



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG
Pró-reitora de Pesquisa e Pós-graduação
Programa de Pós-Graduação em Química
Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700. Alfenas/MG. CEP 37130-001
Telefax: (35) 3701-9262



BÁRBARA FARCHI FARIAS

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-
Leishmania DE DERIVADOS DE BENZOFENONA**

Alfenas/MG

2020

BÁRBARA FARCHI FARIAS

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Leishmania* DE
DERIVADOS DE BENZOFENONA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Profa. Danielle Ferreira Dias
Coorientadora: Profa. Daniela Aparecida Chagas de Paula

Alfenas/MG

2020

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas

F224p Farias, Bárbara Farchi.
Planejamento, síntese e avaliação da atividade anti-*Leishmania* de derivados de benzofenona. / Bárbara Farchi Farias. – Alfenas/MG, 2020.

129 f. : il. –
Orientadora: Danielle Ferreira Dias
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, 2020.
Bibliografia.

1.Leishmaniose. 2.Relação estrutura-atividade. 3. Doenças Negligenciadas. I. Dias, Danielle Ferreira. II. Título.

CDD-547

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-*Leishmania* DE DERIVADOS DE BENZOFENONA

A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 28 de fevereiro de 2020

Profa. Dra. Danielle Ferreira Dias
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Alexandre Carvalho Bertoli
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. Stefânia Neiva Lavorato
Instituição: Universidade Federal do Oeste da Bahia



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Ferreira Dias, Presidente**, em 28/02/2020, às 11:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Carvalho Bertoli, Usuário Externo**, em 28/02/2020, às 11:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **STEFANIA NEIVA LAVORATO, Usuário Externo**, em 28/02/2020, às 11:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0268714** e o código CRC **B582F78A**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por me proteger e abençoar em todos os momentos de minha vida.

À minha mãe, Maristela, e meu pai, Vandeir, por me proporcionarem a oportunidade de continuar estudando em outra cidade, correndo atrás de meus sonhos. Por sempre me mostrarem que sou capaz de lutar sozinha, e me acolherem em seus braços em todos os momentos de dificuldade. Minha avó, Hermínia, por ser meu maior motivo de buscar reconhecimento e orgulho. Meu padrinho, José Antônio, por sempre me apoiar e me motivar em todas as minhas escolhas, se fazendo presente mesmo com toda distância.

À Universidade Federal de Alfenas, em especial ao Instituto de Química, por todo o conhecimento compartilhado.

À professora Danielle, por me orientar da melhor forma possível. O meu muito obrigada por todos os ensinamentos e conselhos.

Às professoras Daniela e Marisi, que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

À Laís e Tayná, que durante dois anos me acompanharam nas minhas pesquisas, estando presentes dentro e fora da universidade, tornando-se indispensáveis na minha vida em Alfenas. Aos meus amigos de Unifal, principalmente às minhas companheiras de apartamento, que sempre estiveram ao meu lado sendo meu ombro amigo e minha família enquanto estou longe de casa.

Aos membros da banca, pela disposição e pelas contribuições que complementarão o trabalho.

Aos companheiros do Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, pelos ensinamentos, incentivo e amizade. Obrigada por me acolherem tão bem.

Agradeço também à FAPEMIG/CNPq/MS/SES-MG – Programa Pesquisa para o SUS – PPSUS, APQ- 03701-17 pelo apoio financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

A leishmaniose é uma doença presente em diversos países, principalmente nos tropicais e subtropicais em desenvolvimento, onde a presença dos insetos vetores é grande. Os hospedeiros mamíferos contraem a doença quando são picados pela fêmea infectada do inseto transmissor, criando um ciclo biológico de proliferação do parasito *Leishmania*. Sua elevada taxa de letalidade (8,8% da leishmaniose visceral) e o uso de medicamentos que causam efeitos indesejados tem despertado o interesse de pesquisas para o desenvolvimento de fármacos de fácil administração e com menos efeitos colaterais como dor no local da aplicação, cardio e gastrotoxicidade, entre outros. Esse trabalho teve como objetivo o planejamento, síntese de novos candidatos a fármacos com estrutura derivada de benzofenona, de fácil administração e alta atividade contra o parasito *Leishmania*. Inicialmente, o planejamento foi realizado por meio de um modelo de previsão desenvolvido com base em dados publicados. Realizou-se uma busca detalhada e minuciosa na literatura por derivados de benzofenona com avaliação da atividade anti-*Leishmania*. Também foram considerados dados para xantonas devido à semelhança estrutural entre estas e benzofenonas. A partir dos dados compilados foram realizadas análises estatísticas para auxiliar na escolha dos melhores descritores químicos e substituintes responsáveis pela atividade relatada. A partir do resultado das análises, foram propostas substâncias, e as mais promissoras foram sintetizadas. Paralelamente utilizou-se o modelo criado para previsão da atividade de alguns derivados disponíveis no laboratório. Estes foram avaliados *in vitro* frente às formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi* respectivamente, o qual foi observada valores de CI_{50} abaixo de 30 μM , muito promissoras. Consideramos o modelo de previsão adequado para a atividade desejada uma vez que este conseguiu um índice de acerto de 86%.

Palavras-chave: Leishmaniose. Relação estrutura-atividade. Doenças Negligenciadas.

ABSTRACT

Leishmaniasis is a vector-borne disease that is widespread in several areas, mainly in tropical, subtropical and developing countries, where the presence of insect vectors is larger. Mammalian hosts contract the disease when they are bitten by the infected female of the transmitting insect, creating a biological cycle of proliferation of the *Leishmania* parasite. Its high mortality rate and the use of drugs that cause undesired harmful effects have aroused great interest among researchers for the development of drugs that are easier to administer and with fewer adverse effects such as pain at the application site, cardio, gastrotoxicity and others. This work aims to plan and demonstrate new drug candidates with structures derived from benzophenones, which are easy to administer and highly active against the *Leishmania* parasite. Initially, the planning was carried out using a classification method that was developed based on the data of antileishmanial activity that has been already published. It was conducted a detailed and thorough search in the literature for benzophenones derivatives with an assessment of anti-*Leishmania* activity. We also considered data for xanthenes due to their structural similarity with benzophenones and based on the compiled data, some statistical analyzes were performed to help choose the best chemical descriptors and substituents responsible for the reported activity. Therefore, from the result of the method, new substances were proposed, and the most promising ones were synthesized, then, the method developed to predict the activity of some derivatives pre-available in the laboratory was used. These structures were evaluated *in vitro* against the promastigote and amastigote forms of *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi* respectively, which showed very promising CI_{50} values below 30 μ M. By the results of the classification method we consider it to be appropriate for predicting the activity of new derivatives since it has achieved a hit rate of 86%.

Keywords: Leishmaniasis. Structure-activity relationship. Neglected diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Ciclo biológico da Leishmaniose	15
Figura 2 - Estrutura da benzofenona.....	18
Figura 3 - Representação das estruturas da benzofenona e xantona e a numeração usada para a descrição dos grupos substituintes	23
Figura 4 - Plano de síntese dos derivados propostos	42
Figura 5 - Rota sintética para obtenção de BF-4, BF-5 e BF-6, e posteriormente BF-7, BF-8 e BF-9.....	43
Figura 6 - Mecanismo de reação proposto para síntese de BF-4, BF-5 e BF-6	43
Figura 7 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-4	44
Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de BF-4.....	45
Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de BF-4.....	46
Figura 10 - Mecanismo de reação proposto para síntese de BF-7, BF-8 e BF-9	47
Figura 11 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-7	48
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de BF-7.....	49
Figura 13 - Espectro de DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) e RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de BF-7	50
Figura 14 - Representação esquemática da síntese de BF-10, BF-11 e BF-12	50
Figura 15 – Mecanismo de reação proposto para síntese de BF-10, BF-11 e BF-12...	51
Figura 16 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-10	52
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de BF-10.....	53
Figura 18 - Espectro de DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) e RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de BF-10.....	54
Figura 19 - Representação esquemática para síntese de BF-13 e BF-15.....	55
Figura 20 - Mecanismo de reação proposto para síntese de BF-13 e BF-15	55
Figura 21 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-13	56
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de BF-13.....	57
Figura 23 - Espectro de DEPT 135 (CDCl_3 , 75 MHz) e RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de BF-13	58
Figura 24 - Representação esquemática para síntese de BF-14.....	58
Figura 25 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-14'	59
Figura 26 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-14	60
Figura 27 - Representação esquemática para síntese dos álcoois tosilados.....	60
Figura 28 - Representação esquemática para síntese dos derivados BF-16, BF-17,	

BF-19, BF-20 e BF-21	61
Figura 29 - Mecanismo de reação proposto para síntese de BF-16, BF-17, BF-19 e BF-20	61
Figura 30 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-16	62
Figura 31 - Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) de BF-16	63
Figura 32 - Espectro de DEPT 135 (CDCl ₃ , 75 MHz) e RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) de BF-16	64
Figura 33 - Espectro de absorção na região do infravermelho de BF-20	65
Figura 34 - Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) de BF-20	66
Figura 35 - Espectro de DEPT 135 (CDCl ₃ , 75 MHz) e RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) de BF-20	67
Figura 36 - Numeração dos carbonos do esqueleto benzofenônico	84
Gráfico 1 - Separação das estruturas utilizadas na criação do método contra a forma amastigota	24
Gráfico 2 - VIP para o método contra a forma amastigota	25
Gráfico 3 - Separação dos substituintes possíveis na criação de novos derivados de acordo com os possíveis valores de CI ₅₀ contra a forma amastigota	26
Gráfico 4 - Coeficientes de correlação referente a classe A para o método contra a forma amastigota	27
Quadro 1 - Estruturas dos fármacos disponíveis para o tratamento da leishmaniose I-IV	17
Quadro 2 - Derivados benzofenônicos com atividade anti- <i>Leishmania</i>	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descritores selecionados para a criação do modelo de previsão.....	29
Tabela 2 - Valores de CrossValidation, Kappa estatístico e erro absoluto para cada um dos modelos criados para a forma promastigota do parasito <i>Leishmania</i>	31
Tabela 3 - Valores de CrossValidation, Kappa estatístico e erro absoluto para cada um dos modelos criados para a forma amastigota do parasito <i>Leishmania</i>	32
Tabela 4 - Previsão da atividade de alguns derivados propostos utilizando os três modelos criados.....	33
Tabela 5 - Valores de CI ₅₀ , índice de seletividade (em parênteses) e CC ₅₀ para avaliação in vitro contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> em comparação com o resultado das previsões. Estruturas com CI ₅₀ menor que 30 µM foram consideradas ativas (A), CI ₅₀ entre 30 e 40 µM consideradas moderadas (M) e acima de 40 µM consideradas inativas (I)	36
Tabela 6 - Valores de CI ₅₀ para avaliação in vitro contra as formas amastigota de <i>L. chagasi</i> . Estruturas com CI ₅₀ menor que 30 µM foram consideradas ativas (A), CI ₅₀ entre 30 e 40 µM consideradas moderadas (M) e acima de 40 µM consideradas inativas (I)	39

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLO

- LV – Leishmaniose visceral
- LC – Leishmaniose cutânea
- LM – Leishmaniose mucocutânea
- SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação
- SUS – Sistema Único de Saúde
- UBS – Unidades Básicas de Saúde
- CI₅₀ – Concentração Inibitória de 50%
- CC₅₀ - Concentração Citotóxica para 50% das células
- SI – Índice de Seletividade
- SAR – Relação estrutura-atividade
- QSAR - Relação quantitativa estrutura-atividade
- RMN – Ressonância magnética nuclear
- IV – Infravermelho
- MM – Massa molecular
- FF – Faixa de fusão
- RNA – Redes Neurais Artificiais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	21
3	JUSTIFICATIVA	22
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
4.1	CRIAÇÃO DO DATASET	23
4.2	IDENTIFICAÇÃO DE SUBUNIDADES PROMISSORAS	23
4.3.1	Obtenção dos descritores moleculares	28
4.3.2	Modelo de previsão	30
4.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA.....	36
4.6	PLANEJAMENTO E OBTENÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS	42
5	MATERIAIS E MÉTODOS	68
5.1	MÉTODOS GERAIS	68
5.2	REAÇÕES	69
5.2.1	Reação das hidroxibenzofenonas com cloroacetato de metila (PRASHANTH et.al., 2014)	69
5.2.1.1	2-(4-benzoilfenoxi) acetato de metila (BF-4)	69
5.2.1.2	2,4'-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))diacetato de dimetila (BF-5)	70
5.2.1.3	2,2'-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))diacetato de dimetila (BF-6)	71
5.2.2	Reação de hidrólise dos derivados BF-4, BF-5 e BF-6 (DIB et.al., 2015)	71
5.2.2.1	Ácido 2-(4-benzoilfenoxi) acético (BF-7)	72
5.2.3	Reação de redução dos derivados BF-4, BF-5 e BF-6 (VYVYAN et.al., 2002)	74
5.2.3.1	2-(4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi)-etanol (BF-10).....	74
5.2.3.2	2-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi)-etanol (BF-11)	75
5.2.3.3	2-(4-(hidroxi-(4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-metil)-fenoxi)-etanol (BF-12).....	75
5.2.4.1	2(4-(Difenil metil) tiosemicarbazida) acetato de metila (BF-13)	76
5.2.4.2	2,4(4-(Difenil metil) tiosemicarbazida) acetato de metila (BF-15).....	77

5.2.4.3	Reação da benzofenona 2,4 diidroxilada com a tiosemicarbazida BF-14' (KUMAR et.al., 2010)	78
5.2.7.1	(4-(3-Hidroxi-propoxi)-fenil)-fenil-metanona (BF-16).....	80
5.2.7.2	(2,4-Bis- (3-hidroxi-propoxi)-fenil)-fenil-metanona (BF-17).....	81
5.2.7.3	(2,4-Bis- (3-hidroxi-butoxi)-fenil)-fenil-metanona (BF-20).....	82
5.2	CRIAÇÃO DO DATASET	82
5.3	OBTENÇÃO DOS DESCRITORES MOLECULARES	83
5.4	MODELO DE PREDIÇÃO	83
5.5	IDENTIFICAÇÃO DE SUBUNIDADES PROMISSORAS	84
5.6	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA	85
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
	REFERÊNCIAS	88
	ANEXOS	96

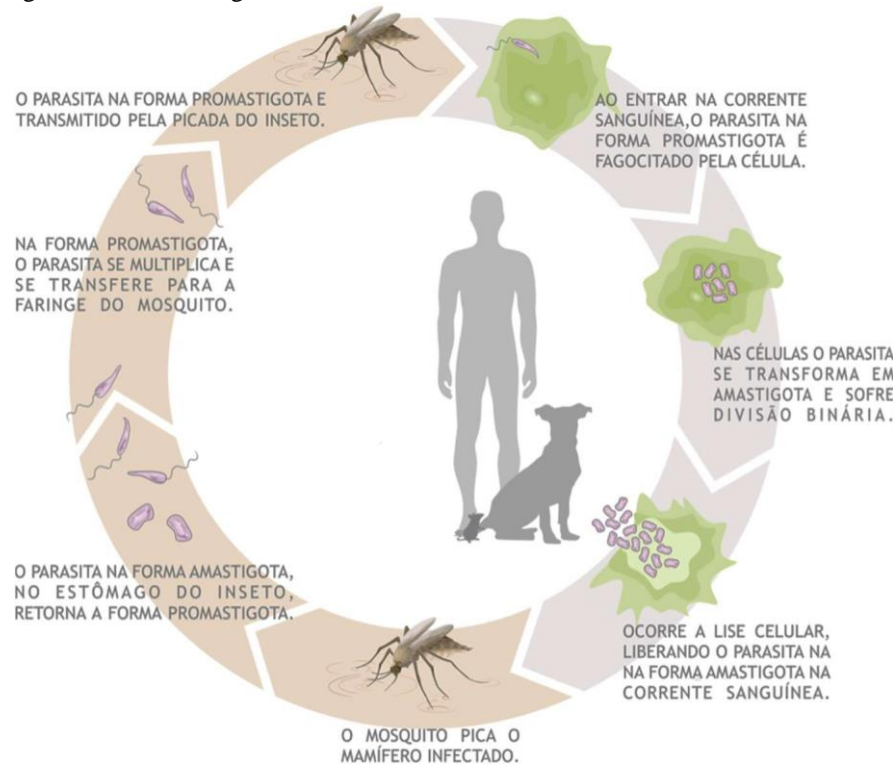
1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma parasitose causada por diversas espécies do protozoário *Leishmania*. Estima-se que existam cerca de 20 espécies patogênicas ao homem (VIJAYAKUMAR et.al., 2018) atingindo principalmente a pele e órgãos como fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos (NORCLIFFE et.al., 2018; DUPRAT, 2016; OLIVEIRA et.al., 2014). Está presente em diversos países ao redor do mundo, colocando-a em segundo lugar entre as doenças transmitidas por insetos que mais matam no mundo. Por ano, surgem de 700.000 a 1 milhão de novos casos e ocorrem de 20.000 a 40.000 de óbitos (OMS, 2018; CATTA-PRETA et.al., 2018; ALVAR et.al., 2012).

A doença é transmitida para humanos e outros mamíferos através de algumas espécies de insetos, como as fêmeas do gênero *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, conhecidos como moscas de areia. Tais espécies são comumente encontradas em países de clima tropical e subtropical, principalmente naqueles em que ainda estão em desenvolvimento (ANDRADE-NETO et.al, 2018; COSTA, 2011; FIOCRUZ, 1997). Usualmente se apresenta em três formas principais: a Leishmaniose Visceral (LV), que é a forma mais grave da doença, onde pode ser fatal em mais de 95% dos casos; a Leishmaniose Cutânea ou Tegumentar (LC), que é a mais comum, sendo dividida em cutânea e cutânea difusa; e a Leishmaniose Mucocutânea (LM) que ataca com úlceras, além da pele, as mucosas e cartilagens (DELGADO-ALTAMIRANO et.al., 2019; WYLLIE et.al, 2018; AMATO et al., 2000).

O ciclo biológico da Leishmaniose, como observado na Figura 1, acontece em duas fases: quando o parasito está presente nas células de um hospedeiro vertebrado, ou quando está presente no sistema digestivo do inseto vetor. O inseto vetor, ao picar o hospedeiro mamífero infectado, ingere o sangue com macrófagos parasitados por formas amastigotas da *Leishmania*. Já no sistema digestivo do inseto, esses macrófagos se rompem, o parasito, na forma promastigota, se reproduz por divisão binária e vai para a faringe do inseto. O ciclo completo dentro do organismo do inseto dura em torno de 72 horas. Após esse período, o inseto transmite a doença quando pica o próximo alvo sadio. Já dentro das células do hospedeiro, o parasito retorna para a forma amastigota, que continua se reproduzindo, fazendo com que o ciclo continue (BLANCO et.al., 2017; BRASIL, 2014).

Figura 1 - Ciclo biológico da Leishmaniose



Fonte: BLANCO et.al., 2017.

A leishmaniose cutânea pode ser causada pelas espécies *L.tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. mexicana*, *L. amazonensis* e *L. braziliensis*. Já a leishmaniose visceral é causada principalmente pelas espécies do complexo *L. donovani*: *L. donovani donovani*, *L. donovani infantum* e *L. donovani chagasi*. Os parasitos do gênero *Leishmania* são divididos em dois subgêneros: *Leishmania* (*L.*) e *Viannia* (*V.*), que mudam de acordo com o local do seu desenvolvimento no intestino do inseto (FLORES, 2011).

Os registros da Leishmaniose ocorrem na maioria das vezes em regiões pobres de países tropicais e subtropicais em desenvolvimento, sendo que cerca de 90% dos casos estão no Brasil, Afeganistão, Argélia, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria (OLIVEIRA et.al., 2014; MARCONDES, 2014; HALDAR et.al., 2011). No Brasil, esta parasitose é conhecida historicamente como uma endemia rural. Porém, a partir dos anos 1980, espalhou-se para as áreas urbanas. As primeiras epidemias foram registradas nos estados do Norte e Nordeste do país (WERNECK, 2010). Alguns estudos mostram que 93% dos casos de LV e 39% dos casos de LC de toda a América latina ocorrem no Brasil, sendo a primeira (LV) citada endêmica em 21 estados, principalmente na região Nordeste. Segundo o Sistema de Informação de Agravos

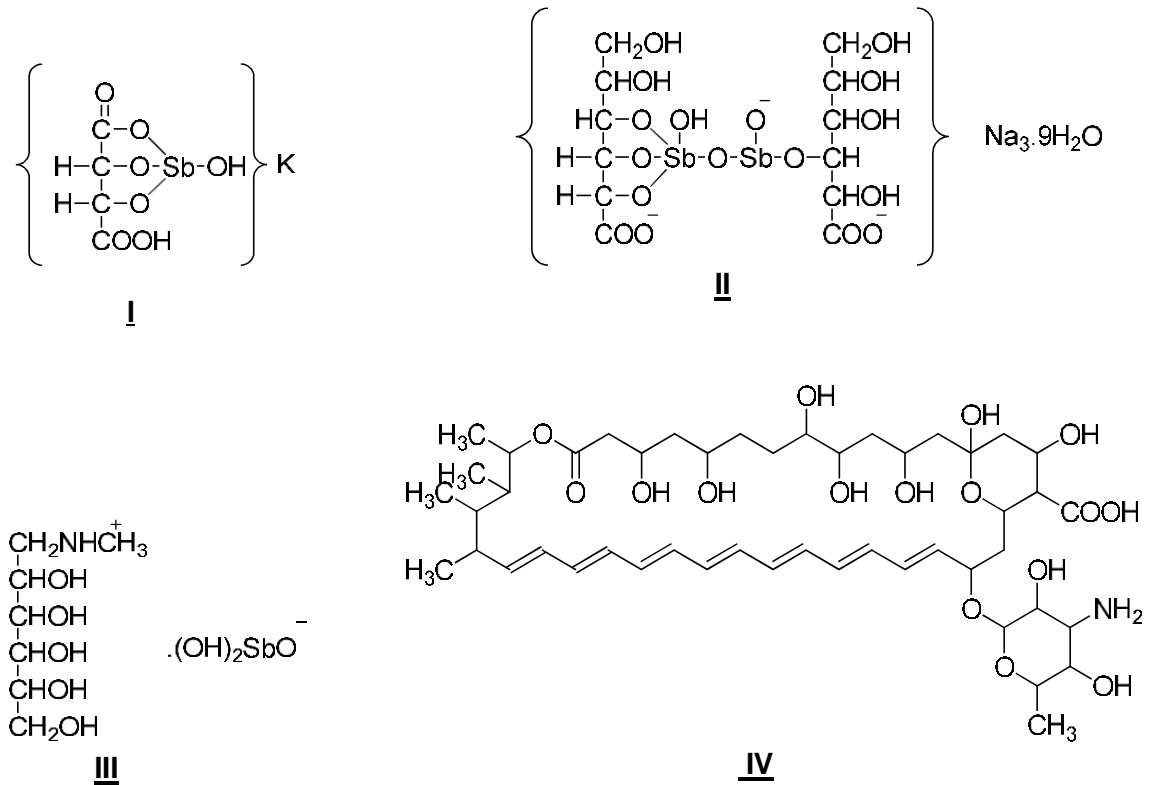
de Notificação (SINAN), de 2001 a 2018 foram notificados no Brasil 41.478 casos de LC e 7.777 casos de LV, as quais 576 casos evoluíram à óbito (DATASUS, 2020).

Os fármacos antimoniais são o principal tratamento da leishmaniose há 70 anos (DE ALMEIDA et.al., 2015; CROFT et.al., 2011). O primeiro fármaco desta classe, proposto por Gaspar Vianna em 1912, foi o tartarato duplo de antimônio e potássio, um sal de antimônio trivalente conhecido como tártaro emético (**I**, Quadro 1) (HALDAR et.al., 2011; DORETTO, 2008). Na época, o fármaco foi de grande importância, pois cerca de 90% dos casos evoluíram a óbito por falta de tratamento. Porém, sua elevada toxicidade causava tosse, dores no peito e depressão, e a administração na forma injetável levou a busca por melhorias (SOARES-BEZERRA et.al., 2004; CROFT et.al., 2011). Em 1937, um novo fármaco com a forma pentavalente do antimônio foi desenvolvido, reduzindo assim a toxicidade relatada anteriormente. O Gluconato sódico de antimônio (V), conhecido atualmente como Pentostam[®] (**II**, Quadro 1) e o Antimoniato de *N*-metilglucamina ou Glucantime[®] (**III**, Quadro 1) (DORETTO, 2008) são os fármacos de primeira escolha no tratamento da doença. Porém, ainda apresenta efeitos colaterais graves, como dor no local da aplicação, disfunção gastrointestinal, cardiotoxicidade entre outros (OLIVEIRA et.al. 2014; SINGH et.al., 2012; CROFT et.al., 2006; SOARES-BEZERRA et.al., 2004).

Há ainda fármacos de segunda escolha, como a Anfotericina B (**IV**, Quadro 1), descoberta em 1955, que apesar de seu uso principal ser no tratamento de infecções fúngicas, vem sendo utilizada quando não se tem resultados com os antimoniais. Seu uso é restrito, pois possui diversos efeitos colaterais, como febre, hipo ou hipertensão, diminuição da função renal, entre outros (FILIPPIN, 2006; CROFT et.al., 2011). Os efeitos adversos, resistência ao tratamento e a dificuldade de administração dos fármacos já existentes levam os pacientes a desistirem do tratamento (VIJAYAKUMAR et.al., 2018).

A partir de 2002, o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou o processo de descentralização do atendimento para as Unidades Básicas de Saúde (UBS), visando atendimento mais rápido e fácil, com o objetivo de diagnosticar mais rapidamente os casos de leishmaniose nos estados brasileiros, e facilitar o tratamento e acompanhamento dos pacientes (LIMA, 2007). O SUS oferece diagnóstico e tratamento de dois tipos de leishmaniose: LT e LV. O tratamento de ambas consiste em injeções com o fármaco em pequenas doses. Para a LT, utiliza-se o Glucantime[®] e para a LV existem duas opções: Glucantime[®] e Anfotericina B que pode ser na forma lipossomal (ABL ou AmBisome[®]) e Desoxicolato de anfotericina B (ABD ou Fungizone[®]) (BRASIL, 2017).

Quadro 1 - Estruturas dos fármacos disponíveis para o tratamento da leishmaniose I-IV



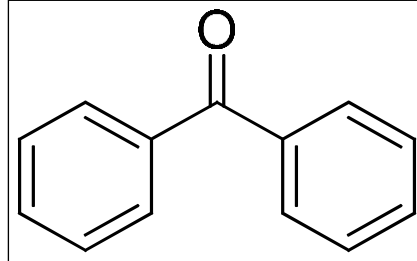
Fonte: CROFT et.al., 2006; RATH et.al., 2003.

Apesar do tratamento disponível, alguns pacientes possuem cepas resistentes aos fármacos disponíveis. Os seus efeitos colaterais também são problemas recorrentes e por isso existe um grande interesse por substâncias que sejam potenciais fármacos e que possuam toxicidade e efeitos colaterais reduzidos, aumentando sua aceitação pelos pacientes (CROFT et.al, 2011; GONTIJO, 2004).

As benzofenonas são substâncias formadas por dois anéis aromáticos ligados por uma carbonila, apresentando muitas possibilidades de modificações químicas. Podem ser encontradas em flores, frutas, sementes e folhas de diversas plantas, principalmente da família Guttiferae, também chamada família Clusiaceae (SANTOS,1999; SILVA, 2017), família Gentianaceae. Também estão presentes na própolis (SANTOS, 2016; SILVA, 2013). Apresentam grande importância em diversas áreas, como cosmética (VELASCO, 2008), agrícola (FILIZOLA, 2005) e farmacêutica (MARTINS, 2010). E possuem atividade antioxidante, anti-inflamatória, inseticida, além de possuir capacidade de absorver e espalhar radiação ultravioleta (JESUS, 2014; ALMEIDA, 2013). A literatura mostra que existem mais

de 300 substâncias da classe das benzofenonas isoladas a partir de produtos naturais (WU et.al., 2014).

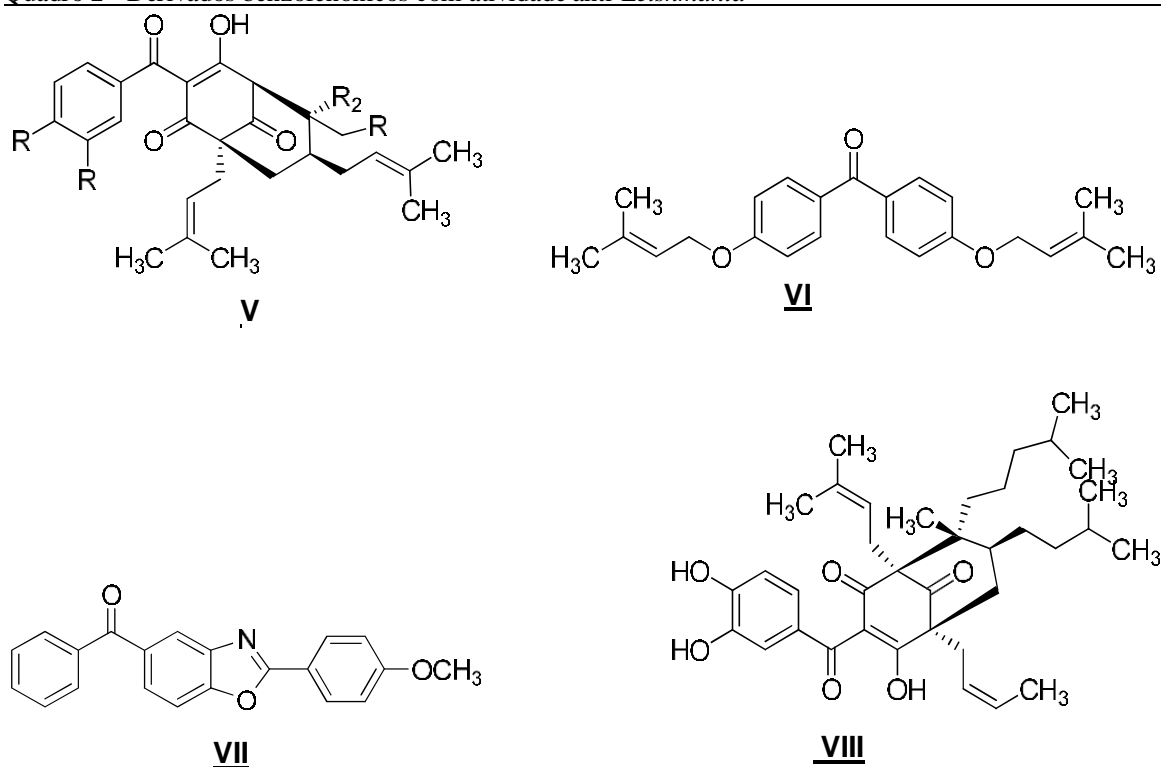
Figura 2 - Estrutura da benzofenona



Fonte: Da autora.

Diversos estudos mostraram que benzofenonas isoladas dos frutos de *Garcinia brasiliensis* (**V**, Quadro 2), exibiram atividade contra as formas amastigotas e promastigotas de *L. amazonensis* (CI₅₀ de 1,63 e 3,33 µg/mL; respectivamente) (PEREIRA et.al., 2010), e os derivados sintéticos mais simples (**VI**, Quadro 2) exibiram inibição do crescimento da forma promastigota (CI₅₀: 5,94 µg/mL) (MACIEL-REZENDE et al., 2013). Outros estudos também mostraram que benzofenonas (**VII**, Quadro 2) apresentaram bons resultados para inibição da enzima rCPB 2.8 e rCPB 3.0, enzimas específicas do parasito do gênero *Leishmania*. Nas avaliações *in vitro* contra as formas amastigotas de *L. amazonensis*. As mesmas benzofenonas exibiram atividade satisfatória e citotoxicidade muito baixa quando comparadas com os fármacos padrões Pentamidina e Anfotericina B (entre 0,01 e 0,03 µM) (FOLQUITTO et.al., 2017). As benzofenonas isoladas a partir de *Symphonia globulifera* (**VIII**, Quadro 2) mostraram atividade anti-*Leishmania in vitro*, com valor de CI₅₀ de 0,2 µmol/L (LENTA et.al., 2007).

Quadro 2 - Derivados benzofenônicos com atividade anti-*Leishmania*



Fonte: FOLQUITTO et.al., 2017; MACIEL-REZENDE et al., 2013; PEREIRA et.al., 2010; LENTA et.al., 2007.

Machine Learning é uma técnica para analisar dados e baseia-se no princípio de que os sistemas de computador podem aprender com esses dados, identificando alguns padrões e tomando decisões ou previsões com menos ou nenhuma intervenção humana. Essas técnicas têm sido usadas em muitas áreas, como suporte a clientes, mecanismos de pesquisa, serviços financeiros, assistência médica e outras aplicações. Nos últimos anos, o Machine Learning também tem auxiliado na área farmacêutica quanto à descoberta e desenvolvimento de medicamentos. (VAMATHEVAN et al., 2019)

O termo Quimiometria foi definido como a área que envolve a química e a informática que aplica e desenvolve sistemas de informação, algoritmos, técnicas e métodos computacionais para solucionar problemas e auxiliar no planejamento de novas pesquisas na área da química (GASTEIGER e FUNATSU, 2006). Seu uso no planejamento de fármacos vem aumentando por gerar economia, menor tempo de trabalho no laboratório, entre outros. Utilizados de forma correta é possível direcionar a síntese de substâncias potencialmente ativas. (BALDIM et.al., 2017). O uso dessas ferramentas *in silico* tornou-se imprescindível nas pesquisas pela busca de substâncias bioativas, uma vez que o uso de métodos computacionais otimiza a obtenção de moléculas ativas contra parasitos, fungos, bactérias, protozoários e outros

causadores de doenças, por dar maior direcionamento no design de novos protótipos a fármacos (MASCARENHAS et.al., 2019). Entre as técnicas computacionais mais utilizadas estão o estudo de relações estrutura-atividade (SAR), relação estrutura-atividade quantitativa (QSAR), modelagem molecular, *docking*, criação de modelos de previsão entre outros.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi o planejamento de novos derivados de benzofenona com o auxílio de métodos computacionais para posterior avaliação da atividade anti-*Leishmania in vitro*.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Durante este trabalho:

- a) Realizou-se o estudo de relação estrutura química e atividade anti-*Leishmania* de substâncias descritas na literatura;
- b) Criou-se um modelo de previsão de atividade contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania* sp.;
- c) Planejou-se novas substâncias e avalia-las no modelo de previsão criado;
- d) Sintetizou-se as novas substâncias;

3 JUSTIFICATIVA

Como relatado, a busca por novos fármacos com melhor atividade anti-*Leishmania*, menor toxicidade e maior acessibilidade é de extrema importância. Atualmente, os fármacos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento da Leishmaniose são poucos e ainda causam efeitos colaterais severos, além de possuírem um modo de administração difícil, já que a maioria das vezes são injetáveis. Isso contribui para o abandono do paciente ao tratamento.

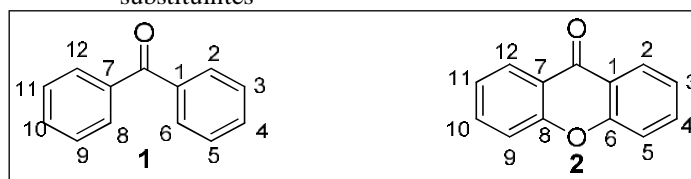
Os estudos realizados em nosso grupo de pesquisa têm mostrado grande potencial dos derivados de benzofenonas que apresentam atividade anti-*Leishmania* (FOLQUITTO et.al., 2017; DE ALMEIDA et.al., 2015; MACIEL-REZENDE et.al., 2013; PEREIRA et.al., 2010). Nosso interesse por benzofenonas e Leishmaniose decorreu de estudos com benzofenonas naturais que possuem atividade anti-*Leishmania in vitro* e *in vivo*. A partir daí, temos trabalhado com derivados sintéticos de benzofenonas, análogos aos naturais e com atividade anti-*Leishmania*. Nossos derivados têm se mostrado ativos e, portanto, são promissores uma vez que as substâncias são ativas quando administradas por *via* oral. Pretende-se, portanto, obter novas substâncias derivadas de benzofenona, por meio de um planejamento racional, que sejam mais potentes e menos tóxicas que os fármacos atuais utilizados na terapia da Leishmaniose.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CRIAÇÃO DO DATASET

Durante a busca na literatura nas bases de dados SciFinder, Scopus, Google Acadêmico e Web of Science, foi possível encontrar diversos trabalhos que descreviam a atividade anti-*Leishmania in vitro* de xantonas (**2**, Figura 3). Estas possuem grande similaridade estrutural com as benzofenonas (**1**, Figura 3), que são interesse de nosso grupo de pesquisa (KELLY et.al., 2003; MBWAMBO et.al., 2006; AZEBAZE et.al., 2008; HAY et.al., 2008; PONTIUS et.al., 2008; DUA et.al., 2009). Portanto os dados encontrados para as xantonas foram incluídos na construção do modelo de previsão de atividade.

Figura 3 - Representação das estruturas da benzofenona e xantona e a numeração usada para a descrição dos grupos substituintes



Fonte: Da autora.

Foi possível criar um *dataset* utilizando-se 14 artigos e 1 patente que descreveram a atividade anti-*Leishmania in vitro* de derivados de benzofenona e/ou de xantonas, totalizando 85 estruturas. A partir dos dados obtidos iniciou-se a análise dos grupos mais relevantes bem como a determinação dos descritores moleculares responsáveis pela atividade observada.

4.2 IDENTIFICAÇÃO DE SUBUNIDADES PROMISSORAS

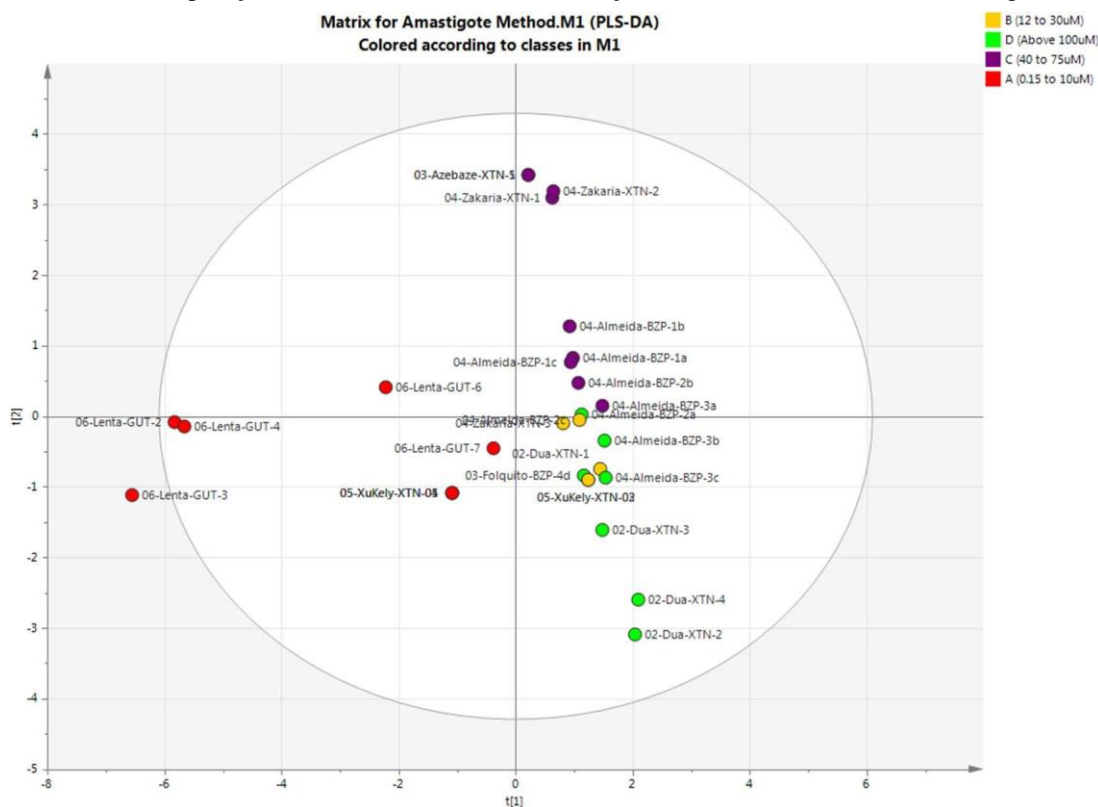
O programa SIMCA foi usado para identificar os substituintes responsáveis pela atividade relatada pelas substâncias encontradas nas publicações e que contribuem para valores de CI_{50} relatados contra as formas promastigota e amastigota do parasito *Leishmania*. Foi utilizada a ferramenta estatística PLS-DA (“Partial Least Squares Discriminant Analysis” ou análise discriminante de mínimos quadrados parciais) como método de análise estatística

multivariada supervisionada, que consegue relacionar características da estrutura (no caso os substituintes presentes) com o resultado obtido (MILLER et.al., 2005). Todas as estruturas do *dataset* criado foram utilizadas nessa análise.

Primeiramente foram analisados a influência dos substituintes no valor de atividade das estruturas contra a forma amastigota. O modelo foi criado com 51 variáveis, sendo 47 variáveis X (substituintes) e mais 4 variáveis que são as classes criadas de acordo com o valor de CI_{50} que a estrutura poderá possuir se houver ou não tal substituinte presente. Tais variáveis são A (CI_{50} : 0,15-10 μ M), B (CI_{50} : 12-30 μ M), C (CI_{50} : 40-75 μ M) e D (CI_{50} : >100 μ M). Essas classes foram criadas para que houvesse uma melhor diferenciação na avaliação dos substituintes, quais seriam melhores durante o desenvolvimento de possíveis novos derivados.

No Gráfico 1, as classes estão demonstradas em cores diferentes: A em vermelho, B em amarelo, C em roxo e D em verde. Podemos observar que foi possível separar as moléculas do *dataset* que possuem alguma influência semelhante criando *clusters*, o que mostra que existe uma correlação entre as estruturas que estão próximas.

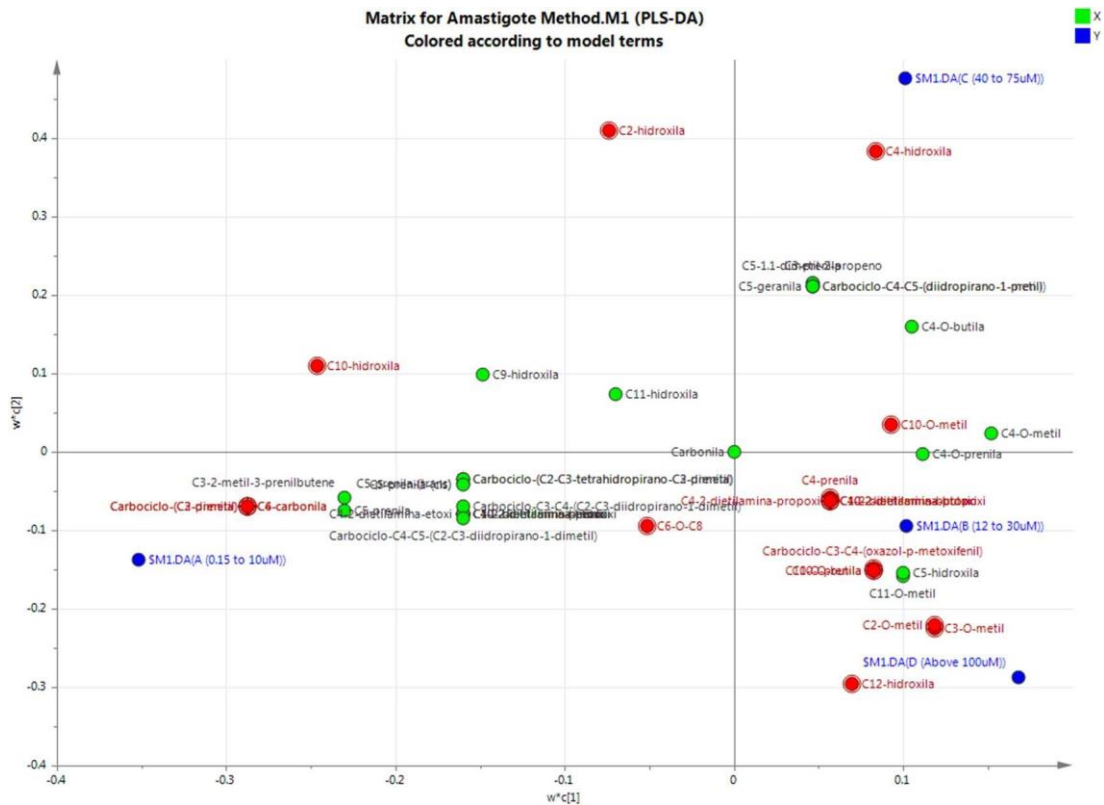
Gráfico 1 - Separação das estruturas utilizadas na criação do método contra a forma amastigota



Fonte: SIMCA.

que o grupo carbonila, presente em todas as estruturas usadas, está no centro do gráfico, mostrando novamente que sua presença não gera influência na atividade.

Gráfico 3 - Separação dos substituintes possíveis na criação de novos derivados de acordo com os possíveis valores de CI_{50} contra a forma amastigota



Fonte: SIMCA.

Foram gerados também coeficientes que mostram o quanto a presença de um substituinte influencia para que uma molécula tenha atividade próxima ao valor das quatro classes. Foram criados a partir do gráfico anterior e do gráfico de VIPs (Gráficos 3 e 2 respectivamente). Os grupos que apresentam a barra para cima devem estar presentes na estrutura para que o valor de atividade seja alcançado. Os substituintes que apresentam a barra para baixo influenciam negativamente para que o valor de atividade seja alcançado e devem ser evitados nas substâncias que serão propostas. Logo os substituintes que apresentaram as barras para cima na classe A (entre 0,15 e 10 μ M) devem ser mantidos nas estruturas que serão propostas. No entanto, se o substituinte estiver nas barras para cima na classe D (acima de 100 μ M) devem ser evitados para se ter substâncias potencialmente ativas.

O gráfico criado para a classe A (Gráfico 4) mostra que os substituintes carbociclo-C4-C5-(C2-C3-diidropirano-1-dimetil), 2-dietilamina-etoxi em C-4 ou C-10, 2-dietilamina-pentoxi em C-10 ou em C-4, são os que mais influenciam para que a substância tenha um valor de CI_{50}

2017; MISHRA et.al., 2014; FROMENTIN et.al, 2013; MACIEL-REZENDE et.al., 2013; AL-KAHRAMAN et al., 2012; PEREIRA et.al., 2010; HAY et.al., 2008; WINTER, 1997), contra a forma amastigota foram utilizados 10 referências e mais 14 estruturas disponíveis em nosso laboratório que foram avaliadas contra a forma amastigota (55 estruturas) (DAGNINO et.al., 2018; FOLQUITTO et.al., 2017; DE ALMEIDA et.al, 2015; DUA et.al., 2009; PEREIRA et.al., 2010; AZEBAZE et.al., 2008; PONTIUS et.al., 2008; LENTA et.al., 2007; MBWAMBO et.al., 2006; KELLY et.al., 2003). Utilizou-se o programa *Knime Analytics Platform 4.1.0* para automatizar alguns processos importantes para tratamento dos dados, como adição dos hidrogênios, Clean Up 3D, conversão das estruturas em coordenadas 3D. Foram utilizadas as extensões dos programas ChemAxon, CDK e OpenBabel.

4.3.1 Obtenção dos descritores moleculares

A geometria de todas as estruturas foi otimizada utilizando o método semi-empírico PM7 do programa Molecular Orbital Package (MOPAC2016). Este é um método que apresenta maior precisão nos cálculos de otimização de geometria e maior rapidez de resposta quando comparado com outros métodos semi-empíricos, como AM1, PM3 e PM6 (STEWART, 2013; MARTÍN-RAMOS et al., 2015).

Após obter-se a geometria de todas as moléculas otimizadas foram calculados os descritores moleculares utilizando o programa PaDEL 2.2.1. Um descritor molecular é o resultado da conversão de uma informação química da estrutura, que pode ser atividade físico-química, biológica, estrutural, etc. Essas características são transformadas em números, através de cálculos lógicos e matemáticos, que podem ser aplicados em qualquer molécula (TODESCHINI AND CONSONNI, 2002).

Todos os descritores moleculares calculados foram divididos em subconjuntos com o auxílio do algoritmo *CfsSubsetEval*. Este algoritmo avalia o grau de importância individual de cada descritor, considerando sua capacidade preditiva e o grau de redundância entre eles. Prefere os conjuntos de atributos altamente correlacionados com a classe, mas com baixa intercorrelação, deixando a maior quantidade de descritores possíveis sem que as informações presentes sejam redundantes ou desnecessárias (WITTEN AND FRANK, 2011). Logo após o subconjunto que melhor descreveria e auxiliaria na criação do modelo foi selecionado utilizando o algoritmo *BestFirst* (BALDIM et.al., 2017; WITTEN AND FRANK, 2011). Os descritores moleculares utilizados para criar o modelo de previsão de atividade para as formas

promastigota e amastigota foram, por exemplo, descritores com efeito sobre eletronegatividade, carga, primeiro potencial de ionização, massa relativa, volumes relativos de van der Waals, tipo de átomo, ordem de ligação, insaturações, complexidade, número de aceptores de ligação de hidrogênio e simetria.

Tabela 1 - Descritores selecionados para a criação do modelo de previsão

PROMASTIGOTA	AMASTIGOTA
MATS3i	AATSC5c
GATS5c	GATS7i
VE3_Dzv	VR1_Dzp
MaxsCH3	SpMin4_Bhe
R_TpiPCTPC	ETA_dBeta
E2I	FMF
	nHBAcc3
	CIC1
	WTPT-3
	RDF40m

Fonte: Da autora.

Ao analisar os valores de CI_{50} obtidos nas publicações consultadas, foi realizada uma divisão baseada nos valores de atividade das instâncias das bases de dados para criar três classes: A: ativo ($CI_{50} < 30 \mu M$), M: moderado ($30 \mu M < CI_{50} < 40 \mu M$) I: inativo ($CI_{50} > 40 \mu M$). A classe “moderado” estava desequilibrada em relação às outras duas classes, e o treinamento do modelo de classificação com esse conjunto de dados desequilibrado faria com que o modelo desenvolvesse um viés em relação à classe majoritária. O filtro *SMOTE* reorganiza a base de dados aplicando a Técnica de Sobreamostragem por Minorias Sintéticas, alterando a distribuição de classes e o filtro *Resample* produz uma subamostra aleatória da base de dados, amostrando com substituição. Ambos os filtros serviram para equilibrar todas as classes, uma vez que o conjunto de dados tinha classes desequilibradas, ou seja, um conjunto de dados é considerado desequilibrado quando uma das classes possui um número maior de

instâncias em comparação com as outras (WITTEN AND FRANK, 2011; BUNKHUMPORNPAT, 2009).

4.3.2 Modelo de previsão

A partir dos descritores observados, foi possível realizar uma análise estatística multivariada pelo programa Weka 3.8.0 utilizando os classificadores *Multilayer Perceptron* (Redes Neurais Artificiais), *Random Forest* (Floresta Aleatória) e *J48* (Árvores de Decisão). Foram utilizados os descritores moleculares selecionados pelo algoritmo *BestFirst* como variável X e os valores de CI_{50} encontrados na literatura como variável Y.

O classificador *J48* (também conhecida como C4.5) é capaz de construir árvores de decisão a partir de um conjunto de dados de treinamento e, em seguida, identificar para qual classe um conjunto de novos dados pertencem. O classificador *Random Forest* também é um classificador de árvore de decisão, mas a diferença é que este funciona com muitas árvores combinadas. Comparadas a um único classificador de árvore, como o J48, as florestas aleatórias não se ajustam à medida que mais árvores são adicionadas, mas produzem um valor limitador do erro de generalização, sendo uma boa opção para a construção de modelos de classificação (BREIMAN, 2001).

Outro classificador utilizado foi o *Multilayer Perceptron*, que é uma rede neural artificial básica (RNA) baseada nas redes biológicas neurais que treinam um modelo usando uma propagação em segundo plano. A RNA pode ser capaz de generalizar o conjunto de dados vinculando as variáveis importantes entre si e, em seguida, gerar um modelo de classificação para resolver um problema, decompondo-o em subproblemas, mais fáceis de entender e analisar. A RNA é usada especialmente quando não sabemos exatamente qual mecanismo de ação das moléculas está sendo proposto, pois esse modelo consiste em uma estatística multivariada não linear (POLISHCHUK et.al., 2016).

Depois de criados, os modelos foram avaliados quanto ao que foi aprendido por cada um deles para escolher se um é melhor que o outro. A avaliação foi necessária para o processo de validação e para saber o quão eficientemente um modelo de previsão está fazendo seu trabalho. Como processo de avaliação dos modelos, usamos o *Weka 3.8.0. = Classify = ZeroR*

= *Use training set* para ver a porcentagem de instâncias classificadas corretamente para o conjunto de dados, determinando o desempenho da linha de base para comparar com cada modelo de classificação (DEVASENA, 2014). Assim, se os classificadores escolhidos se comportarem em um intervalo menor que a precisão da linha de base, já podemos descartá-lo, uma vez que o *ZeroR* prediz apenas o modo para as classes nominais, classificando todas as instâncias como sendo a classe majoritária.

Para a avaliação *ZeroR*, o conjunto de dados teve uma precisão de 48,05% e, como mencionado anteriormente, se um dos classificadores *J48*, *Random Forest* ou *Multilayer Perceptron* mostrar uma menor precisão, eles podem ser descartados e considerados como um classificador ruim para solucionar o problema real. Treinamos e testamos cada modelo utilizando a validação cruzada (*Cross-Validation*) com 30 random seeds, levando em consideração que o treinamento e o teste de um pequeno conjunto de dados com a mesma entrada podem levar a más interpretações, uma vez que, de acordo com Witten e Frank (2011), o desempenho do “*Use Training Test*” não reflete o desempenho de outros conjuntos de testes independentes, pois os mesmos dados foram usados para treinar e testar os classificadores. A validação cruzada é um dos métodos de validação mais amplamente utilizados para estimar o verdadeiro erro de previsão de modelos e ajustar os parâmetros do modelo (BERRAR, 2018). Foi possível obter os seguintes valores de *CrossValidation*, Kappa estatístico e erro absoluto para cada um dos modelos criados:

Tabela 2 - Valores de *CrossValidation*, Kappa estatístico e erro absoluto para cada um dos modelos criados para a forma promastigota do parasito *Leishmania*

	<i>Cross-Validation</i>	Kappa statistic	Mean absolute error
RNA	89.6104%	0.8238	0.0864
Random Forest	90.9091%	0.8445	0.1618
J48	83.1169%	0.7161	0.15585

Fonte: Da autora.

Tabela 3 - Valores de *CrossValidation*, Kappa estatístico e erro absoluto para cada um dos modelos criados para a forma amastigota do parasito *Leishmania*

	<i>Cross-Validation</i>	Kappa statistic	Mean absolute error
RNA	84.7458 %	0.7435	0.1147
Random Forest	88.1356 %	0.8014	0.1922
J48	66.1017 %	0.4308	0.0137

Fonte: Da autora.

Utilizando a validação “*Use Training Test*”, todos os classificadores apresentaram 100% de precisão o que ocorre pois os classificadores foram aprendidos com os mesmos dados que estavam treinando. Na validação cruzada, o classificador *J48* teve uma taxa de sucesso média de 83,12%, enquanto *Random Forest* e RNA tiveram 90,91 e 89,61% de taxa, respectivamente. Este é um método de reamostragem que divide os dados em 10 conjuntos aproximadamente iguais (10 folds) em que os valores das classes são representados quase na proporção correta (WITTEN AND FRANK, 2011).

Os 30 random seeds de validação cruzada foram úteis para comparar os classificadores e verificar se estavam dentro do desvio padrão, que foi em torno de 2. Analisando os valores da taxa média de sucesso, o que apresentou melhor resultado foi *Random Forest* e o pior resultado foi para *J48*. O classificador RNA mostrou um resultado próximo à *Random Forest* e ainda é um bom candidato para o melhor classificador, mas essa comparação só pode ser feita com um conjunto de dados que ainda não foi usado como treinamento ou teste.

Utilizou-se então os modelos criados para fazer a previsão da atividade de alguns derivados propostos a partir da análise realizada utilizando o SIMCA. Os resultados estão demonstrados na tabela abaixo

Tabela 4 - Previsão da atividade de alguns derivados propostos utilizando os três modelos criados

(continua)

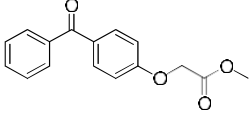
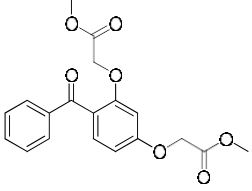
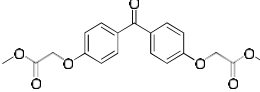
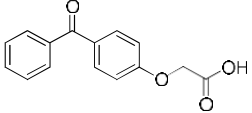
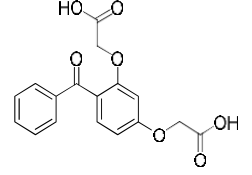
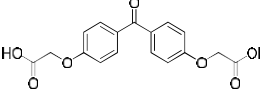
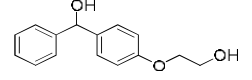
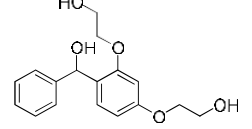
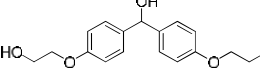
Molécula	PROMASTIGOTA				AMASTIGOTA		
	ID	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>
	BF-4	I	I	I	I	I	I
	BF-5	I	A	A	I	I	I
	BF-6	A	I	I	A	A	I
	BF-7	I	I	I	I	I	I
	BF-8	I	A	A	I	I	I
	BF-9	I	I	I	I	I	I
	BF-10	I	I	M	M	I	I
	BF-11	I	A	A	I	I	I
	BF-12	I	A	A	I	I	I

Tabela 5 - Previsão da atividade de alguns derivados propostos utilizando os três modelos criados

(continuação)

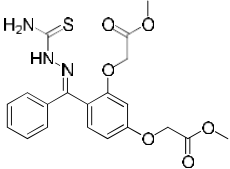
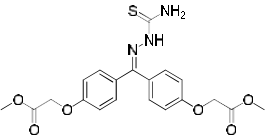
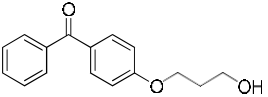
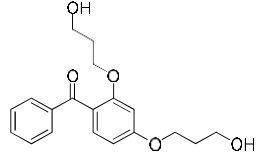
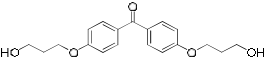
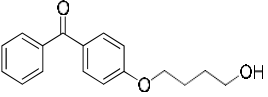
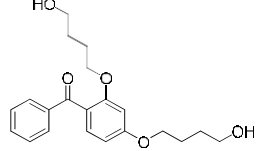
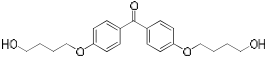
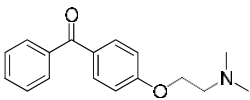
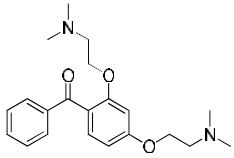
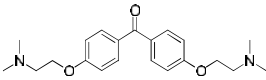
Molécula	PROMASTIGOTA				AMASTIGOTA		
	ID	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>
	BF-13	A	A	A	I	I	I
	BF-14	A	A	A	A	A	I
	BF-15	I	A	A	A	A	I
	BF-16	I	I	M	I	I	I
	BF-17	I	A	A	I	I	I
	BF-18	I	I	I	A	I	I
	BF-19	I	A	M	I	I	I
	BF-20	I	A	A	I	I	I
	BF-21	I	I	I	A	A	I

Tabela 4 - Previsão da atividade de alguns derivados propostos utilizando os três modelos criados (conclusão)

Molécula	PROMASTIGOTA				AMASTIGOTA		
	ID	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>
	BF-22	I	I	M	I	I	I
	BF-23	A	A	A	I	I	I
	BF-24	A	I	I	I	I	I

Fonte: Da autora.

A: Ativo ($CI_{50} < 30 \mu M$)

M: Moderado ($30 \mu M < CI_{50} < 40 \mu M$)

I: Inativo ($CI_{50} > 40 \mu M$)

A partir dos resultados, pode-se observar que modelo de previsão criado para a forma promastigota do parasito utilizando RNA classificou 5 substâncias como ativas, 16 como inativas e nenhuma como moderada, totalizando 24% de substâncias ativas. Já para a forma amastigota, o modelo que utiliza RNA classificou 5 substâncias como ativas, 1 como moderada e 15 como inativas, sendo que as substâncias BF-6 e BF-14 se mantiveram ativas para ambas as formas do parasito.

O modelo de previsão utilizando o algoritmo *Random Forest* criado para a forma promastigota classificou 11 substâncias como ativas, 10 como inativas e nenhuma como moderada, totalizando 52% de substâncias ativas. Já para a forma amastigota, classificou 4 substâncias como ativas, 16 como inativas e nenhuma como moderada, dentre essas BF-14 e BF-15 mantiveram-se ativas contra as duas formas do parasito.

O modelo criado utilizando o algoritmo *J48* criado para a forma promastigota classificou 10 substâncias como ativas, 7 como inativas e 4 como moderadas, totalizando 48%

de substâncias ativas. Já para a forma amastigota, o modelo classificou todas as substâncias como inativas.

A escolha do melhor modelo de previsão criado baseou-se na avaliação de 14 derivados disponíveis no laboratório e a comparação dos resultados do modelo com as atividades obtidas no teste *in vitro*.

4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

Alguns derivados de benzofenona disponíveis em nosso laboratório e que foram analisados no modelo desenvolvido foram submetidos à avaliação *in vitro* contra formas promastigotas amastigota de *L. chagasi* e também de citotoxicidade. Os resultados estão mostrados na tabela 4.

Tabela 6 - Valores de CI_{50} , índice de seletividade (em parênteses) e CC_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* em comparação com o resultado das previsões. Estruturas com CI_{50} menor que 30 μM foram consideradas ativas (A), CI_{50} entre 30 e 40 μM consideradas moderadas (M) e acima de 40 μM consideradas inativas (I)

(continua)

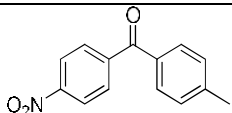
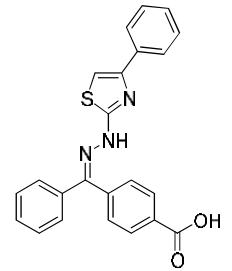
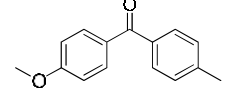
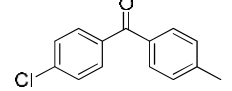
	Substância	Teste <i>in vitro</i>			Previsão		
		CI_{50} (μM)/(SI)	CC_{50} (μM)	Atividade	RNA	Random Forest	J48
1		>100	-	I	I	I	I
2		>100	-	I	I	A	A
3		>100	-	I	I	I	I
4		>100	-	I	I	I	I

Tabela 5 - Valores de CI_{50} , índice de seletividade (em parênteses) e CC_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* em comparação com o resultado das previsões. Estruturas com CI_{50} menor que 30 μM foram consideradas ativas (A), CI_{50} entre 30 e 40 μM consideradas moderadas (M) e acima de 40 μM consideradas inativas (I)

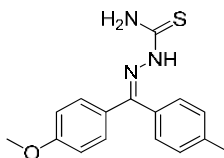
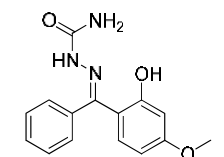
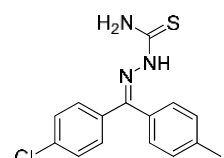
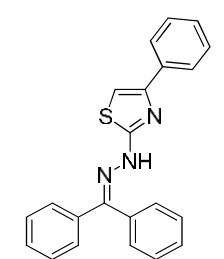
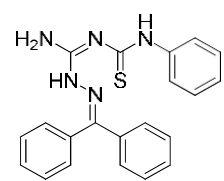
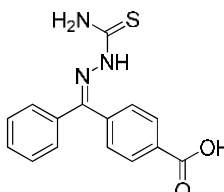
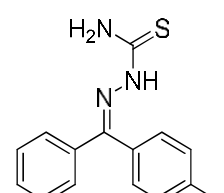
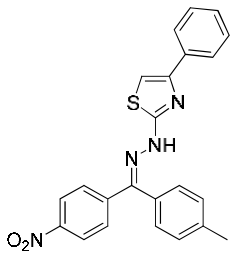
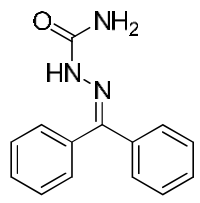
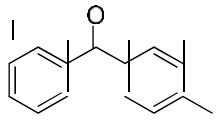
(continuação)							
Substância	Teste <i>in vitro</i>			Previsão			
	CI_{50} (μM)/(SI)	CC_{50} (μM)	Atividade	RNA	<i>Random Forest</i>	<i>J48</i>	
5		10.19/(11.6)	188.4	A	A	A	A
6		>100/(1.85)	273.3	I	I	I	I
7		14.35/(1.93)	27.8	A	A	A	M
8		>100	-	I	I	I	I
9		65.39/(1.99)	130.64	I	I	I	I
10		>100	-	I	I	A	A
11		31.03/(1.05)	32.55	M	A	M	M

Tabela 5 - Valores de CI_{50} , índice de seletividade (em parênteses) e CC_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas promastigotas de *L. amazonensis* em comparação com o resultado das previsões. Estruturas com CI_{50} menor que 30 μM foram consideradas ativas

Substância	Teste <i>in vitro</i>			Previsão		
	CI_{50}	CC_{50}	Atividade	RNA	<i>Random Forest</i>	J48
	(μM)/(SI)	(μM)				
12 	96.59	-	I	A	A	A
13 	>100/(0.54)	61.1	I	I	I	M
14 	>100	-	I	I	I	I
Pentamidina	19.47/(0.58)		A	nd	nd	nd
Amphotericina B	5.09/(5.31)		A	nd	nd	nd

Fonte: Da autora.

No teste *in vitro*, pudemos verificar que 2 substâncias são classificadas como ativas (5 e 7) e 1 moderada (11). Ambas têm um grupo tiosemicarbazona em vez do grupo carbonila e também um grupo metil na posição 4. Não há outra estrutura que possua essas duas características. Comparando com os controles, o CI_{50} de 5 e 7 é melhor que a Pentamidina, mas pior que a Anfotericina B. O índice de seletividade de 5 é melhor que os controles. Outra substância que também possui um grupo tiosemicarbazona é 10, mas essa substância não possui um grupo metil na posição 4. Em vez disso, possui um grupo ácido carboxílico nessa posição. Também pudemos observar que o grupo metoxila e cloro na posição 11 está presente nas substâncias 5 e 7 respectivamente, e não há outro substituinte na posição 11 na substância 11. Esses substituintes podem ter uma influência positiva na atividade contra a forma promastigota de *Leishmania amazonensis*, e quando esses grupos são comparados na relação de

citotoxicidade, a substância com o grupo cloro é menos citotóxica que o grupo metoxila.

Analisando esses resultados, podemos concluir que o modelo utilizando RNA é o melhor dos três modelos criados pois obteve a maior porcentagem de instâncias classificadas corretamente (86%) quando comparado ao resultado *in vitro*. Além disso, uma das instâncias classificadas incorretamente é a única molécula que possui atividade moderada *in vitro*, e apenas uma molécula inativa foi classificada como ativa. Todas as moléculas ativas no teste *in vitro* foram classificadas como ativas no modelo utilizando RNA, enquanto o modelo utilizando *Random Forest* (79% das instâncias corretamente classificadas) classificou três moléculas inativas como ativas e acertou todas as moléculas ativas no teste *in vitro*. O modelo *J48* foi o pior comparado aos demais (64% das instâncias classificadas corretamente), classificando três moléculas inativas como ativas, uma inativa como moderada e uma molécula ativa como moderada.

Com isso, pode-se dizer que o modelo utilizando o algoritmo Redes Neurais é o mais confiável entre os três criados para a previsão de atividade de benzofenonas ativas contra a forma promastigota de *Leishmania amazonenses in vitro*.

Foi também feita a avaliação *in vitro* das mesmas substâncias contra a forma amastigota do parasito *Leishmania chagasi*.

Tabela 7 - Valores de CI_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas amastigota de *L. chagasi*. Estruturas com CI_{50} menor que 30 μM foram consideradas ativas (A), CI_{50} entre 30 e 40 μM consideradas moderadas (M) e acima de 40 μM consideradas inativas (I)

(continua)

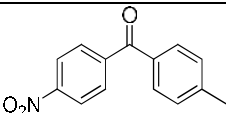
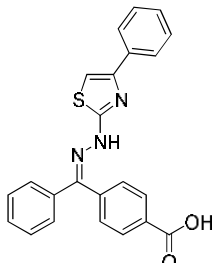
Molécula	CI_{50} (μM)	Atividade teste
	20.64	A
	92.33	I

Tabela 8 - Valores de CI_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas amastigota de *L. chagasi*. Estruturas com CI_{50} menor que 30 μM foram consideradas ativas (A), CI_{50} entre 30 e 40 μM consideradas moderadas (M) e acima de 40 μM consideradas inativas (I)

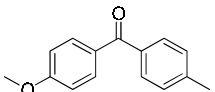
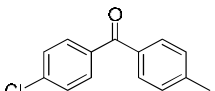
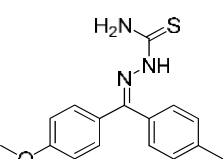
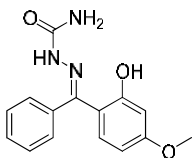
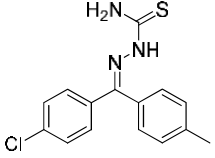
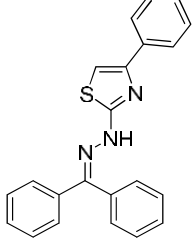
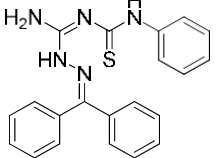
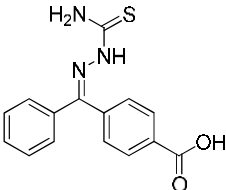
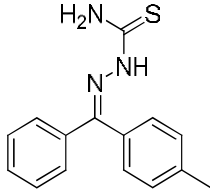
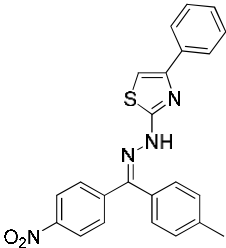
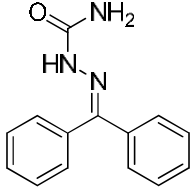
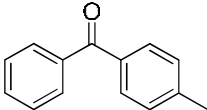
(continuação)		
Molécula	CI_{50} (μM)	Atividade teste
	37.88	M
	43.55	I
	83.00	I
	9.37	A
	20.70	A
	5.94	A
	40.25	I

Tabela 9 - Valores de CI_{50} para avaliação *in vitro* contra as formas amastigota de *L. chagasi*. Estruturas com CI_{50} menor que $30 \mu M$ foram consideradas ativas (A), CI_{50} entre 30 e $40 \mu M$ consideradas moderadas (M) e acima de $40 \mu M$ consideradas inativas (I)

(conclusão)

Molécula	CI_{50} (μM)	Atividade teste
	10.93	A
	6.12	A
	7.77	A
	34.98	M
	31.01	M

Fonte: Da autora

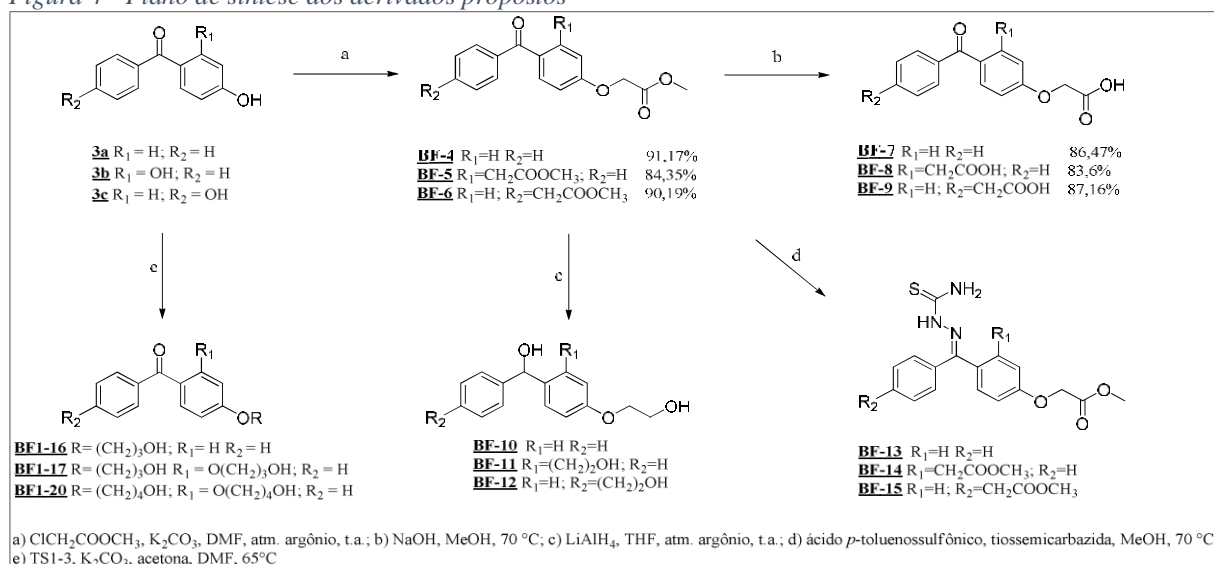
Por não haverem dados na literatura de derivados imínicos de benzofenona com atividade contra a forma amastigota, não foi possível criar um modelo confiável de previsão de atividade para as 14 substâncias disponíveis, pois a falta dessas substâncias na criação do

modelo geraria um falso positivo ou falso negativo para as substâncias que possuem o grupo imínico. Porém, tais resultados possibilitaram a criação de um modelo para as estruturas que foram planejadas. Os resultados estão descritos na Tabela 3, juntamente com os resultados para a forma promastigota.

4.6 PLANEJAMENTO E OBTENÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

A partir dos resultados obtidos no modelo de predição (Tabela 3) foram selecionadas as melhores estruturas para serem sintetizadas a partir de benzofenonas hidroxiladas (Figura 4). Foi dada prioridade às estruturas pequenas e de fácil obtenção. Também foram avaliadas frente à regra de Lipinsk (BENET et.al., 2016), que avalia se uma substância tem ou não potencial para ser um candidato à fármaco. Foi utilizado o site *SwissADME* para tal avaliação, onde as estruturas descritas no plano de síntese foram consideradas bons candidatos a fármaco com 0 violações da regra de Lipinsk.

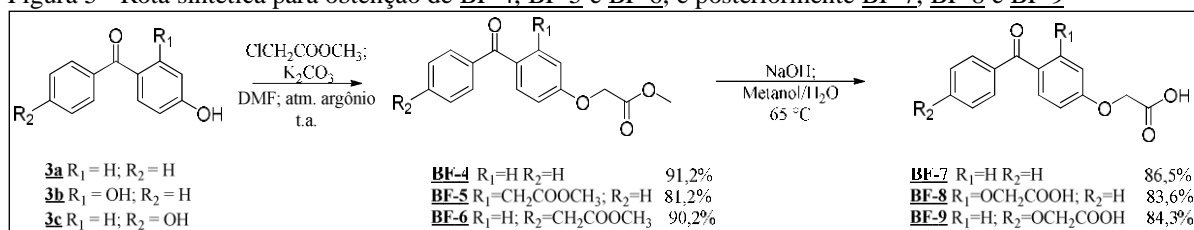
Figura 4 - Plano de síntese dos derivados propostos



Fonte: Da autora.

Dentre as substâncias potencialmente ativas estão benzofenonas que contém o grupo ácido acético substituído. Para a obtenção de tal derivado foi realizada a adição do grupo 2-acetato de metila e para posteriormente realizado a hidrólise do éster.

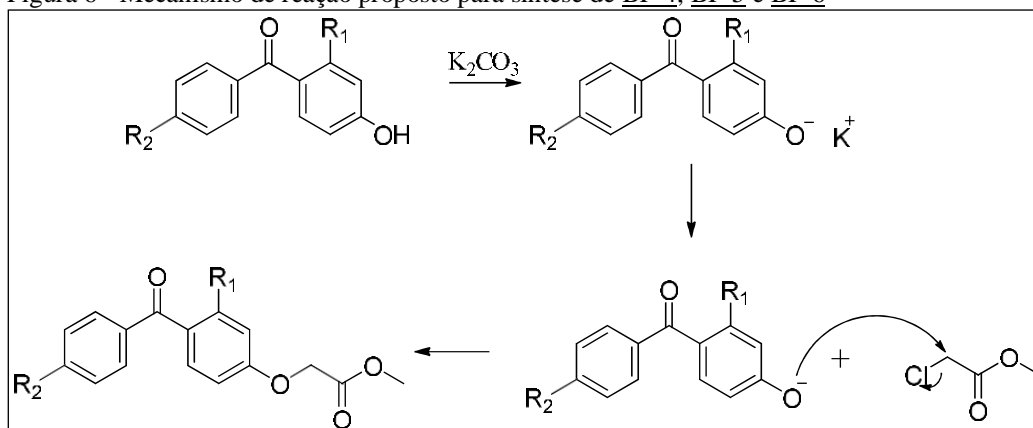
Figura 5 - Rota sintética para obtenção de **BF-4**, **BF-5** e **BF-6**, e posteriormente **BF-7**, **BF-8** e **BF-9**



Fonte: Da autora.

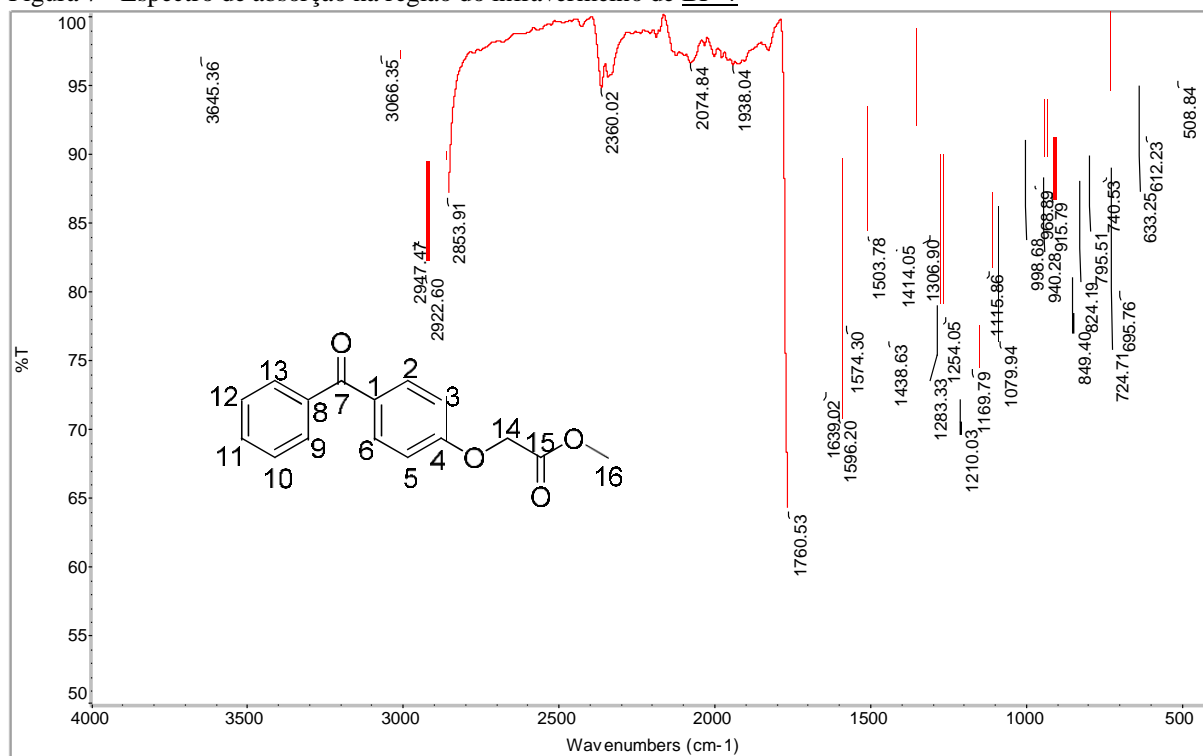
Para realização desta síntese, foram utilizadas as benzofenonas hidroxiladas disponíveis e os reagentes cloroacetato de metila e carbonato de potássio, em dimetilformamida seca (PRASHANTH et.al., 2014). Esta é uma reação do tipo substituição nucleofílica S_N2. Os produtos **BF-4** e **BF-6** foram obtidos na forma de sólidos brancos amorfos com rendimento de 91% e 90%, respectivamente. O produto **BF-5** foi obtido na forma de óleo amarelo com rendimento de 81%. O mecanismo proposto para estas reações está representado na figura 6.

Figura 6 - Mecanismo de reação proposto para síntese de **BF-4**, **BF-5** e **BF-6**



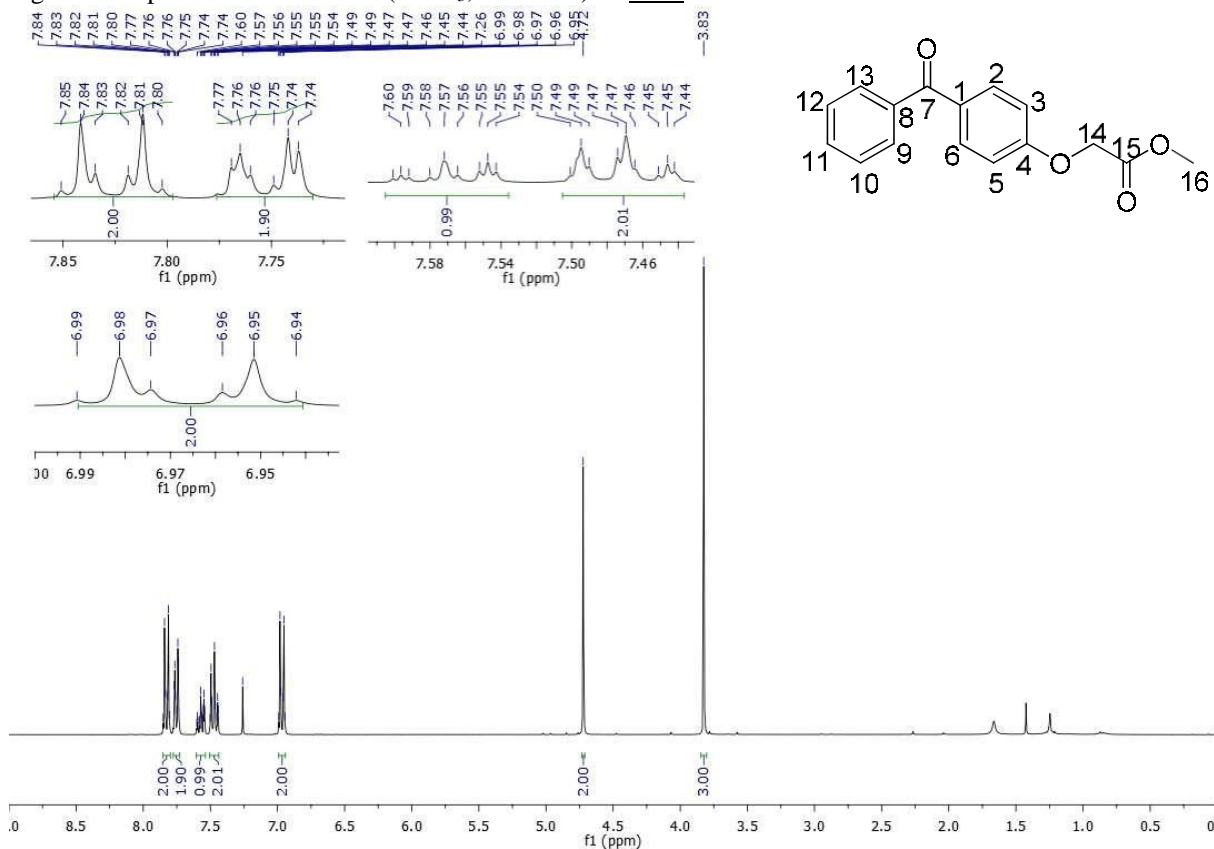
Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-4** (Figura 7) foram observadas as bandas em 1760 cm⁻¹ e 1639 cm⁻¹, características de estiramento da ligação C=O de éster e cetona, respectivamente. Em 1210 cm⁻¹ uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres ou ésteres e em 3066 cm⁻¹ a banda referente ao estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*² aromáticos. Em 2922 cm⁻¹ a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*³ e em 1596, 1574, 1503 e 1438 cm⁻¹ as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

Figura 7 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-4**

Fonte: Da autora.

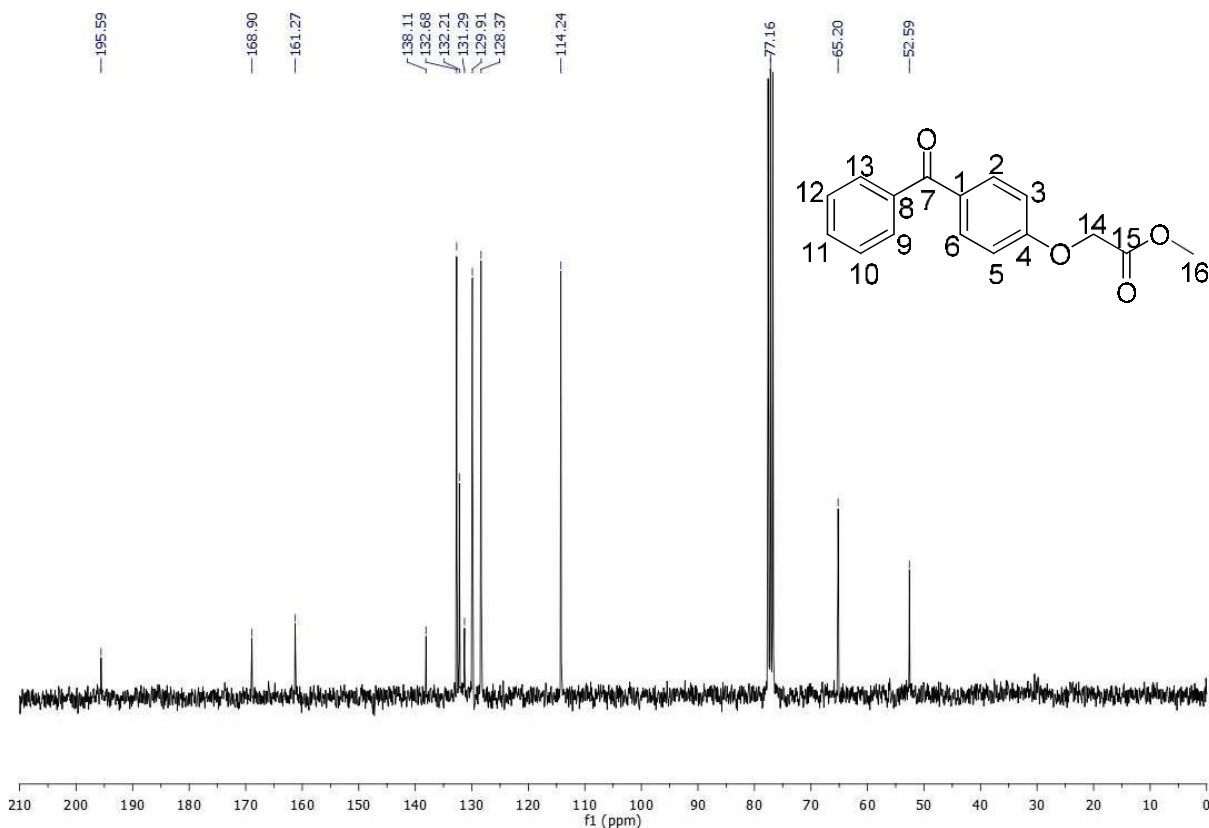
No espectro de RMN de ^1H de **BF-4** (Figura 8) é possível observar um duplo triplete aparente em δ 7,83 ppm referente aos hidrogênios H-2 e H-6, em δ 7,75 ppm um duplo triplete aparente referente aos hidrogênios H-9 e H-13. Em δ 7,57 ppm um triplete referente a H-11, em δ 7,47 ppm um multipletto referente aos hidrogênios H-10 e H-12. O duplo triplete aparente em δ 6,97 ppm foi atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5, o sinal em δ 4,72 ppm, um simpleto, é referente aos hidrogênios metilênicos H-14, e o simpleto em δ 3,83 ppm se refere aos três hidrogênios da metoxila H-16. A formação dos sinais dos hidrogênios H-2 e H-6, H-9 e H-13 e H-3 e H-5 deve-se ao fato de estar ocorrendo um acoplamento a 5 ligações de distância entre tais hidrogênios. Porém o valor da constante de acoplamento em 5J é tão pequena que o sinal não se desdobrou como o esperado, um duplo dupletto duplo, e sim em um duplo triplete aparente.

Figura 8 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-4**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-4** (Figura 9) é possível observar um sinal em δ 195,6 ppm referente ao carbono carbonílico da benzofenona (C-7), um sinal em δ 168,9 ppm atribuído ao carbono carbonílico do grupo éster presente na cadeia lateral (C-15). O sinal em δ 161,2 ppm é referente ao carbono C-4, o sinal em δ 138,1 ppm é referente ao carbono C-8, e o sinal em δ 132,6 ppm foi atribuído aos carbonos equivalentes C-2 e C-6. Em δ 132,2 ppm o sinal foi atribuído ao carbono C-11, em δ 131,2 ppm ao carbono C-1, e o sinal presente em 129,9 ppm é referente aos carbonos C-13 e C-9. O sinal em δ 128,3 ppm é referente aos carbonos C-10 e C-12, o sinal em δ 114,2 ppm referente a C-3 e C-5, um sinal em δ 65,2 referente ao carbono C-14 e em δ 52,5 ppm foi atribuído a C-16.

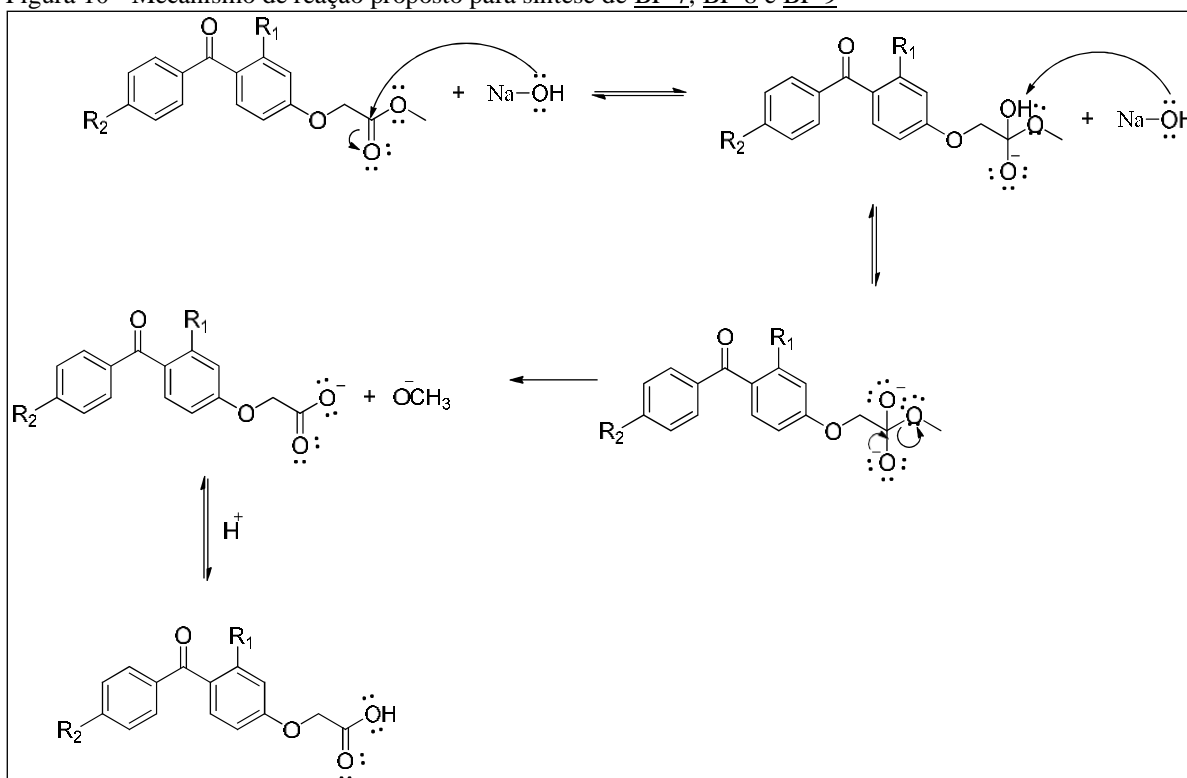
Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **BF-4**



Fonte: Da autora.

Os espectros de absorção na região do infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C de **BE-5** e **BE-6** estão contidos nos anexos.

A partir dos derivados contendo o grupo acetato de metila foram realizadas as reações de hidrólise básica para obtenção do ácido carboxílico correspondente. Para realização desta reação foram utilizados os derivados **BF-4**, **BF-5** ou **BF-6**, e os reagentes hidróxido de sódio, metanol e água (DIB et.al., 2015). Os produtos **BE-7** e **BE-9** foram obtidos na forma de sólidos brancos amorfos com rendimento de 86,5% e 84,3%, respectivamente. O produto **BE-8** foi obtido na forma de óleo amarelado com rendimento de 83,6%. Não houve a necessidade de realizar purificação por coluna cromatográfica. O mecanismo proposto para estas reações está representado na figura 10.

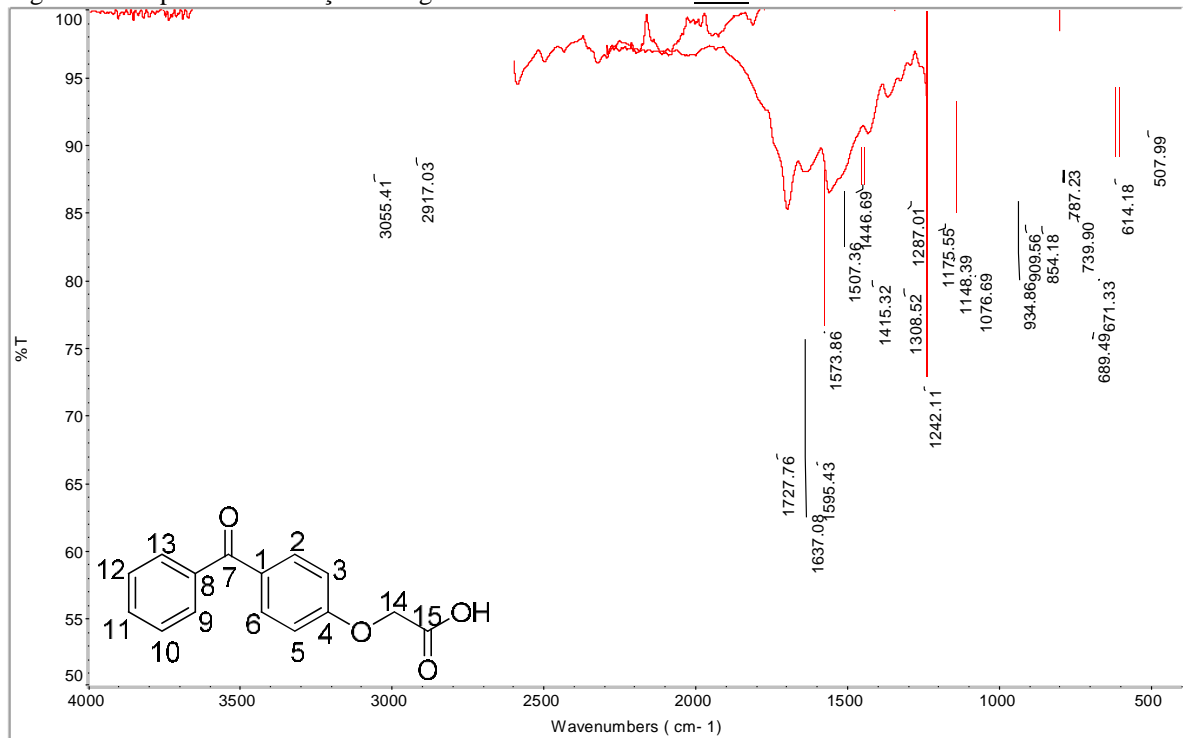
Figura 10 - Mecanismo de reação proposto para síntese de **BF-7**, **BF-8** e **BF-9**

Fonte: Da autora.

Na reação de hidrólise de éster promovida por uma base, também conhecida como saponificação, o íon carboxilato é pouco reativo para substituição nucleofílica pois é estabilizado por ressonância, sendo então uma reação irreversível (SOLOMONS, 2009). Para a formação do ácido, o íon carboxilato é protonado pela adição de ácido clorídrico concentrado ao final da reação.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-7** (Figura 11) foram observadas as bandas em 1726 cm^{-1} e 1636 cm^{-1} , características de estiramento da ligação C=O de ácido carboxílico e cetona, respectivamente. Em 1243 cm^{-1} uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3054 cm^{-1} a banda de estiramento da ligação O-H característica de ácido carboxílico. Em 2917 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 e em 1597 , 1572 , 1506 e 1447 cm^{-1} as bandas de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível também observar uma banda em 935 cm^{-1} característica de ligação C-OH de ácido carboxílico.

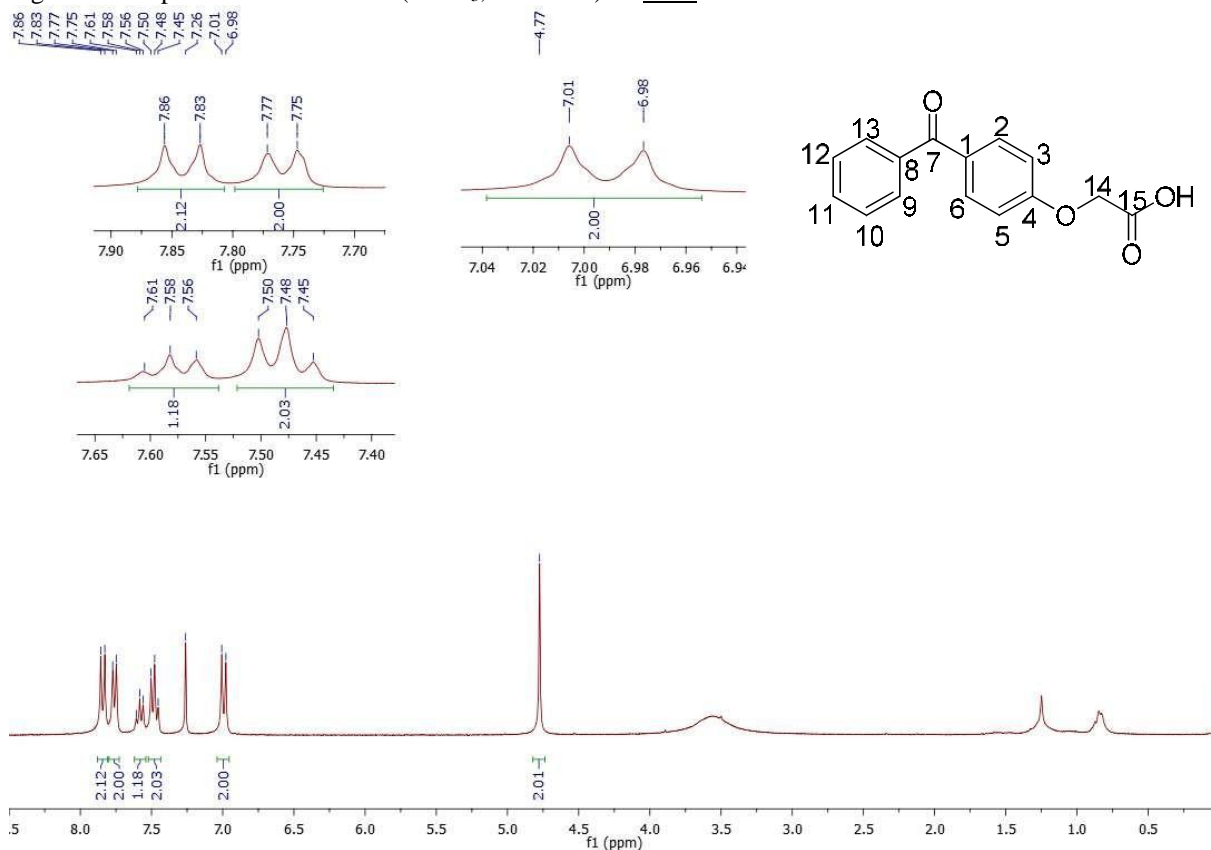
Figura 11 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-7**



Fonte: Da autora.

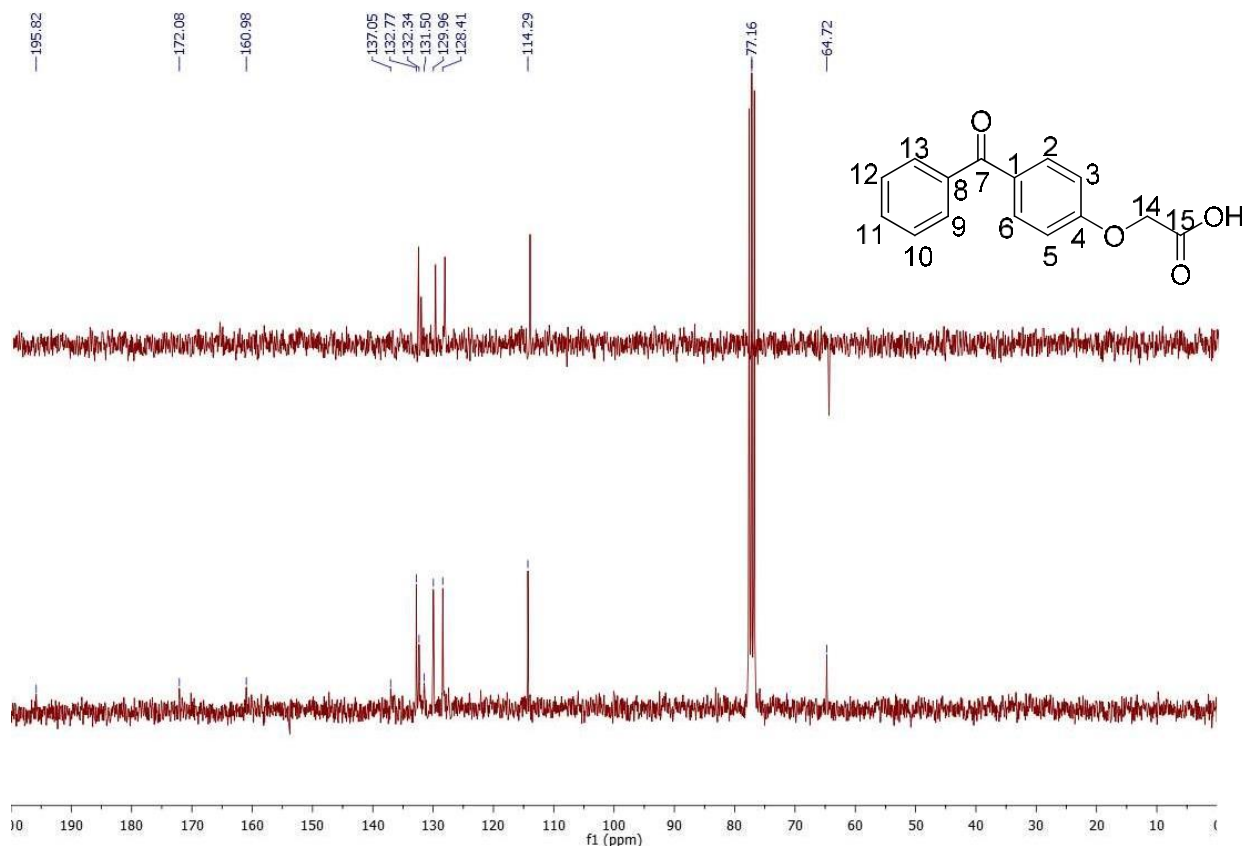
No espectro de RMN de ^1H de **BF-7** (Figura 12) é possível observar um duplete em δ 7,85 ppm referente aos hidrogênios H-2 e H-6, em δ 7,75 ppm um duplete atribuído aos hidrogênios H-9 e H-13. Em δ 7,58 ppm, é possível observar um triplete referente a H-11 e o triplete em δ 7,48 ppm um triplete se refere aos hidrogênios H-10 e H-12. O sinal em δ 6,99 ppm, um duplete, foi atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5, e por fim, o simpleto em δ 4,77 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos H-14.

Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-7**



No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-7** (Figura 13) é possível observar um sinal em δ 195,8 referente ao carbono carbonílico da benzofenona (C-7), em δ 172,1 referente ao carbono carbonílico da cadeia lateral (C-15), um sinal em δ 160,9 referente ao carbono C-4, em δ 137,1 referente ao carbono C-8, em δ 132,7 referente ao carbono C-11, em δ 132,1 referente aos carbonos equivalentes C-2 e C-6, em δ 131,5 referente ao carbono C-1, em δ 129,9 referente aos carbonos equivalentes C-9 e C-13, em δ 128,4 referente aos carbonos C-10 e C12, em δ 114,2 referente aos carbonos C-3 e C-5, e por fim em δ 64,7 o sinal referente ao carbono C-14 (atribuído com o auxílio do espectro DEPT 135).

Figura 13 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-7**

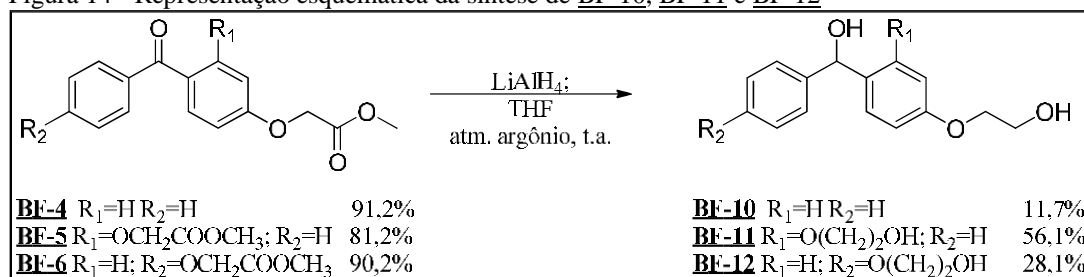


Fonte: Da autora.

Os espectros de absorção na região do infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C de **BF-8** e **BF-9** estão contidos nos anexos.

Também foi realizada a reação de redução do éster metílico de **BF-4**, **BF-5** e **BF-6**, a fim de comparar a influência da carbonila da benzofenona na atividade anti-*Leishmania*. Tal reação resultou também na redução da carbonila de cetona (Figura 14).

Figura 14 - Representação esquemática da síntese de **BF-10**, **BF-11** e **BF-12**

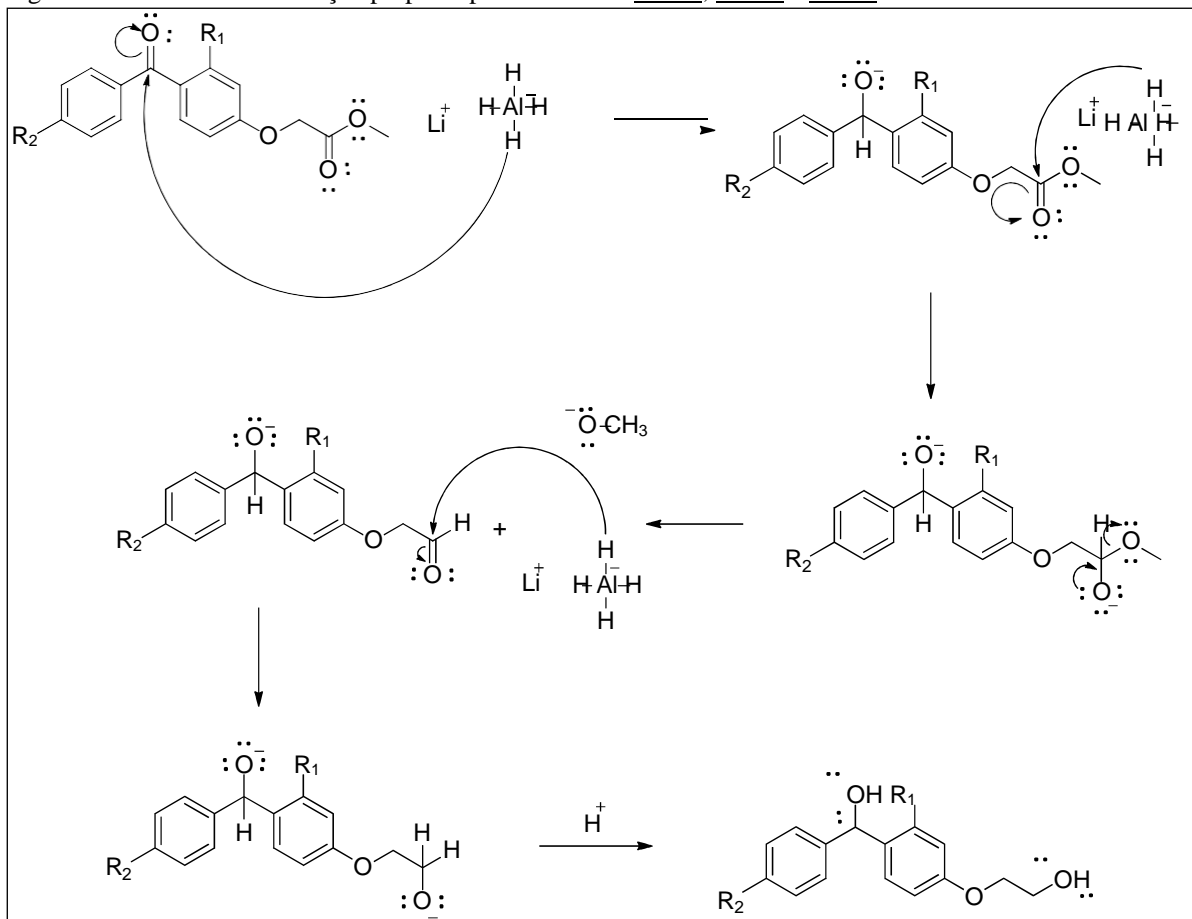


Fonte: Da autora.

Para realização desta reação, foram utilizados os derivados **BF-4**, **BF-5** ou **BF-6**, hidreto de alumínio e lítio em tetrahydrofurano previamente seco (VYVYAN et.al., 2002). Esta é uma reação de redução à carbonila em álcool. Os produtos **BF-10**, **BF-11** e **BF-12** foram obtidos na

forma de óleos amarelados com rendimento de 12%, 56% e 28%, respectivamente. Não houve a necessidade de realizar purificação por coluna cromatográfica. O mecanismo proposto para estas reações está representado na figura 15.

Figura 15 - Mecanismo de reação proposto para síntese de **BF-10**, **BF-11** e **BF-12**



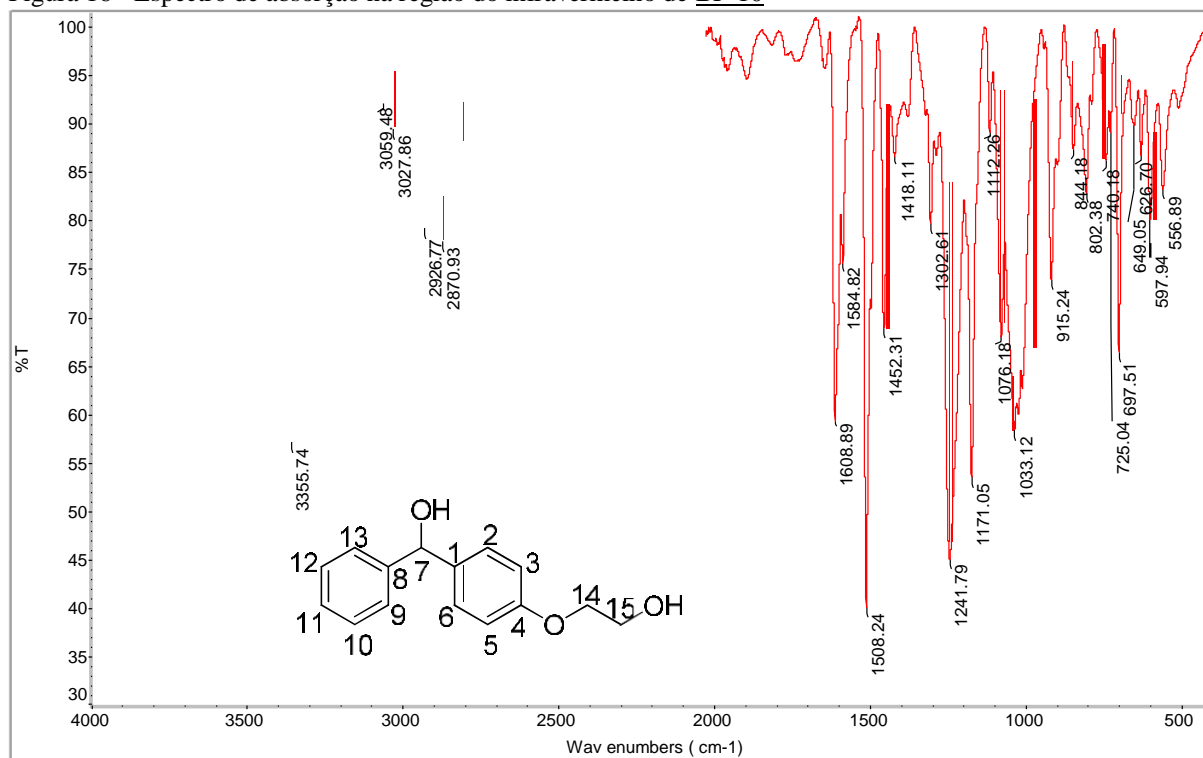
Fonte: Da autora.

Na reação de redução à carbonila de um éster deve se usar um agente redutor mais forte como hidreto de alumínio e lítio. Conseqüentemente a carbonila da benzofenona também é reduzida pois para redução de carbonilas cetônicas não há a necessidade de um hidreto forte (SOLOMONS, 2009). Para a formação final do grupo álcool, o íon alcóxido é protonado utilizando água destilada, encerrando assim a reação. Adiciona-se hidróxido de sódio para consumir o hidreto restante e precipitar o hidróxido de alumínio que é formado (YAMAGUCHI et.al., 2008).

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-10** (Figura 16) foram observadas em 1241 cm⁻¹ uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3355 cm⁻¹ a banda referente ao estiramento da ligação O-H característica de álcool. Em 2926 cm⁻¹ a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*² e em

1608, 1584, 1508 e 1452 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

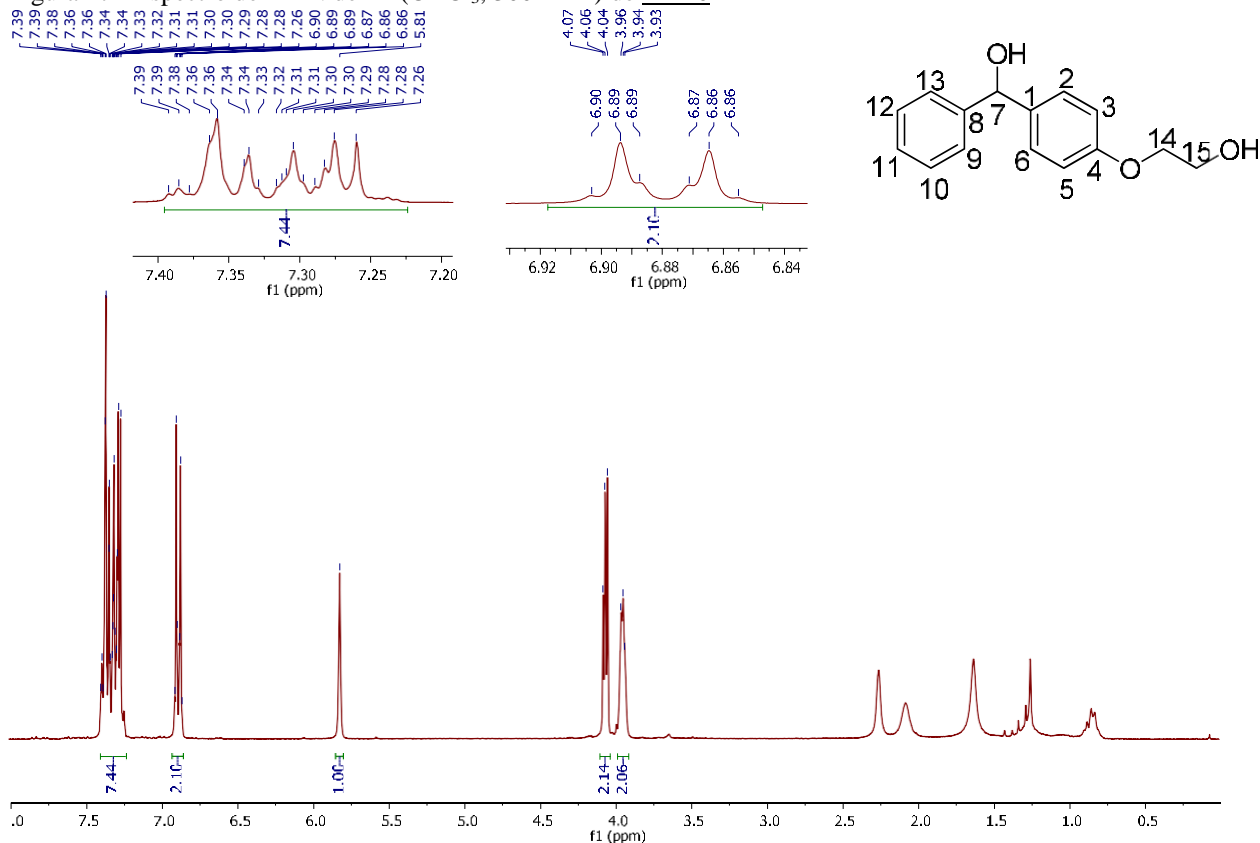
Figura 16 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-10**



Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-10** (Figura 17) é possível observar um multipeto entre δ 7,39 – 7,26 ppm referente aos hidrogênios H-2, H-6, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13, em δ 6,88 ppm um duplo tripleto aparente referente aos hidrogênios H-3 e H-5. Em δ 5,81 ppm, é possível observar um simpleto referente ao hidrogênio H-7. Por fim é possível observar dois tripletos em δ 4,06 ppm e δ 3,94 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-14 e H-15.

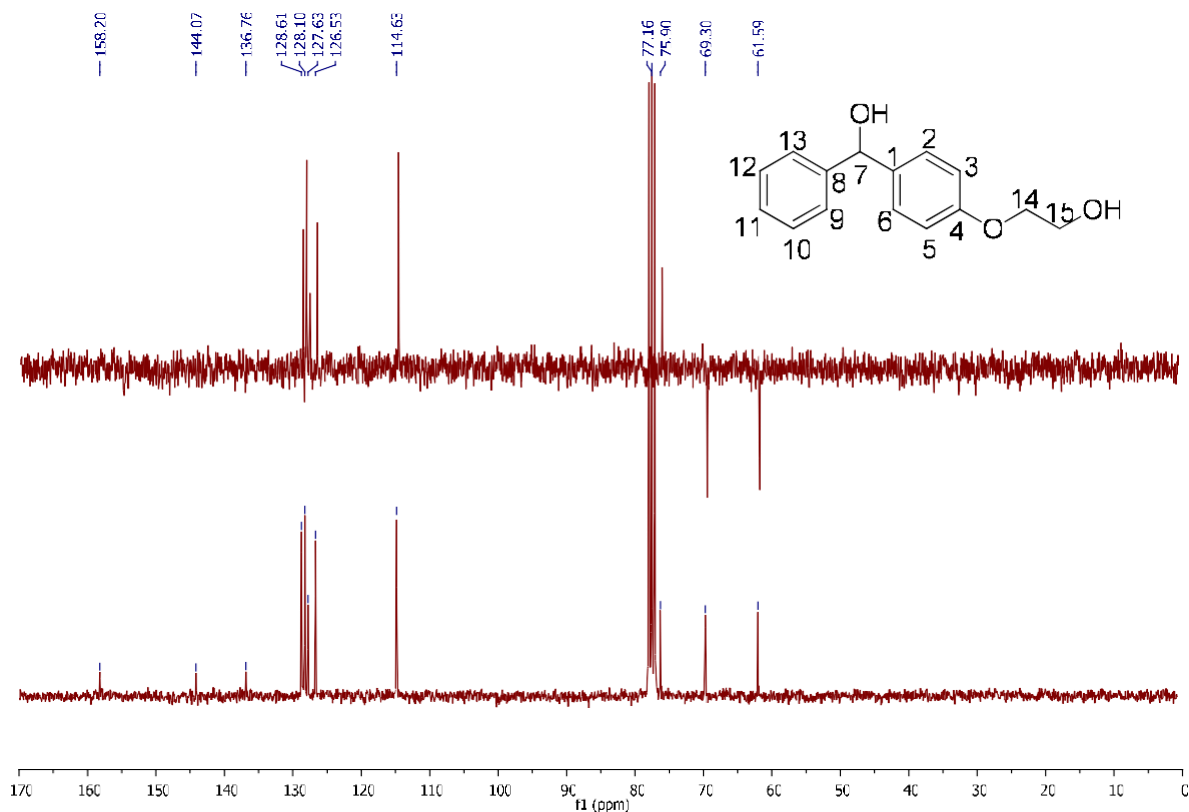
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-10**



Fonte: Da autora.

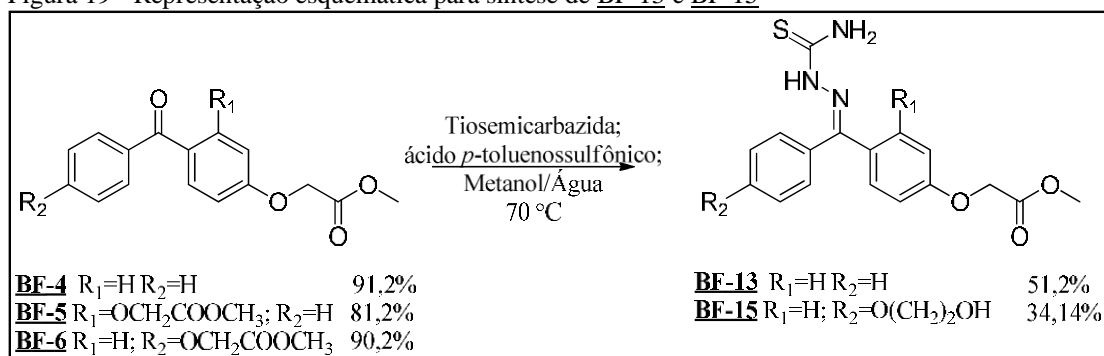
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-10** (Figura 18) é possível observar um sinal em δ 158,1 ppm referente ao carbono C-4, um sinal em δ 144,0 ppm referente ao carbono C-8, o sinal em δ 136,7 ppm é referente ao carbono C-1, e o sinal em δ 128,6 ppm foi atribuído aos carbonos equivalentes C-10 e C-12. Em δ 128,1 ppm o sinal foi atribuído ao carbono C-11, em δ 127,6 ppm aos carbonos C-2 e C-6, e o sinal presente em 126,5 ppm é referente aos carbonos C-9 e C-13. O sinal em δ 114,6 ppm é referente aos carbonos C-3 e C-5, o sinal em δ 75,9 ppm referente a C-7, e em δ 69,3 ppm e δ 61,5 ppm sinais atribuídos aos carbonos metilênicos C-14 e C-15. Os sinais puderam ser confirmados também através do espectro de DEPT 135.

Figura 18 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-10**



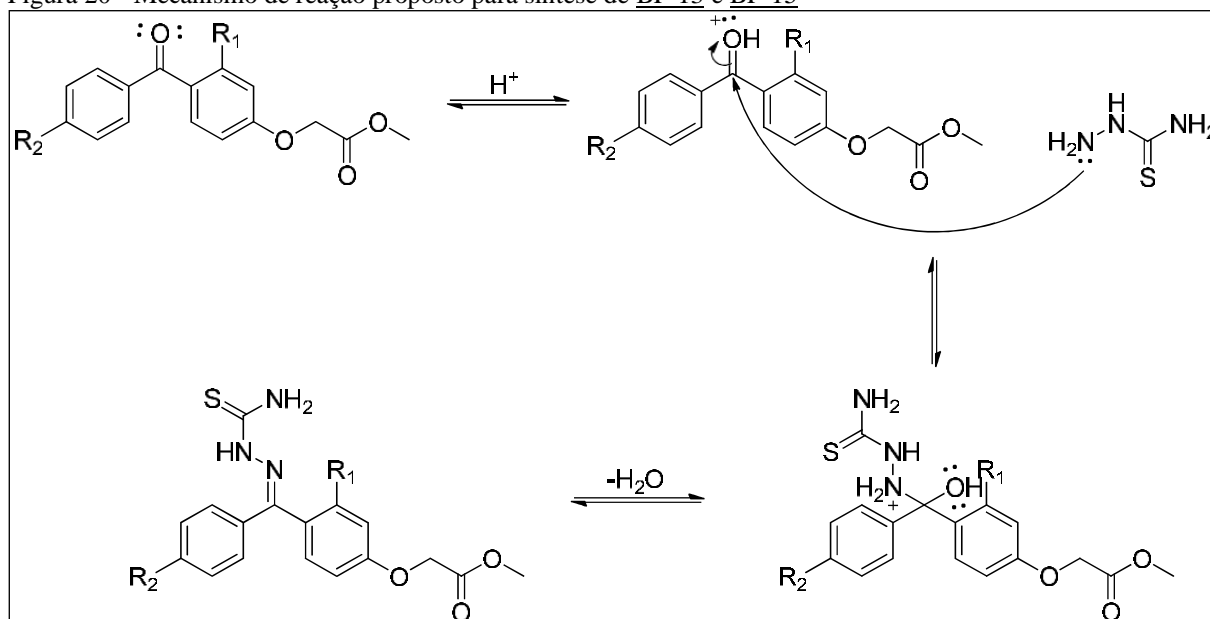
Os espectros de absorção na região do infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C de **BF-11** e **BF-12** estão contidos nos anexos.

A fim de comparar a influência da carbonila da benzofenona na atividade anti-*Leishmania*, fez-se também derivados imínicos da benzofenona, reagindo os derivados **BF-4**, **BF-5** e **BF-6** com tiosemicarbazida. Tal grupo possui diversas atividades biológicas comprovadas como leishmanicida e anti-inflamatória, e também possibilita a sua alteração em outros grupos como tiazóis, sendo um intermediário de reação (JANUÁRIO et.al., 2018; AL-KAHRAMAN et.al., 2012).

Figura 19 - Representação esquemática para síntese de **BF-13** e **BF-15**

Fonte: Da autora.

Para realização desta síntese, foram utilizados os derivados **BF-4** ou **BF-6**, e os reagentes tiosemicarbazida, ácido *p*-toluenossulfônico, metanol e água destilada (KUMAR et.al., 2010). Esta reação ocorre entre uma amina primária e uma cetona, formando uma tiosemicarbazona. O ácido *p*-toluenossulfônico é utilizado como catalisador. Além disso, é necessário que o pH da reação esteja em torno de 4,5 para que ocorra a protonação apenas da carbonila (COSTA et.al., 2003). Os produtos **BF-13** e **BF-15** foram obtidos na forma de sólidos amarelos amorfos com rendimento de 51% e 34%, respectivamente. Não houve a necessidade de realizar purificação por coluna cromatográfica. O mecanismo proposto para estas reações está representado na figura 20.

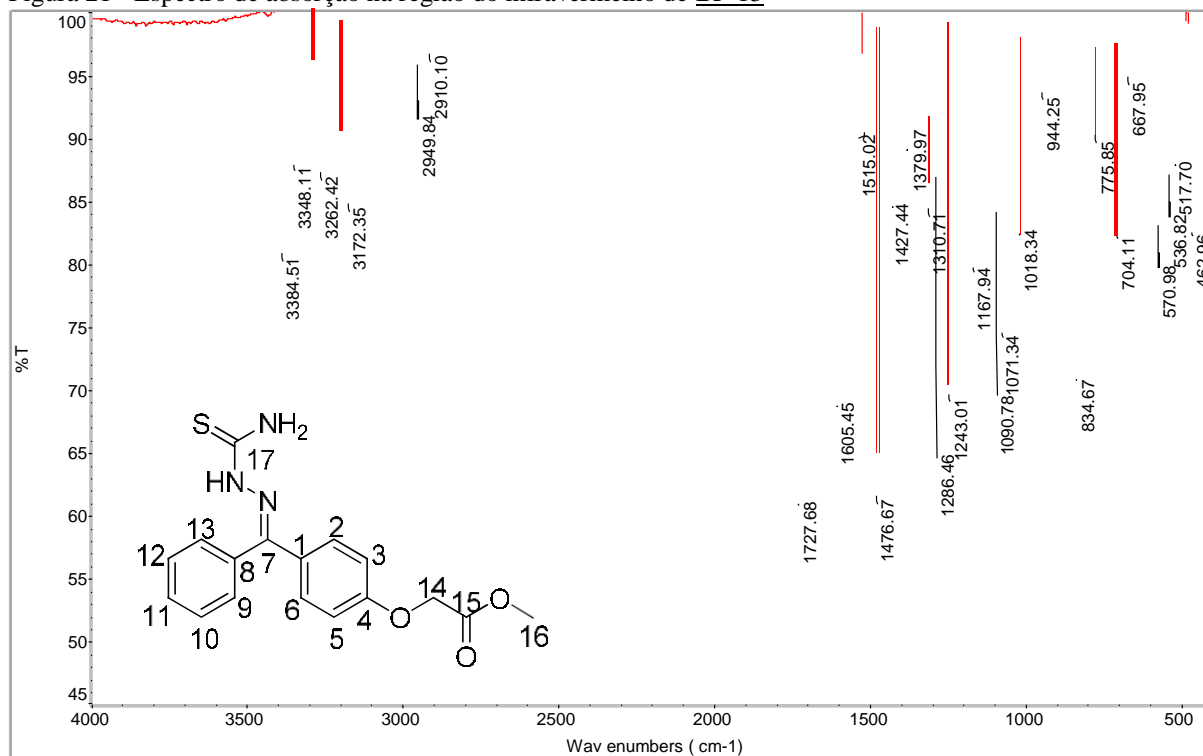
Figura 20 - Mecanismo de reação proposto para síntese de **BF-13** e **BF-15**

Fonte: Da autora.

A reação se inicia com a protonação do oxigênio da carbonila para formar o íon oxônio. Em seguida, ocorre o ataque do nitrogênio da tiosemicarbazida e a saída da hidroxila do íon oxônio, que remove também um hidrogênio do nitrogênio carregado positivamente. Ao perder uma molécula de água, forma-se a tiossemicarbazona.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-13** (figura 21) é possível observar uma banda em 1727 cm^{-1} referente à carbonila de éster presente na cadeia lateral, uma banda em 1243 cm^{-1} característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres, em 2949 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 , em 3384 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação N-H de amina primária, em 3262 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação N-H de amina secundária, e em 1605 , 1515 e 1476 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível observar também uma banda em 1167 cm^{-1} característica de estiramento da ligação C=S da tiossemicarbazona.

Figura 21 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-13**

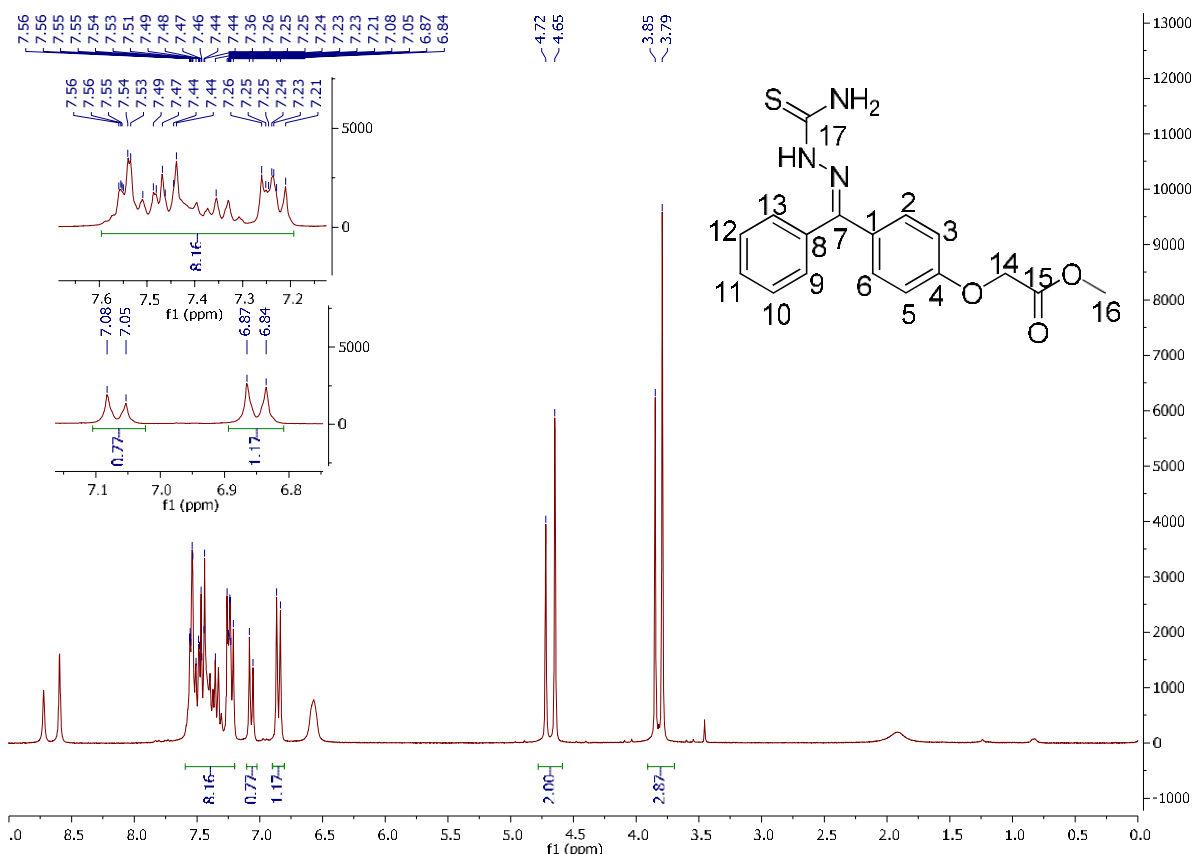


Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-13** (Figura 22) é possível observar um multipeto entre δ 7,56 ppm e δ 7,21 ppm referente aos hidrogênios H-5, H-6, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13, um dupeto em δ 7,06 ppm atribuído ao hidrogênio H-2, e um dupeto em δ 6,85 ppm

atribuído ao hidrogênio H-3. É possível observar também um sinal em δ 4,68 ppm, atribuído ao hidrogênio metilênico H-14, e um sinal em δ 3,82 ppm atribuído ao hidrogênio metílico H-16. Os hidrogênios presentes nos anéis aromáticos que teoricamente são quimicamente equivalentes não aparecem nos mesmos deslocamentos químicos em razão da presença do grupo tiosemicarbazona, os deixando magneticamente não equivalentes.

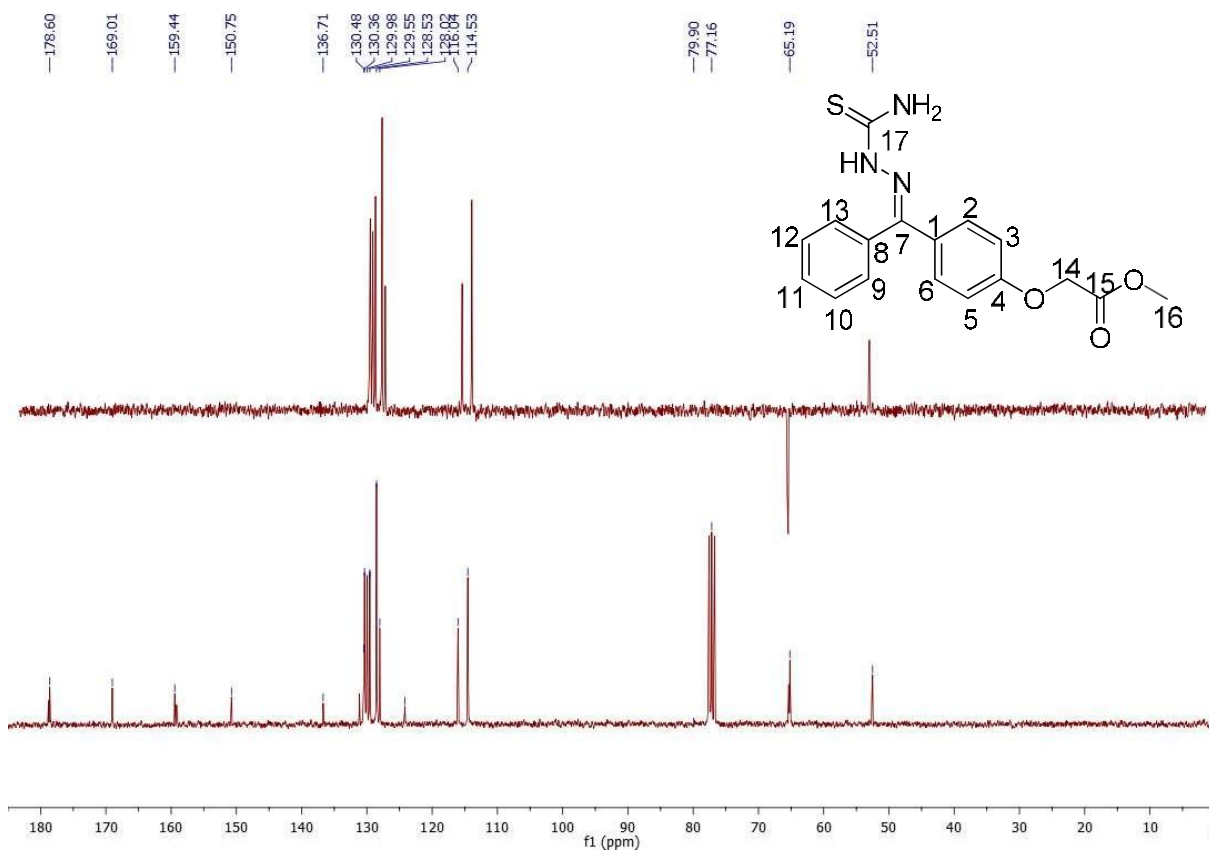
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-13**



Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-13** (Figura 23) é possível observar um sinal em δ 178,6 ppm referente ao carbono ligado ao átomo de enxofre C-17, um sinal em δ 169,0 ppm atribuído ao carbono carbonílico presente na cadeia lateral C-15, um sinal em δ 159,4 ppm referente ao carbono C-4, um sinal em δ 150,7 ppm atribuído ao carbono da imina C-7, e um sinal em δ 136,7 ppm referente ao carbono C-8. Observa-se também oito sinais entre δ 130,4 ppm e δ 114,5 ppm referente aos carbonos hidrogenados dos anéis aromáticos e entre eles um sinal em δ 124,2 ppm referente ao carbono C-1. O sinal em δ 65,1 ppm é referente ao carbono metilênico C-14 e o sinal em δ 52,5 ppm referente ao carbono metílico C-16. Os sinais puderam ser confirmados também através do espectro de DEPT 135.

Figura 23 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-13**

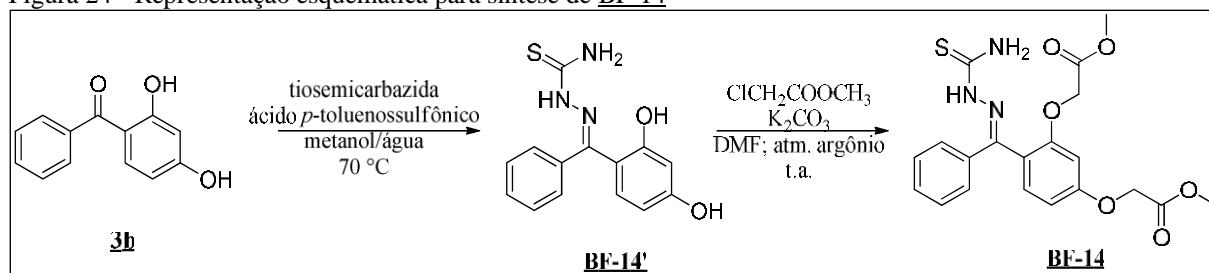


Fonte: Da autora.

Os espectros de absorção na região do infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C de **BF-15** estão contidos nos anexos.

Na reação entre a 2,4-diidroxibenzofenona com a tiosemicarbazida não se obteve sucesso como com as outras benzofenonas hidroxiladas possivelmente devido o impedimento estérico presente após a adição do grupo cloroacetato de metila na posição 2, dificultando a formação da imina. Por isso decidiu-se fazer primeiro o derivado imínico com a benzofenona hidroxilada para assim, posteriormente, reagir esse intermediário **BF-14'** com o cloroacetato de metila, como descrito abaixo (Figura 24):

Figura 24 - Representação esquemática para síntese de **BF-14**

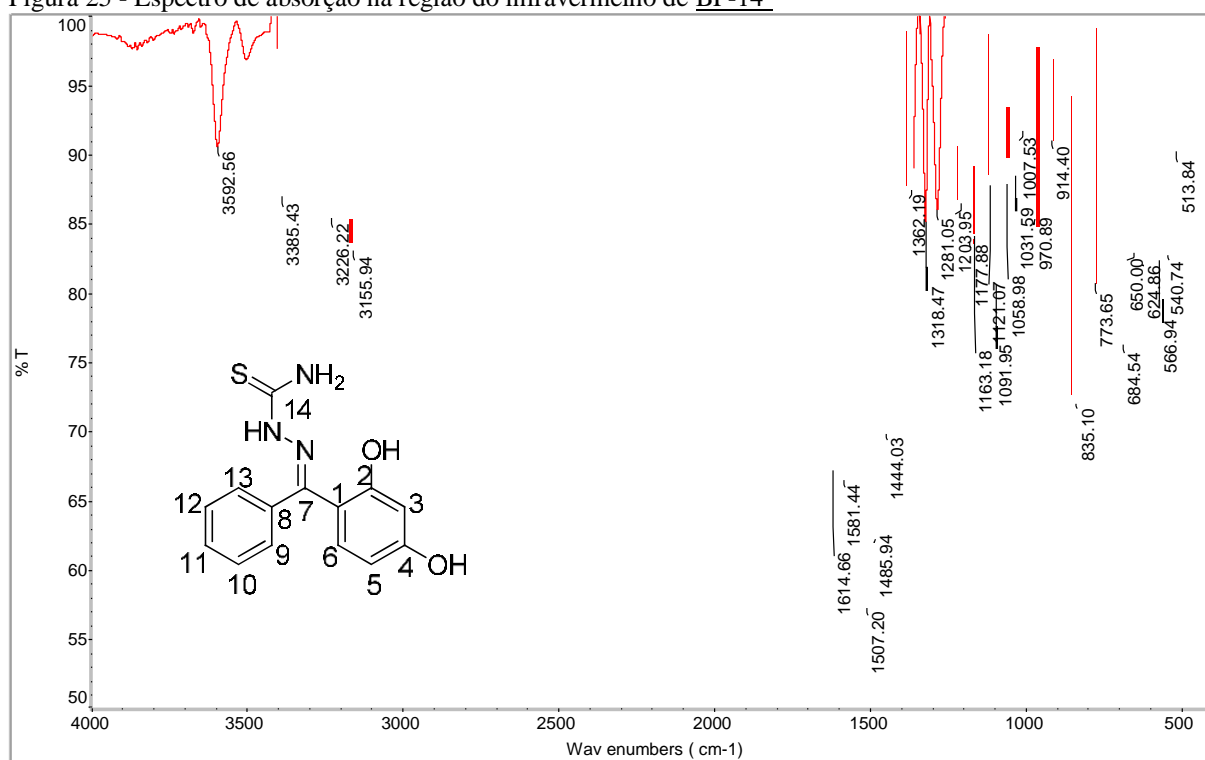


Fonte: Da autora.

A primeira etapa de síntese, foi então a formação da imina BF-14' a partir da reação entre **3b** e tiosemicarbazida (KUMAR et.al., 2010). O produto **BF-14'** foi obtido na forma de um sólido amarelo amorfo, que foi utilizado na próxima etapa juntamente com os reagentes cloroacetato de metila e carbonato de potássio, em dimetilformamida seca (PRASHANTH et.al., 2014). O produto **BF-14** foi obtido na forma de um óleo amarelado.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-14'** (Figura 25) não foi possível observar a banda característica de deformação axial de ligação C=O de cetona indicando que houve a formação do produto esperado. Além disso, foi possível observar a banda em 3385 cm^{-1} característica de estiramento da ligação N-H de amina primária, em 3226 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação N-H de amina secundária, e em 1614 , 1581 , 1507 e 1485 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível observar também a banda em 1163 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=S, e a banda em 3592 cm^{-1} característica de estiramento da ligação O-H do fenol.

Figura 25 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-14'**

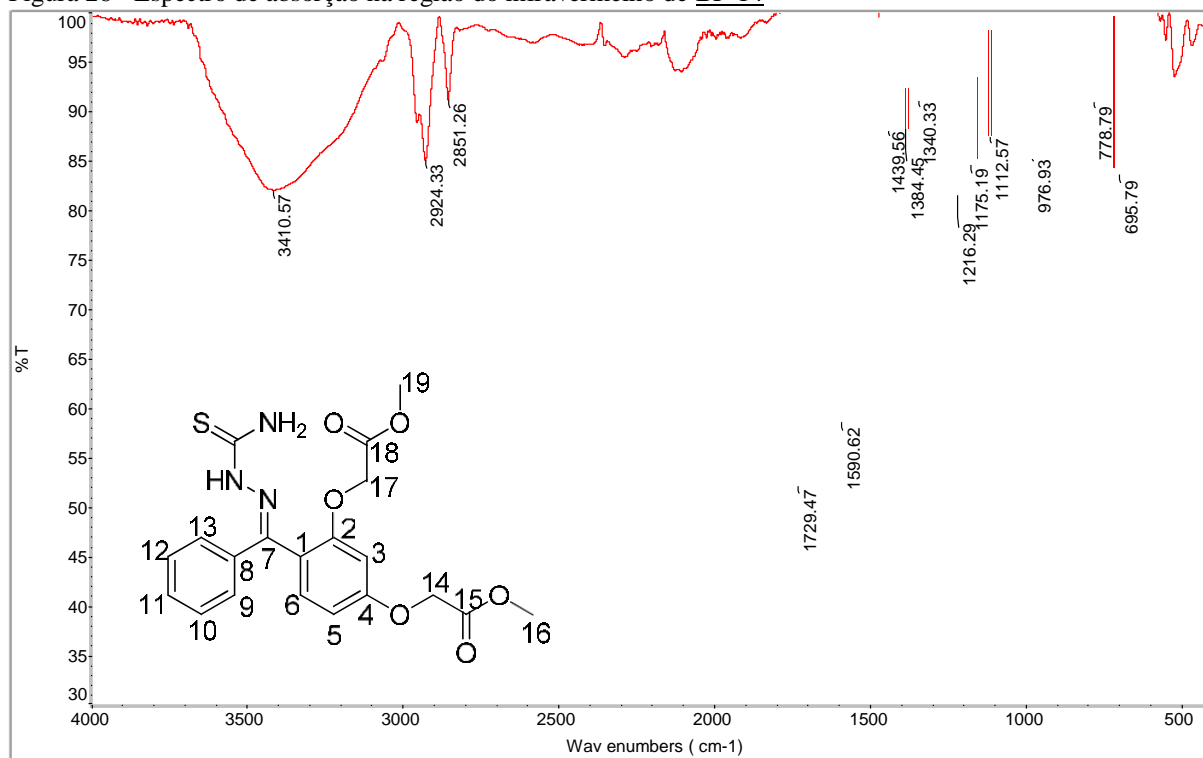


Fonte: Da autora.

Já no espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-14** (Figura 26) é possível observar a banda referente à carbonila do éster em 1729 cm^{-1} , a banda em 1216 cm^{-1} é característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres, em 2924 cm^{-1} a banda de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*², em 3410 cm^{-1} a banda de estiramento N-H de aminas,

e em 1590 e 1439 cm^{-1} as bandas de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível observar também uma banda em 1175 cm^{-1} característica de estiramento da ligação C=S.

Figura 26 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-14**

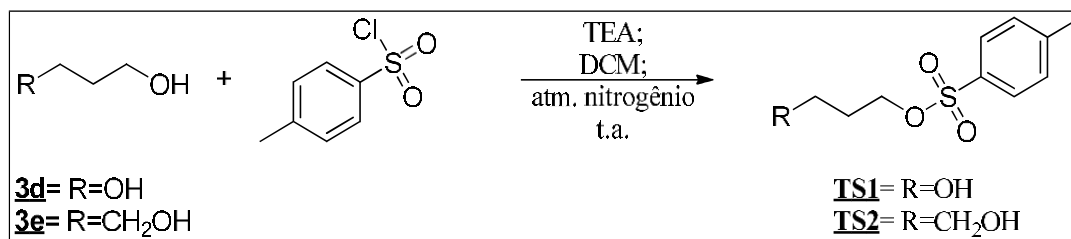


Fonte: Da autora.

Apesar de encontradas bandas características de ligações presentes no derivado supostamente sintetizado, o espectro de RMN de ^1H mostrou diversos sinais que não eram esperados, além do rendimento do produto obtido ter sido extremamente ruim. Portanto não houve a formação do derivado desejado.

Outros derivados promissores no modelo criados são éteres obtidos a partir da reação com dióis, como propano e butanodiol. Primeiramente, os dióis passaram por reação de monotosilação (KASPER et.al., 2016, Figura 27).

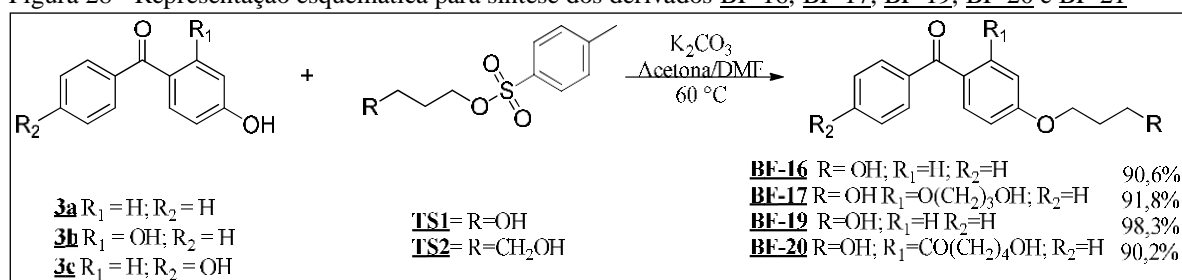
Figura 27 - Representação esquemática para síntese dos álcoois tosilados



Fonte: Da autora.

Para a reação de tosilação foram utilizados os dióis propanodiol ou butanodiol e os reagentes cloreto de tosil, trietilamina e diclorometano seco. O produto obtido foi purificado utilizando placa preparativa e o rendimento foi de 30% de propanodiol tosilado e de 8% de butanodiol tosilado. Em seguida os álcoois tosilados foram utilizados na reação com as benzofenonas hidroxiladas, juntamente em presença de carbonato de potássio em acetona e DMF. Os álcoois foram tosilados com o intuito de facilitar a reação, já que o grupo tosil é um melhor grupo abandonador que uma hidroxila por seu íon sulfonato é uma base fraca (SOLOMONS, 2009).

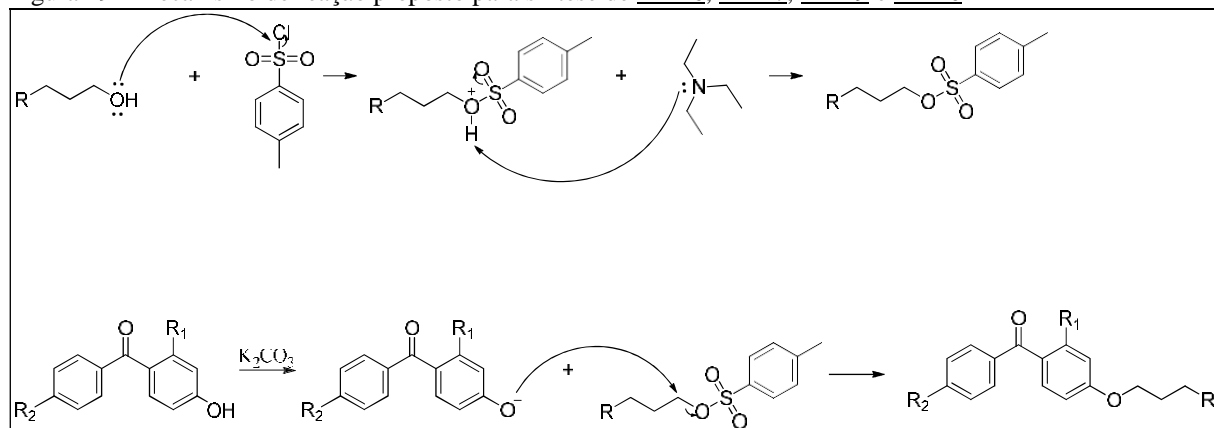
Figura 28 - Representação esquemática para síntese dos derivados **BF-16**, **BF-17**, **BF-19**, **BF-20** e **BF-21**



Fonte: Da autora.

Os derivados **BF-16** e **BF-17** e purificados utilizando placa preparativa e foram obtidos na forma de um óleo marrom com rendimentos de 90,6% e 91,8% respectivamente. Os derivados **BF-19** e **BF-20** também foram purificados utilizando cromatografia em camada de sílica (placas preparativas) e foram obtidos na forma de um óleo amarelado com rendimentos de 98,3% e 90,2% respectivamente. O mecanismo das reações para formação de tais derivados está descrito a seguir.

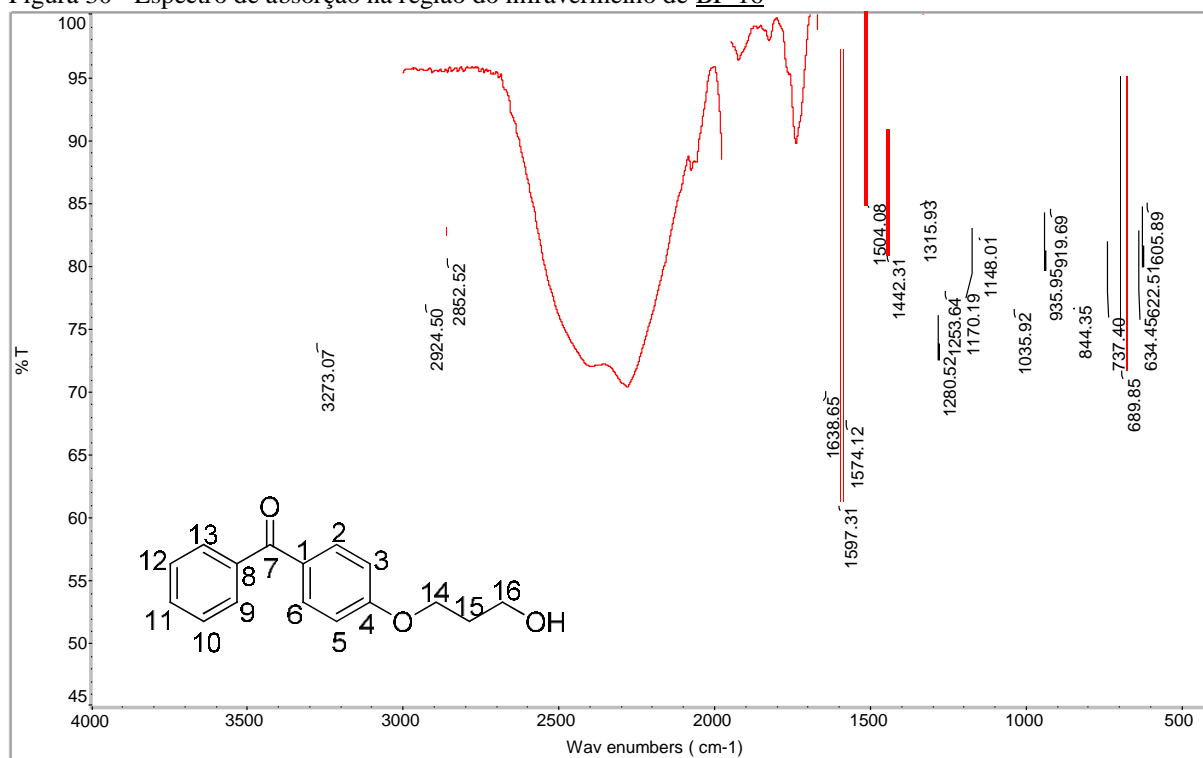
Figura 29 - Mecanismo de reação proposto para síntese de **BF-16**, **BF-17**, **BF-19** e **BF-20**



Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-16** (Figura 30) foi observada uma banda em 1638 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=O de cetona. A banda em 1253 cm^{-1} uma banda característica do estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3273 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H de álcool. Em 2924 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 e em 1597 , 1574 , 1504 e 1442 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

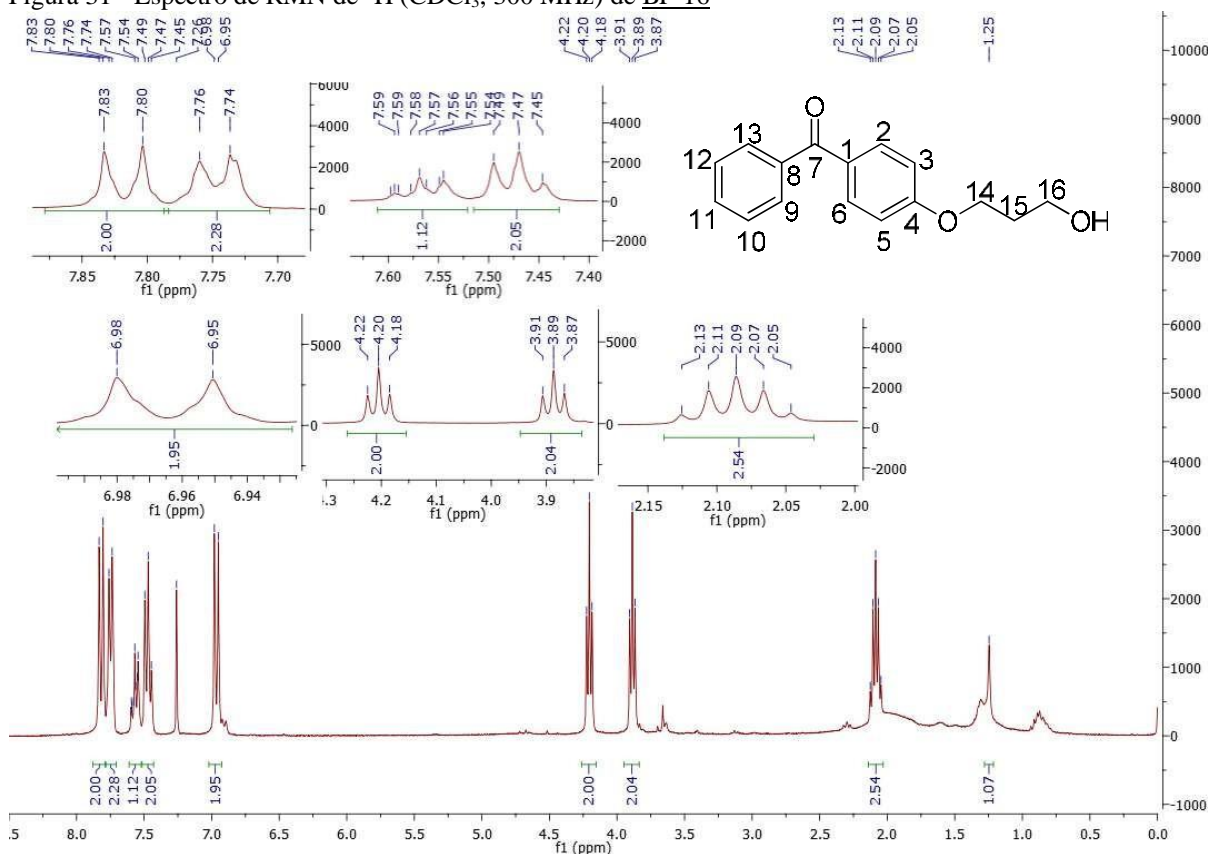
Figura 30 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-16**



Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-16** (Figura 31) é possível observar um duplete em δ 7,81 ppm referente aos hidrogênios H-2 e H-6 e em δ 7,75 ppm um duplete referente aos hidrogênios H-9 e H-13. O tripleto triplo observado em δ 7,56 ppm, é referente a H-11 o tripleto em δ 7,47 ppm aos hidrogênios H-10 e H-12. Também é possível observar um duplete em δ 6,97 ppm referente aos hidrogênios H-3 e H-5, em δ 4,20 ppm, um tripleto referente a H-14, e em δ 3,89 ppm outro tripleto referente a H-16. Por fim, o quintuplo observado em δ 2,09 ppm é referente ao hidrogênio H-15 e o simpleto em δ 1,25 ppm é referente ao hidrogênio da hidroxila presente na cadeia lateral.

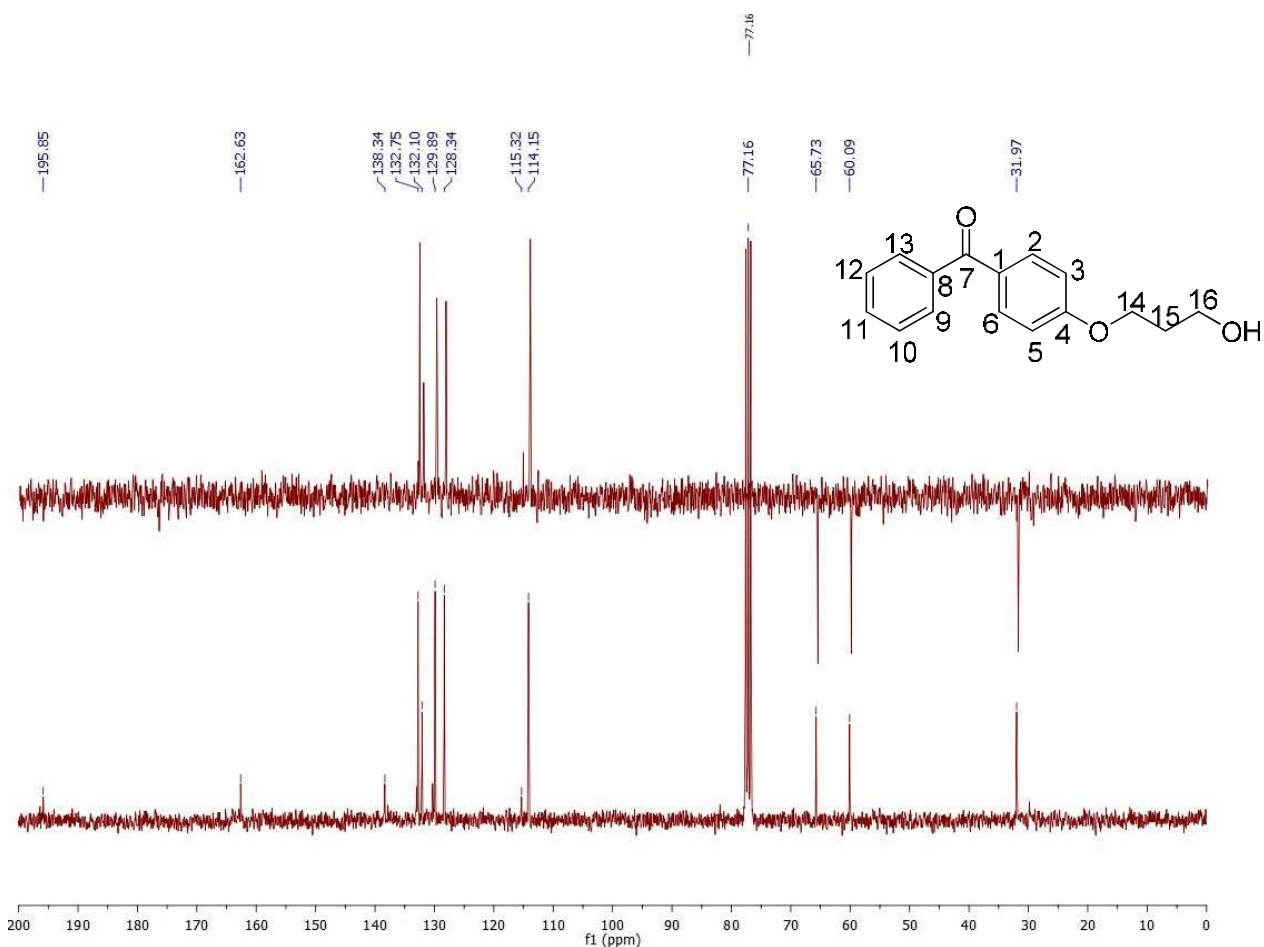
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-16**



Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-16** (Figura 32) é possível observar um sinal em δ 195,8 ppm referente ao carbono carbonílico C-7, um sinal em δ 162,6 ppm atribuído ao carbono C-4, um sinal em δ 138,3 ppm referente ao carbono C-8. Observa-se também um sinal em δ 132,7 ppm que é referente aos carbonos C-2 e C-6, um sinal em δ 132,1 ppm referente a C-11, e em δ 129,8 ppm foi atribuído aos carbonos C-9 e C-13. Em δ 128,3 ppm o sinal foi atribuído aos carbonos C-10 e C-12, em δ 115,3 ppm ao carbono C-1, e o sinal presente em 114,1 ppm é referente aos carbonos C-3 e C-5. O sinal em δ 65,7 ppm é referente ao carbono metilênico C-14, o sinal em δ 60,1 ppm referente a C-15, e o sinal em δ 31,9 referente ao carbono C-16.

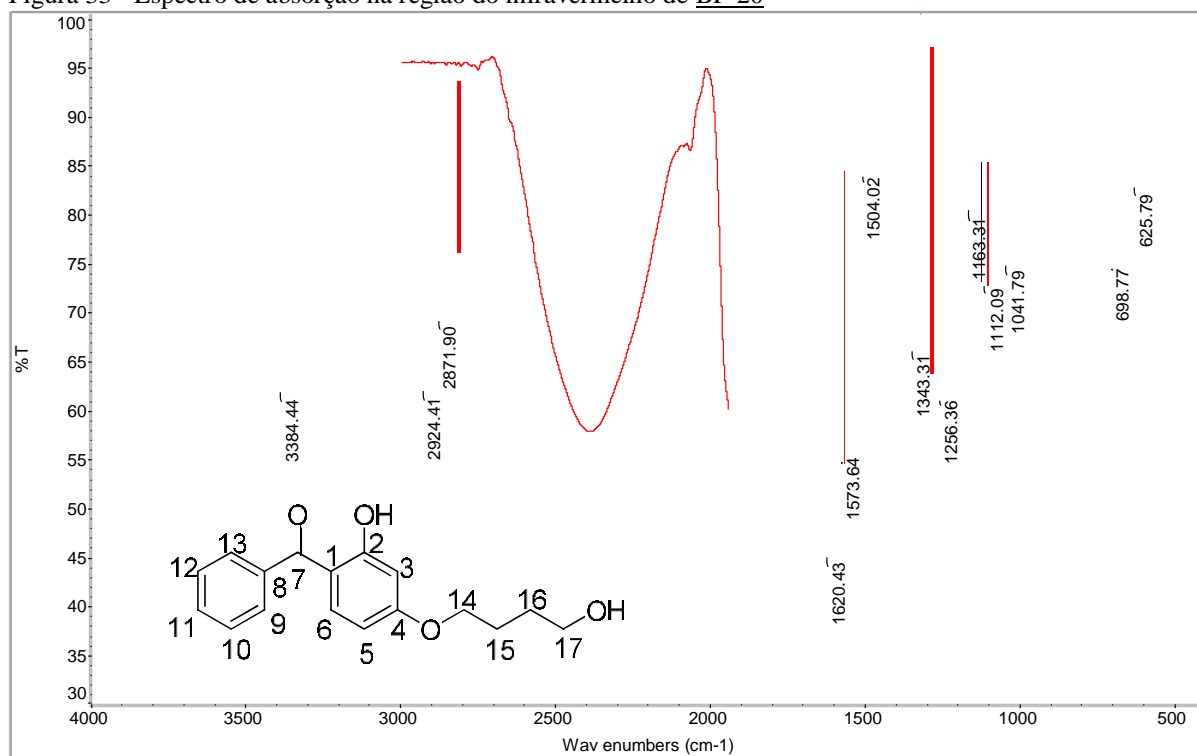
Figura 32 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-16**Fonte



Fonte: Da autora.

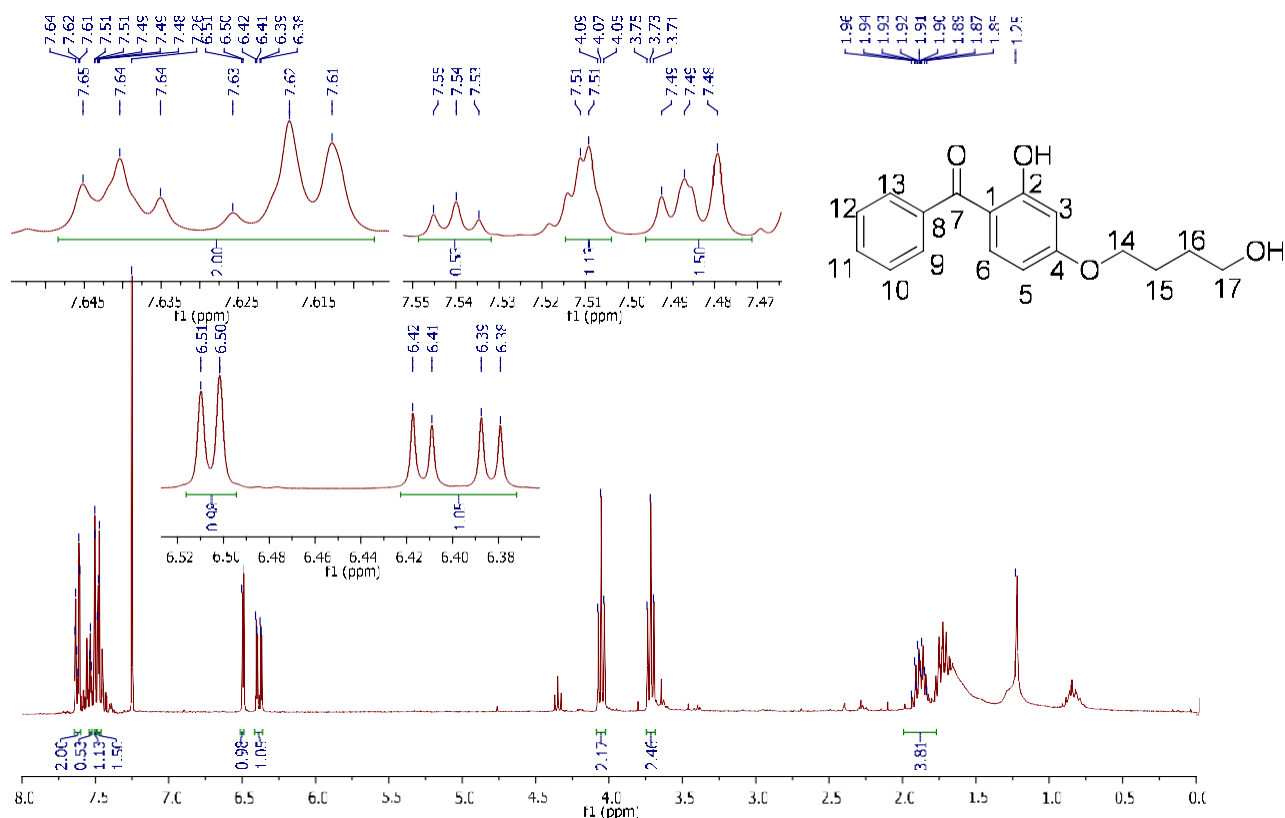
Os espectros de absorção na região do infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C de **BF-17** estão contidos nos anexos.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-20** (Figura 33) puderam ser observadas bandas em 1620 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C=O de cetona presente na benzofenona, em 1256 cm⁻¹ característico de estiramento das ligações C-O-C de éteres, em 2924 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*² presentes em aromáticos, em 3384 cm⁻¹ característica de estiramento de ligação O-H de álcool, e em 1573 e 1504 cm⁻¹ características de estiramentos das ligações C=C presentes em aromáticos.

Figura 33 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-20**

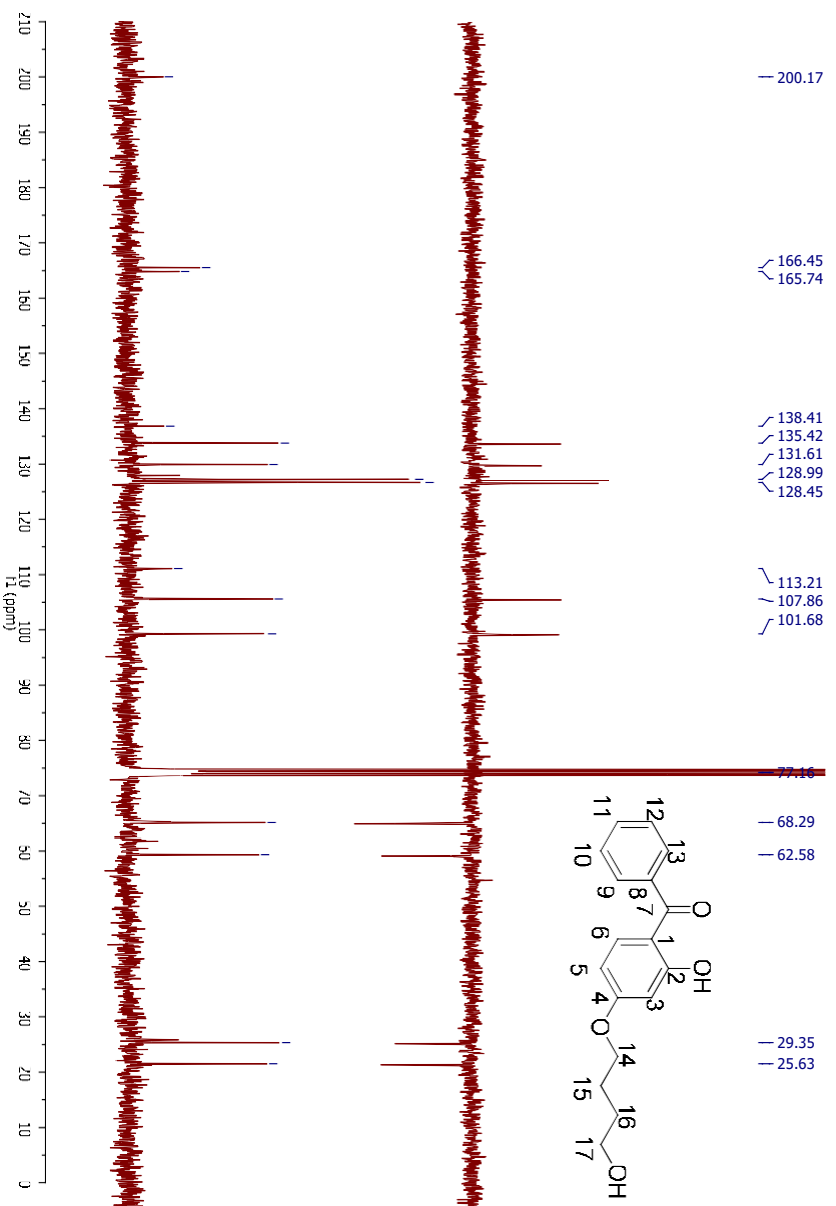
Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-20** (Figura 34) é possível observar um duplo triplete aparente em δ 7,63 ppm referente aos hidrogênios H-9 e H-13 e um duplete em δ 7,51 ppm referente ao hidrogênio H-6. O triplete observado em δ 7,54 ppm é referente a H-11 o triplete em δ 7,49 ppm aos hidrogênios H-10 e H-12. Também é possível observar um duplete em δ 6,50 ppm referente ao hidrogênio H-3 e um duplo duplete em δ 6,40 ppm referente ao hidrogênio H-5, em δ 4,07 ppm, um triplete referente a H-14, e em δ 3,73 ppm outro triplete referente a H-16. Por fim, um multipletto observado entre δ 1,96 – 1,85 ppm é referente ao hidrogênio H-15 e o simpleto em δ 1,25 ppm é referente ao hidrogênio da hidroxila presente na cadeia lateral. Não foram observados outros dois tripletos entre δ 4,00 – 3,00 ppm, que era esperado caso houvesse a presença do substituinte na posição 2, e também a integral do multipletto em aproximadamente δ 1,90 ppm mostra que o sinal é referente à 4 hidrogênios e não 8 hidrogênios. Logo foi possível concluir que não houve a adição do substituinte na hidroxila da posição 2.

Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-20**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-20** (Figura 35) é possível observar um sinal em δ 200,1 ppm referente ao carbono carbonílico C-7, um sinal em δ 166,4 ppm atribuído ao carbono C-4, um sinal em δ 165,7 ppm referente ao carbono C-2. Observa-se também um sinal em δ 138,4 ppm que é referente ao carbono C-8, um sinal em δ 135,4 ppm referente a C-6, e em δ 131,6 ppm foi atribuído ao carbono C-11. Em δ 128,9 ppm o sinal foi atribuído aos carbonos equivalentes C-9 e C-13, em δ 128,4 ppm aos carbonos equivalentes C-10 e C-12, e o sinal presente em 113,2 ppm é referente ao carbono C-1. Em δ 107,8 ppm e em δ 101,6 ppm, observa-se sinais referentes aos carbonos C-5 e C-3 respectivamente. Por fim, o sinal em δ 68,2 ppm é referente ao carbono metilênico C-14, o sinal em δ 62,5 ppm referente a C-17, o sinal em δ 29,3 ppm referente a C-16 e o sinal em δ 25,6 ppm referente ao carbono C-15.

Figura 35 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de BF-20

Fonte: Da autora.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 MÉTODOS GERAIS

Solventes utilizados foram obtidos a partir de similares comerciais e, quando especificado, passaram por tratamento prévio como secagem e destilação.

O diclorometano (DCM) e a *N,N*-dimetilformamida (DMF) foram armazenados em frascos munidos de peneiras moleculares 4Å ativadas em mufla (250°C, por 24h) e mantidas em dessecadores sob vácuo antes do uso (BURFIELD AND SMITHERS, 2009).

O tetraidrofurano (THF) foi destilado em coluna de Vigreux e secado por meio da metodologia Na⁰/Benzofenona e utilizado apenas quando demonstrava estar ausente de água/umidade (BURFIELD AND SMITHERS, 2009).

Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica gel 60 G, de 0,20 mm de espessura, em base de alumínio e indicador de fluorescência UV à 254 nm. As placas foram reveladas sob luz ultravioleta em comprimento de onda 254 nm.

Para a purificação de algumas substâncias foi realizada por cromatografia em camada delgada de sílica na espessura de 0,75 mm e o solvente apropriado (purificação por placa preparativa).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Thermo Scientific Nicolet-iS50 por ATR (reflexão total atenuada) e os valores dados em número de onda ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$). Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetro Bruker AC-300, ambos do Instituto de Química da UNIFAL-MG.

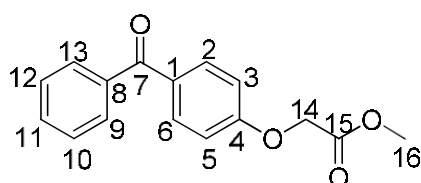
Os pontos de fusão foram medidos em aparelho Aaker PFM-II do Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Instituto de Química, UNIFAL-MG.

5.2 REAÇÕES

5.2.1 Reação das hidroxibenzofenonas com cloroacetato de metila (PRASHANTH et al., 2014)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado a hidroxibenzofenona e carbonato de potássio solubilizados em DMF seca. O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética, em atmosfera de argônio e em temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, foi adicionado o cloroacetato de metila gota a gota. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 8:2 hexano/acetato de etila) e após ser verificado o final do material de partida o solvente foi removido no rotaevaporador e adicionou-se água ao resíduo formado. Foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3 x 20 mL), logo após a fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 10% p/v (3 x 20 mL) e água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador.

5.2.1.1 2-(4-benzoilfenoxi) acetato de metila (**BF-4**).



MM: 270,0892

FF: 180 – 183 °C

Foi utilizado 0,504 mmol de 4-hidroxibenzofenona, 1,01 mmol de carbonato de potássio, e 1,01 mmol de cloroacetato de etila. A reação se completou em 5 horas e o produto **BF-4** foi obtido na forma de um sólido branco amorfo com 91% de rendimento, sem purificação.

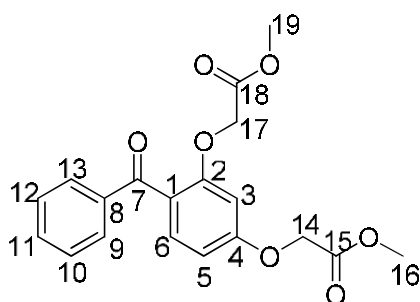
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,83 (dta, 2H, H-2, H-6, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = 9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-2-H-6}} = 2,4\text{ Hz}$) 7,75 (dta, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 7,35\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-9-H-11}} = ^4J_{\text{H-13-H-11}} = 1,5\text{ Hz}$) 7,57 (tt, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11-H-12}} = ^3J_{\text{H-11-H-10}} = 7,35\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H-11-H-13}} = ^4J_{\text{H-11-H-9}} = 1,5\text{ Hz}$) 7,47 (td, 2H, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-10-H-11}} = ^3J_{\text{H-10-H-9}} = ^3J_{\text{H-12-H-11}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = 7,35$

Hz, ${}^4J_{\text{H-12}-\text{H-10}} = 1,5$ Hz) 6,97 (dta, 2H, H-3, H-5, ${}^3J_{\text{H-3}-\text{H-2}} = {}^3J_{\text{H-5}-\text{H-6}} = 9$ Hz, ${}^4J_{\text{H-3}-\text{H-5}} = 2,4$ Hz) 4,72 (s, 2H, H-14, H-14') 3,83 (s, 3H, H-16, H-16', H-16'')

RMN de ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 195,6 (C-7) 168,9 (C-15) 161,2 (C-4) 138,1 (C-8) 132,6 (C-2, C-6) 132,2 (C-11) 131,2 (C-1) 129,9 (C-13, C-9) 128,3 (C-10, C-12) 114,2 (C-3, C-5) 65,2 (C-14) 52,5 (C-16).

IV (ν_{max} , cm^{-1} , ATR) 3066 (C-H de carbono sp^2 de aromático), 2922 (C-H de carbono sp^3), 1760 (C=O de éster), 1639 (C=O de cetona) 1596, 1574, 1503 e 1438 (C=C de aromático) 1210 (C-O-C de éster e éter).

5.2.1.2 2,4'-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))diacetato de dimetila (**BF-5**).



MM: 358,3420

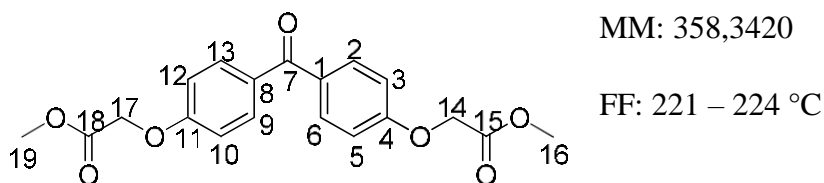
Foi utilizado 0,467 mmol de 2,4-diidroxibenzofenona, 0,934 mmol de carbonato de potássio, e 0,934 mmol de cloroacetato de etila. A reação foi completa em 3 horas e o produto **BF-5** foi obtido na forma de um óleo amarelado com 81% de rendimento, sem purificação.

RMN ${}^1\text{H}$ (CDCl_3 , 300MHz, δ) 7,82 (dta, 2H, H-9, H-13, ${}^3J_{\text{H-9}-\text{H-10}} = {}^3J_{\text{H-13}-\text{H-12}} = 8,25$, ${}^4J_{\text{H-9}-\text{H-11}} = {}^4J_{\text{H-13}-\text{H-11}} = 1,5$ Hz) 7,53 (tt, 1H, H-11, ${}^3J_{\text{H-11}-\text{H-10}} = {}^3J_{\text{H-11}-\text{H-12}} = 7,35$ Hz, ${}^4J_{\text{H-11}-\text{H-13}} = {}^4J_{\text{H-11}-\text{H-9}} = 1,5$ Hz) 7,39 – 7,45 (m, 3H, H-6, H-10, H-12), 6,54 (dd, 1H, H-5, ${}^3J_{\text{H-5}-\text{H-6}} = 8,25$ Hz, ${}^4J_{\text{H-5}-\text{H-3}} = 2,4$ Hz) 6,46 (d, 1H, H-3, ${}^4J_{\text{H-3}-\text{H-5}} = 2,4$ Hz) 4,67 (s, 2H, H-17, H-17') 4,51 (s, 2H, H-14, H-14') 3,83 (s, 3H, H-19, H-19', H-19'') 3,70 (s, 3H, H-16, H-16', H-16'').

RMN ${}^{13}\text{C}$ (CDCl_3 , 75MHz, δ) 195,3 (C-7) 168,89 (C-15) 168,6 (C-18) 161,1 (C-4) 157,64 (C-2) 138,4 (C-8) 132,7 (C-11) 132,3 (C-6) 129,9 (C-9, C-13) 128,1 (C-10, C-12) 123,3 (C-1) 106,0 (C-5) 101,2 (C-3) 65,8 (C-17) 65,3 (C-14) 52,6 (C-16) 52,3 (C-19).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3100 (C-H de carbono sp^2 de aromático), 2953 (C-H de carbono sp^3), 1754 (C=O de éster), 1654 (C=O de cetona) 1601, 1578, 1501 e 1435 (C=C de aromático) 1211 (C-O-C de éster).

5.2.1.3 2,2'-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi))diacetato de dimetila (**BF-6**).



Foi utilizado 0,467 mmol de 2,4-diidroxibenzofenona, 1,87 mmol de carbonato de potássio, e 1,87 mmol de cloroacetato de etila. A reação foi completa em 3 horas e o produto **BF-6** foi obtido na forma de um sólido branco com 90% de rendimento, sem purificação.

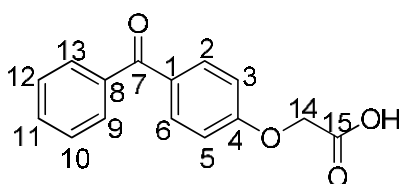
RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz, δ) 7,78 (dta, 4H, H-2, H-6, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = ^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{H-2-H-6}} = ^4J_{\text{H-6-H-2}} = ^4J_{\text{H-13-H-9}} = ^4J_{\text{H-9-H-13}} = 2,5$ Hz) 6,96 (dd, 4H, H-3, H-5, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = ^3J_{\text{H-10-H-9}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{H-3-H-5}} = ^4J_{\text{H-5-H-3}} = ^4J_{\text{H-10-H-12}} = ^4J_{\text{H-12-H-10}} = 2,5$ Hz) 4,72 (s, 4H, H-14, H-14', H-17, H-17') 3,82 (s, 6H, H-16, H-16', H-16'', H-19, H-19', H-19'')

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75MHz, δ) 194,3 (C-7) 168,9 (C-15, C-18, 161,0 (C-4, C-11) 132,3 (C-1, C-8) 131,6 (C-2, C-6, C-9, C-13) 114,2 (C-3, C-5, C-10, C-12) 65,2 (C-14, C-17) 52,5 (C-16, C-19).

I.V. (v, cm^{-1}) 2957 (C-H de carbono sp^2 de aromático), 2923 (C-H de carbono sp^3), 1765 (C=O de éster), 1633 (C=O de cetona) 1598, 1574, 1504 e 1437 (C=C de aromático) 1209 (C-O-C de éster).

5.2.2 Reação de hidrólise dos derivados **BF-4**, **BF-5** e **BF-6** (DIB et.al., 2015)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado um dos derivados BF-4, BF-5 ou BF-6 solubilizados em metanol. Adicionou-se também 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio. O sistema reacional foi mantido, sob agitação magnética e temperatura de aproximadamente 65 °C, por uma hora. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 6:4 hexano /acetato de etila). Após o término da reação foi adicionado HCl até neutralizar e o sólido formado foi filtrado à vácuo.

5.2.2.1 Ácido 2-(4-benzoilfenoxi) acético (**BF-7**).

MM: 256,2534

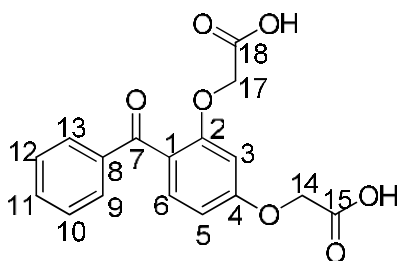
FF: 151-153 °C

Foi utilizado 0,370 mmol de **BF-4** e 0,740 mmol de hidróxido de sódio. O produto **BF-7** foi obtido na forma de um sólido branco com 86% de rendimento sem purificação.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,85 (d, 2H, H-2, H-6, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = 9$ Hz) 7,75 (d, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 7,5$ Hz) 7,58 (t, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11-H-12}} = ^3J_{\text{H-11-H-10}} = 7,5$ Hz) 7,48 (t, 2H, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-10-H-11}} = ^3J_{\text{H-10-H-9}} = ^3J_{\text{H-12-H-11}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = 7,5$ Hz) 6,99 (d, 2H, H-3, H-5, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = 9$ Hz) 4,77 (s, 2H, H-14, H-14')

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 195,8 (C-7) 172,1 (C-15) 160,9 (C-4) 137,1 (C8) 132,7 (C-11) 132,1 (C-2, C-6) 131,5 (C-1) 129,9 (C-9, C-13) 128,4 (C-10, C-12) 114,2 (C-3, C-5) 64,7 (C-14).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3054 (O-H de ácido carboxílico), 2917 (C-H de carbono sp^2), 1726 (C=O de ácido carboxílico), 1636 (C=O de cetona), 1597, 1572, 1506 e 1447 (C=C de aromático) 1243 (C-O-C de éster), 935 (C-OH de ácido carboxílico).

5.2.2.2 Ácido 2,4-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi)) acético (**BF-8**).

MM: 330,0740

FF: 168 – 171 °C

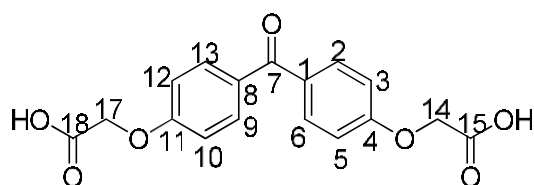
Foi utilizado 0,280 mmol de **BF-5** e 2,25 mmol de hidróxido de sódio. O produto **BF-8** foi obtido na forma de um óleo amarelo com 84% de rendimento sem purificação.

RMN de ^1H (MeOD, 300 MHz, δ) 7,78 (d, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 9$ Hz) 7,57 (d, 1H, H-6, $^3J_{\text{H-6-H-5}} = 7,5$ Hz) 7,42 (m, 3H, H-10, H-11, H-12) 6,68 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5-H-6}} = 7,5$ Hz) 6,62 (s, 1H, H-3) 4,74 (s, 2H, H-14, H-14') 4,58 (s, 2H, H-16, H-16').

RMN de ^{13}C (MeOD, 75 MHz, δ) 197,7 (C-7) 172,2 (C-15) 171,7 (C-17) 163,2 (C-4) 159,3 (C-2) 139,7 (C-8) 133,9 (C-11) 133,1 (C-5) 130,9 (C-9, C-13) 139,2 (C-10, C-12) 123,4 (C-1) 107,5 (C-6) 101,8 (C-3) 66,3 (C-16) 66,1 (C-14).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3253 (O-H de ácido carboxílico), 2909 (C-H de carbono sp^2), 1774 (C=O de ácido carboxílico), 1708 (C=O de ácido carboxílico), 1656 (C=O de cetona), 1603, 1503 e 1420 (C=C de aromático) 1194 (C-O-C de éster), 972 (C-OH de ácido carboxílico).

5.2.2.3 Ácido 4,4'-((carbonilbis(4,1-fenileno))bis(oxi)) acético (**BF-9**).



MM: 330,0740

FF: 255 – 258 °C

Foi utilizado 0,279 mmol de BF-4 e 2,25 mmol de hidróxido de sódio. O produto **BF-9** foi obtido na forma de um sólido branco com 86% de rendimento, sem purificação.

RMN ^1H (MeOD, 300MHz, δ) 7,75 (d, 4H, H-2, H-6, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = ^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 9$ Hz) 7,05 (d, 4H, H-3, H-5, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = ^3J_{\text{H-10-H-9}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = 9$ Hz) 4,78 (s, 4H, H-14, H-14', H-16, H-16')

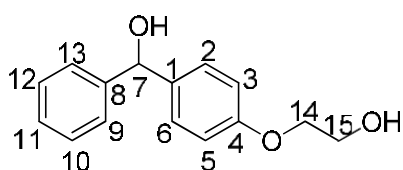
RMN ^{13}C (MeOD, 75MHz, δ) 196,4 (C-7) 172,0 (C-15, C-17) 162,9 (C-4, C-11) 133,2 (C-2, C-6, C-9, C-13) 132,2 (C-1, C-8) 115,3 (C-3 C-5, C-10, C-12) 65,7 (C-14, C-16).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3441 (O-H de ácido carboxílico), 2910 (C-H de carbono sp^2), 1727 (C=O de ácido carboxílico), 1630 (C=O de cetona) 1596, 1507 e 1435 (C=C de aromático) 1241 (C-O-C de éster), 922 (C-OH de ácido carboxílico).

5.2.3 Reação de redução dos derivados **BF-4**, **BF-5** e **BF-6** (VYVYAN et.al., 2002)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado um dos derivados **BF-4**, **BF-5** ou **BF-6** e hidreto de alumínio e lítio. O balão foi imediatamente vedado e a atmosfera trocada por gás argônio. Adicionou-se com o auxílio de uma seringa o THF seco enquanto o balão estava a uma temperatura de 0°C. A reação foi mantida em temperatura ambiente e sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 7:3 hexano/acetato de etila) e após ser verificado o final do material de partida adicionaram-se algumas gotas de água destilada, hidróxido de sódio 10% e água novamente e filtrou-se o precipitado. Fez-se uma extração líquido-líquido entre a fase aquosa com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador, sem purificação.

5.2.3.1 2-(4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi)-etanol (**BF-10**).



MM: 244,1099

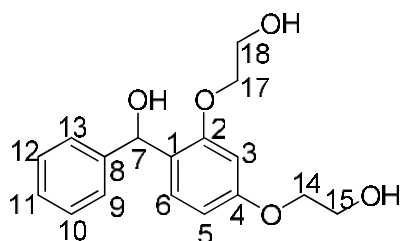
FF: 219 – 221 °C

Foi utilizado 0,370 mmol de **BF-4**, 0,685 mmol de hidreto de alumínio e lítio e 10 mL de THF seco. O produto **BF-10** foi obtido na forma de um sólido amarelado com 12% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,39 – 7,26 (m, 7H, H-2, H-3, H-5, H-6, H-10, H-11, H-12) 6,88 (dta, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 8,7$ Hz, $^4J_{\text{H-9-H-11}} = ^4J_{\text{H-13-H-11}} = 2,4$ Hz) 5,81 (s, 1H, H-7) 4,06 (t, 2H, H-14, H-14') 3,94 (t, 2H, H-15, H-15')

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 158,1 (C-4) 144,0 (C-8) 136,7 (C-1) 128,6 (C-10, C-12) 128,1 (C-11) 127,6 (C-2, C-6) 126,5 (C-9, C-13) 114,6 (C-3, C-5) 75,9 (C-7) 69,3 (C-14) 61,5 (C-15).

I.V. (v , cm^{-1}) 3355 (O-H de álcool), 2926 (C-H de carbono sp^2), 1608, 1584, 1508 e 1452 (C=C de aromático) 1241 (C-O-C de éster).

5.2.3.2 2-(3-(2-hidroxi-etoxi)-4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi)-etanol (**BF-11**).

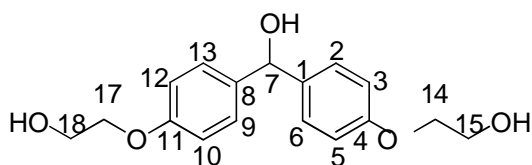
MM: 304,1311

Foi utilizado 0,699 mmol de BF-5, 2,10 mmol de hidreto de alumínio e lítio e 10 mL de THF seco. O produto **BF-11** foi obtido na forma de um óleo laranja com 56% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,32 – 7,26 (m, 6H, H-6, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13) 7,05 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5-H-6}} = 8,7$ Hz) 6,40 (s, 1H, H-3) 5,94 (s, 1H, H-7) 4,00 (t, 2H, H-14, H-14') 3,90 (t, 4H, H-15, H-15', H-16, H-16') 3,72 (t, 2H, H-17, H-17').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 159,5 (C-4) 155,5 (C-2) 144,2 (C-8) 129,2 (C-6) 128,2 (C-10, C-12) 127,2 (C-11) 126,3 (C-9, C-12) 125,4 (C-1) 104,6 (V-5) 99,6 (C-3) 71,6 (C-7) 69,9 (C-14) 68,9 (C-16) 62,0 (C-15) 61,0 (C-17)

I.V. (v, cm^{-1}) 3355 (O-H de álcool), 2932 (C-H de carbono sp^2), 1608, 1585, 1504 e 1452 (C=C de aromático) 1254 (C-O-C de éster).

5.2.3.3 2-(4-(hidroxi-(4-(2-hidroxi-etoxi)-fenil)-metil)-fenoxi)-etanol (**BF-12**).

MM: 304,1311

Foi utilizado 0,480 mmol de BF-6, 1,82 mmol de hidreto de alumínio e lítio e 10 mL de THF seco. O produto **BF-12** foi obtido na forma de um óleo incolor com 28% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,22 (d, 4H, H-2, H-6, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = ^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 7,5$ Hz) 6,86 (d, 4H, H-3, H-5, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = ^3J_{\text{H-10-H-9}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = 7,5$ Hz) 4,03 (s, 8H, H-14, H-14', H-15, H-15', H-16, H-16', H-17, H-17')

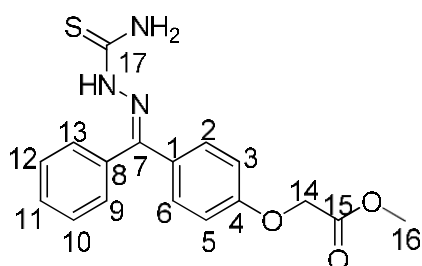
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 158,1 (C-4, C-11) 134,9 (C-1, C-8) 128,4 (C-2, C-6, C-9, C-13) 114,5 (C-3, C-5, C-10, C-12) 83,1 (C-7) 69,3 (C-14, C-16) 61,6 (C-15, C-17).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3335 (O-H de álcool), 2997 (C-H de carbono sp^2), 1607, 1584, 1507 e 1455 (C=C de aromático) 1239 (C-O-C de éster).

5.2.4 Reação dos derivados BF-4 e BF-6 com tiosemicarbazida (KUMAR et.al., 2010)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado tiosemicarbazida solubilizada em metanol e água destilada e ácido *p*-toluenossulfônico. Após total solubilização adicionou-se um dos derivados **BF-4** ou **BF-6**. O sistema reacional foi mantido, sob agitação magnética e temperatura de aproximadamente 70 °C. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 6:4 hexano/acetato de etila). Após o fim da reação o precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada logo após com hexano.

5.2.4.1 2(4-(Difenil metil) tiosemicarbazida) acetato de metila (**BF-13**).



MM: 34,0991

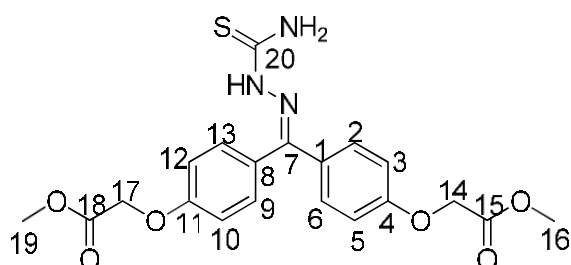
FF: 189 – 192 °C

Foram utilizados 0,370 mmol de **BF-4**, 0,370 mmol de tiosemicarbazida e 0,039 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico. O produto **BF-13** foi obtido na forma de um sólido branco amorfo com 51% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,56-7,21 (m, 7H, H-5, H-6, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13) 7,06 (d, 1H, H-3, $^3J_{\text{H-3}-\text{H-2}} = 9$ Hz) 6,85 (d, 1H, H-2, $^3J_{\text{H-2}-\text{H-3}} = 9$ Hz) 4,68 (d, 2H, H-14, H-14') 3,82 (d, 3H, H-16, H-16', H-16'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 178,6 (C-17) 169,0 (C-15) 159,4 (C-4) 150,7 (C-7) 136,7 (C-8) 130,4 (C-11) 130,3 (C-6) 129,9 (C-2) 129,5 (C-9) 128,5 (C-12, C-10) 128,0 (C-13) 124,2 (C-1) 116,0 (C-5) 114,5 (C-3) 65,1 (C-14) 52,5 (C-16).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3384 (N-H de amina primária), 3262 (N-H de amina secundária), 2949 (C-H de carbono sp^2) 1727 (C=O de éster) 1605, 1515, e 1476 (C=C de aromático) 1243 (C-O-C de éster) 1167 (C=S de compostos tiocarbônicos).

5.2.4.2 2,4(4-(Difenil metil) tiosemicarbazida) acetato de metila (**BF-15**).

MM: 431,1151

FF: 176 – 179 °C

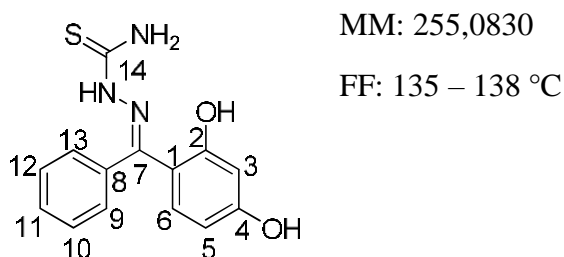
Foi utilizado 0,279 mmol de BF-6, 0,559 mmol de tiosemicarbazida e 0,059 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico. O produto **BF-15** foi obtido na forma de um sólido branco amorfo com 34% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,77 (dta, 2H, H-2, H-6, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{H-2-H-6}} = 2,4$ Hz) 7,44 (dd, 1H, H-10, $^3J_{\text{H-10-H-9}} = 7,05$ Hz, $^4J_{\text{H-10-H-12}} = 2,1$ Hz) 7,21 (dd, 1H, H-9, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = 7,05$ Hz, $^4J_{\text{H-9-H-13}} = 2,1$ Hz) 7,04 (dd, 1H, H-12, $^3J_{\text{H-12-H-13}} = 6,7$ Hz, $^4J_{\text{H-12-H-10}} = 2,1$ Hz) 6,95 (dta, 2H, H-3, H-5, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = 9$ Hz, $^4J_{\text{H-2-H-6}} = 2,4$ Hz) 6,85 (dd, 1H, H-13, $^3J_{\text{H-13-H-12}} = 6,9$ Hz, $^4J_{\text{H-13-H-9}} = 2,1$ Hz) 4,68 (d, 4H, H-14, H-14', H-17, H-17') 3,82 (T, 6H, H-16, H-16', H-16'', H-19, H-19', H-19'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 178,5 (C-20) 169,0 (C-15, C-18) 160,9 (C-4) 159,4 (C-8) 150,5 (C-7) 132,3 (C-10, C-12) 131,6 (C-11) 130,3 (C-13) 129,6 (C-9) 124,2 (C-1) 116,0 (C-5) 114,5 (C-3) 114,1 (C-2, C-6) 65,1 (C-14, C-17) 52,5 (C-16, C-19).

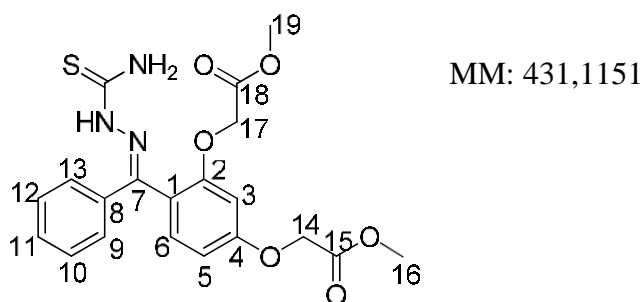
I.V. (ν , cm^{-1}) 3399 (N-H de amina primária), 2956 (C-H de carbono sp^2) 1743 (C=O de éster) 1600, 1507, e 1473 (C=C de aromático) 1215 (C-O-C de éster) 1170 (C=S de compostos tiocarbônicos).

5.2.4.3 Reação da benzofenona 2,4 diidroxilada com a tiosemicarbazida **BF-14'** (KUMAR et.al., 2010)



I.V. (ν , cm^{-1}) 3385 (N-H de amina primária), 3226 (N-H de amina secundária) 1614, 1581, 1507, e 1485 (C=C de aromático) 1163 (C=S de compostos tiocarbônicos).

5.2.5 Reação do derivado **BF-14'** cloroacetato de metila (PRASHANTH et.al., 2014)



Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado BF-14' e carbonato de potássio solubilizados em dimetilformamida seca. O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética, em atmosfera de argônio e em temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, foi adicionado o cloroacetato de metila gota a gota. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 6:4 hexano/acetato de etila) e após ser verificado o final do material de partida o solvente foi removido no rotaevaporador e adicionou-se água. Foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3 x 20 mL), logo após a fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 10% p/v (3 x 20 mL) e água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador.

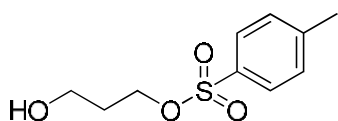
Foi utilizado 1,05 mmol de BF-14', 2,09 mmol de carbonato de potássio, e 2,09 mmol de cloroacetato de etila. A reação sem completou em 5 horas e o produto **BF-14** foi obtido na forma de um óleo laranja com 4% de rendimento.

I.V. (ν , cm^{-1}) 3410 (N-H de amina primária), 2924 (C-H de carbono sp^2) 1729 (C=O de éster) 1590 e 1439 (C=C de aromático) 1216 (C-O-C de éster) 1175 (C=S de compostos tiocarbonílicos).

5.2.6 Reação de tosilação dos diois (KASPER et.al., 2016)

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado o diol, trietilamina e diclorometano seco. A reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio e banho de gelo. Solubilizou-se o cloreto de tosilato em diclorometano e a mistura foi adicionada gota a gota ao meio reacional com auxílio de uma seringa. Após adição de todos os reagentes a reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. O produto foi purificado utilizando placa preparativa.

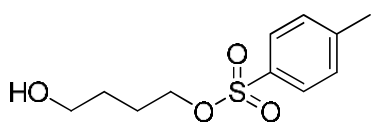
5.2.6.1 Éster 3-hidroxi-propílico do ácido tolueno-4-sulfônico



MM: 230,0613

Foi utilizado 1,31 mmol de 1,3-propanodiol, 0,262 mmol de cloreto de tosilato, 0,288 mmol de trietilamina e 1 mL de diclorometano. Após 24 horas a reação foi interrompida e purificada utilizando placa preparativa (eluente 6:4 hexano/acetato de etila). O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com 30% de rendimento.

5.2.6.2 Éster 4-hidroxi-butílico do ácido tolueno-4-sulfônico



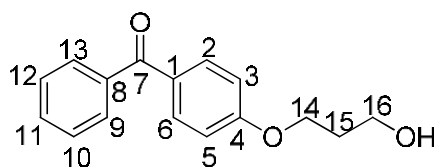
MM: 244,0769

Foi utilizado 6,64 mmol de 1,4-butanodiol, 1,13 mmol de cloreto de tosila, 1,22 mmol de trietilamina e 4 mL de diclorometano. Após 24 horas a reação foi interrompida e purificada utilizando placa preparativa. O produto foi obtido na forma de um óleo incolor com 41% de rendimento.

5.2.7 Reação das benzofenonas hidroxiladas com os álcoois tosilados (**BF-16** à **BF-20**) (MACIEL-REZENDE et.al., 2013).

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi adicionado a hidroxibenzofenona e carbonato de potássio solubilizados em dimetilformamida seca. O sistema reacional foi mantido sob agitação magnética, em atmosfera de argônio e em temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse tempo, foi adicionado o álcool tosilado gota a gota. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (eluente 8:2 hexano/acetato de etila) e após ser verificado o consumo completo do material de partida o solvente foi removido no rotaevaporador e adicionou-se água. Foi realizada uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3 x 20 mL), logo após a fase orgânica foi lavada com hidróxido de sódio 10% p/v (3 x 20 mL) e água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido no rotaevaporador. Após secagem foi purificado utilizando placas preparativas.

5.2.7.1 (4-(3-Hidroxi-propoxi)-fenil)-fenil-metanona (**BF-16**).



MM: 256,1099

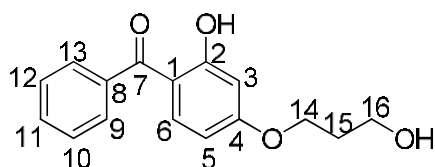
Foi utilizado 0,753 mmol de 4-hidroxibenzofenona, 1,13 mmol de carbonato de potássio, e 1,13 mmol do propanol tosilado. A reação se completou em 5 horas e o produto **BF-16** foi obtido na forma de um óleo amarelado com 91% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,81 (d, 2H, H-2, H-6, $^3J_{\text{H-2-H-3}} = ^3J_{\text{H-6-H-5}} = 8,7$ Hz) 7,75 (d, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 6,9$ Hz) 7,56 (tt, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11-H-10}} = ^3J_{\text{H-11-H-12}} = 7,35$ Hz, $^4J_{\text{H-11-H-13}} = ^4J_{\text{H-11-H-19}} = 2,7$ Hz) 7,47 (t, 2H, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-10-H-11}} = ^3J_{\text{H-10-H-12}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = ^3J_{\text{H-12-H-11}} = 7,35$ Hz) 6,97 (d, 2H, H-3, H-5, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = ^3J_{\text{H-5-H-6}} = 8,7$ Hz) 4,20 (t, 2H, H-14, H-14') 3,89 (t, 2H, H-16, H-16') 2,09 (q, 2H, H-15, H-15') 1,25 (1H, H-hidroxila).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 195,8 (C-7) 162,6 (C-4) 138,3 (C-8) 132,7 (C-2, C-6) 132,1 (C-11) 129,8 (C-9, C-13) 128,3 (C-10, C-12) 115,3 (C-1) 114,1 (C-3, C-5) 65,7 (C-14) 60,1 (C-15) 31,9 (C-16).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3273 (O-H de álcool), 2924 (C-H de carbono sp^2) 1638 (C=O de cetona) 1597, 1574 1504, e 1442 (C=C de aromático) 1253 (C-O-C de éster).

5.2.7.2 (2,4-Bis- (3-hidroxi-propoxi)-fenil)-fenil-metanona (**BF-17**).



MM: 230,1467

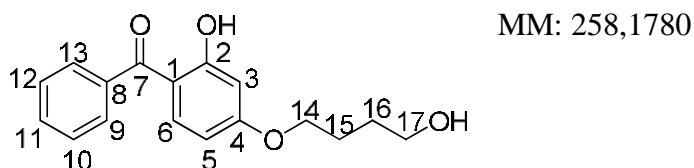
Foi utilizado 0,123 mmol de 2,4-diidroxibenzofenona, 0,184 mmol de carbonato de potássio, e 0,184 mmol do propanol tosilado. A reação se completou em 6 horas e o produto **BF-17** foi obtido na forma de um óleo marrom com 92% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,64 – 7,40 (m, 6H, H-6, H-9, H-10, H-11, H-12, H-13) 6,52 (s, 1H, H-3) 6,40 (d, 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5-H-6}} = 9$ Hz) 4,18 (t, 2H, H-14) 3,86 (t, 1H, H-16) 2,07 (q, 2H, H-15) 1,14 (s, 1H, H-hidroxila).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 200,1 (C-7) 166,4 (C-4) 165,6 (C-2) 138,4 (C-8) 135,4 (C-6) 131,6 (C-11) 129,0 (C-9, C-13) 128,4 (C-10, C-12) 113,3 (C-1) 107,7 (C-5) 101,8 (C-3) 65,8 (C-14) 59,9 (C-16) 31,9 (C-15)

I.V. (ν , cm^{-1}) 3404 (O-H de álcool), 2957 (C-H de carbono sp^2) 1661 (C=O de cetona) 1598, 1574 1503, e 1468 (C=C de aromático) 1256 (C-O-C de éster).

5.2.7.3 (2,4-Bis- (3-hidroxi-butoxi)-fenil)-fenil-metanona (**BF-20**).



Foi utilizado 0,956 mmol de 2,4-hidroxibenzofenona, 1,43 mmol de carbonato de potássio, e 1,43 mmol do butanol tosilado. A reação se completou em 18 horas, obtendo-se um óleo marrom com rendimento de 90%

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ) 7,63 (dta, 2H, H-9, H-13, $^3J_{\text{H-9-H-10}} = ^3J_{\text{H-13-H-12}} = 6,6$ Hz, $^4J_{\text{H-9-H-11}} = ^4J_{\text{H-13-H-11}} = 1,95$ Hz) 7,54 (t, 1H, H-11, $^3J_{\text{H-11-H-10}} = ^3J_{\text{H-11-H-12}} = 3$ Hz) 7,51 (d, 1H, H-6, $^3J_{\text{H-6-H-5}} = 3$ Hz) 7,49 (t, 2H, H-10, H-12, $^3J_{\text{H-10-H-11}} = ^3J_{\text{H-10-H-12}} = ^3J_{\text{H-12-H-13}} = ^3J_{\text{H-12-H-11}} = 3$ Hz) 6,50 (d, 1H, H-3, $^3J_{\text{H-3-H-2}} = 3$ Hz) 6,40 (dd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H-5-H-6}} = 8,7$ Hz, $^4J_{\text{H-5-H-3}} = 2,4$ Hz) 4,07 (t, 2H, H-14, H-14') 3,73 (t, 2H, H-16, H-16') 2,09 (q, 2H, H-16, H-16') 1,96 – 1,85 (m, 2H, H-15, H-15') 1,25 (1H, H-hidroxila).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ) 200,1 (C-7) 166,4 (C-4) 165,7 (C-2) 138,4 (C-8) 135,4 (C-6) 131,6 (C-11) 128,9 (C-9, C-13) 128,4 (C-10, C-12) 113,2 (C-1) 107,8 (C-5) 101,6 (C-3) 68,2 (C-14) 62,5 (C-17) 29,3 (C-16) 25,6 (C-15).

I.V. (ν , cm^{-1}) 3384 (O-H de álcool), 2924 (C-H de carbono sp^2) 1620 (C=O de cetona) 1573 e 1504 (C=C de aromático) 1256 (C-O-C de éster).

5.2 CRIAÇÃO DO DATASET

Foi feita uma vasta busca na literatura por artigos e patentes que continham substâncias contendo o núcleo benzofenônico ou xantônico e descrevendo valores de CI_{50} para avaliação biológica *in vitro* contra *Leishmania* spp.. Os valores de inibição de 50% dos parasitos (CI_{50})

foram agrupados juntamente com os grupos presentes nas moléculas, para criação de um conjunto de dados.

Cada estrutura foi desenhada utilizando o programa *ChemDraw Ultra 12.0*. Esses dados foram usados na construção do modelo computacional para a predição de atividade *in vitro*, contra *Leishmania* spp.

Utilizou-se o programa *KNIME Analytics Platform* para realização do tratamento de dados.

5.3 OBTENÇÃO DOS DESCRITORES MOLECULARES

O passo seguinte foi definir os descritores moleculares importantes nas estruturas do *dataset*. Primeiramente a geometria tridimensional das estruturas foi otimizada utilizando o método semi-empírico PM7 (*Parametric Method 7*) com o programa *Molecular Orbital Package* (MOPAC® 2016).

Após a otimização, todos os descritores moleculares das estruturas foram calculados através do programa *PaDEL 2.2.1*. Os descritores que melhor representam as substâncias do *dataset* foram selecionados utilizando o método *CfsSubsetEval* do programa *Weka 3.8.0* que avalia o valor de um subconjunto de atributos que apresenta a melhor variância para explicar a série de dados. O subconjunto foi selecionado com o algoritmo *BestFirst* do programa *Weka 3.8.0* como método de busca.

5.4 MODELO DE PREDIÇÃO

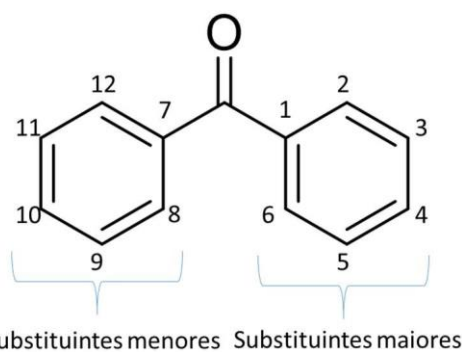
Os descritores selecionados pelos algoritmos *CfsSubsetEval* e *BestFirst* foram utilizados para criar modelos de previsão utilizando os algoritmos *Multilayer Perceptron* (Redes Neurais Artificiais), *Random Forest* (Floresta Aleatória) e *J48* (Árvore de Decisão) usando o software *Weka 3.8.0* com os valores de CI_{50} (usados como variáveis X). A investigação da capacidade preditiva foi avaliada seguindo o parâmetro *CrossValidation* (Validação cruzada) com 10 folds e 30 seeds aleatórios.

Após a criação desse modelo e domínio de aplicação, as novas moléculas que serão propostas são inseridas no modelo para que sua atividade seja predita, realizando os mesmos procedimentos realizados com as estruturas da literatura.

5.5 IDENTIFICAÇÃO DE SUBUNIDADES PROMISSORAS

Utilizou-se o programa SIMCA para determinar quais grupos presentes no esqueleto benzofenona e xantona mostram resultados positivos e negativos para a atividade anti-*Leishmania*. Para isso utilizou-se as moléculas encontradas na literatura e criou-se um novo *dataset*. Os carbonos do esqueleto benzofenônico foram numerados a partir do lado mais volumoso, conforme mostra a figura abaixo. O mesmo foi feito com as xantonas. A partir de cada um dos carbonos, os substituintes foram nomeados de forma padrão para todas as estruturas.

Figura 36: Numeração dos carbonos do esqueleto benzofenônico.



Fonte: Do autor.

Um método PLS-DA foi aplicado utilizando-se o software SIMCA para determinar quais substituintes presentes no núcleo benzofenônico são influentes na atividade anti-*Leishmania*.

5.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA

5.6.1 Avaliação *in vitro* contra as formas promastigotas

Os testes para avaliação da atividade anti-*Leishmania* dos derivados em *Leishmania amazonensis* foram realizados no Laboratório de Biologia Molecular, da Universidade Federal de Alfenas, sob a coordenação do Prof. Dr. Marcos José Marques.

As formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* foram mantidas em meio Schneider's suplementado com 10% de soro fetal bovino em estufa a 25°C. Para a realização dos testes foram transferidas à razão de 1×10^6 células/ mL em placas de 24 poços, onde foram adicionadas as substâncias a avaliadas nas concentrações 0,1; 1,0; 5,0; 10,0; 20,0 e 40,0 µg/mL. Após 72 horas de incubação a 25°C, foram adicionados 100 µL de resazurina (7-hidroxi-3H-fenoxazina-3-ona-10-óxido) em cada poço. Após 6h de incubação, as placas foram lidas a 570 e 600 nm, utilizando um leitor de microplacas para a determinação do CI₅₀, tendo como controle parasitos em meio de cultura sem a adição de qualquer substância. Este CI₅₀ será então comparado aos CI₅₀ dos fármacos padrões anfotericina B e pentamidina (PEREIRA et al., 2010).

5.6.2 Avaliação *in vitro* contra as formas amastigota

Os macrófagos foram isolados da cavidade peritoneal dos animais, sendo estes sacrificados por deslocamento da coluna cervical, e as células contadas em câmara de Neubauer. Os macrófagos peritoneais murinos foram mantidos em meio RPMI 1640 a 37°C e 5% de CO₂, em placas de 24 poços, os quais serão infectados com promastigotas de *L. chagasi* na fase log de crescimento na razão de 10:1. A cada poço serão adicionadas as substâncias a serem avaliadas em várias concentrações e incubadas a 37°C e 5% de CO₂ por 72 horas, quando então serão fixadas com metanol e coradas com Giemsa a 10% para posterior determinação da razão entre macrófagos infectados e não infectados por microscopia ótica e determinação do CI₅₀ em relação ao controle, sem adição dos compostos. O resultado será comparado ao CI₅₀ do padrão pentamidina, e como grupo controle será utilizado cultura de macrófagos infectados sem a adição dos compostos em teste (PEREIRA et al., 2010).

5.6.3 Avaliação da citotoxicidade

Para avaliação da citotoxicidade, foram utilizados macrófagos peritoneais murinos mantidos em meio RPMI 1640 a 37°C e 5% de CO₂, dispostos em placas de 96 poços na razão de 8x10⁶ células por poço, aos quais foram adicionadas as substâncias a serem avaliadas nas concentrações 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,8125; 3,90 µg/mL e incubadas por 72 horas. Após o período de incubação foi adicionado 10 µL de MTT (3-(4,5- dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium brometo) a cada poço, com nova incubação por 4 horas. As células foram lisadas com DMSO e depois foram avaliadas em espectrofotômetro UV/VIS a 570 nm para determinação do CC₅₀ por comparação ao controle (sem adição de substâncias) (PEREIRA et. al., 2010)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi possível construir três modelos de previsão de atividade utilizando o programa *Weka* e os classificadores *J48*, *Random Forest* e *MultilayerPerceptron* (RNA). Dentre eles, o modelo construído utilizando RNA foi considerado o melhor de acordo com os parâmetros avaliados. Além disso, foi possível planejar novos derivados utilizando os resultados obtidos através de uma análise de PLS-DA no programa SIMCA, que determinou quais substituintes influenciam positivamente ou negativamente na atividade dos derivados.

Foi possível prever a atividade de diversas estruturas contendo o núcleo benzofenônico já disponíveis para uso em nosso laboratório, e confirmar a atividade através da avaliação da atividade contra as formas promastigota de *L. amazonensis*, e amastigota de *L. chagasi*. Além disso, foi possível comparar os resultados do teste *in vitro* com os valores obtidos nos modelos de previsão.

Dos derivados planejados, foram obtidos quinze a partir das benzofenonas hidroxiladas, sendo sete deles inéditos. Todas as substâncias foram devidamente caracterizadas pelos métodos usuais, como determinação da faixa de fusão, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C .

REFERÊNCIAS

AL-KAHRAMAN, Y. M. S. A., YASINZAI, M., & SINGH, G. S. Evaluation of some classical hydrazones of ketones and 1,2-diketones as antileishmanial, antibacterial and antifungal agents. **Archives of Pharmacal Research**, 35(6), 1009–1013. 2012

ALVAR, J. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, v. 7, n. 5, p. e35671, 31 maio 2012.

ALMEIDA, L. **Efeito leishmanicida de derivados benzofenônicos e estudo comparativo do potencial de inibição enzimática in silico e in vitro**. 2013. 157 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2013.

AMATO, V. S. et al. Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 4, n. 3, p. 153–7, 2000.

ANDRADE-NETO, V. V. et al. Leishmaniasis treatment: update of possibilities for drug repurposing. **Frontiers in bioscience (Landmark edition)**, v. 23, p. 967–996, 2018.

ARSHIA et al. Synthesis of 4-substituted ethers of benzophenone and their antileishmanial activities. **Royal Society Open Science**, 5(5). 2018

AZEBAZE, A. G. B. et al. Antimicrobial and antileishmanial xanthenes from the stem bark of *Allanblackia gabonensis* (Guttiferae). **Natural Product Research**, v. 22, n. 4, p. 333–341, 10 mar. 2008.

BALDIM, J. L. et al. The Correlation between Chemical Structures and Antioxidant, Prooxidant, and Antitrypanosomatid Properties of Flavonoids. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1–12, 2 jul. 2017.

BENET, L. Z. et al. the Rule of 5 and drugability. **Advanced drug delivery reviews**, 101, 89–98 jun. 2016.

BLANCO, V. R.; NASCIMENTO-JÚNIOR, N. M. **Leishmaniose: Aspectos Gerais Relacionados com a Doença, o Ciclo do Parasita, Fármacos Disponíveis, Novos Protótipos e Vacinas**. v. 2017, n. 3, p. 861–876, [s.d.].

BRASIL. **Ministério da Saúde**. SUS oferece diagnóstico e tratamento gratuitos contra a leishmaniose. 2017. Disponível em <<http://www.brasil.gov.br/saude/2017/08/sus-oferece-diagnostico-e-tratamento-gratuitos-contra-a-leishmaniose>>

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BREIMAN, L. Random forests. **Machine Learning**, 45(1), 5–32. Springer Nature. 2001

BUNKHUMPORNPAT, C., SINAPIROMSARAN, K., & LURSINSAP, C. **Safe-level-SMOTE: Safe-level-synthetic minority over-sampling technique for handling the class imbalanced problem**. In Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics): Vol. 5476 LNAI. Springer, Berlin, Heidelberg. 2009

BURFIELD, D. R., LEE, K.-H., & SMITHERS, R. H. Desiccant efficiency in solvent drying. A reappraisal by application of a novel method for solvent water assay. **The Journal of Organic Chemistry**, 42(18), 3060–3065. 1977

CATTA-PRETA, C. M. C.; MOTTRAM, J. C. Drug candidate and target for leishmaniasis. **Nature**, v. 560, n. 7717, p. 171–172, 25 ago. 2018.

COSTA, C. H. N. How effective is dog culling in controlling zoonotic visceral leishmaniasis? a critical evaluation of the science, politics and ethics behind this public health policy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 232–242, 1 abr. 2011.

COSTA, P. et al. **Substâncias Carboniladas e Derivados**. 12. ed. São Paulo: Bookman, 2003.

CROFT, S. L.; OLLIARO, P. Leishmaniasis chemotherapy—challenges and opportunities. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 10, p. 1478–1483, out. 2011.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. Drug resistance in leishmaniasis. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 1, p. 111–26, 1 jan. 2006.

DATASUS - **SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO** (SINAN) Disponível em:
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=29878153>

DAGNINO, A. P. A. et al. Phloroglucinol derivatives from hypericum species trigger mitochondrial dysfunction in leishmania amazonensis. **Cambridge Law Journal**, 145(9), 1199–1209. 2018

DE ALMEIDA, L. et al. Benzophenone derivatives as cysteine protease inhibitors and biological activity against Leishmania(L.) amazonensis amastigotes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 75, p. 93–99, out. 2015.

DELGADO-ALTAMIRANO, R. et al. Chemical Constituents with Leishmanicidal Activity from a Pink-Yellow Cultivar of Lantana camara var. aculeata (L.) Collected in Central Mexico. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p. 872, 18 fev. 2019.

DEVASENA, L. Comparative analysis of Random Forest, REP Tree and J48 classifiers for credit risk prediction. **International Journal of Computer Applications**. 2014

DIB, J. et al. Studies on the collision-induced dissociation of adipoR agonists after electrospray ionization and their implementation in sports drug testing. **Journal of Mass Spectrometry**, 50(2), 407–417. 2015

DORETTO, K. M. **Síntese e caracterização do antimoniato de meglumina usado no tratamento de leishmaniose e desenvolvimento de métodos para especificação de antimônio** / Keity Margareth Doretto. -- Campinas, SP: [s.n], 2008. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

DUA, V. K.; VERMA, G.; DASH, A. P. In vitro antiprotozoal activity of some xanthenes isolated from the roots of Andrographis paniculata. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 1, p. 126–128, jan. 2009.

DUPRAT, E. et al. **Leishmanioses-biodiversidade dos agentes etiológicos, tratamento espécie-específico e distribuição geográfica**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.perse.com.br/novoprojetoperse/BSU_Data/Books/N1490973891037/Amostra.pdf>.

FILIPPIN, F.; CANES SOUZA, L., Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. [S.l: s.n.], 2006.

FILIZOLA, H. F. et al. Monitoramento de agrotóxicos e qualidade das águas em área de agricultura irrigada. **Revista Brasileira de Agrociências**, Pelotas, v. 11, n. 2, p. 245-250, 2005.

FLORES, M. A. B. **Parasitología médica**. 3. ed. México: Mcgraw-hill Interamericana Editores, S.a. de C.v., 2011.

FOLQUITTO, L. R. S. et al. Synthesis, protease inhibition, and antileishmanial activity of new benzoxazoles derived from acetophenone or benzophenone and synthetic precursors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 6, p. 1149–1159, 10 jun. 2017.

FROMENTIN, Y. et al. Synthesis of novel guttiferone A derivatives: In-vitro evaluation toward Plasmodium falciparum, Trypanosoma brucei and Leishmania donovani. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 65, 284–294. 2013

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (1997) **As Leishmanioses. Depto. De Protozoologia**. Disponível em: <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/index.htm>

GASTEIGER, J., & FUNATSU, K. Chemoinformatics – An Important Scientific Discipline. **Journal of Computer Chemistry**, Japan, 5(2), 53–58. 2006

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338–349, set. 2004.

HALDAR, A. K.; SEN, P.; ROY, S. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. **Molecular biology international**, v. 2011, p. 571242, 8 jun. 2011.

HAY, A. E. et al. Antileishmanial polyphenols from Garcinia vieillardii. **Fitoterapia**, v. 79, n. 1, p. 42–46, jan. 2008.

JANUÁRIO, J. P. **Síntese e avaliação farmacológica de novos derivados benzofenônicos como candidatos a fármacos anti-inflamatórios**. 2017. 187 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2017.

JESUS, L. O. P. **Caracterização de inibidores de cisteína proteases de tripanossomatídeos** / Larissa de Oliveira Passos Jesus. – 2014. 152 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade de Mogi das Cruzes, 2014.

KASPER, J. J. et al. A Library of Fluorinated Electrophiles for Chemical Tagging and Materials Synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**, 81(17), 8095–8103. 2016

KELLY, J. X. et al. Antileishmanial drug development: exploitation of parasite heme dependency. **Molecular and biochemical parasitology**, v. 126, n. 1, p. 43–9, jan. 2003.

KUMAR, G. D. K. et al. Functionalized benzophenone, thiophene, pyridine, and fluorene thiosemicarbazone derivatives as inhibitors of cathepsin L. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 20(22), 6610–6615. 2010

LENTA, B. et al. Leishmanicidal and Cholinesterase Inhibiting Activities of Phenolic Compounds from *Allanblackia monticola* and *Symphonia globulifera*. **Molecules**, v. 12, n. 8, p. 1548–1557, 20 jul. 2007.

LIMA, M. V. N. DE et al. Atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana: avaliação nos serviços de saúde de municípios do noroeste do Estado do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 12, p. 2938–2948, dez. 2007.

MACIEL-REZENDE, C. M. et al. Synthesis and biological evaluation against *Leishmania amazonensis* of a series of alkyl-substituted benzophenones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 11, p. 3114–3119, 1 jun. 2013.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 50, n. 5, p. 341, 29 out. 2014.

MARTÍN-RAMOS, P. et al. Synthesis, structure, theoretical studies and luminescent properties of a ternary erbium(III) complex with acetylacetone and bathophenanthroline ligands. **Journal of Luminescence**, v. 162, p. 41–49, 1 jun. 2015.

MARTINS, F. T. **Estudo cristalográfico de benzofenonas preniladas extraídas de sementes e frutos de *Rhedia brasiliensis*: estrutura cristalina e relação estrutural-atividade**. 2010. 139 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2010.

MASCARENHAS, R. M. et al. Avaliação de toxicidade geral em constituintes alimentares utilizando ferramentas in silico. **Rev. Virtual Quim**, 11(2), 543–553. 2019

MILLER, J. N. et al. **Statistics and chemometrics for analytical chemistry**. [s.l.] Pearson/Prentice Hall, 2005.

MINISTERIO DA SAUDE. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde**. Rev. Saúde Pública [online]. 2010, vol.44, n.1

MISHRA, A. et al. Isobenzofuranone derivatives exhibit antileishmanial effect by inhibiting type II DNA topoisomerase and inducing host response. **Pharmacology Research and Perspectives**, 2(6). 2014

MBWAMBO, Z. H. et al. Antiparasitic activity of some xanthenes and biflavonoids from the root bark of *Garcinia livingstonei*. **Journal of Natural Products**, 69(3), 369–372. 2006

NORCLIFFE, J. L. et al. Identifying inhibitors of the *Leishmania* inositol phosphorylceramide synthase with antiprotozoal activity using a yeast-based assay and ultra-high throughput screening platform. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 3938, 2 dez. 2018.

OLIVEIRA, L. F. G.; GILBERT, B.; BÔAS, G. K. V. Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. **Revista Fitos**, v. 8, n. 1, 24 set. 2014.

PEREIRA, I. O. et al. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. fruits. **Phytomedicine**, v. 17, n. 5, p. 339–345, abr. 2010.

POLISHCHUK, P. et al. Structural and Physico-Chemical Interpretation (SPCI) of QSAR Models and Its Comparison with Matched Molecular Pair Analysis. **Journal of Chemical Information and Modeling**, 56(8), 1455–1469. 2016

PONTIUS, A. et al. Antiprotozoal Activities of Heterocyclic-Substituted Xanthenes from the Marine-Derived Fungus *Chaetomium* sp. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 9, p. 1579–1584, set. 2008.

PRASHANTH, T. et al. Synthesis and evaluation of novel benzophenone-thiazole derivatives as potent VEGF-A inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 274–283, 24 nov. 2014.

RATH, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, ago. 2003.

SANTOS, D. C., DAVID, J. M., & DAVID, J. P. L. Composição química, atividade citotóxica e antioxidante de um tipo de própolis da Bahia. **Química Nova**, 40(2), 171–175. 2016

SANTOS, M. H. DOS et al. 7-Epiclusianona, a nova benzofenona tetraprenilada e outros constituintes químicos dos frutos de *Rheedia gardneriana*. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 654–660, set. 1999.

SILVA, A. C. **Avaliação *in vitro* do potencial leishmanicida de derivados triazólicos e derivados de benzofenona.** Viçosa, MG 2017. 98f. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Viçosa, 2017.

SILVA, E. C. C. et al. Constituintes fenólicos e atividade antioxidante da geoprópolis de duas espécies de abelhas sem ferrão amazônicas. **Química Nova**, 36(5), 628–633. 2013

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: Current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n. 6, p. 485–497, jun. 2012.

SOARES-BEZERRA, R. J.; LEON, L.; GENESTRA, M. Recentes avanços da quimioterapia das leishmanioses: moléculas intracelulares como alvo de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 2, p. 139–149, 2004.

SOLOMONS, T. W. Graham; Fryhle, Craig B. **Química Orgânica**, vol. 1 e 2. 9 ed. LTC, 2009

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 1, p. 1–32, 28 jan. 2013.

TALABIS, M. R. M et al. **Information Security Analytics - Finding Security Insights, Patterns and Anomalies in Big Data.** Elsevier. 2015

TODESCHINI, R.; CONSONNI, V. **Handbook of molecular descriptors.** [s.l.] Wiley-VCH, 2002.

VAMATHEVAN, J. et al. Applications of machine learning in drug discovery and development. **Nature Reviews Drug Discovery**. 2019

VELASCO, M. V. R. et al. Associação da rutina com p-Metoxicinamato de Octila e Benzofenona-3: avaliação *In vitro* da eficácia fotoprotetora por espectrofotometria de refletância. **Latin American Journal of Pharmacy**, 27, no. 1. 2008

VIJAYAKUMAR, S.; DAS, P. Recent progress in drug targets and inhibitors towards combating leishmaniasis. **Acta Tropica**, v. 181, p. 95–104, maio 2018.

VYVYAN, J. R. et al. Total Synthesis of Gibbilimbols A–D. **The Journal of Organic Chemistry**, 67(7), 2263–2265. 2002

WERNECK, G. L. Expansão geográfica da leishmaniose visceral no Brasil: [editorial] / Geographic spread of visceral leishmaniasis in Brazil: [editorial]. **Cad. saúde pública** = Rep. public health; 26(4):644-645, abr. 2010.

WINTER, R. W. RISCOE, M. K. HINRICHS. D. J. **Xanthone analogs for the treatment of infectious diseases**. WO1997034482A1. 1997

WITTEN, I. H.; FRANK, E.; HALL, M. A. **Data mining** : practical machine learning tools and techniques. [s.l.] Morgan Kaufmann, 2011.

WU, S.-B.; LONG, C.; KENNELLY, E. J. Structural diversity and bioactivities of natural benzophenones. **Natural product reports**, v. 31, n. 9, p. 1158–74, set. 2014.

WYLLIE, S. et al. Cyclin-dependent kinase 12 is a drug target for visceral leishmaniasis. **Nature**, v. 560, n. 7717, p. 192–197, 25 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018) **Leishmaniasis**. Disponível em:
<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>

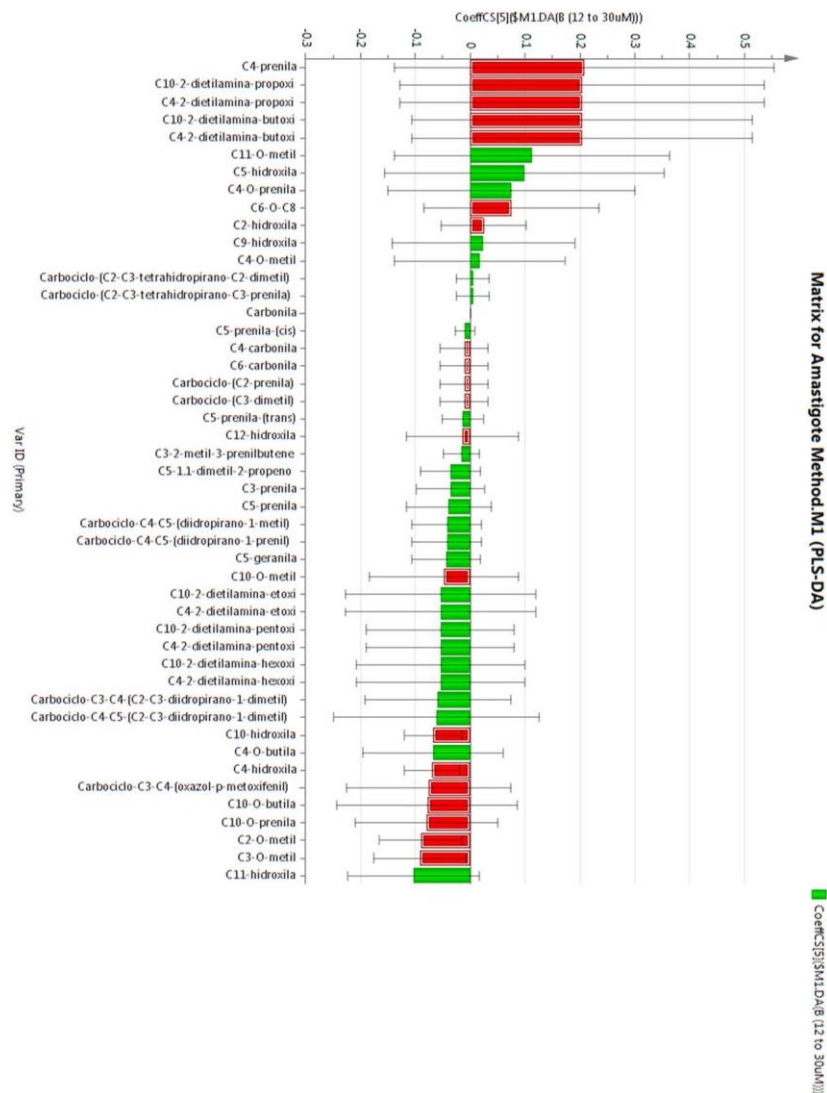
YAMAGUCHI, J. et al. Synthesis of 1,9-dideoxy-pre-axinellamine. **Angewandte Chemie - International Edition**, 47(19), 3578–3580. 2008

ANEXOS

1. MÉTODO COMPUTACIONAL

O gráfico criado para a classe B (Gráfico 1.1) mostra que os substituintes prenila em C-4, 2-dietilamina-propoxi em C-4 ou em C-10, 2-dietilamina-butoxi em C-4 e em C-10, todos VIPS, são os que mais influenciam para que a substância tenha um valor de CI_{50} entre 12 e 30 μM . Já os grupos C11-hidroxila, O-metila em C-2 e C-3, O-prenila em C-10 são os que menos influenciam para que o valor de CI_{50} esteja entre 12 e 30 μM .

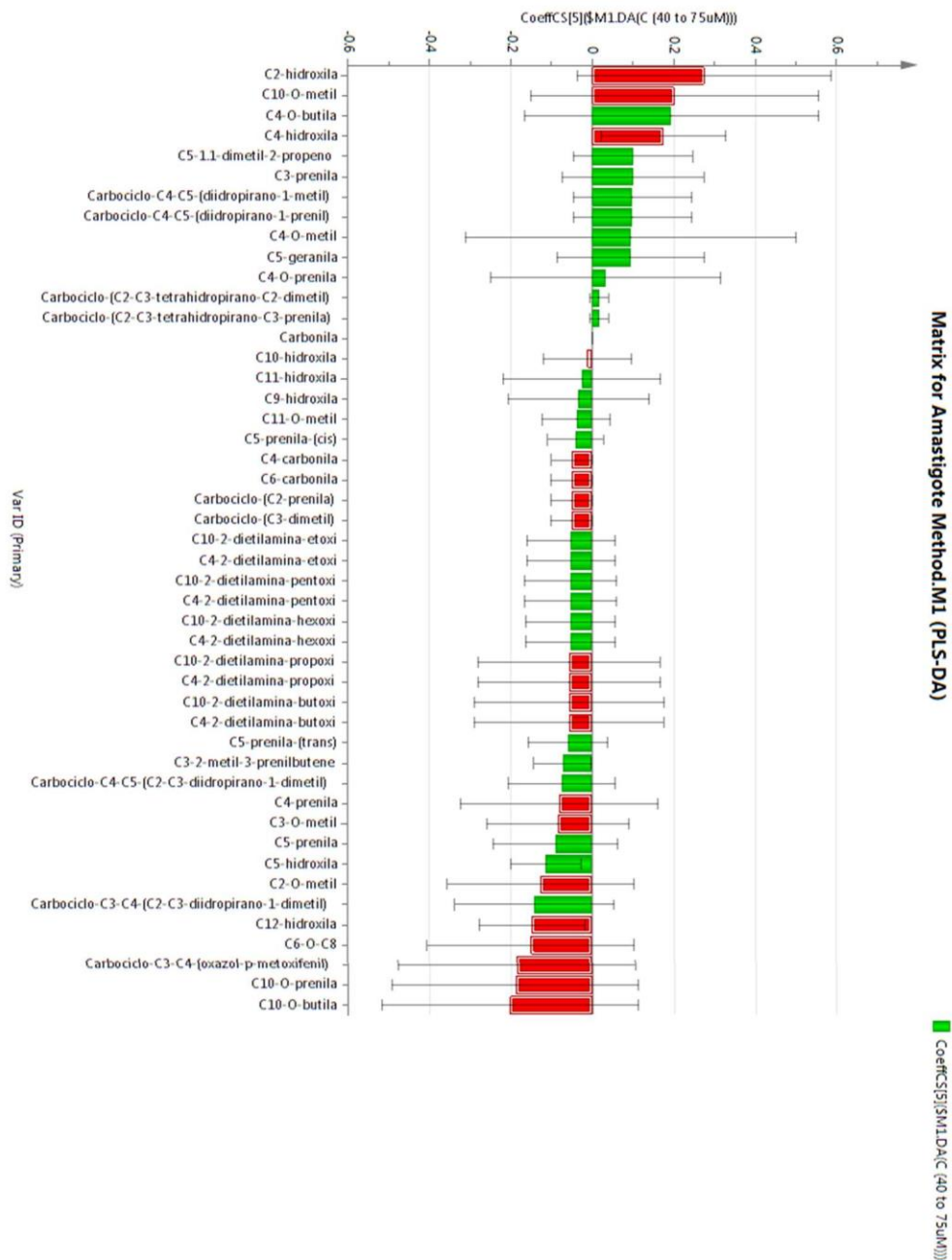
Gráfico 1.1 - Coeficientes de correlação referente ao grupo B para o método contra a forma amastigota



Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe C (Gráfico 1.2) mostra que os substituintes C2-hidroxila, C10-O-metil, C4-O-butila e C4-hidroxila são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final seja entre 40 e 75 μ M, e apenas o grupo C4-O-butila não é considerado um VIP. Já os grupos C10-butila, C10-O-prenila e Carbociclo-C3-C4-(oxazol-p-metoxifenil), todos VIPS, são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final não seja entre 40 e 75 μ M.

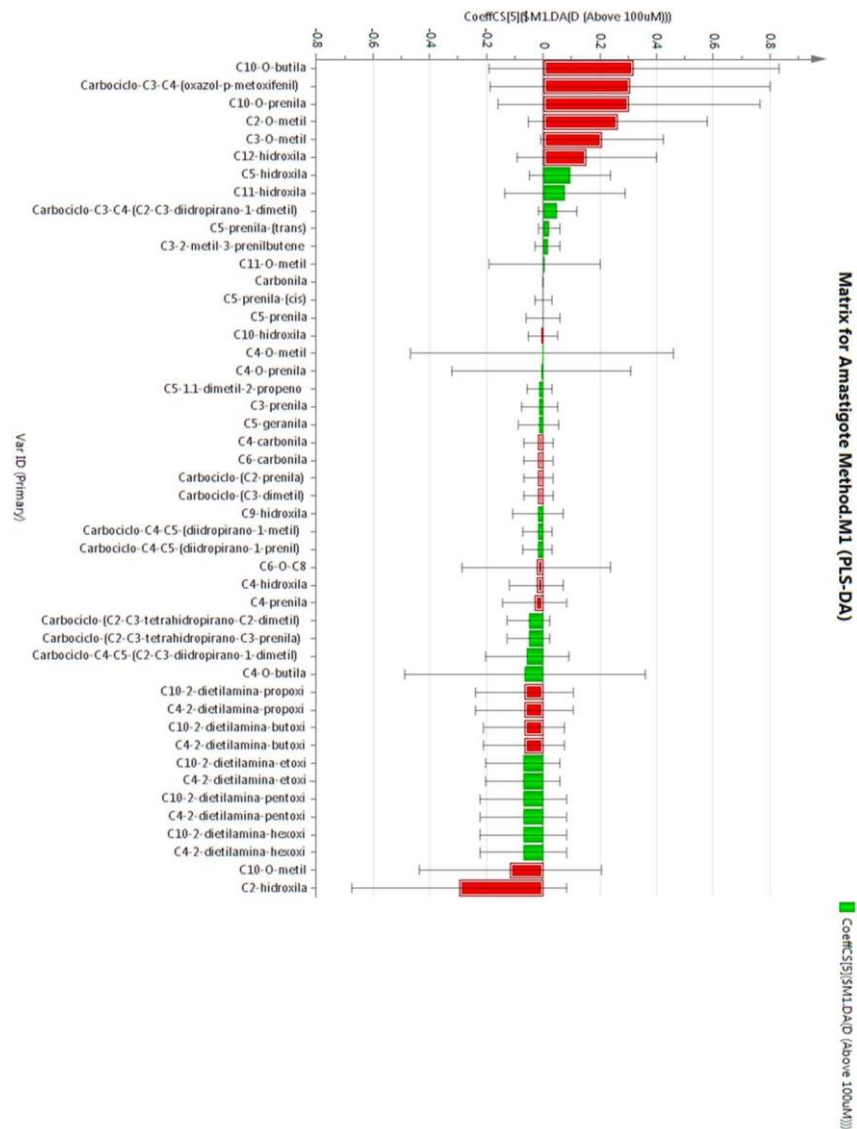
Gráfico 1.2 - Coeficientes de correlação referente ao grupo C para o método contra a forma amastigota



Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe D (Gráfico 1.3) mostra que os grupos *O*-butila em C-10, Carbociclo-C3-C4-(oxazol-*p*-metoxifenil), *O*-prenila em C-10, *O*-metil em C-2 e C-3 e hidroxila em C-5, todos VIPS, e são os grupos que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura planejada seja maior que 100 μ M. Já os grupos hidroxila em C-2 e *O*-metila em C-10, são os que menos influenciam para que o valor de CI_{50} seja maior que 100 μ M. Como já dito, para a classe D deve-se evitar grupos que influenciam positivamente e manter grupos que influenciem negativamente, pois dessa forma não será obtido um valor de CI_{50} alto.

Gráfico 1.3 - Coeficientes de correlação referente ao grupo D para o método contra a forma amastigota

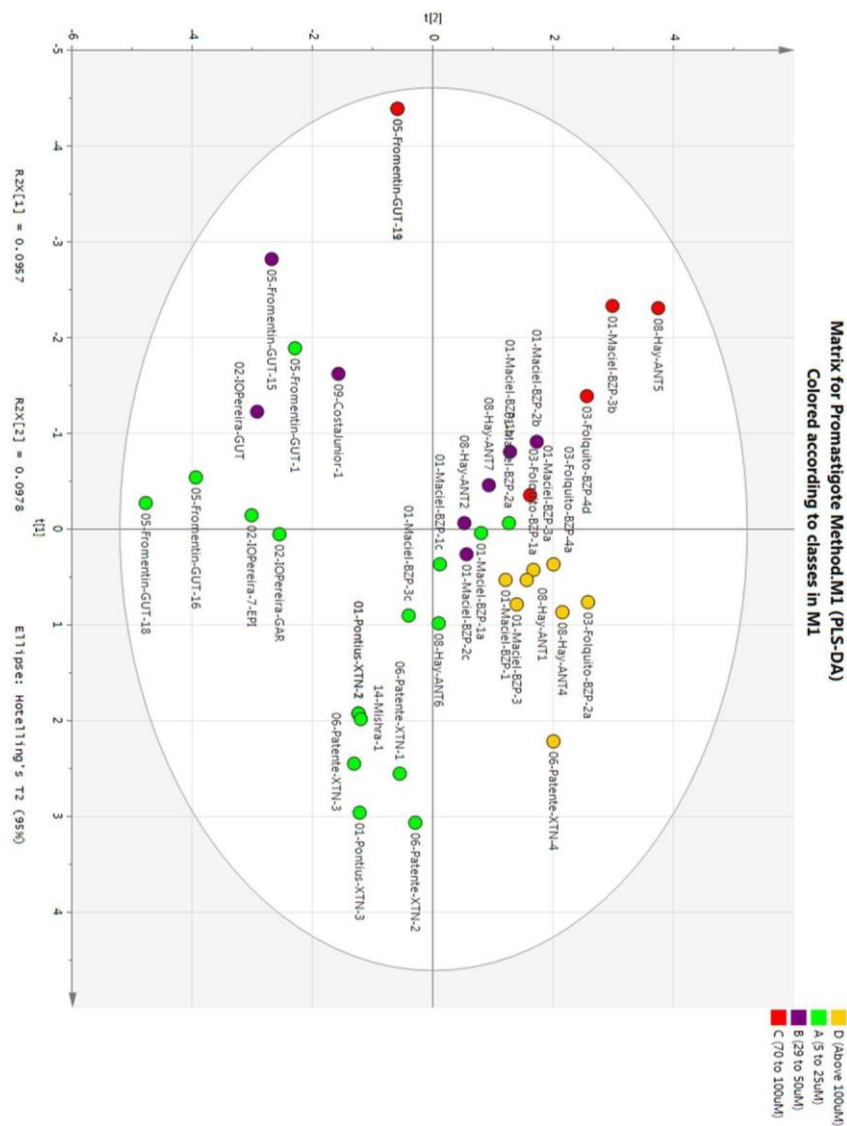


Fonte: SIMCA.

Os mesmos gráficos e análises foram feitos contra a forma promastigota do parasito *Leishmania*. Outras quatro classes foram criadas com base nos valores de atividade biológica: A: 5-25 μM , B: 29-50 μM , C: 70-100 μM e D: acima de 100 μM .

Pode-se observar através do Gráfico 1.4 que as classes criadas conseguiram criar clusters com as moléculas do *dataset* que possuem alguma influência semelhante, porém um pouco menos do que foi obtido para a forma amastigota, mas ainda assim deixando as que possuem substituintes favoráveis reunidas em uma área e as que possuem substituintes desfavoráveis em outra área.

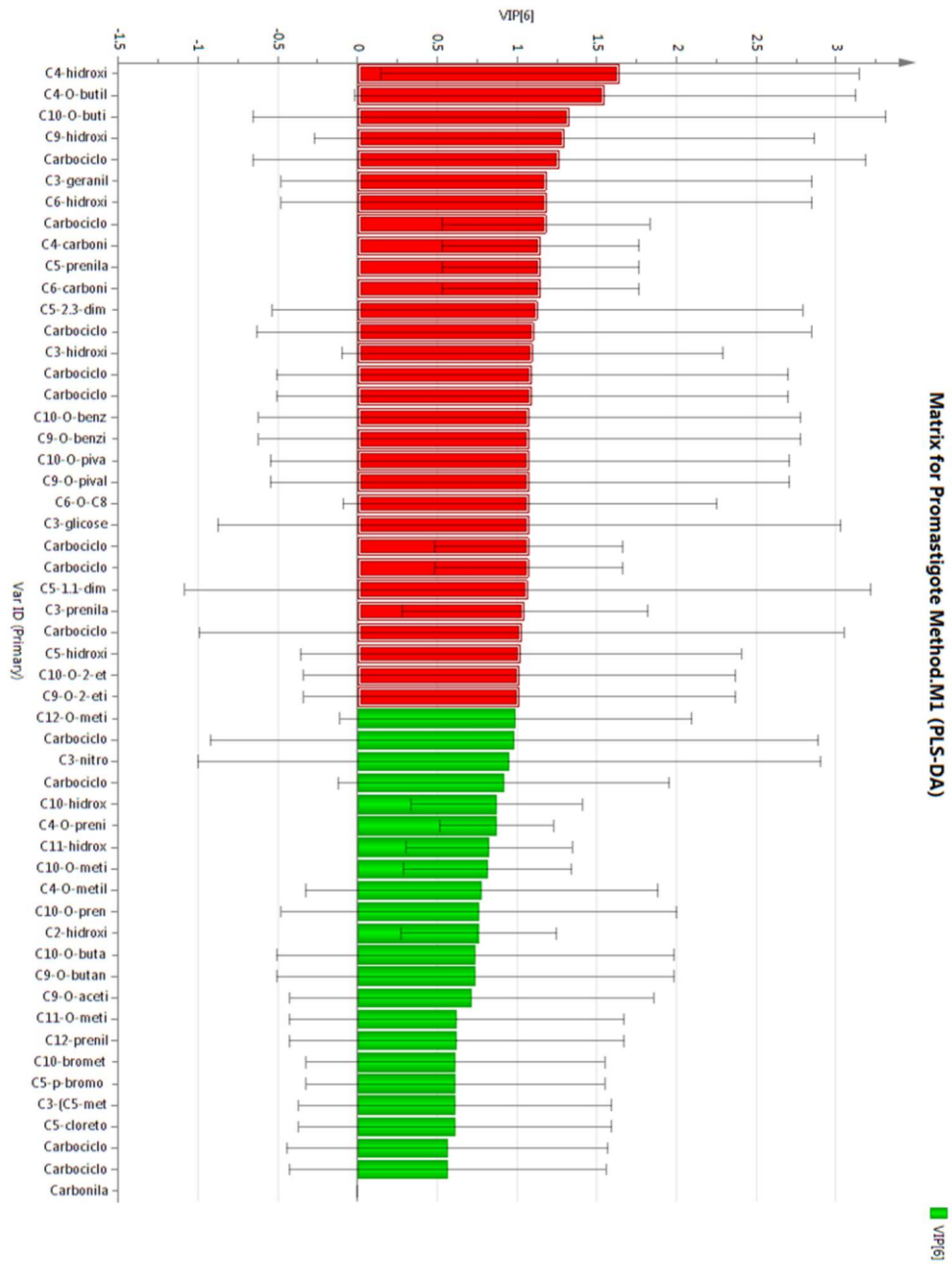
Gráfico 1.4 - Separação das estruturas utilizadas na criação do método contra a forma promastigota



Fonte: SIMCA.

Nos gráficos de VIP, pode-se observar (Gráfico 1.5) que o grupo mais influente para um valor de CI_{50} considerado bom é o grupo hidroxila em C-4, e o menos influente continua sendo o grupo carbonila por estar presente em todas as substâncias ativas e inativas. Da mesma forma que anteriormente, não podemos afirmar que a influência desses substituintes é com a presença ou ausência dos mesmos olhando apenas para os VIPs.

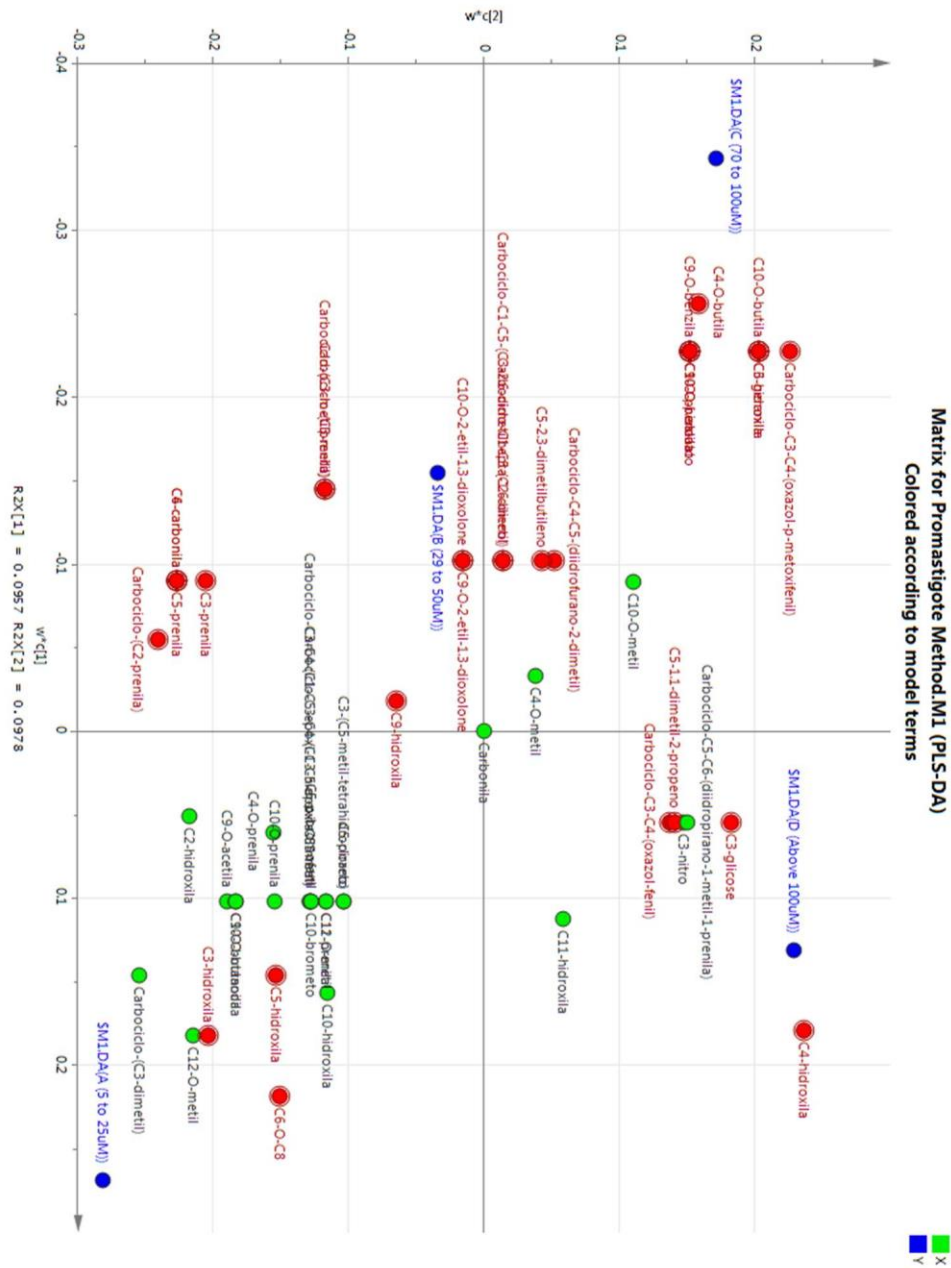
Gráfico 1.5 - VIP para o método contra a forma promastigota



Fonte: SIMCA.

Seguindo as análises contra a forma promastigota, no Gráfico 1.6 foi possível verificar quais substituintes influenciam para que a substância tenha tal atividade próxima ao círculo demonstrado em azul. Pode-se observar que o grupo carbonila, por estar presente em todas as estruturas estudadas, também se manteve no centro do gráfico, mostrando novamente que sua presença não gera influência na atividade da estrutura nem de forma positiva nem de forma negativa.

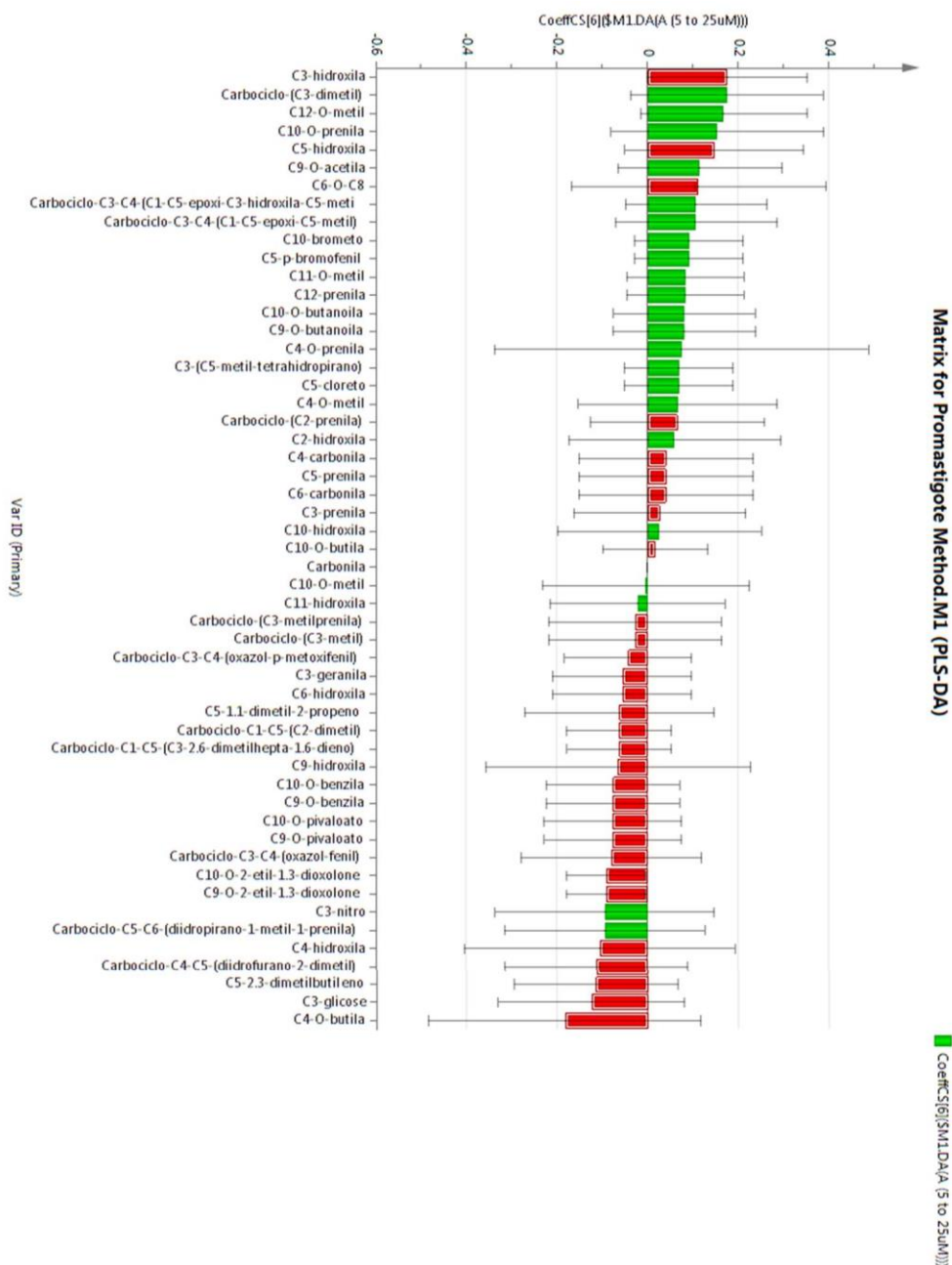
Gráfico 1.6 - Separação dos substituintes possíveis na criação de novos derivados de acordo com os possíveis valores de CI₅₀ contra a forma promastigota



Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe A (Gráfico 1.7) mostra que os substituintes hidroxila em C3 (VIP), Carbociclo-(C3-dimetil), grupos O-metila em C-12 e O-prenila em C-10 são os que mais influenciam para que substância tenha um valor de CI_{50} entre 5 e 25 μM . Já os substituintes O-butila em C-4, O-glicosídeo em C-3 e 2,3-dimetilbutileno em C-5, todos VIPs, são os que menos influenciam para que o valor de CI_{50} da substância seja entre 5 e 25 μM .

Gráfico 1.7 - Coeficientes de correlação referente à classe A para o método contra a forma promastigota

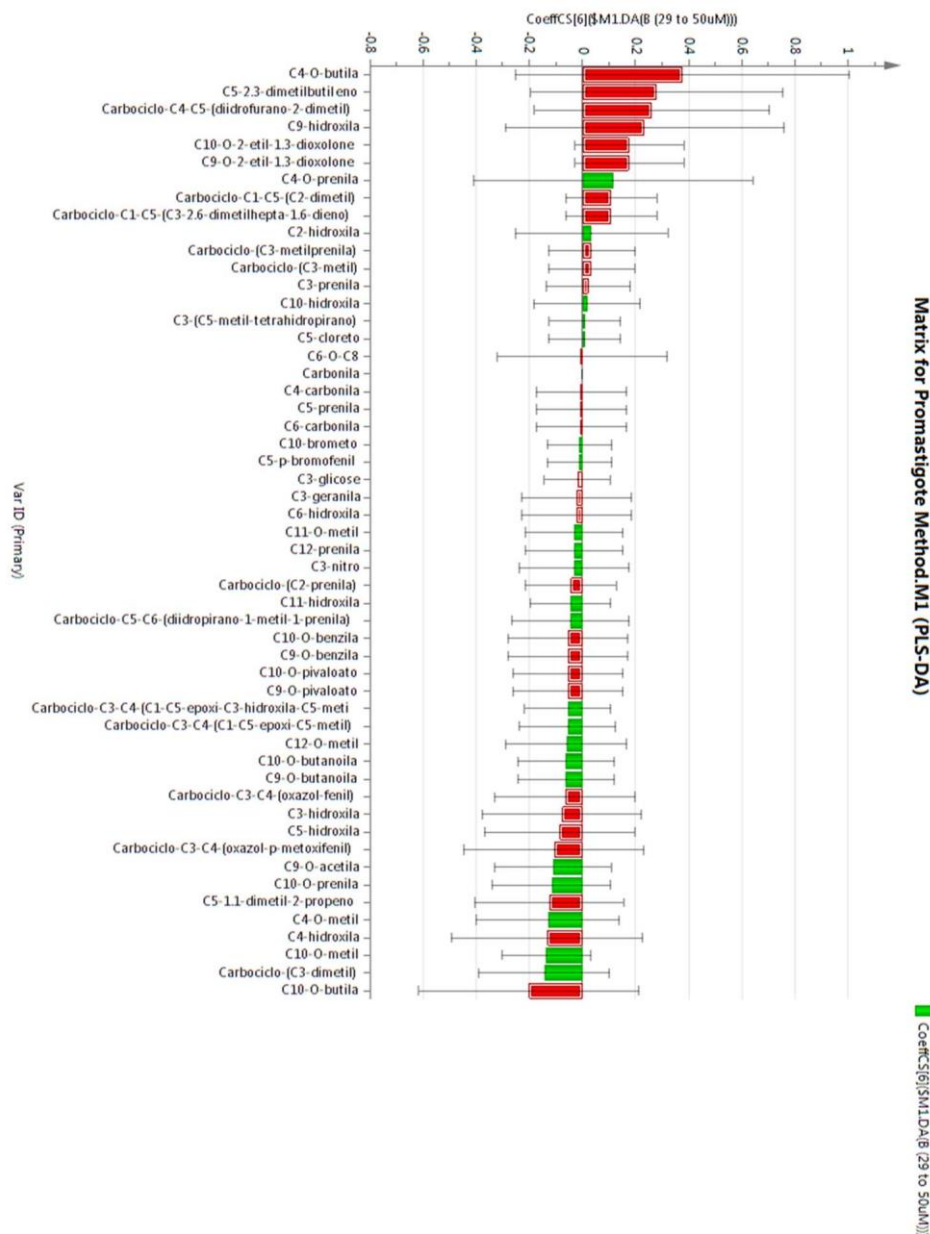


Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe B (Gráfico 1.8) mostra que os substituintes C4-O-butila, C5-2,3-dimetilbutileno, Carbociclo-C4-C5-(diidrofurano-2-dimetil) e C9-hidroxila, todos

VIPs, são os que mais influenciam para que a estrutura final tenha um valor de CI_{50} entre 29 e 50 μM . Já os grupos C10-O-butila (VIP), Carbociclo-(C3-dimetil) e C10-O-metil são os que menos influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final seja entre 29 e 50 μM .

Gráfico 1.8 - Coeficientes de correlação referente à classe B para o método contra a forma promastigota

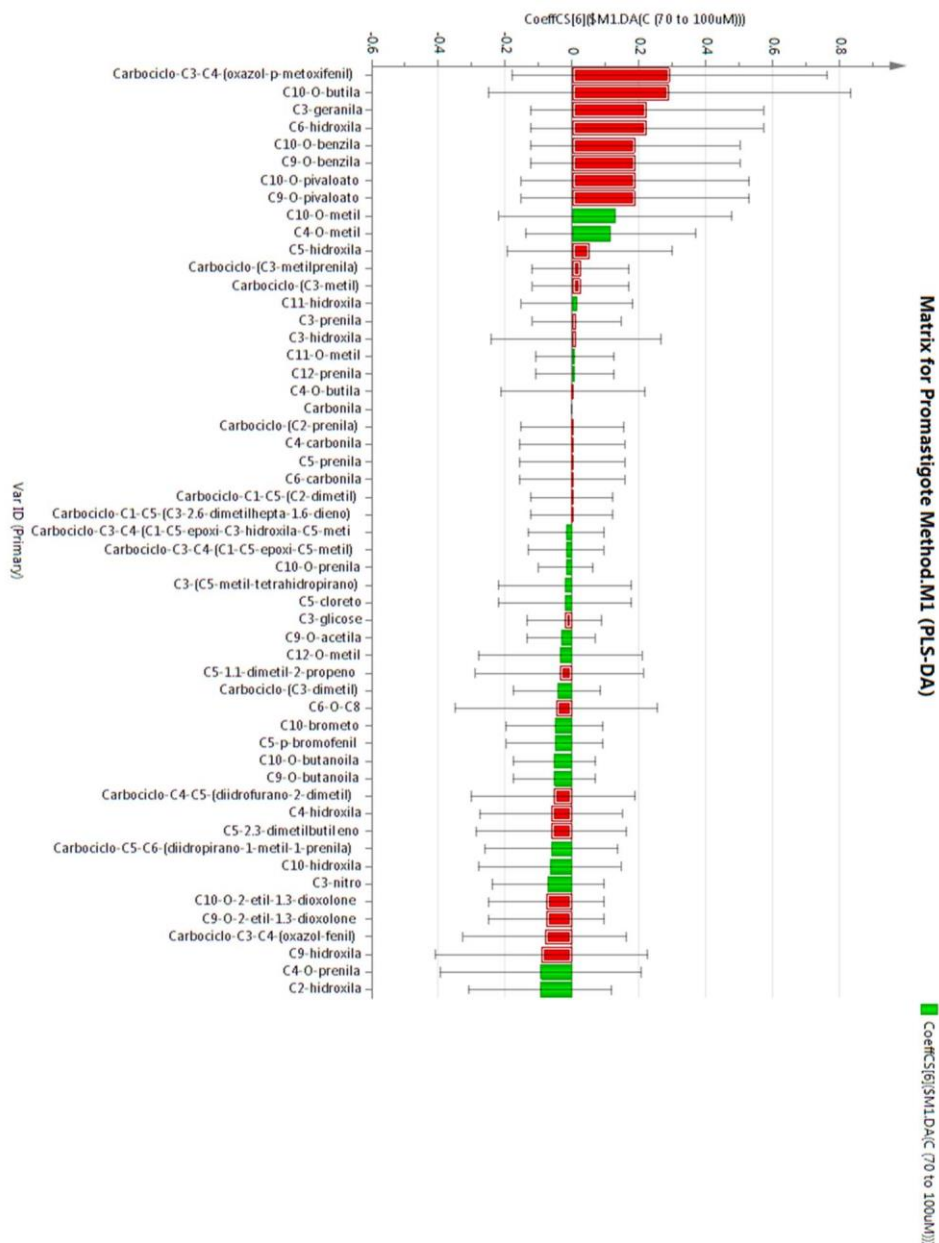


Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe C (Gráfico 1.9) mostra que os substituintes Carbociclo-C3-C4-(oxazol-p-metoxifenil) e C10-O-butila, ambos VIPs, são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final seja entre 70 e 100 μM . Já os grupos C2-hidroxila e C4-

O-prenila são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final não seja entre 70 e 100 μM , e o grupo C9-hidroxila é o VIP que mais influencia negativamente.

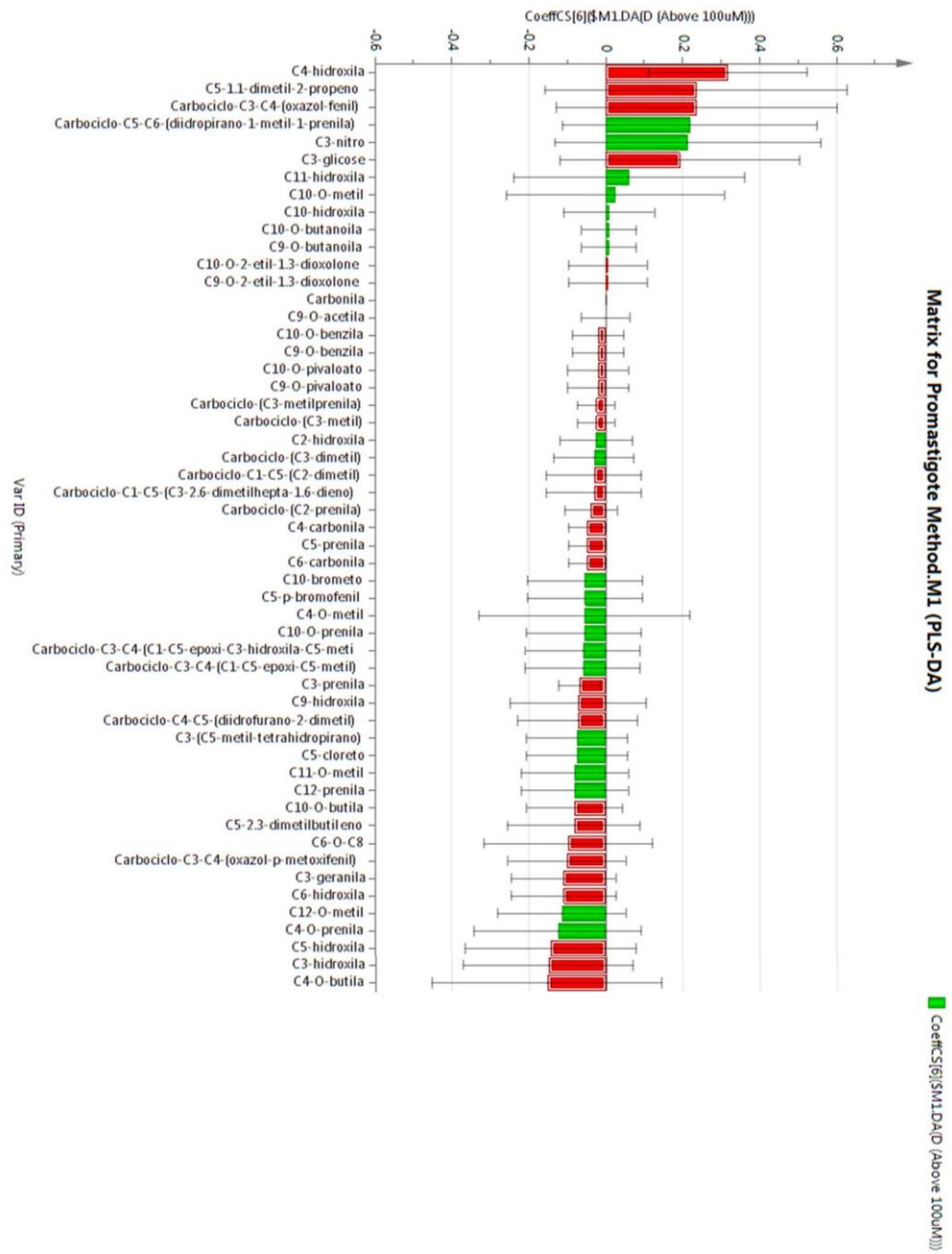
Gráfico 1.9 - Coeficientes de correlação referente à classe C para o método contra a forma promastigota



Fonte: SIMCA.

O gráfico criado para a classe D (Gráfico 1.10) mostra que os grupos C4-hidroxila, C5-1,1-dimetil-2-propeno e Carbociclo-c3-c4-(oxazol-fenil), todos VIPs, são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final seja $>100 \mu\text{M}$. Já os grupos C4-O-butila, C3-hidroxila e C5-hidroxila, todos VIPs, são os que mais influenciam para que o valor de CI_{50} da estrutura final não seja $>100 \mu\text{M}$.

Gráfico 1.10 - Coeficientes de correlação referente à classe D para o método contra a forma promastigota

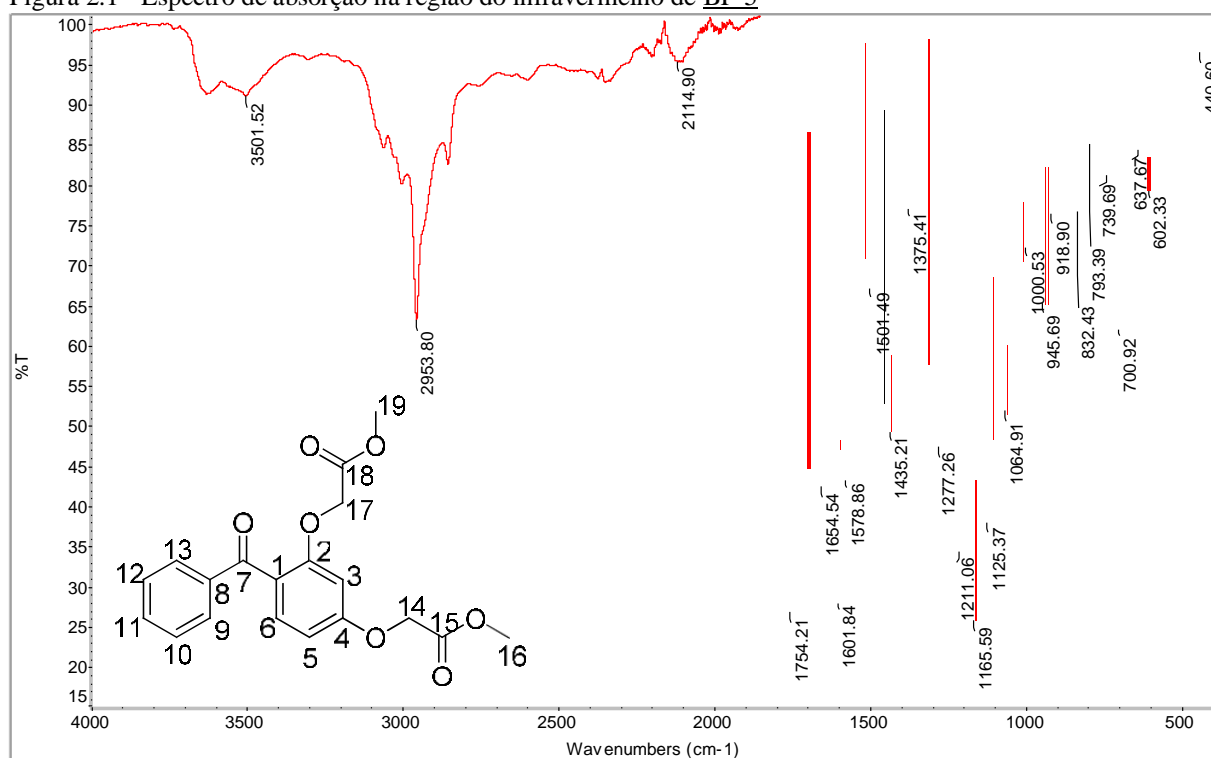


Fonte: SIMCA.

2. PLANEJAMENTO E OBTENÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-5** (Figura 2.1) foi possível observar as bandas em 1754 cm^{-1} e 1654 cm^{-1} , características de estiramento da ligação C=O de éster e cetona, respectivamente. Em 1211 cm^{-1} uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres ou ésteres e em aproximadamente 3100 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 aromáticos. Em 2953 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^3 e em 1601 , 1578 , 1501 e 1435 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

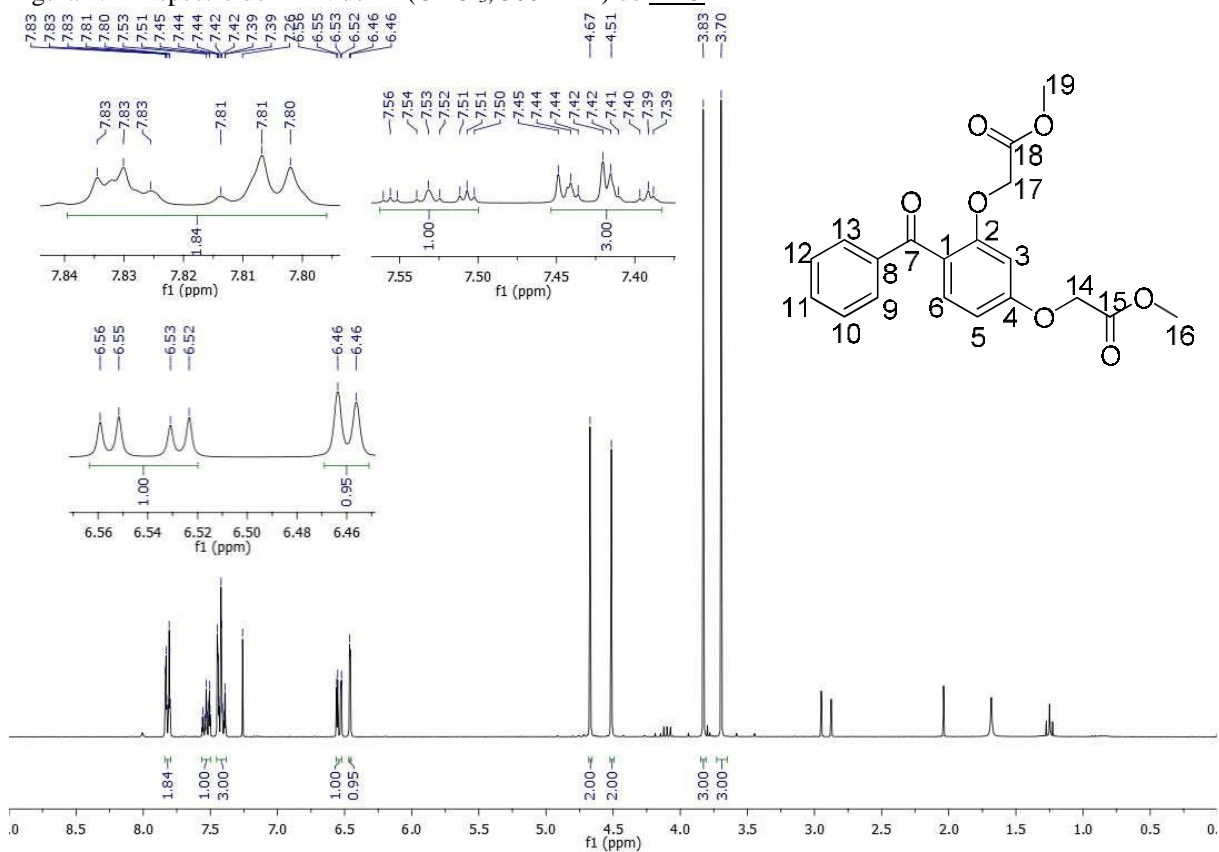
Figura 2.1 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-5**



Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-5** (Figura 2.2) é possível observar sinais semelhantes aos da estrutura anterior, como os sinais dos hidrogênios aromáticos e os sinais dos hidrogênios da cadeia lateral adicionada na posição C-4. É possível se observar também outros dois sinais, um em δ 4,67 ppm simpleto referente a dois hidrogênios metilênicos (H-17 e H-17') e um em δ 3,83 ppm simpleto referente a três hidrogênios de metoxila (H-19), mostrando que o substituinte da cadeia lateral está presente também na posição C-2.

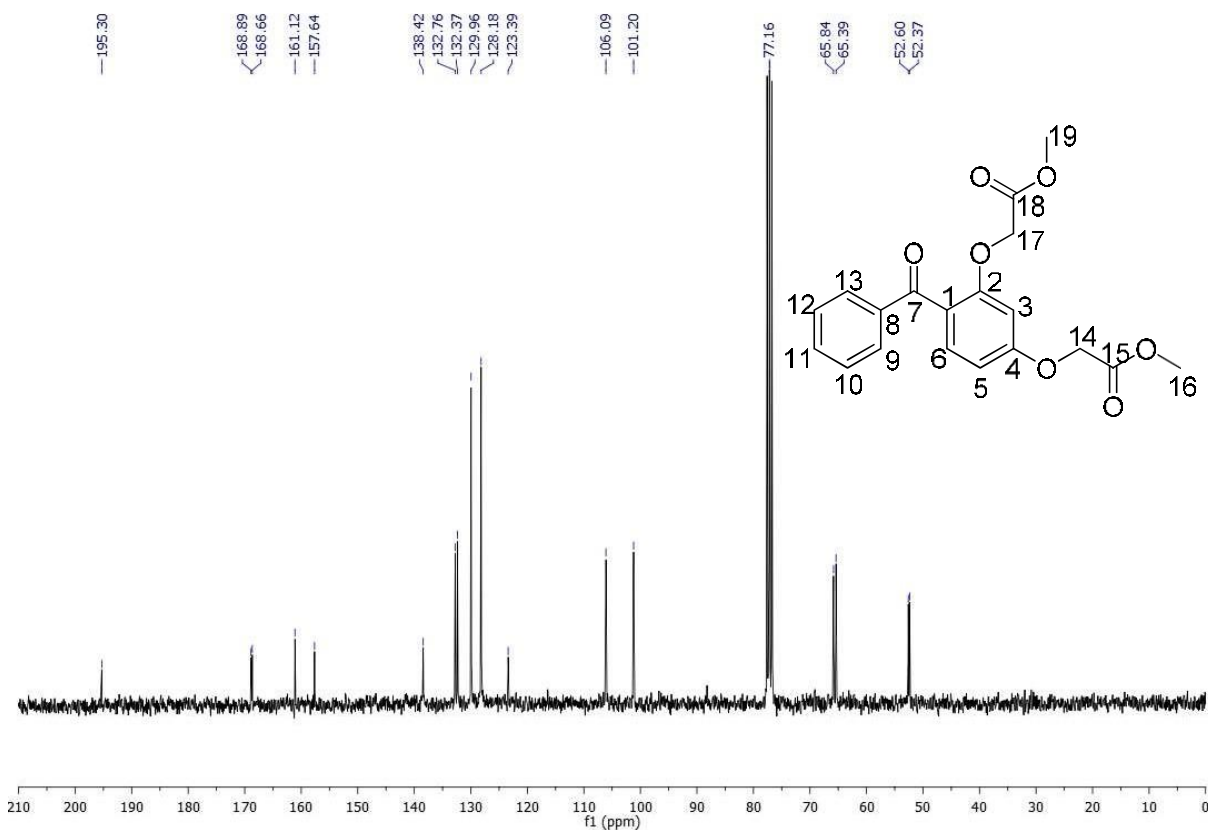
Figura 2.2 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-5**



Fonte: Da autora.

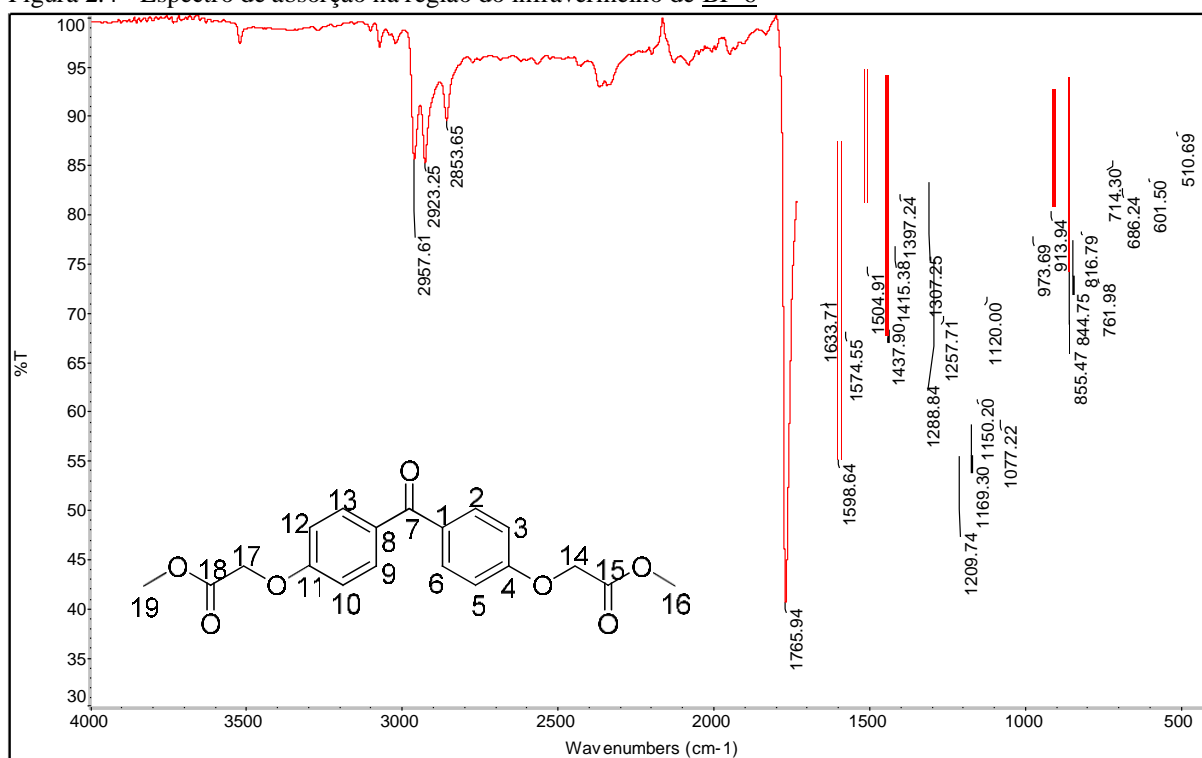
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-5** (Figura 2.3) foi possível observar, entre outros, um sinal em δ 168,8 ppm e em δ 168,6 ppm referentes às carbonilas presentes na cadeia lateral, um sinal em δ 65,8 ppm referente ao carbono C-17, um sinal em δ 65,3 ppm atribuído a C-14, e os sinais em δ 52,6 e 52,3 ppm referentes aos carbonos C-16 e C19, respectivamente.

Figura 2.3 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **BF-5**



Fonte: Da autora.

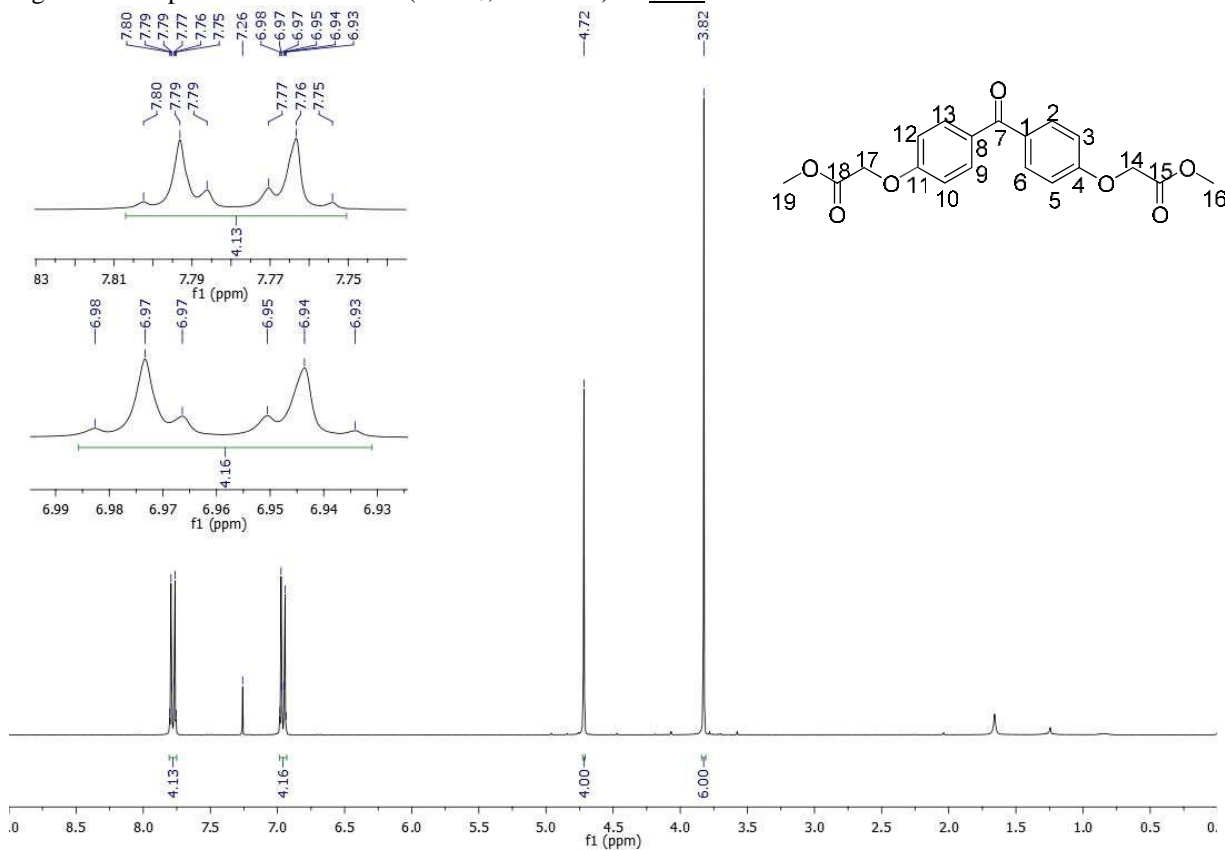
No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-6** (Figura 2.4) foram observadas as mesmas bandas do composto anterior: em 1765 cm^{-1} e 1633 cm^{-1} características de estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de éster e cetona presente nas benzofenonas respectivamente, em 1209 cm^{-1} característico de estiramento das ligações $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de éteres ou ésteres, em aproximadamente 2957 cm^{-1} característica de estiramento da ligação $\text{C}-\text{H}$ para carbonos do tipo sp^2 presentes em aromáticos, em 2923 cm^{-1} característica de estiramento da ligação $\text{C}-\text{H}$ para carbonos do tipo sp^3 e em 1598 , 1574 , 1504 e 1437 cm^{-1} características de estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ presentes em aromáticos.

Figura 2.4 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-6**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ¹H de **BF-6** (Figura 2.5) é possível observar sinais semelhantes aos da estrutura anterior, como os sinais dos hidrogênios aromáticos e os sinais dos hidrogênios da cadeia lateral adicionada na posição C-4 e C-11.

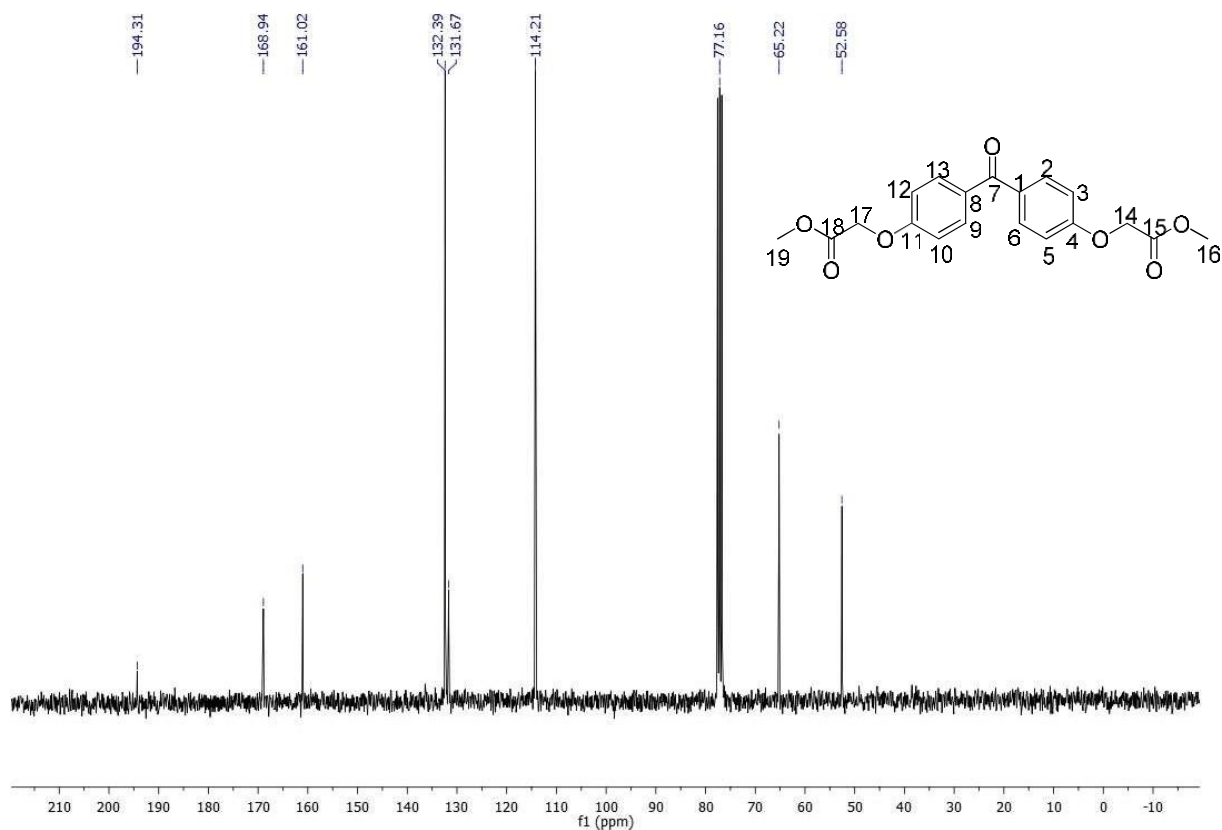
Figura 2.5 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-6**



Fonte: Da autora.

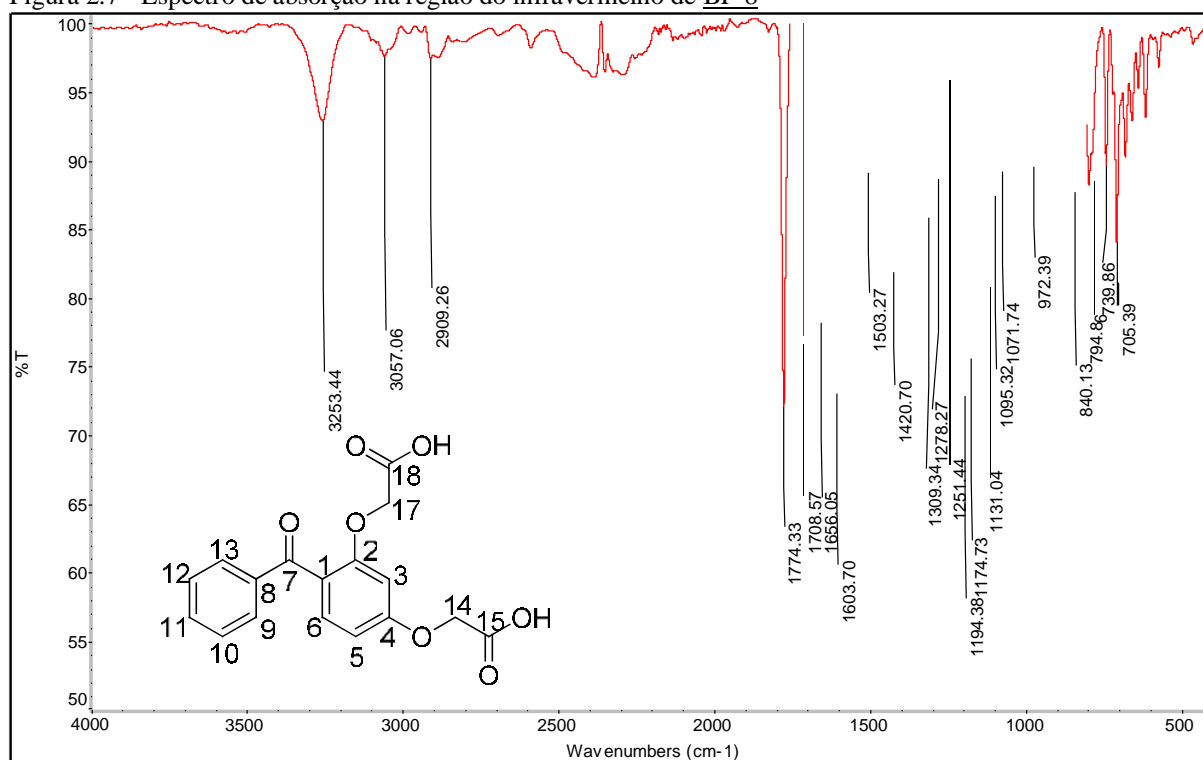
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-6** (Figura 2.6) é possível observar sinais semelhantes aos da substância anterior, como os carbonos carbonílicos, metilênicos, metoxílicos e carbonos aromáticos.

Figura 2.6 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **BF-6**.



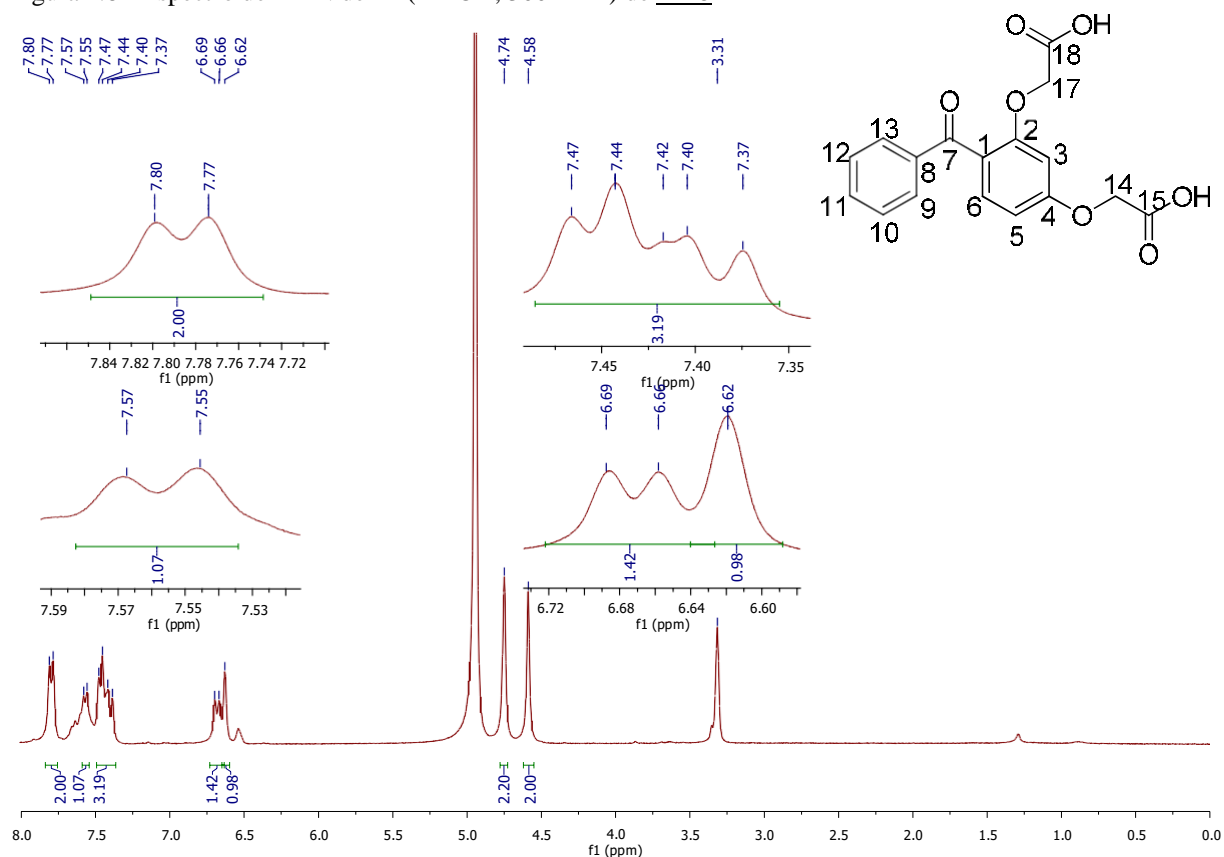
Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-8** (Figura 2.7) puderam ser observadas as mesmas bandas do composto anterior: bandas em 1774 cm^{-1} , 1708 cm^{-1} e 1656 cm^{-1} , características de estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ de ácido carboxílico e cetona, respectivamente. Em 1194 cm^{-1} uma banda característica de estiramento das ligações $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ de éteres e em 3253 cm^{-1} a banda de estiramento da ligação $\text{O}-\text{H}$ característica de ácido carboxílico. Em 2909 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação $\text{C}-\text{H}$ para carbonos do tipo sp^2 e em 1603 , 1503 e 1420 cm^{-1} as bandas de estiramentos das ligações $\text{C}=\text{C}$ de aromáticos. É possível também observar uma banda em 972 cm^{-1} característica de ligação $\text{C}-\text{OH}$ de ácido carboxílico.

Figura 2.7 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-8**

Fonte: Da autora.

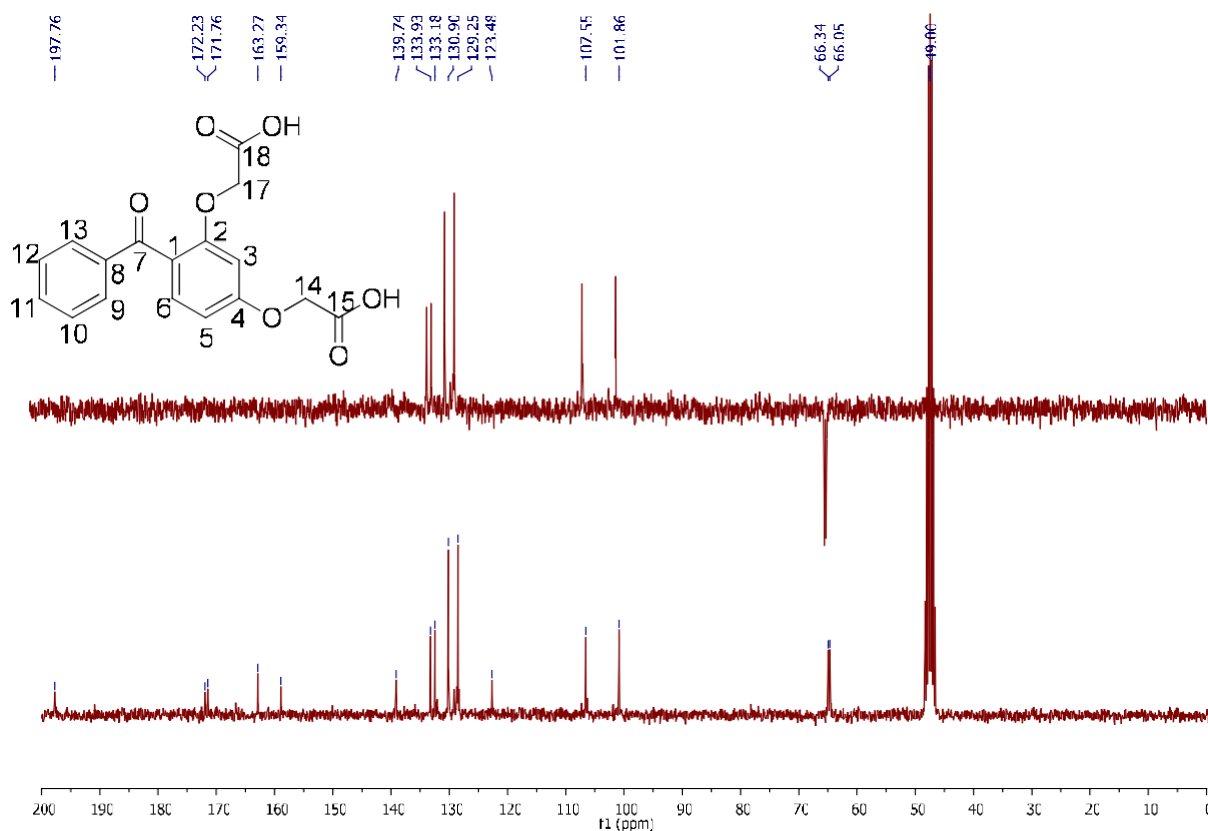
No espectro de RMN de ^1H de **BF-8** (Figura 2.8) é possível observar um duplete em δ 7,78 ppm referente aos hidrogênios H-9 e H-13. Em δ 7,56 ppm observa-se um duplete atribuído ao hidrogênio 6, e em δ 7,42 ppm um multiplete referente aos hidrogênios H-10, H-11 e H-12. O sinal em δ 6,68 ppm, um duplete, foi atribuído ao hidrogênio H-5 e o sinal em δ 6,62 ppm, um simpleto, foi atribuído ao hidrogênio 3. Por fim, o simpleto em δ 4,74 ppm é referente aos hidrogênios metilênicos H-14, e o simpleto em δ 4,58 ppm atribuído aos hidrogênios metilênicos H-16.

Figura 2.8 - Espectro de RMN de ^1H (MEOD, 300 MHz) de **BF-8**

Fonte: Da autora.

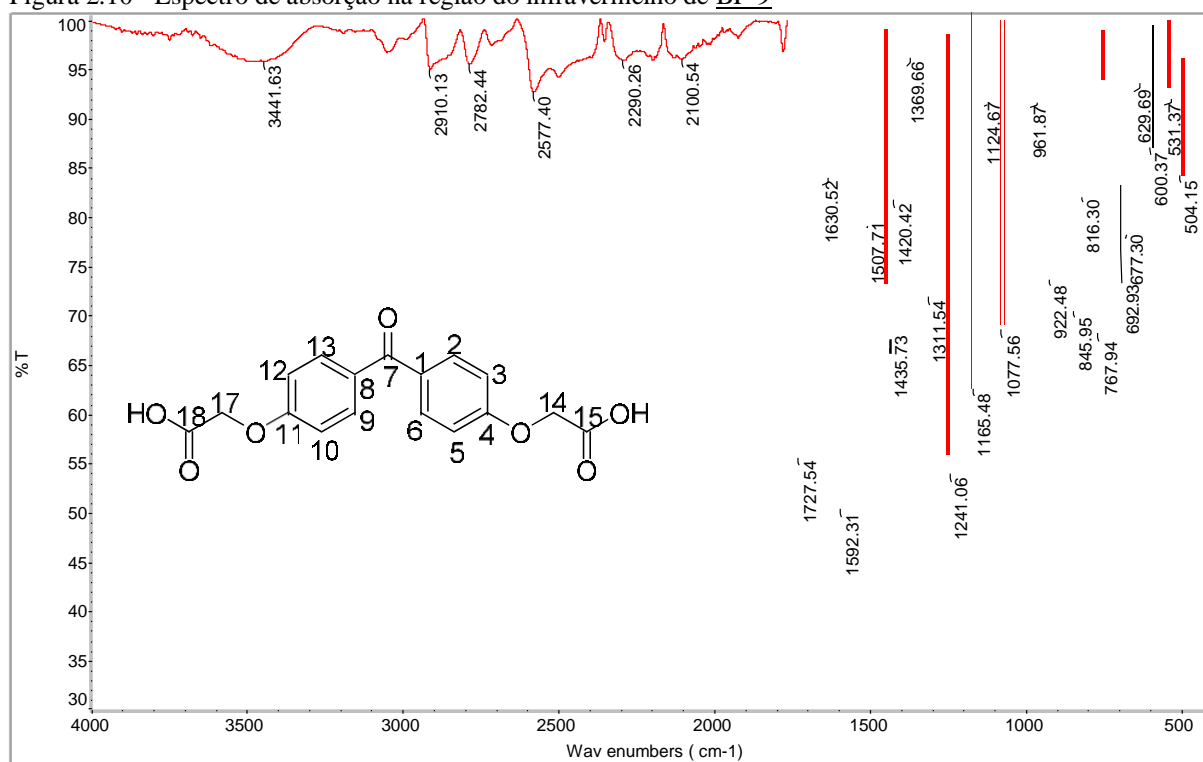
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-8** (Figura 2.9) é possível observar um sinal em δ 197,7 ppm referente ao carbono carbonílico da benzofenona (C-7), em δ 172,2 e δ 171,7 ppm referente aos carbonos carbonílicos das cadeias laterais (C-15 e C-17), um sinal em δ 163,2 ppm referente ao carbono C-4, em δ 159,3 ppm referente ao carbono C-2, em δ 139,7 ppm referente ao carbono C-8, em δ 133,9 ppm referente ao carbono C-11, em δ 133,1 referente ao carbono C-5, em δ 130,9 referente aos carbonos equivalentes C-9 e C-13, em δ 129,2 ppm referente aos carbonos equivalentes C-10 e C12, em δ 123,4 ppm referente ao carbono C-1, em δ 107,5 ppm referente ao carbono C-6, em δ 101,8 ppm referente ao carbono C-3, e por fim em δ 66,3 ppm e δ 66,1 ppm os sinais referentes aos carbonos C-16 e C-14 respectivamente. Podemos confirmar os sinais dos carbonos hidrogenados utilizando o espectro DEPT 135.

Figura 2.9 - Espectro de DEPT 135 (MEOD, 75 MHz) e RMN de ^{13}C (MEOD, 75 MHz) de **BF-8**



Fonte: Da autora.

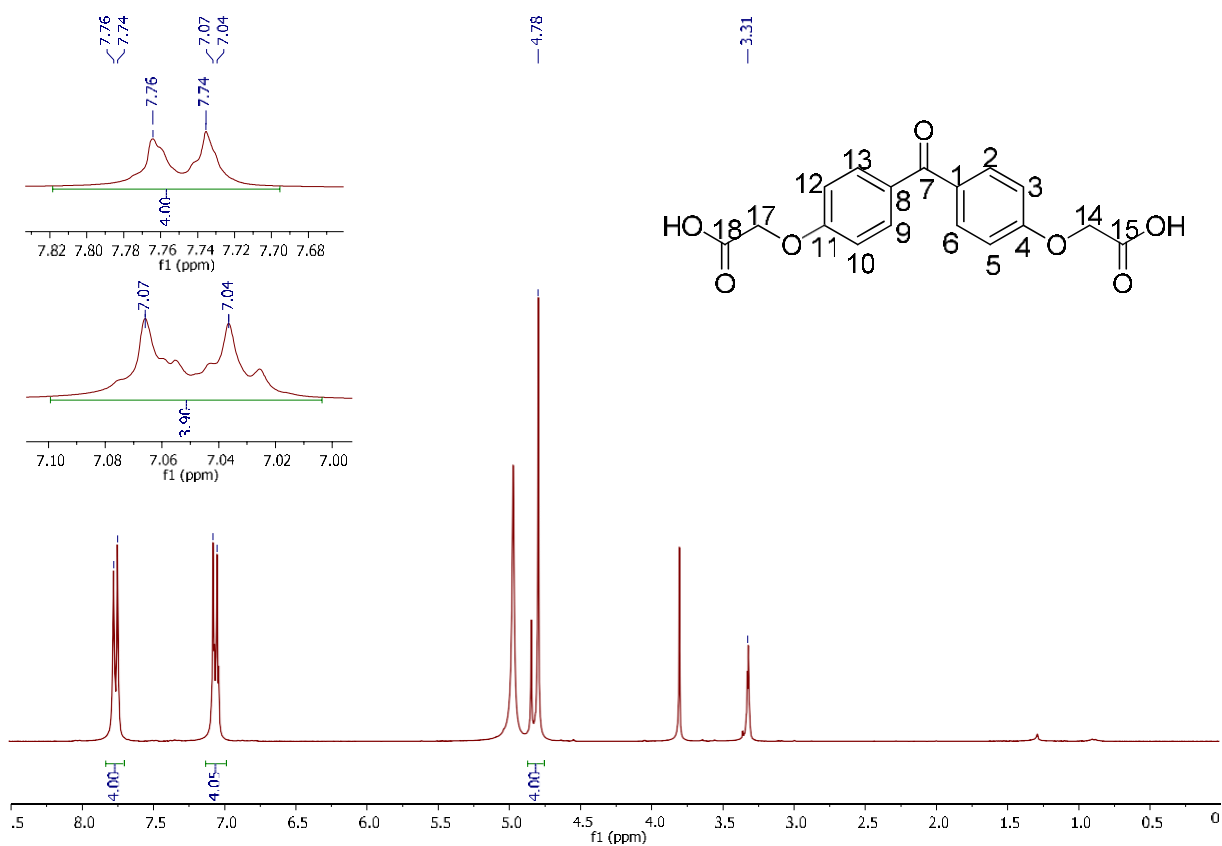
No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-9** (Figura 2.10) puderam ser observadas as mesmas bandas do composto anterior: bandas em 1727 cm^{-1} e 1630 cm^{-1} , características de estiramento da ligação C=O de ácido carboxílico e cetona, respectivamente. Em 1241 cm^{-1} uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3441 cm^{-1} a banda de estiramento da ligação O-H característica de ácido carboxílico. Em 2910 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 e em 1592 , 1507 e 1435 cm^{-1} as bandas de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível também observar uma banda em 922 cm^{-1} característica de ligação C-OH de ácido carboxílico.

Figura 2.10 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-9**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-9** (Figura 2.11) é possível observar um duplete em δ 7,75 ppm referente aos hidrogênios H-2, H-6, H-9 e H-13. Em δ 7,05 ppm observa-se um duplete referente aos hidrogênios H-3, H-5, H-10 e H-12. Por fim o simpleto em δ 4,78 ppm foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-14 e H-16.

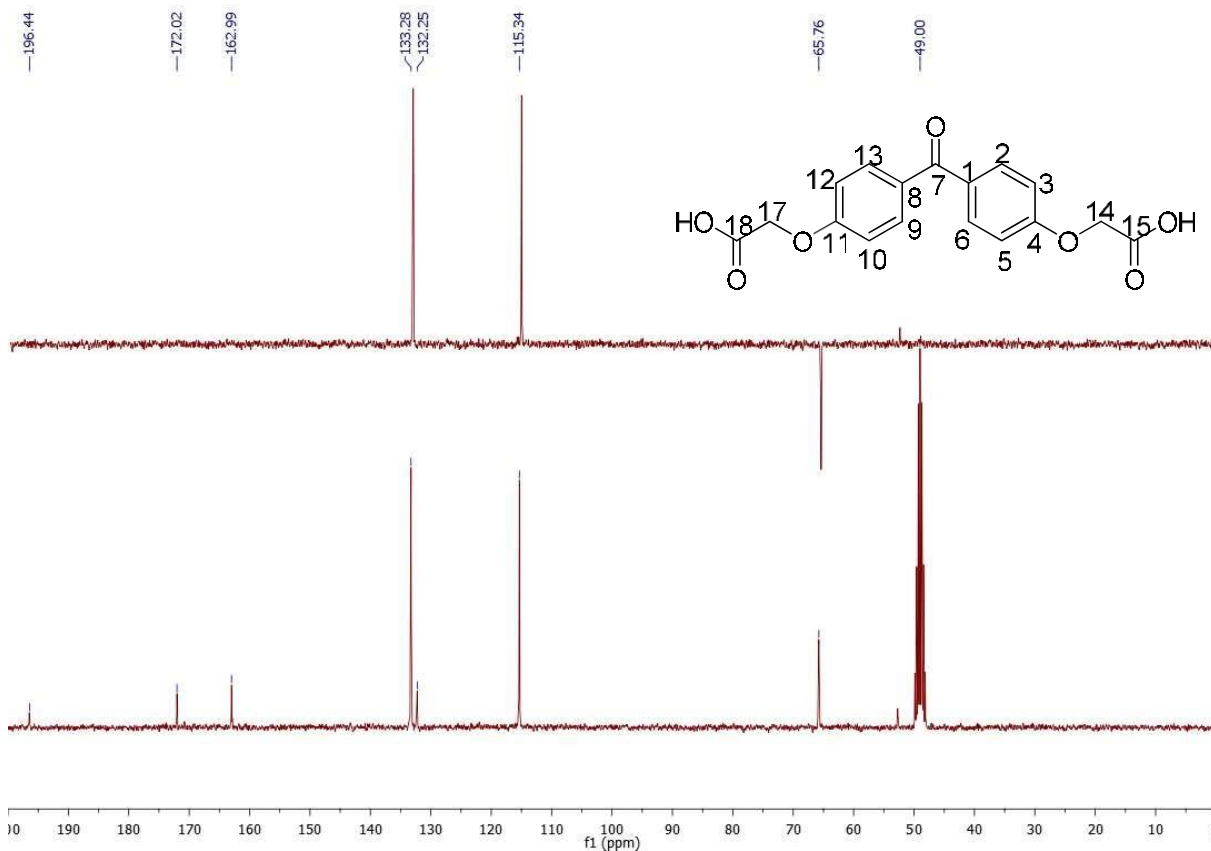
Figura 2.11 - Espectro de RMN de ^1H (MEOD, 300 MHz) de **BF-9**



Fonte: Da autora.

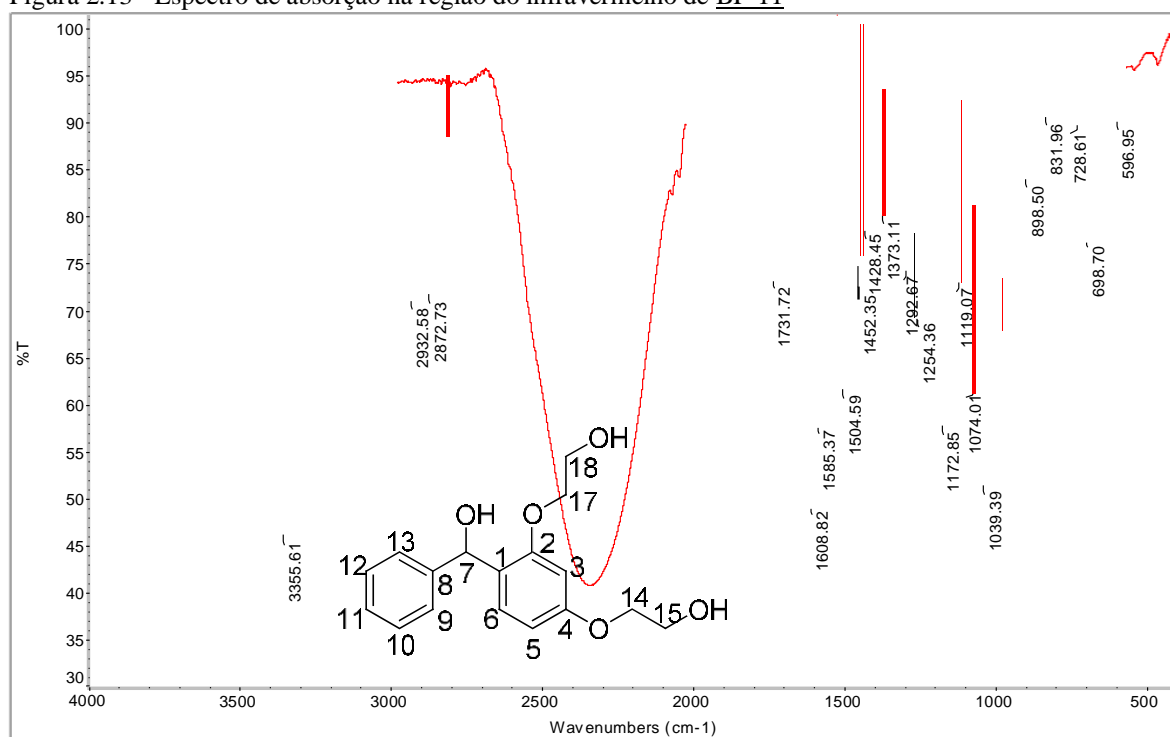
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-9** (Figura 2.12) é possível observar um sinal em δ 196,4 referente ao carbono carbonílico da benzofenona (C-7), em δ 172,0 referente aos carbonos carbonílicos das cadeias laterais (C-15 e C-17), um sinal em δ 162,9 referente aos carbonos C-4 e C-11, em δ 133,2 referente aos carbonos C-2, C-6, C-9 e C-13, em δ 132,2 referente aos carbonos C-1 e C-8, em δ 115,3 referente aos carbonos C-3, C-5, C-10 e C-12, e por fim em δ 65,7 o sinal referente aos carbonos C-14 e C-16. Podemos confirmar os sinais dos carbonos hidrogenados utilizando o DEPT 135.

Figura 2.12 - Espectro de DEPT 135 (MEOD, 75 MHz) e RMN de ^{13}C (MEOD, 75 MHz) de **BF-9**



Fonte: Da autora.

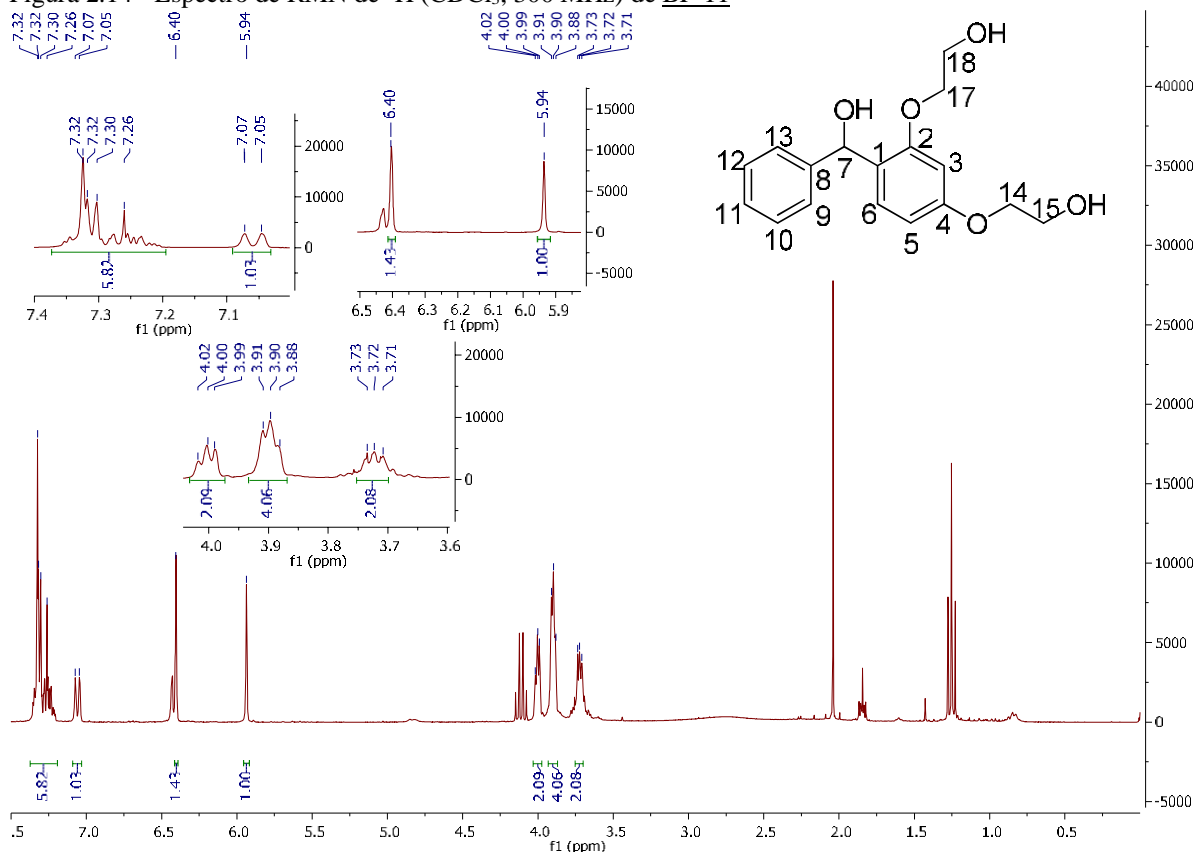
No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-11** (figura 2.13) puderam ser observadas as mesmas bandas do composto anterior: em 1254 cm^{-1} uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3355 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação O-H característica de álcool. Em 2932 cm^{-1} a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo sp^2 e em 1608 , 1585 , 1504 e 1452 cm^{-1} as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

Figura 2.13 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-11**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-11** (Figura 2.14) é possível observar um multipeto entre δ 7,32 – 7,26 ppm referente aos hidrogênios H-6, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13, em δ 7,05 ppm um dupeto referente ao hidrogênio H-5. Em δ 6,40 ppm, é possível observar um simpleto referente a H-3, em δ 5,94 ppm um simpleto referente ao hidrogênio H-7. Por fim é possível observar três tripletos em δ 4,00 ppm, δ 3,90 ppm e em δ 3,72 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-14, H-15, H-16 e H-17.

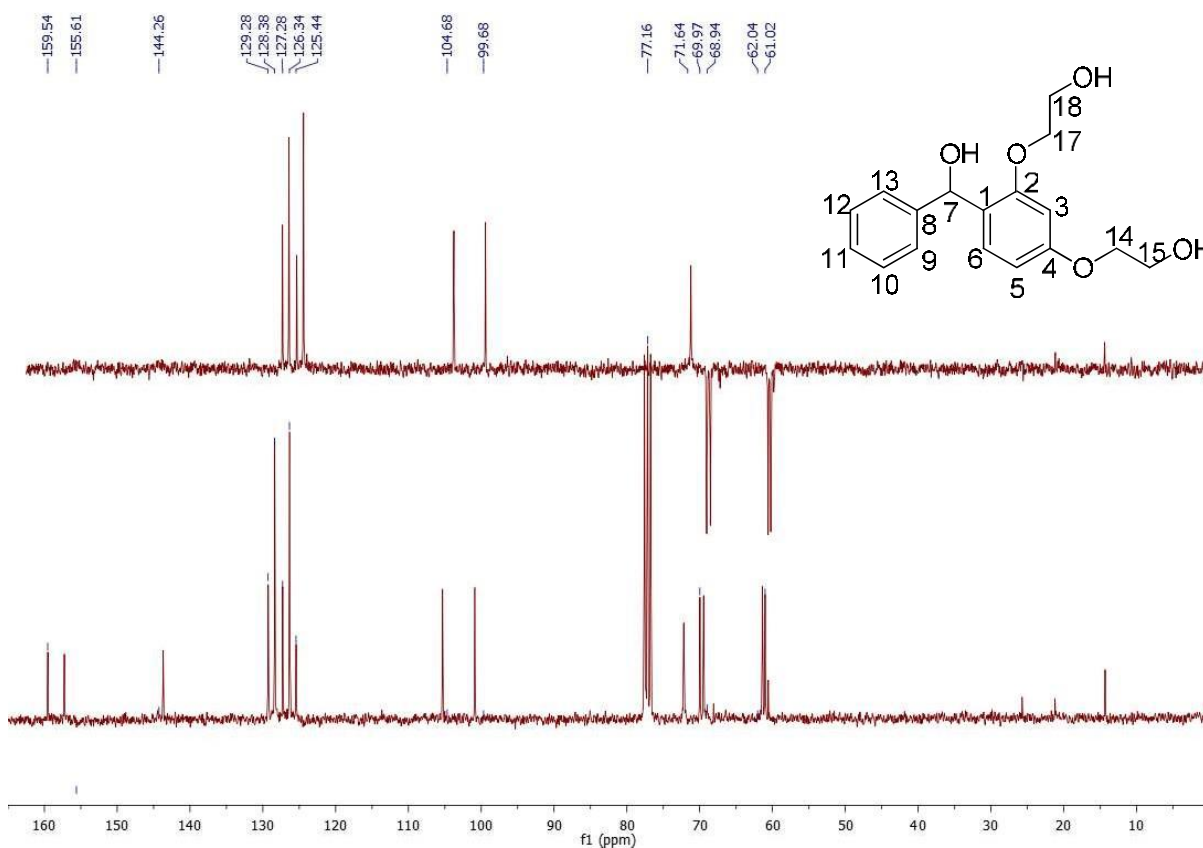
Figura 2.14 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-11**



Fonte: Da autora.

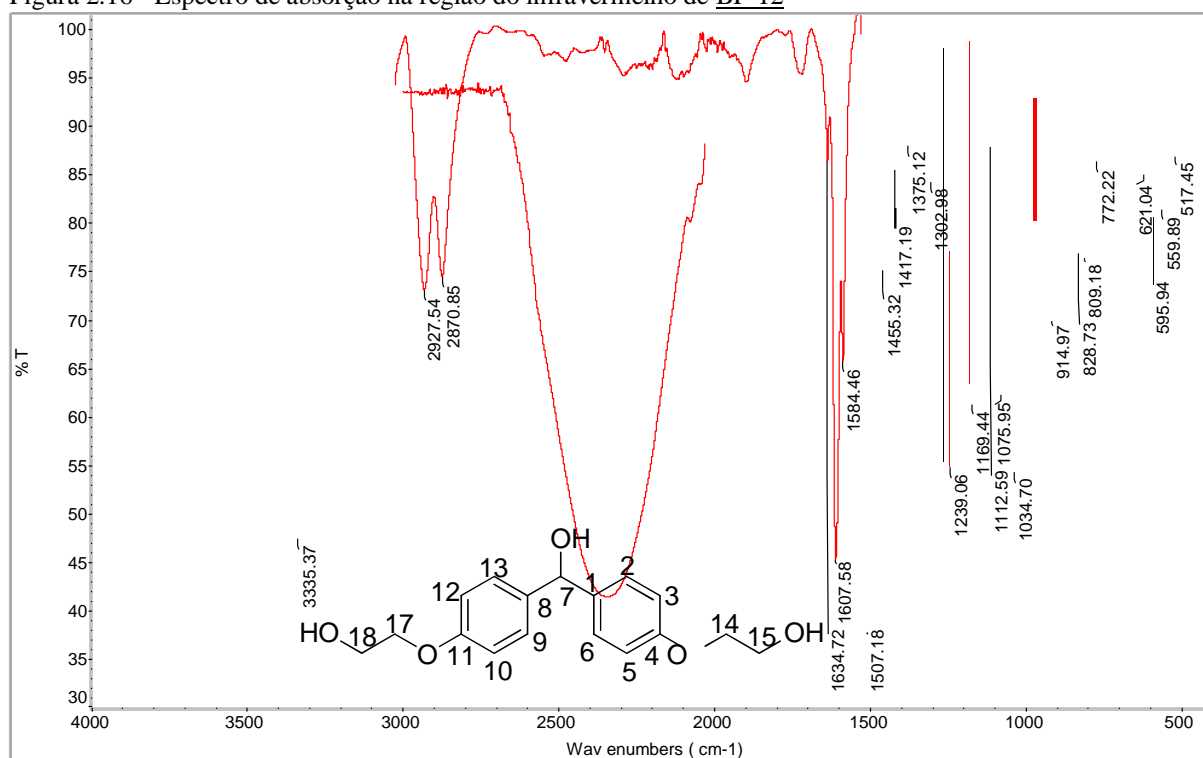
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-11** (Figura 2.15) é possível observar um sinal em δ 159,5 ppm referente ao carbono C-4, um sinal em δ 155,5 ppm atribuído ao carbono C-2. O sinal em δ 144,2 ppm é referente ao carbono C-8, o sinal em δ 129,2 ppm é referente ao carbono C-6, e o sinal em δ 128,2 ppm foi atribuído aos carbonos equivalentes C-12 e C-10. Em δ 127,2 ppm o sinal foi atribuído ao carbono C-11, em δ 126,3 ppm aos carbonos C-9 e C-13, e o sinal presente em 125,4 ppm é referente ao carbono C-1. O sinal em δ 104,6 ppm é referente ao carbono C-5, o sinal em δ 99,6 ppm referente a C-3, o sinal em δ 71,6 referente ao carbono C-7, e em δ 69,9 ppm, δ 68,9 ppm, δ 62,0 ppm e δ 61,0 ppm sinais atribuídos aos carbonos metilênicos C-14, C-15, C-16 e C-17. Os sinais puderam ser confirmados também através do espectro de DEPT 135.

Figura 2.15 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-11**



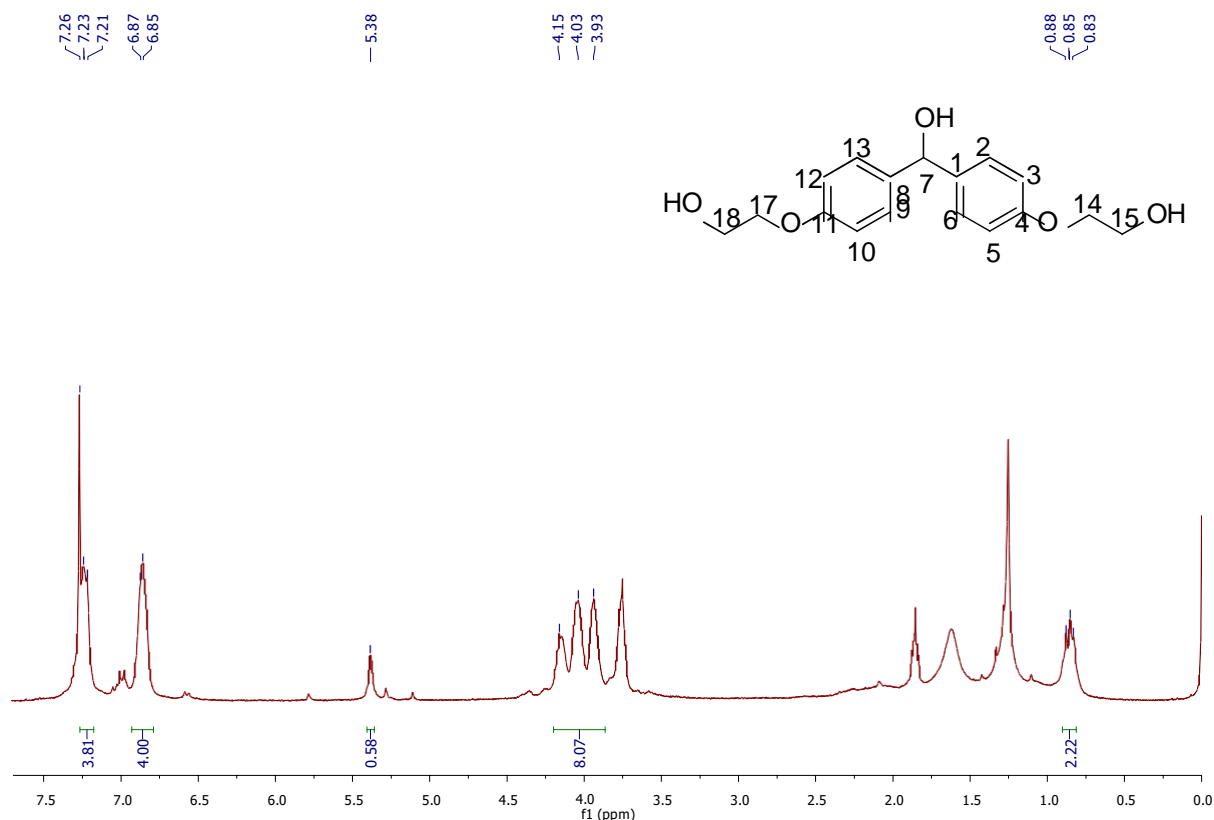
Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-12** (figura 2.16) puderam ser observadas as mesmas bandas do composto anterior: em 1239 cm⁻¹ uma banda característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres e em 3335 cm⁻¹ a banda referente ao estiramento da ligação O-H característica de álcool. Em 2997 cm⁻¹ a banda característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*² e em 1607, 1584, 1507 e 1455 cm⁻¹ as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos.

Figura 2.16 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-12**

Fonte: Da autora.

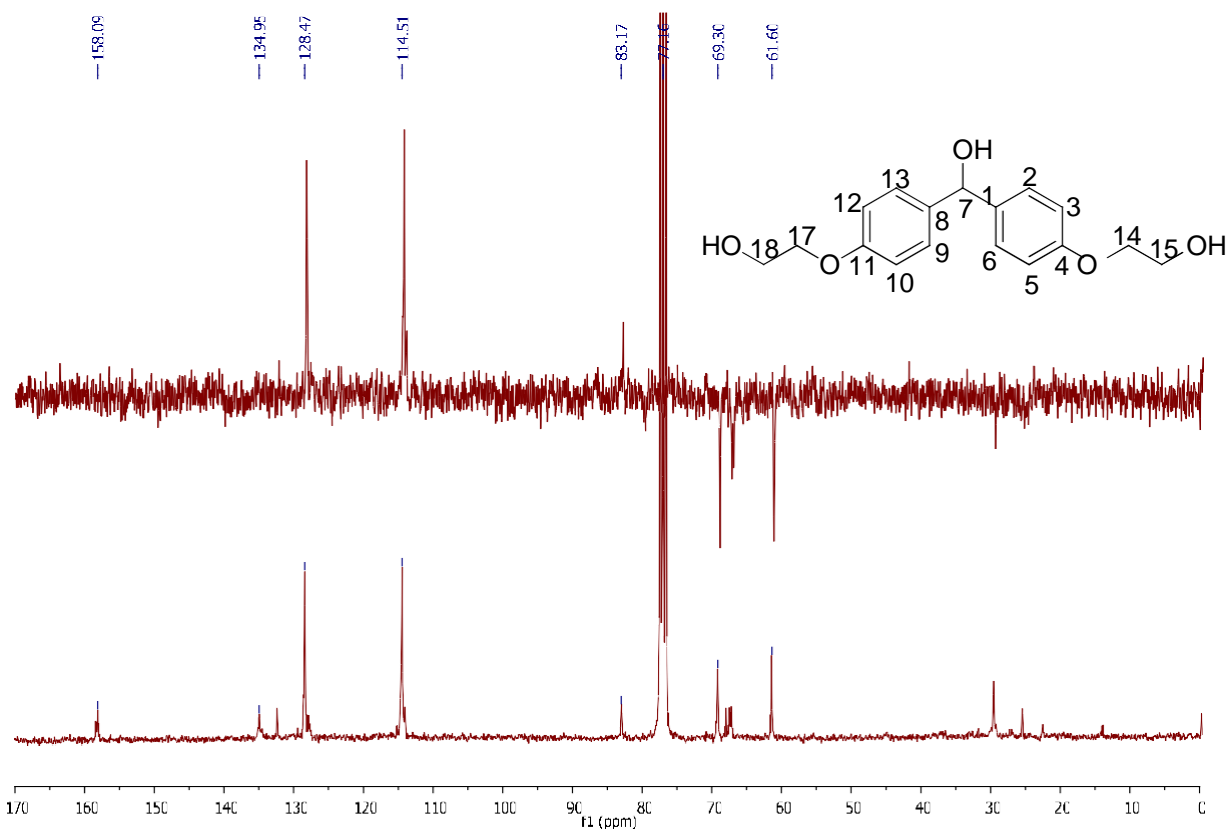
No espectro de RMN de ^1H de **BF-12** (Figura 2.17) é possível observar um duplete em δ 7,22 ppm referente aos hidrogênios H-2, H-6, H-9 e H-13, em δ 6,86 ppm um duplete referente aos hidrogênios H-3, H-5, H-10 e H-12. Em δ 5,38 ppm, é possível observar um simpleto referente a H-7. Por fim é possível observar um tripleto em δ 4,03 ppm, que foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-14, H-15, H-16 e H-17, e um sinal em δ 0,85 ppm atribuído aos hidrogênios das hidroxilas das cadeias laterais.

Figura 2.17 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-12**

Fonte: Da autora.

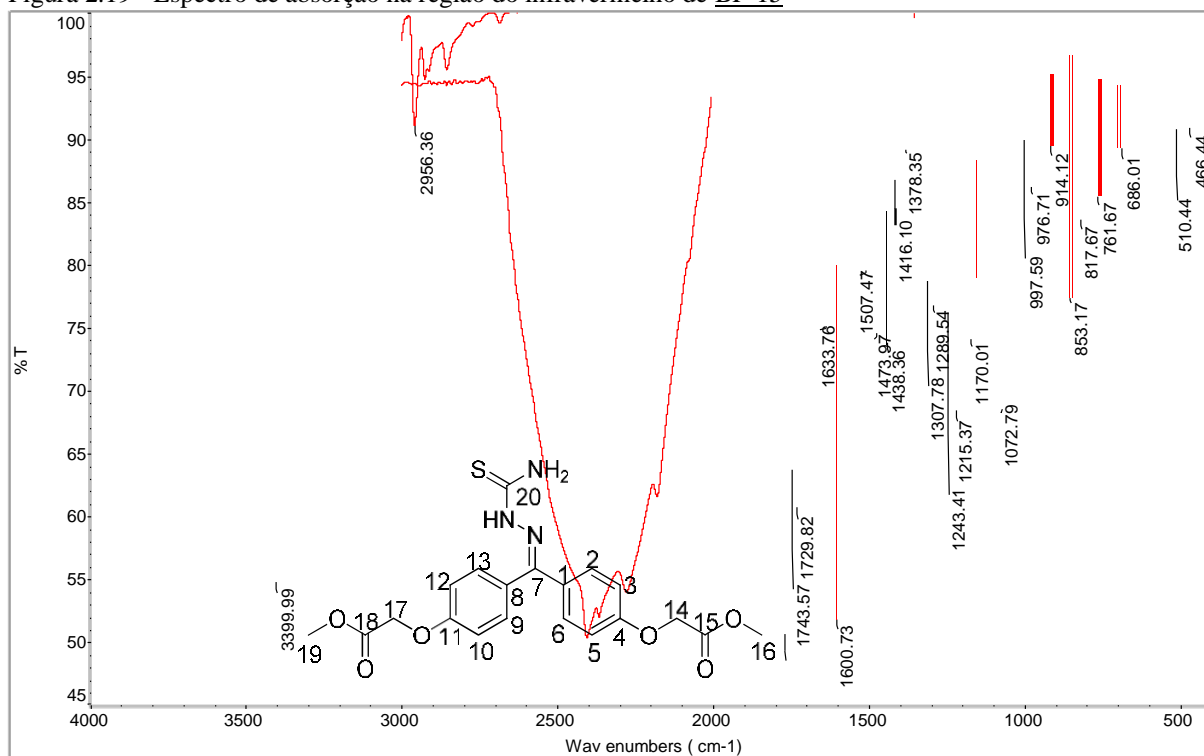
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-12** (Figura 2.18) é possível observar um sinal em δ 158,1 ppm referente aos carbonos C-4 e C-11. O sinal em δ 134,9 ppm é referente aos carbonos C-1 e C-8, o sinal em δ 128,4 ppm é referente aos carbonos equivalentes C-2, C-6, C-9 e C-13, e o sinal em δ 114,5 ppm foi atribuído aos carbonos equivalentes C-3, C-5, C-10 e C-12. O sinal em δ 83,1 referente ao carbono C-7, e em δ 69,3 ppm e δ 61,6 ppm sinais atribuídos aos carbonos metilênicos C-14 e C-16, C-15 e C-17 respectivamente. Os sinais puderam ser confirmados também através do espectro de DEPT 135,

Figura 2.18 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-12**



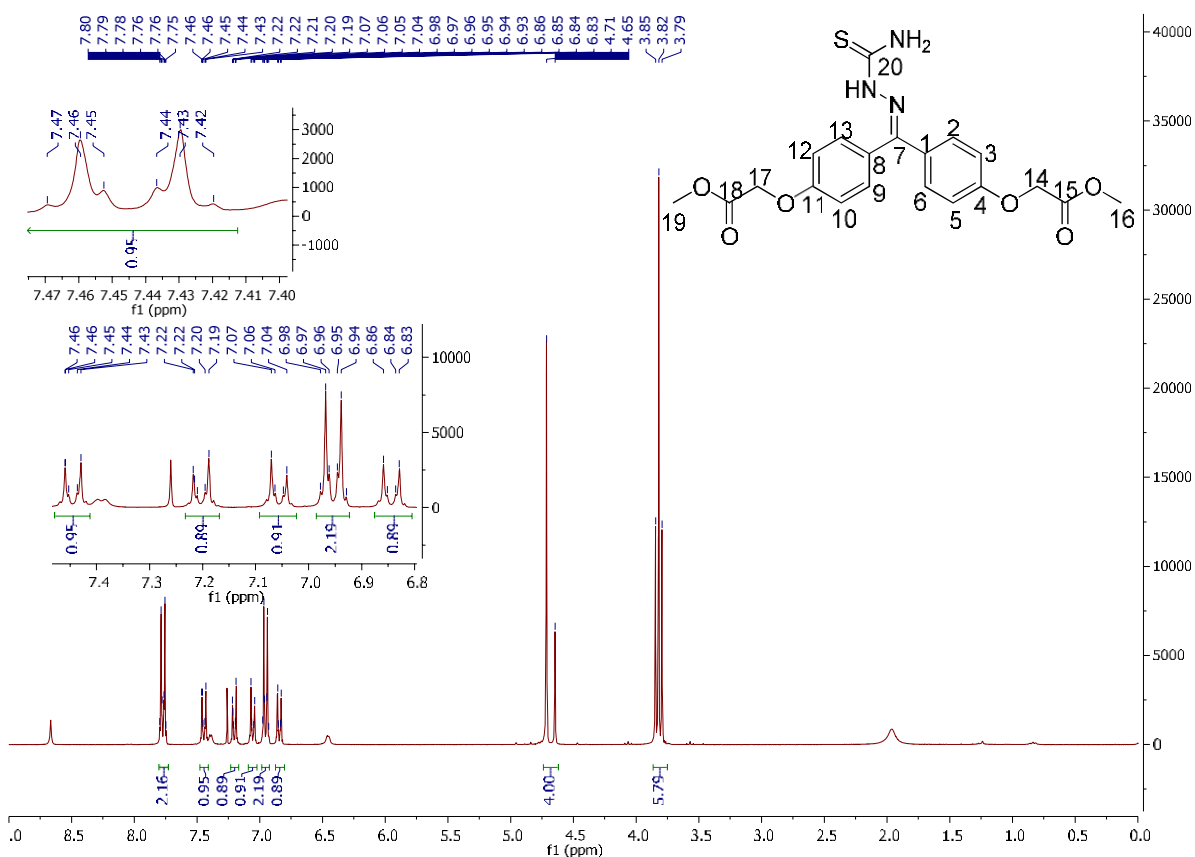
Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-15** (figura 2.19) uma banda em 1743 cm⁻¹ referente à carbonila de éster, uma banda em 1215 cm⁻¹ característica de estiramento das ligações C-O-C de éteres, em 2956 cm⁻¹ a banda de estiramento da ligação C-H para carbonos *sp*², em 3399 cm⁻¹ uma banda de estiramento da ligação N-H de aminas, e em 1600, 1507 e 1473 cm⁻¹ as bandas características de estiramentos das ligações C=C de aromáticos. É possível observar também uma banda em 1170 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=S da tiossemicarbazona.

Figura 2.19 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-15**

Fonte: Da autora.

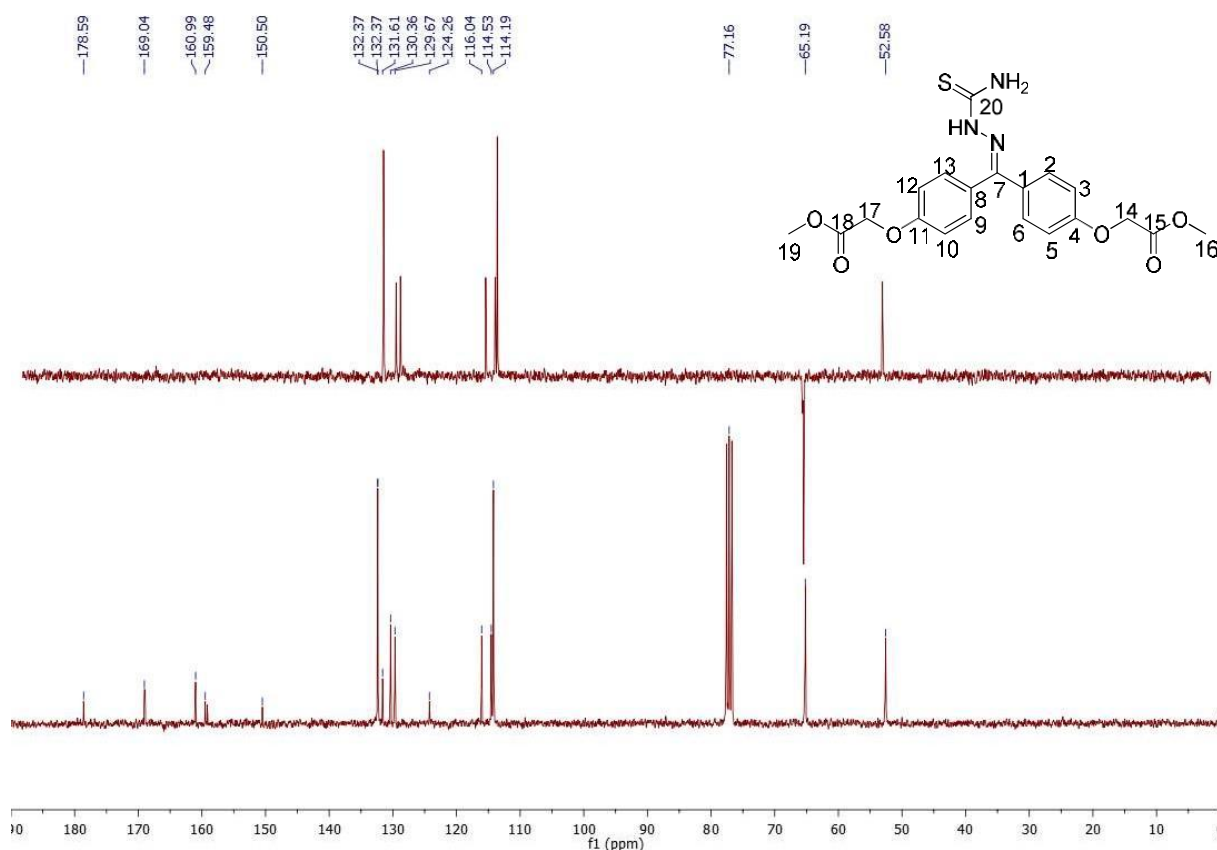
No espectro de RMN de ^1H de **BF-15** (Figura 2.20) é possível observar um duplo triplete aparente em δ 7,77 ppm referente aos hidrogênios H-2 e H-6. Em δ 7,44 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio H-10, em δ 7,21 ppm um duplo duplete referente a H-9, em δ 7,04 ppm um duplo duplete referente ao hidrogênio H-12. O sinal em δ 6,95 ppm, um duplo triplete aparente, foi atribuído aos hidrogênios H-3 e H-5. Em δ 6,85 ppm observa-se um duplo duplete referente ao hidrogênio H-13. Por fim é possível observar um sinal em δ 4,68 ppm, atribuído aos hidrogênios metilênicos H-14 e H-17, e um sinal em δ 3,82 ppm atribuído aos hidrogênios metílicos H-16 e H-19. A sobreposição dos sinais pode ser explicada pelos hidrogênios 2 e 6 e hidrogênios 3 e 5 serem quimicamente equivalentes, porém não serem magneticamente equivalentes. Os hidrogênios H-9, H-10, H-12 e H-13 não aparecem nos mesmos deslocamentos químicos em razão da presença do grupo tiosemicarbazona.

Figura 2.20 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-15**

Fonte: Da autora.

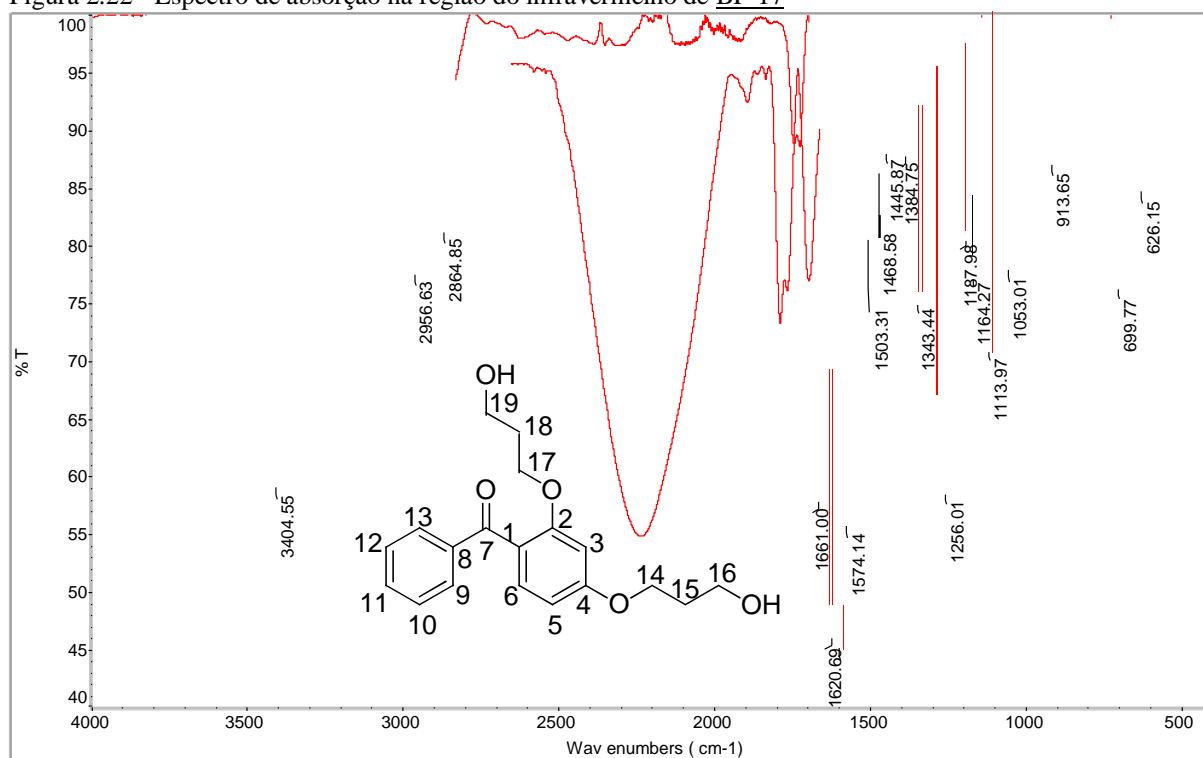
No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-15** (Figura 2.21) é possível observar um sinal referente à tiocarbonila C-20 em δ 178,5 ppm, em δ 169,0 ppm os carbonos carbonílicos C-15 e C-18, em δ 160,9 ppm C-4, em δ 159,4 ppm C-8, e em δ 150,5 ppm o sinal referente ao carbono da imina C-7. Observa-se também oito sinais entre δ 132,3 ppm e δ 114,1 ppm que se referem aos carbonos dos anéis aromáticos. O sinal em δ 65,1 ppm é atribuído aos carbonos metilênicos C-14 e C-17 e em δ 52,5 ppm o sinal referente aos carbonos metílicos C-16 e C-19.

Figura 2.21 - Espectro de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) e RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **BF-15**



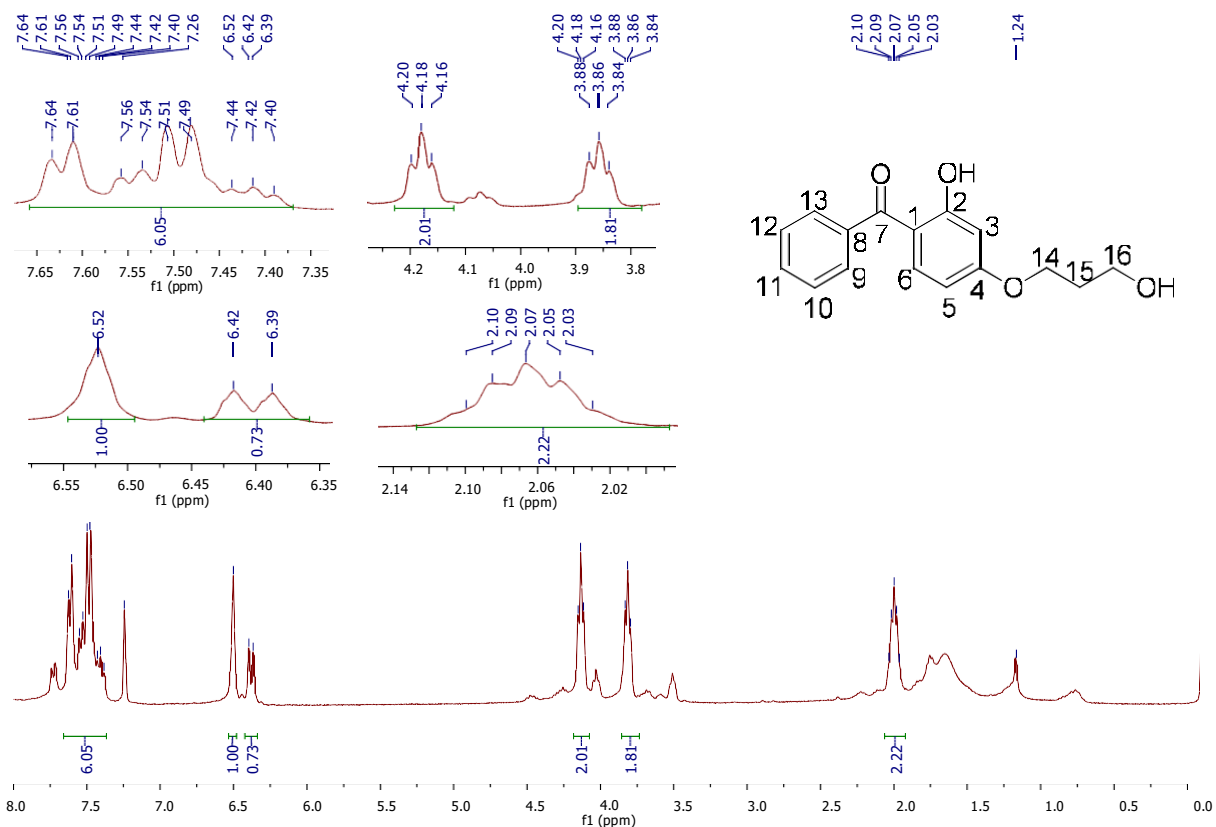
Fonte: Da autora.

No espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-17** (Figura 2.22) foram observadas as mesmas bandas do composto anterior: 1661 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C=O de cetona presente na benzofenona, em 1256 cm⁻¹ característico de estiramento das ligações C-O-C de éteres, em aproximadamente 2957 cm⁻¹ característica de estiramento da ligação C-H para carbonos do tipo *sp*² presentes em aromáticos, em 3404 cm⁻¹ característica de estiramento de ligação O-H de álcool, e em 1598, 1574, 1503 e 1468 cm⁻¹ características de estiramentos das ligações C=C presentes em aromáticos.

Figura 2.22 - Espectro de absorção na região do infravermelho de **BF-17**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^1H de **BF-17** (Figura 2.23) é possível observar um multipletto entre δ 7,64 – 7,40 ppm referente aos hidrogênios H-6, H-9, H-10, H-11, H-12 e H-13. Também é possível observar um simpleto em δ 6,52 ppm referente ao hidrogênio H-3 e um dupletto em δ 6,40 ppm referente ao hidrogênio H-5, em δ 4,18 ppm, um triplete referente a H-14, e em δ 3,86 ppm outro triplete referente a H-16. Por fim, o quintupletto observado em δ 2,07 ppm é referente ao hidrogênio H-15 e o simpleto em δ 1,24 ppm é referente ao hidrogênio da hidroxila presente na cadeia lateral. Não foi possível observar outros dois tripletos próximos à δ 4,00 ppm e nem outro quintupletto em torno de δ 2,00 ppm, e devido também aos valores das integrais, constatou-se que o substituinte foi adicionado apenas na hidroxila da posição 4.

Figura 2.23 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **BF-17**

Fonte: Da autora.

No espectro de RMN de ^{13}C de **BF-17** (Figura 2.24) é possível observar um sinal em δ 200,1 ppm referente ao carbono carbonílico C-7, um sinal em δ 166,4 ppm atribuído ao carbono C-4, um sinal em δ 165,6 ppm referente ao carbono C-2. Observa-se também um sinal em δ 138,4 ppm referente ao carbono C-8, um sinal em δ 135,4 ppm referente a C-6, e em δ 131,6 ppm foi atribuído ao carbono C-11. Em δ 129,0 ppm o sinal foi atribuído aos carbonos equivalentes C-9 e C-13, em δ 128,4 ppm aos carbonos equivalentes C-10 e C-12, e o sinal presente em 113,3 ppm é referente ao carbono C-1. Em δ 107,7 ppm e em δ 101,8 ppm, observa-se sinais referentes aos carbonos C-5 e C-3 respectivamente. Por fim, o sinal em δ 65,8 ppm é referente ao carbono metilênico C-14, o sinal em δ 59,9 ppm referente a C-16, e o sinal em δ 31,9 ppm referente ao carbono C-15.