

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas – ICEX
Departamento de Química

Ruth Pereira Paulino

Síntese de novos análogos triazólicos do fentanil

Belo Horizonte

2020

UFMG /ICEX/ DQ. 1386

D.754

Ruth Pereira Paulino

Síntese de novos análogos triazólicos do fentanil

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a Rossimiriam Pereira de Freitas

Coorientadora: Prof^a Rosemeire Brondi Alves

Belo Horizonte

2020

Ficha Catalográfica

P323s Paulino, Ruth Pereira
2020 Síntese de novos análogos triazólicos do fentanil
D [manuscrito] /Ruth Pereira Paulino. 2020.
[xiv], 122 f.: il.

Orientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.
Coorientadora: Rosemeire Brondi Alves

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Opióides - Teses 3.
Analgésicos - Teses 4. Anéis triazólicos - Teses
5.Fentanil - Teses I. Freitas, Rossimiriam Pereira de
- Orientador II. Alves, Rosimeire Brondi- Coorientador
III.Título


CDU 043

"Síntese de Novos Análogos Triazólicos do Fentanil"

Ruth Pereira Paulino

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas - Orientadora
UFMG


Profa. Flaviane Francisco Hilário
UFOP


Prof. Cleiton Moreira da Silva
UFMG

Belo Horizonte, 19 de fevereiro de 2020.

Este trabalho foi desenvolvido sob a orientação da Profa. Dra. Rossimiriam Pereira de Freitas e coorientação da Profa. Dra. Rosemeire Brondi Alves.

*Run, rabbit run
Dig that hole, forget the sun
And when at last the work is done
Don't sit down, it's time to dig another one*

Pink Floyd

AGRADECIMENTOS

A Deus, por permitir minha caminhada nesse Universo tão grandioso e por ter me dado a oportunidade de conhecer e conviver com pessoas sensacionais.

Aos meus pais, Luizabet e Eliézer o, pelo carinho e amor, e pelo apoio incondicional em todas as etapas da minha vida. À minha irmã, Pâmela, minha companheira, que sempre me ajudou e me protegeu. Sem vocês eu não teria chegado até aqui!

À Professora Dra. Rossimiriam Pereira de Freitas, por me conceder a oportunidade de trabalhar com síntese orgânica, pela excelente orientação, pela paciência e por estar sempre disposta a me ajudar, seja na teoria ou na bancada.

À professora Dra. Rosemeire Brondi Alves, pelos ensinamentos e pela boa vontade em me ajudar a escrever este trabalho.

À professora Dra. Adriana Akemi Okuma, pela amizade, por despertar minha paixão pela pesquisa e por estar sempre disposta a ajudar, não importa a situação.

À minha amiga Nathany, pela amizade ímpar, pelo companheirismo, pelas conversas filosóficas na mesa do bar e por ser uma pessoa tão maravilhosa.

Aos meus amigos Mateus e Orsilane, pela amizade verdadeira, e por estarem sempre por perto, me ajudando a descontraír sempre que precisava.

À minha amiga Ana Luiza de Andrade, que eu conheci há pouco tempo, mas por quem eu já tenho um afeto enorme.

Aos meus amigos do Departamento de Química Bárbara, Karen, Carol, Marina e Marinhinha, que são como raios de luz no meu dia-a-dia.

Aos integrantes do laboratório 281, por me aceitarem como agregada.

Aos meus companheiros do Labsinto, Ana Carolina, Daiane, Fernanda, Lucas, Natália, Talita, Wallace e, em especial, à Gabriele, por toda ajuda e pelo café mais animado da UFMG. Aos queridos alunos, Gabriel, estagiário do Coltec e Maria Caroline, aluna de iniciação científica, por me ajudarem em diversas etapas do projeto.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFMG.

À CAPES pelo apoio financeiro.

Muito obrigada a todos!!!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VI
LISTA DE ESQUEMAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	XI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Analgésicos e o fentanil	1
1.2. Estratégias para a síntese do fentanil: uma breve revisão	4
1.3. Estudos sobre a relação estrutura-atividade para o fentanil.....	7
1.4. Química <i>click</i> e anéis 1,2,3-triazólicos	9
2. OBJETIVOS	12
2.1. Objetivo geral.....	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. METODOLOGIA PROPOSTA.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1. Síntese do fentanil	15
4.2. Síntese dos derivados 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos	18
4.2.1 Síntese do 1-(2-bromoetil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (13).....	18
4.2.2- Síntese dos compostos 14 , 15 e 16	21
4.3. Reações de <i>N</i> -alquilação dos compostos 1,2,3-triazólicos com a 4-piperidona 23	
4.4. Reações de aminação redutiva para obtenção das 4-anilinpiperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído	27
4.5. Reações de acilação das 4-anilinpiperidinas contendo um anel 1,2,3- triazólico-1,4-dissubstituído	28
4.6. Caracterização dos compostos sintetizados	29
4.6.1. Caracterização do fentanil e intermediários	29
4.6.2. Caracterização do derivado triazólico do fentanil contendo um grupo fenila na posição 4	39

4.6.3.	Caracterização da 1-(2-azidoetil)-4-piperidona (44)	48
5.	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	51
6.	PARTE EXPERIMENTAL	54
6.1.	Equipamentos	54
6.2.	Materiais	54
6.3.	Reveladores	54
6.4.	Purificação de solventes	55
6.5.	Descrição dos experimentos de síntese	56
6.5.1.	Síntese da 1-(2-feniletil)-4-piperidona (11)	56
6.5.2.	Síntese da <i>N</i> -fenil-1-(2-feniletil)-4-piperidinamina (9)	56
6.5.3.	Síntese do fentanil	57
6.5.4.	Síntese do <i>terc</i> -butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (39)	58
6.5.5.	Síntese do 1-metoxi-3-(2-propin-1-iloxi)-benzeno (43)	59
6.5.6.	Procedimento geral para a síntese <i>one pot</i> dos compostos 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos (13-16)	60
6.5.7.	Síntese do 1-(2-bromoetil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (40)	63
6.5.8.	Síntese da 1-(2-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-ona (17)	64
6.5.9.	Síntese da 1-(2-azidoetil)-4-piperidona (52)	65
6.5.10.	Procedimento geral para a síntese “click” dos anéis triazólicos <i>N</i> -aquilados (18, 20 e 45)	66
6.5.11.	Procedimento geral para a síntese das 4-anilinopiperidinas contendo um 1,2,3-anel triazólico-1,4-dissubstituído (21, 22, 24 e 46)	68
6.5.12.	Procedimento geral para a síntese de acilação das 4-anilinopiperidinas 21, 22, 24 e 46 contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído (25, 28, 47 e 49)	71
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
	APÊNDICE I	82
	ESPECTROS	82
	APÊNDICE II	108
	TABELAS DE RMN	108

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas da morfina e seus principais derivados.....	2
Figura 2. Estruturas químicas da piperidina, meperidina e fentanil.....	3
Figura 3. Fármacos contendo um anel triazólico	11
Figura 4. Substituição do anel benzênico A na molécula de fentanil por um heterociclo 1,2,3-triazólico.....	12
Figura 5. Grupos orgânicos utilizados na posição 4 do anel 1,2,3-triazólico	12
Figura 6. Cromatograma da reação de síntese do 1-azido-2-bromoetano	19
Figura 7. Espectro de massa do pico 1 e seus principais fragmentos (ionização no modo positivo).....	19
Figura 8. Espectro de massas do pico 2 e seus principais fragmentos (ionização no modo positivo).....	19
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto 11 (CDCl_3 , 400 MHz)	30
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 11 (CDCl_3 , 100 MHz)	30
Figura 11. Espectro na região do IV do composto 11 (ATR).....	31
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto 9 (CDCl_3 , 400 MHz)	33
Figura 13. Mapa de correlações COSY do composto 9 (CDCl_3 , 400 MHz).....	34
Figura 14. Expansão do COSY do composto 9	34
Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 9 (CDCl_3 , 100 MHz)	35
Figura 16. Mapa de contornos HSQC do composto 9 (CDCl_3 , 400 MHz)	36
Figura 17. Espectro na região do IV do composto 9 (ATR).....	37
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H do fentanil (CDCl_3 , 400 MHz)	38
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do fentanil (CDCl_3 , 100 MHz)	39
Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto 13 (CDCl_3 , 400 MHz)	40
Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 13 (CDCl_3 , 100 MHz)	41
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto 17 (CDCl_3 , 400 MHz)	42
Figura 23. Espectro de de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 17 (CDCl_3 , 100 MHz)	43
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto 21 (CDCl_3 , 400 MHz)	44
Figura 25. Mapa de correlações COSY do composto 21 (CDCl_3 , 400 MHz).....	45
Figura 26. Espectro de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 21 (CDCl_3 , 100 MHz)	46
Figura 27. Mapa de correlações HSQC do composto 21 (CDCl_3 , 400 MHz).....	46
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto 25 (CDCl_3 , 400 MHz)	47
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 25 (CDCl_3 , 100 MHz)	48

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto 44 (CDCl_3 , 400 MHz)	49
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 44 (CDCl_3 , 100 MHz)	50
Figura 32. Espectro na região do IV do composto 44 (ATR).....	50
Figura 33. Espectro na região do IV do fentanil (ATR)	83
Figura 34. Espectro de RMN de ^1H do composto 34 (CDCl_3 , 400 MHz)	83
Figura 35. Espectro na região do IV do composto 13 (ATR).....	84
Figura 36. Espectro na região do IV do composto 17 (ATR).....	84
Figura 37. Espectro na região do IV do composto 21 (ATR).....	85
Figura 38. Espectro na região do IV do composto 25 (ATR).....	85
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 18 (CDCl_3 , 400 MHz)	86
Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 18 (CDCl_3 , 400 MHz)	86
Figura 41. Espectro na região do IV do composto 14 (ATR).....	87
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H do composto 15 (CDCl_3 , 400 MHz)	87
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 15 (CDCl_3 , 100 MHz)	88
Figura 44. Espectro na região do IV do composto 15 (ATR)	88
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto 40 (CDCl_3 , 400 MHz)	89
Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do composto 48 (CDCl_3 , 400 MHz)	89
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto 39 (CDCl_3 , 400 MHz)	89
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto 16 (CDCl_3 , 400 MHz)	90
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 16 (CDCl_3 , 100 MHz)	91
Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 400 MHz)	91
Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 22 (CDCl_3 , 100 MHz)	92
Figura 52. Espectro na região do IV do composto 22 (ATR).....	92
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do composto 20 (CDCl_3 , 400 MHz)	93
Figura 54. Espectro de de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 20 (CDCl_3 , 100 MHz)	93
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (CDCl_3 , 400 MHz)	94
Figura 56. Espectro de RMN de ^1H do composto 45 (CDCl_3 , 400 MHz)	94
Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 45 (CDCl_3 , 100 MHz)	95
Figura 58. Espectro na região do IV do composto 45 (ATR).....	95
Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto 22 (CDCl_3 , 400 MHz)	96
Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 22 (CDCl_3 , 100 MHz)	96
Figura 61. Espectro na região do IV do composto 22 (ATR).....	97

Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto 24 (CDCl_3 , 400 MHz)	97
Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 do composto 24 (CDCl_3 , 100 MHz)	98
Figura 64. Espectro na região do IV do composto 24 (ATR).....	98
Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do composto 46 (CDCl_3 , 400 MHz)	99
Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 46 (CDCl_3 , 100 MHz)	99
Figura 67. Espectro na região do IV do composto 46 (ATR).....	100
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H do composto 49 (CDCl_3 , 400 MHz)	101
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 49 (CDCl_3 , 100 MHz)	101
Figura 70. Mapa de correlações COSY do composto 49 (CDCl_3 , 400 MHz).....	102
Figura 71. Mapa de correlações HSQC do composto 49 (CDCl_3 , 400 MHz).....	102
Figura 72. Espectro na região do IV do composto 49 (ATR).....	103
Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto 28 (CDCl_3 , 400 MHz)	103
Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 28 (CDCl_3 , 100 MHz)	104
Figura 75. Mapa de correlações COSY do composto 28 (CDCl_3 , 400 MHz).....	104
Figura 76. Mapa de correlações HSQC do composto 28 (CDCl_3 , 400 MHz).....	105
Figura 77. Espectro de RMN de ^1H do composto 47 (CDCl_3 , 400 MHz)	105
Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto 47 (CDCl_3 , 400 MHz)	106
Figura 79. Mapa de correlações COSY do composto 47 (CDCl_3 , 400 MHz).....	106
Figura 80. Mapa de correlações HSQC do composto 47 (CDCl_3 , 400 MHz).....	107
Figura 81. Espectro na região do IV do composto 47 (ATR).....	107

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rota sintética utilizada pela empresa farmacêutica Janssen	4
Esquema 2. Obtenção do fentanil pela metodologia de Zee & Wang (1980)	5
Esquema 3. Rotas sintéticas alternativas para obtenção do fentanil	6
Esquema 4. Principais mudanças na estrutura do fentanil e seus principais derivados ..	7
Esquema 5. Rota sintética para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos-dissubstituídos via química <i>click</i> (Rota a) e método clássico de Huigsen (Rota b)	10
Esquema 6. Ciclo catalítico proposto por Worrel e colaboradores (2013)	10
Esquema 7. Proposta de síntese total do fentanil utilizando a metodologia de Valdez e colaboradores (2014)	13
Esquema 8. Rota sintética A proposta para a obtenção de novos derivados triazólicos do fentanil	14
Esquema 9. Proposta de síntese dos anéis 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos	14
Esquema 10. Mecanismo proposto para a formação da amina 9	16
Esquema 11. Reação de redução da cetona 11 ao álcool 34	17
Esquema 12. Tentativas de síntese para obtenção do 1-azido-2-bromoetano	18
Esquema 13. Metodologia utilizada para obtenção dos compostos 14 , 15 e 16	21
Esquema 14. Mecanismo de reação de proteção da propargilamina com BOC	22
Esquema 15. Reação de desproteção do TMS do anel triazólico 15 utilizando TBAF ..	22
Esquema 16. Reações para obtenção dos compostos 17 , 18 e 20	23
Esquema 17. Rota sintética B proposta para obtenção de derivados triazólicos do fentanil	24
Esquema 18. Síntese entre o 3-metóxfenol e o brometo de propargila para obtenção do alcino 43	25
Esquema 19. Metodologia utilizada para a obtenção dos compostos 18 , 20 e 45	26
Esquema 20. Comparação entre os rendimentos obtidos para o composto 18 utilizando as rotas sintéticas A e B	27
Esquema 21. Metodologia utilizada para obtenção das 4-anilinopiperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico	28
Esquema 22. Metodologia utilizada para a obtenção dos novos derivados triazólicos do fentanil	29
Esquema 23. Substâncias inéditas sintetizadas neste trabalho	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições testadas para a etapa de aminação redutiva	17
Tabela 2. Condições utilizadas para otimização da síntese <i>one pot</i> para obtenção do composto 13	20
Tabela 3. Condições utilizadas na síntese <i>one pot</i> para obtenção da azida 44	25
Tabela 4. Novos análogos triazólicos do fentanil sintetizados neste trabalho	51
Tabela 5. Condições de reação para a obtenção dos derivados 13 - 16	60
Tabela 6. Condições reacionais para a obtenção dos derivados 18, 20 e 45	66
Tabela 7. Condições de reação para a obtenção das 4-anilinopiperidinas 21, 22, 24 e 46	69
Tabela 8. Procedimento geral para obtenção dos derivados do fentanil 25, 28, 47 e 49	72
Tabela 9. Dados de RMN de ^1H dos compostos 11, 9 e do fentanil (CDCl_3 , 400 MHz)	
Tabela 10. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 11, 9 e do fentanil (CDCl_3 , 100 MHz)	109
Tabela 11. Dados de RMN de ^1H dos compostos 13, 14, 15 e 16 (CDCl_3 , 400 MHz)..	111
Tabela 12. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 13, 14, 15 e 16 (CDCl_3 , 100 MHz)	112
Tabela 13. Dados de RMN de ^1H dos compostos 17, 18, 20 e 45 (CDCl_3 , 400 MHz)..	113
Tabela 14. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 17, 18, 20 e 45 (CDCl_3 , 100 MHz)	114
Tabela 15. Dados de RMN de ^1H dos compostos 21 e 22 (CDCl_3 , 400 MHz)	115
Tabela 16. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 21 e 22 (CDCl_3 , 100 MHz)	116
Tabela 17. Dados de RMN de ^1H dos compostos 24 e 46 (CDCl_3 , 400 MHz)	117
Tabela 18. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 24 e 46 (CDCl_3 , 100 MHz)	118
Tabela 19. Dados de RMN de ^1H dos compostos 25 e 49 (CDCl_3 , 400 MHz)	119
Tabela 20. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 25 e 49 (CDCl_3 , 100 MHz)	120
Tabela 21. Dados de RMN de ^1H dos compostos 28 e 47 (CDCl_3 , 400 MHz)	121
Tabela 22. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos 28 e 47 (CDCl_3 , 100 MHz)	122

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACN	Acetonitrila
AcOH	Ácido acético
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
ATR	<i>Attenuated total reflection</i>
BOC	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butila
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Espectroscopia de correlação H-H
COX	Ciclo-oxigenase
d	Dupleto
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetilssulfóxido
Et ₃ N	Trietilamina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FF	Faixa de fusão
FM	Fórmula molecular
GC-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
HCN	Ácido cianídrico
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
MHz	Megahertz
MM	Massa molar

NaAsc.	Ascobarto de sódio
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
quint	Quinteto
Rf	Fator de retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹ H	R essonância M agnética N uclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	R essonância M agnética N uclear de carbono treze
s	Simpleto
S _N 2	Substituição nucleofílica de segunda ordem
t	Tripleto
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de tetrabutílamônio
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento Químico
μ	Mi

RESUMO

Síntese de novos análogos triazólicos do fentanil

O fentanil é um opioide sintético amplamente empregado para controle da dor. Devido à sua alta e rápida ação analgésica, o fentanil é um dos anestésicos mais utilizados em procedimentos intra-operatórios no mundo. Entretanto, o fentanil apresenta efeitos colaterais graves como a depressão respiratória, êmese, constipação e, principalmente, a dependência química. Atualmente há uma grande preocupação do uso do fentanil para tratamento de dores severas, devido ao crescimento dos casos de abuso desse opioide. Desde sua descoberta, diversos análogos de fentanil já foram sintetizados, com o intuito de modular suas propriedades farmacológicas, mas ainda existe a procura por um opioide ideal, que mantenha sua alta propriedade analgésica mas atenuar seus efeitos colaterais. Dessa forma, este trabalho apresenta a síntese de novos derivados do fentanil contendo um anel triazólico em sua estrutura, para avaliar as mudanças geradas pela inserção de um núcleo triazólico à molécula do fentanil. A estratégia de síntese empregada para obtenção dos derivados de interesse foi baseada na síntese total do fentanil já descrita na literatura. A síntese dos anéis 1,2,3-triazólicos utilizados neste trabalho foi realizada através da reação do tipo “click” entre uma azida orgânica e um alcino. A azida orgânica utilizada como material de partida para essa reação requereu a aplicação de novas metodologias. Ao todo foram sintetizados quatro novos derivados do fentanil e onze substâncias inéditas contendo um núcleo triazólico. Testes biológicos utilizando as substâncias obtidas neste trabalho serão realizados posteriormente, para avaliação de quais tipos de atividade serão apresentadas por essas moléculas.

Palavras-chave: Opioides, atividade analgésica, anéis triazólicos, reação “click”.

ABSTRACT

Synthesis of new triazole analogs of fentanyl

Fentanyl is a synthetic opioid widely used for pain control. Due to its high and fast analgesic action, fentanyl is one of the most commonly used anesthetics in intraoperative procedures in the world. However, fentanyl has serious side effects such as respiratory depression, emesis, constipation and, mainly, physical dependence. Currently, there is a great concern about the use of fentanyl for the treatment of severe pain, due to the increase in cases of abuse of this opioid. Since its discovery, several fentanyl analogs have been synthesized, to modulate its pharmacological properties, but there is still a demand for an ideal opioid, which maintains its high analgesic property but mitigates its side effects. Thus, this work presents the synthesis of new fentanyl derivatives containing a triazole ring in its structure, to evaluate the changes generated by the insertion of a triazole nucleus to the fentanyl molecule. The synthesis strategy used to obtain the derivatives of interest was based on the total synthesis of fentanyl already described in the literature. The synthesis of the 1,2,3-triazole rings used in this work was carried out through the click reaction between an organic azide and an alkyne. The organic azide used as a starting material for this reaction required the application of new methodologies. Altogether, four new fentanyl derivatives and eleven new substances containing a triazole nucleus were synthesized. Biological tests using the substances obtained in this work will be performed later, to evaluate which types of activity will be presented by these molecules.

Keywords: Opioids, analgesic activity, triazole rings, click reaction.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Analgésicos e o fentanil

A dor pode ser definida como uma experiência desagradável, primariamente associada com danos a um tecido biológico, ou relacionada, em termos físicos e psicológicos, a este dano.¹ Os analgésicos são os medicamentos para tratar dor e podem ser classificados como opioides e não opioides.¹

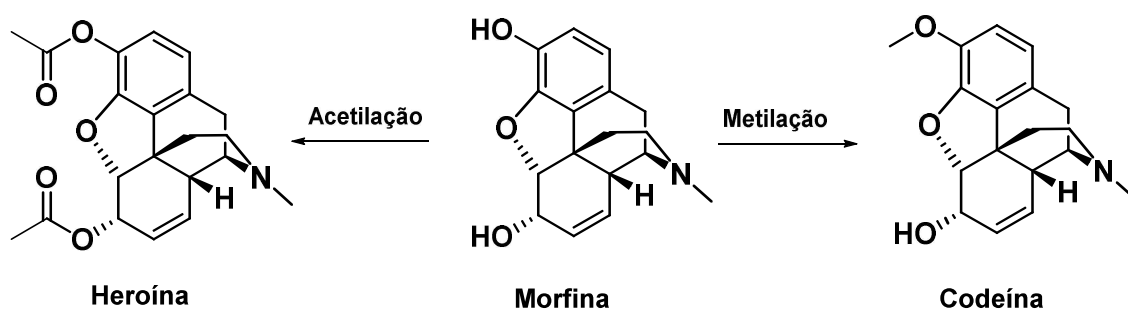
As principais classes pertencentes à categoria dos analgésicos não opioides são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o acetaminofeno. Os AINEs são substâncias que inibem a enzima ciclo-oxigenase (COX) e, dentre os fármacos mais utilizados, destacam-se a Aspirina®, da família dos compostos salicilatos, o diclofenaco e o ibuprofeno.² O acetaminofeno, mais conhecido como paracetamol, não pertence à classe dos AINEs, pois não apresenta ação anti-inflamatória significativa e, apesar de ser o analgésico mais utilizado atualmente, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado.³ Os analgésicos não opioides são geralmente prescritos em casos de dor moderada a fraca e, em casos de dor severa, os compostos opioides são habitualmente utilizados.⁴

O ópio tem sido utilizado pela humanidade há milhares de anos e estudos retratam o seu uso para aliviar a dor por diversos povos antigos, como os sumérios, egípcios, gregos e romanos.⁵ O ópio é o extrato obtido da papoula, e seu principal constituinte é a morfina (Figura 1).⁶ A morfina foi isolada pela primeira vez pelo farmacêutico alemão Friedrich Sertürner em 1806, sendo o primeiro alcaloide a ser isolado na história.⁷ Por convenção, denominam-se opiáceos todas as substâncias de origem natural, presentes no ópio da papoula, enquanto que os opioides seriam todas as moléculas, naturais ou sintéticas, que tenham ação em seus receptores específicos.⁵

Estudos da interação da morfina com seus sítios de ação, realizados em 1973, levaram pesquisadores a descobrirem que essa substância se ligava a áreas específicas do cérebro, sendo descoberto assim os receptores opioides μ , κ e δ . Essa descoberta foi essencial para entender melhor a ação dos opioides no organismo e seu mecanismo de ação analgésica.⁸ A morfina é agonista do receptor μ ou seja, quando a molécula de morfina liga-se a este receptor específico ela ativa uma resposta biológica no sistema.⁹

A estrutura química da morfina é complexa, sendo formada por cinco anéis condensados, dois grupos hidroxilas, um grupo éter e uma amina terciária pertencente a um anel piperidínico, além de cinco carbonos quirais. A morfina natural é opticamente ativa (isômero levógiro) e reações de metilação e acetilação nos grupos hidroxilas dão origem aos seus mais importantes análogos, a codeína e a heroína, respectivamente (Figura 1).⁷

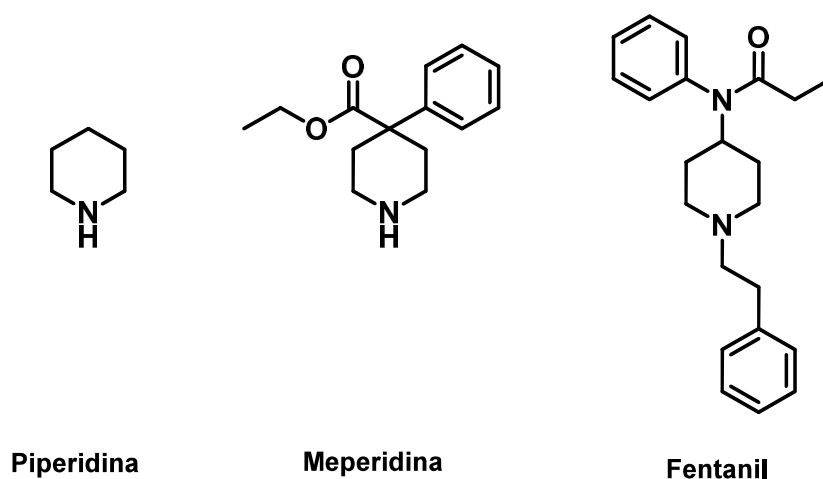
Figura 1. Estruturas químicas da morfina e seus principais derivados



Os efeitos adversos apresentados pelo uso da morfina e seus derivados como depressão respiratória, constipação, dependência química e, principalmente, o aumento dos casos de abusos dessas substâncias para fins recreativos incentivou os pesquisadores da época a procurarem novos compostos opioides.¹⁰ O primeiro opioide sintetizado em laboratório foi a meperidina (Figura 2), em 1939 e este composto foi obtido a partir de uma estratégia de simplificação molecular da morfina, com o objetivo de manter as suas propriedades analgésicas e diminuir o custo de produção. Os primeiros ensaios clínicos utilizando a meperidina foram promissores, entretanto, estudos mais cuidadosos apontaram que o opioide sintético apresentava efeitos colaterais severos, assim como a morfina, e baixa atividade analgésica.¹¹ Entretanto, a síntese da meperidina abriu caminho para a obtenção de diversos outros compostos análogos, da série das fenilpiperidinas.¹²

Na década de 50, o bioquímico Paul Janssen iniciou estudos para modificar a estrutura da meperidina com o intuito de otimizar suas propriedades analgésicas.¹³ Janssen e colaboradores acreditavam que o anel piperidínico presente tanto na morfina como na meperidina eram essenciais para o controle da dor. Após uma série de compostos sintetizados, o fentanil (Figura 2) foi obtido em 1960, sendo 50-100 vezes mais potente do que a morfina (10-15 µg de fentanil equivalem a 1 mg de morfina) e mais lipossolúvel do que a mesma.^{12,13}

Figura 2. Estruturas químicas da piperidina, meperidina e fentanil

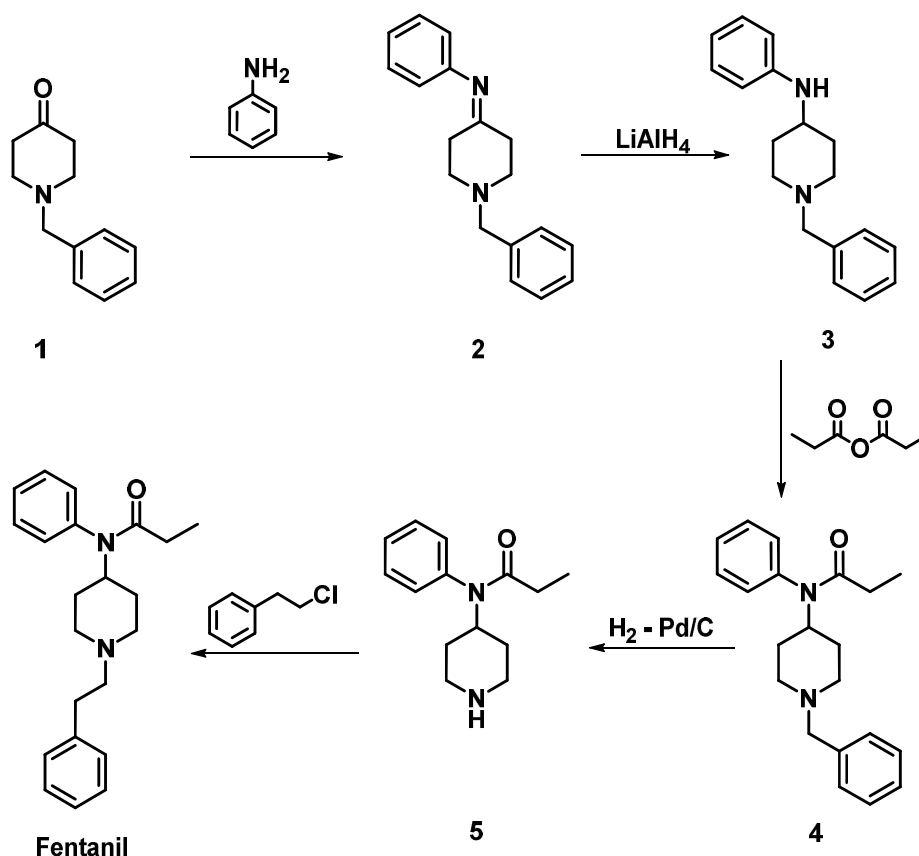


Devido a sua alta potência analgésica, o fentanil foi utilizado como anestésico intravenoso pela primeira vez em 1963, na Europa, e em 1968 nos Estados Unidos e desde então se tornou um dos opioides mais utilizados ao redor do mundo em cirurgias intra-operatórias.¹⁴ A principal diferença entre um medicamento analgésico e anestésico é que este último causa a ausência completa da dor, a partir do bloqueio das vias sensoriais, podendo levar o paciente à perda de consciência. Porém, métodos anestésicos podem funcionar como analgésicos, dependendo da técnica utilizada ou da concentração da substância administrada.¹⁵ Inicialmente o fentanil foi introduzido no mercado como uma mistura contendo droperidol, sob o nome de Innovar[®], mas atualmente é utilizado como anestésico na forma de seu sal de citrato sob o nome de Sublimaze[®].¹⁴ A grande vantagem do uso do fentanil em procedimentos operatórios é a sua rápida ação anestésica no organismo (pico de anestesia entre 7-11 min. após injeção) e média duração no organismo (30-35 min). Atualmente, o fentanil também é utilizado em diferentes fórmulas de preparação, como tabletes bucais (Fentora[®]) e sublinguais (Abstral[®]), *sprays* nasais (Instanyl[®]) dentre outros e que são encontrados principalmente nos Estados Unidos e na Europa. A diversidade das fórmulas farmacêuticas contendo o fentanil como princípio ativo torna possível a utilização desse analgésico também no combate de dores crônicas em pacientes com câncer.¹⁶

1.2. Estratégias para a síntese do fentanil: uma breve revisão

A primeira síntese do fentanil foi descrita em diversas patentes publicadas pela empresa farmacêutica Janssen entre os anos de 1964 e 1965.^{17,18} A rota sintética (Esquema 1), iniciou-se com a condensação da 1-benzilpiperidin-4-ona (1) com anilina, formando a imina 2, que foi reduzida empregando o potente agente redutor hidreto de alumínio e lítio (LiAlH₄). A amina livre 3 foi então acilada utilizando anidrido propiônico, sendo o produto 4 desbenzilado utilizando condições padrões de hidrogenólise e fornecendo o intermediário norfentanil (5). A última etapa de síntese é a *N*-alquilação de (5) com (2-cloroetil)benzeno, fornecendo o fentanil.

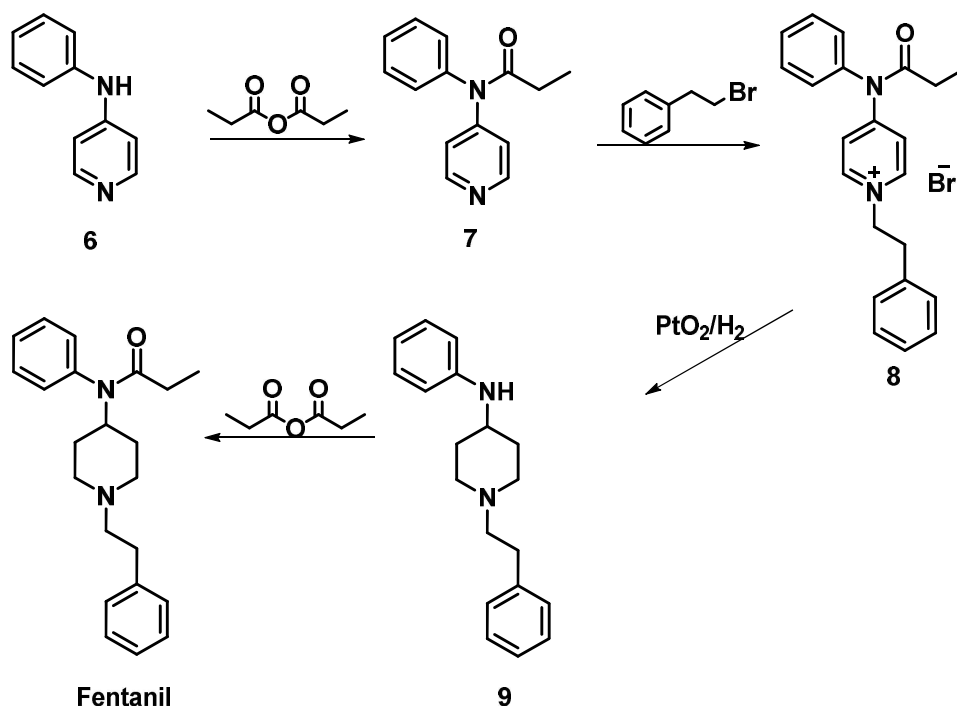
Esquema 1. Rota sintética utilizada pela empresa farmacêutica Janssen



Outra metodologia de síntese do fentanil (Esquema 2, página 5), desenvolvida por Zee & Wang em 1980, utilizou como material de partida a 4-anilino piridina (6).¹⁹ Na primeira etapa o reagente de partida foi acetilado no nitrogênio anilínico com anidrido propiônico, seguido da *N*-alquilação do nitrogênio piridínico com 2-bromoetil-benzeno, formando o sal de piridínio 8. Esse sal foi submetido a uma hidrogenação catalítica utilizando óxido de platina como catalisador e reduzindo seletivamente a porção piridínica

da molécula, sem afetar o anel benzênico, mas com a perda do grupo propionílico. A acilação da amina **9** forneceu o fentanil com 27% de rendimento global.

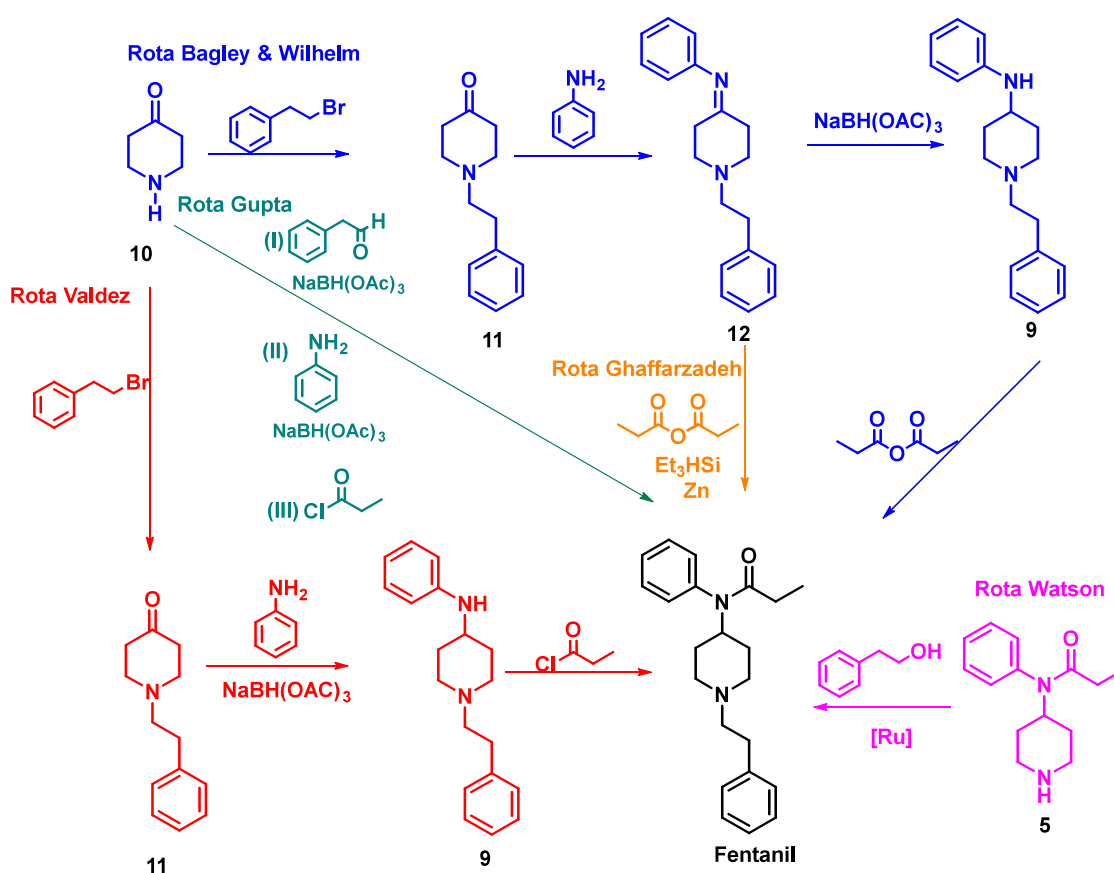
Esquema 2. Obtenção do fentanil pela metodologia de Zee & Wang (1980)



O trabalho publicado por Bagley & Wilhelm (1992) descreveu pela primeira vez a síntese do fentanil a partir da *N*-alquilação da 4-piperidona (**10**) com 2-bromoetil-benzeno (Esquema 3, página 6, rota em azul), formando a cetona **11**.²⁰ Em seguida, uma reação de condensação da anilina com a piperidona formou a imina **12**, que é reduzida *in situ* pelo agente redutor seletivo triacetóxi-boroidreto de sódio (NaBH(OAc)₃), seguido da acilação da amina formada, obtendo-se o fentanil com 18% de rendimento global. Outras rotas sintéticas para obtenção do fentanil que foram descritas na literatura incluem uma síntese total *one pot* realizada por Gupta *et al* (2005), sendo obtido o produto de interesse com 40% de rendimento global (Esquema 3, página 6, rota em verde).²¹ Watson e colaboradores (2011) realizaram uma condensação entre o norfentanil (**5**) e o 2-feniletan-1-ol utilizando irradiação de micro-ondas sem solvente na presença de catalisador de rutênio, obtendo nessa etapa 76% de rendimento (Esquema 3, página 6, rota em rosa).²² Já Ghaffarzadeh e colaboradores (2012) exploraram uma nova rota sintética para obter amidas a partir de iminas, reagindo a imina **12** com anidrido propiônico na presença de trietilsilano (Et₃HSi) e zinco (rota 3, página 6, rota em laranja), obtendo o fentanil com 84% de rendimento nessa etapa.²³

Apesar das rotas sintéticas do fentanil já relatadas na literatura, o rendimento global do opioide é obtido em porcentagens moderadas. Em 2014, Valdez e colaboradores realizaram um estudo para otimizar a síntese total do fentanil, em três etapas (Esquema 3, rota em vermelho). Em cada etapa do estudo foram variadas diversas condições de reação, como tempo, temperatura, solvente, natureza do grupo abandonador na etapa de *N*-alquilação e agente redutor na etapa de aminação reductiva. O rendimento global do fentanil obtido nesse estudo foi de 76%.²⁴

Esquema 3. Rotas sintéticas alternativas para obtenção do fentanil

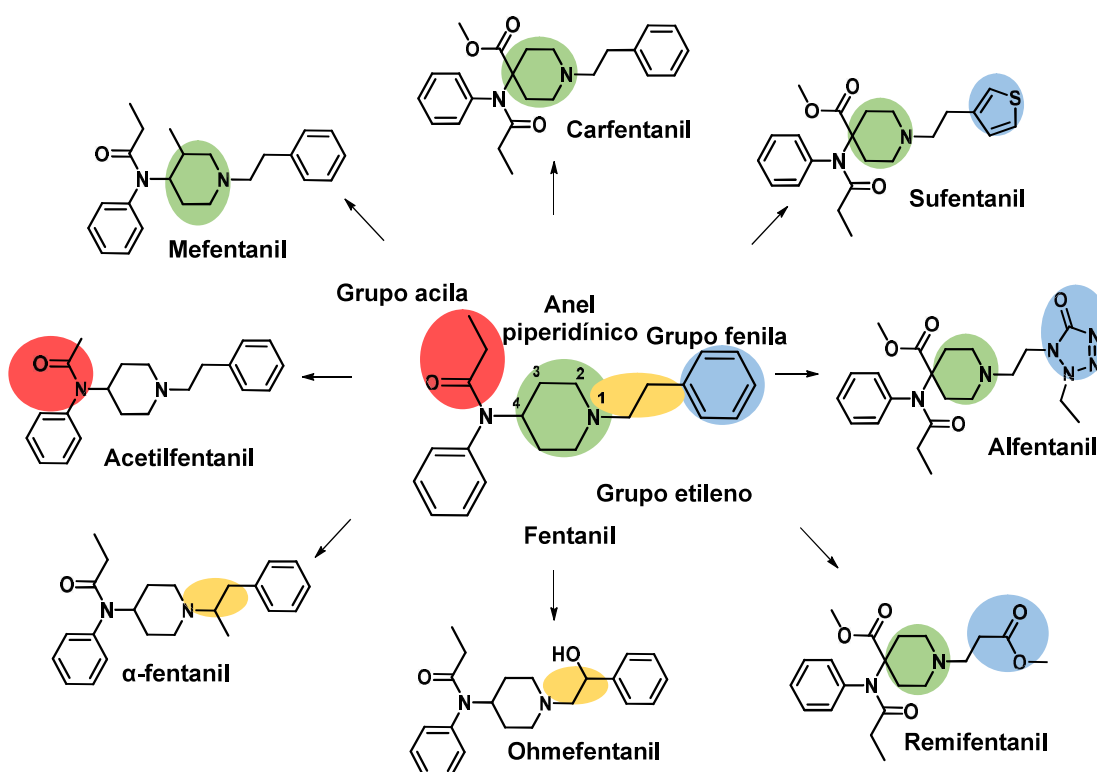


1.3. Estudos sobre a relação estrutura-atividade para o fentanil

Desde a descoberta do fentanil, estudos experimentais e teóricos já foram realizados para elucidar a relação entre sua estrutura e atividade analgésica.²⁵⁻²⁸ O fentanil é um agonista do receptor μ , e sua estrutura química é formada por um anel piperidínico 1,4-dissubstituído, contendo na posição 1 um grupo feniletila e na posição 4 um átomo de nitrogênio ligado a um grupo fenila e a um grupo propionamida. A conformação preferencial do anel piperidínico na molécula de fentanil é na forma de cadeira, com os substituintes *N*-feniletila e 4-*N*-fenilpropanamida nas posições equatoriais.^{29,30}

A síntese e o estudo de diversos análogos do fentanil vêm sendo realizados ao longo dos últimos 50 anos com o objetivo de alterar sua potência, seletividade e biodisponibilidade.³¹ As principais mudanças na estrutura do fentanil (Esquema 4) para obtenção de análogos envolvem a substituição do anel benzênico ligado ao grupo etileno por um anel heterocíclico aromático (exemplos: sufentanil e alfentanil) ou um éster de cadeia aberta (exemplo: remifentanil), mudança do grupo propionila por diferentes substituintes acila (exemplo: acetilfentanil), além da inserção de um substituinte metila ou hidroxila na primeira e segunda posição do grupo etileno (exemplos: α -fentanil e ohmfentanil), inserção de um grupo carbometóxi na posição 4 do anel piperidínico (exemplos: sufentanil, alfentanil, carfentanil e remifentanil) ou um grupo metila na posição 3 desse anel (exemplo: mefentanil).³²

Esquema 4. Principais mudanças na estrutura do fentanil e seus principais derivados



O anel aromático ligado ao grupo etileno do fentanil está envolvido em interações lipofílicas da molécula com o receptor opioide.³⁰ A troca do grupo fenila por heterociclos aromáticos e adição do grupo carbometóxi na posição 4 do anel piperidínico levou à criação de dois importantes derivados do fentanil: o alfentanil, que apresenta um anel tetrazólico em sua estrutura, e o sufentanil, que possui um anel tiofeno. Comparado com o fentanil, o alfentanil é três vezes menos potente, mas é quatro vezes mais rápido, atingindo seu pico de anestesia após 2 minutos de injeção e com curto tempo de duração (aproximadamente 11 minutos), o que o torna um ótimo anestésico para procedimentos operatórios de curta duração. Quando comparado ao fentanil, o alfentanil promove menos complicações cardiovasculares em procedimentos operatórios, mas tende a propiciar depressão respiratória mais severa. Já o sufentanil é cerca de cinco a sete vezes mais potente que o fentanil e é largamente utilizado em procedimentos operatórios e apresenta efeitos colaterais semelhantes ao fentanil. O anel piperidínico de 6 membros em conformação de cadeira é ideal para a molécula de fentanil interagir com o receptor opioide, uma vez que a mudança do anel por um anel pirrolidínico (5 membros) ou azepano (7 membros) acarreta significativa perda de analgesia. O aumento ou diminuição do comprimento da cadeia que liga o anel piperidínico ao anel benzênico também diminui os efeitos analgésicos do fentanil e seus derivados.³²

A presença do grupo carbometóxi na posição 4 do anel piperidínico aumenta significativamente as propriedades analgésicas dos derivados do fentanil. O carfentanil, por exemplo, é 20-30 vezes mais potente que o fentanil, e sua forte ação analgésica torna seu uso viável como anestésico para cirurgia de animais de grande porte. Já o aumento da ação analgésica com a inserção de um grupo metila na posição 3 do anel piperidínico (Mefentanil) depende da estereoquímica da molécula. O isômero (+)-*cis*-3-metilfentanil (19 vezes mais potente que o fentanil) é 100 vezes mais potente que seu enantiômero (-)-*cis*-3-metilfentanil. O isômero *trans* correspondente apresenta atividade similar à do fentanil.²⁶

Apesar dos diversos derivados do fentanil já sintetizados, ainda há a procura por um opioide ideal com melhores propriedades farmacológicas.³³⁻³⁶ Essas melhorias visam manter sua alta propriedade analgésica, aumentar o tempo de meia vida no organismo e diminuir seus efeitos colaterais mais graves, como a dependência química, depressão respiratória, êmese e constipação. Atualmente há também uma grande preocupação do uso do fentanil para tratamento de dores severas, devido ao crescimento dos casos de abuso desse opioide. O uso do fentanil como droga de abuso surgiu primeiramente na década de 70 e teve aumento significativo a partir do ano de 2010, quando a agência *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a mudança na fórmula do medicamento oxycodona, que também é um opioide analgésico. Essa modificação visava diminuir os

casos de abuso dessa substância. Entretanto, os usuários do oxicodona optaram por consumir outros opioides, como a heroína e o fentanil.^{37,38} Os Estados Unidos são o país onde há o maior consumo de opioides – naturais e sintéticos - e em 2015 foram registradas 33.091 mortes relacionadas com o abuso dessa classe de substância, tornando esse assunto uma questão de saúde pública.³⁹

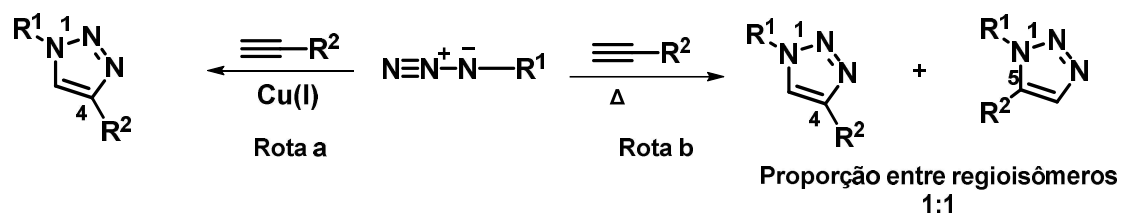
Dessa forma, a síntese de novos derivados do fentanil que apresentem mudanças estruturais que mantenham sua atividade analgésica, mas diminua os efeitos colaterais mais graves é de interesse para a obtenção de novos opioides. Nesse contexto, o anel triazólico é um heterociclo promissor para estudar mudanças na estrutura do fentanil, pois apresenta diversas propriedades biológicas e grande aplicação em química medicinal.⁴⁰

1.4. Química *click* e anéis 1,2,3-triazólicos

O conceito de química *click* foi introduzido pela primeira vez por Sharpless e colaboradores em 2001, que visavam a síntese de novos compostos contendo pelo menos uma ligação do tipo C-X (carbono ligado a um heteroátomo), a partir de metodologias mais simples e menos dispendiosas. Segundo Sharpless, para uma reação se encaixar no conceito de química *click* ela deve ser reprodutível, fornecer altos rendimentos, gerar subprodutos inofensivos que podem ser removidos por métodos não-cromatográficos e ser estereoespecífica. Além disso, o processo deve ser mais brando, com condições simples de reação, reagentes de partida prontamente disponíveis, evitando-se o uso de solventes, mas quando necessário, utilizar solventes não-tóxicos, como a água, e de fácil remoção. Dentre as reações propostas no trabalho de Sharpless, a nova metodologia de cicloadição 1,3-dipolar, entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por Cu(I), chamou atenção devido à sua abrangência e aplicabilidade para síntese regioespecífica de heterociclos 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos (Esquema 5- Rota a).⁴¹

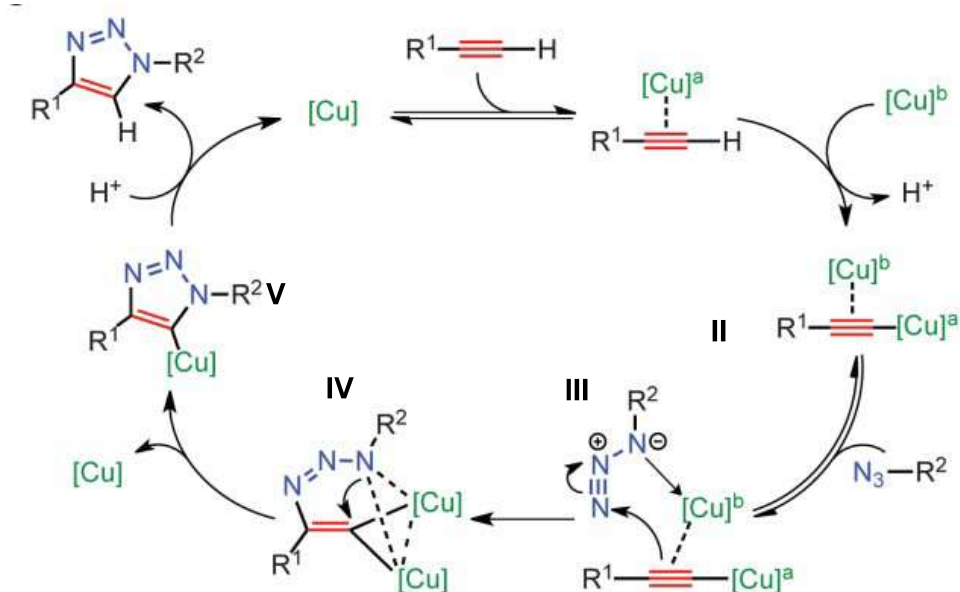
Os anéis 1,2,3-triazólicos são de origem exclusivamente sintética e um dos métodos empregados para obtenção desses heterociclos (método de Huisgen- Esquema 5- Rota b) antes da síntese *click* envolvia longos tempos de reação, altas temperaturas, baixos rendimentos e formação de regioisômeros do tipo 1,4 e 1,5-dissubstituídos quando empregavam-se alcinos assimétricos.⁴²

Esquema 5. Rota sintética para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos-dissubstituídos via química *click* (Rota a) e método clássico de Huisgen (Rota b)



O mecanismo de reação envolvido na síntese *click* catalisada por Cu (I) já foi explorado em diversos trabalhos científicos.⁴³⁻⁴⁵ Em 2013, Worrel e colaboradores propuseram um mecanismo de reação envolvendo dois átomos de Cu (I) no ciclo catalítico, baseado em experimentos envolvendo isótopos (Esquema 6). Inicialmente, o primeiro átomo de Cu(I)^a complexa-se com o orbital π do alcino, diminuindo o valor de pKa do intermediário formado (I), tornando possível a formação do acetileno de cobre (II) a partir da entrada do segundo átomo de Cu(I)^b e saída do próton terminal do alcino. Em seguida, a azida orgânica se complexa ao átomo de Cu(I)^b, a partir do átomo de nitrogênio mais nucleofílico, dando a oportunidade do ataque nucleofílico do alcino ao nitrogênio da azida terminal (III), formando o metalociclo (IV), onde ambos os átomos de Cu(I) estabilizam o nitrogênio ligado ao carbono. A ligação termodinamicamente favorecida entre os átomos de carbono e nitrogênio é a força motriz que favorece o fechamento do anel e saída de um átomo de Cu(I), formando o intermediário (V). Por fim, ocorre a protonólise da ligação [Cu]-C no intermediário (V), liberando o catalisador e um anel 1,2,3- triazólico-1,4-dissubstituído.⁴⁶

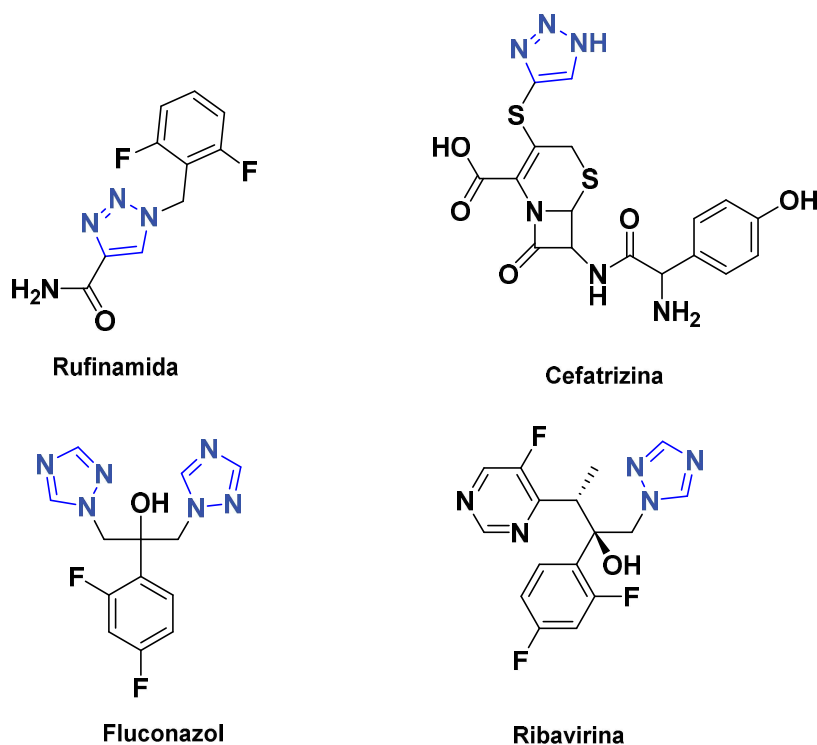
Esquema 6. Ciclo catalítico proposto por Worrel e colaboradores (2013)



As aplicações dos anéis triazólicos são diversas e sua alta estabilidade metabólica aliada às suas propriedades químicas permitem interações do tipo ligação de hidrogênio, dipolo-dipolo e π *stacking*, possibilitando a descoberta de novos fármacos e melhorando as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas daqueles já existentes.^{40,47}

Vários trabalhos na literatura relatam atividades biológicas relacionadas aos anéis triazólicos, como atividade antifúngica, antibacteriana, anticâncer, antimalárica e antiprotozoária, além de inibição enzimática como da protease do HIV e da enzima α -glucosidase, associada a diabetes *mellitus* tipo II, dentre outros.⁴⁸⁻⁵⁴ Dentre os fármacos contendo um anel triazólico destacam-se o Inovelon® (rufinamida-antiepilético), o Macropen® (cefatrizina - antibiótico), o Fluconazol® (fluconazol-antifúngico) e o Rebetol® (ribavirina – antiviral), dentre outros (Figura 3).^{40,53,55}

Figura 3. Fármacos contendo um anel triazólico



2. OBJETIVOS

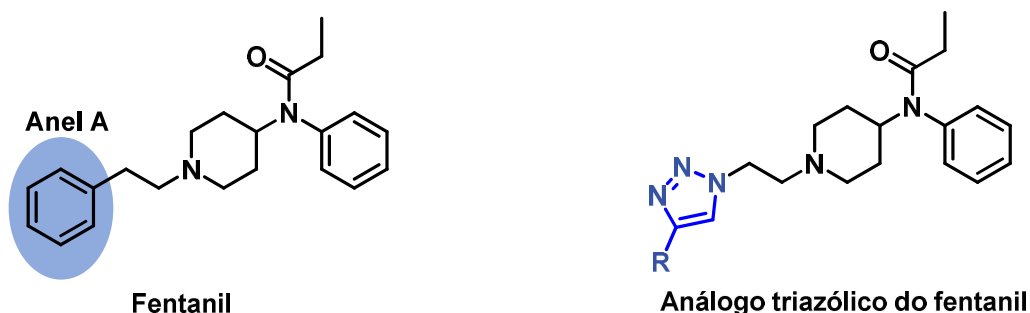
2.1. Objetivo geral

Sintetizar novos derivados do fentanil contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído para avaliação de sua atividade biológica.

2.2. Objetivos específicos

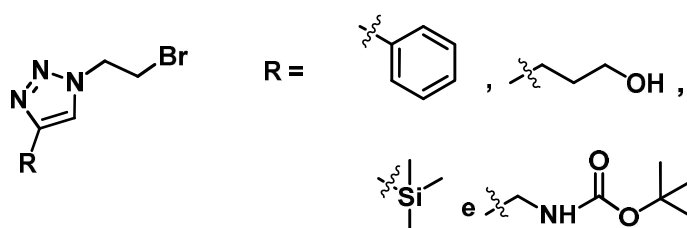
- Realizar a síntese total da molécula de fentanil, *via* alquilação da 4-piperidona, para elucidar as etapas de reação e obter padrões do composto;
- Sintetizar análogos triazólicos inéditos do fentanil, onde o anel aromático A da molécula (Figura 4) seria substituído por um heterociclo 1,2,3-triazólico contendo diferentes grupos na posição 4, para estudos futuros de atividade analgésica.

Figura 4. Substituição do anel benzênico A na molécula de fentanil por um heterociclo 1,2,3-triazólico



- Sintetizar compostos contendo anéis 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos com um grupo 2-bromoetil na posição 1 do anel e diferentes grupos orgânicos na posição 4 (Figura 5).

Figura 5. Grupos orgânicos utilizados na posição 4 do anel 1,2,3-triazólico

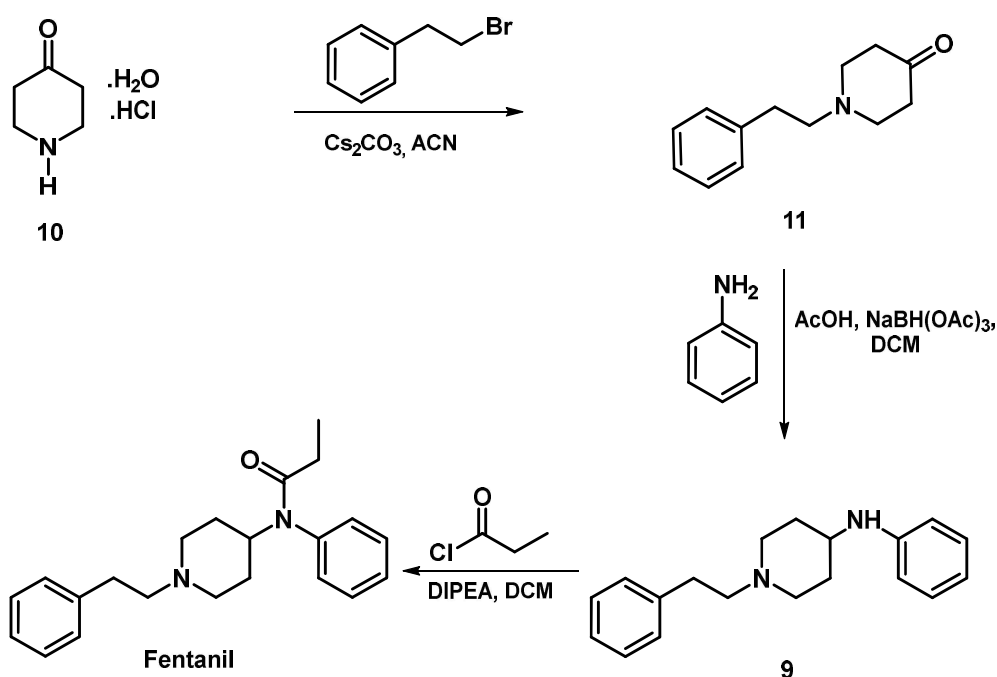


- Otimizar a reação para obtenção de anéis 1,2,3-triazólicos-1,4-dissubstituídos contendo um grupo 2-bromoetil na posição 1, uma vez que não há relatos detalhados na literatura para obtenção desse grupo específico.

3. METODOLOGIA PROPOSTA

A proposta de síntese para a obtenção do fentanil foi baseada no trabalho de Valdez e colaboradores (2014) (Esquema 7).

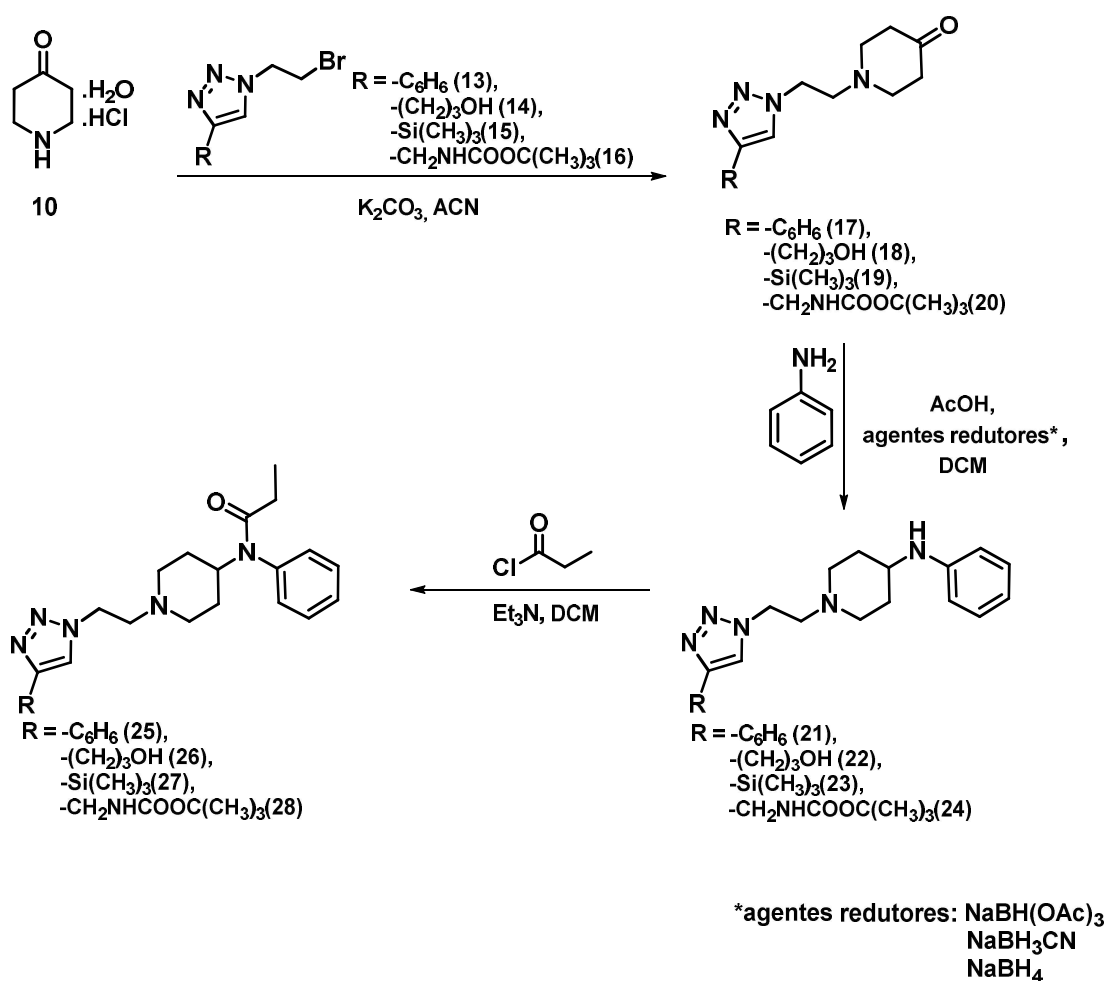
Esquema 7. Proposta de síntese total do fentanil utilizando a metodologia de Valdez e colaboradores (2014)



A primeira etapa para a obtenção do fentanil ocorreria a partir da *N*-alquilação do cloridrato de 4-piperidona comercial (**10**) com 2-bromoetil-benzeno, na presença de uma base. Em seguida, seria realizada a reação de aminação reductiva da cetona (**11**) utilizando anilina comercial em meio ácido, seguida da adição do agente redutor correspondente. A etapa seguinte consistiria na reação de acilação entre a amina secundária (**9**) e o cloreto de propionila, na presença de uma base.

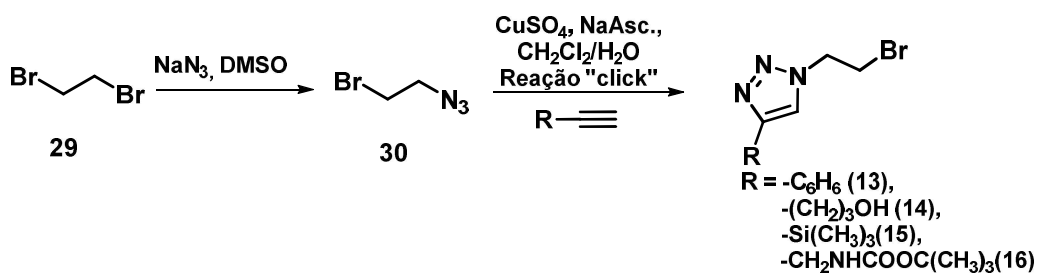
A síntese dos derivados triazólicos seria feita por rota análoga (Esquema 8- rota sintética **A**, página 14) substituindo o 2-bromo-etilbenzeno por um agente alquilante bromado (**13-16**) já contendo o anel aromático triazólico.

Esquema 8. Rota sintética **A** proposta para a obtenção de novos derivados triazólicos do fentanil



Para a obtenção dos compostos 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos (**13-16**), foi proposta a síntese a partir do 1,2-dibromoetano (**29**), com formação da azida (**30**) e posterior reação *click* utilizando alcinos comerciais disponíveis (Esquema 9) .

Esquema 9. Proposta de síntese dos anéis 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

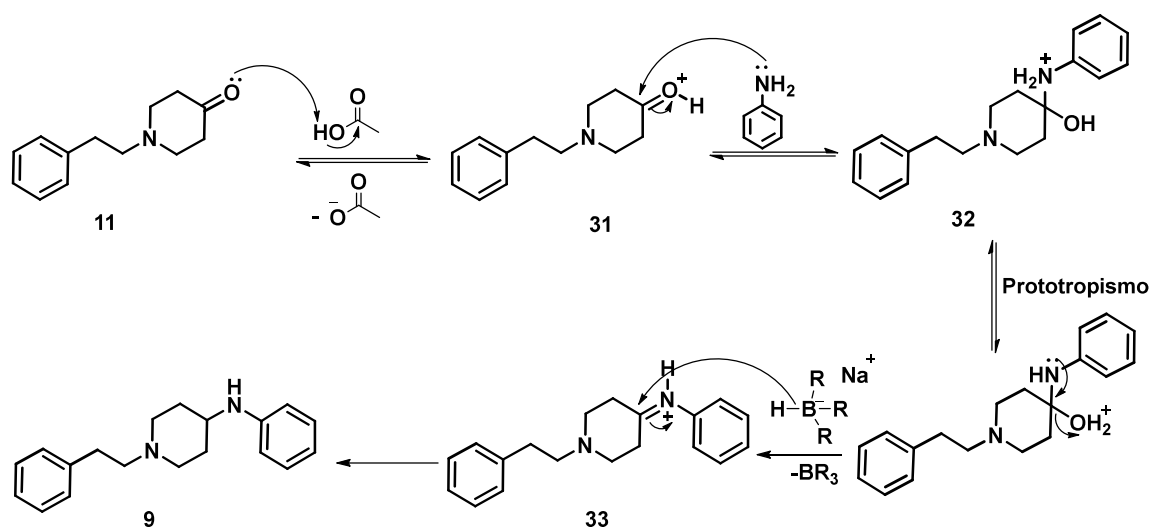
4.1. Síntese do fentanil

A otimização da etapa de *N*-alquilação da piperidona comercial com o 2-bromoetilbenzeno (Esquema 7, página 13) foi estudada por Valdez e colaboradores, que obtiveram 88% de rendimento nessa reação utilizando carbonato de césio (Cs_2CO_3) como base e acetonitrila (ACN) como solvente. Uma vez que se trata de uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem ($\text{S}_{\text{N}}2$), o solvente utilizado nessa etapa mostrou-se essencial para garantir este bom rendimento. No presente trabalho, o rendimento obtido experimentalmente foi de 84% utilizando-se o carbonato de potássio (K_2CO_3) como base e ACN como solvente.

A segunda etapa de reação para obtenção do fentanil (Esquema 7, página 13) consistiu na aminação redutiva entre a cetona **11** e a anilina comercial, na presença de um agente redutor, para obtenção da 4-anilino-piperidina **9**. A inserção do grupo anilínio na posição 4 do anel piperidínico diminui a rigidez conformacional do anel, causada pela hibridização sp^2 do carbono da carbonila. Assim, o anel piperidínico assume uma conformação mais estável, na forma de cadeira, onde os grupos etileno (ligado ao átomo de nitrogênio do anel) e anilínio (ligado na posição 4 do anel) encontram-se ambos na posição equatorial.⁵⁶

Como o produto de interesse correspondia a uma amina, não foi necessário o isolamento da imina, sendo a redução realizada *in situ*. No mecanismo proposto (Esquema 10, página 16), a primeira etapa da reação consistiu na protonação do oxigênio da carbonila pelo ácido acético (AcOH), tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico. Em seguida, o ataque nucleofílico da anilina forma o intermediário tetraédrico (**32**), onde ocorre um prototropismo (transferência de um próton do átomo de nitrogênio para um átomo de oxigênio). A protonação do grupo hidroxila favorece a saída da água como grupo abandonador, formando o íon imínio (**33**), seguido do ataque nucleofílico do íon hidreto ao carbono sp^2 do anel piperidínico, liberando **9**.⁵⁷

Esquema 10. Mecanismo proposto para a formação da amina **9**



Nessa etapa de reação foram testados três agentes redutores: o triacetóxi boroidreto de sódio ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), o cianoboroidreto de sódio (NaBH_3CN) e o boroidreto de sódio (NaBH_4). Segundo o estudo de otimização proposto por Valdez (2014), o agente redutor $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ foi o que proporcionou maior rendimento nessa etapa (91%). Esse reagente apresenta alta seletividade para redução de grupos imínios (mais reativos do que iminas), pois os grupos acetóxi ligados ao átomo de boro diminuem a diferença de eletronegatividade da ligação B-H, tornando o hidreto menos nucleofílico.⁵⁸ Dessa forma, a possibilidade da redução direta da cetona **11**, presente ainda no meio, a um grupo álcool, é minimizada. Entretanto, para este trabalho, diversas tentativas de redução utilizando o $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ foram realizadas (Tabela 1, página 17) mas o produto **9** não foi formado. Somente após a adição de NaBH_4 (Tabela 1, página 17, entrada 3) ao meio de reação, após 48 horas de agitação sem observar a formação da amina, foi possível verificar a formação do produto de interesse, que foi obtido nestas condições experimentais com rendimento de 45%. O agente redutor NaBH_3CN , que apresenta alta seletividade para a redução do grupo imínio para obtenção de aminas secundárias, também foi testado na reação de aminação redutiva. Entretanto, apesar da sua seletividade, esse agente redutor possui a desvantagem de liberar ácido cianídrico (HCN) no meio de reação, que é extremamente tóxico.⁵⁹ O rendimento obtido para a reação de aminação redutiva utilizando-se NaBH_3CN foi de 40%. O terceiro agente redutor testado na etapa de aminação redutiva foi o NaBH_4 . O uso desse reagente é vantajoso devido ao seu baixo custo e fácil manipulação, mas o NaBH_4 não apresenta seletividade de redução do grupo imínio na presença de cetonas. Apesar disso, a utilização desse único agente redutor na etapa de aminação redutiva forneceu o maior rendimento nas condições

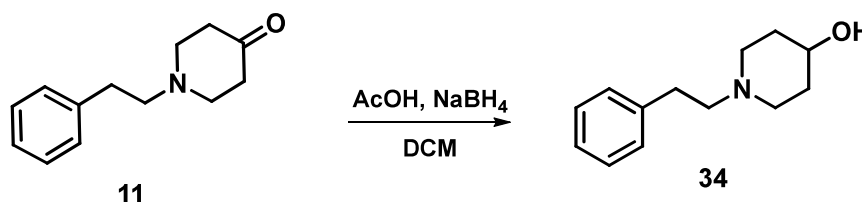
testadas, de 57%, apesar de ter sido observada a formação do álcool **34**, gerado a partir da redução direta da cetona **11**, em pequena quantidade.

Tabela 1. Condições testadas para a etapa de aminação redutiva

Reação	Reagentes	Equivalência Na(OAc) ₃ BH/NaBH ₄	Rendimento
1	Na(OAc) ₃ BH, Anilina, AcOH, DCM	1,5/0	-
2	Na(OAc) ₃ BH, Anilina, AcOH, DCM	4,5/0	-
3	Na(OAc) ₃ BH/NaBH ₄ , Anilina, AcOH, DCM	1,5/1,5	45%
4	NaBH ₃ CN, Anilina, AcOH, DCM	-	40%
5	NaBH ₄ , Anilina, AcOH, DCM	0/1,5	57%

Não foi possível o isolamento do álcool **34** na reação de aminação redutiva, mas sua formação foi observada em uma análise de cromatografia de camada delgada (CCD) usando-se um padrão obtido pela reação mostrada no Esquema 11.

Esquema 11. Reação de redução da cetona **11** ao álcool **34**



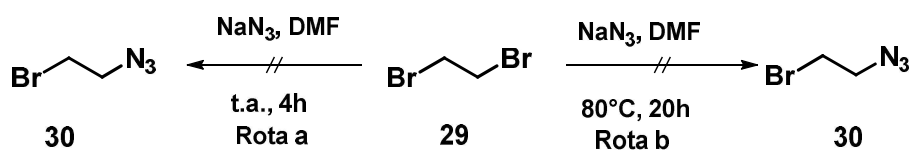
A última etapa de reação para obtenção do fentanil (Esquema 7, página 13) envolveu a acilação da amina secundária com cloreto de propionila, utilizando uma base para capturar o próton liberado durante a síntese. O rendimento obtido por Valdez (2014) nessa etapa foi de 95%, utilizando-se como base *N,N*-Diisopropiletilamina (DIPEA). Entretanto, neste trabalho, optou-se por utilizar na etapa de acilação a trietilamina (Et₃N), devido à sua disponibilidade, obtendo-se assim o fentanil com um rendimento experimental de 51%.

4.2. Síntese dos derivados 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos

4.2.1 Síntese do 1-(2-bromoetil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (13)

Como citado na página 14, a etapa chave para a síntese de novos derivados do fentanil contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído foi necessário a síntese do composto 1-azido-2-bromoetano (**30**) a partir do dibromoetano (**29**), em uma reação S_N2 de substituição de apenas um átomo de bromo pelo íon azida. O reagente é comercial, mas seu preço é impeditivo (1g – R\$ 2.835,00).⁶⁰ A escolha adequada do reagente contendo apenas dois átomos de carbono ligados a dois grupos abandonadores terminais foi essencial nessa etapa, uma vez que o grupo etileno é a ponte ideal entre o anel aromático e o anel piperidínico para a atividade do fentanil, como citado anteriormente. As primeiras tentativas empregadas para a obtenção do produto de interesse **30** foram baseadas nos trabalhos de Park e colaboradores (2015) (Esquema 12- Rota **a**) e Pan e colaboradores (Esquema 12- Rota **b**).^{61,62} Usando estas condições, diversas tentativas foram feitas para isolar e caracterizar o composto **30**, utilizando-se, por exemplo, diferentes solventes na etapa de elaboração da reação, mas seu isolamento não foi possível, provavelmente devido à sua volatilidade (P.E.: 152°C à 760 Torr).^{63,64} A reação também é difícil de ser acompanhada por CCD uma vez que os compostos **29** e **30** não se colorem na placa, à despeito do uso de diferentes reagentes reveladores.

Esquema 12. Tentativas de síntese para obtenção do 1-azido-2-bromoetano



Dessa forma, foi utilizada a técnica de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-EM) para identificação dos componentes presentes na reação bruta, após 24h de reação à temperatura ambiente. A análise do cromatograma (Figura 5) indicou dois picos principais: o primeiro, com tempo de retenção (t.r.) em 4,90 minutos, correspondente à **29** (Figura 6) e o segundo, com t.r. em 6,05 minutos, correspondente ao composto **30** (Figura 7). A porcentagem correspondente à área do pico 2 (5.836) em relação ao pico 1 (14.632) indicou uma conversão de 40% do reagente em produto, após 24 horas de reação.

Figura 6. Cromatograma da reação de síntese do 1-azido-2-bromoetano

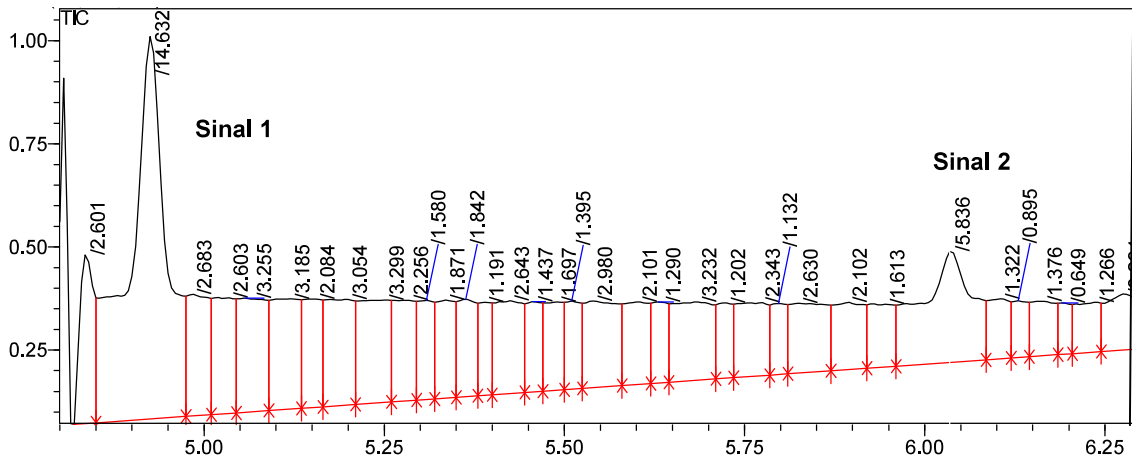


Figura 7. Espectro de massa do pico 1 e seus principais fragmentos (ionização no modo positivo)

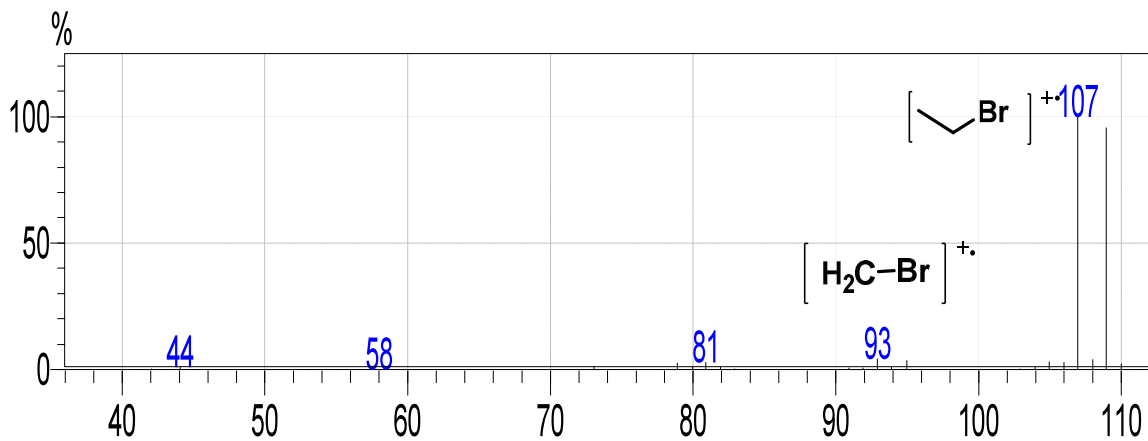
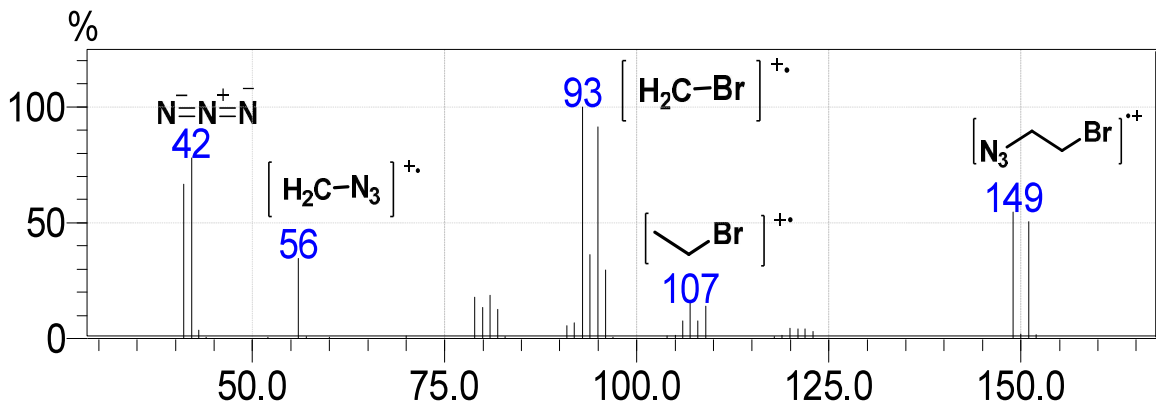
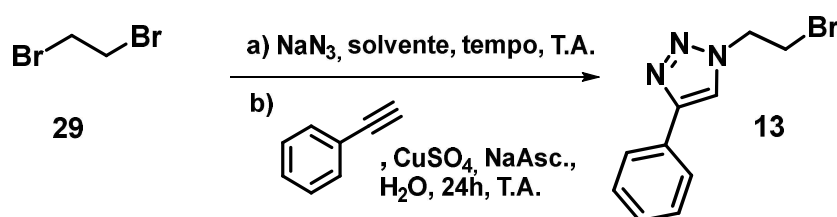


Figura 8. Espectro de massas do pico 2 e seus principais fragmentos (ionização no modo positivo)



Após a comprovação da formação do produto **30**, optou-se por não isolar a monoazida formada e dar continuidade à síntese, efetuando-se a reação *click*, adicionando-se o alcino comercial fenilacetileno (Tabela 2) diretamente no bruto da reação de substituição para a formação do composto triazólico **13**. O catalisador da reação *click* (Cu^+) foi obtido a partir da redução do Cu^{2+} , proveniente do sulfato de cobre (CuSO_4), pelo sal de ascorbato de sódio (NaAsc.), de acordo com a metodologia empregada por Rostovtsev e colaboradores (2002).⁶⁵ Os solventes eficientes para a síntese *click* de anéis 1,2,3-triazólicos foram estudados por diversos autores e incluem H_2O , THF, DCM, DMF, DMSO, tolueno, ACN, dioxano, metanol, dentre outros, os quais podem ser empregados em sua forma pura ou mistura de dois ou mais solventes.^{43,65} Para a reação *one pot* aqui utilizada optou-se pelo emprego de solventes apróticos polares, para favorecer a substituição nucleofílica na etapa **a**. A água foi utilizada como co-solvente na etapa **b** para dissolver de maneira mais eficiente os sais CuSO_4 e NaAsc.

Tabela 2. Condições utilizadas para otimização da síntese *one pot* para obtenção do composto **13**



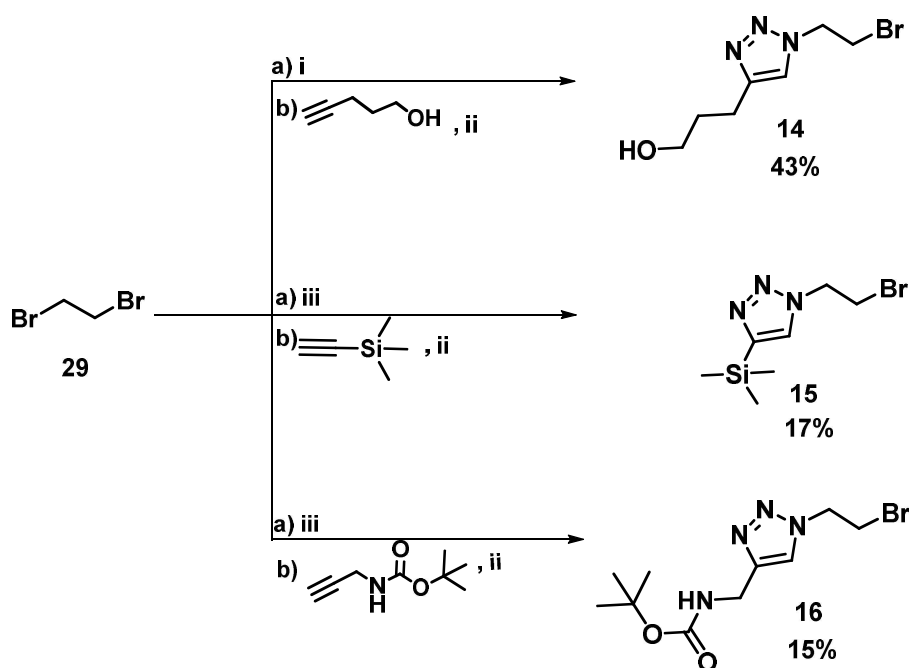
Reação	Solvente (etapa a)	Tempo (etapa a)	Rendimento
1	THF	24h	8%
2	DMF	24h	40%
3	DMF	48h	35%
4	DMSO	24h	48%
5	DMSO	48h	45%
6	ACN	24h	9%

É possível observar, a partir dos dados da Tabela 2, que o aumento no tempo de reação na etapa **a** diminuiu o rendimento total da reação, o que poderia ser explicado devido à volatilidade da azida formada. Dessa forma, optou-se por se realizar as reações em um tubo selado e, assim, evitar a possível perda do reagente ou do intermediário formado na etapa **a**. O melhor solvente para essa etapa de reação foi o DMSO, que forneceu um rendimento de 48%.

4.2.2- Síntese dos compostos 14 ,15 e 16

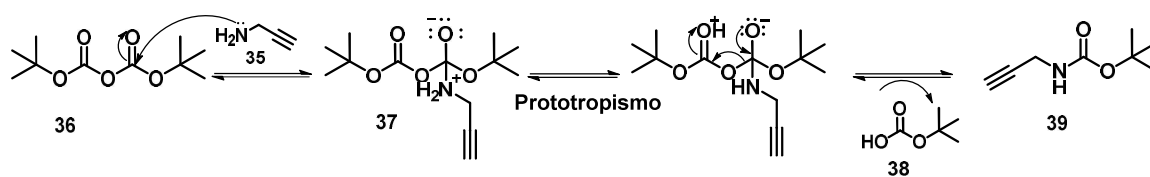
As reações para obtenção dos compostos 3-(1-(2-bromoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1-ol (**14**) e 1-(2-bromoetil)-4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol (**15**) (Esquema 8, página 14), utilizando os alcinos comerciais 4-pentinol e trimetilsililacetileno, foram realizadas de maneira similar ao descrito para a reação utilizando o fenilacetileno, sendo obtidos os compostos triazólicos com rendimentos de 42% e 17%, respectivamente. A obtenção do *tert*-butil((1-(2-bromoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato (**16**), com utilização do alcino comercial propargilamina, requereu a proteção do grupo amina com dicarbonato de *tert*-butila (BOC), uma vez que a amina livre competiria com a anilina na etapa de aminação reductiva.

Esquema 13. Metodologia utilizada para obtenção dos compostos **14**, **15** e **16**. Condições de reação: i) DMF, NaN₃, 24h, T.A.; ii) CuSO₄, NaAsc., H₂O, 24h, T.A.; iii) DMSO, NaN₃, 24h, T.A.



A metodologia de *N*-proteção da propargilamina foi realizada de acordo com o descrito por Pereira (2011), utilizando Et₃N como base e o mecanismo é mostrado no Esquema 14 (página 22).⁶⁶ A reação é iniciada com o ataque nucleofílico da amina livre da propargilamina (**35**) à carbonila do dicarbamato (**36**), formando um intermediário tetraédrico instável (**37**). Nessa etapa ocorre a transferência de um próton do átomo de nitrogênio para o átomo de oxigênio neutro (prototropismo), seguida da restauração da carbonila e quebra da ligação C-O, liberando o bicarbonato de *tert*-butila (**38**) e o *tert*-butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (**39**).

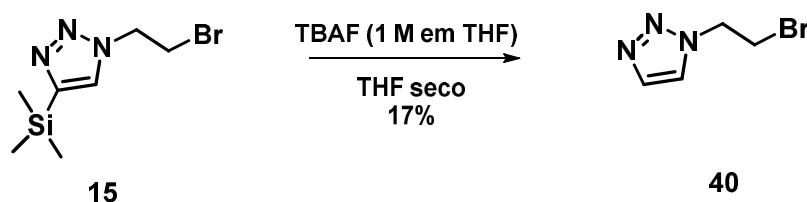
Esquema 14. Mecanismo de reação de proteção da propargilamina com BOC



O acompanhamento da reação foi realizado utilizando ninidrina como revelador, indicando assim a ausência da amina livre no meio. Apesar do emprego de diferentes técnicas de purificação (extração líquido-líquido e cromatografia em coluna), o composto **39** não foi obtido em sua forma pura, e não foi possível calcular o rendimento dessa reação. O rendimento global obtido na síntese do composto **16** foi de 15%, a partir do alcino **39** (considerando uma pureza próxima à 80%).

Com o objetivo de avaliar a influência dos grupos ligados à posição 4 nos anéis 1,2,3-triazólicos, na atividade dos derivados do fentanil, realizou-se a reação de desproteção do grupo TMS (trimetilsilano) ligado ao heterociclo **15** (Esquema 15).

Esquema 15. Reação de desproteção do TMS do anel triazólico **15** utilizando TBAF

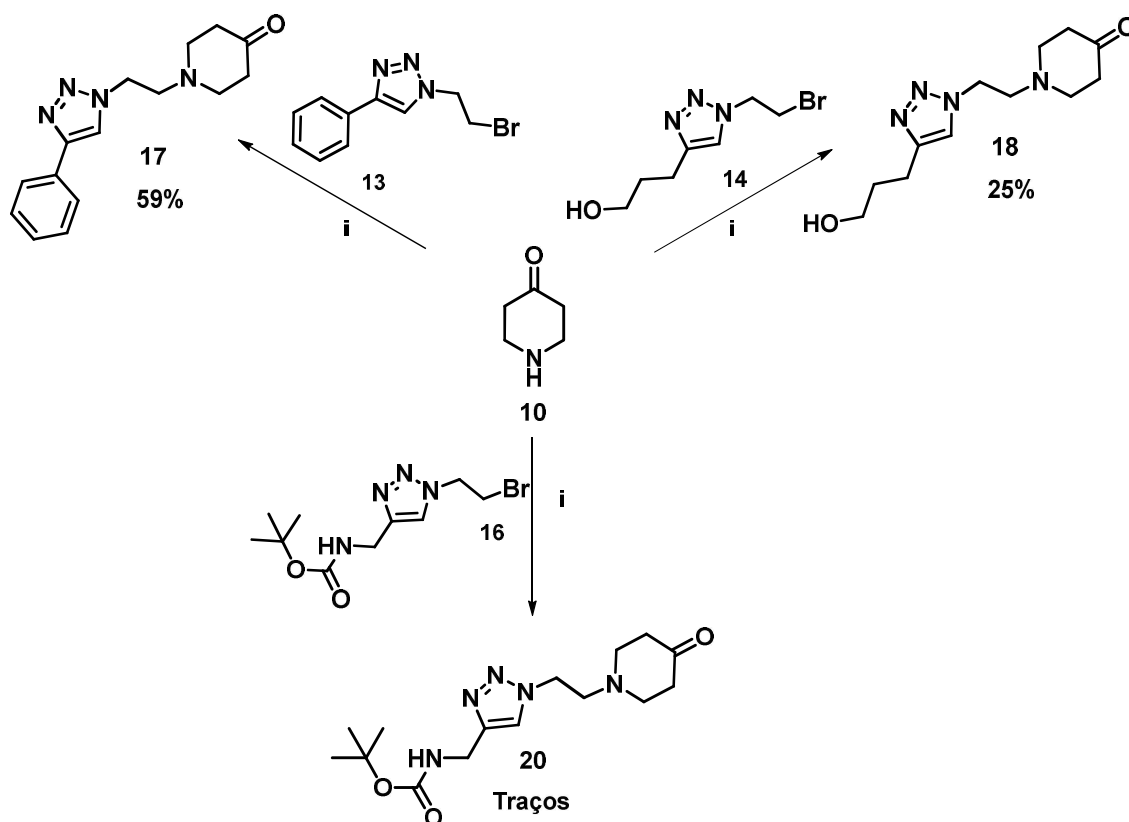


O estudo da reação *click* entre alcinos contendo um grupo TMS e azidas orgânicas foi explorado em diversos trabalhos e, no caso do emprego do trimetilsililacetileno, uma etapa adicional de desproteção é requerida.⁶⁷⁻⁷⁰ Um dos métodos de desproteção mais empregados é a utilização do sal fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF). O rendimento obtido nessa etapa de desproteção foi de 17%. Entretanto, a pequena quantidade obtida do composto desprotegido puro **40** não foi suficiente para dar continuidade à etapa seguinte de *N*-alquilação dos compostos 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos com a 4-piperidona.

4.3. Reações de *N*-alquilação dos compostos 1,2,3-triazólicos com a 4-piperidona

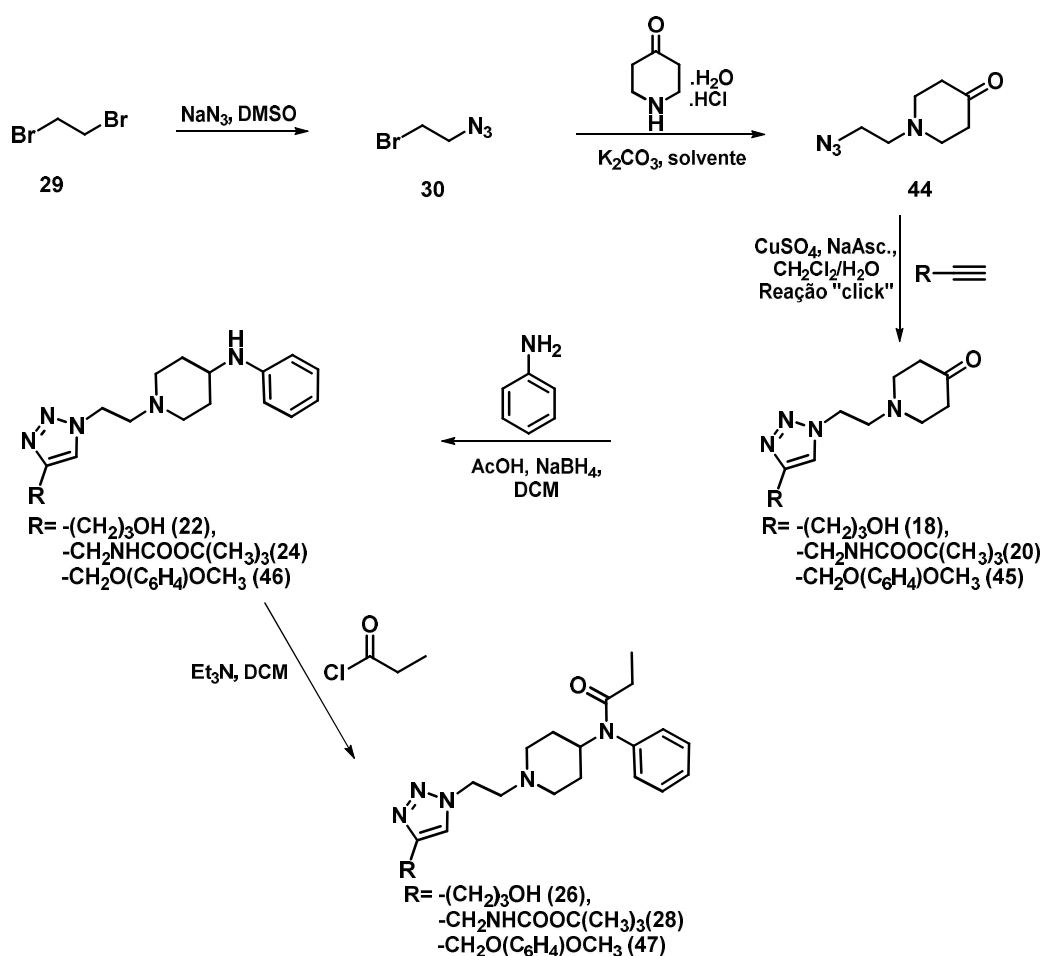
De acordo com a metodologia proposta (Esquema 8, página 14), a etapa subsequente para obtenção dos novos derivados do fentanil envolve a reação entre os derivados 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos com a 4-piperidona. Essa metodologia mostrou-se eficiente para o anel triazólico contendo um grupo fenila na posição 4, sendo o composto alquilado **17** obtido com 59% de rendimento. Entretanto, para os compostos contendo diferentes grupos ligados à posição 4 do anel, a metodologia não foi adequada, devido aos baixos rendimentos obtidos. O composto **18** foi obtido com 25% de rendimento e o composto **20** foi obtido em traços e com baixa pureza. Como o anel triazólico **15** não foi obtido em quantidades apreciáveis, não foi possível dar continuidade às etapas seguintes com o agente alquilante sililado.

Esquema 16. Reações para obtenção dos compostos **17**, **18** e **20**. Condição reacional: i) ACN, K₂CO₃, refluxo, 48h



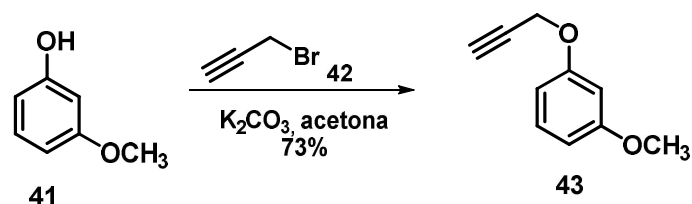
Nesta etapa do trabalho, devido aos problemas relacionados aos rendimentos obtidos, decidiu-se estudar uma rota alternativa, na qual a 4-piperidona **10** seria alquilada inicialmente com **30** e a reação *click* seria então efetuada com os diferentes alcinos, também em uma metodologia *one pot* (Esquema 17). As demais etapas, de aminação reductiva e acilação com cloreto de propionila, seriam realizadas de acordo com a metodologia proposta inicialmente.

Esquema 17. Rota sintética B proposta para obtenção de derivados triazólicos do fentanil



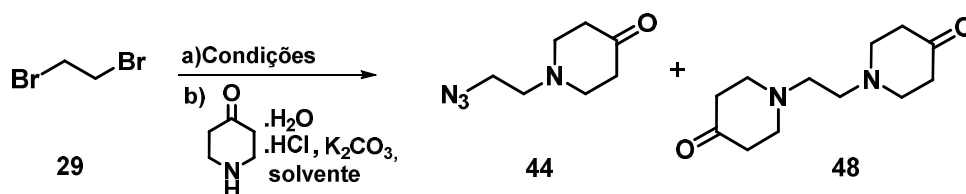
Como pode ser visto no Esquema 17, além dos alcinos 4-pentanol e **39** (derivado protegido da propargilamina, Esquema 14) usados anteriormente na primeira proposta de rota, um novo alcino (**43**), de fácil obtenção, contendo um novo anel aromático substituído (Esquema 18), foi planejado para ser usado nesta nova rota. Para obtê-lo realizou-se uma reação de eterificação clássica de Williamson entre o 3-metóxi-fenol (**41**) e o brometo de propargila (**42**), de acordo com a metodologia de Arya e colaboradores (2015). O rendimento para obtenção do composto **43** seguindo esta reação foi de 73%.

Esquema 18. Síntese entre o 3-metóxfenol e o brometo de propargila para obtenção do alcino **43**



As diversas condições que foram testadas para a síntese da azida **44** são descritas na Tabela 3. A desvantagem do novo método é a formação do subproduto dialquilado **48**, que foi isolado e caracterizado (Apêndice I), uma vez que excesso de dibromoetano é necessário para garantir que ocorra apenas a monossustituição do átomo de bromo pelo íon azida.

Tabela 3. Condições utilizadas na síntese *one pot* para obtenção da azida **44**

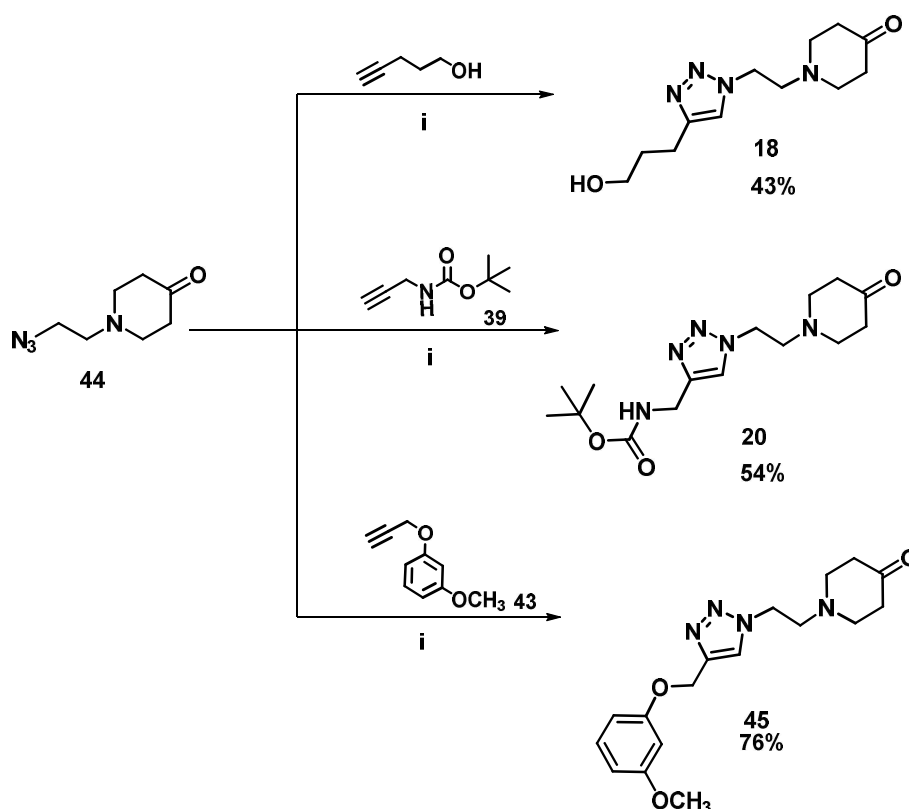


Reação	Reagentes/Condições	Temperatura	Rendimento (44)
1	(a) NaN_3 , DMF, 24h (b) DMF, 24h	t.a. t.a.	10%
2	(a) NaN_3 , DMF, 24h (b) DMF, 24h	t.a. 60°C	10%
3	(a) NaN_3 , acetona, 24h (b) acetona, 24h	t.a. 57°C	40%
4	(a) NaN_3 , acetona, 24h (b) acetona, 24h	57°C 57°C	-
5	(a) NaN_3 , ACN, 24h (b) ACN, 24h	t.a. 60°C	28%

Apesar do DMF ser um solvente polar aprótico muito utilizado para reação do tipo S_N2 , o rendimento global na reação *one pot* foi de apenas 10% (duas etapas), provavelmente devido à dificuldade de separar o DMF do produto de interesse. A melhor condição testada para a reação descrita foi utilizando a acetona como solvente, e aumentando a temperatura de reação na etapa **b**. Na reação 4 o aumento da temperatura na etapa **a** não levou à formação do produto, possivelmente devido à volatilidade da azida **30** formada ou do material de partida dibromoetano.

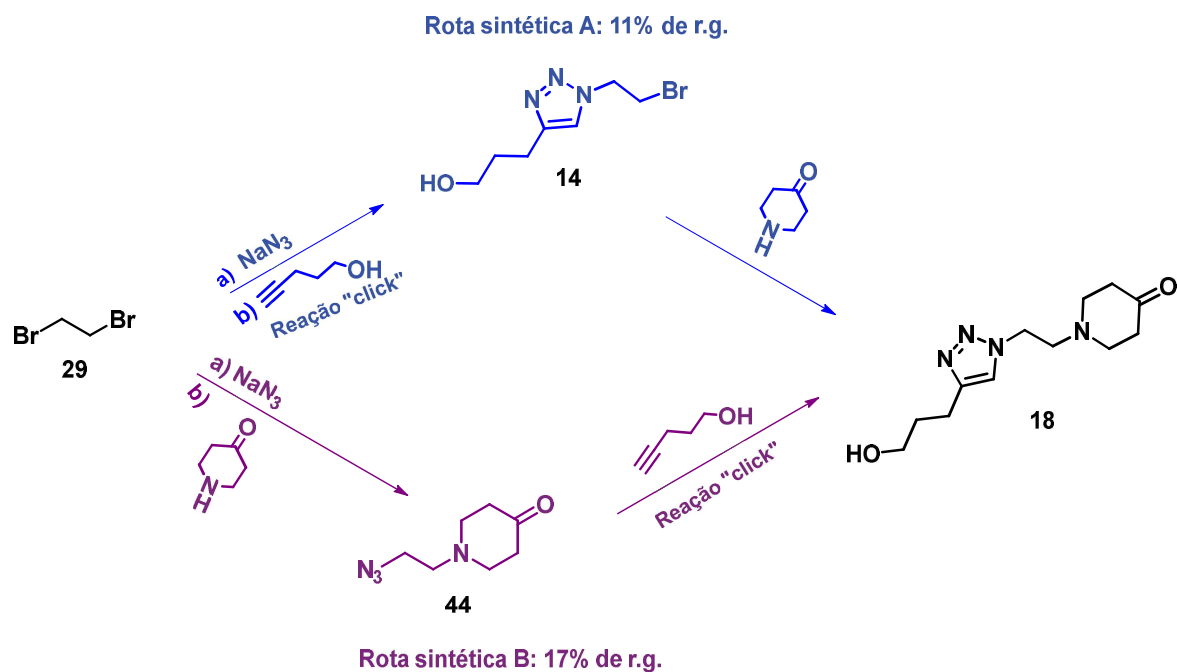
Na próxima etapa, a azida **44** reagiu com os alcinos disponíveis 4-pentinol, **39** e **43** para obtenção dos núcleos triazólicos (Esquema 19). O rendimento da reação *click* entre a azida **44** e o alcino comercial 4-pentinol, forneceu o produto **18** com 43% de rendimento. Já as reações *click* entre a azida **44** e os alcinos **39** e **43** forneceram os produtos **20** e **45** com rendimentos de 54% e 76%, respectivamente.

Esquema 19. Metodologia utilizada para a obtenção dos compostos **18**, **20** e **45**. Condição de reação i: $CuSO_4$, NaAsc., DCM/ H_2O , 24h, T.A.



Para efeito de comparação, o Esquema 20 apresenta as duas rotas usadas para a síntese do composto **18**. Observa-se que a rota sintética **B** (em roxo) forneceu o produto de interesse com um maior rendimento global, de 17%.

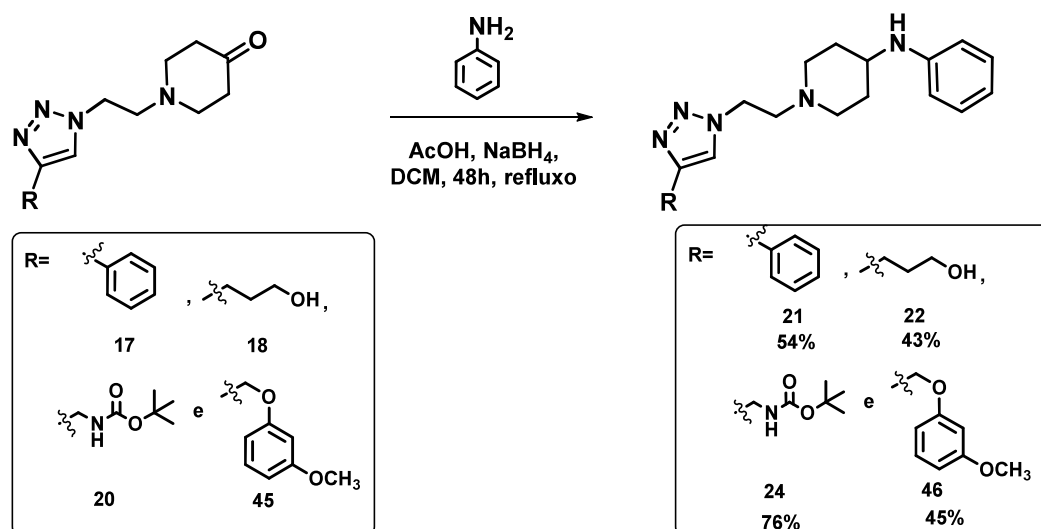
Esquema 20. Comparação entre os rendimentos obtidos para o composto **18** utilizando as rotas sintéticas **A** e **B**



4.4. Reações de aminação reductiva para obtenção das 4-anilino-piperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído

As reações de aminação reductiva entre as piperidonas já contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído e a anilina foram realizadas de acordo com a metodologia de maior sucesso empregada na síntese do fentanil neste trabalho, utilizando o NaBH_4 como agente redutor. Os rendimentos obtidos nessa etapa para os produtos **21**, **22**, **24** e **46** foram de 54%, 43%, 76% e 45%, respectivamente (Esquema 21, página 28).

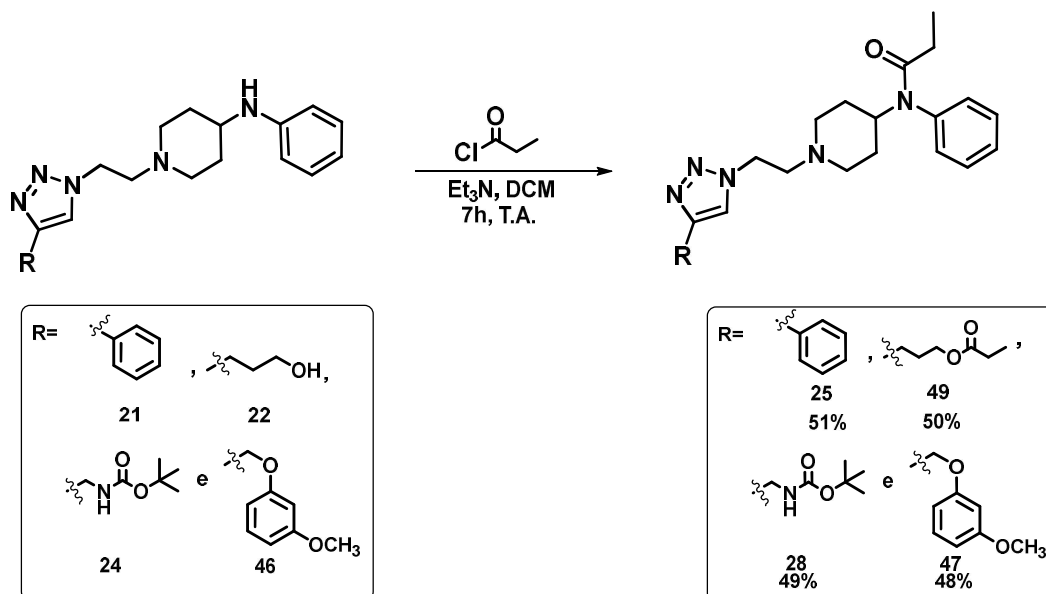
Esquema 21. Metodologia utilizada para obtenção das 4-anilinopiperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico



4.5. Reações de acilação das 4-anilinopiperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído

As reações de acilação entre as 4-anilinopiperidinas contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído e o cloreto de propionila foram realizadas de acordo com a metodologia empregada na síntese do fentanil, utilizando Et₃N como base e DCM como solvente (Esquema 22, página 29). Os rendimentos obtidos para os produtos **25**, **28**, **47** e **49** foram de 51%, 49%, 48% e 50%, respectivamente. A caracterização do derivado **49** indicou a ocorrência de uma reação de acilação no grupo hidroxila, devido ao ataque dos pares eletrônicos do oxigênio livre presente na posição 4 do anel 1,2,3-triazólico ao grupo propionila, que se encontrava em excesso no meio de reação.

Esquema 22. Metodologia utilizada para a obtenção dos novos derivados triazólicos do fentanil



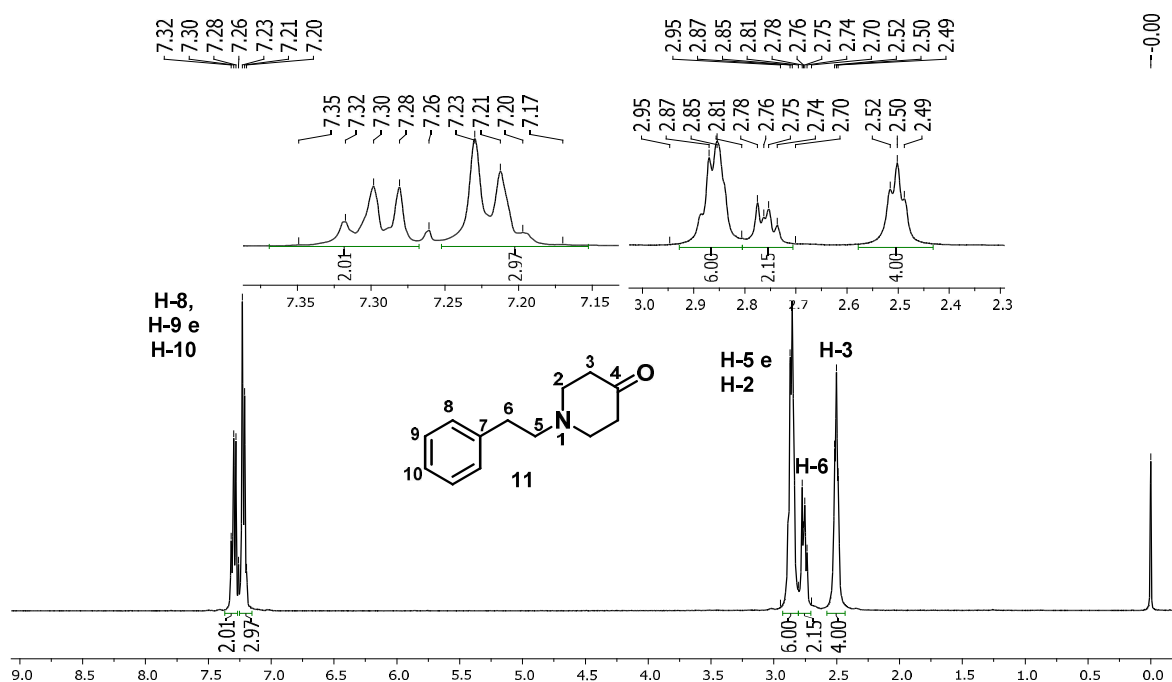
4.6. Caracterização dos compostos sintetizados

Os compostos sintetizados nesse trabalho foram caracterizados pelas técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , de ^{13}C , espectroscopia na região do Infravermelho (IV) e faixa de fusão para sólidos.

4.6.1. Caracterização do fentanil e intermediários

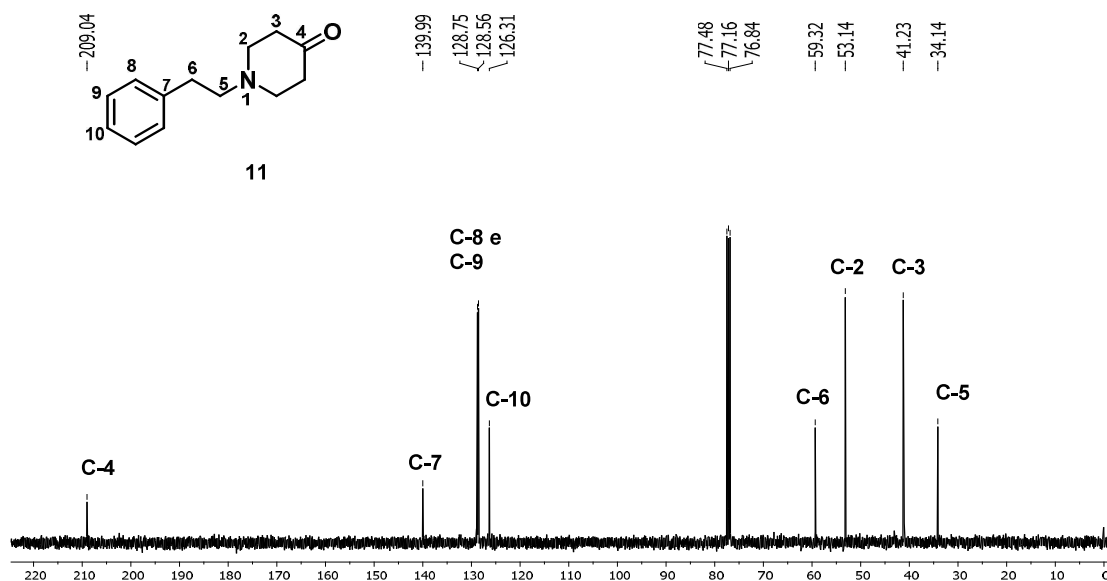
No espectro de RMN de ^1H do composto **11** (Figura 9, página 30), obtido a partir da reação da 4-piperidona com 2-bromoetil-benzeno (Esquema 7, página 13), o tripleto integrado para 4 hidrogênios em δ 2,50 ppm refere-se aos hidrogênios alifáticos H-3 do anel piperidínico. O multipletto entre δ 2,81-2,70 ppm, com integração para dois hidrogênios, refere-se à H-6, pois o grupo fenila é menos eletronegativo que o átomo de nitrogênio, tornando tais núcleos mais blindados do que H-5. O multipletto, integrado para 6 hidrogênios, entre δ 2,80-2,95 ppm corresponde aos sinais superpostos de H-5 e H-2. Os sinais entre δ 7,35-7,17 ppm encontram-se na forma de dois multipletos, e correspondem aos hidrogênios aromáticos H-8, H-9 e H-10.⁷¹

Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto **11** (CDCl_3 , 400 MHz)



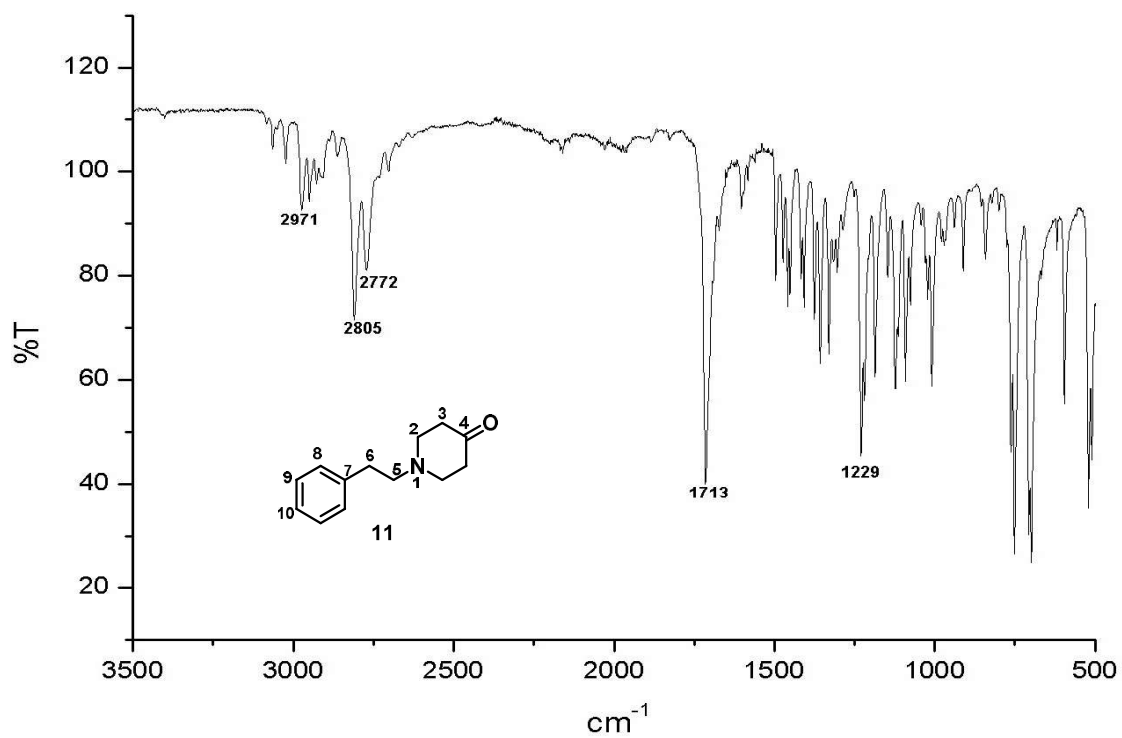
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (Figura 10) foi observado um sinal em δ 209,04 ppm, característico de um carbono carbonílico, e pode ser atribuído à C-4. Os sinais referentes aos carbonos aromáticos (C-7 à C-10) encontraram-se entre δ 139,99 -126,31 ppm e, os sinais dos carbonos alifáticos (C-2, C-3, C-5 e C-6) podem ser observados entre δ 59,32-34,14.⁷²

Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **11** (CDCl_3 , 100 MHz)



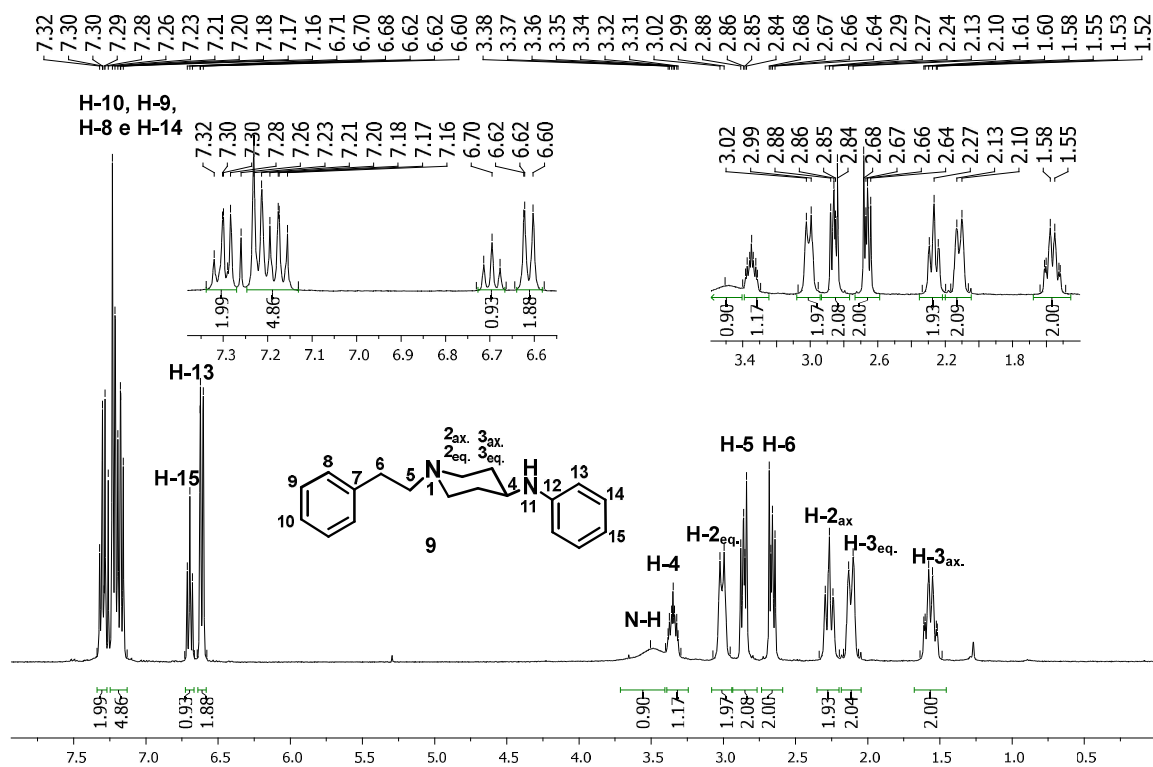
No espectro na região do infravermelho do composto **11** (Figura 11) foram observadas bandas em 2971 cm^{-1} , 2805 cm^{-1} e 2772 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações C-H alifáticos e uma banda característica em 1713 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo cetona de um anel de seis membros.

Figura 11. Espectro na região do IV do composto **11** (ATR)



A análise do espectro de RMN de ^1H do composto **9** (Figura 12, página 33), proveniente da reação de aminação redutiva entre **11** e a anilina (Esquema 7, página 13), na presença de um agente redutor, permitiu verificar a mudança conformacional do anel piperidínico a partir dos desdobramentos peculiares dos sinais de hidrogênios alifáticos. O multipletto entre δ 3,38-3,31 ppm, integrado para 1 hidrogênio e referente à H-4, confirmou a redução do grupo carbonila. O multipletto entre δ 3,02-3,00 ppm, com integração para 2 hidrogênios, é referente à H-2, mas apenas a análise do espectro de RMN de ^1H não permitiu a diferenciação das posições equatorial e axial. A análise do mapa de correlação COSY e estudo de dados encontrados na literatura permitiram afirmar que esse sinal corresponde à H-2 na posição equatorial.⁷³ Os sinais de H-5 e H-6 encontram-se na forma de multipletos, entre δ 2,88-2,84 ppm e 2,68-2,64 ppm, respectivamente, e cada sinal apresenta integração para 2 hidrogênios. Era esperado que os sinais de H-6 e H-5 fossem dois tripletos, no entanto, eles apareceram como dois multipletos. Este padrão de acoplamento é consistente com a inversão do átomo de nitrogênio do anel piperidínico, conforme descrito por Jimeno e colaboradores (2003).⁵⁶ O multipletto entre δ 2,29-2,24 ppm, com integração para 2 hidrogênios, corresponde à H-2 na posição axial. Os multipletos mais próximos do TMS, com integração para 2 hidrogênios cada, entre δ 2,13-2,10 e δ 1,61-1,52, referem-se aos hidrogênios H-2 na posição equatorial e axial, respectivamente. Novos sinais na região dos aromáticos confirmaram a inserção do grupo anilínio, o qual pode doar densidade eletrônica ao anel aromático a partir do fenômeno de ressonância. Esse efeito permite a atribuição do multipletto entre δ 6,64-6,58 ppm, com integração de 2 hidrogênios, à H-13 e o multipletto entre δ 6,73-6,66 ppm, com integração de 1 hidrogênio, à H-15. Os demais sinais, referentes aos hidrogênios aromáticos H-10, H-9, H-8 e H-14, encontram-se superpostos e apresentam δ entre 7,34-7,13 ppm.

Figura 12. Espectro de RMN de ^1H do composto **9** (CDCl_3 , 400 MHz)



Pelas correlações do COSY (Figura 13, página 34) foi possível observar o acoplamento entre H-4 e H-3 nas posições axial e equatorial. A expansão do mapa de correlações (Figura 14, página 34) permite verificar que a correlação referente ao acoplamento H-4/H-3_{ax} é mais intensa do que H-4/H-3_{eq}, pois H-4 encontra-se na posição axial, e a correlação entre hidrogênios vicinais em posição axial apresenta maior interação entre *spins*. Também é possível observar no mapa de correlações o acoplamento entre as posições axiais e equatoriais de H-2 e H-3 no anel piperidínico. A correlação entre H-2_{eq}/H-5 corresponde à um acoplamento ^4J em forma de W, que pode ocorrer quando os núcleos se alinham em forma de zigue-zague, maximizando a interação entre tais hidrogênios.⁵⁷

Figura 13. Mapa de correlações COSY do composto **9** (CDCl₃, 400 MHz)

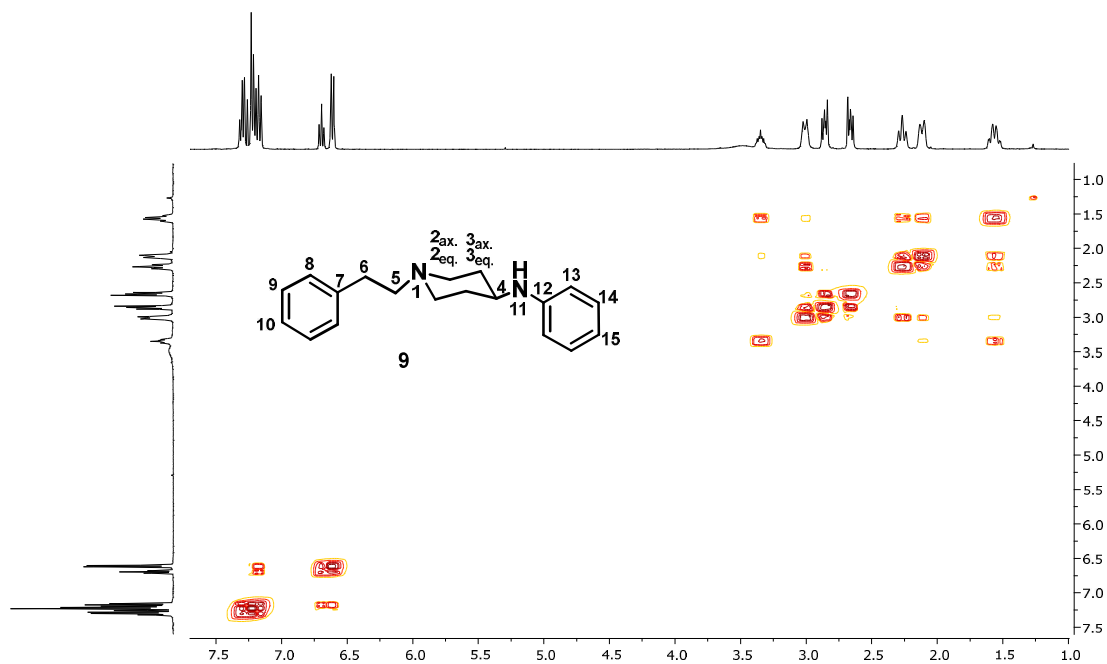
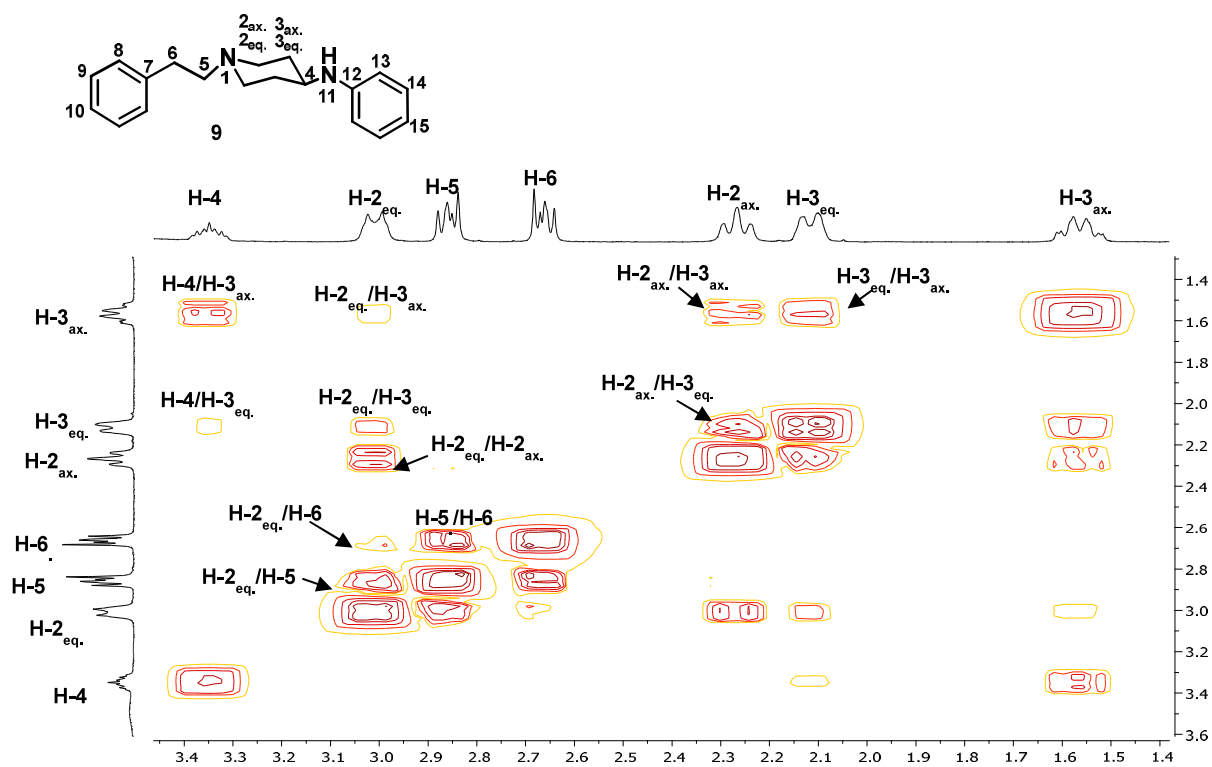
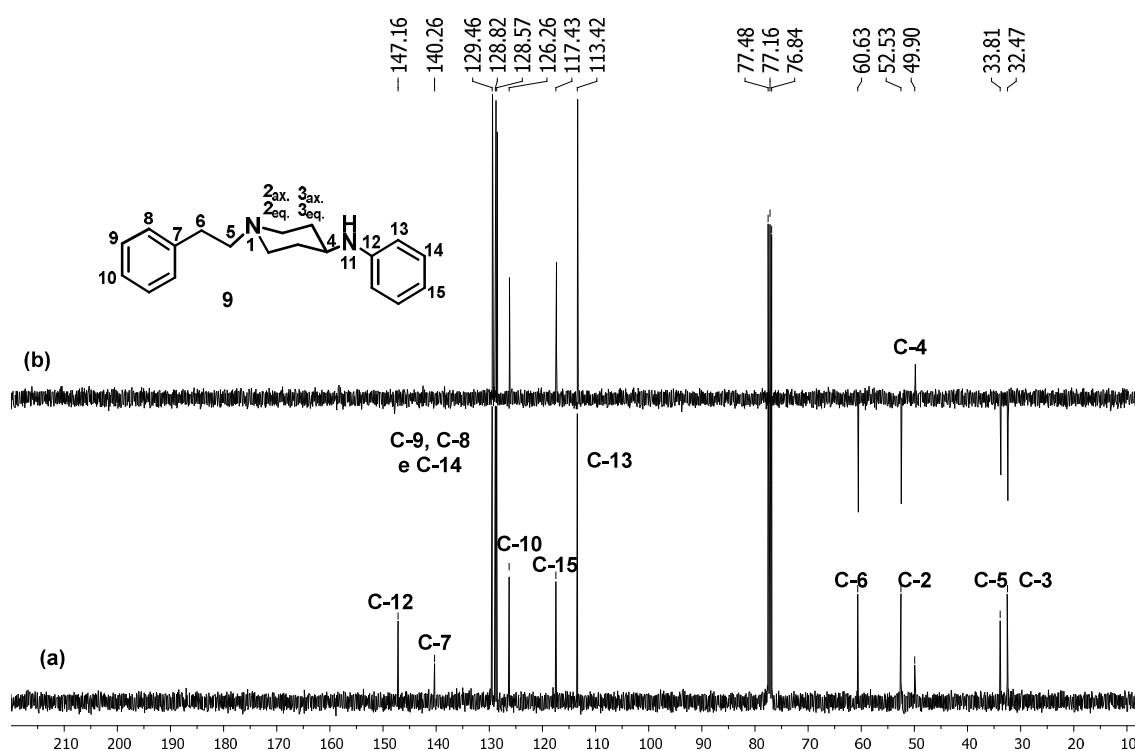


Figura 14. Expansão do COSY do composto **9**



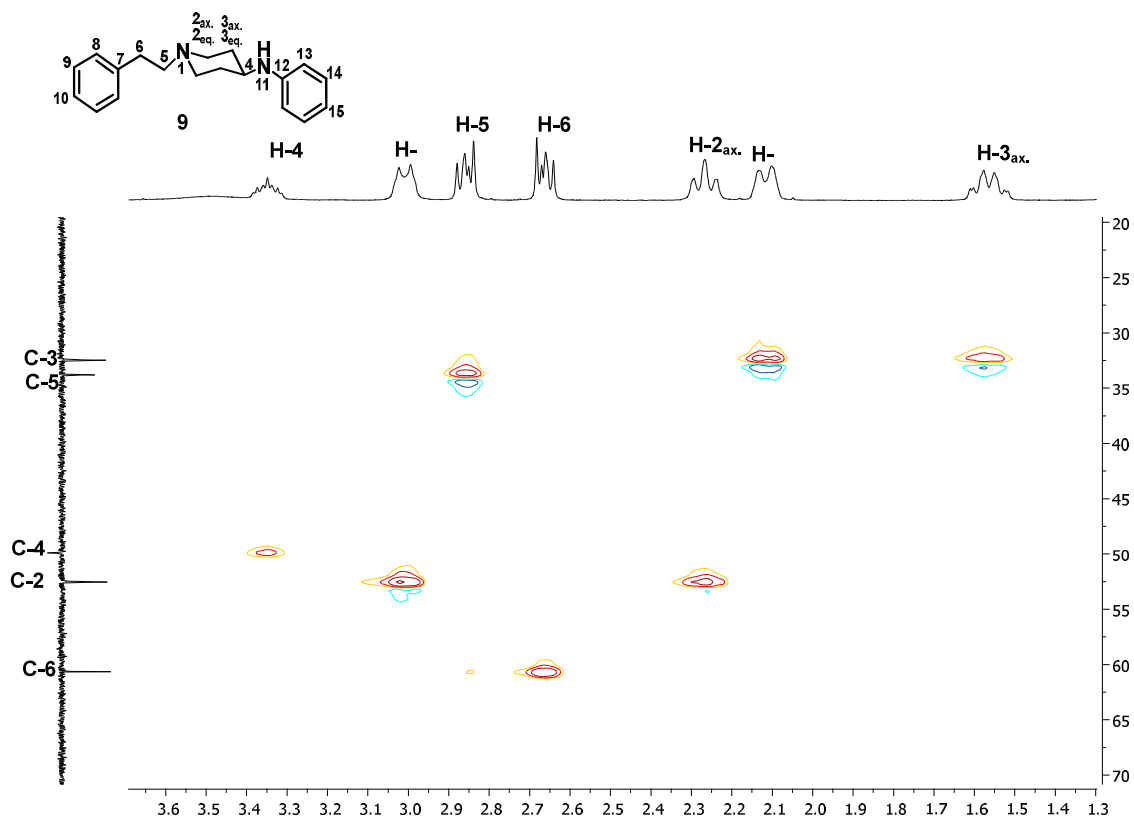
No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15- a) do composto **9** foi possível observar a mudança de deslocamento químico δ do sinal de C-4 em 209,04 ppm, no material de partida, para δ 49,90 ppm, indicando que a reação de aminação redutiva ocorreu e que, pela análise do DEPT 135 (Figura 15-b), trata-se de um carbono ligado a apenas 1 hidrogênio. Outro indício da ocorrência da reação deve-se a quatro novos sinais na região dos aromáticos, entre δ 147,16-113,42 ppm, correspondentes aos carbonos C-12 a C-15.

Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **9** (CDCl_3 , 100 MHz)



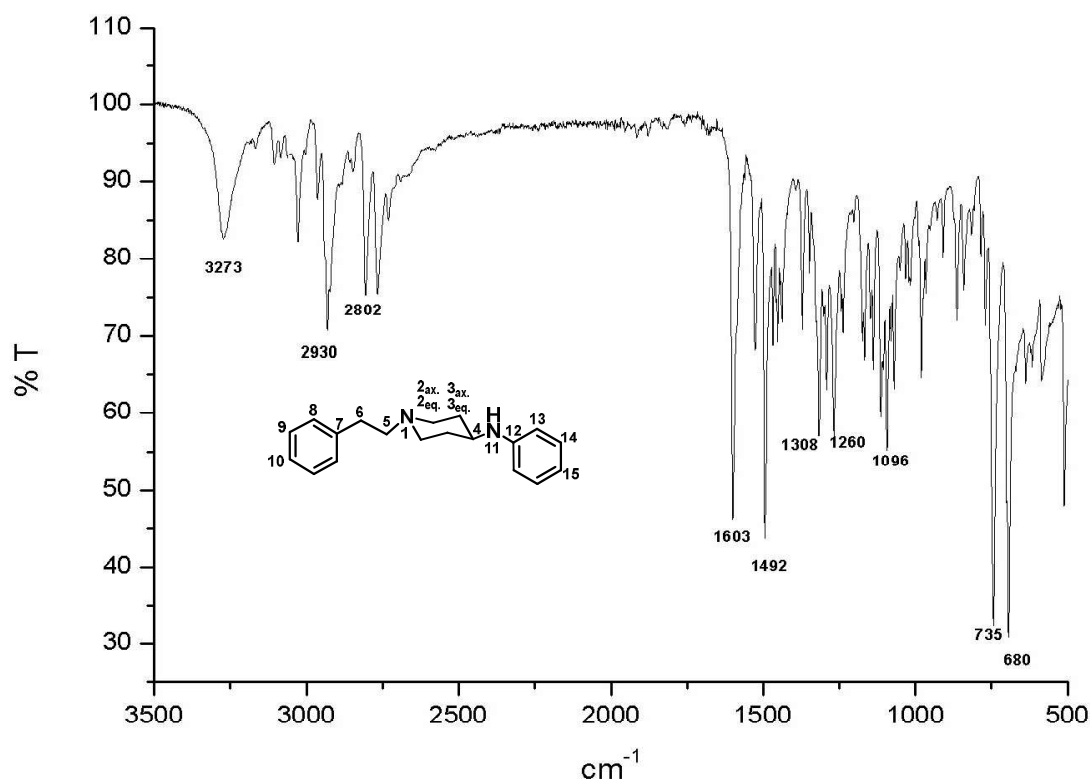
No mapa de contornos obtido a partir do experimento de HSQC (Figura 16, página 36) foi possível atribuir os sinais de carbonos alifáticos de C-3 em δ 32,47 ppm, C-5 em δ 33,81 ppm, C-2 em δ 49,90 ppm e C-6 em δ 60,63 ppm. Também foi possível confirmar que hidrogênios do tipo heterotópicos encontram-se ligados à C-3 e C-2, uma vez que são observadas duas correlações para cada um desses carbonos.

Figura 16. Mapa de contornos HSQC do composto **9** (CDCl₃, 400 MHz)



No espectro na região do infravermelho do composto **9** (Figura 17, página 37) observou-se uma banda larga em 3273 cm⁻¹, característica de aminas secundárias. Além disso, notou-se o desaparecimento da banda referente ao grupo cetona em 1713 cm⁻¹ presente no material de partida, o que comprova que a reação ocorreu.

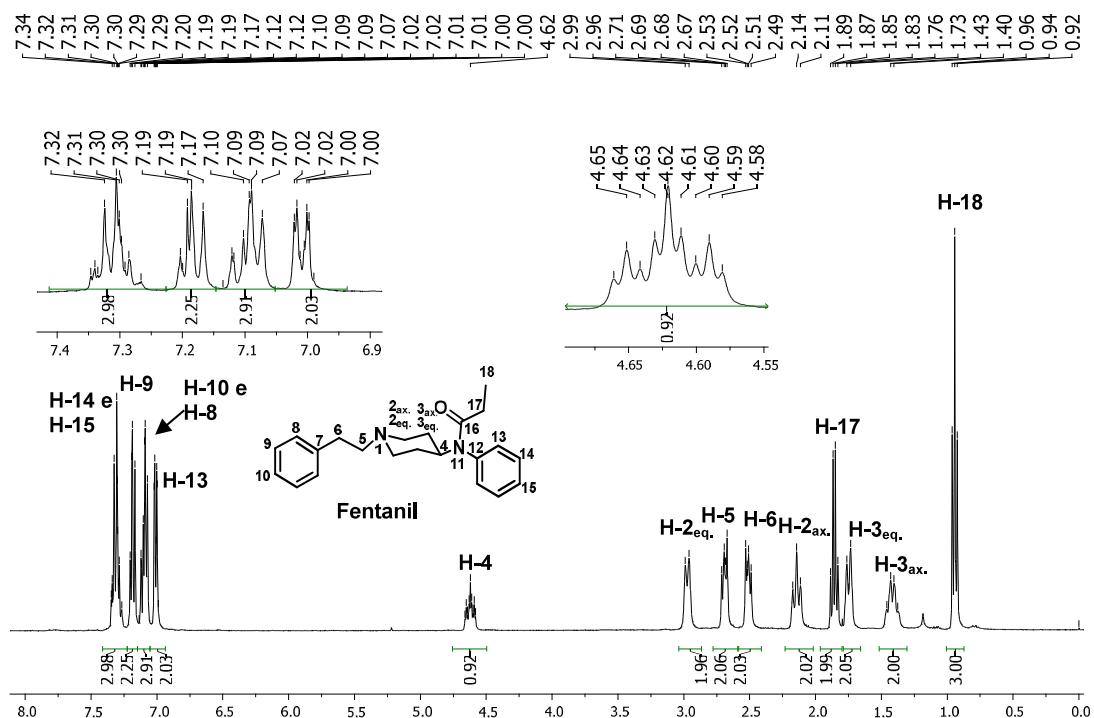
Figura 17. Espectro na região do IV do composto **9** (ATR)



No espectro de RMN ¹H do fentanil (Figura 18, página 38), oriundo da reação entre **9** e cloreto de propionila (Esquema 7, página 13) observaram-se dois novos sinais na região dos hidrogênios alifáticos: um quarteto em δ 1,86 ppm, referente à H-17, integrado para 2 hidrogênios e um tripleto em δ 0,94 ppm, referente à H-18 integrado para 3 hidrogênios. Novos sinais evidenciam a inserção do grupo propionamida à amina **9**. Além disso é possível observar a mudança de desdobramento do sinal referente à H-4, o qual no intermediário **11** encontrava-se na forma de multipletto (δ 3,38-3,31 ppm) e no fentanil apresentou-se como um tripleto triplo em δ 4,62 ppm, integrado para 1 H. Esse desdobramento está associado com o acoplamento de H-4 com os hidrogênios heterotópicos ligados à H-3, nas posições axial e equatorial do anel piperidínico, e as constantes de acoplamento desse sinal possuem valor de 12 Hz e 4 Hz. A mudança do deslocamento químico indica menor blindagem deste núcleo, uma vez que haverá diminuição da densidade eletrônica no nitrogênio vizinho, pois o mesmo apresentará o fenômeno de ressonância causada tanto no anel anilínio como no grupo propionamida. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos H-13, H-14 e H-15 apresentaram mudança de deslocamento químico devido à menor blindagem desses núcleos, ocasionada pela inserção do grupo propionamida. O multipletto referente à H-13, integrado para 2 hidrogênios, encontra-se entre δ 7,02-7,00 ppm e os sinais de H-14 e H-

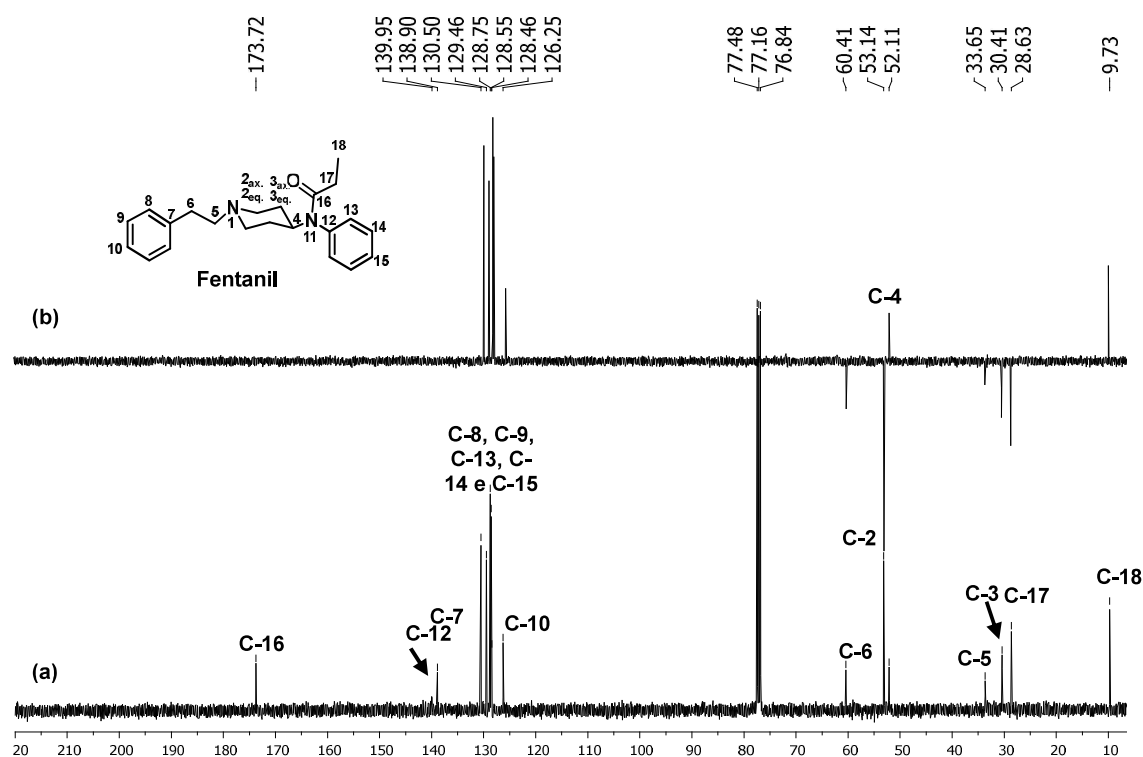
15, com integração para 3 hidrogênios, estão superpostos na forma de multiplete entre δ 7,32-7,30 ppm. Os demais sinais, correspondentes aos hidrogênios na região do alifáticos, não apresentaram grande diferença de deslocamento químico em relação ao material de partida, exceto H-3_{eq.}, que passou de δ 2,13-2,10 ppm, no composto **9**, para δ 1,78-1,68 ppm no fentanil.

Figura 18. Espectro de RMN de ¹H do fentanil (CDCl₃, 400 MHz)



No espectro de RMN de ¹³C do fentanil (Figura 19- a, página 39) observaram-se o novos sinais em: δ 9,73 ppm, referente à C-18, δ 28,63 ppm, correspondente à C-17 e δ 173,72 ppm, referente à C-16. A análise do DEPT 135 (Figura 19- b, página 39) permitiu verificar que o sinal de C-16 é o da carbonila da propionamida, pois trata-se de um carbono não hidrogenado que não é observado no espectro em questão.

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do fentanil (CDCl_3 , 100 MHz)



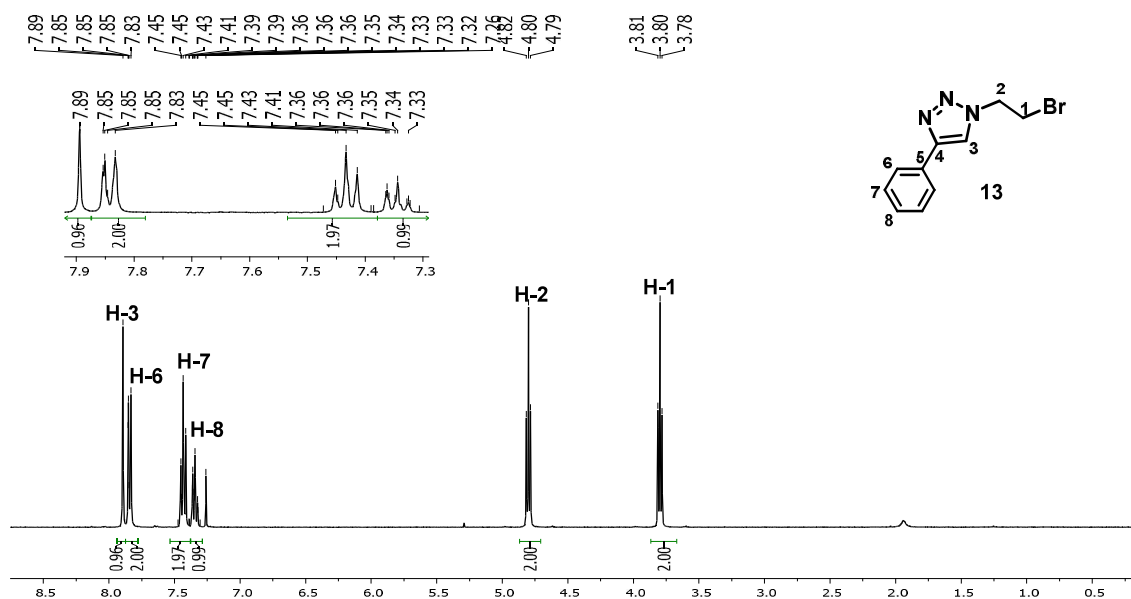
4.6.2. Caracterização do derivado triazólico do fentanil contendo um grupo fenila na posição 4

Como citado anteriormente, neste trabalho foram obtidos quatro novos derivados triazólicos do fentanil. A caracterização detalhada será realizada para o novo análogo do fentanil contendo um anel 1,2,3-triazólico com um grupo fenila na posição 4 e os intermediários que conduziram à obtenção do mesmo .

No espectro de RMN de ^1H do composto **13** (Figura 20, página 40), obtido por meio da reação *click* entre **30** e o fenilacetileno (Esquema 8, página 14), observou-se um sinal simpleto na região dos aromáticos, integrado para um hidrogênio, em δ 7,89 ppm, característico do hidrogênio ligado ao anel triazólico. Os demais sinais observados na região dos aromáticos aparecem como 3 multipletos e são provenientes do grupo fenila. O multipletto entre δ 7,87-7,81 ppm apresenta aparência de um dupletto com integração de 2 hidrogênios, e refere-se à H-6. Os multiplettos entre δ 7,47-7,40 ppm e 7,37-7,30 ppm exibem a aparência de dois tripletos com integração para 2 e 1 hidrogênios, respectivamente, e são referentes à H-7 e H-8. Na região dos hidrogênios alifáticos observa-se apenas dois tripletos, ambos com integração de 2 hidrogênios cada, em δ

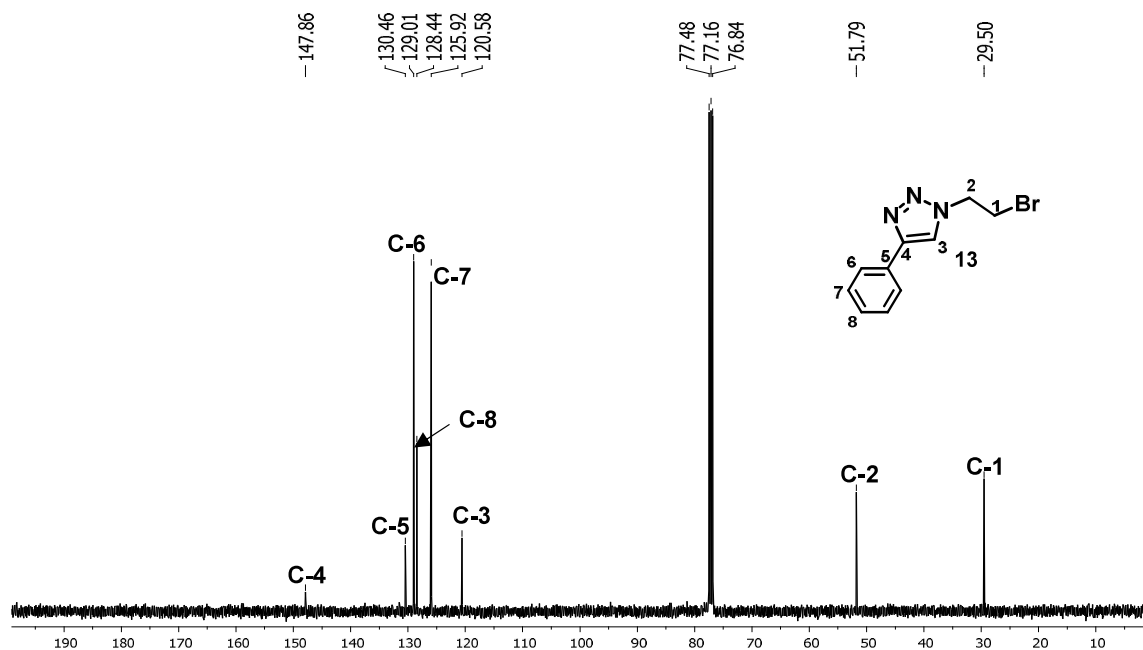
4,80 ppm e δ 3,80 ppm. Uma vez que o triazol é um grupo que apresenta maior eletronegatividade do que o átomo de bromo e, além disso, é capaz de gerar um campo de anisotropia, o tripleto correspondente à H-2 encontra-se mais desblindado (δ 4,80 ppm) e o tripleto relacionado à H-1 (δ 3,80 ppm) é observado mais próximo de zero.

Figura 20. Espectro de RMN de ^1H do composto **13** (CDCl_3 , 400 MHz)



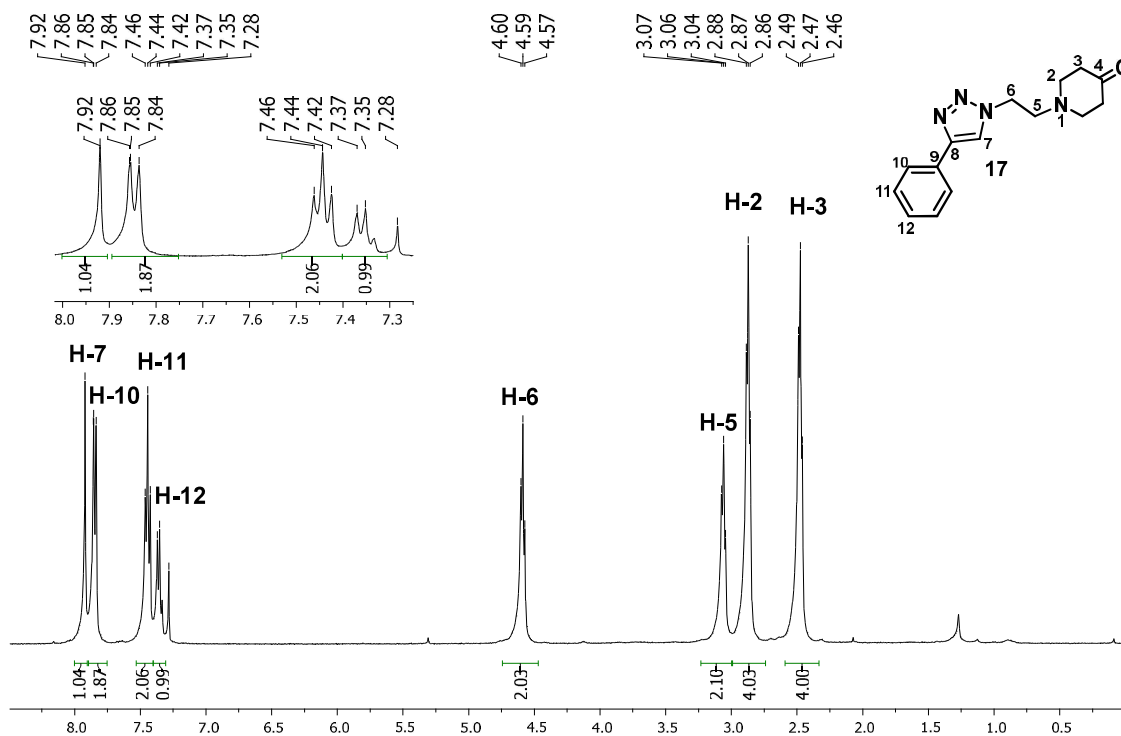
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (Figura 21, página 41) são observados sinais na região dos aromáticos entre δ 147,86-120,58 ppm que podem ser atribuídos aos carbonos C-3 à C-8. Os sinais de carbonos que aparecem em δ 51,79 ppm e 29,50 ppm referem-se à C-2 e C-1, respectivamente.

Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (CDCl_3 , 100 MHz)



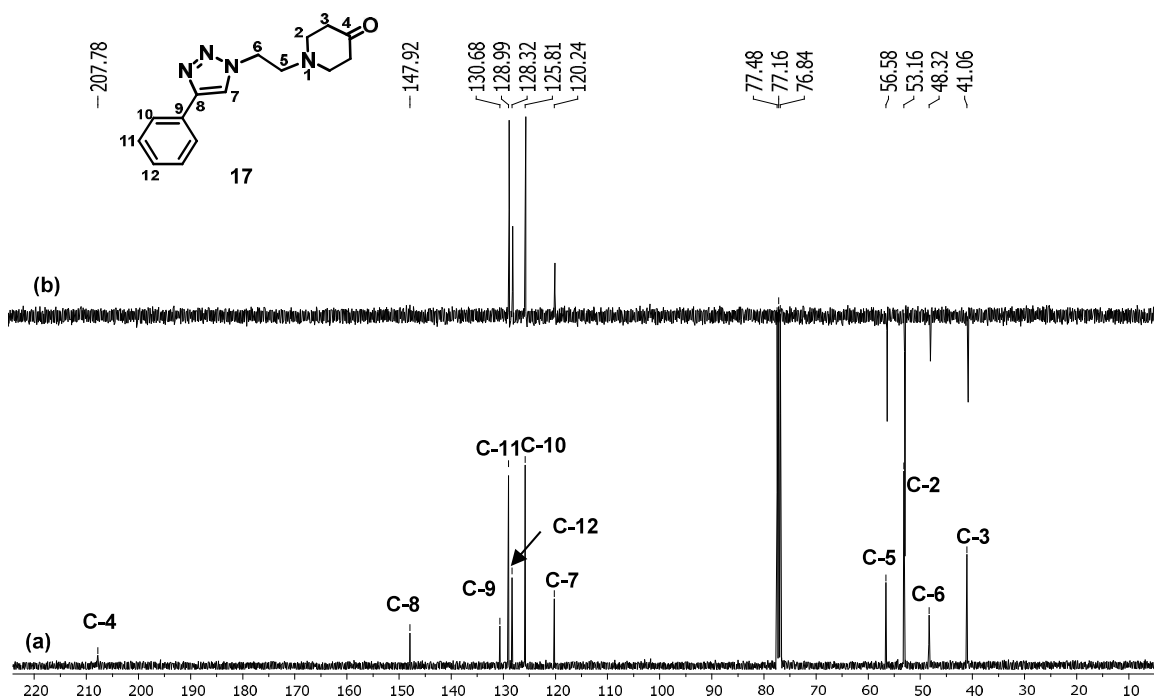
O espectro de RMN de ^1H do composto **17** (Figura 22, página 42), originário da reação entre **13** e a 4-piperidona (Esquema 8, página 14) apresentou dois novos sinais, em relação ao espectro de **13**, desdobrados na forma de dois tripletos e integrados para 4 hidrogênios cada, indicando que a reação de *N*-alquilação da 4-piperidona com o composto **13** foi eficiente. Os tripletos em δ 2,87 ppm e 2,47 ppm são referentes à H-2 e H-3, respectivamente, e apresentam *J* de 6 Hz. Além disso, houve variação do deslocamento químico do sinal de H-5, de δ 3,80 ppm no composto **13** para δ 3,06 ppm no composto **17** indicando a mudança do grupo vizinho ao hidrogênio em questão.

Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto **17** (CDCl_3 , 400 MHz)



O espectro de RMN de ^{13}C do composto **17** (Figura 23 - a, página 43) apresentou dois novos sinais na região dos alifáticos, em δ 53,16 ppm e δ 41,06 ppm, referentes à C-2 e C-3, respectivamente. A análise do DEPT 135 (Figura 23 - b, página 43) permitiu atribuir os sinais de C-8, em δ 147,92 ppm e C-9, em δ 130,68 ppm como carbonos aromáticos não hidrogenados e o sinal de C-4, referente ao carbono carbonílico, em δ 207,78 ppm.

Figura 23. Espectro de de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **17** (CDCl_3 , 100 MHz)



No espectro de RMN de ^1H do composto **21** (Figura 24, página 44), proveniente da reação entre **17** e a anilina (Esquema 8, página 14), na presença de um agente redutor, foi possível inferir que a reação de aminaçãõ redutiva ocorreu devido à mudança de conformação do anel piperidínico para a forma de cadeira, a partir da análise do desdobramento dos sinais referentes aos hidrogênios heterotópicos na região dos alifáticos, e os novos sinais referentes à H-4 e aos hidrogênios aromáticos provenientes do grupo anilido. O multipletto entre δ 3,37-3,25 ppm e com integração de 1 hidrogênio corresponde à H-4. No mapa de correlações COSY (Figura 25, página 45) é possível observar a correlação deste hidrogênio com o sinal de H-3_{ax}. O multipletto entre δ 2,93-2,82 ppm, integrado para 4 hidrogênios, é referente aos sinais superpostos de H-5 e H-2_{eq}, conforme observado no COSY. Os demais multiplettos, correspondentes aos hidrogênios H-2_{ax}, H-3_{eq} e H-3_{ax}, apresentam desdobramento similar ao observado para o composto **11**, devido à equivalência entre as cadeias carbônicas na estrutura do anel piperidínico verificado em ambas as moléculas. O multipletto entre δ 2,34-2,23 ppm, com integração para 2 hidrogênios, é referente à H-2_{ax}. Os multiplettos entre δ 2,11- 2,01 ppm e δ 1,53-1,39 ppm correspondem aos hidrogênios H-3 nas posições equatorial e axial, respectivamente e no COSY observa-se a correlação entre H-3_{eq}/H-3_{ax}. Os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, provenientes do grupo anilido, estão na forma de multiplettos, e apresentam três sinais: o primeiro entre δ 7,18-7,14 ppm, com integração

de 2 hidrogênios, o segundo entre δ 6,71-6,67 ppm, com integração para 1 hidrogênio e o terceiro entre δ 6,60-6,58 ppm e são referentes à H-16, H-17 e H-15, respectivamente.

Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **21** (CDCl_3 , 400 MHz)

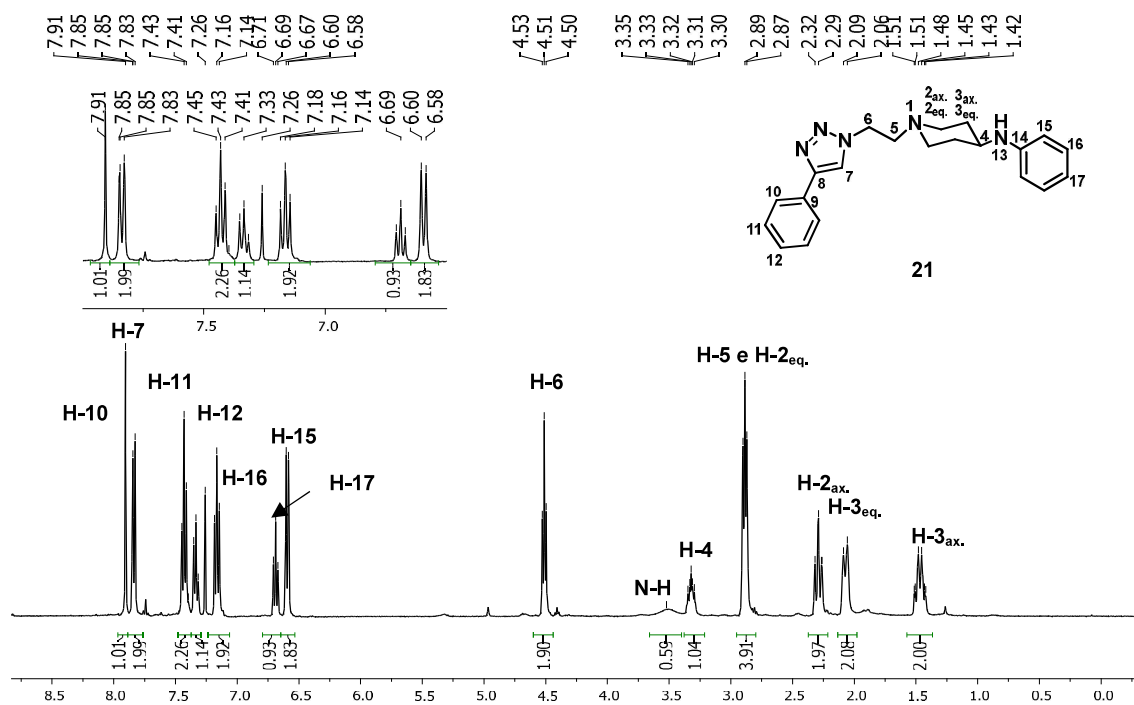
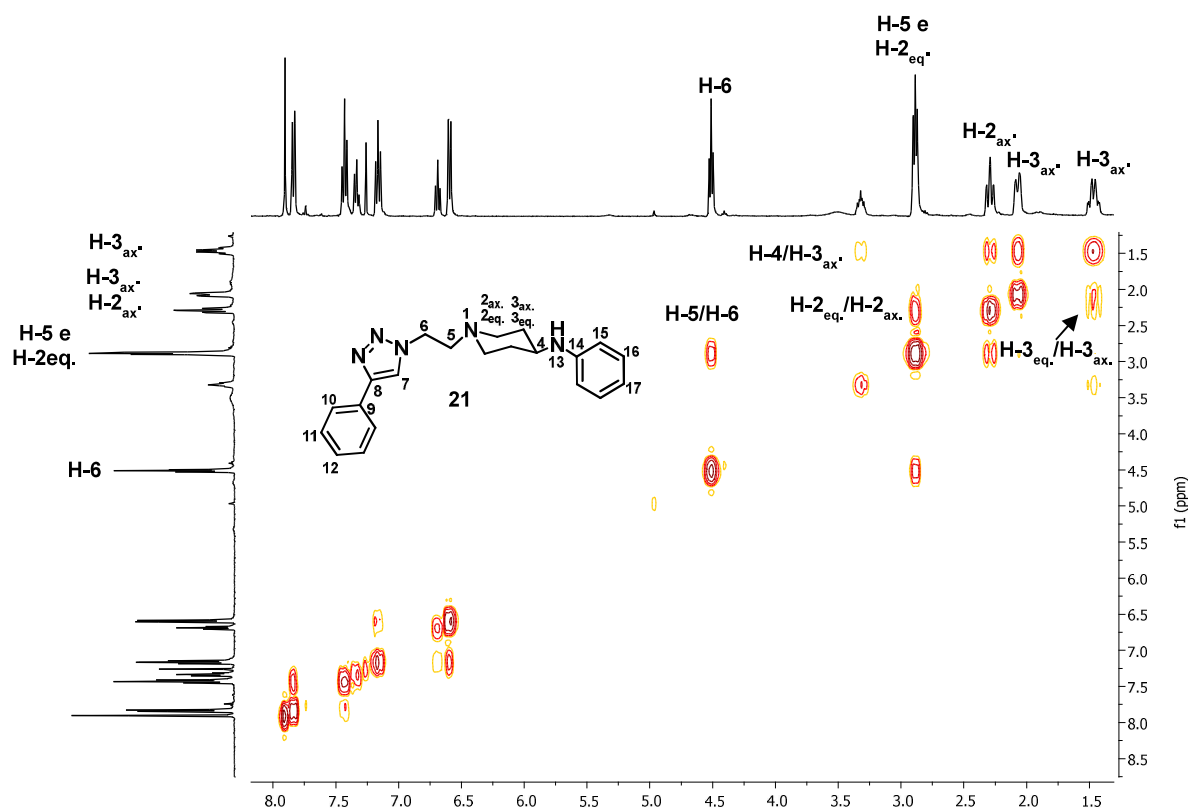


Figura 25. Mapa de correlações COSY do composto **21** (CDCl₃, 400 MHz)



No espectro de RMN de ¹³C e DEPT 135 do composto **21** (Figura 26, página 46) foram observados quatro sinais referentes aos carbonos aromáticos provenientes do grupo anilido, na região entre δ 147,08-113,42 ppm. A atribuição dos sinais dos carbonos aromáticos foi realizada a partir da análise do mapa de correlações HSQC (Figura 27, página 46).

Figura 26. Espectro de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **21** (CDCl_3 , 100 MHz)

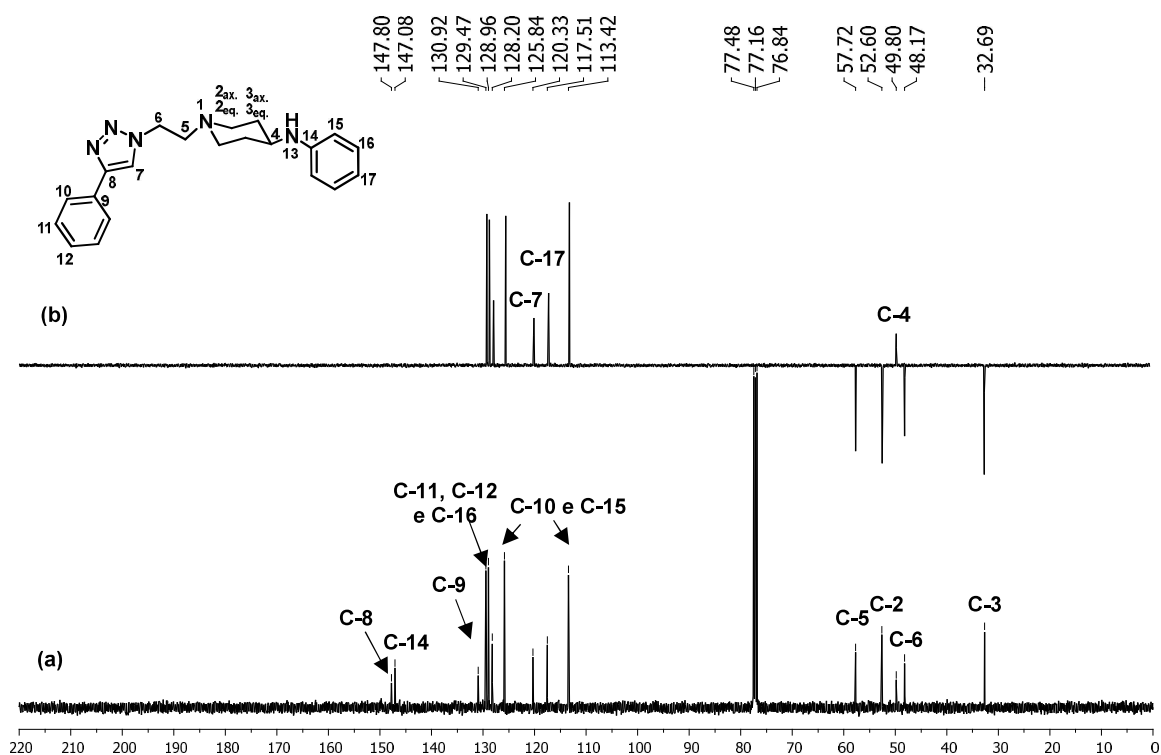
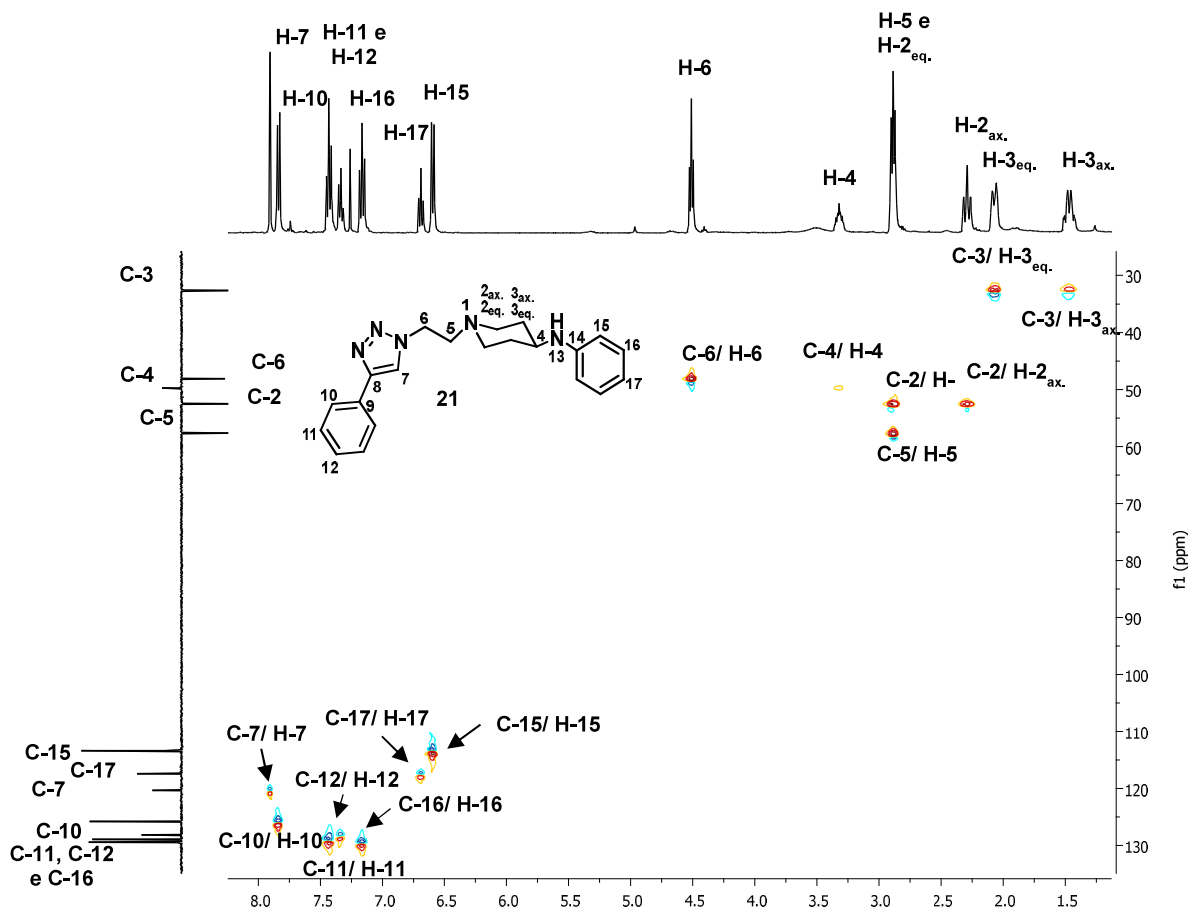
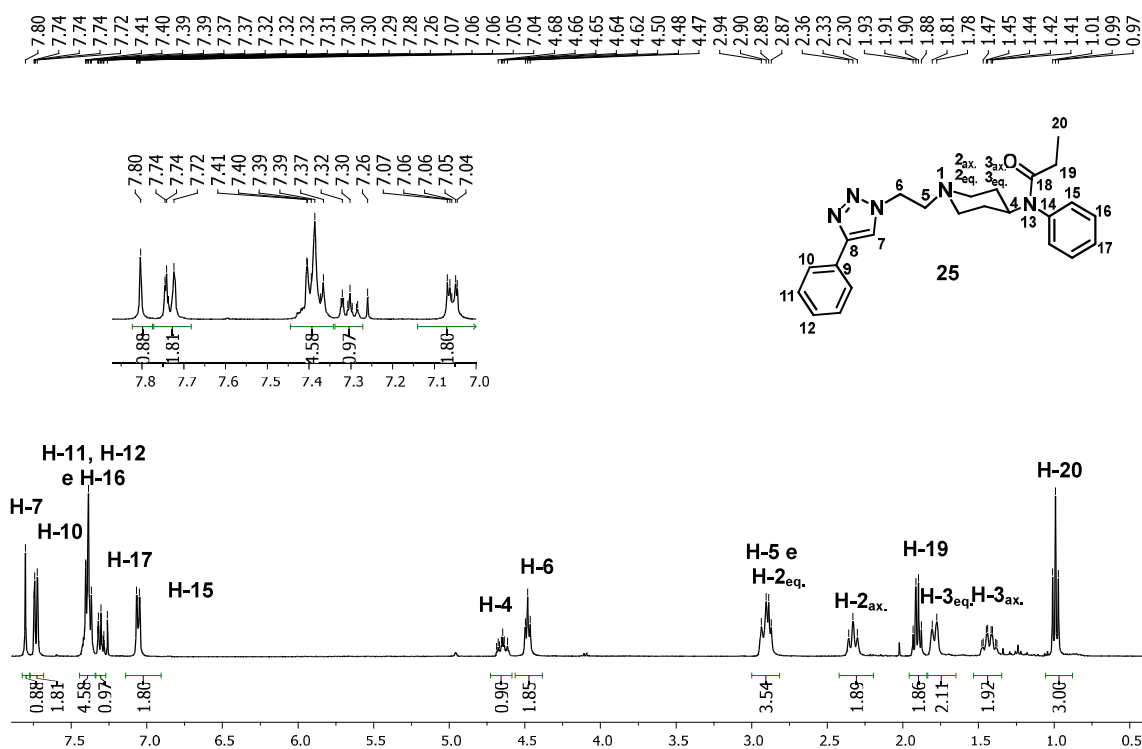


Figura 27. Mapa de correlações HSQC do composto **21** (CDCl_3 , 400 MHz)



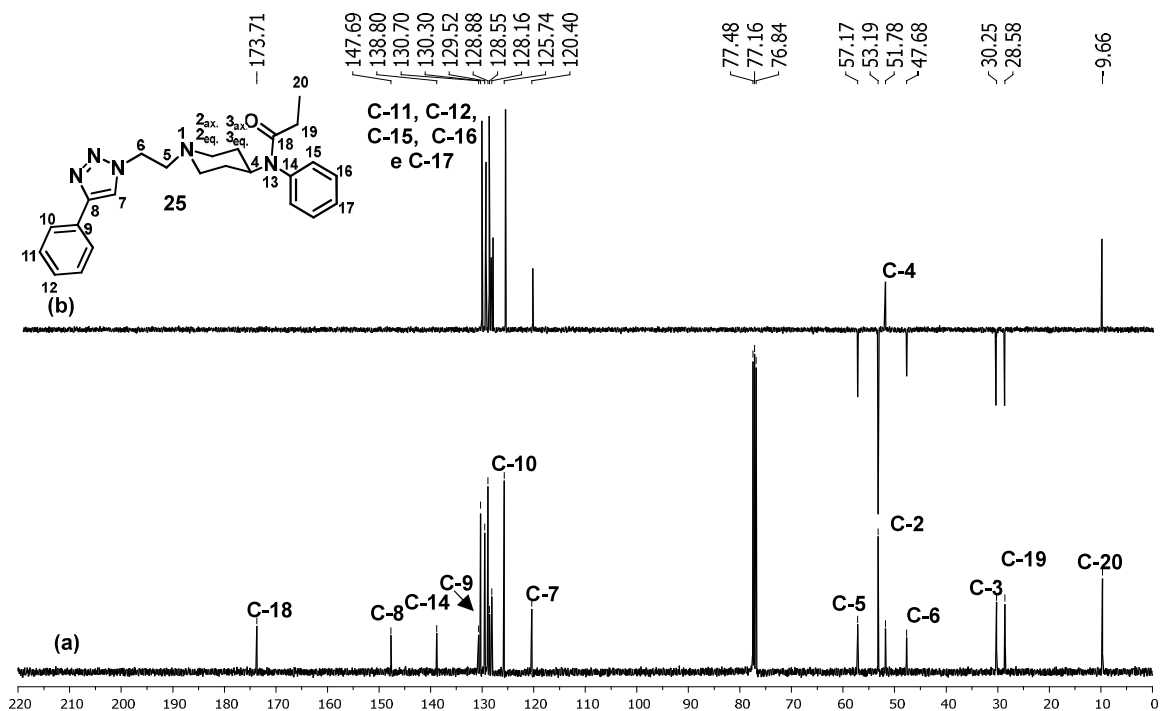
No espectro de RMN de ^1H do composto **25** (Figura 28), obtido a partir da reação entre **21** e o cloreto de propionila (Esquema 8, página 14) foram observados dois novos sinais na região dos hidrogênios alifáticos: um tripleto em δ 0,99 ppm, integrado para 3 hidrogênios e referente à H-20 e um quarteto em δ 1,90 ppm, integrado para 2 hidrogênios e referente à H-19, comprovando que a reação de acilação ocorreu. A inserção do grupo propionamida provocou um deslocamento dos hidrogênios aromáticos do grupo anilínio, e os sinais de H-11, H-12 e H-16 encontram-se superpostos nesse espectro.

Figura 28. Espectro de RMN de ^1H do composto **25** (CDCl_3 , 400 MHz)



No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29-a, página 48) de **25** foi observado um sinal em δ 173,71 ppm que pode ser atribuído à carbonila em C-18, uma vez que esse sinal não é observado no espectro de DEPT 135 (Figura 29-b, página 48). Além disso, os sinais referentes à C-19 e C-20 aparecem em δ 28,58 ppm e δ 9,66 ppm, respectivamente.

Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **25** (CDCl_3 , 100 MHz)

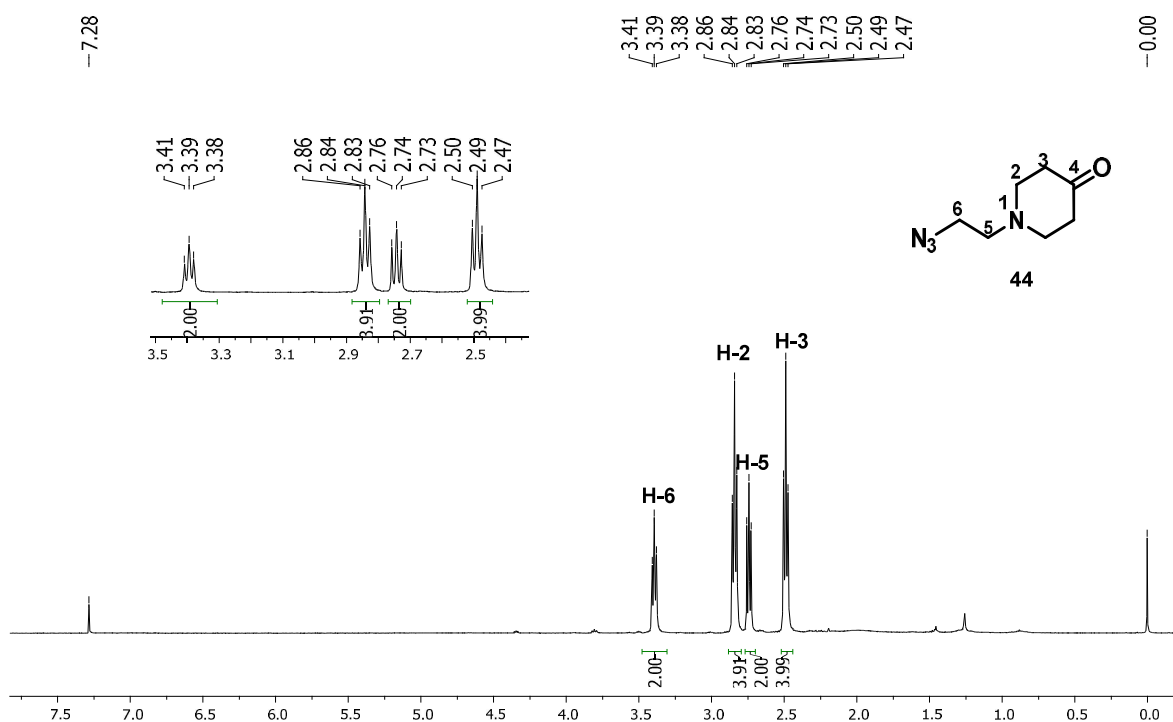


Além do novo derivado triazólico do fentanil **25**, foram obtidos três novos derivados (**28**, **47** e **49**). A elucidação estrutural desses novos derivados, e de seus intermediários, foi realizada de maneira análoga ao descrito para o composto **25**. Os espectros correspondentes encontram-se no Apêndice I, página 82.

4.6.3. Caracterização da 1-(2-azidoetil)-4-piperidona (**44**)

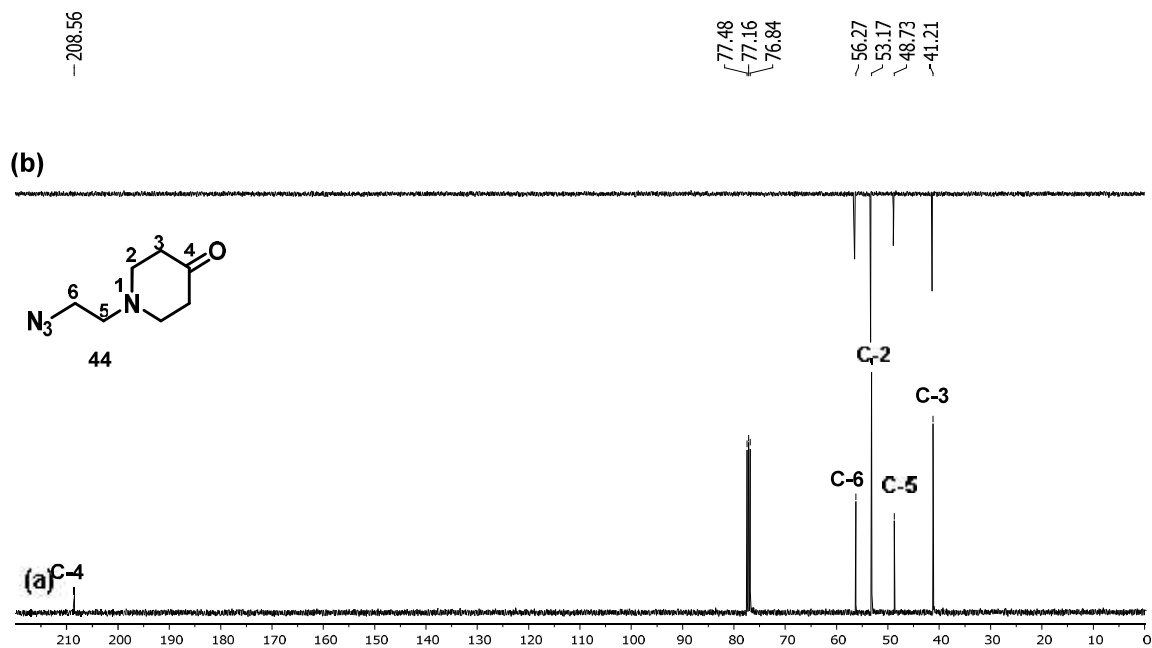
Um intermediário importante usado na rota B (Esquema 17, página 24) para a síntese dos derivados do fentanil foi a 1-(2-azidoetil)-4-piperidona (**44**). No espectro de RMN de ^1H desta substância (Figura 30, página 49) foram observados quatro sinais desdobrados em tripletos. Os sinais integrados para 2 hidrogênios, em δ 3,39 ppm e δ 2,74 ppm, foram atribuídos à H-6 e H-5, respectivamente. Os sinais integrados para 4 hidrogênios, em δ 2,84 ppm e δ 2,49 ppm, foram atribuídos à H-2 e H-3, respectivamente.

Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto **44** (CDCl_3 , 400 MHz)



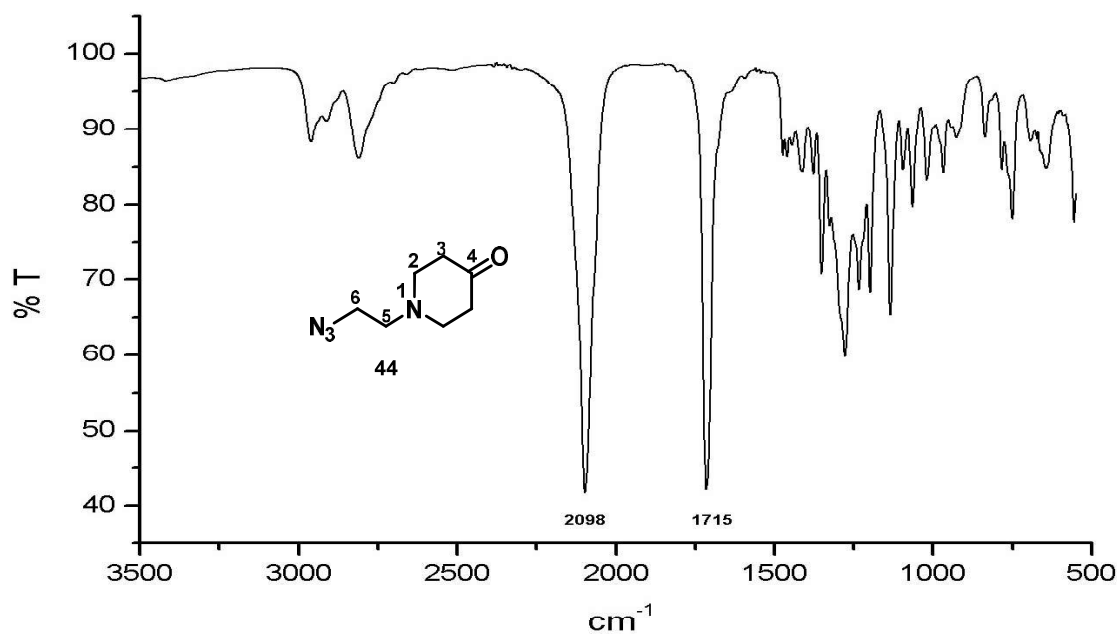
No espectro de RMN de ^{13}C do composto **44** (Figura 31-a, página 50) foram observados quatro sinais na região dos carbonos alifáticos, em δ 56,27 ppm, 53,17 ppm, 48,73 ppm e 41,21 ppm, que foram atribuídos aos carbonos C-2, C-3, C-5 e C-6, respectivamente, além de um sinal em 208,56 referente ao carbono da carbonila. No espectro DEPT 135 (Figura 31-b, página 50) foi possível observar que os quatro sinais de carbono são do tipo metilênicos.

Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **44** (CDCl_3 , 100 MHz)



A análise do espectro no infravermelho do composto **44** (Figura 32) confirmou a presença das bandas de absorção referentes ao grupo azido, em 2098 cm^{-1} , e ao grupo $\text{C}=\text{O}$ de cetona contido no um anel de 6 membros, em 1715 cm^{-1} .^{72,74}

Figura 32. Espectro na região do IV do composto **44** (ATR)

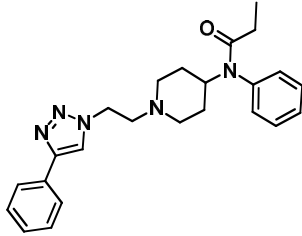
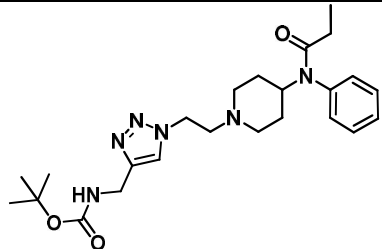
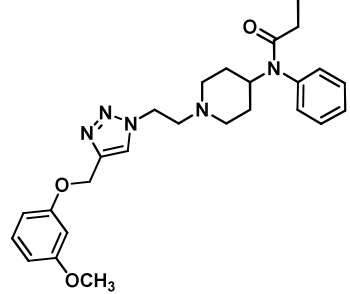
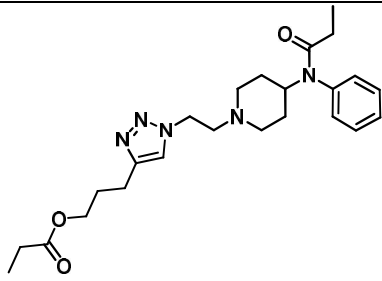


5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

- A síntese total da molécula de fentanil foi efetuada em três etapas, com rendimento global de 23%, e a execução da rota sintética, já explorada anteriormente em diversos trabalhos científicos, mostrou-se essencial como modelo de reação para a obtenção dos novos derivados triazólicos;

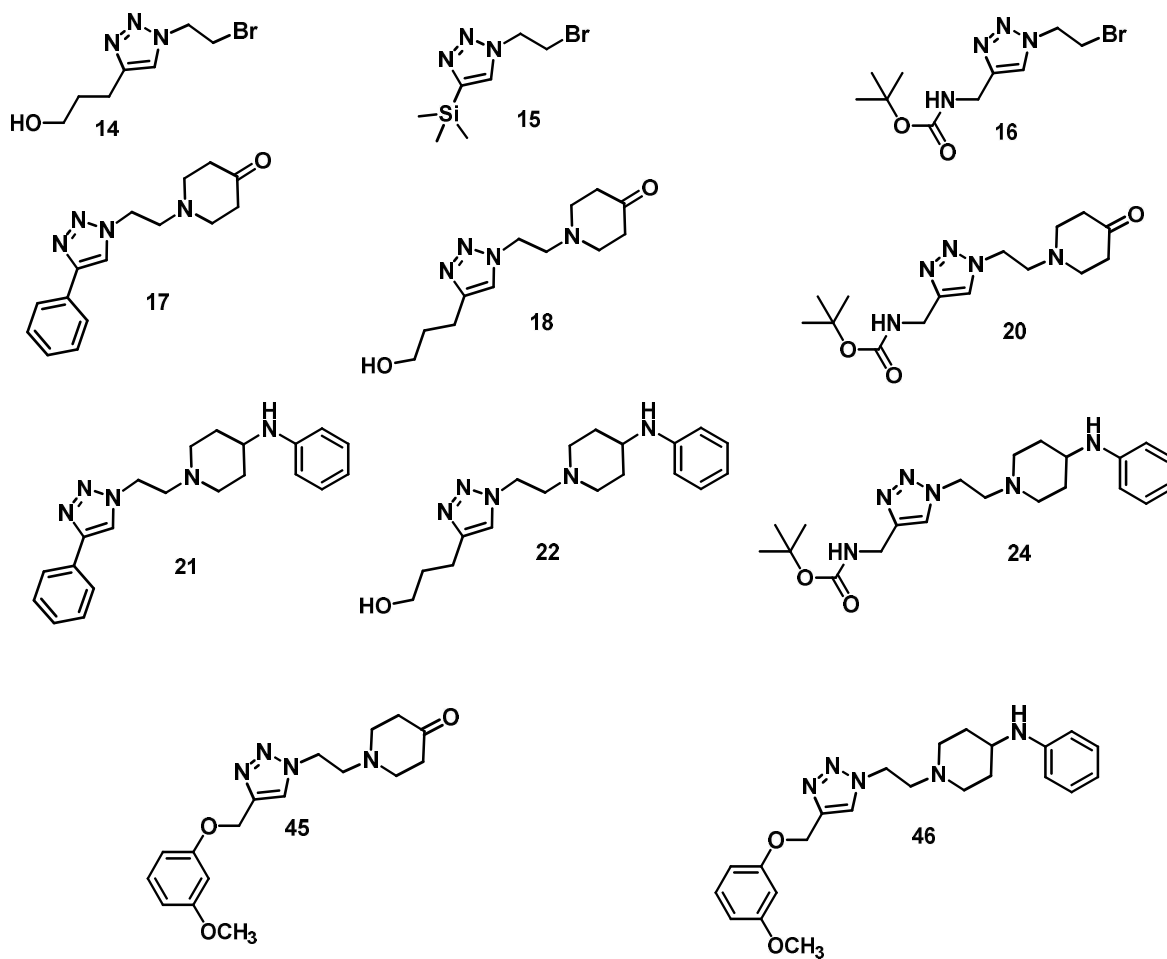
-Neste trabalho foi possível sintetizar quatro novos derivados do fentanil (**25**, **28**, **47** e **49**) contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído na posição 4 por diferentes grupos orgânicos (Tabela 4), com rendimentos globais entre 4-11%, em 5 etapas de reação;

Tabela 4. Novos análogos triazólicos do fentanil sintetizados neste trabalho

Código	Estrutura	Rendimento Global (%)
25		8%
28		8%
47		11%
49		4%

- Além dos novos derivados do fentanil sintetizados, foram obtidos onze novos compostos contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído (**14-18**, **20-22**, **24** e **45-46**) (Esquema 23);

Esquema 23. Substâncias inéditas sintetizadas neste trabalho



- Apesar das dificuldades enfrentadas no isolamento da monoazida orgânica **30**, foi possível estabelecer duas rotas sintéticas, A e B, utilizando uma metodologia *one pot*. No caso do composto **18** (Esquema 20, página 27), a rota sintética B forneceu o maior rendimento global (17%) para três etapas de reação;

- Apesar do composto **40** não ter sido obtido em quantidade apreciável para dar continuidade às etapas seguintes de reação, novas tentativas de síntese, utilizando a rota sintética B, serão realizadas. Além disso, serão testadas novas metodologias de desproteção do TMS para garantir melhores rendimentos nessa etapa;

- Os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados, principalmente, pela técnica de RMN. A elucidação estrutural da molécula de fentanil, a partir desta técnica, foi fundamental para a caracterização dos novos análogos triazólicos sintetizados, uma vez que estas moléculas compartilham um esqueleto carbônico principal (grupo etileno, anel piperidínico, grupo anilínio e grupo propionila).

- A síntese desse novo grupo de moléculas permitirá a avaliação da influência do anel triazólico na atividade analgésica quando o mesmo é inserido na molécula de fentanil. Testes biológicos utilizando as substâncias **25**, **28**, **47** e **49** serão realizados posteriormente, com o intuito de avaliar as mudanças nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos novos derivados triazólicos sintetizados e compará-los com a molécula de fentanil.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1. Equipamentos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H , de ^{13}C , de DEPT 135, e os mapas de correlação COSY e HSQC foram obtidos pelo espectrômetro BRUKER AVANCE-III 400 *Nanobay* (Departamento de Química, UFMG). Como referência interna utilizou-se o sinal do tetrametilsilano (TMS) presente no solvente deuterado (δ_{H} e δ_{C} 0,00 ppm) ou do resíduo de clorofórmio presente no clorofórmio deuterado (δ_{H} 7,26 e δ_{C} 77,16 ppm). Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J), em Hertz (Hz).

Os espectros na região do IV foram registrados no aparelho Perkin Elmer Spectrum One FT-IR por ATR (Departamento de Química UFMG) e Shimadzu FT-IR Prestige-21 por ATR (Laboratório de Caracterização do CEFET-MG).

O cromatograma de íons totais e espectro de massas obtidos pela técnica de análise GC-EM foi realizado no cromatógrafo à gás acoplado ao espectrômetro de massas Shimadzu GCMS QP2010 Plus (Departamento de Química). A amostra foi solubilizada em diclorometano (DCM).

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF (Departamento de Química).

Para todas as reações foram utilizadas chapa de aquecimento com agitação magnética.

6.2. Materiais

Para cromatografia em camada delgada (CCD) utilizada para o acompanhamento das reações, foi empregada sílica-gel 60 G Merck® de 0,25 mm de espessura sobre lâminas de vidro e placa de alumínio comercial Aldrich. Para o método de purificação de cromatografia em coluna (CC) foi utilizada sílica gel (SiliCycle 0,035 – 0,070 mm, diâmetro de poro de 6 nm).

6.3. Reveladores⁷⁵

Os reveladores utilizados foram câmara de UV ($\lambda = 265 \text{ nm}$), vapor de iodo sublimado e solução de ninidrina (0,2 g dissolvidos em 100 mL de etanol) ativada por estufa a 100 °C por 5 minutos.

6.4. Purificação de solventes⁷⁶

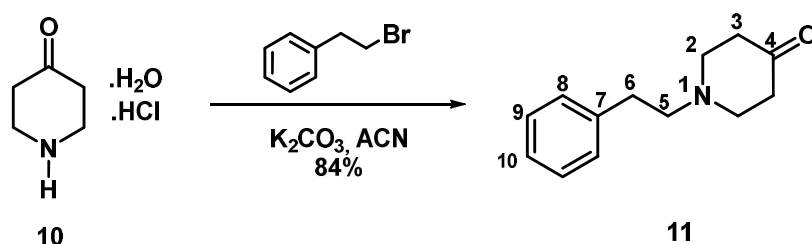
Diclorometano (DCM): Foram acrescentadas ao solvente pequenas porções de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado sob agitação magnética em temperatura ambiente até o desaparecimento da coloração escura no ácido, indicando a remoção da graxa. Separou-se o ácido do DCM e o mesmo foi neutralizado com bicarbonato de sódio (NaHCO_3). Em seguida, agitou-se o solvente com cloreto de cálcio (CaCl_2) anidro por 5 horas seguido da destilação do mesmo. O DCM destilado foi recolhido e estocado em um frasco âmbar contendo peneira molecular do tipo A4 ativada por aquecimento em estufa ($300\text{ }^\circ\text{C}$, 4h), sob atmosfera de nitrogênio.

THF: Ao solvente foram acrescentadas lâminas finas de sódio metálico (Na^0), que foi submetido à agitação por 24h em temperatura ambiente. Após esse tempo, acrescentou-se à mistura uma pequena porção de benzofenona e prosseguiu-se com a agitação até a mudança de coloração do solvente, de transparente para azul escuro. Em seguida, o solvente foi destilado em sistema fechado e estocado em frasco âmbar contendo peneira molecular do tipo A4 ativada por aquecimento em estufa ($300\text{ }^\circ\text{C}$, 4h), sob atmosfera de nitrogênio.

Anilina: A anilina comercial foi destilada pelo método de destilação simples e estocada em um frasco âmbar em ambiente escuro.

6.5. Descrição dos experimentos de síntese

6.5.1. Síntese da 1-(2-feniletil)-4-piperidona (11)



A síntese do composto **11** foi realizada de acordo com o trabalho de Valdez (2014).²⁴

FM: C₁₃H₁₇NO

MM: 203, 28 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo (experimental) / óleo amarelo claro (88%) (Valdez, 2014).²⁴

Rendimento: 84%

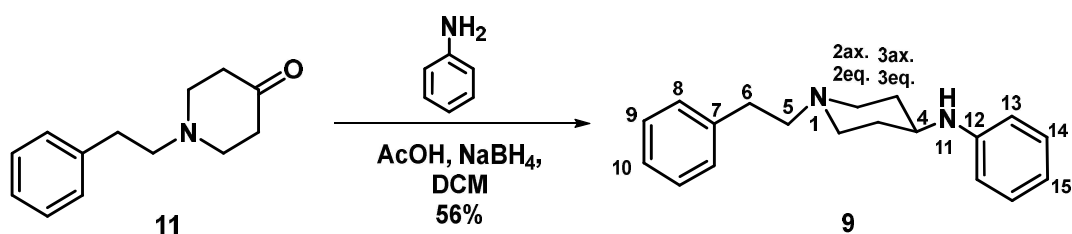
FF: 55,5- 56,7 °C

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 11**, página 31): 2930, 2772 e 2805 (ν da ligação C-H de alcanos); 1713 (ν da ligação C=O), 1229 (ν da ligação C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 9**, página 30) : ver **Tabela 9**, Apêndice II, página 108.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 10**, página 30): ver **Tabela 10**, Apêndice II, página 109.

6.5.2. Síntese da N-fenil-1-(2-feniletil)-4-piperidinamina (9)



A síntese do composto **9** foi realizada de acordo com o trabalho de Valdez (2014).²⁴

FM: C₁₉H₂₄N₂

MM: 280, 41 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo (experimental)/ óleo amarelo claro (91%) (Valdez, 2014).²⁴

Rendimento: 56%

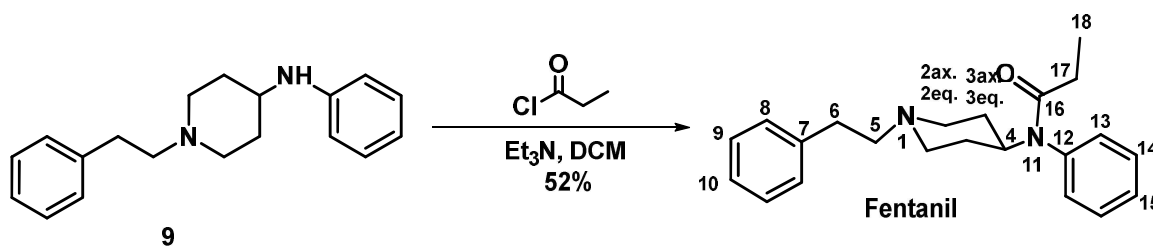
FF: 90,8- 92,1 °C

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 17**, página 37): 3273 (ν da ligação N-H), 2930 e 2802 (ν da ligação C-H de alifáticos), 1603 (ν da ligação C=C_{aromático}), 1492 (ν da ligação N-H), 1308 (ν da ligação C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 12**, página 33) : ver **Tabela 9**, Apêndice II, página 108.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 15**, página 35): ver **Tabela 10**, Apêndice II, página 109.

6.5.3. Síntese do fentanil



A síntese do fentanil foi realizada de acordo com o trabalho de Valdez (2014).²⁴

FM: C₂₂H₂₈N₂O

MM: 336,47 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo (experimental)/ óleo amarelo (95%) (Valdez, 2014).

Rendimento: 51%

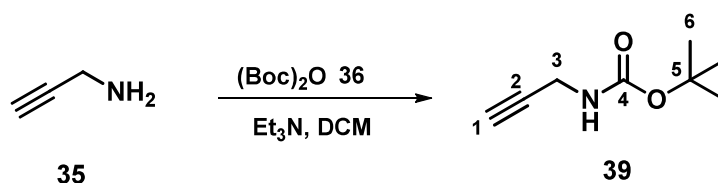
FF: 83-84 °C

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 33**, página 83) : 2938 (ν da ligação C-H de alcanos), 1638 (ν da ligação C=O) e 1264 (ν da ligação C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 18**, página 38) : ver **Tabela 9**, Apêndice II, página 108.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 19**, página 39): ver **Tabela 10**, Apêndice II, página 109.

6.5.4. Síntese do *tert*-butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (39)



Em um balão de fundo redondo foi adicionada a propargilamina (**35**) (0,290 mL, 4,54 mmol, 1,0 equiv.) dissolvida em uma mistura de 5 mL de DCM e 0,35 mL de metanol, sob atmosfera de nitrogênio. Em seguida, foram adicionados ao balão a trietilamina e uma solução de dicarbonato de di-*tert*-butila (**36**) (1,49 g, 6,81 mmol, 1,5 equiv.) em 5 mL de DCM. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em temperatura ambiente por 4,5 horas. O fim da reação foi verificado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 1/1; revelador: ninidrina) pela ausência do alcino. A extração da reação foi realizada vertendo-se o conteúdo do balão em um funil de separação, juntamente com 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi coletada e lavada com solução 0,1 mol L⁻¹ de HCl (2 x 10 mL) e com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob *vacuo*.

FM: C₈H₁₃NO₂

MM: 155,19 g mol⁻¹

Aspecto: óleo amarelo

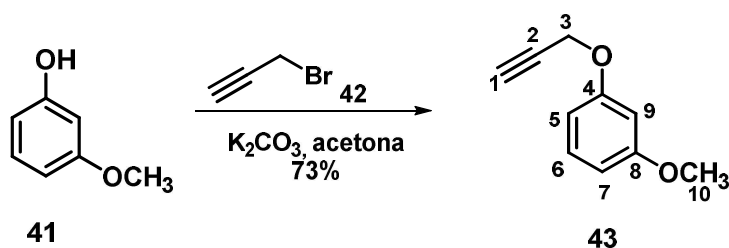
Rendimento:-

IV(*V*_{máx}, cm⁻¹): -

RMN de ¹H: (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição (**Figura 47**, Apêndice I, página 90): 4,85 (s, 1H, N-H), 3,93 (d, 2H, H-3, *J*_{1,3} = 4 Hz), 2,23 (t, 1H, H1, *J*_{1,3} = 4 Hz), 1,53 (s, 9H, H6).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): -

6.5.5. Síntese do 1-metoxi-3-(2-propin-1-iloxi)-benzeno (43)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado o 3-metoxifenol (**43**) (0,500 mL, 5,24 mmol, 1,0 equiv.) dissolvido em 8 mL de acetona. Em seguida, foram adicionados K_2CO_3 (1,10g, 7,86 mmol, 1,5 equiv.) e brometo de propargila (**42**) (0,460 mL, 5,24 mmol, 1,0 equiv.). A mistura foi submetida a aquecimento sob refluxo por 20 horas, até o desaparecimento do composto **41**, acompanhado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 1/1, revelador: iodo). A mistura reagente foi então resfriada até a temperatura ambiente e vertida em um funil de separação, onde foram adicionado 10 mL de água destilada. A solução foi extraída com DCM (5 x 10 mL). As frações orgânicas foram recolhidas, secas com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob *vacuo*, obtendo-se um resíduo, que foi purificado em coluna de sílica gel (eluente: acetato de etila/ hexano 0/1, 2/8). O alcino **43** foi obtido como um óleo amarelo com 73% de rendimento.

FM: $C_{10}H_{10}O_2$

MM: 162,19 g mol⁻¹

Aspecto: óleo amarelo

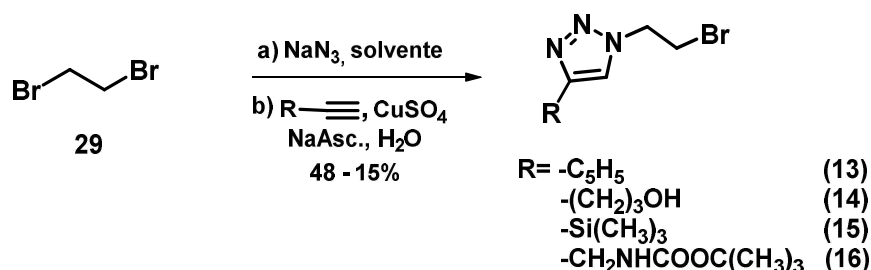
Rendimento: 73%

IV ($V_{máx}$, cm⁻¹): -

RMN de ¹H (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), multiplicidade, integração, atribuição, J (Hz) (**Figura 55**, Apêndice I, página 94): 7,21-7,16 (m, 1H, H-ar), 6,58-6,53 (m, 3H, H-ar), 4,65 (d, 2H, H3, $J_{1,3} = 4$ Hz), 3,77 (s, 3H, H-9), 2,51 (t, 1H, H1, $J_{1,3} = 4$ Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz, $CDCl_3$): -

6.5.6. Procedimento geral para a síntese *one pot* dos compostos 1-(2-bromoetil)-1,2,3-triazólicos-4-substituídos (13-16)



Em um tubo selado foi adicionado o dibromoetano **29** (0,230 mL, 2,66 mmol, 1,67 equiv.), a azida de sódio (0,1 g, 1,59 mmol, 1,0 equiv.) e o solvente (DMF ou DMSO, 3-5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. Após esse tempo, ao mesmo tubo foram adicionados, em cada reação, os alcinos fenilacetileno (0,175 mL, 1,59 mmol, 1,0 equiv.), 4-pentin-1-ol (0,121 mL, 1,59 mmol, 1,0 equiv.), trimetilsililacetileno (0,111 mL, 1,59 mmol, 1,0 equiv.) e *terc*-butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (0,247 g, 1,59 mmol, 1,0 equiv.), além de uma solução de sulfato de cobre (0,05g, 0,32 mmol, 0,2 equiv.) e ascobarto de sódio (0,126 g, 0,64 mmol, 0,4 equiv.), cada um dissolvido 1mL de água. A mistura reagente foi submetida a agitação em temperatura ambiente por mais 24h. No final desse tempo, foi adicionado à mistura 2 mL de solução de EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, misturados na proporção de 1:1, por 10 min. A reação foi elaborada vertendo-se o conteúdo do tubo em um funil de separação e extraíndo-se a fase aquosa com acetato de etila (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os resíduos obtidos foram purificados por coluna sílica gel (eluente: acetato de etila/ hexano, acetato de etila/metanol e DCM/ metanol) (Tabela 5), fornecendo os produtos **13**, **14**, **15** e **16** com rendimentos entre 48-15 %.

Tabela 5. Condições de reação para a obtenção dos derivados **13 - 16**

Alcino	Solvente	Produto	Purificação em coluna	Rendimento (%)
Fenilacetileno	DMSO	13	Gradiente Act/Hex (0/1 → 7/3)	48
4-Pentin-1-ol	DMF	14	Gradiente Act/MeOH (1/0 → 4/1)	42
Trimetilsililacetileno	DMSO	15	Gradiente DCM/MeOH (1/0 → 100/5)	17
<i>terc</i> -butil-prop-2-in-1-ilcarbamato	DMSO	16	Gradiente Act/Hex(2/3 → 3/2)	15

1-(2-bromoetil)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (13)

FM: C₁₀H₁₀N₃Br

MM: 252,11 g mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

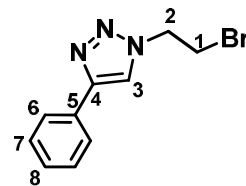
Rendimento: 48%

FF: 93,0 – 94,8 °C

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 35**, Apêndice I, página 84): 2933 (ν da ligação C-H de alcanos), 1602 (ν da ligação N=N) e 688 (ν da ligação C-Br).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 20**, página 40): ver **Tabela 11**, Apêndice II, página 110.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 21**, página 41): ver **Tabela 12**, Apêndice II, página 111.



3-(1-(2-bromoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1-ol (14)

FM: C₇H₁₂N₃OBr

MM: 233,9 g mol⁻¹

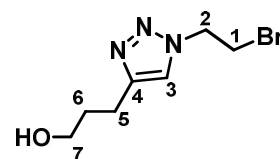
Aspecto: óleo verde

Rendimento: 43%

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 41**, Apêndice I, página 87): 3363 (ν da ligação O-H); 2941 (ν da ligação C-H de alcanos) e 1044 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 39**, página 86): ver **Tabela 11**, Apêndice II, página 110.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 40**, página 86): ver **Tabela 12**, Apêndice II, página 111.



1-(2-bromoetil)-4-(trimetilsilil)-1H-1,2,3-triazol (15)

FM: C₇H₁₄N₃SiBr

MM: 247,98 g mol⁻¹

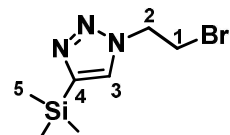
Aspecto: óleo amarelo

Rendimento: 17 %

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 44**, Anexo I, página 88): 3095 (ν da ligação =C-H de aromáticos), 2905 (ν da ligação C-H de alcanos), 1245 (ν da ligação C-Si), 829 (ν da ligação C-Si).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 42**, página 87): ver **Tabela 11**, Apêndice II, página 110.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 43**, página 88): ver **Tabela 12**, Apêndice II, página 111.



terc-butil((1-(2-bromoetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato (16)

FM: C₁₀H₁₇N₄O₂Br

MM: 304,9 g mol⁻¹

Aspecto: sólido amarelo

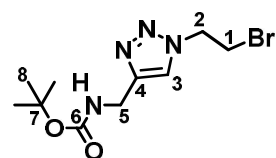
Rendimento: 15 %

FF: 82,1 – 83,6 °C

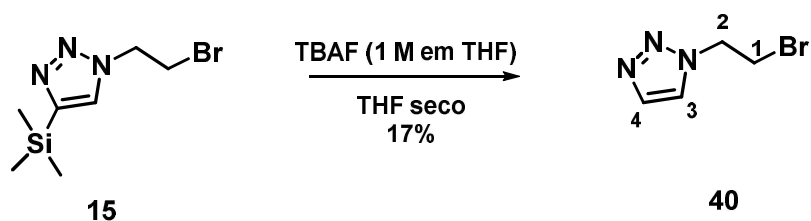
IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): -

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 48**, página 90): ver **Tabela 11**, Apêndice II, página 110.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 49**, página 91): ver **Tabela 12**, Apêndice II, página 111.



6.5.7. Síntese do 1-(2-bromoetil)-1*H*-1,2,3-triazol (40)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado o anel triazólico protegido (**15**) (0,107g, 0,43 mmol, 1,0 equiv.) dissolvido em 1mL de THF seco, além de 520 μL de TBAF (0,136 g, 0,52 mmol, 1,2 equiv.), sob atmosfera de N_2 . A mistura foi agitada por 7 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo, o conteúdo presente no balão foi vertido em um funil de separação juntamente com 3 mL de água destilada e procedeu-se à extração com éter dietílico (3 x 5 mL). As frações orgânicas foram recolhidas, secas com Na_2SO_4 e o solvente foi evaporado sob *vácuo*. O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica (acetato de etila /hexano 3/7 \rightarrow 7/3), sendo obtido um óleo transparente com 17% de rendimento.

FM: $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_3\text{Br}$

MM: $174,97 \text{ g mol}^{-1}$

Aspecto: óleo transparente

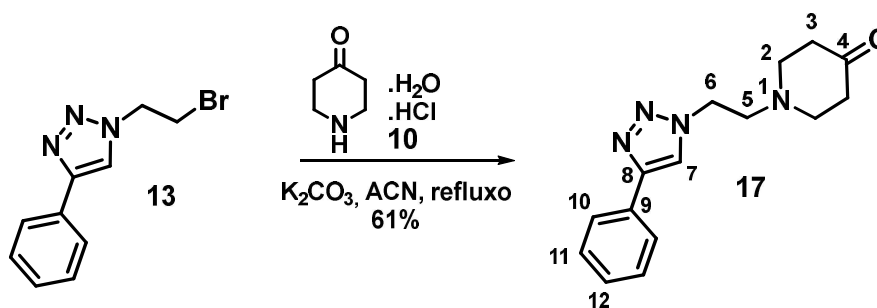
Rendimento: 17 %

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): -

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm), multiplicidade, integração, atribuição, J (Hz) (**Figura 45**, Anexo I, página 89) : 7,78 (s, 1H, H4), 7,70 (s, 1H, H3), 4,55 (t, 2H, H2, $J_{1,2} = 6$ Hz) e 3,84 (t, 2H, H2, $J_{1,2} = 6$ Hz).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): -

6.5.8. Síntese da 1-(2-(4-fenil-1 H-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-ona (17)



Em um balão de reação foi adicionado o composto **13** (0,2 g, 0,82 mmol, 1,0 equiv.), juntamente com o cloridrato de piperidona (**10**) (0,13 g, 0,82 mmol, 1,0 equiv.), o carbonato de potássio (0,25 g, 1,64 mmol, 2,0 equiv.) e 5 mL de ACN. O balão contendo a mistura reagente foi acoplado com um condensador de bolas e submetido a aquecimento sob refluxo por 48h, até o desaparecimento do composto **13**, acompanhado por CCD (eluente: DCM/MeOH 9/1, revelador: iodo). Após esse tempo, o conteúdo do balão foi resfriado à temperatura ambiente e vertido em um funil de separação, juntamente com 10 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL) e as frações orgânicas foram recolhidas e lavadas com solução concentrada de $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) e solução concentrada de NaCl (1 x 10 mL), secas com Na_2SO_4 e concentradas sob *vácuo*. O resíduo marrom obtido foi purificado em coluna de sílica gel (DCM/MeOH 1/0, 9/1). O produto obtido consistiu em um sólido amarelo, que foi obtido com 59% de rendimento.

FM: $C_{15}H_{18}N_4O$

MM: 270,15 $g\ mol^{-1}$

Aspecto: Sólido amarelo

Rendimento: 59%

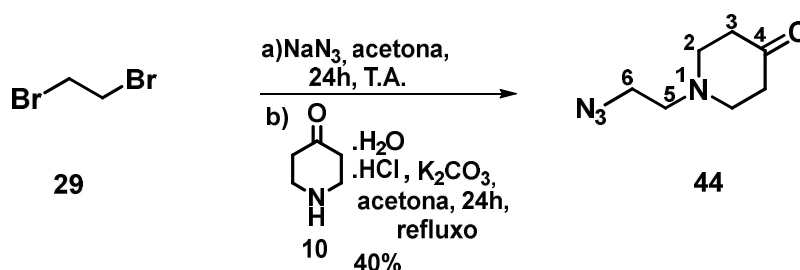
FF: 113,9 – 115,4 °C

IV: ($\nu_{m\acute{a}x}$, cm^{-1}) (**Figura 36**, Apêndice I, página 84): 3087 (ν da ligação =C-H de aromáticos), 2805 (ν da ligação C-H), 1707 (ν da ligação C=O), 1214 (ν da ligação C-N).

RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) (**Figura 22**, página 42): ver **Tabela 13**, Apêndice II, página 113.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) (**Figura 23**, página 43): ver **Tabela 14**, Apêndice II, página 114.

6.5.9. Síntese da 1-(2-azidoetil)-4-piperidona (**52**)



Em um tubo selado foi adicionado 1,2-dibromoetano **29** (0,250 mL, 2,9 mmol, 1,66 equiv.), azida de sódio (0,117g, 1,8 mmol, 1,0 equiv.) e 3 mL de acetona, sendo essa solução agitada a temperatura ambiente por 24 horas (mistura 1). Em um balão de reação foi adicionado **10** (0,608g, 3,96 mmol, 2,2 equiv.), K_2CO_3 (7,92 mmol, 1,09 g, 4,4 equiv.), formando a mistura 2 que foi agitada por 1,5 h em temperatura ambiente. Após esse tempo, a mistura 1 foi lentamente adicionada ao balão contendo a mistura 2, sendo o balão acoplado a um condensador e submetido a aquecimento sob refluxo por 24 horas. Após esse tempo, a mistura reagente foi resfriada a temperatura ambiente e transferida para um funil de separação, contendo 10 mL de água destilada. A mistura reagente foi extraída com DCM (3 x 10 mL), as frações orgânicas foram recolhidas e lavadas com 10 mL de solução saturada de NaHCO_3 , secas com Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob *vácuo*. O resíduo obtido foi purificado via coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 1/0 \rightarrow 8/2) fornecendo o produto **44** com 40% de rendimento.

FM: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$

MM: 168,0 g mol⁻¹

Aspecto: óleo amarelo

Rendimento: 40 %

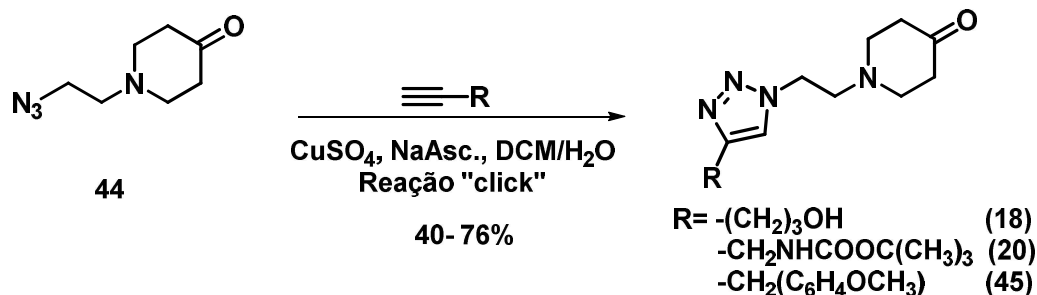
IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 30**, página 50): 2098 (ν do grupo N_3) e 1715 (ν da ligação C=O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl_3 , δ (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição) (**Figura 28**, página 49): 3,39 (t, 2H, H6, $J_{5,6}$ = 6 Hz), 2,84 (t, 4H, H2, $J_{2,3}$ = 6 Hz), 2,74 (t, 2H, H5, $J_{5,6}$ = 6 Hz) e 2,49 (t, 4H, H3, $J_{2,3}$ = 6 Hz).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl_3 , δ (ppm), atribuição) (**Figura 29**, página 50): 208, 56 (C5), 56,27 (C1), 53,17 (C3), 48,73 (C2) e 41,21 (C4).

6.5.10. Procedimento geral para a síntese “click” dos anéis triazólicos *N*-aquilados

(18, 20 e 45)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado a azida **44** (0,27 g, 1,6 mmol, 1,0 equiv.), dissolvida em 2 mL de DCM, e para cada reação, os alcinos 4-pentin-1-ol (0,187 mL, 2,0 mmol, 1,25 equiv.), *tert*-butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (0,310 g, 2,0 mmol, 1,25 equiv.) e o 1-metoxi-3-(2-propin-1-iloxi)-benzeno (0,326 g, 2,0 mmol, 1,25 equiv.), além do sulfato de cobre (0,05 g, 0,32 mmol, 0,2 equiv.) e o ascorbato de sódio (0,130 g, 0,64 mmol, 0,4 equiv.), sendo os dois últimos dissolvidos em 1 mL de água destilada cada. A mistura foi agitada por 24h em temperatura ambiente, e acompanhada via CCD (eluente: acetato de etila/metanol 9/1, revelador: iodo). Após esse tempo, foram adicionados à mistura 2mL de solução de EDTA 50% m/v e NH_4OH concentrado, misturados na proporção de 1:1, por 10 min. a solução foi em seguida vertida em um funil de separação e extraída com DCM ou acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram recolhidas, secas com Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo. A purificação dos resíduos foi realizada via coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano/ acetato de etila e acetato de etila/ metanol), fornecendo os produtos **18**, **20** e **45** com 40-76% de rendimento (Tabela 6).

Tabela 6. Condições reacionais para a obtenção dos derivados **18**, **20** e **45**

Alcino	Produto	Purificação em coluna	Rendimento
4- Pentin-1-ol	18	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	40%
<i>tert</i> -butil-prop-2-in-1-ilcarbamato (39)	20	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	54%
1-metoxi-3-(2-propin-1-iloxi)-benzeno (43)	45	Gradiente (Acet/hex 7/3 → 9/1)	76%

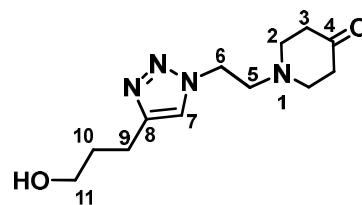
1-(2-(4-(3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-ona (18)

FM: C₁₁H₁₈N₄O₂

MM: 238,14 g mol⁻¹

Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 40 %



IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 52**, Apêndice I, página 92): 3388 (ν da ligação O-H), 2921 (ν da ligação C-H de alcanos), 1715 (ν da ligação C=O) e 1051 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 50**, página 91): ver **Tabela 13**, Apêndice II, página 113.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 51**, página 92): ver **Tabela 14**, Apêndice II, página 114.

terc-butil ((1-(2-(4-oxopiperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato (20)

FM: C₁₅H₂₅N₅O₃

MM: 323,20 g mol⁻¹

Aspecto: sólido amarelo

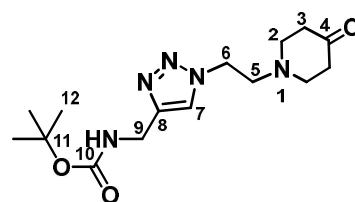
FF: 122,6 – 124,7 °C

Rendimento: 54 %

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): -

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 53**, página 93): ver **Tabela 13**, Apêndice II, página 113.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 54**, página 93): ver **Tabela 14**, Apêndice II, página 114.



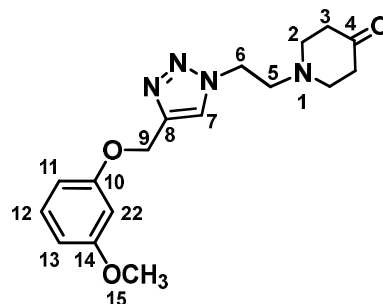
1-(2-(4-((3-metóxi-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-ona (45)

FM: C₁₇H₂₂N₄O₃

MM: 330,17 g mol⁻¹

Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 76 %

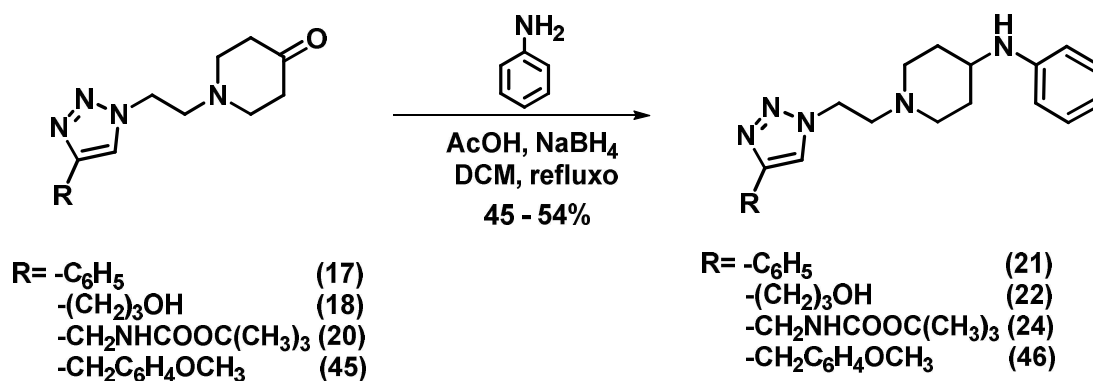


IV: ($v_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 58**, Apêndice I, página 95): 2968 (ν da ligação C-H de alcanos), 1715 (ν da ligação C=O) e 1142 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 56**, página 94): ver **Tabela 13**, Apêndice II, página 113.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 57**, página 95): ver **Tabela 14**, Apêndice II, página 114.

6.5.11. Procedimento geral para a síntese das 4-anilinopiperidinas contendo um 1,2,3-anel triazólico-1,4-dissubstituído (21, 22, 24 e 46)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado a anilina destilada (0,1 mL, 1,11 mmol, 1,5 equiv.) dissolvida em 2 mL de DCM seco em temperatura ambiente. A solução foi agitada e ácido acético (AcOH) (0,04 mL, 0,74 mmol, 1,0 equiv.) foi acrescentado, e na sequência adicionou-se, para cada reação, uma solução das 4-piperidonas correspondentes **17** (0,20 g, 0,74 mmol, 1,0 equiv.), **18** (0,19 g, 0,74 mmol, 1,0 equiv.), **20** (0,24 g, 0,74 mmol, 1,0 equiv.) e **45** (0,24 g, 0,74 mmol, 1,0 equiv.) dissolvidas em 2 mL de DCM seco. Foi acrescentado lentamente à mistura de reação boridreto de sódio (NaBH₄) (0,04 g, 1,11 mmol, 1,5 equiv.) em pequenas porções durante 30 min. Após esse tempo, o balão foi equipado com um condensador e submetido a aquecimento sob refluxo por 48h. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano

9/1, revelador: iodo ou câmara de UV). Após esse tempo, a mistura reagente foi vertida em um funil de separação juntamente com 5 mL de solução saturada de NaHCO₃, sendo realizada a extração com DCM (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram recolhidas, secas com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado sob *vacuo*. Os resíduos obtidos foram purificados via cromatografia em coluna (Tabela 7), sendo obtido os produtos **21**, **22**, **24** e **46**, com rendimentos entre 54 - 76 %.

Tabela 7. Condições de reação para a obtenção das 4-anilinpiperidinas **21**, **22**, **24** e **46**

4-Piperidona	Produto	Purificação em coluna	Rendimento (%)
17	21	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	54
18	22	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	43
20	24	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 50/1)	76
45	46	Gradiente (Acet/hex 7/3 → 9/1)	45

N- fenil-1-(2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-amina (21)

FM: C₂₁H₂₅N₅

MM: 347,21 g mol⁻¹

Aspecto: sólido amarelo

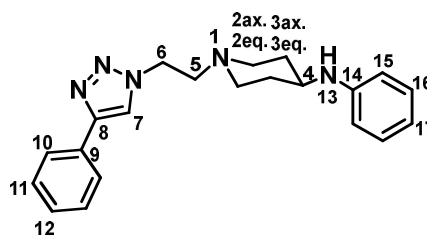
FF: 119,2 – 121,5 °C

Rendimento: 54 %

IV: (ν_{máx}, cm⁻¹) (**Figura 37**, Apêndice I, página 85): 3390 (ν da ligação N-H), 2933 (ν da ligação C-H de alcanos).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 24**, página 44): ver **Tabela 15**, Apêndice II, página 115.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 26**, página 46): ver **Tabela 16**, Apêndice II, página 116.



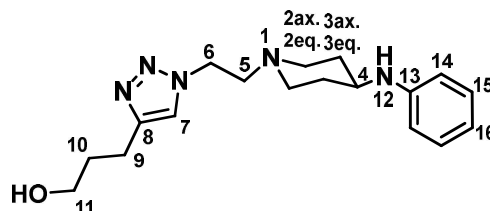
3-(1-(2-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ol (22)

FM: C₁₈H₂₇N₅O

MM: 329,22 g mol⁻¹

Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 43%



IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 61**, Apêndice I, página 97): 3348 (ν da ligação O-H), 2938 (ν da ligação C-H) e 1035 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 59**, página 96): ver **Tabela 15**, Apêndice II, página 115.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 60**, página 96): ver **Tabela 16**, Apêndice II, página 116.

terc-butil((1-(2-(4-(fenilamino)piperidin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato (24)

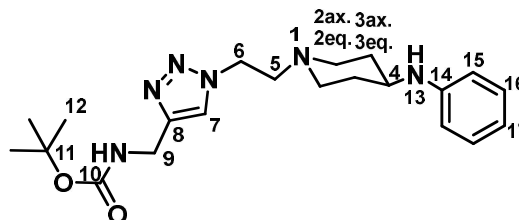
FM: C₂₁H₃₂N₆O₂

MM: 400,26 g mol⁻¹

Aspecto: sólido amarelo

FF: -

Rendimento: 76 %



IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 64**, Apêndice I, página 98): 3314 (ν da ligação N-H), 2946 (ν da ligação C-H de alcanos) e 1684 (ν da ligação C=O de carbamato).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 62**, página 97): ver **Tabela 17**, Apêndice II, página 117.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 63**, página 98): ver **Tabela 18**, Apêndice II, página 118.

1-(2-(4-((3-metóxi-fenoxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)-*N*-phenilpiperidin-4-amina

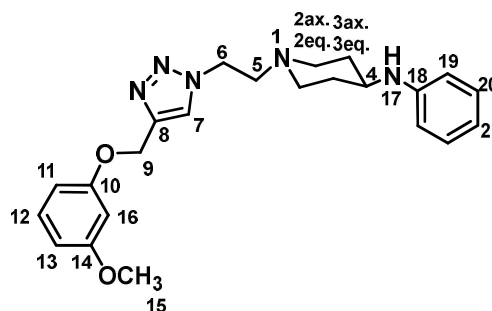
(46)

FM: C₂₃H₂₉N₅O₂

MM: 407,52 g mol⁻¹

Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 45 %

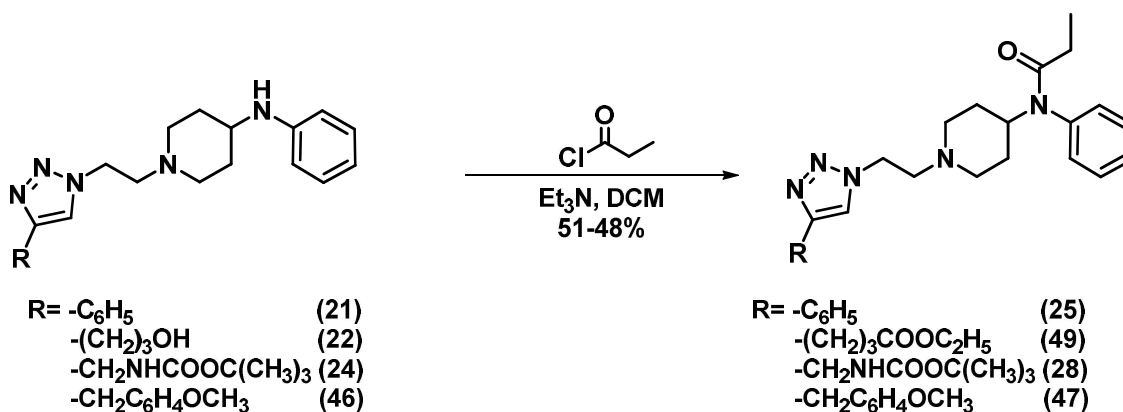


IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 67**, Apêndice I, página 100): 2946 (ν da ligação C-H de alcanos) e 1142 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 65**, página 99): ver **Tabela 17**, Apêndice II, página 117.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 66**, página 99): ver **Tabela 18**, Apêndice II, página 118.

6.5.12. Procedimento geral para a síntese de acilação das 4-anilinpiperidinas **21**, **22**, **24** e **46** contendo um anel 1,2,3-triazólico-1,4-dissubstituído (**25**, **28**, **47** e **49**)



Em um balão de reação foram adicionados, para cada reação, as 4-anilinpiperidinas **21** (0,08 g, 0,24 mmol, 1,0 equiv.), **22** (0,07 g, 0,24 mmol, 1,0 equiv.), **24** (0,1 g, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) e **46** (0,1 g, 0,24 mmol, 1,0 equiv.) dissolvidas em 2 mL de DCM, seguida da adição de trietilamina (0,04 mL, 0,5 mmol, 2,0 equiv.) e cloreto de propionila (0,04 mL, 0,5 mmol, 2,0 equiv.). A reação foi submetida a agitação em temperatura ambiente por 7 horas. A reação foi acompanhada por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 9/1, revelador: iodo ou câmara de UV). Após esse tempo, a mistura reagente foi vertida em um funil de separação juntamente com 3 mL de água destilada,

sendo realizada a extração com DCM (3 x 10 mL). As frações orgânicas foram recolhidas, secas com Na₂SO₄ e o solvente foi evaporado sob *vácuo*. Os resíduos obtidos foram purificados via cromatografia em coluna (Tabela 8), sendo obtido os produtos **25**, **28**, **47** e **49** com rendimentos entre 51 - 48 %.

Tabela 8. Procedimento geral para obtenção dos derivados do fentanil **25**, **28**, **47** e **49**

Amina	Produto	Purificação em coluna	Rendimento (%)
21	25	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	51
22	49	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 9/1)	50
24	28	Gradiente (Acet/hex 9/1 → 1/0 Acet/met 50/1)	49
46	47	Gradiente (Acet/hex 7/3 → 9/1)	48

***N*-fenil-*N*-(1-(2-(4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-il)propionamida (**25**)**

FM: C₂₄H₂₉N₅O

MM: 403,53 g mol⁻¹

Aspecto: sólido branco

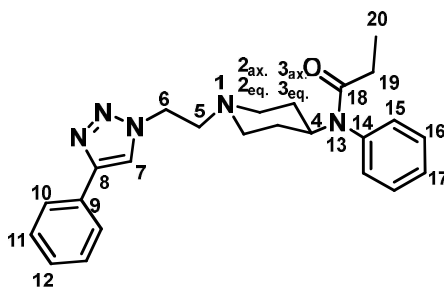
Temperatura de degradação: 177,3 °C

Rendimento: 51 %

IV: (ν_{máx}, cm⁻¹) (**Figura 38**, Apêndice I, página 85): 2942 (ν da ligação C-H de alcanos), 1643 (ν da ligação C=O), 1261 (ν da ligação C-N).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 28**, página 47): ver **Tabela 19**, Apêndice II, página 119.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 29**, página 48): ver **Tabela 20**, Apêndice II, página 120.



3-(1-(2-(4-(*N*-fenilpropionamido)piperidin-1-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)propilpropionato (49)

FM: C₂₄H₃₅N₅O₃

MM: 441,27 g mol⁻¹

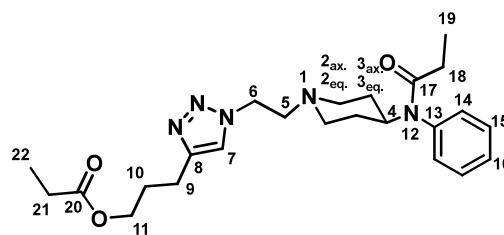
Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 50 %

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 72**, Apêndice I, página 103): 2930 (ν da ligação C-H de alcanos), 1694 e 1651 (ν da ligação C=O), 1048 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 68**, página 101): ver **Tabela 19**, Apêndice II, página 119.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 69**, página 101): ver **Tabela 20**, Apêndice II, página 120.



terc-butil ((1-(2-(4-(*N*-fenilpropionamido)piperidin-1-il)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato (28)

M: C₂₄H₃₆N₆O₃

MM: 456,28 g mol⁻¹

Aspecto: sólido branco

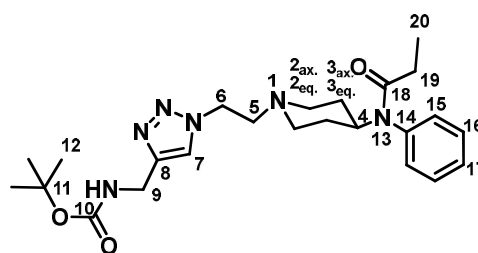
FF: 107,9 °C -112,3 °C

Rendimento: 49%

IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) :-

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 73**, página 103): ver **Tabela 21**, Apêndice II, página 121.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 74**, página 104): ver **Tabela 22**, Apêndice II, página 122.



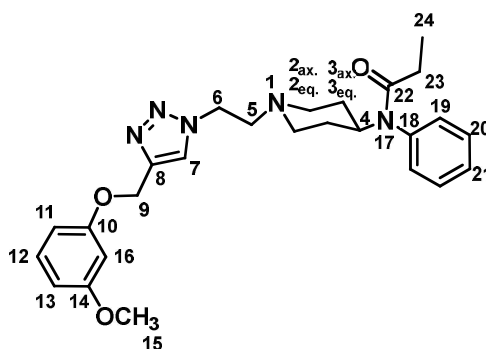
***N*-(1-(2-(4-((3-metóxi)fenil)etil)1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)piperidin-4-il)-*N*-fenilpropionamida (47)**

M: C₂₆H₃₃N₅O₃

MM: 463,26 g mol⁻¹

Aspecto: óleo transparente

Rendimento: 48 %



IV: ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹) (**Figura 81**, Apêndice I, página 107): 2930 (ν da ligação C-H de alcanos), 1637 (ν da ligação C=O), 1040 (ν da ligação C-O).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) (**Figura 77**, página 105): ver **Tabela 21**, Apêndice II, página 121.

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) (**Figura 78**, página 106): ver **Tabela 22**, Apêndice II, página 122.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Schug, S. A.; Robert Garrett, W.; Gillespie, G. Opioid and Non-Opioid Analgesics. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2003**, *17* (1), 91–110. <https://doi.org/10.1053/bean.2003.0267>.
- (2) Vane, J. R.; Botting, R. M. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In *American Journal of Medicine*; 1998. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00203-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00203-9).
- (3) McCrae, J. C.; Morrison, E. E.; MacIntyre, I. M.; Dear, J. W.; Webb, D. J. Long-Term Adverse Effects of Paracetamol – a Review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *84* (10), 2218–2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>.
- (4) Eigenschaften, T.; Nichtopioiden, V. Medikamentöse Therapie von Tumorschmerzen. **1994**, 195–209.
- (5) Martins, R. T.; Almeida, D. B. de; Monteiro, F. M. do R.; Kowacs, P. A.; Ramina, R. Receptores Opioides Até o Contexto Atual. *Rev. Dor* **2012**, *13* (1), 75–79. <https://doi.org/10.1590/s1806-00132012000100014>.
- (6) Schiff Jr., P. L. Opium and Its Alkaloids. *Am. J. Pharm. Educ.* **2002**, *66*. <https://doi.org/10.1097/00000441-186504000-00030>.
- (7) CHRISTRUP, L. L. Morphine Metabolites. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **1997**, *41* (1), 116–122. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04625.x>.
- (8) Batterman, R. C.; Himmelsbach, C. K. Demerol- a New Synthetic Analgesic. *J. Am. Med. Assoc.* **1943**, *122* (4), 224–226.
- (9) Trescot, A. M.; Datta, S.; Lee, M.; Hans, H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician* **2008**, *11* (SPEC. ISS. 2), 133–154. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000710>.
- (10) Michael J. Brownstein. A Brief History of Opiates, Opioid Peptides, and Opioid Receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90* (12), 5391–5393.
- (11) Latta, K. S.; Ginsberg, B.; Barkin, R. L. Meperidine: A Critical Review. *Am. J. Ther.* **2002**, *9* (1), 53–68. <https://doi.org/10.1080/14681990220108054>.
- (12) Stanley, T. H. The Fentanyl Story. *J. Pain* **2014**, *15* (12), 1215–1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>.
- (13) Stanley, T. H.; Egan, T. D.; Van Aken, H. A Tribute to Dr. Paul A. J. Janssen: Entrepreneur Extraordinaire, Innovative Scientist, and Significant Contributor to Anesthesiology. *Anesth. Analg.* **2008**, *106* (2).

<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181605add>.

- (14) Stanley, T. H. Fentanyl. In *Journal of Pain and Symptom Management*; Elsevier Inc., 2005; Vol. 29, pp 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009>.
- (15) Gusman, A. C.; Costa G. D. da; Bastos, J. C.; Magalhães, K. de S.; Maia, L. R.; Pena, M. da G. M.; Xavier, P. F. A Dor e o Controle Do Sofrimento. *Rev. Psicofisiologia* **1997**, 1 e 2.
- (16) Smith, H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. *CNS Drugs* **2012**, 26 (6), 509–535. <https://doi.org/10.2165/11630580-000000000-00000>.
- (17) Adriaan, P.; Janssen, S.; Gardocki, J. F. US314823, 1964.
- (18) Janssen, P. A. J. US3164600, 1965.
- (19) Zee, S. H.; K., W. W. A New Process for the Synthesis of Fentanyl. *J. Chinese Chem.* **1980**, 27, 147–149.
- (20) Bagley, J. R.; Wilhelm, J. A. Synthesis and Analysis of the Opioid Analgesic [14C]-fentanyl. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1992**, 31 (11), 945–950. <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580311113>.
- (21) Gupta, P. K.; Ganesan, K.; Pande, A.; Malhotra, R. C. A Convenient One Pot Synthesis of Fentanyl. *J. Chem. Res.* **2005**, 99 (7), 452–453. <https://doi.org/10.1002/chin.200549130>.
- (22) Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. J. Borrowing Hydrogen Methodology for Amine Synthesis under Solvent-Free Microwave Conditions. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (7), 2328–2331. <https://doi.org/10.1021/jo102521a>.
- (23) Ghaffarzadeh, M.; Joghnan, S. S.; Faraji, F. A New Method for the Synthesis of Amides from Imines. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (2), 203–206. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.018>.
- (24) Valdez, C. A.; Leif, R. N.; Mayer, B. P. An Efficient, Optimized Synthesis of Fentanyl and Related Analogs. *PLoS One* **2014**, 9 (9), 2–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108250>.
- (25) CASY, A. F.; HUCKSTEP, M. R. Structure Activity Studies of Fentanyl. *J. Pharm. Pharmacol.* **1988**, 40 (9), 605–608. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1988.tb05318.x>.
- (26) Vuckovic, S.; Prostran, M.; Ivanovic, M.; Dosen-Micovic, L.; Todorovic, Z.; Nestic,

- Z.; Stojanovic, R.; Divac, N.; Mikovic, Z. Fentanyl Analogs: Structure-Activity-Relationship Study. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16* (19), 2468–2474. <https://doi.org/10.2174/092986709788682074>.
- (27) Lipiński, P. F. J.; Kosson, P.; Matalińska, J.; Roszkowski, P.; Czarnocki, Z.; Jarończyk, M.; Misicka, A.; Dobrowolski, J. C.; Sadlej, J. Fentanyl Family at the Mu-Opioid Receptor: Uniform Assessment of Binding and Computational Analysis. *Molecules* **2019**, *24* (4), 1–30. <https://doi.org/10.3390/molecules24040740>.
- (28) Floresta, G.; Rescifina, A.; Abbate, V. Structure-Based Approach for the Prediction of Mu-Opioid Binding Affinity of Unclassified Designer Fentanyl-like Molecules. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092311>.
- (29) Lee, Y. S.; Nyberg, J.; Moye, S.; Agnes, R. S.; Davis, P.; Ma, S. wu; Lai, J.; Porreca, F.; Vardanyan, R.; Hruby, V. J. Understanding the Structural Requirements of 4-Anilidopiperidine Analogues for Biological Activities at μ and δ Opioid Receptors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2007**, *17* (8), 2161–2165. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.01.114>.
- (30) Došen-Mićović, L. Molecular Modeling of Fentanyl Analogs. *J. Serbian Chem. Soc.* **2004**, *69* (11), 843–854. <https://doi.org/10.2298/JSC0411843D>.
- (31) Poklis, A. Fentanyl: A Review for Clinical and Analytical Toxicologists. *Clin. Toxicol.* **1995**, *33* (5), 439–447. <https://doi.org/10.3109/15563659509013752>.
- (32) Vardanyan, R. S.; Hruby, V. J. Fentanyl-Related Compounds and Derivatives: Current Status and Future Prospects for Pharmaceutical Applications. *Future Med. Chem.* **2014**, *6* (4), 385–412. <https://doi.org/10.4155/fmc.13.215>.
- (33) Deekonda, S.; Rankin, D.; Davis, P.; Lai, J.; Vanderah, T. W.; Porreca, F.; Hruby, V. J. Design Synthesis and Structure-Activity Relationship of 5-Substituted (Tetrahydronaphthalen-2yl)Methyl with N-Phenyl-N-(Piperidin-2-Yl)Propionamide Derivatives as Opioid Ligands. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (2), 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.11.030>.
- (34) Vardanyan, R. S.; Cain, J. P.; Haghghi, S. M.; Kumirov, V. K.; McIntosh, M. I.; Sandweiss, A. J.; Porreca, F.; Hruby, V. J. Synthesis and Investigation of Mixed μ -Opioid and δ -Opioid Agonists as Possible Bivalent Ligands for Treatment of Pain. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54* (2), 1228–1235. <https://doi.org/10.1002/jhet.2696>.
- (35) Li, S.; Cohen-Karni, D.; Kovaliov, M.; Tomycz, N.; Cheng, B.; Whiting, D.; Averick, S. Synthesis and Biological Evaluation of Fentanyl Acrylic Derivatives. *RSC Adv.* **2017**, *7* (32), 20015–20019. <https://doi.org/10.1039/C7RA01346A>.

- (36) Nami, M.; Salehi, P.; Dabiri, M.; Bararjanian, M.; Gharaghani, S.; Khoramjouy, M.; Al-Harrasi, A.; Faizi, M. Synthesis of Novel Norsufentanil Analogs via a Four-Component Ugi Reaction and in Vivo, Docking, and QSAR Studies of Their Analgesic Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *91* (4), 902–914. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13157>.
- (37) Tamburro, L.; Al-Hadidi, J.; Dragovic, L. Resurgence of Fentanyl as a Drug of Abuse. *J. Forensic Sci. Med.* **2016**, *2* (2), 111. <https://doi.org/10.4103/2349-5014.184195>.
- (38) Suzuki, J.; El-Haddad, S. A Review: Fentanyl and Non-Pharmaceutical Fentanyls. *Drug Alcohol Depend.* **2017**, *171*, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.11.033>.
- (39) Mclaughlin, K. Deadly Chemistry. *Science.* **2017**, *355* (6332), 1364–1366.
- (40) Bonacorso, H. G.; Forno, G. M. D.; Hoerner, M.; Frizzo, C. P.; Martins, M. A. P. Streamlined Synthesis of 6-((1H-1,2,3-Triazol-4-Yl)methyl)-1H-Pyrrolo [3,4-d]Pyridazin-1-One System via Sequential N-Alkylation, CuAAC, and [4 + 2] Cyclization Reactions. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30* (6), 1189–1202.
- (41) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40* (11), 2004–2021. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).
- (42) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. 1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII. Kinetik Der Additionen Organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen. *Chem. Ber.* **1967**, *100* (8), 2494–2507. <https://doi.org/10.1002/cber.19671000806>.
- (43) Meldal, M.; Tornøe, C. W. <Chem Rev. Cu Catalyzed Azide Alkyne Cycloadditioin.Pdf>. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- (44) Hein, J. E.; Fokin, V. V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) and beyond: New Reactivity of Copper(i) Acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (4), 1302–1315. <https://doi.org/10.1039/b904091a>.
- (45) Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Harris, D. P.; Heaney, H.; Stubbs, E. C. Alkynylcopper(i) Polymers and Their Use in a Mechanistic Study of Alkyne-Azide Click Reactions. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (13), 2274–2276. <https://doi.org/10.1039/b924649e>.
- (46) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper

- Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*. **2013**, *340* (6131), 457–460. <https://doi.org/10.1126/science.1229506>.
- (47) Luiza Baptista de Oliveira Freitas, Fernando Armini Ruela, Guilherme Rocha Pereira, R. B. A. e R. P. de F. A Reação “Click” Na Síntese de 1,2,3-Triazóis: Aspectos Químicos e Aplicações. *Quim. Nova* **2011**, *34* (10), 1791–1804.
- (48) Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K. Design and Synthesis of Fluconazole/Bile Acid Conjugate Using Click Reaction. *Tetrahedron* **2006**, *62* (48), 11178–11186. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.021>.
- (49) Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costac, M. S.; Ferreira, V. F. Synthesis and Evaluation of 1-Alkyl-4-Phenyl-[1,2,3]-Triazole Derivatives as Antimycobacterial Agent. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18* (6), 1285–1291. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000600027>.
- (50) Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Laxma Reddy, K.; Juvekar, A.; Sen, S.; Kurian, N.; Zingde, S. Synthesis of 1,2,3-Triazole-Linked Pyrrolobenzodiazepine Conjugates Employing “click” Chemistry: DNA-Binding Affinity and Anticancer Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (4), 1468–1473. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.12.063>.
- (51) Ferreira, S.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva, F. P.; Ferreira, V. F. Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (6), 2364–2375. <https://doi.org/10.1021/jm901265h>.
- (52) Gontijo, V. S.; Oliveira, M. É.; Resende, R. J.; Fonseca, A. L.; Nunes, R. R.; Júnior, M. C.; Taranto, A. G.; Torres, N. M. P. O.; Viana, G. H. R.; Silva, L. M.; et al. Long-Chain Alkyltriazoles as Antitumor Agents: Synthesis, Physicochemical Properties, and Biological and Computational Evaluation. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (1), 430–441. <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1137-3>.
- (53) Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Rapid Discovery and Structure-Activity Profiling of Novel Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Enabled by the Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their Further Functionalization. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (26), 7697–7710. <https://doi.org/10.1021/jm060754+>.
- (54) Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.;

- Chibale, K. Design, Synthesis and in Vitro Antimalarial Evaluation of Triazole-Linked Chalcone and Dienone Hybrid Compounds. *Bioorganic Med. Chem.* **2010**, *18* (23), 8243–8256. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.10.009>.
- (55) Snell, N. J. C. Ribavirin - Current Status of a Broad Spectrum Antiviral Agent. *Expert Opin. Pharmacother.* **2001**, *2* (8), 1317–1324. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.8.1317>.
- (56) Imeno, M. L. J.; Lkorta, I. A.; Ano, C. C.; Agerovic, N. J.; Oya, P. G.; Lguero, J. E.; Oces, C. F. Crystallography , and Theoretical Calculations. **2003**, *51* (August), 929–934.
- (57) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2^a ed.; Oxford University Press: New York, 2012.
- (58) Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S. *Sustâncias Carboniladas e Derivados*, 2^a ed.; EditSBQ, Ed.; 2019.
- (59) Podyacheva, E.; Afanasyev, O. I.; Tsygankov, A. A.; Makarova, M.; Chusov, D. Hitchhiker's Guide to Reductive Amination. *Synth.* **2019**, *51* (13), 2667–2677. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611788>.
- (60) Preço reagente 1-azida-2-bromoetano <https://www.enaminestore.com/catalog/EN300-93799> (acesso em 15 de jan 2020).
- (61) Park, J.; Feng, D.; Zhou, H. C. Dual Exchange in PCN-333: A Facile Strategy to Chemically Robust Mesoporous Chromium Metal-Organic Framework with Functional Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (36), 11801–11809. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b07373>.
- (62) Pan, H.; Li, W. J.; Yao, X. J.; Wu, Y. Y.; Liu, L. L.; He, H. M.; Zhang, R. L.; Ma, Y. F.; Cai, L. T. In Situ Bioorthogonal Metabolic Labeling for Fluorescence Imaging of Virus Infection In Vivo. *Small* **2017**, *13* (17), 1–8. <https://doi.org/10.1002/sml.201604036>.
- (63) Onslow, M.; Newman, S. H. Triazo- Ethylene (Vinylazoirnide) and the Triazoethyl Halides. In *The triazo-group*; 1910; pp 2570–2579.
- (64) Merck. Pressure-Temperature Nomograph Interactive Tool <https://www.sigmaaldrich.com/chemistry/solvents/learning-center/nomograph.html> (acesso em 10 de jan, 2020).
- (65) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and

- Terminal Alkynes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41* (14), 2596–2599. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020715)41:14<2596::AID-ANIE2596>3.0.CO;2-4).
- (66) Pereira, G. R. Síntese de Novos Derivados Fulerênicos Explorando a “Reação Click” e de Um Derivado C60- Catiônico Polar, Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, **2011**.
- (67) Montagnat, O. D.; Lessene, G.; Hughes, A. B. Synthesis of Azide-Alkyne Fragments for “click” Chemical Applications; Formation of Oligomers from Orthogonally Protected Trialkylsilyl-Propargyl Azides and Propargyl Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (39), 6971–6974. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.07.131>.
- (68) Jeong, Y.; Ryu, J. S. Synthesis of 1,3-Dialkyl-1,2,3-Triazolium Ionic Liquids and Their Applications to the Baylis-Hillman Reaction. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (12), 4183–4191. <https://doi.org/10.1021/jo100618d>.
- (69) Fujino, T.; Marine, G.; Nakamura, E. Synthesis of an Artificial Oligonucleotide an Efficient Cycloaddition Reaction. *Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf)*. **2007**, No. 51, 267–268. <https://doi.org/10.1093/nass/nrm134>.
- (70) Cuevas, F.; Oliva, A. I.; Pericàs, M. A. Direct Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides with TMS-Protected Alkynes. *Synlett* **2010**, No. 12, 1873–1877. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258120>.
- (71) Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Vyvyan, J. R. *Introdução à Espectroscopia*, 4ª ed.; Cengage Learning: São Paulo, 2010.
- (72) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; Ed. LTC: Rio de Janeiro, 2007.
- (73) Duffy, J.; Urbas, A.; Niemitz, M.; Lippa, K.; Marginean, I. Differentiation of Fentanyl Analogues by Low-Field NMR Spectroscopy. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1049*, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.12.014>.
- (74) Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia No Infravermelho Na Caracterização de Compostos Orgânicos*, Editora UFV: Viçosa, 2007.
- (75) Merck, E. *Reactivos de Coloración Para Cromatografía Em Capa Fina y Em Papel*; 1980.
- (76) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier, 2003.

APÊNDICE I

ESPECTROS

Figura 33. Espectro na região do IV do fentanil (ATR)

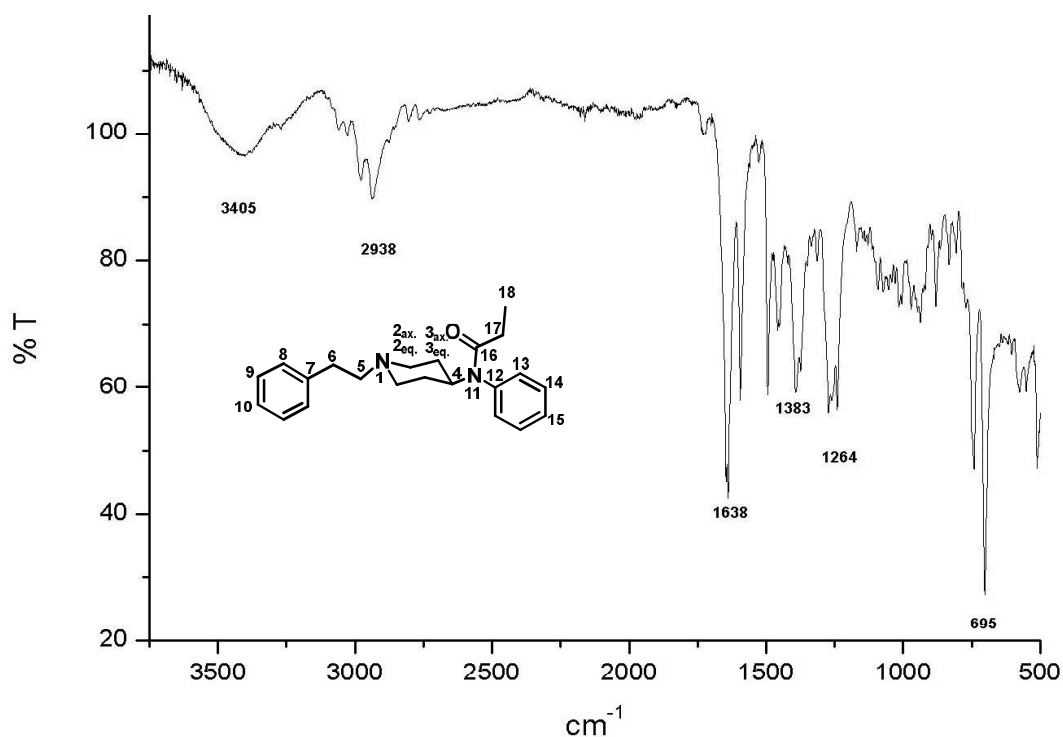


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H do composto **34** (CDCl₃, 400 MHz)

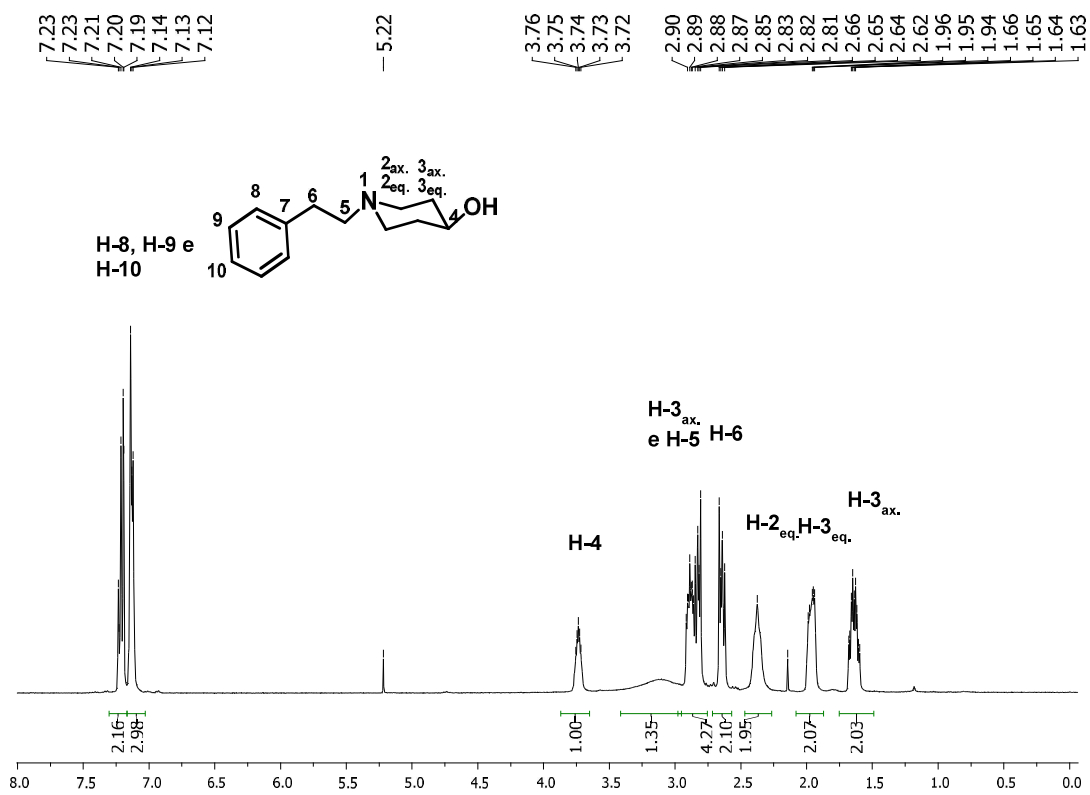


Figura 35. Espectro na região do IV do composto **13** (ATR)

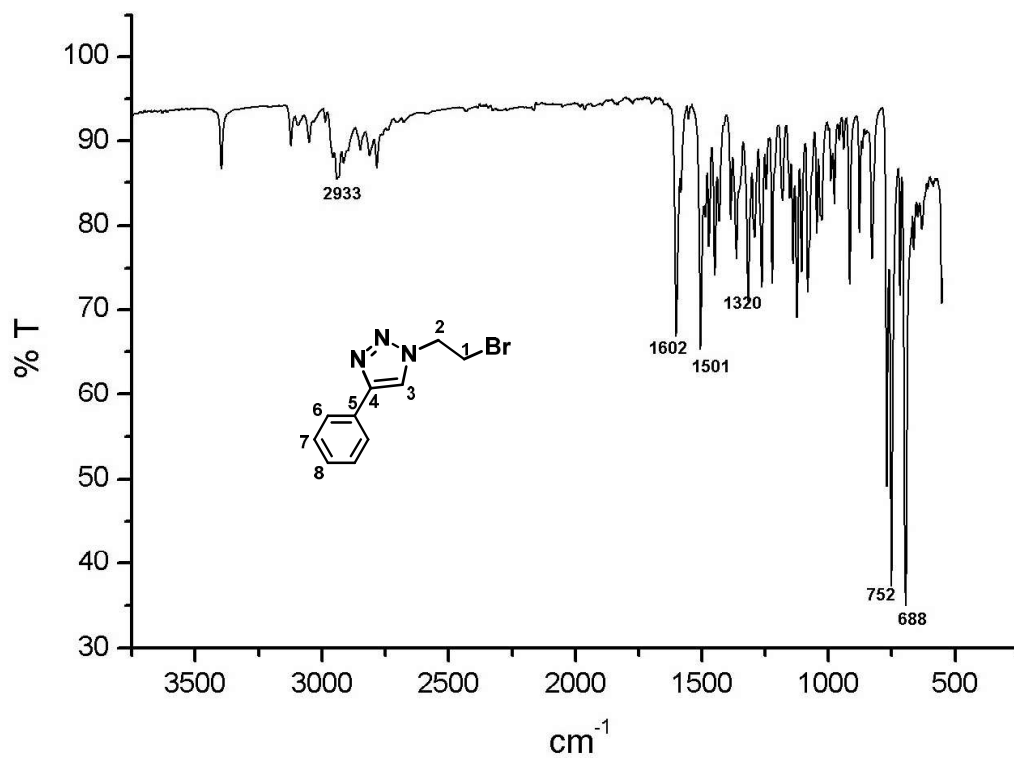


Figura 36. Espectro na região do IV do composto **17** (ATR)

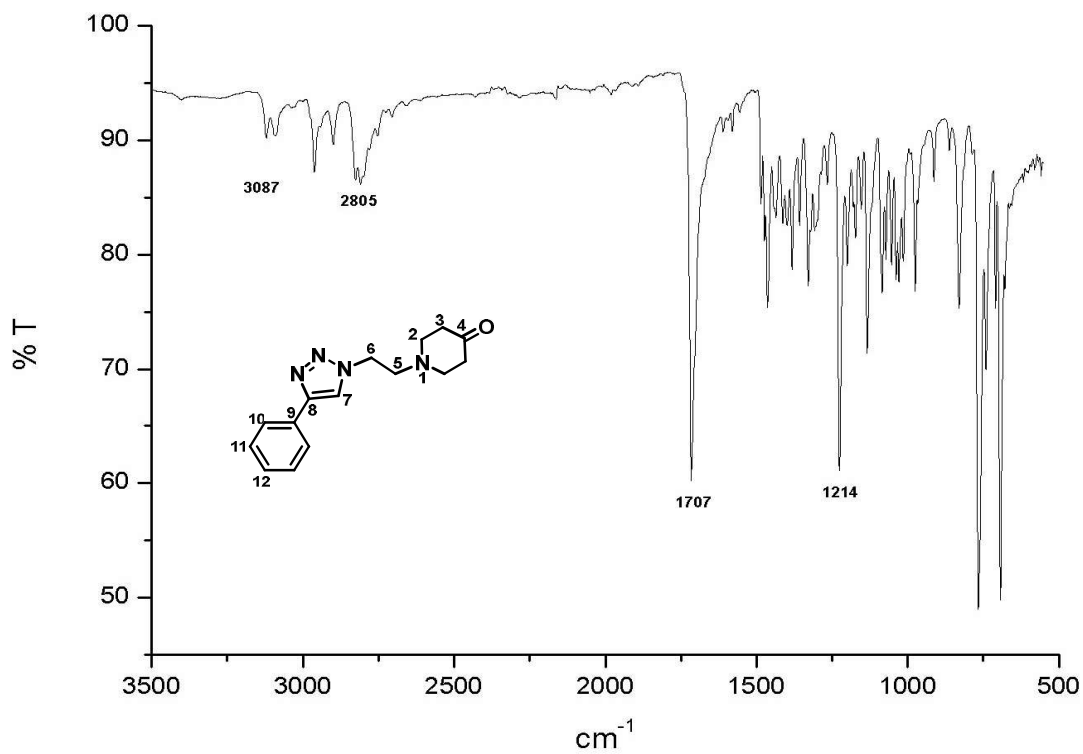


Figura 37. Espectro na região do IV do composto 21 (ATR)

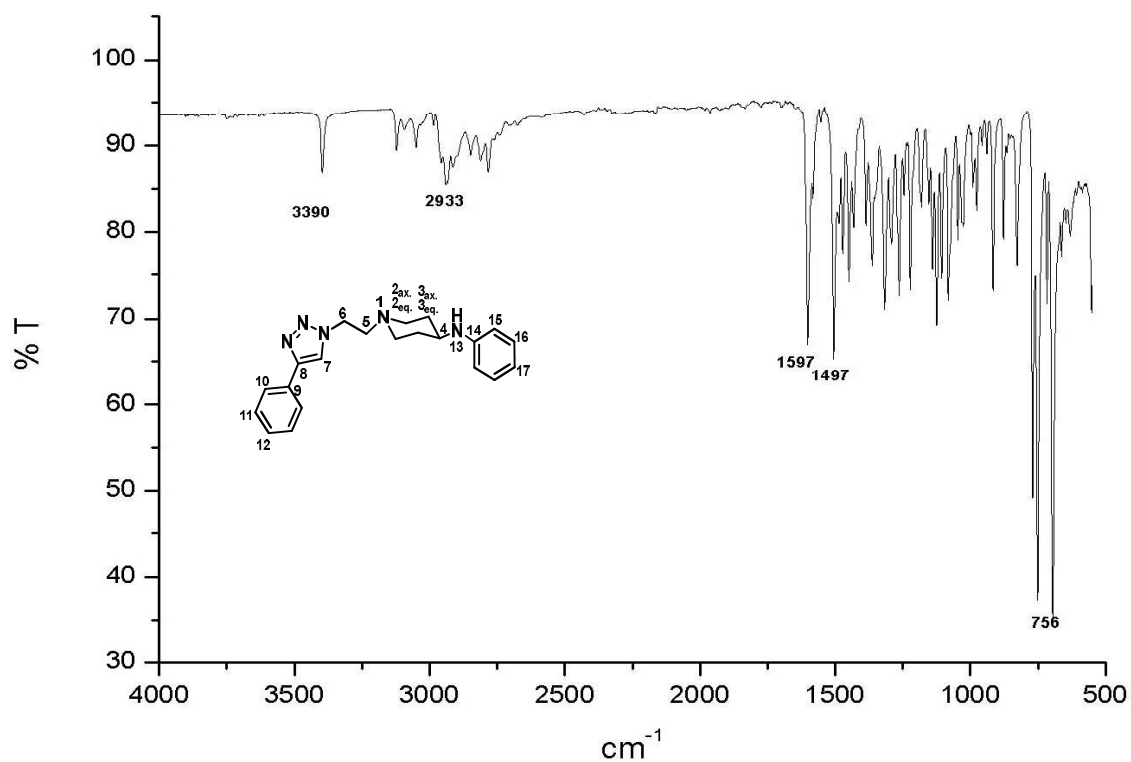


Figura 38. Espectro na região do IV do composto 25 (ATR)

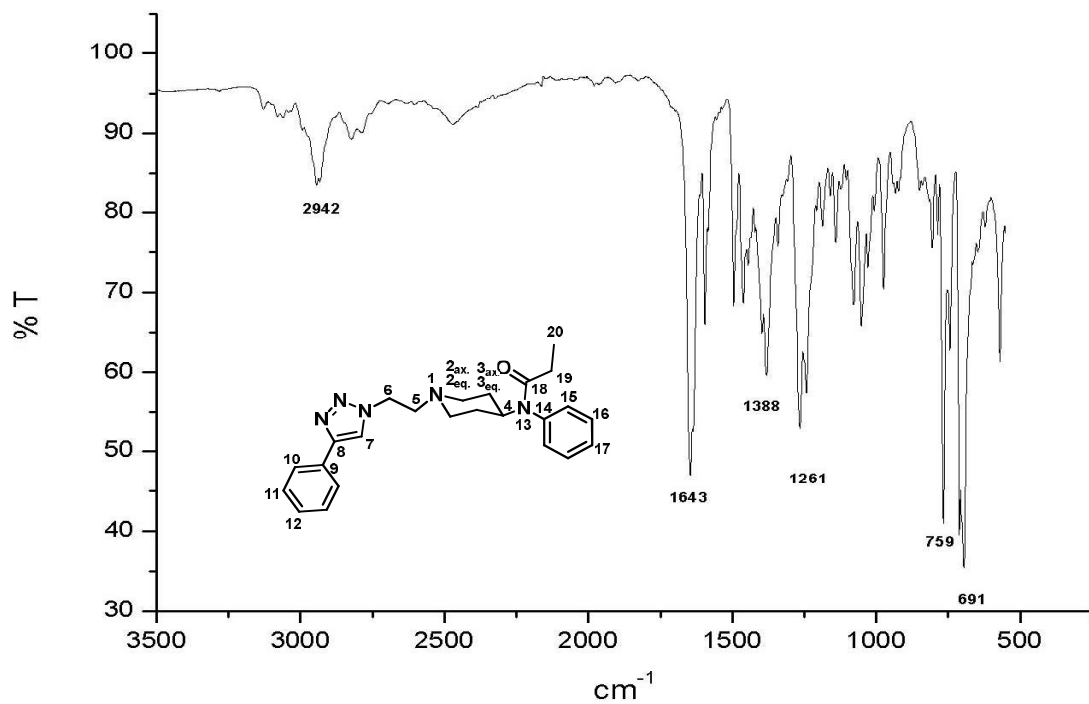


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto **18** (CDCl_3 , 400 MHz)

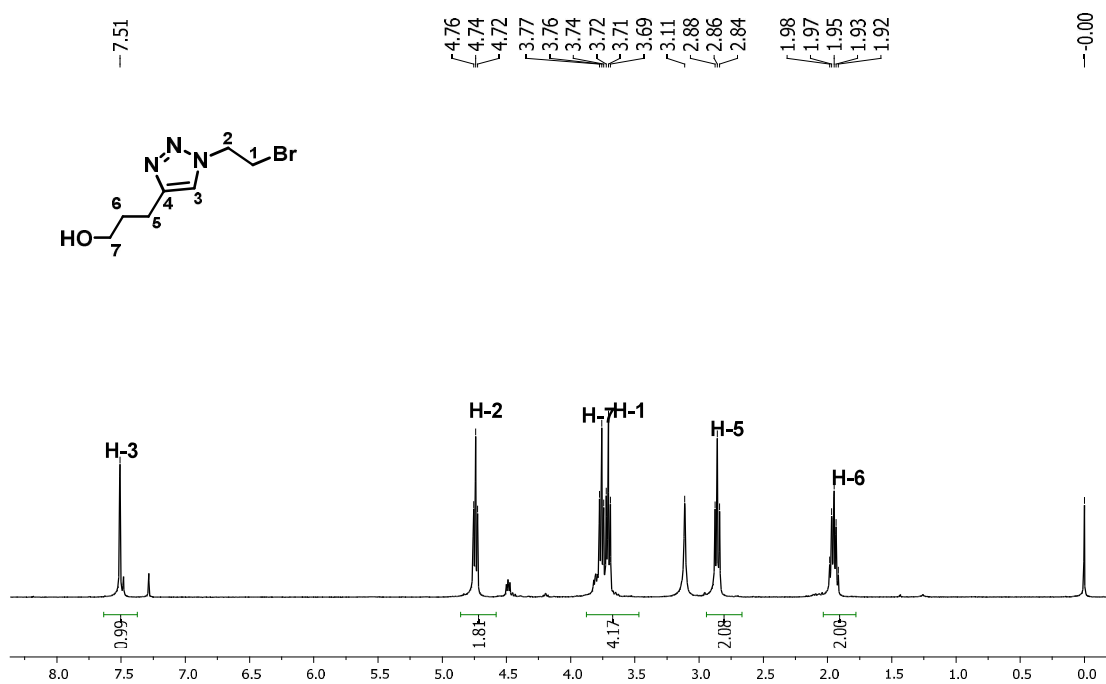


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (CDCl_3 , 400 MHz)

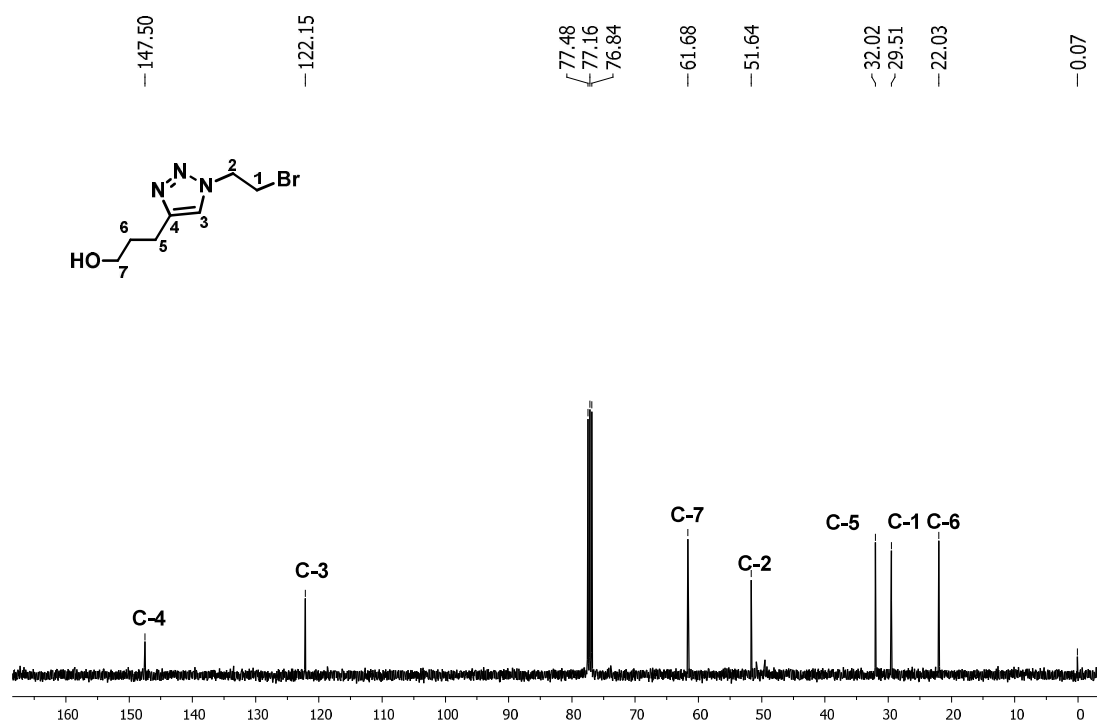


Figura 41. Espectro na região do IV do composto **14** (ATR)

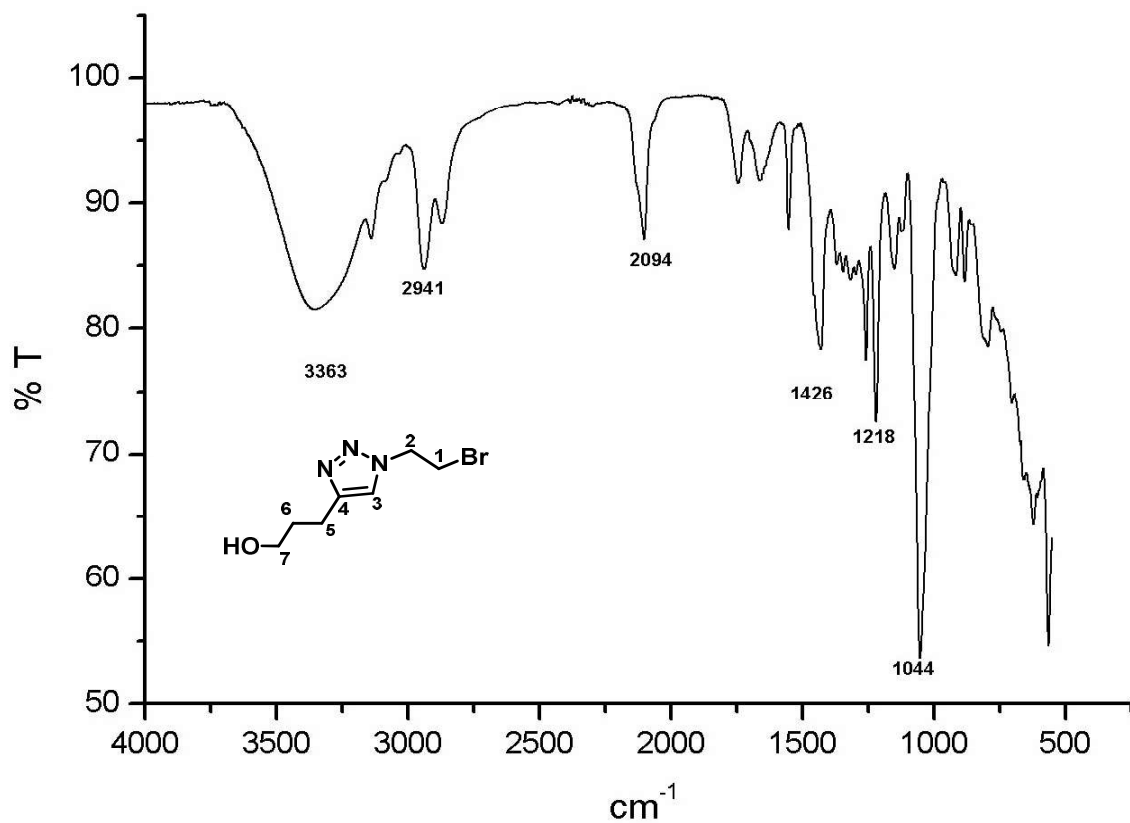


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H do composto **15** (CDCl₃, 400 MHz)

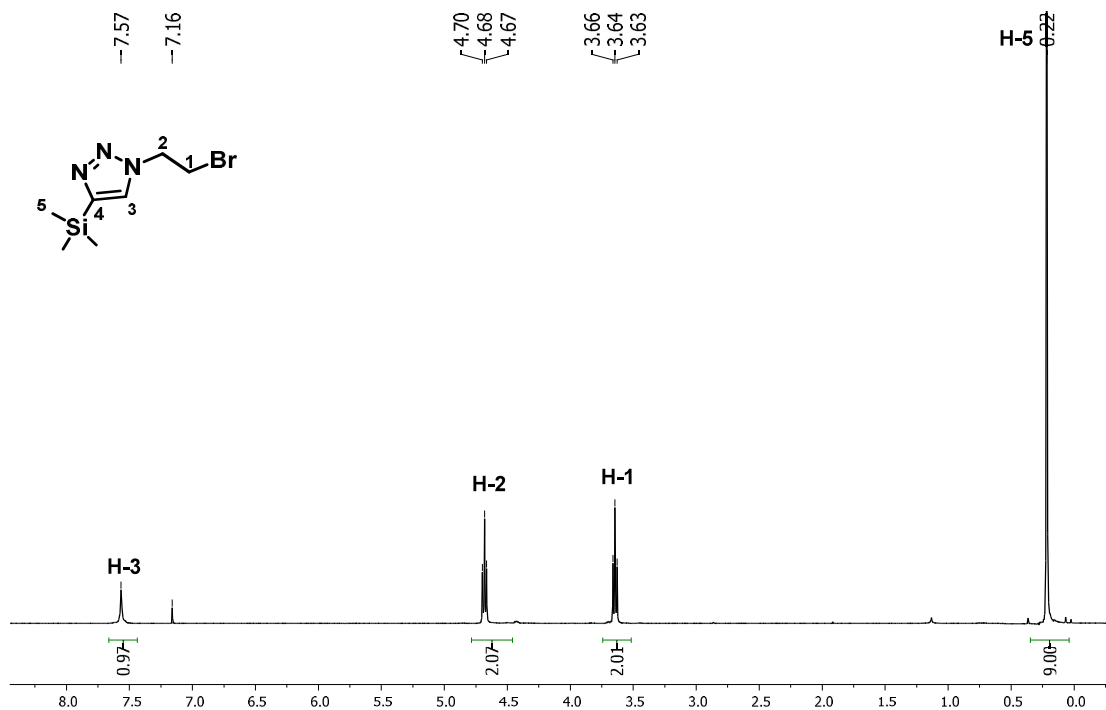


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (CDCl_3 , 100 MHz)

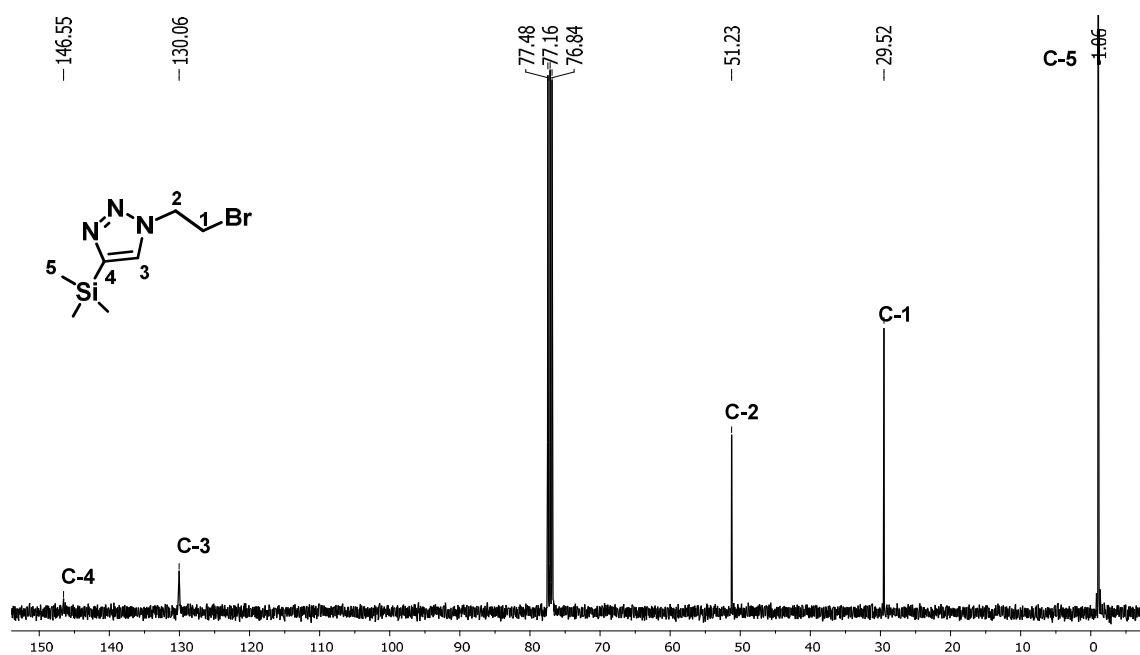


Figura 44. Espectro na região do IV do composto **15** (ATR)

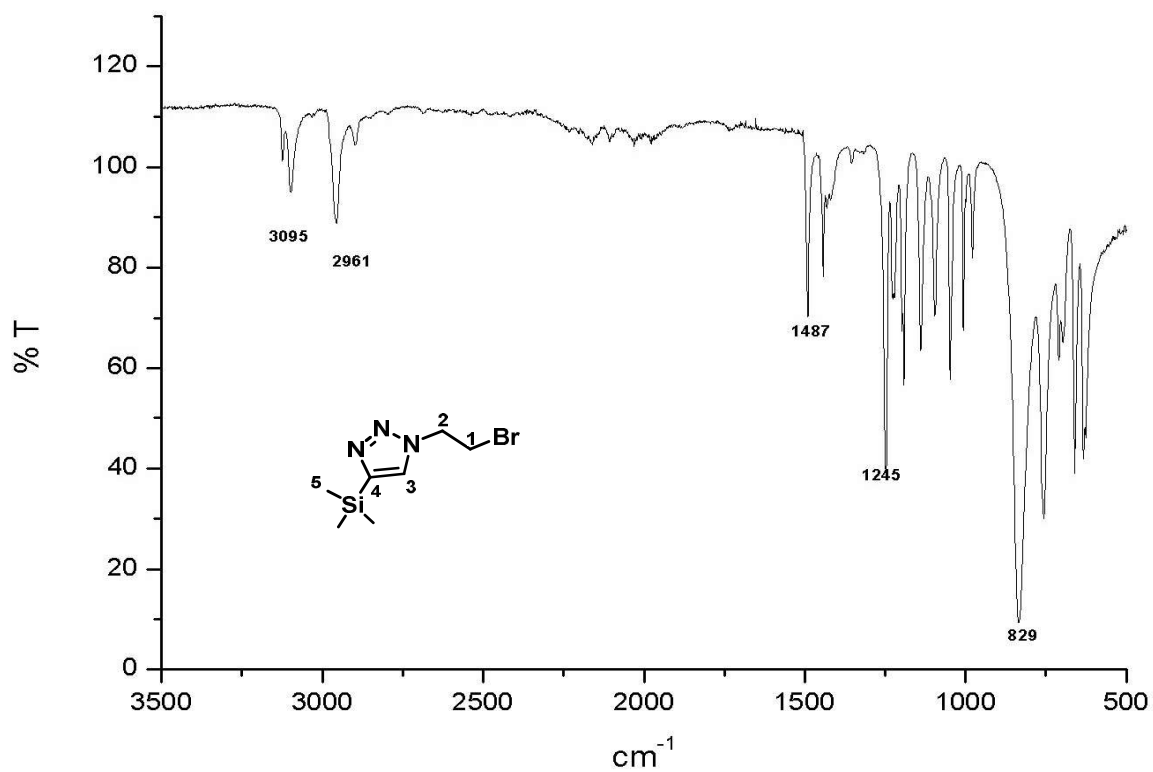


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H do composto **40** (CDCl_3 , 400 MHz)

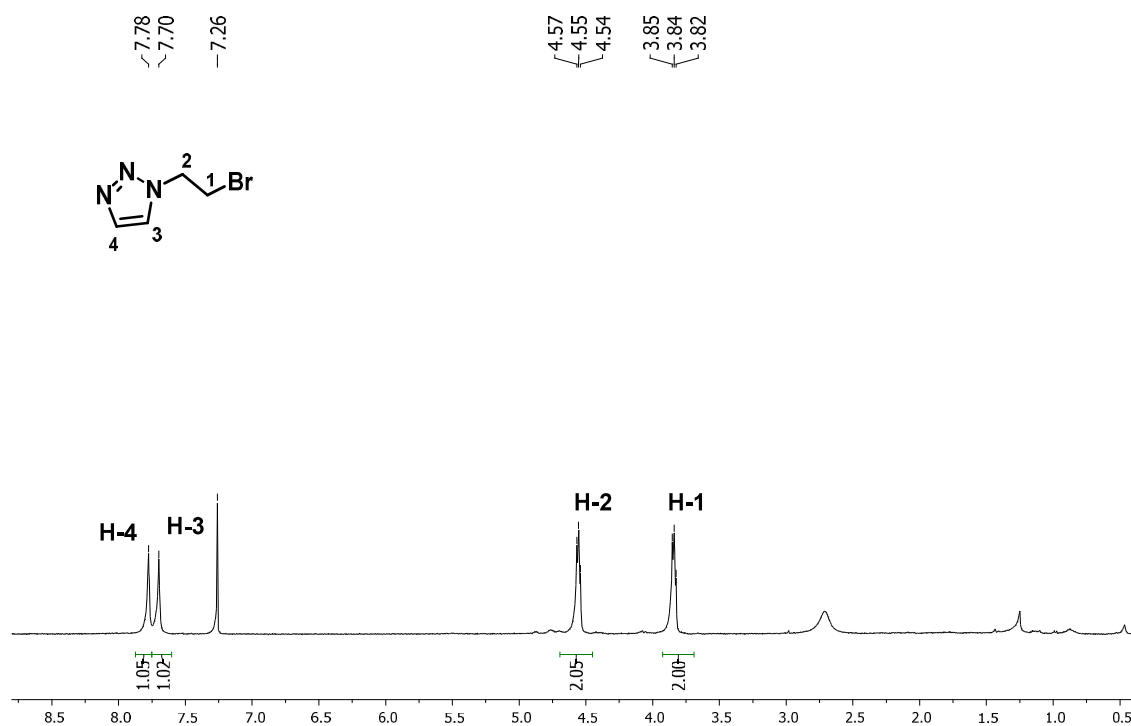


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H do composto **48** (CDCl_3 , 400 MHz)

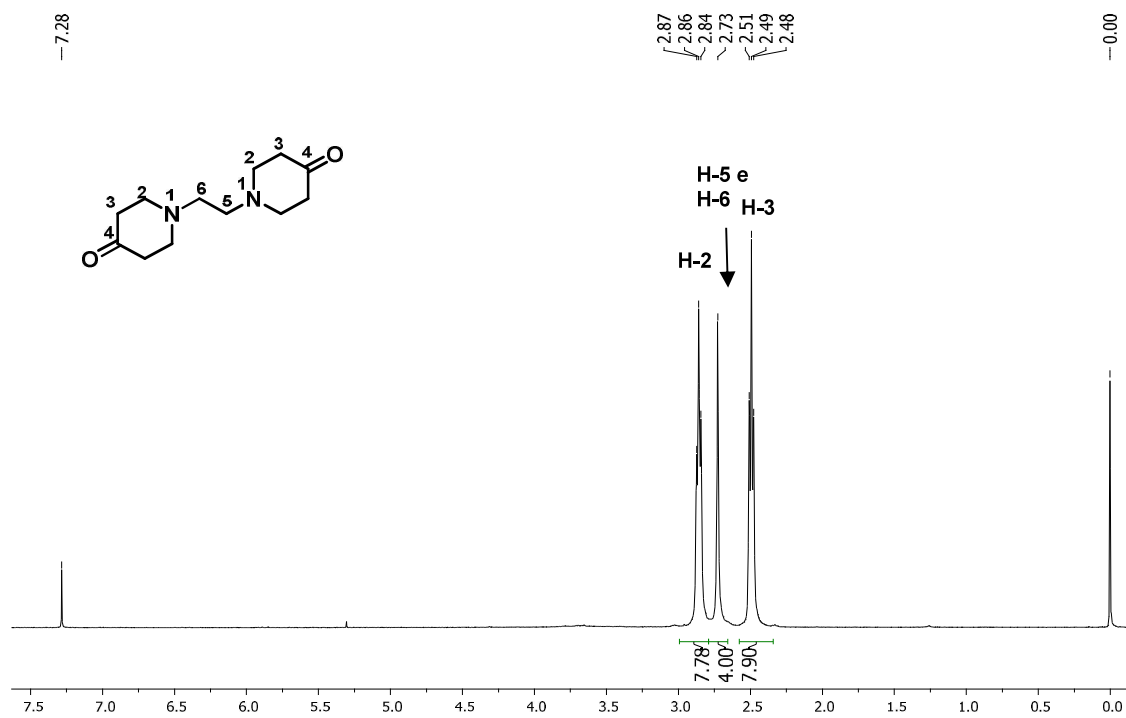


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H do composto **39** (CDCl_3 , 400 MHz)

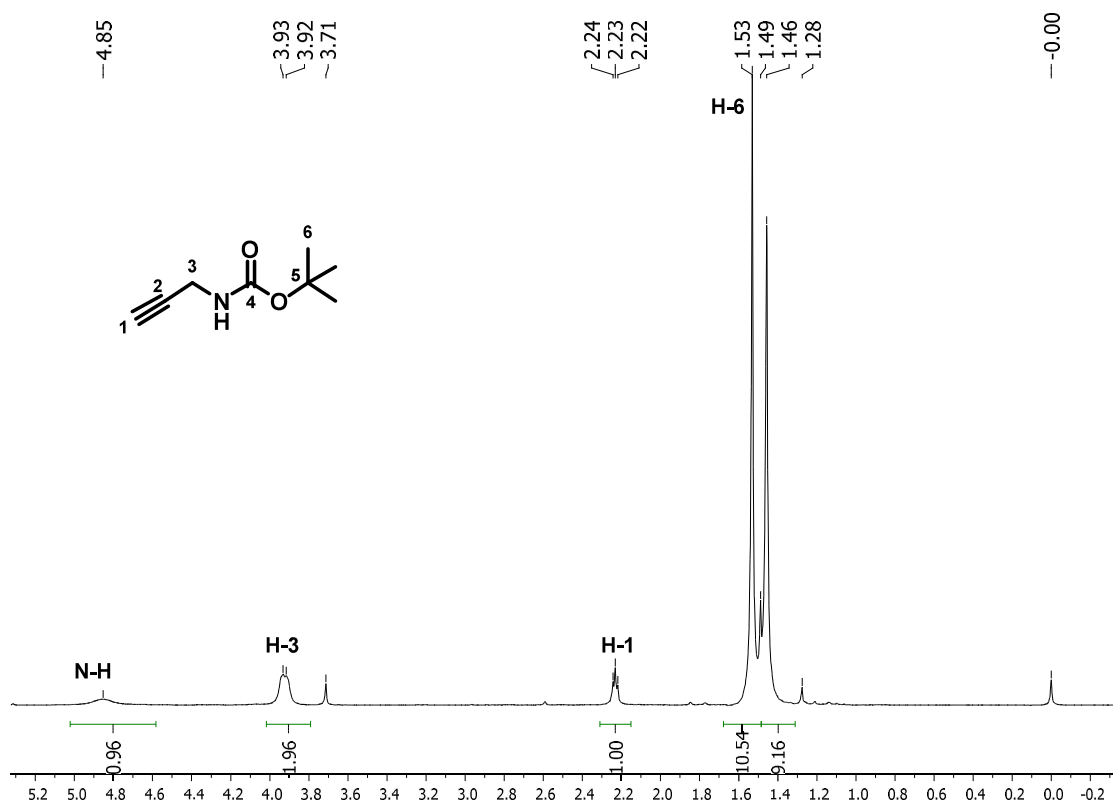


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H do composto **16** (CDCl_3 , 400 MHz)

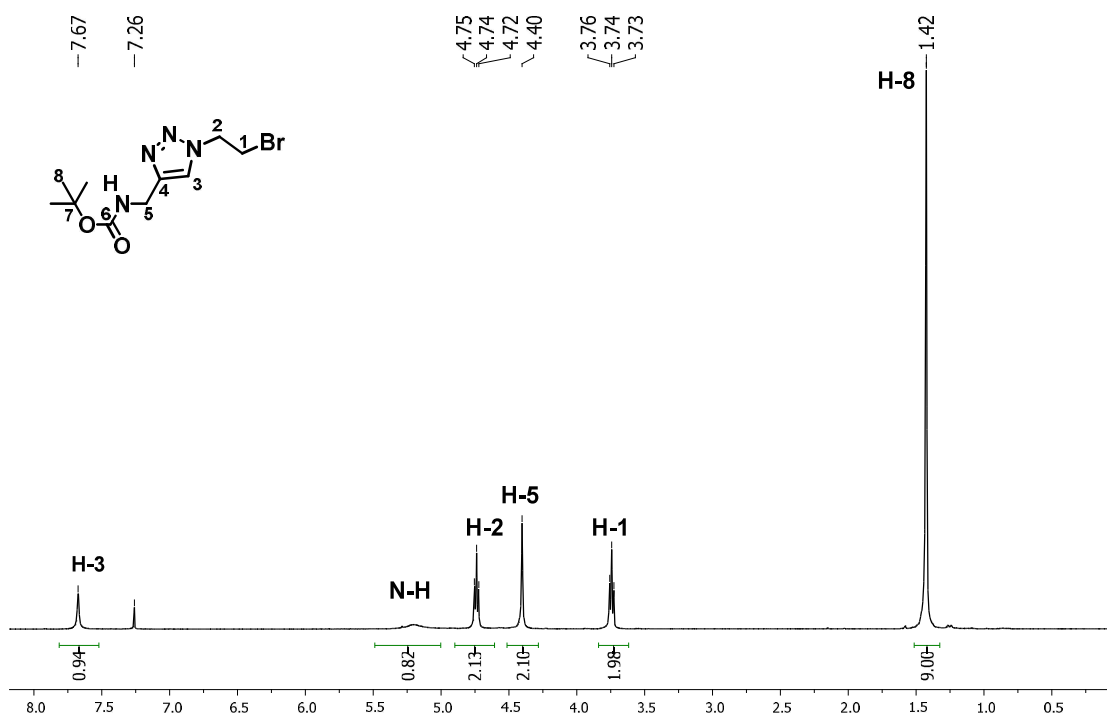


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **16** (CDCl_3 , 100 MHz)

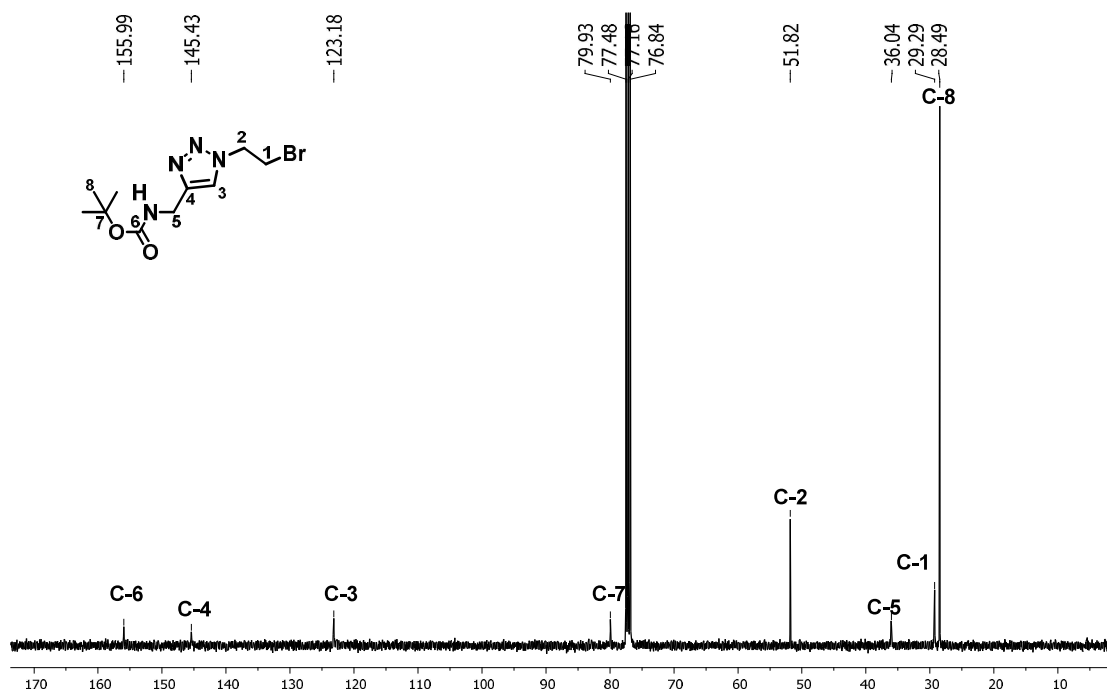


Figura 50. Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (CDCl_3 , 400 MHz)

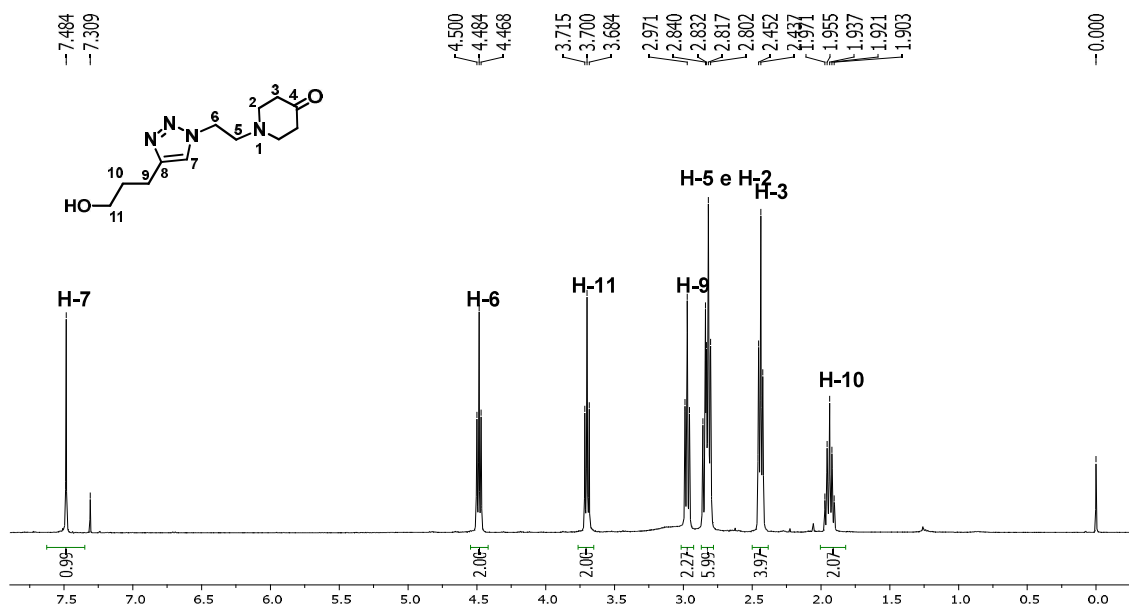


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **22** (CDCl_3 , 100 MHz)

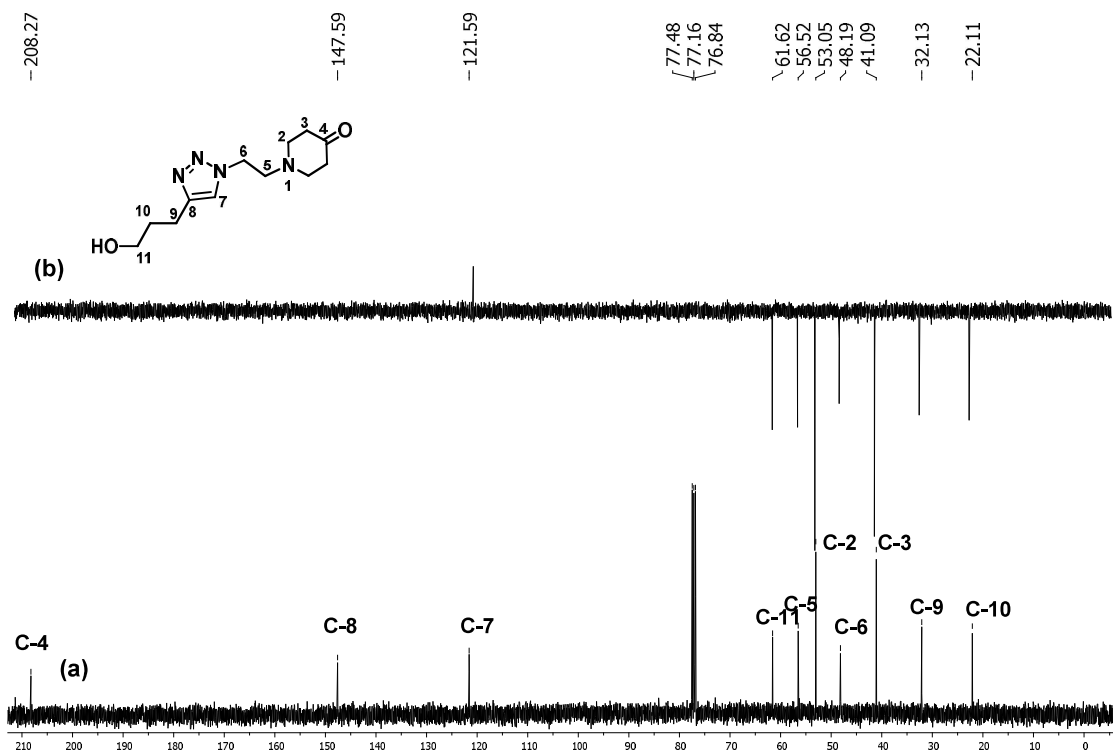


Figura 52. Espectro na região do IV do composto **22** (ATR)

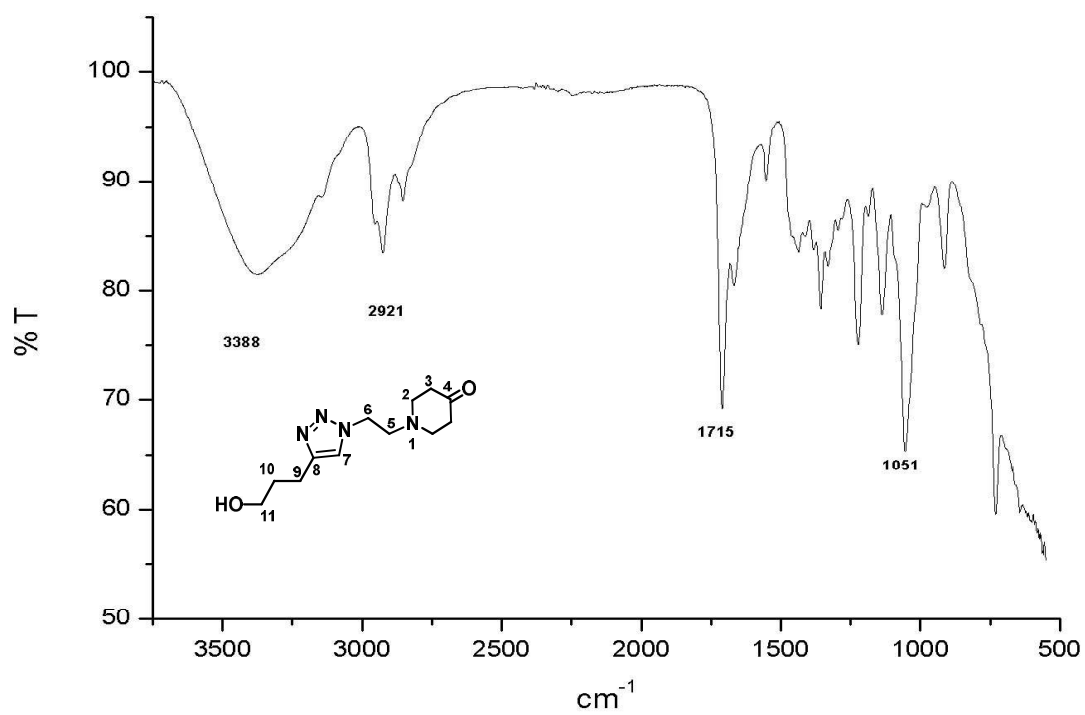


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H do composto **20** (CDCl_3 , 400 MHz)

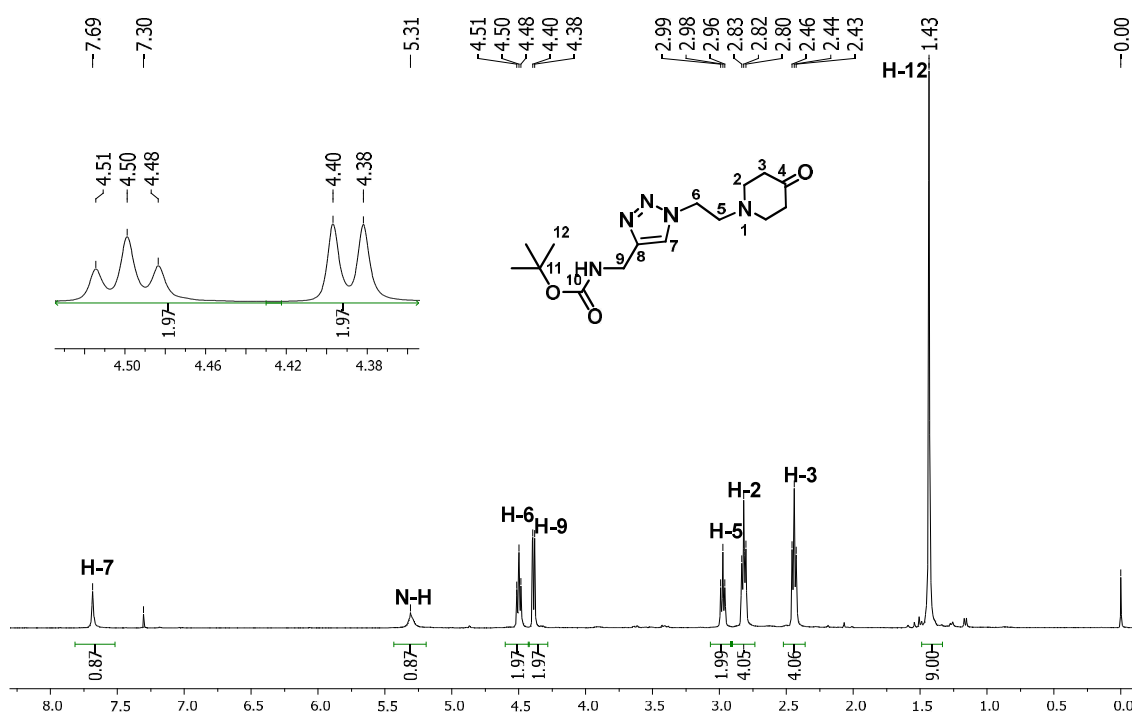


Figura 54. Espectro de de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **20** (CDCl_3 , 100 MHz)

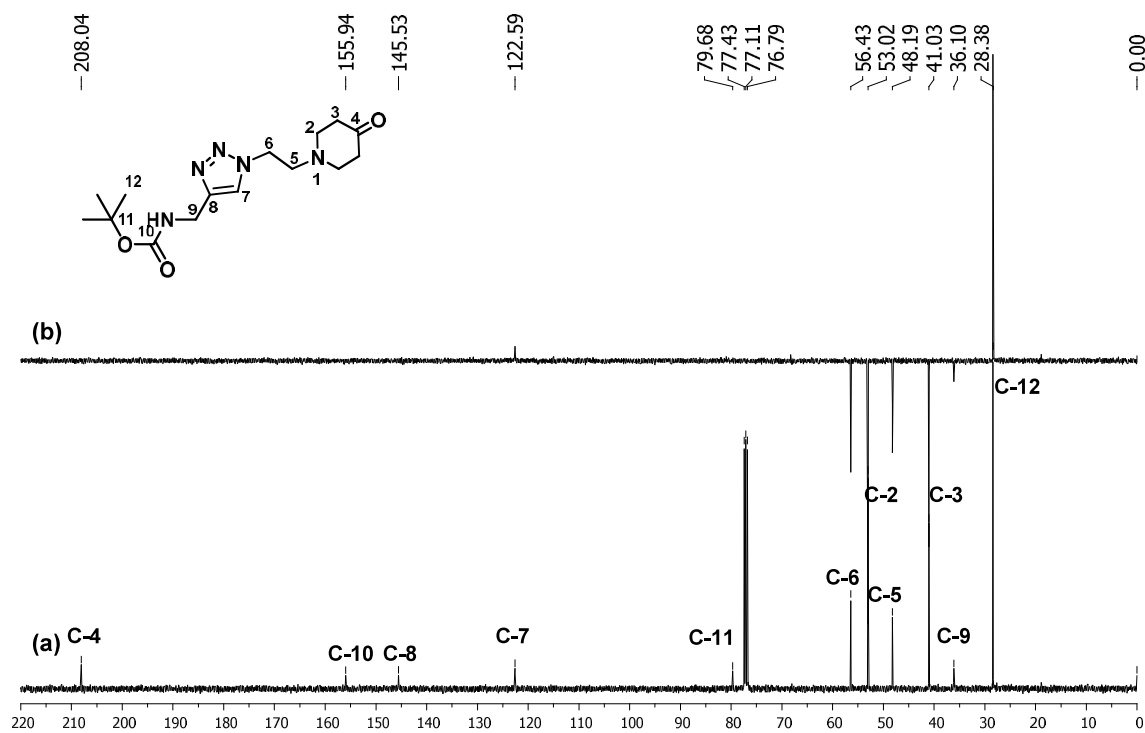


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto **43** (CDCl_3 , 400 MHz)

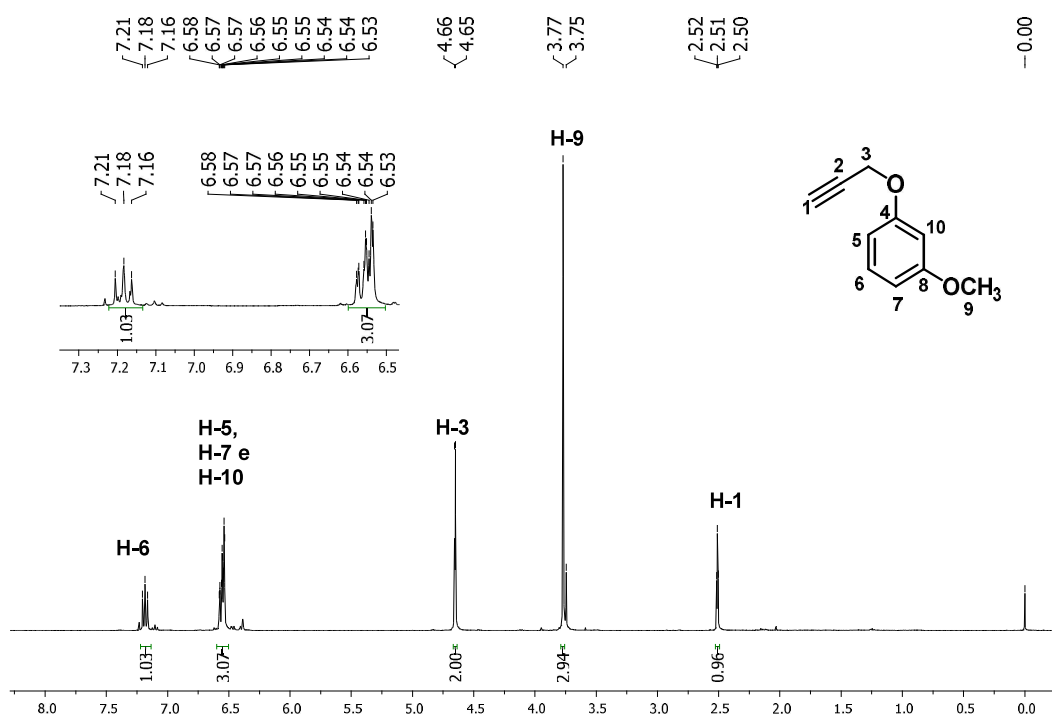


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H do composto **45** (CDCl_3 , 400 MHz)

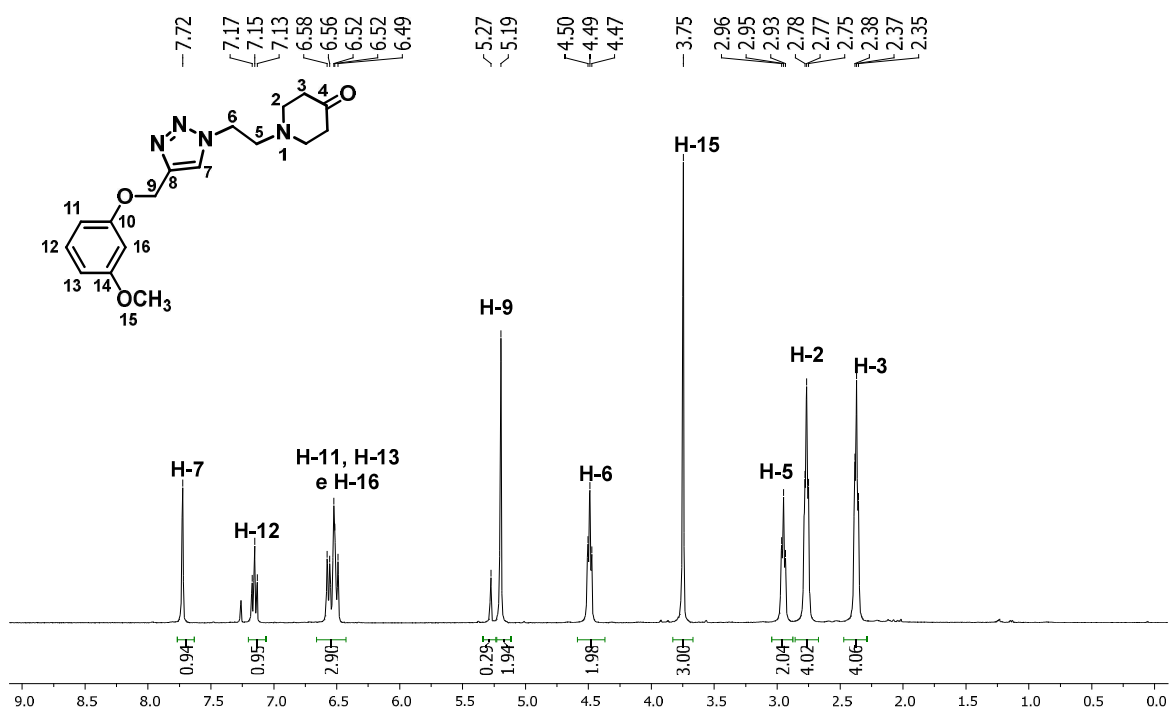


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **45** (CDCl_3 , 100 MHz)

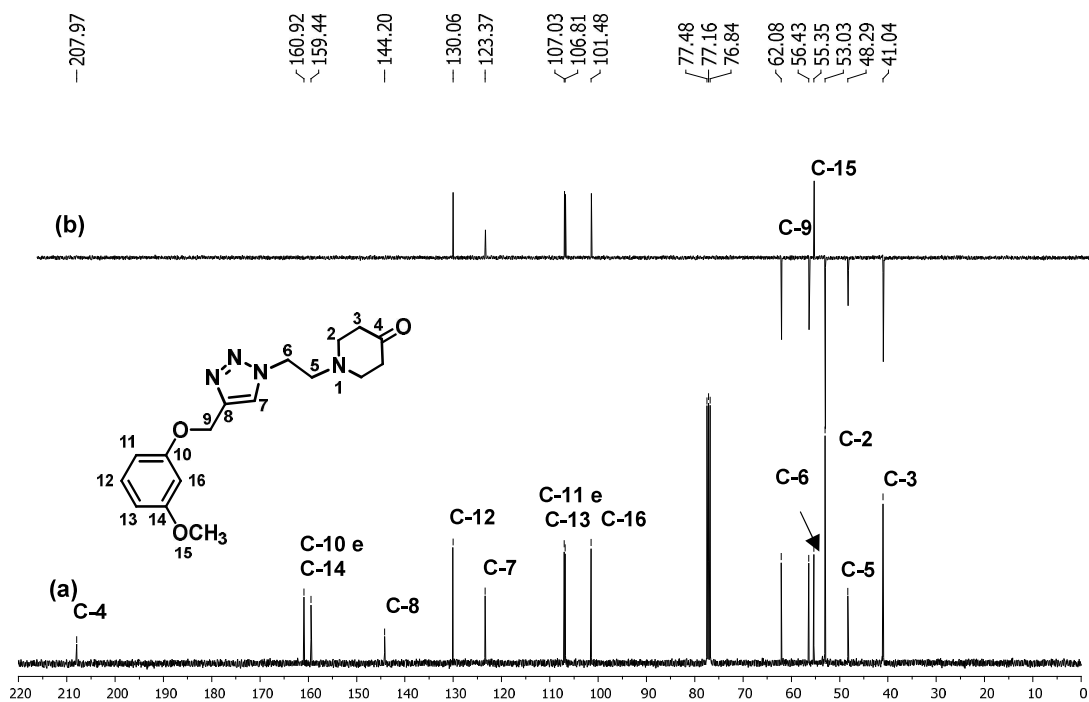


Figura 58. Espectro na região do IV do composto **45** (ATR)

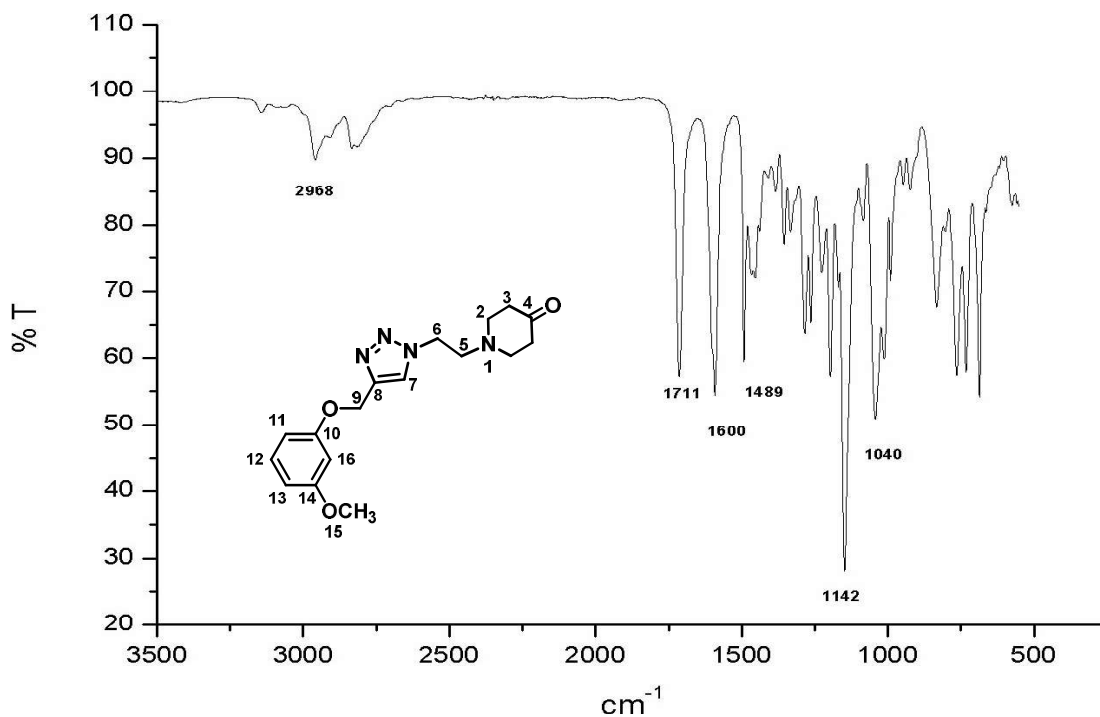


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do composto **22** (CDCl_3 , 400 MHz)

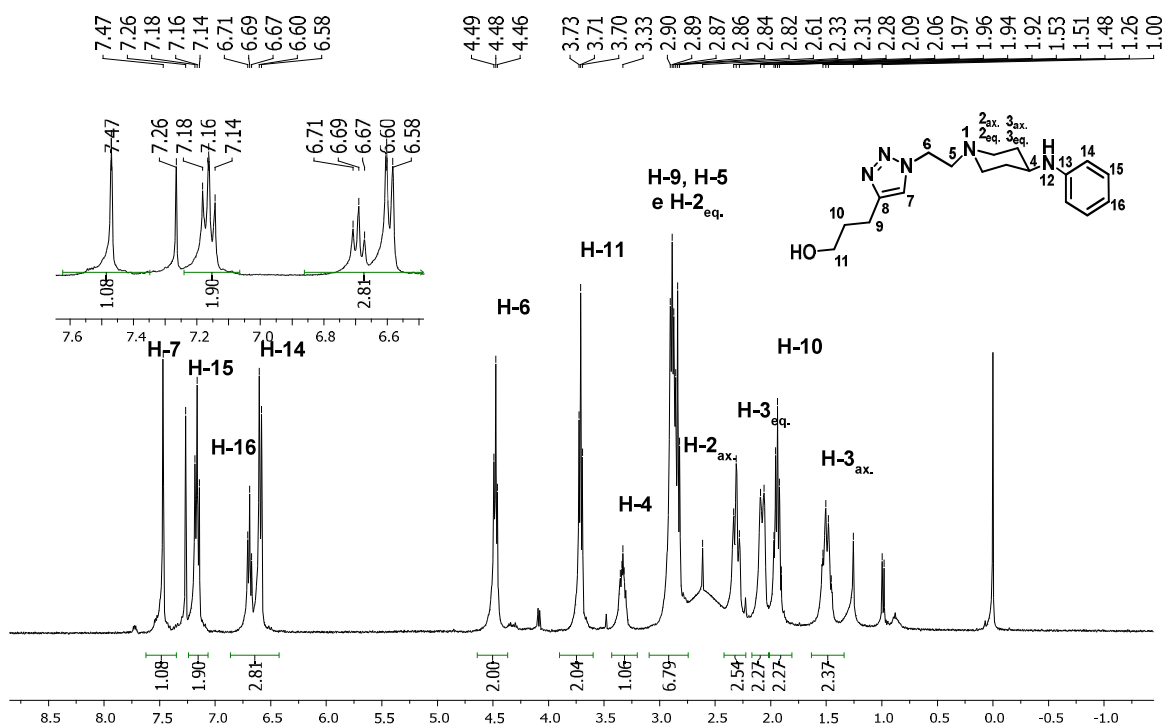


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **22** (CDCl_3 , 100 MHz)

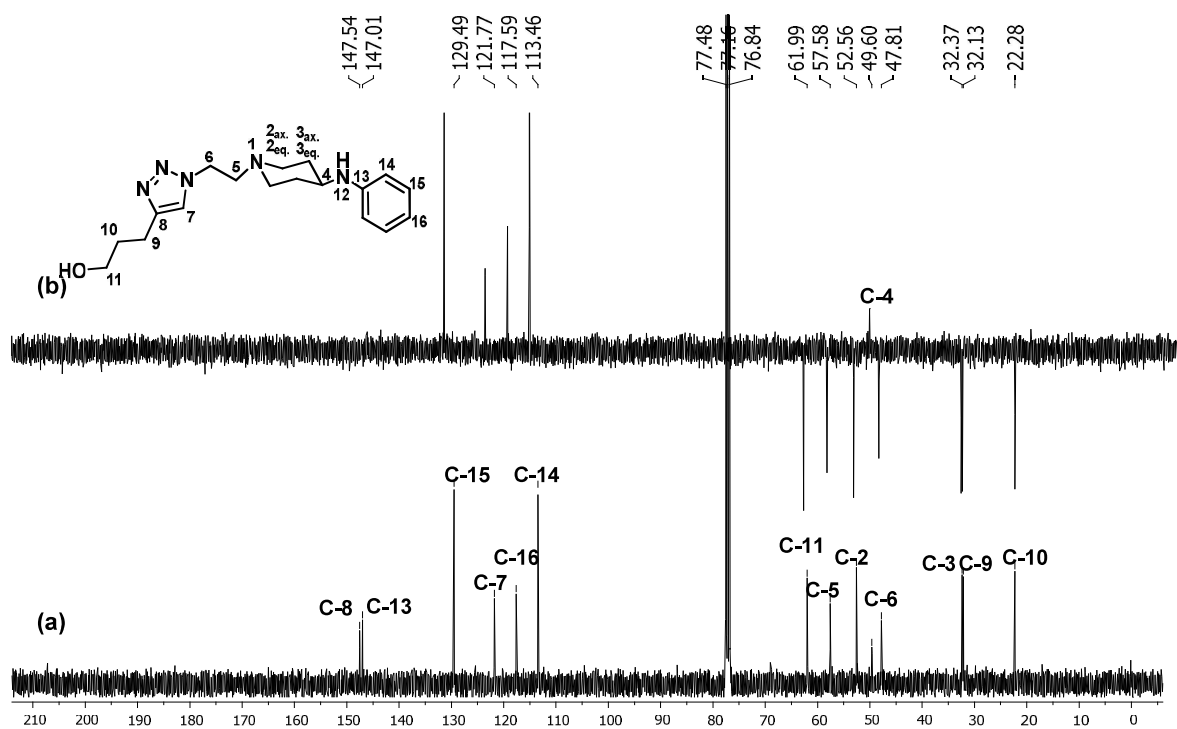


Figura 61. Espectro na região do IV do composto **22** (ATR)

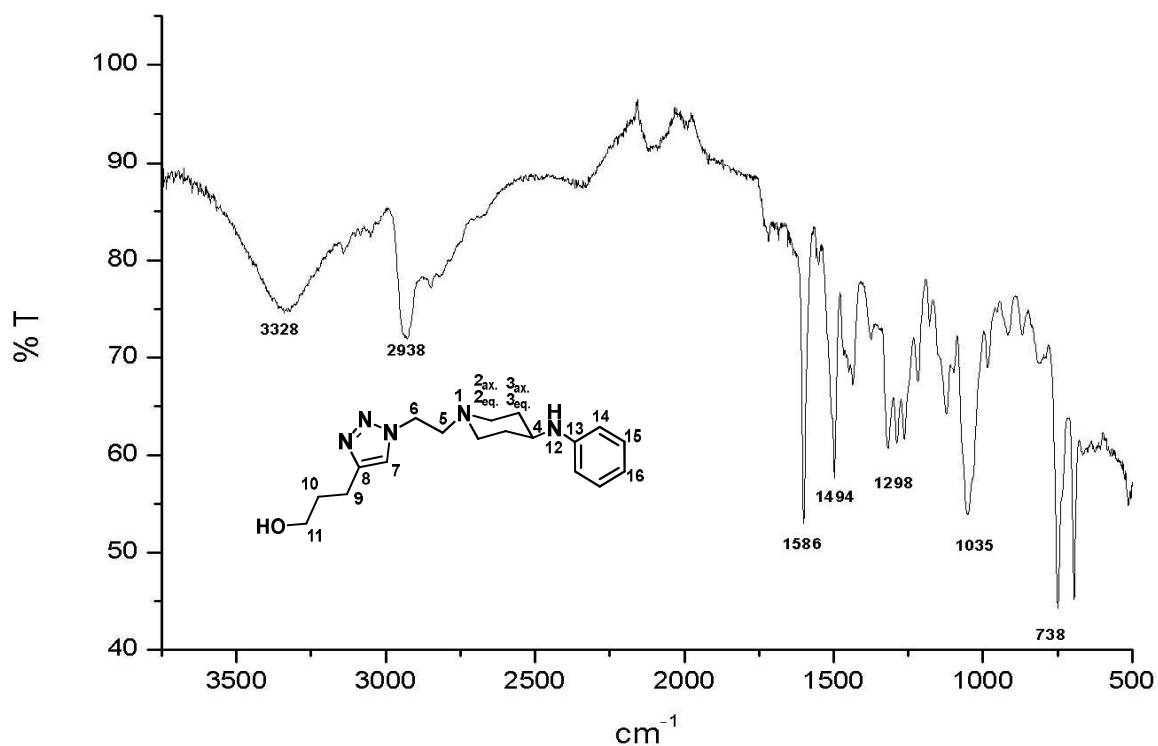


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto **24** (CDCl_3 , 400 MHz)

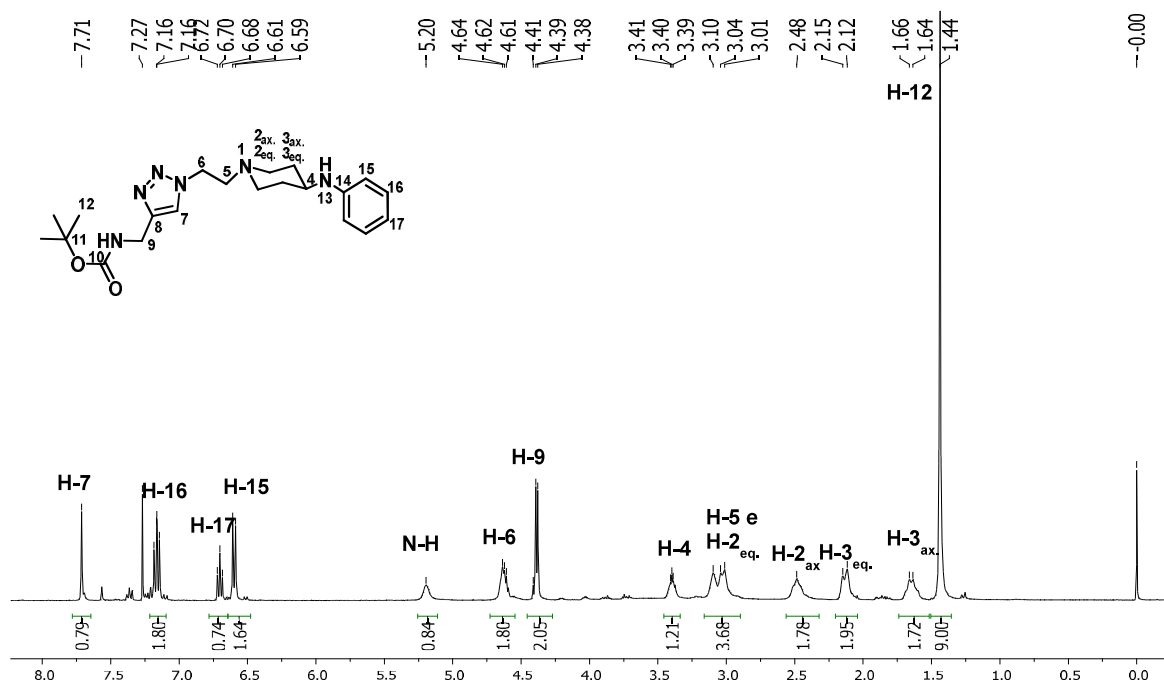


Figura 63. Espectro de RMN ^{13}C e DEPT 135 do composto **24** (CDCl_3 , 100 MHz)

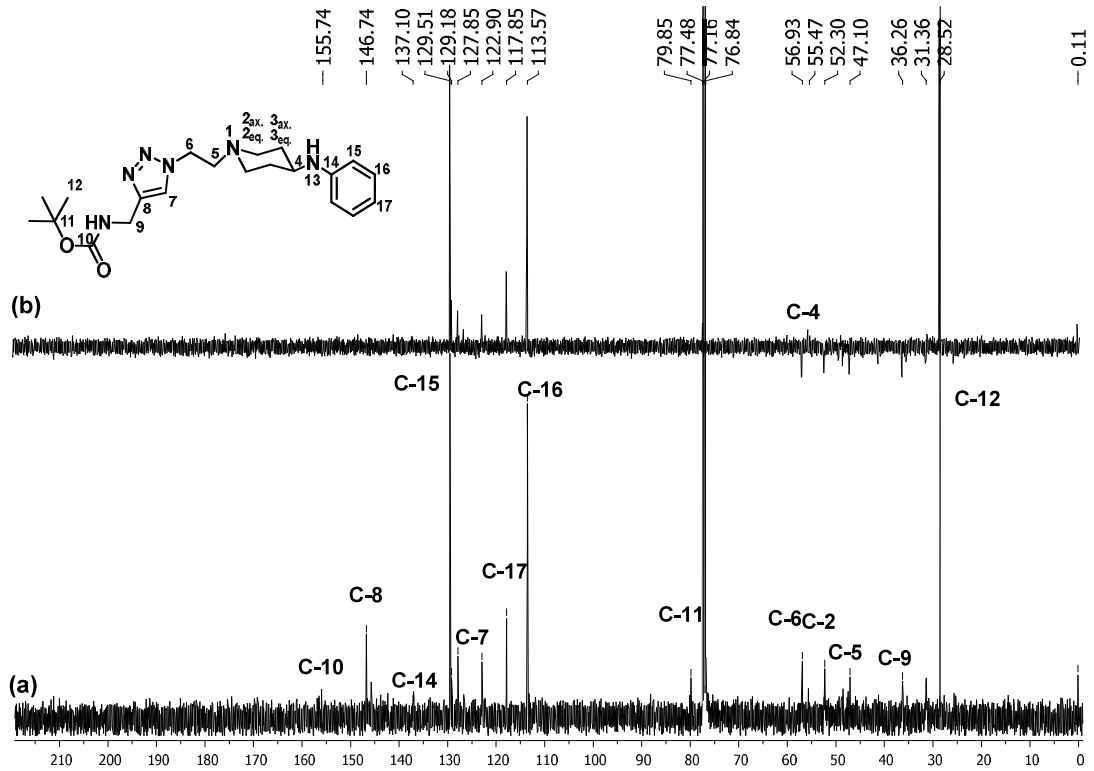


Figura 64. Espectro na região do IV do composto **24** (ATR)

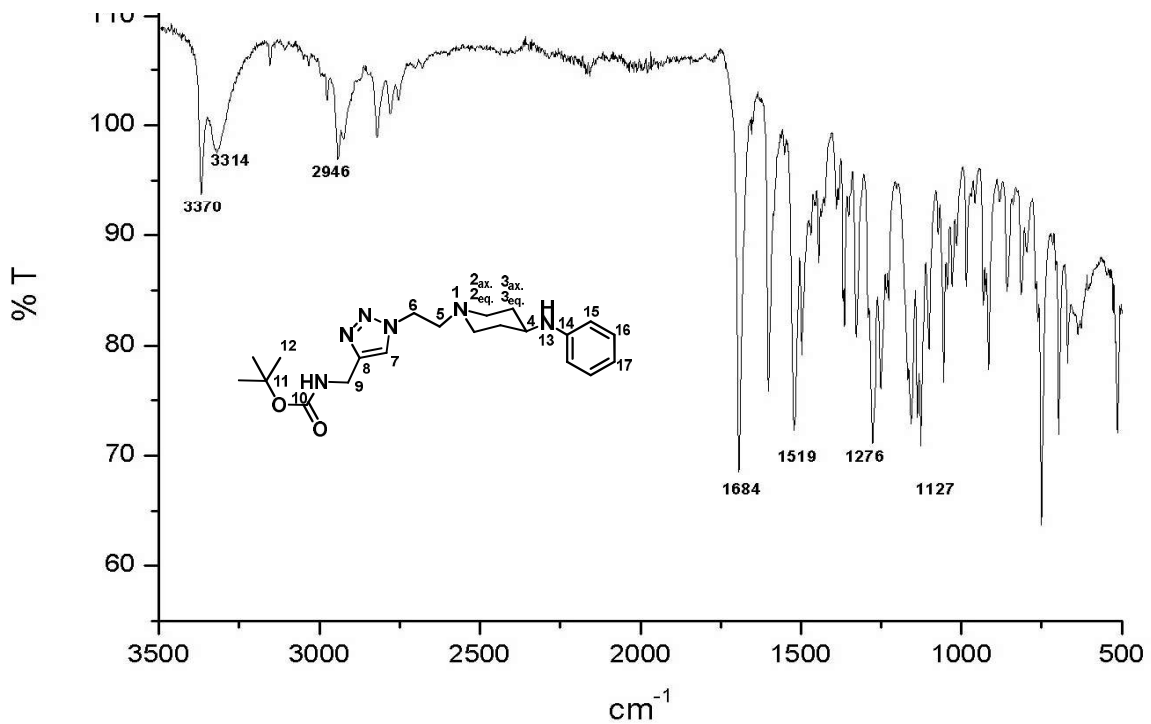


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H do composto **46** (CDCl_3 , 400 MHz)

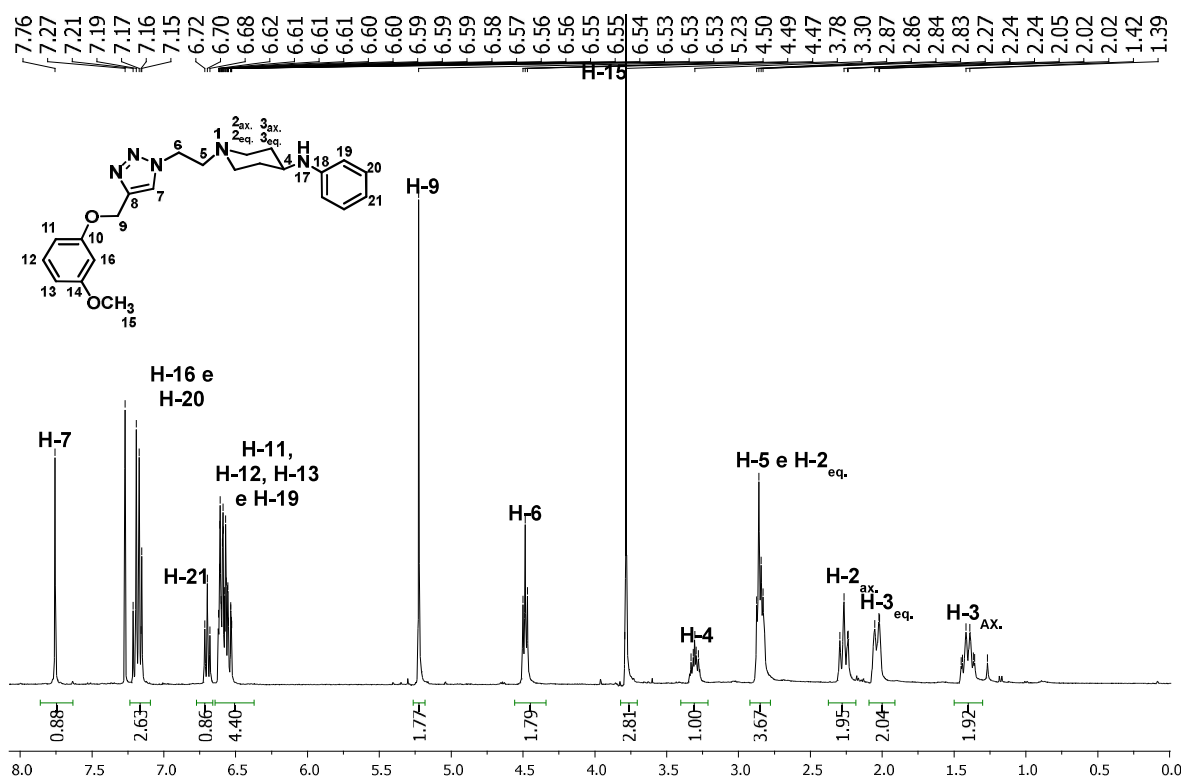


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **46** (CDCl_3 , 100 MHz)

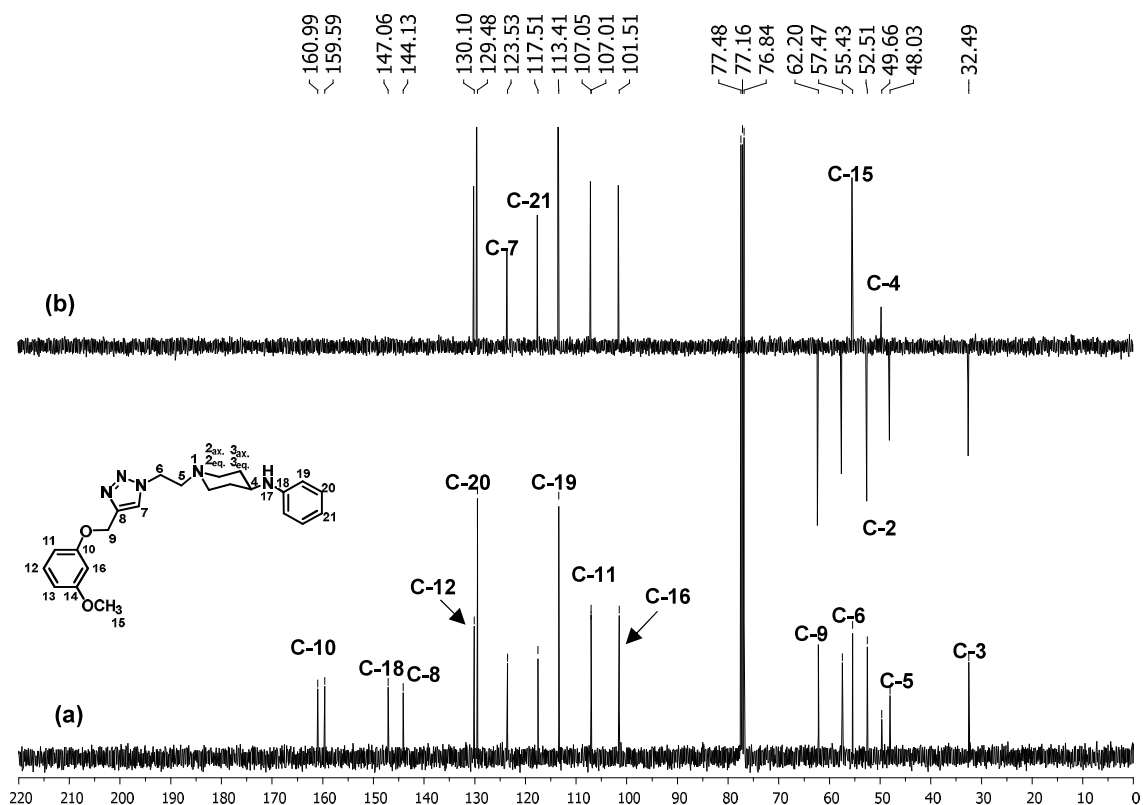


Figura 67. Espectro na região do IV do composto **46** (ATR)

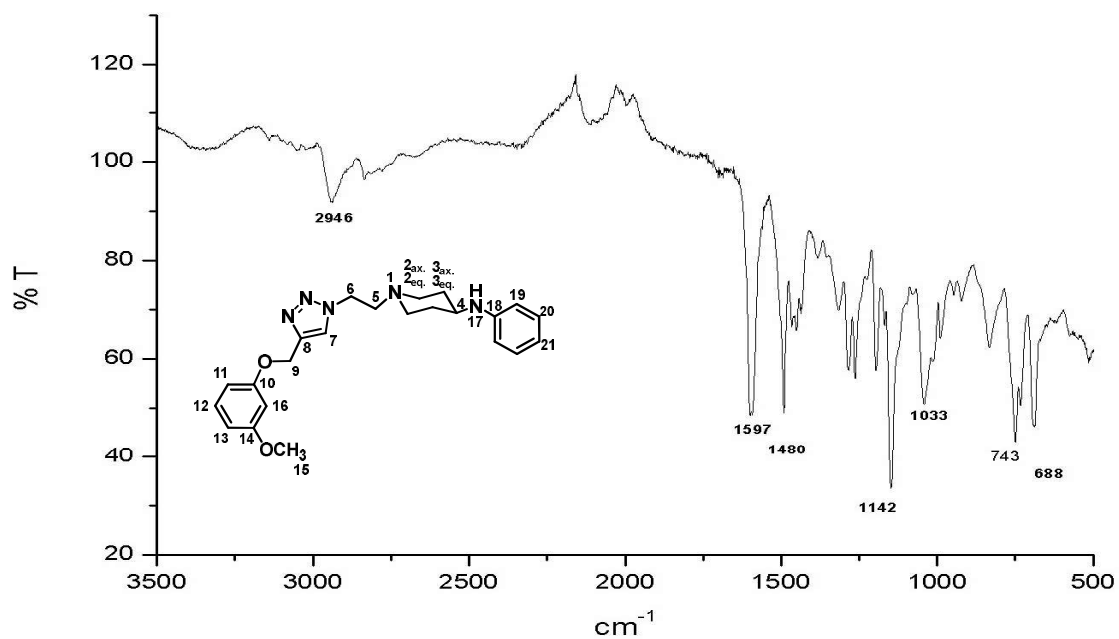


Figura 68. Espectro de RMN de ^1H do composto **49** (CDCl_3 , 400 MHz)

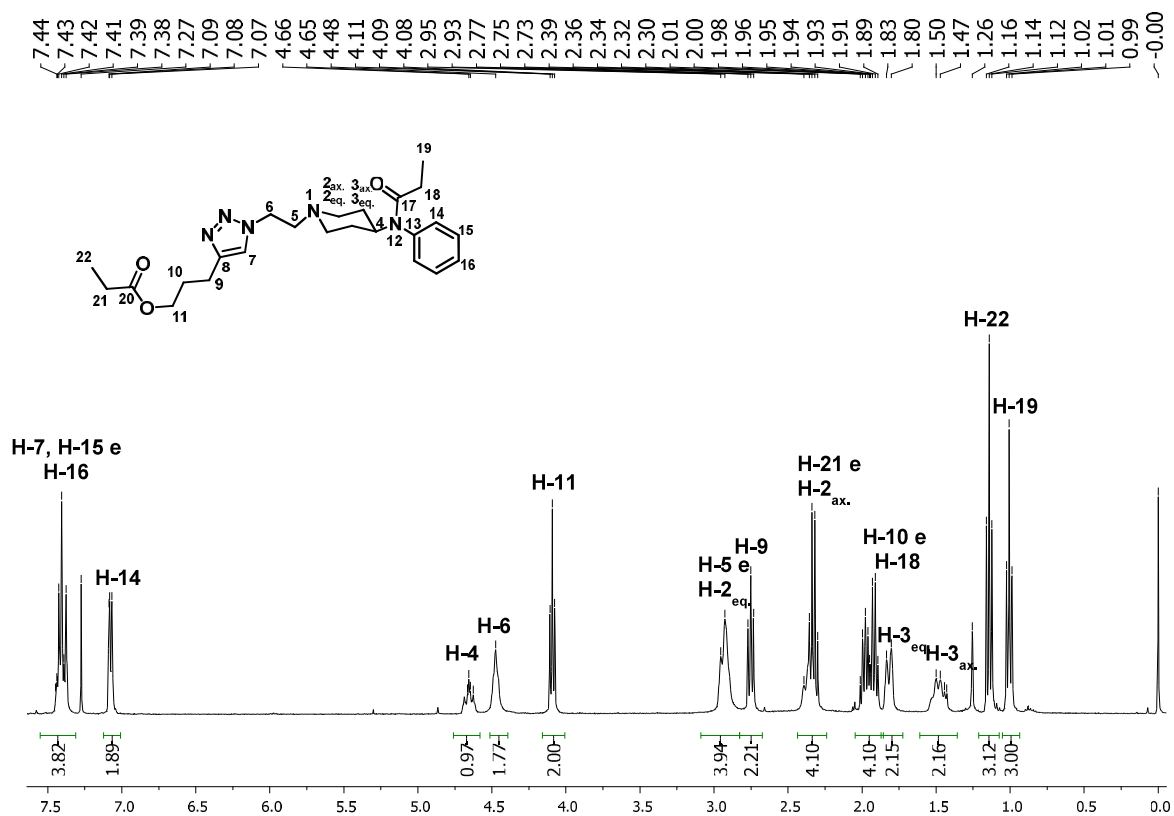


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **49** (CDCl_3 , 100 MHz)

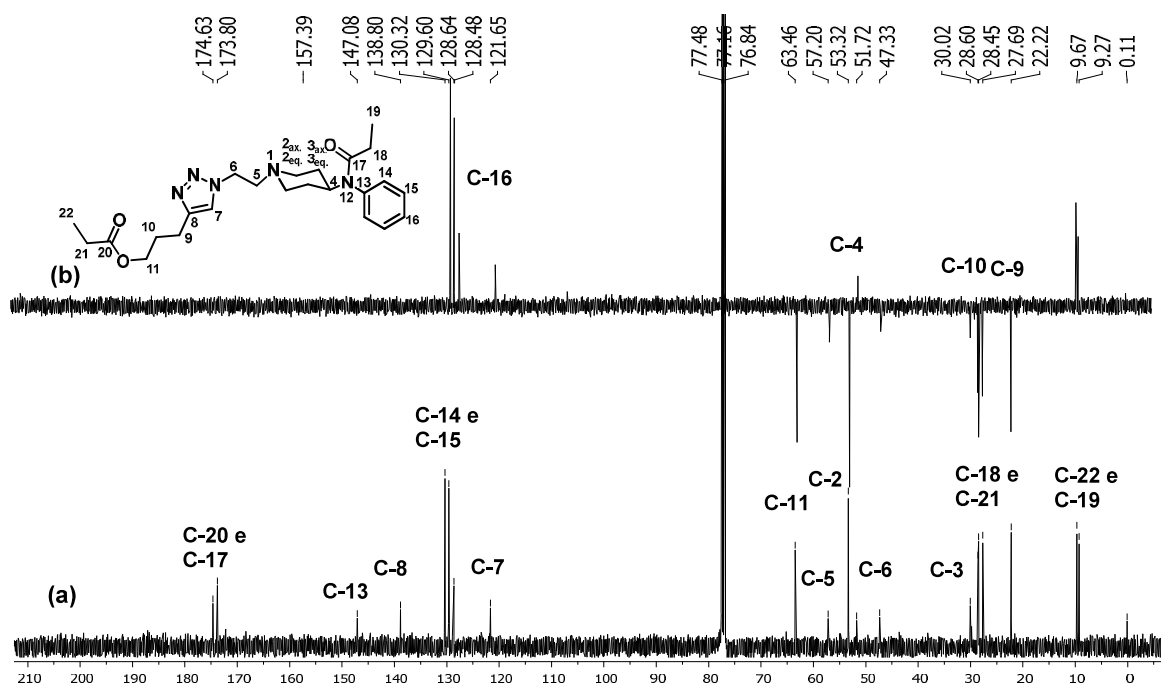


Figura 70. Mapa de correlações COSY do composto **49** (CDCl₃, 400 MHz)

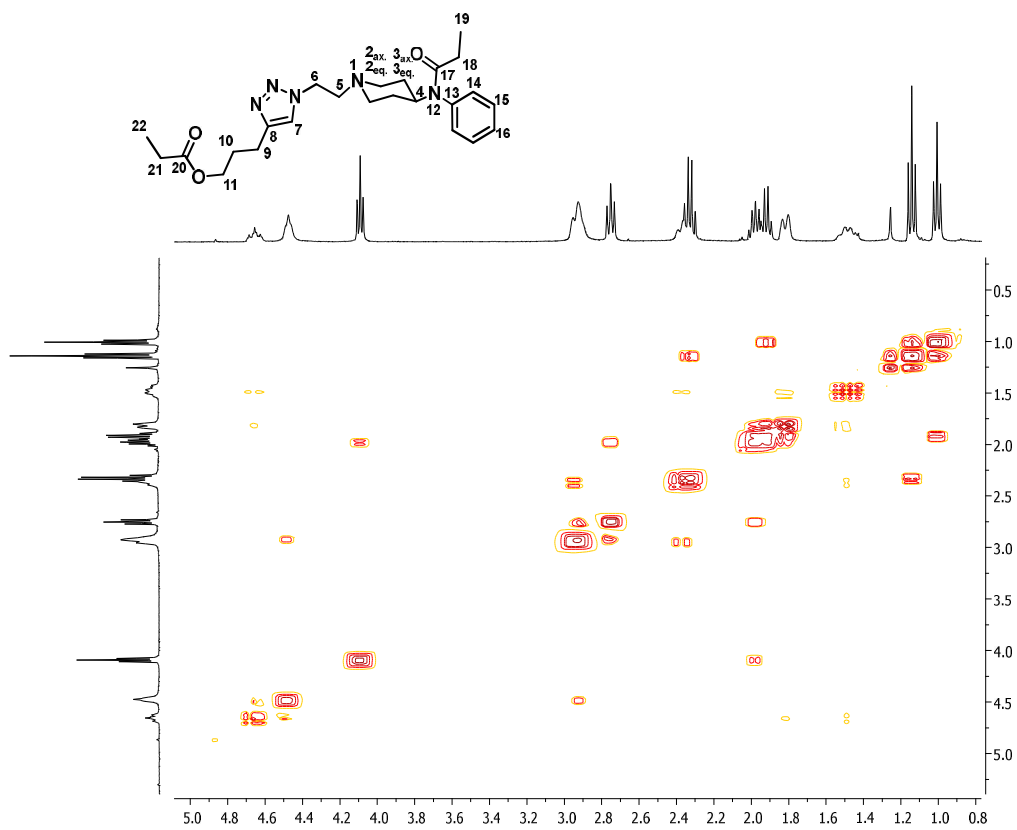


Figura 71. Mapa de correlações HSQC do composto **49** (CDCl₃, 400 MHz)

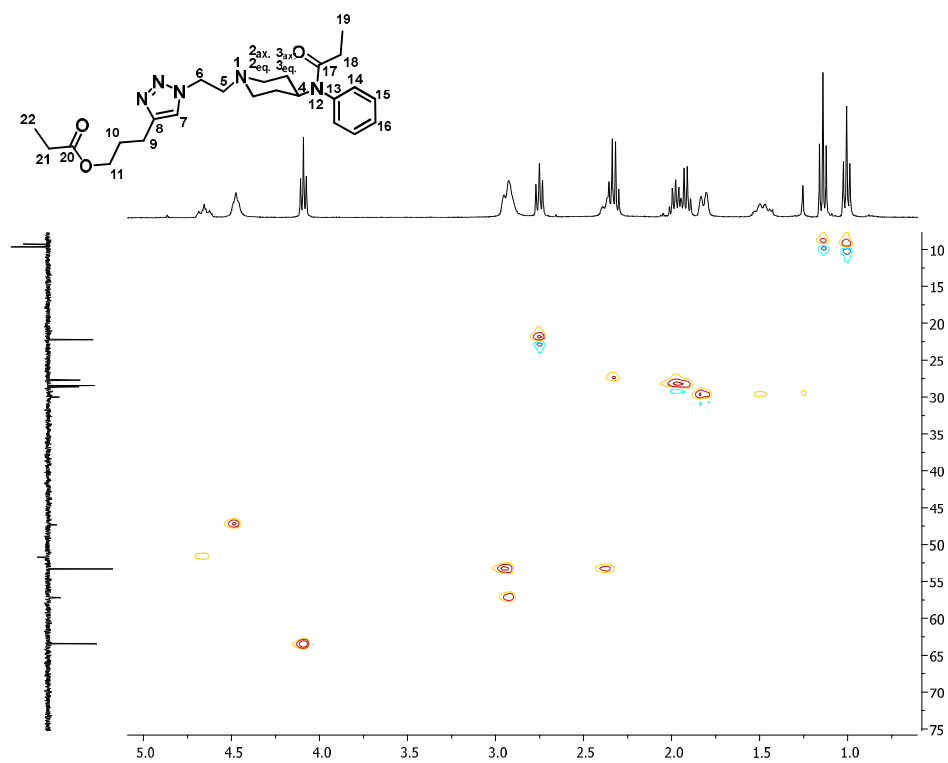


Figura 72. Espectro na região do IV do composto **49** (ATR)

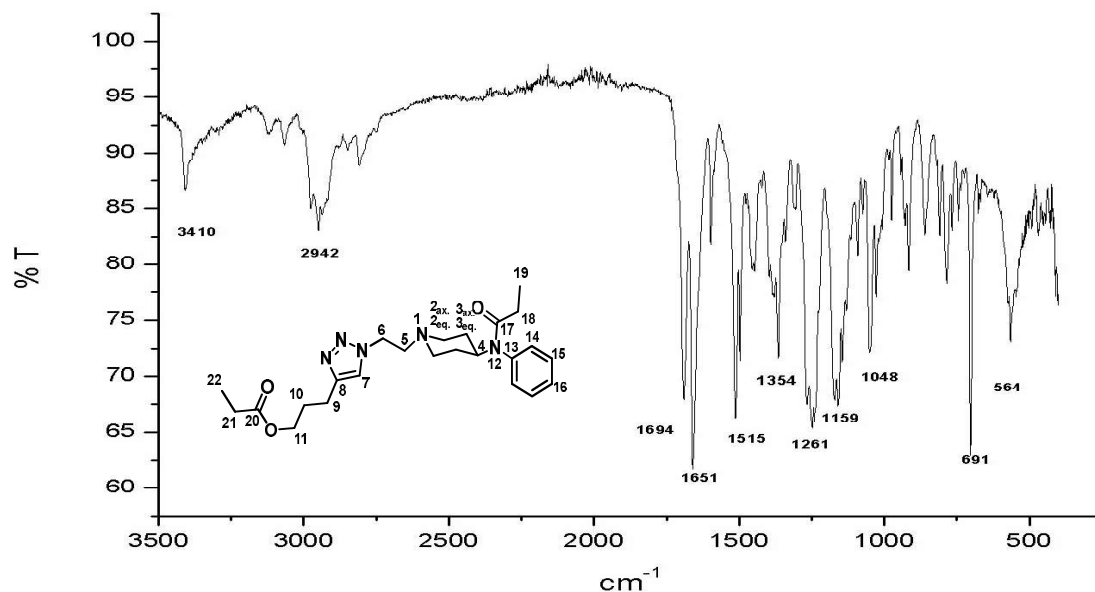


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H do composto **28** (CDCl_3 , 400 MHz)

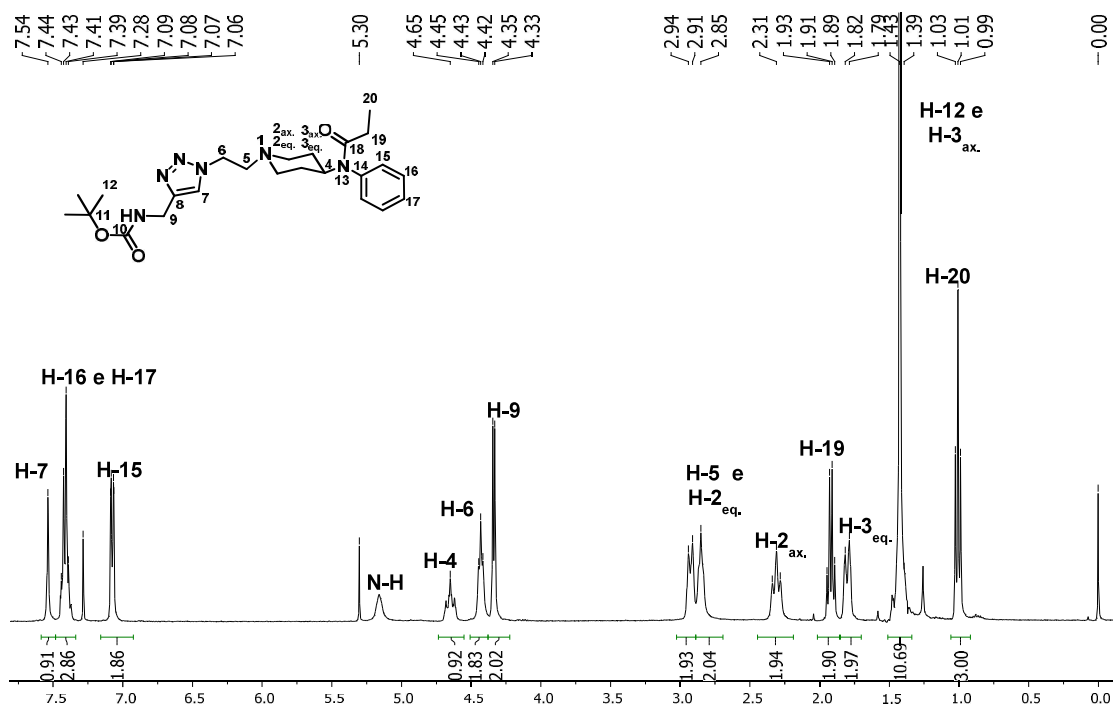


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **28** (CDCl_3 , 100 MHz)

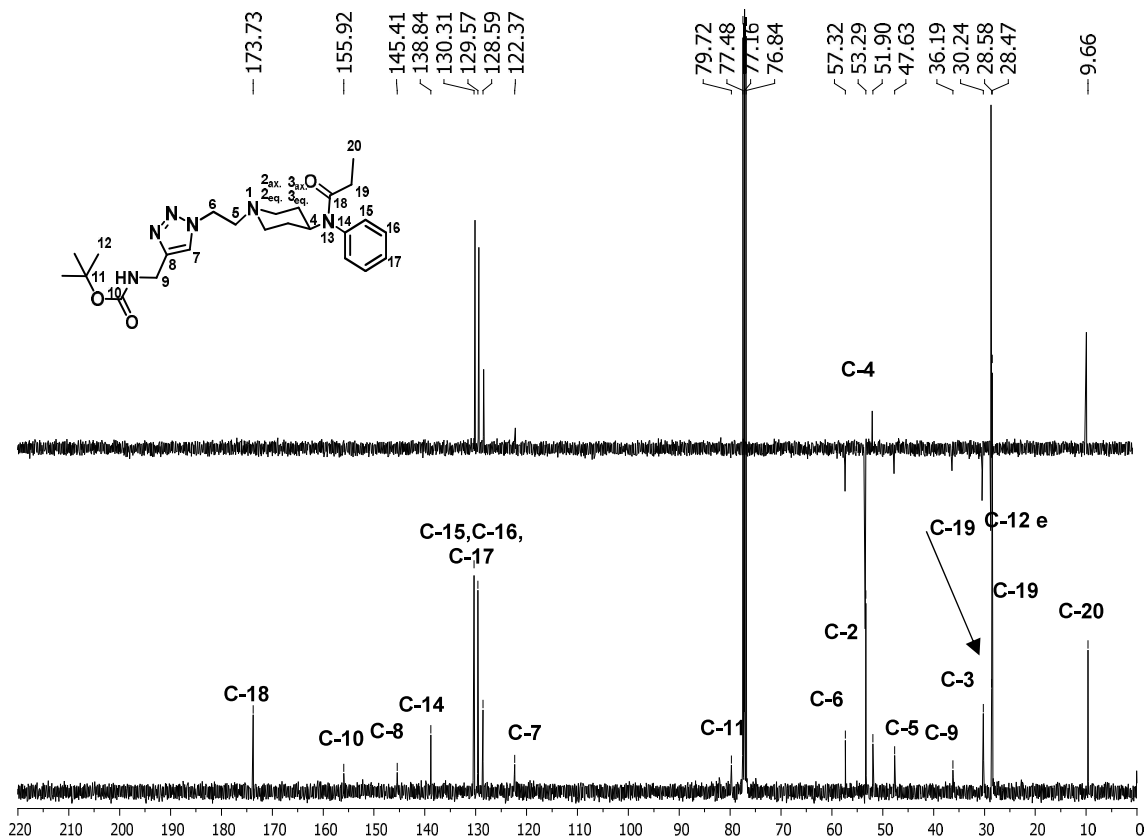


Figura 75. Mapa de correlações COSY do composto **28** (CDCl_3 , 400 MHz)

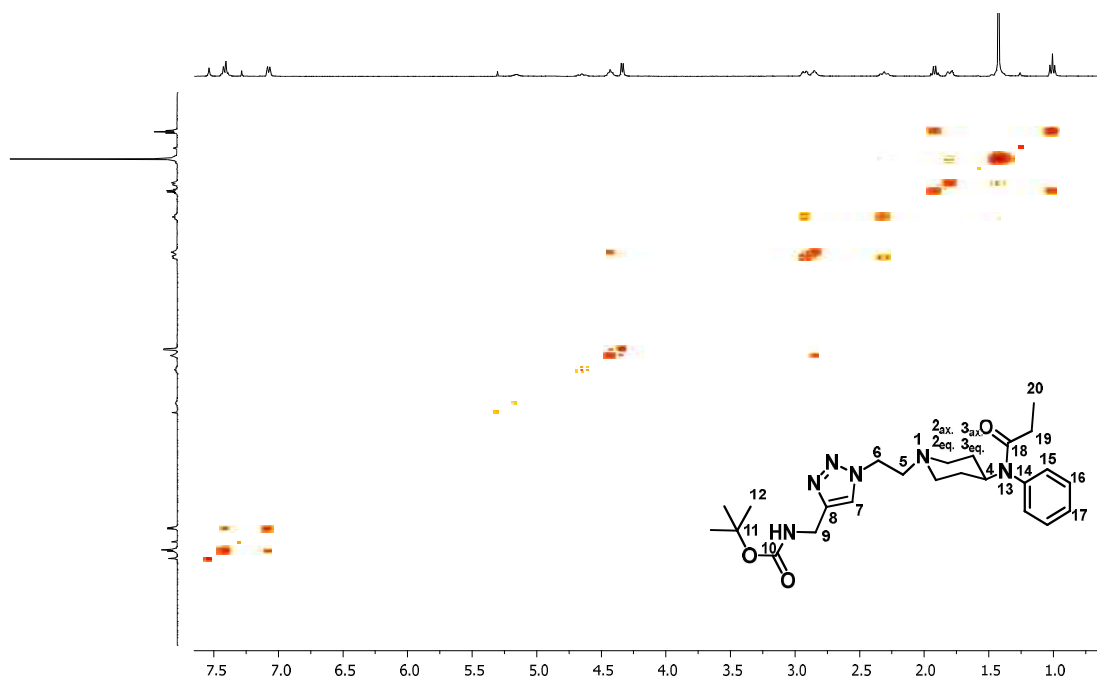


Figura 76. Mapa de correlações HSQC do composto **28** (CDCl₃, 400 MHz)

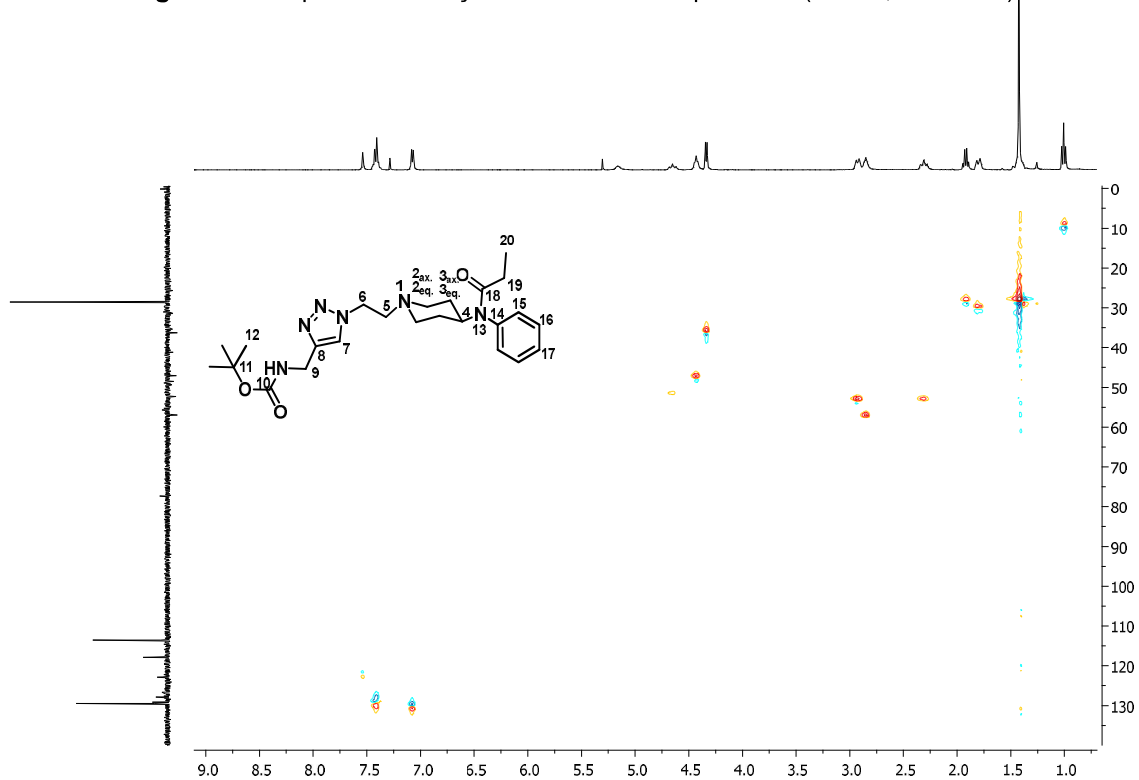


Figura 77. Espectro de RMN de ¹H do composto **47** (CDCl₃, 400 MHz)

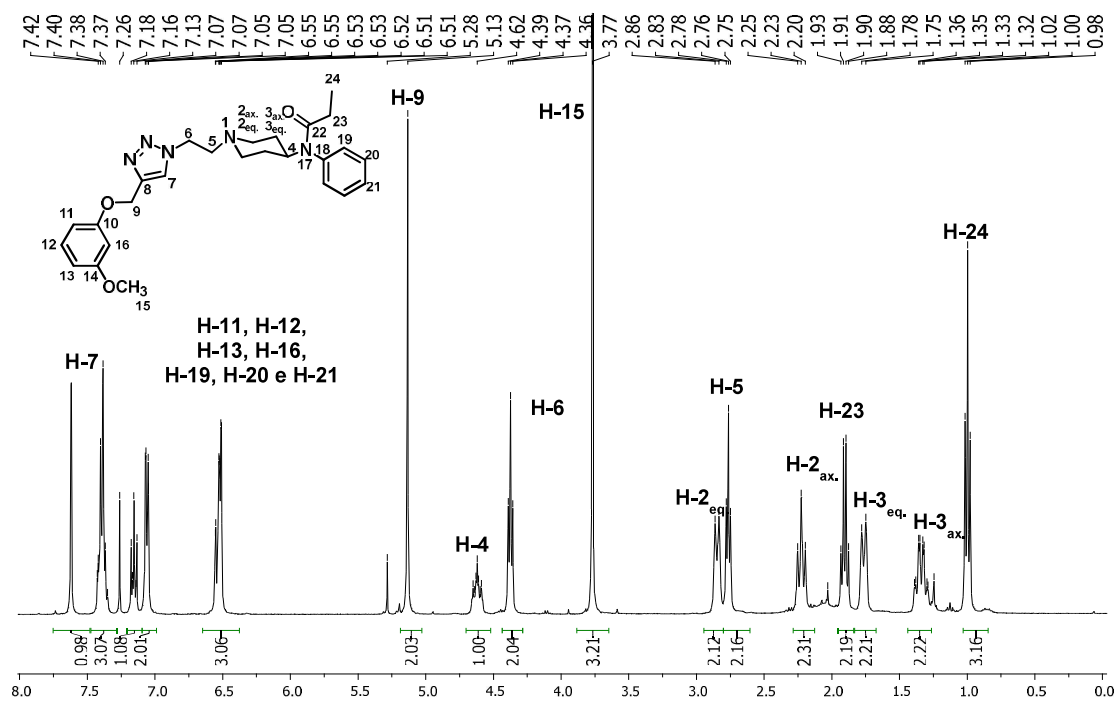


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C (a) e DEPT 135 (b) do composto **47** (CDCl_3 , 400 MHz)

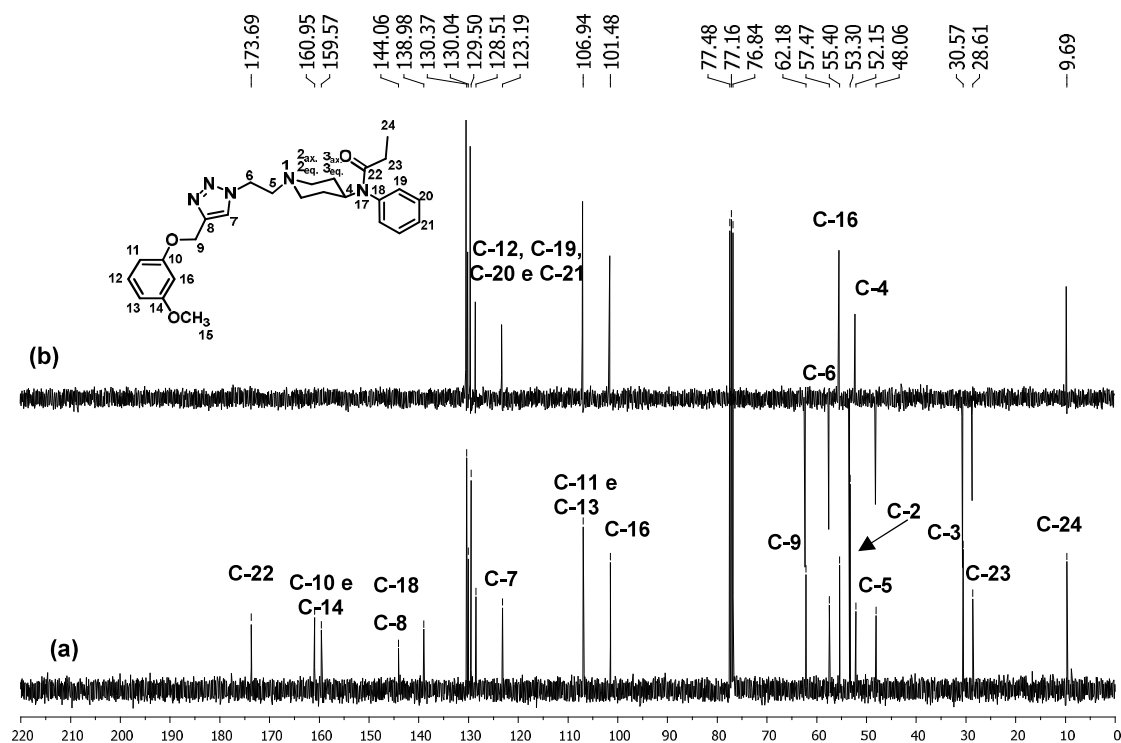


Figura 79. Mapa de correlações COSY do composto **47** (CDCl_3 , 400 MHz)

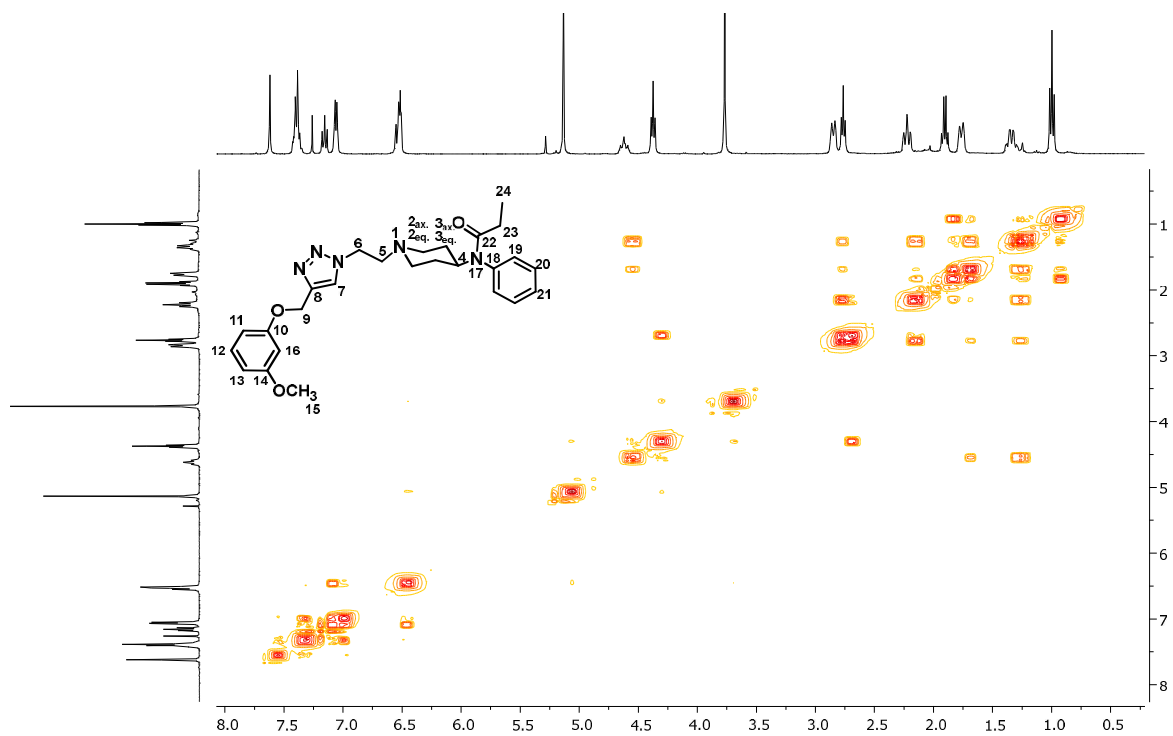


Figura 80. Mapa de correlações HSQC do composto **47** (CDCl₃, 400 MHz)

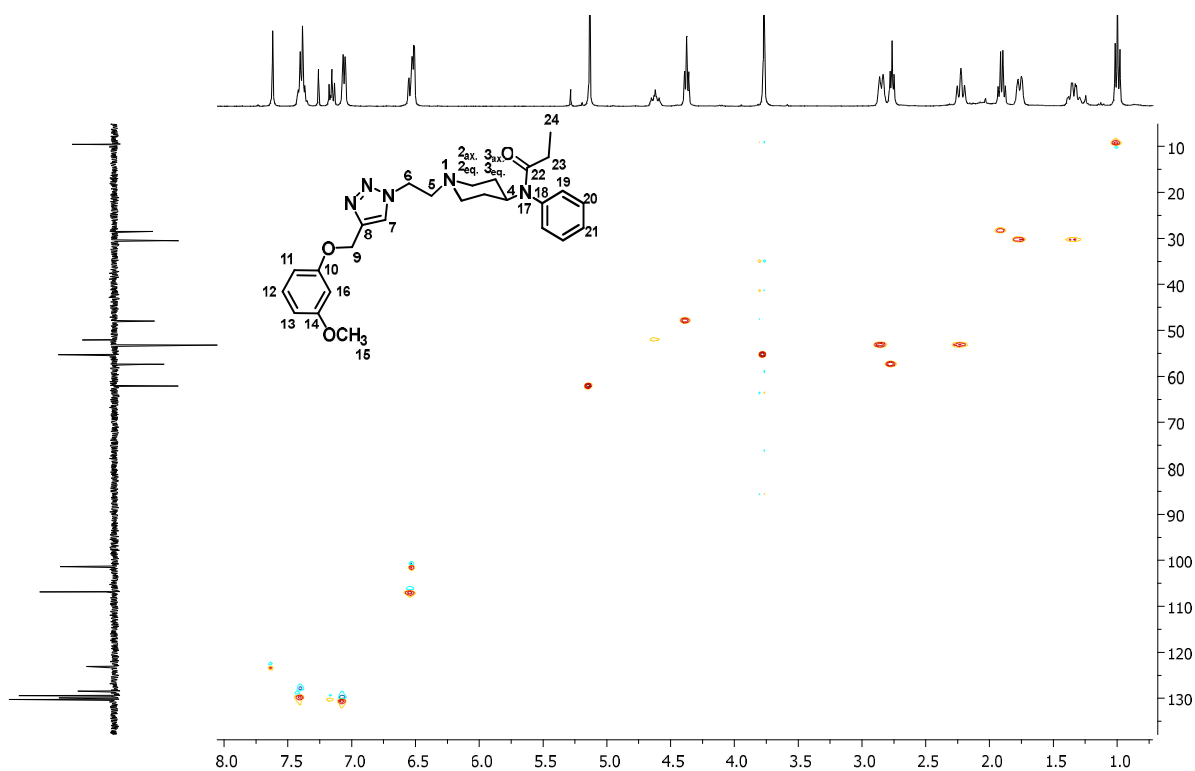
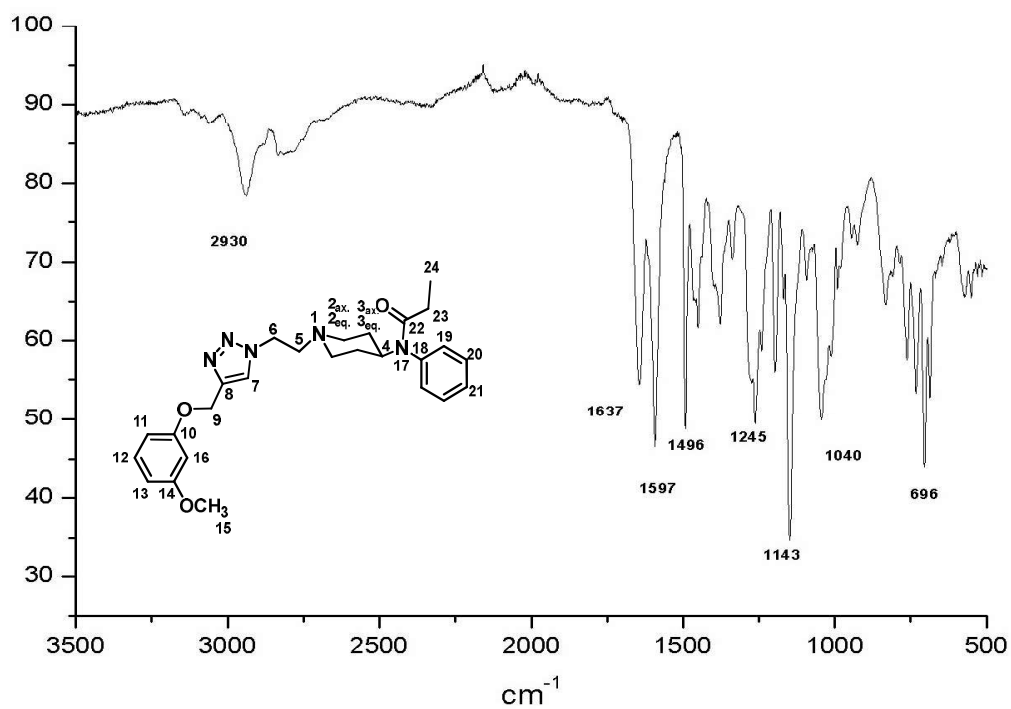


Figura 81. Espectro na região do IV do composto **47** (ATR)



APÊNDICE II

TABELAS DE RMN

Tabela 9. Dados de RMN de ¹H dos compostos **11**, **9** e do fentanil (CDCl₃, 400 MHz)

Hidrogênio	11		9		Fentanil	
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-2 _{ax.}	2,95-2,81	m	-	2,32-2,20	m	-
H-2 _{eq.}	2,95-2,81	m	-	3,04-2,95	m	-
H-3 _{ax.}	2,50	t	6	1,64-1,49	m	-
H-3 _{eq.}	2,50	t	6	2,16-2,05	m	-
H-4	-	m	-	3,39-3,29	m	-
H-5	2,95-2,81	m	-	2,90-2,80	m	-
H-6	2,81-2,70	m	-	2,70-2,60	m	-
H-8 à H-10	7,35- 7,17	m	-	7,32-7,16	m	-
H-13	-	-	-	6,62-6,60	m	-
H-14	-	-	-	7,32-7,16	m	-
H-15	-	-	-	6,71-6,68	m	-
H-17	-	-	-	-	m	-
H-18	-	-	-	-	m	-
				1,86	q	J ₁₇₋₁₈ = 8
				0,94	t	J ₁₇₋₁₈ = 8

Tabela 10. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **11**, **9** e do fentanil (CDCl_3 , 100 MHz)

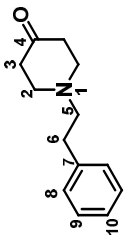
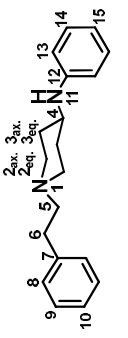
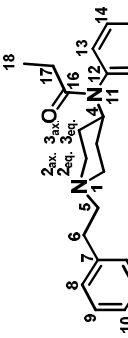
Carbano	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
			
	11	9	Fentanil
	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	53,14	52,53	53,14
C-3	41,23	32,47	30,41
C-4	209,04	49,90	52,11
C-5	59,32	33,81	33,65
C-6	34,14	60,63	60,41
C-7	139,99	140,26	138,90 -126,26
C-8 ou C-9	128,75 ou 128,56	128,82 ou 128,57	128,55 ou 128,46
C-10	126,31	126,26	126,25
C-12	-	147,16	139,95
C-13	-	113,42	128,75
C-14	-	129,46	129,46
C-15	-	117,43	130,50
C-16	-	-	173,72
C-17	-	-	28,63
C-18	-	-	9,73

Tabela 11. Dados de RMN de ¹H dos compostos **13**, **14**, **15** e **16** (CDCl₃, 400 MHz)

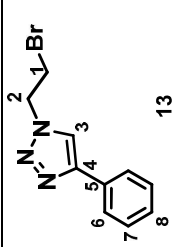
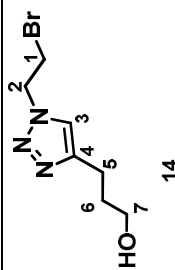
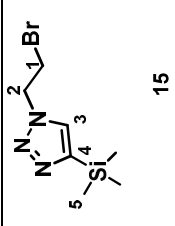
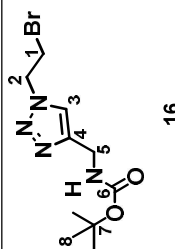
									
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-1	3,80	t	$J_{1,2}=6$	3,71	t	$J_{1,2}=6$	3,64	t	$J_{1,2}=6$
H-2	4,80	t	$J_{1,2}=6$	4,74	t	$J_{1,2}=6$	4,68	t	$J_{1,2}=6$
H-3	7,89	s	-	7,51	s	-	7,57	s	-
H-5	-	-	-	2,86	t	$J_{5,6}=8$	0,22	s	-
H-6	7,85-7,83	m	-	1,95	quint.	$J_{5,6}=6$	-	-	-
H-7	7,45-7,36	m	-	3,76	t	$J_{6,7}=6$	-	-	-
H-8	7,35-7,33	m	-	-	-	-	-	-	-
							1,42	s	-
									$J_{1,2}=6$
									$J_{1,2}=6$

Tabela 12. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **13**, **14**, **15** e **16** (CDCl_3 , 100 MHz)

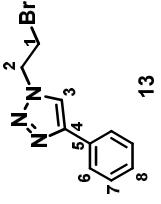
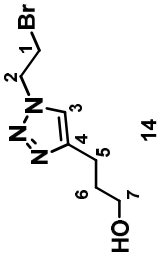
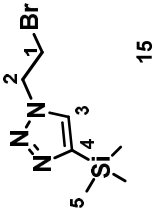
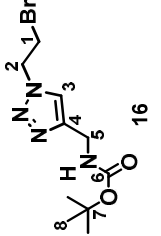
				
Carbono	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)	δ (ppm)
C-1	29,50	29,51	29,52	29,29
C-2	51,79	51,64	51,23	51,82
C-3	120,58	122,15	130,06	123,18
C-4	147,86	147,50	146,55	145,43
C-5	130,46	32,02	1,06	36,04
C-6	129,01	22,03	-	155,99
C-7	125,92	61,68	-	79,93
C-8	128,44	-	-	28,49

Tabela 13. Dados de RMN de ¹H dos compostos **17**, **18**, **20** e **45** (CDCl₃, 400 MHz)

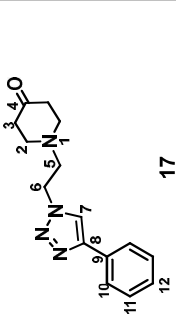
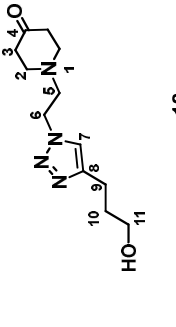
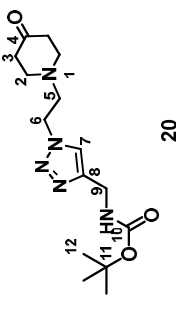
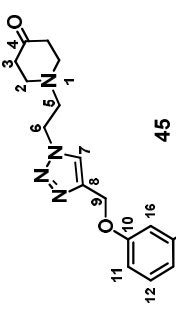
											
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-2	2,87	t	J _{2,3} =6	2,84-2,80	m	-	2,82	t	2,77	t	J _{2,3} =6
H-3	2,47	t	J _{2,3} =6	2,44	t	J _{2,3} =6	2,44	t	2,37	t	J _{2,3} =6
H-5	3,06	t	J _{5,6} =6	2,84-2,80	m	-	2,98	t	2,95	t	J _{5,6} =6
H-6	4,59	t	J _{5,6} =6	4,48	t	J _{5,6} =6	4,50	t	4,49	t	J _{5,6} =6
H-7	7,92	s	-	7,48	s	-	7,69	s	7,72	s	-
H-9	-	-	-	3,00	t	J _{9,10} =6	4,39	d	5,19	s	-
H-10	7,86-7,84	m	-	1,94	quint.	J _{9,10} =6 J _{10,11} =6	-	-	-	-	-
H-11	7,46-7,42	m	-	3,70	t	J _{10,11} =6	-	-	6,58-6,49	m	-
H-12	7,37-7,28	m	-	-	-	-	1,43	s	6,58-6,49	m	-
H-13	-	-	-	-	-	-	-	-	6,58-6,49	m	-
H-15	-	-	-	-	-	-	-	-	3,75	s	-
H-16	-	-	-	-	-	-	-	-	7,17-7,13	m	-

Tabela 15. Dados de RMN de ¹H dos compostos **21** e **22** (CDCl₃, 400 MHz)

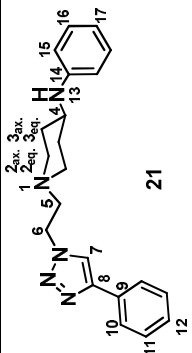
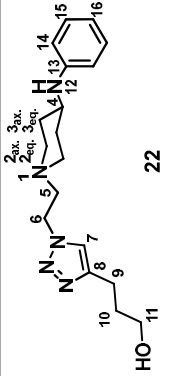
	 21		 22			
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-2 _{ax.}	2,32-2,29	m	-	2,14-2,01	-	-
H-2 _{eq.}	2,89-2,87	m	-	2,90-2,82	-	-
H-3 _{ax.}	1,51-1,42	m	-	1,53-1,48	-	-
H-3 _{eq.}	2,09-2,06	m	-	2,41-2,26	-	-
H-4	3,35-3,30	m	-	3,43-3,23	-	-
H-5	2,89-2,87	m	-	3,13-2,73	-	-
H-6	4,51	t	<i>J</i> _{5,6} = 6	4,48	t	<i>J</i> _{5,6} = 6
H-7	7,91	s	-	7,47	s	-
H-9	-	-	-	3,13-2,73	-	-
H-10	7,85-7,83	m	-	1,94	quint.	<i>J</i> _{10,11} = 6
H-11	7,45-7,41	m	-	3,71	t	<i>J</i> _{10,11} = 6
H-12	7,37-7,29	m	-	-	-	-
H-14	-	-	-	6,63-6,50	-	-
H-15	6,60-6,58	m	-	7,25-7,04	-	-
H-16	7,18-7,14	m	-	6,79-6,63	-	-
H-17	6,73-6,65	m	-	-	-	-

Tabela 16. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **21** e **22** (CDCl_3 , 100 MHz)

Carbano	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	52,60	52,56
C-3	32,69	32,37
C-4	49,80	49,60
C-5	57,72	57,58
C-6	48,17	47,81
C-7	120,33	121,77
C-8	147,80	147,54
C-9	130,92	32,13
C-10	125,84	22,28
C-11	128,99	61,99
C-12	128,20	-
C-13	-	147,01
C-14	147,08	113,46
C-15	113,42	129,49
C-16	129,47	117,59
C-17	117,51	-

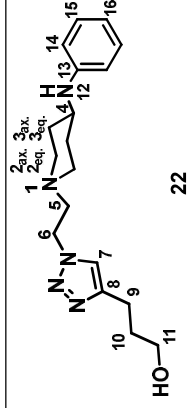
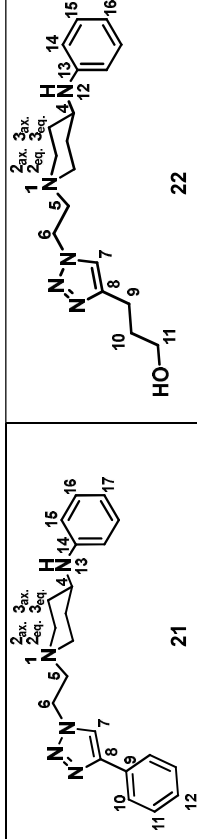


Tabela 17. Dados de RMN de ¹H dos compostos **24** e **46** (CDCl₃, 400 MHz)

Hidrogênio	24		46	
	δ (ppm)	M	δ (ppm)	M
H-2 _{ax.}	2,51-2,46	m	2,27-2,24	m
H-2 _{eq.}	3,15-2,91	m	2,87-2,83	m
H-3 _{ax.}	1,68-1,60	m	1,42-1,39	m
H-3 _{eq.}	2,15-2,12	m	2,05-2,02	m
H-4	3,44-3,33	m	3,35-3,23	m
H-5	3,15-2,91	m	2,87-2,83	m
H-6	4,64-4,61	m	4,49	t
H-7	7,71	s	7,76	s
H-9	4,39	m	5,23	s
H-11	-	-	6,68-6,53	m
H-12	1,44	s	6,68-6,53	m
H-13	-	-	6,68-6,53	m
H-15	6,63-6,56	m	3,78	s
H-16	7,20-7,12	m	7,21-7,15	m
H-17	6,74-6,67	m	-	m
H-19	-	-	6,68-6,53	m
H-20	-	-	7,21-7,15	m
H-21	-	-	6,72-6,70	m
				<i>J</i> _{5,6} = 6

Tabela 18. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **24** e **46** (CDCl_3 , 100 MHz)

Carbônio	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	52,30	52,51
C-3	31,36	32,49
C-4	55,47	49,66
C-5	56,93	57,43
C-6	47,10	48,03
C-7	122,90	123,53
C-8	146,74	144,06
C-9	36,26	62,20
C-10	155,74	160,99 ou 159,59
C-11	79,85	107,05 ou 107,01
C-12	28,52	130,10
C-13	-	107,05 ou 107,01
C-14	146,74	160,99 ou 159,59
C-15	113,57	55,43
C-16	129,51	101,51
C-17	117,85	-
C-18	-	147,06
C-19	-	113,41
C-20	-	129,48
C-21	-	117,51

Tabela 19. Dados de RMN de ¹H dos compostos **25** e **49** (CDCl₃, 400 MHz)

	20		49			
	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-2 _{ax.}	2,36-2,30	m	-	2,40-2,21	m	-
H-2 _{eq.}	2,94-2,87	m	-	3,00-2,81	m	-
H-3 _{ax.}	1,47-1,41	m	-	1,58-1,35	m	-
H-3 _{eq.}	1,81-1,78	m	-	1,85-1,72	m	-
H-4	4,64	tt	$J_{3ax,4}=12; J_{3eq,4}=4$	4,62	tt	$J_{3ax,4}=12; J_{3eq,4}=4$
H-5	2,94-2,87	m	-	3,00-2,81	m	-
H-6	4,48	t	$J_{5,6}=6$	4,49-4,36	m	-
H-7	7,80	s	-	7,48-7,32	m	-
H-9	-	-	-	2,75	t	$J_{9,10}=6$
H-10	7,74-7,72	m	-	2,40-2,21	m	-
H-11	7,44-7,34	m	-	4,09	t	$J_{10,11}=6$
H-12	7,44-7,34	m	-	-	-	-
H-14	-	-	-	7,14-6,99	m	-
H-15	7,07-7,04	m	-	7,48-7,32	m	-
H-16	7,44-7,34	m	-	7,48-7,32	m	-
H-17	7,34-7,27	m	m	-	-	-
H-18	-	-	-	2,01-1,85	m	-
H-19	0,99	t	$J_{19,20}=8$	1,00	t	$J_{18,19}=6$
H-20	1,91	q	$J_{19,20}=8$	-	-	-
H-21	-	-	-	2,01-1,85	m	-
H-22	-	-	-	1,16	t	$J_{21,22}=6$

Tabela 20. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **25** e **49** (CDCl_3 , 100 MHz)

Carbano	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	53,19	53,32
C-3	30,25	30,02
C-4	51,78	51,72
C-5	57,17	57,20
C-6	47,17	47,33
C-7	120,40	121,65
C-8	147,69	147,08
C-9	130,30	22,22
C-10	125,74	27,69
C-11	128,16	63,43
C-12	128,55	-
C-13	-	138,80
C-14	138,80	128,64
C-15	128,88	129,60
C-16	129,52	130,32
C-17	130,70	173,80
C-18	173,71	28,60 ou 28,45
C-19	28,58	9,67-9,27
C-20	9,66	174,63
C-21	-	28,60 ou 28,45
C-22	-	9,67 ou 9,27

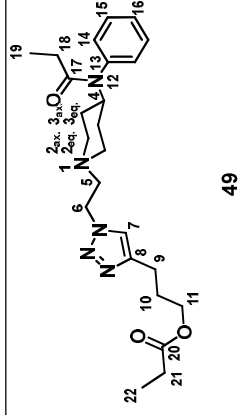
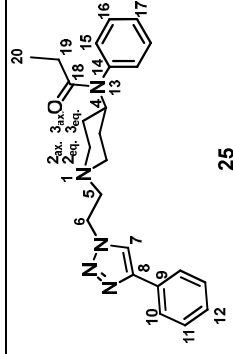


Tabela 21. Dados de RMN de ¹H dos compostos 28 e 47 (CDCl₃, 400 MHz)

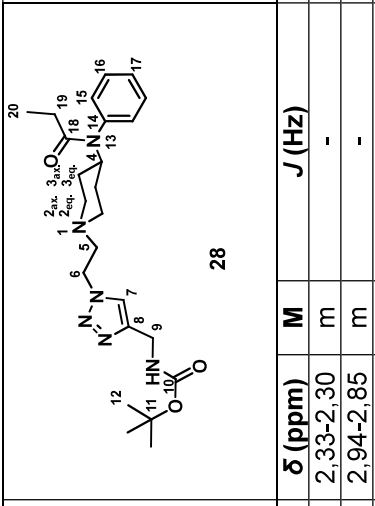
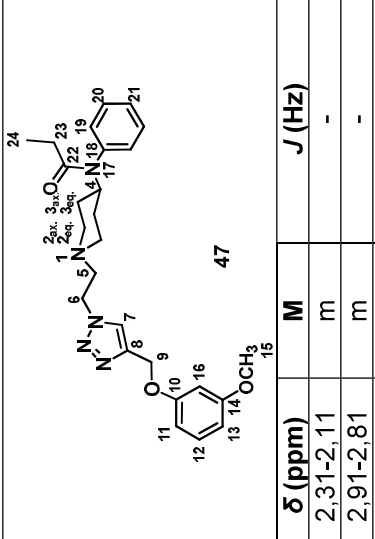
						
Hidrogênio	δ (ppm)	M	J (Hz)	δ (ppm)	M	J (Hz)
H-2 _{ax.}	2,33-2,30	m	-	2,31-2,11	m	-
H-2 _{eq.}	2,94-2,85	m	-	2,91-2,81	m	-
H-3 _{ax.}	1,35-1,50	m	-	1,40-1,23	m	-
H-3 _{eq.}	1,84-1,73	m	-	1,79-1,69	m	-
H-4	4,65	tt	$J_{3ax,4}=12, J_{3eq,4}=4$	4,62	tt	$J_{3ax,4}=12, J_{3eq,4}=4$
H-5	2,94-2,85	m	-	2,77	t	$J_{5,6}=6$
H-6	4,43	t	$J_{5,6}=6$	4,39	t	$J_{5,6}=6$
H-7	7,54	s	-	7,63	s	-
H-9	4,34	d	-	5,13	s	-
H-11	-	-	-	7,47-6,45	m	-
H-12	1,50-1,35	m	-	7,47-6,45	m	-
H-13	-	-	-	7,47-6,45	m	-
H-15	7,09-7,06	m	-	3,77	s	-
H-16	7,09-7,06	m	-	7,47-6,45	m	-
H-17	7,09-7,06	m	-	-	-	-
H-19	1,91	q	$J_{20,21}=8$	7,47-6,45	m	-
H-20	1,01	t	$J_{20,21}=8$	7,47-6,45	m	-
H-21	-	-	-	7,47-6,45	m	-
H-23	-	-	-	1,90	q	$J_{23,24}=8$
H-24	-	-	-	0,99	t	$J_{23,24}=8$

Tabela 22. Dados de RMN de ^{13}C dos compostos **28** e **47** (CDCl_3 , 100 MHz)

Carbonyo	δ (ppm)	δ (ppm)
C-2	53,29	53,30
C-3	30,24	30,57
C-4	51,90	52,15
C-5	47,63	48,06
C-6	57,32	57,47
C-7	122,37	123,19
C-8	145,41	144,06
C-9	36,19	62,18
C-10	155,92	160,95 ou 159,57
C-11	79,72	106,94
C-12	28,47	130,04
C-13	-	106,94
C-14	138,84	160,95 ou 159,57
C-15	128,59	55,43
C-16	129,57	101,48
C-17	130,31	-
C-18	173,73	138,98
C-19	28,58	128,51
C-20	9,66	129,50
C-21	-	130,37
C-22	-	173,69
C-23		28,61
C-24		9,69

