COX-1/-2 inhibitors. *Eur. J. Org. Chem*, v. 44, p. 1278 – 1287, 2009.

SMITH, A. B *et al.* Design and synthesis of a tetrahydropyran-based inhibitor of mammalian ribonucleotide reductase. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, v. 8. p. 3133 – 3136, 1998.

SONG LI, *et al.* Antidepressant like effects of piperine in chronic mild stress treated mice and its possible mechanisms. *Life Sciences* 80: 1373-1382, 2007.

STAPP, R. P., The Reaction of α Olefins with Paraformaldehyde and Hydrogen Halides. A Novel Tetrahydropyran Synthesis. *The J. Org. Chem.* v. 34, p. 479, 1969.

TRUEB, W. A Simple Asymmetric Synthesis of Cis-2,6-Disubstituted Tetrahydropyran Acetic Acid Derivatives. v. 38, n. 6, p. 1009–1012, 1997.

UMADEVI, P.; DEEPTI, K. e VENUGOPAL, D. V. R. Synthesis, anticancer and antibacterial activities of piperine analogs. *Med. Chem. Research*, v. 22, n. 11, p. 5466–5471, 2013.

UMATHESWARI, S, *et al.* Synthesis, stereochemistry, antimicrobial evaluation and QSAR studies of 2,6-diaryltetrahydropyran-4-one thiosemicarbazones. *Eur. J. Org. Chem*, v. 46, p. 1415 – 1424, 2011.

VASCONCELLOS, M. L. A. A, *et al.* A reação de ciclização de Prins: uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropiranos substituídos. *Quím. Nov.* v. 29 p. 834–839, 2006.

VIEGAS-JUNIOR, C. *et al.* Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Cur. Med. Chem*, v. 14, n. 17, p. 1829–52, 2007.

WERMUTH, C-G. Em *The Practice of Medicinal Chemistry.*, ed.; Academic Press: New York, 1996, p. 3; Ratti, E.; Trist, D.; *Il Farmaco*, 56, 13, 2001.

WILLIAMS, D. A., *et al.* Foye's principles of medicinal chemistry, 5th ed., Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; p. 3, 2002.

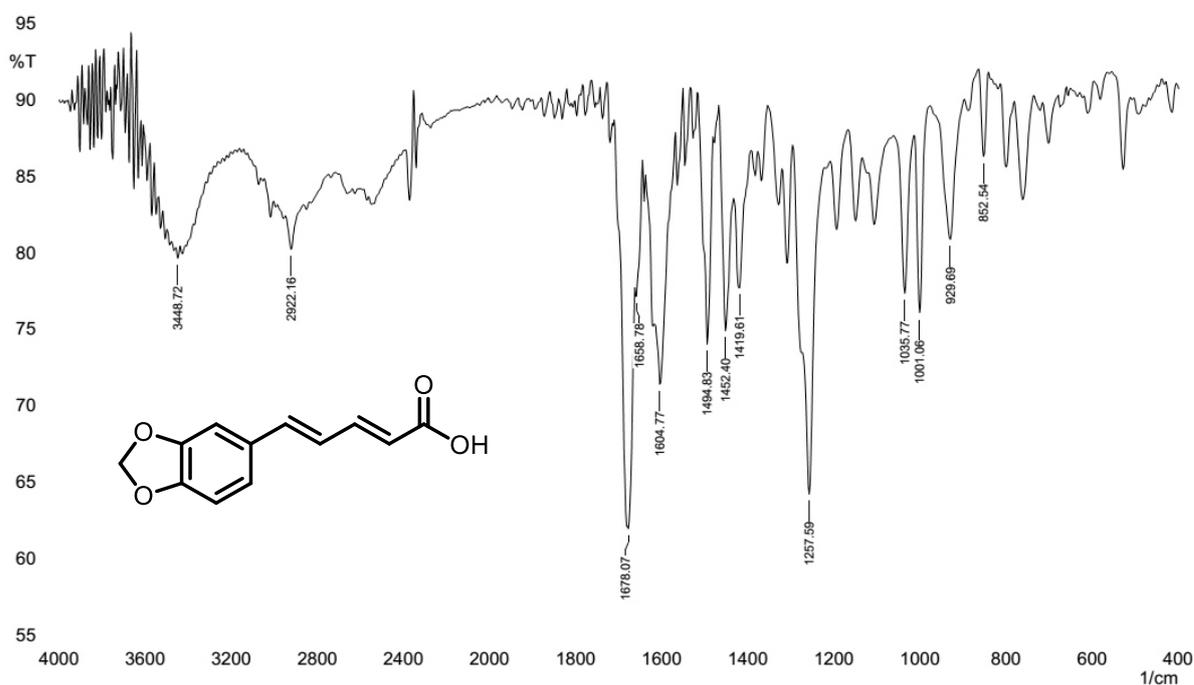
YANG, X-F., MANGUE, J. T., LI, C-J., Diastereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyrans and Thiacyclohexanes via Indium Trichloride Mediated Cyclizations. *The J. Org. Chem.* v.66, p. 739 – 747, 2001.

ZHAO, X. L, *et al.* Direct synthesis of tetrahydropyrans via one-pot Babier–Prins cyclization of allylbromide with carbonyl compounds promoted by RTILs PyX/SnX' 2 or BBIMBr/SnBr2. *Tetrahedron.* v. 62, p. 7113 – 7120, 2006.

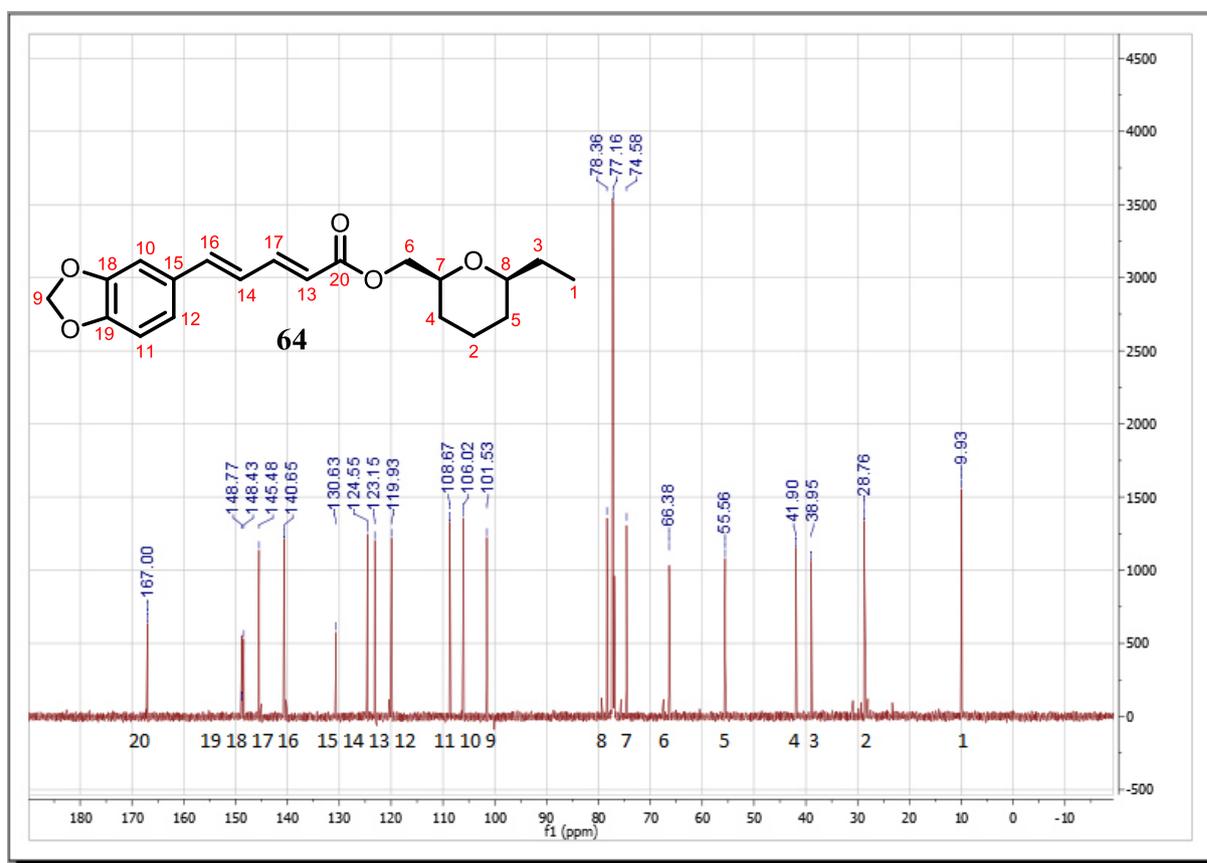
Espectros

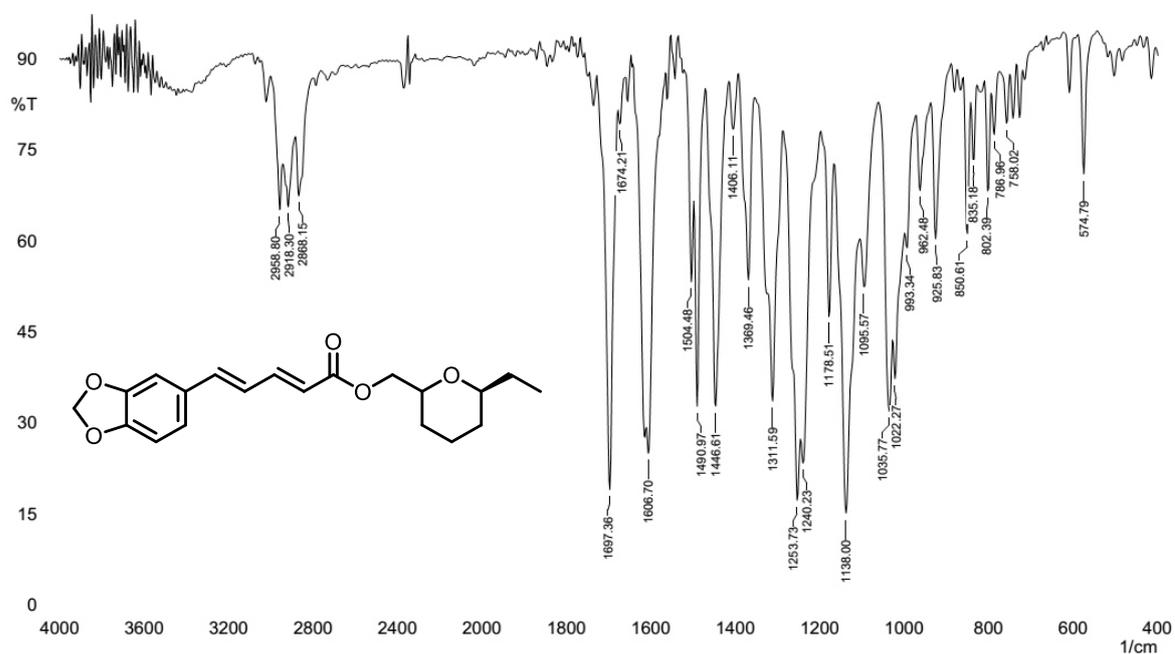
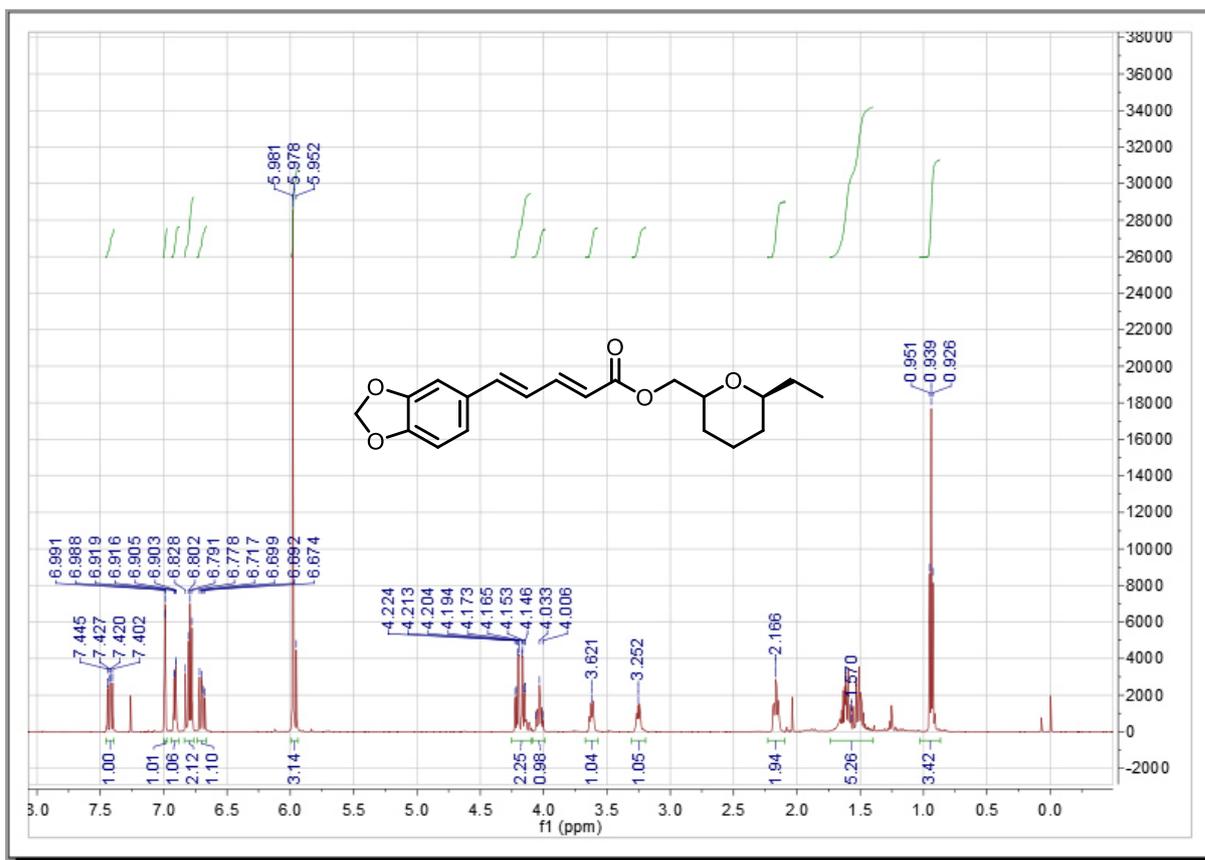
ESPECTROS

Espectro 1 - Espectro de Infravermelho (KBr) do ácido pipérico **12**

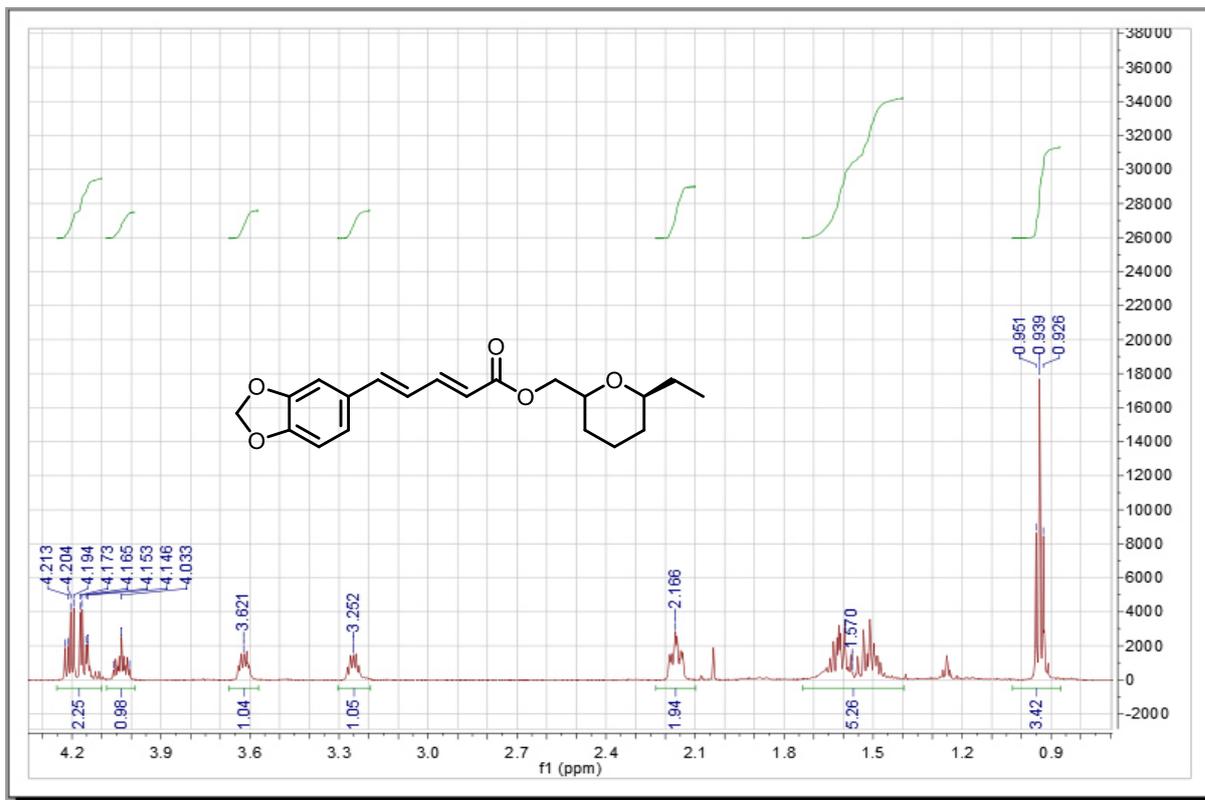


Espectro 2 – Espectro de RMN ¹³C (150 MHz; CDCl₃) do híbrido molecular **64**

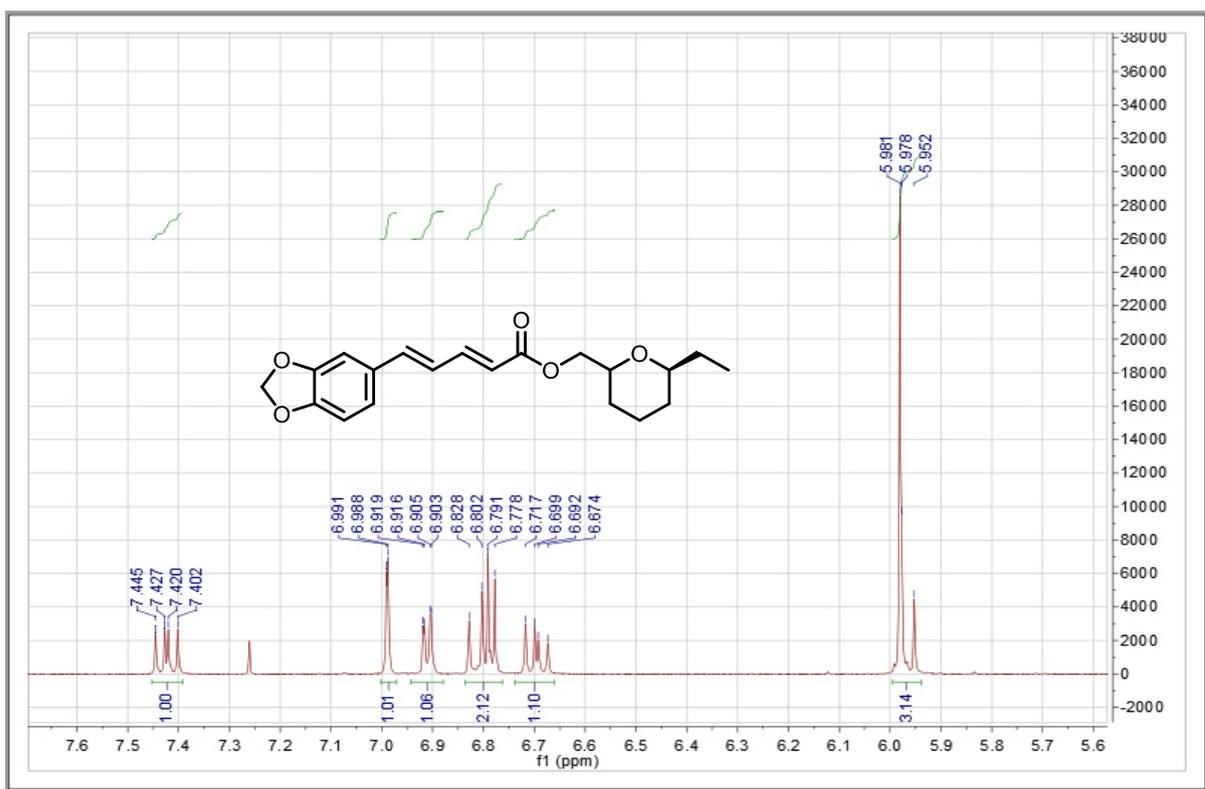


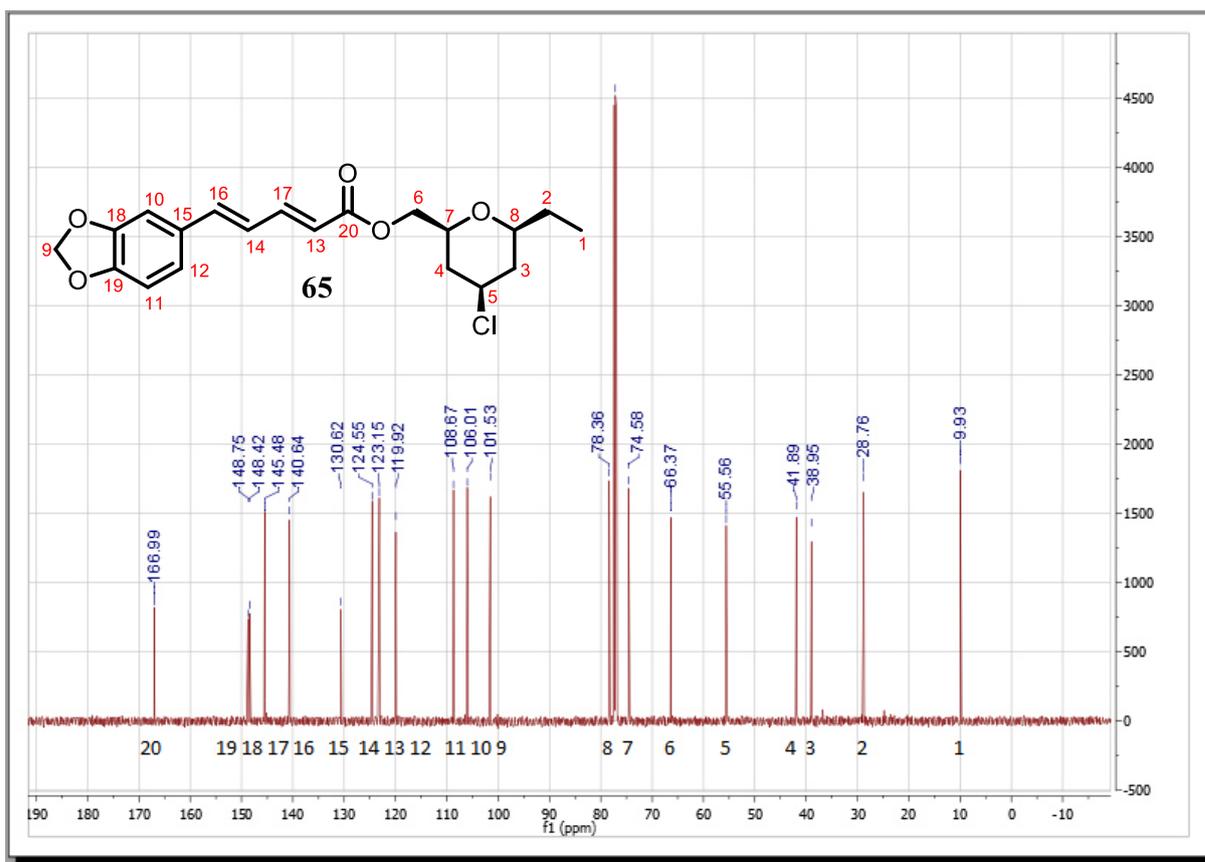
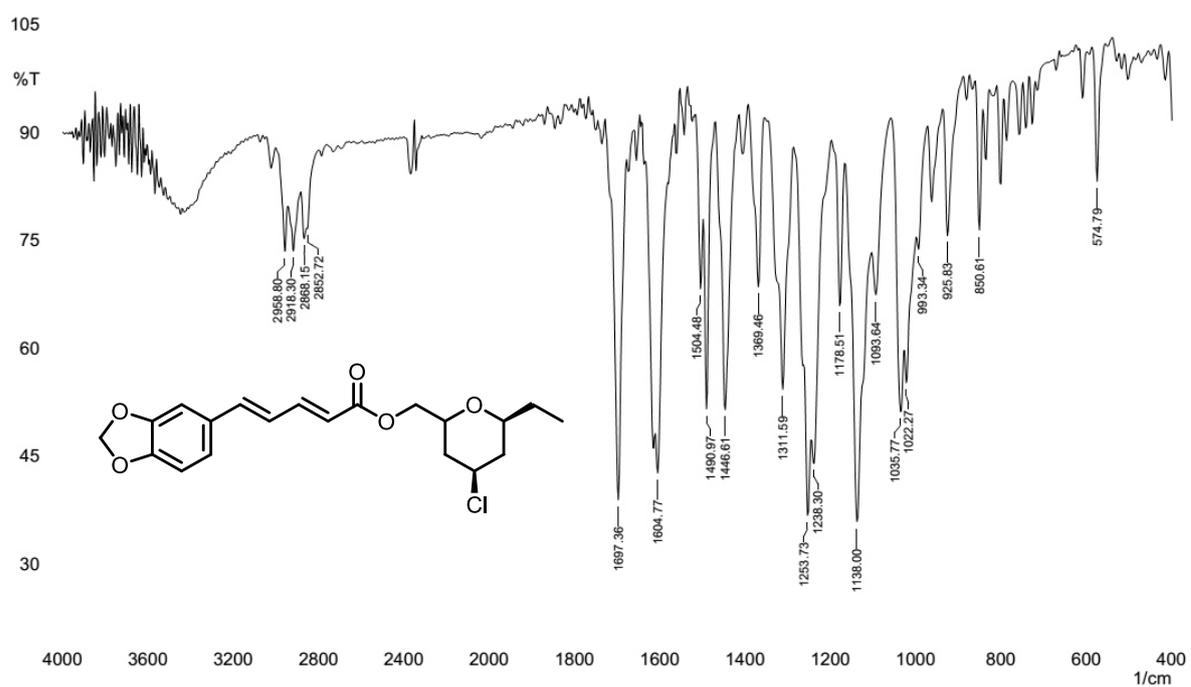
Espectro 3 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular 64**Espectro 4 - Espectro de RMN ¹H (600MHz, CDCl₃) do híbrido molecular 64**

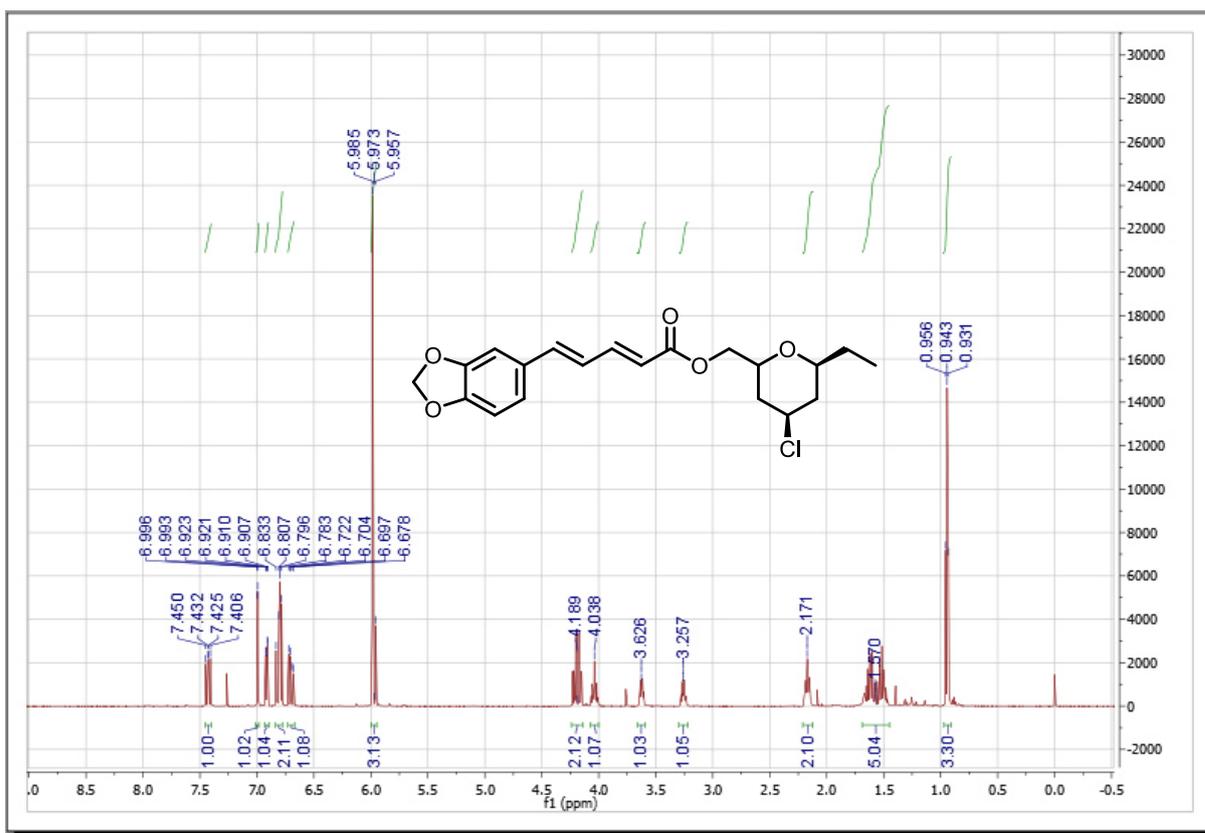
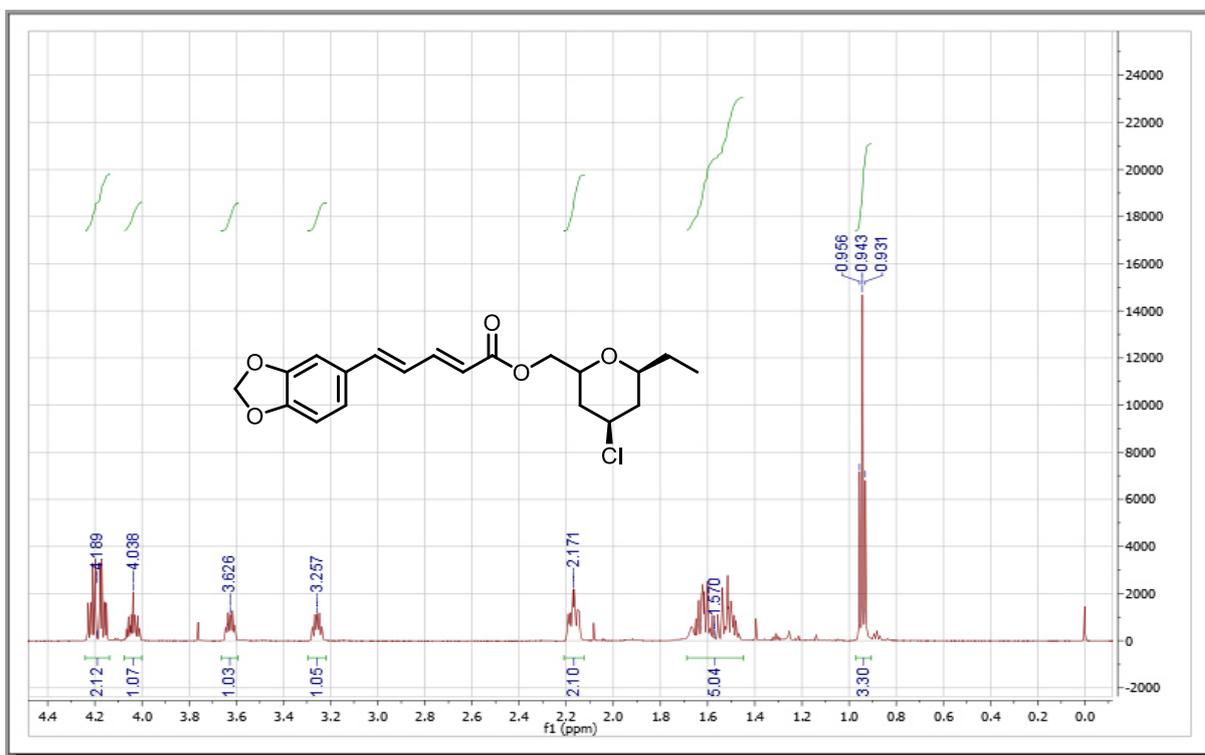
Espectro 5 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **64**, na região de 0,8 - 4,3ppm.



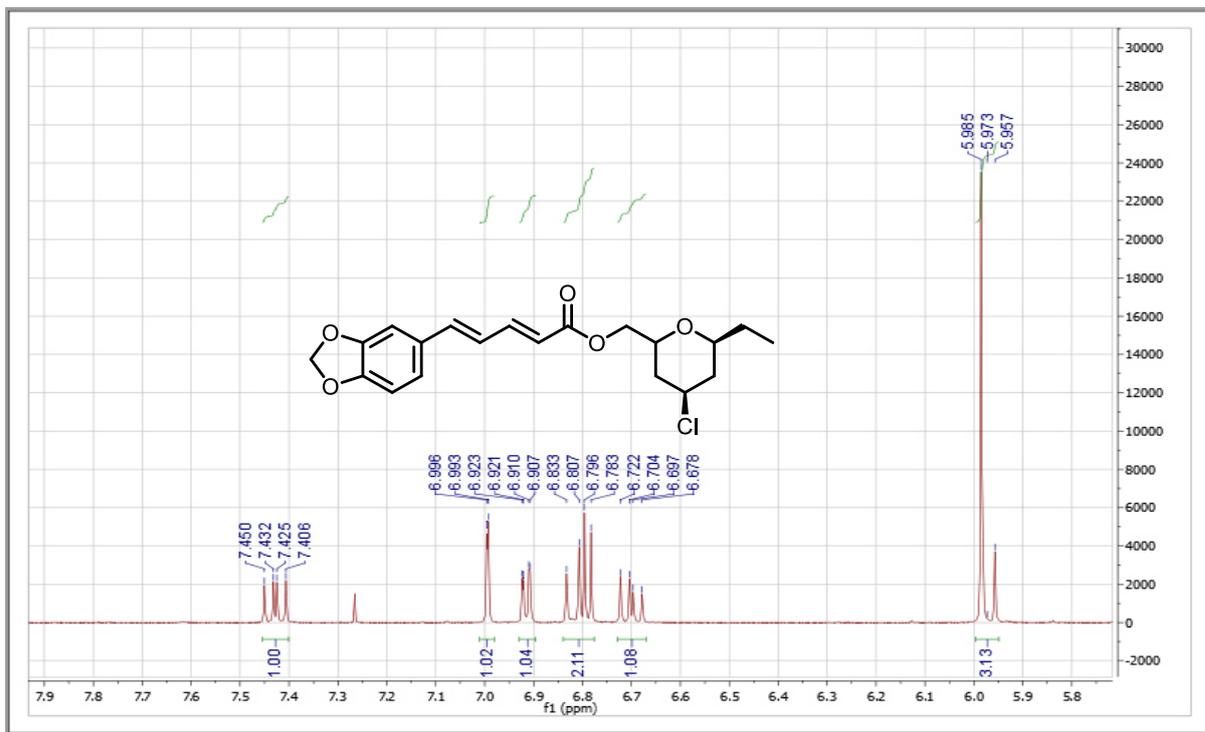
Espectro 6 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **64**, na região de 5,6 - 7,6 ppm.



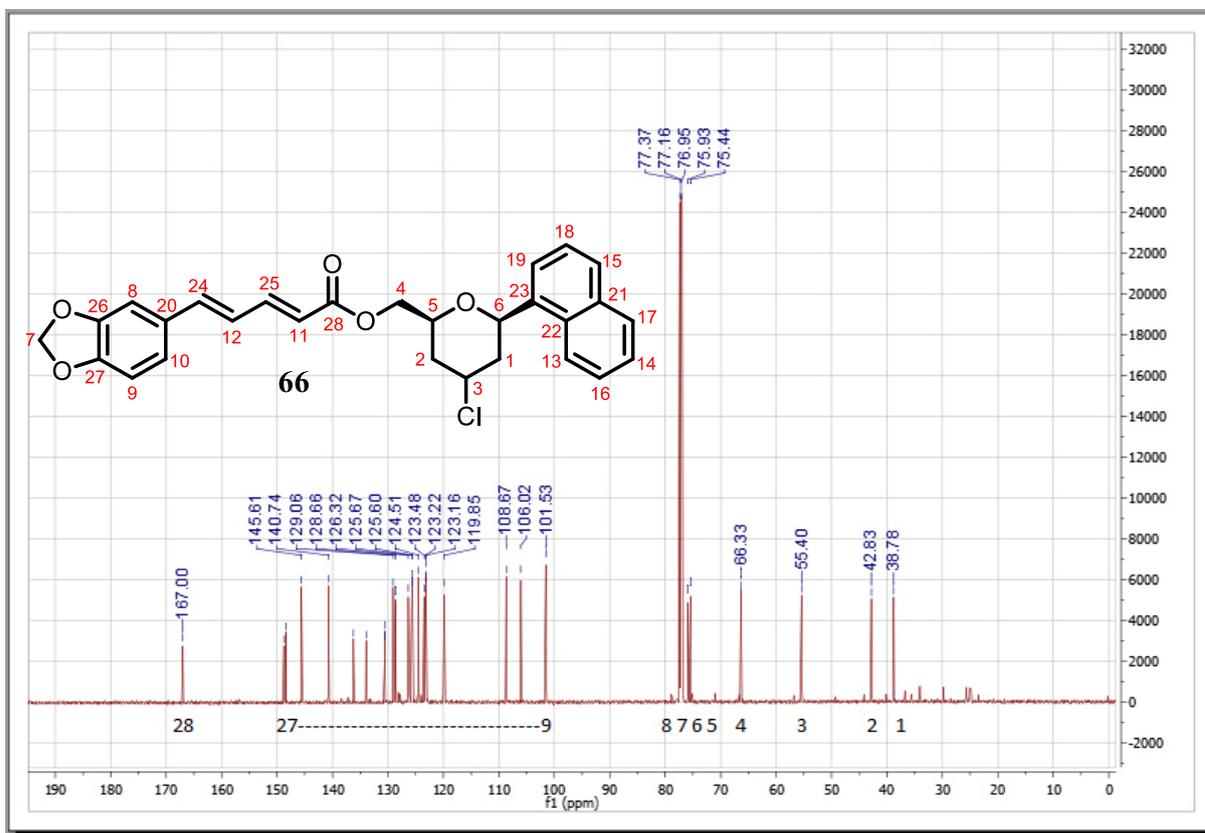
Espectro 7 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **65****Espectro 8 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular **65****

Espectro 9 - Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **65****Espectro 10** - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **65**, na região de 0 – 4,4 ppm.

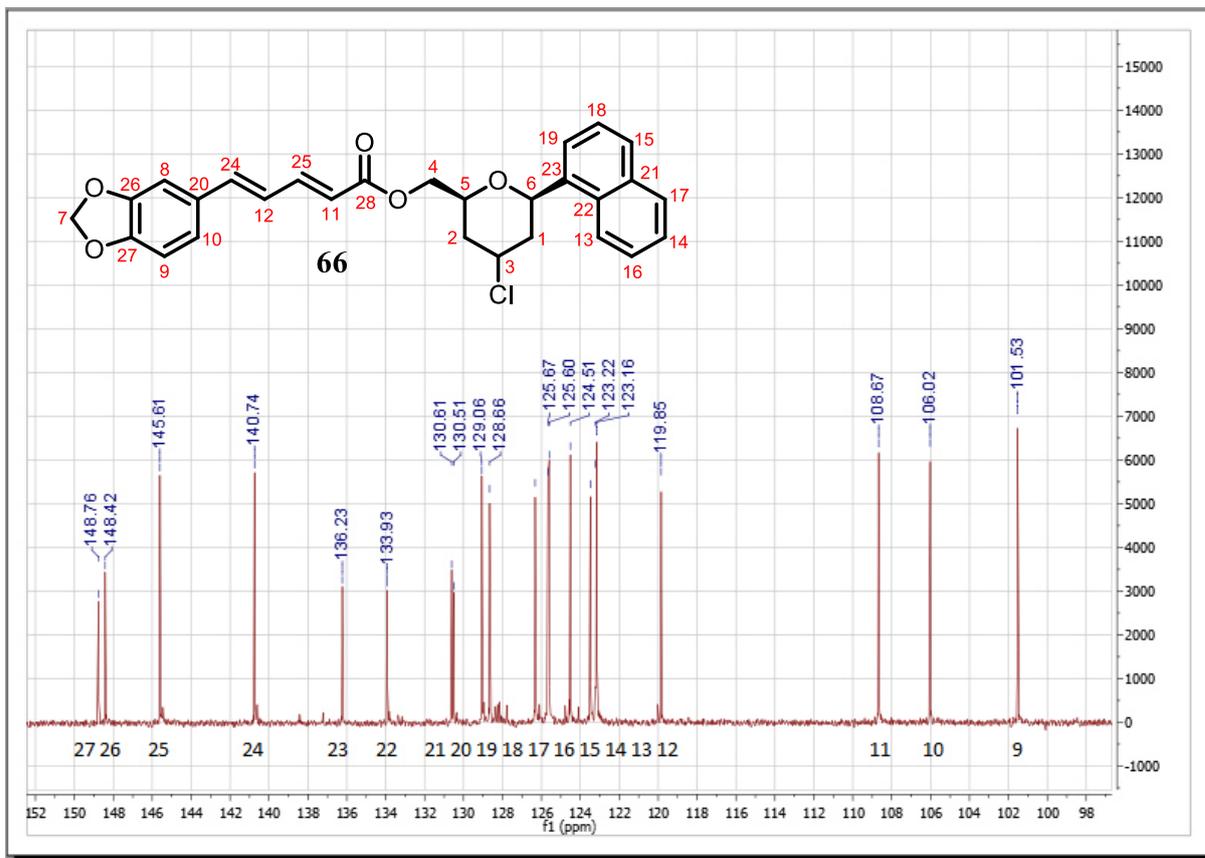
Espectro 11 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **65**, na região de 5,8 – 7,9 ppm.



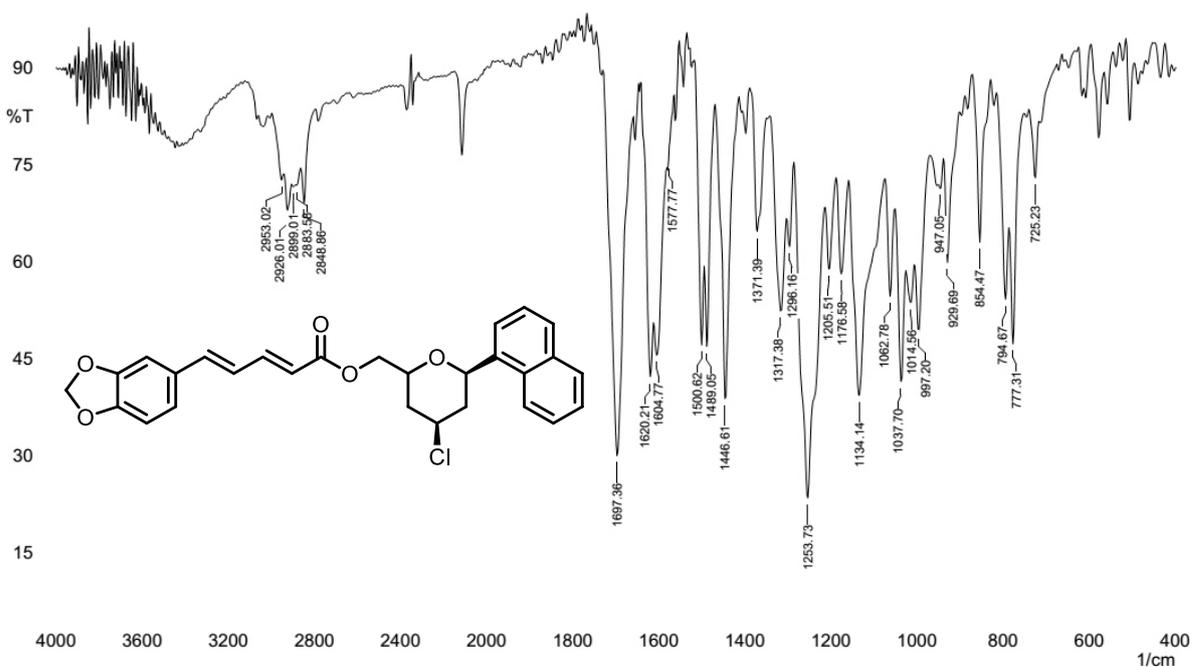
Espectro 12 - Espetro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **66**



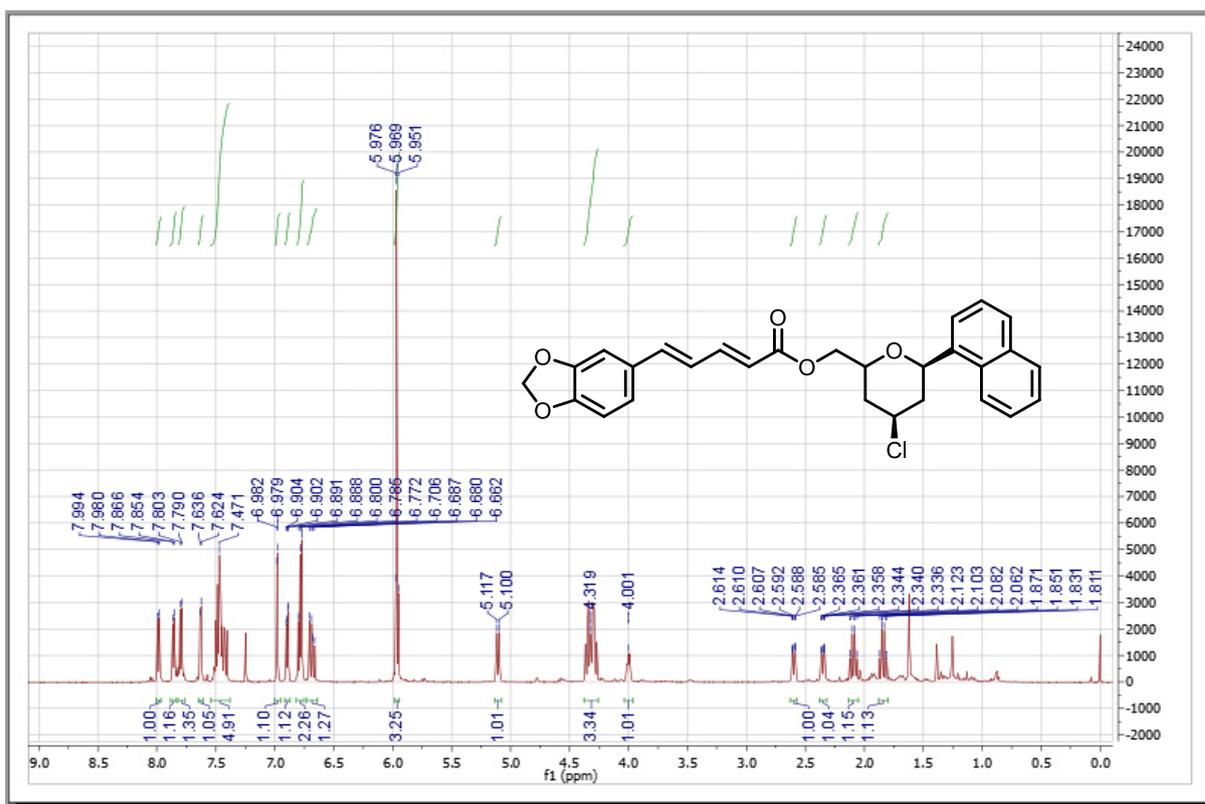
Espectro 13 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **66**, na região de 98 – 152 ppm.



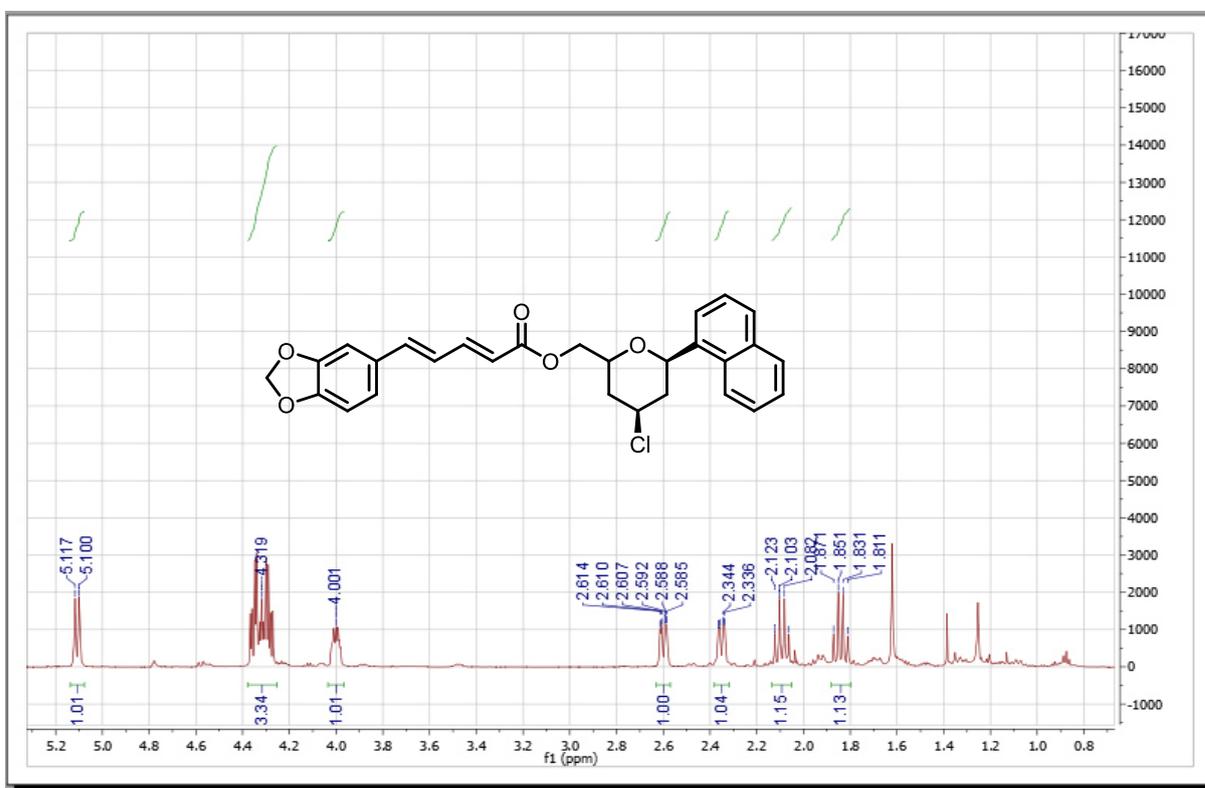
Espectro 14 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular **66**



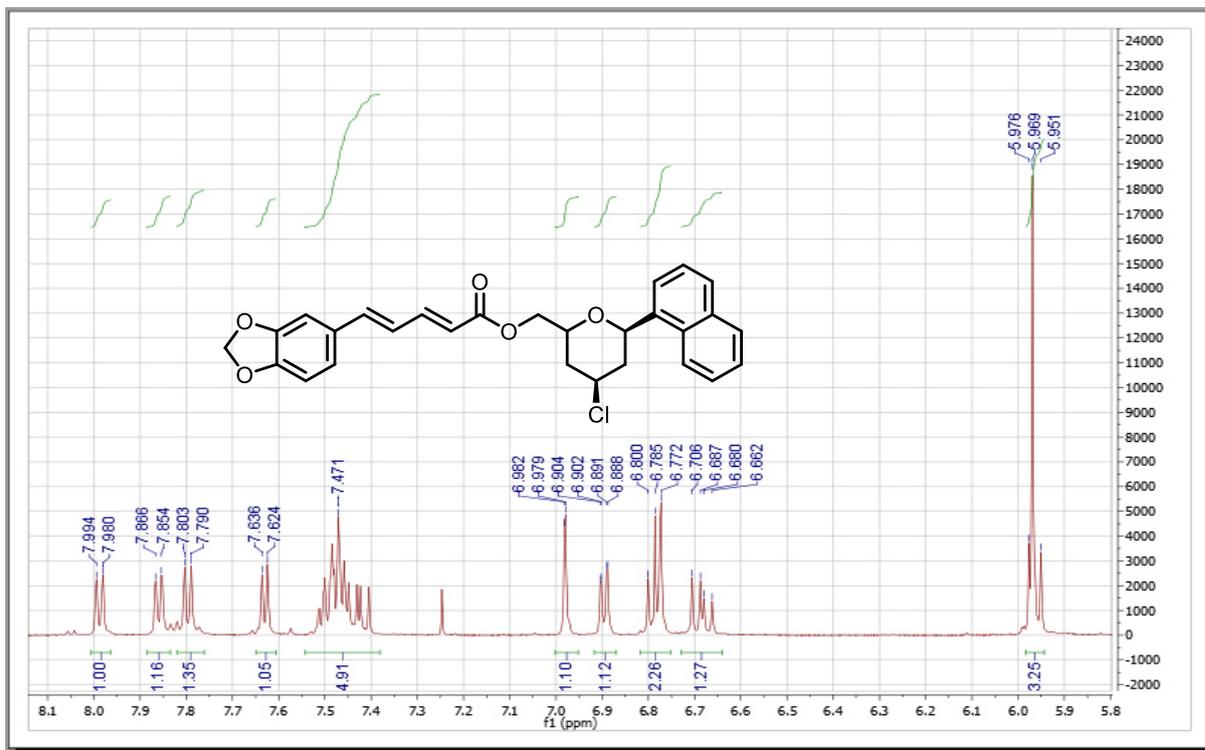
Espectro 15 - Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **66**



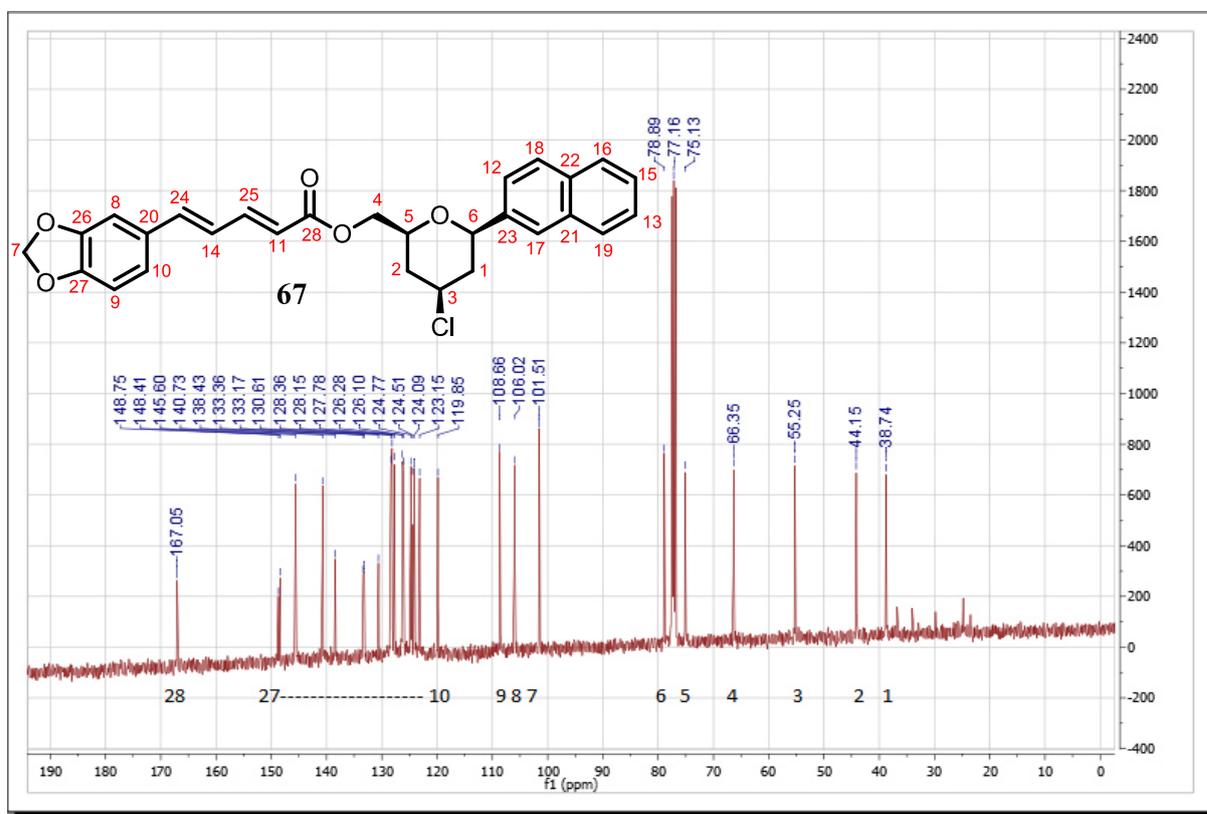
Espectro 16 – Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **66**, na região de 0,8 – 5,2 ppm.



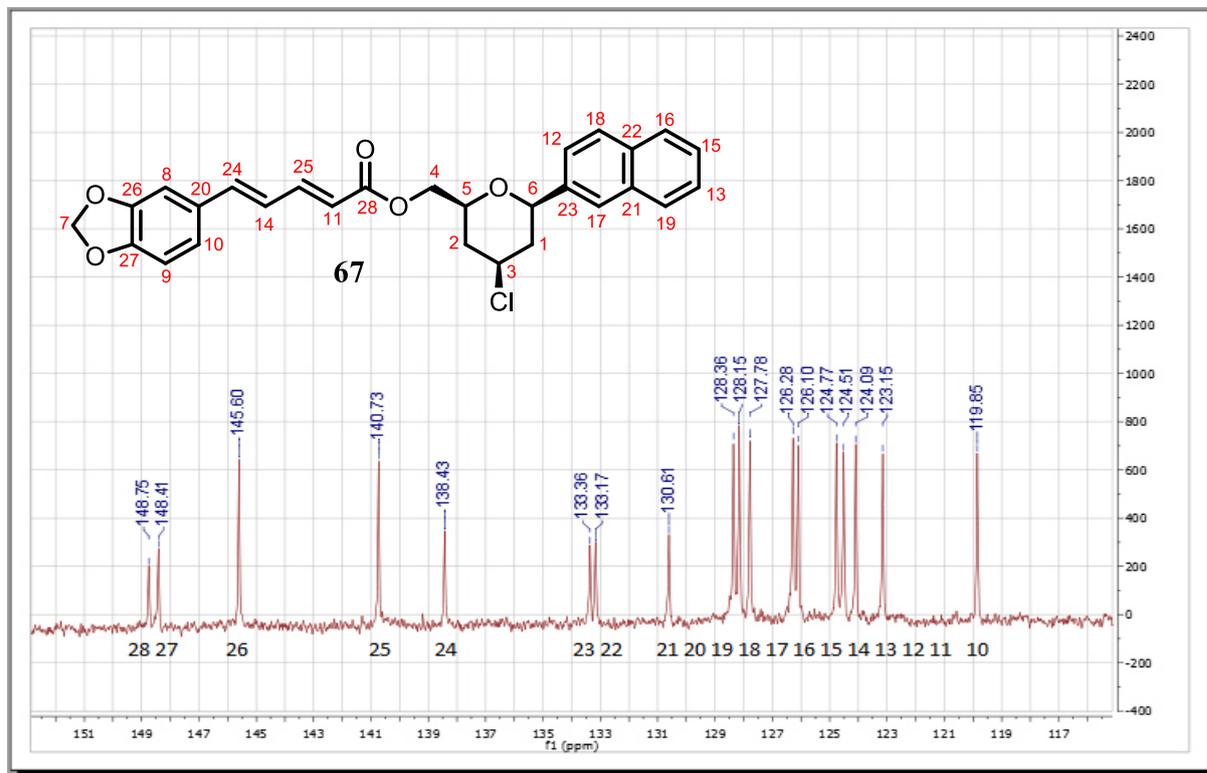
Espectro 17 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **66**, na região de 5,8 – 8,1 ppm.



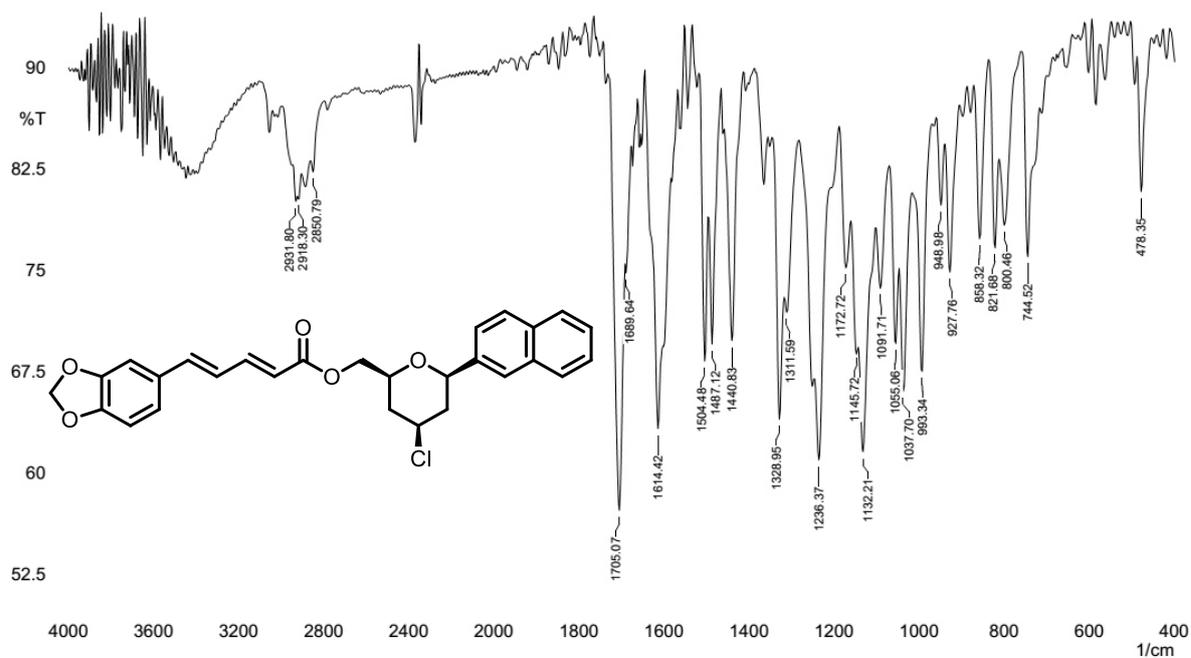
Espectro 18 - Espetro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **67**



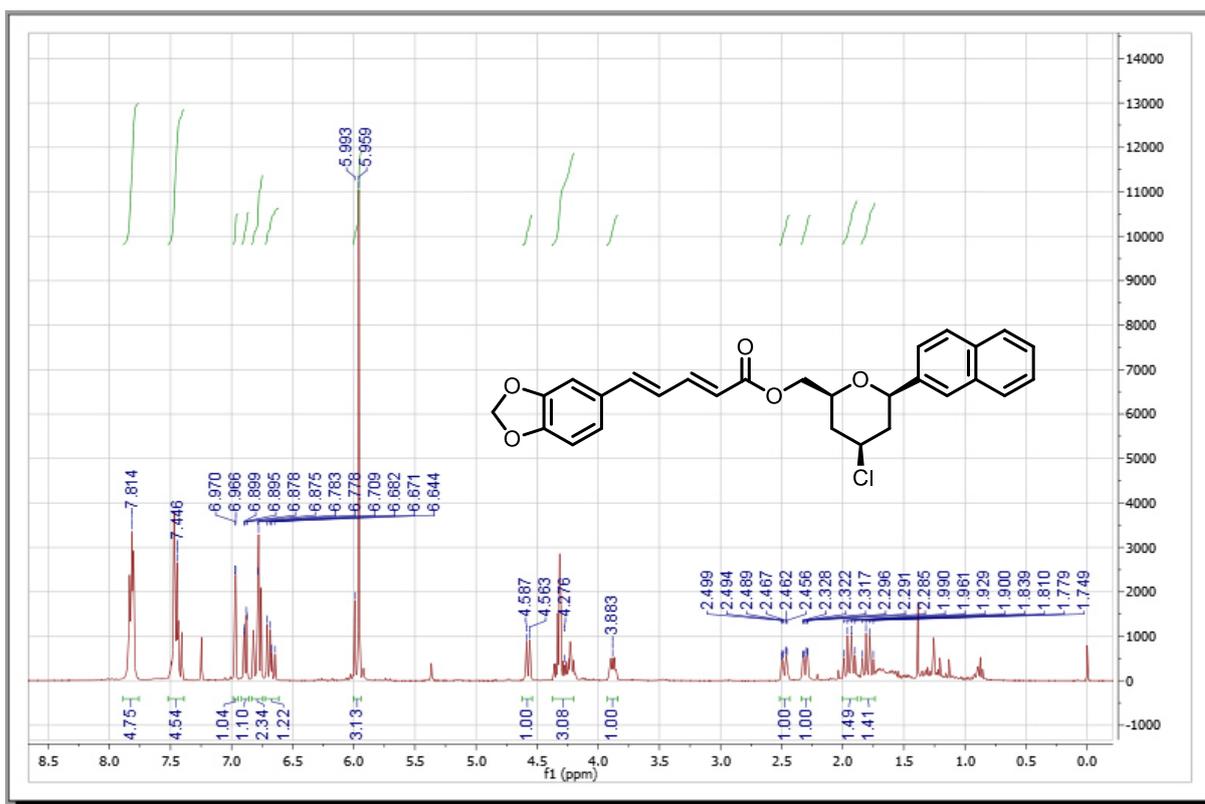
Espectro 19 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **67**, na região de 116 – 151 ppm.



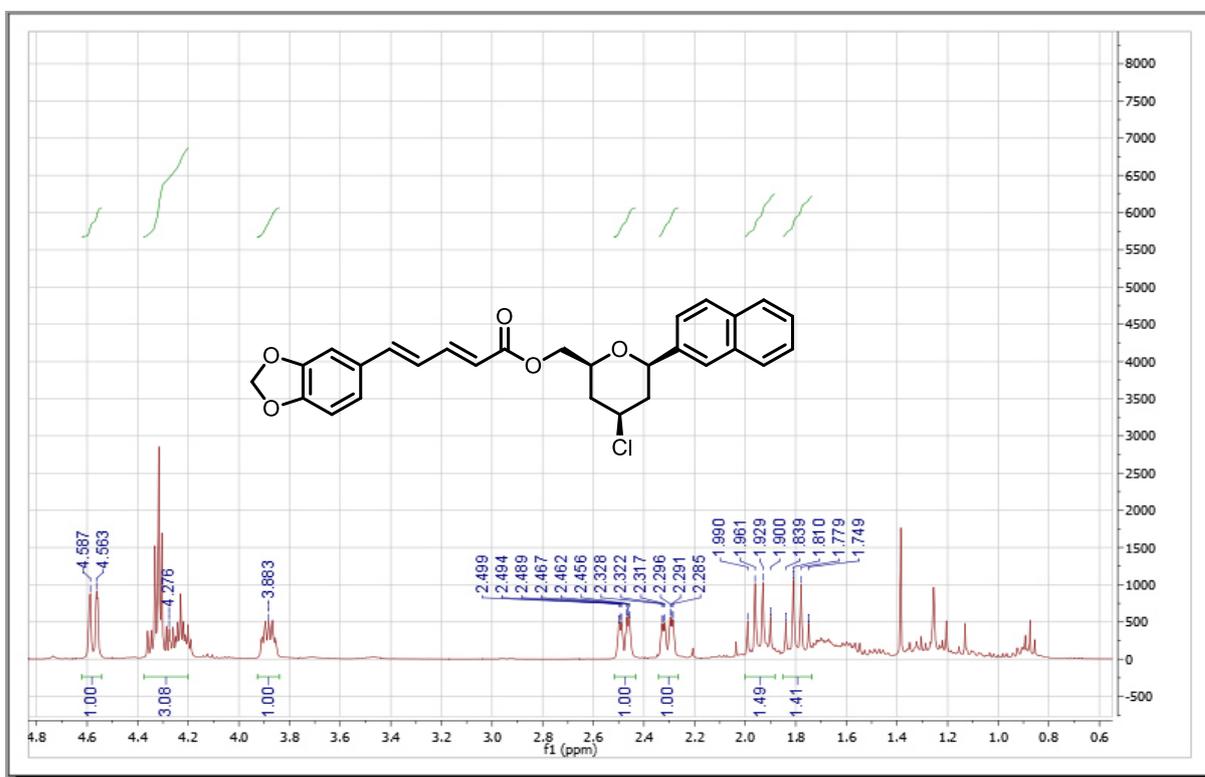
Espectro 20 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular **67**



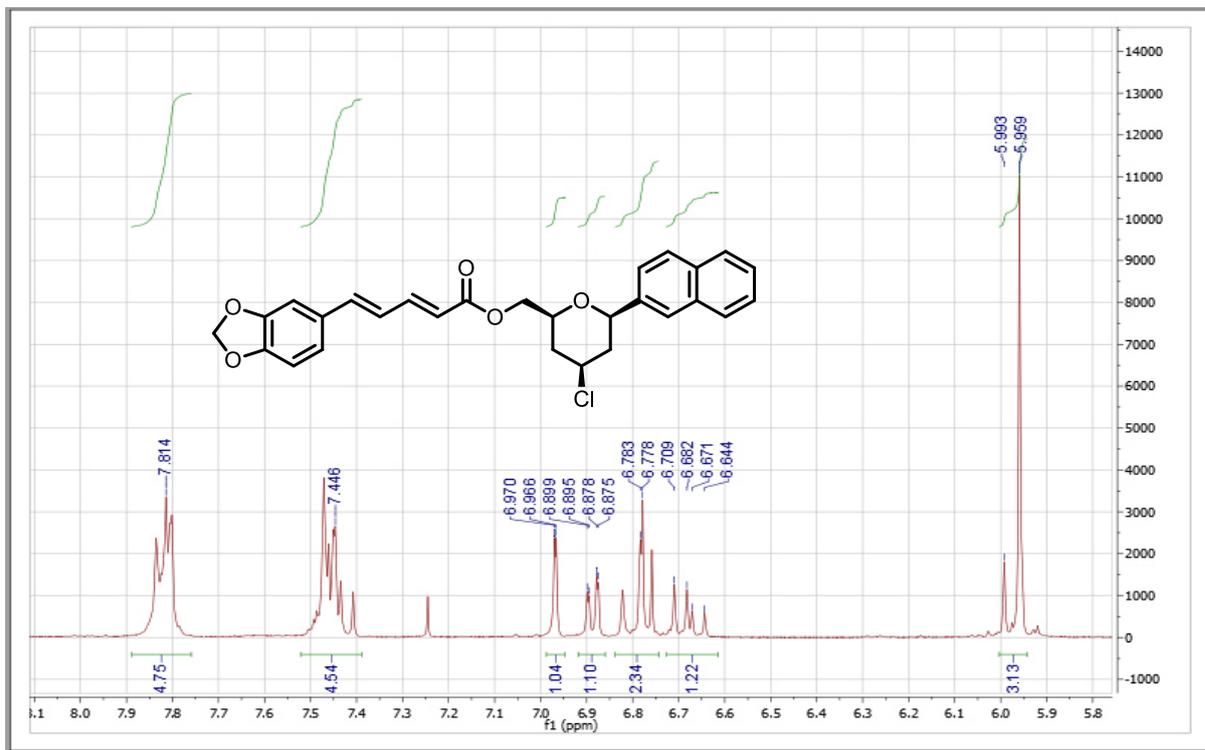
Espectro 21 - Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **67**



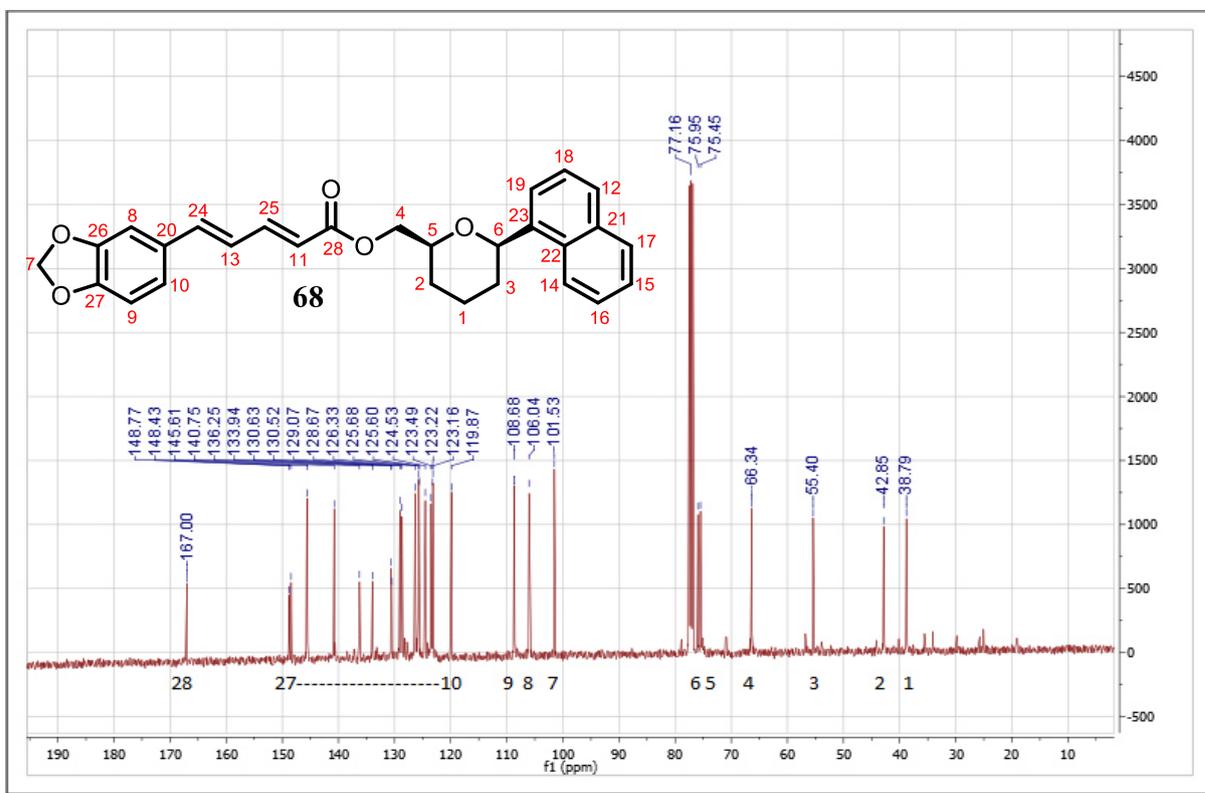
Espectro 22 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **67**, na região de 0,6 – 4,8 ppm.



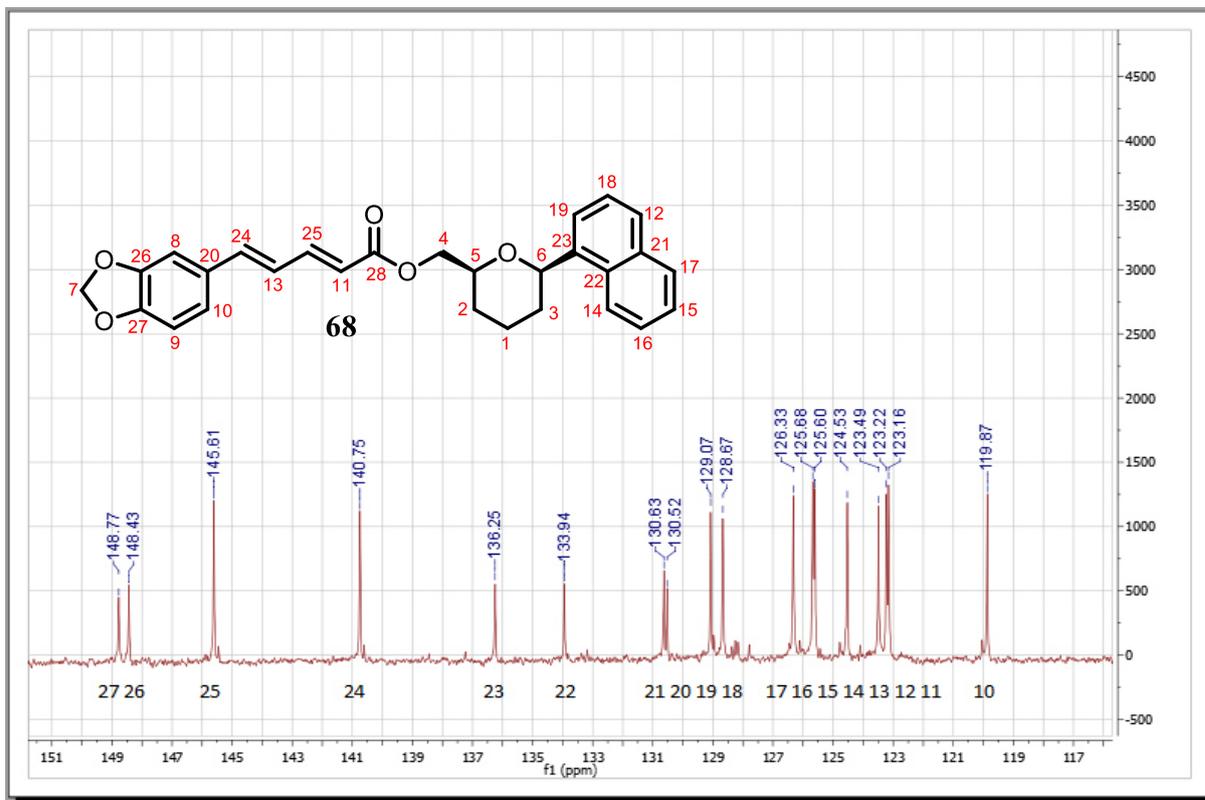
Espectro 23 - Expansão do Espetro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **67**, na região de 5,8 – 8,0 ppm.



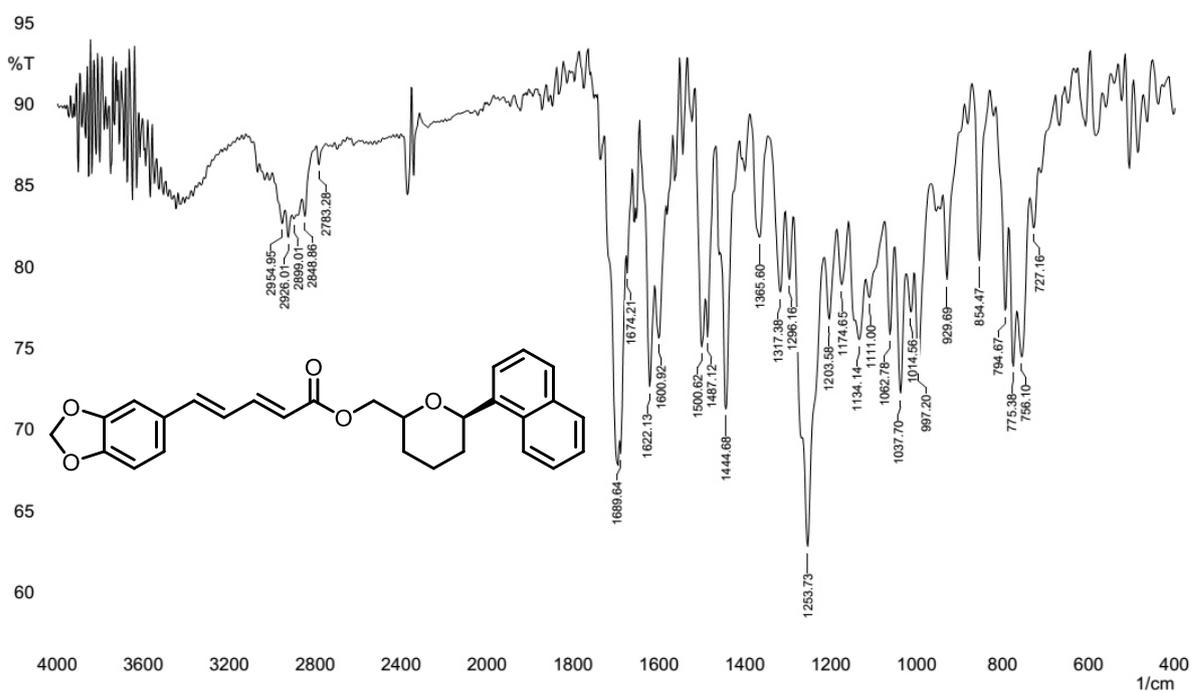
Espectro 24 - Espetro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **68**



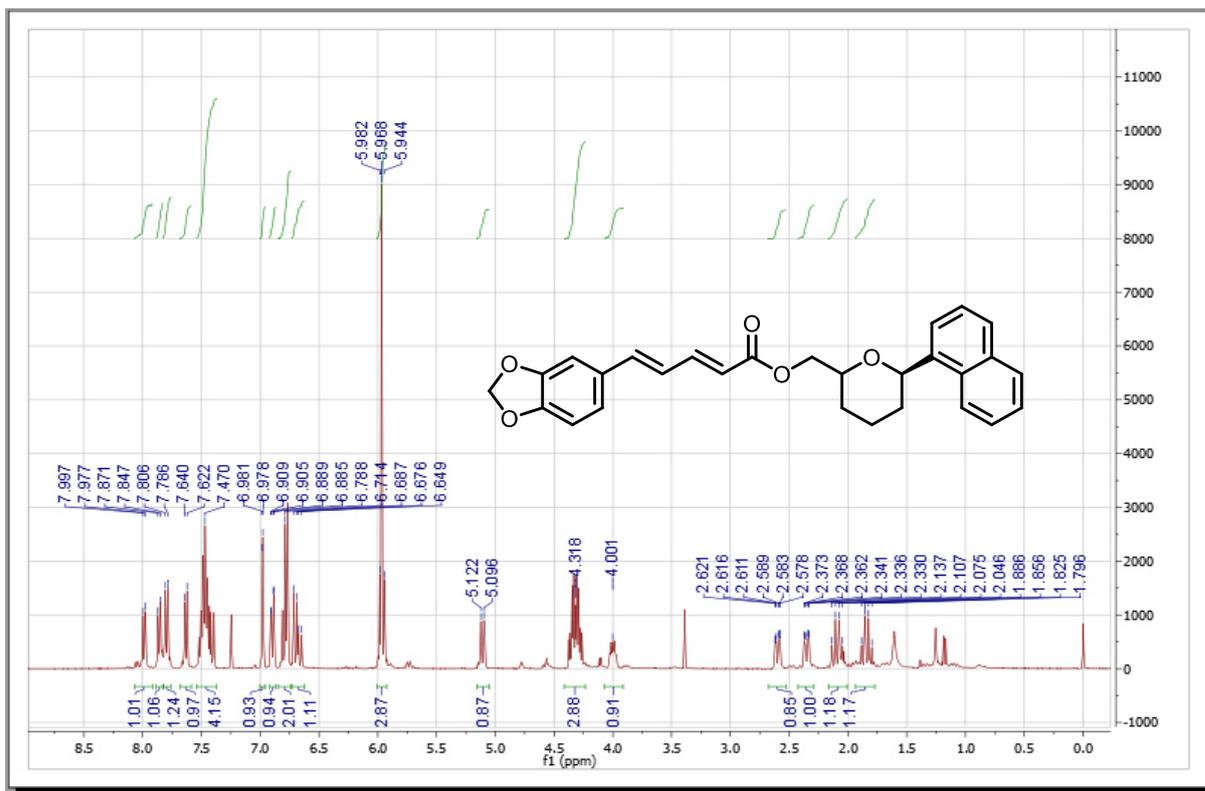
Espectro 25 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **68**, na região de 117 – 151 ppm.



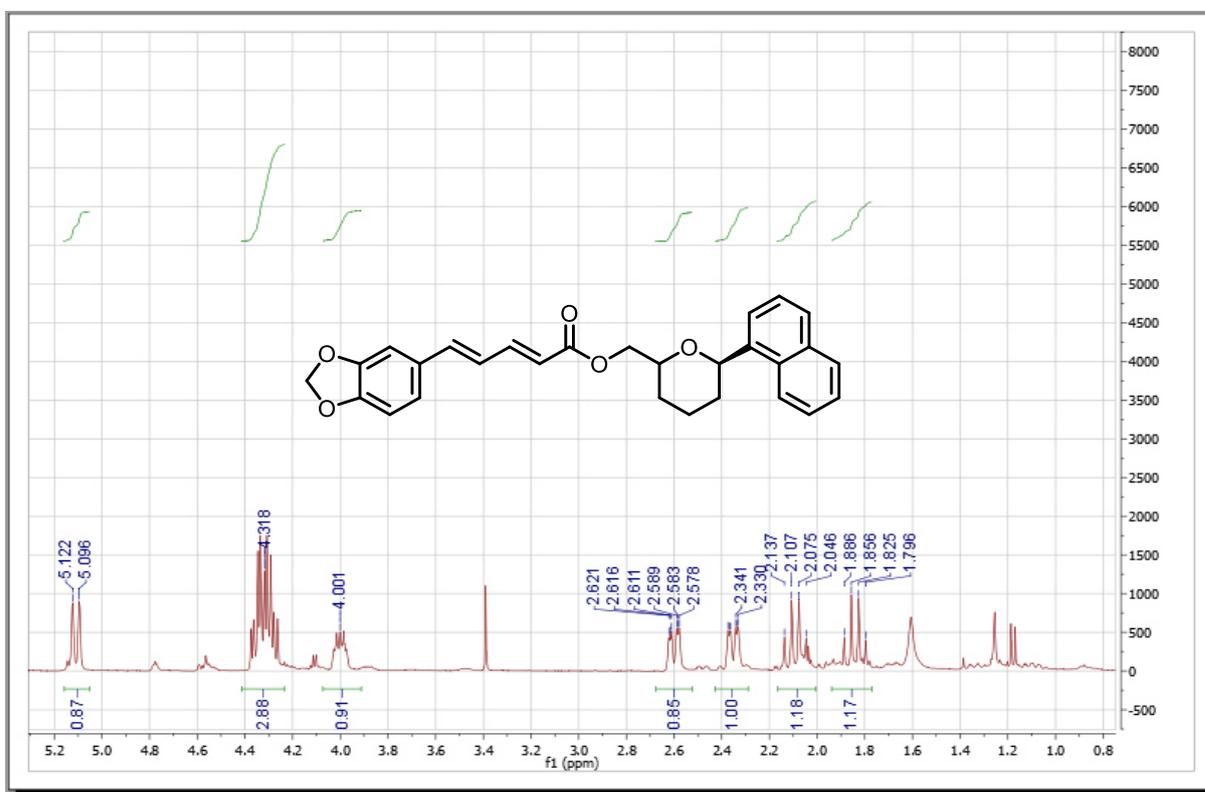
Espectro 26 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular **68**



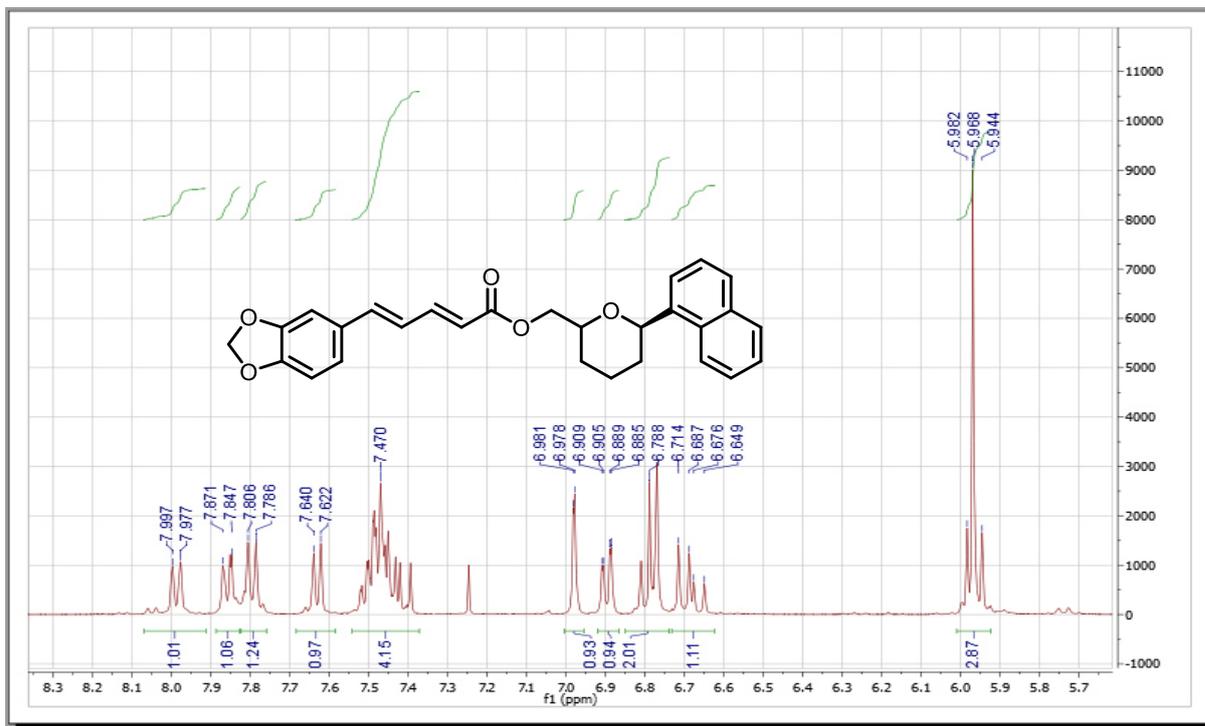
Espectro 27 – Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **68**



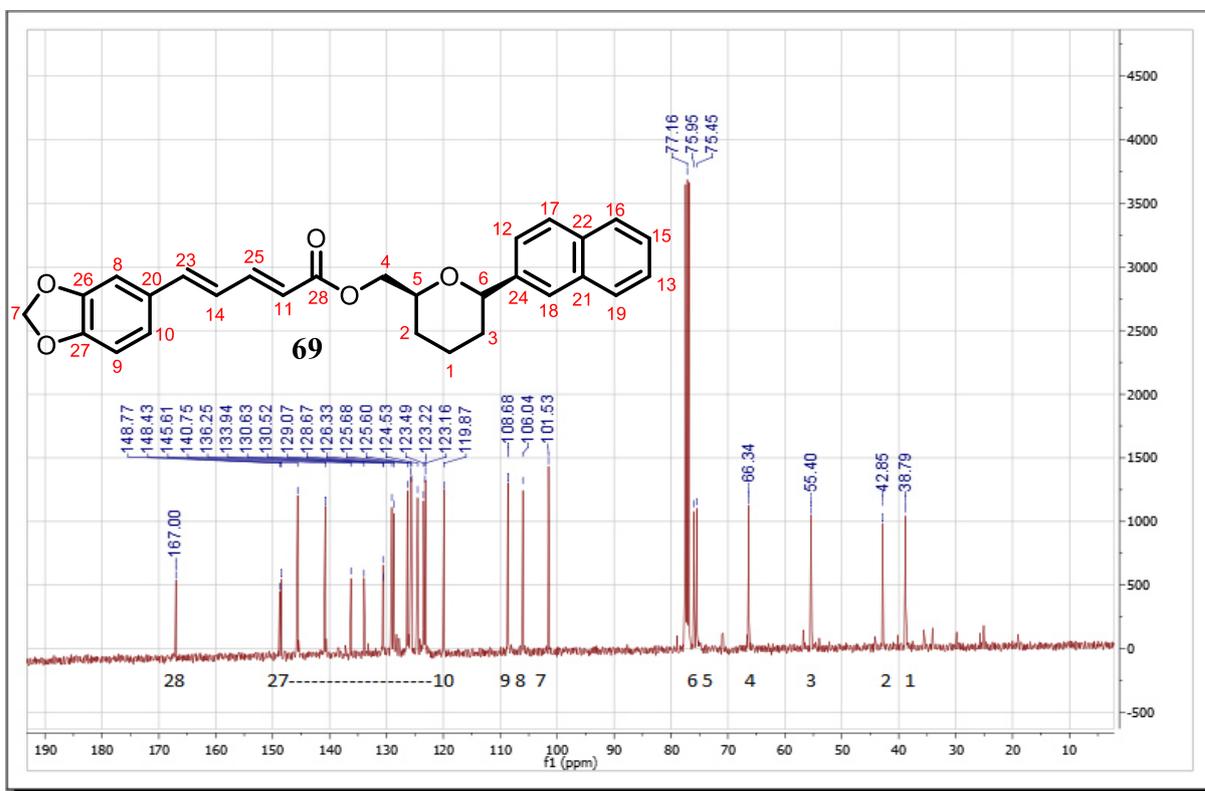
Espectro 28 – Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **68**, na região de 0,8 – 5,2 ppm.



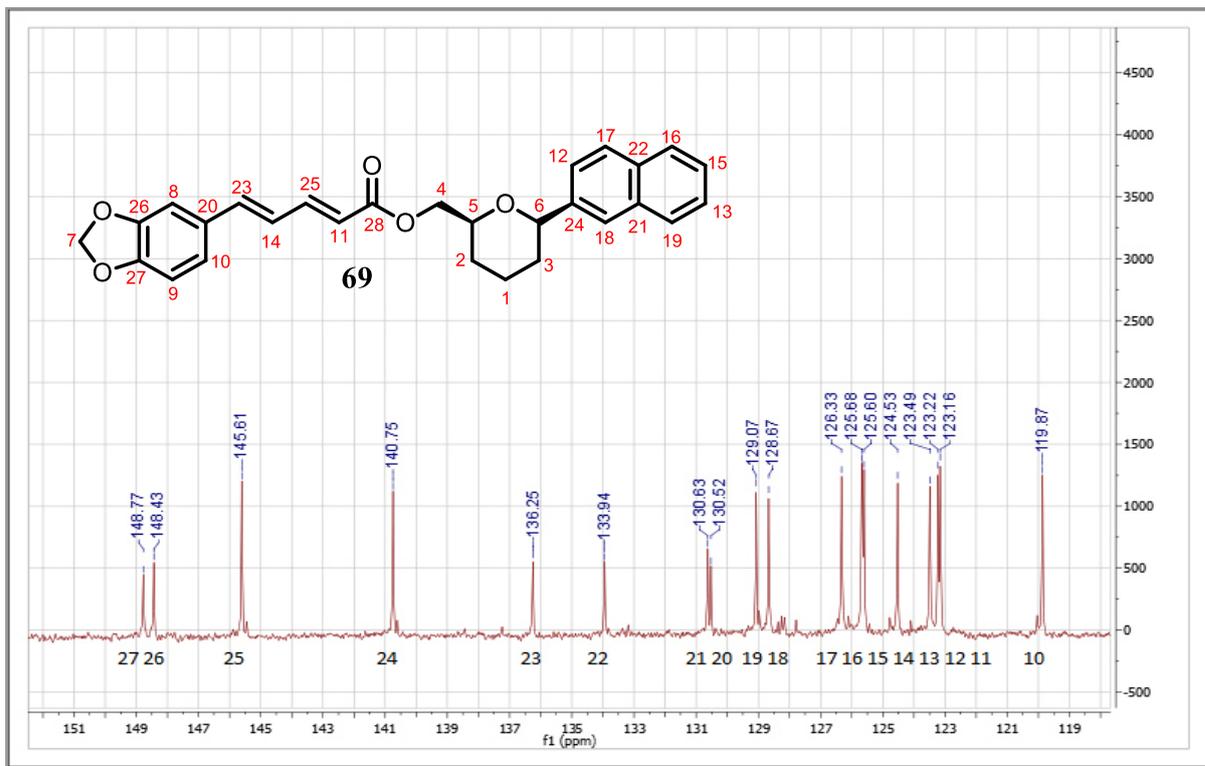
Espectro 29 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **68**, na região de 5,7 – 8,3 ppm.



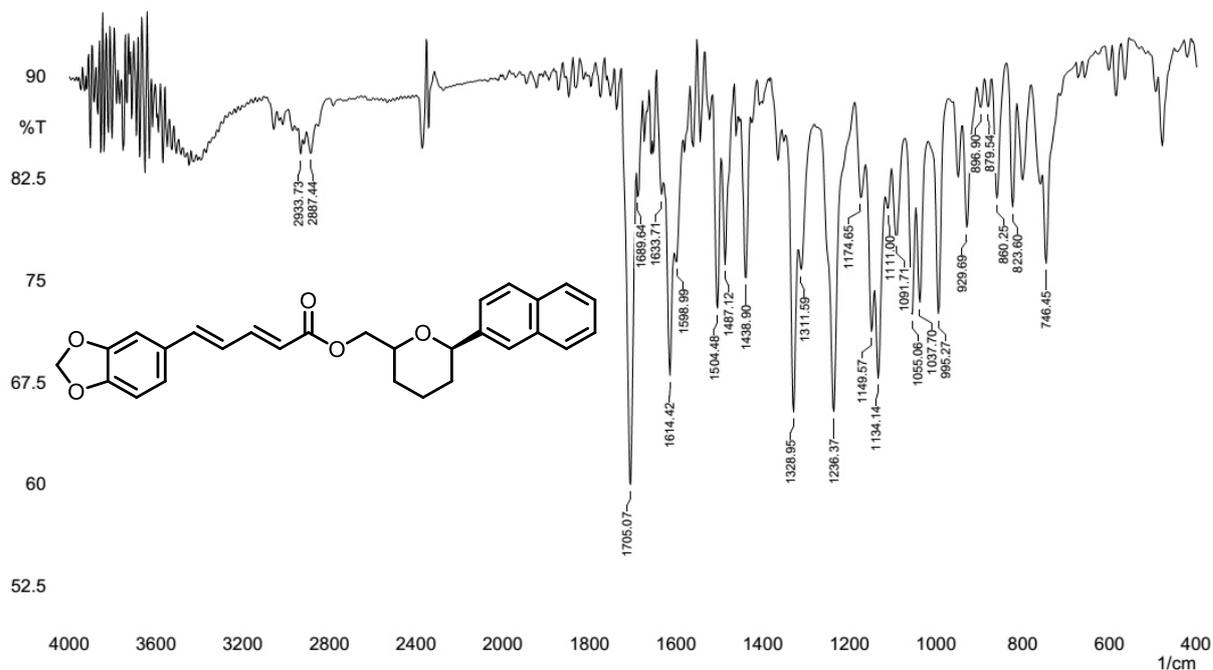
Espectro 30 - Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **69**

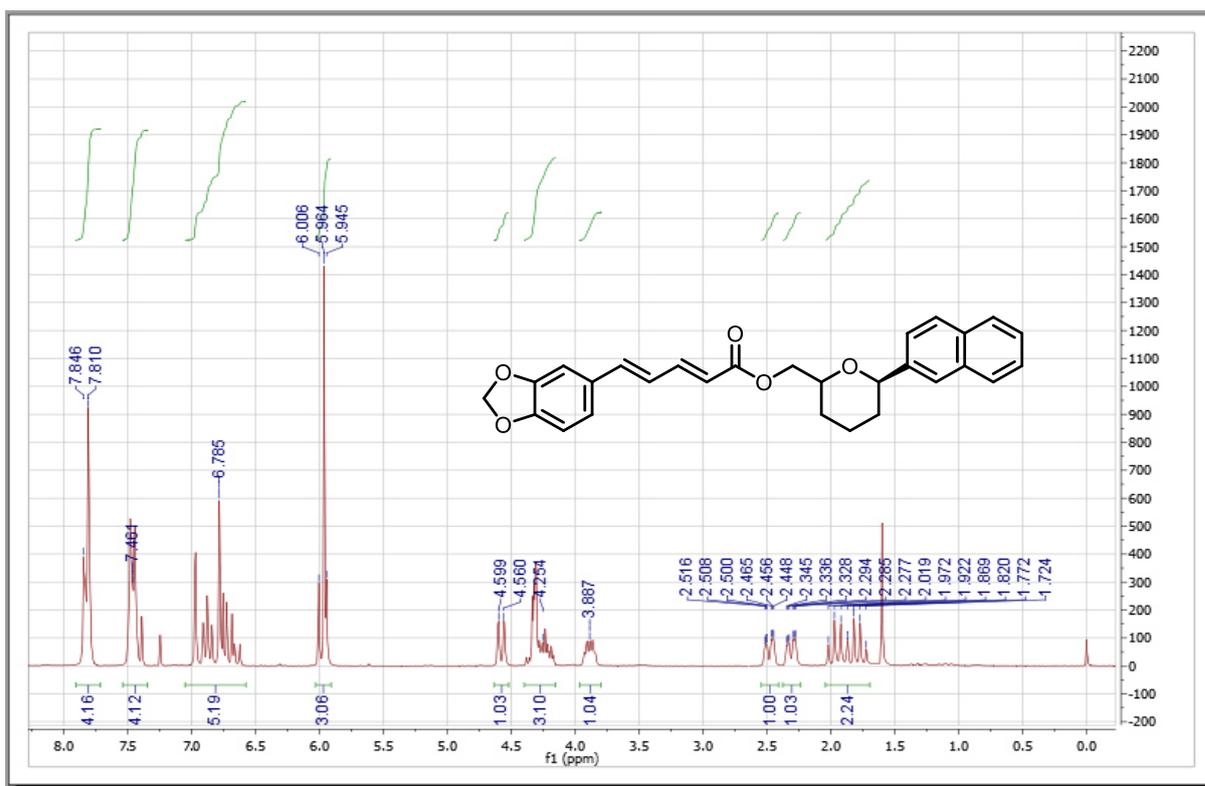
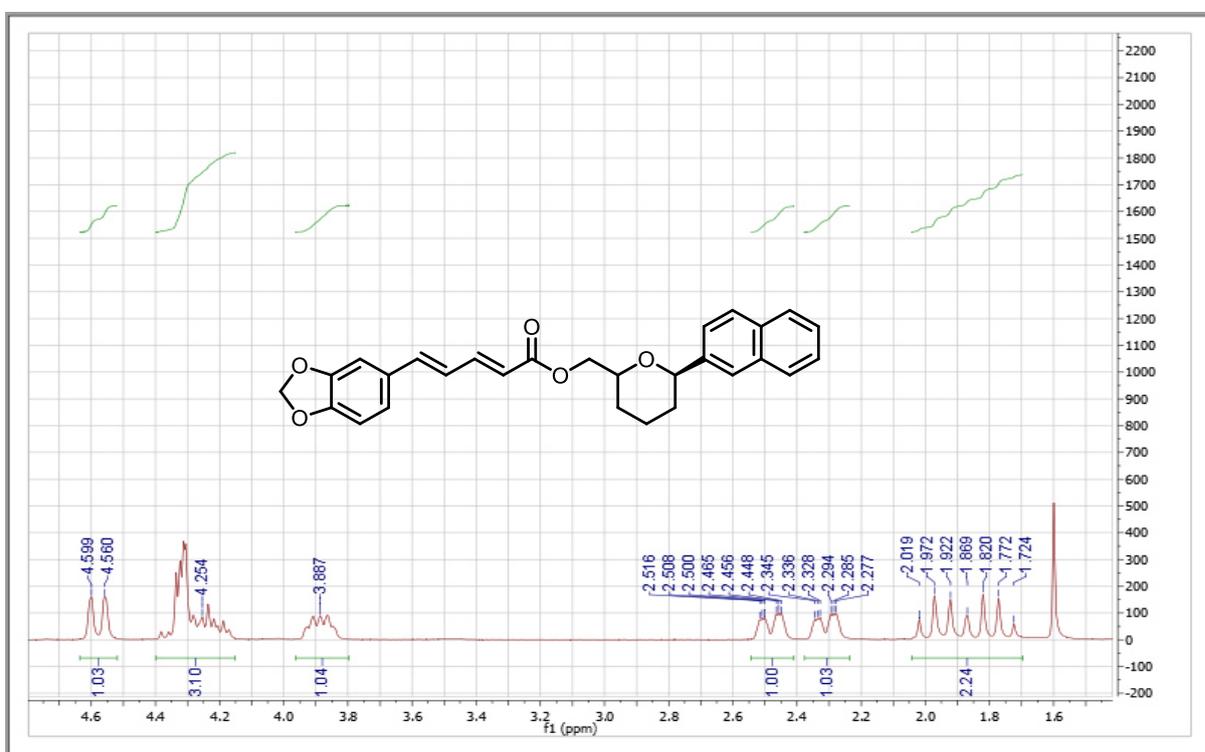


Espectro 31 – Expansão do Espectro de RMN ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) do híbrido molecular **69**, na região de 119 – 151 ppm.



Espectro 32 - Espectro de Infravermelho (KBr) do híbrido molecular **69**



Espectro 33 - Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **69****Espectro 34** – Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **69**, na região de 1,6 – 4,6 ppm.

Espectro 35 - Expansão do Espectro de RMN ^1H (600MHz, CDCl_3) do híbrido molecular **69**, na região de 5,8 – 8,0 ppm.

