

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

STEFÂNIA NEIVA LAVORATO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES LEISHMANICIDA E TRIPANOCIDA
DE DERIVADOS 1,3-BISARILOXI-2-AMINOPROPANO**

Belo Horizonte – MG

2016

STEFÂNIA NEIVA LAVORATO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES LEISHMANICIDA E TRIPANOCIDA
DE DERIVADOS 1,3-BISARILOXI-2-AMINOPROPANO**

Tese, como requisito parcial para obter o grau de doutora em Ciências Farmacêuticas, submetida ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo José Alves – UFMG

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Antonio Ferraz Coelho - UFMG

Belo Horizonte – MG

2016

(Folha de aprovação)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela força necessária para superar meus obstáculos e pelos infinitos sinais diários de que nunca podemos perder as esperanças.

Ao meu orientador, professor Ricardo, pelos ensinamentos, pela paciência e por sempre me ajudar a manter vivo o gosto pela ciência.

A professora Thaís, pela oportunidade de trabalhar com pesquisa no Laboratório de Química Farmacêutica desde minha graduação e, principalmente, por sempre confiar no meu trabalho.

Aos professores Basílio e Renata, pelas conversas e por compartilharem seus conhecimentos.

A CAPES, CNPq, FAPEMIG e INCT-if, pelo suporte financeiro para a realização desse trabalho.

Ao grupo de pesquisa do professor Dr. Eduardo A. F. Coelho, do COLTEC-UFMG, pela colaboração com os testes de atividade leishmanicida.

Aos pesquisadores Dr. Policarpo A. Sales Junior e Dr. Alvaro J. Romanha, do Instituto de Pesquisas René Rachou, pela colaboração com os testes de atividade tripanocida.

Aos meus pais, pelo amor em todos os momentos e por me incentivarem sempre a correr atrás dos meus sonhos.

Ao meu irmão Victor, pelo companheirismo e por compartilhar comigo o gosto pela pesquisa.

Aos meus grandes amigos de laboratório Saulo Andrade e Thiago, por todos os conselhos e incentivos ao longo dos meus trabalhos de mestrado e doutorado.

AGRADECIMENTOS (Conclusão)

Aos meus grandes companheiros de mestrado e doutorado Marcela, Saulo Braga e Bruno: vocês tornaram essa caminhada mais fácil de ser enfrentada e me renderam muitos momentos de alegria que eu lembrarei para sempre. Serei eternamente grata a vocês!

Aos meus amigos de pós-graduação Lucas, Inácio, Flaviano, Luan, Vitor, Renata, Maralise, Ana Carolina, Rachel, Dayara, Aline, Luiza, entre outros com quem tive contato ao longo desses anos, pelas discussões científicas e acadêmicas, as brincadeiras, os conselhos e pela ótima companhia para trabalhar.

A todos os alunos de iniciação científica com quem tive oportunidade de trabalhar, por nos ajudarem na difusão do nosso conhecimento.

Às funcionárias do nosso laboratório Raquel, Mariana e Ângela, pela companhia e por possibilitarem o desenvolvimento de nossos trabalhos.

Aos funcionários da Faculdade de Farmácia, pelos serviços prestados e a disponibilidade em resolver nossos problemas.

A todos os alunos dos cursos de Farmácia diurno e noturno da UFMG para quem eu tive oportunidade de lecionar como bolsista Reuni e professora substituta: só eu sei o quanto eu cresci pessoal e profissionalmente com vocês! Vocês enriqueceram minha caminhada acadêmica de uma forma que eu nunca poderia imaginar. Obrigada por me ensinarem a amar ainda mais essa carreira. Já diria Cora Coralina, *“feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina”*.

A todos meus amigos de graduação, de Coluni e familiares que sempre me incentivaram a seguir em frente durante a realização desse trabalho.

"A scientist who is also a human being cannot rest while knowledge which might be used to reduce suffering rests on the shelf."

Albert B. Sabin

RESUMO

Nesse trabalho descrevem-se a síntese e avaliação das atividades leishmanicida e tripanocida de novos 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos, análogos por variação do grupo ariloxila dos compostos *hit* 1,3-bis(3-nitrofenoxi)-2-aminopropano (**1**) e 1,3-bis(1-naftiloxi)-2-aminopropano (**2**), cujas atividades foram descobertas a partir de triagens de compostos sintetizados por nosso grupo de pesquisas. As bisariloxipropanaminas foram obtidas em quatro etapas de síntese a partir da epicloridrina e do fenol apropriado, com rendimentos globais que variaram de 9 a 58%. Três novas aminas – 4-metilfenil, 3-clorofenil e 4-clorofenil – apresentaram atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis* superior ao composto *hit* **1** ($CI_{50} = 10,6 \mu M$). As aminas 2-metilfenil e 4-metilfenil apresentaram os melhores resultados entre os compostos avaliados no tratamento de macrófagos infectados. Nos ensaios de atividade tripanocida, quatro aminas, 3-cianofenil, 4-nitrofenil, 2-metilfenil e 2-clorofenil, foram mais ativas que o composto *hit* **2** ($CI_{50} = 12,5 \mu M$) no tratamento de fibroblastos L929 infectados com formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. Os efeitos do substituinte aromático e sua contribuição físico-química para as atividades biológicas foram determinados a partir de estudos de relação estrutura-atividade. Avaliou-se ainda o potencial biológico dos 1,3-bisariloxi-2-propanóis, intermediários de síntese das bisariloxipropanaminas. Além disso, foi realizada a síntese de aminas *N*-substituídas via aminação redutiva ou substituição nucleofílica, obtendo-se melhores rendimentos quando esta técnica foi utilizada. De forma geral, a substituição do grupo amino pelo grupo hidroxila, bem como a introdução de substituintes no grupo amino não contribuem para a melhora das atividades supracitadas, evidenciando a importância da amina primária para as atividades. Os compostos avaliados apresentam, em sua maioria, seletividade moderada ou baixa contra macrófagos murinos e células L929, indicando que a despeito das consideráveis atividades leishmanicida e tripanocida apresentadas por esses compostos, novos estudos ainda são necessários no sentido de se otimizar as atividades, garantindo uma ação seletiva.

Palavras-chave: síntese orgânica, Leishmanioses, Doença de Chagas, atividade biológica, QSAR, bisariloxipropanaminas.

ABSTRACT

We describe herein the synthesis and evaluation of the antileishmanial and antitrypanosomal activity of novel 1,3-bis(aryloxy)propan-2-amines, designed by aryloxyl variation of hit compounds 1,3-bis(3-nitrophenoxy)propan-2-amine (1) and 1,3-bis(1-naphthyloxy)propan-2-amine (2), discovered during an in-house chemical library screening. Bisaryloxypropanamines were prepared in four steps, starting from epichlorohydrin and the appropriate phenol, in global yields that ranged from 9 to 58%. Three novel amines - 4-methylphenyl, 3-chlorophenyl and 4-chlorophenyl – presented a higher antileishmanial activity against *L. amazonensis* promastigotes than hit 1 ($IC_{50} = 10.6 \mu M$). 2-Methylphenyl and 4-methylphenyl amines showed the best profiles in the treatment of *L. amazonensis*-infected murine macrophages. Regarding the antitrypanosomal activity, four amines, 3-cyanophenyl, 4-nitrophenyl, 2-methylphenyl and 2-chlorophenyl, were more active than hit 2 ($IC_{50} = 12.5 \mu M$) against *T. cruzi*-infected L929 fibroblasts. The aromatic substituent effects and their physicochemical contributions were determined by structure-activity relationship analysis. We also evaluated the biological potential of 1,3-bis(aryloxy)propan-2-ols, intermediates to obtain 1,3-bis(aryloxy)propan-2-amines. Moreover, the synthesis of 21 *N*-substituted amines was carried out by reductive amination or nucleophilic substitution, which provided higher yields regarding to the former. In general, the replacement of amino group by hydroxyl group as well as the introduction of a substituent into the amino group did not contribute to activity enhancement, demonstrating the importance of primary amine to activity. Most compounds presented moderate or low selectivity of action, showing that, despite the relevant antileishmanial and antitrypanosomal activity of those compounds, further studies are required in order to optimize their antiparasitic activity, ensuring selectivity of action.

Keywords: organic synthesis, Leishmaniasis, Chagas disease, biological activity, QSAR, bisaryloxypropanamines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Doenças Tropicais Negligenciadas, distribuídas conforme agente infeccioso (OMS, 2015a).	26
Figura 2 - Ciclo de vida de <i>Leishmania</i> sp. (Adaptado de CDC, 2015a)	29
Figura 3 - Fármacos utilizados no tratamento das leishmanioses.	32
Figura 4 - Ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> (Adaptado de CDC, 2015b).....	34
Figura 5 – Fármacos utilizados no tratamento da Doença de Chagas.....	36
Figura 6 - Proposta de mecanismo de ação dos fármacos nifurtimox e benznidazol (Adaptado de MAYA <i>et al.</i> , 2007).	38
Figura 7 - Ácido <i>p</i> -aminofenilarsênico (IX) e Arsenamina (X).	40
Figura 8 – Praziquantel (XI).	41
Figura 9 – Isoniazida (XV) e moléculas precursoras ao seu desenvolvimento.	41
Figura 10 - Estrutura básica de 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos e estrutura de compostos com atividade moduladora de canais de sódio (CHOI <i>et al.</i> , 2002).....	47
Figura 11 - Diariloxipropanamina assimétrica XIX com atividade antibacteriana (Heerding <i>et al.</i> , 2003).	48
Figura 12 - Bisariloxipropanaminas <i>N</i> -substituídas com potencial atividade fungicida contra pragas agrícolas (LIU <i>et al.</i> , 2000).	48
Figura 13 - Estrutura geral de aminopirimidinas com potencial antiparasitário (GRAUVY <i>et al.</i> , 2008).	49
Figura 14 - Bisariloxipropanaminas 1 e 2: compostos <i>hit</i> para o desenvolvimento de novos agentes leishmanicida e tripanocida, respectivamente.....	50
Figura 15 - Derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano propostos nesse trabalho.....	52
Figura 16 – Análise retrossintética (A) e rota de síntese (B) propostas para obtenção dos compostos 1-21.	54
Figura 17 - Diagrama de correlação entre σ e π para substituintes aromáticos em posições <i>meta</i> e <i>para</i> , respectivamente (adaptado de CRAIG, 1971).	57
Figura 18 – Etapas de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol 22-42.	58
Figura 19 – Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol.	59
Figura 20 – Rota alternativa de obtenção de 29.....	59
Figura 21 – Propostas de mecanismos de formação do intermediário oxirana. O ânion fenolato foi representado como Nu:.....	60
Figura 22 – Mecanismo proposto de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol 22-42.	61
Figura 23 – Sistemas diastereotópicos. A) Exemplo tradicional de sistema diastereotópico com centro estereogênico adjacente; B) Demonstração do comportamento diastereotópico dos hidrogênios de C-1 do composto 41 (Adaptado de PAVIA <i>et al.</i> , 2010).....	62
Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H de 41 (CDCl_3 , 200 MHz). Em destaque, as expansões referentes aos sinais de H-1a, H-1b e H-2.....	63
Figura 25 – Sinais observados e esperados para os hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 do composto 41. A) Dupletos duplos parcialmente superpostos observados para os hidrogênios H-1a e H-1b; B) Proposta de sinal esperado para H-2, considerando as constantes de acoplamento observadas entre H-2 e H-1a, H-1b e OH.	63
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 de 41 (CDCl_3 , 50 MHz).	64
Figura 27 – Mecanismo proposto de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanos sulfoniloxipropano 43-63 e rendimentos obtidos.	65
Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H de 62 (acetona- d_6 , 200 MHz). Em destaque, as expansões referentes os sinais de H-1a, H-1b e H-2.....	66
Figura 29 – Proposta de mecanismo de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-azidopropano 64-84 a partir dos compostos 43-63 e rendimentos obtidos	67
Figura 30 – Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano via hidrogenação catalítica e rendimentos obtidos.	68
Figura 31 – Mecanismo proposto de obtenção de aminas a partir de azidas utilizando tíóis como agente redutor. O DTT (pK_a : 9,2; 10,1) foi utilizado como exemplo de ditiol e a trietilamina como amina orgânica (Adaptado de NAIK <i>et al.</i> , 1993).....	71
Figura 32 – Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano 1, 6 e 7 via redução com DTT e rendimentos obtidos.....	72

LISTA DE FIGURAS (Conclusão)

Figura 33 - Correlação entre os valores experimentais de atividade leishmanicida ($\log(1/CI_{50} \text{ exp})$) das amins ativas e valores calculados a partir dos modelos de QSAR ($\log(1/CI_{50} \text{ calc})$).	82
Figura 34 – Aminas <i>N</i> -substituídas propostas.	95
Figura 35 – Proposta de síntese para obtenção das amins <i>N</i> -substituídas.....	96
Figura 36 – Proposta de mecanismo de formação de cetonas a partir de álcoois secundários via Oxidação de Albright-Goldman (ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967).	97
Figura 37 – Rota de síntese para obtenção das cetonas 106-109.	98
Figura 38 – Formação de amins <i>N</i> -substituídas a partir de cetonas e aldeídos via aminação redutiva (Adaptada de ABDEL-MAGID <i>et al.</i> , 1996).....	100
Figura 39 – Nova proposta de síntese para obtenção das amins <i>N</i> -substituídas via substituição nucleofílica.....	101
Figura 40 – Síntese dos compostos 110-113.....	102
Figura 41 – Comparação de métodos para obtenção da amina 86.	103
Figura 42 – Comparação de métodos para obtenção da amina 90.	104
Figura 43 – Comparação de rendimentos para obtenção da amina 90 pelo método de substituição nucleofílica com diferentes grupos abandonadores.....	105
Figura 44 – Espectro de ^{13}C e subespectro DEPT 135 (DMSO- d_6 , 50 MHz) do composto 114. .	107
Figura 45 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 114.	107
Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de 115. A) em DMSO- d_6 ; B) em CDCl_3	108
Figura 47 - Árvore de decisão de Topliss para substituintes aromáticos (modificado de TOPLISS, 1972).	114
Figura 48 – Cloridrato de 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano (118), seus intermediários de reação e rendimentos observados para obtenção de cada composto.	116
Figura 49 – Síntese do composto 119.	116
Figura 50 – Novos compostos submetidos à avaliação de atividade leishmanicida.....	118
Figura 51 – Atividade leishmanicida conforme variação da cadeia alquílica para derivados do <i>p</i> -cresol.	119
Figura 52 - Atividade leishmanicida conforme variação da cadeia alquílica para derivados do <i>p</i> -clorofenol.....	119
Figura 53 – Composto <i>hit</i> 1, derivados 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano sintetizados e melhores resultados observados nos ensaios de atividade leishmanicida.	121
Figura 54 - Relação entre estrutura química e atividade leishmanicida dos compostos sintetizados e avaliados.	122
Figura 55 – Composto <i>hit</i> 2, derivados 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano e os melhores resultados observados nos ensaios de atividade leishmanicida.	123
Figura 56 - Relação entre estrutura química e atividade tripanocida dos compostos sintetizados e avaliados.	123

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A

Figura A. 1 – Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 22.....	231
Figura A. 2 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 22.....	231
Figura A. 3 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 22.	232
Figura A. 4 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 23.....	232
Figura A. 5 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 23.	233
Figura A. 6 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 23.	233
Figura A. 7 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 24.....	234
Figura A. 8 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 24.....	234
Figura A. 9 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 24.	235
Figura A. 10 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 25.	235
Figura A. 11 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 25.....	236
Figura A. 12 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 25.	236
Figura A. 13 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 26.	237
Figura A. 14 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 26.	237
Figura A. 15 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 26.....	238
Figura A. 16 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 27.	238
Figura A. 17 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 27.	239
Figura A. 18 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 27.	239
Figura A. 19 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 28.	240
Figura A. 20 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 28.....	240
Figura A. 21 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 28.	241
Figura A. 22 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 30.	241
Figura A. 23 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 30.....	242
Figura A. 24 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 30.	242
Figura A. 25 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 31.	243
Figura A. 26 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 31.	243
Figura A. 27 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 31.	244
Figura A. 28 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 32.	244
Figura A. 29 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 32.....	245
Figura A. 30 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 32.	245
Figura A. 31 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 33.	246
Figura A. 32 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 33.	246
Figura A. 33 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 33.	247
Figura A. 34 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 34.	247
Figura A. 35 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 34.....	248
Figura A. 36 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 34.	248
Figura A. 37 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 35.	249
Figura A. 38 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 35.....	249
Figura A. 39 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 35.	250
Figura A. 40 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 36.	250
Figura A. 41 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 36.....	251
Figura A. 42 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 36.	251
Figura A. 43 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 37.	252
Figura A. 44 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 37.	252
Figura A. 45 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 37.	253
Figura A. 46 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 38.	253
Figura A. 47 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 38.	254
Figura A. 48 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 38.	254
Figura A. 49 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 39.	255
Figura A. 50 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 39.	255
Figura A. 51 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 39.	256
Figura A. 52 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 40.	256
Figura A. 53 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 40.	257
Figura A. 54 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 40.	257
Figura A. 55 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 41.	258

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

Figura A. 56 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 41.....	258
Figura A. 57 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 41.....	259
Figura A. 58 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 42.....	259
Figura A. 59 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 42.....	260
Figura A. 60 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 42.....	260
Figura A. 61 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 115	261
Figura A. 62 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 115.....	261
Figura A. 63 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 115.....	262
Figura A. 64 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 29.....	262
Figura A. 65 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 29.....	263
Figura A. 66 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 29.....	263
Figura A. 67 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 43.....	264
Figura A. 68 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 43.	264
Figura A. 69 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 43.	265
Figura A. 70 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 44.....	265
Figura A. 71 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 44.....	266
Figura A. 72 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 44.....	266
Figura A. 73 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 45.....	267
Figura A. 74 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 45.....	267
Figura A. 75 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 45.....	268
Figura A. 76 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 46.....	268
Figura A. 77 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 46.....	269
Figura A. 78 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 46.....	269
Figura A. 79 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 47.....	270
Figura A. 80 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 47.	270
Figura A. 81 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 47.	271
Figura A. 82 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 48.....	271
Figura A. 83 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 48.	272
Figura A. 84 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 48.	272
Figura A. 85 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 49.....	273
Figura A. 86 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 49.....	273
Figura A. 87 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 49.....	274
Figura A. 88 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 50.....	274
Figura A. 89 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 50.....	275
Figura A. 90 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 50.....	275
Figura A. 91 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 51.....	276
Figura A. 92 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 51.....	276
Figura A. 93 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 51.....	277
Figura A. 94 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 52.....	277
Figura A. 95 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 52.....	278
Figura A. 96 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 52.....	278
Figura A. 97 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 53.....	279
Figura A. 98 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 53.....	279
Figura A. 99 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 53.....	280
Figura A. 100 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 54.....	280
Figura A. 101 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 54.....	281
Figura A. 102 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 54.....	281
Figura A. 103 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 55.....	282
Figura A. 104 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 55.....	282
Figura A. 105 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 55.....	283
Figura A. 106 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 56.....	283
Figura A. 107 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 56.....	284
Figura A. 108 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 56.....	284
Figura A. 109 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 57.....	285
Figura A. 110 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 57.....	285
Figura A. 111 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 57.....	286

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

Figura A. 112 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 58.	286
Figura A. 113 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 58.	287
Figura A. 114 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 58.	287
Figura A. 115 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 59.	288
Figura A. 116 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 59.	288
Figura A. 117 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 59.	289
Figura A. 118 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 60.	289
Figura A. 119 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 60.	290
Figura A. 120 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 60.	290
Figura A. 121 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 61.	291
Figura A. 122 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 61.	291
Figura A. 123 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 61.	292
Figura A. 124 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 62.	292
Figura A. 125 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 62.	293
Figura A. 126 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 62.	293
Figura A. 127 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 63.	294
Figura A. 128 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 63.	294
Figura A. 129 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 63.	295
Figura A. 130 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 116.	295
Figura A. 131 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 116.	296
Figura A. 132 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 116.	296
Figura A. 133 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 64.	297
Figura A. 134 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 64.	297
Figura A. 135 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 64.	298
Figura A. 136 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 65.	298
Figura A. 137 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 65.	299
Figura A. 138 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 83.	299
Figura A. 139 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 66.	300
Figura A. 140 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 66.	300
Figura A. 141 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 66.	301
Figura A. 142 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 67.	301
Figura A. 143 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 67.	302
Figura A. 144 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 67.	302
Figura A. 145 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 68.	303
Figura A. 146 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 68.	303
Figura A. 147 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 68.	304
Figura A. 148 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 69.	304
Figura A. 149 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 69.	305
Figura A. 150 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 69.	305
Figura A. 151 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 70.	306
Figura A. 152 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 70.	306
Figura A. 153 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 70.	307
Figura A. 154 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 71.	307
Figura A. 155 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 71.	308
Figura A. 156 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 71.	308
Figura A. 157 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 72.	309
Figura A. 158 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 72.	309
Figura A. 159 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 72.	310
Figura A. 160 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 73.	310
Figura A. 161 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 73.	311
Figura A. 162 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 73.	311
Figura A. 163 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 74.	312
Figura A. 164 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 74.	312
Figura A. 165 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 74.	313

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

Figura A. 166 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 75.....	313
Figura A. 167 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 75.....	314
Figura A. 168 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 75.....	314
Figura A. 169 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 76.....	315
Figura A. 170 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 76.....	315
Figura A. 171 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 76.....	316
Figura A. 172 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 77.....	316
Figura A. 173 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 77.....	317
Figura A. 174 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 77.....	317
Figura A. 175 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 78.....	318
Figura A. 176 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 78.....	318
Figura A. 177 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 78.....	319
Figura A. 178 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 79.....	319
Figura A. 179 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 79.....	320
Figura A. 180 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 79.....	320
Figura A. 181 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 80.....	321
Figura A. 182 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 80.....	321
Figura A. 183 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 80.....	322
Figura A. 184 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 81.....	322
Figura A. 185 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 81.....	323
Figura A. 186 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 81.....	323
Figura A. 187 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 82.....	324
Figura A. 188 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 82.....	324
Figura A. 189 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 82.....	325
Figura A. 190 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 83.....	325
Figura A. 191 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 83.....	326
Figura A. 192 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 83.....	326
Figura A. 193 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 84.....	327
Figura A. 194 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 84.....	327
Figura A. 195 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 84.....	328
Figura A. 196 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 117.....	328
Figura A. 197 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 117.....	329
Figura A. 198 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 117.....	329
Figura A. 199 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 1.....	330
Figura A. 200 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 1.....	330
Figura A. 201 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 1.....	331
Figura A. 202 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 2.....	331
Figura A. 203 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 2.....	332
Figura A. 204 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 2.....	332
Figura A. 205 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 3.....	333
Figura A. 206 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 3.....	333
Figura A. 207 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 3.....	334
Figura A. 208 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 4.....	334
Figura A. 209 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 4.....	335
Figura A. 210 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 4.....	335
Figura A. 211 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 5.....	336
Figura A. 212 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 5.....	336
Figura A. 213 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 5.....	337
Figura A. 214 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 6.....	337
Figura A. 215 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 6.....	338
Figura A. 216 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 6.....	338
Figura A. 217 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 7.....	339
Figura A. 218 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) de 7.....	339
Figura A. 219 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz) de 7.....	340

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

Figura A. 220 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 8.	340
Figura A. 221 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 8.	341
Figura A. 222 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 8.	341
Figura A. 223 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 9.	342
Figura A. 224 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 9.	342
Figura A. 225 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 9.	343
Figura A. 226 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 10.	343
Figura A. 227 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 10.	344
Figura A. 228 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 10.	344
Figura A. 229 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 11.	345
Figura A. 230 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 11.	345
Figura A. 231 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 11.	346
Figura A. 232 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 12.	346
Figura A. 233 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 12.	347
Figura A. 234 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 12.	347
Figura A. 235 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 13.	348
Figura A. 236 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 13.	348
Figura A. 237 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 13.	349
Figura A. 238 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 14.	349
Figura A. 239 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 14.	350
Figura A. 240 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 14.	350
Figura A. 241 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 15.	351
Figura A. 242 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 15.	351
Figura A. 243 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 15.	352
Figura A. 244 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 16.	352
Figura A. 245 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 16.	353
Figura A. 246 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 16.	353
Figura A. 247 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 17.	354
Figura A. 248 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 17.	354
Figura A. 249 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 17.	355
Figura A. 250 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 18.	355
Figura A. 251 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 18.	356
Figura A. 252 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 18.	356
Figura A. 253 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 19.	357
Figura A. 254 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 19.	357
Figura A. 255 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 19.	358
Figura A. 256 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 20.	358
Figura A. 257 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 20.	359
Figura A. 258 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 20.	359
Figura A. 259 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 21.	360
Figura A. 260 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 21.	360
Figura A. 261 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 21.	361
Figura A. 262 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 118.	361
Figura A. 263 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 118.	362
Figura A. 264 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 118.	362
Figura A. 265 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 106.	363
Figura A. 266 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 106.	363
Figura A. 267 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 106.	364
Figura A. 268 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 107.	364
Figura A. 269 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{Acetona-}d_6$, 200 MHz) de 107.	365
Figura A. 270 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{Acetona-}d_6$, 50 MHz) de 107.	365
Figura A. 271 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 108.	366
Figura A. 272 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 108.	366
Figura A. 273 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 108.	367

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Continuação)

Figura A. 274 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 109.....	367
Figura A. 275 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 109.....	368
Figura A. 276 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 109.....	368
Figura A. 277 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 110.....	369
Figura A. 278 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 110.....	369
Figura A. 279 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 110.....	370
Figura A. 280 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 111.....	370
Figura A. 281 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 111.....	371
Figura A. 282 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 111.....	371
Figura A. 283 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 112.....	372
Figura A. 284 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 112.....	372
Figura A. 285 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 112.....	373
Figura A. 286 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 113.....	373
Figura A. 287 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 113.....	374
Figura A. 288 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 113.....	374
Figura A. 289 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 85.....	375
Figura A. 290 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 85.....	375
Figura A. 291 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 85.....	376
Figura A. 292 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 86.....	376
Figura A. 293 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 86.....	377
Figura A. 294 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 86.....	377
Figura A. 295 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 87.....	378
Figura A. 296 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 87.....	378
Figura A. 297 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 87.....	379
Figura A. 298 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 88.....	379
Figura A. 299 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 88.....	380
Figura A. 300 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 88.....	380
Figura A. 301 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 89.....	381
Figura A. 302 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 89.....	381
Figura A. 303 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 89.....	382
Figura A. 304 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 90.....	382
Figura A. 305 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 90.....	383
Figura A. 306 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 90.....	383
Figura A. 307 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 91.....	384
Figura A. 308 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 91.....	384
Figura A. 309 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 91.....	385
Figura A. 310 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 92.....	385
Figura A. 311 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 92.....	386
Figura A. 312 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 92.....	386
Figura A. 313 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 93.....	387
Figura A. 314 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 93.....	387
Figura A. 315 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 93.....	388
Figura A. 316 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 94.....	388
Figura A. 317 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 94.....	389
Figura A. 318 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 94.....	389
Figura A. 319 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 95.....	390
Figura A. 320 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 95.....	390
Figura A. 321 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 95.....	391
Figura A. 322 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 96.....	391
Figura A. 323 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 96.....	392
Figura A. 324 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 96.....	392
Figura A. 325 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 97.....	393
Figura A. 326 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 97.....	393
Figura A. 327 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 97.....	394

LISTA DE FIGURAS DO APÊNDICE A (Conclusão)

Figura A. 328 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 98.	394
Figura A. 329 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 98.	395
Figura A. 330 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 98.	395
Figura A. 331 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 99.	396
Figura A. 332 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 99.	396
Figura A. 333 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 99.	397
Figura A. 334 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 100.	397
Figura A. 335 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 100.	398
Figura A. 336 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 100.	398
Figura A. 337 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 101.	399
Figura A. 338 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 101.	399
Figura A. 339 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 101.	400
Figura A. 340 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 102.	400
Figura A. 341 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 102.	401
Figura A. 342 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 102.	401
Figura A. 343 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 103.	402
Figura A. 344 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 103.	402
Figura A. 345 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 103.	403
Figura A. 346 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 104.	403
Figura A. 347 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 104.	404
Figura A. 348 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 104.	404
Figura A. 349 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 105.	405
Figura A. 350 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 105.	405
Figura A. 351 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 105.	406
Figura A. 352 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 120.	406
Figura A. 353 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 119.	407
Figura A. 354 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 119.	407
Figura A. 355 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 119.	408

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Condições de redução seletiva do grupo azido avaliadas para obtenção dos compostos 1, 6 e 7.....	69
Tabela 2 – Bandas de deformação axial ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) características em cada série de compostos sintetizada.....	73
Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ , ppm, 200 MHz) e multiplicidade dos sinais referentes aos hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 dos compostos 1-84, de acordo com o substituinte em C-2 (X) e o substituinte no anel aromático (R).	74
Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ , ppm, 50 MHz) dos sinais referentes aos carbonos C-1 e C-2 de acordo com o substituinte em C-2 (X) e o substituinte no anel aromático (R).	75
Tabela 5 – Atividade leishmanicida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico dos compostos 1-21.	76
Tabela 6 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas parassubstituídas (π_R , ClogD e σ_R) e o logaritmo da recíproca Cl_{50} ($\log(1/Cl_{50})$).	78
Tabela 7 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas ortossubstituídas (π_R e ClogD) e o logaritmo da recíproca Cl_{50} ($\log(1/Cl_{50})$).	78
Tabela 8 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas metassubstituídas (π_R , ClogD e σ_R) e o logaritmo da recíproca Cl_{50} ($\log(1/Cl_{50})$).	79
Tabela 9 – Efeito das aminas selecionadas sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) em relação a células não tratadas.	84
Tabela 10 - Efeito das aminas selecionadas sobre a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas.....	85
Tabela 11 - Atividade tripanocida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico dos compostos 1-21.	86
Tabela 12 - Atividade leishmanicida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico dos compostos 22-42.....	89
Tabela 13 - Efeito dos álcoois selecionados sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) em relação a células não tratadas.	91
Tabela 14 - Efeito dos álcoois selecionados sobre a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas.....	91
Tabela 15 - Atividade tripanocida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico dos compostos 22-42.	93
Tabela 16 – Parâmetros físico-químicos calculados referentes aos novos protótipos 1, 7, 16 e 19 e às aminas N-substituídas propostas 85-105.	96
Tabela 17 – Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos sinais referentes aos hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 e respectivas multiplicidades e dos carbonos C-1 e C-2, de acordo os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) das aminas N-substituídas 85-105.	110
Tabela 18 - Atividade leishmanicida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico de algumas aminas N-substituídas	111
Tabela 19 - Efeito dos compostos 97 e 99 sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) e a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas... ..	112
Tabela 20 – Atividade tripanocida <i>in vitro</i> e perfil citotóxico de aminas N-substituídas.....	113
Tabela 21 - Atividade leishmanicida de novos compostos sintetizados.....	118
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 22-33.....	195
Tabela 23 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 34-42 e 115.....	196
Tabela 24 - Valores de constantes de acoplamento ($^2J, ^3J$ e 4J , Hz) dos compostos 22-42 e 115.....	196
Tabela 25 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 22-33.	197
Tabela 26 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 34-42 e 115.....	197
Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 43-54.....	198
Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 55-63 e 116.....	199
Tabela 29 - Valores de constantes de acoplamento ($^2J, ^3J$ e 4J , Hz) dos compostos 43-63 e 116.....	199
Tabela 30 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 43-54.	200
Tabela 31 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 55-63 e 116.	200

LISTA DE TABELAS (Conclusão)

Tabela 32 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 64-75.	201
Tabela 33 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 76-84 e 117.	202
Tabela 34 – Valores de constantes de acoplamento ($^3J, ^4J$ e 5J , Hz) dos compostos 43-63 e 116.	202
Tabela 35 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 64-75.	203
Tabela 36 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 76-84 e 117.	203
Tabela 37 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 1-12.	204
Tabela 38 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 13-21 e 118.	205
Tabela 39 - Valores de constantes de acoplamento ($^2J, ^3J$ e 4J , Hz) dos compostos 1-21 e 118.	205
Tabela 40 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 1-12.	206
Tabela 41 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 13-21 e 118.	206
Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e constantes de acoplamento (2J e 3J , Hz) referentes aos compostos 106-109.	207
Tabela 43 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 106-109.	207
Tabela 44 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e constantes de acoplamento (2J e 3J , Hz) referentes aos compostos 110-113.	208
Tabela 45 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 110-113.	208
Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) referentes aos compostos 85-96.	210
Tabela 47 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) referentes aos compostos 97-105.	210
Tabela 48 - Valores de constantes de acoplamento ($^2J, ^3J$ e 4J , Hz) dos compostos 85-105.	211
Tabela 49 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 85-96.	211
Tabela 50 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 97-105.	212
Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e constantes de acoplamento (3J , Hz) referentes ao composto 119.	212
Tabela 52 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes ao composto 119.	212

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Å	Angstrom
ACD	Advanced Chemistry Development
A/M	Amastigotas por macrófago
AVAI	Anos de vida ajustados em função da incapacidade
1/C	Potência biológica
CC ₅₀	Concentração capaz de reduzir a viabilidade de 50% de células mamíferas <i>in vitro</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCS	Cromatografia em coluna de sílica
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI ₅₀	Concentração necessária para causar 50% de inibição de um sistema biológico ou morte celular
CIM	Concentração inibitória mínima
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos
ρ	Densidade
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
<i>D</i>	Coeficiente de distribuição
δ	Deslocamento químico
$\Delta\nu$	Diferença entre deslocamentos químicos
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (intensificação sem distorção por transferência de polarização)
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio padrão
DTN	Doença Tropical Negligenciada
DTT	DL-Ditiotreitol
F. F.	Faixa de fusão
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Continuação)

F. M.	Fórmula molecular
°C	Grau Celsius
g	Gramma
g/mol	Gramma por mol
GPVC	β -D-Galactopiranosídeo do vermelho de clorofenol
h	Horas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Hz	Hertz
IC	Índice de confiança
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>K</i>	Constante de ionização
LAREMAR	Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução
LC	Leishmaniose cutânea
m	Multiplete
M	Molar
MHz	Mega-Hertz
μ L	Microlitro
mL	Mililitro
MLR	<i>Multiple linear regression</i> (Regressão linear múltipla)
MM	Massa molar
mmol	Milimol
MS	Ministério da Saúde
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
μ g/mL	Micrograma por mililitro
μ M	Micromolar
<i>n</i>	Índice de refração
<i>n</i>	Número de pontos
nm	Namômetro

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Continuação)

OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Coeficiente de partição
p	Probabilidade de significância
p/v	Peso por volume
π_R	Constante hidrofóbica de Hansch de um substituinte aromático
PBS	Tampão fosfato salino
%MI	Porcentagem de macrófagos infectados
ppm	Partes por milhão
qn	Quinteto
q^2	Validação cruzada
qna	Quinteto aparente
QSAR	<i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> (Relação estrutura-atividade quantitativa)
®	Marca Registrada
r^2	Fração de variância
RM	Refratividade molar
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Simpleto
s	Desvio padrão
SDS	<i>Sodium dodecyl sulfate</i> (dodecilsulfato de sódio)
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
sxa	Sexteto aparente
σ_R	Constante eletrônica de Hammett de um substituinte aromático
t	Tripleto
t. a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Conclusão)

U/mL	Unidade por mililitro
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
v	Número de variáveis independentes
ν	Deformação axial
$\bar{\nu}_{\max}$	Número de onda máximo
v/v	Volume por volume

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	26
1.1 Doenças Tropicais Negligenciadas.....	26
1.2 Leishmanioses.....	28
1.3 Doença de Chagas.....	33
1.4 Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos.....	38
1.4.1 <u>A triagem empírica como alternativa na busca por novos agentes leishmanicidas e tripanocidas</u>	38
1.5 Estudos quantitativos de relação estrutura-atividade (QSAR).....	42
1.5.1 <u>Constante de Hammett (σ_R) como descritor eletrônico</u>	43
1.5.2 <u>Coeficiente de partição (P) e constante de Hansch (π_R) como descritores de caráter hidrofóbico</u>	44
1.5.3 <u>A refratividade molar como descritor estérico ou estrutural</u>	45
1.5.4 <u>Análise de Hansch</u>	46
1.6 Aplicações biológicas de 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos.....	47
1.7 1,3-Bisariloxi-2-aminopropanos como agentes leishmanicidas e tripanocidas em potencial.....	49
2 OBJETIVOS.....	52
2.1 Objetivos gerais.....	52
2.2 Objetivos específicos.....	52
3 PLANO DE SÍNTESE.....	54
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
4.1 Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol (22-42).....	57
4.2 Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanossulfoniloxipropano (43-63).....	64
4.3 Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-azidopropano (64-84).....	67
4.4 Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano (1-21).....	68
4.5 Atividade leishmanicida <i>in vitro</i> e citotoxicidade dos compostos 1-21.....	75
4.5.1 <u>Relação estrutura-atividade leishmanicida dos compostos 1-21</u>	77
4.5.2 <u>Tratamento de macrófagos infectados com compostos selecionados</u>	82
4.6 Atividade tripanocida <i>in vitro</i> e citotoxicidade dos compostos 1-21.....	85
4.6.1 <u>Relação estrutura-atividade tripanocida dos compostos 1-21</u>	86

SUMÁRIO (Continuação)

4.7 Efeito da substituição do grupo amino pelo grupo hidroxila.....	88
4.7.1 <u>Atividade leishmanicida</u>	89
4.7.2 <u>Atividade tripanocida</u>	92
4.8 Síntese de aminas <i>N</i> -substituídas.....	94
4.8.1 <u>Atividade leishmanicida de aminas <i>N</i>-substituídas sintetizadas</u>	110
4.8.2 <u>Atividade tripanocida de aminas <i>N</i>-substituídas sintetizadas</u>	113
4.9 Variação de substituinte no anel aromático baseado na Árvore de Decisão de Topliss (TOPLISS, 1972).....	113
4.10 Variação da cadeia alquila.....	116
4.11 Atividade leishmanicida <i>in vitro</i> e citotoxicidade de novos compostos..	119
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	120
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	125
6.1 Parte sintética.....	125
6.1.1 <u>Aparelhagem e materiais utilizados</u>	125
6.1.2 <u>Purificação de solventes e reagentes</u>	125
6.1.3 <u>Soluções reveladoras</u>	126
6.1.4 <u>Procedimento geral 1 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2- propanol (22-28 e 30-42) (Adaptado de ZHAO <i>et al.</i>, 1996)</u>	126
6.1.5 <u>Procedimento para obtenção de 1,3-bis(2-metoxicarbonilfenoxi)-2- propanol (29)</u>	136
6.1.6 <u>Procedimento geral 2 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2- metanossulfoniloxipropano (43-63) (Adaptado de LEE <i>et al.</i>, 1992)</u>	137
6.1.7 <u>Procedimento geral 3 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2- azidopropano (64-84) (Adaptado de ERMEYDAN <i>et al.</i>, 2010)</u>	148
6.1.8 <u>Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano (1-21)</u>	160
6.1.9 <u>Procedimento geral 6 – síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2- propanona (106-109) (Adaptado de FRITSCHÉ <i>et al.</i>, 2008)</u>	172
6.1.10 <u>Procedimento geral 7 – síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-(4- toluenossulfoniloxi)propano (110-113) (Adaptado de BAIZER, 1960)</u> ..	174
6.1.11 <u>Síntese das aminas 85-105</u>	177

SUMÁRIO (Conclusão)

6.1.12 <u>Procedimento para obtenção de 1,3-bismetanossulfoniloxipropano (120) (Adaptado de LISBOA, 2007)</u>	190
6.1.13 <u>Procedimento para obtenção de 1,3-bis(4-metilfeniloxi)propano (119)</u>	190
6.2 Ensaio biológico para avaliação de atividade leishmanicida.....	191
6.2.1 <u>Parasitas</u>	191
6.2.2 <u>Ensaio de atividade leishmanicida sobre as formas promastigotas em fase estacionária de crescimento de <i>Leishmania amazonensis</i></u>	191
6.2.3 <u>Ensaio de citotoxicidade em macrófagos peritoneais</u>	192
6.3 Análises de QSAR.....	193
6.4 Ensaio de avaliação de atividade tripanocida <i>in vitro</i> e teste de citotoxicidade.....	193
6.5 Atribuições dos espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C.....	195
REFERÊNCIAS.....	213
APÊNDICE A: ESPECTROS NO INFRAVERMELHO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	230

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Tropicais Negligenciadas

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) consistem em um conjunto de dezessete doenças causadas por diferentes agentes infecciosos – vírus, bactérias, helmintos e protozoários - que acometem pessoas residentes principalmente em regiões tropicais e subtropicais do planeta (**Figura 1**). Acredita-se que as DTNs atinjam mais de um bilhão de pessoas e sejam responsáveis anualmente por 534 mil mortes em 149 países, onde predominam populações de baixa renda, vivendo em condições de pobreza e má nutrição e sem acesso a condições adequadas de saneamento básico, que contribuem para a perpetuação dessas doenças nessas localidades (OMS, 2015a; CDC, 2011).

Figura 1 – Doenças Tropicais Negligenciadas, distribuídas conforme agente infeccioso (OMS, 2015a).

Protozoários	Vírus	Bactérias	Helmintos
- Leishmanioses	- Raiva	- Úlcera de Bauru	- Dracunculose
- Tripanossomíase Africana	- Dengue e Chikungunya	- Hanseníase	- Equinococose
- Doença de Chagas		- Tracoma	- Teníase/ Cisticercose
		- Boubá	- Trematodíases
			- Esquistossomose
			- Helmintíases transmitidas pelo solo
			- Oncocercose
			- Filariose

O controle de casos é prejudicado pelo restrito número de quimioterápicos disponíveis, que têm seu uso limitado pela resistência microbiana emergente e alta toxicidade. Apesar da alta prevalência dessas doenças em um extenso território, as DTNs têm sido ignoradas pelas indústrias farmacêuticas na busca por alternativas terapêuticas, por isso recebem o nome de “negligenciadas”. Isso ocorre porque

atingem principalmente regiões desfavorecidas economicamente, que não representam mercados potenciais que justificariam os gastos investidos pelas indústrias em pesquisa e desenvolvimento (JAKOBSEN *et al.*, 2011). Em um levantamento publicado em 2002, observou-se que das 1393 novas entidades químicas lançadas entre os anos de 1975 e 1999, apenas 13 (0,9%) tiveram seu desenvolvimento direcionado para doenças tropicais (doenças parasitárias, lepra, dengue, encefalite japonesa, tracoma e diarreia infecciosa), apesar de corresponderem a 9,4% da carga global de doenças, representada pelo total de anos de vida ajustados em função da incapacidade (AVAI) (TROUILLER *et al.*, 2002). Já nos anos seguintes, considerando o período de 2000-2011, especificamente com relação às DTNs, não foi observado o desenvolvimento de novas entidades químicas para o tratamento dessas doenças. Mesmo diante de um quadro de necessidade de novos fármacos, registraram-se nesse mesmo período apenas 420 ensaios clínicos de novos produtos para fins terapêuticos (nova entidade química, nova indicação, nova formulação, nova associação, vacinas ou biológicos) para as DTNs, correspondendo a apenas 0,3% dos 148.445 ensaios clínicos registrados para a época citada (PEDRIQUE *et al.*, 2013).

Esse perfil, porém, tem passado por algumas mudanças positivas nos anos mais recentes. Em 2012, a OMS publicou um plano de controle conhecido “*Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases*”, o qual tem como prioridade a prevenção, controle, eliminação e erradicação até 2020 de pelo menos 10 das 17 DTNs (OMS, 2012). Esse plano de controle serviu de inspiração para que parcerias público-privadas surgissem e se unissem no sentido de combater tais doenças, dando origem a “*London Declaration on Neglected Tropical Disease*”. Esse projeto tem a participação do Banco Mundial, de algumas companhias farmacêuticas, da Fundação Bill & Melinda Gates e de governos de diversos países, inclusive o Brasil. Além desse projeto, grandes multinacionais da área farmacêutica, como Pfizer, Novartis, Merck, Bayer, GlaxoSmithKline, fortaleceram suas parcerias com a OMS no sentido de expandir as doações de medicamentos para o tratamento de diferentes DTNs (DIAS *et al.*, 2013).

Em um levantamento realizado por Magalhães e colaboradores (2012) a partir do *Portal Inovação*, observou-se que, em 2012, mais de 40 mil especialistas no Brasil

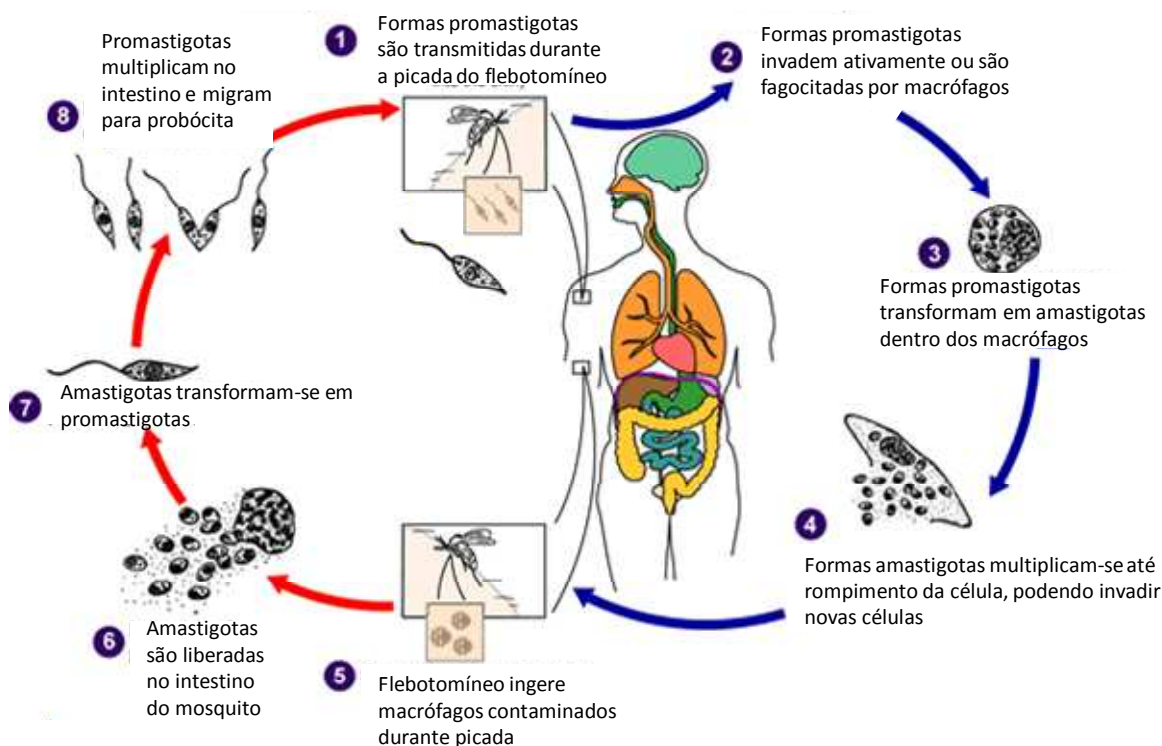
desenvolviam suas pesquisas em DTNs. Outros trabalhos de pesquisadores brasileiros publicados recentemente reforçam as parcerias entre grupos de pesquisa nacionais e a criação de centros de pesquisa voltados para o estudo das DTNs, principalmente no que diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos (DIAS *et al.*, 2013; GIAROLLA & FERREIRA, 2015). Nesse contexto, insere-se uma parte das pesquisas de nosso grupo, voltada para a busca por novas substâncias bioativas que possam ser utilizadas no tratamento de duas DTNs de origem parasitária endêmicas em nosso país: as Leishmanioses e a Doença de Chagas.

1.2 Leishmanioses

As leishmanioses são doenças causadas por mais de vinte espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e consideradas um importante problema de saúde pública em diversos países, inclusive o Brasil. A cada ano, observa-se a incidência de aproximadamente 1,3 milhão de novos casos, resultando em vinte a trinta mil óbitos pelo mundo. Estima-se ainda que 310 milhões de pessoas vivam em áreas de risco de infecção, distribuídas pela América Latina, África, Ásia e região do Mediterrâneo. Ao todo, a área endêmica é formada por 98 países, a maioria sendo países em desenvolvimento (OMS, 2015b).

A transmissão do protozoário ao homem e a outros hospedeiros vertebrados, como o cão, ocorre por meio da picada da fêmea flebotomínea infectada, que injeta a forma infectante do parasita (promastigota), a qual é fagocitada pelos macrófagos e outras células do sistema mononuclear fagocitário. Dentro dessas células, observa-se a diferenciação das formas promastigotas em amastigotas, que passam a se multiplicar intensamente, levando ao rompimento das células infectadas. Assim, as formas amastigotas são capazes de infectar novas células, levando à disseminação do parasita. Ao se alimentar do sangue de hospedeiros, os flebotomíneos não contaminados ingerem macrófagos infectados com as formas amastigotas. Essas formas são liberadas no intestino dos insetos, transformando-se em promastigotas. Os protozoários, então, multiplicam-se e migram para a válvula faríngea do mosquito, garantindo a continuidade do ciclo de transmissão (CDC, 2015a; FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012) (**Figura 2**).

Figura 2 - Ciclo de vida de *Leishmania* sp. (Adaptado de CDC, 2015a)



De acordo com a espécie de *Leishmania* infectante e seu tropismo por determinados tecidos, observam-se diferentes formas de manifestação das leishmanioses. As formas cutâneas (LC) ou tegumentares são as mais comuns. Estão associadas a infecções por espécies como *L. major* e *L. tropica* no Velho Mundo e a uma diversidade de espécies no Novo Mundo, como *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonensis* e *L. venezuelensis*. Em geral, acometem pele e sistema linfático e causam lesões que variam desde úlceras ou nódulos cutâneos restritos ao local da picada (LC localizada) a lesões nodulares disseminadas, que raramente ulceram (LC difusa). Em alguns casos, a doença pode ainda se manifestar na forma de lesões destrutivas e desfigurantes que atingem mucosas das regiões oral e nasofaríngea, recebendo o nome de leishmaniose mucocutânea (BAILEY & LOCKWOOD, 2007). Já na forma visceral, conhecida também como calazar, órgãos importantes são afetados, como fígado e baço, além de gânglios linfáticos e medula óssea. Ocorre normalmente pela infecção por *L. donovani* e *L. infantum* em países do Velho Mundo e pela infecção por *L. chagasi* nas Américas. É a forma mais severa de leishmaniose e fatal quando não tratada (CHAPPUIS *et al.*, 2007).

Apesar dos esforços de órgãos de saúde no controle e prevenção das leishmanioses, o número de casos tem aumentado mundialmente. Fatores como desmatamento, mudanças ambientais e a migração populacional têm mudado o caráter essencialmente rural dessas doenças, que já atingem grandes centros urbanos, como Teresina e Belo Horizonte (CERBINO NETO *et al.*, 2009; HARHAY *et al.*, 2011; MORAIS *et al.*, 2015). A capacidade de adaptação do vetor flebotomíneo a ambientes urbanos e a presença de elevado número de casos caninos da doença têm contribuído para tal quadro (BARATA *et al.*, 2013; MARGONARI *et al.*, 2006; TEIXEIRA-NETO *et al.*, 2014). Na ausência de uma vacina eficaz para uso humano, as medidas de prevenção dessas doenças restringem-se ao controle dos vetores e reservatórios, em especial os cães. Porém, dificuldades operacionais de implantação de tais medidas, o alto custo envolvido e a necessidade de melhor conhecimento do comportamento dos vetores têm sido desafios a superar (MAIA-ELKHOURY *et al.*, 2008). Ainda, em áreas endêmicas e não endêmicas, casos de coinfeção *Leishmania*/HIV têm causado preocupação, devido a apresentação pelos pacientes de quadros atípicos e mais graves de leishmaniose e refratariedade a tratamentos habituais (COTA *et al.*, 2014).

Com relação aos casos humanos, considerando a falta de uma vacina que seja eficaz na prevenção das leishmanioses, o controle acaba sendo também dependente da quimioterapia. Porém, o arsenal terapêutico disponível ainda é precário e apresenta diversos inconvenientes, que dificultam a adesão dos pacientes ao tratamento, contribuindo, inclusive, para o aumento de cepas resistentes devido ao abandono da terapia (MACHADO-SILVA *et al.*, 2015).

Por décadas, os antimoniais pentavalentes, representados por estibogluconato de sódio (Pentostam®) (**I, Figura 3**) e antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime®) (**II, Figura 3**), têm sido adotados como tratamento de primeira escolha de ambas as formas de leishmaniose (HALDAR *et al.*, 2011). O mecanismo de ação desses fármacos ainda é pouco entendido, porém algumas hipóteses já foram formuladas. Uma das hipóteses é de que Sb(V) possa atuar como pró-fármaco, sendo reduzido a Sb(III), forma mais tóxica e ativa, o qual se complexa com biomoléculas contendo grupos sulfidríla, acarretando a morte do parasita por indução de estresse oxidativo e perda de função proteica. Outra hipótese é de que mesmo na forma pentavalente

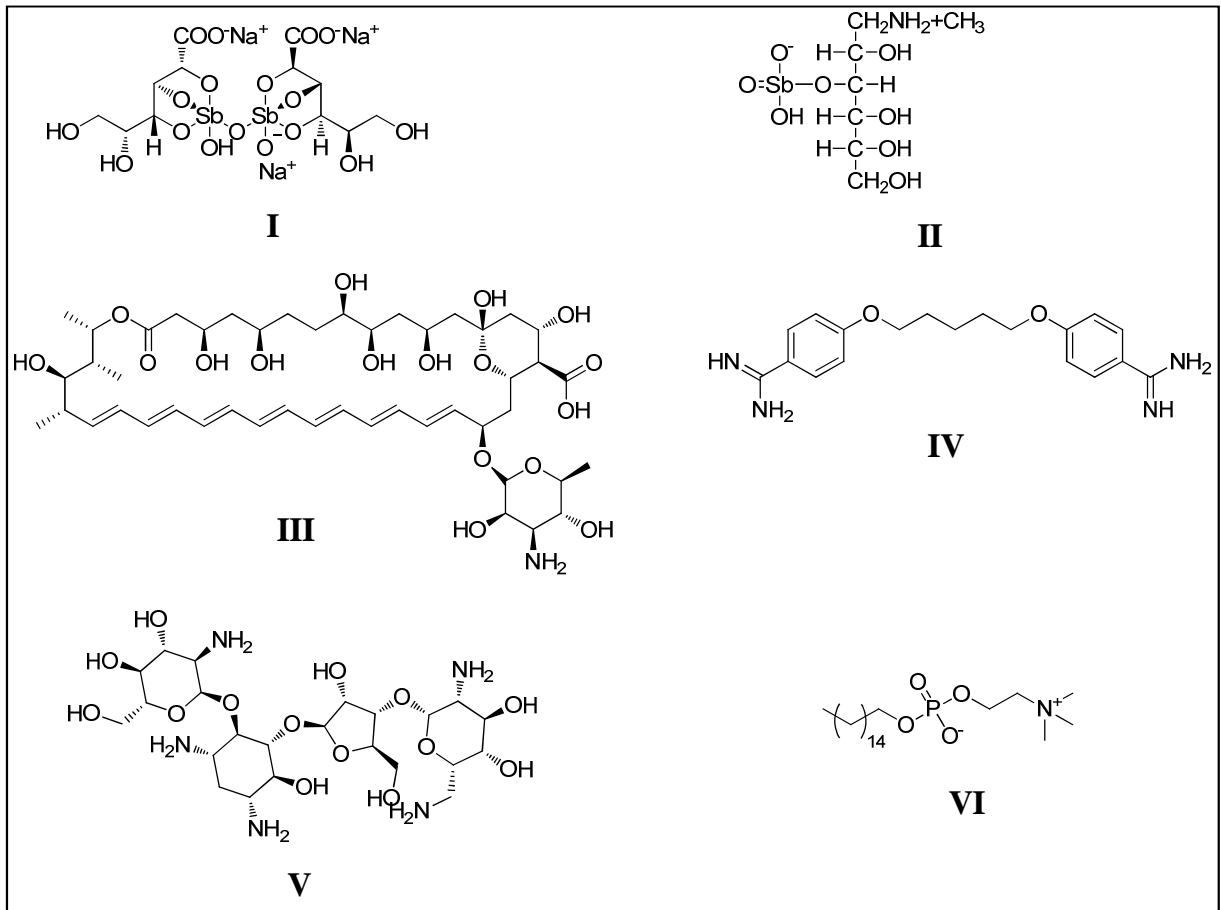
o antimônio seja capaz de interferir no metabolismo de purinas e inibir a DNA topoisomerase I, causando seus efeitos tóxicos ao parasita (DEMICHELI & FREZARD, 2005; FREZARD *et al.*, 2009). Apesar de seu amplo uso, a utilização de antimoniais apresenta desvantagens como necessidade de administração parenteral, longos períodos de tratamento e elevada toxicidade, tornando necessário o monitoramento contínuo dos pacientes (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012; MONZOTE, 2009). Além disso, o aparecimento de diversos casos de resistência, principalmente na Índia, tem restringido seu uso em algumas áreas endêmicas (LIRA *et al.*, 1999; HALDAR *et al.*, 2011).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) preconiza como alternativas ao tratamento com antimoniais pentavalentes os fármacos anfotericina B (Fungizone®) (**III, Figura 3**) e pentamidina (Pentacarinat®) (**IV, Figura 3**) (SVS/MS, 2010; SVS/MS, 2014). A anfotericina B é um antibiótico poliênico recomendado como tratamento de primeira linha em regiões onde se encontram casos de resistência aos antimoniais (LUCERO *et al.*, 2015) e, no Brasil, é o fármaco de primeira escolha para pacientes grávidas (SVS/MS, 2014). Sua ação leishmanicida se deve à interação preferencial com ergosterol presente na membrana celular do parasita, criando um canal transmembrana pelo qual ocorre o extravasamento de materiais celulares, como íons e pequenas moléculas, levando à morte da célula (MONZOTE, 2009). Apesar da excelente atividade leishmanicida demonstrada por esse fármaco, trata-se de uma substância de alta toxicidade e que requer administração endovenosa cuidadosamente controlada. A redução dos efeitos adversos relacionados à administração da anfotericina B e a melhora das propriedades farmacocinéticas desse composto foram alcançadas com o desenvolvimento de formulações lipossomais desse fármaco (AmBisome®). Porém, o alto custo associado ao tratamento com essas formulações limita ainda seu uso, principalmente em regiões de pobreza extrema atingidas pelas leishmanioses (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012).

A pentamidina, inicialmente idealizada como hipoglicemiante, é também uma substância leishmanicida de grande interesse na farmacoterapia de leishmanioses. Seu efeito leishmanicida é atribuído à sua interferência na biossíntese de macromoléculas, como DNA, RNA, fosfolípidos e proteínas. Graves efeitos adversos relacionados ao seu uso, como hipoglicemia, nefro e cardiotoxicidade, e baixa

eficácia no tratamento têm reduzido enormemente seu uso em regiões endêmicas (MCGWIRE & SATOSKAR, 2014).

Figura 3 - Fármacos utilizados no tratamento das leishmanioses.



Nos últimos anos, outros fármacos têm ganhado espaço como alternativas terapêuticas. A paromomicina (Paromo-U®) (V, **Figura 3**), um aminoglicosídeo de origem natural com atividade leishmanicida, despertou grande interesse no tratamento de leishmanioses devido ao baixo custo associado ao seu uso, quando comparado aos outros medicamentos disponíveis. Esse antibiótico atua inibindo a síntese proteica do parasita por interação com a unidade 30S ribossomal (MONZOTE, 2009). Formulações tópicas mostraram-se eficazes no tratamento da forma tegumentar da doença (KIM *et al.*, 2009), porém relatos de erupção cutânea são descritos ao longo da terapia (MONZOTE, 2009). Já no tratamento da forma visceral, que envolve administração por via intramuscular, observam-se problemas semelhantes aos demonstrados por outros fármacos preconizados, como ototoxicidade, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade, e ainda relatos de dores durante a

administração (FREITAS-JUNIOR *et al.*, 2012). A miltefosina (Impavido®) (VI, **Figura 3**), inicialmente planejada para uso em terapia antitumoral, teve sua atividade leishmanicida descoberta ao acaso. A ação tóxica decorre de sua interferência na estrutura do material genético parasitário, culminando com morte celular por apoptose (VERMA & DEY, 2004). Destaca-se como o primeiro medicamento contra leishmanioses administrado por via oral e que apresenta toxicidade tolerável. Porém, seu uso é contraindicado a grávidas e mulheres em idade fértil devido ao seu potencial teratogênico (SUNDAR & OLLIARO, 2007). Além disso, foi demonstrada baixa sensibilidade de espécies de *Leishmania* encontradas na América Latina a esse fármaco (YARDLEY *et al.*, 2005).

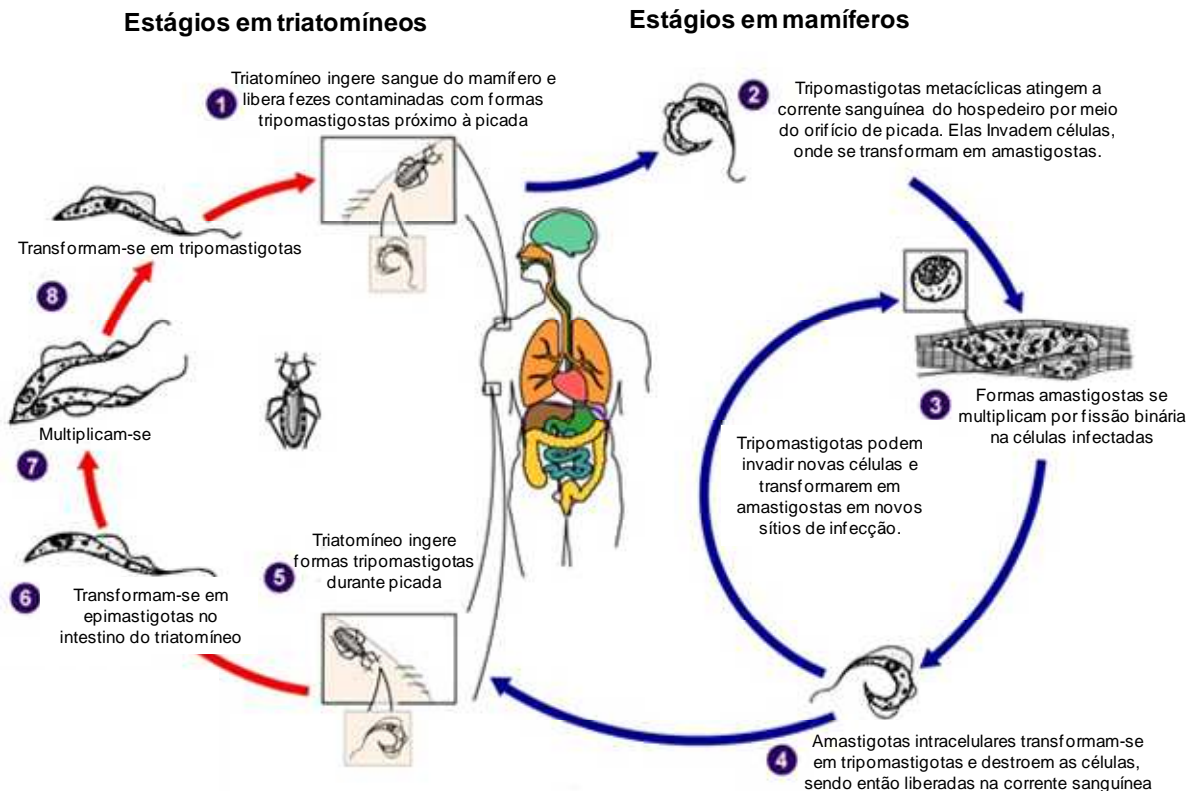
1.3 Doença de Chagas

A Doença de Chagas, conhecida também como tripanossomíase americana, é uma doença tropical negligenciada causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que sete milhões de pessoas estejam infectadas a nível mundial (OMS, 2015c), sendo o Brasil responsável por mais de quatro milhões desses casos (MARTINS-MELO *et al.*, 2014). Tal doença está presente principalmente em áreas rurais de baixo poder aquisitivo da América Latina, formando uma área endêmica composta por 21 países e compreendendo uma população em risco de infecção de 25 milhões de pessoas. A cada ano, aproximadamente sete mil mortes são atribuídas à Doença de Chagas (OMS, 2015c).

A principal forma de transmissão dessa doença a homens e alguns mamíferos é por meio das fezes de triatomíneos infectados, os quais são comumente conhecidos pelo nome de barbeiro. Ao se alimentar do sangue de mamíferos, o barbeiro defeca próximo à picada, liberando formas tripomastigotas metacíclicas do parasita em suas fezes. Através de ferimentos na pele e mucosas, o parasita atinge a circulação sanguínea, aderindo e invadindo diferentes células do hospedeiro como, por exemplo, macrófagos, células musculares e epiteliais. No interior dessas células, o parasita se converte a sua forma amastigota, reproduzindo por divisão binária até que a célula esteja repleta de parasitas. Nesse ponto, o *T. cruzi* retorna a sua forma tripomastigota e, com a ruptura da célula invadida, retorna à corrente sanguínea, contaminando novas células, principalmente do coração, tubo digestivo e plexos

nervosos. Durante alimentação com sangue de mamíferos contaminados, o inseto vetor ingere formas tripomastigotas sanguíneas, as quais são convertidas à forma reprodutiva epimastigota no tubo digestivo do triatomíneo. Na porção terminal do intestino do inseto, o parasita retoma a forma tripomastigota infectante, podendo ser liberado nas fezes do barbeiro quando de sua alimentação (CDC, 2015b; **Figura 4**).

Figura 4 - Ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* (Adaptado de CDC, 2015b)



A transmissão vetorial é a forma clássica de transmissão do *T. cruzi*, porém outras formas de infecção pelo parasita já são bem conhecidas. O protozoário pode ser transmitido a outras pessoas por meio de transfusão sanguínea de sangue contaminado, forma mais comumente encontrada em meios urbanos. Em muitos países onde a doença é endêmica, como o Brasil, o controle dos bancos de sangue tanto por meio de testes sorológicos quanto pela adoção da quimioprofilaxia com violeta de genciana auxiliou na redução considerável do número de casos por essa via (DIAS, 2006). A transmissão congênita ou por meio do leite materno pode acontecer em alguns casos quando a mãe é hospedeira. Já a transmissão por via oral, a partir de alimentos contaminados com fezes ou urina de triatomíneos infectados, é um dos mais importantes e frequentes mecanismos de surtos da

doença no Brasil, principalmente na região Norte do país (NOBREGA *et al.*, 2009). Estima-se que a transmissão acidental, observada principalmente entre técnicos laboratoriais e pesquisadores, também é responsável por um bom número de casos da doença, apesar de, com frequência, ocorrer a subnotificação dos casos (DIAS *et al.*, 2011).

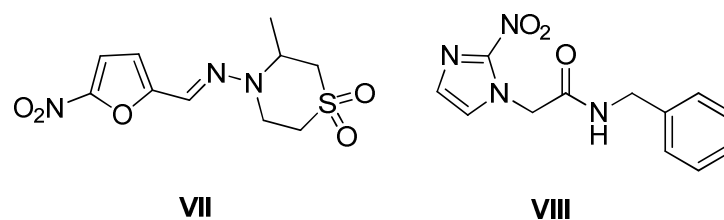
A Doença de Chagas caracteriza-se por duas fases clínicas. A fase aguda da doença ocorre de quatro a oito semanas após a infecção, podendo progredir a uma fase crônica que em geral perdura por toda a vida do paciente. Durante a fase aguda, os pacientes infectados podem não manifestar sintomas ou apresentar sintomas inespecíficos como febre e inchaço no local da picada do inseto. Nessa fase, os sintomas são mais frequentes em crianças, nas quais a doença se manifesta de forma mais grave, podendo acarretar complicações cardíacas e meningoencefalite. A redução dos níveis de parasitemia está relacionada ao início da fase crônica da Doença de Chagas, a qual se caracteriza inicialmente por sua forma indeterminada (assintomática), podendo evoluir para as formas digestiva, cardíaca e mista. A maioria dos pacientes apresenta a forma indeterminada da doença, enquanto os demais desenvolvem complicações cardíacas e/ou gastrointestinais, como cardiopatia chagásica crônica e hepatoesplenomegalia (DIAS *et al.*, 2009; PEREIRA & NAVARRO, 2013).

A migração populacional de zonas rurais para urbanas e de países onde a doença é endêmica para outras regiões do mundo tem levado a um aumento considerável de número de casos em países da América do Norte, Europa e Pacífico, contribuindo para que a Doença de Chagas tenha deixado de ser um problema de saúde pública restrito a regiões rurais da América Latina (HOTEZ *et al.*, 2013; MONTGOMERY *et al.*, 2014). Estima-se que nos Estados Unidos mais de trezentas mil pessoas estejam infectadas com *T. cruzi*. Apesar de diversas espécies de triatomíneos estarem presentes principalmente no sul do país, poucos são os casos confirmados de infecção autóctone, sendo a maior parte desse montante de infectados formada por imigrantes de áreas endêmicas. Além disso, atribui-se à Doença de Chagas mais de trinta mil casos de cardiomiopatia nesse país. Ainda, centenas de casos da doença estão relacionados à infecção congênita (BERN & MONTGOMERY, 2009; KIRCHHOFF, 2011).

Nas últimas décadas, a realização de políticas de prevenção e controle têm se tornado cada vez mais efetivas. O controle de vetores domiciliares e o rigoroso controle nos Bancos de Sangue desde a década de 1980 adotados em regiões endêmicas da doença têm contribuído para a redução do número de casos por essas vias. Entretanto, as demais vias de contaminação tomaram maior importância, sendo necessária a adoção de medidas como testes sorológicos em recém-nascidos e em profissionais em risco de infecção e pasteurização de alimentos que possam estar contaminados. A prevenção por meio de vacinas também seria uma alternativa, principalmente para pessoas em áreas endêmicas e para profissionais em risco, porém até o momento não houve sucesso em seu desenvolvimento (DIAS *et al.*, 2011).

O tratamento da Doença de Chagas envolve medidas antiparasitárias e sintomáticas, dependendo das manifestações clínicas. A quimioterapia antiparasitária deve ser introduzida imediatamente após o diagnóstico da doença, considerando que o tratamento na fase aguda apresenta uma taxa de sucesso de 50 a 70%, enquanto na fase crônica a taxa de cura corresponde a menos de 20%. Atualmente, apenas dois fármacos são aprovados para terapia dessa doença. O nifurtimox (VII, **Figura 5**) foi desenvolvido e lançado em 1967 pela Bayer, enquanto o benznidazol (VIII, **Figura 5**) entrou em comercialização a partir de 1972, inicialmente produzido pela Roche. Devido a efeitos tóxicos, o nifurtimox já não é comercializado no Brasil desde a década de 1980. O benznidazol é o fármaco de escolha no Brasil, sendo produzido no próprio país pelo laboratório LAFEPE em formulações de uso adulto e, mais recentemente, de uso infantil, tendo recebido os direitos de produção pela Roche no início de 2003 (DIAS *et al.*, 2009).

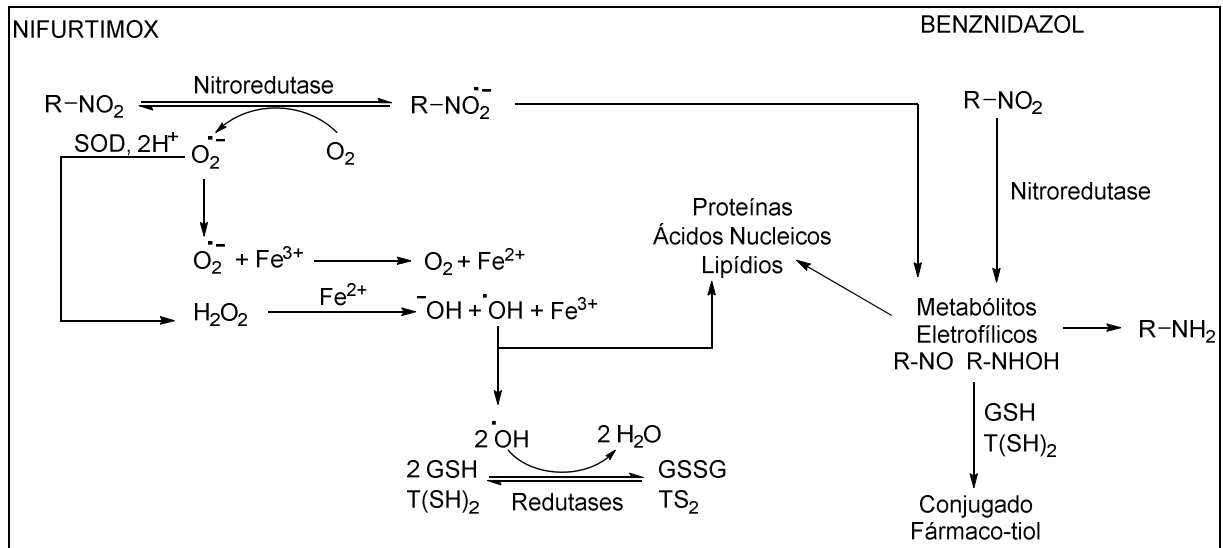
Figura 5 – Fármacos utilizados no tratamento da Doença de Chagas.



Esses fármacos apresentam um mecanismo de ação envolvendo a formação de radicais livres e/ou metabólitos eletrofílicos (**Figura 6**). Ambos apresentam um grupo NO_2 em sua estrutura, o qual está relacionado à sua forma de ação. No caso do nifurtimox, na presença de nitroredutases do parasita ocorre a formação de um intermediário nitro radicalar, responsável pela redução de O_2 e formação de íon superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Esse processo é conhecido como ciclo redox, já que ocorre regeneração do grupo NO_2 . A neutralização do íon superóxido pode ocorrer por duas vias. Na presença de Fe^{3+} , ocorre a conversão de $\text{O}_2^{\cdot-}$ em O_2 e redução de Fe^{3+} a Fe^{2+} . Já na presença da enzima superóxido dismutase (SOD), ele é convertido em H_2O_2 , que, por sua vez, reage com Fe^{2+} , formando ânion hidroxila ($\cdot\text{OH}^-$), radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) e Fe^{3+} . Especula-se que o radical hidroxila formado seja o responsável pelo efeito tripanocida do nifurtimox, a partir de danos gerados ao DNA, proteínas e lipídios. Já o benznidazol não passa pelo ciclo redox, nem depende de espécies reativas de oxigênio para exercer seu efeito tripanocida. Nesse caso, o radical nitro formado é subsequentemente reduzido a espécies eletrofílicas, as quais estariam envolvidas na formação de conjugados do fármaco com macromoléculas como DNA e tripanotiona, levando à morte do parasita (MAYA *et al.*, 2003; MAYA *et al.*, 2007; DIAS *et al.*, 2009).

Como já comentado, os fármacos disponíveis são eficazes apenas na fase aguda da doença. Além disso, o relato de efeitos adversos graves, a necessidade de longos períodos de tratamento, que variam de 60 a 90 dias, e casos de resistência de algumas cepas de *T. cruzi* a esses fármacos (BARRET & CROFT, 2012) têm estimulado diversos grupos de pesquisa à procura de novos agentes tripanocidas potentes e seguros para o tratamento da Doença de Chagas, tanto nas fases aguda quanto crônica.

Figura 6 - Proposta de mecanismo de ação dos fármacos nifurtimox e benznidazol (Adaptado de MAYA *et al.*, 2007).



1.4 Estratégias de desenvolvimento de novos fármacos

Considerando os diversos problemas relacionados ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento das leishmanioses e da Doença de Chagas, a busca por novas alternativas terapêuticas se faz de grande importância. Na busca por novos agentes antiparasitários, três são as principais formas de desenvolvimento de novos fármacos:

- triagem de bibliotecas de compostos sintéticos e/ou naturais, que, apresentem ou não similaridade estrutural com substâncias com atividade antiparasitária já documentada;
- avaliação de fármacos já aprovados para o tratamento de outras doenças;
- planejamento racional de novos compostos, considerando um alvo específico participante de vias metabólicas essenciais ao parasita (COURA & CASTRO, 2002).

1.4.1 A triagem empírica como alternativa na busca por novos agentes leishmanicidas e tripanocidas

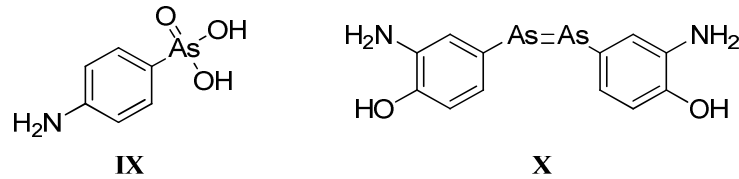
Entre os métodos citados de desenvolvimento de novos fármacos, a triagem empírica é, sem dúvida, a mais tradicional, sendo responsável pelo advento de uma gama de novas substâncias antimicrobianas ao longo do século XX, principalmente durante a conhecida “Era de Ouro” (*Golden Age*) dos agentes antibacterianos (SILVER, 2011).

A triagem empírica ou sistemática consiste na avaliação da atividade biológica de compostos de origem sintética ou natural (puro ou na forma de extrato) em modelos animais ou ensaios *in vitro* (por exemplo, ensaios enzimáticos, culturas de células) (WERMUTH, 2008). Por esse método, é possível a identificação de compostos com uma dada atividade biológica em potencial, porém sem o conhecimento do mecanismo ou alvo de ação da substância avaliada, considerando o teste em cultura de células ou *in vivo* (DATTA *et al.*, 2008). De acordo com Wermuth (2008), tal método pode ser aplicado de duas formas: por meio da *triagem exaustiva*, ou seja, um pequeno grupo de moléculas originais e de certa complexidade é submetido à avaliação contra múltiplos alvos, ou por meio da *triagem aleatória*, a qual envolve a avaliação de um grande número de compostos com um único fim terapêutico.

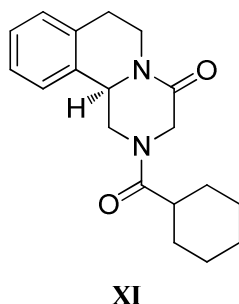
Os relatos iniciais de triagem de compostos sintéticos para fins antiparasitários aconteceram no início do século XX, com os esforços de Paul Ehrlich na busca incessante pela “bala mágica”. Em 1905, o ácido *p*-aminofenilarsênico (**IX, Figura 7**), mais conhecido pelo nome comercial Atoxil®, foi introduzido na terapêutica da tripanossomíase africana. A necessidade de altas doses por longos períodos de tratamento aumentava o risco de desenvolvimento de cegueira pelos pacientes. Devido a tais efeitos tóxicos e conhecendo-se a estrutura química do Atoxil®, Ehrlich investiu na síntese de derivados estruturalmente modificados do ácido *p*-aminofenilarsênico, buscando a melhora da eficácia terapêutica com relação ao protótipo. Nessa iniciativa, centenas de compostos arsenicais foram sintetizados, contribuindo para que o grupo de pesquisa de Paul Ehrlich apresentasse um grande número de substâncias dessa classe em sua biblioteca de compostos. Durante o período da síntese desses arsenicais orgânicos, o agente patológico da sífilis - *Treponema pallidum*– foi descoberto pelos pesquisadores Schaudinn e Hoffmann, o qual sugeriu a Ehrlich o uso de arsenicais no tratamento de pacientes com sífilis devido à similaridade estrutural entre espiroquetas e tripanossomatídeos. Tal

biblioteca de substâncias desenvolvida até o período foi avaliada em coelhos infectados com espiroquetas, tendo como principal resultado a descoberta de considerável ação curativa pelo composto N° 606, arsfenamina (X, Figura 7), posteriormente comercializado como Salvarsan®, “o arsênio que salva” (BOSCH & ROSICH, 2008).

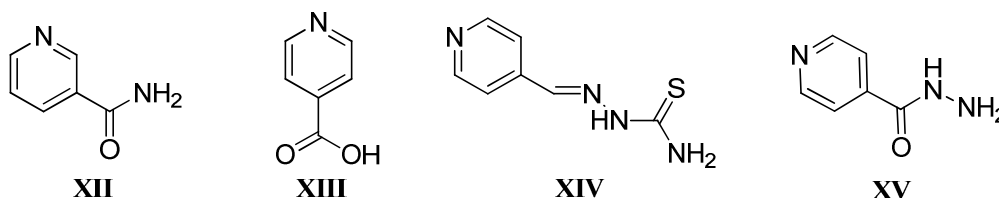
Figura 7 - Ácido *p*-aminofenilarsênico (IX) e Arsfenamina (X).



Outra história de sucesso envolve a descoberta do fármaco praziquantel (XI, Figura 8) na década de 1970, utilizado no tratamento da esquistossomose. Inicialmente, um grupo de pesquisas da E. Merck trabalhava na avaliação de compostos pirazinoisoquinolínicos como agentes tranquilizantes, porém a necessidade de doses muito elevadas para obtenção de tal efeito fez com que a E. Merck não avançasse nos estudos dessa classe de substâncias. Devido a um acordo existente entre empresas, esses compostos foram fornecidos à Bayer para realização de triagem para fins veterinários. Nesses estudos, o praziquantel demonstrou ação anti-helmíntica contra diversos parasitas trematodas e cestodas, sendo aprovado para uso e disponibilizado comercialmente a princípio para o mercado veterinário. Posteriormente, durante ensaios ainda na década de 1970, tal fármaco se mostrou eficaz contra platelmintos patogênicos ao homem, entre eles, parasitas do gênero *Schistosoma*. Com o apoio da OMS para a realização dos estudos multicêntricos, a Bayer conseguiu realizar os estudos de fase clínica desse fármaco, o qual teve sua aprovação para uso no tratamento da esquistossomose. Já na década de 1980, o praziquantel era comercializado em diversos países pelo mundo, sob patente de ambas as empresas envolvidas na síntese e na descoberta de atividade (REICH & GOVINDARAJ, 1998).

Figura 8 – Praziquantel (XI).

A triagem de compostos intermediários de síntese pode também ser uma interessante fonte de substâncias bioativas. Em 1948, foi descoberta a atividade tuberculostática, *in vitro* e em camundongos infectados, da nicotinamida (**XII, Figura 9**). A partir desse fato, diversos compostos estruturalmente relacionados à nicotinamida foram avaliados, com especial atenção aos derivados do ácido isonicotínico (**XIII, Figura 9**). Considerando que tiossemicarbazonas também já haviam demonstrado em alguns estudos atividade tuberculostática, foi feita a síntese e avaliação da tiossemicarbazona do aldeído isonicotínico (**XIV, Figura 9**) e demais intermediários de síntese. Quando a hidrazida isonicotínica (isoniazida, **XV, Figura 9**), intermediário de síntese da tiossemicarbazona via reação de McFadyen-Stevens, foi submetida a teste, observou-se a atividade tuberculostática tanto em ensaios *in vitro* quanto *in vivo*, surgindo assim um dos fármacos mais utilizados no tratamento da tuberculose (SENSI & GRASSI, 2003).

Figura 9 – Isoniazida (XV) e moléculas precursoras de seu desenvolvimento.

Em vista dos sucessos obtidos, direta ou indiretamente, por meio da triagem empírica na descoberta de novos fármacos e diante da necessidade crescente por novos agentes antiparasitários, a triagem de bibliotecas de compostos sintéticos, desenvolvida ao longo dos anos por laboratórios de pesquisa e por indústrias farmacêuticas, tem se tornado uma interessante alternativa para obtenção de novos

compostos *hit* (compostos ativos primários inéditos). A partir da descoberta de um novo *hit*, a síntese de derivados estruturalmente relacionados e avaliação da atividade biológica dessas substâncias permitiriam o estabelecimento da relação estrutura-atividade da classe, a qual guiaria a novas modificações estruturais com a finalidade de otimização da atividade, rumo a novos agentes mais potentes e seguros para determinada aplicação farmacológica.

1.5 Estudos quantitativos de relação estrutura-atividade (QSAR)

A atividade de compostos bioativos é dependente de suas propriedades físico-químicas, as quais são reflexos de sua estrutura química. Tais propriedades, sejam elas de caráter eletrônico, hidrofóbico ou estérico, influenciam a interação desses compostos com a biofase e a sua distribuição nos compartimentos que compõem o sistema biológico (TAVARES, 2004). Os estudos de QSAR (“*Quantitative Structure-Activity Relationship*”) permitem a obtenção de modelos matemáticos capazes de descrever quantitativamente as relações entre a estrutura química de um conjunto de moléculas estruturalmente relacionadas e a atividade biológica por elas desempenhada, possibilitando assim tanto uma compreensão das propriedades importantes para o mecanismo de ação desses compostos quanto o planejamento de novas substâncias com propriedades físico-químicas otimizadas para fins terapêuticos (SELASSIE, 2003).

Para a construção de modelos de QSAR, diversas propriedades físicas, estruturais e químicas têm sido usadas, porém as propriedades relacionadas a fatores estéricos, eletrônicos e hidrofóbicos são as mais comumente encontradas em tais estudos. Para que esses efeitos sejam aplicados em estudos de QSAR, é necessário quantificá-los na forma de descritores estruturais. Em alguns casos, é possível quantificar certa propriedade com base na estrutura completa do composto, como no caso do efeito hidrofóbico. Entretanto, alguns efeitos, como o eletrônico, dificilmente são quantificados quando se considera a molécula por completo. Nessas situações, opta-se por trabalhar com o efeito exercido por um determinado substituinte, daí a importância de se trabalhar com compostos estruturalmente relacionados (PATRICK, 2013). Na literatura, podem ser encontrados diversos trabalhos que descrevem o efeito de diferentes substituintes aromáticos sobre as propriedades físico-químicas

de um composto, sendo amplamente utilizados como referência para a construção dos modelos matemáticos (HAMMET, 1937; FUJITA *et al.*, 1964; HANSCH & LEO, 1979; HANSCH *et al.*, 1991). Para melhor compreensão dos descritores estruturais, aqueles utilizados nesse trabalho serão brevemente comentados a seguir.

1.5.1 Constante de Hammet (σ_R) como descritor eletrônico

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de um composto bioativo podem ser afetadas pela polaridade e pelo grau de ionização desse composto, os quais podem, por sua vez, serem afetados de acordo com o efeito eletrônico de um dado substituinte. Hammett foi o primeiro a determinar o efeito eletrodoador ou eletroretirador de uma gama de substituintes ao demonstrar a relação linear entre os logaritmos da constante de ionização do ácido benzoico *meta* ou *para*-substituído ($\log K_R$) e o logaritmo da constante de ionização do ácido benzoico ($\log K_H$) (HAMMET, 1937). Os efeitos indutivo e de ressonância exercidos por um dado substituinte são determinados pela diferença entre $\log K_R$ e $\log K_H$, termo conhecido como constante de Hammet (σ_R) (**Equação 1**):

$$\sigma_R = \log K_R - \log K_H \quad (1)$$

Valores positivos de σ_R indicam que o grupo substituinte exerce um efeito estabilizador da carga negativa do íon benzoato formado, caracterizando um grupo retirador de elétrons. Em contrapartida, valores negativos de σ_R indicam grupos que exercem efeito doador de elétrons, dificultando assim a formação do íon benzoato quando comparados ao composto não substituído.

Uma das limitações do uso da constante eletrônica de Hammet diz respeito a séries formadas por compostos ortossustituídos, já que substituintes nessa posição podem exercer também um importante efeito estérico, interferindo também sobre o valor da constante de ionização molecular. Além disso, essa constante considera tanto o efeito indutivo quanto o de ressonância exercido por um grupo, variando o seu valor de acordo com a posição do substituinte (PATRICK, 2013).

1.5.2 Coeficiente de partição (P) e constante de Hansch (π_R) como descritores de caráter hidrofóbico

Sem dúvida, o caráter hidrofóbico de um fármaco é fator crucial para a sua passagem pelas membranas biológicas e para a interação com seu alvo de ação. Por isso, descritores estruturais relacionados à hidrofobicidade de compostos bioativos são comumente encontrados em modelos de QSAR.

Uma das formas de se avaliar o caráter hidrofóbico de um composto se faz por seu coeficiente de partição (P), o qual representa a distribuição relativa desse composto em um sistema formado por uma fase orgânica e uma fase aquosa (**Equação 2**):

$$P = \frac{[\text{solute}]_{\text{fase orgânica}}}{[\text{solute}]_{\text{fase aquosa}}} \quad (2)$$

Dessa forma, quanto maior a hidrofobicidade do composto avaliado, maior será sua concentração na fase orgânica e, conseqüentemente, maior será seu valor de P . O valor de P pode ser determinado por diversos métodos. Os mais utilizados são o método do “shake-flask”, os métodos cromatográficos, envolvendo o uso de cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência, e os métodos computacionais de previsão de $\log P$ (TAKACSNE, 1998; TAVARES, 2004).

Quando se trabalha com compostos ionizáveis, recomenda-se a utilização do coeficiente de distribuição (D) em vez do parâmetro P . Isso porque no cálculo de P , considera-se apenas a concentração do soluto na fase aquosa em sua forma neutra, enquanto no cálculo de D , a concentração da forma ionizada desse soluto é também levada em consideração (**Equação 3**). Como a ionização dos compostos é dependente do pH do meio, deve-se sempre explicitar em qual pH foi realizado o cálculo de D . Ambos são normalmente encontrados em trabalhos de QSAR em suas formas logarítmicas ($\log P$ e $\log D$).

$$D = \frac{[\text{solute}]_{\text{fase orgânica}}}{[\text{solute}]_{\text{fase aquosa}}^{\text{ionizado}} + [\text{solute}]_{\text{fase aquosa}}^{\text{não ionizado}}} \quad (3)$$

Assim como Hammett, Hansch e colaboradores (1963) propuseram que a diferença entre o logaritmo de P de um composto substituído ($\log P_R$) e o logaritmo de P de seu respectivo composto não substituído ($\log P_H$) representava a contribuição desse substituinte para a hidrofobicidade daquela molécula, a qual foi denominada constante hidrofóbica ou de Hansch (π_R) (**Equação 4**).

$$\pi_R = \log P_R - \log P_H \quad (4)$$

Dessa forma, se um substituinte, ao ser inserido em uma molécula, contribui para aumentar seu caráter hidrofóbico, seu valor de π_R será positivo. Caso contrário, se o $\log P$ de um composto substituído é menor que o de seu derivado não substituído, o valor de π_R será negativo, já que o substituinte contribui para reduzir sua hidrofobicidade.

Vale lembrar que tanto a constante de Hammett quanto a constante de Hansch são consideradas parâmetros aditivos porque múltiplos substituintes contribuem para o valor de $\log P$ com a soma das contribuições que cada um exerceria separadamente. Além disso, a introdução de substituintes em posições diferentes altera de forma diferente a hidrofobicidade do composto, sendo assim considerados também parâmetros constitutivos (FUJITA *et al.*, 1964).

1.5.3 A refratividade molar como descritor estérico ou estrutural

Fatores estéricos influenciam principalmente a interação do fármaco com seu alvo de ação. O volume e estereoquímica adequados são fundamentais para o reconhecimento ideal por parte do alvo, afetando diretamente a atividade biológica.

A refratividade molar (RM) é um dos principais parâmetros utilizados para a avaliação do efeito estérico. Tal parâmetro tem sido relacionado com a conformação tridimensional de alguns fármacos, o que afeta seu encaixe no sítio ativo do alvo molecular (TAVARES, 2004). A equação de cálculo de RM é dependente da massa molar (MM) e densidade (ρ) do composto e corrigida por seu índice de refração (n) (**Equação 6**):

$$RM = \frac{(n^2-1)MM}{(n^2+2)\rho} \quad (6)$$

Alguns pesquisadores têm direcionado suas pesquisas na determinação da contribuição de grupos funcionais de uma molécula para sua refratividade molar (PADRON *et al.*, 2002). Esses esforços permitiram a publicação de tabelas com valores padrão de refratividade molar para diferentes grupos, descrita como RM_R , que nada mais é do que sua contribuição estérica (BARREIRO & FRAGA, 2008).

1.5.4 Análise de Hansch

Hansch e Fujita (1964) propuseram que a atividade de um composto bioativo é função de suas propriedades físico-químicas, estabelecendo uma combinação linear de descritores estruturais em uma equação linear que ficou conhecida como *equação de Hansch (Equação 5)*:

$$\log(1/C) = a\pi + b\sigma + cRM + d \quad (5)$$

Na **Equação 5**, C é a concentração molar que produz determinado efeito biológico; $\log(1/C)$ é a potência biológica; π , σ e RM correspondem a descritores de solubilidade, eletrônico e estérico, respectivamente; a , b e c correspondem às contribuições de cada parâmetro para a atividade biológica e d é uma constante.

A análise de Hansch relaciona tais parâmetros através de modelos utilizando regressões linear, linear múltipla e não linear. Quando apenas um parâmetro é capaz de explicar a atividade biológica em questão, chamamos o modelo de regressão linear. Caso mais parâmetros estejam envolvidos na explicação da atividade, como mostrado na **Equação 5**, o modelo utilizado para descrever essa relação é conhecido como regressão linear múltipla. Já para conjuntos de dados com grande variação no valor de $\log P$ ou π , Hansch e Fujita (1964) propõem o uso do modelo não linear, conhecido como parabólico (**Equação 6**):

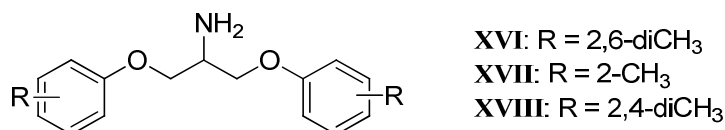
$$\log(1/C) = a\pi^2 + b\pi + c\sigma + dRM + e \quad (6)$$

Esse modelo leva em consideração que compostos com valores extremos de hidrofobicidade em geral apresentam problemas de farmacocinética, que acabam interferindo em suas atividades biológicas. Tal modelo estaria mais próximo do que ocorre no meio biológico, em que se observa um aumento da atividade biológica com o aumento da hidrofobicidade até um máximo a partir do qual ocorre um decréscimo dessa atividade, estando de acordo com um perfil parabólico proposto (HANSCH & FUJITA, 1964).

1.6 Aplicações biológicas de 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos

Compostos 1,3-bisariloxi-2-aminopropano, cuja estrutura básica é apresentada na **Figura 10**, são substâncias de fácil acesso sintético e que têm sido estudadas quanto suas atividades biológicas por alguns grupos de pesquisa (LIU *et al.*, 2000; CHOI *et al.*, 2002; HEERDING *et al.*, 2003; GAUVRY *et al.*, 2008).

Figura 10 - Estrutura básica de 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos e estrutura de compostos com atividade moduladora de canais de sódio (CHOI *et al.*, 2002).

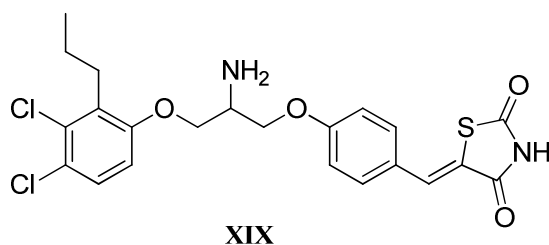


Por exemplo, o uso de compostos dessa classe como moduladores de canais de sódio foi patenteado no início da década de 2000. A atividade de canais de sódio pode ser associada com diversas condições patológicas, como a dor neuropática decorrente de diabetes, inflamações crônicas e câncer, e com distúrbios do sistema nervoso central, como a epilepsia e Doença de Alzheimer. Em ensaios *in vitro* de inibição desses canais iônicos, alguns compostos, como **XVI**, **XVII** e **XVIII** (**Figura 10**), apresentaram valores de Cl_{50} (concentração necessária para causar 50% de inibição) menor que 100 μ M, mostrando o potencial de tal série para o uso no tratamento das doenças relacionadas (CHOI *et al.*, 2002).

Heerding e colaboradores (2003) demonstraram a atividade antibacteriana da diariloxipropanamina assimétrica **XIX** (**Figura 11**). Tal substância, na forma de racemato, foi avaliada quanto a sua atividade contra determinadas cepas das

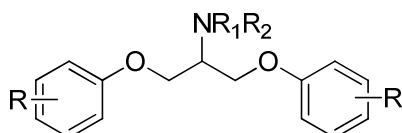
bactérias *S. aureus*, *E. faecalis* e *S. pneumoniae*, apresentando concentração inibitória mínima (CIM) de 16, 32 e 2 µg/mL, respectivamente.

Figura 11 - Diariloxipropanamina assimétrica XIX com atividade antibacteriana (Heerding et al., 2003).



No trabalho de Liu e colaboradores (2000), foi avaliada a atividade antifúngica contra pragas agrícolas de diferentes bisariloxipropanaminas *N*-substituídas (**XX-XXXVII**, **Figura 12**). Dessa forma, esse trabalho proporcionou a investigação da influência de diferentes substituintes no grupo arila (R) e de diferentes substituintes no grupo amino (R₁ e R₂) na atividade biológica em estudo. A partir desse trabalho, constatou-se que para dois padrões de substituição, referentes aos compostos **XXXI** e **XXXIV**, observava-se considerável atividade fungicida contra ferrugem de trigo.

Figura 12 - Bisariloxipropanaminas *N*-substituídas com potencial atividade fungicida contra pragas agrícolas (LIU et al., 2000).



XX: R = H; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

XXI: R = 4-CH₃; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

XXII: R = 4-Cl; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

XXIII: R = 2,4-diCl; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

XXIV: R = 2-CH₃, 2-Cl; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂OCH₂CH₂-

XXV: R = H; R₁ = R₂ = -CH₂(CH₂)₃CH₂-

XXVI: R = 4-CH₃; R₁ = R₂ = -CH₂(CH₂)₃CH₂-

XXVII: R = 4-Cl; R₁ = R₂ = -CH₂(CH₂)₃CH₂-

XXVIII: R = 2,4-diCl; R₁ = R₂ = -CH₂(CH₂)₃CH₂-

XXIX: R = H; R₁ = H; R₂ = -CH₂Ph

XXX: R = 4-CH₃; R₁ = H; R₂ = -CH₂Ph

XXXI: R = 4-Cl; R₁ = H; R₂ = -CH₂Ph

XXXII: R = 2,4-diCl; R₁ = H; R₂ = -CH₂Ph

XXXIII: R = 2-CH₃, 2-Cl; R₁ = H; R₂ = -CH₂Ph

XXXIV: R = H; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂CH₃

XXXV: R = 4-CH₃; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂CH₃

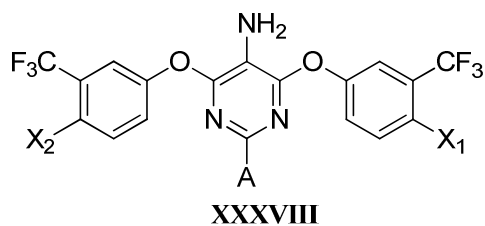
XXXVI: R = 4-Cl; R₁ = R₂ = -CH₂CH₂CH₃

XXXVII: R = 4-CH₃; R₁ = H; R₂ = -Ph

A ação pesticida de derivados de aminopirimidinas, cuja estrutura geral é mostrada na **Figura 13**, foi patenteada em 2008 por Gauvry e colaboradores. Tais substâncias, que podem ser consideradas análogas cíclicas de

bisariloxipropanaminas, apresentaram potencial no controle de parasitas, em particular ectoparasitas, como ácaros, carrapatos e pulgas, em animais domésticos e rebanhos bovinos, sendo uma interessante alternativa terapêutica aos fármacos disponíveis.

Figura 13 - Estrutura geral de aminopirimidinas com potencial antiparasitário (GRAUVY *et al.*, 2008).



Apesar dos relatos de atividade contra fungos, bactérias e ectoparasitas, não foi encontrado qualquer estudo que relate a atividade leishmanicida ou tripanocida dessa classe de compostos em buscas recentes na literatura, o que nos despertou o interesse pelo estudo de 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos para tais fins biológicos.

1.7 1,3-Bisariloxi-2-aminopropanos como agentes leishmanicidas e tripanocidas em potencial

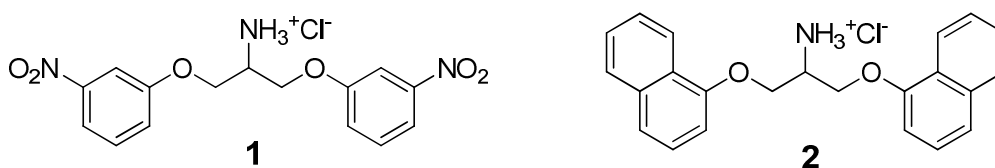
Como citado anteriormente, em vista dos problemas de toxicidade e, mais recentemente, de resistência apresentados pelos fármacos leishmanicidas e tripanocidas disponíveis, a necessidade de novos fármacos que possam suprir essas deficiências é evidente. A triagem empírica de substâncias sintéticas é uma interessante forma de descoberta de novos compostos *hit*, que podem ser estruturalmente modificados com o objetivo de se obter compostos mais potentes e seguros (NWAKA *et al.*, 2011; SINGH & BARRETT, 2006). Tal técnica de descoberta de novos compostos bioativos é adotada por nosso grupo de pesquisa por meio da triagem de substâncias finais e intermediários sintéticos preparados em nosso laboratório contra diversos parasitas, inclusive *T. cruzi* e protozoários do gênero *Leishmania*.

Nesse contexto, com o objetivo de se descobrir novos compostos *hit*, uma série de substâncias sintetizadas no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de

Farmácia da UFMG foi submetida inicialmente a um ensaio de avaliação de atividade leishmanicida. Entre os compostos testados, o cloridrato de 1,3-bis(3-nitrofenoxi)-2-aminopropano (**1**, **Figura 14**) apresentou atividade leishmanicida contra formas promastigostas de *L. amazonensis*. Tal derivado, sintetizado inicialmente como intermediário de síntese de potenciais inibidores de serino proteases, apresentou uma concentração necessária para inibir o crescimento de 50% dos protozoários (CI₅₀) de 24 µM (LOPES *et al.*, 2010). Tal resultado é de interesse, visto que fármacos já em comercialização, como miltefosina e o antimoniato de *N*-metilglucamina apresentam CI₅₀ contra *L. amazonensis* de 30 e 592 µM, respectivamente (CAMPOS, 2008).

Compostos dessa mesma série, anteriormente submetidos à triagem contra *L. amazonensis*, foram também avaliados quanto ao seu potencial tripanocida no tratamento de fibroblastos L929 infectados com *T. cruzi*. Nesses ensaios, o cloridrato de 1,3-bis(1-naftiloxi)-2-aminopropano (**2**, **Figura 14**), estruturalmente relacionado ao composto **1** e também previamente sintetizado como intermediário de síntese de potenciais inibidores de serino proteases, apresentou potente atividade tripanocida, com CI₅₀ de 8 µM.

Figura 14 - Bisariloxipropanaminas 1 e 2: compostos *hit* para o desenvolvimento de novos agentes leishmanicida e tripanocida, respectivamente.



A similaridade estrutural entre esses dois compostos, aliada à similaridade filogenética entre *Leishmania* spp. e *T. cruzi*, o que torna possível a obtenção de compostos com atividade antiparasitária dual, despertaram o nosso interesse por essa classe de substâncias. Em buscas recentes na literatura, não foram encontrados relatos de atividade leishmanicida ou tripanocida para compostos estruturalmente similares, o que torna as bisariloxipropanaminas uma promissora classe de compostos a ser explorada nesse contexto.

Assim, diante de um cenário em que novos fármacos potentes e seguros que complementem o arsenal terapêutico para o tratamento das leishmanioses e da doença de Chagas são de grande necessidade, a síntese e avaliação biológica de novos derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano possibilitariam um estudo de relação estrutura-atividade e estrutura-toxicidade dessa classe de substâncias, permitindo assim a realização de modificações moleculares que resultem em substâncias ainda mais potentes e seguras.

2 OBJETIVOS

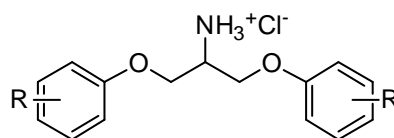
2.1 Objetivos gerais

Realizar a síntese e avaliação das atividades leishmanicida e tripanocida e determinação da citotoxicidade de derivados 1,3-bis(aryl)oxi-2-aminopropano, análogos de **1** e **2**, com vistas ao desenvolvimento de novos candidatos a fármacos para o tratamento de leishmanioses e Doença de Chagas.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar novos derivados 1,3-bis(aryl)oxi-2-aminopropano simétricos, análogos de **1** e **2**, por variação do grupo ariloxila (**Figura 15**) e acumular maiores quantidades desses dois compostos;

Figura 15 – Derivados 1,3-bis(aryl)oxi-2-aminopropano propostos nesse trabalho.



1: R = 3-NO ₂	8: R = 2-COOCH ₃	15: R = 3-CH ₃
2: R = 2,3-Benzo	9: R = 3-COOCH ₃	16: R = 4-CH ₃
3: R = 2-CN	10: R = 4-COOCH ₃	17: R = 2-Cl
4: R = 3-CN	11: R = 2-OCH ₃	18: R = 3-Cl
5: R = 4-CN	12: R = 3-OCH ₃	19: R = 4-Cl
6: R = 2-NO ₂	13: R = 4-OCH ₃	20: R = H
7: R = 4-NO ₂	14: R = 2-CH ₃	21: R = 3,4-Benzo

- avaliar a atividade leishmanicida das substâncias sintetizadas contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*;

- avaliar a citotoxicidade das substâncias sintetizadas em macrófagos peritoneais murinos;

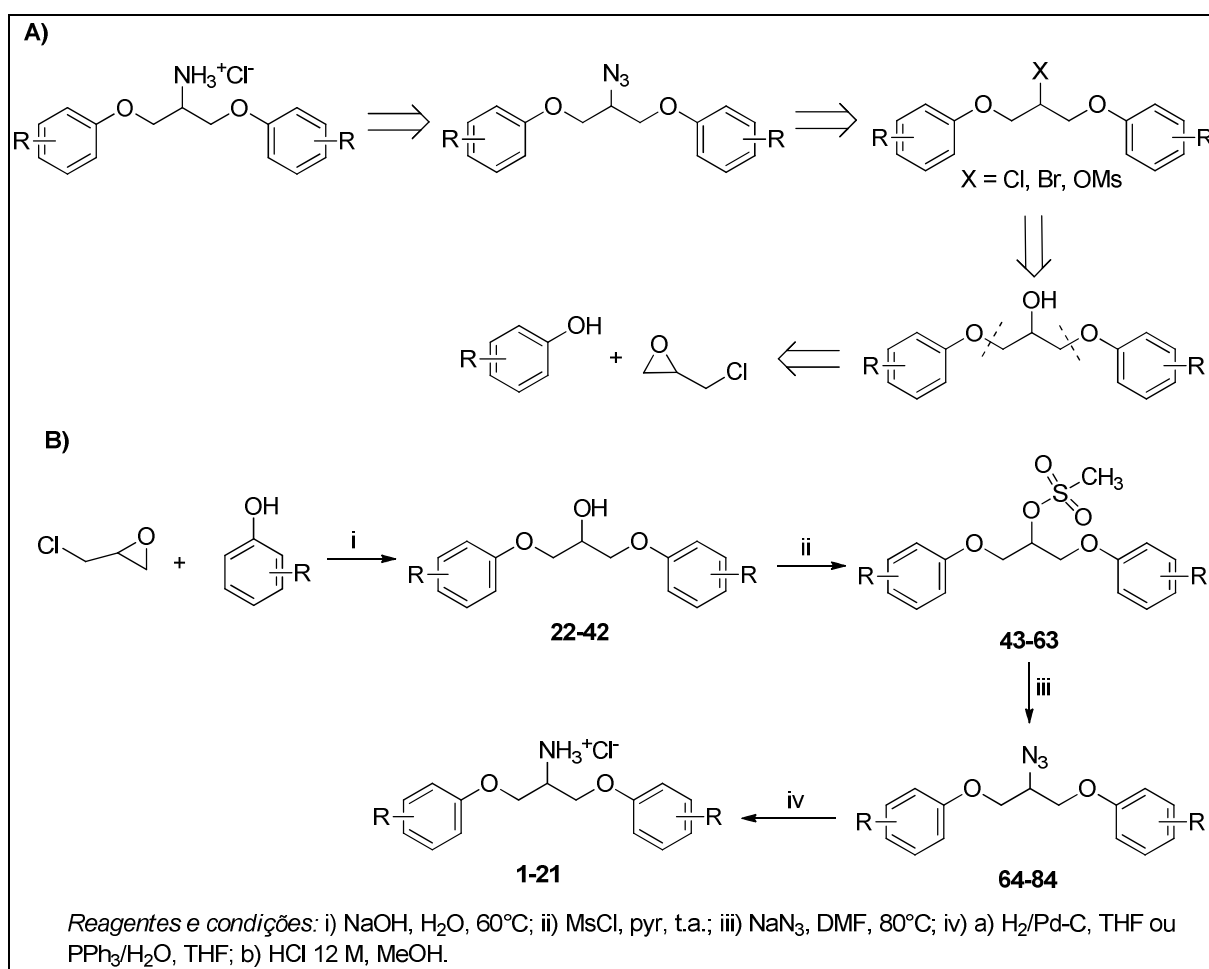
- realizar o tratamento *in vitro* de macrófagos infectados por *L. amazonensis* com as substâncias sintetizadas.

- realizar o tratamento *in vitro* de células L929 infectadas com formas tripomastigota e amastigosta de *T. cruzi*;
- avaliar a citotoxicidade desses compostos contra células L929, a fim de se determinar a toxicidade seletiva dessa classe;
- propor novos análogos com base na análise dos resultados de atividade biológica dos compostos **1-21**;
- realizar a síntese e avaliação biológica dos novos análogos a serem propostos.

3 PLANO DE SÍNTESE

A análise retrossintética para a síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano **1-21** propostos é apresentada na **Figura 16A**.

Figura 16 – Análise retrossintética (A) e rota de síntese (B) propostas para obtenção dos compostos **1-21**.



Com base na análise retrossintética, propôs-se uma rota de síntese para obtenção dos compostos **1-21** (**Figura 16B**) constituída de quatro etapas. A primeira etapa consistiria na reação do fenol ou naftol apropriado com epicloridrina, em meio alcalino a 60°C, fornecendo os derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol **22-42** (ZHAO *et al.*, 1996). Em seguida, a reação de mesilação de **22-42**, na presença de cloreto de metanossulfonila e piridina, levaria à formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanossulfoniloxipropano **43-63** (LEE *et al.*, 1992). A próxima etapa envolveria a reação dos compostos **43-63** com azida de sódio em *N,N*-dimetilformamida (DMF), o que forneceria os derivados 1,3-bisariloxi-2-azidopropano **64-84** (ERMEYDAN *et al.*,

2010). Por fim, a redução do grupo azido na presença de trifetilfosfina e água ($\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}$) (STAUDINGER & MEYR, 1919) ou por hidrogenação catalítica (EBNER *et al.*, 2008) levaria aos derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano, os quais seriam isolados na forma dos cloridratos **1-21**.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

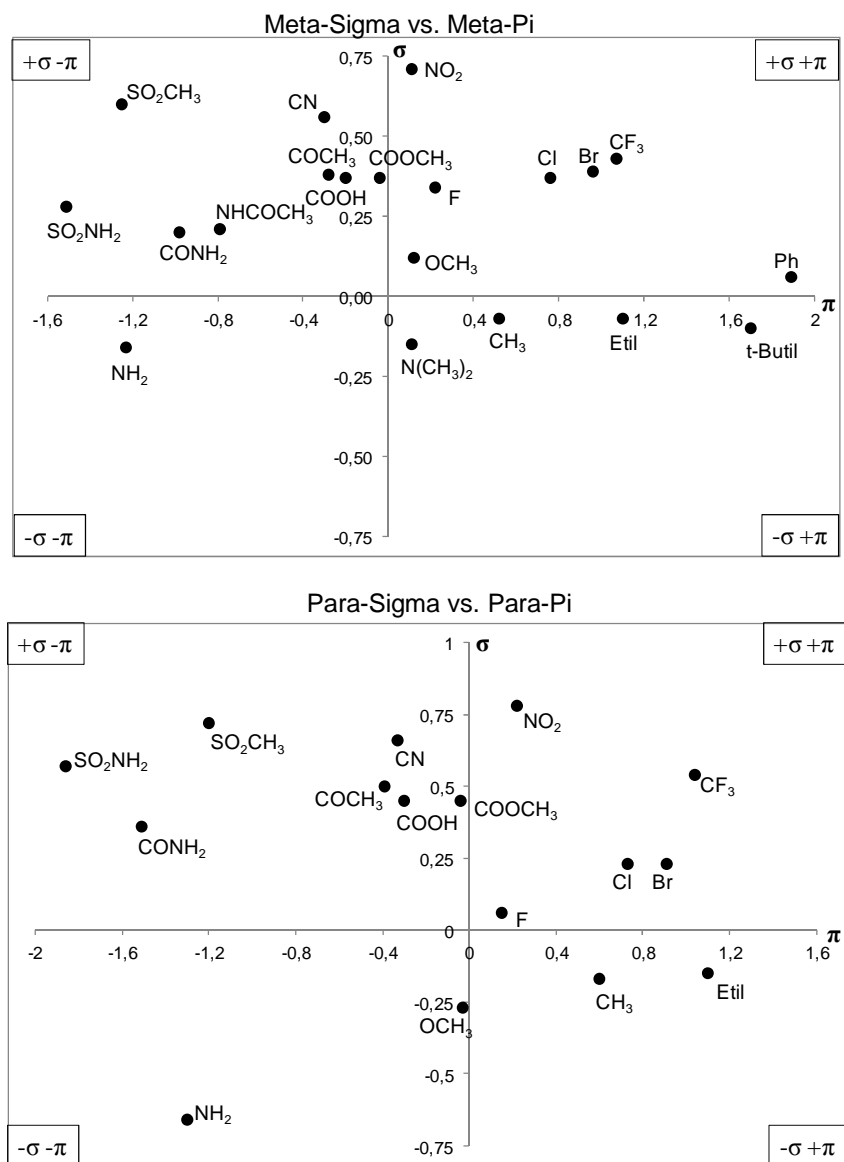
Para avaliação do efeito do grupo ariloxila sobre as atividades leishmanicida e tripanocida de derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano, 21 compostos dessa classe foram propostos para síntese e avaliação biológica. Na escolha dos substituintes aromáticos que estariam presentes nas novas aminas, procurou-se selecionar grupos que proporcionassem compostos com diferentes características físico-químicas, como distribuição eletrônica, hidrofobicidade e volume molecular. Além disso, foram propostos compostos com três padrões de substituição (*orto*, *meta* e *para*), o que nos permitiria não só a análise da importância do grupo substituinte mas também do padrão dessa substituição para a atividade biológica dessa classe.

É possível encontrar na literatura ferramentas que auxiliam na seleção de substituintes aromáticos para a construção de séries análogas. Tais ferramentas se baseiam na contribuição físico-química de cada substituinte, representada por descritores estruturais. Uma ferramenta amplamente adotada no desenvolvimento de análogos é o Diagrama de Craig para compostos *meta* e *parassubstituídos* (CRAIG, 1971), que mostra a intercorrelação de dois descritores estruturais independentes: a constante hidrofóbica π e a constante eletrônica σ (**Figura 17**). A escolha adequada dos substituintes envolve a seleção de pelo menos um substituinte por quadrante que compõem o diagrama.

A partir do Diagrama de Craig, seis substituintes (-CN, -NO₂, -COOCH₃, -OCH₃, -CH₃, -Cl) foram selecionados, os quais permitiriam a obtenção de dezoito compostos 1,3-bisariloxi-2-aminopropano. Nessa seleção, pelo menos um substituinte por quadrante do Diagrama de Craig foi escolhido, com exceção do quadrante π - σ - de substituintes em posição *meta*, no qual se encontra presente apenas o grupo NH₂. Apesar da recomendação de seu uso (TAVARES, 2004), a opção por não trabalhar com compostos substituídos pelo grupo amino se deve ao fato de que compostos derivados de 4-aminofenol podem gerar metabólitos reconhecidamente tóxicos (WILLIAMS, 1951), e por isso, pelo menos inicialmente, optamos por não incluir os compostos substituídos pelo grupo amino nas análises. Além dos dezoitos

compostos já abordados, foi também proposta a síntese dos derivados não substituído e naftalênicos, completando 21 derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano.

Figura 17 - Diagrama de correlação entre σ e π para substituintes aromáticos em posições *meta* e *para*, respectivamente (adaptado de CRAIG, 1971).

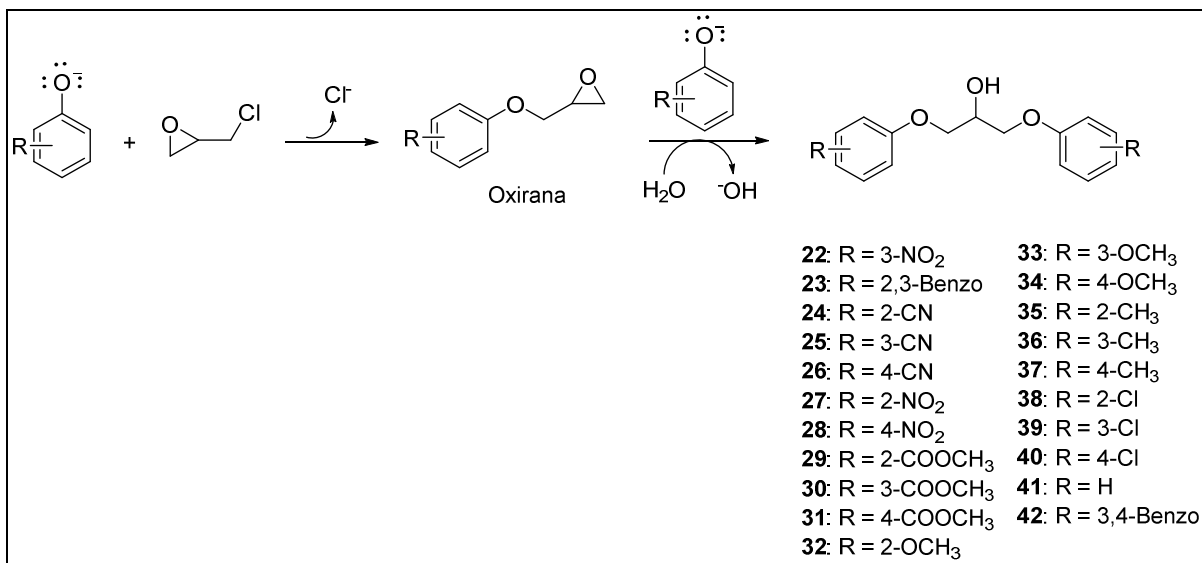


4.1 Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol (22-42)

A primeira etapa de síntese para obtenção dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano **1-21** consiste na síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol **22-42**. Para tanto, foi proposta a reação de diferentes fenóis em meio básico com (\pm)-epicloridrina (ZHAO *et al.*, 1996). Inicialmente, o fenol é convertido ao íon fenolato *in situ* sob condições alcalinas. Para a formação dos compostos simétricos, são

necessários dois mols do fenolato para cada mol de epicloridrina. Um mol de fenolato reage com um mol de epicloridrina para formação de um intermediário oxirana. Devido ao excesso de fenol no meio reacional, um segundo mol de fenolato reage com a oxirana para formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol (**Figura 18**).

Figura 18 – Etapas de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol 22-42.



Estabeleceu-se um tempo de 14 horas para a reação, durante o qual se manteve agitação magnética e aquecimento a 60°C. Observou-se que para tempos menores de reação, como três horas e seis horas, menores rendimentos eram obtidos, estabelecendo-se tal período para o consumo completo da oxirana. Ainda assim, nas reações de síntese dos derivados **23**, **38**, **39**, **40** e **42** foi possível o isolamento de seus respectivos éteres glicídicos, sendo necessária a purificação desses compostos via cromatografia em coluna de sílica (CCS). A água foi escolhida como solvente para reação. Utilizando as condições relatadas, foram obtidos rendimentos que variaram de 40 a 98% (**Figura 19**).

Os menores rendimentos foram obtidos para as séries cloro e metoxicarbonila. É possível que para a série cloro os rendimentos sejam otimizados com o aumento do tempo de reação, considerando que houve isolamento via CCS do intermediário oxirana, ou seja, a reação de formação do composto simétrico não foi completa. Já na série metoxicarbonila, a hidrólise do éster metílico é uma provável causa da redução dos rendimentos comparativamente às outras séries. Apesar dos baixos

rendimentos, ainda foi possível a obtenção dos compostos **30** e **31** utilizando a água como solvente. Porém, a obtenção do composto **29** só foi possível quando se modificou o solvente para dimeltisulfóxido (DMSO) anidro e preparou-se previamente o íon 2-(metoxicarbonil)fenolato em acetona (**Figura 20**). É possível que, além da hidrólise do éster, a formação de ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila fenólica e a carbonila do éster dificulte a formação do fenolato *in situ*, reduzindo a reatividade do fenol e, conseqüentemente, a formação do produto desejado.

Figura 19 – Síntese dos derivados 1,3-bis(aryl)oxi-2-propanol.

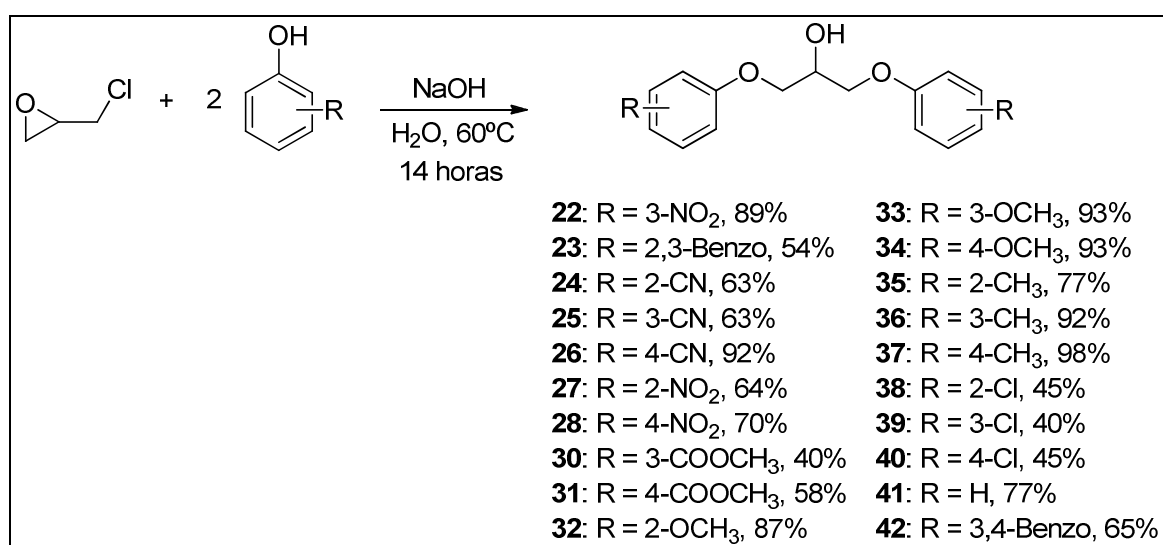
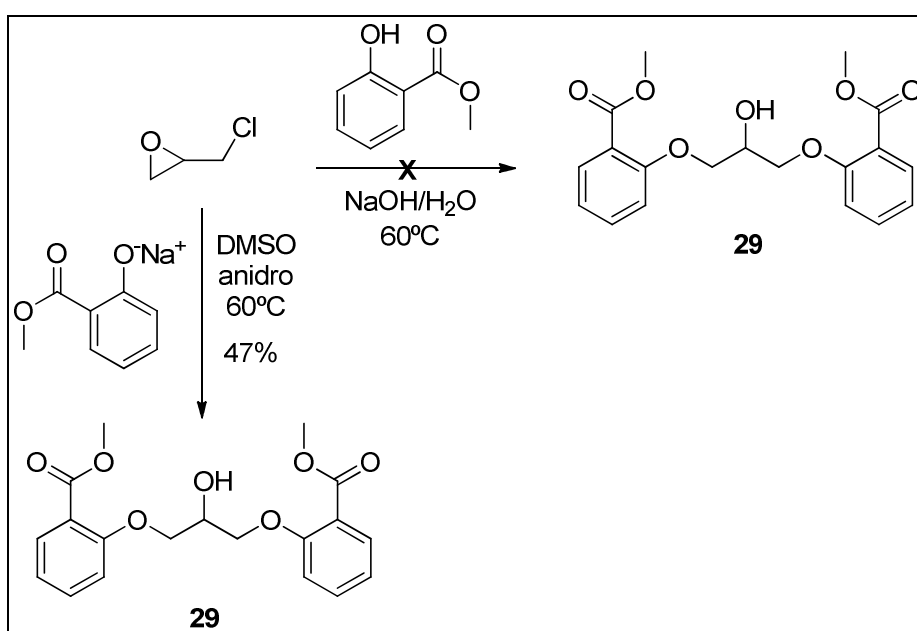
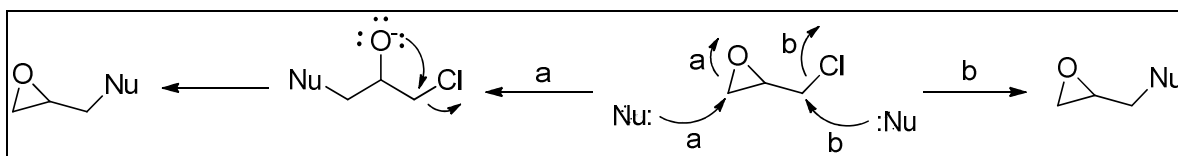


Figura 20 – Rota alternativa de obtenção de 29.



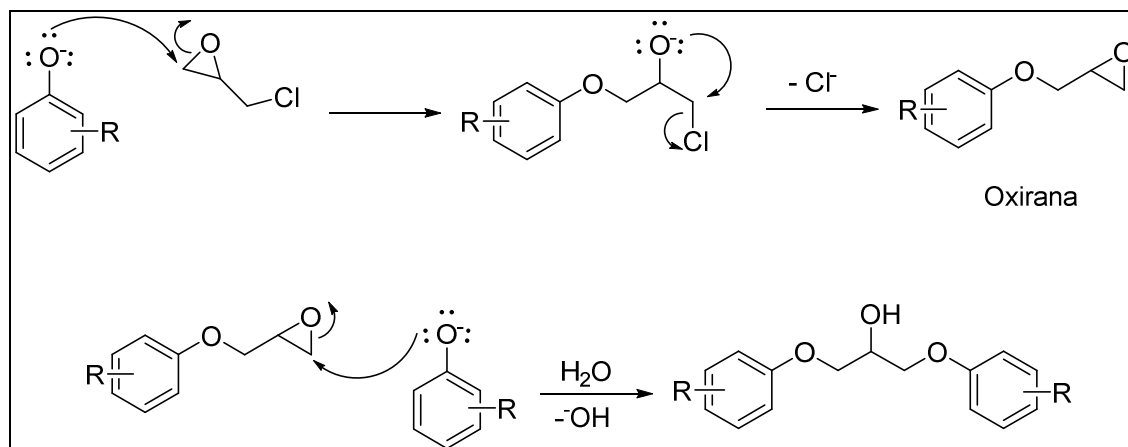
Sabendo-se que, para obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol, um intermediário oxirana é formado, foram desenvolvidas duas propostas de ataque nucleofílico do fenolato à epiclorigrina, como apresentado na **Figura 21**. A formação da oxirana pode ocorrer de forma indireta (**a**, **Figura 21**), via ataque nucleofílico do fenolato ao carbono menos impedido do epóxido, seguido de reconstituição do anel, ou de forma direta (**b**, **Figura 21**), via ataque nucleofílico ao grupo metileno ligado ao átomo de cloro (MCCLURE *et al.*, 1979). Diferentes estudos, que envolveram desde aplicação de compostos radiomarcados (epiclorigrina [^{14}C -1,2]) quanto determinação da formação de isômeros preferenciais, já foram realizados a fim de se compreender melhor qual o mecanismo envolvido na formação da oxirana. Nos estudos que consideraram o meio reacional com pH alcalino, viu-se que a oxirana é formada majoritariamente pela via indireta (OHISHI & NAKANISHI, 1983; SHVED & PEREPICHKA, 1998; JUNG *et al.*, 2000). Com base nesses estudos, é apresentada integralmente na **Figura 22** uma proposta mecanística de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol sintetizados nesse trabalho.

Figura 21 – Propostas de mecanismos de formação do intermediário oxirana. O ânion fenolato foi representado como Nu:.



Os compostos **22-42** foram caracterizados pelos seus espectros no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C e, quando sólidos, pelas suas faixas de fusão. Nos espectros no infravermelho, observaram-se como bandas principais aquelas referentes à deformação axial de O-H de alcoóis secundários na região de 3600 a 3300 cm^{-1} (**Tabela 2**, p. 73) e aquelas referentes à deformação axial de C=C de anéis aromáticos na região de 1600 a 1450 cm^{-1} .

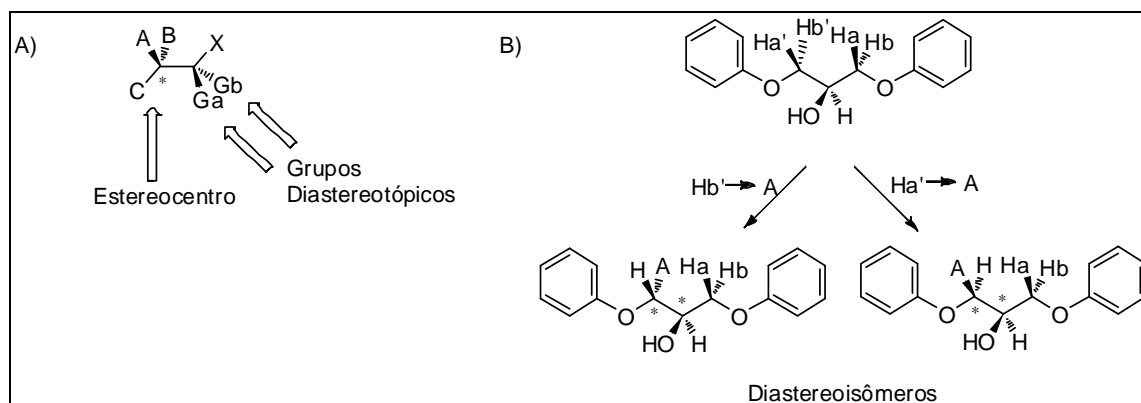
Figura 22 – Mecanismo proposto de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol 22-42.



No espectro de RMN de ¹H, os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e aqueles dos carbonos alifáticos C-1 e C-2 apresentaram deslocamentos compatíveis e com integrais adequadas, comprovando a obtenção dos compostos dissustituídos. Os deslocamentos químicos de H-1 e H-2 são apresentados na **Tabela 3** (p. 74). Para alguns compostos, é possível notar o comportamento diastereotópico dos hidrogênios ligados a C-1. Hidrogênios diastereotópicos não são equivalentes, dessa forma também apresentam deslocamentos químicos diferentes. Assim, pode-se observar a separação de seus sinais com uma constante de acoplamento geminal (²J). A condição mais comumente observada é quando dois grupos semelhantes são substituintes em um carbono adjacente a um estereocentro (**Figura 23A**). O comportamento diastereotópico também pode ser observado para moléculas proquirais, como exemplificado para o composto **41** na **Figura 23B**. Se um dos hidrogênios de C-1 for substituído por um grupo diferente, haverá a criação de dois centros estereogênicos simultaneamente. Procedendo a mesma modificação para o outro hidrogênio, será obtido o diastereoisômero do composto primeiramente modificado (PAVIA *et al.*, 2010).

Na **Tabela 4** (p. 75), são descritos os deslocamentos químicos dos carbonos C-1 e C-2 de acordo com o substituinte do anel aromático. Apesar dos deslocamentos químicos serem semelhantes, com exceção dos compostos **36** (R = *m*-CH₃) e **41** (R = H), observa-se uma tendência em C-1 ser levemente mais desblindado que C-2, indicando que o grupo ariloxila exerce um efeito de desblindagem mais pronunciado que o do grupo hidroxila.

Figura 23 – Sistemas diastereotópicos. A) Exemplo tradicional de sistema diastereotópico com centro estereogênico adjacente; B) Demonstração do comportamento diastereotópico dos hidrogênios de C-1 do composto **41** (Adaptado de PAVIA *et al.*, 2010).



O espectro de RMN de ^1H do composto **41** ($\text{R} = \text{H}$) (**Figura 24**) foi selecionado para maiores discussões. Nesse espectro, distinguem-se dois multipletos – δ 7,36-7,27 e δ 7,04-6,95 – com integrais de quatro e seis, respectivamente, referentes aos dez hidrogênios aromáticos de **41**. A δ 4,43, observa-se um sexteto aparente, com integral de um hidrogênio, o qual foi atribuído a H-2. Para que o sinal de H-2 fosse um sexteto, seria necessário que os comportamentos magnéticos dos hidrogênios de C-1 fossem iguais entre si, além de ser necessário o acoplamento com mesma constante 3J entre H-2 e OH e entre H-2 e H-1. Porém, quando se analisa os sinais atribuídos aos hidrogênios de C-1, ao invés de se observar um dupletos duplos, observa-se a superposição parcial de dois dupletos duplos, a δ 4,21 e δ 4,15, que conjuntamente apresentam integral equivalente a quatro hidrogênios (**Figura 25A**). O aparecimento desses dois dupletos duplos confirma que, de fato, os hidrogênios de C-1 não são equivalentes entre si, comportando-se como diastereotópicos. A constante de acoplamento geminal (2J) encontrada entre os hidrogênios H-1a e H-1b foi de 10,0 Hz, sendo compatível com valores observados de 2J em compostos com hidrogênios diastereotópicos. O hidrogênio H-1a acopla com H-2 com uma constante de acoplamento vicinal 3J de 4,4 Hz, enquanto H-1b e H-2 acoplam com uma constante com valor de 5,8 Hz. A presença de um dupletos a δ 2,74, com integral igual a um, atribuído ao hidrogênio do grupo hidroxila, confirma que há um acoplamento vicinal entre OH e H-2, com uma constante 3J de 5,2 Hz. Dessa forma, o sinal esperado para H-2 é mais complexo que o sexteto aparente observado, conforme demonstrado por meio de cálculos na **Figura 25B**. Vale ressaltar que os espectros desses compostos foram realizados a 200 MHz. É

esperado que pela realização de experimentos em equipamentos com maior resolução obtenham-se espectros com melhor resolução também quanto a esses sinais.

Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H de 41 (CDCl_3 , 200 MHz). Em destaque, as expansões referentes aos sinais de H-1a, H-1b e H-2.

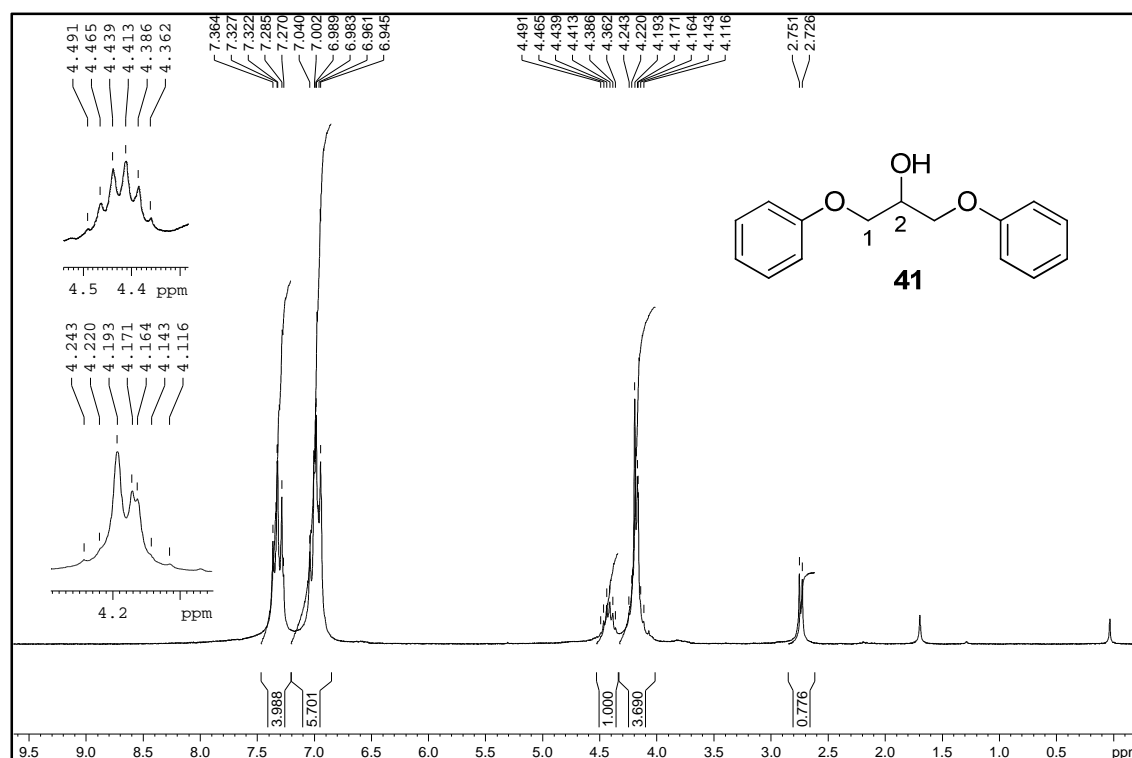
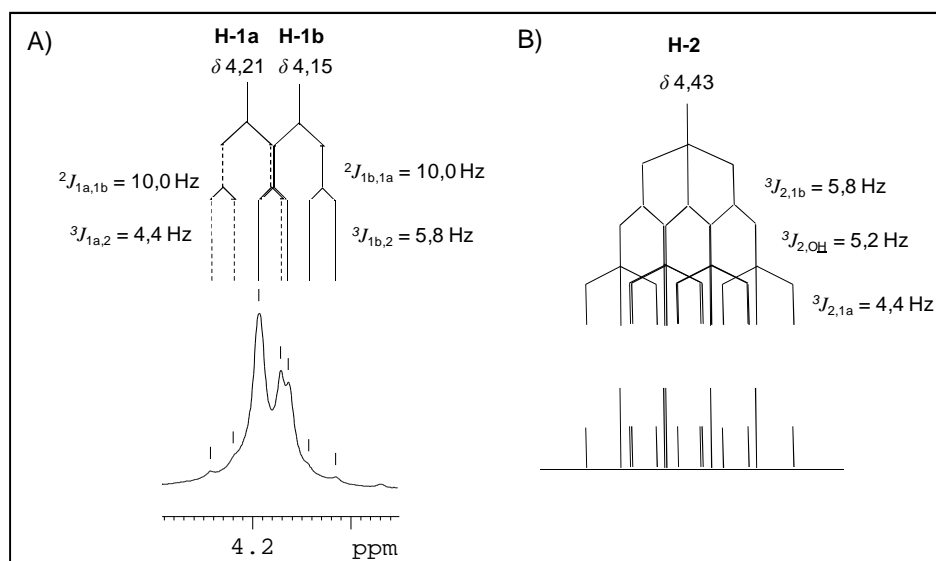
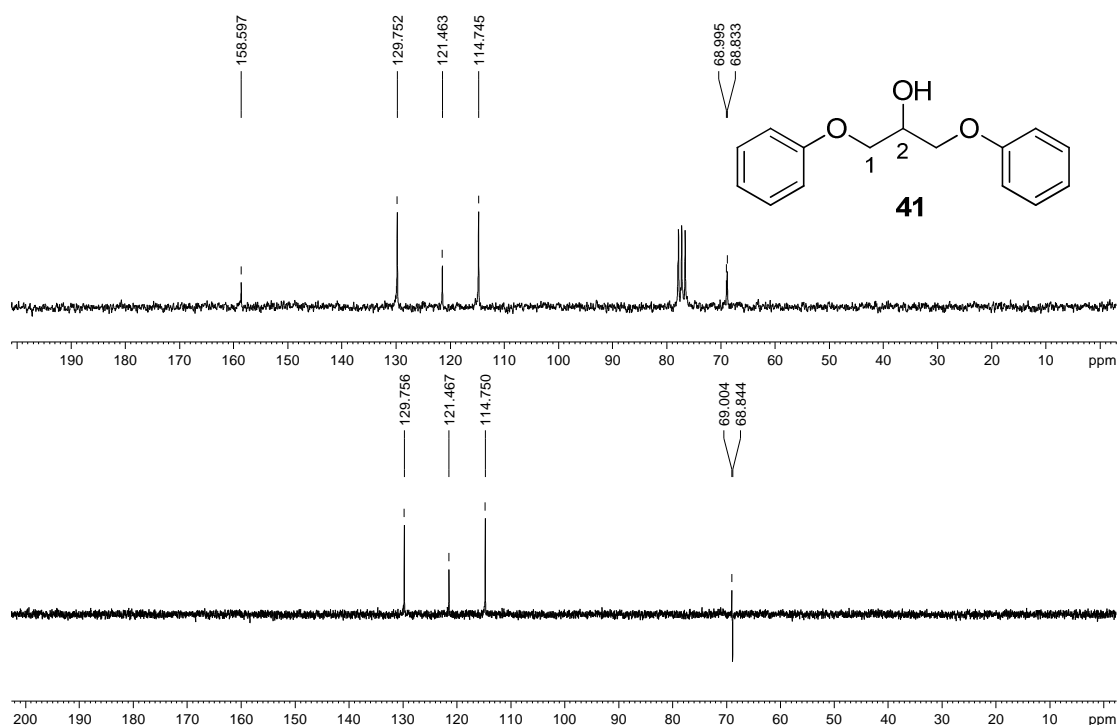


Figura 25 – Sinais observados e esperados para os hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 do composto 41. A) Dupletos duplos parcialmente superpostos observados para os hidrogênios H-1a e H-1b; B) Proposta de sinal esperado para H-2, considerando as constantes de acoplamento observadas entre H-2 e H-1a, H-1b e OH .



No espectro de RMN de ^{13}C de **41** (Figura 26), observam-se quatro sinais com deslocamentos químicos acima de δ 100, os quais correspondem aos sinais dos carbonos aromáticos desse composto. Os carbonos C-1 e C-2 apresentam deslocamentos químicos semelhantes e foram distinguidos com o auxílio do subespectro DEPT 135 de **41**. O sinal de C-2 pode ser observado a δ 69, encontrando-se levemente mais desblindado que C-1, cujo sinal aparece a δ 68,8.

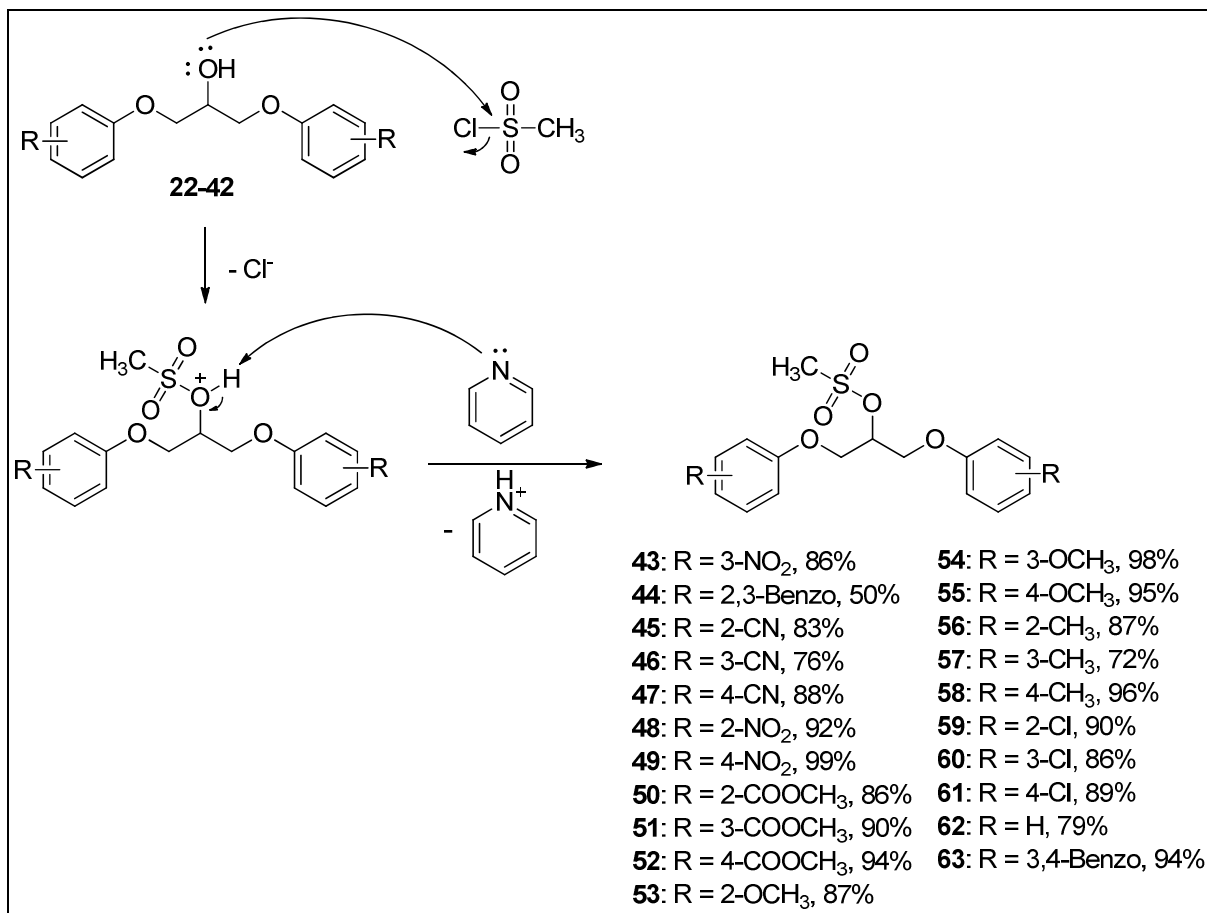
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **41** (CDCl_3 , 50 MHz).



4.2 Síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanossulfonyloxiopropano (43-63)

A segunda etapa de síntese para obtenção das bisariloxipropanaminas consistiu na reação dos alcoóis **22-44** com cloreto de metanossulfonila, na presença de piridina anidra como solvente e base, para obtenção dos metanossulfonatos **43-63**. O mecanismo proposto envolvido nessa reação é apresentado na Figura 27. A conversão do grupo hidroxila em mesila permite a obtenção de um bom grupo abandonador, fundamental para a próxima etapa de síntese de substituição pelo grupo azido. Os derivados **43-63** foram obtidos com bons rendimentos, que variaram de 50 a 99% (Figura 27).

Figura 27 – Mecanismo proposto de formação dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanossulfoniloxipropano 43-63 e rendimentos obtidos.

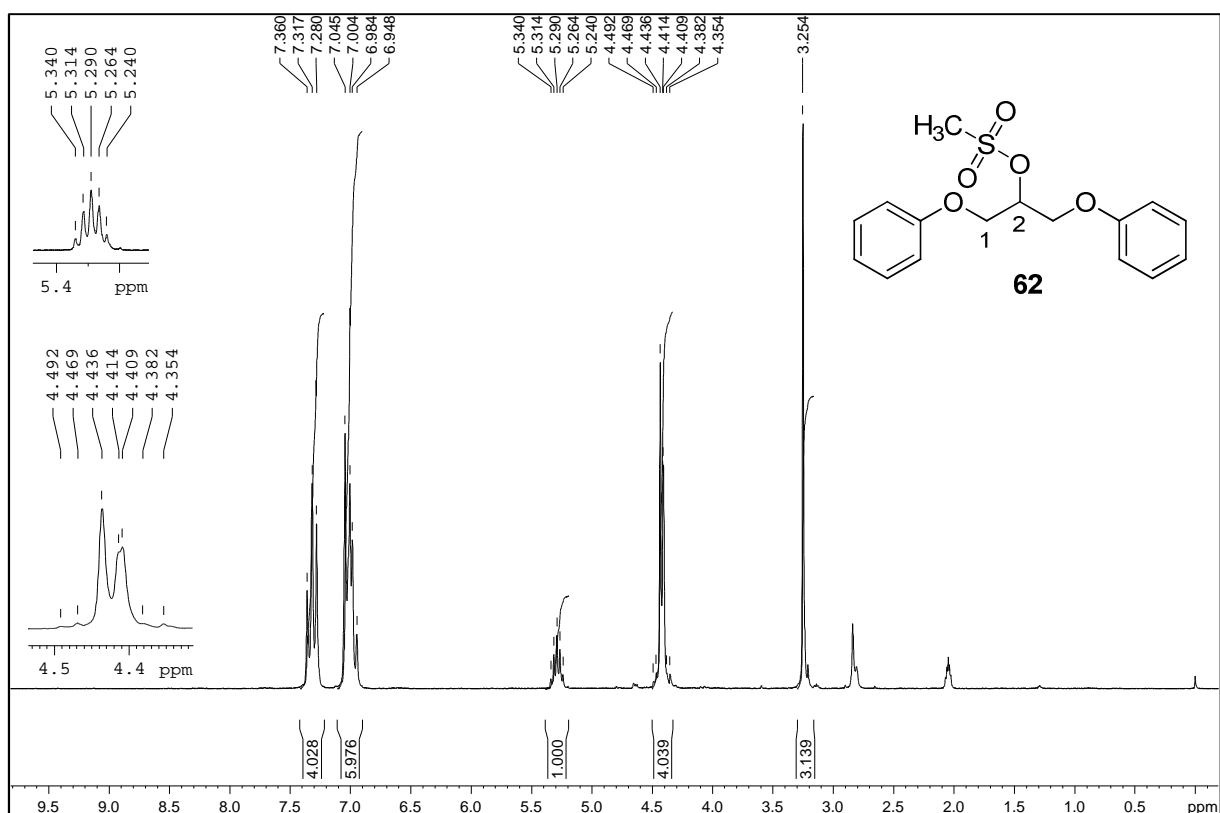


Nos espectros no infravermelho dos compostos **43-63**, não foi observada a banda referente à deformação axial de O-H de alcoóis secundários, indicando a completa conversão do álcool a metanossulfonato. Como indicativo de tal conversão, observam-se duas bandas relativas à deformação axial assimétrica e simétrica de SO₂, nas regiões de 1340 a 1360 e 1165 a 1180 cm⁻¹, respectivamente, conforme descrito na **Tabela 2** (p. 73).

Nos espectros de RMN de ¹H de **43-63**, a principal diferença relativa aos espectros dos derivados **22-42** está no deslocamento químico do hidrogênio metínico H-2, que variou, conforme dados na **Tabela 3** (p. 74), de δ 4,17 a δ 4,90 para δ 5,21 a δ 5,67. O efeito retirador de elétrons exercido pelo grupo mesila é consideravelmente maior que aquele exercido pelo grupo hidroxila, desblindando ainda mais tal hidrogênio, refletindo assim em maiores valores de deslocamento químico. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios de C-1 também sofreram influência de tal modificação,

porém em menor intensidade. Outra diferença observada foi a presença de um simpleto na região de δ 3,10 a δ 3,40, com integral igual a 3, relativo aos hidrogênios metílicos do grupo mesila. Mais uma vez, para alguns compostos, é possível notar em seus espectros de RMN de ^1H o comportamento diastereotópico dos hidrogênios de C-1. Esse fato é bem evidente no espectro do composto **62** ($\text{R} = \text{H}$), mostrado na **Figura 28**. Devido à mesilação da hidroxila, ao invés de um sexteto aparente, agora podemos ver um quinteto aparente como sinal correspondente ao H-2, já que não há mais o acoplamento com OH . Em contrapartida, novamente os sinais referentes aos H-1a e H-1b se apresentam como dois dupletos duplos parcialmente superpostos. A constante de acoplamento geminal 2J entre H-1a e H-1b encontrada foi de 11 Hz, ligeiramente maior que a encontrada para o composto **41**, seu álcool correspondente, enquanto que as constantes de acoplamento vicinal desses hidrogênios com H-2 foram de 4,4 e 5,4 Hz.

Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H de **62** (acetona- d_6 , 200 MHz). Em destaque, as expansões referentes os sinais de H-1a, H-1b e H-2.

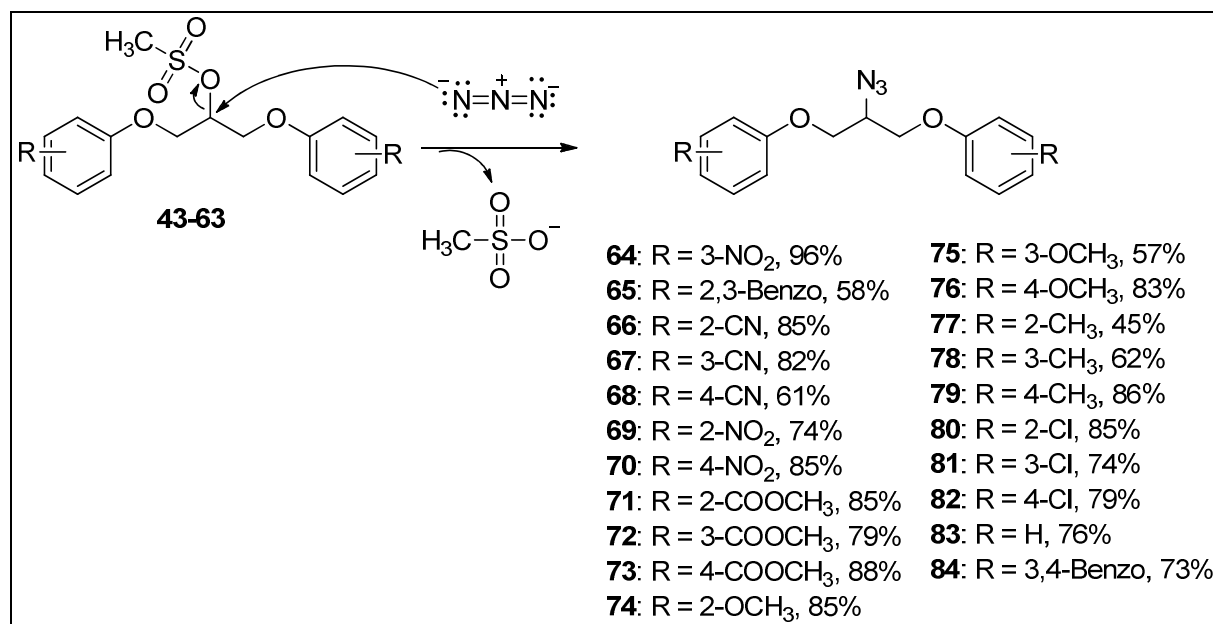


Nos espectros de RMN de ^{13}C de **43-63**, o principal indicativo da ocorrência da mesilação é um sinal na região de δ 38 referente ao carbono metílico do grupo mesila. Além disso, observa-se a alteração do deslocamento químico de C-2 para valores maiores, como mostrado na **Tabela 4** (p. 75).

4.3 Síntese dos derivados 1,3-bis(areloxi)-2-azidopropano (**64-84**)

Os derivados **64-84** foram obtidos pela substituição nucleofílica, via $\text{S}_{\text{N}}2$, do grupo mesila pelo grupo azido pela reação dos metanossulfonatos **43-63** com azida de sódio em DMF por 24 horas a 80°C . Os compostos **64-84** foram obtidos com rendimentos de razoáveis a bons, variando de 45 a 96%. O mecanismo envolvido na formação dos compostos **64-84** é apresentada na **Figura 29**.

Figura 29 – Proposta de mecanismo de formação dos derivados 1,3-bis(areloxi)-2-azidopropano **64-84** a partir dos compostos **43-63** e rendimentos obtidos.



Nos espectros no infravermelho de **64-84**, a principal evidência de substituição do grupo mesila pelo azido se deve à presença de uma banda intensa na região de 2100 cm^{-1} , referente à deformação axial do grupo azido (**Tabela 2**, p. 73) e ausência das principais bandas de deformação axial de SO_2 referidas anteriormente.

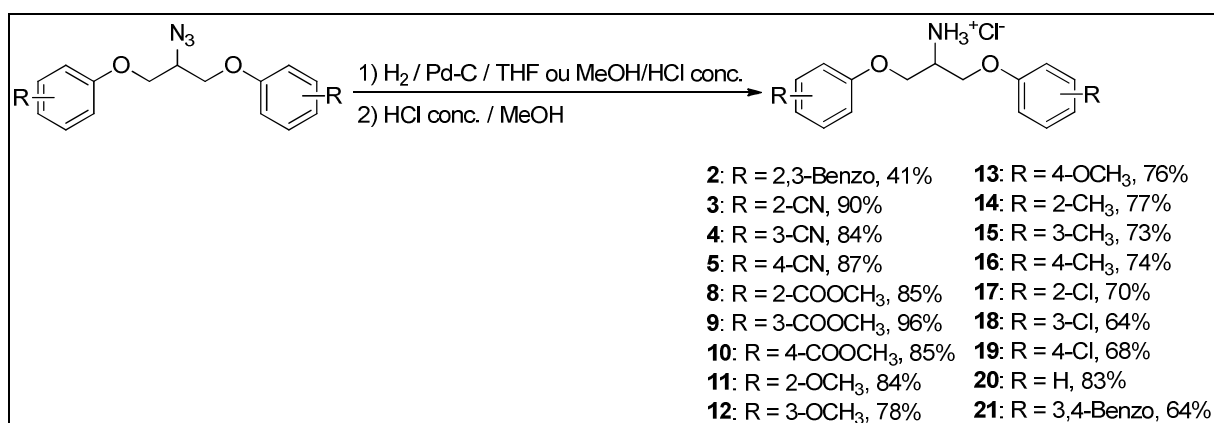
Nos espectros de RMN de ^1H , os sinais referentes aos hidrogênios metílicos do grupo mesila estão ausentes. Conforme **Tabela 3** (p. 74), observam-se ainda multipletos ou simpletos na região de δ 4,10 a δ 4,60, com integral para cinco hidrogênios, correspondentes aos hidrogênios H-1a, H-1b e H-2.

Nos espectros de RMN de ^{13}C , nota-se a ausência do sinal do carbono metílico do grupo mesila e a substituição do grupo mesila pelo grupo azido faz com que os sinais de C-2, que antes eram observados para os metanossulfonatos próximos a δ 80 ppm, se apresentem próximo a δ 60, compatível com carbonos substituídos por grupo azido (**Tabela 4**, p. 75).

4.4 Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano (1-21)

Com exceção dos compostos **1**, **6** e **7** ($\text{R} = \text{NO}_2$), os demais cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano foram obtidos a partir de seus correspondentes derivados 1,3-bisariloxi-2-azidopropanos por meio da redução do grupo azido, via hidrogenação catalítica, com rendimentos que variaram de 41 a 90% (**Figura 30**). O catalisador paládio/carvão tem amplo uso na redução de diversos grupos funcionais, como nitro, azido, nitrila e alquenos (HUDLICKY, 1984). Por se tratar de um catalisador heterogêneo, ou seja, que permanece em suspensão no solvente da reação, ao término desta, a elaboração consiste em apenas uma filtração, com a qual se retém o catalisador no filtro.

Figura 30 – Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano via hidrogenação catalítica e rendimentos obtidos.



Apesar da sensibilidade do grupo nitrila a tal método de redução, sob condições suaves de pressão atmosférica de H₂, o grupo azido é mais sensível à redução que aquele, sendo possível, pelo controle do consumo do material de partida continuamente, a obtenção dos derivados **3**, **4** e **5** (R = CN) sem redução da nitrila.

Na redução dos derivados **8**, **9** e **10** (R = COOCH₃), quando se utiliza apenas o catalisador, atmosfera de H₂ e THF sem tratamento prévio, sem qualquer alteração do pH do meio reacional, observam-se diversas manchas por cromatografia em camada delgada (CCD), indicando a formação de produtos indesejáveis. Esse problema foi solucionado adicionando-se uma gota de solução de HCl 12 mol/L no início da reação. Além disso, devido à possibilidade de hidrólise do éster metílico na presença do ácido, optou-se pela troca do solvente de THF por metanol preventivamente.

Por meio da hidrogenação catalítica, o grupo nitro é tão sensível quanto o grupo azido à redução, não sendo possível o uso desse método para obtenção dos derivados **1**, **6** e **7**. Assim, foram testadas diferentes condições de redução seletiva do grupo azido descritas na literatura. Tais condições são apresentadas na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Condições de redução seletiva do grupo azido avaliadas para obtenção dos compostos 1, 6 e 7.

Condições	Resultado	Referência
PPh ₃ /H ₂ O	Formação do produto, com dificuldades de purificação	SZYCHOWSKI <i>et al.</i> , 2010
NaBH ₄ /THF/MeOH	Sem consumo do material de partida	SOAI <i>et al.</i> , 1987
NaBH ₄ /AlCl ₃	Sem consumo do material de partida	RAM, 2003
NaBH ₄ /LiBr	Sem consumo do material de partida	RAJA RAM, 2000
FeCl ₃ .6H ₂ O/KI	Sem consumo do material de partida	KAMAL <i>et al.</i> , 2002
DTT/TEA	Consumo completo do material de partida, sem redução do grupo nitro	BLAUKOPF <i>et al.</i> , 2012

A primeira técnica utilizada para redução seletiva do grupo azido foi a reação de Staudinger. Esse método consiste em um dos mais suaves e seletivos de redução

de azidas a aminas e envolve a reação da azida com trifenilfosfina, formando um intermediário iminofosforano. A hidrólise do aza-ilídeo leva à formação da amina desejada e óxido de trifenilfosfina como subproduto (SCRIVEN & TURNBULL, 1988). Nos testes realizados, observou-se o consumo completo da azida após 14 horas de reação, porém teve-se dificuldades na obtenção do material puro, mesmo utilizando CCS como forma de purificação devido à grande quantidade de óxido de trifenilfosfina contaminando a amina e à similaridade de afinidade à sílica da amina e do óxido em diferentes eluentes estudados.

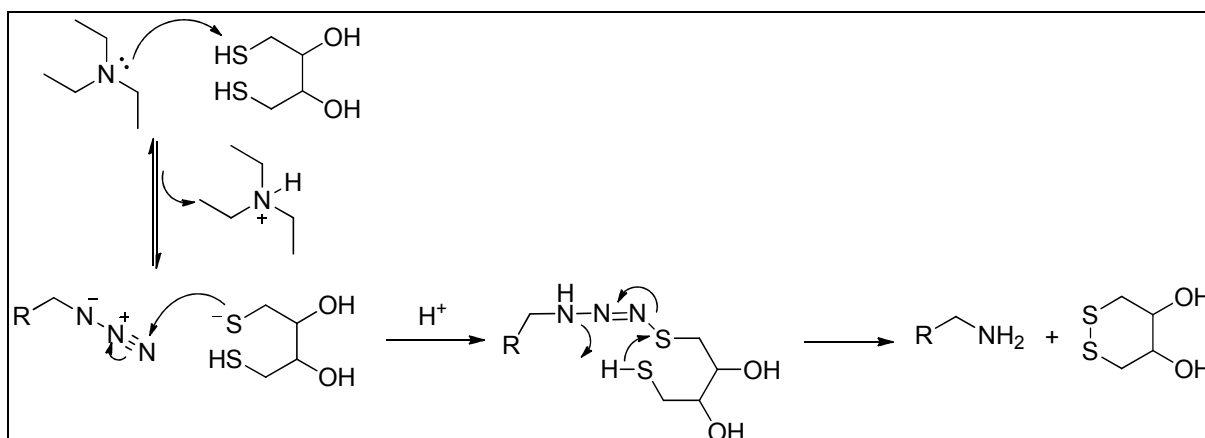
Outro método de redução seletiva avaliado foi utilizando NaBH_4 como fonte de hidreto. O uso de boridreto de sódio, isoladamente, não é recomendado para a redução de azidas, porém, na literatura, podem ser encontrados relatos de sucesso no seu uso associado a catalisadores como MeOH e alguns ácidos de Lewis (PERIASAMY & THIRUMALAIKUMAR, 2000; RAJA RAM, 2000; RAM, 2003; SOAI *et al.*, 1987). Três condições foram avaliadas, conforme apresentado na **Tabela 1**, todavia não se observou o consumo do material de partida em nenhum dos casos.

Outro método avaliado foi utilizando $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{KI}$ como agente redutor. De acordo com a literatura, essa técnica mostrou-se eficiente na redução seletiva de azida, na presença de outros grupos funcionais, como nitro, com excelentes rendimentos. Especula-se que o iodeto de potássio esteja envolvido na formação de FeI_3 *in situ*, o qual seria o real agente redutor (KAMAL *et al.*, 2002). Apesar dos sucessos descritos com o uso dessa técnica, não foi possível a redução do grupo azido de nossos compostos, recuperando após elaboração o material de partida.

Por fim, o último método avaliado foi a utilização de um tiol como agente redutor na presença de uma base orgânica. Diferentes tióis têm sido aplicados na redução seletiva de azidas, como H_2S (KRAUS *et al.*, 2004), 1,3-propanoditiol (JIANG *et al.*, 2006), 2-mercaptoetanol (HANDLON & OPPENHEIMER, 1988) e DL-ditiotreitól (DTT) (BLAUKOPF *et al.*, 2012). No trabalho de Cartwright e colaboradores (1976), observou-se que o uso de ditióis pode proporcionar uma taxa de reação até cem vezes maior que aquela observada quando monotióis são usados. Além disso, Naik e colaboradores (1993) constataram que a taxa de redução de azidas cresce exponencialmente com o pH do meio, indicando que tal reação pode ser catalisada

por bases. Dessa forma, utilizam-se com frequência bases orgânicas, como piridina (KRAUS *et al.*, 2004), trietilamina (JIANG *et al.*, 2006) e diisopropilamina (BLAUKOPF *et al.*, 2012) nas técnicas de obtenção de aminas a partir de azidas na presença de tióis. Com base nessas observações, propôs-se que a espécie nucleofílica envolvida na reação trata-se do ânion tiolato, o qual ataca o nitrogênio terminal do grupo azido. Em seguida, ocorre uma ciclização intramolecular, com liberação de N_2 e formação da amina e do dissulfeto cíclico correspondentes (CARTWRIGHT *et al.*, 1976; NAIK *et al.*, 1993). Na **Figura 31**, é mostrado o mecanismo de reação proposto, utilizando como exemplos de tiol e amina o DTT e a trietilamina, respectivamente.

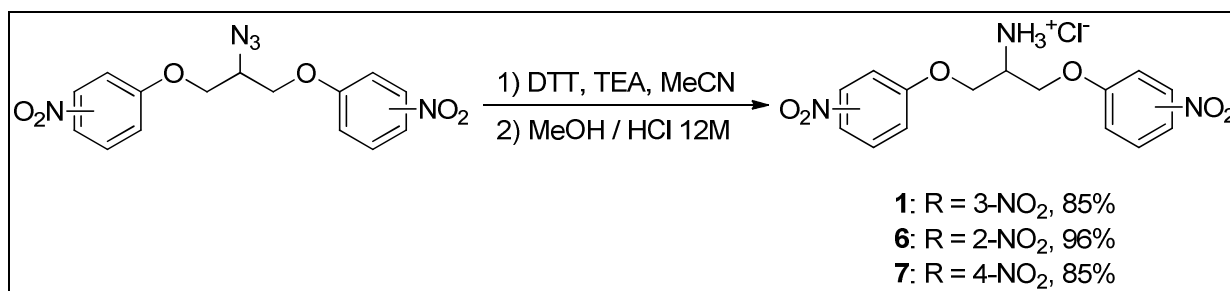
Figura 31 – Mecanismo proposto de obtenção de aminas a partir de azidas utilizando tióis como agente redutor. O DTT (pK_a : 9,2; 10,1) foi utilizado como exemplo de ditiol e a trietilamina como amina orgânica (Adaptado de NAIK *et al.*, 1993).



Com base nos resultados encontrados na literatura e na disponibilidade dos reagentes necessários para realização de tal síntese, os compostos **1**, **6** e **7** foram obtidos a partir da redução de suas azidas correspondentes utilizando DTT como agente redutor e trietilamina como base orgânica. Após adição da trietilamina ao meio reacional, o pH aferido foi próximo a 10. Cálculos teóricos utilizando o programa MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012) indicaram que nesse valor de pH o íon tiolato é a forma predominante do DTT (forma neutra: 20%; tiolato: 50%; ditiolato: 30%), corroborando a proposta de mecanismo descrita na **Figura 31**. O uso dessa técnica permitiu a obtenção das aminas **1**, **6** e **7** em poucas horas de reação e em bons rendimentos (**Figura 32**). Além disso, a presença de dois grupos hidroxilas em sua estrutura faz com que o dissulfeto cíclico formado seja mais hidrossolúvel

que aqueles formados a partir de outros ditióis, facilitando a purificação dos produtos desejados por meio de extração.

Figura 32 – Síntese dos cloridratos de 1,3-bis(areloxi)-2-aminopropano **1**, **6** e **7** via redução com DTT e rendimentos obtidos.



Após seu preparo, independente do método de obtenção utilizado, todas as amins foram convertidas aos seus respectivos cloridratos e caracterizadas como tal. Nos espectros no infravermelho, é possível notar a ausência da banda de deformação axial de N₃ próxima a 2100 cm⁻¹. Além disso, observa-se uma banda larga a valores maiores que 2750 cm⁻¹ (**Tabela 2**, p. 73), referentes à banda de deformação axial de NH₃⁺, confirmando a redução do grupo azido a amino.

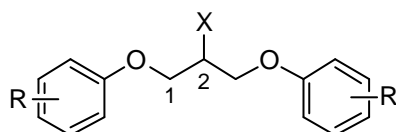
Nos espectros de RMN de ¹H de **1-21**, a principal diferença observada com relação aos espectros de seus precursores está no deslocamento químico de H-2, o qual sofre um efeito de blindagem pelo grupo NH₃⁺, fazendo com que os sinais relativos a tal hidrogênio sejam observados na região de δ 4,27 a δ 3,33 (**Tabela 3**, p. 74). Para a maioria dos compostos, pode-se notar a presença de um simpleto na região de δ 8,70 a δ 9,00, com integral igual a três, correspondente aos três hidrogênios do grupo NH₃⁺. Apenas para alguns compostos é possível perceber o comportamento diastereotópico dos hidrogênios de C-1.

Nos espectros de RMN de ¹³C de **1-21**, a principal diferença observada é com relação ao deslocamento químico de C-2, que sofre a blindagem do grupo NH₃⁺, fazendo com que os sinais referentes a esse carbono apareçam na região de δ 50 (**Tabela 4**, p. 75).

De forma geral, considerando as quatro séries de compostos sintetizadas, as principais diferenças em termos de espectro no infravermelho daqueles compostos

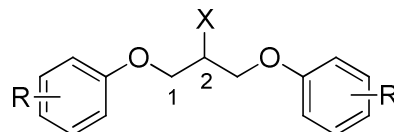
com mesmo grupo ariloxila se referem às bandas de deformação axial do grupo substituinte em C-2. Para fins de comparação, os valores de número de ondas máximo ($\bar{\nu}_{max}$) dessas bandas são apresentados na **Tabela 2**. Analogamente, as principais diferenças nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C desses compostos se referem aos deslocamentos químicos de C-1 e C-2, os quais são apresentados também de forma comparativa nas **Tabelas 3 e 4**.

Tabela 2 – Bandas de deformação axial ($\bar{\nu}_{max}$, cm^{-1}) características em cada série de compostos sintetizada.



R	X = OH		X = OMs		X = N ₃		X = NH ₃ ⁺ Cl ⁻	
	Cp	ν OH (cm^{-1})	Cp	ν SO ₂ (cm^{-1})	Cp	ν N ₃ (cm^{-1})	Cp	ν NH ₃ ⁺ (cm^{-1})
3-NO ₂	22	3341	43	1342, 1177	64	2148, 2089	1	2802
2,3-Benzo	23	3376	44	1344, 1170	65	2092	2	2884
2-CN	24	3499	45	1355, 1176	66	2104	3	2881
3-CN	25	3503	46	1343, 1170	67	2151, 2089	4	2746
4-CN	26	3501	47	1345, 1171	68	2136, 2077	5	3056
2-NO ₂	27	3551	48	1351, 1178	69	2140, 2081	6	2855
4-NO ₂	28	3572	49	1341, 1176	70	2109	7	2882
2-COOCH ₃	29	3443	50	1356, 1173	71	2104	8	2950
3-COOCH ₃	30	3485	51	1357, 1173	72	2098	9	2953
4-COOCH ₃	31	3486	52	1341, 1165	73	2146, 2093	10	2952
2-OCH ₃	32	3469	53	1351, 1171	74	2101	11	2954
3-OCH ₃	33	3436	54	1355, 1171	75	2095	12	2834
4-OCH ₃	34	3492	55	1354, 1171	76	2152, 2108	13	2830
2-CH ₃	35	3410	56	1349, 1171	77	2100	14	2874
3-CH ₃	36	3404	57	1356, 1171	78	2095	15	2881
4-CH ₃	37	3514	58	1355, 1172	79	2140, 2088	16	2859
2-Cl	38	3407	59	1362, 1176, 1169	80	2104	17	2752
3-Cl	39	3399	60	1355, 1173	81	2094	18	2831
4-Cl	40	3525	61	1346, 1173	82	2147, 2095	19	2878
H	41	3514	62	1354, 1171	83	2101	20	2881
3,4-Benzo	42	3304	63	1352, 1171	84	2093	21	2880

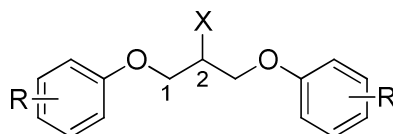
Tabela 3 - Deslocamentos químicos (δ , ppm, 200 MHz) e multiplicidade dos sinais referentes aos hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 dos compostos 1-84, de acordo com o substituinte em C-2 (X) e o substituinte no anel aromático (R).



R	X = OH			X = OMs			X = N ₃			X = NH ₃ ⁺ Cl ⁻						
	Cp	H-1 ^a	H-1b	H-2	Cp	H-1a	H-1b	H-2	Cp	H-1a	H-1b	H-2	Cp	H-1a	H-1b	H-2
3-NO ₂	22 ^a	4,37 s		4,84 s	43 ^c	4,53 s		5,34 s	64 ^c	4,48-4,33 m			1 ^c	4,48 s		4,02 s
2,3-Benzo	23 ^b	4,46 d		4,74 qn	44 ^b	4,61 d		5,67-5,65 m	65 ^b	4,57 s			2 ^c	4,64 s		4,27 s
2-CN	24 ^b	4,35 d		4,52-4,49 m	45 ^a	4,76-4,61 m		5,50-5,41 m	66 ^a	4,62-4,51 m			3 ^c	4,64-4,49 m		4,05-4,00 m
3-CN	25 ^b	4,19 d		4,45 s	46 ^b	4,38-4,36 m		5,30-5,26 m	67 ^a	4,51-4,39 m			4 ^c	4,44 dd	4,37 dd	3,96-3,94 m
4-CN	26 ^c		4,17 s		47 ^c	4,50 dd	4,42 dd	5,31 s	68 ^c	4,42-4,24 m			5 ^c	4,42 s		3,99 s
2-NO ₂	27 ^a	4,42 s		4,73 s	48 ^c	4,55 s		5,36 s	69 ^c	4,51-4,37 m			6 ^c	4,54 s		3,98 s
4-NO ₂	28 ^a	4,38 s		4,90 s	49 ^a	4,67 s		5,44 s	70 ^c	4,49-4,35 m			7 ^c	4,55 dd	4,47 dd	4,06-4,04 m
2-COOCH ₃	29 ^b	4,38-4,35 m		4,56 s	50 ^b	4,48 d		5,36-5,31 m	71 ^b	4,39-4,21 m			8 ^c	4,52-4,38 m		3,94-3,90 m
3-COOCH ₃	30 ^a		4,27-4,04 m		51 ^b	4,39 d		5,31-5,26 m	72 ^b	4,32-4,18 m			9 ^c	4,40 s		3,84 s
4-COOCH ₃	31 ^a	4,39-4,28 m		4,72 s	52 ^a	4,56 s		5,37 s	73 ^b	4,27-4,22 m			10 ^c	4,43-4,35 m		3,98 s
2-OCH ₃	32 ^b	4,24 dd	4,19 dd	4,45-4,40 m	53 ^a	4,39 d		5,26 qn	74 ^a	4,32-4,22 m			11 ^c	4,30 d		3,76 s
3-OCH ₃	33 ^b	4,17 dd	4,12 dd	4,40 sxa	54 ^a	4,40 d		5,26 qn	75 ^b	4,27 s			12 ^c	4,31 s		3,87-3,33 m
4-OCH ₃	34 ^a	4,11 dd	4,02 dd	4,30-4,20 m	55 ^b	4,28 d		5,21 qn	76 ^b	4,20-4,11 m			13 ^b	4,22 s		3,78 s
2-CH ₃	35 ^a	4,24 dd	4,17 dd	4,48-4,36 m	56 ^b	4,39 d	4,38 d	5,37-5,32 m	77 ^a	4,40-4,26 m			14 ^b	4,21 s		3,74 s
3-CH ₃	36 ^b	4,16 d	4,16 d	4,40 sxa	57 ^b	4,33 d		5,28-5,20 m	78 ^a	4,33-4,25 m			15 ^b	4,25 d		3,77-3,74 m
4-CH ₃	37 ^b	4,13 dd	4,08 dd	4,36 qna	58 ^b	4,31 d		5,27-5,19 m	79 ^a	4,29-4,24 m			16 ^b	4,23 d		3,76 s
2-Cl	38 ^b	4,26 s		4,46 s	59 ^b	4,45 d		5,34-5,29 m	80 ^b	4,50-4,38 m			17 ^c	4,45-4,43 m		3,99 s
3-Cl	39 ^b	4,12 s		4,37 s	60 ^b	4,32 d		5,24 qn	81 ^b	4,17-4,13 m			18 ^c	4,35 s		3,91 s
4-Cl	40 ^b	4,11 d		4,41-4,31 m	61 ^b	4,32 d		5,24 s	82 ^b	4,16 s			19 ^c	4,35 dd	4,27 dd	3,91-3,89 m
H	41 ^b	4,21 dd	4,15 dd	4,43 sxa	62 ^a	4,45 dd	4,40 dd	5,29 qna	83 ^a	4,37-4,22 m			20 ^b	4,24 d		3,75 s
3,4-Benzo	42 ^b	4,42-4,29 m		4,63-4,52 m	63 ^b	4,51 d		5,41 qn	84 ^b	4,39-4,37 m			21 ^c	4,52 s		4,08 s

^a Acetona-*d*₆; ^b CDCl₃; ^c DMSO-*d*₆

Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ , ppm, 50 MHz) dos sinais referentes aos carbonos C-1 e C-2 de acordo com o substituinte em C-2 (X) e o substituinte no anel aromático (R).



R	X = OH			X = OMs			X = N ₃			X = NH ₃ ⁺ Cl ⁻		
	Cp	C-1	C-2	Cp	C-1	C-2	Cp	C-1	C-2	Cp	C-1	C-2
3-NO ₂	22 ^a	70,8	68,9	43 ^c	67,3	77,6	64 ^c	67,9	59,0	1 ^c	65,9	49,1
2,3-Benzo	23 ^b	69,4	69,3	44 ^b	67,6	78,0	65 ^b	68,1	60,2	2 ^c	65,6	49,3
2-CN	24 ^b	69,2	68,2	45 ^a	68,9	78,4	66 ^a	69,0	60,3	3 ^c	66,0	48,6
3-CN	25 ^b	69,1	68,6	46 ^b	67,1	76,9	67 ^a	68,8	60,5	4 ^c	65,6	49,0
4-CN	26 ^c	69,5	67,1	47 ^c	66,9	77,5	68 ^c	67,5	58,8	5 ^c	65,5	48,9
2-NO ₂	27 ^a	71,2	68,7	48 ^c	67,8	76,5	69 ^c	68,3	58,7	6 ^c	66,2	48,6
4-NO ₂	28 ^a	71,0	68,9	49 ^a	68,5	78,5	70 ^c	68,0	58,9	7 ^c	65,9	48,9
2-COOCH ₃	29 ^b	70,4	68,4	50 ^b	68,4	78,1	71 ^b	68,3	58,6	8 ^c	65,8	49,2
3-COOCH ₃	30 ^a	70,4	69,2	51 ^b	67,3	77,8	72 ^b	67,7	59,5	9 ^c	65,4	49,3
4-COOCH ₃	31 ^a	70,4	69,1	52 ^a	68,0	78,9	73 ^b	67,6	59,4	10 ^c	65,3	52,0
2-OCH ₃	32 ^b	71,1	68,3	53 ^a	69,4	80,1	74 ^a	69,9	61,3	11 ^c	66,8	49,6
3-OCH ₃	33 ^b	68,9	68,9	54 ^a	67,9	79,4	75 ^b	68,4	60,8	12 ^c	65,0	49,3
4-OCH ₃	34 ^a	71,0	69,5	55 ^b	68,0	78,8	76 ^b	68,5	59,8	13 ^b	65,2	50,8
2-CH ₃	35 ^a	70,3	69,6	56 ^b	67,3	78,5	77 ^a	68,5	61,3	14 ^b	67,2	50,8
3-CH ₃	36 ^b	68,8	69,0	57 ^b	67,2	78,6	78 ^a	68,3	60,9	15 ^b	64,5	50,6
4-CH ₃	37 ^b	69,1	69,1	58 ^b	67,4	78,7	79 ^a	68,5	60,9	16 ^b	64,5	50,7
2-Cl	38 ^b	69,8	68,7	59 ^b	68,2	78,0	80 ^b	69,2	60,8	17 ^c	66,2	49,0
3-Cl	39 ^b	69,0	68,7	60 ^b	67,2	77,6	81 ^b	67,8	59,5	18 ^c	65,4	49,1
4-Cl	40 ^b	69,2	68,9	61 ^b	67,4	77,8	82 ^b	68,0	59,6	19 ^c	65,4	49,2
H	41 ^b	68,8	69,0	62 ^a	67,8	79,5	83 ^a	68,4	60,9	20 ^b	64,3	50,6
3,4-Benzo	42 ^b	69,2	69,1	63 ^b	67,3	78,3	84 ^b	67,8	59,7	21 ^c	65,2	49,4

^a Acetona-*d*₆; ^b CDCl₃; ^c DMSO-*d*₆

4.5 Atividade leishmanicida *in vitro* e citotoxicidade dos compostos 1-21

Os cloridratos das aminas **1-21** foram avaliados quanto a sua atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. Os compostos foram submetidos inicialmente a uma triagem de atividade leishmanicida na concentração de 50 μ g/mL. Aqueles que apresentaram porcentagem de inibição de crescimento parasitário menor que 50% foram considerados inativos, enquanto que, para aqueles que apresentaram porcentagem maior que 50%, foram determinados seus valores de Cl₅₀ (concentração do composto capaz de reduzir em 50% a viabilidade parasitária *in vitro*). Os principais resultados são expostos na **Tabela 5**. O fármaco anfotericina B foi utilizado como controle positivo.

Apenas dois compostos entre os 21 sintetizados, **6** (*o*-NO₂) e **8** (*o*-COOCH₃), foram inativos contra *L. amazonensis* nos ensaios *in vitro*. Os compostos **16** (*p*-CH₃), **18** (*m*-Cl) e **19** (*p*-Cl) apresentaram os melhores perfis leishmanicidas, com valores de

Cl₅₀ menores que 10 μM e inferiores ao apresentado pelo composto *hit 1* (Cl₅₀ = 10,6 μM).

Tabela 5 – Atividade leishmanicida *in vitro* e perfil citotóxico dos compostos 1-21.

Compostos	R	Cl ₅₀ ^a (μg/mL) ±	Cl ₅₀ ^a (μM) ±	CC ₅₀ ^b (μM) ±	IS ^c
		DP	DP	DP	
1	3-NO ₂	3,9 ± 0,7	10,6 ± 1,9	87 ± 7	8,3
2	2,3-Benzo	6,1 ± 1,1	16,1 ± 2,9	36 ± 8	2,2
3	2-CN	8,2 ± 0,9	24,8 ± 2,7	116 ± 34	4,7
4	3-CN	5,1 ± 0,7	15,4 ± 2,2	73 ± 35	4,8
5	4-CN	6,2 ± 0,4	18,9 ± 1,2	33 ± 11	1,7
6	2-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-
7	4-NO ₂	4,0 ± 0,6	10,9 ± 1,6	65 ± 14	6,0
8	2-COOCH ₃	Inativo	Inativo	-	-
9	3-COOCH ₃	7,7 ± 0,9	19,3 ± 2,2	74 ± 4	3,8
10	4-COOCH ₃	4,6 ± 0,3	11,6 ± 0,7	81 ± 8	7,0
11	2-OCH ₃	15,9 ± 1,1	46,8 ± 3,1	49 ± 8	1,1
12	3-OCH ₃	13,4 ± 3,6	39,4 ± 10,6	96 ± 28	2,4
13	4-OCH ₃	7,2 ± 1,2	21,1 ± 3,6	87 ± 1	4,1
14	2-CH ₃	4,1 ± 1,2	13,3 ± 4,0	51 ± 2	3,8
15	3-CH ₃	8,4 ± 0,1	27,3 ± 0,4	61 ± 10	2,2
16	4-CH ₃	1,7 ± 0,2	5,4 ± 0,8	41 ± 15	7,5
17	2-Cl	4,3 ± 1,2	12,2 ± 3,5	69 ± 11	5,7
18	3-Cl	1,8 ± 1,3	5,2 ± 3,6	44 ± 1	8,4
19	4-Cl	1,0 ± 0,0	2,9 ± 0,1	24 ± 4	8,4
20	H	5,3 ± 0,7	18,9 ± 2,4	125 ± 17	6,6
21	3,4-Benzo	8,5 ± 0,7	22,3 ± 1,9	42 ± 1	1,9
Anfotericina B ^d	-		0,2 ± 0,0	1 ± 0	5,0

^a Cl₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de macrófagos murinos; ^c IS: índice de selectividade = CC₅₀/Cl₅₀; ^d Controle positivo.

Os perfis de toxicidade dos compostos ativos foram determinados contra macrófagos murinos e foram expressos na **Tabela 5** como CC₅₀ (concentração do composto capaz de reduzir a viabilidade de 50% dos macrófagos *in vitro*). A razão entre CC₅₀ e Cl₅₀ indica a toxicidade seletiva de cada composto. Essa informação é apresentada na **Tabela 5** como índice de seletividade (IS). Um alto valor de IS é uma característica importante para candidatos a fármacos. De acordo com Pires e colaboradores (2013), um valor de IS maior que dez é recomendado para que se garanta a segurança de um determinado antiprotozoário com relação a células mamíferas. Entre as aminas avaliadas, as que apresentaram os maiores valores de IS foram o composto *hit 1* (*m*-NO₂), com IS de 8,3; e os compostos **18** (*m*-Cl) e **19**

(*p*-Cl), ambos com IS de 8,4. Esses valores indicam uma seletividade moderada de ação, ressaltando que essa característica ainda precisa ser trabalhada para que alcancemos o valor mínimo desejado de 10.

4.5.1 Relação estrutura-atividade leishmanicida dos compostos 1-21

O efeito do grupo ariloxila para a atividade leishmanicida dos cloridratos de 1,3-bis(2-aminopropil)oxilano **1-21** foi avaliado por meio de estudos qualitativos e quantitativos (QSAR-2D) de relação estrutura-atividade.

Considerando um determinado substituinte, foi observado que os compostos com maior atividade em cada série eram meta ou parassubstituídos, indicando que a atividade pode ser influenciada pela posição deste.

Avaliou-se então o efeito dos substituintes em cada posição. Entre os compostos parassubstituídos, a contribuição hidrofóbica do substituinte parece ser um fator importante para a atividade leishmanicida. Nessa série, observa-se uma tendência de melhora da atividade leishmanicida à medida que o caráter hidrofóbico do substituinte, que pode ser mensurado pela constante de Hansch (π_R) (**Tabela 6**), aumenta. Isso pode ser comprovado pela superioridade de atividade dos compostos **16** (*p*-CH₃) e **19** (*p*-Cl), cujos substituintes contribuem para aumentar o caráter lipofílico dos compostos (π_R positivo), em relação ao derivado não substituído **2** e a compostos cujo substituinte interfere reduzindo a lipofilia (π_R negativo), como **10** (*p*-COOCH₃) e **13** (*p*-OCH₃). Compostos com maior caráter lipofílico permearão as membranas lipofílicas do parasita mais facilmente. Isso possibilitará que uma maior concentração desses compostos alcance seu local de ação. Além disso, a maior lipofilia pode contribuir de alguma forma para uma melhor interação desses compostos com seu alvo molecular, justificando assim a melhor atividade apresentada por eles (RUTKOWSKA *et al.*, 2013). A correlação entre lipofilicidade e atividade leishmanicida de compostos com diferentes padrões estruturais foi estabelecida e descrita também em alguns trabalhos encontrados na literatura (JORDA *et al.*, 2011; MUSONDA *et al.*, 2009; VALDERRAMA *et al.*, 2005; BOOTH *et al.*, 1987), indicando a importância desse parâmetro físico-químico.

Tabela 6 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas parassubstituídas (π_R , $\text{Clog}D$ e σ_R) e o logaritmo da recíproca Cl_{50} ($\log(1/\text{Cl}_{50})$).

Composto	R	$\log(1/\text{Cl}_{50})$	π_R^a	$\text{Clog}D^b$	σ_R^c
5	4-CN	4,72	-0,33	1,00	0,66
7	4-NO ₂	4,96	0,22	1,17	0,78
10	4-COOCH ₃	4,94	-0,04	1,29	0,45
13	4-OCH ₃	4,68	-0,03	0,97	-0,27
16	4-CH ₃	5,27	0,60	2,31	-0,17
19	4-Cl	5,54	0,73	2,50	0,23
20	H	4,72	0	1,29	0

^a Valores obtidos a partir de FUJITA *et al.*, 1964; ^b Valores calculados com auxílio do programa MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012); pH = 7,4; ^c Valores obtidos a partir de BARREIRO & FRAGA, 2008.

Entre os compostos ortossubstituídos, a mesma tendência pode ser observada. As aminas com substituintes hidrofóbicos (π_R positivo) **14** (*o*-CH₃) e **17** (*o*-Cl) e o derivado não substituído **20** foram mais ativos que os compostos com substituintes hidrofílicos (π_R negativo) **3** (*o*-CN) e **11** (*o*-OCH₃) (**Tabela 7**). Além disso, os compostos **6** e **8**, que apresentam os substituintes de caráter hidrofílico (π_R negativo) *o*-NO₂ e *o*-COOCH₃, foram inativos, corroborando tal efeito de contribuição do substituinte.

Tabela 7 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas ortossubstituídas (π_R e $\text{Clog}D$) e o logaritmo da recíproca Cl_{50} ($\log(1/\text{Cl}_{50})$).

Composto	R	$\log(1/\text{Cl}_{50})$	π_R^a	$\text{Clog}D^b$
3	2-CN	4,60	-0,33	1,00
6	2-NO ₂	Inativo	-0,23	1,17
8	2-COOCH ₃	Inativo	-0,04	1,29
11	2-OCH ₃	4,33	-0,33	0,97
14	2-CH ₃	4,88	0,84	2,31
17	2-Cl	4,91	0,76	2,50
20	H	4,72	0	1,29

^a Valores obtidos a partir de FUJITA *et al.*, 1964; ^b Valores calculados com auxílio do programa MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012); pH = 7,4.

Entretanto, entre os compostos metassubstituídos, podemos notar que o efeito eletrônico do substituinte aromático, o qual pode ser representado pela constante de Hammet (σ_R) (**Tabela 8**), passa a ter influência considerável no perfil leishmanicida dessa série. Com exceção dos compostos **12** (*m*-OCH₃) e **18** (*m*-Cl), podemos observar que quanto maior o efeito retirador de elétrons do seu substituinte, maior a atividade leishmanicida do composto. Isso explica o fato de que o composto *hit* **1**, que apresenta como substituinte o grupo eletroretirador (σ_R positivo) *m*-NO₂, ter um valor de Cl_{50} três vezes inferior ao do composto **15**, substituído pelo grupo

eletrodoador (σ_R negativo) *m*-CH₃. Isso sugere que a presença de anéis aromáticos deficientes em elétrons na estrutura do composto pode contribuir para uma melhor atividade leishmanicida, a qual pode ser decorrente de uma melhor interação amina-alvo, por exemplo. Além do efeito eletrônico, a contribuição hidrofóbica pode justificar alguns vieses dessa série, como o fato do composto **18** (*m*-Cl) ter sido mais ativo que **1** (*m*-NO₂) e **4** (*m*-CN), apesar de seus grupos substituintes apresentarem intenso efeito retirador de elétrons, e o de **15** (*m*-CH₃) ter sido mais ativo que **12** (*m*-OCH₃).

Tabela 8 - Parâmetros físico-químicos referentes às aminas metassubstituídas (π_R , ClogD e σ_R) e o logaritmo da recíproca Cl₅₀ ($\log(1/Cl_{50})$).

Composto	R	$\log(1/Cl_{50})$	π_R^a	ClogD ^b	σ_R^c
1	3-NO ₂	4,98	0,11	1,17	0,71
4	3-CN	4,81	-0,31	1,00	0,56
9	3-COOCH ₃	4,71	-0,04	1,29	0,37
12	3-OCH ₃	4,40	-0,03	0,97	0,12
15	3-CH ₃	4,56	0,60	2,31	-0,07
18	3-Cl	5,28	0,77	2,50	0,37
20	H	4,72	0	1,29	0

^a Valores obtidos a partir de FUJITA *et al*, 1964; ^b Valores calculados com auxílio do programa MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012); pH = 7,4; ^c Valores obtidos a partir de BARREIRO & FRAGA, 2008.

Estudos de QSAR clássico permitiram a análise e confirmação da influência desses parâmetros físico-químicos sobre a atividade leishmanicida dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. A característica lipofílica de cada composto foi avaliada por seu coeficiente de distribuição calculado (ClogD) ou a contribuição hidrofóbica do substituinte aromático, representada pela constante de Hansch (π_R), conforme melhor ajuste das curvas. Já o caráter eletrônico foi determinado pela contribuição eletrônica do substituinte, representada pela constante de Hammet (σ_R). Os valores de Cl₅₀ (**Tabela 5**) das aminas ativas foram convertidos em $\log(1/Cl_{50})$ e utilizados dessa forma como parâmetro biológico nos estudos de QSAR. Os dados utilizados para construção dos modelos podem ser encontrados nas **Tabelas 6, 7 e 8**.

Os compostos foram analisados separadamente conforme o padrão de substituição de cada um (*orto*, *meta* e *para*) e aqueles compostos apresentando anel naftalênico em sua estrutura foram desconsiderados nessa análise matemática. Os conjuntos de dados consistiram em 5, 7 e 7 pontos para os padrões de substituição *orto*, *meta*

e *para*, respectivamente, incluindo em cada grupo os dados referentes ao composto não substituído. Diferentes modelos lineares foram avaliados contendo uma ou duas variáveis independentes. Para a construção das curvas, o módulo MLR (*multiple linear regression*) do programa BuildQSAR (OLIVEIRA & GAUDIO, 2001) foi usado.

Para os compostos parassubstituídos, o melhor modelo obtido e os parâmetros estatísticos referentes a tal modelo são apresentados no **Modelo 1**:

$$\log(1/CI_{50}) = +0,7869(\pm 0,3709)\pi_R + 4,8464(\pm 0,1438) \quad (1)$$

$$n = 7; r^2 = 0,856; s = 0,134; q^2 = 0,676; p = 0,003$$

No modelo de QSAR, n é o número de pontos, r^2 é a fração de variância, s é o desvio padrão, q^2 representa o parâmetro de validação cruzada e p é a medida da significância estatística. Os modelos são considerados preditivos quando os valores de r^2 e q^2 são maiores que 0,6 e 0,5, respectivamente (VERMA & HANSCH, 2010).

O melhor modelo encontrado para descrever o comportamento dos compostos parassubstituídos é formado pelo parâmetro π_R como única variável independente. Pelos parâmetros estatísticos referentes ao **Modelo 1**, constatamos que ele é capaz de explicar 85,6% da variância da atividade biológica, de acordo com o valor de r^2 de 0,856. Além disso, o p -valor de 0,003 corresponde a uma significância estatística de 99,7%, indicando um modelo válido. Esse modelo permitiu confirmar a significativa influência da contribuição hidrofóbica do substituinte aromático para a atividade de moléculas com esse padrão de substituição. O coeficiente positivo de π_R indica uma correlação positiva entre as variáveis independente e dependente, corroborando o fato de que aminas parassubstituídas contendo grupos de caráter hidrofóbico como substituintes são mais potentes que aqueles que apresentam substituintes hidrofílicos.

Para os compostos ortossubstituídos, o melhor modelo encontrado é representado pelo **Modelo 2**:

$$\log(1/CI_{50}) = +0,2481(\pm 0,1365)\pi_R + 4,6987(\pm 0,0805) \quad (2)$$

$$n = 4; r^2 = 0,968; s = 0,032; q^2 = 0,861; p = 0,016; outlier: 11$$

Com relação ao **Modelo 2**, novamente observamos que a correlação entre a atividade leishmanicida de compostos com esse padrão de substituição e a constante hidrofóbica foi a que permitiu a obtenção do modelo com maior significância estatística, confirmando as análises inicialmente realizadas. Para o modelo encontrado, o composto **11** (*o*-OCH₃) foi considerado um *outlier*. O modelo obtido é capaz de explicar 96,8% da variação da atividade, com uma significância estatística de 98,4%. Mais uma vez, encontramos uma correlação positiva entre as variáveis dependente e independente, indicando que os compostos mais ativos dessa série foram aqueles cujos substituintes contribuíam para aumentar sua lipofilia.

Já para os compostos metassubstituídos, o melhor modelo encontrado é descrito como **Modelo 3**:

$$\log(1/CI_{50}) = +0,3906(\pm 0,2069)\text{Clog}D + 1,0730(\pm 0,4973)\sigma_R + 3,8201(\pm 0,4380) \quad \mathbf{(3)}$$

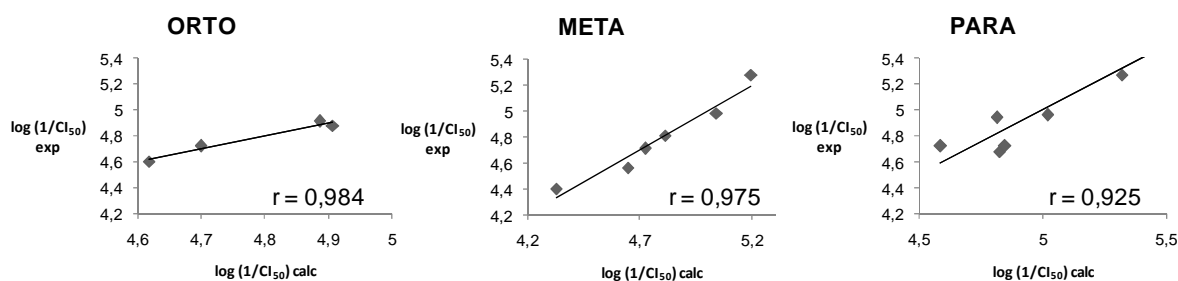
$$n = 6; r^2 = 0,951; s = 0,089; q^2 = 0,608; p = 0,011; \text{outlier: } \mathbf{20}$$

Como trabalhamos com um conjunto pequeno de dados (no caso do padrão *meta*, sete compostos), o ideal seria a utilização de apenas uma variável independente, de forma a manter a relação $n/v \geq 4$, sendo v o número de variáveis independentes, evitando qualquer possibilidade de sobreajuste (VERMA & HANSCH, 2010). Porém, quando avaliamos modelos com apenas uma variável, o melhor modelo encontrado apresentava como variável independente a constante eletrônica σ_R e um valor de r^2 igual a 0,333, indicando que tal modelo era limitado para explicar a variação de atividade dessa série. Em contrapartida, quando inserimos a variável coeficiente de distribuição calculado (Clog D) no modelo matemático, obtivemos um modelo capaz de explicar mais de 95% da variação da atividade leishmanicida entre os compostos metassubstituídos, indicando que tanto o fator eletrônico quanto a hidrofobicidade podem de fato explicar conjuntamente a variação dessa série. Para a obtenção dessa curva, o composto **20** foi considerado um *outlier*. O modelo se mostrou estatisticamente significativo ($p < 0,05$) e considerado validado de acordo com os valores de r^2 e q^2 .

Por esse modelo, podemos perceber que realmente o fator eletrônico interfere mais preponderantemente que o caráter hidrofóbico sobre a atividade leishmanicida da série dos compostos metassubstituídos. O coeficiente de cada variável independente indica o efeito de cada uma sobre a atividade, ou seja, quanto maior seu valor, maior o efeito. No **Modelo 3**, o coeficiente de σ_R foi de +1,0730, enquanto o de $\text{Clog}D$ foi de +0,3906, indicando assim a maior influência do parâmetro eletrônico. Valores positivos de coeficientes apontam que grupos eletroretiradores e que aumentam o caráter hidrofóbico dos compostos contribuem para aumentar a atividade leishmanicida das aminas metassubstituídas. Esse comportamento justifica a potente atividade do composto **18** (*m*-Cl), que apresenta um substituinte com ambas as propriedades citadas.

Na **Figura 33**, podemos observar uma boa concordância entre os dados experimentais e os valores calculados de atividade leishmanicida das aminas a partir dos modelos previstos.

Figura 33 - Correlação entre os valores experimentais de atividade leishmanicida ($\log(1/CI_{50} \text{ exp})$) das aminas ativas e valores calculados a partir dos modelos de QSAR ($\log(1/CI_{50} \text{ calc})$).



4.5.2 Tratamento de macrófagos infectados com compostos selecionados

Além da avaliação da atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, procedeu-se também com o tratamento de macrófagos infectados, buscando-se avaliar se há a reprodução do perfil leishmanicida observado nos primeiros ensaios, agora contra formas intracelulares de *L. amazonensis*. Apesar de mais laborioso, a avaliação da atividade utilizando essas condições mimetiza melhor a infecção em mamíferos e, por isso, sua realização é recomendada (VERMEERSCH *et al.*, 2009). Durante sua alimentação, o flebotomíneo inocula formas promastigotas de *Leishmania* na corrente sanguínea do mamífero, as quais

podem ser fagocitadas por macrófagos. Dentro dessas células, o parasita permanece no interior de fagolisossomos e diferentes fatores ambientais induzem a transformação do parasita a sua forma amastigota. Nesses fagolisossomos, o parasita chega a resistir a um pH que varia de 4,5 a 6,0 (ZILBERSTEIN & SHAPIRA, 1994). Dessa forma, um bom agente leishmanicida deve ser capaz de transpor a membrana macrofágica, penetrar nos fagolisossomos contaminados e atravessar a membrana do parasita.

Para realização de tais testes, nove aminas (**1**, **2**, **7**, **10**, **14**, **16**, **18**, **19** e **21**) foram selecionadas de acordo com seus perfis de atividade. Nesses estudos, avaliamos a capacidade desses compostos em reduzir a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) e o número de amastigotas por macrófago (A/M) em três concentrações diferentes, conforme protocolo já estabelecido, e os resultados principais são apresentados nas **Tabelas 9** e **10**. Devido ao efeito tóxico contra macrófagos, mesmo em baixas concentrações, não foi possível a realização desse ensaio para as aminas previamente selecionadas **2** (2,3-Benzo), **19** (*p*-Cl) e **21** (3,4-Benzo).

Os resultados do tratamento de macrófagos infectados com *L. amazonensis* indicaram uma resposta dose-dependente, visto que tanto a carga parasitária quanto o número de macrófagos infectados decrescem à medida que as concentrações de cada composto aumentam. A capacidade em penetrar nos macrófagos e reduzir a viabilidade das formas intracelulares do parasita foi avaliada inicialmente comparando a quantidade de amastigotas por macrófago na ausência (controle) e presença de cada um dos compostos selecionados. Com exceção do composto **7** (*p*-NO₂), as demais aminas reduziram o número de amastigotas por macrófago em mais de 50% na concentração de 5 µg/mL. Além disso, todos os compostos foram capazes de reduzir o número de parasitas por macrófago em mais de 90% em pelo menos uma das concentrações em que foram avaliados. Os compostos **14** (*o*-CH₃), **16** (*p*-CH₃) e **18** (*m*-Cl) reduziram a carga parasitária em 50% ou mais já na concentração de 2,5 µg/mL. Porém, apenas os compostos **14** e **16** alcançaram uma redução maior que 90% no número de parasitas por macrófago na concentração de 5 µg/mL, sendo os compostos mais promissores nesse ensaio.

Tabela 9 – Efeito das aminas selecionadas sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) em relação a células não tratadas.

Conc. (µg/mL)	Compostos											
	1 (<i>m</i> -NO ₂)		7 (<i>p</i> -NO ₂)		10 (<i>p</i> -COOCH ₃)		14 (<i>o</i> -CH ₃)		16 (<i>p</i> -CH ₃)		18 (<i>m</i> -Cl)	
	A/M ^a	% red ^{b,c}	A/M	% red ^c	A/M	% red ^c	A/M	% red ^d	A/M	% red ^e	A/M	% red ^d
15	0,01	100	0,03	100	0,48	94	-	-	-	-	-	-
10	0,40	95	0,54	94	1,55	82	0,08	99	0,04	99	0,31	95
5	0,95	89	5,20	39	3,41	60	0,51	92	0,25	97	1,63	75
2,5	-	-	-	-	-	-	1,70	74	2,98	60	3,24	50

Controle positivo: anfotericina B (10 µg/mL - 81% red); ^a A/M: amastigotas/macrófago; ^b %red: porcentagem de redução em relação às células não tratadas (controle); ^c Controle: 8,58; ^d Controle: 6,5; ^e Controle: 7,5.

Tabela 10 - Efeito das aminas selecionadas sobre a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas.

Conc. (µg/mL)	Compostos											
	1 (<i>m</i> -NO ₂)		7 (<i>p</i> -NO ₂)		10 (<i>p</i> -COOCH ₃)		14 (<i>o</i> -CH ₃)		16 (<i>p</i> -CH ₃)		18 (<i>m</i> -Cl)	
	% MI ^a	% red ^{b,c}	% MI	% red ^c	% MI	% red ^c	% MI	% red ^d	% MI	% red ^e	% MI	% red ^f
15	0,55	99	2,70	97	15,50	81	-	-	-	-	-	-
10	21,4	74	25,15	69	32,94	60	3,43	95	1,6	98	13,85	80
5	33,7	59	66,00	20	62,65	24	15,39	78	16,38	78	28,67	59
2,5	-	-	-	-	-	-	35,3	50	51,5	30	43,44	38

Controle positivo: anfotericina B (10 µg/mL - 92% red); ^a %MI: porcentagem de macrófagos infectados; ^b %red: porcentagem de redução em relação às células não tratadas (controle); ^c Controle: 82%; ^d Controle: 71%; ^e Controle: 74%; ^f Controle: 70%.

Um fato interessante nesses estudos é que o composto **14** (*o*-CH₃), que apresenta, entre os compostos selecionados, o maior valor de CI₅₀ contra formas promastigotas, está entre os compostos com melhor perfil leishmanicida contra formas intramacrofágicas de *L. amazonensis*. Esse resultado sugere que outros parâmetros, como a acumulação em fagolisossomos e a ativação de mecanismos de defesa do macrófago, podem estar interferindo na atividade leishmanicida desse composto quando determinada utilizando macrófagos infectados, o que contribui para que ele se destaque nesse modelo de teste especificamente (VERMEERSCH *et al.*, 2009).

Também foi determinado o efeito das aminas selecionadas na redução da porcentagem de macrófagos infectados, comparando-se os grupos de células tratadas e não tratadas. Novamente, os compostos com melhor potencial em reduzir o número de macrófagos infectados foram **14** (*o*-CH₃) e **16** (*p*-CH₃). Na concentração de 10 µg/mL, eles reduziram a porcentagem de macrófagos infectados

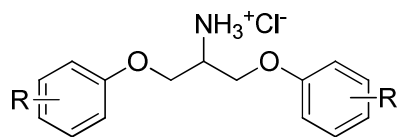
em mais de 95%. Os compostos **1** (*m*-NO₂) e **7** (*p*-NO₂) também foram capazes de reduzir substancialmente o número de células infectadas assim como **14** e **16**, porém em uma maior concentração (15 µg/mL). Os demais não alcançaram tal feito, mesmo nas maiores concentrações em que foram avaliados.

4.6 Atividade tripanocida *in vitro* e citotoxicidade dos compostos 1-21

Os sais de amina **1-21** foram submetidos à avaliação de sua atividade tripanocida utilizando células L929 infectadas com formas tripomastigota e amastigota de *T. cruzi*. O fármaco benznidazol foi usado como controle positivo. Os resultados são expostos na **Tabela 11** como CI₅₀. Devido às dificuldades sintéticas ocorridas para a obtenção dos compostos **8** e **29** (*o*-COOCH₃), estes não se encontravam disponíveis na data de realização desses testes, por isso a ausência de resultados para essas substâncias.

Entre as aminas avaliadas, apenas **21** (3,4-benzo) foi inativa. Quatro compostos, **4** (*m*-CN), **7** (*p*-NO₂), **11** (*o*-CH₃) e **17** (*o*-Cl), com valores de CI₅₀ de 6,25; 9,9; 10,3 e 11,5 µM, respectivamente, foram mais ativos que o composto *hit* **2** (CI₅₀ = 12,5 µM) nos testes atuais.

O perfil de toxicidade dos compostos ativos foi determinado contra fibroblastos L929. Os resultados são expressos na forma de CC₅₀ na **Tabela 11**. Na mesma tabela está presente também o índice de seletividade de cada composto ativo, determinada a partir da razão entre CC₅₀ e CI₅₀. Apenas a amina **6** (*o*-NO₂) apresentou um IS maior que 10 (IS > 11), atendendo os requisitos de segurança já comentados (PIRES *et al.*, 2013). Todas as aminas da série CN (**3**, **4** e **5**) e a amina cujo substituinte aromático é *p*-NO₂ (**7**) exibiram índices de seletividade próximos a 10, demonstrando assim uma seletividade moderada. Com exceção da série OCH₃, os compostos ortossustituídos são os que apresentam melhores perfis de seletividade.

Tabela 11 - Atividade tripanocida *in vitro* e perfil citotóxico dos compostos 1-21.

Compostos	R	Cl ₅₀ ^a (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)	IS ^c	π _R ^d	σ _R ^e	MR _R ^e
1	3-NO ₂	31	< 100	< 3,2	0,11	0,71	7,36
2	2,3-BENZO	12,5	< 50	< 4	-	-	-
3	2-CN	21	< 200	< 9,5	-0,33	-	6,33
4	3-CN	6,25	< 50	< 8	-0,31	0,56	6,33
5	4-CN	50	400	8	-0,33	0,66	6,33
6	2-NO ₂	17,7	> 200	> 11	-0,23	-	7,36
7	4-NO ₂	9,9	< 100	< 10	0,22	0,78	7,36
8	2-COOCH ₃	ND ^f	ND	ND	-	-	-
9	3-COOCH ₃	50	100	2	-0,04	0,37	12,87
10	4-COOCH ₃	50	< 200	< 4	-0,04	0,45	12,87
11	2-OCH ₃	73	100	1,4	-0,33	-	7,87
12	3-OCH ₃	38	< 100	< 2,6	-0,03	0,12	7,87
13	4-OCH ₃	41,5	< 100	< 2,4	-0,03	-0,27	7,87
14	2-CH ₃	10,3	< 50	< 4,8	0,84	-	5,65
15	3-CH ₃	36	< 100	< 2,8	0,60	-0,07	5,65
16	4-CH ₃	25	< 50	< 2	0,60	-0,17	5,65
17	2-Cl	11,5	< 50	< 4,3	0,76	-	6,03
18	3-Cl	12,5	25	2	0,77	0,37	6,03
19	4-Cl	67	100	1,5	0,73	0,23	6,03
20	H	100	200	2	0,00	0	1,03
21	3,4-BENZO	Inativo	ND	ND	-	-	-
Benznidazol^g	-	3,81	2381	625	-	-	-

^a Cl₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de células L929; ^c IS: índice de seletividade = CC₅₀/Cl₅₀; ^d Valores obtidos a partir de FUJITA *et al.*, 1964; ^e Valores obtidos a partir de BARREIRO & FRAGA, 2008; ^f ND: não determinado; ^g Controle positivo.

4.6.1 Relação estrutura-atividade tripanocida dos compostos 1-21

Não foi possível estabelecer claramente o efeito do substituinte e sua posição para a atividade tripanocida dos compostos **1-21**, uma vez que aqueles mais ativos - **4** (*m*-CN), **7** (*p*-NO₂), **11** (*o*-CH₃) e **17** (*o*-Cl) – apresentam substituintes em diferentes posições e que contribuem de diferentes formas para as características físico-químicas finais dos compostos citados. Porém, algumas observações podem ainda ser feitas. Para fins de comparação, analisamos as contribuições hidrofóbica, eletrônica e estérica de cada um dos substituintes, de acordo com sua posição. Para tanto, utilizamos as constantes de Hansch (π_R) e de Hammet (σ_R) e a refratividade molar (MR_R) referentes a cada substituinte aromático em estudo, as quais são apresentadas na **Tabela 11**.

A amina com menor atividade tripanocida foi o derivado **20** não substituído, indicando que a introdução de grupos substituintes no anel aromático pode contribuir para otimizar o efeito tripanocida. Apesar dos compostos com melhor atividade tripanocida, **4** (*m*-CN, $Cl_{50} = 6,25 \mu\text{M}$) e **7** (*p*-NO₂, $Cl_{50} = 9,9 \mu\text{M}$), serem meta ou parassubstituídos, nós observamos uma prevalência do padrão de substituição orto entre os compostos com Cl_{50} menor que $25 \mu\text{M}$, sugerindo que, devido ao “efeito orto” (BARREIRO & FRAGA, 2008), esses compostos possam assumir uma conformação particular que melhora sua atividade. Além disso, quando um determinado grupo é introduzido na posição orto do anel, observa-se um aumento da atividade tripanocida à medida que se aumenta o caráter hidrofóbico do substituinte, representado na **Tabela 11** pela constante de Hansch (π_R). Assim, observamos que compostos ortossubstituídos com grupos que contribuem para aumentar a hidrofobicidade, como CH₃ e Cl (π_R positivo), mostraram maior atividade tripanocida que aqueles cujos substituintes contribuem diminuindo a hidrofobicidade, como NO₂, CN e OCH₃ (π_R negativo). Esse fato é interessante, visto que as mesmas observações foram feitas nos estudos de atividade leishmanicida para compostos com esse padrão de substituição.

Com relação aos compostos metassubstituídos, o balanço entre caráter lipofílico e efeito eletrônico pode explicar a maior potência dos compostos **4** (*m*-CN) e **18** (*m*-Cl). Além disso, nossas análises sugerem que o efeito estérico pode influenciar a atividade dessa série, uma vez que, em geral, há um aumento da atividade tripanocida à medida que o valor de RM_R diminui. Não foi possível estabelecer a influência dos parâmetros físico-químicos em questão para a atividade tripanocida dos compostos parassubstituídos.

Entre as aminas para e metassubstituídas, percebe-se que aquelas com substituintes aromáticos retiradores de elétrons, como CN e NO₂ (σ_R positivo), tendem a ser mais seletivos contra o parasita que aqueles com grupos doadores de elétrons, como CH₃ (σ_R negativo). Esse comportamento eletrônico pode sugerir que a presença de anéis com menor densidade eletrônica seja importante para a seletividade dessa classe. Derivados ortossubstituídos comportam-se similarmente, apesar de outros fatores, como fatores estéricos, poderem influenciar no reconhecimento seletivo do alvo de ação.

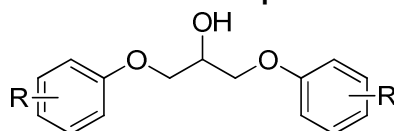
4.7 Efeito da substituição do grupo amino pelo grupo hidroxila

Além do efeito do substituinte no anel aromático, é interessante também avaliar o efeito da mudança do grupo amino em C-2 por outros grupos a fim de se compreender melhor sua importância para a atividade. A primeira análise realizada foi comparar a atividade leishmanicida dos derivados **22-42**, substituídos em C-2 pelo grupo hidroxila, com os compostos **1-21**, substituídos com o grupo amino. Os grupos hidroxila e amino são isósteros, ou seja, grupos de átomos que apresentam o mesmo número de elétrons de valência. Além disso, eles apresentam em comum importantes características que podem influenciar na ação farmacológica de um determinado fármaco, como tamanho e capacidade de atuarem tanto como doadores quanto aceptores de ligações de hidrogênio (PATANI & LAVOIE, 1996). Assim, moléculas que diferem apenas quanto à presença de um grupo amino ou hidroxila em uma dada posição podem apresentar atividades biológicas similares, condição conhecida como bioisosterismo. Apesar das similaridades apresentadas por esses dois grupos, o grupo amino apresenta uma característica particular capaz de influenciar intensamente em sua atividade biológica, caso ele esteja envolvido em interações com o alvo de ação da molécula. Ácidos conjugados de aminas alifáticas apresentam pK_a em torno de nove, o que permite que o grupo amino, em pH fisiológico (pH ~ 7,4), possa estar ionizado, sendo assim capaz de realizar fortes interações iônicas ou de hidrogênio com o alvo do fármaco. Além disso, aminas em sua forma ionizada são mais hidrossolúveis que na sua forma não ionizada, melhorando suas características de dispersão no meio biológico. O grupo hidroxila, por sua vez, não é capaz de se ionizar em pH fisiológico. Dessa forma, caso seja importante que o grupo amino esteja protonado para que haja um ideal reconhecimento do fármaco pelo sítio de ação ou por questões farmacocinéticas, seria observada uma diferença considerável de potência entre os compostos hidroxilados e aqueles com grupo amino. O mecanismo de ação dos compostos *hit 1* e **2** é ainda desconhecido, visto que suas atividades foram descobertas a partir de uma triagem empírica. Considerando que para a síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano foi proposta uma rota de síntese passando pelos intermediários hidroxilados, a avaliação dos compostos **22-42** também nos forneceria mais informações a respeito da relação estrutura-atividade dessa nova classe.

4.7.1 Atividade leishmanicida

A atividade leishmanicida e citotoxicidade dos derivados **22-42** foi determinada utilizando as mesmas condições de teste adotadas para as aminas e os principais resultados são expressos na **Tabela 12**. Entre os compostos **22-42**, a capacidade de reduzir a viabilidade de formas promastigotas de *L. amazonensis* se restringiu àqueles das séries com os substituintes CH₃ (**35-37**) e Cl (**38-40**), ao derivado não substituído (**41**) e aos compostos com anel naftalênico na sua estrutura (**23** e **42**). Os derivados mais ativos foram **38** (*o*-Cl) e **39** (*m*-Cl), cujos valores de CI₅₀ foram de 9,5 e 6,7 μM, respectivamente. Para os derivados hidroxilados não foi possível determinar o efeito da posição do substituinte.

Tabela 12 - Atividade leishmanicida *in vitro* e perfil citotóxico dos compostos 22-42.



Compostos	R	CI ₅₀ (μg/mL) ± DP ^a	CI ₅₀ (μM) ± DP ^a	CC ₅₀ (μM) ± DP ^b	IS ^c	ClogP ^d
22	3-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-	3,14
23	2,3-Benzo	5,1 ± 1,3	14,9 ± 3,9	73 ± 35	4,8	5,53
24	2-CN	Inativo	Inativo	-	-	2,54
25	3-CN	Inativo	Inativo	-	-	1,70
26	4-CN	Inativo	Inativo	-	-	2,54
27	2-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-	2,26
28	4-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-	2,86
29	2-COOCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	2,88
30	3-COOCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	2,97
31	4-COOCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	3,34
32	2-OCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	2,71
33	3-OCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	2,66
34	4-OCH ₃	Inativo	Inativo	-	-	3,00
35	2-CH ₃	6,6 ± 2,0	24,1 ± 7,4	92 ± 27	3,8	3,99
36	3-CH ₃	4,5 ± 0,3	16,6 ± 1,0	102 ± 29	6,1	3,99
37	4-CH ₃	4,1 ± 2,6	14,9 ± 9,6	96 ± 15	6,4	3,99
38	2-Cl	3,0 ± 0,4	9,5 ± 1,4	97 ± 12	10,0	4,16
39	3-Cl	2,1 ± 0,5	6,7 ± 1,7	80 ± 4	12,0	4,72
40	4-Cl	8,8 ± 0,9	28,1 ± 2,9	97 ± 4	3,4	4,44
41	H	12,5 ± 7,1	51 ± 29	149 ± 4	3,0	3,07
42	3,4-Benzo	5,1 ± 2,6	14,7 ± 7,5	33 ± 11	1,7	5,53
Anfotericina B^e	-	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	1 ± 0	5,0	-

^a CI₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de macrófagos murinos; ^c IS: índice de selectividade = CC₅₀/CI₅₀; ^dClogP: coeficiente de partição calculado, obtido com o auxílio do programa ACD/ChemSketch (ACD, 2015); ^e Controle positivo.

É interessante observar que apenas álcoois com valores de $ClogP$ (**Tabela 12**) maiores que 3,07 demonstraram potencial leishmanicida nos testes. Novamente, observamos a influência positiva do caráter lipofílico para a atividade leishmanicida dessa série de substâncias. Nesse caso, não foi possível estabelecer um modelo matemático que explique tal variação. Da mesma forma que para as aminas, pode-se dizer que o maior caráter lipofílico desses compostos contribui para uma passagem mais eficiente pelas membranas do parasita e/ou para uma melhor interação com seu alvo de ação.

Comparando os valores de Cl_{50} de **1-21** (**Tabela 5**, p. 76) aos seus correspondentes derivados hidroxilados **22-42**, em geral se observa um aumento da atividade leishmanicida com a substituição do grupo hidroxila pelo grupo amino. Entre os compostos cujo substituinte é Cl ou CH_3 , o efeito dessa mudança é mais pronunciado entre os compostos *para*-substituídos, observando-se uma melhora de atividade de 10 e 3 vezes, respectivamente. Por outro lado, a mesma modificação reduz ligeiramente a atividade leishmanicida dos derivados com anel naftalênico **23** e **42**.

Em geral, constatamos que a modificação do grupo amino pelo grupo hidroxila leva à perda ou redução da atividade leishmanicida pelos compostos estudados. Isso sugere que o grupo amino possivelmente tem uma importante contribuição para um reconhecimento adequado desses compostos pelo alvo molecular, mesmo que na presença desse grupo as substâncias apresentem um menor $ClogD$ em relação ao $ClogP$ dos álcoois. Assim, apesar da superioridade em atividade apresentada pelos derivados 1,3-bis(2-oxopropil)-2-aminopropano, a partir dos resultados obtidos podemos inferir que o grupo amino é importante, porém não essencial para a atividade leishmanicida, uma vez que alguns derivados 1,3-bis(2-oxopropil)-2-propanol foram também ativos contra formas promastigotas de *L. amazonensis*.

Um fato interessante observado foi que a modificação do grupo amino pelo grupo hidroxila contribuiu para a melhora da seletividade de alguns compostos. Os álcoois **38** (*o*-Cl) e **39** (*m*-Cl), por exemplo, apresentaram valores de IS de 10 e 12, respectivamente, sendo assim mais seletivos que suas respectivas aminas **17** (IS = 5,7) e **18** (IS = 8,4). Entre as substâncias avaliadas, apenas **38** e **39** demonstraram

uma seletividade adequada para garantir a segurança das células mamíferas, conforme sugerido por Pires e colaboradores (2013).

Os derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol mais potentes no teste de atividade leishmanicida contra formas promastigotas também foram selecionados para realização do tratamento de macrófagos infectados por *L. amazonensis*. Os cinco compostos selecionados foram **23**, **37**, **38**, **39** e **42**. O mesmo protocolo aplicado para as amins também foi utilizado e nas **Tabelas 13** e **14** temos os resultados referentes às porcentagens de redução de amastigotas por macrófago e macrófagos infectados.

Tabela 13 - Efeito dos álcoois selecionados sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) em relação a células não tratadas.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Compostos									
	23 (2,3-Benzo)		37 (<i>p</i> -CH ₃)		38 (<i>o</i> -Cl)		39 (<i>m</i> -Cl)		42 (3,4-Benzo)	
	A/M ^a	% red ^{b,c}	A/M	% red ^c	A/M	% red ^c	A/M	% red ^c	A/M	% red ^c
15	-	-	-	-	0,34	95	1,36	82	0,75	88
10	0,55	93	1,48	80	1,05	86	2,90	61	1,30	80
5	2,27	70	1,72	77	2,60	65	3,63	52	2,40	63
2,5	4,78	36	2,60	65	-	-	-	-	-	-

Controle positivo: anfotericina B (10 $\mu\text{g/mL}$ - 81% red); ^a A/M: amastigotas/macrófago; ^b % red: porcentagem de redução em relação às células não tratadas (controle); ^cControle: 7,5; ^d Controle: 6,5

Tabela 14 - Efeito dos álcoois selecionados sobre a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Compostos									
	23 (2,3-Benzo)		37 (<i>p</i> -CH ₃)		38 (<i>o</i> -Cl)		39 (<i>m</i> -Cl)		42 (3,4-Benzo)	
	% MI ^a	% red ^{b,c}	% MI	% red ^c	% MI	% red ^c	% MI	% red ^c	% MI	% red ^c
15	-	-	-	-	8,85	88	25,00	66	20,90	71
10	17,27	77	25,10	66	23,78	68	43,75	41	26,83	62
5	31,45	58	26,62	60	38,00	49	50,80	31	38,20	46
2,5	57,27	23	37,00	50	-	-	-	-	-	-

Controle positivo: anfotericina B (10 $\mu\text{g/mL}$ - 92% red); ^a % MI: porcentagem de macrófagos infectados; ^b % red: porcentagem de redução em relação às células não tratadas (controle); ^cControle: 74; ^d Controle: 71

De acordo com os resultados, é possível afirmar que os álcoois avaliados são capazes de reduzir a quantidade de amastigotas por macrófago em mais de 50% em concentrações menores que 5 $\mu\text{g/mL}$. Entre eles, o composto **37** (*p*-CH₃) se destaca por alcançar uma redução do número de A/M de 65% mesmo na concentração de 2,5 $\mu\text{g/mL}$. Esse mesmo composto também foi o único entre os avaliados capaz de

reduzir a porcentagem de macrófagos infectados em 50% a 2,5 µg/mL. Apenas dois compostos reduziram a carga parasitária em mais de 90% nas concentrações avaliadas: **23** (2,3-Benzo), a 10 µg/mL, e **38** (o-Cl), a 15 µg/mL. Nas mesmas concentrações em que reduziam a carga parasitária em mais de 90%, **38** foi mais eficaz em reduzir a porcentagem de macrófagos infectados em relação a **23**: 88% de redução por **38** e 77% por **23**.

Considerando o efeito de redução em 50% da viabilidade parasitária, é interessante observar que, novamente, o composto que apresentou o melhor perfil de atividade no ensaio contra formas intracelulares do parasita não foi o que se mostrou mais ativo no estudo com formas promastigotas. Além disso, o álcool com melhor perfil leishmanicida no tratamento de macrófagos apresenta como substituinte aromático o grupo CH₃, o mesmo apresentado pelas duas aminas que se destacaram nesse mesmo teste. Isso sugere que esse substituinte possa interferir positivamente na ação desses compostos contra formas intracelulares, possivelmente por algum mecanismo mediado pela célula do hospedeiro, no caso o macrófago.

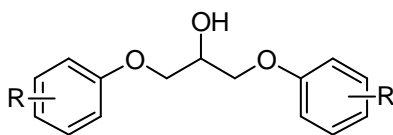
Quando comparamos uma amina com seu álcool correspondente, podemos observar certa superioridade de ação leishmanicida das aminas. Apesar da amina **16** (substituinte: *p*-CH₃) e seu correspondente álcool **37** apresentarem uma porcentagem de redução da carga parasitária semelhante na concentração de 2,5 µg/mL, à medida que aumentamos a concentração de ambos os compostos, o efeito proporcionado pela amina será consideravelmente maior: já na concentração de 5 µg/mL, **16** apresentou uma porcentagem de redução de A/M de 97%, vinte pontos percentuais a mais que a apresentada por **37** na mesma concentração. Essa diferença passa a ser mais evidente quando comparamos a amina **18** (substituinte: *m*-Cl) com seu álcool correspondente **39**: redução em 50% da carga parasitária é alcançada por **18** na concentração de 2,5 µg/mL, enquanto **39** apenas proporcionará tal redução na concentração de 5 µg/mL.

4.7.2 Atividade tripanocida

Os álcoois **22-42** também foram submetidos ao tratamento de células L929 infectadas com formas tripomastigota e amastigosta de *T. cruzi* e os principais

resultados são apresentados na **Tabela 15**. Oito dos vinte compostos testados foram inativos contra *T. cruzi*, incluindo todos os derivados tendo como substituinte o grupo OCH₃. A série com maior atividade tripanocida foi aquela cujo substituinte é Cl, tendo como representantes os dois álcoois mais potentes, **38** (*o*-Cl) e **40** (*p*-Cl), com Cl₅₀ de 25 µM. Comparando a atividade tripanocida das séries álcool e amina, podemos notar que as aminas apresentam maior atividade. Apenas as aminas **19** (*p*-Cl), **20** (H) e **21** (3,4-benzo) foram menos ativas que seus álcoois correspondentes. Em alguns casos, a mudança do grupo amino por hidroxila leva à perda de atividade, indicando que o grupo amino também pode ser importante para a manutenção da atividade tripanocida. Apesar disso, mais uma vez, os resultados mostram que o grupo amino é importante, porém não imprescindível para tal atividade, considerando que alguns álcoois apresentaram atividade significativa.

Tabela 15 - Atividade tripanocida *in vitro* e perfil citotóxico dos compostos 22-42.



Compostos	R	Cl ₅₀ ^a (µM)	CC ₅₀ ^b (µM)	IS ^c
22	3-NO ₂	100	> 200	> 2
23	2,3-BENZO	Inativo	ND	ND
24	2-CN	Inativo	ND	ND
25	3-CN	Inativo	ND	ND
26	4-CN	> 200	ND	ND
27	2-NO ₂	> 100	ND	ND
28	4-NO ₂	Inativo	ND	ND
29	2-COOCH ₃	ND	ND	ND
30	3-COOCH ₃	Inativo	ND	ND
31	4-COOCH ₃	> 200	ND	ND
32	2-OCH ₃	Inativo	ND	ND
33	3-OCH ₃	Inativo	ND	ND
34	4-OCH ₃	Inativo	ND	ND
35	2-CH ₃	> 50	<100	< 2
36	3-CH ₃	> 50	<100	< 2
37	4-CH ₃	> 50	<100	< 2
38	2-Cl	25	< 50	< 2
39	3-Cl	38	50	1,3
40	4-Cl	25	< 50	< 2
41	H	50	< 100	< 2
42	3,4-BENZO	> 100	100	< 1
Benznidazol^d	-	3,81	2381	625

^a Cl₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de fibroblastos L929; ^c IS: índice de selectividade = CC₅₀/Cl₅₀; ^d Controle positivo.

4.8 Síntese de aminas *N*-substituídas

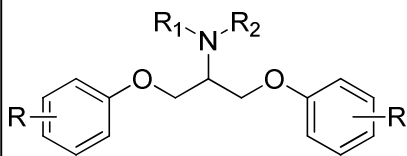
Considerando os resultados obtidos a partir da avaliação da atividade leishmanicida dos compostos **1-21**, quatro compostos foram selecionados como protótipos para modificações moleculares: **1** (*m*-NO₂), **7** (*p*-NO₂), **16** (*p*-CH₃) e **19** (*p*-Cl). O composto **16** se destacou tanto nos ensaios contra formas promastigotas de *L. amazonensis* quanto em macrófagos infectados, enquanto o composto **19** foi o mais ativo naquele ensaio. O composto *hit 1*, utilizado como protótipo inicial, foi mantido para demais modificações. Já o composto **7** foi selecionado devido a boa atividade antiparasitária demonstrada e por se tratar de um isômero de posição de **1**, o qual permitiria mais estudos a cerca da importância do padrão de substituição aromático. Além disso, o composto **7** apresentou interessante potencial contra *T. cruzi*, o que nos permitiria também prosseguir com os estudos de relação estrutura-atividade tripanocida.

Em vista do sucesso das aminas primárias sintetizadas, a primeira substituição proposta foi a síntese de aminas secundárias e terciárias alifáticas. Dessa forma, cinco substituintes foram propostos, conforme **Figura 34**. Cada um desses substituintes confere diferentes perfis de hidrofobicidade, caráter estérico e eletrônico aos compostos *N*-substituídos. Assim, poderíamos avaliar se, de fato, o incremento da hidrofobicidade é um fator relevante para a melhora da atividade. Além disso, a introdução de diferentes substituintes no grupo amino leva a compostos com volumes variados, possibilitando o estudo do efeito estérico desses grupos para a atividade dessas substâncias. Por fim, seria ainda uma forma de se compreender melhor se a contribuição do grupo amino para a atividade biológica dessa classe de compostos ocorre realmente devido a interações eletrostáticas, visto que os grupos propostos contribuem de formas diferentes para a estabilização da espécie protonada. Na **Tabela 16**, são apresentados alguns parâmetros físico-químicos das aminas *N*-substituídas propostas. Tais valores foram obtidos utilizando os programas MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012) e ACD/ChemSketch (ACD, 2015). O pK_{aH} reflete o potencial de ionização de cada uma das aminas. Devido à possibilidade de ionização das aminas, o caráter hidrofóbico de cada composto é representado por seus coeficientes de distribuição calculados (*ClogD*). Na **Tabela 16**, são apresentados os valores de *ClogD* no pH fisiológico (7,4) e em condições ácidas encontradas no interior de fagolisossomos (5,0). As características estéricas,

por sua vez, de cada amina podem ser avaliadas pela comparação do parâmetro refratividade molar (RM).

Figura 34 – Aminas *N*-substituídas propostas.

Composto	R	R ₁	R ₂
85	3-NO ₂	PhCH ₂	H
86	4-NO ₂	PhCH ₂	H
87	4-CH ₃	PhCH ₂	H
88	4-Cl	PhCH ₂	H
89	3-NO ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	
90	4-NO ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	
91	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	
92	4-Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂	
93	3-NO ₂	(CH ₂) ₅	
94	4-NO ₂	(CH ₂) ₅	
95	4-CH ₃	(CH ₂) ₅	
96	4-Cl	(CH ₂) ₅	
97	3-NO ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
98	4-NO ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
99	4-CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
100	4-Cl	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	
101	3-NO ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
102	4-NO ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
103	4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
104	4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₃	H
105	3-NO ₂	4-CH ₃ Ph	H



Sintetizou-se também uma única amina aromática, composto **105**, para fins de comparação com as aminas alifáticas, uma vez que mesmo em condições mais ácidas, como a do interior de organelas lisossomais, tal composto se encontrará preponderantemente em sua forma não ionizada ($pK_{aH} \sim 3,6$). Além disso, a introdução desse substituinte agrega um caráter hidrofóbico superior a qualquer outra das modificações feitas. Para aminas aromáticas com R igual a *p*-CH₃ ou *p*-Cl, o valor de *ClogD* seria maior que 6, estando bem acima da faixa desejada de *logP* de zero a cinco recomendada por Lipinski (2004) para que um futuro candidato a fármaco não apresente problemas de biodisponibilidade oral. Entre as aminas cujo substituinte é o grupo nitro, optamos por um derivado de **1**, por esse ser um dos compostos *hit* do trabalho. Mesmo estando ligeiramente acima de cinco o valor de *ClogD* de **105**, sua síntese é importante visto os motivos relatados anteriormente.

A proposta inicial de obtenção das aminas *N*-substituídas via método de aminação redutiva (BORCH *et al.*, 1971) é apresentada na **Figura 35**. Por esse método, os

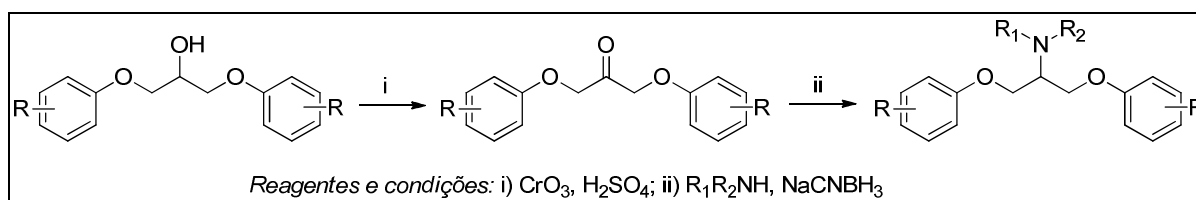
álcoois **22** (*m*-NO₂), **28** (*p*-NO₂), **37** (*p*-CH₃) e **40** (*p*-Cl) seriam convertidos à suas cetonas correspondentes, as quais seriam submetidas à reação com aminas primárias e secundárias adequadas, na presença de um agente redutor, para obtenção das aminas desejadas.

Tabela 16 – Parâmetros físico-químicos calculados referentes aos novos protótipos **1**, **7**, **16** e **19** e às aminas *N*-substituídas propostas **85-105**.

Composto	pK _{aH} ^a	ClogD – pH 5,0 ^a	ClogD – pH 7,4 ^a	RM (cm ³) ^b
1	8,83	-0,37	1,17	85,03
7	8,83	-0,37	1,17	85,03
16	8,83	0,78	2,31	81,59
19	8,83	0,96	2,50	81,73
85	8,76	1,63	3,38	114,21
86	8,75	1,63	3,40	114,21
87	8,86	2,76	4,44	110,77
88	8,82	2,95	4,66	110,91
89	6,08	2,09	3,18	103,07
90	6,11	2,06	3,18	103,07
91	6,72	2,62	4,26	99,63
92	6,47	3,04	4,48	99,77
93	8,23	1,22	3,38	106,07
94	8,26	1,20	3,35	106,07
95	8,88	2,06	3,92	102,63
96	8,63	2,34	4,34	102,77
97	7,88/2,19 ^c	0,48	2,66	109,74
98	7,88/2,21 ^c	0,47	2,66	109,74
99	8,14/2,57 ^c	1,43	3,60	106,30
100	8,01/2,45 ^c	1,70	3,89	106,44
101	9,26	1,16	2,51	103,62
102	9,25	1,16	2,52	103,62
103	9,35	2,30	3,57	100,18
104	9,32	2,48	3,78	100,32
105	3,60	5,17	5,19	110,67

^a Obtidos pelo programa MarvinSketch 5.9.3 (CHEMAXON, 2012); ^b RM: refratividade molar; obtido a partir do programa ACD/ChemSketch (ACD, 2015); ^c pK_{a1}/pK_{a2}.

Figura 35 – Proposta de síntese para obtenção das aminas *N*-substituídas.



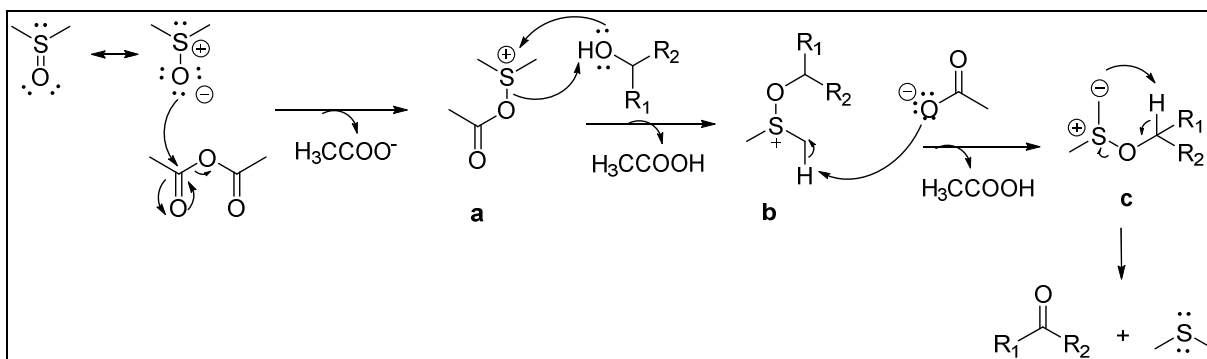
Farhanullah (2009) descreve que a síntese dos derivados 1,3-bis(ari)loxi-2-propanona a partir de seus respectivos álcoois foi apenas possível quando o reagente de Jones (CrO₃, H₂SO₄) foi utilizado. De acordo com o mesmo trabalho, outros métodos de oxidação comumente utilizados em síntese como o uso de periodinana de Dess-

Martin ou clorocromato de piridínio bem como a oxidação de Swern falharam na oxidação do álcool a cetona. Apesar de eficiente, resíduos de cromo que podem permanecer no produto mesmo após diferentes processos de purificação dificultam o uso do reagente de Jones em química medicinal.

No trabalho de Fritsche e colaboradores (2008), álcoois estruturalmente similares aos sintetizados nesse trabalho foram oxidados a cetonas utilizando anidrido acético e DMSO, método conhecido como oxidação de Albright-Goldman (ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967). Apesar de pouco utilizado em química medicinal, esse método apresenta como principais vantagens o uso de reagentes e solventes de baixo custo e normalmente disponíveis em laboratórios de síntese orgânica, além de não necessitar de condições experimentais especiais, como em outras técnicas de oxidação. Sua principal aplicação tem sido na oxidação de álcoois impedidos estericamente resistentes à oxidação por outros métodos (ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967; LEVINE & GODALAKRISHNAN, 1982; BELL *et al.*, 1993; MARTIN *et al.*, 2011).

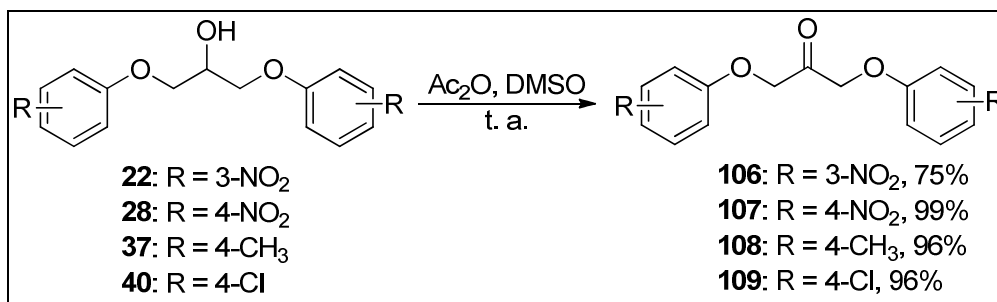
O método envolve a reação entre anidrido acético e DMSO, formando um sal de aciloxisulfônio (**a**, **Figura 36**). O ataque nucleofílico do álcool a esse sal libera acetato como grupo abandonador, fornecendo um sal de alcoxidimetilsulfônio (**b**, **Figura 36**), o qual pela perda de um próton resulta em um ílideo de enxofre (**c**, **Figura 36**). Ocorre então uma eliminação intramolecular, levando à formação de um composto carbonílico e sulfeto de dimetila.

Figura 36 – Proposta de mecanismo de formação de cetonas a partir de álcoois secundários via Oxidação de Albright-Goldman (ALBRIGHT & GOLDMAN, 1967).



Devido à praticidade desse método, ele foi selecionado para a obtenção dos derivados 1,3-bis(aryl)oxi-2-propanona **106-109** (**Figura 37**). As cetonas foram obtidas com bons rendimentos, que variaram de 75 a 99%.

Figura 37 – Rota de síntese para obtenção das cetonas **106-109**.



Nos espectros no infravermelho dos compostos **106-109** (**Figuras A. 265, A. 268, A. 271, A. 274**), não se observam as bandas referentes à deformação axial de O-H de álcoois secundários e percebe-se a presença de uma banda de forte intensidade na região de 1730 a 1750 cm⁻¹, a qual foi atribuída à deformação axial de C=O das cetonas, indicando a formação do produto desejado. Vale lembrar que normalmente a banda de deformação axial de C=O de cetonas alifáticas aparece na faixa de 1720 a 1708 cm⁻¹ (PAVIA *et al.*, 2010), o que sugere que os grupos ariloxila exercem um efeito retirador de elétrons que acarreta em um encurtamento da ligação C=O, tornando-a mais forte e refletindo, dessa forma, em bandas de deformação axial em frequências mais altas. Tal comportamento está de acordo com o trabalho de Hill (1970).

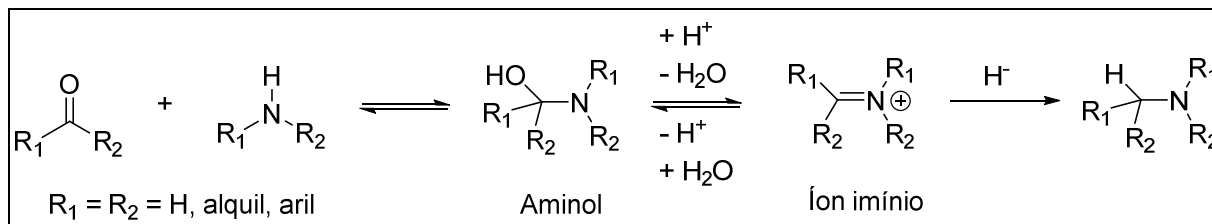
No espectro de RMN de ¹H desses mesmos compostos (**Figuras A. 266, A. 269, A. 272, A. 275**), além dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e de seus substituintes, observa-se apenas outro sinal na forma de simpleto com integral igual a 4 hidrogênios próximo a δ 5 correspondente aos hidrogênios metilênicos. Ao contrário do que se observava para os outros compostos sintetizados até o momento, tais hidrogênios são, nesse caso, enantiotópicos. Ao realizarmos o mesmo procedimento de substituição realizado para os hidrogênios metilênicos na **Figura 23** (p. 62), passamos a obter agora enantiômeros e não diastereoisômeros, justificando a equivalência magnética dos hidrogênios observada nos espectros.

Já nos espectros de RMN de ^{13}C (**Figuras A. 267, A. 270, A. 273, A. 276**), pode ser observado um sinal próximo a δ 200, compatível com deslocamento químico de carbono de cetonas, indicando a formação do produto desejado. Além dos sinais dos carbonos aromáticos e substituintes, observamos também o sinal referente aos carbonos metilênicos variando de δ 70 a δ 72, ligeiramente menos blindados que os mesmos carbonos dos álcoois.

A aminação redutiva é um método amplamente utilizado para a obtenção de aminas a partir de cetonas e aldeídos. Basicamente, o método envolve a condensação de aldeídos ou cetonas com aminas na presença de um agente redutor (BAXTER & REITZ, 2004). Nesse trabalho, esse método foi proposto para obtenção das aminas *N*-substituídas **85-105** a partir de suas respectivas cetonas descritas anteriormente e as devidas aminas primárias e secundárias. Como agente redutor, foi selecionado o cianoboroidreto de sódio (NaCNBH_3). O NaCNBH_3 foi introduzido na síntese de aminas a partir de 1971 por Borch e colaboradores (BORCH *et al.*, 1971). Além de demonstrar estabilidade mesmo em condições ácidas ($\text{pH} = 3$), a presença do grupo eletroretirador CN como ligante nesse reagente diminui a reatividade do hidreto comparativamente ao boroidreto de sódio (NaBH_4) e permite a redução seletiva em diferentes valores de pH.

A formação de aminas a partir de aldeídos e cetonas compreende duas etapas (**Figura 38**). A primeira constitui-se da etapa limitante da reação e envolve a formação de um produto de adição, o aminol, o qual desidrata para a formação da imina. Sob condição levemente ácida ou neutra, a imina é protonada, permanecendo na forma de íon imínio. A segunda etapa envolve a redução do íon imínio e consequente formação da amina desejada (ABDEL-MAGID *et al.*, 1996). Foi demonstrado por Borch e colaboradores (1971) que, em condições neutras, a redução de aldeídos e cetonas em água ou metanol utilizando NaCNBH_3 como agente redutor é negligenciável, se tornando seletiva apenas em pH variando entre 3 e 4. Em geral, a formação do íon imínio é uma etapa desfavorável na formação de aminas. Entretanto, o pH ótimo de sua formação é em torno de 6. Dessa forma, é possível a redução seletiva do íon imínio em relação a aldeídos e cetonas ajustando-se o pH da reação entre 5 e 7 (BORCH & DURST, 1969).

Figura 38 – Formação de aminas *N*-substituídas a partir de cetonas e aldeídos via aminação redutiva (Adaptada de ABDEL-MAGID *et al.*, 1996).



A primeira série de aminas *N*-substituídas sintetizadas foi aquela derivada do composto **28** (*p*-NO₂). A primeira reação realizada foi entre a cetona **107** e a amina primária benzilamina. O pH inicial da reação foi ajustado para 6 e o consumo completo da cetona só foi concluído no terceiro dia de reação, demonstrando que a formação do íon imínio a partir da cetona **107** é muito lenta. A amina desejada foi obtida com 29% de rendimento. Recuperou-se ainda da reação um subproduto com rendimento de 22%. Por meio dos espectros no infravermelho, de RMN de ¹H e ¹³C verificou-se que o subproduto da reação era o álcool **28**. Um dos motivos que justificam a considerável redução da cetona pode ser a lenta formação do íon imínio, tornando assim a cetona mais susceptível à redução.

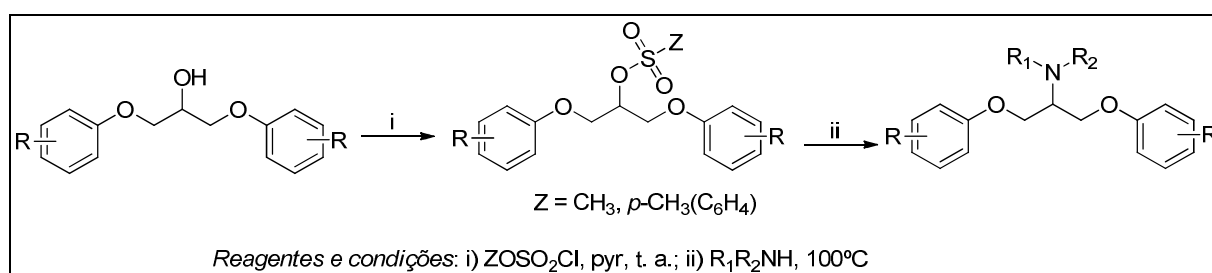
Uma das alternativas para tentar contornar a lenta formação da imina foi realizar tal reação sob refluxo, mantendo as demais condições e reagentes. Após 18 horas de reação, constatou-se que toda a cetona havia sido consumida. Após realização de CCS para purificação do material, obtiveram-se 89% do produto de redução da cetona a álcool e apenas 2% da amina desejada, indicando que nessas condições o aumento da temperatura acelera a redução da cetona, não contribuindo para aumentar a velocidade de formação da imina.

A segunda reação realizada para obtenção das aminas *N*-substituídas foi entre **107** e a amina secundária cíclica morfolina. Novamente, o consumo da cetona foi completo após 72 horas de reação. Entretanto, o único produto obtido com 79% de rendimento foi o álcool **28**, caracterizado por seus espectros no infravermelho, RMN de ¹H e ¹³C e faixa de fusão. Tal resultado encontra-se em acordo com o trabalho de Chow (1975), no qual o autor em questão observa que quando a reação de aminação redutiva é aplicada para cetonas e aminas fortemente básicas como morfolina (pKa = 8,3) e piperidina (pKa = 11,12), tem-se apenas o álcool, derivado

da redução da cetona, como produto. Considerando que para a formação da imina é necessário que o grupo amino esteja na sua forma não protonada, espera-se que aminas com menores valores de pKa reajam mais rapidamente em pH 6 do que aminas fortemente básicas.

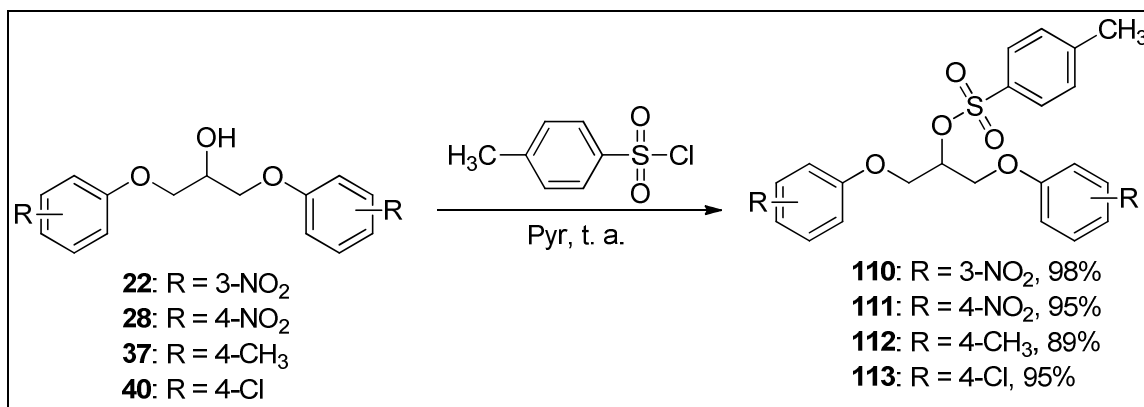
Diante da impossibilidade de síntese das aminas cíclicas terciárias pelo método de aminação redutiva, foi proposta uma nova rota sintética para síntese das aminas via substituição nucleofílica (**Figura 39**). Na rota sintética proposta para obtenção das aminas **1-21**, havia a necessidade de síntese de compostos contendo um bom grupo abandonador em C-2. Nessa via, foi utilizado o grupo mesila como grupo abandonador, devido à facilidade de obtenção dos derivados metanossulfonatos a partir dos álcoois. Na literatura, aminas *N*-substituídas similares às propostas foram obtidas utilizando como intermediários os derivados *p*-toluenossulfonatos, contendo o grupo tosila como grupo abandonador (LIU *et al.*, 2000). Nesse mesmo trabalho, os autores ressaltam que tal método de síntese foi selecionado, após análises e comparações com outras técnicas, como aminação redutiva, principalmente por se tratar de uma rota de fácil acesso e bons rendimentos. Dessa forma, optou-se por utilizar também os derivados *p*-toluenossulfonatos para obtenção das aminas *N*-substituídas.

Figura 39 – Nova proposta de síntese para obtenção das aminas *N*-substituídas via substituição nucleofílica.



Para síntese dos derivados 1,3-bis(arylóxi)-2-(4-toluenossulfonilóxi)propano **110-113**, foi utilizado método de síntese semelhante ao usado para obtenção dos metanossulfonatos **43-63**, conforme apresentado na **Figura 40**. Excelentes rendimentos, que variaram de 89 a 98%, foram obtidos na síntese desses compostos.

Figura 40 – Síntese dos compostos 110-113.



Nos espectros no infravermelho dos compostos **110-113** (**Figuras A. 277, A. 280, A. 283, A. 286**), não observamos as bandas referentes à deformação axial de O-H de álcoois secundários, porém observamos duas bandas intensas em torno de 1250 e 1170 cm⁻¹, correspondentes à deformação axial de S=O, indicando que o produto foi obtido com sucesso.

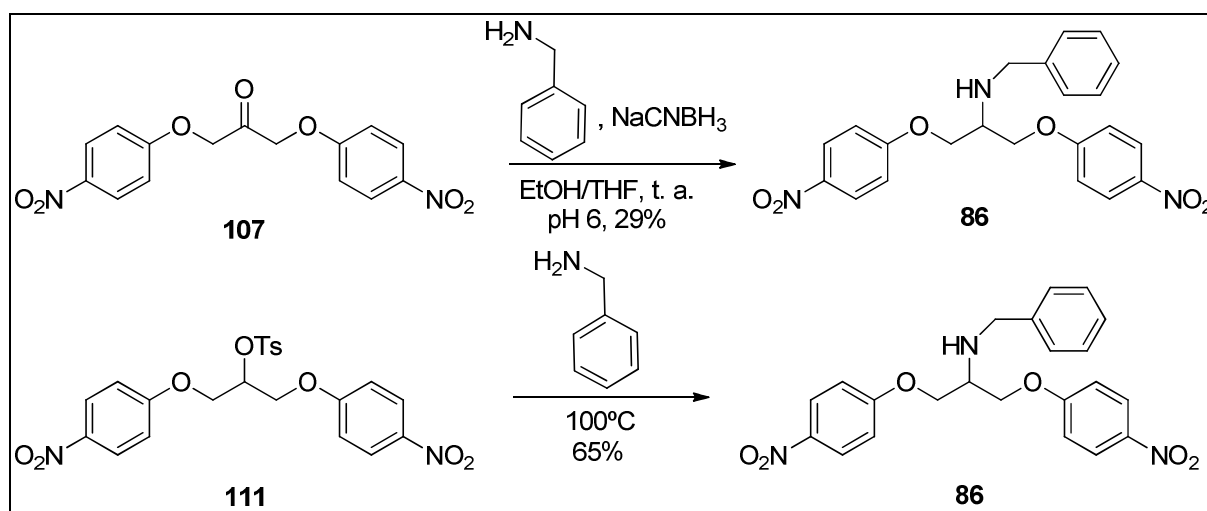
A obtenção dos produtos desejados é confirmada também pelos espectros de RMN de ¹H (**Figuras A. 278, A. 281, A. 284, A. 287**). Na região de δ 7,30 a δ 7,80 ppm, além de alguns sinais de hidrogênios aromáticos dos grupos ariloxila, podemos distinguir dois dupletos, com integrais iguais a 2 cada um, os quais se referem aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila. Notamos também que houve alteração do deslocamento químico de H-2 para valores maiores em relação aos álcoois, variando de δ 4,30 a δ 4,80 para δ 5,00 a δ 5,30. Além disso, ainda observamos um simpleto próximo a δ 2,40, referente aos hidrogênios metílicos do grupo tosila.

Nos espectros de RMN de ¹³C (**Figuras A. 279, A. 282, A. 285, A. 288**), pode-se perceber a presença dos sinais de carbonos aromáticos dos grupos ariloxila e do grupo tosila, além do sinal correspondente ao carbono metílico de grupo tosila. Também houve modificação no deslocamento químico de C-2 da região de δ 70 para δ 80.

O *p*-toluenossulfonato **111** e a amina primária benzilamina foram utilizados como modelo para adaptação do método de Liu e colaboradores (2000) e também comparação com o método de aminação redutiva. A reação foi realizada em tubo de

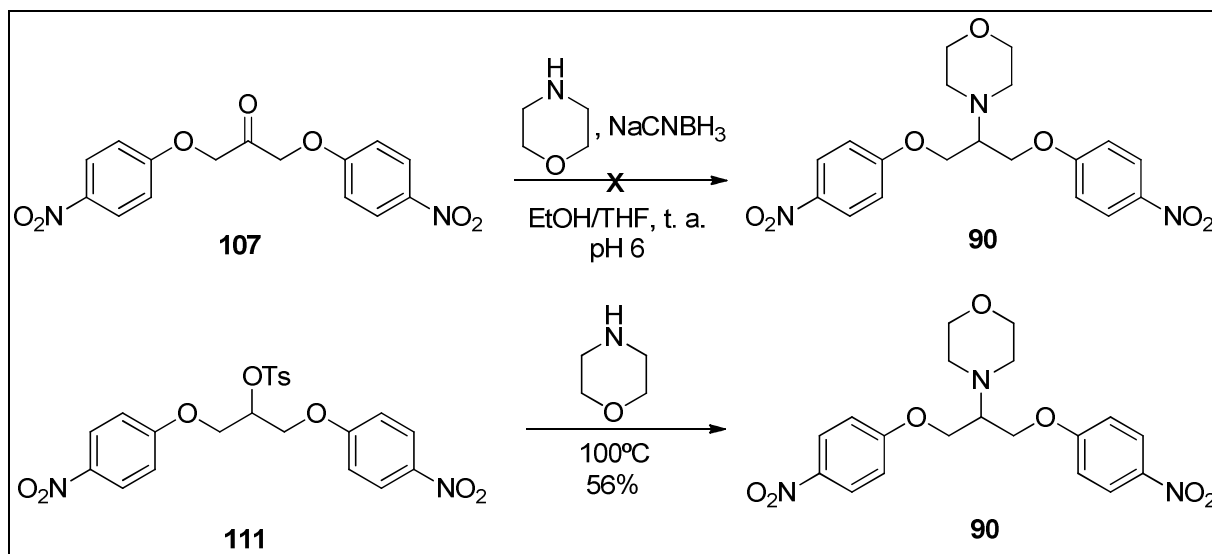
ensaio, sem agitação magnética, utilizando a amina tanto como solvente quanto nucleófilo. Para que a reação ocorresse, era necessário manter a reação sob aquecimento, padronizando-se uma temperatura de 100°C. Três condições de tempo foram avaliadas: 8 horas, tempo utilizado no trabalho de Liu e colaboradores (2000); 24 horas e 48 horas. Nos três casos, por CCD era possível constatar que havia ainda material de partida na reação, porém obtínhamos uma melhora de rendimento quando passávamos de 8 para 24 horas de reação e resultados semelhantes eram observados quando mantínhamos a mistura reagente sob aquecimento por 24 ou 48 horas. Além da mancha referente ao material de partida, por CCD observávamos apenas mais uma mancha no ponto da reação, a qual foi atribuída ao produto desejado, mostrando que por esse método, mesmo adotando uma alta temperatura, não havia formação de subproduto por reações paralelas, como de eliminação. Pelo método de substituição nucleofílica, obtivemos um rendimento de 65% na obtenção da amina **86**, se mostrando muito superior ao método da aminação reductiva, pelo qual obtivemos tal amina com apenas 29% de rendimento (**Figura 41**).

Figura 41 – Comparação de métodos para obtenção da amina **86**.



Como segundo teste, tentamos novamente a síntese da amina **90**, derivada da amina secundária morfolina, pelo método de substituição nucleofílica. Dessa vez, o composto **90** foi obtido com 56% de rendimento, após CCS (**Figura 42**). Sendo assim, esse método foi selecionado para aplicação na obtenção das demais aminas a serem sintetizadas.

Figura 42 – Comparação de métodos para obtenção da amina 90.

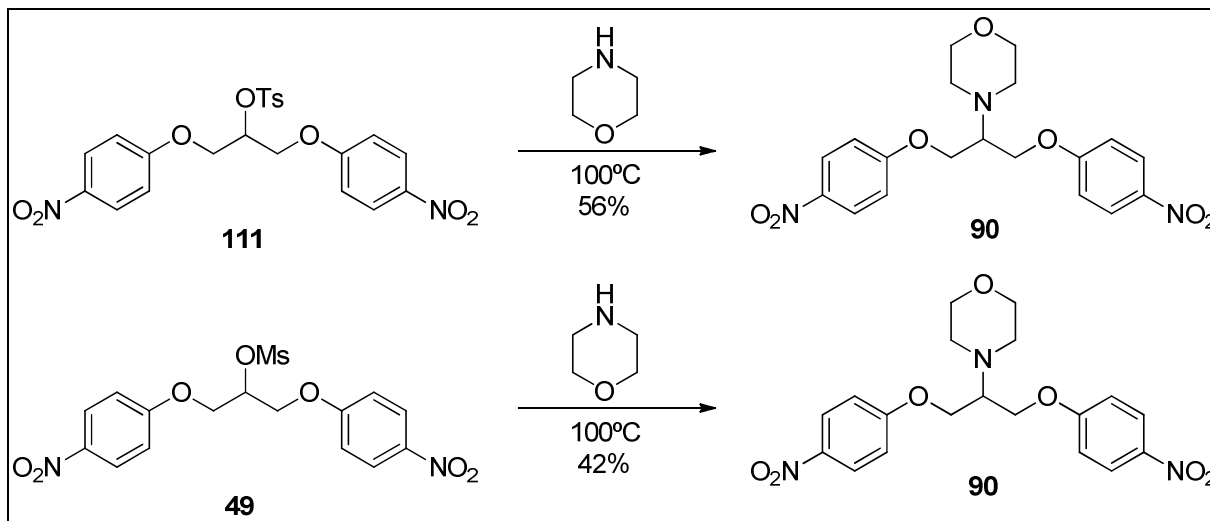


Também avaliamos o efeito da substituição do grupo tosila por mesila como grupo abandonador. Utilizamos como modelo a amina **90**. Como já comentado, quando o grupo abandonador é o grupo tosila, o rendimento obtido é de 56%. Já quando adotamos o grupo mesila, o rendimento observado é de 42%, indicando que nas condições aplicadas e para as moléculas desejadas o melhor grupo abandonador de trabalho é o grupo tosila (**Figura 43**). Esse comportamento pode ser explicado comparando-se a basicidade dos grupos abandonadores tosilato e mesilato. O íon tosilato, base conjugada do ácido *p*-toluenossulfônico ($pK_a = -2,8$), é uma base mais fraca que o íon mesilato, base conjugada do ácido metanossulfônico ($pK_a = -1,9$). Dessa forma, a estabilidade do ânion tosilato formado é maior que a do ânion mesilato, assim justificando por que sua saída deve ocorrer mais facilmente.

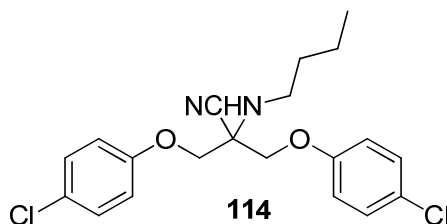
Uma das limitações do uso da substituição nucleofílica é a necessidade de elevadas temperaturas para que a reação evolua. As aminas benzilamina, morfolina, piperidina e 1-metilpiperazina apresentam pontos de ebulição maiores que 100°C, permitindo assim que pudéssemos trabalhar nessa temperatura sem a evaporação da amina da reação. Porém, a butilamina apresenta ponto de ebulição de 78°C, o que nos levou a reduzir a temperatura da reação para 75°C. Quando realizamos isso, observamos que mesmo após 48 horas de reação, recuperávamos mais de 60% do material de partida, no caso o *p*-toluenossulfonato **111**, o que nos levou a adotar para os derivados dessa amina a reação de aminação redutiva. Essa

situação também foi relatada por Liu e colaboradores (2000), que apresentaram dificuldades na síntese de derivados da dietilamina, as quais foram atribuídas ao baixo ponto de ebulição dessa amina.

Figura 43 – Comparação de rendimentos para obtenção da amina **90** pelo método de substituição nucleofílica com diferentes grupos abandonadores.



Dessa forma, os derivados da butilamina **101-104** foram obtidos pelo método de aminação redutiva com rendimentos que variaram de 13 a 27%. Uma nova técnica foi aplicada, utilizando como referência o trabalho de Choi e colaboradores (2002), pela qual a amina é mantida sob aquecimento juntamente com a cetona, com o intuito de acelerar a formação inicial da imina e, posteriormente, adicionam-se NaCNBH_3 e metanol, mantendo a reação até seu término à temperatura ambiente e sem qualquer ajuste do pH reacional. De forma geral, observa-se que por esse método houve uma menor formação do produto de redução da cetona. Em contrapartida, um novo produto foi isolado com massa semelhante ao obtido da amina a partir da reação de formação de **104** (*p*-Cl). Por meio de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e no infravermelho (**Figuras 44 a 46**), foi proposta a estrutura do derivado aminonitrila **114**.



É sabido que o agente redutor NaCNBH_3 pode contaminar a reação com cianeto (TRIPATHI *et al.*, 2008). Sabendo que esse nucleófilo pode estar disponível no meio reacional, a manutenção do meio da reação como básico pode favorecer seu ataque à imina, o qual não era observado quando se realizava o ajuste do pH para 6. Gärtner e colaboradores (2000) relatam também a formação inesperada de aminonitrila a partir de uma reação de aminação redutiva com butilamina, com rendimentos de 30% da amina *N*-substituída e 20% da aminonitrila.

O principal indicativo de formação da aminonitrila é a partir do espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 de **114 (Figura 44)**. No espectro de ^{13}C , há um sinal a δ 59,9 ppm, o qual foi atribuído a C-2. Pelo subespectro DEPT 135, não observamos nenhum sinal de carbono nessa região, sugerindo que C-2 não se trata de um carbono hidrogenado. Além disso, um sinal de baixa intensidade de carbono não hidrogenado é observado no espectro de ^{13}C a δ 118,7 ppm, compatível com deslocamento químico de carbono de nitrila. Já no espectro no infravermelho desse composto (**Figura 45**), observa-se uma banda de baixa intensidade em 2226 cm^{-1} , a qual pode ser atribuída à banda de deformação axial de $\text{C}\equiv\text{N}$. Considerando que a intensidade de bandas em espectros no infravermelho é proporcional à variação do momento dipolo da ligação, a baixa intensidade dessa banda pode ser atribuída a uma polarização contrária induzida por outros grupos da molécula, como os grupos ariloxila e butilamino, que praticamente anula o momento dipolo da ligação $\text{C}\equiv\text{N}$.

Quando realizamos o experimento de RMN de ^1H (**Figura 46**) utilizando CDCl_3 como solvente, novamente observamos o comportamento diastereotópico dos hidrogênios de C-1, caracterizando um sistema do tipo AB e exibindo um padrão de segunda ordem, com uma relação $\Delta\nu/J$ igual a 1,49, sendo $\Delta\nu$ a diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios H-1a e H-1b. Tal comportamento pode ser constatado pela redução da intensidade das linhas mais externas dos dupletos e o aumento correspondente das linhas mais internas. A constante de acoplamento $^2J_{1a,1b}$ é de 9,2 Hz, compatível com valores referentes a uma constante de acoplamento geminal. Em contrapartida, quando analisamos essa mesma substância usando $\text{DMSO}-d_6$ como solvente, o sinal observado relativo a esses hidrogênios se apresenta como um simpleto, indicando que nesse solvente H-1a e

H-1b são coincidentemente equivalentes, apresentando deslocamentos químicos iguais.

Figura 44 – Espectro de ^{13}C e subspectro DEPT 135 (DMSO- d_6 , 50 MHz) do composto 114.

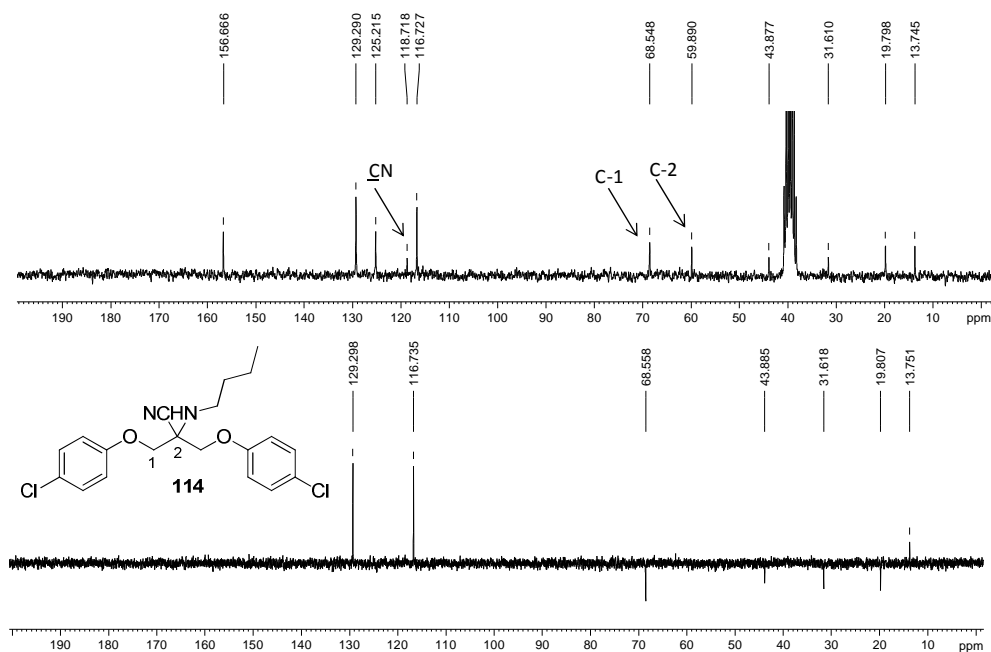


Figura 45 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 114.

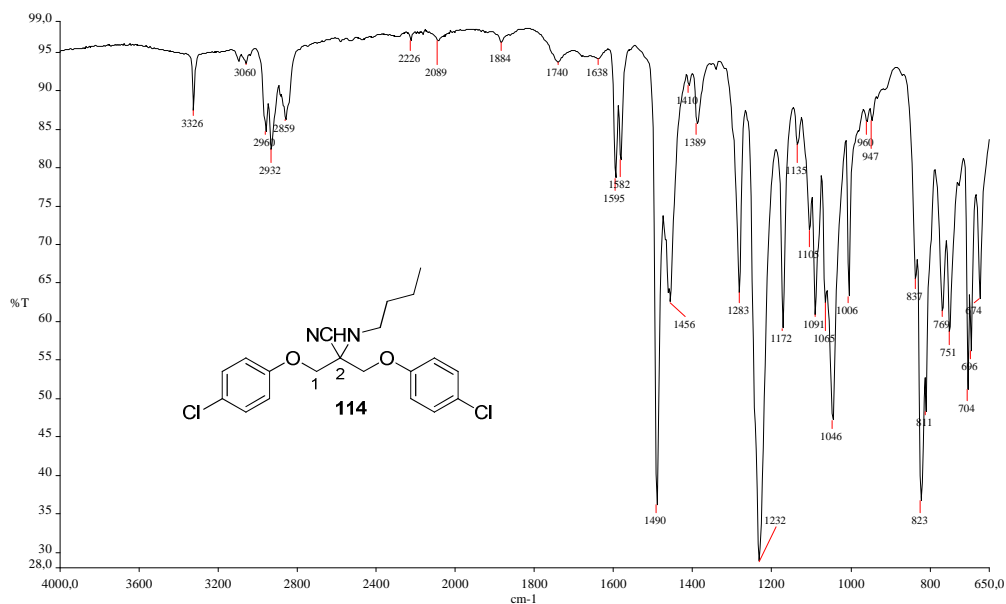
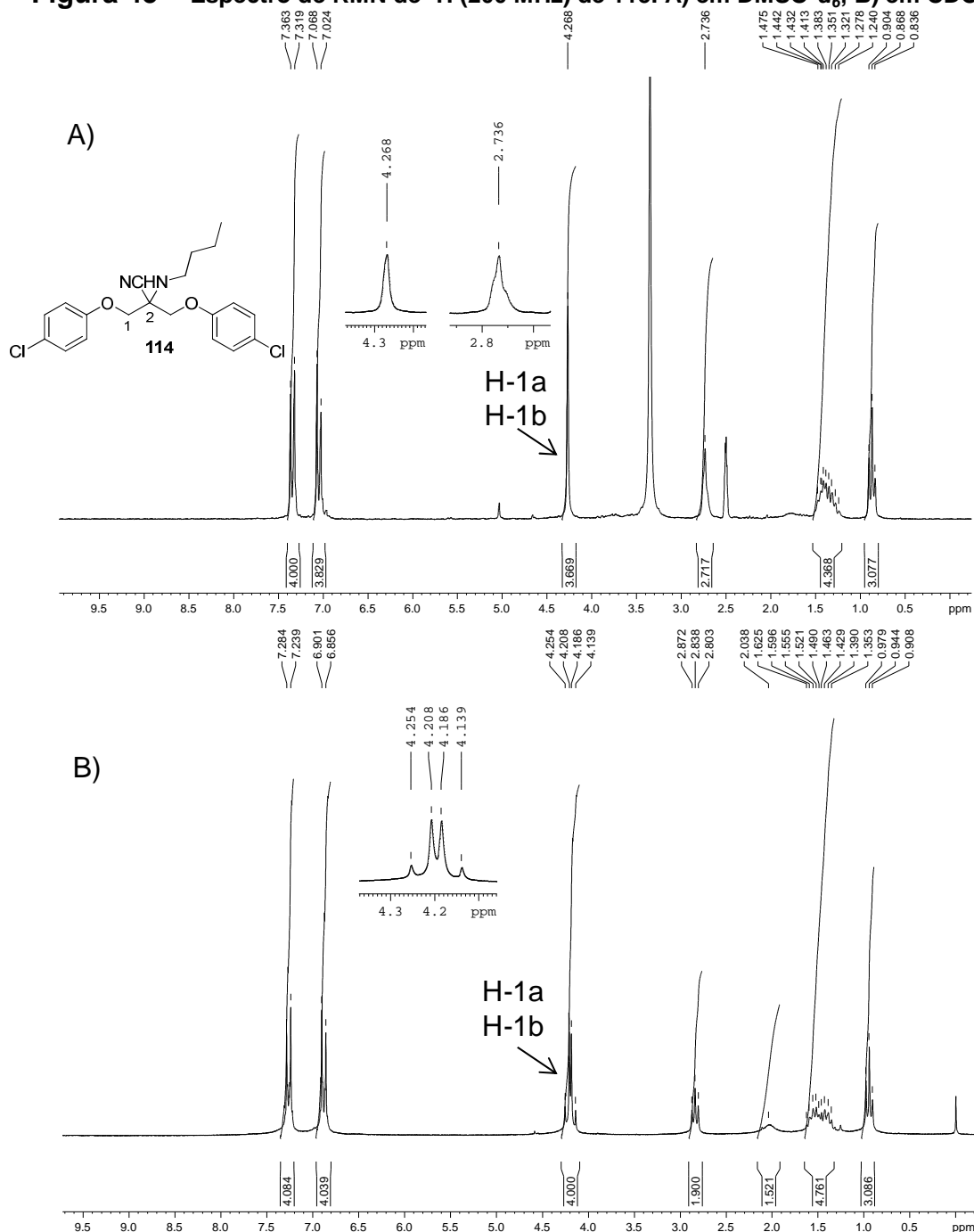


Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz) de 115. A) em $\text{DMSO-}d_6$; B) em CDCl_3 .



Novamente, a caracterização de todas as aminas *N*-substituídas sintetizadas foi realizada pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de ^1H e ^{13}C e subespectros DEPT 135 (Figuras A. 289 a A. 351) e, quando sólidas, pelas suas faixas de fusão.

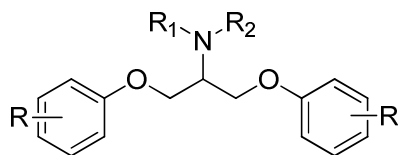
Nos espectros no infravermelho das aminas secundárias derivadas da benzilamina (Figuras A. 289, A. 292, A. 295, A. 298), observa-se uma pequena banda próxima a

3340 cm^{-1} , referente à deformação axial de N-H de aminas secundárias. Para as aminas derivadas da butilamina (**Figuras A. 337, A. 340, A. 343, A. 346**), tal banda é pouco visível. Já para a anilina, é notável a presença da banda de deformação axial de N-H de aminas secundárias em 3403 cm^{-1} (**Figura A. 349**). Para poucos compostos, observa-se a banda de deformação axial da ligação C-N, porém é evidente o aumento da intensidade das bandas de deformação axial de C-H alifático, indicando a introdução do substituinte em C-2.

Nos espectros de RMN de ^1H , observam-se dois padrões de deslocamentos químicos dos sinais referentes ao hidrogênio H-2. Para as aminas derivadas de aminas alifáticas ou alicíclicas, os sinais de H-2 apresentam deslocamentos químicos entre δ 3,20 e δ 3,50, compatíveis com deslocamento químico de hidrogênios de carbonos vizinhos a grupo amino (**Tabela 17**). Com relação à amina derivadas da *p*-toluidina, esse mesmo hidrogênio apresenta um deslocamento químico acima de δ 4,00, sugerindo que o par de elétrons do nitrogênio encontra-se em ressonância com o anel aromático, exercendo assim menor efeito de blindagem sobre H-2, ou que o anel aromático do substituinte ligado ao nitrogênio se encontra posicionado espacialmente de tal forma a gerar um efeito anisotrópico sobre H-2, desblindando-o.

Com relação aos espectros de RMN de ^{13}C (**Tabela 17**), nota-se uma diferença entre o deslocamento químico de C-2 de acordo com o padrão de substituição das aminas. Para as aminas secundárias alifáticas e aromática, o deslocamento químico observado para C-2 foi entre δ 55 e δ 56 e a δ 52,4, respectivamente. Já para as aminas terciárias, tal sinal é observado entre δ 66 e δ 68.

Tabela 17 – Deslocamentos químicos (δ , ppm) dos sinais referentes aos hidrogênios H-1a, H-1b e H-2 e respectivas multiplicidades e dos carbonos C-1 e C-2, de acordo os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) das aminas *N*-substituídas 85-105.



Composto	R ₁	R ₂	R	H-1 ^a	H-1b	H-2	C-1	C-2
85	CH ₂ Ph	H	3-NO ₂	4,24 d		3,48 t	67,9	55,4
86	CH ₂ Ph	H	4-NO ₂	4,22 d		3,47 q	68,2	55,5
87	CH ₂ Ph	H	4-CH ₃	4,07 d		3,37 q	67,9	56,1
88	CH ₂ Ph	H	4-Cl	4,10 s		3,40 s	68,1	55,9
89	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		3-NO ₂	4,50 dd	4,44 dd	3,40 qa	68,1	63,3
90	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		4-NO ₂		4,36 d	3,37 t	67,5	62,5
91	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		4-CH ₃	4,24 dd	4,19 dd	3,37 qa	68,2	63,6
92	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		4-Cl	4,31 dd	4,25 dd	3,27 qa	68,2	63,4
93	(CH ₂) ₅		3-NO ₂	4,36 d		3,39 s	66,7	63,0
94	(CH ₂) ₅		4-NO ₂	4,37 d		3,40 q	66,7	62,8
95	(CH ₂) ₅		4-CH ₃	4,20 d		3,25 t	66,4	63,3
96	(CH ₂) ₅		4-Cl	4,18 d		3,23 t	66,8	63,0
97	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		3-NO ₂	4,44 d		3,42 t	67,8	62,9
98	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		4-NO ₂	4,48 d		3,45 t	67,8	62,7
99	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		4-CH ₃	4,19 d		3,24 t	67,2	63,1
100	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		4-Cl	4,26 s	4,23 s	3,28 s	67,4	62,9
101	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	3-NO ₂	4,25 d		3,48 t	67,7	56,3
102	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	4-NO ₂	4,27 d		3,49 t	67,4	56,2
103	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	4-CH ₃	4,12 dd	4,07 dd	3,36 t	67,5	56,9
104	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	4-Cl	4,06 d		3,32 t	67,9	56,7
105	4-CH ₃ Ph	H	3-NO ₂		4,34-4,24 m		66,7	52,4

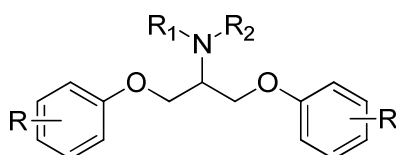
4.8.1 Atividade leishmanicida de aminas *N*-substituídas sintetizadas

Inicialmente, apenas as aminas secundárias e terciárias apresentando como substituintes aromáticos os grupos *m*-NO₂ e *p*-CH₃ foram avaliadas quanto a sua atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. Os resultados são apresentados na **Tabela 18**. As demais aminas serão avaliadas oportunamente.

Entre os dez compostos testados, apenas três - **95**, **97** e **99** – apresentaram atividade leishmanicida nos ensaios contra formas promastigotas do parasita. Nesse teste, a amina **99** se destacou com um valor de Cl₅₀ de 7,1 μM, equivalente ao encontrado para sua amina primária correspondente **16** (Cl₅₀ = 5,4 μM). É interessante observar que duas das três aminas *N*-substituídas ativas são derivadas da amina cíclica *N*-metilpiperazina. Os derivados dessa amina diferem dos demais pela presença de um ponto adicional que pode sofrer ionização conforme pH do

meio, além da possibilidade de atuar como aceptor de ligação de hidrogênio. Enquanto a amina **99** demonstrou um potencial leishmanicida semelhante ao de sua amina primária correspondente, a amina **97**, que difere de **99** apenas pelo substituinte aromático, apresentou uma CI_{50} de 32,7 μM , sendo superior ao da sua amina primária correspondente **1** (*m*-NO₂, CI_{50} = 10,6 μM). Dessa forma, sugere-se que a introdução de substituintes no grupo amino interferirá na atividade leishmanicida desses compostos de diferentes formas conforme o substituinte aromático presente na molécula. Isso nos leva a crer que tanto as aminas primárias **1** e **16** (Figura 15, p. 52), quanto as *N*-substituídas **95** e **99**, podem apresentar mecanismos de ação diferentes ou formas de interação diferentes com seu alvo de ação, justificando assim as diferenças de atividade observadas. No caso da amina **99**, a derivatização não afetou consideravelmente a atividade, enquanto para **95**, o incremento no volume molecular em relação à amina primária pode ser um fator importante para a redução da atividade.

Tabela 18 - Atividade leishmanicida *in vitro* e perfil citotóxico de algumas aminas *N*-substituídas



Composto	R ₁	R ₂	X	CI ₅₀ ± DP ($\mu\text{g/mL}$)	CI ₅₀ ± DP (μM)	CC ₅₀ ± DP (μM)	IS
85	CH ₂ Ph	H	3-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-
87	CH ₂ Ph	H	4-CH ₃	Inativo	Inativo	-	-
89	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		3-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-
91	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		4-CH ₃	Inativo	Inativo	-	-
93	(CH ₂) ₅		3-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-
95	(CH ₂) ₅		4-CH ₃	18,5 ± 2,2	54,4 ± 6,5	228 ± 30	4,19
97	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		3-NO ₂	13,6 ± 0,6	32,7 ± 1,3	79 ± 8	2,42
99	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		4-CH ₃	2,5 ± 0,5	7,1 ± 1,3	42 ± 5	5,92
101	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	3-NO ₂	Inativo	Inativo	-	-
103	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	4-CH ₃	Inativo	Inativo	-	-
AnfB^d	-	-	-	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,0	1	5,0

^a CI₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de macrófagos murinos; ^c IS: índice de selectividade = CC₅₀/CI₅₀; ^d AnfB: anfotericina B, controle positivo

Com relação à citotoxicidade, os valores de índice de seletividade (IS) indicam uma baixa toxicidade seletiva por parte desses três compostos, inferior às aminas **1** (IS = 8,3) e **16** (IS = 7,5).

Em geral, a introdução de substituintes no grupo amino parece contribuir de forma negativa para a atividade leishmanicida dessa classe de moléculas. Porém, novas substâncias que apresentem substituintes aromáticos e/ou substituintes no grupo amino diferentes dos avaliados nesse trabalho precisariam ser estudados para que possamos desenvolver conclusões mais concretas.

Os compostos **97** e **99** também foram submetidos à avaliação de atividade leishmanicida contra formas intracelulares de *L. amazonensis*. Na **Tabela 19**, são apresentados os principais resultados. Ambos os compostos avaliados foram capazes de reduzir em mais de 50% o número de amastigotas por macrófago em pelo menos uma das concentrações avaliadas. Além disso, eles também foram capazes de reduzir em mais de 70% a porcentagem de macrófagos infectados em todas as concentrações avaliadas. Porém, não demonstraram atividade superior à das aminas primárias. É interessante observar que no interior dos fagolisossomos, onde o pH varia de 4,5 a 6, os derivados da *N*-metilpiperazina são os que apresentam valores de *ClogD* mais próximos aos das aminas primárias. Apesar de nos testes contra formas promastigotas o composto **99** (*p*-CH₃) ter sido mais potente que o composto **97** (*m*-NO₂), este se mostra mais potente nos ensaios contra formas intracelulares. Uma possível justificativa para isso seria o menor valor de *ClogD* (**Tabela 16**, p. 96), que contribuiria para uma maior acumulação desse composto nos fagolisossomos, refletindo em uma melhor atividade.

Tabela 19 - Efeito dos compostos 97 e 99 sobre o número de amastigotas por macrófago (A/M) e a porcentagem de macrófagos infectados (%MI) em relação a células não tratadas

Conc. (µg/mL)	Compostos							
	97			99				
	A/M ^{a,b}	%red ^c	%MI ^{d,e}	%red	A/M	%red	%MI	%red
15	0,47	70	10,03	86	0,61	61	18,50	75
10	0,63	60	17,06	77	0,85	46	20,48	72
5	1,23	21	22,27	70	0,84	46	20,00	73

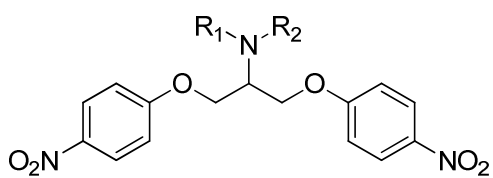
Controle positivo: anfotericina B (10 µg/mL – 81% red A/M; 92% red MI); ^a A/M: amastigotas/macrófago; ^b Controle: 1,56; ^c % red: porcentagem de redução em relação às células não tratadas (controle); ^d % IM: porcentagem de macrófagos infectados; ^e Controle: 73,4%

4.8.2 Atividade tripanocida de aminas N-substituídas sintetizadas

As aminas N-substituídas cujo substituinte aromático é o grupo *p*-NO₂ foram submetidas a ensaios de avaliação da atividade tripanocida e os resultados são apresentados na **Tabela 20**.

Apenas as aminas **94**, **98** e **102** foram ativas nos ensaios contra formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi* interiorizadas em células L929. Assim como nos testes de atividade leishmanicida, essas aminas foram menos ativas que a sua correspondente amina primária (**7**, CI₅₀ = 9,9 μM), apresentando valores de CI₅₀ acima de 39 μM. Não se observou também qualquer melhora na seletividade de ação desses compostos, indicando que aminas primárias com esse padrão estrutural proporcionam um efeito tripanocida superior a aminas N-substituídas. Curiosamente, a amina N-substituída com melhor atividade tripanocida foi aquela derivada da N-metilpiperazina (**98**), analogamente aos resultados observados de atividade leishmanicida.

Tabela 20 – Atividade tripanocida *in vitro* e perfil citotóxico de aminas N-substituídas



Composto	R ₁	R ₂	CI ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	IS
86	CH ₂ Ph	H	Inativo	-	-
90	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂		Inativo	-	-
94	(CH ₂) ₅		82	400	4,9
98	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		39,7	50	1,2
102	CH ₃ (CH ₂) ₃	H	50	50	1

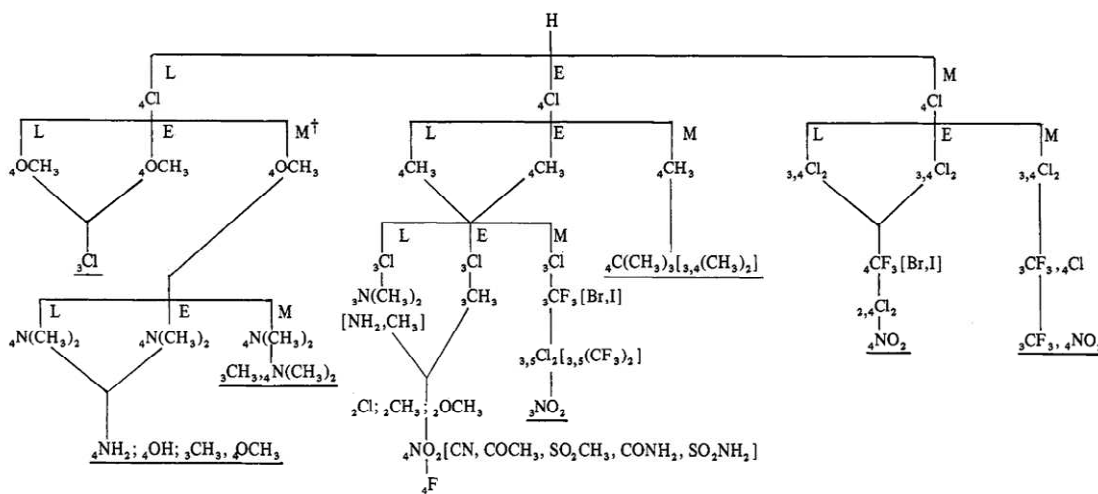
^a CI₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b CC₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade de fibroblastos L929; ^c IS: índice de selectividade = CC₅₀/CI₅₀.

4.9 Variação de substituinte no anel aromático baseado na **Árvore de Decisão de Topliss (TOPLISS, 1972)**

Além da aplicação do Diagrama de Craig, outra estratégia utilizada em química medicinal para seleção de substituintes aromáticos e síntese de análogos é conhecida como **Árvore de Decisão de Topliss (TOPLISS, 1972)**. Basicamente, esse

método baseia-se na comparação da atividade biológica de determinado análogo com a de seu precedente na chave (**Figura 47**), direcionando a síntese de novos compostos ainda mais potentes contendo substituintes que introduzam características hidrofóbica, eletrônica e estérica adequadas ao núcleo base.

Figura 47 - Árvore de decisão de Topliss para substituintes aromáticos (modificado de TOPLISS, 1972).



M = mais ativo; E = equivalentes; L = menos ativo. Linhas descendentes indicam a sequência de modificações. Os colchetes indicam grupos alternativos.

Adota-se um procedimento de análise passo-a-passo, iniciando-se pelo derivado não substituído. Em geral, a atividade biológica da maioria das classes químicas, inclusive a avaliada nesse trabalho, apresenta uma relação direta com a contribuição hidrofóbica do substituinte (π_R). Por isso, uma boa escolha seria propor a síntese de um análogo cujo substituinte apresentasse um valor de π_R positivo. Topliss (1972) propôs que o derivado *p*-clorossustituído adequava-se bem a esse critério. Posteriormente à síntese desses dois derivados, suas potências são então comparadas, classificando o derivado *p*-clorossustituído em mais, menos ou de igual potência ao derivado não substituído.

Sabe-se que o grupo cloro na posição *para* aumenta o caráter hidrofóbico ($+\pi$) do composto e exerce efeito retirador de elétrons ($+\sigma$). No caso de um aumento de potência, esse poderia ser atribuído ao efeito hidrofóbico ou eletrônico introduzido por esse substituinte ou uma combinação de ambos. Por isso, uma interessante opção seria a síntese do composto *m,p*-diclorossustituído, uma vez que independente de qual efeito prepondera, a introdução de um substituinte que

incrementalmente ambos os efeitos ($+\pi$, $+\sigma$) aumentaria muito as chances de se alcançar um novo aumento de potência.

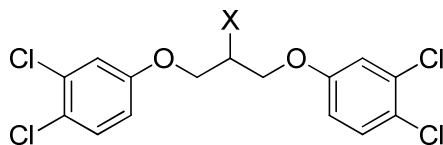
Caso os derivados *p*-clorossustituído e não substituído apresentem potências equivalentes, é possível que o efeito hidrofóbico favorável contrabalance um efeito eletrônico desfavorável ou vice-versa. Assim, propõe-se a síntese e avaliação do análogo *p*-metilsustituído ($+\pi$, $-\sigma$), que permitirá a compreensão melhor de qual parâmetro interfere mais na atividade.

Em contrapartida, se o derivado *p*-clorossustituído for menos ativo que o não substituído, pode-se sugerir que algum efeito estérico prejudicial relacionado à introdução do substituinte nessa posição ou que a melhora da atividade poderia ser alcançada com a introdução de um substituinte de característica $-\pi$, $-\sigma$. Dessa forma, sugere-se a síntese do derivado *p*-metoxissustituído, o qual atende a esses parâmetros, ou a síntese do derivado *m*-clorossustituído, que permitiria avaliação do efeito estérico do substituinte. As demais modificações vão seguindo o mesmo princípio, objetivando-se sempre o aumento da atividade.

Entre os derivados 1,3-bis(4-oxifenil)-2-aminopropano preparados e avaliados, os derivados não substituído e *p*-clorossustituído correspondem aos compostos **20** e **19**, respectivamente. Comparando seus valores de Cl_{50} contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, observa-se que o composto **19** (*p*-Cl) apresentou um valor menor que o apresentado pelo composto **20** (H), indicando sua maior potência. Dessa forma, de acordo com a Árvore de Decisão de Topliss, o próximo passo seria a síntese do análogo 3,4-diclorossustituído.

Assim, o cloridrato de 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano (**118**) foi sintetizado de forma similar aos demais 1,3-bis(4-oxifenil)-2-aminopropanos preparados nesse trabalho, passando pelos intermediários álcool (**115**), metanossulfonato (**116**) e azido (**117**) (**Figura 48**). A obtenção adequada de cada um desses compostos foi determinada pelos seus espectros no infravermelho e de RMN de 1H e de ^{13}C .

Figura 48 – Cloridrato de 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano (**118**), seus intermediários de reação e rendimentos observados para obtenção de cada composto.



115: X = OH, 88%

116: X = OMs, 83%

117: X = N₃, 67%

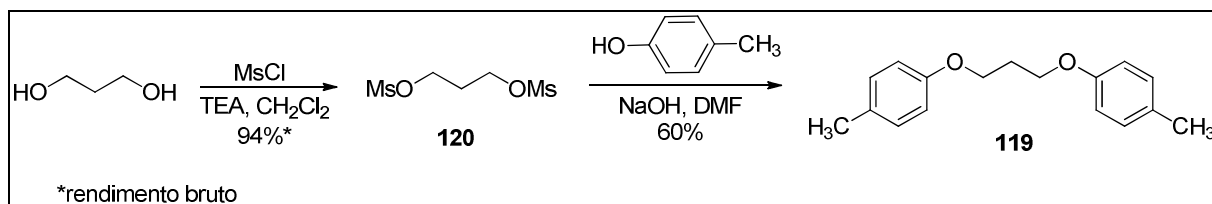
118: X = NH₃⁺Cl⁻, 41%

4.10 Variação da cadeia alquila

Além da substituição do grupo amino pelo grupo hidroxila, estudamos a influência de outra variação na cadeia alquila. Para tanto, selecionamos como grupo ariloxila o grupo *p*-metilfenoxila, uma vez que a amina **16** (*p*-CH₃) apresentou bons resultados tanto nos testes contra forma promastigotas quanto intracelulares de *L. amazonensis*.

Tal variação consistiu na retirada do substituinte em C-2 da cadeia alquílica, com o objetivo de se avaliar o quão significativamente um substituinte nessa posição pode afetar a atividade leishmanicida desses compostos. Assim, foi proposta a síntese do derivado 1,3-bis(4-metilfenoxi)propano **119**, formada por duas etapas, como mostrado na **Figura 49**. A primeira etapa consistiu na síntese do derivado dimesilado **120** com 94% de rendimento bruto, seguida da substituição nucleofílica por *p*-cresol em condições alcalinas, com 60% de rendimento.

Figura 49 – Síntese do composto **119**.



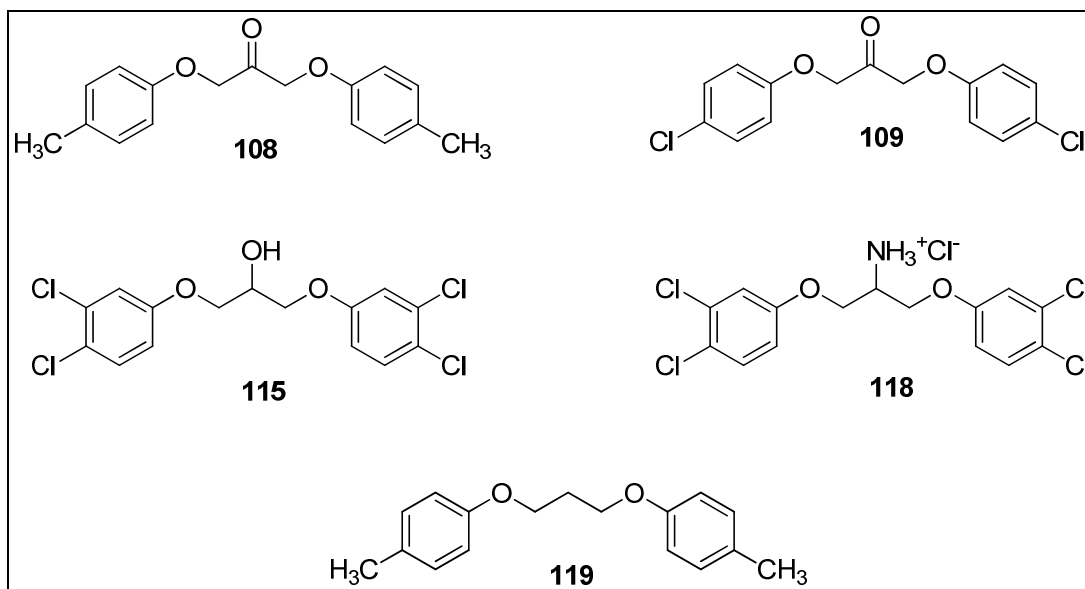
A formação do composto **120** foi constatada a partir de seu espectro no infravermelho (**Figura A. 352**), no qual se observa as bandas referentes à deformação axial do grupo SO₂ em 1329 e 1165 cm⁻¹ e não se observa bandas referentes à deformação axial de ligação O-H, referente ao material de partida.

Já no espectro no infravermelho do composto **119** (**Figura A. 353**), as bandas referentes ao grupo SO₂ não estão presentes e constatam-se as bandas referentes à deformação axial de ligação C=C de carbonos aromáticos em 1608, 1582, 1508 e 1465 cm⁻¹, o que confirma a introdução do grupo ariloxila. No espectro de RMN de ¹H (**Figura A. 354**), observam-se dois dupletos a δ 7,06 e δ 6,80, referentes aos hidrogênios aromáticos. A δ 4,12, observa-se um tripleto com integral igual a quatro, referente aos hidrogênios ligados a C-1, além de um quinteto superposto por um simpleto, com uma integral total igual a oito, atribuídos aos hidrogênios metílicos e aqueles ligados a C-2. No espectro de RMN de ¹³C (**Figura A. 355**), além dos sinais referentes aos carbonos aromáticos, observam-se os sinais atribuídos aos carbonos C-1 e C-2 da cadeia alifática a δ 64,81 e δ 29,62, respectivamente, e o sinal atribuído aos carbonos metílicos a δ 20,65.

4.11 Atividade leishmanicida *in vitro* de novos compostos

Um novo conjunto de compostos sintetizado (**Figura 50**) foi submetido ao ensaio de atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. Os compostos **115** e **118** permitiriam a avaliação do efeito do substituinte no anel aromático, além do efeito da substituição do grupo amino pela hidroxila entre si. O composto obtido por variação da cadeia alquílica **119** também foi analisado nesse ensaio. Por fim, incluímos as cetonas **108** e **109**, que também permitiriam análises a cerca da modificação do grupo amino pela carbonila em C-2 da cadeia alquílica.

Os principais resultados dos testes são apresentados na **Tabela 21**. Entre os compostos testados, apenas **119** não apresentou atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*. Por outro lado, o composto **115** apresentou o melhor potencial leishmanicida entre os compostos dessa nova série, com CI₅₀ abaixo de 20 μ M.

Figura 50 – Novos compostos submetidos à avaliação de atividade leishmanicida.**Tabela 21** - Atividade leishmanicida de novos compostos sintetizados

Composto	Cl ₅₀ ^a (IC) ^b (µg/mL)	Cl ₅₀ (IC) (µM)
108	30,9 (21,1-45,2)	114,4 (78,1-167,4)
109	7,8 (4,9-12,4)	24,9 (15,6-39,9)
115	5,4 (3,7-8,1)	14,1 (9,8-21,2)
118	12,8 (6,1-27,0)	30,7 (14,6-64,6)
119	Inativo	Inativo

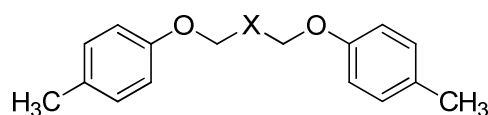
^a Cl₅₀: concentração que reduz em 50% a viabilidade dos parasitas; ^b IC: índice de confiança.

É interessante notar que a amina **118** apresentou uma atividade menor que seu álcool correspondente **115**, ao contrário da tendência observada para os compostos *m*- e *p*-clorossustituídos: Cl₅₀ da amina **18** (*m*-Cl) (Cl₅₀ = 5,2 µM) é similar à do álcool **39** (Cl₅₀ = 6,7 µM), enquanto a amina **19** (*p*-Cl) (Cl₅₀ = 2,9 µM) é mais ativa que seu álcool correspondente **40** (Cl₅₀ = 28,1 µM). Comparando os valores de Cl₅₀ das aminas **19** e **118**, constatamos que não houve melhora da atividade da amina quando trabalhamos com um composto dissustituído. Esses achados sugerem que a introdução do segundo grupo pode gerar um incremento de lipossolubilidade prejudicial para a atividade desse composto em relação aos derivados monossustituídos, levando a um aumento da Cl₅₀. Usando a lógica da árvore de decisão de Topliss, esse seria um ponto em que atingimos uma lipossolubilidade

ótima e que seria adequado trabalhar substituintes que contribuam para a lipossolubilidade de forma similar, mas que exerçam efeito retirador de elétrons superior, de forma a avaliar questões eletrônicas envolvidas na atividade.

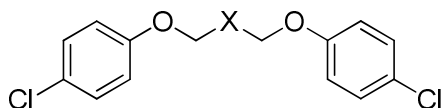
Algumas análises do efeito de variação da cadeia alquílica de compostos derivados do *p*-cresol e do *p*-clorofenol foram realizadas. Entre os compostos descritos nas **Figuras 51** e **52**, os cloridratos das aminas primárias **16** e **19** apresentam a melhor atividade leishmanicida, indicando que a presença do grupo amino é importante para a atividade. A atividade se mantém com a substituição desse grupo pelo grupo hidroxila, porém em ambos os casos observa-se queda na atividade leishmanicida. É interessante observar que quando o grupo hidroximetino é substituído pela carbonila, há uma perda considerável da atividade entre os derivados do *p*-cresol, a qual não acontece para derivados do *p*-clorofenol. Isso sugere que o substituinte aromático pode contribuir para o mecanismo de ação desses compostos de forma diferente em cada um dos casos, compensando de alguma forma a substituição realizada entre os compostos *p*-clorossustituídos.

Figura 51 – Atividade leishmanicida conforme variação da cadeia alquílica para derivados do *p*-cresol.



- 16**, X = CH(NH₃⁺Cl⁻), Cl₅₀ = 5,4 μM
37, X = CH(OH), Cl₅₀ = 14,9 μM
108, X = C(O), Cl₅₀ = 114,4 μM
119, X = CH₂, Inativo

Figura 52 - Atividade leishmanicida conforme variação da cadeia alquílica para derivados do *p*-clorofenol.



- 19**, X = CH(NH₃⁺Cl⁻), Cl₅₀ = 2,9 μM
40, X = CH(OH), Cl₅₀ = 28,1 μM
109, X = C(O), Cl₅₀ = 24,9 μM

Com relação aos derivados *p*-metilsubstituídos (**Figura 51**), foi observada uma redução de viabilidade parasitária de apenas 3% para o composto **119** na concentração de 50 μg/mL (195 μM), sendo assim considerado inativo. Isso mostra que a retirada do substituinte em C-2 prejudica de alguma forma a atividade leishmanicida de compostos com o padrão estrutural estudado, reforçando a importância de um substituinte de característica polar nessa porção da cadeia.

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

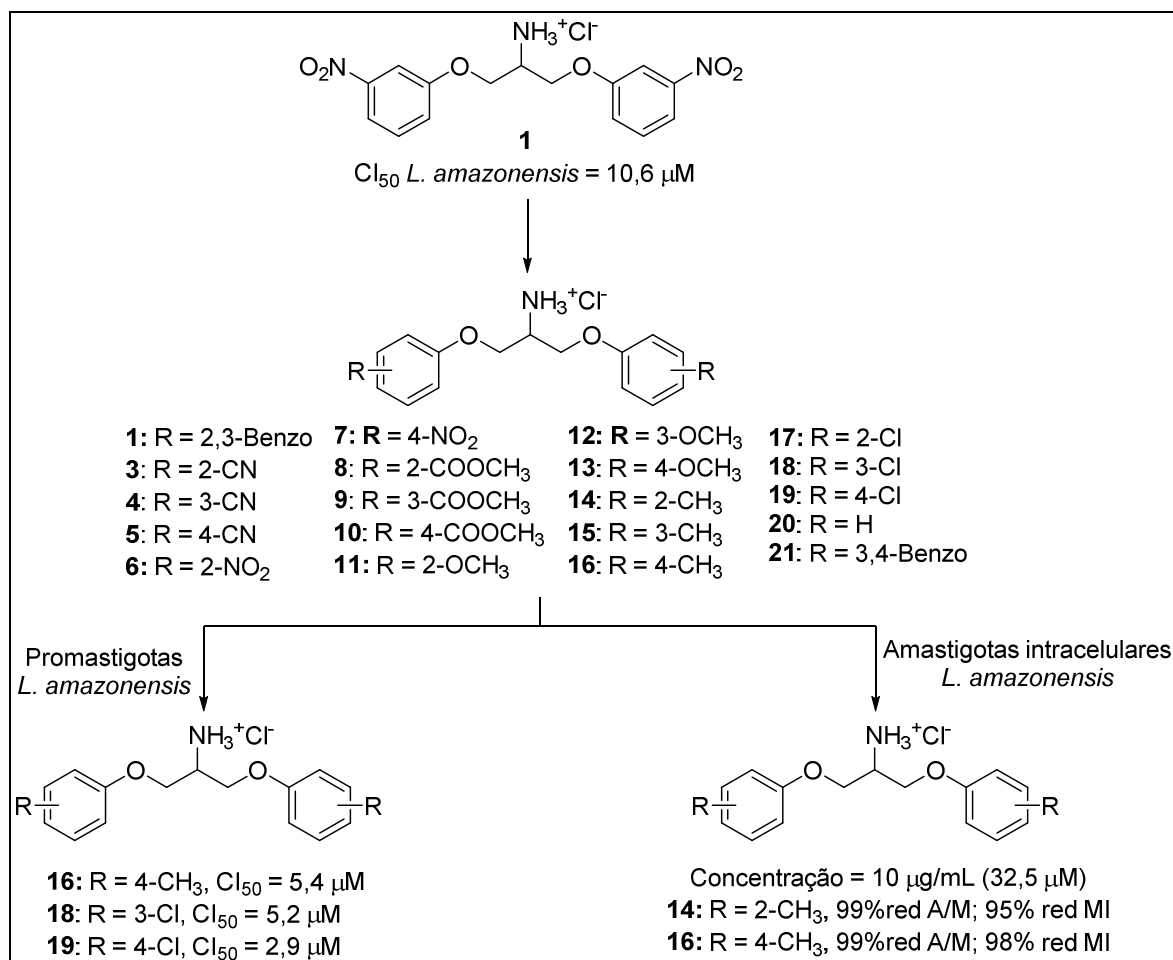
Tendo em vista as atividades leishmanicida e tripanocida demonstradas pelos derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano **1** e **2**, respectivamente, em triagens da quimioteca de compostos de nosso laboratório, a síntese e avaliação da atividade antiparasitária de uma série de novas aminas, análogas de **1** e **2**, diferindo quanto ao substituinte aromático, foram propostas e realizadas. Os principais resultados obtidos são esquematizados nas **Figuras 53, 54, 55 e 56**.

Com relação aos testes de atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, três dos compostos sintetizados - **16** (*p*-CH₃), **18** (*m*-Cl) e **19** (*p*-Cl) - foram mais ativos que o composto *hit* **1** (**Figura 53**). A variação do substituinte aromático permitiu o estudo da influência do grupo ariloxila para a atividade dessa classe de compostos. As principais análises de relação estrutura-atividade estão esquematizadas na **Figura 54**. Constatamos que a posição do substituinte é importante para a atividade, havendo uma superioridade dos compostos meta e parassubstituídos em relação aos ortosubstituídos. Além disso, entre os compostos orto e parassubstituídos, há uma tendência de aumento da atividade leishmanicida com o aumento do caráter hidrofóbico do substituinte aromático, o que foi comprovado por estudos de QSAR, que mostraram uma relação direta entre a atividade dessas duas séries e a constante hidrofóbica π_R referente a cada substituinte avaliado. Em contrapartida, quando analisamos os compostos metassubstituídos, percebemos que há tanto a influência do caráter hidrofóbico quanto do caráter eletrônico do substituinte sobre a atividade. Mais uma vez, essa observação foi confirmada por estudos de QSAR, por meio dos quais se demonstrou uma relação direta entre a atividade leishmanicida dessa série e a constante eletrônica σ_R referente aos substituintes aromáticos dos compostos avaliados, bem como a relação direta entre tal atividade e o parâmetro de hidrofobicidade *ClogD* desses compostos.

Quando passamos à avaliação da ação leishmanicida dos cloridratos das aminas selecionados contra formas intracelulares de *L. amazonensis*, observou-se que as aminas **14** (*o*-CH₃) e **16** (*p*-CH₃) apresentaram os melhores resultados, promovendo

uma redução a quase zero do número de amastigotas por macrófago na concentração de 10 µg/mL, além de reduzirem substancialmente o número de macrófagos infectados (**Figura 53**).

Figura 53 – Composto *hit* 1, derivados 1,3-bisariloxi-2-aminopropano sintetizados e melhores resultados observados nos ensaios de atividade leishmanicida.



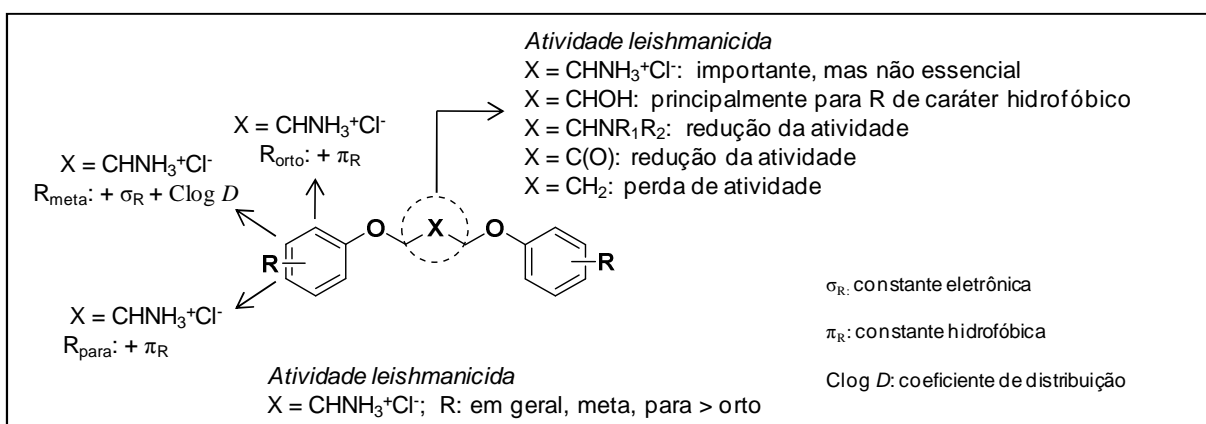
Avaliou-se também o efeito da substituição do grupo amino pelo seu isómero hidroxila, constatando-se que apenas álcoois com substituintes de maior caráter hidrofóbico apresentaram atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis* (**Figura 54**). Em geral, as aminas são mais ativas que os seus álcoois correspondentes tanto nos ensaios contra o parasita quanto no tratamento dos macrófagos infectados.

Com base nos resultados iniciais e confirmando a importância do grupo amino para a atividade leishmanicida da classe, selecionaram-se quatro aminas com diferentes substituintes aromáticos e padrões de substituição, as quais seriam protótipos para a

síntese de 21 aminas *N*-substituídas. Duas técnicas de síntese foram avaliadas para a obtenção dessas aminas - aminação redutiva e substituição nucleofílica -, observando-se melhores rendimentos quando esta última técnica foi adotada. Apenas as aminas *N*-substituídas que apresentavam como substituintes aromáticos os grupos *m*-NO₂ e *p*-CH₃ foram avaliadas até momento e os resultados obtidos sugerem que a introdução de substituintes no grupo amino contribuem para a redução da atividade leishmanicida desses compostos (**Figura 54**).

A comparação da atividade leishmanicida de análogos variando quanto à cadeia alquílica permitiu a constatação de que a troca do grupo aminometino pelo grupo hidroximetino ou pelo grupo carbonila acarreta redução da atividade, porém a troca pelo grupo metileno leva a uma perda da atividade, indicando que a presença de grupos de característica polar e pouco volumosos ligados a C-2 são importantes para a ação desses compostos (**Figura 54**).

Figura 54 - Relação entre estrutura química e atividade leishmanicida dos compostos sintetizados e avaliados.



Com relação ao perfil tripanocida desses compostos, observamos que quatro aminas, **4** (*m*-CN), **7** (*p*-NO₂), **11** (*o*-CH₃) e **17** (*o*-Cl), foram mais ativas que o composto *hit* **2** (Cl₅₀ = 12,5 μM) (**Figura 55**). A importância do grupo amino para a atividade antiparasitária foi novamente observada, porém, nesse estudo, os compostos *orto*-substituídos se destacaram como os mais potentes. Da mesma forma que nos ensaios de atividade leishmanicida, a introdução de substituintes no grupo amino, bem como a variação do grupo aminometino por outros grupos leva à redução da atividade tripanocida (**Figura 56**).

Figura 55 – Composto *hit* 2, derivados 1,3-bis(4-oxifenil)propano-2-aminopropano e os melhores resultados observados nos ensaios de atividade leishmanicida.

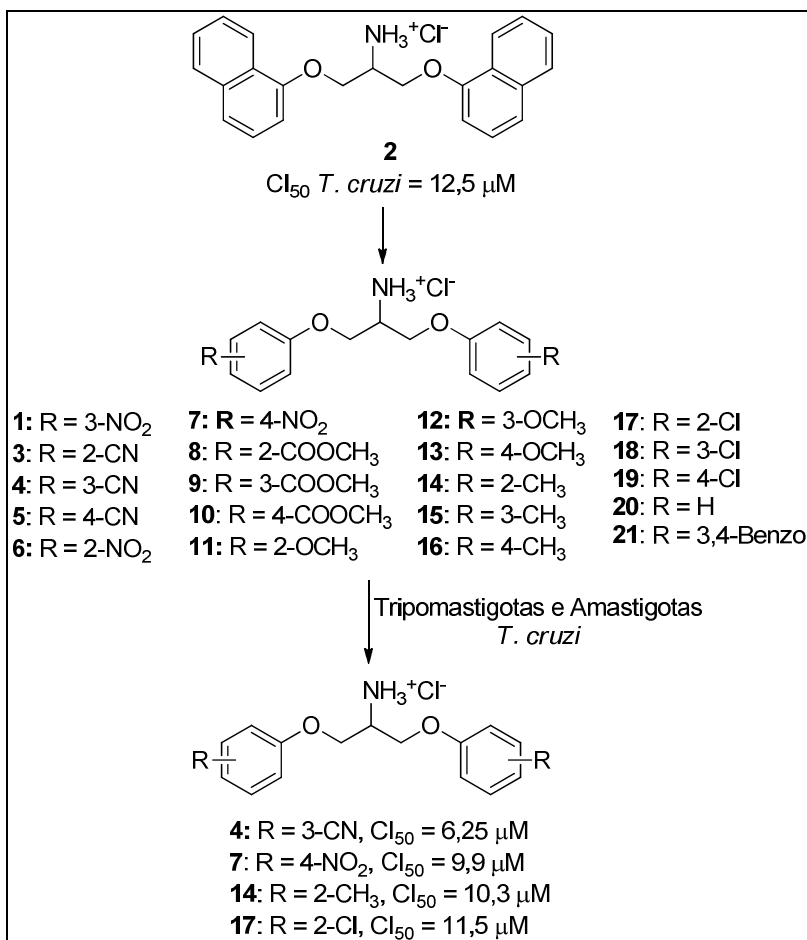
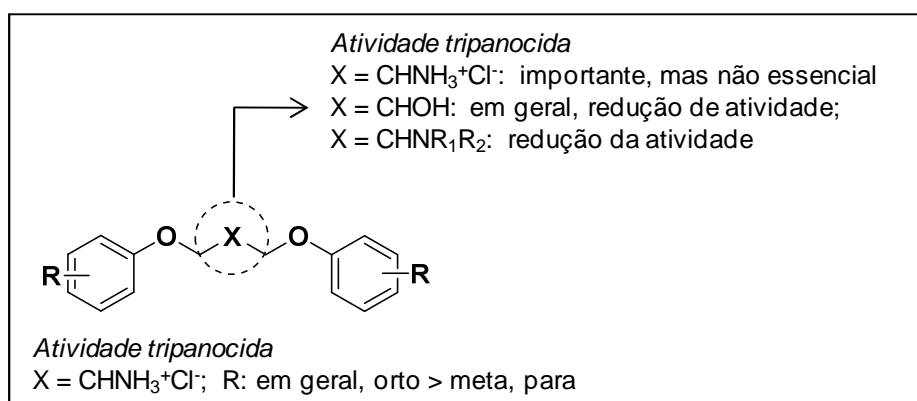


Figura 56 - Relação entre estrutura química e atividade tripanocida dos compostos sintetizados e avaliados.



Nesse trabalho, foram sintetizados 119 compostos, sendo 87 deles inéditos, de acordo com pesquisas no banco de dados SciFinder. Alguns desafios ainda devem ser superados em novos estudos, como a busca por substâncias com valores de Cl_{50} na faixa de nanomolar baixo. Além disso, uma limitação desses compostos diz

respeito a sua baixa seletividade de ação. Poucos compostos estudados apresentaram valores de IS acima de 10, o que seria recomendado para garantir segurança no tratamento (PIRES *et al.*, 2013). Dessa forma, novas modificações ainda precisam ser realizadas a fim de se obter compostos ainda mais potentes, mas que sejam seletivos contra os parasitas em estudo. Vale ainda lembrar que, devido ao fato de os compostos *hits* terem sido descobertos por triagem contra os parasitas, não se conhece ainda seus mecanismos de ação. Estudos contra determinadas enzimas já validadas como essenciais a esses parasitas já foram realizados, porém nenhum dos compostos estudados foi capaz de inibir tais alvos. Além disso, no momento, estudos teóricos de busca por possíveis alvos de ação estão sendo realizados e os resultados obtidos a partir desses estudos poderão direcionar futuramente novos ensaios *in vitro*.

Por fim, nesse trabalho foi demonstrado o grande potencial leishmanicida e tripanocida de compostos da classe dos 1,3-bisariloxi-2-aminopropanos, dando suporte à continuidade de estudos a respeito dessas substâncias, objetivando-se a melhora da atividade e seletividade e a descoberta do seu mecanismo de ação.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Parte sintética

6.1.1 Aparelhagem e materiais utilizados

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Silbron-Thermolyne MP-12516, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG. Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro Spectrum One Perkin Elmer, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG. Os experimentos de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT 135 foram realizados em aparelho Bruker AVANCE DPX200, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução (LAREMAR), no Departamento de Química da UFMG, utilizando-se como padrão interno o sinal do próprio solvente ou TMS, quando disponível. Para a aquisição e processamento dos dados de RMN foi utilizado o programa Bruker TopSpin 1.3, sendo o deslocamento químico (δ) expresso em ppm. Para a atribuição das bandas no infravermelho e dos sinais de RMN foi utilizado como referência o livro de Pavia e colaboradores (2010). A numeração atribuída aos átomos de hidrogênio e carbono de todas as estruturas químicas presentes neste trabalho é para facilitar a identificação dos sinais nos espectros; não há nenhuma correlação com a nomenclatura IUPAC. Para cromatografia em camada delgada utilizou-se sílica gel 60 G Merck e placa de vidro com dimensões de 5x10 cm. A espessura da camada de sílica foi de 0,25 mm. Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (0,063-0,200 mm/70-230 mesh ASTM) Merck.

6.1.2 Purificação de solventes e reagentes

Acetonitrila, DMF e DMSO foram acondicionadas em frascos individuais com peneira molecular 3 Å.

Piridina foi tratada com pastilhas de KOH.

6.1.3 Soluções reveladoras

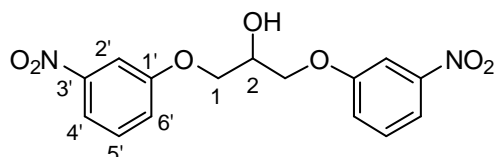
Foram utilizados como reveladores solução de ninidrina (0,5% p/v de ninidrina em etanol) e vapores de iodo.

6.1.4 Procedimento geral 1 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanol (22-28 e 30-42) (Adaptado de ZHAO *et al.*, 1996)

A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo solução aquosa de NaOH (0,306 g; 7,65 mmol; em 20mL H₂O) sob agitação magnética e aquecimento (60°C), foi adicionado o fenol ou o naftol adequado (7,65 mmol). Após completa solubilização do fenol ou naftol, adicionou-se, gota-a-gota, epicloridrina (0,2 mL; 2,55 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação e aquecimento por 14 horas. Após tal período, adicionou-se gelo pilado ao balão, procedendo com a devida elaboração:

- *Método A*: o produto precipitou no meio e foi isolado por filtração a vácuo;
- *Método B*: o produto foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por CCS.
- *Método C*: o produto foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa de NaOH 1M (2 x 20 mL) e água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.4.1 1,3-Bis(3-nitrofenoxi)-2-propanol (22)



Elaboração pelo *Método A*, obtendo-se um sólido bege (89% de rendimento).

F. M.: C₁₅H₁₄N₂O₇.

M. M.: 334,28 g/mol.

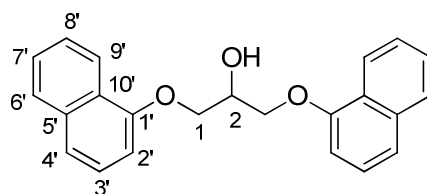
F. F.: 113,7–114,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3341 (O-H álcool secundário); 3095 (C-H aromático); 2926 (Csp³-H); 1616, 1582, 1532, 1483 (C=C aromático); 1518, 1341 (NO₂ aromático); 1243, 1025 (C-O éter fenilalquílico); 1125 (C-O álcool secundário); 815, 734 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 22 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.2 1,3-Bis(1-naftiloxi)-2-propanol (23)



Elaboração *pelo Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v), obtendo-se um sólido castanho (54% de rendimento).

F. M.: C₂₃H₂₀O₃.

M. M.: 344,40 g/mol.

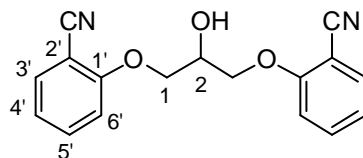
F. F.: 63,4-64,7°C (lit. 77-78°C) (MIKHANT'EV & KIMSANOV, 1967).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3450 (O-H álcool secundário); 3053 (C-H aromático); 2998, 2927, 2876 (Csp³-H); 1595, 1578, 1508, 1461 (C=C aromático); 1238, 1068 (C-O éter fenilalquílico); 1098 (C-O álcool secundário);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.3 1,3-Bis(2-cianofenoxi)-2-propanol (24)



Elaboração *pelo Método A*, obtendo-se um sólido branco (63% de rendimento).

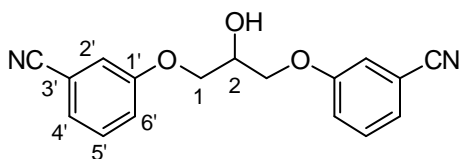
F. M.: C₁₇H₁₄N₂O₃.

M. M.: 294,30 g/mol.

F. F.: 141-141,8°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3499 (O-H álcool secundário); 2957 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2228 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1597, 1487, 1448 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1287, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 1104 (C-O álcool secundário); 749 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);
RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);
RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.4 1,3-Bis(3-cianofenoxi)-2-propanol (25)



Elaboração pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco (63% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$.

M. M.: 294,30 g/mol.

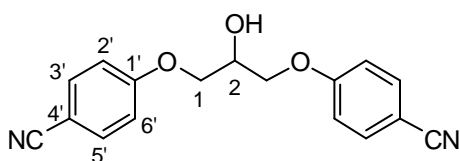
F. F.: 92,5–93,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3503 (O-H álcool secundário); 3090, 3044 (C-H aromático); 2927 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2234, 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1607, 1576, 1477 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1252, 1027 (C-O éter fenilalquílico); 1129, 1142 (C-O álcool secundário); 781, 677 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.5 1,3-Bis(4-cianofenoxi)-2-propanol (26)



Elaboração pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco (92% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M.: 294,30 g/mol.

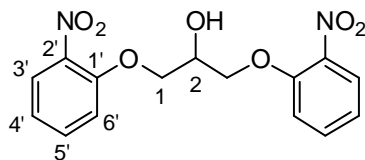
F. F.: 163,9-165,6°C. (lit. 120°C) (GUPTA *et al.*, 2010).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3501 (O-H álcool secundário); 3070 (C-H aromático); 2936 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2219 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1605, 1574, 1506, 1450 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1253, 1003 (C-O éter fenilalquílico); 1173 (C-O álcool secundário); 837 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.6 1,3-Bis(2-nitrofenoxi)-2-propanol (27)



Elaboração pelo *Método A*, obtendo-se um sólido esverdeado (64% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$.

M. M.: 334,28 g/mol.

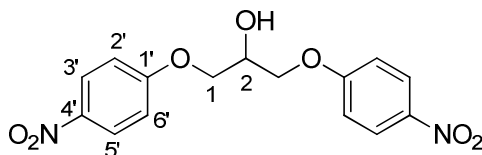
F. F.: 118,5-119°C.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3551 (O-H álcool secundário); 3111 (C-H aromático); 2905 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1606, 1583, 1481, 1455 (C=C aromático); 1513, 1344 (NO_2 aromático); 1248, 1048, 1026 (C-O éter aromático); 1090 (C-O álcool secundário); 736 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.7 1,3-Bis(4-nitrofenoxi)-2-propanol (28)



Elaboração pelo *Método A*, obtendo-se um sólido amarelado (70% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_7$.

M. M.: 334,28 g/mol.

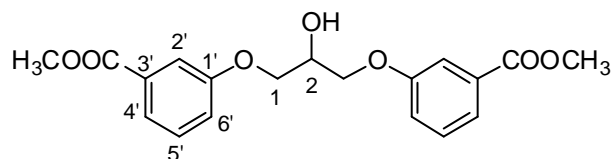
F. F.: 142,2-143,6°C. (lit. 145°C) (CHIZHEVSKAYA & PANSEVICH-KOLYADA, 1957).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3572 (O-H álcool secundário); 3117 (C-H aromático); 2945 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1591, 1506, 1497, 1464 (C=C aromático); 1506, 1334 (NO_2 aromático); 1255, 1174 (C-O éter aromático); 1110 (C-O álcool secundário); 847 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.8 1,3-Bis(3-metoxicarbonilfenoxi)-2-propanol (30)



Elaboração pelo *Método C*, obtendo-se um óleo incolor (40% de rendimento).

F. M.: C₁₉H₂₀O₇.

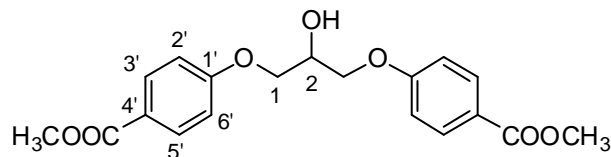
M. M.: 360,36 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3485 (O-H álcool secundário); 3077 (C-H aromático); 2951 (Csp³-H); 1716 (C=O éster aromático); 1585, 1488 (C=C aromático); 1274 (C-O éster e éter aromáticos); 1099 (C-O álcool secundário); 796, 731 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.9 1,3-Bis(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-propanol (31)



Elaboração pelo *Método C*, obtendo-se um sólido branco (58% de rendimento).

F. M: C₁₉H₂₀O₇.

M. M.: 360,36 g/mol.

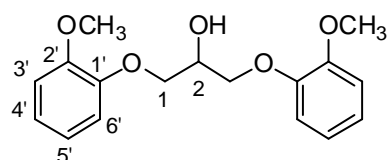
F. F.: 106,7-108°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3486 (O-H álcool secundário); 3081 (C-H aromático); 2997, 2951, 2877 (Csp³-H); 1709, 1696 (C=O éster aromático); 1603, 1509, 1452 (C=C aromático); 1244, 1155 (C-O éster e éter aromáticos); 1104 (C-O álcool secundário); 845 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.10 1,3-Bis(2-metoxifenoxi)-2-propanol (32)



Elaboração pelo *Método C*, obtendo-se um sólido branco (87% de rendimento).

F. M.: C₁₇H₂₀O₅.

M. M.: 304,34 g/mol.

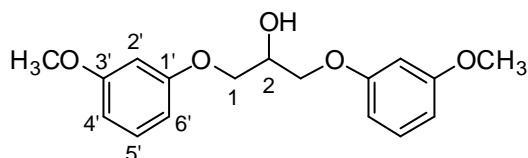
F. F.: 64,9-66,3°C (lit. 73-74,2°C) (KAMETANI, 1967)

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3469 (O-H álcool secundário); 3064 (C-H aromático); 2934, 2876, 2836 (Csp³-H); 1591, 1503, 1453 (C=C aromático); 1220, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 1122 (C-O álcool secundário); 738 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 22 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.11 1,3-Bis(3-metoxifenoxi)-2-propanol (33)



Elaborado pelo *Método C*, obtendo-se um óleo incolor (93% de rendimento).

F. M.: C₁₇H₂₀O₅.

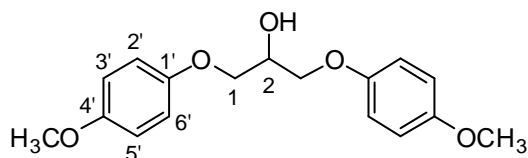
M. M.: 304,34 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3436 (O-H álcool secundário); 3071 (C-H aromático); 2938, 2876, 2835 (Csp³-H); 1590, 1491, 1449 (C=C aromático); 1264, 1035 (C-O éter fenilalquílico); 1147 (C-O álcool secundário); 759, 684 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.4.12 1,3-Bis(4-metoxifenoxi)-2-propanol (34)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco (93% de rendimento).

F. M.: C₁₇H₂₀O₅.

M. M.: 304,34 g/mol.

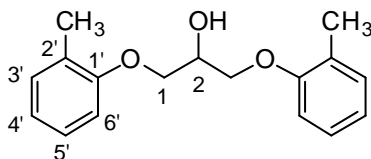
F. F.: 91,1-92,7°C (lit. 93-95°C) (PIANTADOSI *et al.*, 1976).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3492(O-H álcool secundário); 3105, 3069 (C-H aromático); 2954, 2939, 2880, 2837 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1505, 1455 (C=C aromático); 1220, 1032 (C-O éter fenilalquílico); 1116 (C-O álcool secundário); 826 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.13 1,3-Bis(2-metilfenoxi)-2-propanol (35)



Elaborado pelo *Método C*, obtendo-se um óleo incolor (77% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$.

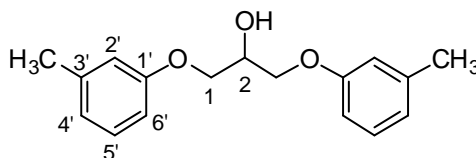
M. M.: 272,34 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3410 (O-H álcool secundário); 3026 (C-H aromático); 2926, 2875 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1602, 1590, 1493, 1459 (C=C aromático); 1238, 1037 (C-O éter fenilalquílico); 1120 (C-O álcool secundário); 745 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.14 1,3-Bis(3-metilfenoxi)-2-propanol (36)



Elaborado pelo *Método C*, obtendo-se um óleo incolor (92% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$.

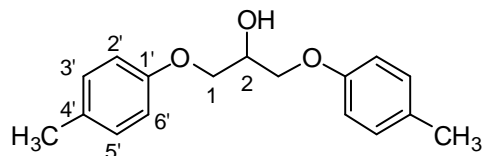
M. M.: 272,34 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3404 (O-H álcool secundário); 3037 (C-H aromático); 2923, 2874 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1601, 1584, 1488, 1454 (C=C aromático); 1254, 1044 (C-O éter fenilalquílico); 1157 (C-O álcool secundário); 767, 688 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 ; 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.15 1,3-Bis(4-metilfenoxi)-2-propanol (37)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco (98% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3$.

M. M.: 272,34 g/mol.

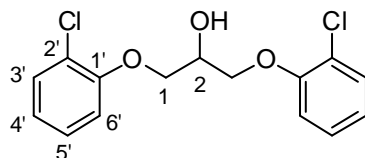
F. F.: 79,6-81,1°C (lit. 80-82°C) (PIANTADOSI *et al.*, 1976).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3514 (O-H álcool secundário); 3068, 3027 (C-H aromático); 2983, 2947, 2923, 2860 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1609, 1585, 1509 (C=C aromático); 1230, 1013 (C-O éter fenilalquílico); 1118 (C-O álcool secundário); 811 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.16 1,3-Bis(2-clorofenoxi)-2-propanol (38)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v), obtendo-se um sólido branco (45% de rendimento).

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3$.

M. M.: 313,18 g/mol.

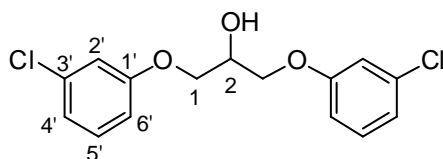
F. F.: 47,1-48,4°C.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3407 (O-H álcool secundário); 3068 (C-H aromático); 2942, 2879 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1589, 1484, 1446 (C=C aromático); 1245, 1038 (C-O éter fenilalquílico); 1132 (C-O álcool secundário); 743 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.17 1,3-Bis(3-clorofenoxi)-2-propanol (39)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v), obtendo-se um óleo incolor (40% de rendimento).

F. M.: C₁₅H₁₄Cl₂O₃.

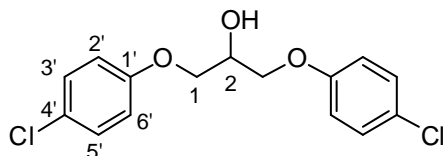
M. M.: 313,18 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3399 (O-H álcool secundário); 3070 (C-H aromático); 2937, 2879 (Csp³-H); 1593, 1579, 1477 (C=C aromático); 1228, 1040 (C-O éter fenilalquílico); 1093 (C-O álcool secundário); 764, 678 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.18 1,3-Bis(4-clorofenoxi)-2-propanol (40)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v), obtendo-se um sólido branco (45% de rendimento).

F. M.: C₁₅H₁₄Cl₂O₃.

M. M.: 313,18 g/mol.

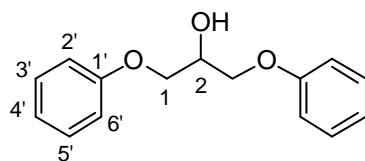
F. F.: 85,9-87,2°C (lit. 87-89°C) (PIANTADOSI *et al.*, 1976).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3525 (O-H álcool secundário); 3068 (C-H aromático); 2928, 2872 (Csp³-H); 1594, 1580, 1488, 1448 (C=C aromático); 1232, 1008 (C-O éter fenilalquílico); 1120 (C-O álcool secundário); 817 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.19 1,3-Bisfenoxi-2-propanol (41)



Elaborado pelo *Método C*, obtendo-se um sólido bege (77% de rendimento).

F. M.: C₁₅H₁₆O₃

M. M.: 244,29 g/mol

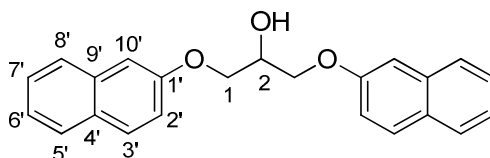
F. F.: 77,8-79,0°C (lit. 76-78°C) (ZVAGULIS *et al.*, 2010).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3514 (O-H álcool secundário); 3065, 3040 (C-H aromático); 2944, 2873 (Csp³-H); 1597, 1586, 1495 (C=C aromático); 1228, 1034 (C-O éter fenilalquílico); 1116 (C-O álcool secundário); 749, 690 (def. angular C-H sistema aromático monossustituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.20 1,3-Bis(2-naftiloxi)-2-propanol (42)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 9:1 v/v), obtendo-se um sólido branco (65% de rendimento).

F. M.: C₂₃H₂₀O₃.

M. M.: 344,40 g/mol.

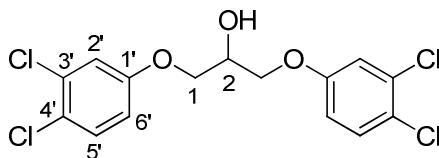
F. F.: 112,4-114,5°C (lit. 91-92°C) (MIKHANT'EV & KIMSANOV, 1967).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3304 (O-H álcool secundário); 3056 (C-H aromático); 2933 (Csp³-H); 1599, 1509, 1454 (C=C aromático); 1255, 1034 (C-O éter fenilalquílico); 1117 (C-O álcool secundário);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.4.21 1,3-Bis(3,4-diclorofenoxi)-2-propanol (115)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco (88% de rendimento).

F. M.: $C_{15}H_{12}Cl_4O_3$.

M. M.: 382,07 g/mol.

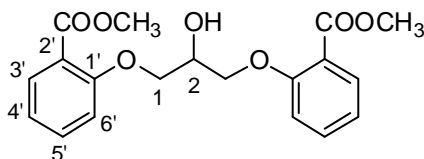
F. F.: 103,4-105,7 °C

IV ($\bar{\nu}_{max}$, cm^{-1}): 3527 (O-H álcool secundário); 2948 (Csp^3-H); 1589, 1566, 1478, 1465, 1455 (C=C aromático); 1227, 1064 (C-O éter fenilalquílico); 1121 (C-O álcool secundário);

RMN de 1H (δ , $CDCl_3$, 200 MHz): Tabela 23 (p. 196) e Tabela 24 (p. 196);

RMN de ^{13}C (δ , $CDCl_3$, 50 MHz): Tabela 26 (p. 197).

6.1.5 Procedimento para obtenção de 1,3-bis(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-propanol (29)



A um béquer contendo uma solução de salicilato de metila (5 g; 32,86 mmol) em acetona (10 mL), sob resfriamento, adicionou-se uma solução de NaOH (1,32 g; 33 mmol) em água destilada (5 mL). Houve precipitação de um sólido branco, correspondente ao 2-(metoxicarbonil)fenolato de sódio, o qual foi recolhido por filtração à vácuo (5,4 g; 31,01 mmol; 94% de rendimento).

A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução de 2-(metoxicarbonil)fenolato de sódio (3,33 g; 19,12 mmol) em DMSO anidro (18 mL) adicionou-se epicloridrina (0,5 mL; 6,38 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e aquecimento (60°C) por 48 horas. Após tal período, o solvente foi evaporado sob corrente de ar e o resíduo obtido foi reconstituído com 25 mL de H_2O destilada. Extraíu-se o material reconstituído com tolueno (3 x 30 mL) e lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada (4 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O produto bruto obtido foi submetido à purificação por CCS (eluente: hexano/acetato de etila 85:15 v/v), obtendo-se um óleo incolor (47% de rendimento).

F. M.: C₁₉H₂₀O₇.

M. M.: 360,36 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3443 (O-H álcool secundário); 2951 (Csp³-H); 1706 (C=O éster aromático); 1600, 1582, 1490, 1448 (C=C aromático); 1242 (C-O éster e éter aromáticos); 1082 (C-O álcool secundário); 752 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 22 (p. 195) e Tabela 24 (p. 196);

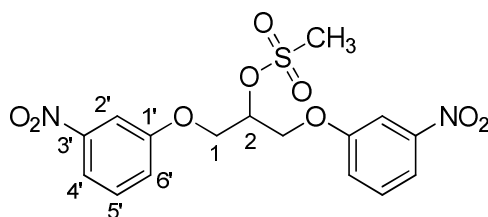
RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 25 (p. 197).

6.1.6 Procedimento geral 2 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2-metanossulfoniloxipropano (43-63) (Adaptado de LEE et al., 1992)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo um equivalente-molar do 1,3-bisariloxi-2-propranol, adicionou-se piridina em quantidade suficiente para completa solubilização do material de partida. Em seguida, resfriou-se o balão com auxílio de um banho de gelo e adicionaram-se, sob agitação magnética, quatro equivalentes-molares de cloreto de mesila. A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética até detecção do término da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; revelador: vapor de iodo). Após término, adicionou-se gelo pilado ao meio reacional e solução de HCl concentrado até pH 1, procedendo com a elaboração:

- *Método A:* o produto precipitou no meio e foi isolado por filtração a vácuo;
- *Método B:* o produto foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.6.1 1,3-Bis(3-nitrofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (43)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido bege [0,422 g (1,02 mmol; 86% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,20 mmol) de **22**].

F. M.: C₁₆H₁₆N₂O₉S.

M. M.: 412,37 g/mol.

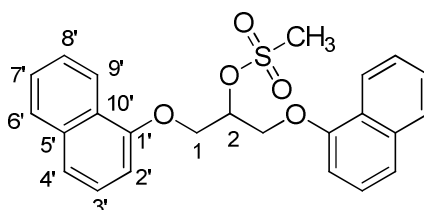
F. F.: 147,5–148,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3102, 3032 (C-H aromático); 2937 (Csp³-H); 1582, 1481, 1454 (C=C aromático); 1520, 1342 (NO₂ aromático); 1342, 1177 (SO₂); 1243, 1027 (C-O éter fenilalquílico); 735, 669 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.2 1,3-Bis(1-naftiloxi)-2-metanossulfoniloxipropano (**44**)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido rosáceo [0,367 g (0,87 mmol; 50% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,74 mmol) de **23**].

F. M.: C₂₄H₂₂O₅S.

M. M.: 422,49 g/mol.

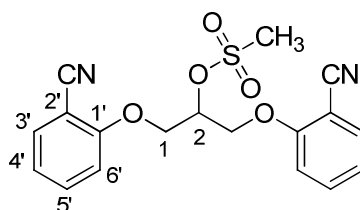
F. F.: 94,3-95,8°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3054 (C-H aromático); 2944, 2880 (Csp³-H); 1597, 1579, 1508, 1450 (C=C aromático); 1344, 1170 (SO₂); 1239, 1066 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.3 1,3-Bis(2-cianofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (**45**)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,369 g (0,99 mmol; 83% de rendimento) a partir de 0,350 g (1,19 mmol) de **24**].

F. M.: C₁₈H₁₆N₂O₅S.

M. M.: 372,40 g/mol.

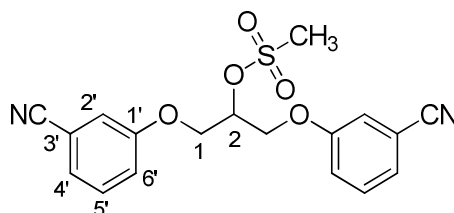
F. F.: 126,6-127,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3019 (C-H aromático); 2934 (Csp³-H); 2231 (C≡N aromático); 1597, 1580, 1493, 1446 (C=C aromático); 1355, 1176 (SO₂); 1239, 1031 (C-O éter fenilalquílico); 759 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-d₆, 200 MHz): **Tabela 27** (p. 198) e **Tabela 29** (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , acetona-d₆, 50 MHz): **Tabela 30** (p. 201).

6.1.6.4 1,3-Bis(3-cianofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (46)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,334 g (0,90 mmol; 76% de rendimento) a partir de 0,350 g (1,19 mmol) de **25**].

F. M.: C₁₈H₁₆N₂O₅S.

M. M.: 372,40 g/mol.

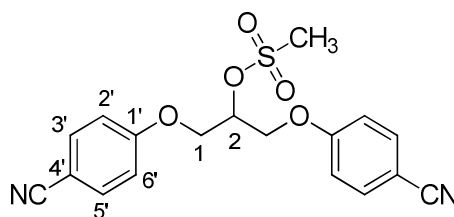
F. F.: 123,9-125,3°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3081, 3020 (C-H aromático); 2935, 2886 (Csp³-H); 2226 (C≡N aromático); 1598, 1586, 1488, 1456 (C=C aromático); 1343, 1170 (SO₂); 1257, 1049 (C-O éter fenilalquílico); 793, 678 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): **Tabela 27** (p. 198) e **Tabela 29** (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): **Tabela 30** (p. 201).

6.1.6.5 1,3-Bis(4-cianofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (47)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,446 g (1,20 mmol; 88% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,36 mmol) de **26**].

F. M.: C₁₈H₁₆N₂O₅S.

M. M.: 372,40 g/mol.

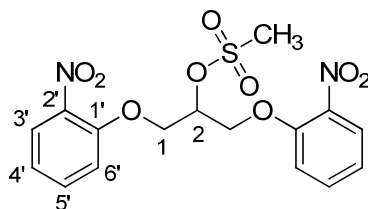
F. F.: 134,1-134,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3106, 3079, 3032 (C-H aromático); 2935 (Csp³-H); 2226 (C≡N aromático); 1602, 1575, 1506, 1459 (C=C aromático); 1345, 1171 (SO₂); 1249, 1040 (C-O éter fenilalquílico); 838 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.6 1,3-Bis(2-nitrofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (48)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido esverdeado [0,452 g (1,10 mmol; 92% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,20 mmol) de **27**].

F. M.: C₁₆H₁₆N₂O₉S.

M. M.: 412,37 g/mol.

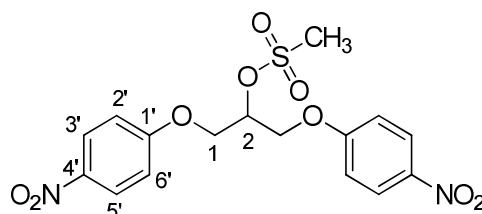
F. F.: 105,9-107,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3112, 3021 (C-H aromático); 2941, 2885 (Csp³-H); 1605, 1585, 1488, 1451 (C=C aromático); 1517, 1351 (NO₂ aromático); 1351, 1178 (SO₂); 1252, 1033 (C-O éter fenilalquílico); 743 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.7 1,3-Bis(4-nitrofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (49)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido bege [0,490 g (1,19 mmol; 99% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,20 mmol) de **28**].

F. M.: C₁₆H₁₆N₂O₉S.

M. M.: 412,37 g/mol.

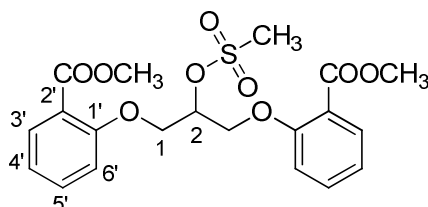
F. F.: 153,4-155,0°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 1608, 1592, 1497, 1455 (C=C aromático); 1508, 1341 (NO₂ aromático); 1341, 1176 (SO₂); 1263, 1046 (C-O éter fenilalquílico); 846 (C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-d₆, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , acetona-d₆, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.8 1,3-Bis(2-metoxycarbonilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (50)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,431 g (0,98 mmol; 86% de rendimento) a partir de 0,410 g (1,14 mmol) de **29**].

F. M.: C₂₀H₂₂O₉S.

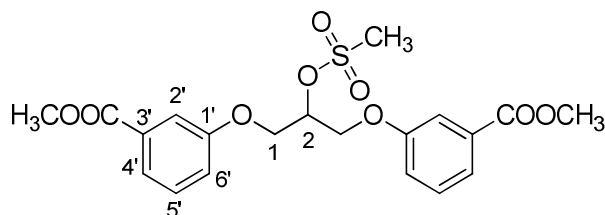
M. M.: 438,45 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3029 (C-H aromático); 2951 (Csp³-H); 1720 (C=O éster aromático); 1600, 1583, 1491, 1448 (C=C aromático); 1356, 1173 (SO₂); 1243, 1173 (C-O éster aromático); 1243, 1032 (C-O éter fenilalquílico); 753 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.9 1,3-Bis(3-metoxycarbonilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (51)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,636 g (1,45 mmol; 90% de rendimento) a partir de 0,580 g (1,61 mmol) de **30**].

F. M.: C₂₀H₂₂O₉S.

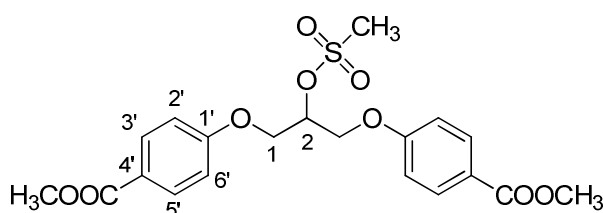
M. M.: 438,45 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3023 (C-H aromático); 2952 (Csp³-H); 1716 (C=O éster aromático); 1586, 1488 (C=C aromático); 1357, 1173 (SO₂); 1274, 1173 (C-O éster aromático); 1221, 1037 (C-O éter fenilalquílico); 793, 731 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.10 1,3-Bis(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (52)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,445 g (1,01 mmol; 94% de rendimento) a partir de 0,385 g (1,07 mmol) de **31**].

F. M.: C₂₀H₂₂O₉S.

M. M.: 438,45 g/mol.

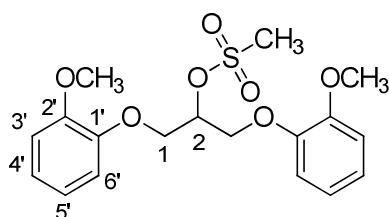
F. F.: 148,9-150,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3013 (C-H aromático); 2955 (Csp³-H); 1716 (C=O éster aromático); 1604, 1581, 1509 (C=C aromático); 1341, 1165 (SO₂); 1284, 1165 (C-O éster aromático); 1245, 1018 (C-O éter fenilalquílico); 843 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 27 (p. 198) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 30 (p. 201).

6.1.6.11 1,3-Bis(2-metoxifenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (53)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,495 g (1,30 mmol; 87% de rendimento) a partir de 0,450 g (1,49 mmol) de **32**].

F. M.: C₁₈H₂₂O₇S.

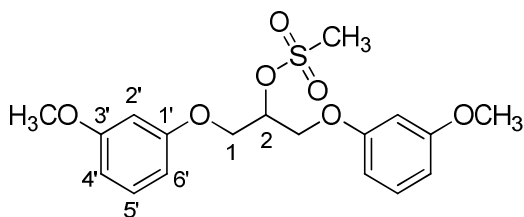
M. M.: 382,43 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3065, 3032 (C-H aromático); 2937, 2837 (Csp³-H); 1591, 1504, 1454 (C=C aromático); 1351, 1171 (SO₂); 1252, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 739 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): **Tabela 27** (p. 198) e **Tabela 29** (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): **Tabela 30** (p. 201).

6.1.6.12 1,3-Bis(3-metoxifenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (54)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,499 g (1,31 mmol; 98% de rendimento) a partir de 0,405 g (1,34 mmol) de **33**].

F. M.: C₁₈H₂₂O₇S.

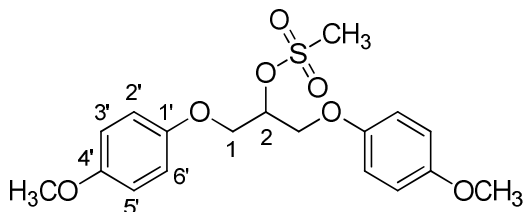
M. M.: 382,43 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3033 (C-H aromático); 2939, 2837 (Csp³-H); 1590, 1492, 1450 (C=C aromático); 1355, 1171 (SO₂); 1265, 1034 (C-O éter fenilalquílico); 760, 685 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): **Tabela 27** (p. 198) e **Tabela 29** (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): **Tabela 30** (p. 201).

6.1.6.13 1,3-Bis(4-metoxifenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (55)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,481 g (1,26 mmol; 95% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,32 mmol) de **34**].

F. M.: C₁₈H₂₂O₇S.

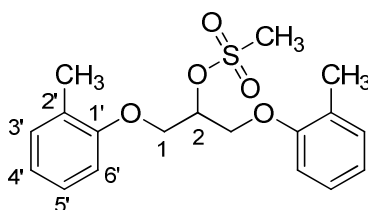
M. M.: 382,43 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3045 (C-H aromático); 2937, 2835 (Csp³-H); 1505, 1458 (C=C aromático); 1354, 1171 (SO₂); 1221, 1030 (C-O éter fenilalquílico); 822 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.14 1,3-Bis(2-metilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (56)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido amarelado [0,394 g (1,12 mmol; 87% de rendimento) a partir de 0,350 g (1,29 mmol) de **35**].

F. M.: C₁₈H₂₂O₅S.

M. M.: 350,43 g/mol.

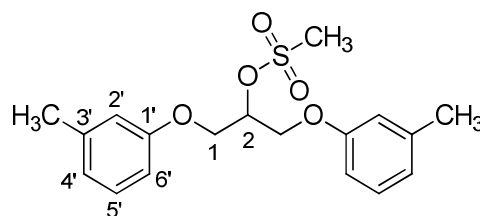
F. F.: 53,1-57,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3032 (C-H aromático); 2985, 2936, 2888 (Csp³-H); 1601, 1589, 1495, 1455 (C=C aromático); 1349, 1171 (SO₂); 1240, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 748 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.15 1,3-Bis(3-metilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (57)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,468 g (1,33 mmol; 72% de rendimento) a partir de 0,500 g (1,84 mmol) de **36**].

F. M.: C₁₈H₂₂O₅S.

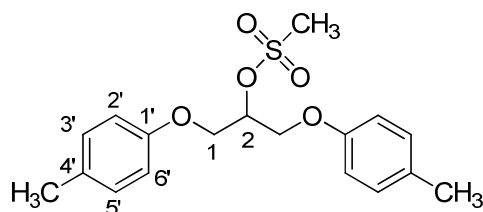
M. M.: 350,43 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3032 (C-H aromático); 2936 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1602, 1584, 1489, 1454 (C=C aromático); 1356, 1171 (SO_2); 1255, 1039 (C-O éter fenilalquílico); 771, 688 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.16 1,3-Bis(4-metilfenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (58)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco [0,495 g (1,41 mmol; 96% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,47 mmol) de **37**].

F. M.: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$.

M. M.: 350,43 g/mol.

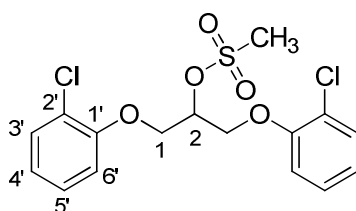
F. F.: 48,1-49,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3031 (C-H aromático); 2925, 2876 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1586, 1508, 1456 (C=C aromático); 1355, 1172 (SO_2); 1231, 1035 (C-O éter fenilalquílico); 804(def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.17 1,3-Bis(2-clorofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (59)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,463 g (1,18 mmol; 90% de rendimento) a partir de 0,412 g (1,31 mmol) de **38**].

F. M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$.

M. M.: 391,27 g/mol.

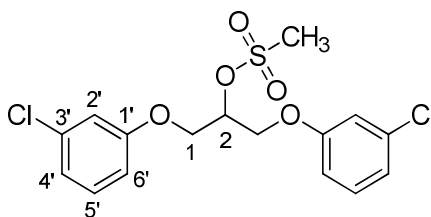
F. F.: 74,8-75,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3031 (C-H aromático); 2957 (Csp³-H); 1589, 1578, 1486, 1448 (C=C aromático); 1362, 1176, 1169 (SO₂); 1247, 1037 (C-O éter fenilalquílico); 750 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.18 1,3-Bis(3-clorofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (60)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,431 g (1,10 mmol; 86% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,28 mmol) de **39**].

F. M.: C₁₆H₁₆Cl₂O₅S.

M. M.: 391,27 g/mol.

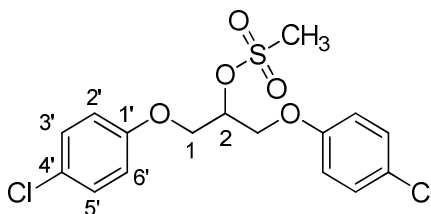
F. F.: 62,4-64,0°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3073, 3032 (C-H aromático); 2939, 2880 (Csp³-H); 1592, 1582, 1478, 1456 (C=C aromático); 1355, 1173 (SO₂); 1228, 1036 (C-O éter fenilalquílico); 766, 677 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.19 1,3-Bis(4-clorofenoxi)-2-metanossulfoniloxipropano (61)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco [0,555 g (1,42 mmol; 89% de rendimento) a partir de 0,500 g (1,60 mmol) de **40**].

F. M.: C₁₆H₁₆Cl₂O₅S.

M. M.: 391,27 g/mol.

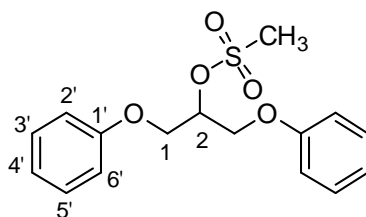
F. F.: 89,6-91,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3043 (C-H aromático); 2939 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1594, 1583, 1489, 1454 (C=C aromático); 1346, 1173 (SO_2); 1235, 1052 (C-O éter fenilalquílico); 816 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.20 1,3-Bisfenoxi-2-metanossulfoniloxipropano (62)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um óleo incolor [0,521 g (1,62 mmol; 79% de rendimento) a partir de 0,500 g (2,05 mmol) de **41**].

F. M.: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$.

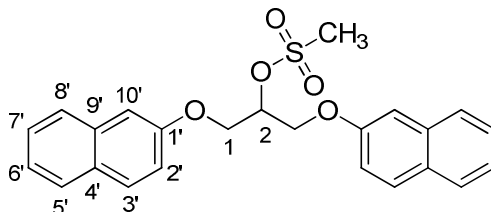
M. M.: 322,38 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3032 (C-H aromático); 2937, 2882 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1598, 1588, 1493, 1456 (C=C aromático); 1354, 1171 (SO_2); 1232, 1036 (C-O éter fenilalquílico); 750, 689 (def. angular C-H sistema aromático monossubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.21 1,3-Bis(2-naftiloxi)-2-metanossulfoniloxipropano (63)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,693 g (1,64 mmol; 94% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,74 mmol) de **42**].

F. M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$.

M. M.: 422,49 g/mol.

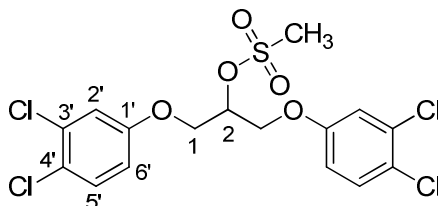
F. F.: 88,1-90,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3057 (C-H aromático); 2936, 2878 (Csp³-H); 1599, 1509, 1468, 1455 (C=C aromático); 1352, 1171 (SO₂); 1254, 1035 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.6.22 1,3-Bis(3,4-diclorofenoxi)metanossulfoniloxipropano (116)



Elaborado pelo *Método B*, obtendo-se um sólido branco [0,600 g (1,31 mmol; 83% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,57 mmol) de **115**].

F. M.: C₁₆H₁₄Cl₄O₅S.

M. M.: 460,16 g/mol.

F. F.: 83,7-84,4 °C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3042 (C-H aromático); 2940, 2883 (Csp³-H); 1593, 1566, 1478, 1452 (C=C aromático); 1345, 1176 (SO₂); 1231, 1057 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 28 (p. 199) e Tabela 29 (p. 199);

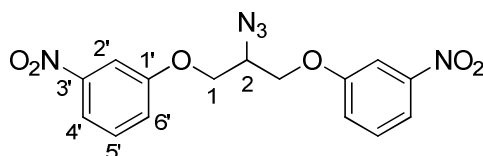
RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 31 (p. 201).

6.1.7 Procedimento geral 3 - obtenção dos derivados 1,3-bisariloxi-2-azidopropano (64-84) (Adaptado de ERMEYDAN *et al.*, 2010)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo um equivalente-molar de determinado 1,3-bisariloxi-2-metanossulfoniloxipropano, adicionou-se DMF em quantidade suficiente para completa solubilização do material de partida. Em seguida, a mistura reagente foi aquecida a 80°C e, sob agitação magnética, adicionaram-se dez equivalentes-molares de NaN₃. A mistura foi mantida sob agitação e aquecimento até detecção do término da reação (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; revelador: vapor de iodo). Após término da reação, o balão foi retirado de aquecimento e a ele adicionou-se gelo pilado, procedendo com a elaboração:

- *Método A*: o produto precipitou no meio e foi isolado por filtração a vácuo;
- *Método B*: o produto foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório. O material obtido foi purificado por CCS;
- *Método C*: o produto foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL) e a fase orgânica lavada com água destilada (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.7.1 1,3-Bis(3-nitrofenoxi)-2-azidopropano (64)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido amarronzado [0,348 g (0,93 mmol; 96% de rendimento) a partir de 0,400 g (0,97 mmol) de **43**].

F. M.: C₁₅H₁₃N₅O₆.

M. M.: 359,29 g/mol.

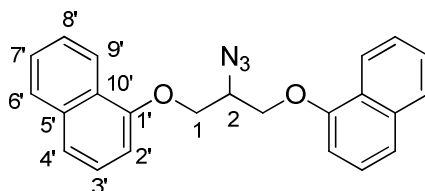
F. F.: 119,4-120,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3101 (C-H aromático); 2942 (Csp³-H); 2148, 2089 (N≡N); 1621, 1582, 1485, 1467 (C=C aromático); 1513, 1357, 1347 (NO₂ aromático); 1239, 1018 (C-O éter fenilalquílico); 791, 734 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 201);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.2 1,3-Bis(1-naftiloxi)-2-azidopropano (65)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99,5:0,5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,142 g (0,37 mmol; 58% de rendimento) a partir de 0,269 g (0,64 mmol) de **62**].

F. M.: C₂₃H₁₉N₃O₂.

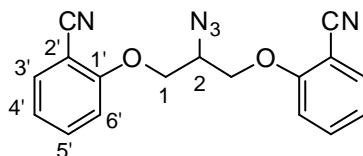
M. M.: 369,42 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3053 (C-H aromático); 2929, 2873 (Csp³-H); 2092 (N≡N); 1594, 1577, 1507, 1457 (C=C aromático); 1264, 1237, 1018 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 201);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.3 1,3-Bis(2-cianofenoxi)-2-azidopropano (66)



Elaborado pelo *Método C* (recristalizado em isopropanol), obtendo-se um sólido branco [0,190 g (0,57 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,250 g (0,67 mmol) de 45].

F. M.: C₁₇H₁₃N₅O₂.

M. M.: 319,32 g/mol.

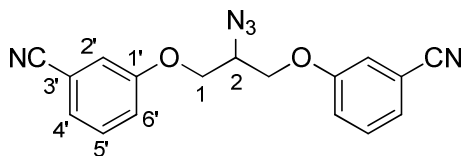
F. F.: 83,8-84,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3079 (C-H aromático); 2939, 2884 (Csp³-H); 2227 (C≡N aromático); 2104 (N≡N); 1598, 1580, 1491, 1449 (C=C aromático); 1253, 1045, 1022 (C-O éter fenilalquílico); 750 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.4 1,3-Bis(3-cianofenoxi)-2-azidopropano (67)



Elaborado pelo *Método C* (recristalizado em isopropanol), obtendo-se um sólido branco [0,200 g (0,60 mmol; 82% de rendimento) a partir de 0,270 g (0,73 mmol) de 46].

F. M.: C₁₇H₁₃N₅O₂.

M. M.: 319,32 g/mol.

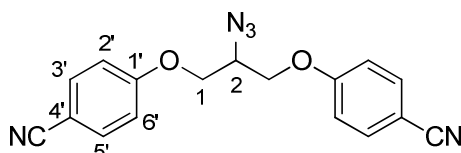
F. F.: 84,1-84,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3076 (C-H aromático); 2942, 2883 (Csp³-H); 2232 (C≡N aromático); 2151, 2089 (N≡N); 1595, 1492, 1464 (C=C aromático); 1255, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 789, 677 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.5 1,3-Bis(4-cianofenoxi)-2-azidopropano (68)



Elaborado pelo *Método C* (recristalizado em isopropanol), obtendo-se um sólido branco [0,190 g (0,57 mmol; 61% de rendimento) a partir de 0,350 g (0,94 mmol) de **47**].

F. M.: C₁₇H₁₃N₅O₂.

M. M.: 319,32 g/mol.

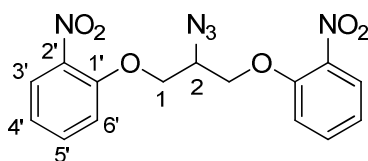
F. F.: 111,8-112,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3098 (C-H aromático); 2941, 2883 (Csp³-H); 2221 (C≡N aromático); 2136, 2077 (N≡N); 1604, 1577, 1505, 1461 (C=C aromático); 1249, 1015 (C-O éter fenilalquílico); 834 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.6 1,3-Bis(2-nitrofenoxi)-2-azidopropano (69)



Elaborado pelo *Método A* (recristalização em isopropanol), fornecendo um sólido esverdeado [0,202 g (0,54 mmol; 74% de rendimento) a partir de 0,300 g (0,73 mmol) de **48**].

F. M.: C₁₅H₁₃N₅O₆.

M. M.: 359,29 g/mol.

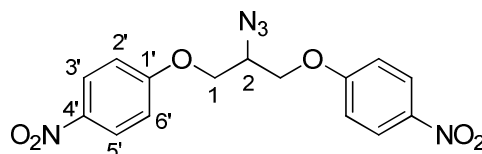
F. F.: 96,1-96,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3081 (C-H aromático); 2932 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2140, 2081 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1605, 1582, 1488, 1448 (C=C aromático); 1516, 1344 (NO_2 aromático); 1251, 1010 (C-O éter fenilalquílico); 742 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.7 1,3-Bis(4-nitrofenoxi)-2-azidopropano (70)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco [0,307 g (0,82 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,400 g (0,97 mmol) de **49**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_6$.

M. M.: 359,29 g/mol.

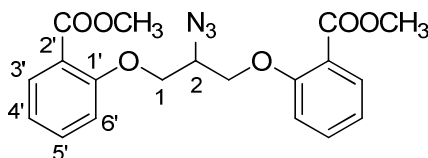
F. F.: 116,7-117,9°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3112, 3085 (C-H aromático); 2933 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2109 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1608, 1590, 1496, 1455 (C=C aromático); 1507, 1338 (NO_2 aromático); 1248, 1033 (C-O éter fenilalquílico); 854, 842 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.8 1,3-Bis(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-azidopropano (71)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 95:5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,293 g (0,76 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,390 g (0,89 mmol) de **50**].

F. M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$.

M. M.: 385,37 g/mol.

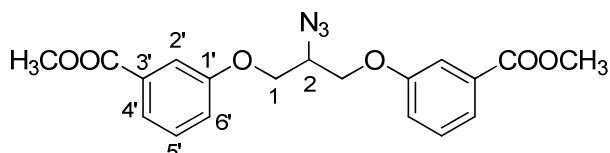
IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3028 (C-H aromático); 2951 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2104 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1720 (C=O éster aromático); 1600, 1583, 1491, 1448 (C=C aromático); 1243, 1174 (C-O éster

aromático); 1243, 1049, 1032 (C-O éter fenilalquílico); 753 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.9 1,3-Bis(3-metoxicarbonilfenoxi)-2-azidopropano (72)



Elaborado pelo *Método C*, para obtenção de um óleo incolor [0,457 g (1,14 mmol; 79% de rendimento) a partir de 0,636 g (1,45 mmol) de **51**].

F. M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$.

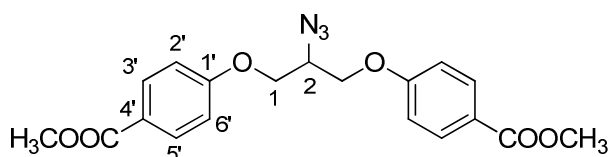
M. M.: 385,37 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3075 (C-H aromático); 2951, 2879 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2098 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1716 (C=O éster aromático); 1586, 1488 (C=C aromático); 1273, 1099 (C-O éster aromático); 1218, 1030 (C-O éter fenilalquílico); 752, 680 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.10 1,3-Bis(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-azidopropano (73)



Elaborado pelo *Método C*, para obtenção de um sólido branco [0,242 g (0,60 mmol; 88% de rendimento) a partir de 0,300 g (0,68 mmol) de **52**].

F. M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$.

M. M.: 385,37 g/mol.

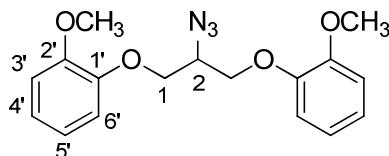
F. F.: 98,3-100,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3008 (C-H aromático); 2956 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2146, 2093 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1716, 1705 (C=O éster aromático); 1605, 1510, 1470 (C=C aromático); 1284, 1167 (C-O éster aromático); 1244, 1016 (C-O éter fenilalquílico); 844 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.11 1,3-Bis(2-metoxifenoxi)-2-azidopropano (74)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 95:5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,255 g (0,74 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,330 g (0,87 mmol) de **53**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$.

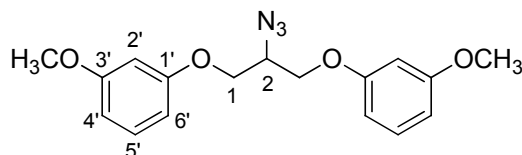
M. M.: 329,35 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3066, 3002 (C-H aromático); 2935, 2836 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2101 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1592, 1500, 1454 (C=C aromático); 1250, 1220, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 739 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.12 1,3-Bis(3-metoxifenoxi)-2-azidopropano (75)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 95:5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,206 g (0,60 mmol; 57% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,05 mmol) de **54**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$.

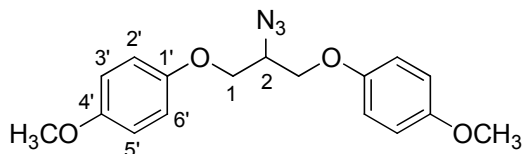
M. M.: 329,35 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3070 (C-H aromático); 2939, 2876, 2836 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 2095 ($\text{N}\equiv\text{N}$); 1590, 1491, 1450 (C=C aromático); 1283, 1263, 1036 (C-O éter fenilalquílico); 759, 684 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 32 (p. 201) e Tabela 34 (p. 200);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 35 (p. 203).

6.1.7.13 1,3-Bis(4-metoxifenoxi)-2-azidopropano (76)



Elaborado pelo *Método C*, obtendo-se um sólido branco [0,308 g (0,90 mmol; 83% de rendimento) a partir de 0,413 g (1,09 mmol) de **55**].

F. M.: C₁₇H₁₉N₃O₄.

M. M.: 329,35 g/mol.

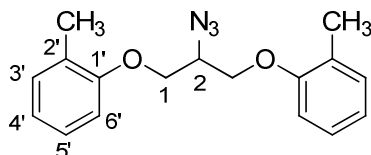
F. F.: 43,7-45,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3064 (C-H aromático); 2936, 2836 (Csp³-H); 2152, 2108 (N≡N); 1592, 1504, 1468, 1455 (C=C aromático); 1221, 1208, 1036, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 825 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): **Tabela 33** (p. 202) e **Tabela 34** (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): **Tabela 36** (p. 203).

6.1.7.14 1,3-Bis(2-metilfenoxi)-2-azidopropano (77)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99,5:0,5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,205 g (0,65 mmol; 45% de rendimento) a partir de 0,500 g (1,43 mmol) de **56**].

F. M.: C₁₇H₁₉N₃O₂.

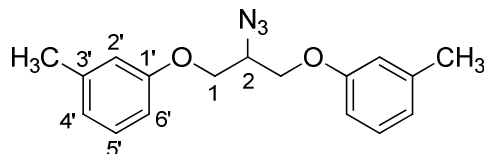
M. M.: 297,35 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3027 (C-H aromático); 2928, 2874 (Csp³-H); 2100 (N≡N); 1602, 1590, 1493, 1459 (C=C aromático); 1236, 1050, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 746 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-d₆, 200 MHz): **Tabela 33** (p. 202) e **Tabela 34** (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , acetona-d₆, 50 MHz): **Tabela 36** (p. 203).

6.1.7.15 1,3-Bis(3-metilfenoxi)-2-azidopropano (78)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99:1 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,216 g (0,69 mmol; 62% de rendimento) a partir de 0,390 g (1,11 mmol) de **57**].

F. M.: C₁₇H₁₉N₃O₂.

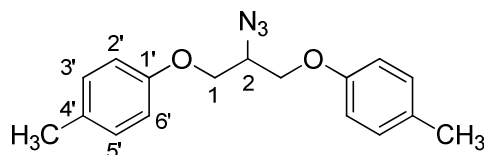
M. M.: 297,35 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3037 (C-H aromático); 2924, 2874 (Csp³-H); 2095 (N≡N); 1602, 1584, 1488, 1456 (C=C aromático); 1288, 1254, 1035 (C-O éter fenilalquílico); 768, 687 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.16 1,3-Bis(4-metilfenoxi)-2-azidopropano (79)



Elaborado pelo *Método C*, fornecendo um sólido branco [0,278 g (0,89 mmol; 86% de rendimento) a partir de 0,365 g (1,04 mmol) de **58**].

F. M.: C₁₇H₁₉N₃O₂.

M. M.: 297,35 g/mol.

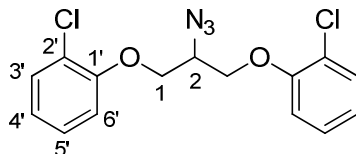
F. F.: 46,3-48,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3027 (C-H aromático); 2935, 2920, 2885, 2862 (Csp³-H); 2140, 2088 (N≡N); 1609, 1585, 1508, 1450 (C=C aromático); 1230, 1024 (C-O éter fenilalquílico); 804 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.17 1,3-Bis(2-clorofenoxi)-2-azidopropano (80)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99,5:0,5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,309 g (0,87 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,02 mmol) de **59**].

F. M.: C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂.

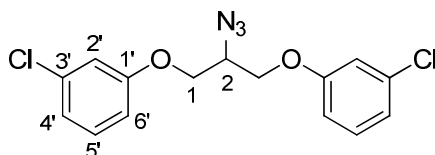
M. M.: 338,19 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3067 (C-H aromático); 2939, 2879 (Csp³-H); 2104 (N≡N); 1587, 1483, 1446 (C=C aromático); 1243, 1039 (C-O éter fenilalquílico); 742 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.18 1,3-Bis(3-clorofenoxi)-2-azidopropano (81)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99,5:0,5 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,264 g (0,75 mmol; 74% de rendimento) a partir de 0,400 g (1,02 mmol) de **60**].

F. M.: C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂.

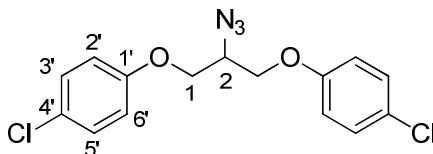
M. M.: 338,19 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3070 (C-H aromático); 2937, 2879 (Csp³-H); 2094 (N≡N); 1592, 1580, 1478 (C=C aromático); 1242, 1227, 1025 (C-O éter fenilalquílico); 764, 677 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.19 1,3-Bis(4-clorofenoxi)-2-azidopropano (82)



Elaborado pelo *Método A*, obtendo-se um sólido branco [0,195 g (0,55 mmol; 79% de rendimento) a partir de 0,275 g (0,70 mmol) de **61**].

F. M.: C₁₅H₁₃Cl₂N₃O₂.

M. M.: 338,19 g/mol.

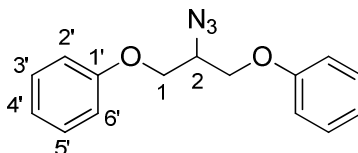
F. F.: 59,8-61,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3075, 3058 (C-H aromático); 2948, 2928, 2877 (Csp³-H); 2147, 2095 (N≡N); 1594, 1581, 1487, 1451 (C=C aromático); 1239, 1022 (C-O éter fenilalquílico); 814 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.20 1,3-Bisfenoxi-2-azidopropano (83)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99:1 v/v), fornecendo um óleo incolor [0,278 g (0,97 mmol; 76% de rendimento) a partir de 0,410 g (1,27 mmol) de **62**].

F. M.: C₁₅H₁₅N₃O₂.

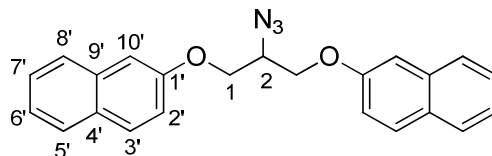
M. M.: 269,30 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3063, 3041 (C-H aromático); 2933, 2877 (Csp³-H); 2101 (N≡N); 1598, 1587, 1493, 1457 (C=C aromático); 1233, 1032 (C-O éter fenilalquílico); 749, 688 (def. angular C-H sistema aromático monossubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.21 1,3-Bis(2-naftiloxi)-2-azidopropano (84)



Elaborado pelo *Método B* (eluente: hexano/acetato de etila 99,5:0,5 v/v), fornecendo um sólido branco [0,183 g (0,47 mmol; 73% de rendimento) a partir de 0,270 g (0,64 mmol) de **63**].

F. M.: C₂₃H₁₉N₃O₂.

M. M.: 369,42 g/mol.

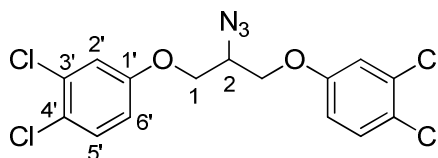
F. F.: 58,4-59,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3056 (C-H aromático); 2931, 2875 (Csp³-H); 2093 (N≡N); 1599, 1509, 1457 (C=C aromático); 1253, 1016 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.7.22 1,3-Bis(3,4-diclorofenoxi)azidopropano (117)



Elaborado pelo *Método C* (recristalizado em isopropanol), fornecendo um sólido branco [0,308 g (0,73 mmol; 67% de rendimento) a partir de 0,500 g (1,09 mmol) de **116**].

F. M.: C₁₅H₁₁Cl₄N₃O₂.

M. M.: 407,08 g/mol.

F. F.: 95,6-96,3 °C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2940, 2882 (Csp³-H); 2144, 2094 (N≡N); 1590, 1567, 1478, 1454 (C=C aromático); 1231, 1023 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 33 (p. 202) e Tabela 34 (p. 202);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 36 (p. 203).

6.1.8 Síntese dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano (1-21)

6.1.8.1 Procedimento geral 4 (Adaptado de EBNER *et al.*, 2008)

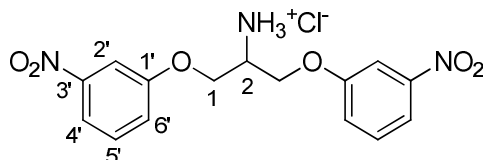
Em um balão de fundo redondo de 50 mL, o derivado 1,3-bisariloxi-2-azidopropano foi solubilizado em 10 mL de THF e, em seguida, sob agitação magnética, adicionou-se o catalisador de Pd/C (10% Pd) em quantidade equivalente a 10% da massa do derivado utilizado. O balão foi vedado com rolha de borracha e um fluxo de N₂ foi mantido no sistema reacional por 15 minutos. Em seguida, a atmosfera de nitrogênio foi substituída por atmosfera de hidrogênio, utilizando-se um balão de borracha contendo hidrogênio. A evolução da reação foi acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: vapor de iodo; solução etanólica de ninhidrina 0,5% p/v) até o consumo de todo o material de partida. A suspensão foi submetida à filtração para remoção do catalisador e o solvente foi eliminado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi dissolvido em quantidade mínima de metanol e resfriado com auxílio de banho de gelo. Adicionou-se HCl concentrado, gota-a-gota, sobre essa solução até turvação do meio.

6.1.8.2 Procedimento geral 5 (Adaptado de BLAUKOPF *et al.*, 2012)

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo um equivalente-molar de do 1,3-bisariloxi-2-azidopropano, adicionou-se acetonitrila, tratada previamente, em quantidade suficiente para completa solubilização do material de partida. Em seguida, adicionaram-se quatro equivalentes-molar de DL-ditiotreitol e quatro equivalentes-molar de trietilamina. A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente até detecção do término da reação determinado por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: vapor de iodo; solução etanólica de ninhidrina 0,5% p/v). Ao término, o solvente foi evaporado em evaporador rotatório e o resíduo reconstituído em 40 mL de diclorometano. A solução do produto foi lavada com cinco frações de 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi então recolhida e secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada no evaporador rotatório. O resíduo obtido foi solubilizado em quantidade mínima de metanol e, sob banho de gelo, adicionou-se HCl concentrado ao meio até turvação.

6.1.8.3 Dados de caracterização dos cloridratos de 1,3-bisariloxi-2-aminopropano (1-21)

6.1.8.3.1 Cloridrato de 1,3-bis(3-nitrofenoxi)-2-aminopropano (1)



Preparado conforme *Procedimento geral 5*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido bege [0,146 g (0,39 mmol; 73% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,53 mmol) de **64**].

F. M.: C₁₅H₁₆ClN₃O₆.

M. M.: 369,76 g/mol.

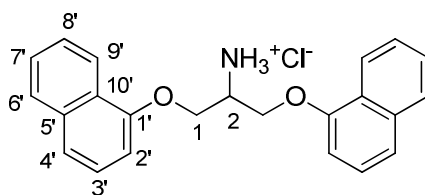
F. F.: 246,0-247,9°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2802 (N-H de NH₃⁺); 3066, 3007 (C-H aromático); 2922 (Csp³-H); 1614, 1584, 1503, 1482, 1455 (C=C aromático); 1529, 1348 (NO₂ aromático); 1241, 1036 (C-O éter fenilalquílico); 814, 734 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.2 Cloridrato de 1,3-bis(1-naftiloxi)-2-aminopropano (2)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. Manteve-se o balão sob resfriamento em geladeira por duas horas e procedeu-se com a filtração à vácuo para recolhimento de um sólido branco [0,093 g (0,24 mmol; 41% de rendimento) a partir de 0,213 g (0,58 mmol) de **83**].

F. M.: C₂₃H₂₂ClNO₂.

M. M.: 379,88 g/mol.

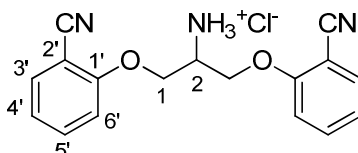
F. F.: 213,2-215,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2884 (N-H de NH_3^+); 1596, 1578, 1508, 1459 (C=C aromático); 1267, 1238, 1072 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.3 Cloridrato de 1,3-bis(2-cianofenoxi)-2-aminopropano (3)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,123 g (0,37 mmol; 90% de rendimento) a partir de 0,130 g (0,41 mmol) de **66**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

M. M.: 329,78 g/mol.

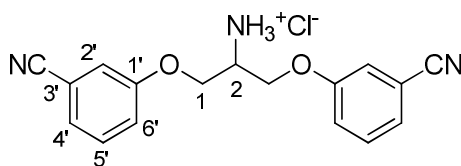
F. F.: 181,3-184,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2881 (N-H de NH_3^+); 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1598, 1579, 1488, 1448 (C=C aromático); 1260, 1246, 1026 (C-O éter fenilalquílico); 753 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.4 Cloridrato de 1,3-bis(3-cianofenoxi)-2-aminopropano (4)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,107 g (0,32 mmol; 84% de rendimento) a partir de 0,120 g (0,38 mmol) de **67**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

M. M.: 329,78 g/mol.

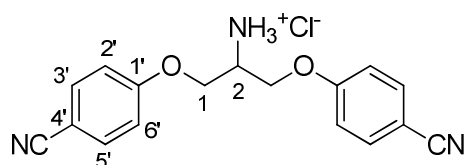
F. F.: 199,6-201,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2746 (N-H de NH_3^+); 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1600, 1578, 1507, 1481 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1262, 1247, 1041 (C-O éter fenilalquílico); 783, 680 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.5 Cloridrato de 1,3-bis(4-cianofenoxi)-2-aminopropano (5)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,109 g (0,33 mmol; 87% de rendimento) a partir de 0,120 g (0,38 mmol) de **68**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$.

M. M.: 329,78 g/mol.

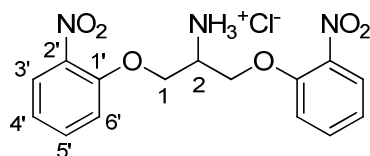
F. F.: 181,1-183,9°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3056 (N-H de NH_3^+); 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$ aromática); 1603, 1578, 1505, 1463 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1253, 1027 (C-O éter fenilalquílico); 831 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.6 Cloridrato de 1,3-bis(2-nitrofenoxi)-2-aminopropano (6)



Preparado conforme *Procedimento geral 5*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido amarelado [0,165 g (0,45 mmol; 80% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,56 mmol) de **69**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_6$.

M. M.: 369,76 g/mol.

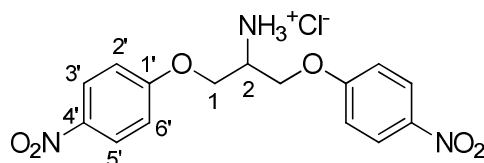
F. F.: 127,0-130,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2855 (N-H de NH_3^+); 1606, 1584, 1488, 1462 (C=C aromático); 1518, 1343 (NO_2 aromático); 1251, 1029 (C-O éter fenilalquílico); 737 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.7 Cloridrato de 1,3-bis(4-nitrofenoxi)-2-aminopropano (7)



Preparado conforme *Procedimento geral 5*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,111 g (0,30 mmol; 54% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,56 mmol) de **70**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_6$.

M. M.: 369,76 g/mol.

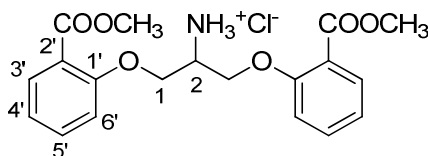
F. F.: 211,4-213,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2882 (N-H de NH_3^+); 1608, 1592, 1505, 1463 (C=C aromático); 1505, 1347 (NO_2 aromático); 1253, 1040 (C-O éter fenilalquílico); 848 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.8 Cloridrato de 1,3-bis(2-metoxicarbonilfenoxi)-2-aminopropano (8)



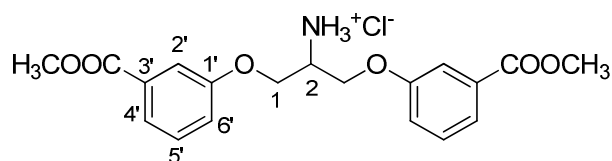
Preparado conforme *Procedimento geral 4*, utilizando como solvente metanol na mesma quantidade do solvente padrão e adicionando-se uma gota de HCl concentrado. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um óleo incolor [0,132 g (0,33 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,39 mmol) de **71**].

F. M: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$.

M. M.: 395,83 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2950 (N-H de NH_3^+); 1699 (C=O éster aromático); 1600, 1582, 1490, 1449 (C=C aromático); 1244, 1133 (C-O éster aromático); 1244, 1046, 1029 (C-O éter fenilalquílico); 753 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);
RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);
RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.9 Cloridrato de 1,3-bis(3-metoxicarbonilfenoxi)-2-aminopropano (9)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*, utilizando como solvente metanol na mesma quantidade do solvente padrão e adicionando-se uma gota de HCl concentrado. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,197 g (0,50 mmol; 96% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,52 mmol) de **72**].

F. M.: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$.

M. M.: 395,83 g/mol.

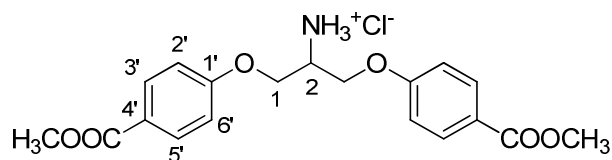
F. F.: 154,7-157,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2953 (N-H de NH_3^+); 1702 (C=O éster aromático); 1584, 1490, 1441 (C=C aromático); 1280, 1189 (C-O éster aromático); 1242, 1221, 1052 (C-O éter fenilalquílico); 752, 679 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.10 Cloridrato de 1,3-bis(4-metoxicarbonilfenoxi)-2-aminopropano (10)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*, utilizando como solvente metanol na mesma quantidade do solvente padrão e adicionando-se uma gota de HCl concentrado. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,131 g (0,33 mmol; 85% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,39 mmol) de **73**].

F. M.: C₁₉H₂₂ClNO₆.

M. M.: 395,83 g/mol.

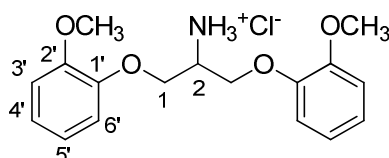
F. F.: 182,1-184,4°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2952 (N-H de NH₃⁺); 1703 (C=O éster aromático); 1605, 1581, 1511, 1455 (C=C aromático); 1299, 1173 (C-O éster aromático); 1254, 1027 (C-O éter fenilalquílico); 848 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.11 Cloridrato de 1,3-bis(2-metoxifenoxi)-2-aminopropano (11)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,122 g (0,36 mmol; 84% de rendimento) a partir de 0,140 g (0,43 mmol) de **74**].

F. M.: C₁₇H₂₂ClNO₄.

M. M.: 339,81 g/mol.

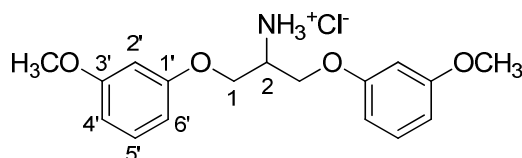
F. F.: 71,9-74,8°C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2954 (N-H de NH₃⁺); 1593, 1504, 1456 (C=C aromático); 1253, 1219, 1055, 1034 (C-O éter fenilalquílico); 747 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.12 Cloridrato de 1,3-bis(3-metoxifenoxi)-2-aminopropano (12)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,121 g (0,36 mmol; 78% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,46 mmol) de **75**].

F. M.: C₁₇H₂₂ClNO₄.

M. M.: 339,81 g/mol.

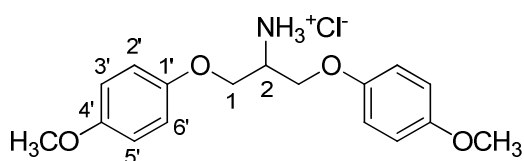
F. F.: 135,8-138,8°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3049 (C-H aromático); 2938 (Csp³-H); 2834 (N-H de NH₃⁺); 1603, 1587, 1490, 1453 (C=C aromático); 1284, 1263, 1051, 1040 (C-O éter fenilalquílico); 764, 751, 686 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 37 (p. 204) e Tabela 39 (p. 203);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 40 (p. 206).

6.1.8.3.13 Cloridrato de 1,3-bis(4-metoxifenoxi)-2-aminopropano (13)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,120 g (0,35 mmol; 76% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,46 mmol) de **76**].

F. M.: C₁₇H₂₂ClNO₄.

M. M.: 339,81 g/mol.

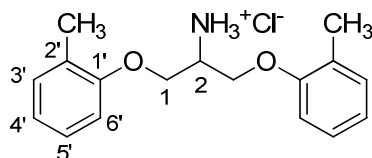
F. F.: 115,3-116,9°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3044 (C-H aromático); 2909, 2877 (Csp³-H); 2830 (N-H de NH₃⁺); 1616, 1587, 1505, 1469 (C=C aromático); 1218, 1034 (C-O éter fenilalquílico); 822 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.14 Cloridrato de 1,3-bis(2-metilfenoxi)-2-aminopropano (14)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi evaporada e submetida à purificação por CCS (acetato de etila 100%), obtendo-se um sólido amarronzado [0,112 g (0,36 mmol; 77% de rendimento) a partir de 0,140 g (0,47 mmol) de **77**].

F. M.: C₁₇H₂₂ClNO₂.

M. M.: 307,82 g/mol.

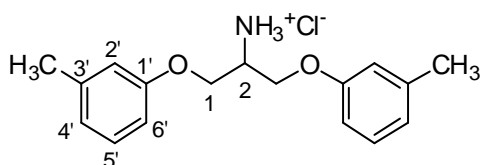
F. F.: 139,0-142,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2874 (N-H de NH_3^+); 1590, 1494, 1459 (C=C aromático); 1238, 1050 (C-O éter fenilalquílico); 744 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.15 Cloridrato de 1,3-bis(3-metilfenoxi)-2-aminopropano (15)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi evaporada e submetida à purificação por CCS (acetato de etila 100%), obtendo-se um sólido branco [0,088 g (0,29 mmol; 73% de rendimento) a partir de 0,120 g (0,40 mmol) de **78**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$.

M. M.: 307,82 g/mol.

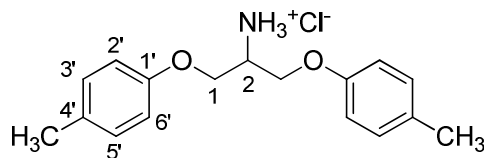
F. F.: 131,6-133,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2881 (N-H de NH_3^+); 1605, 1583, 1522, 1487, 1464 (C=C aromático); 1255, 1062, 1051 (C-O éter fenilalquílico); 764, 690 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.16 Cloridrato de 1,3-bis(4-metilfenoxi)-2-aminopropano (16)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi evaporada e submetida à purificação por CCS (acetato de etila 100%), obtendo-se um sólido branco [0,113 g (0,37 mmol; 74% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,50 mmol) de **79**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$.

M. M.: 307,82 g/mol.

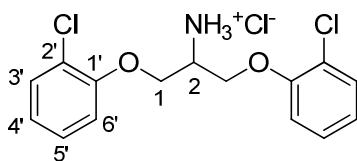
F. F.: 132,0-133,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2859 (N-H de NH_3^+); 1610, 1587, 1506, 1466 (C=C aromático); 1232, 1046 (C-O éter fenilalquílico); 801 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.17 Cloridrato de 1,3-bis(2-clorofenoxi)-2-aminopropano (17)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi evaporada e submetida à purificação por CCS (acetato de etila 100%), obtendo-se um sólido amarronzado [0,092 g (0,26 mmol; 70% de rendimento) a partir de 0,125 g (0,37 mmol) de **80**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2$.

M. M.: 348,65 g/mol.

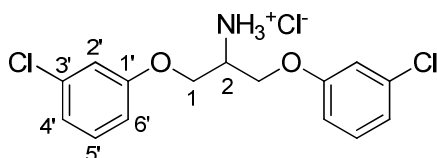
F. F.: 158,3-160,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2752 (N-H de NH_3^+); 1590, 1486, 1463, 1447 (C=C aromático); 1244, 1062, 1039 (C-O éter fenilalquílico); 745 (def. angular C-H sistema aromático ortodissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.18 Cloridrato de 1,3-bis(3-clorofenoxi)-2-aminopropano (18)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,163 g (0,47 mmol; 64% de rendimento) a partir de 0,250 g (0,74 mmol) de **81**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2$.

M. M.: 348,65 g/mol.

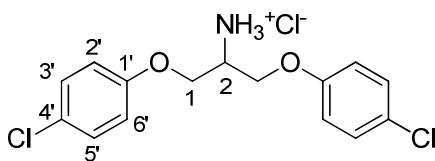
F. F.: 145,9-149,5°C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2831 (N-H de NH_3^+); 1593, 1580, 1519, 1508, 1475, 1464 (C=C aromático); 1229, 1041 (C-O éter fenilalquílico); 758, 676 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.19 Cloridrato de 1,3-bis(4-clorofenoxi)-2-aminopropano (19)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido amarronzado [0,090 g (0,26 mmol; 68% de rendimento) a partir de 0,130 g (0,38 mmol) de **82**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{NO}_2$.

M. M.: 348,65 g/mol.

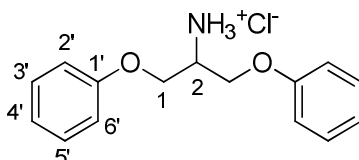
F. F.: 169,3-171,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2878 (N-H de NH_3^+); 1595, 1585, 1514, 1488, 1465 (C=C aromático); 1233, 1045 (C-O éter fenilalquílico); 821 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.20 Cloridrato de 1,3-bis(fenoxi)-2-aminopropano (20)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,126 g (0,45 mmol; 83% de rendimento) a partir de 0,145 g (0,54 mmol) de **65**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$.

M. M.: 279,76 g/mol.

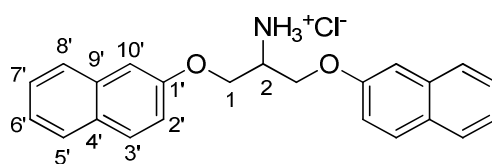
F. F.: 125,6-129,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2881 (N-H de NH_3^+); 1597, 1586, 1494, 1463 (C=C aromático); 1240, 1039 (C-O éter fenilalquílico); 748, 689 (def. angular C-H sistema aromático monossustituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.21 Cloridrato de 1,3-bis(2-naftiloxi)-2-aminopropano (21)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido bege [0,122 g (0,32 mmol; 64% de rendimento) a partir de 0,183 g (0,50 mmol) de **84**].

F. M.: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$.

M. M.: 379,88 g/mol.

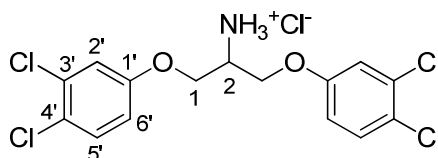
F. F.: 181,0-184,5°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2880 (N-H de NH_3^+); 1594, 1506, 1458 (C=C aromático); 1277, 1243, 1083, 1052 (C-O éter fenilalquílico);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.8.3.22 Cloridrato de 1,3-bis(3,4-diclorofenoxi)-2-aminopropano (118)



Preparado conforme *Procedimento geral 4*. A suspensão obtida foi vertida em placa de petri e o solvente foi evaporado sob corrente de ar, obtendo-se um sólido branco [0,085 g (0,20 mmol; 41% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,47 mmol) de **117**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Cl}_5\text{NO}_2$.

M. M.: 417,54 g/mol.

F. F.: 224,1-225,6 °C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2882 (N-H de NH_3^+); 1589, 1569, 1511, 1478, 1460 (C=C aromático); 1231, 1049 (C-O éter fenilalquílico);

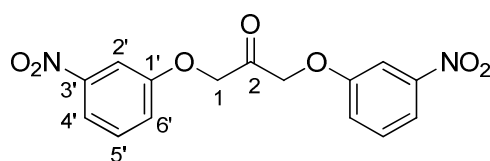
RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 38 (p. 205) e Tabela 39 (p. 205);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 41 (p. 206).

6.1.9 Procedimento geral 6 – síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-propanona (106-109) (Adaptado de FRITSCHÉ *et al.*, 2008)

A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo DMSO anidro (9 mL; 127 mmol), adicionou-se anidrido acético (1,67 mL; 17,67 mmol), mantendo a solução sob agitação magnética e atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por dez minutos. Em seguida, a solução preparada foi vertida gota-a-gota em um balão contendo uma solução do derivado 1,3-bisariloxi-2-propanol apropriado (1 g) em DMSO anidro (9 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; reveladores: vapor de iodo). Após término da reação, o material reacional foi vertido em um béquer contendo uma mistura 1:1 de solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl (40 mL). Houve precipitação do produto, o qual foi isolado por filtração a vácuo.

6.1.9.1 1,3-Bis(3-nitrofenoxi)-2-propanona (106)



Sólido bege após recristalização em etanol absoluto [0,745 g (2,24 mmol; 75% de rendimento) a partir de 1,00 g (2,99 mmol) de **22**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$.

M. M.: 332,26 g/mol.

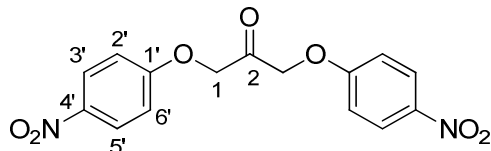
F. F.: 130,1-132,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3098 (C-H aromático); 2929 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1740 (C=O); 1615, 1582, 1522, 1481 (C=C aromático); 1522, 1347 (NO_2 aromático); 1221, 1047 (C-O éter fenilalquílico); 813, 735 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz): Tabela 42 (p. 207);

RMN de ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz): Tabela 43 (p. 207).

6.1.9.2 1,3-Bis(4-nitrofenoxi)-2-propanona (107)



Sólido bege [0,989 g (2,98 mmol; 99% de rendimento) a partir de 1,00 g (2,99 mmol) de **28**].

F. M.: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$.

M. M.: 332,26 g/mol.

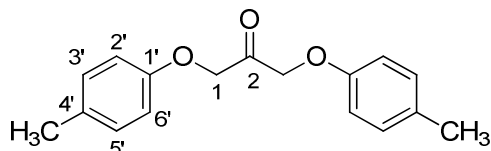
F. F.: 161,0-164,8°C (lit. 173-175°C) (WYRICK & PIANTADOSI, 1978).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3119, 3079 (C-H aromático); 2893, 2830 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1749 (C=O); 1607, 1589, 1492 (C=C aromático); 1492, 1340 (NO_2 aromático); 1257, 1176 (C-O éter aromático); 850 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 42 (p. 207);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 43 (p. 207).

6.1.9.3 1,3-Bis(4-metilfenoxi)-2-propanona (108)



Sólido branco [0,951 g (3,52 mmol; 96% de rendimento) a partir de 1,00 g (3,67 mmol) de **37**].

F. M.: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$.

M. M.: 270,32 g/mol.

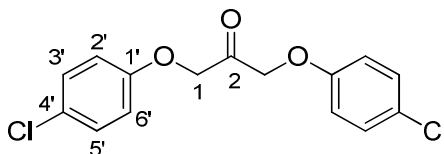
F. F.: 67,7-71,9°C. (lit. 63-64°C) (PIANTADOSI *et al.*, 1976)

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3030 (C-H aromático); 2917, 2860 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1739 (C=O); 1611, 1587, 1508 (C=C aromático); 1233, 1048 (C-O éter fenilalquílico); 816, 802 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 42 (p. 207);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 43 (p. 207).

6.1.9.4 1,3-Bis(4-clorofenoxi)-2-propanona (109)



Sólido branco [0,949 g (3,05 mmol; 96% de rendimento) a partir de 1,00 g (3,19 mmol) de **40**].

F. M.: C₁₅H₁₂Cl₂O₃.

M. M.: 311,16 g/mol.

F. F.: 84,4-87,9°C (lit. 98-99°C) (PIANTADOSI *et al.*, 1976).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3098, 3063, 3045 (C-H aromático); 2958, 2924, 2890 (Csp³-H); 1731 (C=O); 1594, 1585, 1487 (C=C aromático); 1243, 1223, 1062 (C-O éter fenilalquílico); 815 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

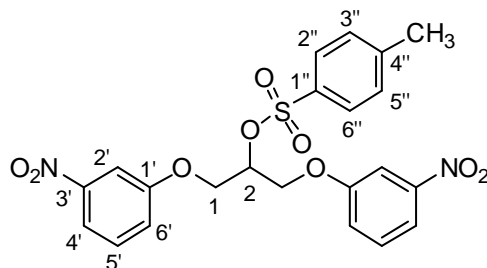
RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 42 (p. 207);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 43 (p. 207).

6.1.10 Procedimento geral 7 – síntese dos derivados 1,3-bisariloxi-2-(4-toluenossulfoniloxi)propano (110-113) (Adaptado de BAIZER, 1960)

Em um balão de fundo redondo de contendo um equivalente-molar do 1,3-bisariloxi-2-propanol, adicionou-se piridina em quantidade suficiente para completa solubilização do material de partida. Em seguida, resfriou-se o balão reacional com auxílio de um banho de gelo e adicionaram-se, sob agitação magnética, três equivalentes-molar de cloreto de tosila. A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente e agitação magnética até detecção do término da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 6:4 v/v; revelador: vapor de iodo). Após término, adicionou-se gelo pilado ao meio reacional e solução de HCl concentrado até pH 1, havendo precipitação do produto, o qual foi isolado por filtração a vácuo.

6.1.10.1 1,3-Bis(3-nitrofenoxi)-2-(4-toluenossulfoniloxi)propano (110)



Sólido bege [0,860 g (1,76 mmol; 98% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,79 mmol) de **22**].

F. M.: C₂₂H₂₀N₂O₉S.

M. M.: 488,47 g/mol.

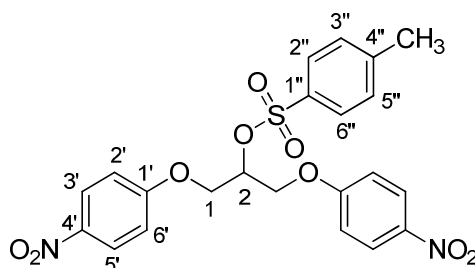
F. F.: 143,1–144,6°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3096 (C-H aromático); 2949 (Csp³-H); 1598, 1582, 1519, 1482, 1450 (C=C aromático); 1519, 1343 (NO₂ aromático); 1343, 1174 (SO₂); 1244, 1043 (C-O éter fenilalquílico); 734, 665 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 44 (p. 208);

RMN de ¹³C (δ , DMSO-*d*₆, 50 MHz): Tabela 45 (p. 208).

6.1.10.2 1,3-Bis(4-nitrofenoxi)-2-(4-toluenossulfoniloxi)propano (111)



Sólido amarelado [0,830 g (1,70 mmol; 95% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,79 mmol) de **28**].

F. M.: C₂₂H₂₀N₂O₉S.

M. M.: 488,47 g/mol.

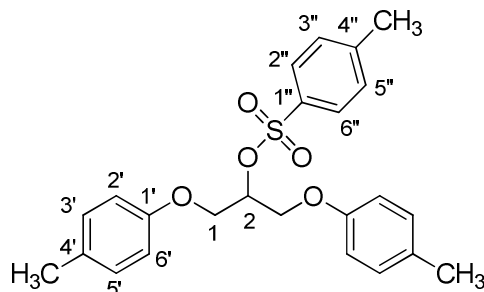
F. F.: 163,8-166,8°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3084 (C-H aromático); 1608, 1593, 1507, 1496, 1457 (C=C aromático); 1507, 1334 (NO₂ aromático); 1334, 1172 (SO₂); 1251, 1043 (C-O éter fenilalquílico); 849 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz): Tabela 44 (p. 208);

RMN de ^{13}C (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): Tabela 45 (p. 208).

6.1.10.3 1,3-Bis(4-metilfenoxi)-2-(4-toluenossulfoniloxi)propano (112)



Sólido bege [0,838 g (1,96 mmol; 89% de rendimento) a partir de 0,600 g (2,20 mmol) de **37**].

F. M.: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$.

M. M.: 426,53 g/mol.

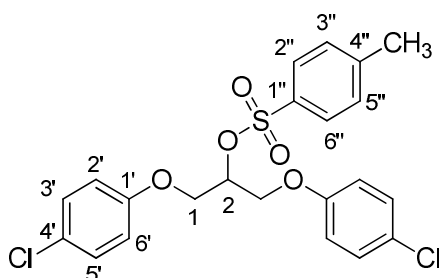
F. F.: 67,7-71,9°C (lit. 90-91°C) (LIU *et al.*, 2000).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3069, 3031 (C-H aromático); 2918, 2860 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1612, 1585, 1511, 1459 (C=C aromático); 1351, 1174 (SO_2); 1246, 1041 (C-O éter fenilalquílico); 802 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 44 (p. 208);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 45 (p. 208).

6.1.10.4 1,3-Bis(4-clorofenoxi)-2-(4-toluenossulfoniloxi)propano (113)



Sólido branco [0,850 g (1,82 mmol; 95% de rendimento) a partir de 0,600 g (1,92 mmol) de **40**].

F. M.: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{S}$.

M. M.: 467,36 g/mol.

F. F.: 145,3-147,2 °C (lit. 154,5-155°C) (LIU *et al.*, 2000).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3094 (C-H aromático); 2930 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1598, 1581, 1491, 1458 (C=C aromático); 1349, 1171 (SO_2); 1244, 1041 (C-O éter fenilalquílico); 827 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 44 (p. 208);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 45 (p. 208).

6.1.11 Síntese das aminas 85-105

6.1.11.1 Procedimento geral 8 (Adaptado de BORCH *et al.*, 1971)

A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo THF anidro e etanol absoluto (30 mL; 1:1), adicionou-se benzilamina (0,39 mL; 3,6 mmol). Usando uma solução metanólica de HCl 5 M, o pH do meio foi reduzido para em torno de seis. Em seguida, adicionou-se o derivado 1,3-bisariloxi-2-propanona (0,6 mmol) e, após sua completa solubilização, adicionou-se NaCNBH_3 (0,075 g; 1,2 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente e acompanhada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 1:1 v/v; reveladores: vapor de iodo e ninidrina). Após 72 horas de reação, a reação foi paralisada com gotas de H_2O , o solvente evaporado e o resíduo reconstituído em 30 mL de diclorometano, lavando o com solução de HCl 0,5 M (15 mL) e água destilada (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.11.2 Procedimento geral 9 (Adaptado de CHOI *et al.*, 2002)

A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução do derivado 1,3-bisariloxi-2-propanona (um equivalente-molar) em THF (4 mL), adicionou-se butilamina (dois equivalentes-molar). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por uma hora. Após esse período, resfriou-se a 0 °C com auxílio de banho de gelo, procedendo-se a adição de NaCNBH_3 (1,2 equivalente molar) e metanol (2 mL). Manteve-se a mistura de reação sob agitação à temperatura ambiente, acompanhando a evolução da reação por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3 v/v; reveladores: vapor de iodo e ninidrina). Após 24 horas, adicionou-se mais NaCNBH_3 (0,5 equivalente-molar) e metanol (0,5 mL) ao material reacional. Após três dias, a reação foi paralisada com gotas de H_2O e o solvente evaporado. O

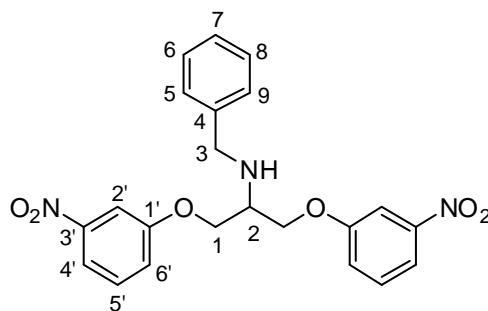
resíduo foi reconstituído em acetato de etila (40 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.11.3 Procedimento geral 10 (Adaptado de LIU *et al.*, 2000)

A um tubo de ensaio, adicionaram-se a amina devida e o derivado tosilado, na relação de 2,0 mL da amina para cada grama do derivado tosilado. Para aminas sólidas, foram utilizados dez equivalentes-molar da amina para cada equivalente-molar do tosilado. O entrada do tubo foi protegida com algodão e a mistura de reação foi mantida sob aquecimento a 100°C por 24 horas, sem agitação. Ao término desse tempo, verteu-se a mistura em um funil de extração com auxílio de acetato de etila (30 mL). A solução resultante foi lavada com água destilada (3 x 50 mL) e a fase orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e evaporada em evaporador rotatório.

6.1.11.4 Dados de caracterização das aminas 85-105

6.1.11.4.1 *N*-Benzil-1,3-bis(3-nitrofenoxi)-2-aminopropano (85)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarronzado após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 8:2 v/v) [0,085 g (0,20 mmol; 49% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,41 mmol) de **110**].

F. M.: C₂₂H₂₁N₃O₆.

M. M.: 423,42 g/mol.

F. F.: 47,2-50,1°C.

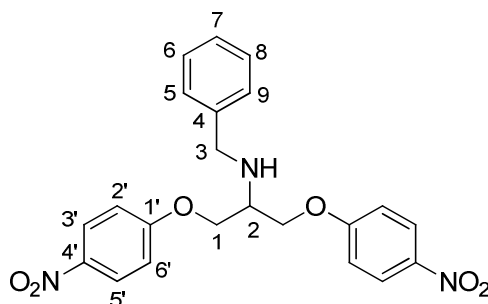
IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3346 (N-H amina secundária); 3095 (C-H aromático); 2923, 2852 (Csp³-H); 1616, 1581, 1521, 1481, 1460 (C=C aromático); 1521, 1346 (NO₂

aromático); 1240, 1028 (C-O éter fenilalquílico); 814, 734 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.2 *N*-Benzil-1,3-bis(4-nitrofenoxi)-2-aminopropano (86)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarelado após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 8:2 v/v) [0,057 g (0,13 mmol; 65% de rendimento) a partir de 0,100 g (0,20 mmol) de **111**].

F. M.: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$.

M. M.: 423,42 g/mol.

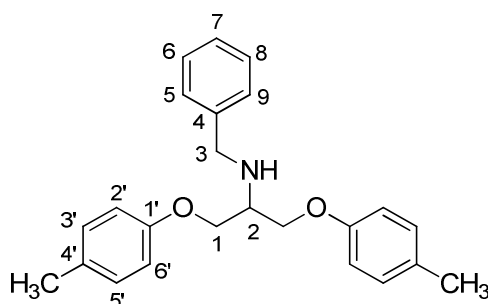
F. F.: 113,1-114,7°C.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 3337 (N-H amina secundária); 3065 (C-H aromático); 2924, 2852 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1607 (C-N); 1591, 1505, 1495, 1468, 1452 (C=C aromático); 1505, 1331 (NO_2 aromático); 1251, 1174 (C-O éter aromático); 843 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.3 *N*-Benzil-1,3-bis(4-metilfenoxi)-2-aminopropano (87)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo incolor após purificação via CCS (diclorometano/hexano 6:4 v/v) [0,060 g (0,17 mmol; 36% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,47 mmol) de **112**].

F. M.: C₂₄H₂₇NO₂.

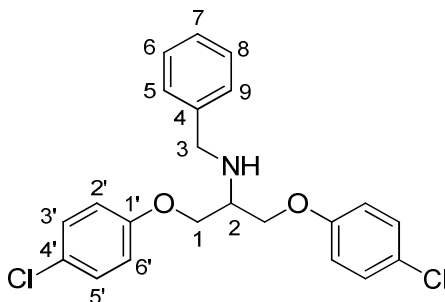
M. M.: 361,48 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3336 (N-H amina secundária); 3065, 3028 (C-H aromático); 2922, 2869 (Csp³-H); 1612, 1585, 1508, 1462 (C=C aromático); 1232, 1029 (C-O éter fenilalquílico); 805 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): **Tabela 46** (p. 210) e **Tabela 48** (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): **Tabela 49** (p. 211).

6.1.11.4.4 *N*-Benzil-1,3-bis(4-clorofenoxi)-2-aminopropano (**88**)



Obtido conforme *Procedimento geral 8*. Óleo incolor após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 9:1 v/v) [0,047 g (0,12 mmol; 19% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,64 mmol) de **109**].

F. M.: C₂₂H₂₂Cl₂NO₂.

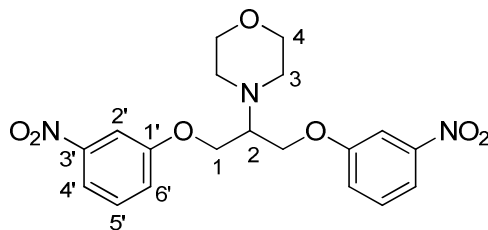
M. M.: 402,31 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3336 (N-H amina secundária); 3063, 3028 (C-H aromático); 2925, 2875, 2849 (Csp³-H); 1595, 1581, 1489, 1462 (C=C aromático); 1235, 1028 (C-O éter fenilalquílico); 819 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): **Tabela 46** (p. 210) e **Tabela 48** (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): **Tabela 49** (p. 211).

6.1.11.4.5 *N*-(1,3-Bis(3-nitrofenoxi)propan-2-il)morfolina (89)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 7:3 v/v) [0,076 g (0,19 mmol; 46% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,41 mmol) de **110**].

F. M.: C₁₉H₂₁N₃O₇.

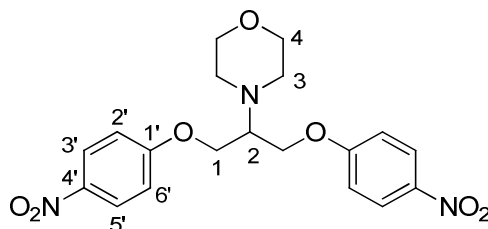
M. M.: 403,39 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3097 (C-H aromático); 2920, 2852 (Csp³-H); 1616, 1581, 1521, 1482, 1465 (C=C aromático); 1521, 1346 (NO₂ aromático); 1239, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 815, 734 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , Acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , Acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.6 *N*-(1,3-Bis(4-nitrofenoxi)propan-2-il)morfolina (90)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarelado após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 9:1 v/v) [0,092 g (0,23 mmol; 56% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,41 mmol) de **111**].

F. M.: C₁₉H₂₁N₃O₇.

M. M.: 403,39 g/mol.

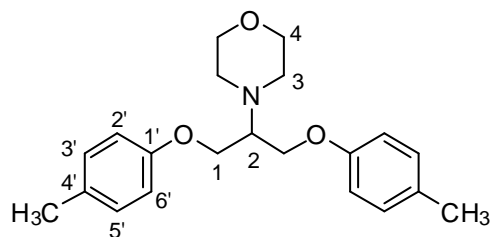
F. F.: 149,5-151,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3113 (C-H aromático); 2935, 2824 (Csp³-H); 1606 (C-N); 1591, 1497, 1465, 1448 (C=C aromático); 1497, 1335 (NO₂ aromático); 1251, 1015 (C-O éter aromático); 844 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.7 *N*-(1,3-Bis(4-metilfenoxi)propan-2-il)morfolina (91)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo incolor após purificação via CCS (hexano/acetato de etila 8:2 v/v) [0,046 g (0,13 mmol; 28% de rendimento) a partir de 0,200 g (0,47 mmol) de **112**].

F. M.: C₂₁H₂₇NO₃.

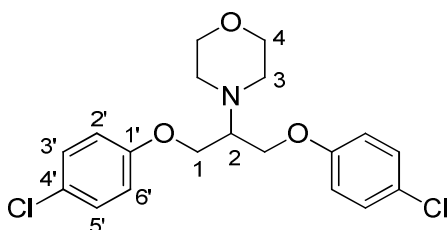
M. M.: 341,44 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3029 (C-H aromático); 2921, 2854 (Csp³-H); 1612, 1585, 1509, 1469, 1451 (C=C aromático); 1232, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 814 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.8 *N*-(1,3-Bis(4-clorofenoxi)propan-2-il)morfolina (92)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Ao produto obtido adicionou-se etanol, havendo precipitação de um sólido branco, o qual foi filtrado à vácuo. O filtrado obtido foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo o produto na forma de sólido amarronzado [0,050 g (0,13 mmol; 62% de rendimento) a partir de 0,100 g (0,21 mmol) de **113**].

F. M.: C₁₉H₂₁Cl₂NO₃.

M. M.: 382,28 g/mol.

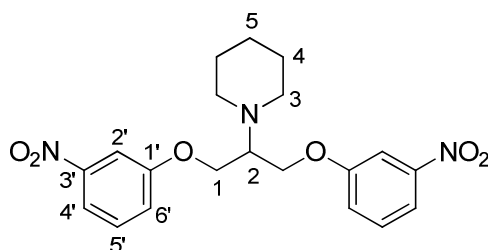
F. F.: 62,6-64,8°C (lit. 66-68°C) (LIU *et al.*, 2000).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 2955, 2855 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1595, 1581, 1491, 1468 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1238, 1023 (C-O éter fenilalquílico); 822 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ^1H (δ , acetona- d_6 , 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ^{13}C (δ , acetona- d_6 , 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.9 *N*-(1,3-Bis(3-nitrofenoxi)propan-2-il)piperidina (93)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 8:2 v/v) [0,083 g (0,21 mmol; 68% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,31 mmol) de **110**].

F. M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$.

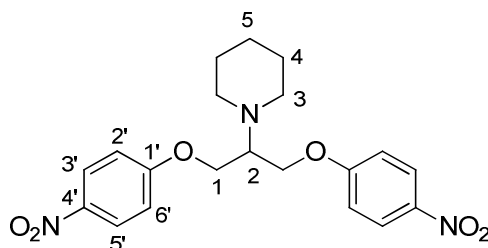
M. M.: 401,41 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3098 (C-H aromático); 2933, 2852, 2809 ($\text{Csp}^3\text{-H}$); 1617, 1581, 1522, 1483, 1465 ($\text{C}=\text{C}$ aromático); 1522, 1346 (NO_2 aromático); 1239, 1031, 1019 (C-O éter fenilalquílico); 815, 735 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ^{13}C (δ , CDCl_3 , 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.10 *N*-(1,3-Bis(4-nitrofenoxi)propan-2-il)piperidina (94)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarronzado após purificação por CCS (diclorometano 100%) [0,047 g (0,12 mmol; 33% de rendimento) a partir de 0,175 g (0,36 mmol) de **111**].

F. M.: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$.

M. M.: 401,41 g/mol.

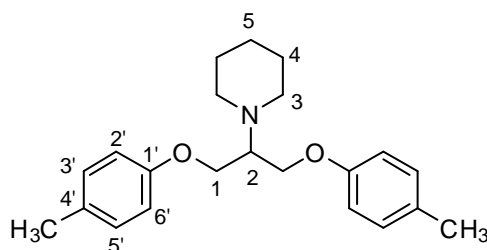
F. F.: 89,7-93,2°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3119, 3087 (C-H aromático); 2928, 2850 (Csp³-H); 1606 (C-N); 1590, 1506, 1496, 1467 (C=C aromático); 1506, 1496, 1339 (NO₂ aromático); 1247, 1022 (C-O éter aromático); 840 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.11 *N*-(1,3-Bis(4-metilfenoxi)propan-2-il)piperidina (95)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação via CCS (diclorometano/hexano 6:4 v/v) [0,047 g (0,14 mmol; 40% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,35 mmol) de **112**].

F. M.: C₂₂H₂₉NO₂.

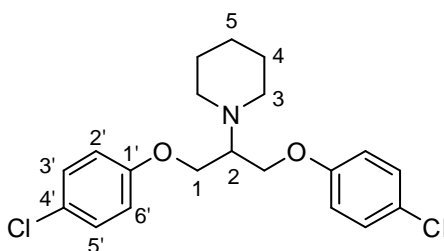
M. M.: 339,47 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}): 3029 (C-H aromático); 2930, 2855, 2808 (Csp³-H); 1612, 1584, 1508, 1466 (C=C aromático); 1233, 1035, 1018 (C-O éter fenilalquílico); 814 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.12 *N*-(1,3-Bis(4-clorofenoxi)propan-2-il)piperidina (96)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação por CCS (diclorometano 100%) [0,109 g (0,29 mmol; 74% de rendimento) a partir de 0,180 g (0,39 mmol) de **113**].

F. M.: C₂₀H₂₃Cl₂NO₂.

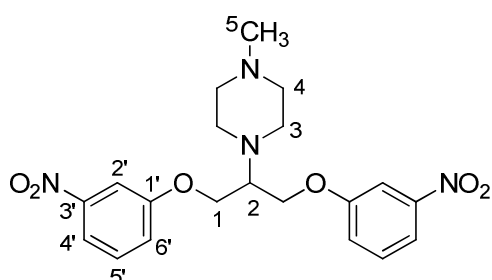
M. M.: 380,31 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2933, 2852, 2808 (Csp³-H); 1595, 1580, 1489, 1467 (C=C aromático); 1235, 1031, 1017 (C-O éter fenilalquílico); 819 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 46 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 49 (p. 211).

6.1.11.4.13 1-(1,3-Bis(3-nitrofenoxi)propan-2-il)-4-metilpiperazina (97)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarronzado após purificação por CCS (diclorometano/metanol 98:2 v/v) [0,052 g (0,12 mmol; 39% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,31 mmol) de **110**].

F. M.: C₂₀H₂₄N₄O₆.

M. M.: 416,43 g/mol.

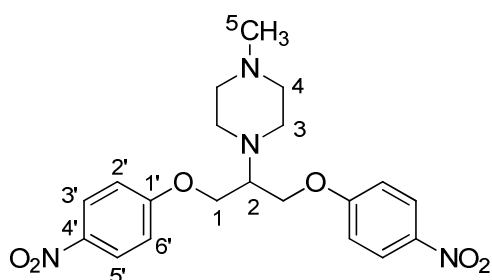
F. F.: 61,7-64,7°C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3115 (C-H aromático); 2936, 2836, 2792 (Csp³-H); 1620, 1581, 1517, 1485, 1466 (C=C aromático); 1517, 1355 (NO₂ aromático); 1244, 1010 (C-O éter fenilalquílico); 816, 735 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.14 1-(1,3-Bis(4-nitrofenoxi)propan-2-il)-4-metilpiperazina (98)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Sólido amarelado após purificação por CCS (diclorometano/metanol 98:2 v/v) [0,065 g (0,16 mmol; 52% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,31 mmol) de **111**].

F. M.: C₂₀H₂₄N₄O₆.

M. M.: 416,43 g/mol.

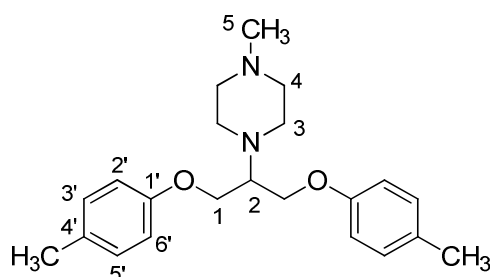
F. F.: 53,7-56,1°C.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3115, 3079 (C-H aromático); 2934, 2834 (Csp³-H); 1607 (C-N); 1590, 1507, 1497, 1470, 1456 (C=C aromático); 1507, 1497, 1335 (NO₂ aromático); 1248, 1013 (C-O éter aromático); 840 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.15 1-(1,3-Bis(4-metilfenoxi)propan-2-il)-4-metilpiperazina (**99**)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação via CCS (diclorometano/metanol 98:2 v/v) [0,061 g (0,17 mmol; 49% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,35 mmol) de **112**].

F. M.: C₂₂H₃₀N₂O₂.

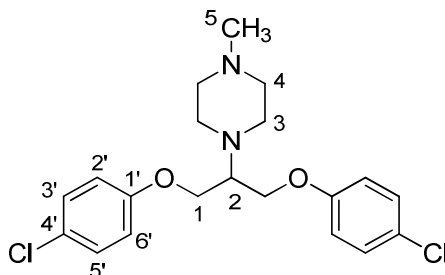
M. M.: 354,49 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3030 (C-H aromático); 2928, 2840 (Csp³-H); 1613, 1584, 1509, 1455 (C=C aromático); 1232, 1030, 1012 (C-O éter fenilalquílico); 814 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.16 1-(1,3-Bis(4-clorofenoxi)propan-2-il)-4-metilpiperazina (100)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo incolor após purificação por CCS (diclorometano/metanol 98:2 v/v) [0,099 g (0,25 mmol; 78% de rendimento) a partir de 0,150 g (0,32 mmol) de **113**].

F. M.: C₂₀H₂₄Cl₂N₂O₂.

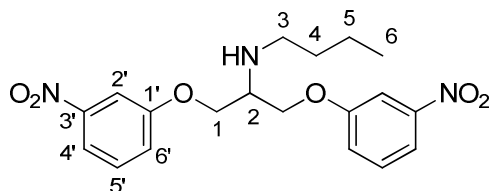
M. M.: 395,32 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2935, 2878, 2839 (Csp³-H); 1595, 1580, 1489, 1467, 1455 (C=C aromático); 1235, 1027, 1006 (C-O éter fenilalquílico); 820 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , acetona-*d*₆, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , acetona-*d*₆, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.17 N-(1,3-bis(3-nitrofenoxi)propan-2-il)-1-butanamina (101)



Obtido conforme *Procedimento geral 9*. Óleo amarronzado após purificação por CCS (diclorometano/metanol 99,5:0,5 v/v) [0,042 g (0,11 mmol; 20% de rendimento) a partir de 0,180 g (0,54 mmol) de **106**].

F. M.: C₁₉H₂₃N₃O₆.

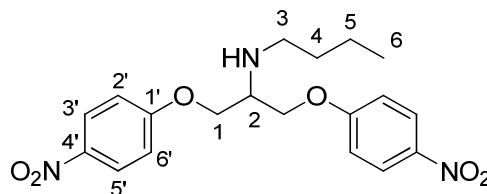
M. M.: 389,40 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3098 (C-H aromático); 2956, 2926, 2871 (Csp³-H); 1617, 1581, 1522, 1482, 1463 (C=C aromático); 1522, 1347 (NO₂ aromático); 1240, 1032 (C-O éter fenilalquílico); 814, 735 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.18 *N*-(1,3-bis(4-nitrofenoxi)propan-2-il)-1-butanamina (102)



Obtido conforme *Procedimento geral 9*. Sólido amarronzado após purificação por CCS (diclorometano/acetato de etila 95:5 v/v) [0,015 g (0,04 mmol; 13% de rendimento) a partir de 0,100 g (0,30 mmol) de **107**].

F. M.: C₁₉H₂₃N₃O₆.

M. M.: 389,40 g/mol.

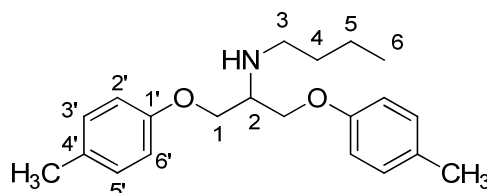
F. F.: 38,8-40,2°C

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3114, 3085 (C-H aromático); 2956, 2929, 2871 (Csp³-H); 1607 (C-N); 1590, 1508, 1496, 1462 (C=C aromático); 1508, 1496, 1337 (NO₂ aromático); 1250, 1021 (C-O éter aromático); 843 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.19 *N*-(1,3-bis(4-metilfenoxi)propan-2-il)-1-butanamina (103)



Obtido conforme *Procedimento geral 9*. Óleo amarronzado após purificação via CCS (diclorometano/metanol 99,5:0,5 v/v) [0,068 g (0,21 mmol; 17% de rendimento) a partir de 0,333 g (1,23 mmol) de **108**].

F. M.: C₂₁H₂₉NO₂.

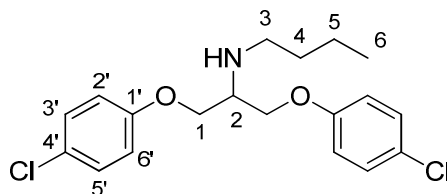
M. M.: 327,46 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3030 (C-H aromático); 2955, 2925, 2871 (Csp³-H); 1613, 1585, 1508, 1463 (C=C aromático); 1233, 1037 (C-O éter fenilalquílico); 805 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.20 *N*-(1,3-bis(4-clorofenoxi)propan-2-il)-1-butanamina (104)



Obtido conforme *Procedimento geral 9*. Óleo incolor após purificação por CCS (hexano/acetato de etila 9:1 v/v) [0,032 g (0,08 mmol; 27% de rendimento) a partir de 0,100 g (0,32 mmol) de **109**].

F. M.: C₁₉H₂₃Cl₂NO₂.

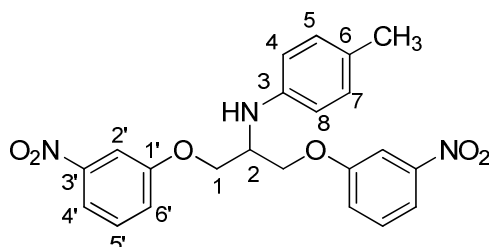
M. M.: 368,30 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2956, 2927, 2871 (Csp³-H); 1595, 1581, 1489, 1463 (C=C aromático); 1235, 1031, 1005 (C-O éter fenilalquílico); 819 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃; 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.11.4.21 *N*-(1,3-bis(3-nitrofenoxi)propan-2-il)-4-metilanilina (105)



Obtido conforme *Procedimento geral 10*. Óleo amarronzado após purificação via CCS (diclorometano/hexano 7:3 v/v) [0,048 g (0,11 mmol; 46% de rendimento) a partir de 0,115 g (0,24 mmol) de **110**].

F. M.: C₂₂H₂₁N₃O₆.

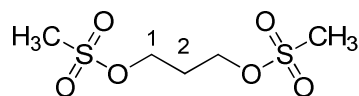
M. M.: 423,42 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3403 (N-H amina secundária); 3097 (C-H aromático); 2924, 2869 (Csp³-H); 1615, 1582, 1519, 1481, 1461 (C=C aromático); 1519, 1347 (NO₂ aromático); 1240, 1036 (C-O éter fenilalquílico); 812 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído); 812, 735 (def. angular C-H sistema aromático metadissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 47 (p. 210) e Tabela 48 (p. 211);

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 50 (p. 212).

6.1.12 Procedimento para obtenção de 1,3-bis(metanossulfonil)oxipropano (120)
(Adaptado de LISBOA, 2007)



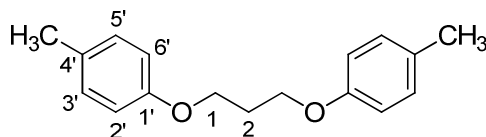
A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução de 1,3-propanodiol (0,5 mL; 0,530 g; 6,96 mmol) e trietilamina (3,5 mL; 2,73 g; 26,98 mmol) em diclorometano (15 mL) sob resfriamento e agitação magnética, adicionou-se cloreto de mesila (2,1 mL; 3,11 g; 27,13 mmol). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente até detecção do término da reação por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 7:3 v/v; revelador: vapores de iodo). Após término, o solvente foi evaporado sob ar comprimido. O resíduo foi ressuscitado em água destilada (30 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi então lavada com água destilada (5 x 50 mL), secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo amarronzado de massa igual a 1,53 g (94% de rendimento bruto), o qual foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

F. M.: C₅H₁₂O₆S₂.

M. M.: 232,28 g/mol.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3029, 2942 (Csp³-H); 1329, 1165 (SO₂).

6.1.13 Procedimento para obtenção de 1,3-bis(4-metilfeniloxi)propano (119)



A um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução de *p*-cresol (0,419 g; 3,87 mmol) e NaOH (0,155 g; 3,88 mmol) em DMF (2 mL), sob agitação magnética e aquecimento (80°C), adicionou-se uma solução de **120** (0,300 g; 1,29 mmol) em DMF (1 mL). A mistura de reação foi mantida sob agitação magnética e aquecimento até detecção do término da reação por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 8:2 v/v). Após término, o balão foi retirado de aquecimento e a ele foi adicionado gelo

pilado. Ocorreu precipitação de um sólido branco, o qual foi filtrado à vácuo (0,200 g; 0,78 mmol; 60% de rendimento).

F. M.: C₁₇H₂₀O₂.

M. M.: 256,34 g/mol.

F. F.: 89,0-89,8 °C (lit. 87-88°C) (KORALEGEDARA *et al.*, 2011).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3028 (C-H aromático); 2949, 2922, 2874 (Csp³-H); 1608, 1582, 1508, 1465 (C=C aromático); 1232, 1064 (C-O éter fenilalquílico); 812, 800 (def. angular C-H sistema aromático paradissubstituído);

RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz): Tabela 51 (p. 212).

RMN de ¹³C (δ , CDCl₃, 50 MHz): Tabela 52 (p. 212).

6.2 Ensaios biológicos para avaliação de atividade leishmanicida

Os testes de avaliação biológica foram realizados pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Professor Eduardo Antônio de Ferraz Coelho (COLTEC-UFMG).

6.2.1 Parasitas

Para os ensaios *in vitro* de atividade leishmanicida, foram utilizadas as cepas IFLA/BR/1967/PH-8 de *Leishmania amazonensis*. Os parasitas foram cultivados em meio de cultura de Schneider's completo, composto pelo meio de Schneider's (Sigma) acrescido com 20% de soro fetal bovino (Sigma) inativado, 20 mM de L-glutamina, 50 µg/mL de gentamicina, 200 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina, em pH 7,4. Os parasitas permaneceram em cultivo a 24°C, sendo que repiques das culturas foram efetuados para a manutenção das cepas e obtenção das formas promastigotas em fase estacionária de crescimento. Em seguida, os parasitas foram recuperados por centrifugação, lavados em PBS estéril por 3 vezes e ressuspensos para sua utilização nos experimentos.

6.2.2 Ensaio de atividade leishmanicida sobre as formas promastigotas em fase estacionária de crescimento de *Leishmania amazonensis*

Em uma placa de cultura celular de 96 poços (Nunc, Nunclon®), 4x10⁵ formas promastigotas na fase estacionária de crescimento de *L. amazonensis* foram

incubados os compostos na concentração de 50 µg/mL em meio RPMI-PR⁻, em um volume final de 100 µL, por 24 horas e a 24°C. Em seguida, foram adicionados 50 µL do reagente MTT (na concentração de 5 mg/mL) e a placa incubada por 4 horas e a 24°C. As células foram analisadas em microscópio para a verificação da formação de cristais de formazan. Logo após, 60 µL de uma solução SDS 10%/HCl 0,01 M foram adicionados para a solubilização dos cristais de formazan e nova incubação da placa foi realizada por 18 horas. As leituras das absorbâncias foram realizadas em comprimento de onda de 570 nm. Por meio das leituras das absorbâncias coletadas nos experimentos, foi possível obter os percentuais de atividade leishmanicida dos compostos testados a 50 µg/mL, utilizando a **Fórmula 1**, pela qual determinamos a porcentagem de morte dos parasitas.

$$\text{taxa de morte} = \frac{(A_{\text{controle}} - A_{\text{amostra}})}{A_{\text{controle}}} \times 100 \quad (1)$$

Para os compostos cuja porcentagem de morte parasitária foi maior que 50%, foram determinados seus valores de concentração responsável pela morte de 50% dos parasitas cultivados (CI₅₀). Para tanto, foram utilizados os mesmos procedimentos descritos acima, porém variando as concentrações dos compostos selecionados para construção de curva dose-resposta.

6.2.3 Ensaio de citotoxicidade em macrófagos peritoneais

Após a verificação da atividade leishmanicida, a citotoxicidade dos compostos com mais de 50% de morte parasitária a 50 µg/mL foi avaliada sobre células de mamíferos, nesse caso, de macrófagos obtidos do peritônio em modelos murinos. Para tal, camundongos BALB/c foram inoculados pela via peritoneal com 2 mL de uma solução de tioglicolato 3%. Após quatro dias, os animais foram sacrificados e os macrófagos extraídos do peritônio, centrifugados a 1200 rpm por 20 minutos a 4°C e finalmente ressuspensos em 1 mL de meio RPMI completo (meio RPMI acrescido com 20% de soro fetal bovino inativado). Os macrófagos foram quantificados em câmara de Neubauer e 4x10⁵ células foram incubadas em placas de cultura celular de 24 poços com a utilização de lamínula estéril por 24 horas. Após tal período, os macrófagos foram incubados com diferentes concentrações dos compostos ativos por 24 horas a 37°C. Em seguida, 50 µL de MTT foram acrescentados e a placa foi incubada novamente por 4 horas a 37°C. As células foram solubilizadas em solução

de SDS 10% - HCl 0,01 M por 18 horas e as absorbâncias determinadas a 570 nm. Com os valores das leituras óticas, as porcentagens de morte celular foram calculadas conforme **Fórmula 1**.

6.3 Análises de QSAR

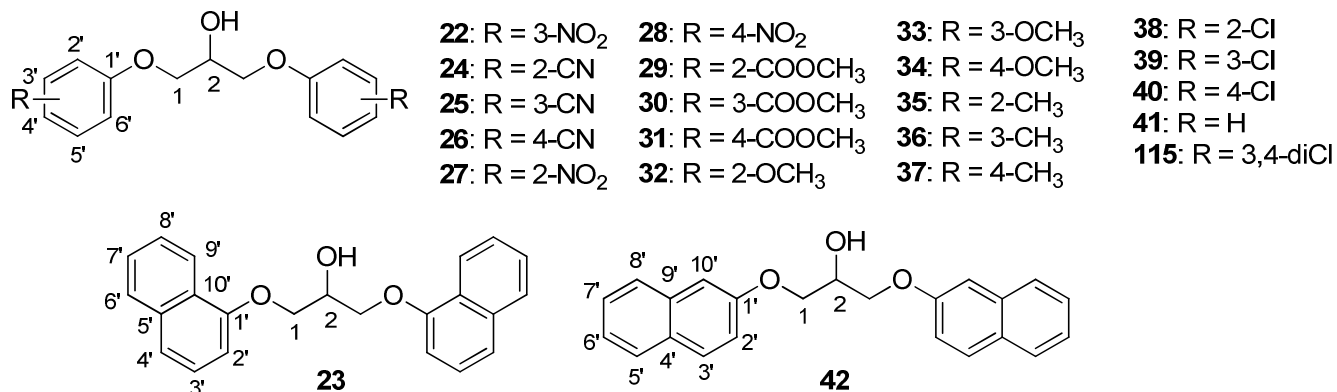
Os estudos de QSAR foram realizados utilizando como parâmetro de atividade biológica $\log(1/CI_{50})$, derivado dos valores de CI_{50} das aminsas **1-21** ativas. As constantes de Hammett (σ_R) e Hansch (π_R) relativas aos substituintes aromáticos foram avaliadas como parâmetros físico-químicos. As análises de regressão foram executadas com o programa BuildQSAR (OLIVEIRA & GAUDIO, 2001), aplicando o módulo de Regressão Linear Múltipla (MLR). A validação dos modelos de QSAR gerados foi realizada por análise estatística e validação interna.

6.4 Ensaio de avaliação de atividade tripanocida *in vitro* e teste de citotoxicidade

Os testes de avaliação biológica foram realizados pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Dr. Álvaro José Romanha e pelo Dr. Policarpo Ademar Sales Júnior, do Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ.

No ensaio, utilizou-se cepa Tulahuen de *T. cruzi* transformada para expressar β -galactosidase, enzima capaz de catalisar reação colorimétrica quando o β -D-galactopiranosídeo do vermelho de clorofenol (GPVC) é utilizado como substrato (BUCKNER *et al.*, 1996). Células de fibroblastos L929 foram semeadas em placas de 96 poços, 4.000 células por poço, seguido de incubação “*overnight*” em estufa a 37°C para a adesão da célula à superfície. Após incubação, a infecção foi feita com 10 parasitas/célula durante 2 h. Após esse período, o meio contendo os parasitas extracelulares foi substituído por meio novo e a placa novamente incubada a 37°C durante 48 h. O meio de cultura foi substituído por 160 μ L de meio novo, além dos compostos diluídos numa concentração de 20 μ g/mL em 40 μ L de DMSO 5% em meio, e a placa incubada a 37°C por 96 h. Após esse período, foi adicionado o substrato GPVC aos poços, a placa incubada a 37°C, e a leitura realizada após 16-20 h em espectrofotômetro utilizando um filtro de 570 nm. Em paralelo, foram

utilizados os seguintes controles: células não infectadas, células infectadas não tratadas, benzonidazol (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (controle positivo) e DMSO diluído em meio a uma concentração final de 1% (controle negativo). Os resultados foram expressos como a porcentagem de redução da absorbância dos poços experimentais em comparação com a absorbância dos poços com células infectadas não tratadas.

6.5 Atribuições dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 22-33.

	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
H-1a	4,37 s	4,46 d	4,35 d	4,19 d	4,17 s	4,42 s	4,38 s	4,38-4,35 m	4,27-4,04 m	4,39-4,28 m	4,24 dd	4,17 dd
H-1b	4,37 s	4,46 d	4,35 d	4,19 d	4,17 s	4,42 s	4,38 s	4,38-4,35 m	4,27-4,04 m	4,39-4,28 m	4,19 dd	4,12 dd
H-2	4,84 s	4,74 qn	4,52-4,49 m	4,45 s	4,17 s	4,73 s	4,90 s	4,56 s	4,27-4,04 m	4,72 s	4,45-4,40 m	4,40 sxa
H-2'	7,72 s	6,91 d	-	7,45-7,18 m	7,13 d	-	7,19 d	-	7,48-7,44 m	7,07 d	-	6,58-6,53 m
H-3'	-	7,59-7,38 m	7,60-7,54 m	-	7,76 d	7,84 d	8,21 d	7,82 d	-	7,96 d	7,02-6,90 m	-
H-4'	7,72 s	7,59-7,38 m	7,10-7,01 m	7,45-7,18 m	-	7,42-7,38 m	-	7,07-6,97 m	7,48-7,44 m	-	7,02-6,90 m	6,58-6,53 m
H-5'	7,61-7,53 m	-	7,60-7,54 m	7,45-7,18 m	7,76 d	7,66-7,62 m	8,21 d	7,47 t	7,33-7,25 m	7,96 d	7,02-6,90 m	7,25-7,16 m
H-6'	7,45 s	7,89-7,84 m	7,10-7,01 m	7,45-7,18 m	7,13 d	7,15 d	7,19 d	7,07-6,97 m	7,14-7,09 m	7,07 d	7,02-6,90 m	6,58-6,53 m
H-7'	-	7,59-7,38 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-8'	-	7,59-7,38 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-9'	-	8,36-8,31 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OH	4,42 s	2,73 s	3,06 s	2,76 s	5,58 s	4,42 s	4,44 s	3,88 s	4,58 d	4,39-4,28 m	3,60 d	2,70 d
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	3,88 s	3,74 s	3,84 s	-	-
OCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,86 s	3,80 s

Tabela 25 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 22-33.

	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
C-1	70,79	69,36	69,24	69,07	69,54	71,17	70,97	70,36	70,43	70,44	71,09	68,94
C-2	68,89	69,26	68,23	68,56	67,07	68,72	68,88	68,41	69,20	69,08	68,29	68,94
C-1'	160,40	154,23	160,12	158,58	162,00	152,76	165,04	158,90	160,00	163,73	150,00	159,84
C-2'	109,83	105,22	102,25	117,75	115,66	141,07	115,85	121,14	115,87	115,30	148,41	101,28
C-3'	150,05	125,59	133,83	113,51	134,23	126,05	126,66	131,91	132,53	132,28	112,15	161,04
C-4'	122,40	121,88	121,72	125,40	102,94	121,59	142,54	120,34	122,68	123,71	121,17	107,09
C-5'	131,24	134,69	134,86	130,75	134,23	135,22	126,66	134,05	130,62	132,28	122,23	130,18
C-6'	116,39	127,78	112,80	119,93	115,66	115,97	115,85	114,76	120,46	115,30	115,19	107,09
C-7'	-	126,70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-8'	-	125,98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-9'	-	121,10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-10'	-	125,59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	-	-	116,56	118,69	119,15	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	166,78	167,10	166,96	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	52,25	51,25	52,10	-	-
OCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56,00	55,49

Tabela 26 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 34-42 e 115.

	34	35	36	37	38	39	40	41	42	115
C-1	70,6	70,3	68,8	69,1	69,8	69,0	69,2	68,8	69,2	69,3
C-2	69,5	69,6	69,0	69,1	68,7	68,7	68,9	69,0	69,1	68,6
C-1'	155,1	158,0	158,6	156,5	154,1	159,2	157,2	158,6	156,6	157,5
C-2'	116,4	127,3	115,6	114,6	123,2	115,2	116,0	114,7	107,4	116,7
C-3'	115,5	131,4	139,8	130,2	130,5	135,2	126,7	129,8	129,8	133,2
C-4'	154,1	121,3	122,3	130,7	122,3	121,7	126,5	121,5	129,5	125,0
C-5'	115,5	127,8	129,5	130,2	128,1	130,5	126,7	129,8	127,9	131,0
C-6'	116,4	112,1	111,6	114,6	114,1	113,2	116,0	114,7	124,1	114,7
C-7'	-	-	-	-	-	-	-	-	126,7	-
C-8'	-	-	-	-	-	-	-	-	127,0	-
C-9'	-	-	-	-	-	-	-	-	134,7	-
C-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	118,8	-
CN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH ₃	55,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CH ₃	-	16,4	21,7	20,7	-	-	-	-	-	-

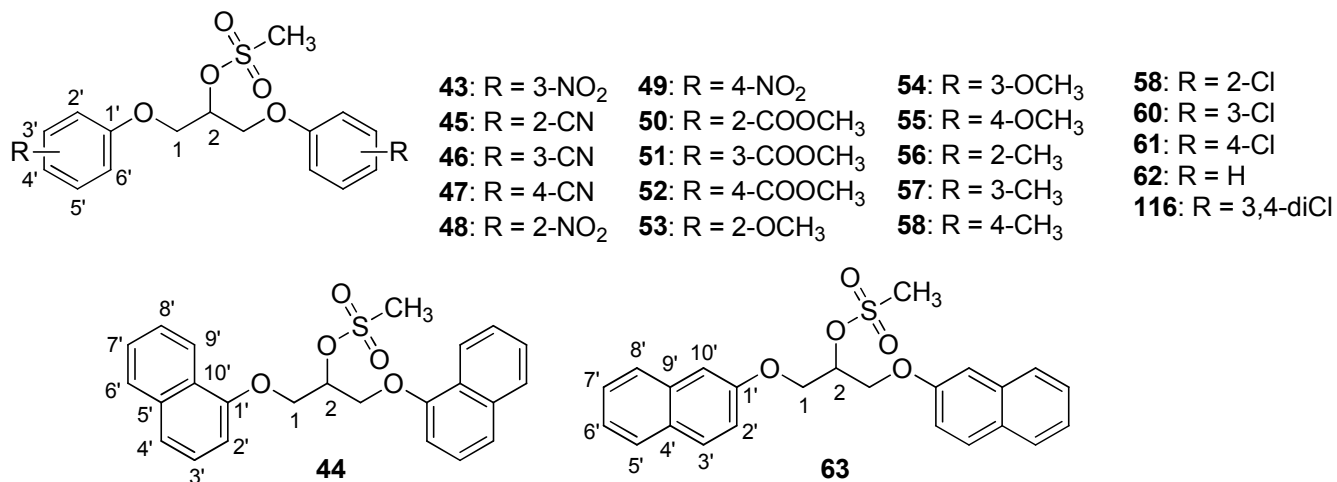


Tabela 27 - Dados de RMN de ¹H (δ, 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 43-54.

	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
H-1a	4,53 s	4,61 d	4,76-4,61 m	4,38-4,36 m	4,50 dd	4,55 s	4,67 s	4,48 d	4,39 d	4,56 s	4,39 d	4,40 d
H-1b	4,53 s	4,61 d	4,76-4,61 m	4,38-4,36 m	4,42 dd	4,55 s	4,67 s	4,48 d	4,39 d	4,56 s	4,39 d	4,40 d
H-2	5,34 s	5,67-5,65 m	5,50-5,41 m	5,30-5,26 m	5,31 s	5,36 s	5,44 s	5,36-5,31 m	5,31-5,26 m	5,37 s	5,26 qn	5,26 qn
H-2'	7,88-7,83 m	6,89 d	-	7,47-7,19 m	7,19 d	-	7,26 d	-	7,59 s	7,13 d	-	6,61-6,55 m
H-3'	-	7,56-7,38 m	7,71-7,68 m	-	7,80 d	7,92 d	8,25 d	7,81 d	-	7,98 d	7,07-6,86 m	-
H-4'	7,88-7,83 m	7,56-7,38 m	7,17 t	7,47-7,19 m	-	7,17 t	-	7,07-7,00 m	7,69 d	-	7,07-6,86 m	6,61-6,55 m
H-5'	7,65-7,49 m	-	7,71-7,68 m	7,47-7,19 m	7,80 d	7,70 t	8,25 d	7,53-7,45 m	7,38 t	7,98 d	7,07-6,86 m	7,21 t
H-6'	7,65-7,49 m	7,85 d	7,35 d	7,47-7,19 m	7,19 d	7,42 d	7,26 d	7,07-7,00 m	7,14 d	7,13 d	7,07-6,86 m	6,61-6,55 m
H-7'	-	7,56-7,38 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-8'	-	7,56-7,38 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-9'	-	8,34 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OSO₂CH₃	3,34 s	3,16 s	3,36 s	3,16 s	3,36 s	3,28 s	3,31 s	3,21 s	3,18 s	3,28 s	3,33 s	3,25 s
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	3,84 s	3,92 s	3,84 s	-	-
OCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,82 s	3,78 s

Tabela 30 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 43-54.

	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
C-1	67,3	67,6	68,9	67,1	66,9	67,8	68,5	68,4	67,3	68,0	69,4	67,9
C-2	77,6	78,0	78,4	76,9	77,5	76,9	78,5	78,1	77,8	78,9	80,1	79,4
C-1'	158,4	153,8	160,7	158,0	161,2	150,6	164,2	157,4	158,1	163,0	150,9	160,5
C-2'	109,2	105,5	102,8	117,9	115,8	139,4	116,0	121,0	115,2	115,4	149,0	101,9
C-3'	148,7	125,9	134,7	113,7	134,3	125,3	126,7	133,8	132,0	132,4	113,4	162,1
C-4'	122,1	121,8	122,8	125,9	103,6	121,4	143,0	121,6	123,3	124,3	121,8	107,6
C-5'	130,9	134,8	135,8	130,9	134,3	134,9	126,7	132,0	129,9	132,4	123,1	131,0
C-6'	116,2	127,8	113,9	119,7	115,8	115,1	116,0	114,1	119,9	115,4	115,4	108,1
C-7'	-	126,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-8'	-	125,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-9'	-	121,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-10'	-	125,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OSO ₂ CH ₃	38,1	38,9	38,6	38,8	38,1	37,0	38,7	38,5	38,8	38,7	38,6	38,7
CN	-	-	116,9	118,5	119,0	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	166,3	166,8	166,9	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	52,1	52,4	52,2	-	-
OCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56,2	55,7

Tabela 31 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 55-63 e 116.

Cp	55	56	57	58	59	60	61	62	63	116
C-1	68,0	67,3	67,2	67,4	68,2	67,2	67,4	67,8	67,3	67,4
C-2	78,8	78,5	78,6	78,7	78,0	77,6	77,8	79,5	78,3	77,1
C-1'	152,2	156,3	158,2	156,1	153,7	158,7	156,6	159,3	156,0	156,9
C-2'	115,8	127,0	115,7	114,7	123,2	115,4	116,1	115,5	118,5	116,8
C-3'	115,0	131,2	140,0	130,3	130,8	135,4	129,8	130,5	129,7	133,4
C-4'	154,6	121,7	122,8	131,2	122,8	122,3	127,0	122,3	130,0	125,5
C-5'	115,0	127,2	129,6	130,3	128,2	130,7	129,8	130,5	127,9	131,2
C-6'	115,8	111,5	111,7	114,7	114,0	113,1	116,1	115,5	124,4	114,6
C-7'	-	-	-	-	-	-	-	-	126,9	-
C-8'	-	-	-	-	-	-	-	-	127,1	-
C-9'	-	-	-	-	-	-	-	-	134,6	-
C-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	107,6	-
OSO ₂ CH ₃	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,7	38,8	38,8
CN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH ₃	55,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CH ₃	-	16,4	21,7	20,6	-	-	-	-	-	-

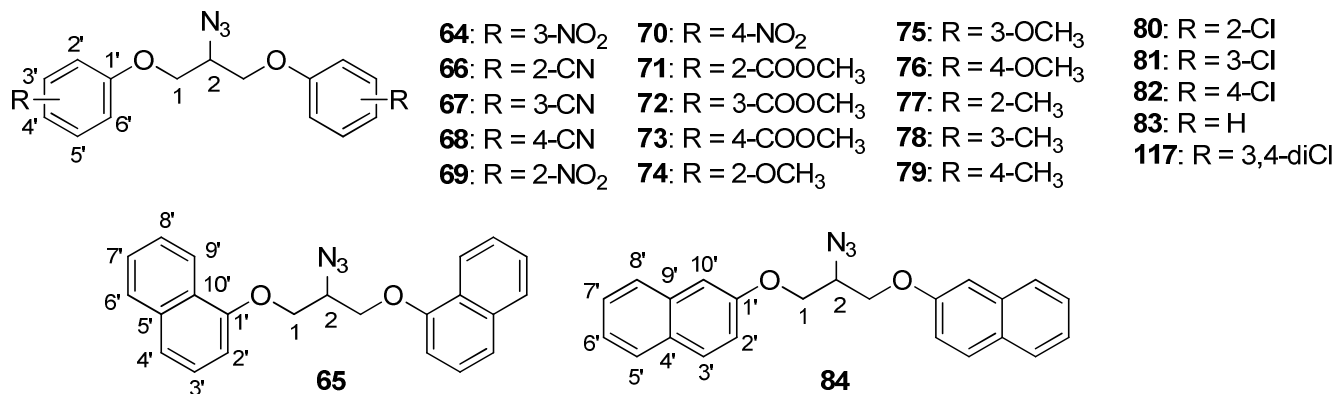


Tabela 32 - Dados de RMN de ¹H (δ, 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 64-75.

	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
H-1/H-2	4,48-4,44 m	4,57 s	4,62-4,51 m	4,51-4,39 m	4,42-4,24 m	4,51-4,37 m	4,49-4,35 m	4,39-4,21 m	4,32-4,18 m	4,27-4,22 m	4,32-4,22 m	4,27 s
H-2'	7,87-7,78 m	7,61-7,52 m	-	7,58-7,35 m	7,17 d	-	7,21 d	-	7,59 s	6,96 d	-	6,57 s
H-3'	-	7,61-7,52 m	7,71-7,66 m	-	7,80 d	7,91 dd	8,23 d	7,82 dd	-	8,01 d	7,05-6,90 m	-
H-4'	7,87-7,78 m	7,61-7,52 m	7,36-7,12 m	7,58-7,35 m	-	7,17 t	-	7,06-7,01 m	7,69 d	-	7,05-6,90 m	6,57 s
H-5'	7,61 t	-	7,71-7,66 m	7,58-7,35 m	7,80 d	7,69 m	8,23 d	7,51-7,43 m	7,38 t	8,01 d	7,05-6,90 m	7,20 s
H-6'	7,48 d	7,93 s	7,36-7,12 m	7,58-7,35 m	7,17 d	7,41 d	7,21 d	7,06-7,01 m	7,18-7,13 m	6,96 d	7,05-6,90 m	6,57 s
H-7'	-	7,61-7,52 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-8'	-	7,61-7,52 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-9'	-	8,41 s	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	3,86 s	3,93 s	3,89 s	-	-
OCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,82 s	3,77 s

Tabela 35 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 64-75.

	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
C-1	67,9	68,1	69,0	68,8	67,5	68,3	68,0	68,3	67,7	67,6	69,9	68,4
C-2	59,0	60,2	60,3	60,5	58,8	58,7	58,9	58,6	59,5	59,4	61,3	60,8
C-1'	158,5	154,0	160,8	159,6	161,3	150,7	163,1	157,8	158,2	161,8	151,3	160,7
C-2'	108,9	105,1	102,9	118,4	115,7	139,4	115,2	120,9	114,8	114,3	149,2	101,9
C-3'	148,7	125,8	134,7	114,2	134,3	125,2	126,0	132,1	131,8	131,9	113,7	162,1
C-4'	122,1	122,1	122,7	126,0	103,5	121,3	141,3	121,3	123,1	123,7	123,2	107,6
C-5'	130,9	134,7	135,7	131,8	134,3	134,7	126,0	133,7	129,8	131,9	121,8	131,0
C-6'	116,2	127,8	113,9	121,1	115,7	115,1	115,2	113,7	120,2	114,3	116,2	107,9
C-7'	-	126,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-8'	-	125,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-9'	-	121,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-10'	-	125,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	-	-	116,6	119,1	119,0	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	166,7	166,9	166,8	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	52,2	52,5	52,2	-	-
OCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	56,3	55,7

Tabela 36 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 76-84 e 117.

	76	77	78	79	80	81	82	83	84	117
C-1	68,5	68,5	68,3	68,5	69,2	67,9	68,0	68,4	67,8	68,0
C-2	59,8	61,3	60,9	60,9	60,8	59,5	59,6	60,9	59,7	59,3
C-1'	154,6	157,5	159,5	157,4	154,9	159,0	156,9	159,5	156,3	157,2
C-2'	115,9	127,4	116,3	115,4	123,4	115,4	116,2	115,5	118,8	116,7
C-3'	114,9	131,6	140,4	130,9	131,1	135,4	129,7	130,5	129,9	133,3
C-4'	152,5	121,9	122,9	131,2	123,1	122,1	126,9	122,2	129,5	125,3
C-5'	114,9	127,9	130,2	130,9	129,2	130,6	129,7	130,5	127,9	131,1
C-6'	115,9	112,1	112,5	115,4	114,9	113,3	116,2	115,5	124,2	114,7
C-7'	-	-	-	-	-	-	-	-	126,8	-
C-8'	-	-	-	-	-	-	-	-	127,0	-
C-9'	-	-	-	-	-	-	-	-	134,6	-
C-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	107,2	-
CN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH ₃	55,9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CH ₃	-	16,4	21,5	20,6	-	-	-	-	-	-

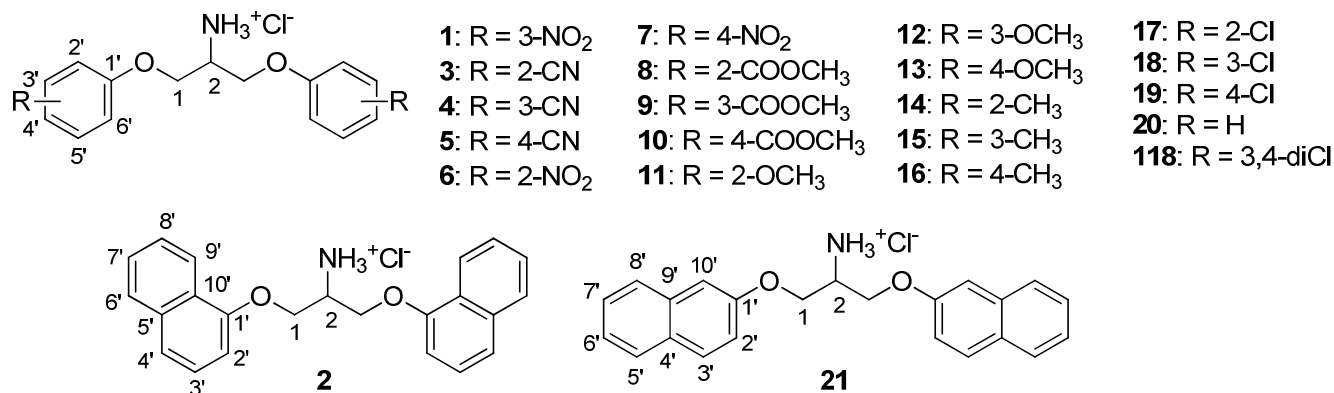


Tabela 37 - Dados de RMN de ¹H (δ, 200 MHz) e multiplicidade referentes aos compostos 1-12.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
H-1a	4,48 s	4,64 s	4,64-4,49 m	4,44 dd	4,42 s	4,54 s	4,55 dd	4,52-4,38 m	4,40 s	4,43-4,35 m	4,30 d	4,31 s
H-1b	4,48 s	4,64 s	4,64-4,49 m	4,37 dd	4,42 s	4,54 s	4,47 dd	4,52-4,38 m	4,40 s	4,43-4,35 m	4,30 d	4,31 s
H-2	4,02 s	4,27 s	4,05-4,00 m	3,96-3,94 m	3,99 s	3,98 s	4,06-4,04 m	3,94-3,90 m	3,84 s	3,98 s	3,76 s	3,87-3,33 m
H-2'	7,88-7,81 m	7,05 d	-	7,58-7,37 m	7,18 d	-	7,23 d	-	7,54-7,33 m	7,13 d	-	6,61-6,58 m
H-3'	-	7,54-7,40 m	7,79-7,67 m	-	7,81 d	7,92 s	8,24 d	7,72-7,54 m	-	7,94 d	7,10-6,85 m	-
H-4'	7,88-7,81 m	7,54-7,40 m	7,36-7,13 m	7,58-7,37 m	-	7,20 s	-	7,25-7,06 m	7,54-7,33 m	-	7,10-6,85 m	6,61-6,58 m
H-5'	7,66-7,49 m	-	7,79-7,67 m	7,58-7,37 m	7,81 d	7,70 s	8,24 d	7,72-7,54 m	7,54-7,33 m	7,94 d	7,10-6,85 m	7,21 t
H-6'	7,66-7,49 m	7,88 d	7,36-7,13 m	7,58-7,37 m	7,18 d	7,43 s	7,23 d	7,25-7,06 m	7,54-7,33 m	7,13 d	7,10-6,85 m	6,61-6,58 m
H-7'	-	7,54-7,40 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-8'	-	7,54-7,40 m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-9'	-	8,54 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
NH₃⁺	8,87 s	9,02 s	8,94 s	8,87 s	8,86 s	8,81 s	8,95 s	8,80 s	8,82 s	8,85 s	8,68 s	8,79 s
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	3,76 s	3,84 s	3,81 s	-	-
OCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,76 s	3,73 s

Tabela 40 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 1-12.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C-1	65,9	65,6	66,0	65,6	65,5	66,2	65,9	65,8	65,4	65,3	66,8	65,0
C-2	49,1	49,3	48,6	49,0	48,9	48,6	48,9	49,2	49,3	49,1	49,6	49,3
C-1'	158,3	153,4	159,1	157,9	161,2	150,6	162,9	158,9	157,9	161,6	149,7	159,0
C-2'	109,5	105,3	101,2	117,8	115,9	139,5	115,4	120,5	115,0	114,8	147,2	101,1
C-3'	148,7	125,3	133,9	112,3	134,3	125,4	125,9	131,1	131,0	131,3	112,7	160,5
C-4'	122,0	122,5	122,1	125,4	103,7	121,5	141,4	121,4	122,2	122,6	122,7	106,8
C-5'	131,0	134,0	135,3	131,0	134,3	134,9	125,9	133,9	130,2	131,3	120,8	130,1
C-6'	116,3	127,3	113,3	120,7	115,9	115,3	115,4	114,5	119,9	114,8	115,8	107,2
C-7'	-	126,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-8'	-	126,1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-9'	-	120,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-10'	-	124,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CN	-	-	116,2	118,5	119,1	-	-	-	-	-	-	-
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	166,1	166,0	165,9	-	-
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	52,0	52,4	52,0	-	-
OCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	55,7	55,2

Tabela 41 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 13-21 e 118.

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	118
C-1	65,2	67,2	65,5	64,5	66,2	65,4	65,4	64,3	65,2	65,8
C-2	50,8	50,8	50,6	50,7	49,0	49,1	49,2	50,6	49,4	49,0
C-1'	151,9	156,3	157,9	155,7	153,2	158,7	156,6	157,7	155,7	157,2
C-2'	116,1	127,1	115,6	114,9	122,7	115,0	116,6	115,0	118,7	116,9
C-3'	114,8	131,0	139,8	130,1	130,2	133,7	129,3	129,7	129,5	131,6
C-4'	154,6	121,3	122,6	131,0	122,0	121,4	125,1	121,8	128,8	123,3
C-5'	114,8	127,1	129,4	130,1	128,6	131,0	129,3	129,7	127,6	131,1
C-6'	116,1	111,2	111,9	114,9	114,8	113,8	116,6	115,0	124,0	115,8
C-7'	-	-	-	-	-	-	-	-	126,6	-
C-8'	-	-	-	-	-	-	-	-	126,9	-
C-9'	-	-	-	-	-	-	-	-	134,1	-
C-10'	-	-	-	-	-	-	-	-	107,2	-
CN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
COOCH₃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
OCH₃	55,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CH₃	-	16,6	21,6	20,7	-	-	-	-	-	-

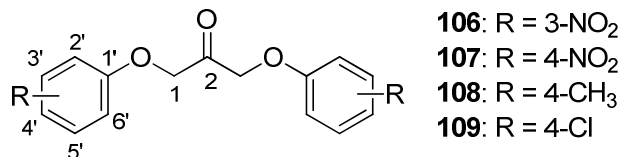


Tabela 42 - Dados de RMN de ¹H (δ, 200 MHz) e constantes de acoplamento (²J e ³J, Hz) referentes aos compostos 106-109.

	106	107	108	109
H-1	5,25 s	5,27 s	4,84 s	5,05 s
H-2'	7,86-7,77 m	7,19 d (³ J _{2',3'} = 7,2)	6,81 d (³ J _{2',3'} = 7,8)	7,00 d (³ J _{2',3'} = 9,0)
H-3'	-	8,21 d	7,10 d	7,31 d
H-4'	7,86-7,77 m	-	-	-
H-5'	7,63-7,44 m	8,21 d (³ J _{5',6'} = 7,2)	7,10 d (³ J _{5',6'} = 7,8)	7,31 d (³ J _{5',6'} = 9,0)
H-6'	7,63-7,44 m	7,19 d	6,81 d	7,00 d
CH₃	-	-	2,29 s	-

Tabela 43 - Dados de RMN de ¹³C (δ, 50 MHz) referentes aos compostos 106-109.

	106	107	108	109
C-1	70,6	70,6	72,0	72,1
C-2	200,6	199,8	203,3	201,6
C-1'	158,4	163,0	155,7	158,0
C-2'	109,1	115,2	114,7	117,2
C-3'	148,8	125,8	130,4	130,2
C-4'	121,9	141,3	131,5	126,7
C-5'	130,7	125,8	130,4	130,2
C-6'	116,1	115,2	114,7	117,2
CH₃	-	-	20,7	-

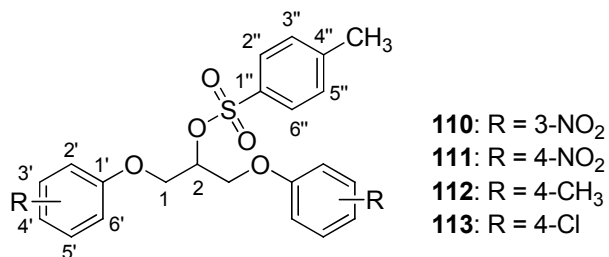
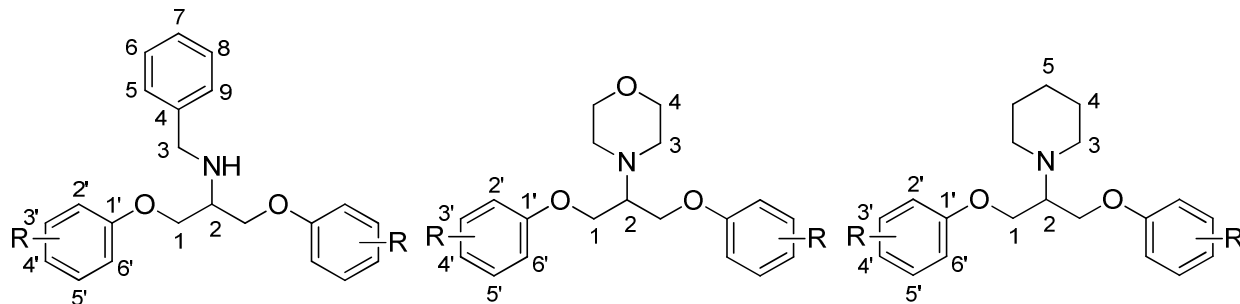


Tabela 44 - Dados de RMN de ¹H (δ, 200 MHz) e constantes de acoplamento (²J e ³J, Hz) referentes aos compostos 110-113.

	110	111	112	113
H-1	4,44 d (² J _{1,2} = 3,6)	4,46 d (² J _{1,2} = 4,0)	4,20 d (² J _{1,2} = 5,0)	4,21 d (² J _{1,2} = 5,0)
H-2	5,18 s	5,20 t	5,01 t	5,01 t
H-2'	7,83-7,80 m	7,02 d (³ J _{2,3'} = 9,0)	6,65 d (³ J _{2,3'} = 7,8)	6,69 d (³ J _{2,3'} = 8,8)
H-3'	-	8,18 d	7,03 d	7,20 d
H-4'	7,83-7,80 m	-	-	-
H-5'	7,61-7,54 m	8,18 d (³ J _{5',6'} = 9,0)	7,03 d (³ J _{5',6'} = 7,8)	7,20 d (³ J _{5',6'} = 8,8)
H-6'	7,61-7,54 m	7,02 d	6,65 d	6,69 d
OSO₂PhCH₃	2,39 s	2,38 s	2,43 s	2,44 s
H-2''/H-6''	7,41 d (³ J _{2,3''} = ³ J _{6',5''} = 8,0)	7,79 d (³ J _{2,3''} = ³ J _{6',5''} = 8,2)	7,81 d (³ J _{2,3''} = ³ J _{6',5''} = 7,8)	7,80 d (³ J _{2,3''} = ³ J _{6',5''} = 8,0)
H-3''/H-5''	7,31 d	7,40 d	7,29 d	7,30 d
CH₃	-	-	2,27 s	-

Tabela 45 - Dados de RMN de ¹³C (δ, 50 MHz) referentes aos compostos 110-113.

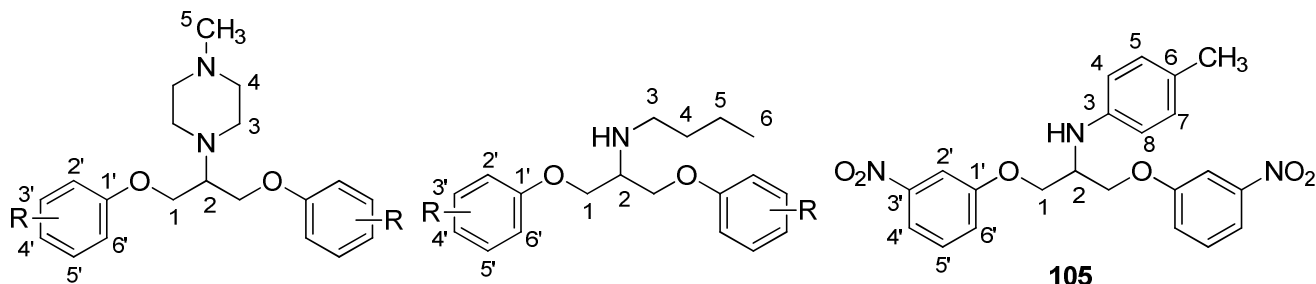
Cp	110	111	112	113
C-1	67,1	67,2	66,7	66,7
C-2	78,4	78,1	78,0	77,3
C-1'	158,4	162,8	156,1	156,6
C-2'	109,2	115,1	114,6	116,0
C-3'	148,7	125,8	130,1	129,6
C-4'	121,6	141,2	130,9	126,7
C-5'	130,8	125,8	130,1	129,6
C-6'	116,1	115,1	114,6	116,0
OSO₂PhCH₃	21,1	21,1	20,6	21,9
C-1''	145,1	145,2	156,1	145,3
C-2''/C-6''	127,8	127,8	129,9	128,3
C-3''/C-5''	129,9	130,0	128,3	130,0
C-4''	133,1	132,9	130,9	129,6
CH₃	-	-	20,7	-



85: R = 3-NO₂
86: R = 4-NO₂
87: R = 4-CH₃
88: R = 4-Cl

89: R = 3-NO₂
90: R = 4-NO₂
91: R = 4-CH₃
92: R = 4-Cl

93: R = 3-NO₂
94: R = 4-NO₂
95: R = 4-CH₃
96: R = 4-Cl



97: R = 3-NO₂
98: R = 4-NO₂
99: R = 4-CH₃
100: R = 4-Cl

101: R = 3-NO₂
102: R = 4-NO₂
103: R = 4-CH₃
104: R = 4-Cl

105

Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) referentes aos compostos 85-96.

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
H-1a	4,24 d	4,22 d	4,07 d	4,10 s	4,50 dd	4,36 d	4,24 dd	4,31 dd	4,36 d	4,37 d	4,20 d	4,18 d
H-1b	4,24 d	4,22 d	4,07 d	4,10 s	4,44 dd	4,36 d	4,19 dd	4,25 dd	4,36 d	4,37 d	4,20 d	4,18 d
H-2	3,48 t	3,47 q	3,37 q	3,40 s	3,40 qa	3,37 t	3,37 qa	3,27 qa	3,39 s	3,40 q	3,25 t	3,23 t
H-3	4,01 s	3,99 s	3,94 s	3,98 s	2,86 t	2,85 s	2,80 t	3,60 t	2,81 s	2,80 d	2,78 s	2,74 s
H-4	-	-	-	-	3,62 t	3,75 t	3,60 t	2,81 t	1,66 s	1,71-1,60 m	1,62 s	1,60 s
H-5	7,47-7,23 m	7,37-7,27 m	7,38-7,22 m	7,37 s	-	-	-	-	1,49 s	1,54-1,42 m	1,46 s	1,48 s
H-6	7,47-7,23 m	7,37-7,27 m	7,38-7,22 m	7,37 s	-	-	-	-	-	-	-	-
H-7	7,47-7,23 m	7,37-7,27 m	7,38-7,22 m	7,37 s	-	-	-	-	-	-	-	-
H-8	7,47-7,23 m	7,37-7,27 m	7,38-7,22 m	7,37 s	-	-	-	-	-	-	-	-
H-9	7,47-7,23 m	7,37-7,27 m	7,38-7,22 m	7,37 s	-	-	-	-	-	-	-	-
H-2'	7,76 s	6,96 d	6,79 d	6,85 d	7,83-7,80 m	7,00 d	6,86 d	7,01 d	7,86-7,79 m	7,00 d	6,82 d	6,86 d
H-3'	-	8,18 d	7,05 d	7,25 d	-	8,19 d	7,08 d	7,30 d	-	8,20 d	7,06 d	7,23 d
H-4'	7,83 d	-	-	-	7,83-7,80 m	-	-	-	7,86-7,79 m	-	-	-
H-5'	7,47-7,23 m	8,18 d	7,05 d	7,25 d	7,61-7,41 m	8,19 d	7,08 d	7,30 d	7,48-7,25 m	8,20 d	7,06 d	7,23 d
H-6'	7,47-7,23 m	6,96 d	6,79 d	6,85 d	7,61-7,41 m	7,00 d	6,86 d	7,01 d	7,48-7,25 m	7,00 d	6,82 d	6,86 d
NH	2,35 s	2,03 s	2,26 s	2,04 s	-	-	-	-	-	-	-	-
CH ₃	-	-	2,26 s	-	-	-	2,24 s	-	-	-	2,27 s	-

Tabela 47 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) referentes aos compostos 97-105.

	97	98	99	100	101	102	103	104	105
H-1a	4,44 d	4,48 d	4,19 d	4,26 s	4,25 d	4,27 d	4,12 dd	4,06 d	4,34-4,24 m
H-1b	4,44 d	4,48 d	4,19 d	4,23 s	4,25 d	4,27 d	4,07 dd	4,06 d	4,34-4,24 m
H-2	3,42 t	3,45 d	3,24 t	3,28 s	3,48 t	3,49 t	3,36 q	3,32 q	4,34-4,24 m
H-3	2,87 s	2,86 t	2,81 d	2,81 s	2,83 t	2,83 t	2,78 t	2,74 t	-
H-4	2,36 s	2,37 s	2,36 s	2,34 s	1,58-1,35 m	1,66-1,26 m	1,63-1,26 m	1,59-1,26 m	6,71 d
H-5	2,16 s	2,17 s	2,18 s	2,16 s	1,58-1,35 m	1,66-1,26 m	1,63-1,26 m	1,59-1,26 m	7,05 d
H-6	-	-	-	-	0,94 t	0,94 t	0,92 t	0,92 t	-
H-7	-	-	-	-	-	-	-	-	7,05 d
H-8	-	-	-	-	-	-	-	-	6,71 d
H-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H-2'	7,80 s	7,22 d	6,86 d	6,99 d	7,86-7,78 m	7,01 d	6,82 d	6,84 d	7,84-7,75 m
H-3'	-	8,23 d	7,08 d	7,28 d	-	8,20 d	7,07 dd	7,22 d	-
H-4'	7,80 s	-	-	-	7,86-7,78 m	-	-	-	7,84-7,75 m
H-5'	7,60-7,41 m	8,23 d	6,86 d	7,28 d	7,44 t	8,20 d	7,07 dd	7,22 d	7,42 t
H-6'	7,60-7,41 m	7,22 d	7,08 d	6,99 d	7,28 d	7,01 d	6,82 d	6,84 d	7,26 t
NH	-	-	-	-	0,94 t	2,52 s	1,63-1,26 m	1,96 s	0,86 s
CH ₃	-	-	2,24 s	-	-	-	2,28 s	-	2,26 s

Tabela 48 - Valores de constantes de acoplamento (2J , 3J e 4J , Hz) dos compostos 85-105.

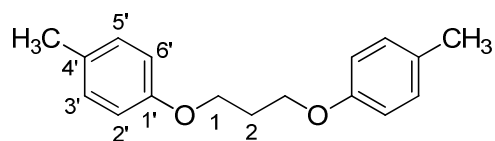
	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105
${}^2J_{1a,1b}$	-	-	-	-	10,2	-	10,2	10,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9,6	-	-
${}^3J_{1a,2}$	5,2	5,2	5,6	-	6,0	5,4	5,8	5,6	4,4	5,6	4,4	5,4	5,6	5,6	5,6	-	4,8	5,2	5,6	5,6	-
${}^3J_{1b,2}$	5,2	5,2	5,6	-	5,6	5,4	5,2	5,4	4,4	5,6	4,4	5,4	5,6	5,6	5,6	-	4,8	5,2	5,6	5,6	-
${}^3J_{3,4}$	-	-	-	-	4,4	4,2	4,4	4,4	-	5,0	-	-	-	4,0	4,2	-	6,6	6,8	7,2	6,6	-
${}^3J_{5,6}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,2	7,2	-	7,2	-
${}^3J_{4,5}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,8
${}^3J_{7,8}$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7,8
${}^3J_{2',3'}$	-	9,2	8,2	6,0	-	9,2	8,4	9,0	-	9,2	8,0	8,6	-	9,2	8,0	8,8	-	9,2	8,6	9,0	-
${}^3J_{4',5'}$	8,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8,0	-	-	-	8,0
${}^3J_{5',6'}$	-	9,2	8,2	6,0	-	9,2	8,4	9,0	-	9,2	8,0	8,6	-	9,2	8,0	8,8	8,0	9,2	8,6	9,0	8,0
${}^4J_{3',5'}$	-	-	-	-	-	-	-	2,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	-	-

Tabela 49 - Dados de RMN de ${}^{13}\text{C}$ (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 85-96.

	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
C-1	67,9	68,2	67,9	68,1	68,1	67,5	68,2	68,2	66,7	66,7	66,4	66,8
C-2	55,4	55,5	56,1	55,9	63,3	62,5	63,6	63,4	63,0	62,8	63,3	63,0
C-3	51,8	51,9	51,9	52,0	51,6	51,3	51,8	51,7	52,1	52,1	52,0	52,0
C-4	139,7	140,0	140,4	140,3	67,7	66,7	67,1	67,3	26,6	26,5	26,6	26,9
C-5	128,3	128,2	128,6	128,3	-	-	-	-	24,5	24,5	24,7	24,8
C-6	128,8	128,8	130,1	128,7	-	-	-	-	-	-	-	-
C-7	127,6	127,6	128,3	127,4	-	-	-	-	-	-	-	-
C-8	128,8	128,8	130,1	128,7	-	-	-	-	-	-	-	-
C-9	128,3	128,2	128,6	128,3	-	-	-	-	-	-	-	-
C-1'	159,2	163,7	156,8	157,6	160,4	163,4	157,8	158,7	159,3	163,6	157,8	157,6
C-2'	109,1	114,8	114,7	116,1	110,0	114,8	115,4	117,2	109,3	114,8	114,8	116,2
C-3'	149,4	126,1	127,2	129,6	150,2	126,1	130,6	130,2	149,5	126,2	130,1	129,5
C-4'	121,8	142,2	130,3	126,2	122,7	142,2	130,7	126,1	121,9	142,2	130,3	126,0
C-5'	130,3	126,1	127,2	129,6	131,4	126,1	130,6	130,2	130,3	126,2	130,1	129,5
C-6'	116,4	114,8	114,7	116,1	116,6	114,8	115,4	117,2	116,4	114,8	114,8	116,2
CH₃	-	-	20,6	-	-	-	20,6	-	-	-	20,6	-

Tabela 50 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes aos compostos 97-105.

	97	98	99	100	101	102	103	104	105
C-1	67,8	67,8	67,2	67,4	67,7	67,4	67,5	67,9	66,7
C-2	62,9	62,7	63,1	62,9	56,3	56,2	56,9	56,7	52,4
C-3	56,6	56,6	56,7	56,7	47,6	47,5	47,6	47,7	143,2
C-4	50,7	50,7	50,8	50,8	32,3	32,0	32,3	32,6	114,3
C-5	46,4	46,4	46,4	46,5	20,5	20,5	20,7	20,6	130,3
C-6	-	-	-	-	14,1	14,1	14,1	14,1	128,8
C-7	-	-	-	-	-	-	-	-	130,3
C-8	-	-	-	-	-	-	-	-	114,3
C-9	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-1'	160,4	164,9	157,8	158,7	159,2	163,4	156,7	157,5	159,0
C-2'	110,0	115,9	115,4	117,2	109,1	114,8	114,6	116,0	109,1
C-3'	150,2	126,7	130,5	130,2	149,3	126,2	130,1	129,6	149,3
C-4'	122,7	142,5	130,7	126,0	121,8	142,1	130,4	126,1	121,7
C-5'	131,3	126,7	130,5	130,2	130,3	126,2	130,1	129,6	130,3
C-6'	116,5	115,9	115,4	117,2	116,4	114,8	114,6	116,0	116,5
CH ₃	-	-	20,5	-	-	-	20,7	-	20,6



119

Tabela 51 - Dados de RMN de ^1H (δ , 200 MHz) e constantes de acoplamento (3J , Hz) referentes ao composto 119.

Cp	122
H-1	4,12 t ($^3J_{1,2} = 6,2$)
H-2	2,22 q
H-2'	6,80 d ($^3J_{2',3'} = 8,2$)
H-3'	7,06 d
H-4'	-
H-5'	7,06 d ($^3J_{5',6'} = 8,2$)
H-6'	6,80 d
CH ₃	2,27 s

Tabela 52 - Dados de RMN de ^{13}C (δ , 50 MHz) referentes ao composto 119.

Cp	122
C-1	64,8
C-2	29,6
C-1'	157,0
C-2'	114,6
C-3'	130,1
C-4'	130,1
C-5'	130,1
C-6'	114,6
CH ₃	20,7

REFERÊNCIAS

ABDEL-MAGID, A. F.; CARSON, K. G.; HARRIS, B. D.; MARYANOFF, C. A.; SHAH, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures. **J Org Chem**, v. 61, p. 3849-3862, 1996.

ACD/ChemSketch, versão Freeware, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, On, Canada, www.acdlabs.com, 2015.

ADVANCED MEDICINE (Estados Unidos). Choi, S.; Fatheree, P. R.; Green, D. C.; Marquess, D. **Sodium Channel Inhibitors**. WO 02/057215 A2, 15 Jan. 2002, 25 Jun. 2002.

ALBRIGHT, J. D.; GOLDMAN, L. Dimethyl Sulfoxide-Acid Anhydride Mixtures for the Oxidation of Alcohols. **J Am Chem Soc**, v. 89, n. 10, p. 2416–2423, 1967.

BAILEY, M. S.; LOCKWOOD, D. N. Cutaneous leishmaniasis. **Clin Dermatol.**, v. 25, n. 2, p. 203-211, 2007.

BARATA, R. A.; PEIXOTO, J. C.; TANURE, A.; GOMES, M. E.; APOLINÁRIO, E. C.; BODEVAN, E. C.; DE ARAÚJO, H. S.; DIAS, E. S.; PINHEIRO ADA, C. Epidemiology of visceral leishmaniasis in a reemerging focus of intense transmission in Minas Gerais State, Brazil. **Biomed Res Int.**, v. 2013, p. 405083, 2013.

BARREIRO, E. J. L.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 536 p. ISBN 9788536312057.

BARRET, M. P.; CROFT, S. L. Management of trypanosomiasis and leishmaniasis. **Brit Med Bull**, p. 1-22, 2012.

BAXTER, E. W.; REITZ, A. B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. **Organic Reactions**, p. 1-714, 2004.

BELL, T. W.; CRAGG, P. J.; DREW, M. G. B.; FIRESTONE, A.; KWOK, A. D.; LIU, J.; LUDWIG, R. T.; PAPOULIS, A. T. Synthesis of new torands and new uses for old torands. **Pure & Appl Chem**, v. 65, n. 3, p. 361-366, 1993.

BERN, C.; MONTGOMERY, S. P. An Estimate of the Burden of Chagas Disease in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 49, n. 5, p. e52-e54, 2009.

BLAUKOPF, M.; MÜLLER, B.; HOFINGER, A.; KOSMA, P. Synthesis of Neoglycoconjugates Containing 4-Amino-4-deoxy-L-arabinose Epitopes Corresponding to the Inner Core of *Burkholderia* and *Proteus* Lipopolysaccharides. **Eur J Org Chem**, v. 2012, n. 1, p. 119-131, 2012.

BOOTH, R. G.; SELASSIE, C. D.; HANSCH, C.; SANTI, D. V. Quantitative structure-activity relationship of triazine-antifolate inhibition of *Leishmania* dihydrofolate reductase and cell growth. **J Med Chem**, v. 30, p. 1218-1224, 1987.

BORCH, R. F.; DURST, H. D. Lithium Cyanohydridoborate, a Versatile New Reagent. **J Am Chem Soc**, v. 91, n. 14, p. 3996-3997, 1969.

BORCH, R. F.; BERNSTEIN, M. D.; DURST, H. D. The Cyanohydridoborate Anion as a Selective Reducing Agent. **J Am Chem Soc**, v. 93, n. 12, p. 2897-2904, 1971.

BOSCH, F.; ROSICH, L. The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A Tribute on the Occasion of the Centenary of His Nobel Prize. **Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 171-179, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2. ed. atual. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. 1. ed. atual. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2014.

BUCKNER, F.; VERLINDE, C. L. M. J.; LA FLAMME, A. C.; VAN VOORHIS, W. C. Efficient technique for screening drugs for activity against *Trypanosoma cruzi* using parasites expressing beta-galactosidase. **Antim Agents and Chemother**, v. 40, p. 2592-2597, 1996.

CAMPOS, J. F. F. **Ação leishmanicida *in vitro* da miltefosina em formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* e estudo *in vivo* de sua eficácia no tratamento da leishmaniose cutânea experimental**. 2008. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

CARTWRIGHT, I. L.; HUTCHINSON, D. W.; ARMSTRONG, V. W. The reaction between thiols and 8-azidoadenosine derivatives. **Nucleic Acids Res.**, v. 3, n. 9, p. 2331–2339, 1976.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Neglected Tropical Diseases**. 2011. Disponível em: <http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/>. Acesso em 8 nov. 2015.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Leishmaniasis**. 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>. Acesso em 9 nov. 2015a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Chagas Disease**. 2015. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/>. Acesso em 10 nov. 2015b.

CERBINO NETO, J.; WERNECK, G. L.; COSTA, C. H. Factors associated with the incidence of urban visceral leishmaniasis: an ecological study in Teresina, Piauí State, Brazil. **Cad Saude Publica**. v. 25, n. 7, p. 1543-1551, 2009.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R. W.; ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? **Nat Rev Microbiol.** v. 5, n. 11, p. 873-882, 2007.

CHEMAXON. **Marvin Sketch 5.9.3.** 2012.
<http://www.chemaxon.com/marvin/sketch/index.jsp>.

CHIZHEVSKAYA, I. I.; PANSEVICH-KOLYADA, V. I. Oxide compounds. IX. Reaction of α -oxides of allyl ethers of nitrophenols with benzimidazole. **Zh Obshch Khim**, v. 27, p. 1495-1498, 1957.

CHOW, M. C. Amine catalysis of the reduction of ketone with sodium cyanoborohydride. **Soochow J Math Nat Sci**, v. 1, p. 139-143, 1975.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3-24, 2002.

COTA, G. F.; SOUSA, M. R.; MENDONÇA, A. L. P.; PATROCINIO, A.; ASSUNÇÃO, L. S.; FARIA, S. R.; RABELLO, A. Leishmania-HIV Co-infection: Clinical Presentation and Outcomes in an Urban Area in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 4, p. e2816, 2014.

CRAIG, P. N. Interdependence between Physical Parameters and Selection of Substituent Groups for Correlation Studies. **J Med Chem**, v. 14, n. 8, 1971.

DATTA, A. K.; DATTA, R.; SEN, B. Antiparasitic chemotherapy: tinkering with the purine salvage pathway. **Adv Exp Med Biol**, v. 625, p. 116-132, 2008.

DEMICHELI, C.; FREZARD, F. Novas embalagens para medicamentos à base de antimônio usados no tratamento de leishmaniose e esquistossomose. **Química nova na escola**, v. 6, p. 24-30, 2005.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas e transfusão de sangue no Brasil: vigilância e desafios. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 28, n. 2, p. 81-87, 2006.

DIAS, J. C. P.; NETO, V. A.; LUNA, E. J. A. Mecanismos alternativos de transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil e sugestões para sua prevenção. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 44, n. 3, p. 375-379, 2011.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da Doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Quim Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades. **Quím Nova**. v.36, n.10, 2013.

EBNER D. C.; CULHANE, J. C.; WINKELMAN, T. N.; HAUSTEIN, M. D.; DITTY, J. L.; IPPOLITI, J. T. Synthesis of novel oxazolidinone antimicrobial agents. **Bioorg Med Chem**, v. 16, n. 5, p. 2651-2656, 2008.

ERMEYDAN, M. A.; DUMOULIN, F.; BASOVA, T. V.; BOUCHU, D.; GUREK, A. G.; AHSEN, V.; LAFONT, D. Amphiphilic carbohydrate–phthalocyanine conjugates obtained by glycosylation or by azide–alkyne click reaction. **New J Chem**, v. 34, p. 1153-1162, 2010.

FARHANULLAH, V. R. An Economical Noncatalytic Approach to the Synthesis of Congested Diaryl Ethers and Aryl Benzyl Thioethers through C–C Insertion. **Synlett**, v. 14, p. 2265-2268, 2009.

FREITAS-JUNIOR, L. H.; CHATELAIN, E.; KIM, H. A.; SIQUEIRA-NETO, J. L. Visceral leishmaniasis treatment: What do we have, what do we need and how to deliver it? **Int J Parasitol Drugs Drug Resist.**, v. 2, p. 11-19, 2012.

FREZARD, F.; DEMICHELI, C.; RIBEIRO, R. R. Pentavalent Antimonials: New Perspectives for Old Drugs. **Molecules**, v. 14, p. 2317-2336, 2009.

FRITSCH, A.; ELFRINGHOFF, A. S.; FABIAN, J.; LEHR, M. 1-(2-Carboxyindol-5-yloxy)propan-2-ones as inhibitors of human cytosolic phospholipase A₂ α : Synthesis, biological activity, metabolic stability, and solubility. **Bioorg Med Chem**, v. 16, p. 3489-3500, 2008.

FUJITA, T.; IWASA, J.; HANSCH, C. A new substituent constant, π , derived from partition coefficients. **J Am Chem Soc**, v. 86, p. 5175-5180, 1964.

GÄRTNER, P.; LETSCHNIG, M.; KNOLLMÜLLER, M. [1,2]-*Wittig* Rearrangement of Acetals III [1]. New 1,2-Alkoxyalcohols, 1,2-Alkoxyamines and 1,2-Dialkoxy Compounds as Chiral Ligands for Organomagnesium and Organolithium Compounds and for Lithium Aluminum Hydride. **Monatsh Chem**, v. 131, p. 867-877, 2000.

GIAROLLA, J.; FERREIRA, E. I. Drug Design for Neglected Disease in Brasil. **Mini Rev Med Chem**. v. 15, n. 3, p. 220-242, 2015.

GUPTA, S.; PANDEY, G.; RAHUJA, N.; SRIVASTAVA, A. K.; SAXENA, S. K. Design, synthesis and docking studies on phenoxy-3-piperazin-1-yl-propan-2-ol derivatives as protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 20, n. 19, p. 5732-5734, 2010.

HALDAR, A. K.; SEN, P.; ROY, S. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. **Mol Biol Int**, v. 2011, p. 571242, 2011.

HAMMETT, L. P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. **J Am Chem Soc**, v. 59, p. 96-103, 1937.

HANDLON, A. L.; OPPENHEIMER, N. J. Thiol reduction of 3'-azidothymidine to 3'-aminothymidine: kinetics and biomedical implications. **Pharm Res**, v. 5, n. 5, p. 297-299, 1988.

HANSCH, C.; FUJITA, T. ρ - σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. **J Am Chem Soc**, v. 86, p. 1616-1626, 1964.

HANSCH, C.; LEO, A. **Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology**. Nova York: Wiley-Interscience, 1979. 339 p. ISBN 0471050628.

HANSCH, C.; LEO, A.; TAFT, R. W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. **Chem Rev**, v. 91, p. 165-195, 1991.

HANSCH, C.; MUIR, R. M.; FUJITA, T.; MALONEY, P. P.; GEIGER, F.; STREICH, M. The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients. **J Am Chem Soc**, v. 85, n. 18, p. 2817-2824, 1963.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. Urban parasitology: visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends Parasitol**. v. 27, n. 9, p. 403-409, 2011.

HEERDING, D. A.; CHRISTMANN, L. T.; CLARK, T. J.; HOLMES, D. J.; RITTENHOUSE, S. F.; TAKATA, D. T.; VENSLAVSKY, J. W. New Benzylidenethiazolidinediones as Antibacterial Agents. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 13, p. 3771-3773, 2003.

HILL, J. Reactions of 1,3-Dichloroacetone with Phenols. **J Chem Soc C**, v. 3, p. 462-464, 1970.

HOTEZ, P. J.; DUMONTEIL, E.; CRAVIOTO, M. B.; BOTTAZZI, M. E.; TAPIA-CONYER, R.; MEYMANDI, S.; KARUNAKARA, U.; RIBEIRO, I.; COHEN, R. M.; PECOUL, B. An Unfolding Tragedy of Chagas Disease in North America. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 10, e2300, 2013.

HUDLICKY, M. **Reductions in Organic Chemistry**. Nova York: John Wiley & Sons, 1984. 309 p. ISBN 0-85312-345-4.

JAKOBSEN, P. H.; WANG, M.-W.; NWAKA, S. Innovative Partnerships for Drug Discovery against Neglected Diseases. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 5, n. 9, p. e1221, 2011.

JIANG, Y.; HAN, J.; YU, C.; VASS, S. O.; SEARLE, P. F.; BROWNE, P.; KNOX, R. J.; HU, L. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Cyclic and Acyclic Nitrobenzylphosphoramidate Mustards for *E. coli* Nitroreductase Activation. **J Med Chem**, v. 49, n. 14, p. 4333–4343, 2006.

JORDA, R.; SACERDOTI-SIERRA, N.; VOLLER, J.; HAVLÍČEK, L.; KRÁČALÍKOVÁ, K.; NOWICKI, M. W.; NASEREDDIN, A.; KRYŠTOF, V.; STRNAD, M.; WALKINSHAW, M. D.; JAFFE, C. L. Anti-leishmanial activity of disubstituted purines and related pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidines. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 14, p. 4233-4237, 2011.

JUNG, S.; LINH, P. T.; LIM, H.; KIM, H.; KIM, K.; KANG, J. Enantioselective Preparation of Metoprolol and Its Major Metabolites. **Arch Pharm Res**, v. 23, n. 3, p. 226-229, 2000.

KAMAL, A.; RAMANA, K. V.; ANKATI, H. B.; RAMANA, A. V. Mild and efficient reduction of azides to amines: synthesis of fused [2,1-*b*]quinazolinones. **Tetrahedron Lett**, v. 43, p. 6861-6863, 2002.

KAMETANI, T.; SUZUKI, T.; KIGASAWA, K.; HIIRAGI, M. Heterocyclic compounds. CLXXXIX. Dioxolanone and related compounds. 1. Synthesis of 3-aryloxy-1,2-propanediol derivatives. **Yakugaku Zasshi**, v. 87, n. 8, p. 967-872, 1967.

KIM, D. H.; CHUNG, H. J.; BLEYS, J.; GHOHESTANI, R. F. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 3, n. 2, p. e381, 2009.

KIRCHHOFF, L. V. Epidemiology of American trypanosomiasis (Chagas disease). **Adv Parasitol**, v. 75, p. 1-18, 2011.

KORALEGEDARA, M. B.; AW, H. W.; BURNS, D. H. Initial Structural Studies of Charged Receptors That Bind to Inorganic Phosphate Anion and to an Anionic Phospholipid Found in Bacterial Membranes. **J Org Chem**, v. 76, n. 6, p. 1930-1933, 2011.

KRAUS, T.; BUDESINSKY, M.; CISAROVA, I.; ZAVADA, J. A Homologous Series of Persubstituted Cyclodextrin Amino Acids: The Quest for Tubular Self-Assembly. **Eur J Org Chem**, v. 2004, n. 19, p. 4060-4069, 2004.

LEE, S-S.; YOUNG, L-H.; WANG, K. C. Separation of 24-methylenecycloartenol from cycloartenol via a chemical method. **J Nat Prod**, v. 55, n. 5, p. 644-648, 1992.

LEVINE, S. G.; GODALAKRISHNAN, B. The oxidation of (arene)chromiumtricarbonyl alcohols by acetic anhydride – DMSO. **Tetrahedron Lett**, v. 23, n. 12, p. 1239-1240, 1982.

LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discov Today Technol**, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004.

LIRA, R.; SUNDAR, S.; MAKHARIA, A.; KENNEY, R.; GAM, A.; SARAIVA, E.; SACKS, D. Evidence that the high incidence of treatment failures in Indian kala-azar is due to the emergence of antimony-resistant strains of *Leishmania donovani*. **J Infect Dis**, v. 180, n. 2, p. 564-567, 1999.

LISBOA, M. P. **Síntese de análogos de 3-O-(undec-10-en-1-il)-D-glicose e investigação de sua atividade antiplasmodial**. 2007. 185 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

LIU, Y.; HUANG, G.; LI, G. Synthesis and Bioactivities of 1,3-Diaryloxy-2-propylamines. **Chin J Synth Chem**, v. 6, p. 511-515, 2000.

LOPES, M. S.; PIETRA, R. C. C. S.; SILVA, C. M. G.; RAPOSO, C. A.; OLIVEIRA, A. C.; UHLEIN, J. J.; BORGATI, T. F.; LAVORATO, S. N.; ANDRADE, S. F.; OLIVEIRA, R. B.; FERNANDES, A. P. S.; ALVES, R. J. Biological evaluation of an in-house chemical library as potential leishmanicidal agents. *In: Brazilian Symposium of Medicinal Chemistry*, 5., 2010, Ouro Preto. **Anais...** Ouro Preto: UFOP, 2010. p. 143.

LIU, Y.; HUANG, G.; LI, G. Synthesis and Bioactivities of 1,3-Diaryloxy-2-propylamines. **Chin J Synth Chem**, v. 6, p. 511-515, 2000.

LUCERO, E.; COLLIN, S. M.; GOMES, S.; AKTER, F.; ASAD, A.; DAS, A. K.; RITMEIJER, K. Effectiveness and Safety of Short Course Liposomal Amphotericin B (AmBisome) as First Line Treatment for Visceral Leishmaniasis in Bangladesh. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 4, p. e0003699, 2015.

MACHADO-SILVA, A.; GUIMARÃES, P. P. G.; TAVARES, C. A. P.; SINISTERRA, R. D. New perspectives for leishmaniasis chemotherapy over current anti-leishmanial drugs: a patent landscape. **Expert Opin Ther Pat**, v. 25, n. 3, p. 247-260, 2015.

MAGALHÃES, J. L.; BOECHAT, N.; ANTUNES, A. M. S. Identification of Brazilian expertise in the fight against some neglected tropical diseases. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 45, n. 3, p. 415-417, 2012.

MAIA-ELKHOURY, A. N.; ALVES, W. A.; SOUSA-GOMES, M. L.; SENA, J. M.; LUNA, E. A. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges. **Cad Saude Publica**. v. 24, n. 12, p. 2941-2947, 2008.

MARGONARI, C.; FREITAS, C. R.; RIBEIRO, R. C.; MOURA, A. C.; TIMBÓ, M.; GRIPP, A. H.; PESSANHA, J. E.; DIAS, E. S. Epidemiology of visceral leishmaniasis through spatial analysis, in Belo Horizonte municipality, state of Minas Gerais, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 31-38, 2006.

MARTIN, C. L.; NAKAMURA, S.; OTTE, R.; OVERMAN, L. E. Total Synthesis of (+)-Condylocarpine, (+)-Isocondylocarpine, and (+)Tubotaiwine. **Org Lett**, v. 13, n. 1, p. 138-141, 2011.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: A systematic review and meta-analysis. **Acta Trop**, v. 130, p. 167-174, 2014.

MAYA, J. D.; BOLLO, S.; NUNEZ-VERGARA, L. J.; SQUELLA, J. A.; REPETTO, Y.; MORELLO, A.; PERIE, J.; CHAUVIERE, G. *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofuran derivatives. **Biochem Pharmacol**, v. 65, p. 999-1006, 2003.

MAYA, J. D.; CASSELS, B. K.; ITURRIAGA-VASQUEZ, P.; FERREIRA, J.; FAUNDEZ, M.; GALANTI, N.; FERREIRA, A.; MORELLO, A. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host. **Comp Biochem Phys A**, v. 146, p. 601-620, 2007.

MCCLURE, D. E.; ARISON, B. H.; BALDWIN, J. J. Mode of Nucleophilic Addition to Epichlorohydrin and Related Species: Chiral Aryloxymethyloxiranes. **J Am Chem Soc**, v. 101, n. 13, p. 3666-3668, 1979.

MCGWIRE, B. S.; SATOSKAR, A. R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. **Q J Med**, v. 107, p. 7-14, 2014.

MIKANT'EV, B. I.; KIMSANOV, B. K. Synthesis of 1,3-(dinaphthoxy)-2-propanols and their allyl ethers. **Dokl Akad Nauk**, v. 10, n. 9, p. 39-41, 1967.

MONTGOMERY, S. P.; STARR, M. C.; CANTEY, P. T.; EDWARDS, M. S.; MEYMANDI, S. K. Neglected Parasitic Infections in the United States: Chagas Disease. **Am J Trop Med Hyg**, v. 90, n. 5, p. 814–818, 2014.

MONZOTE, L. Current Treatment of Leishmaniasis: A Review. **TOANTIMJ**, v. 1, p. 9-19, 2009.

MORAIS, M. H. F.; FIUZA, V. O. P.; ARAÚJO, V. E. M.; MENEZES, F. C.; CARNEIRO, M. Avaliação das atividades de controle da leishmaniose visceral em Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006-2011. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 24, n. 3, p. 485-496, 2015.

MUSONDA, C. C.; WHITLOCK, G. A.; WITTY, M. J.; BRUN, R.; KAISER, M. Synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with in vitro antiplasmodial and antileishmanial activity. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 19, p. 401-405, 2009.

NAIK, A.; IRWIN, W. J.; GRIFFIN, R. J. The reduction of azidoprofen: A model for a soft anti-inflammatory drug for topical application. **Int J Pharm**, v. 89, p. 51-53, 1993.

NÓBREGA, A. A.; GARCIA, M. H.; TATTO, E.; OBARA, M. T.; COSTA, E.; SOBEL, J.; ARAUJO, W. N. Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. **Emerg Infect Dis**, v. 15, n. 4, p. 653-655.

NOVARTIS AG (Estados Unidos). Gauvry, N.; Pautrat, F.; Bouvier, J.; Früchtel, J.; Bapst, B.; Schorderet Weber, S. **Pyrimidine Derivatives and Their Use as Pesticides**. WO 2008/009691 A1, 17 jul. 2007, 24 jan. 2008.

NWAKA, S.; BESSON, D.; RAMIREZ, B.; MAES, L.; MATHEEUSSEN, A.; BICKLE, Q.; MANSOUR, N. R.; YOUSIF, F.; TOWNSON, S.; GOKOOL, S. *et al.* Integrated Dataset of Screening Hits against Multiple Neglected Disease Pathogens. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 12, e1412, 2011.

OHISHI, Y.; NAKANISHI, T. Reaction of Epichlorohydrin with Hydroxybenzo[*b*]furan. **Chem Pharm Bull**, v. 31, n. 10, p. 3418-3423, 1983.

OLIVEIRA, D. B.; GAUDIO, A. C. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis. **Quant Struct-Activ Relat**, v. 19, p. 599-601, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Accelerating work to overcome the global impact of neglected tropical diseases: a roadmap for implementation**. 2012. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/NTD_RoadMap_2012_Fullversion.pdf. Acesso em: 8 nov. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Neglected Tropical Diseases**. 2015. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/. Acesso em 8 nov. 2015a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Leishmaniasis. Fact sheet Nº 375.** 2015. Disponível em: <http://www.who.int/leishmaniasis/en/>. Acesso em 9 nov. 2015b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS. **Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases.** 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/152781/1/9789241564861_eng.pdf. Acesso em 10 nov. 2015c.

PADRON, J. A.; CARRASCO, R.; PELLON, R. F. Physicochemical Parameters for Three-Dimensional Structure-Directed Quantitative Structure-Activity Relationships 2. Modeling Dispersive and Hydrophobic Interactions. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v. 5, n. 3, p. 258-265, 2002.

PATANI, G. A.; LAVOIE, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. **Chem Rev**, v. 96, p. 3147-3176, 1996.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry.** Oxford: Oxford University Press, 2013. 789 p. ISBN 978-0-19-969739-7.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia.** São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p. ISBN 9788522107087.

PEDRIQUE, B.; STRUB-WOURGAFT, N.; SOME, C.; OLLIARO, P.; TROUILLER, P.; FORD, N.; PÉCOUL, B.; BRADOL, J.-H. The drug and vaccine landscape for neglected diseases (2000–11): a systematic assessment. **Lancet Glob Health**. v. 1, p. e371–379, 2013.

PEREIRA, P. C. M.; NAVARRO, E.C. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. **J Venom Anim Toxins**, v. 19, p. 34-41, 2013.

PERIASAMY, M.; THIRUMALAIKUMAR, M. Methods of enhancement of reactivity and selectivity of sodium borohydride for applications in organic synthesis. **J Organomet Chem**, v. 609, p. 137-151, 2000.

PIANTADOSI, C.; HALL, I. H.; WYRICK, S. D.; ISHAD, K. S. Hypocholesterolemic Activity of 1,3-Bis(substituted phenoxy)-2-propanones. **J Med Chem**, v. 19, n. 2, p. 222-229, 1976.

PIRES, C. L.; RODRIGUES, S. D.; BRISTOT, D.; GAETA, H. H.; TOYAMA, D. O.; FARIAS, W. R. L.; TOYAMA, M. H. Evaluation of Macroalgae Sulfated Polysaccharides on the *Leishmania (L.) amazonensis* Promastigote. **Mar Drugs**, v. 11, p. 934-943, 2013.

RAJA RAM, S.; CHARY, P.; IYENGAR, D. S. A novel and efficient production of amines from azides using LiCl/NaBH₄. **Synth Commun**, v. 30, n. 24, p. 4495-4500, 2000.

RAM, S. R.; CHARY, K. P.; SALAUDDIN, S.; IYENGAR, D. S. An efficient chemoselective production of amines from azides using AlCl₃/NaBH₄. **Indian J Chem, Sect B**, v. 42, n. 4, p. 935-937, 2003.

REICH, M. R.; GOVINDARAJ, R. Dilemmas in drug development for tropical diseases. Experiences with praziquantel. **Health Policy**, v. 44, p. 1-18, 1998.

RUTKOWSKA, E.; PAJAK, K.; JÓŹWIAK, K. Lipophilicity - methods of determination and its role in medicinal chemistry. **Acta Pol Pharm**, v. 70, p. 3-18, 2013.

SCRIVEN, E. F. V.; TURNBULL, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. **Chem Rev**, v. 88, n. 2, p. 297-368, 1988.

SELASSIE, C. D. History of Quantitative Structure-Activity Relationships. *In: Burger's medicinal chemistry and drug discovery*, 6 ed. Nova York: John Wiley & Sons, Inc, 2003, 1156 p. ISBN: 0-471-37032-0.

SENSI, P.; GRASSI, G. G. Antimycobacterial agents. *In: Burger's medicinal chemistry and drug discovery*, 6 ed. Nova York: John Wiley & Sons, Inc, 2003, 1156 p. ISBN: 0-471-37032-0.

SHVED, E. N.; PEREPICHKA, I. V. Kinetic isotope effect and mechanism of catalytic reaction of hydroxybenzenes with epichlorohydrin. **Theor Exp Chem**, v. 34, n. 5, p. 277-279, 1998.

SILVER, L. L. Challenges of Antibacterial Discovery. **Clin Microbiol Rev**, v. 24, n. 1, p. 71-109, 2011.

SINGH, S. B.; BARRET, J. F. Empirical antibacterial drug discovery - Foundation in natural products. **Biochem Pharmacol**, v. 71, p. 1006-1015, 2006.

SOAI, K.; YOKOYAMA, S.; OOKAWA, A. Reduction of azides to amines with sodium borohydride in tetrahydrofuran with dropwise addition of methanol. **Synthesis**, v. 1987, n. 1, p. 48-49, 1987.

STAUDINGER, H.; MEYR, J. Uber neue organische phosphorverbindungen III. Phosphorinmethylderivative und phosphinimine. **Helv Chim Acta**, v. 2, p. 635, 1919.

SUNDAR, S.; OLLIARO, P. L. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. **Ther Clin Risk Manag**, v. 3, n. 5, p. 733-740, 2007.

SZYCHOWSKI, J.; MAHDAVI, A.; HODAS, J. J.; BAGERT, J. D.; NGO, J. T.; LANDGRAF, P.; DIETERICH, D. C.; SCHUMAN, E. M.; TIRRELL, D. A. Cleavable biotin probes for labeling of biomolecules via azide-alkyne cycloaddition. **J Am Chem Soc**, v. 132, n. 51, p. 18351-18360, 2010.

TAKACSNE, N. K. Computerized logP prediction using fragment methods. **Acta Pharm Hung**, v. 68, n. 1, p. 39-48, 1998.

TAVARES, L. C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Quim Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

TEIXEIRA-NETO, R. G.; DA SILVA, E. S.; NASCIMENTO, R. A.; BELO, V. S.; DE OLIVEIRA, C.; PINHEIRO, L. C.; GONTIJO, C. M. Canine visceral leishmaniasis in

an urban setting of Southeastern Brazil: an ecological study involving spatial analysis. **Parasit Vectors**, v. 20, n. 7, p. 485, 2014.

TOPLISS, J. G. Utilization of Operational Schemes for Analog Synthesis in Drug Design. **J Med Chem**, v. 15, n. 10, p. 1006-1011, 1972.

TRIPATHI, R. P.; VERMA, S. S.; PANDEY, J.; TIWARIB, V. K. Recent Development on Catalytic Reductive Amination and Applications. **Curr Org Chem**, v. 12, p. 1093-1115, 2008.

TROUILLER, P.; OLLIARO, P.; TORREELE, E.; ORBINSKI, J.; LAING, R.; FORD, N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **Lancet**, v. 359, p. 2188–2194, 2002.

VALDERRAMA, J. A.; ZAMORANO, C.; GONZÁLEZ, M. F.; PRINA, E.; FOURNET, A. Studies on quinones. Part 39: Synthesis and leishmanicidal activity of acylchloroquinones and hydroquinones. **Bioorg Med Chem Lett**, v. 13, p. 4153-4159, 2005.

VERMA, N. K.; DEY, C. S. Possible mechanism of miltefosine-mediated death of *Leishmania donovani*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 48, n. 8, p. 3010-3015, 2004.

VERMA, R. P.; HANSCH, C. QSAR modeling of taxane analogues against colon cancer. **Eur J Med Chem**, v. 45, p. 1470-1477, 2010.

VERMEERSCH, M.; LUZ, R. I.; TOTÉ, K.; TIMMERMANS, J. P.; COS, P.; MAES, L. *In vitro* susceptibilities of *Leishmania donovani* promastigote and amastigote stages to antileishmanial reference drugs: practical relevance of stage-specific differences. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 53, p. 3855-3859, 2009.

WERMUTH, C. G. **The Practice of Medicinal Chemistry**. 3. ed., Londres: Elsevier/Academic Press, 2008. 982 p. ISBN: 0127444815.

WILLIAMS, R. T. The metabolism of drugs and toxic substances. **Annu Rev Biochem**, v. 20, p. 441-464, 1951.

WYRICK, S. D.; PIANTADOSI, C. Effects of Molecular Modification on Hypocholesteremic Activity of 1,3-Bis(substituted phenoxy)-2-propanones and Related Derivatives. **J Med Chem**, v. 21, n. 4, p. 386-390, 1978.

YARDLEY, V.; CROFT, S. L.; DE DONCKER, S.; DUJARDIN, J. C.; KOIRALA, S.; RIJAL, S.; MIRANDA, C.; LLANOS-CUENTAS, A.; CHAPPUIS, F. The sensitivity of clinical isolates of *Leishmania* from Peru and Nepal to miltefosine. **Am J Trop Med Hyg**, v. 73, n. 2, p. 272-275, 2005.

ZHAO, B.; WU, Y. J.; TAO, J. C. Studies on the syntheses of hydroxy-bearing benzoazacrown ethers and their complexing behavior. **Polyhedron**, v. 15, n. 7, p. 1197-1202, 1996.

ZILBERSTEIN, D.; SHAPIRA, M. The role of pH and temperature in the development of *Leishmania* parasites. **Annu Rev Microbiol**, v. 48, p. 449-470, 1994.

ZVAGULIS, A.; BONOLLO, S.; LANARI, D.; PIZZO, F.; VACCARO, L. 2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine Supported on Polystyrene (PS-BEMP) as an Efficient Recoverable and Reusable Catalyst for the Phenolysis of Epoxides under Solvent-Free Conditions. **Adv Synth Catal**, v. 352, n. 14-15, p. 2489-2496, 2010.

**APÊNDICE A:
ESPECTROS NO INFRAVERMELHO E DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR**

Figura A. 1 – Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 22.

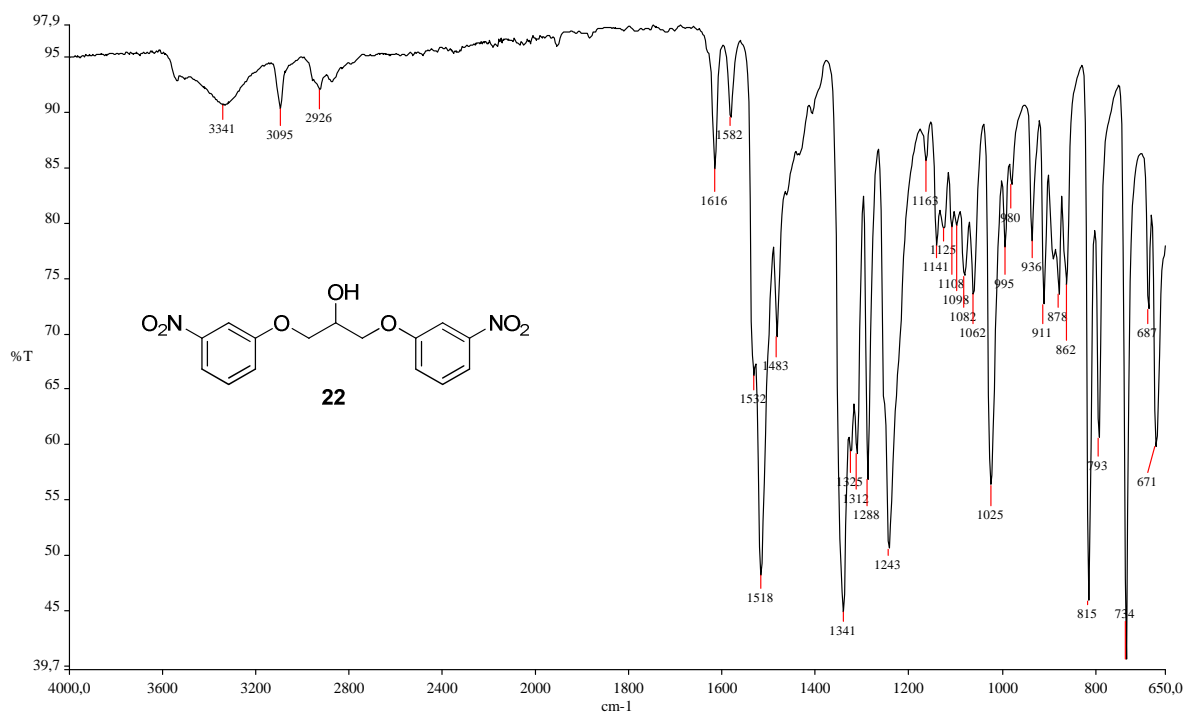


Figura A. 2 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 22.

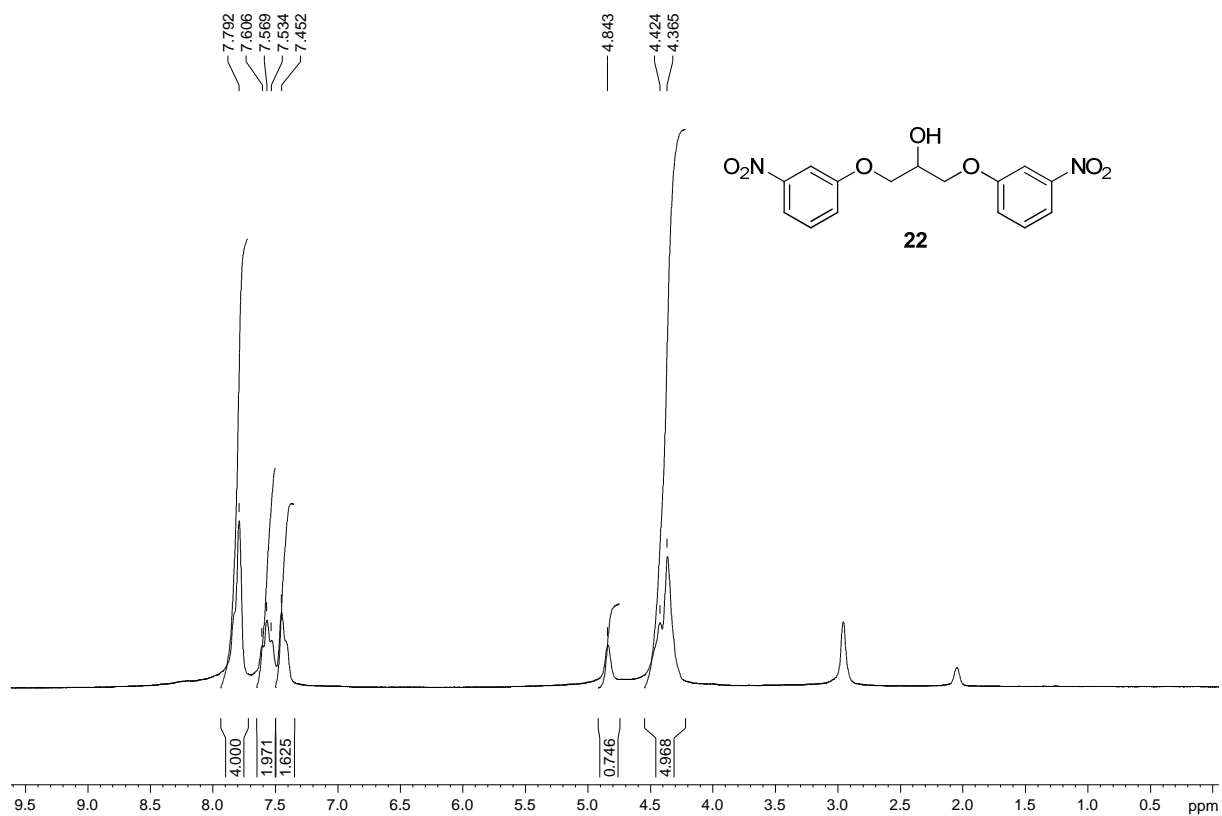


Figura A. 3 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 22.

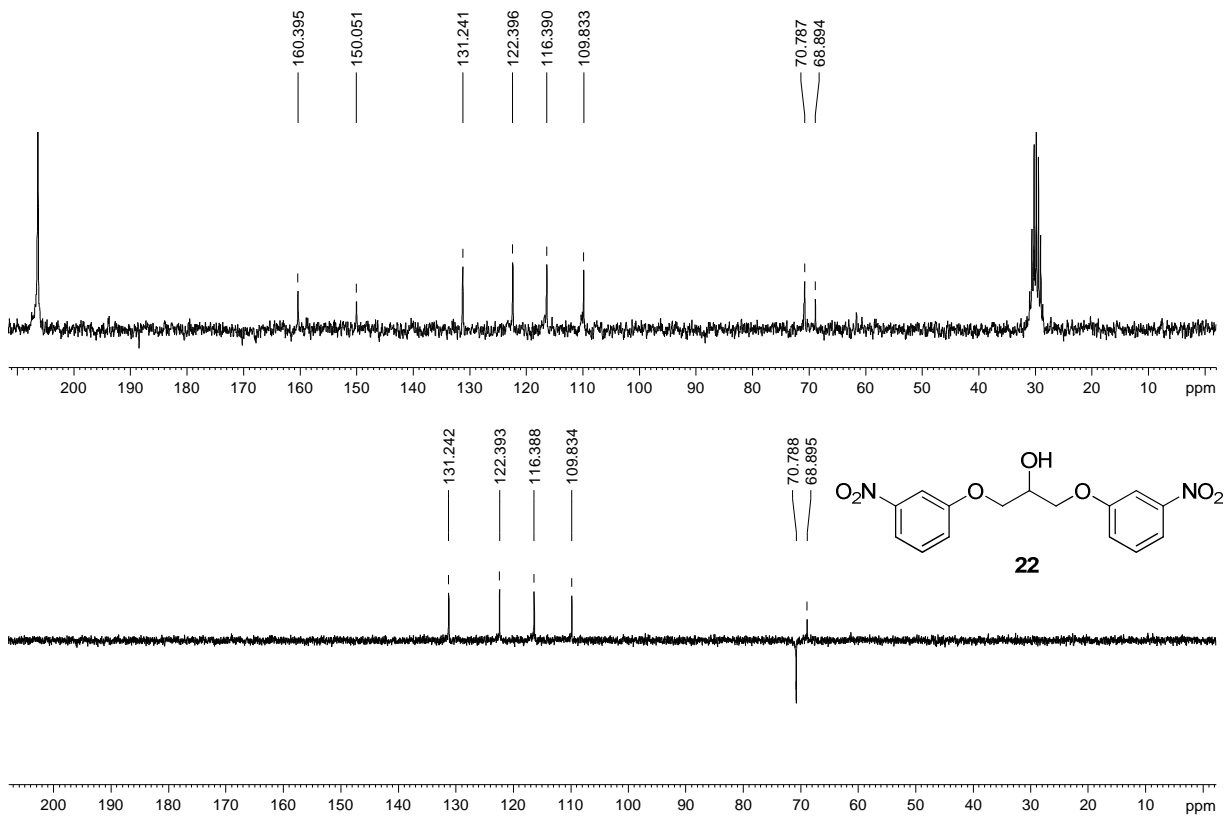


Figura A. 4 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 23.

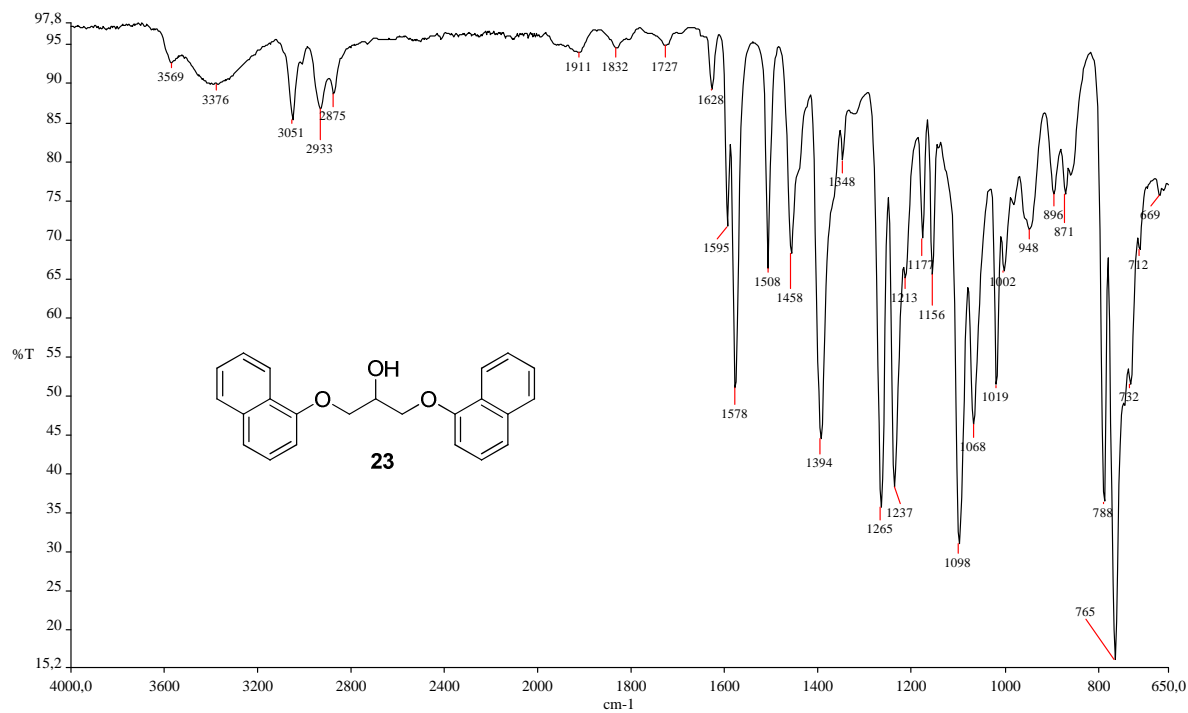


Figura A. 5 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 23.

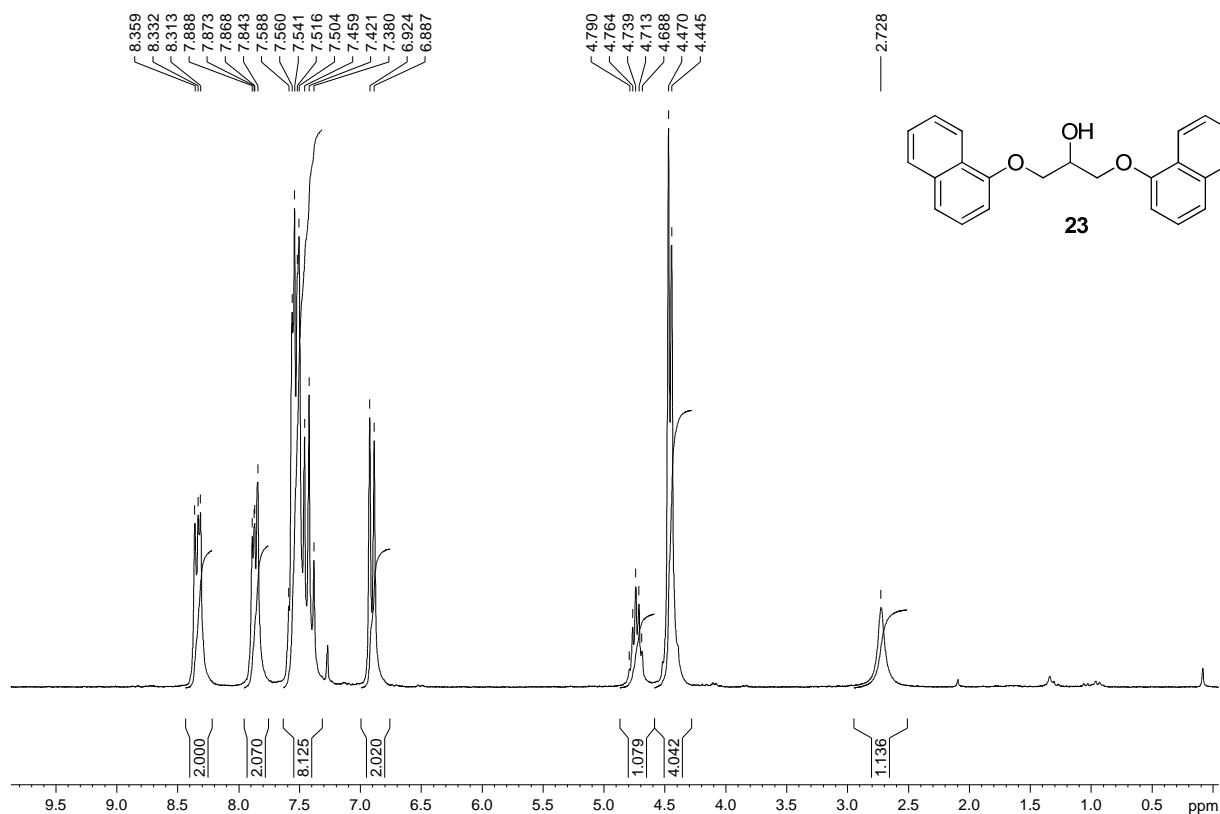


Figura A. 6 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 23.

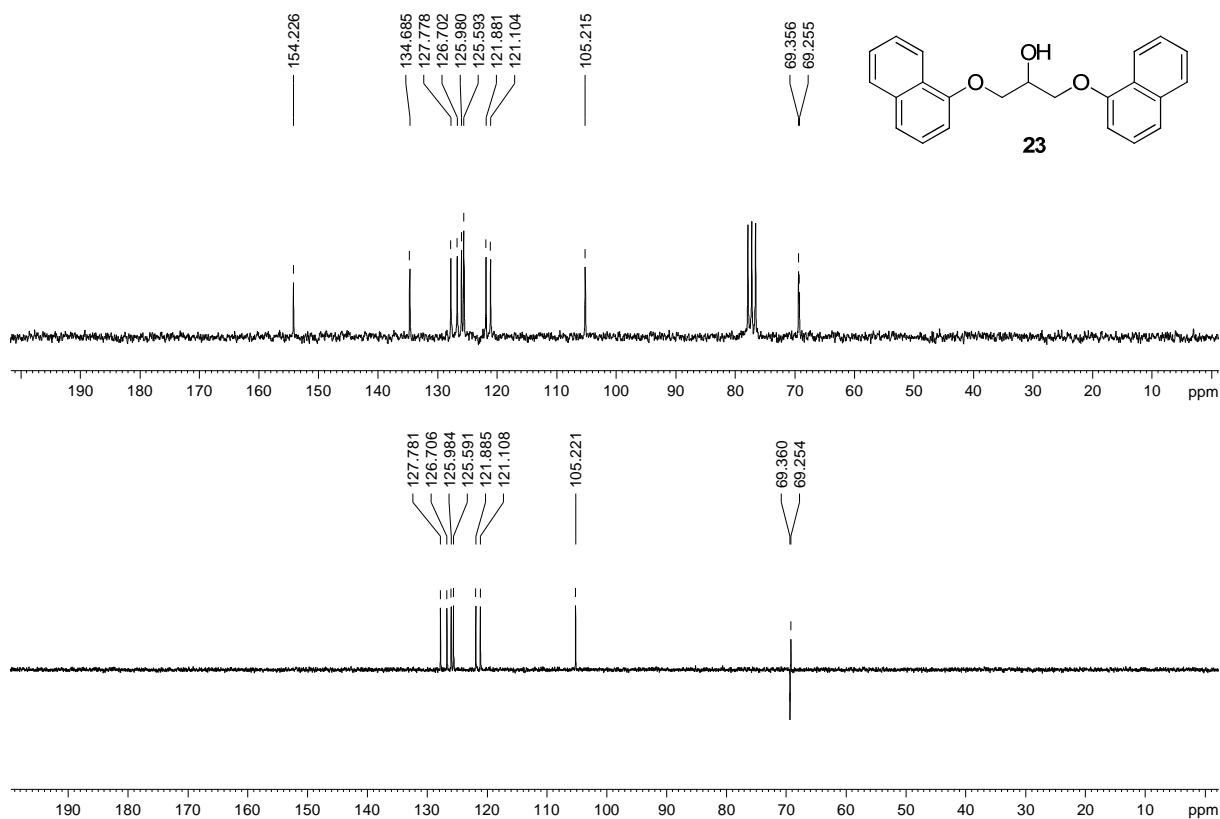


Figura A. 7 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 24.

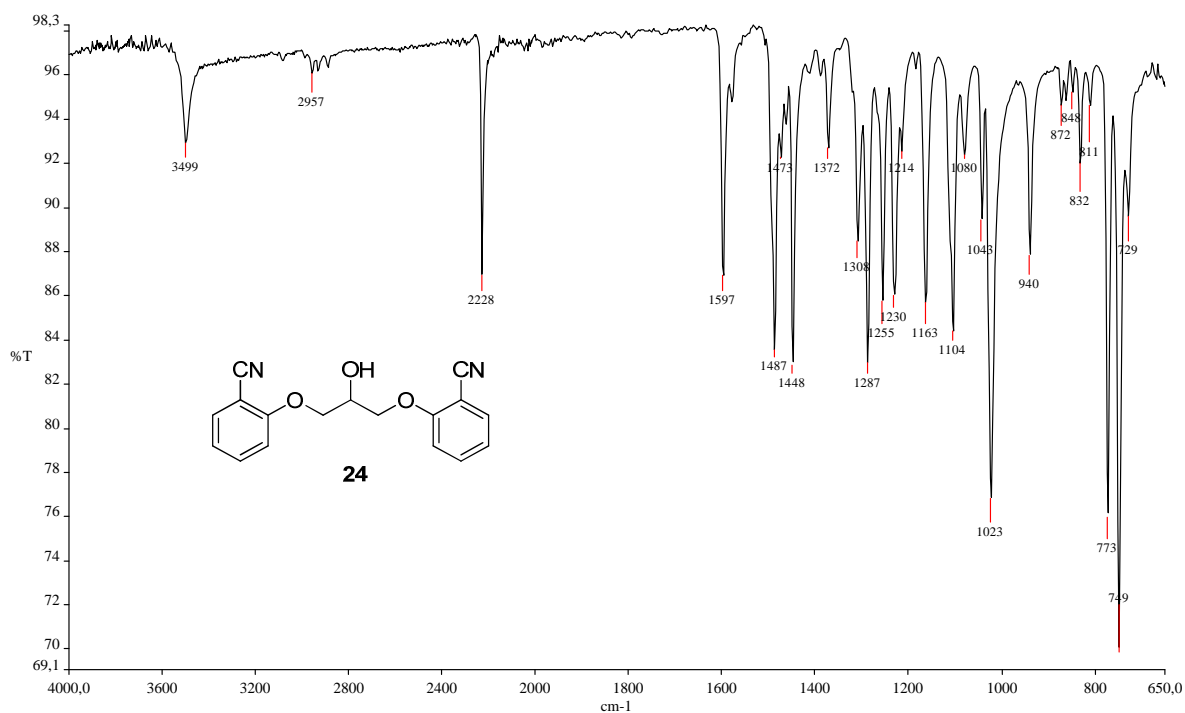


Figura A. 8 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 24.

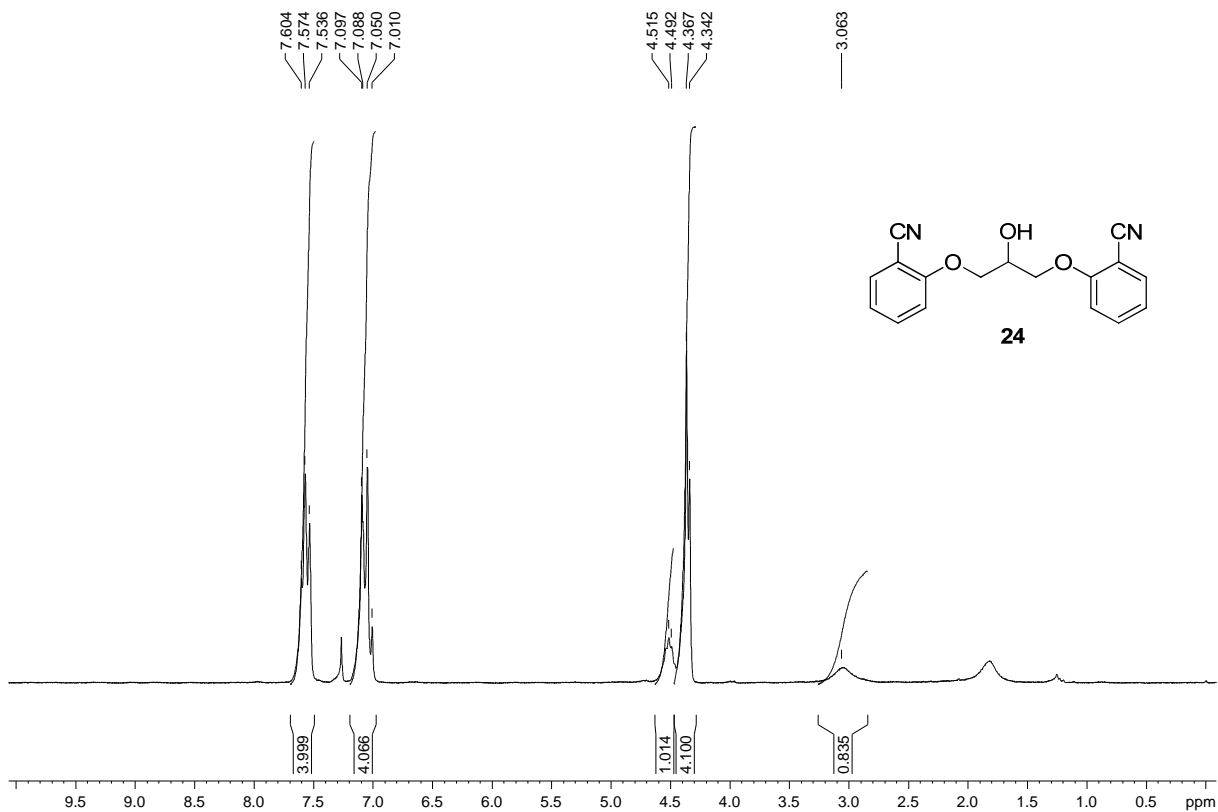


Figura A. 9 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 24.

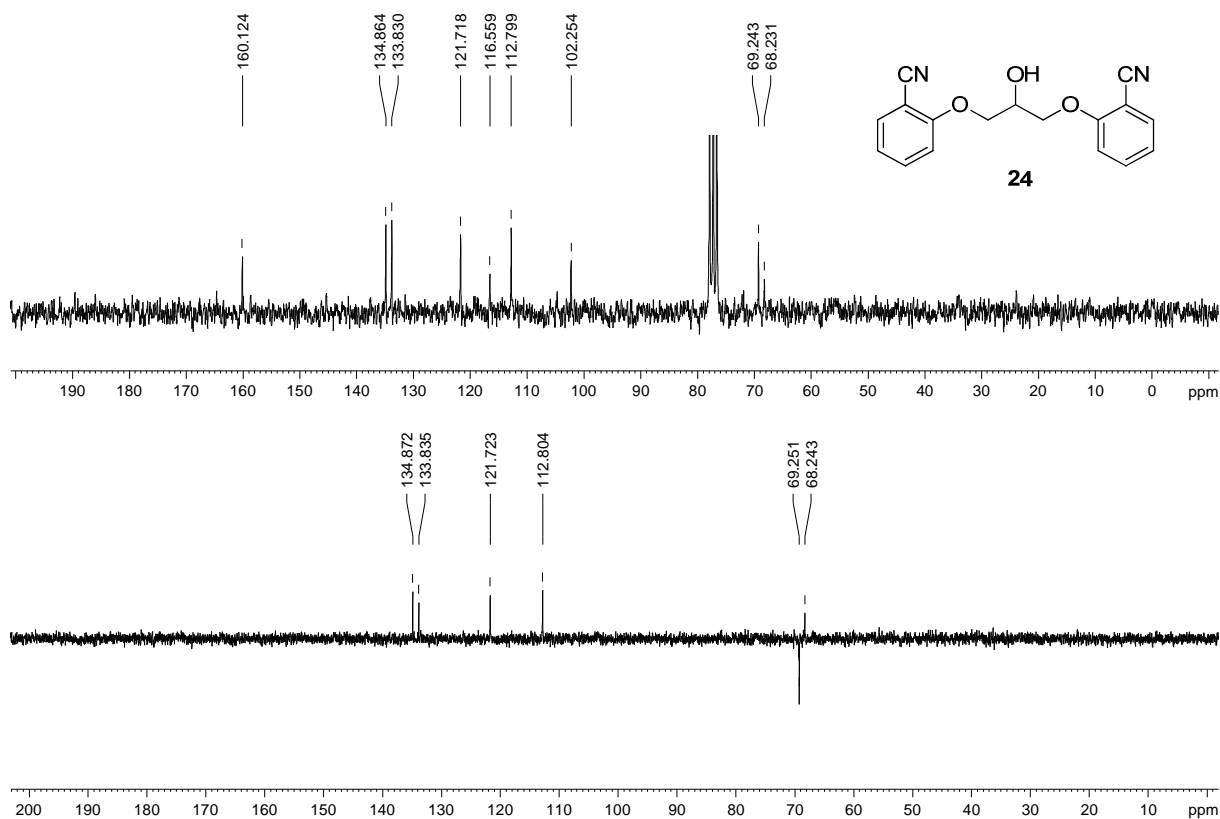


Figura A. 10 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 25.

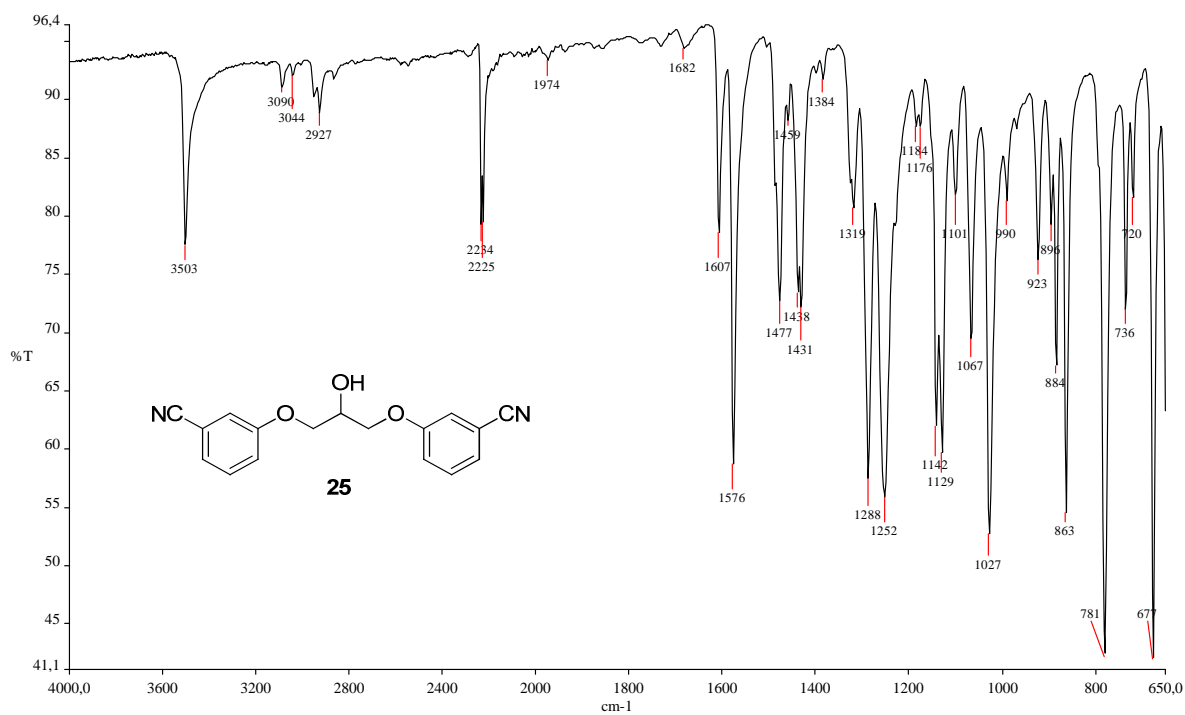


Figura A. 11 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 25.

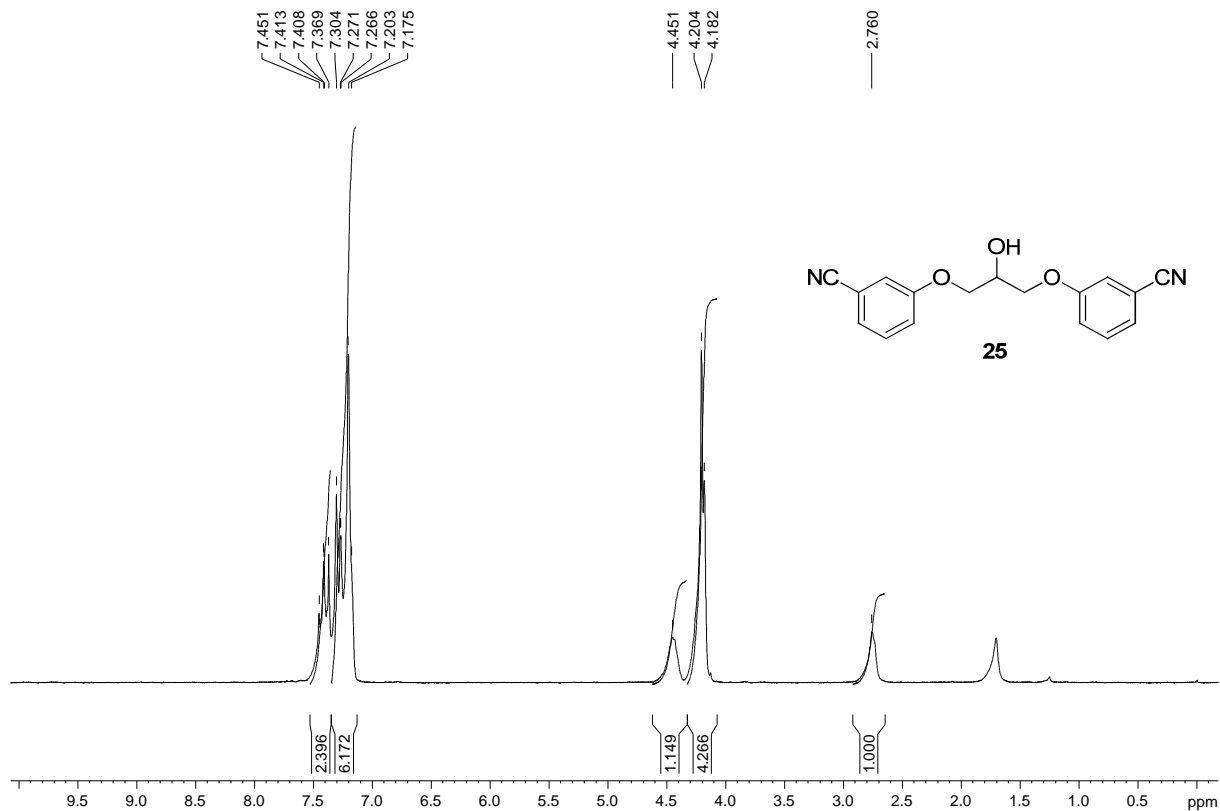


Figura A. 12 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 25.

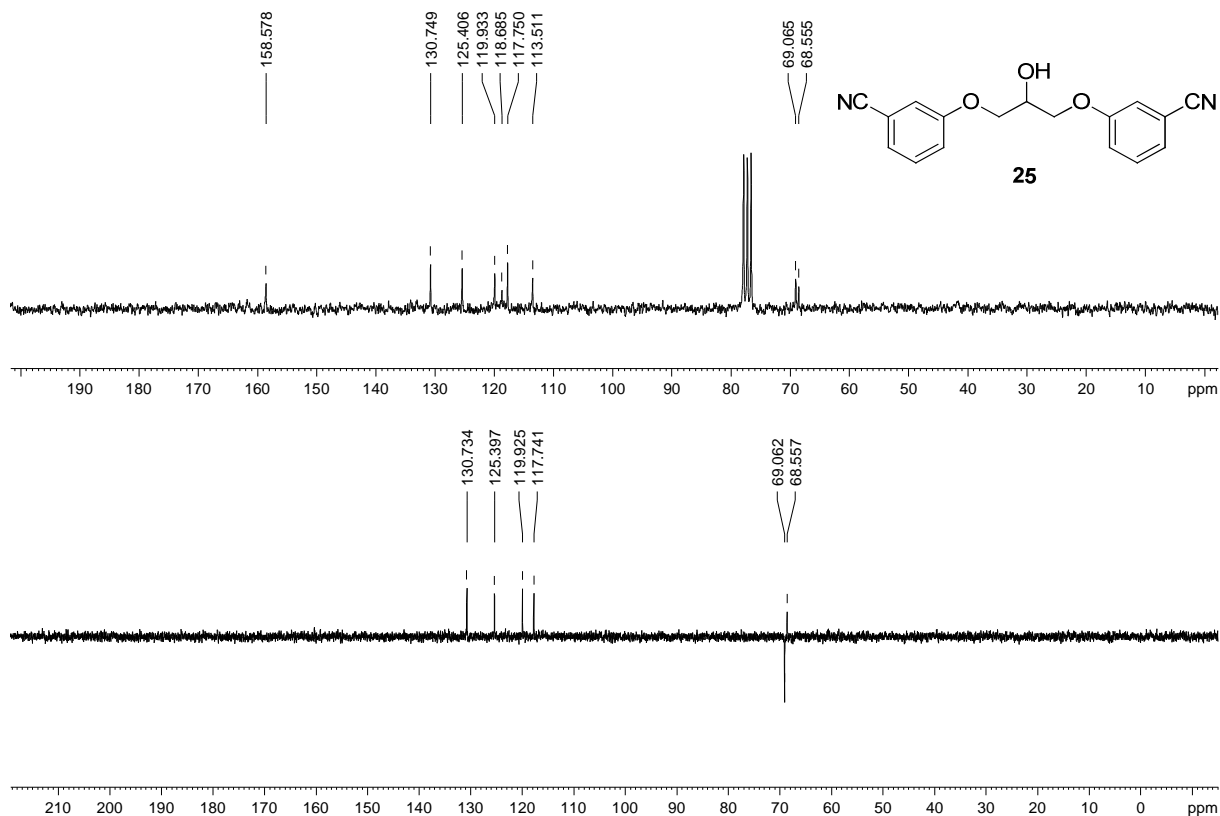


Figura A. 13 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 26.

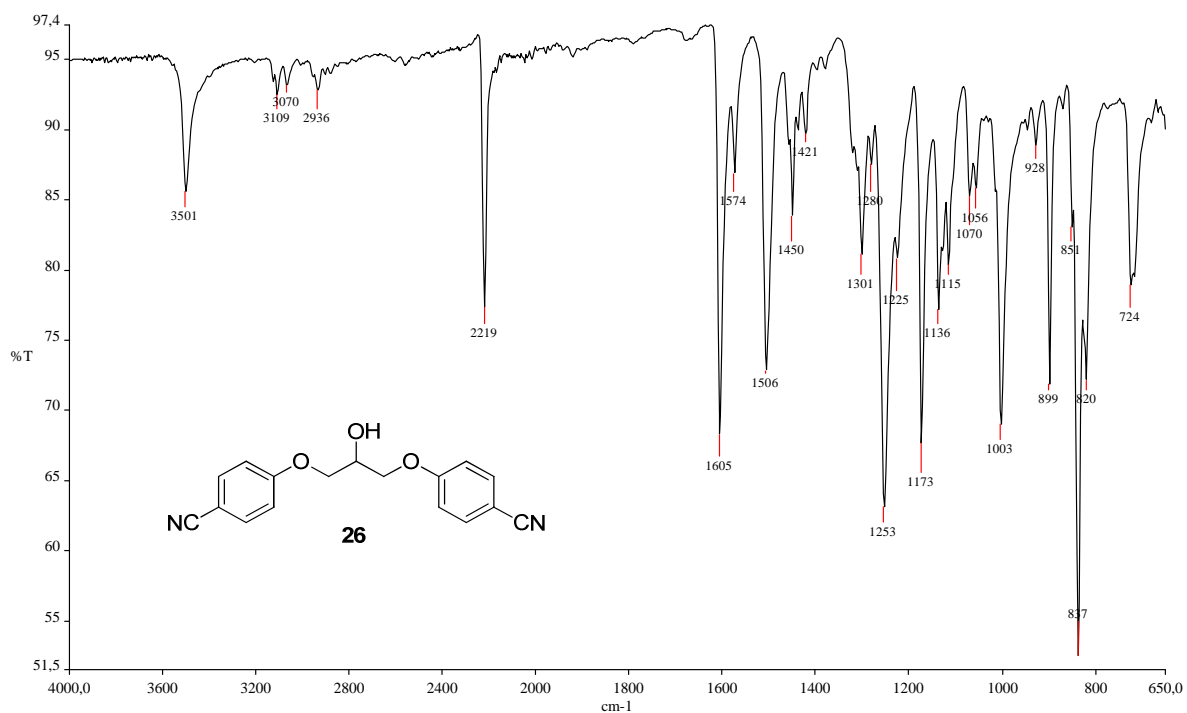


Figura A. 14 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 26.

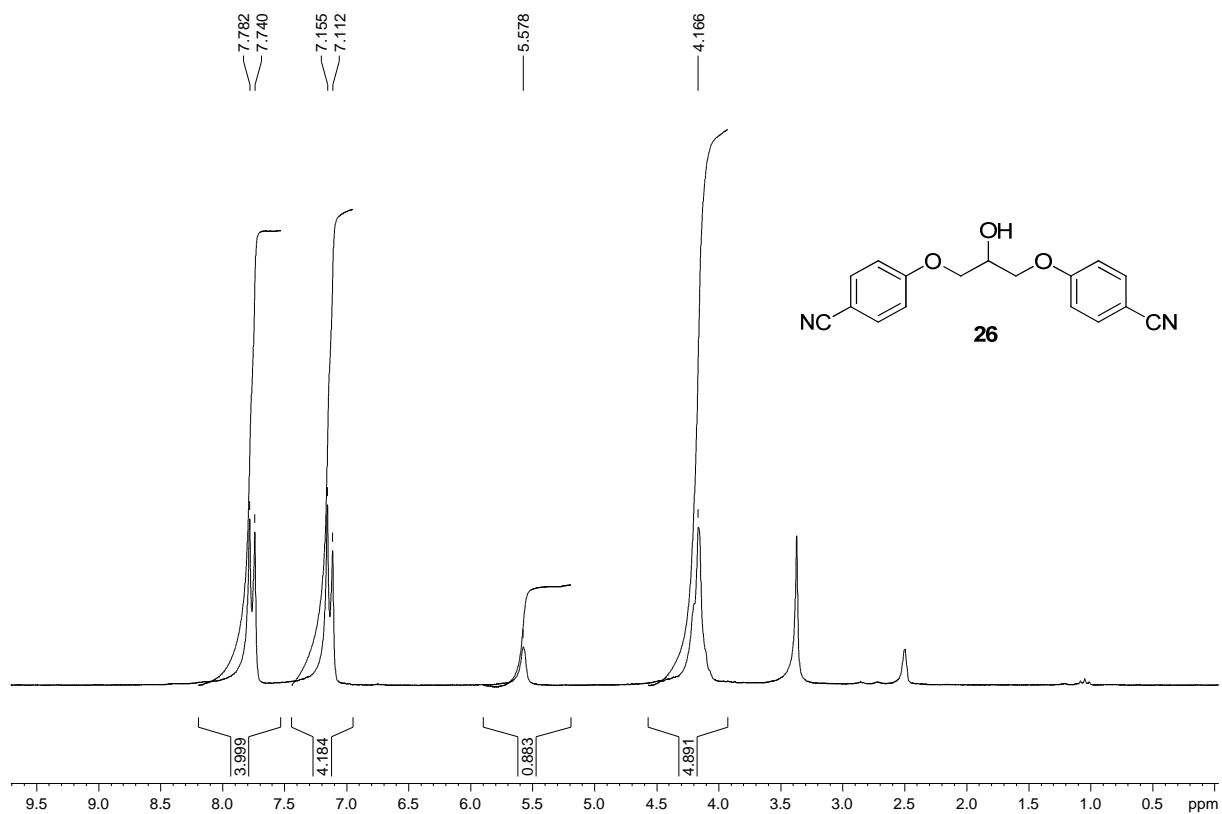


Figura A. 15 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 26.

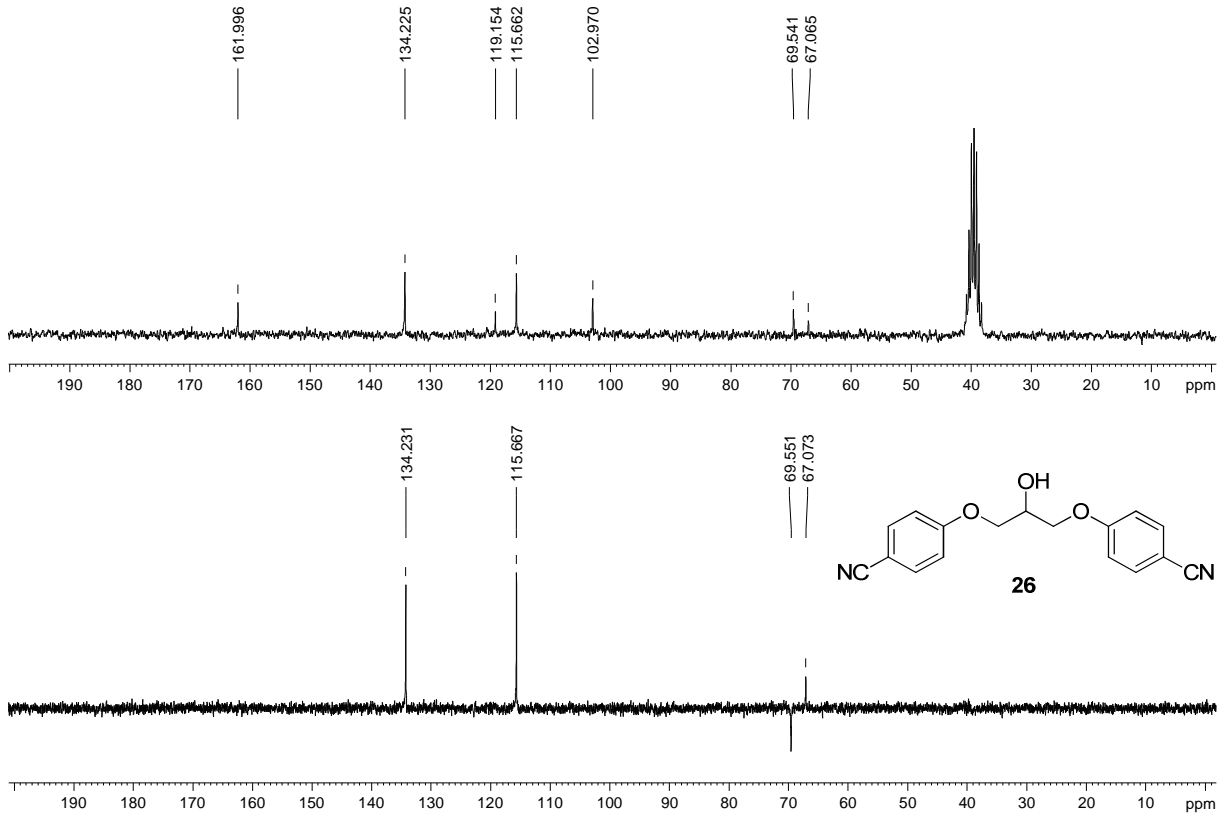


Figura A. 16 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 27.

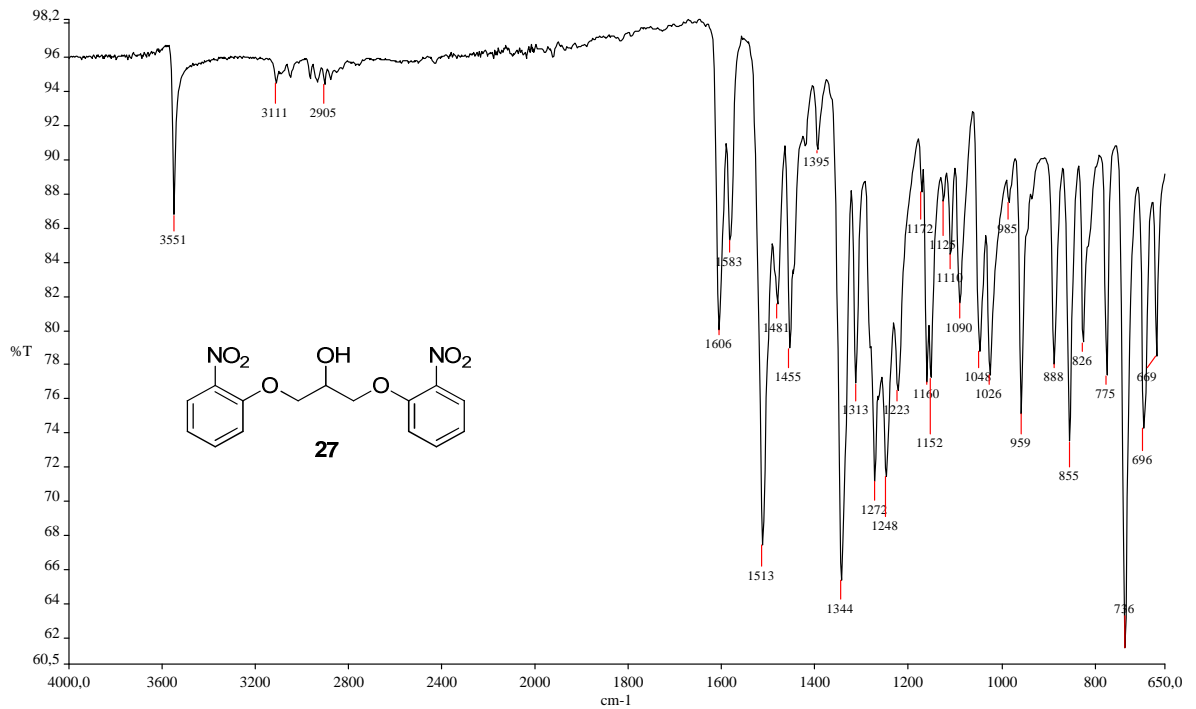


Figura A. 17 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 27.

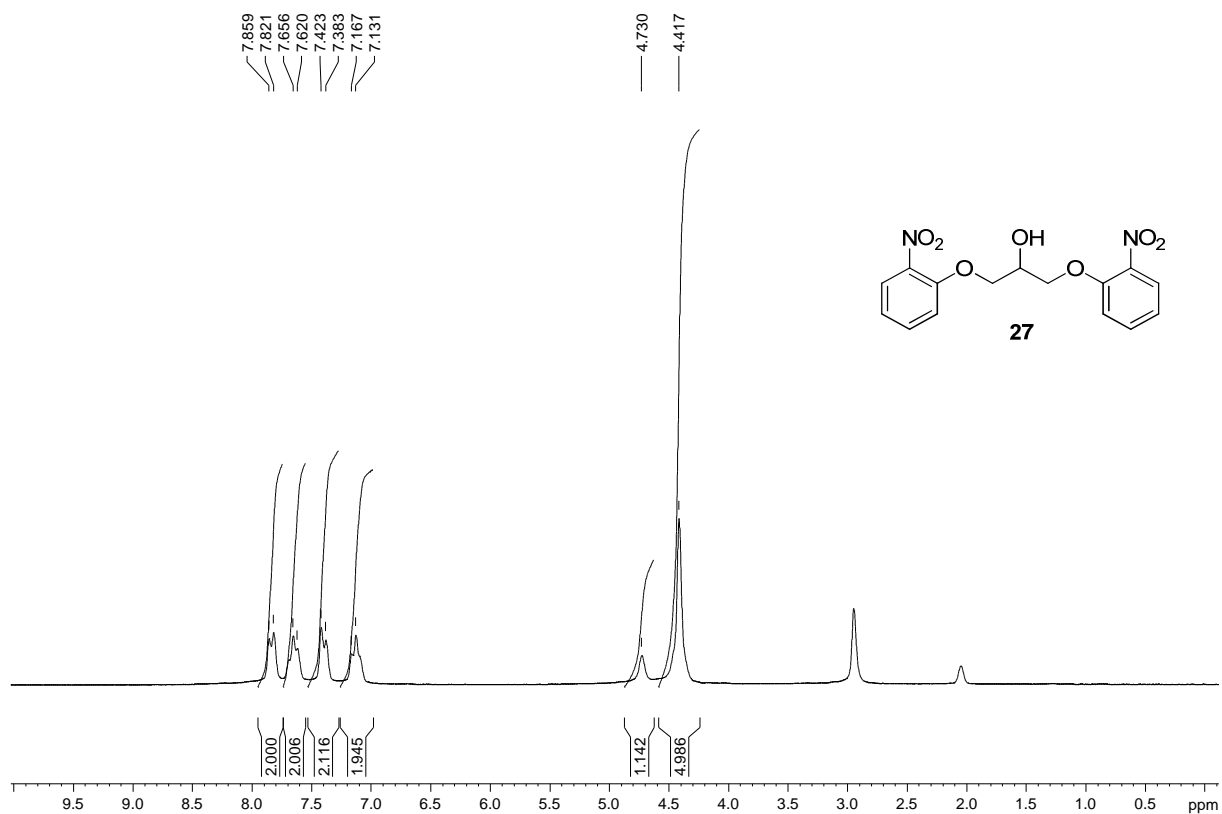


Figura A. 18 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 27.

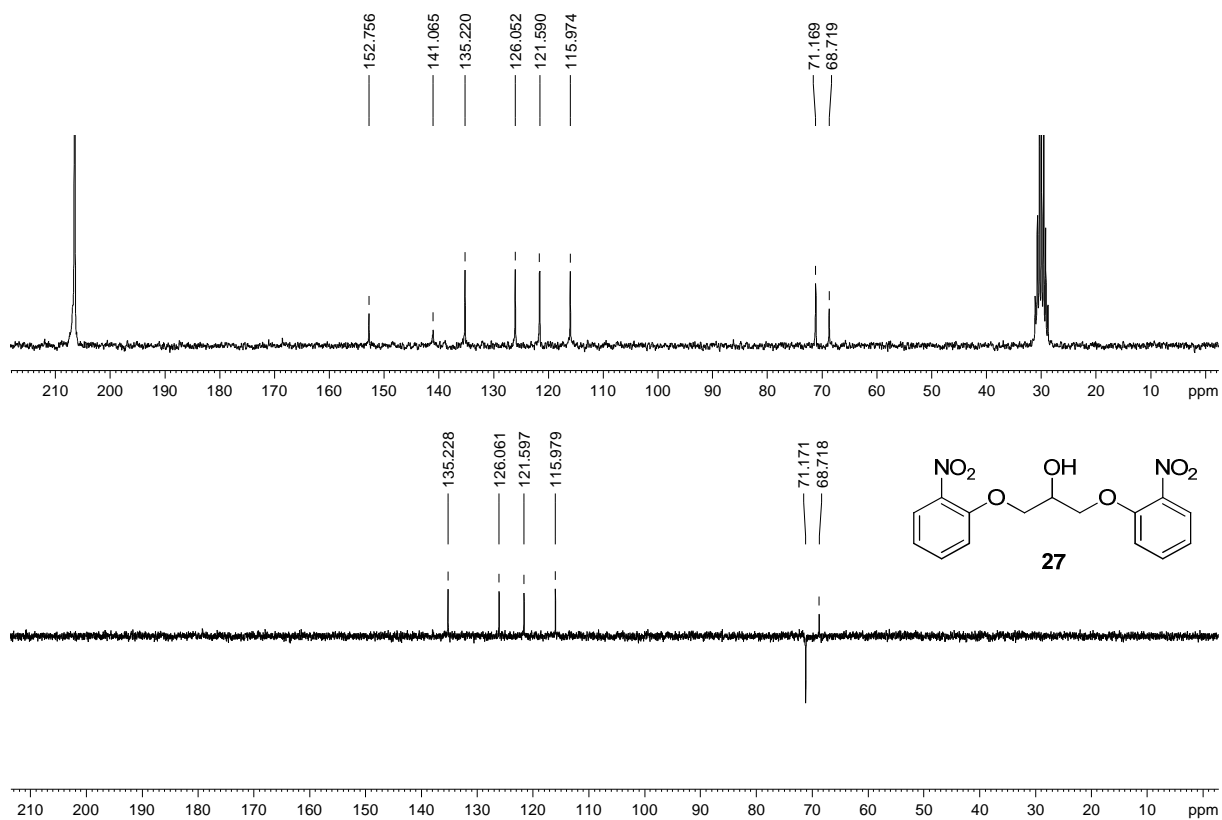


Figura A. 19 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 28.

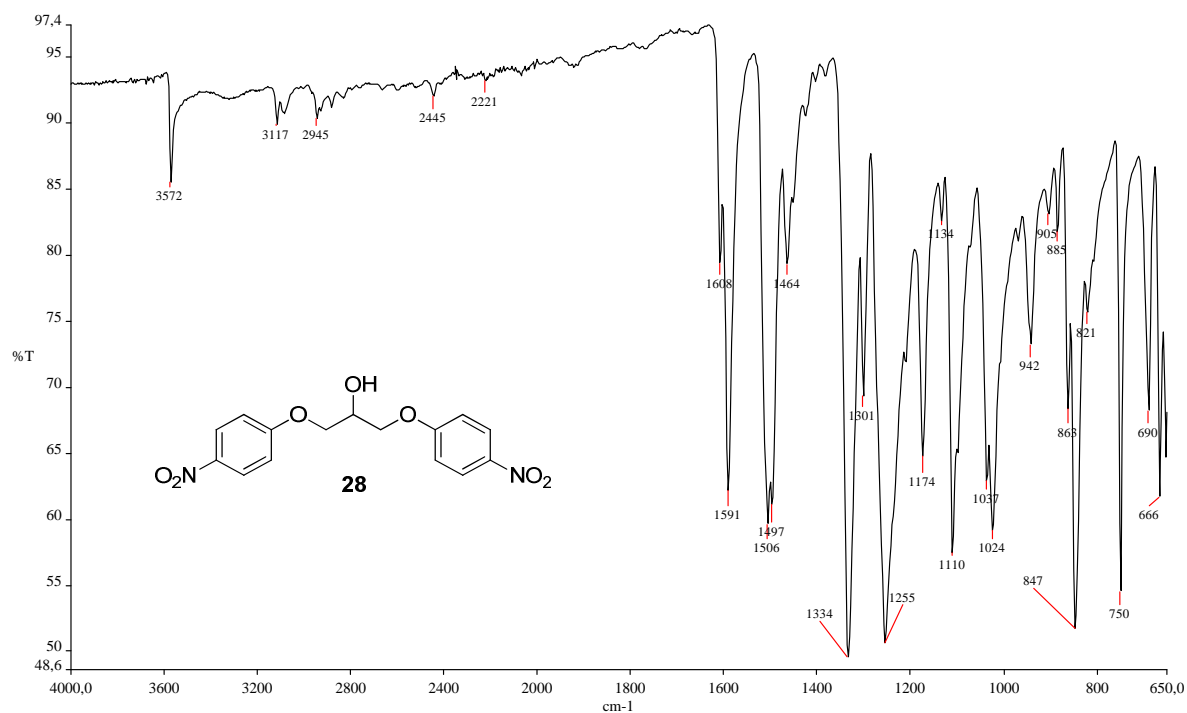


Figura A. 20 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 28.

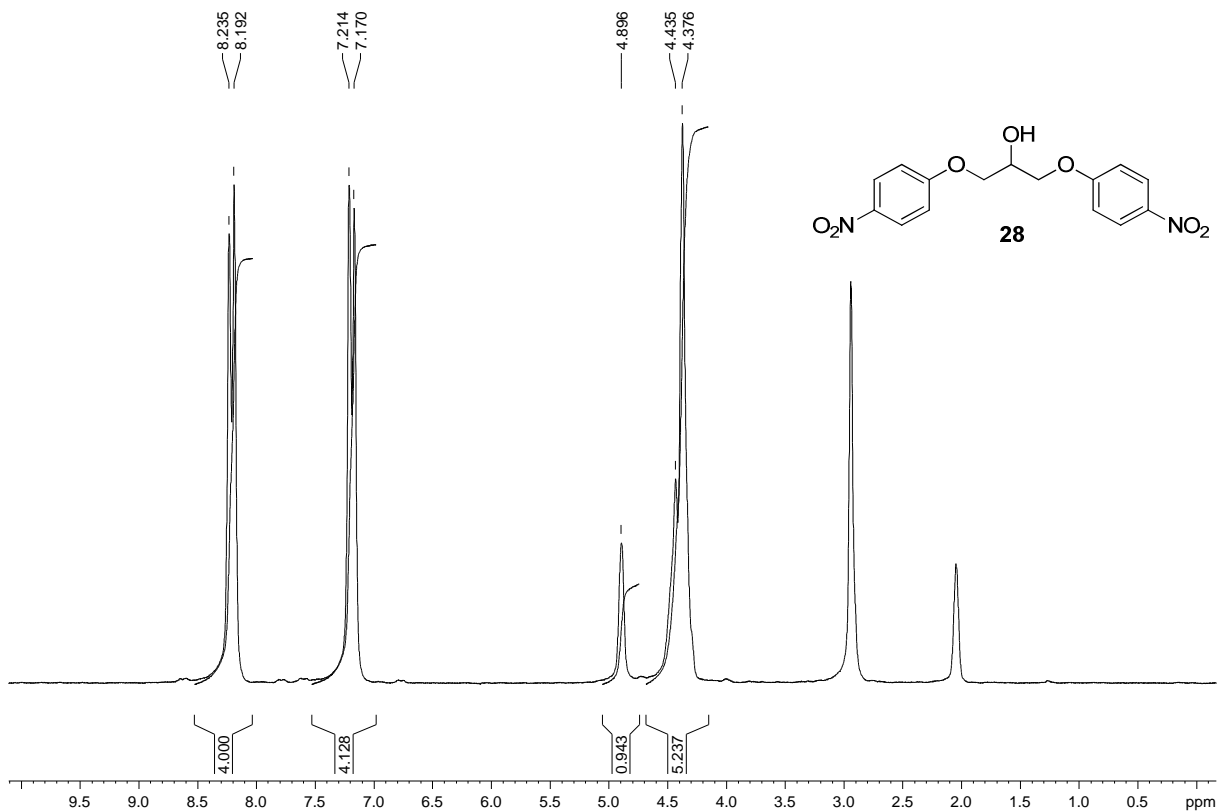


Figura A. 21 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 28.

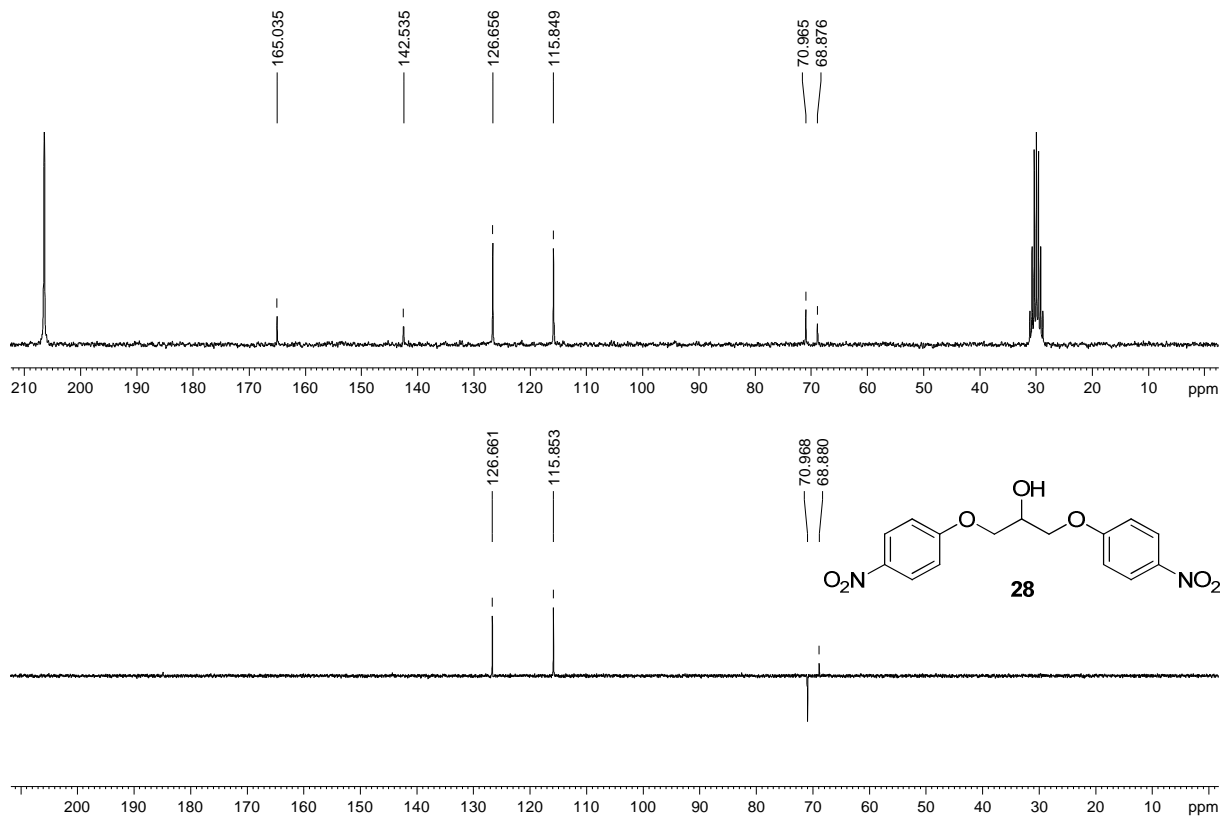


Figura A. 22 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 30.

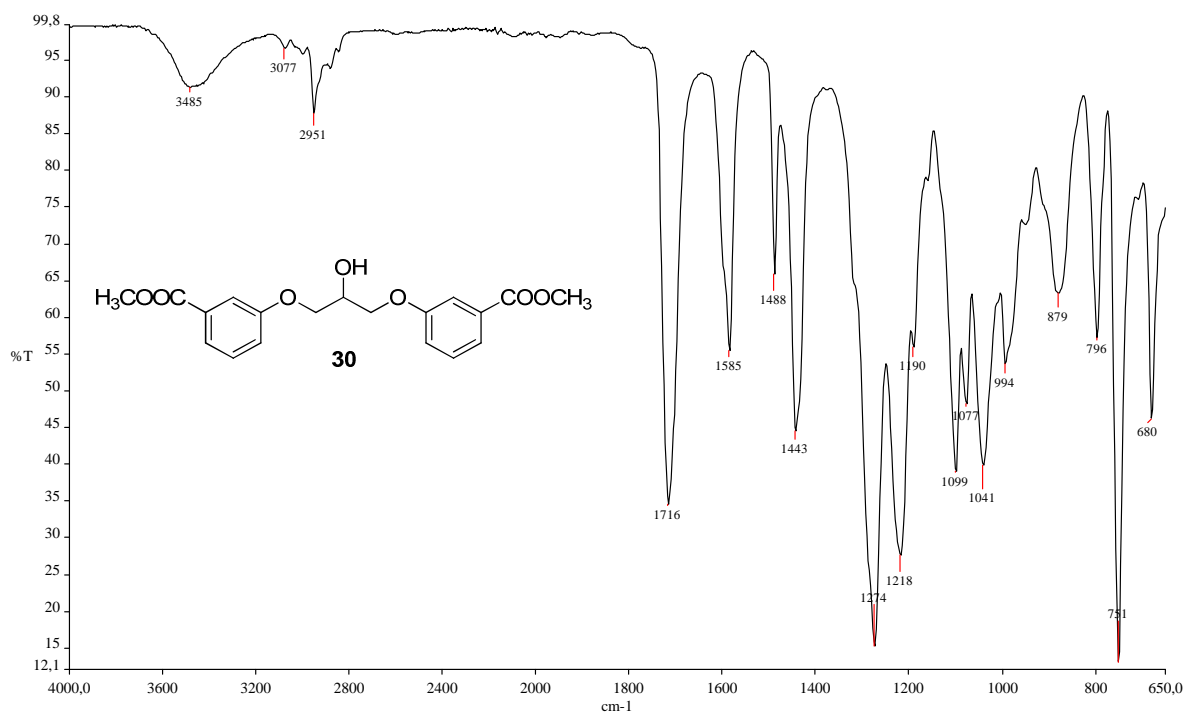


Figura A. 23 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 30.

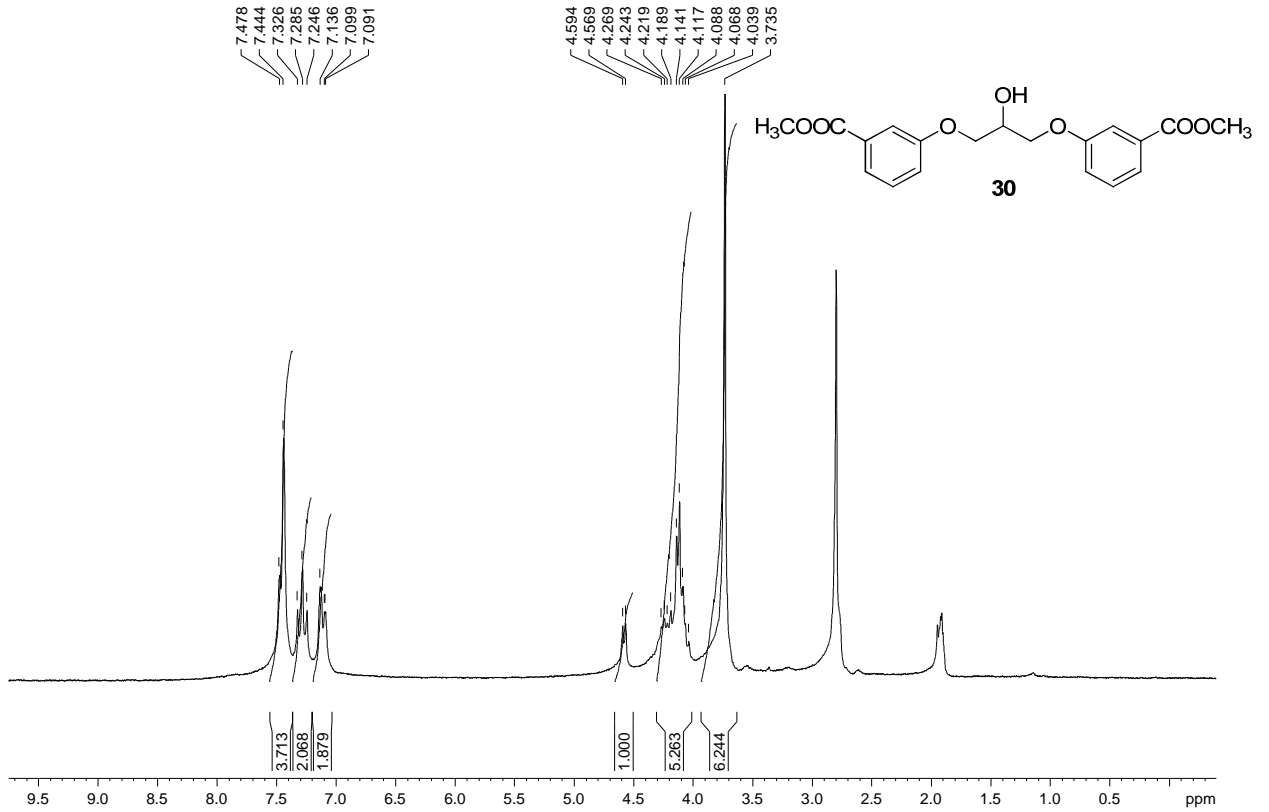


Figura A. 24 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 30.

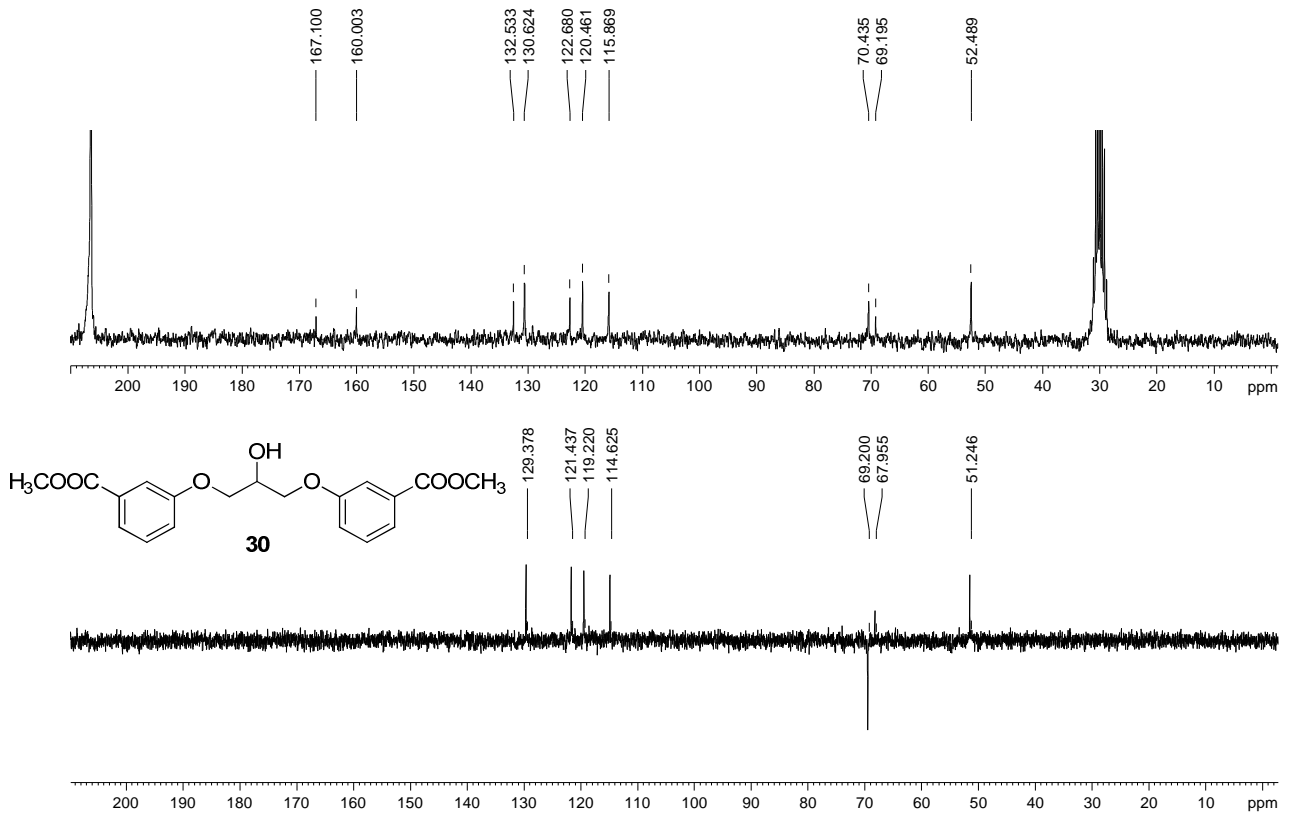


Figura A. 25 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 31.

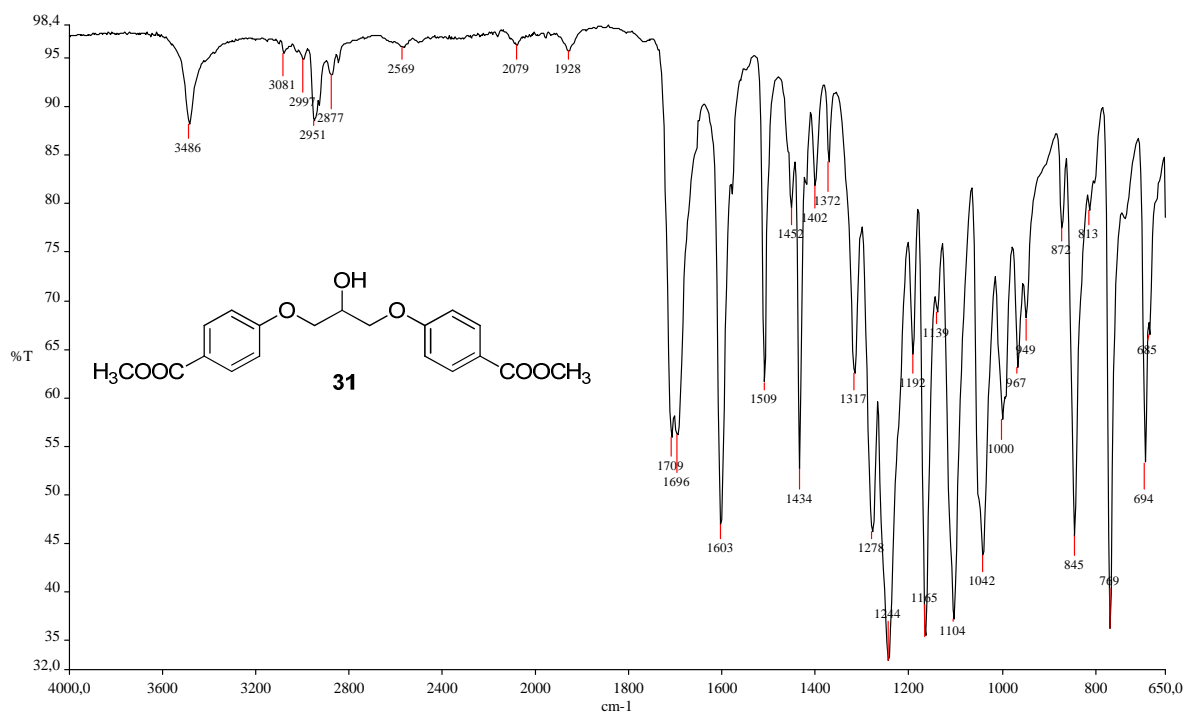


Figura A. 26 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 31.

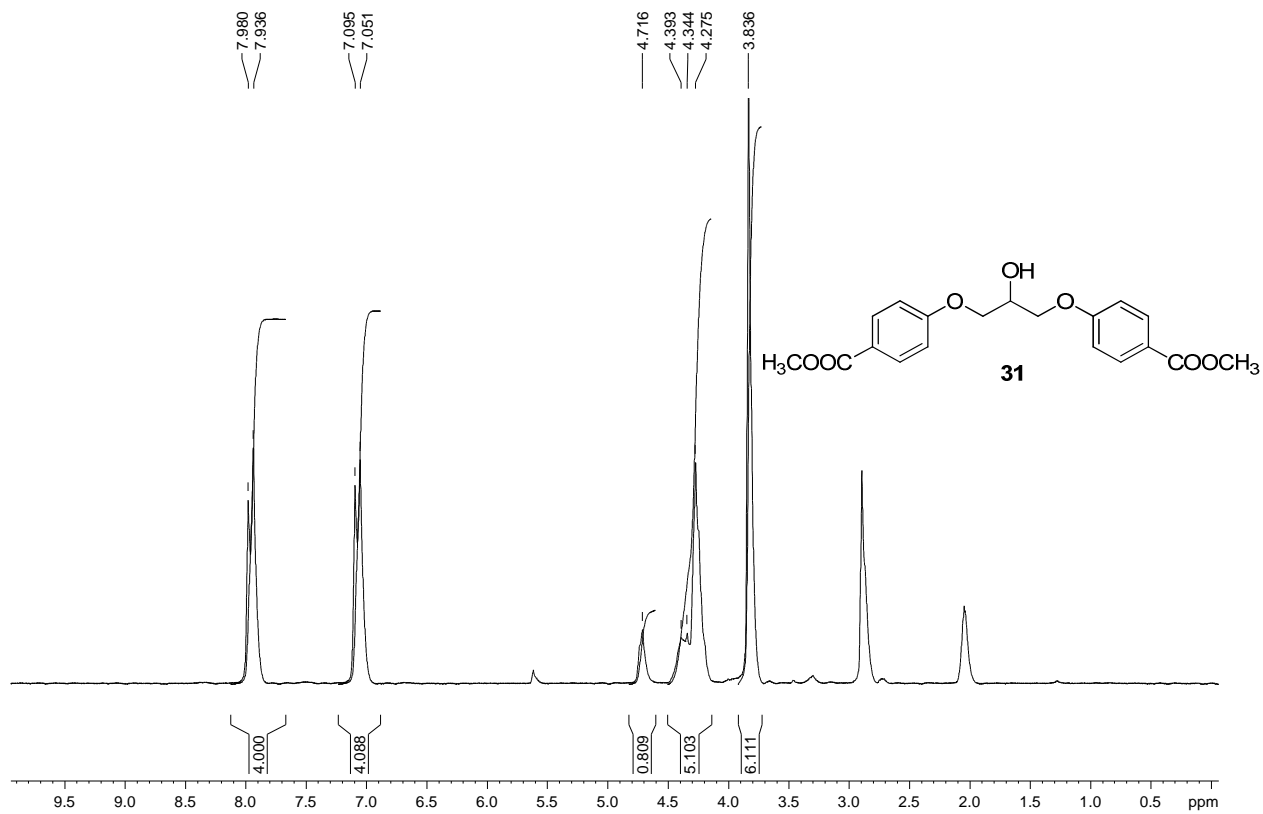


Figura A. 27 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 31.

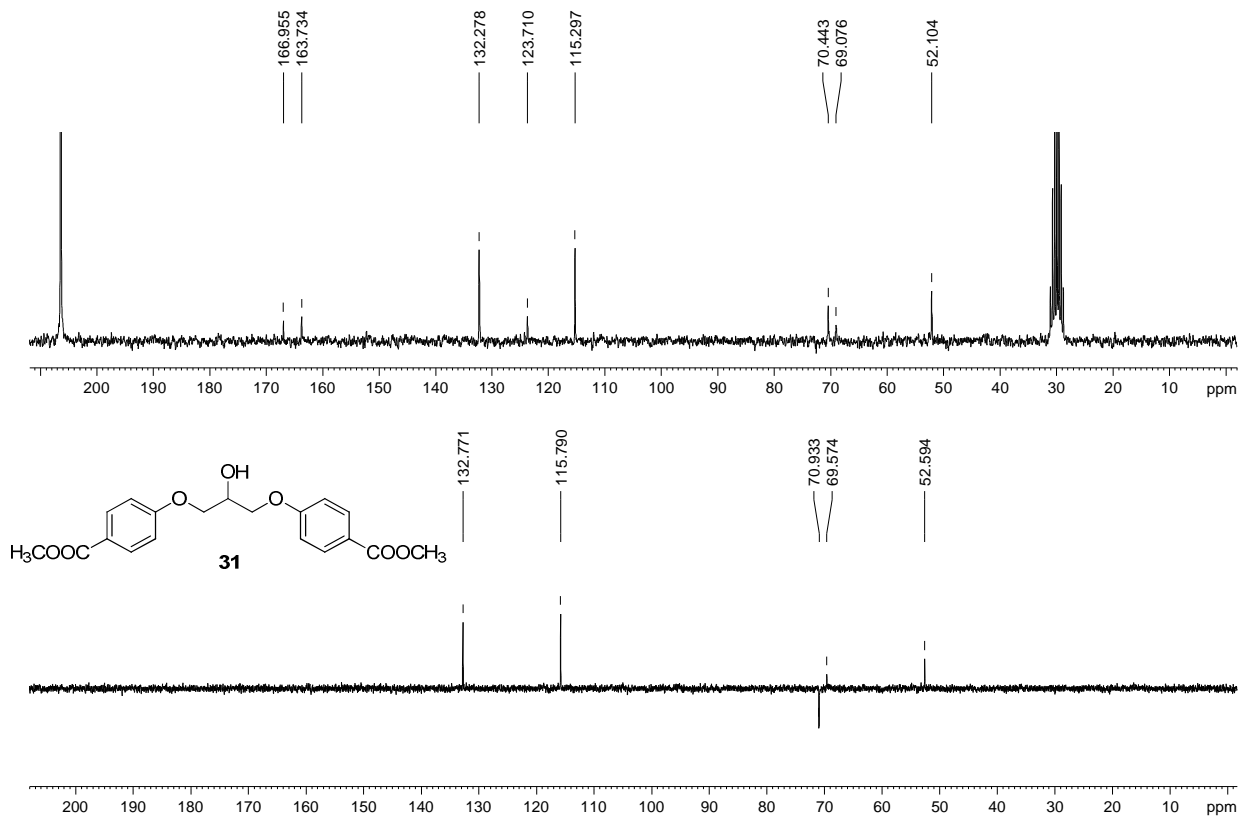


Figura A. 28 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 32.

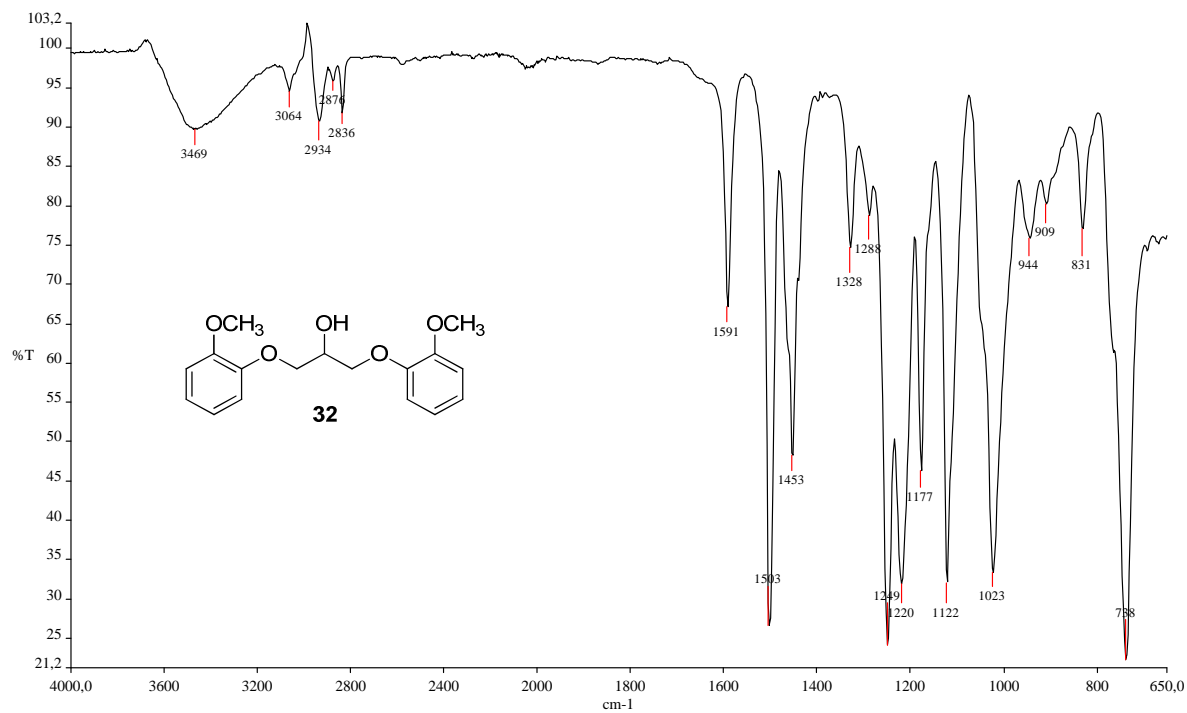


Figura A. 29 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 32.

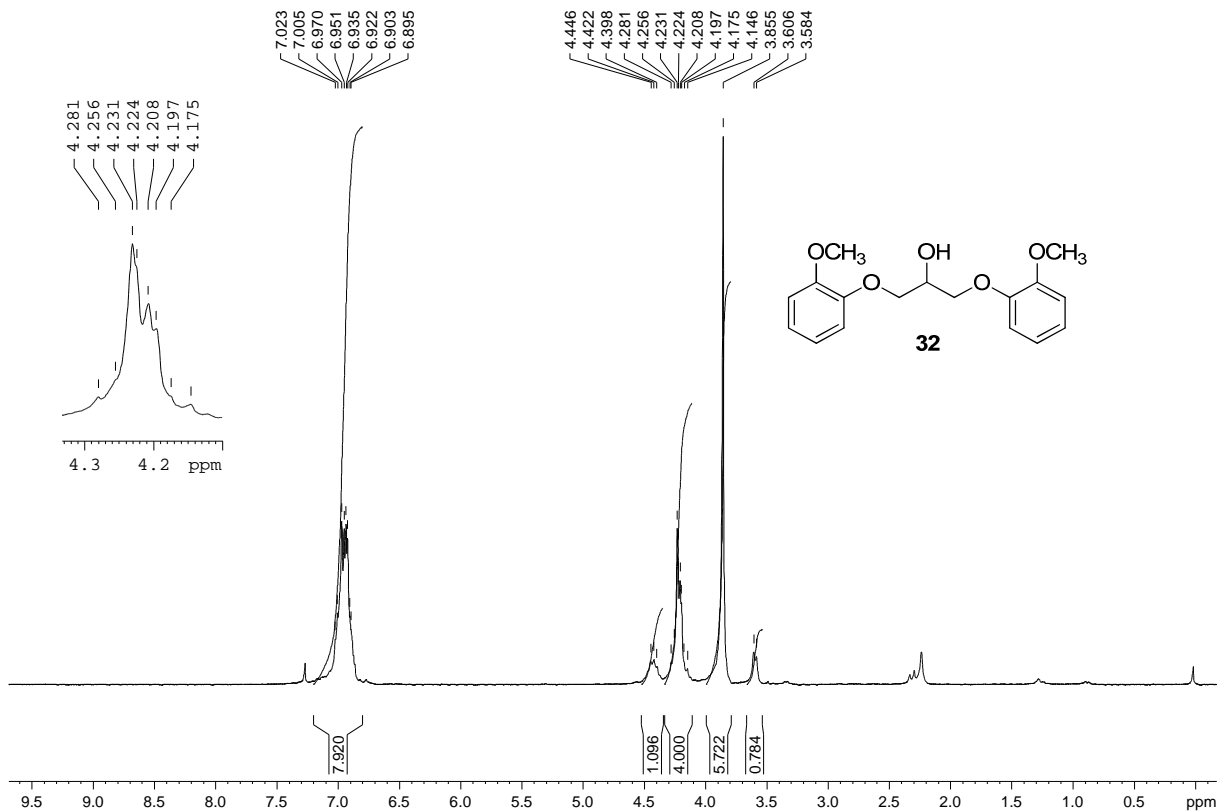


Figura A. 30 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 32.

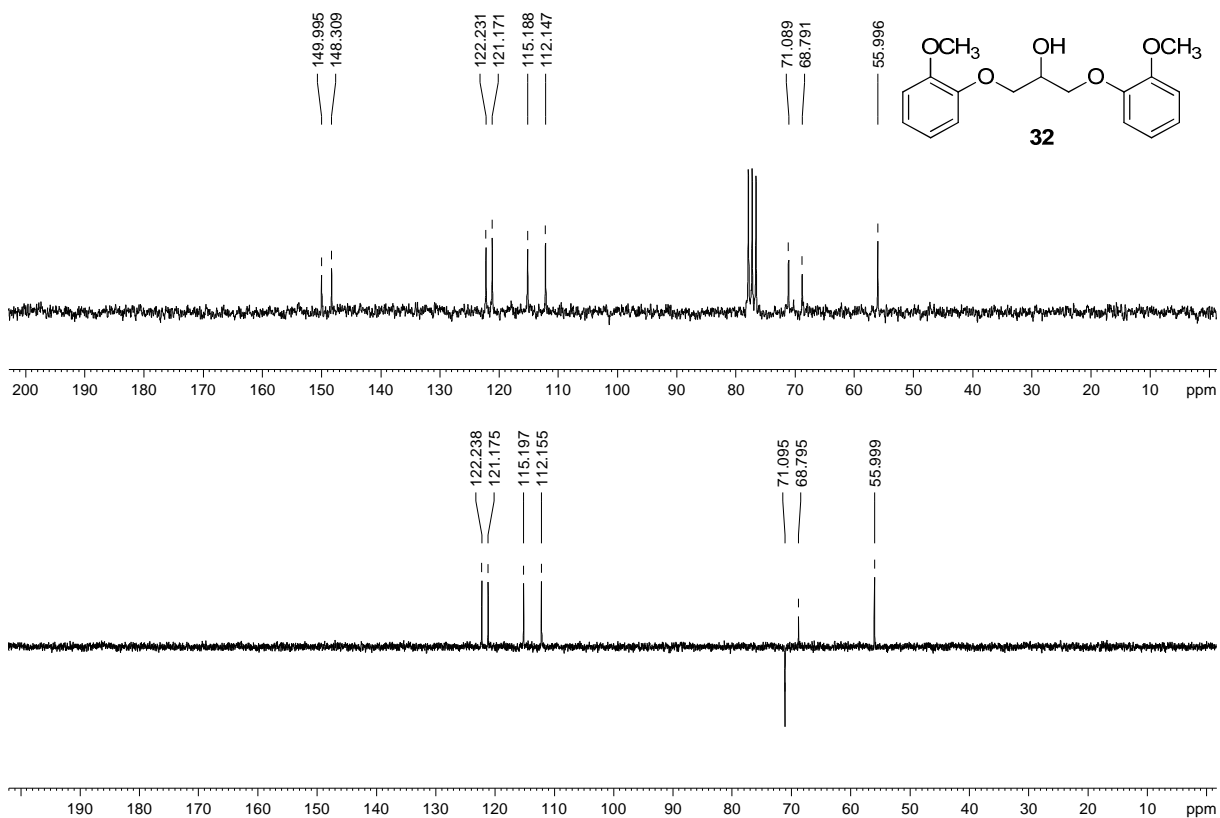


Figura A. 31 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 33.

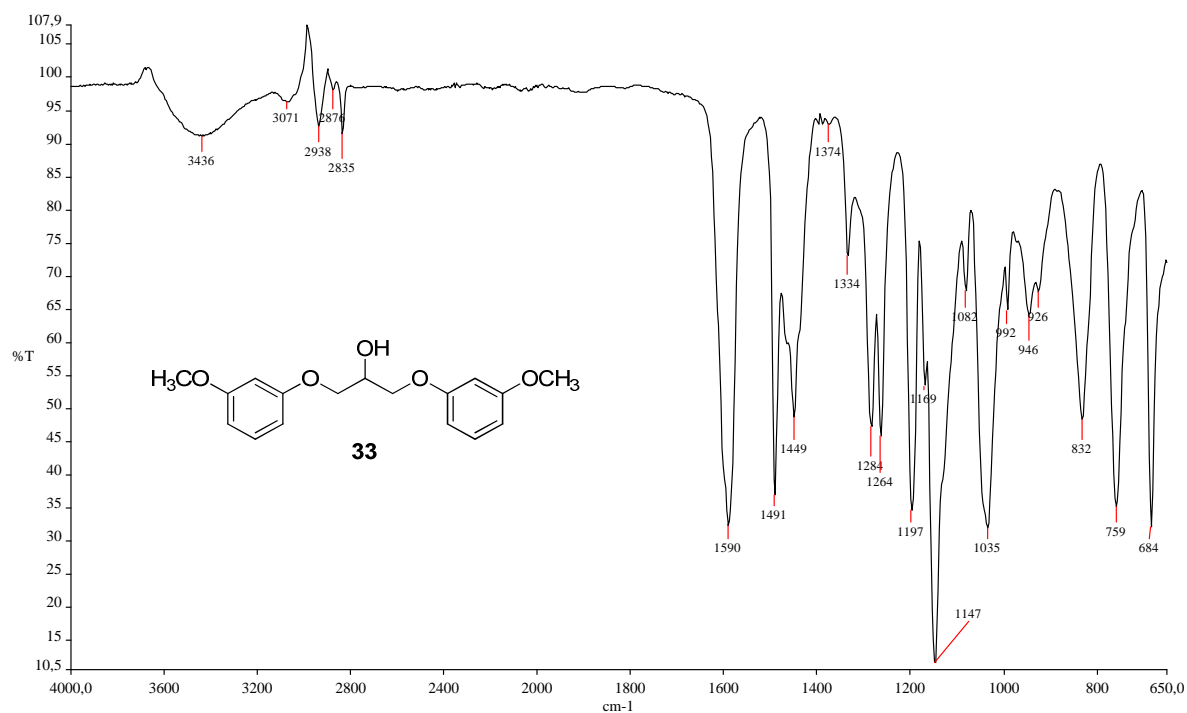


Figura A. 32 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 33.

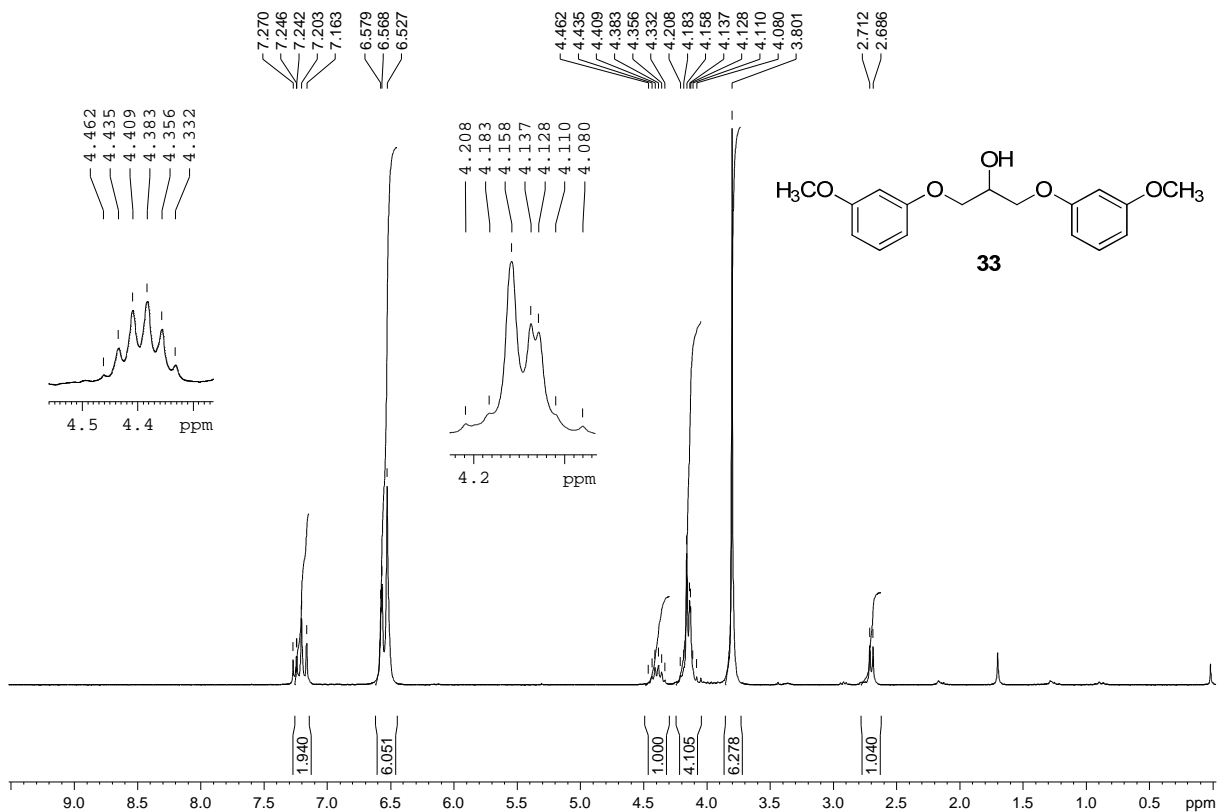


Figura A. 33 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 33.

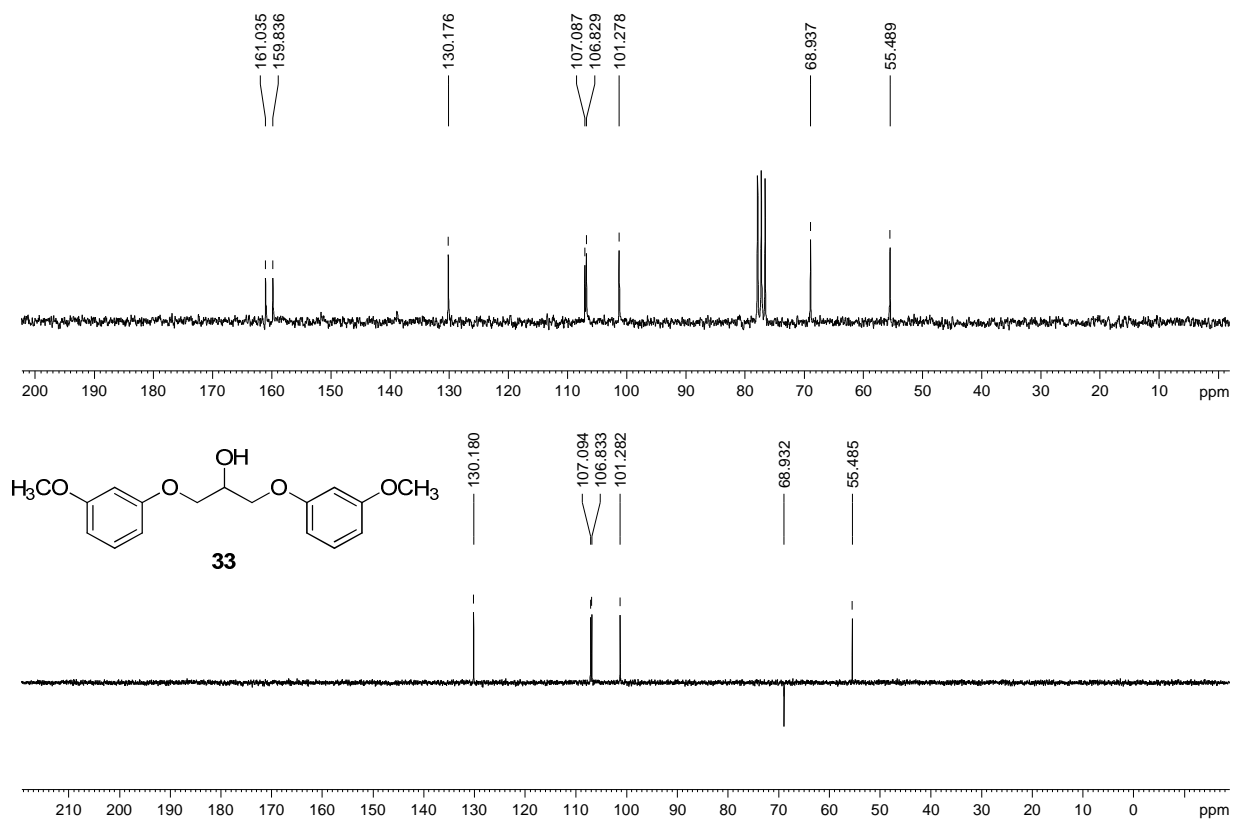


Figura A. 34 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 34.

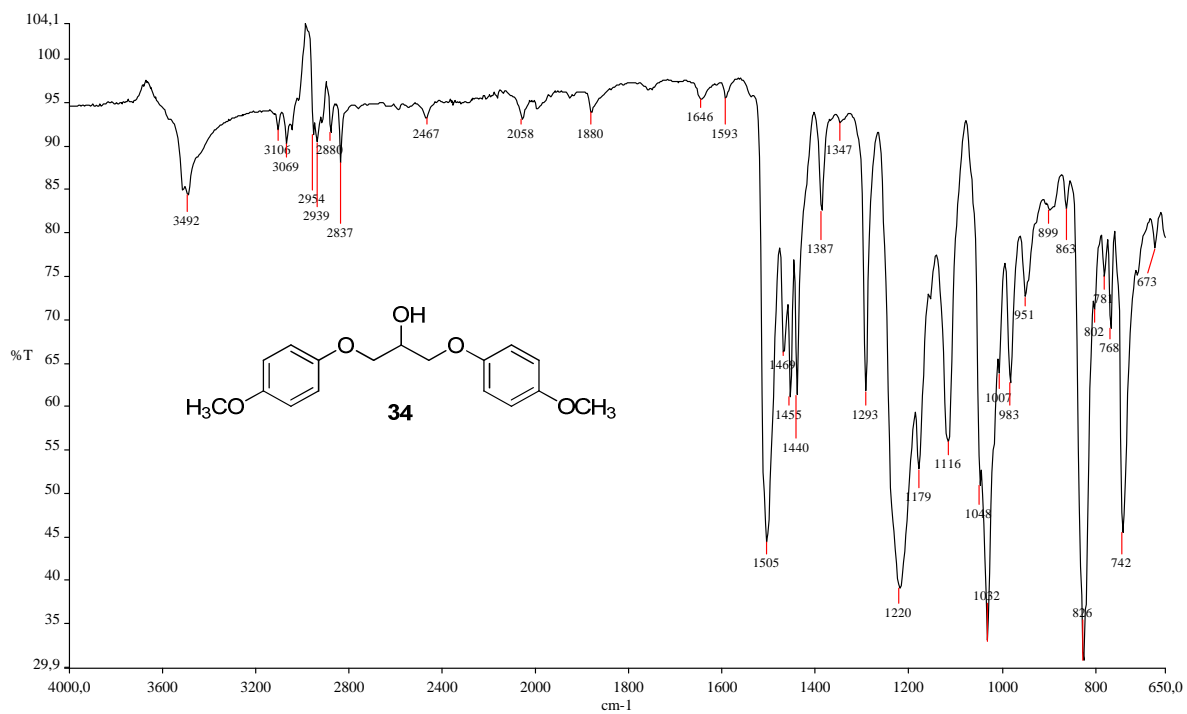


Figura A. 35 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 34.

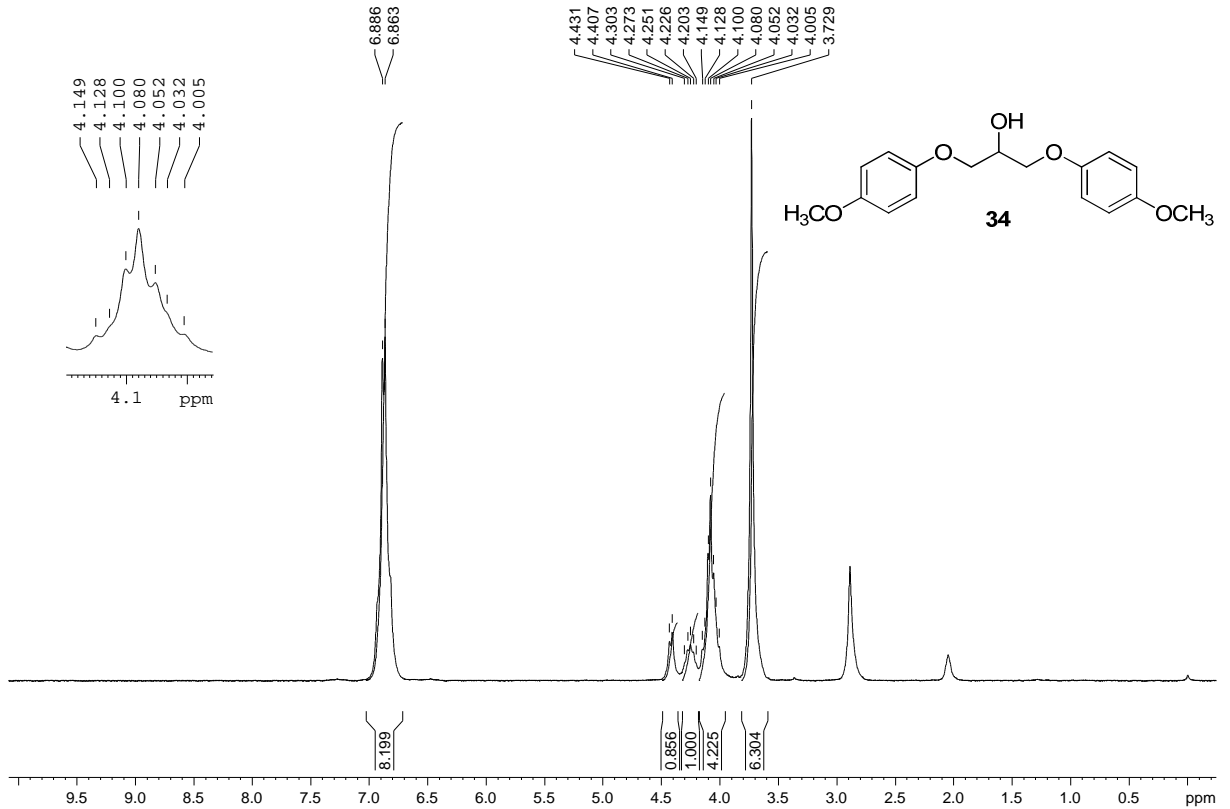


Figura A. 36 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 34.

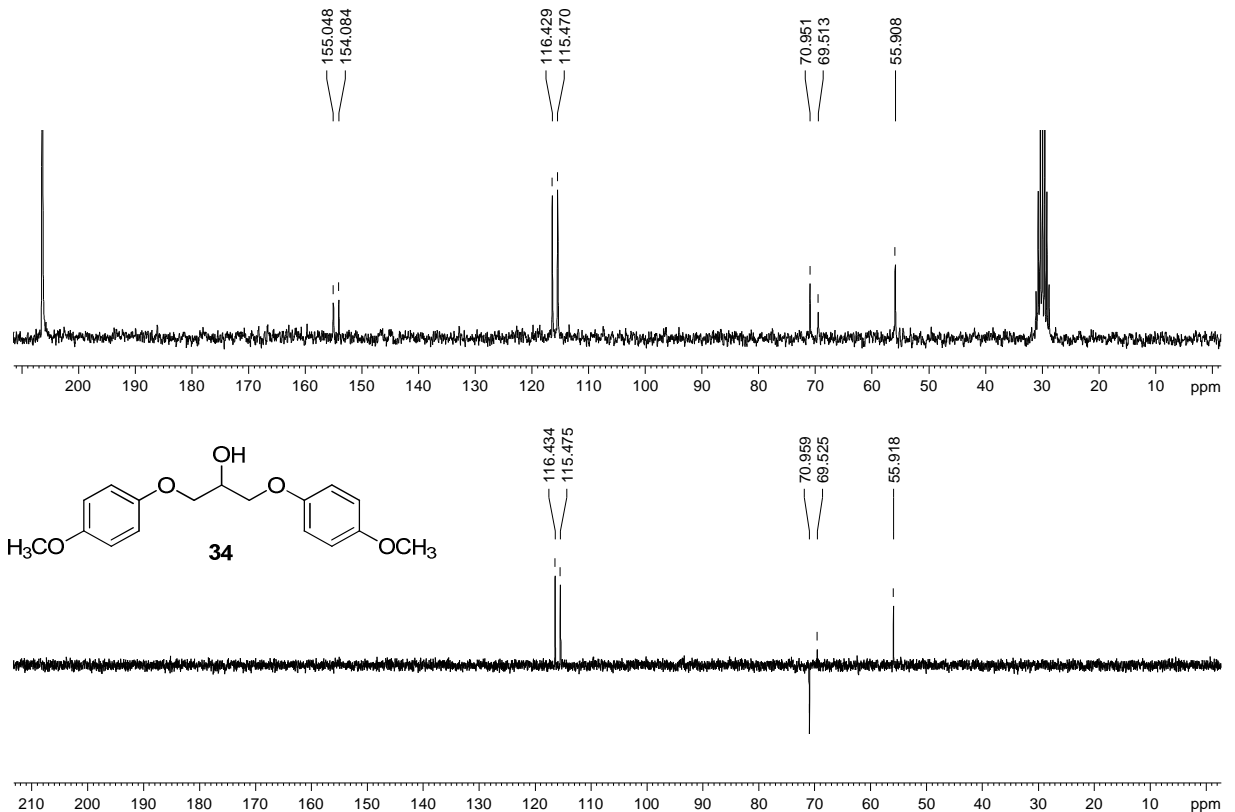


Figura A. 37 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 35.

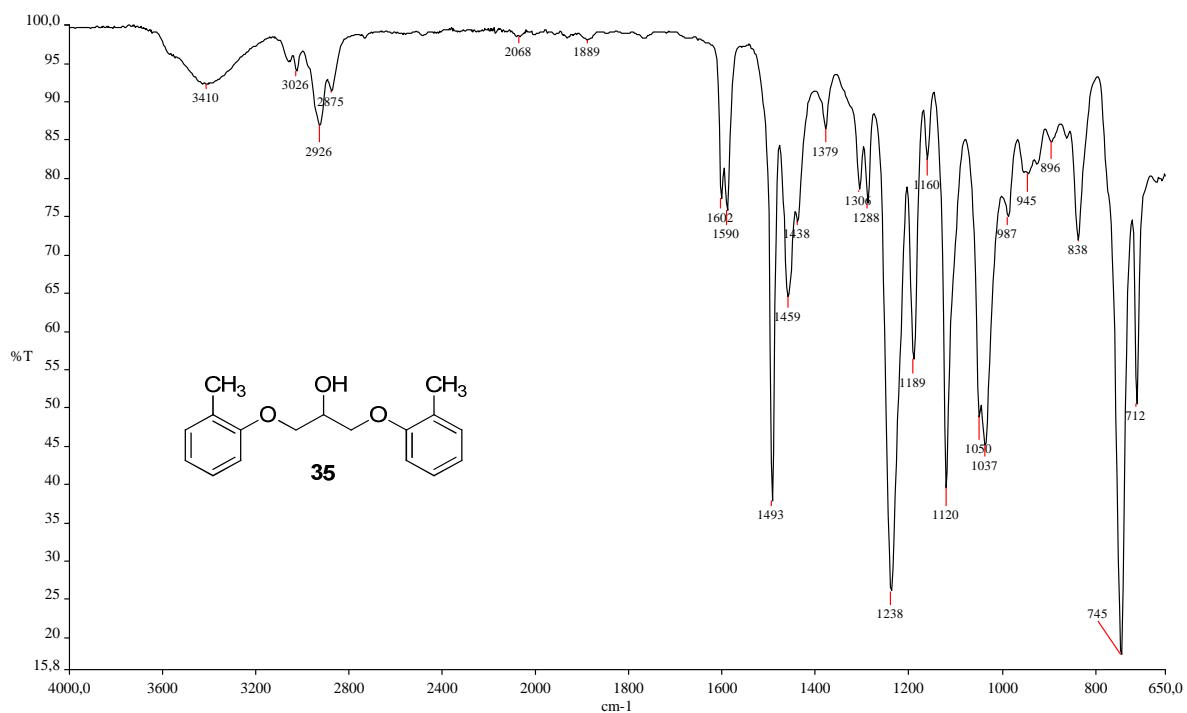


Figura A. 38 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 35.

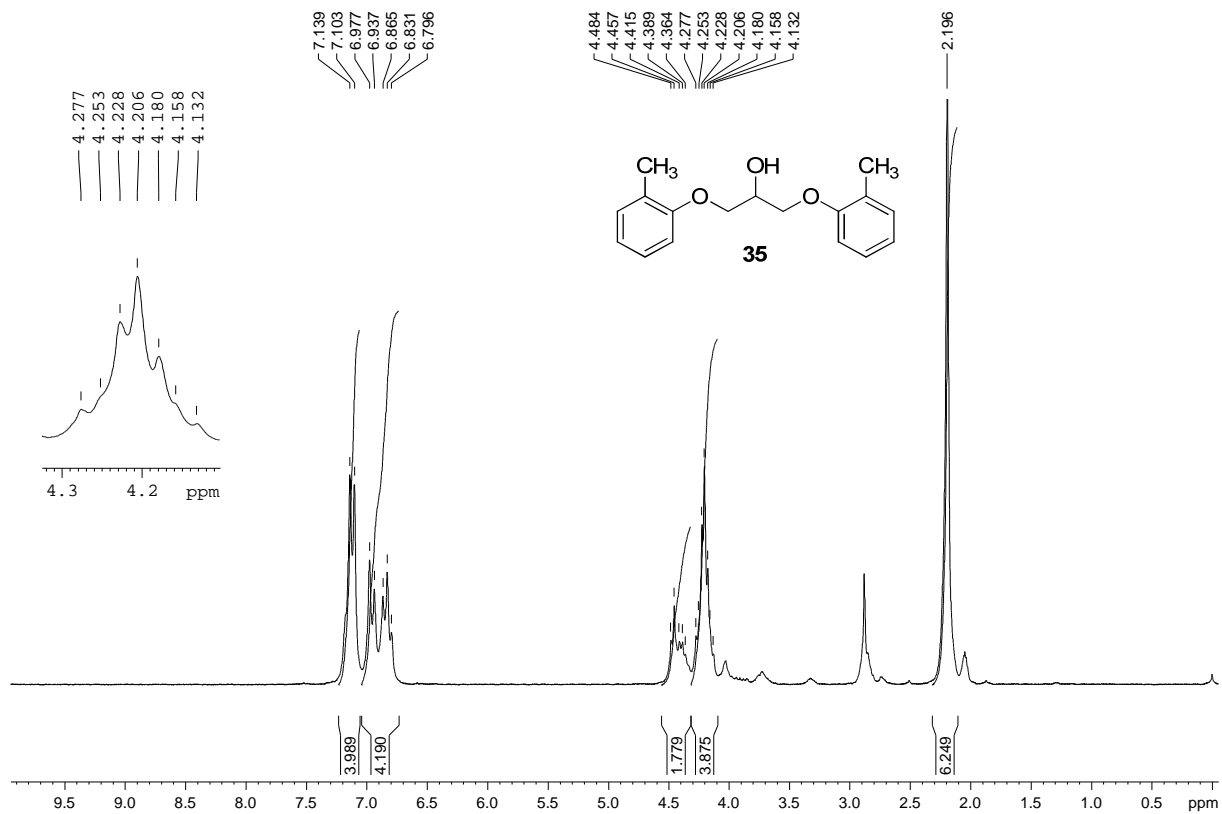


Figura A. 39 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 35.

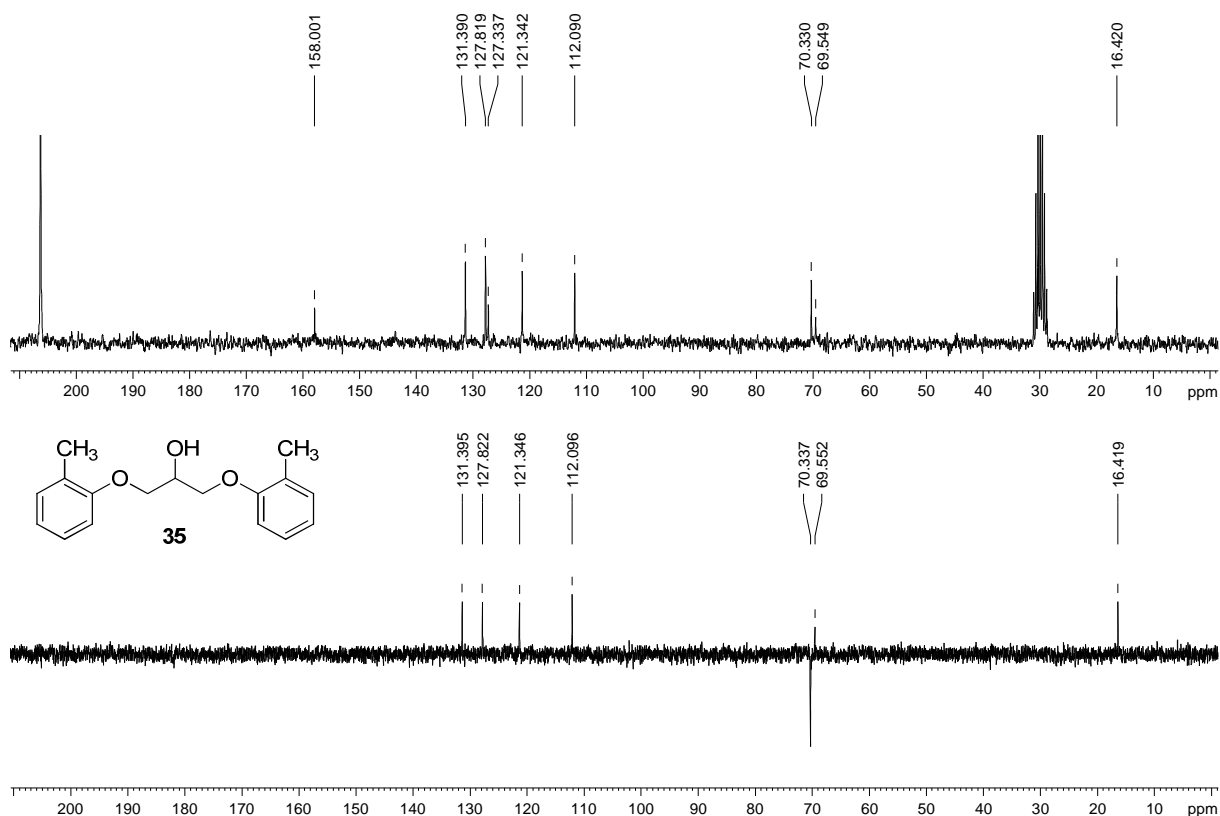


Figura A. 40 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 36.

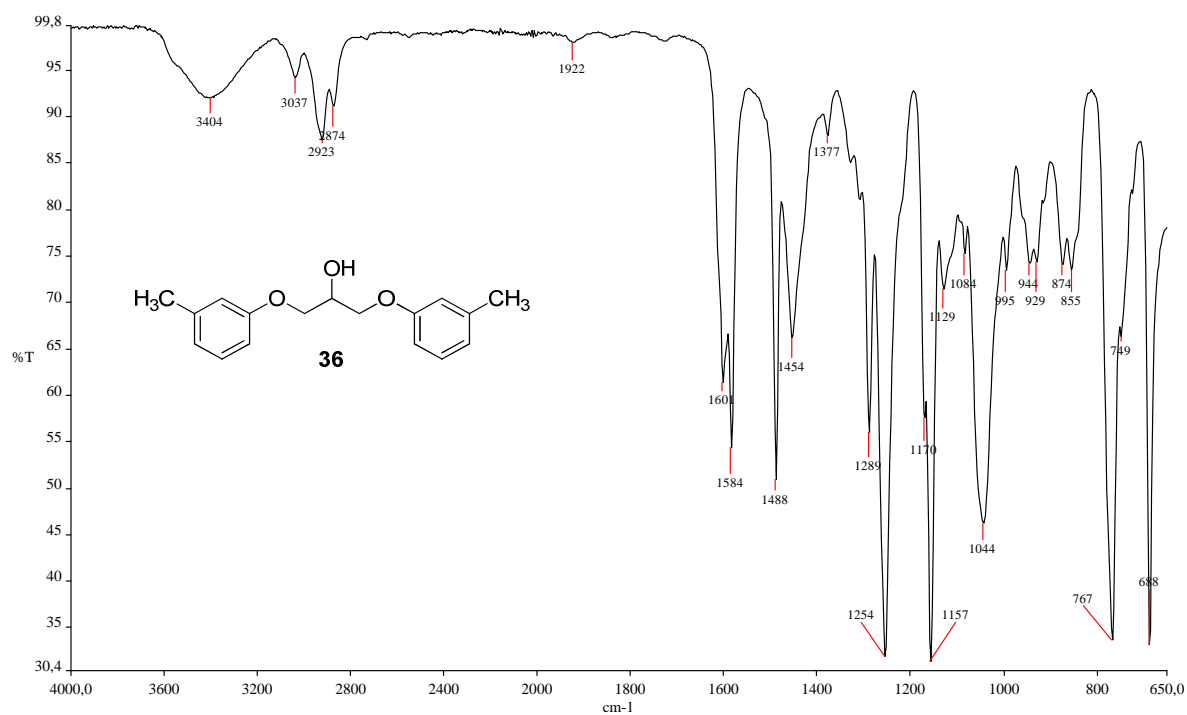


Figura A. 41 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 36.

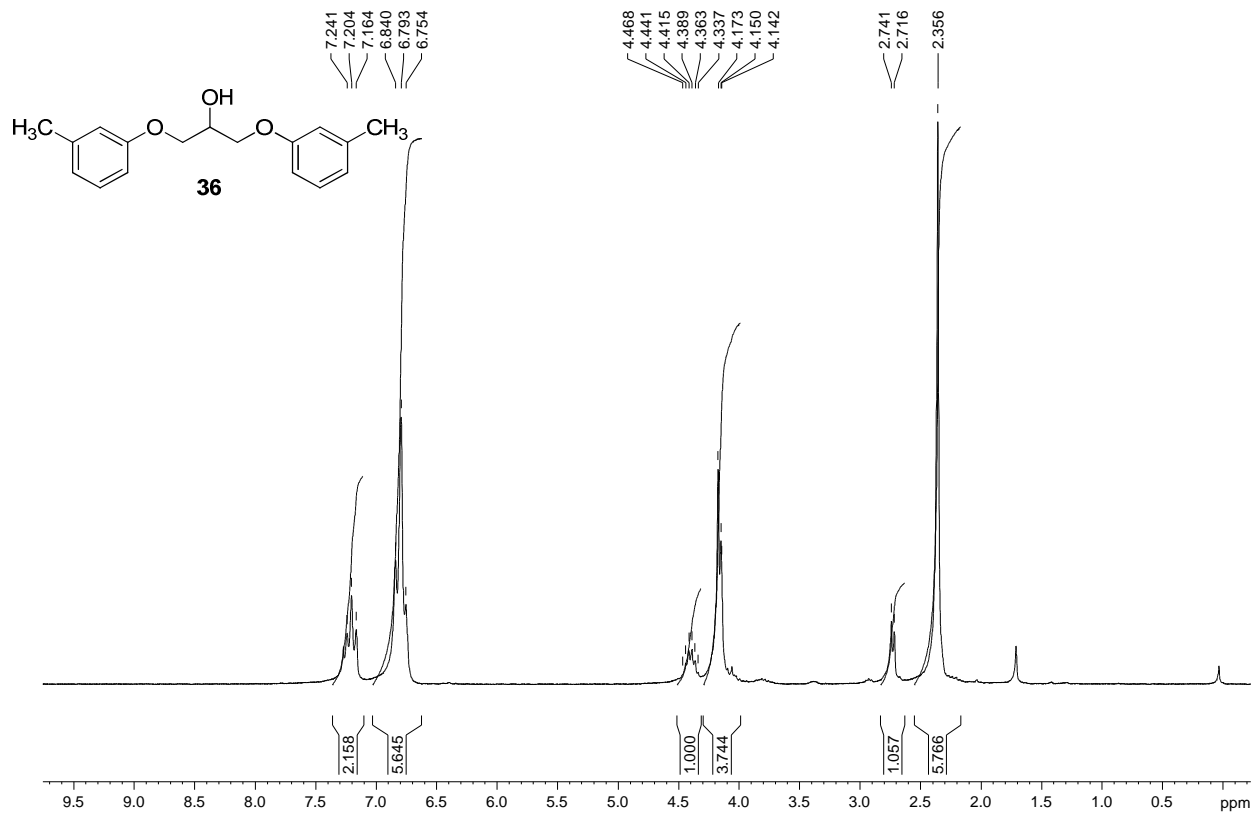


Figura A. 42 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 36.

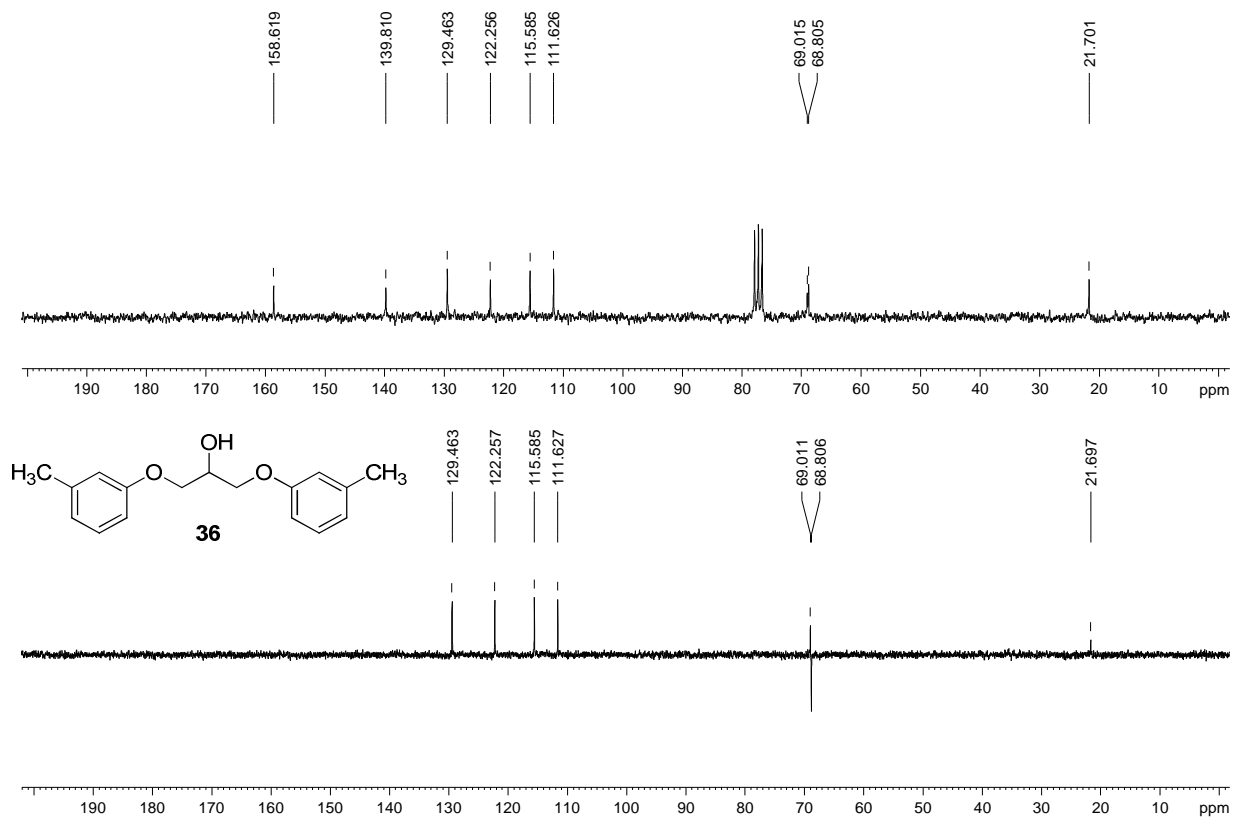


Figura A. 43 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 37.

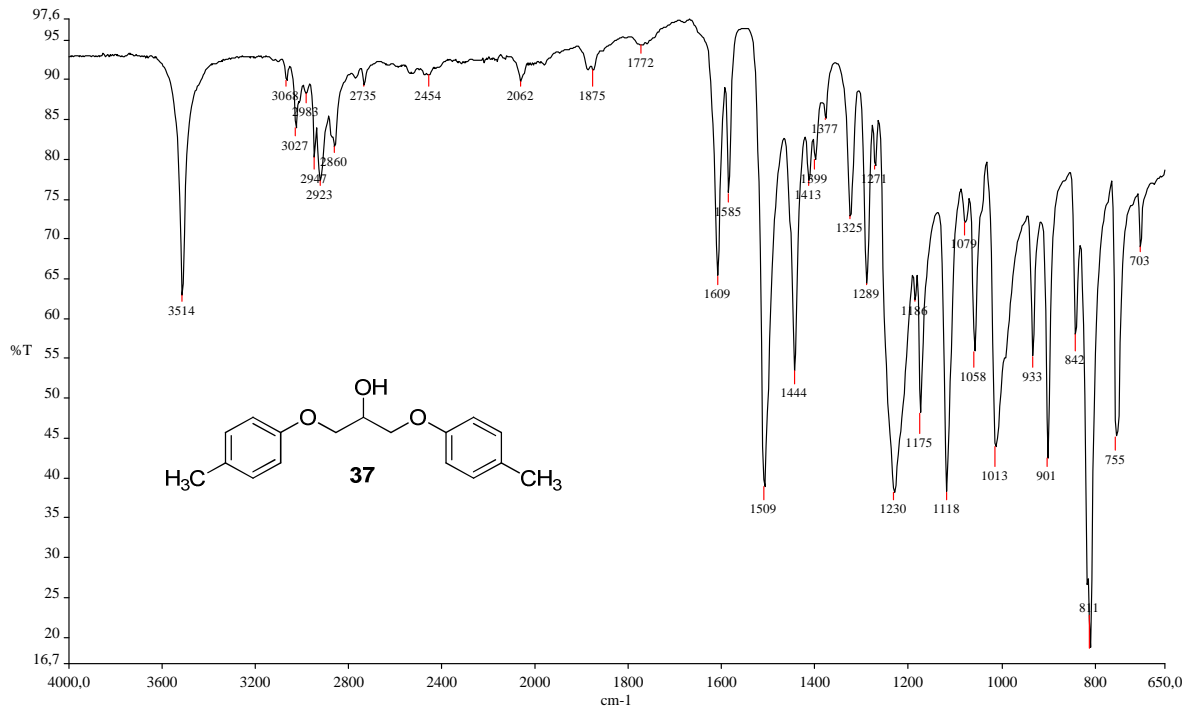


Figura A. 44 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 37.

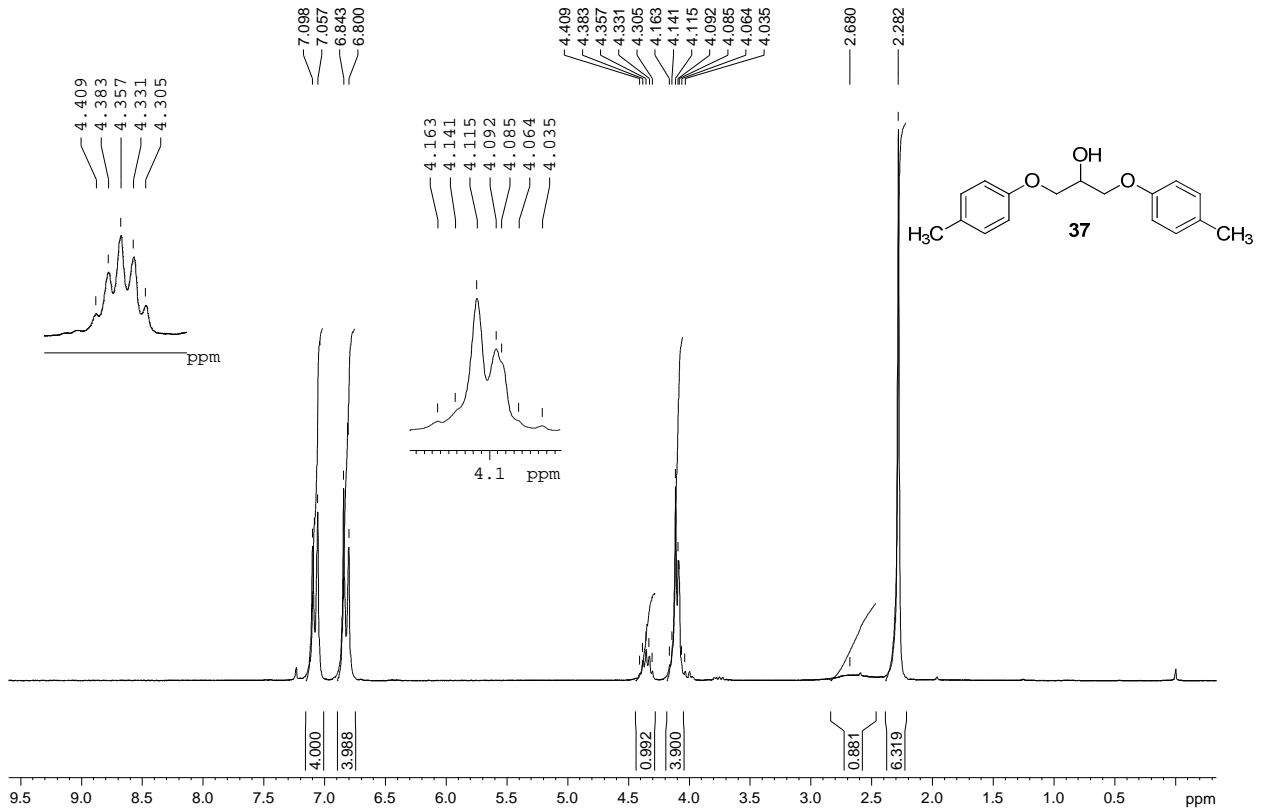


Figura A. 45 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 37.

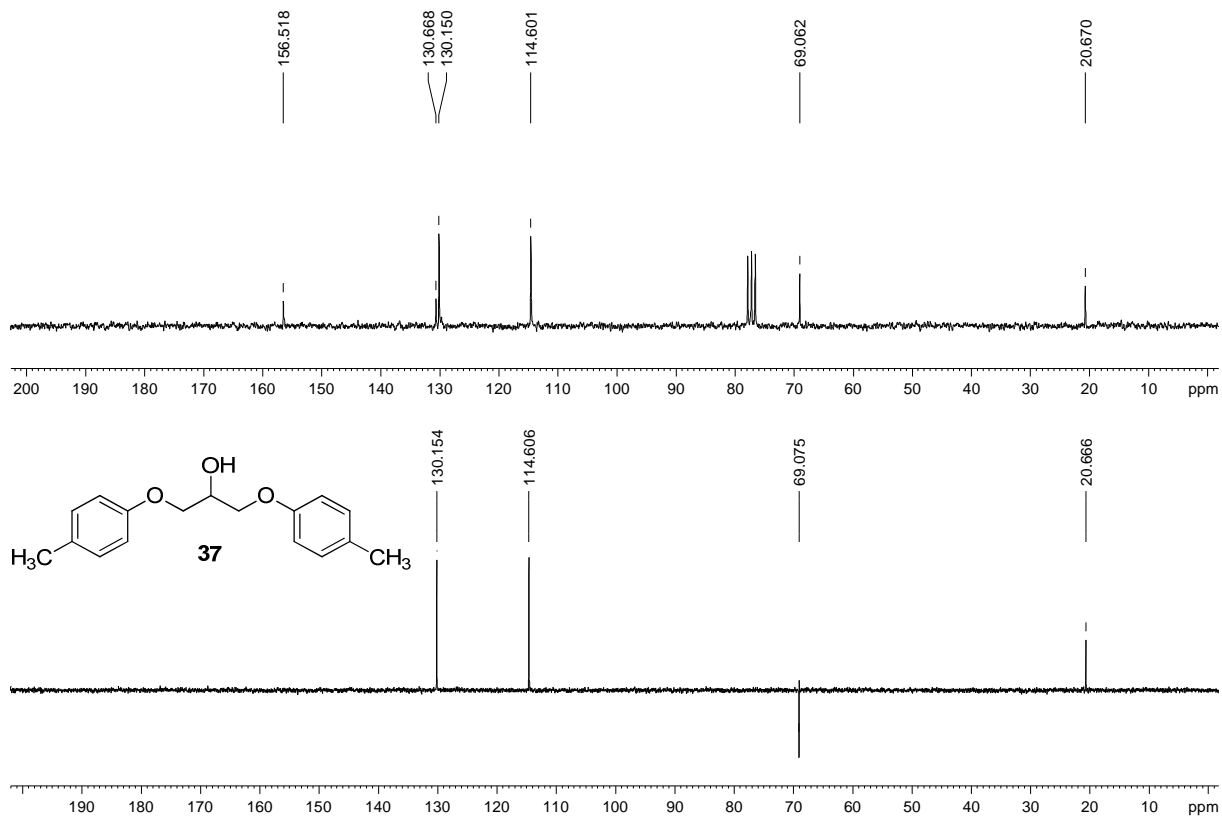


Figura A. 46 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 38.

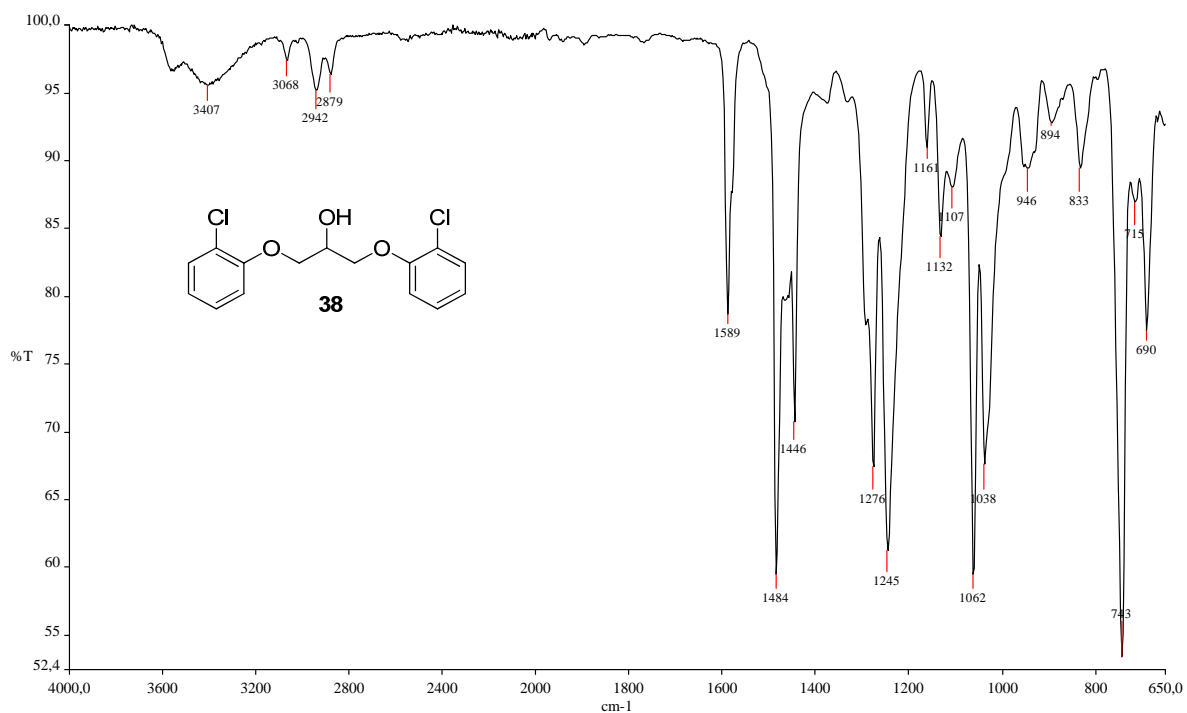


Figura A. 47 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 38.

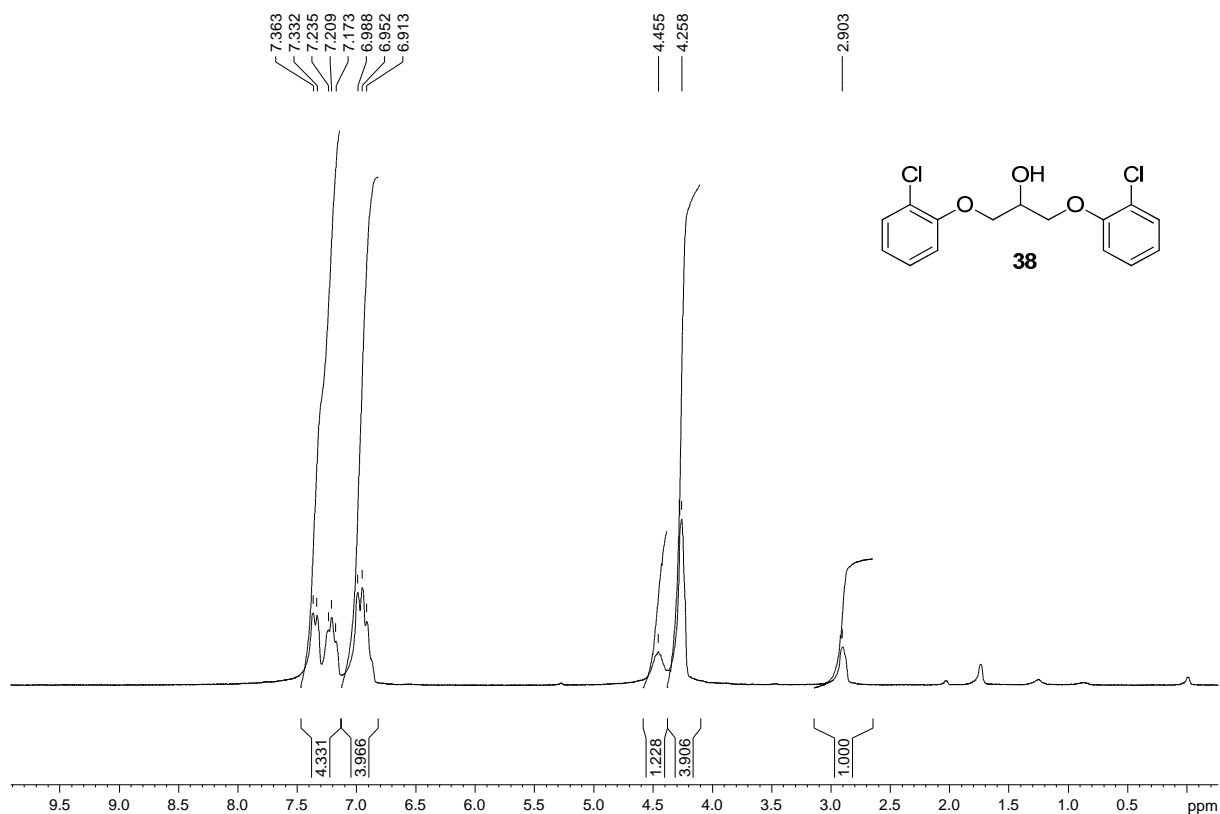


Figura A. 48 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 38.

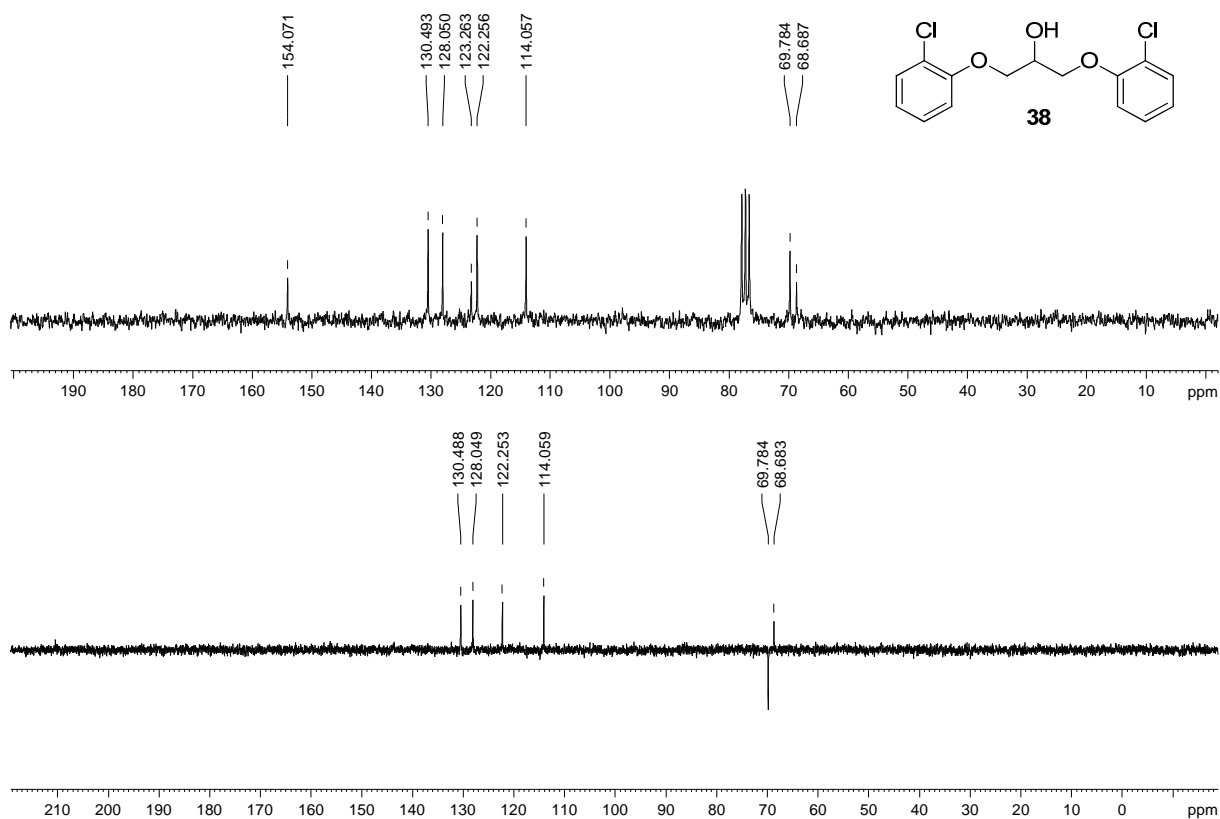


Figura A. 49 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 39.

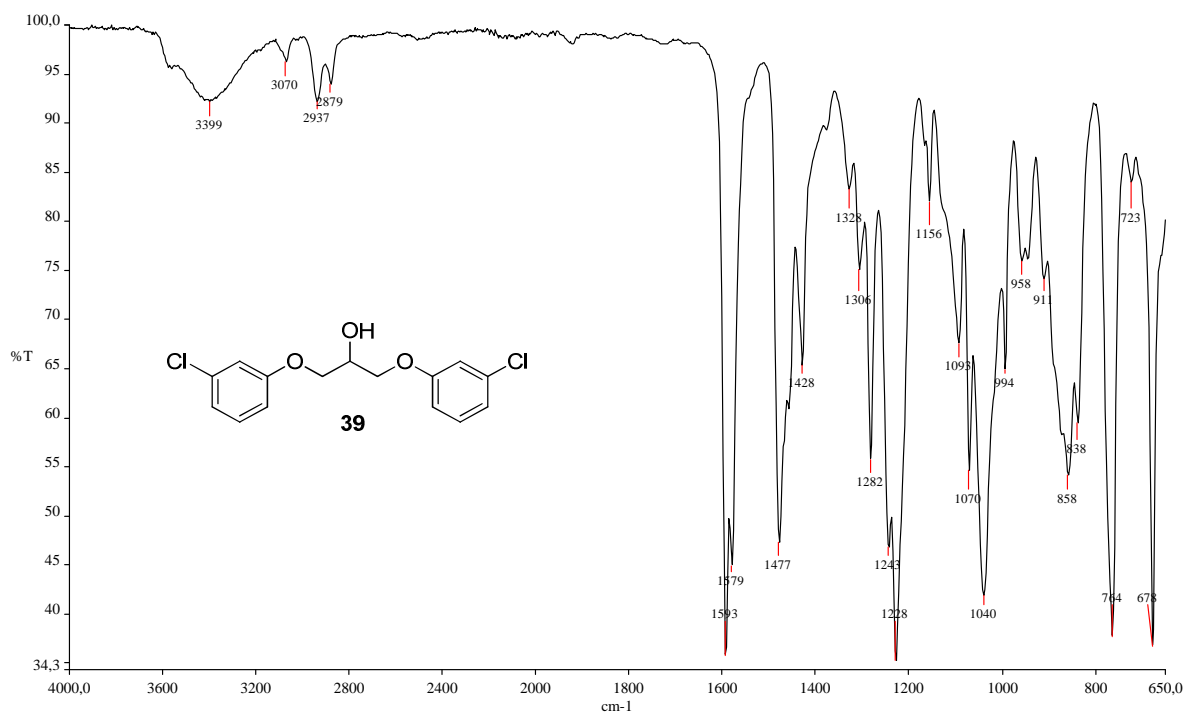


Figura A. 50 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 39.

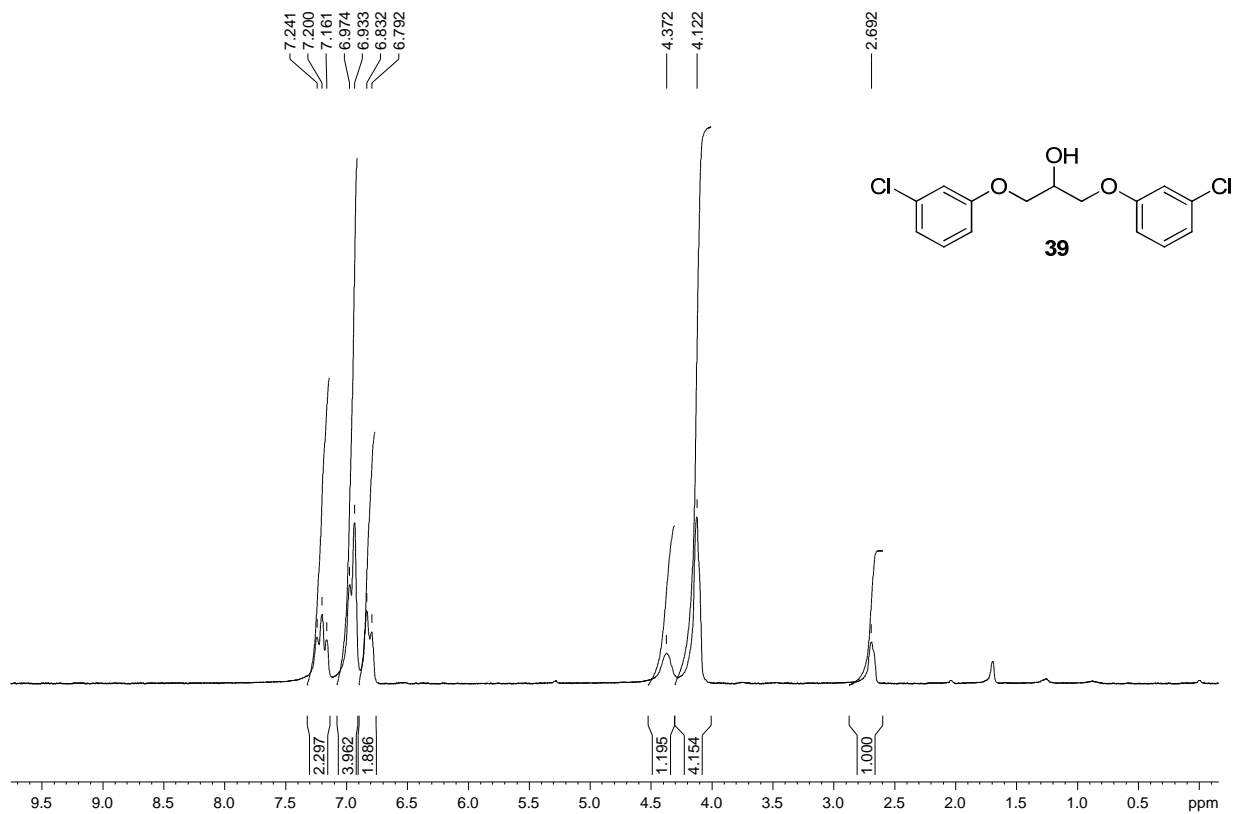


Figura A. 51 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 39.

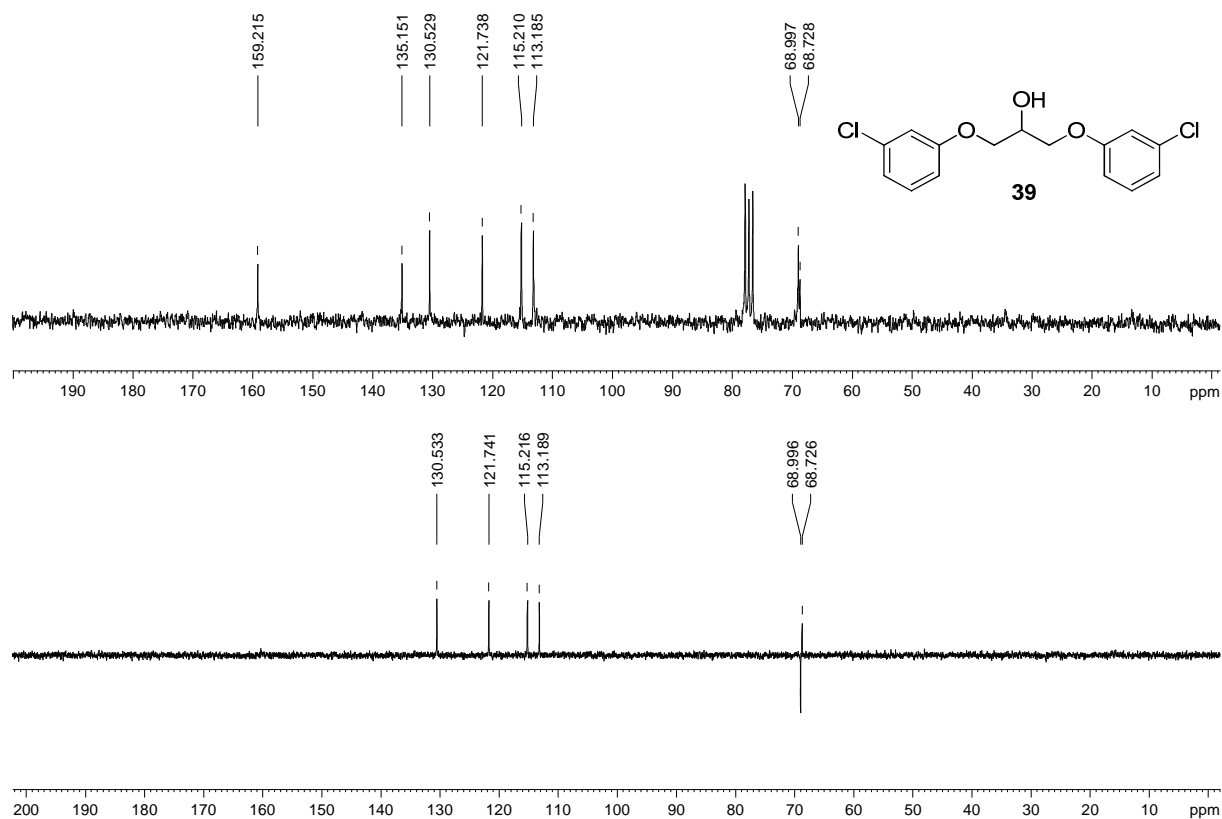


Figura A. 52 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 40.

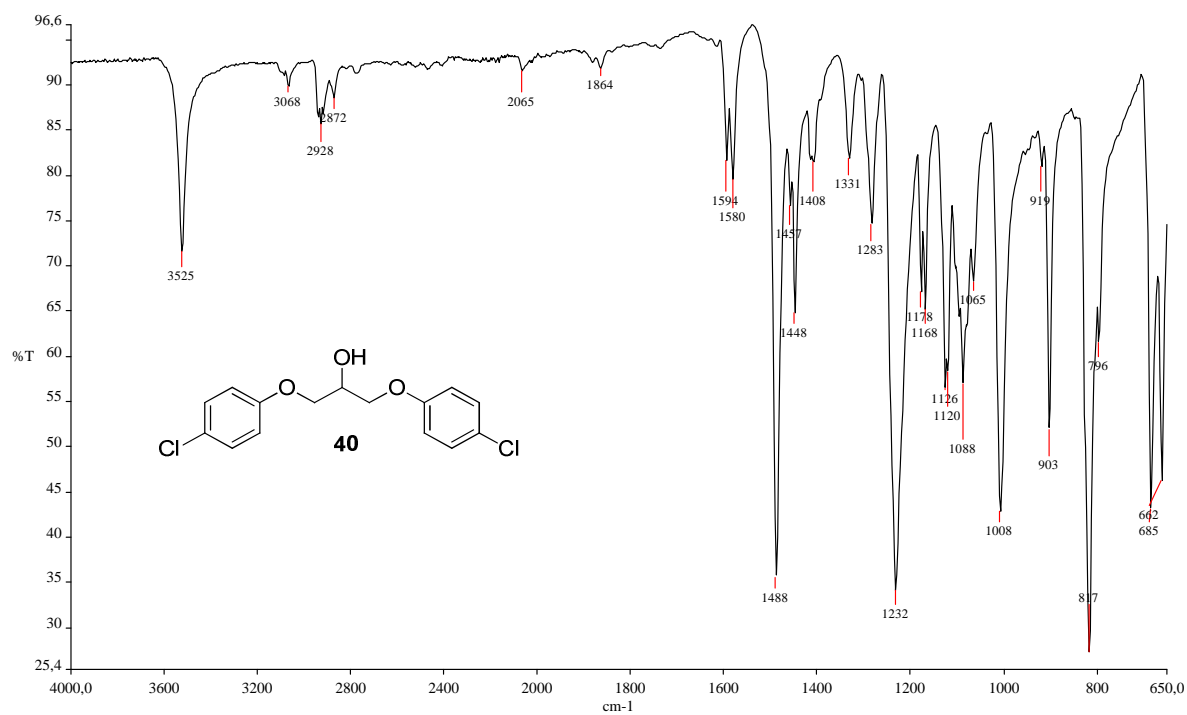


Figura A. 53 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 40.

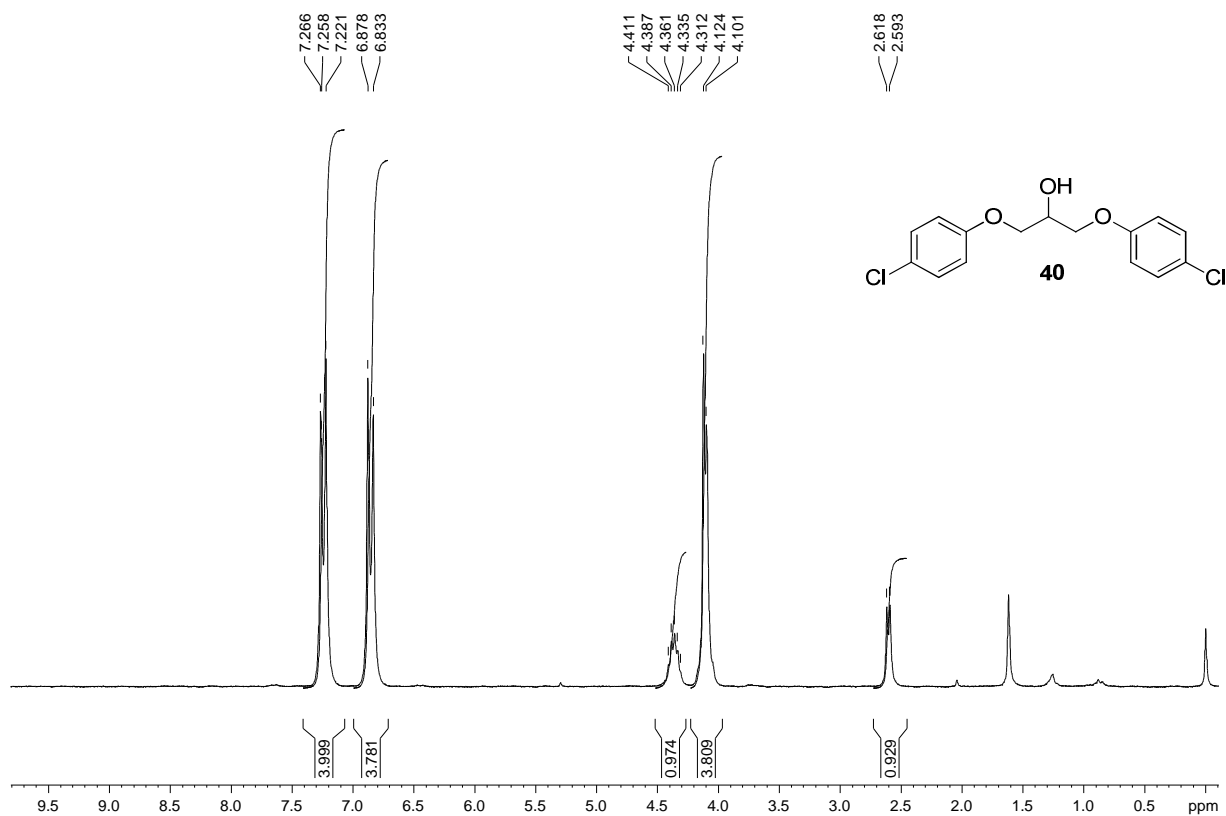


Figura A. 54 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 40.

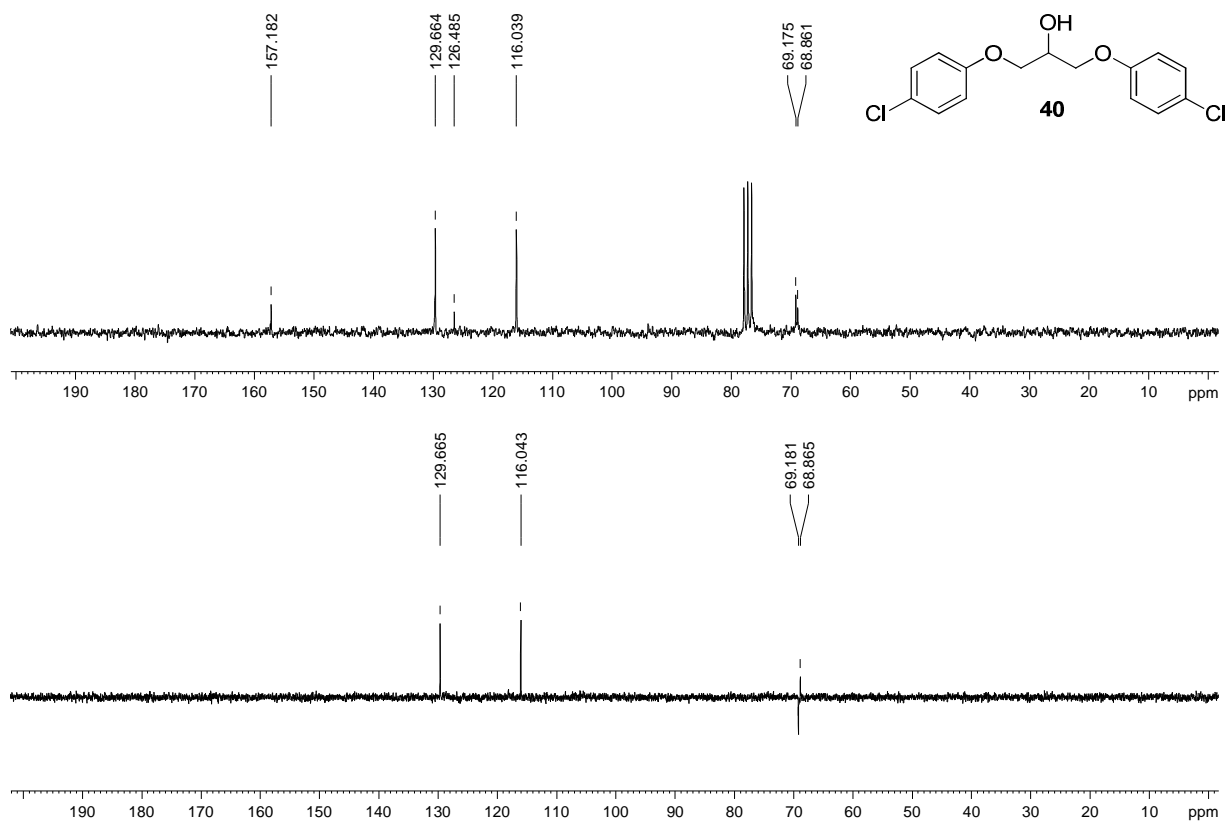


Figura A. 55 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 41.

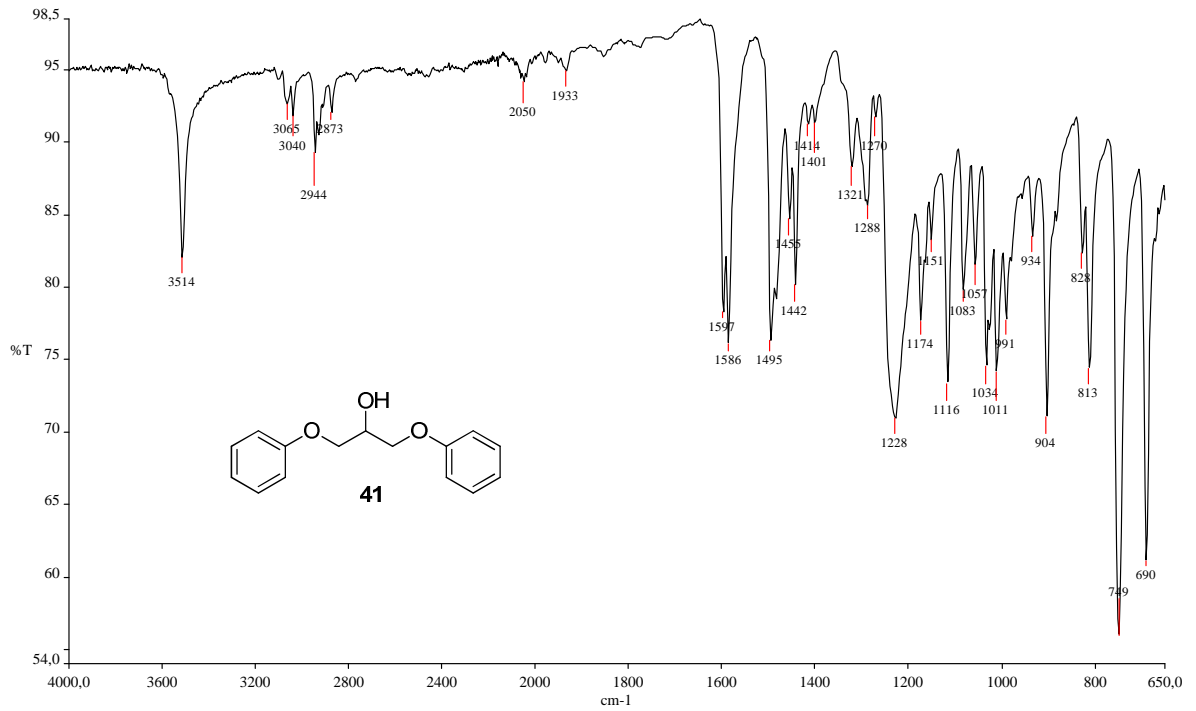


Figura A. 56 – Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 41.

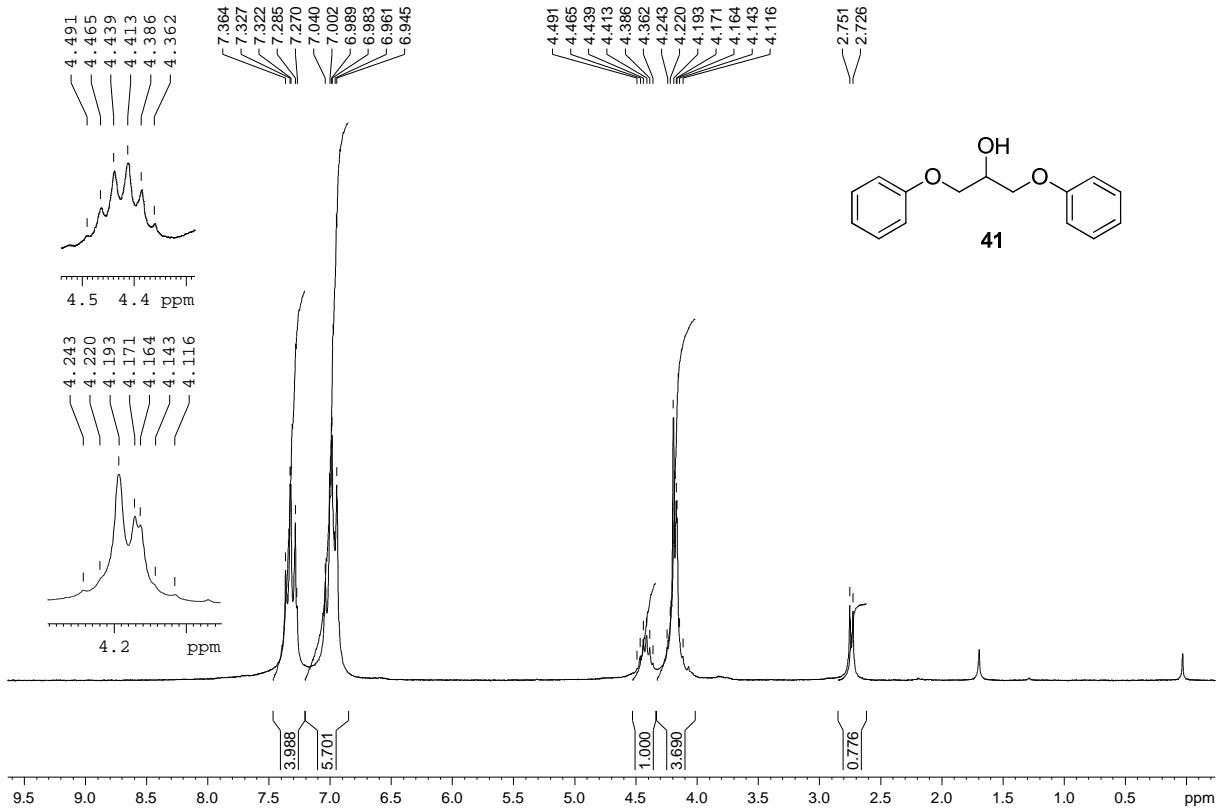


Figura A. 57 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 41.

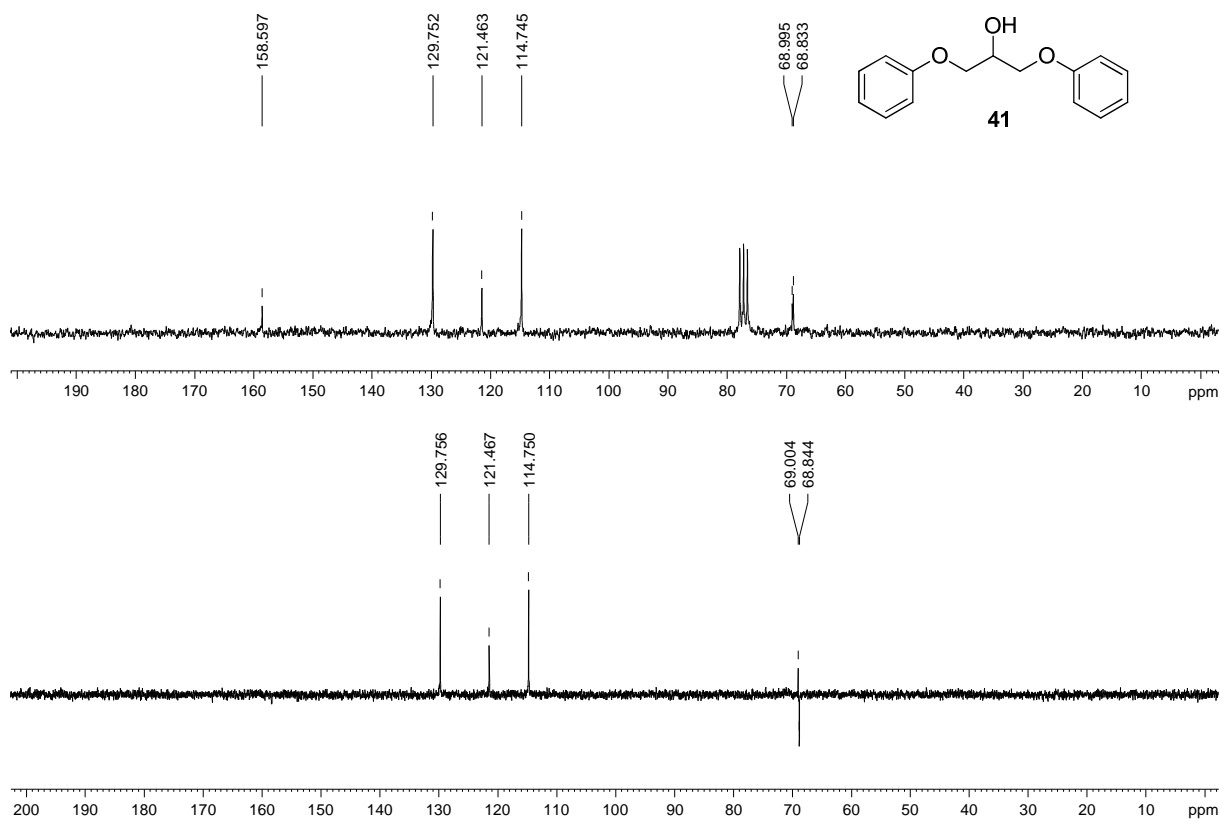


Figura A. 58 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 42.

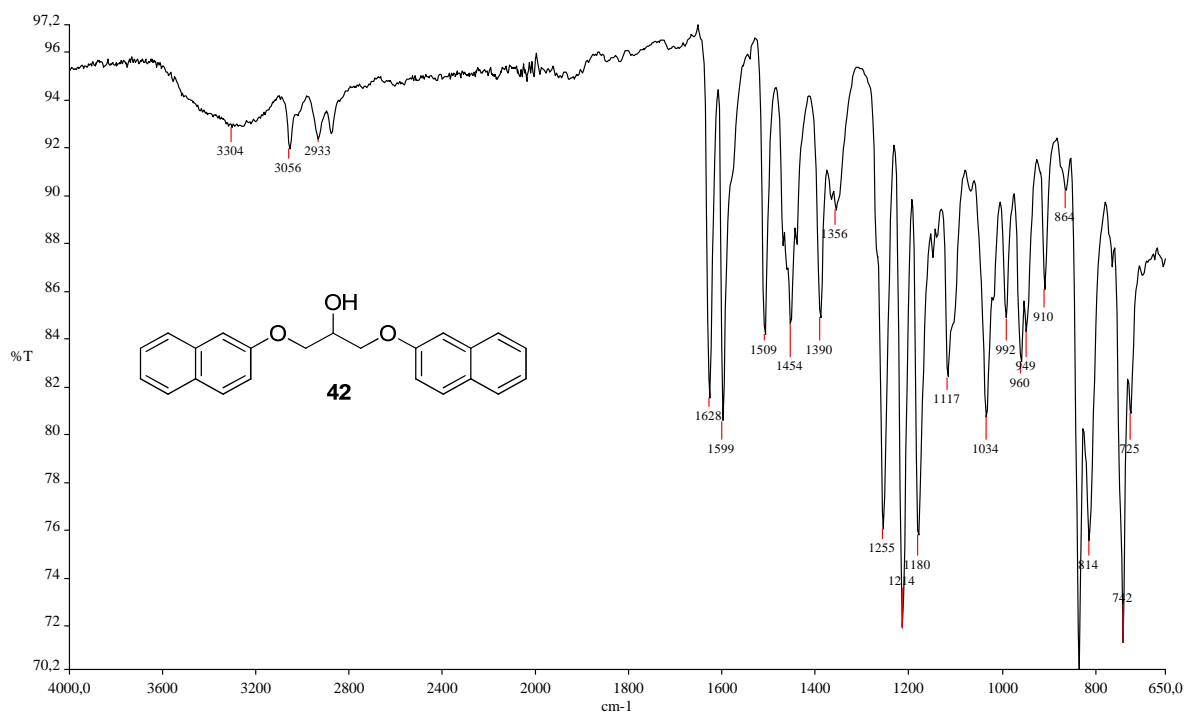


Figura A. 59 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 42.

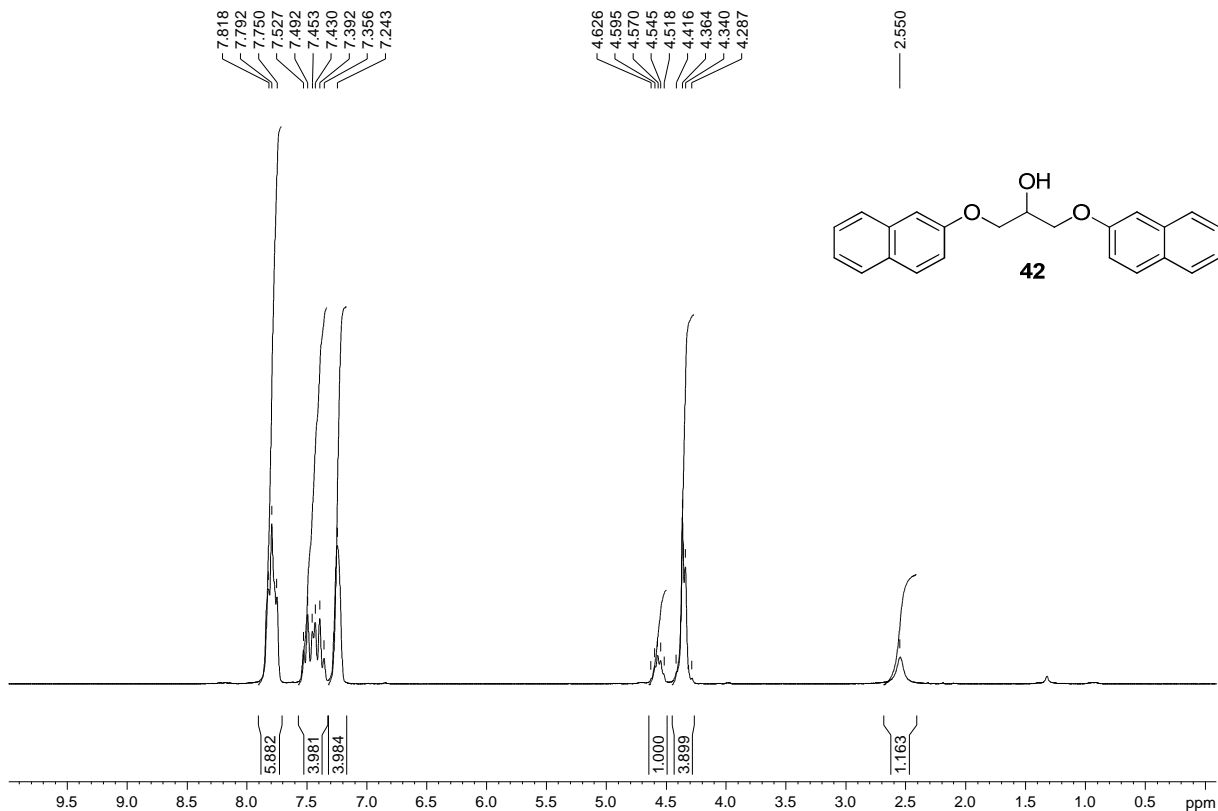


Figura A. 60 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 42.

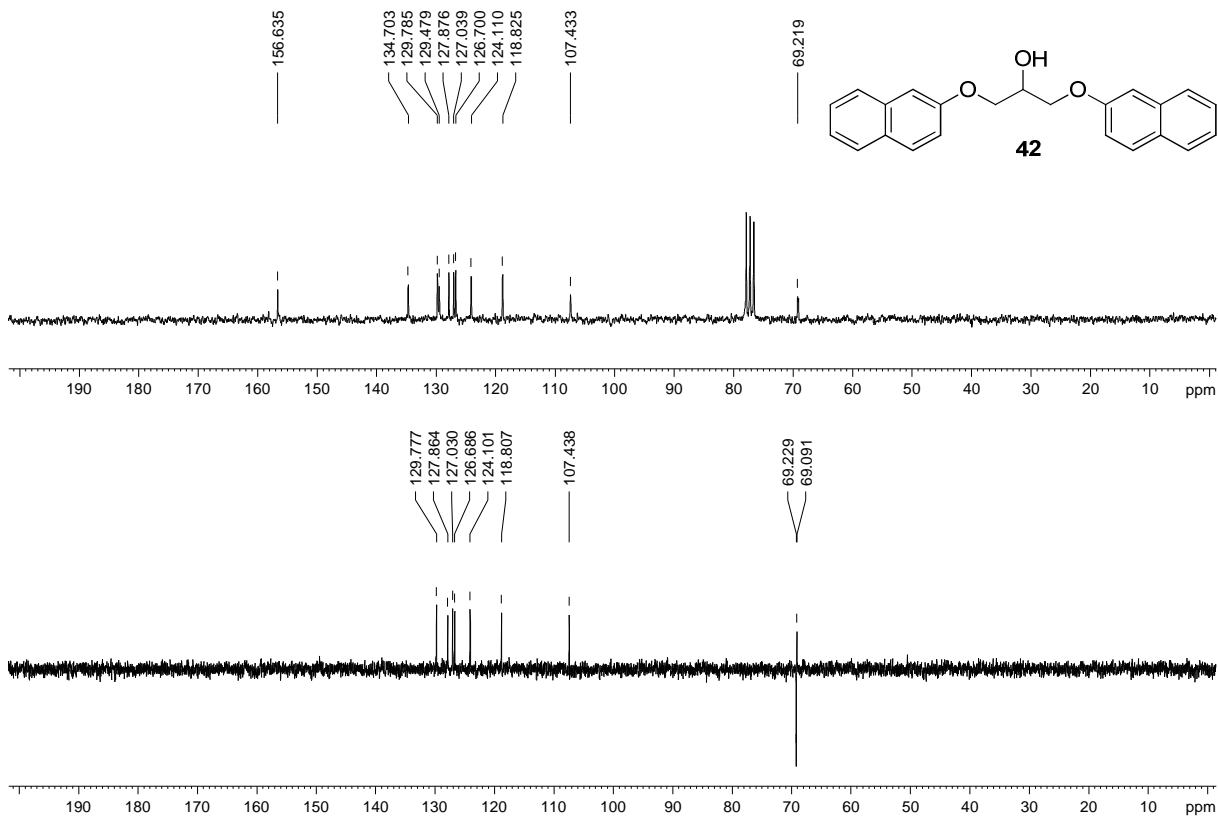


Figura A. 61 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 115.

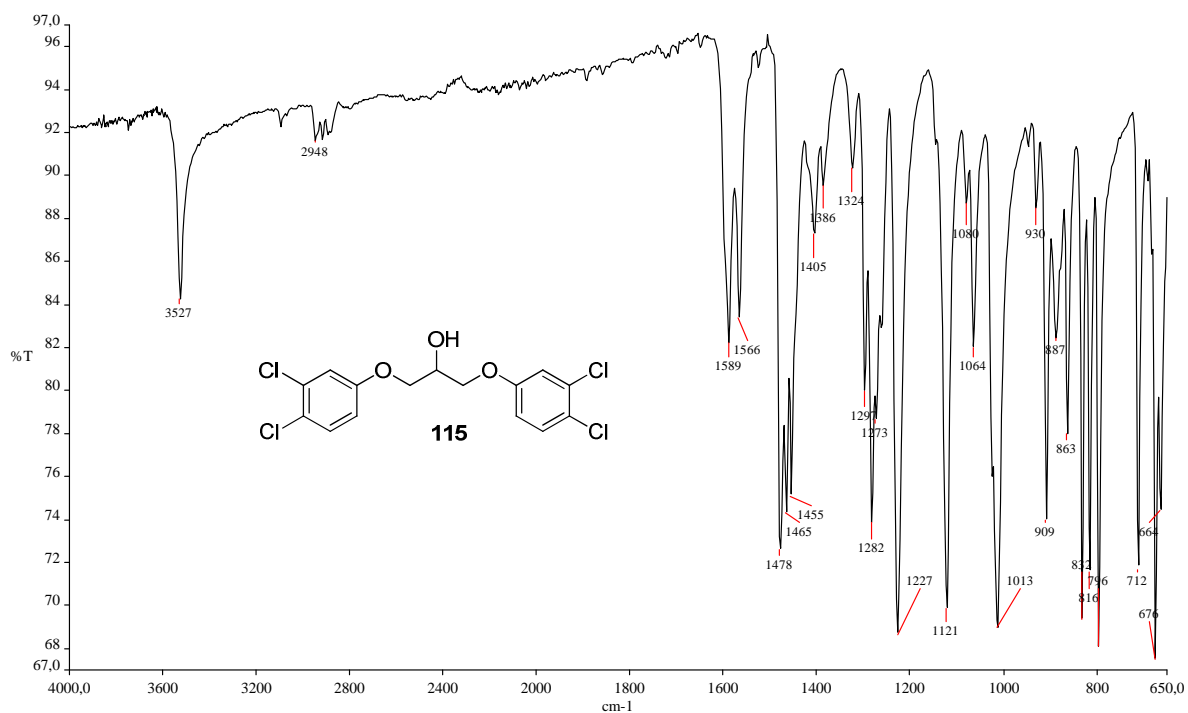


Figura A. 62 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 115.

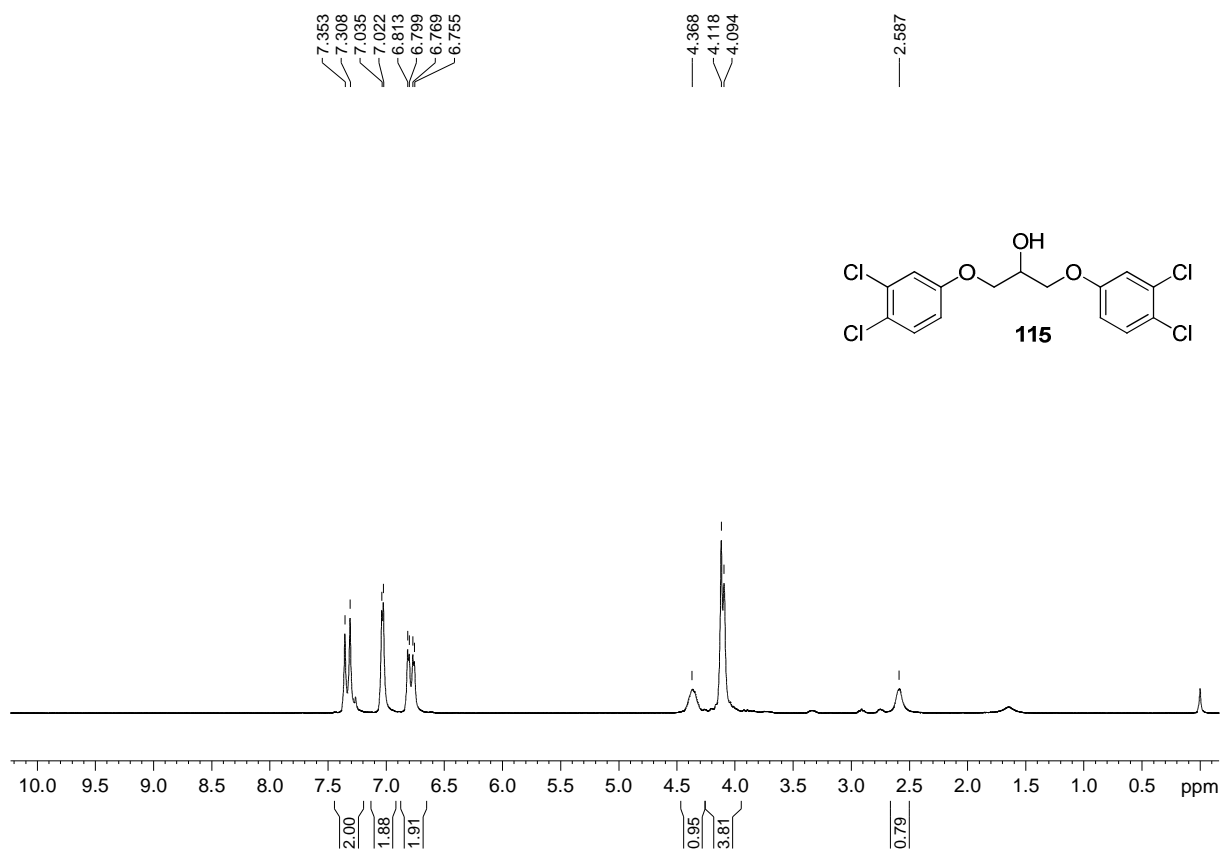


Figura A. 63 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 115.

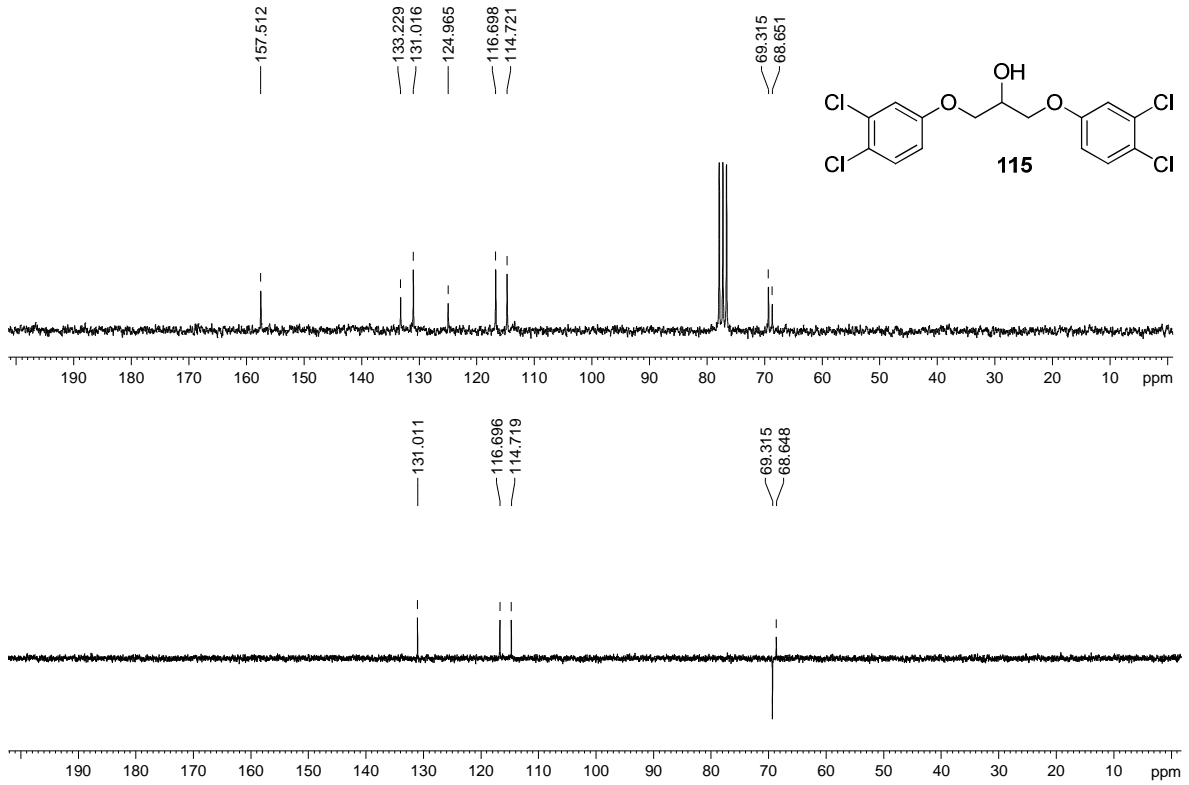


Figura A. 64 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 29.

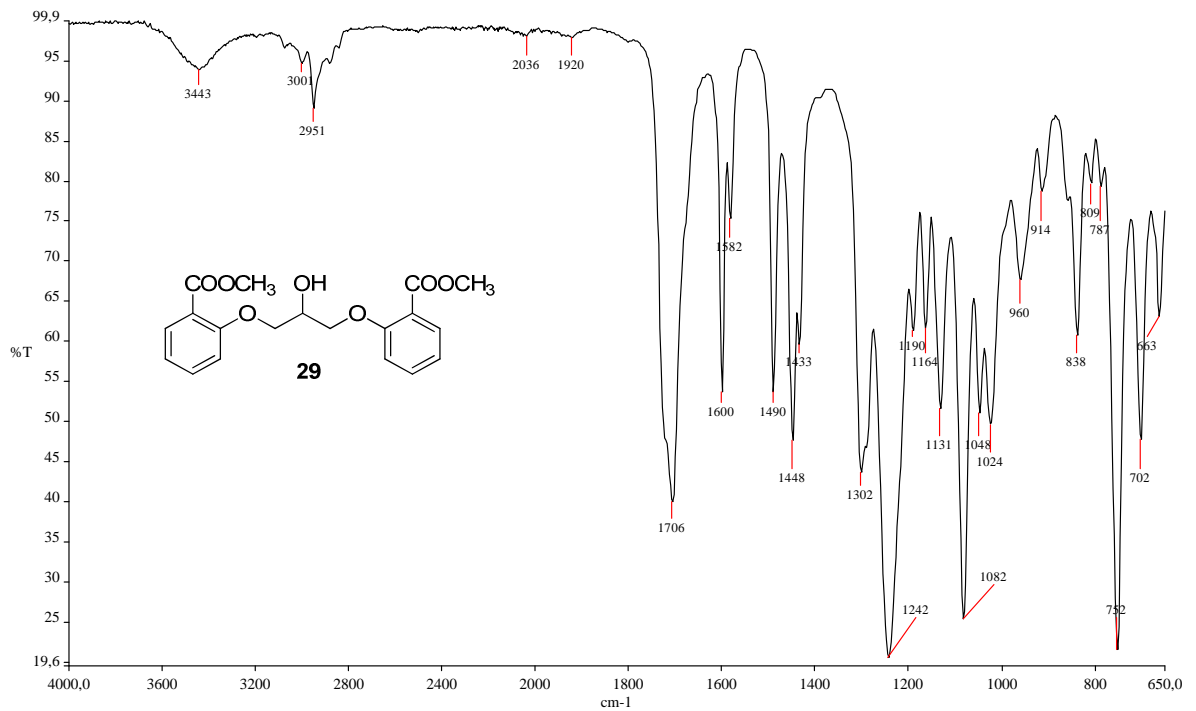


Figura A. 65 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 29.

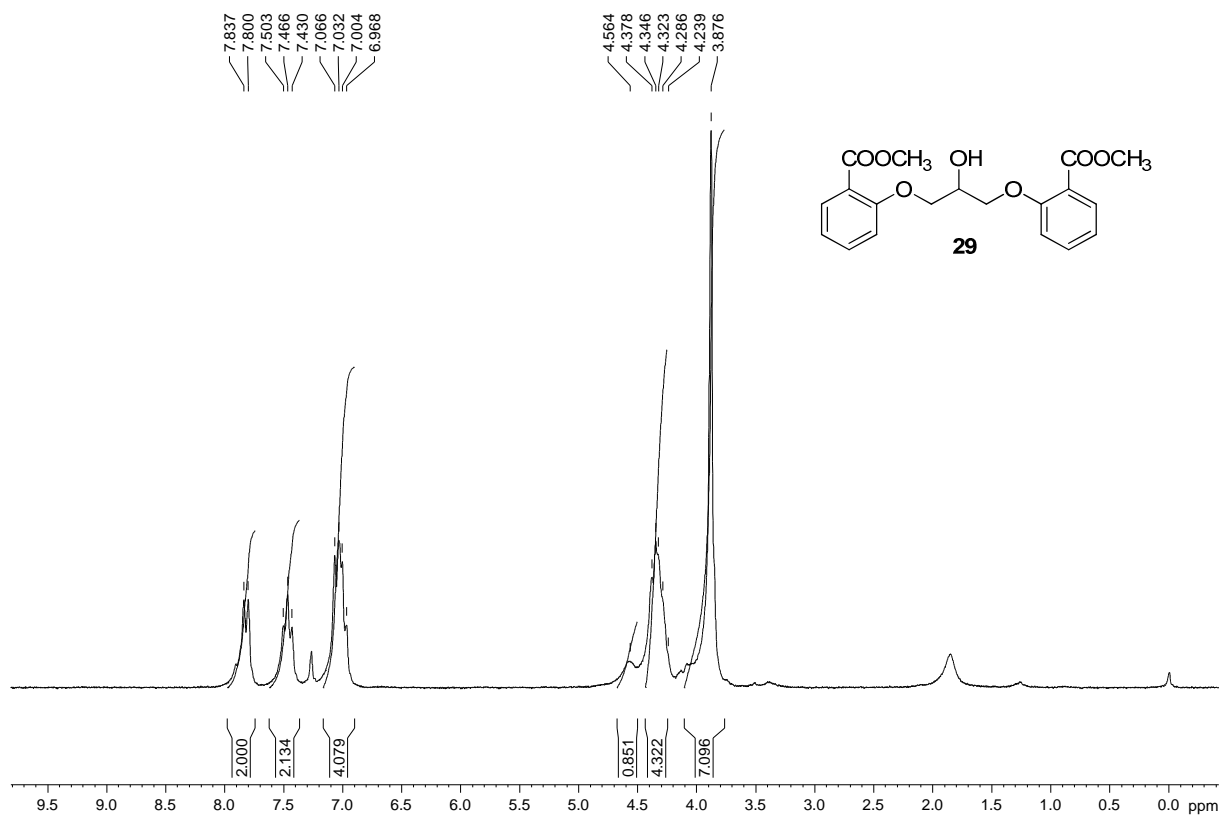


Figura A. 66 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 29.

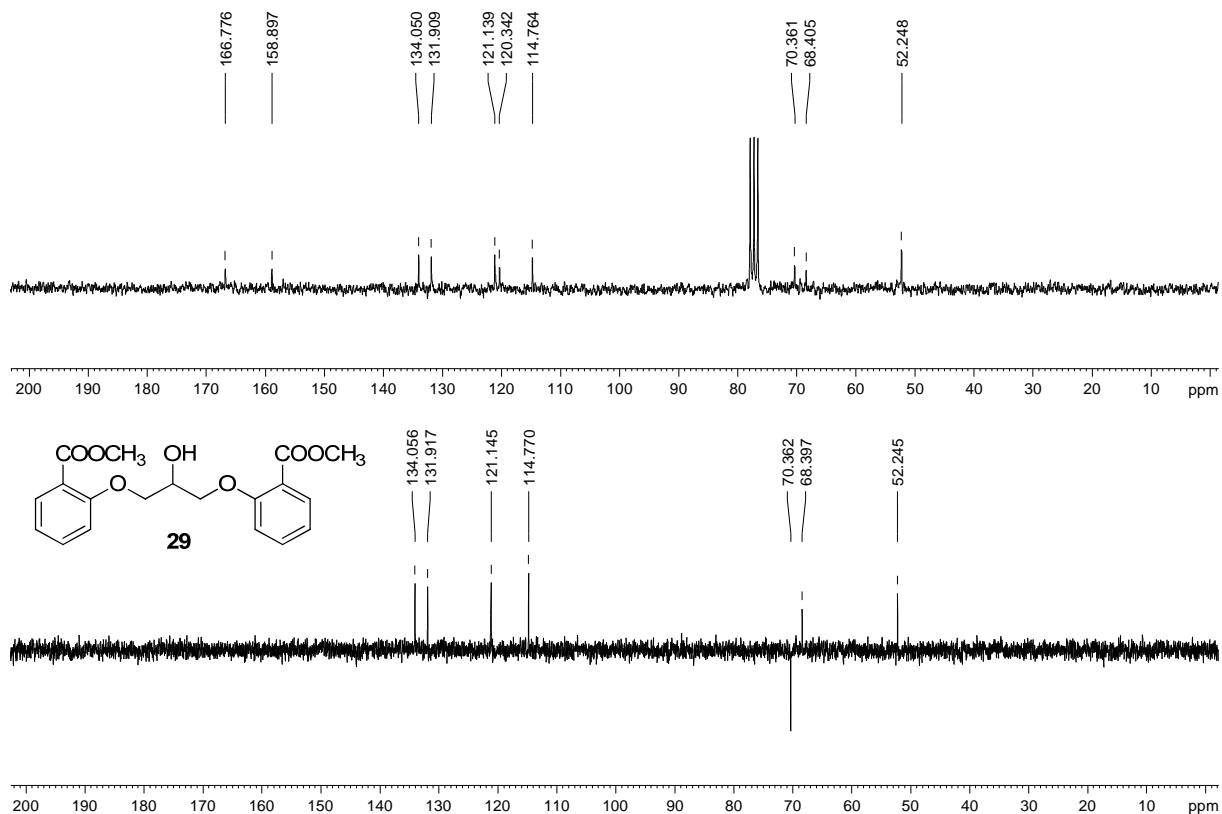


Figura A. 67 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 43.

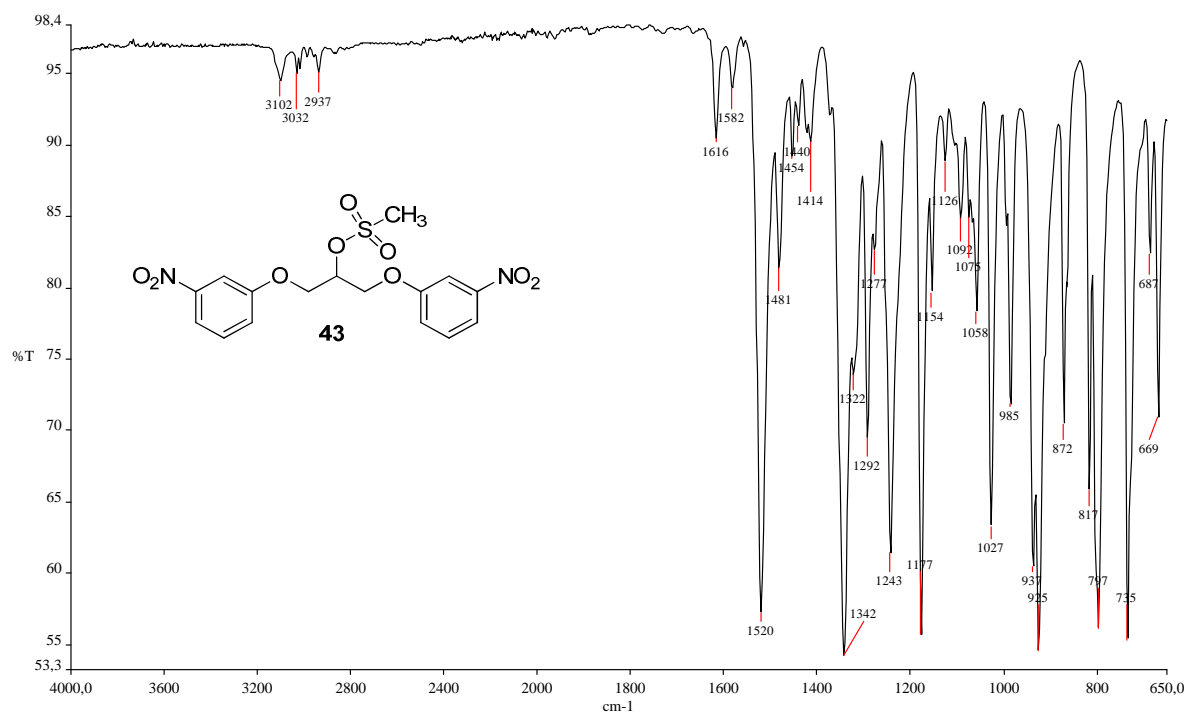


Figura A. 68 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 43.

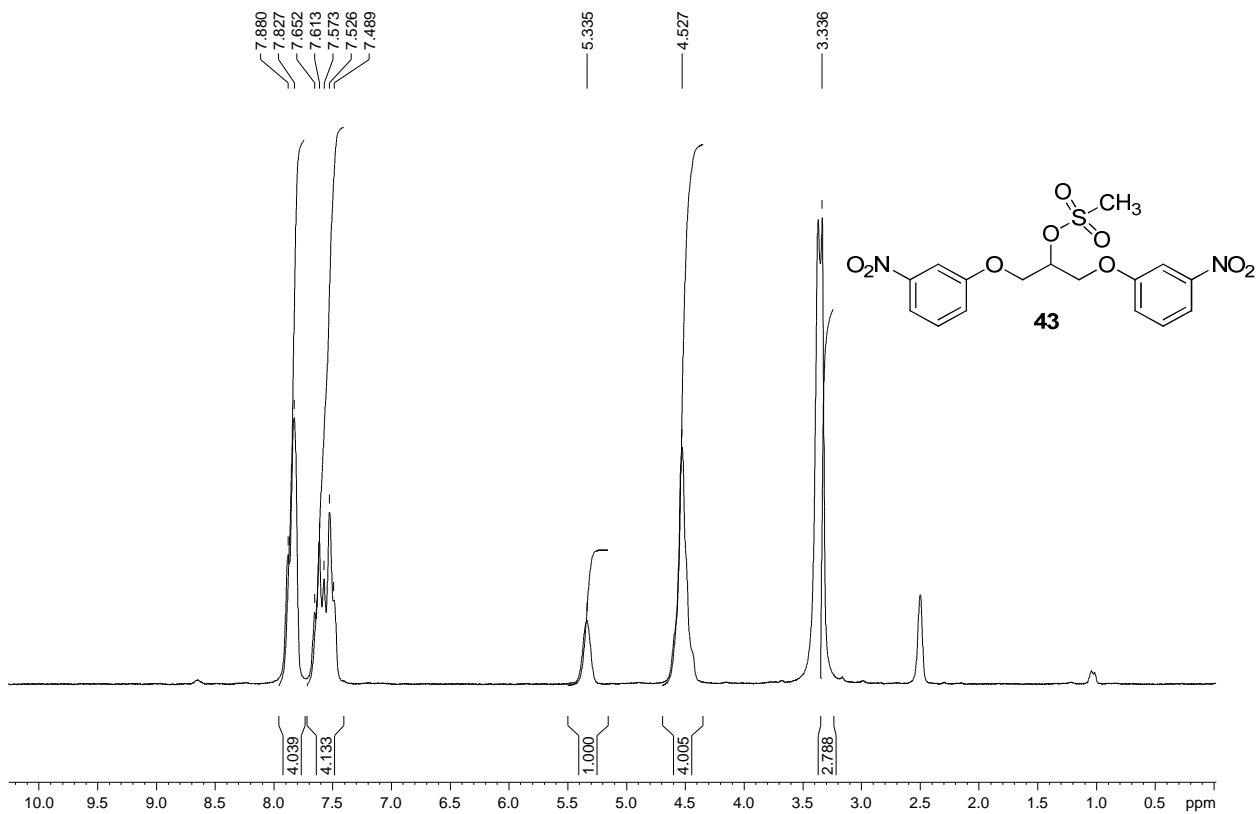


Figura A. 69 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 43.

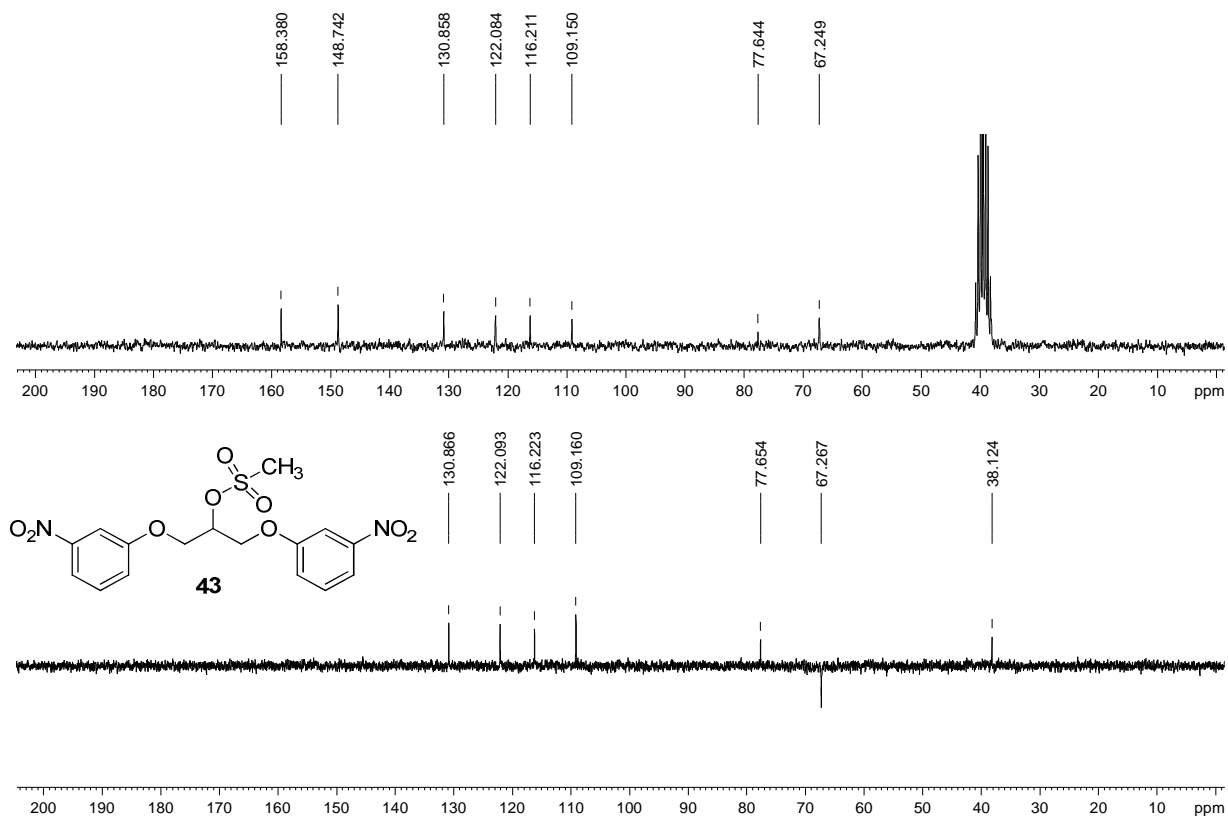


Figura A. 70 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 44.

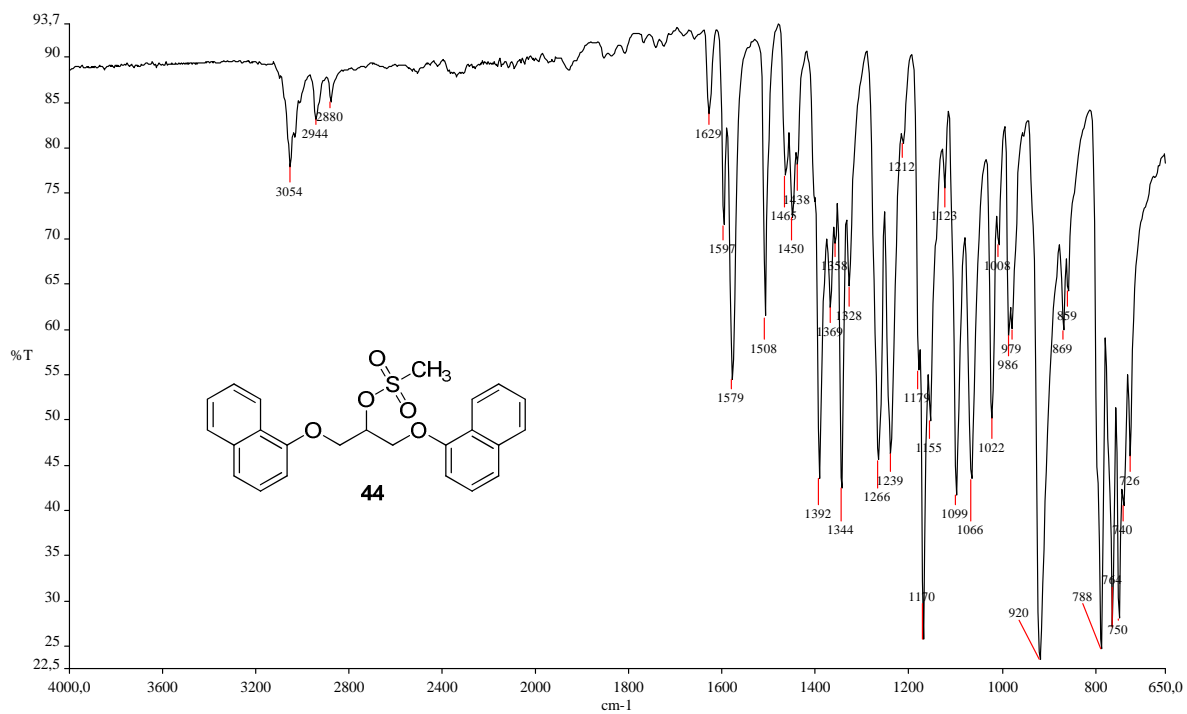


Figura A. 71 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 44.

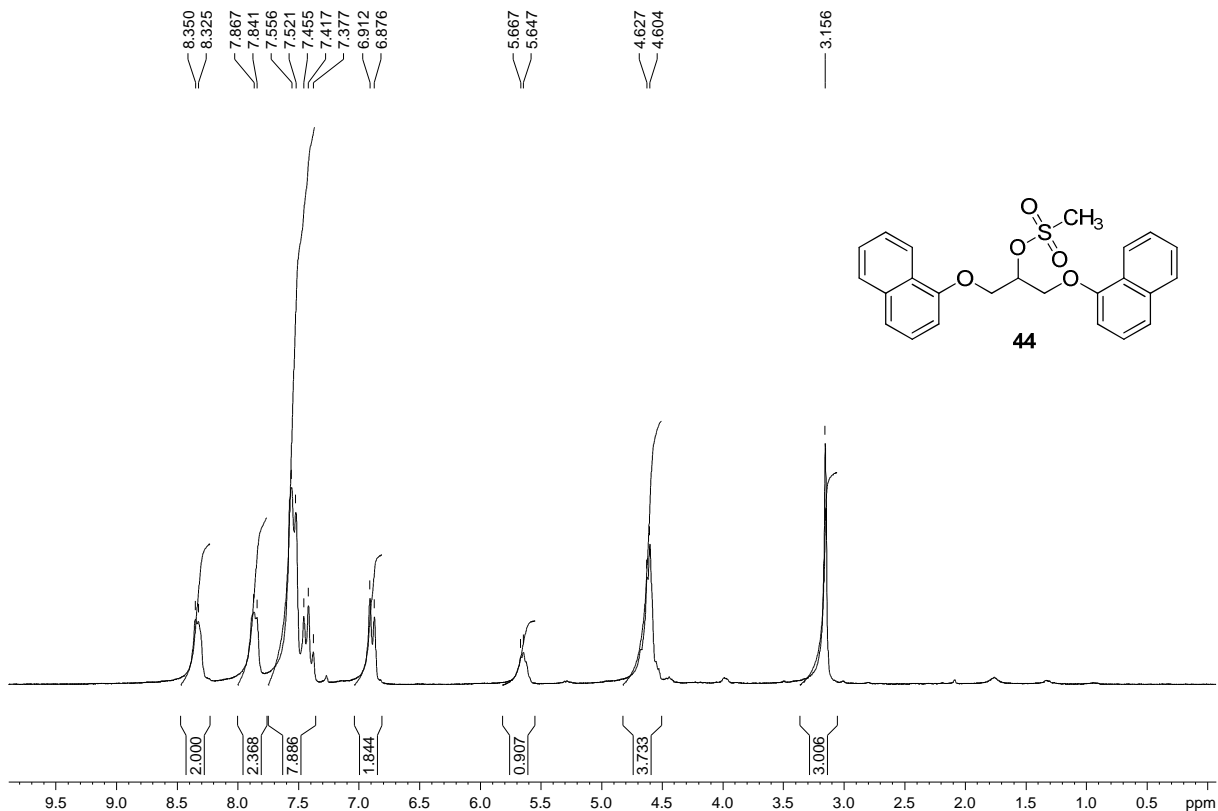


Figura A. 72 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 44.

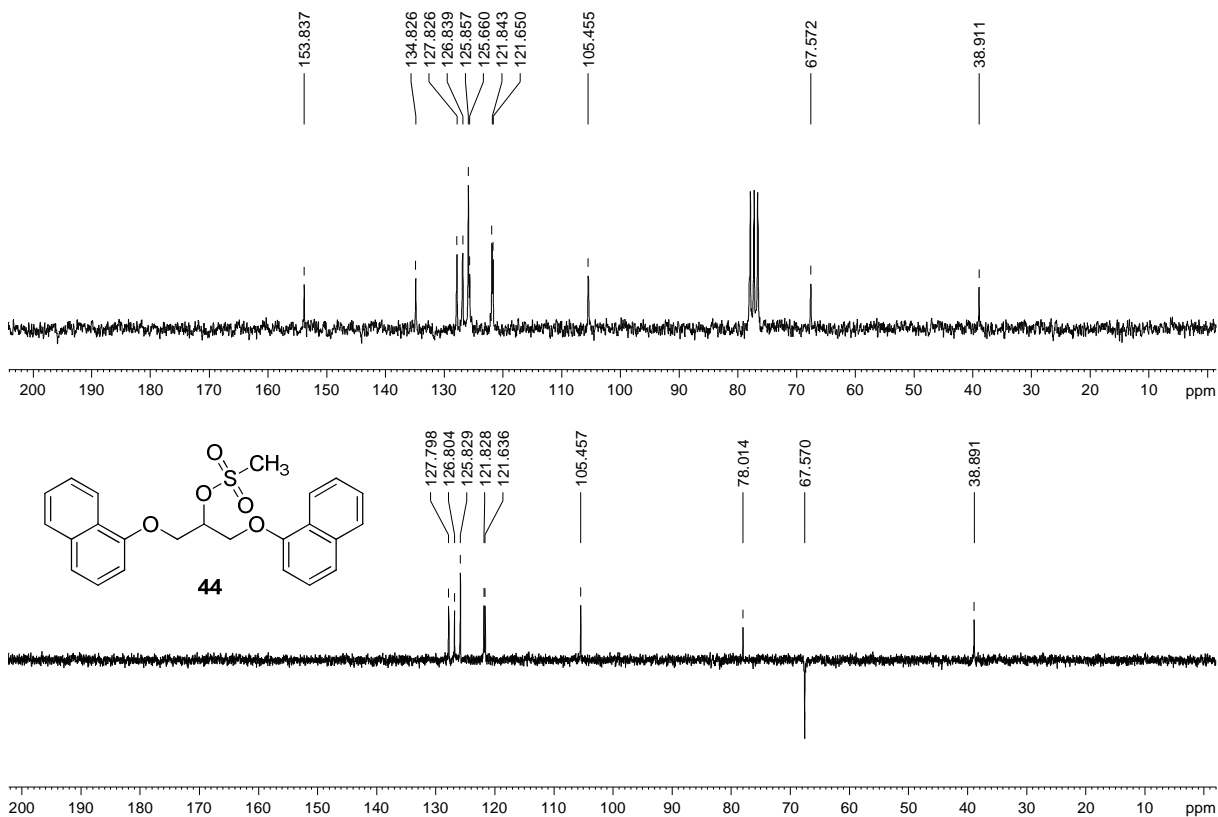


Figura A. 73 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 45.

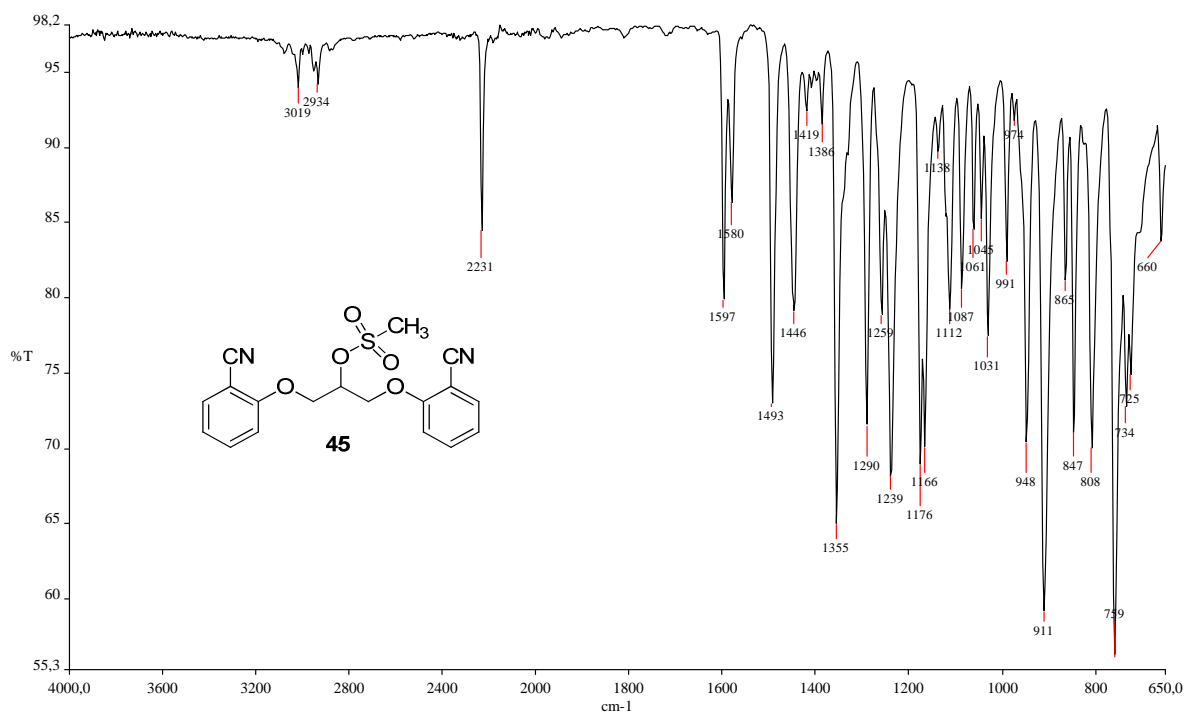


Figura A. 74 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 45.

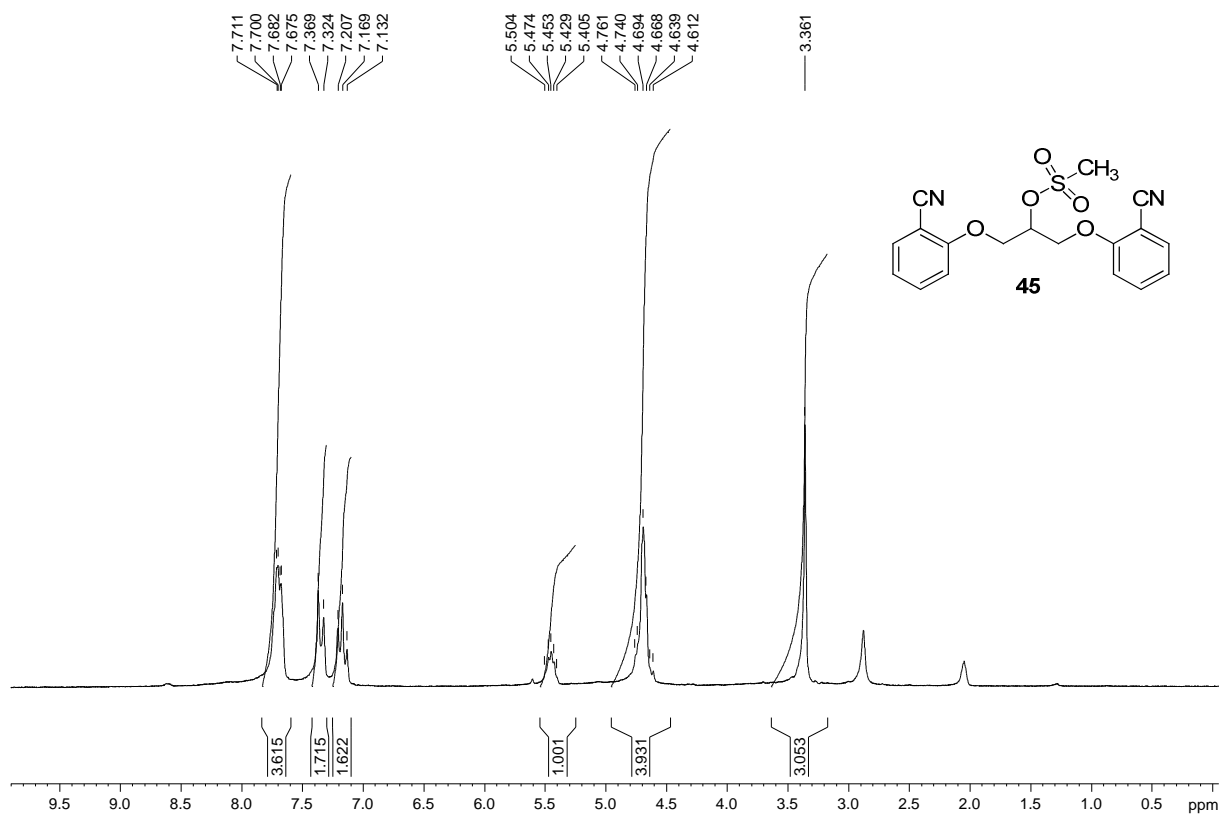


Figura A. 75 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 45.

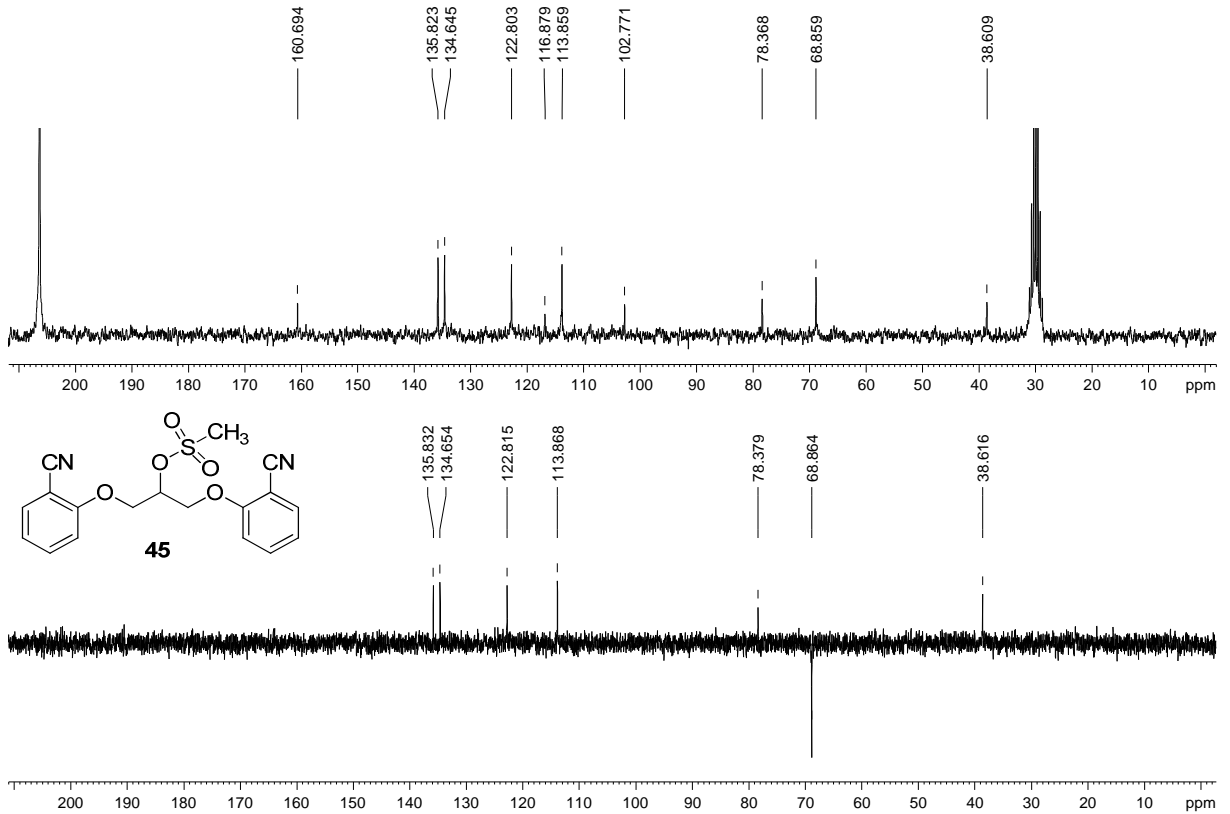


Figura A. 76 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 46.

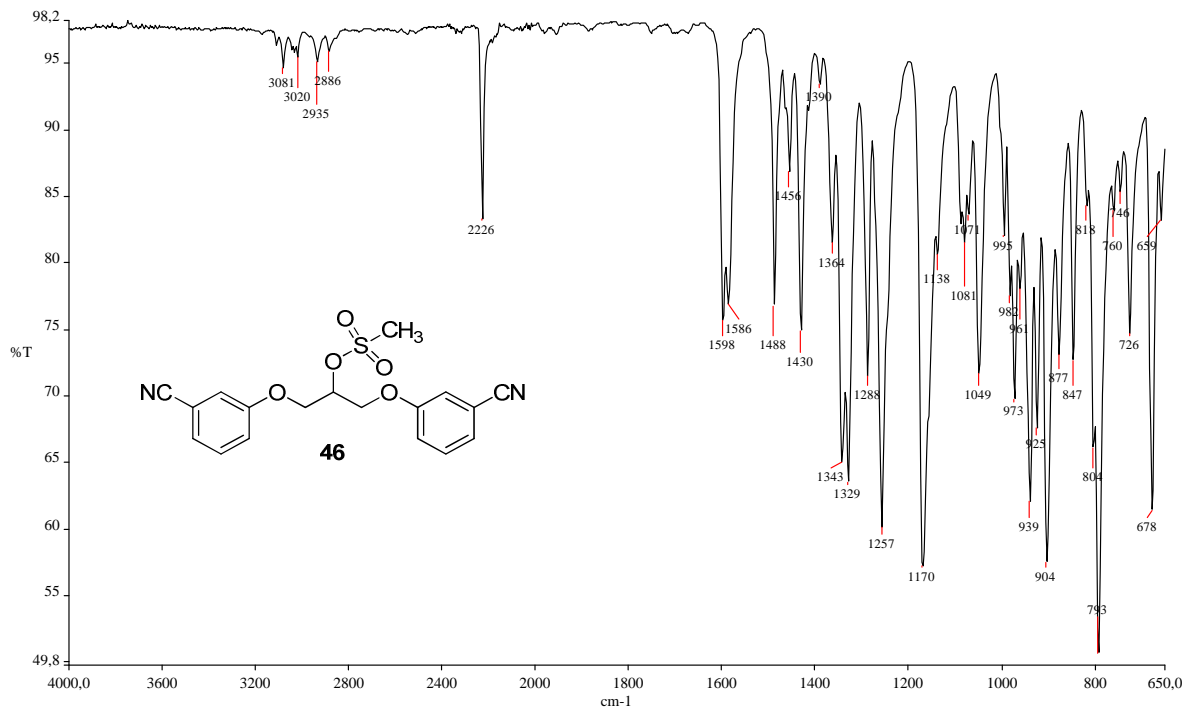


Figura A. 77 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 46.

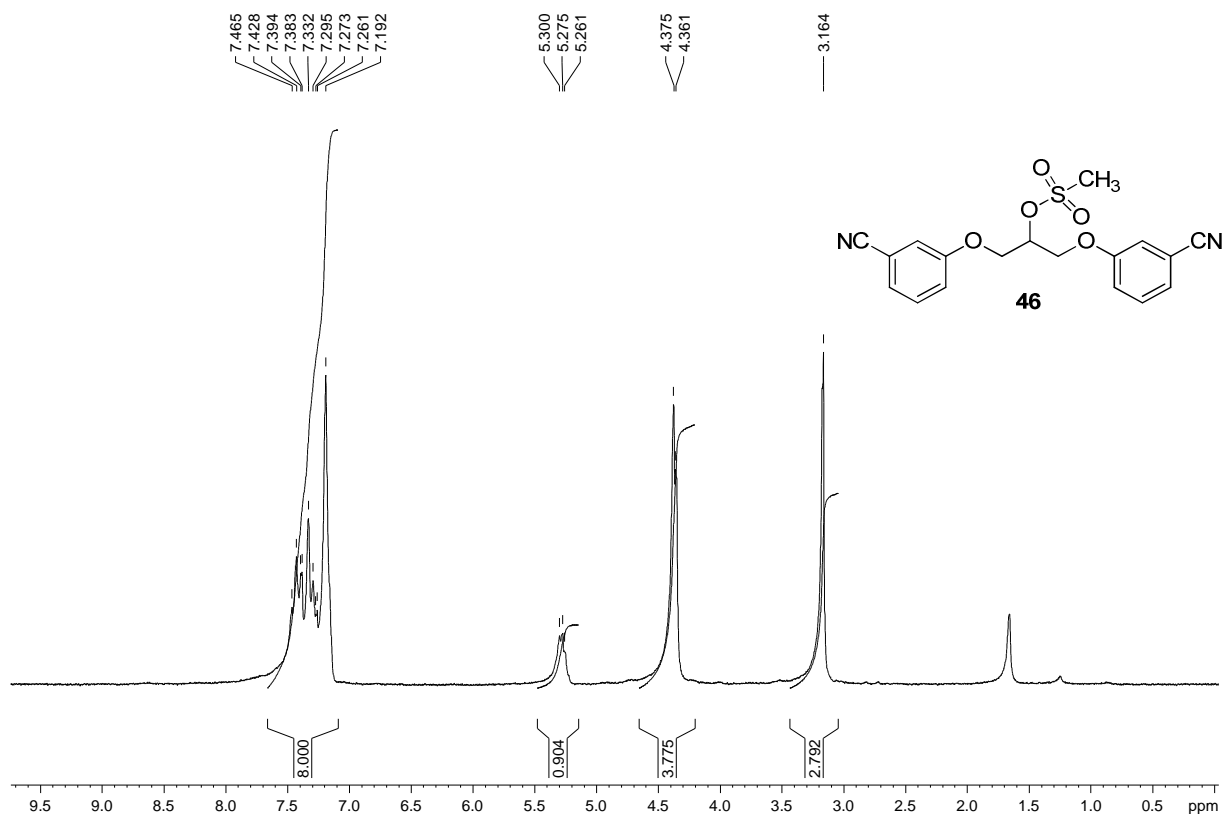


Figura A. 78 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 46.

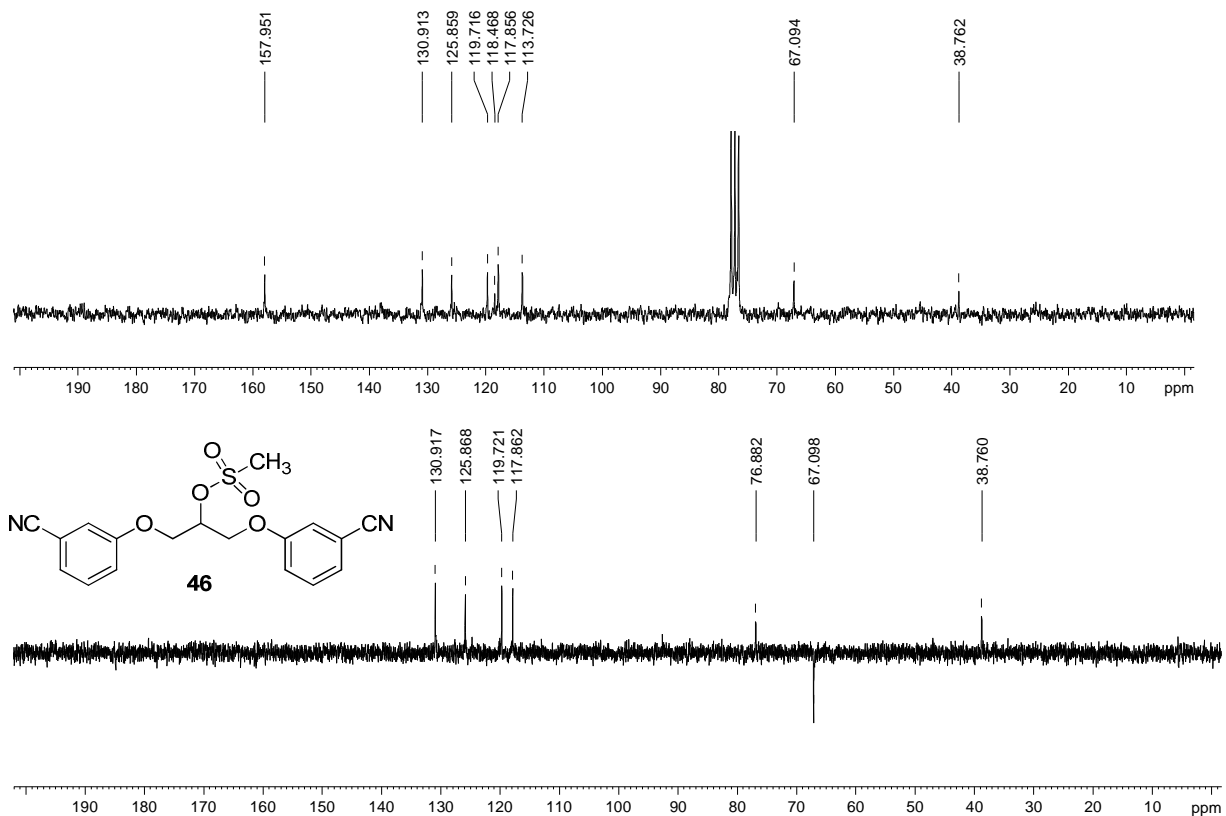


Figura A. 79 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 47.

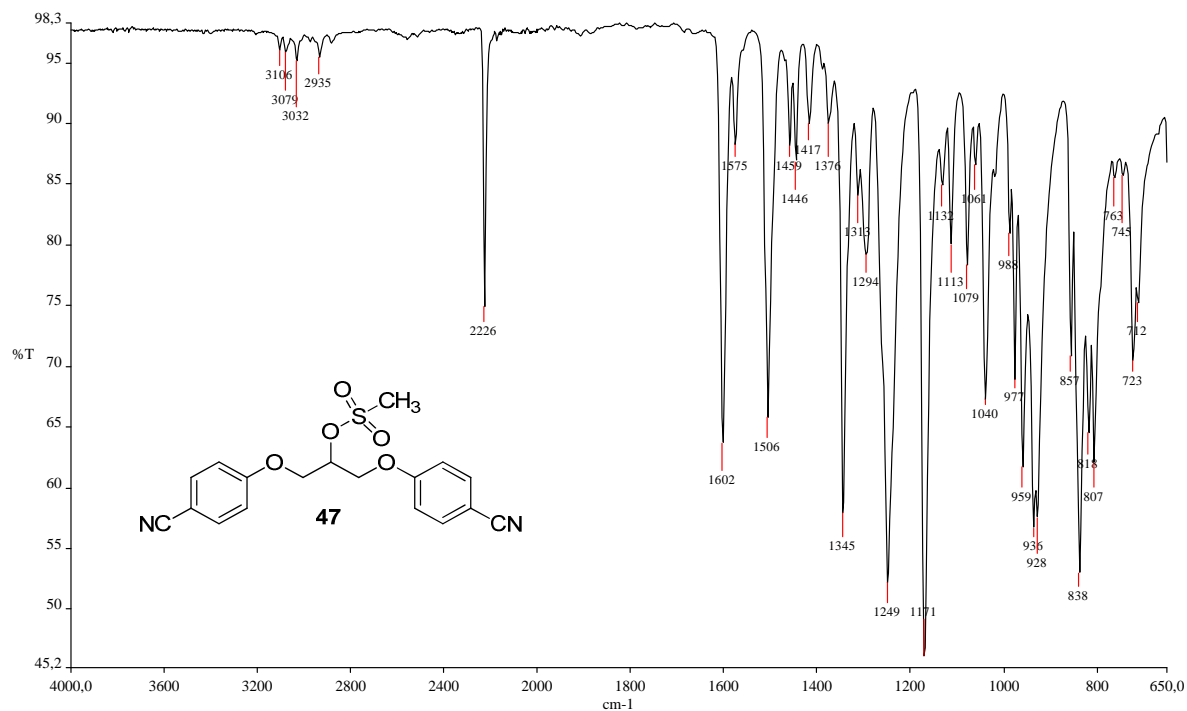


Figura A. 80 – Espectro de RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz) de 47.

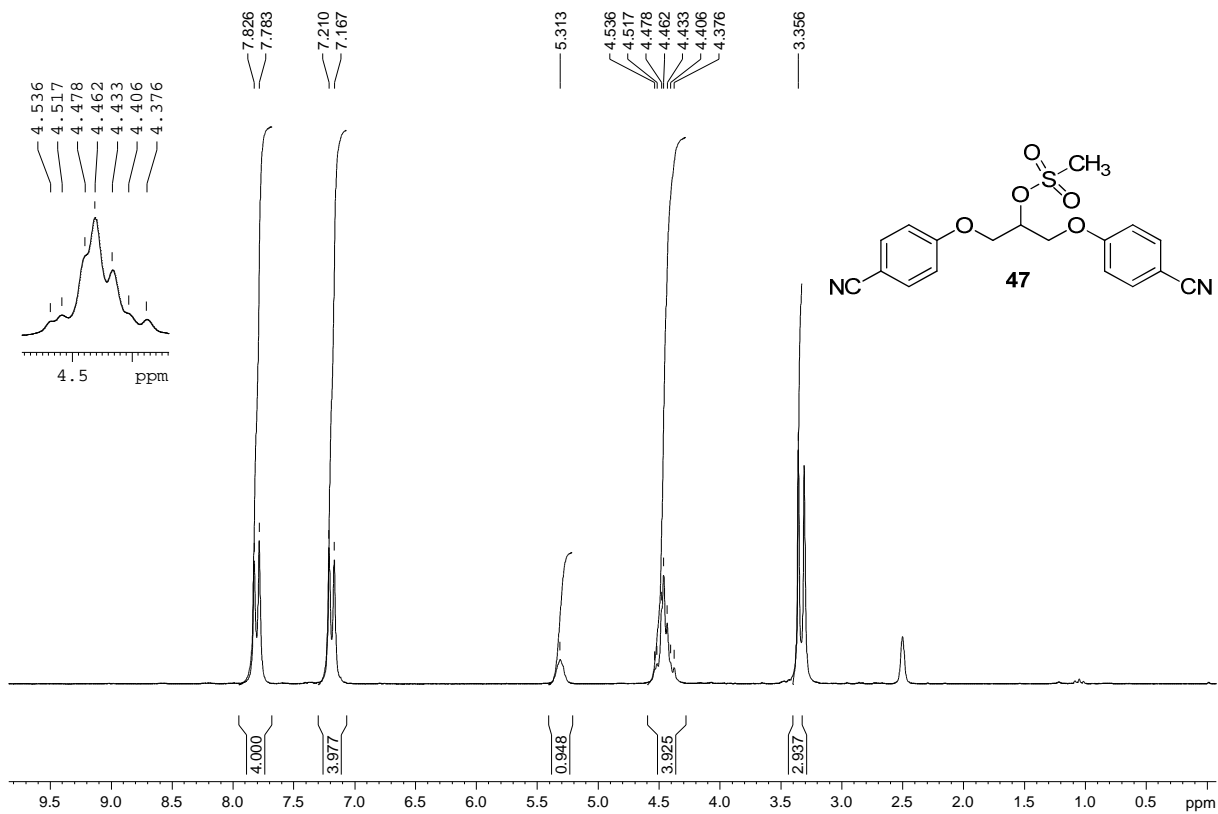


Figura A. 81 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 47.

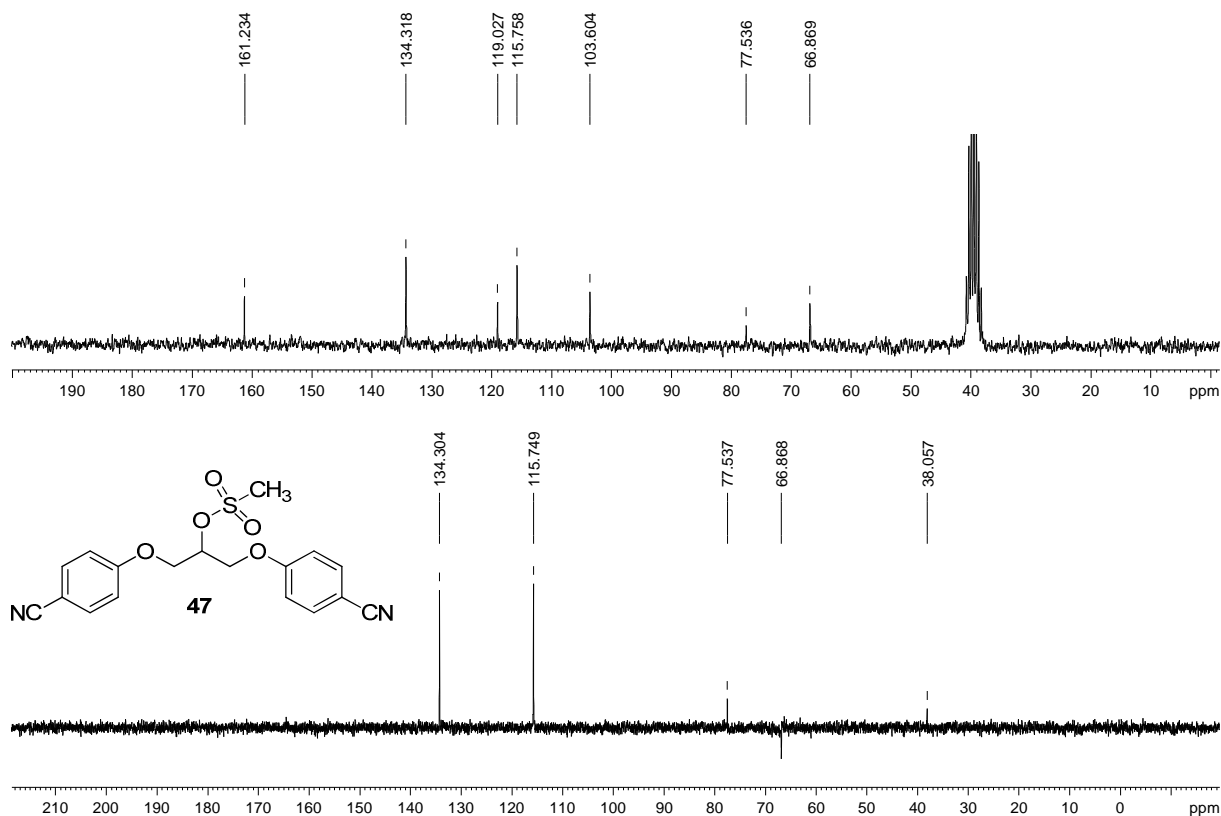


Figura A. 82 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 48.

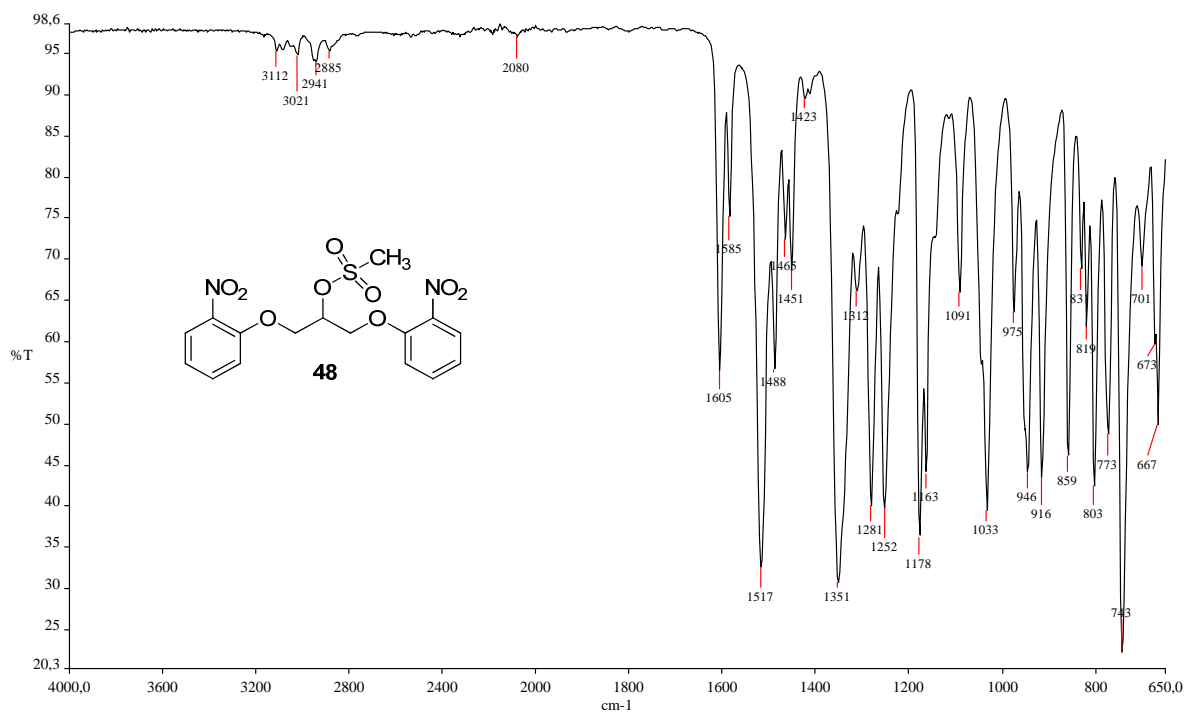


Figura A. 83 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 48.

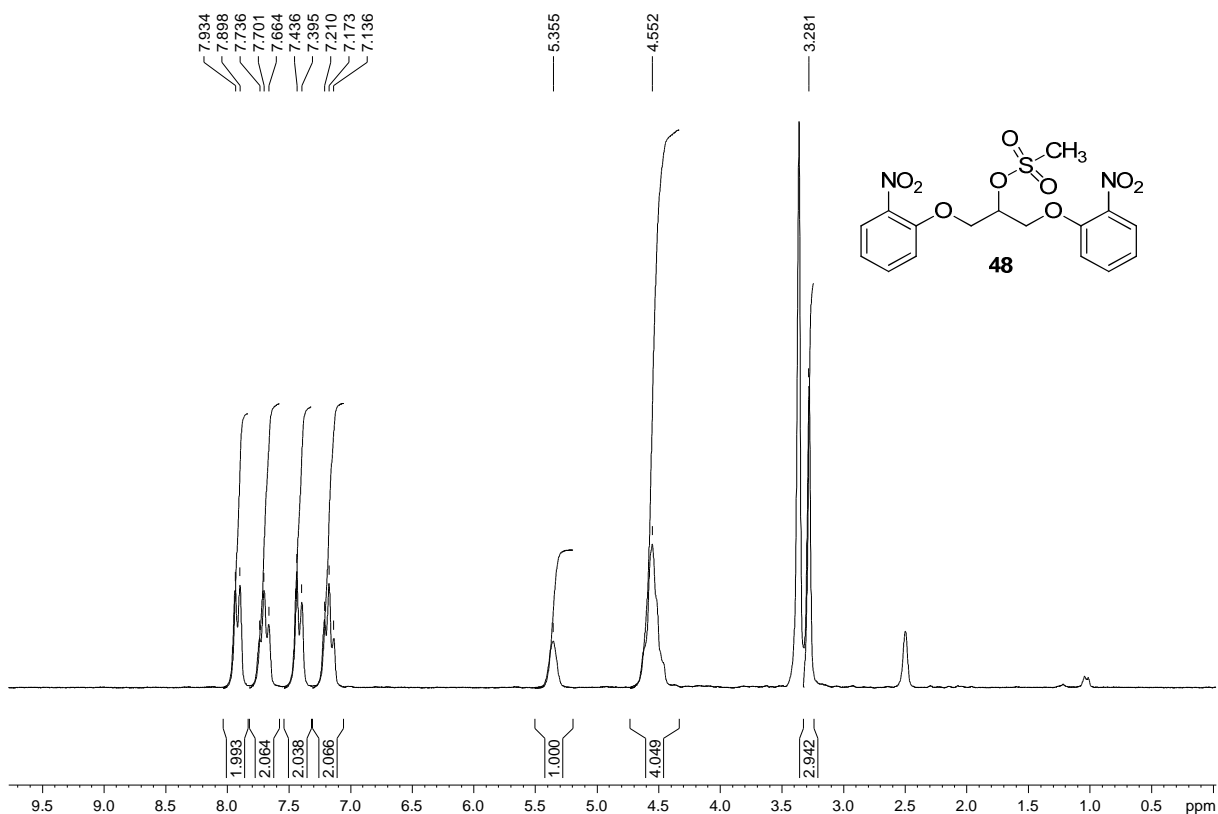


Figura A. 84 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 48.

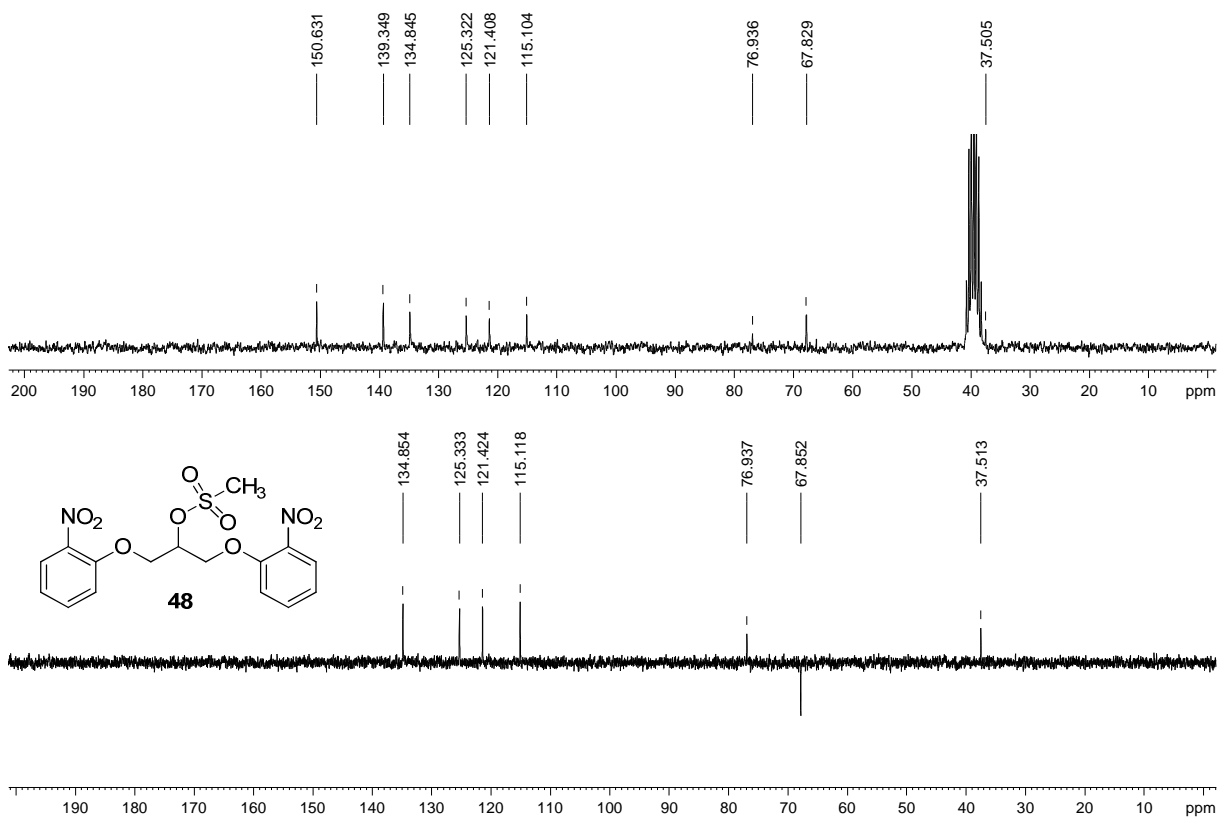


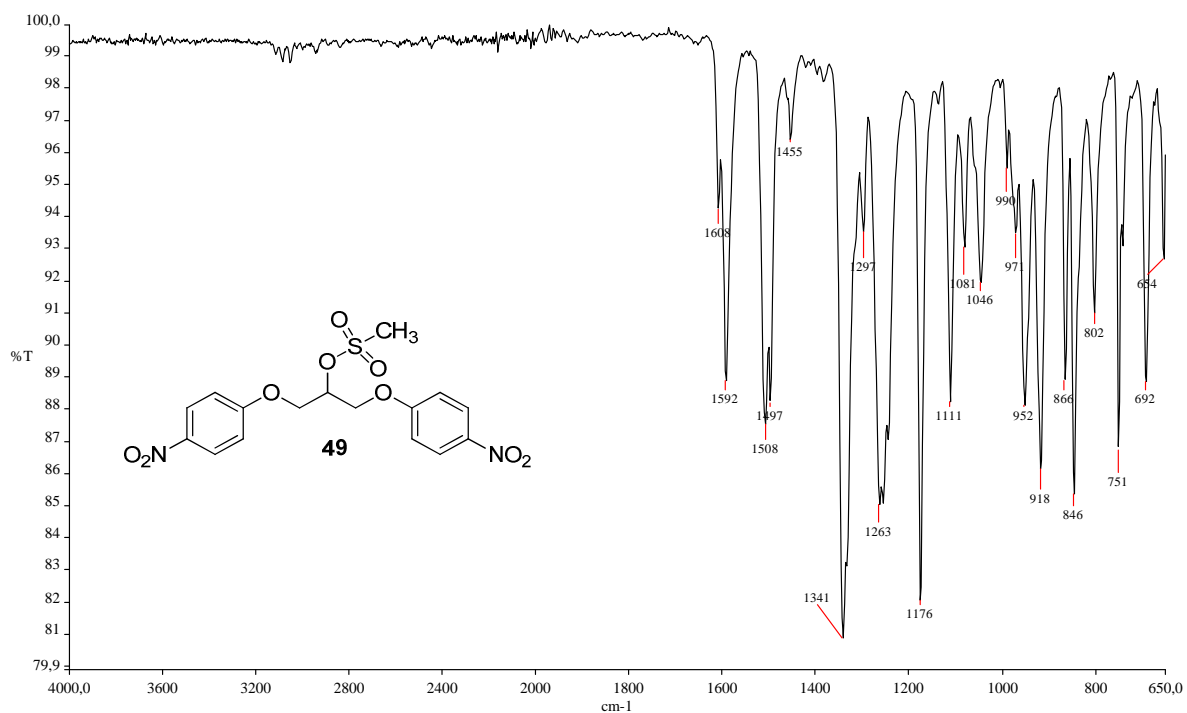
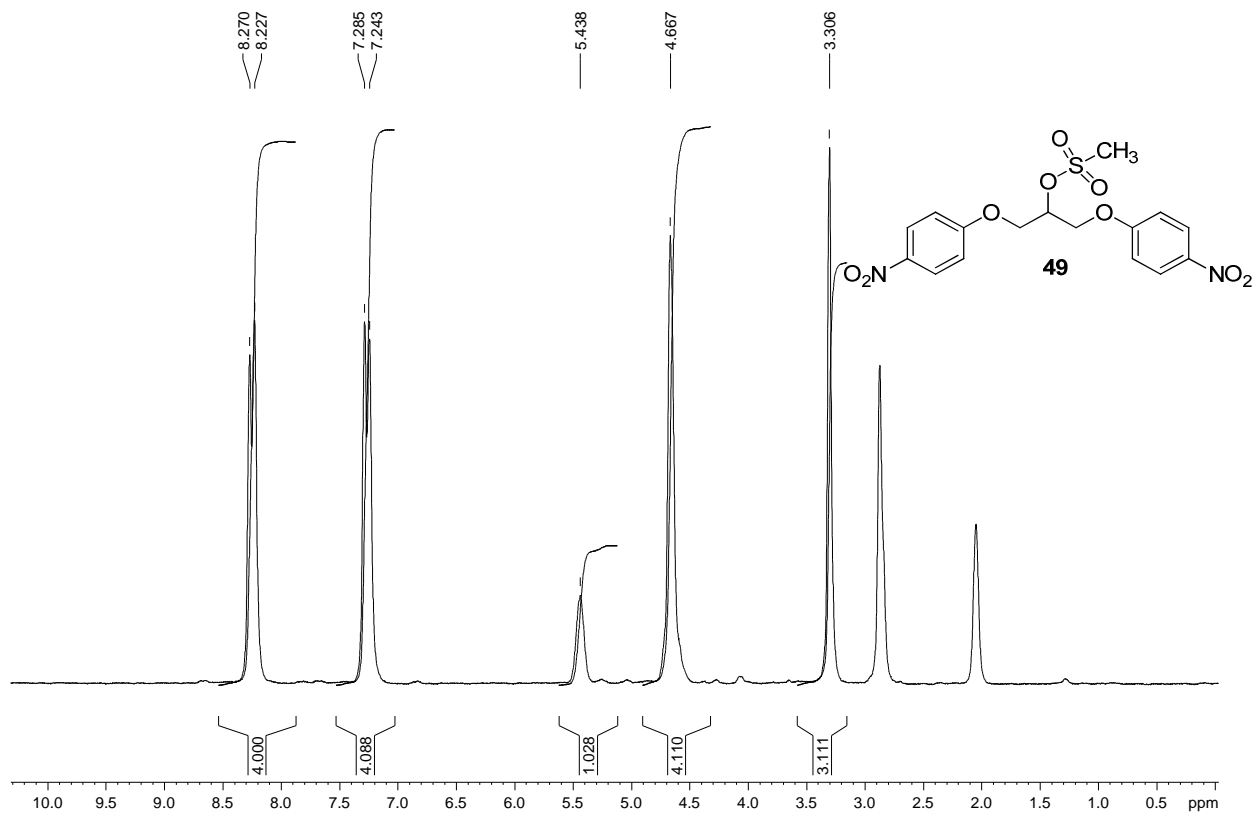
Figura A. 85 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 49.Figura A. 86 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 49.

Figura A. 87 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 49.

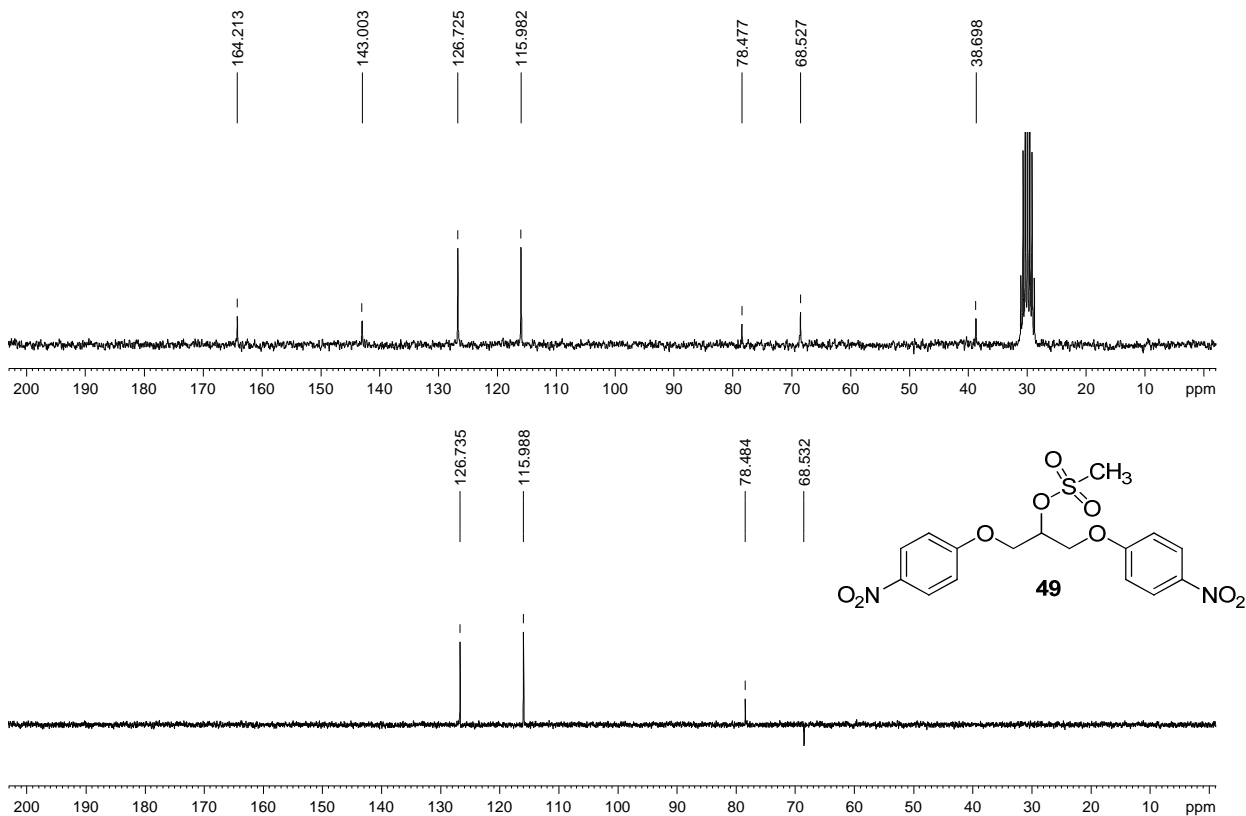


Figura A. 88 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 50.

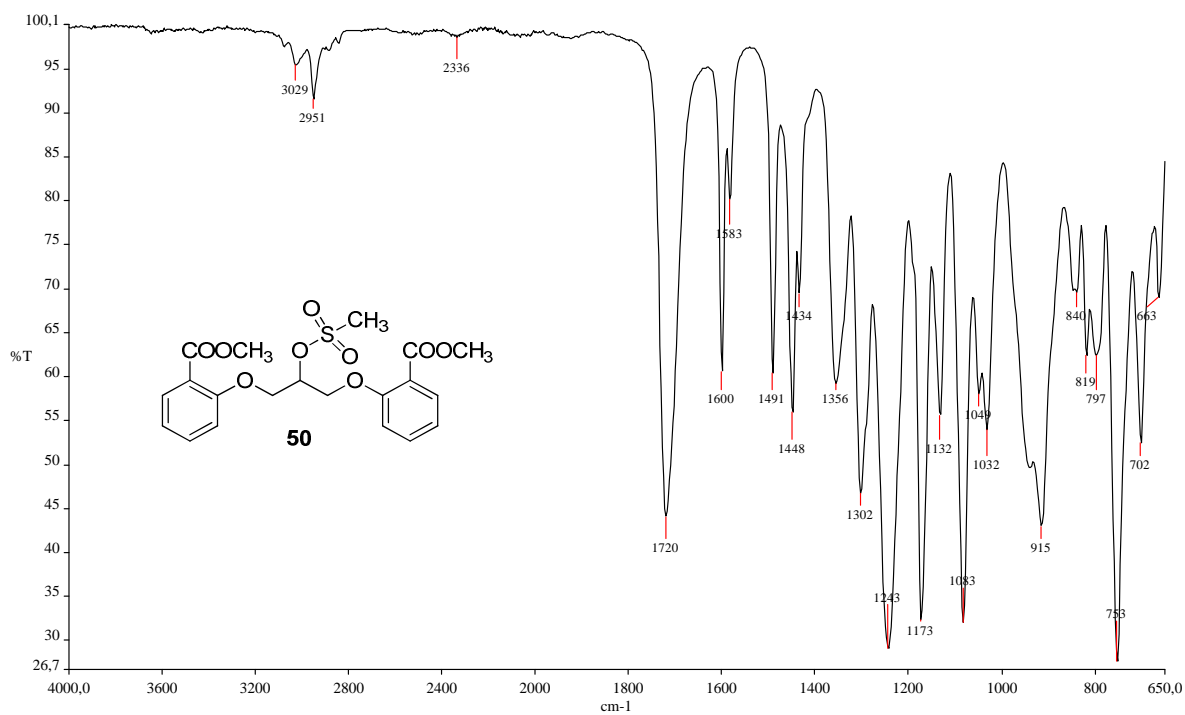


Figura A. 89 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 50.

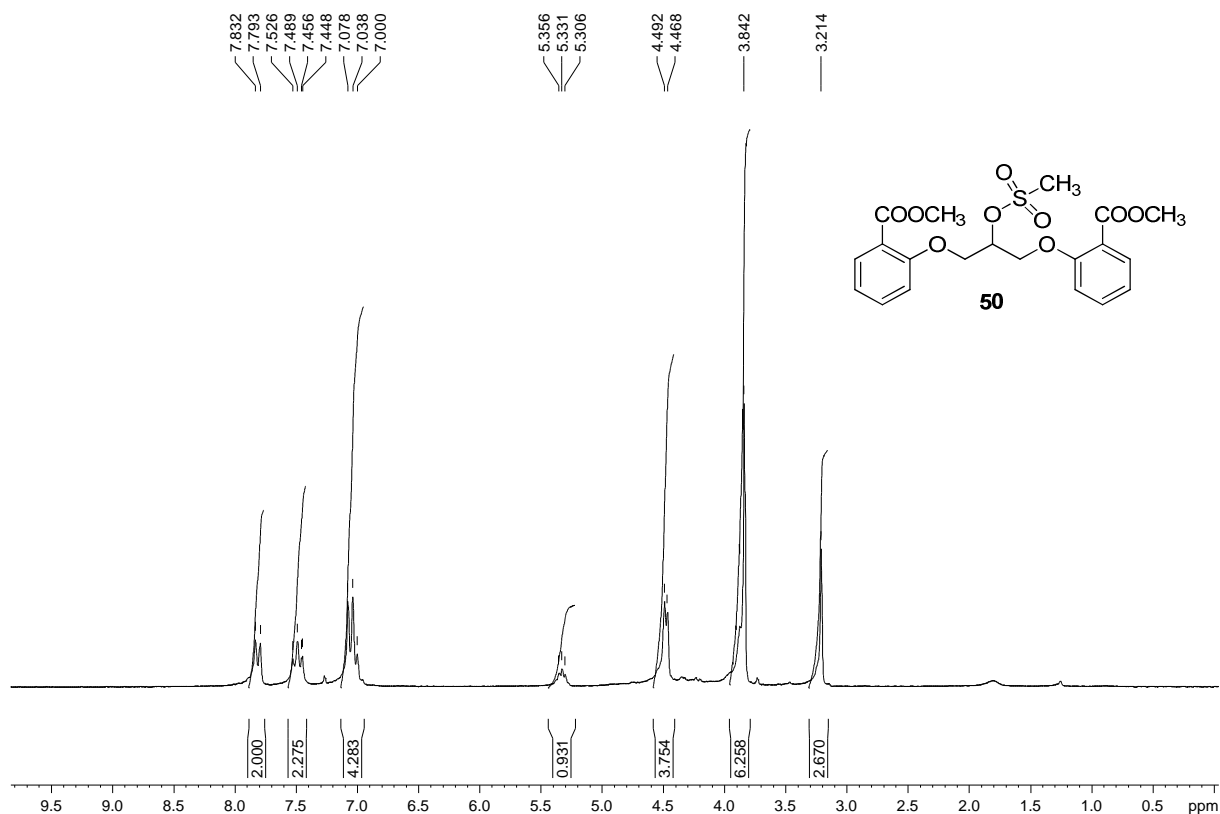


Figura A. 90 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 50.

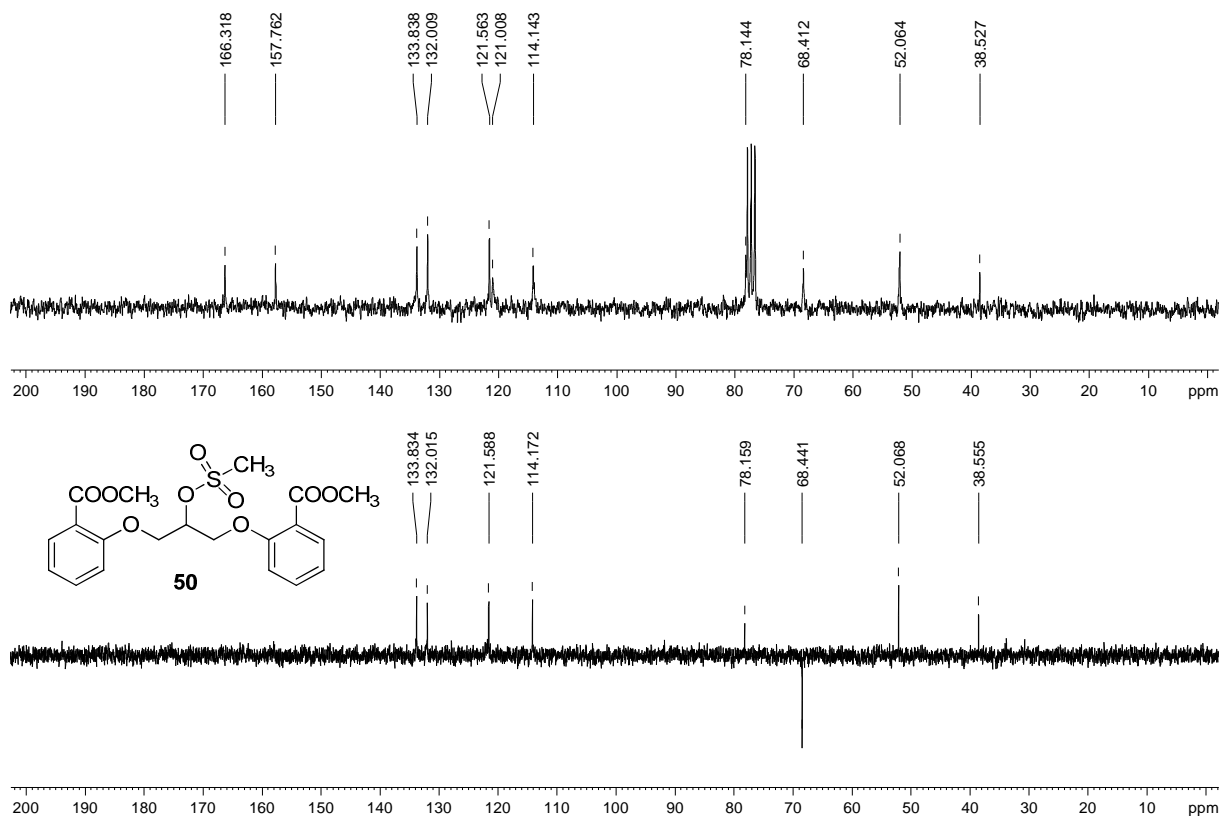


Figura A. 91 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 51.

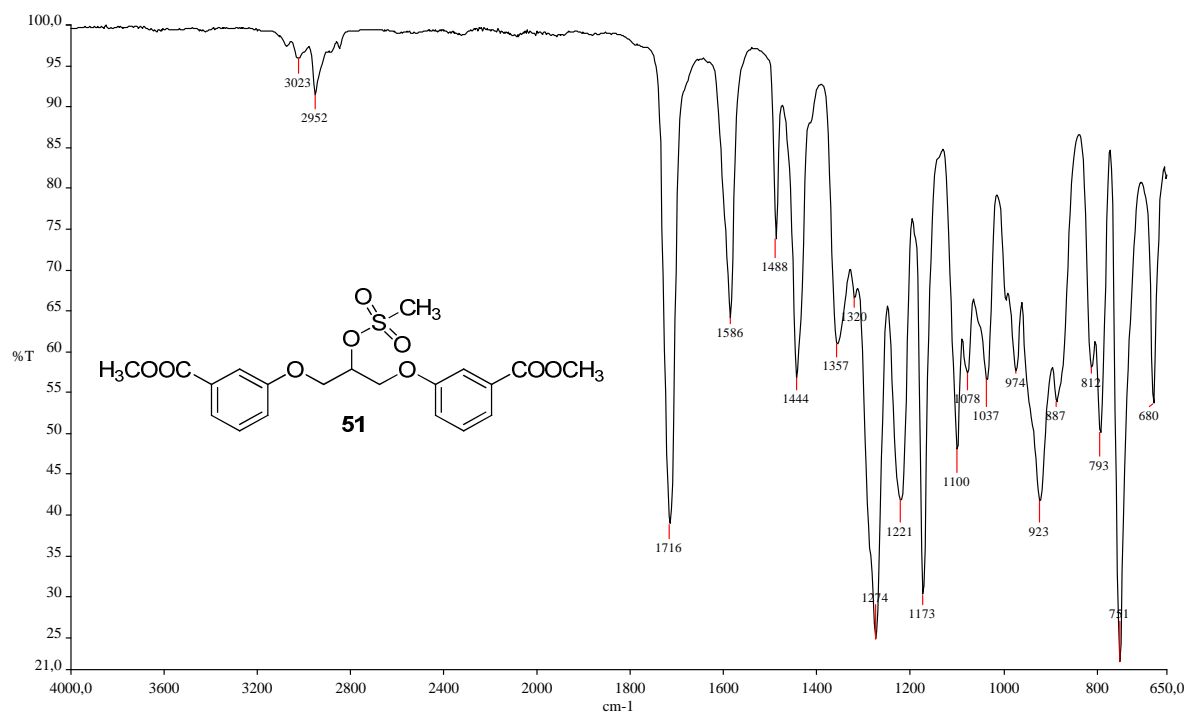


Figura A. 92 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 51.

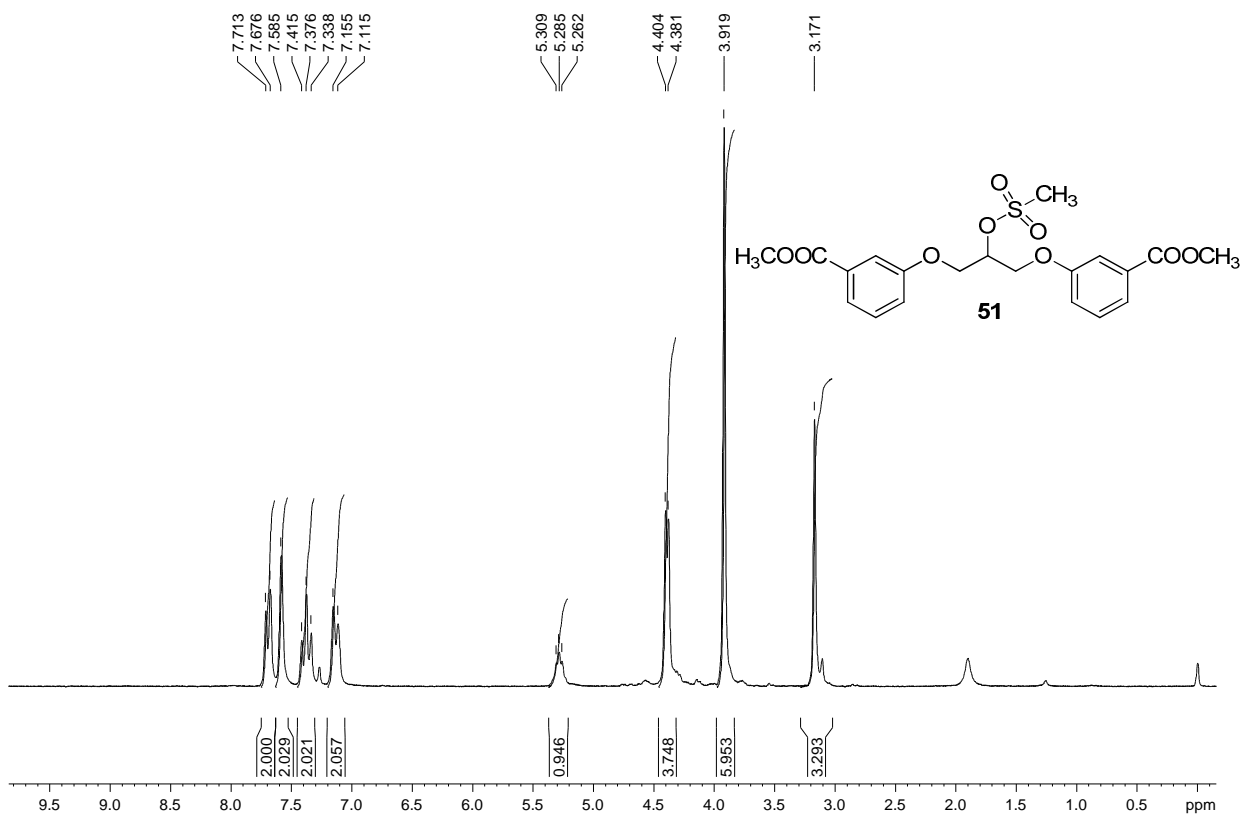


Figura A. 93 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 51.

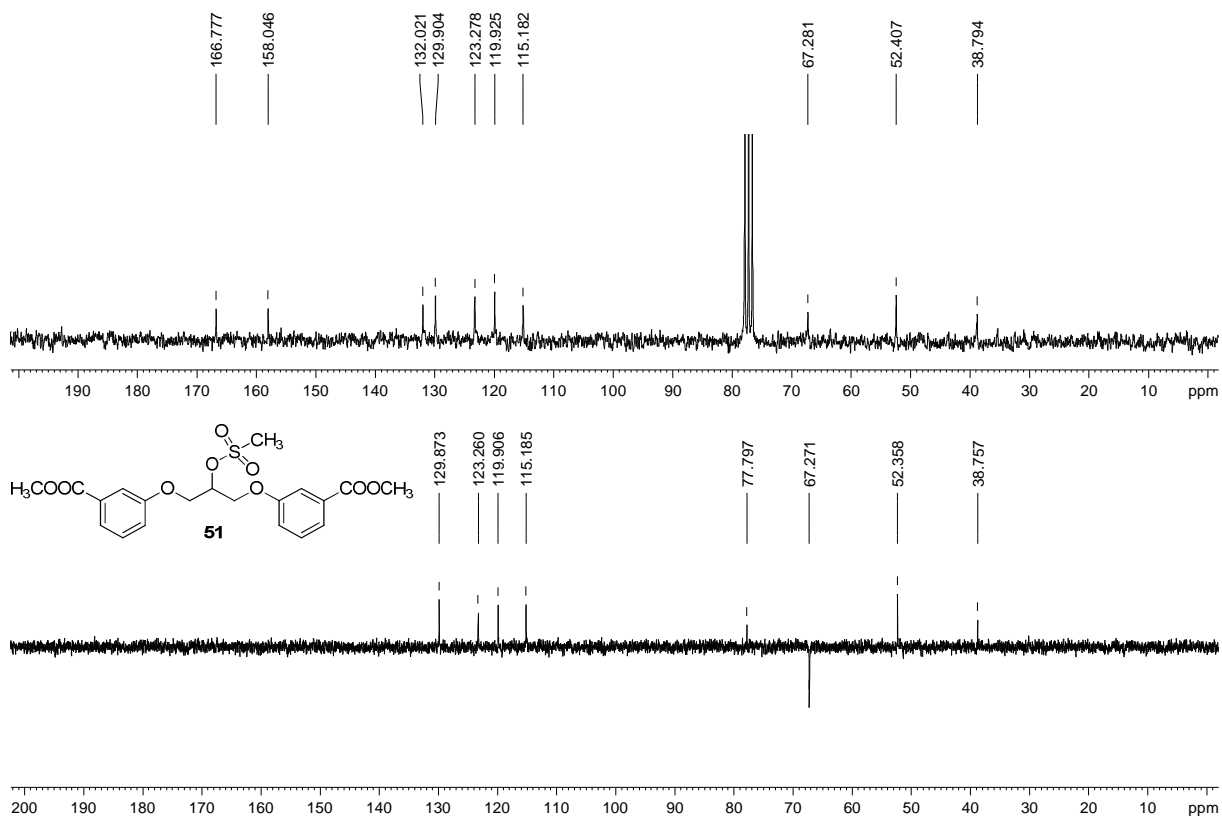


Figura A. 94 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 52.

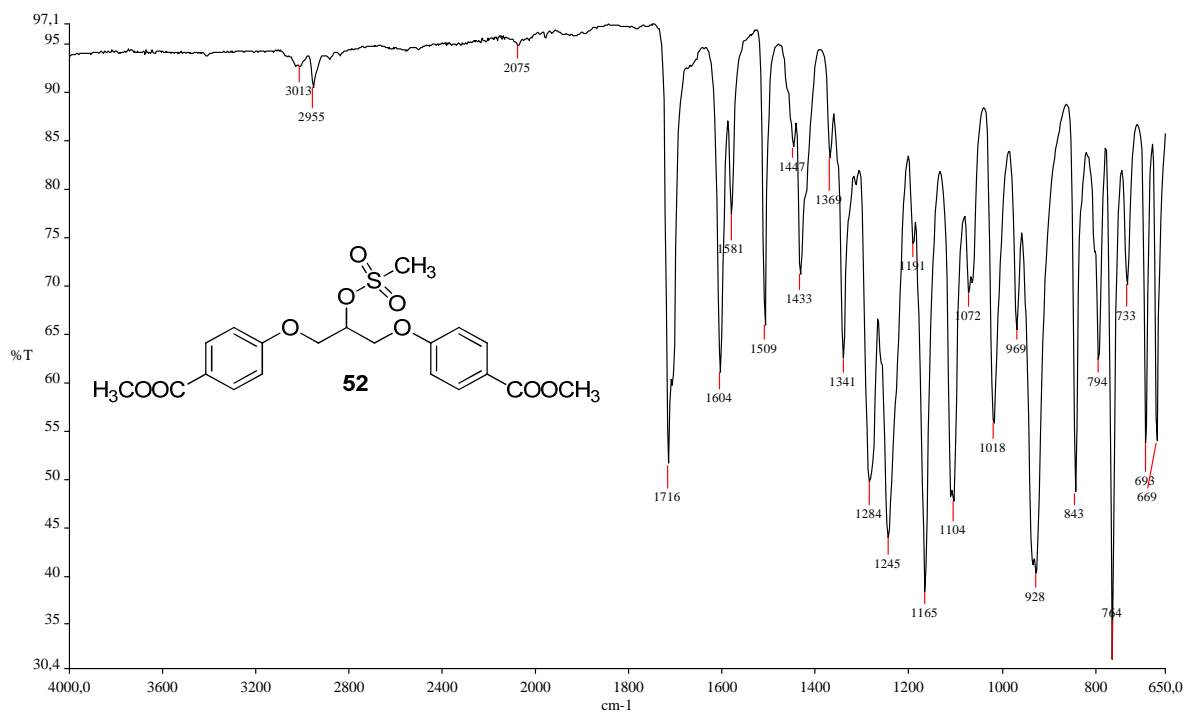


Figura A. 95 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 52.

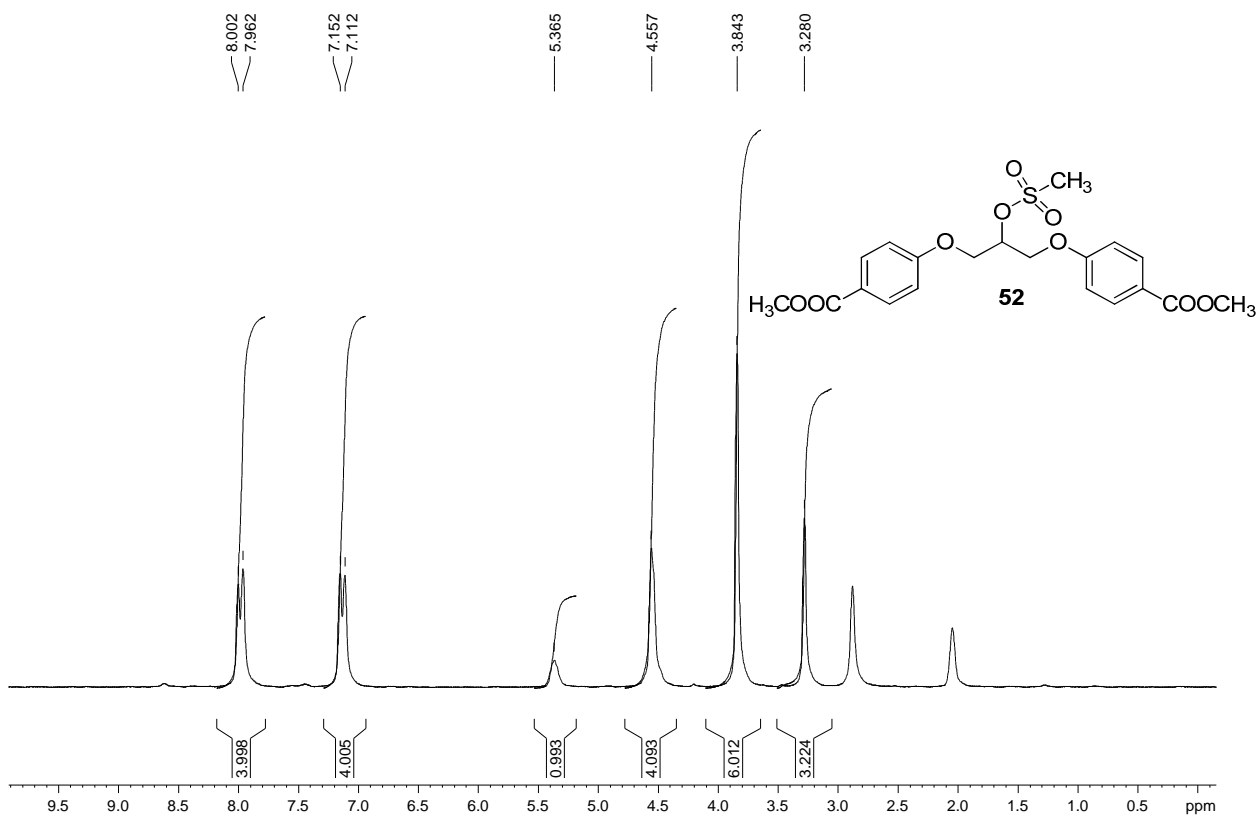


Figura A. 96 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 52.

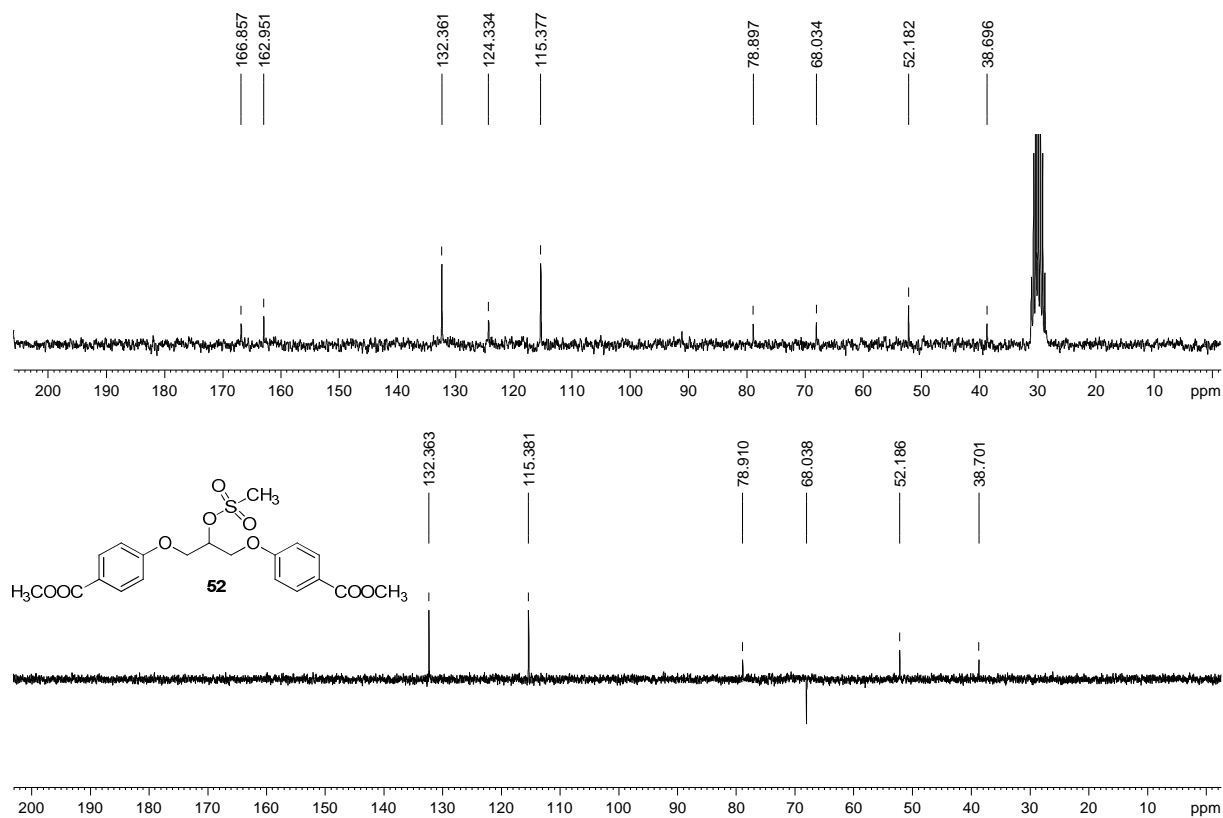


Figura A. 97 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 53.

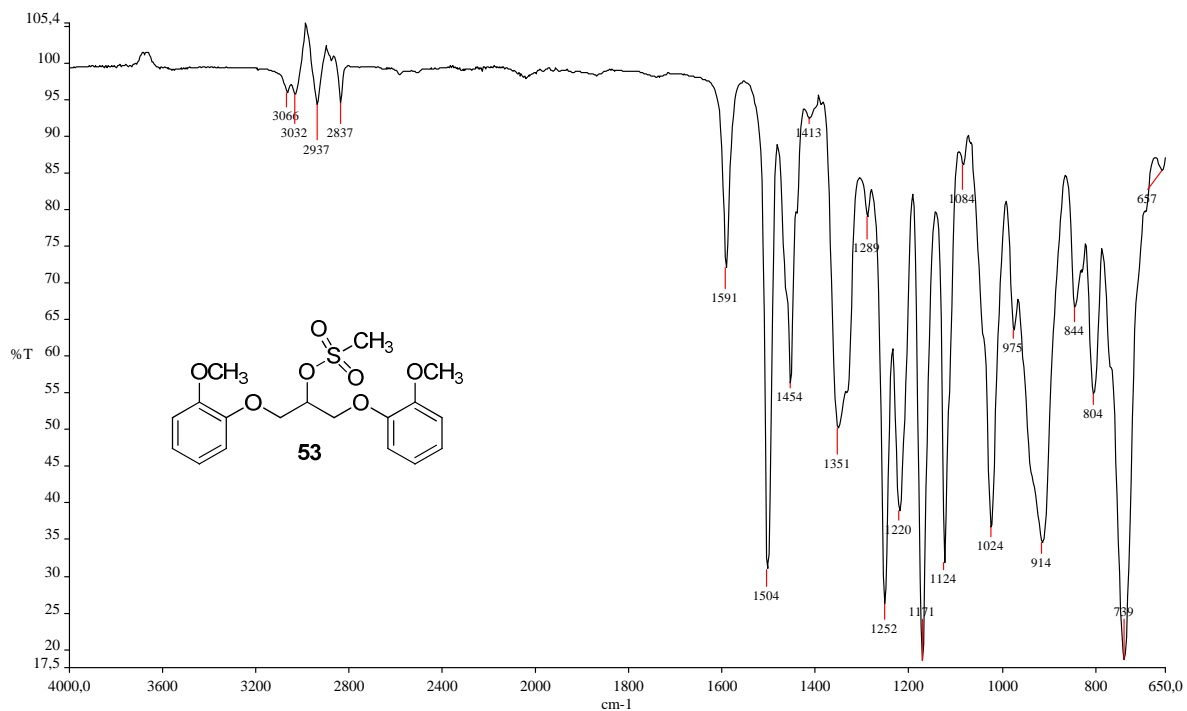


Figura A. 98 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 53.

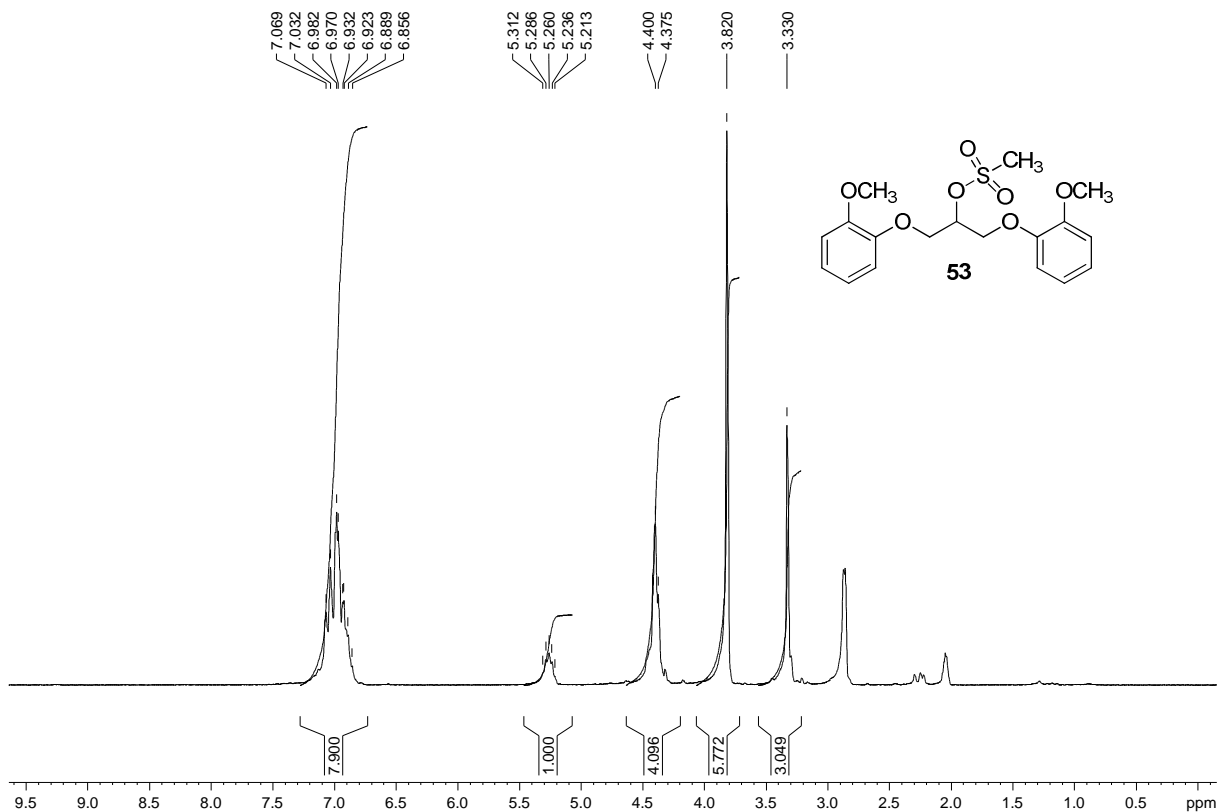


Figura A. 99 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 53.

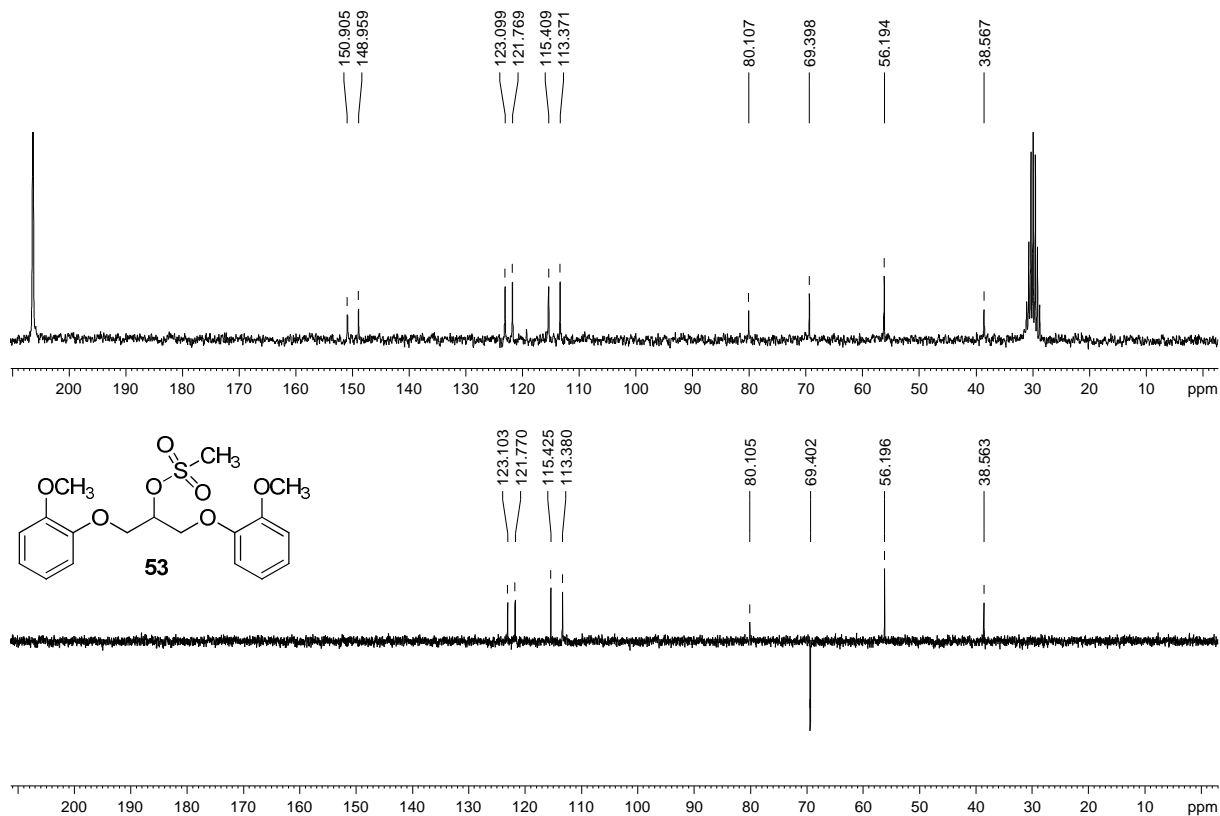


Figura A. 100 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 54.

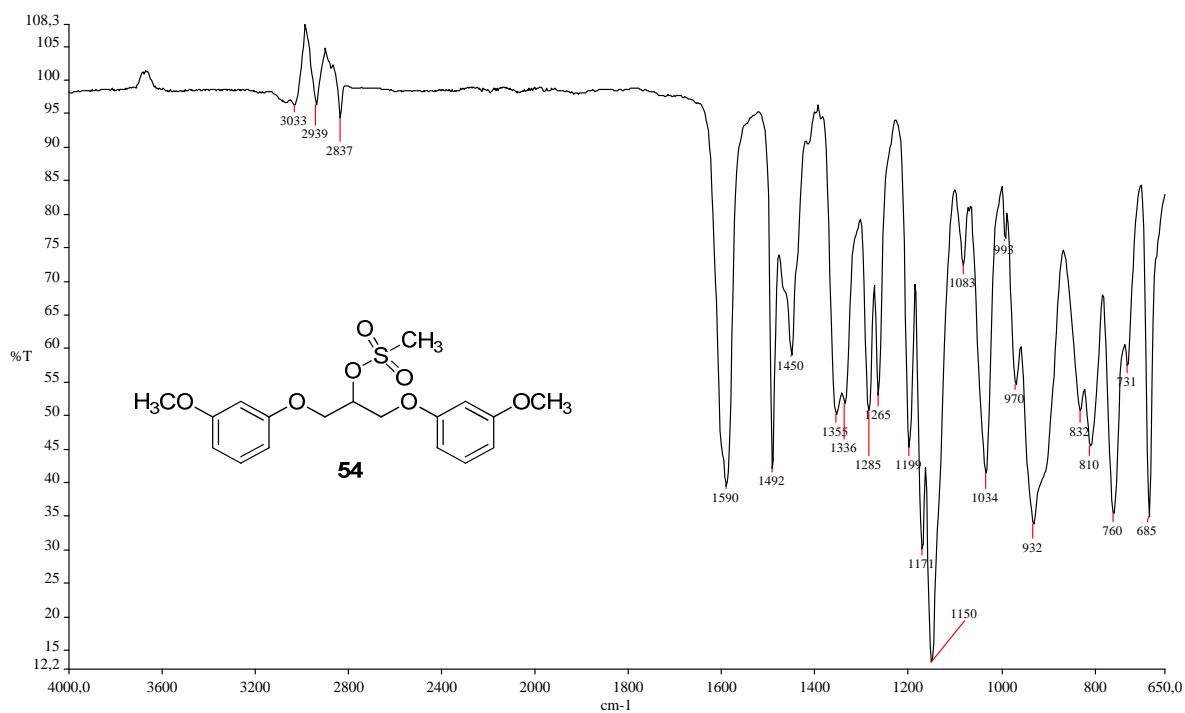


Figura A. 101 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 54.

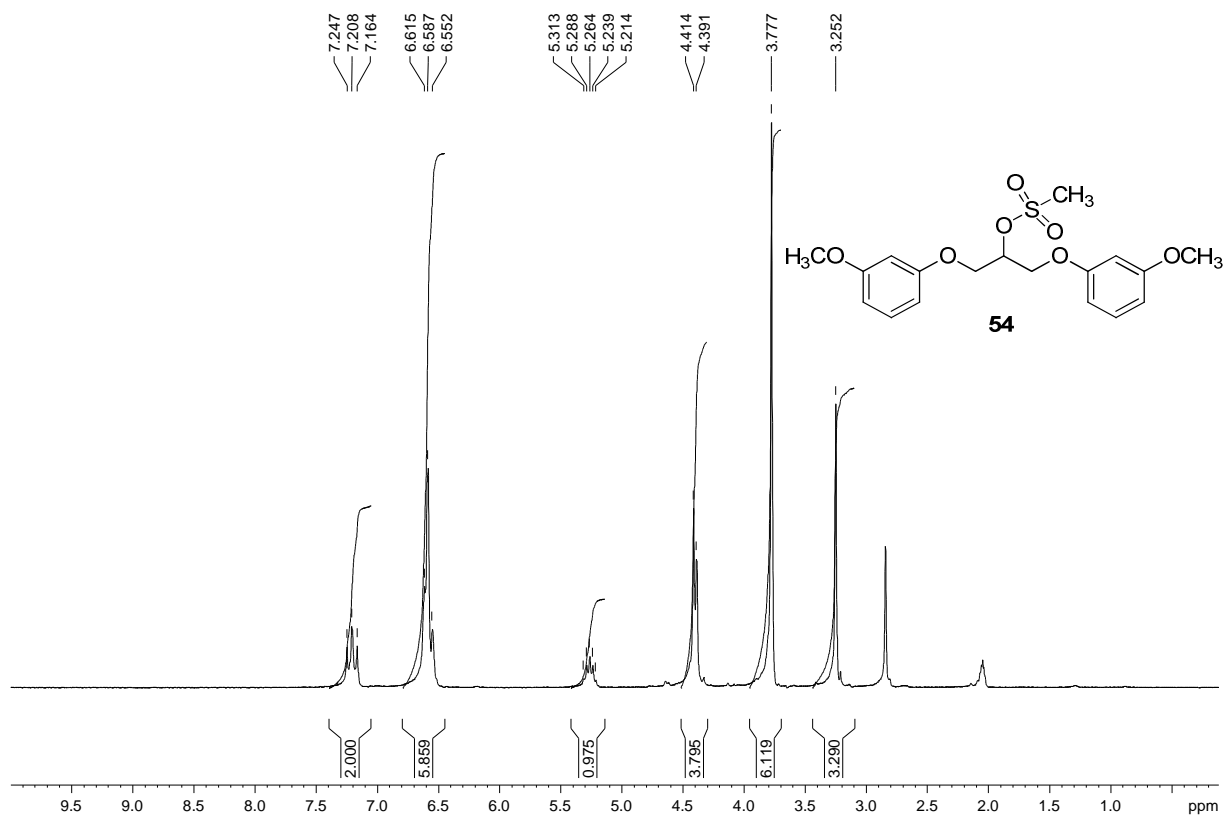


Figura A. 102 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 54.

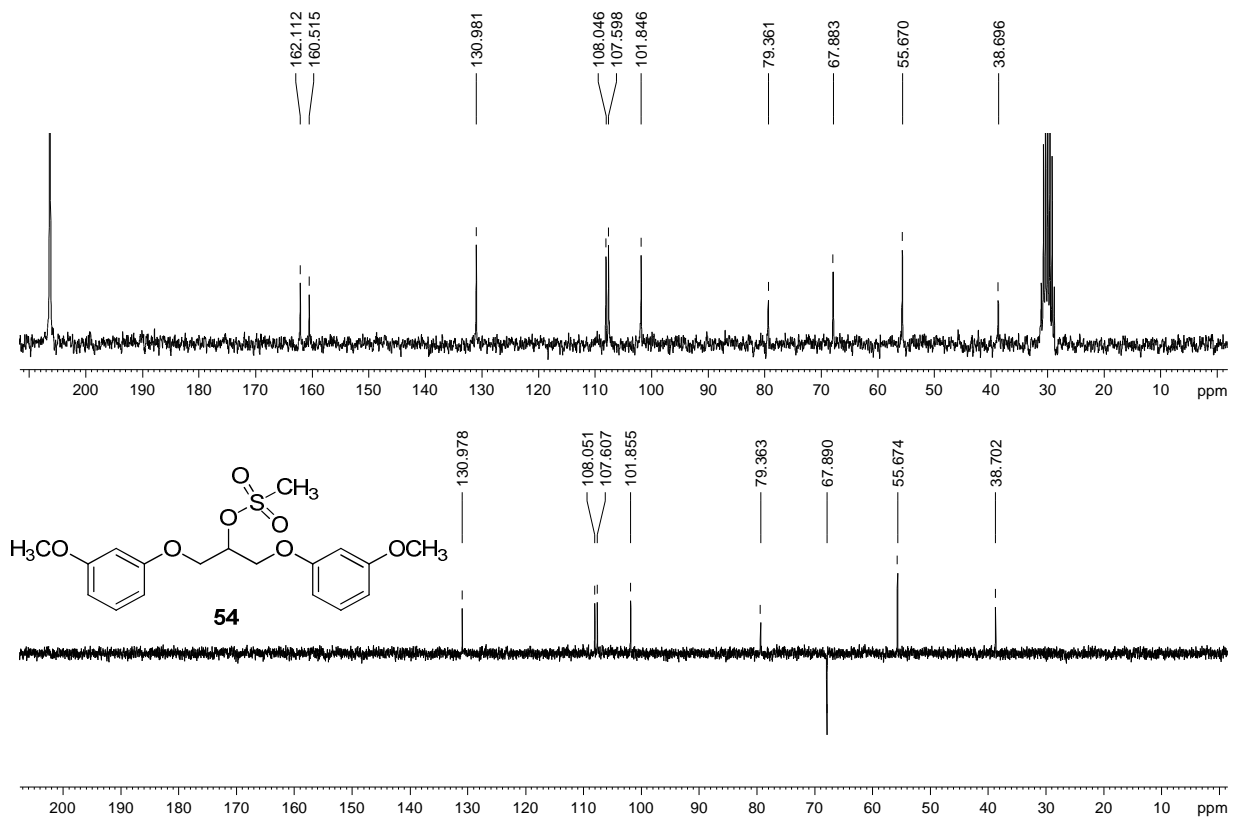


Figura A. 103 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 55.

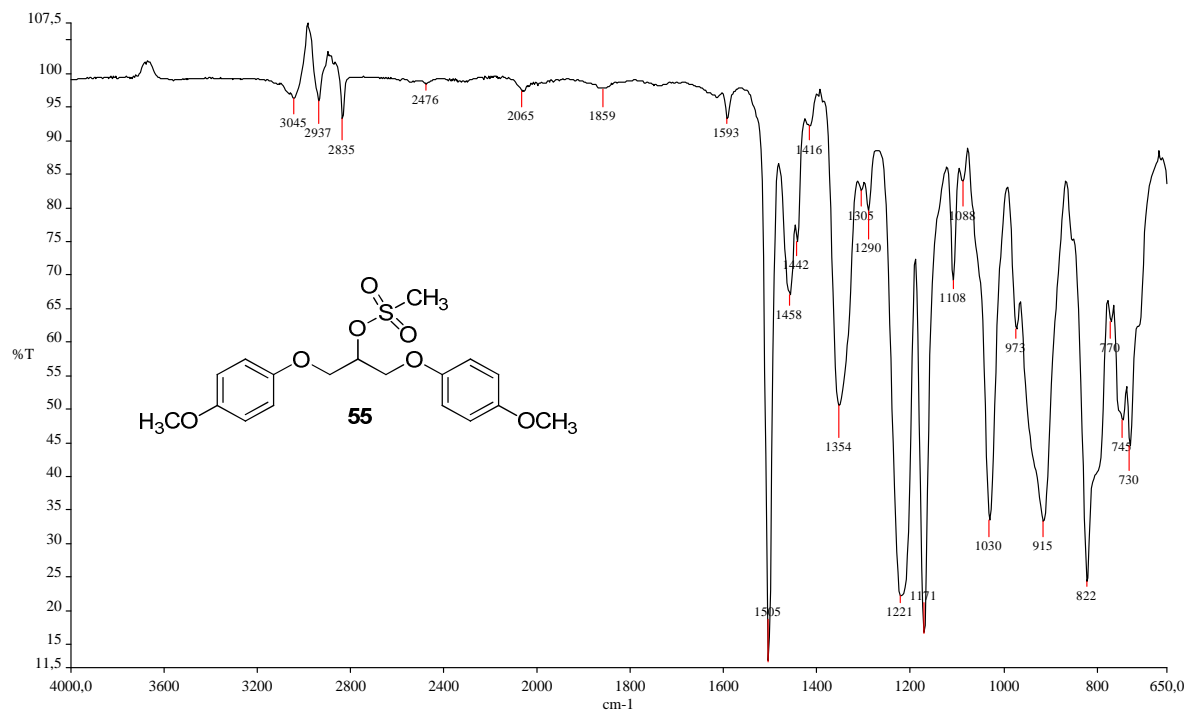


Figura A. 104 – Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 55.

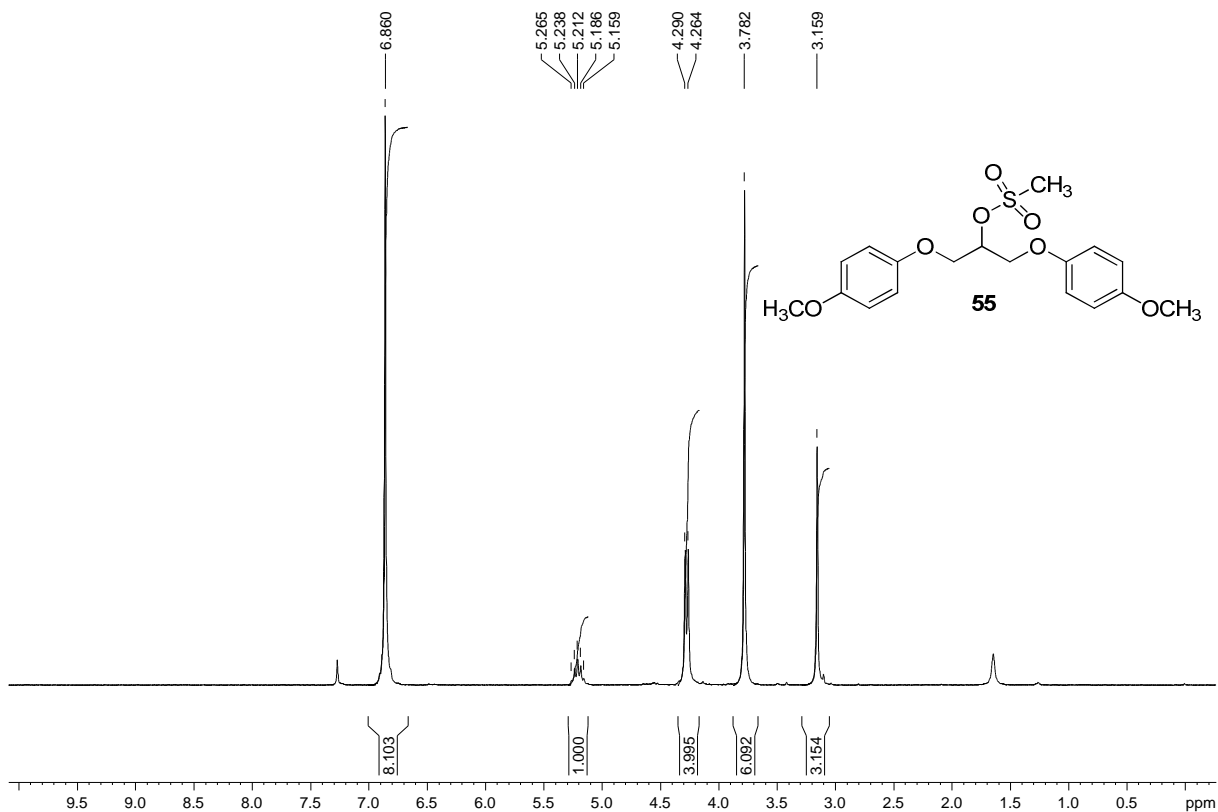


Figura A. 105 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 55.

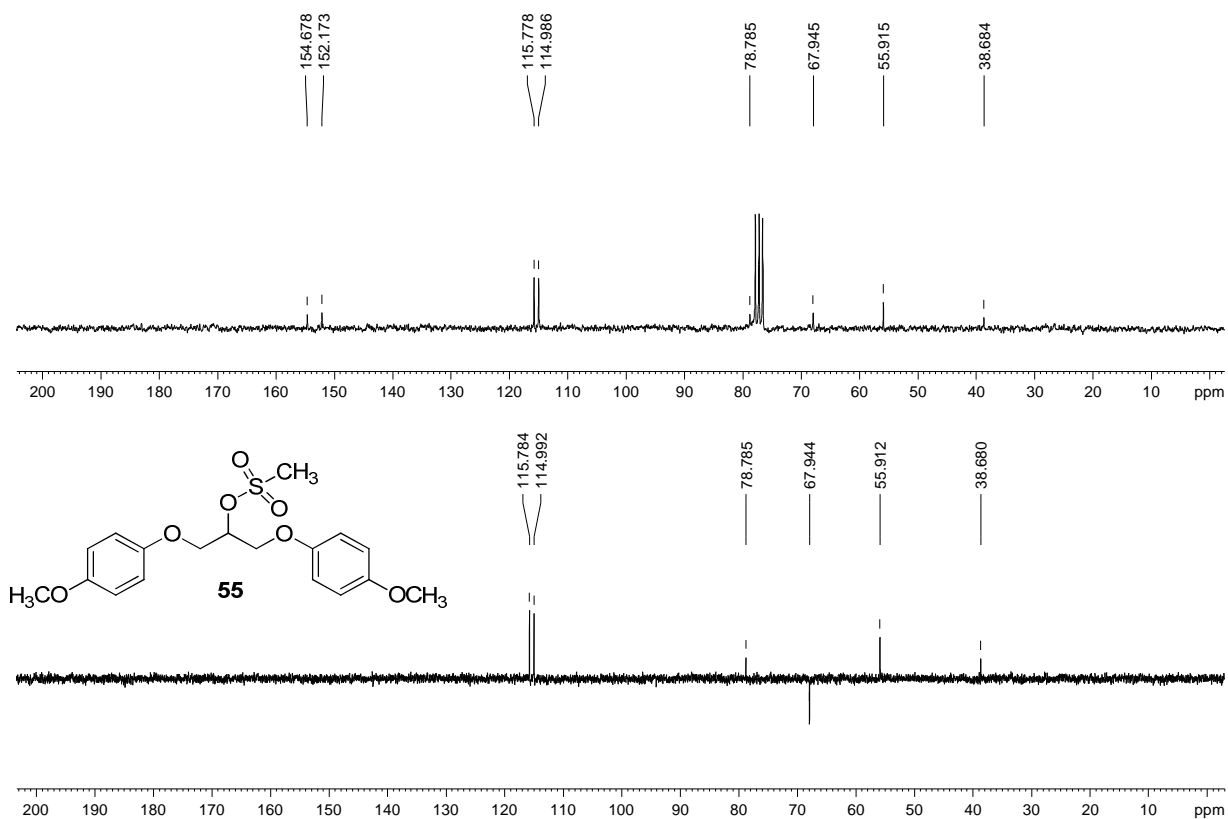


Figura A. 106 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 56.

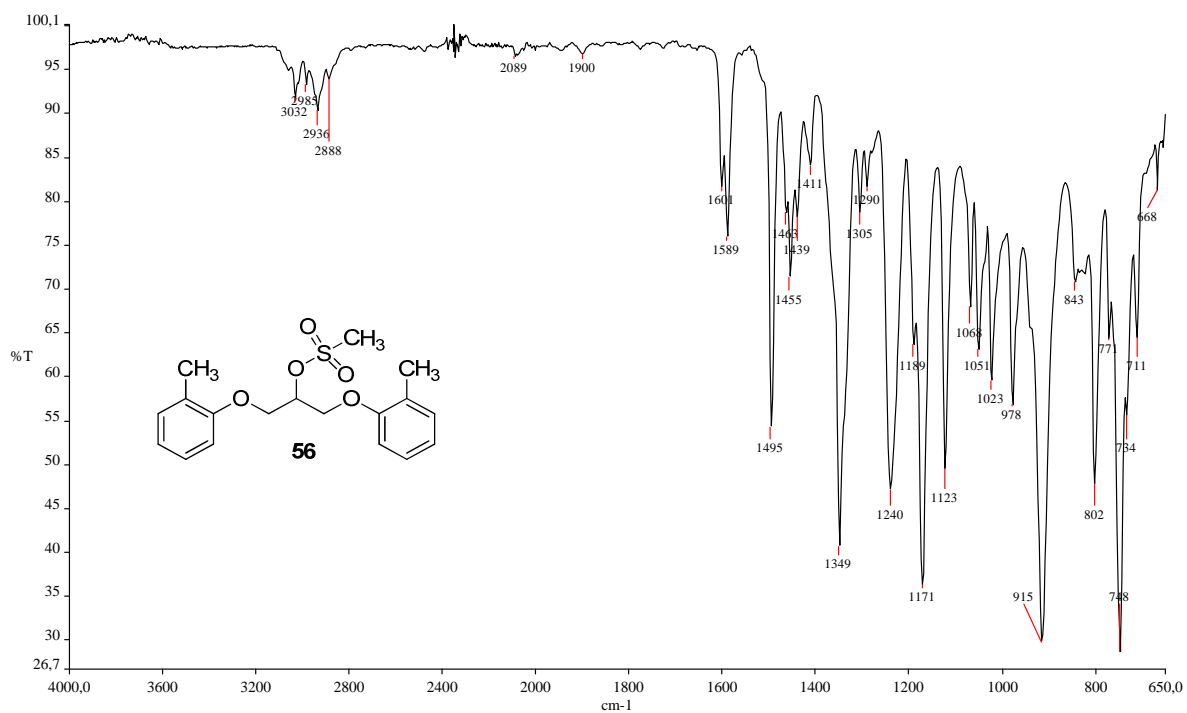


Figura A. 107 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 56.

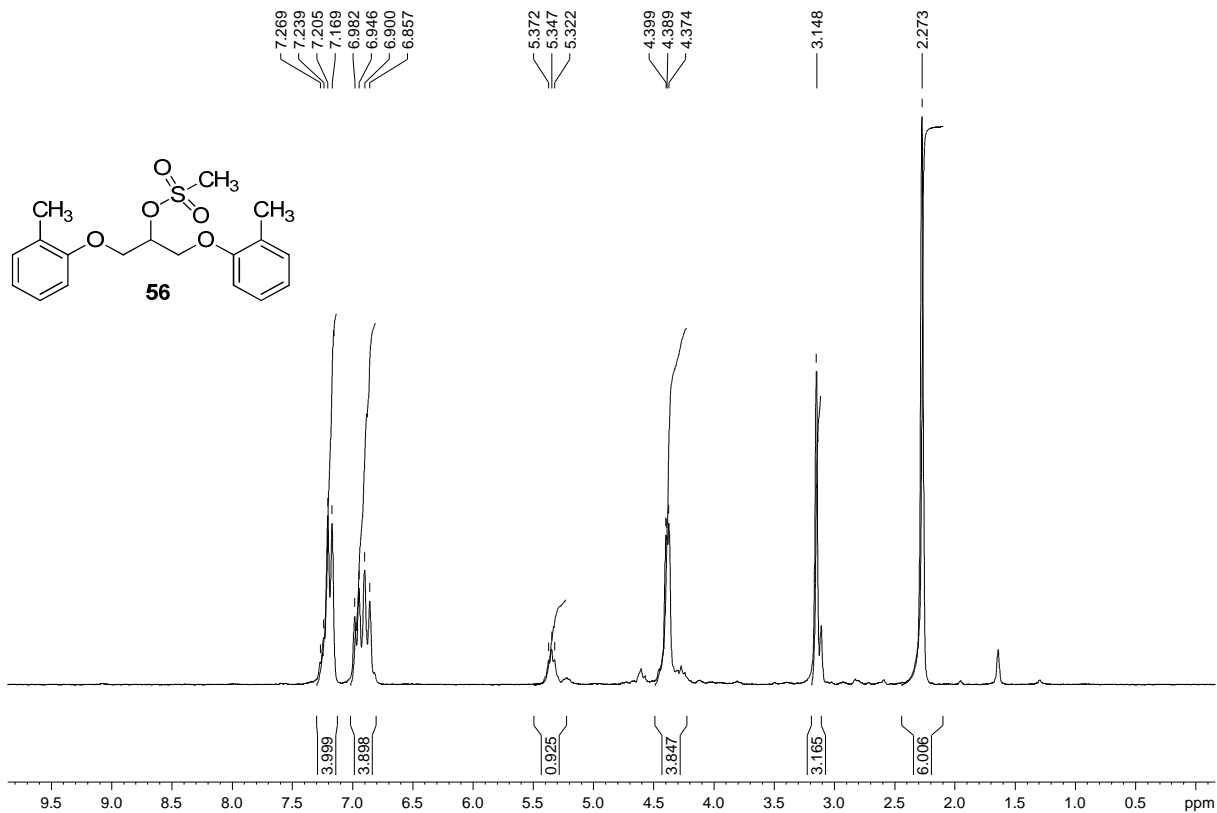


Figura A. 108 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 56.

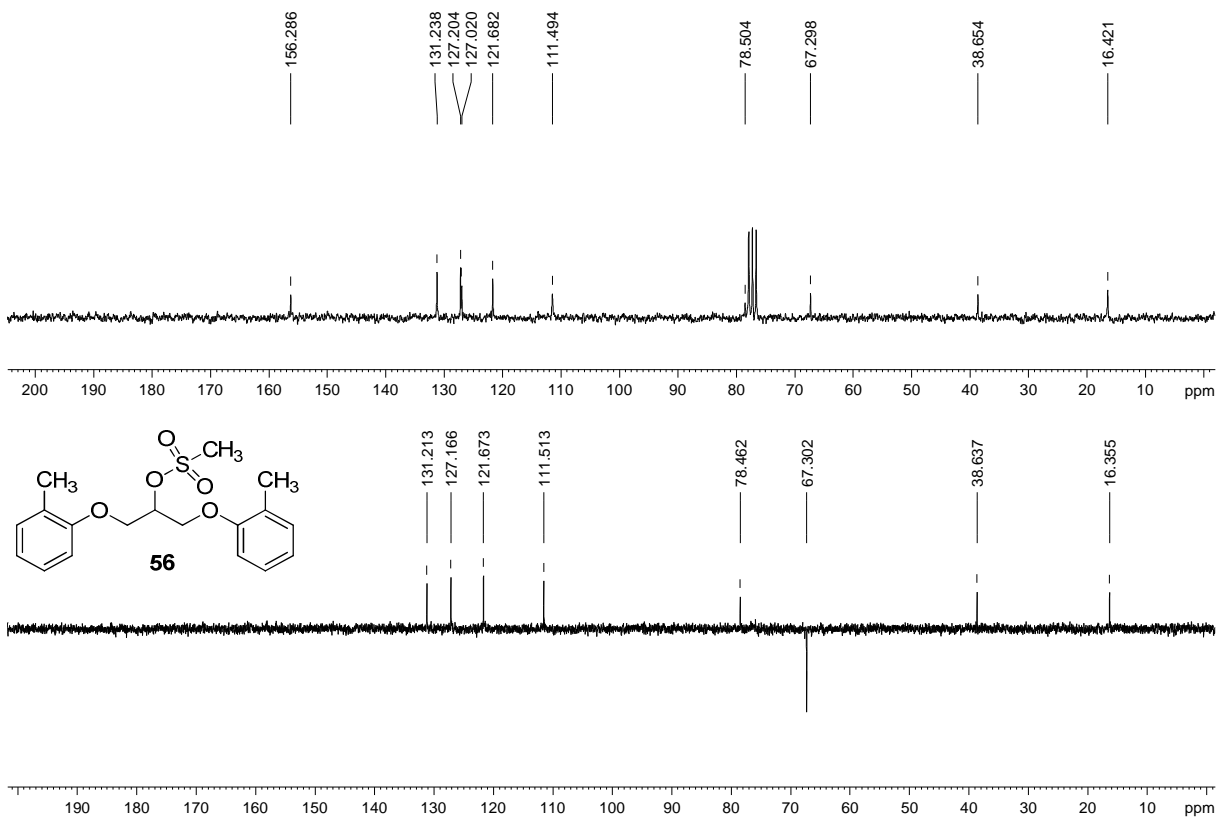


Figura A. 109 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 57.

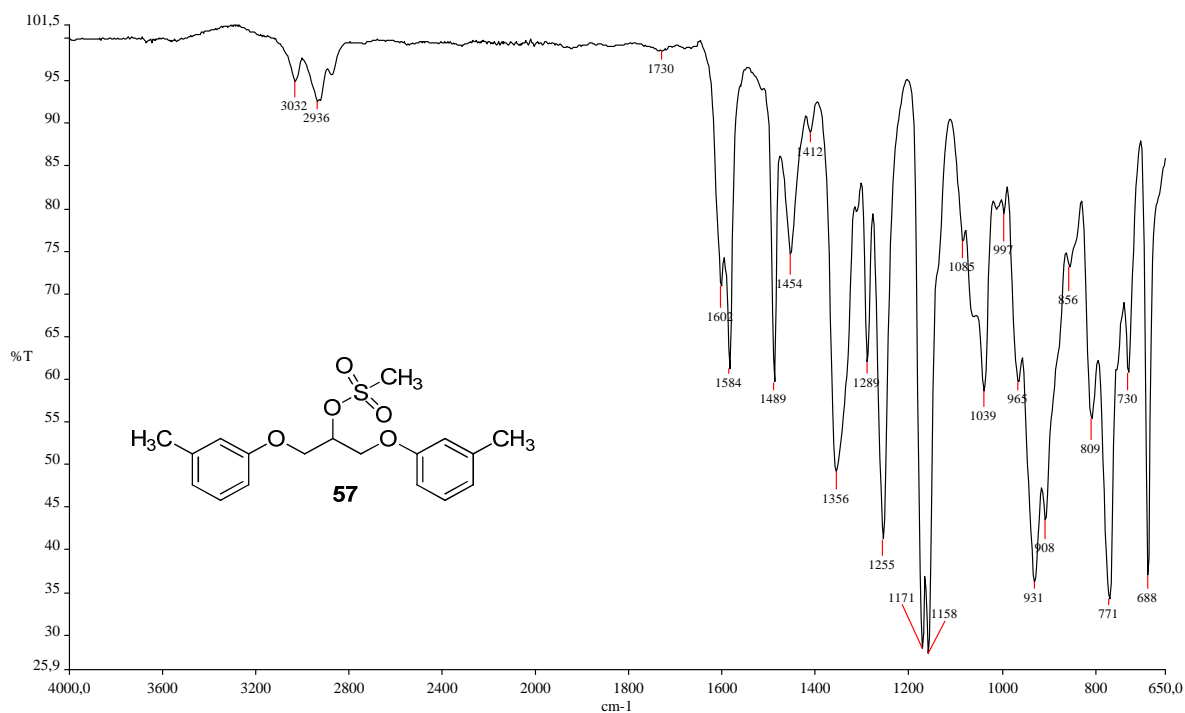


Figura A. 110 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 57.

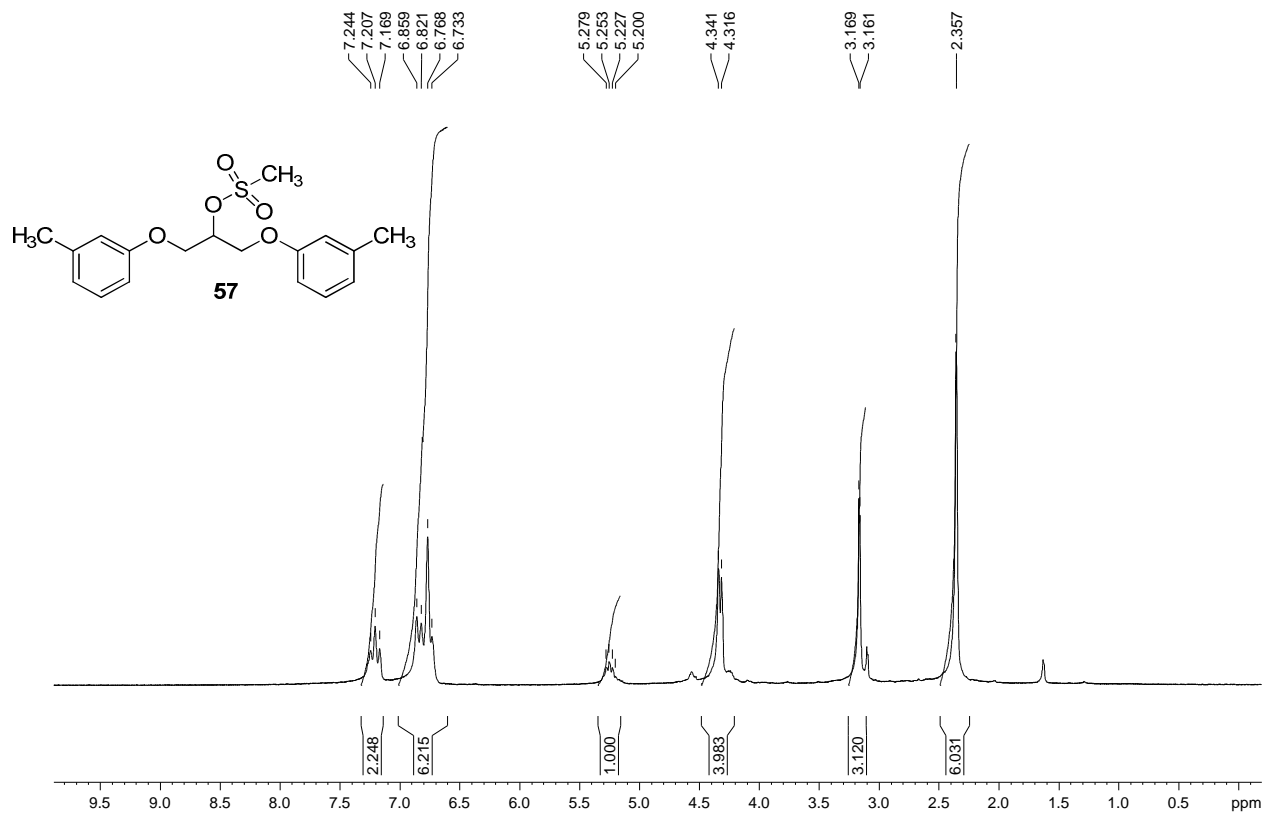


Figura A. 111 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 57.

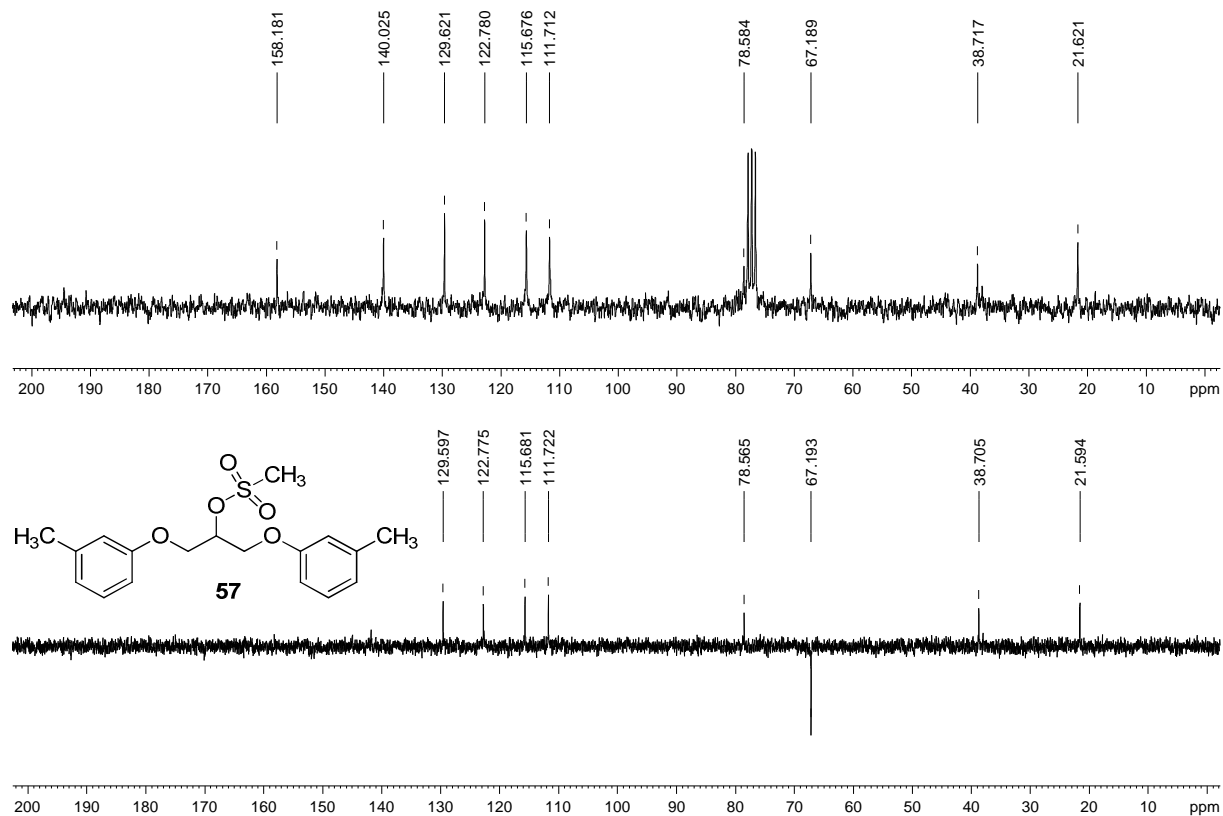


Figura A. 112 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 58.

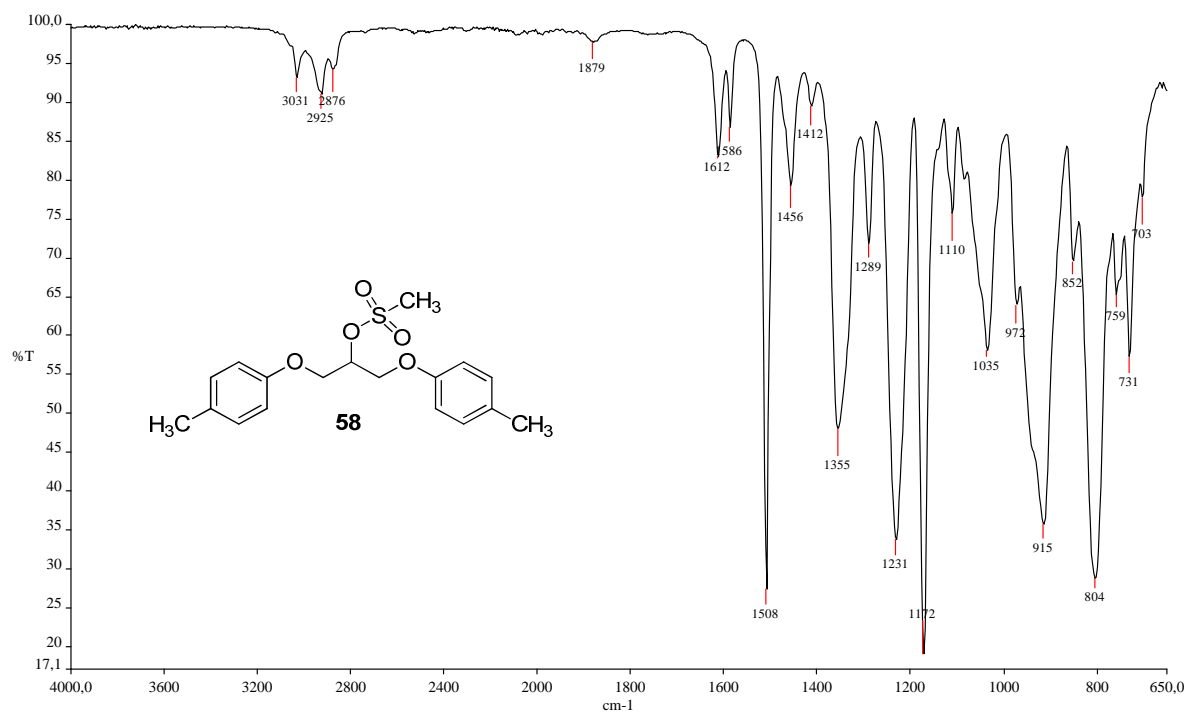


Figura A. 113 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 58.

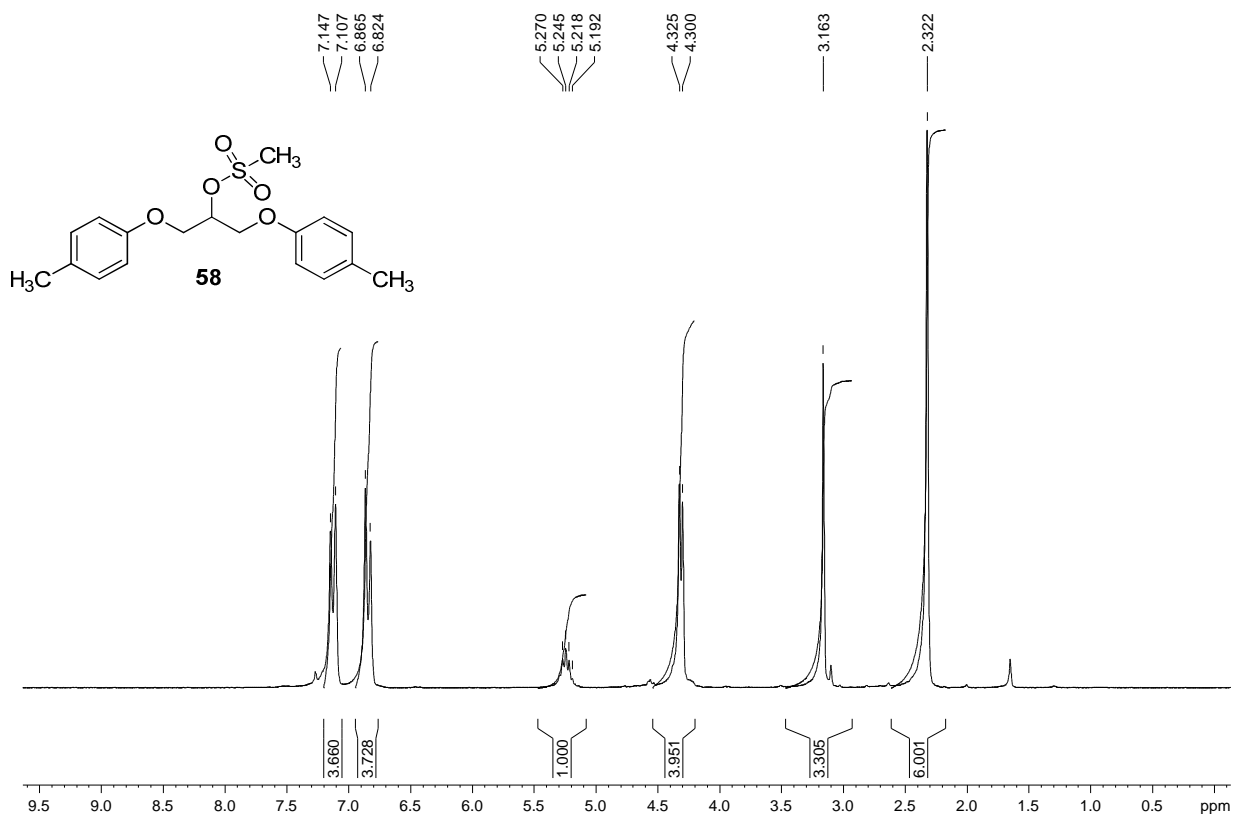


Figura A. 114 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 58.

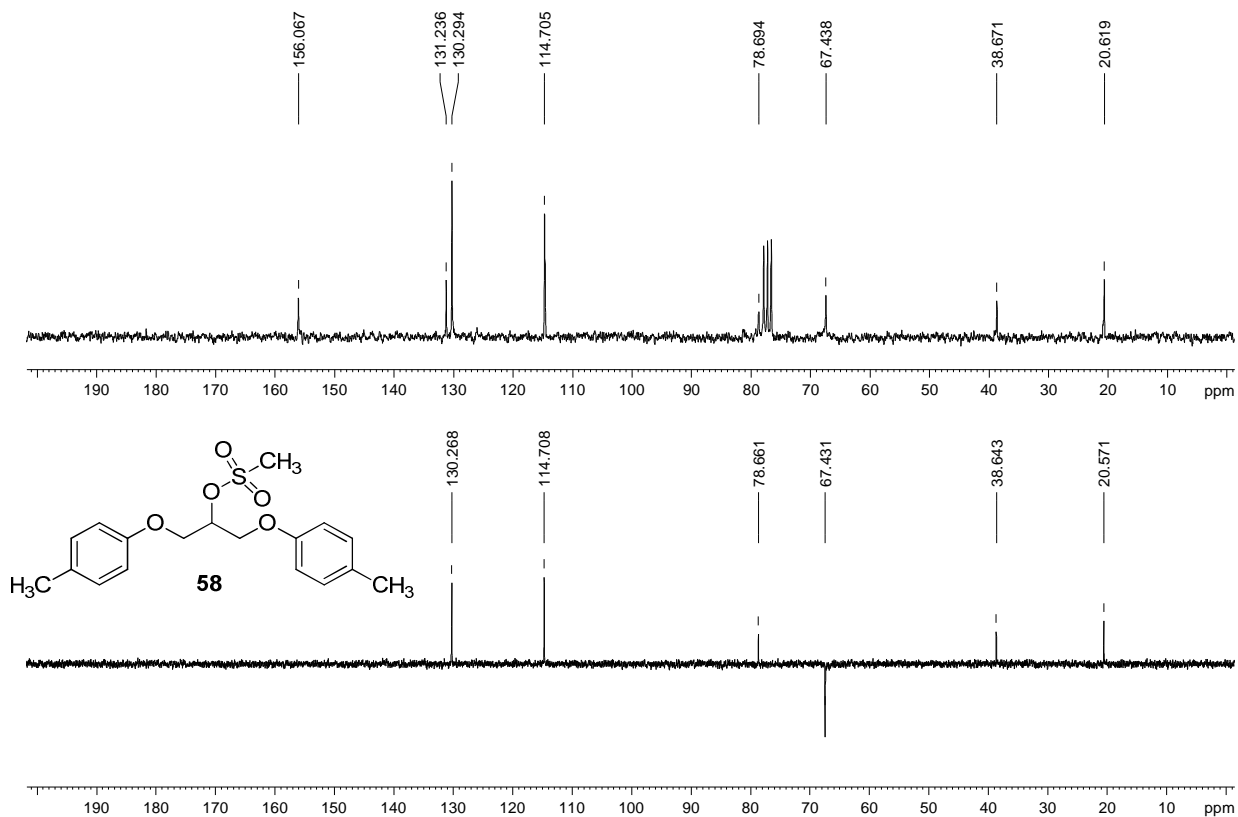


Figura A. 115 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 59.

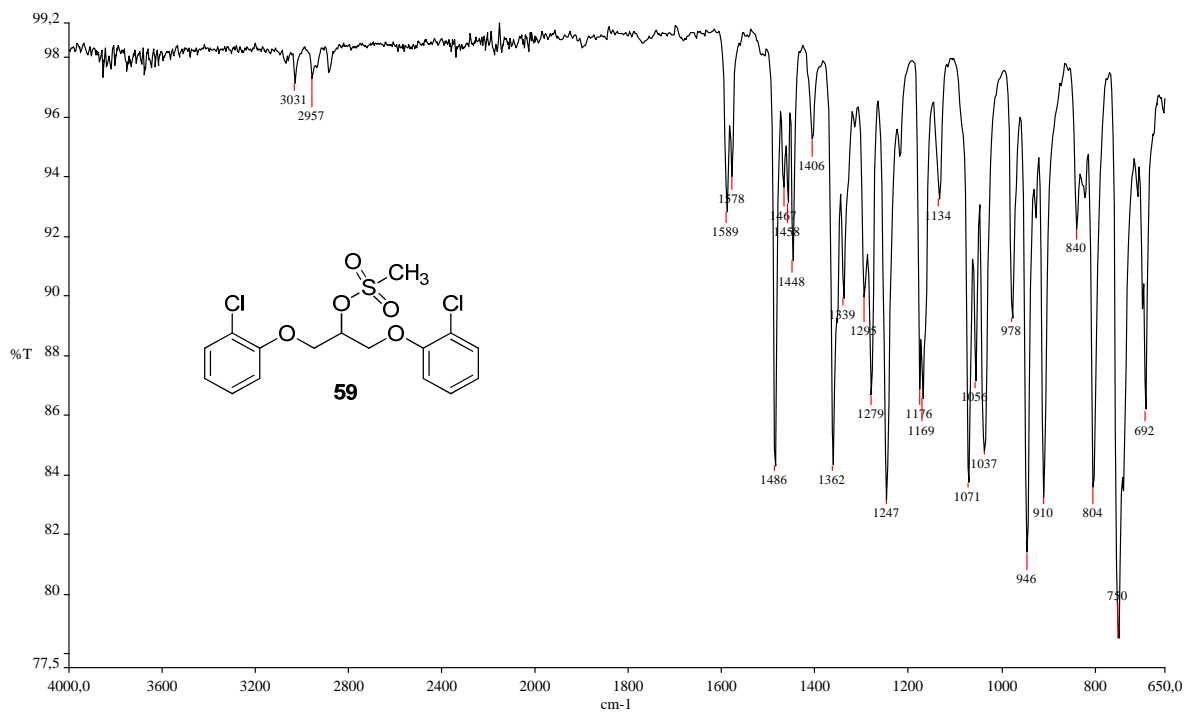


Figura A. 116 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 59.

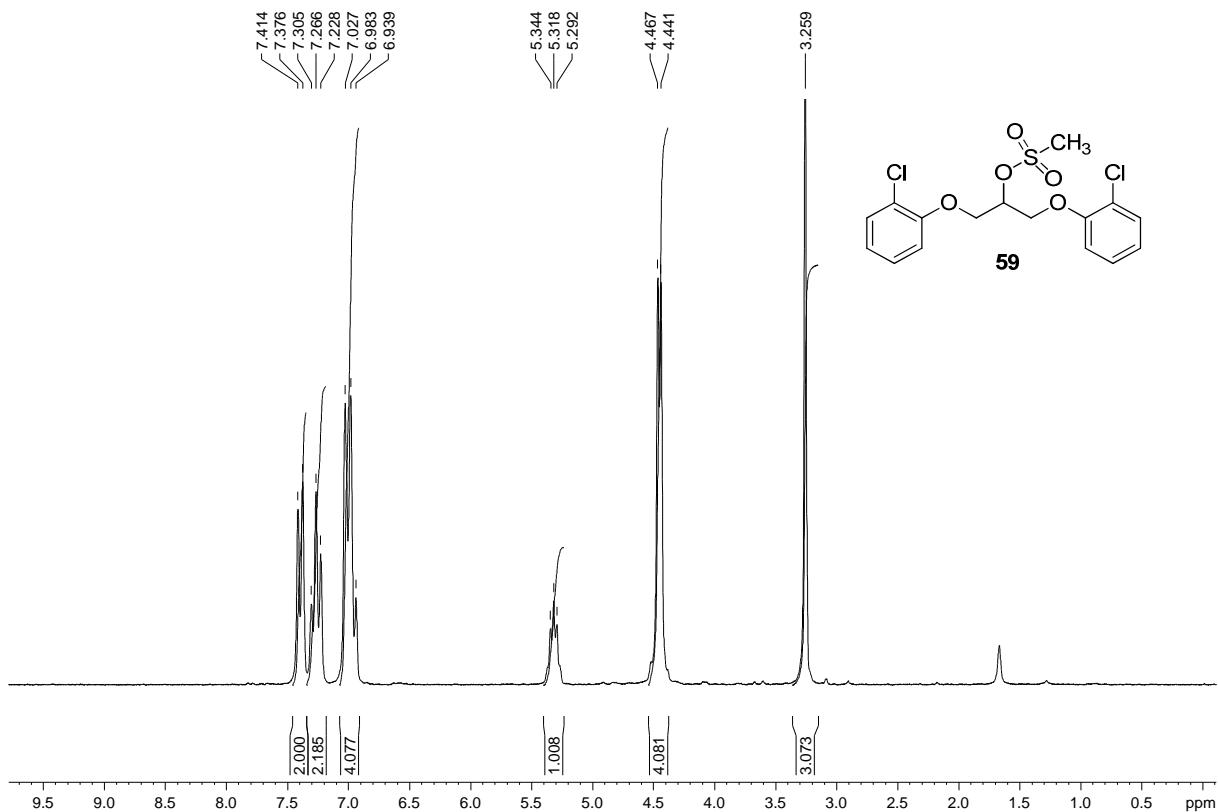


Figura A. 117 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 59.

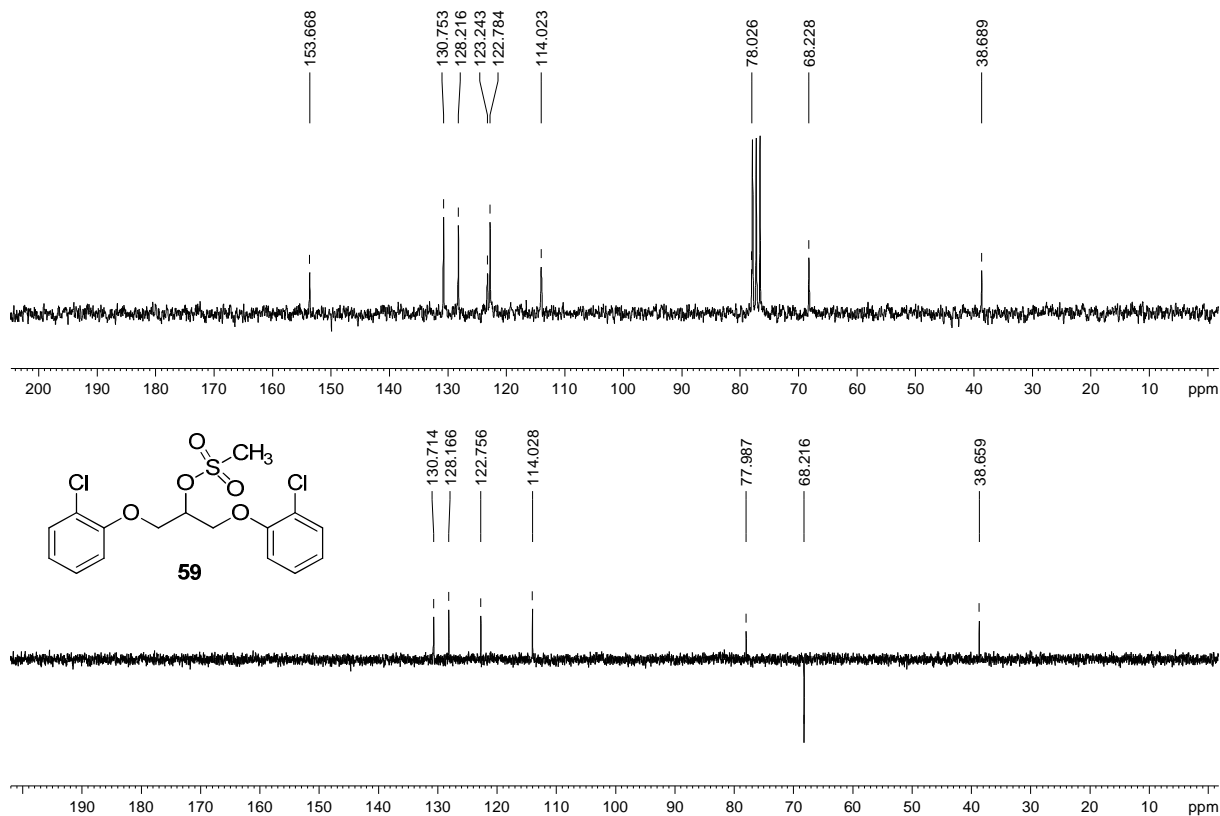


Figura A. 118 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 60.

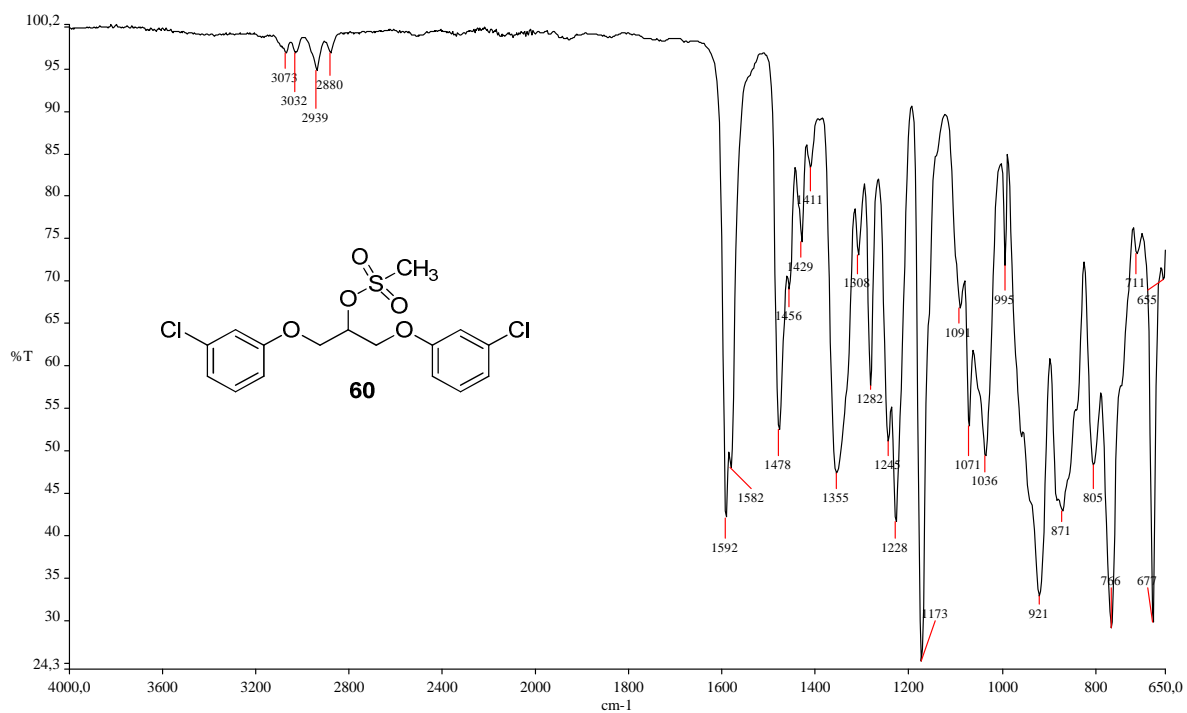


Figura A. 119 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 60.

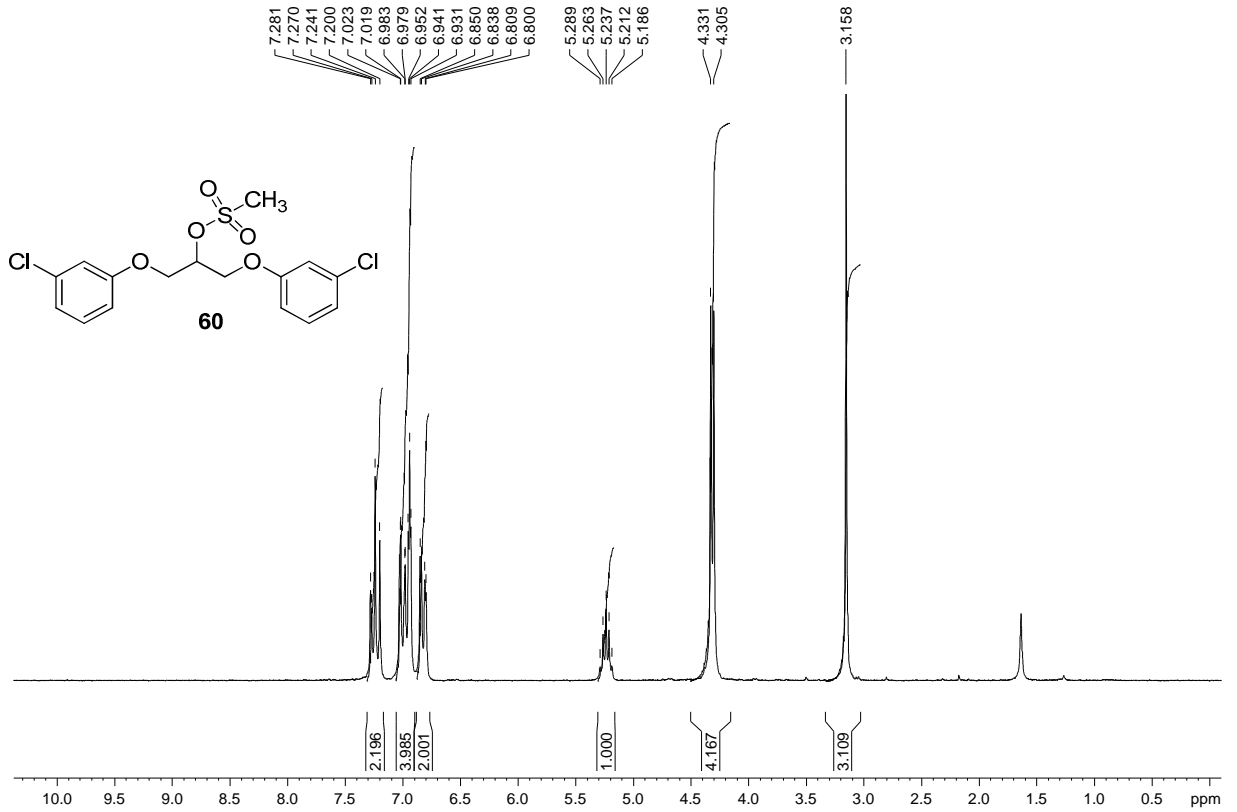


Figura A. 120 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 60.

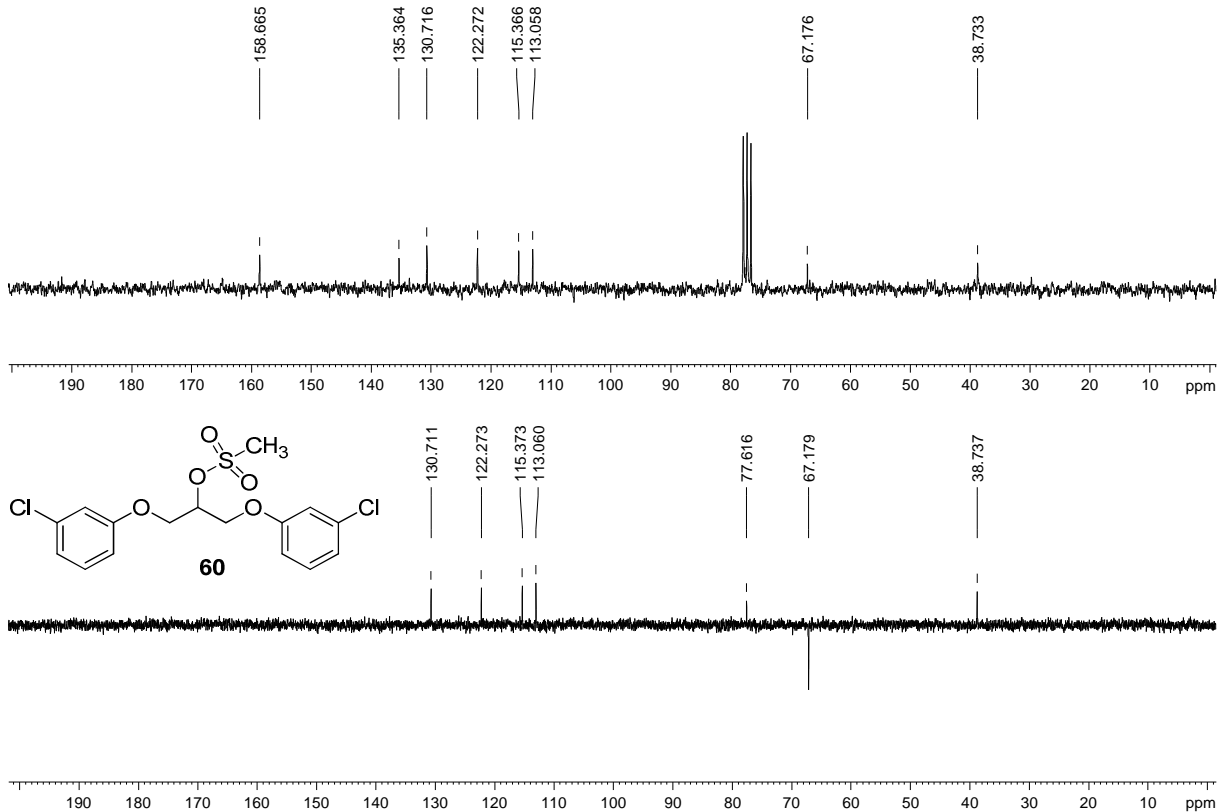


Figura A. 121 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 61.

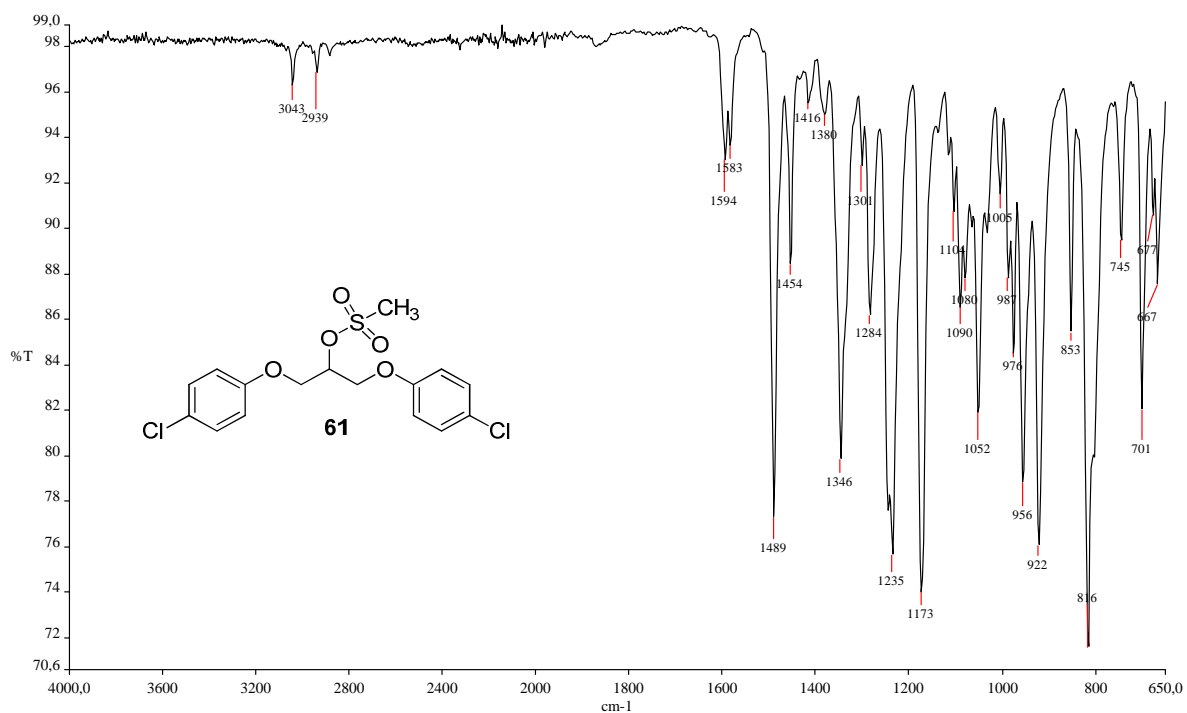


Figura A. 122 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 61.

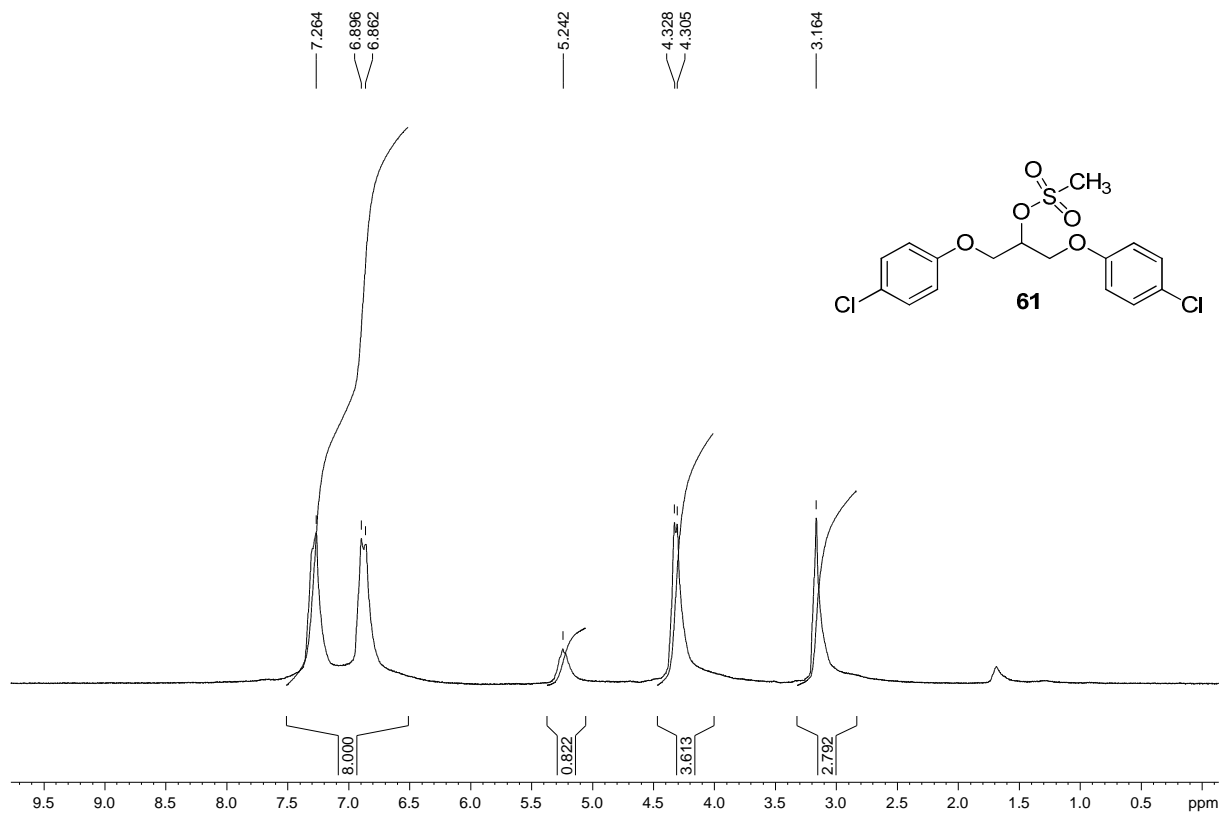


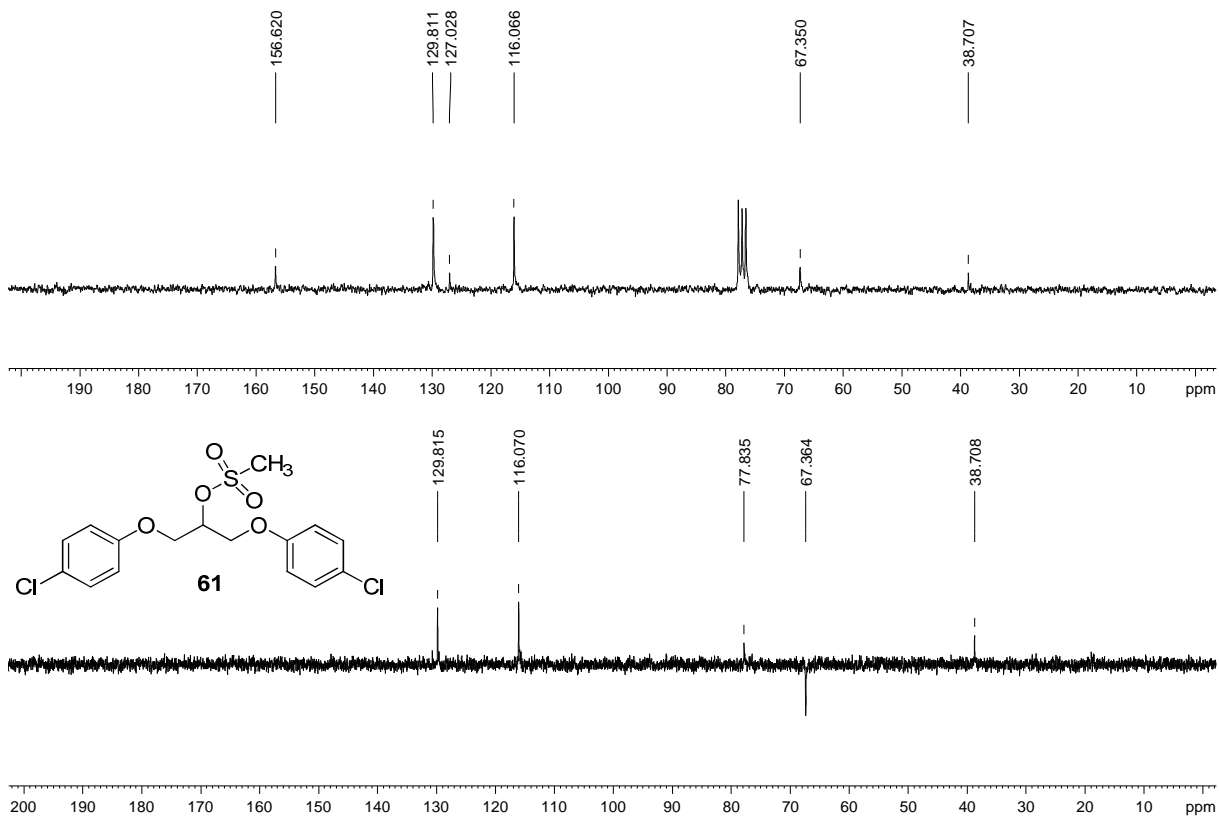
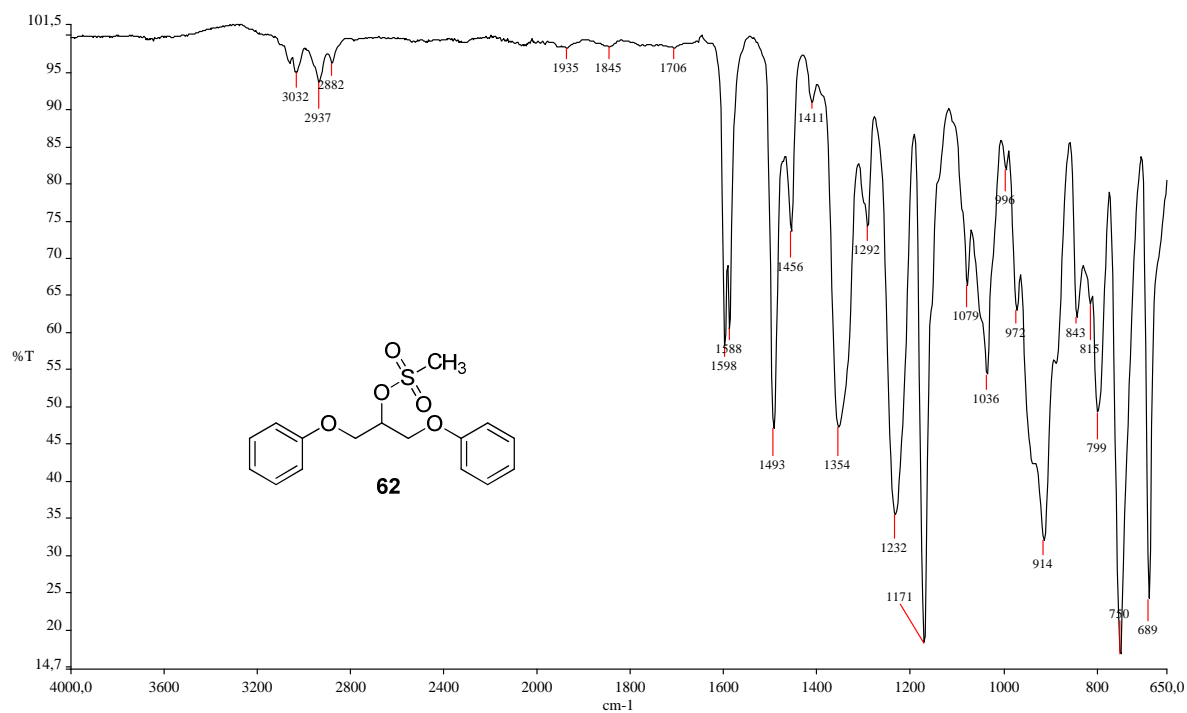
Figura A. 123 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 61.Figura A. 124 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 62.

Figura A. 125 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 62.

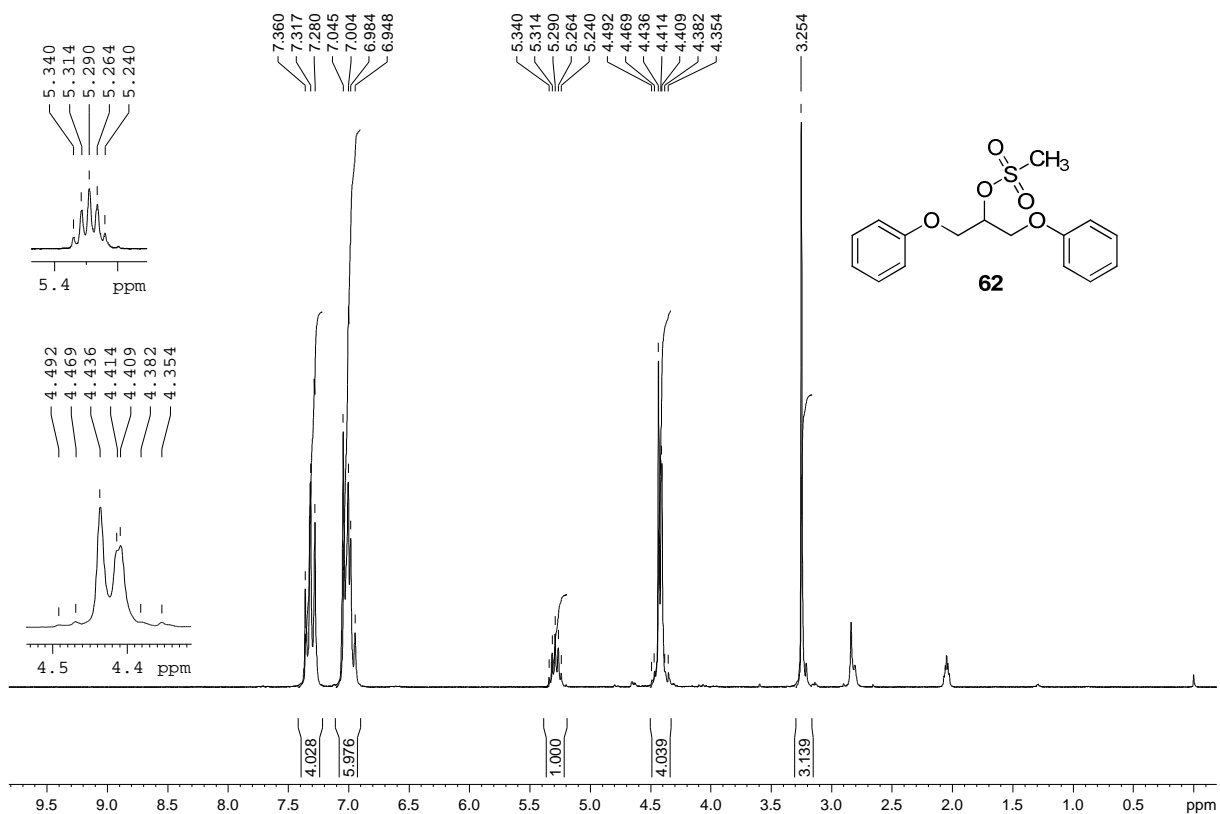


Figura A. 126 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 62.

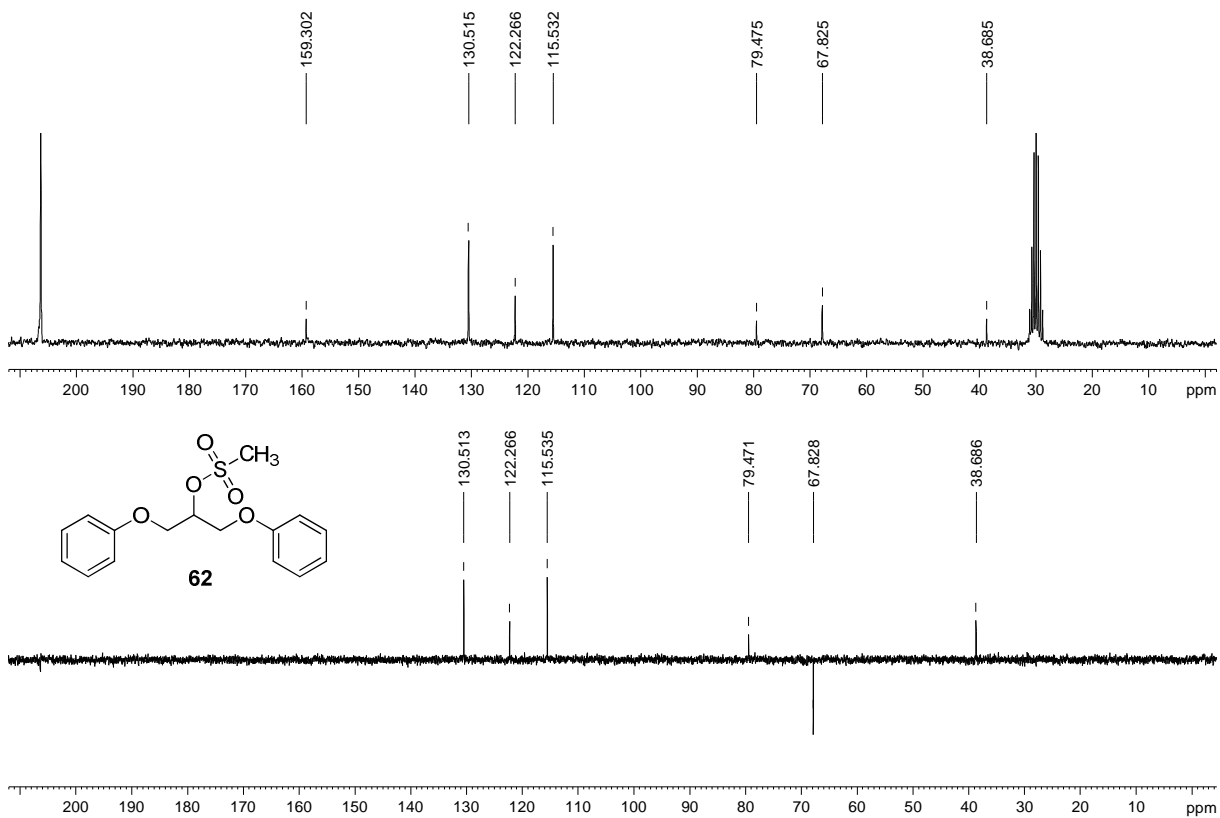


Figura A. 127 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 63.

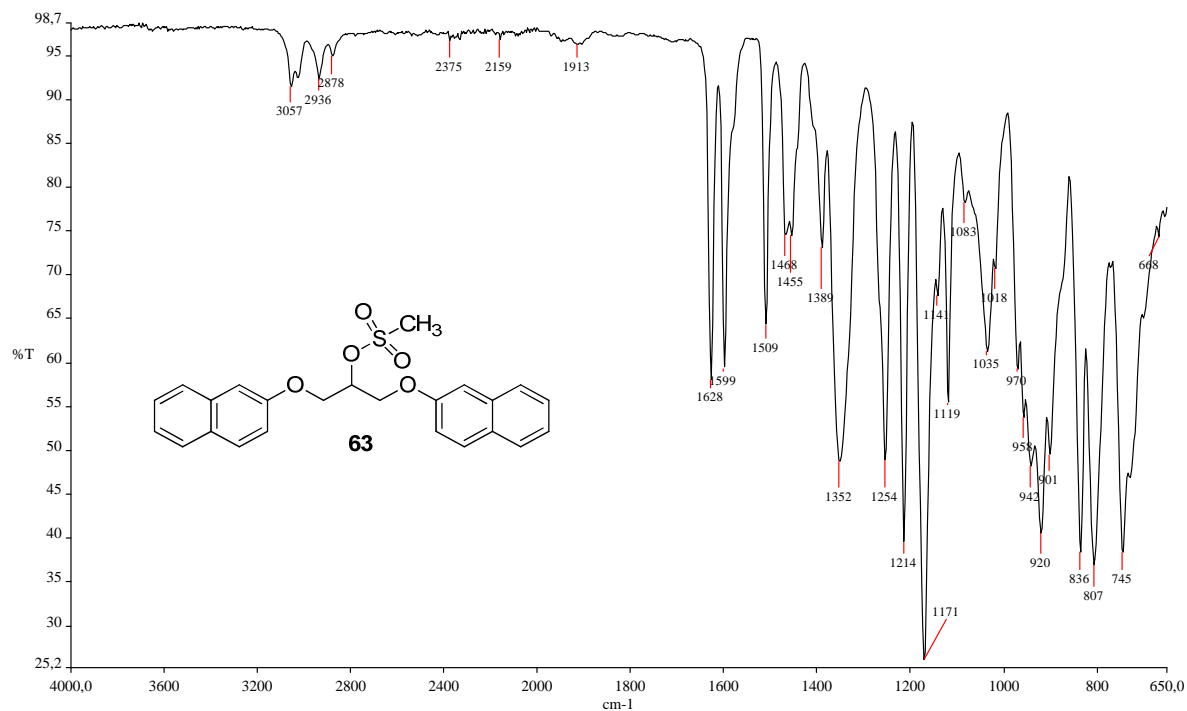


Figura A. 128 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 63.

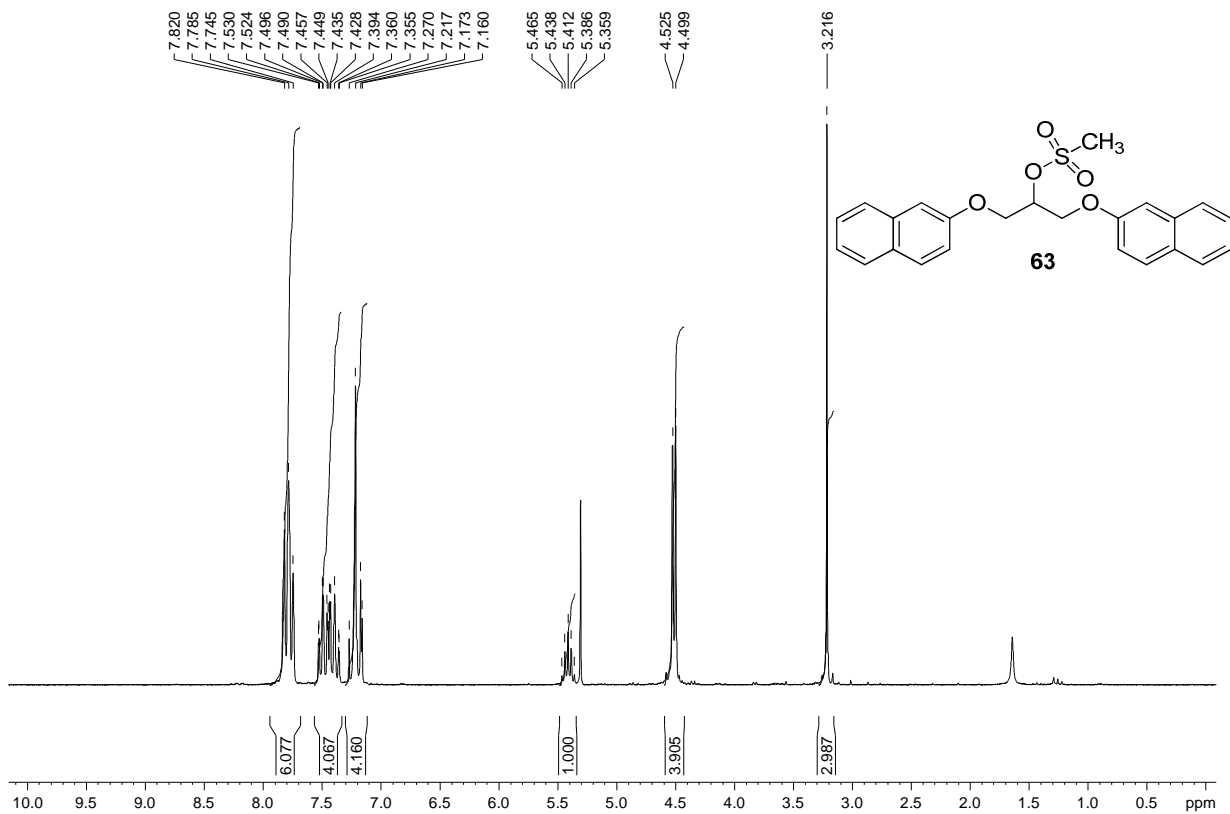


Figura A. 129 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 63.

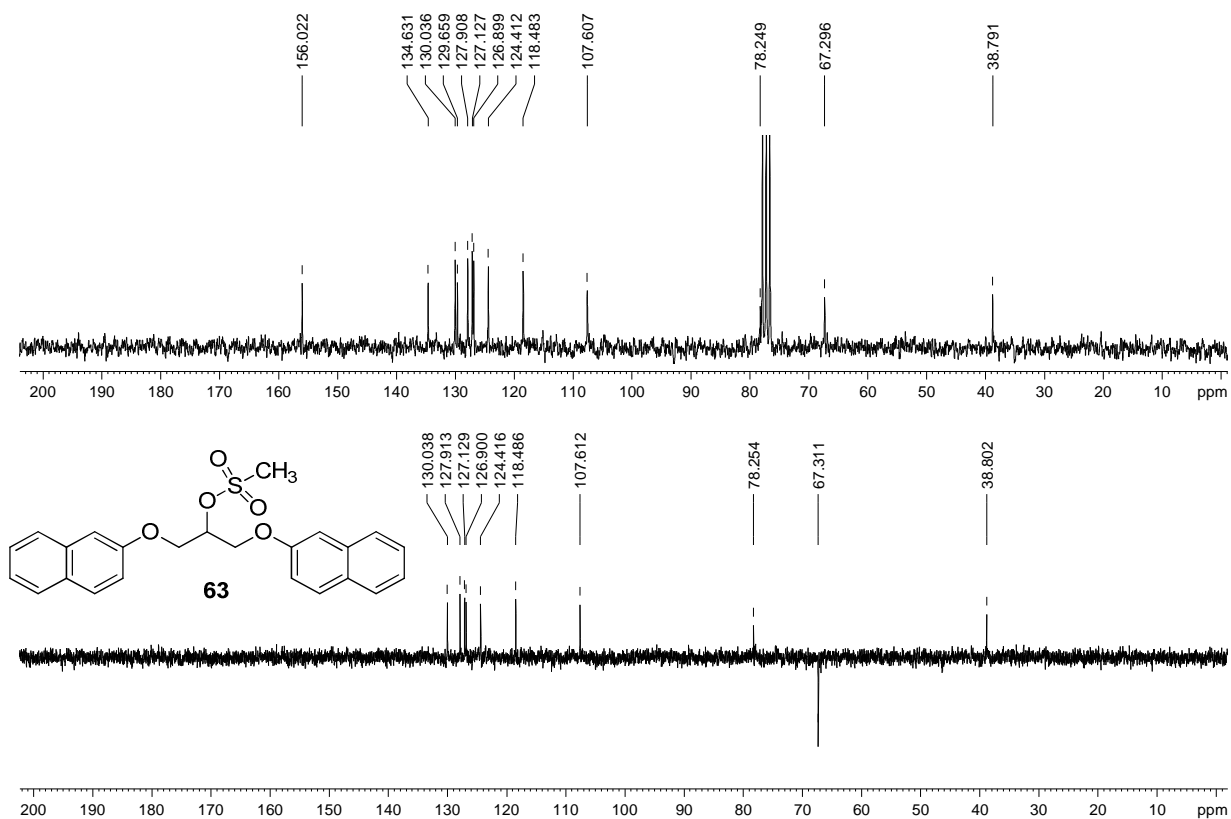


Figura A. 130 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 116.

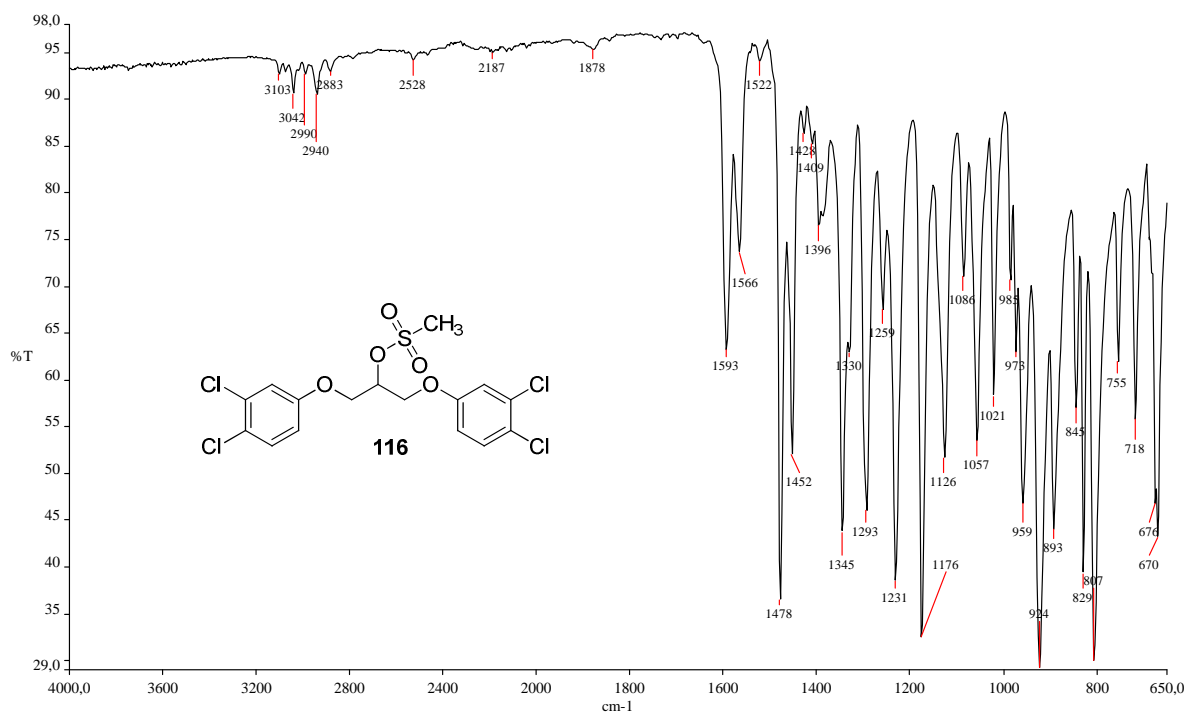


Figura A. 131 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 116.

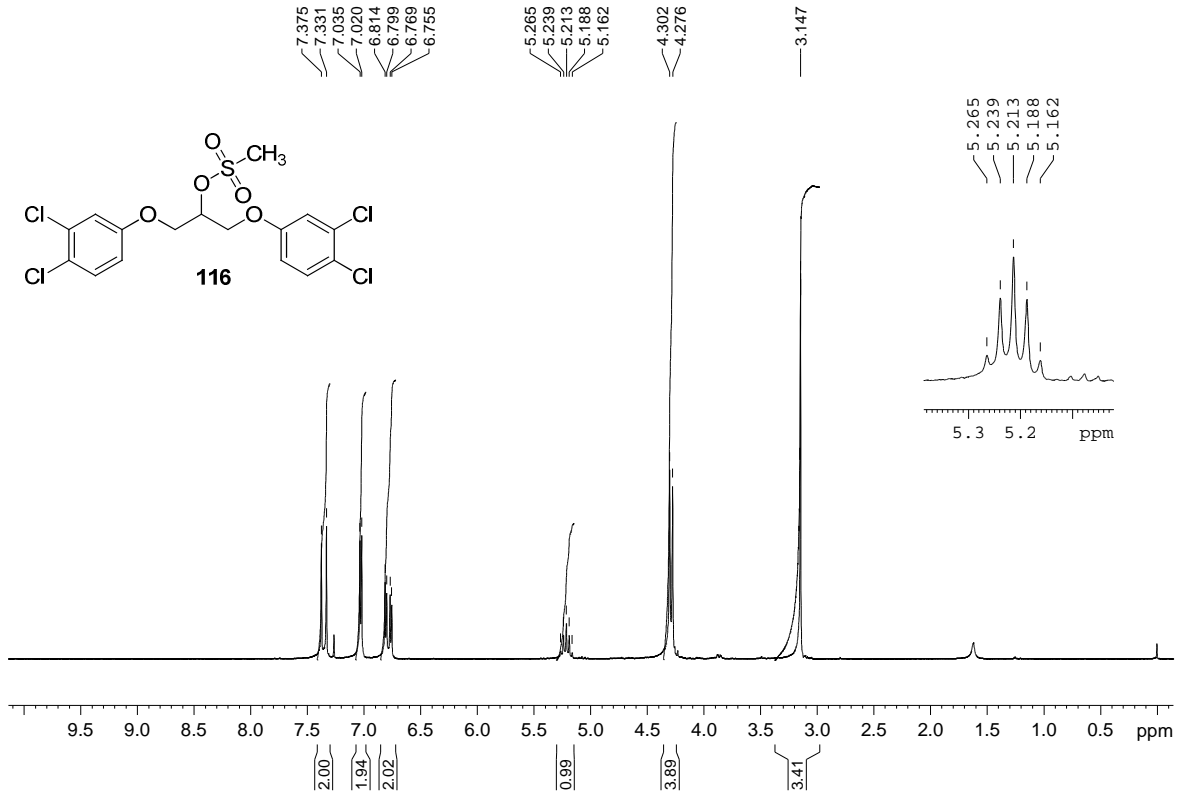


Figura A. 132 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 116.

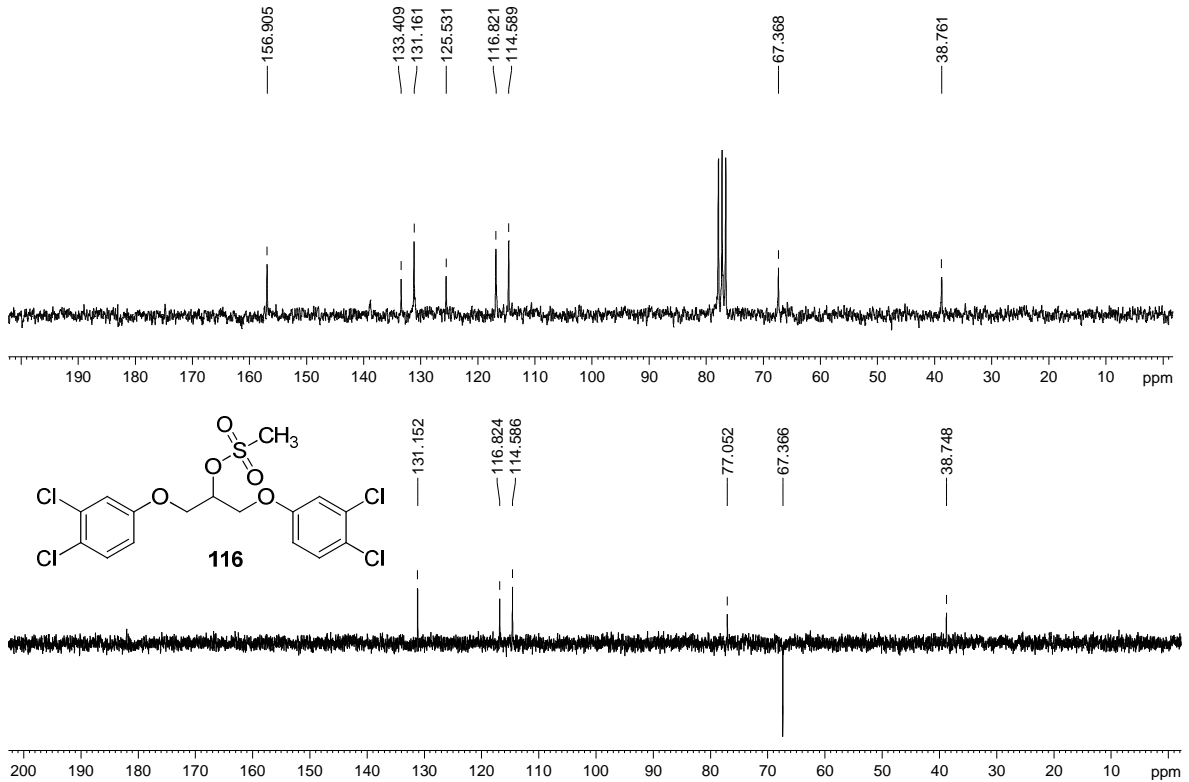


Figura A. 133 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 64.

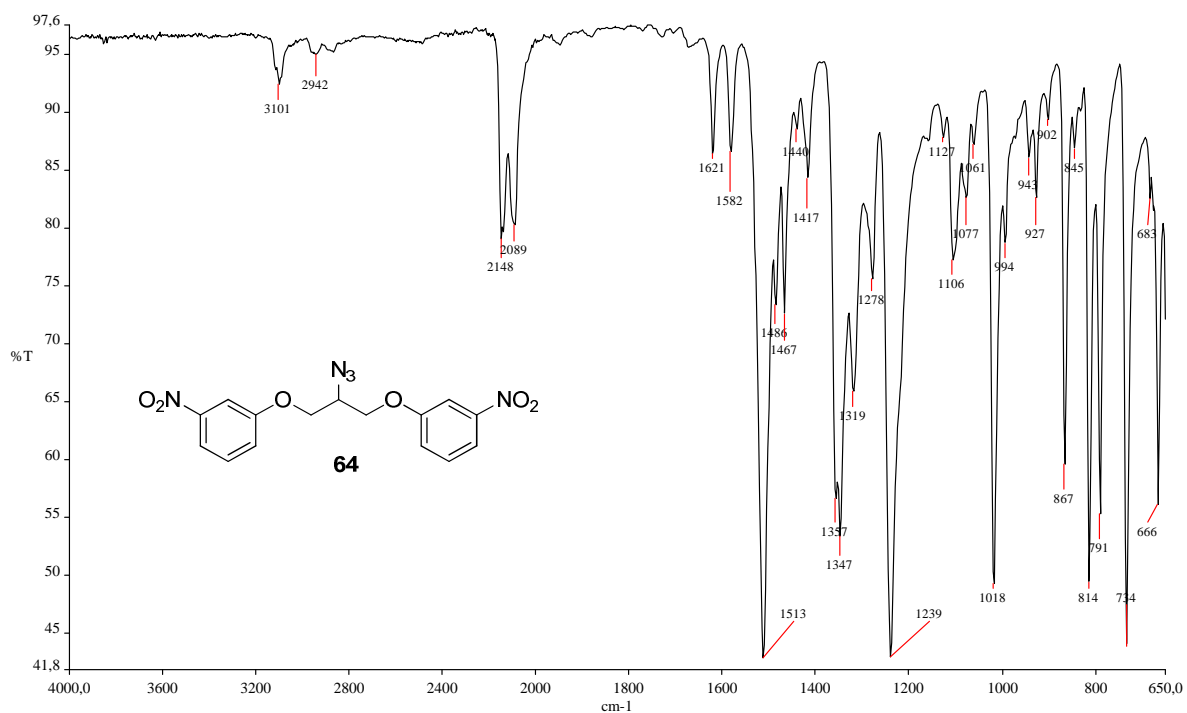


Figura A. 134 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 64.

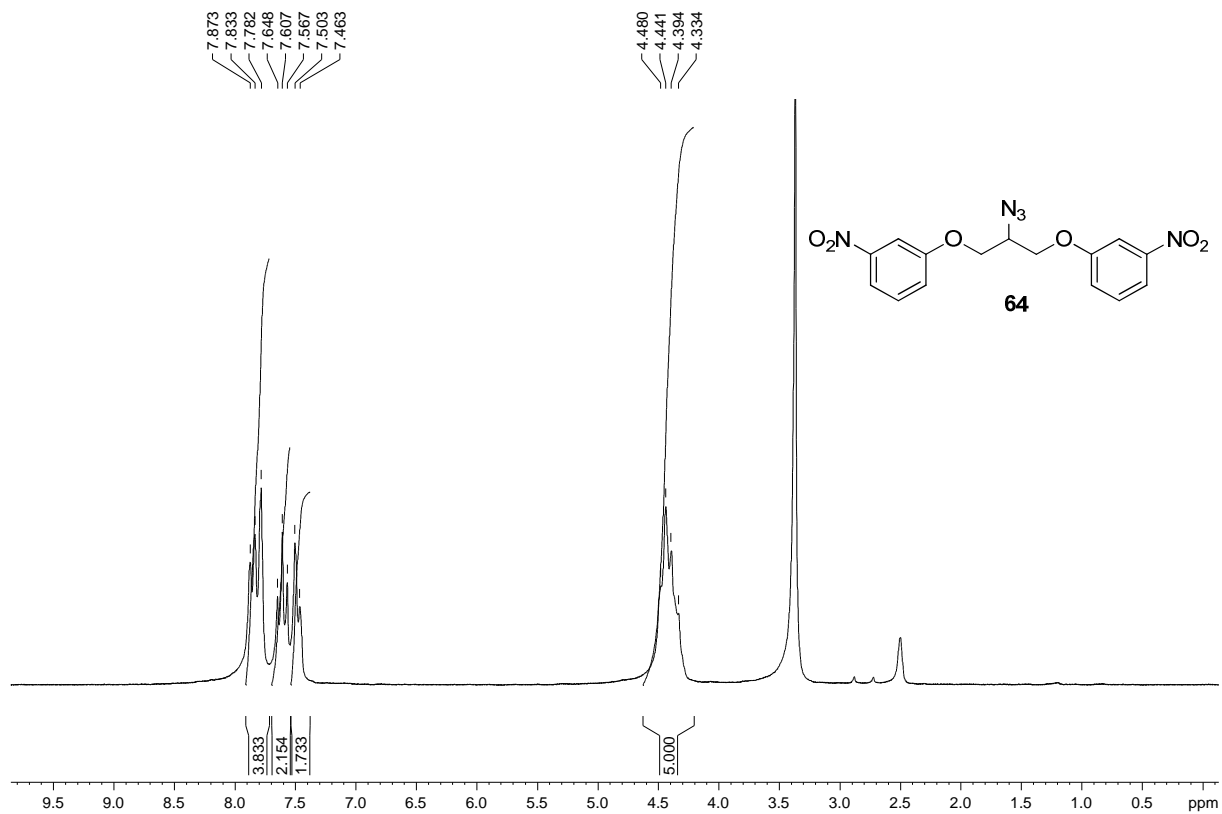


Figura A. 135 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 64.

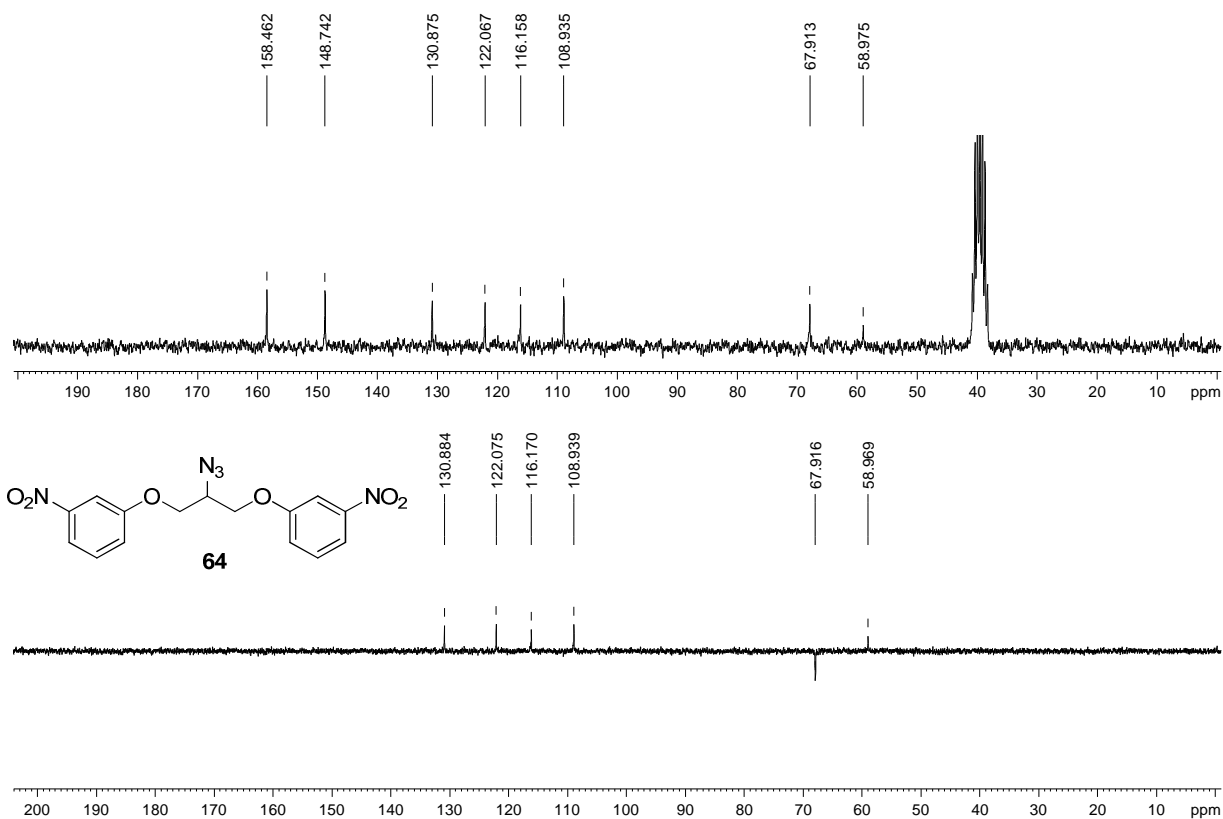


Figura A. 136 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 65.

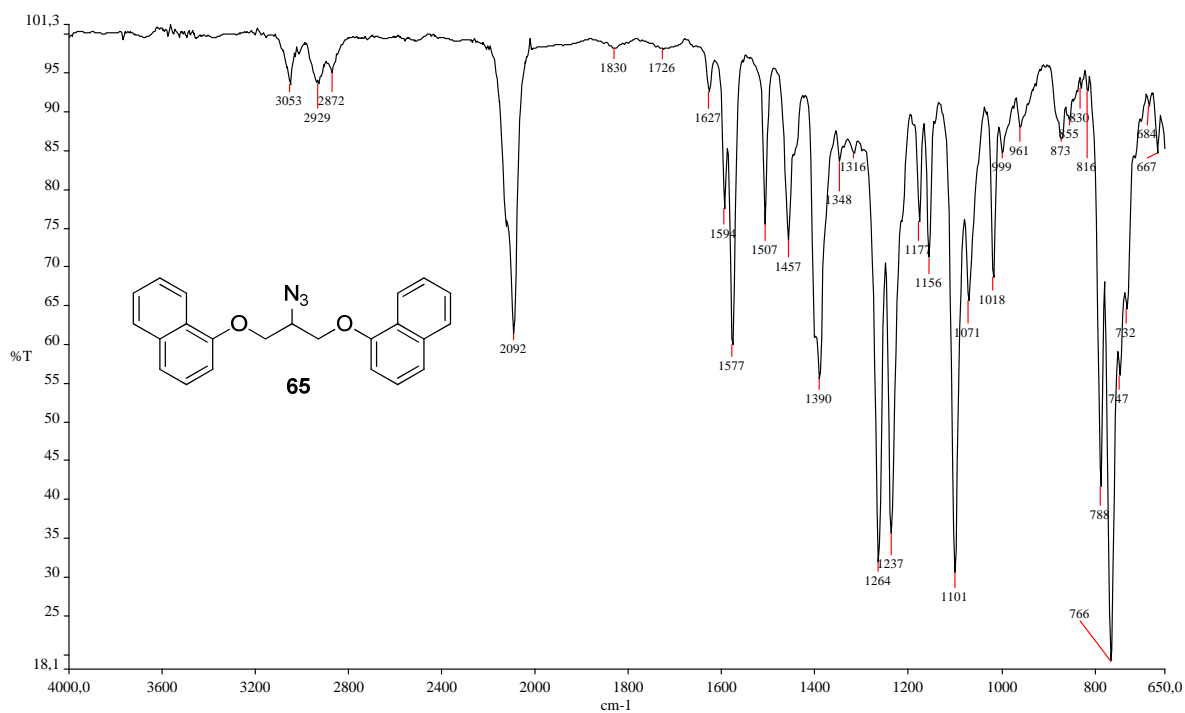


Figura A. 137 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 65.

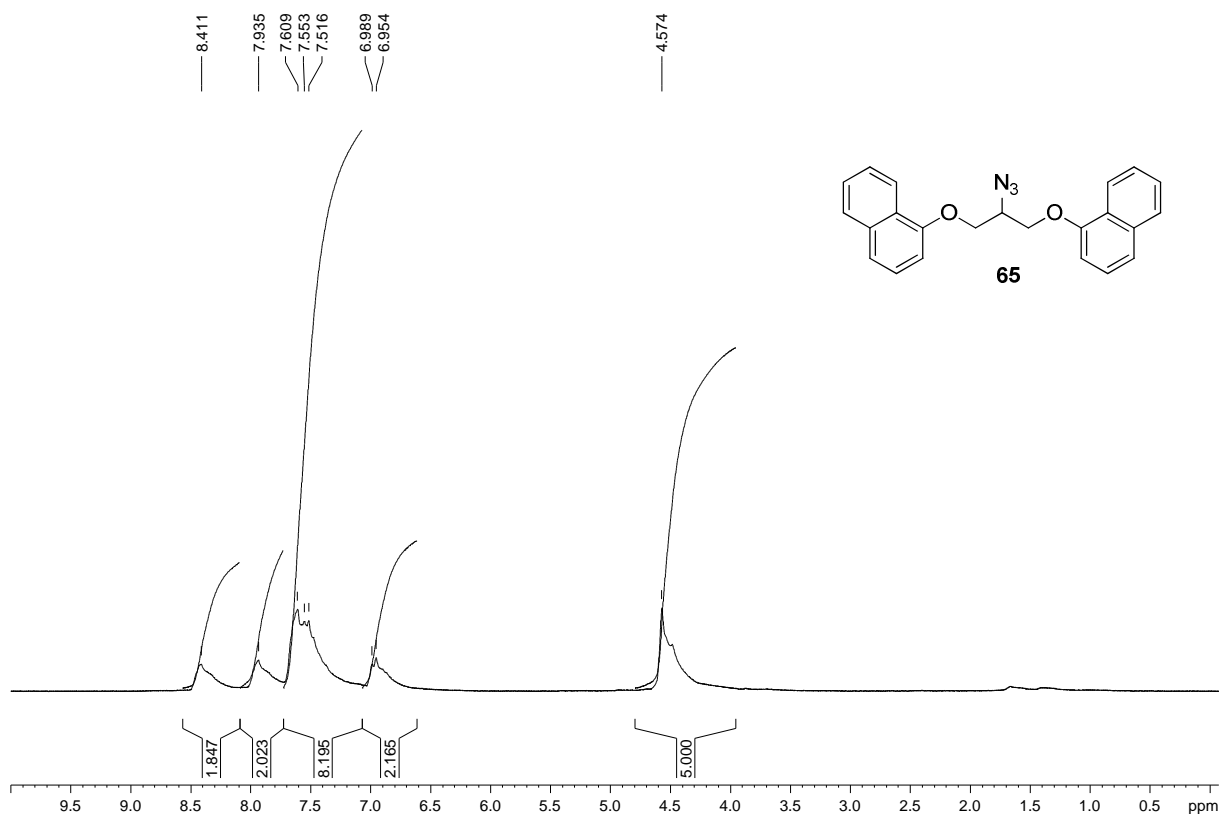


Figura A. 138 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 83.

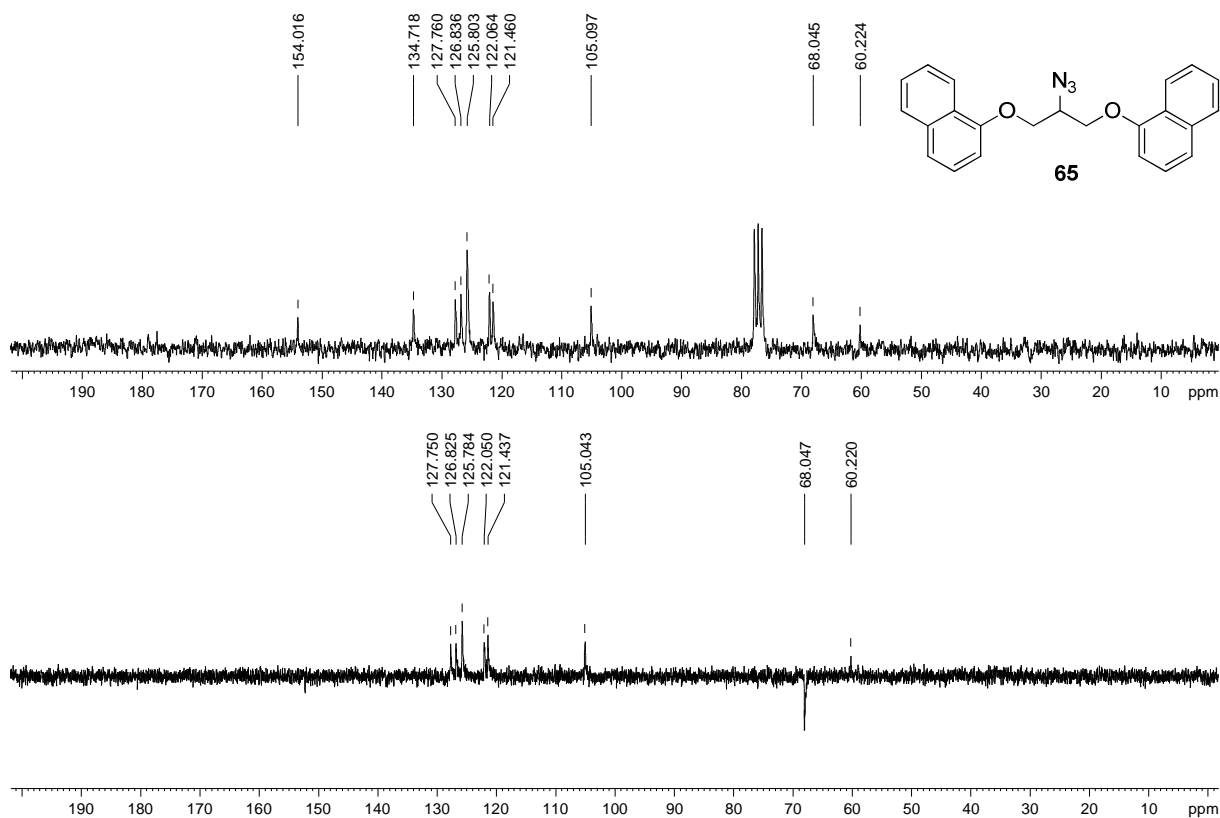


Figura A. 139 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 66.

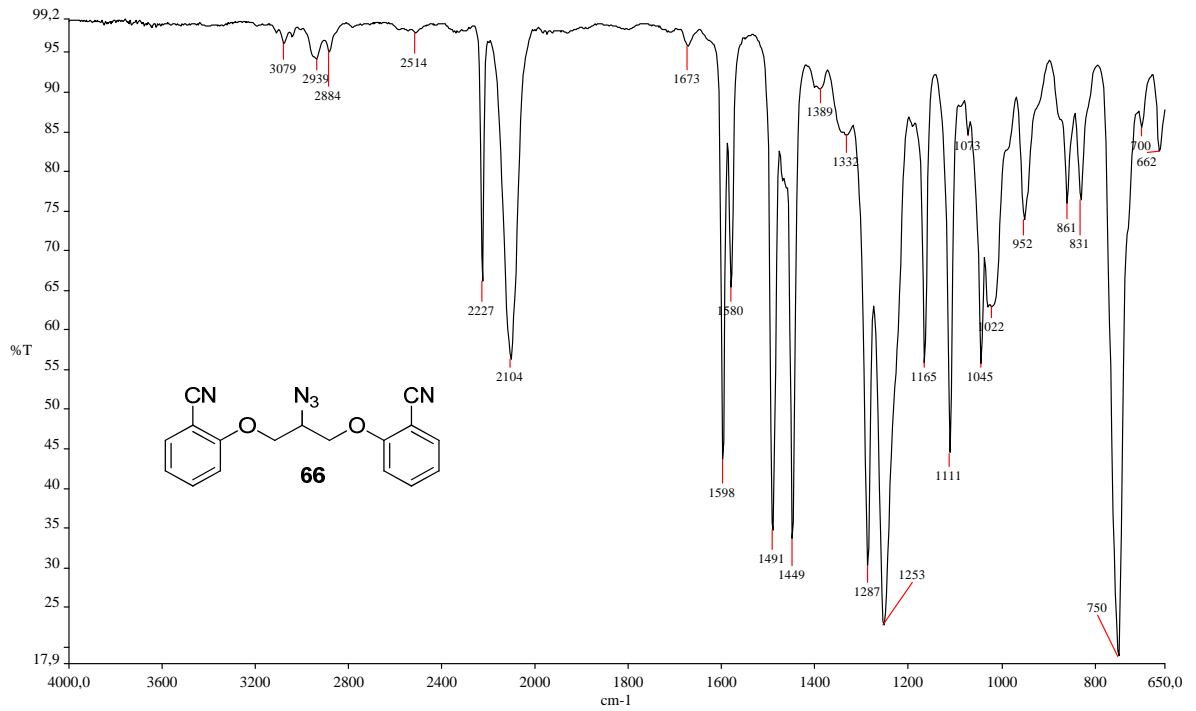


Figura A. 140 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 66.

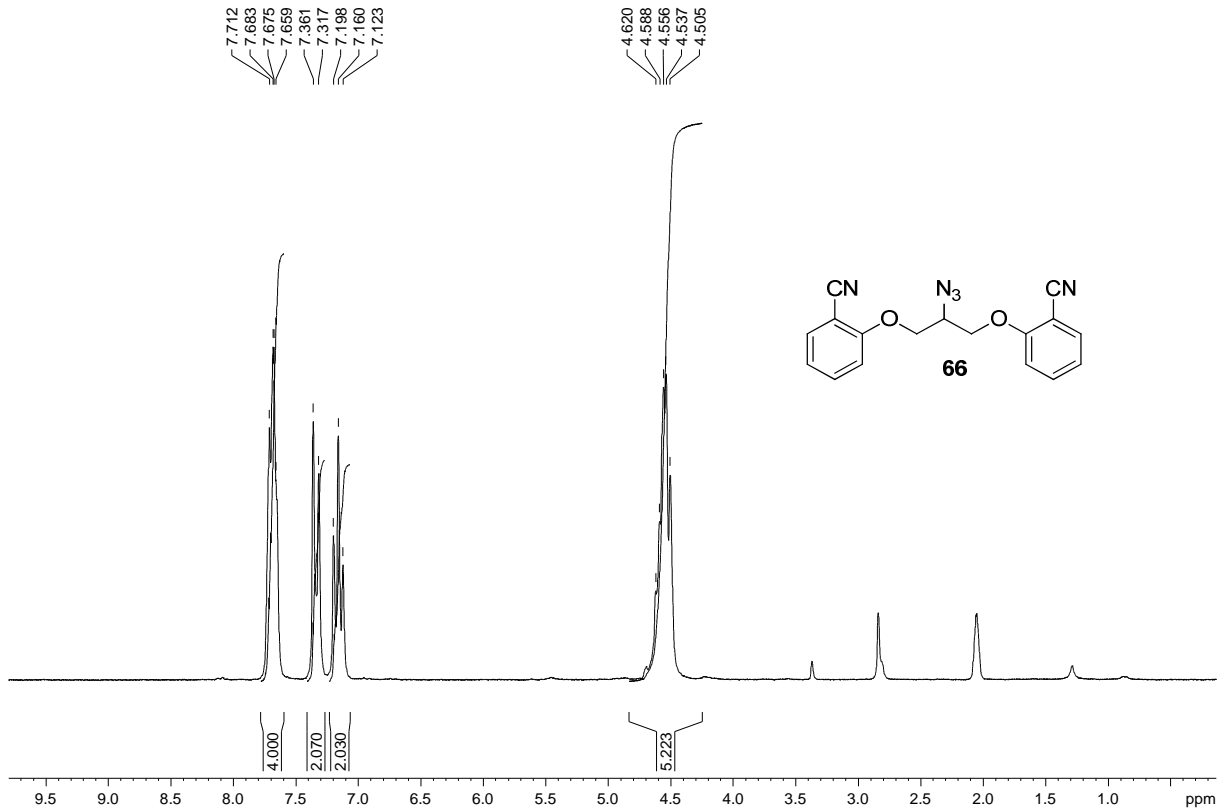


Figura A. 141 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 66.

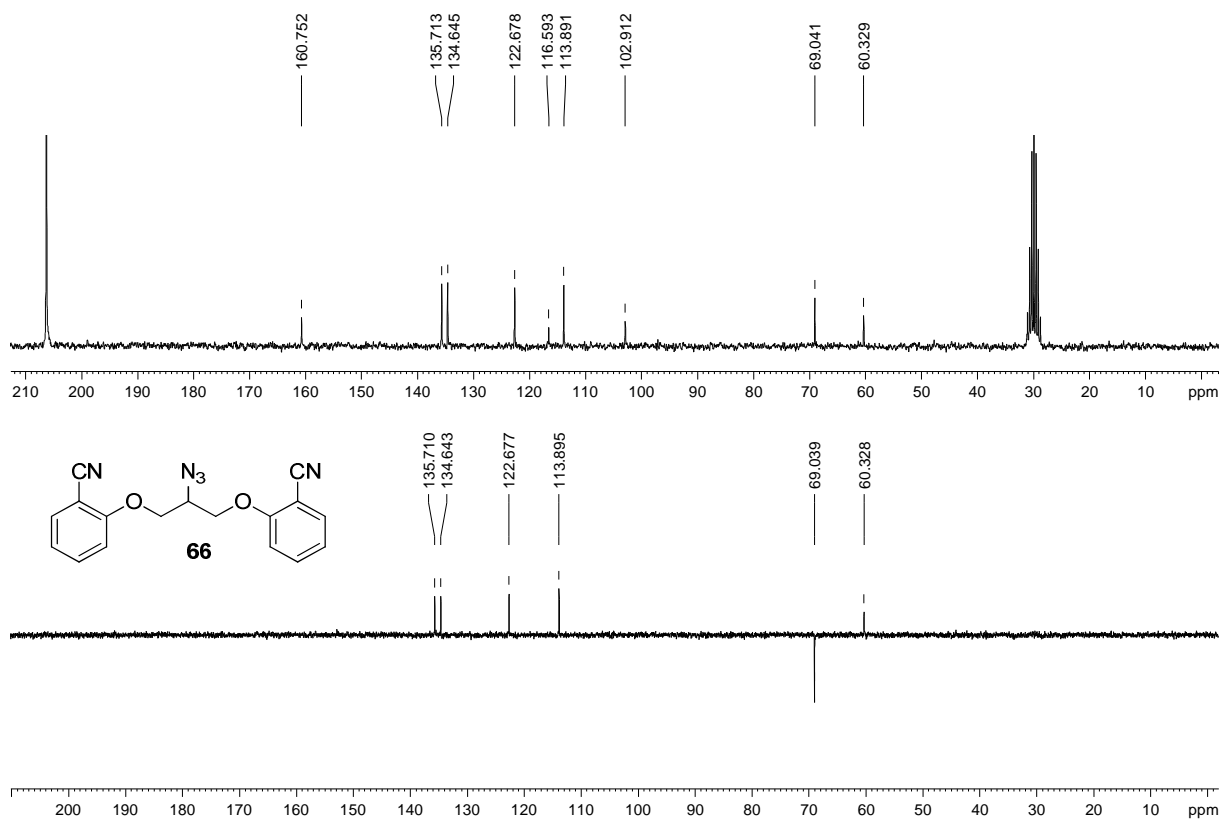


Figura A. 142 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 67.

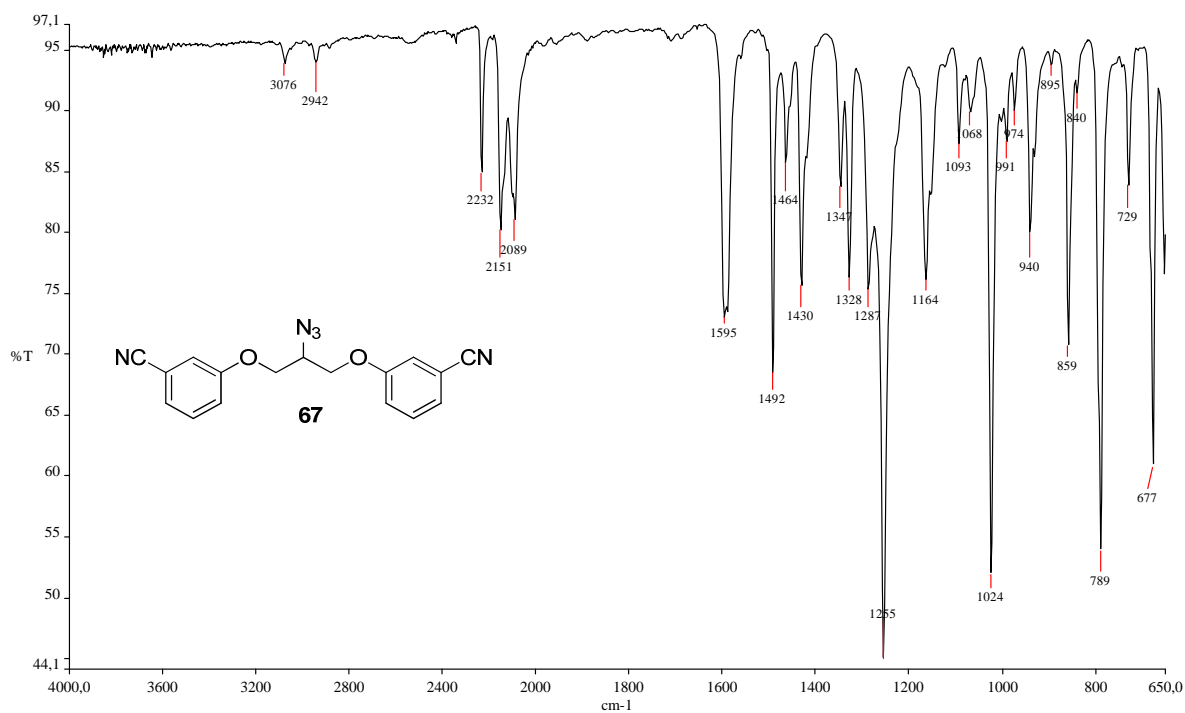


Figura A. 143 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 67.

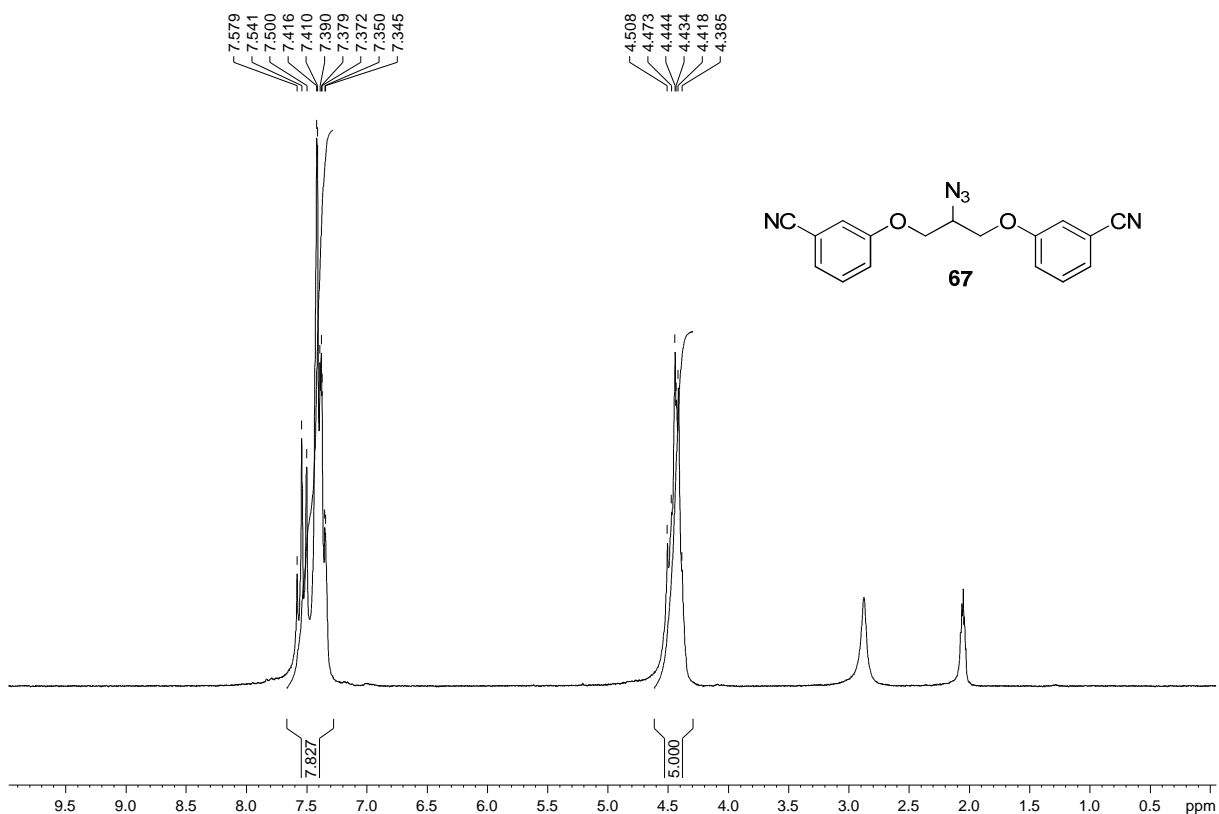


Figura A. 144 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 67.

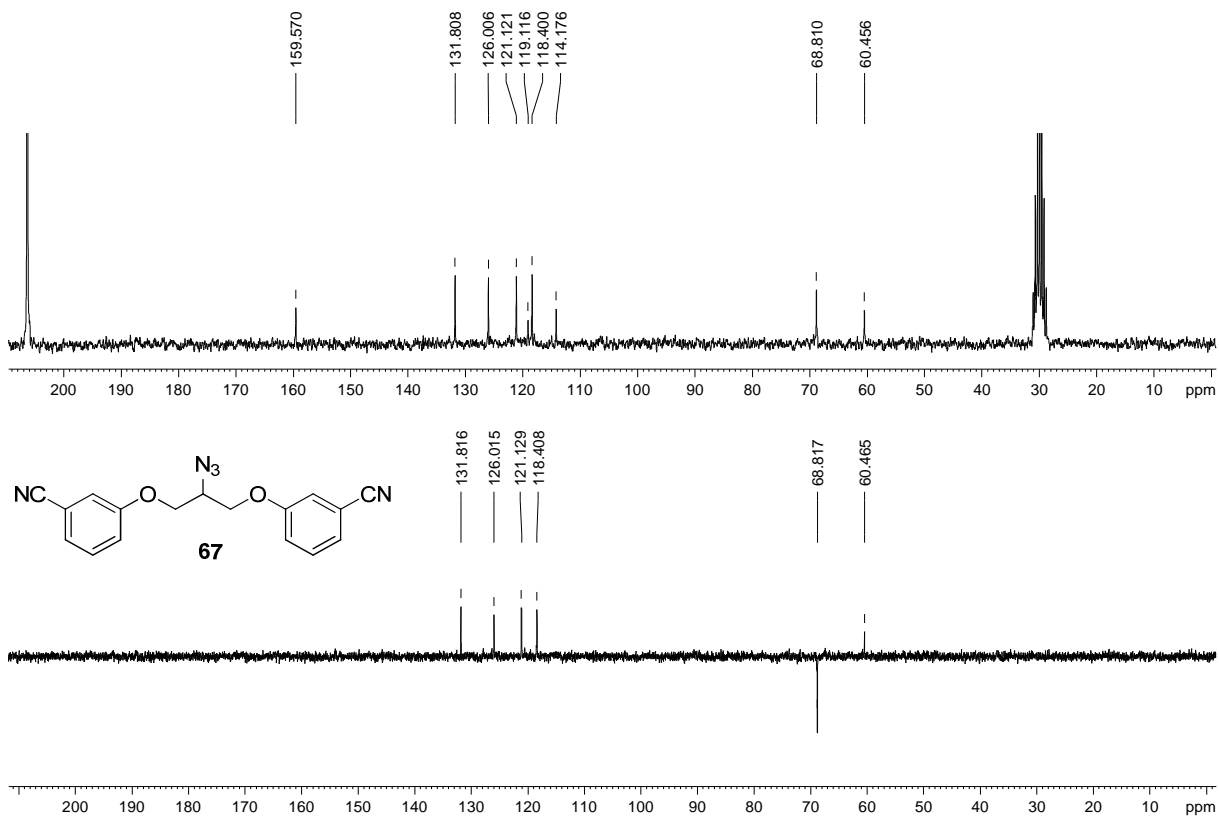


Figura A. 145 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 68.

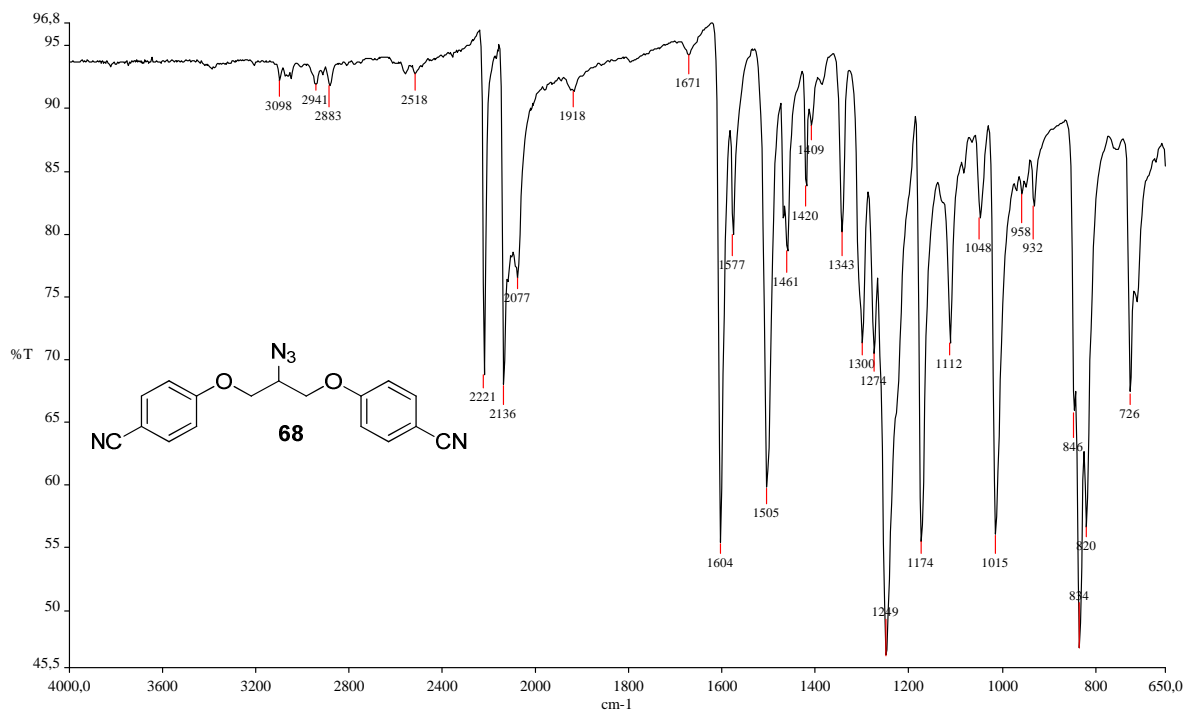


Figura A. 146 – Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 68.

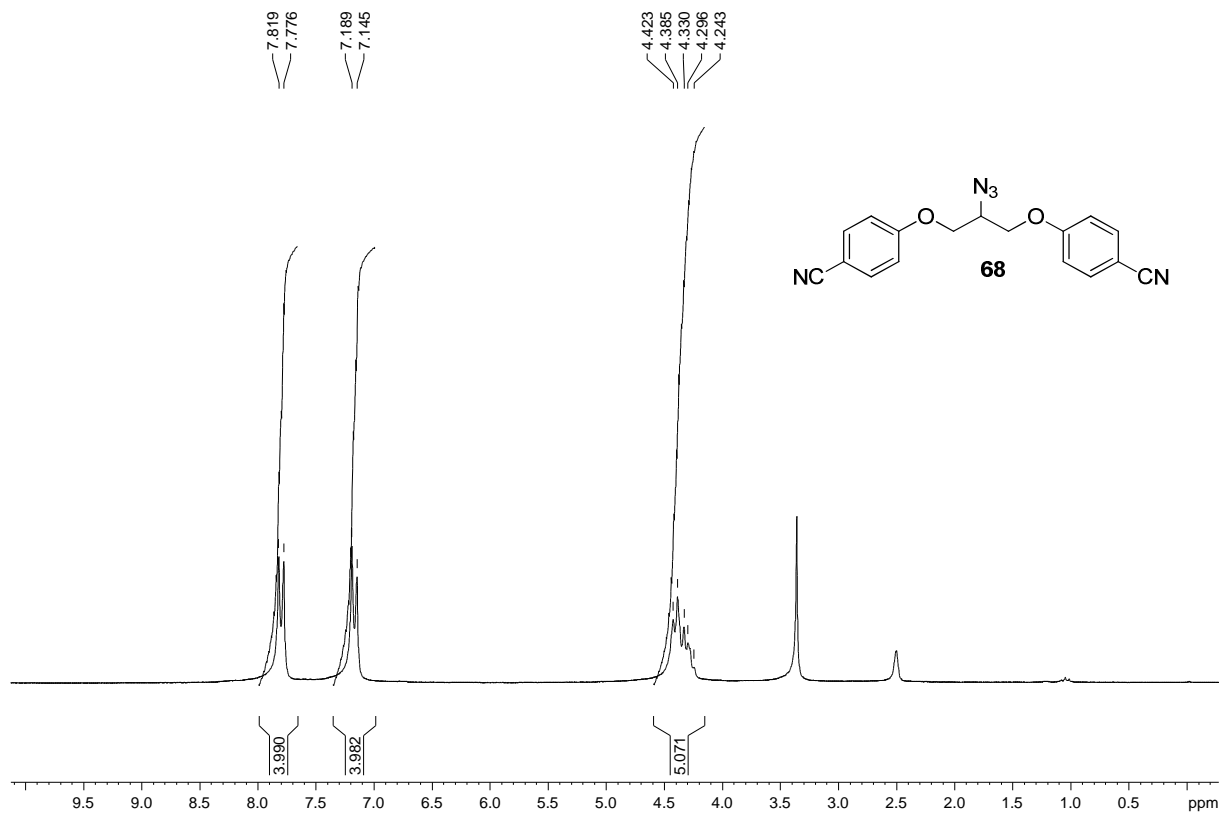


Figura A. 147 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 68.

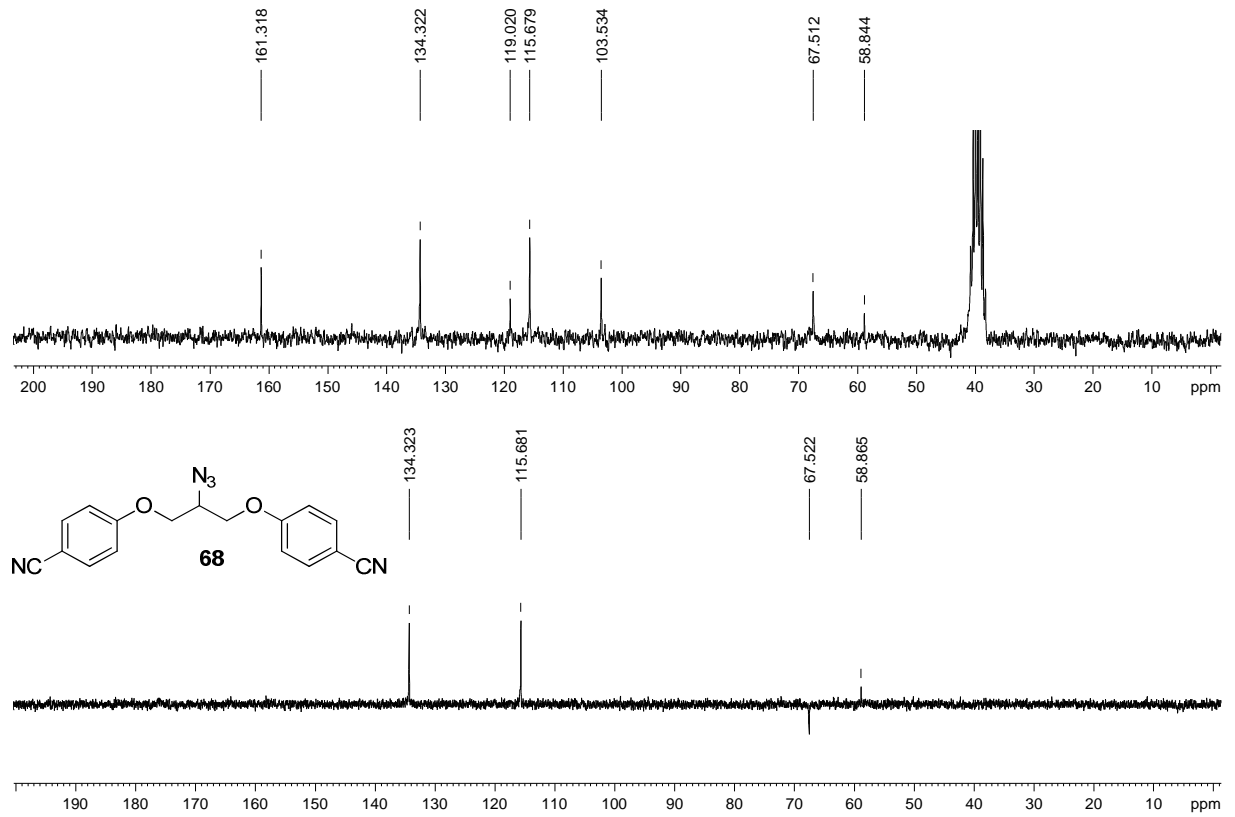


Figura A. 148 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 69.

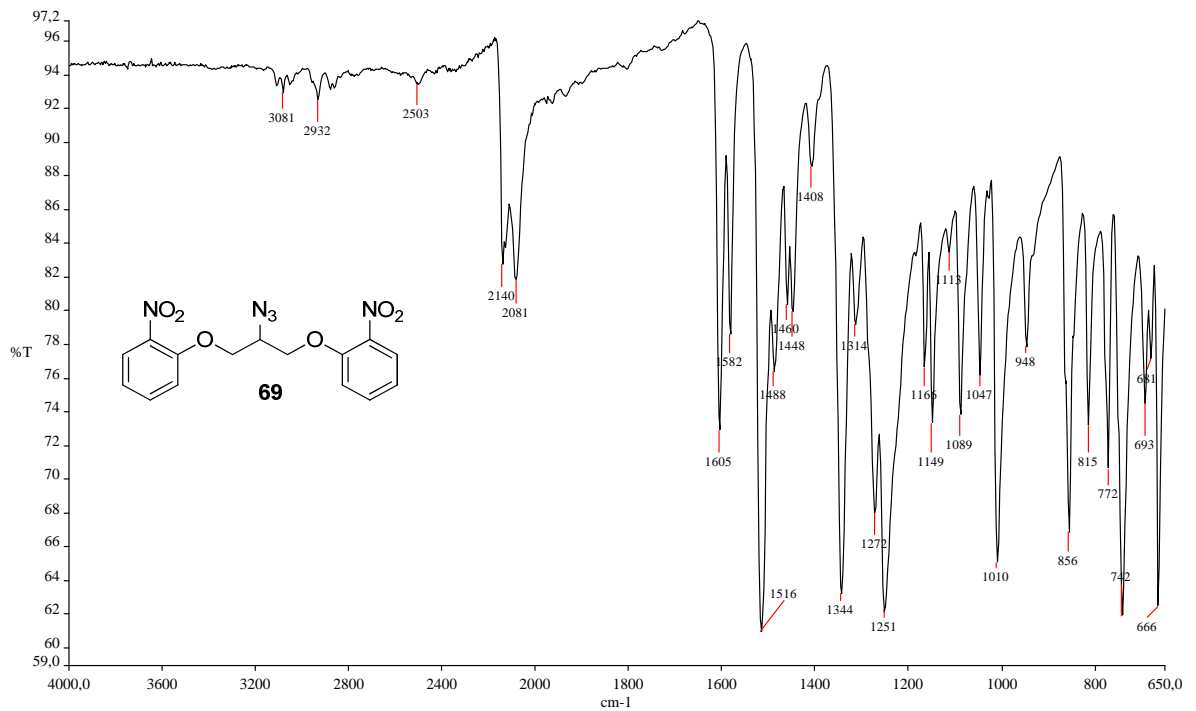


Figura A. 149 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 69.

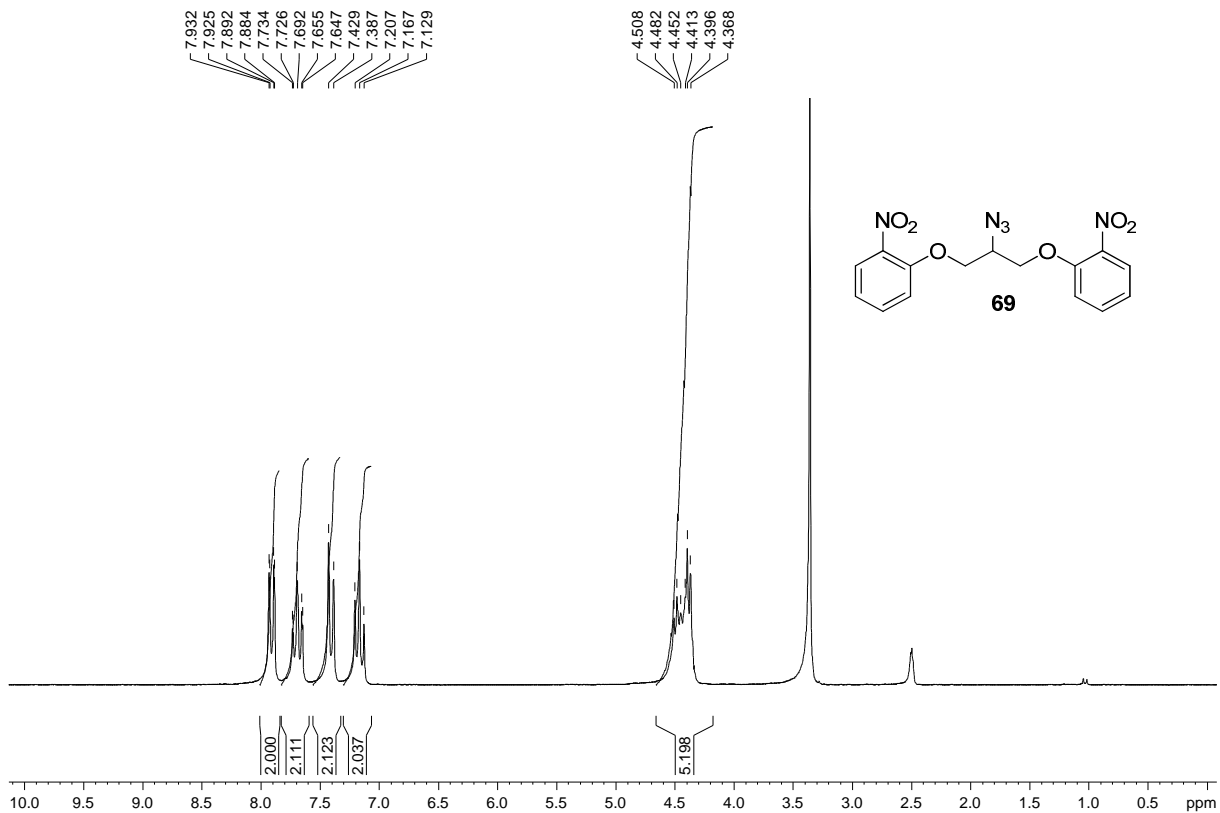


Figura A. 150 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 69.

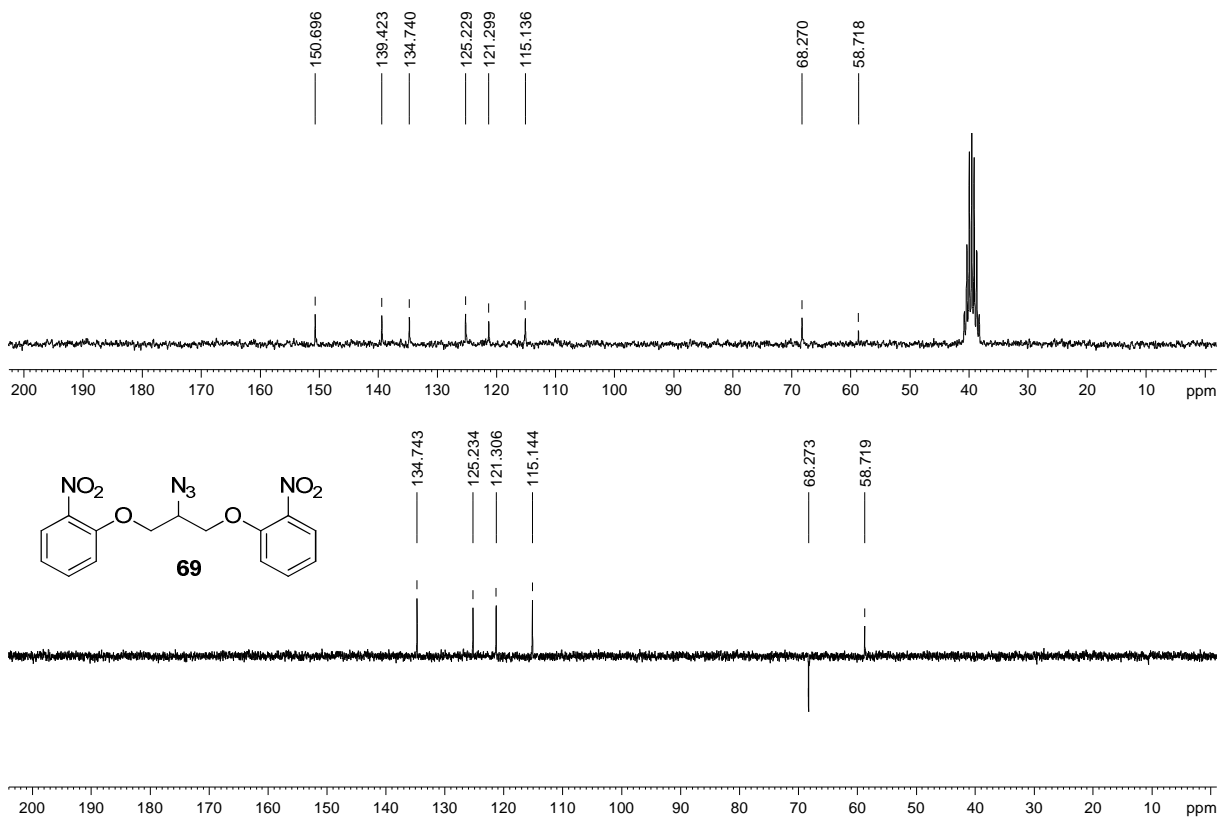


Figura A. 151 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 70.

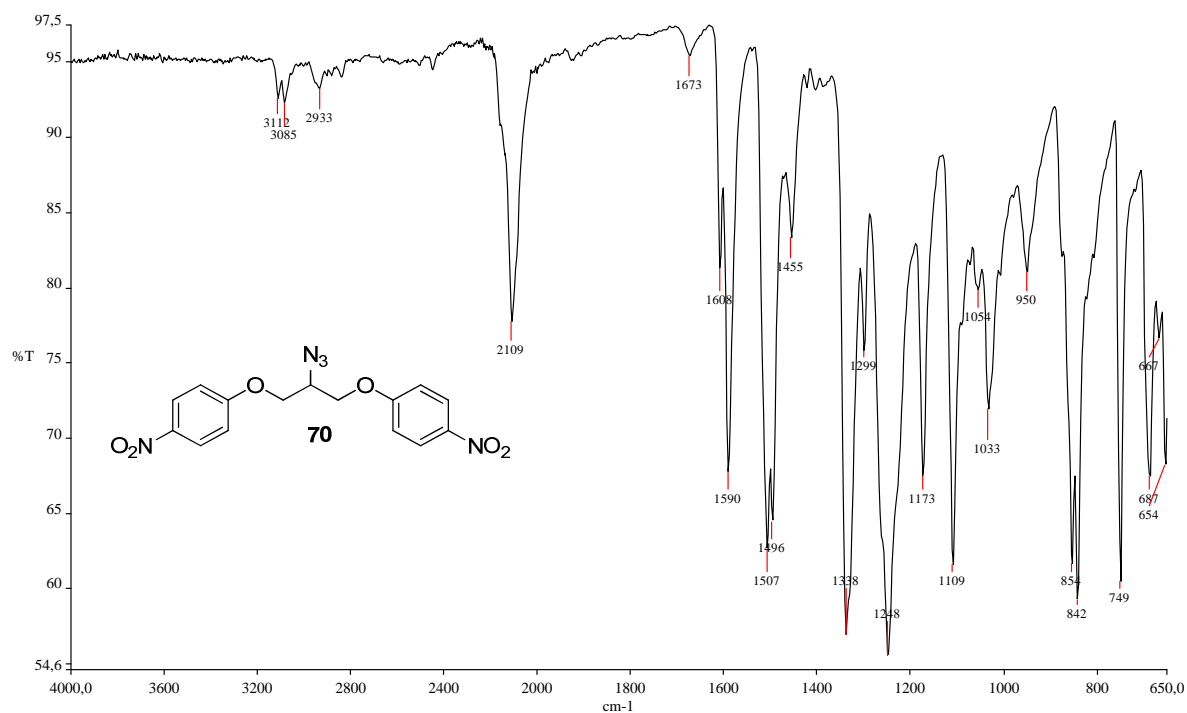


Figura A. 152 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 70.

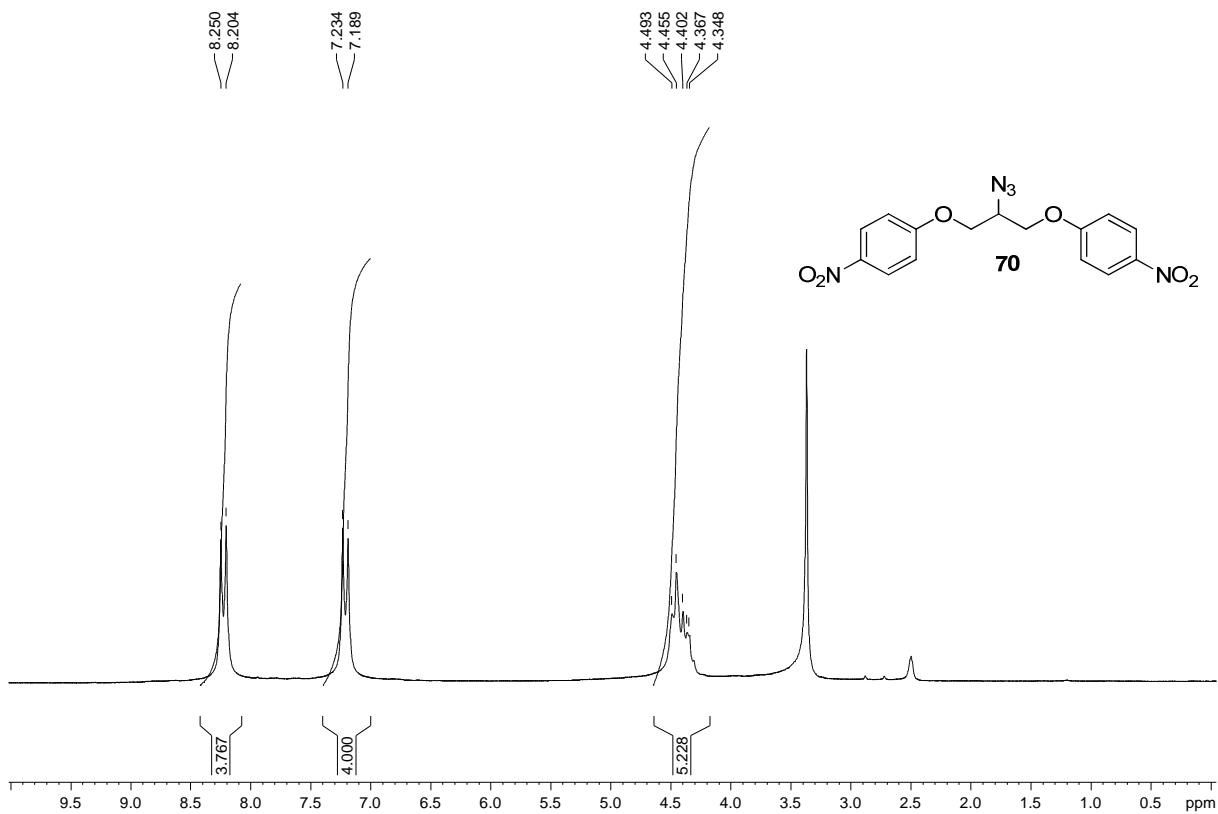


Figura A. 153 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 70.

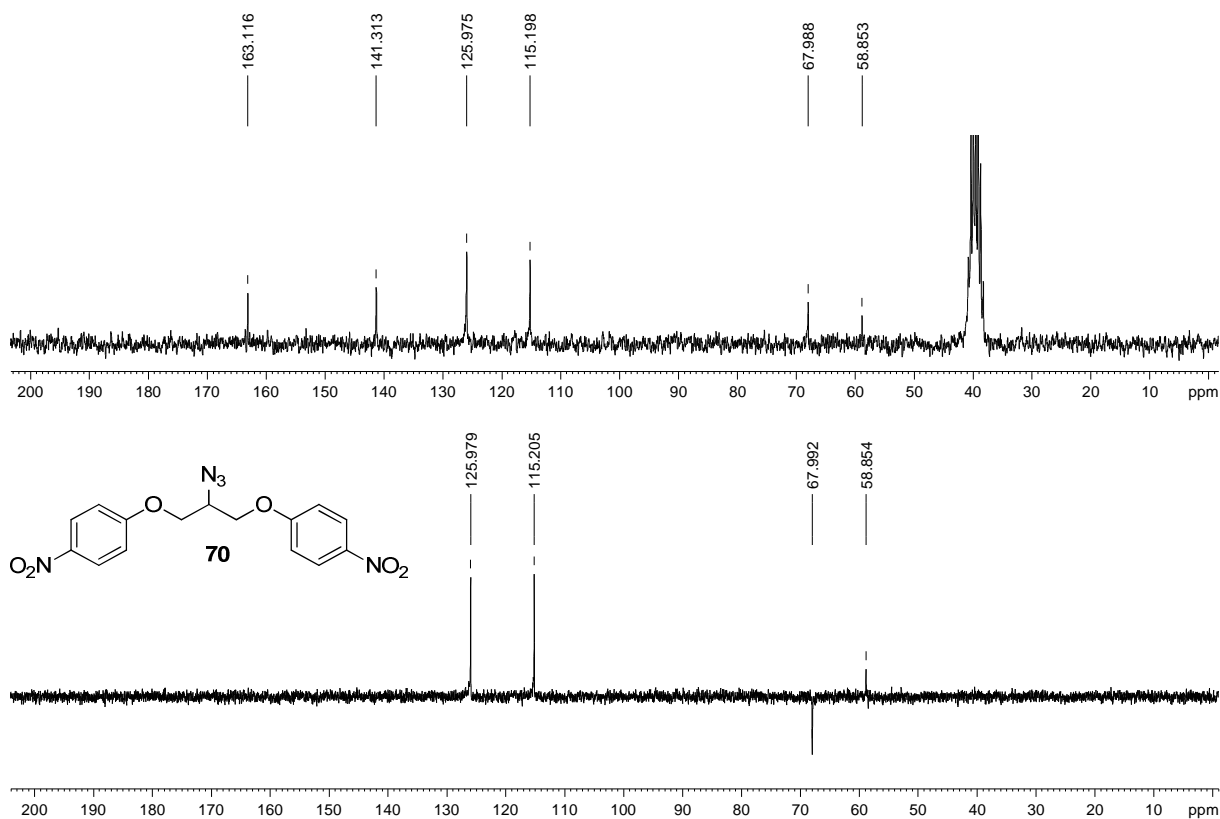


Figura A. 154 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 71.

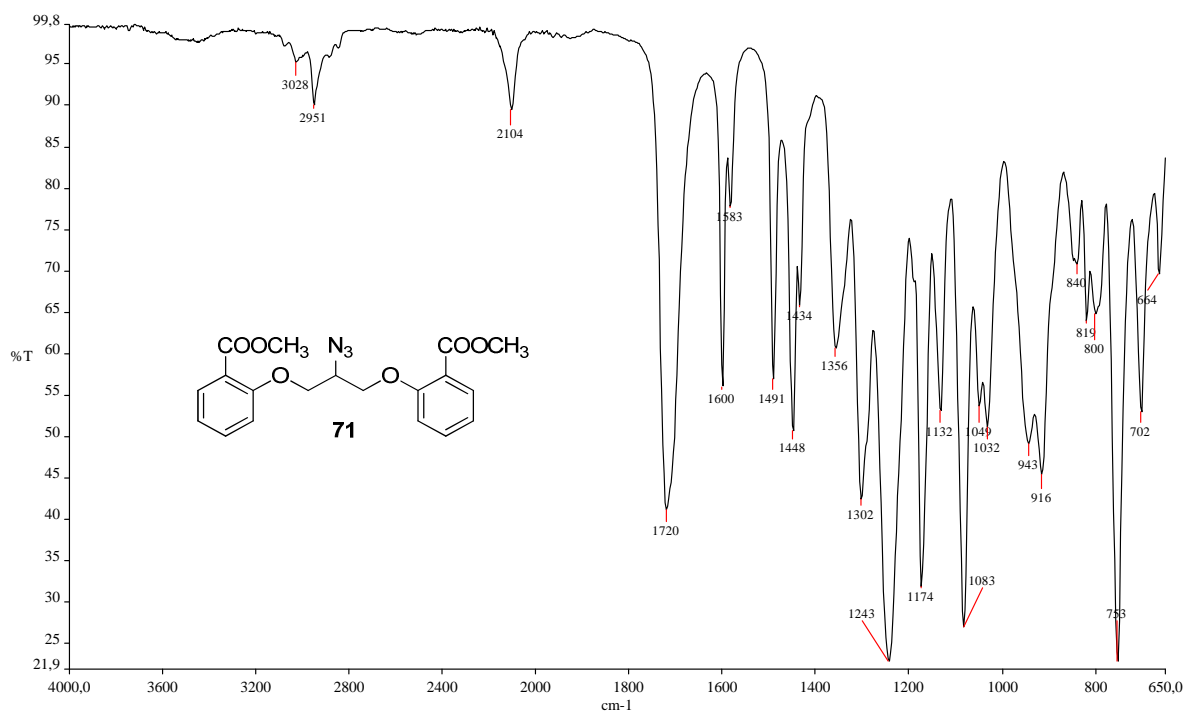


Figura A. 155 – Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 71.

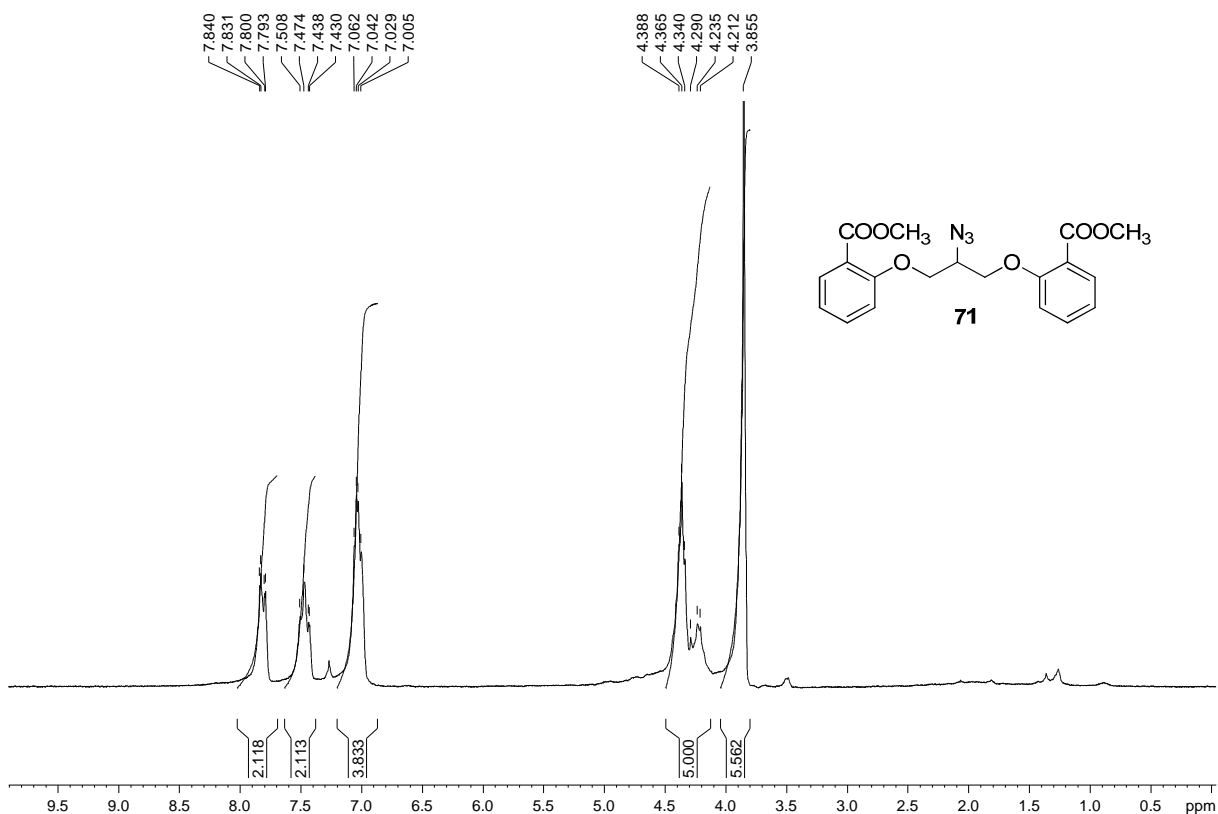


Figura A. 156 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 71.

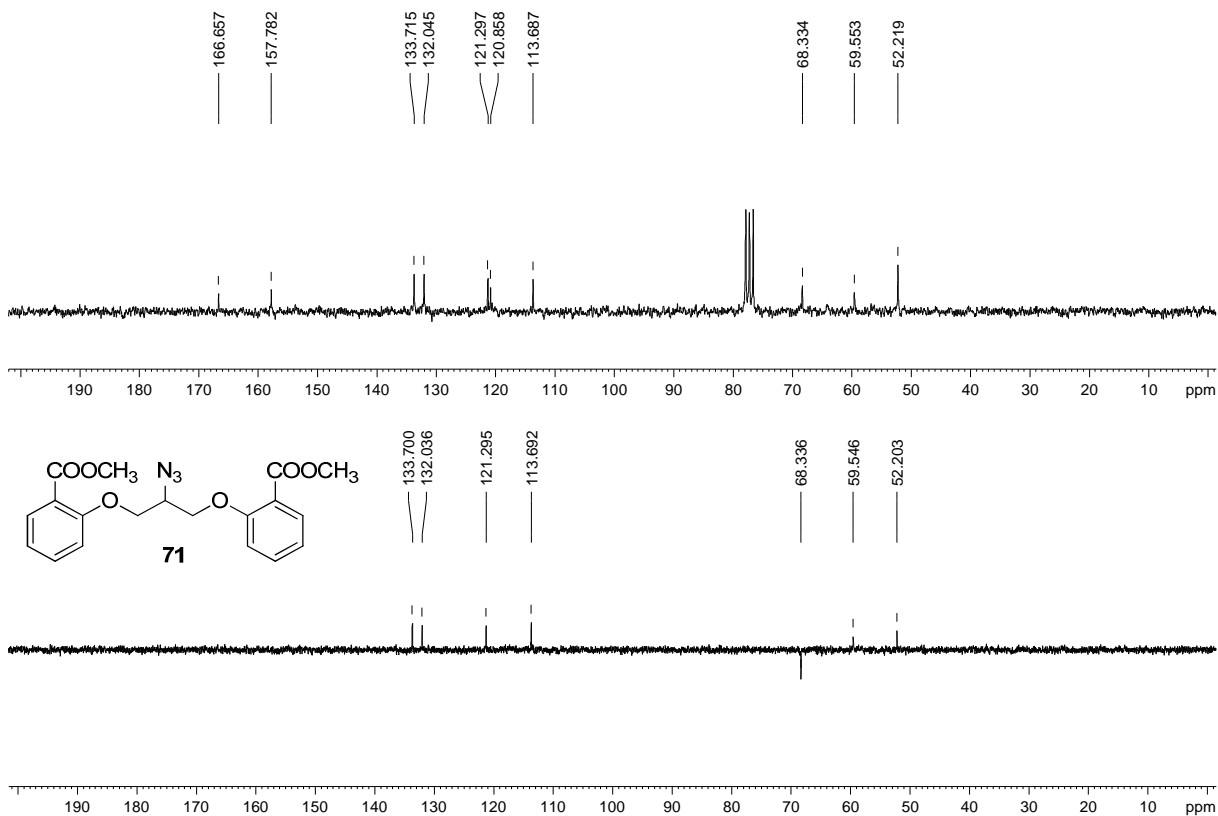


Figura A. 157 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 72.

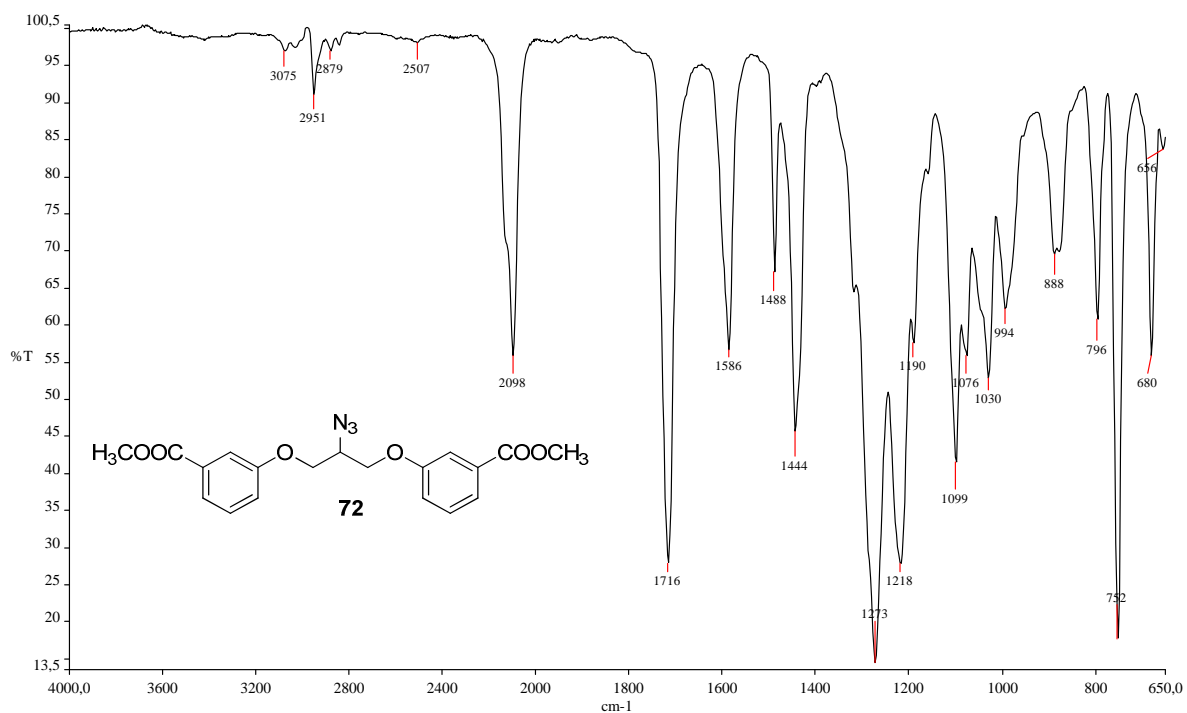


Figura A. 158 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 72.

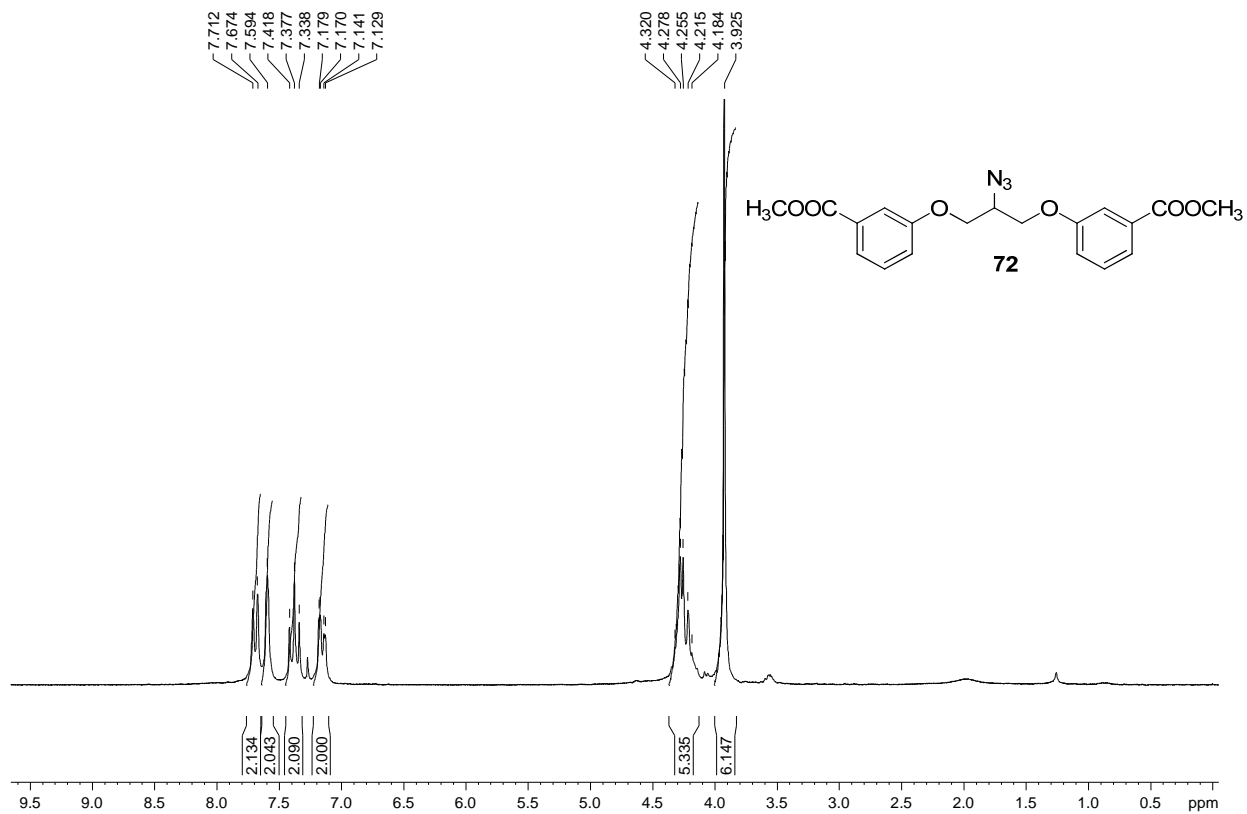


Figura A. 159 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 72.

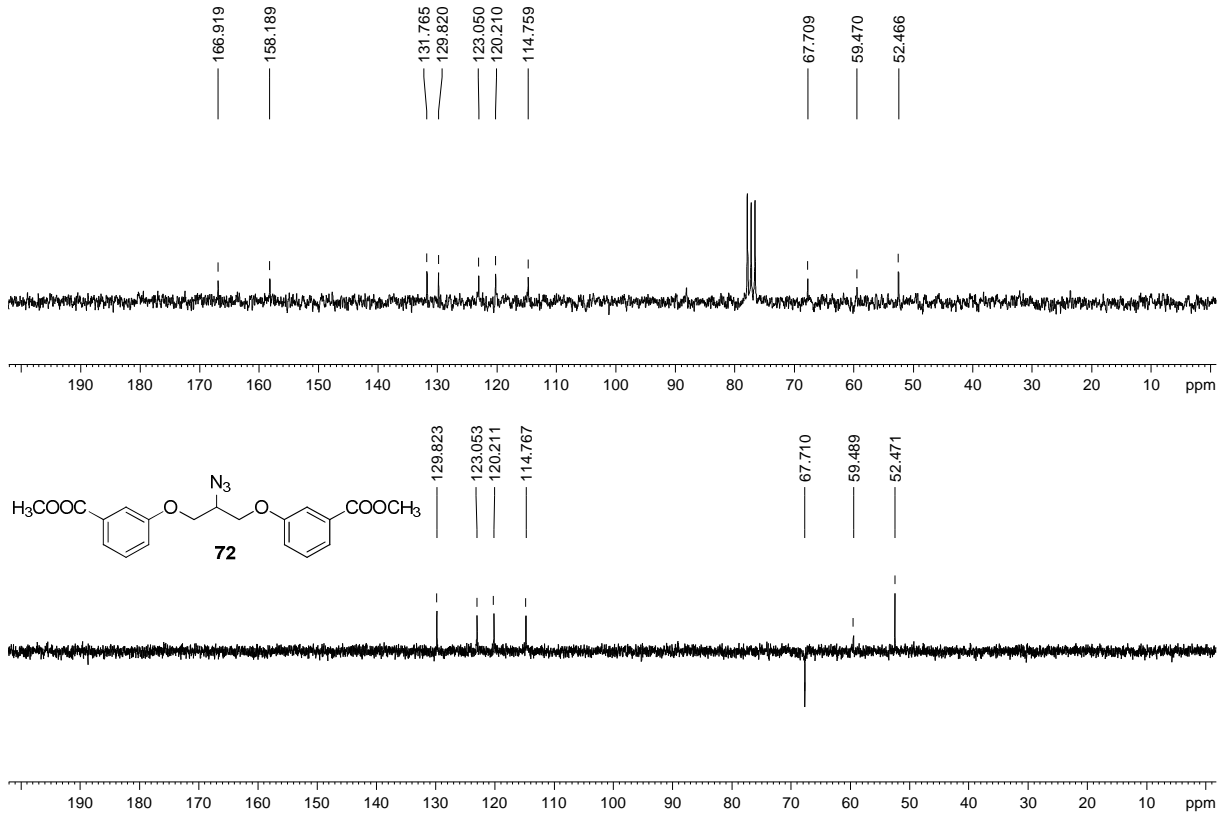


Figura A. 160 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 73.

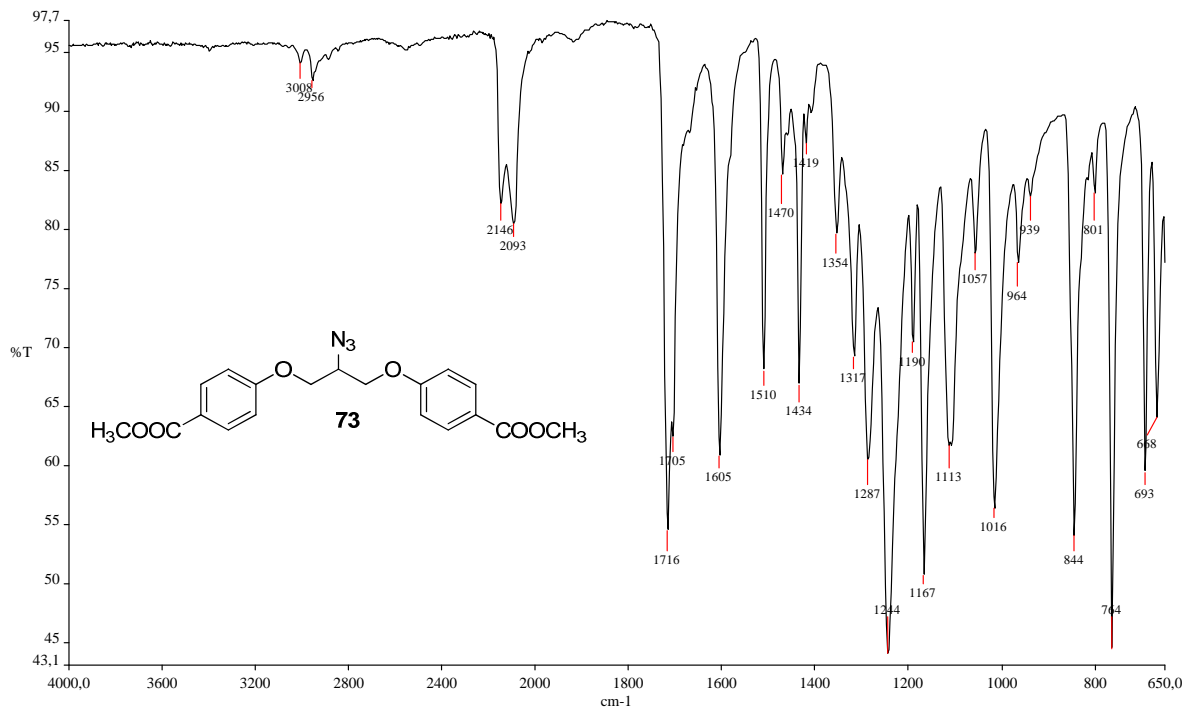


Figura A. 161 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 73.

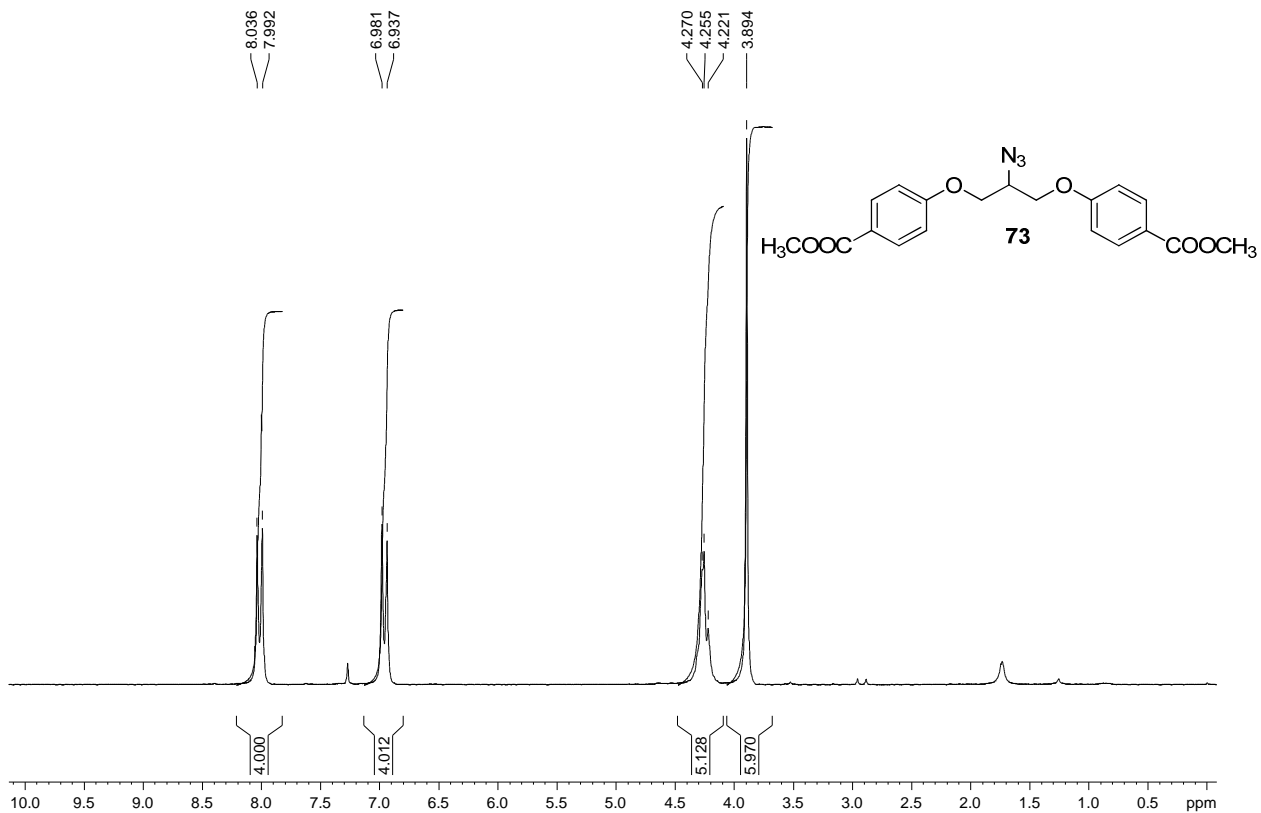


Figura A. 162 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 73.

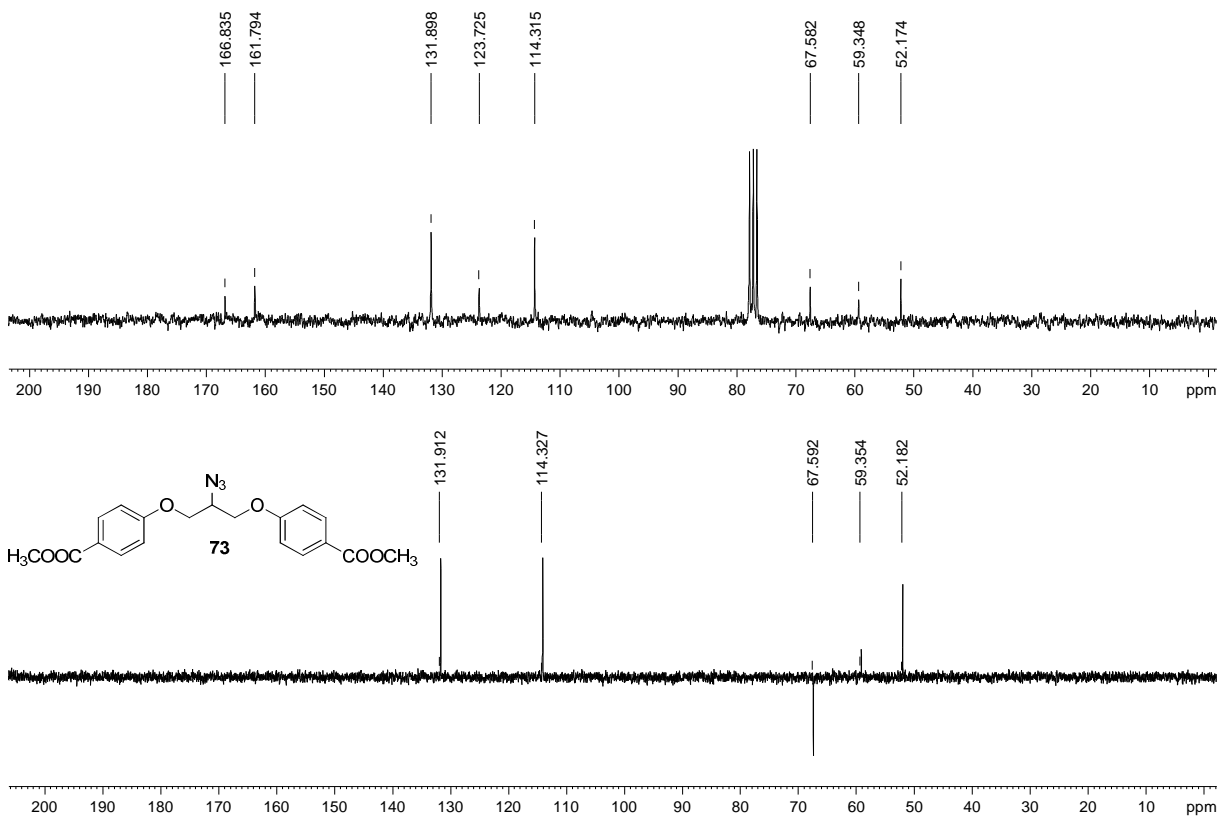


Figura A. 163 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 74.

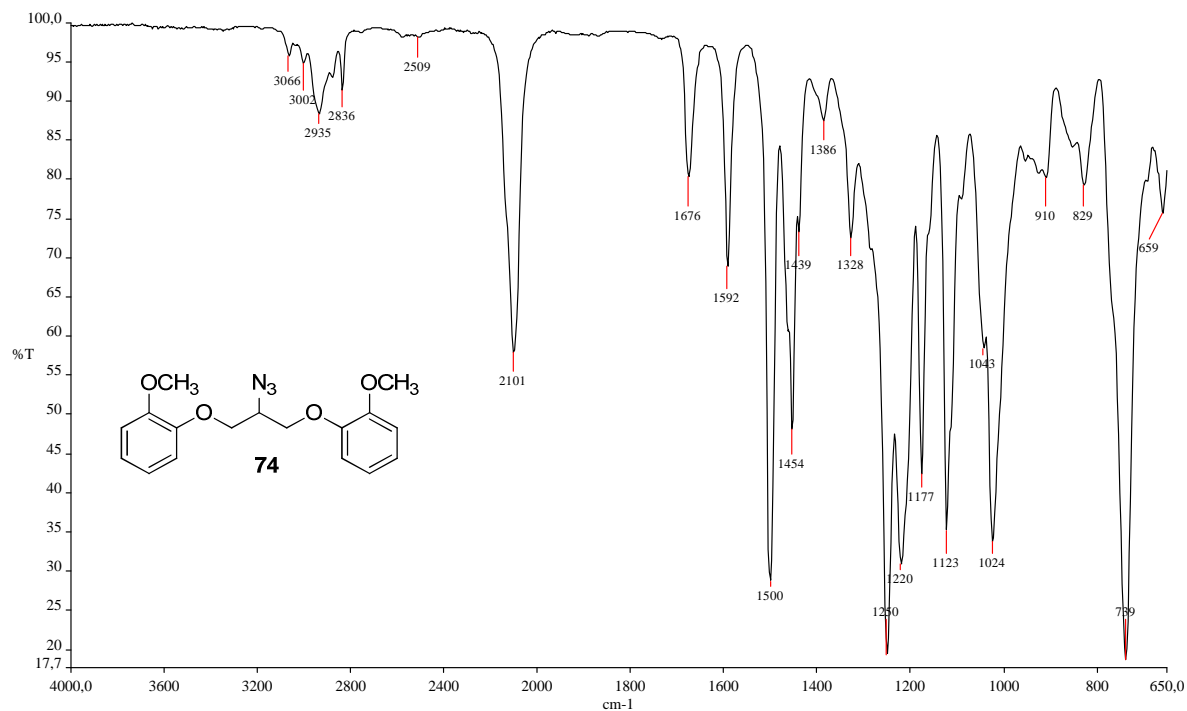


Figura A. 164 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 74.

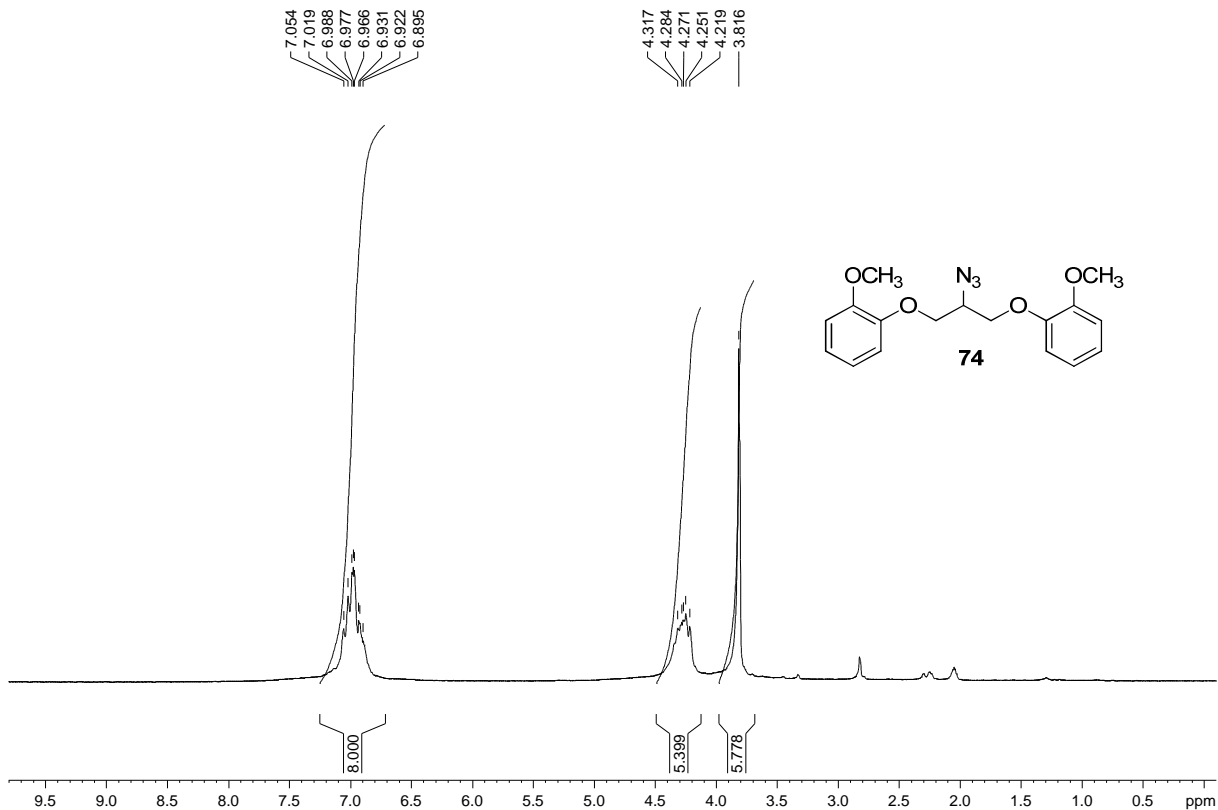


Figura A. 165 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 74.

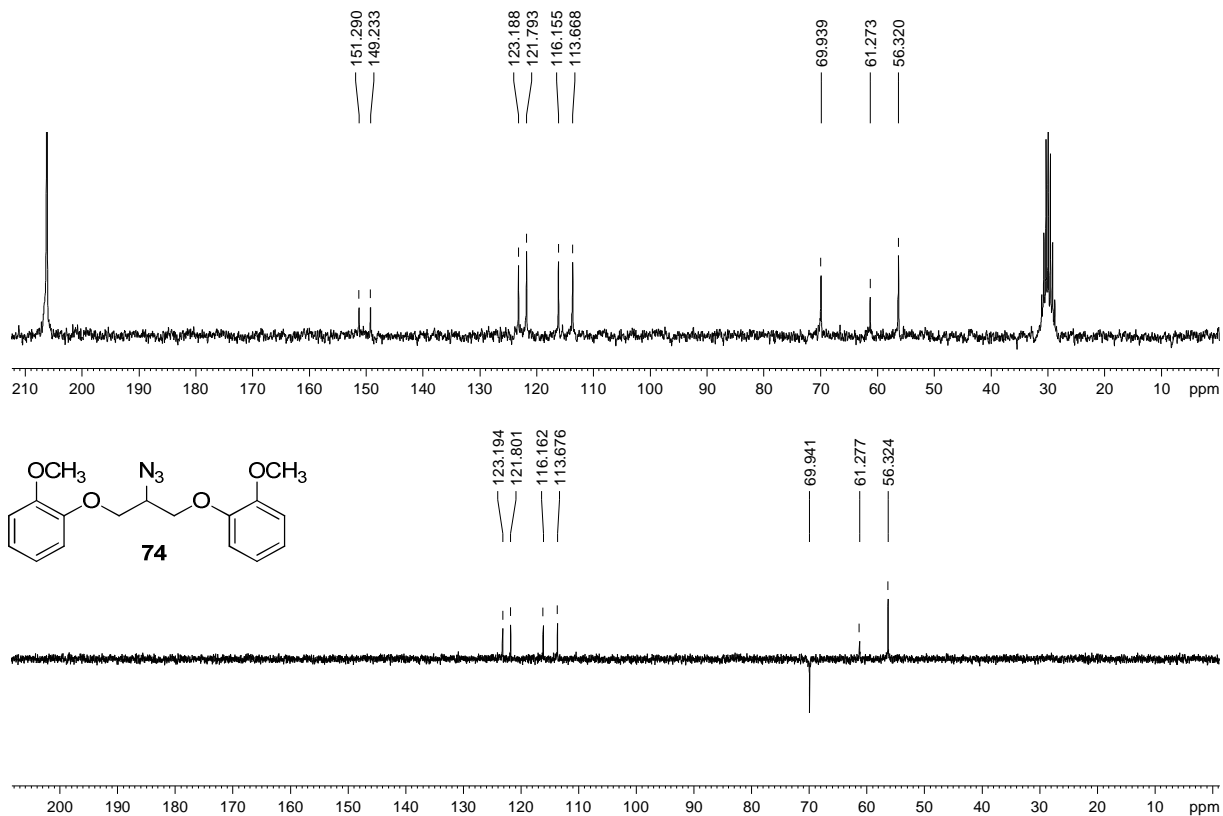


Figura A. 166 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 75.

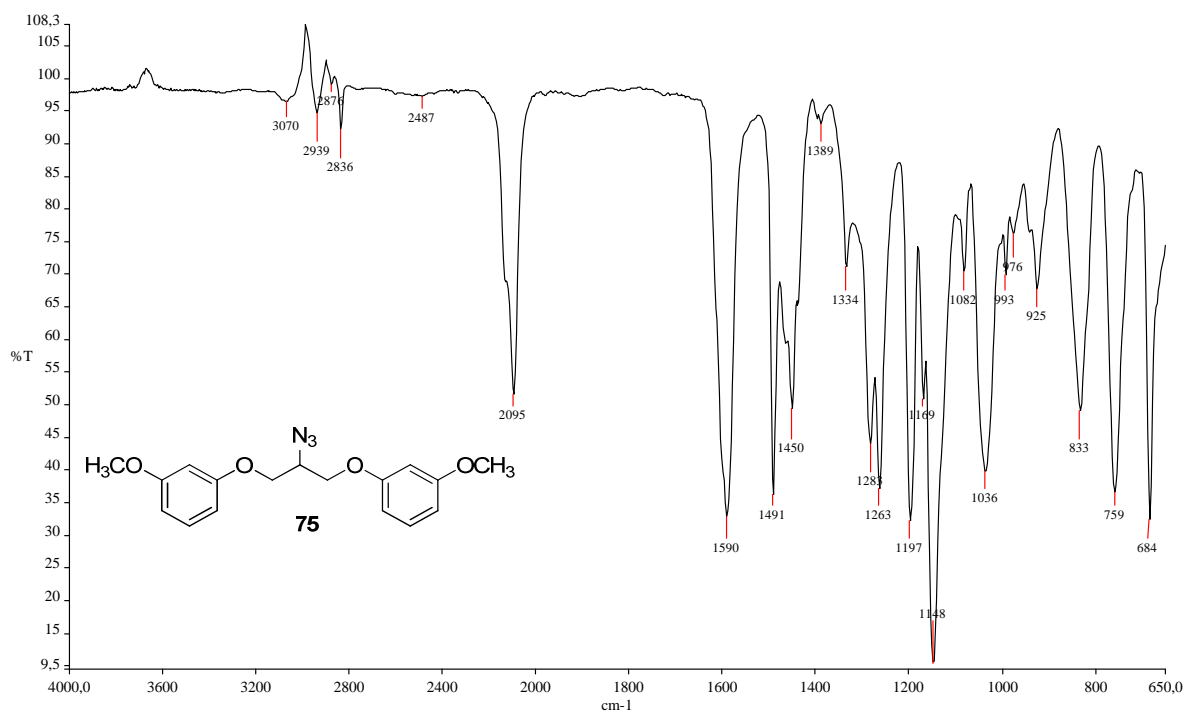


Figura A. 167 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 75.

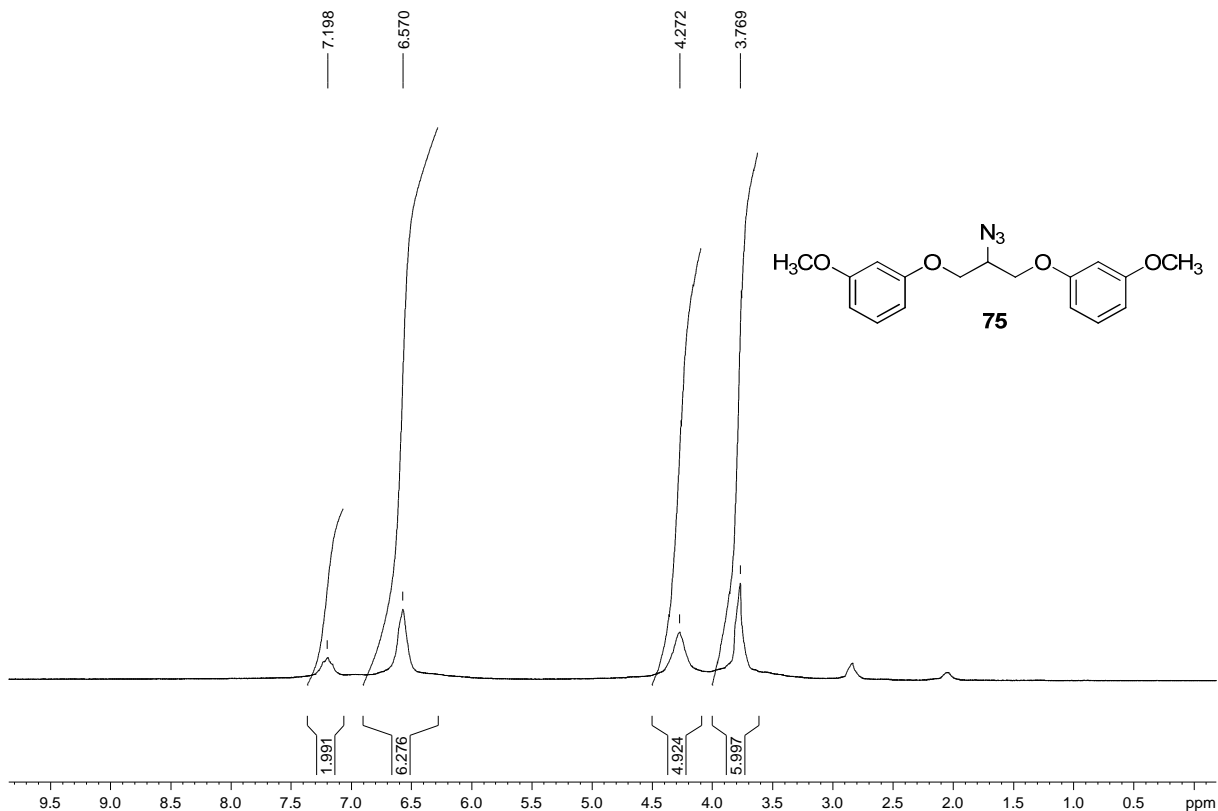


Figura A. 168 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 75.

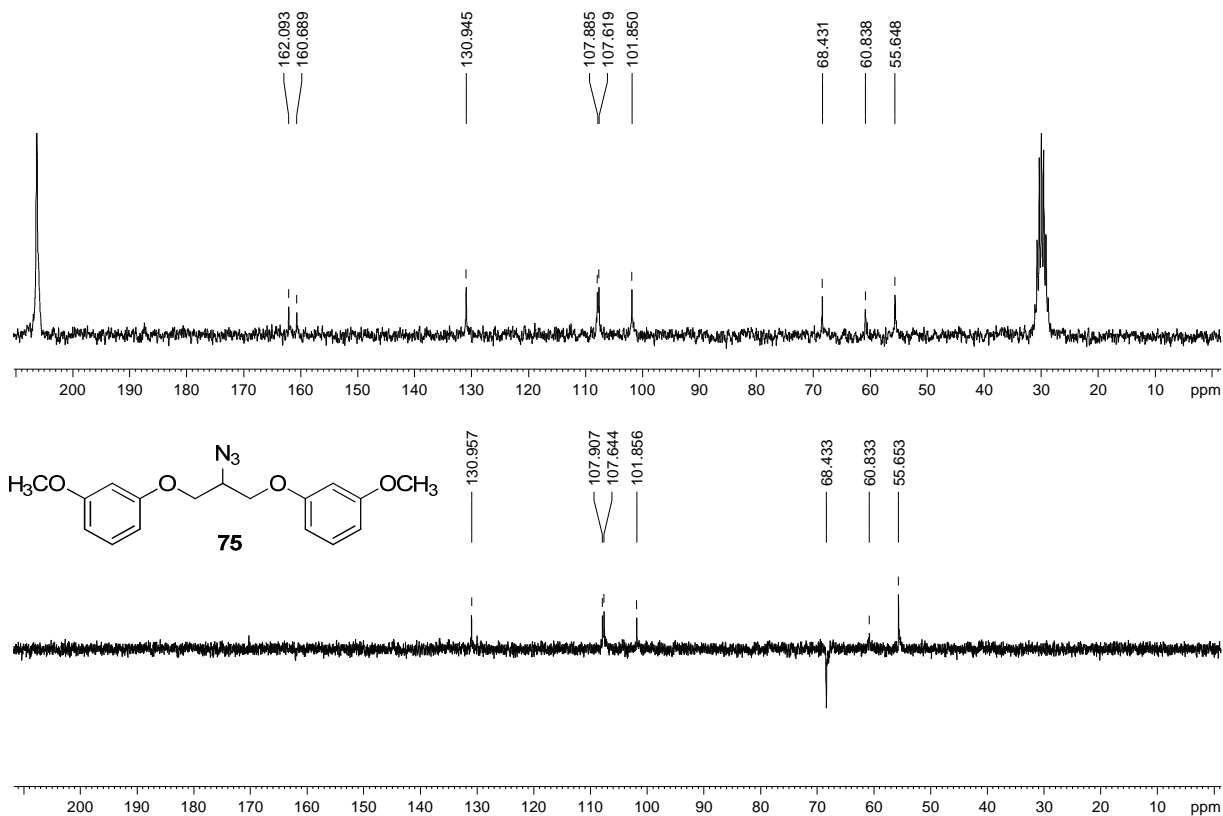


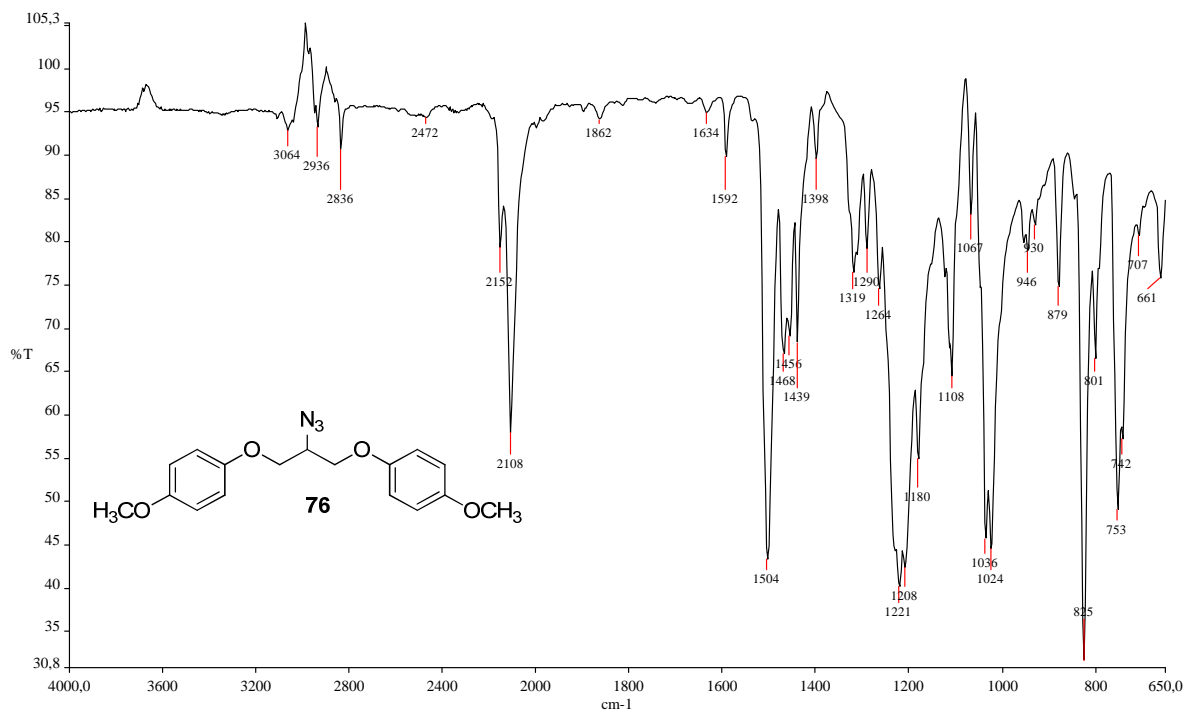
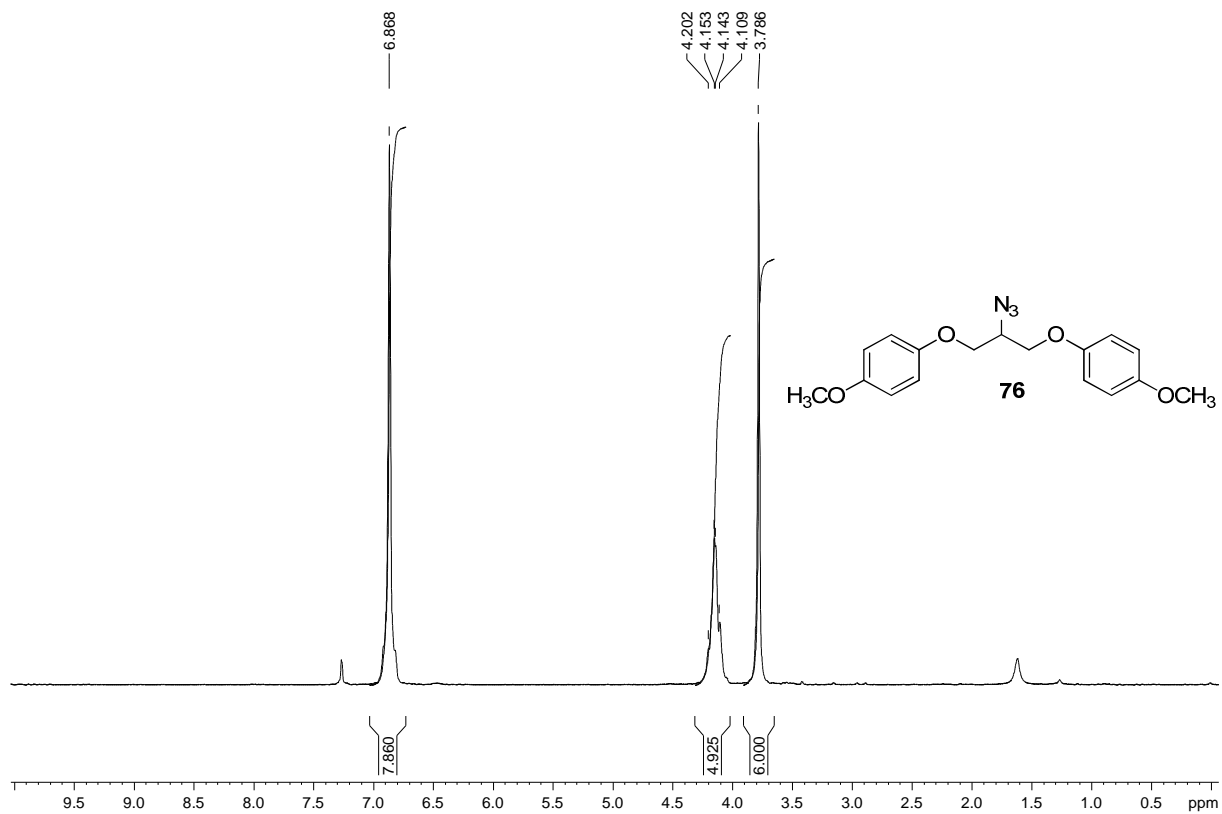
Figura A. 169 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 76.Figura A. 170 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 76.

Figura A. 171 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 76.

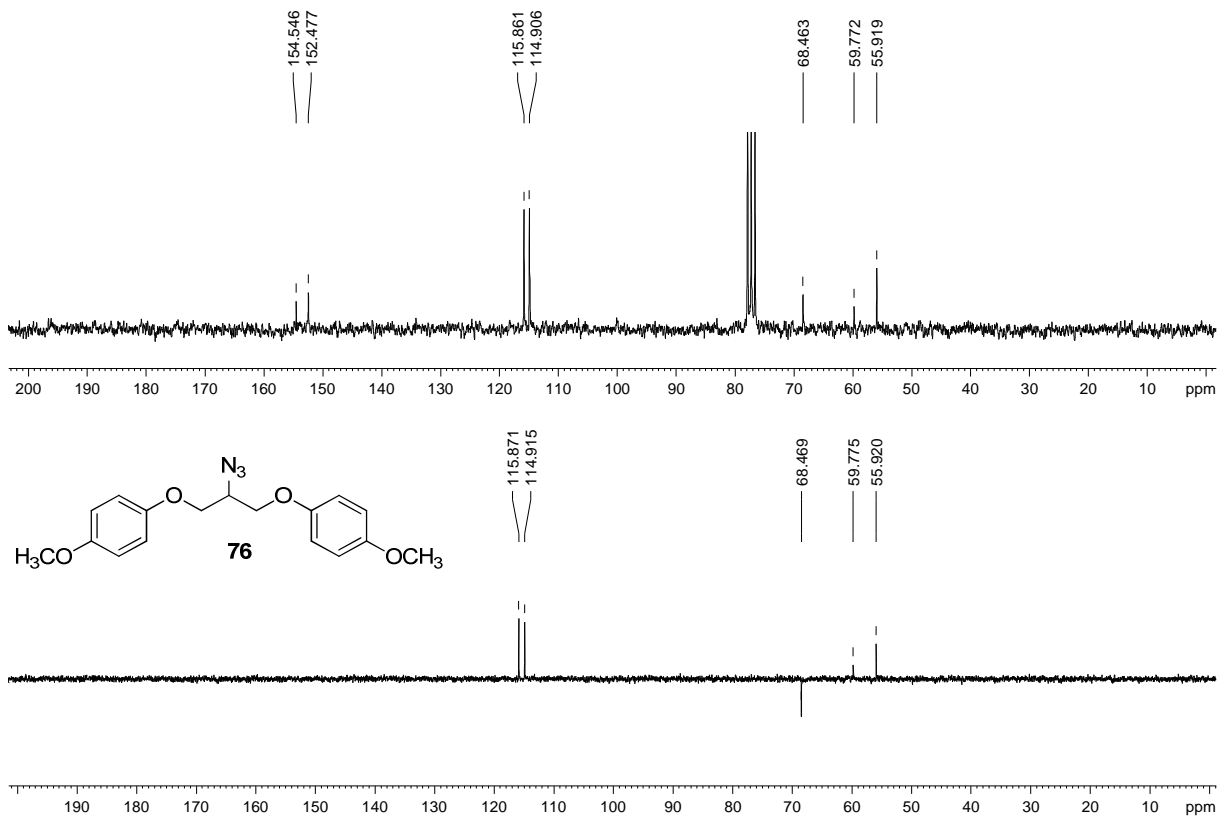


Figura A. 172 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 77.

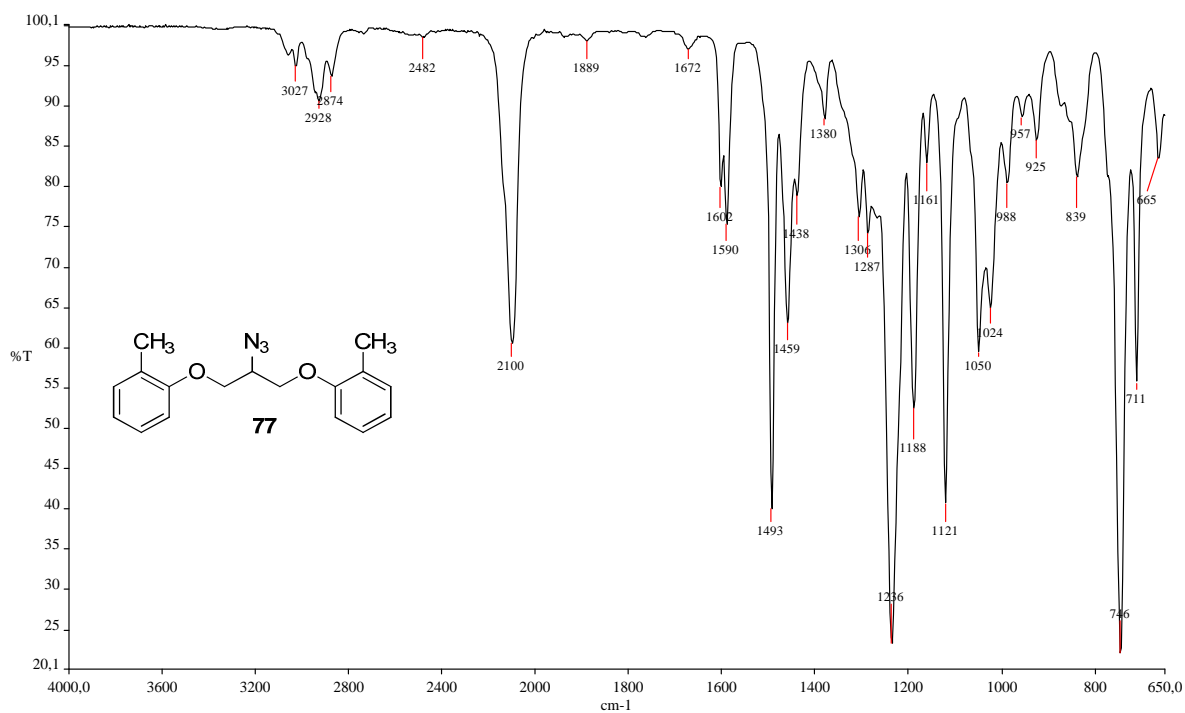


Figura A. 173 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 77.

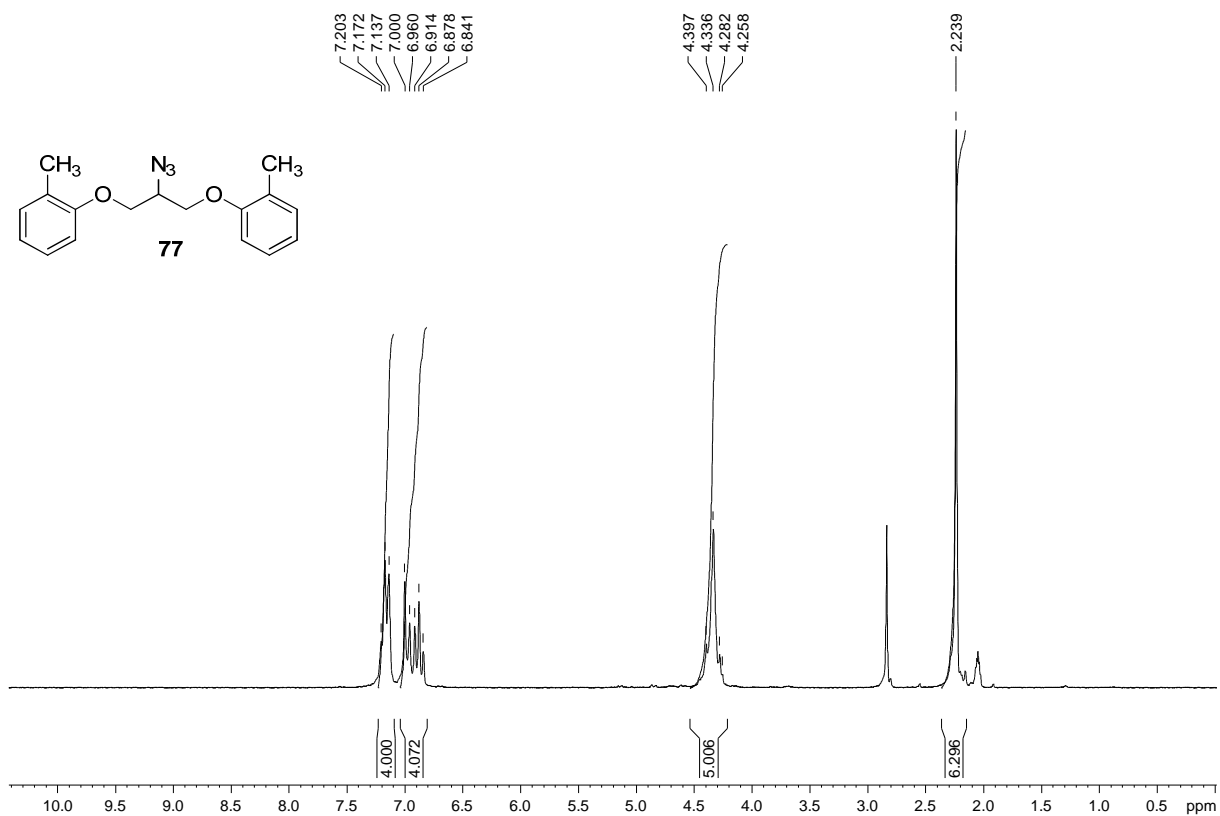


Figura A. 174 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 77.

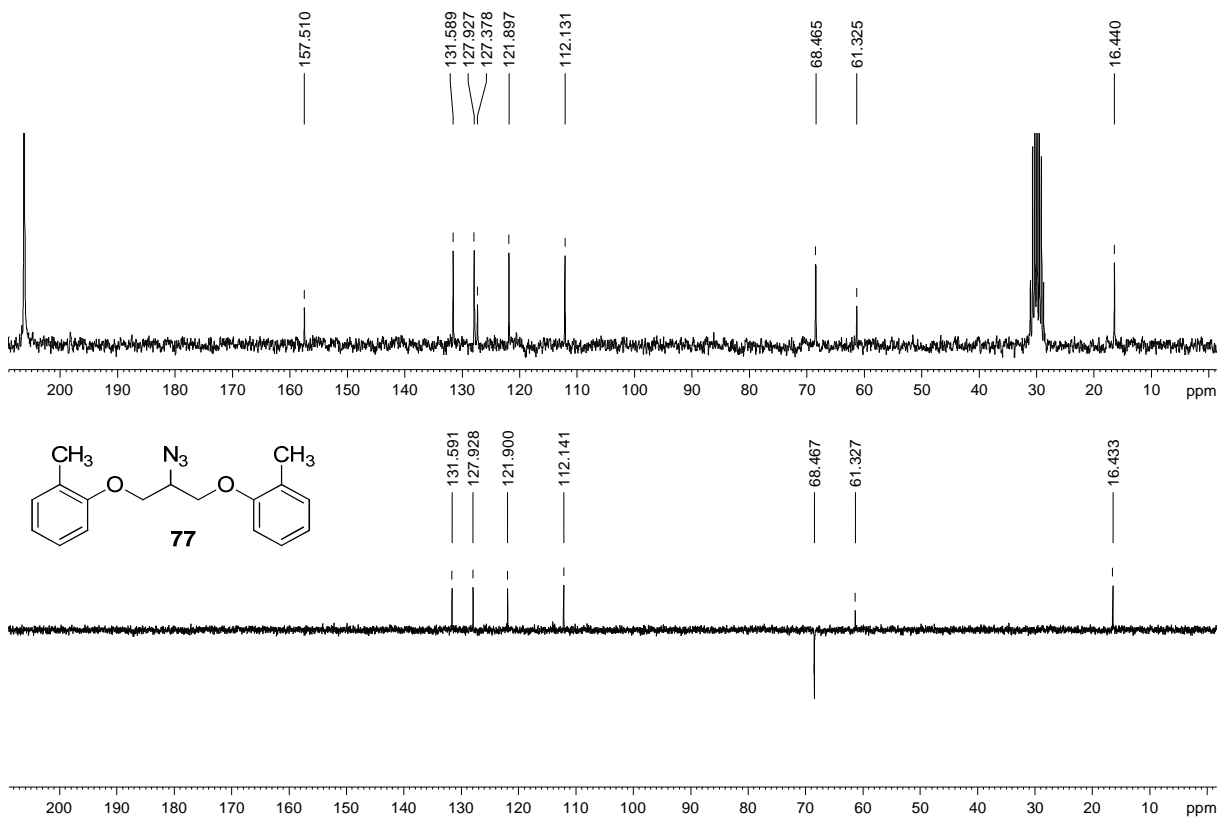


Figura A. 175 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 78.

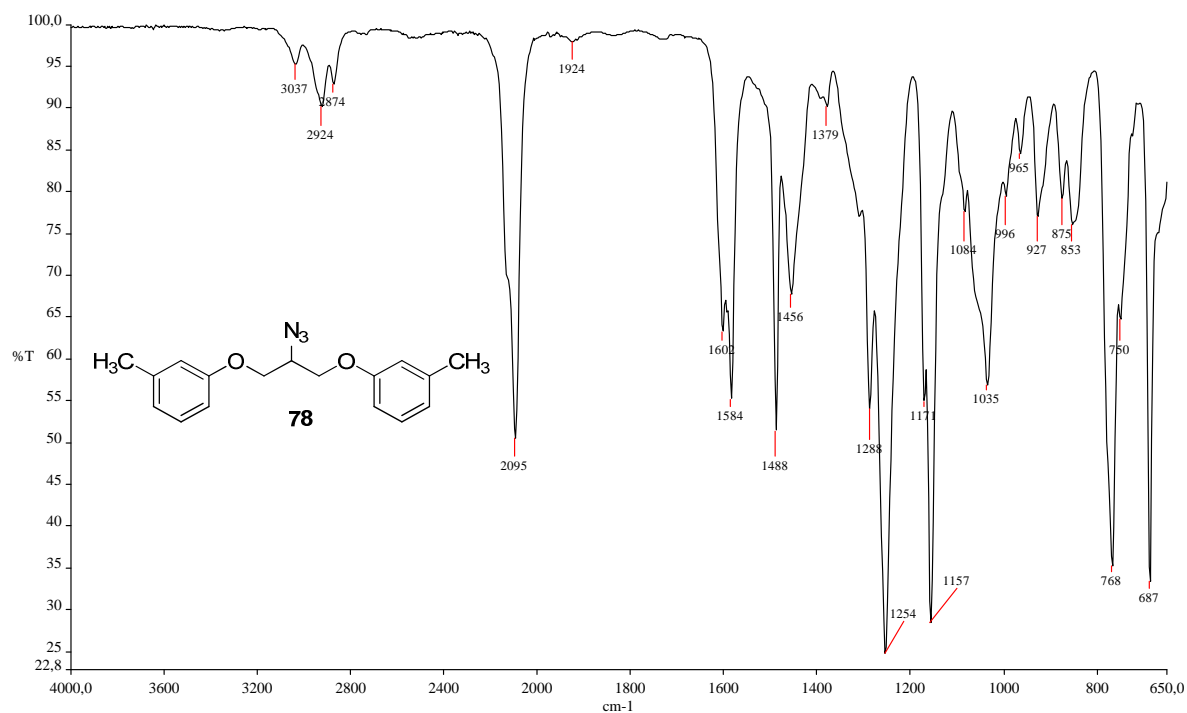


Figura A. 176 - Espectro de RMN de ¹H (δ , Acetona-d₆, 200 MHz) de 78.

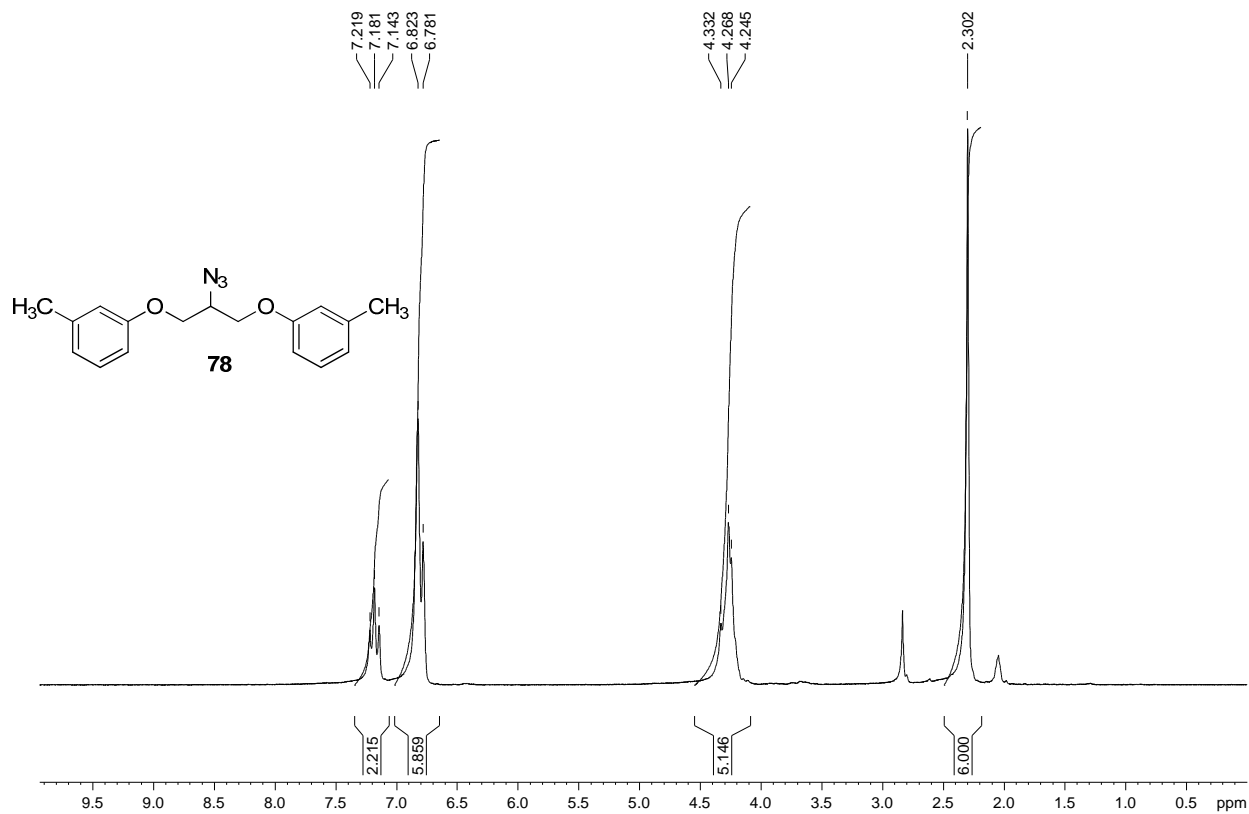


Figura A. 177 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 78.

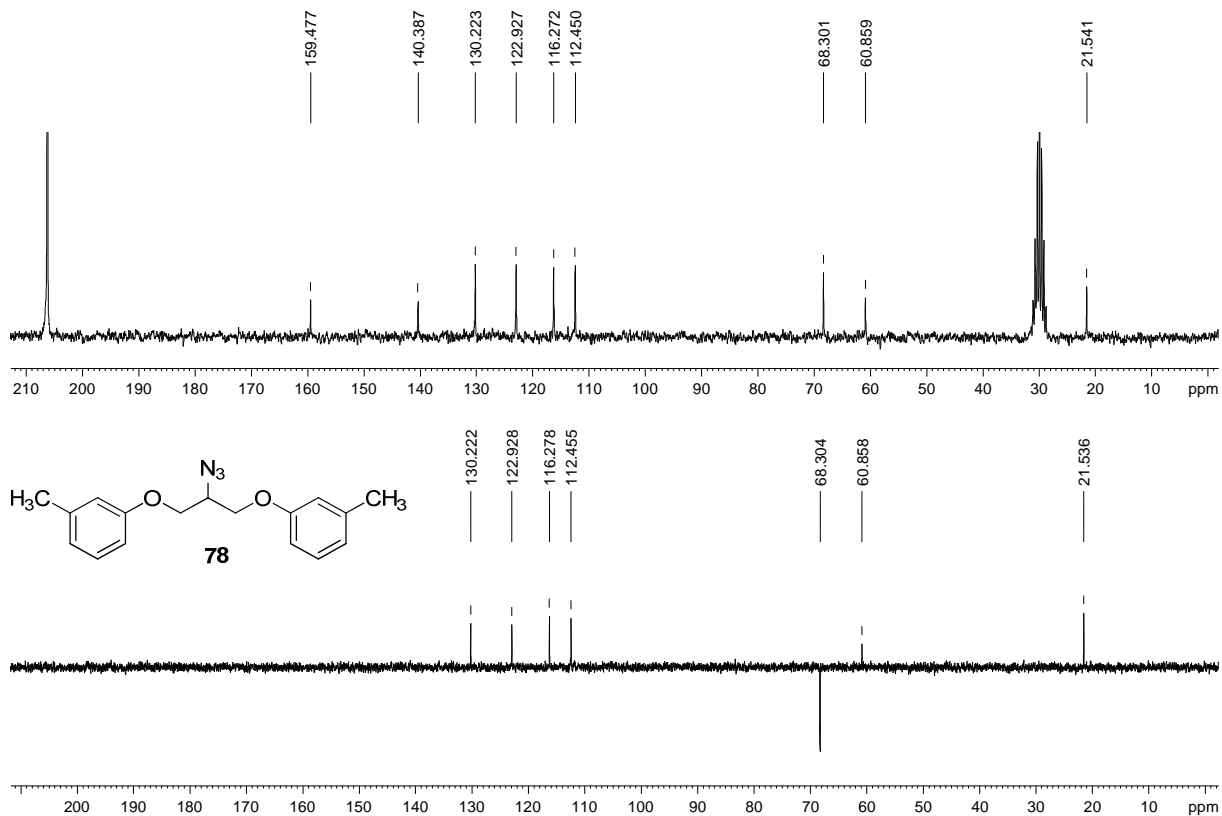


Figura A. 178 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 79.

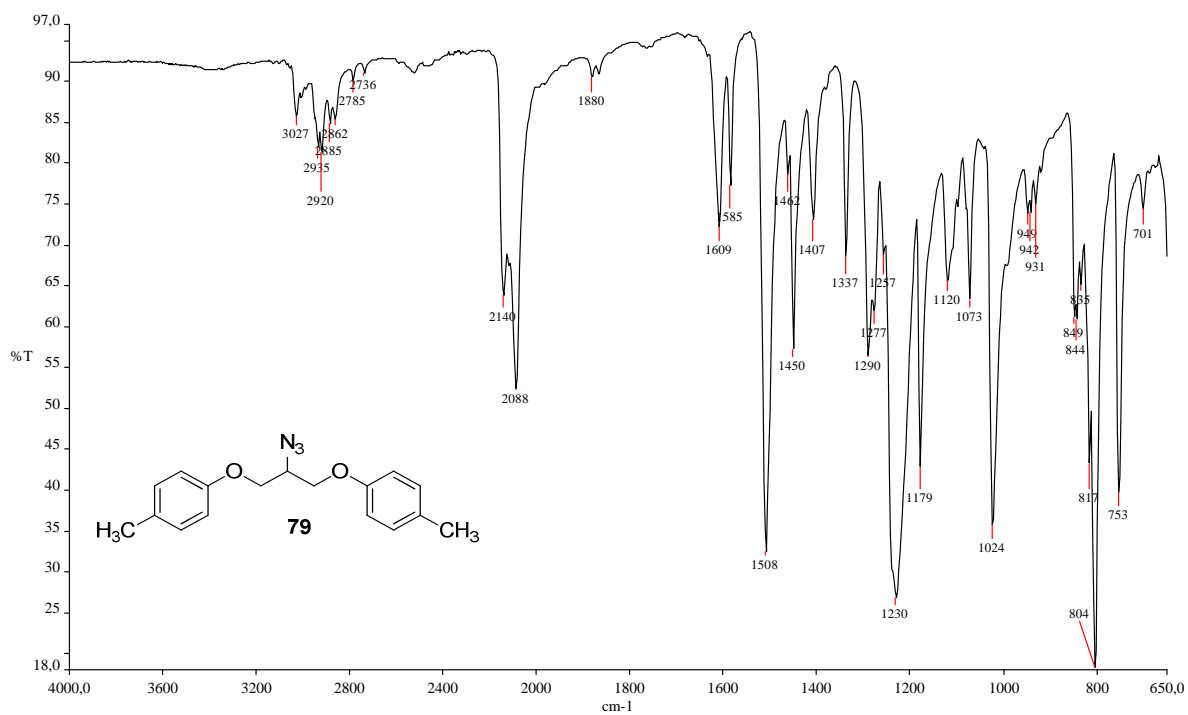


Figura A. 179 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 79.

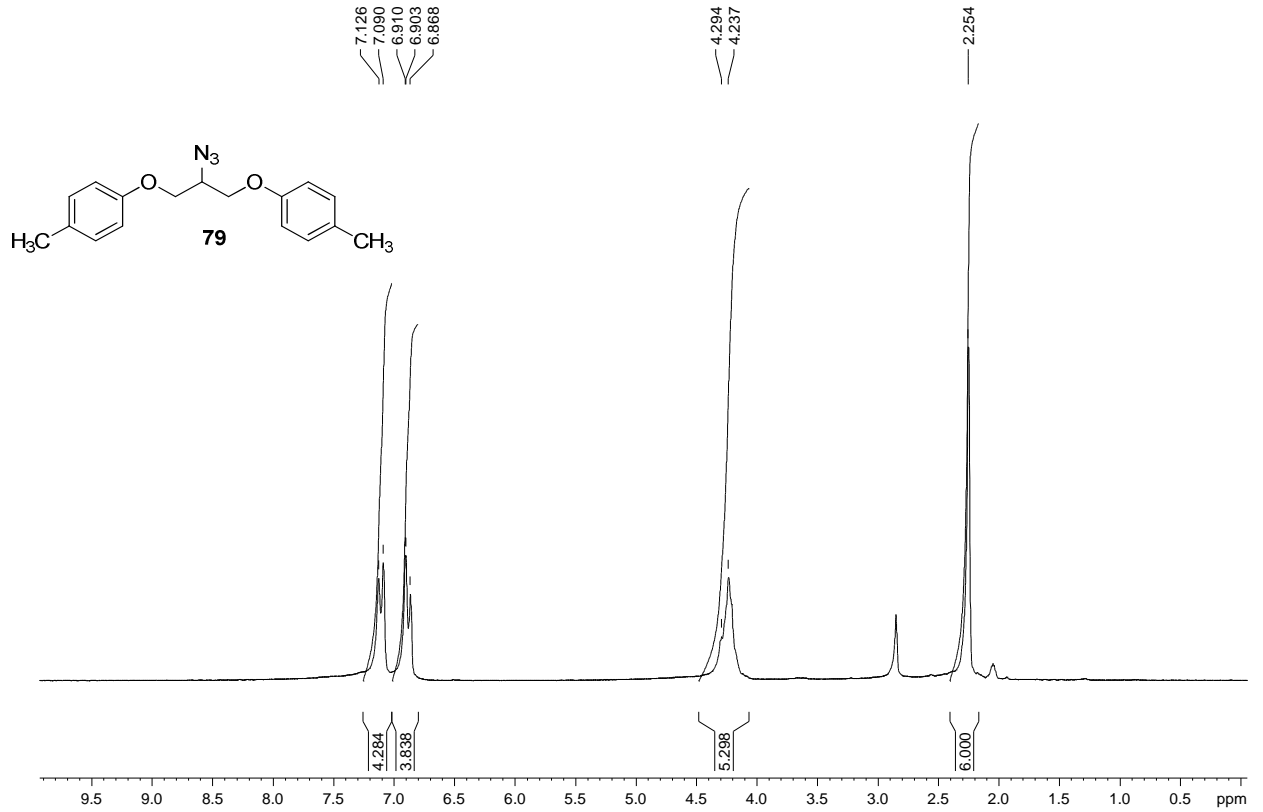


Figura A. 180 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 79.

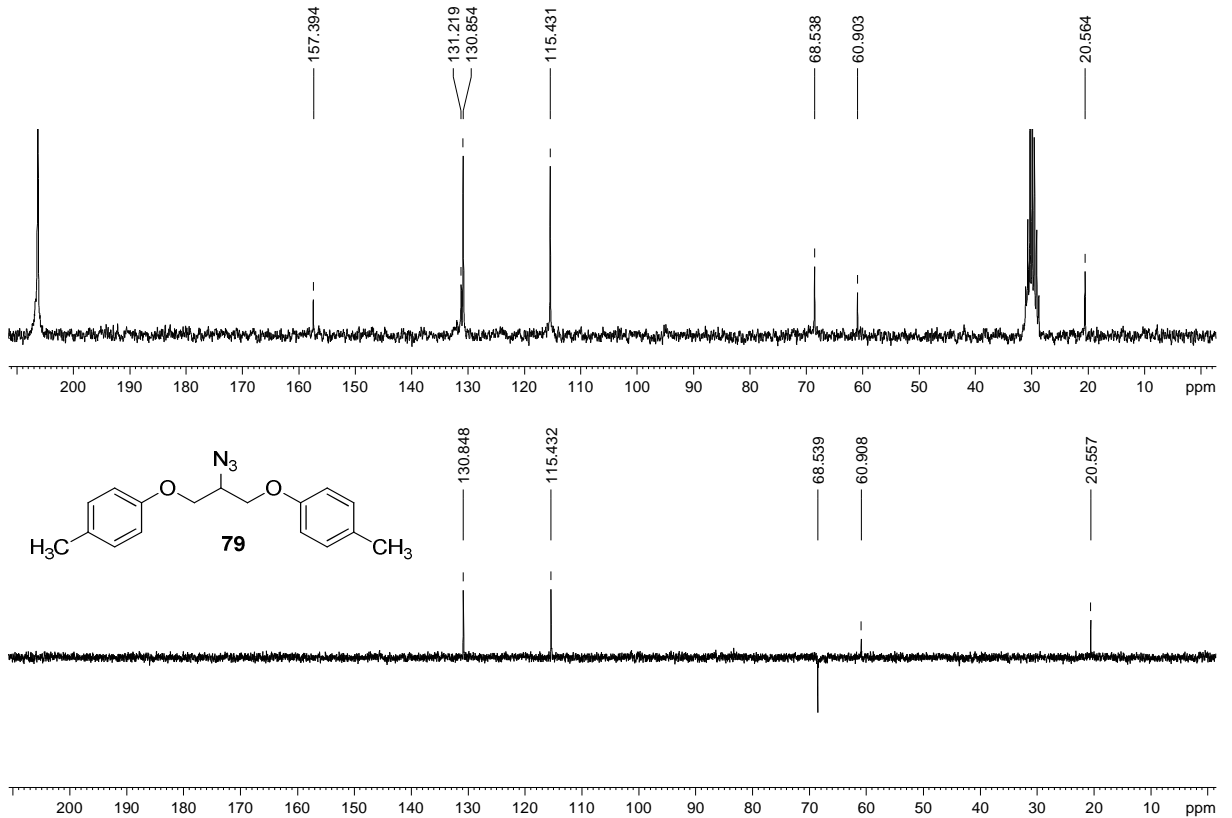


Figura A. 181 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 80.

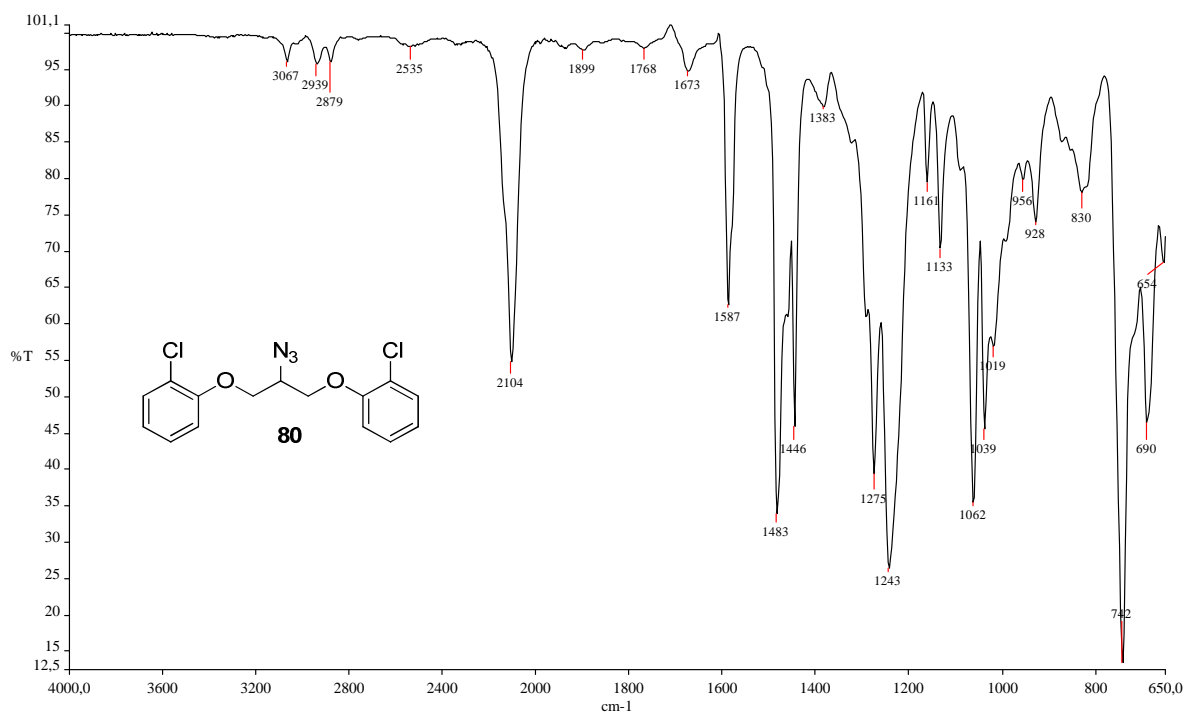


Figura A. 182 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 80.

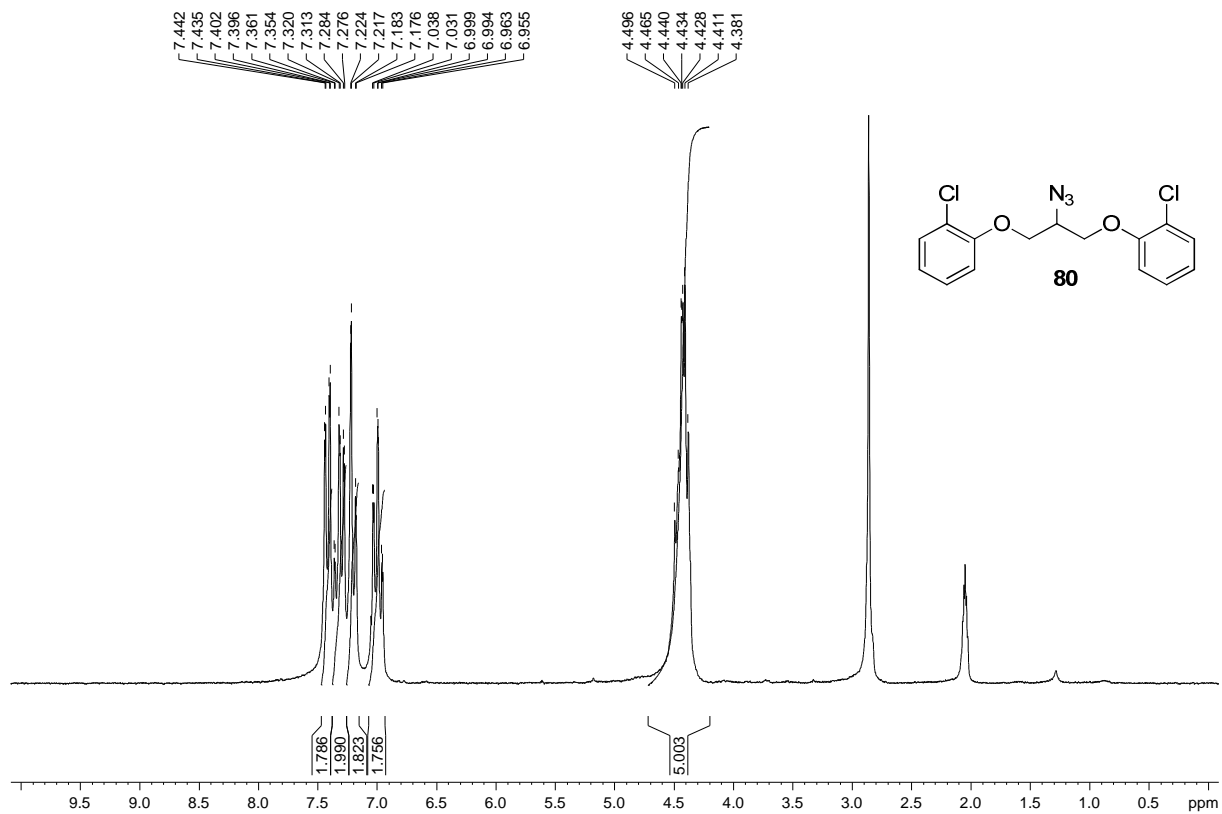


Figura A. 183 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 80.

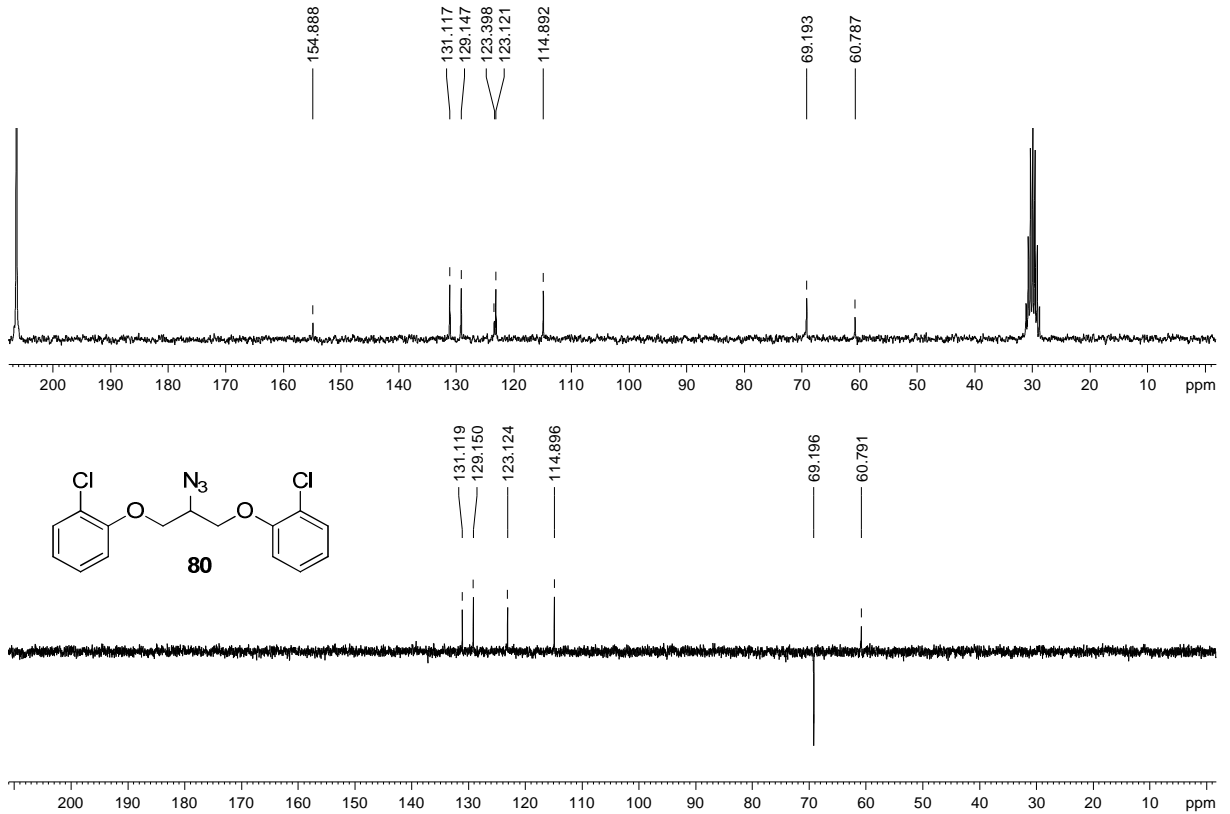


Figura A. 184 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 81.

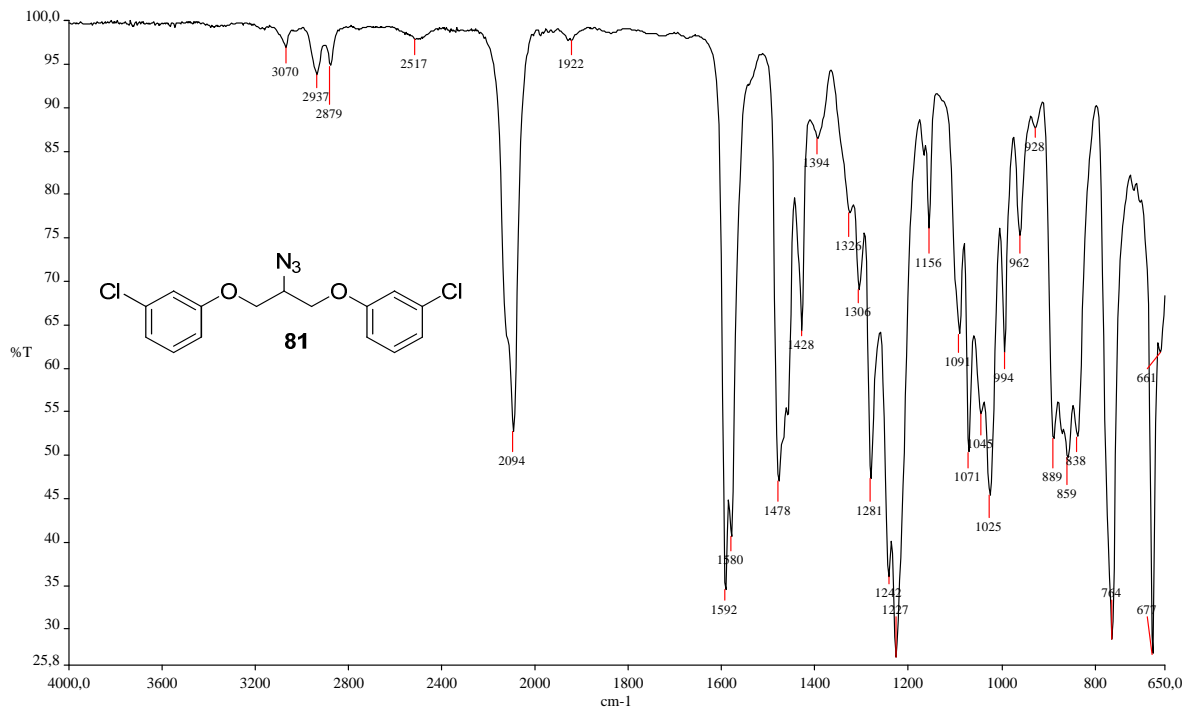


Figura A. 185 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de **81**.

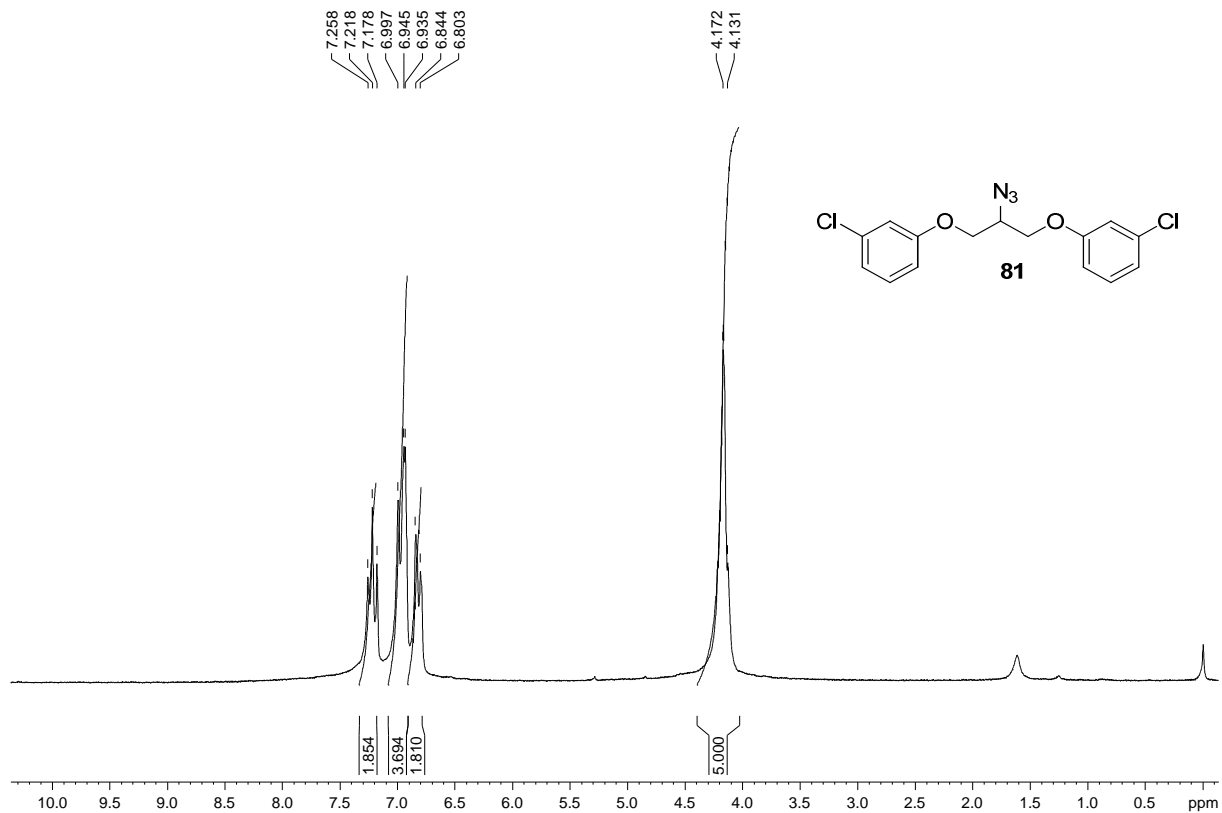


Figura A. 186 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de **81**.

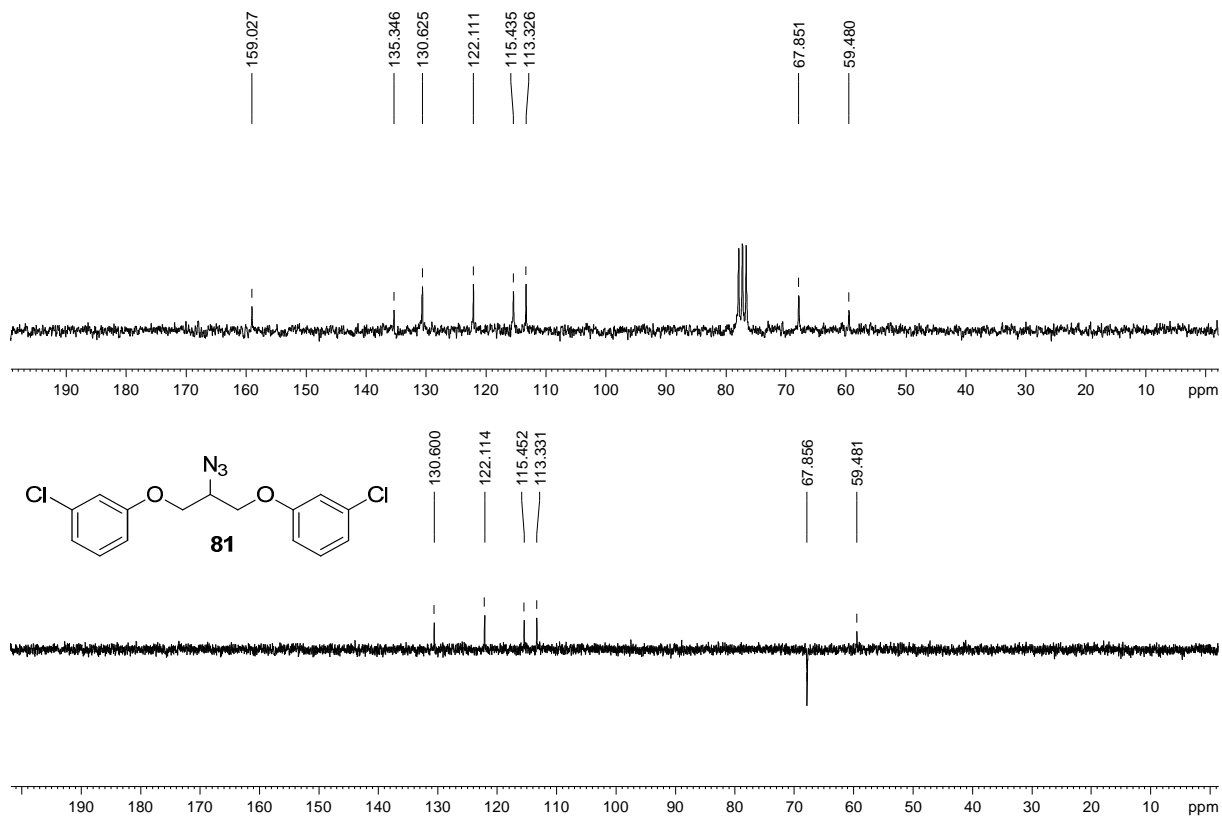


Figura A. 187 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 82.

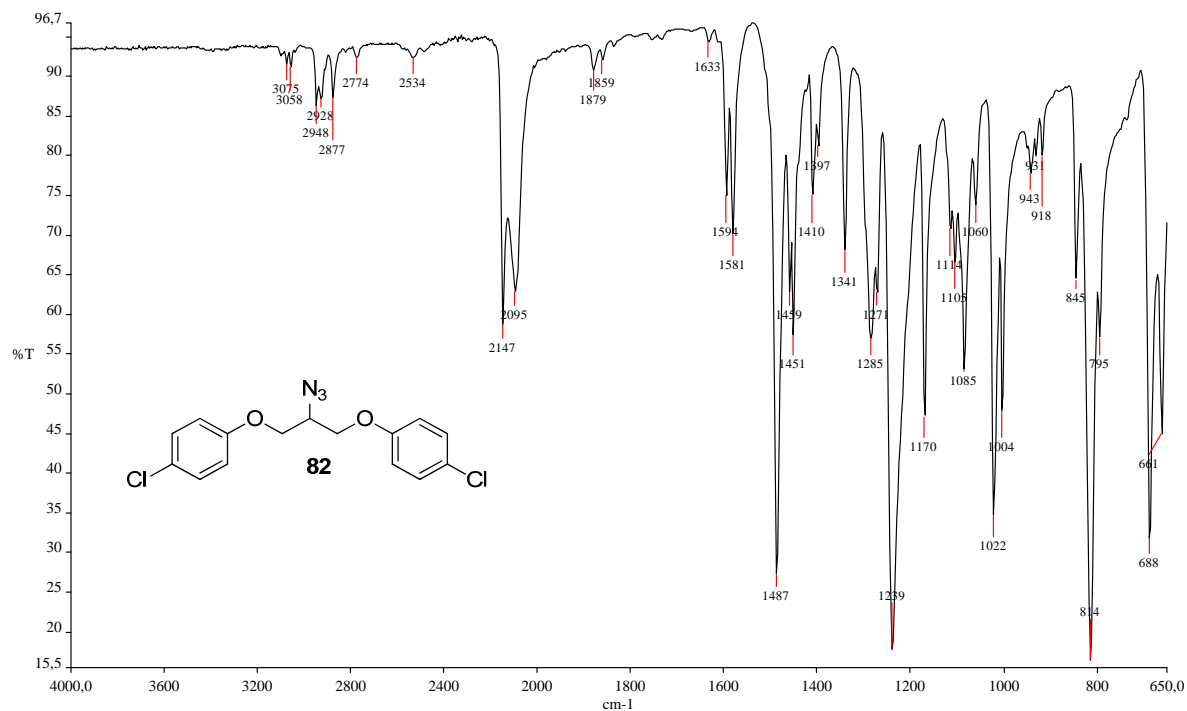


Figura A. 188 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 82.

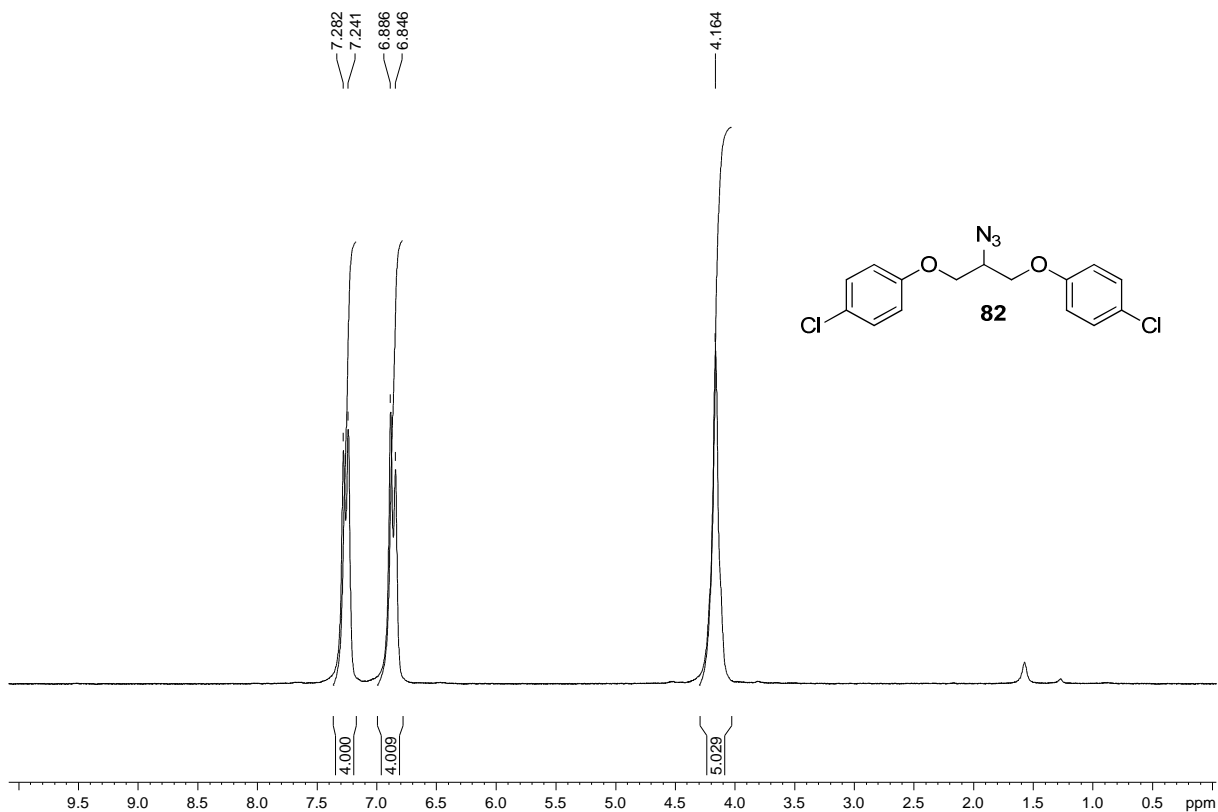


Figura A. 189 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 82.

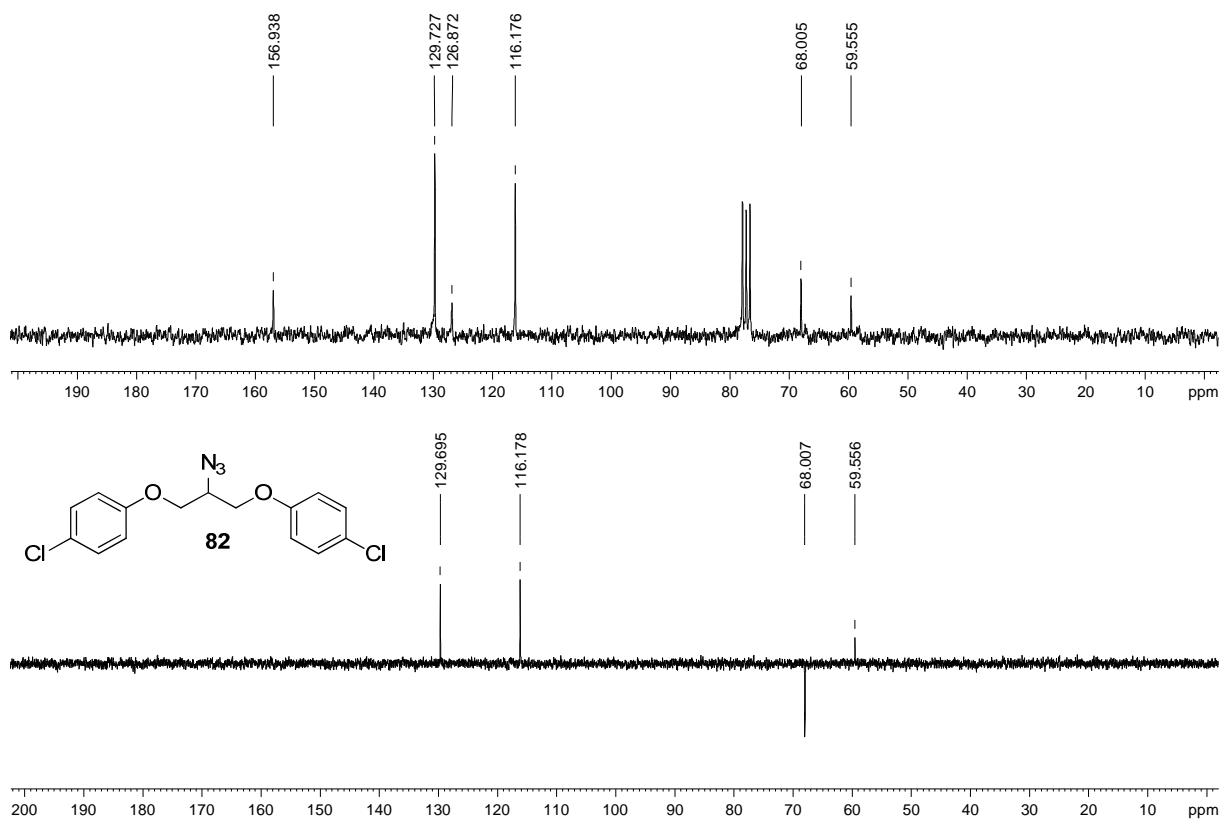


Figura A. 190 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 83.

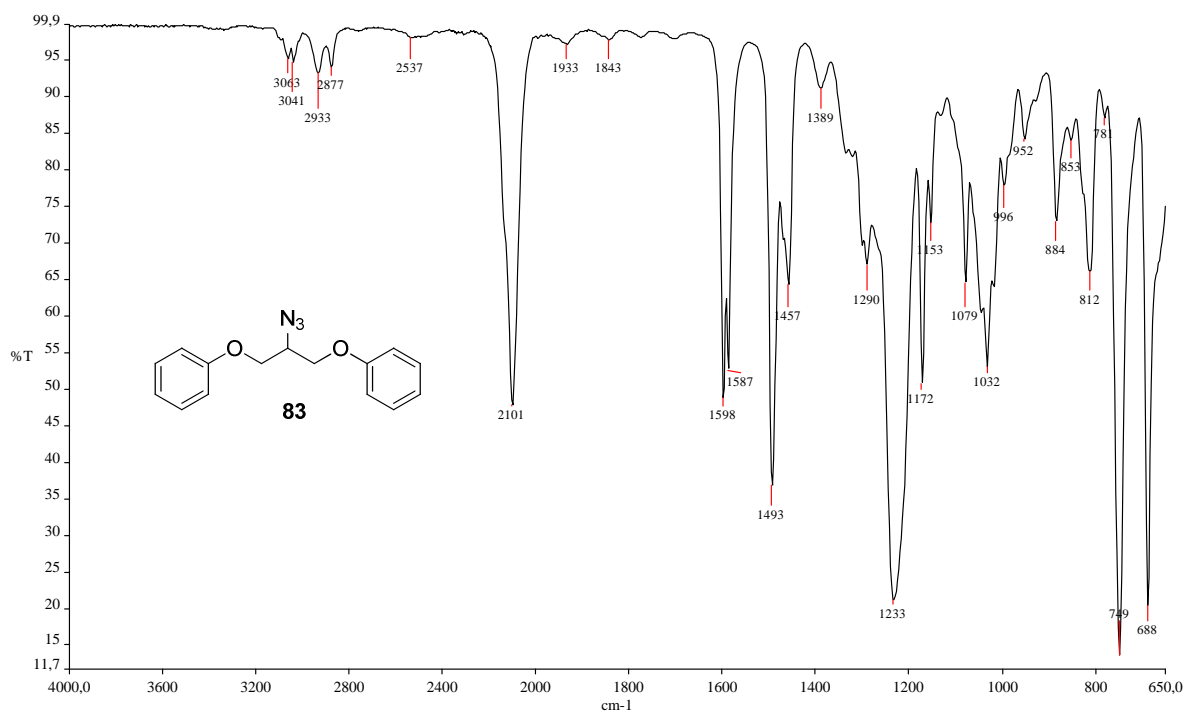


Figura A. 191 – Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 83.

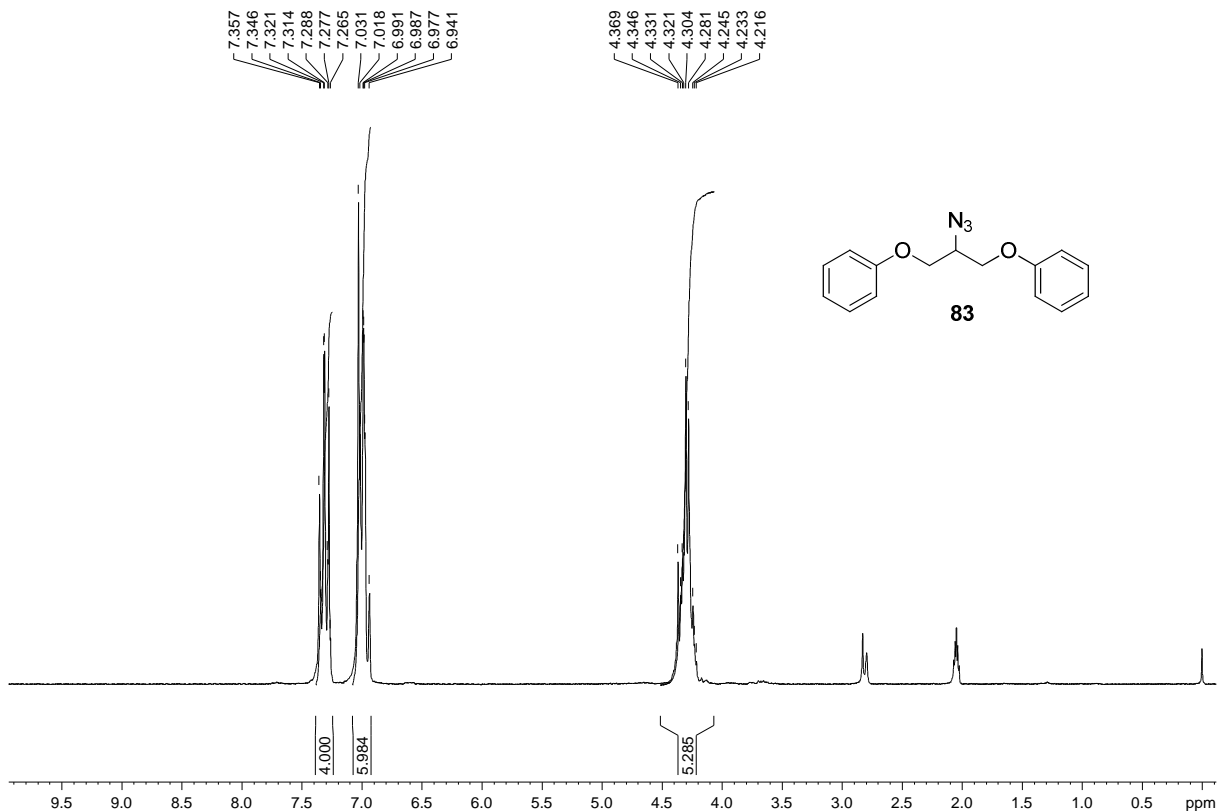


Figura A. 192 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 83.

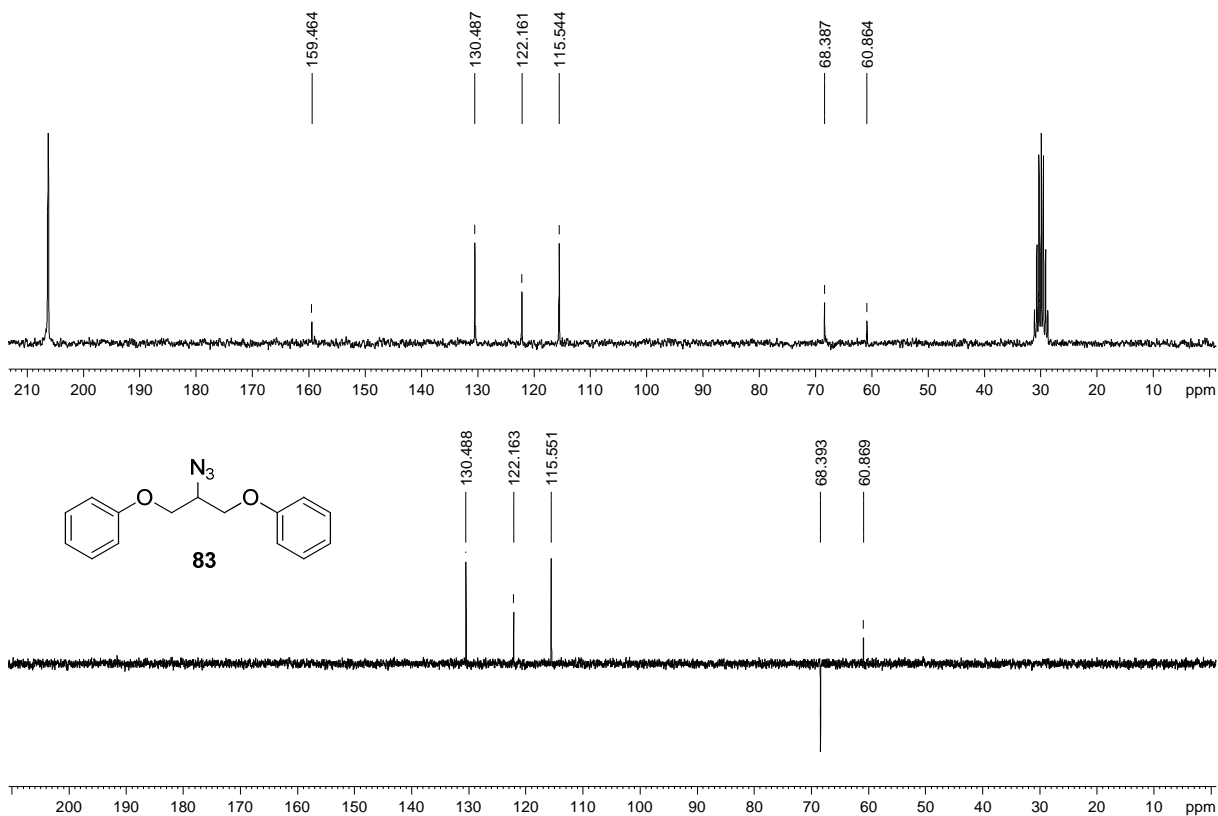


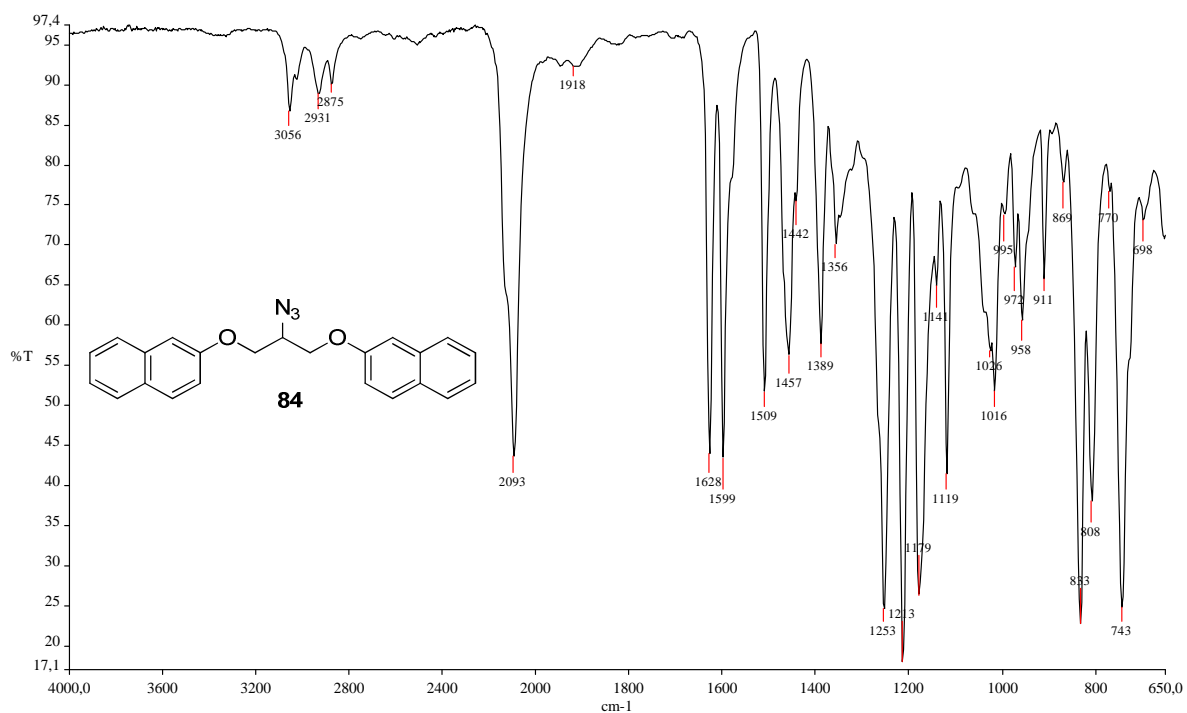
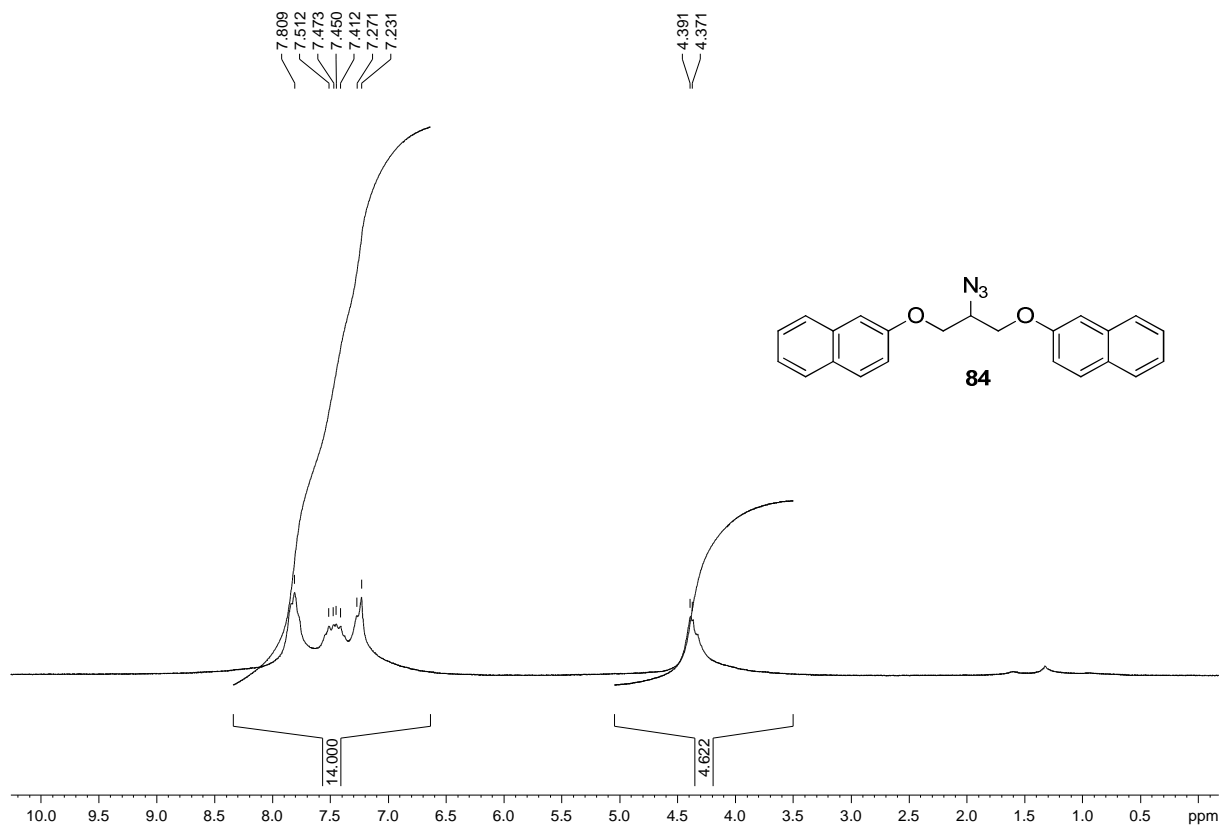
Figura A. 193 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 84.Figura A. 194 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 84.

Figura A. 195 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 84.

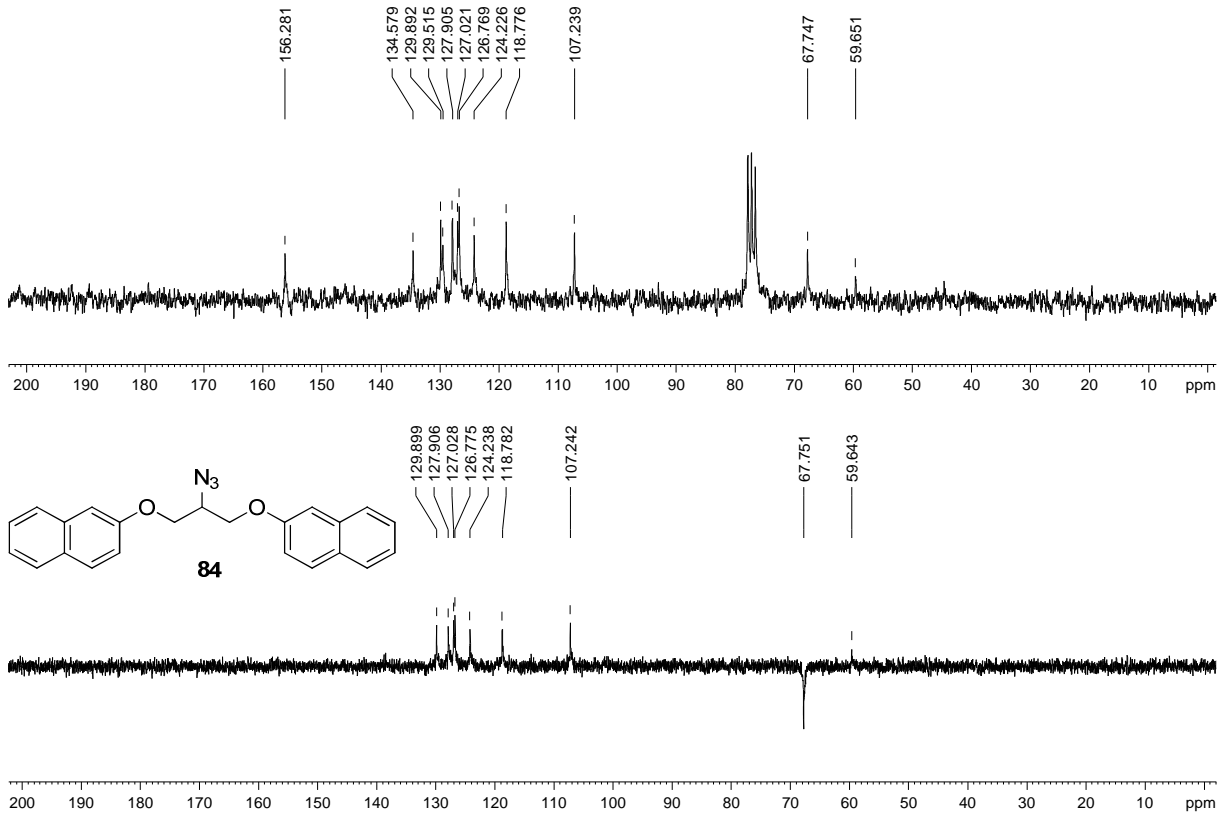


Figura A. 196 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 117.

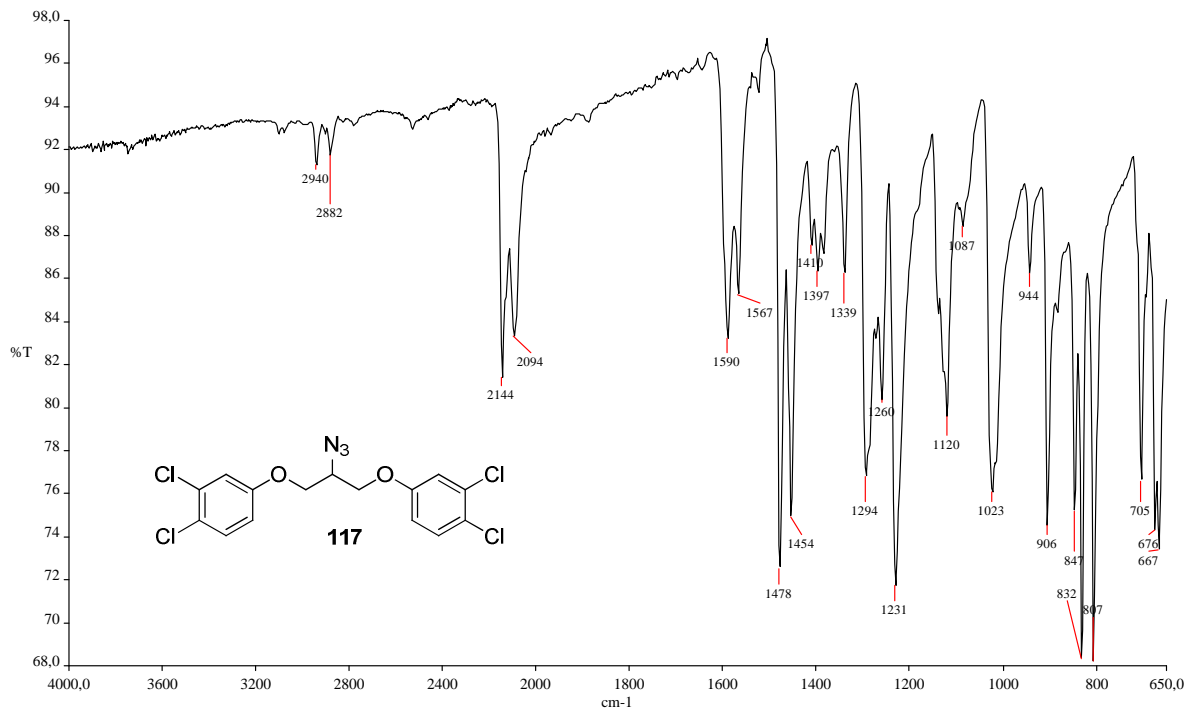


Figura A. 197 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 117.

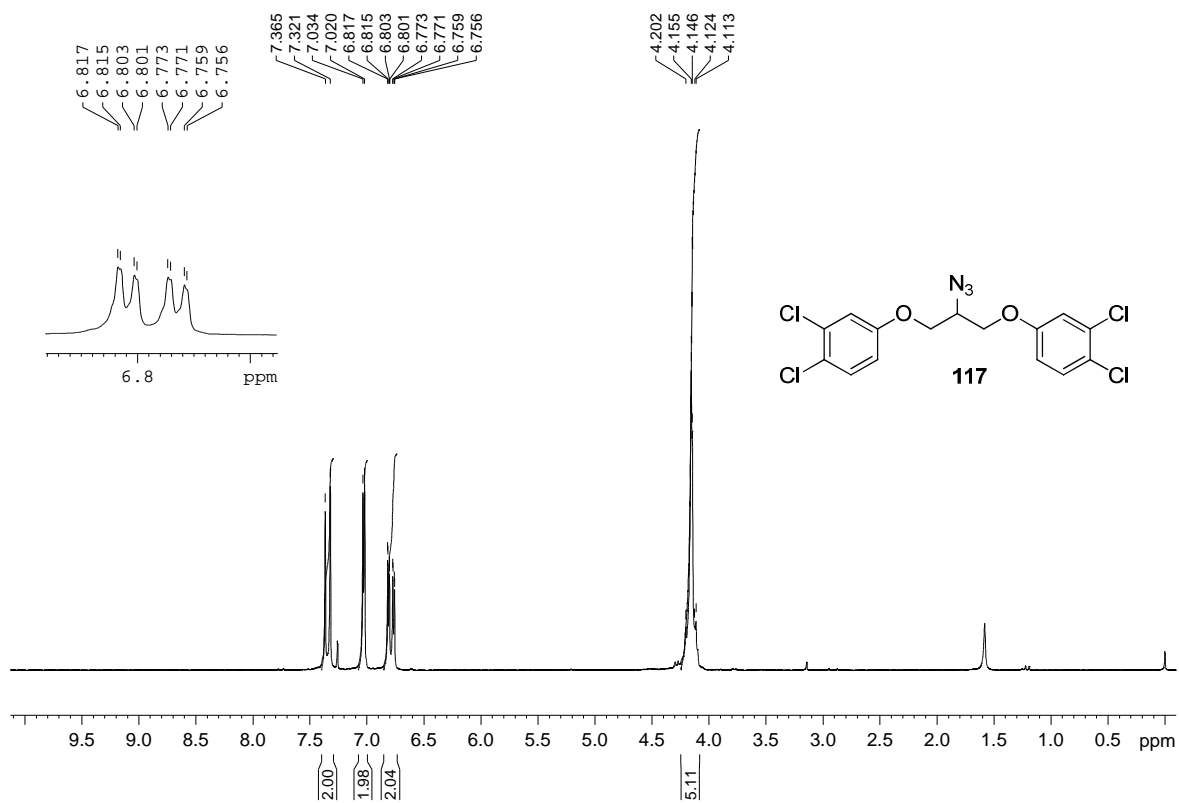


Figura A. 198 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 117.

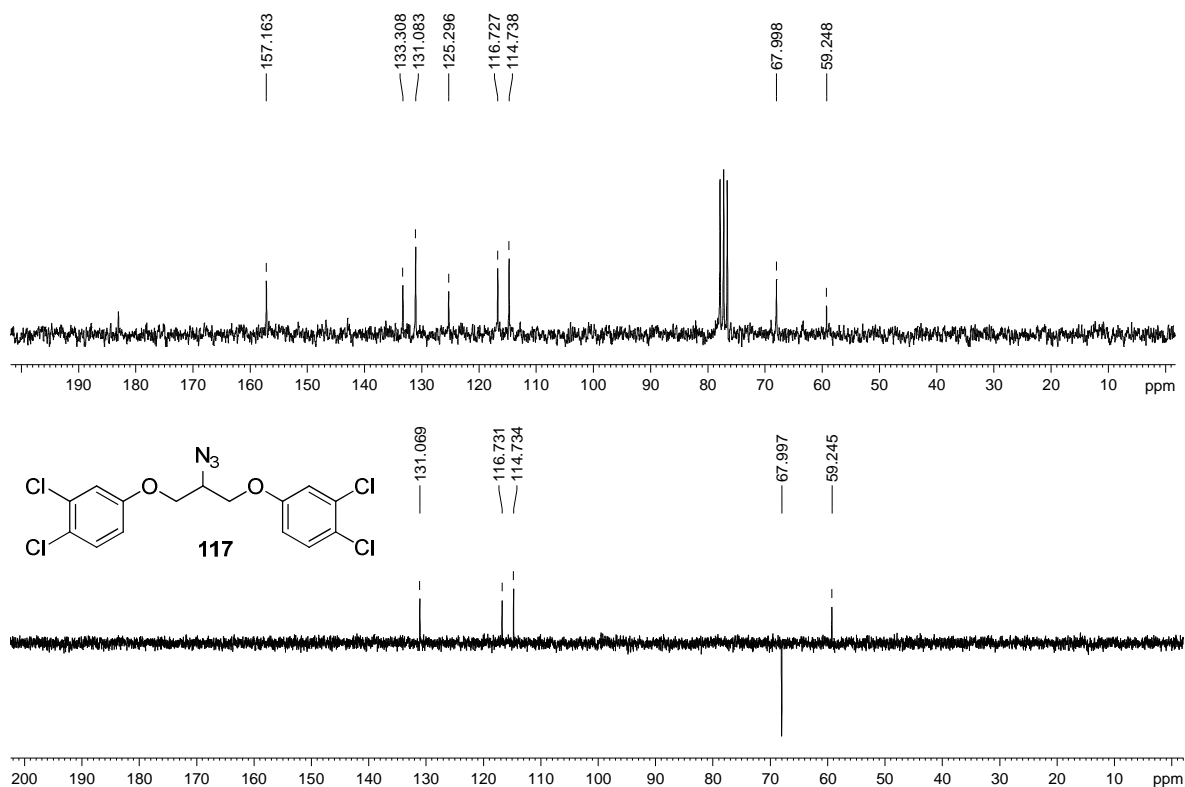


Figura A. 199 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 1.

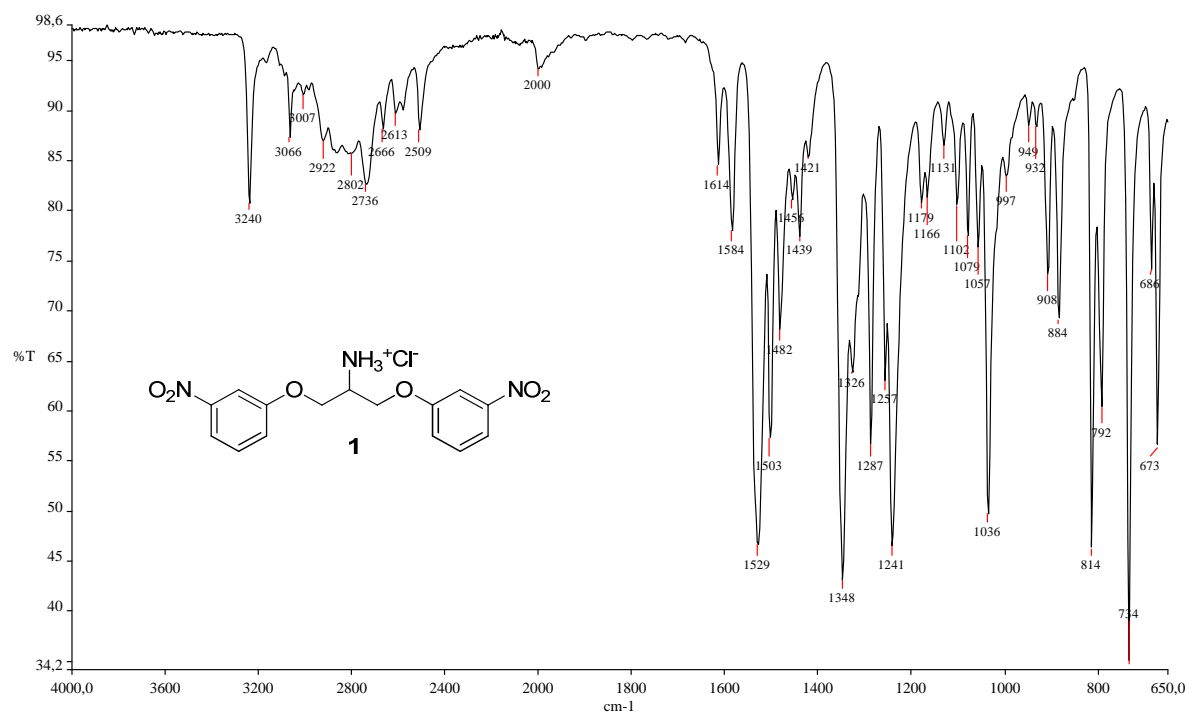


Figura A. 200 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 1.

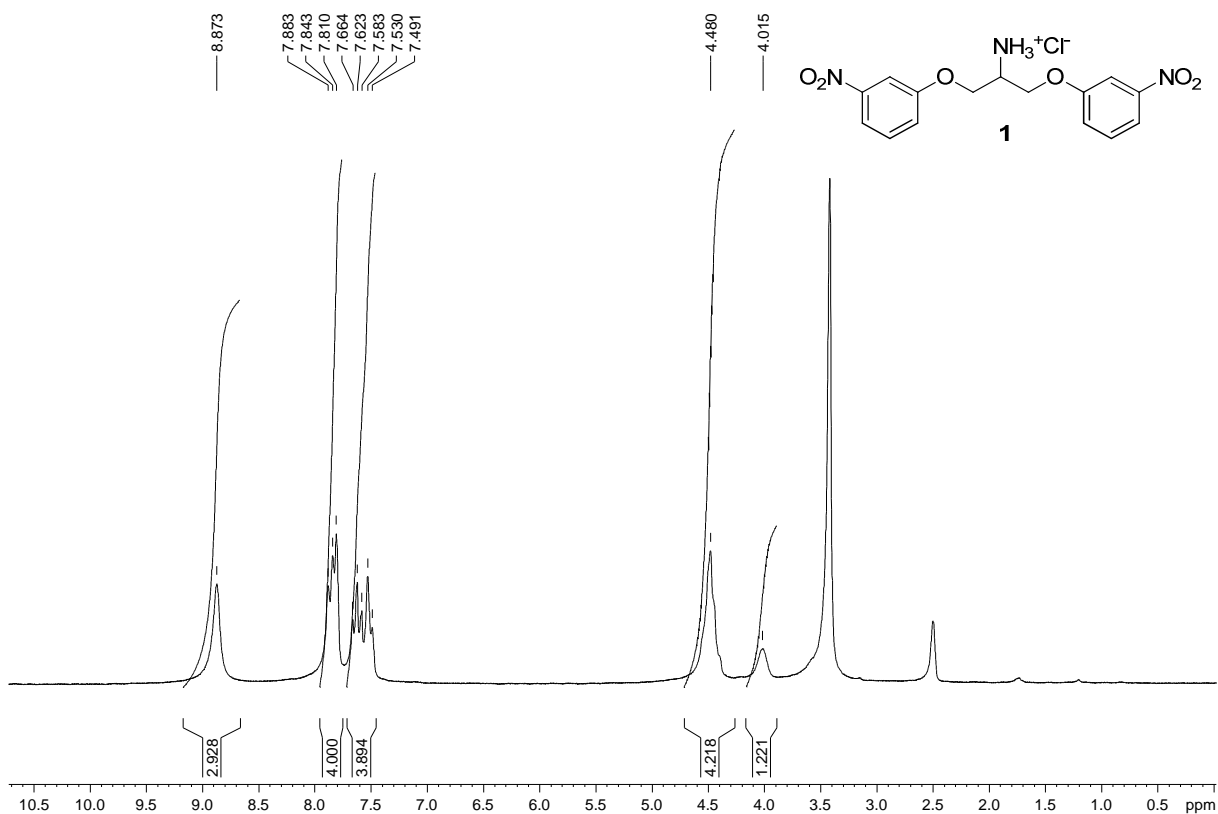


Figura A. 201 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 1.

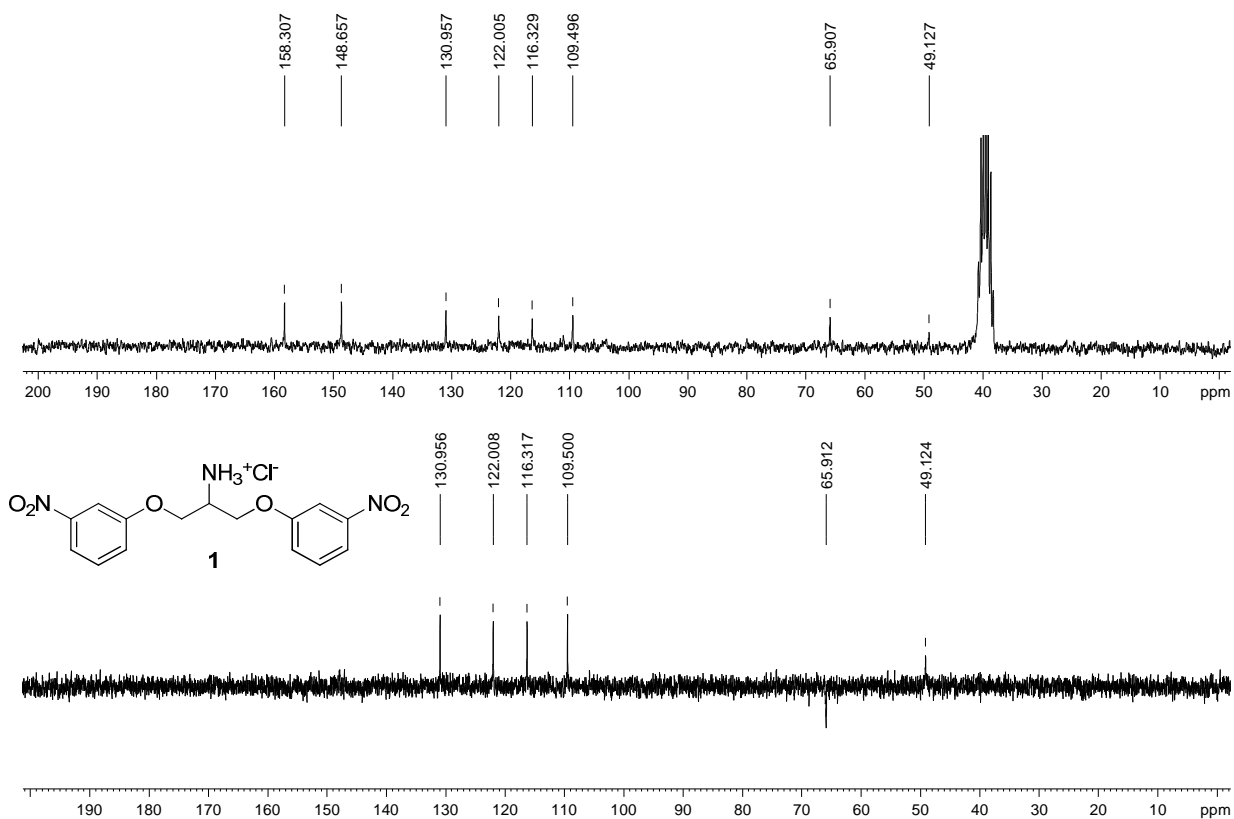


Figura A. 202 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 2.

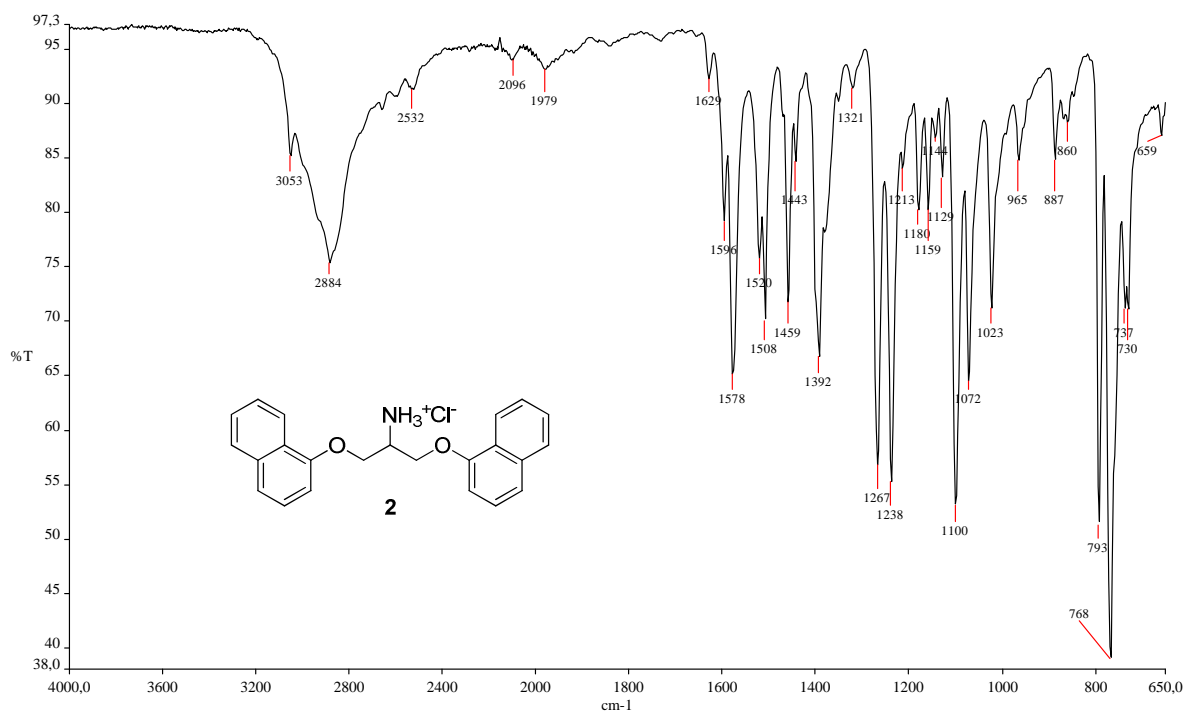


Figura A. 203 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 2.

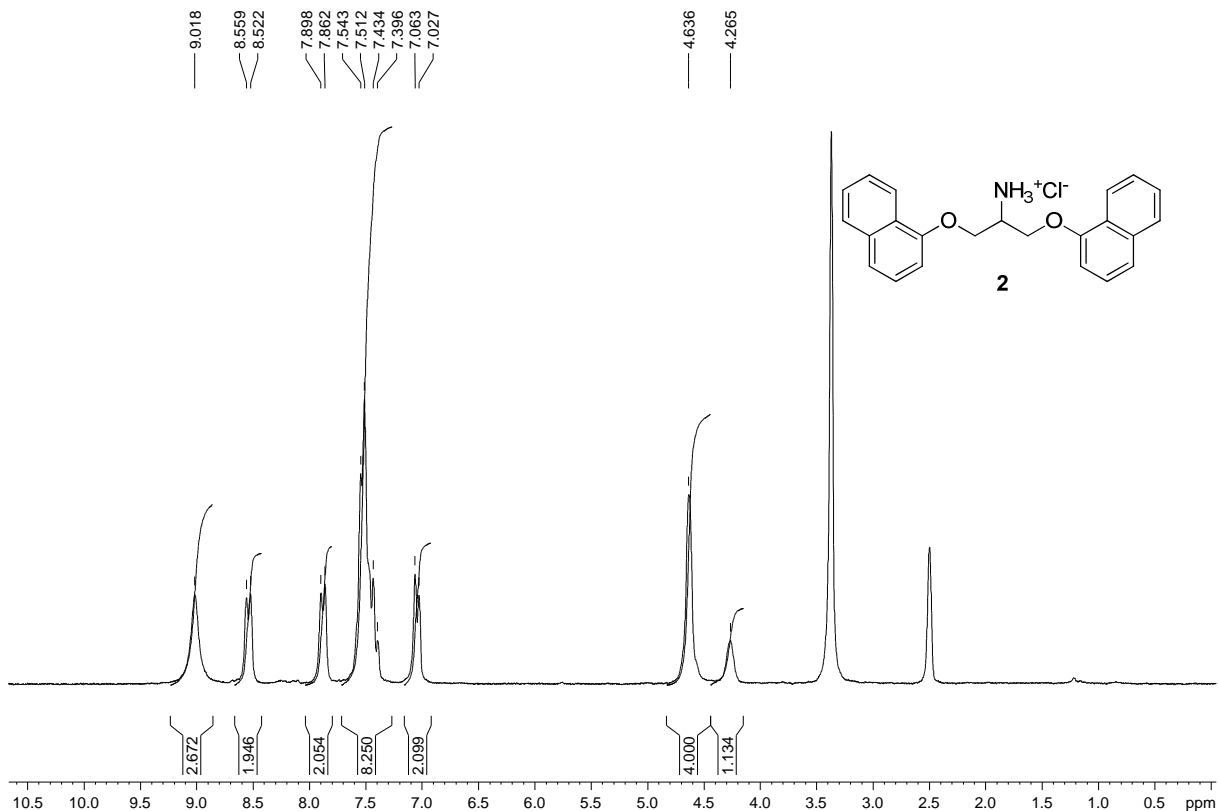


Figura A. 204 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 2.

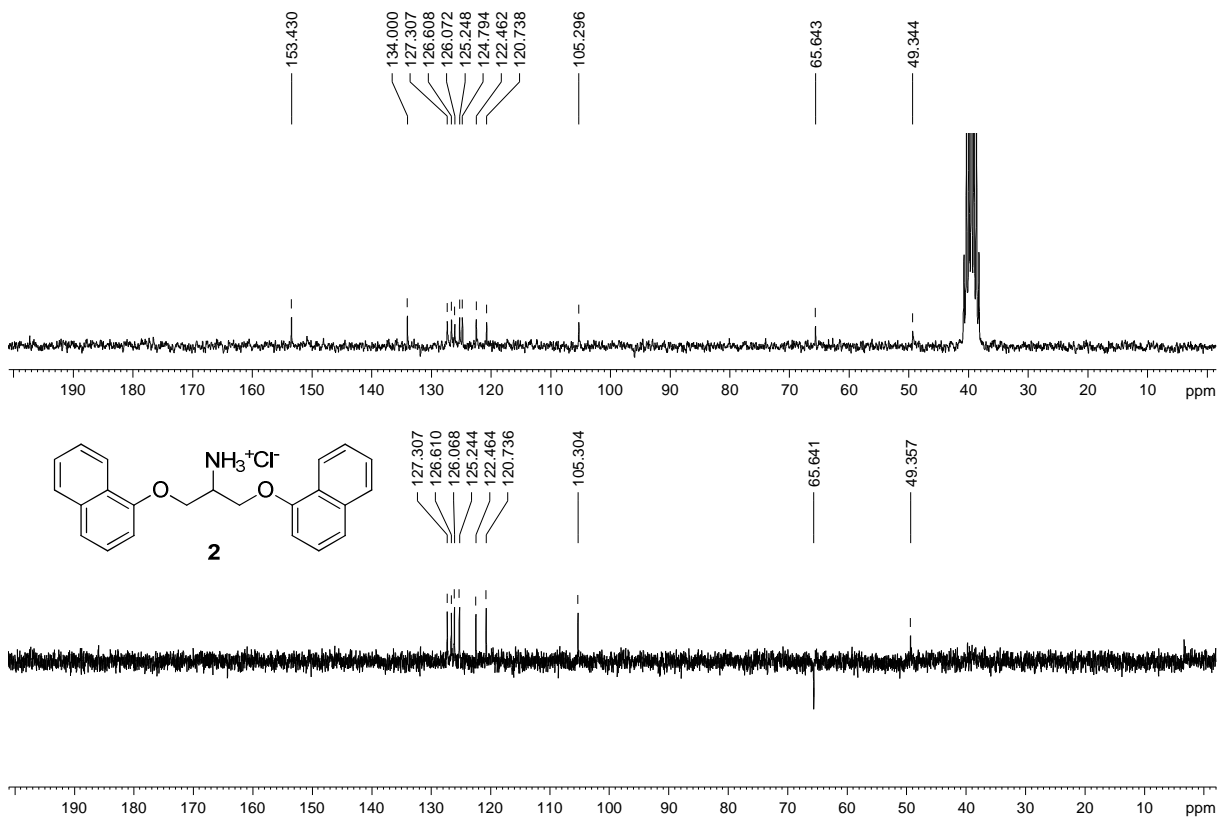


Figura A. 205 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 3.

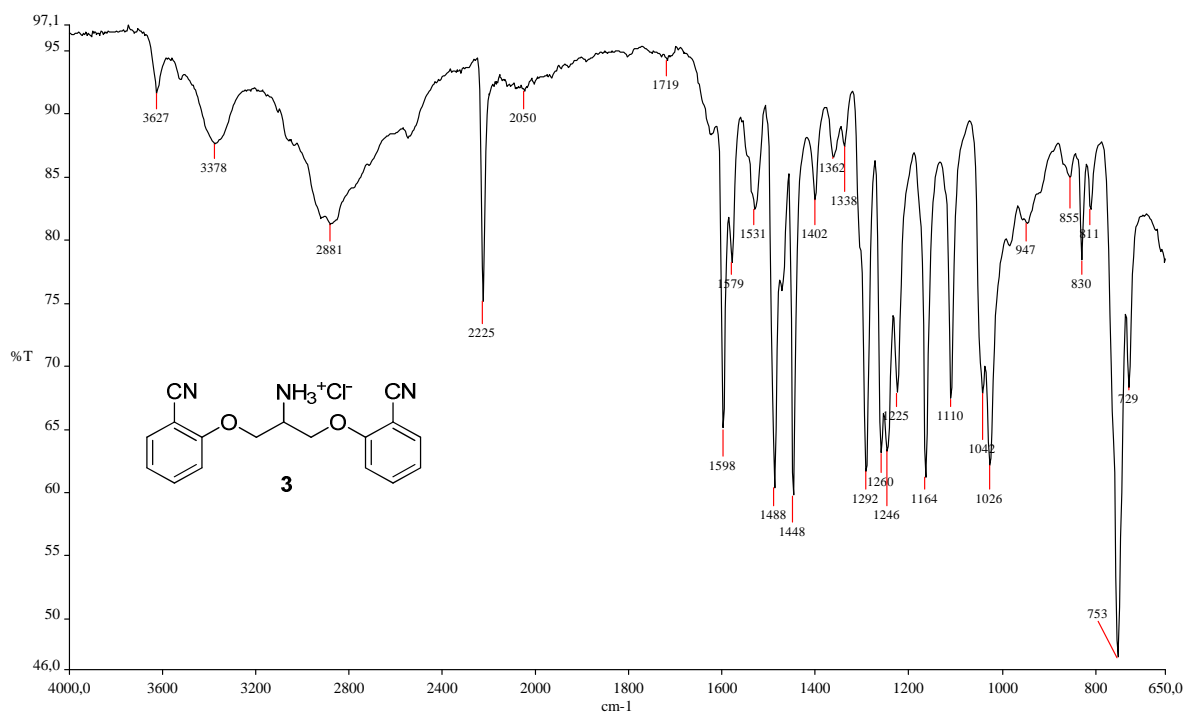


Figura A. 206 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 3.

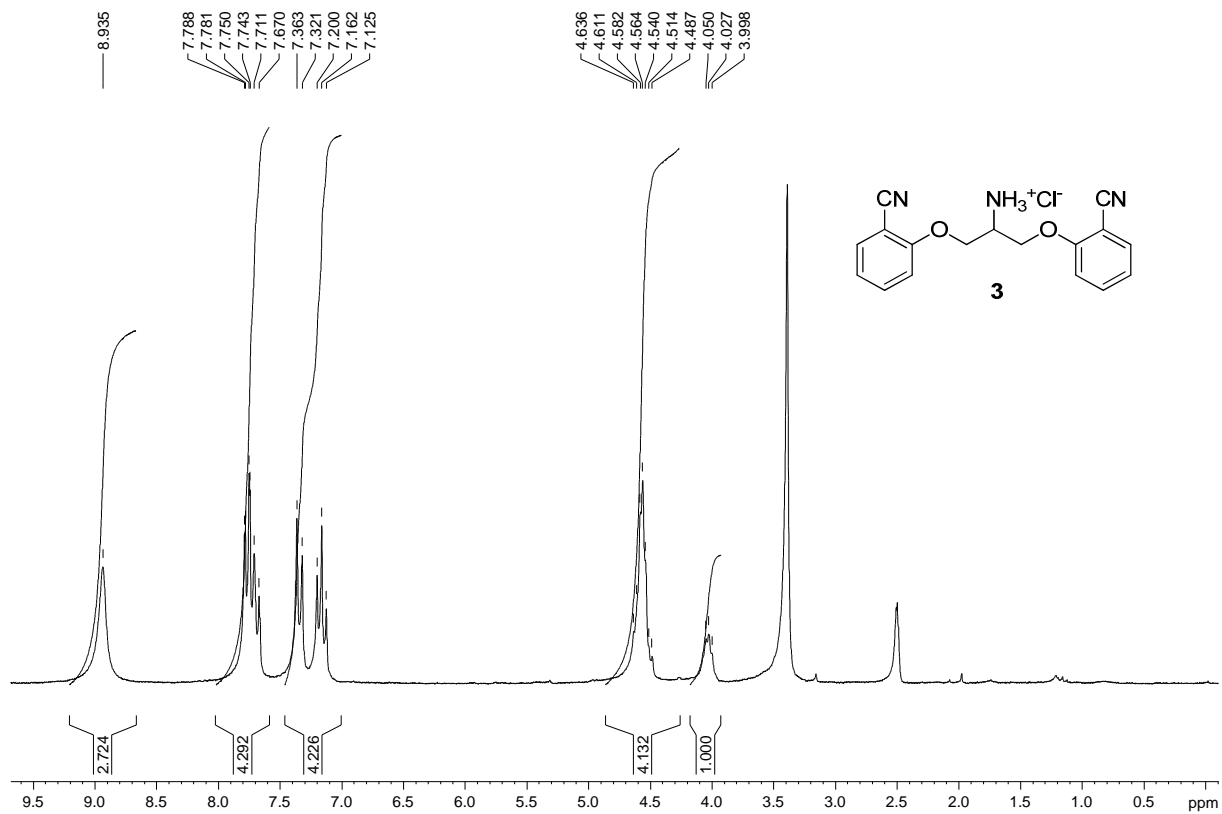


Figura A. 207 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 3.

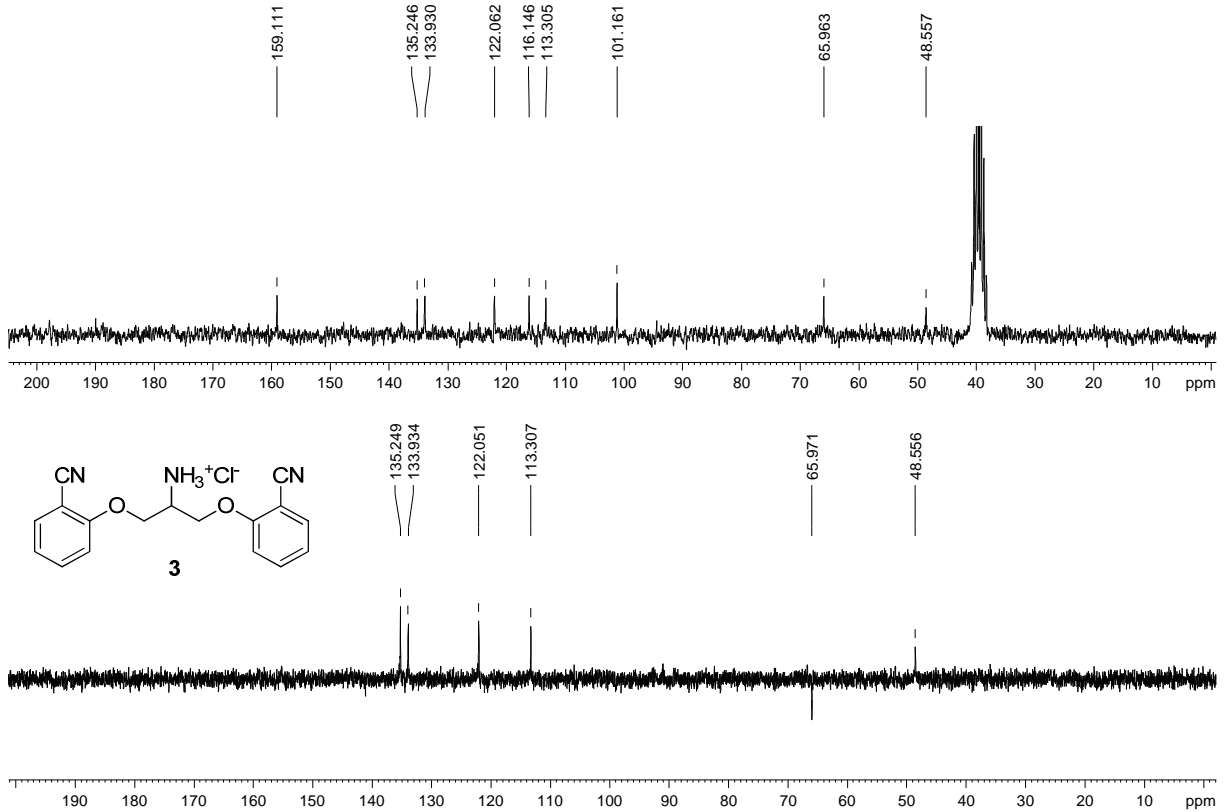


Figura A. 208 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 4.

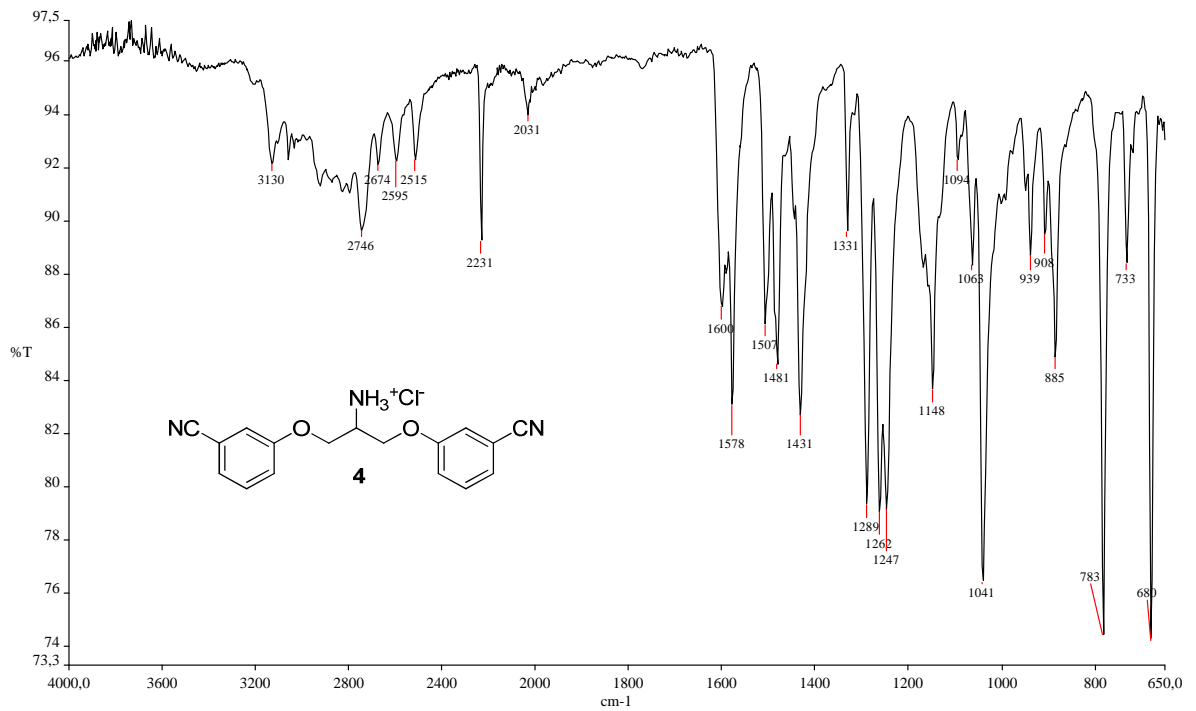


Figura A. 209 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 4.

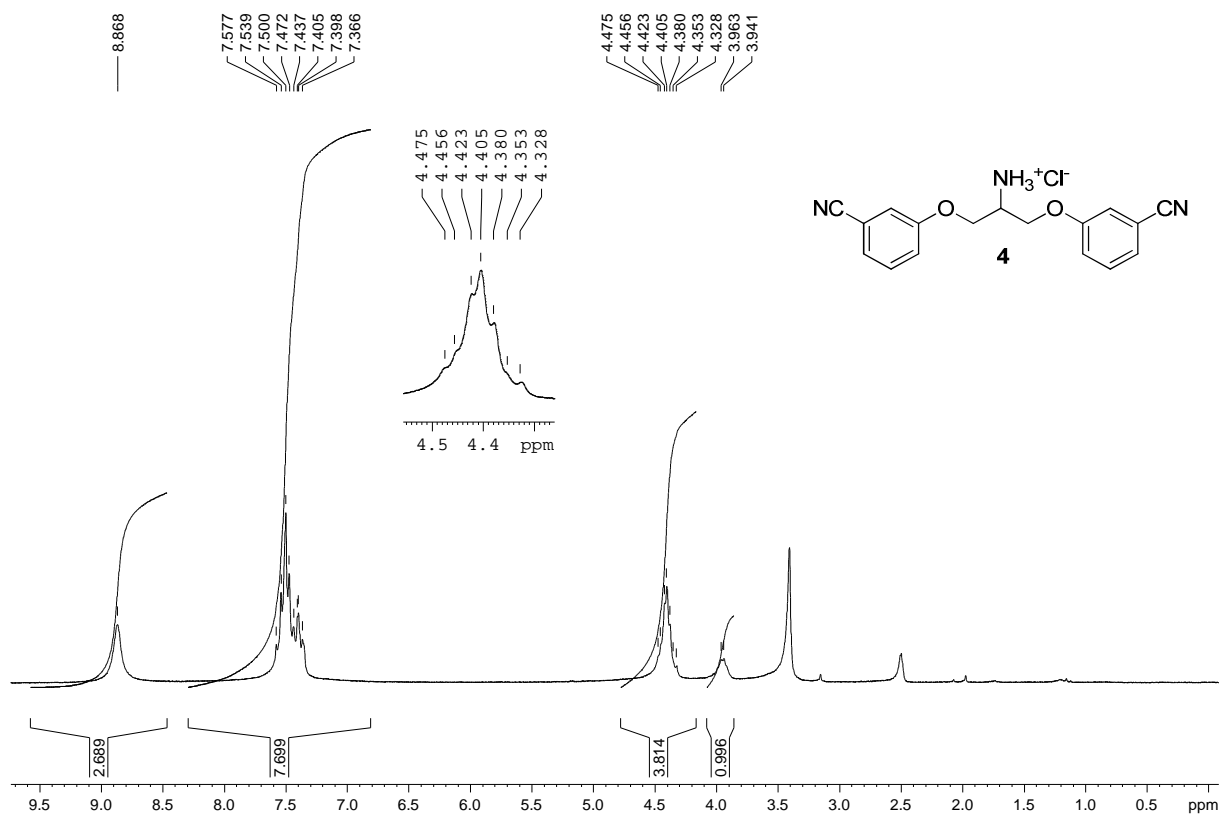


Figura A. 210 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 4.

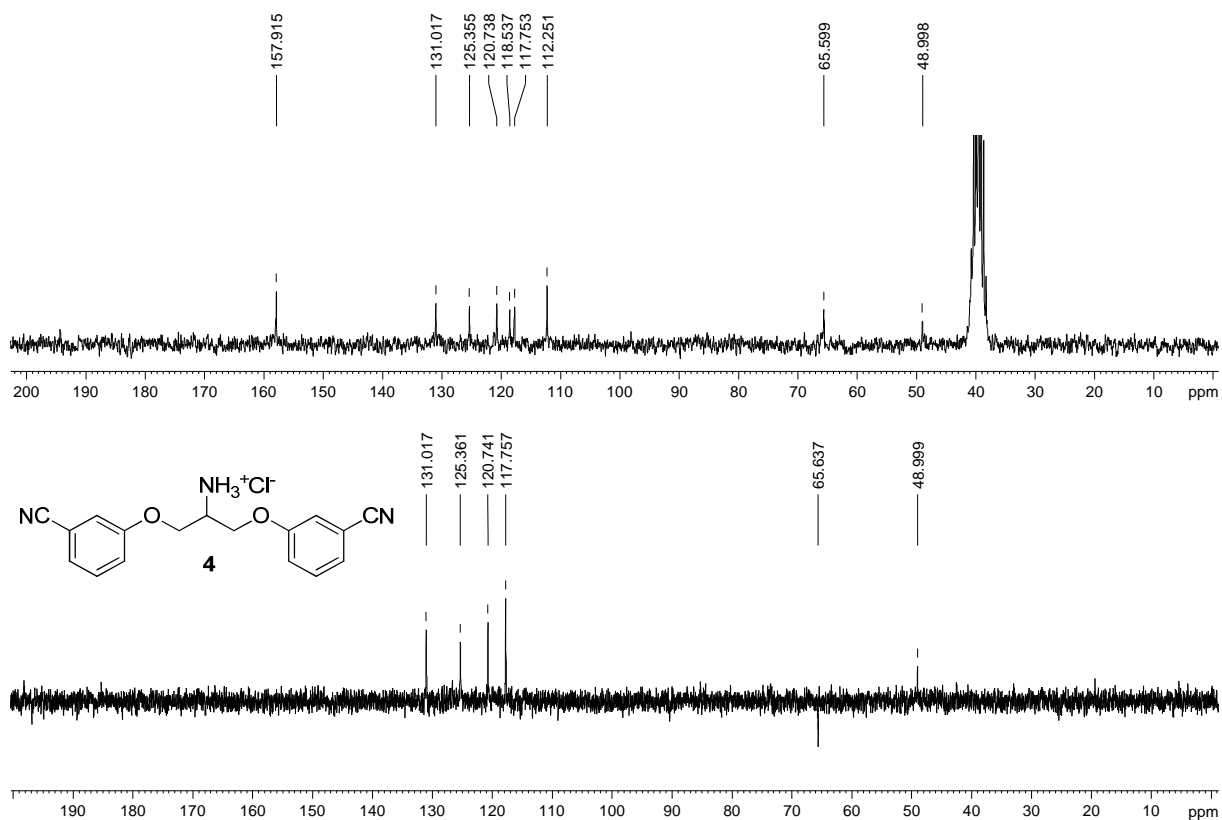


Figura A. 211 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 5.

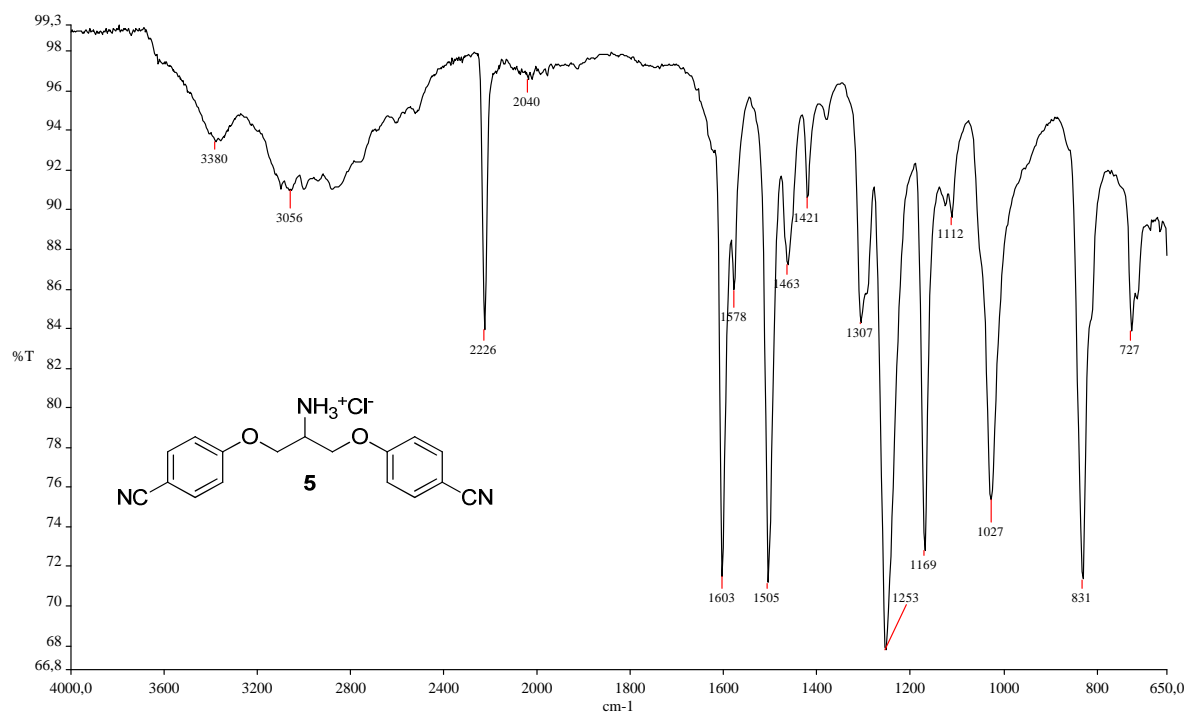


Figura A. 212 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 5.

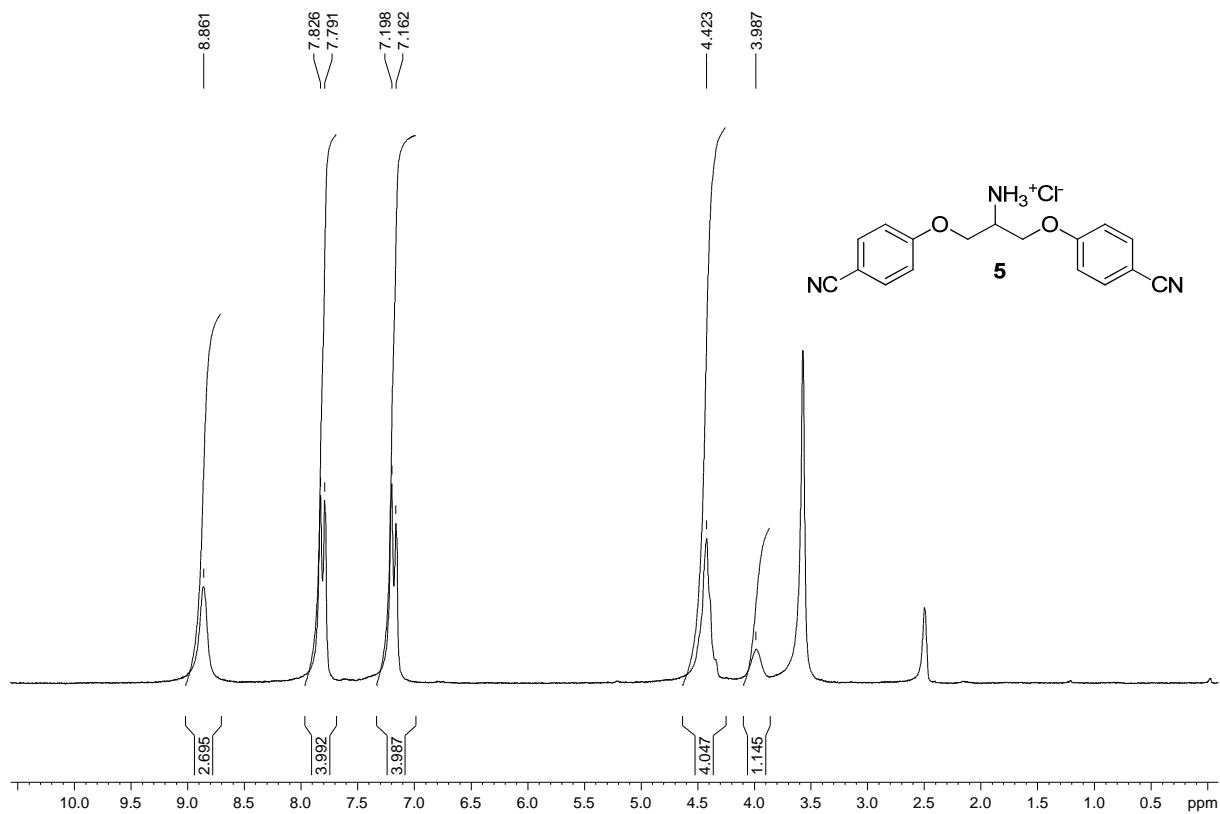


Figura A. 213 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 5.

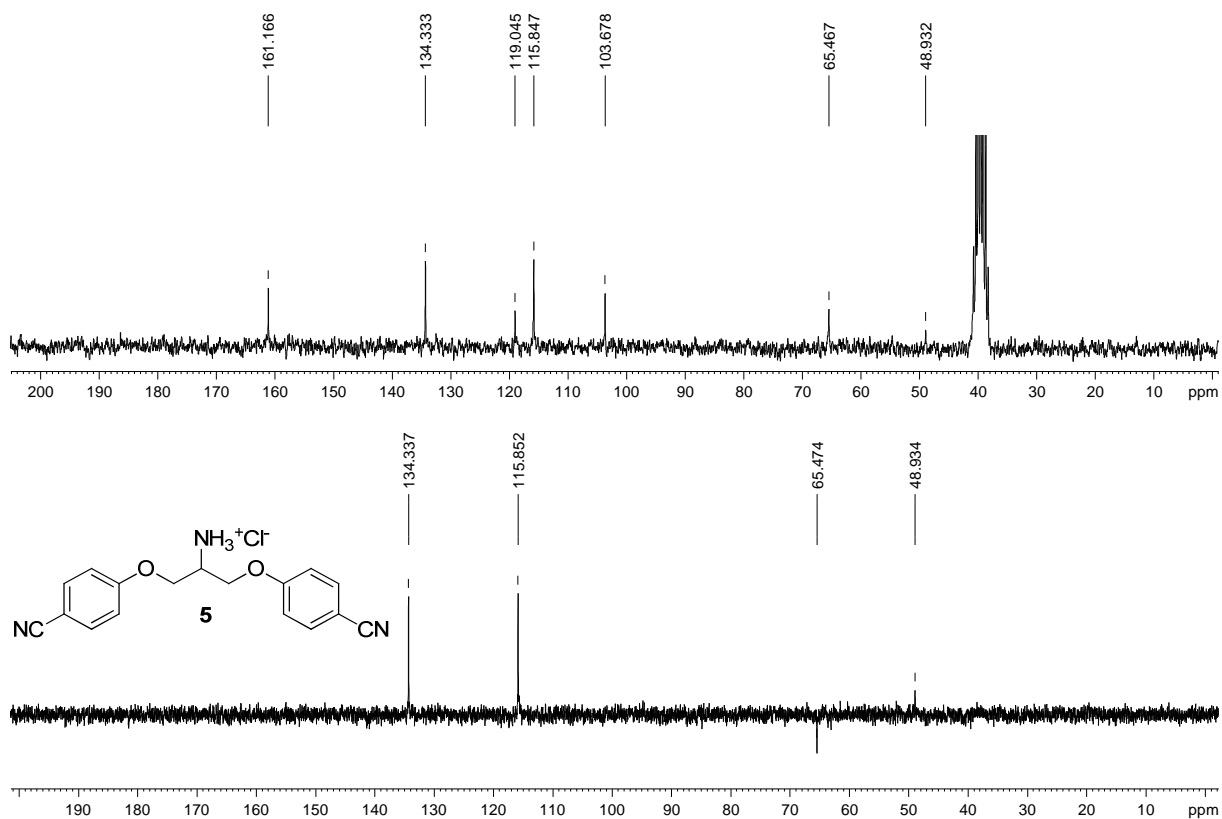


Figura A. 214 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 6.

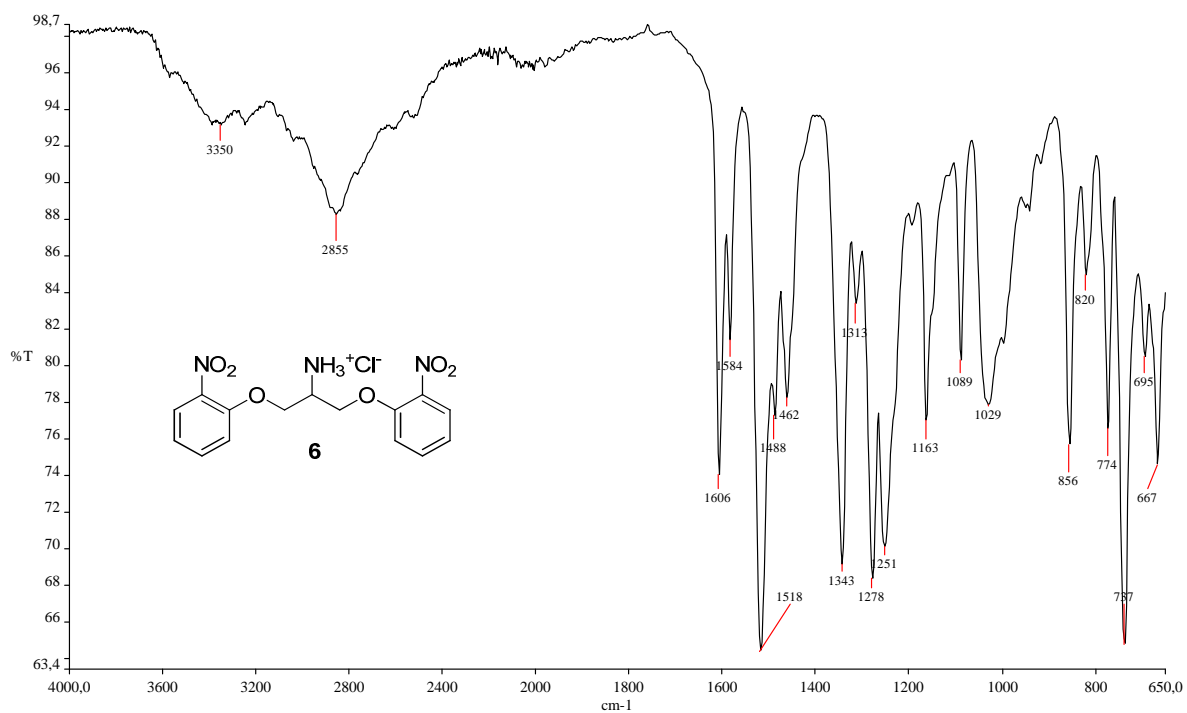


Figura A. 215 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de **6**.

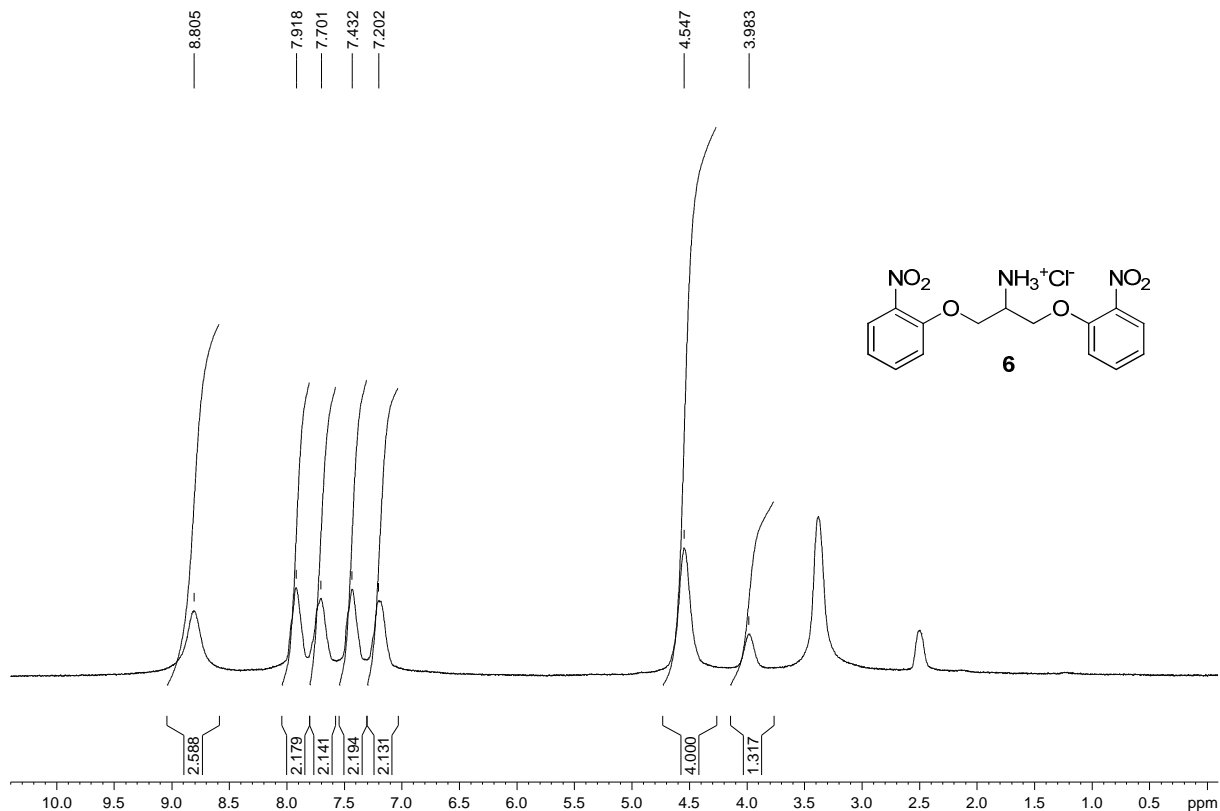


Figura A. 216 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de **6**.

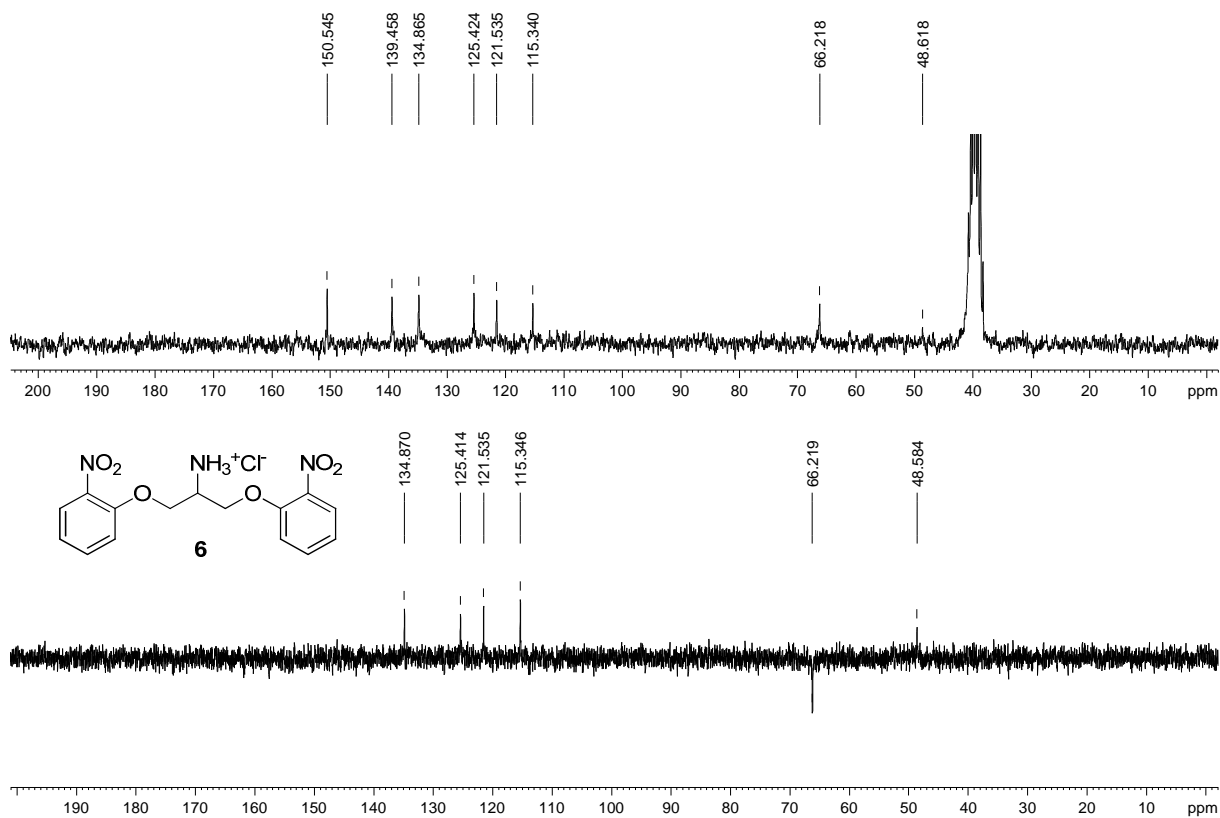


Figura A. 217 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 7.

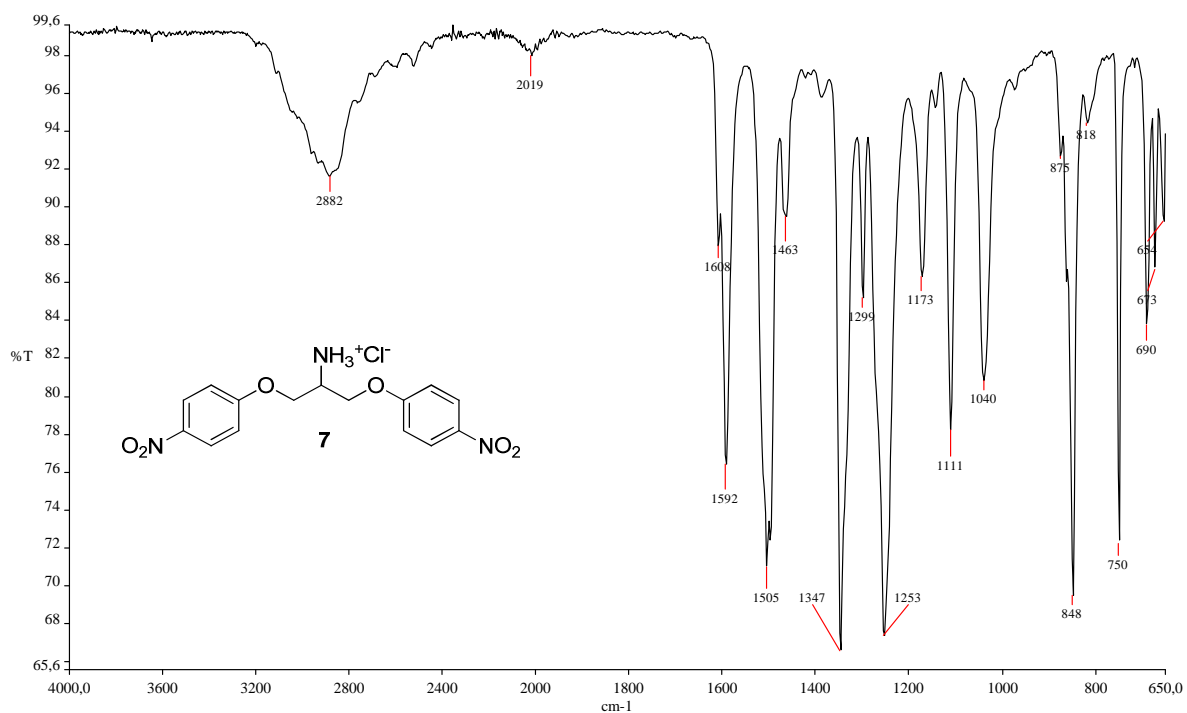


Figura A. 218 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 7.

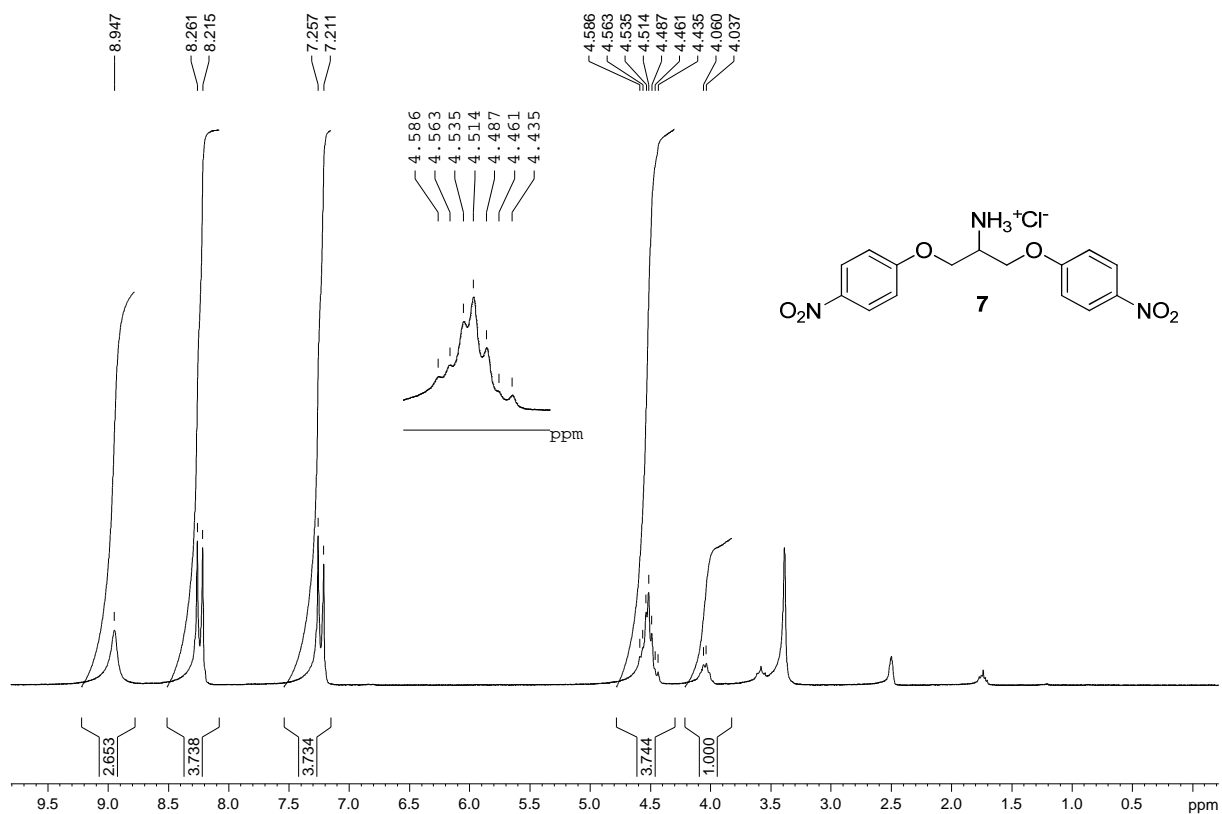


Figura A. 219 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 7.

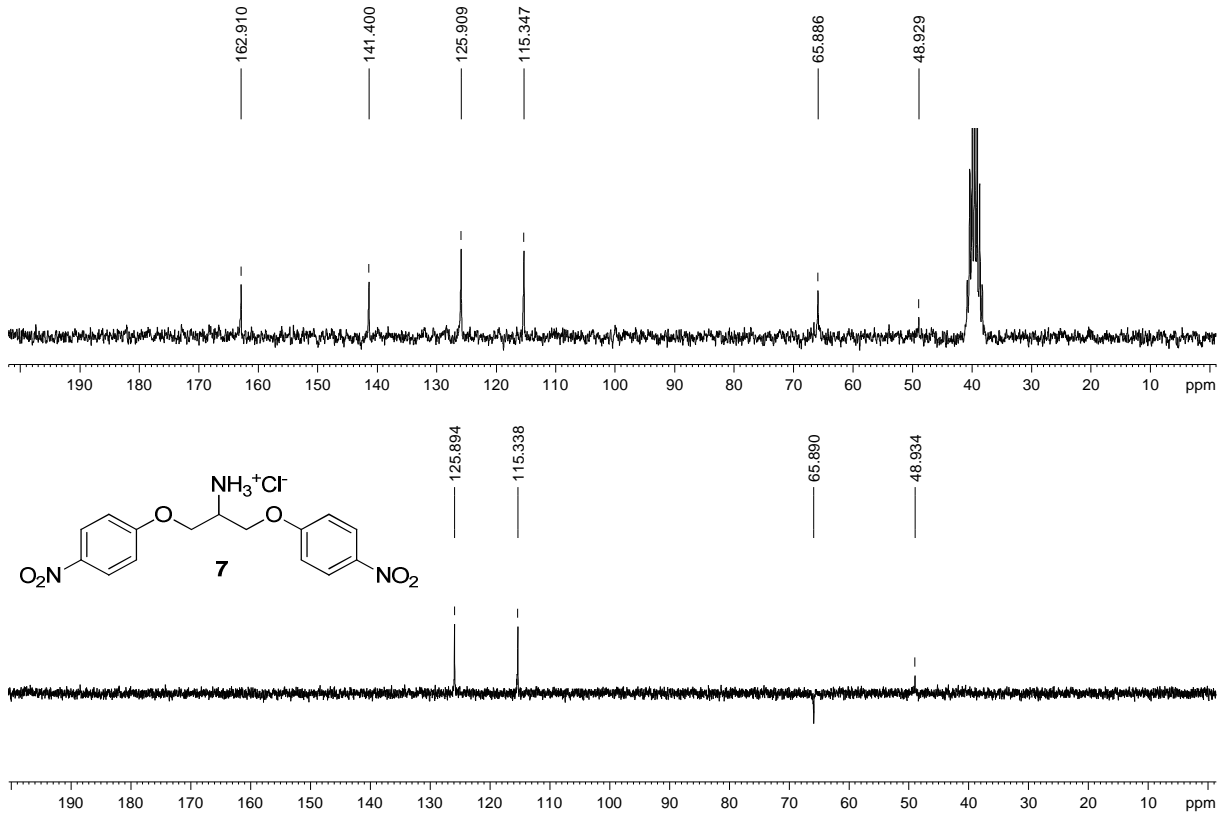


Figura A. 220 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 8.

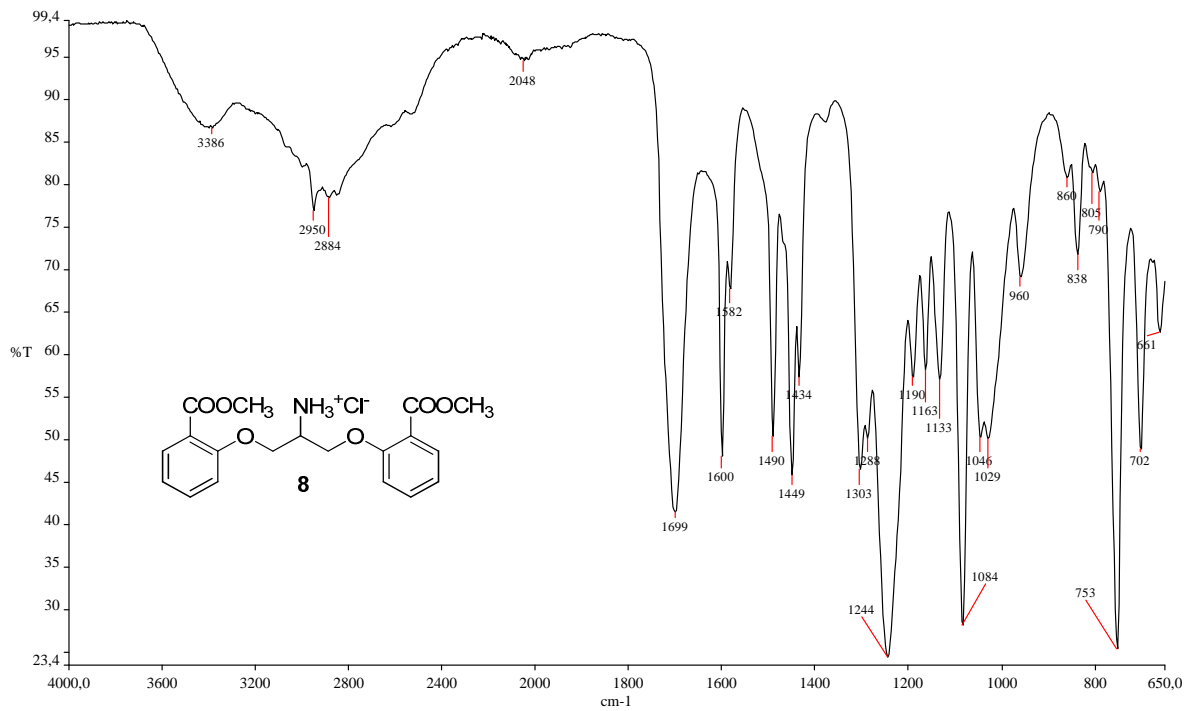


Figura A. 221 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 8.

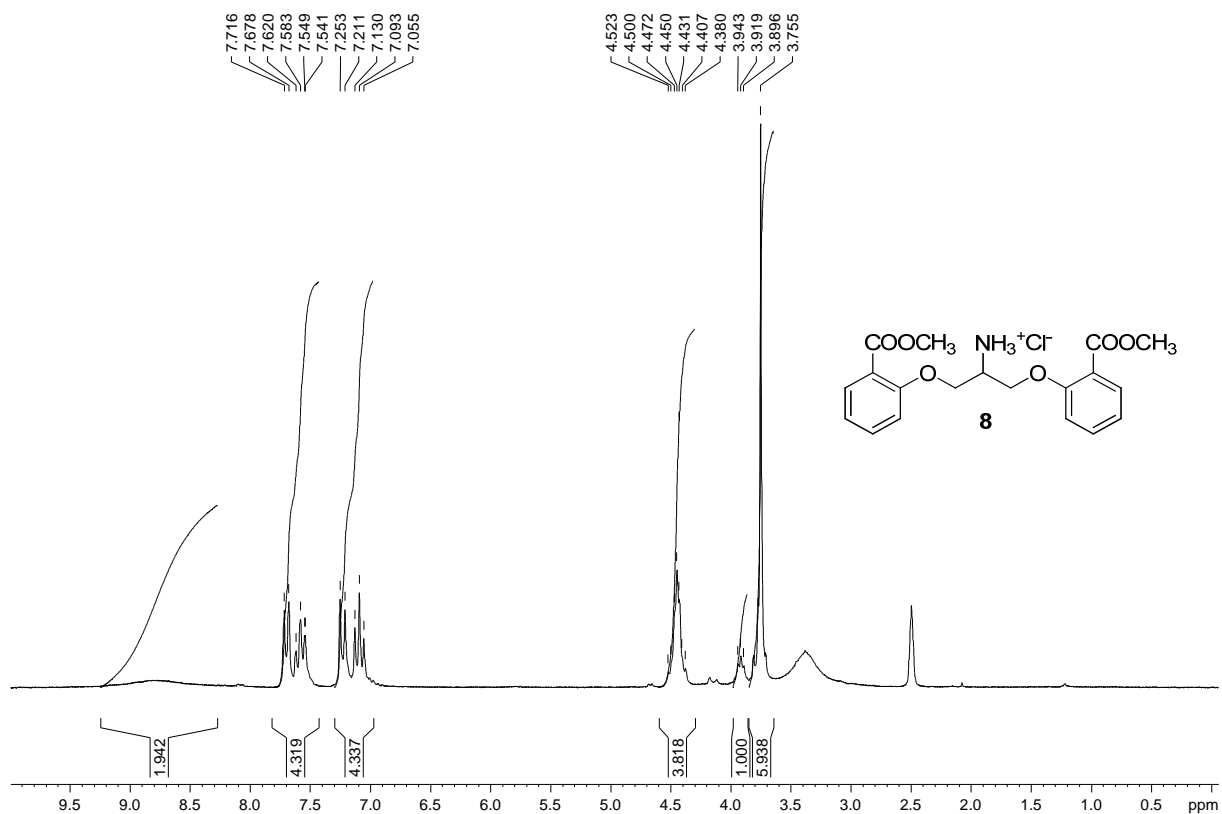


Figura A. 222 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 8.

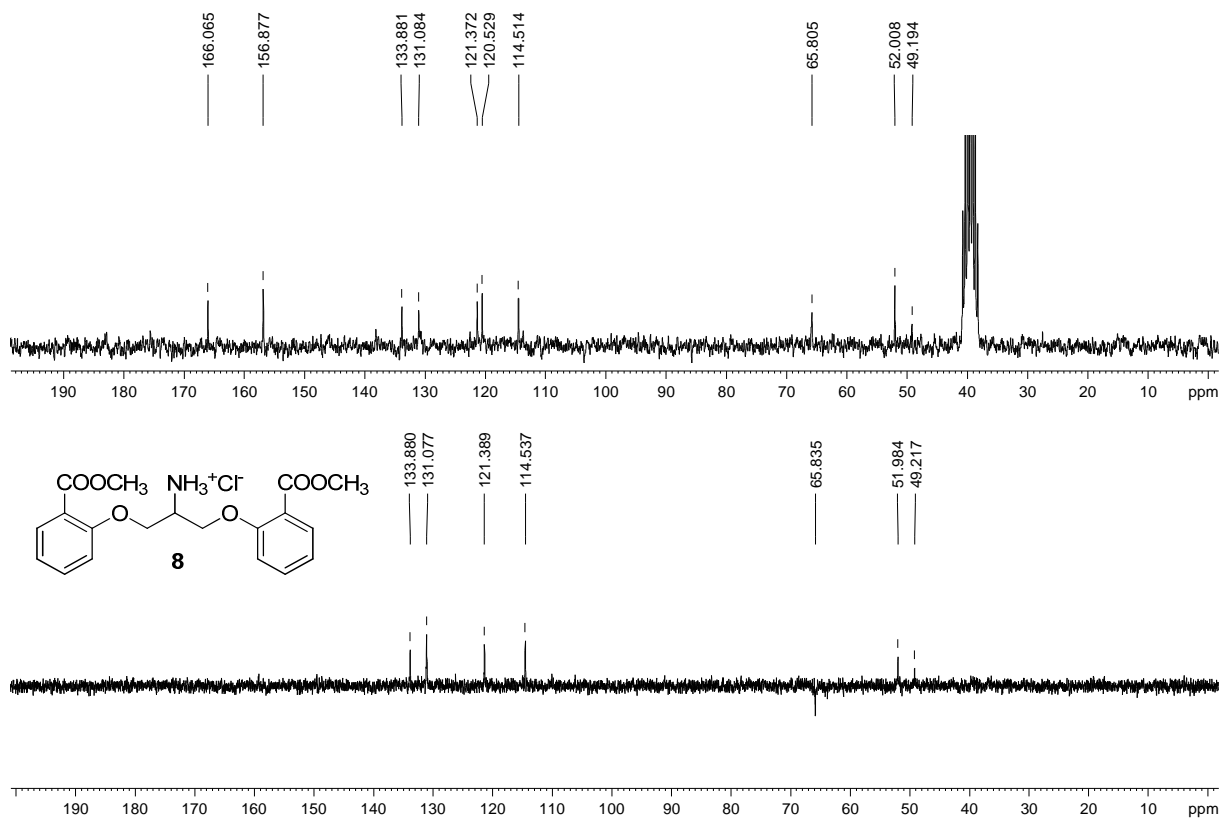


Figura A. 223 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 9.

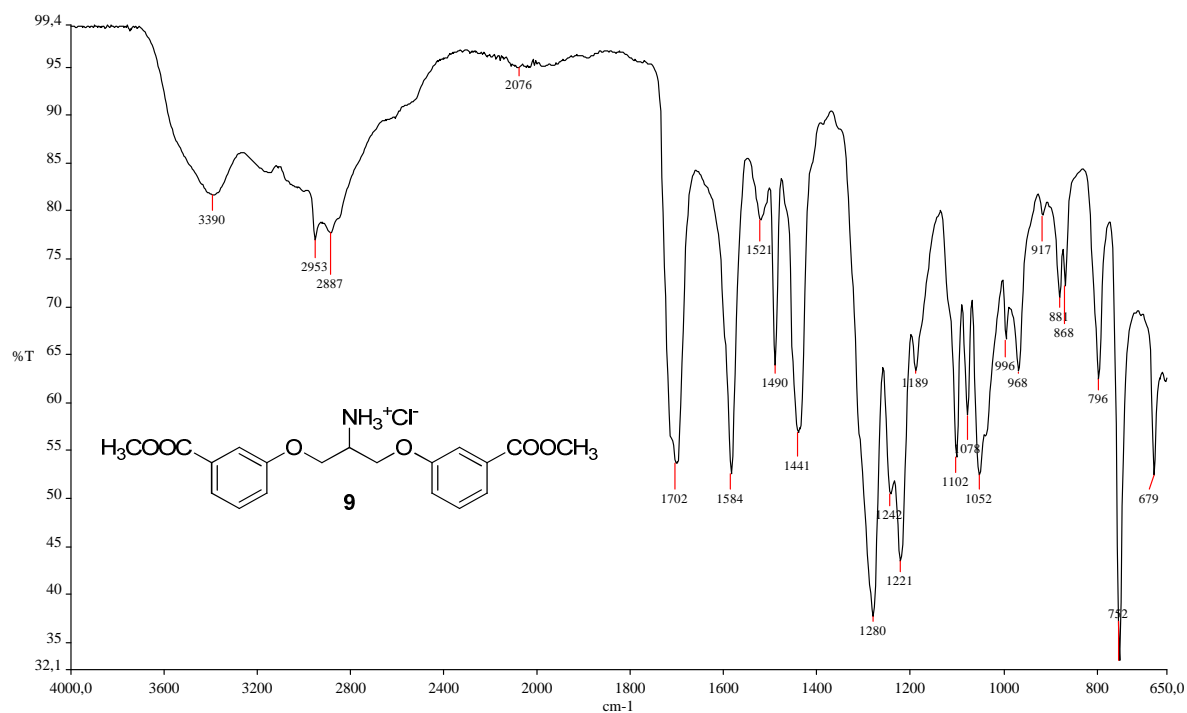


Figura A. 224 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 9.

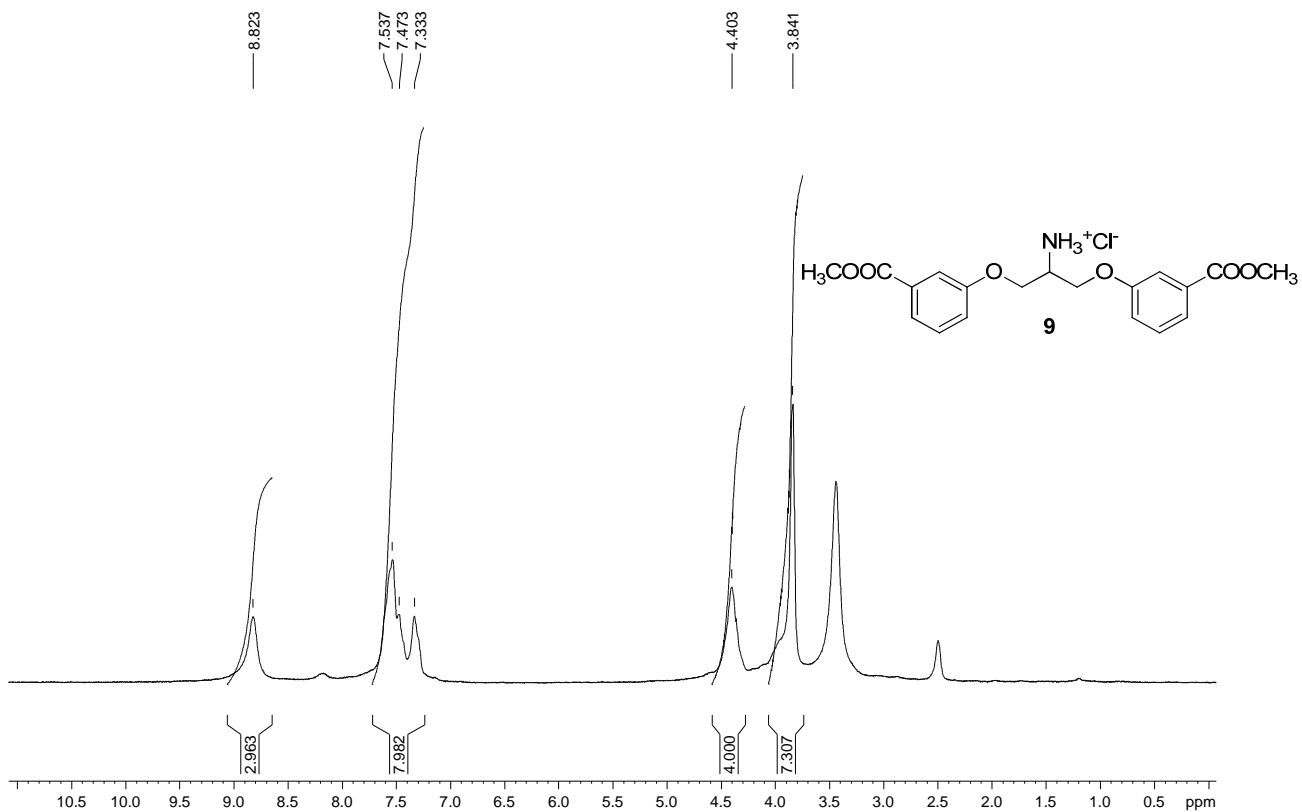


Figura A. 225 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 9.

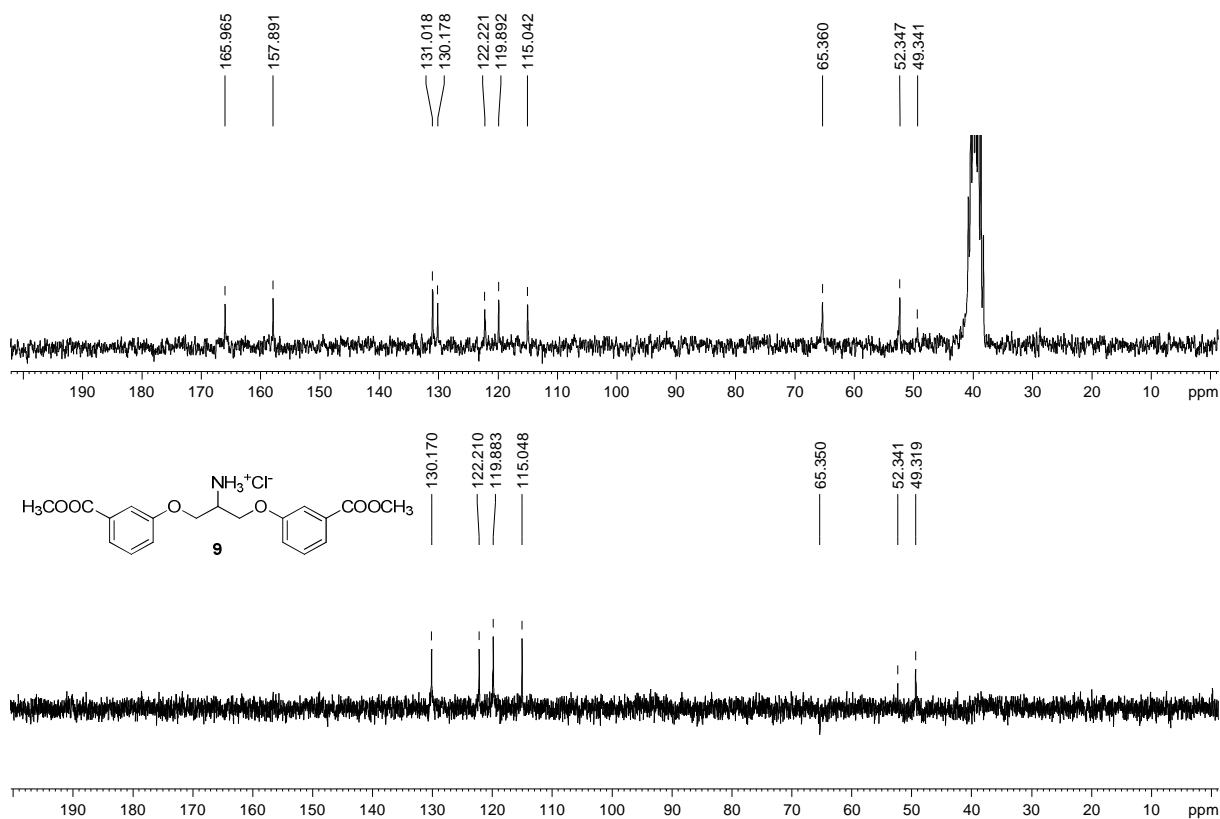


Figura A. 226 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 10.

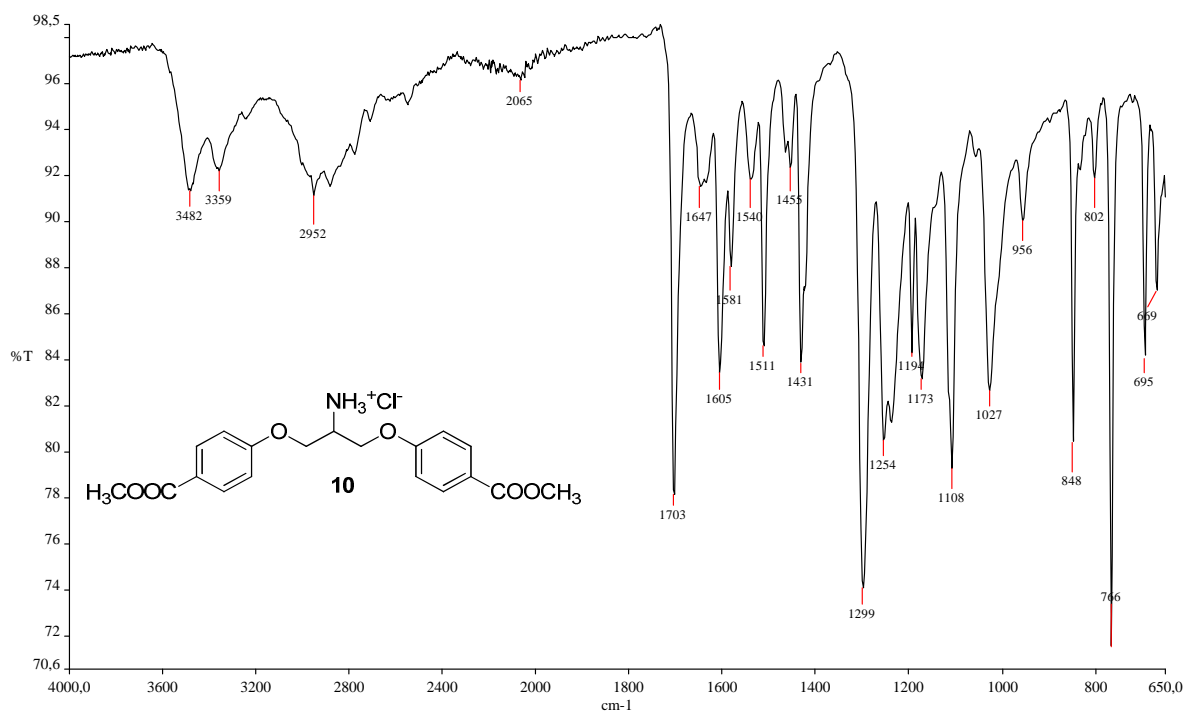


Figura A. 227 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 10.

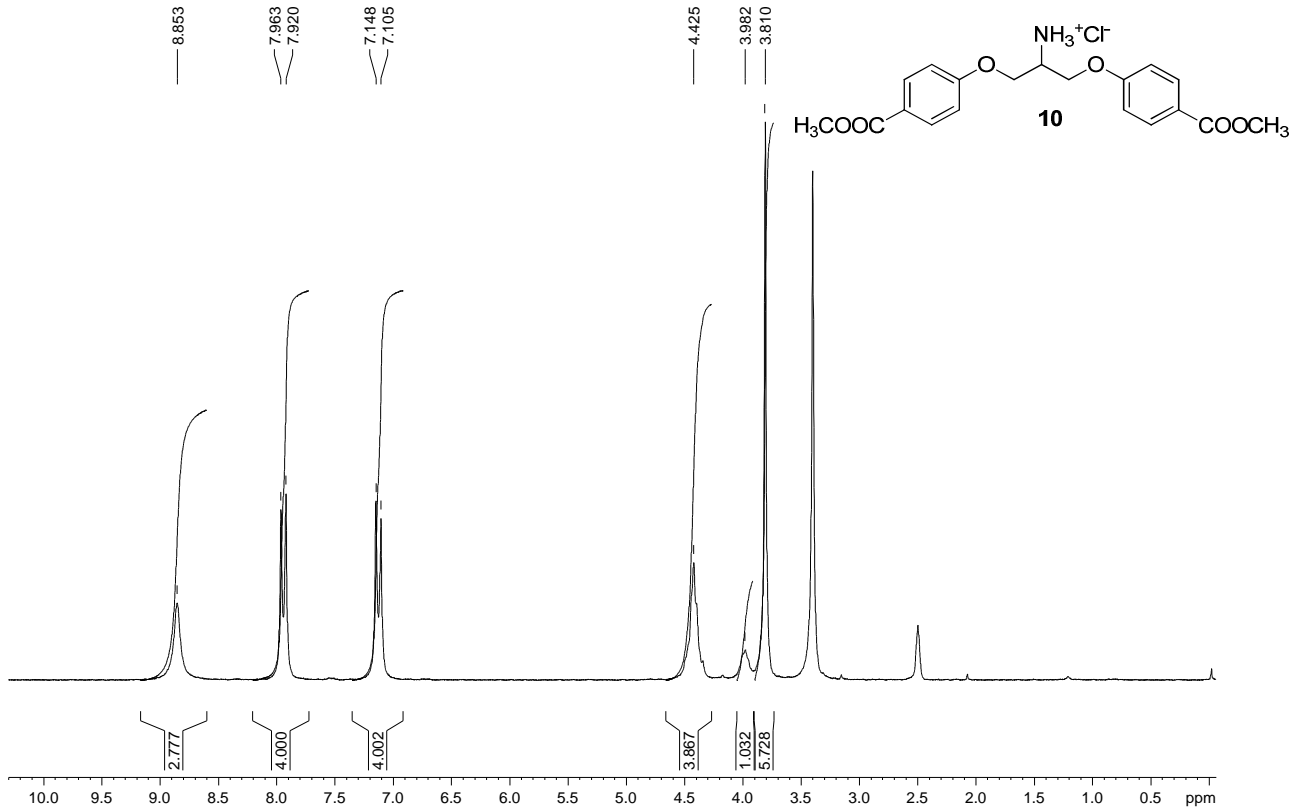


Figura A. 228 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 10.

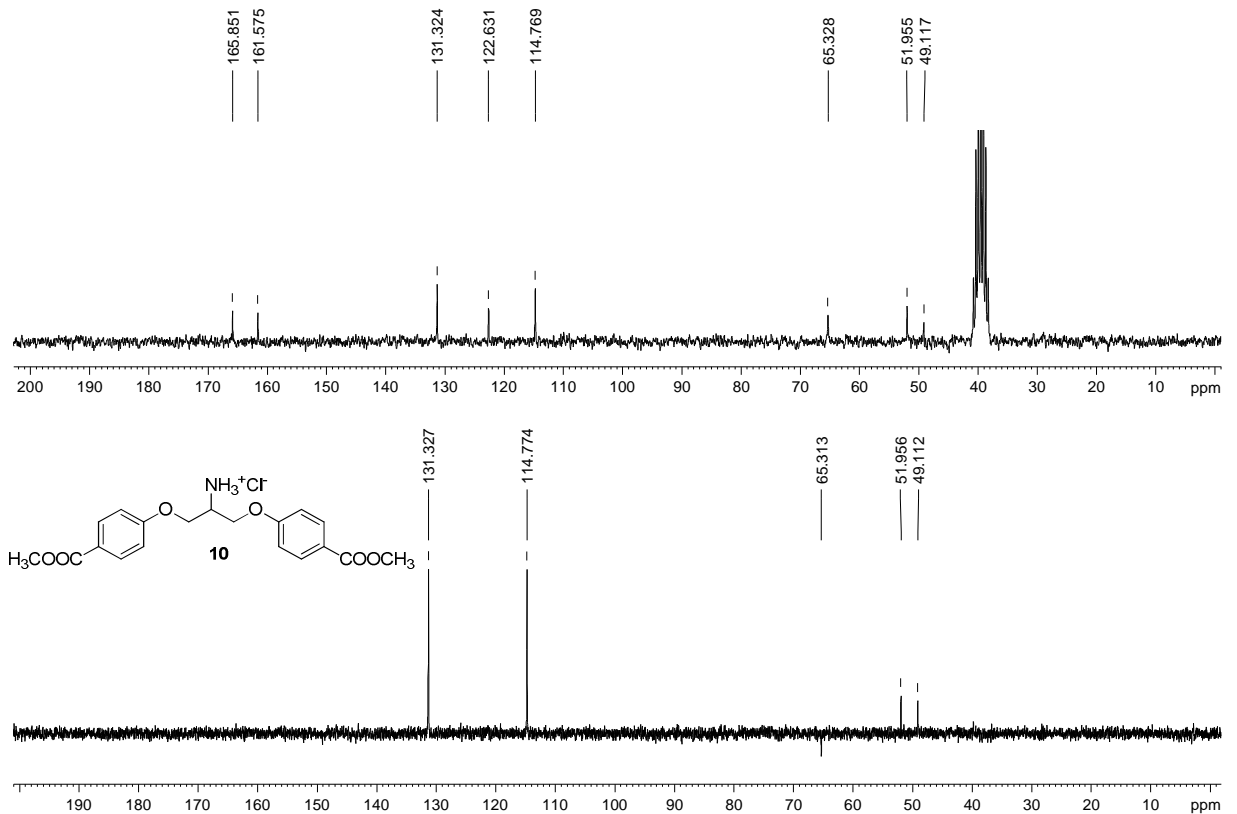


Figura A. 229 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 11.

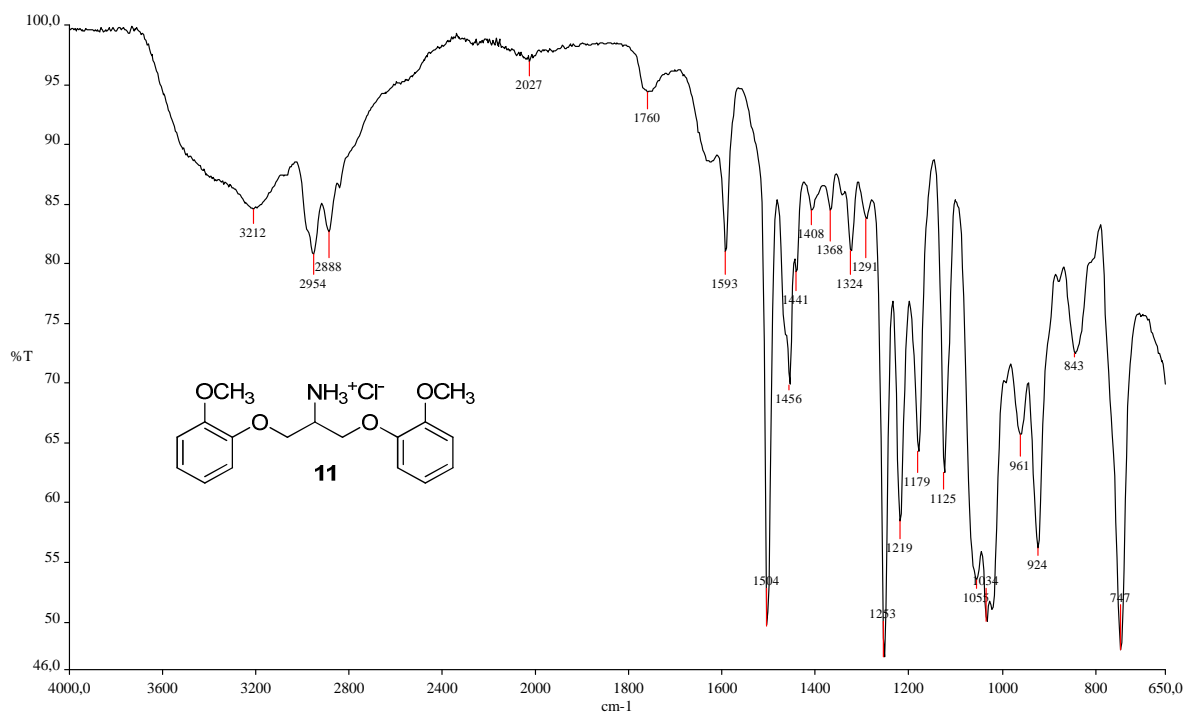


Figura A. 230 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 11.

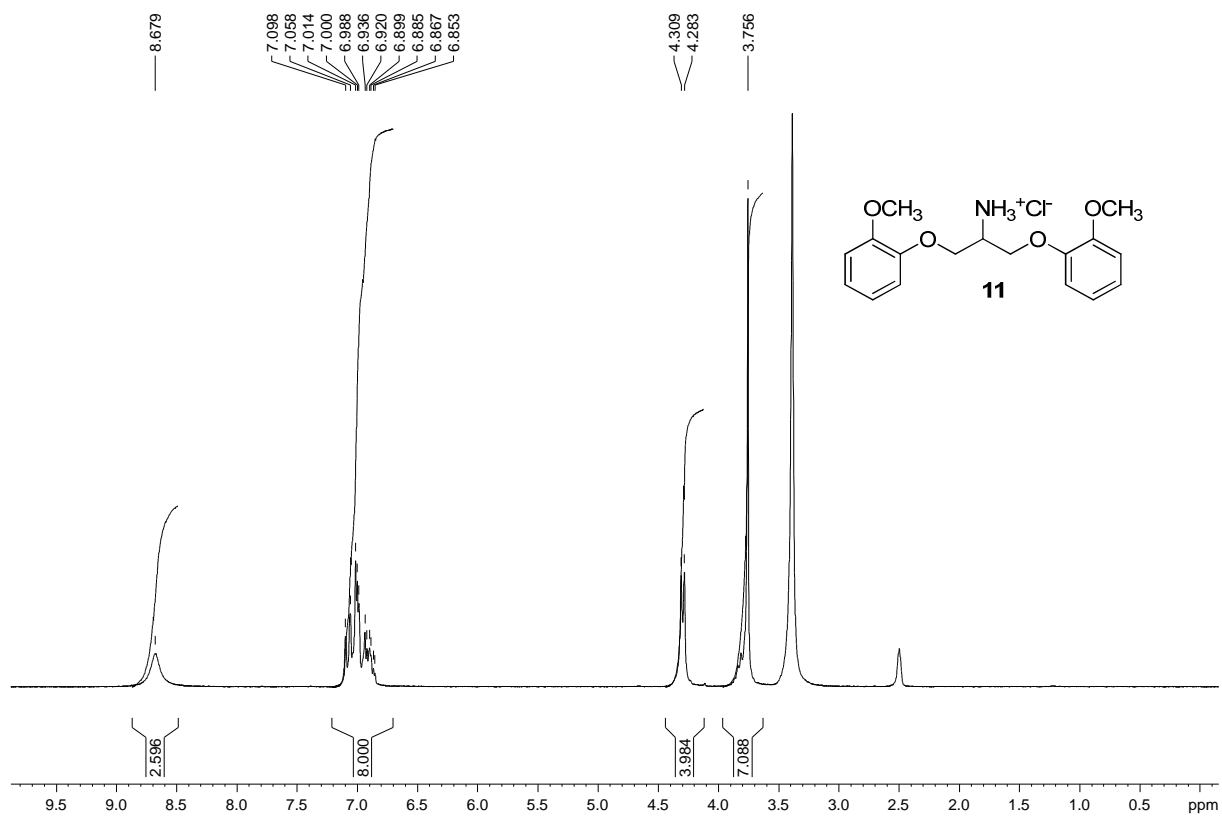


Figura A. 231 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 11.

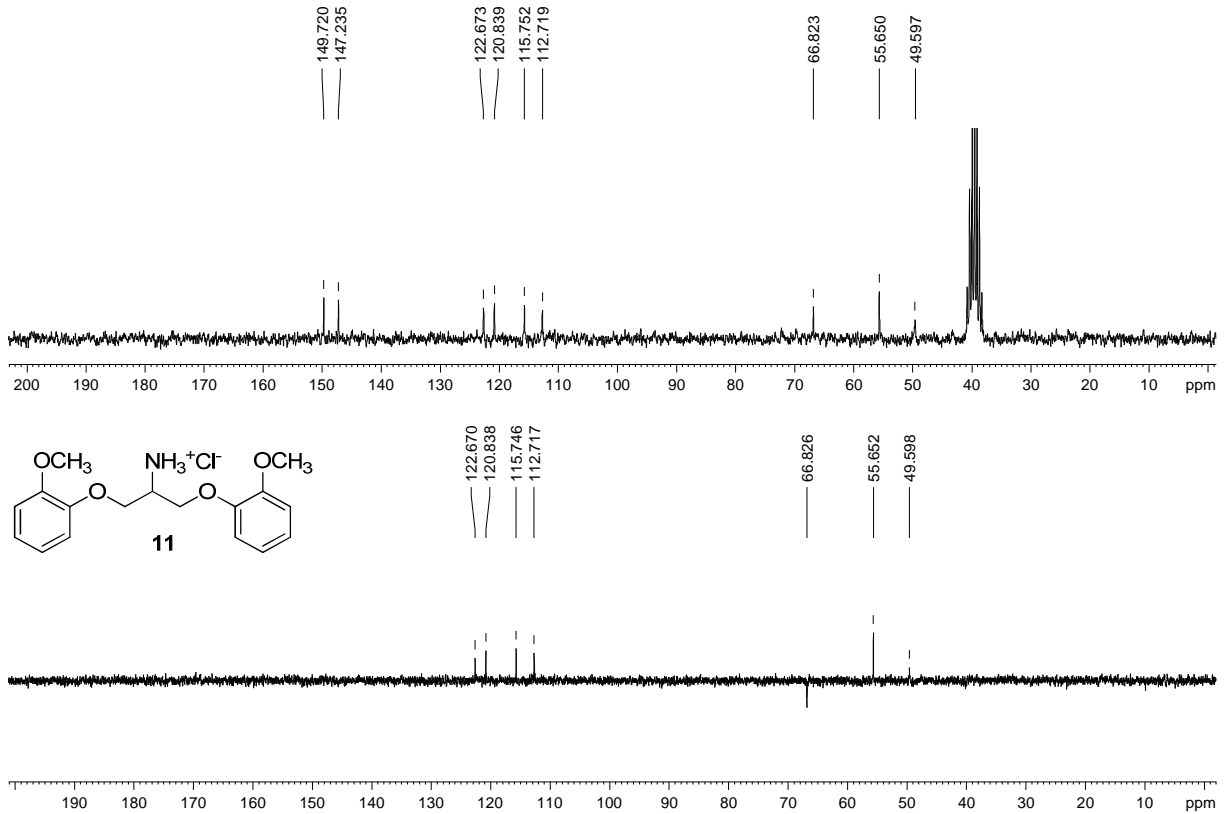


Figura A. 232 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 12.

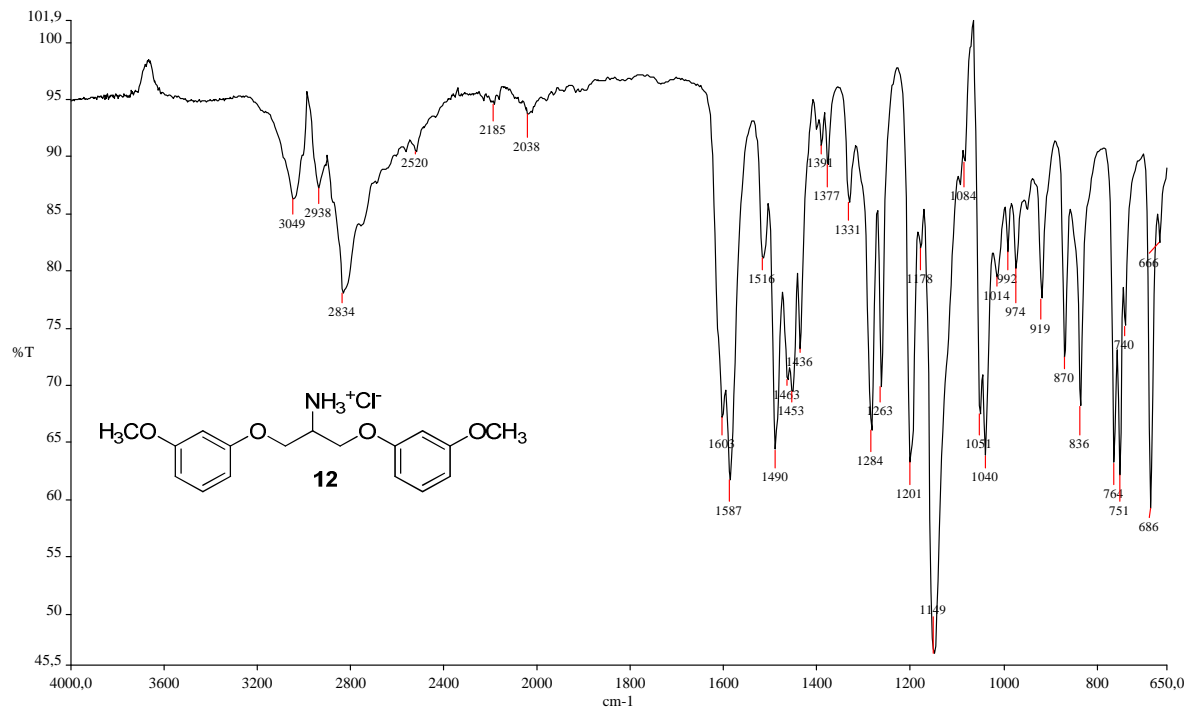


Figura A. 233 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 12.

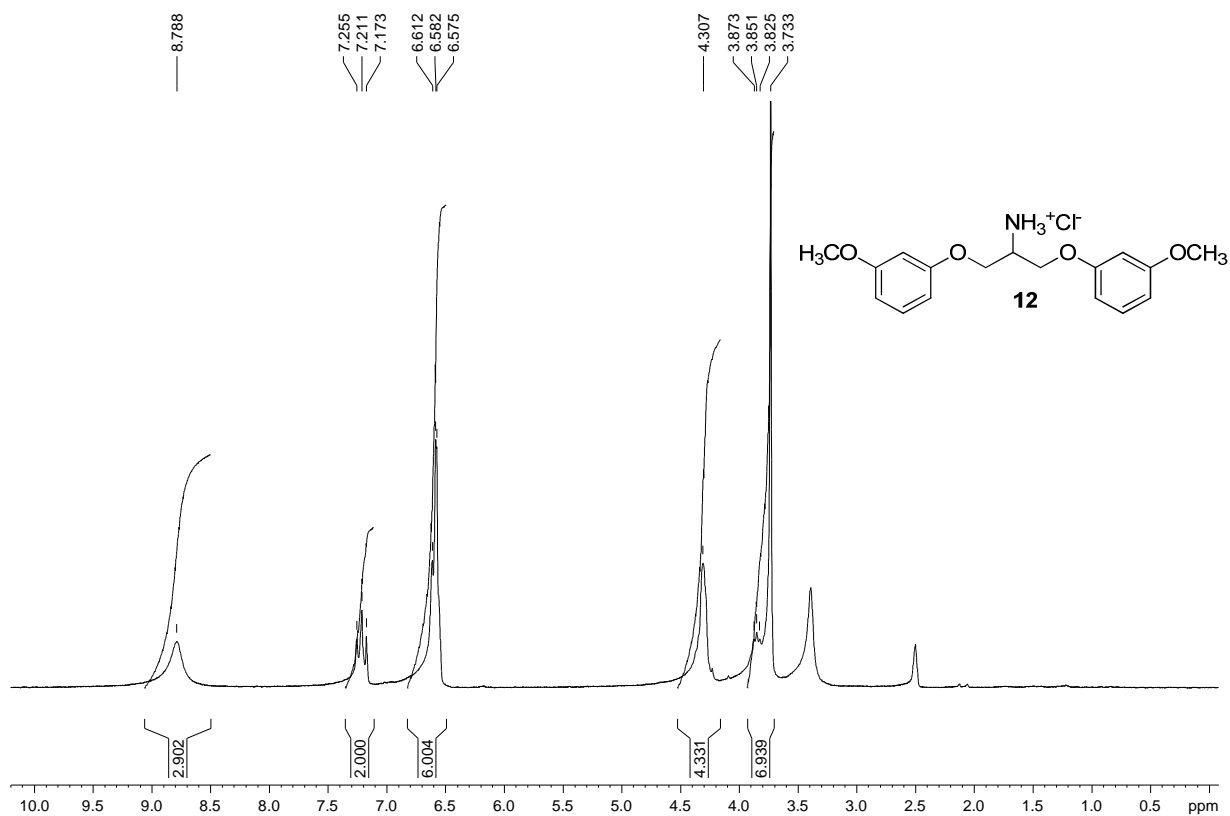


Figura A. 234 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 12.

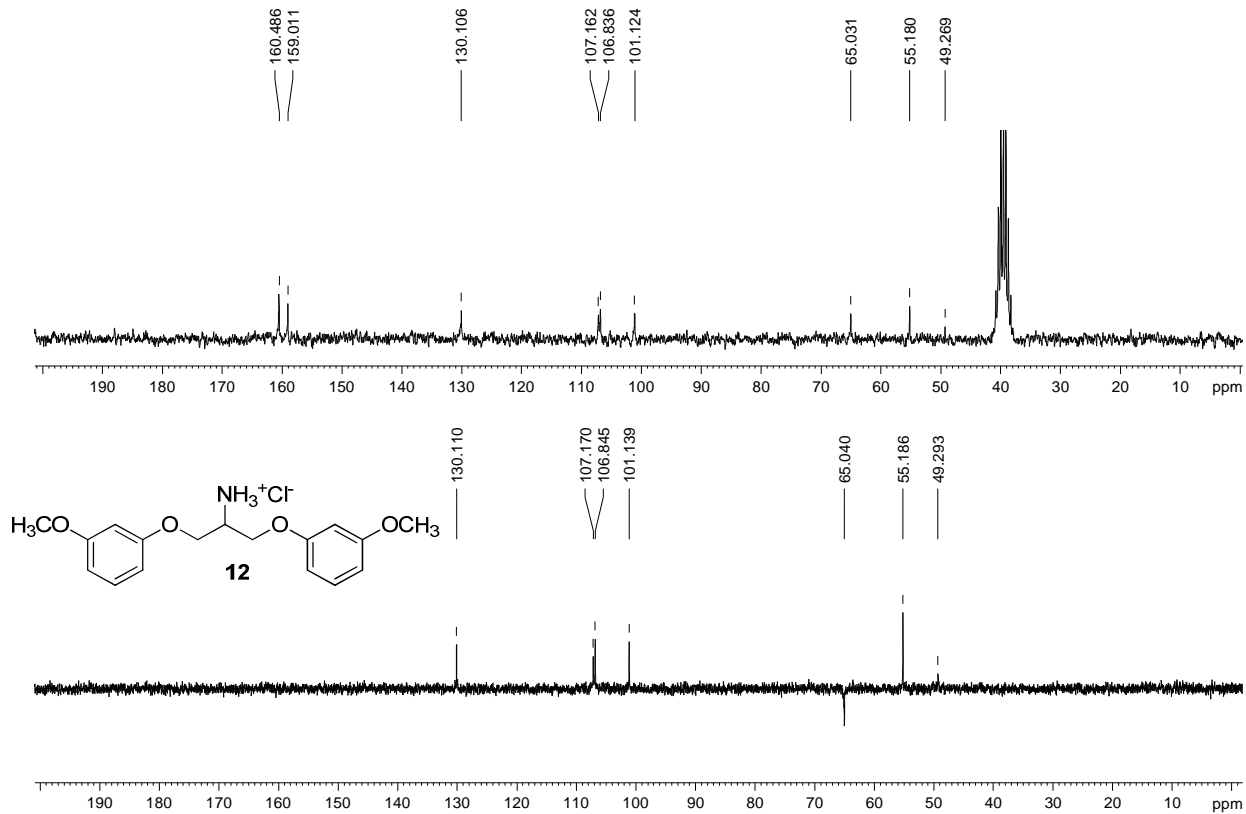


Figura A. 235 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 13.

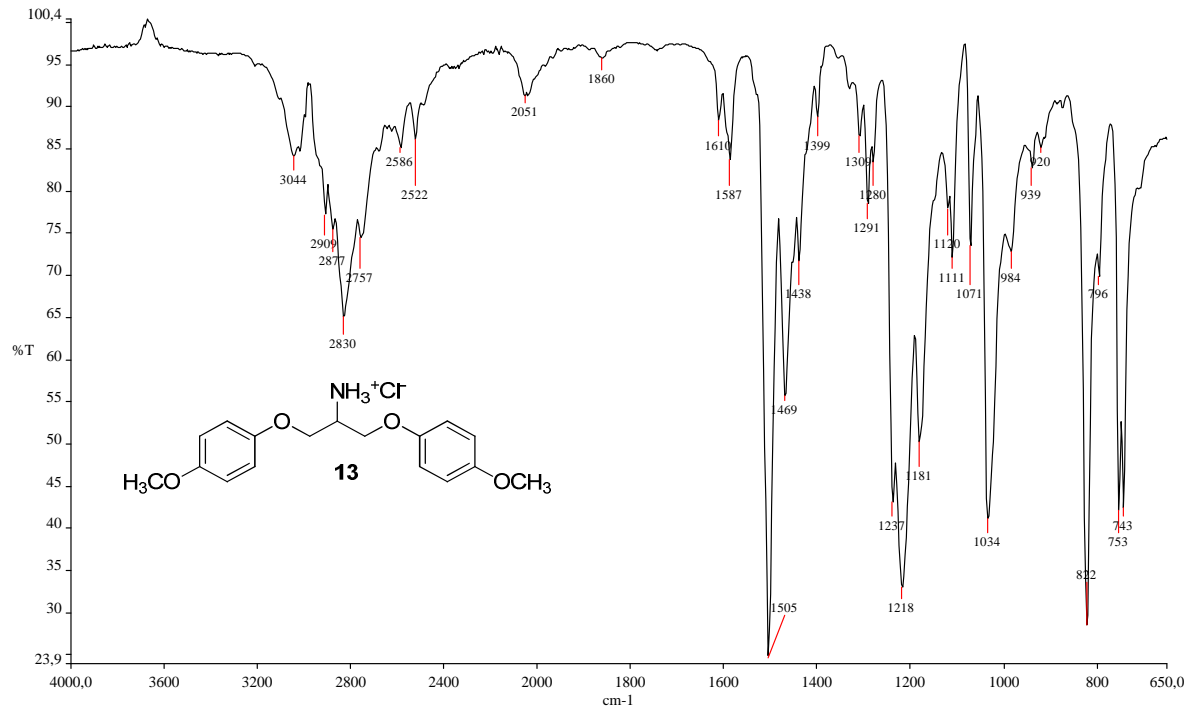


Figura A. 236 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 13.

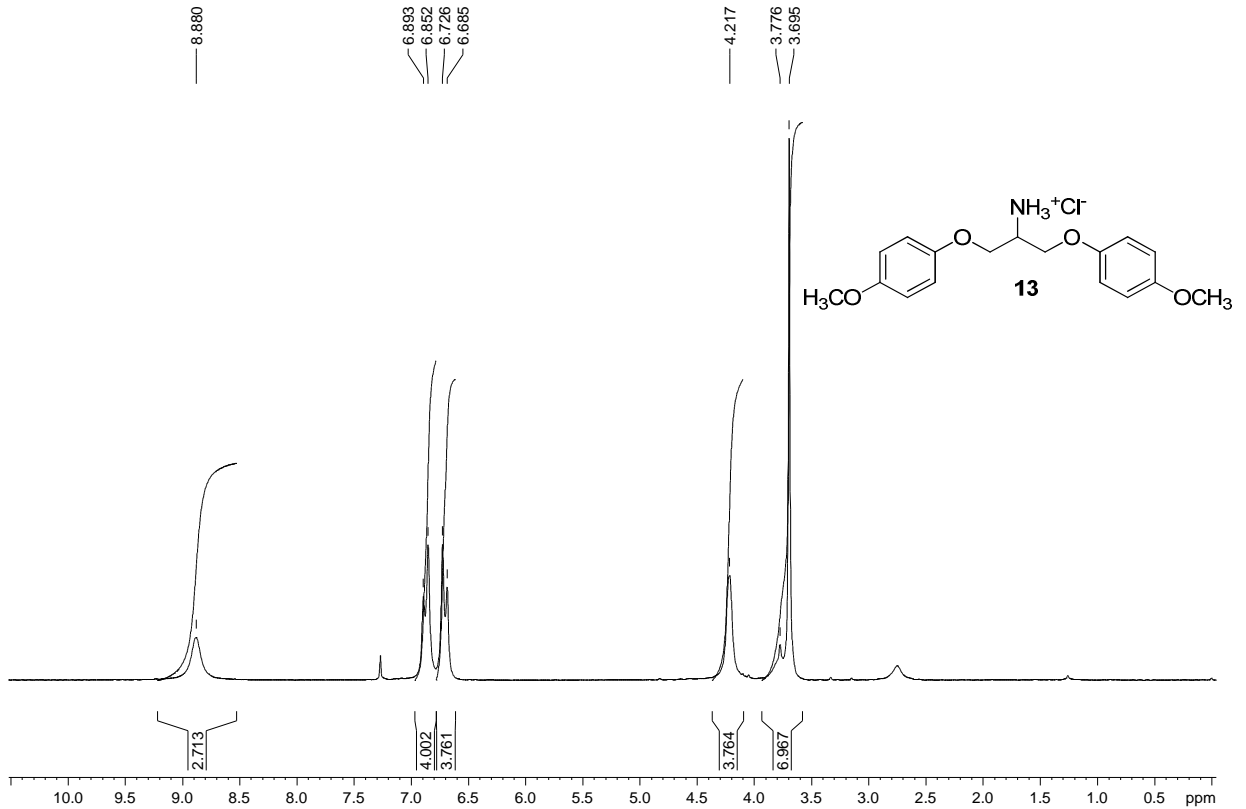


Figura A. 237 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 13.

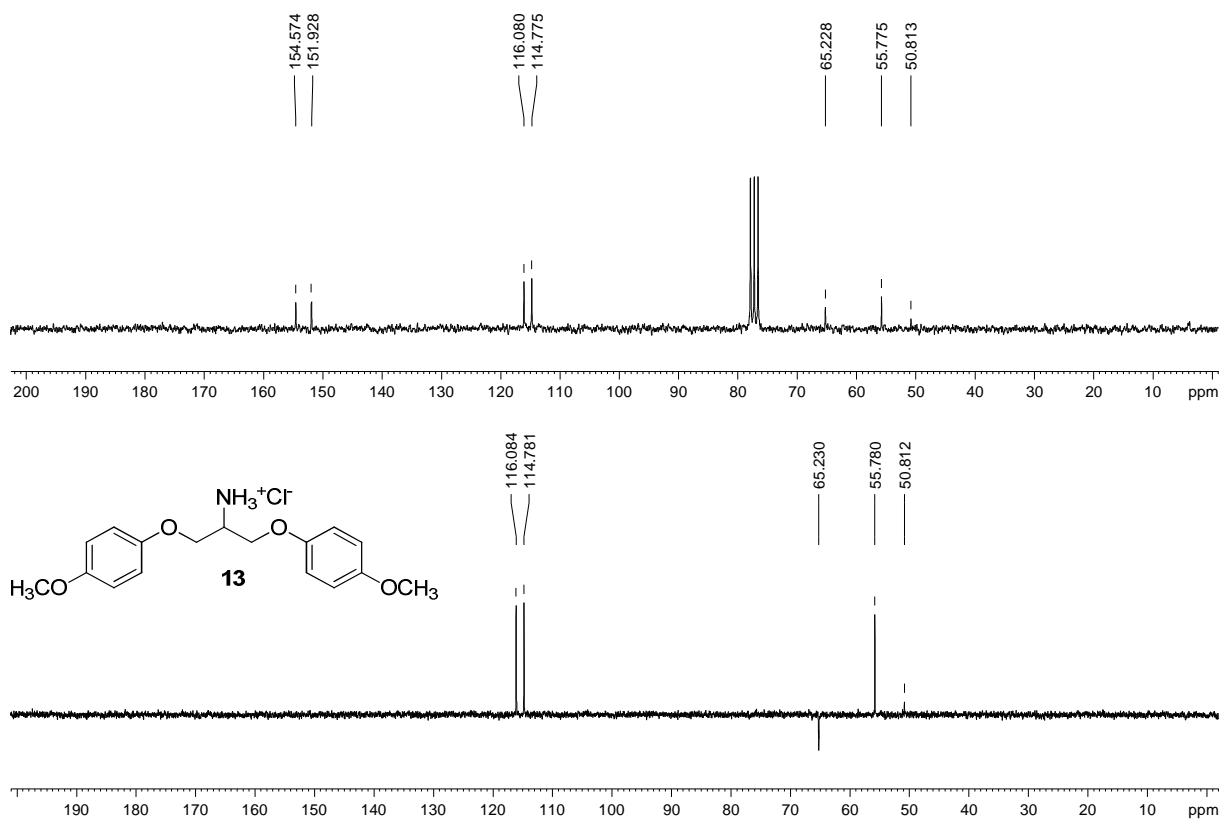


Figura A. 238 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 14.

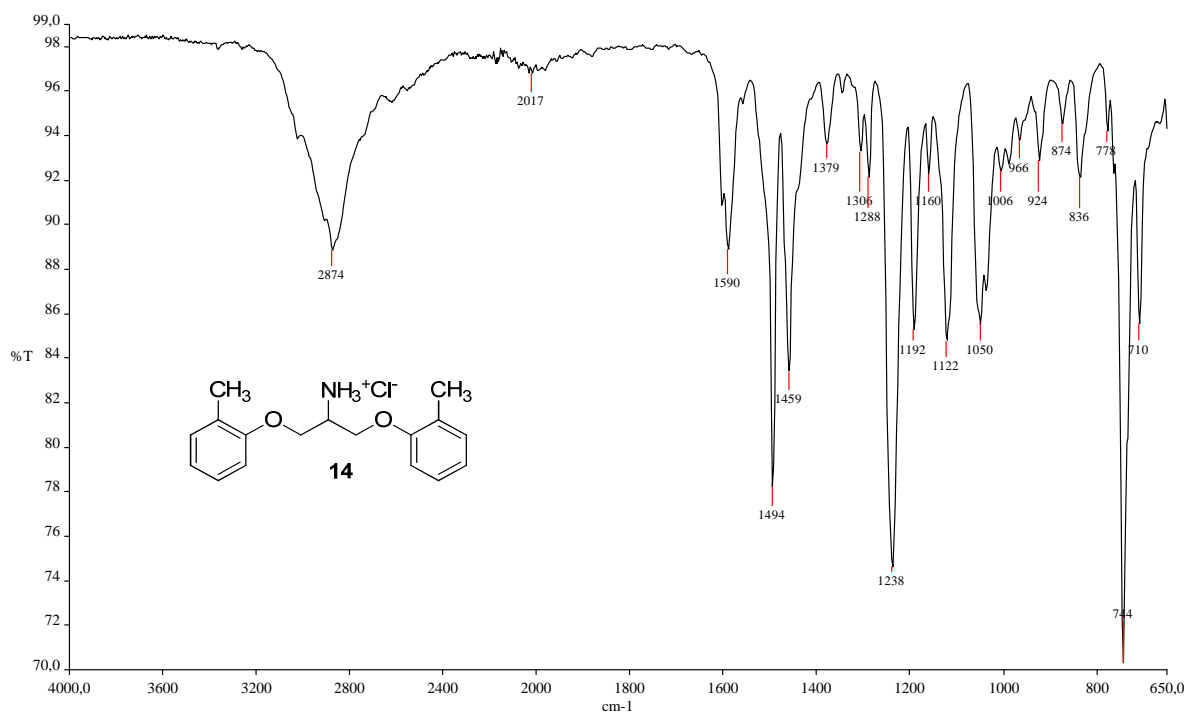


Figura A. 239 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 14.

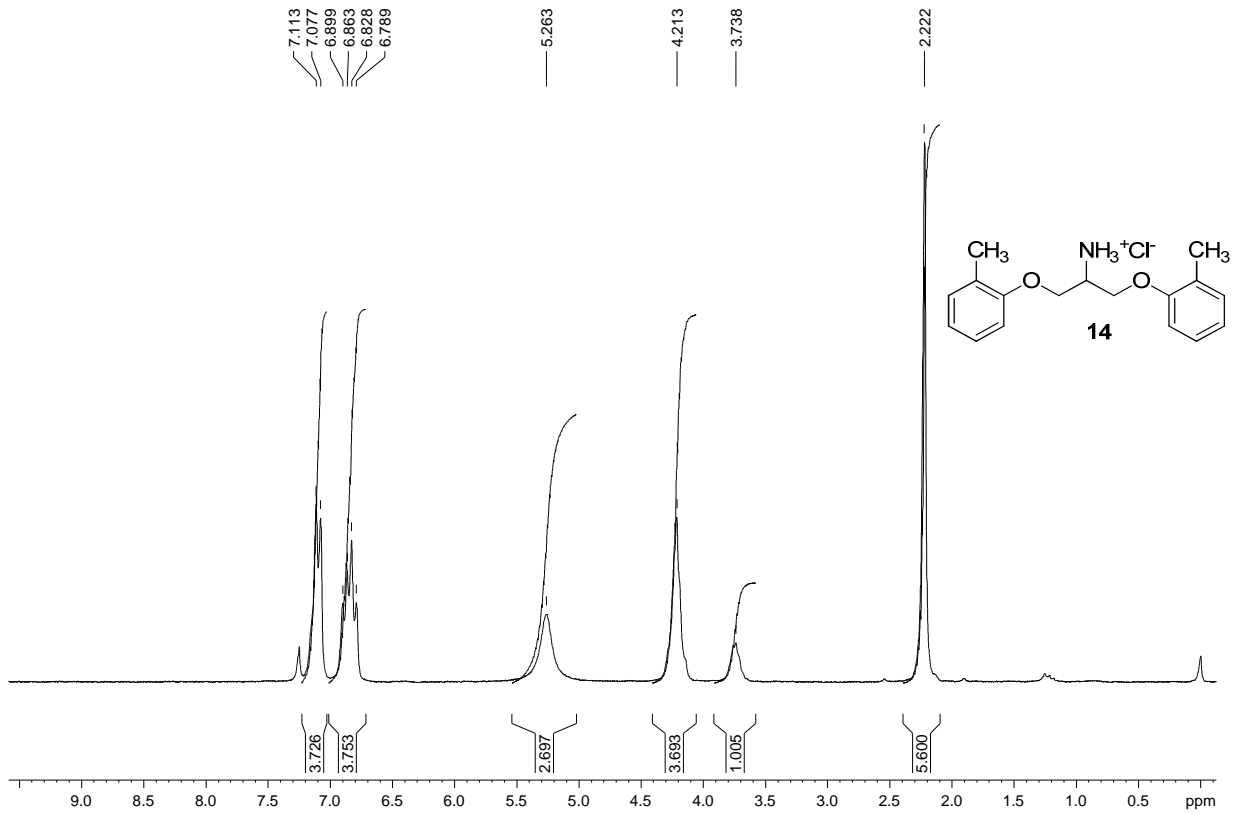


Figura A. 240 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 14.

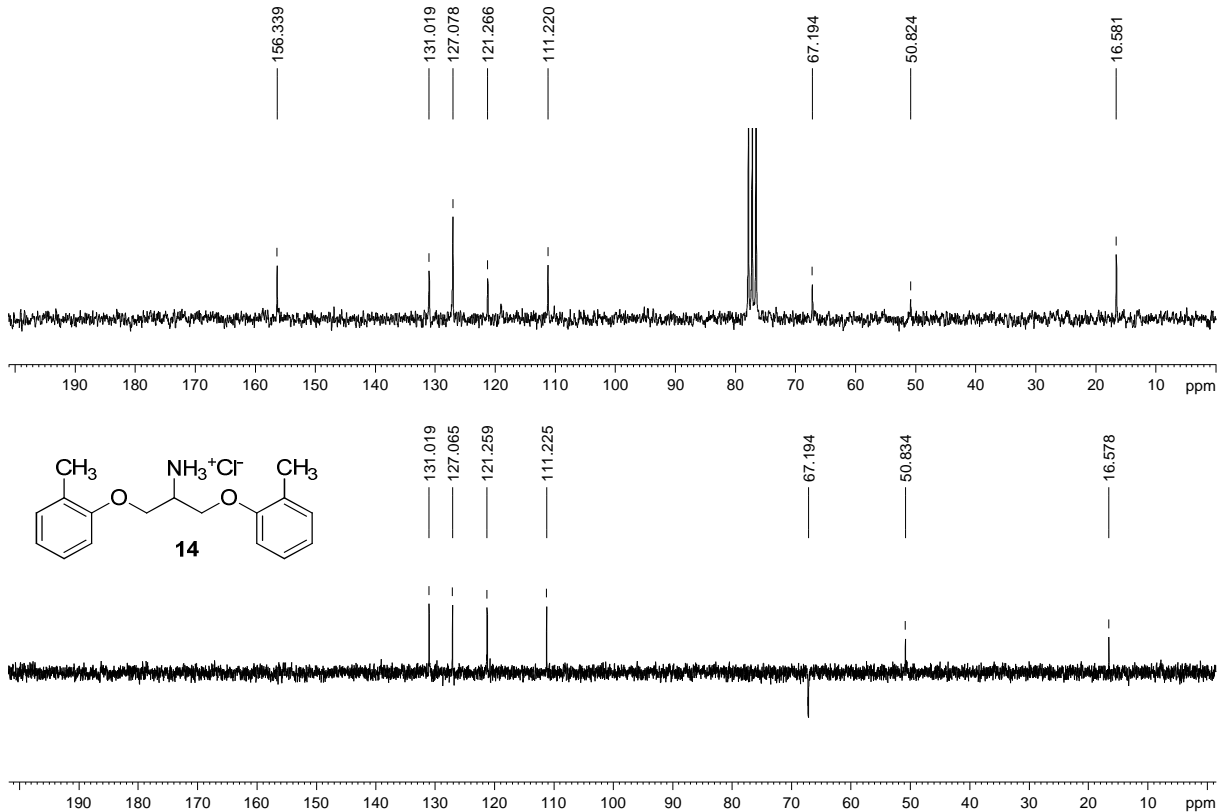


Figura A. 241 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 15.

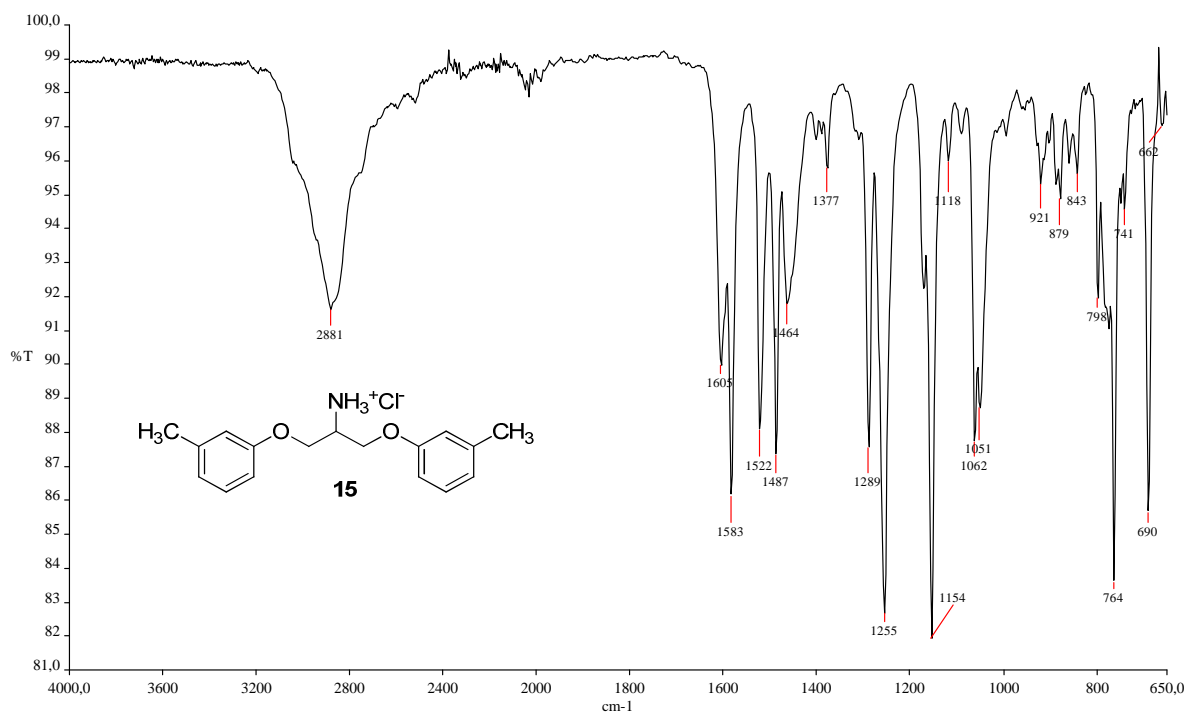


Figura A. 242 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 15.

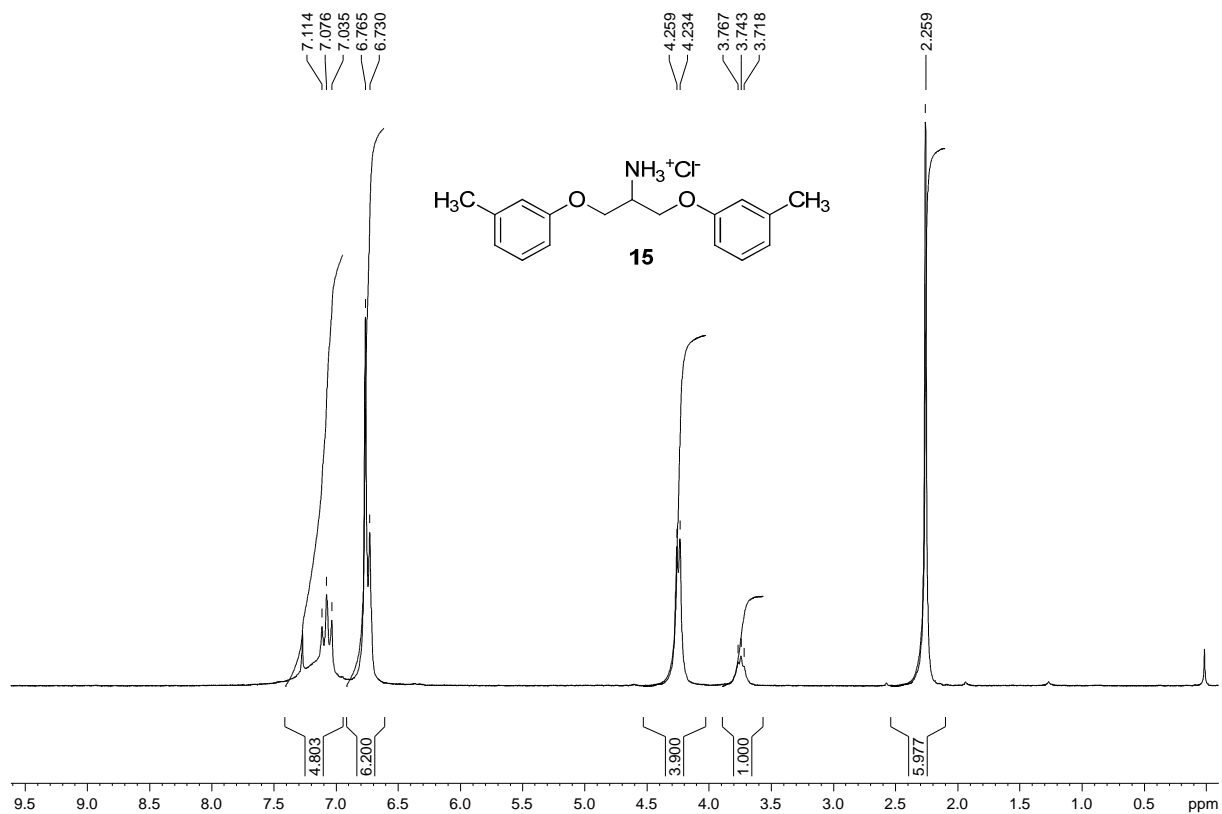


Figura A. 243 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 15.

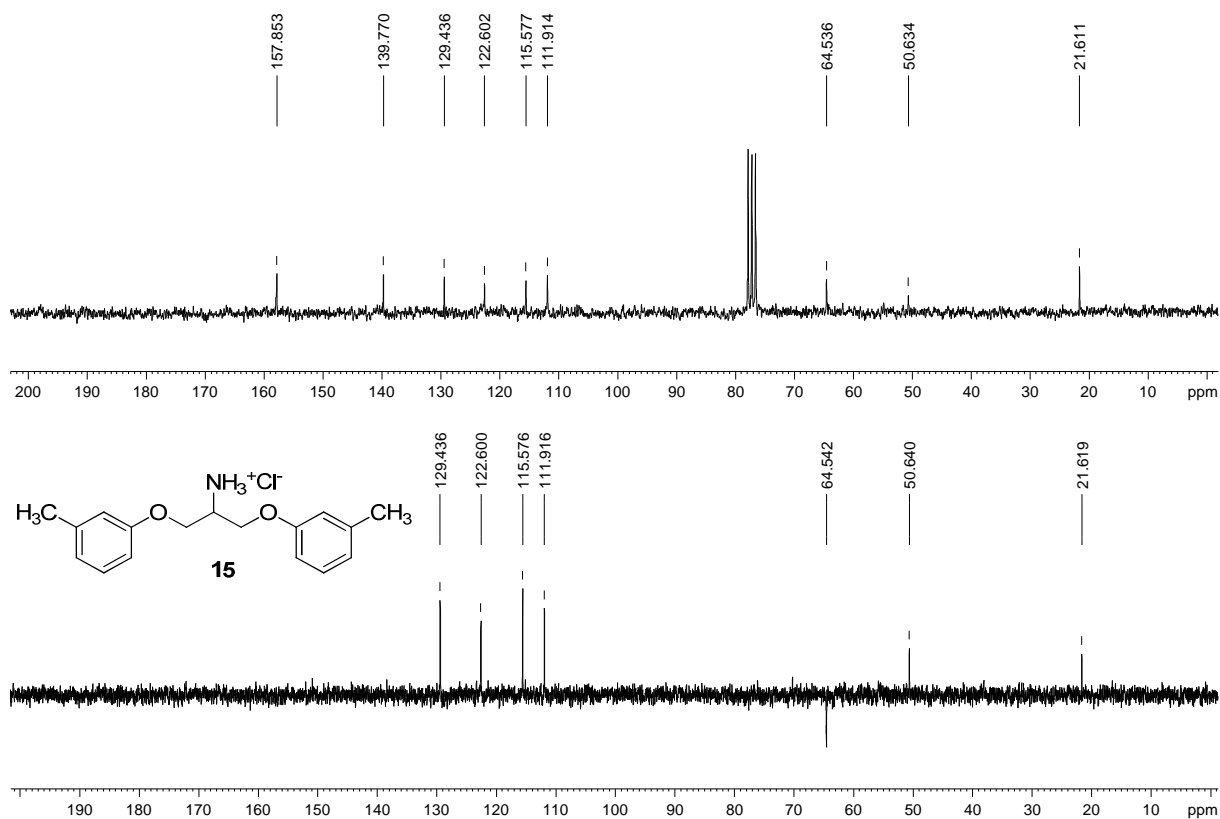


Figura A. 244 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 16.

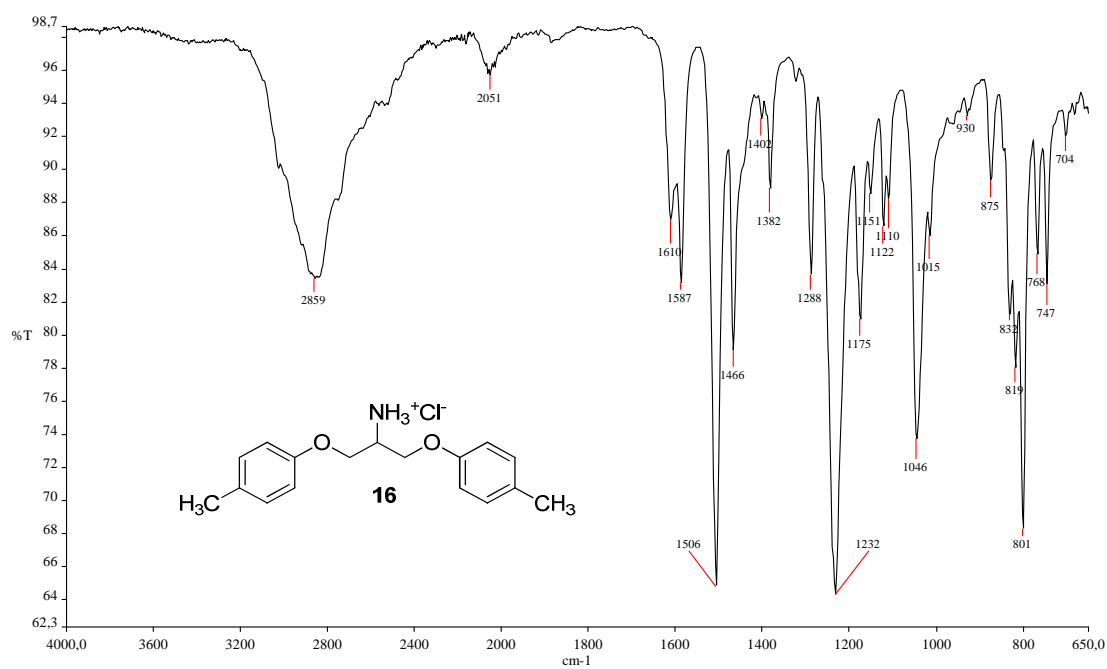


Figura A. 245 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 16.

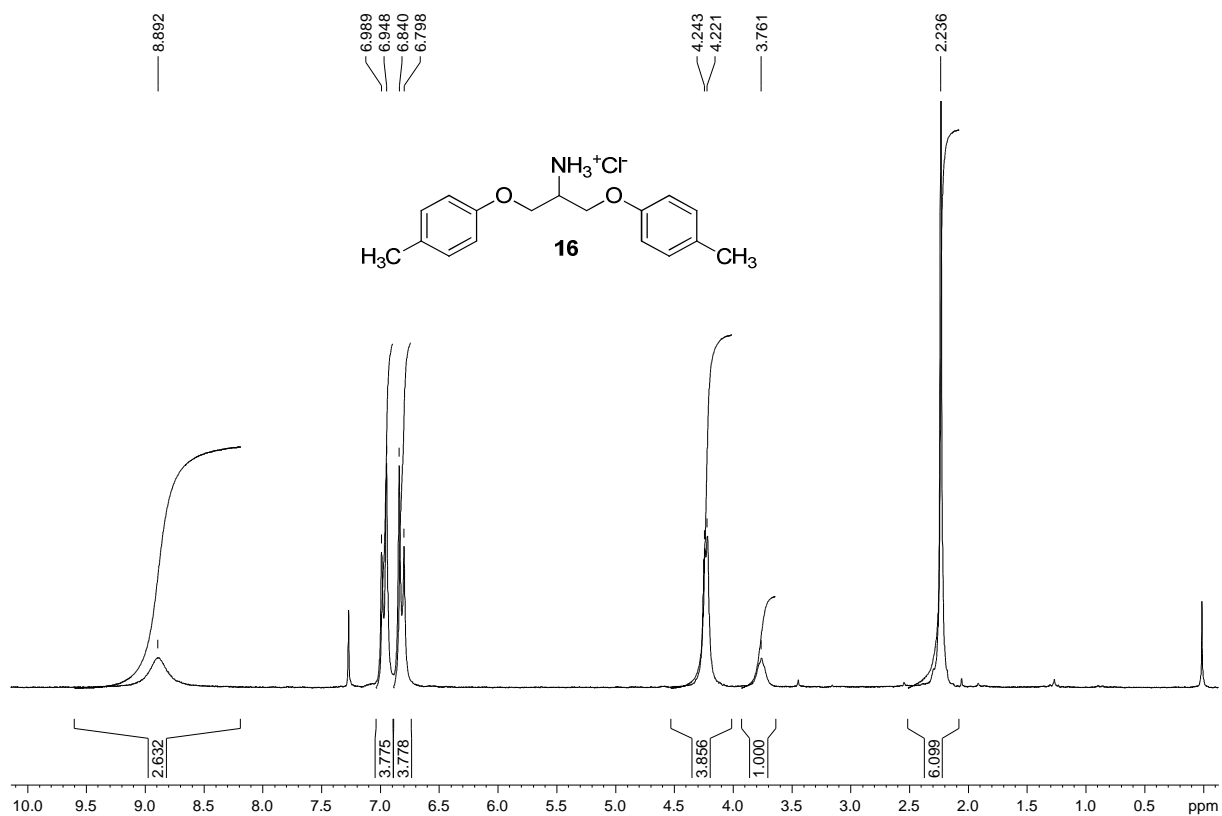


Figura A. 246 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 16.

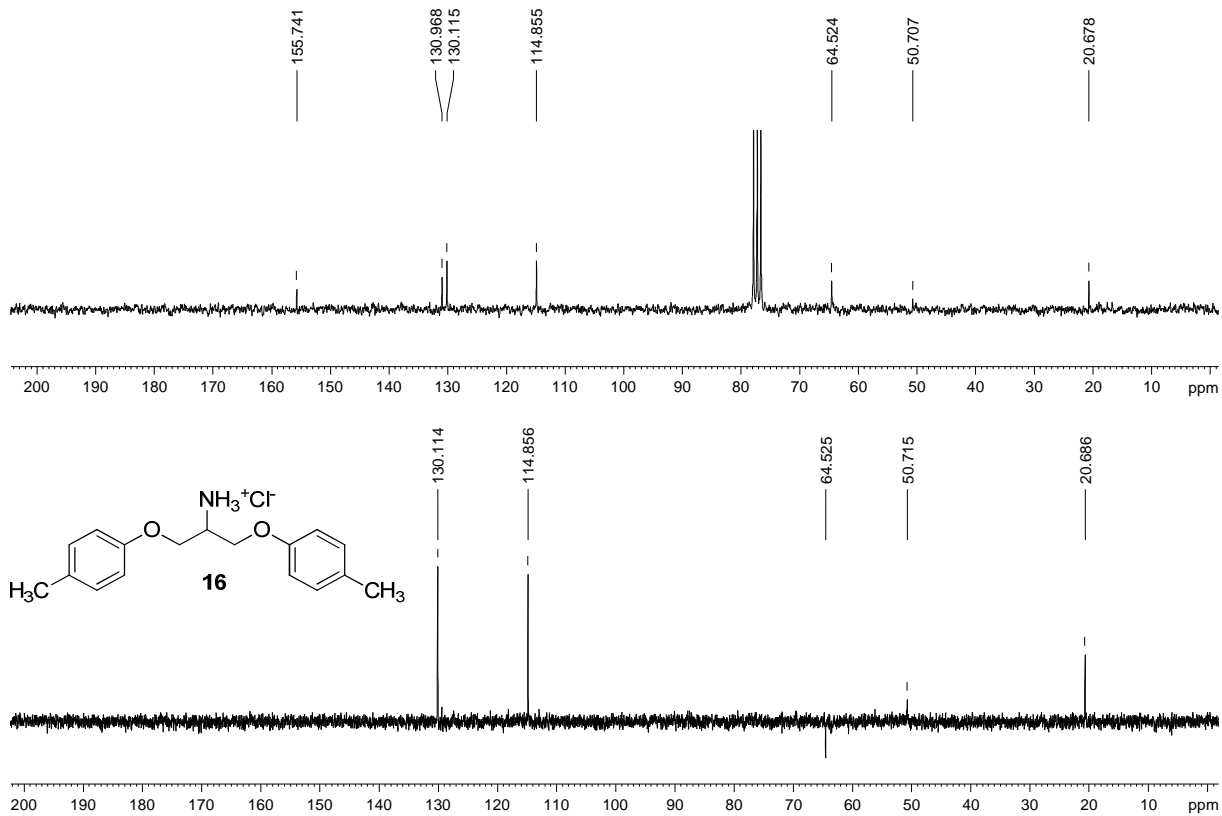


Figura A. 247 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 17.

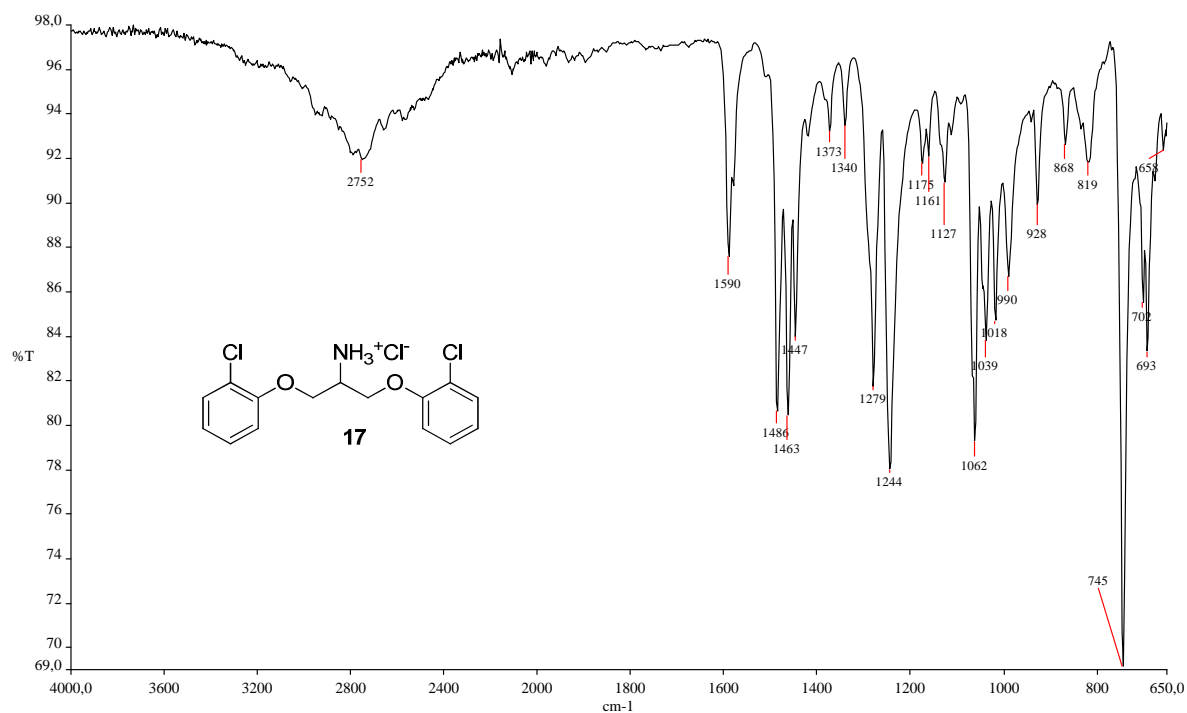


Figura A. 248 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 17.

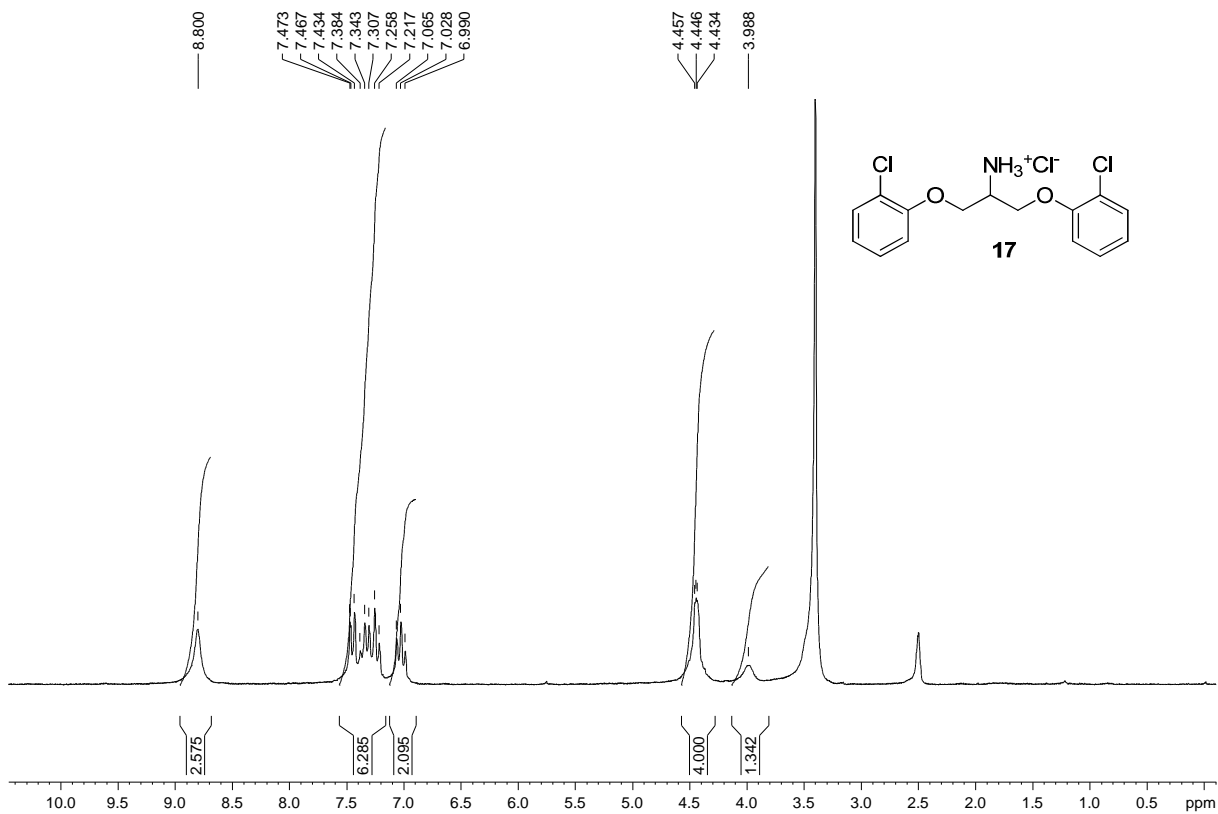


Figura A. 249 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 17.

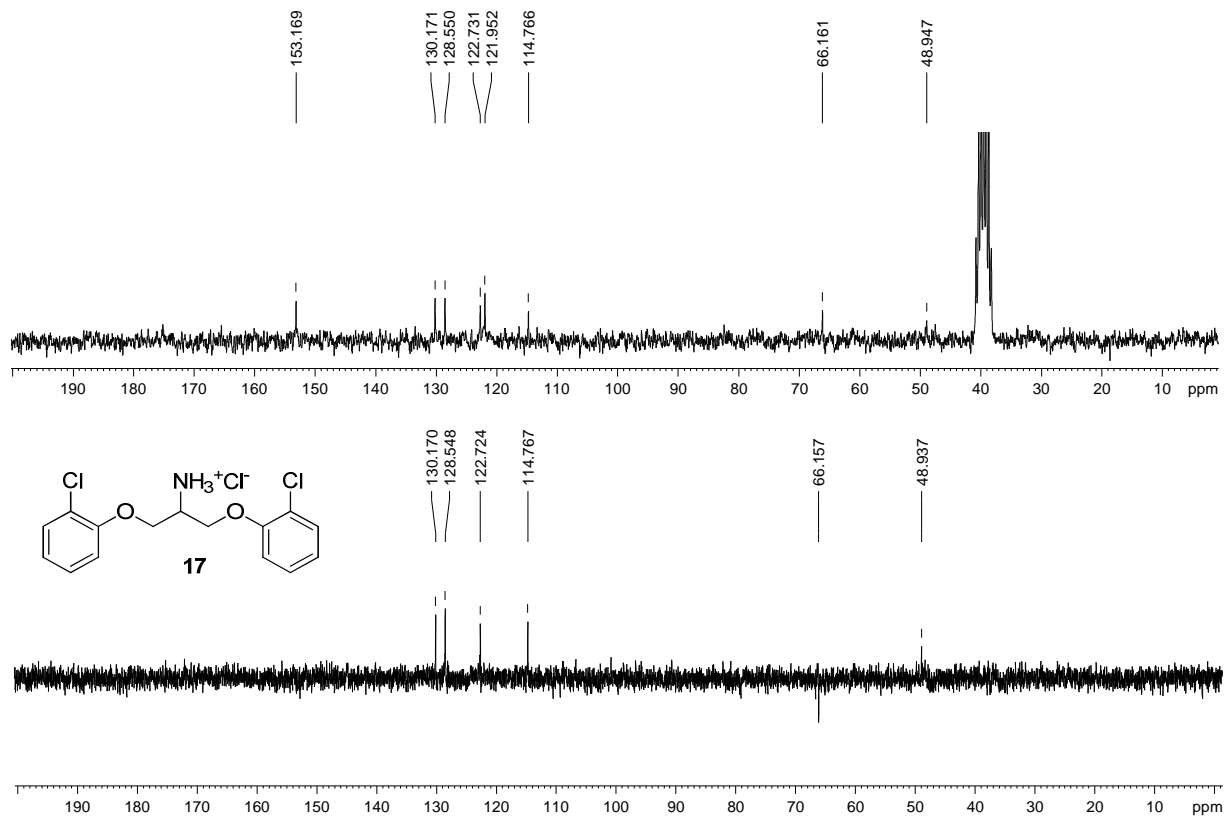


Figura A. 250 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 18.

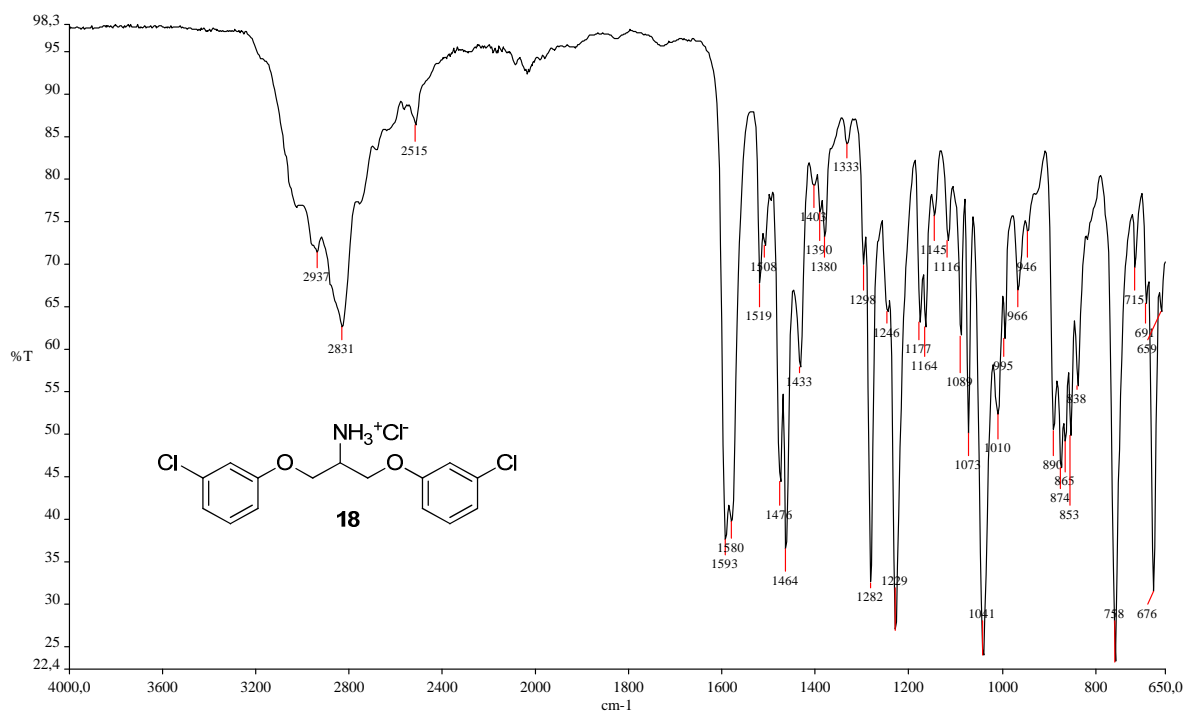


Figura A. 251 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 18.

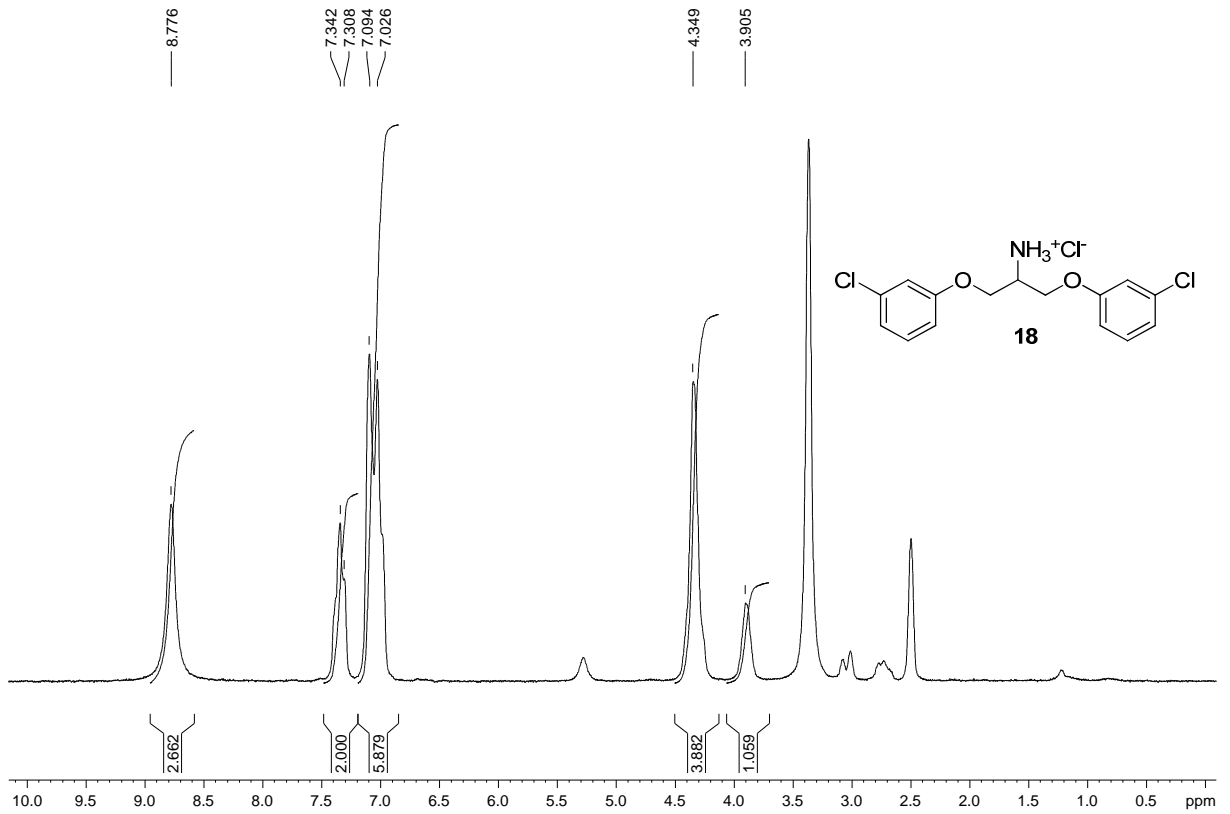


Figura A. 252 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 18.

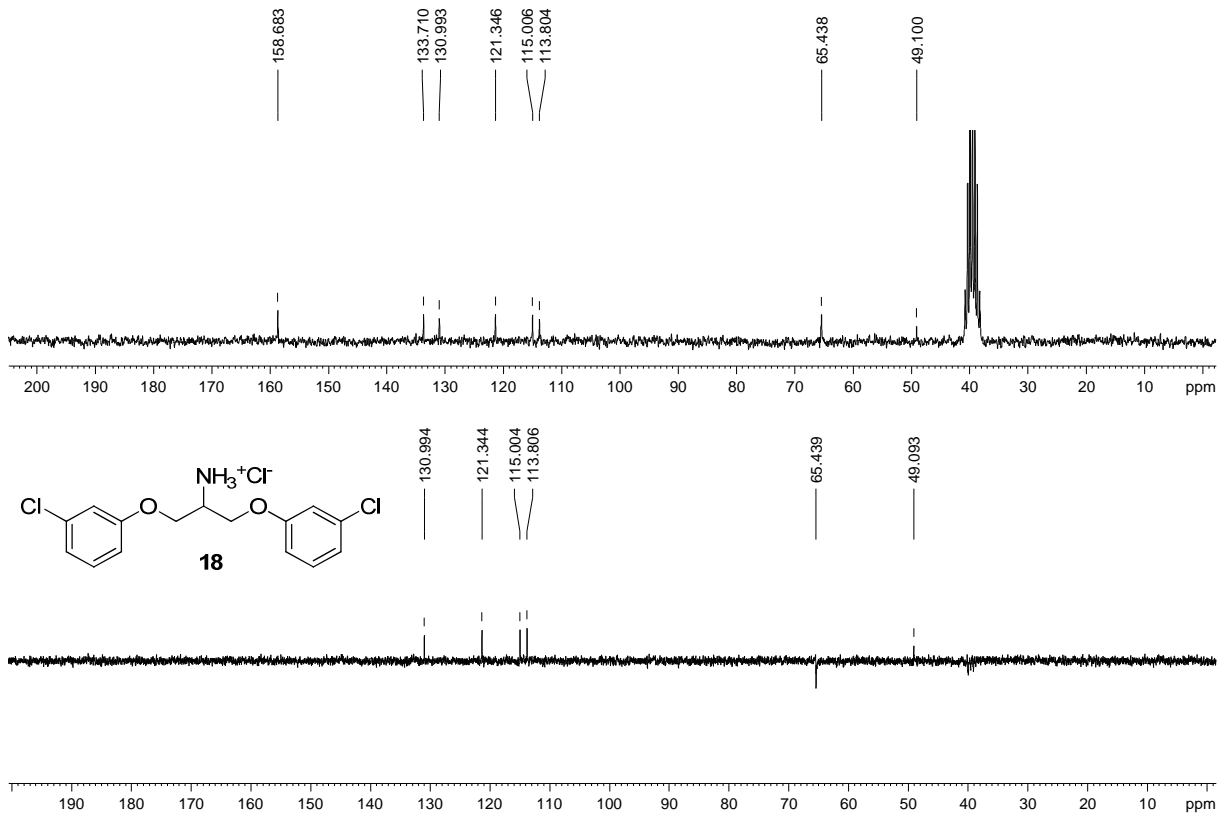


Figura A. 253 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 19.

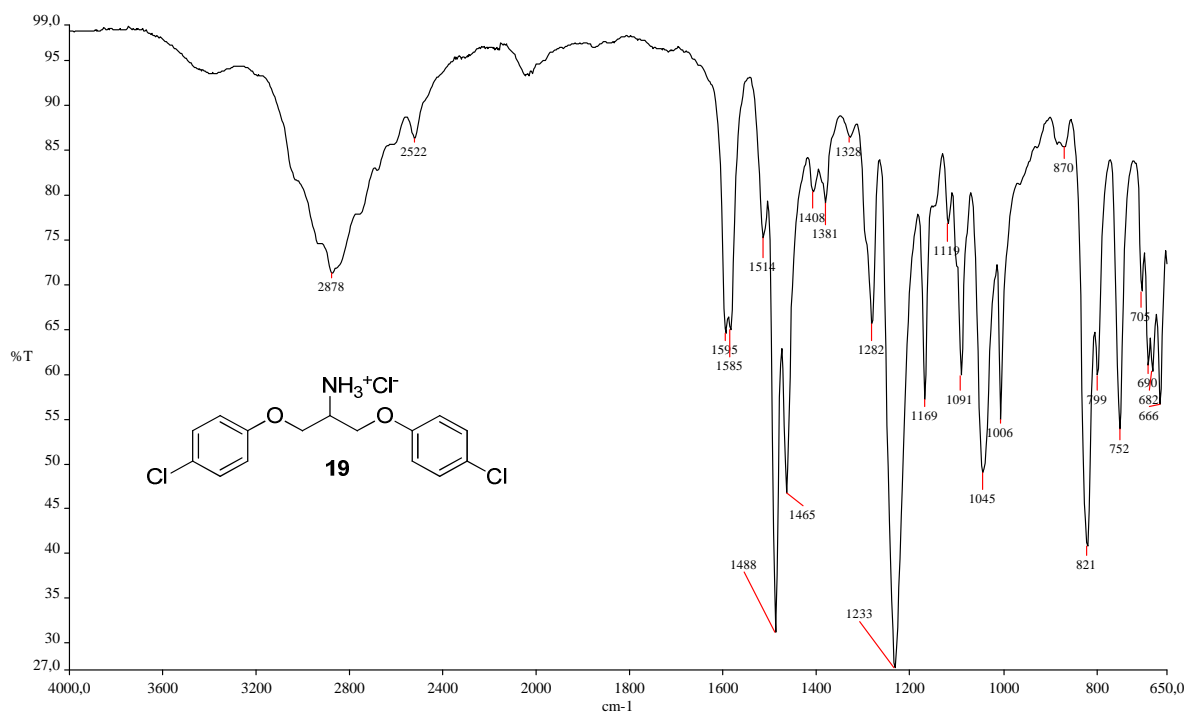


Figura A. 254 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 19.

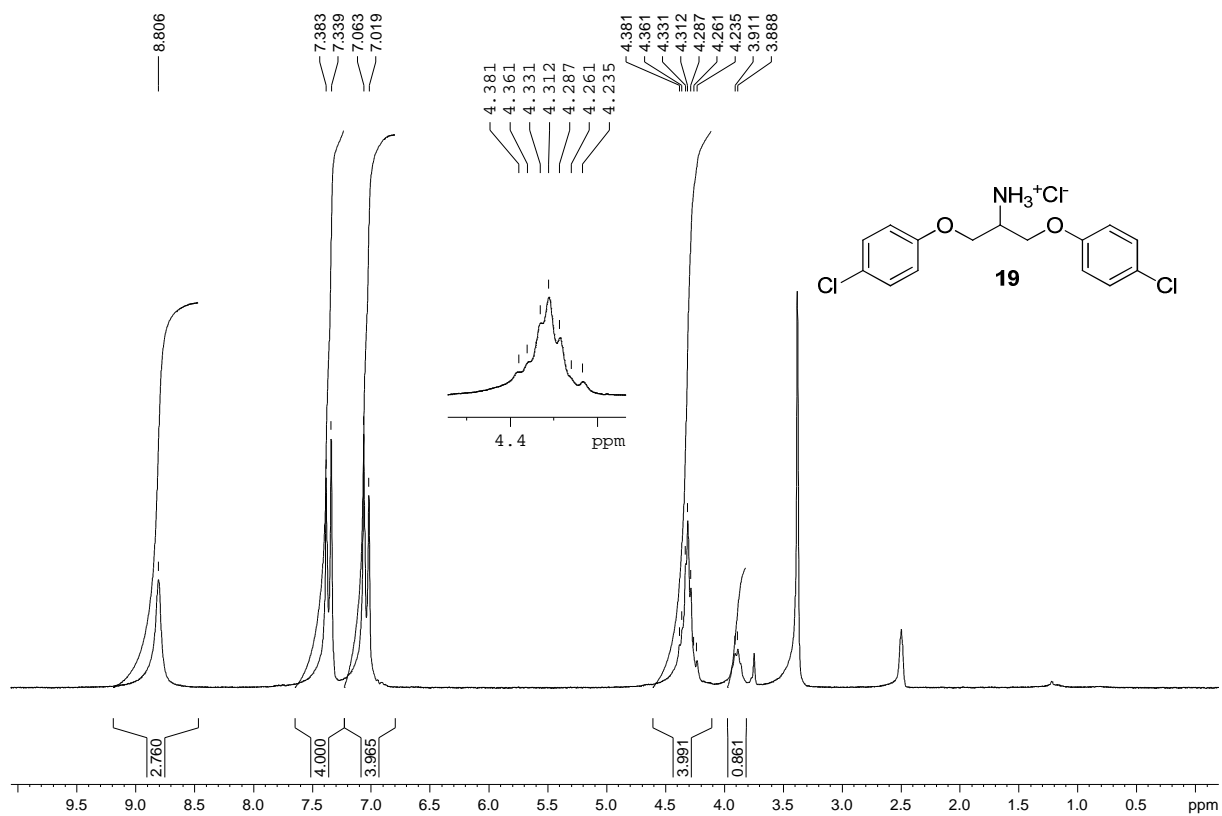


Figura A. 255 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 19.

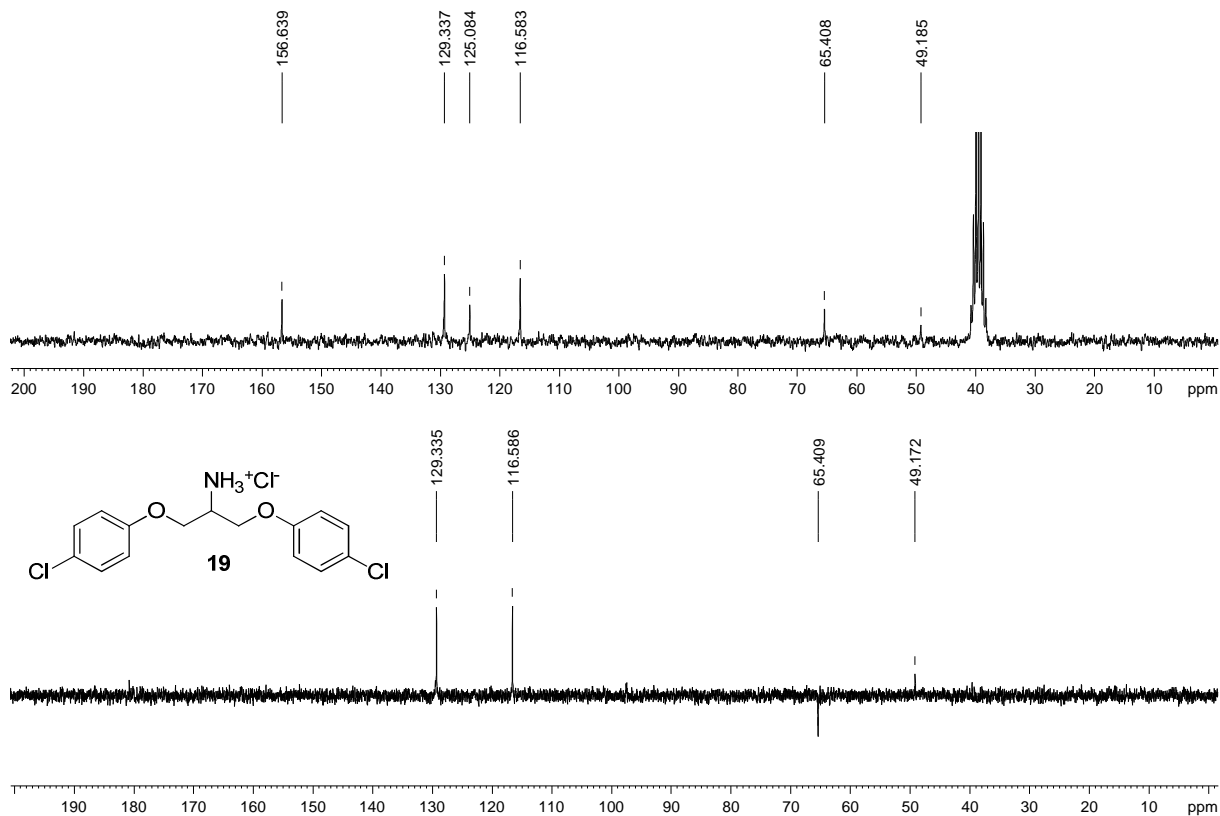


Figura A. 256 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 20.

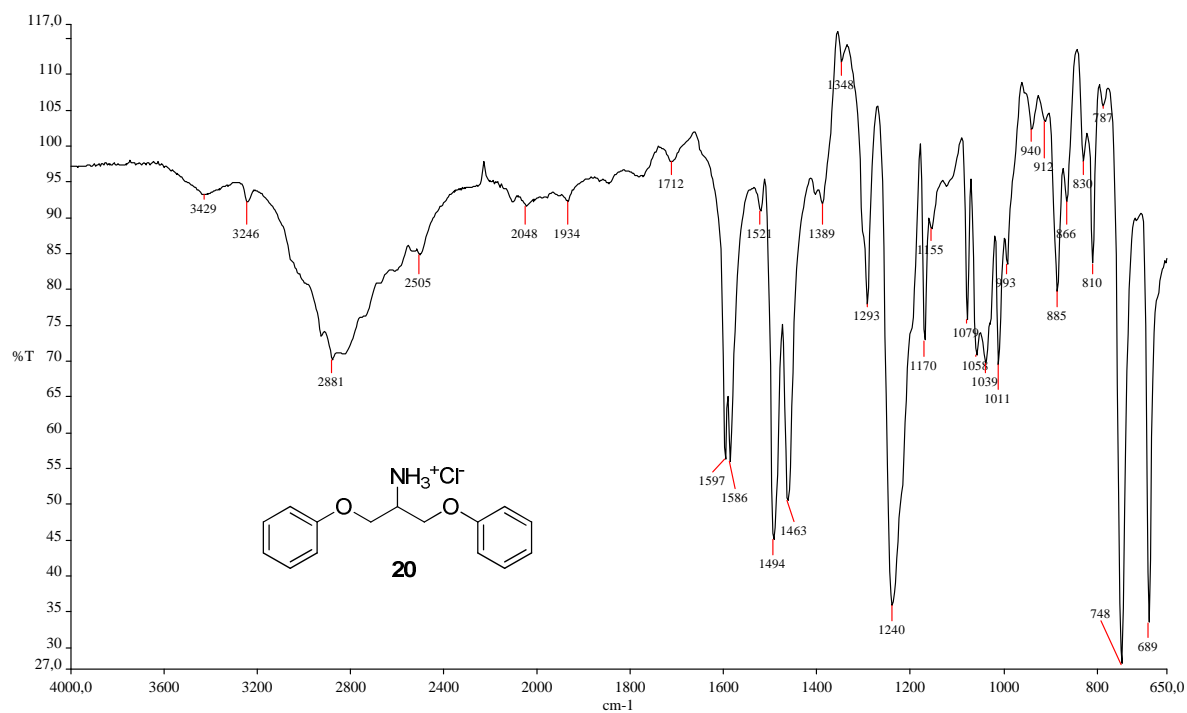


Figura A. 257 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 20.

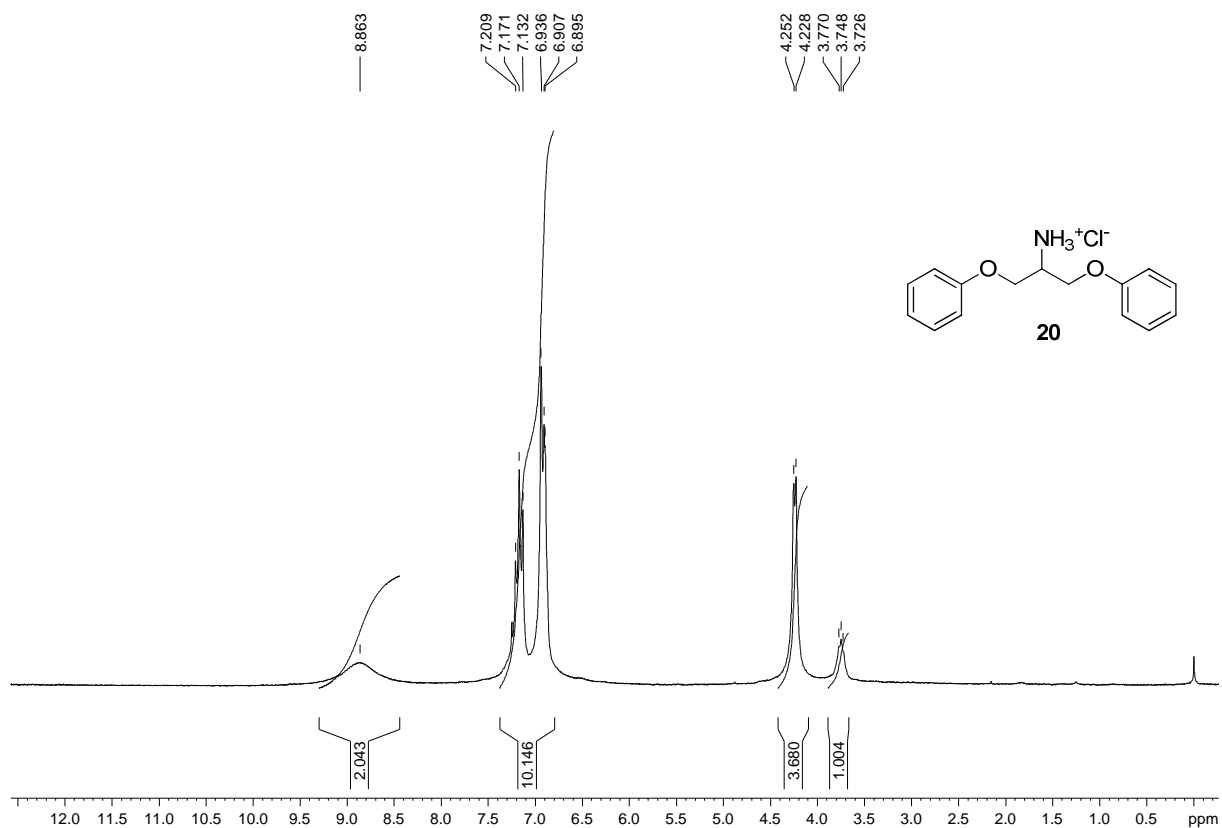


Figura A. 258 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 20.

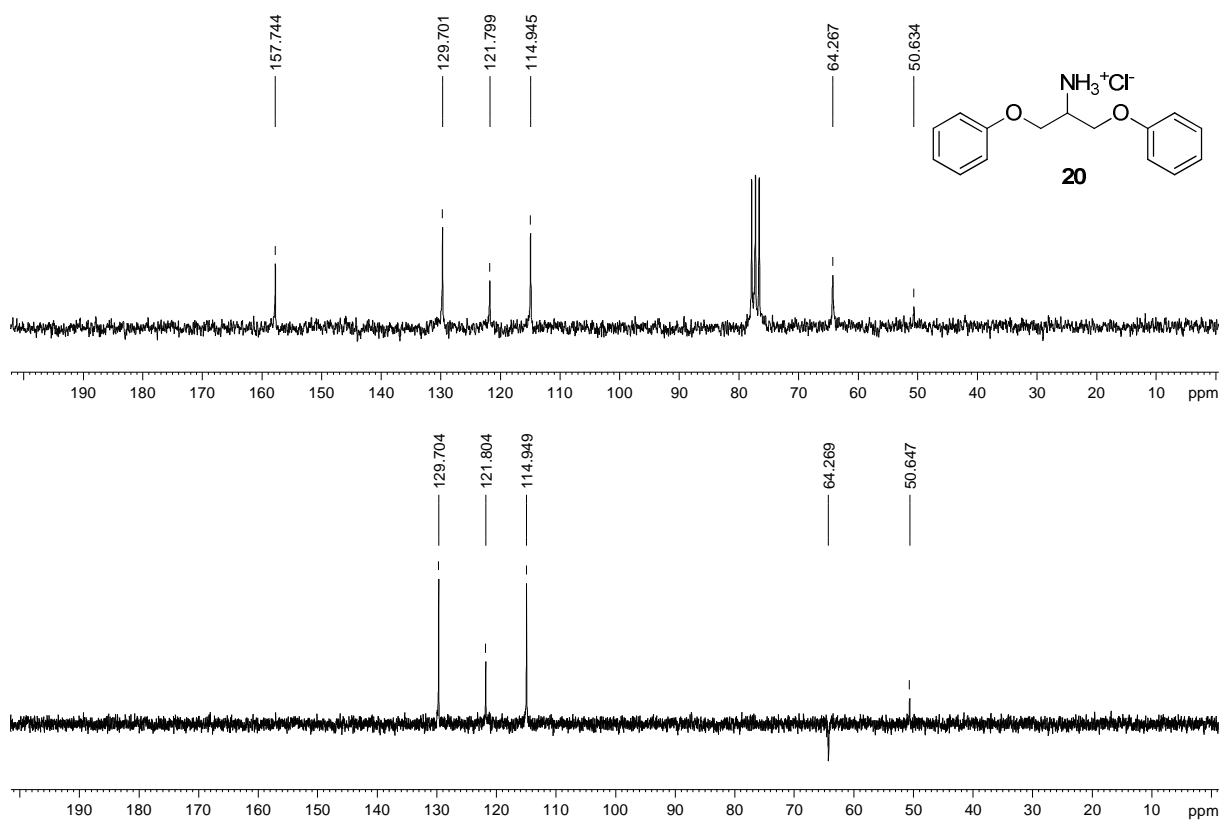


Figura A. 259 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 21.

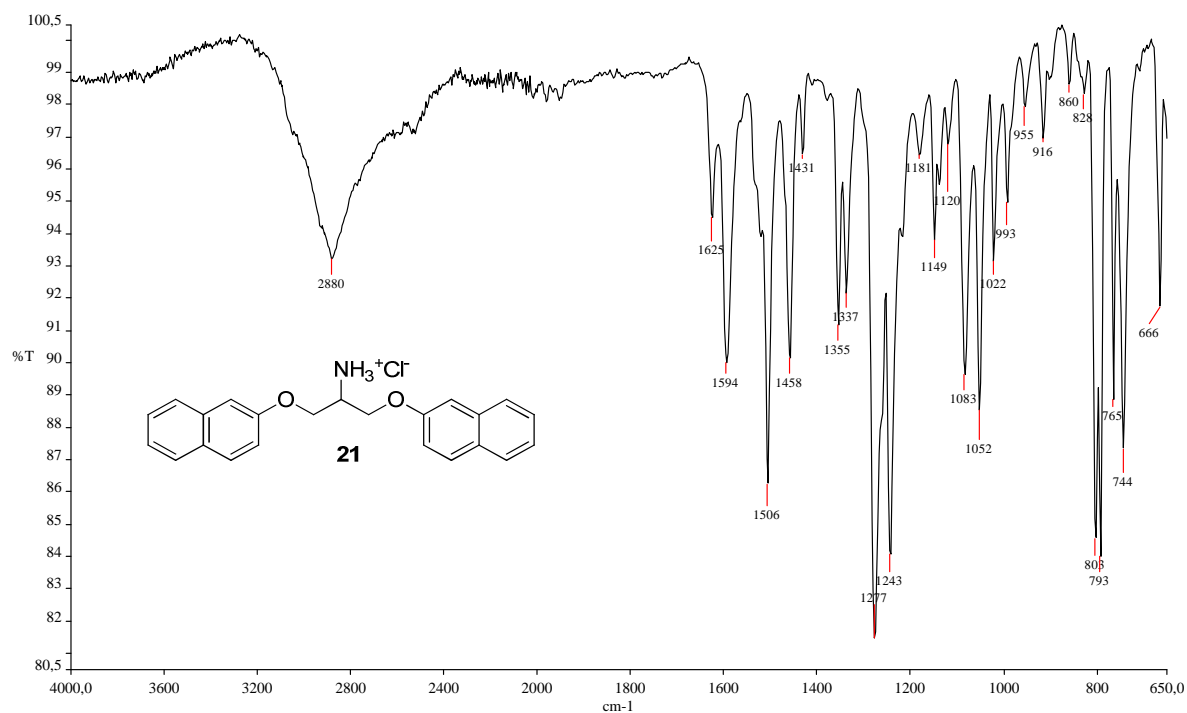


Figura A. 260 - Espectro de RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz) de 21.

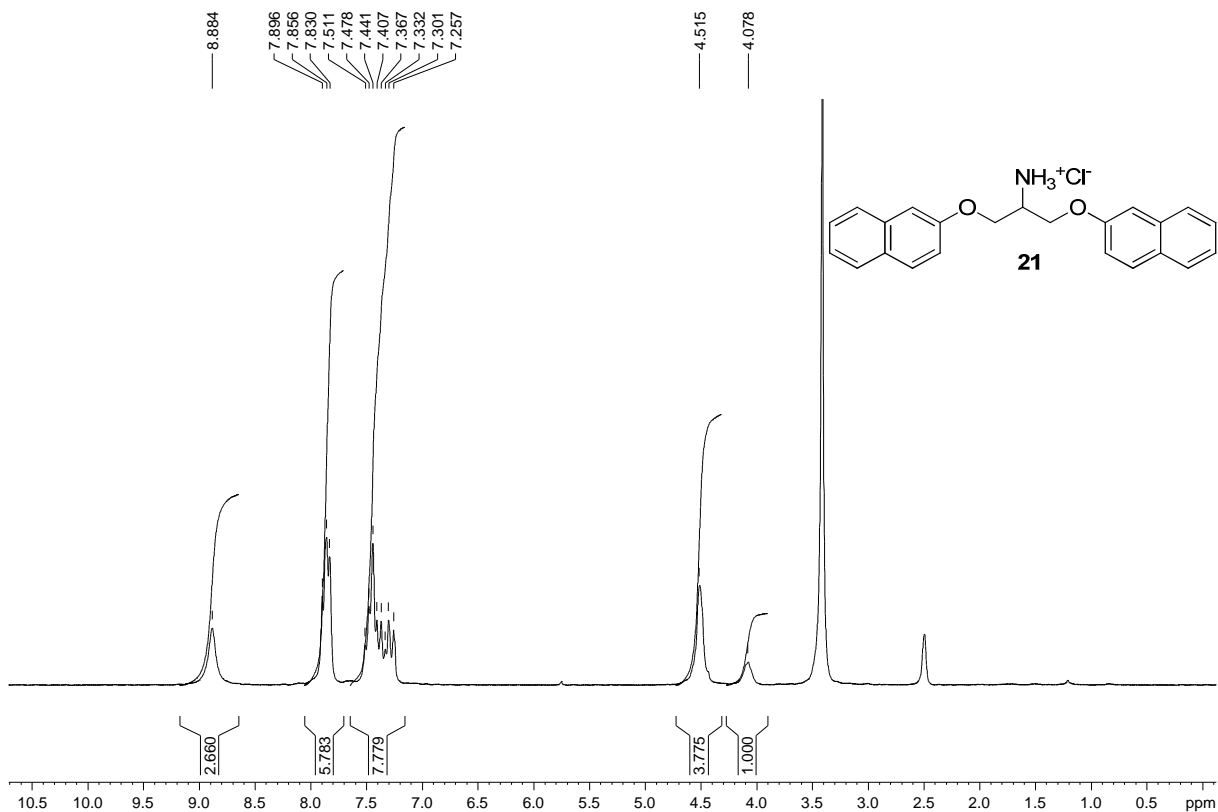


Figura A. 261 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 21.

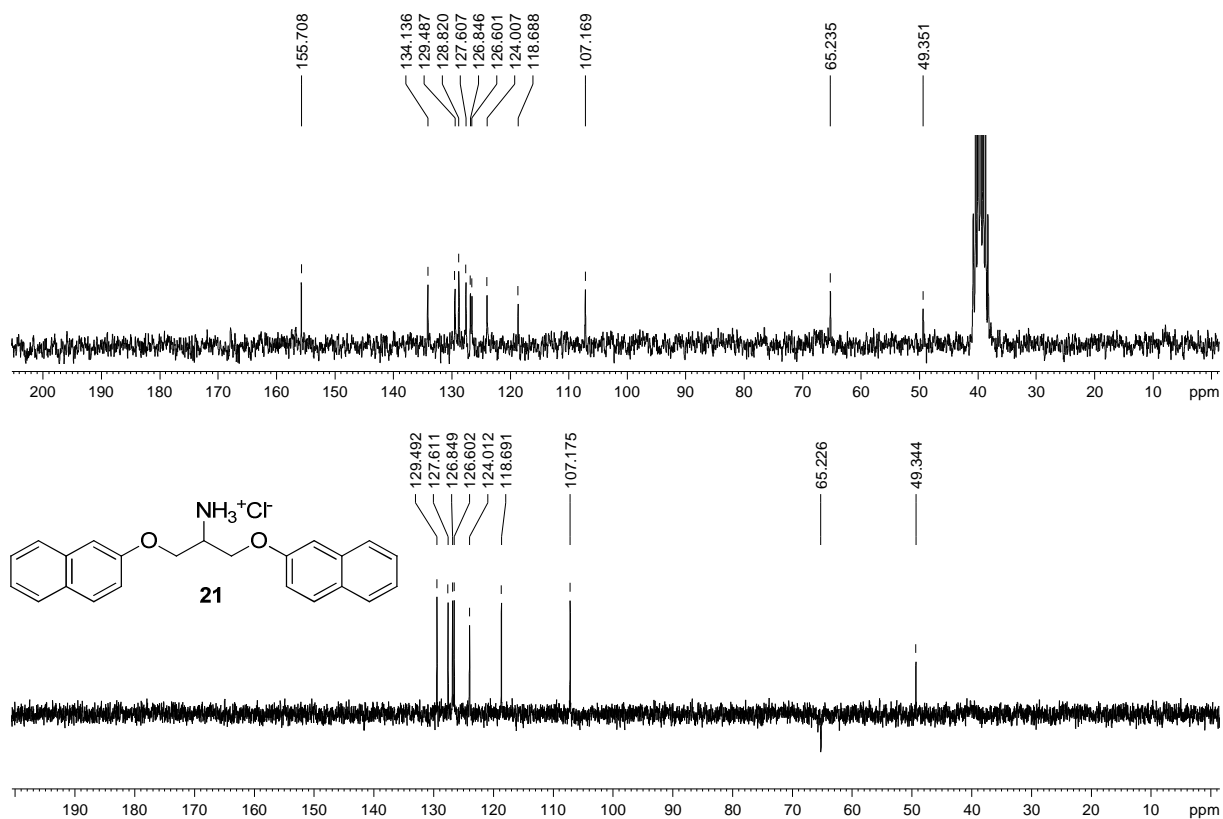


Figura A. 262 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 118.

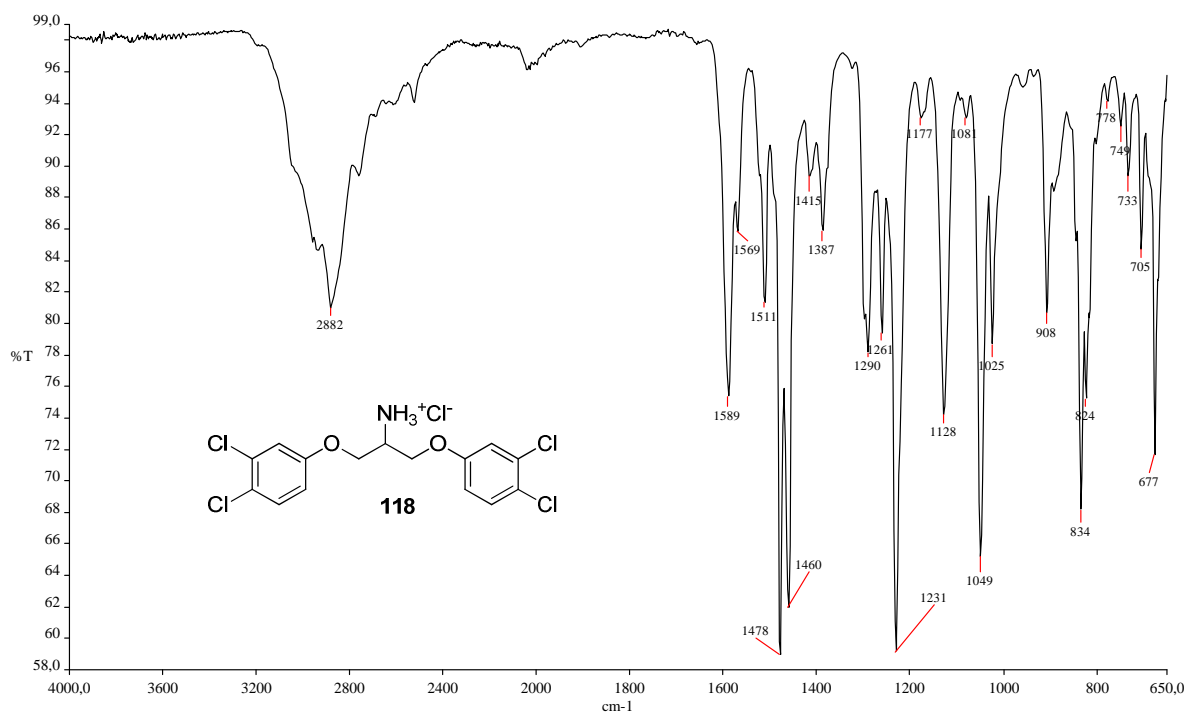


Figura A. 263 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 118.

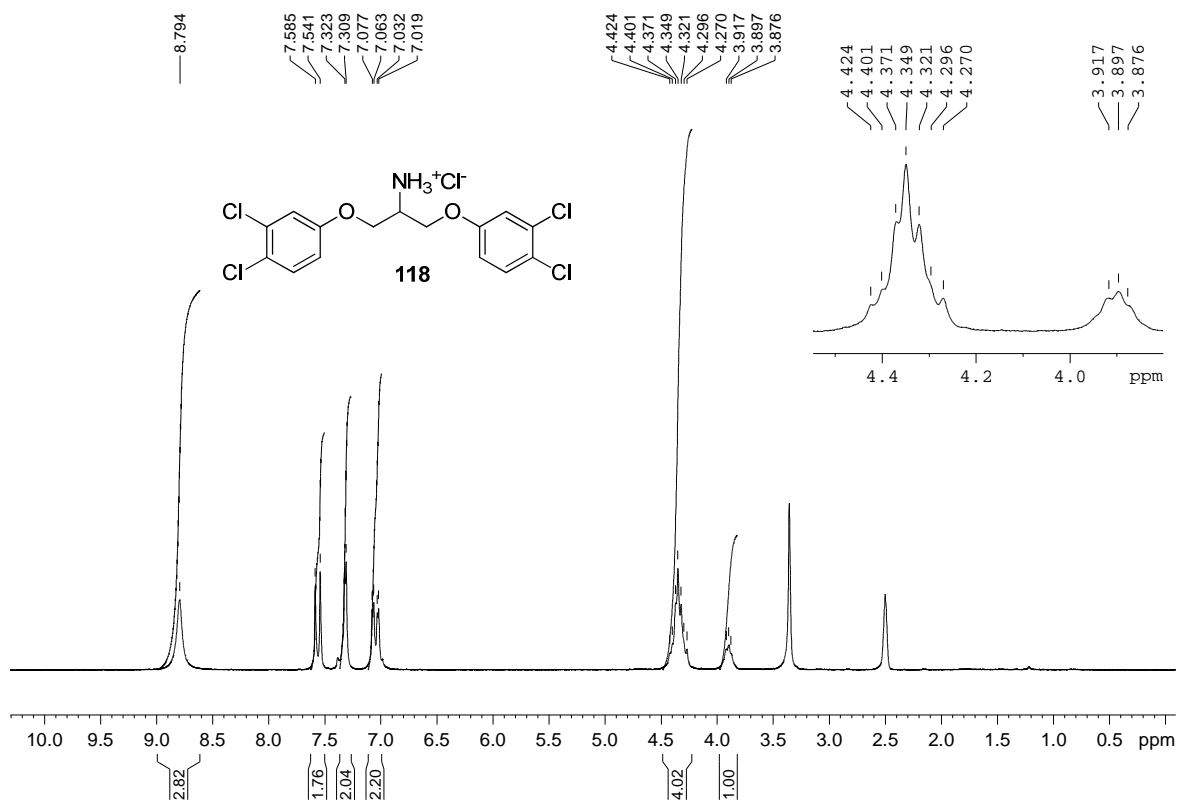


Figura A. 264 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz) de 118.

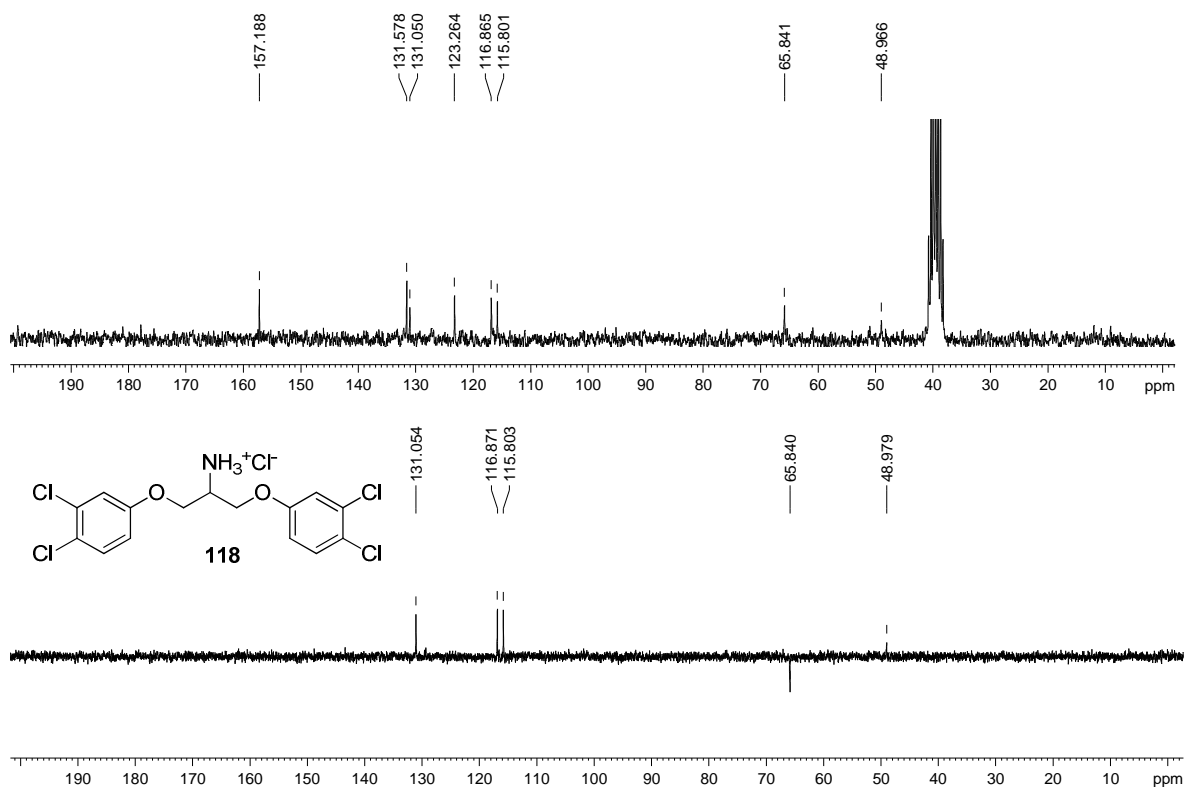


Figura A. 265 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 106.

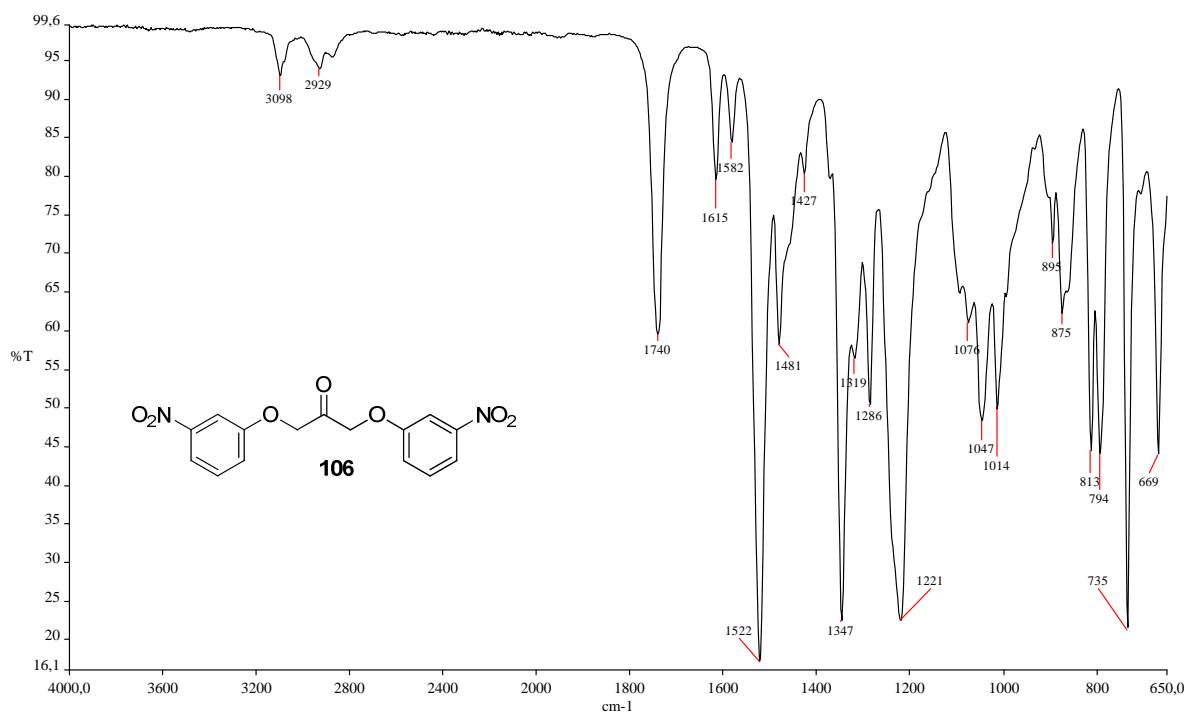


Figura A. 266 - Espectro de RMN de ^1H (δ , $\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) de 106.

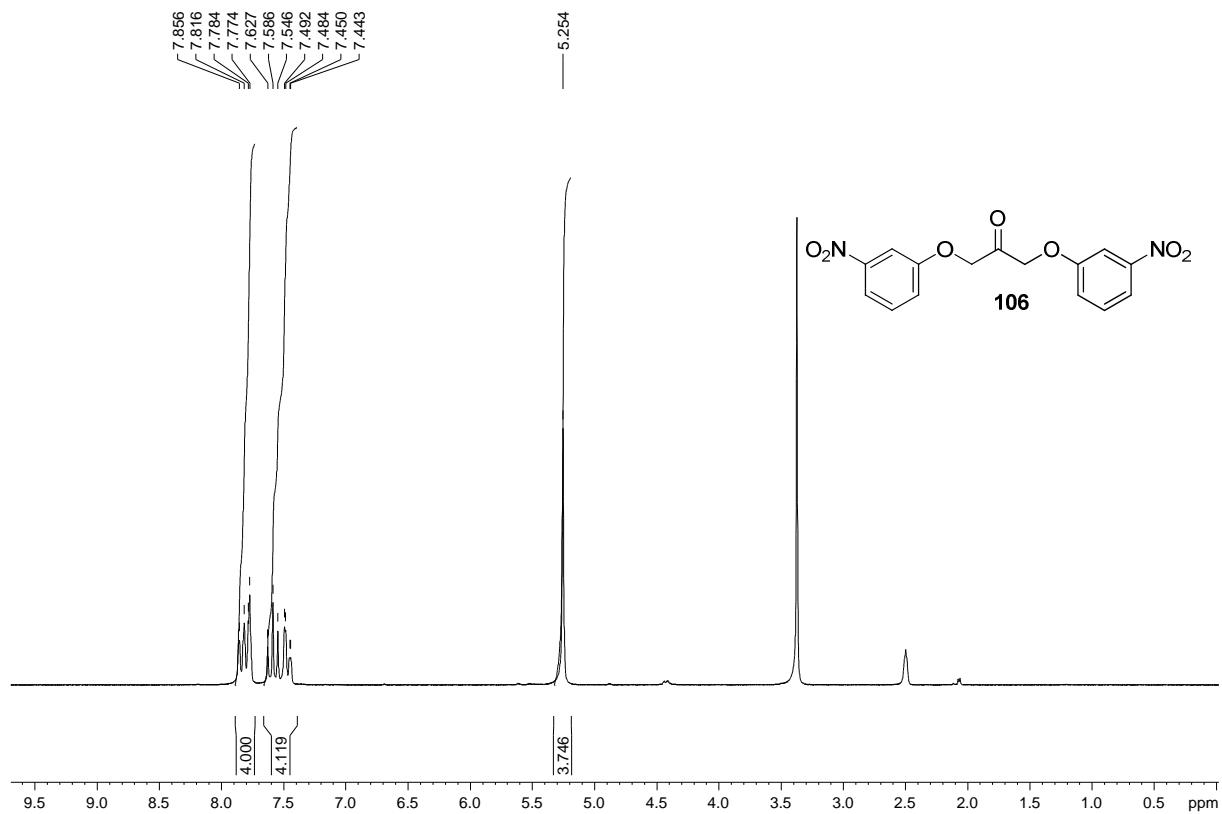


Figura A. 267 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 106.

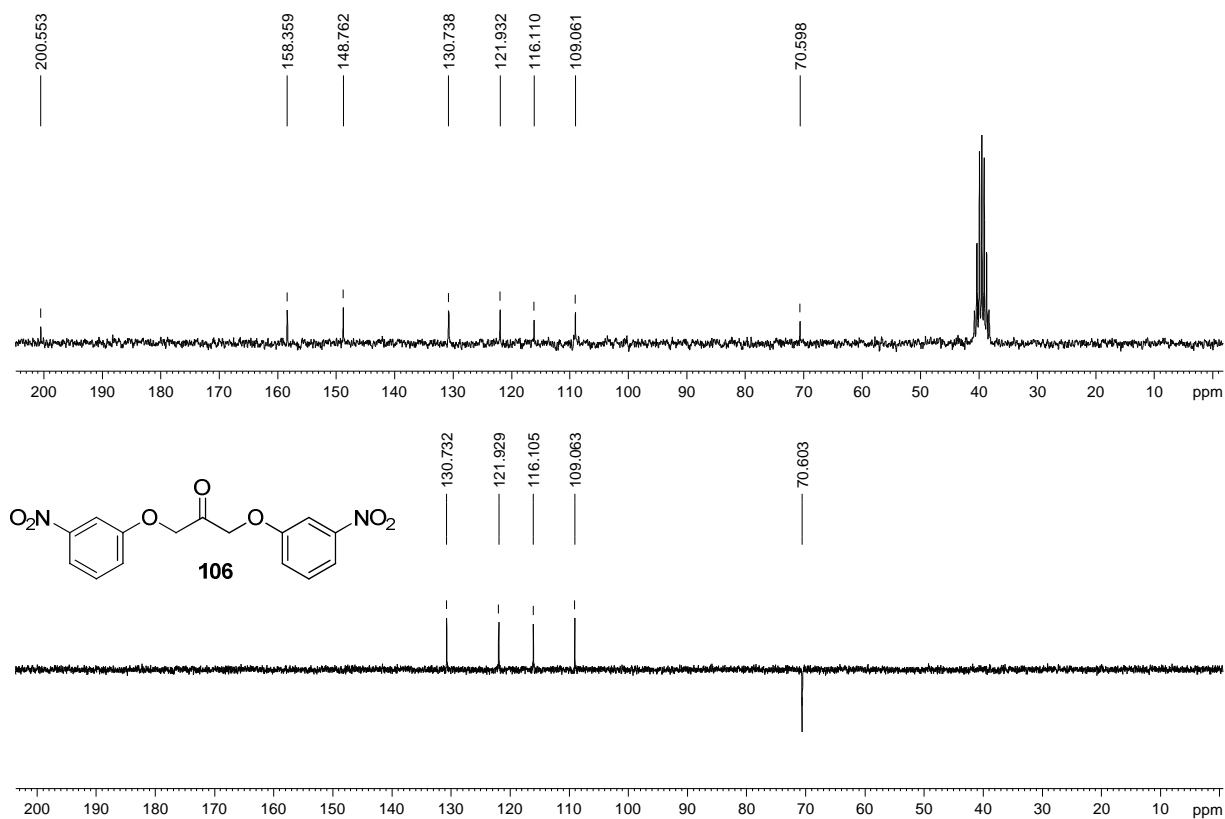


Figura A. 268 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 107.

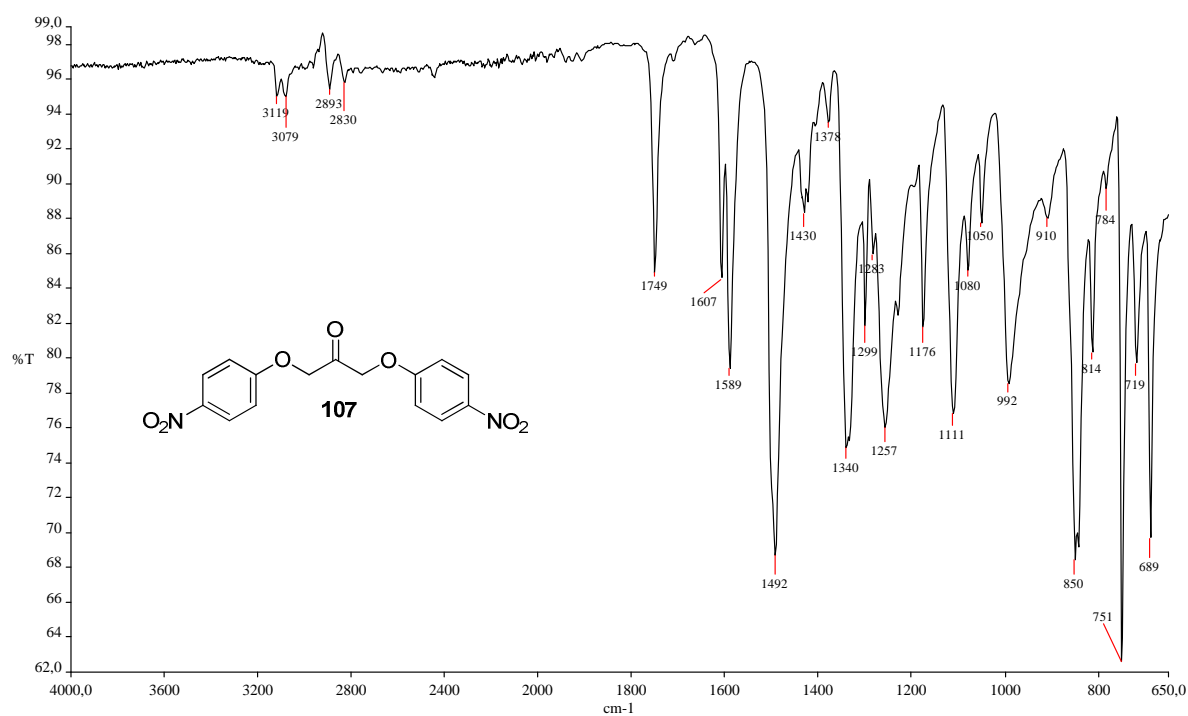


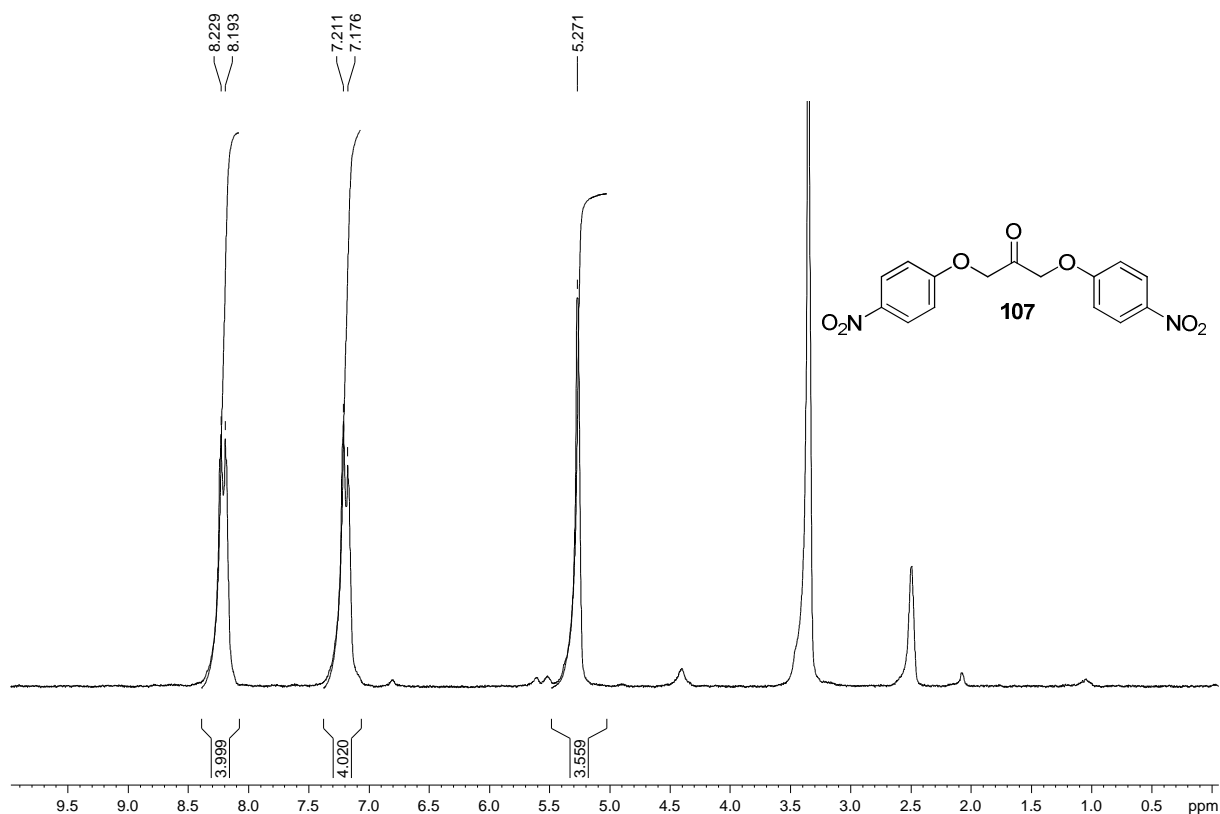
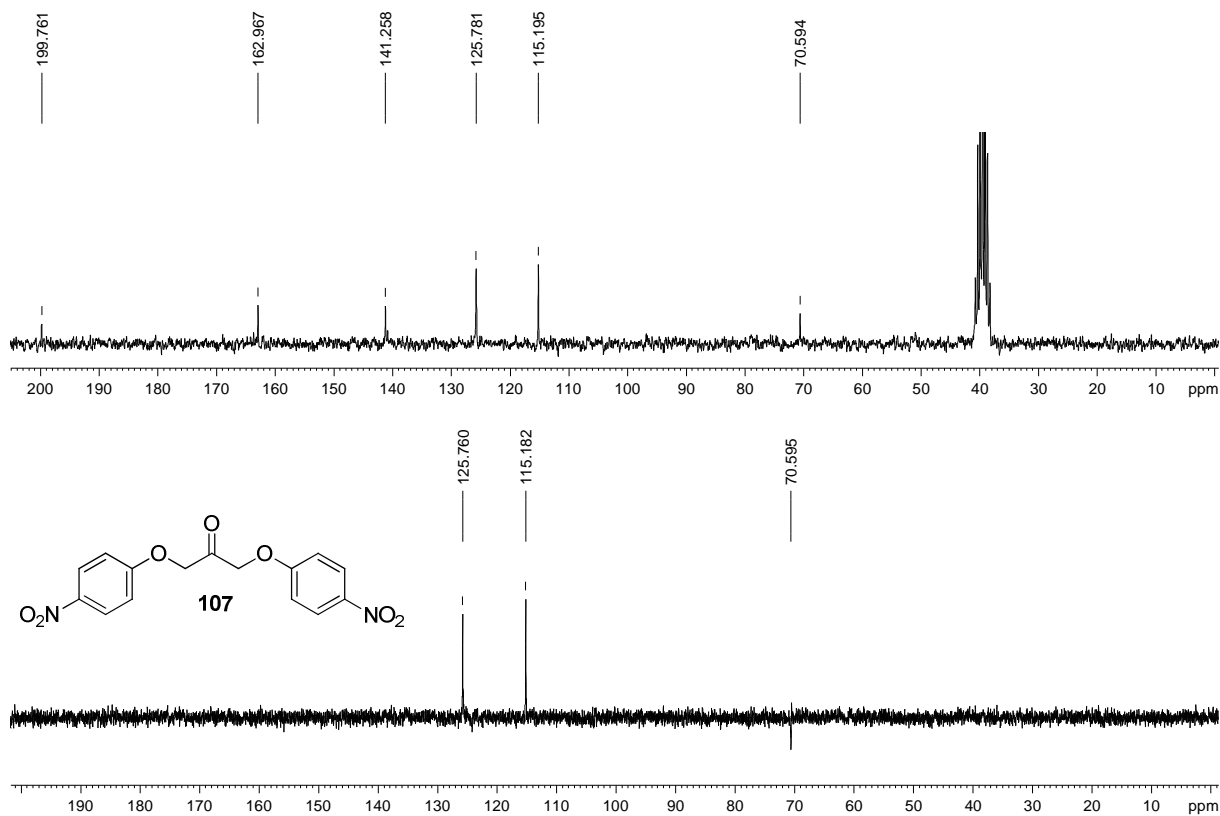
Figura A. 269 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 107.**Figura A. 270 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 107.**

Figura A. 271 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 108.

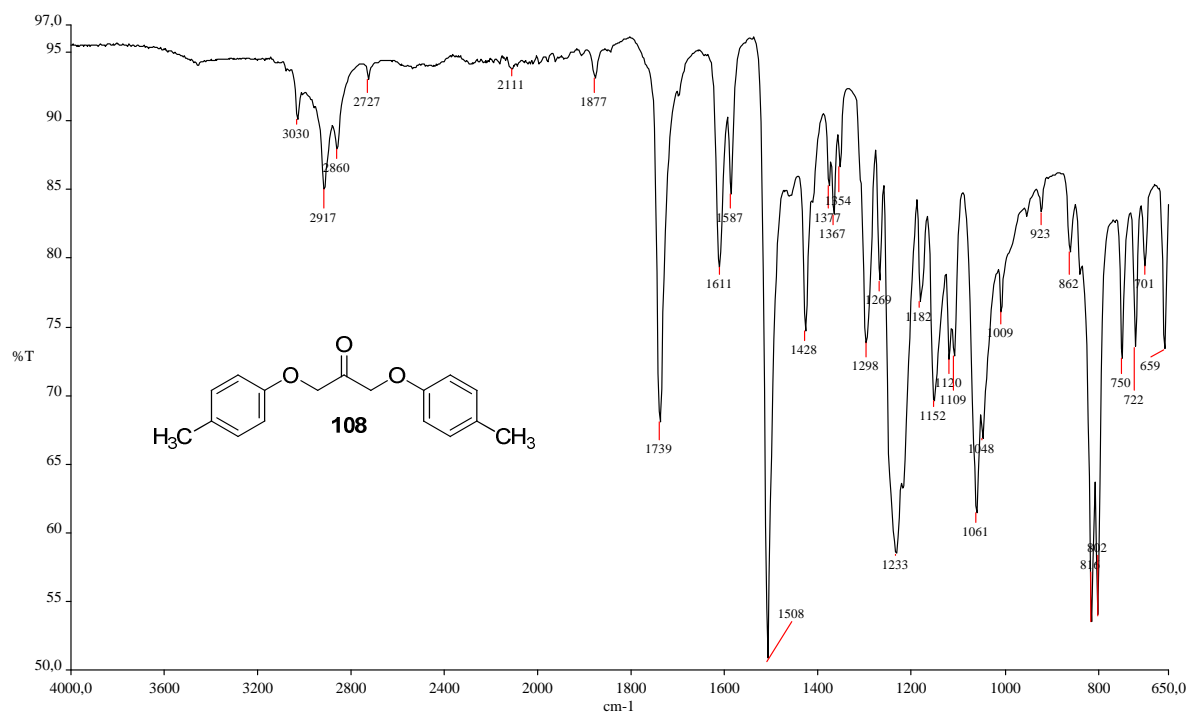


Figura A. 272 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 108.

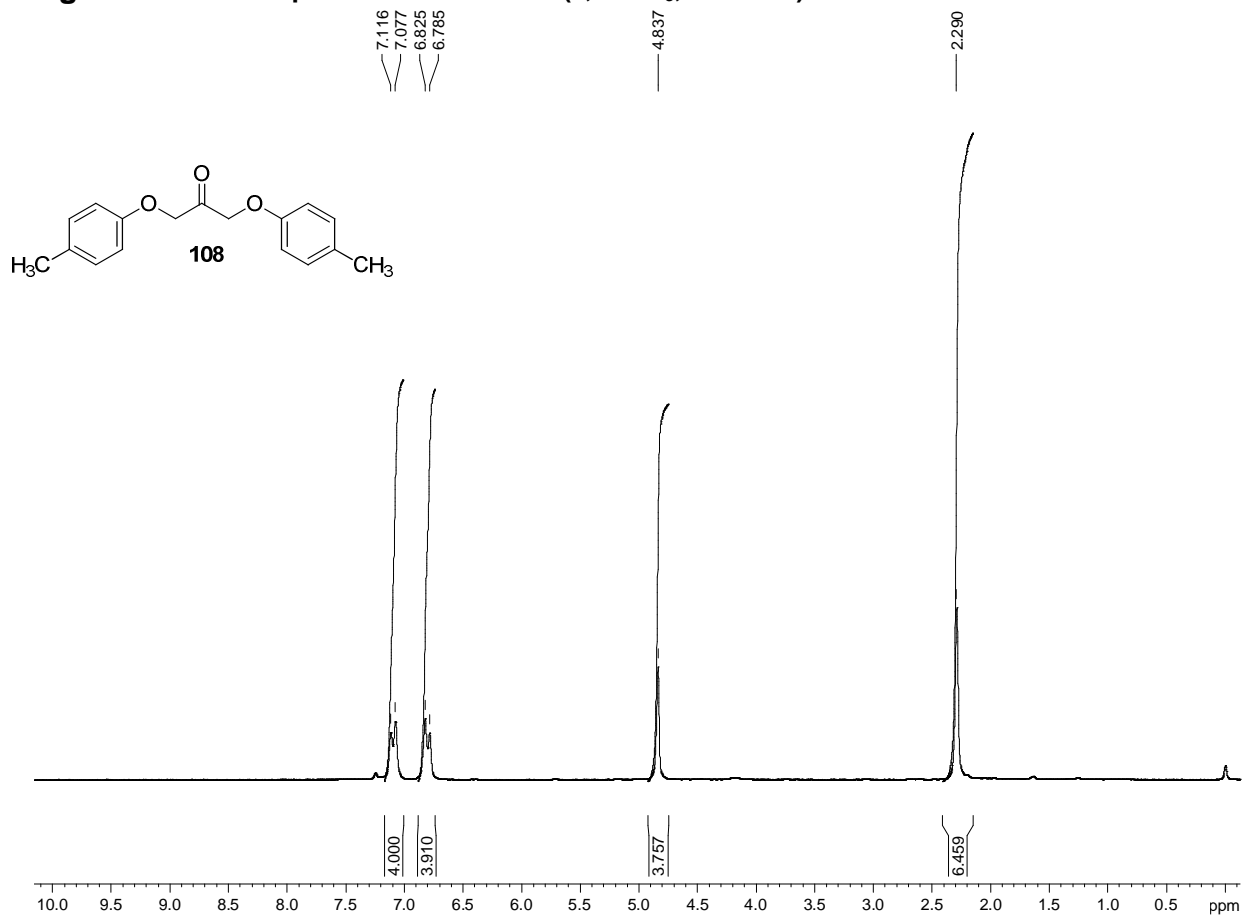


Figura A. 273 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 108.

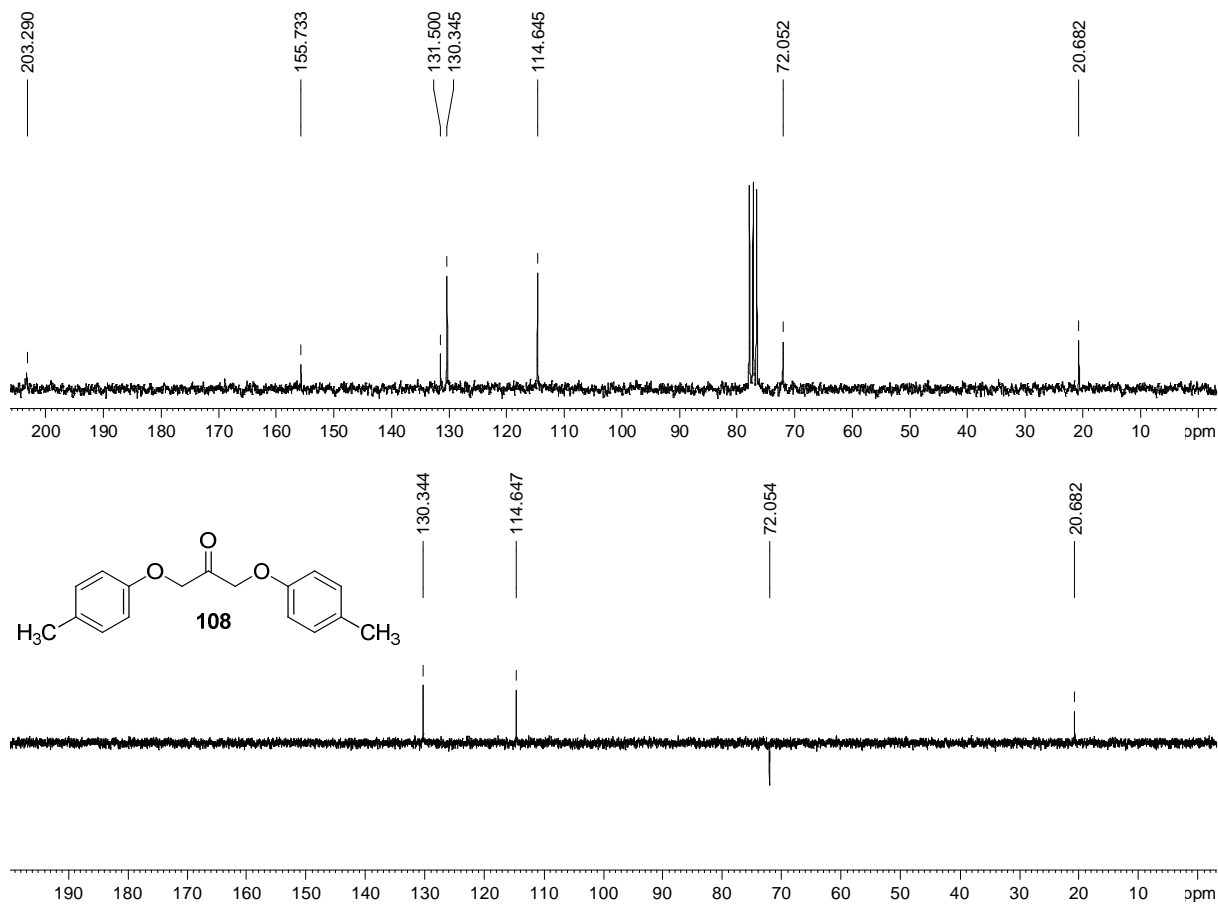


Figura A. 274 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 109.

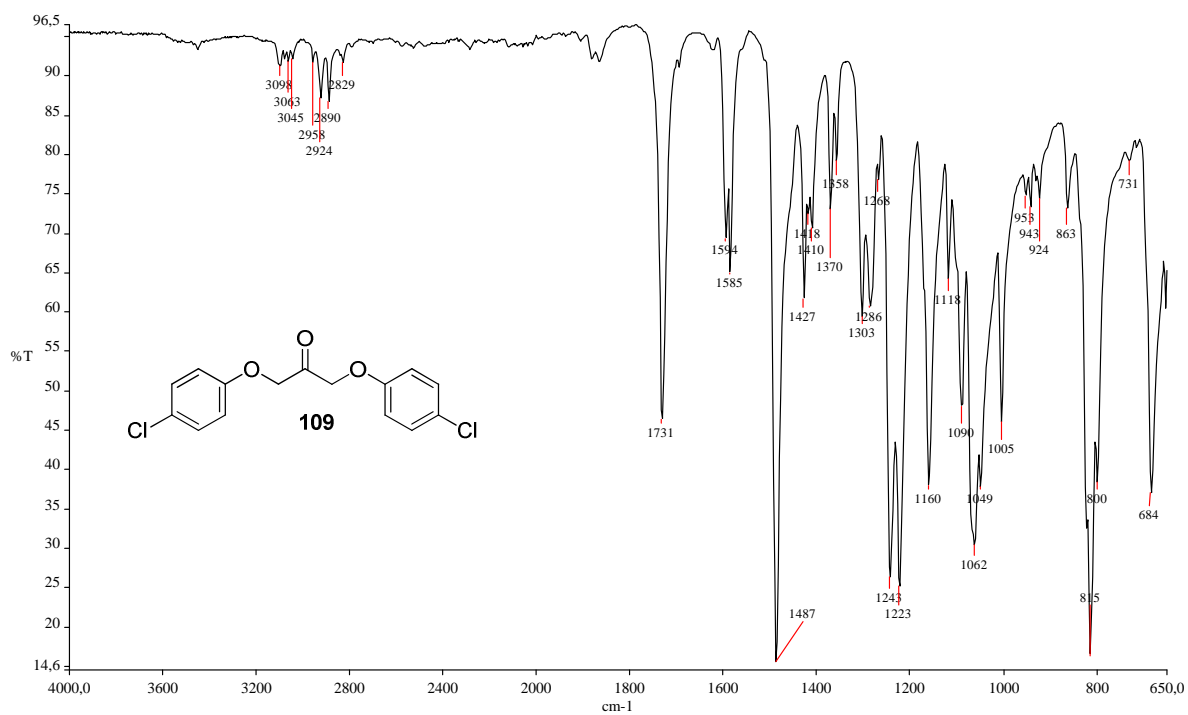


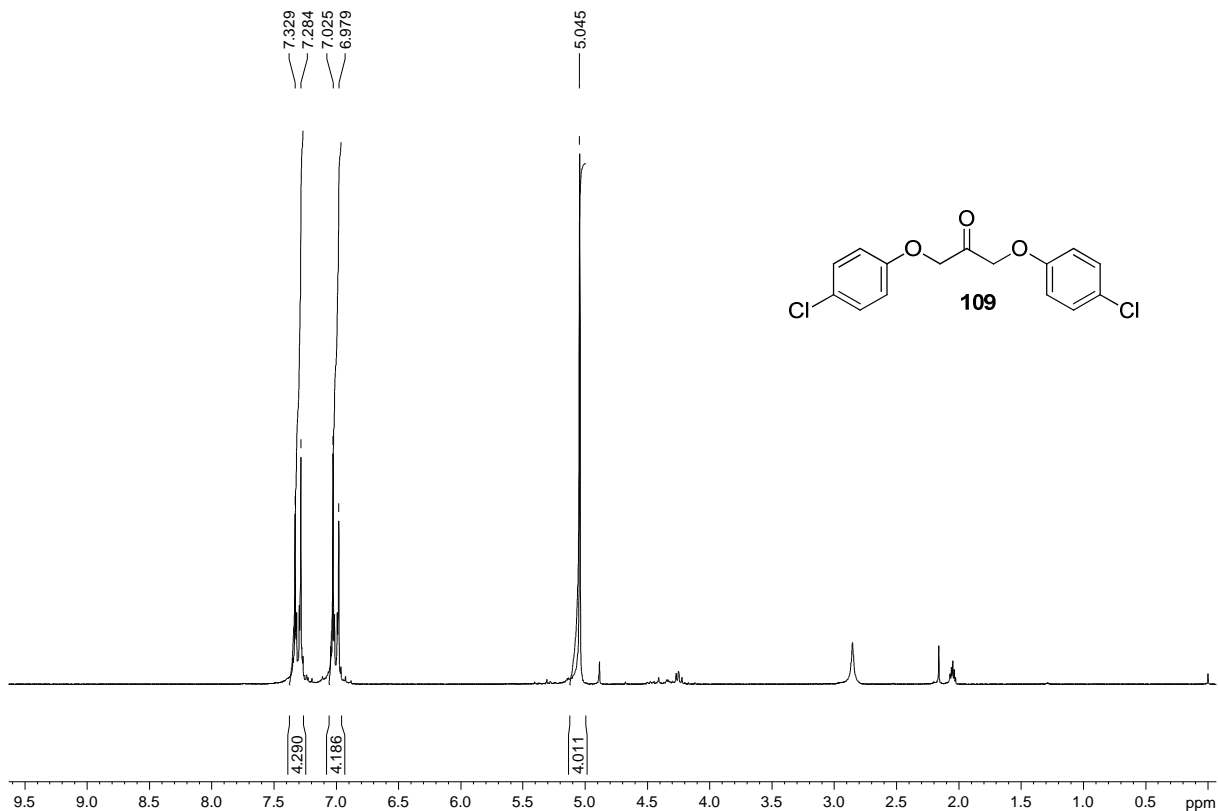
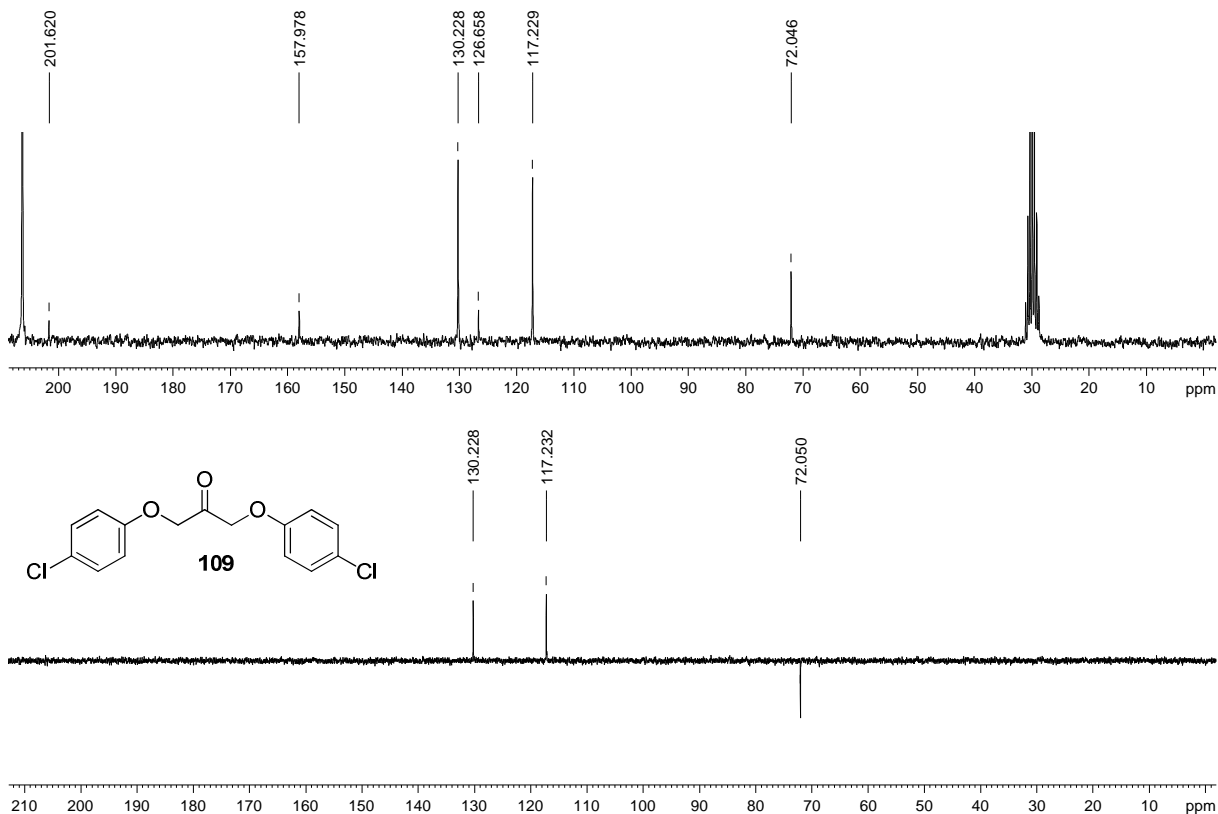
Figura A. 275 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 109.Figura A. 276 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 109.

Figura A. 277 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 110.

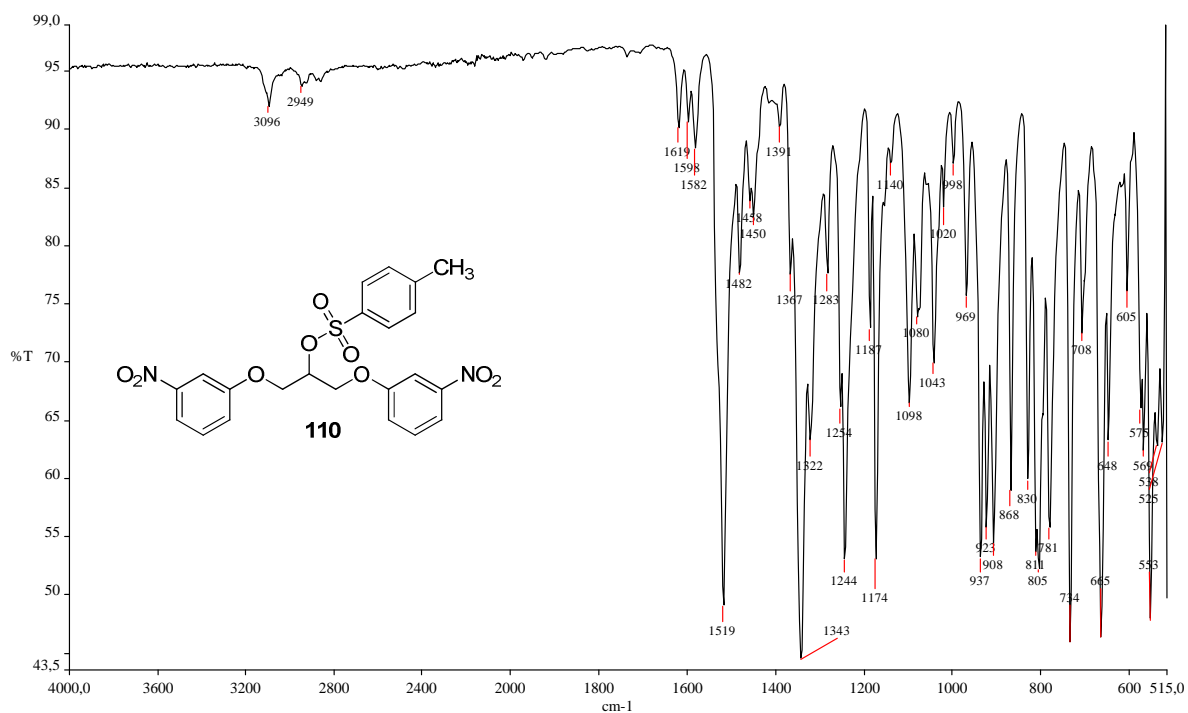


Figura A. 278 - Espectro de RMN de ¹H (δ , DMSO-*d*₆, 200 MHz) de 110.

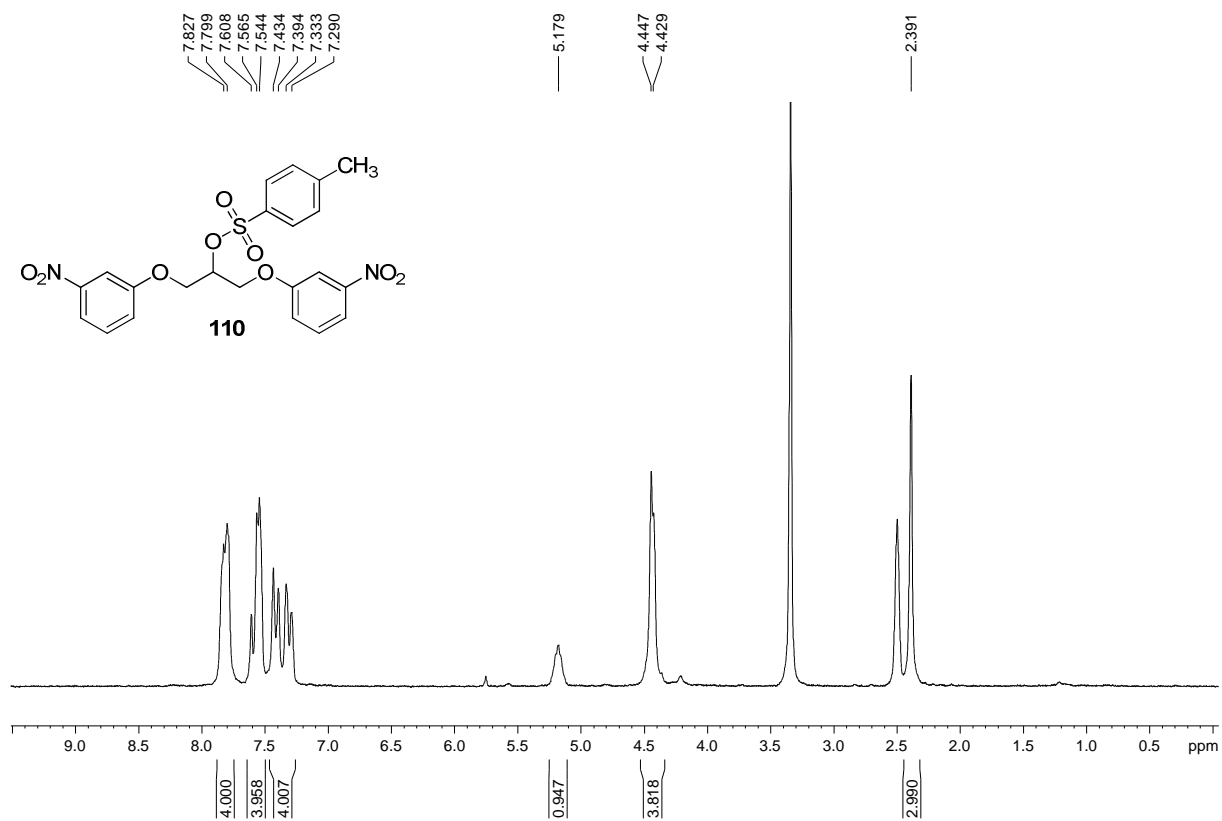


Figura A. 279 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 110.

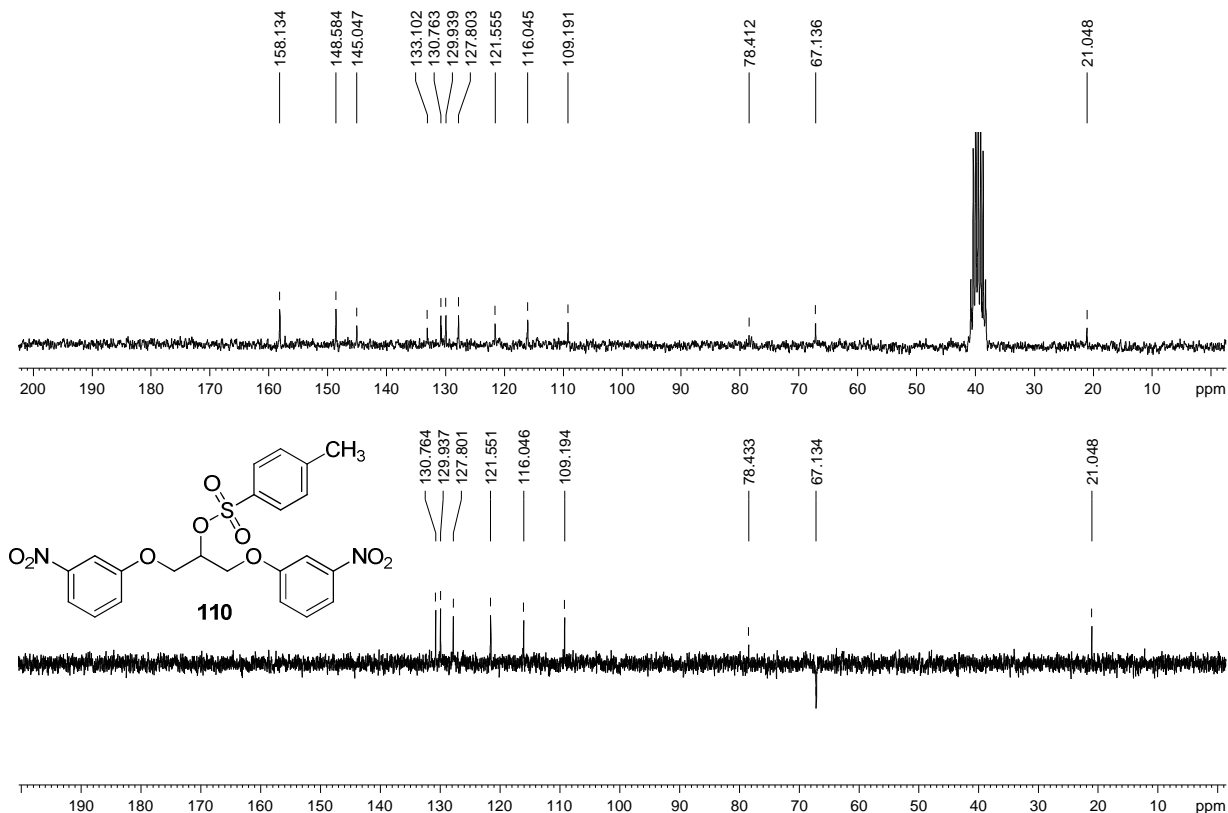


Figura A. 280 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 111.

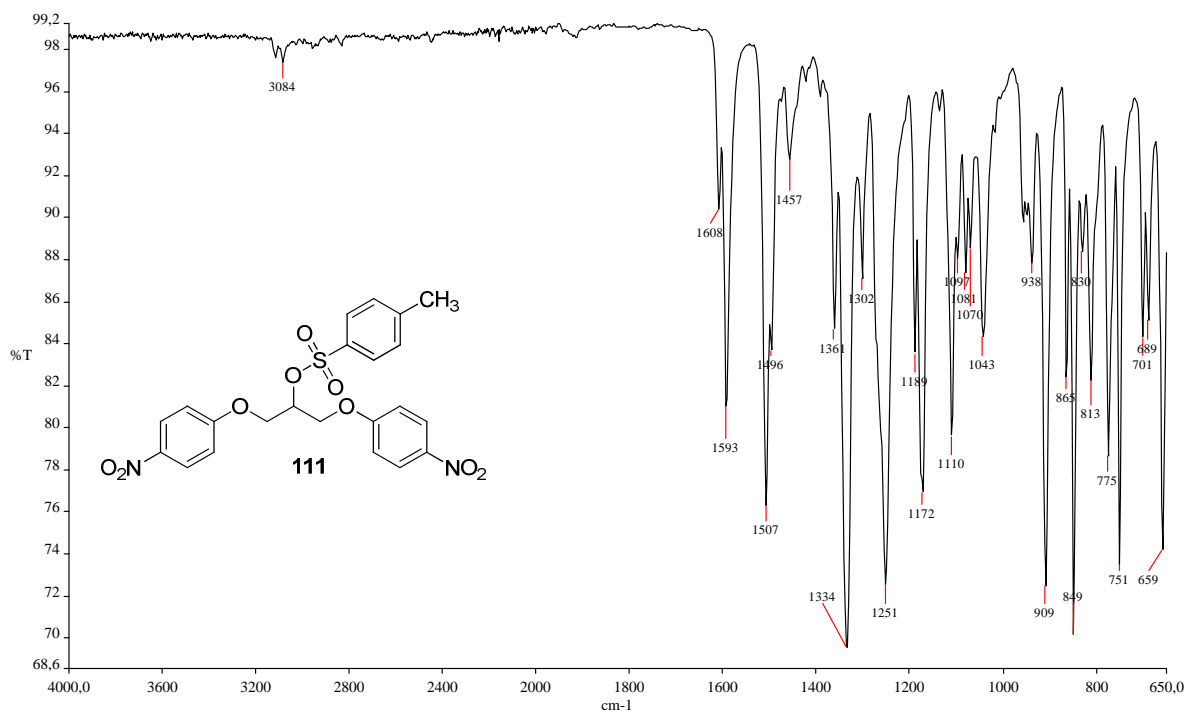


Figura A. 281 - Espectro de RMN de ^1H (δ , DMSO- d_6 , 200 MHz) de 111.

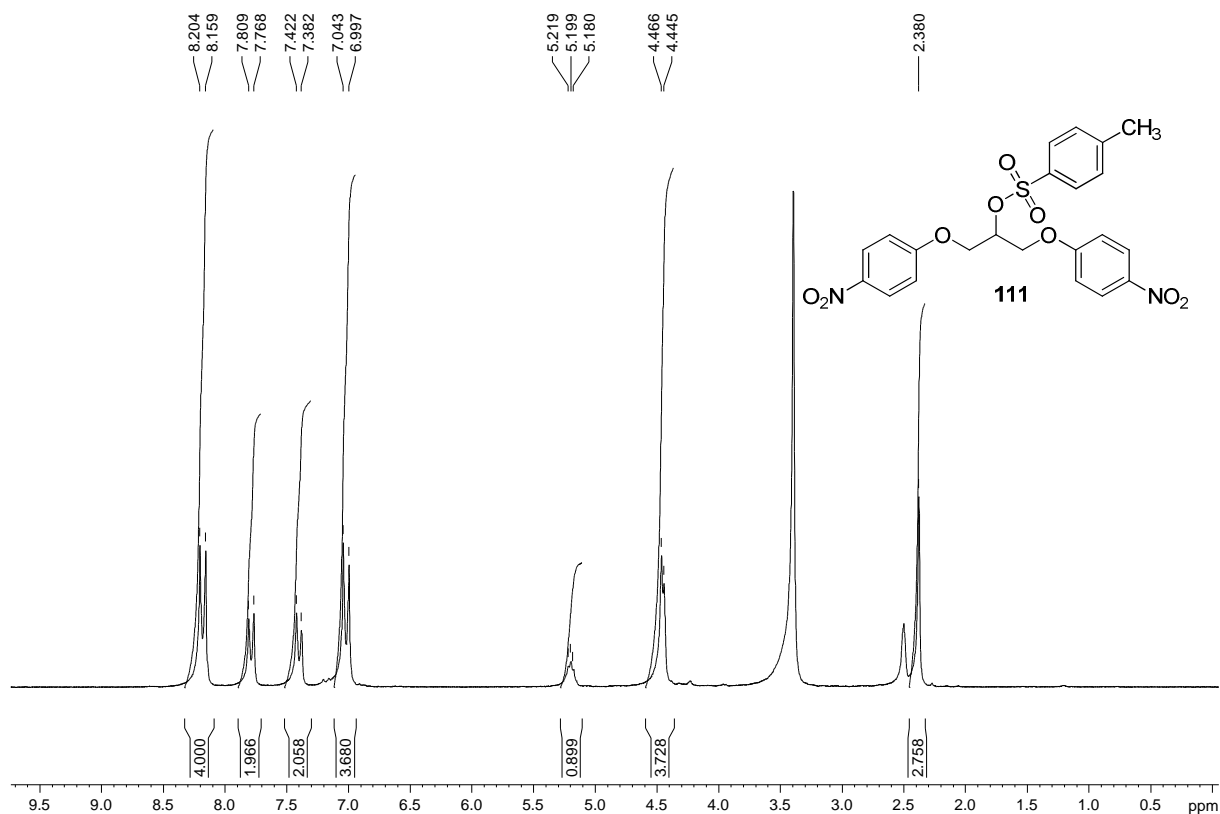


Figura A. 282 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , DMSO- d_6 , 50 MHz) de 111.

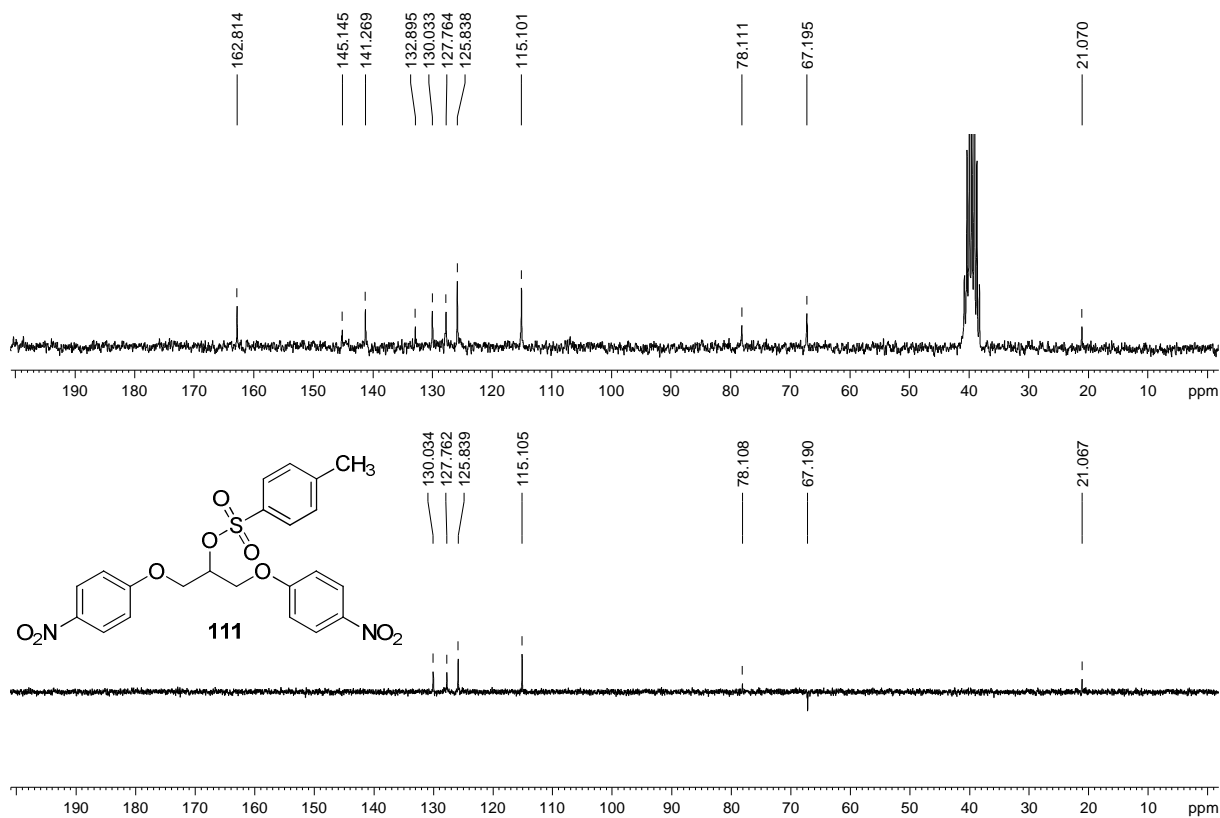


Figura A. 283 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 112.

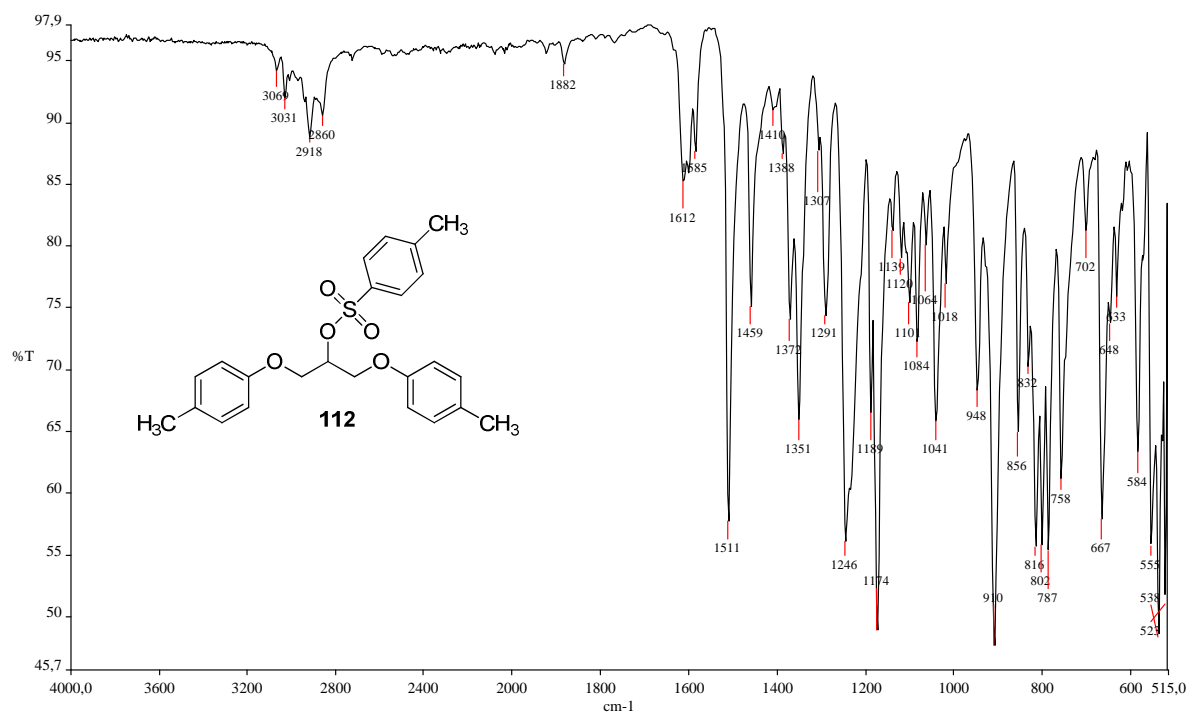


Figura A. 284 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 112.

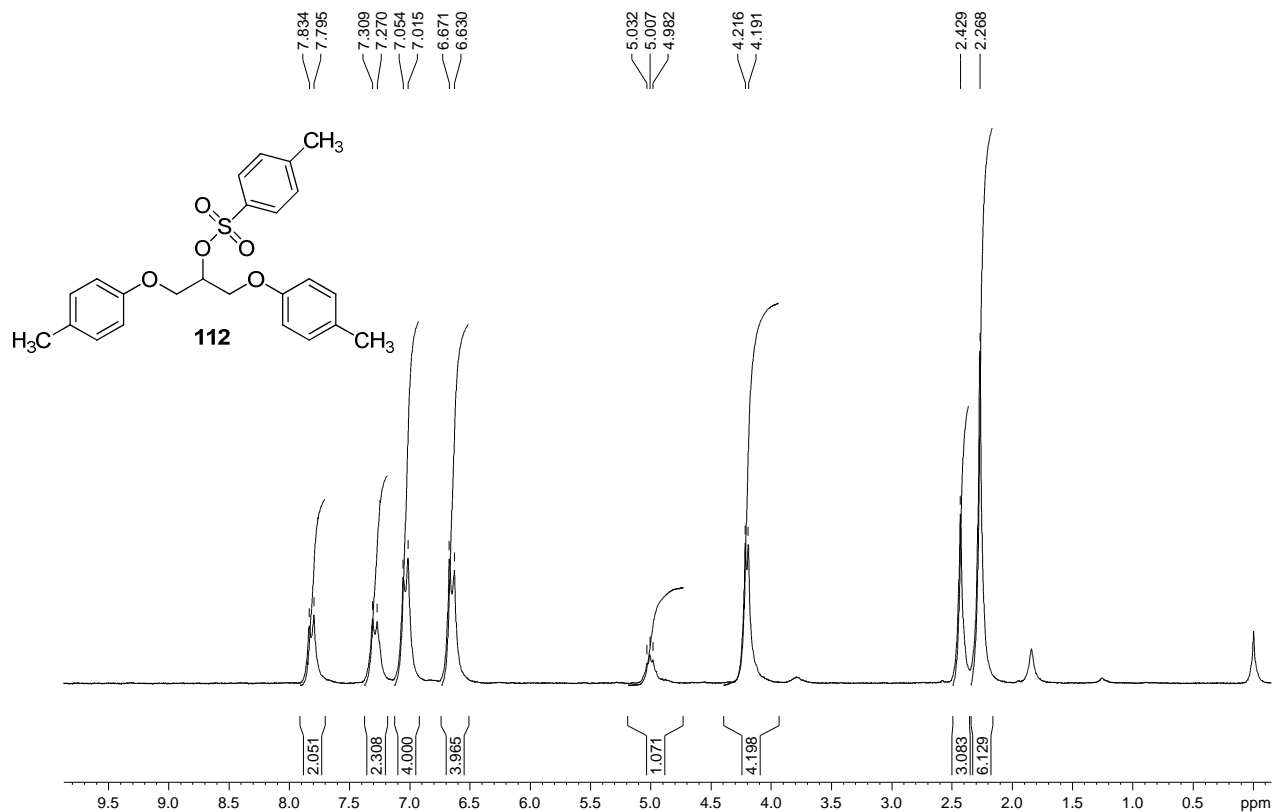


Figura A. 285 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 112.

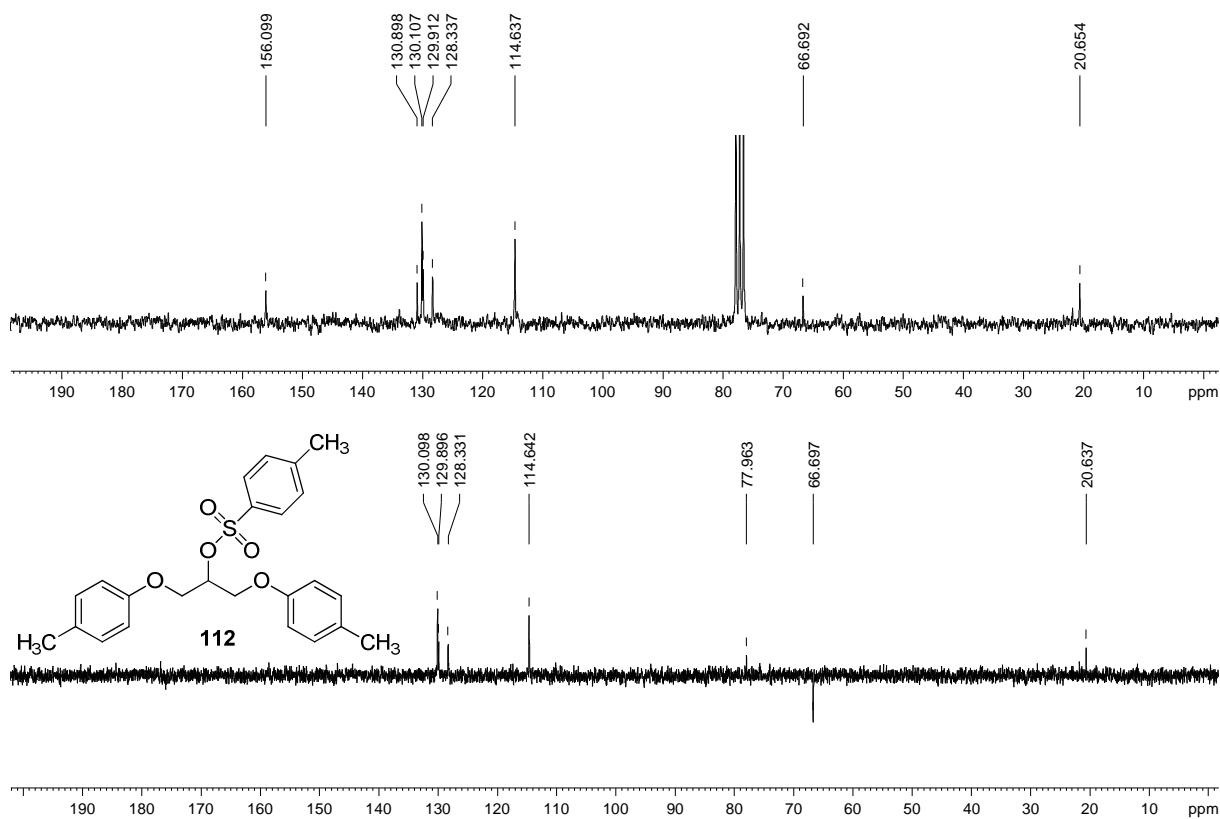


Figura A. 286 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 113.

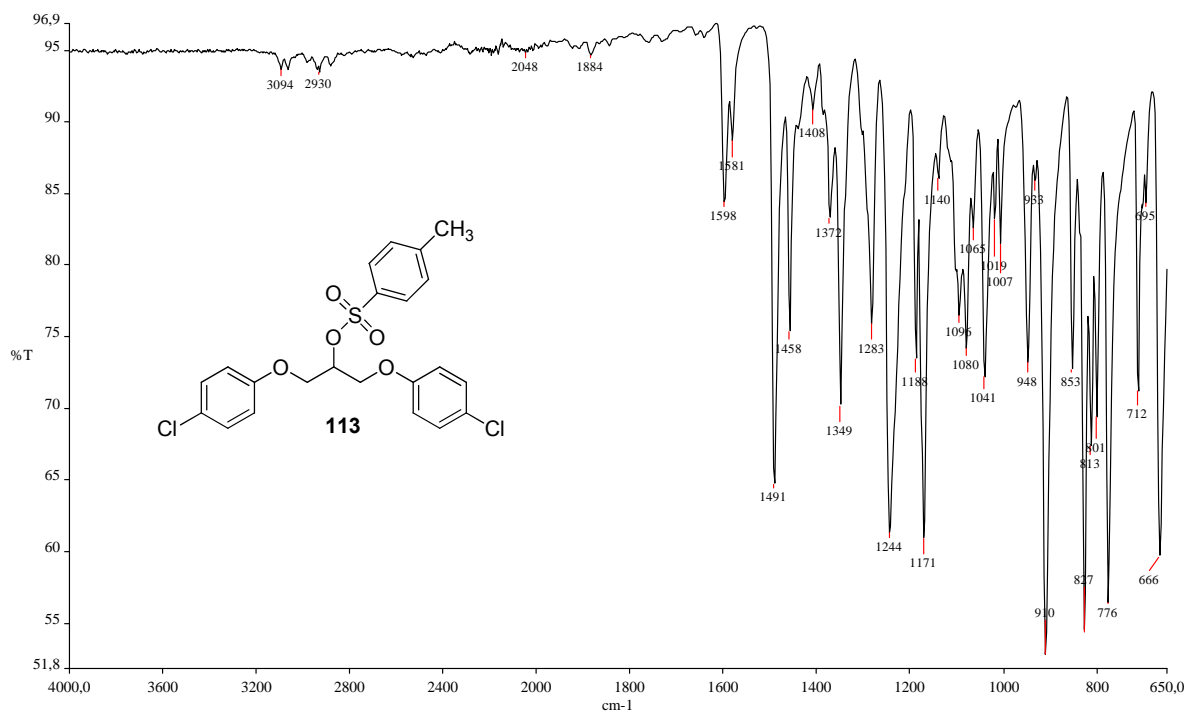


Figura A. 287 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 113.

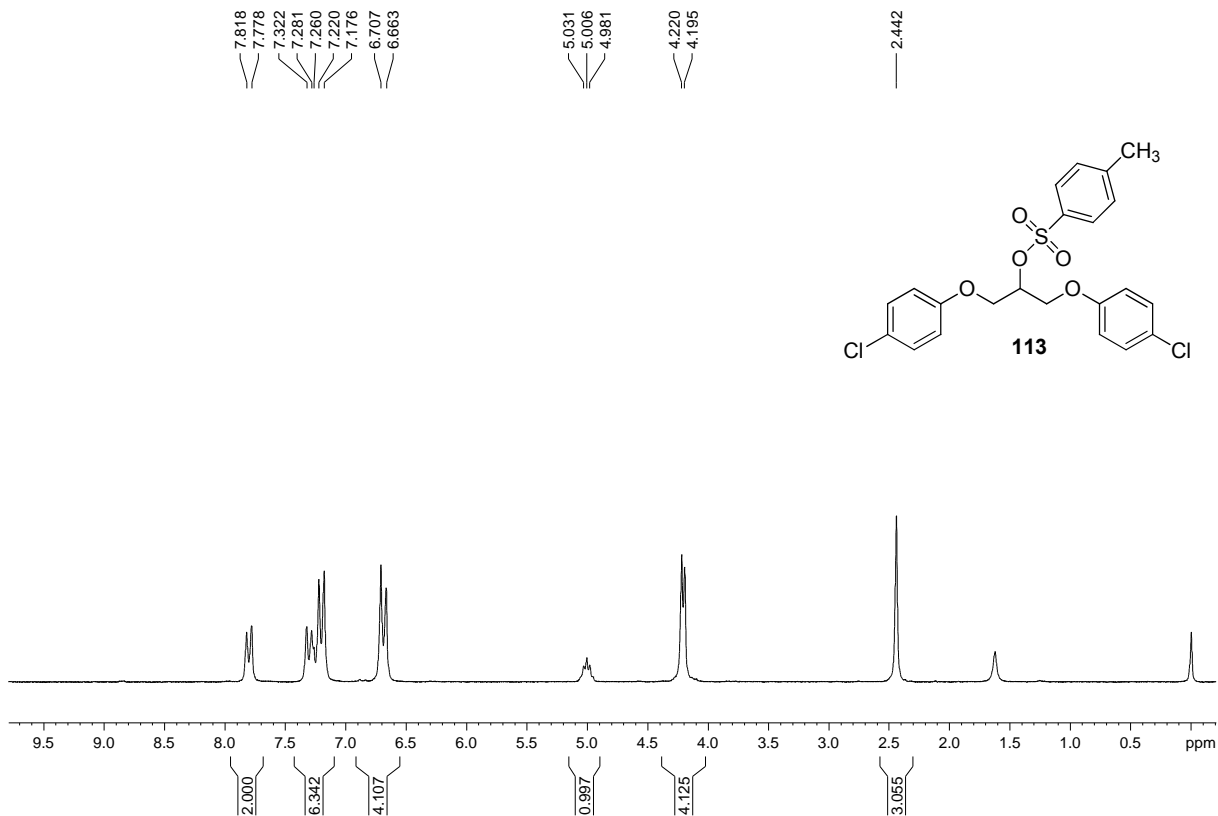


Figura A. 288 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 113.

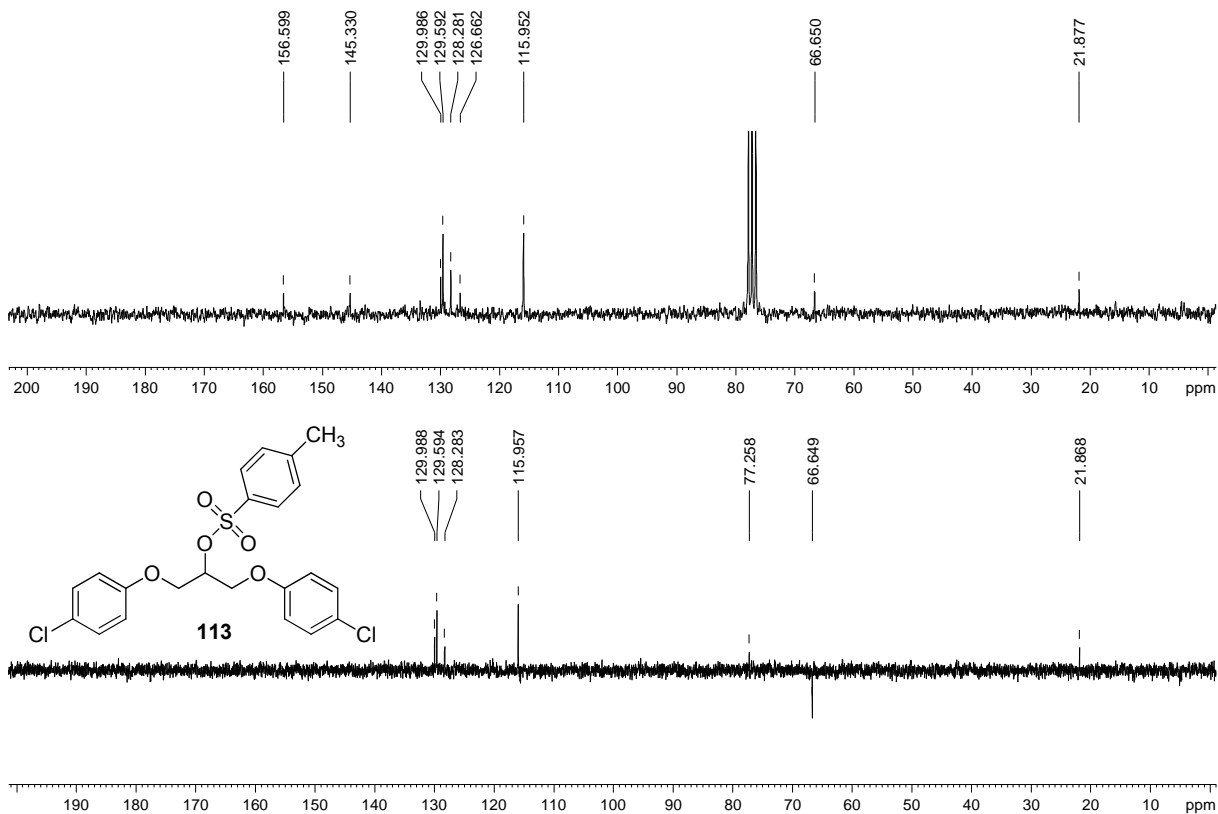


Figura A. 289 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 85.

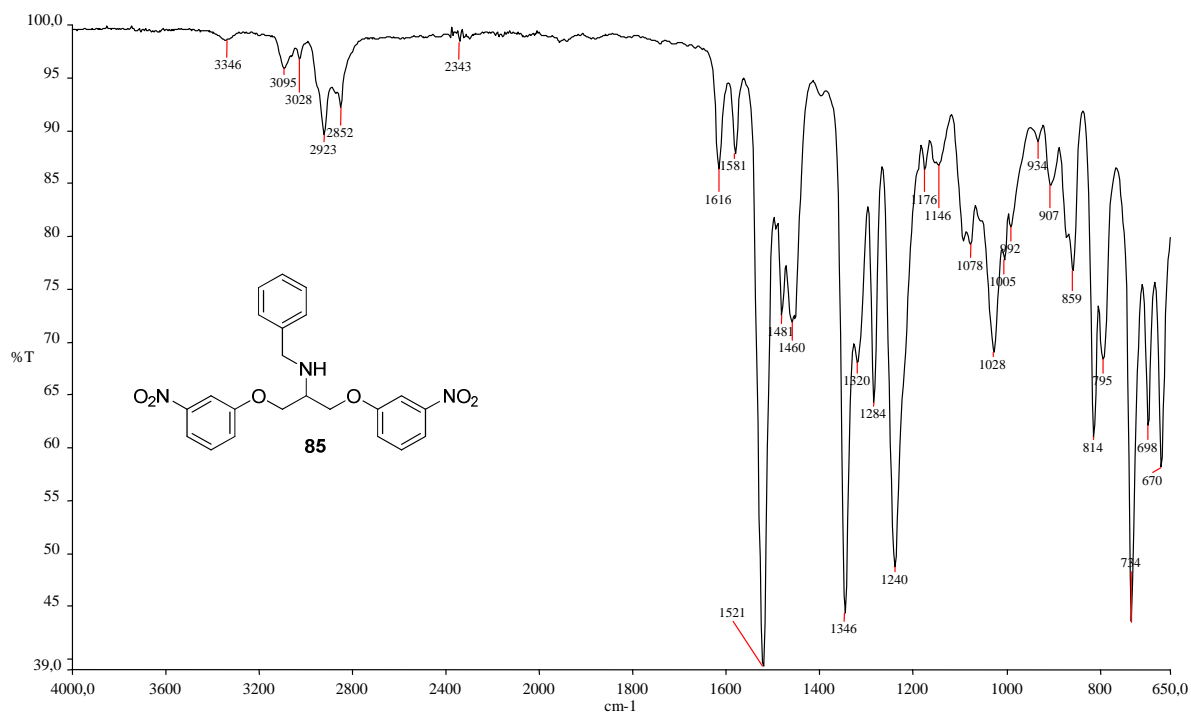


Figura A. 290 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 85.

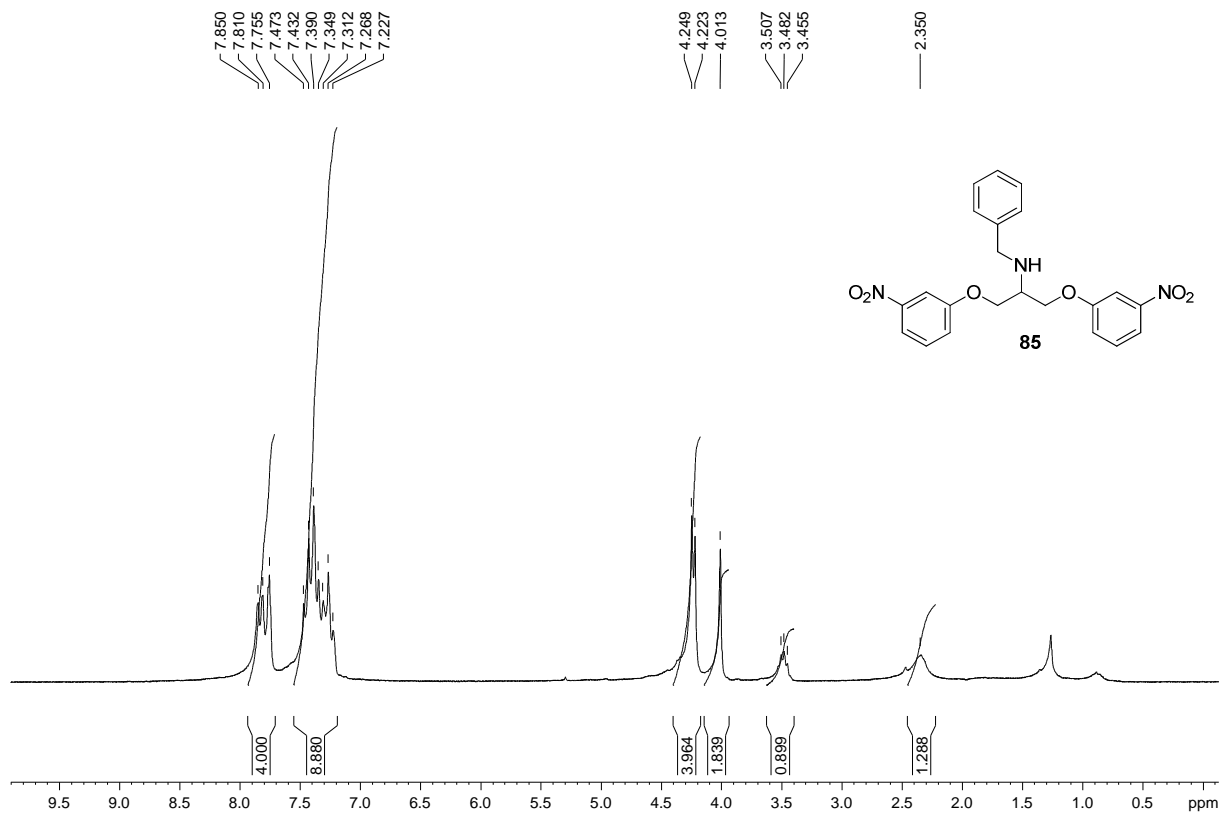


Figura A. 291 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 85.

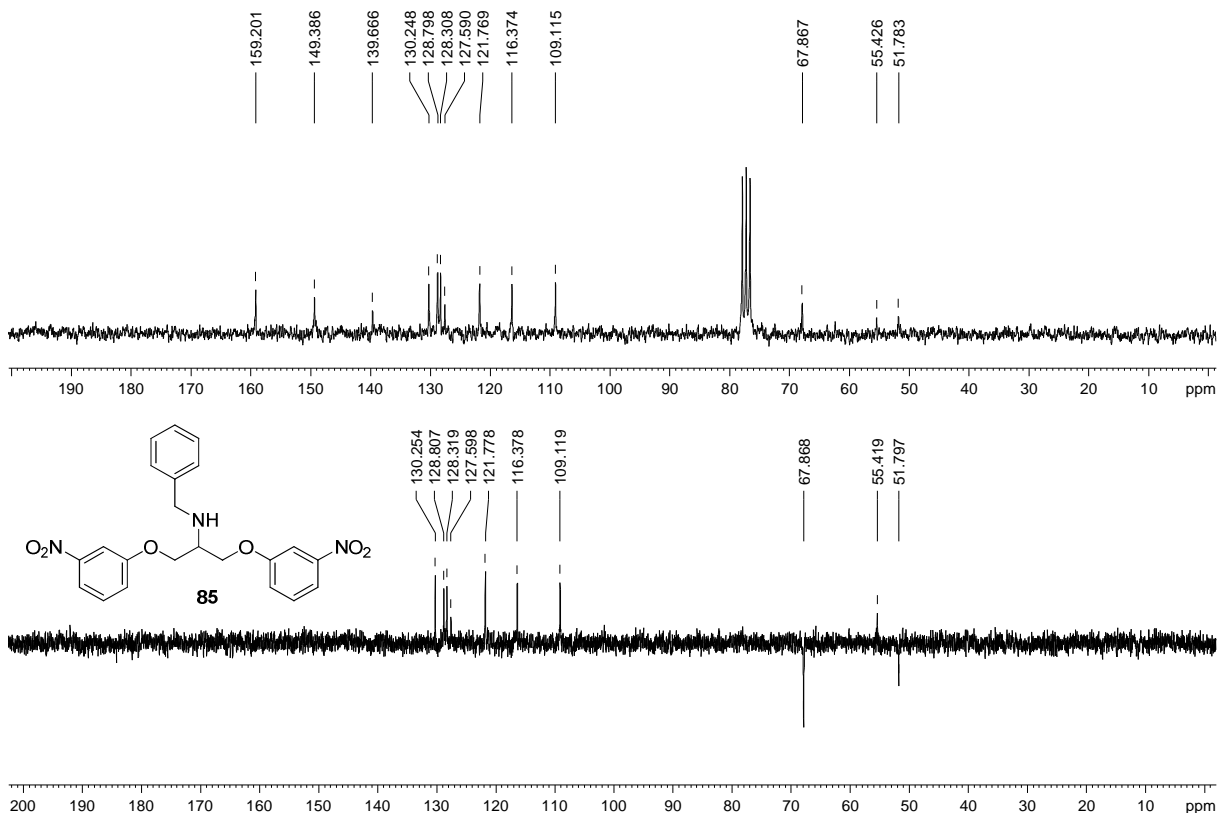


Figura A. 292 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 86.

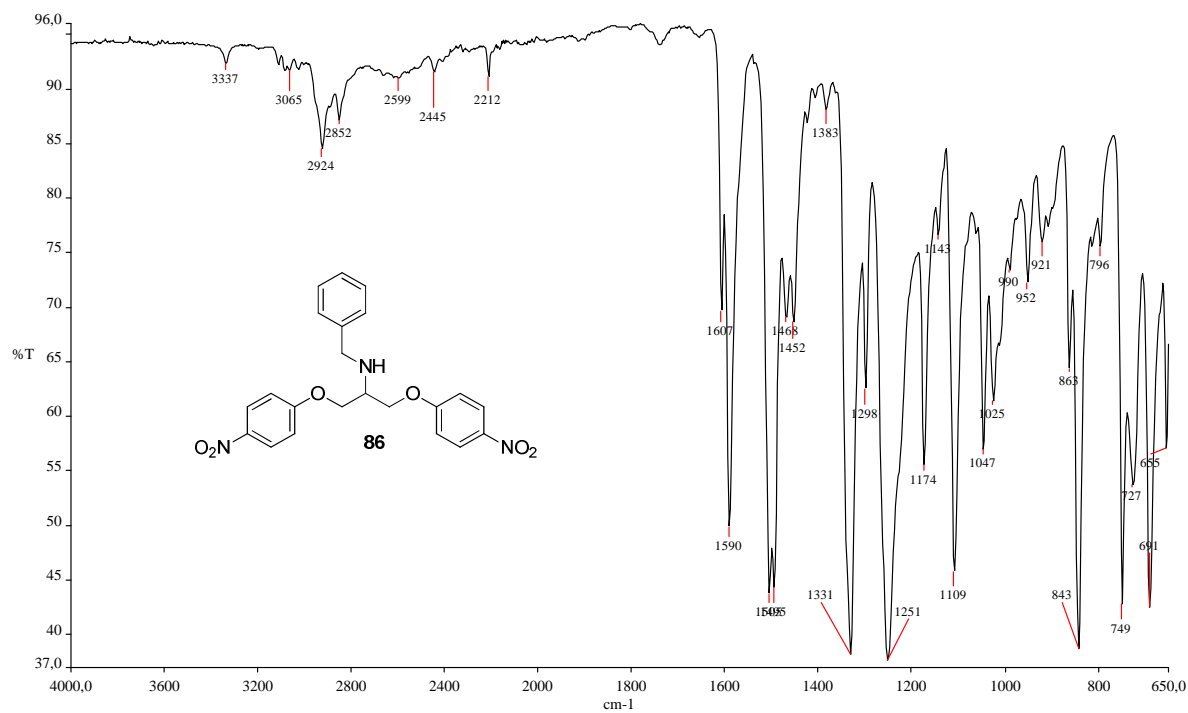


Figura A. 293 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 86.

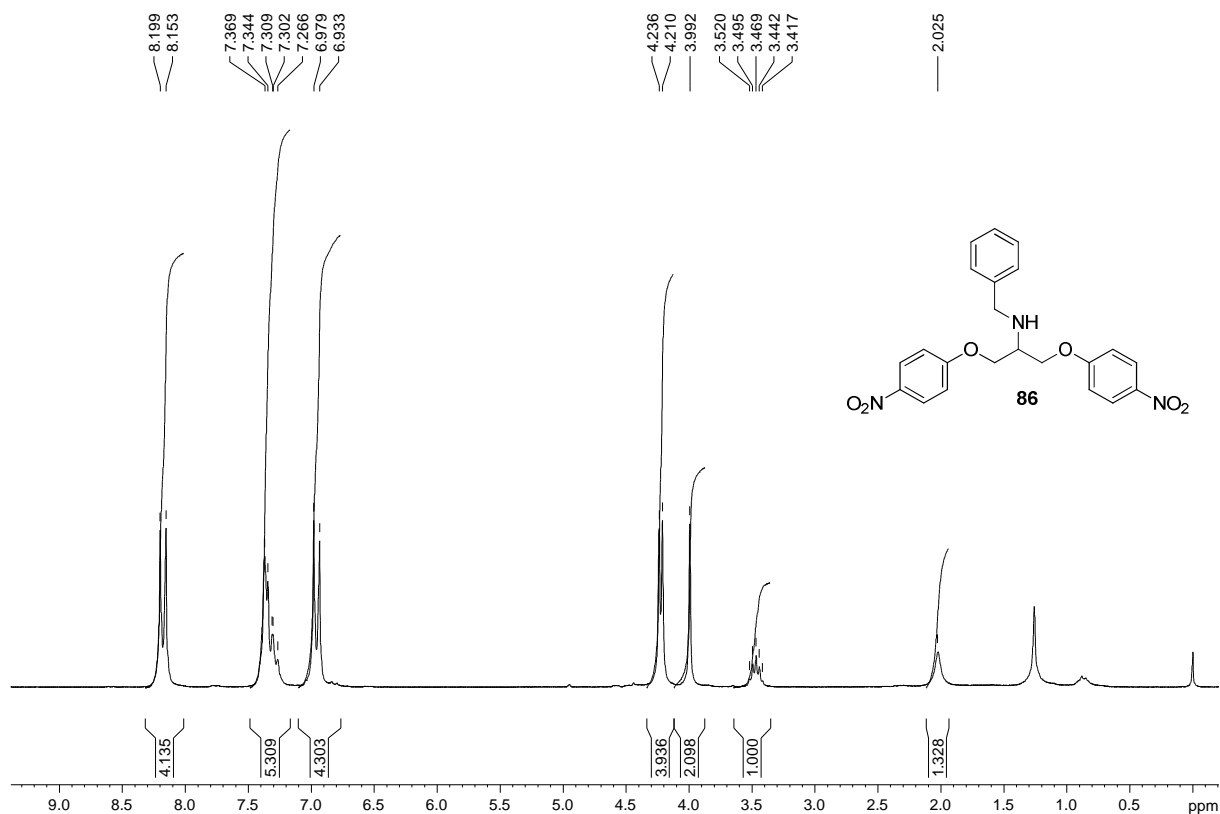


Figura A. 294 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 86.

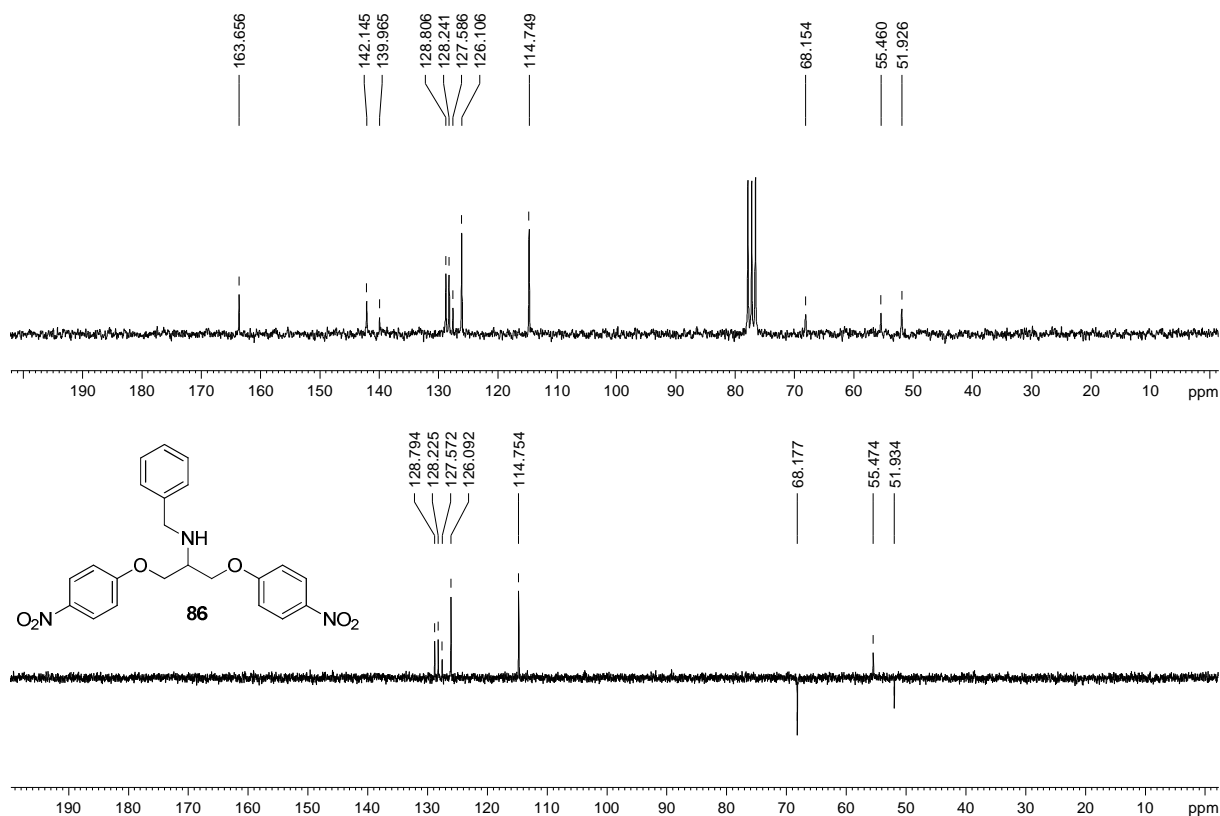


Figura A. 295 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 87.

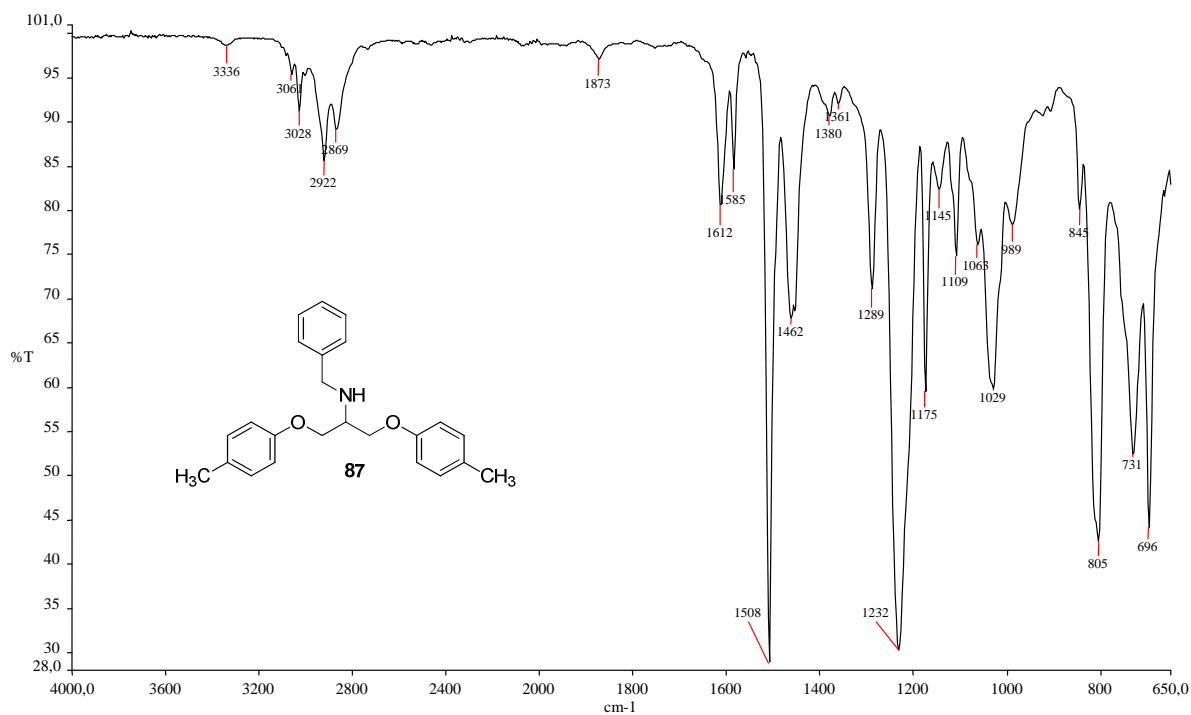


Figura A. 296 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 87.

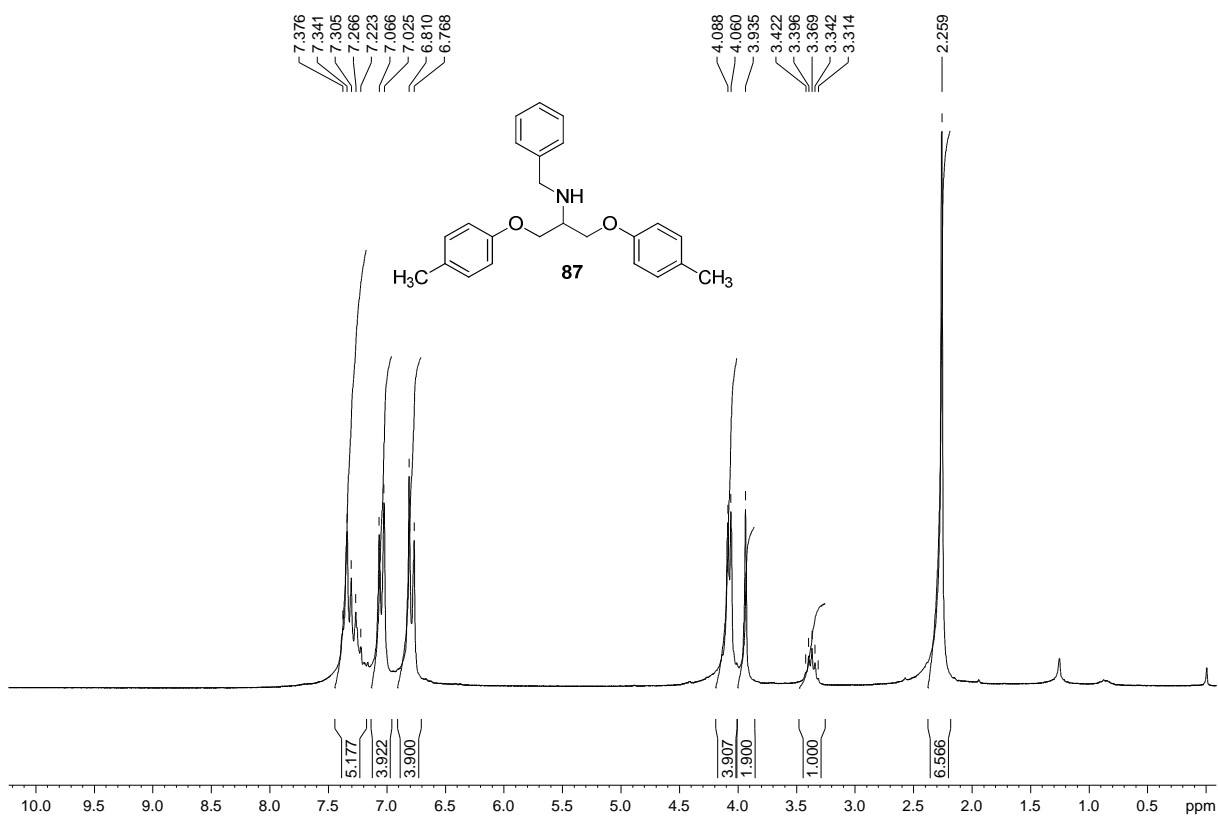


Figura A. 297 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 87.

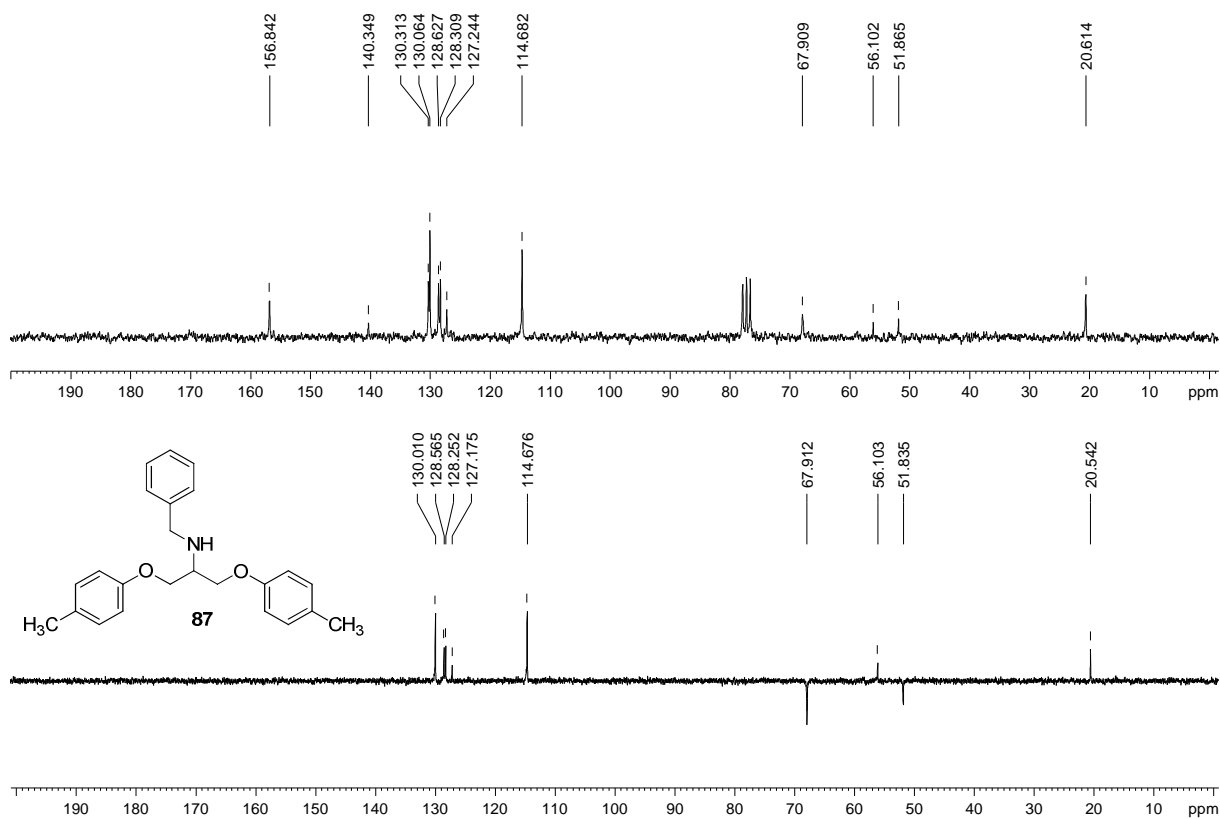


Figura A. 298 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 88.

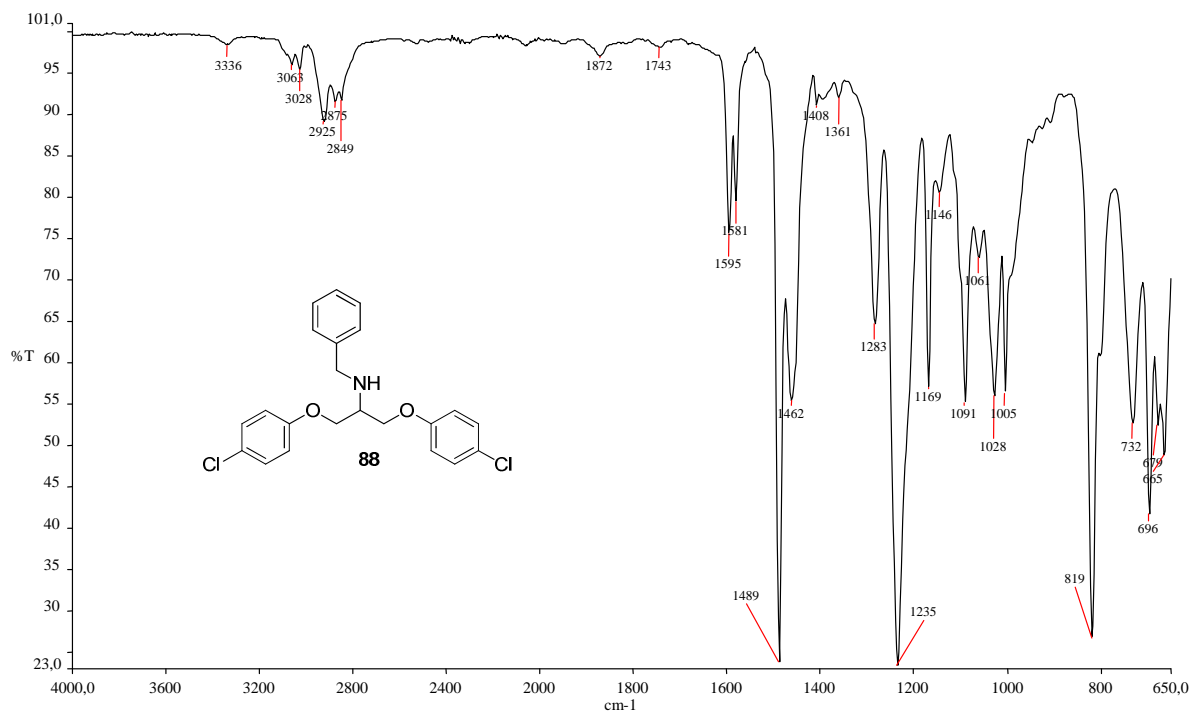


Figura A. 299 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 88.

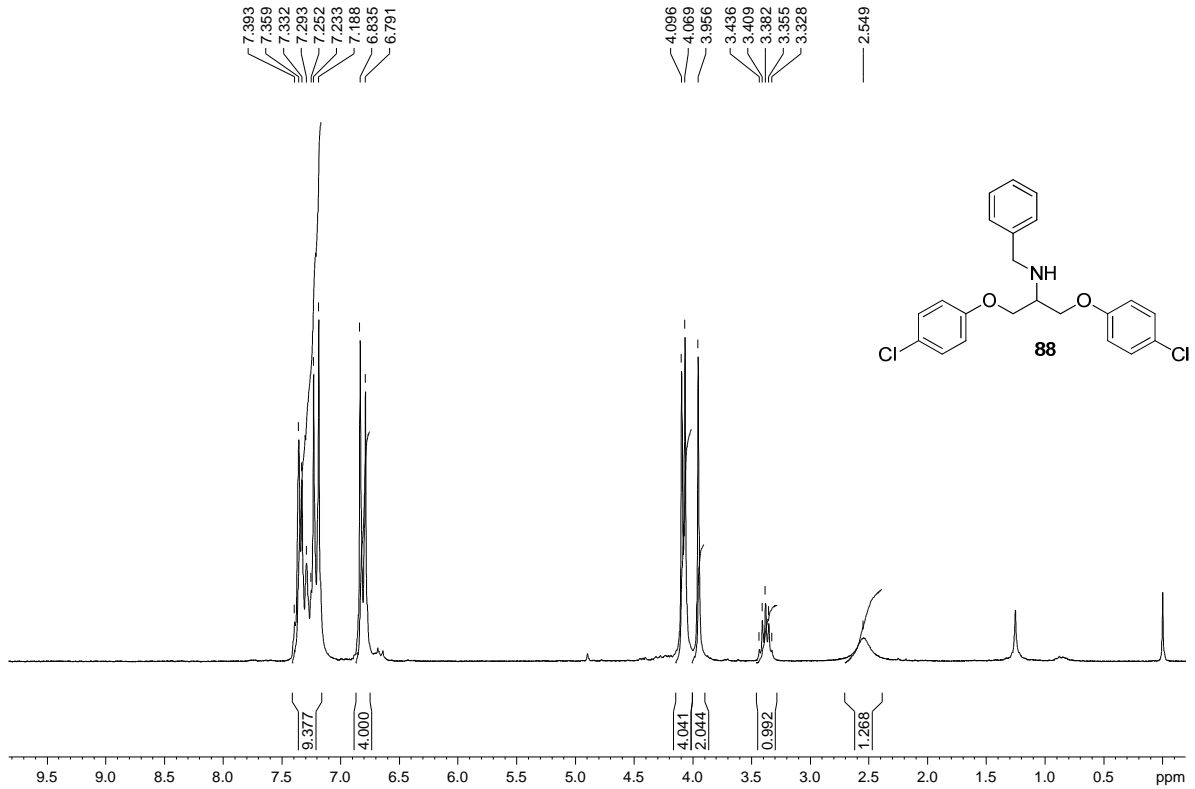


Figura A. 300 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 88.

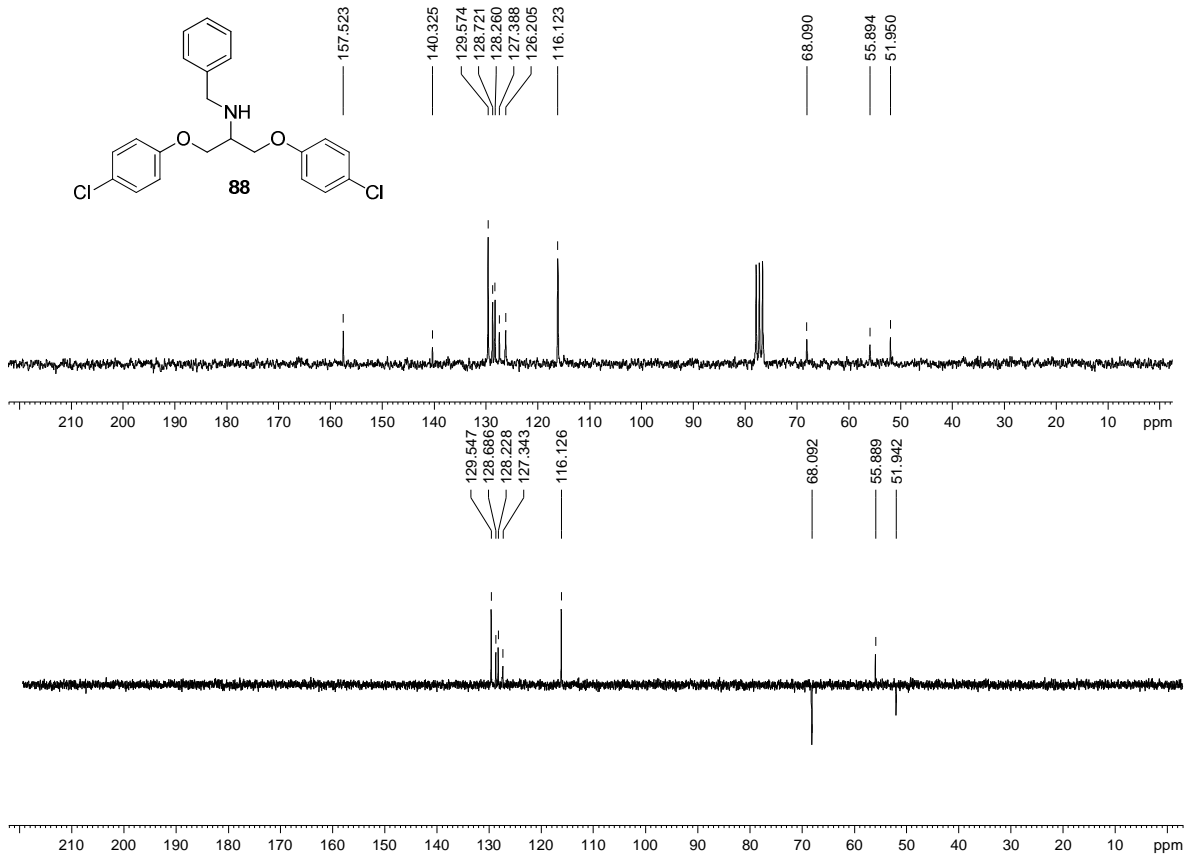


Figura A. 301 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 89.

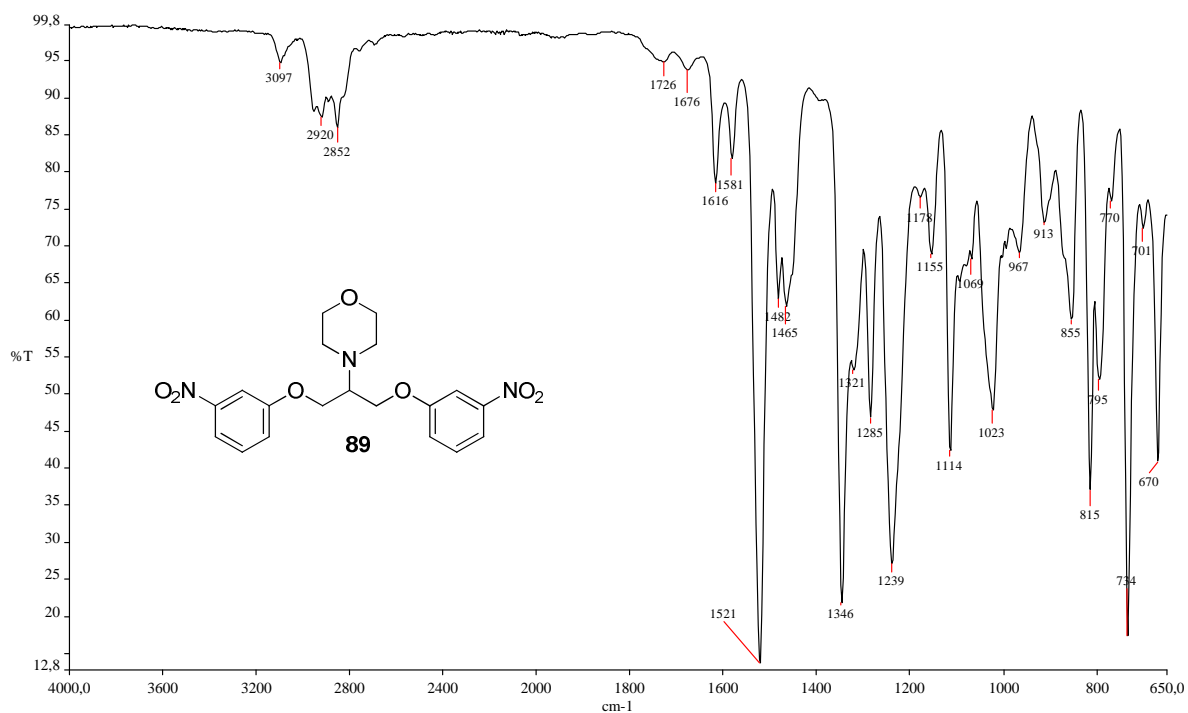


Figura A. 302 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 89.

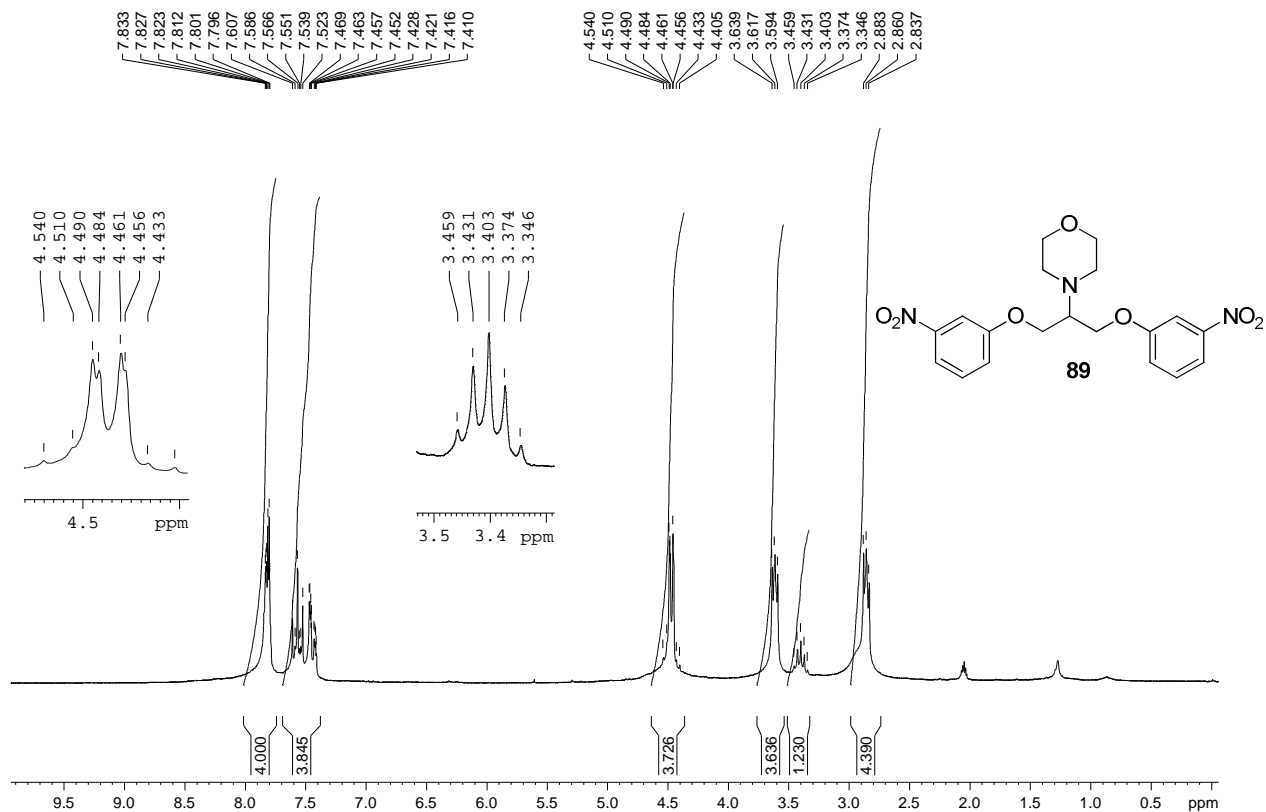


Figura A. 303 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 89.

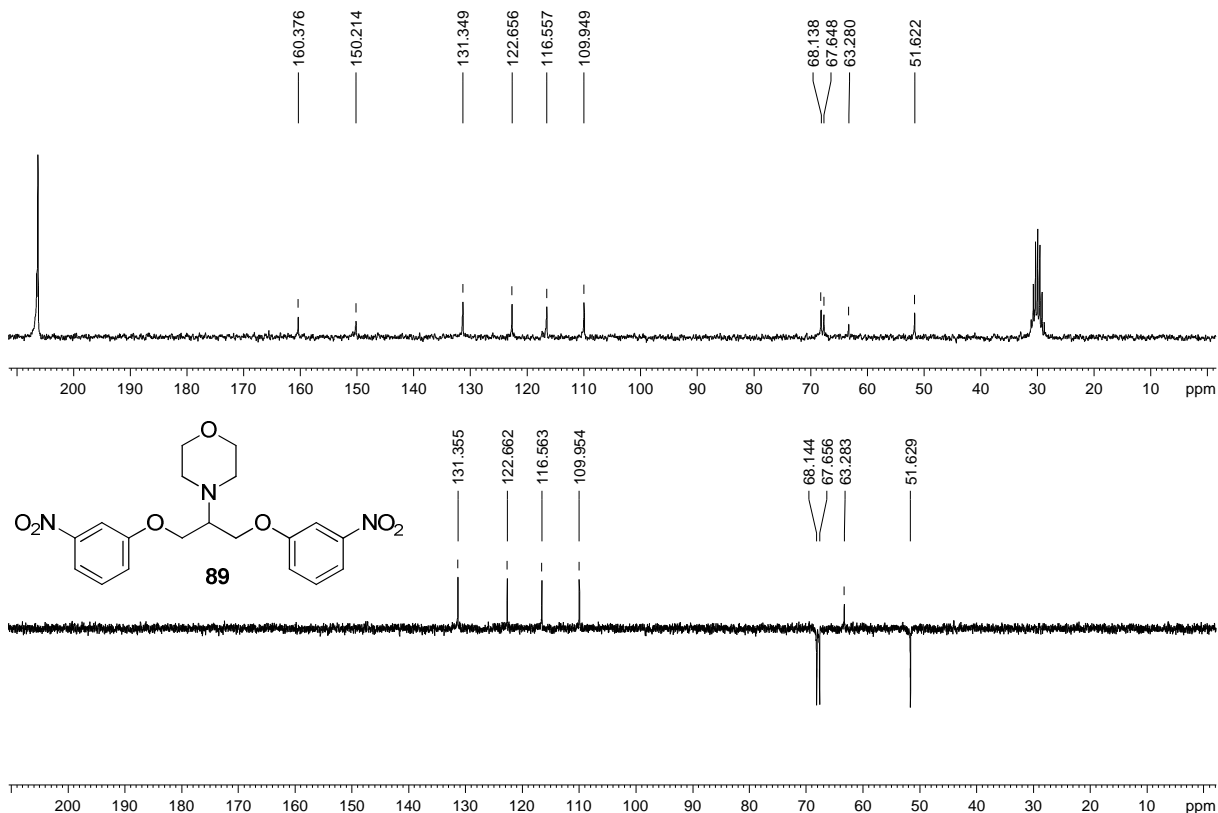


Figura A. 304 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 90.

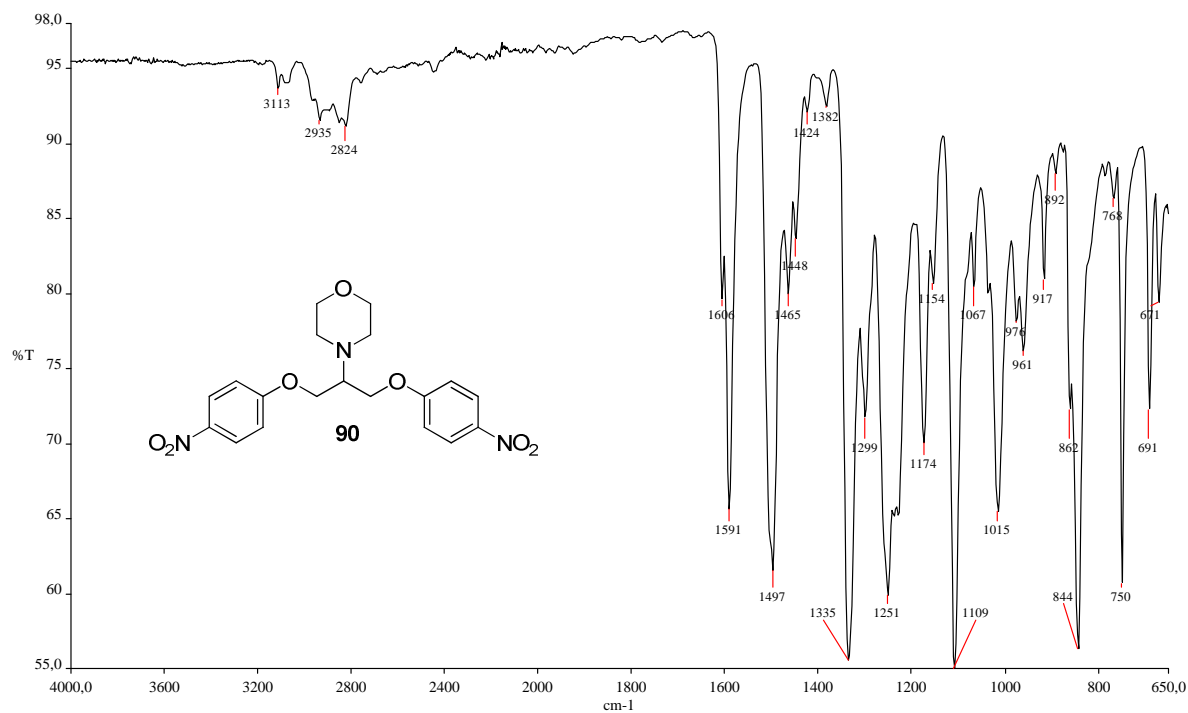


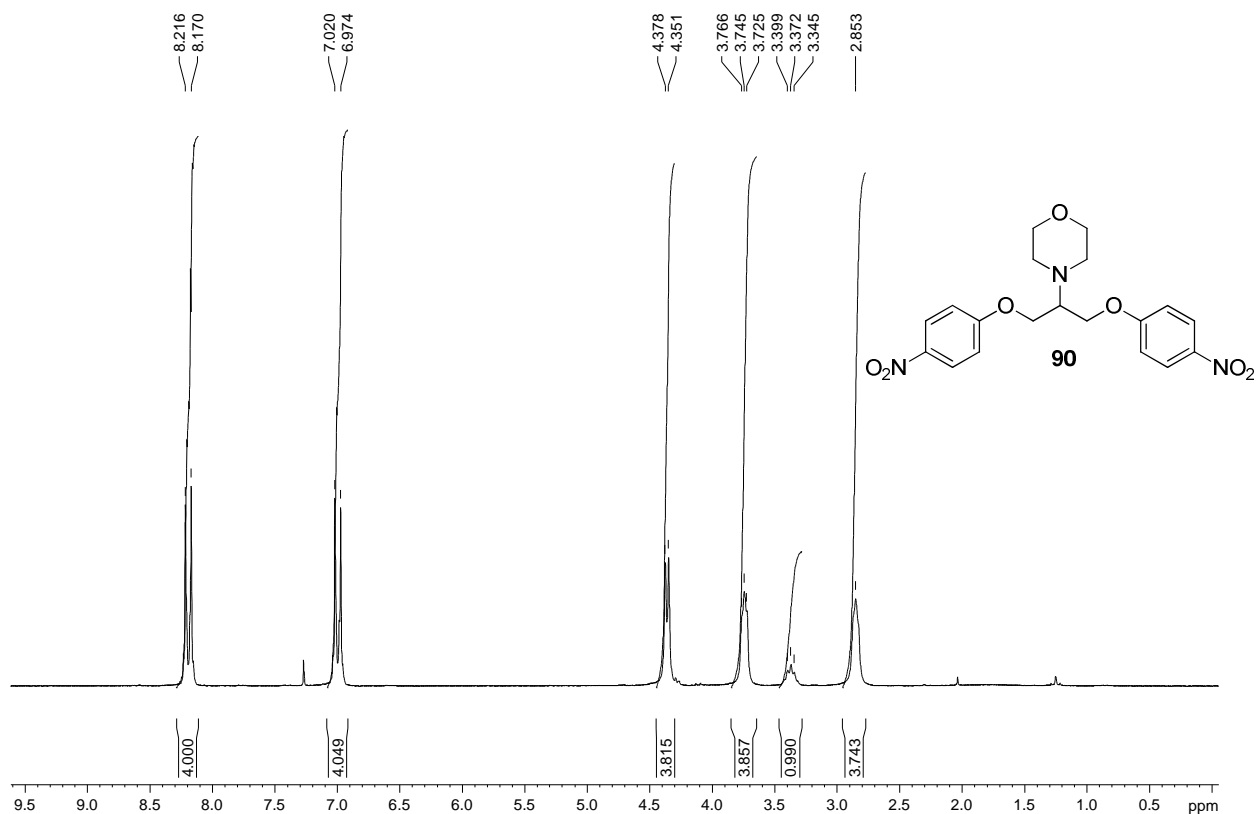
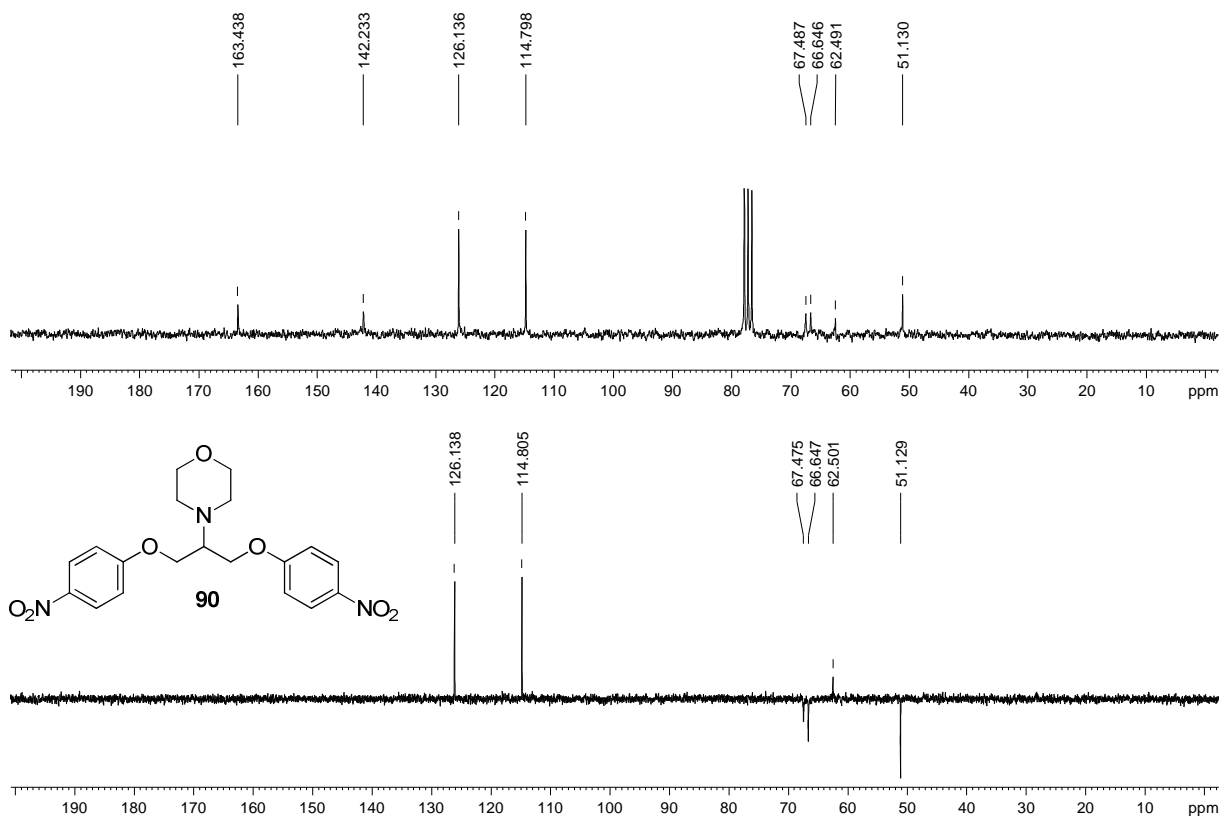
Figura A. 305 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 90.Figura A. 306 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 90.

Figura A. 307 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 91.

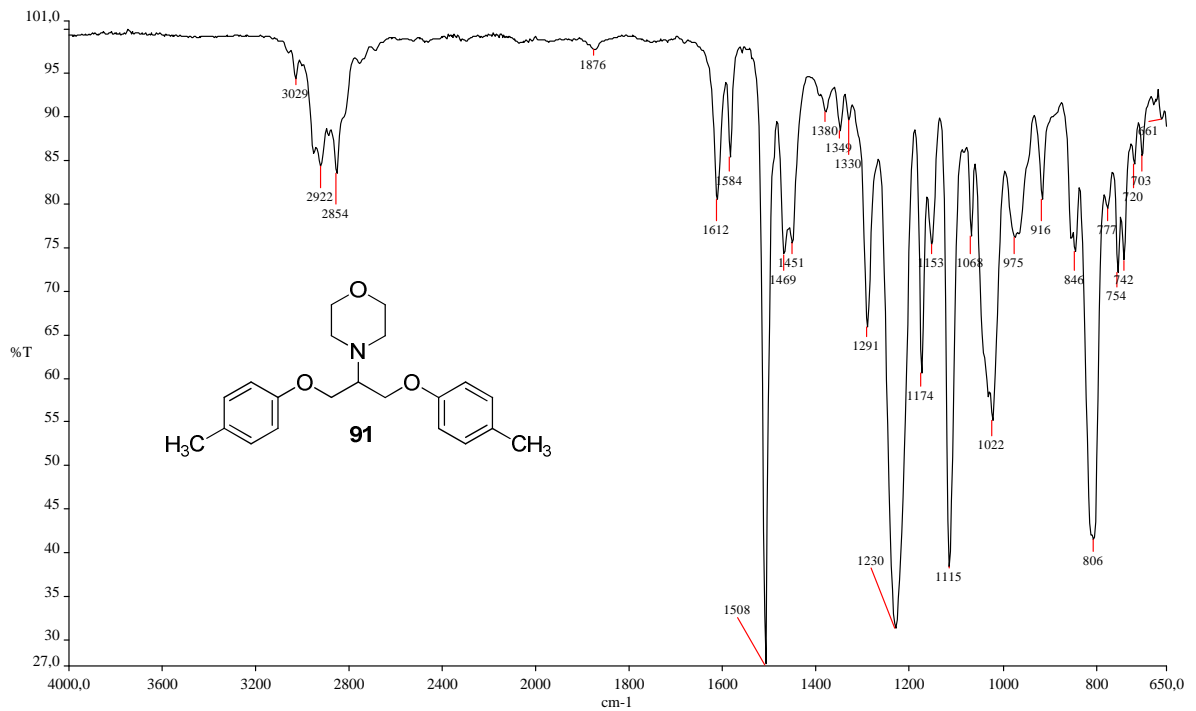


Figura A. 308 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 91.

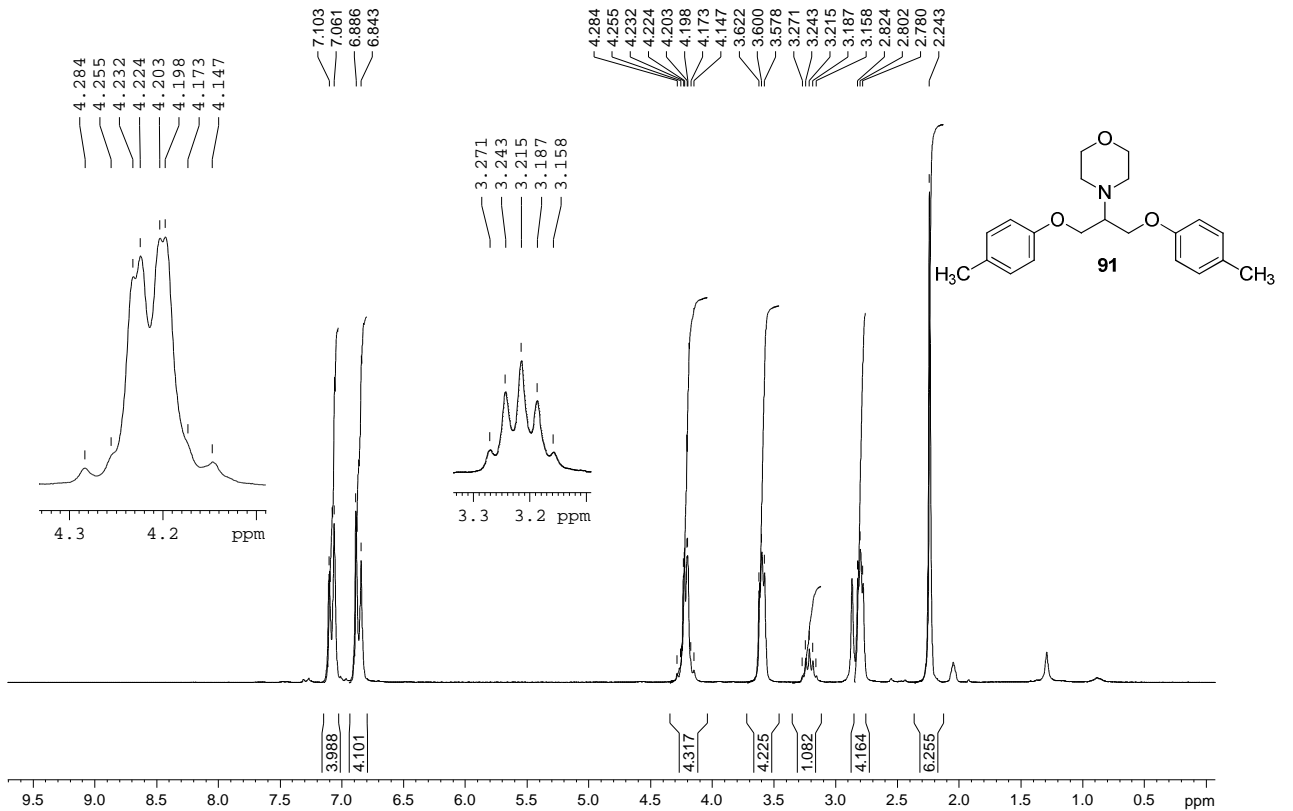


Figura A. 309 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 91.

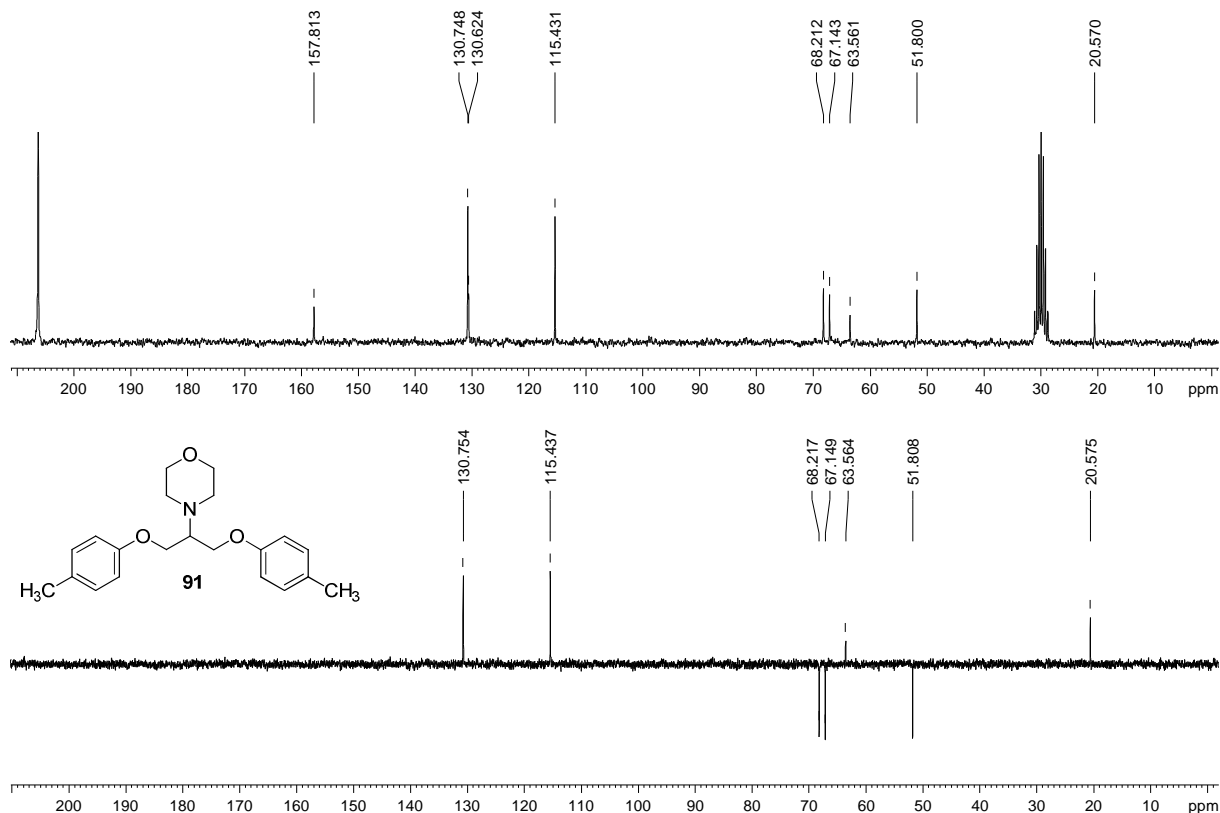


Figura A. 310 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 92.



Figura A. 311 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 92.

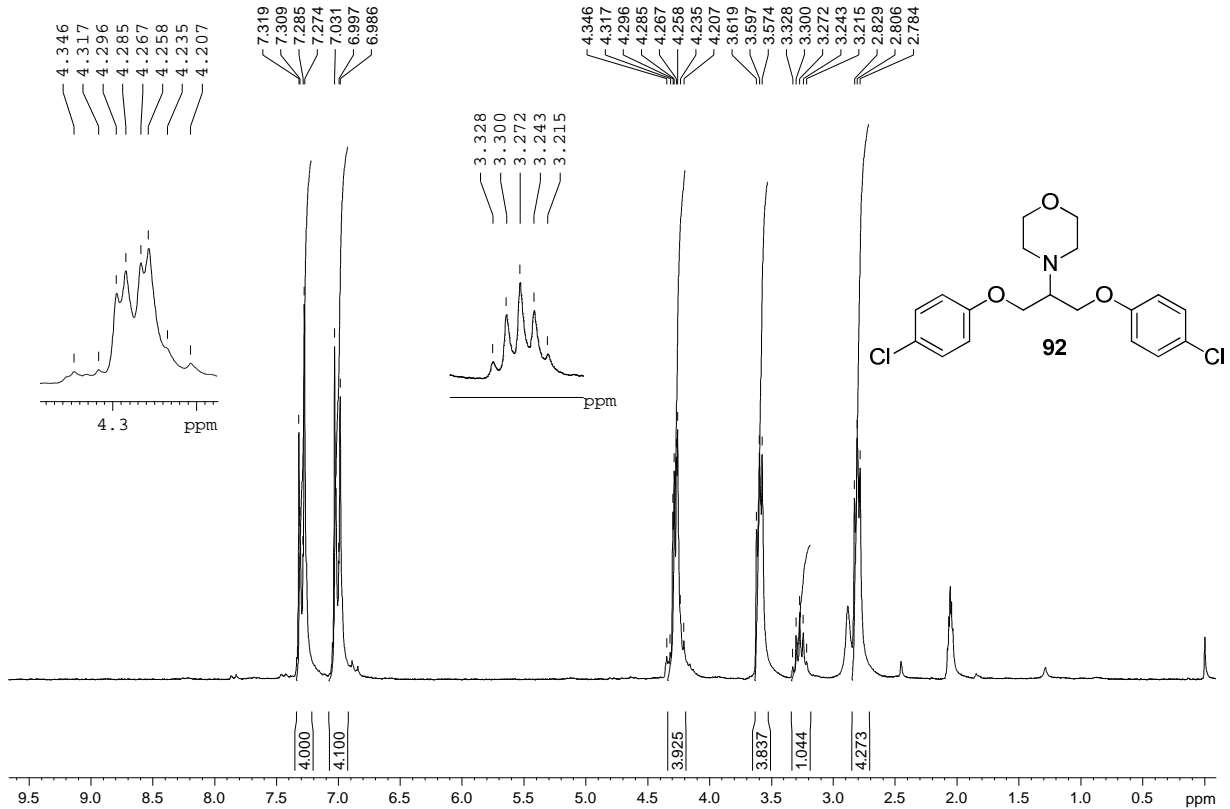


Figura A. 312 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 92.

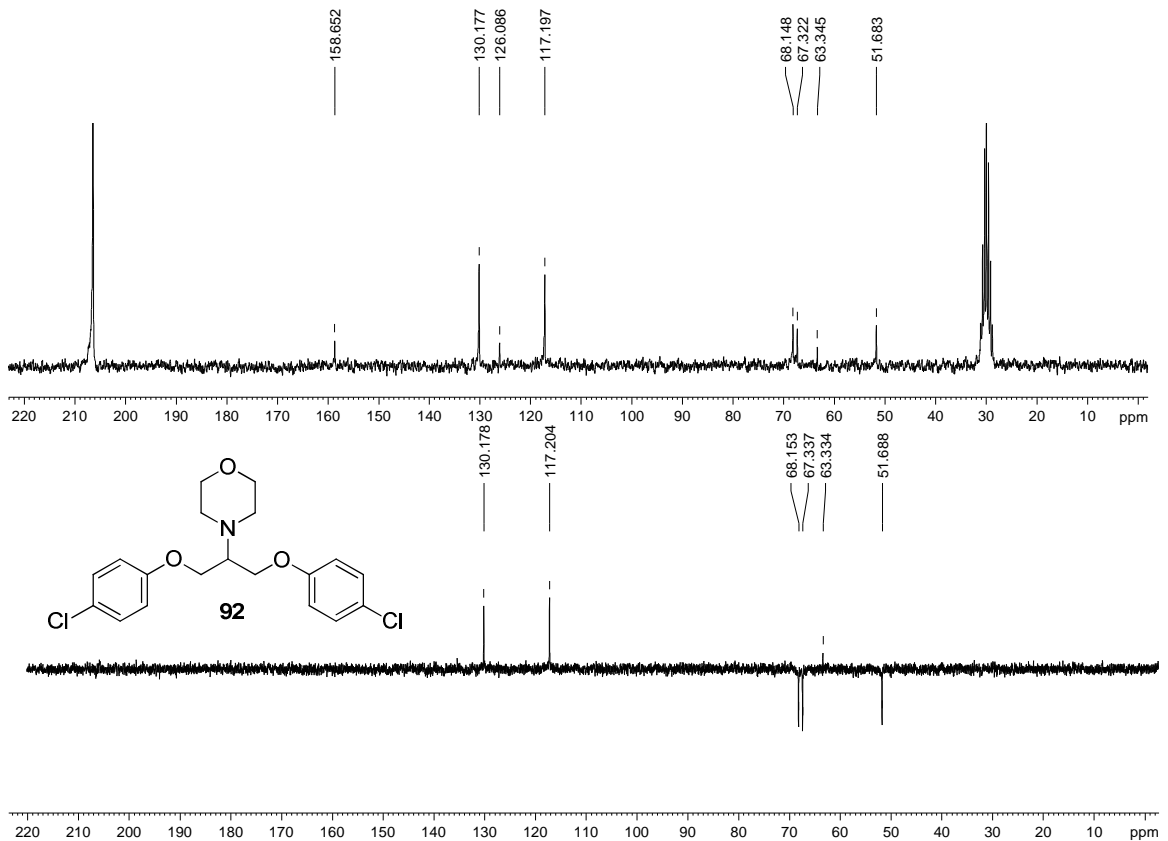


Figura A. 313 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 93.

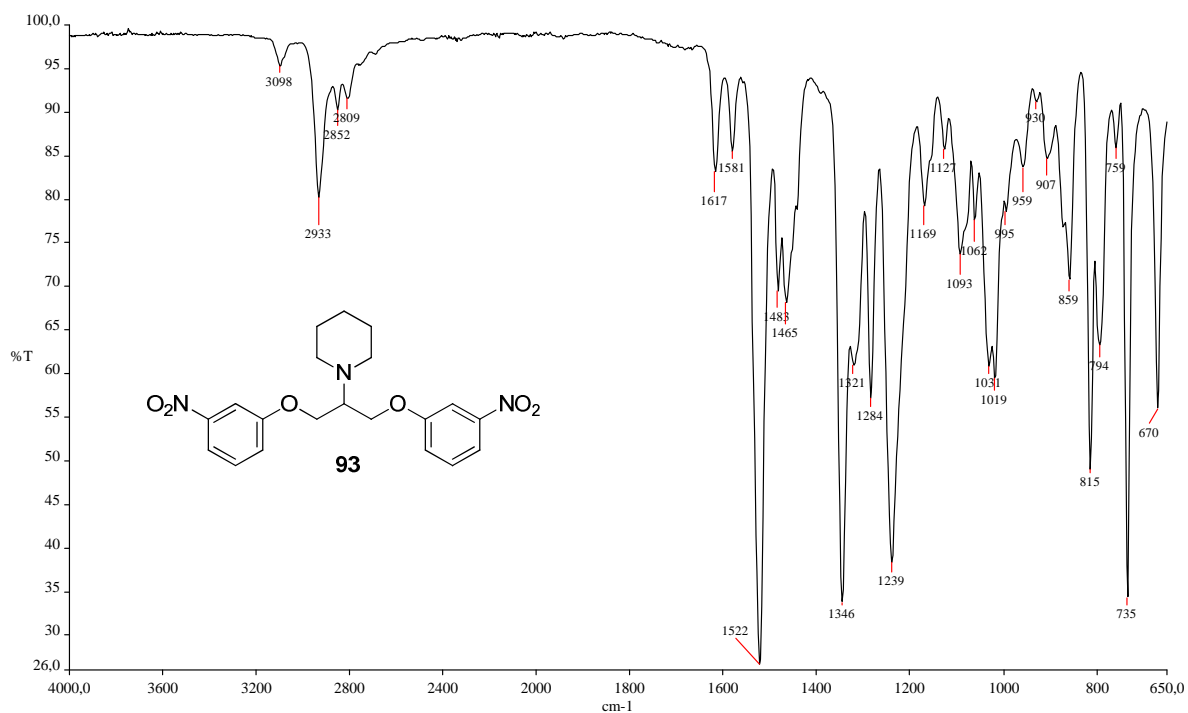


Figura A. 314 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 93.

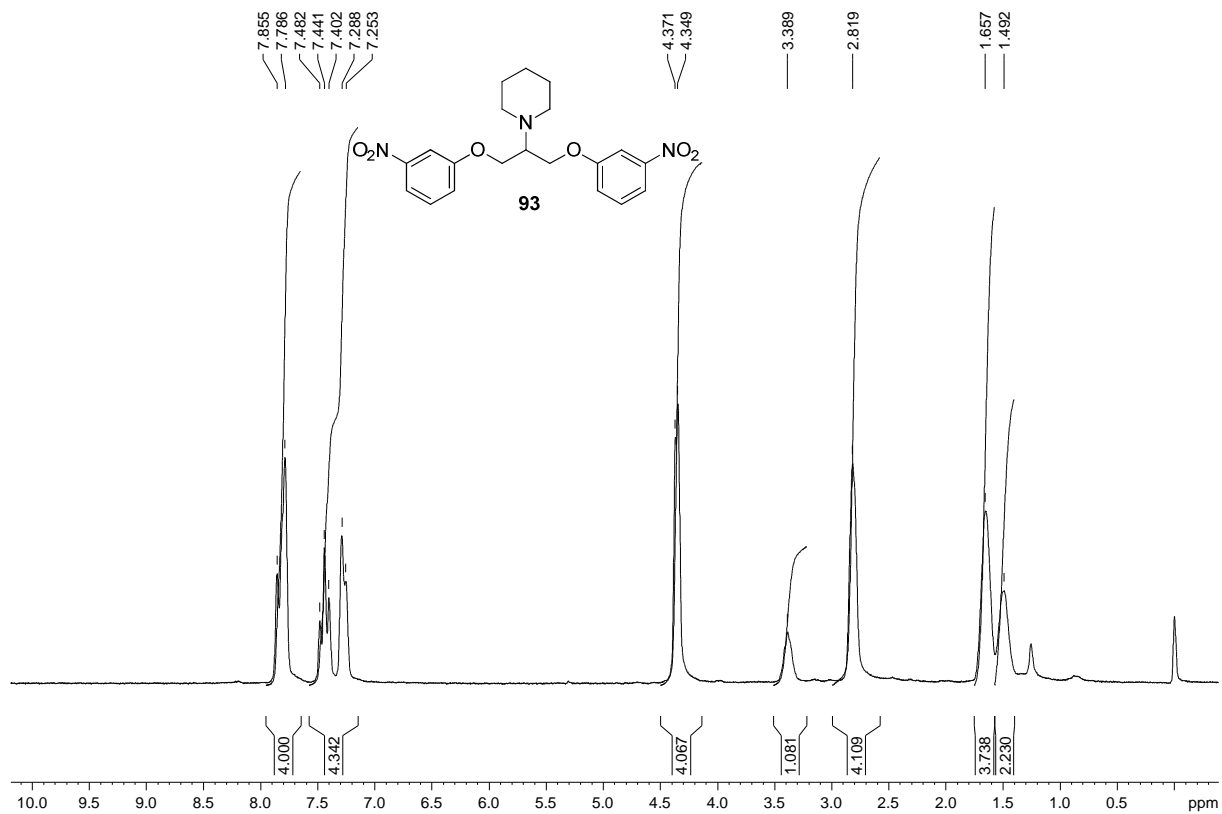


Figura A. 315 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 93.

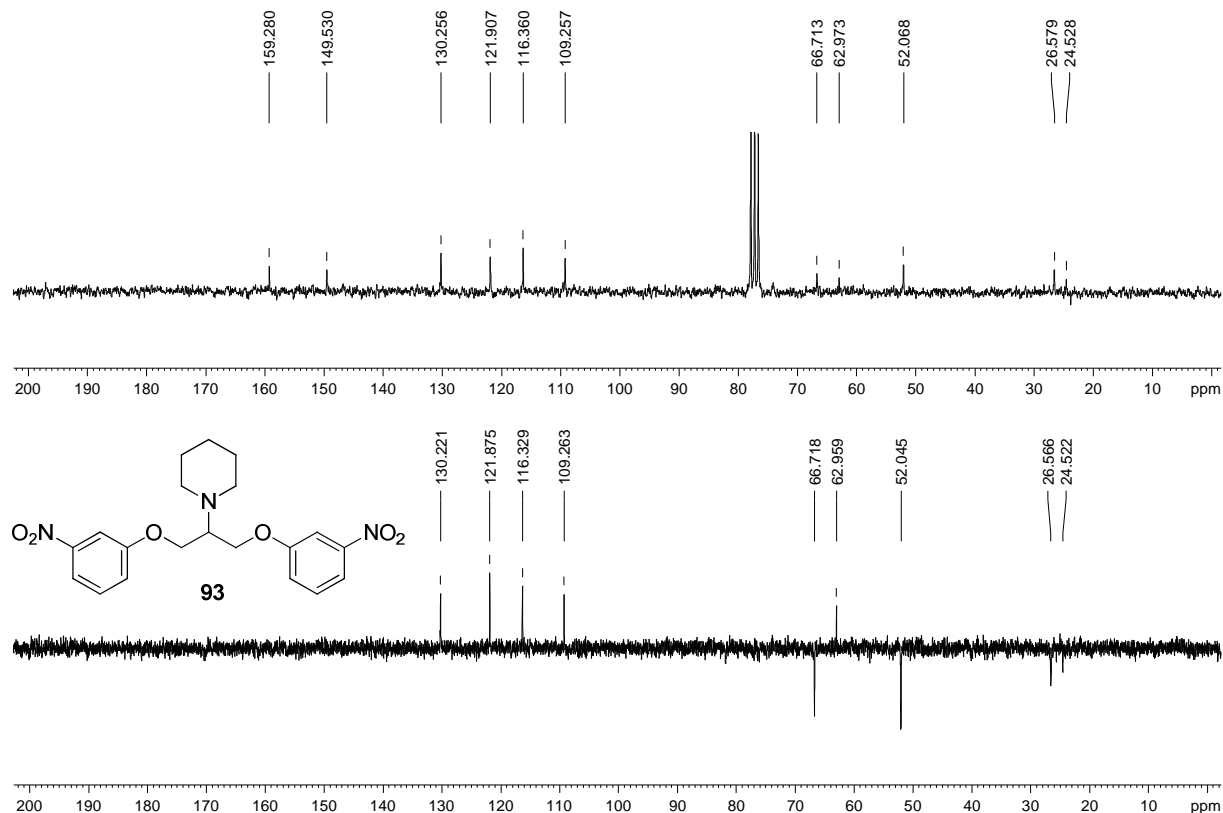


Figura A. 316 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 94.

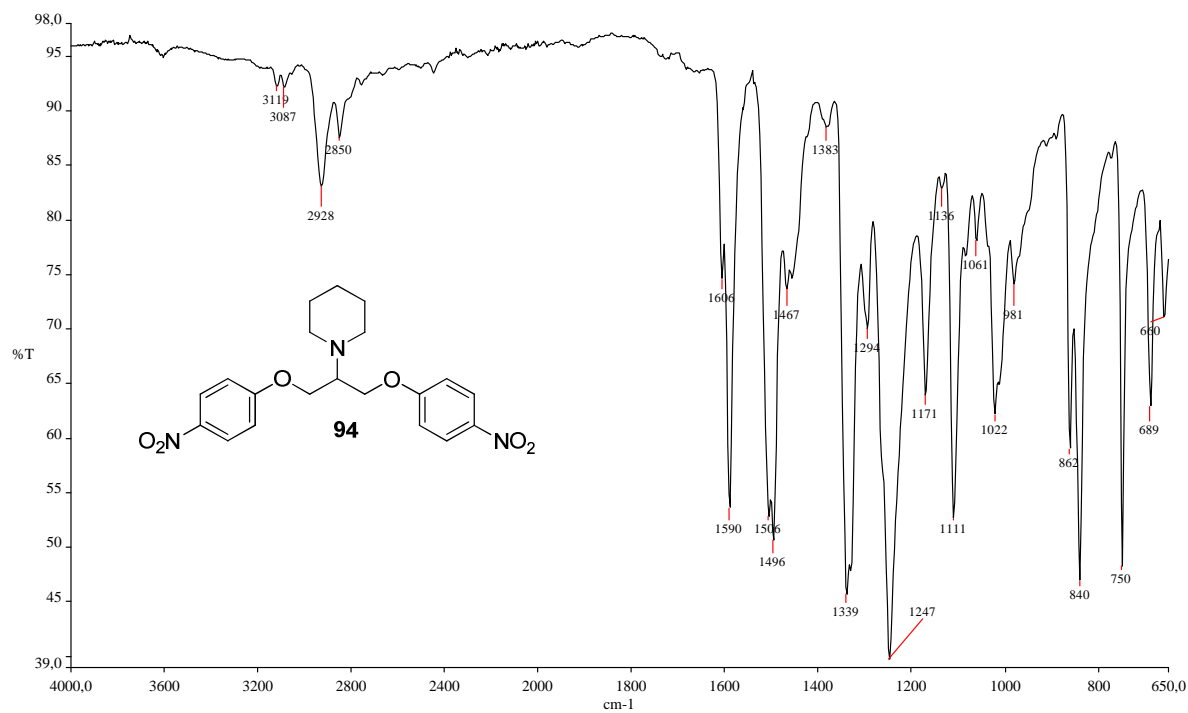


Figura A. 317 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 94.

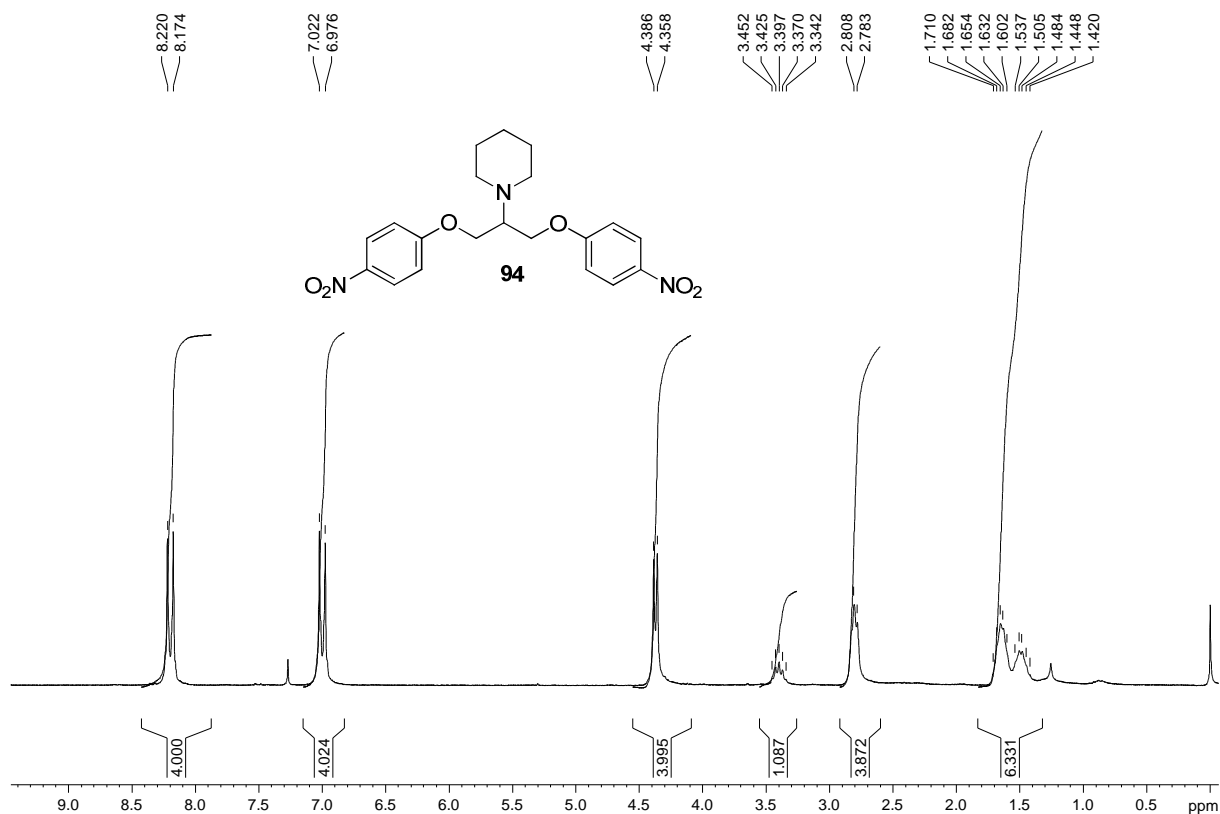


Figura A. 318 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 94.

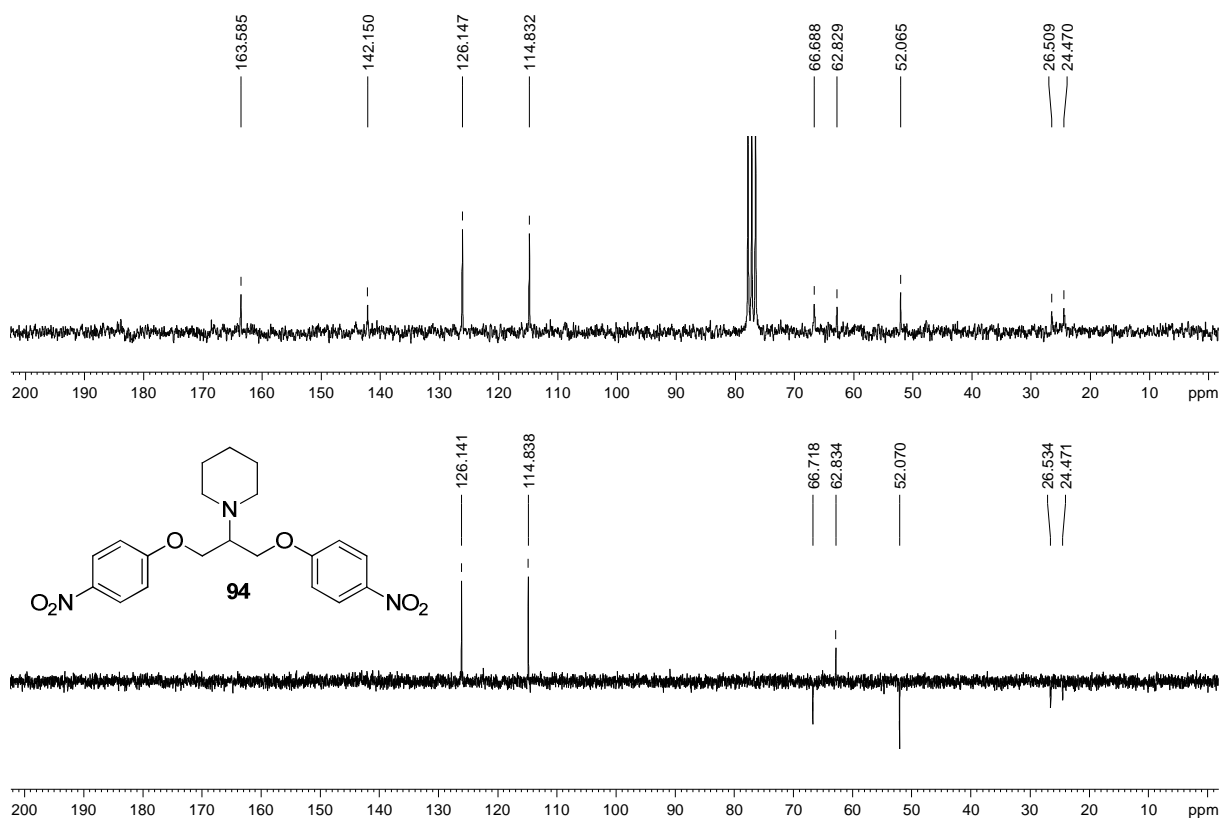


Figura A. 319 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 95.

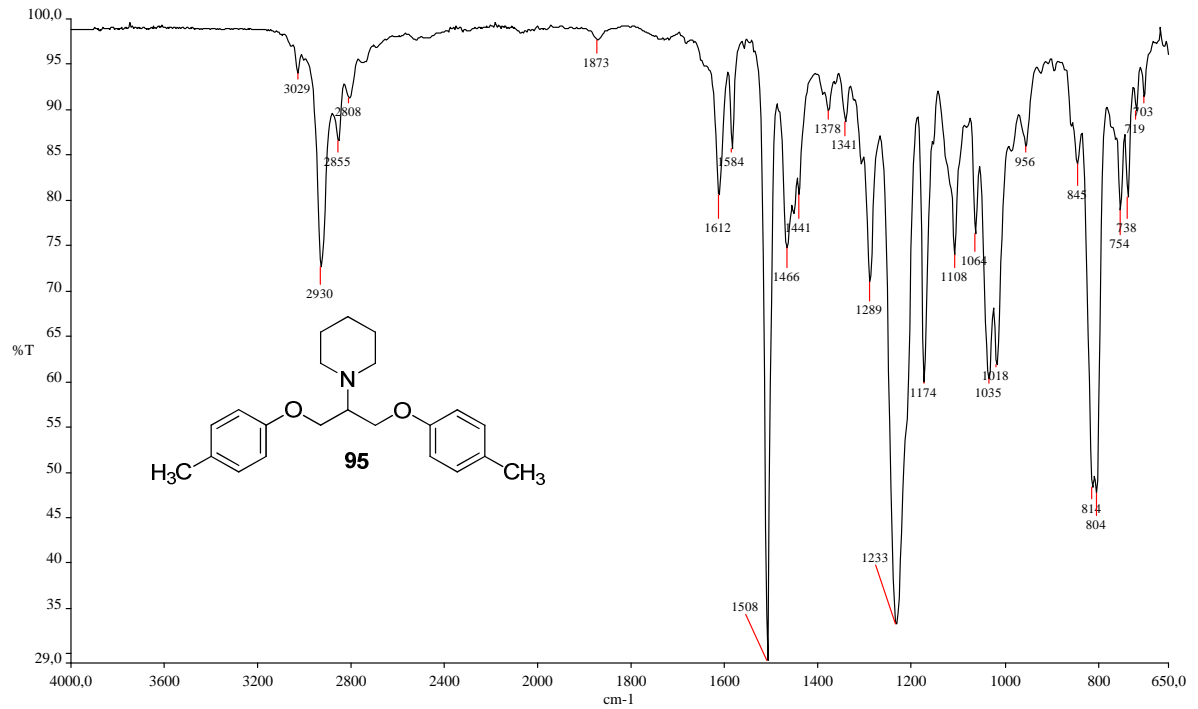


Figura A. 320 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 95.

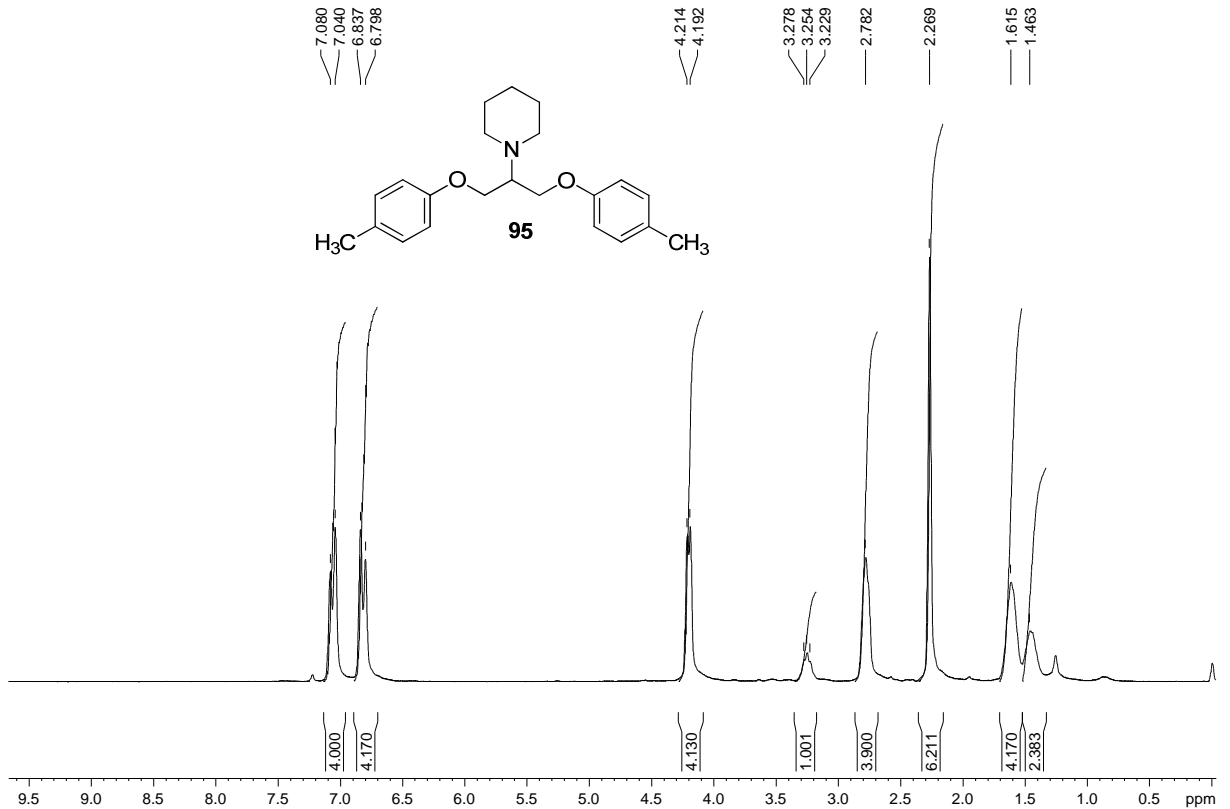


Figura A. 321 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 95.

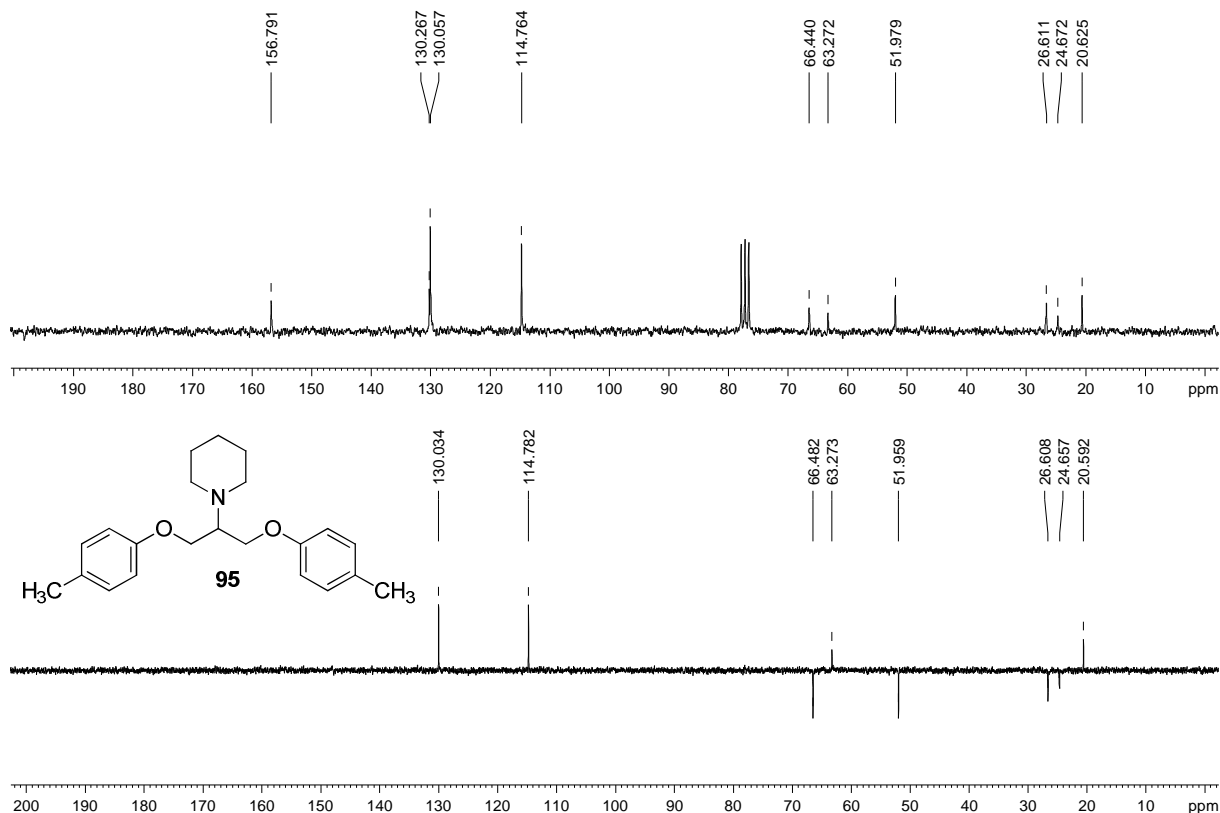


Figura A. 322 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 96.

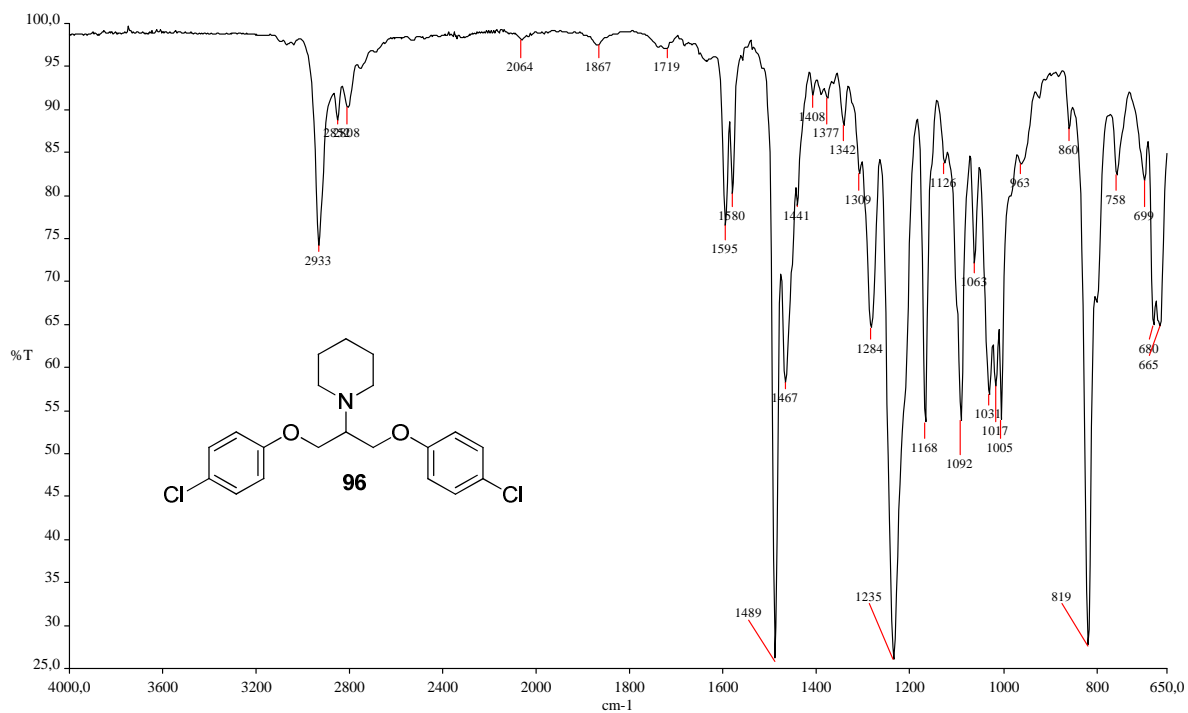


Figura A. 323 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 96.

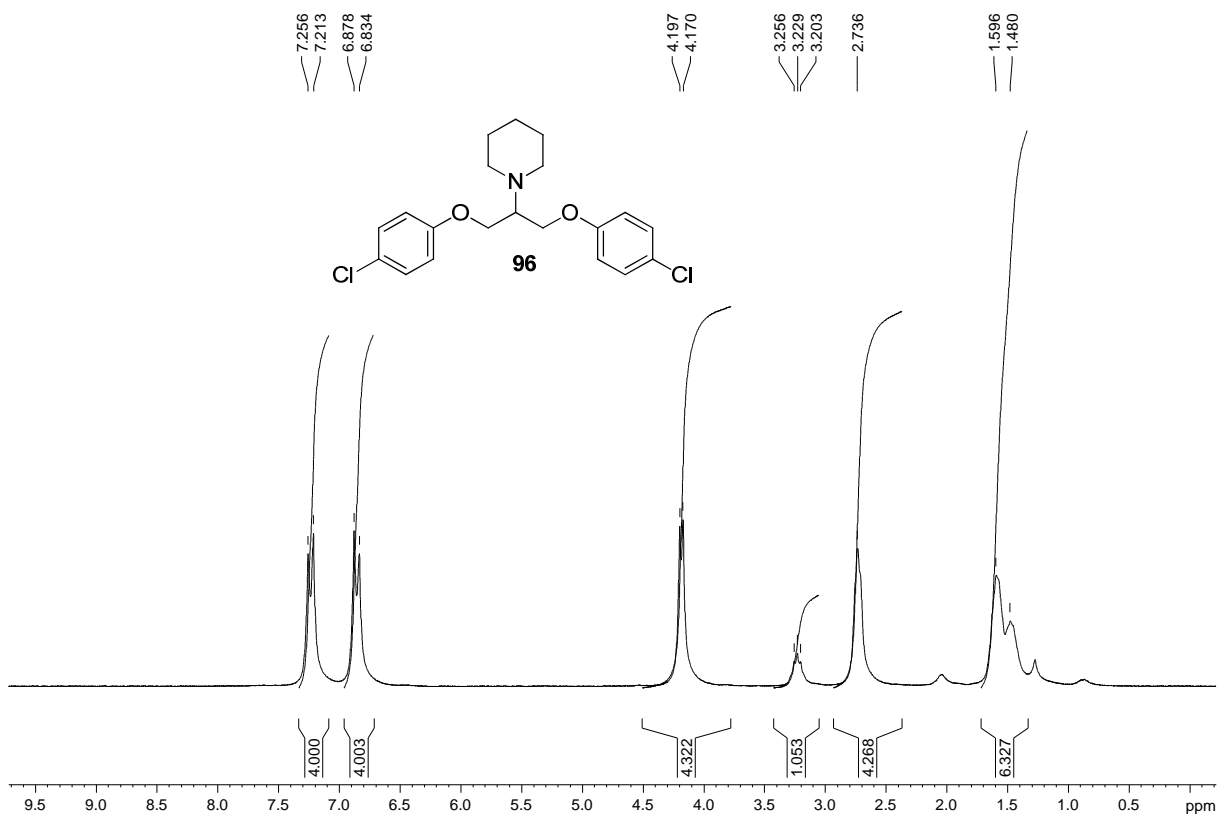


Figura A. 324 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 96.

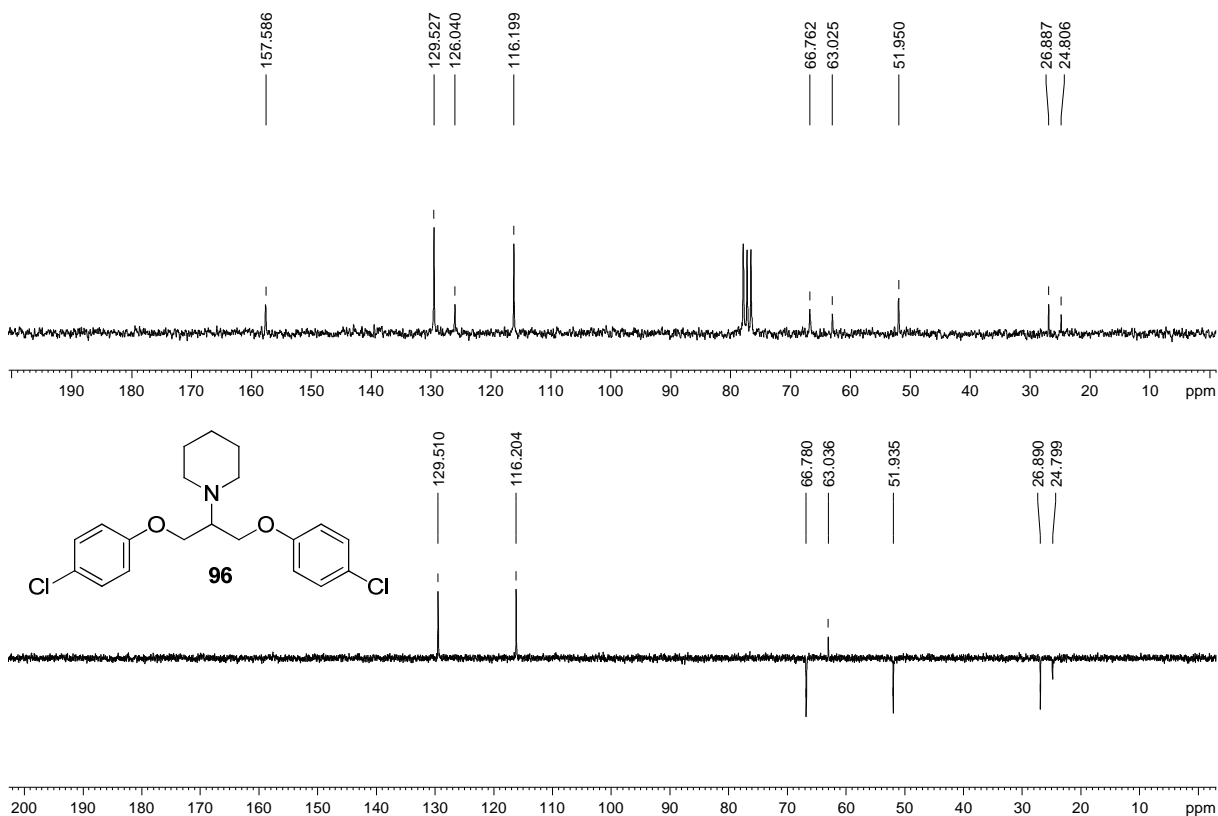


Figura A. 325 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 97.

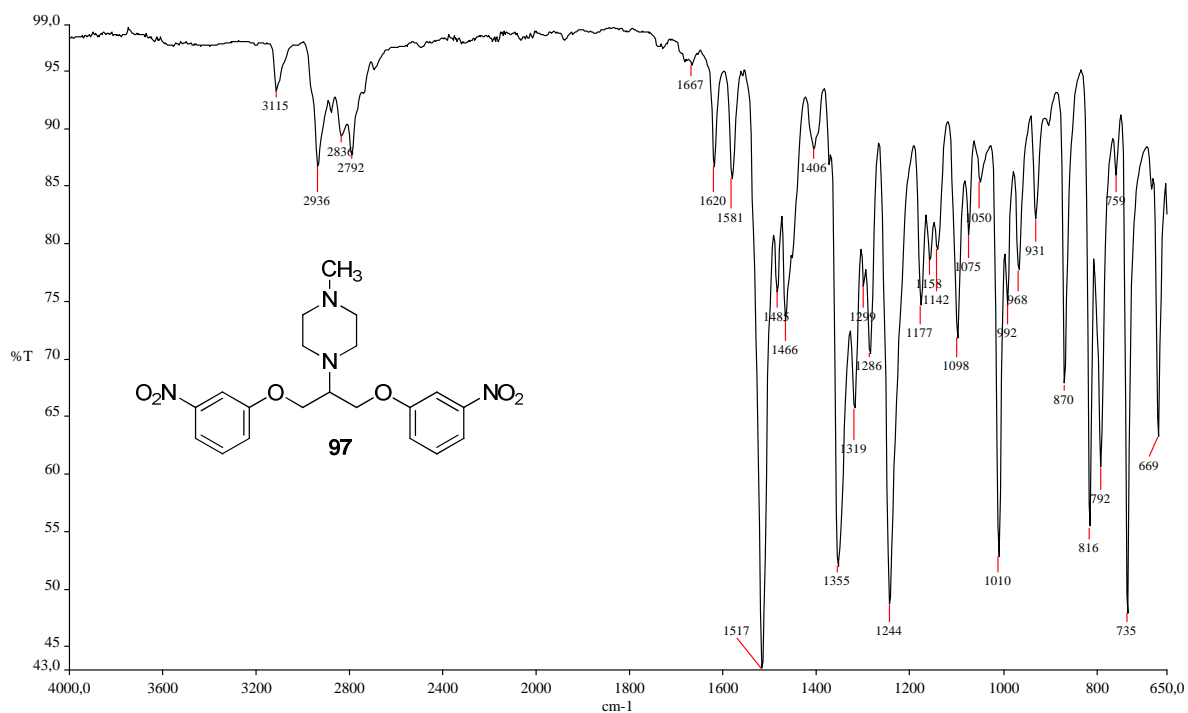


Figura A. 326 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 97.

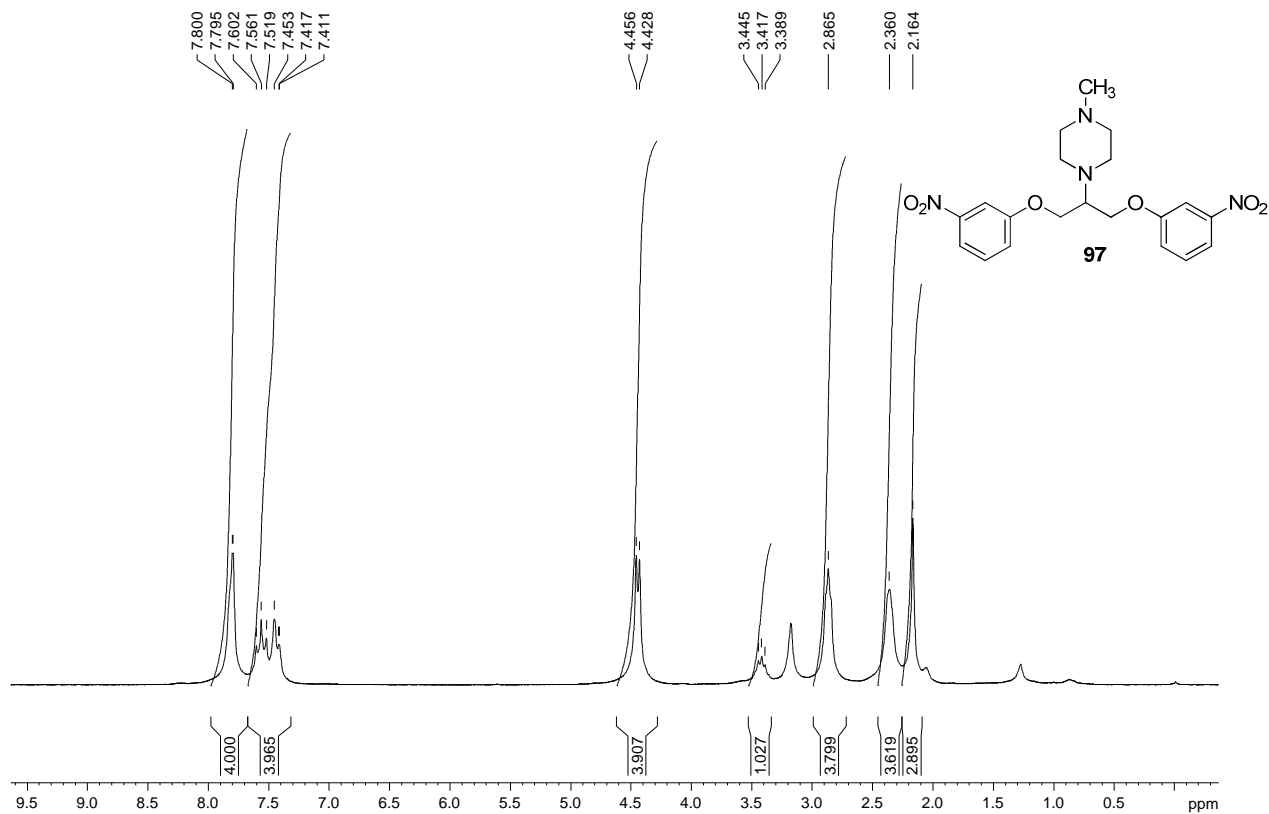


Figura A. 327 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 97.

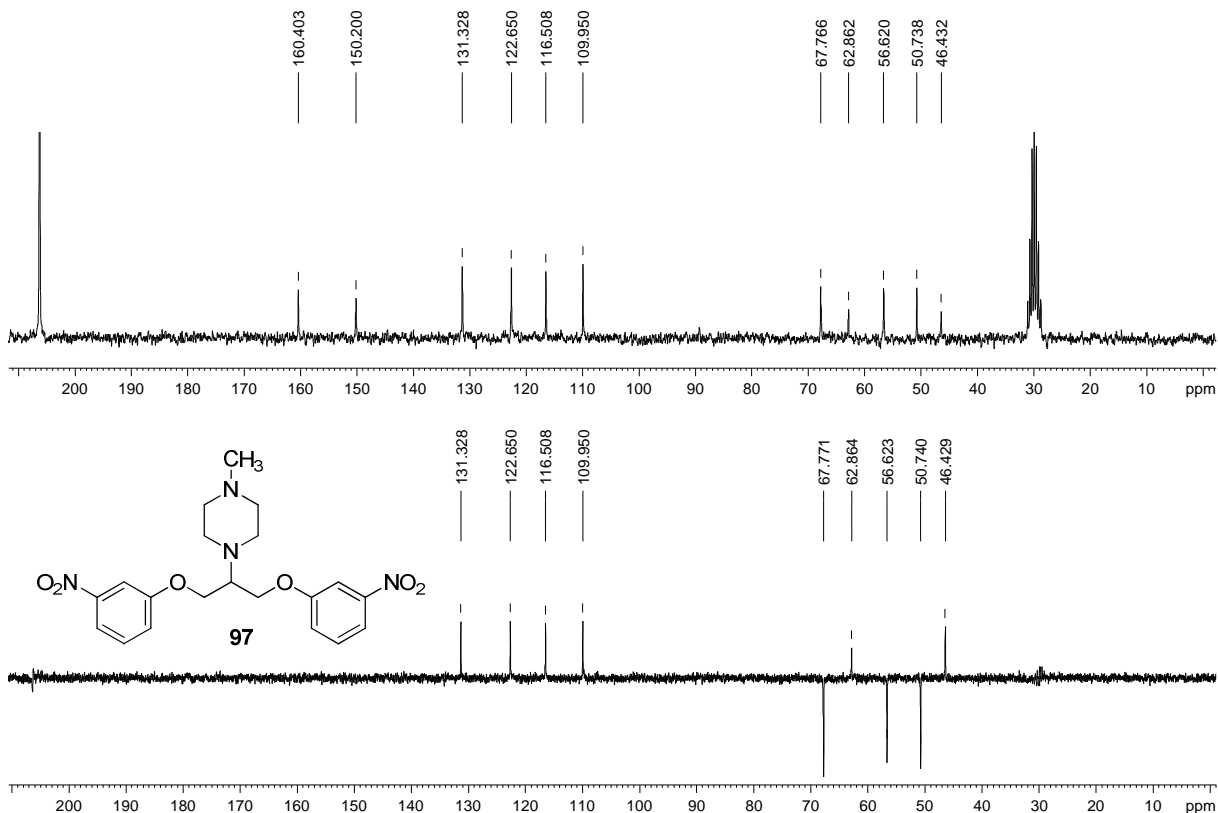


Figura A. 328 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 98.

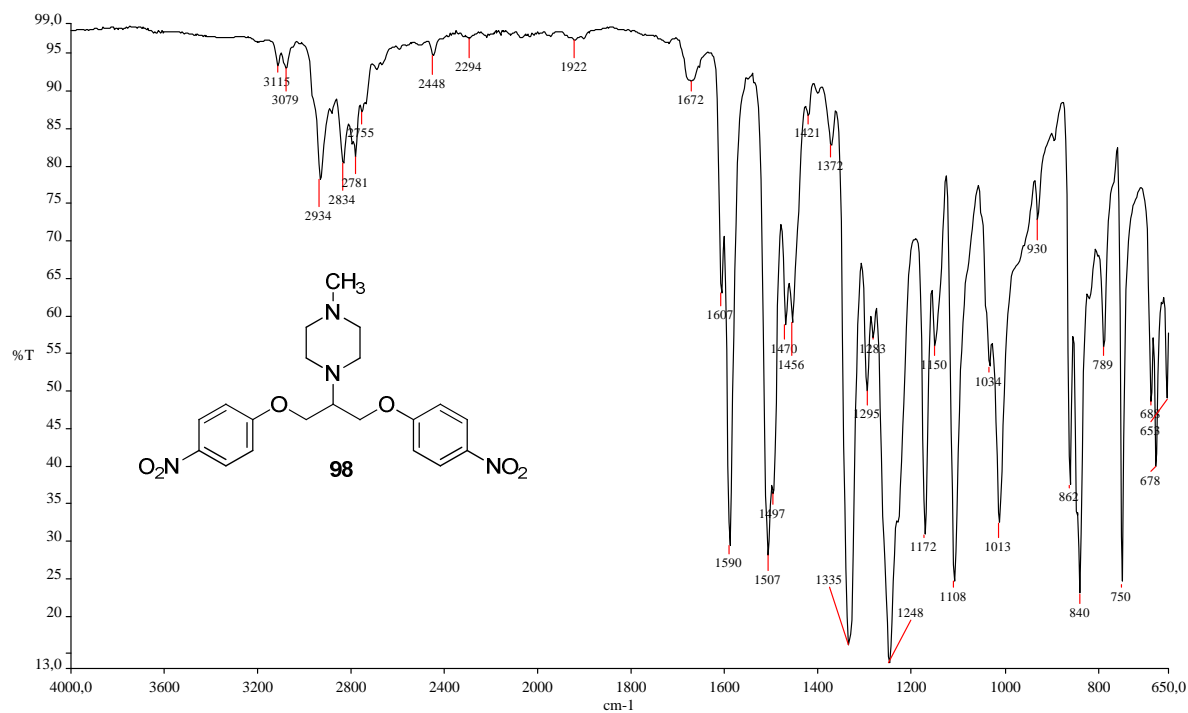


Figura A. 329 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 98.

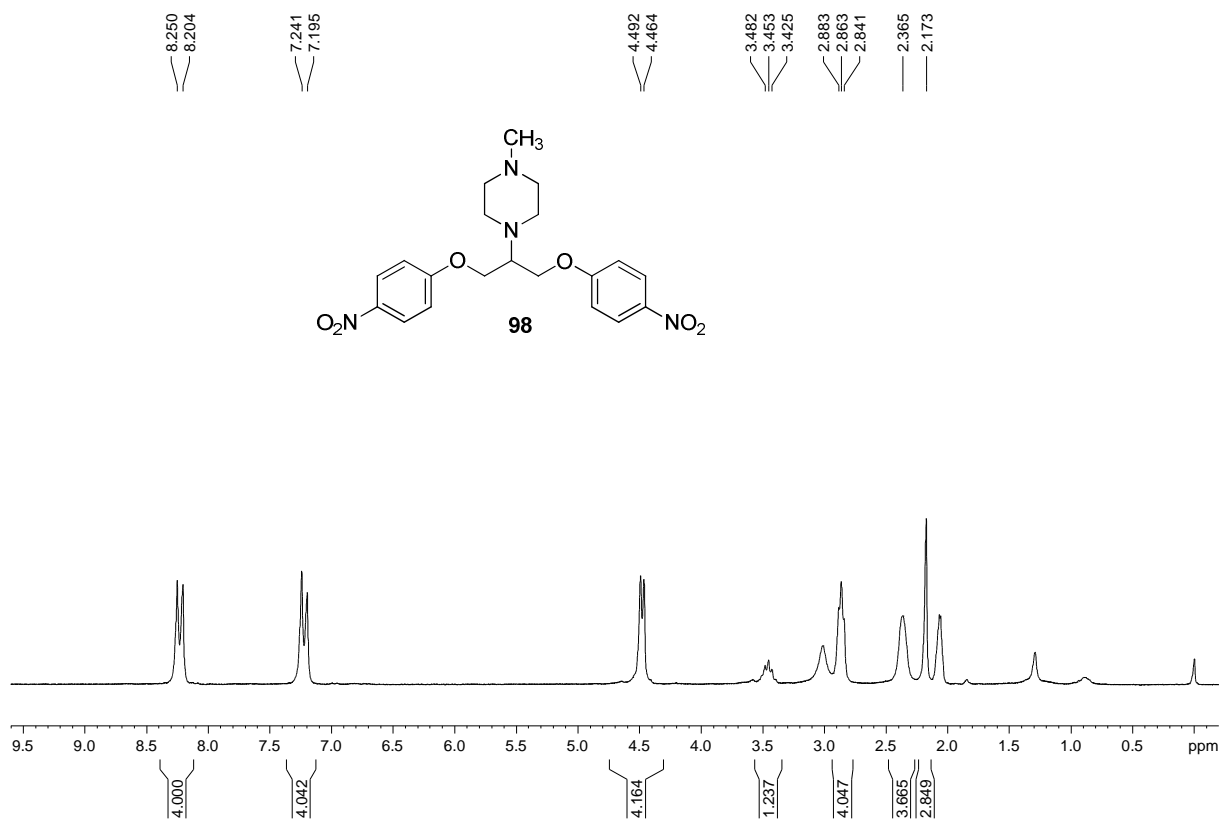


Figura A. 330 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 98.

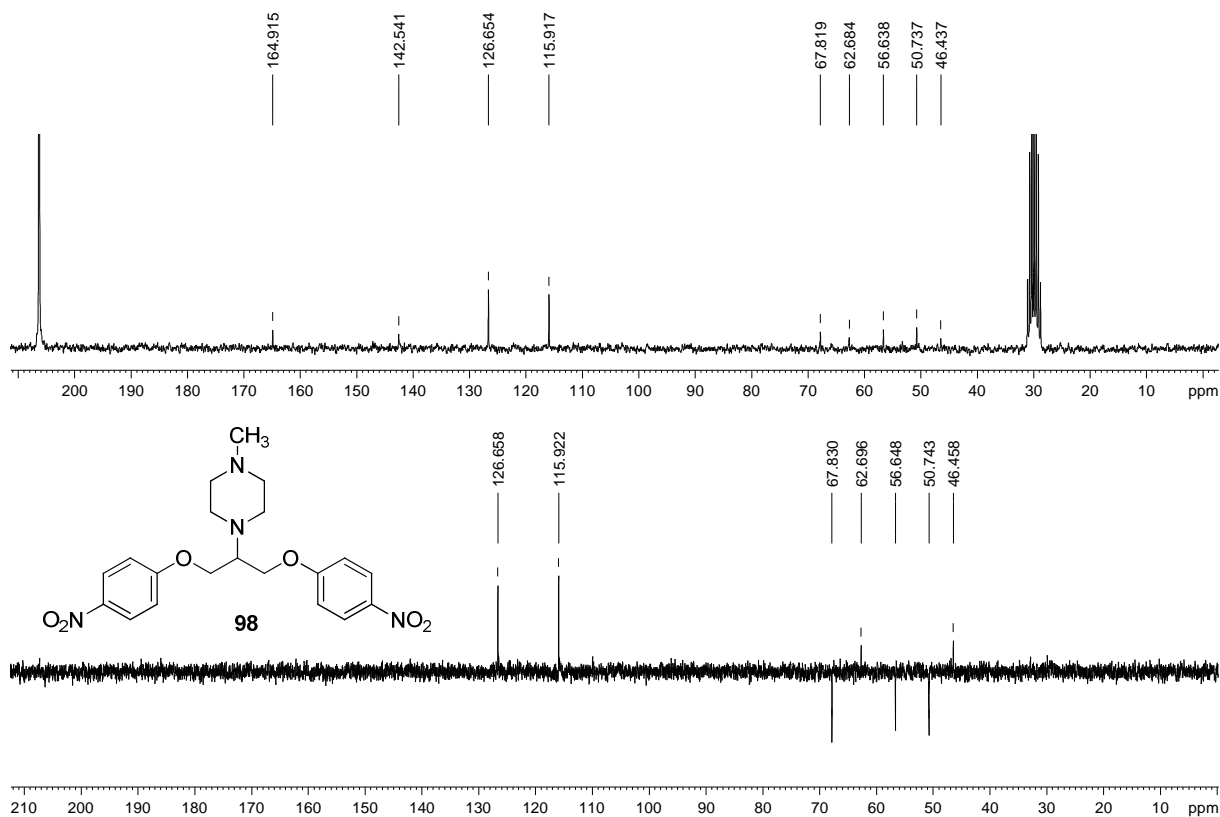


Figura A. 331 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 99.

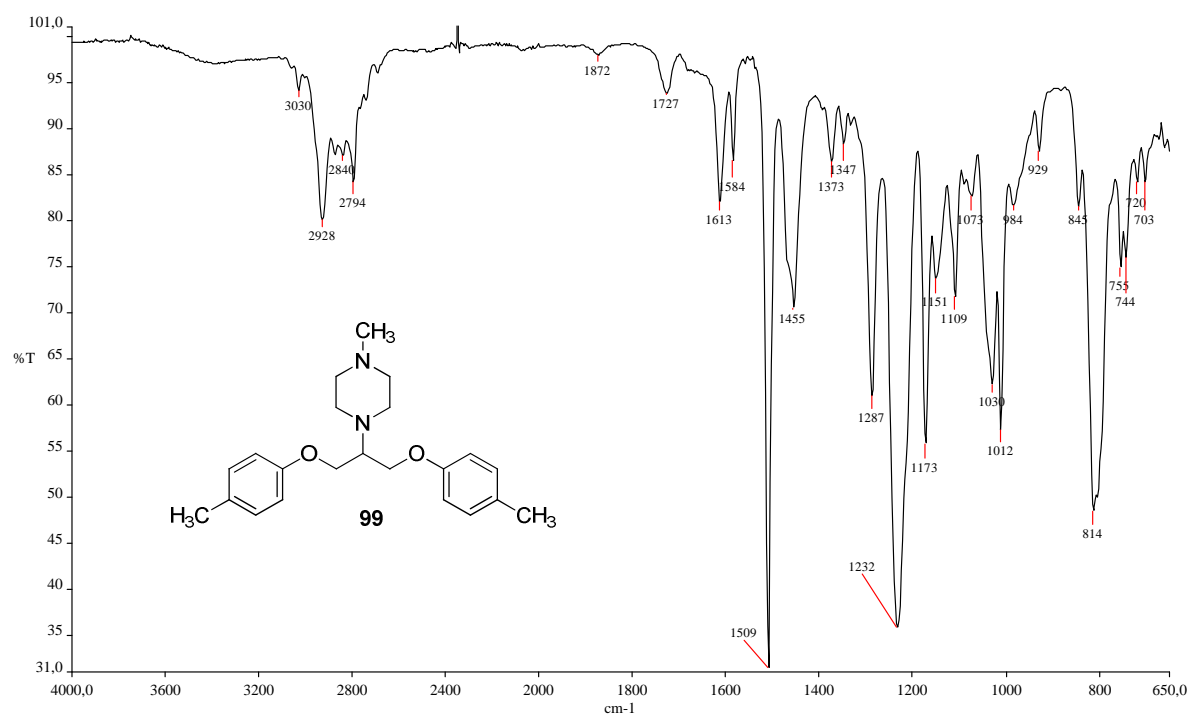


Figura A. 332 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 99.

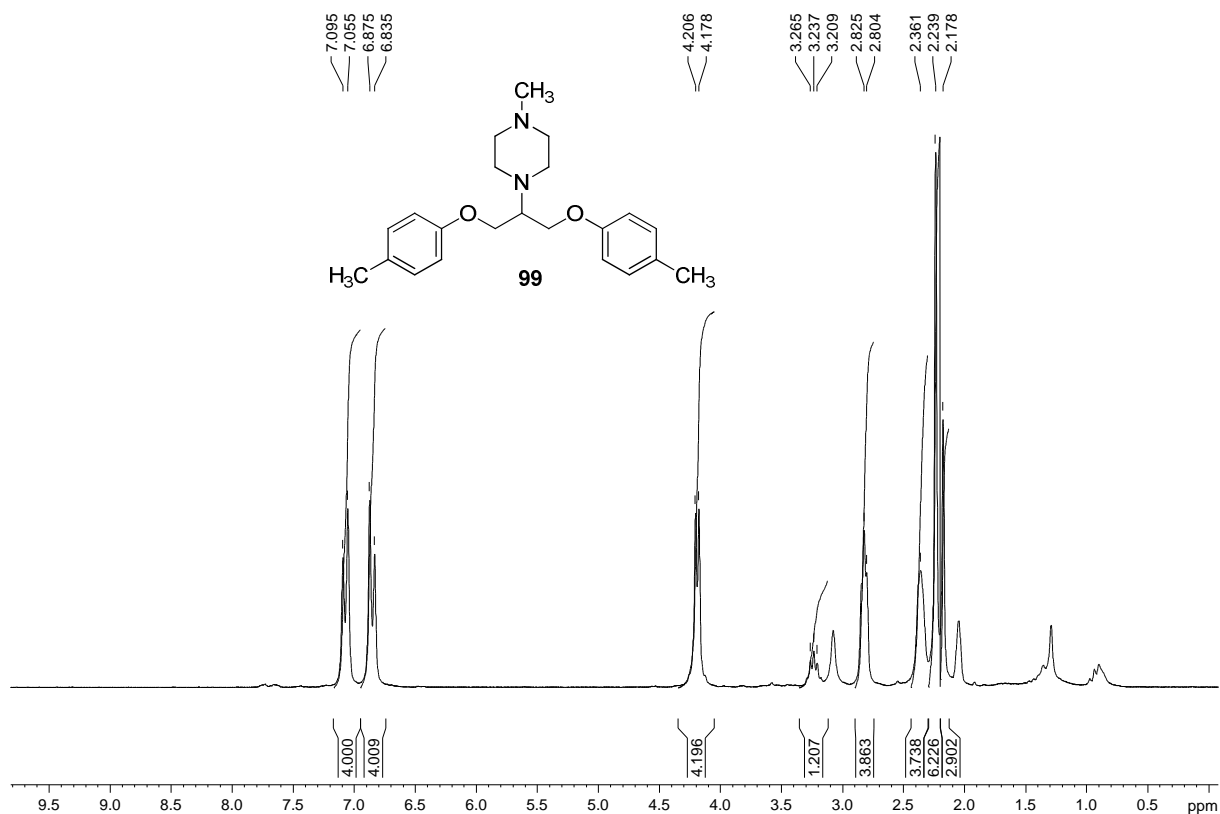


Figura A. 333 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 99.

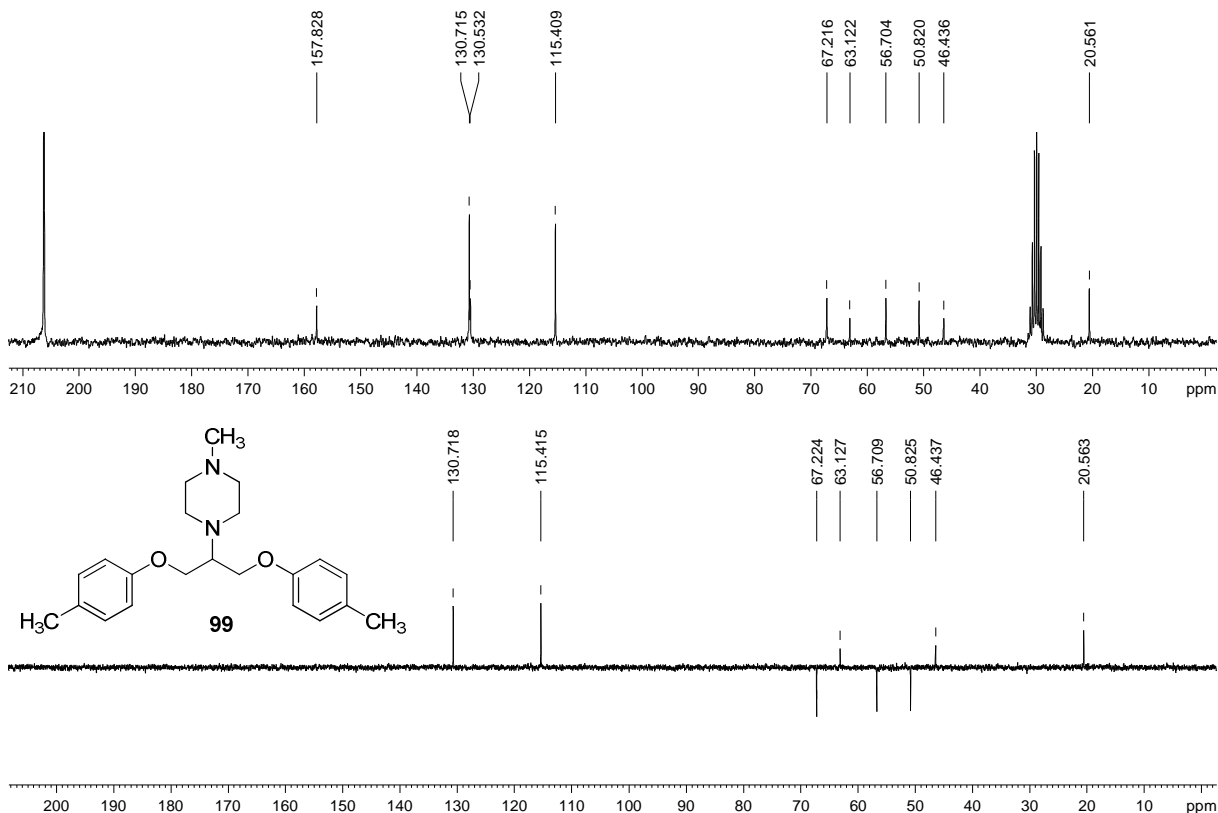


Figura A. 334 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 100.

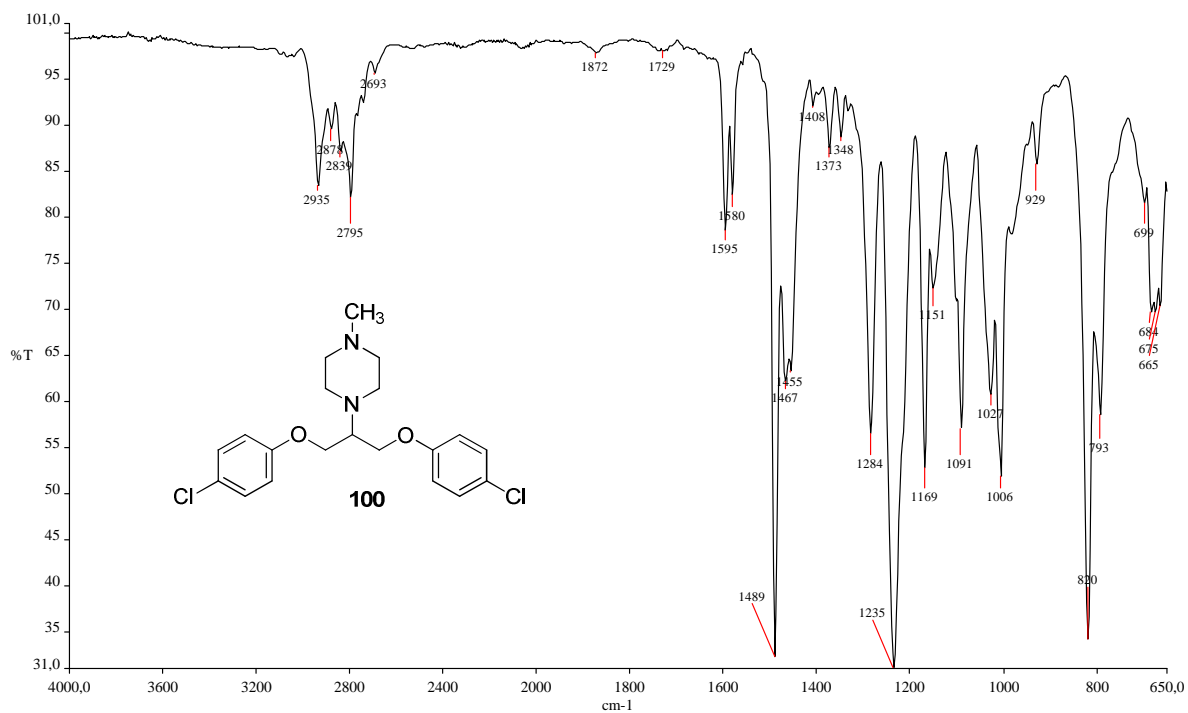


Figura A. 335 - Espectro de RMN de ^1H (δ , Acetona- d_6 , 200 MHz) de 100.

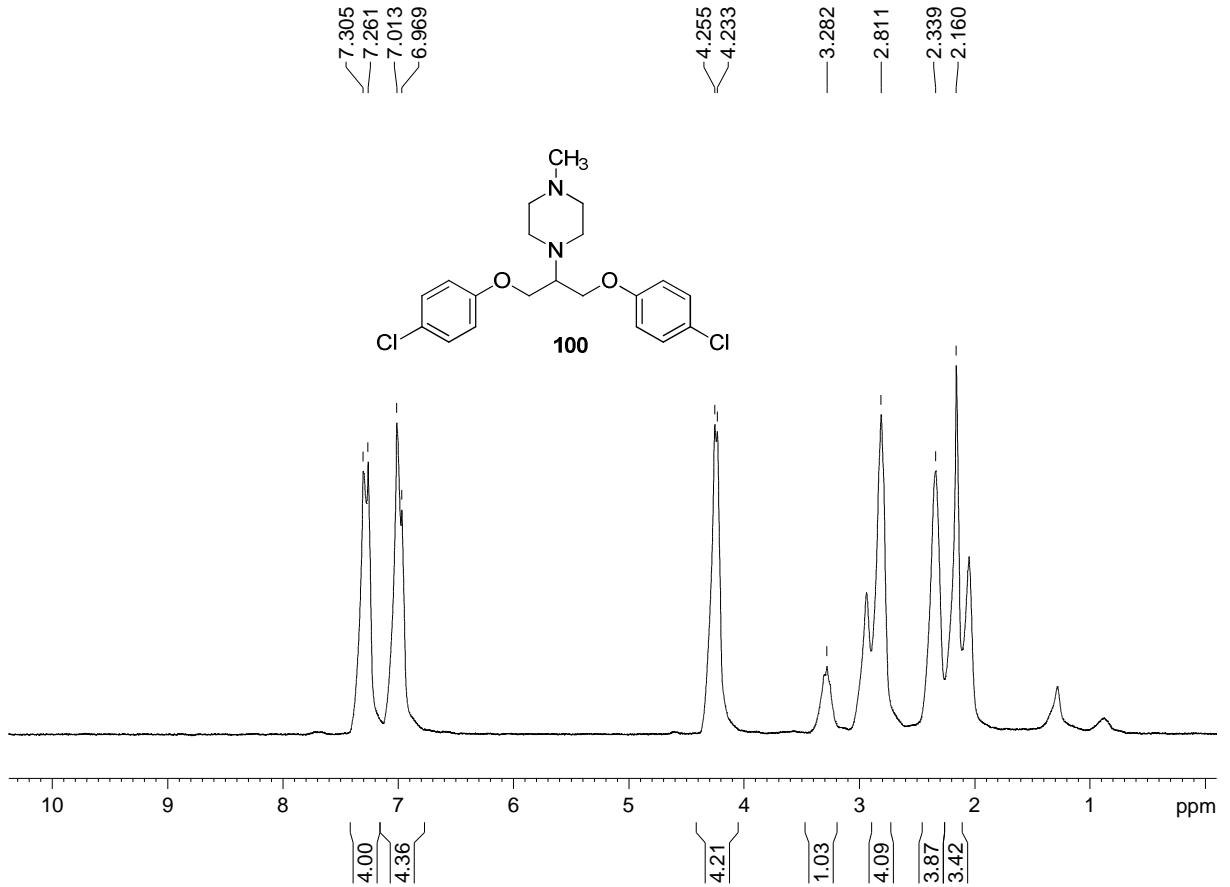


Figura A. 336 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , Acetona- d_6 , 50 MHz) de 100.

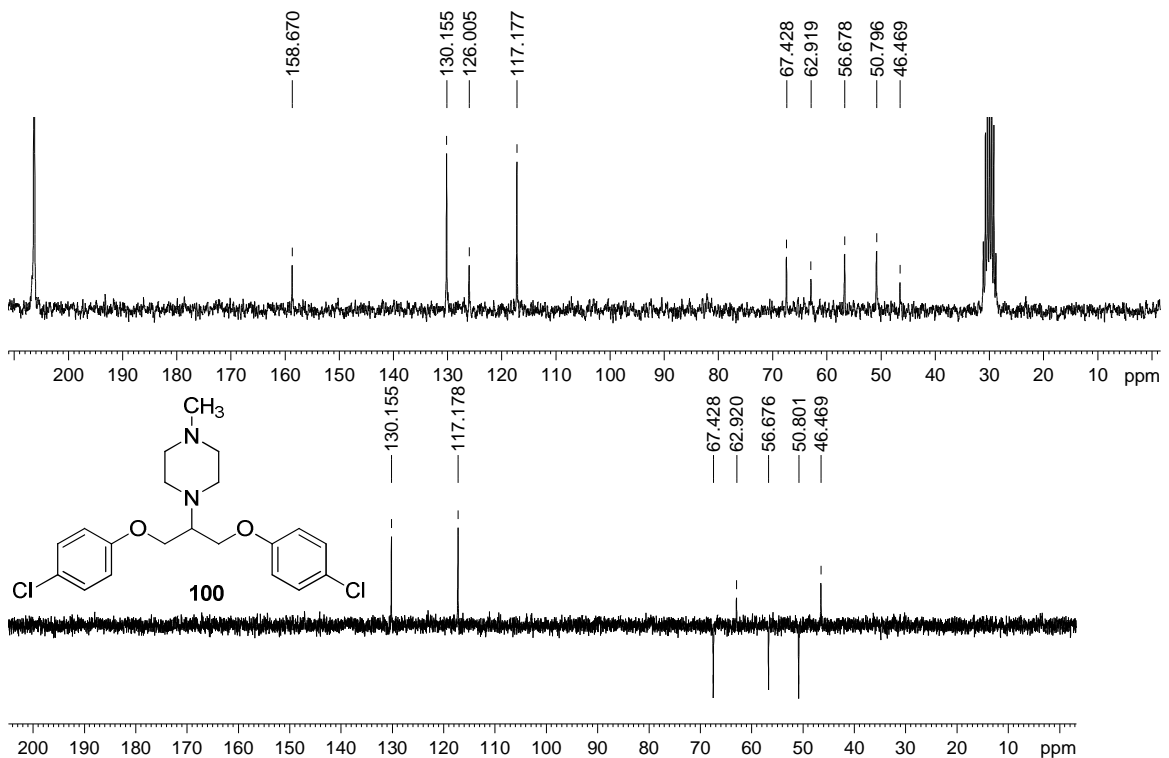


Figura A. 337 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 101.

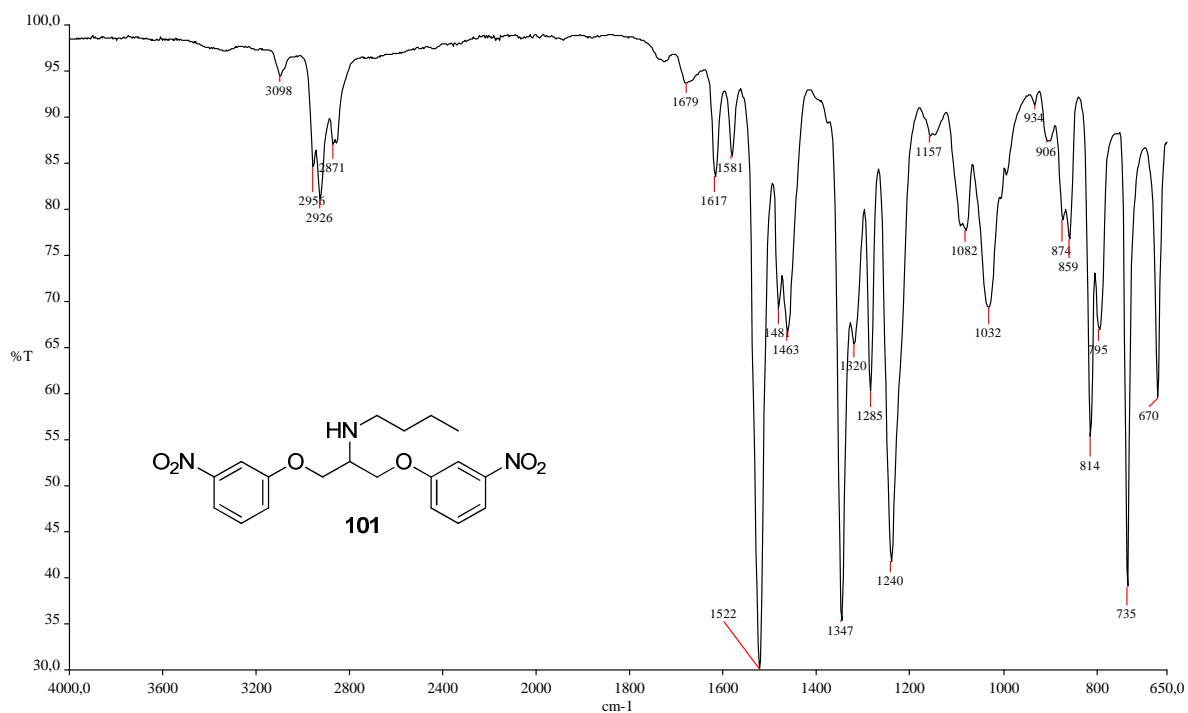


Figura A. 338 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 101.

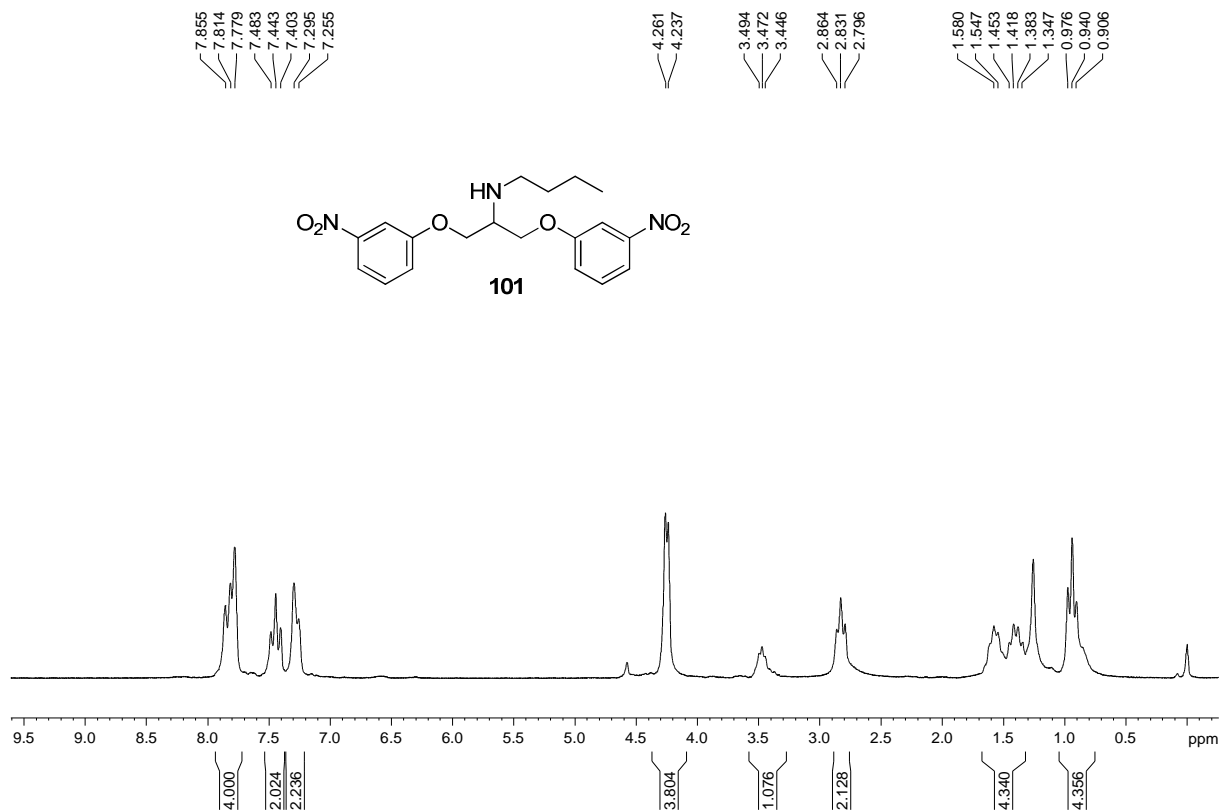


Figura A. 339 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 101.

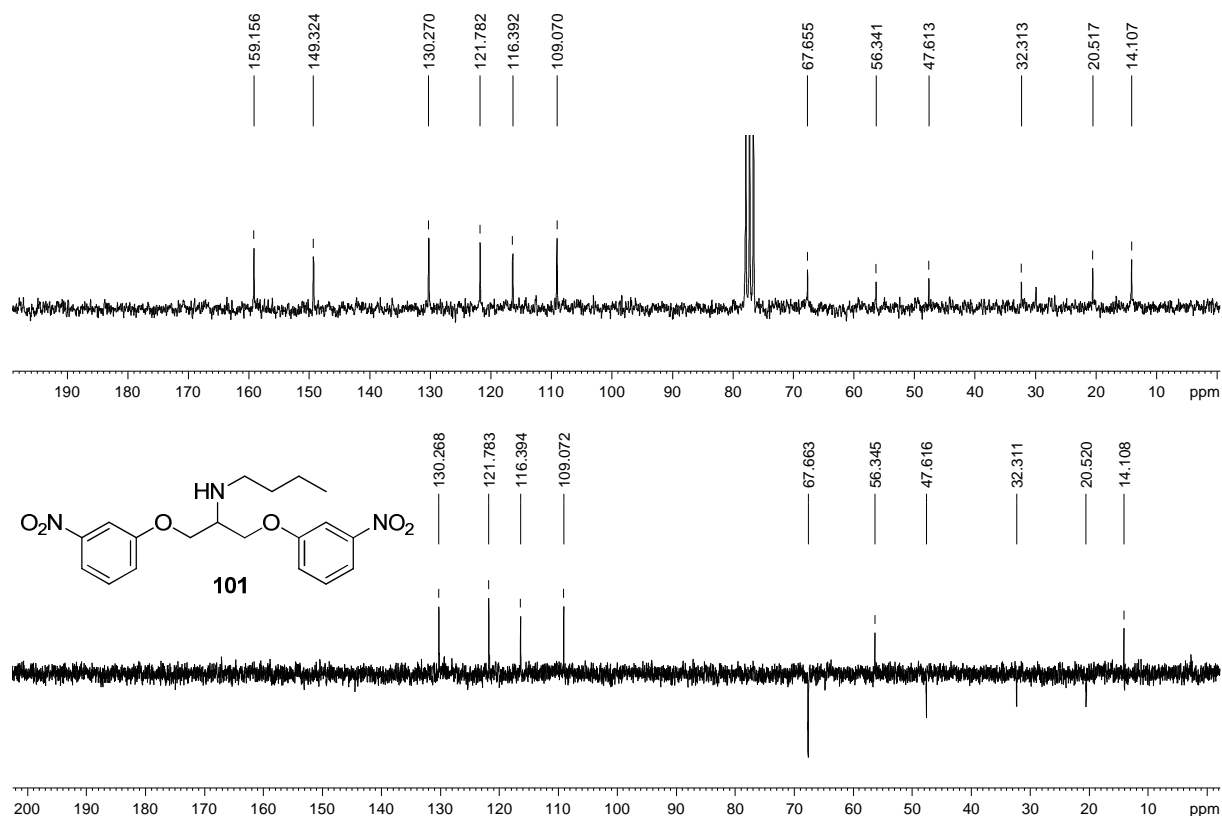


Figura A. 340 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 102.

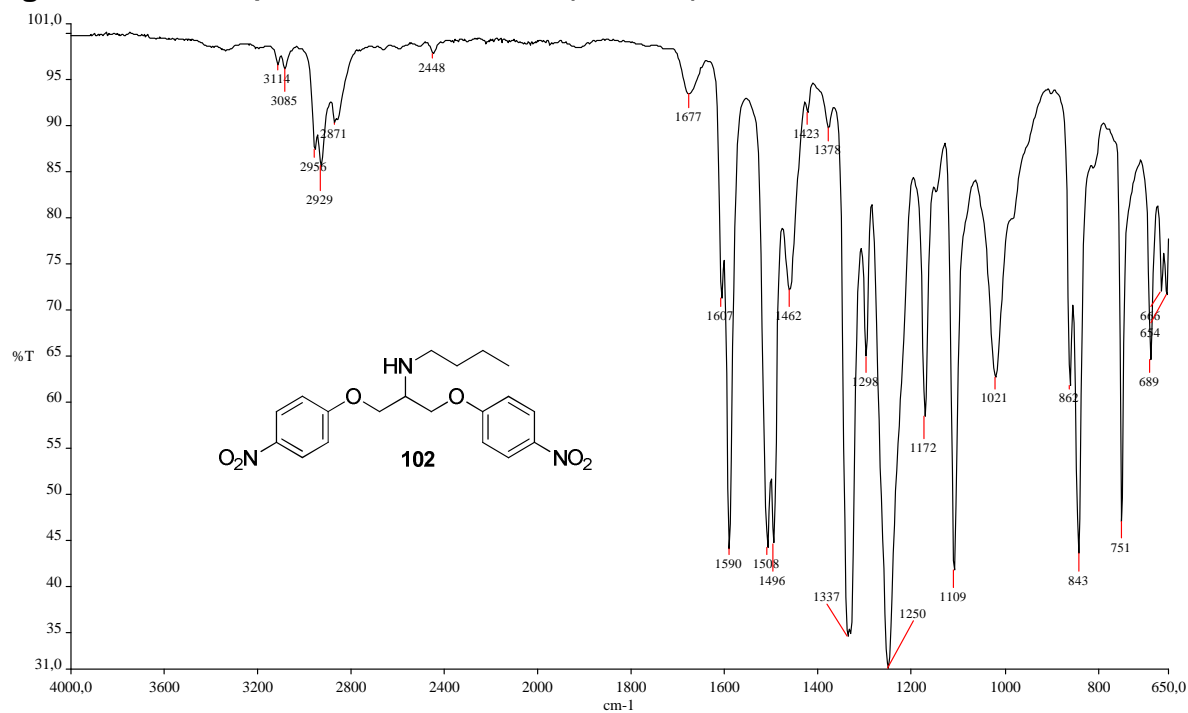


Figura A. 341 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 102.

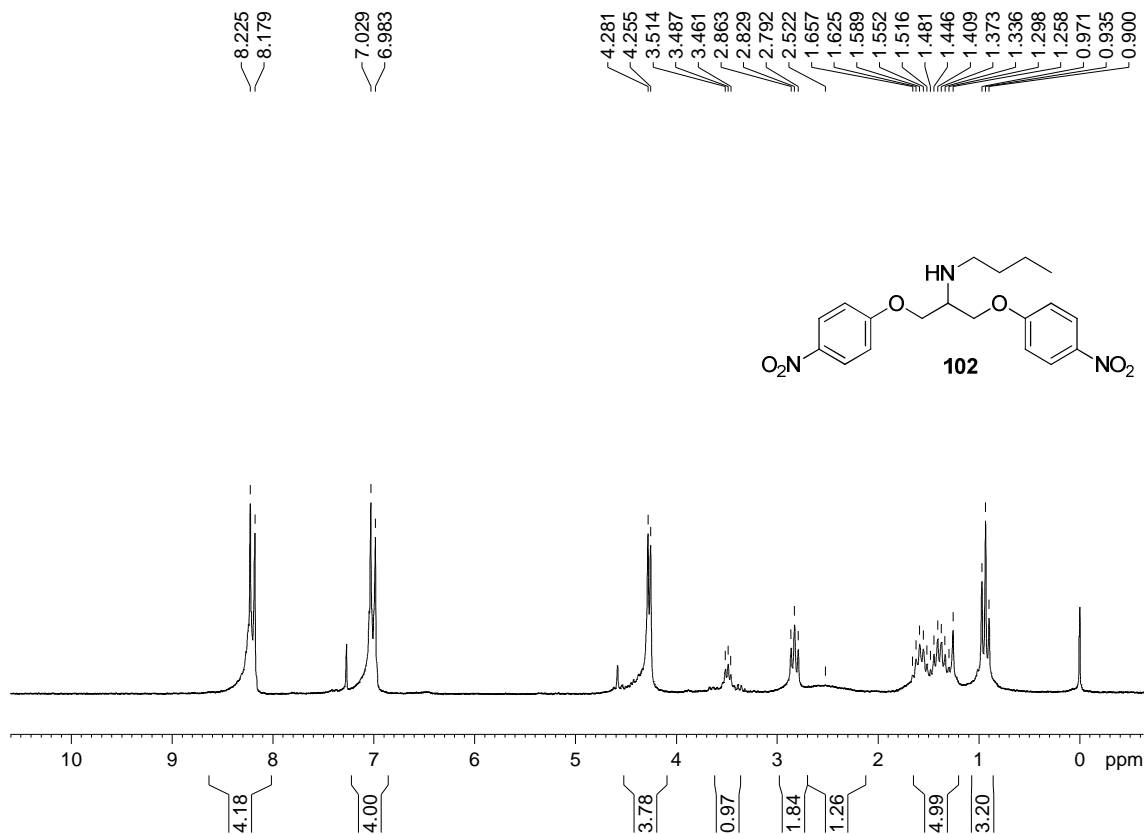


Figura A. 342 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 102.

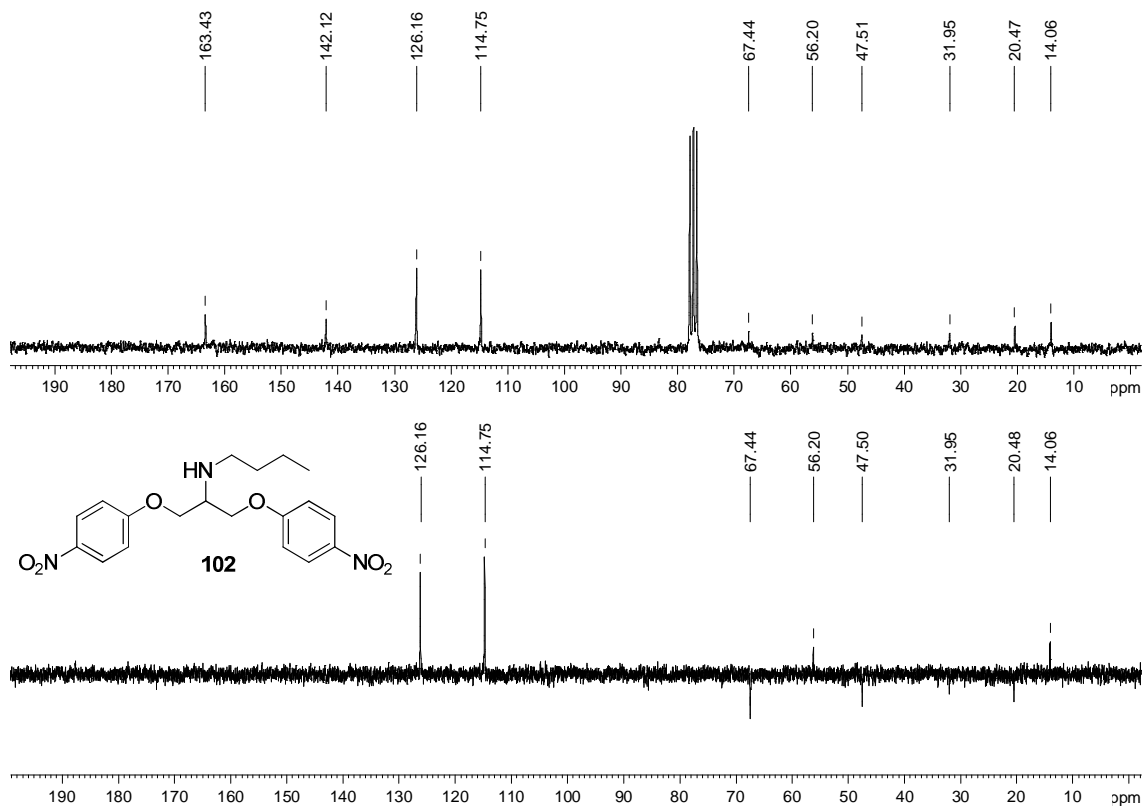


Figura A. 343 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 103.

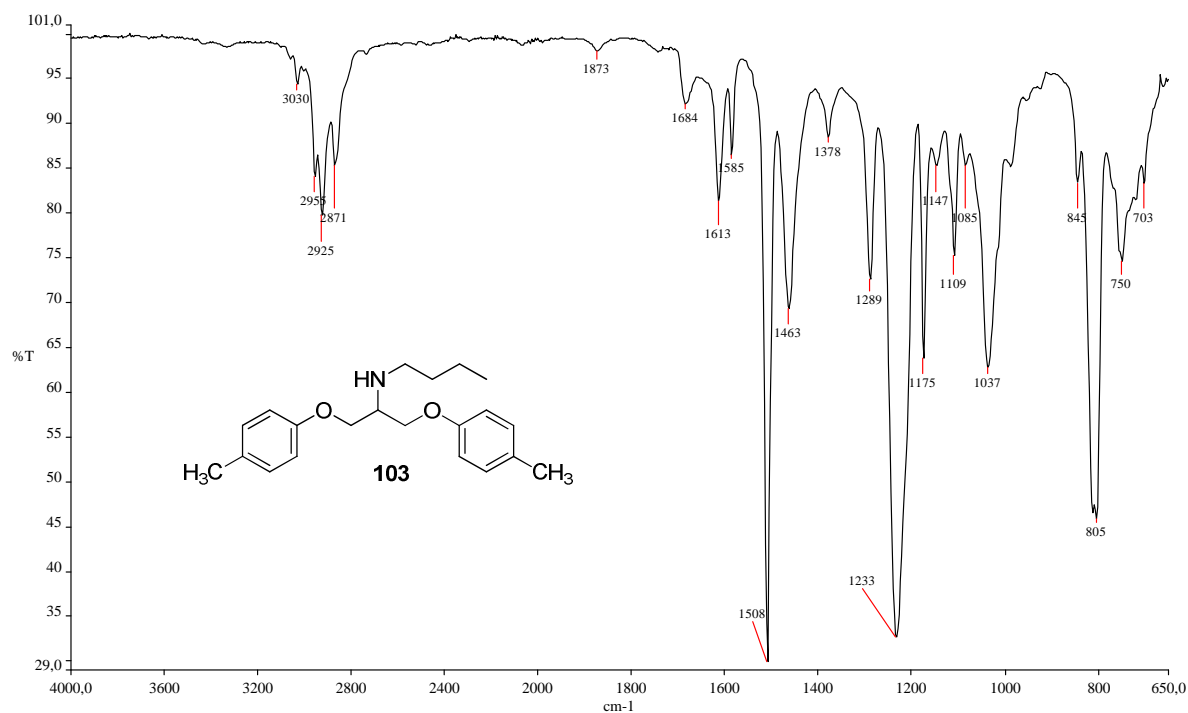


Figura A. 344 - Espectro de RMN de ¹H (δ , CDCl₃, 200 MHz) de 103.

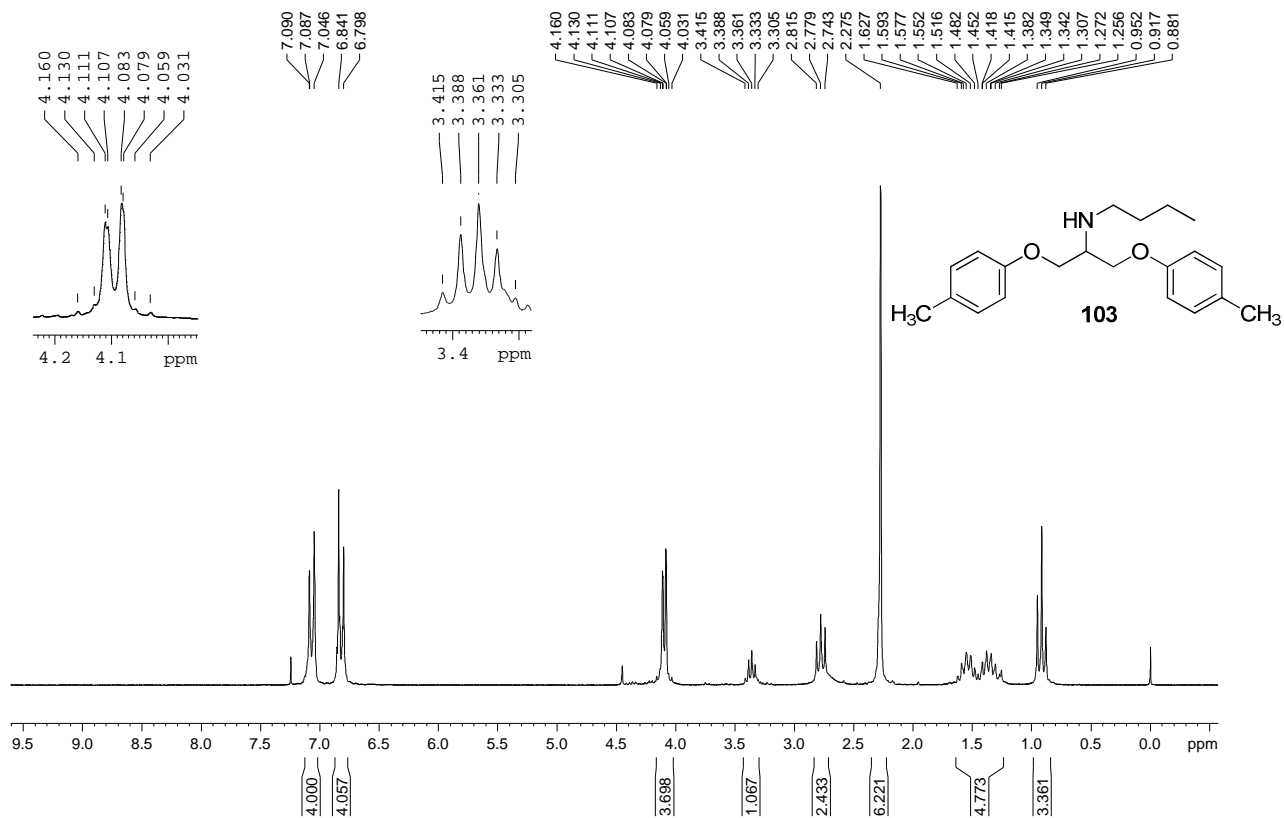


Figura A. 345 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 103.

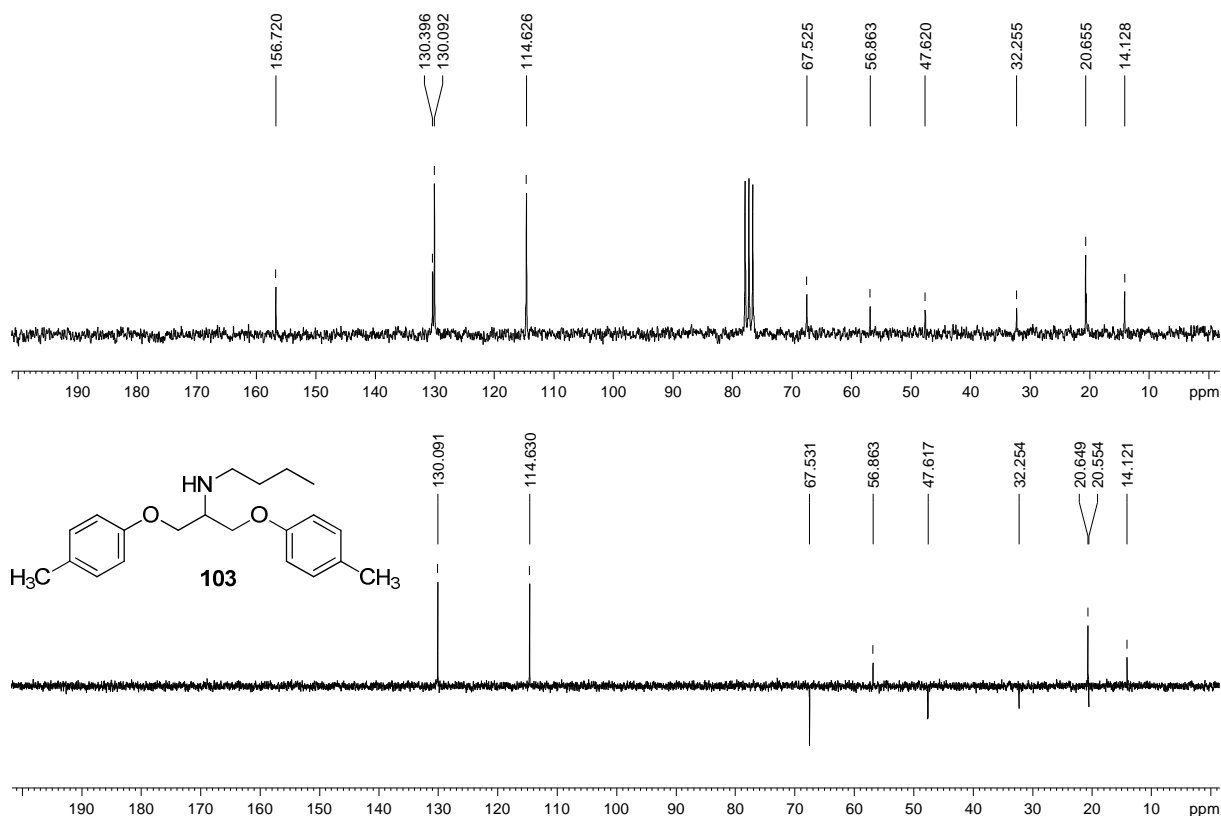


Figura A. 346 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 104.

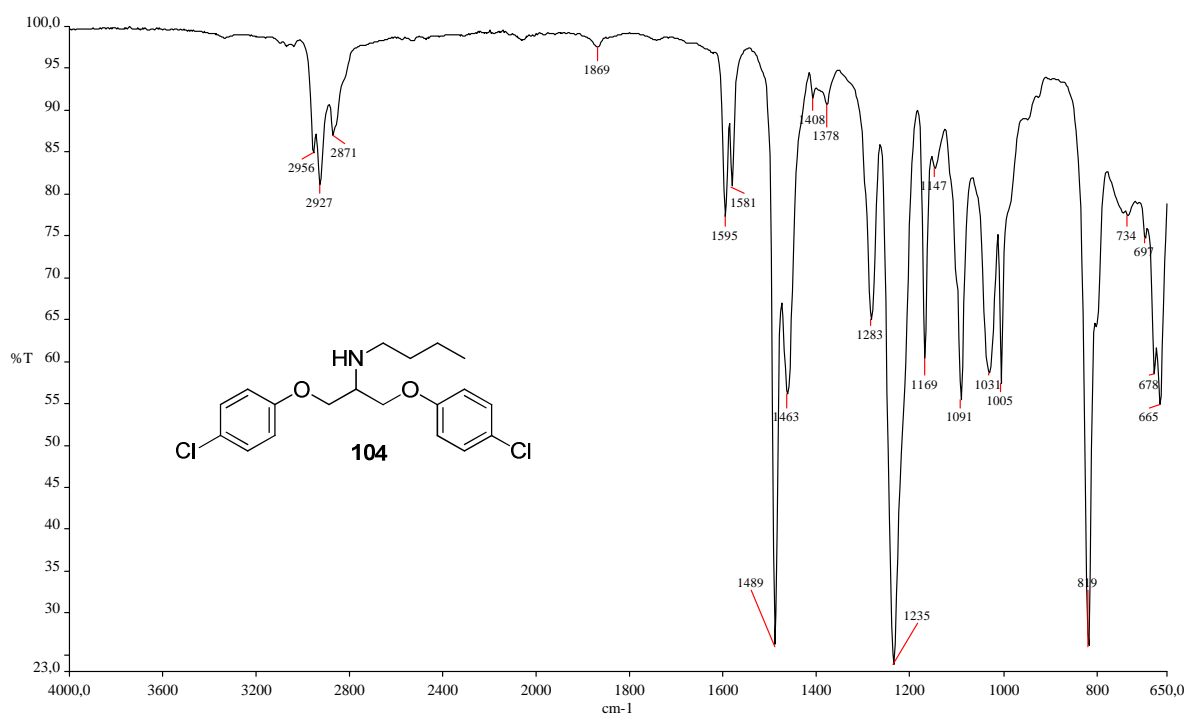


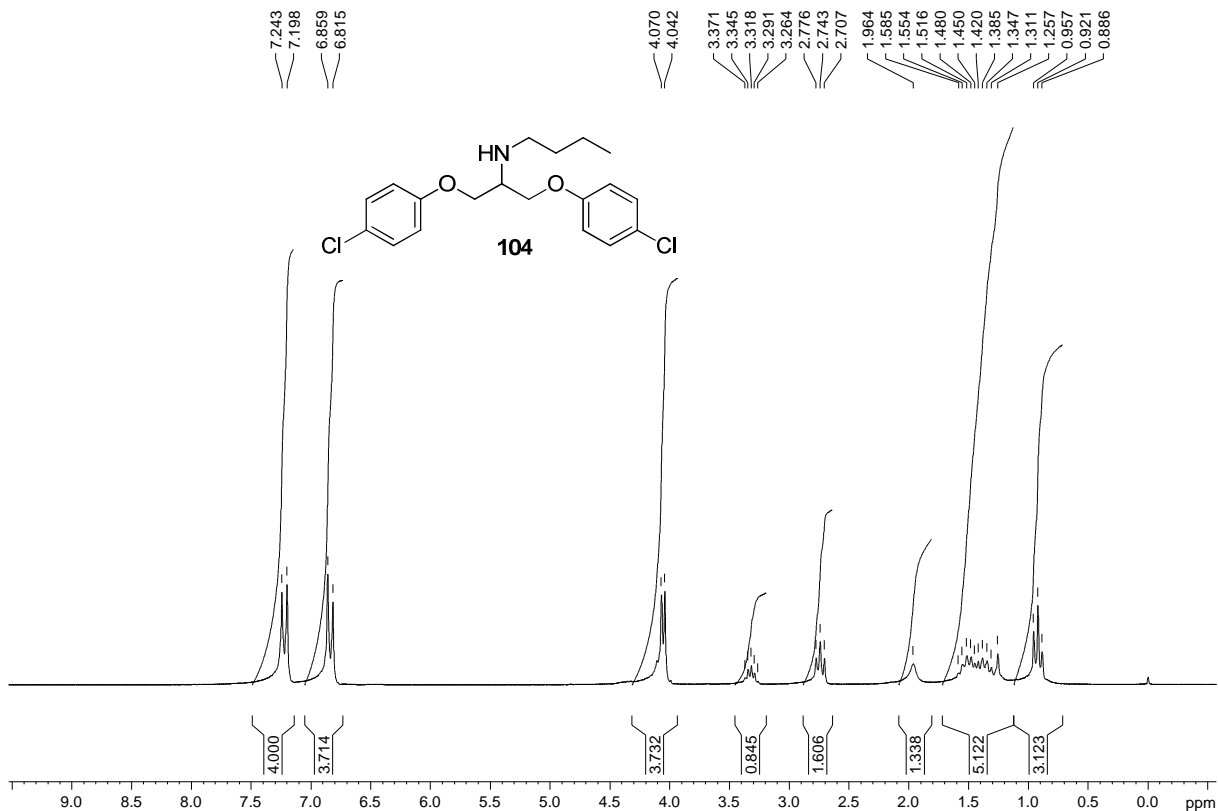
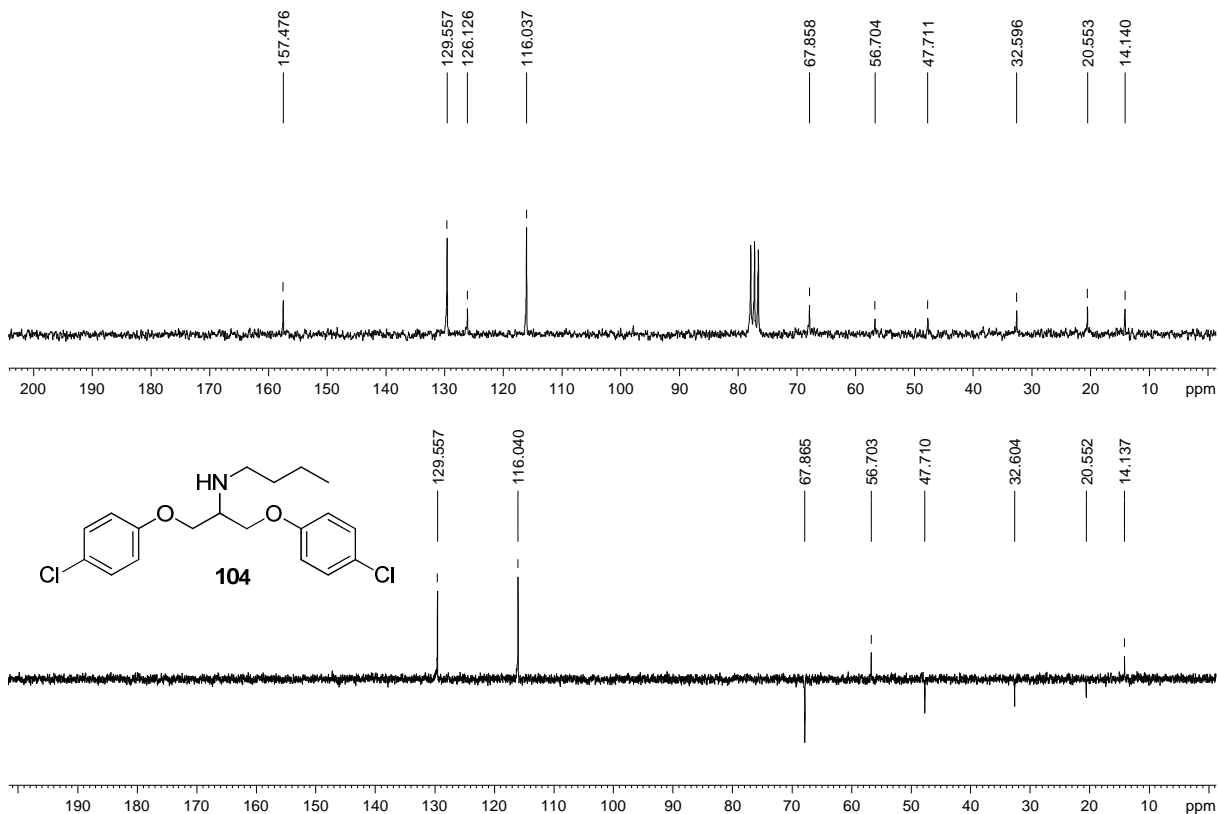
Figura A. 347 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 104.Figura A. 348 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 104.

Figura A. 349 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 105.

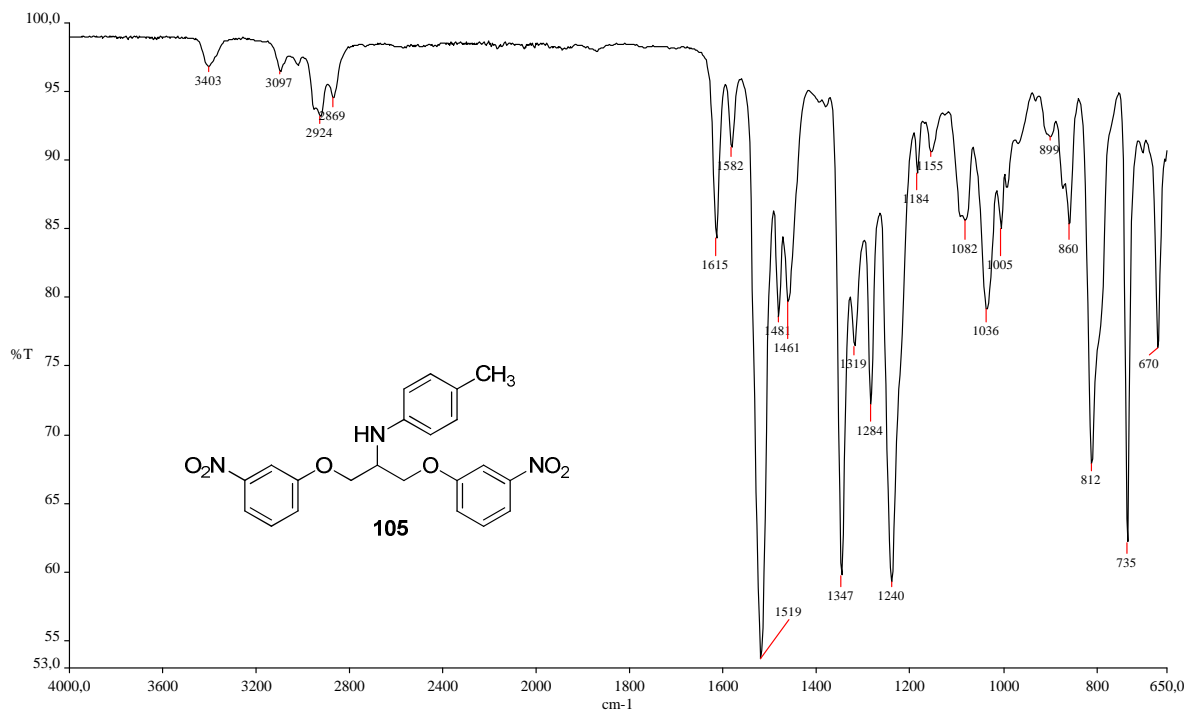


Figura A. 350 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 105.

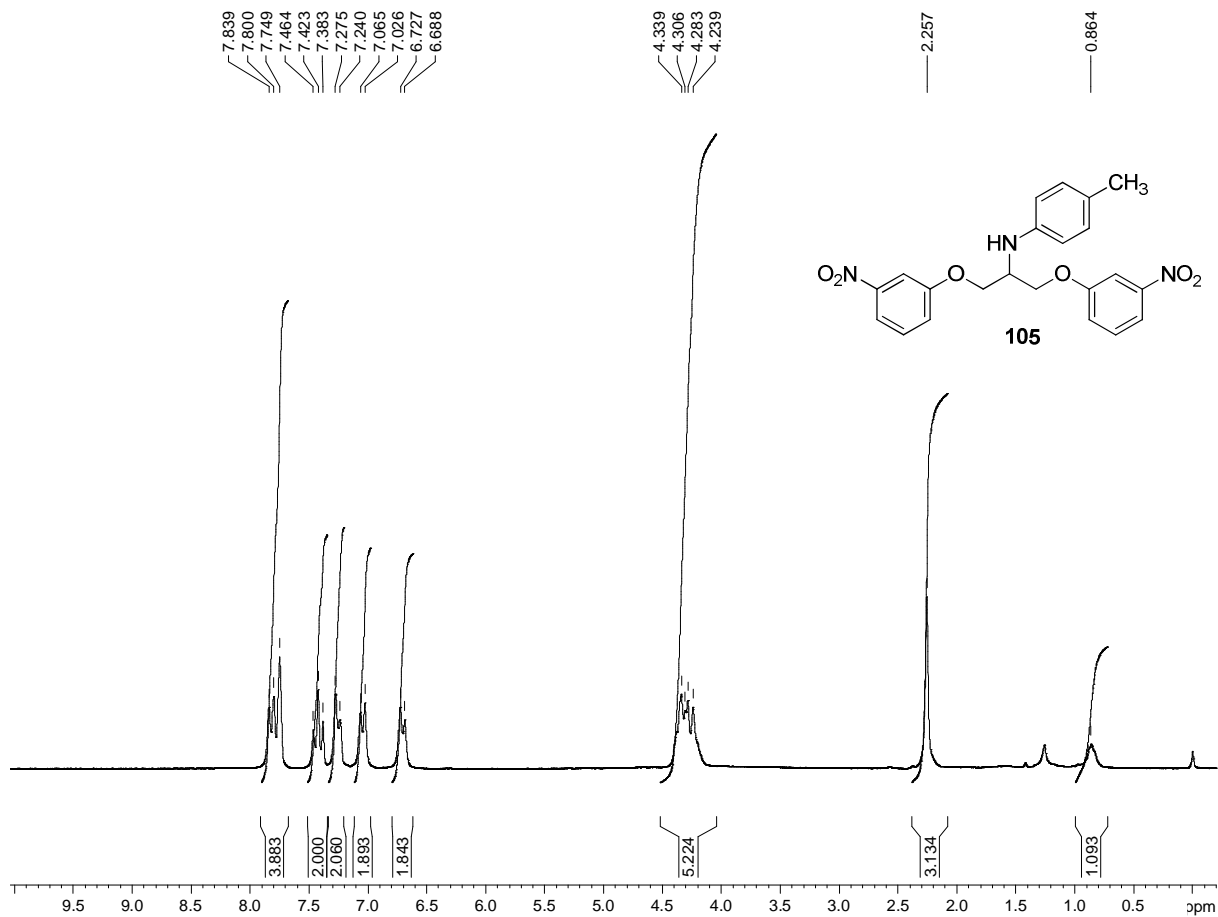


Figura A. 351 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 105.

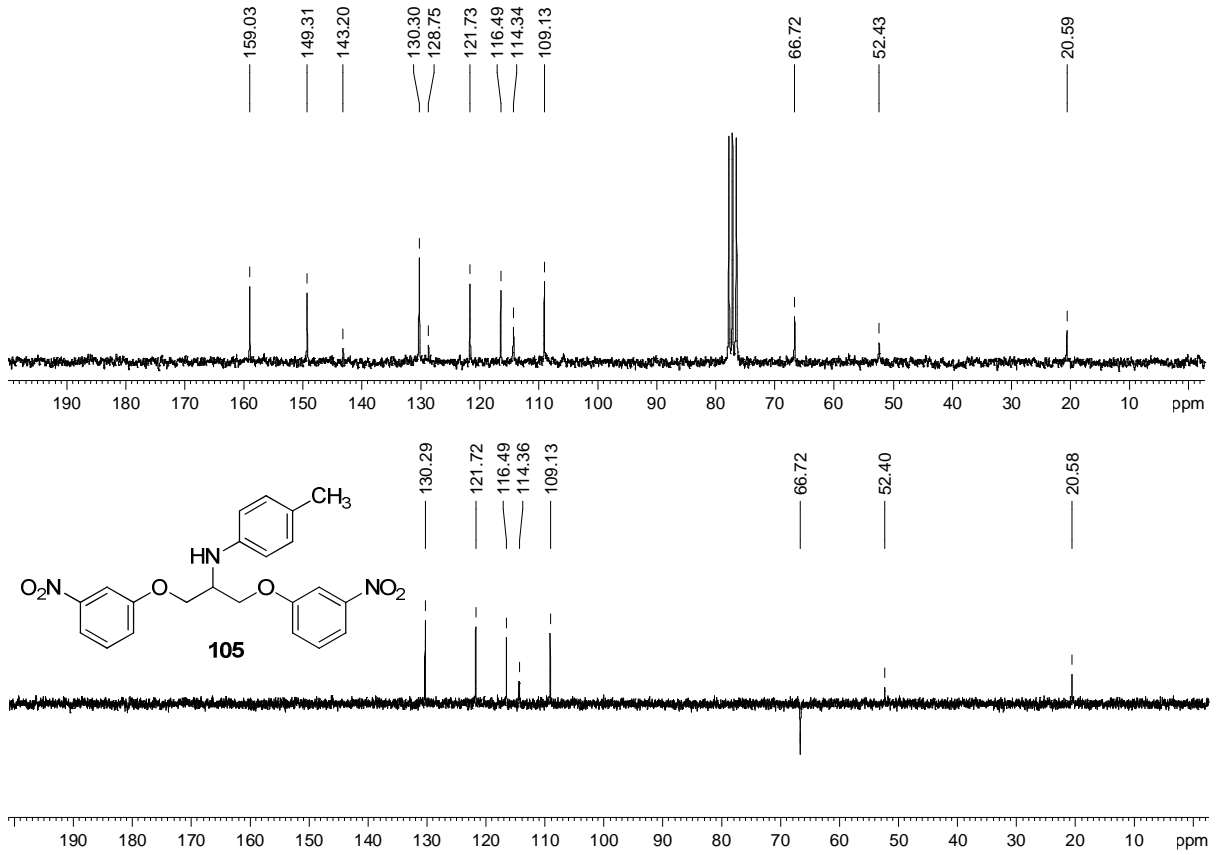


Figura A. 352 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}) de 120.

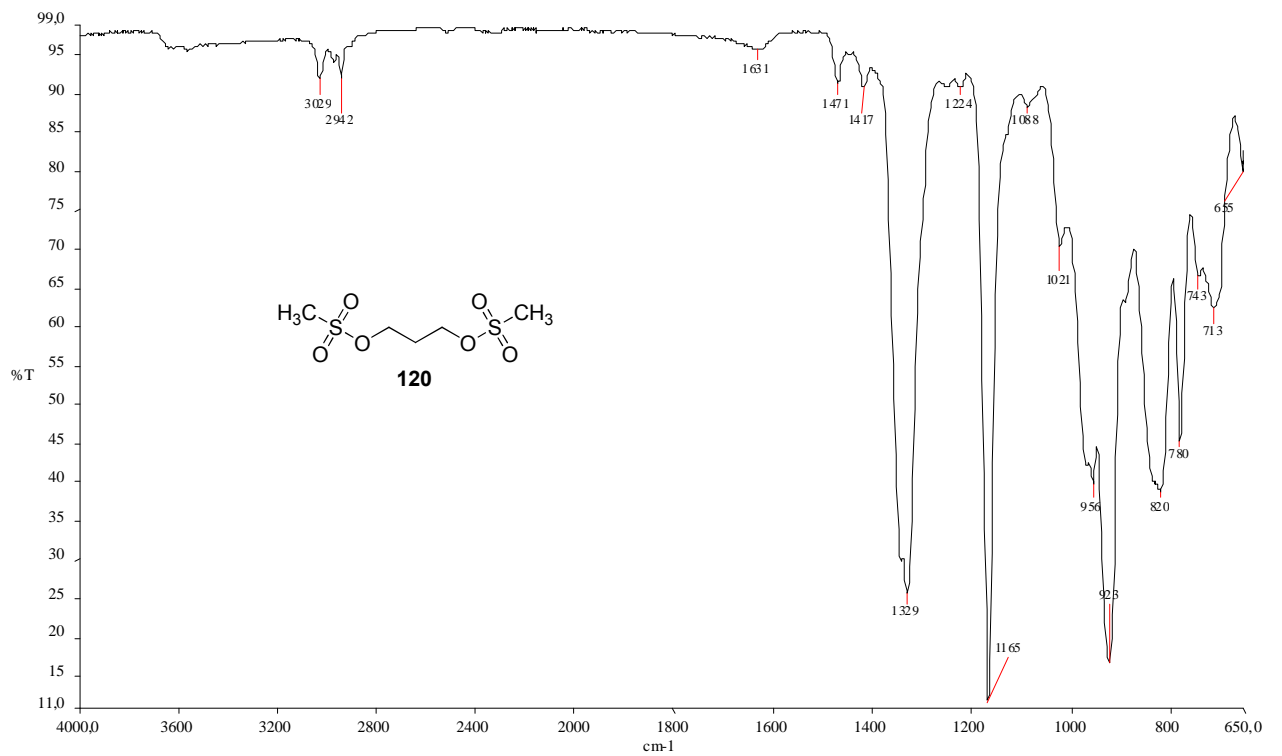


Figura A. 353 - Espectro no infravermelho ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1}) de 119.

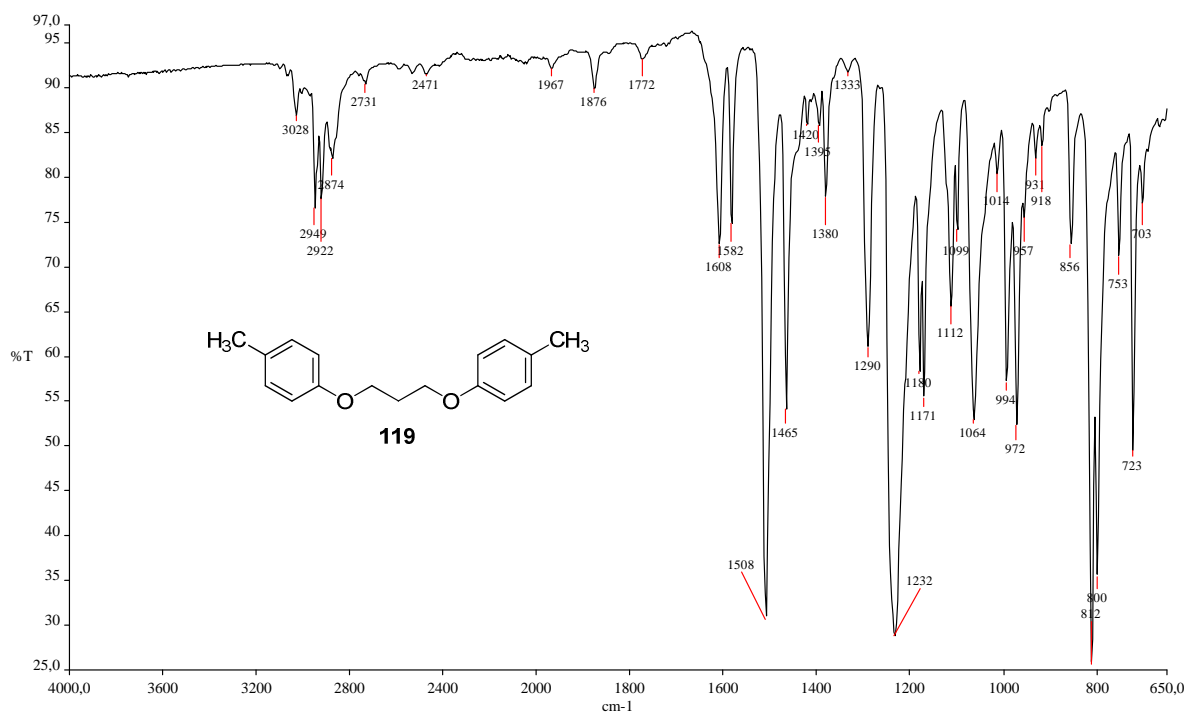


Figura A. 354 - Espectro de RMN de ^1H (δ , CDCl_3 , 200 MHz) de 119.

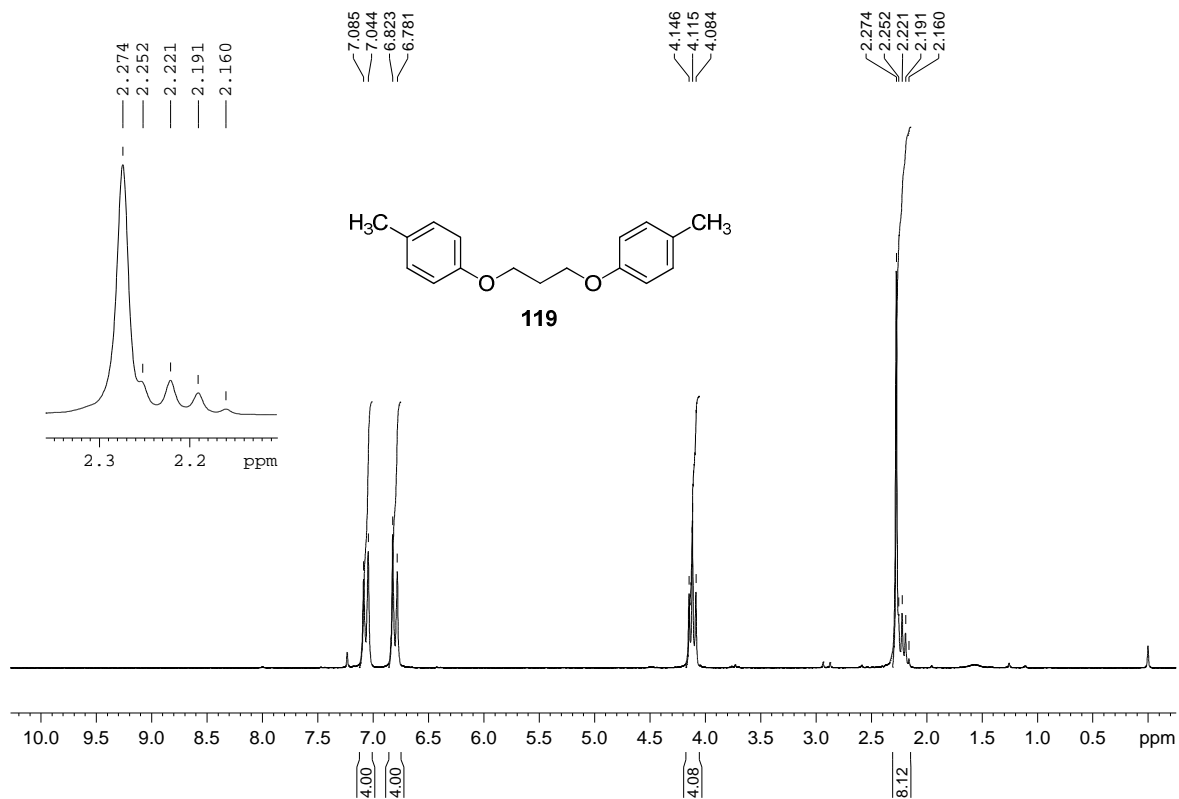


Figura A. 355 - Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (δ , CDCl_3 , 50 MHz) de 119.