

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

ANA MARÍA GARZÓN PORRAS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE
ANÁLOGOS DA BUTENAFINA**

BELO HORIZONTE
2015

UFMG/ICEx/DQ. 1099^a
D. 600^a

ANA MARÍA GARZÓN PORRAS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE
ANÁLOGOS DA BUTENAFINA**

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

BELO HORIZONTE
2015

G245s Garzón Porras, Ana María
2015 Síntese e avaliação da atividade antifúngica de
D análogos da butenafina [manuscrito] / Ana María Garzón
Porras. 2015.
114 f. : il.

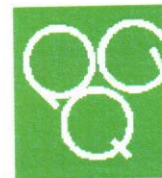
Orientador: Ângelo de Fátima.

Coorientadora: Rossimiriam Pereira de Freitas.

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

1. Química orgânica - Teses 2. Atividade
antifúngica - Teses 3. Síntese orgânica - Teses 4.
Fármacos - Teses 5. Antimicóticos - Teses I. Fátima,
Ângelo de, Orientador II. Freitas, Rossimiriam Pereira
de, Coorientadora III. Título.

CDU 043



"Síntese e Avaliação da Atividade Antifúngica de Análogos da Butenafina"

Ana María Garzón Porras

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Ângelo de Fátima - Orientador
UFMG

Profa. Rossimiriam Pereira de Freitas - Coorientadora
UFMG

Profa. Lucienir Pains Duarte
UFMG

Profa. Danielle Ferreira Dias
UNIFAL

Belo Horizonte, 29 de julho de 2015.

“Como no sabía que era imposible, lo hice”

-Albert Einstein-

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a fé e a fortaleza para ir cumprindo os meus sonhos.

Ao meu orientador Dr. Ângelo de Fátima, um exemplo de pesquisador e professor, que confiou em mim para ser parte do seu grupo de pesquisa, antes de haver pisado em terras brasileiras, fornecendo todo o seu apoio para concretizar este projeto.

À professora Dra. Rossimiriam pela infinita ajuda, colaboração e paciência. Fico muito grata pela sua co-orientação neste projeto, pelo seu acompanhamento tão próximo na minha pesquisa. Muito Obrigada!

À minha mãe por dar-me todo o seu apoio, carinho e ajuda desde sempre. A ela quem devo em grande parte ter chegado até aqui, por ser um exemplo de persistência, paciência e coragem, características necessárias para atingir qualquer objetivo.

Ao Andrés, meu namorado, por haver sonhado do meu lado esta viagem para estudar no Brasil, e por me emprestar os seus ouvidos nos momentos difíceis, dando-me todo o seu amor e apoio, ajudando-me compreender o incompreensível do amor.

Ao Pedro, meu aluno de iniciação científica, por toda a sua colaboração e disposição com esta pesquisa.

Aos professores da banca da defesa desta dissertação, por terem tido a disponibilidade para me acompanhar nesta última etapa. Agradeço a sua colaboração.

Ao meu grupo de pesquisa por terem me recebido como parte da família GEQOB, por terem me compartilhado suas trajetórias e me ensinado a trilhar a minha. Por toda a colaboração fornecida, especialmente à Bruninha e à Tan.

Aos meus amigos e colegas do mestrado, pela parceria na pesquisa, eventos e discussões. Também pelas alegrias, que sempre me deram mais energia para prosseguir no trabalho. Muito obrigada por serem mais do que colegas de pesquisa, muito obrigada por serem os meus amigos!

Aos professores e funcionários do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas (ICEEx) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), muito agradecida pelo bom trabalho feito e pela sua amizade, especialmente ao senhor Luis, Ricardo e Valdemir.

À Capes, por apoiar e financiar esta dissertação, a eles o meu muito obrigada.

¡GRACIAS!

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1	Rota sintética proposta por Fuglseth e colaboradores para a síntese de derivados quirais da butenafina.	16
Esquema 2	Rota sintética proposta por Beydoun e colaboradores para a síntese da butenafina e outras amins terciárias <i>N</i> -metiladas.	16
Esquema 3	Rota sintética para análogos da butenafina.	19
Esquema 4	Análise retrossintética para a formação dos derivados da butenafina propostos no trabalho.	21
Esquema 5	Síntese de bases de Schiff a partir de compostos carbonílicos e amins primárias.	22
Esquema 6	Mecanismo proposto para a síntese de bases de Schiff a partir de compostos carbonílicos e amins primária.	22
Esquema 7	Síntese de amins primárias e secundárias a partir de iminas.	29
Esquema 8	Síntese de amins secundárias a partir de bases de Schiff, de acordo com a metodologia usada no presente trabalho.	30
Esquema 9	Mecanismo proposto para a síntese de amins secundárias a partir de bases de Schiff, de acordo com a metodologia usada no presente trabalho.	30
Esquema 10	Monometilação redutiva de amins secundárias, usando como agente o metilante formaldeído em condições redutoras.	37
Esquema 11	Reação de monometilação de amins secundárias usando como intermediário o íon imínio gerado a partir do formaldeído.	38
Esquema 12	Mecanismo proposto para a monometilação redutiva de amins secundárias, usando como agente metilante formaldeído em condições redutoras.	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas químicas de fármacos antifúngicos.	10
Figura 2	Estruturas químicas de bases de Schiff derivadas da 4-fenil-morfolina com atividade antifúngica contra <i>C. albicans</i> e <i>A. niger</i> .	17
Figura 3	Estruturas químicas de bases de Schiff derivadas do piperonal com atividade antifúngica contra <i>T. rubrum</i> e <i>E. floccosum</i> .	17
Figura 4	Estruturas químicas de duas aril aldiminas com atividade antifúngica.	18
Figura 5	Sub-unidades da molécula da butenafina que foram analisadas para o planejamento de derivados e para análise de relação estrutura/atividade deste fármaco.	20
Figura 6	Espectro no infravermelho do composto 6a (DRIFT).	26
Figura 7	Espectro de RMN de ^1H do composto 6a (200 MHz, CDCl_3).	27
Figura 8	Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto 6a (50 MHz, CDCl_3).	28
Figura 9	Espectro no infravermelho do composto 6b (DRIFT).	34
Figura 10	Espectro de RMN de ^1H do composto 6b (200 MHz, CDCl_3).	35
Figura 11	Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto 6b (50 MHz, CDCl_3).	36
Figura 12	Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da amina secundária 1b (acima) e do produto da metilação redutiva, confirmando a formação da amina terciária <i>N</i> -metilada 1c .	40
Figura 13	Espectro no infravermelho do composto 6c (DRIFT).	45
Figura 14	Espectro de RMN de ^1H do composto 6c (200 MHz, CDCl_3).	46
Figura 15	Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto 6c (50 MHz, CDCl_3).	47
Figura 16	Comparação espectros de RMN de ^1H do composto 6b e do seu cloridrato (200 MHz, CDCl_3 , 9b /DMSO 9b HCl).	50
Figura 17	Espectro de RMN de ^1H do composto 5a (200 MHz, CDCl_3).	83
Figura 18	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 5a (50 MHz, CDCl_3).	83
Figura 19	Espectro de absorção na região do IV de 5a (DRIFT).	84
Figura 20	Espectro de RMN de ^1H do composto 8a (200 MHz, CDCl_3).	84

Figura 21	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 8a (50 MHz, CDCl_3).	85
Figura 22	Espectro de absorção na região do IV de 8a (DRIFT).	85
Figura 23	Espectro de RMN de ^1H do composto 9a (200 MHz, CDCl_3).	86
Figura 24	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 9a (50 MHz, CDCl_3).	86
Figura 25	Espectro de absorção na região do IV de 9a (DRIFT).	87
Figura 26	Espectro de RMN de ^1H do composto 9b (200 MHz, CDCl_3).	87
Figura 27	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 9b (50 MHz, CDCl_3).	88
Figura 28	Espectro de absorção na região do IV de 9b (DRIFT).	88
Figura 29	Espectro de RMN de ^1H do composto 2c (200 MHz, CDCl_3).	89
Figura 30	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 2c (50 MHz, CDCl_3).	89
Figura 31	Espectro de absorção na região do IV de 2c (DRIFT).	90
Figura 32	Espectro de RMN de ^1H do composto 6c (200 MHz, CDCl_3).	90
Figura 33	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 6c (50 MHz, CDCl_3).	91
Figura 34	Espectro de absorção na região do IV de 6c (DRIFT).	91
Figura 35	Espectro de RMN de ^1H do composto 9c (200 MHz, CDCl_3).	92
Figura 36	Espectro de RMN de ^{13}C e (abaixo) subespectro DEPT 135 do composto 9c (50 MHz, CDCl_3).	92
Figura 37	Espectro de absorção na região do IV de 9c (DRIFT).	93
Figura 38	Espectro de RMN de ^1H do composto 9b.HCl (200 MHz, DMSO).	93
Figura 39	Espectro de RMN de ^1H do composto 2c.HCl (200 MHz, DMSO).	94
Figura 40	Espectro de RMN de ^1H do composto 6c.HCl (200 MHz, DMSO).	94
Figura 41	Espectro de RMN de ^1H do composto 9c.HCl (200 MHz, DMSO).	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação dos principais compostos antifúngicos de acordo com a sua estrutura	8-9
Tabela 2	Sínteses da butenafina descritas na literatura.	15
Tabela 3	Rendimentos obtidos na síntese das bases de Schiff 1a – 9a , usando etanol como solvente, irradiação de MO a 200W de potência, 80°C e durante 2-8 min.	24
Tabela 4	Rendimentos obtidos na redução de 1a – 9a para a obtenção de 1b – 9b usando metanol como solvente e NaBH ₄ como agente redutor, a T.a. durante 20–30 min.	31
Tabela 5	Rendimentos obtidos na metilação reductiva de 1b – 9b para a obtenção de 1c – 9c usando aldeído como metilante em condições de redução, a 65-70°C durante 4–7 horas.	42
Tabela 6	Rendimentos obtidos na formação dos cloridratos de 1b – 9b e 1c – 9c usando HCl gasoso em éter etílico.	49
Tabela 7	Concentração inibitória mínima (CIM, µg.mL ⁻¹) dos compostos 1a – 9a , 1b – 9b e 1c – 9c contra fungos de importância clínica.	51
Tabela 8	Concentração inibitória mínima (CIM, µg.mL ⁻¹) dos cloridratos dos compostos 1b – 9b e 1c – 9c contra fungos de importância clínica.	52
Tabela 9	Concentração inibitória mínima (CIM, µg.mL ⁻¹) dos compostos sintetizados que apresentaram atividade biológica contra fungos de importância clínica.	53
Tabela 10	Comparação dos dados de RMN ¹ H das bases de Schiff 1a , 2a e 3a (CDCl ₃ , 200 MHz)	97
Tabela 11	Comparação dos dados de RMN ¹ H das bases de Schiff 4a , 5a e 6a (CDCl ₃ , 200 MHz)	98
Tabela 12	Comparação dos dados de RMN ¹ H bases de Schiff 7a , 8a e 9a (CDCl ₃ , 200 MHz)	99
Tabela 13	Comparação dos dados de RMN ¹ H das aminas secundárias aromáticas 1b , 2b e 3b (CDCl ₃ , 200 MHz)	100

Tabela 14	Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas secundárias aromáticas 4b , 5b e 6b (CDCl_3 , 200 MHz)	101
Tabela 15	Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas secundárias aromáticas 7b , 8b e 9b (CDCl_3 , 200 MHz)	102
Tabela 16	Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 1c , 2c e 3c (CDCl_3 , 200 MHz)	103
Tabela 17	Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 4c , 5c e 6c (CDCl_3 , 200 MHz)	104
Tabela 18	Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 7c , 8c e 9c (CDCl_3 , 200 MHz)	105
Tabela 19	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das bases de Schiff 1a , 2a e 3a (CDCl_3 , 50 MHz)	106
Tabela 20	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das bases de Schiff 4a , 5a e 6a (CDCl_3 , 50 MHz)	107
Tabela 21	Comparação dos dados de RMN ^{13}C bases de Schiff 7a , 8a e 9a (CDCl_3 , 50 MHz)	108
Tabela 22	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas secundárias aromáticas 1b , 2b e 3b (CDCl_3 , 50 MHz)	109
Tabela 23	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas secundárias aromáticas 4b , 5b e 6b (CDCl_3 , 50 MHz)	110
Tabela 24	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas secundárias aromáticas 7b , 8b e 9b (CDCl_3 , 50 MHz)	111
Tabela 25	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 1c , 2c e 3c (CDCl_3 , 50 MHz)	112
Tabela 26	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 4c , 5c e 6c (CDCl_3 , 50 MHz)	113
Tabela 27	Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas <i>N</i> -metiladas 7c , 8c e 9c (CDCl_3 , 50 MHz)	114

LISTA DE ABREVIACÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ	- Deslocamento químico
λ	- Comprimento de Onda
$\bar{\nu}$	- Número de onda
SIDA	- Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATCC	- <i>American Type Culture Collection</i>
DRIFT	- <i>Diffuse Reflectance Infrared Fourier Transform</i>
CCD	- Cromatografia em camada delgada
CG/EM	- Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CIM	- Concentração Inibitória Mínima
COSY	- <i>Correlation Spectroscopy</i>
d	- Duplete
dd	- Duplete duplo
dt	- Duplete triplo
DEPT	- <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMF	- Dimetilformamida
F.F.	- Faixa de fusão
FM	- Fórmula Molecular
IUPAC	- <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	- Infravermelho
J	- Constante de Acoplamento Escalar
$[M^+]$	- Pico relativo ao íon molecular
MHz	- Megahertz
MM	- Massa Molar
MO	- Micro-ondas
m	- Multiplete
M	- Multiplicidade
PEG	- Polietilenoglicol
pH	- Potencial hidrogeniônico
Rf	- Fator de retenção
RMN de ^{13}C	- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ^1H	- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	- Simpleto

SNC	- Sistema Nervoso Central
t	- Tripleto
T.a.	- Temperatura ambiente
TMS	- Tetrametilsilano
VO	- Via oral
VP	- Via parenteral
VT	- Via tópica
W	- Watt

RESUMO

Bases de Schiff, respectivas aminas secundárias bem como *N*-metilaminas análogas ao antifúngico butenafina foram sintetizadas. A síntese foi eficiente, simples e rápida para os dois primeiros grupos de compostos mencionados, que foram obtidos com rendimentos globais superiores a 94% em sua maioria. Em contraste, os rendimentos globais para a síntese das *N*-metilaminas terciárias foram em geral superiores a 66% para as aminas benzílicas, sendo estas melhores substratos que as fenílicas. As bases de Schiff, aminas secundárias e terciárias e respectivos cloridratos foram, então, avaliados quanto ao potencial antifúngico de interesse clínico. Os fungos *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Aspergillus fumigatus* ATCC 16913, *Trichophyton interdigitale* e *Microsporium gypseum* foram então estudados para fins de determinação da concentração mínima inibitória (CIM) dos compostos-teste necessária para inibir 100% do crescimento microbiano. As *N*-metilaminas mostraram-se mais ativas do que as aminas secundárias correspondentes. Os cloridratos, a exemplo de **5b.HCl**, **8b.HCl**, **2c.HCl** e **8c.HCl**, e as aminas livres **5b**, **5c** e **8c** foram na maioria dos casos tão ativos quanto o antifúngico-referência (butenafina; CIM < 4 µg.L⁻¹) para três dos quatro fungos testados. Notavelmente, a presença dos grupos naftila e 4-*terc*-butilbenzila, bem como um menor caráter básico do átomo do nitrogênio em meio aquoso, contribuíram para o aumento da atividade antifúngica dos compostos testados. Os resultados obtidos indicam que os cloridratos **5b.HCl**, **8b.HCl**, **2c.HCl** e **8c.HCl**, além de ser sintetizados em rendimentos globais superiores a 67%, mostraram-se promissores antifúngicos contra os fungos *C. gattii* ATCC 32608, *T. interdigitale* e *M. gypseum*, podendo serem utilizados como plataforma para o desenvolvimento de antifúngicos ainda mais potentes.

Palavras-chave: butenafina, benzilamina, infecciones fúngicas, dermatófitos.

ABSTRACT

Schiff bases, secondary amines and their *N*-methylamines analogous to antifungal butenafine were synthesized. The synthesis was efficient, simple and rapid for the first two groups of compounds mentioned, which were obtained with global yields higher than 94% at most. In contrast, overall yields for the synthesis of *N*-tertiary methylamines were generally above 66% for the benzylic amine, which are better substrates than the phenylic amines. Schiff bases, secondary and tertiary amines and their hydrochlorides were then evaluated for antifungal potential clinical interest. The fungus *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, ATCC 16913 *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton interdigitale* and *Microsporum gypseum* were then studied in order to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of test-compounds required to inhibit 100% of microbial growth. The *N*-methylamines were more active than the corresponding secondary amines. The hydrochlorides, by way of example **5b.HCl**, **8b.HCl**, **2c.HCl**, **5c.HCl** and **8c.HCl**, and the free amines **5b**, **5c** and **8c** were in most cases as active as antifungal reference (butenafine; MIC < 4 ug.L⁻¹) for three of the four fungi tested. Notably, the presence of the naphthyl and 4-*tert*-butylbenzyl group, as well as lower basic character of the nitrogen atom in aqueous medium, contributed to increasing the antifungal activity of the tested compounds. The results indicate that the hydrochloride **5b.HCl**, **8b.HCl**, **2c.HCl**, **5c.HCl** and **8c.HCl**, further it is synthesized in overall yields greater than 67%, have shown promising antifungal against the fungus *C. gattii* ATCC 32608, *T. interdigitale* and *M. gypseum*, may be used as a platform for the development of even more potent antifungals.

Key words: butenafine, benzilamine, fungal infections, dermatophyte.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Infecções fúngicas superficiais	1
1.2	Infecções fúngicas profundas ou sistêmicas	3
1.2.1	<i>Aspergiloses</i>	3
1.2.2	<i>Criptococose</i>	4
1.3	Medicamentos antifúngicos	6
1.4	Síntese da butenafina e análogos	13
1.5	Bases de Schiff como agentes antifúngicos.....	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo general.....	19
2.2	Objetivos específicos	19
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
3.1	Síntese de bases de Schiff.....	21
3.2	Redução das bases de Schiff obtidas	29
3.3	Metilação redutiva de aminas secundárias	37
3.4	Síntese de cloridratos	48
3.5	Avaliação da atividade antifúngica dos compostos sintetizados	50
4	PARTE EXPERIMENTAL	55
4.1	Considerações gerais	55
4.2	Procedimento geral para a síntese de bases de Schiff.....	56
4.3	Procedimento geral para a redução das bases de Schiff obtidas.....	62
4.4	Procedimento geral para a metilação redutiva.....	67
4.1	Procedimento geral para a obtenção dos cloridratos	74
4.2	Avaliação da atividade antifúngica.....	74
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	76
	REFERÊNCIAS.....	77
	ANEXOS.....	82
	APÊNDICE.....	96

1 INTRODUÇÃO

Uma infecção é uma colonização e multiplicação de agentes patógenos nos tecidos de um hospedeiro, capaz de provocar uma resposta no seu sistema imunológico. Dentre os principais patógenos causadores de doenças infecciosas encontram-se os fungos, bactérias, vírus, protozoários e príones, que provocam infecções tanto locais quanto sistêmicas.

Nesta introdução serão abordadas as principais infecções superficiais e sistêmicas causadas por fungos, bem como os principais medicamentos usados no tratamento de pacientes acometidos pelas mesmas, com destaque para o antifúngico butenafina. Uma breve discussão sobre estratégias de síntese usadas para a preparação deste fármaco e de alguns análogos encontradas na literatura, bem como a potencial atividade de bases de Schiff como antifúngicos, também será apresentada.

1.1 Infecções fúngicas superficiais

As infecções fúngicas superficiais, também conhecidas como micoses superficiais, são comuns no dia a dia e no ambiente hospitalar, e incluem tanto doenças da pele, unhas, pelos e folículos pilosos, de condições tratáveis, quanto infecções raras limitadas a grupos de pacientes específicos, como por exemplo, os pacientes imunossuprimidos ou imunodeficientes.¹⁻³ Neste último caso, as condições de tratamento tornam-se mais complexas, principalmente, por se tratar de infecções potencialmente invasivas e serem pacientes normalmente multimedicados.¹⁻³ Em geral, as infecções fúngicas superficiais, são divididas em três tipos: dermatofitoses, candidíases superficiais e doenças causadas por *Malassezia* spp.¹

As diversas micoses, tomadas em conjunto, são um importante problema de saúde pública, não somente porque são o tipo de infecção mais comum nos seres humanos, afetando entre 20-25% da população mundial, mas também porque são a quarta causa mais comum de doença ao redor do mundo, sendo que a sua incidência continua a aumentar. Estima-se que, durante o seu tempo de vida, uma pessoa tem uma probabilidade entre 10-20% de adquirir uma dermatomicose.¹⁻³

As dermatofitoses são causadas por fungos filamentosos queratinofílicos chamados de dermatófitos, os quais utilizam a queratina do hospedeiro como nutriente.²⁻⁴ Estes fungos são os principais agentes causais das infecções fúngicas superficiais, e se classificam, dependendo da morfologia e da formação dos seus esporos assexuados, em três gêneros: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Cerca de 30 espécies destes gêneros já foram

identificadas como agentes patogênicos humanos e afetam aproximadamente 25% da população no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde, estando muitas vezes associadas a recidivas depois do término da terapia antibiótica.^{1,3,5} As dermatomicoses afetam pessoas de todas as faixas etárias, sendo que 30-70% dos adultos são portadores assintomáticos de dermatófitos, observando-se um aumento da incidência destas infecções com a idade.³⁻⁶

A transmissão destas micoses, também conhecidas como tinhas ou tineas, pode se dever a contato direto com pacientes ou animais infectados por dermatófitos antropofílicos ou zoofílicos, respectivamente bem como por contato com dermatófitos geofílicos, cujo *habitat* natural é o solo, ou por fômites contaminados.^{1,3,7} As formas clínicas e os sintomas são variados e dependem de vários fatores como a espécie do fungo, a parte do corpo envolvida e o estado do sistema imune do paciente podendo se manifestar principalmente apenas nas regiões superficiais da epiderme ou tornar-se invasivas, como citado anteriormente, no caso de pacientes imunodeficientes, gerando ainda granulomas dermatofíticos.^{2,3}

Dentre as dermatofitoses encontram-se: *tinea pedis* (infecção nos pés vulgarmente conhecida como “pé-de-atleta”), *tinea corporis* (tinea do corpo, manifesta-se em várias partes do corpo), *tinea cruris* (situada na virilha), *tinea unguium* (infecção nas unhas, mais conhecida como onicomicose) e *tinea capitis* (localizada no couro cabeludo, cílios e sobrancelhas, de ocorrência mais comum na idade pediátrica).^{1,6}

Por sua vez, as candidíases superficiais são geralmente causadas pela espécie *Candida albicans*, um micro-organismo que faz parte da nossa biota e está presente na boca, na vagina e no trato gastrointestinal e que, em condições normais, não representa nenhum prejuízo à saúde. Igualmente, outras espécies de *Candida*, como por exemplo, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* não representam um dano para o organismo em sujeitos com concentrações habituais destes fungos.^{1,8} Porém, quando o equilíbrio normal destes comensais é alterado, tornam-se micro-organismos oportunistas, causando infecções de leves a severas, dependendo das condições imunológicas do paciente.⁶

Dentre as candidíases podem se encontrar: candidíase oral (infecção causada na boca), perleche (manifestação clínica que afeta as comissuras bucais, usualmente conhecida como “boqueira”), intertrigo (dermatose que afeta as zonas de prega submamária, glútea, axilar, inguinal, abdominal e o umbigo), erosio interdigital blastomicética (infecção localizada nos espaços interdigitais que se estende em direção aos lados dos dedos), vaginite (infecção da vulva e da vagina), balanite (infecção da glândula do pênis) e paroníquia crônica (infecção da pele ao redor das unhas).^{1,6}

Infecções causadas por *Malassezia* spp. (antigamente também chamada de *Pityrosporum* spp.) são comuns em áreas onde a pele é oleosa, como na região peitoral e do couro cabeludo. Estas leveduras lipofílicas da flora normal da pele, dentre as quais se destaca a *M. furfur*, invadem diretamente os tecidos e são responsáveis por doenças como:^{1,6,8} dermatite seborreica ou seborreia (inflamação que causa vermelhidão, descamação e coceira no couro cabeludo, nas sobrancelhas, nos cantos da nariz e no colo), pitiríase ou *tinea versicolor* (conhecida como “pano branco” ou “micose de praia”, é uma infecção caracterizada por mudanças da pigmentação cutânea especialmente no couro cabeludo, colo e face) e *pityrosporum folliculitis* (erupção que aparece normalmente na parte superior das costas e do peito, às vezes confundida com a acne).

De forma geral, as infecções fúngicas superficiais apresentam vários fatores de risco, como morar em climas com umidade e temperaturas elevadas, pele oleosa, má higiene, sobrepeso, idade avançada, fatores genéticos, sudorese excessiva, transplante de órgãos, imunodeficiências primárias ou secundárias, *diabetes mellitus*, uso de antibióticos de amplo espectro, uso de corticosteroides por prolongados períodos de tempo, quimioterapias, repouso em cama crônico, entre outros.^{1-3,6-9}

1.2 Infecções fúngicas profundas ou sistêmicas

As infecções fúngicas profundas ou sistêmicas são produzidas normalmente por fungos que entram no organismo por inalação, e que podem ser disseminados a outros órgãos através do sangue, afetando principalmente pacientes imunocomprometidos. A incidência desse tipo de infecção tem aumentado por causa do incremento no uso de tratamentos imunodepressores em pacientes com câncer ou com transplantes de órgãos, doenças associadas a imunodeficiências como AIDS e o uso, sem justificativa e por tempos prolongados ou inapropriados, de terapias antibióticas de amplo espectro. Dentre as micoses sistêmicas destacam-se as aspergiloses e as criptococoses.¹⁰

1.2.1 Aspergiloses

As aspergiloses são infecções micóticas causadas por mofos saprófitos ubíquos, transportados por via aérea, pertencentes ao gênero *Aspergillus*. Dentre as espécies envolvidas nestas doenças infecciosas destacam-se *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger*, cada uma das quais se caracteriza por ter uma distribuição geográfica e

padrões de manifestação clínica próprios.¹¹⁻¹³ Estes fungos raramente causam infecções em pessoas saudáveis, já que embora os esporos viagem pelo ar e sejam frequentemente inalados, são eliminados por meio de depuração mucociliar e ação do sistema imune; porém, estes mofos são oportunistas e podem atacar pacientes cujo sistema imunológico esteja deficiente ou suprimido, gerando infecções invasivas.^{11,12,14}

Dentre as infecções mais usuais causadas pelo gênero *Aspergillus* estão as pulmonares, geralmente ocasionadas por *A. fumigatus*. Essas doenças pulmonares, dependendo de fatores como o estado imunológico do paciente e comorbidades pulmonares, são divididas normalmente em quatro classes: aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA, infecção caracterizada por hipersensibilidade a *A. fumigatus*, que afeta principalmente pacientes com fibrose cística ou asma), aspergilose saprofítica (aspergiloma, infecção que ocorre geralmente em pacientes com vias respiratórias anormais ou cavidades pulmonares pré-existentes), aspergilose necrotizante crônica (infecção semi-invasiva normalmente encontrada em pacientes com supressão leve do sistema imunitário ou com patologias de pulmão crônicas) e aspergilose invasiva (doença agressiva, que pode ser angioinvasiva ou broncoinvasiva e acomete pacientes com o sistema imune severamente comprometido como no caso de pacientes neutropênicos).¹² O diagnóstico das aspergiloses pulmonares é feito através dos padrões radiológicos existentes para cada tipo de doença, assim como a partir das análises do estado imunológico do paciente e/ou das comorbidades pulmonares presentes nele.¹² Embora as aspergiloses mais comuns sejam as pulmonares, em pacientes gravemente imunocomprometidos essas infecções podem ser disseminadas para outros órgãos como a pele, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC).^{11,13}

As infecções causadas pelo gênero *Aspergillus* não somente afetam os seres humanos. Também existem casos dessas doenças em vários animais como cachorros, gatos, cavalos, vacas e golfinhos. Em aves, esses tipos de infecções, tanto nas formas agudas quanto crônicas, são comuns e representam uma das principais causas de morbimortalidade, afetando diversas espécies, dos pássaros de estimação às espécies aquáticas em cativeiro e pinguins.¹⁴

1.2.2 Criptococose

A criptococose é uma doença infecciosa sistêmica que afeta seres humanos e animais no mundo inteiro, sendo considerada uma importante causa de morbimortalidade, especialmente em pacientes com o sistema imune comprometido. Os seus agentes etiológicos são fungos do gênero *Cryptococcus*, principalmente leveduras encapsuladas de *C. neoformans*

e *C. gattii*, e em muitos poucos casos, *C. albidus* e *C. laurentii*.¹⁵⁻¹⁷ As espécies desse gênero são ubíquas na natureza e encontradas em diversas aves e em seus excrementos, especialmente em pombos, que representam os seus principais reservatórios; bem como em solos, em frutas e em cascas de algumas árvores. *C. neoformans* apresenta preferência por climas temperados e afeta normalmente pacientes imunocomprometidos porém pode causar infecção fatal em pessoas que parecem estar saudáveis. Por sua vez, *C. gattii* é principalmente encontrado em climas tropicais e subtropicais, isolado principalmente das folhas, frutos e cascas de várias árvores, em especial de eucaliptos e, em geral, afeta severamente a indivíduos aparentemente imunocompetentes. Contudo, em zonas com forte endemismo, está intimamente associado a pacientes diagnosticados com AIDS.¹⁵⁻²¹

Sugere-se que a criptococose em humanos e animais é adquirida por inalação, já que não existem relatos sobre condições normais de aquisição da doença por contato direto com animais ou pessoas infectadas, ou pela ingestão de frutos contaminados com o fungo.^{15,16,21} Assim, infecções nos pulmões são as mais usuais e geralmente não resultam em sintomas nos organismos imunocompetentes ou, se presentes, estes sintomas são leves, podendo as leveduras ficar latentes dentro do organismo.^{15,16,19,21} No caso de criptococose pulmonar crônica, as manifestações clínicas podem ser confundidas com as apresentadas em doenças como tuberculose ou câncer de pulmão, o que torna difícil o seu diagnóstico precoce.^{16,19} Em situações de imunodepressão, são provocadas pneumonia grave ou falência respiratória, e a infecção chega a disseminar-se até o SNC por meio da rota hematogênica.^{15,16,19,21}

A virulência do *Cryptococcus* está muito associada à melaninogênese, processo no qual o fungo utiliza a enzima fenol-oxidase para atuar sobre as catecolaminas presentes no cérebro de mamíferos, usando-as como substrato para produzir melanina. Com isso o micro-organismo se protege de danos oxidativos, radiações ionizantes, fagocitose e, inclusive, da terapia antifúngica, já que possui esta capacidade de invadir e viver em tecido nervoso.^{16,18,21} Além disso, dada à sua preferência por atacar o SNC, a criptococose neste sistema pode ser manifestada como uma meningite, uma meningoencefalite subaguda ou crônica ou como uma meningiomielorradiculite, tanto em imunocomprometidos como em indivíduos com um aparente estado imunológico normal. A criptococose de SNC é inevitavelmente fatal se não for tratada oportunamente.^{16,17,20,21}

Além de indivíduos com AIDS, também podem ser afetadas mulheres grávidas, pacientes com transplante de órgão sólido ou com medicações que comprometam o seu sistema imune (citotóxicos, altas doses de corticosteroides, etc.); assim como pacientes com

comorbidades tais como sarcoidose, *diabetes mellitus*, doença de Hodgkin, síndromes da hiperimunoglobulina E e M e linfopenia CD4-positiva não associada com HIV.^{16,20,21}

De acordo com o descrito anteriormente, os casos mais significativos da infecção por este fungo são os relatados para os pulmões e o SNC. Contudo, embora muito raramente, qualquer órgão ou sistema pode ser afetado por essas leveduras, estando muito frequentemente associados à disseminação da infecção, como é o caso de: criptococose ocular (infecção que pode surgir unicamente no globo ocular, mas que pode aparecer também em pacientes com criptococose do SNC; caracterizando-se pela aparição de papiledema devida ao aumento da pressão intracraniana, levando a cegueira parcial ou total e a paralisia do nervo oculomotor); criptococose cutânea (em geral se apresenta em 10-15% dos casos de disseminação de criptococose. Podem ser observadas diferentes alterações na pele tais como pápulas, nódulos subcutâneos, úlceras e inclusive, em casos muito raros, celulite e abscessos), criptococose óssea (pode ocorrer sem manifestação de sintomas, atacando principalmente os ossos pélvicos, vertebrais, craniais e as costelas e epífises dos ossos longos, podendo afetar apenas um único osso) e prostatite criptocócica (pode se manifestar como pielonefrite ou prostatite e, infrequentemente, como epididimite e orquite).^{16,17,21}

O prognóstico da infecção criptocócica depende em grande parte da fase em que a doença é diagnosticada, ocorrendo morte na maioria das vezes 10 dias após o diagnóstico em pacientes imunocomprometidos, o que mostra a importância de um diagnóstico precoce e um tratamento adequado.^{19,20} Para o seu diagnóstico, são combinadas várias técnicas: observação direta através do microscópio na procura de leveduras encapsuladas no líquido cefalorraquidiano, isolamento de *C. neoformans* ou *C. gattii* em meios de cultura e demonstração do antígeno do polissacarídeo capsular no sobrenadante de vários fluidos fisiológicos.^{16,17,21}

1.3 Medicamentos antifúngicos

O desenvolvimento de antifúngicos é um verdadeiro desafio devido ao fato de que tanto as células dos fungos quanto as dos hospedeiros são eucariotas. Esse fato impossibilita o uso de fármacos que possuam alvos de ação comuns entre esses microorganismos patógenos e os seus hospedeiros. Assim, o planejamento de antifúngicos deve considerar substâncias que ataquem alvos que estejam presentes apenas no agente patogênico, como por exemplo a parede celular. Esta estrutura, por não estar presente nas células animais, é

um alvo ideal para fornecer um maior perfil de segurança para o hospedeiro ao oferecer seletividade.²²

As moléculas dos diferentes fármacos antifúngicos utilizados atualmente em clínica médica apresentam variedade estrutural e de grupos funcionais, bem como diversos sítios de ação, como pode ser observado na **Tabela 1** (págs. 8-9) e na **Figura 1** (pág. 10).

Dentre os antifúngicos de estrutura poliênica se destaca a anfotericina B (**Tabela 1** págs. 21-22, **Figura 1** pág. 23). Esse antibiótico obtido a partir de *Streptomyces nodosus* é um dos fármacos de escolha para o tratamento da maioria das infecções fúngicas sistêmicas, uma vez que tem um amplo espectro de ação. Não obstante, a sua utilização é muitas vezes limitada por causa das diversas reações adversas que pode provocar. Algumas reações adversas ao uso da anfotericina B como calafrios e tremores, às vezes associados a vômitos, hipotensão e cefaleias são de aparição imediata e acontecem frequentemente.^{10,22,23,24} Quanto às reações que acontecem em função da dose e da duração do tratamento são tromboflebite, arritmias e parada cardíaca, quando administrado rapidamente por via intravenosa e radiculite, e alterações visuais e meningite química quando administrado via intratecal. Contudo, a reação mais importante e que aparece em quase todos os pacientes é a nefrotoxicidade, causando uma disfunção renal que é mantida por várias semanas após a suspensão do fármaco. Estas reações adversas estão relacionadas com o mecanismo de ação do fármaco, pelo qual ele não somente se liga aos esteróis da membrana do fungo mas também apresenta uma alta afinidade, embora um pouco menor, para ligar-se aos esteróis da membrana celular dos mamíferos, provocando alterações na permeabilidade desta.^{10,22,23,24}

Devido à frequente e alta nefrotoxicidade e às outras reações adversas descritas para a anfotericina B, várias tentativas foram realizadas para evitar essa série de complicações do fármaco, procurando preservar a sua atividade antifúngica. Dentre elas se destaca a obtenção de novas formulações farmacêuticas, incluindo a anfotericina B lipossômica, o complexo lipídico de anfotericina B e a dispersão coloidal de anfotericina B as quais, além de ser eficazes, mostraram uma significativa diminuição da nefrotoxicidade quando comparados com o fármaco original. Contudo, estas formulações precisam de doses maiores para conseguir os efeitos obtidos com a anfotericina B padrão e são de alto custo. Além disso, atuam mais lentamente, motivo pelo qual em casos urgentes onde as infecções representam um risco de vida e é necessário um rápido efeito antifúngico, é mais adequado usar o tratamento convencional.^{10,22,23,24}

Tabela 1 – Classificação dos principais compostos antifúngicos de acordo com a sua estrutura.^{3,10,22,25–27}

Classificação		Mecanismo de ação	Atividade antifúngica geral	Fármacos (Vias de administração)
Antibióticos	Estrutura poliênica	Agem ligando-se ao ergosterol da membrana celular dos fungos, alterando a sua permeabilidade e causando a morte do micro-organismo.	Dependendo da concentração e da sensibilidade do micro-organismo, tem ação fungistática e fungicida contra <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> .	- Anfotericina B (VP, VT) - Nistatina (VO, VT) - Natamicina (VT)
	Estrutura não poliênica	Inibe seletivamente a mitose celular fúngica ligando-se à tubulina dos microtúbulos do fuso mitótico, interrompendo a metáfase da divisão celular.	Ação fungistática contra dermatófitos	- Griseofulvina (VO)
Azóis	Imidazóis	Interrompem a biossíntese do ergosterol pela inibição da C-14- α -desmetilação do lanosterol, promovida pela enzima C-14- α -desmetilase dependente do citocromo P-450, gerando membranas plasmáticas defeituosas pela acumulação tóxica de 14- α -metilesteróis no interior da célula.	Ação fungistática contra dermatófitos, <i>Malassezia</i> , <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> .	- Miconazol (VO, VP, VT) - Cetoconazol (VO, VT)
	Triazóis		Ação fungistática contra <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> .	- Itraconazol (VO) - Fluconazol (VO) - Voriconazol (VO) - Posaconazol (VO)
	Somente de uso tópico		Ação fungistática contra dermatófitos, <i>Malassezia furfur</i> , <i>Candida</i>	- Bifonazol, butoconazol, crolmidazol, clotrimazol, econazol, fenticonazol, sulconazol, tioconazol e terconazol.

VP: via parenteral, VT: via tópica, VO: via oral.

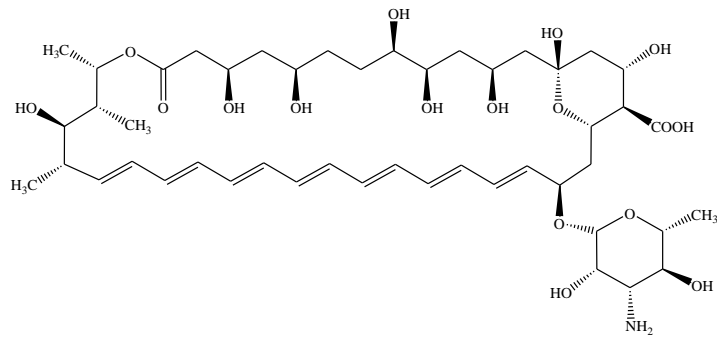
Continua...

Continuação Tabela 1 – Classificação dos principais compostos antifúngicos de acordo com a sua estrutura.^{3,10,22,25–27}

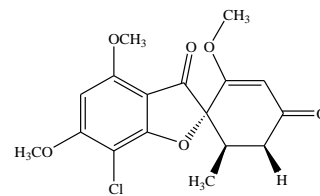
Classificação	Mecanismo de ação	Atividade antifúngica geral	Fármacos (Vias de administração)
Pirimidina fluorada	A flucitosina penetra a célula fúngica onde a enzima citosina-desaminase, própria dos fungos, a converte em fluoracilo, o qual compete com o uracilo, interrompendo assim a síntese de DNA, bem como a síntese de proteínas ao incorporar-se também ao RNA do fungo.	Ação fungistática e fungicida contra <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>C neoformans</i> .	- Flucitosina (VO, VP)
Alilaminas	Interrompem uma etapa inicial da biossíntese do ergosterol pela inibição da enzima esqualeno epoxidase, gerando membranas plasmáticas defeituosas pela acumulação tóxica de esqualeno na membrana celular fúngica até levá-la à morte.	Ação fungicida contra dermatófitos, <i>Candida</i> , <i>Malassezia furfur</i> .	- Terbinafina (VO, VT) - Naftifina (VT)
Benzilaminas		Ação fungicida contra dermatófitos, <i>Malassezia furfur</i> .	- Butenafina (VT)

VP: via parenteral, VT: via tópica, VO: via oral.

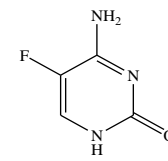
Figura 1 – Estruturas químicas de fármacos antifúngicos. ^{10,22,25-27}



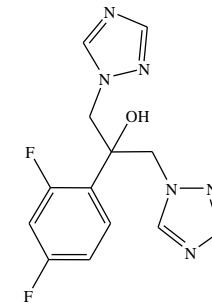
Anfotericina B



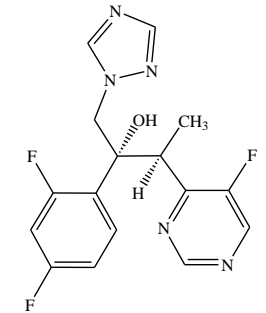
Griseofulvina



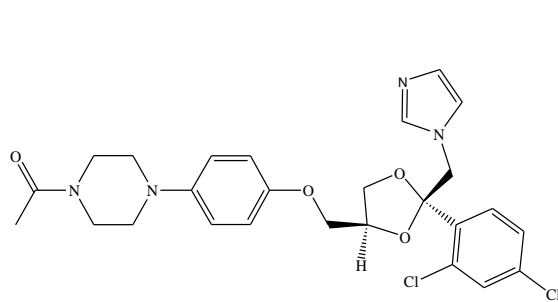
Flucitosina



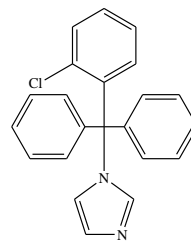
Fluconazol



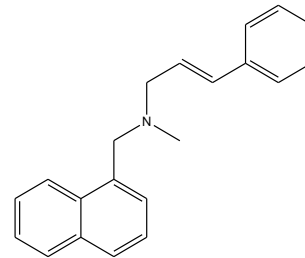
Voriconazol



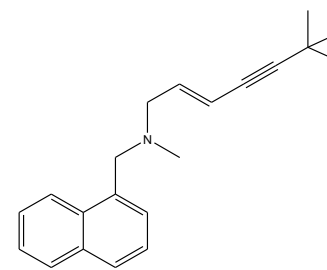
Cetoconazol



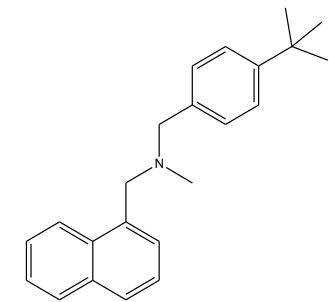
Clotrimazol



Naftifina



Terbinafina



Butenafina

As formulações lipídicas precisam ser mais investigadas quanto aos seus benefícios, toxicidade, indicações, doses e tempos de tratamento pois, por exemplo, com a anfotericina B lipossômica já foram relatados casos de anafilaxia em pacientes que não apresentavam alergia a anfotericina B.^{10,22,23,24} De outro lado, apesar da grande vantagem da redução significativa da nefrotoxicidade associada com as formulações lipídicas, o seu uso é altamente limitado devido aos custos muito elevados do tratamento quando comparados com a terapia convencional.^{23,24}

No que se diz respeito ao antibiótico griseofulvina (**Tabela 1** págs. 8-9, **Figura 1** pág. 10), produzido por várias espécies de *Penicillium*, pode-se dizer que atualmente é usado sobretudo em pacientes pediátricos, já que a maioria dos antifúngicos mais novos só tem indicações primárias e dosagens para adultos. Embora tenha um bom perfil de segurança demonstrado após várias décadas de uso, existe uma grande preocupação relacionada às suas interações medicamentosas uma vez que, sendo um indutor enzimático, a griseofulvina diminui a atividade de vários fármacos ao acelerar o seu metabolismo. Esses tipos de interação ocorrem especialmente com anticoagulantes orais, agentes de terapia de reposição hormonal, sedativos e anticonvulsivantes.^{10,25}

Entre os derivados azólicos (**Tabela 1** págs. 8-9, **Figura 1** pág. 10) utilizados como antifúngicos destacam-se os imidazóis e triazóis, contendo dois ou três átomos de nitrogênio no anel azol, respectivamente. Esses agentes fungistáticos são vastamente usados, tanto na forma tópica quanto na forma sistêmica, devido ao seu amplo espectro de atividade. Poderiam também ser usados como agentes fungicidas, mas precisariam de doses muito altas, motivo pelo qual são usados apenas como fungistáticos e geralmente por tempos prolongados, para evitar recidivas. Por outra parte, por terem a capacidade de inibir muitas enzimas dependentes do citocromo P-450, apresentam interações medicamentosas clinicamente importantes com drogas metabolizadas por essa via. Ao mesmo tempo, apresentam um potencial hepatotóxico maior que o resto dos antifúngicos. Assim, antes de prescrever esse tipo de fármacos, especialmente os de via oral, é necessário conhecer a função hepática e os medicamentos que o paciente possa estar tomando para evitar complicações sérias.^{3,10,22,25}

Em relação à flucitosina (**Tabela 1** págs. 8-9, **Figura 1** pág. 10), é normal vê-la associada com anfotericina B para o tratamento de criptococoses e candidíases. Com essa associação, se reduz tanto a dose de anfotericina B, quanto o risco da comum aparição de resistência por parte dos fungos. A flucitocina pode provocar leucopenia e trombocitopenia, bem como alterações no fígado.¹⁰

Quanto às alilaminas (**Tabela 1** págs. 8-9, **Figura 1** pág. 10), antifúngicos relativamente recentes, a de maior destaque é a terbinafina. Assim como os azóis, esse fármaco também interfere na síntese de ergosterol, só que numa etapa anterior da rota biossintética. A terbinafina apresenta pouca afinidade pelo citocromo P-450, não interferindo na síntese de hormônios esteroides nem na biotransformação de outros compostos, razão pela qual também apresenta uma baixa interação com outros fármacos. O fármaco é absorvido por via oral, apresentando uma excelente distribuição no organismo e chegando em grandes quantidades até compartimentos central e periférico. Igualmente, apresenta características lipofílicas e queratinofílicas, e se liga ao estrato córneo da pele, pelo e unhas. Isso faz da terbinafina um potente agente fungicida de uso tópico, pois ele continua a ser farmacologicamente ativo nessas áreas após o término do tratamento. Isso representa uma enorme vantagem frente aos outros antifúngicos sistêmicos, que praticamente não são administrados para tratar infecções não fatais, pelo seu enorme perfil de efeitos adversos. Quanto a reações adversas por via oral, as mais importantes são desconforto gastrointestinal, alterações na pele e no gosto, fadiga e desconforto. Além disso, estudos *in vivo* em roedores e cachorros mostraram que terbinafina não tem toxicidade nem teratogenicidade embrionária ou fetal.^{10,22,25,28} Outra vantagem que as alilaminas apresentam é a sua inerente propriedade anti-inflamatória *in vivo*, a qual foi superior, em estudos comparados, àquela dos antifúngicos azólicos. Esta propriedade é bastante útil, tendo em conta que normalmente as dermatofitoses são acompanhadas de uma impressionante reação inflamatória.^{29,30}

A butenafina (**Tabela 1** págs. 8-9, **Figura 1** pág. 10), uma benzilamina estruturalmente muito semelhante à terbinafina (**Figura 1**, pág. 10), é um antifúngico tópico relativamente novo no mercado.^{25,31} Atualmente é usada apenas por via tópica, mostrando eficácia clínica evidenciada em casos de dermatomicoses. Igualmente, compartilha algumas das características das alilaminas, como o mecanismo de ação, a boa penetração e distribuição na pele e a propriedade de produzir concentrações fúngicas residuais, que permanecem especialmente no estrato córneo durante vários dias ou inclusive semanas após se ter completado o tratamento. Essas características fazem dela um potente agente fungicida, superando, em sua potência contra dermatófitos comuns *in vitro*, os compostos azólicos e a naftifina. Vários ensaios em pacientes com *tinea pedis* provocada por diferentes microorganismos demonstraram que a eficácia antifúngica da butenafina é similar e às vezes superior à da terbinafina, apresentando também tempos de cura inferiores em relação à esta alilamina e a outros agentes antifúngicos, não só acabando com a infecção mas evitando também reincidências.^{25,27-29,31-34} Além disso, em estudos *in vivo* foram também encontradas para a

butenafina propriedades anti-inflamatórias inerentes significativas, similares às mostradas pelas alilaminas.²⁹⁻³¹ Quanto às reações adversas para o uso da butenafina os relatos são muito raros e incluem coceira, ardência e dermatite de contato.^{31,32}

1.4 Síntese da butenafina e análogos

Na busca por novos agentes antifúngicos, Maeda e colaboradores³⁵ relataram, em 1991, que *bis*(naftalenometil)aminas apresentavam atividades antifúngicas mais potentes do que o clotrimazol. Dentre todas as moléculas sintetizadas e avaliadas pelo grupo, o destaque foi para o cloridrato de butenafina [*N*-(4-*terc*-butilbenzila)-*N*-metil-1-naftalenmetilamina, também conhecido pelo acrônimo KP-363] (**iii**), a qual mostrou-se possuir a melhor atividade antifúngica entre todos os compostos avaliados (**Tabela 2**, pág. 15).³⁵ O grupo de Maeda patenteou o processo de obtenção da butenafina, utilizando como materiais de partida o 1-(clorometil)naftaleno (**iv**) e (4-*terc*-butilbenzila)-*N*-metilmetanamina (**v**) (**Tabela 2, Método II**).³⁶

Além da síntese original da butenafina, outros relatos de preparação deste antifúngico são descritos em patentes, normalmente usando uma reação de substituição bimolecular clássica entre a *N*-metil(1-naftil)metanamina (**i**) e o cloreto de 4-*terc*-butilbenzila (**ii**) (**Tabela 2**).^{35,37,38} As variações referem-se à natureza da base, tipo de solvente ou temperatura utilizada. Por exemplo, na proposta original de Maeda foi usado carbonato de sódio (Na₂CO₃) como base e DMF como solvente, a 50°C durante 16 horas, obtendo-se a amina terciária butenafina com um rendimento de 84% (**Tabela 2, Método I**).³⁵ O método III apresentado na **Tabela 2**, teve como propósito reduzir os tempos e custos da reação proposta inicialmente por Maeda e colaboradores, uma vez que, por exemplo, reciclagem da DMF é difícil, dado o seu alto ponto de ebulição. Assim, a patente descreve o uso de tolueno como solvente e, como base, uma solução de hidróxido de sódio (NaOH), obtendo-se um rendimento da reação de 73% após a formação do cloridrato.³⁷

Posteriormente, no ano de 2007, mais uma patente foi publicada na tentativa de aumentar o rendimento da reação, diminuir tempos e custos, evitar o uso de solventes orgânicos tóxicos e minimizar a produção de resíduos tóxicos (**Tabela 2, Método IV**). Neste novo método foi proposta uma catálise de transferência de fase usando PEG-600, sem o uso de solventes orgânicos, e utilizando NaOH como base. A reação foi aquecida a 95°C. Com essa metodologia, a butenafina foi obtida após a formação do cloridrato (**iii**), com um rendimento de

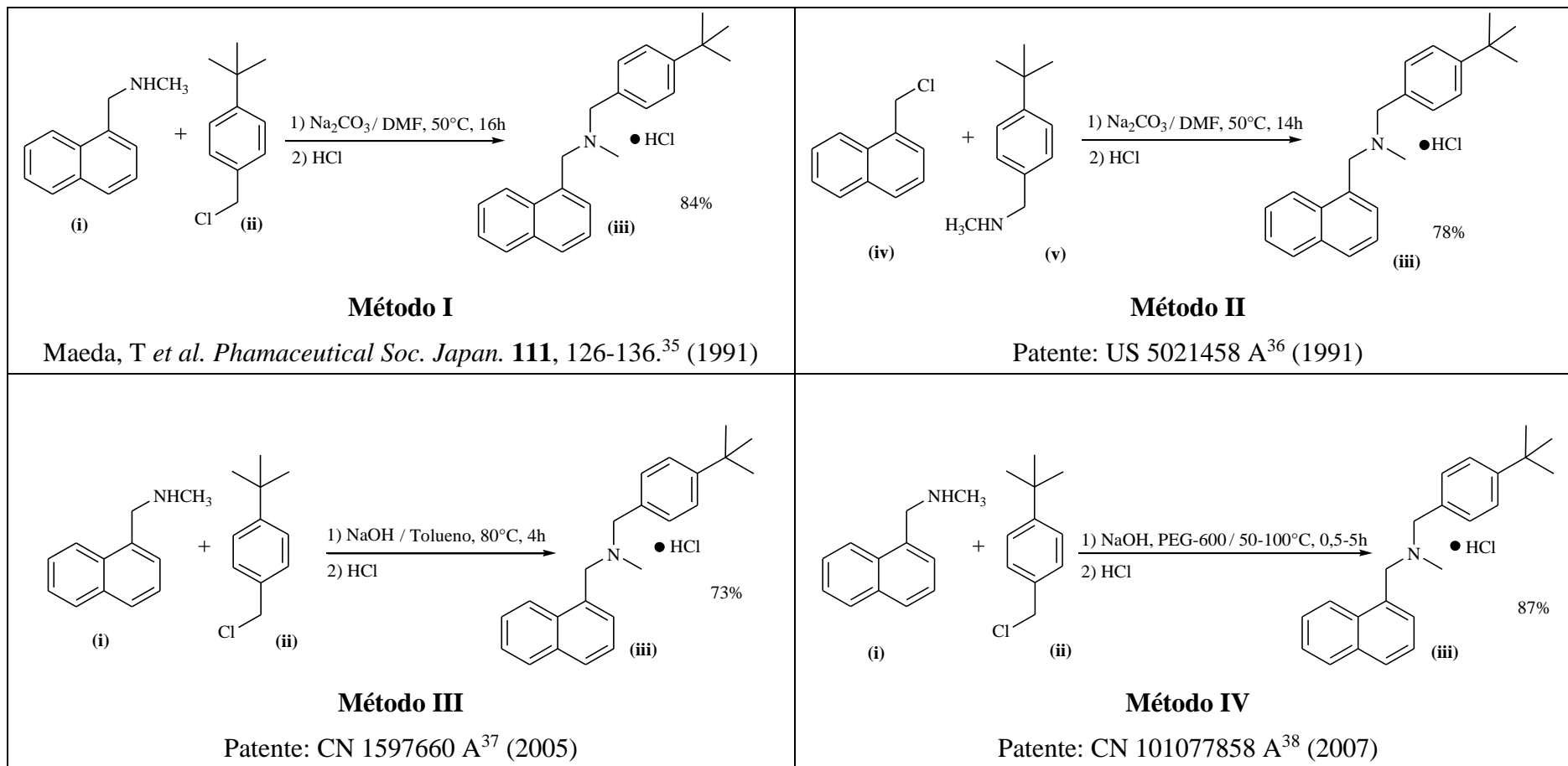
87%, contudo o reagente PEG-600 apresenta um alto custo, especialmente pela proporção usada dele em cada reação: 60g de PEG-600 para cada 77g de (i) e 82g de (ii).³⁸

Além do exposto acima, embora os materiais de partida (i) e (ii) usados nos métodos I, III e IV (**Tabela 2**, pág. 15) sejam comerciais, principalmente o composto (i) é caro. De outra parte, dos materiais de partida usados no método II (**Tabela 2**), (v) não é comercial e (iv), embora disponível comercialmente num preço razoável, é vendido com uma pureza de 90%. Também é importante mencionar que o cloridrato de butenafina comercial apresenta um elevado custo.

Quanto aos derivados da butenafina, poucos são os trabalhos descritos na literatura que tratam de suas preparações e avaliações e suas atividades antifúngicas. Por exemplo, no ano de 2009, Fuglseth e colaboradores sintetizaram uma série de benzilaminas quirais análogas à butenafina e avaliaram a sua atividade antifúngica (**Esquema 1**, pág. 16). Para a síntese, os pesquisadores desenvolveram uma rota de três etapas empregando-se três diferentes materiais de partida: o 1-bromonaftaleno (vi), o 1-acetonaftona (vii) e o 1-naftonitrila (viii), a partir dos quais foram obtidas as metilaminas secundárias (ix)a-f. A reação posterior, de substituição nucleofílica, foi realizada em acetonitrila (ACN) e usou como base a *N,N*-diisopropiletilamina (NEt(iPr)₂), tendo como substrato eletrofílico o brometo de 4-*terc*-butilbenzila (x). As reações resultaram nos compostos xi_{a-f}, análogos à butenafina, obtidos em rendimentos isolados de 60-90%. Porém, as reações para obtenção dos intermediários derivados do naftaleno, contendo grupos substituintes como amina, imina, cetona e éter trimetilsililenol apresentaram rendimentos variados entre 29-91%, sendo em geral baixos ou moderados, o que resultou em rendimentos globais baixos.²⁷

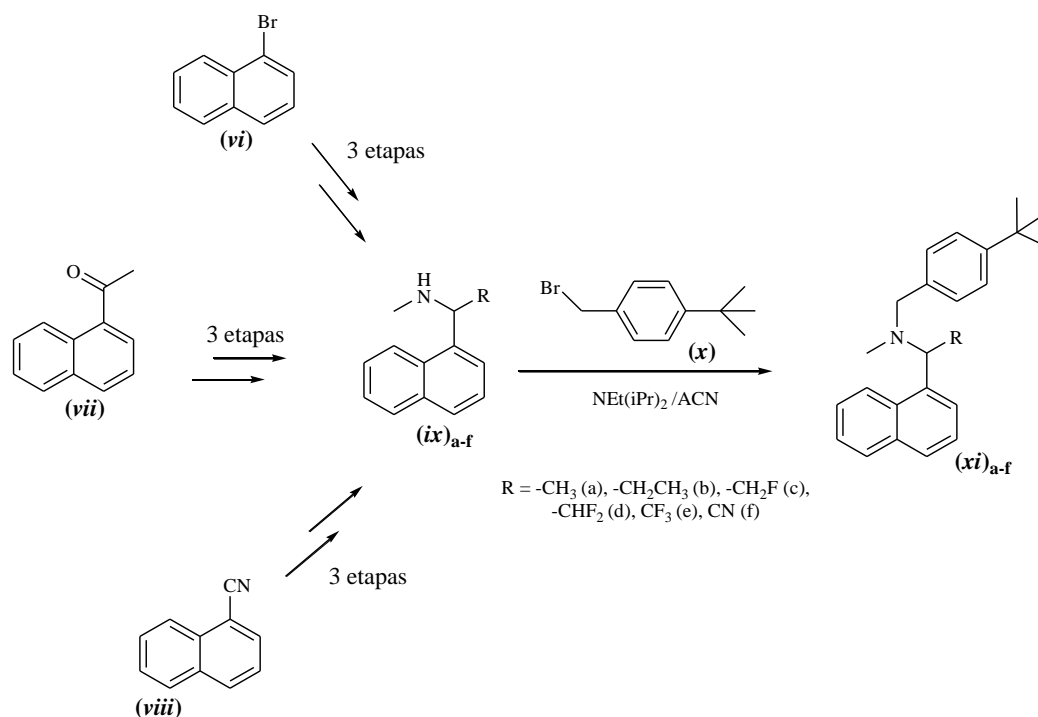
Recentemente, no ano de 2014, Beydoun e colaboradores sugeriram uma nova síntese de butenafina e de análogos do tipo aminas terciárias *N*-metiladas (**Esquema 2**, pág. 16).³⁹ Nas sequências usadas por este grupo inicialmente faz-se a condensação de uma amina primária com um aldeído ((4-*terc*-butilfenil)metanamina e 1-naftaldeído, no caso da butenafina). A imina formada pode ser isolada (Método A) ou metilada redutivamente *in situ* (Método B) usando CO₂ como fornecedor do grupo metila, sob alta pressão. A reação emprega como catalisador o complexo [Ru(Trifos)(TMM)] (Trifos = 1,1,1-*tris*(difenilfosfinometil)etano, TMM = trimetileno metano) além do aditivo ácido trifluorometanossulfonilimida (HNTf₂), que age também como co-catalisador. Os rendimentos obtidos a partir dos dois caminhos foram bons a excelentes quando determinados por cromatografia gasosa (CG) usando *n*-dodeceno como padrão interno. Entretanto, os rendi-

Tabela 2 – Sínteses da butenafina descritas na literatura.

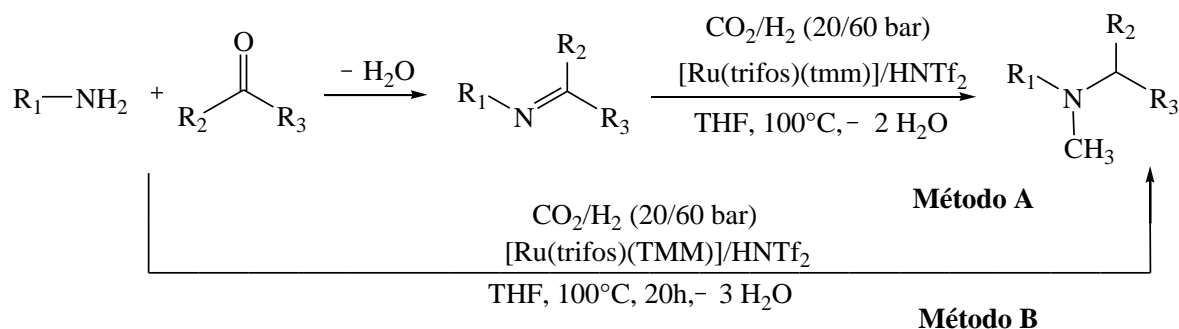


mentos dos produtos isolados foram drasticamente reduzidos, obtendo-se variações entre 6 até 43%. Além disso, precisa de condições extremas de pressão e temperatura e, ainda assim, de tempos de reação muito longos, mostrando rendimentos dos produtos isolados em geral de baixos a moderados. Quanto à síntese específica da butenafina pelos métodos A e B os rendimentos foram 88% e 60%, respectivamente, ambos calculados por CG.

Esquema 1 – Rota sintética proposta por Fuglseth e colaboradores para a síntese de derivados quirais da butenafina.²⁷



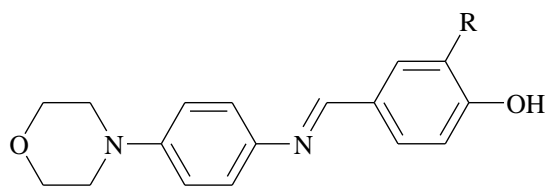
Esquema 2 – Rota sintética proposta por Beydoun e colaboradores para a síntese da butenafina e outras aminas terciárias *N*-metiladas.



1.5 Bases de Schiff como agentes antifúngicos

As bases de Schiff, compostos contendo o grupo funcional imina *N*-substituídos, são muito utilizadas como materiais de partida na síntese de produtos industriais, dada sua boa reatividade química.⁴⁰ Além disso possuem uma vasta gama de atividades biológicas relatadas, dentre as quais se destacam atividade anti-inflamatória, antimalárica, antiproliferativa e contra fungos de interesse clínico.⁴⁰⁻⁴⁶ Derivados da 4-fenil-morfolina, por exemplo, tem sido avaliados em relação à sua atividade antifúngica e, dentre eles, a 4-(4-(4-Hidroxi-benzilideno-imino)fenil)-morfolina e a 4-(4-(3-Metoxi-4-hidroxibenzilideno-imino)-fenil)-morfolina mostraram boas atividades antifúngicas contra *C. albicans* (CIM: 20-36 µg/mL) e *A. niger* (CIM: 30-44 µg/mL) (**Figura 2**).⁴¹ Igualmente, bases de Schiff derivadas do piperonal (3,4-metilenodioxibenzaldeído) mostraram-se ativas contra os dermatófitos *T. rubrum* (CIM: 125-500 µg/mL) e *E. floccosum* (CIM: 62,5-500 µg/mL) (**Figura 3**).⁴³

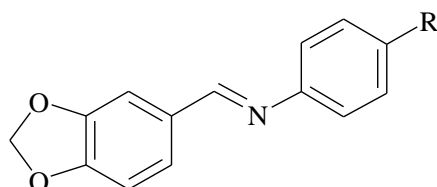
Figura 2 – Estruturas químicas de bases de Schiff derivadas da 4-fenil-morfolina com atividade antifúngica contra *C. albicans* e *A. niger*.



R = H: 4-(4-(4-Hidroxi-benzilideno-imino)fenil)-morfolina

R = OCH₃: 4-(4-(3-Metoxi-4-hidroxibenzilideno-imino)-fenil)-morfolina

Figura 3 – Estruturas químicas de bases de Schiff derivadas do piperonal com atividade antifúngica contra *T. rubrum* e *E. floccosum*.



R = OCH₃, OC₂H₅, C₂H₅, Cl, Br, I

No grupo de estudos em química orgânica e biológica (GEQOB), do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, foram sintetizados compostos ativos contra espécies de *Candida* e *Aspergillus*, bem como contra *Cryptococcus neoformans*. De todos os compostos testados, destacaram-se o 2-(benzilidenoamino)fenol (CIM para espécies de *Candida*: 64,0 – 157,5 µg/mL; CIM para espécies de *Aspergillus*: 128,0 – (>256,0) µg/mL; CIM para *Cryptococcus neoformans* ATCC 24067: 30 µg/mL) e o 4-(benzilidenoamino)fenol (CIM para espécies de *Candida*: 124,5 – 256,0 µg/mL; CIM para espécies de *Aspergillus*: 10 – (>256,0) µg/mL; CIM para *Cryptococcus neoformans* ATCC 24067: 8 µg/mL) (**Figura 4**).⁴⁷

Figura 4 – Estruturas químicas de duas aril aldíminas com atividade antifúngica.



Considerando a potente ação fungicida da butenafina, a eficiência do seu tratamento, as raras e leves reações adversas deste fármaco, o número limitado de relatos na literatura para a síntese deste fármaco e de análogos, o elevado valor comercial do cloridrato de butenafina e a potencial atividade antifúngica de bases de Schiff, este trabalho trata da síntese de derivados baseados no esqueleto butenafina/base de Schiff para avaliação de atividade biológica e estudos de relação estrutura/atividade.

2 OBJETIVOS

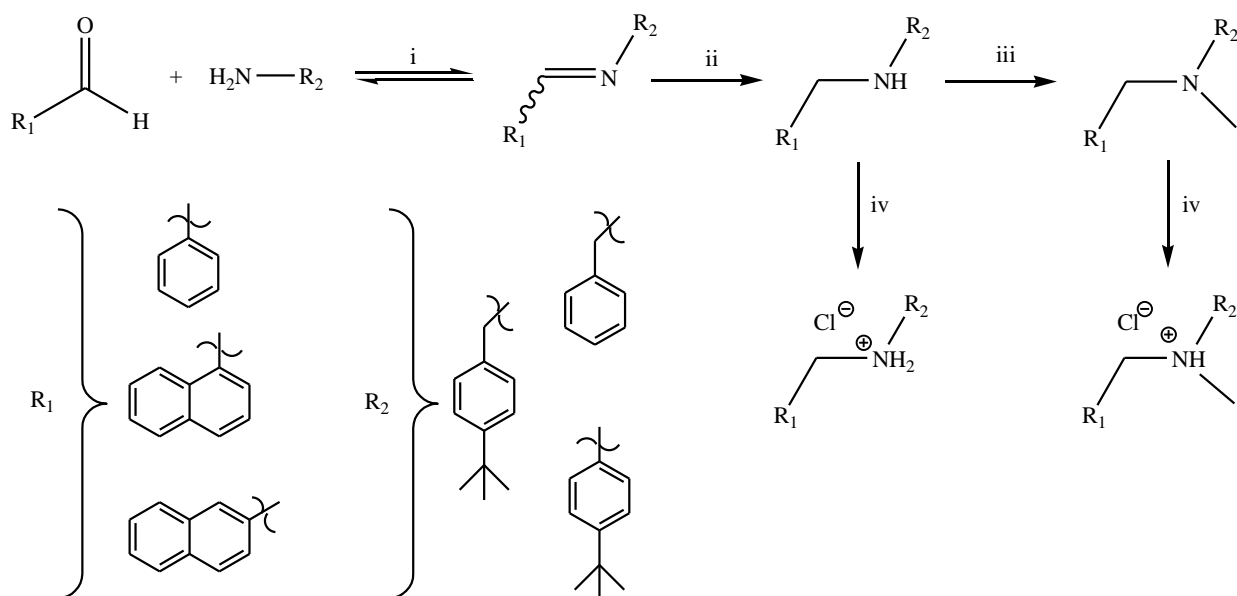
2.1 Objetivo general

Desenvolver rota geral e eficiente que permita a preparação da butenafina bem como de análogos com potencial atividade antifúngica.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar a butenafina e novos derivados usando a estratégia sintética apresentada no **Esquema 3**;
- Caracterizar todas as moléculas sintetizadas por espectroscopias de Infravermelho, Massas e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C ;
- Avaliar *in vitro* a atividade antifúngica, contra fungos de interesse clínico, dos produtos finais (aminas terciárias) bem como de todos os precursores envolvidos (iminas e aminas secundárias);
- Analisar as possíveis sub-estruturas que permitam reconhecer as partes farmacofóricas dos análogos da butenafina (estudos de relação estrutura-atividade biológica).

Esquema 3 – Rota sintética para análogos da butenafina.

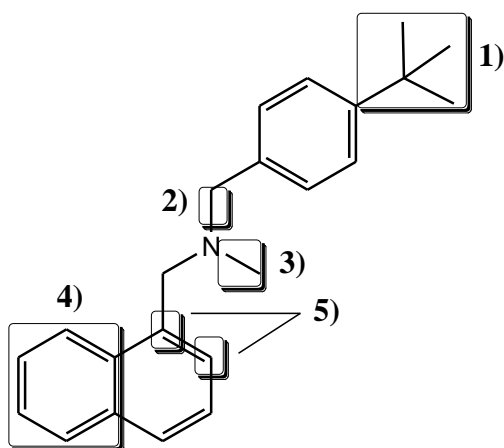


i) Formação de imina; *ii*) Redução; *iii*) Metilação redutiva; *iv*) Formação de cloridrato

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

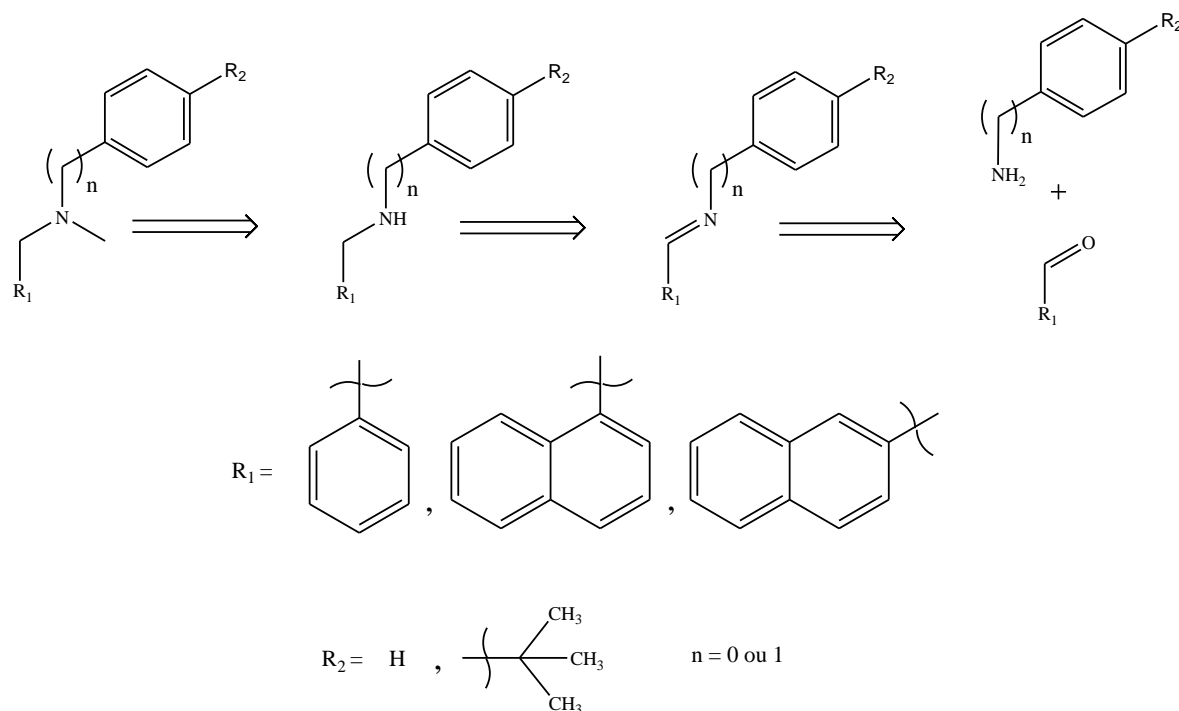
Para estudar a relação estrutura-atividade da butenafina e avaliar o potencial antifúngico de derivados deste fármaco, foram planejadas moléculas modificadas em pontos específicos da estrutura, de forma a evidenciar qual(is) a(s) sub-unidade(s) responsável(is) por sua atividade biológica. De acordo com isso, foram considerados os seguintes casos: preparação de análogos sem o grupo *terc*-butila **1**); troca do anel benzílico por um anel fenílico **2**); troca de amina terciária *N*-metilada por amina secundária ou imina **3**), troca do anel naftalênico por um benzílico **4**) e, troca da posição 1 para 2 na ligação com o grupo naftila **5**) (**Figura 5**).

Figura 5 – Sub-unidades da molécula da butenafina que foram analisadas para o planejamento de derivados e para análise de relação estrutura/atividade deste fármaco



A estratégia retrossintética usada para a preparação da butenafina e análogos é representada no **Esquema 4** (pág. 21). Inicialmente a condensação entre o benzaldeído ou aldeídos derivados do naftaleno e diferentes aminas benzílicas ou fenílicas comerciais (*p*-substituídas com o grupo *terc*-butila ou não) produziria iminas, que seriam então reduzidas para aminas secundárias que, por sua vez, seriam monometiladas para obtenção das aminas terciárias correspondentes. Com essa rota, poder-se-ia investigar a importância do grupo metila no nitrogênio para atividade antifúngica bem como a possível atividade das iminas precursoras, além do papel do grupo *terc*-butila na atividade biológica dessa classe de substâncias.

Esquema 4 – Análise retróssintética para a formação dos derivados da butenafina propostos no trabalho.

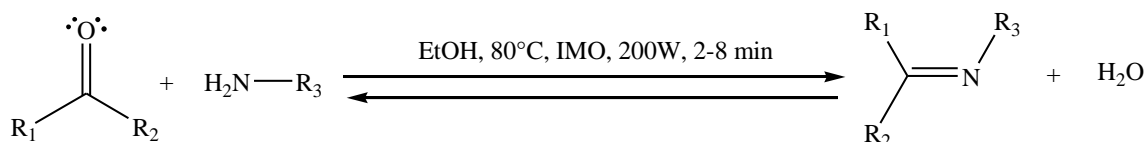


3.1 Síntese de bases de Schiff

A primeira etapa da rota sintética desenvolvida neste trabalho consistiu na condensação entre aldeídos comerciais e aminas primárias para produção de iminas (**Esquema 5**, pág. 22). As iminas são compostos orgânicos caracterizados pelo grupo funcional C=N. Quando a imina é *N*-substituída, é conhecida como base de Schiff. Estas moléculas são muito empregadas em sínteses orgânicas, dado ao caráter eletrofílico conferido pela ligação polar entre os átomos de carbono e nitrogênio. Essa característica permite um ataque nucleofílico sobre o carbono, dando lugar a diversas reações químicas como adições, cicloadições, reduções e condensações.^{40,45,46,48} Igualmente, por terem a capacidade de formar complexos com metais de transição, as iminas podem também atuar como catalisadores de várias reações.^{40,44}

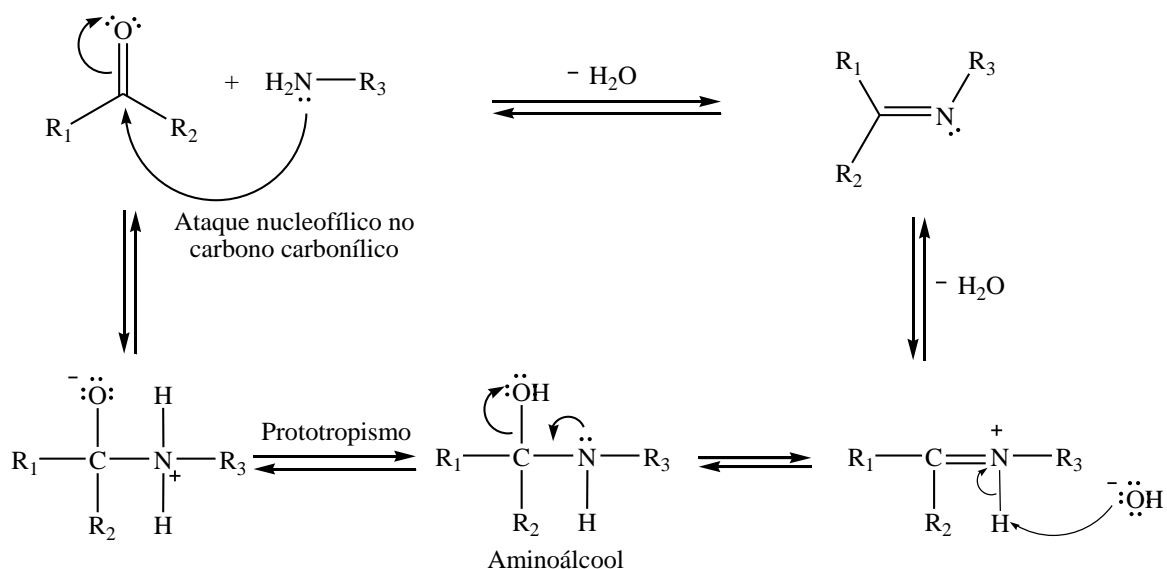
A síntese de bases de Schiff foi desenvolvida inicialmente por Hugo Schiff, em 1864.^{42,44,49} O mecanismo proposto para a reação consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons não compartilhados do nitrogênio da amina ao carbono carbonílico do aldeído, formando-se um aminoálcool, que sofre desidratação, gerando a base de Schiff (**Esquema 6**, pág. 22).

Esquema 5 – Síntese de bases de Schiff a partir de compostos carbonílicos e aminas primárias.



$\text{R}_1 = \text{H}$, grupo alquila ou arila; R_2 e $\text{R}_3 =$ grupos alquila ou arila

Esquema 6 – Mecanismo proposto para a síntese de bases de Schiff a partir de compostos carbonílicos e aminas primárias.



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H}$, grupo alquila ou arila e $\text{R}_3 =$ grupos alquila ou arila

Como resultado da formação da ligação $\text{C}=\text{N}$, água é liberada, a qual deve ser removida para deslocar o equilíbrio da reação para o lado dos produtos.^{42,44,49} Para a remoção da água formada durante a síntese de bases de Schiff foram descritas várias metodologias como: condensação dos reagentes sob destilação azeotrópica, emprego de peneiras moleculares ou de solventes desidratantes *in situ* como tetrametil *orto*-silicato e trimetil *orto*-formato. Porém, esses métodos precisam de compostos carbonílicos altamente eletrofílicos, bem como de aminas fortemente nucleofílicas. Igualmente, são necessários longos tempos de reação e altas temperaturas.^{42,46} Uma alternativa a esses métodos seria o uso de ácidos de Lewis ou de Bronsted-Lowry, os quais catalisam a reação ao tornar mais eletrofílico o carbono da carbonila,

favorecendo o ataque nucleofílico por parte da amina e, na etapa final, agem como agentes desidratantes.^{44,46} Entretanto, novas metodologias e estratégias tem surgido nos últimos anos, dentre as quais encontram-se: reações em fase sólida, uso de peneiras moleculares em líquidos iônicos e emprego de radiações ultrassônicas, de infravermelho ou de micro-ondas (MO).^{42,44} Dentre essas metodologias, a síntese de bases de Schiff assistida por MO tornou-se uma das mais usadas. Características como simplicidade operacional, tempos de reação geralmente curtos, melhores rendimentos, reduzidos efeitos nocivos tanto para o ambiente quanto para os seres humanos, diminuição no uso de solventes orgânicos e até mesmo reações isentas de solventes fazem das reações irradiadas por MO uma excelente opção para a síntese de iminas.^{42,44}

No presente trabalho decidiu-se empregar a radiação por MO devido a todas as vantagens já citadas. Nove bases de Schiff foram sintetizadas a partir de soluções etanólicas contendo quantidades equimolares das respectivas aminas e aldeídos de partida, sob irradiação de MO a 80°C, com potência de 200W, durante 2-8 min. O término da reação foi acompanhado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG/EM) pois por cromatografia em camada delgada (CCD) não foi possível determiná-lo, já que as iminas degradavam na placa cromatográfica devido à natureza ácida do óxido de silício, não sendo possível detectar de forma correta quando a reação havia-se completado.

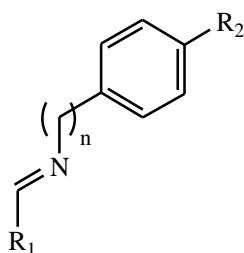
Os rendimentos da reação foram excelentes, estando a maioria deles entre 96-100%, exceto por um de 75% para **3a** e outro de 87% para **7a** (**Tabela 3**, pág. 24). Os produtos obtidos não exigiram nenhum método cromatográfico para sua purificação, sendo as iminas obtidas diretamente analisadas por Ressonância Magnética Nuclear confirmando a pureza dos mesmos.⁵⁰

Todas as bases de Schiff sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho, de RMN de ¹H e de ¹³C e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas CG/EM. Dada à grande similaridade estrutural entre todas as iminas sintetizadas, serão discutidos neste trabalho apenas os dados da imina **6a**, a título de exemplo. Os outros compostos foram analisados de forma análoga. Nos anexos podem ser encontrados os espectros no IV e de RMN de ¹H e de ¹³C dos três compostos inéditos deste grupo de bases de Schiff que foram **5a**, **8a** e **9a**. Também, os dados de todas as nove iminas sintetizadas estão apresentados na parte experimental (pág. 57 - 62).

No espectro obtido na região do infravermelho para o composto **6a** (**Figura 6**, pág. 27), o estiramento da ligação C=N corresponde às bandas em 1674 e 1631 cm⁻¹, características de ArCH=N-Ar. As bandas fracas entre 1900 a 1823 cm⁻¹ são as bandas

harmônicas e de combinação representativas de compostos aromáticos. Uma banda de absorção pouco intensa em 3047 cm^{-1} é atribuída ao estiramento =CH do benzeno. Uma banda de absorção aguda e de intensidade forte em 802 cm^{-1} é atribuída à deformação angular fora do plano da ligação C-H de benzenos 1,4-dissubstituídos. A banda em 1590 cm^{-1} é proveniente do estiramento da ligação C=C característica de um anel benzeno conjugado com um grupo que

Tabela 3 – Rendimentos obtidos na síntese das bases de Schiff **1a** – **9a**, usando etanol como solvente, irradiação de MO a 200W de potência, 80°C e durante 2-8 min.



Produtos	R ₁	R ₂	n	Rend. (%)
1a		H	1	98
2a		C(CH ₃) ₃	1	100
3a		C(CH ₃) ₃	0	75
4a		H	1	99
5a		C(CH ₃) ₃	1	100
6a		C(CH ₃) ₃	0	99
7a		H	1	87
8a		C(CH ₃) ₃	1	96
9a		C(CH ₃) ₃	0	99

possui elétrons não ligantes. Quanto ao anel naftaleno, a banda em 1613 cm^{-1} representa o estiramento da ligação C=C e a banda em 771 cm^{-1} à deformação angular fora do plano da

ligação C-H. Por sua vez, o grupo *terc*-butila mostra uma deformação angular simétrica própria do -CH₃ no duplete com bandas em 1391 e 1362 cm⁻¹, sendo esta última bem mais intensa que a primeira. Igualmente bandas de vibração de intensidade média do esqueleto *terc*-butílico aparecem em 1204 cm⁻¹. A presença das bandas em 2861 e 2899 cm⁻¹ são atribuídas à deformação simétrica do -CH₃; enquanto a banda em 1459 cm⁻¹ é atribuída à deformação angular assimétrica do mesmo grupo.⁵¹

No espectro de RMN de ¹H do composto **6a** (**Figura 7**, pág. 28), o sinal mais desblindado corresponde ao H₁₁, devido ao fato de que este núcleo pertence a uma ligação dupla conjugada ao anel naftaleno aparecendo, portanto, em δ 9,12 ppm, como um simpleto. Entre os sinais na região dos hidrogênios aromáticos, estando o H₂ próximo à ligação C=N, este apresenta-se como o mais desblindado do anel naftaleno, em δ 9,02 ppm e com uma constante de acoplamento escalar igual a 8,2 devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição H₃. O sinal de H₄ aparece como um duplete centrado em δ 8,08 ppm, com uma constante de acoplamento escalar igual a 7,0, devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição H₃. Os hidrogênios H₇ e H₁₀, apresentam-se como um multiplete entre δ 7,96 – 7,87 ppm. Quanto aos sinais referentes aos três hidrogênios H₃, H₈ e H₉, os mesmos aparecem como um multiplete entre δ 7,61 -7,51 ppm. Os sinais dos hidrogênios H₁₅ e H₁₇ apresentam-se como um duplete em δ 7,46 ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,5, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₄ e H₁₈, respectivamente. Por sua vez, o sinal de H₁₄ e H₁₈ apresenta-se como um duplete em δ 7,26 ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,5, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₅ e H₁₇, respectivamente. Por último, os hidrogênios equivalentes mais blindados são os pertencentes ao grupo *terc*-butila, aparecendo como um simpleto em δ 1,36 ppm.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **6a** (**Figura 8**, pág 29) apresentou um total de 16 sinais referentes aos 21 átomos de carbono da molécula. Desses 16 sinais, 14 pertencem aos átomos de carbono aromáticos, sendo o mais desblindado de todos o correspondente à dupla ligação C=N (C₁₁) em δ 159,6 ppm. Os sinais dos seguintes carbonos mais desblindados correspondem aos carbonos quaternários do anel benzênico, aparecendo em δ 150,1 e 149,3 ppm referentes aos carbonos C₁₃ e C₁₆, respectivamente. Em seguida, aparecem os sinais dos carbonos C₆, C₄, C₅, C₁, C₁₀, C₇, C₃, C₁₅, C₁₇, C₈, C₉ e C₂, muito próximos entre si, em uma faixa de deslocamento entre 134,1 e 125,5 ppm. Um pouco mais separado desse conjunto, aparece o sinal em δ 120,8 ppm que corresponde aos carbonos C₁₄ e C₁₈, equivalente entre si, e que se apresentam como os mais blindados do conjunto de carbonos aromáticos. O carbono quaternário mais blindado da molécula, C₁₉, deu um sinal em δ 34,7 ppm. Por fim, os carbonos do grupo *terc*-butila resultaram em um sinal em δ 31,7 ppm mostrando serem os mais blindados da molécula.

Figura 6 – Espectro no infravermelho do composto **6a** (DRIFT).

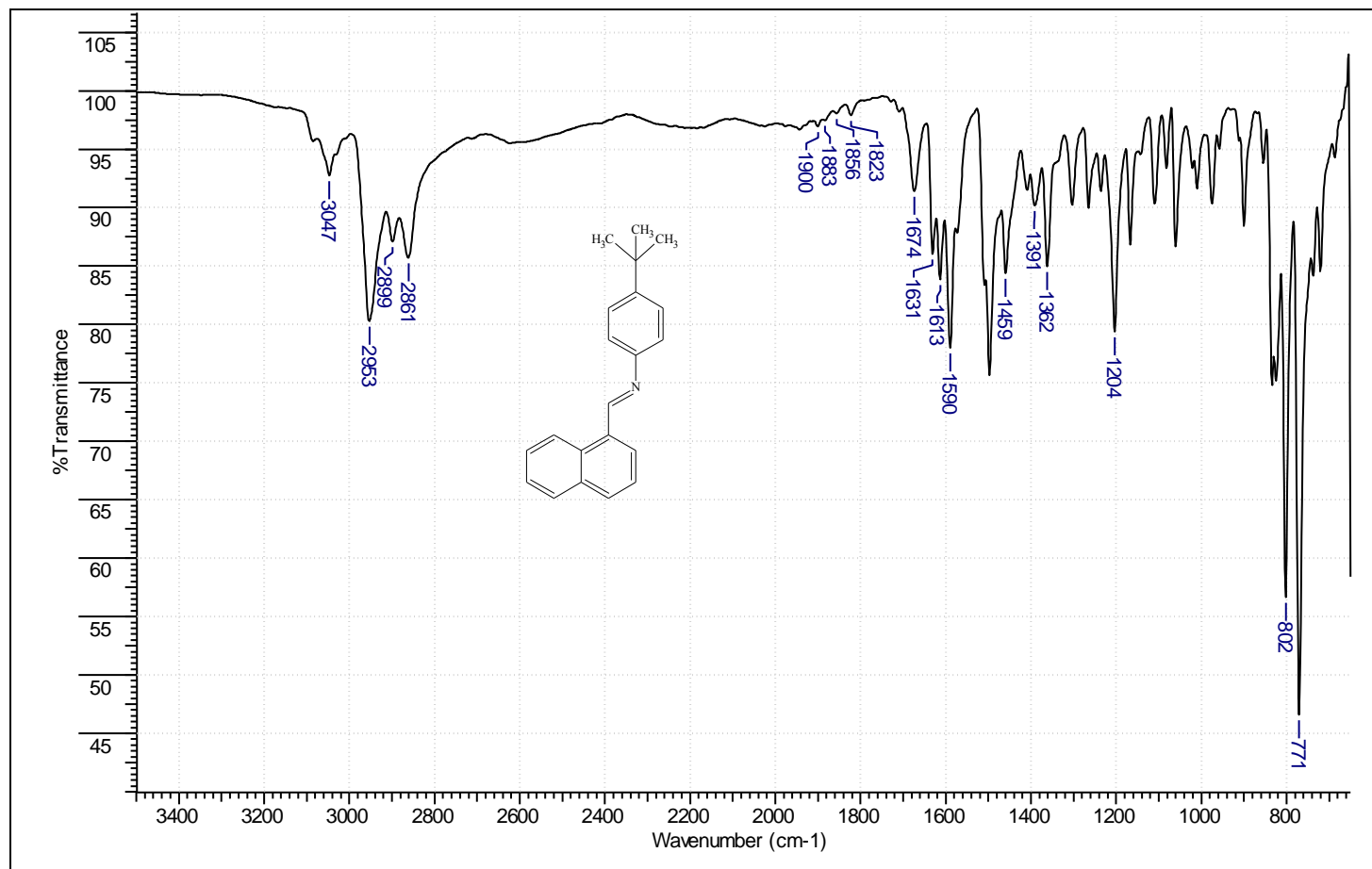


Figura 7 – Espectro de RMN de ^1H do composto **6a** (200 MHz, CDCl_3).

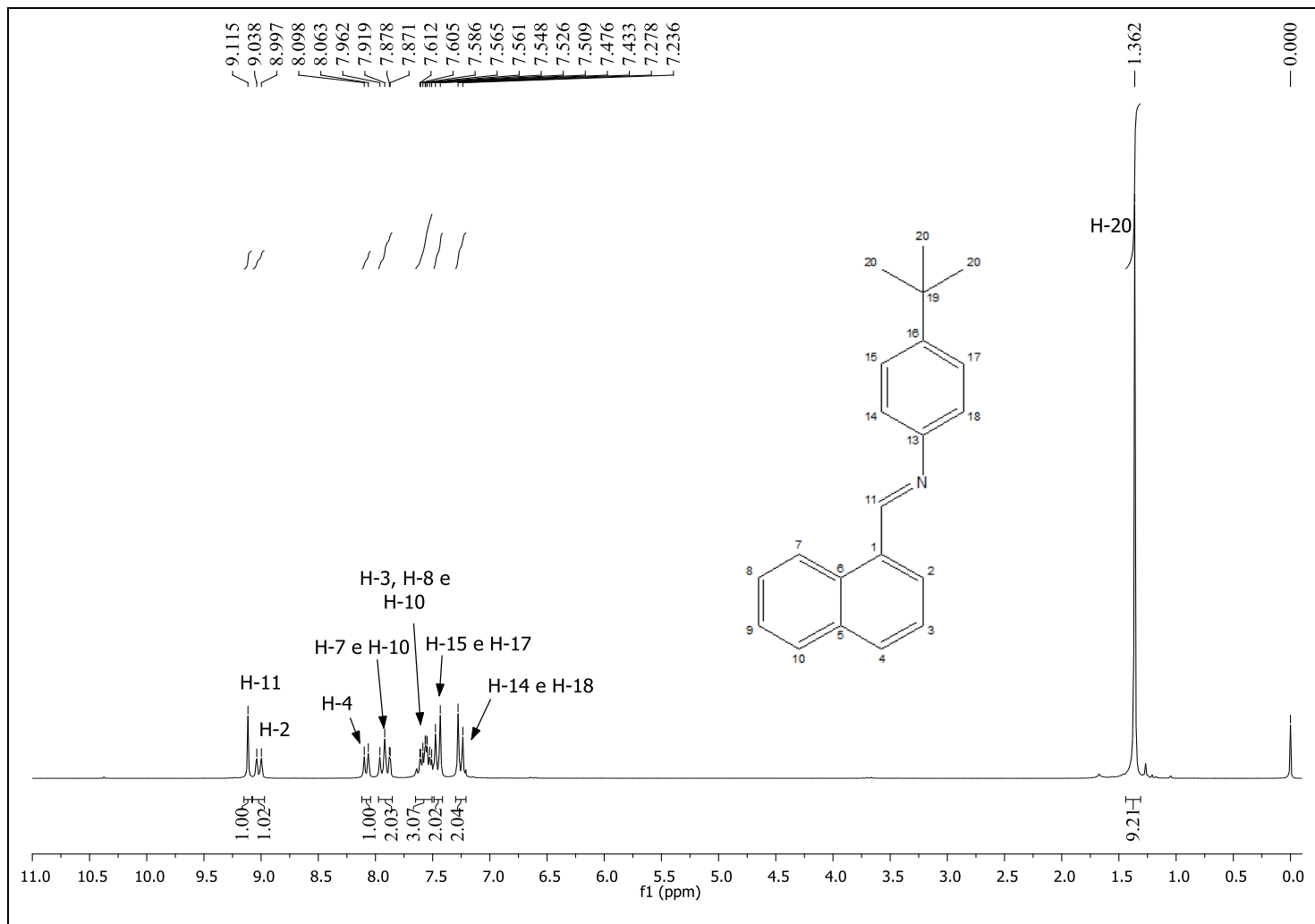
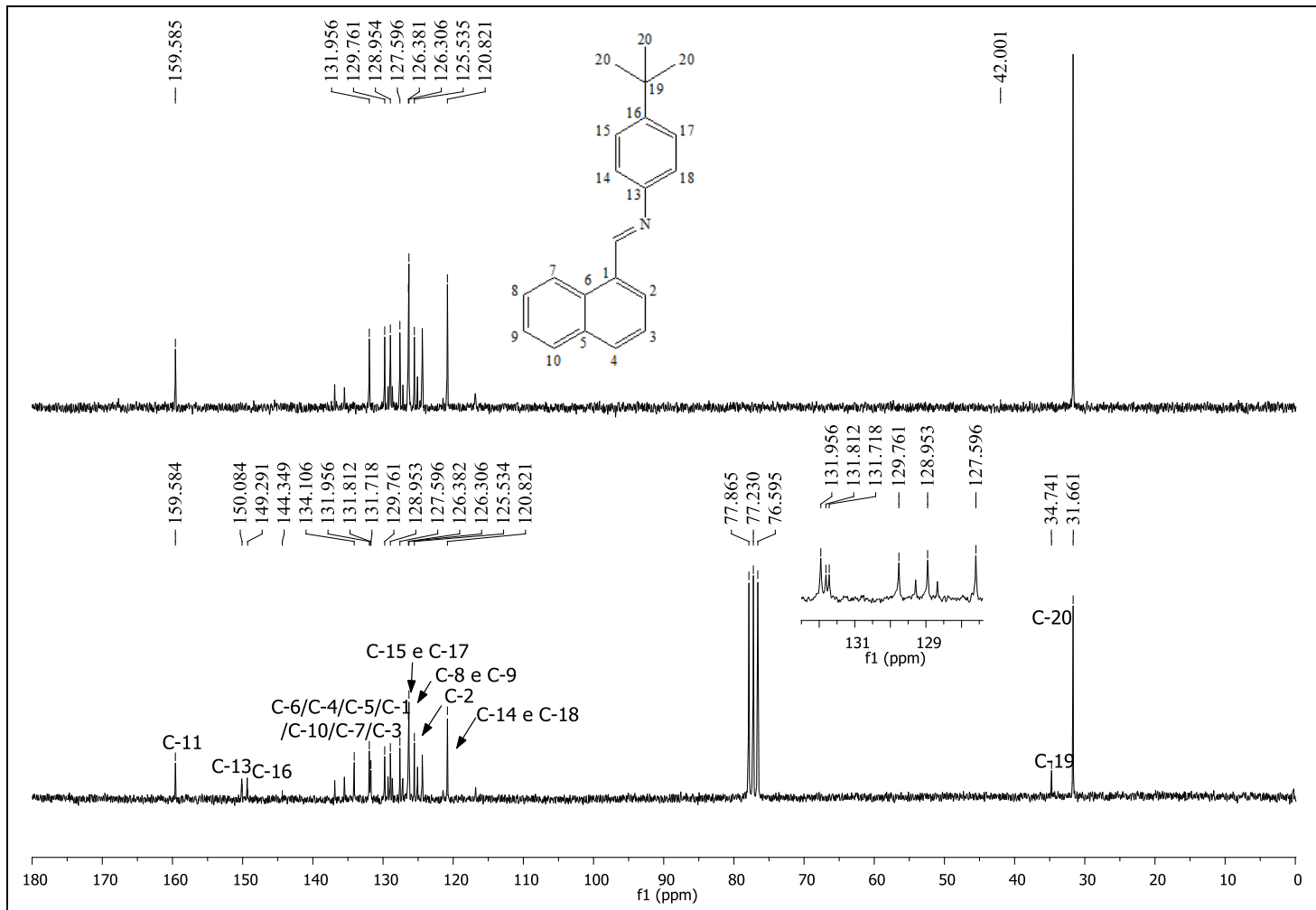


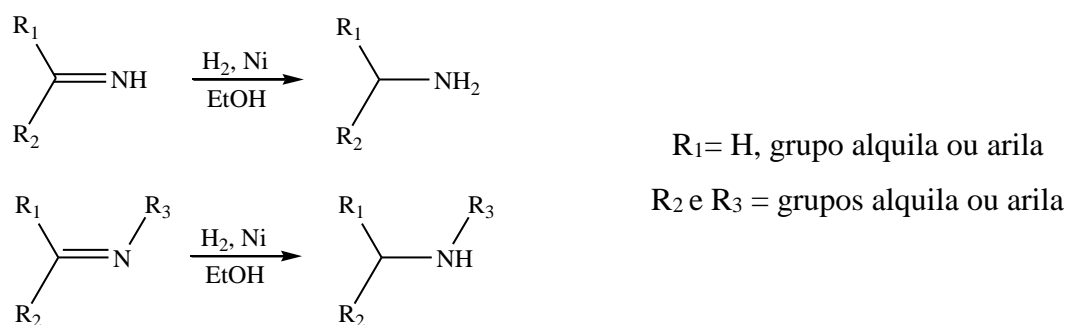
Figura 8 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **6a** (50 MHz, CDCl_3).



3.2 Redução das bases de Schiff obtidas

A segunda etapa da rota sintética desenvolvida neste trabalho consistiu na redução das bases de Schiff obtidas anteriormente. As reações entre um composto carbonílico e amônia, amins primárias ou secundárias, quando realizadas em condições redutoras, produzem *in situ* respectivamente amins primárias, secundárias ou terciárias, e são chamadas de aminações redutivas. Dependendo do material de partida, vários são os agentes redutores existentes para este tipo de reação, dentre os quais encontram-se triacetoxiborohidreto de sódio ((NaBH(OAc)₃), cianoborohidreto de sódio/metanol (NaBH₃CN/MeOH), borano-piridina, e H₂/Pt, Pd ou Ni (hidrogenação catalítica).^{48,52} Quando a reação já parte de iminas isoladas, uma das metodologias empregadas para a redução é a hidrogenação catalítica, cujos produtos principais podem ser unicamente amins primárias ou secundárias (**Esquema 7**).⁴⁸ A hidrogenação catalítica em termos gerais é um método de redução efetivo e econômico contudo, pode apresentar rendimentos baixos e mistura de produtos, dependendo do tipo de reagentes e da sua relação molar.⁵²

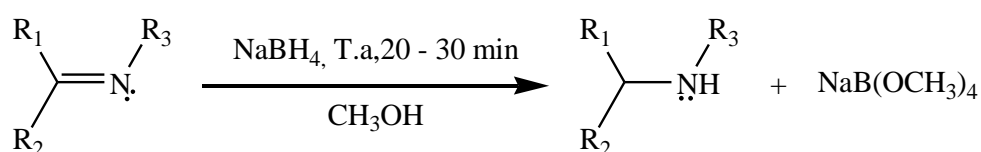
Esquema 7 – Síntese de amins primárias e secundárias a partir de iminas.



Abdel-Magid e colaboradores desenvolveram uma metodologia de aminação redutiva de aldeídos efetiva com amins primárias do tipo *one-pot*, usando borohidreto de sódio (NaBH₄) como agente redutor em metanol. Com esse procedimento, e sem isolar as iminas aromáticas intermediárias, foram obtidas amins com elevada pureza, em excelentes rendimentos (mais do 90%) e em curtos períodos de tempo (10 – 15 min).⁵² Baseando-se na metodologia de Abdel-Magid e colaboradores, neste trabalho foram reduzidas à amins secundárias as bases de Schiff anteriormente sintetizadas, usando metanol como solvente e NaBH₄ (**Esquema 8**, pág. 30). O mecanismo proposto para a redução de iminas usando os reagentes descritos iniciaria com a formação de um intermediário no qual o íon sódio interage

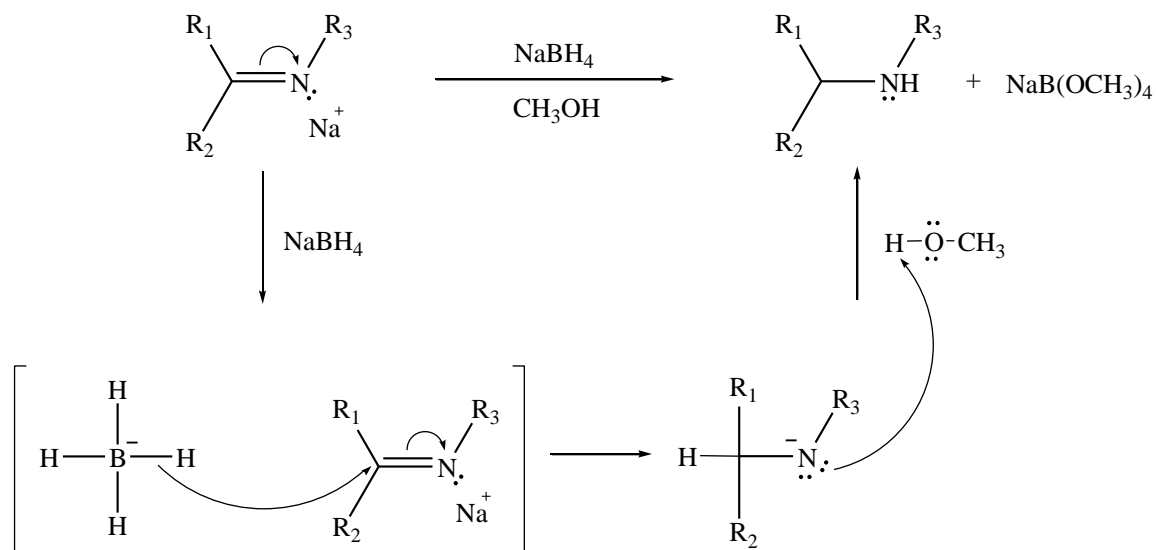
eletrostaticamente com os elétrons não compartilhados do nitrogênio, tornando o carbono da imina mais eletrofílico, facilitando o ataque por parte de um dos hidretos liberados pelo NaBH₄. Esse ataque eletrofílico origina um deslocamento dos elétrons da dupla ligação C=N sobre o nitrogênio, o qual abstrai o próton ácido do metanol conduzendo à formação da amina secundária (**Esquema 9**).⁵³

Esquema 8 - Síntese de aminas secundárias a partir de bases de Schiff, de acordo com a metodologia usada no presente trabalho.



R₁= H, grupo alquila ou arila; R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila

Esquema 9 – Mecanismo proposto para a síntese de aminas secundárias a partir de bases de Schiff, de acordo com a metodologia usada no presente trabalho.

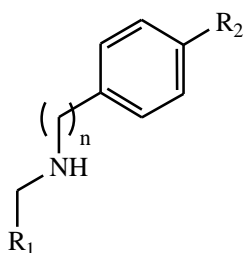


R₁= H, grupo alquila ou arila; R₂ e R₃ = grupos alquila ou arila

As reações de redução realizadas apresentaram excelentes rendimentos, entre 94-99%, exceto pelos compostos **1b**, **3b** e **7b**, cujos rendimentos foram de 80 e 82%,

respectivamente. (**Tabela 4**). Os compostos obtidos mostraram elevada pureza, de acordo com a análise dos espectros de RMN obtidos, e tempos de reação relativamente curtos, entre 20 e 30 min, sem precisar de nenhuma purificação posterior a elaboração feita para separar os sais de boro formados durante a reação. Embora a maioria das reações tenham sido feitas à temperatura ambiente, vários compostos mostraram-se insolúveis no MeOH. Assim, em alguns

Tabela 4 —Rendimentos obtidos na redução de **1a** – **9a** para a obtenção de **1b** – **9b** usando metanol como solvente e NaBH₄ como agente redutor, a T.a. durante 20–30 min.



Produtos	R ₁	R ₂	n	Rend. (%)	Rend. global (%)
1b		H	1	80	78
2b		C(CH ₃) ₃	1	94	94
3b		C(CH ₃) ₃	0	98	74
4b		H	1	98	97
5b		C(CH ₃) ₃	1	96	96
6b		C(CH ₃) ₃	0	95	94
7b		H	1	82	71
8b		C(CH ₃) ₃	1	99	95
9b		C(CH ₃) ₃	0	96	95

casos, antes da adição do agente redutor foi necessária a adição de clorofórmio como co-solvente e, às vezes, aquecer levemente o meio da reação a 40°C, até conseguir solubilizar a base de Schiff quando então se desligava o aquecimento, continuando com a adição do NaBH₄. O término da reação também foi acompanhado por meio de CG/EM.

Todas as aminas secundárias sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho, de RMN de ¹H e de ¹³C e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas CG/EM. Dada à grande similaridade estrutural entre todas as aminas sintetizadas, será discutido neste trabalho apenas os dados da amina **6b**, a título de exemplo. Os outros compostos foram analisados de forma análoga. Nos anexos podem ser encontrados os espectros no IV e de RMN de ¹H e de ¹³C da molécula inédita deste grupo de aminas secundárias **9b**. Também, os dados de todas as nove aminas secundárias sintetizadas estão apresentados na parte experimental (pág. 63 - 68).

No espectro obtido na região do infravermelho para o composto **6b** (**Figura 9**, pág. 34), as bandas mais importantes que indicam a redução do composto **6a** são aquelas em 3434 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação N-H de aminas, e as bandas em 1315 e 1269 cm⁻¹, referentes ao estiramento da ligação C-N de aminas secundárias. De igual forma, as bandas associadas à ligação C=N, em 1674 e 1631 cm⁻¹, presentes no espectro do material de partida, estão ausentes. As bandas fracas entre 1936 a 1802 cm⁻¹ são as bandas harmônicas e de combinação representativas dos compostos aromáticos. Uma banda de baixa intensidade em 3047 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento da ligação =CH do benzeno. Uma banda de absorção aguda e intensidade forte em 788 cm⁻¹ é atribuída à deformação angular fora do plano da ligação C-H de benzenos 1,4-dissubstituídos. As bandas em 1600 e em 1441 cm⁻¹ são provenientes do estiramento da ligação C=C característica de um anel benzeno. Quanto ao anel naftaleno, a banda em 1505 cm⁻¹ representa o estiramento da ligação C=C e a banda em 747 cm⁻¹, a deformação angular fora do plano da ligação C-H. Por sua vez, o grupo *terc*-butila mostra uma deformação angular simétrica própria do -CH₃ como duplete com as bandas fracas em 1392 e 1384 cm⁻¹, sendo esta última bem mais intensa que a outra. Igualmente bandas de vibração esquelética aparecem para esse grupo como a banda de intensidade fraca em 1179 cm⁻¹. As bandas em 2838 e 2874 cm⁻¹ são atribuídas à deformação simétrica do -CH₃; enquanto a banda em 1372 cm⁻¹ é atribuída à deformação angular simétrica do mesmo grupo.⁵¹

No espectro de RMN de ¹H do composto **6b** (**Figura 10**, pág. 35), os sinais dos hidrogênios apresentam-se, em geral, mais blindados do que no seu composto precursor **6a** uma vez que em **6b** já não existe mais a ligação C=N conjugada com os anéis aromáticos,

fazendo que eles ficassem fortemente desblindados. No entanto, o sinal de hidrogênio mais desblindado corresponderia ao H₇, o hidrogênio com a menor densidade eletrônica do anel, aparecendo como um multipletto entre $\delta 8,11 - 8,06$ ppm. O sinal de H₁₀, o segundo hidrogênio com a menor densidade eletrônica do anel, aparecendo como um multipletto em $\delta 7,89 - 7,84$ ppm. O sinal referente ao hidrogênio H₄ aparece como um dupletto centrado em $\delta 7,80$ ppm, com uma constante de acoplamento escalar igual a 8,0 devido ao acoplamento com o hidrogênio na posição H₃. Quanto aos quatro hidrogênios H₂, H₃, H₈ e H₉, resultam em um multipletto entre $\delta 7,55 - 7,38$ ppm. O sinal referente aos hidrogênios H₁₅ e H₁₇ apresenta-se como um dupletto centrado em $\delta 7,24$ ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,7, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₄ e H₁₈, respectivamente. Por sua vez, H₁₄ e H₁₈ apresentam-se como um dupletto em $\delta 6,65$ ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,7, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₅ e H₁₇, respectivamente. Os hidrogênios H₁₁ encontram-se representados pelo simpleto em $\delta 4,70$ ppm. Quanto ao H₂₁, o mesmo aparece como um sinal largo em $\delta 3,89$ ppm, por influência do nitrogênio ao qual encontra-se ligado. Por último, os hidrogênios equivalentes mais blindados são os pertencentes ao grupo *terc*-butila, aparecendo como um simpleto em $\delta 1,29$ ppm.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **6b** apresentou várias mudanças importantes em relação ao espectro do seu precursor (**Figura 11**, pág. 36) indicando a redução da imina para amina secundária. O sinal em $\delta 159,6$ ppm, que correspondia ao carbono da dupla ligação C=N em **6a**, não foi observado. Contudo, um novo sinal em $\delta 47,0$ ppm apareceu, o qual apresentou-se em fase invertida no sub-espectro DEPT, indicando a formação do carbono metilênico formado pela redução da imina, sendo atribuído esse sinal para C₁₁. Assim como no precursor, os sinais dos carbonos mais desblindados correspondem aos carbonos quaternários do anel benzeno, aparecendo em $\delta 146,0$ e $140,7$ ppm referentes aos carbonos C₁₃ e C₁₆, respectivamente. Em seguida, aparecem os sinais dos carbonos C₁, C₅, C₆, C₁₀, C₃, C₄, C₇, C₁₅, C₁₇, C₈, C₉ e C₂, muito próximos entre si, em uma faixa de deslocamento entre $134,7$ e $123,9$ ppm, de maneira similar ao caso da sua molécula precursora. Aqui novamente um pouco mais separado desse conjunto aparece o sinal que corresponde aos carbonos C₁₄ e C₁₈, em $\delta 112,8$ ppm. O carbono quaternário mais blindado da molécula, C₁₉, resultou em um sinal em $\delta 34,1$ ppm. Por fim, os carbonos da *terc*-butila apresentaram um sinal em $\delta 31,8$ ppm mostrando ser os mais blindados da molécula.

Figura 9 - Espectro no infravermelho do composto **6b** (DRIFT).

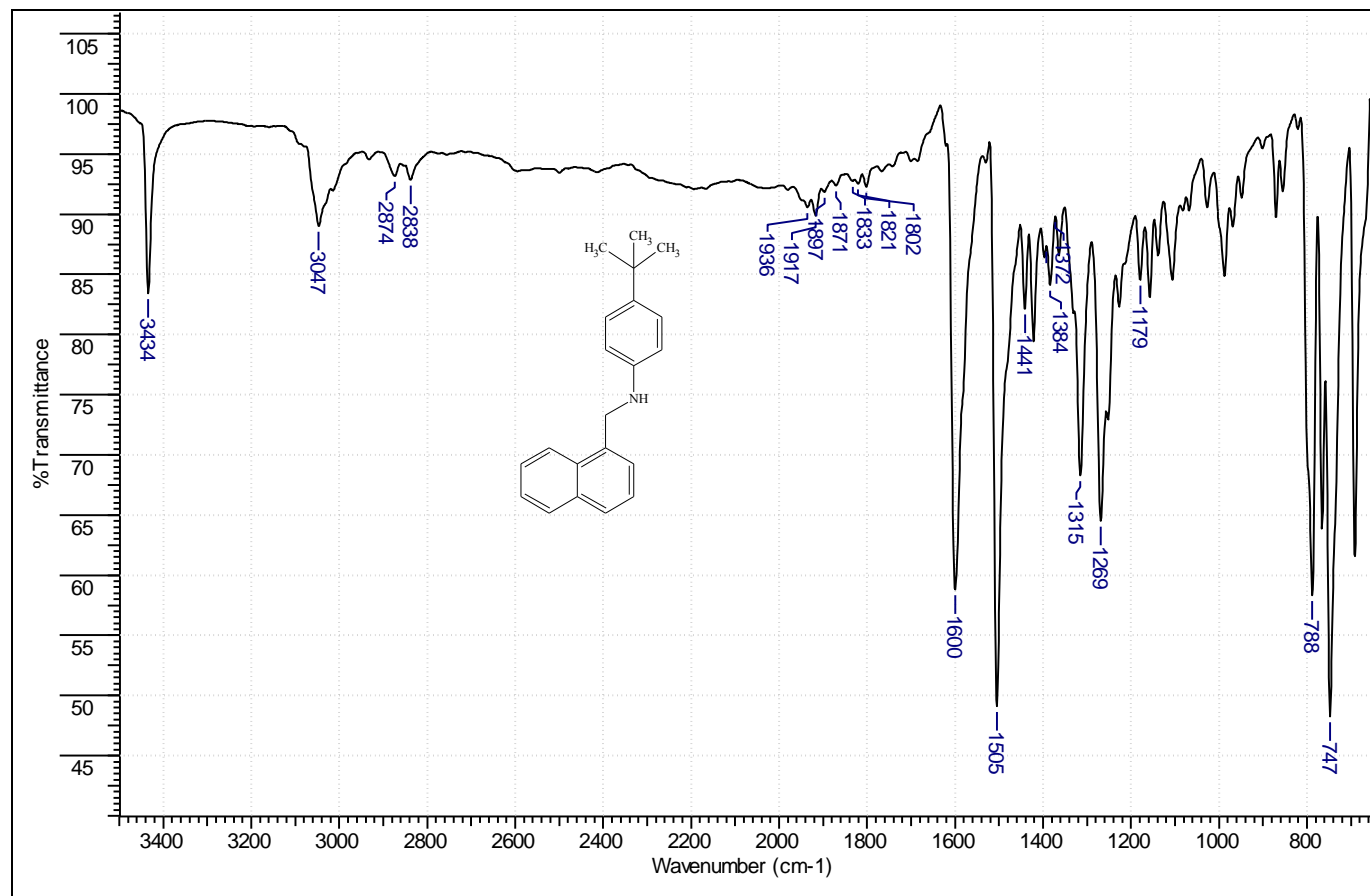


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H do composto **6b** (200 MHz, CDCl_3).

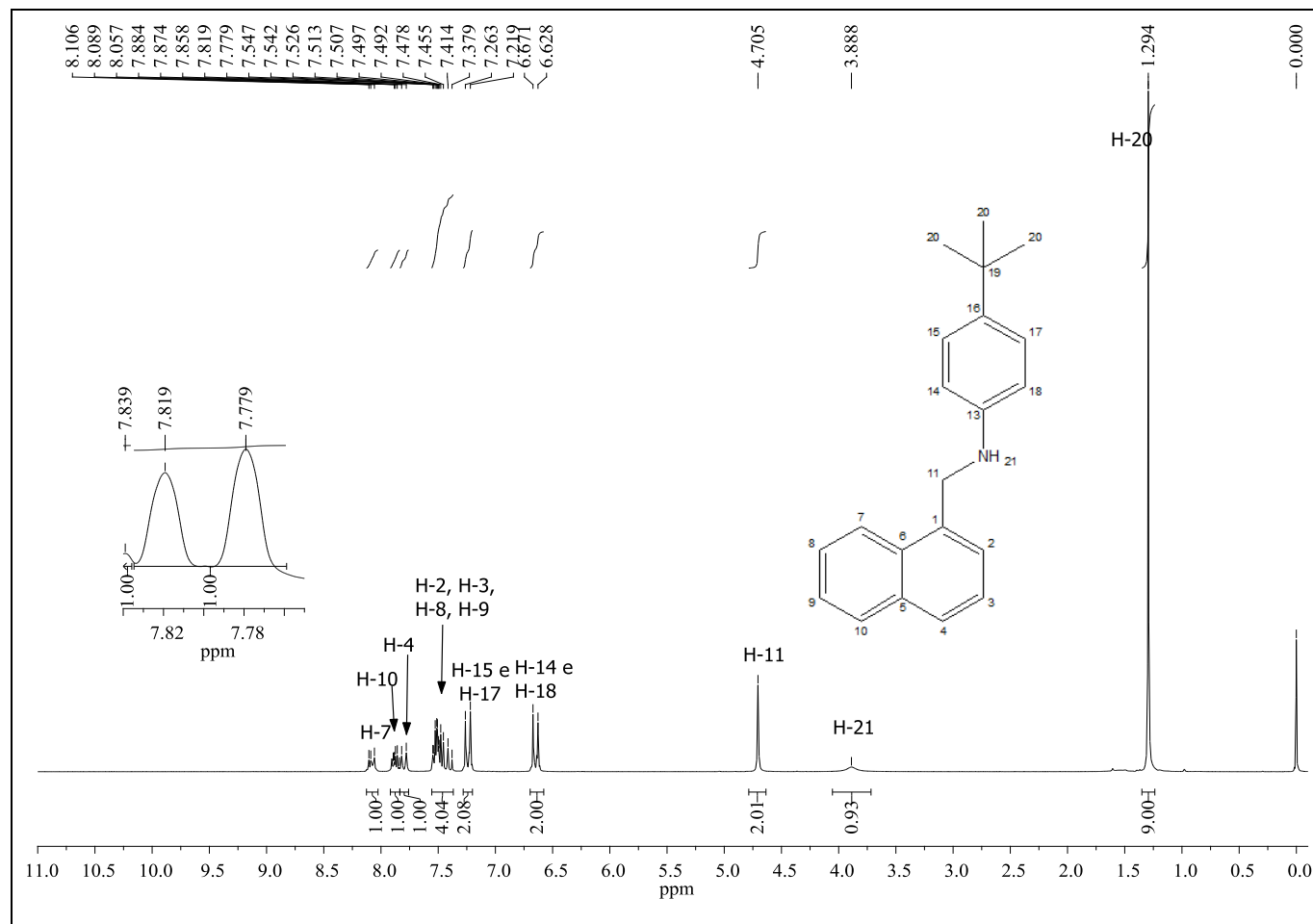
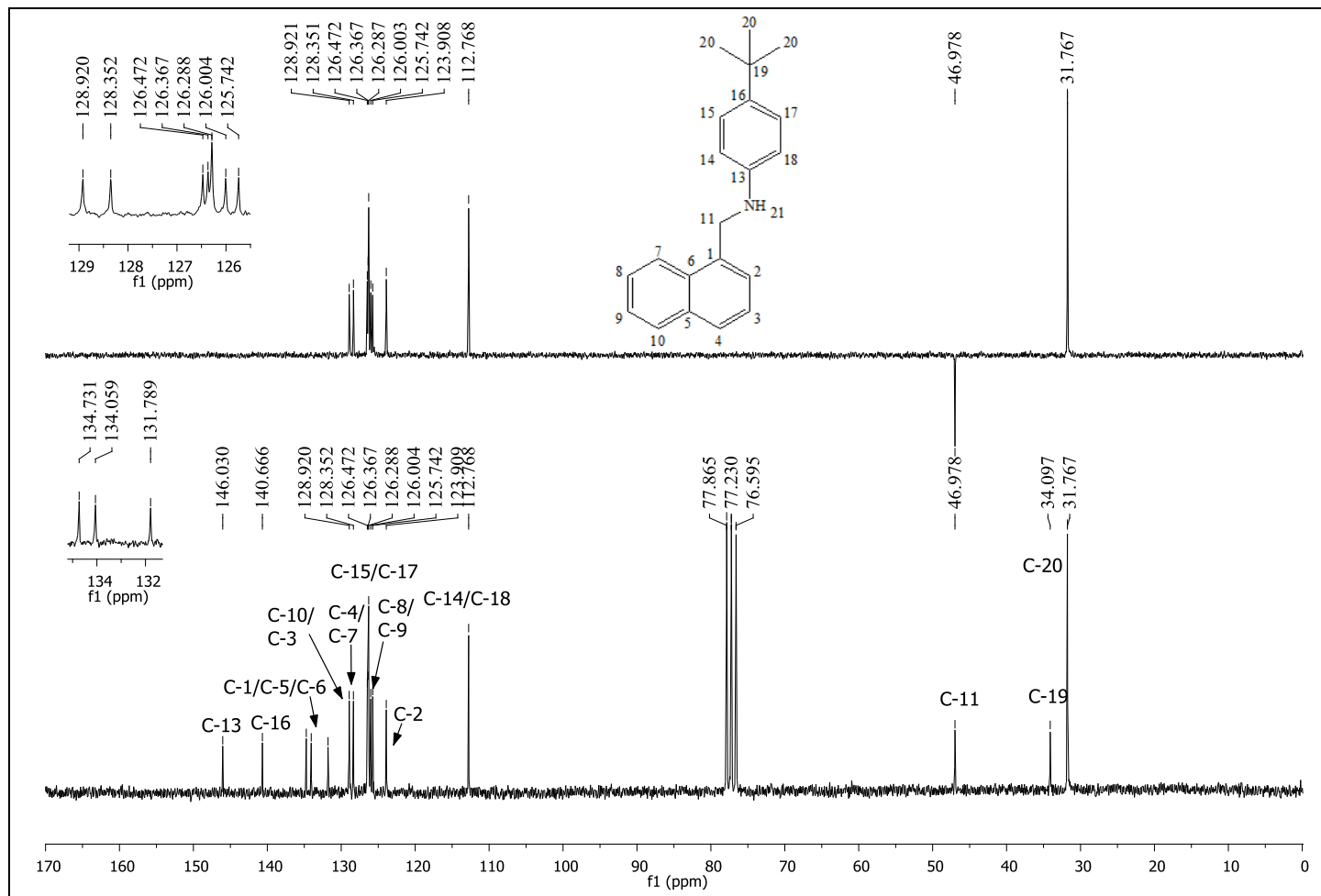


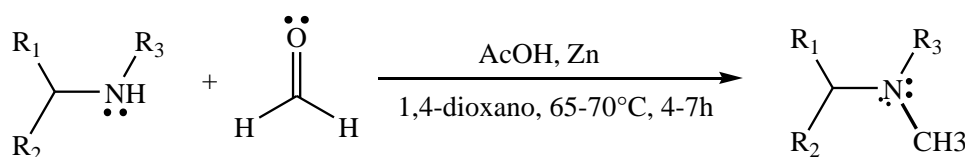
Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **6b** (50 MHz, CDCl_3).



3.3 Metilação redutiva de aminas secundárias

A terceira etapa da rota sintética desenvolvida neste trabalho consistiu na metilação das aminas secundárias obtidas anteriormente (**Esquema 10**). A substituição nucleofílica não é uma boa opção quando se pretende obter produtos monometilados a partir de aminas secundárias, pois podem ser produzidas misturas de produtos mono e dimetilados. Nesses casos, purificações para separar o produto monometilado podem ser difíceis e, além disso, diminuir o rendimento da reação. Exemplos de reações desse tipo são aquelas que usam compostos como sulfato de dimetila (CH₃)₂SO₄ e iodeto de metila (CH₃I) como agentes alquilantes, nas quais não é possível evitar a polialquilação, sem mencionar o potencial altamente tóxico e carcinogênico desses reagentes.⁵⁴

Esquema 10 - Monometilação redutiva de aminas secundárias, usando como agente o metilante formaldeído em condições redutoras.

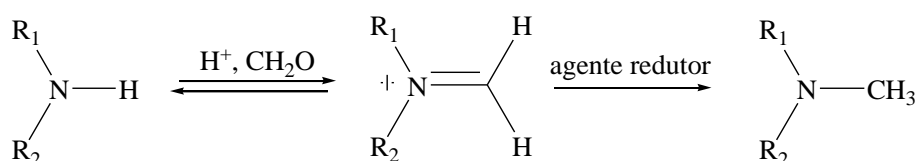


Para superar esse inconveniente, a aminação redutiva de compostos carbonílicos é uma excelente opção que, no caso das aminas secundárias, somente ocorre uma monometilação do átomo de nitrogênio. Essa metilação seletiva se deve ao mecanismo da reação, na qual ocorrerá condensação reversível entre o grupo carbonílico e a amina secundária, gerando íons imínio como intermediários, que são reduzidos *in situ* por diferentes métodos, dando como resultado, neste caso, aminas terciárias. No caso específico de monometilação de aminas secundárias, o formaldeído é o composto carbonílico ideal como agente metilante, além de ser barato e eficiente (**Esquema 11**, pág. 38).^{54,55}

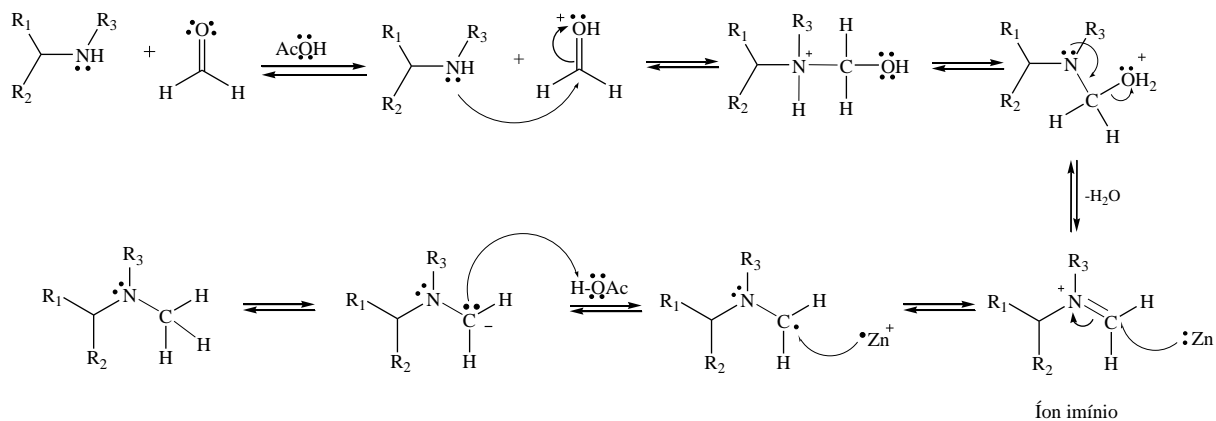
Da Silva e colaboradores, no ano 2007, descreveram uma metodologia na qual aminas primárias ou secundárias podiam ser metiladas quando tratadas com formaldeído e zinco em meio aquoso.⁵⁴ Estes autores descreveram que, controlando os tempos de reação, o pH e a estequiometria dos reagentes, era possível estabelecer condições para a mono- ou dimetilação de aminas, seletivamente. O mecanismo de reação proposto para este tipo de metilação redutiva é mostrado no **Esquema 12**, pág. 38. Esta reação em meio ácido inicia-se com a protonação da carbonila, tornando o carbono carbonílico do formaldeído ainda mais

eletrofílico e facilitando o seu ataque por parte dos pares de elétrons livres do nitrogênio. Dessa forma, ocorre a condensação entre a amina e o aldeído, que após de um prototropismo e uma desidratação conduz à formação do íon imínio. O zinco metálico fornece um dos seus elétrons ao carbono da dupla ligação C=N deslocando os elétrons desta sobre o nitrogênio. Novamente, o zinco doa um segundo elétron ao carbono dando lugar à formação de um carbânion que abstrai o próton do ácido acético formando assim a amina terciária *N*-metilada.

Esquema 11 – Reação de monometilação de aminas secundárias usando como intermediário o íon imínio gerado a partir do formaldeído.



Esquema 12 – Mecanismo proposto para a monometilação redutiva de aminas secundárias, usando como agente metilante formaldeído em condições redutoras.



$\text{R}_1 = \text{H}$, grupo alquila ou arila; R_2 e $\text{R}_3 =$ grupos alquila ou arila

A metodologia proposta por Da Silva e colaboradores é interessante no sentido de que, uma vez ocorrendo a *N*-metilação, não pode acontecer uma nova metilação do nitrogênio, já que aminas terciárias não podem formar imínio. Uma das aminas secundárias sintetizada neste trabalho, a dibenzilamina **1b**, foi metilada com sucesso por esses autores, apresentando um rendimento de 77%, em um tempo de 20 horas, a 30°C e usando como solvente água. Condições simples de reação, reagentes baratos e, principalmente, a

impossibilidade de dimetilação da amina secundária, foram os fatos principais que levaram a que a metodologia de aminação redutiva empregada para este trabalho fosse baseada nesse artigo.

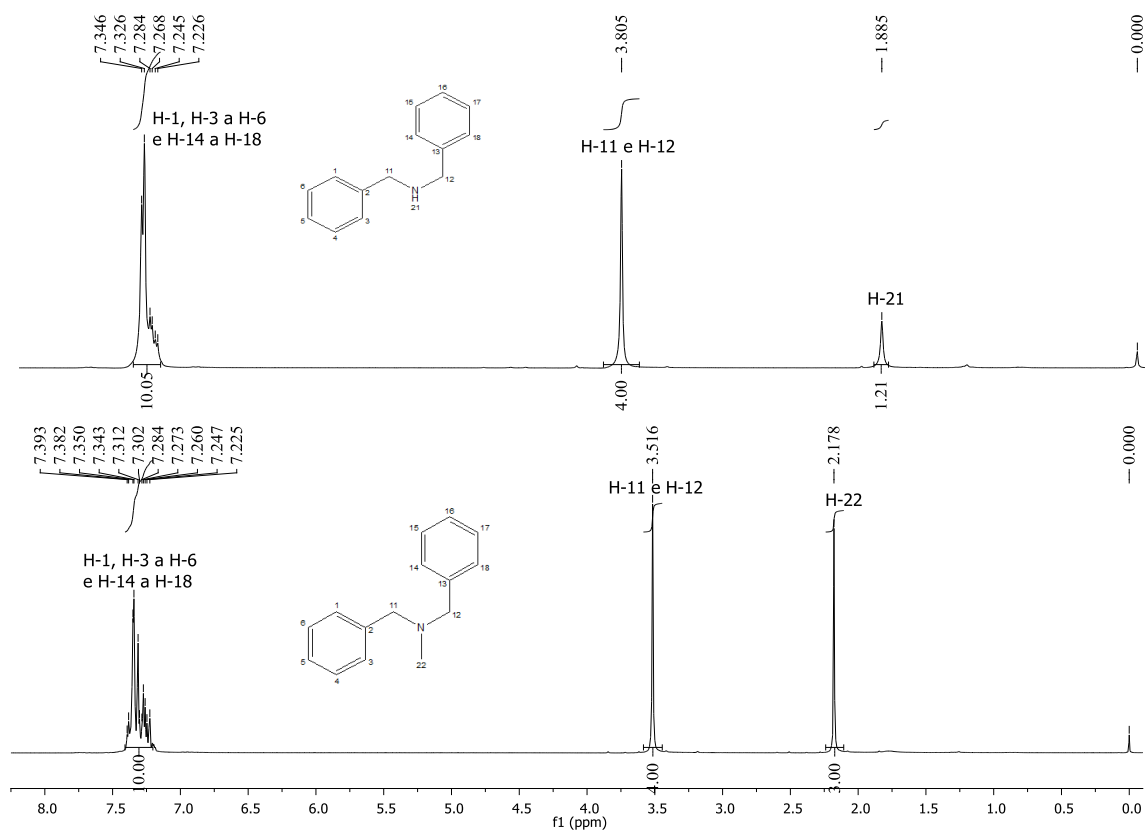
Inicialmente tentou-se reproduzir o método usado por Da Silva e colaboradores, mas introduzindo-se o uso de micro-ondas como fonte de aquecimento para promoção da reação, tendo em vista a eficiência conseguida com o uso do MO na síntese das iminas **1a** – **9a** descrita anteriormente. Entretanto, a CCD da reação de metilação da amina **1b**, por exemplo, após uma hora de reação, indicava a presença de grande quantidade de material de partida. A reação então foi mantida por mais 13 horas a 30°C, sob aquecimento convencional se completando. O espectro de RMN de hidrogênio do bruto da reação para formação de **1c** (**Figura 12**, pág. 40), mostrou um simpleto integrando para 3 hidrogênios, com um deslocamento químico de 2,18 ppm, típico de sinais de hidrogênios metílicos bem como o desaparecimento, em relação ao material de partida, do simpleto integrando para 1 em 1,89 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amina secundária. Observou-se, também, uma blindagem dos sinais correspondentes aos hidrogênios metilênicos confirmando a *N*-metilação. O nitrogênio, com a doação de densidade eletrônica por parte da metila, provoca esse efeito de blindagem, especialmente nos hidrogênios adjacentes a ele.

O produto **1c** foi obtido com 74% de rendimento, em 14 horas totais (podendo ter sido ainda menos tempo, já que a reação foi deixada overnight). Esses resultados mostraram um rendimento muito parecido com o obtido por Da Silva e colaboradores (77%), mas com redução no tempo gasto por eles (20h). Aparentemente a associação micro-ondas/aquecimento convencional foi benéfica para o resultado da reação. Uma das hipóteses é que o aquecimento por micro-ondas promoveu a decapagem do metal zinco, o que teria contribuído para o bom andamento da reação. Para confirmar esta hipótese foi feita uma reação repetindo todas as condições anteriores, exceto pelo fato de se fazer uma decapagem prévia do zinco. Entretanto, a introdução apenas desse procedimento também não foi eficaz para melhorar o tempo de conversão. A reação só foi completada com sucesso após se adicionar no meio reagente um segundo equivalente de zinco decapado.

Outras tentativas de otimização da reação envolveram a variação nas quantidades de zinco e de formaldeído utilizadas, bem como no solvente e na temperatura, até se chegar à melhor condição para cada reação. Importante a ser mencionado é que, dentre as aminas secundárias usadas como materiais de partida, aquelas que apresentavam um anel fenílico na sua estrutura, **3b**, **6b** e **9b**, mostraram comportamentos diferentes durante a reação, quando comparadas com as outras seis aminas derivadas de anéis benzílicos. Contudo, as

reações com aminas fenílicas e benzílicas só se completavam após o uso de três equivalentes de zinco decapado e não dois, como descrito no artigo de Da Silva.

Figura 12 – Comparação entre os espectros de RMN de ^1H da amina secundária **1b** (acima) e do produto da metilação reductiva, confirmando a formação da amina terciária *N*-metilada **1c**.



Quanto às mudanças de solvente e de temperatura de reação, elas foram ocorrendo à medida em que se revelaram necessárias. Por exemplo, somente a amina **1b** foi facilmente solubilizada em água, sendo que as outras aminas mostraram-se insolúveis nesse solvente. Assim, o 1,4-dioxano, outro solvente utilizado por o grupo de da Silva, também foi empregado neste trabalho, o que levou à dissolução do resto das aminas de partida, melhorando notavelmente a solubilidade das mesmas. Porém, na maioria dos casos, embora as aminas fossem facilmente solubilizadas em 1,4-dioxano, no momento da adição do formaldeído, usado na forma de solução aquosa 37% m/v, formava-se uma emulsão. Nesses casos, o aumento da temperatura de reação para 50°C auxiliou no aumento da solubilidade, sendo o tempo de reação consideravelmente reduzido para 5 horas (10 horas quando realizada a 30°C). O

aumento da temperatura para 65-70°C promoveu o fim da reação em 4 horas. É importante ressaltar que, nas mesmas condições descritas, o uso de apenas 1,5 equivalente de formaldeído quando se empregavam aminas benzílicas com o anel naftaleno não se completava conforme proposto no artigo original usado. A quantidade foi aumentada então para 3 equivalentes, levando à obtenção do produto desejado com tempos de reação entre 4 –5 horas para essas aminas.

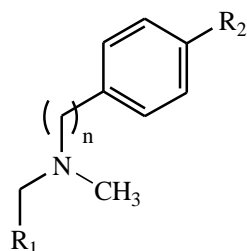
O uso das mesmas condições anteriores para a metilação redutiva dos compostos com anéis fenílicos **3b**, **6b** e **9b** também não foi adequado. Após realizar várias tentativas para a síntese destes três compostos, mantendo-se as condições de solvente, temperatura e quantidade de zinco já relatadas, foi se variando a quantidade de formaldeído, chegando-se a conclusão de que os compostos com anel fenílico precisavam de 10 equivalentes de formaldeído. Com quantidades maiores desse composto se obtinham os mesmos resultados que com 10 equivalentes; enquanto que com quantidades menores que 10, a reação praticamente não avançava. O tempo de reação gasto para a síntese destes compostos foi de 7 horas. Esse aumento nos equivalentes de formaldeído e no tempo de reação, deve-se a que as aminas com anel fenílico são menos reativas que as que apresentam anel benzílico, já que os pares de elétrons não compartilhados da amina entram em ressonância no anel fenílico ficando menos disponíveis para o ataque no carbono carbonílico do aldeído.

Embora as aminas terciárias contendo os dois anéis benzílicos **1c** e **2c** não tenham precisado de posterior purificação após a elaboração da reação, as aminas contendo um anel fenílico e/ou outro naftaleno, precisaram ser purificadas em coluna de sílica. Novamente **3c**, **6c** e **9c** comportaram-se diferente de **4c**, **5c**, **7c** e **8c**, compostos com anéis fenílicos e benzílicos respectivamente.

A purificação das aminas por cromatografia em coluna, tanto fenílicas quanto benzílicas, revelou-se muito trabalhosa especialmente para **3c**, **6c** e **9c**, e levava, invariavelmente, à perda de rendimento por degradação dos compostos em contato com o ar e com a sílica. Além disso, o grupo metila no nitrogênio doa densidade eletrônica a este átomo aumentando o caráter básico da amina, aumentando por sua vez as interações com o óxido de silício de caráter ácido da sílica, provocando certa retenção do composto na coluna, esta última diminuída com a adição de aminas ao eluente (hexano : acetato de etila (7:3) usado na purificação das aminas benzílicas e, hexano : clorofórmio (1:1) usado na purificação das aminas fenílicas). Tentou-se a purificação usando alumina neutra ao invés de sílica, mas mesmo assim uma boa quantidade de massa ficava retida na coluna, que só podia ser eluída em grande parte usando um eluente polar como diclorometano : metanol (90:10).

Usando cromatografia do tipo “flash” com os eluentes mencionados, baseada no artigo de Clark e colaboradores, no caso das aminas **4c**, **5c**, **7c** e **8c**, as purificações mostraram ser eficientes, proporcionando rendimentos moderadamente bons, entre 69-72%, próximos aos obtidos para **1c** e **2c**, que não foram purificados por coluna (**Tabela 5**). Já a purificação dos compostos **3c**, **6c** e **9c** levou à rendimentos baixos, especialmente para **3c** e **6c**.⁵⁶

Tabela 5 —Rendimentos obtidos na metilação reductiva de **1b** – **9b** para a obtenção de **1c** – **9c** usando aldeído como agente metilante em condições de redução, a 65-70°C durante 4–7 horas.



Produtos	R ₁	R ₂	n	Rend. (%)	Rend. global (%)
1c		H	1	74	58
2c		C(CH ₃) ₃	1	79	74
3c		C(CH ₃) ₃	0	11	0,1
4c		H	1	70	68
5c		C(CH ₃) ₃	1	69	66
6c		C(CH ₃) ₃	0	30	28
7c		H	1	72	51
8c		C(CH ₃) ₃	1	72	68
9c		C(CH ₃) ₃	0	42	40

Todas as amins terciárias sintetizadas foram caracterizadas por espectroscopia na região do infravermelho, de RMN de ^1H e de ^{13}C e cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas CG/EM. Dada à grande similaridade estrutural entre todas as amins metiladas sintetizadas, serão discutidos neste trabalho apenas os dados da amina **6c**, a título de exemplo. Os outros compostos foram analisados de forma análoga. Nos anexos podem ser encontrados os espectros no IV e de RMN de ^1H e de ^{13}C das moléculas inéditas deste grupo de amins terciárias **2c**, **6c** e **9c**. Também, os dados de todas as nove amins terciárias obtidas estão apresentados na parte experimental (pág. 69 - 74).

No espectro obtido na região do infravermelho para o composto **6c** (**Figura 13**, pág. 45), não se observa a banda em 3434 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação N-H de amins, e das bandas em 1315 e 1269 cm^{-1} do estiramento da ligação C-N de amins secundárias, presentes no espectro do material de partida. Do mesmo modo, a banda fraca em 2866 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação do CH_3 ligado ao nitrogênio e, a banda em 1320 correspondente à deformação angular simétrica para a mesma ligação. Esses dados indicam a metilação redutiva do composto **6b**. As bandas fracas entre 1952 a 1810 cm^{-1} são as bandas harmônicas e de combinação representativas dos compostos aromáticos. Uma banda de absorção de baixa intensidade em 3051 cm^{-1} é atribuída ao estiramento $=\text{CH}$ do benzeno. Uma banda de absorção aguda e de intensidade forte em 794 cm^{-1} é atribuída à deformação angular fora do plano da ligação C-H de benzenos 1,4-dissubstituídos. As bandas em 1611 cm^{-1} , de intensidade média, e em 1520 cm^{-1} , de intensidade forte, são provenientes do estiramento da ligação C=C característica dos anéis benzeno e naftaleno. Quanto ao anel naftaleno, a banda de intensidade forte a 770 cm^{-1} corresponde à deformação angular fora do plano da ligação C-H. Por sua vez, o grupo *terc*-butila mostra uma deformação angular simétrica própria do $-\text{CH}_3$ no duplete com as bandas fracas em 1392 e 1376 cm^{-1} , sendo esta última bem mais intensa que a outra. A presença das bandas em 2900 e 2866 cm^{-1} são atribuídas à deformação simétrica do $-\text{CH}_3$; enquanto a banda em 1456 cm^{-1} é atribuída à deformação angular assimétrica do mesmo grupo.⁵¹

No espectro de RMN de ^1H do composto **6c** (**Figura 14**, pág. 46), o sinal de hidrogênio mais desblindado corresponderia ao H_7 , o hidrogênio com a menor densidade eletrônica do anel, aparecendo como um multipeto entre $\delta 8,01 - 7,96$ ppm. Continua o sinal de H_{10} , o seguinte hidrogênio com a menor densidade eletrônica do anel, apresentando-se também como um multipeto entre $\delta 7,91 - 7,87$ ppm. O hidrogênio H_4 aparece como um multipeto entre $\delta 7,79 - 7,74$ ppm. Quanto aos hidrogênios H_8 e H_9 , encontram-se como um multipeto entre $\delta 7,53 - 7,47$ ppm. Os hidrogênios H_2 e H_3 aparecem como um multipeto entre $\delta 7,40 -$

7,37 ppm. O sinal dos hidrogênios H₁₅ e H₁₇ apresenta-se como um duplete centrado em δ 7,25 ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,7, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₄ e H₁₈, respectivamente. Por sua vez, o sinal de H₁₄ e H₁₈ apresenta-se como um duplete em δ 6,74 ppm, com constante de acoplamento escalar igual a 8,7, devido ao acoplamento com os hidrogênios H₁₅ e H₁₇, respectivamente. O sinal dos hidrogênios H₁₁ é representado pelo simpleto em δ 4,92 ppm, Quanto ao H₂₂, representado por um simpleto integrando para três em δ 3,03 ppm, é o sinal mais importante do espectro para comprovar a formação da amina terciária *N*-metilada. Por último, os hidrogênios equivalentes mais blindados são os pertencentes ao grupo *terc*-butila, aparecendo como um simpleto em δ 1,29 ppm.

O espectro de RMN de ¹³C do composto **6c** é muito similar ao espectro do seu precursor **6b** (**Figura 15**, pág. 47). Deslocamentos muito próximos aos apresentados pelos carbonos da amina secundária foram observados, não entanto, observa-se o sinal em um deslocamento de 38,7 ppm típico de metila, que faz a diferença entre as duas moléculas e confirma a síntese da amina terciária *N*-metilada. O sinal correspondente ao carbono C₁₉ em δ 34,0 ppm trata-se de um carbono quaternário. Os sinais dos carbonos mais desblindados correspondem novamente aos carbonos quaternários do anel benzênico, aparecendo em δ 147,7 e 139,7 ppm, referentes aos carbonos C₁₃ e C₁₆, respectivamente. Em seguida, aparecem os sinais dos carbonos C₁, C₅, C₆, C₁₀, C₃, C₄, C₁₅, C₁₇, C₈, C₉, C₂ e C₇, muito próximos entre si, em uma faixa de deslocamento entre 134,0 e 123,0 ppm, de maneira análoga ao caso da sua molécula precursora. Aqui igualmente um pouco mais separado desse conjunto aparece o sinal que corresponde aos carbonos C₁₄ e C₁₈, em δ 112,4 ppm. O carbono metilênico C₁₁ resultou em um sinal em δ 55,2 ppm, sendo confirmado este valor no sub-espectro DEPT, em que o sinal apareceu em fase negativa. Por fim, os carbonos do grupo *terc*-butila apresentaram um sinal em δ 31,7 ppm mostrando ser os mais blindados da molécula.

Figura 13 - Espectro no infravermelho do composto **6c** (DRIFT).

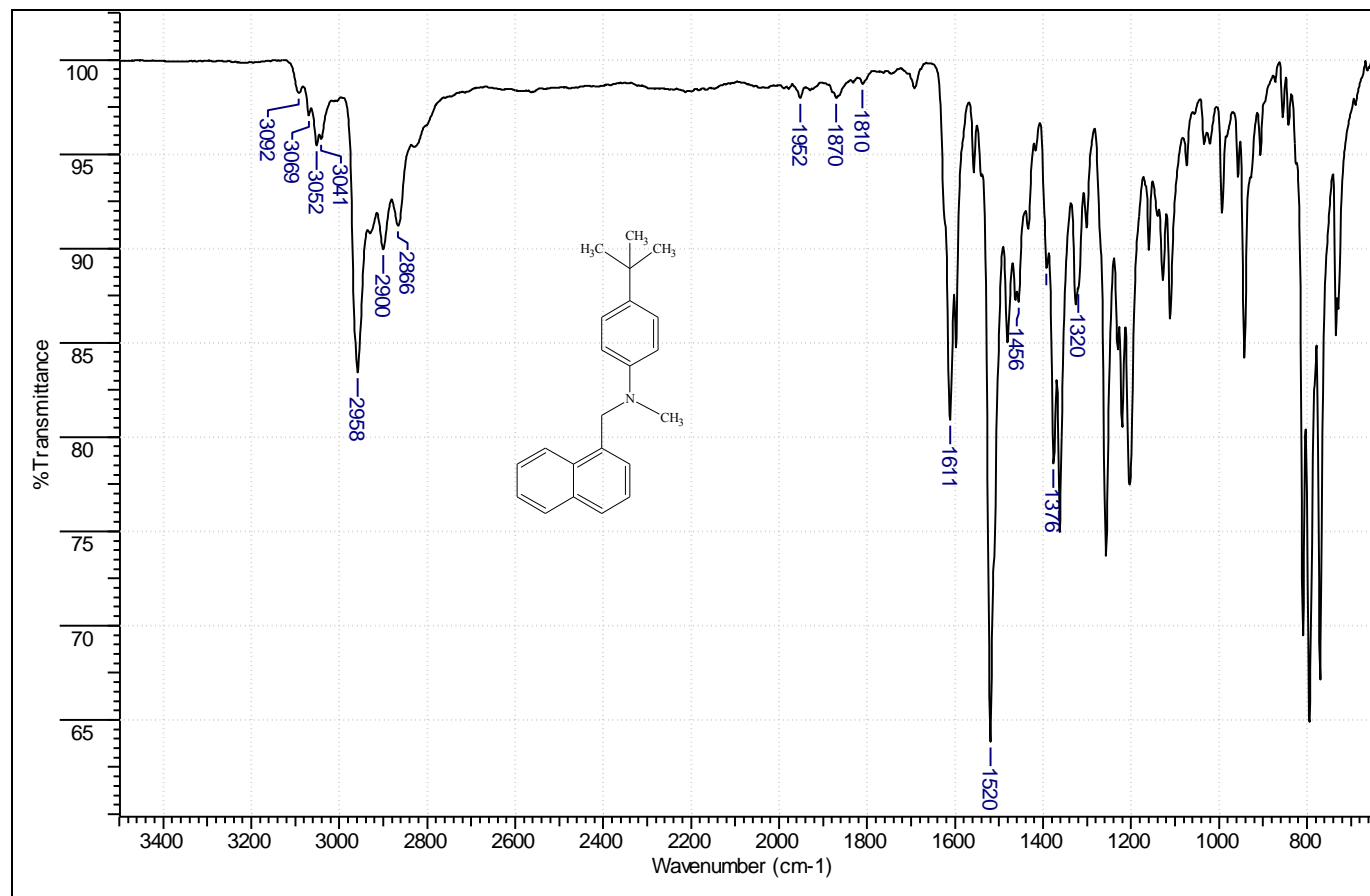


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H do composto **6c** (200 MHz, CDCl_3).

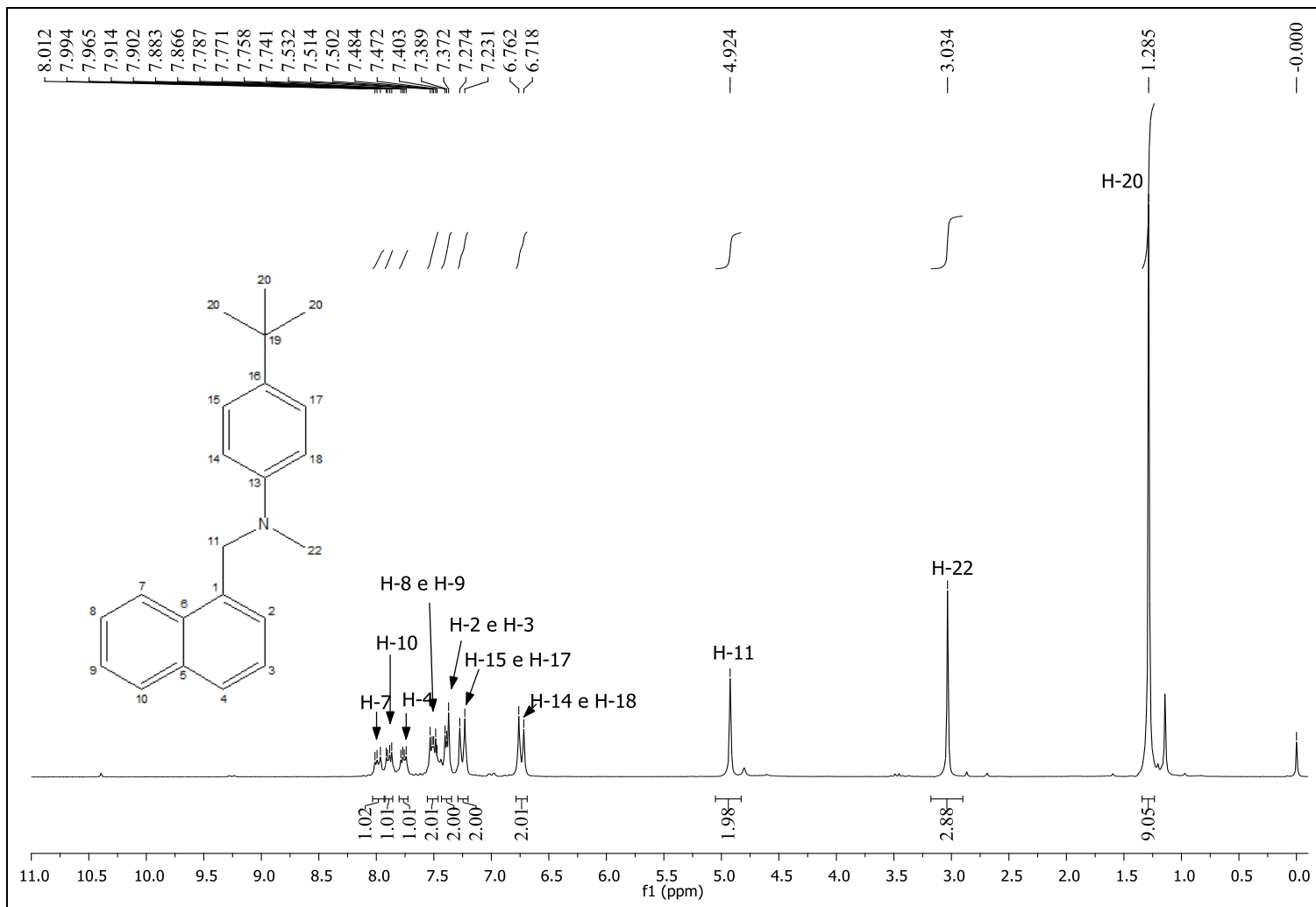
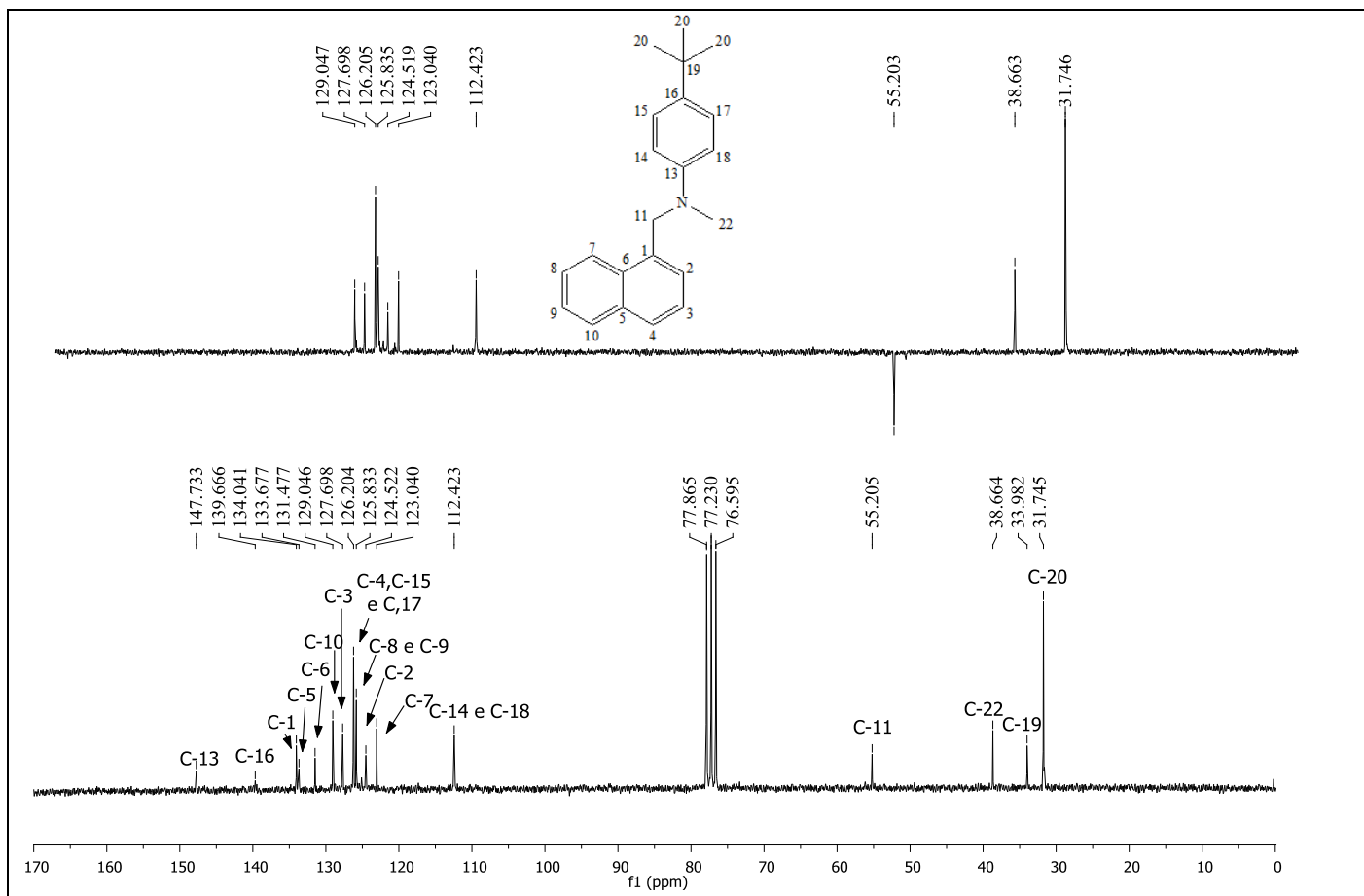


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **6c** (50 MHz, CDCl_3).



3.4 Síntese de cloridratos

As aminas secundárias **1b** – **9b** e suas respectivas aminas terciárias *N*-metiladas **1c** – **9c** foram convertidas em cloridratos. Esta transformação teve como principal objetivo melhorar a estabilidade das moléculas já que, como relatado anteriormente, aminas com grupos aromáticos são sensíveis à oxidação em contato com o ar. As aminas terciárias foram mais sensíveis do que as secundárias e, dentre as terciárias, aquelas com o anel fenílico foram as mais sensíveis à degradação. Por exemplo, um fato comum entre os compostos **3c** – **9c** foi a mudança de coloração da solução durante a reação, de transparente ou levemente amarelado para amarelo forte e às vezes marrom. Durante a purificação por coluna, foi constante um resíduo escuro na parte superior da coluna, que não podia ser removido facilmente, sendo necessárias várias eluições com misturas muito polares como diclorometano : metanol (90:10). Igualmente, nos exemplos apresentados neste trabalho, onde foram descritas várias sínteses de butenafina e/ou derivados, foi comum encontrar que estes compostos foram isolados na forma de cloridratos^{34,35,38} (ou às vezes picratos ou oxalatos)⁵⁴, sendo a transformação de base livre para o sal feita na última etapa da síntese. A butenafina obtida comercialmente é encontrada unicamente na forma de cloridrato.

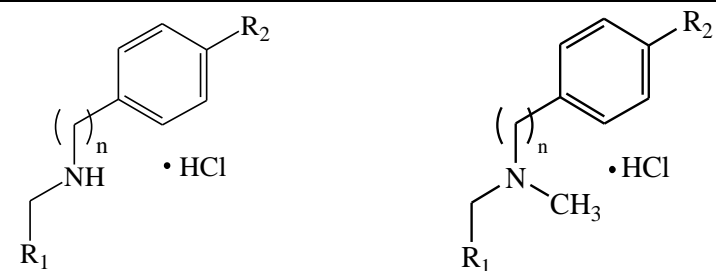
Além disso a conversão das aminas para cloridratos teve um segundo motivo: aumentar a sua solubilidade, fator muito importante quando se trata de compostos com potencial atividade biológica. Em um sistema controlado pela difusão, a solubilidade de um fármaco é diretamente proporcional à velocidade inicial de dissolução. Isso quer dizer que, quanto mais solúvel é um fármaco, mais rapidamente será dissolvido dentro do organismo e, portanto, mais rapidamente será absorvido, ficando mais biodisponível. Portanto, é comum encontrar fármacos nas suas formas de sal. No caso das aminas, são comuns as formas de cloridrato e sulfato para melhorar a solubilidade destas bases orgânicas fracas em quaisquer pH que apresente o meio.⁵⁷

A metodologia usada para a síntese dos cloridratos foi simples e rápida, fornecendo excelentes rendimentos (**Tabela 6**, pág. 49) e consistiu na passagem de HCl gasoso em uma solução etérea da amina até observação do término de formação de precipitado.⁵⁸

Todos os cloridratos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN de ¹H dado que as suas correspondentes bases livres encontravam-se bem caracterizadas. A título de exemplo apresenta-se na **Figura 16** (pág. 50) a comparação entre o espectro de RMN de ¹H do cloridrato e da sua base livre. Os outros compostos foram analisados de forma análoga. Nos anexos podem ser encontrados os espectros de RMN de ¹H dos cloridratos das

moléculas inéditas **9b**, **2c**, **6c** e **9c** (**Figuras 37 – 41**, pág. 93 - 95). Nos espectros obtidos dos cloridratos é mostrada uma desblindagem dos sinais correspondentes aos aromáticos e ao grupo metileno devido à influência da carga positiva no nitrogênio da amina quaternária formada.

Tabela 6 - Rendimentos obtidos na formação dos cloridratos de **1b – 9b** e **1c – 9c** usando HCl gasoso em éter etílico.












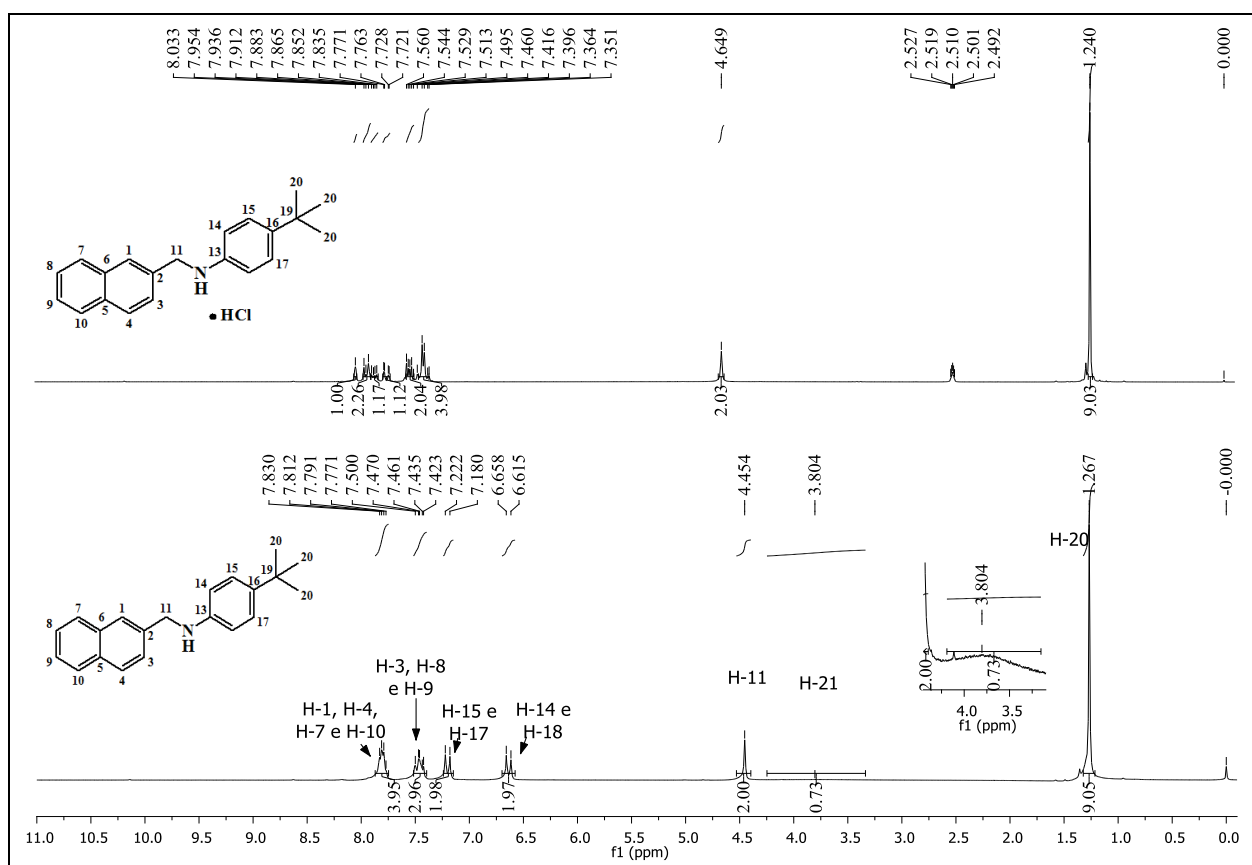
Composto			1b – 9b		1c – 9c	
R ₁	R ₂	n	Rend. (%)	Rend. global (%)	Rend. (%)	Rend. global (%)
	H	1	95	74	94	43
	C(CH ₃) ₃	1	100	94	96	71
	C(CH ₃) ₃	0	100	74	94	9,4
	H	1	93	90	96	65
	C(CH ₃) ₃	1	94	90	95	63
	C(CH ₃) ₃	0	100	94	93	26
	H	1	99	70	97	50
	C(CH ₃) ₃	1	100	95	98	67
	C(CH ₃) ₃	0	98	93	99	40

Figura 16- Comparação espectros de RMN de ^1H do composto **6b** e do seu cloridrato (200 MHz, CDCl_3 , **9b** /DMSO **9b HCl**).



3.5 Avaliação da atividade antifúngica dos compostos sintetizados

A atividade antifúngica dos compostos **1a – 9a**, **1b – 9b** e **1c – 9c** foi avaliada *in vitro* sobre quatro espécies de fungos de importância clínica: *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Aspergillus fumigatus* ATCC 16913, *Trichophyton interdigitale* e *Microsporium gypseum*. Os resultados preliminares obtidos encontram-se na **Tabela 7** (pág. 51).

Da mesma forma, para avaliar se a atividade *in vitro* das aminas podia ser influenciada por estar na forma de sal e não da base livre, a atividade dos cloridratos das aminas secundárias e terciárias também foi avaliada sobre as mesmas quatro espécies de fungos já mencionados. Os resultados preliminares obtidos encontram-se na **Tabela 8** (pág.52).

Tabela 7 – Concentração inibitória mínima (CIM, $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos compostos **1a – 9a**, **1b – 9b** e **1c – 9c** contra fungos de importância clínica.

Compostos	Micro-organismos			
	<i>C. gattii</i> ATCC 32608	<i>A. fumigatus</i> ATCC 16913	<i>T. interdigitale</i>	<i>M. gypseum</i> ^b
1a	> 32	> 32	> 32	> 32
2a	> 32	> 32	> 32	> 32
3a	> 32	> 32	> 32	> 32
4a	> 32	> 32	> 32	> 32
5a	> 32	> 32	> 32	> 32
6a	> 32	> 32	> 32	> 32
7a	> 32	> 32	> 32	> 32
8a	> 32	> 32	> 32	> 32
9a	> 32	> 32	> 32	> 32
1b	> 32	> 32	> 32	> 32
2b	32	> 32	32	32
3b	> 32	> 32	> 32	> 32
4b	> 32	> 32	> 32	32
5b	< 4	> 32	< 4	< 4
6b	> 32	> 32	> 32	> 32
7b	> 32	> 32	32	> 32
8b	> 32	> 32	16	16
9b	> 32	> 32	> 32	> 32
1c	> 32	> 32	> 32	> 32
2c	16	> 32	> 32	32
3c	> 32	> 32	32	> 32
4c	> 32	> 32	> 32	> 32
5c	< 4	16	< 4	< 4
6c	> 32	> 32	> 32	> 32
7c	32 (90)	> 32	> 32	> 32
8c	< 4	> 32	8	< 4
9c	> 32	> 32	> 32	> 32
Butenafina HCl ^a	< 4	< 4	< 4	< 4

^a Comercial, ^b Isolado clínico

Tabela 8 – Concentração inibitória mínima (CIM, $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos cloridratos dos compostos **1b** – **9b** e **1c** – **9c** contra fungos de importância clínica.

Compostos	Micro-organismos			
	<i>C. gattii</i> ATCC 32608	<i>A. fumigatus</i> ATCC 16913	<i>T. interdigitale</i>	<i>M. gypseum</i> ^b
1b HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
2b HCl	32	> 32	16	32
3b HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
4b HCl	> 32	> 32	> 32	32
5b HCl	< 4	16	< 4	< 4
6b HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
7b HCl	32	> 32	32	16
8b HCl	< 4	> 32	8	< 4
9b HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
1c HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
2c HCl	8	> 32	< 4	< 4
3c HCl	> 32	> 32	32	> 32
4c HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
5c HCl	< 4	< 4	< 4	< 4
6c HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
7c HCl	16	> 32	> 32	> 32
8c HCl	16	> 32	< 4	< 4
9c HCl	> 32	> 32	> 32	> 32
Butenafina HCl ^a	< 4	< 4	< 4	< 4

^a Comercial, ^b Isolado clínico

Para facilitar a comparação entre os compostos que mostraram-se ativos, foram reunidos os seus resultados na **Tabela 9**, pág. 53. Os compostos **5b**, **5c** e **8c** mostraram uma excelente atividade contra *C. gattii* ATCC 32608, *T. interdigitale* e *M. gypseum*, com uma CIM menor que $4 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (mínima concentração utilizada na qual foi inibido totalmente o crescimento dos fungos mencionados) exceto para **8c** que apresentou um CIM de $8 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para *T. interdigitale*. Igualmente os cloridratos dos compostos **5b** e **5c** continuaram tendo excelentes atividades contra os mesmos fungos já mencionados, mas mostraram uma melhora significativa na atividade contra o *A. fumigatus* ATCC 16913, fungo contra o qual, estando na

forma de base livre haviam se apresentado inativos à máxima concentração testada. No caso no composto **8c**, o cloridrato apresentou-se mais ativo do que a base livre para *T. interdigitale*, enquanto menos ativo para *C. gattii* ATCC 32608.

Por outro lado, os compostos **8b** e **2c** havendo apresentado moderada ou nenhuma atividade quando na forma de base livre, na forma de cloridratos apresentaram-se ativos na forma de cloridratos frente a *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Trichophyton interdigitale* e *Microsporum gypseum*.

Tabela 9 – Concentração inibitória mínima (CIM, $\mu\text{g.mL}^{-1}$) dos compostos sintetizados que apresentaram atividade biológica contra fungos de importância clínica.

Compostos	Micro-organismos			
	<i>C. gattii</i> ATCC 32608	<i>A. fumigatus</i> ATCC 16913	<i>T. interdigitale</i>	<i>M. gypseum</i> ^b
5b	< 4	> 32	< 4	< 4
5c	< 4	16	< 4	< 4
8c	< 4	> 32	8	< 4
5b HCl	< 4	16	< 4	< 4
8b HCl	< 4	> 32	8	< 4
2c HCl	8	> 32	< 4	< 4
5c HCl	< 4	< 4	< 4	< 4
8c HCl	16	> 32	< 4	< 4
Butenafina HCl ^a	< 4	< 4	< 4	< 4

^a Comercial, ^b Isolado clínico

Todos os compostos que mostraram-se ativos frente aos fungos citados tem em comum o anel 4-*terc*-butilbenzila, mostrando-se inativos todos os compostos com presença do anel fenílico e sem o grupo *terc*-butila. Dentre esses compostos, os que possuem o anel naftaleno apresentaram as melhores atividades, sem mostrar diferença significativa quando ligados na posição 1 ou 2 do anel. Resultados similares foram obtidos por Krane Thvedt e colaboradores, os quais também encontraram que o grupo *terc*-butila situado na posição -*para* é uma das partes farmacofóricas da molécula para sua ação antifúngica, apresentando possíveis interações lipofílicas favoráveis com o alvo.³³

As aminas terciárias mostraram-se mais ativas do que as secundárias, exceto pela amina **5b**, precursora da butenafina **5c**, que teve o mesmo desempenho que ela, menos

para o *A. fumigatus* ATCC 16913, fungo para o qual a butenafina apresentou melhor atividade. Por outro lado, todas as bases de Schiff mostraram-se inativas contra os fungos testados. No caso das iminas, o par de elétrons não compartilhado do nitrogênio fica pouco disponível devido à hibridização sp^2 deste átomo. Os resultados sugerem que a basicidade do átomo de nitrogênio é chave para a sua atividade antifúngica, conclusão similar à obtida por Fuglseth e colaboradores²⁷ com os seus derivados quirais da butenafina e, pelo grupo de Krane Thvedt³³ com os seus compostos *N*-benzil-*N*-metil-1-(naftalen-1-yl)etanaminas.

Por tanto, em relação às estruturas estudadas, pode se afirmar que a presença do grupo *terc*-butila, do anel benzila e do grupo naftila (substituído na posição 1 ou 2), são importantes para a atividade fungicida de derivados da butenafina. Dentre os compostos estudados **5b HCl**, **8b HCl**, **8c HCl** e **2c HCl** mostram-se como potenciais agentes fungicidas. Dentre eles se destaca o **5b HCl**, precursor da butenafina, que apresentou o mesmo desempenho que a butenafina contra os fungos testados às concentrações utilizadas.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Considerações gerais

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P.A.

As temperaturas de fusão foram determinadas em um aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas.

As análises em cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foram feitas em um aparelho Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra.

As medidas de espectroscopia de absorção por reflectância difusa na região do infravermelho com transformada de Fourier, foram realizadas em um equipamento Bruker modelo Alpha. Os espectros foram coletados na região de 400-4000 cm^{-1} , com 32 acumulações. As amostras foram diluídas em KBr e colocadas em um cadinho para análise. (Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 200 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 50 MHz) foram obtidos em espectrômetro Bruker DPX 200 AVANCE (Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG). Foram utilizados como solventes deuterados: clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinais dos respectivos solventes. As atribuições para os sinais dos hidrogênios e carbonos aromáticos foram feitas baseadas no programa *Chemdraw Ultra 8.0* e não são inequívocas. A numeração das moléculas não segue as normas IUPAC, foi feita de uma maneira conveniente para comparar os deslocamentos apresentados pelos hidrogênios e carbonos dos diferentes compostos.

Os testes para a atividade antifúngica foram realizados no Laboratório de Micologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (ICB-UFMG), pelo grupo da Profa. Dra. Maria Aparecida de Resende Stoianoff.

4.2 Procedimento geral para a síntese de bases de Schiff

Os cálculos foram realizados para sintetizar 1.25g de imina. Foram pesadas quantidades equimolares de cada aldeído e amina de partida (previamente purificada por destilação fracionada sob vácuo). Os reagentes foram dissolvidos em 25 mL de etanol e irradiados por micro-ondas empregando-se o reator DISCOVER CEM® a 200 Watts de potência, com agitação máxima, a 80 °C e durante 2 - 8 min, com um tempo de rampa de 2 min. Cada reação foi acompanhada por GC/MS. Após o término das reações, a mistura azeotrópica entre a água formada como sub-produto e o solvente da reação foi evaporada em um evaporador rotatório a 80 °C sob 200 mbar de pressão. As bases de Schiff obtidas foram armazenadas no freezer a -20°C.

Essa metodologia possibilitou a obtenção das bases de Schiff **1a** – **9a** cujas estruturas e rendimentos encontram-se na **Tabela 3** (pág. 24).

N-benzilideno(fenil)metanamina

Rendimento: 98%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₁₄H₁₃N

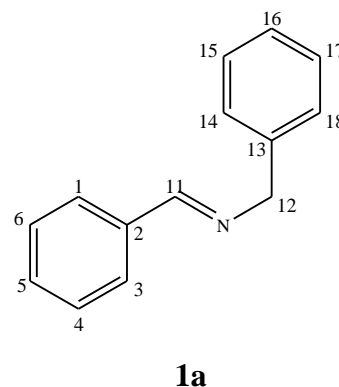
MM: 195,2639 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 195)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 8,38 (s, 1H, H₁₁), 7,78 (dd, 2H, *J*_{1,6} = *J*_{3,4} = 2,9, *J*_{1,5} = *J*_{3,5} = 6,6, H₁, H₃), 7,42 – 7,24 (m, 8H, H₄, H₅, H₆, H₁₄, H₁₅, H₁₆, H₁₇, H₁₈), 4,81 (s, 2H, H₁₂), (**Tabela 10**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 162,2 (C₁₁), 139,5 (C₂), 136,3 (C₁₃), 131,0 (C₅), 128,8 (C₁, C₃), 128,7 (C₁₄, C₁₈), 128,5 (C₄, C₆), 128,2 (C₁₅, C₁₇), 127,2 (C₁₆), 65,2 (C₁₂), (**Tabela 19**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3062 e 3027 (ν =CH benzila), 2871 e 2839 (ν_s CH₂), 1959 – 1813 (bandas harmônicas aromáticos), 1642 (ν C=N de ArCH=N-Ar), 1602, 1580 e 1495 (ν C=C benzila), 1451 (δ_s CH₂).



(4-*terc*-butilfenil)-*N*-benzilidenometanamina

Rendimento: 100%

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₈H₂₁N

MM: 251,3714 g·mol⁻¹

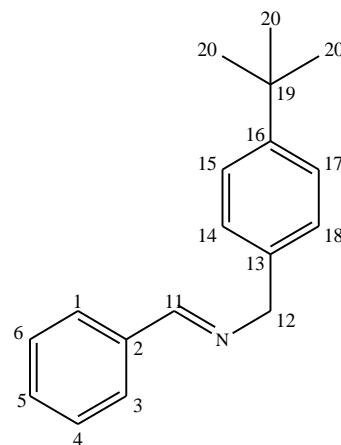
F.F.: (40,7 – 41,1) °C

[M⁺]: (*m/z* 252)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 8,38 (s, 1H, H₁₁), 7,80 – 7,77 (m, 2H, H₁, H₃), 7,43 – 7,35 (m, 5H, H₄, H₅, H₆, H₁₅, H₁₇), 7,27 (d, 2H, *J*_{14,15} = *J*_{18,17} = 8,4, H₁₄, H₁₈), 4,79 (s, 2H, H₁₂), 1,31 (s, 9H, H₂₀), (Tabela 10, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 162,0 (C₁₁), 150,1 (C₁₆), 136,5 (C₂), 136,4 (C₁₃), 131,0 (C₅), 128,8 (C₁, C₃), 128,5 (C₄, C₆), 127,9 (C₁₄, C₁₈), 125,6 (C₁₅, C₁₇), 65,0 (C₁₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (Tabela 19, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3057 e 3026 (ν =CH benzila), 2956 (ν_{as} CH₃), 2871 e 2806 (ν_s CH₂), 1644 (ν C=N de ArCH=N-Ar), 1462 (δ_{as} CH₃).



2a

4-*terc*-butil-*N*-benzilidenobenzenamina

Rendimento: 75%

Aspecto físico: sólido amarelo claro

FM: C₁₇H₁₉N

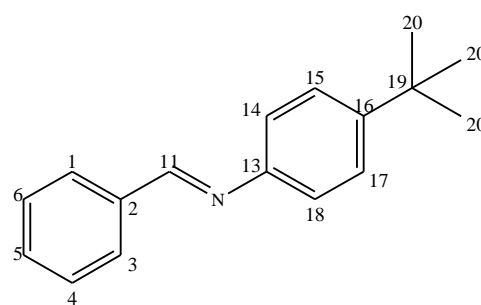
MM: 237,3446 g·mol⁻¹

F.F.: (37,1 – 38,6) °C

[M⁺]: (*m/z* 238)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 8,48 (s, 1H, H₁₁), 7,91 – 7,88 (m, 2H, H₁, H₃), 7,47 – 7,39 (m, 5H, H₄, H₅, H₆, H₁₅, H₁₇), 7,18 (d, 2H, d, *J*_{14,15} = *J*_{18,17} = 8,2, H₁₄, H₁₈), 1,34 (s, 9H, H₂₀), (Tabela 10, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 160,0 (C₁₁), 149,5 (C₁₃), 149,3 (C₁₆), 136,5 (C₂), 131,4



3a

(C₅), 129,0 (C₁, C₃, C₄, C₆), 126,2 (C₁₅, C₁₇), 120,8 (C₁₄, C₁₈), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀). (**Tabela 19**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3057 e 3031 (ν =CH benzila), 2950 (ν_{as} CH₃), 2903 (ν_{as} CH₂), 2865 (ν_{s} CH₂), 1964 – 1711 (bandas harmônicas aromáticos), 1626 (ν C=N de ArCH=N-Ar), 1499 (ν C=C benzila), 1389 e 1363 (δ_{s} CH₃ de C(CH₃)₃), 694 (γ C=C benzeno 1,4-dissubstituído).

***N*-((naftalen-1-il)metileno)(fenil)metanamina**

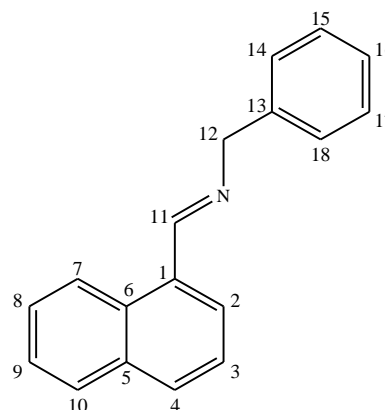
Rendimento: 99%

Aspecto físico: óleo espesso amarelo escuro

FM: C₁₈H₁₅N

MM: 245,3238 g·mol⁻¹

[M⁺]: (m/z 246)



4a

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 9,04 (s, 1H, H₁₁), 8,95 (d, $J_{2,3} = 7,8$, 1H, H₂), 7,96 – 7,86 (m, 3H, H₄, H₇, H₁₀), 7,64 – 7,47 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,43 – 7,23 (m, 5H, H₁₄ - H₁₈), 4,95 (s, 2H, H₁₂), (**Tabela 11**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 161,9 (C₁₁), 139,7 (C₁₃), 134,0 (C₁), 131,7 (C₆), 131,5 (C₅), 131,3 (C₄), 129,3 (C₁₀), 128,8 (C₇), 128,7 (C₁₄, C₁₈), 128,2 (C₁₅, C₁₇), 127,4 (C₃), 127,2 (C₉), 126,2 (C₈), 125,4 (C₂), 124,6 (C₁₆), 66,2 (C₁₂), (**Tabela 20**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3085, 3058 e 3028 (ν =CH benzila), 2870 e 2827 (ν_{s} CH₂), 1947 – 1811 (bandas harmônicas aromáticos), 1641 (ν C=N de ArCH=N-Ar), 1619 (ν C=C naftila), 1589 (ν C=C benzila), 1452 (δ_{s} CH₂).

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-((naftalen-1-il)metileno)-metanamina

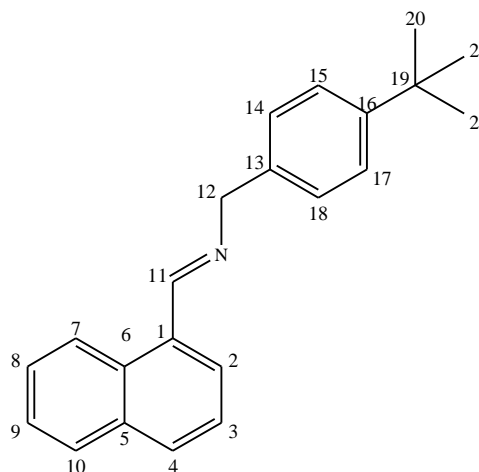
Rendimento: 100%

Aspecto físico: óleo marrom

FM: C₂₂H₂₃N

MM: 301,4313 g·mol⁻¹

[M⁺]: (m/z 302)



5a

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 9,02 (s, 1H, H_{11}), 8,96 (d, $J_{2,3} = 8,2$, 1H, H_2), 7,95 – 7,84 (m, 3H, H_4 , H_7 , H_{10}), 7,58 – 7,44 (m, 3H, H_3 , H_8 , H_9), 7,42 – 7,27 (m, 4H, H_{14} , H_{15} , H_{17} , H_{18}), 4,91 (s, 2H, H_{12}), 1,32 (s, 9H, H_{20}), (**Figura 17**, Anexos; **Tabela 11**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 161,7 (C_{11}), 150,1 (C_{16}), 136,7 (C_{13}), 134,0 (C_1), 132,0 (C_6), 132,0 (C_5), 131,3 (C_4), 129,2 (C_{10}), 129,0 (C_7), 127,9 (C_{14} , C_{18}), 127,4 (C_9), 126,2 (C_8), 125,6 (C_{15} , C_{17}), 125,4 (C_3), 124,6 (C_2), 66,0 (C_{12}), 34,7 (C_{19}), 31,6 (C_{20}), (**Figura 18**, Anexos; **Tabela 20**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3088 e 3054 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2960 (ν_{as} CH_3), 2903 (ν_{as} CH_2), 2867 (ν_{s} CH_2), 1642 (ν $\text{C}=\text{N}$ de $\text{ArCH}=\text{N}-\text{Ar}$), 1511 (ν $\text{C}=\text{C}$ naftila), 800 (γ $\text{C}-\text{H}$, benzeno 1,4-dissubstituído), 773 (γ $\text{C}-\text{H}$, naftila) (**Figura 19**, Anexos).

4-*tert*-butil-*N*-((naftalen-1-il)metileno)benzenamina

Rendimento: 99%

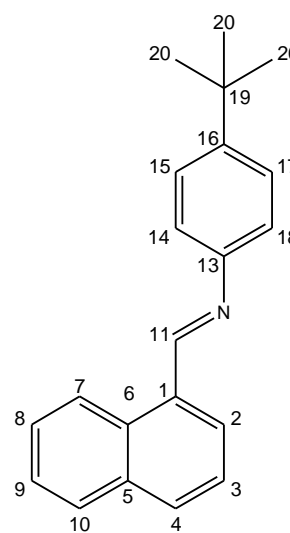
Aspecto físico: sólido amarelo

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}$

MM: 287,4044 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: (63,9 – 65,4) $^{\circ}\text{C}$

$[\text{M}^+]$: (m/z 288)



6a

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 9,12 (s, 1H, H_{11}), 9,02 (d, $J_{2,3} = 8,2$, 1H, H_2), 8,08 (d, 1H, $J_{4,3} = 7,0$, H_4), 7,92 (dt, 2H, H_7 , H_{10}), 7,61 – 7,51 (m, 3H, H_3 , H_8 , H_9), 7,46 (d, $J_{15,14} = J_{17,18} = 8,6$, 2H, H_{15} , H_{17}), 7,26 (d, $J_{14,15} = J_{18,17} = 8,4$, 2H, H_{14} , H_{18}), 1,36 (s, 9H, H_{20}), (**Tabela 11**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 159,6 (C_{11}), 150,1 (C_{13}), 149,3 (C_{16}), 134,1 (C_6), 132,0 (C_4), 131,8 (C_5), 131,7 (C_1), 129,8 (C_{10}), 129,0 (C_7), 127,6 (C_3), 126,4 (C_{15} , C_{17}), 126,3 (C_8 , C_9), 125,5 (C_2), 120,8 (C_{14} , C_{18}), 34,7 (C_{19}), 31,7 (C_{20}), (**Tabela 20**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3047 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2953 (ν_{as} CH_3), 2889 e 2861 (ν_{s} CH_3), 1900 – 1823 (bandas harmônicas aromáticos), 1674 e 1631 (ν $\text{C}=\text{N}$ de $\text{ArCH}=\text{N}-\text{Ar}$), 1613 (ν $\text{C}=\text{C}$ naftila), 1590 (ν $\text{C}=\text{C}$ benzila), 1459 (δ_{as} CH_3), 1391 e 1362 (δ_{s} CH_3 de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 802 (γ $\text{C}-\text{H}$, benzeno 1,4-dissubstituído), 771 (γ $\text{C}-\text{H}$, naftila).

***N*-((naftalen-2-il)metileno)(fenil)metanamina**

Rendimento: 87%

Aspecto físico: sólido bege claro perolado

FM: C₁₈H₁₅N

MM: 245,3238 g·mol⁻¹

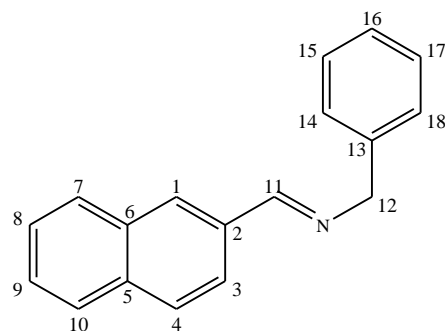
F.F.: (83,9 – 84,7) °C

[M⁺]: (*m/z* 246)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 8,52 (s, 1H, H₁₁), 8,06 – 8,02 (m, 2H, H₁, H₃), 7,90 – 7,81 (m, 3H, H₄, H₇, H₁₀), 7,54 – 7,45 (m, 2H, H₈, H₉), 7,37 – 7,22 (m, 5H, H₁₄ - H₁₈), 4,87 (s, 2H, H₁₂), (**Tabela 12**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 162,2 (C₁₁), 139,5 (C₁₃), 135,0 (C₂), 134,0 (C₅), 133,3 (C₆), 130,3 (C₄), 128,8 (C₁₀), 128,7 (C₁₄, C₁₈), 128,7 (C₇), 128,2 (C₁₅, C₁₇), 128,1 (C₁), 127,3 (C₉), 127,2 (C₈), 126,7 (C₃), 124,1 (C₁₆), 65,3 (C₁₂), (**Tabela 21**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3053 e 3030 (ν =CH benzila), 2865 (ν_s CH₂), 1956 – 1810 (bandas harmônicas aromáticos), 1634 (ν C=N de ArCH=N-Ar), 1601 (ν C=C naftila), 1582 (ν C=C benzila), 1451 (δ_s CH₂), 748 (γ C-H, naftila).



7a

(4-terc-butilfenil)-*N*-((naftalen-2-il)metileno)-metanamina

Rendimento: 96%

Aspecto físico: sólido bege claro perolado

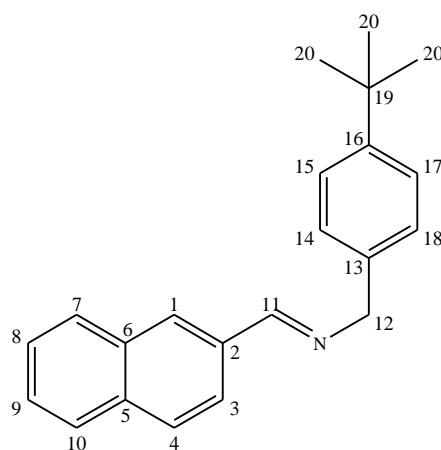
FM: C₂₂H₂₃N

MM: 301,43132 g·mol⁻¹

F.F.: (79,3 – 80,7) °C

[M⁺]: (*m/z* 302)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 8,53 (s, 1H, H₁₁), 8,07 (s, 1H, H₁), 8,02 (d, 1H, *J*_{3,4} = 1,6, H₃), 7,91 – 7,82 (m, 3H, H₄, H₇, H₁₀), 7,52 – 7,48 (m, 2H, H₈, H₉), 7,41 – 7,29 (m, 4H, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 4,85 (s, 2H, H₁₂), 1,32 (s, 9H, H₂₀), (**Figura 20**, Anexos; **Tabela 12**, Apêndice).



8a

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 162,0 (C_{11}), 150,1 (C_{16}), 136,5 (C_5), 134,9 (C_{13}), 134,1 (C_2), 133,3 (C_6), 130,3 (C_4), 128,8 (C_{10}), 128,6 (C_7), 128,1 (C_1), 128,0 (C_{14} , C_{18}), 127,3 (C_9), 126,6 (C_8), 125,7 (C_{15} , C_{17}), 124,2 (C_3), 65,1 (C_{12}), 34,7 (C_{19}), 31,6 (C_{20}), (**Figura 21**, Anexos; **Tabela 21**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3053 e 3025 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2961 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$), 2869 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$), 1959 – 1805 (bandas harmônicas aromáticos), 1638 ($\nu \text{C}=\text{N}$ de $\text{ArCH}=\text{N}-\text{Ar}$), 1512 ($\nu \text{C}=\text{C}$ naftila), 827 ($\gamma \text{C}-\text{H}$, benzeno 1,4-dissubstituído), 752 ($\gamma \text{C}-\text{H}$, naftila) (**Figura 22**, Anexos).

**4-terc-butil-N-((naftalen-2-il)metileno)-
benzenamina**

Rendimento: 99%

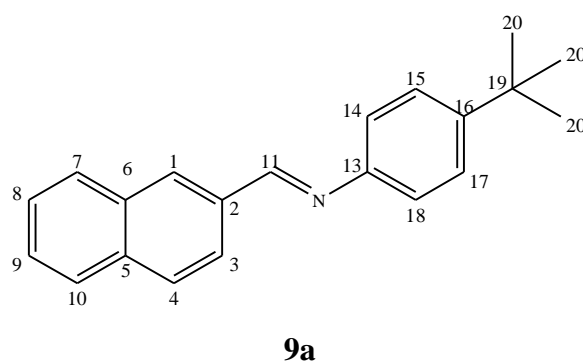
Aspecto físico: sólido amarelo perolado

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}$

MM: 287,40444 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

F.F.: (123,5 – 124,5) $^{\circ}\text{C}$

[M^+]: (m/z 288)



RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 8,63 (s, 1H, H_{11}), 8,19 (s, 1H, H_1), 8,15 (d, 1H, $J_{3,4} = 1,6$, H_3), 7,92 - 7,85 (m, 3H, H_4 , H_7 , H_{10}), 7,56 – 7,51 (m, 2H, H_8 , H_9), 7,44 (d, $J_{15,14} = J_{17,18} = 8,6$, 2H, H_{15} , H_{17}), 7,23 (d, $J_{14,15} = J_{18,17} = 8,6$, 2H, H_{14} , H_{18}), 1,36 (s, 9H, H_{20}), (**Figura 23**, Anexos; **Tabela 12**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 159,9 (C_{11}), 149,5 (C_{13}), 135,2 (C_{16}), 134,2 (C_5), 133,3 (C_6), 131,4 (C_2), 129,0 (C_{10}), 128,9 (C_7), 128,1 (C_9), 127,7 (C_8), 126,8 (C_1), 126,3 (C_{15} , C_{17}), 124,2 (C_3), 120,8 (C_{14} , C_{18}), 34,7 (C_{19}), 31,7 (C_{20}), (**Figura 24**, Anexos; **Tabela 21**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3059 e 3033 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2959 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$), 2901 ($\nu_{\text{as}} \text{CH}_3$), 2866 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_2$), 1947 – 1745 (bandas harmônicas aromáticos), 1620 ($\nu \text{C}=\text{N}$ de $\text{ArCH}=\text{N}-\text{Ar}$), 1597 ($\nu \text{C}=\text{C}$ naftila), 1498 ($\nu \text{C}=\text{C}$ benzila), 1392 e 1362 ($\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$ de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 827 ($\gamma \text{C}-\text{H}$, benzeno 1,4-dissubstituído), 739 ($\gamma \text{C}-\text{H}$, naftila) (**Figura 25**, Anexos).

4.3 Procedimento geral para a redução das bases de Schiff obtidas

Entre 1 – 2 g de cada imina foram pesados e dissolvidos em 25 - 50 mL de metanol, ou metanol/clorofórmio. Para as iminas que continuavam insolúveis nas condições mencionadas, a mistura foi aquecida a 40°C de forma a melhorar a solubilidade. Após solubilização completa da imina, o aquecimento foi desligado. À solução foram adicionados 1,6 equivalentes de NaBH₄, e a reação foi deixada durante 20 – 30 min sob agitação e à temperatura ambiente. O fim da reação foi monitorado por GC/MS. Depois disso, a reação foi submetida à partição usando-se cerca de 30 mL de clorofórmio e água destilada até turvação. A fase aquosa foi então saturada com NaCl e foram realizadas 3 lavagens desta com 10 mL de clorofórmio de cada vez. A fase orgânica foi separada e concentrada em evaporador rotatório a 80 °C, sob 200 mbar de pressão, para fornecer a amina. As aminas secundárias obtidas foram armazenadas no freezer a -20°C.

Essa metodologia possibilitou a obtenção das aminas secundárias **1b** – **9b** cujas estruturas e rendimentos encontram-se na **Tabela 4** (pág. 31).

Dibenzilamina

Rendimento: 80%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₁₄H₁₅N

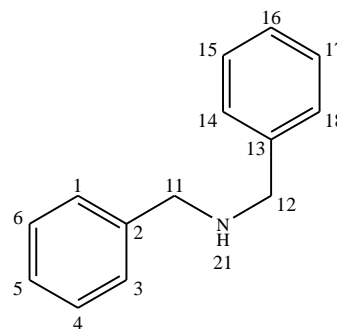
MM: 197,2798 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 197)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,35 – 7,23 (m, 10H, H₁, H₃-H₆, H₁₄-H₁₈), 3,81 (s, 4H, H₁₁, H₁₂), 1,89 (s, 1H, H₂₁), (**Tabela 13**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 140,4 (C₂, C₁₃), 128,6 (C₄, C₆, C₁₅, C₁₇), 128,4 (C₁, C₃, C₁₄, C₁₈), 127,2, (C₅, C₁₆), 53,3 (C₁₁, C₁₂); (**Tabela 22**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3327 (ν NH de Ar-NH-R), 3085, 3062 e 3027 (ν =CH benzila), 2814 (ν_s CH₃), 1948 – 1810 (bandas harmônicas aromáticos), 1603 e 1453 (ν C=C benzila), 1362 (ν C_{Ar}-N).



1b

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-benzilmetanamina

Rendimento: 94%

Aspecto físico: óleo amarelo muito claro

FM: C₁₈H₂₃N

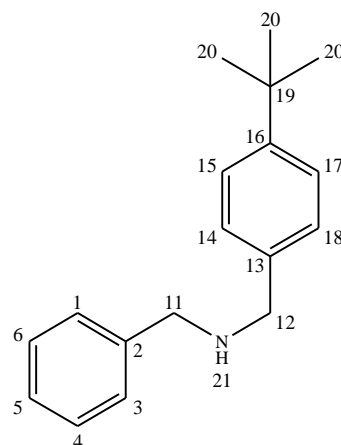
MM: 253,3873 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 253)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,38 – 7,23 (m, 9H, H₁, H₃-H₆, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3,82 (s, 2H, H₁₂), 3,78 (s, 2H, H₁₁), 1,94 (s, 1H, H₂₁), 1,31 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 13**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 150,1 (C₁₆), 140,4 (C₂), 137,3 (C₁₃), 128,6 (C₄, C₆), 128,4 (C₁, C₃), 128,1 (C₁₄, C₁₈), 127,2 (C₅), 125,5 (C₁₅, C₁₇), 53,4 (C₁₁), 52,9 (C₁₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (**Tabela 22**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3329 (ν NH de Ar-NH-R), 3086, 3060, 3027 (ν =CH benzila) 2961 (ν_{as} = CH₃), 2868 (ν_s CH₃), 1946 – 1803 (bandas harmônicas aromáticos), 1495 e 1454 (ν C=C benzila), 1394 e 1363 (δ_s CH₃ de C(CH₃)₃), 1269 (ν C_{Ar}-N).



2b

4-*tert*-butil-*N*-benzilbenzenamina

Rendimento: 98%

Aspecto físico: sólido bege

FM: C₁₇H₂₁N

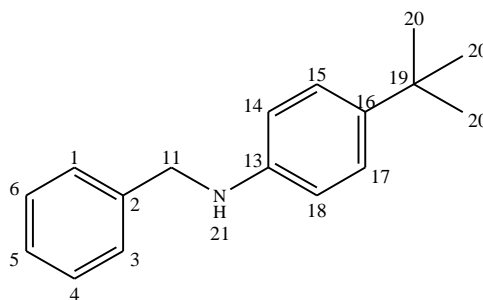
MM: 239,3604 g·mol⁻¹

F.F.: (46,6 – 47,5) °C

[M⁺]: (*m/z* 240)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,39 – 7,25 (m, 5H, H₁, H₃-H₆), 7,20 (d, 2H, d, *J*₁₅₋₁₄ = *J*₁₇₋₁₈ = 8,6, H₁₅, H₁₇), 6,61 (d, 2H, d, *J*₁₄₋₁₅ = *J*₁₈₋₁₇ = 8,6, H₁₄, H₁₈), 4,30 (s, 2H, H₁₁), 3,85 (s, 1H, H₂₁), 1,27 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 13**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 145,8 (C₁₃), 140,7 (C₂), 139,7 (C₁₆), 128,8 (C₄, C₆), 127,8 (C₁, C₃), 127,4 (C₅), 126,2 (C₁₅, C₁₇), 112,9 (C₁₄, C₁₈), 49,0 (C₁₁), 34,1 (C₁₉), 31,7 (C₂₀), (**Tabela 22**, Apêndice).



3b

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3426 (ν NH de Ar-NH-R), 3062, 3048 e 3022 (ν =CH benzila), 2960 (ν_{as} = CH₃), 1953 – 1752 (bandas harmônicas aromáticos), 1617 (ν C=C benzila), 1391 e 1358 (δ_{s} CH₃ de C(CH₃)₃), 1325 (ν C_{Ar}-N).

***N*-((naftalen-1-il)metil)(fenil)metanamina**

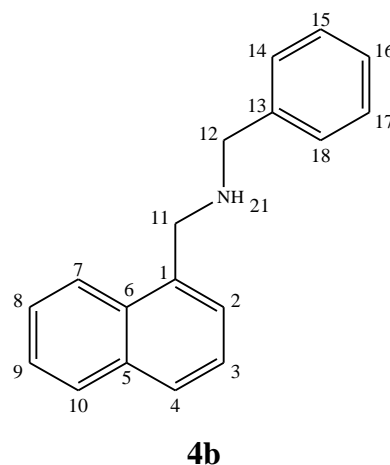
Rendimento: 98%

Aspecto físico: óleo amarelo escuro

FM: C₁₈H₁₇N

MM: 247,33968 g·mol⁻¹

[M⁺]: (m/z 247)



RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 8,09 – 8,04 (m, 1H, H₇), 7,87 – 7,82 (m, 1H, H₁₀), 7,76 (d, $J_{2,3} = 7,8$, 1H, H₄), 7,53 – 7,22 (m, 9H, H₂, H₃, H₈, H₉, H₁₄-H₁₈), 4,23 (s, 2H, H₁₁), 3,90 (s, 2H, H₁₂), 2,03 (s, 1H, H₂₁), (**Tabela 14**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz): 140,3 (C₁₃), 135,8 (C₁), 134,1 (C₅), 132,0 (C₆), 128,9 (C₁₀), 128,6 (C₁₅, C₁₇), 128,5 (C₁₄, C₁₈), 128,0 (C₁₆), 127,3 (C₃), 126,4 (C₄), 126,3 (C₈), 125,8 (C₉), 125,6 (C₂), 123,9 (C₇), 53,8 (C₁₂), 50,9 (C₁₁), (**Tabela 23**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3324 (ν NH de Ar-NH-R), 3059, 3028 (ν =CH benzila), 1947 – 1809 (bandas harmônicas aromáticos), 1510 (ν C=C naftila), 1452 (ν C=C benzila), 1331 (ν C_{Ar}-N).

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-((naftalen-1-il)metil)-metanamina

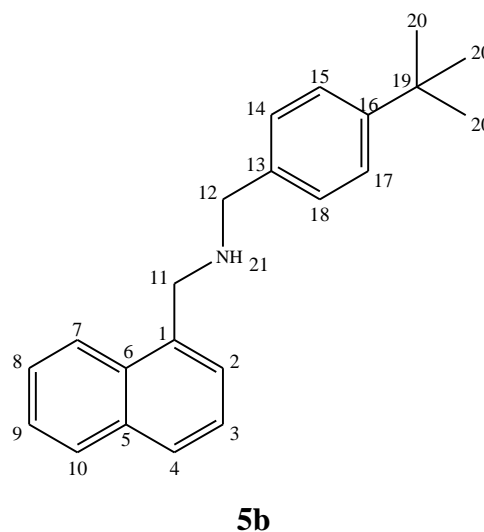
Rendimento: 96%

Aspecto físico: óleo marrom claro

FM: C₂₂H₂₅N

MM: 303,4472 g·mol⁻¹

[M⁺]: (m/z 304)



RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento

(J/Hz), Atribuição): 8,09 – 8,04 (m, 1H, H_7), 7,87 – 7,82 (m, 1H, H_{10}), 7,76 (d, $J_{4,3} = 8,0$, 1H, H_4), 7,51 – 7,41 (m, 4H, H_2, H_3, H_8, H_9), 7,39 – 7,28 (m, 4H, $H_{14}, H_{15}, H_{17}, H_{18}$), 4,24 (s, 2H, H_{11}), 3,88 (s, 2H, H_{12}), 2,12 (s, 1H, H_{21}), 1,32 (s, 9H, H_{20}), (**Tabela 14**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 150,2 (C_{16}), 137,3 (C_1), 135,9 (C_{13}), 134,1 (C_5), 132,0 (C_6), 128,9 (C_{10}), 128,2 (C_{14}, C_{18}), 128,0 (C_3), 126,3 (C_4), 126,2 (C_8), 125,8 (C_9), 125,6 (C_2), 125,5 (C_{15}, C_{17}), 123,9 (C_7), 53,5 (C_{12}), 50,9 (C_{11}), 34,7 (C_{19}), 31,6 (C_{20}), (**Tabela 23**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3323 (ν NH de Ar-NH-R), 3051 (ν =CH benzila), 2960 ($\nu_{\text{as}} = \text{CH}_3$), 2866 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_3$), 1912– 1647 (bandas harmônicas aromáticos), 1597 e 1457 (ν C=C benzila), 1511 (ν C=C naftila), 1395 e 1362 ($\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$ de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1267 (ν $\text{C}_{\text{Ar-N}}$).

4-*tert*-butil-*N*-((naftalen-1-il)metil)benzenamina 16

Rendimento: 95%

Aspecto físico: sólido bege

FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}$

MM: 289,4203 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

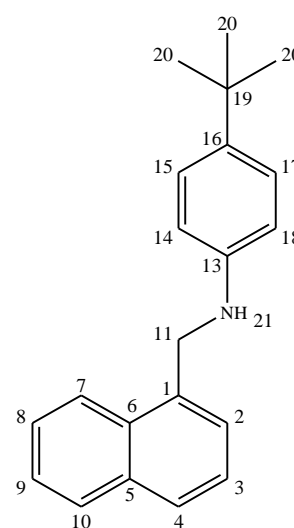
F.F.: (76,3 – 77,8) $^{\circ}\text{C}$

[M^+]: (m/z 290)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 8,11 – 8,06 (m, 1H, H_7), 7,89 – 7,84 (m, 1H, H_{10}), 7,80 (d, $J_{4,3} = 8,0$, 1H, H_4), 7,55 – 7,38 (m, 4H, H_2, H_3, H_8, H_9), 7,24 (d, 2H, $J_{15,14} = J_{17,18} = 8,8$, H_{15}, H_{17}), 6,65 (d, 2H, $J_{14,15} = J_{18,17} = 8,6$, H_{14}, H_{18}), 4,71 (s, 2H, H_{11}), 3,89 (s, 1H, H_{21}), 1,29 (s, 9H, H_{20}), (**Tabela 14**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 146,0 (C_{13}), 140,7 (C_{16}), 134,7 (C_1), 134,1 (C_5), 131,8 (C_6), 128,9 (C_{10}), 128,4 (C_3), 126,5 (C_4), 126,4 (C_7), 126,3 (C_{15}, C_{17}), 126,0 (C_8), 125,7 (C_9), 123,9 (C_2), 112,8 (C_{14}, C_{18}), 47,0 (C_{11}), 34,1 (C_{19}), 31,8 (C_{20}), (**Tabela 23**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3434 (ν NH de Ar-NH-R), 3047 (ν =CH benzila), 2874 ($\nu_{\text{s}} \text{CH}_3$), 1936 – 1802 (bandas harmônicas aromáticos), 1600 e 1441 (ν C=C benzila), 1505 (ν C=C naftila), 1392 e 1384 ($\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$ de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1315 e 1269 (ν $\text{C}_{\text{Ar-N}}$).



6b

***N*-((naftalen-2-il)metil)(fenil)metanamina**

Rendimento: 82%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₁₈H₁₇N

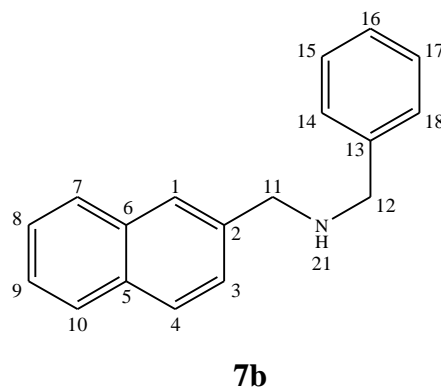
MM: 247,3397 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 247)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,83 – 7,77 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,50 – 7,42 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,36 – 7,22 (m, 5H, H₁₄ - H₁₈), 3,96 (s, 2H, H₁₁), 3,84 (s, 2H, H₁₂), 2,00 (s, 1H, H₂₁), (**Tabela 15**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 140,0 (C₁₃), 137,5 (C₂), 133,6 (C₆), 132,9 (C₅), 128,7 (C₁₅, C₁₇), 128,5 (C₁₄, C₁₈), 128,3 (C₃), 127,9 (C₁₀), 127,9 (C₇), 127,3 (C₄), 126,8 (C₁), 126,8 (C₁₆), 126,2 (C₈), 125,8 (C₉), 53,2 (C₁₁), 53,2 (C₁₂), (**Tabela 24**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3327 (ν NH de Ar-NH-R), 3055 e 3025 (ν =CH benzila), 1947 – 1805 (bandas harmônicas aromáticos), 1601 e 1452 (ν C=C benzila), 1508 (ν C=C naftila), 1359 (ν C_{Ar}-N).



(4-*tert*-butilfenil)-*N*-((naftalen-2-il)metil)-metanamina

Rendimento: 99%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

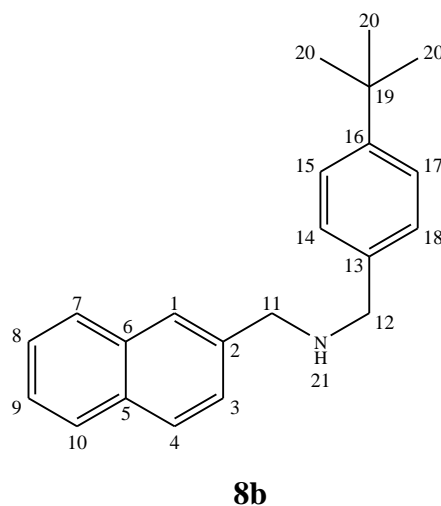
FM: C₂₂H₂₅N

MM: 303,4472 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 303)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,83 – 7,79 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,51 – 7,42 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,39 – 7,27 (m, 4H, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3,98 (s, 2H, H₁₁), 3,81 (s, 2H, H₁₂), 2,10 (s, 1H, H₂₁), 1,32 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 15**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 150,2 (C₁₆), 137,8 (C₂), 137,2 (C₆), 133,6 (C₁₃), 132,9 (C₅),



128,3 (C₃), 128,2 (C₁₄, C₁₈), 127,9 (C₁₀), 127,9 (C₇), 126,8 (C₄), 126,8 (C₁), 126,2 (C₈), 125,8 (C₉), 125,6 (C₁₅, C₁₇), 53,4 (C₁₁), 52,9 (C₁₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (**Tabela 24**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3328 (ν NH de Ar-NH-R), 3054, 3023 (ν =CH benzila), 2960 (ν_{as} = CH₃), 2866 (ν_{s} CH₃), 1908 – 1634 (bandas harmônicas aromáticos), 1602 e 1458 (ν C=C benzila), 1509 (ν C=C naftila), 1393 e 1362 (δ_{s} CH₃ de C(CH₃)₃), 1269 (ν C_{Ar}-N).

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-((naftalen-2-il)metil)-

benzenamina

Rendimento: 96%

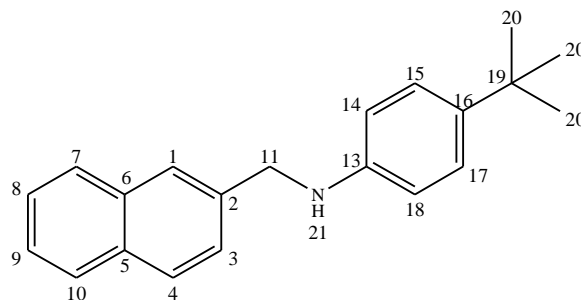
Aspecto físico: sólido bege claro

FM: C₂₁H₂₃N

MM: 289,4203 g·mol⁻¹

F.F.: (91,2 – 92,6) °C

[M⁺]: (*m/z* 290)



9b

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,83 – 7,77 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,50 – 7,42 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,20 (d, 2H, *J*_{15,14} = *J*_{17,18} = 8,4, H₁₅, H₁₇), 6,64 (d, 2H, *J*_{14,15} = *J*_{18,17} = 8,6, H₁₄, H₁₈), 4,45 (s, 2H, H₁₁), 3,80 (s, 1H, H₂₁), 1,27 (s, 9H, H₂₀), (**Figura 26**, Anexos; **Tabela 15**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 145,8 (C₁₃), 140,8 (C₁₆), 137,2 (C₂), 133,7 (C₆), 133,0 (C₅), 128,5 (C₃), 128,0 (C₁₀), 127,9 (C₇), 126,3 (C₄), 126,3 (C₁₅, C₁₇), 126,2 (C₁), 126,0 (C₈), 125,9 (C₉), 113,1 (C₁₄, C₁₈), 49,2 (C₁₁), 34,1 (C₁₉), 31,7 (C₂₀), (**Figura 27**, Anexos; **Tabela 24**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3411 (ν NH de Ar-NH-R), 3054, 3022 (ν =CH benzila), 2955 (ν_{as} = CH₃), 2862 (ν_{s} = CH₃), 1944 – 1776 (bandas harmônicas aromáticos), 1615 e 1441 (ν C=C benzila), 1521 (ν C=C naftila), 1390 e 1361 (δ_{s} CH₃ de C(CH₃)₃), 1264 (ν C_{Ar}-N), (**Figura 28**).

4.4 Procedimento geral para a metilação redutiva

Entre 100 – 700 mg de cada amina secundária foram pesados e dissolvidos em 3 - 10 mL de 1,4 – dioxano (H₂O para o caso de **11**) e a solução foi aquecida a 65 - 70 °C. Após isso, foi adicionado o formaldeído ao meio reacional (3 equivalentes no caso de aminas benzílicas ou 10 equivalentes para as aminas com anel fenílico), bem como 8 equivalentes de ácido acético e 3 equivalentes de zinco (previamente decapado usando-se HCl).⁵⁹ A reação foi deixada entre 4 – 7 horas nas condições descritas, sendo acompanhada pelo CG/MS. Após o

término da reação, o pH da solução foi levado até 8,5 usando-se uma solução 1N de NaOH. Em seguida, o produto foi extraído na fase orgânica usando-se 30 mL clorofórmio e mais 3 lavagens de 10 mL da fase aquosa, a qual também foi saturada com NaCl.

O produto bruto obtido após a evaporação do solvente foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel comum com 12 – 15 cm de comprimento e velocidade de fluxo do eluente de 5 mL por minuto, recolhendo frações de 5 a 10 mL. Para as amins benzílicas, o eluente usado para a separação foi hexano : acetato de etila (7:3), enquanto que para as fenílicas o eluente utilizado foi hexano : clorofórmio (1:1), sendo todos os solventes empregados previamente destilados. Para ambos os casos, foram adicionadas de 2 a 4 gotas de trietilamina no eluente. As frações contendo o composto já purificado foram evaporadas no evaporador rotatório a 60-70 °C sob pressão do sistema de 200 mbar. Após isso, o produto foi deixado na bomba de alto vácuo por 3 a 12 horas. As amins terciárias *N*-metiladas obtidas foram armazenadas no freezer a -20 °C.

Essa metodologia possibilitou a obtenção das amins terciárias **1c** – **9c** cujas estruturas e rendimentos encontram-se na **Tabela 5** (pág. 42).

***N*-benzil-*N*-metil(fenil)metanamina**

Rendimento: 74%

Aspecto físico: óleo levemente amarelado

FM: C₁₅H₁₇N

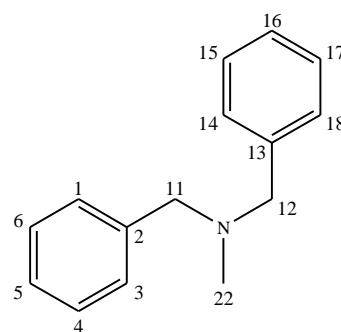
MM: 211,307 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 212)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,39 – 7,23 (m, 10H: H₁, H₃-H₆, H₁₄ - H₁₈), 3,52 (s, 4H, H₁₁, H₁₂), 2,18 (s, 3H, H₂₂), (**Tabela 16**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 139,5 (C₂, C₁₃), 129,1 (C₁, C₃, C₁₄, C₁₈), 128,4 (C₄, C₆, C₁₅, C₁₇), 127,1, (C₅, C₁₆), 62,1 (C₁₁, C₁₂), 42,4 (C₂₂), (**Tabela 25**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3062 (ν =CH benzila), 2876 (ν_s CH₃ de N-CH₃), 1948 – 1810 (bandas harmônicas aromáticos), 1601 (ν C=C benzila), 1366 (δ_s, CH₃ de N-CH₃).



1c

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-benzil-*N*-metilmetanamina

Rendimento: 79%

Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: C₁₉H₂₅N

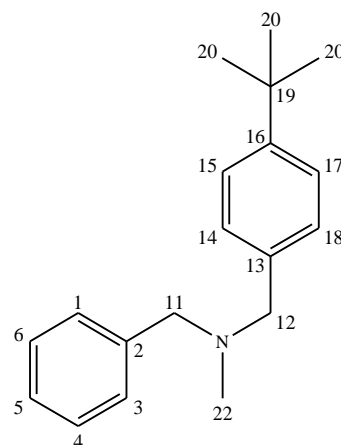
MM: 267,4142 g·mol⁻¹

[M⁺]: (*m/z* 268)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,39 – 7,23 (m, 9H: H₁, H₃-H₆, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3,52 (s, 2H, H₁₂), 3,51 (s, 2H, H₁₁), 2,19 (s, 3H, H₂₂), 1,31 (s, 9H, H₂₀), (**Figura 29**, Anexos; **Tabela 16**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 150,1 (C₁₆), 139,4 (C₂), 136,2 (C₁₃), 129,2 (C₁, C₃), 128,9 (C₄, C₆), 128,4 (C₁₄, C₁₈), 127,1 (C₅), 125,3 (C₁₅, C₁₇), 62,0 (C₁₁), 61,7 (C₁₂), 42,4 (C₂₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (**Figura 30**, Anexos; **Tabela 25**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3068, 3061, 3027 (ν =CH benzila), 2870 (ν_s CH₃ de N-CH₃), 2874 (ν_s CH₃), 1951 – 1804 (bandas harmônicas aromáticos), 1603 (ν C=C benzila), 1513 (ν C=C naftila), 1393 e 1363 (δ_s CH₃ de C(CH₃)₃), 1313 (δ_s , CH₃ de N-CH₃), (**Figura 31**)



2c

4-*tert*-butil-*N*-benzil-*N*-metilbenzenamina

Rendimento: 11%

Aspecto físico: sólido bege

FM: C₁₈H₂₃N

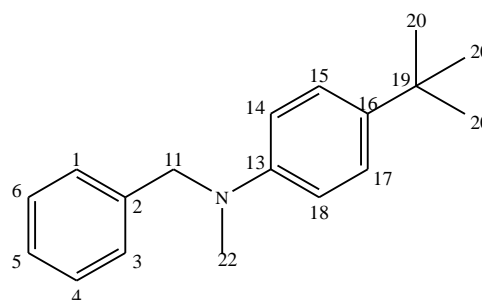
MM: 253,3873 g·mol⁻¹

F.F.: (61,6 – 63,1) °C

[M⁺]: (*m/z* 253)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,35 – 7,23 (m, 7H, H₁, H₃-H₆, H₁₅, H₁₇), 7,73 (d, 2H, *J*_{14,15} = *J*_{18,17} = 9,0, H₁₄, H₁₈), 4,48 (s, 2H, H₁₁), 2,98 (s, 3H, H₂₂), 1,28 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 16**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 147,7 (C₁₃), 139,7 (C₁₆), 139,4 (C₂), 128,7 (C₄, C₆), 127,1 (C₁, C₃), 127,1 (C₅), 126,2 (C₁₅, C₁₇), 112,6 (C₁₄, C₁₈), 57,3 (C₁₁), 38,8 (C₂₂), 34,0 (C₁₉), 31,7 (C₂₀), (**Tabela 25**, Apêndice).



3c

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3085, 3045, 3026 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2870 (ν_{s} CH_3 de N-CH_3), 2958 (ν_{as} CH_3), 1950 – 1801 (bandas harmônicas aromáticos), 1617 (ν C=C benzila), 1520 (ν C=C naftila), 1390 e 1371 (δ_{s} CH_3 de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1349 (δ_{s} , CH_3 de N-CH_3).

***N*-metil-*N*-((naftalen-1-il)metil)(fenil)metanamina**

Rendimento: 27%

Aspecto físico: óleo amarelo

FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}$

MM: 261,3666 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\text{M}^+]$: (m/z 262)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 8,27 – 8,22 (m, 1H, H_7), 7,85 – 7,81 (m, 1H, H_{10}), 7,76 (d, 1H, $J_{4,3} = 7,6$, H_4), 7,51 – 7,43 (m, 3H, H_3 , H_8 , H_9), 7,39 – 7,20 (m, 6H, H_2 , $\text{H}_{14}\text{-H}_{18}$), 3,93 (s, 2H, H_{11}), 3,95 (s, 2H, H_{12}), 2,19 (s, 3H, H_{22}), (**Tabela 17**, Apêndice).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 139,6 (C_{13}), 135,2 (C_1), 134,1 (C_5), 132,7 (C_6), 129,3 (C_{14} , C_{18}), 128,6 (C_{10}), 128,4 (C_{15} , C_{17}), 128,1 (C_{16}), 127,6 (C_3), 127,2 (C_4), 125,9 (C_8), 125,8 (C_9), 125,3 (C_2), 125,1 (C_7), 62,6 (C_{12}), 60,7 (C_{11}), 42,5 (C_{22}), (**Tabela 26**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm^{-1}): 3054 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2923 (ν_{as} CH_2), 2862 (ν_{s} CH_3 de N-CH_3), 1974 – 1813 (bandas harmônicas aromáticos), 1588 (ν C=C benzila), 1501 (ν C=C naftila).

(4-*tert*-butilfenil)-*N*-metil-*N*-((naftalen-1-il)metil)-metanamina (Butenafina)

Rendimento: 60%

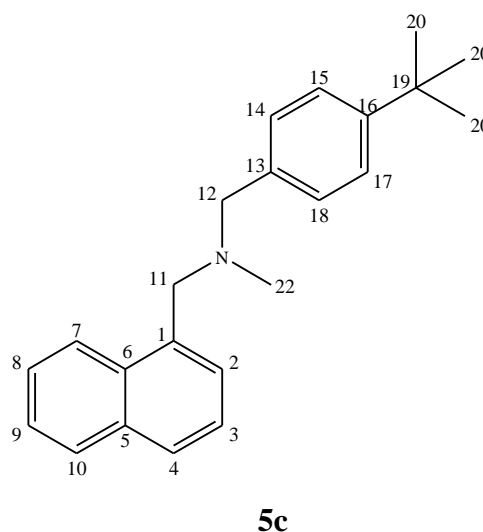
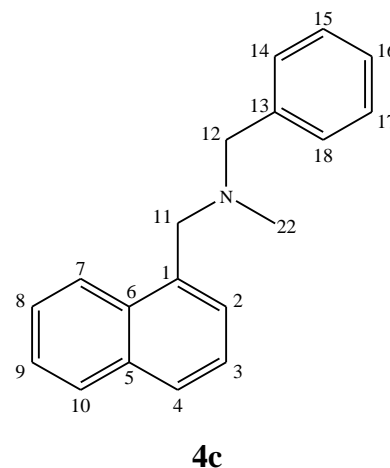
Aspecto físico: óleo amarelo claro

FM: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}$

MM: 317,47408 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$[\text{M}^+]$: (m/z 318)

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento



(J/Hz), Atribuição): 8,25 – 8,20 (m, 1H, H₇), 7,85 – 7,80 (m, 1H, H₁₀), 7,75 (d, 1H, $J_{4,3} = 7,8$, H₄), 7,49 – 7,42 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,38 – 7,22 (m, 5H, H₂, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3,98 (s, 2H, H₁₁), 3,57 (s, 2H, H₁₂), 2,20 (s, 3H, H₂₂), 1,31 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 17**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 150,0 (C₁₆), 136,5 (C₁), 135,3 (C₅), 134,1 (C₆), 132,7 (C₁₃), 129,0 (C₁₄, C₁₈), 128,6 (C₁₀), 128,1 (C₃), 127,6 (C₄), 125,8 (C₈), 125,7 (C₉), 125,3 (C₁₅, C₁₇, C₂), 125,1 (C₇), 62,3 (C₁₂), 60,7 (C₁₁), 42,6 (C₂₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (**Tabela 26**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3048 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2960 (ν_{as} CH₃), 2868 (ν_{s} CH₃ de N-CH₃), 1943 – 1801 (bandas harmônicas aromáticos), 1597 (ν C=C benzila), 1511 (ν C=C naftila), 1395 e 1363 (δ_{s} CH₃ de C(CH₃)₃), 1336 (δ_{s} , CH₃ de N-CH₃).

4-*tert*-butil-*N*-metil-*N*-((naftalen-1-il)metil)benzenamina

Rendimento: 30%

Aspecto físico: sólido bege claro

FM: C₂₂H₂₅N

MM: 303,4472 g·mol⁻¹

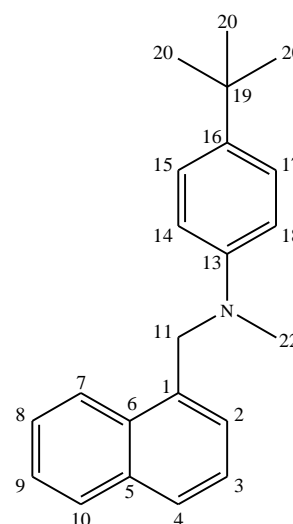
F.F.: (72,9 – 73,8) °C

[M⁺]: (m/z 304)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), Atribuição): 8,01 – 7,97 (m, 1H, H₇), 7,91 – 7,87 (m, 1H, H₁₀), 7,79 – 7,74 (m, 1H, H₄), 7,53 – 7,47 (m, 2H, H₈, H₉), 7,40 – 7,37 (m, 2H, H₂, H₃), 7,25 (d, 2H, $J_{15,14} = J_{17,18} = 8,6$, H₁₅, H₁₇), 6,74 (d, 2H, $J_{14,15} = J_{18,17} = 8,8$, H₁₄, H₁₈), 4,92 (s, 2H, H₁₁), 3,03 (s, 3H, H₂₂), 1,29 (s, 9H, H₂₀), (**Figura 32**, Anexos; **Tabela 17**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 147,7 (C₁₃), 139,7 (C₁₆), 134,0 (C₁), 133,7 (C₅), 131,5 (C₆), 129,1 (C₁₀), 127,7 (C₃), 126,2 (C₄, C₁₅, C₁₇), 125,8 (C₈, C₉), 124,5 (C₂), 123,0 (C₇), 112,4 (C₁₄, C₁₈), 55,2 (C₁₁), 38,7 (C₂₂), 34,0 (C₁₉), 31,7 (C₂₀), (**Figura 33**, Anexos; **Tabela 26**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3092, 3069, 3052, 3041 ($\nu =\text{CH}$ benzila), 2866 (ν_{s} CH₃ de N-CH₃), 1952 – 1810 (bandas harmônicas aromáticos), 1611 (ν C=C benzila), 1520 (ν C=C naftila),



6c

1392 e 1376 (δ_s CH₃ de C(CH₃)₃), 1320 (δ_s , CH₃ de N-CH₃). (**Figura 34**).

***N*-metil-*N*-((naftalen-2-il)metil)(fenil)-
metanamina**

Rendimento: 72%

Aspecto físico: sólido branco

FM: C₁₉H₁₉N

MM: 261,3666 g·mol⁻¹

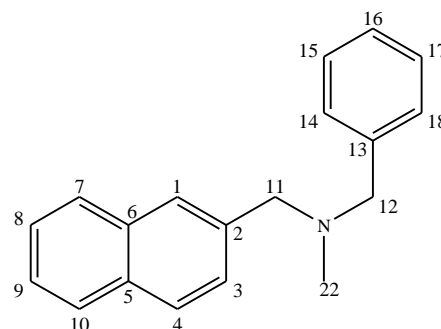
F.F.: (36,1 – 37,0) °C

[M⁺]: (*m/z* 262)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,84 – 7,76 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,54 (dd, 1H, *J*_{8,7} = 8,4, *J*_{8,9} = 1,6, 1H, H₈), 7,47 – 7,22 (m, 7H, H₃, H₉, H₁₄-H₁₈), 3,67 (s, 2H, H₁₁), 7,51 – 7,43 (m, 3H, H₁₂), 3,93 (s, 2H, H₁₁), 3,95 (s, 2H, H₁₂), 2,19 (s, 3H, H₂₂), (**Tabela 18**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 139,5 (C₁₃), 137,2 (C₂), 133,6 (C₆), 133,0 (C₅), 129,2 (C₁₄, C₁₈), 128,5 (C₁₅, C₁₇), 128,1 (C₃), 127,9 (C₁₀), 127,9 (C₇), 127,6 (C₁₆), 127,5 (C₄), 127,2 (C₁), 126,1 (C₈), 125,7 (C₉), 62,2 (C₁₁), 62,2 (C₁₂), 42,5 (C₂₂), (**Tabela 27**, Apêndice).

IV ($\nu_{\text{máx}}$, cm⁻¹): 3083, 3050, 3028 (ν =CH benzila), 2952 (ν_{as} CH₃), 2868 (ν_{s} CH₃ de N-CH₃), 1952 – 1817 (bandas harmônicas aromáticos), 1600 (ν C=C benzila), 1500 (ν C=C naftila), 1335 (δ_s , CH₃ de N-CH₃).



7c

***(4-tert-butilfenil)-N*-metil-*N*-((naftalen-2-il)metil)-
metanamina**

Rendimento: 73%

Aspecto físico: sólido branco

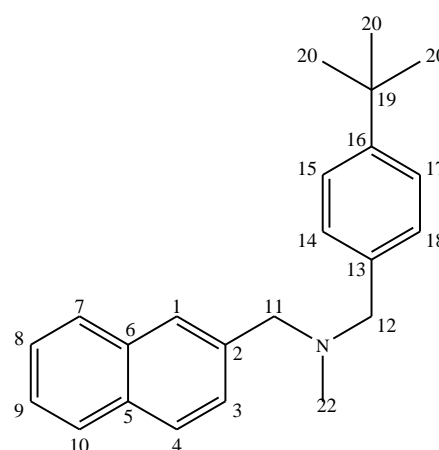
FM: C₂₃H₂₇N

MM: 317,4741 g·mol⁻¹

F.F.: (36,0 – 36,8) °C

[M⁺]: (*m/z* 318)

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,83 – 7,77 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,54 (dd, 1H, *J*_{8,7} = 8,4, *J*_{8,9} = 1,4,



8c

1H, H₈), 7,47 – 7,41 (m, 2H, H₃, H₉), 7,38 – 7,28 (m, 4H, H₁₄, H₁₅, H₁₇, H₁₈), 3,66 (s, 2H, H₁₁), 3,54 (m, 2H, H₁₂), 2,22 (s, 3H, H₂₂), 1,31 (s, 9H, H₂₀), (**Tabela 18**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 150,0 (C₁₆), 137,3 (C₂), 136,3 (C₆), 133,6 (C₁₃), 133,0 (C₅), 128,9 (C₁₄, C₁₈), 128,1 (C₃), 127,9 (C₁₀), 127,9 (C₇), 127,6 (C₄), 127,5 (C₁), 126,1 (C₈), 125,7 (C₉), 125,3 (C₁₅, C₁₇), 62,2 (C₁₁), 61,8 (C₁₂), 42,6 (C₂₂), 34,7 (C₁₉), 31,6 (C₂₀), (**Tabela 27**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3051 (ν =CH benzila), 2962 (ν_{as} CH₃), 2876 (ν_s CH₃ de N-CH₃), 1622 (ν C=C benzila), 1521 (ν C=C naftila), 1395 e 1363 (δ_s CH₃ de C(CH₃)₃), 1328 (δ_s, CH₃ de N-CH₃).

4-*tert*-butil-*N*-metil-*N*-((naftalen-2-il)-metil)benzenamina

Rendimento: 42%

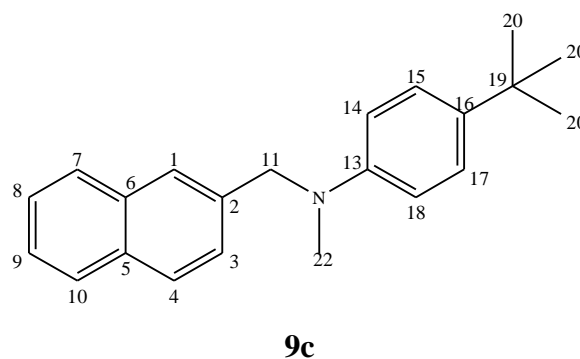
Aspecto físico: sólido bege claro

FM: C₂₂H₂₅N

MM: 303,4472 g·mol⁻¹

F.F.: (75,1 – 76,8) °C

[M⁺]: (*m/z* 304)



RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), Atribuição): 7,82 – 7,70 (m, 4H, H₁, H₄, H₇, H₁₀), 7,46 – 7,37 (m, 3H, H₃, H₈, H₉), 7,26 (m, 2H, *J*_{15,14} = *J*_{17,18} = 8,4, 2H, H₁₅, H₁₇), 6,78 (m, 2H, *J*_{14,15} = *J*_{18,17} = 8,4, 2H, H₁₄, H₁₈), 4,62 (s, 2H, H₁₁), 3,02 (s, 3H, H₂₂), 1,28 (s, 9H, H₂₀), (**Figura 35**, Anexos; **Tabela 18**, Apêndice).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 147,8 (C₁₆), 139,8 (C₁₃), 137,0 (C₂), 133,7 (C₆), 132,9 (C₅), 128,5 (C₃), 127,9 (C₁₀), 127,9 (C₇), 126,3 (C₄), 126,2 (C₁₅, C₁₇), 125,7 (C₁), 125,6 (C₈), 125,5 (C₉), 112,7 (C₁₄, C₁₈), 57,7 (C₁₁), 38,8 (C₂₂), 34,0 (C₁₉), 31,7 (C₂₀), (**Figura 36**, Anexos; **Tabela 27**, Apêndice).

IV (ν_{máx}, cm⁻¹): 3051 (ν =CH benzila), 2958 (ν_{as} CH₃), 2864 (ν_s CH₃ de N-CH₃), 1623 (ν C=C benzila), 1521 (ν C=C naftila), 1454 (ν C=C benzila), 1363 (C-N de ArNRR'), 1324 (δ_s, CH₃ de N-CH₃), (**Figura 37**)

4.1 Procedimento geral para a obtenção dos cloridratos

Para a formação do HCl gasoso foi gotejada uma solução de HCl 37% sobre CaCl₂. A montagem para realizar a anterior adição consistiu de um funil de adição com boca esmerilhada, contendo o HCl, encaixado sobre um Kitasato contendo o CaCl₂, no qual foi conectada uma mangueira que no outro extremo tinha uma pipeta Pasteur. Cada um dos extremos da mangueira foi reforçado com parafilme para um maior fechamento do sistema. Por cada grama de CaCl₂ empregado, foi medido 1 mL de HCl 37%. O composto a ser convertido em cloridrato foi colocado em um balão de fundo redondo e dissolvido em éter etílico previamente destilado. Para cada composto foram gotejados de 1-5 mL de HCl 37% sobre o CaCl₂. Quando a formação do HCl gasoso começou, foi mergulhada a pipeta Pasteur na solução etílica contendo o composto, agitando a solução permanentemente. Após dois a cinco min a reação havia terminado, término esse evidenciado pela não formação de mais precipitado. Após esse momento, a reação foi deixada por mais uns dois min para garantir a total conversão. O éter foi evaporado no evaporador rotatório a 40 °C.

Essa metodologia possibilitou a obtenção dos cloridratos dos compostos **1b – 9b** e **1c – 9c** cujas estruturas e rendimentos encontram-se na **Tabela 6** (pág. 49).

4.2 Avaliação da atividade antifúngica

A atividade antifúngica dos compostos sintetizados foi avaliada *in vitro*, no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Nesse experimento foram utilizados os seguintes fungos de importância clínica: *Cryptococcus gattii* ATCC 32608, *Aspergillus fumigatus* ATCC 16913, *Trichophyton interdigitale* e *Microsporium gypseum* (isolado clínico), pertencentes à coleção de microrganismos do Laboratório de Micologia do Departamento de Microbiologia do ICB-UFMG.

As amostras fúngicas foram mantidas e repicadas para uso em meios apropriados para cada gênero. O meio RPMI 1640 (Sigma), desenvolvido no Roswell Park Memorial Institute, tamponado para pH 7,0 com ácido morfolinepropanosulfônico (MOPS) 0,165M (Sigma) foi utilizado na determinação da concentração inibitória mínima (CIM).

A concentração inibitória mínima (CIM) para os compostos sintetizados foi determinada segundo os métodos de microdiluição em caldo preconizados pelo protocolo do CLSI-2008 (*Clinical and Laboratory Standards Institute*).

Todos os compostos testados foram inicialmente dissolvidos em dimetilsulfóxido e em seguida acrescentados ao meio RPMI, onde as soluções estoque foram submetidas a diluições seriadas, resultando em soluções de concentrações 4, 8, 16 e 32 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. O antifúngico cloridrato de butenafina, usado como controle positivo, foi dissolvido em água destilada esterilizada. Suas concentrações testadas foram as mesmas mencionadas anteriormente.

Os testes de sensibilidade foram realizados em placas estéreis com 96 poços DIFCO®. Um volume de 100 μL de cada diluição foi transferido para os respectivos poços das placas de microdiluição. Em seguida adicionou-se a cada poço 100 μL do inóculo do fungo a ser testado, resultando em um volume final de 200 μL . As placas foram incubadas por períodos e temperaturas específicos para cada fungo.^{60,61} Nos controles de esterilidade foi empregado somente o meio de cultura, enquanto que no controle de crescimento adicionou-se ao meio de cultura o inóculo fúngico sem a adição das soluções dos compostos.

A leitura do teste foi realizada visualmente, sendo considerada como concentração inibitória mínima a menor concentração dos compostos capaz de inibir o crescimento microbiano após a incubação. Os resultados foram expressos em $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e os experimentos realizados em duplicata em duas repetições.^{60,61}

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Foram sintetizadas 9 bases de Schiff que foram reduzidas a aminas secundárias e depois *N*-metiladas, dando 26 compostos análogos ao antifúngico butenafina (também sintetizado), sendo **5a**, **8a**, **9a**, **9b**, **2c**, **6c** e **9c** inéditos. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopias no Infravermelho, Massas e Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C .

Em geral, a metodologia para a síntese desenvolvida mostrou-se simples, eficiente e rápida, especialmente para as duas primeiras séries de compostos, as quais apresentaram rendimentos em sua maioria superiores ao 94%. Para a última etapa da síntese os rendimentos foram variáveis, sendo melhores para os compostos contendo o grupo benzila, apresentando rendimentos globais entre 51- 68%, sendo em sua maioria superiores a 66%. Em relação às sínteses encontradas na literatura para a preparação da butenafina e análogos, a desenvolvida neste trabalho apresenta melhores rendimentos e/ou custos e tempos de reação relativamente baixos.

Os compostos sintetizados foram avaliados *in vitro* nas suas formas de base livre e cloridrato contra os seguintes fungos de interesse clínico: *C. gattii* ATCC 32608, *T. interdigitale* e *M. gypseum* e *A. fumigatus* ATCC 16913. Dentre todos os compostos testados, os que se apresentaram mais ativos foram os cloridatos de **5b**, **8b**, **2c** e **8c**, com CIM < 4 $\mu\text{g/mL}$ para os três primeiros fungos mencionados, mostrando-se na maioria dos casos tão eficazes quanto o cloridrato de butenafina, usado como padrão.

De acordo com as análises de relação estrutura/atividade, a basicidade do nitrogênio está fortemente relacionada com a atividade antifúngica. Bases de Schiff mostraram-se inativas frente aos fungos testados, enquanto aminas terciárias apresentaram as melhores atividades *in vitro*. Além disso, a presença do grupo 4-*terc*-butilbenzila, bem como do grupo naftila, parecem estar fortemente associadas com a atividade antifúngica. Assim como relatado na literatura, os compostos na sua forma de cloridratos apresentaram um aumento na sua atividade antifúngica.

Os resultados obtidos neste trabalho mostram compostos com alto potencial antifúngico contra fungos de interesse clínico, sintetizados de maneira eficiente. Da mesma forma, os experimentos realizados para avaliar a relação estrutura/atividade fornecem uma base para a síntese de compostos mais potentes e com altos rendimentos. Dentre os compostos que apresentaram atividade antifúngica **5b HCl** mostra-se como um promissório fungicida, sintetizado com um rendimento global de 90%.

REFERÊNCIAS

1. Hay, R. Superficial fungal infections. *Med. (United Kingdom)* **41**, 716–718 (2013).
2. Hube, B., Hay, R., Brasch, J., Veraldi, S. & Schaller, M. Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival. *J. Mycol. Médicale / J. Med. Mycol.* **25**, e44–e58 (2015).
3. De Aguiar Peres, N. T., Maranhão, F. C. A., Rossi, A. & Martinez-Rossi, N. M. Dermatofitos: Interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An. Bras. Dermatol.* **85**, 657–667 (2010).
4. Rotta, I., Otuki, Mi. F., Conegero Sanches, A. C. & Correr, C. J. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 58(3):308–318 (2012). doi:10.1590/S0104-42302012000300010
5. Ameen, M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin. Dermatol.* **28**, 197–201 (2010).
6. Varade, R. S. & Burkemper, N. M. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin. Geriatr. Med.* **29**, 461–478 (2013).
7. Hawkins, D. M. & Smidt, A. C. Superficial Fungal Infections in Children. *Pediatr. Clin. North Am.* **61**, 443–455 (2014).
8. Metin, A., Dilek, N. & Demirseven, D. D. Fungal infections of the folds (intertriginous areas). *Clin. Dermatol.* **33**, 437–447 (2015).
9. Imko-Walczuk, B. B. *et al.* Superficial Fungal Infections in Renal Transplant Recipients. *Transplant. Proc.* **46**, 2738–2742 (2014).
10. Mediavilla, A. & Flórez, J. in *Farmacología humana* 1173–1186 (Ed. Masson, 2003). doi:10.1007/BF01959635
11. Bokhari, R., Baeesa, S., Al-Maghrabi, J. & Madani, T. Isolated Cerebral Aspergillosis in Immunocompetent Patients. *World Neurosurg.* **82**, e325–e333 (2014).
12. Chabi, M. L. *et al.* Pulmonary aspergillosis. *Diagn. Interv. Imaging* **96**, 435–442 (2015).
13. Panackal, A. a., Parisini, E. & Proschan, M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **28**, 80–94 (2014).
14. Cray, C. Infectious and Zoonotic Disease Testing in Pet Birds. *Clin. Lab. Med.* **31**, 71–85 (2011).
15. Rosario, I., Acosta, B. & Colom, F. La paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus* spp. *Rev. Iberoam. Micol.* **25**, S13–S18 (2008).

16. Negroni, R. Cryptococcosis. *Clin. Dermatol.* **30**, 599–609 (2012).
17. Moretti, M. & Resende, M. Consenso em criptococose-2008. *Rev. Soc. Bras. Med.* **41**, 524–544 (2008).
18. Pedroso, R. D. S., Da Costa, K. R. C., Ferreira, J. C. & Candido, R. C. Avaliação da produção de melanina por espécies de *Cryptococcus* em quatro diferentes meios de cultura. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **40**, 566–568 (2007).
19. Hiraga, A., Yatomi, M., Ozaki, D., Kamitsukasa, I. & Kuwabara, S. Cryptococcosis mimicking lung cancer with brain metastasis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **135**, 93–95 (2015).
20. Rivet-Dañon, D. *et al.* Rapid diagnosis of cryptococcosis using an antigen detection immunochromatographic test. *J. Infect.* **70**, 499–503 (2015).
21. Severo, C., Gazzoni, A. & Severo, L. Criptococose pulmonar. *J. Bras. Pneumol.* **35**, 1136–1144 (2009).
22. Gregorí Valdés, B. S. Estructura y actividad de los antifúngicos. *Rev. Cuba. Farm.* **39**, (2005).
23. Filippin, F. B. & Souza, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Rev. Bras. Ciências Farm.* **42**, 167–194 (2006).
24. Commercial, N. E. W. & Of, F. Novas Formas Comerciais De Anfotericina B. **14**, 187–197 (2005).
25. Millikan, L. E. Current concepts in systemic and topical therapy for superficial mycoses. *Clin. Dermatol.* **28**, 212–216 (2010).
26. De Oliveira, P. R., Resende, S. M., De Oliveira, F. C. & De Oliveira, A. C. Ceratite fúngica. *Arq. Bras. Oftalmol.* **64**, 75–79 (2001).
27. Fuglseth, E. *et al.* Chiral derivatives of Butenafine and Terbinafine: synthesis and antifungal activity. *Tetrahedron* **65**, 9807–9813 (2009).
28. Mizuno, K., Fukami, T., Toyoda, Y., Nakajima, M. & Yokoi, T. Terbinafine stimulates the pro-inflammatory responses in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. *Life Sci.* **87**, 537–544 (2010).
29. Nahm, W. K., Orengo, I. & Rosen, T. The antifungal agent butenafine manifests anti-inflammatory activity in vivo. *J. Am. Acad. Dermatol.* **41**, 203–206 (1999).
30. Rosen, T., Schell, B. J. and Orengo, I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations.pdf. *Int. J. Dermatol.* **36**, 788–792 (1997).
31. Diogo, H. C. *et al.* Avaliação da eficácia in vitro de butenafina ante os agentes de micoses cutâneas prevalentes no Brasil. *rev. bras. med.* **66**, 158–168 (2009).

32. Greer, D. L., Weiss, J., Rodriguez, D. a., Hebert, a. a. & Swinehart, J. M. A randomized trial to assess once-daily topical treatment of tinea corporis with butenafine, a new antifungal agent. *J. Am. Acad. Dermatol.* **37**, 231–235 (1997).
33. Krane Thvedt, T. H., Kaasa, K., Sundby, E., Charnock, C. & Hoff, B. H. Chiral N-benzyl-N-methyl-1-(naphthalen-1-yl)ethanamines and their in vitro antifungal activity against *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* and *Trichophyton rubrum*. *Eur. J. Med. Chem.* **68**, 482–496 (2013).
34. Mingeot-Leclercq, M. P. *et al.* Experimental and conformational analyses of interactions between butenafine and lipids. *Antimicrob. Agents Chemother.* **45**, 3347–3354 (2001).
35. Maeda, T. *et al.* Synthesis and antifungal activity of butenafine hydrochloride (KP-363), a new benzylamine antifungal agent. *Pharmaceutical Soc. Japan* **111**, 126–136 (1991).
36. Maeda, T. *et al.* Amine derivatives and fungicides containing the same, US patent 5,021,458. (1991).
37. Novel process for preparation of allyl amines as antifungal agents, CN 1597660 A. (2005).
38. Process for preparation of butenafine hydrochloride, CN 101077858 A. (2007).
39. Beydoun, K., Ghattas, G., Thenert, K., Klankermayer, J. & Leitner, W. Ruthenium-catalyzed reductive methylation of imines using carbon dioxide and molecular hydrogen. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 11010–11014 (2014). doi:10.1002/anie.201403711
40. Kumar, G., Devi, S., Johari, R. & Kumar, D. Synthesis, spectral characterization and antimicrobial evaluation of Schiff base Cr (III), Mn (III) and Fe (III) macrocyclic complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **52**, 269–274 (2012).
41. Panneerselvam, P., Nair, R. R., Vijayalakshmi, G., Subramanian, E. H. & Sridhar, S. K. Synthesis of Schiff bases of 4-(4-aminophenyl)-morpholine as potential antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **40**, 225–229 (2005).
42. Da Silva, C. M. *et al.* Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *J. Adv. Res.* **2**, 1–8 (2011).
43. Echevarria, A., Nascimento, M. D. G., Gerônimo, V., Miller, J. & Giesbrecht, A. NMR Spectroscopy, Hammett Correlations and Biological Activity of Some Schiff Bases Derived from Piperonal. *J. Braz. Chem. Soc.* **10**, 60–64 (1999).
44. Suresh, R. *et al.* Solvent-free synthesis, spectral correlations and antimicrobial activities of some aryl imines. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **101**, 239–248 (2013).
45. Singh, K., Kumar, Y., Puri, P., Kumar, M. & Sharma, C. Cobalt, nickel, copper and zinc complexes with 1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4-carboxaldehyde Schiff bases: Antimicrobial, spectroscopic, thermal and fluorescence studies. *Eur. J. Med. Chem.* **52**, 313–321 (2012).

46. Chakraborti, A. K., Bhagat, S. & Rudrawar, S. Magnesium perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones. *Tetrahedron Lett.* **45**, 7641–7644 (2004).
47. Da Silva, C. M. *et al.* Synthesis of aryl aldimines and their activity against fungi of clinical interest. *Chem. Biol. Drug Des.* **78**, 810–815 (2011).
48. Carey, F. A. *Organic chemistry.* (McGraw-Hill, 2000).
49. Carey, F. A. & Sunderber, R. J. *Advanced organic chemistry.* (Springer Science+Business Media, 2007).
50. Morrison, R. T. & Boyd, R. N. *Química Orgánica.* (Addison Wesley Longman de México S.A. de C.V, 1998).
51. Barbosa, L. C. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos.* (Ed, UFV, 2007).
52. 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(1). *J. Org. Chem.* **61**, 3849–3862 (1996).
53. Esteves-souza, A., Echevarria, A., Sant' Anna, C. M. R. & Nascimento, M. da G. Estudo experimental e teórico da redução de bases de schiff derivadas da 3,3-difenilpropilamina. *Quim. Nova* **27**, 72–75 (2004).
54. Da Silva, R. a., Estevam, I. H. S. & Bieber, L. W. Reductive methylation of primary and secondary amines and amino acids by aqueous formaldehyde and zinc. *Tetrahedron Lett.* **48**, 7680–7682 (2007).
55. Stütz, A., Georgopoulos, A., Granitzer, W., Petranyi, G. & Berney, D. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Naftifine-Related Allylamine Antimycotics. *J. Med. Chem.* **29**, 112–125 (1986).
56. Clark, W., Still, W. C., Kahn, M. & Mitra, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.* **43**, 2923–2925 (1978).
57. Wagner, J. G. *Farmacocinética clínica.* (Editorial Reverté S.A., 1983).
58. Araújo, D. P. Síntese de bis-iminas aromáticas e avaliação da atividade biológica contra fungos de interesse clínico. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2011).
59. Armarego, W. L. F. & Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals.* (Elsevier Inc., 2009).
60. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard. CLSI document M27-A3.* (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008).

61. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard CLSI document M38-A2.* (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008).

ANEXOS

Espectros

Figura 17– Espectro de RMN de ^1H do composto **5a** (200 MHz, CDCl_3).

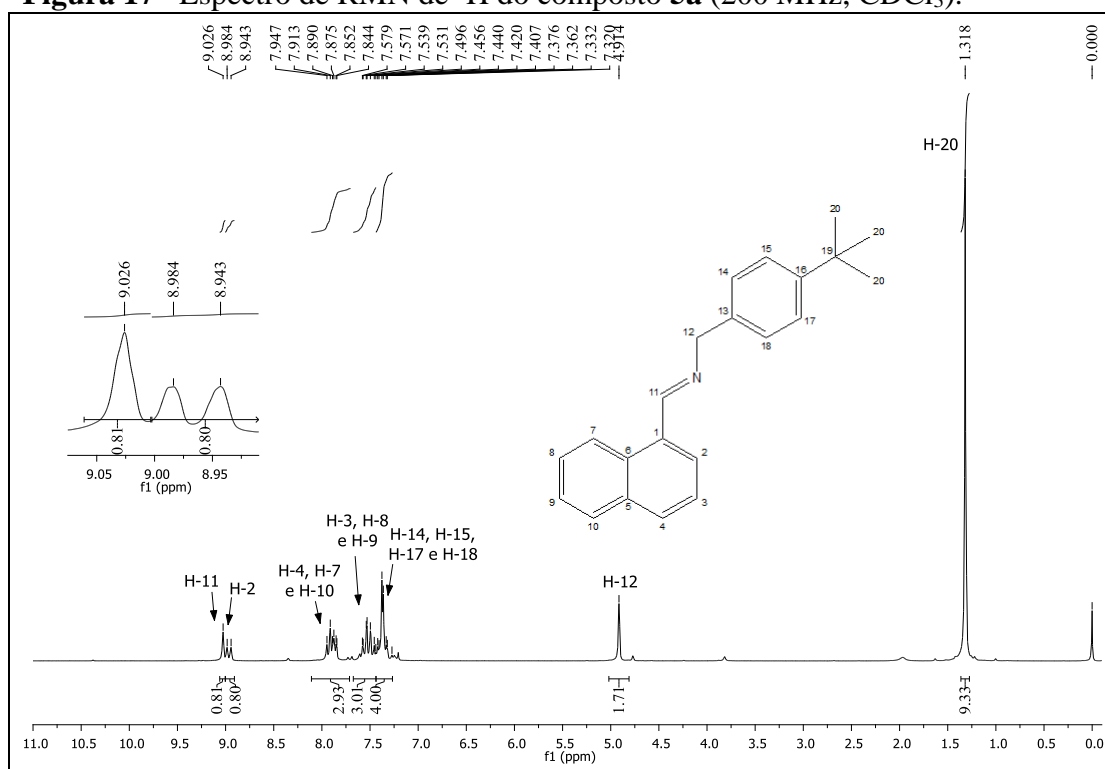


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **5a** (50 MHz, CDCl_3).

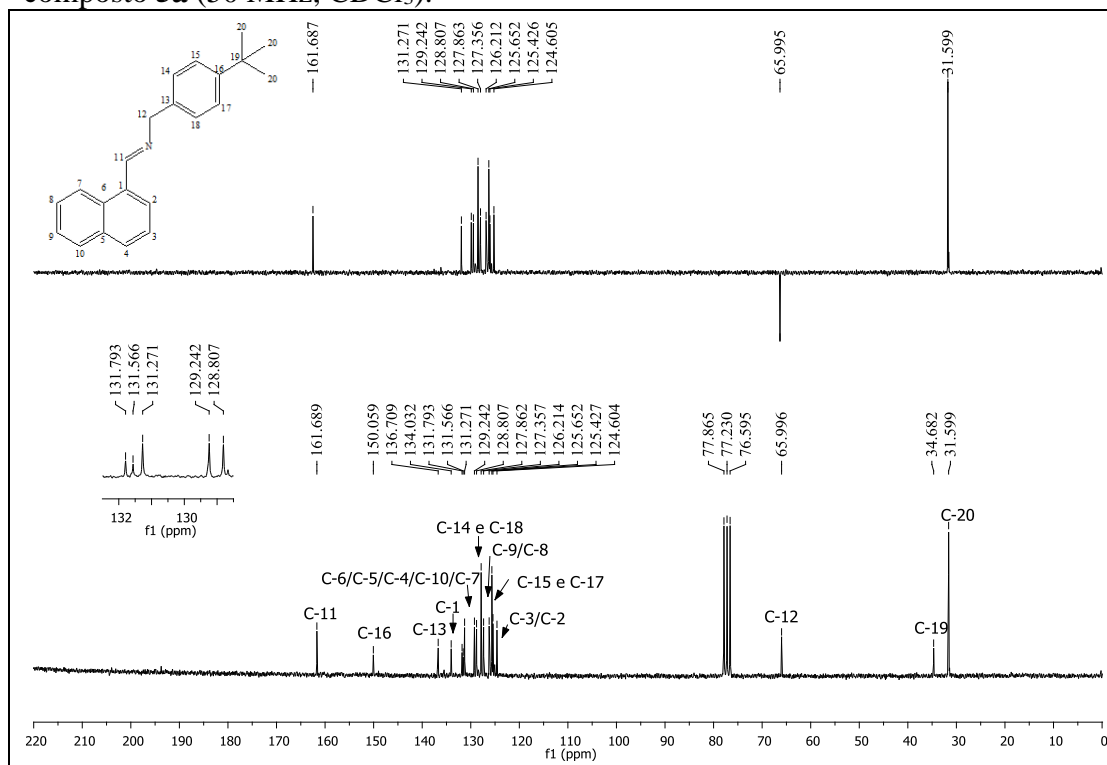


Figura 19 – Espectro de absorção na região do IV de **5a** (DRIFT).

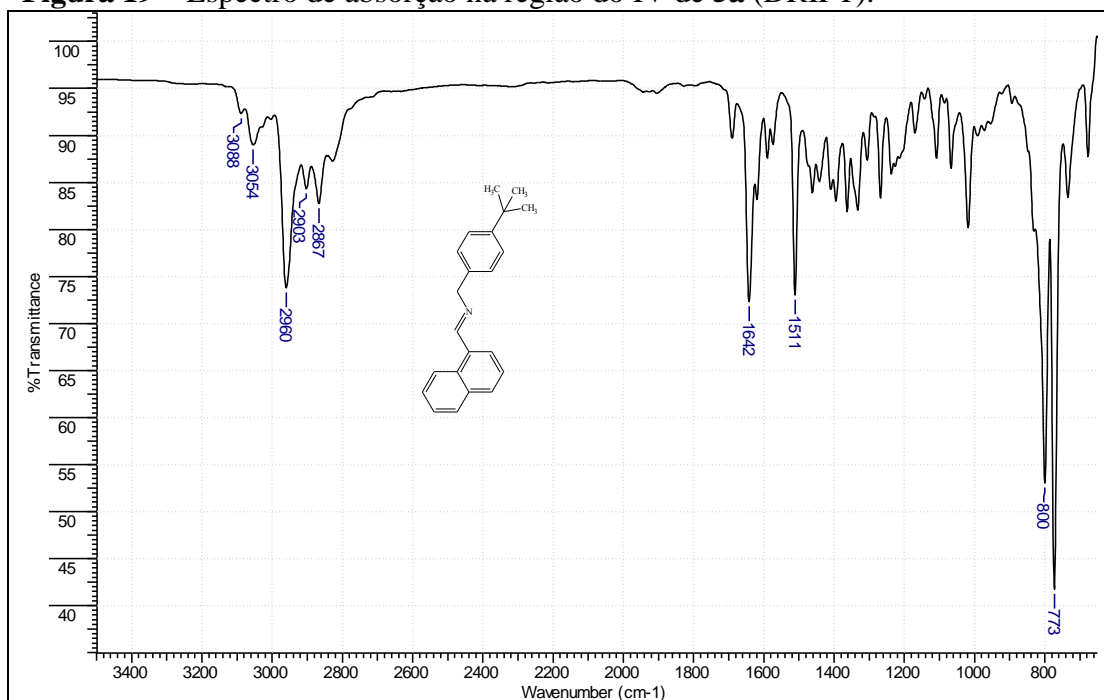


Figura 20 – Espectro de RMN de ¹H do composto **8a** (200 MHz, CDCl₃).

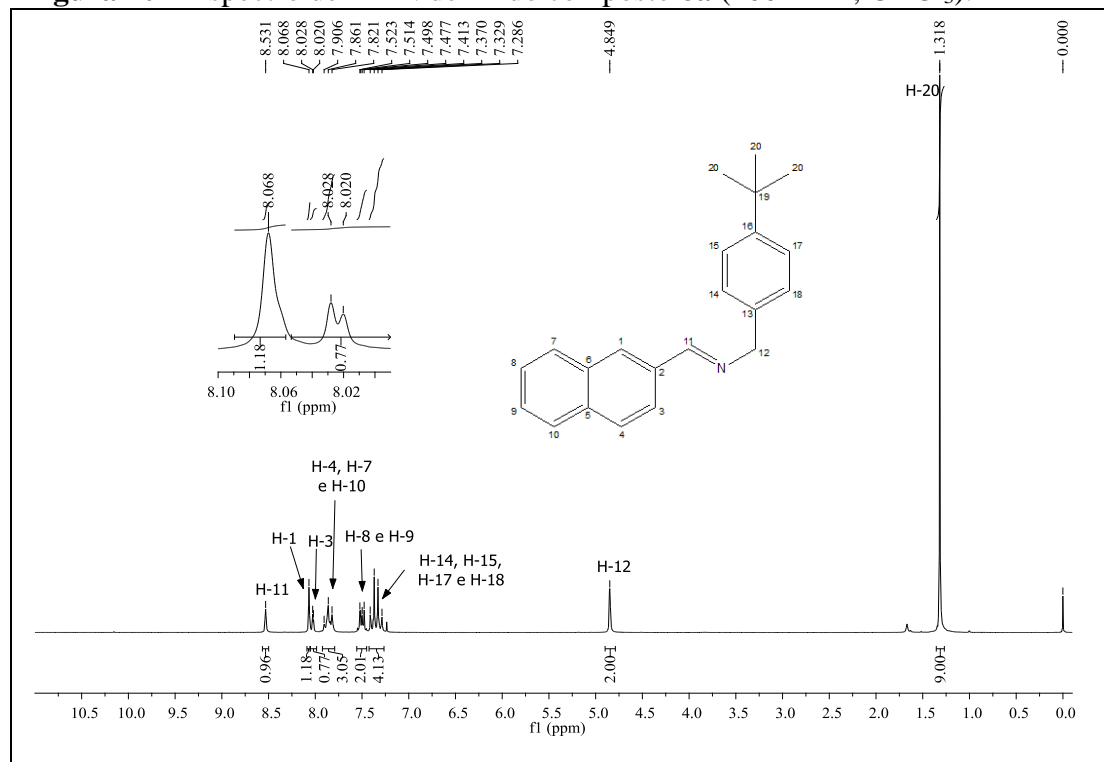


Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **8a** (50 MHz, CDCl_3).

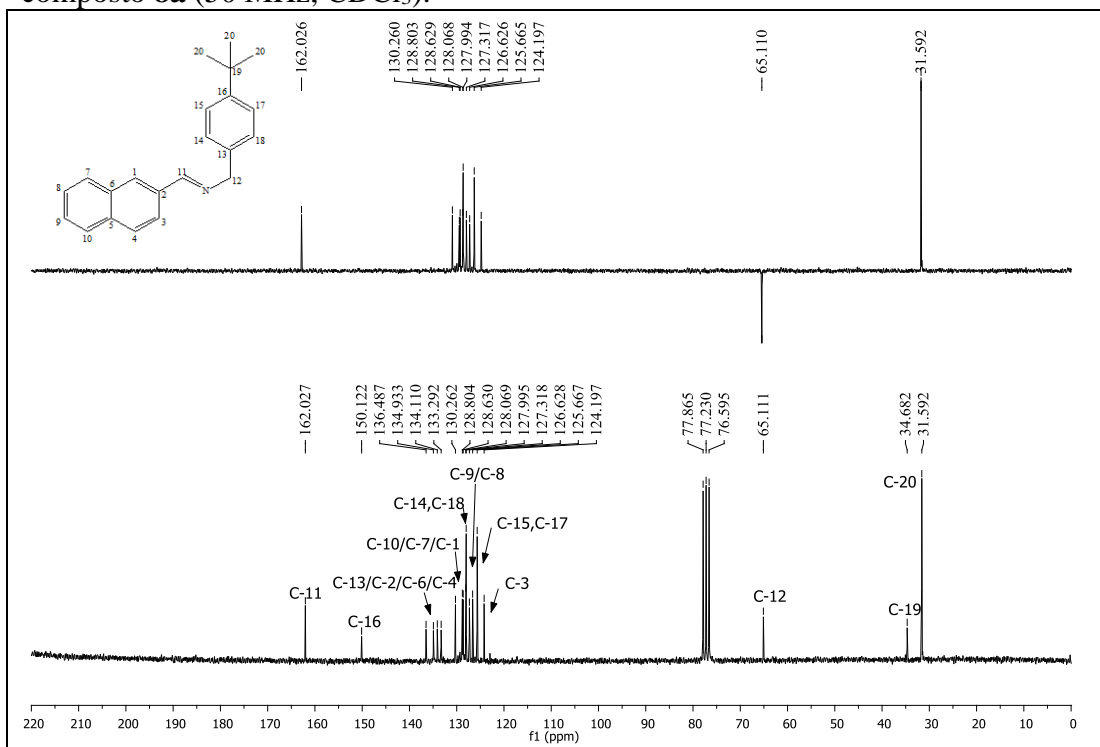


Figura 22 – Espectro de absorção na região do IV de **8a** (DRIFT).

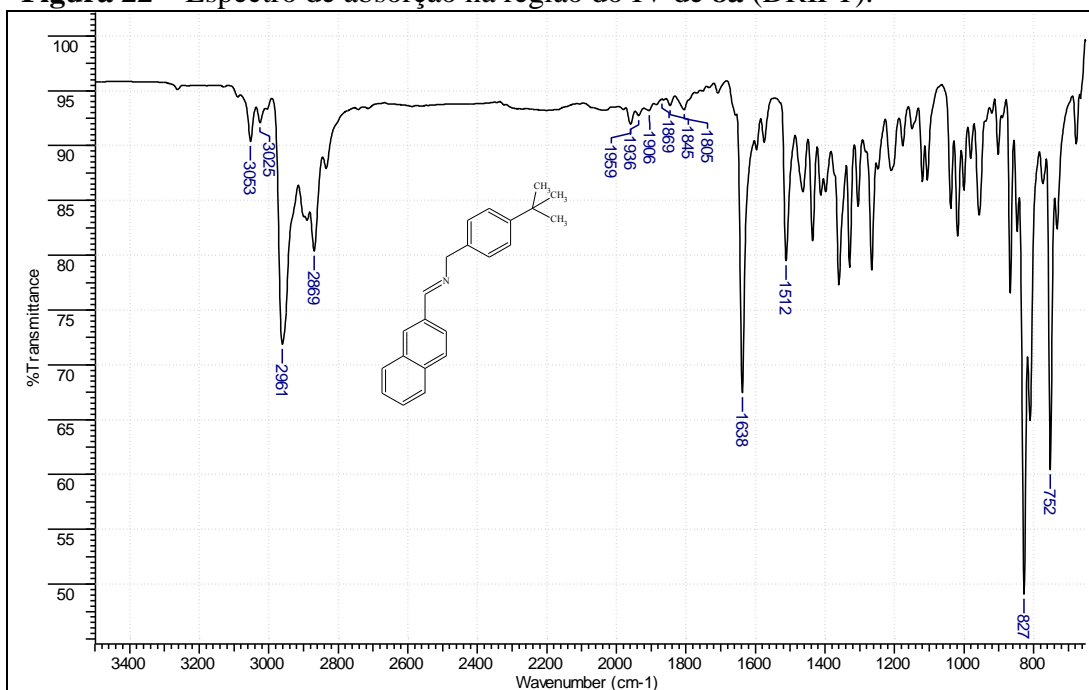


Figura 23– Espectro de RMN de ^1H do composto **9a** (200 MHz, CDCl_3).

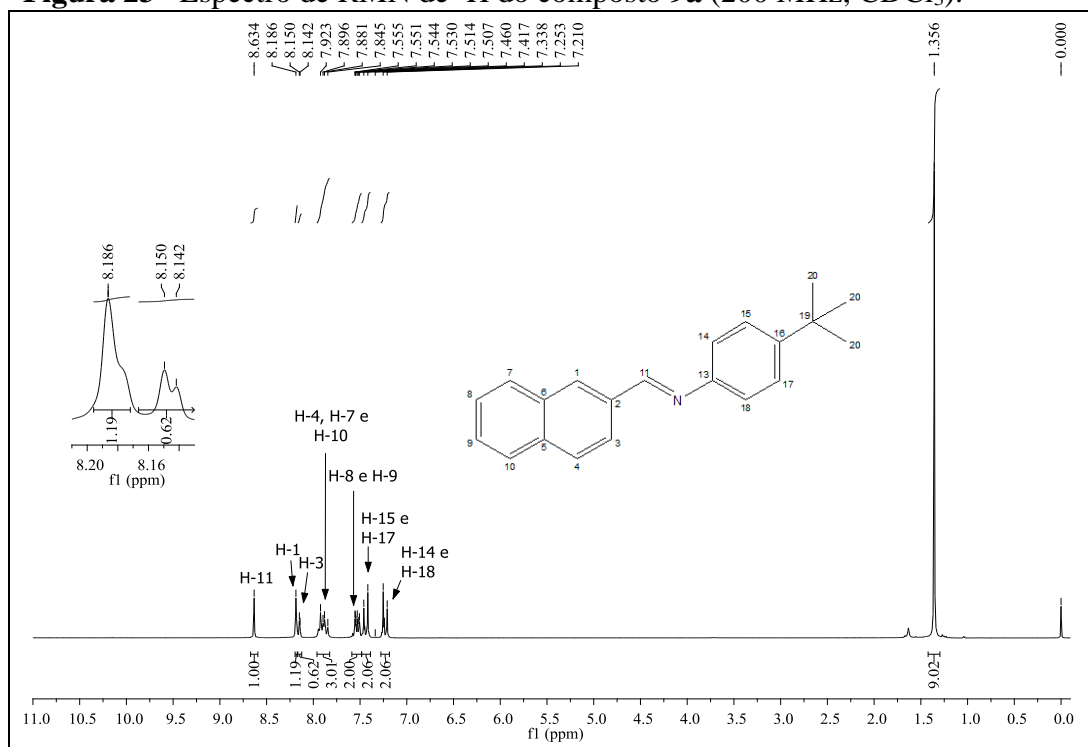


Figura 24 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **9a** (50 MHz, CDCl_3).

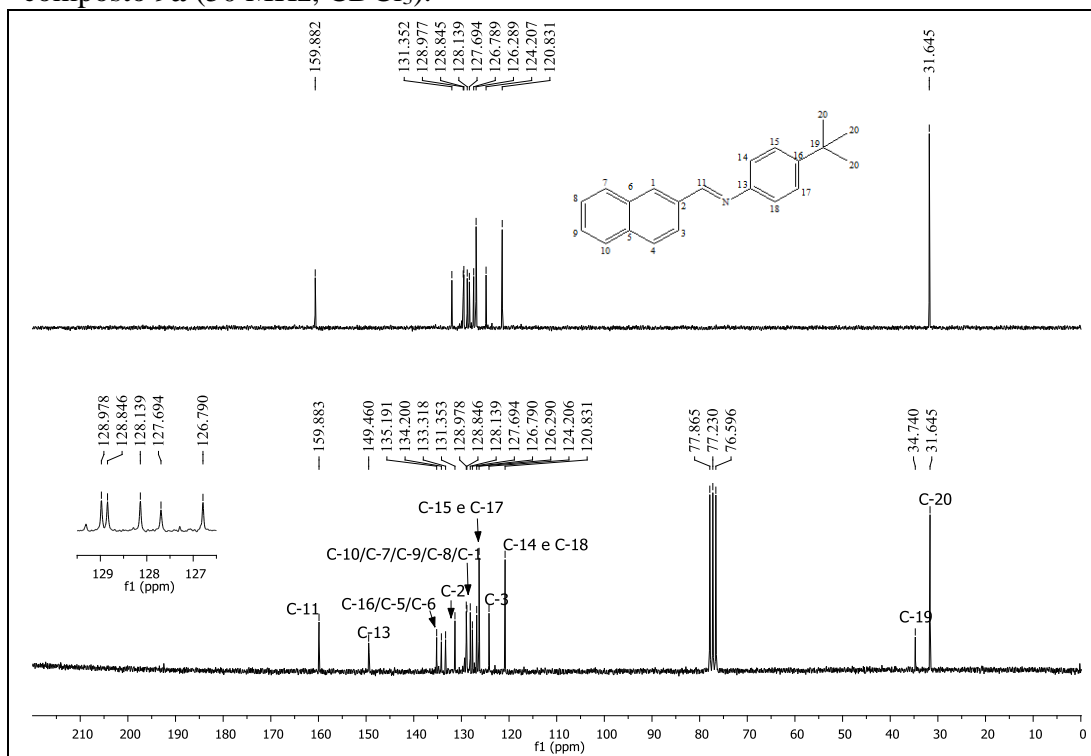


Figura 25– Espectro de absorção na região do IV de **9a** (DRIFT).

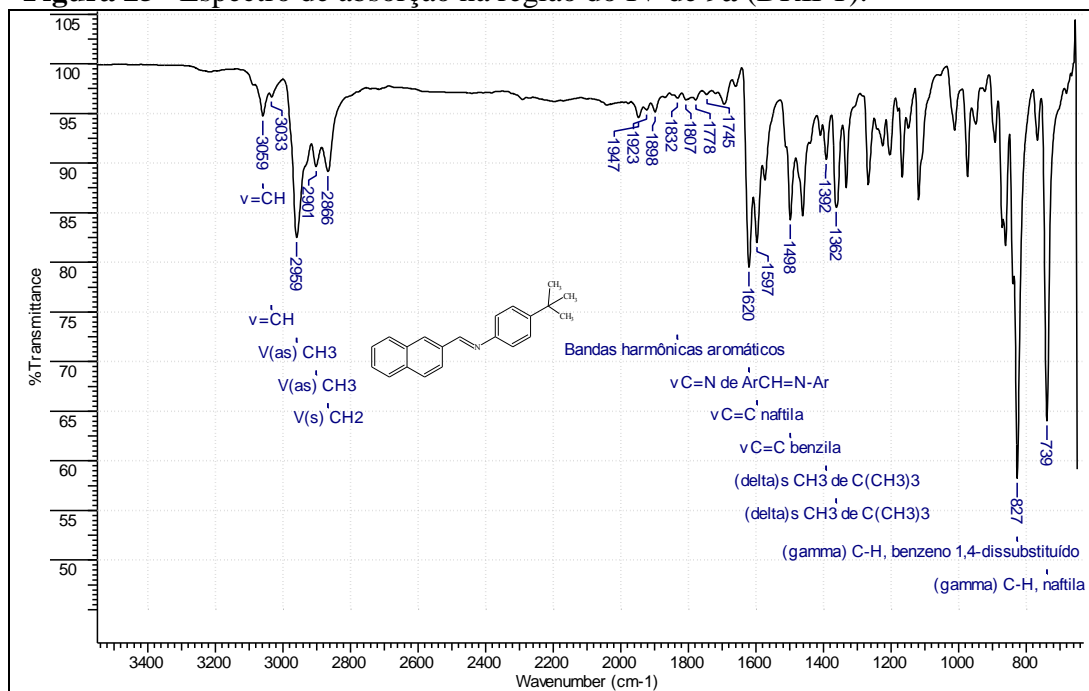


Figura 26– Espectro de RMN de ^1H do composto **9b** (200 MHz, CDCl_3).

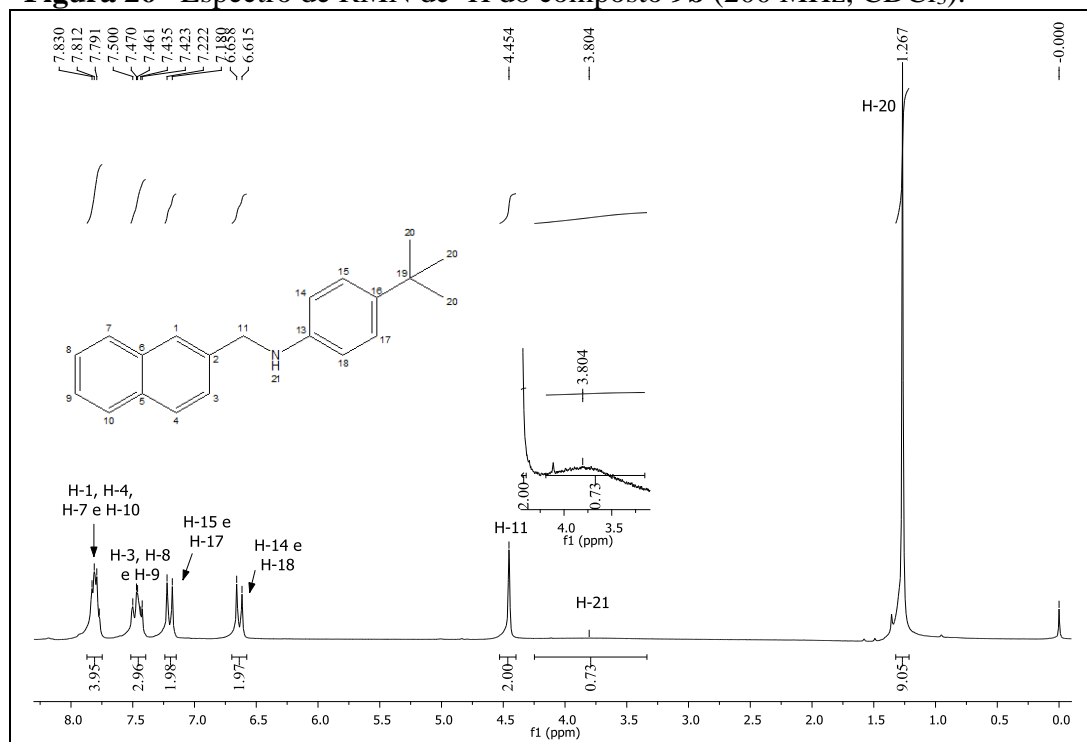


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **9b** (50 MHz, CDCl_3).

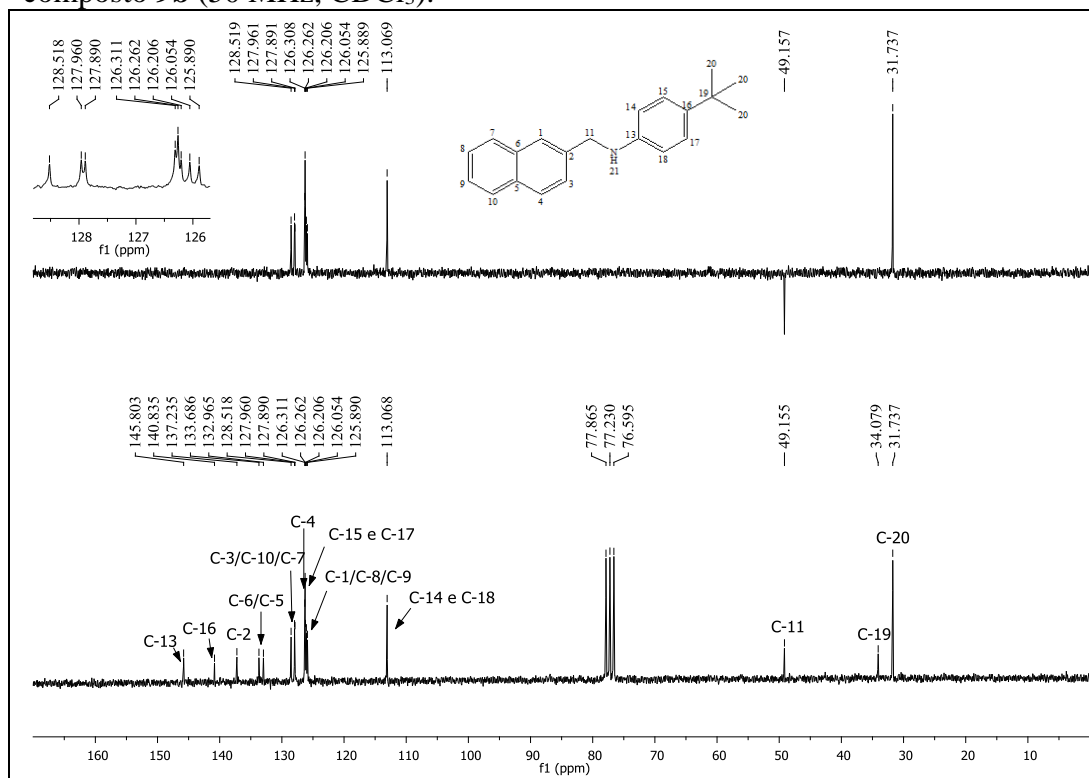


Figura 28 – Espectro de absorção na região do IV de **9b** (DRIFT).

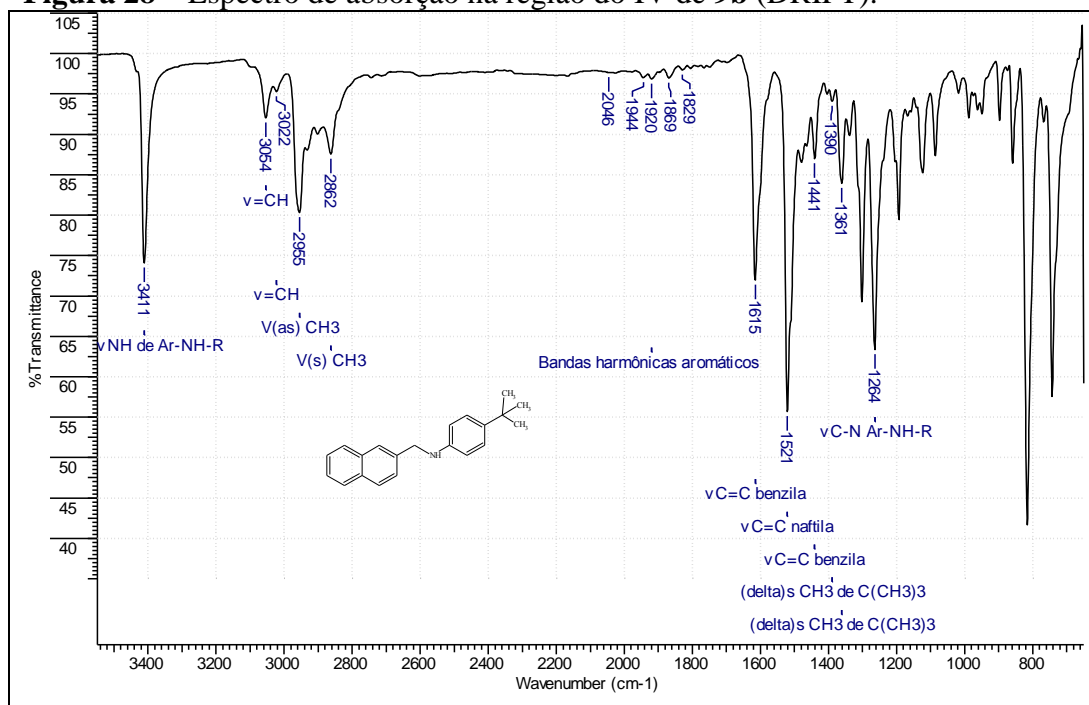


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H do composto **2c** (200 MHz, CDCl_3).

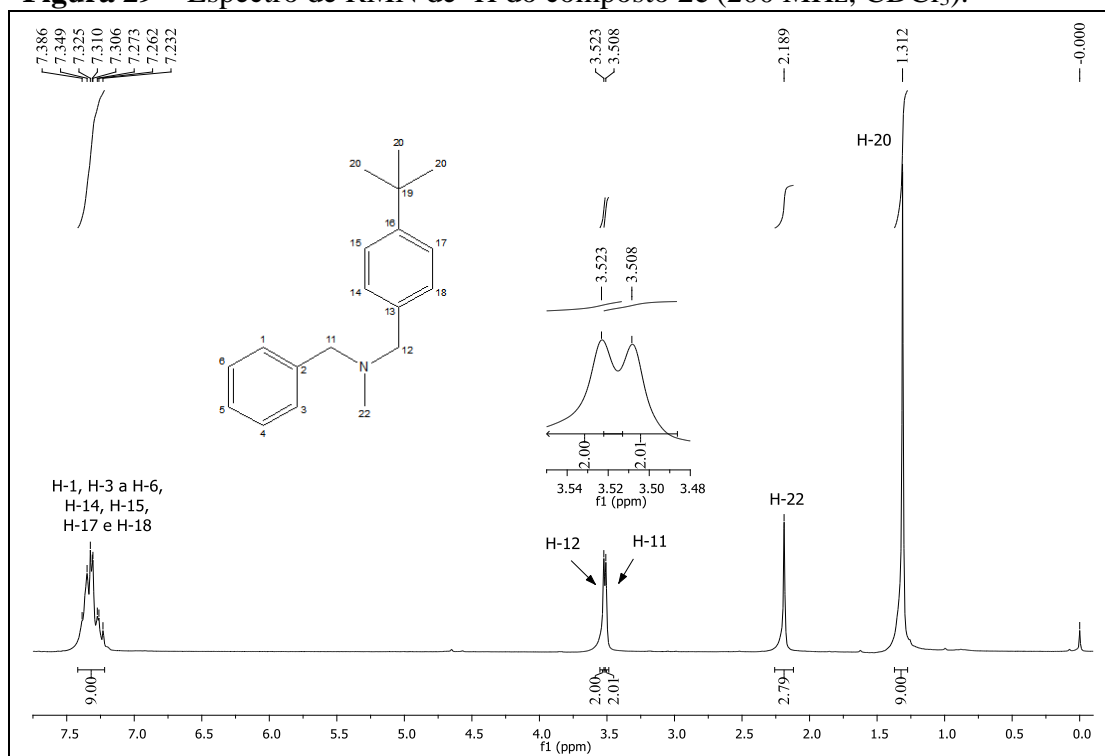


Figura 30 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **2c** (50 MHz, CDCl_3).

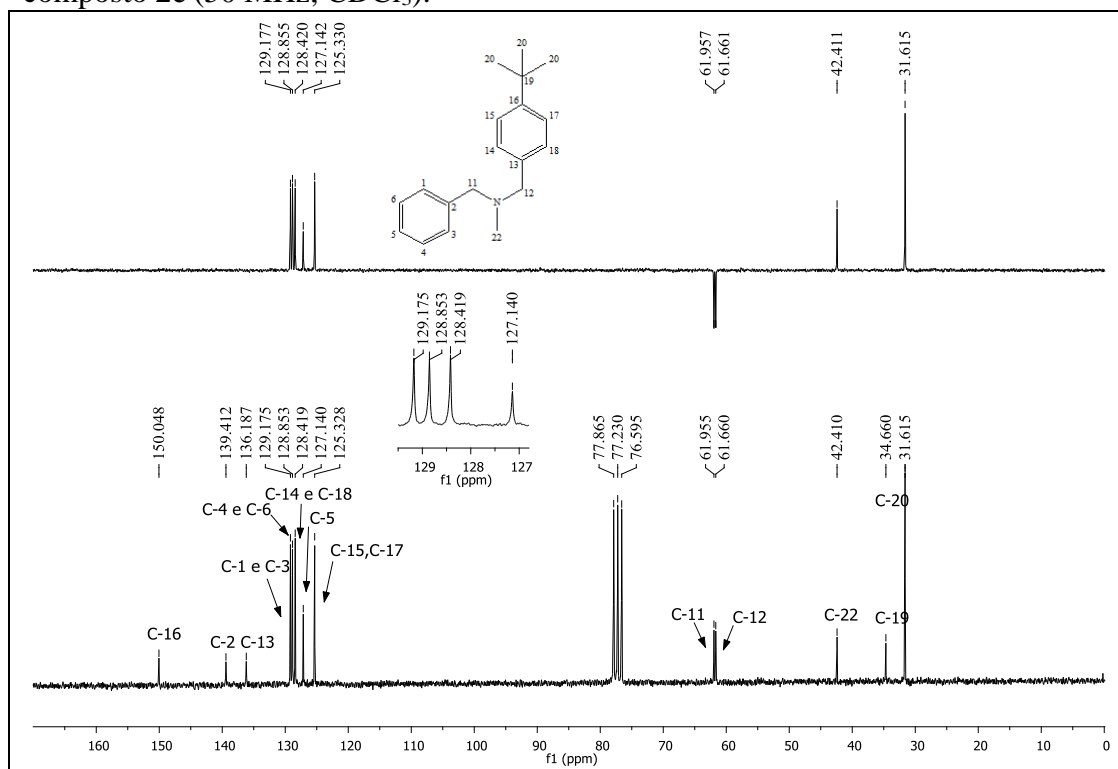


Figura 31– Espectro de absorção na região do IV de **2c** (DRIFT).

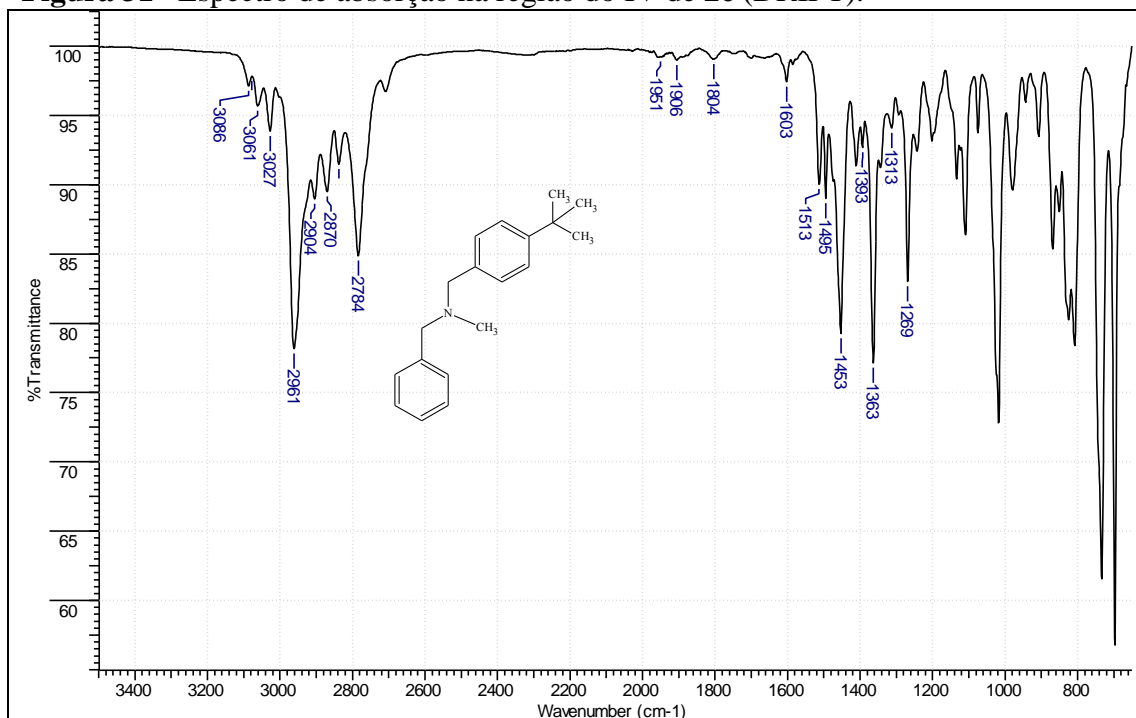


Figura 32– Espectro de RMN de ¹H do composto **6c** (200 MHz, CDCl₃).

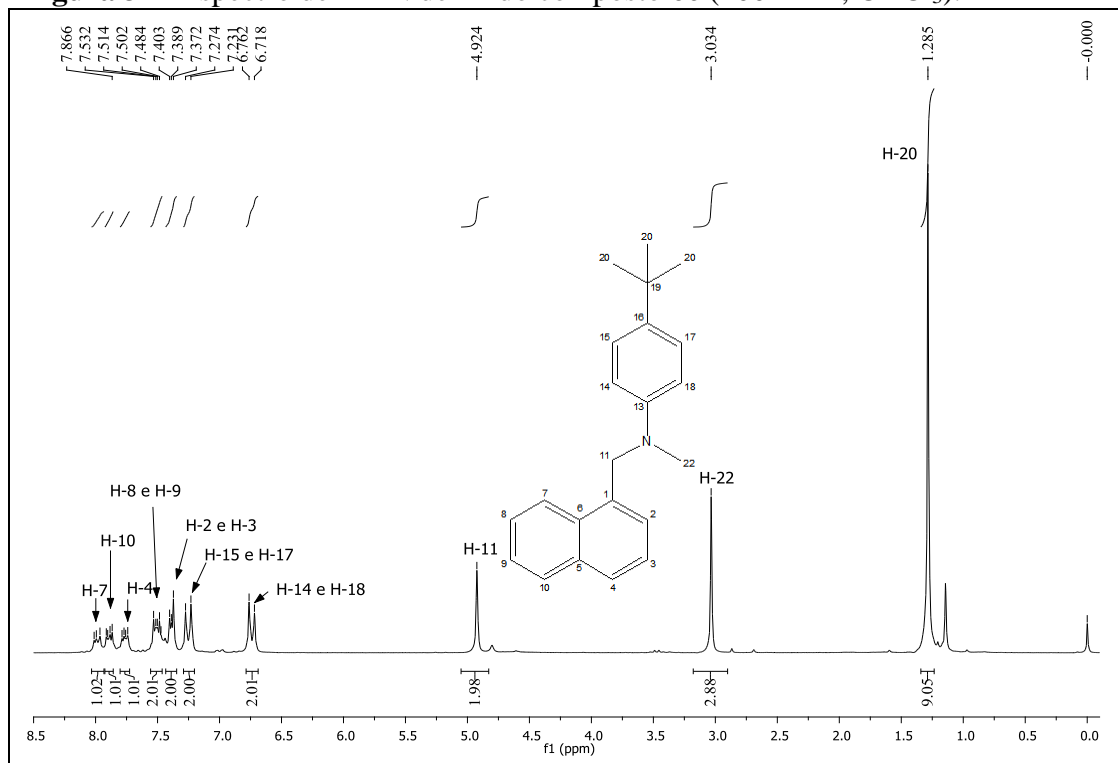


Figura 33 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **6c** (50 MHz, CDCl_3).

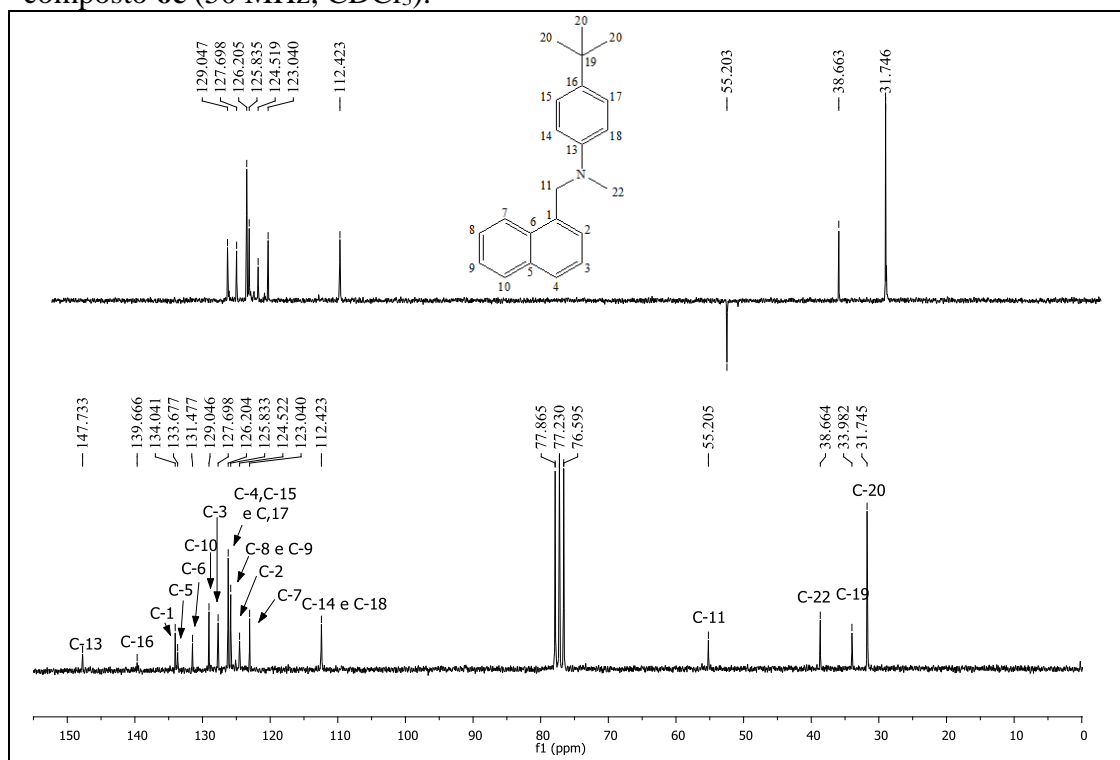


Figura 34 – Espectro de absorção na região do IV de **6c** (DRIFT).

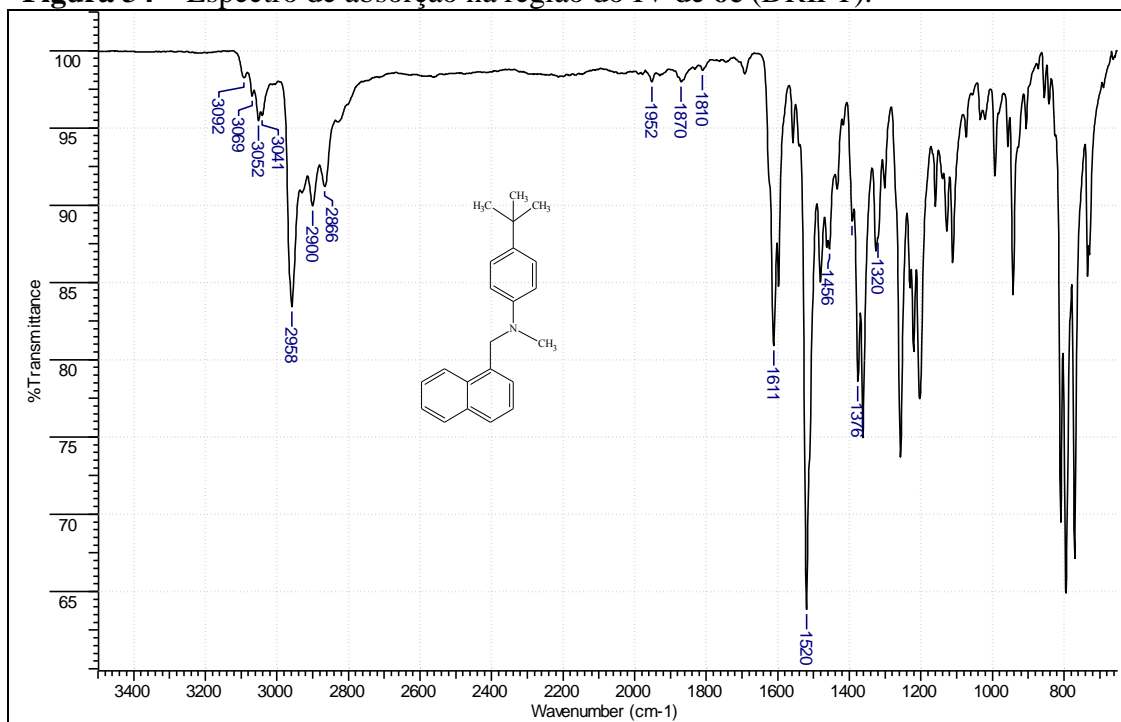


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H do composto **9c** (200 MHz, CDCl_3).

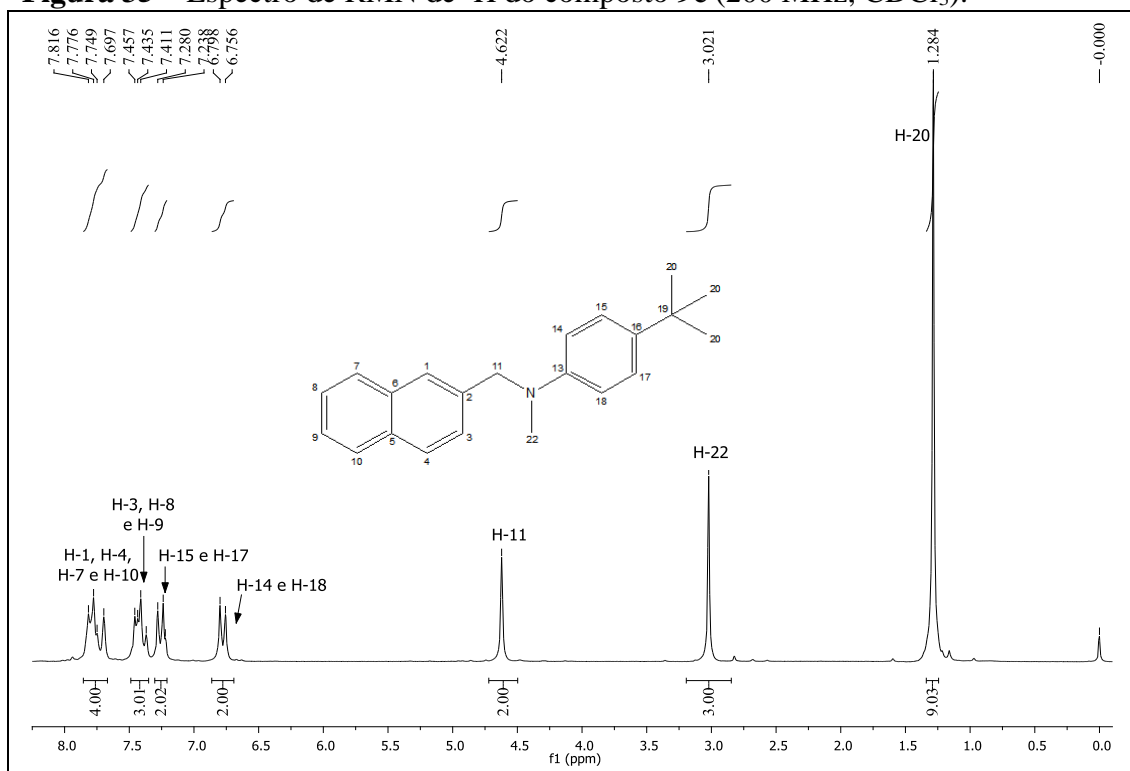


Figura 36 – Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo) e sub-espectro DEPT 135 do composto **9c** (50 MHz, CDCl_3).

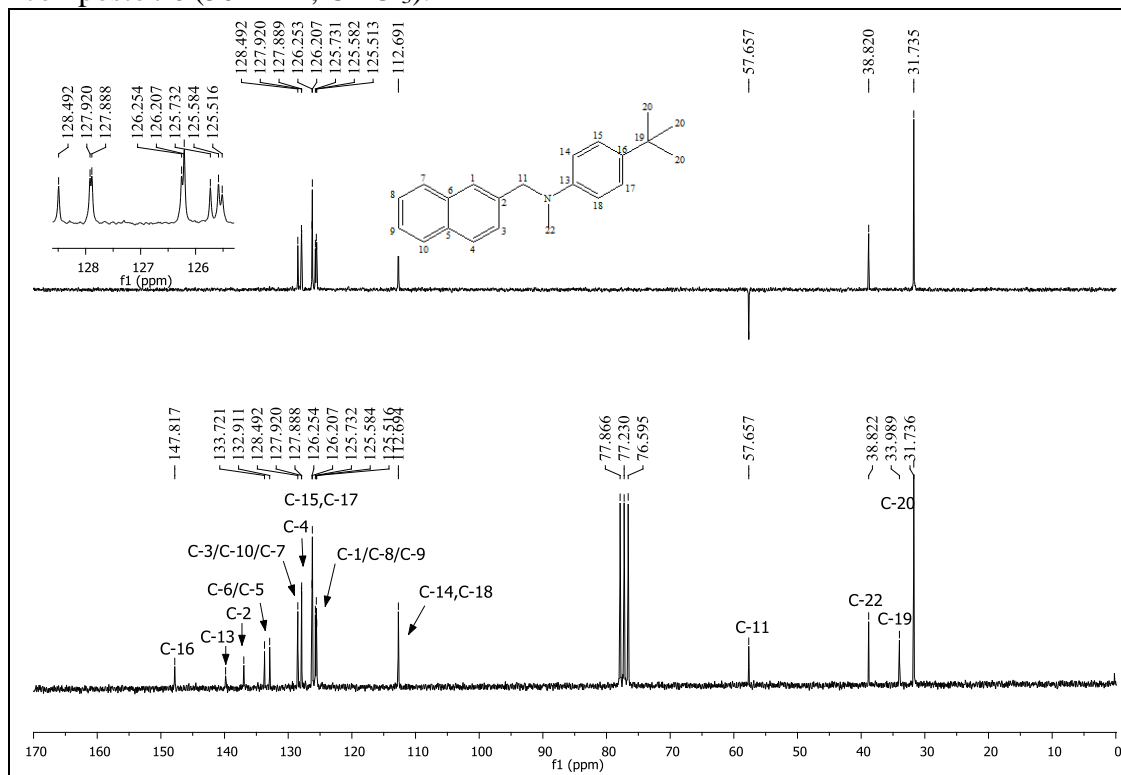


Figura 37 – Espectro de absorção na região do IV de **9c** (DRIFT).

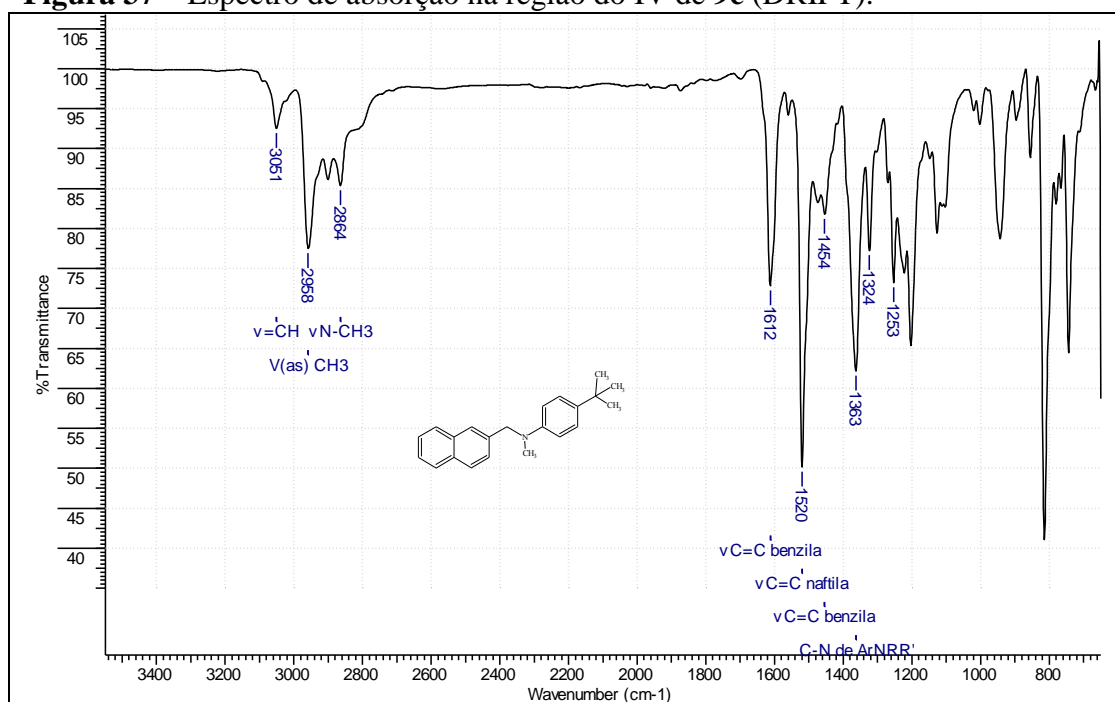


Figura 38 – Espectro de RMN de ¹H do composto **9b.HCl** (200 MHz, DMSO).

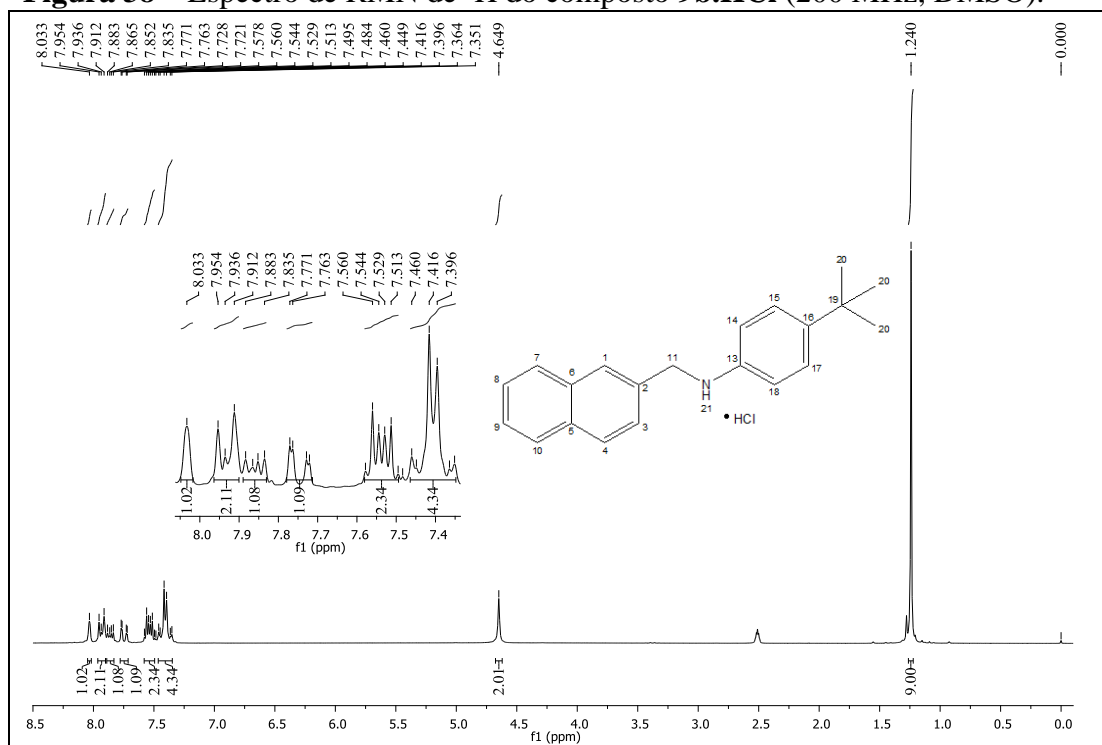


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H do composto **2c.HCl** (200 MHz, DMSO).

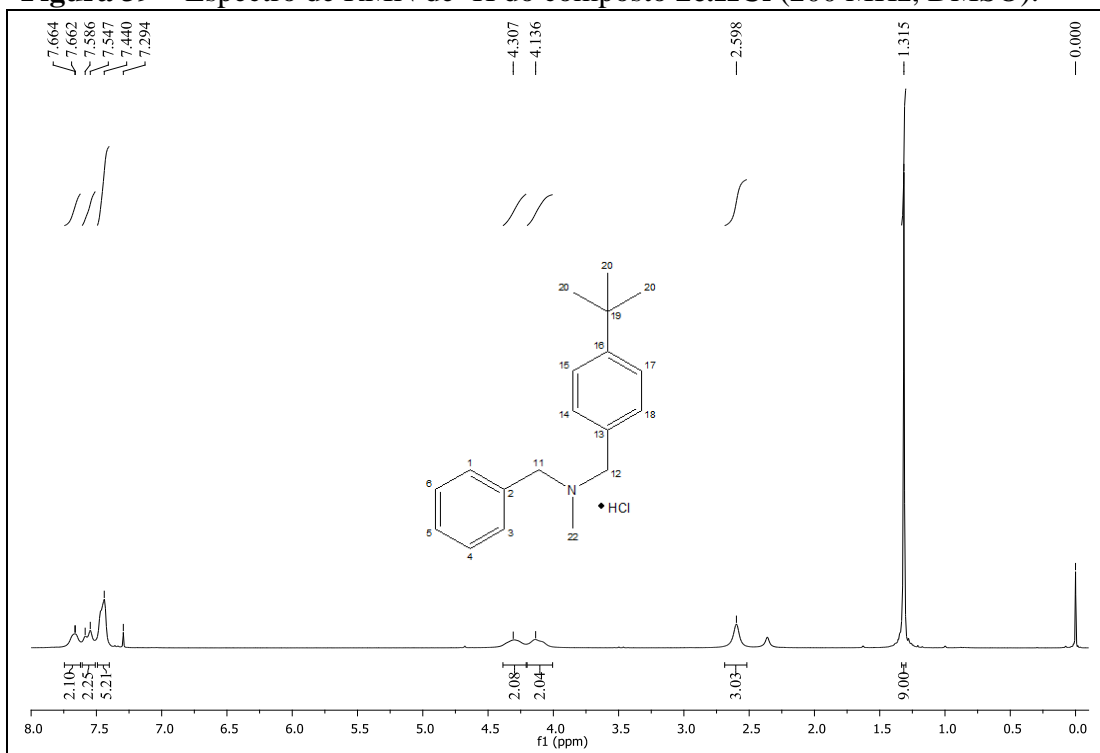


Figura 40 – Espectro de RMN de ^1H do composto **6c.HCl** (200 MHz, DMSO).

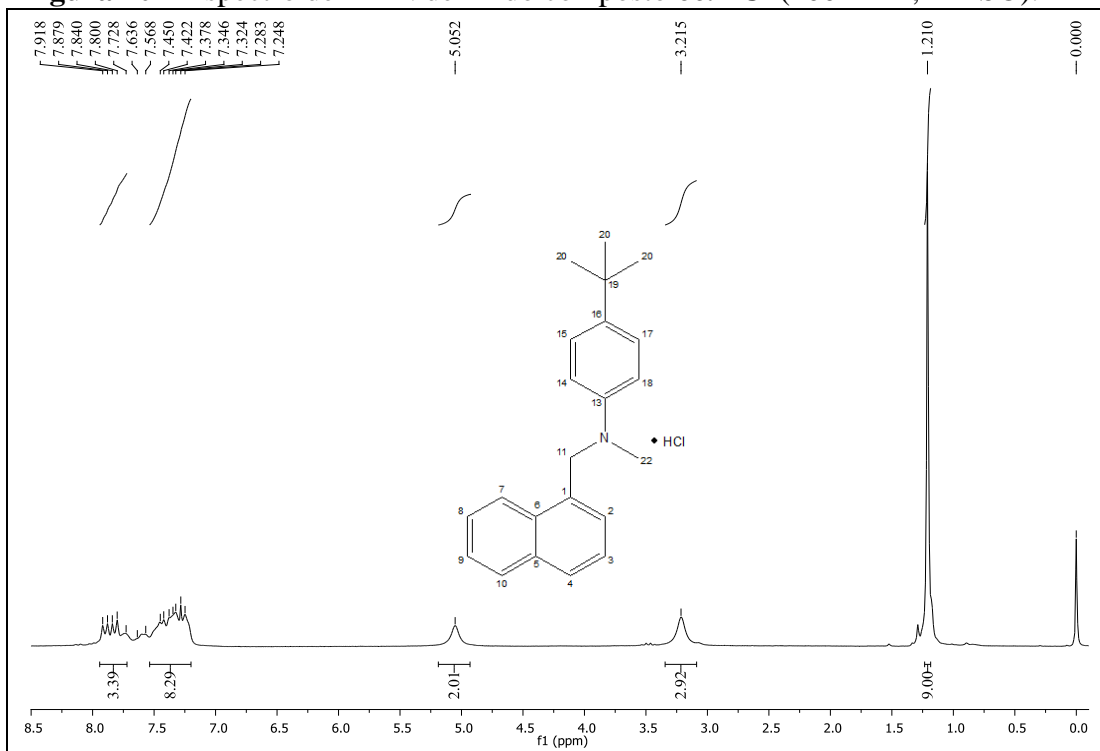
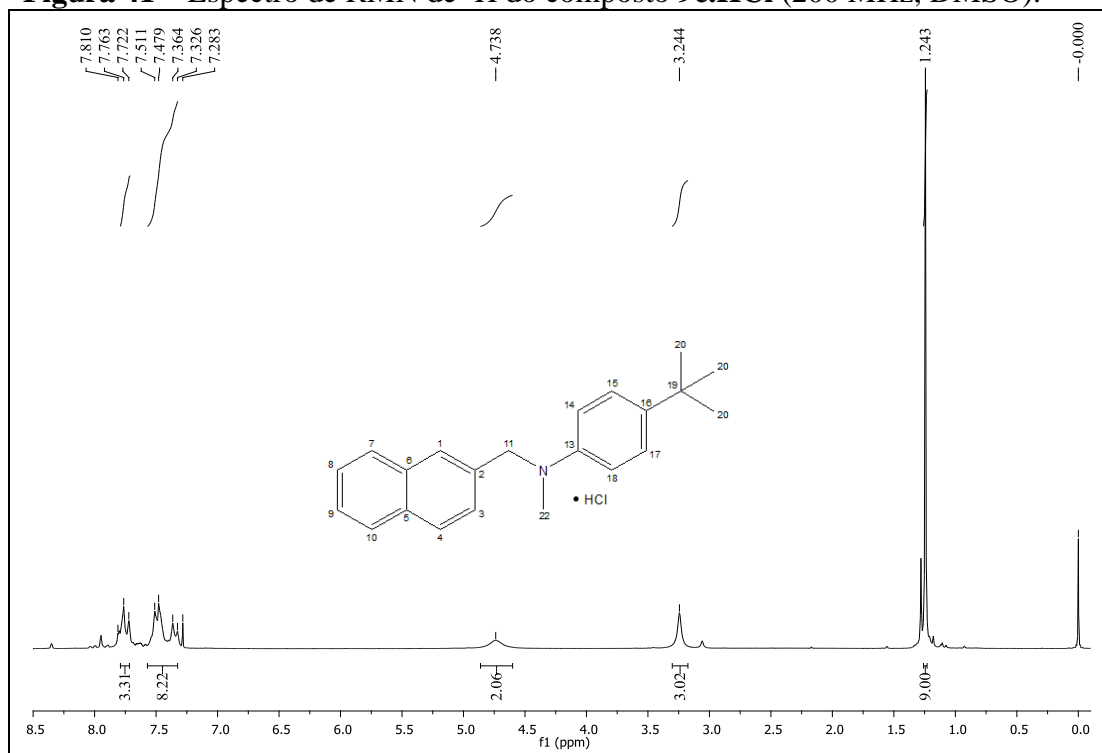


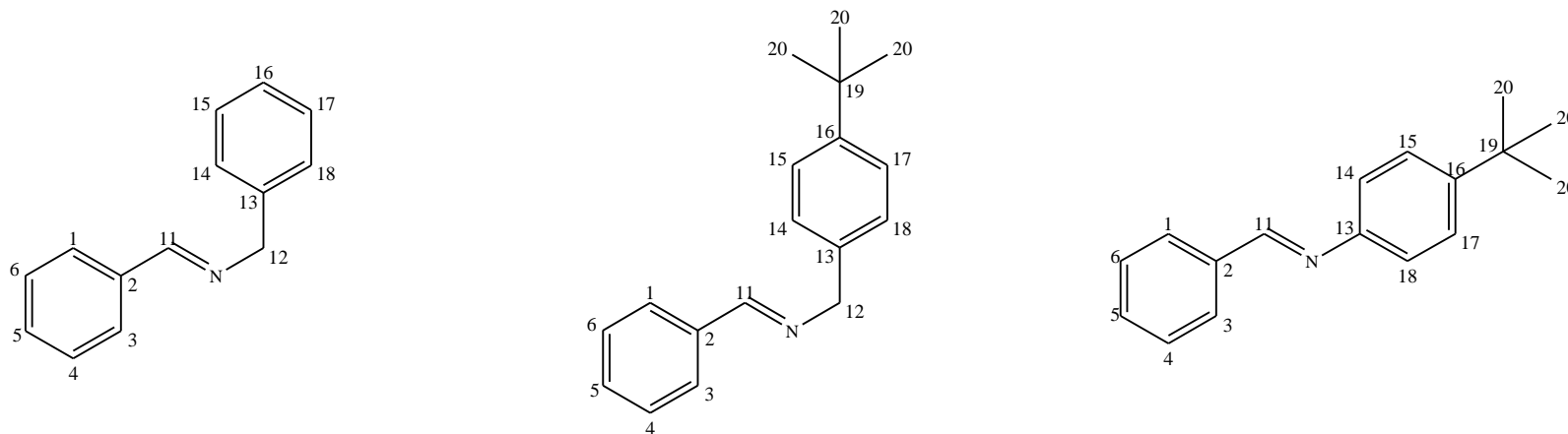
Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H do composto **9c.HCl** (200 MHz, DMSO).



APÊNDICE

Tabelas de dados de RMN de ^1H e ^{13}C

Tabela 10 – Comparação dos dados de RMN ¹H das bases de Schiff **1a**, **2a** e **3a** (CDCl₃, 200 MHz)



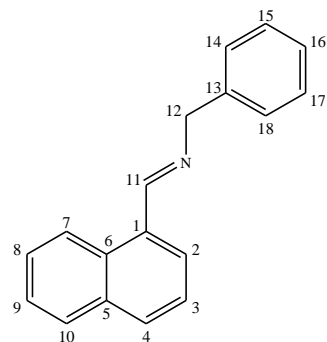
1a

2a

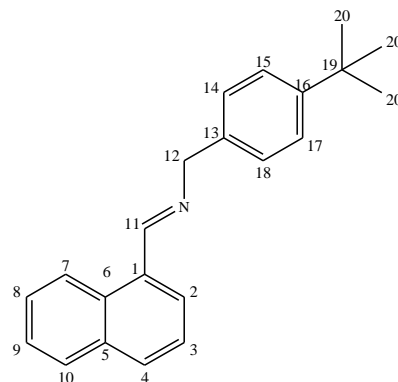
3a

δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
8,38	s	1H: H ₁₁	8,38	s	1H: H ₁₁	8,48	s	1H: H ₁₁
7,78	dd, $J_{1,6} =$ $J_{3,4} = 2,9$ $J_{1,5} = J_{3,5} =$ 6,6	2H: H ₁ , H ₃	7,80 – 7,77	m	2H: H ₁ , H ₃	7,91 – 7,88	m	2H: H ₁ , H ₃
7,42 – 7,24	m	8H: H ₄ - H ₆ , H ₁₄ - H ₁₈	7,43 – 7,35	m	5H: H ₄ - H ₆ , H ₁₅ , H ₁₇	7,47 – 7,39	m	5H: H ₄ - H ₆ , H ₁₅ , H ₁₇
4,81	s	2H: H ₁₂	7,27	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,4$	2H: H ₁₄ , H ₁₈	7,18	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,2$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
			4,79	s	2H: H ₁₂	1,34	s	9H: H ₂₀
			1,31	s	9H: H ₂₀			

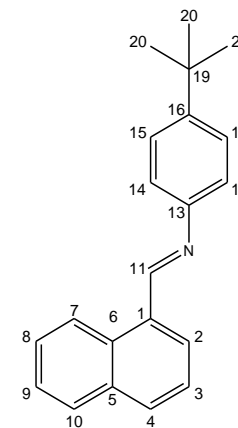
Tabela 11 – Comparação dos dados de RMN ¹H das bases de Schiff **4a**, **5a** e **6a** (CDCl₃, 200 MHz)



4a



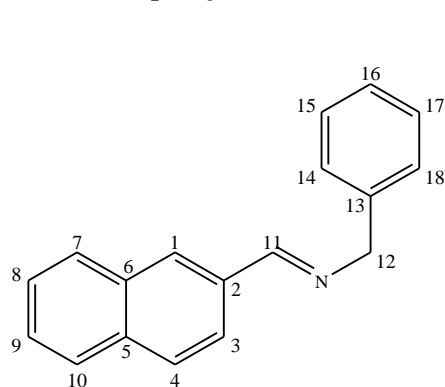
5a



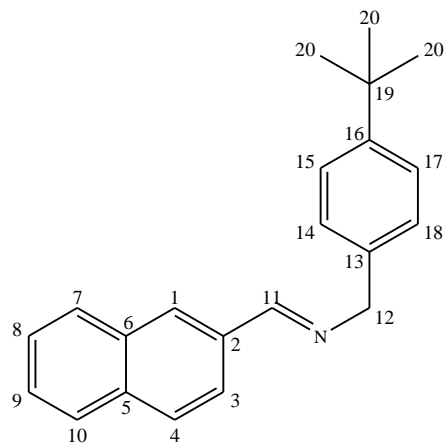
6a

δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
9,03	s	1H: H ₁₁	9,03	s	1H: H ₁₁	9,12	s	1H: H ₁₁
8,95	d, $J_{2,3} = 7,8$	1H: H ₂	8,96	d, $J_{2,3} = 8,2$	1H: H ₂	9,02	d, $J_{2,3} = 8,2$	1H: H ₂
7,95 – 7,86	m	3H: H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,95 – 7,84	m	3H: H ₄ , H ₇ , H ₁₀	8,08	d, $J_{4,3} = 7,0$	1H: H ₄
7,64 – 7,47	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,58 – 7,44	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,96 – 7,87	m	2H: H ₇ , H ₁₀
7,43 – 7,23	m	5H: H ₁₄ - H ₁₈	7,42 – 7,27	m	4H: H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,61 – 7,51	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉
4,95	s	2H: H ₁₂	4,91	s	2H: H ₁₂	7,46	d, $J_{15,14} = J_{17,18}$ $= 8,5$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
			1,32	s	9H: H ₂₀	7,26	d, $J_{14,15} = J_{18,17}$ $= 8,5$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
						1,36	s	9H: H ₂₀

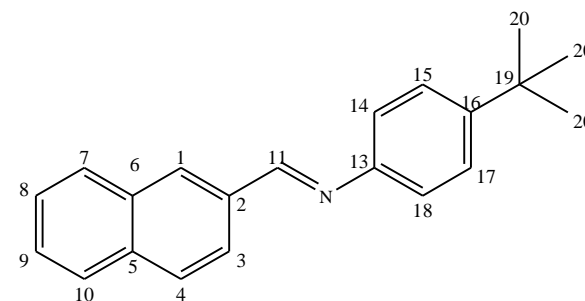
Tabela 12– Comparação dos dados de RMN ¹H das bases de Schiff **7a**, **8a** e **9a** (CDCl₃, 200 MHz)



7a



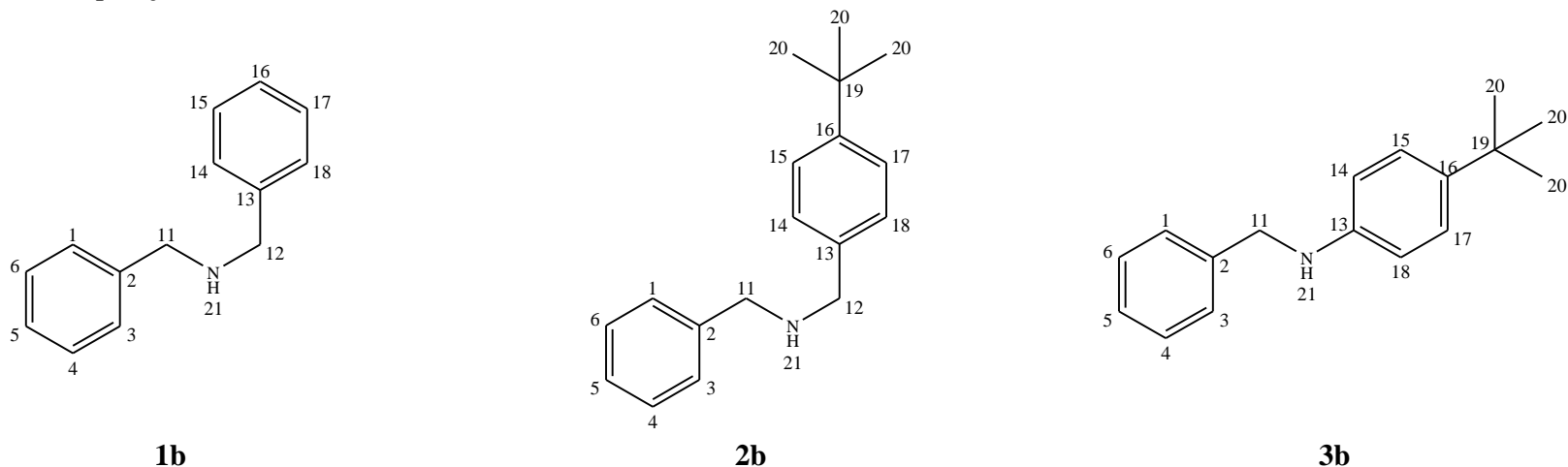
8a



9a

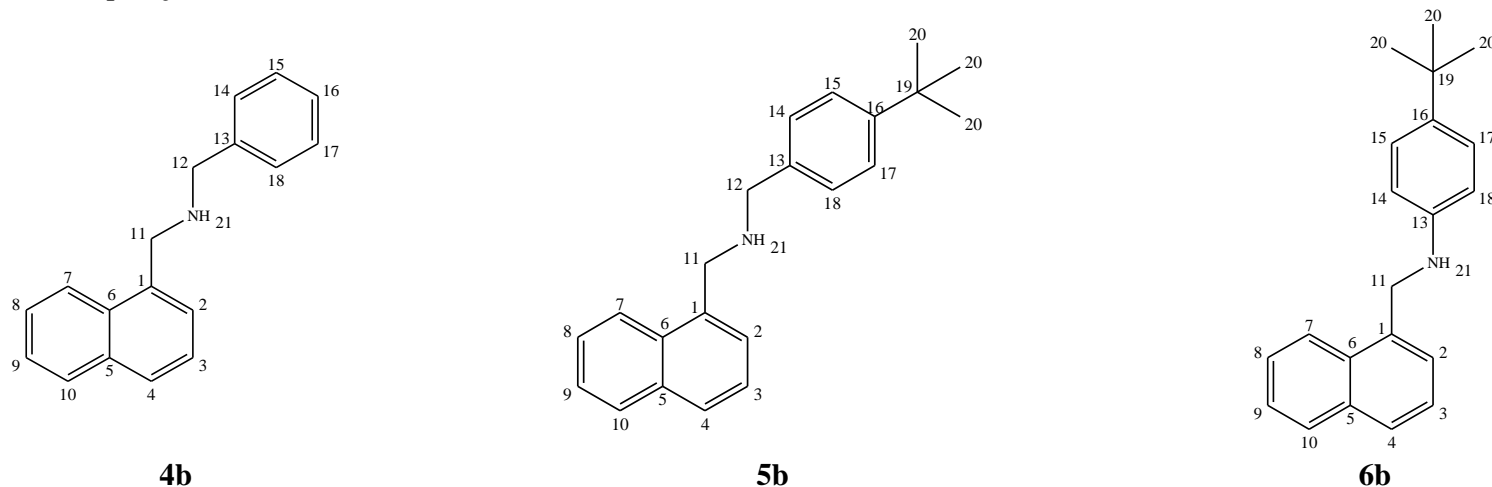
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
8,52	s	1H: H ₁₁	8,53	s	1H: H ₁₁	8,63	s	1H: H ₁₁
8,06 – 8,02	m	2H: H ₁ , H ₃	8,07	s	1H: H ₁	8,19	s	1H: H ₁
7,90 – 7,81	m	3H: H ₄ , H ₇ , H ₁₀	8,02	d, $J_{3,4} = 1,6$	1H: H ₃	8,15	d, $J_{3,4} = 1,6$	1H: H ₃
7,54 – 7,45	m	2H: H ₈ , H ₉	7,91 – 7,82	m	3H: H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,92 – 7,85	m	3H: H ₄ , H ₇ , H ₁₀
7,37 – 7,22	m	5H: H ₁₄ - H ₁₈	7,52 – 7,48	m	2H: H ₈ , H ₉	7,56 – 7,51	m	2H: H ₈ , H ₉
4,87	s	2H: H ₁₂	7,41 – 7,29	m	4H: H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,44	d, $J_{15,14} =$ $J_{17,18} = 8,6$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
			4,85	s	2H: H ₁₂	7,23	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,6$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
			1,32	s	9H: H ₂₀	1,36	s	9H: H ₂₀

Tabela 13– Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas secundárias aromáticas **1b**, **2b** e **3b** (CDCl_3 , 200 MHz)



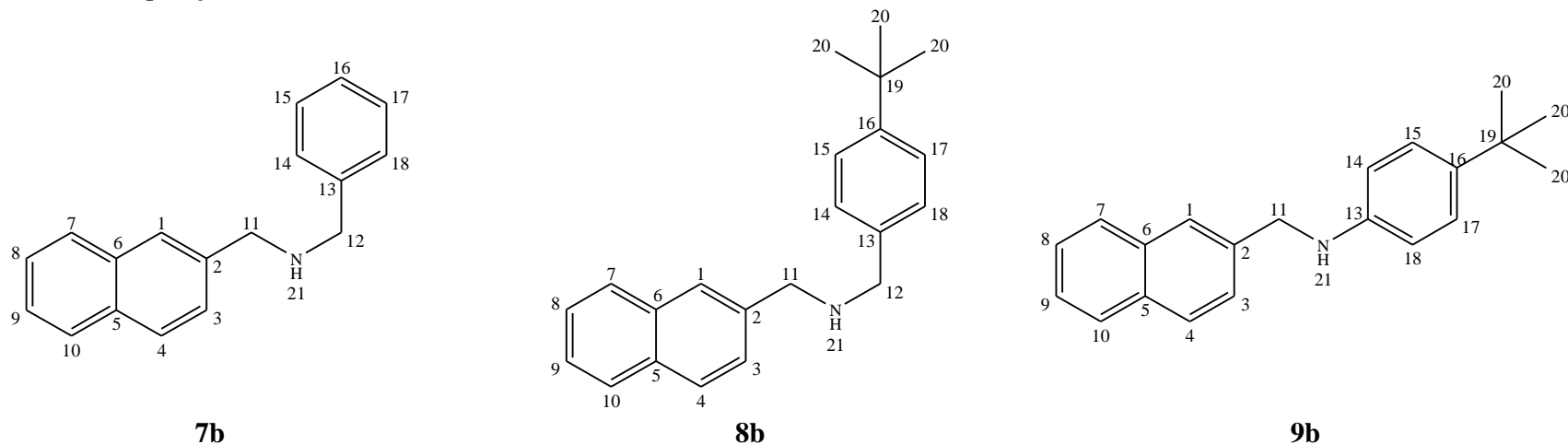
1b			2b			3b		
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
7,35 – 7,23	m	10H: H ₁ , H ₃ -H ₆ , H ₁₄ -H ₁₈	7,38 – 7,23	m	9H: H ₁ , H ₃ -H ₆ , H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,39 – 7,25	m	5H: H ₁ , H ₃ -H ₆
3,81	s	4H: H ₁₁ , H ₁₂	3,82	s	2H: H ₁₂	7,20	d, $J_{15-14} =$ $J_{17-18} = 8,6$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
1,89	s	1H: H ₂₁	3,78	s	2H: H ₁₁	6,61	d, $J_{14-15} =$ $J_{18-17} = 8,6$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
			1,94	s	1H: H ₂₁	4,30	s	2H: H ₁₁
			1,31	s	9H: H ₂₀	3,85	s	1H: H ₂₁
						1,27	s	9H: H ₂₀

Tabela 14 – Comparação dos dados de RMN ¹H das aminas secundárias aromáticas **4b**, **5b** e **6b** (CDCl₃, 200 MHz)



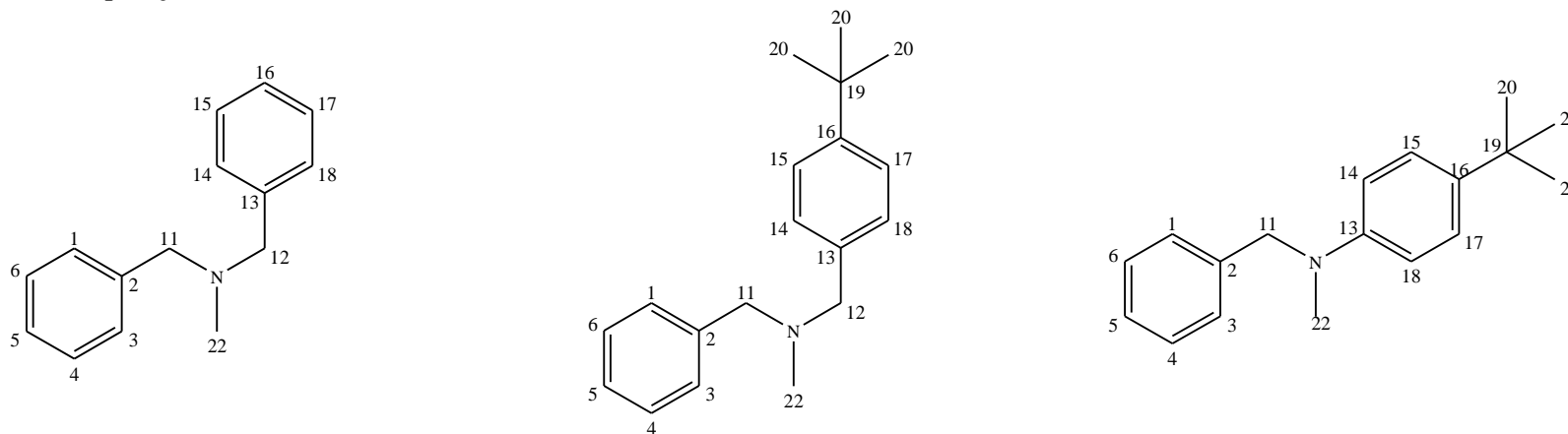
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
8,09 – 8,04	m	1H: H ₇	8,09 – 8,04	m	1H: H ₇	8,11 – 8,06	m	1H: H ₇
7,87 – 7,82	m	1H: H ₁₀	7,87 – 7,82	m	1H: H ₁₀	7,89 – 7,84	m	1H: H ₁₀
7,76	d, $J_{4,3} = 7,8$	1H: H ₄	7,76	d, $J_{4,3} = 8,0$	1H: H ₄	7,80	d, $J_{4,3} = 8,0$	1H: H ₄
7,53 – 7,22	m	9H: H ₂ , H ₃ , H ₈ , H ₉ , H ₁₄ -H ₁₈	7,51 – 7,41	m	4H: H ₂ , H ₃ , H ₈ , H ₉	7,55 – 7,38	M	4H: H ₂ , H ₃ , H ₈ , H ₉
4,23	s	2H: H ₁₁	7,39 – 7,28	m	4H: H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,24	d, $J_{15,14} =$ $J_{17,18} = 8,7$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
3,90	s	2H: H ₁₂	4,24	s	2H: H ₁₁	6,65	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,7$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
2,03	s	1H: H ₂₁	3,88	s	2H: H ₁₂	4,71	s	2H: H ₁₁
			2,12	s	1H: H ₂₁	3,89	s	1H: H ₂₁
			1,32	s	9H: H ₂₀	1,29	s	9H: H ₂₀

Tabela 15 – Comparação dos dados de RMN ^1H das aminas secundárias aromáticas **7b**, **8b** e **9b** (CDCl_3 , 200 MHz)



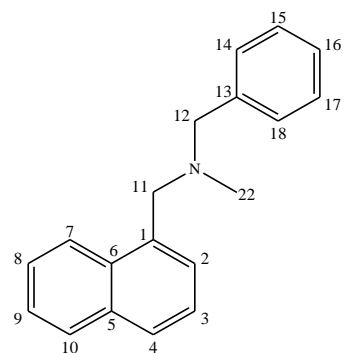
7b			8b			9b		
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
7,83 – 7,77	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,83 – 7,79	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,83 – 7,77	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀
7,50 – 7,42	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,51 – 7,42	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,50 – 7,42	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉
7,36 – 7,22	m	5H: H ₁₄ -H ₁₈	7,39 – 7,27	m	4H: H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,20	d, $J_{15,14} =$ $J_{17,18} = 8,5$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
3,96	s	2H: H ₁₁	3,98	s	2H: H ₁₁	6,64	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,5$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
3,84	s	2H: H ₁₂	3,81	s	2H: H ₁₂	4,45	s	2H: H ₁₁
2,00	s	1H: H ₂₁	2,10	s	1H: H ₂₁	3,80	s	1H: H ₂₁
			1,32	s	9H: H ₂₀	1,27	s	9H: H ₂₀

Tabela 16 – Comparação dos dados de RMN ¹H das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **1c**, **2c** e **3c** (CDCl₃, 200 MHz)

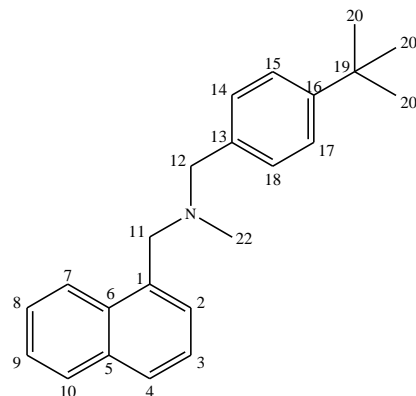


1c			2c			3c		
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
7,39 – 7,23	m	10H: H ₁ , H ₃ -H ₆ , H ₁₄ -H ₁₈	7,39 – 7,23	m	9H: H ₁ , H ₃ - H ₆ , H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,35 – 7,23	m	7H: H ₁ , H ₃ -H ₆ , H ₁₅ , H ₁₇
3,52	s	4H: H ₁₁ , H ₁₂	3,52	s	2H: H ₁₂	6,73	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 9,0$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
2,18	s	3H: H ₂₂	3,51	s	2H: H ₁₁	4,48	s	2H: H ₁₁
			2,19	s	3H: H ₂₂	2,98	s	3H: H ₂₂
			1,31	s	9H: H ₂₀	1,28	s	9H: H ₂₀

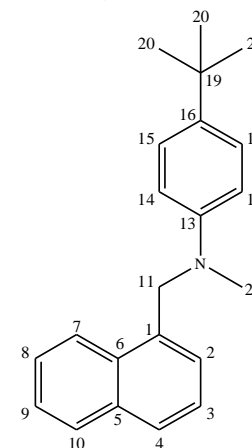
Tabela 17 – Comparação dos dados de RMN ¹H das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **4c**, **5c** e **6c** (CDCl₃, 200 MHz)



4c



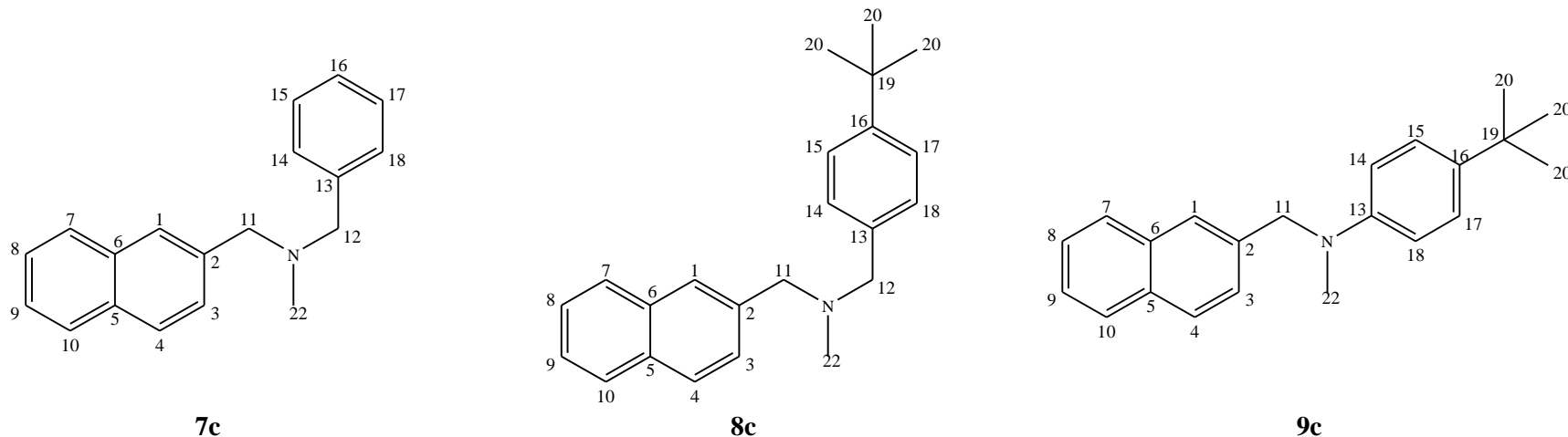
5c



6c

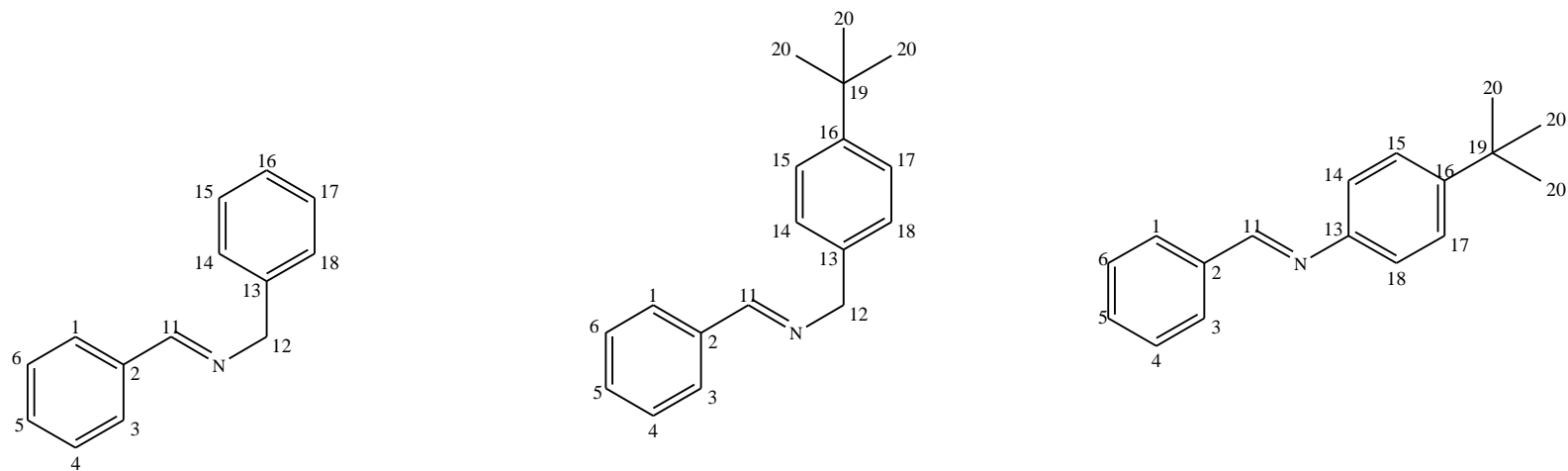
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
8,27 – 8,22	m	1H: H ₇	8,25 – 8,20	m	1H: H ₇	8,01 – 7,97	m	1H: H ₇
7,85 – 7,81	m	1H: H ₁₀	7,85 – 7,80	m	1H: H ₁₀	7,91 – 7,87	m	1H: H ₁₀
7,76	d, $J_{4,3} = 7,6$	1H: H ₄	7,75	d, $J_{4,3} = 7,8$	1H: H ₄	7,79 – 7,74	m	1H: H ₄
7,51 – 7,43	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,49 – 7,42	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉	7,53 – 7,47	m	2H: H ₈ , H ₉
7,39 – 7,20	m	6H: H ₂ , H ₁₄ -H ₁₈	7,38 – 7,22	m	5H: H ₂ , H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	7,40 – 7,37	m	2H: H ₂ , H ₃
3,92	s	2H: H ₁₁	3,92	s	2H: H ₁₁	7,25	d, $J_{15,14} =$ $J_{17,18} = 8,7$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
3,95	s	2H: H ₁₂	3,57	s	2H: H ₁₂	6,74	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,7$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
2,19	s	3H: H ₂₂	2,20	s	3H: H ₂₂	4,92	s	2H: H ₁₁
			1,31	s	9H: H ₂₀	3,03	s	3H: H ₂₂
						1,29	s	9H: H ₂₀

Tabela 18 – Comparação dos dados de RMN ¹H das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **7c**, **8c** e **9c** (CDCl₃, 200 MHz)



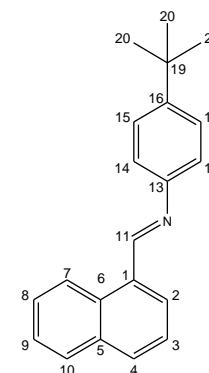
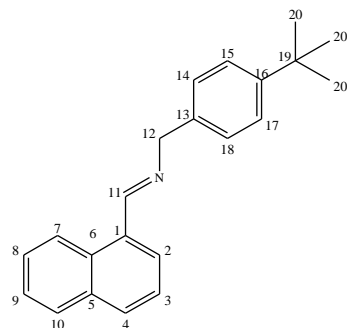
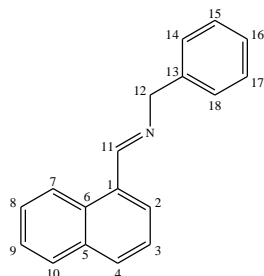
7c			8c			9c		
δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição	δ (ppm)	M, J (Hz)	Integração: Atribuição
7,84 – 7,76	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,83 – 7,77	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀	7,82 – 7,70	m	4H: H ₁ , H ₄ , H ₇ , H ₁₀
7,54	dd, $J_{8,7} = 8,4$ $J_{8,9} = 1,6$	1H: H ₈	7,54	dd, $J_{8,7} = 8,4$ $J_{8,9} = 1,4$	1H: H ₈	7,46 – 7,37	m	3H: H ₃ , H ₈ , H ₉
7,47 – 7,22	m	7H: H ₃ , H ₉ , H ₁₄ -H ₁₈	7,47 – 7,41	m	2H: H ₃ , H ₉	7,26	d, $J_{15,14} =$ $J_{17,18} = 8,4$	2H: H ₁₅ , H ₁₇
3,67	s	2H: H ₁₁	7,38 – 7,28	m	4H: H ₁₄ , H ₁₅ , H ₁₇ , H ₁₈	6,78	d, $J_{14,15} =$ $J_{18,17} = 8,4$	2H: H ₁₄ , H ₁₈
3,56	s	2H: H ₁₂	3,66	s	2H: H ₁₁	4,62	s	2H: H ₁₁
2,22	s	3H: H ₂₂	3,54	s	2H: H ₁₂	3,02	s	3H: H ₂₂
			2,22	s	3H: H ₂₂	1,28	s	9H: H ₂₀
			1,31	s	9H: H ₂₀			

Tabela 19 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das bases de Schiff **1a**, **2a** e **3a** (CDCl_3 , 50 MHz)



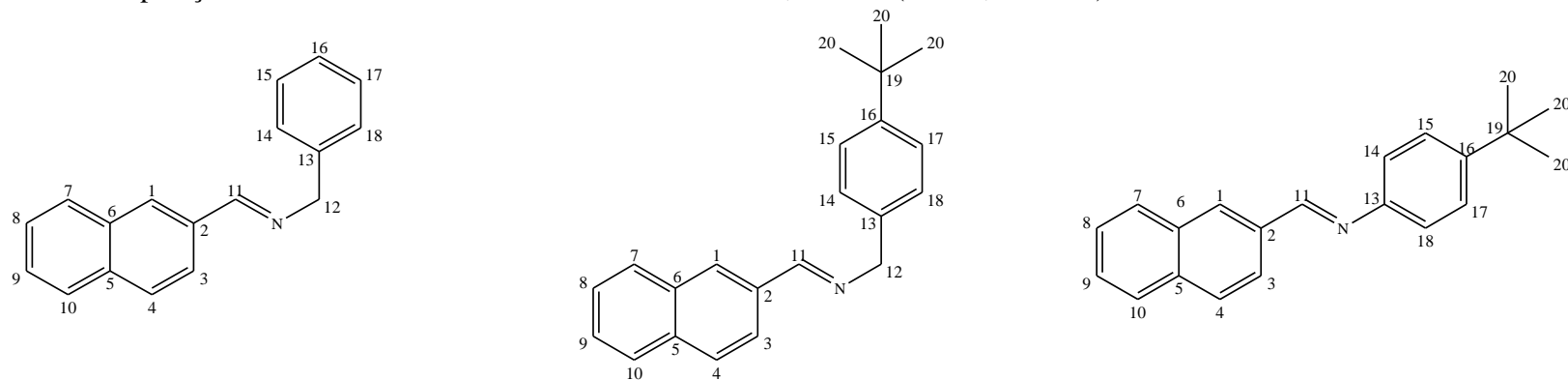
1a		2a		3a	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
162,2	C ₁₁	162,0	C ₁₁	160,0	C ₁₁
139,5	C ₂	150,1	C ₁₆	149,5	C ₁₃
136,3	C ₁₃	136,5	C ₂	149,3	C ₁₆
131,0	C ₅	136,4	C ₁₃	136,5	C ₂
128,8	C ₁ , C ₃	131,0	C ₅	131,4	C ₅
128,7	C ₁₄ , C ₁₈	128,8	C ₁ , C ₃	129,0	C ₁ , C ₃ , C ₄ , C ₆
128,5	C ₄ , C ₆	128,5	C ₄ , C ₆	126,2	C ₁₅ , C ₁₇
128,2	C ₁₅ , C ₁₇	127,9	C ₁₄ , C ₁₈	120,8	C ₁₄ , C ₁₈
127,2	C ₁₆	125,6	C ₁₅ , C ₁₇	34,7	C ₁₉
65,2	C ₁₂	65,0	C ₁₂	31,6	C ₂₀
		34,7	C ₁₉		
		31,6	C ₂₀		

Tabela 20 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das bases de Schiff **4a**, **5a** e **6a** (CDCl_3 , 50 MHz)



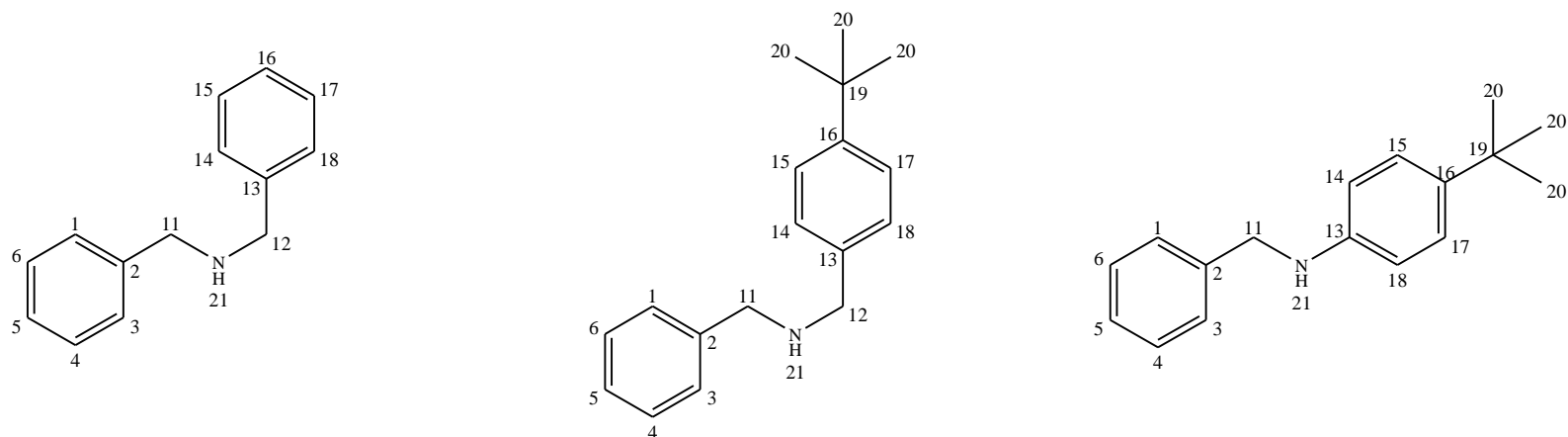
4a		5a		6a	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
161,9	C ₁₁	161,7	C ₁₁	159,6	C ₁₁
139,7	C ₁₃	150,1	C ₁₆	150,1	C ₁₃
134,0	C ₁	136,7	C ₁₃	149,3	C ₁₆
131,7	C ₆	134,0	C ₁	134,1	C ₆
131,5	C ₅	132,0	C ₆	132,0	C ₄
131,3	C ₄	132,0	C ₅	131,8	C ₅
129,3	C ₁₀	131,3	C ₄	131,7	C ₁
128,8	C ₇	129,2	C ₁₀	129,8	C ₁₀
128,7	C ₁₄ , C ₁₇	129,0	C ₇	129,0	C ₇
128,2	C ₁₅ , C ₁₇	127,9	C ₁₄ , C ₁₈	127,6	C ₃
127,4	C ₃	127,4	C ₉	126,4	C ₁₅ , C ₁₇
127,2	C ₉	126,2	C ₈	126,3	C ₈ , C ₉
126,2	C ₈	125,6	C ₁₅ , C ₁₇	125,5	C ₂
125,4	C ₂	125,4	C ₃	120,8	C ₁₄ , C ₁₈
124,6	C ₁₆	124,6	C ₂	34,7	C ₁₉
		66,0	C ₁₂	31,7	C ₂₀
		34,7	C ₁₉		
		31,6	C ₂₀		

Tabela 21 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das bases de Schiff **7a**, **8a** e **9a** (CDCl_3 , 50 MHz)



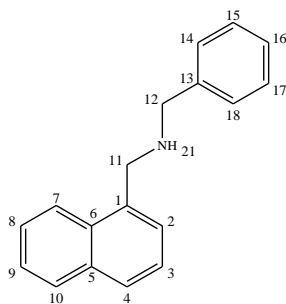
7a		8a		9a	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
162,2	C ₁₁	162,0	C ₁₁	159,9	C ₁₁
139,5	C ₁₃	150,1	C ₁₆	149,5	C ₁₃
135,0	C ₂	136,5	C ₅	135,2	C ₁₆
134,0	C ₅	134,9	C ₁₃	134,2	C ₅
133,3	C ₆	134,1	C ₂	133,3	C ₆
130,3	C ₄	133,3	C ₆	131,4	C ₂
128,8	C ₁₀	130,3	C ₄	129,0	C ₁₀
128,7	C ₁₄ , C ₁₈	128,8	C ₁₀	128,9	C ₇
128,7	C ₇	128,6	C ₇	128,1	C ₉
128,2	C ₁₅ , C ₁₇	128,1	C ₁	127,7	C ₇
128,1	C ₁	128,0	C ₁₄ , C ₁₈	126,8	C ₁
127,3	C ₉	127,3	C ₉	126,3	C ₁₅ , C ₁₇
127,2	C ₈	126,6	C ₈	124,2	C ₃
126,7	C ₃	125,7	C ₁₅ , C ₁₇	120,8	C ₁₄ , C ₁₈
124,1	C ₁₆	124,2	C ₃	34,7	C ₁₉
65,3	C ₁₂	65,1	C ₁₂	31,7	C ₂₀
		34,7	C ₁₉		
		31,6	C ₂₀		

Tabela 22– Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas secundárias aromáticas **1b**, **2b** e **3b** (CDCl_3 , 50 MHz)

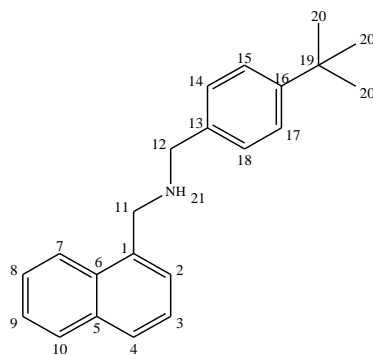


1b		2b		3b	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
140,4	C ₂ ,C ₁₃	150,1	C ₁₆	145,8	C ₁₃
128,6	C ₄ , C ₆ , C ₁₅ , C ₁₇	140,4	C ₂	140,7	C ₂
128,4	C ₁ , C ₃ , C ₁₄ , C ₁₈	137,3	C ₁₃	139,7	C ₁₆
127,2	C ₅ , C ₁₆	128,6	C ₄ , C ₆	128,8	C ₄ , C ₆
53,3	C ₁₁ , C ₁₂	128,4	C ₁ , C ₃	127,8	C ₁ , C ₃
		128,1	C ₁₄ , C ₁₈	127,4	C ₅
		127,2	C ₅	126,2	C ₁₅ , C ₁₇
		53,4	C ₁₁	112,9	C ₁₄ , C ₁₈
		52,9	C ₁₂	49,0	C ₁₁
		34,7	C ₁₉	34,1	C ₁₉
		31,6	C ₂₀	31,7	C ₂₀

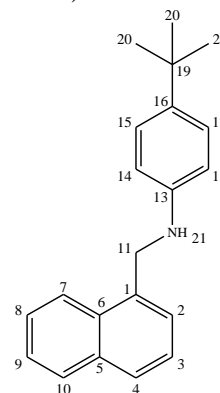
Tabela 23 – Comparação dos dados de RMN ¹³C das aminas secundárias aromáticas **4b**, **5b** e **6b** (CDCl₃, 50 MHz)



4b



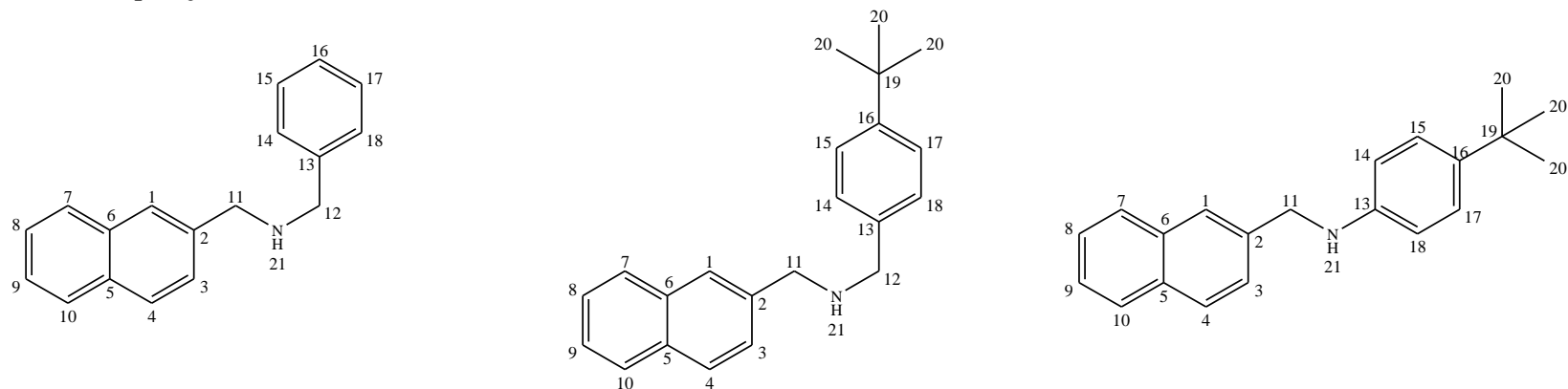
5b



6b

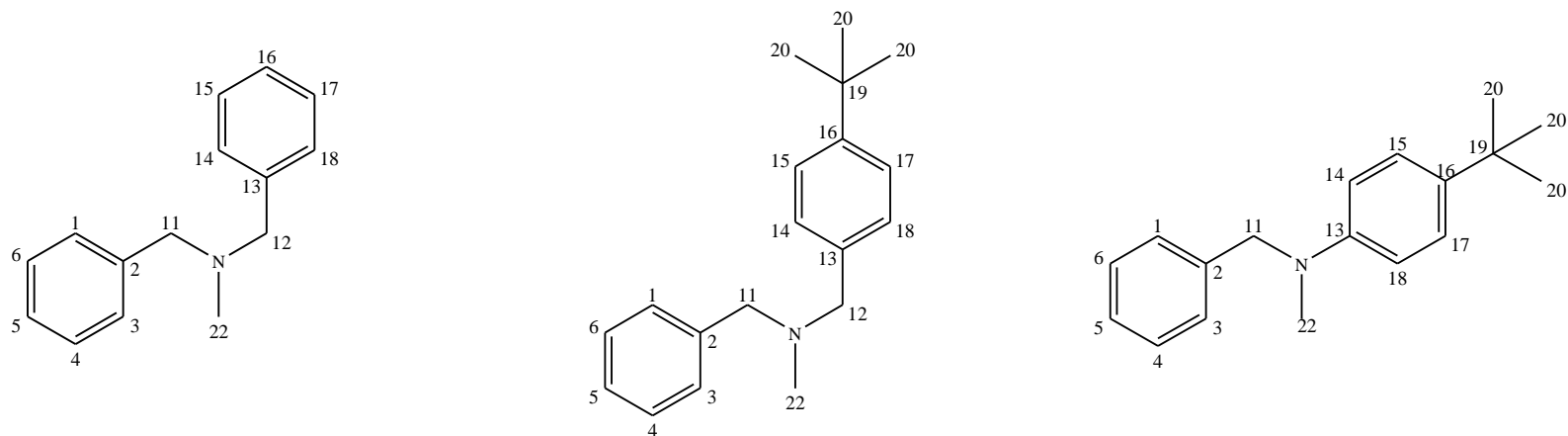
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
140,3	C ₁₃	150,2	C ₁₆	146,0	C ₁₃
135,8	C ₁	137,3	C ₁	140,7	C ₁₆
134,1	C ₅	135,9	C ₁₃	134,7	C ₁
132,0	C ₆	134,1	C ₅	134,1	C ₅
128,9	C ₁₀	132,0	C ₆	131,8	C ₆
128,6	C ₁₅ , C ₁₇	128,9	C ₁₀	128,9	C ₁₀
128,5	C ₁₄ , C ₁₈	128,2	C ₁₄ , C ₁₈	128,4	C ₃
128,0	C ₁₆	128,0	C ₃	126,5	C ₄
127,3	C ₃	126,3	C ₄	126,4	C ₇
126,4	C ₄	126,2	C ₈	126,3	C ₁₅ , C ₁₇
126,3	C ₈	125,8	C ₉	126,0	C ₈
125,8	C ₉	125,6	C ₂	125,7	C ₉
125,6	C ₂	125,5	C ₁₅ , C ₁₇	123,9	C ₂
123,9	C ₇	123,9	C ₇	120,8	C ₁₄ , C ₁₈
53,8	C ₁₂	53,5	C ₁₂	47,0	C ₁₁
50,9	C ₁₁	50,9	C ₁₁	34,1	C ₁₉
		34,7	C ₁₉	31,8	C ₂₀
		31,6	C ₂₀		

Tabela 24 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas secundárias aromáticas **7b**, **8b** e **9b** (CDCl_3 , 50 MHz)



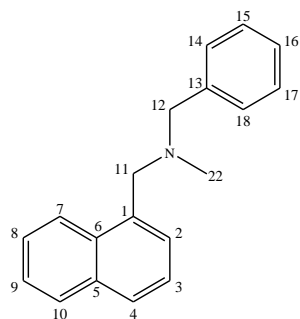
7b		8b		9b	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
140,0	C ₁₃	150,2	C ₁₆	145,8	C ₁₃
137,5	C ₂	137,8	C ₂	140,8	C ₁₆
133,6	C ₆	137,2	C ₆	137,2	C ₂
132,9	C ₅	133,6	C ₁₃	133,7	C ₆
128,7	C ₁₅ , C ₁₇	132,9	C ₅	133,0	C ₅
128,5	C ₁₄ , C ₁₈	128,3	C ₃	128,5	C ₃
128,3	C ₃	128,2	C ₁₄ , C ₁₈	128,0	C ₁₀
127,9	C ₁₀	127,9	C ₁₀	127,9	C ₇
127,3	C ₄	126,8	C ₄	126,3	C ₄
126,8	C ₁	126,8	C ₁	126,3	C ₁₅ , C ₁₇
126,3	C ₈	126,2	C ₈	126,2	C ₁
126,8	C ₁₆	125,8	C ₉	126,0	C ₈
126,2	C ₈	125,6	C ₁₅ , C ₁₇	125,9	C ₉
125,8	C ₉	53,4	C ₁₁	113,1	C ₁₄ , C ₁₈
53,2	C ₁₁	52,9	C ₁₂	49,2	C ₁₁
53,2	C ₁₂	50,9	C ₁₁	34,1	C ₁₉
		34,7	C ₁₉	31,7	C ₂₀
		31,6	C ₂₀		

Tabela 25 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **1c**, **2c** e **3c** (CDCl_3 , 50 MHz)

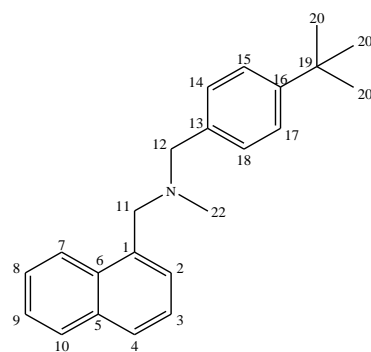


1c		2c		3c	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
139,5	C ₂ , C ₁₃	150,1	C ₁₆	147,7	C ₁₃
129,1	C ₁ , C ₃ , C ₁₄ , C ₁₈	139,4	C ₂	139,7	C ₁₆
128,4	C ₄ , C ₆ , C ₁₅ , C ₁₇	136,2	C ₁₃	139,4	C ₂
127,1	C ₅ , C ₁₆	129,2	C ₁ , C ₃	128,7	C ₄ , C ₆
62,1	C ₁₁ , C ₁₂	128,9	C ₄ , C ₆	127,1	C ₁ , C ₃
42,4	C ₂₂	128,4	C ₁₄ , C ₁₈	127,1	C ₅
		127,1	C ₅	126,2	C ₁₅ , C ₁₇
		125,3	C ₁₅ , C ₁₇	112,6	C ₁₄ , C ₁₈
		62,0	C ₁₁	57,3	C ₁₁
		61,7	C ₁₂	38,8	C ₂₂
		42,4	C ₂₂	34,0	C ₁₉
		34,7	C ₁₉	31,0	C ₂₀
		31,6	C ₂₀		

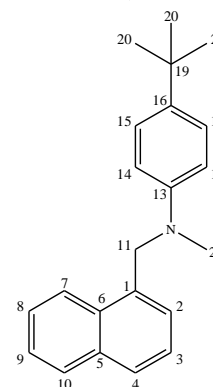
Tabela 26 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **4c**, **5c** e **6c** (CDCl_3 , 50 MHz)



4c



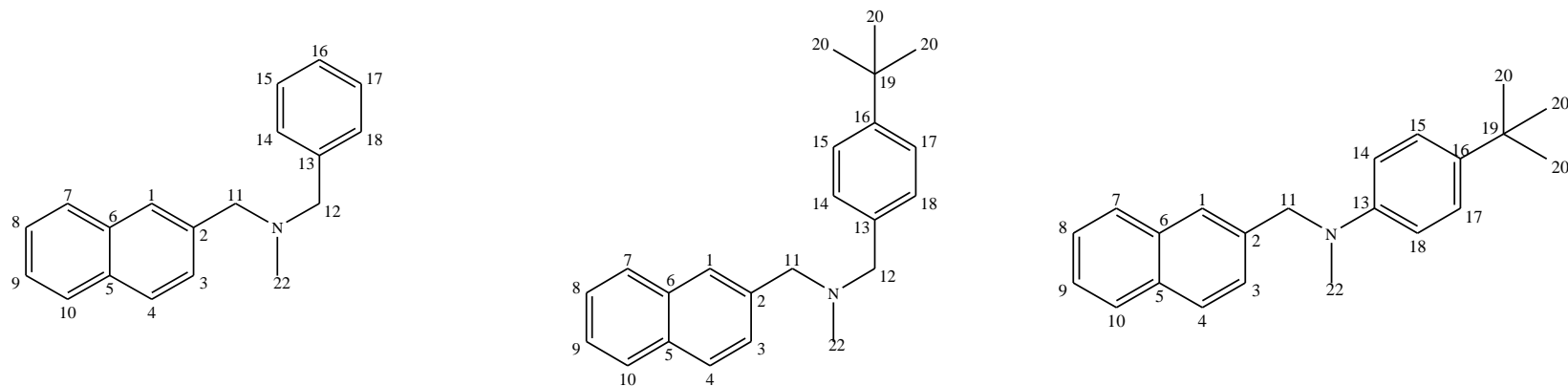
5c



6c

δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
139,6	C ₁₃	150,0	C ₁₆	147,7	C ₁₃
135,2	C ₁	136,5	C ₁	139,7	C ₁₆
134,1	C ₅	135,3	C ₅	134,0	C ₁
132,7	C ₆	134,1	C ₆	133,7	C ₅
129,3	C ₁₄ , C ₁₈	132,7	C ₁₃	131,5	C ₆
128,6	C ₁₀	129,0	C ₁₄ , C ₁₈	129,1	C ₁₀
128,4	C ₁₅ , C ₁₇	128,1	C ₃	127,7	C ₃
128,1	C ₁₆	127,6	C ₄	126,2	C ₄ , C ₁₅ , C ₁₇
127,6	C ₃	125,8	C ₈	125,8	C ₈ , C ₉
127,2	C ₄	125,7	C ₉	124,5	C ₂
125,9	C ₈	125,3	C ₁₅ , C ₁₇ , C ₂	123,0	C ₇
125,8	C ₉	125,1	C ₇	112,4	C ₁₄ , C ₁₈
126,2	C ₈	62,3	C ₁₂	55,2	C ₁₁
125,8	C ₉	60,7	C ₁₁	38,7	C ₂₂
125,3	C ₂	42,6	C ₂₂	34,0	C ₁₉
125,1	C ₇	34,7	C ₁₉	31,7	C ₂₀
62,6	C ₁₂	31,6	C ₂₀		
60,7	C ₁₁				
42,5	C ₂₂				

Tabela 27 – Comparação dos dados de RMN ^{13}C das aminas terciárias aromáticas *N*-metiladas **7c**, **8c** e **9c** (CDCl_3 , 50 MHz)



7c		8c		9c	
δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição	δ (ppm)	Atribuição
139,5	C ₁₃	150,0	C ₁₆	147,8	C ₁₆
137,2	C ₂	137,3	C ₂	139,8	C ₁₃
133,6	C ₆	136,3	C ₆	137,0	C ₂
133,0	C ₅	133,6	C ₁₃	133,7	C ₆
129,2	C ₁₄ , C ₁₈	133,0	C ₅	132,9	C ₅
128,5	C ₁₅ , C ₁₇	128,9	C ₁₄ , C ₁₈	128,5	C ₃
128,1	C ₃	128,1	C ₃	127,9	C ₁₀
127,9	C ₁₀	127,9	C ₇	127,9	C ₇
127,9	C ₇	127,6	C ₄	126,3	C ₄
127,6	C ₁₆	127,5	C ₁	126,2	C ₁₅ , C ₁₇
127,5	C ₄	126,1	C ₈	125,7	C ₁
127,2	C ₁	125,7	C ₉	125,6	C ₈
126,1	C ₈	125,3	C ₁₅ , C ₁₇	125,5	C ₉
125,7	C ₉	62,2	C ₁₁	112,7	C ₁₄ , C ₁₈
62,2	C ₁₁	61,8	C ₁₂	57,7	C ₁₁
62,2	C ₁₂	42,6	C ₂₂	38,8	C ₂₂
62,6	C ₁₂	34,7	C ₁₉	34,0	C ₁₉
42,5	C ₂₂	31,6	C ₂₀	31,7	C ₂₀