

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

LUIZ PAULO MELCHIOR DE OLIVEIRA LEÃO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA DE ANÁLOGOS DE
GIBBILIMBOL**

ALFENAS-MG
2020

LUIZ PAULO MELCHIOR DE OLIVEIRA LEÃO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA DE ANÁLOGOS DE
GIBBILIMBOL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Química como parte dos requisitos para a obtenção título de
Mestre em Química pela Universidade Federal de Alfenas.
Área de concentração: Química Orgânica
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Danielle Ferreira Dias

ALFENAS-MG
2020

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

L437s Leão, Luiz Paulo Melchior de Oliveira.
Síntese e avaliação da atividade tripanocida de análogos de gibbilimbol /
Luiz Paulo Melchior de Oliveira Leão. – Alfenas/MG, 2020.
142 f. : il. –

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

1. Alquenilfenóis. 2. Doença de Chagas. 3. Benzamidas. 4.
Benzoésteres. I. Dias, Danielle Ferreira. II. Título.

CDD-547

Ficha Catalográfica elaborada por Fátima dos Reis Goiatá
Bibliotecária-Documentalista CRB6/425

LUIZ PAULO MELCHIOR DE OLIVEIRA LEÃO

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE TRIPANOCIDA DE ANÁLOGOS DE GIBBILIMBOL

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.

Aprovado em 27 de fevereiro de 2020

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

Prof. Dr. Diogo Teixeira Carvalho
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Lucas Lopardi Franco
Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Ferreira Dias, Presidente**, em 27/02/2020, às 11:08, 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 **Diogo Teixeira Carvalho, Professor do Magistério Superior**, em 27/02/2020, às 11:09, 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 **Lucas Lopardi Franco, Professor do Magistério Superior**, em 27/02/2020, às 11:11, 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 **0268753** e o código CRC **929FEFDA**.

Dedico esse trabalho à todos que,
assim como eu, se apaixonaram pela
química.

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer, primeiramente, à vida que possuo, que tem me condicionado a oportunidade de sempre fazer aquilo que me satisfaz como ser humano, cidadão, pessoa, e agora cientista, que é aprender.

Agradeço à Maria Auxiliadora Oliveira, minha eterna e única mãe, por ter sempre ficado ao meu lado, não importando o desafio que estivesse a surgir. Por ter me dado o amor incondicional, ter emprestado seu ombro quando mais precisei e ter não só ouvido, mas escutado meus mais sinceros prantos quando não os pude suportar sozinho. Agradeço à você, mãe, por ter sempre estado comigo em todos os momentos de minha vida, eu te amo.

Ao João Teófanos Leão, meu tão amado pai, que já não compartilha dessa vida terrena conosco, mas está presente essencialmente naquilo que existe de bom e verdadeiro nesse mundo. Obrigado, meu pai, por ter sempre sido meu primeiro professor em tudo que fiz na vida, eu te amo.

Aos meus cachorros, Puck e Bililico, por sempre dividirem a culpa das bagunças na casa. Agradeço por sempre fazerem o mundo mais leve na simplicidade de suas ações. Não é preciso de palavras para demonstrar o quanto vocês nos amam (e vice-versa). À você Puck, que foi meu primeiro e, até agora, único cachorro, agradeço por ter me ensinado a lutar pela vida, mesmo quando ela parecia lhe escapar aos poucos, como águas em mãos. Tenho em você o exemplo de perseverança e amor, eu te amo.

À todos professores e professoras que tive até hoje, pois sem vocês nada disso estaria acontecendo. Pretendo, um dia, ser capaz de fazer o que vocês fazem. Obrigado por terem tido paciência comigo por todos esses anos, sei que não foi fácil.

Em especial à Danielle Ferreira Dias, minha professora, orientadora e amiga. Agradeço por ter me aceitado como aluno de mestrado, por ter depositado confiança em minha capacidade de executar esse trabalho e por ter dedicado o seu tempo para me ensinar. Reconheço sua importância em minha formação profissional e científica, sempre me instigando a procurar pelo melhor e só aceitar o melhor. Muito obrigado.

Em especial, também, ao Diogo Teixeira Carvalho, pela amizade, inspiração e, por mais uma vez, ter participado da minha formação. Por ter sempre me motivado e me presenteado com suas visitas inesperadas no LFQM. Quando você vinha sempre era uma alegria. Obrigado, mestre.

Às professoras Daniela Aparecida Chagas e Marisi Gomes Soares por sempre estarem presentes nas atividades do laboratório, incentivando e ensinando todos os alunos e alunas. Obrigado por terem sido grandes amigas e conselheiras.

Agradeço à toda minha família pelo apoio, carinho e por me ajudarem sempre que precisei. Em especial à minha prima Paola pelas inúmeras caronas para o Campus II. Eu reconheço que dei muito trabalho e incômodo, mas você sempre se mostrou pronta e com vontade de ajudar. Muito obrigado.

Ao Arthur Thomás Lacerda de Carvalho, primo que não compartilha de nenhum sobrenome, mas compartilha do mesmo coração. Nascemos juntos, crescemos juntos, estudamos juntos e estaremos juntos para sempre. Sou grato pela sua existência em minha vida. Você sempre foi e será um exemplo para mim. Muito obrigado.

À carmelitana, Karina Camargo Teixeira, por ter sido a pessoa mais importante para mim nos últimos anos. Ter te conhecido tornou minha vida mais valiosa e me encheu de vontade de me tornar o que melhor posso ser de mim. Tenho um carinho imensurável por você.

Ao Marcello Henrique da Silva Cavalcanti pela amizade que carrego desde o primeiro dia que entrei como aluno da Unifal. Você é uma daquelas pessoas que valem a pena ter ao lado pelo resto da vida, um amigo para todas as horas. Muito obrigado pela sua amizade.

Agradeço à Neuza e Serginho, meus primos de Campinas, por terem me hospedado em sua casa sempre que precisei. Eu sentia que estava em minha casa, tamanha era a hospitalidade e bondade de vocês.

Aos meus colegas de trabalho no LFQM: Miler, Welton, Tati, Andreza, Daiane, Isadora, Marye, Leandra, Mylbia, Thayná, Igor, Bianca, Daniela Garcia e Heloísa por terem estado presentes nos meus momentos de alegria e desespero, por ouvirem minha empolgação ao falar de assuntos corriqueiros da química, que são tão simples e, muitas vezes, passam despercebidos frente à correria do cotidiano. É que eu me encanto com as coisas simples.

Às minhas colegas e aos meus colegas do grupo de síntese: Laís, Barbara, Natália, Daniela C., Larissa, Rafael, Guilherme e Tayná pelos conhecimentos compartilhados e pela companhia.

À Keli Martins pela confiança e por ter sido a primeira aluna a trabalhar comigo em uma iniciação científica. Aprendi muito com você.

Em especial e, especialíssimo, à Nátalie Barros e Paula Salém, pela companhia até altas horas no laboratório e por terem empenhado seus esforços, conhecimentos e disposição em me ajudar com purificação perfeita dos meus compostos. Esse trabalho não seria possível sem a ajuda de vocês. Reconhecerei o que fizeram por mim e terei gratidão eterna por isso. A amizade de vocês significa muito para mim.

Ao Albert K. Neto, por quem tenho muito carinho e admiração. Sou grato pelas ótimas conversas sobre química, Felkin-Anh, abelhas, estresse e o que fazer da vida.

Ao Daniel, por sempre estar de mau humor, estressado e indignado. Brincadeiras à parte, gostaria de te agradecer pela companhia, pelos ensinamentos e pelo carinho que tem tido comigo tanto no laboratório, quanto na graduação. Você é uma pessoa admirável e um amigo para a vida toda.

Ao Gabriel Viana, pelas várias conversas intermináveis sobre o rock, música e filosofia.

Agradeço aos meus amigos José, Elkin, Januário, André e Carlos pela excelente companhia nos estudos. Estou certo de que aprendemos muito juntos.

Aos meus amigos do curso de Licenciatura em Química pelos valiosos diálogos sobre educação

Ao Alex por me ajudar com as vidrarias, ser uma ótima companhia e um grande amigo para a vida toda. Sempre serei seu amigo.

Agradeço aos meus amigos do IQ-Unicamp: Celso Okada e Gabriel Perli pelas produtivas discussões sobre Orbitais Moleculares, Bürgi-Dunitz e periodicidade dos elementos químicos. São poucos os que gostam de falar sobre isso nas horas livres (principalmente em refeições).

Ao pós-doutorando Mario, pelas discussões desafiadoras de química orgânica.

À pós-doutoranda Karen Nicácio, por contagiar o laboratório todos os dias com sua alegria e disposição. Obrigado por ter sido tão amiga, apoiadora e sincera em diversas ocasiões. Você é uma ótima pessoa, sou muito grato por ter te conhecido.

Agradeço às auxiliares de laboratório do Instituto de Química: Glorinha, Luciana, Fabiana, Regiane, Letícia e Adriana, por terem sido ótimas companhias e por terem cuidado com tanto zelo do nosso ambiente de trabalho. Aproveito para agradecer os funcionários do NTI pelos reparos nos equipamentos eletrônicos do laboratório e aos funcionários que vinham recolher os resíduos de solvente e frascos vazios. O trabalho de vocês significou muito para a organização e funcionamento do laboratório. Meus sinceros agradecimentos.

Às técnicas Taciane, Bernadete, Carol, Maria e Rose, e também aos técnicos Denis, Leandro, Marcus Rubatino e Gabriel do RMN por terem sido tão solícitos, prestativos e profissionais nas diversas vezes que os procurei. Desculpa, Gabriel, por te atolar de amostras de RMN, me empenharei em mandar um pouco menos por agora.

Às secretárias do PPGQ e do IQ Marcela, Bete, Vanessa e Talitha por sempre terem me ajudado com os papéis e terem tido paciência com minha confusão ao preencher os documentos. Em especial à Talitha, que me suporta desde os tempos de monitoria na graduação, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço ao porteiro Marcelo, que desde minha iniciação científica tem me dado boa noite e fechado as portas e os portões quando tive que ir embora tarde da Unifal.

Ao Laércio electricista, que vinha toda semana nos prestigiar e oferecer seus deliciosos bolos de leite ninho, maracujá, morango-sensação e Nutella. Sua alegria e disposição contagia até o mais apático dos seres humanos. Você me inspira com sua alegria.

Agradeço à professora Jerusa e seus alunos por terem me auxiliado com as análises no FT-IR.

Agradeço ao professor Ivo Caldas, à Elda Gonçalves e ao Departamento de Patologia e Parasitologia por sempre se mostrarem prontos e solícitos na realização dos testes biológicos.

À todos professores que aceitaram participar da minha banca de Defesa da Dissertação. Em especial a Lucas Lopardi Franco, a quem estimo muito carinho e tenho como exemplo de professor.

Agradeço à FAPEMIG pela importantíssima bolsa, que me garantiu estabilidade para que pudesse focar apenas em meus objetivos do mestrado. Serei eternamente grato de ter sido contemplado por uma de suas bolsas.

Ao CNPq pelo apoio à pesquisa científica em nossa Universidade.

Ao Instituto de Química da Unifal por sempre ter me acolhido.

À Universidade Federal de Alfenas, por ser minha segunda casa e ter acolhido meus sonhos com tamanho apreço. Sou eternamente feliz enquanto faço parte de você. Minha querida Universidade da minha cidade, eu também te amo.

Agradeço, por fim, à música, por várias vezes me tirar do vazio em que me encontrava, por me dar forças e fazer com que eu continuasse minha jornada. Em especial a David Gilmour, Roger Waters, Nick Mason, Richard Wright, Raul Seixas, Paul Simon, Arthur Garfunkel, Roger Hodgson, Neil Young, Billy Joel, Freddie Mercury, Marisa Monte, Arnaldo Antunes, Carlinhos Brown, Caetano Veloso e tantos outros.

Sei que é incomum um agradecimento desse tamanho, mas seria insensível de minha parte não agradecer todas as pessoas que participaram de minha vida nesse tempo de mestrado. Gosto de pontuar, precisamente, todos que caminharam comigo essa jornada. Todos tiveram uma parte importante e eu serei grato por isso por tanto tempo que dure minha consciência.

Esse trabalho não seria sem vocês. Muito obrigado.

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

“Eu vo-lo digo: é preciso ter um caos dentro de si para dar à luz uma estrela cintilante.”

(Assim falava Zaratustra - Nietzsche, 1883)

RESUMO

A Doença de Chagas é causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma Cruzi* e constitui o quadro de doenças consideradas negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) afetando, em todo o mundo, mais de 6 milhões de pessoas, das quais 2,2 milhões estão localizadas na América do Sul, principalmente no Brasil e na Argentina. Além da ineficácia da terapêutica e as escassas alternativas de tratamentos disponíveis, a toxicidade e os efeitos colaterais dos dois fármacos utilizados, benznidazol e nifurtimox, fazem com que a aderência ao tratamento seja afetada negativamente. Dessa forma, é necessário mobilizar forças para desenvolver novas estratégias, principalmente um novo arsenal terapêutico contra a Doença de Chagas. Quanto a isso, uma proposta que tem demonstrado grande potencial é a exploração de produtos naturais como novos agentes terapêuticos ou como inspiração à criação de novas entidades químicas, devido ao fato de apresentarem grande potencial biológico, menor toxicidade e operar por mecanismos de ação exclusivos. Nesse âmbito encontram-se os Gibbilimbois A-D, os quais são produtos naturais pertencentes à classe dos alquilfenóis, isolados pela primeira vez da planta *Piper gibbilimum*, e que demonstraram notável potencial medicinal. Atividade anticâncer, antioxidante e antiparasitária se destacam, além de ser um tripanocida e leishmanicida, especialmente o Gibbilimbol B, o mais ativo frente às formas epimastigotas do *T. cruzi*. Devido a essas qualidades dos Gibbilimbois no desenvolvimento de novos protótipos de fármacos, que também foram verificadas via estudos computacionais na plataforma swissADME, nesse trabalho é descrita a síntese de dezessete análogos do gibbilimbol B, dentre os quais treze são inéditos, sendo seis pertencentes à função amida e sete à função éster, ambos com insaturação no carbono 4' da cadeia lateral. Os análogos foram caracterizados por espectrometria no infravermelho e ressonância magnética nuclear e tiveram sua atividade tripanocida avaliada frente às formas epimastigotas do parasito. As amidas se destacaram, sendo as mais ativas, com melhores atividades quando os substituintes foram *t*-butil e cloro. Os ésteres com cadeia alquenílica tiveram menor atividade que os alquílicos, mas apresentaram o melhor perfil citotóxico de toda a série. Nos ésteres alquílicos, os melhores resultados da atividade tripanocida foram obtidas com os substituintes nitro e metil.

Palavras chave: Alquenilfenóis. Doença de Chagas. Benzamidas. Benzoésteres.

ABSTRACT

Chagas Disease (CD) is caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi* and, according to WHO, this disease is considered one of the most important neglect diseases among the others, once it affects all around the world more than 6 millions of people of which 2.2 million are located in southern America, mostly in Brazil and Argentina. Besides the inefficacy of the therapeutic and the scarce alternatives for chemotherapy available, the cytotoxicity and the side effects of the two used drugs, benznidazole and nifurtimox, affects negatively the adherence to the treatment. Thus, it is extremely necessary to make efforts to develop new drug candidates with trypanocidal activity and low toxicity for Chagas Disease. One strategy that has had shown potential is exploring natural products as therapy or as inspiration to create new chemical entities, due to its great biological potential, less toxicity compared to the synthetic ones, and exclusive mechanisms of action in the biological environment. Regarding this, gibbilimbols A-D are natural products belonging to the class of alkylphenols, isolated for the first time from *Piper gibbilimum* (Piperaceae), with huge medicinal potential, since it has shown anticancer, antioxidant and antiparasitic activities, including trypanocidal and leishmanicidal, with gibbilimbol B being the most active against epimastigote form of *T. cruzi*. Due to these qualities of gibbilimbols for new drug prototypes, which also was verified using computational studies on swssADME platform, this present work describes the synthesis of seventeen gibbilimbol B analogues of which thirteen are novel, six amides and seven esters, both with unsaturation on carbon 4' of the side chain. These new analogues were characterized by FT-IR and ¹H and ¹³C NMR and have the trypanocidal activity accessed against the epimastigote form of the parasite. The amides showed the best results against the parasite when R = *t*-butyl and chlorine. The esters with unsaturated side chain did not impress by its trypanocidal activity, but they showed the best cytotoxic profile of all compounds. The esters with a saturated side chain showed the best results with the substituents nitro and methyl.

Keywords: Alkenylphenols. Chagas Disease. Benzamides, Benzo-esters.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	- Estrutura dos gibbilimbols A: 1, B: 2, C: 3 e D: 4.	22
Figura 2	- Ciclo de vida do protozoário Trypanosoma cruzi.	24
Figura 3	- Localização geográfica e descrição sóciodemográfica de casos de Doença de Chagas, por município de infecção e provável forma de transmissão.	26
Figura 4	- Distribuição espacial observada para a prevalência da Doença de Chagas na população baseada em pesquisas.	27
Figura 5	- Estrutura das substâncias utilizadas no tratamento da doença de Chagas.	28
Figura 6	- a: 1-heptino, t-butil lítio, THF, hexametilfosforamida. b: 1-pentino, t-butil lítio, THF, hexametilforsforamida. c: lítio, amônia, THF, álcool t-butílico.	31
Figura 7	- a: THF. b: C ₆ H ₅ SK, HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH, 180°C. c: Li, NH ₃ , THF, (CH ₃) ₃ COH	32
Figura 8	- Estrutura dos análogos 19 e 20.	33
Figura 9	- Estrutura dos análogos sem hidroxila fenólica que apresentaram melhores CI ₅₀	33
Figura 10	- Substâncias planejadas no trabalho.	37
Figura 11	- Proposta para obtenção dos intermediários. Condições reacionais: a. LiAlH ₄ , THF, t.a.; b. MsCl, TEA, DCM, 0°C-t.a.; c. NaN ₃ , DMF, 90°C;	38
Figura 12	- Rota sintética para os derivados de ésteres e amidas. Condições reacionais: a. SOCl ₂ ou C ₂ O ₂ Cl ₂ , DCM, DMF cat.; b. 25 DMAP, TEA, DCM, 0°C ou a. Tolueno, H ₂ SO ₄ cat., 90°C a. SOCl ₂ ou C ₂ O ₂ Cl ₂ , DCM, DMF cat.; b. 28, NaOH, DCM.	39
Figura 13	- Síntese das aminas. Condições reacionais d. 27, THF, NaCNBH ₃	39
Figura 14	- Reação de redução do trans-4-octenoato de etila.	41
Figura 15	- Mecanismo proposto para redução do éster com o uso de LiAlH ₄	42
Figura 16	- Espectro na região do infravermelho do trans-4-octenoato de etila 23.	42
Figura 17	- Espectro na região do infravermelho do produto do álcool 24.	43
Figura 18	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) de 24.	44
Figura 19	- Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ , 75 MHz) de 24.	45
Figura 20	- Reação de Mesilação do álcool 24.	46
Figura 21	- Mecanismo descrito para a síntese do éster sulfonato 25.	47
Figura 22	- Cromatoplaça da reação de Mesilação.	47
Figura 23	- Espectro na região do infravermelho do produto 25.	48
Figura 24	- Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) de 25.	49
Figura 25	- Espectro de RMN de ¹³ C e Subespectro DEPT-135 (CDCl ₃ , 75 MHz) de 25.	50
Figura 26	- Reação de formação do (E)-1-azidoct-4-eno.	51

Figura 27 - Mecanismo proposto para a síntese do (E)-1-azidooct-4-eno.	51
Figura 28 - Espectro na região do infravermelho do produto 27.	52
Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 27.	53
Figura 30 - Estruturas de ressonância propostas para a azida.	53
Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de 27.	54
Figura 32 - Redução do azido para obter (E)-4-octen-1-amina.	55
Figura 33 - Espectro na região do infravermelho de 28.	55
Figura 34 - Síntese das amidas análogas do gibbilimbol.	56
Figura 35 - Primeira etapa do mecanismo. Formação do intermediário de Vilsmeier-Haack.	57
Figura 36 - Segunda etapa do mecanismo: Formação do cloreto de acila.	58
Figura 37 - Formação da amida 30 análoga do gibbilimbol.	58
Figura 38 - Cromatoplaça da reação de amidificação.	59
Figura 39 - Espectro na região do infravermelho de 29.	60
Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 29.	61
Figura 41 - Desdobramentos dos pares de hidrogênios H-2 e H-6 e H-3 e H-5.	62
Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de 29.	63
Figura 43 - Mapa de correlação Heteronuclear HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) de 29.	64
Figura 44 - Síntese dos análogos do tipo éster.	64
Figura 45 - Primeira parte do mecanismo proposto para a esterificação.	65
Figura 46 - Segunda parte para o mecanismo proposto para a esterificação.	65
Figura 47 - Acompanhamento da reação de esterificação.	66
Figura 48 - Espectro na região do infravermelho de 35.	67
Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 34.	68
Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de 34.	69
Figura 51 - Esterificação de Fischer para os análogos do gibbilimbol B.	70
Figura 52 - Mecanismo proposto para a esterificação de Fischer.	71
Figura 53 - Esquema geral para reação de esterificação utilizando octanol.	72
Figura 54 - Cromatoplaça para síntese dos ésteres alquílicos.	72
Figura 55 - Espectro na região do infravermelho de 42.	73
Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 42.	74
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de 42.	75
Figura 58 - Espectro na região do infravermelho de 30.	105
Figura 59 - Espectro na região do infravermelho de 31.	105
Figura 60 - Espectro na região do infravermelho de 32.	106

Figura 61	- Espectro na região do infravermelho de 33.....	106
Figura 62	- Espectro na região do infravermelho de 35.....	107
Figura 63	- Espectro na região do infravermelho de 36.....	107
Figura 64	- Espectro na região do infravermelho de 37.....	108
Figura 65	- Espectro na região do infravermelho de 38.....	108
Figura 66	- Espectro na região do infravermelho de 39.....	109
Figura 67	- Espectro na região do infravermelho de 40.....	109
Figura 68	- Espectro na região do infravermelho de 43.....	110
Figura 69	- Espectro na região do infravermelho de 44.....	110
Figura 70	- Espectro na região do infravermelho de 45.....	111
Figura 71	- Espectro na região do infravermelho de 46.....	111
Figura 72	- Mapa de correlação Homonuclear COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) de 29.....	112
Figura 73	- Mapa de correlação Heteronuclear HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) de 29.....	112
Figura 74	- Espectro de RMN de ^1H de 30 (CDCl_3 , 300 MHz).....	113
Figura 75	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 30 (CDCl_3 , 75 MHz).....	114
Figura 76	- Espectro de RMN de ^1H de 31 (CDCl_3 , 300 MHz).....	115
Figura 77	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 31 (CDCl_3 , 75 MHz).....	116
Figura 78	- Espectro de RMN de ^1H de 32. (CDCl_3 , 300 MHz).....	117
Figura 79	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 32 (CDCl_3 , 75 MHz).....	118
Figura 80	- Espectro de RMN de ^1H de 33. (CDCl_3 , 300 MHz).....	119
Figura 81	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 33 (CDCl_3 , 75 MHz).....	120
Figura 82	- Espectro de RMN de ^1H de 35 (CDCl_3 , 300 MHz).....	121
Figura 83	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 35 (CDCl_3 , 75 MHz).....	122
Figura 84	- Espectro de RMN de ^1H de 36 (CDCl_3 , 300 MHz).....	123
Figura 85	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 36 (CDCl_3 , 75 MHz).....	124
Figura 86	- Espectro de RMN de ^1H de 37 (CDCl_3 , 300 MHz).....	125
Figura 87	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 37 (CDCl_3 , 75 MHz).....	126
Figura 88	- Espectro de RMN de ^1H de 38 (CDCl_3 , 300 MHz).....	127
Figura 89	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 38 (CDCl_3 , 75 MHz).....	128
Figura 90	- Espectro de RMN de ^1H de 39 (CDCl_3 , 300 MHz).....	129
Figura 91	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 39 (CDCl_3 , 75 MHz).....	130
Figura 92	- Espectro de RMN de ^1H de 40 (CDCl_3 , 300 MHz).....	131
Figura 93	- Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 40 (CDCl_3 , 75 MHz).....	132
Figura 94	- Espectro de RMN de ^1H de 43 (CDCl_3 , 300 MHz).....	133

Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 43 (CDCl_3 , 75 MHz) .	134
Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H de 44 (CDCl_3 , 300 MHz).....	135
Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 44 (CDCl_3 , 75 MHz) .	136
Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H de 45 (CDCl_3 , 300 MHz).....	137
Figura 99 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 45 (CDCl_3 , 75 MHz) .	138
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H de 46 (CDCl_3 , 300 MHz).....	139
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de 46 (CDCl_3 , 75 MHz) .	140

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Formas de Transmissão.....	25
Tabela 2 - Estudos computacionais dos parâmetros farmacocinéticos dos análogos planejados	40
Tabela 3 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 24...	45
Tabela 4 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 24.....	46
Tabela 5 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 25...	49
Tabela 6 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 25.....	50
Tabela 7 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 26...	53
Tabela 8 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 26.....	54
Tabela 9 - Rendimentos para amidificações	59
Tabela 10 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 29...	62
Tabela 11 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 29.....	63
Tabela 12 - Rendimento para as esterificações	66
Tabela 13 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 34...	68
Tabela 14 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 34.....	69
Tabela 15 - Comparação entre as metodologias sintéticas utilizadas para síntese dos ésteres	70
Tabela 16 - Rendimentos para esterificações utilizando-se octanol	72
Tabela 17 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 42...	74
Tabela 18 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 42.....	75
Tabela 19 - Avaliação da atividade tripanocida e da citotoxicidade das substâncias sintetizadas	76
Tabela 20 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 30.	113
Tabela 21 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 30.....	114
Tabela 22 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 31.	115
Tabela 23 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 31.....	116
Tabela 24 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 32.	117
Tabela 25 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 32.....	118
Tabela 26 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 33.	119
Tabela 27 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 33.....	120
Tabela 28 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 35.	121
Tabela 29 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 35.....	122
Tabela 30 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 36.	123
Tabela 31 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 36.....	124
Tabela 32 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 37.	125

Tabela 33 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 37	126
Tabela 34 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 38.	127
Tabela 35 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 38	128
Tabela 36 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 39.	129
Tabela 37 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 39	130
Tabela 38 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 40.	131
Tabela 39 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 40	132
Tabela 40 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 43.	133
Tabela 41 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 43	134
Tabela 42 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 44.	135
Tabela 43 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 44	136
Tabela 44 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 45.	137
Tabela 45 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 45	138
Tabela 46 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de 46.	139
Tabela 47 - Deslocamentos químicos para os carbonos de 46	140

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCD	-	cromatografia em camada delgada
CCS	-	cromatografia em coluna de sílica
COSY	-	espectroscopia de correlação (<i>correlation spectroscopy</i>)
d	-	duplete
dd	-	duplete duplete
ddd	-	duplo duplo duplete
DEPT	-	intensificação sem distorção via transferência de polarização (<i>distortionless enhancement by polatization transfer</i>)
DC	-	doença de Chagas
DCM	-	diclorometano
DMF	-	dimetilformamida
DNDi	-	iniciativa medicamentos para doenças negligenciadas drugs for neglected diseases initiative
HMBC	-	coerência Heteronuclear de múltipla ligação (<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>)
HSQC	-	correlação heteronuclear única quântica (<i>heteronuclear single quantic cherance</i>)
Hz	-	Hertz
IV	-	infravermelho
<i>J</i>	-	constante de acoplamento escalar
m	-	multiplete
MM	-	massa molar
MHz	-	mega hertz
MsCl	-	cloreto de mesila
OMS	-	organização mundial de saúde
ppm	-	partes por milhão

Ph ₃ P	-	trifenilfosfina
q	-	quarteto
quint	-	quinteto
RMN	-	ressonância magnética nuclear
s	-	simpleto
sex	-	sexteto
t	-	triplete
t.a.	-	temperatura ambiente
THF	-	tetraidrofurano
δ	-	deslocamento químico
$\bar{\nu}$	-	número de onda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REFERENCIAL TEÓRICO	23
2.1	Doença de Chagas: Breve Histórico.....	23
2.2	Farmacoterapia da Doença de Chagas	28
2.3	Gibbilimbois A-D, suas atividades biológicas e potenciais aplicações	30
3	JUSTIFICATIVA	35
4	OBJETIVO.....	37
5	PLANO DE SÍNTESE	38
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	40
6.2	Estudos computacionais dos parâmetros farmacocinéticos	40
6.3	Química.....	41
6.3.1	Síntese dos intermediários.....	41
6.3.2	Síntese dos análogos da classe amida	56
6.3.3	Síntese dos análogos da classe éster com cadeia alquenílica	64
6.3.4	Síntese dos ésteres alquenílicos por esterificação de Fischer	69
6.3.5	Síntese dos ésteres alquílicos por esterificação de Fischer	71
6.4	Resultado da avaliação biológica frente às formas epimastigotas do <i>T. cruzi</i>	75
6.4.1	Influência do grupo substituinte no anel aromático na atividade antiparasitária	77
7	METODOLOGIAS.....	79
7.2	Equipamentos e materiais	79
7.3	Metodologias sintéticas.....	80
7.3.1	Procedimento para a síntese do (<i>E</i>)-4-octenol (VYVYAN et al., 2002).....	80
7.3.2	Procedimento para a síntese do metanossulfonato de (<i>E</i>)-4-octen-1-ila (CROSSLAND R.K.; SERVIS, K.L., 1970)	81
7.3.3	Procedimento para síntese do (<i>E</i>)-1-azidoct-4-eno (SKARZEWSKI et al., 2001)	82

7.3.4	Procedimento para a síntese de (E)-octen-1-amina (DUFOR et al., 1992).....	83
7.3.5	Procedimento geral para a síntese dos cloretos de acila <i>para</i>-substituídos (BEAK et al., 1987).....	84
7.3.6	Procedimento geral para a síntese das amidas alquenílicas análogas do gibbilimbol B (MONTALBETTI et al., 2005).....	84
7.3.7	Procedimento geral para a síntese dos ésteres alquenílicos análogos do gibbilimbol B (ZHANG, X.; GUO, S.; TANG, P., 2015)	88
7.3.8	Procedimento geral para a síntese dos ésteres alquenílicos análogos do gibbilimbol B (OWEN et al., 2002)	88
7.4	Metodologia para o ensaio da atividade tripanocida e da citotoxicidade	95
7.4.1	Metodologia para o ensaio da atividade tripanocida nas formas epimastigotas	95
7.4.2	Metodologia para o ensaio da citotoxicidade em células H9c2	96
8	CONCLUSÕES	97

1 INTRODUÇÃO

A Tripanossomíase Americana, popularmente conhecida como doença de Chagas (DC), é considerada uma doença tropical negligenciada (DTN) pela Organização Mundial de Saúde, bem como representa um significativo problema de saúde pública no Brasil e na América Latina (DIAS et al., 2016).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2019, emitido pela Secretaria de Vigilância em Saúde, estima-se que existam no Brasil mais de 1,1 milhão de pessoas infectadas pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico desta doença e que, em todo o mundo, 6 a 7 milhões de pessoas estariam infectadas (BRASIL, 2019).

A população mais afetada por esta doença encontra-se em situação de vulnerabilidade econômica, vivendo tanto em condições precárias de saneamento básico quanto de acesso à informação (DIAS et al., 2016). Dessa forma, a doença acaba por não despertar o interesse das grandes indústrias farmacêuticas, o que gera uma sobrecarga nos órgãos governamentais responsáveis pela saúde da população, principalmente aqueles relacionados à vigilância sanitária (WERNECK et al., 2018).

Os principais fatos que tornam os tratamentos ineficazes são o diagnóstico tardio da doença - por possuir um estágio assintomático na fase aguda -, o acompanhamento do paciente chagásico nas fases do tratamento e, principalmente, a escassez de fármacos eficientes e de terapias alternativas (DIAS et al., 2016).

Dessa forma, é necessário que haja uma busca por novos fármacos para o tratamento desta enfermidade. Nesse contexto, existe uma estratégia muito promissora realizada via otimização de substâncias naturais que já possuem atividade tripanocida comprovada, na qual é conservada a essência de suas estruturas. Essa estratégia é um dos pilares que sustentam a Química Medicinal, reconhecida como uma área multidisciplinar, com base em química orgânica, bioquímica, biologia molecular e farmacologia capaz de unir estes conhecimentos e contribuir com descobertas de novas substâncias biologicamente ativas (GUIDO, et al., 2010).

Levando em conta o que foi explicitado anteriormente, os produtos naturais gibbilimbois A-D, conforme mostrado na Figura 1, têm demonstrado características atrativas e consistentes para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. Desde o isolamento destes de *Piper gibbilimum*, reportado por Orjala (1998), atividades antimicrobianas e antiparasitárias são descritas, incluindo a tripanocida (FLORES et al., 2009; MARTINS et al., 2003).

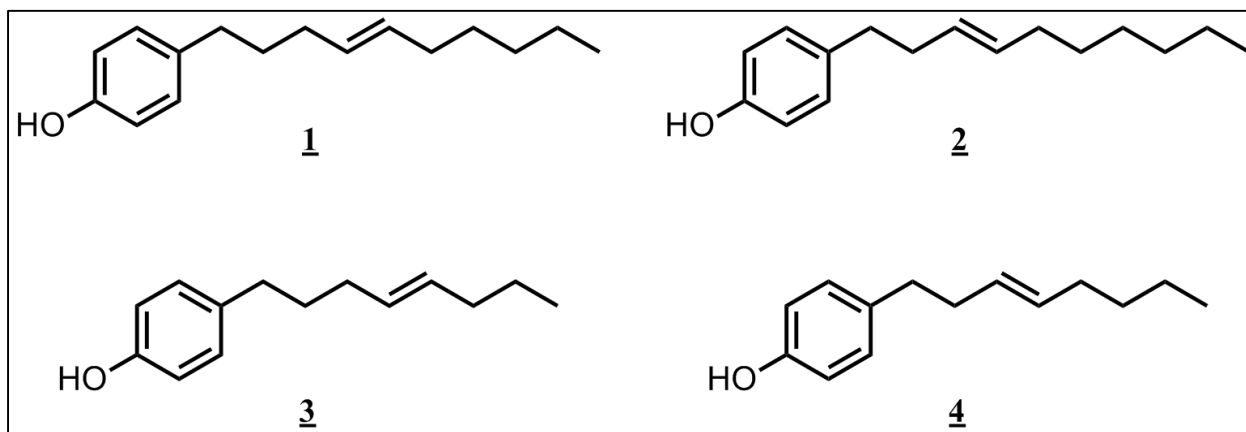


Figura 1 - Estrutura dos gibbilimbols A: 1, B: 2, C: 3 e D: 4.

Fonte: Do autor.

Os gibbilimbois são pertencentes à classe dos alquenilfenóis, de ocorrência natural e que também podem ser preparados em laboratório utilizando-se de diversas rotas sintéticas (ABE, 2001; VYVYAN, 2002; ZHOU; LI; CAO, 2004). Entretanto, no que tange às modificações em suas estruturas com a finalidade de aumentar a potência tripanocida, tanto em derivados quanto em análogos, poucos são relatados na literatura. Sendo assim, tem-se nos gibbilimbois um vasto e promissor caminho a ser explorado. (VARELA et al., 2016; VARELA et al., 2017; VARELA et al., 2018).

Diante do exposto, este trabalho apresenta os resultados referentes à síntese de análogos do gibbilimbol B e sua avaliação *in vitro* frente às formas epimastigotas do protozoário *T. cruzi*. Por fim, foram elaboradas discussões nas quais pretendeu-se estabelecer uma relação entre a estrutura química e a atividade biológica destas substâncias sintetizadas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doença de Chagas: Breve Histórico

A DC foi descoberta no ano de 1909 pelo médico e cientista Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas, popularmente conhecido como Carlos Chagas (CHAGAS, 1909). A Tripanossomíase americana, como também é conhecida, tem como agente etiológico o protozoário flagelado da espécie *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) e apresenta-se em dois estágios de evolução, o agudo e o crônico (KROPF et al., 2000).

A fase aguda dura de 4 a 12 dias após a infecção e pode não apresentar sintomas claros e por isso não ser percebida pelo acometido. Nessa fase, o diagnóstico pode ser feito apenas de forma direta, detectando-se a presença das formas tripomastigotas em amostras de sangue (KASHIWABARA et al., 2013).

Caso ocorra a evolução da fase aguda para a crônica, essa pode manifestar-se de forma indeterminada (latente, assintomática) ou determinada, a qual apresenta expressão clínica (sintomas), como febre, dores no corpo, arritmias cardíacas etc. Já na fase indeterminada, apenas evidências sorológicas, como a presença de anticorpos, possibilitariam a identificação e o diagnóstico da doença de Chagas (SIMÕES et al., 2018).

O ciclo de vida do *T. cruzi*, que está representado na Figura 2, é dividido em dois estágios: um no hospedeiro definitivo (humano) e outro no hospedeiro intermediário (inseto), e possui três distintas formas: amastigota, epimastigota e tripomastigota. Essa última é tida como a forma infectante do protozoário, a qual penetra pelo orifício deixado após uma picada do barbeiro (chagoma) ou pelo contato direto com a mucosa, invadindo as células do sistema fagocítico mononuclear, perdendo o flagelo e transformando-se na forma amastigota (DIAS; COURA, 1997).

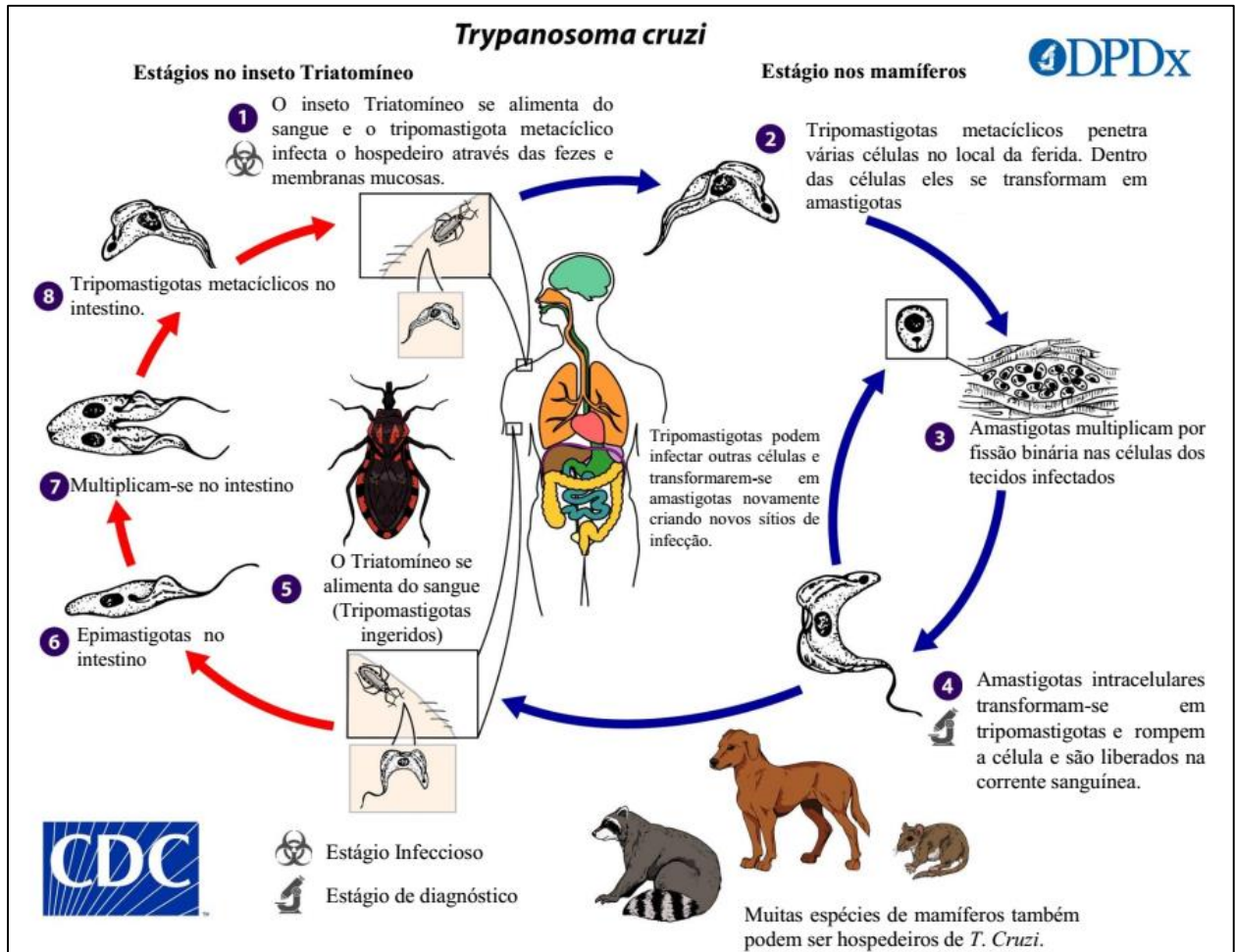


Figura 2 - Ciclo de vida do protozoário *Trypanosoma cruzi*.
 Fonte: Adaptada de Centers of Disease Control and Prevention.

A forma amastigota, por sua vez, realiza múltiplas bipartições até chegar ao momento em que uma nova transformação ocorre e dá-se origem, novamente, às formas tripomastigotas, as quais promovem a lise celular e são liberadas no sistema circulatório sanguíneo e linfático. Estas tripomastigotas procurarão, agora, outras células alvo para se instalarem e dar sequência no ciclo de vida (DIAS; COURA, 1997).

A forma epimastigota, diferentemente das outras, apenas existe no hospedeiro não vertebrado, no triatomíneo, e também se multiplica por fissão binária, entretanto, de forma extracelular na luz do tubo digestivo do inseto vetor (CASTRO; JORGE, 2000). E apesar da forma epimastigota não infectar o hospedeiro via transmissão vetorial, há evidências de que a transmissão oral pode ocorrer a partir dessas formas (DIAS et al., 2015).

Em relação à gravidade da DC, os principais fatores que a determinam estão associados à quantidade da carga do inóculo durante o processo infeccioso, às possíveis reinfeções, à forma da fase crônica, às características das cepas infectantes, bem como à resposta imunológica do hospedeiro infectado (COURA, 2003).

Quanto às formas de transmissão, são citadas: vetorial, oral, congênita, acidental, transplantar e transfusional (COSTA et al., 2013). A transmissão vetorial, que ocorre quando existe a interação direta vetor-hospedeiro, ocupava uma posição mais proeminente entre os casos diagnosticados da DC até a década de 80. Entretanto, a transmissão oral, a qual se dá quando acontece a ingestão de alimentos contendo tripanossomos existentes em triatomíneos ou em suas dejeções, há alguns anos tem se tornado a forma mais comum de adquirir a Doença de Chagas, como pode ser observado Tabela 1 (SHIKANAI-YASUDA; CARVALHO, 2012; CAVALCANTI et al., 2009; BRASIL, 2019).

Tabela 1 - Formas de Transmissão

Forma de transmissão	Número	(%) dos casos
Oral	330	86,6
Vetorial	23	6,1
Ignorada	25	6,6
Transplacentária	1	0,3
Transfusional	0	0
Acidental	1	0,3
TOTAL	380	100

Fonte: BRASIL, 2019.

Os dados expressos na Tabela 1 demonstram 380 casos confirmados dos 4.685 indivíduos suspeitos com Doença de Chagas, correspondendo a 8,1% do total. Desses casos, a região Norte do Brasil registrou 92,1 %, sendo que o Pará, com 76,3%, foi o estado com o maior registro. A Figura 3 tem por objetivo retratar a predominância da infecção pela via oral e traz um mapa de distribuição da localidade em que se concentrou o maior número de casos diagnosticados (BRASIL, 2019).

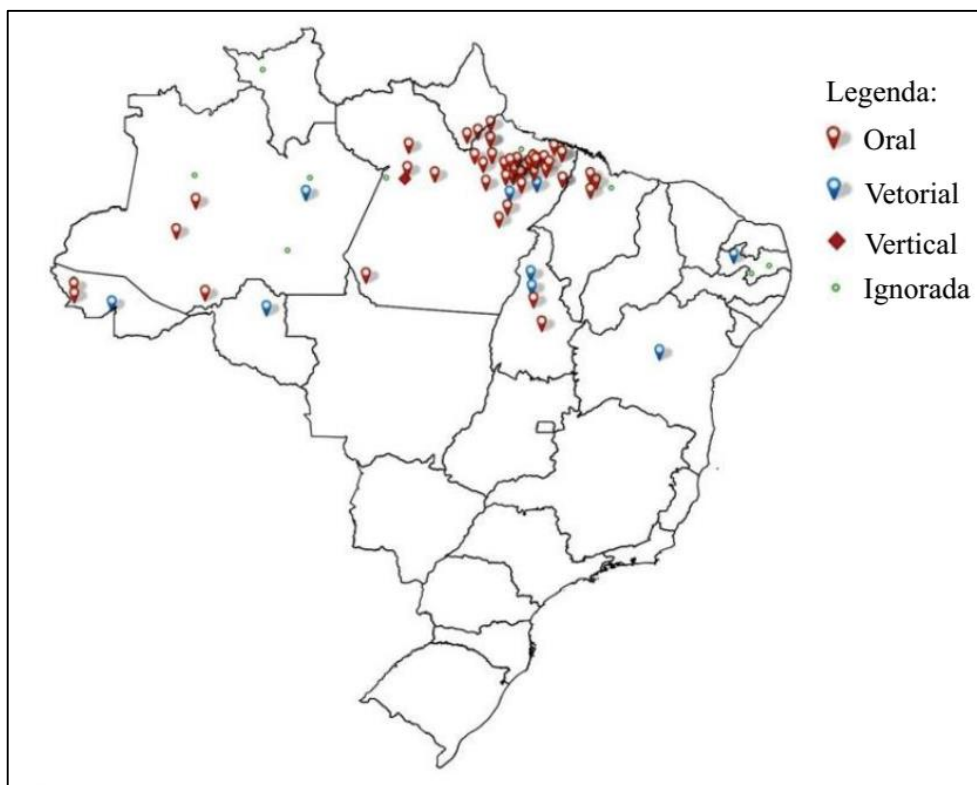


Figura 3 - Localização geográfica e descrição sócio-demográfica de casos de Doença de Chagas, por município de infecção e provável forma de transmissão.

Fonte: Brasil, 2019.

Essa diminuição da transmissão vetorial da DC muito se deve às iniciativas de controle das espécies de triatomíneos vetores promovidas por entidades governamentais, tanto nacionais como internacionais (PCDCh - Programa de Controle da Doença de Chagas, INCONSUR - Iniciativa dos países do Cone Sul, AMCHA – Países Amazônicos para a Vigilância e Controle da Doença de Chagas) (ANTUNES; CARNEIRO, 1994). Esses programas também atuaram com o intuito de controlar a transmissão transfusional, onde obtiveram grande êxito ao diminuir significativamente essa via de infecção (ABAD-FRANCH et al., 2013; CASTELLANOS; IRABEDRA; SALVATELLA, 2014).

Ainda que se tenha alcançado grande redução dos casos pela transmissão vetorial da DC, ainda é evidenciado a ocorrência de infecção por essa via. A forma utilizada para controle desse tipo de transmissão se dava principalmente pelo controle químico, que é feito pelo uso de inseticidas quando é confirmada a existência do inseto na residência (RASSI et al., 2003). Também, a melhoria da condição habitacional de populações que vivem em áreas de risco atuou conjuntamente para essa redução (CARVALHO; RAMOS, 2001; FUNASA, 2017).

Compreendendo esse fato, o conhecimento aliado ao delineamento e ao monitoramento das áreas de risco se tornam uma estratégia imprescindível para reduzir ainda mais os casos de infecção por essa via. Com este propósito, Gurgel-Gonçalves e colaboradores (2014) realizaram

um levantamento das áreas e cidades que se encontravam sob vulnerabilidade para a transmissão vetorial do *T. cruzi*, avaliando-se tanto aspectos socioeconômicos quanto ambientais e entomológicos para a confecção desse mapeamento e concluíram que ainda existem condições para o ressurgimento da moléstia na Região Nordeste Figura 4 (ALMEIDA; SOUZA-SANTOS; SANTANA, 2018; MARTINS-MELO et al., 2014). Isso se deve muito por causa das já conhecidas condições de pobreza em que essa região se encontra, bem como pelo fato da DC ser uma doença negligenciável (TRONCO; RAMOS, 2017; GURGEL-GONÇALVES et al., 2014).

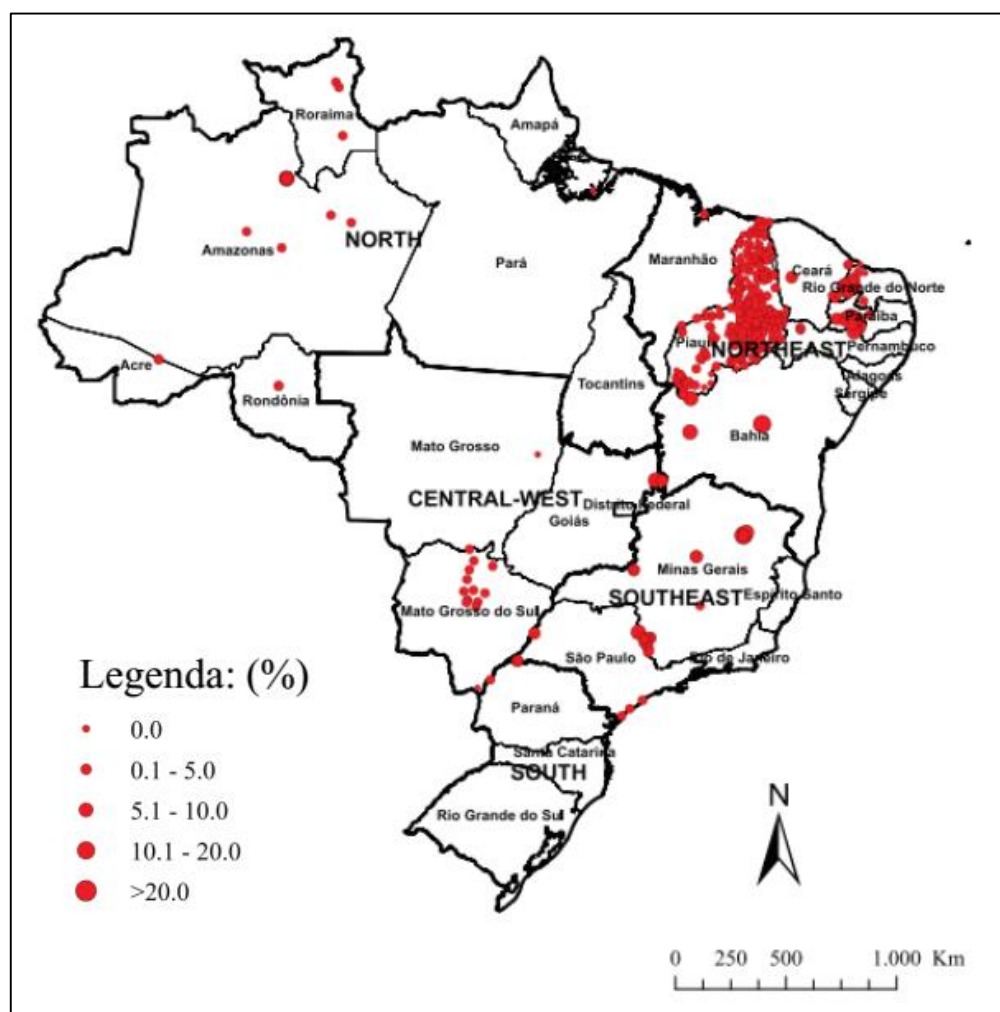


Figura 4 - Distribuição espacial observada para a prevalência da Doença de Chagas na população baseada em pesquisas.

Fonte: Adaptado de MARTINS-MELO, 2014.

Sendo assim, mesmo havendo um controle do vetor da doença e maior segurança nos processos transfusionais, é necessário o desenvolvimento de formas coadjuvantes de tratamento para auxiliar no combate à DC, uma vez que trata-se de uma doença com taxas notáveis de prevalência. Tendo isso em mente, é lógico e sensato se pensar na importância da farmacoterapia para a DC, não só para garantir maior sobrevida e melhores condições de vida para os pacientes,

como para diminuir mais ainda a probabilidade de reincidência e prevalência da doença. Corroborando isso, o tópico abaixo abordará, de forma breve, como se deu o desenvolvimento de tratamentos quimioterápicos para a DC (ALMEIDA; SOUZA-SANTOS; SANTANA, 2018).

2.2 Farmacoterapia da Doença de Chagas

Após tomar-se conhecimento do agente etiológico da DC, bem como alguns mecanismos da infecção, iniciou-se as buscas para o tratamento. Na publicação do “Manual de Doenças Tropicais Infecciosas”, em 1935, escrito por Carlos Chagas, em coautoria com seu filho Evandro Chagas, foi descrito que medicamentos de ação tripanossomicida haviam sido experimentados por diversos pesquisadores, ainda que nenhum tenha obtido êxito (KROPF, 2009). Essa, portanto, constitui a primeira evidência de que era necessário conhecer mais sobre a DC em si.

Posterior a esse período, entre 1936 e 1960, diversas substâncias químicas e extratos vegetais foram submetidos à avaliação biológica e, durante essas avaliações, o antisséptico violeta de genciana **5** (Figura 5,) foi o que apresentou melhor eficácia. Ainda hoje ele é utilizado como agente profilático, auxiliando na esterilização de bancos de sangue, devido ao fato de promover supressão sobre a infecção e crescimento do *T. cruzi* (DIAS et al., 2009; ARBISER; MALEY, 2013).

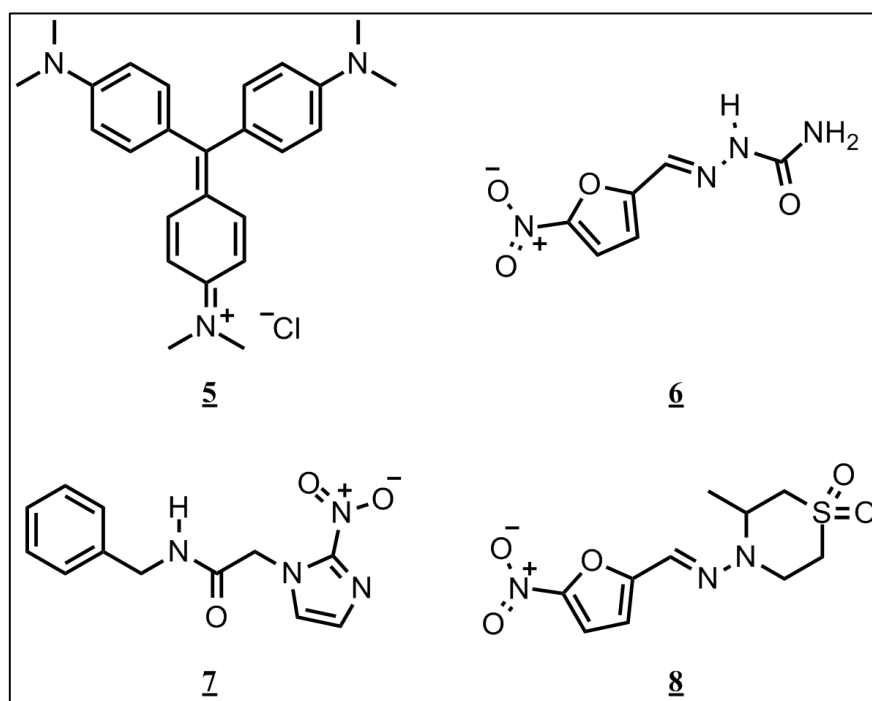


Figura 5 - Estrutura das substâncias utilizadas no tratamento da doença de Chagas.
Fonte: Do autor.

Já a partir da década de 1960, a nitrofurazona **6** (Figura 5) demonstrou grande eficácia quando avaliada em camundongos cronicamente infectados pelo *T. cruzi*, obtendo alto índice de curabilidade, em que 95% destes camundongos condicionados a 50 dias de tratamento com uma dose de 100 mg kg⁻¹ foram curados (DIAS et al., 2009).

Dessa forma, estudos realizados para avaliar a ação em humanos infectados vinham sendo aperfeiçoados, juntamente com o desenvolvimento de novas substâncias. Entretanto, infelizmente, o resultado obtido na avaliação não foi animador, pois metade dos pacientes crônicos tratados voltavam a apresentar formas circulantes do parasito, assim como observavam-se efeitos colaterais e elevada toxicidade que impossibilitaram que a nitrofurazona progredisse para os próximos estágios (CARNEIRO et al., 2017; DIAS et al., 2009).

Então, já no início da década de 1970, novos estudos foram feitos a partir da modificação molecular da nitrofurazona, levando ao desenvolvimento de fármacos que ainda são utilizados atualmente, sendo eles: o benznidazol **7** e o nifurtimox **8** (Figura 5) (DIAS et al., 2009; BERMUDEZ et al., 2015).

O benznidazol possui atividade comprovada na fase aguda da doença e uma maior tolerância por pacientes infantis, enquanto em adultos apresenta maior toxicidade. Já em relação à fase crônica não existe um consenso sobre sua efetividade e, apesar de seu uso, ele acaba sendo classificado como ineficiente, além de apresentar inúmeros efeitos colaterais como hipersensibilidade, dermatites seguidas de erupções cutâneas, febres, dores musculares etc (KASHIWABARA et al., 2013).

Acredita-se que tanto o nifurtimox quanto o benznidazol atuam formando radicais livres e metabólitos eletrofílicos em que as enzimas nitro-redutases presentes no parasita atuam, reduzindo os grupos nitro destas substâncias. Isso provoca a formação de radicais altamente citotóxicos e mutagênicos, causando efeito tripanocida (BERMUDEZ et al., 2015; MAYA et al., 2002). Esses efeitos, por não possuírem a atuação específica no *T. cruzi*, atingem também as células do paciente, causando efeitos indesejados como alergias, fadiga, dores abdominais, febre, sonolência, e promovendo, em muitos casos, a descontinuação do tratamento (PORCAL et al., 2007; URBINA, 2014).

Novas pesquisas relacionadas à busca de fármacos estão sendo desenvolvidas devido à recente conquista do sequenciamento genômico do *T. cruzi*, bem como do *T. brucei* e *Leishmania* (DIAS et al., 2009). Pois por meio disso se fez possível a identificação de genes exclusivos do parasito, abrindo caminho para a busca de substâncias que atuem em vias bioquímicas definidas do protozoário, mitigando a possibilidade de existirem efeitos indesejados no paciente (URBINA, 2014).

Entretanto, a Indústria farmacêutica demonstra pouco interesse nesse tópico, alegando que é necessário que haja rentabilidade para se manter a pesquisa e o desenvolvimento de novos tratamentos. Com isso, algumas propostas como a iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi – *Drugs for Neglected Disease initiative*) têm desempenhado um importante papel no desenvolvimento de pesquisas com o objetivo de auxiliar na busca de novos medicamentos e tratamentos para essas populações (DNDi, 2019). E isso, de certa forma, faz com que a responsabilidade para com a DC e outras doenças negligenciáveis recaia quase exclusivamente sobre os cuidados das entidades governamentais e das Instituições que promovem pesquisas (HENRY; LEXY, 2002; TROULLIER et al., 2002).

Em vista disso, ressalta-se a importância das Instituições Federais de Ensino Superior, sendo que pesquisas desenvolvidas no Brasil são sustentadas predominantemente por essas Instituições. Portanto, constata-se a importância da manutenção da pesquisa científica desempenhada pelas Universidades públicas brasileiras (CROSS; THOMSON; SINCLAIR, 2018).

2.3 Gibbilibois A-D, suas atividades biológicas e potenciais aplicações

Os gibbilibois A - D (Figura 1) são alquenilfenóis e foram primeiramente isolados das folhas de *Piper gibbilibum* em 1998 (ORJALA et al., 1998). Muitas espécies da família das piperáceas são frequentemente utilizadas como condimentos, tendo-se as pimentas como as mais conhecidas.

As plantas da família Piperaceae ocupam um papel significativo na medicina tradicional de diversos países tropicais, sendo usadas como antisséptico no tratamento de feridas e infecções cutâneas, leishmanicida e tripanocida (TORRES-SANTOS et al., 1999; SILVA et al., 2009; HOLDSWORTH; DAMAS, 1986; NAIR; BURKE, 1990; ORJALA et al., 1993; FLORES et al., 2009; MARTINS et al., 2003).

Os gibbilibois, por sua vez, compartilham algumas dessas atividades, com destaque para o gibbilibol B, o qual foi relatado apresentar atividades antibacteriana e antiparasitária, anticâncer, antileishmania e tripanocida (ABE et al., 2001; ORJALA et al., 1998; MUÑOZ et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2012; VARELA et al., 2016; VARELA et al., 2017).

A diferença estrutural entre estas moléculas está na quantidade de carbonos na cadeia alquenólica (10 carbonos para A e B e 8 carbonos para C e D) e na posição da instauração (C-4 para A e C e C-3 para B e D). Do ponto de vista químico, os gibbilibois possuem estrutura relativamente simples, o que torna viável a síntese destas substâncias partindo-se de reagentes de

fácil acesso, já que a extração destes compostos não se mostrou satisfatória em relação ao custo-benefício, uma vez que foram obtidos em quantidades escassas – entre 2-12 mg para cada 1,2 kg de folhas secas de *Piper gibbilimum* (VYVYAN et al., 2002; ORJALA et al., 1998).

Uma proposta da síntese de todos os quatro gibbilimbois foi primeiramente descrita por Abe e colaboradores (2001), sendo que para a obtenção do par A e C a metodologia baseia-se na reação de alquilação entre 4-(3-bromopropil)fenol **9** e o alquino correspondente, com 1-heptino para A e, para C, 1-pentino. Posteriormente, ambos os produtos dessas alquilações foram submetidos a uma redução de Birch (c), resultando nos produtos finais desejados **1** e **3** (Figura 6).

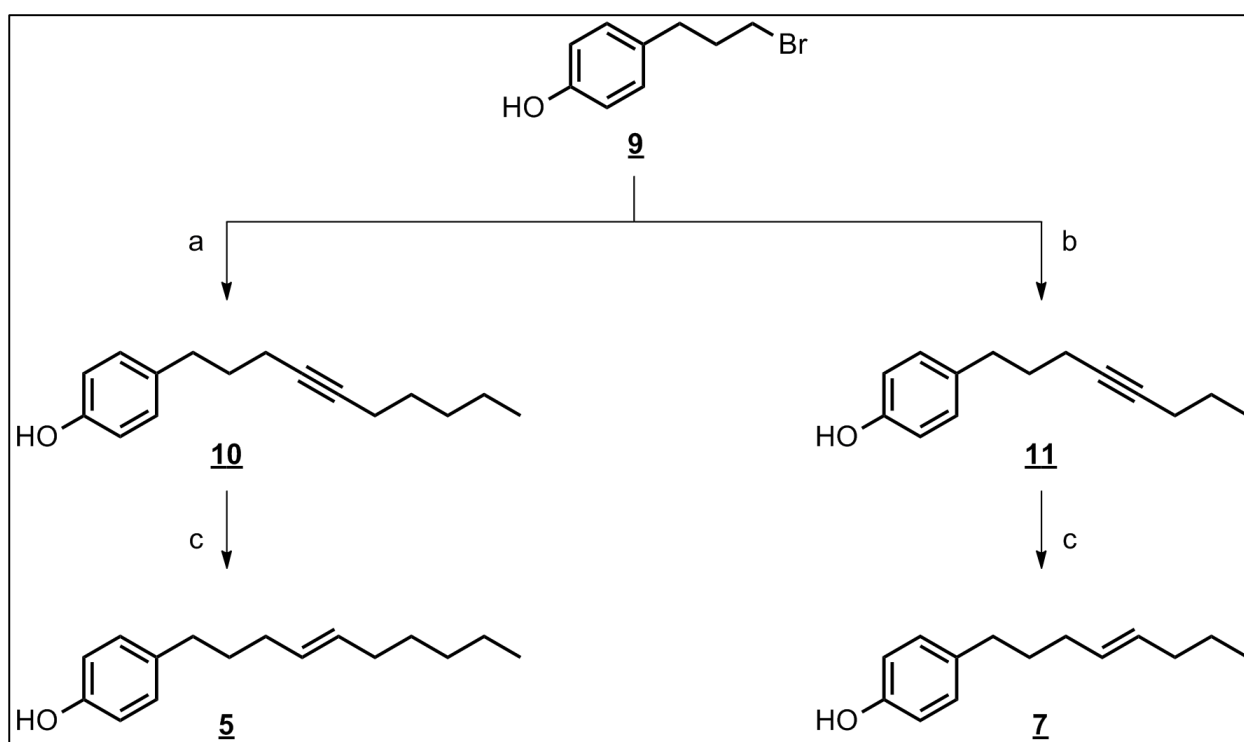


Figura 6 - a: 1-heptino, *t*-butil lítio, THF, hexametilsfosforamida. b: 1-pentino, *t*-butil lítio, THF, hexametilsfosforamida. c: lítio, amônia, THF, álcool *t*-butílico.

Fonte: Adaptado de ABE et al. (2001).

Para a síntese dos gibbilimbols B e D, conforme Figura 7, estes mesmos autores realizaram um acoplamento de Grignard entre os respectivos haletos 1-bromo-2-nonino **12** e 1-bromo-2-heptino **13** com o cloreto de 4-(metóxi)benzilmagnésio **14**, para obter **15** e **16**, nessa ordem. Posteriormente, **15** e **16** foram aquecidos na presença de benzenotiolato de potássio e dietileno glicol para formar os alquilfenóis **17** e **18**, os quais, foram submetidos à redução de Birch, da mesma forma dos compostos anteriores, para formar os produtos desejados **2** e **4**.

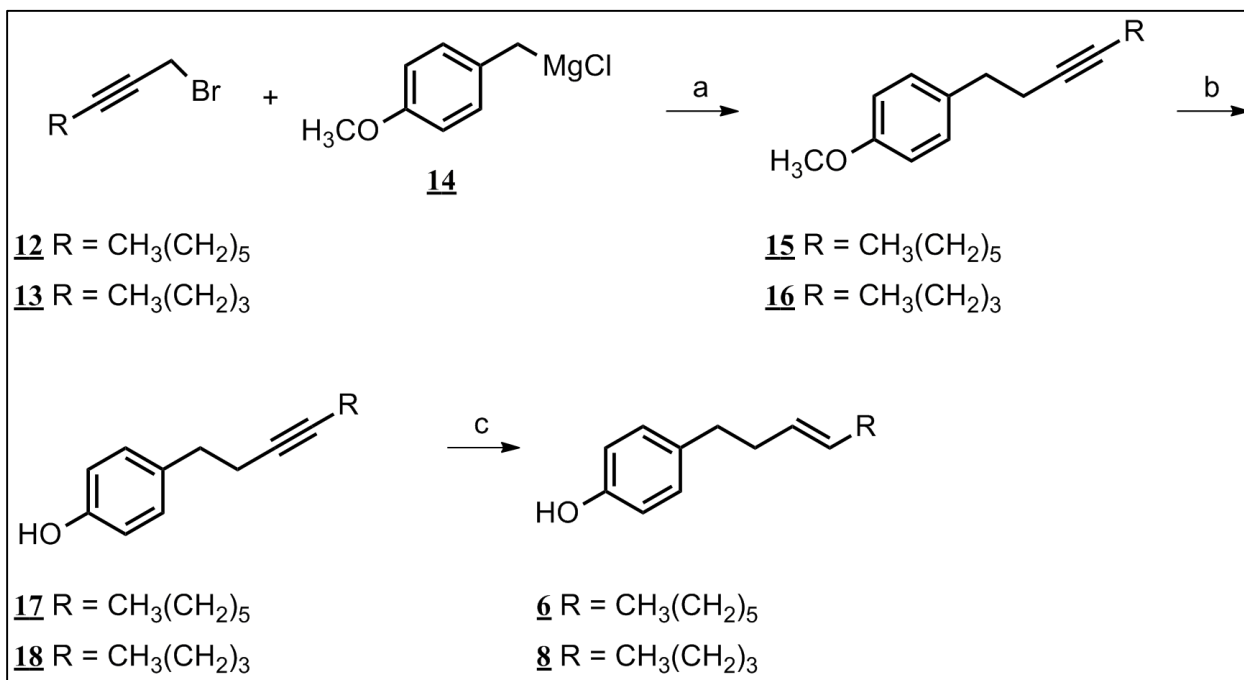


Figura 7 - a: THF. b: C₆H₅SK, HO(CH₂)₂O(CH₂)₂OH, 180°C. c: Li, NH₃, THF, (CH₃)₃COH.
 Fonte: Adaptado de Abe e colaboradores (2001).

Outros métodos foram propostos com o intuito de oferecer maneiras alternativas de sintetizar os gibbilimbois, uma vez que aqueles reportados na literatura relatam que os materiais de partida eram de alto custo ou de difícil aquisição. As etapas da rota sintética também demandavam condições reacionais drásticas e de rigorosidade sintética.

Alguns destes métodos alternativos são realizados visando a disponibilidade comercial dos reagentes, ora utilizando os mais facilmente encontrados à venda, ora buscando por reagentes mais economicamente atrativos, como também propondo uma síntese estereosseletiva por meio da reação de Wittig (VYVYAN et al., 2002; WANG et al., 2009; ZHOU; LI; CAO et al., 2004).

Em relação às atividades antiparasitárias do gibbilimbol B, no trabalho conduzido por Oliveira e colaboradores (2012) foi estudada a capacidade de rompimento da membrana plasmática das formas amastigotas e promastigotas de *L. infantum chagasi* e da forma tripomastigota do *T. cruzi* com o objetivo de avaliar um possível mecanismo de ação. Foi observado que, apesar de o gibbilimbol B possuir essa capacidade de lise, ele ainda é menos eficiente do que os quimioterápicos utilizados nos tratamentos atuais das doenças. Devido a isso, os autores sugerem, portanto, mais estudos visando a interação entre o protótipo analisado e uma possível associação com o ergosterol.

No trabalho de Varela e colaboradores (2016) é relatada a ação antiparasitária de análogos das classes éster, amida, amina, cetonas α , β -insaturadas, iminas e álcoois do gibbilimbol B, no qual observa-se que essas alterações na cadeia lateral dos derivados saturados otimiza a ação tripanocida em tripomastigotas e ainda promove ação contra as formas amastigotas. Os valores de

inibição frente às tripomastigotas alcançam um valor de $4,6 \mu\text{mol.L}^{-1}$ em **19** e $6,1 \mu\text{mol.L}^{-1}$ em **20**, ou seja, pelo menos 10 vezes mais ativos quando comparados com o seu protótipo gibbilimbol B **2**, o qual apresentou CI_{50} de $75,3 \mu\text{mol.L}^{-1}$ (Figura 8). Nota-se ainda que, além de todos os derivados serem mais citotóxicos que o protótipo, a presença da hidroxila fenólica aumentava a toxicidade dos análogos. Portanto, uma possível abordagem para aumentar a potência das substâncias se pauta na alteração desse grupo, substituindo-o por outro (VARELA et al., 2016). Esse efeito da toxicidade da hidroxila fenólica em outras moléculas já possui registro na literatura (WRIGHT; SHADNIA, 2008).

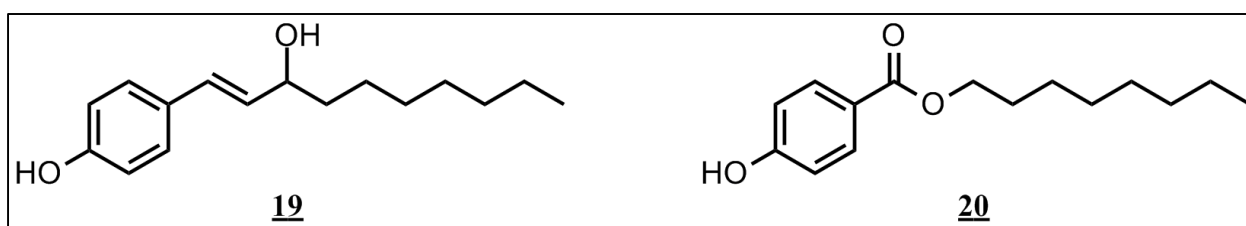


Figura 8 - Estrutura dos análogos **19** e **20**.
Fonte: Varela et al., 2016.

Um outro trabalho relata a avaliação de análogos do gibbilimbol B sem hidroxila fenólica em diferentes classes. As aminas e a imina foram aquelas dentre as quais observou-se uma ação potencializada das atividades tripanocida e leishmanicida quando comparadas ao protótipo, com destaque para as substâncias **21** e **22** (Figura 9). A substância **20** apresentou atividade frente à todas às formas de *T. cruzi* e *L. infantum*, com os melhores CI_{50} de $13,3$ e $3,0 \mu\text{mol.L}^{-1}$, ao passo que a **21** apresentou sua melhor atividade nas formas promastigotas de *L. infantum*. O protótipo gibbilimbol B obteve um CI_{50} de apenas $75.3 \mu\text{M}$ (VARELA et al., 2017).



Figura 9 - Estrutura dos análogos sem hidroxila fenólica que apresentaram melhores CI_{50} .
Fonte: VARELA et al. (2017).

Devido à capacidade de ruptura da membrana celular do parasito *L. Infantum* promovida pelo gibbilimbol B, por meio de uma provável interação com o ergosterol. Nesse mesmo trabalho de Varela e colaboradores (2017), então, foi realizado um ensaio para verificar essa habilidade de romper membranas que, supostamente eles tinham. Por fim, conclui-se que eles não possuem a atividade lítica que se esperava e, portanto, sugeriu-se que eles agissem por outra via (VARELA et al., 2017).

Em outro recente trabalho, também conduzido pelo grupo supracitado, foram abordados estudos computacionais de relação estrutura-atividade (SAR- *Structure-activity Relationship*) entre os análogos até agora descritos na literatura. Observou-se que alterações na cadeia lateral, bem como a presença de metoxila na posição *para* levaram a resultados mais promissores tanto no potencial inibitório do parasito, quanto no decréscimo da citotoxicidade em células de mamíferos (VARELA et al., 2018).

3 JUSTIFICATIVA

A DC é considerada uma doença tropical negligenciada pela OMS, como também um grave problema de saúde pública da América Latina (MARTINS-MELO et al., 2014). Estima-se que no Brasil existam cerca de 4,6 milhões das 10 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) no mundo, com registro de aproximadamente 1570 novos casos na região Norte por ano, com foco no Pará, sendo essa a região mais afetada do país (BRASIL, 2017; WHO, 2010).

São poucos os fármacos atualmente disponíveis para o tratamento da DC e, como já discutido, eles não possuem um resultado satisfatório. Além disso, eles causam diversos efeitos colaterais, como erupção cutânea, fadiga, dor abdominal dor de cabeça, entre outros, os quais contribuem para a não adesão ao tratamento por parte do paciente (URBINA, 2014).

Nesse âmbito, os gibbilimbois possuem características atrativas e propícias, apresentando um perfil citotóxico moderado e eficiência no extermínio dos parasitos. Portanto, são promissores objetos de pesquisa para uma exploração químico-medicinal de análogos sintéticos, uma vez que uma pequena série deles já demonstrou atividades antichagásicas e antileishmania comprovadas (OLIVEIRA et al., 2012; VARELA et al., 2016; VARELA et al., 2017; VARELA et al., 2018).

Conhecendo esses registros e com base no que foi apresentado até o momento, ainda são poucos os trabalhos que reportam a obtenção de análogos de gibbilimbois, apesar de sua simplicidade estrutural e do potencial biológico que têm apresentado. Neste projeto serão exploradas essas habilidades na busca por análogos mais potentes que poderão ser utilizados no tratamento dessa doença.

A ideia central é pautada na modificação da cadeia alquílica saturada dos análogos, pois sabe-se que cadeias saturadas podem admitir diferentes conformações devido às estabilidades energéticas inerentes a cada estrutura (DRAGOJLOVIC, 2015; TSUZUKI; UCHIMARU; TANABE, 1995). Uma maneira de controlar o número de conformações consiste na presença de insaturações, pois a hibridização sp^2 dos carbonos nelas envolvidos condiciona uma rigidez espacial por apresentarem geometria trigonal plana (LARSEN; WILSON; TAYLOR, 2015). Manter-se-á, também, a característica *para* substituída dos análogos, uma vez que essa modificação já se mostrou importante para a atividade das substâncias (VARELA et al., 2016; VARELA et al., 2017; VARELA et al., 2018).

Para isso, antes foi realizado um estudo computacional na plataforma *on-line* swissADME para avaliar a viabilidade das moléculas a serem sintetizadas de acordo com os parâmetros farmacocinéticos e drogabilidade de moléculas pequenas (ZOETE; MICHIELIN;

DAINA, 2017). Levou-se em consideração para a construção dos análogos os reagentes disponíveis para uso. Os resultados dessa análise, mostrados na Tabela 2, se mostraram compatíveis com o prosseguimento do trabalho sintético, onde não se observaram restrições que inviabilizassem a síntese dos análogos. Os parâmetros tabelados serão discutidos nos resultados.

4 OBJETIVO

O objetivo buscado nesse trabalho foi a obtenção de análogos do gibbilimbol B e a avaliação da sua atividade tripanocida frente às formas epimastigotas *T. cruzi*. Para isso, dividiu-se em etapas o progresso do trabalho, como pode ser visto a seguir:

- Sintetizar os novos análogos do gibbilimbol B (Figura 10);
- Avaliar os novos análogos frente às formas epimastigotas de *T. cruzi* e células H9c2.
- Estabelecer uma relação preliminar entre a atividade biológica observada e a estrutura dos análogos.

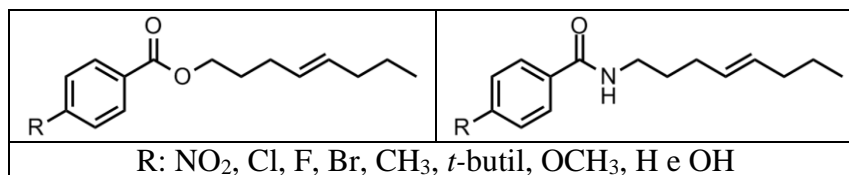


Figura 10 - Substâncias planejadas no trabalho.

Fonte: Do autor.

5 PLANO DE SÍNTESE

A proposta sintética pensada para a síntese dos análogos do gibbilimbol B (Figura 11) consistiria na redução do éster etílico **23** com LiAlH_4 , para obter (*E*)-4-octenol **24**, o qual seria submetido à uma reação de mesilação para fornecer **25** (CROSSLAND; SERVIS, 1970). Em seguida, seria feita a reação de substituição nucleofílica bimolecular entre o éster mesilato **25** e azida de sódio para se produzir a azida **26**, precursora da amina **27**. Esta amina seria obtida por redução com LiAlH_4 (DE SOUZA et al, 2015; SKARZEWSKY; DANILUK, 1983).

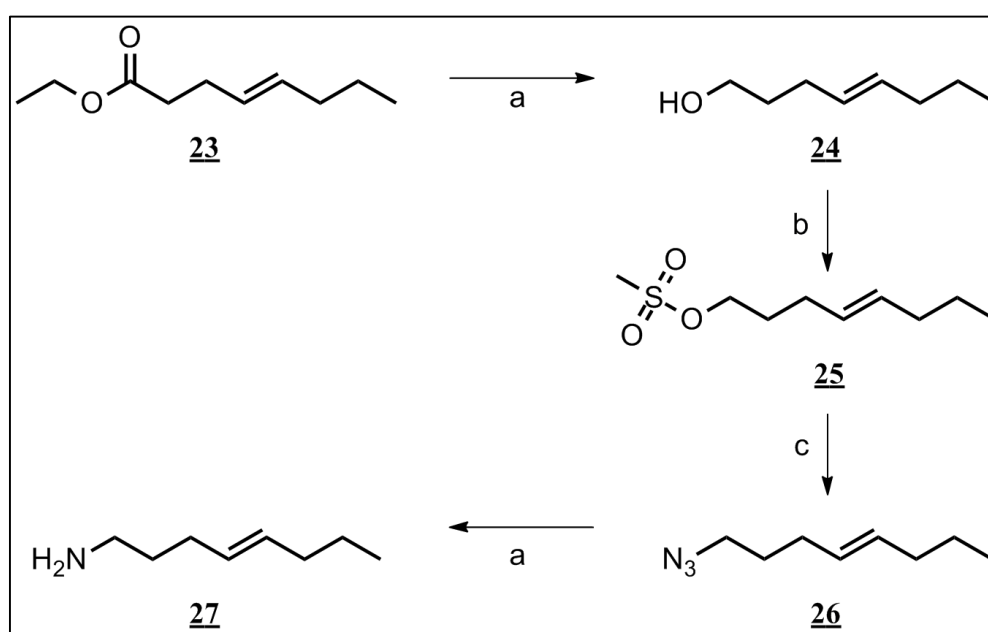


Figura 11 - Proposta para obtenção dos intermediários. Condições reacionais: a. LiAlH_4 , THF, t.a.; b. MsCl , TEA, DCM, 0°C -t.a.; c. NaN_3 , DMF, 90°C ;

Fonte: Do autor.

A segunda parte da rota sintética consistiria no acoplamento da cadeia alquílica com o reagente aromático para a obtenção dos análogos. Nesse trabalho foi proposto a síntese de três classes de análogos: ésteres, amidas e aminas (Figura 12 e 13). As reações de formação dos ésteres seriam então realizadas por acilação do álcool **24** com cloretos de benzóilas *para*-dissubstituídos em meio básico, tendo dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador (ZHANG; GUO; TANG, 2015).

Já as amidas seriam obtidas por reação entre os cloretos de ácidos aromático e a amina **27**, em meio básico (VARELA et al., 2017; SCHOTTEN, 1884; BAUMANN, 1886; CLAYDEN, 2012).

Por fim, as aminas análogas do gibbilimbol B seriam produzidas por aminação reductiva a partir dos benzaldeídos correspondentes em presença de cianoboridreto de sódio (VARELA et al., 2016).

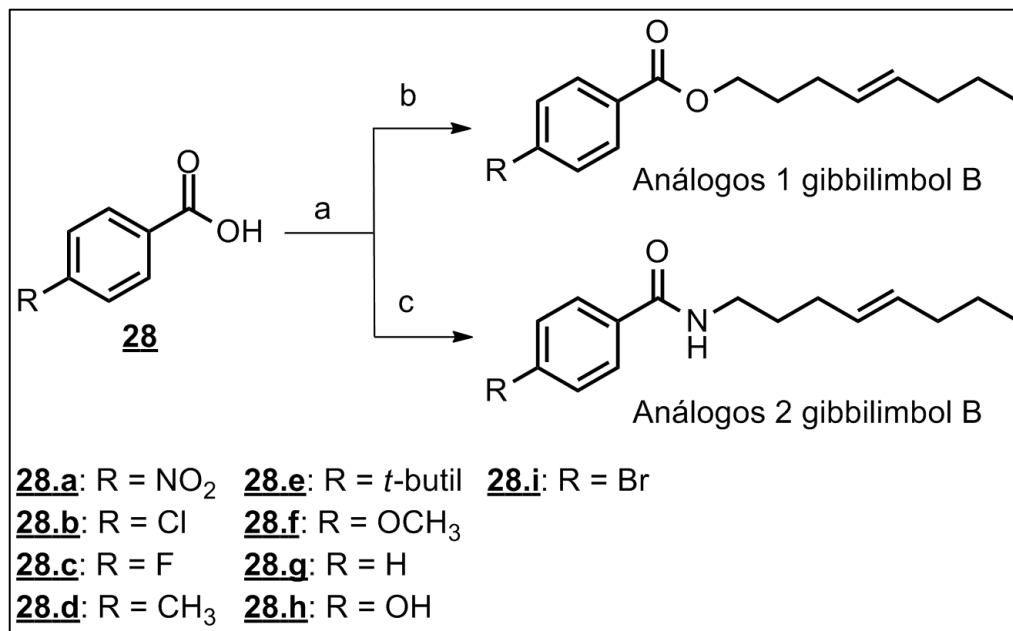


Figura 12 - Rota sintética para os derivados de ésteres e amidas. Condições reacionais: a. SOCl₂ ou C₂O₂Cl₂, DCM, DMF cat.; b. **25** DMAP, TEA, DCM, 0°C ou a. Tolueno, H₂SO₄ cat., 90°C a. SOCl₂ ou C₂O₂Cl₂, DCM, DMF cat.; b. **28**, NaOH, DCM.

Fonte: Do autor.

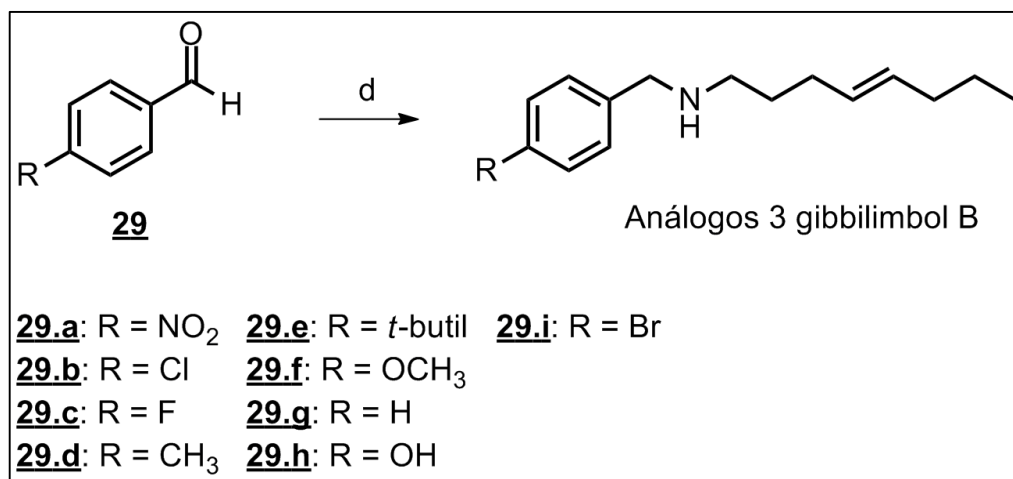


Figura 13 - Síntese das aminas. Condições reacionais d. **27**, THF, NaCNBH₃.

Fonte: Do autor.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados desse trabalho foram divididos três subseções, iniciando-se pelos estudos computacionais na plataforma swissADME, seguido da Química e, por fim, a avaliação biológica.

6.2 Estudos computacionais dos parâmetros farmacocinéticos

Concomitante ao planejamento e a rota sintética, estudos computacionais foram feitos para delinear melhor o estudo dos análogos do gibbilimbo B. Conforme mostra a Tabela 2, o peso molecular das substâncias variaram entre 232,38 e 290,44 g.mol⁻¹ e todas apresentaram um LogP abaixo de 5, sendo consideradas, portanto, ideias para a biodisponibilidade oral, conforme indicado por Lipinski (LIPINSKI et al. 1997; OPREA et al. 2016).

A absorção no trato gastrointestinal apresentou resultados favoráveis e apenas duas moléculas infringiram a regra dos 5 de Linpinski, reforçando o potencial de drogabilidade dos gibbilimbois planejados. Outro fator importante quando se pretende construir um candidato líder é a viabilidade sintética. Numa escala de 1 a 10, em que estima-se que até 4 seria o ideal para a química medicinal, todas as substâncias apresentaram o índice de acessibilidade sintética menor do que 3.

Tabela 2 - Estudos computacionais dos parâmetros farmacocinéticos dos análogos planejados

R	PM ¹	LogP	Solubilidade	TGI ²	Lipinski	PAINS ³	Viab. Sínt. ⁴
NO ₂	276,33	2,57	+/-	Alta	0	0	2,02
Cl	265,77	3,20	+/-	Alta	1	0	1,78
F	249,32	3,31	+/-	Alta	1	0	1,92
CH ₃	245,35	3,24	+/-	Alta	0	0	1,78
<i>t</i> -butil	287,43	3,71	+/-	Alta	0	0	2,10
OCH ₃	261,35	3,42	+/-	Alta	0	0	1,95
NO ₂	277,31	2,92	+/-	Alta	0	0	2,52
Cl	266,76	3,83	+/-	Alta	0	0	2,32
F	250,30	3,68	+/-	Alta	0	0	2,34
CH ₃	246,34	3,80	+/-	Alta	0	0	2,41
<i>t</i> -butil	288,20	4,32	+/-	Alta	0	0	2,70
OCH ₃	262,44	3,80	+/-	Alta	0	0	2,35
H	232,38	3,20	+/-	Alta	0	0	2,25
NO ₂	279,33	3,19	+/-	Alta	0	0	2,34
Cl	268,77	3,69	+/-	Alta	0	0	2,08
F	252,32	3,50	+/-	Alta	0	0	2,11
CH ₃	248,36	3,59	+/-	Alta	0	0	2,14
<i>t</i> -butil	290,44	4,17	+/-	Alta	0	0	2,44

Legenda: a) 1: Peso molecular (g.mol⁻¹);

b) 2: Absorção no trato gastrointestinal;

c) 3: Possibilidade de falso-positivo em triagem de alto rendimento;

d) 4: Viabilidade sintética.

Fonte: Do autor.

Esse estudo, portanto, permitiu uma prévia avaliação dos parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos das substâncias propostas em que conclui-se que os análogos poderiam apresentar atividade tripanocida relevante.

6.3 Química

A discussão que envolve o conteúdo químico do trabalho será abordada na sequência.

6.3.1 Síntese dos intermediários

A primeira reação desenvolvida nesse projeto foi a redução do éster *trans*-4-octenoato de etila, a qual se deu através de uma reação de adição de hidreto à carbonila do éster utilizando-se o hidreto de lítio e o alumínio como agente redutor. Trata-se de uma reação clássica, que pôde ser realizada sem complicações com rendimento médio de 96% e considerável grau de pureza (Figura 14) (VYVYAN et al., 2002).

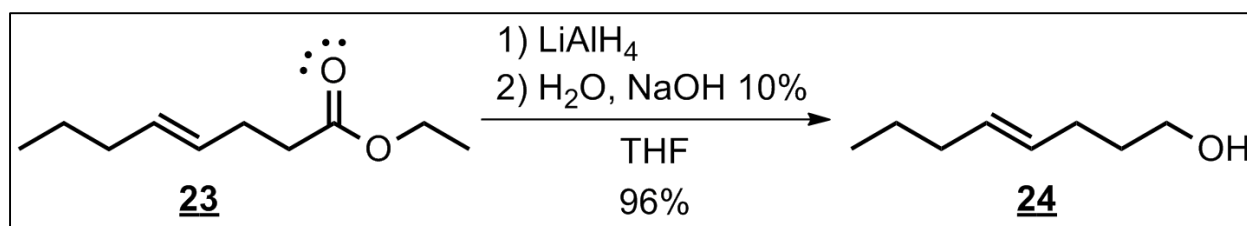


Figura 14 - Reação de redução do *trans*-4-octenoato de etila.
Fonte: Do autor.

Esta reação ocorreu em atmosfera inerte, uma vez que a umidade pode afetar significativamente o progresso da reação. O solvente escolhido foi o tetraidrofurano (THF), o qual foi secado previamente com uso do sistema Na° e benzofenona, em refluxo, de forma que ele pudesse ser utilizado com a garantia de estar sem a presença significativa de umidade (BURFIELD; SMITHERS, 2009; CARVALHO, L.L. et al., 2009). Uma proposta de mecanismo para esta reação está representada abaixo (Figura 15).

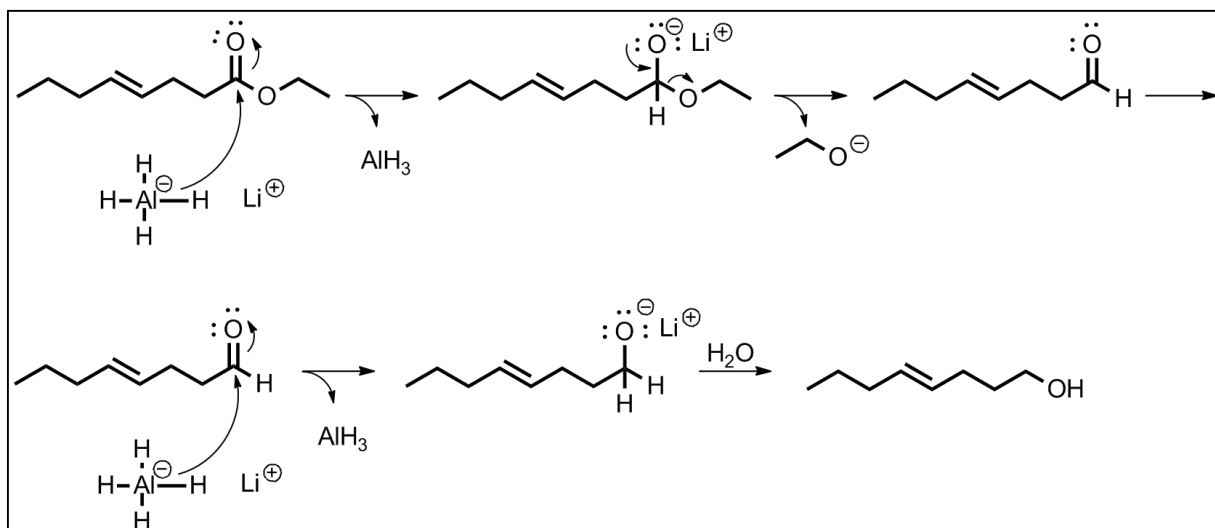


Figura 15 - Mecanismo proposto para redução do éster com o uso de LiAlH_4 .
Fonte: BRUCE, 2016.

Uma vez que não foi possível verificar a conversão total do material de partida no álcool desejado por cromatografia em camada delgada, optou-se por realizar a análise de absorção na região do infravermelho. Para isso analisou-se o espectro obtido para o éster **23** na Figura 16, e o espectro do produto da reação, o qual se esperava ser o álcool **24** (Figura 17).

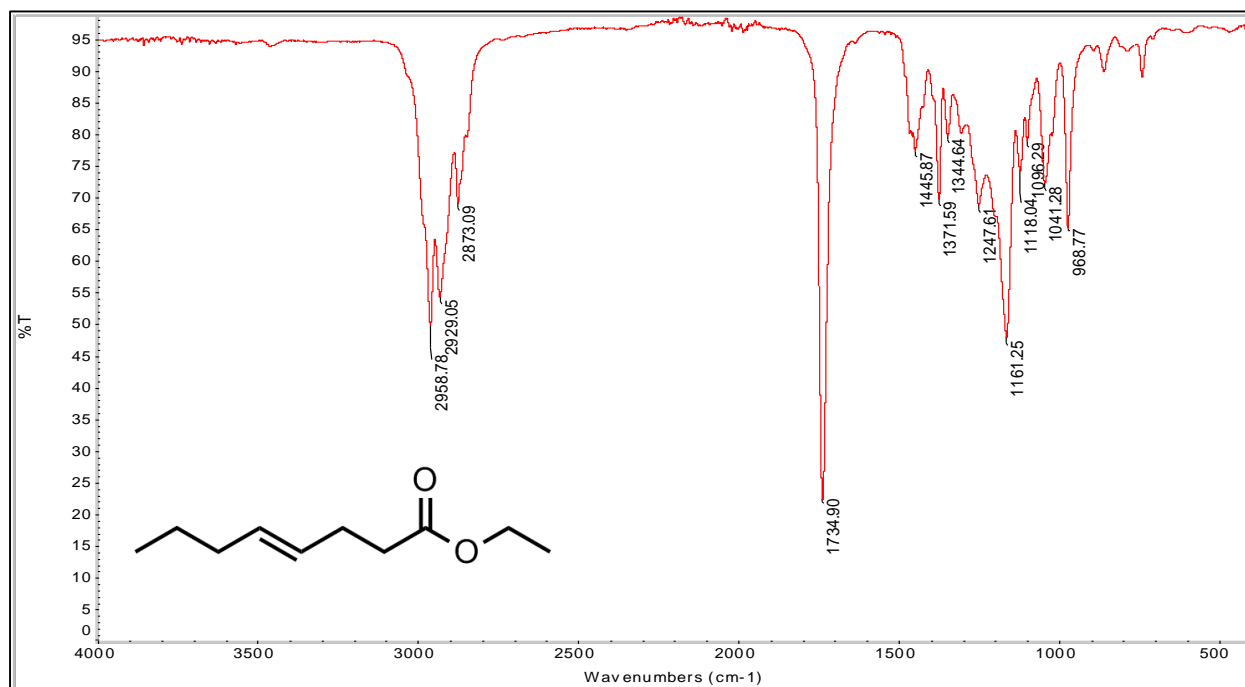


Figura 16 - Espectro na região do infravermelho do trans-4-octenoato de etila **23**.
Fonte: Do autor.

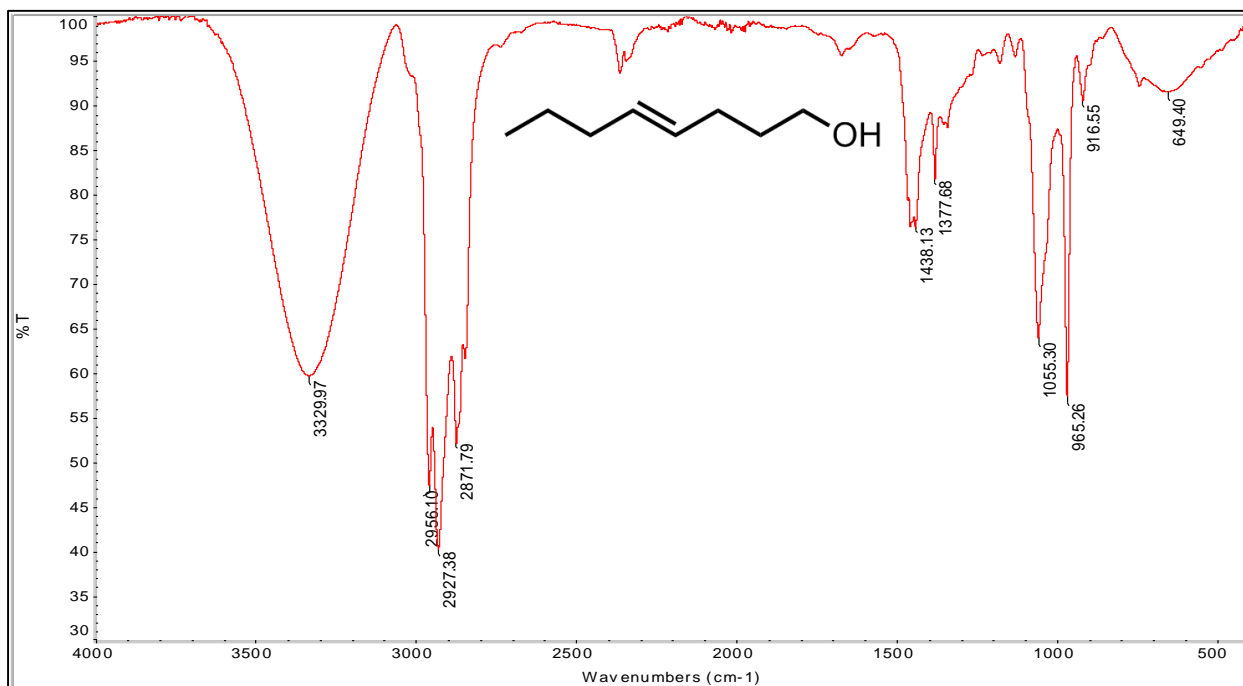


Figura 17 - Espectro na região do infravermelho do produto do álcool **24**.

Fonte: Do autor.

Ao analisar o espectro de absorção na região do Infravermelho do álcool **24** exposto na Figura 17 é possível observar, entre outras, uma banda larga referente ao estiramento da ligação σ de hidroxilas (O-H) alcoólicas em 3329 cm⁻¹. E, além disso, verificou-se a ausência da banda intensa referente ao estiramento da dupla ligação presente na carbonila (C=O) de éster em 1734 cm⁻¹ observada na Figura 16. Dessa forma, tornou-se plausível a realização da espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e ¹³C nas Figuras 18 e 19 para caracterizar **24**.

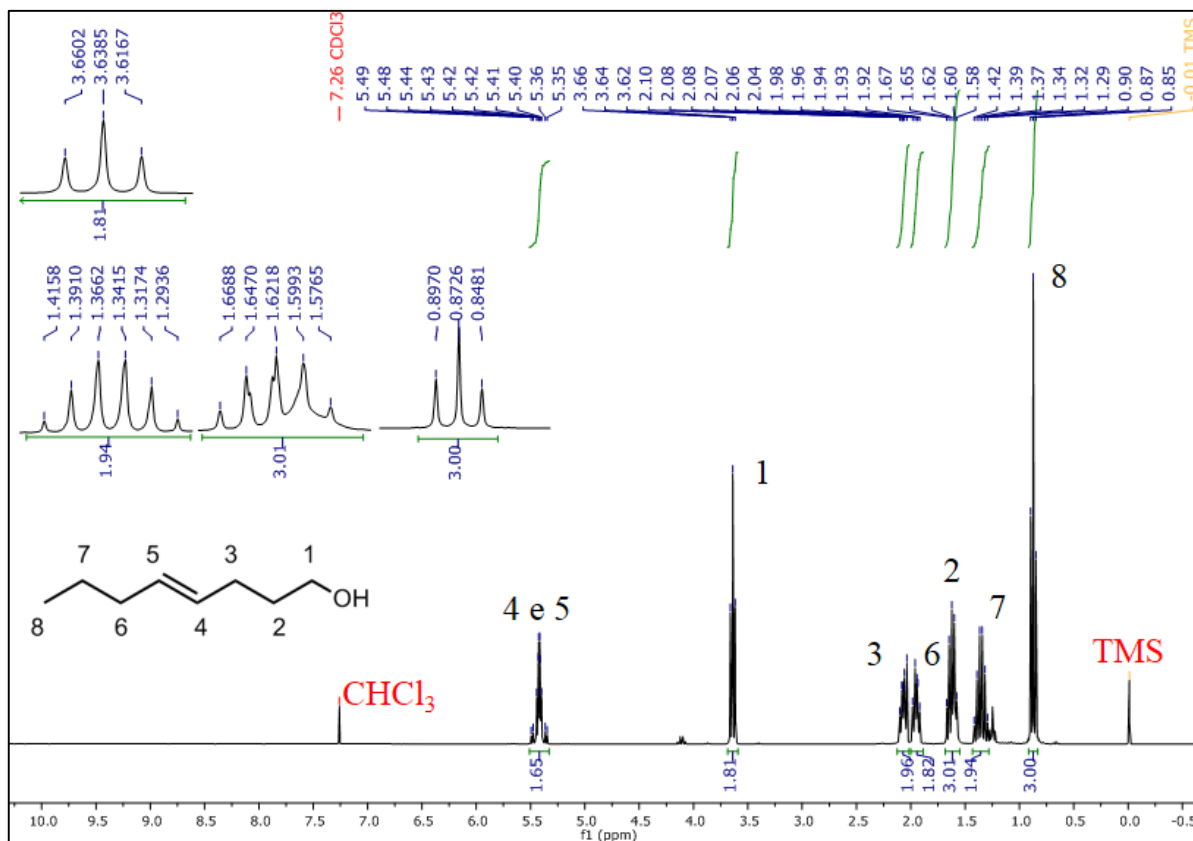


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **24**.

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN ^1H de **24**, apresentado na Figura 18, é possível observar um multipeto referente a dois hidrogênios entre 5,49 e 5,35 ppm, atribuído aos hidrogênios H-4 e H-5; um triplete em 3,63 ppm, o qual foi atribuído para os hidrogênios H-1, $^3J_{\text{H-1-H-2}} = 6,5$ Hz. Na sequência, nota-se dois multipetos, com deslocamentos nos intervalos de 2,10-2,04 e 1,96-192 ppm os quais foram atribuídos para os hidrogênios H-6 e H-3, respectivamente. Ainda, pode ser constatado um quinteto com deslocamentos em 1,62 ppm, atribuído aos hidrogênios H-2, $^3J_{\text{H2-H1}} = 6,5$ Hz. E, por fim, constata-se a presença de um sexteto, com constante de acoplamento $^3J_{\text{H7-H8}} = 7,4$ Hz; o qual foi atribuído aos hidrogênios H-7 com deslocamento 1,35 ppm, e um triplete, com deslocamento químico de 0,87 ppm referente aos três hidrogênios de H-8, $J_{\text{H8-H7}} = 7,3$ Hz. Os dados encontrados estão de acordo com o descrito na literatura e os demais deslocamentos químicos para os hidrogênios de **24** estão mostrados na Tabela 3 (VYVYAN, 2002).

Tabela 3 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **24**.

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
4 e 5	m	5,49-5,35	-
1	t	3,63	6,5
6	m	2,10-2,04	-
3	m	1,98-1,92	-
2	qui	1,62	6,5
7	sex	1,35	7,4
8	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^{13}C de **24**, apresentado na Figura 19, é possível observar, na região mais desblindada, com deslocamentos de 131,1 e 129,7 ppm, os sinais referentes aos carbonos C-5 e C-4. É notado, na sequência, um sinal em 62,6 ppm, o qual foi atribuído a C-1, por estar diretamente ligado ao heteroátomo eletronegativo, o oxigênio. Na região mais blindada do espectro encontra-se o sinal em 13,7 ppm, atribuído ao C-8. Os demais deslocamentos químicos dos carbonos de **24** estão apresentados na Tabela 4.

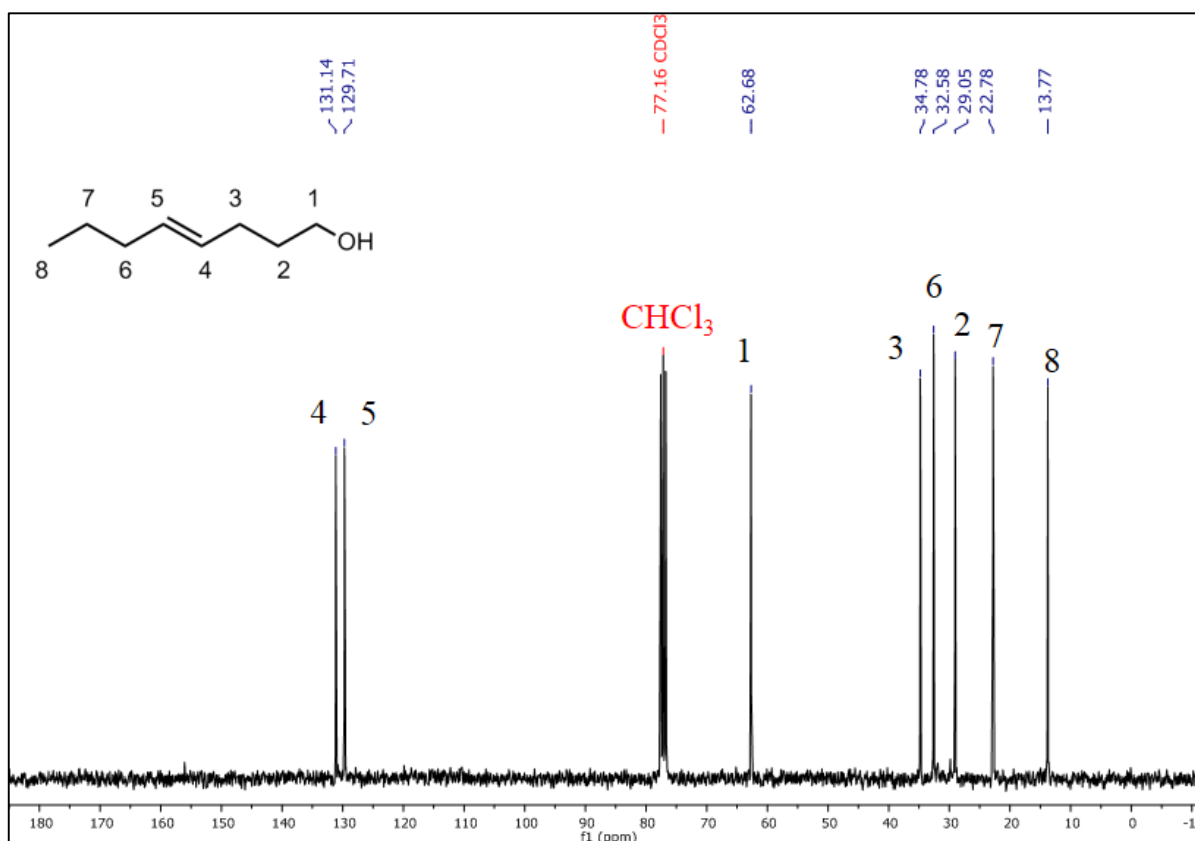


Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **24**.

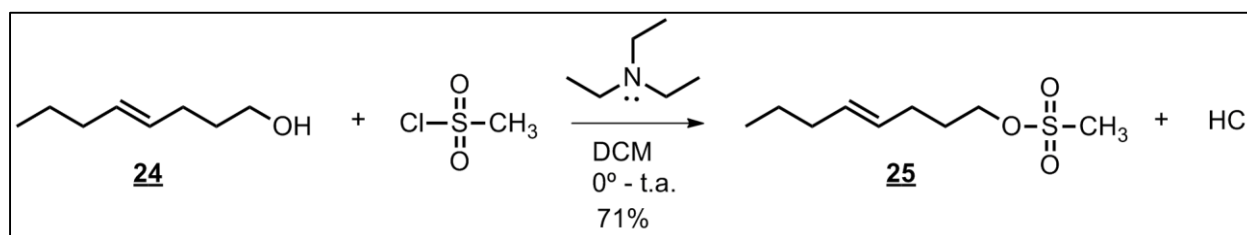
Fonte: Do autor.

Tabela 4 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **24**.

C	δ (ppm)
4	131,1
5	129,7
1	62,6
6	34,7
3	32,5
2	29,0
7	22,7
8	13,7

Fonte: Do autor.

A partir da obtenção do (*E*)-4-octen-1-ol, realizou-se a próxima reação, com o objetivo de obtenção do éster sulfonado desse recém-sintetizado **24**. Para isso, **24** foi submetido à reação de mesilação com o cloreto de metanossulfonila, na presença de trietilamina como base, à temperatura de 0°C e utilizando diclorometano como solvente (Figura 20) (CROSSLAND; SERVIS, 1970).

Figura 20 - Reação de Mesilação do álcool **24**.

Fonte: Do autor.

O mecanismo proposto para a reação de mesilação está descrito na Figura 21. Inicialmente, a trietilamina abstrai o próton da metila do cloreto de metanossulfonila e forma um carbânion, o qual estabelece uma ligação π com o enxofre e faz com que o íon cloreto seja eliminado, formando um sulfeno. O sulfeno é altamente eletrofílico no enxofre, sendo capaz de reagir com o álcool primário e formar o éster sulfonato **25** (CLAYDEN et al., 2000)

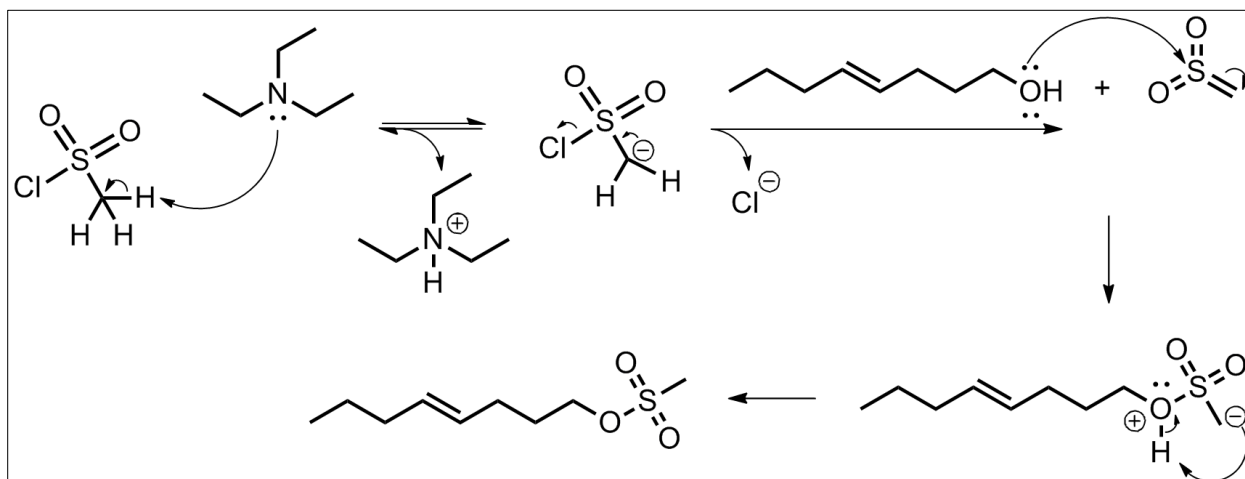


Figura 21 - Mecanismo descrito para a síntese do éster sulfonato **25**.

Fonte: Adaptado de Clayden et al., 2000.

Para acompanhar seu progresso, fazer o uso de reveladores para placas cromatográficas em camada delgada de sílica (CCD), uma vez que tanto o material de partida, quanto o produto não foram observados quando expostos à luz ultravioleta em 254 nm. Para isso, optou-se pelo uso de solução reveladora de permanganato de potássio (0,75% m/v), por meio da qual pode-se avaliar o andamento e o término da reação. Não se julgou necessário submeter o produto dessa reação a qualquer tipo de purificação.



Figura 22 - Cromatoplaça da reação de Mesilação.

Legenda: a) Alc. Álcool **24**
 b) R. Reação
 c) M. Ponto Misto

Fonte: do Autor.

Na análise na região do espectro no infravermelho, mostrado na Figura 23, não foi observada a banda larga em aproximadamente 3200 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação entre o oxigênio e o hidrogênio da hidroxila alcoólica (O-H). Foi possível, ainda, observar não só

as bandas referentes aos estiramentos C-H de carbonos CH₂ e CH₃ alifáticos, como também uma banda em 1349 cm⁻¹ e outra em 1169 cm⁻¹, as quais foram atribuídas ao estiramento assimétrico e simétrico das ligações O=S=O do éster sulfonato sintetizado, respectivamente. E, por último, à banda em 951 cm⁻¹, atribui-se o estiramento da insaturação do alqueno.

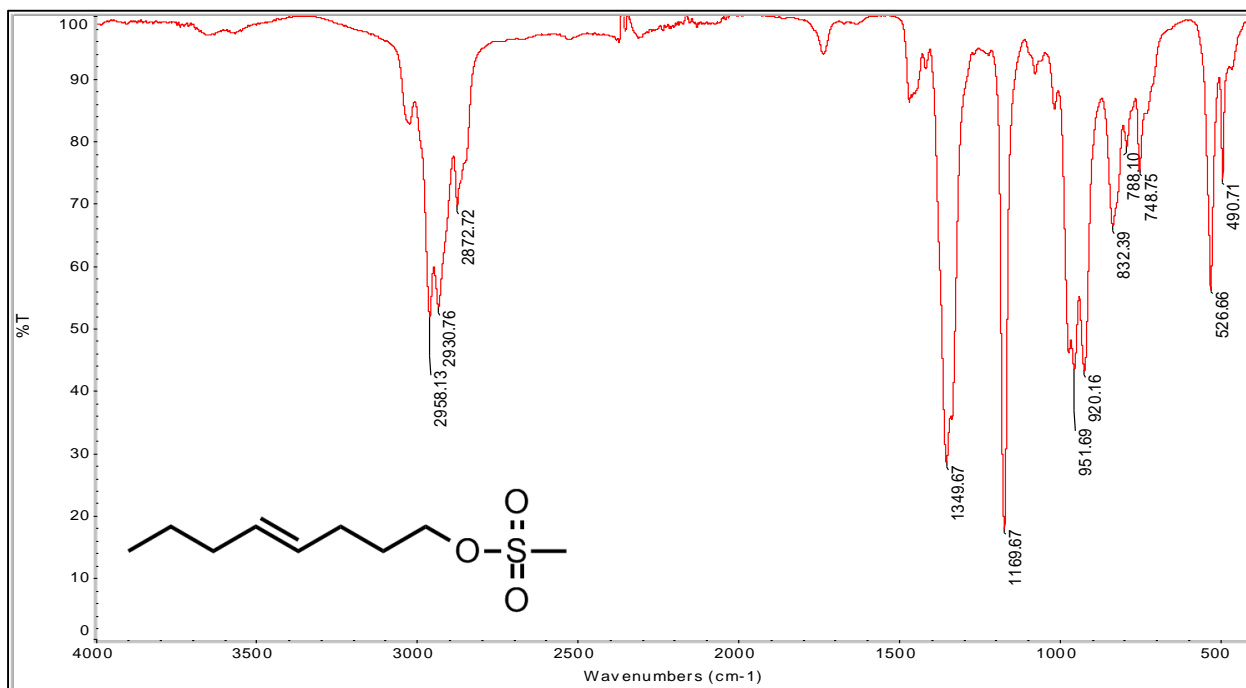


Figura 23 - Espectro na região do infravermelho do produto **25**.

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ¹H do mesilato, na Figura 24, foi possível observar o mesmo padrão de sinais atribuídos para o álcool, com uma diferença esperada no deslocamento químico em H-1, em que o tripleto referente aos dois hidrogênios desse carbono, que encontra-se ligado ao oxigênio diretamente ligado ao enxofre, estão mais desblindados, sendo observados em 4,21 ppm ($J_{H-1-H-2} = 6,5$ Hz), enquanto que o sinal dos mesmos hidrogênios em **24** localiza-se em 3,63 ppm. Observa-se, também, o aparecimento de um simpleto em 2,99 ppm referente à H-9 do éster sulfonato. Notou-se também, dois quartetos, um em 2,10 ppm, referente aos hidrogênios H-6, $^3J = 7$ Hz; e outro em 1,95 ppm, referente aos hidrogênios H-3, $^3J = 7,1$ Hz. Os outros deslocamentos químicos dos hidrogênios de **25** estão dispostos na Tabela 5.

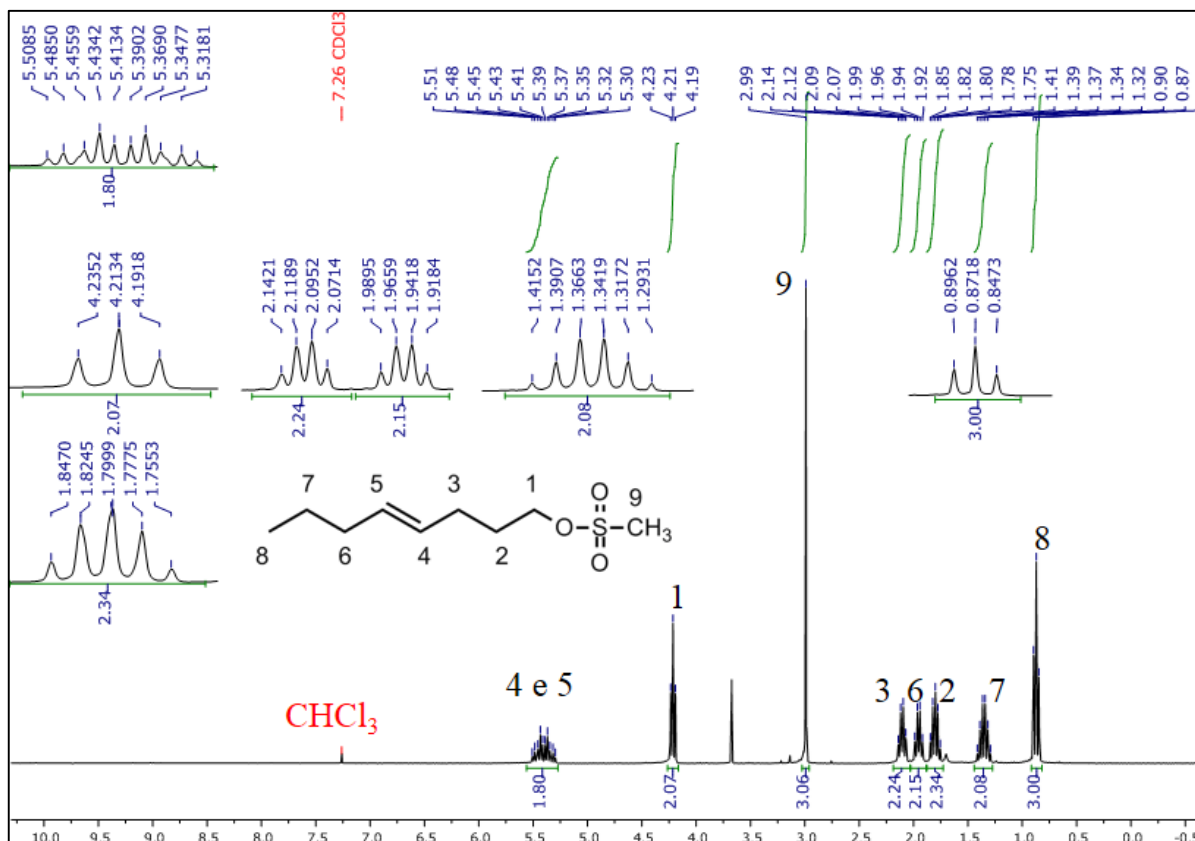


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **25**.

Fonte: Do autor.

Tabela 5 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **25**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
4 e 5	m	5,51-5,30	-
1	t	4,21	6,5
9	s	2,99	-
6	q (ddt)	2,10	7,0
3	q (dt)	1,95	7,1
2	qui (dt)	1,62	6,7
7	sex	1,35	7,3
8	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^{13}C de **25**, mostrado na Figura 28, nota-se também o mesmo padrão de sinais observado em **25**, com diferenças pontuais tanto no deslocamento do carbono C-1, o qual aparece mais desblindado, quanto no aparecimento de um sinal em 37,32 ppm referente à C-9. Os deslocamentos químicos dos demais carbonos de **25** podem ser conferidos na Tabela 6.

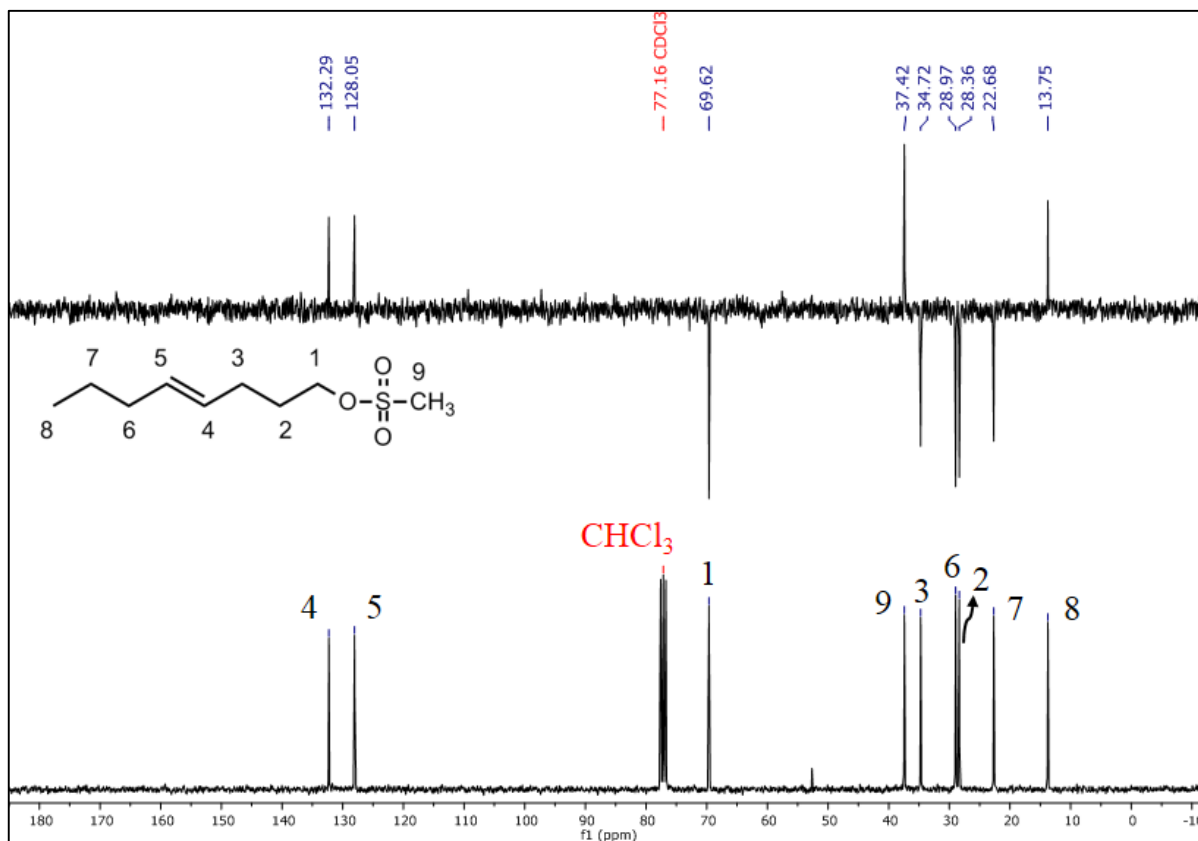


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 75 MHz) de **25**.

Fonte: Do autor.

Tabela 6 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **25**

C	δ (ppm)
4	132,2
5	129,7
1	69,6
9	37,4
6	34,7
3	32,5
2	29,0
7	22,7

Fonte: Do autor.

Para dar sequência à obtenção das aminas e amidas, a próxima reação executada foi a conversão do mesitato **25** no (*E*)-1-azidoct-4-eno **26**, conforme mostrado na Figura 26, pois já está consolidado na literatura que a obtenção de aminas primárias via redução de azidas trata-se de um processo rápido, prático e com rendimentos justos (DE SOUZA, 2015).

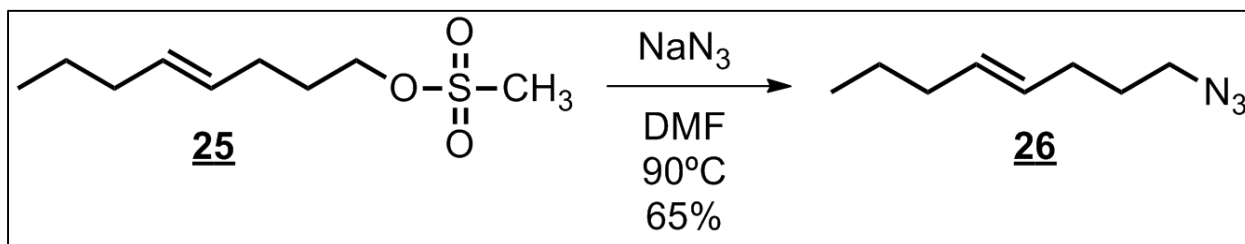


Figura 26 - Reação de formação do (*E*)-1-azido-4-eno.

Fonte: Do autor.

Essa reação consiste em uma substituição nucleofílica bimolecular clássica (S_N2), em que o ânion azida atua como nucleófilo e o mesilato como o substrato (LEPORE; MONDAL, 2007). A fonte de azida para essa reação foi o sal de sódio e as condições para a reação foram: o uso do solvente DMF, previamente seco com peneiras moleculares, e aquecimento à temperatura de 95°C. O mecanismo proposto para a reação está descrito na Figura 27.

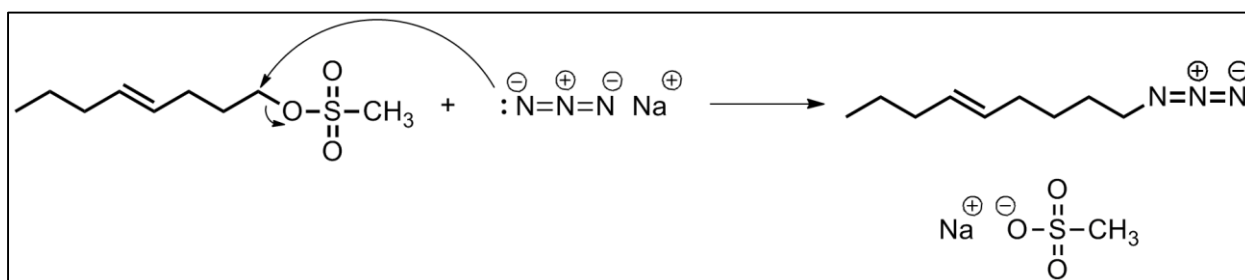


Figura 27 - Mecanismo proposto para a síntese do (*E*)-1-azido-4-eno.

Fonte: Adaptado de BRUICE 2016.

No espectro na região do infravermelho de **26**, exposto na Figura 28, é possível observar, além daquelas já observadas em **24** e **25**, referentes aos estiramentos da ligação *sigma* em carbonos alifáticos CH_2 e CH_3 , o aparecimento de uma banda em 2091 cm^{-1} , a qual foi atribuída ao estiramento das duplas ligações $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ do grupo azido, sugerindo que houve conversão do material de partida **25** no produto desejado **26**.

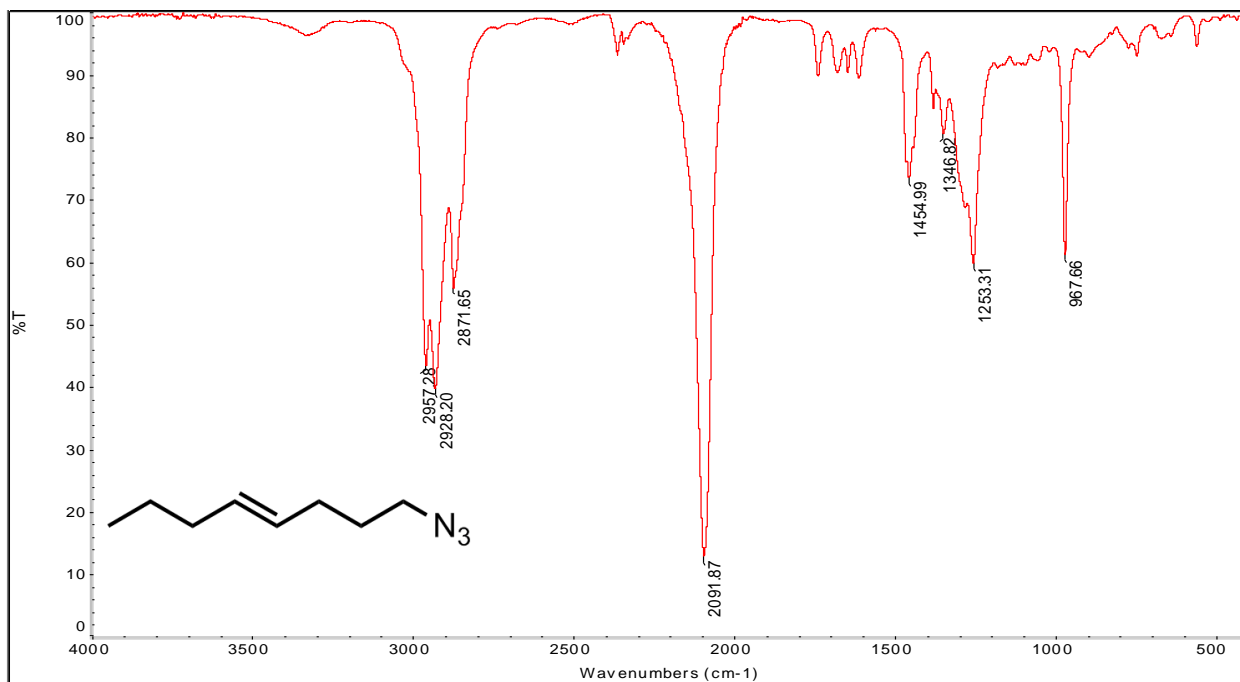


Figura 28 - Espectro na região do infravermelho do produto **27**.

Fonte: Do autor.

Já no espectro de RMN ¹H do intermediário **26**, mostrado na Figura 29, é possível observar o mesmo padrão encontrado nos produtos das sínteses anteriores, com pequenas diferenças nos deslocamentos químicos de alguns hidrogênios. Sendo que, nota-se que o tripleto referente aos hidrogênios H-1 ligados à C-1 estão menos blindados (3,25 ppm) do que os encontrados no mesmo carbono em **24** (3,63ppm) e **25** (4,21 ppm). Os demais deslocamentos químicos estão contidos na Tabela 7.

Duas justificativas podem ser dadas para este fenômeno, a primeira é a menor eletronegatividade do nitrogênio se comparado ao oxigênio, desblindando menos. E a segunda, se deve ao fato de o grupo azido possuir híbridos de ressonância, os quais contribuem significativamente para a deslocalização dos elétrons de suas ligações π, interferindo, assim, no deslocamento químico dos hidrogênios em questão (Figura 30).

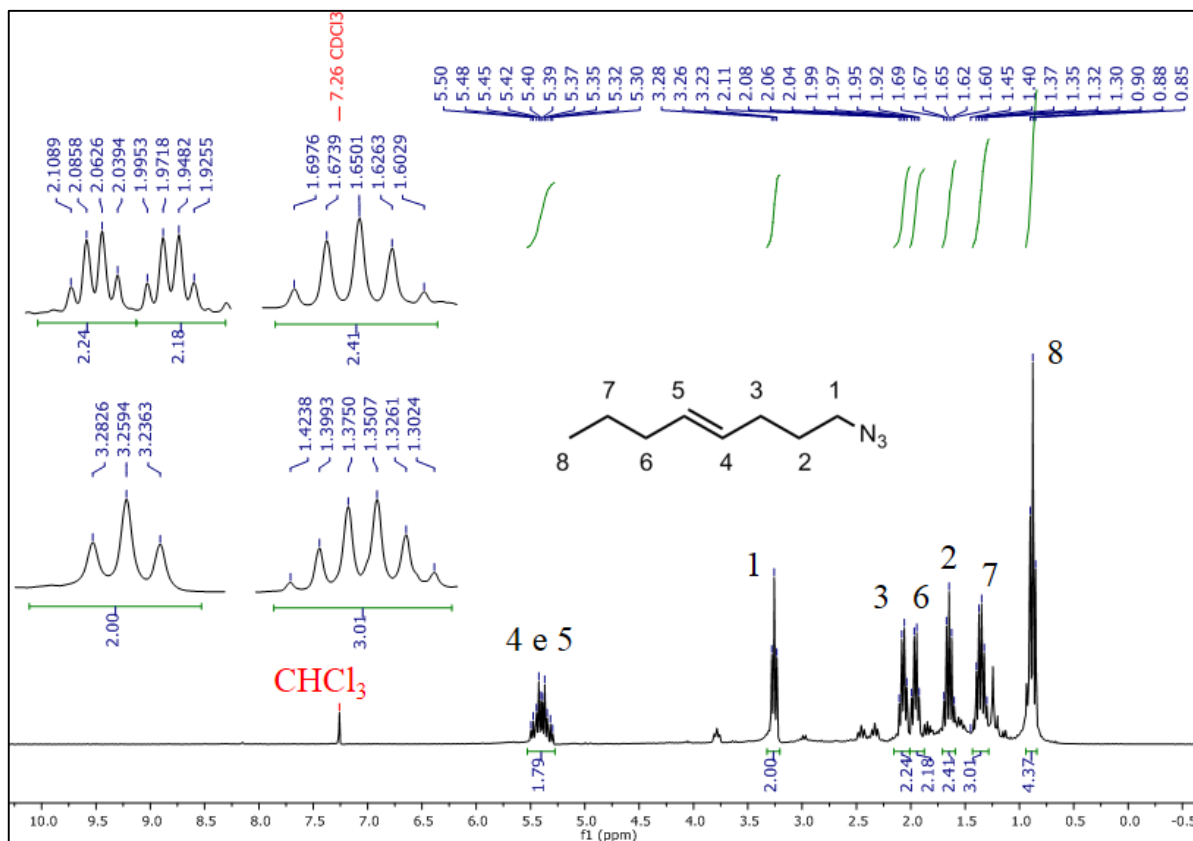


Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **27**.

Fonte: Do autor.

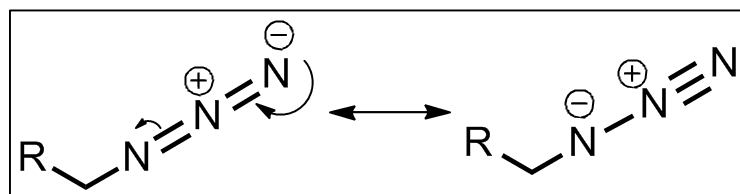


Figura 30 - Estruturas de ressonância propostas para a azida.

Fonte: Do autor.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **26**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
4 e 5	m	5,50-5,30	-
1	t	3,25	6,9
6	q (dt)	2,07	6,9
3	q (dt)	1,96	7,0
2	qui (dt)	1,65	7,1
7	sex	1,36	7,3
8	t	0,88	7,3

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN ^{13}C de **27**, mostrado na Figura 31, foi possível observar o mesmo fenômeno destacado anteriormente, em que o carbono C-1 da cadeia principal ligado diretamente

ao heteroátomo possui um deslocamento químico menor (50,88 ppm) se comparado ao mesmo carbono dos intermediários anteriores **24** (62,6 ppm) e **25** (69,2 ppm). Os outros sinais podem ser observados na Tabela 8.

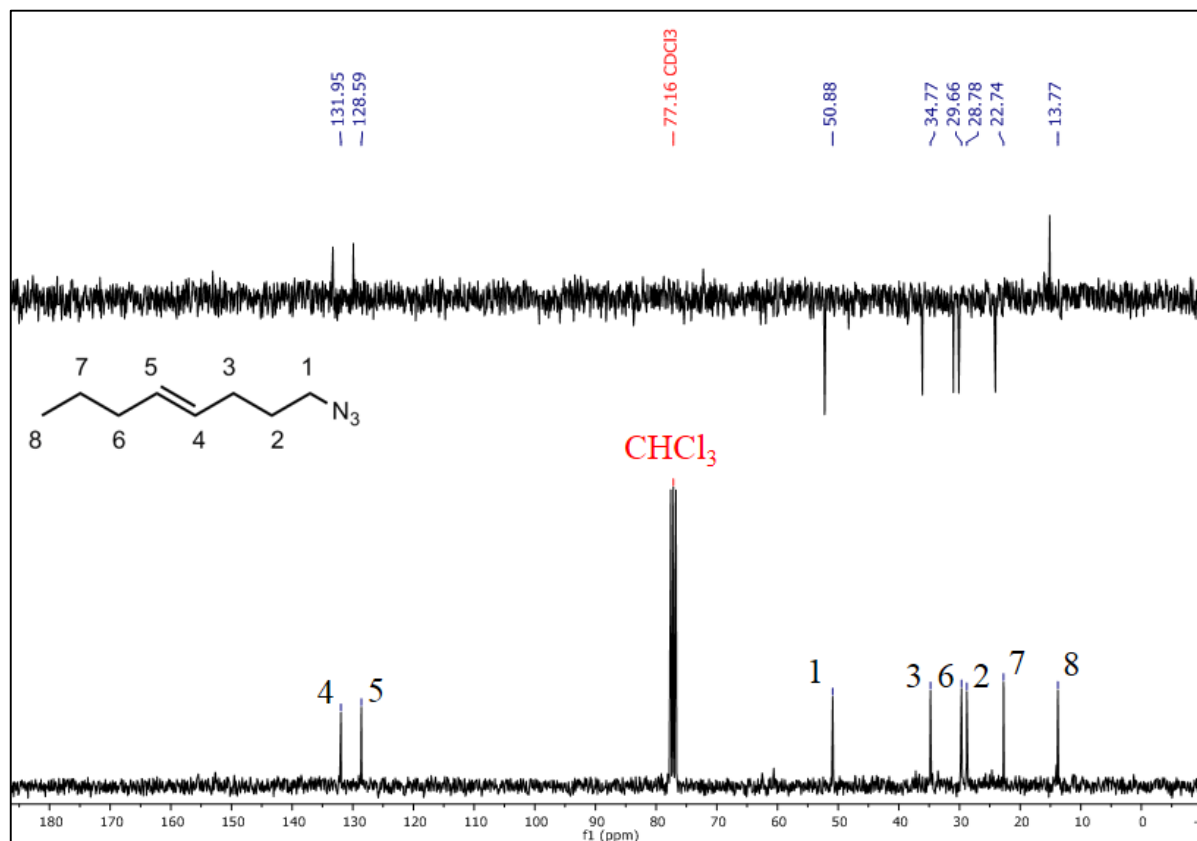


Figura 31 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de **27**.
Fonte: Do autor.

Tabela 8 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **26**

C	δ (ppm)
4	131,9
5	128,5
1	50,88
6	34,7
3	29,6
2	28,7
7	22,7
8	13,7

Fonte: Do autor.

A próxima reação da rota planejada para a síntese das amidas análogas ao gibbilimol B foi a redução de **26** para se obter a amina primária **27**. Existem diversas metodologias para redução de azido, por exemplo o uso da trifenilfosfina, conhecida como reação de Staudinger (PAL;

JAISANKAR; GIRI, 2004). Entretanto, para a execução deste trabalho, optou-se pelo uso do LiAlH_4 .

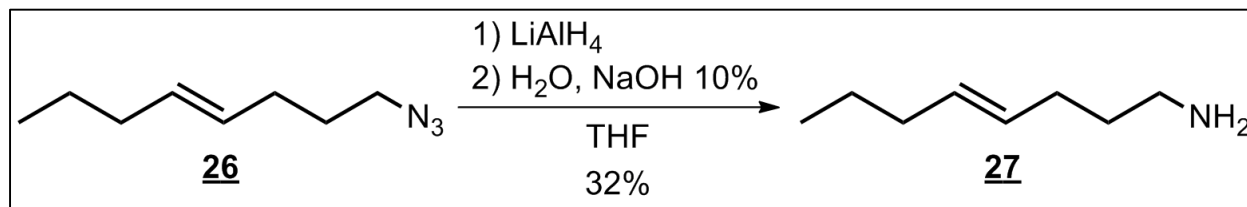


Figura 32 - Redução do azido para obter (E)-4-octen-1-amina.
Fonte: Do autor.

Uma vez realizada a síntese da amina primária, a (E)-4-octen-1-amina **27**, exposto na Figura 32, a mesma foi usada sem purificação prévia na próxima etapa, a síntese das amidas, em que reação de Schotten-Baumann foi escolhida por estar consolidada na literatura e se adequar às necessidades desse trabalho. (CLAYDEN et al., 2012).

No espectro na região do infravermelho de **27**, mostrado na Figura 33, é possível observar, além de outras, uma banda referente ao estiramento assimétrico da ligação N-H, característico de aminas primárias em 3288 cm^{-1} . É possível notar também, em 1650 cm^{-1} , uma banda com intensidade média característica da deformação das ligações H-N-H da amina primária.

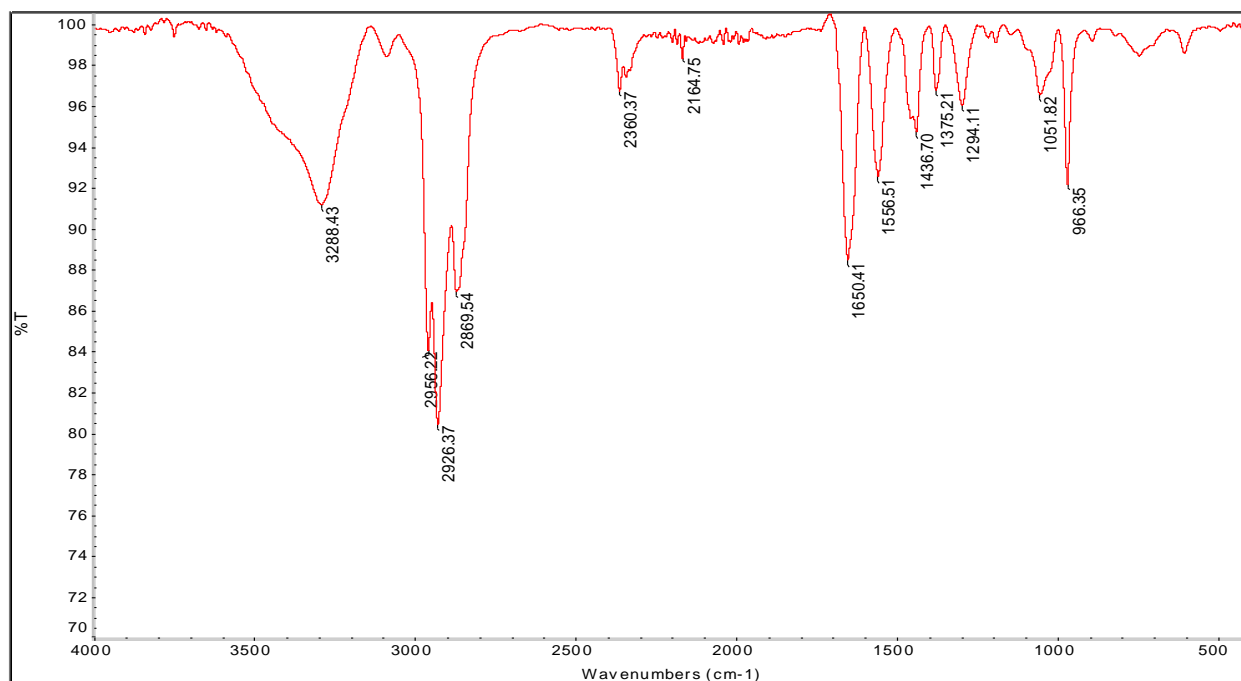


Figura 33 - Espectro na região do infravermelho de **27**.
Fonte: Do autor.

6.3.2 Síntese dos análogos da classe amida

Para a síntese de amidas escolheu-se a reação de Schotten-Baumann, esquematizado na Figura 34 por se tratar de um método consolidado na síntese orgânica. O método consiste no uso de um meio reacional constituído por um sistema bifásico, originado pelas fases orgânica e aquosa do sistema. Para isso, faz-se o uso de uma solução de NaOH para neutralizar o HCl produzido como um subproduto da síntese de amidas via cloreto de ácidos, deslocando o equilíbrio para o sentido dos produtos.

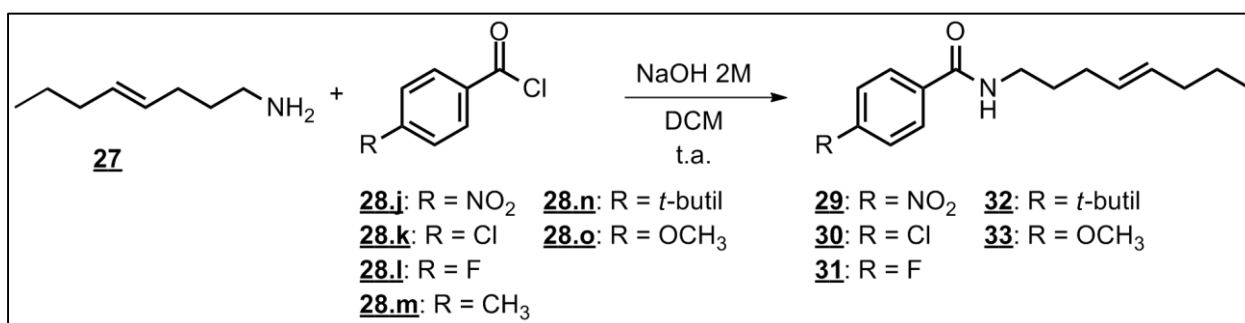


Figura 34 - Síntese das amidas análogas do gibbilimbol.
 Fonte: Do autor.

O intuito de se utilizar este sistema bifásico aquoso-orgânico, com preferência dada ao uso de diclorometano ou clorofórmio por serem mais densos que a água, foi pensado para manter o produto desejado na fase orgânica e o subproduto da reação na fase aquosa, uma vez que este consiste principalmente de íons Cl⁻ e H⁺ e espécies ionizáveis na presença de base.

Para isso, então, fez-se a síntese dos cloretos de ácido, em que se optou pela utilização do cloreto de oxalila em detrimento do cloreto de tionila, uma vez que é sabido que os danos que podem ser causados ao manipulador por este último são grandes, e por isso deve ser substituído sempre que possível (MONTALBETTI et al., 2005). A síntese se dá por uma adição de íon cloreto à carbonila do ácido carboxílico. Entretanto, existe um papel catalítico muito importante realizado pela DMF, que será explicitado no mecanismo nas Figura 36 e 37.

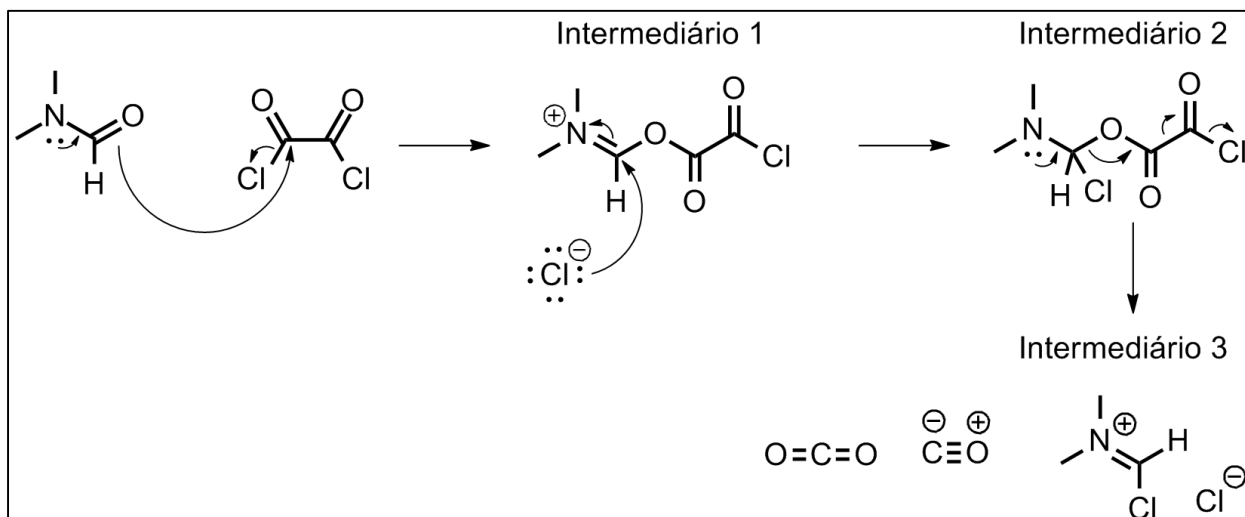


Figura 35 - Primeira etapa do mecanismo. Formação do intermediário de Vilsmeier-Haack.

Fonte: Do autor.

A representação do mecanismo dessa reação foi dividida em duas etapas, sendo a primeira disposta na Figura 36. Nela ocorre a reação entre a DMF e o cloro de oxalila. O mecanismo inicia-se com uma deslocalização no par de elétrons localizados no orbital “p puro” do nitrogênio, o que faz com que eles ocupem o LUMO do carbono da carbonila, formando uma ligação π com este carbono (intermediário 1). O par de elétrons da dupla ligação C=O da carbonila da DMF se torna nucleofílico e ataca um dos carbonos carbonílicos do cloro de oxalila, liberando íon cloreto para o meio reagente. Este íon cloreto, apesar de não ser bom nucleófilo, ataca o centro eletrofílico forte, criado no carbono conectado ao nitrogênio quaternário do íon imínio. Isso leva a formação do intermediário 2 no qual, por meio de um mecanismo concertado de deslocalização eletrônica, realiza a formação do intermediário 3, conhecido como intermediário de Vilsmeier-Haack e libera CO e CO₂ para o meio (MONTALBETTI et al., 2005).

A segunda etapa do mecanismo, mostrada na Figura 36, consiste no ataque do par de elétrons do oxigênio carbonílico do ácido ao carbono do íon imínio, devido a uma deslocalização na hidroxila do grupo carboxílico provocada pela maior energia dos elétrons π . Este intermediário 4, por sua vez, se rearranja formando um íon imínio e liberando íon cloreto, uma vez que o cloro é um bom grupo de saída, formando o intermediário 5. Este, não muito estável, sofre um ataque promovido pelo íon cloreto no carbono carbonílico e, quando isso ocorre, por meio de um mecanismo concertado, é formado o cloro de ácido desejado e a DMF é restituída, realizando sua função catalítica.

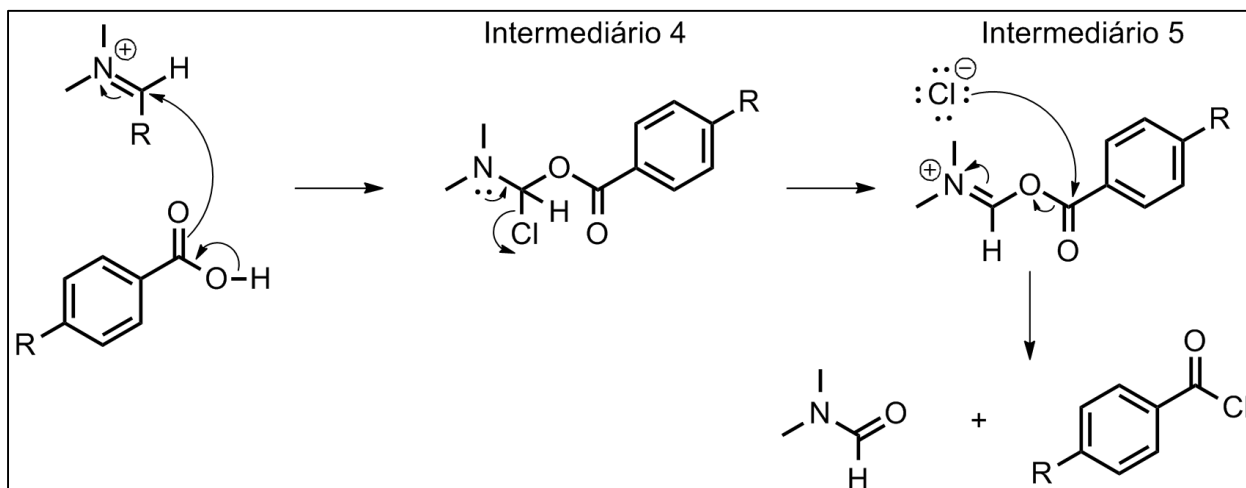


Figura 36 - Segunda etapa do mecanismo: Formação do cloreto de acila.
Fonte: Do autor.

Uma vez de posse do respectivo cloreto de ácido foi possível realizar a reação de Schotten-Baumann com a amina **27**. O ácido carboxílico escolhido inicialmente foi o ácido 4-nitrobenzoico e o mecanismo geral que descreve essa reação está mostrado na Figura 37, no qual a primeira etapa é reversível e consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres da amina primária ao carbono carbonílico do cloreto de ácido. Uma vez ocorrida a formação do intermediário tetraédrico, uma base presente no meio remove um próton do nitrogênio tetravalente da amida e estabiliza sua carga, essa também se configura numa etapa reversível. Na última e única etapa irreversível, o oxigênio restabelece a ligação π com o carbono, restitui a carbonila e forma a amida **29**. O íon cloreto e a base protonada formados como subprodutos da reação migram para a fase aquosa, deixando apenas o produto de interesse na fase orgânica, o que justifica o método escolhido para a síntese das amidas.

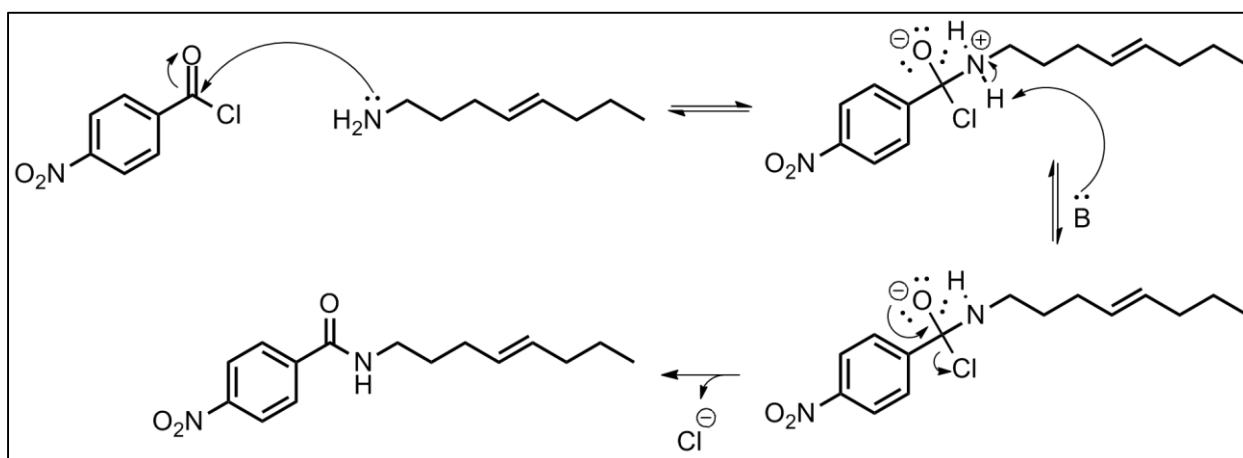


Figura 37 - Formação da amida 30 análoga do gibbilimbol.
Fonte: Do autor.

A reação foi acompanhada por CCD, eluente 7:3, hexano: acetato de etila, exposta à radiação ultravioleta em 254 nm e, posteriormente, revelada com uma solução de ninidrina butanólica 1,5%. A imagem das cromatoplacas representando a síntese das amidas **33** e **32**, se encontra na Figura 38 e os rendimentos das sínteses podem ser consultados na Tabela 9.

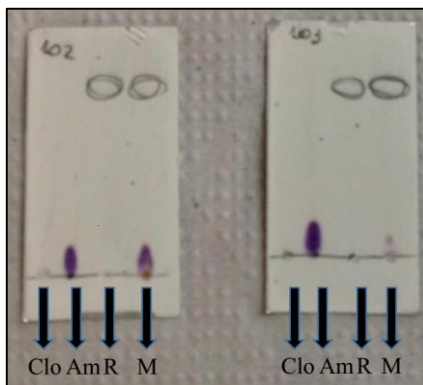


Figura 38 - Cromatoplaça da reação de amidificação.

Legenda: a) Clo. Cloreto de Ácido
 b) Am. Amina **27**
 c) R. Reação
 d) M. Ponto Misto.

Fonte: Do autor.

Tabela 9 - Rendimentos para amidificações

Código	R	Rendimento (%)
29	NO ₂	30
30	Cl	13
31	F	32
32	<i>t</i> -butil	40
33	OCH ₃	21

Fonte: Do autor.

Assim que constatado o fim da reação, a análise espectral na região do infravermelho foi realizada com o intuito de se observar o aparecimento da banda característica do estiramento C=O de carbonila de amida próximo de 1650 cm⁻¹ e a banda que caracteriza a deformação axial da ligação N-H na região de 3300 cm⁻¹ (PAVIA et al., 2015).

Não obstante, assim que feita a análise do espectro na região infravermelho de **29** (Figura 39) foi constatado o sucesso da reação devido à observância de uma banda intensa característica do estiramento C=O de carbonilas de amidas em 1634 cm⁻¹ e uma banda em 3292 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da ligação N-H de amidas secundárias (PAVIA et al., 2015).

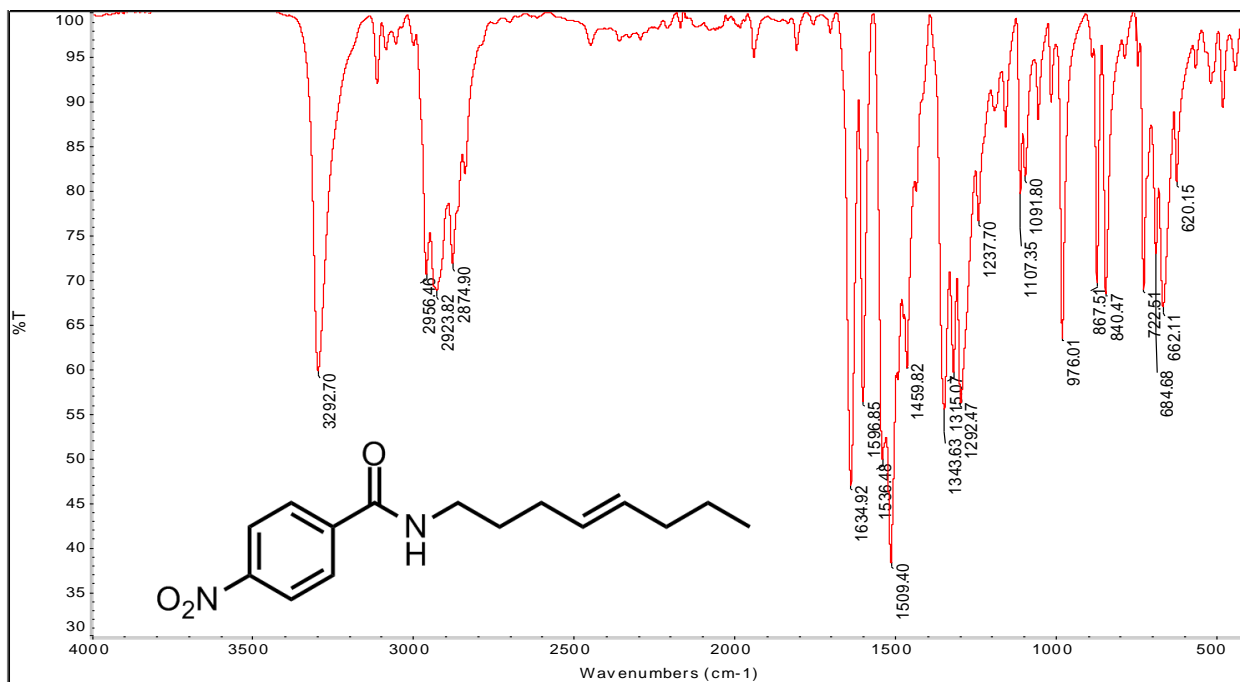


Figura 39 - Espectro na região do infravermelho de **29**.

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 40), nota-se um sinal em 6,30 ppm de um simpleto que foi atribuído ao hidrogênio H-9'. Observa-se, também, o sinal de um quarteto em de 3,48 ppm, o qual foi atribuído aos hidrogênios H-1', uma vez que ele se encontra numa região mais desblindada e acopla tanto com os hidrogênios de H-2' quanto com o hidrogênio da amida, ³J_{H1-H2} = 7 Hz. E, por fim, o sinal do multipeto no intervalo de 5,52-5,36 ppm, atribuído aos hidrogênios H-5' e H-4'.

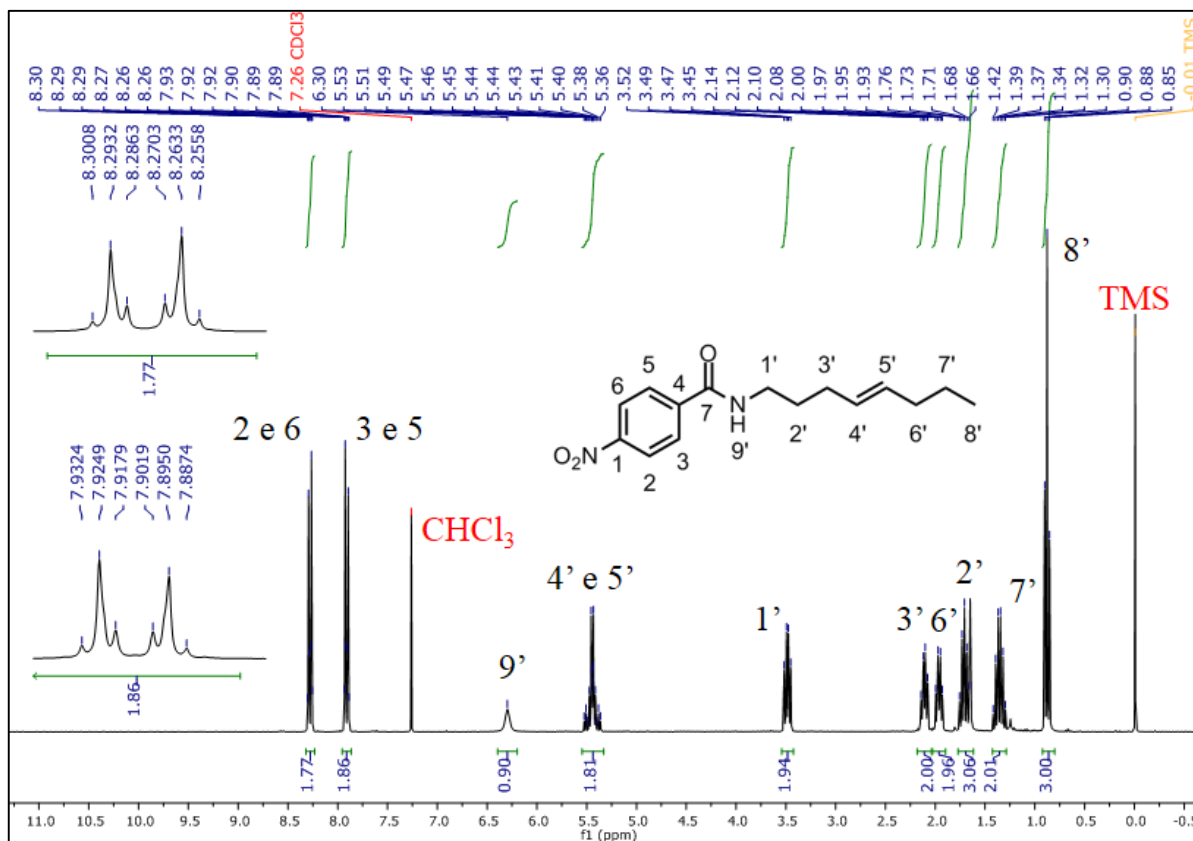


Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **29**.

Fonte: Do autor.

Além desses já citados, existem os hidrogênios presentes no anel aromático, os quais possuem sinais na região mais desblindada do espectro, tanto por possuírem dois grupos retiradores de elétrons conectados a ele, quanto pelo efeito anisotrópico. Entretanto, o que se observa é um fenômeno interessante, pois é relatado na literatura que os pares de hidrogênios observados em anéis *para*-dissubstituídos, como observado em H-6 e H-2 e H-5 e H-3, seriam equivalentes entre si. E, para isso, encontrar-se-ia tanto para H-6 e H-2, quanto para H-5 e H-3 um duplete com integral de valor 2 para estes sinais, mas o que se vê é um duplo tripleto aparente (ou dta) nos intervalos em 8,27 ppm para H-6 e H-2, $^5J_{\text{H}_2-\text{H}_5} = 2,2$ Hz; $^4J_{\text{H}_2-\text{H}_6} = 2,2$ Hz; $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8,9$ Hz; e 7,90 ppm para H-5 e H-3, $^5J_{\text{H}_3-\text{H}_6} = 2,1$ Hz; $^4J_{\text{H}_3-\text{H}_5} = 2,2$ Hz; $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 8,9$ Hz. Isso se deve ao fato do hidrogênio em H-2 sofrer uma influência magnética do campo B_0 aplicado diferente do hidrogênio H-6 (o mesmo para 3 e 5). O desdobramento discutido pode ser observado na Figura 41, em que demonstra a formação desse duplo duplete duplo. Os demais deslocamentos dos hidrogênios de **29** estão descritos na Tabela 10.

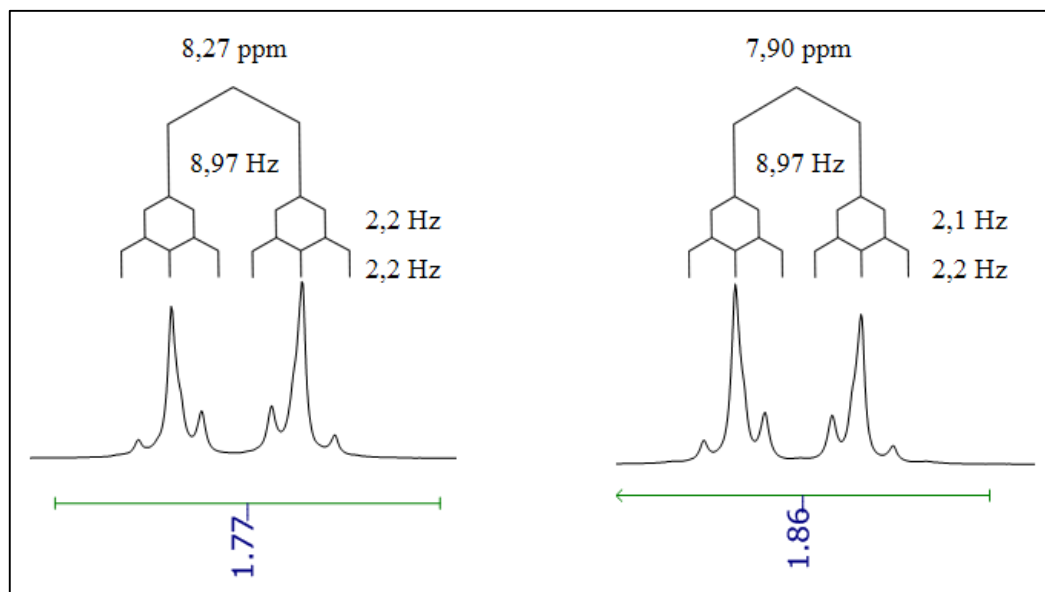


Figura 41 - Desdobramentos dos pares de hidrogênios H-2 e H-6 e H-3 e H-5.
Fonte: Do autor.

Tabela 10 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **29**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	dta	8,27	${}^5J = 2,2; {}^4J = 2,2; {}^3J = 8,9$
3 e 5	dta	7,90	${}^5J = 2,2; {}^4J = 2,1; {}^3J = 8,9$
9 ^o	s	6,30	-
4' e 5'	m	5,52-5,36	7
1 ^o	q	3,48	6,9
6 ^o	q (dt)	2,11	7,2
3 ^o	q (dt)	1,95	6,9
2 ^o	quint	1,70	7,1
7 ^o	sex	1,35	7,4
8 ^o	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^{13}C obtido para a amida **29**, mostrado na Figura 42, observa-se um sinal mais desblindado em 165,5 ppm referente ao carbono carbonílico C-7, um sinal em 149,6 ppm referente ao carbono ligado ao substituinte nitro e um sinal em 140,5 ppm atribuído ao C-4. Na região entre 131,8 e 123,9 ppm localiza-se os carbonos sp^2 C-6, C-5, C-3, C-2, C-5' e C-4', os quais foram atribuídos com o auxílio de espectros 2D. Com a análise do mapa de correlação Heteronuclear HSQC (${}^1\text{H} \times {}^{13}\text{C}$), apresentado na Figura 43, foi possível atribuir os sinais mais desblindados em 131,8 e 129,0 ppm para os hidrogênios dos carbonos C-4' e C-5', respectivamente. Ao sinal mais desblindado em 128,1 ppm, que apresenta intensidade similar àquele em 123,9 ppm, atribuiu-se aos carbonos C-2 e C-6, uma vez que estão *orto* a um grupo

fortemente retirador nitro. Os outros deslocamentos dos carbonos referentes à **29** estão descritos na Tabela 11.

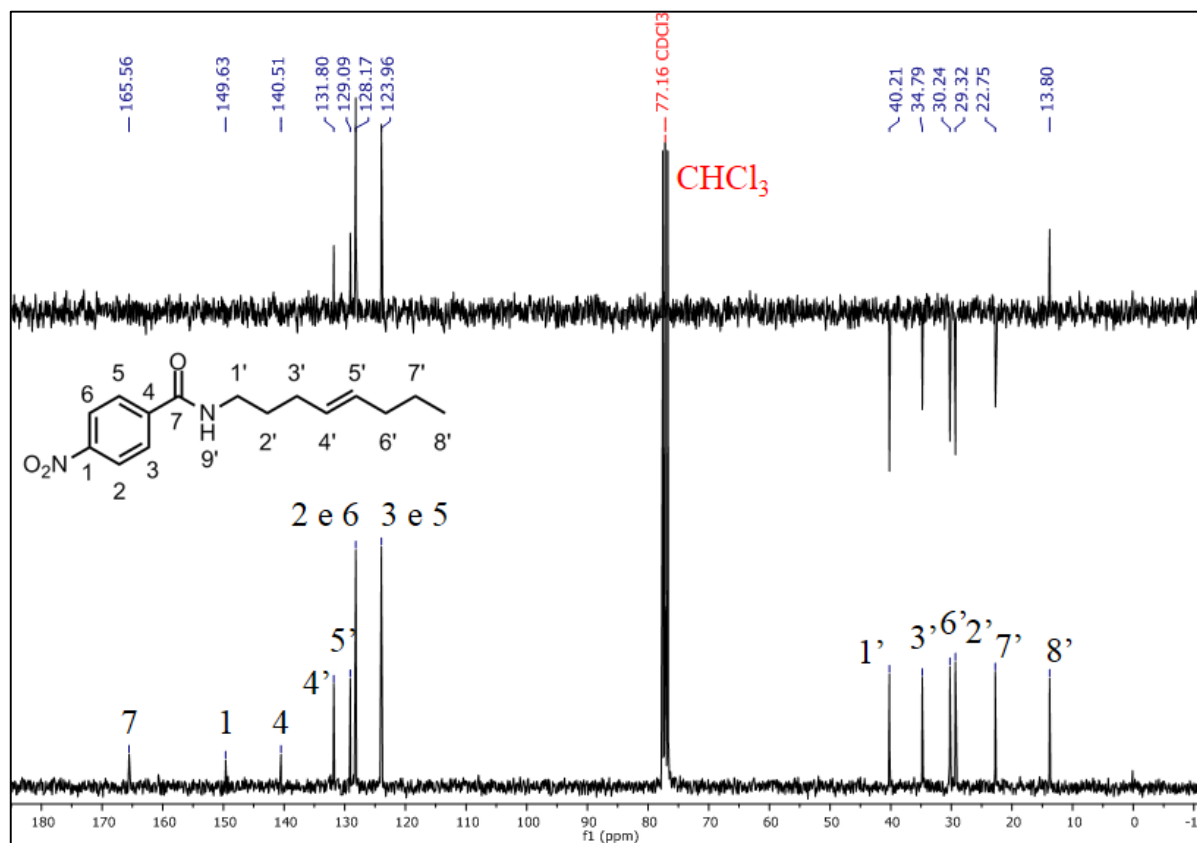


Figura 42 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro DEPT-135 (CDCl₃, 75 MHz) de **29**.
Fonte: Do autor.

Tabela 11 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **29**

C	δ (ppm)
7	165,5
1	149,6
4	140,5
4'*	131,8
5'*	129,0
2 e 6	128,1
3 e 5	123,9
1'	40,2
6'	34,7
3'	30,2
2'	29,3
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor. *Sinais intercambiáveis

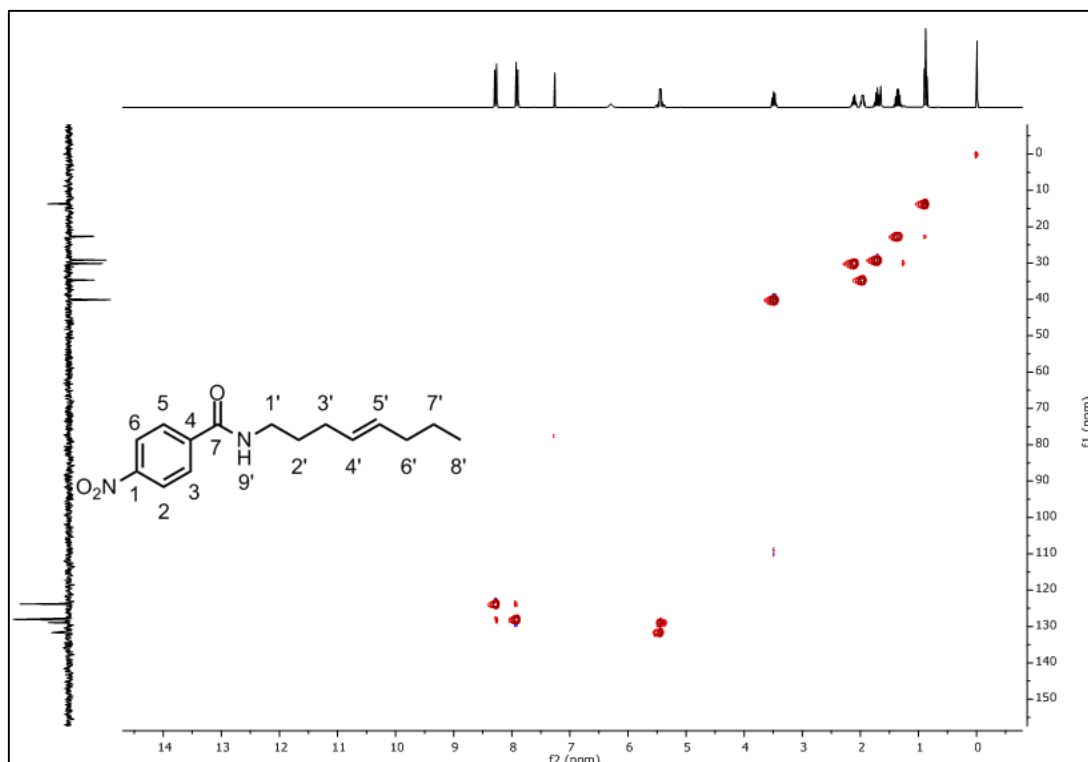


Figura 43 - Mapa de correlação Heteronuclear HSQC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) de **29**.
Fonte: Do autor.

6.3.3 Síntese dos análogos da classe éster com cadeia alquenífica

Dando continuidade ao preparo dos análogos do gibbilimbol B, fez-se as reações seguindo as condições descritas por Zhang e colaboradores (2015) (Figura 44), uma vez que essa metodologia se mostrou promissora devido ao seu bom rendimento relatado, não formação de subprodutos e o uso de condições brandas, sem necessidade de aquecimento ou catalisadores muito específicos (ZHANG, X.; GUO, S.; TANG, P., 2015). O mecanismo proposto para a reação foi dividido em duas partes, expostos nas Figuras 45 e 46, para facilitar a explicação.

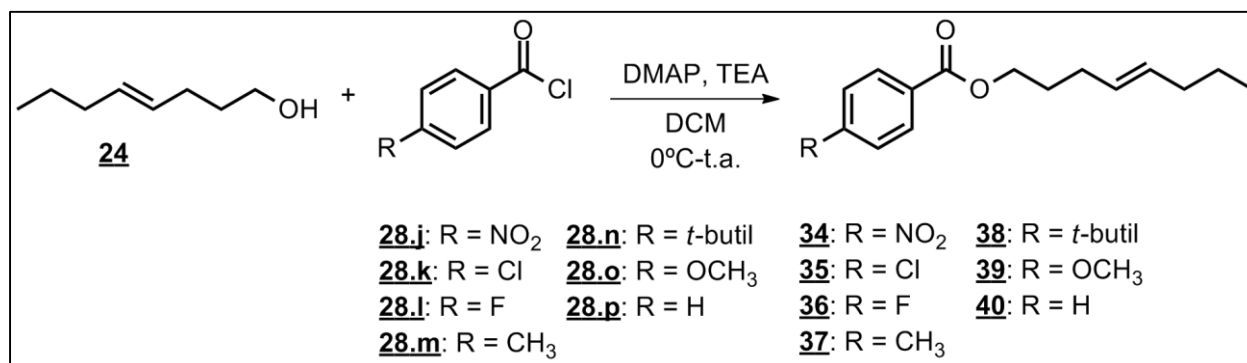


Figura 44 - Síntese dos análogos do tipo éster.
Fonte: Do autor.

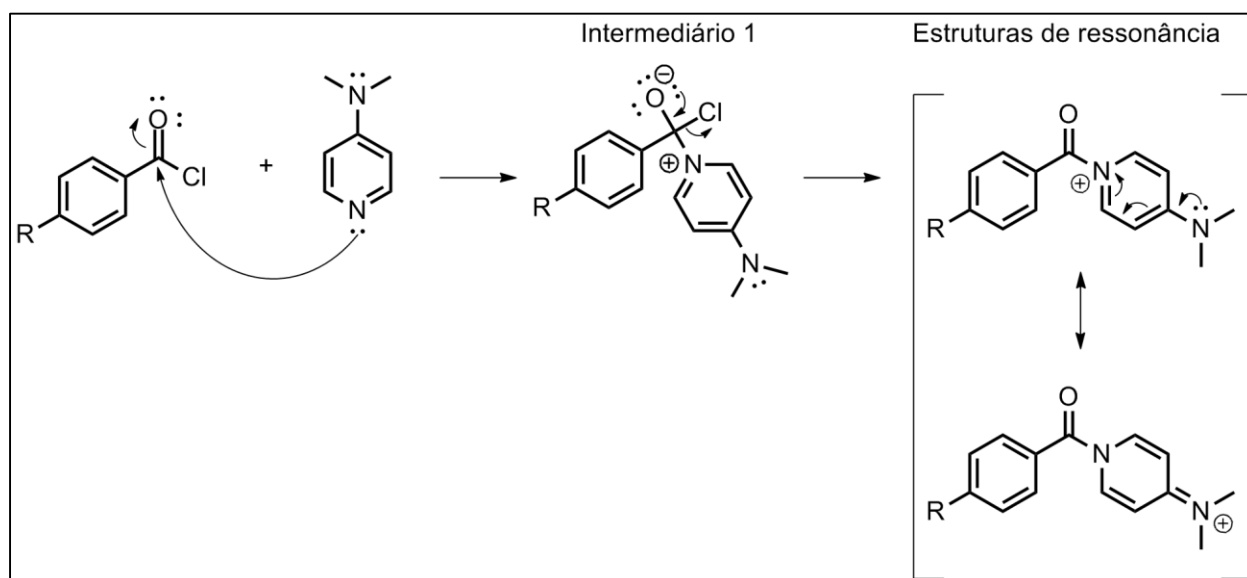


Figura 45 - Primeira parte do mecanismo proposto para a esterificação.
Fonte: Do autor.

A primeira etapa do mecanismo, apresentado na Figura 45, consiste no ataque do par de elétrons da dimetilaminopiridina (DMAP) à carbonila do cloreto de ácido, sendo possível observar a formação do intermediário 1. Destaca-se a função de ativação da carbonila que é desempenhada pela DMAP. Isso ocorre pois o par de elétrons do nitrogênio da piridina da DMAP é mais nucleofílico do que a hidroxila alcoólica. Desse modo, o ataque ocorre primeiro pelo DMAP até que se forme as estruturas de ressonância dos intermediários.

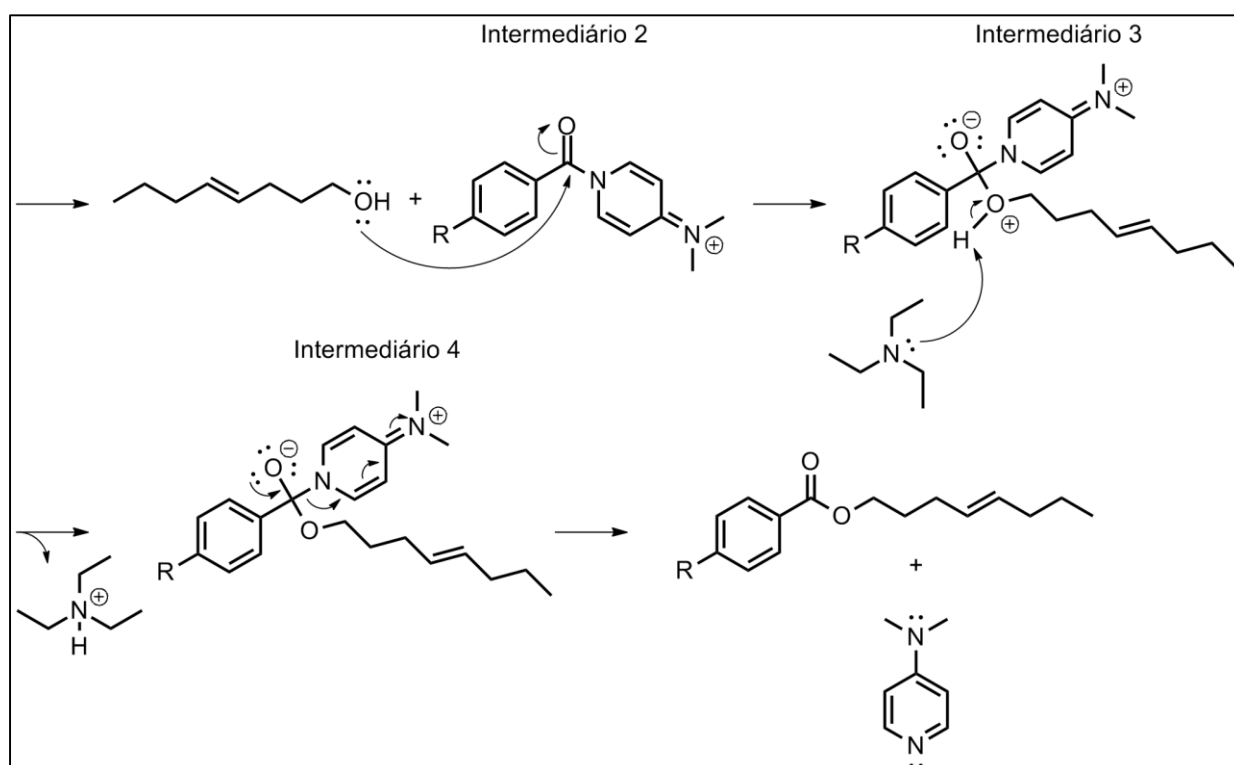


Figura 46 - Segunda parte para o mecanismo proposto para a esterificação.

Fonte: Do autor.

Na segunda parte do mecanismo, conforme mostrado na Figura 46, o carbono carbonílico é atacado pela hidroxila alcoólica, sendo essa, agora, o único nucleófilo presente no meio, uma vez que a trietilamina (TEA) é uma base conhecida por não possuir alto potencial nucleofílico. Dessa forma há, primeiramente, a formação da conexão C-O da função éster entre carbono carbonílico e o oxigênio proveniente do álcool, uma desprotonação promovida pela TEA e, por fim, uma etapa concertada dos pares de elétrons para que se forme o éster desejado, o ácido conjugado de amina terciária e a reconstituição da DMAP.

As reações de esterificação foram acompanhadas por CCD, onde foi possível observar o consumo do material de partida com o auxílio de uma solução de vanilina sulfúrica 2,5% (m/v; em etanol), a qual revelava o álcool reagente apresentando uma mancha de cor vermelha (Figura 47). A Tabela 12 abaixo reporta os rendimentos para cada análogo sintetizado, os quais foram muito aquém daqueles reportados na literatura.

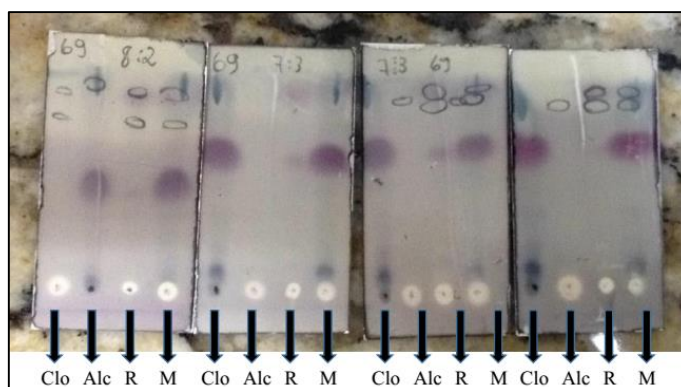


Figura 47 - Acompanhamento da reação de esterificação.

Legenda: a) Clo. Cloreto de ácido (**30.c**)

b) Alc. Álcool **24**

c) R. Reação

d) M. Ponto misto.

Fonte. Do autor.

Tabela 12 - Rendimento para as esterificações

Código	R	Rendimento (%)
34	NO ₂	10
35	Cl	6,2
36	F	6
37	CH ₃	4
38	<i>t</i> -butil	5
40	H	7

Fonte: Do autor.

Escolheu-se descrever e discutir os espectros do análogo nitrado. Ressalta-se que os espectros de absorção na região do infravermelho e de RMN de ^1H e RMN ^{13}C dos análogos dos outros ésteres possuem um padrão similar ao de **34**, conforme mostrado na Figura 48, e por isso, será apresentado o espectro de apenas um análogo e uma explicação que se aplica a todos os outros, exceto quando notificado o contrário. Os demais espectros encontram-se em anexo.

No espectro na região do infravermelho de, conforme mostrado na Figura 48, pode-se observar a banda característica de estiramento C=O de carbonilas de éster em 1721 cm^{-1} , além daquelas em 1268 e 1014 cm^{-1} , referentes aos estiramentos C-C-O e O-C-C.

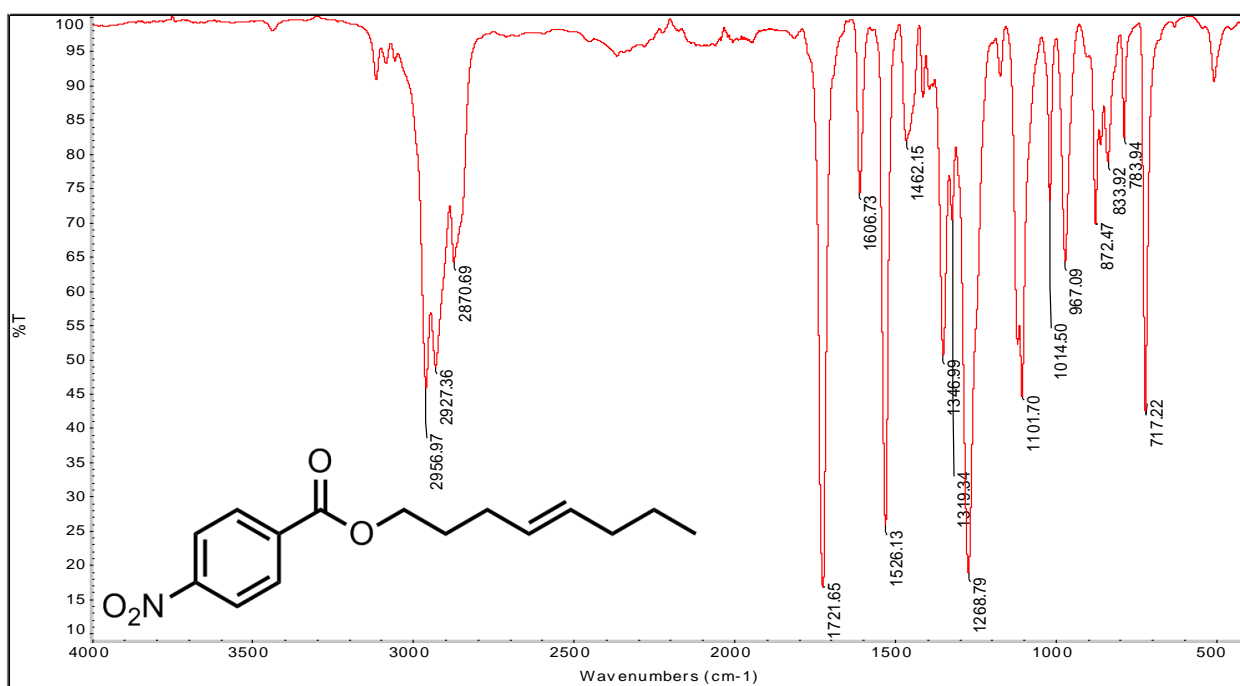


Figura 48 - Espectro na região do infravermelho de **35**.

Fonte: Do autor.

O espectro de RMN de ^1H , mostrado na Figura 49, possui um padrão similar ao da amida **29**, em que a principal diferença é o deslocamento e a multiplicidade dos sinais dos hidrogênios de $\text{H}1'$, sendo que nesse caso se desdobra num triplete com $J_{\text{H}1'-\text{H}2'} = 6,6\text{ Hz}$, em $4,37\text{ ppm}$, ou seja, mais desblindado do que na amida. Os hidrogênios aromáticos 2 e 6 e 3 e 5 foram atribuídos aos dois duplos dupletos, um para o par de hidrogênios H-2 e H-6, $^3J_{\text{H}2-\text{H}6} = 9,0\text{ Hz}$, e outro para H-3 e H-5, $^3J_{\text{H}3-\text{H}5} = 9,0\text{ Hz}$.

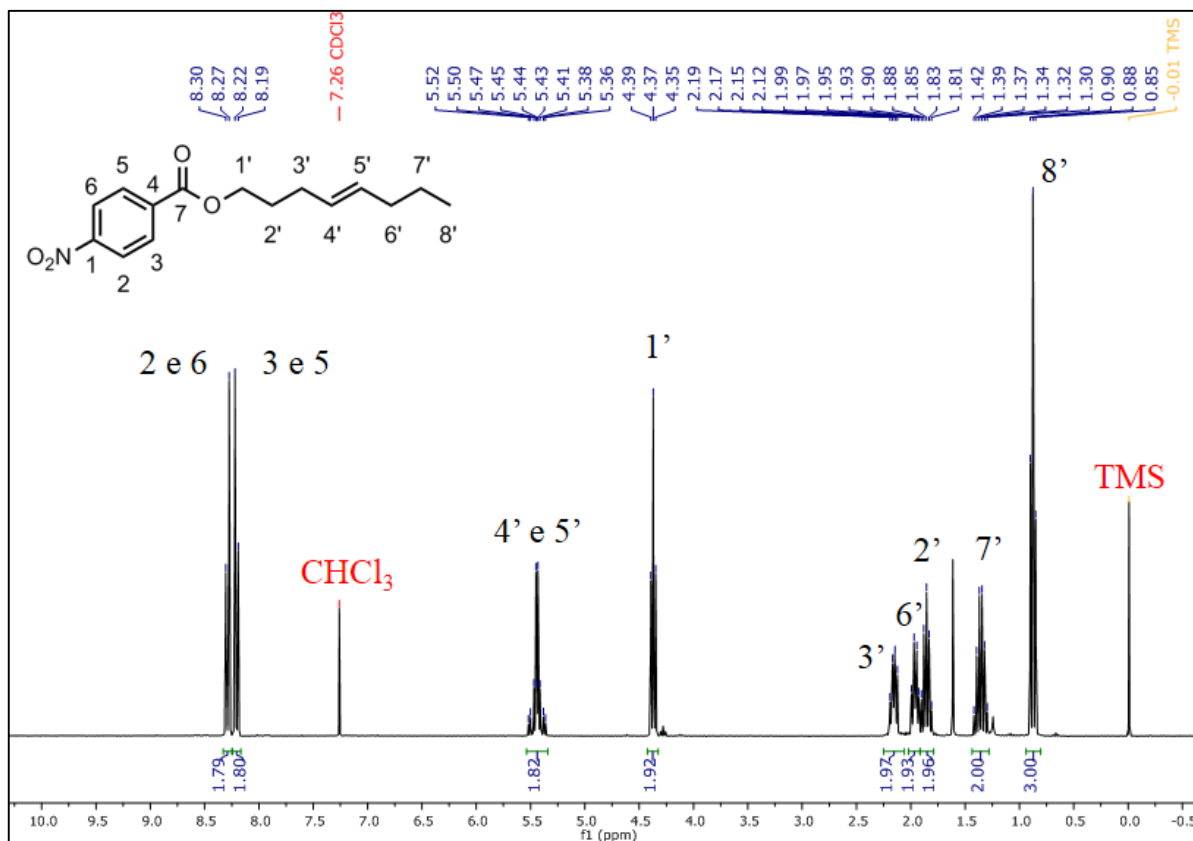


Figura 49 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **34**.

Fonte: Do autor.

Tabela 13 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **34**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	dd	8,29	9,0
3 e 5	dd	8,20	9,0
4' e 5'	m	5,52-5,36	-
1'	t	4,37	6,6
6'	q (dt)	2,15	7,0
3'	q (dt)	1,95	6,9
2'	quint	1,85	6,5
7'	sex	1,35	7,5
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^{13}C , apresentado na Figura 50, é possível notar o mesmo efeito promovido pela maior desblindagem do oxigênio. Os demais deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios e os carbonos de **34** podem estar na Tabela 13 e 14, respectivamente.

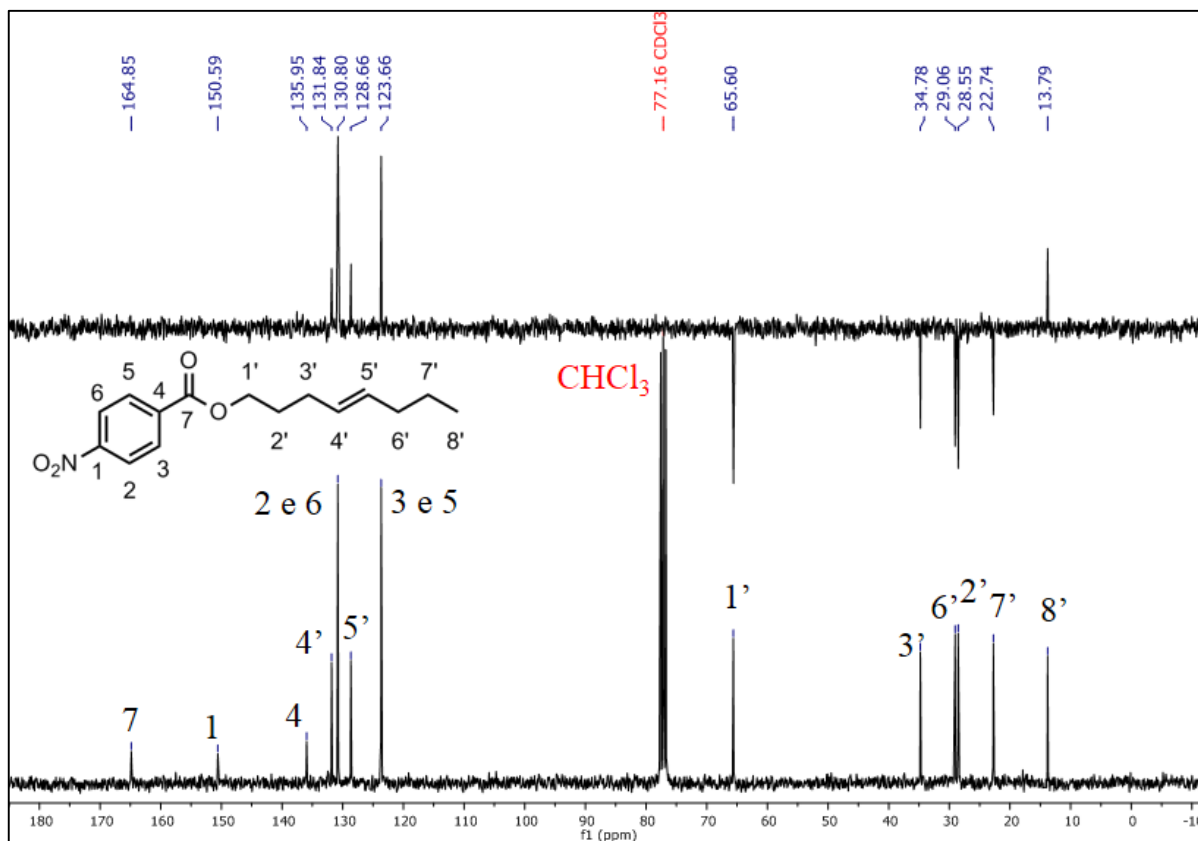


Figura 50 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 (CDCl₃, 75 MHz) de **34**.

Fonte: Do autor.

Tabela 14 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **34**

C	δ (ppm)
7	164,8
1	150,5
4	135,9
4'	131,8
2 e 6	130,8
5'	128,6
3 e 5	123,6
1'	65,6
6'	34,7
3'	29,0
2'	28,8
7'	22,7
8'	13,7

Fonte: Do autor.

6.3.4 Síntese dos ésteres alquênlicos por esterificação de Fischer

Como alternativa para maiores rendimentos, optou-se pela esterificação de Fischer. As reações de esterificação foram realizadas de acordo o relatado por Owen e colaboradores (2002). A alteração feita consiste na proporção estequiométrica do álcool, em que no caso desse trabalho

optou-se por usar 1,2 equivalentes em relação a 1 equivalente do ácido carboxílico, uma vez que o álcool era sintetizado e não comprado (Figura 51).

A reação foi realizada na presença de ácido sulfúrico como catalisador, tolueno como solvente e a uma temperatura fixa de 95°C. O modo de acompanhamento da reação se deu da mesma forma já descrita.

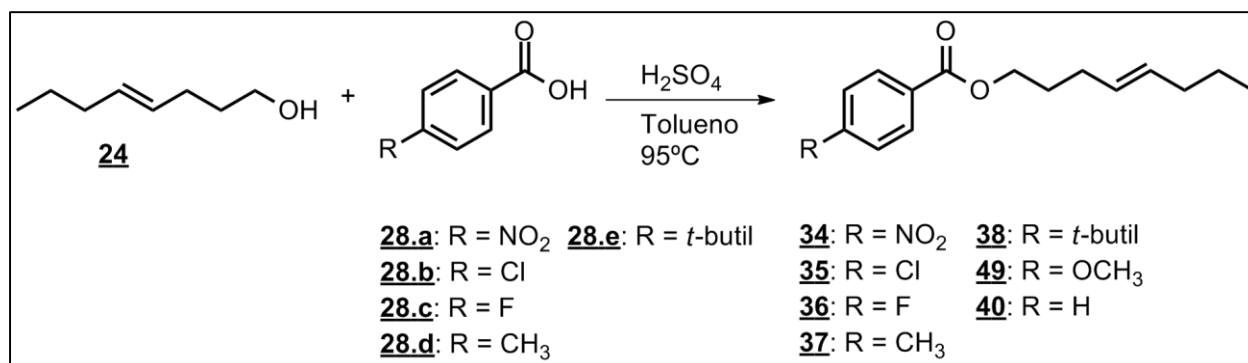


Figura 51 - Esterificação de Fischer para os análogos do gibbilimbol B.

Fonte: Do autor.

A Tabela 15 abaixo mostra uma comparação entre os valores encontrados pelo procedimento empregado anteriormente para a síntese dos ésteres e a clássica esterificação de Fischer (ZHANG, X.; GUO, S.; TANG, P., 2015; OWEN, et al., 2002).

Tabela 15 - Comparação entre as metodologias sintéticas utilizadas para síntese dos ésteres

Código	R	Rendimentos das esterificações (%)	
		Esterificação (Fischer)	Esterificação (Zhang)
34	NO ₂	40	10
35	Cl	17	6,2
36	F	30	6
37	CH ₃	79	4
38	<i>t</i> -butil	60	5
39	OCH ₃	29	-
40	H	12	7

Fonte: Do autor.

Nota-se na Tabela 14 que até os menores rendimentos encontrados para alguns substituintes na esterificação de Fischer, superam os maiores obtidos pelo método anterior. Quando observou-se os melhores resultados, optou-se por empregar a reação de Fischer para os demais e inclusive sintetizar o análogo metoxilado apenas pela reação de Fischer.

A reação de Fischer é também conhecida como síntese de ésteres catalisada por ácido e o seu mecanismo está proposto na Figura 52. A primeira etapa consiste na ativação da carbonila

promovida pela abstração do próton do ácido sulfúrico pelo oxigênio carbonílico. A etapa seguinte consiste no ataque da hidroxila alcoólica ao carbono carbonílico e uma consequente quebra da ligação π entre C-O, sendo que este par de elétrons fica com o átomo mais eletronegativo, o oxigênio, portanto. Na sequência, no intermediário tetraédrico, ocorre prototropismo e o hidrogênio que antes estava conectado ao oxigênio do álcool é removido pela hidroxila adjacente, pertencente ao ácido carboxílico. A última etapa consiste na recuperação do catalisador e na eliminação da água, formando o éster desejado.

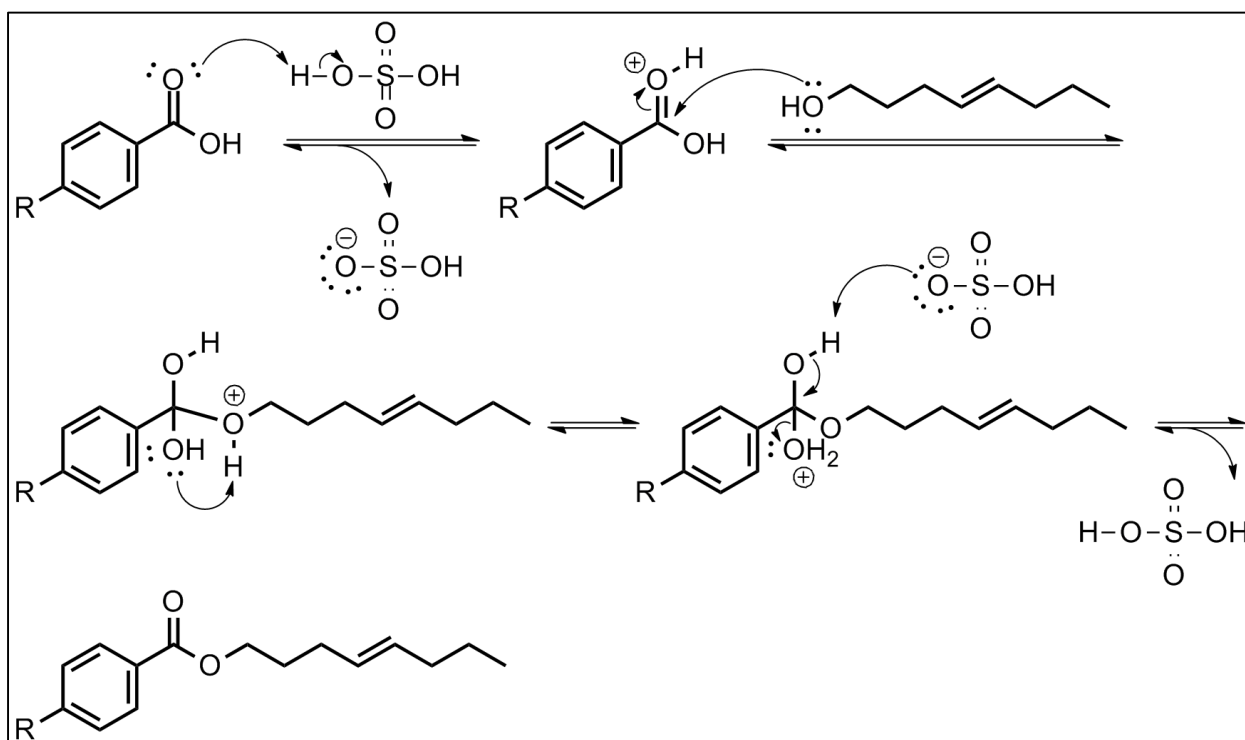


Figura 52 - Mecanismo proposto para a esterificação de Fischer
Fonte: SOLOMONS 10ª Edição.

6.3.5 Síntese dos ésteres alquílicos por esterificação de Fischer

Para a síntese dos ésteres alquílicos Figura 53 utilizou-se também a esterificação de Fischer, uma vez que ela demonstrou resultar em melhores rendimentos. Escolheu-se o ácido *para*-nitrobenzoico como substrato para discussão.

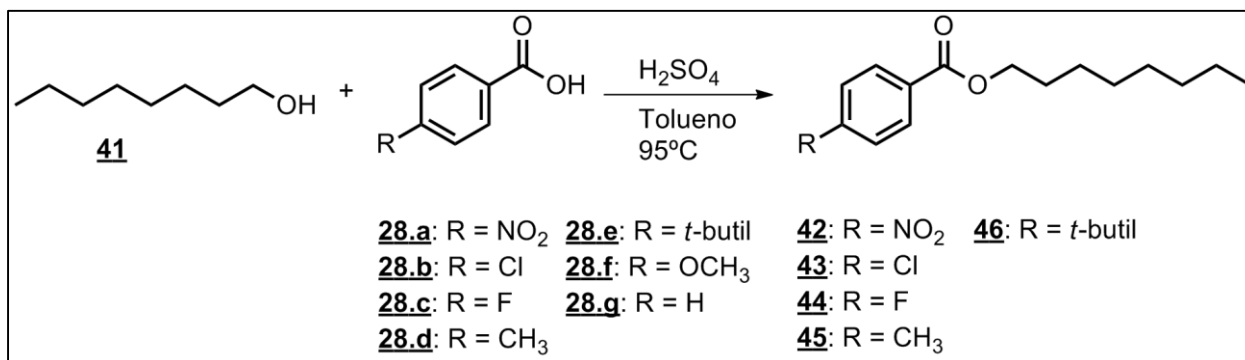


Figura 53 - Esquema geral para reação de esterificação utilizando octanol.
Fonte: Do autor.

Essa reação foi feita exatamente como descrito para os ésteres alquênlicos e acompanhada por CCD, com eluente 9:1, hexano: acetato de etila e revelada com vanilina sulfúrica 2,5% (m/v; em etanol) (Figura 54). Os rendimentos das reações podem ser observadas na Tabela 16.

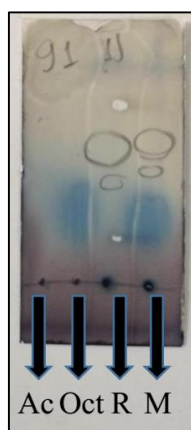


Figura 54 - Cromatoplaça para síntese dos ésteres alquênlicos
Legenda: a) Ac. Ácido carboxílico
b) Oct. Octanol
c) R. Reação
d) M. Ponto misto
Fonte: Do autor.

Tabela 16 - Rendimentos para esterificações utilizando-se octanol

Código	R	Rendimento (%)
42	NO ₂	39
43	Cl	54
44	F	59
45	CH ₃	12
46	<i>t</i> -butil	12

Fonte: Do autor.

Um fato interessante é que os maiores rendimentos foram obtidos quanto o substituinte era um grupo desativadores do anel aromático, com destaque para aqueles descrito como desativadores fracos, que são os halogênios. Algumas hipóteses podem ser construídas para

justificar o observado. Uma delas consiste no fato de que os grupos doadores de elétrons (ativadores do anel), nesse caso CH_3 e *t*-butil, doam densidade eletrônica para o carbono situado na posição *para*. Isso pode fazer com que o carbono carbonílico fique com um pouco mais de densidade eletrônica dificultando ou desmotivando o ataque nucleofílico promovido pela hidroxila alcoólica, como descrita no mecanismo da Figura 53.

Nos espectros na região do infravermelho, mostrado na Figura 55, de **42** é possível observar as bandas referentes aos estiramentos axiais das ligações C-H dos carbonos alifáticos no intervalo de 2956 a 2860 cm^{-1} , a banda característica do estiramento da ligação C=O de carbonila em 1720 cm^{-1} e, em 1318 cm^{-1} a banda referente à ligação C-O em éster.

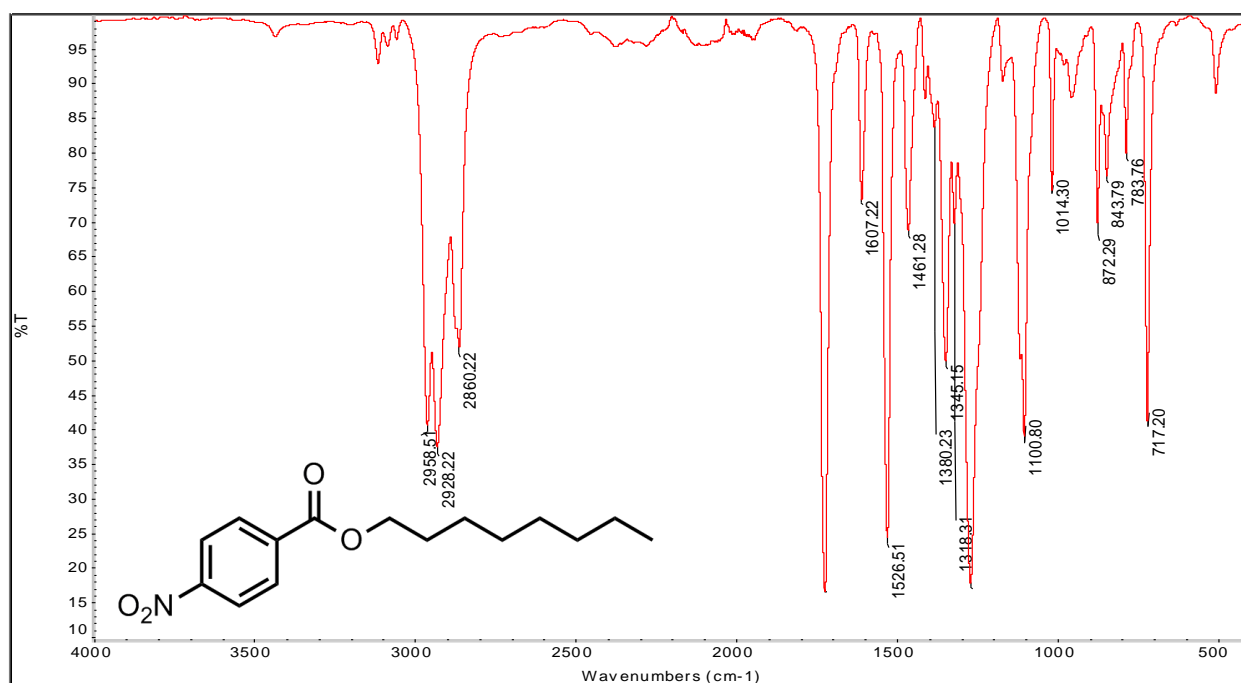


Figura 55 - Espectro na região do infravermelho de **42**.

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^1H de **42** da Figura 56 observa-se dois dupletos na região de aromáticos, sendo um deles referente aos hidrogênios equivalentes 2 e 6, em $8,29\text{ ppm}$, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_6} = 9,0\text{ Hz}$, e o outro em $8,19\text{ ppm}$, referente aos hidrogênios 3 e 5, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_5} = 9,0\text{ Hz}$. Já na região mais blindada dos espectro observam-se dois multipletos, um no intervalo de $1,51\text{-}1,31\text{ ppm}$, referente aos hidrogênios H-3', H-4', H-5' e H-6', e outro no intervalo de $0,97\text{-}0,87$, referente aos hidrogênios H-7' e H-8'. Os demais sinais podem ser observados na Tabela 17.

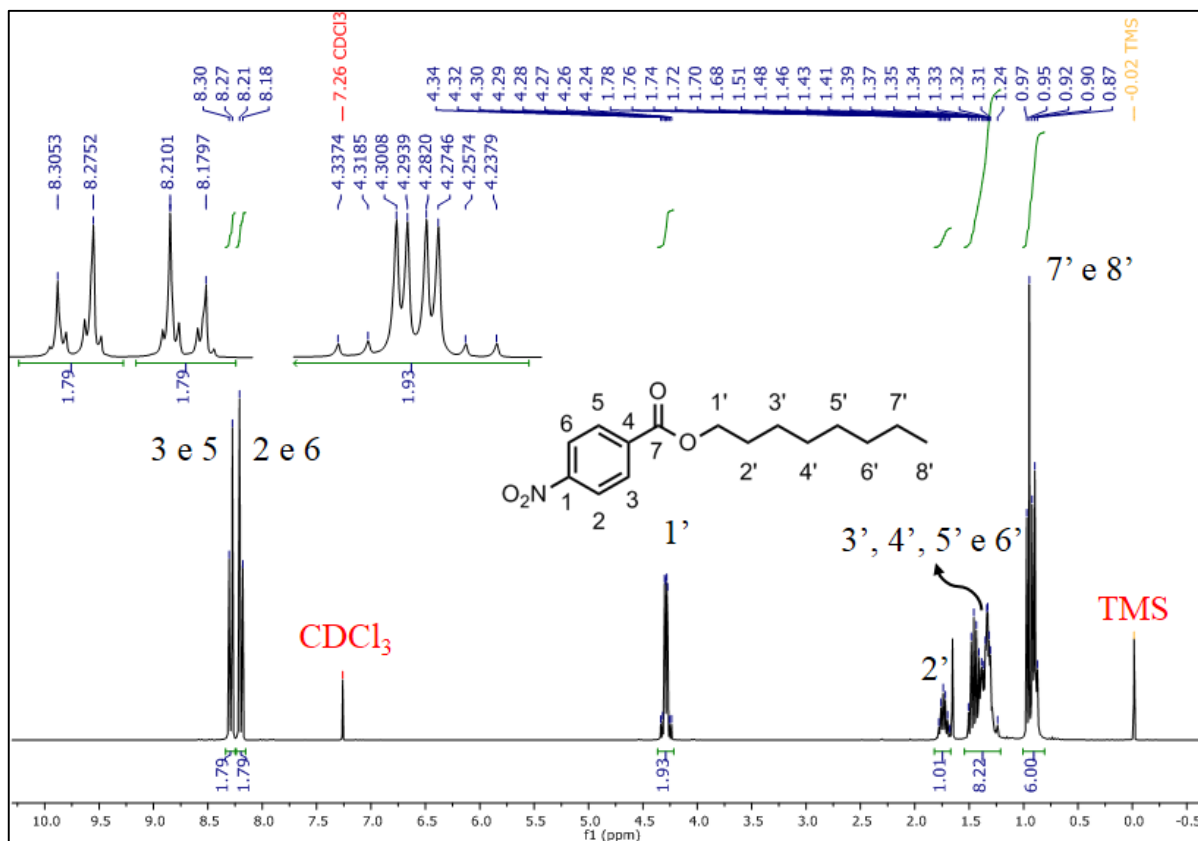


Figura 56 - Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **42**.

Fonte: Do autor.

Tabela 17 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **42**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	d	8,29	$^3J = 9,0$
2 e 6	d	8,19	$^3J = 9,0$
1'	m	4,28	-
2'	m	2,15	$^3J = 6,0; ^4J = 12$
3', 4', 5' e 6'	m	1,51-1,31	-
7' e 8'	m	0,97-0,87	-

Fonte: Do autor.

No espectro de RMN de ^{13}C de **42** representado na Figura 57 observa-se os sinais dos carbonos mais desblindados C-7, C-1 e C-4 referentes aos carbonos não hidrogenados, sendo C-7 o carbonílico, C-1 e C-4 referente aos carbono na posição ipso, C-1 ligado ao grupo nitro e C-4 à carbonila. Os demais sinais foram adicionados na Tabela 18.

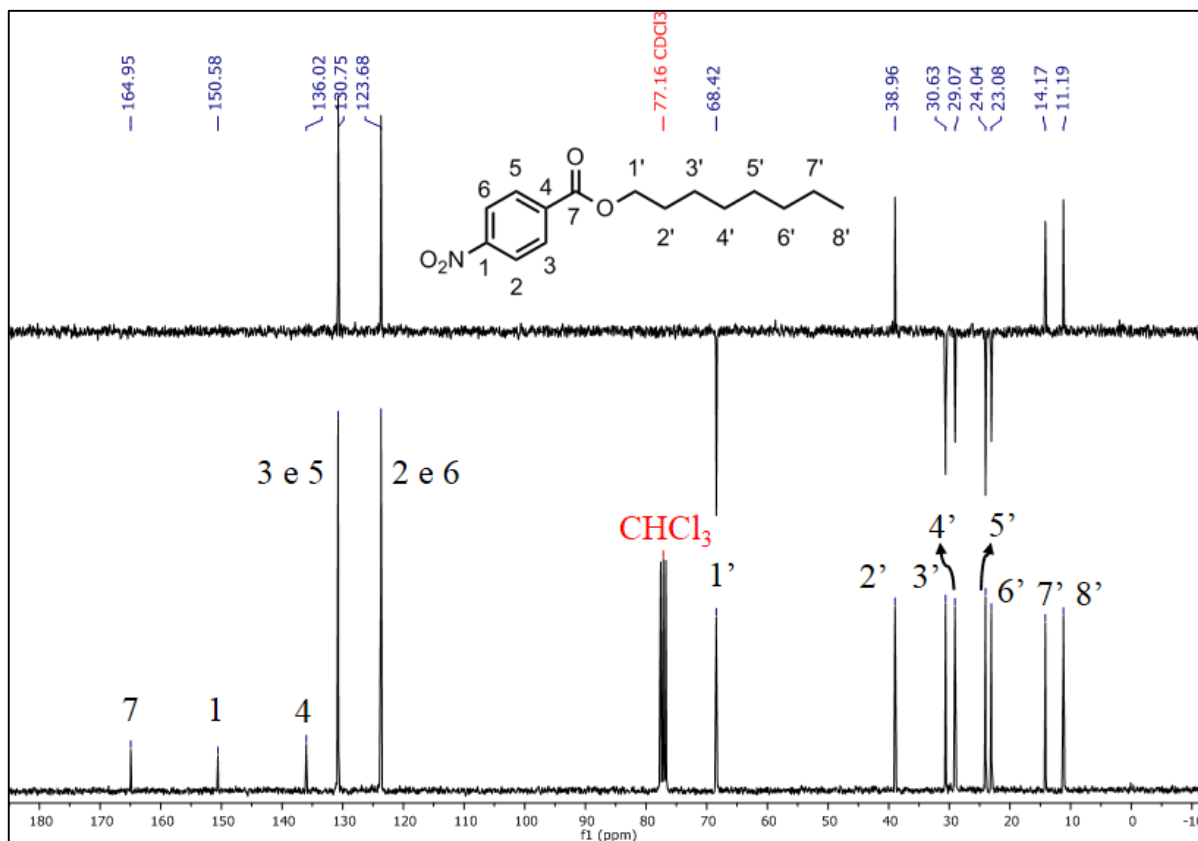


Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 75 MHz) de **42**.

Fonte: Do autor.

Tabela 18 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **42**

C	δ (ppm)
7	164,9
1	150,5
4	136,0
3 e 5	130,7
2 e 6	123,6
1'	68,4
2'	38,9
3'	30,6
4'	29,0
5'	24,4
6'	23,0
7'	14,1
8'	11,1

Fonte: Do autor.

6.4 Resultado da avaliação biológica frente às formas epimastigotas do *T. cruzi*

Na **Tabela 19** estão dispostos os resultados da avaliação da atividade tripanocida e da citotoxicidade das substâncias sintetizadas neste trabalho. A avaliação da atividade antiparasitária

foi feita utilizando-se as formas epimastigotas, aquelas encontradas no trato digestório do inseto vetor. A avaliação da citotoxicidade foi feita em células H9c2.

Tabela 19 - Avaliação da atividade tripanocida e da citotoxicidade das substâncias sintetizadas

Substância	Classe	R	Insat.	CI ₅₀ (epi.)	CC ₅₀ (cel. H9c2)	IS
29	A	NO ₂	Sim	97,41 ± 7,02	354,64 ± 17,0	3,64
30	A	Cl	Sim	164,91 ± 16,5	>751,9	>4,56
31	A	F	Sim	185,30 ± 24,8	689,3 ± 40,9	3,72
32	A	<i>t</i> -butil	Sim	139,71 ± 4,0	>695,75	>4,98
33	A	OCH ₃	Sim	212,69 ± 9,0	>763,55	>3,59
34	E	NO ₂	Sim	930,34 ± 98,08	>768,49	>1
35	E	Cl	Sim	378,35 ± 12,2	>479,13	>1,98
36	E	F	Sim	1.390,28 ± 73,9	>768,49	>1
37	E	CH ₃	Sim	355,03 ± 42,7	>809,46	>2,28
38	E	<i>t</i> -butil	Sim	373,06 ± 32,1	>690,16	>1,85
39	E	OCH ₃	Sim	276,54 ± 14,6	>760,48	>2,75
40	E	H	Sim	574,64 ± 27,1	>857,70	>1,49
42	E	NO ₂	Não	174,34 ± 35,4	>714,79	>4,1
43	E	Cl	Não	195,81 ± 2,7	595,26 ± 28,2	>3,04
44	E	F	Não	208,58 ± 9,7	771,74 ± 30,1	3,7
45	E	CH ₃	Não	174,14 ± 11,8	>804,52	>4,62
46	E	<i>t</i> -butil	Não	234,43 ± 6,4	550,91 ± 8,1	2,35
Benznidazol				54,87 ± 0,5	>768,49	>14

Legenda: a) A: Amida;
 b) E: Éster.
 c) Insat.: insaturação
 d) CI₅₀ e CC₅₀ avaliados em µM.
 e) I.S. Índice de seletividade

Fonte: Do autor.

É possível notar que as amidas insaturadas possuem uma atividade mais pronunciada quando comparadas aos ésteres insaturados. Um dos motivos que justificam este resultado pode estar relacionado ao fato de que as amidas possuem menor labilidade do que os ésteres, devido ao par de elétrons livre do nitrogênio que deixam o carbono carbonílico menos eletrofílico (PATRICK, 2017).

Alguns fatores avaliados para candidatos líderes é um perfil de CI₅₀ < 10 µM e biodisponibilidade plasmática. Isso pode inviabilizar a classe dos ésteres. Esta é uma provável justificativa das menores atividades dos ésteres, uma vez que eles são mais susceptíveis à hidrólise (LOSET et al., 2015).

Entretanto, observa-se que os ésteres saturados mostraram uma atividade melhor do que os ésteres insaturados, levando a entender que a instauração na posição 4' da cadeia alquenílica dos análogos da função éster diminui a atividade tripanocida dessas substâncias. Entretanto, a alta labilidade pode possuir um fator discriminante para os análogos ésteres com insaturação, pois eles

podem estar sendo hidrolisados num local onde a dupla ligação não possui uma função biológica significativa para a atividade antiparasitária.

6.4.1 Influência do grupo substituinte no anel aromático na atividade antiparasitária

Mesmo os ésteres insaturados apresentando uma atividade tripanocida consideravelmente menor, o efeito citotóxico observado para todos eles foram melhores do que o observado para as amidas e para quase todos ésteres saturados, independente de qual substituinte.

Dentre os substituintes analisados, destacaram-se aqueles que possuem o grupo nitro, o qual já é conhecido por possuir um efeito antiparasitário e, inclusive, está presente no benznidazol (LOPES et al., 2011). Entretanto, o seu efeito tóxico em células H9C2 foi o maior dentre os demais observados.

Os que apresentaram o melhor IS da série foram a amida com substituinte *t*-butil e o éster saturado com o substituinte metila. Isso pode significar que a lipofilicidade do substituinte também possui um fator importante na atividade desses análogos, como sugerido pelo trabalho de Varela e colaboradores (2017).

Ao se comparar os halogênios cloro e flúor, o destaque é das amidas que apresentam uma potência de, pelo menos, 2 vezes maior do que os ésteres quando o substituinte é o cloro e é 7,5 vezes mais ativa no análogo fluorado. E quando é analisado o perfil citotóxico, as amidas também se destacam para ambos os substituintes com CC_{50} de 751,9 para o cloro e de 689,3 para flúor, enquanto que os ésteres possuem $CC_{50} = 378,35$ e 1390,28, para cloro e flúor, respectivamente.

Quanto ao efeito do substituinte metoxila, para ambas as funções notou-se uma atividade tripanocida considerável. Na literatura é relatado que a amida que possui a metoxila na posição *para* demonstra maior potência do que a do similar éster em, pelo menos, duas vezes frente às formas tripomastigotas (VARELA et al., 2018). Neste presente trabalho, o resultado encontrado mostrou que a amida metoxilada possui maior atividade nas formas epimastigotas do parasito em 1,3 vezes se comparada ao éster metoxilado. E ainda, ambos análogos não apresentaram efeito citotóxico notável, enquanto que a amida relatada na literatura apresenta tal efeito tóxico.

Estes resultados sugerem que na presença da dupla ligação, os análogos pertencentes à função das amidas se apresentam como melhores candidatos a serem estudadas com mais detalhes.

Alguns parâmetros a serem estudados e planejados é a variação da posição e da quantidade das insaturações. Sabe-se que a potência antiparasitária é o principal fator a se otimizar, entretanto o perfil citotóxico também deve ser levado em consideração, pois uma boa seletividade determinará a possibilidade de se ter um líder da série.

Uma outra abordagem estratégica que pode ser feita é a terapia combinatória, utilizando-se o fármaco benznidazol juntamente a um análogo do gibbilimbol, com o intuito de potencializar principalmente a potência (CARTELAIN e LOSET, 2011).

7 METODOLOGIAS

Foram divididas em subseções, iniciando-se pelos equipamentos, seguidos das metodologias sintéticas e, por fim, as metodologias biológicas.

7.2 Equipamentos e materiais

O diclorometano (DCM) e a *N,N*-dimetilforammida (DMF) foram armazenados em frascos munidos de peneiras moleculares 4Å ativadas em mufla (250°C, por 15-24h) e mantidas em dessecadores sob vácuo antes do uso (BURFIELD; SMITHERS, 2009).

O tetraidrofurano (THF) foi destilado em coluna tipo Vigreux e secado por meio da metodologia Na⁰/Benzofenona (BURFIELD; SMITHERS, 2009).

As cromatoplacas (CCD) utilizadas continham as seguintes especificações: sílica gel 60 G de 0,20 mm de espessura, em base de alumínio e indicador de fluorescência UV 254. As placas foram visualizadas sob luz ultravioleta em comprimentos de onda 254 nm. Quando da necessidade de se usar um revelador, este foi detalhado junto à metodologia.

As purificações foram realizadas por cromatografia em coluna de sílica, em que se empregou sílica-gel 60 230-400 Mesh® - 0,200 a 0,360 nm), e placa preparativa de vidro 15 mm x 15 mm de comprimento e largura, com 5 mm de espessura de camada de sílica, confeccionadas no próprio laboratório.

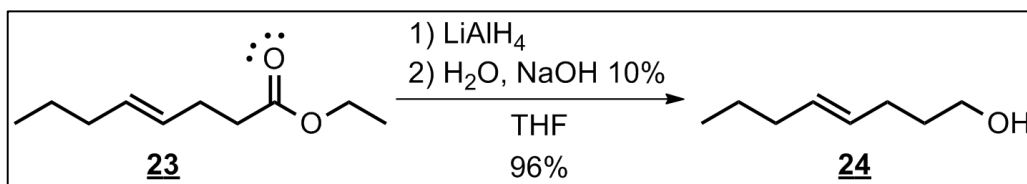
Os espectros de absorção na região do infravermelho foram realizados no espectrofotômetro *Thermo Scientific Nicolet-iS50* e os valores foram obtidos em número de onda (*wavenumbers*, cm⁻¹). As análises foram realizadas no Laboratório de Análise Química de Fármacos, na unidade II Unifal-MG, Santa Clara.

Os espectros de RMN foram realizados no espectrômetro *Bruker AC-300*, operando a 300 MHz para RMN de ¹H e 75 MHz para ¹³C, locado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, no Campus II da Unifal-MG.

Os testes biológicos para investigação do potencial tripanocida foram feitos em colaboração com o professor Ivo Santana Caldas, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais.

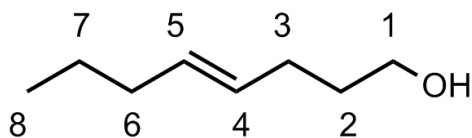
7.3 Metodologias sintéticas

7.3.1 Procedimento para a síntese do (*E*)-4-octenol (VYVYAN et al., 2002)



A um balão bitubulado de fundo redondo recém retirado da estufa à 110 °C, munido de agitação magnética e sob atmosfera inerte de argônio, adicionou-se 1,450 g de LiAlH₄ (38,214 mmol, 1,3 equivalente). Em seguida, com ajuda de uma seringa, adicionou-se cuidadosamente 60 mL de THF seco através do septo presente na boca do balão. Na sequência, foi adicionada, gota a gota, uma solução contendo 5,7 mL de (*E*)-4-octenoato de etila (29,395 mmol) em 15 mL de THF seco ao sistema reacional, enquanto o balão era mantido à temperatura de 0°C. Após a adição, a reação foi deixada a aclimatar em temperatura ambiente e mantida sob agitação durante a noite. Como não foi possível identificar a presença do material de partida em cromatografia em camada delgada, uma vez que essa substância não absorve no comprimento de onda na região do ultravioleta, não foi possível avaliar seu consumo e optou-se por deixar a reação por 24 horas, como relatado por Vyvyan e colaboradores (2001). Decorrido esse tempo, adicionou-se solução aquosa de NaOH 10% e H₂O gelada até a formação de um precipitado branco, caracterizando o consumo total do excesso de hidreto. Após filtração desse precipitado, o resíduo foi lavado com solução saturada de NaCl_(aq) e o THF evaporado sob pressão reduzida. Posteriormente o resíduo foi extraído com 3x de 10 mL de acetato de etila (ou diclorometano), o qual foi evaporado sob pressão reduzida para render 3,619 g (96%) de um líquido incolor (**24**) e que foi utilizado nas etapas subsequentes sem prévia purificação.

7.3.1.1 Dados de caracterização de (*E*)-4-octen-1-ol (**24**)



Fórmula molecular: C₈H₁₆O

MM: 128,212 g.mol⁻¹

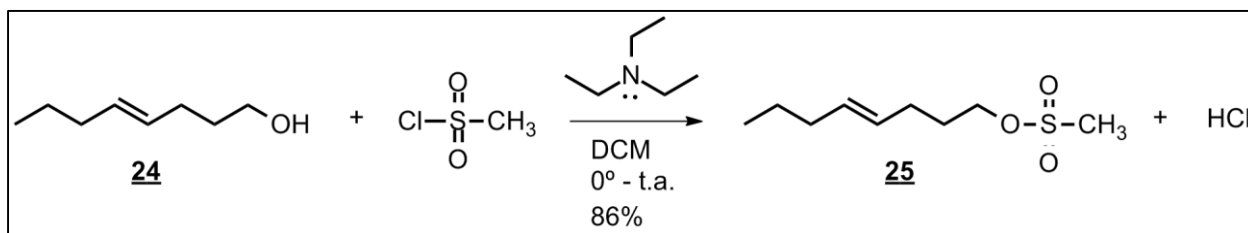
Aspecto: Líquido incolor

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3329 (O-H.), 2927 (C-H sp²), 1055 (C-OH), 965 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 5,49-5,35 (m, 2H); 3,63 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 2,10-2,04 (m, 2H); 1,98-1,92 (m, 2H); 1,62 (quint, *J* = 6,5 Hz, *J* = 14,1 Hz, 2H), 1,35 (sex, *J* = 7,4 Hz, *J* = 14,6 Hz, 2H), e 0,87 (t, *J* = 7,3, 3H).

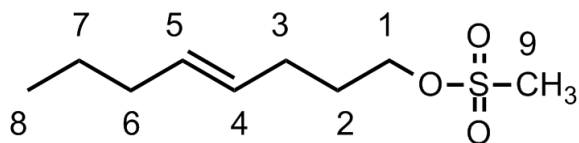
RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 131,1; 129,7; 62,6; 34,7; 32,5; 29,0; 22,7; e 13,7.

7.3.2 Procedimento para a síntese do metanossulfonato de (*E*)-4-octen-1-ila (CROSSLAND R.K.; SERVIS, K.L., 1970)



A um balão de fundo redondo, contendo 3 mL DMC, em banho de gelo a 0°C e munido de agitação magnética foi adicionado 2 g (15,599 mmol, 1 equivalente.) de **24**, e 4,34 mL de trietilamina (31,198 mmol, 2 equivalentes). Posteriormente, 2,414 mL (2 equivalentes) de cloreto de metanossulfonila foi adicionado gota a gota ao balão contendo o sistema reagente ainda a 0°C. O monitoramento da reação se deu por cromatografia em camada delgada de sílica (CCD, eluente 8:2; hexano : acetato de etila), com o uso de solução reveladora de permanganato de potássio 0,75% e vanilina sulfúrica 2,5% (m/v; em etanol). Ao se determinar o fim da reação, seguiu-se para a elaboração. O resíduo da reação foi filtrado e lavado 20 mL de solução saturada de NaCl_(aq), extraída com 2 x 10 mL DCM, que então foi lavada com 10 mL HCl 1M e, por fim, lavada novamente com 10 mL de água gelada. Em seguida, o resíduo orgânico foi secado com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida para render 2,78 g de **25** (86,6%) de um líquido laranja, o qual foi submetido às reações subsequentes sem prévia purificação.

7.3.2.1 Dados de caracterização de metanossulfonato de (*E*)-4-octen-1-ila (25)



Fórmula molecular: C₉H₁₈O₃S

MM: 206,302 g.mol⁻¹

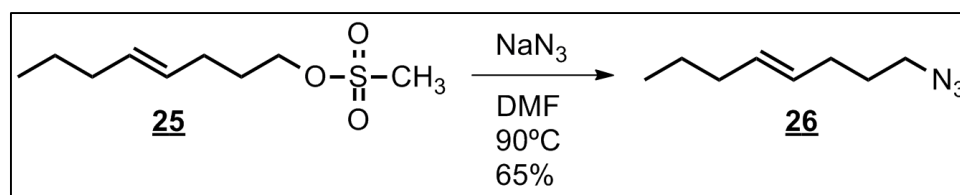
Aspecto: Líquido laranja

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2927 (C-H sp²), 1345 (O=S=O, estiramento assimétrico), 1169 (O=S=O, estiramento simétrico), 961 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 5,51-5,30 (m, 2H); 4,21 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,10 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,95 (q, $J = 7,1$, 2H); 1,65 (quint, $J = 6,7$ Hz, $J = 14,1$ Hz, 2H), 1,35 (sex, $J = 7,3$, $J = 14,6$ Hz, 2H), e 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

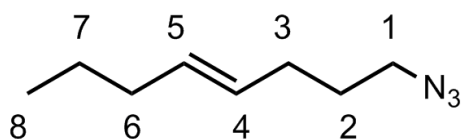
RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 132,2; 129,7; 69,6; 37,4; 34,7; 32,5; 28,9; 22,6; e 13,7.

7.3.3 Procedimento para síntese do (*E*)-1-azidooct-4-eno (SKARZEWSKI et al., 2001)



A um balão de fundo redondo, munido de agitação e aquecimento, foi adicionado 2,7 g (13,478 mmol, 1 equivalente) de 25 contendo 30 mL de DMF previamente seco, juntamente com 1,752 g de NaN₃ (26,957 mmol, 2 equivalentes). A reação foi mantida à temperatura de 90°C e monitorada por CCD, eluente 9:1; hexano:acetato de etila, revelado com vanilina sulfúrica 2,5% (m/v; em etanol). Ao se observar o fim da reação após 18 horas pelo consumo completo do material de partida, lavou-se a reação com 30 mL de água e extraiu-se com 3 x 30mL de hexano. O resíduo foi secado com Na₂SO_{4(s)}, filtrado e teve o solvente evaporado para render 1,360 g de 26 (65%), que foi utilizado na etapa sequencial sem prévia purificação.

7.3.3.1 Dados de caracterização de (*E*)-1-azido-oct-4-eno (**26**)



Fórmula molecular: C₈H₁₅N₃

MM: 153,224 g.mol⁻¹

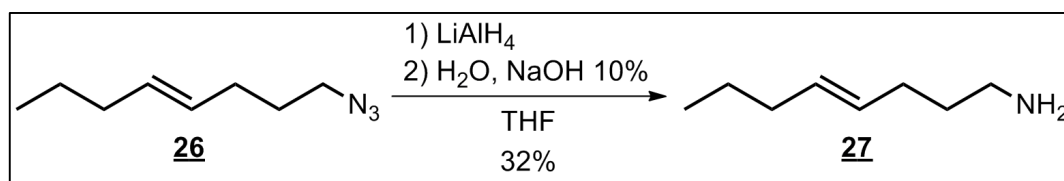
Aspecto: Líquido amarelo claro

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2927 (C-H sp²), 2091 (N=N=N, estiramento), 967 (=CH)

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 5,50-5,30 (m, 2H); 3,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H); 2,07 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,96 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,1$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H), 1,36 (sex, $J = 7,3$ Hz, $J = 14,6$ Hz, 2H), e 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

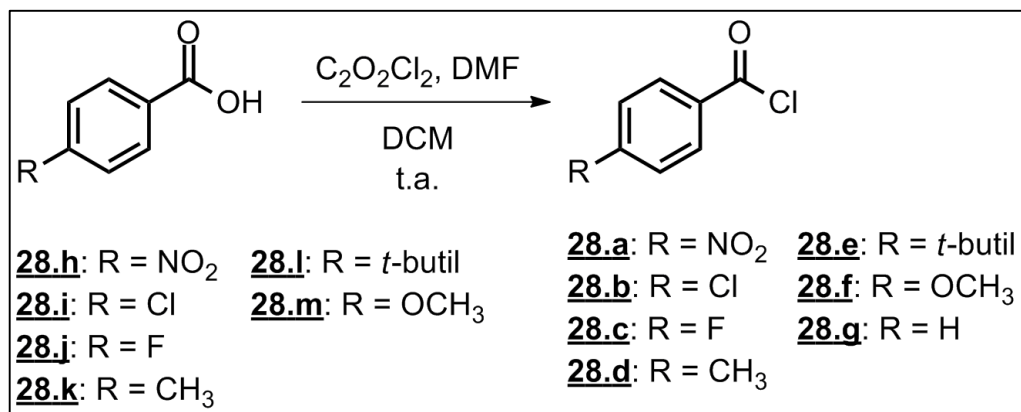
RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 131,9; 128,5; 50,8; 34,7; 29,6; 28,7; 22,7; e 13,7.

7.3.4 Procedimento para a síntese de (*E*)-octen-1-amina (DUFOR et al., 1992)



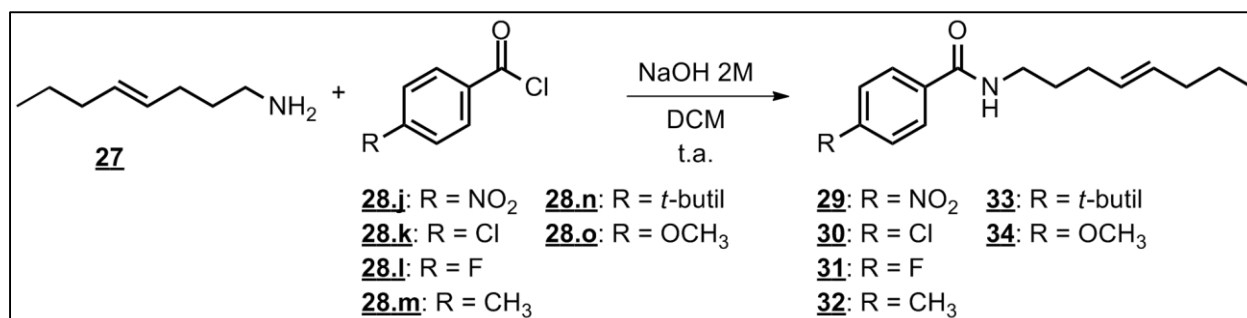
A um balão bitubulado munido de agitação e condicionado com atmosfera de Argônio, adicionou-se 0,747 g (1,968 mmol, 1,5 equivalente) de LiAlH₄ e 20 mL de THF previamente seco. Na sequência foi adicionado, com auxílio de uma seringa, 0,231 g do azido **26** (1,514 mmol, 1 equivalente) e deixou-se agitar durante a noite em temperatura ambiente. A reação foi terminada com adições sucessivas de NaOH 15% e água. Posteriormente, filtrou-se o resíduo branco formado após o consumo do excesso do hidreto e evaporou-se o THF. Por fim, o filtrado foi submetido à extração com 3 x 5 mL de DCM. O DCM foi evaporado e a reação rendeu 32% de conversão.

7.3.5 Procedimento geral para a síntese dos **cloretos de acila *para*-substituídos** (BEAK et al., 1987)



A um balão munido de agitação magnética, sob atmosfera de Argônio, à temperatura de 0°C e contendo 1,871 mmol (1 equivalente) do ácido *para*-substituído em questão, foi adicionado 4 mL de diclorometano previamente seco. Em seguida, adicionou-se quantidade catalítica de DMF e 2,433 mmol (1,3 equivalente) de cloreto de oxalila gota a gota, manteve-se a agitação e deixou-se aclimatar à temperatura ambiente. O acompanhamento da reação foi feito por meio de cromatografia em camada delgada de sílica (CCD, eluente 9:1; Hexano:Acetato de etila) e ao notar-se o consumo total do material de partida após 2-3h, evaporou-se o excesso do cloreto de oxalila em evaporador rotativo e utilizou-se o resíduo da reação para a próxima etapa sem prévia purificação.

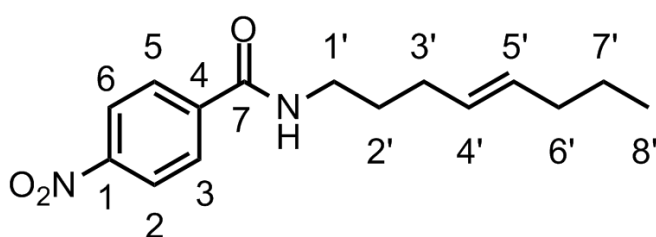
7.3.6 Procedimento geral para a síntese das **amidas alquênicas análogas do gibbilimbol B** (MONTALBETTI et al., 2005)



Ao balão contendo o cloreto de ácido correspondente recém preparado e 10 mL de diclorometano foi adicionado 4 mL de NaOH 2M. Em seguida, à temperatura de 0°C e sob agitação

adicionou-se 0,1522 g (*E*)-4-octen-1-amina (1,196 mmol, 1 equivalente) solubilizada em 5 mL de diclorometano. Manteve-se o sistema em agitação até que o consumo do material de partida foi verificado por CCD, eluente 7:3, hexano: acetato de etila, com revelador de 0,2% m/v ninhidrina etanólica e aquecimento. Posteriormente, o conteúdo da reação foi lavado com 2 x 10 mL H₂O, 1 x 10 mL NaOH_(aq), 1 x 10%, HCl_(aq) 2M e novamente com 10 mL de H₂O. Por fim, os resíduos da reação foram purificados por CCS, 8:2, hexano: acetato de etila ou com placa de CCD preparativa, como especificado na metodologia, eluente 7:3, hexano: acetato de etila.

7.3.6.1 Dados de caracterização de (*E*)-4-nitro-*N*-(*oct-4-en-1-ila*)benzamidas (29)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀N₂O₃

MM: 276,331 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 30%

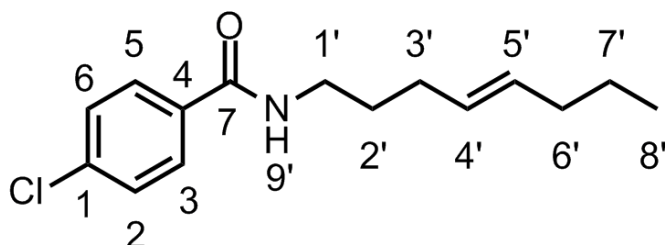
Faixa de Fusão: 65-67°C

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3292 (N-H, estiramento), 2923 (C-H, sp²), 1634 (C=O, estiramento), 1343 (NO₂, estiramento simétrico), 1315 (C-N, estiramento), 976 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 8,27 (ddd, ⁵J = 2,2 Hz; ⁴J = 2,2 Hz; ³J = 8,9 Hz, 2H); 7,90 (ddd, ⁵J = 2,2 Hz; ⁴J = 2,2 Hz; ³J = 8,9 Hz, 2H); 6,30 (s, 1H); 5,52-5,36 (m, 2H); 3,48 (q, ³J = 6,9 Hz, 2H); 2,11 (q, ³J = 7,2 Hz, 2H); 1,95 (q, J = 7,1 Hz, J = 14,2 Hz, 2H); 1,70 (quint, J = 7,1 Hz, J = 14,2 Hz, 2H); 1,35 (sex, J = 7,4 Hz, J = 14,9 Hz, 2H); e 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 165,5; 149,6; 140,5; 131,8; 129,0; 128,1; 123,9; 40,2; 34,7; 30,2; 29,3; 22,7; e 13,8.

7.3.6.2 Dados de caracterização de (E)-4-cloro-N-(oct-4-en-1-ila)benzamidás (30)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀ClNO

MM: 265, 778 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 13%

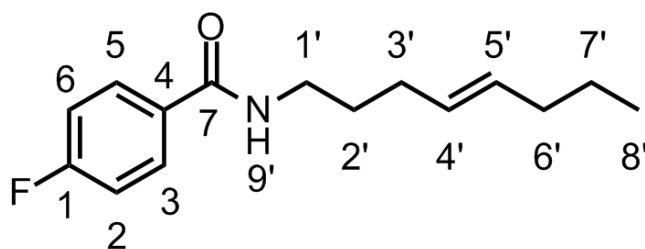
Ponto de Fusão: 51°C

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3325 (N-H, estiramento), 2924 (C-H, sp²), 1631 (C=O, estiramento), 976 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,68 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 7,39 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 5,52-5,36 (m, 2H); 3,44 (q, ³J = 6,9 Hz, 2H); 2,09 (q, ³J = 7,2 Hz, 2H); 1,95 (q, J = 7,1 Hz, J = 14,2 Hz, 2H); 1,67 (quint, J = 7,4 Hz, J = 14,5 Hz, 2H); 1,35 (sex, J = 7,5 Hz, J = 14,9 Hz, 2H); e 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 165,5; 137,7; 133,2; 131,6; 129,2; 128,9; 128,4; 39,9; 34,8; 30,2; 29,4; 22,7; e 13,8.

7.3.6.3 Dados de caracterização de (E)-4-fluoro-N-(oct-4-en-1-ila)benzamidá (31)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₀FNO

MM: 249, 323 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo esbranquiçado

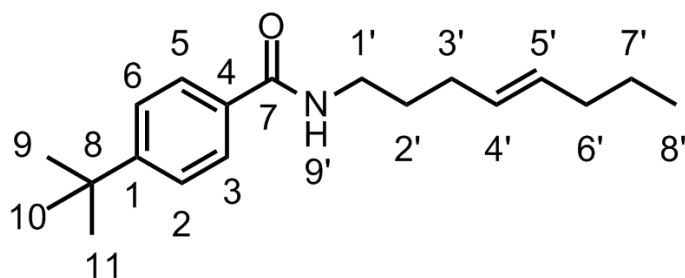
Rendimento: 32%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3296 (N-H, estiramento), 2928 (C-H, sp²), 1627 (C=O, estiramento), 973 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,71 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,90 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,22 (s, 1H); 5,50-5,35 (m, 2H); 3,42 (q, ³J = 6,9 Hz, 2H); 2,07 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H); 1,94 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,65 (quint, J = 7,4 Hz, J = 14,5 Hz, 2H); 1,34 (sex, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, 2H); e 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,5; 165,8; 164,1; 132,2; 132,1; 131,6; 128,9; 126,8; 115,73; 115,44; 64,77; 34,7; 29,1; 28,6; 22,7; 13,8.

7.3.6.4 Dados de caracterização de (E)-4-(tert-butil)-N-(oct-4-en-1-ila)benzamidás (32)



Fórmula molecular: C₁₉H₂₉NO

MM: 287,439 g.mol⁻¹

Aspecto: Líquido amarelo

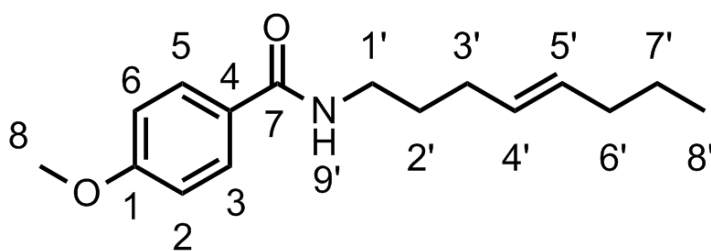
Rendimento: 40%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3314 (N-H, estiramento), 2926 (C-H, sp²), 1633 (C=O, estiramento), 965 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,68 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 7,42 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,29 (s, 1H); 5,51-5,36 (m, 2H); 3,44 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 2,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 1,95 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 1,67 (quint, J = 7,4 Hz, J = 14,5 Hz, 2H); 1,41-1,29 (m, 10H); e 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,5; 154,9; 132,0; 131,4; 129,3; 126,7; 125,9; 39,7; 35,0; 34,8; 31,3; 30,2; 29,5; 22,7; 13,8.

7.3.6.5 Dados de caracterização de (E)-4-metoxi-N-(oct-4-en-1-ila)benzamidás (33)



Fórmula molecular: C₁₆H₂₃NO₂

MM: 261,359 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 21%

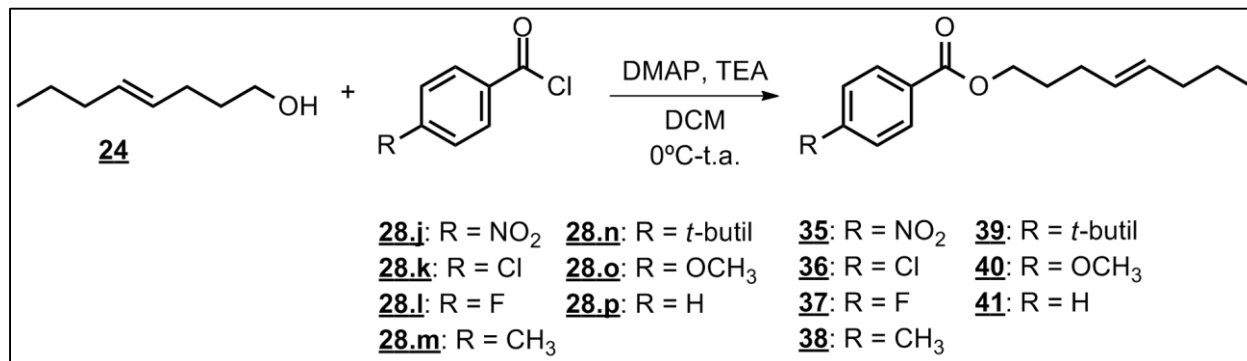
Faixa de Fusão: 54-55°C

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 3309 (N-H, estiramento), 2927 (C-H, sp²), 1627 (C=O, estiramento), 973 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,71 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,90 (dd, ³J = 8,7 Hz, 2H); 6,22 (s, 1H); 5,50-5,35 (m, 2H); 3,42 (q, ³J = 6,9 Hz, 2H); 2,07 (q, ³J = 7,1 Hz, 2H); 1,94 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,65 (quint, J = 7,4 Hz, J = 14,5 Hz, 2H); 1,34 (sex, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, 2H); e 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,1; 162,1; 131,4; 129,3; 128,7; 127,1; 113,7; 55,4; 39,7; 34,7; 30,2; 29,5; 22,7; 13,8.

7.3.7 Procedimento geral para a síntese dos ésteres alquênílicos análogos do gibbilimbol B
(ZHANG, X.; GUO, S.; TANG, P., 2015)



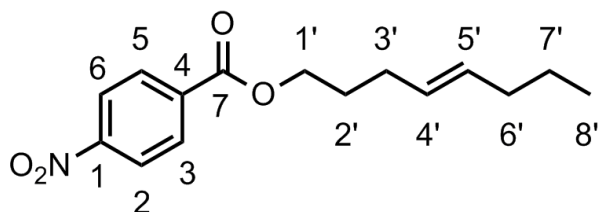
Ao balão contendo o devido cloreto de ácido *para*-substituído recém preparado, munido de agitação e à temperatura de 0°C, adicionou-se 10 mL de diclorometano previamente seco, 0,038 g de dimetilaminopiridina (0,311 mmol, 0,2 equivalente), 0,326 mL de trietilamina (2,34 mmol, 1,5 equivalente) e, por fim, gota a gota 0,2 g (1,559 mmol, 1 equivalente) do (*E*)-4-octen-1-ol. A reação foi deixada sob agitação vigorosa e a aclimatar sob temperatura ambiente, tendo sido monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD, eluente 9:1; Hexano:Acetato de Etila, solução reveladora de vanilina sulfúrica e aquecimento da cromatoplaça) por 12 horas até que se observou o consumo do material de partida. Elaborou-se a reação adicionando-se 1 x 10 mL de solução aquosa de HCl 1M, 1 x 10 mL H₂O, 2 x 10 mL NaHCO₃ e novamente com 1 x 10 mL de H₂O_(l). O resíduo foi seco com Na₂SO_{4(s)}, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. Para purificação fez-se coluna cromatográfica de sílica (CCS, eluente 9:1; Hexano: Acetato de Etila), mas não se conseguiu boa resolução. Por isso optou-se pela realização de uma placa preparativa de camada delgada de sílica (CCD preparativa, eluente 9:1; hexano: acetato de etila).

7.3.8 Procedimento geral para a síntese dos ésteres alquênílicos análogos do gibbilimbol B
(OWEN et al., 2002)

A um balão de fundo redondo contendo 8 mL de tolueno e a 95°C foi adicionado 1,0 mmol do ácido carboxílico correspondente e 0,1 mL de H₂SO_{4(aq)} concentrado. Em seguida, 1,2 mmol do álcool correspondente (24 ou XX) foi solubilizado em 2 mL de tolueno e adicionado gota a gota no sistema reacional. A reação foi acompanhada por CCD, eluente 9:1; hexano: acetato de

etila, com o auxílio do revelador vanilina sulfídrica 2,5% (m/v; em etanol). Ao constatar o término da reação, deixou-se resfriar e iniciou-se a elaboração. Primeiramente lavou-se 3 x 10 mL $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, seguido de 2 x 10 mL $\text{H}_2\text{O}(\text{l})$, o resíduo foi secado com $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{s})$, filtrado e evaporado em rotaevaporador.

7.3.8.1 Dados de caracterização de 4-nitrobenzoato de (E)-oct-4-en-1-il (34)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

MM: 277,315 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: Líquido amarelo

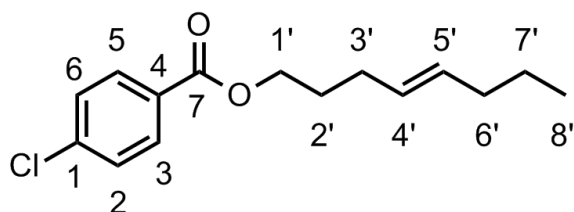
Rendimento: M1: 10,1%; M2: 40%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2926 (C-H, sp^2), 1721 (C=O, estiramento), 1268 (C-O-C, estiramento), 967 (=CH).

RMN de ^1H (δ ; CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8,29 (ddd, $J = 8,9$ Hz, 2H); 8,20 (ddd, $J = 8,9$ Hz, 2H); 5,52-5,36 (m, 2H); 4,37 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,95 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,85 (quint, $J = 6,5$ Hz, $J = 14,3$ Hz, 2H); 1,35 (sex, $J = 7,5$ Hz, $J = 14,9$, 2H); e 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 75 MHz): δ 164,8; 150,5; 135,9; 131,8; 130,8; 128,6; 123,6; 65,6; 34,7; 29,0; 28,8; 22,7; e 13,7.

7.3.8.2 Dados de caracterização de 4-clorobenzoato de (E)-oct-4-en-1-il (35)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_2$

MM: 266,763 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: Líquido amarelo claro

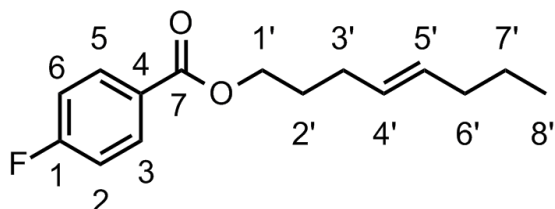
Rendimento: M1: 6%; M2: 17%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2927 (C-H, sp^2), 1718 (C=O, estiramento), 1260 (C-O-C, estiramento), 966 (=CH).

RMN de ^1H (δ ; CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7,97 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2H); 7,40 (dd, $J = 8,7$ Hz, 2H); 5,51-5,36 (m, 2H); 4,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,14 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H); 1,95 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,82 (quint, $J = 6,6$ Hz, $J = 14,1$ Hz, 2H); 1,35 (sex, $J = 7,4$ Hz, $J = 14,7$ 2H); e 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 75 MHz): δ 165,9; 139,3; 131,6; 131,0; 129,0; 128,8; 128,8; 64,8; 34,7; 28,6; 22,7; e 13,7.

7.3.8.3 Dados de caracterização de 4-fluorobenzoato de (E)-oct-4-en-1-il (36)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FO}_2$

MM: 250,308 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: Líquido amarelo claro

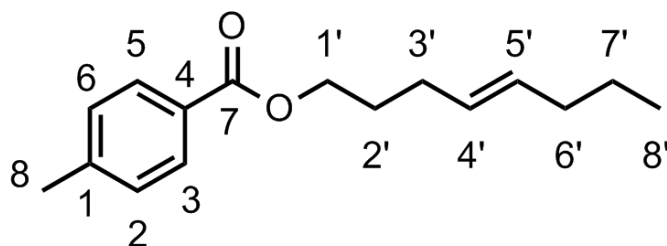
Rendimento: M1: 6%; **M2:** 30%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2957 (C-H, sp^2), 1721 (C=O, estiramento), 1268 (C-O-C, estiramento), 967 (=CH).

RMN de ^1H (δ ; CDCl_3 ; 300 MHz): δ 8,09-8,02 (m, 2H); 7,14-7,07 (m, 2H); 5,52-5,36 (m, 2H); 4,31 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,18-2,11 (m, 2H); 1,99-1,92 (m, 2H); 1,87-1,78 (m, 2H); 1,36 (sextupeto, $J = 7,4$ Hz, 2H); e 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 75 MHz): δ 167,9; 165,7; 164,0; 132,1; 132,0; 131,5; 128,7; 126,7; 115,6; 115,3; 64,6; 34,6; 29,0; 28,5; 22,6; e 13,6.

7.3.8.4 Dados de caracterização de 4-metilbenzoato de (E)-oct-4-en-1-ila (37)



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$

MM: 246,344 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: Líquido amarelo claro

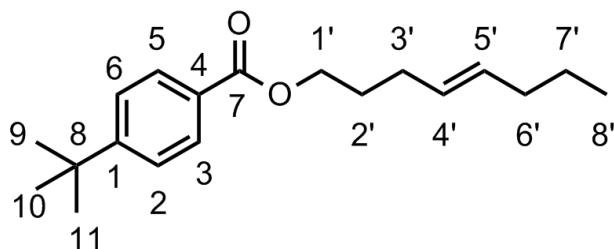
Rendimento: M1: 4%; **M2:** 79%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1}): 2958 (C-H, sp^2), 1717 (C=O, estiramento), 1269 (C-O-C, estiramento), 966 (=CH).

RMN de ^1H (δ ; CDCl_3 ; 300 MHz): δ 7,93 (dd, $^3J = 8,1$ Hz, 2H); 7,23 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, 2H); 5,52-5,37 (m, 2H); 4,30 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,15 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H); 1,95 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H); 1,82 (quint, $J = 6,6$ Hz, $J = 14,2$ Hz, 2H); 1,35 (sex, $J = 7,4$ Hz, $J = 14,8$ Hz, 2H); e 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (δ ; CDCl_3 ; 75 MHz): δ 166,7; 156,4; 131,4; 129,4; 128,9; 127,7; 125,3; 64,2; 35,0; 34,6; 31,1; 29,0; 28,6; 22,6; e 13,6.

7.3.8.5 Dados de caracterização de 4-(*t*-butil)benzoato de (*E*)-oct-4-en-1-ila (38)



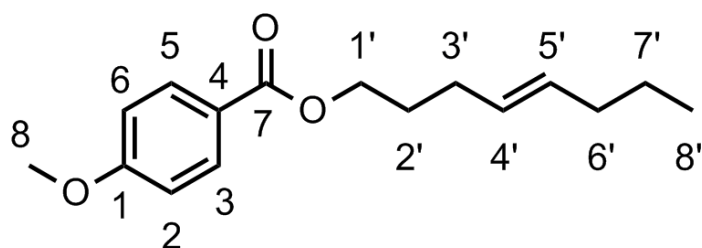
Fórmula molecular: C₁₉H₂₈O₂
MM: 288,208 g.mol⁻¹
Aspecto: Líquido amarelo claro
Rendimento: M1: 5%; **M2:** 60%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2958 (C-H, sp²), 1717 (C=O, estiramento), 1269 (C-O-C, estiramento), 966 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,97 (dd, ³J = 8,6 Hz, 2H); 7,45 (dd, ³J = 8,6, 2H); 5,52-5,37 (m, 2H); 4,30 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,15 (q, J = 6,7 Hz, 2H); 1,96 (q, J = 7 Hz, 2H); 1,82 (quint, J = 6,6 Hz, J = 14,2 Hz, 2H); 1,42-1,30 (m, 11H) 1,36 (sex, J = 7,3 Hz, 2H); e 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 166,8; 156,5; 131,5; 129,5; 129,0 127,8; 125,4; 64,3; 35,1; 34,8; 31,2; 29,1; 28,7; 22,7 e 13,8.

7.3.8.6 Dados de caracterização de 4-metóxi benzoato de (*E*)-oct-4-en-1-ila (39)



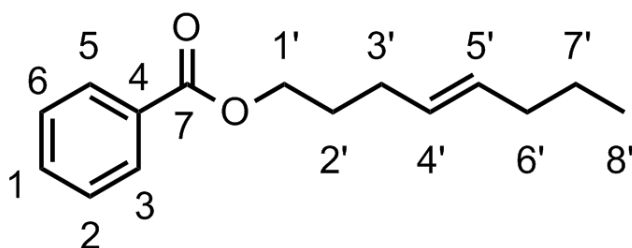
Fórmula molecular: C₁₆H₂₂O₃
MM: 262,344 g.mol⁻¹
Aspecto: Líquido amarelo claro
Rendimento: M1: -; **M2:** 29%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2958 (C-H, sp²), 1717 (C=O, estiramento), 1269 (C-O-C, estiramento), 966 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,99 (dd, ³J = 9,0 Hz, 2H); 6,91 (dd, J = 8,9 Hz, 2H); 5,51-5,37 (m, 2H); 4,28 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H); 1,95 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 1,81 (quint, J = 6,5 Hz, J = 14,2 Hz, 2H); 1,35 (sex, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, 2H) e 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 166,5; 166,3; 131,6; 131,4; 129,0; 123,0; 113,6; 64,3; 55,5; 34,8; 29,1; 28,7; 22,7 e 13,8.

7.3.8.7 Dados de caracterização de 4-benzoato de (*E*)-oct-4-en-1-ila (40)



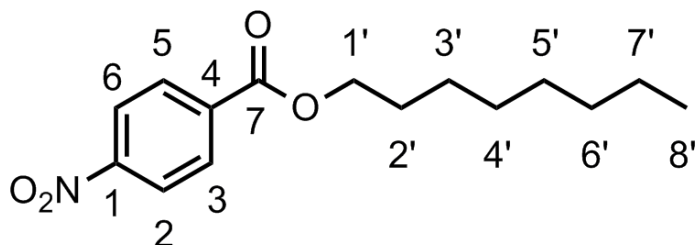
Fórmula molecular: C₁₅H₂₀O₂
MM: 232,381 g.mol⁻¹
Aspecto: Líquido amarelo claro
Rendimento: M1: 7%; M2: 12%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2958 (C-H, sp²), 1717 (C=O, estiramento), 1269 (C-O-C, estiramento), 966 (=CH).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 8,04 (dd, ³J = 7,0 Hz, 2H); 7,55 (tt, ³J = 8,9, 1H); 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 5,52-5,37 (m, 2H); 4,32 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,16 (q, J = 6,6 Hz, 2H); 1,96 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 1,83 (quint, J = 6,5 Hz, J = 14,8 Hz, 2H); 1,36 (sex, J = 7,4 Hz, J = 14,8 Hz, 2H) e 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 166,8; 132,9; 131,5; 130,6; 129,6; 128,9; 128,4; 64,6; 34,8; 29,1; 28,7; 22,7 e 13,8.

7.3.8.8 Dados de caracterização de 4-nitrobenzoato de octila (42)



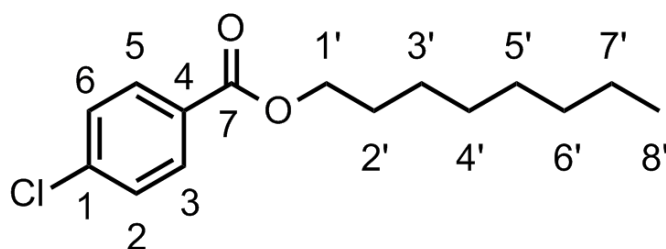
Fórmula molecular: C₁₅H₂₁NO₄
MM: 279,331 g.mol⁻¹
Aspecto: Líquido amarelo claro
Rendimento: 39%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2928 (C-H, sp²), 1720 (C=O, estiramento), 1318 (C-O-C, estiramento).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 8,29 (d, ³J = 9 Hz, 2H); 8,19 (d, ³J = 9,0 Hz, 2H); 4,28 (m, 2H); 1,73 (quint, J = 6,0 Hz, J = 12,1 Hz, 1H); 1,51-1,24 (m, 8H) e 0,97-0,87 (m, 6H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 164,9; 150,5; 136,0; 130,7; 123,6; 68,4; 38,9; 30,6; 29,0; 24,4; 23,0; 14,1 e 11,1.

7.3.8.9 Dados de caracterização de 4-clorobenzoato de octila (43)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₁ClO₂

MM: 268,779 g.mol⁻¹

Aspecto: Líquido amarelo claro

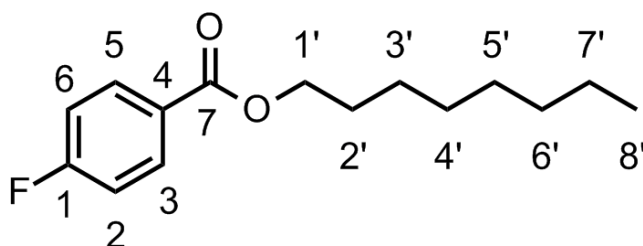
Rendimento: 54%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2928 (C-H, sp²), 1705 (C=O, estiramento), 1248 (C-O-C, estiramento).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,96 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H); 7,41 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H); 4,28-4,18 (m, 2H); 1,71 (quint, J = 6,0 Hz, J = 12,0 Hz, 1H); 1,50-1,25 (m, 8H) e 0,96-0,87 (m, 6H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 166,0; 139,3; 131,0; 129,1; 128,8; 67,7; 39,0; 30,6; 29,1; 24,0; 23,1; 14,2 e 11,2.

7.3.8.10 Dados de caracterização de 4-fluorobenzoato de octila (44)



Fórmula molecular: C₁₅H₂₁FO₂

MM: 252,324 g.mol⁻¹

Aspecto: Líquido amarelo viscoso

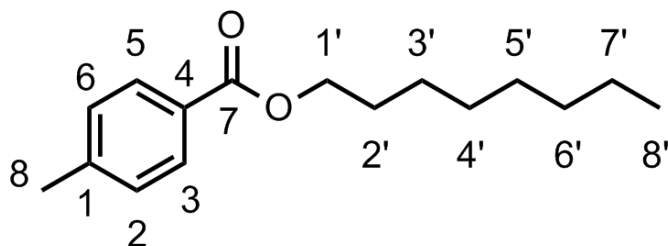
Rendimento: 59%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2928 (C-H, sp²), 1717 (C=O, estiramento), 1266 (C-O-C, estiramento).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 8,06 (d, ³J = 5,4 Hz, 2H); 8,03 (d, ³J = 5,4 Hz, 2H); 4,28-4,18 (m, 2H); 1,70 (quint, J = 5,5 Hz, J = 11,0 Hz, 1H); 1,50-1,25 (m, 8H) e 0,96-0,87 (m, 6H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,4; 165,9; 132,2; 126,8; 115,7; 67,5; 39,0; 30,7; 29,1; 21,4; 23,1; 14,2 e 11,2.

7.3.8.11 Dados de caracterização de 4-metilbenzoato de octila (45)



Fórmula molecular: C₁₆H₂₄O₂

MM: 248,360 g.mol⁻¹

Aspecto: Líquido amarelo viscoso

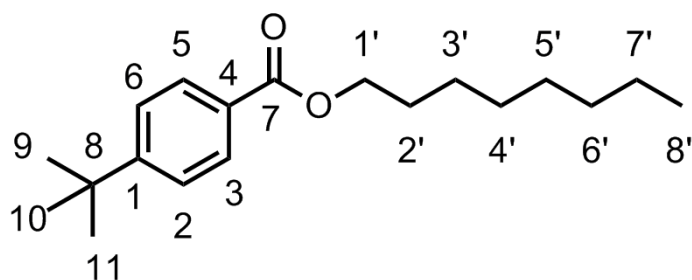
Rendimento: 12%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹): 2927 (C-H, sp²), 1715 (C=O, estiramento), 1269 (C-O-C, estiramento).

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,93 (d, ³J = 8,2 Hz, 2H); 7,23 (d, ³J = 7,8 Hz, 2H); 4,27-4,17 (m, 2H); 1,71 (quint, J = 6,1 Hz, J = 12,1 Hz, 1H); 1,51-1,23 (m, 8H) e 0,97-0,88 (m, 6H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,0; 143,5; 129,6; 129,1; 127,9; 67,2; 39,0; 30,7; 29,1; 24,1; 23,0; 21,7; 14,2 e 11,2.

7.3.8.12 Dados de caracterização de 4-(tert-butil)benzoato de octila (46)



Fórmula molecular: C₁₉H₃₀O₂

MM: 290,440 g.mol⁻¹

Aspecto: Líquido amarelo claro

Rendimento: 12%

IV (ATIR, $\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹):

RMN de ¹H (δ ; CDCl₃; 300 MHz): δ 7,97 (dd, ³J = 8,5 Hz, 2H); 7,45 (dd, ³J = 8,5 Hz, 2H); 4,27-4,17 (m, 2H); 1,70 (quint, J = 6,0 Hz, J = 12,0 Hz, 1H); 1,50-1,25 (m, 17H) e 0,96-0,87 (m, 6H).

RMN de ¹³C (δ ; CDCl₃; 75 MHz): δ 167,5; 134,8; 131,3; 129,2; 128,5 126,8; 53,4; 39,7; 34,6; 30,1; 29,3; 22,6 e 13,6.

7.4 Metodologia para o ensaio da atividade tripanocida e da citotoxicidade

As metodologias para a avaliação das atividades foram divididas em duas subseções, em que a primeira foi destinada a avaliação da atividade tripanocida em formas epimastigotas do parasito e o outro da citotoxicidade em células de cardiomiócitos embrionários (células H9C2).

7.4.1 Metodologia para o ensaio da atividade tripanocida nas formas epimastigotas

Para os ensaios *in vitro*, utilizou-se a forma epimastigota do parasito, muito utilizada para triagem de potenciais fármacos para tratamento da doença de Chagas devido facilidade de obtenção e manutenção em meio de cultura.

Neste ensaio utilizou-se a cepa Y do *T. cruzi* para a avaliação do efeito anti-epimastigota dos análogos e benznidazol, o fármaco a ser utilizado como padrão nas avaliações. As formas epimastigotas foram mantidas em laboratório em meio LIT (*Liver Infusion Triptose*) por intermédio de repiques semanais. Para quantificar a atividade de cada composto sobre o parasito, utilizou-se uma reação colorimétrica previamente padronizada. Após contagem em câmara de Neubauer, ajustou-se o número de parasitos para a concentração de $1,5 \times 10^6$ /mL. 100 microlitros dessa suspensão foram adicionados a cada poço da placa de 96 poços, em duplicata.

Logo após, concentrações decrescentes das substâncias, em um volume de 100 μ L (diluições previamente preparadas em outra placa), foram adicionadas aos poços contendo epimastigotas. Sete diluições de cada substância foram, então, testadas em duplicata. Incubou-se as placas em estufa B.O.D., a 28 °C, por 72 horas. Foram adicionados, a cada placa, controles negativos (meio), controles positivos (meio+parasitos), controles para avaliar o potencial dos derivados e fármaco padrão (meio+fármaco, na ausência de parasitos) ou do DMSO (meio +DMSO).

Após esse período adicionou-se 20 μ L de resazurina por poço e após 12 horas realizou-se a leitura da reação a 570 nm e 600 nm, utilizando um leitor de microplacas. A porcentagem de inibição da proliferação foi calculada a partir da fórmula:

$$\% \text{ inibição} = 100 - [A_{570} - (A_{600} \times R_0) \text{ Tratado} / A_{570} - (A_{600} \times R_0) \text{ Controle+}] \times 100.$$

Nessa fórmula, A_{570} = absorvância a 570 nm, A_{600} = absorvância a 600 nm e R_0 é o fator de correção, calculado a partir dos valores de absorvância do controle negativo, ou seja, apenas meio de cultura e resazurina na ausência de parasitos [$R_0 = (A_{570} / A_{600})$]. A partir do

percentual de inibição de cada concentração das substâncias será calculada a CI_{50} , utilizando o programa CalcuSyn.

7.4.2 Metodologia para o ensaio da citotoxicidade em células H9c2

Células da linhagem H9c2 (1×10^3) foram colocadas no meio DMEM (suplementado com 10% FBS, 1% glutamina 2 nM, e 0,2 % de gentamicina 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Mil células H9c2 foram emplacadas e encubadas a 37°C, 5% CO_2 por 24 horas. O meio de cultura foi substituído e para a análise do efeito tóxico, a concentração máxima foi 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para cada substância e benznidazol, e um perfil de sete pontos com duas vezes de diluições seriadas foram usadas em triplicatas durante 72 horas. Depois da incubação, adicionou-se resazurina (1 mM) e a leitura foi realizada no intervalo de 570 e 600 nm após 12 horas. A porcentagem inibitória da proliferação celular induzida pelas substâncias foi calculada utilizando a mesma fórmula usada no ensaio da avaliação da atividade tripanocida. Do percentual inibitório, a CC_{50} foi calculada utilizando o software Compusyn.

8 CONCLUSÕES

Nesse trabalho é relatada a síntese de dezessete substâncias análogas do gibbilimbol B, em que doze são inéditas e apresentam insaturação em C-4' da cadeia lateral como característica em comum. Além disso, o estudo computacional dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos auxiliaram no delineamento para a escolher quais análogos deveriam ser sintetizados.

Dessa forma, cinco das doze inéditas, pertencem à função amida (R = **29**-NO₂, **30**-Cl, **31**-F, **32**-*t*-butil e **33**-OCH₃), e as outras sete pertencem à função éster (R = **34**-NO₂, **35**-Cl, **36**-F, **37**-CH₃, **38**-*t*-butil e **39**-OCH₃, **40**-H). As cinco restantes pertencem à função éster, mas não possuem a insaturação na cadeia lateral (R = **42**-NO₂, **43**-Cl, **44**-F, **45**-CH₃, **46**-*t*-butil).

Todas essas substâncias foram submetidas aos testes biológicos para avaliação da atividade da ação tripanocida e da citotoxicidade. As amidas foram as que mais se destacaram na potência biológica e demonstraram seletividade contra as formas epimastigotas do parasito (IS-**33** = 4,98; IS-**30** = 4,56), enquanto que os ésteres com insaturação foram os que obtiveram melhores resultados de citotoxicidade em células H9c2. Os ésteres de cadeia alquílica apresentaram melhor atividade frente às formas epimastigotas do que os alquenílicos (IS-**46** = 4,62; IS-**43** = 4,1).

Pode-se concluir que a presença da dupla ligação na posição C-4' não foi importante para atividade biológica dos ésteres, uma vez que seus semelhantes alquílicos se destacaram mais nesse aspecto. Entretanto, nota-se que essa insaturação parece auxiliar na manutenção da citotoxicidade dessas substâncias, uma vez que todos ésteres alquenílicos possuíram o melhor perfil citotóxico em células H9c2.

Os resultados encontrados para as amidas alquenílicas podem ser estudados em uma próxima oportunidade para avaliar a importância da dupla nessas duas funções orgânicas. É importante pontuar que a estrutura do gibbilimbol B e de seus análogos alquenílicos podem ser exploradas de outras formas.

Algumas modificações estruturais como a posição da insaturação, a posição e as classes dos substituintes, bem como o sítio de reação na dupla podem mais explorados afim de se construir um protótipo que apresente melhores características desejadas.

REFERÊNCIAS

ABAD-FRANCH, F. et al. certifying the interruption of Chagas disease transmission by native vectors: *cui bono?*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 108, p. 251-254, 2013.

ABE, Y; TAKIKAWA, H; MORI, K. Synthesis of Gibbilimbols A-D, Cytotoxic and Antibacterial Alkenylphenols Isolated from Piper gibbilimum. **Biosc. Biotech. Biochem.**, v. 65, n. 3, p. 732-735, 2001.

ALMEIDA, A.D.; SANTANA, M.P.; SOUZA-SANTOS, R. Prevalência da doença de Chagas entre doadores de sangue do Estado de Piauí, Brasil, no período de 2004 a 2013. **Cad. Saude Publica**, v. 34, n. 2, 2018.

ANTUNES, C.M.F.; CARNEIRO, M. Avaliação da eficácia do programa de controle da doença de Chagas: aspectos metodológicos. **Cad. Saúde Públ**, v. 10, p. 261-272, 1994.

ARBISER, J.L.; MALEY, A.M. Gentian violet: a 19th century drug re-emerges in the 21st century. **Exp. Dermatol.**, v. 22, n. 12, p. 775-780, 2013.

BAUMANN, E. Ueber eine einfache methode der darstellung von benzoesaureathern. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** v. 17, p. 3218-3222, 1886.

BERMUDEZ, J. et al. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. **Acta Tropica**, v. 156, p.1-16, 2016.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de vigilância sanitária. **Boletim Epidemiológico**, v.48, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigilância em Saúde no Brasil 2003|2009: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. **Bol. Epidemiol**, v. 50, n. 36, nov. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>. Acessado em: 03 jan 2020.

BURFIELD, D.R.; SMITHERS, R.H. Desiccant efficiency in solvent drying. **J. Org. Chem.**, v. 43, n. 20, p. 3966-3968, 2002.

CAVALCANTI, L.P.G. et al. Microepidemia de doença de Chagas aguda por transmissão oral no Ceará. **Cad. Saúde Colet.**, v. 17, n. 4, p. 911-921, 2009.

CARNEIRO, C. M. et al. Experimental and clinical treatment of Chagas disease: a review. **Am. J. Trp. Med. Hyg.** v. 97, n. 5, p. 1289-1303, 2017.

CARVALHO, D.M.; RAMOS JR, A.N. Os diferentes significados da certificação conferida ao Brasil como estando livre da doença de Chagas. **Cad. Saúde Pública**, v. 17, n. 6, p. 1403-1412, 2001.

CARVALHO, L.L. et al. An expeditious and consistente procedure for tetrahydrofuran (THF) drying and deoxygenation by the still apparatus. **Quimica nova**, v.32, n. 9, p. 2473-2475, 2009.

CASTELLANOS, L. G.; SALVATELLA, R.; IRABEDRA, P. Interruption of vector transmission by native vectors and “the art of the possible”. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 1, p. 122-130, 2014.

CHAGAS, Carlos. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159-218, 1909.

CHARTELAIN, E.; LOSER, J.R. Drug discovery and development for neglected diseases: the DNDi model. **Drug Des. Dev. Ther.**, v. 5, p. 175-181, 2011.

COURA, J.R. Tripanossomose, doença de Chagas. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 55, n. 1, p.30-33, 2003.

CLAYDEN, J. **Organic chemistry**. Nova York: Oxford UK POD, 2000.

CRODA, J.H.R. et al., Coordenação geral de vigilância de zoonoses e doenças de transmissão vetorial. **Bol. Epidemiol.**, v. 50, n. esp., set. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiológicos>. Acessado em: 03 jan. 2019.

CROSS, D.; THOMSON, S.; SINCLAIR, A. Research in Brazil: a report for CAPES by Clarivate Analytics. **Clarivate Analytics**, 2018.

CROSSLAND, R.K., SERVIS, K.L. A facile synthesis of methanesulfonate esters. **J. Org. Chem.**, v. 35, n. 9, p. 3195-3196, 1970.

- DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci. Rep.**, v. 7, p. 1-13, 2017
- DE SOUZA, T. B. et al. Synthesis and antimicrobial activity of 6-triazolo-6-deoxy eugenol glucosides. **Carbohydr. Res.**, v. 410, p. 1-8, 2015.
- DIAS, J.C.P et al. II Consenso brasileiro em doença de Chagas, 2015. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 25, n. 21, p. 1-10, 2016.
- DIAS, J.C.P. et al. Mudanças no paradigma da conduta clínica e terapêutica da doença de Chagas: avanços e perspectivas na busca pela integridade da saúde. **Epidemiol. Serv. Saude**, v. 25, p. 87-90, 2016.
- DIAS, J.C.P; COURA, J.R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Belo Horizonte: Editora Fiocruz, 1997.
- DIAS, L.C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 2009.
- DRAGOJLOVIC, V. Conformational analysis of cycloalkanes. **Chem Texts**, v. 1, n. 14, 2015.
- FUNASA. Melhorias habitacionais para o controle da doença de Chagas, 2017. Disponível em: <http://www.funasa.gov.br/melhorias-habitacionais-para-o-controle-da-doenca-de-chagas>. Acessado em: 5 jan. 2020.
- FLORES, N. et al. Antiparasitic activity of prenylated benzoic acid derivatives from piper species. **Phytochemistry**, v. 70, n. 5, p. 621-627, 2009.
- GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.
- GURGEL-GONÇALVES, R. Assessing the vulnerability of Brazilian municipalities to the vectorial transmission *Trypanosoma cruzi* using multi-criteria decision analysis. **Acta Tropica**, v. 137, p. 105-110, 2014.

HENRY, D; LEXY, J. The pharmaceutical industry as medicines provider. **The Lancet**, v. 30, p. 1590-1595, 2002.

HOLDSWORTH, D; DAMAS, K. Medicinal Plants of Morobe Province, Papua New Guinea Part III: The Finschhafen Coast. **Int. J. Crude Drug Res.**, v. 24, n. 4, p.217-22, 1986.

JORGE, T.C.A.; CASTRO, S.L. **Doença de chagas: manual para experimentação animal**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. p. 175-195, 2000. Disponível em: SciELO Books <http://books.scielo.org> Acesso em: 05 jan 2019.

KASHIWABARA, Y.B. Doença de Chagas - revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research**, Ipatinga, p. 49-52, 2013

KROPF, S. P.; AZEVEDO, N.; FERREIRA, L.O. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p.347-365, 2000.

KROPF, S.P. **Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962**. Niterói: Editora Fiocruz, 2009.

LARSEN, E.; WILSON, M.R.; TAYLOR, R.E. Conformation-activity relationships of polyketide natural products. **Nat. Prod. Rep.**, v. 32, n. 8, p. 1183-1206, 2015.

LEPORE, S.D.; MONDAL, D. Recent advances in heterolytic nucleofungal leaving groups. **Tetrahedron**, v. 63, n. 24, p. 5103-5122, 2007.

LIPINSKI, C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Adv.**, v, 23, p. 23- 25, 1997.

LOSET, J.R. et al. Repurposing of the open access malaria box for kinetoplastid diseases identifies novel active scaffolds against trypanosomatids. **J. Biomol. Screen.**, v. 20, p. 634-645, 2015.

MARTINS, R.C.C.; LAGO, J.H.G.; ALBUQUERQUE, S.; KATO, M.J. Trypanocidal tetrahydrofuran lignans from inflorescences of piper solmsianum. **Phytochemistry**, v. 64, n. 2, p. 667-670, 2003.

- MARTINS-MELO, F.R.; RAMOS, A.N.J.; ALENCAR, C.H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, v. 130, p.167-174, 2014.
- MAYA, J.D. et al. *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofuran derivatives. **Biochem. Pharmacol.**, v. 65, p. 999-1006.
- MONTALBETTI, C.A.G.N.; FALQUE V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, p. 10827-10852, 2005.
- MUÑOZ, D.R. et al. In vitro anticancer screening of colombian plants from piper genus (Piperaceae). **Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy**, v. 10, n. 9, p. 174-181, 2018.
- NAIR, M.G.; BURKE, B.A. Antimicrobial piper metabolite and related compounds. **J. Agric. Food Chem.**, v. 38, n. 4, p. 1093-1096, 1990.
- NIETZSCHE, F. N. **Assim falava Zaratustra**. Edição única e-Book, 2002.
- OLIVEIRA, A. et al. Leishmanicidal activity of an alkenylphenol from piper malacophyllum is related to plasma membrane disruption. **Exp. Parasitol.**, v. 132, n. 3, p. 383-387, 2012.
- ORJALA, J. MIAN, P.; RALI, T. STICHER, O. Gibbilimbols A–D, cytotoxic and antibacterial alkenylphenols fromPiper gibbilimum. **J. Nat. Prod.**, v. 61, n. 7, p. 939-941, 1998.
- ORJALA, J. et al. Two chromenes and a prenylated benzoic acid derivative from Piper aduncum. **Phytochemistry**, v. 34, n. 3, p. 813-818, 1993.
- OWEN, C. et al., Synthesis and biochemical evaluation of some novel benzoic acid based esters as potential inhibitors of oestrone sulphatase. **J. Pharm. Pharm.**, v. 55, p. 85-73, 2003.
- PATRIC, L.G. **An introduction to mecidinal chemistry**. 6 ed. Oxford Press. Oxford, 2017.
- PAVIA, D.L. et al. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed. São Paulo. Cengage Learning, 2015.
- PORCAL, W. et al. *In vivo* anti-Chagas vinylthio-, vinylsulfinyl-, and vinylsulfonylbenzofuroxan Derivatives. **J. Med. Chem.**, v. 50, p. 6004-6015, 2007.
- SCHOTTEN, C. Ueber die oxydation des piperidins. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** v. 17, p. 2544-2547, 1884.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.; CARVALHO, N.B. Oral transmission of Chagas disease. **Clin. Infect. Dis.**, v. 54, p. 845-852, 2012.

SILVA, D.R. et al. In vitro Antileishmanial activity of hydroalcoholic extract, fractions, and compounds isolated from leaves of *piper ovatum* vahl against *leishmania amazonensis*. **Acta Protozool.**, v. 48, p. 73-81.

SIMÕES, M.V. et al. Chagas disease cardiomyopathy. **Int. J. Cardiovasc. Sci.**, v. 31, n. 2, p. 173-189, 2018.

TORRES-SANTOS, E.C. et al. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *piper aduncum* on *peishmania amazonensis*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, n. 5, p. 1234-1241, 1999.

TRONCO, G.B.; RAMOS, M.P. Linhas de pobreza no programa Brasil sem miséria: análise crítica e proposta de alternativas para medição de pobreza conforme metodologia de Sonia Rocha. **Revista de Administração Pública**, v. 51, n. 2, p. 294-311, 2017.

TROULLIER, P. et al. Drug development for neglected diseases: a deficient market and public health policy failure. **The Lancet**, v. 359, p. 2188-2194, 2002.

TSUKUZI, S.; UCHIMARU, T.; TANABE, K. Conformational analysis *n*-alkanes using functional density theory. Comparison with *ab initio* calculations. **Chem. Phys. Lett.**, v. 246, p. 9-12, 1995.

URBINA, J.A. Recent Clinical Trials for the Etiological Treatment of Chronic Chagas Disease: Advances, Challenges and Perspectives. **J. Eukaryot. Microbiol.**, v. 62, n. 1, p. 149-156, 2014.

VARELA, M.T. et al. Gibbilimbol analogues as antiparasitic agents—synthesis and biological activity against trypanosoma cruzi and leishmania (L.) infantum. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 26, n. 4, p. 1180-1183, 2016.

VARELA, M.T. et al. New alkenyl derivative from piper malacophyllum and analogues: antiparasitic activity against trypanosoma cruzi and leishmania infantum. **Chem. Bio. Drug Des.**, v. 90, n. 5, p.1007-1011, 2017.

VARELA, M.T. et al. Antiparasitic activity of new gibbilimbol analogues and SAR analysis through efficiency and statistical methods. **Eur. J. Pharm. Sci.**, v. 122, p. 31-41, 2018.

VYVYAN, J.R.; HOLST, C.J.; JOHNSON, A.J.; SCHWENK, C.M. Total synthesis of gibbilimbols A–D. **J. Org. Chem.**, v. 67, n. 7, p. 2263-2265, 2002.

WANG, T.; ZHOU, L.; CAO, X. P. Synthesis of gibbilimbols B and D by a modified Ramberg–Bäcklund reaction. **Chin. Chem. Lett.**, v. 20, n. 2, p. 147-149, 2009.

WERNECK G.L. et al. The burden of neglected tropical diseases in Brazil, 1990-2016: a subnational analysis from the global burden of diseases study 2016. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 12, n. 6, 2018.

WRIGHT, J.S.; SHADNIA, H. Understanding the toxicity of phenols: using quantitative structure-activity relationship enthalpy changes to discriminate between possible mechanisms. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 21, p. 1197-1204, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fourth WHO report on neglected tropical diseases. Geneva, 2017.

WHO. Weekly epidemiological record. Geneva, 2010.

ZHOU, L.; WANG, T.; CAO, X. P. Stereoselective synthesis of (Z)-5-(trideca-4-enyl)resorcinol and gibbilimbols A–D. **Chin. J. Chem.**, v. 22, p. 1344-1349, 2004.

ZHANG, X.; GUO, S.; TANG, P. Transition-metal-free oxidative aliphatic C–H fluorination. **Org. Chem. Front.**, v. 2, p. 806-810.

ANEXO 1 – ESPECTROS NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

Espectros na região do infravermelho.

Ordem: Amidas, Ésteres com insaturação, Ésteres saturados. R = Cl, F, CH₃, *t*-butil, OCH₃, H.

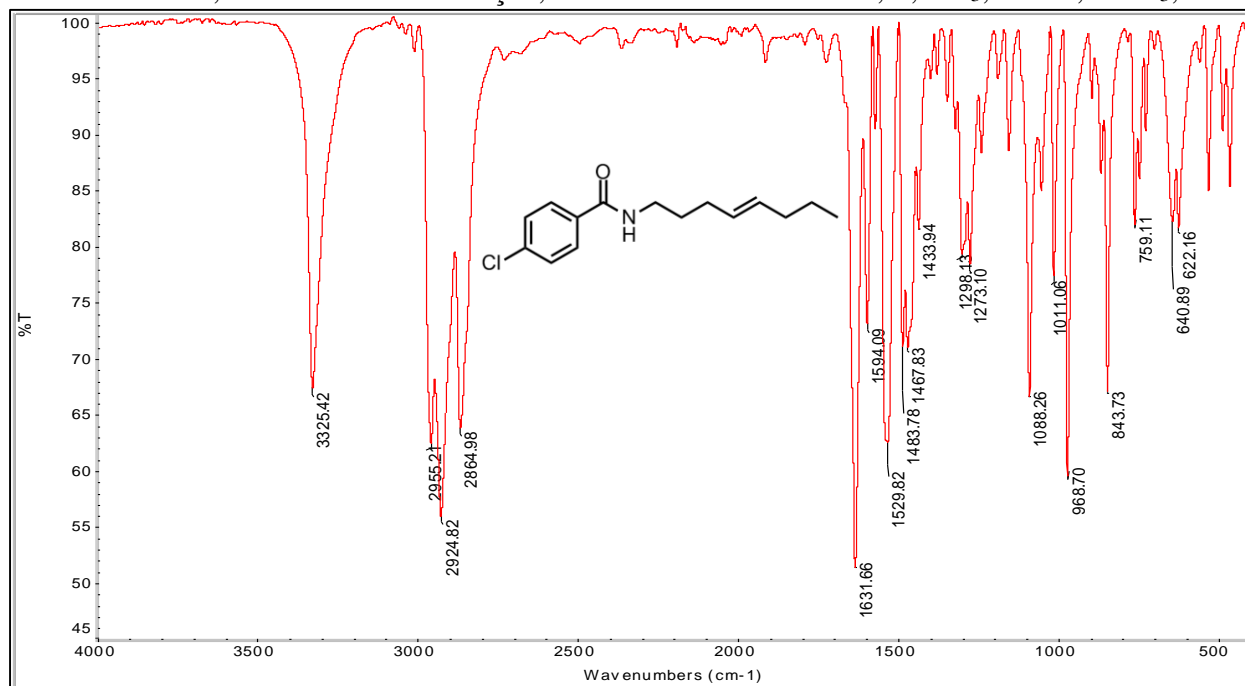


Figura 58 - Espectro na região do infravermelho de **30**.

Fonte: Do autor.

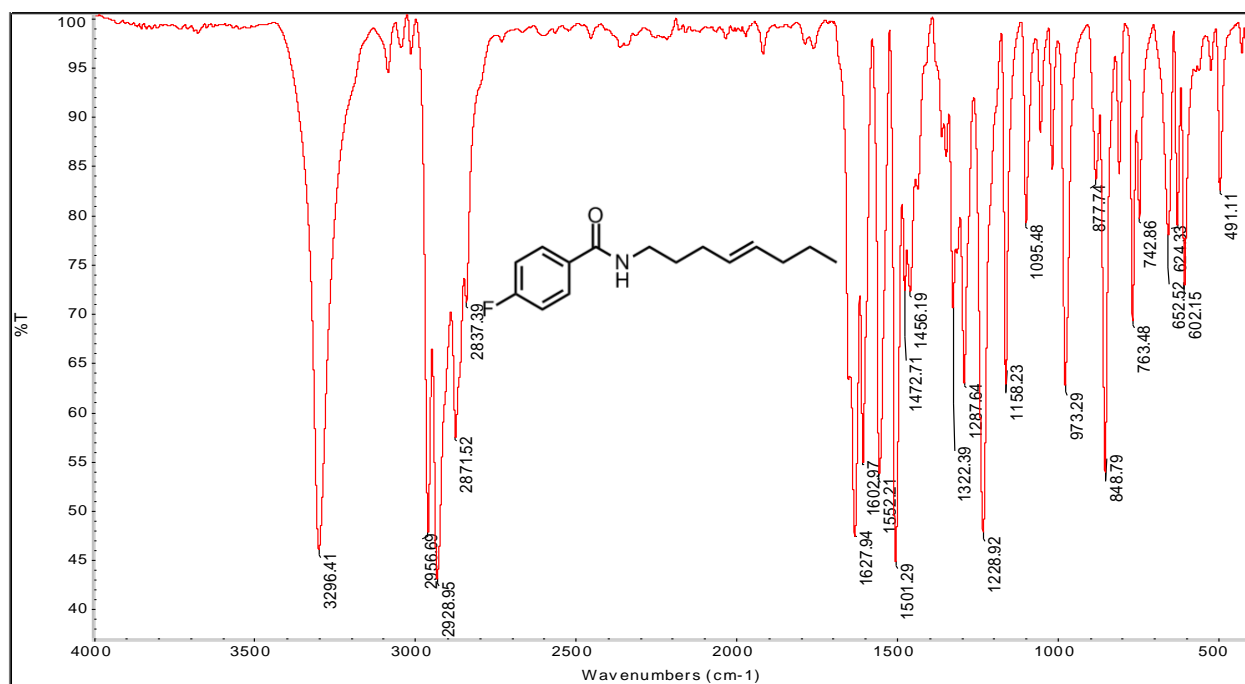


Figura 59 - Espectro na região do infravermelho de **31**.

Fonte: Do autor.

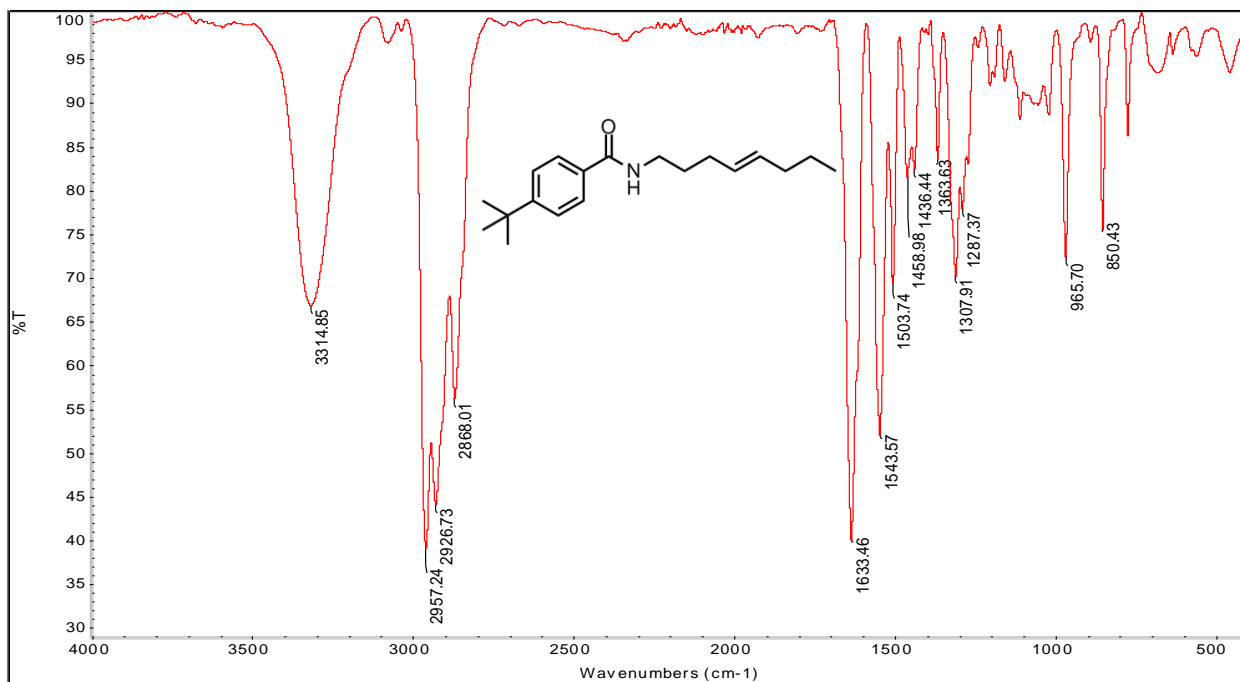


Figura 60 - Espectro na região do infravermelho de **32**.

Fonte: Do autor.

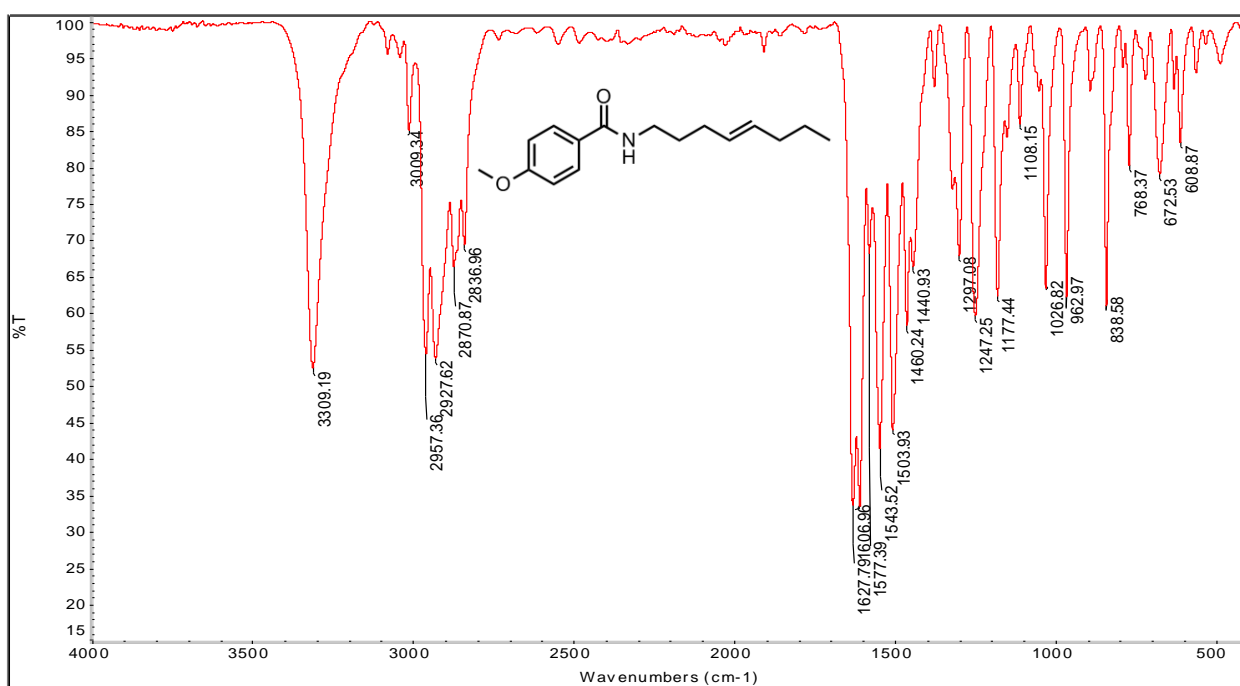


Figura 61 - Espectro na região do infravermelho de **33**.

Fonte: Do autor.

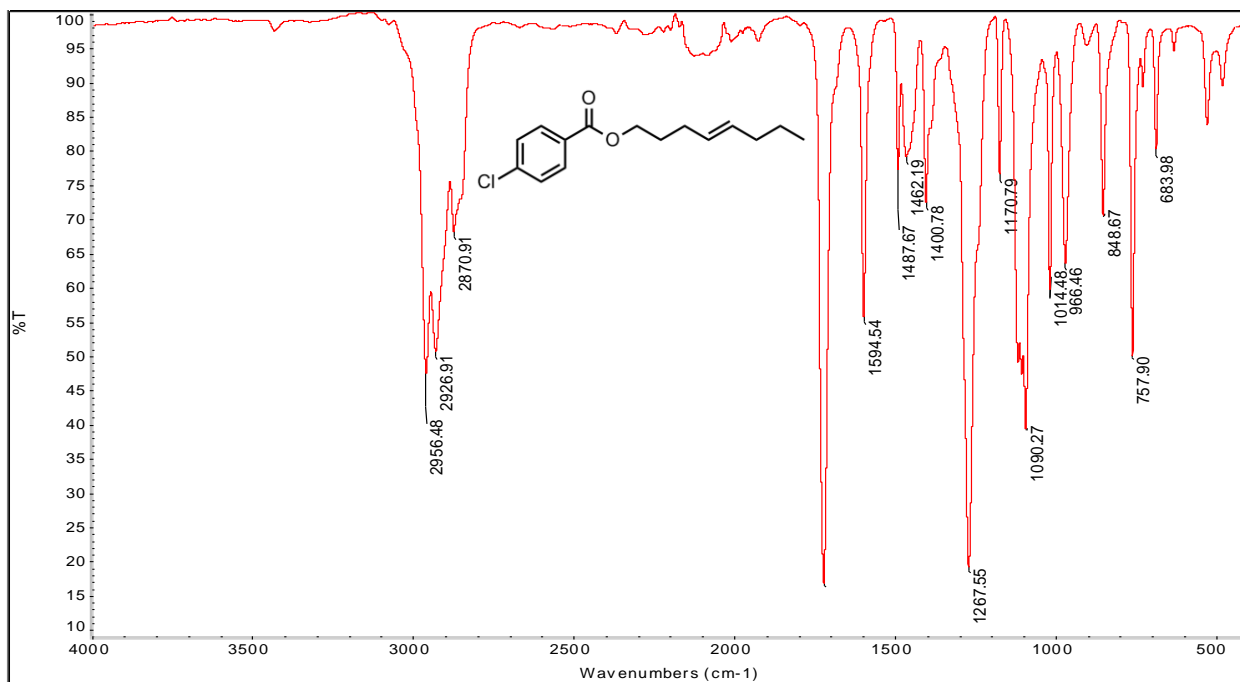


Figura 62 - Espectro na região do infravermelho de **35**.
Fonte: Do autor.

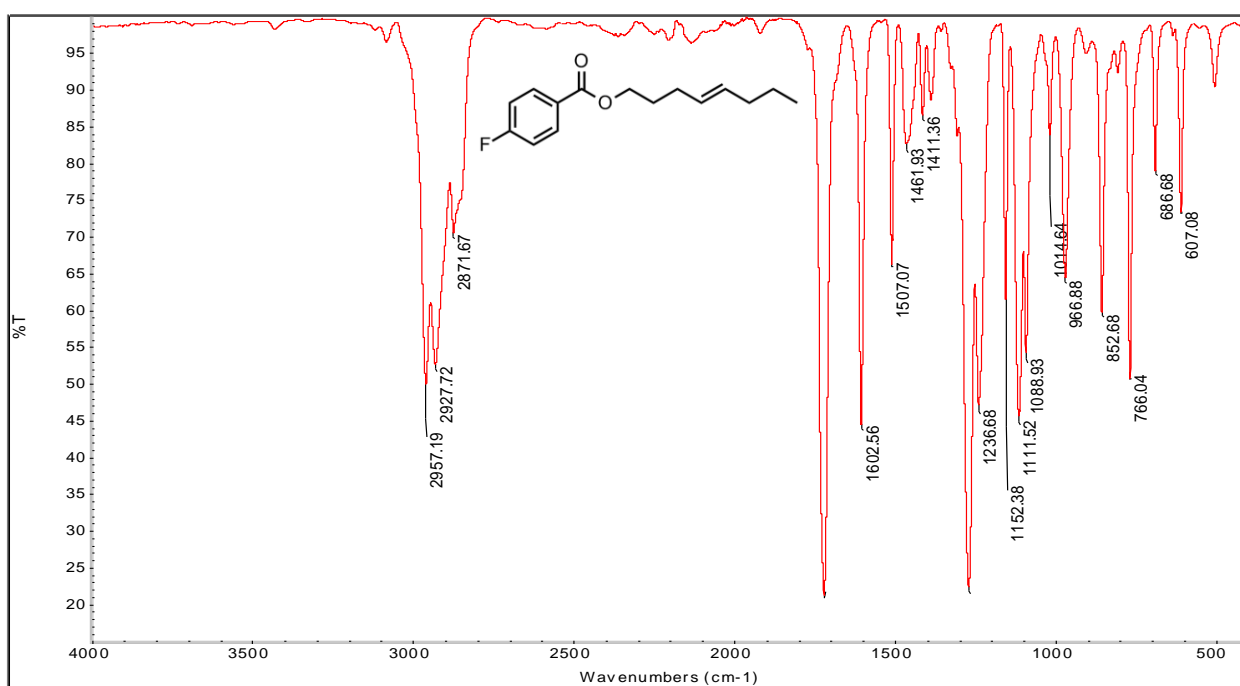


Figura 63 - Espectro na região do infravermelho de **36**.
Fonte: Do autor.

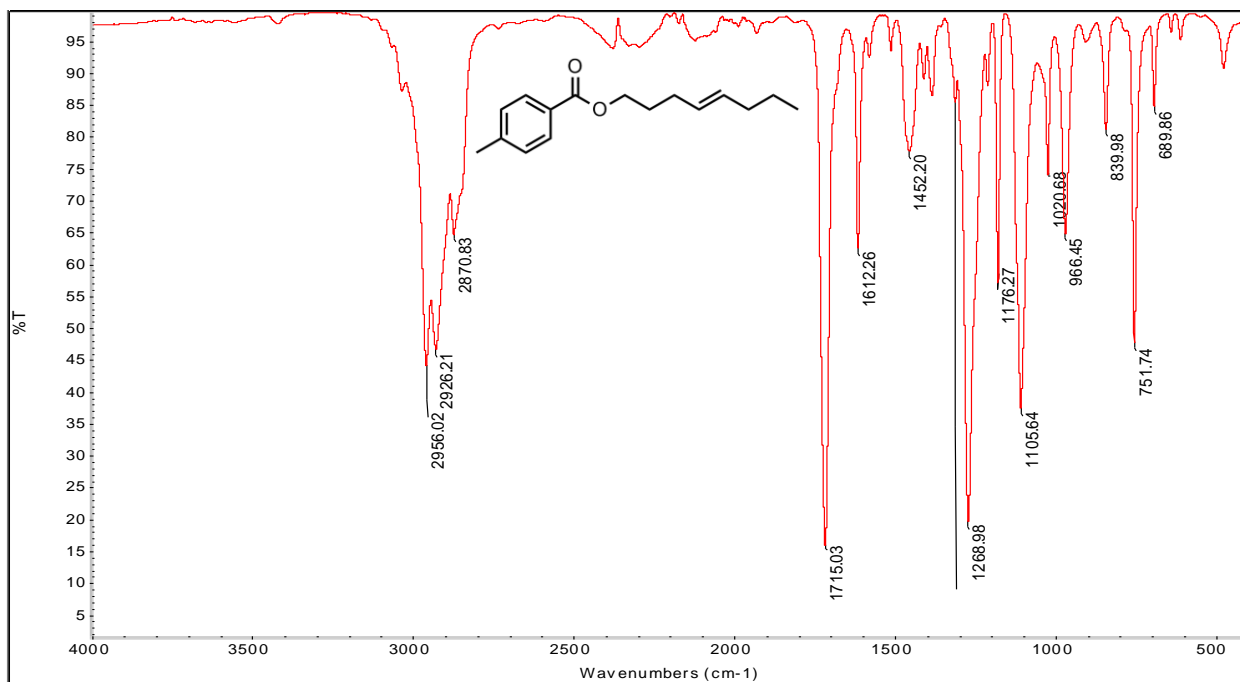


Figura 64 - Espectro na região do infravermelho de **37**.
Fonte: Do autor.

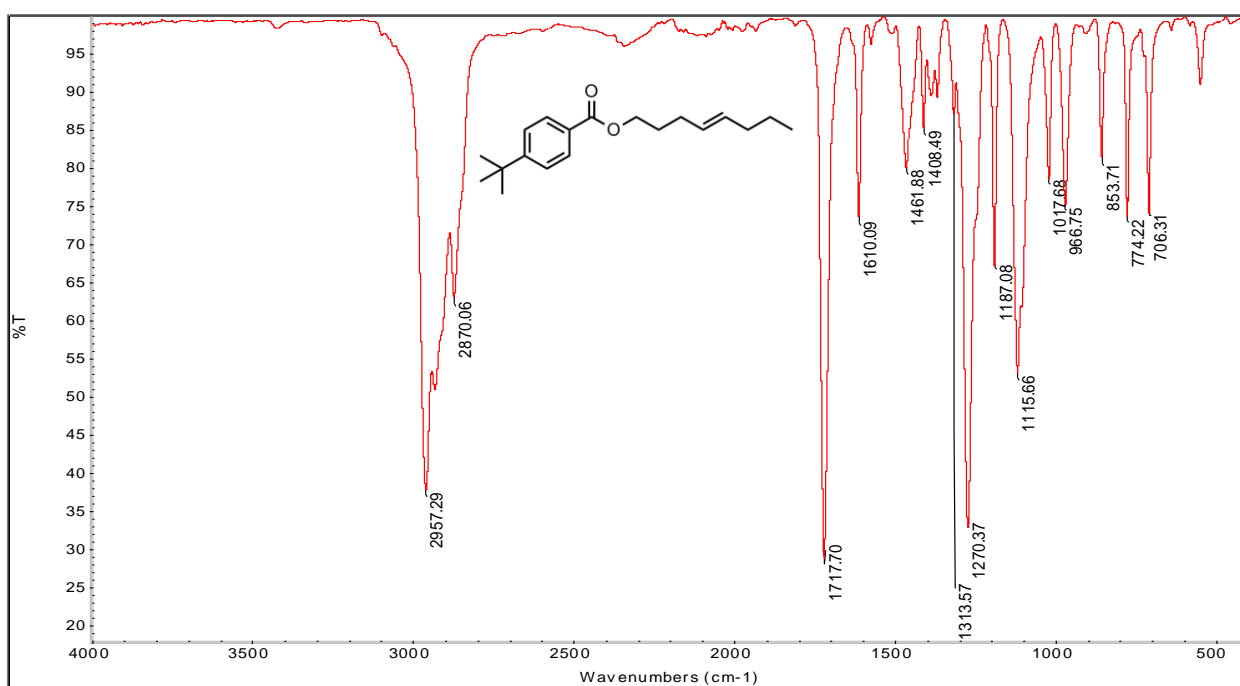


Figura 65 - Espectro na região do infravermelho de **38**.
Fonte: Do autor.

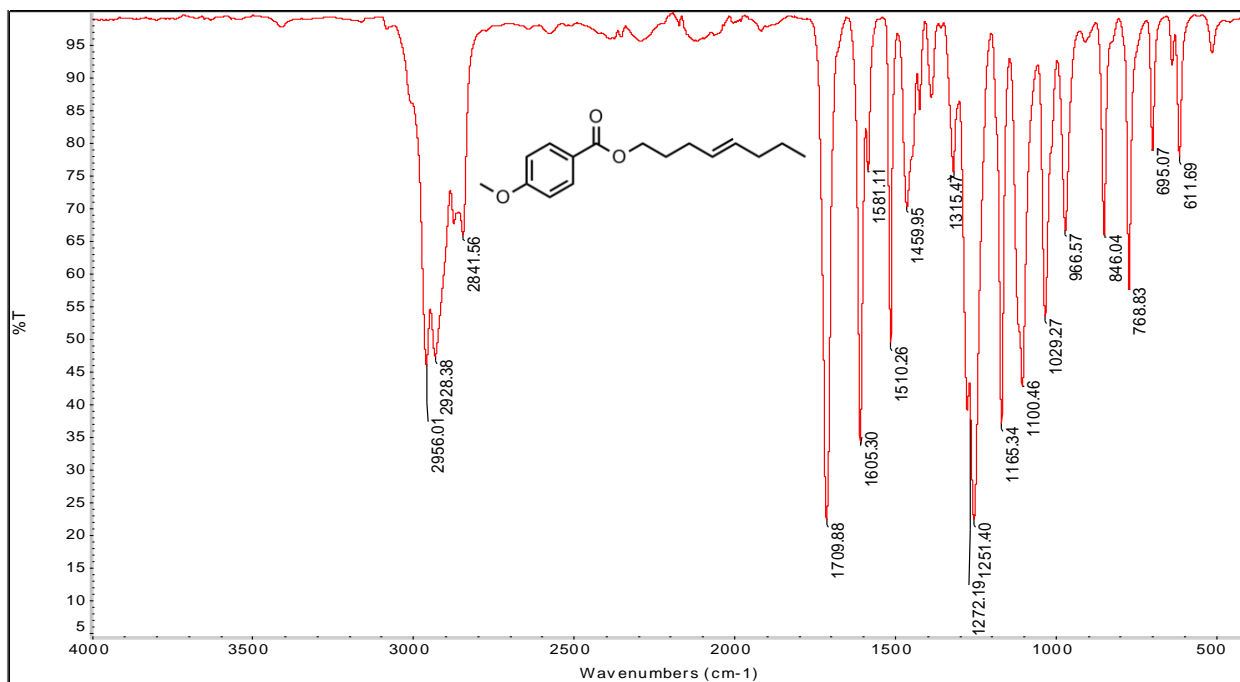


Figura 66 - Espectro na região do infravermelho de **39**.

Fonte: Do autor.

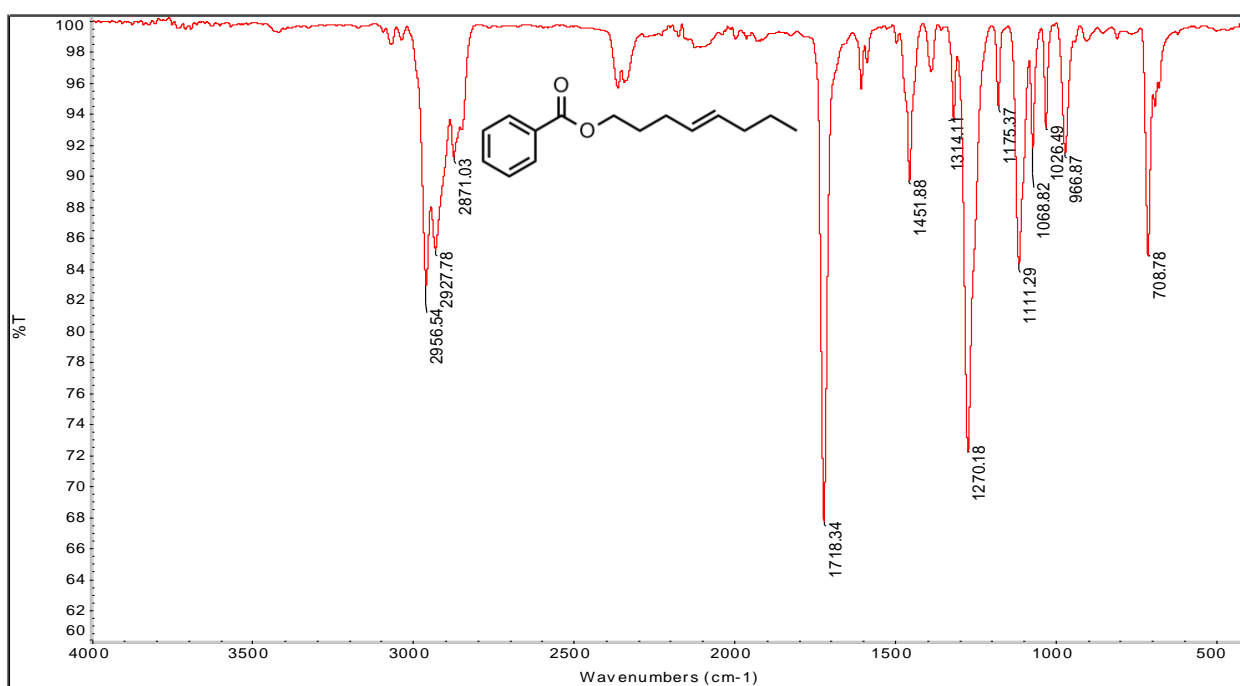


Figura 67 - Espectro na região do infravermelho de **40**.

Fonte: Do autor.

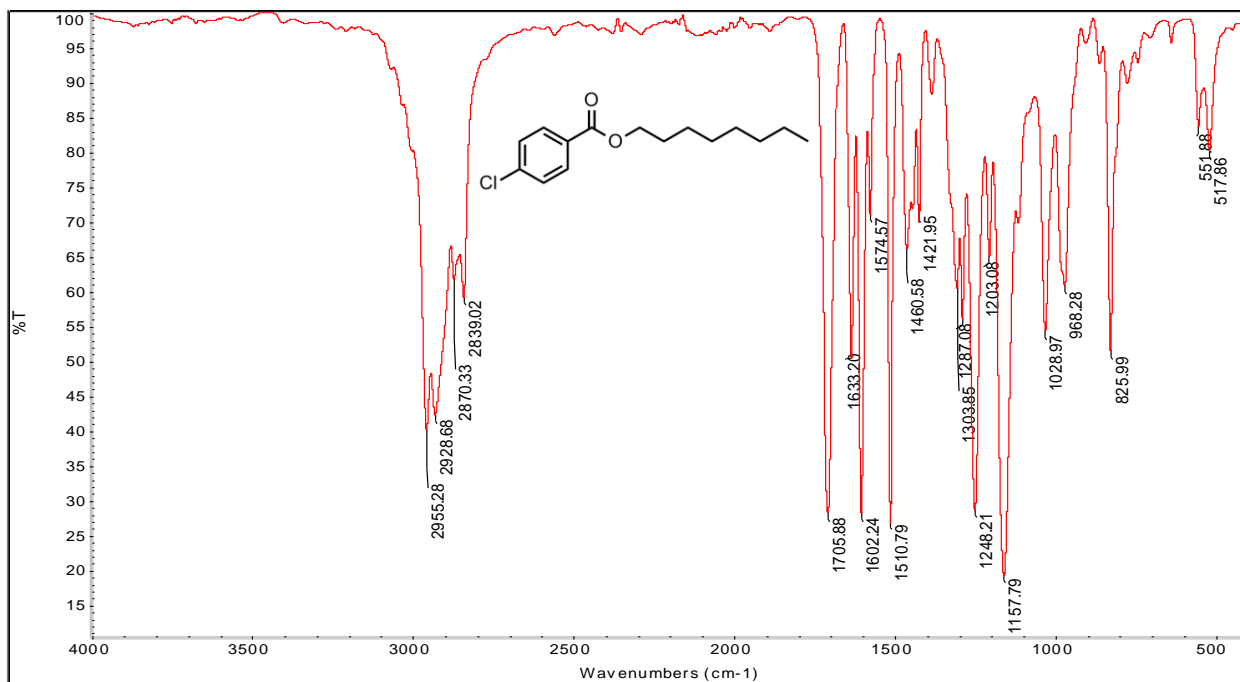


Figura 68 - Espectro na região do infravermelho de **43**.

Fonte: Do autor.

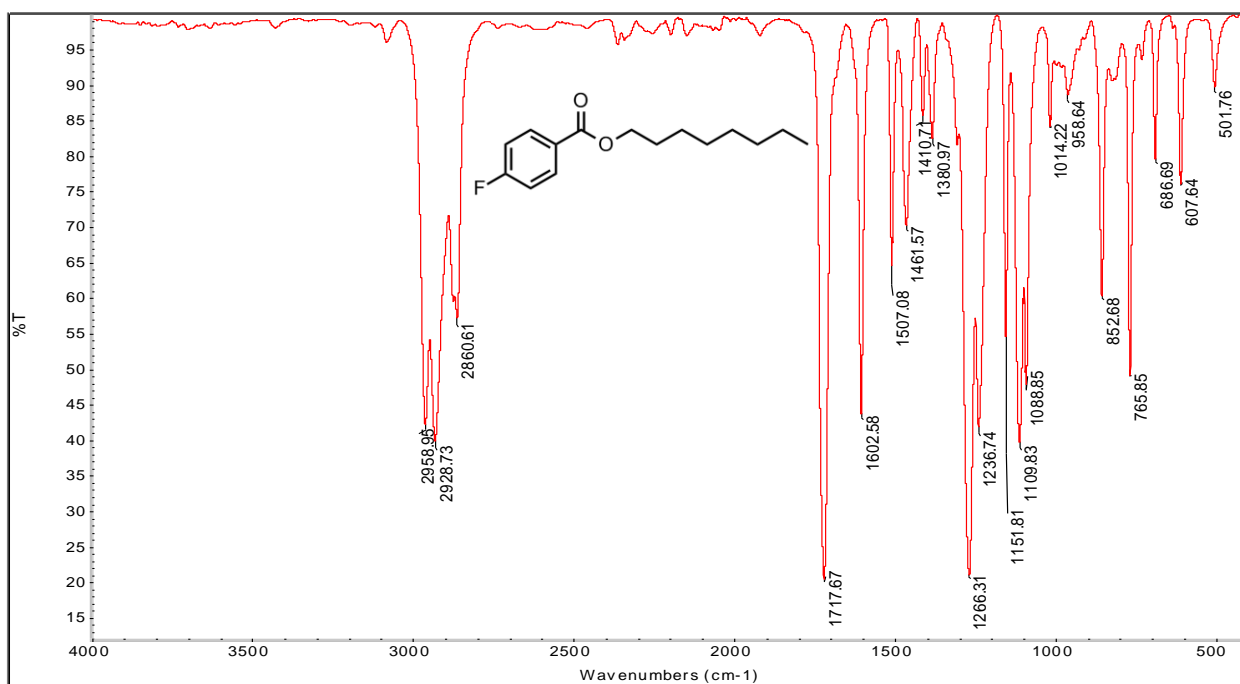


Figura 69 - Espectro na região do infravermelho de **44**.

Fonte: Do autor.

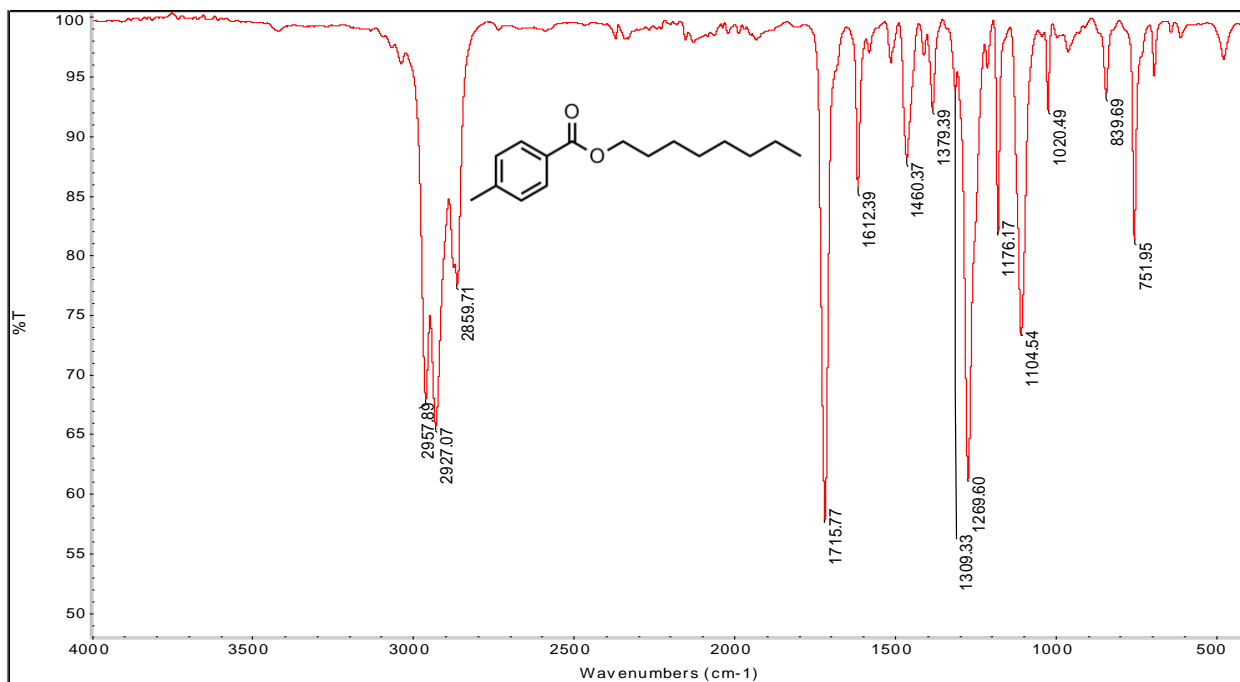


Figura 70 - Espectro na região do infravermelho de **45**.
Fonte: Do autor.

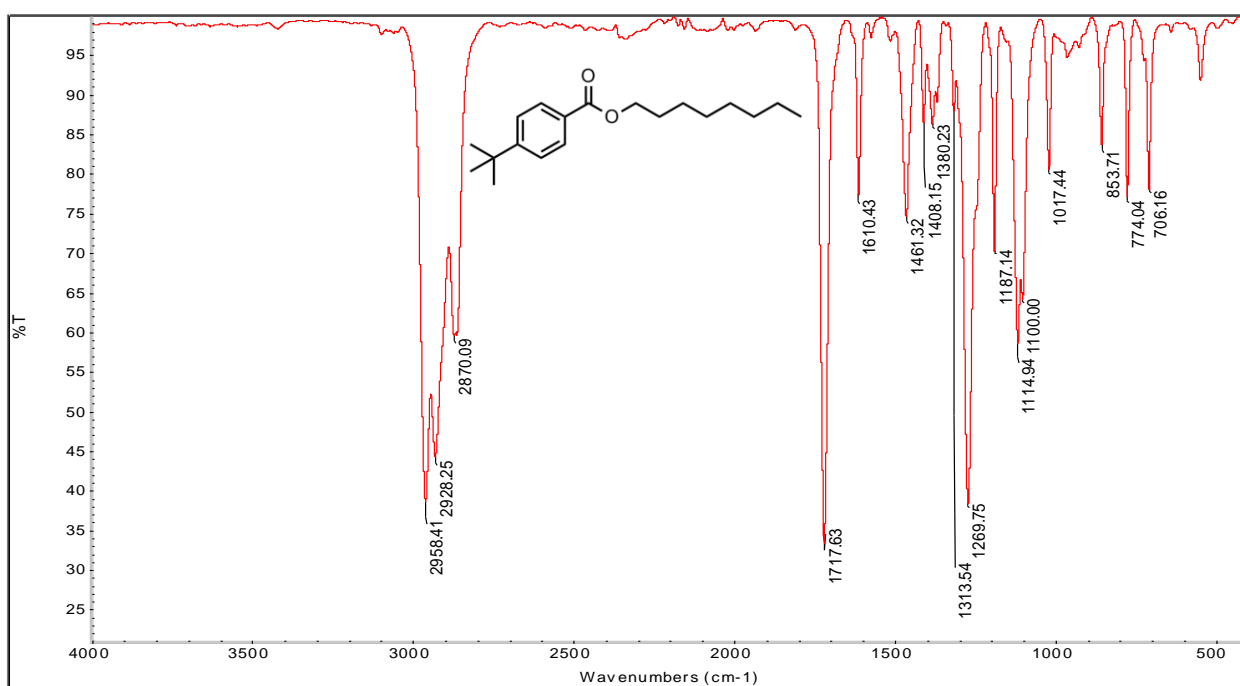


Figura 71 - Espectro na região do infravermelho de **46**.
Fonte: Do autor.

ANEXO 2 – ESPECTROS DE RMN

Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C ; Subespectro de DEPT-135 acompanhados de tabela.
 Ordem: Amidas, Ésteres com insaturação, Ésteres saturados. R = Cl, F, CH_3 , *t*-butil, OCH_3 , H.
 Apenas para **29**: COSY, HMBC.

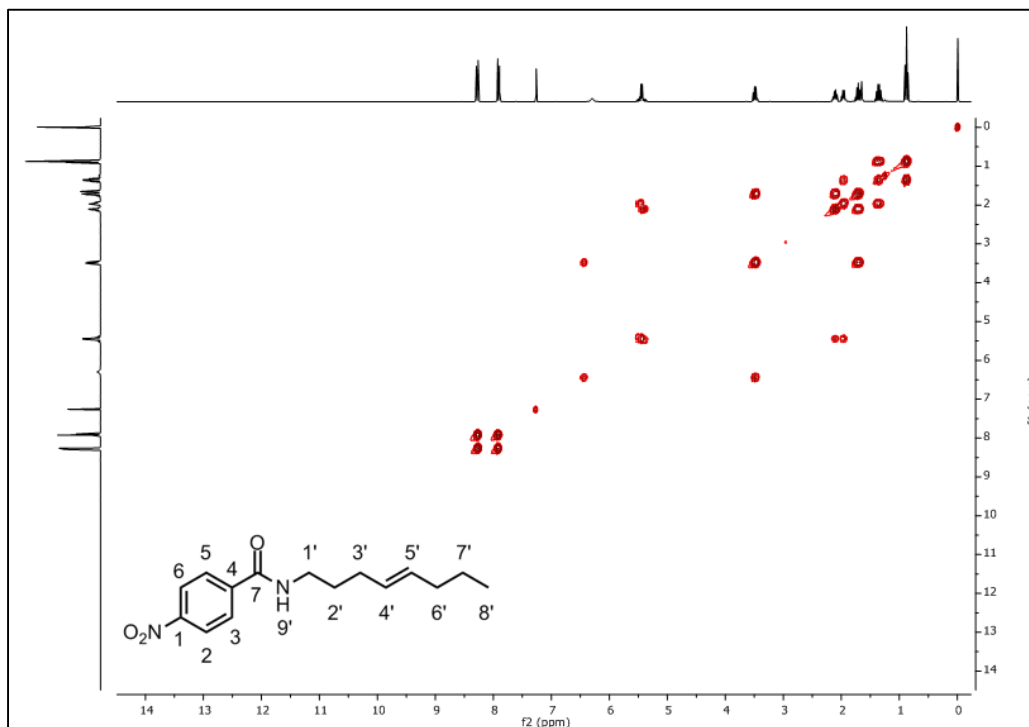


Figura 72 - Mapa de correlação Homonuclear COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) de **29**.
 Fonte: Do autor.

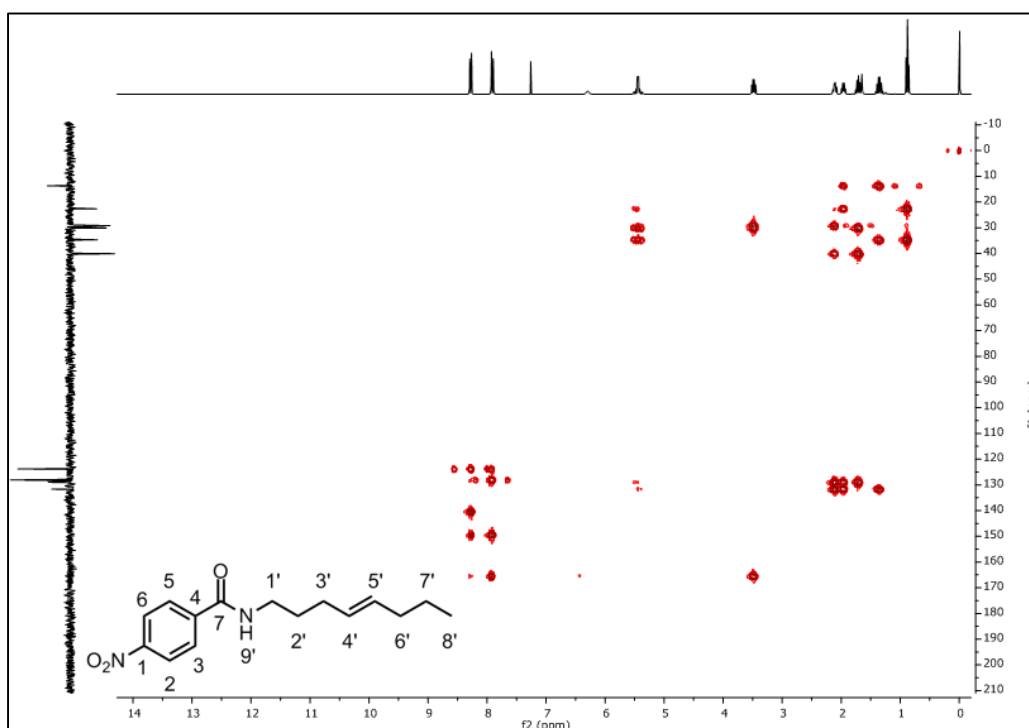


Figura 73 - Mapa de correlação Heteronuclear HMBC ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$) de **29**.
 Fonte: Do autor

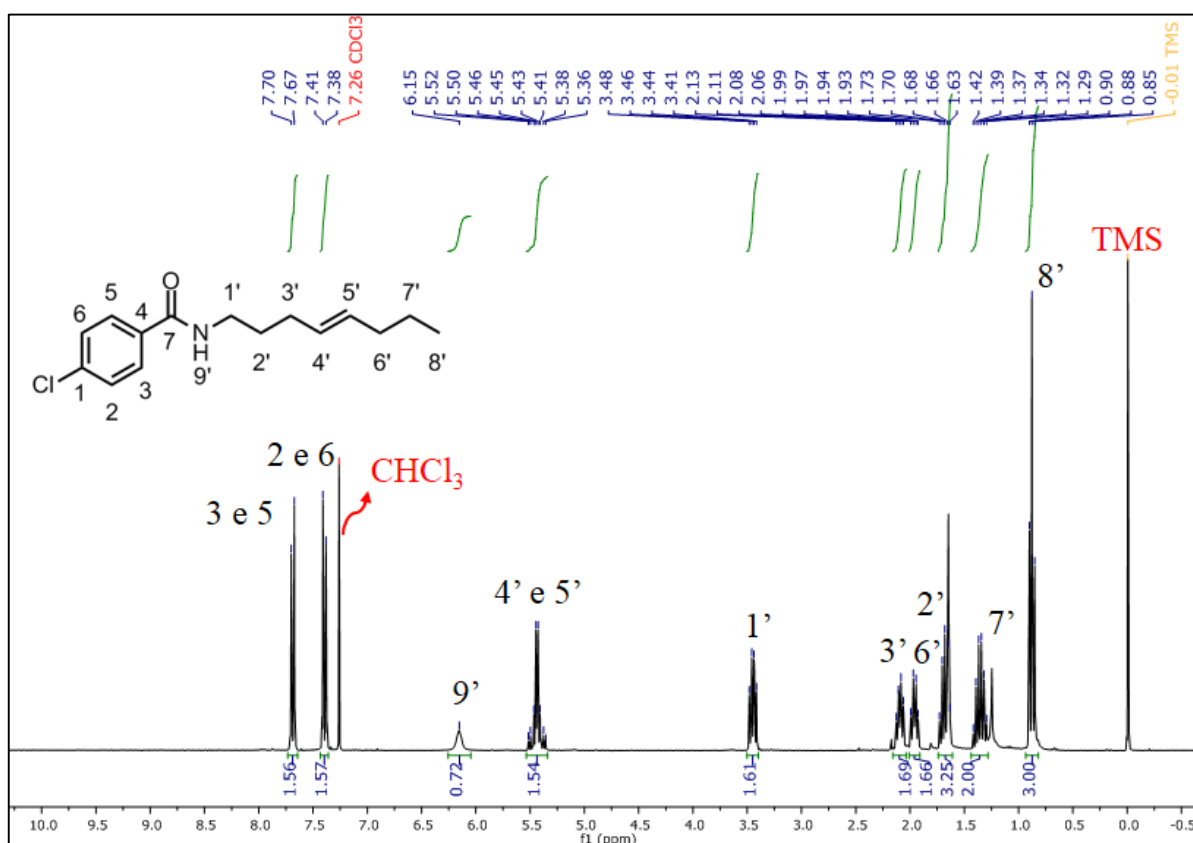


Figura 74 - Espectro de RMN de ¹H de **30** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor

Tabela 20 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **30**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dd	7,68	$^3J = 8,7$
2 e 6	dd	7,39	$^3J = 8,7$
9'	s	6,15	-
4' e 5'	m	5,52-5,36	-
1'	q (dt)	3,44	7,0
6'	q (dt)	2,09	7,2
3'	q (dt)	1,95	7,0
2'	quint	1,67	$^3J = 7,4; ^4J = 14,5$
7'	sex	1,35	$^3J = 7,5; ^4J = 14,9$
8'	t	0,88	7,3

Fonte: Do autor.

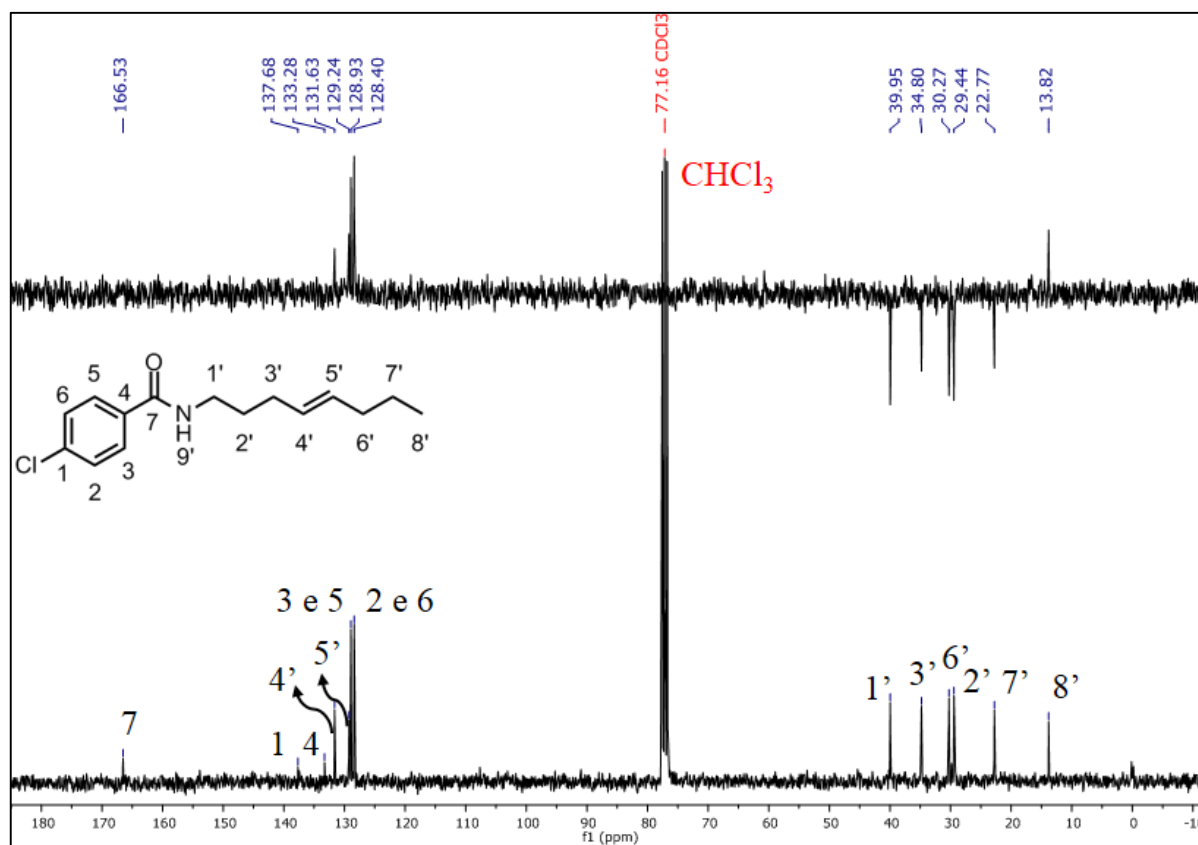


Figura 75 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro de DEPT-135 de **30** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 21 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **30**

C	δ (ppm)
7	166,5
1	137,6
4	133,2
4'	131,6
5'	129,2
3 e 5	128,9
2 e 6	128,4
1'	39,9
6'	34,8
3'	30,2
2'	29,4
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

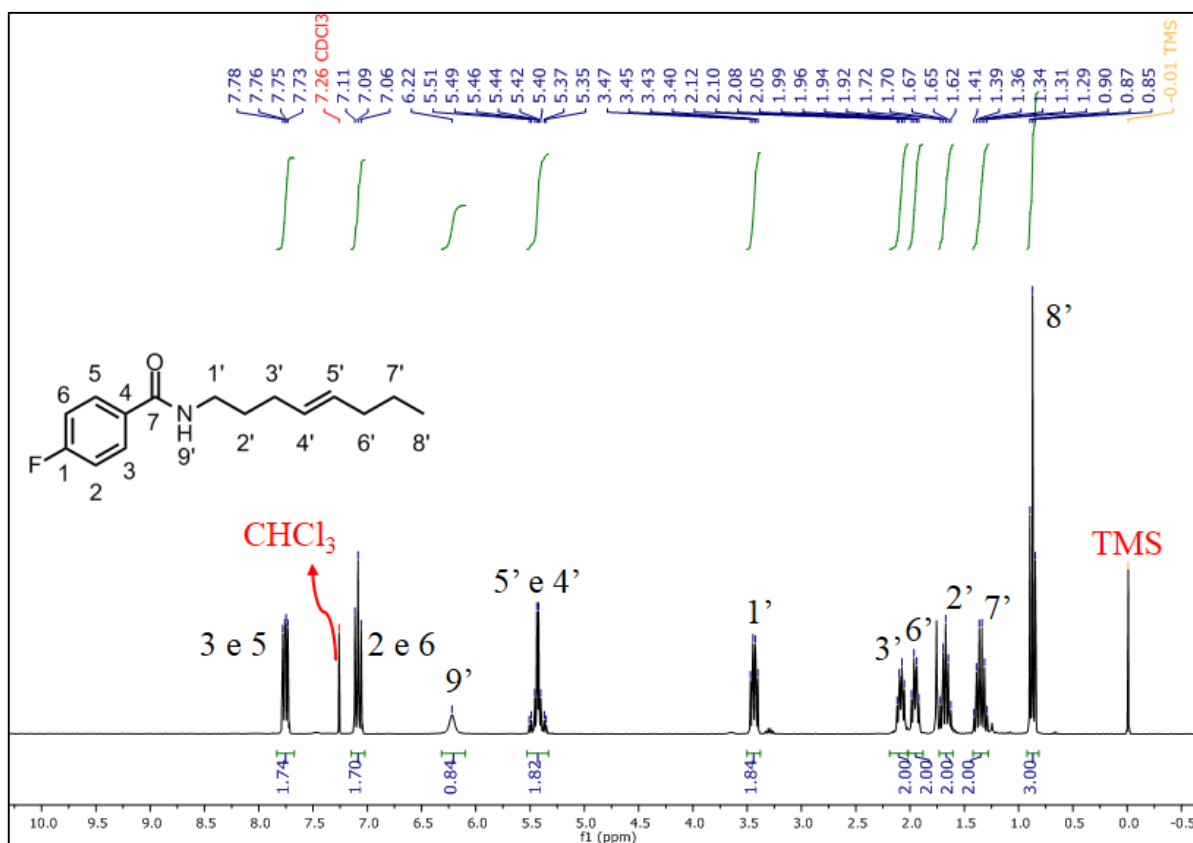


Figura 76 - Espectro de RMN de ¹H de **31** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 22 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **31**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	dd	7,75	⁴ J = 2,9; ³ J = 7,4
3 e 5	tt	7,08	⁴ J = 2,8; ³ J = 8,4
9'	s	6,22	-
4' e 5'	m	5,50-5,35	-
1'	q (dt)	3,43	6,9
6'	q (dt)	2,08	7,1
3'	q (dt)	1,95	7,4
2'	quint	1,67	³ J = 7,4; ⁴ J = 14,5
7'	sex	1,35	³ J = 7,4; ⁴ J = 14,8
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

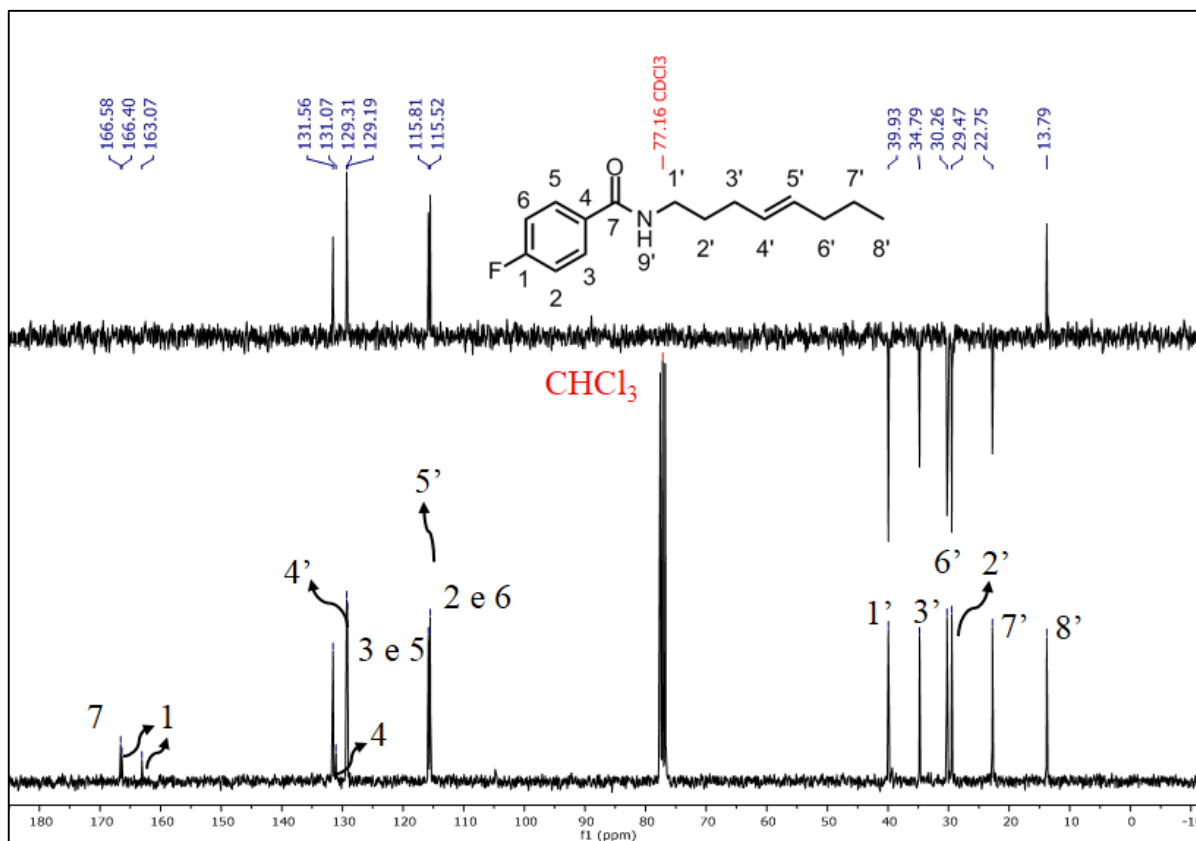


Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **31** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 23 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **31**

C	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
7	166,5	$^1J_{\text{C1-F}} = 252$
1	164,7	-
4'	131,5	-
4	131,0	-
3 e 5	129,2	$^3J_{\text{C3eC5-F}} = 9,1$
5'	129,2	-
2 e 6	113,7	$^2J_{\text{C2eC6-F}} = 21,7$
1'	55,49	-
6'	34,7	-
3'	30,2	-
2'	29,5	-
7'	22,7	-
8'	13,8	-

Fonte: Do autor.

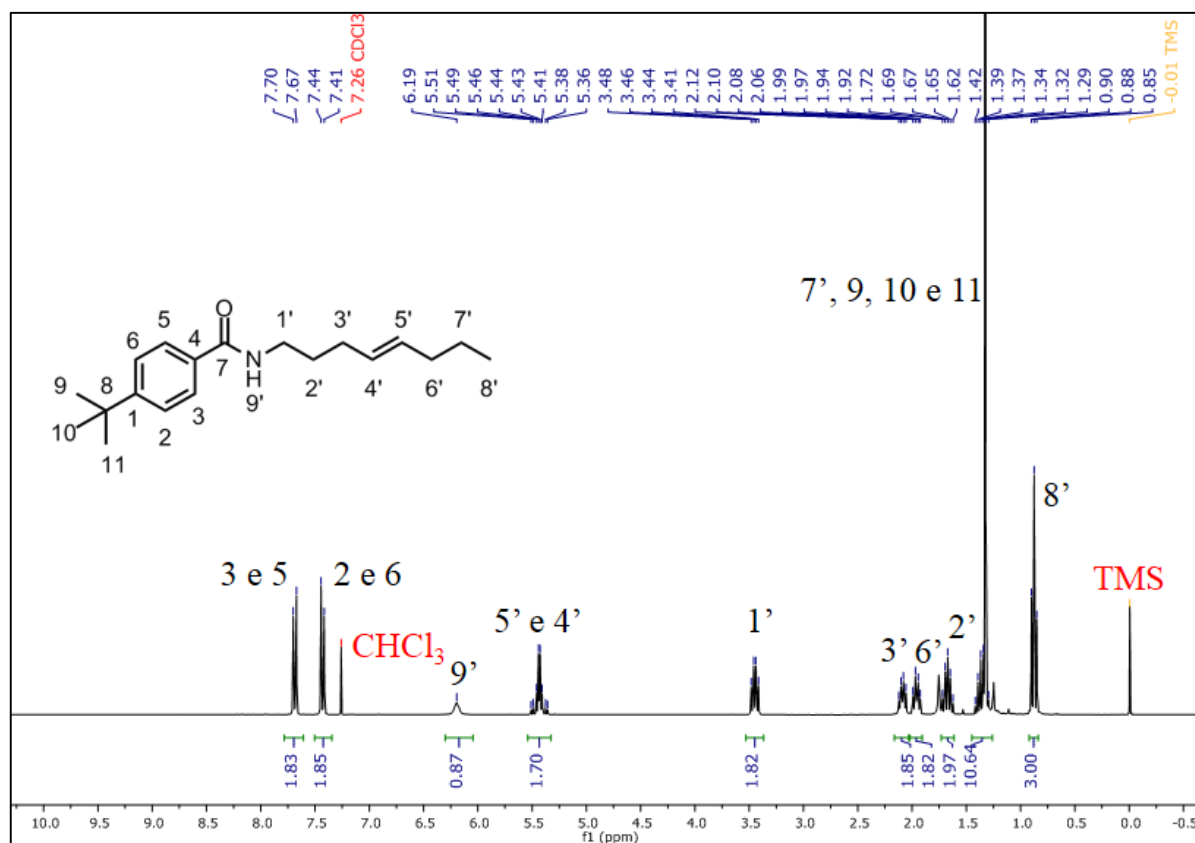


Figura 78 - Espectro de RMN de ^1H de **32**. (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 24 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **32**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	dd	7,68	$^3J = 8,7$
3 e 5	dd	7,42	$^3J = 8,7$
9'	s	6,19	-
4' e 5'	m	5,51-5,36	-
1'	q (dt)	3,44	6,9
6'	q (dt)	2,09	7,0
3'	q (dt)	1,95	7,0
2'	quint	1,67	$^3J = 7,4; ^4J = 14,5$
7', 9, 10 e 11	m	1,41-1,29	-
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

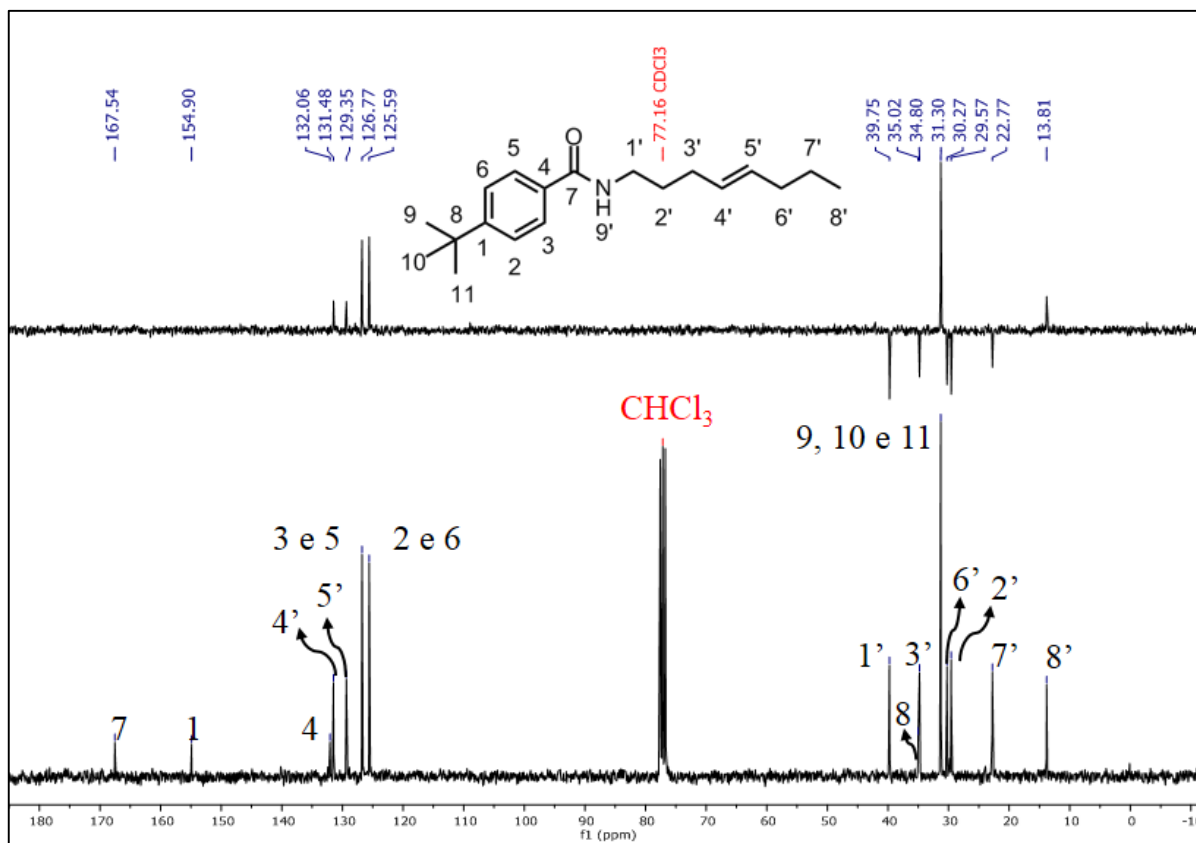


Figura 79 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **32** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 25 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **32**

C	δ (ppm)
7	167,5
1	154,9
4	132,0
4'	131,4
5'	129,3
3 e 5	126,7
2 e 6	125,9
1'	39,7
8	35,0
6'	34,8
9, 10 e 11	31,3
3'	30,2
2'	29,5
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

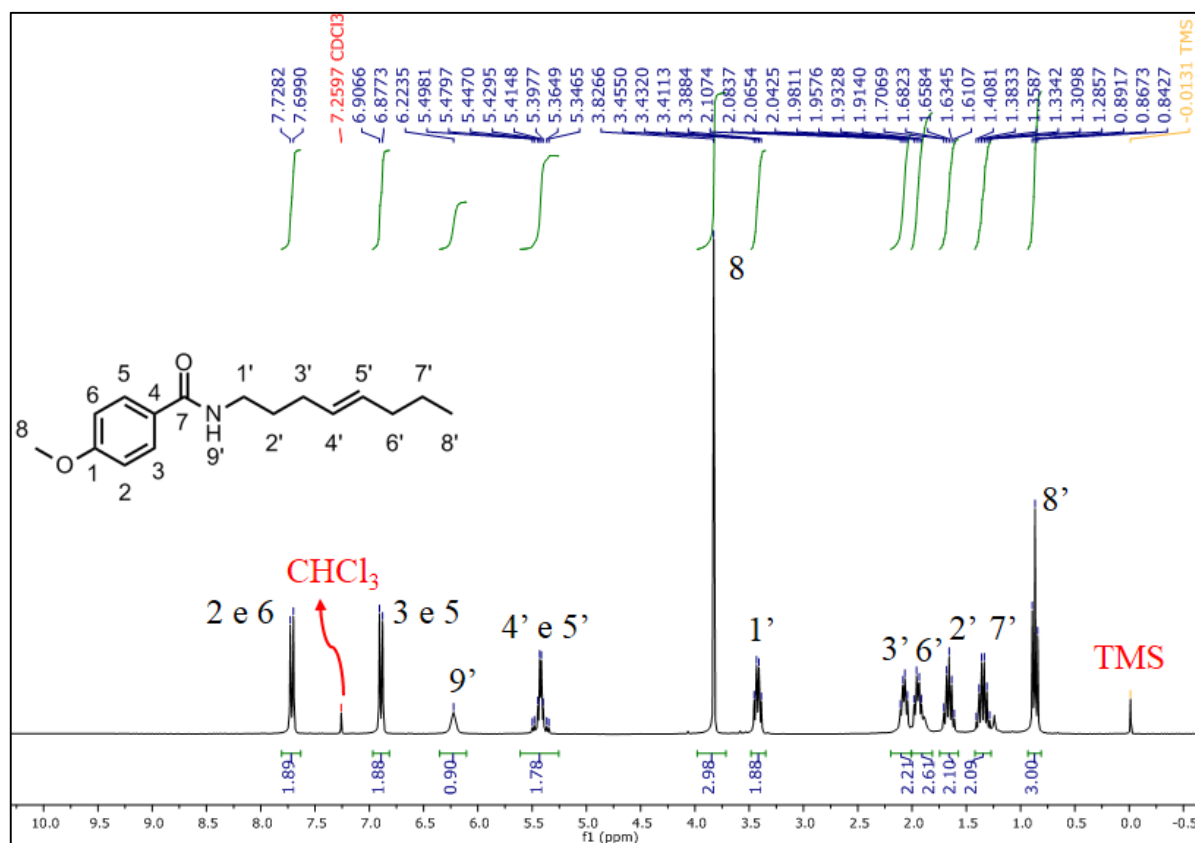


Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H de **33**. (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 26 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **33**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	dd	7,71	$^3J = 8,7$
3 e 5	dd	6,90	$^3J = 8,7$
9'	s	6,22	-
4' e 5'	m	5,50-5,35	-
8	s	3,83	
1'	q (dt)	3,42	6,9
6'	q (dt)	2,07	7,1
3'	q (dt)	1,94	7,4
2'	quint	1,65	$^3J = 7,4; ^4J = 14,5$
7'	sex	1,34	$^3J = 7,4; ^4J = 14,8$
8'	t	0,86	7,3

Fonte: Do autor.

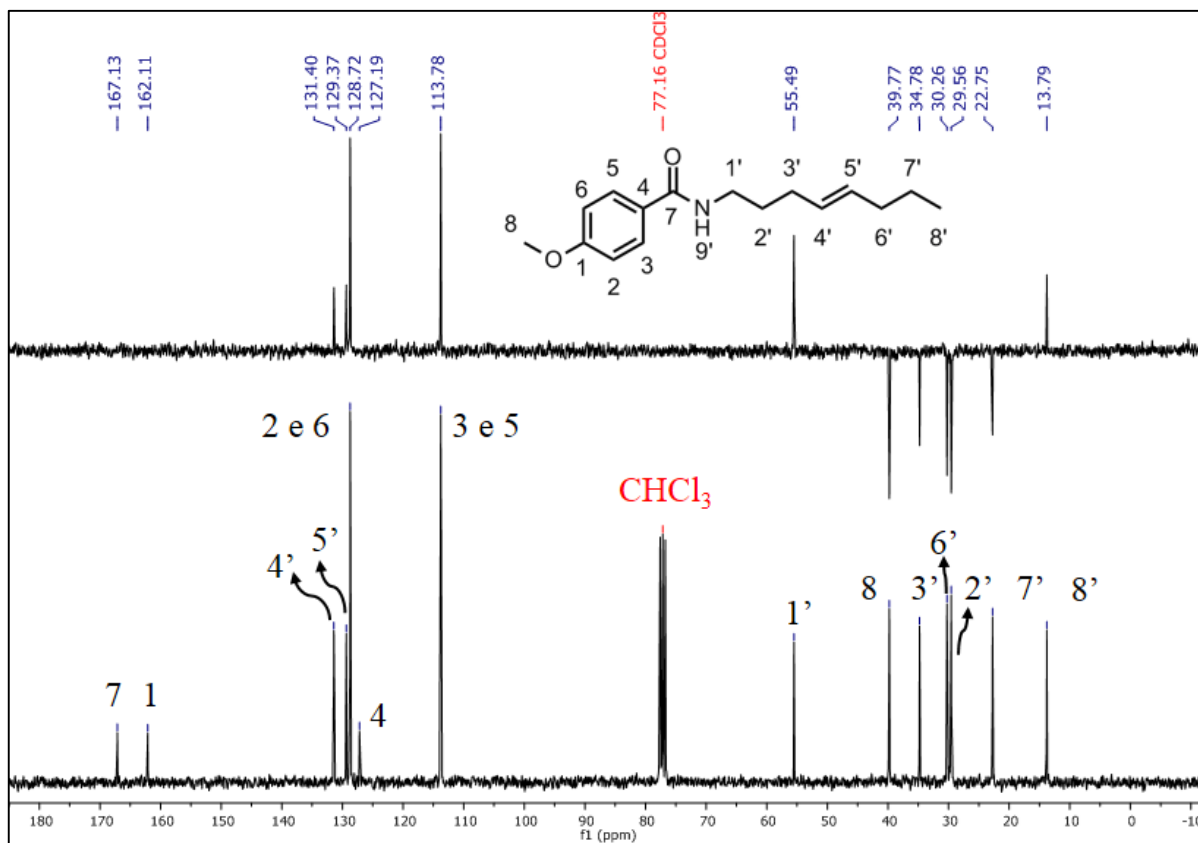


Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **33** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 27 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **33**

C	δ (ppm)
7	167,1
1	162,1
4'	131,4
5'	129,3
2 e 6	128,7
4	127,1
3 e 5	113,7
1'	55,49
8	39,7
6'	34,7
3'	30,2
2'	29,5
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

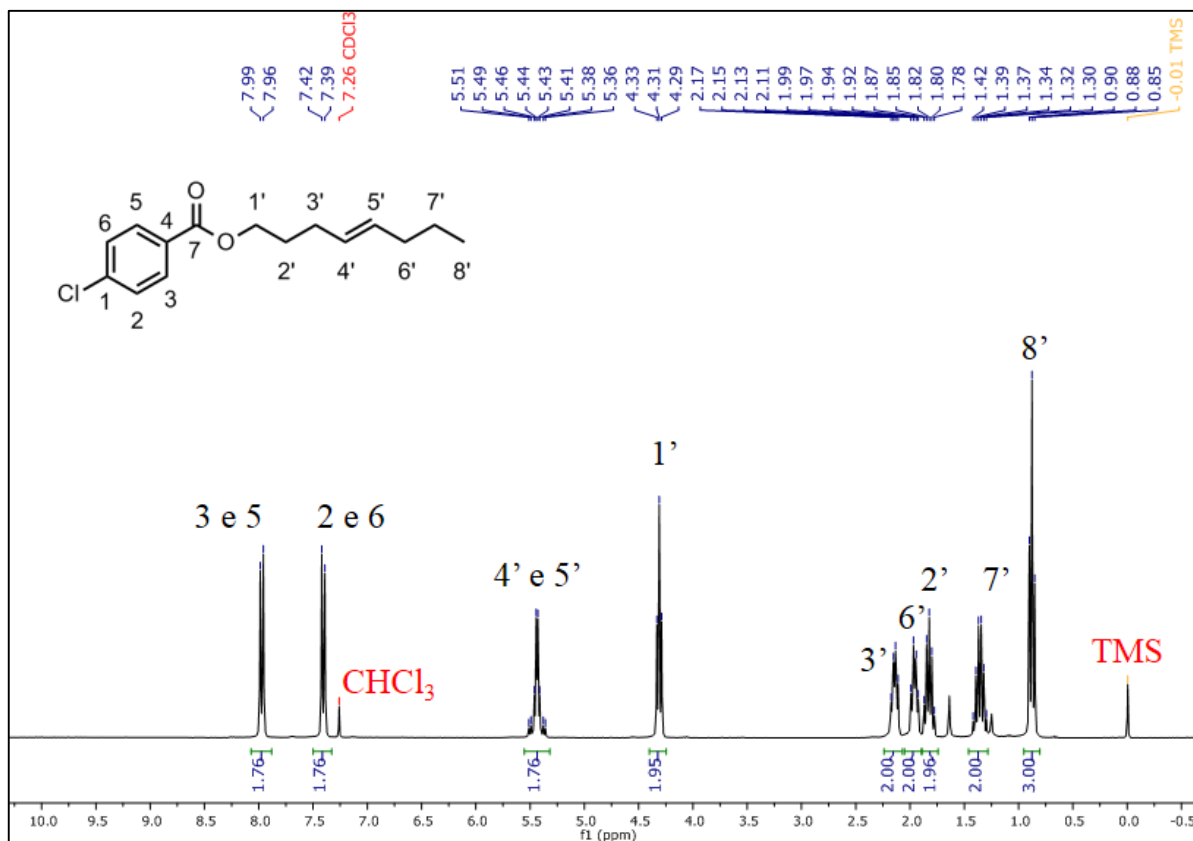


Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H de **35** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 28 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **35**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dd	7,97	$^3J = 8,7$
2 e 6	dd	7,40	$^3J = 8,7$
4' e 5'	m	5,51-5,36	-
1'	t	4,31	6,6
6'	q (dt)	2,14	6,7
3'	q (dt)	1,95	7,0
2'	quint	1,82	$^3J = 6,6; ^4J = 14,1$
7'	sex	1,35	$^3J = 7,4; ^4J = 14,7$
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor

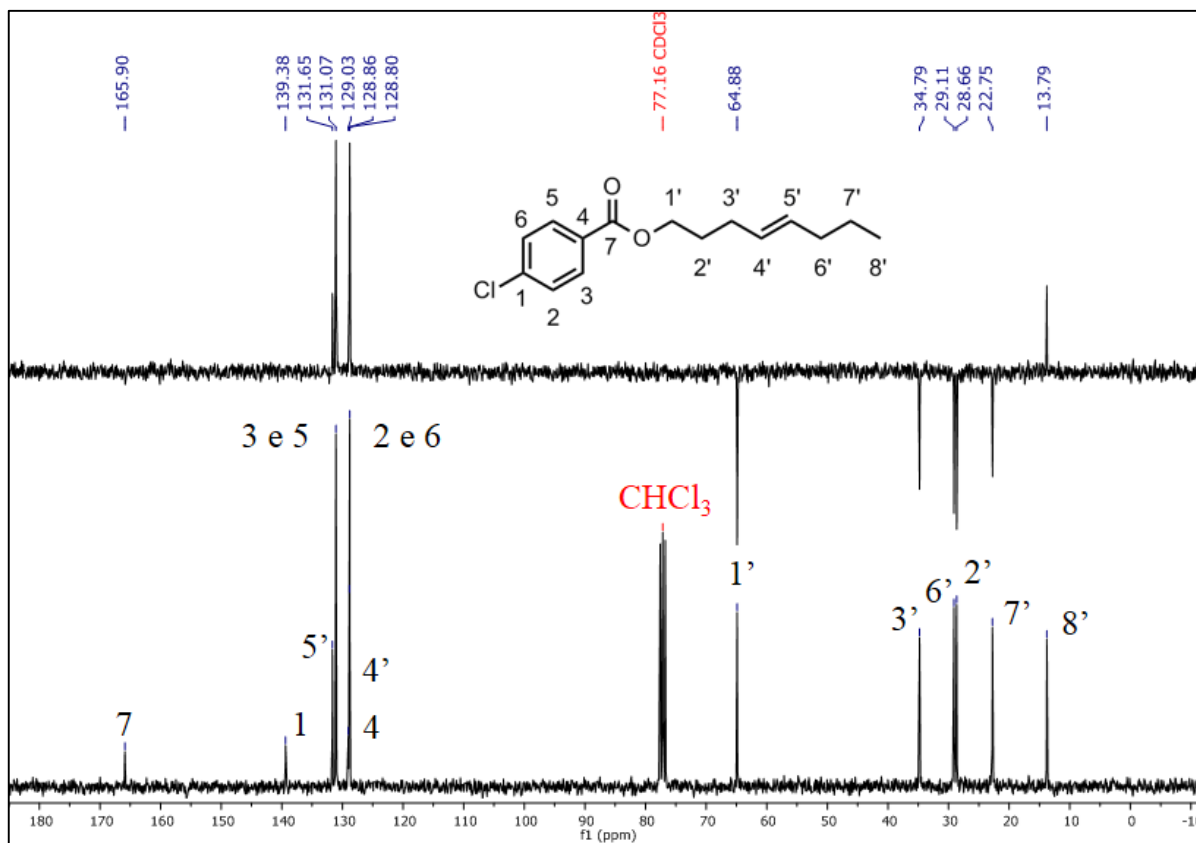


Figura 83 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **35** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 29 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **35**

C	δ (ppm)
7	165,9
1	139,3
5'	131,6
3 e 5	131,0
4	129,0
4'	128,8
2 e 6	128,8
1'	64,8
6'	34,7
3'	29,1
2'	28,6
7'	22,7
8'	13,7

Fonte: Do autor.

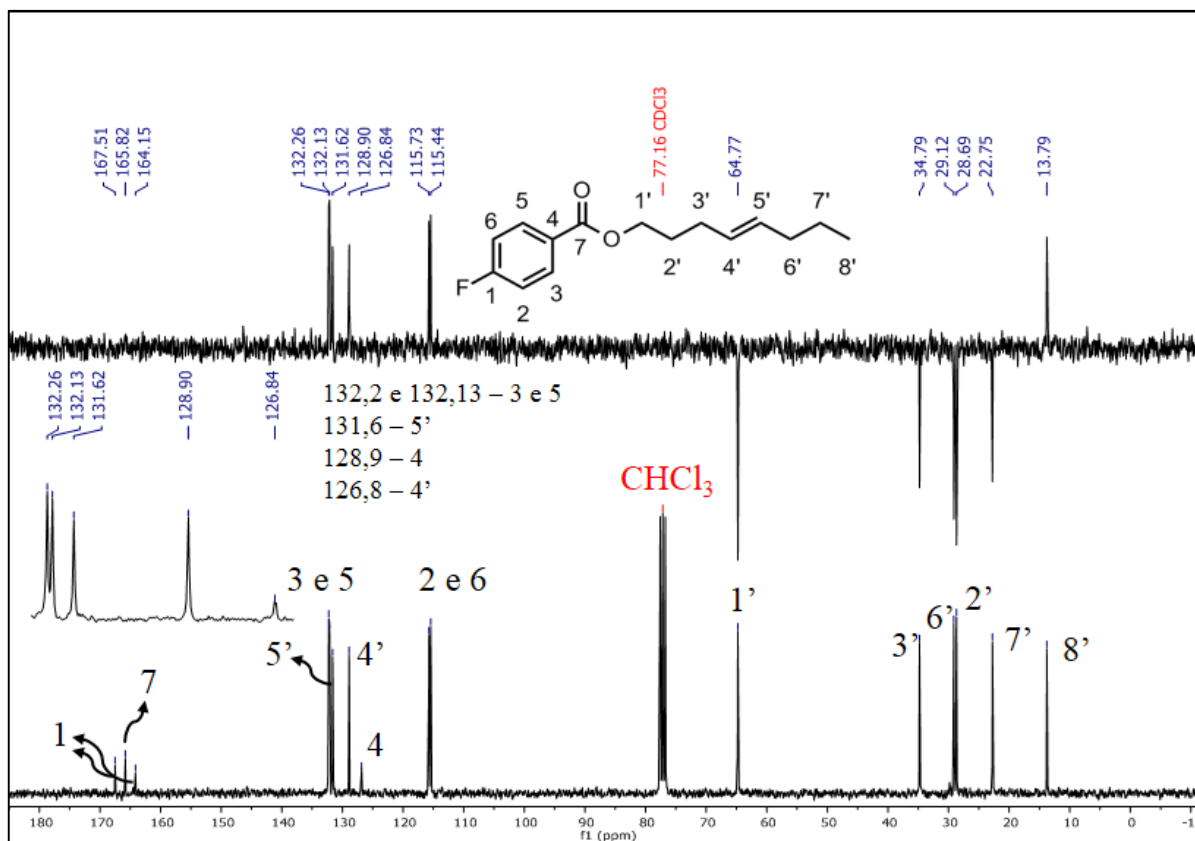


Figura 85 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **36** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 31 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **36**

C	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
1	165,83	$^1J_{\text{C1-F}} = 252$
7	165,82	-
3 e 5	131,2	$^3J_{\text{C3e5-F}} = 9,1$
5'	131,6	-
4	128,9	-
4'	126,8	-
2 e 6	115,5	$^2J_{\text{C2e6-F}} = 21,7$
1'	64,7	-
6'	34,7	-
3'	29,1	-
2'	28,6	-
7'	22,7	-
8'	13,7	-

Fonte: Do autor.

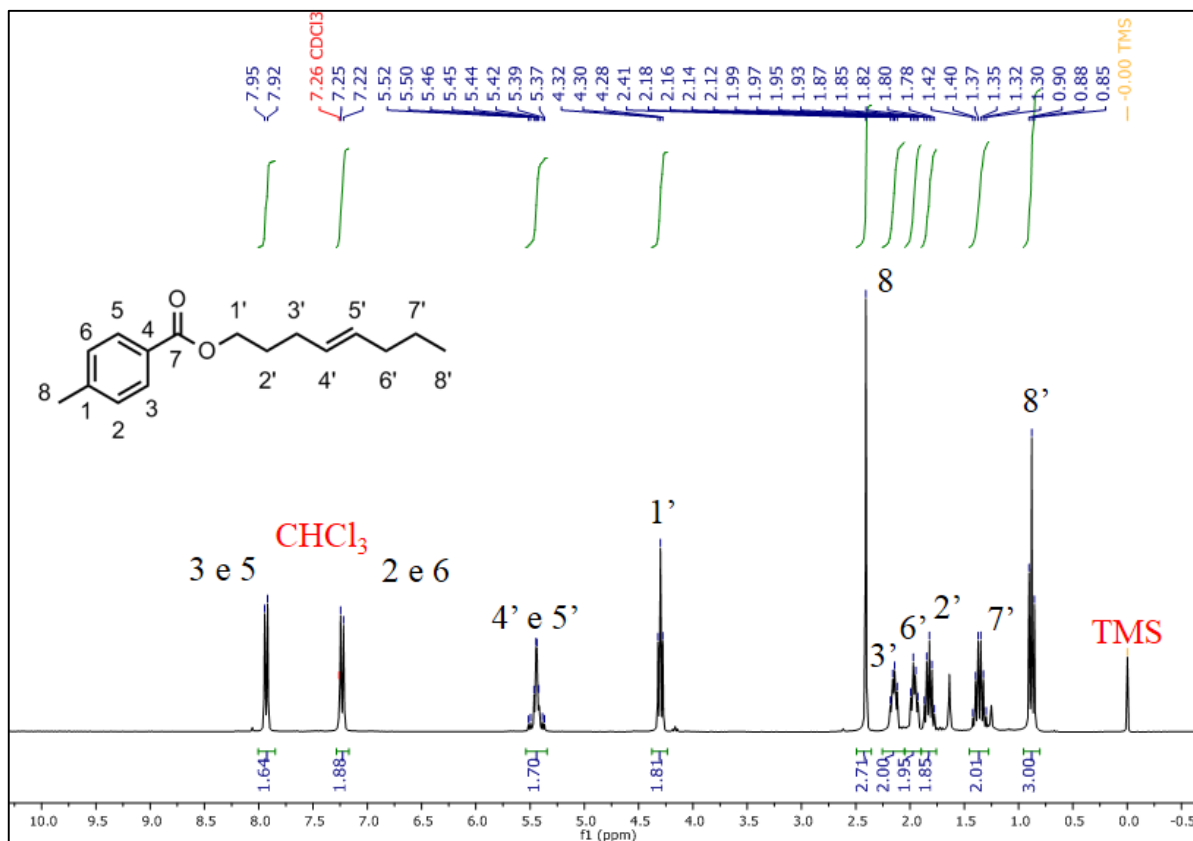


Figura 86 - Espectro de RMN de ^1H de **37** (CDCl₃, 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 32 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **37**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dd	7,93	$^3J = 8,1$
2 e 6	dd	7,23	$^3J = 7,9$
4' e 5'	m	5,52-5,37	-
1'	t	4,30	6,6
8	s	2,40	-
6'	q (dt)	2,15	6,5
3'	q (dt)	1,95	6,9
2'	quint	1,82	$^3J = 6,6; ^4J = 14,2$
7'	sex	1,35	$^3J = 7,4; ^4J = 14,8$
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

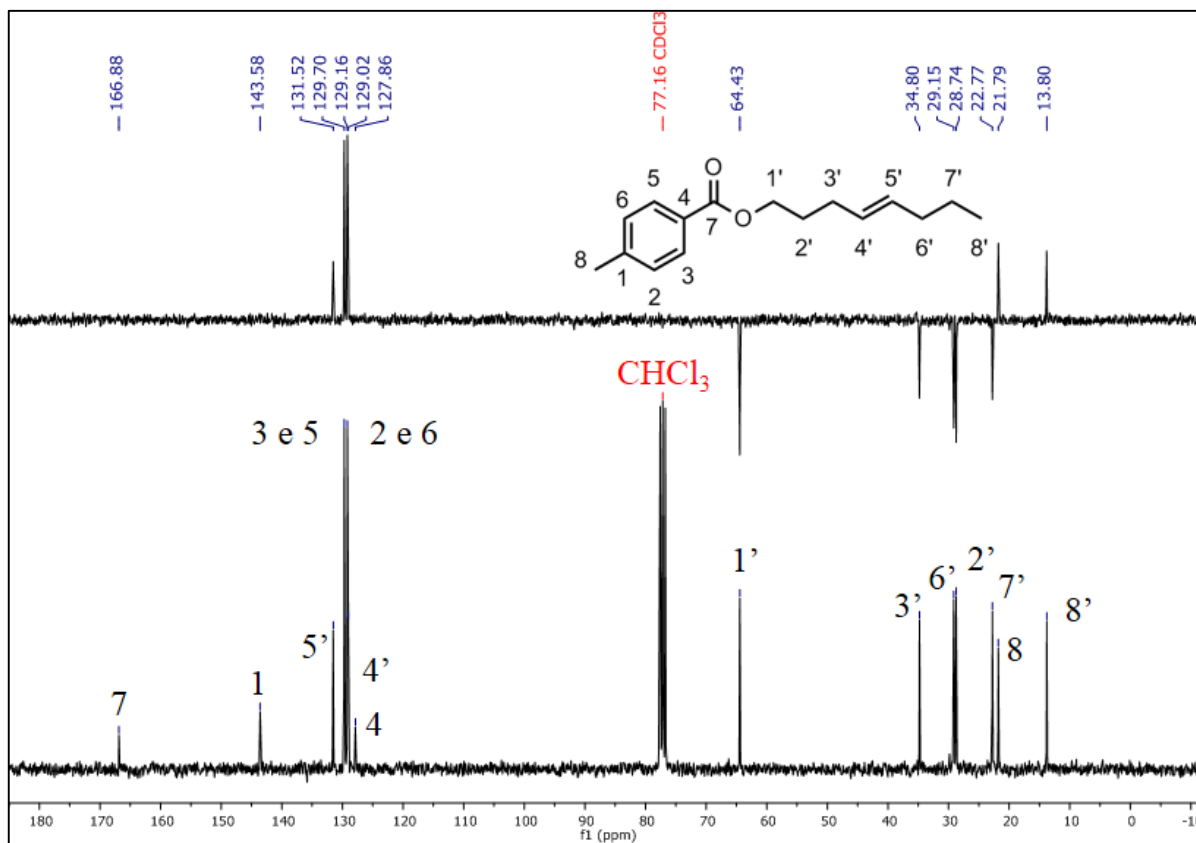


Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **37** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 33 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **37**

C	δ (ppm)
7	166,0
1	143,5
5'	131,5
3 e 5	129,7
2 e 6	129,1
4'	129,0
4	127,8
1'	64,4
6'	34,8
3'	29,1
2'	28,7
7'	22,7
8	21,7
8'	13,7

Fonte: Do autor.

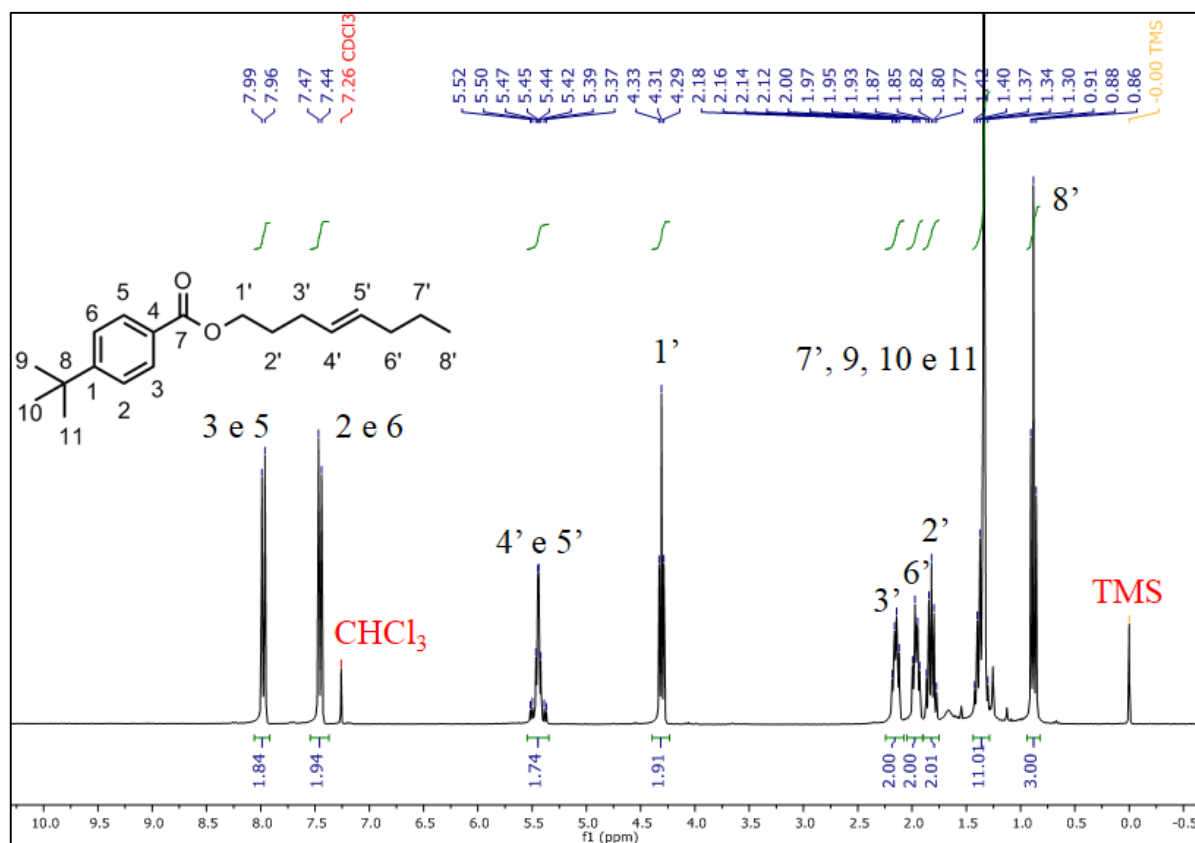


Figura 88 - Espectro de RMN de ^1H de **38** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 34 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **38**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dd	7,97	$^3J = 8,6$
2 e 6	dd	7,45	$^3J = 8,6$
4' e 5'	m	5,52-5,37	-
1'	t	4,30	6,5
6'	q (dt)	2,15	6,7
3'	q (dt)	1,96	7,0
2'	quint	1,82	$^3J = 6,6; ^4J = 14,2$
7', 9, 10 e 11	m	1,42-1,30	-
8'	t	0,88	7,3

Fonte: Do autor.

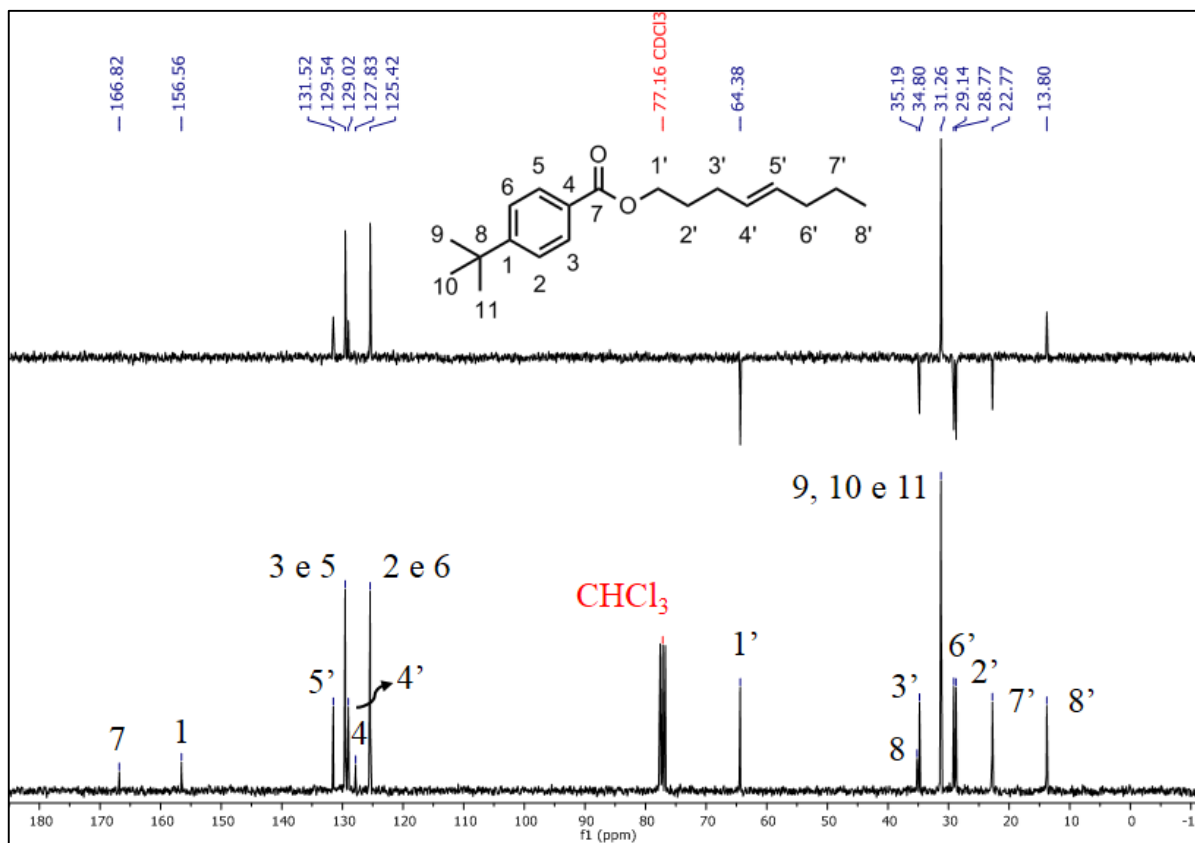


Figura 89 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **38** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 35 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **38**

C	δ (ppm)
7	166,8
1	156,5
5'	131,5
3 e 5	129,5
2 e 6	129,0
4'	127,8
4	125,4
1'	64,3
8	35,1
6'	34,8
9, 10 e 11	31,2
3'	29,1
2'	28,7
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

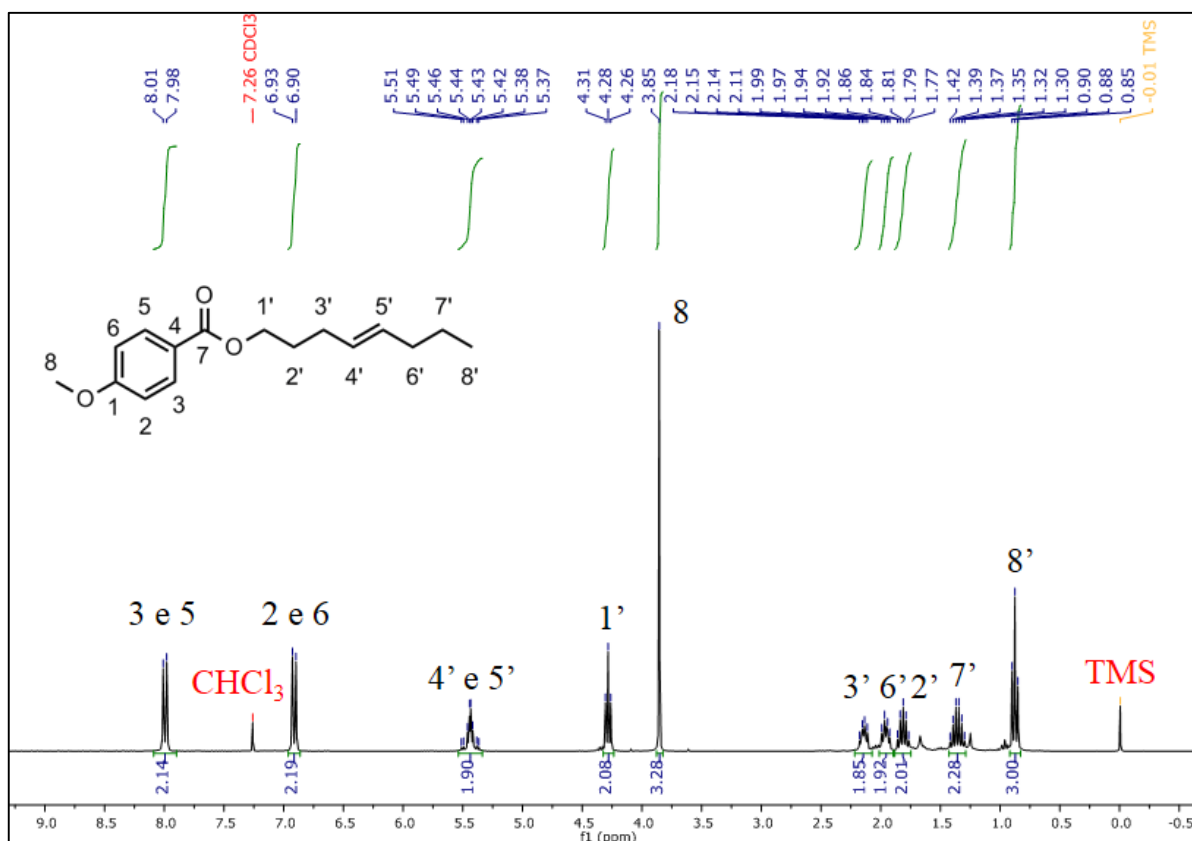


Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H de **39** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 36 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **39**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dd	7,99	$^3J = 9,0$
2 e 6	dd	6,91	$^3J = 8,9$
4' e 5'	m	5,51-5,37	-
1'	t	4,28	6,6
8	s	3,85	-
6'	q (dt)	2,14	6,8
3'	q (dt)	1,95	7,0
2'	quint	1,81	$^3J = 6,5; ^4J = 14,2$
7'	sex	1,35	$^3J = 7,4; ^4J = 14,8$
8'	t	0,87	7,3

Fonte: Do autor.

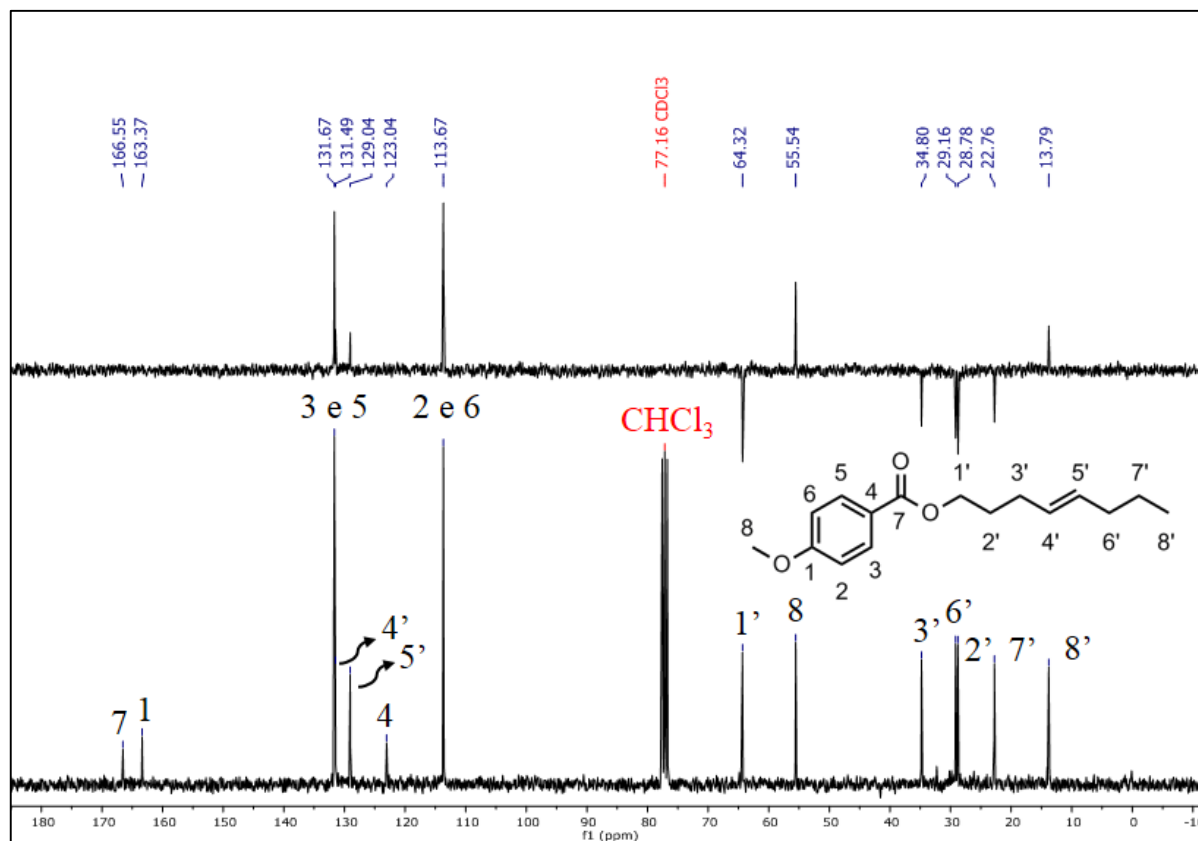


Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **39** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 37 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **39**

C	δ (ppm)
7	166,5
1	163,3
3 e 5	131,6
4'	131,4
5'	129,0
4	123,0
2 e 6	113,6
1'	64,3
8	55,5
6'	34,8
3'	29,1
2'	28,7
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

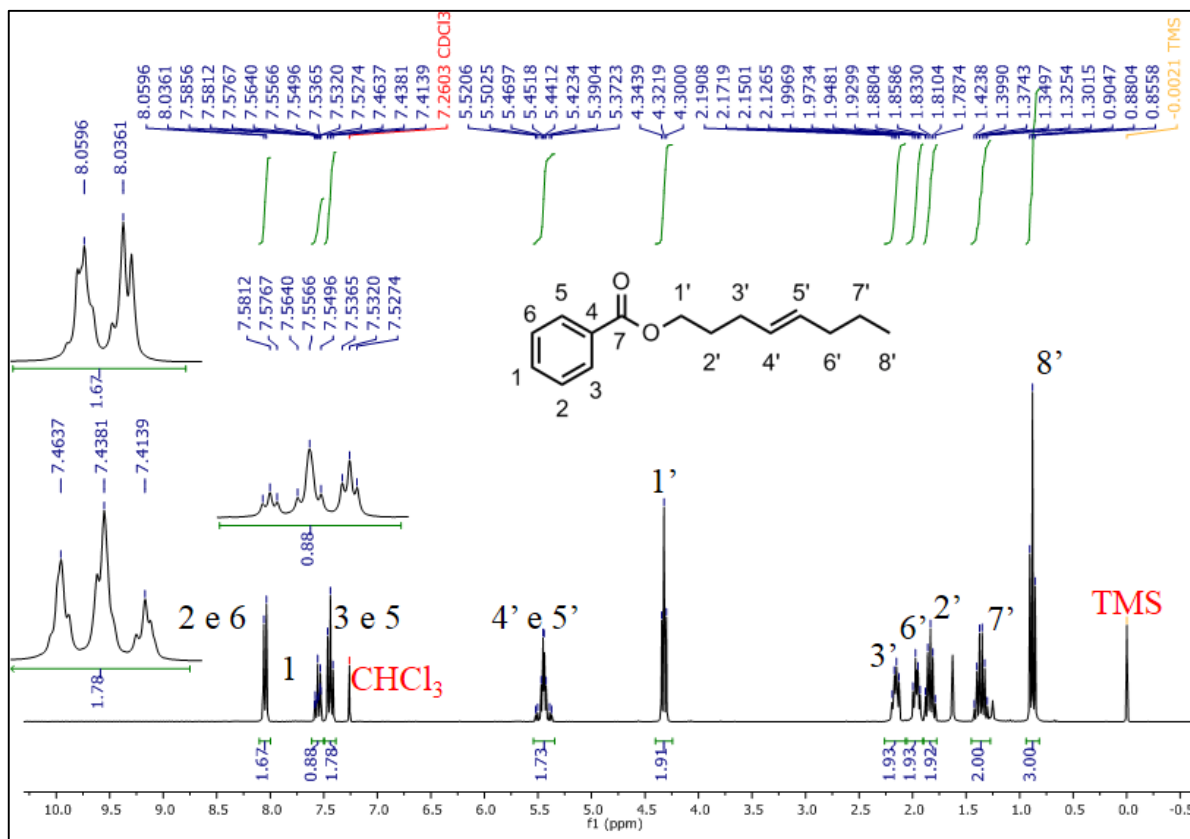


Figura 92 - Espectro de RMN de ^1H de **40** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 38 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **40**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
2 e 6	d	8,04	7,0
1	tt	7,55	8,9
3 e 5	t	7,43	7,6
4' e 5'	m	552-537	-
1'	t	4,32	6,6
6'	q (dt)	2,16	6,5
3'	q (dt)	1,96	7,0
2'	quint	1,83	$^3J = 6,5$; $^4J = 14,8$
7'	sex	1,36	$^3J = 7,4$; $^4J = 14,8$
8'	t	0,88	7,3

Fonte: Do autor.

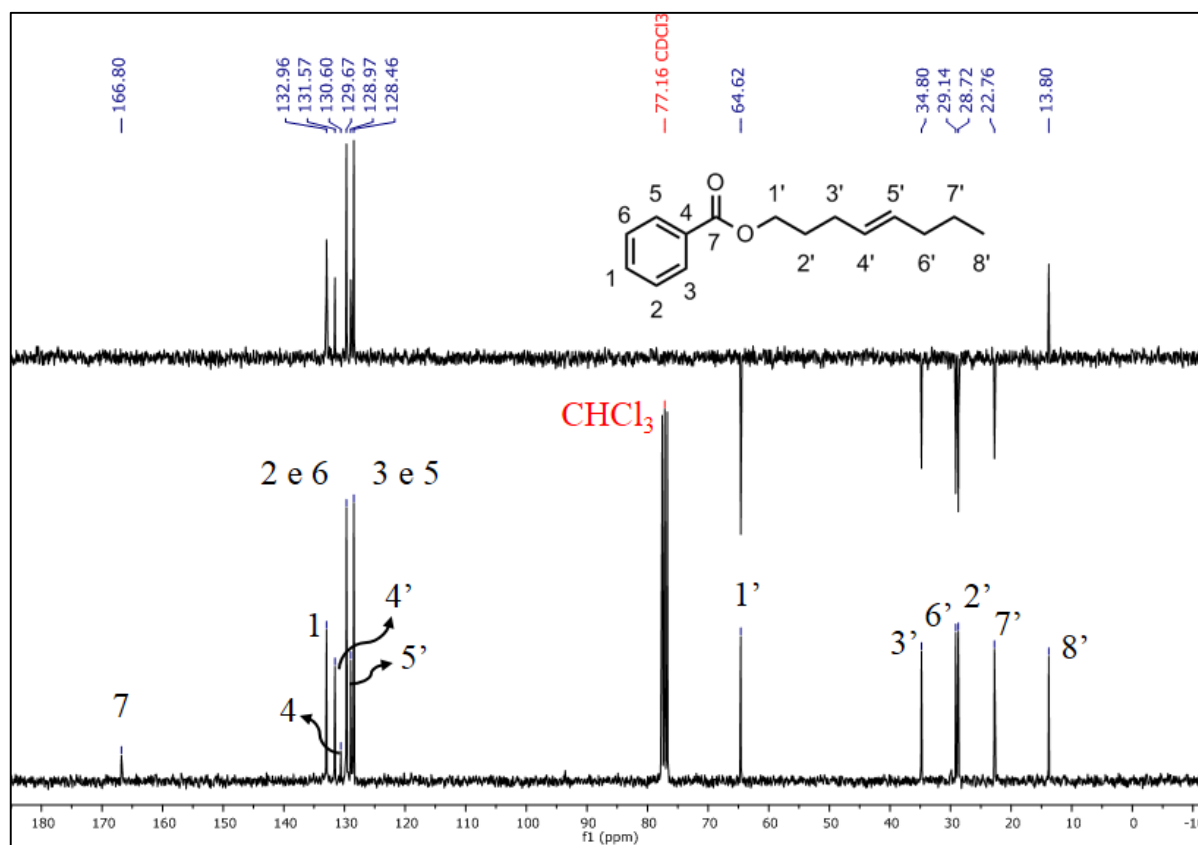


Figura 93 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro de DEPT-135 de **40** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 39 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **40**

C	δ (ppm)
7	166,8
1	132,9
4'	131,5
4	130,6
2 e 6	129,6
5'	128,9
3 e 5	128,4
1'	64,6
6'	34,8
3'	29,1
2'	28,7
7'	22,7
8'	13,8

Fonte: Do autor.

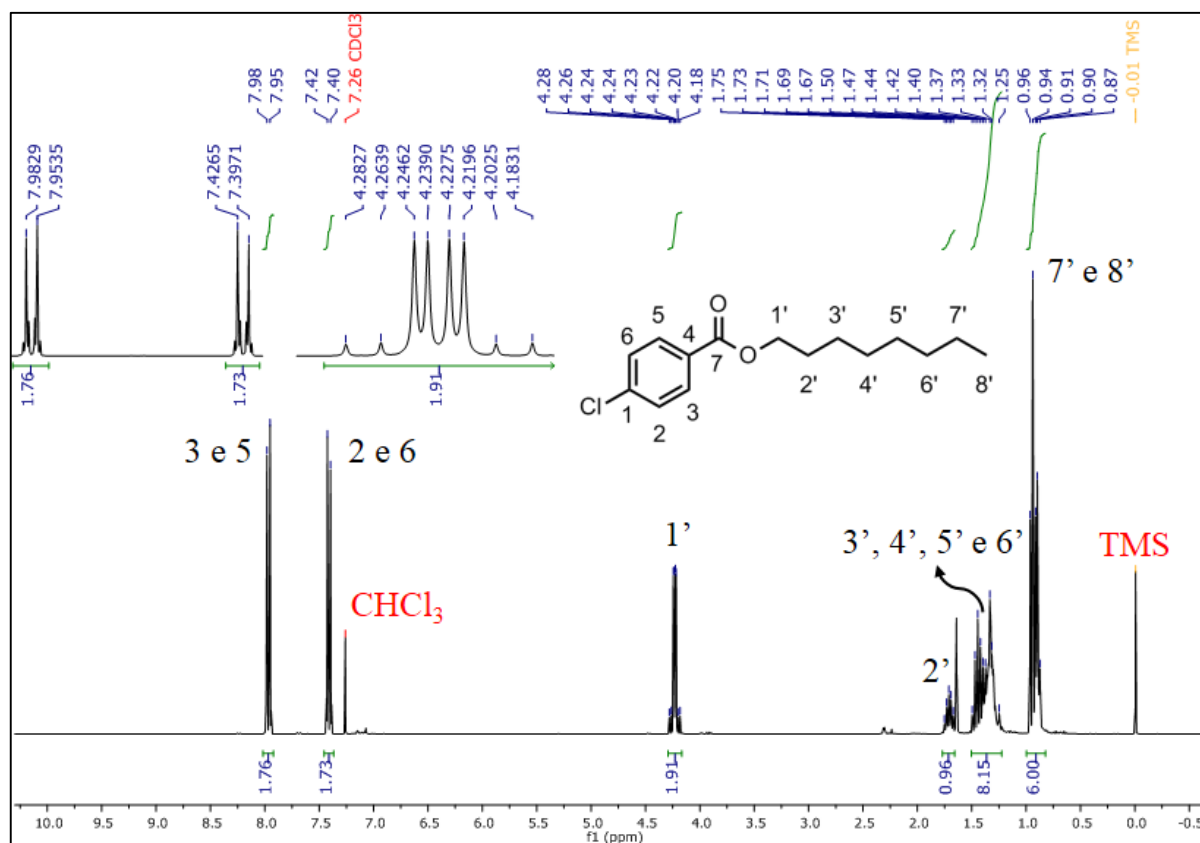


Figura 94 - Espectro de RMN de ^1H de **43** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 40 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **43**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	d	7,96	$^3J = 8,8$
2 e 6	d	7,41	$^3J = 8,8$
1'	m	4,28-4,18	-
2'	q (dt)	1,71	$^3J = 6,0$; $^4J = 12,0$
3', 4', 5' e 6'	m	1,50-1,25	-
7' e 8'	m	0,96-0,87	-

Fonte: Do autor.

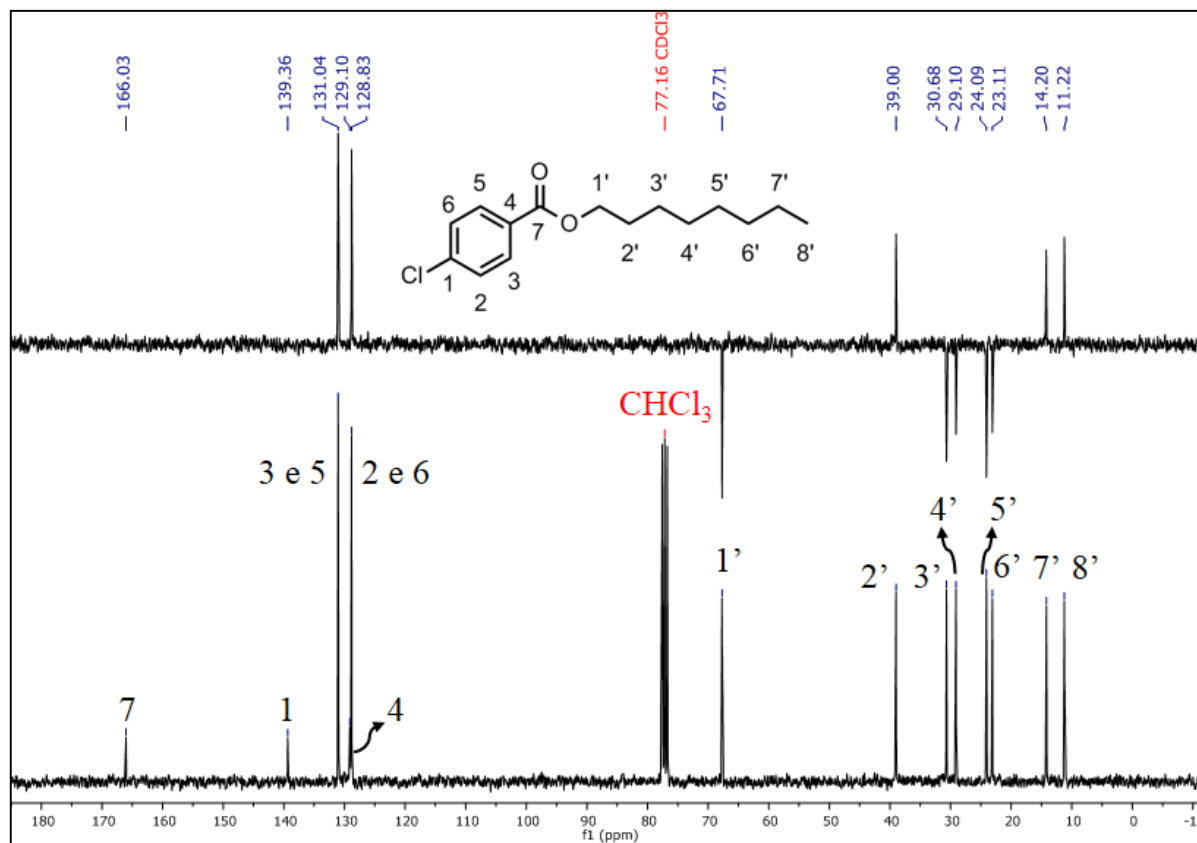


Figura 95 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **43** (CDCl_3 , 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 41 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **43**

C	δ (ppm)
7	166,0
1	139,3
3 e 5	131,0
4	129,1
2 e 6	128,8
1'	67,7
2'	39,0
3'	30,6
4'	29,1
5'	24,0
6'	23,1
7'	14,2
8'	11,2

Fonte: Do autor.

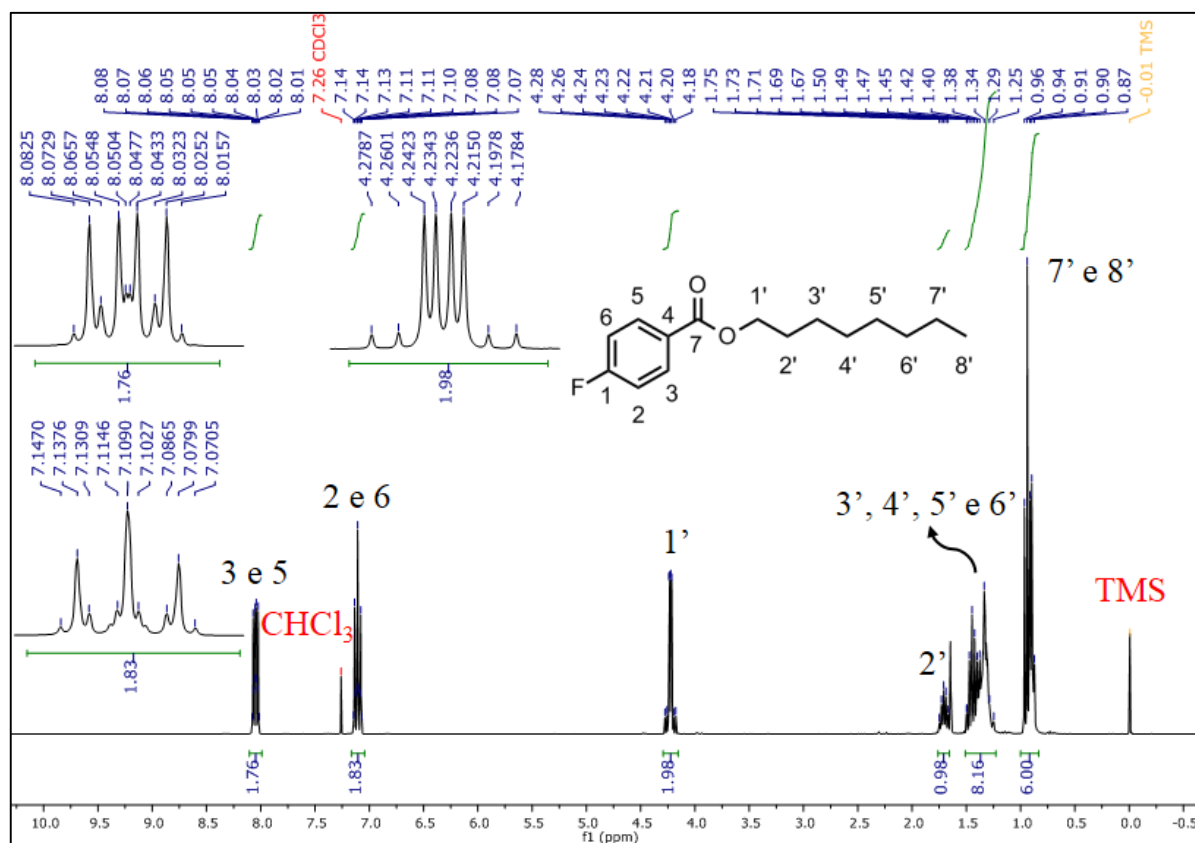


Figura 96 - Espectro de RMN de ^1H de **44** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 42 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **44**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	dddd	8,04	$^3J = 8,8$; $^4J = 2,8$
2 e 6	tt	7,10	$^3J = 8,5$; $^3J = 2,8$
1'	m	4,28-4,18	-
2'	q (dt)	1,75-1,67	$^3J = 5,5$; $^4J = 11$
3', 4', 5' e 6'	m	1,50-1,25	-
7' e 8'	m	0,96-0,87	-

Fonte: Do autor.

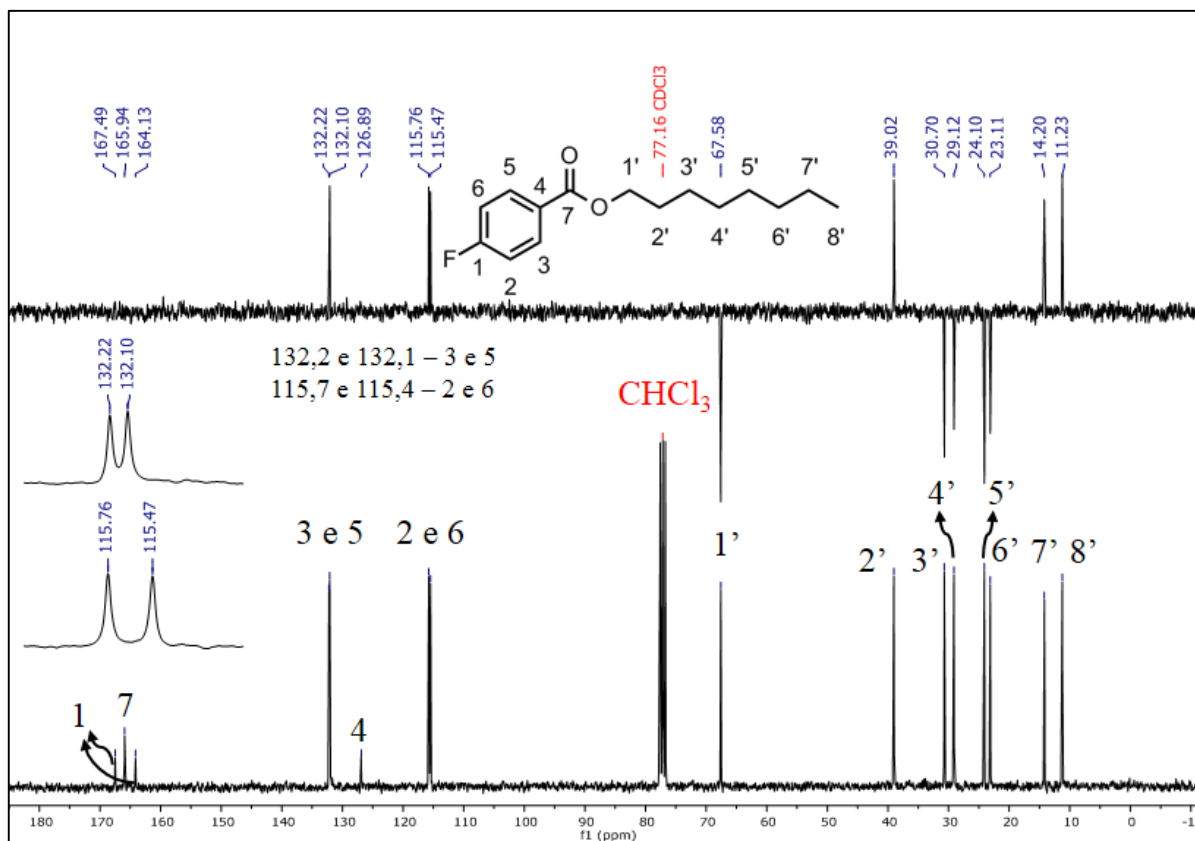


Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **44** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 43 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **44**

C	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
7	165,9	-
1	165,8	$^2J_{\text{C1-F}} = 252,0$
3 e 5	132,2	$^4J_{\text{C3eC5-F}} = 9,0$
4	126,8	-
2 e 6	115,7	$^3J_{\text{C2eC6-F}} = 21$
1'	67,5	-
2'	39,0	-
3'	30,7	-
4'	29,1	-
5'	24,1	-
6'	23,1	-
7'	14,2	-
8'	11,2	-

Fonte: Do autor.

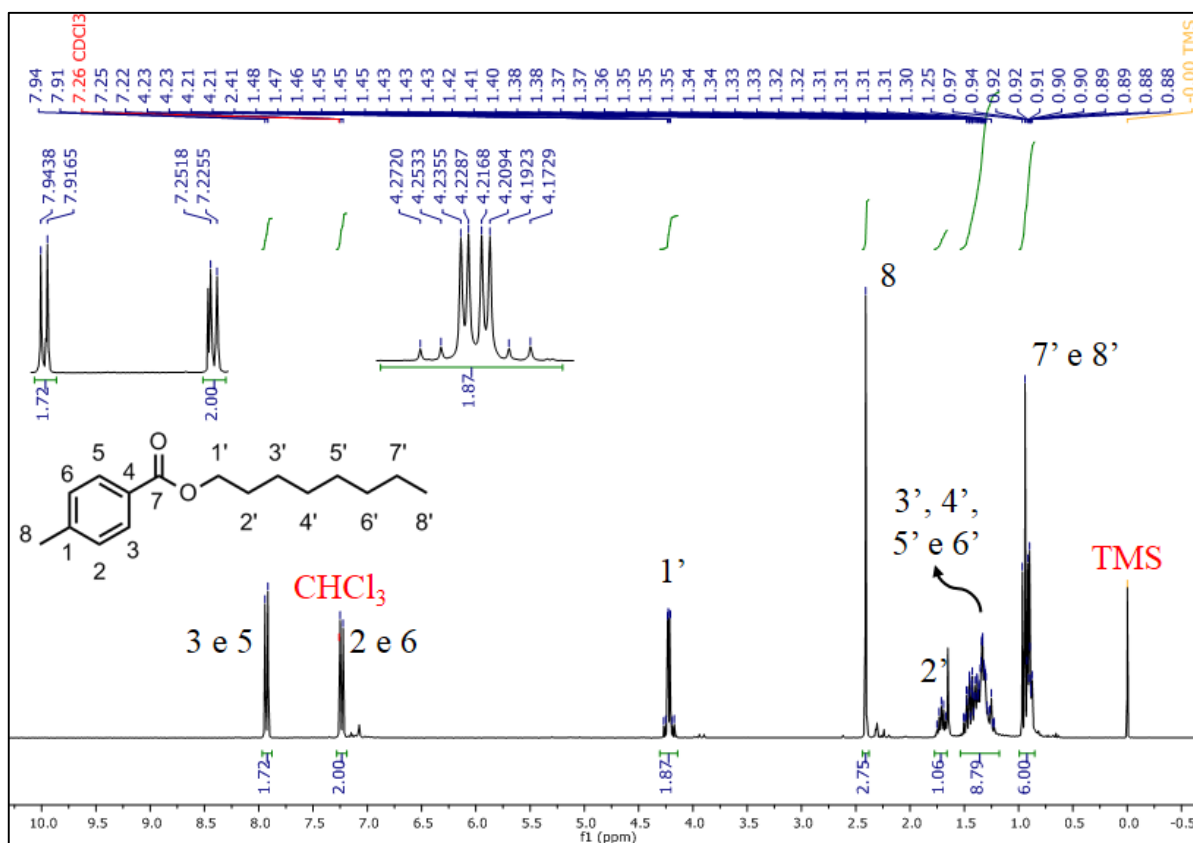


Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H de **45** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 44 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **45**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	d	7,93	$^3J = 8,2$
2 e 6	d	7,23	$^3J = 7,8$
1'	m	4,27-4,17	-
8	s	2,41	-
2'	q (dt)	1,71	$^3J = 6,1; ^4J = 12,1$
3', 4', 5' e 6'	m	1,51-1,23	-
7' e 8'	m	0,97-0,88	-

Fonte: Do autor.

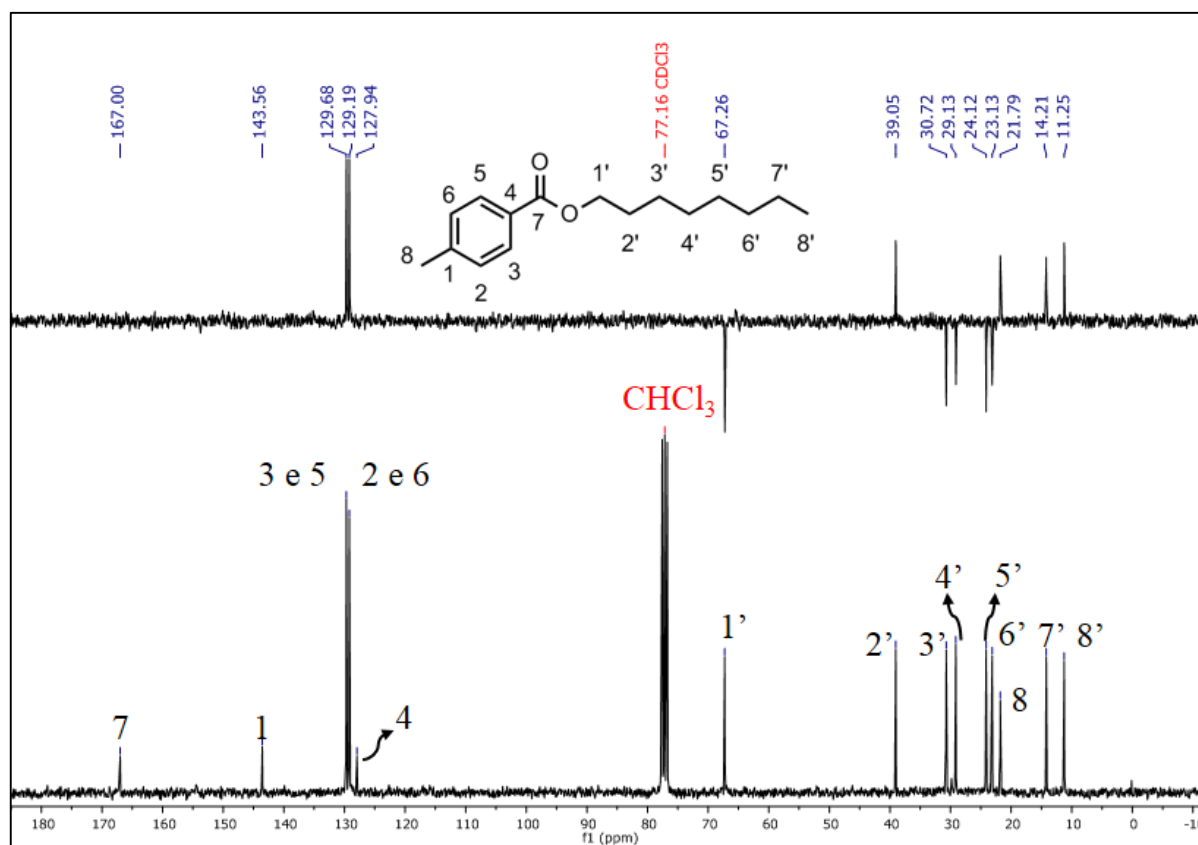


Figura 99 - Espectro de RMN de ¹³C e Subespectro de DEPT-135 de **45** (CDCl₃, 75 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 45 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **45**

C	δ (ppm)
7	167,0
1	143,5
3 e 5	129,6
2 e 6	129,1
4	127,9
1'	67,2
2'	39,0
3'	30,7
4'	29,1
5'	24,1
6'	23,0
8	21,7
7'	14,2
8'	11,2

Fonte: Do autor

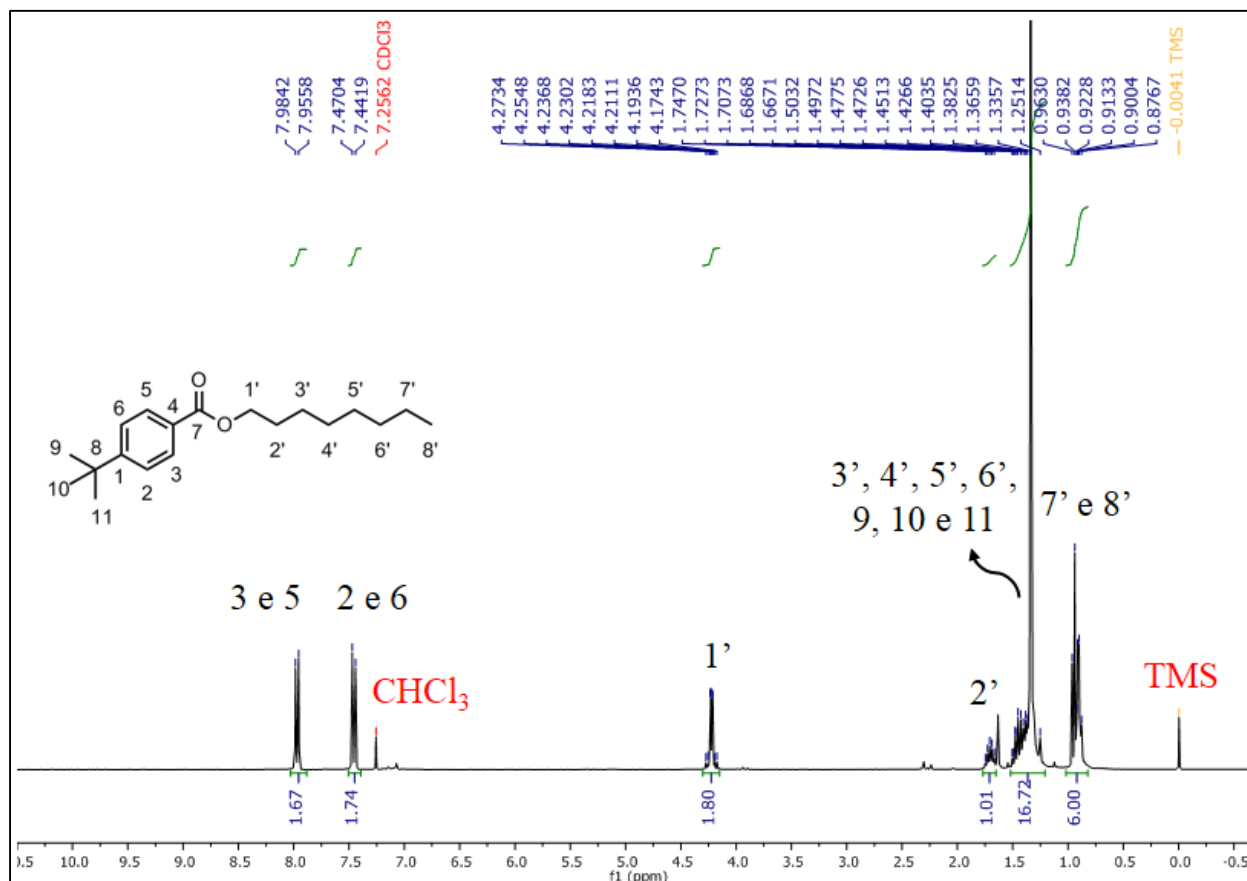


Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H de **46** (CDCl_3 , 300 MHz).

Fonte: Do autor.

Tabela 46 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamento para os hidrogênios de **46**

H	Multiplicidade	δ (ppm)	Constante de acoplamento J (Hz)
3 e 5	d	7,96	$^3J = 8,5$
2 e 6	d	7,45	$^3J = 8,5$
1'	m	4,27-4,17	-
2'	q (dt)	1,70	$^3J = 6,0$; $^4J = 12,0$
3', 4', 5' e 6'	m	1,50-1,25	-
7' e 8'	m	0,96-0,87	-

Fonte: Do autor.

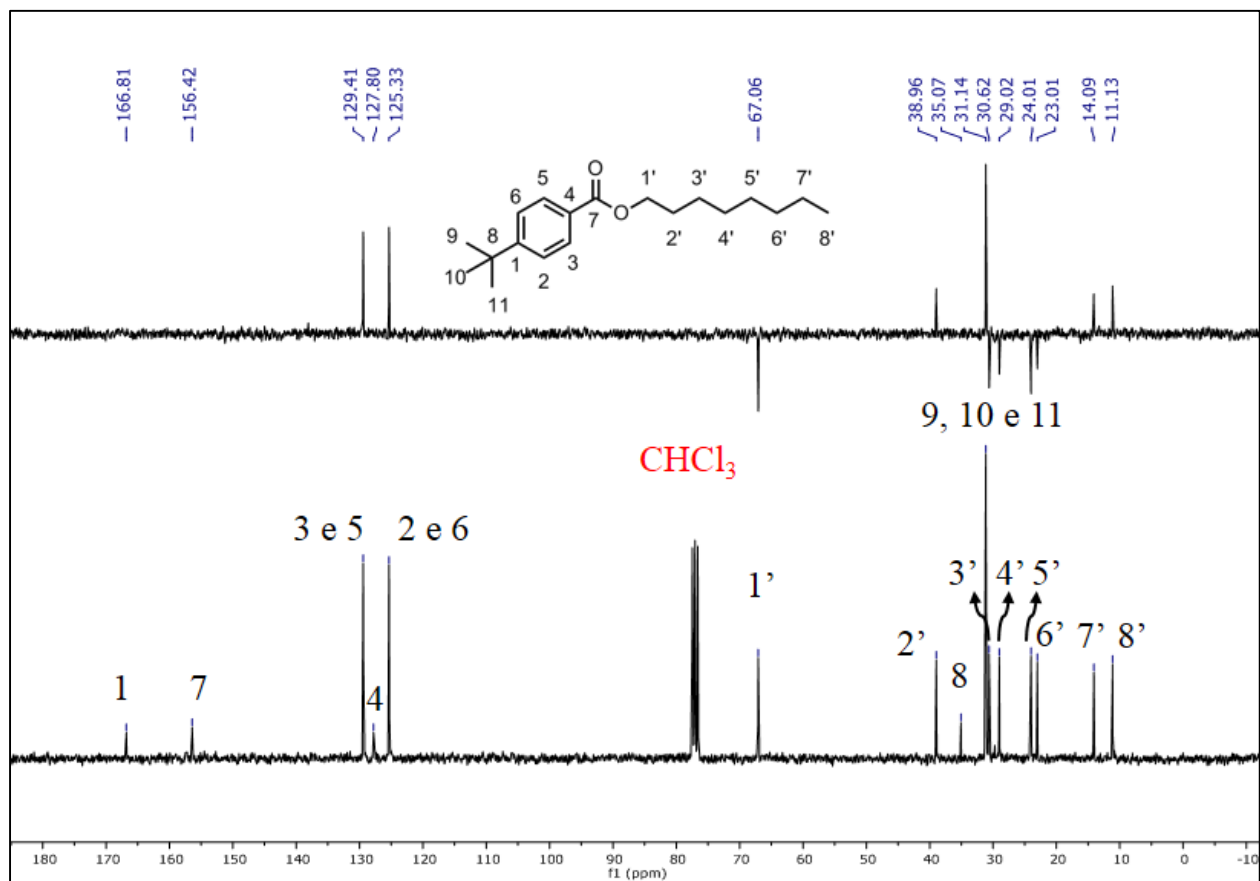


Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C e Subespectro de DEPT-135 de **46** (CDCl_3 , 75 MHz).
 Fonte: Do autor.

Tabela 47 - Deslocamentos químicos para os carbonos de **46**

C	δ (ppm)
7	166,8
1	156,4
3 e 5	129,4
4	127,8
2 e 6	125,3
1'	67,0
2'	38,9
8	35,0
9, 10 e 11	31,1
3'	30,6
4'	29,0
5'	24,0
6'	23,0
7'	14,9
8'	11,3

Fonte: Do autor