

---

## **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

### **“SÍNTESE DE DIAMINAS E AMINO ÁLCOOIS, POTENCIAIS AGENTES LEISHMANICIDAS”**

Cristiane França da Costa

ORIENTADOR: Prof. Dr. Mauro Vieira de Almeida

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química.

Juiz de Fora – Outubro de 2007

*"Um homem não é outra coisa senão o que faz de si mesmo."*

( Jean-Paul Sartre)

*"Todo homem é o arquiteto de seu próprio destino. "*

( Salústio )

*"A vida sem ciência é uma espécie de morte."*

(Sócrates)

*"Uma experiência nunca é um fracasso, pois sempre vem demonstrar algo."*

(Thomas Edison)

*"A essência do conhecimento consiste em aplicá-lo, uma vez possuído".*

(Confúcio)

*"Corajoso não é aquele que decide suicidar-se para mostrar que tem coragem,  
mas aquele que opta por viver e enfrentar todos os obstáculos da vida!"*

(Autor Desconhecido)

*"O futuro pertence aqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos".*

( Eleanor Roosevelt)

Este trabalho é dedicado, sobretudo, a pessoas muito especiais, que sempre me incentivaram e são exemplos de dignidade, sinceridade, são fortes e preocupados em nunca decepcionar as pessoas que os amam: *meus queridos pais*.

**Amo muito vocês!**

## Agradecimentos

Primeiramente, à Deus, pela presença constante em minha vida, por me dar a maravilhosa oportunidade de viver e pelas bênçãos que me permitiram alcançar mais um objetivo da minha vida.

Aos meus amados pais, Ivo e Miralta, que pela dedicação, confiança, apoio e amor por todos estes anos que me proporcionaram mais esta conquista, sem eles eu nada seria. Aos meus amados irmãos, Nilcéa, Gilcéa, Nildicéa, Lucinéa e Ivo, pelo apoio, grande companheirismo e preocupação com meu bem estar. Ao meu querido tio Eduardo, meu irmãozinho de coração, pelo imenso carinho e por se orgulhar de mim. Não há palavras o bastante para expressar o quanto significam para mim, vocês são o alicerce da minha vida.

Ao meu orientador Mauro Vieira de Almeida, pelo exemplo de sabedoria, paciência para ensinar, dedicação, por me fazer acreditar em mim e desistir jamais e, principalmente, pela amizade conquistada durante todos esses anos.

À professora Mireille Le Hyaric pela ajuda e por compartilhar seus conhecimentos.

À grande amiga Charlane, pelo companheirismo, incentivo, atenção e ajuda nos momentos mais difíceis, sei que está vibrando por esta conquista, será uma eterna amiga.

Ao leal amigo Sandro, pelo seu carinho, por se preocupar comigo, pelo grande incentivo e por estar sempre orando pelo meu sucesso.

Às amigas Simone, Roberta, Luana, Maria Vanda, Heveline e Isabela, pela grande amizade, pelas conversas e apoio em todas as circunstâncias, obrigada por estarem sempre comigo em todos os momentos.

Ao meu recente amigo Valdilei, que compartilhamos de grandes momentos de alegria, obrigado pela presença nos momentos mais conturbados da minha vida.

Aos meus amigos Aline, Lígia, Gustavo e Maurício, pelo companheirismo, pelas conversas e por todos os momentos compartilhados, nunca me esquecerei de vocês.

Aos demais colegas do NUPEQ: Celso, Arturene, Rafaelzão, Rafaelzinho, João Vitor, Elaine, Patrícia, Taís, Heber, Lippy, Luciano, Antônio, Harlem, Fernando, Delmárcio, Douglas e Bruna. Todos me enriqueceram de maneira especial com suas amizades e brincadeiras.

Aos alunos de iniciação científica, Débora e Ederson que colaboraram diretamente na parte prática dessa dissertação.

Ao Carlos Eduardo pela grande ajuda nas análises de infravermelho.

Aos professores do Departamento de Química (UFJF) por partilharem seus conhecimentos e, que de certa forma contribuíram para este trabalho, em especial ao Adilson David da Silva e Aloísio A. A. Benício, pela dedicação e ajuda nas análises espectroscópicas.

À professora Dra. Elaine Soares Coimbra do Laboratório de Parasitologia do ICB/UFJF pela realização dos testes biológicos.

Às secretárias do Departamento de Química, Simone e Alice, pela boa vontade e ajuda sempre que foram solicitadas.

A Capes e a UFJF pelo apoio financeiro.

# Sumário

<b>Resumo</b>	i
<b>Abstract</b>	ii
<b>Lista de abreviaturas, siglas e símbolos</b>	iii
<b>Comunicações Científicas e Artigos Publicados Relacionados a este Trabalho</b>	iv
<b>1. Introdução</b>	1
1.1. Agente Etiológico	3
1.2. Ciclo Biológico	5
1.3. Áreas Endêmicas	6
1.4. Estatísticas sobre a Doença	6
1.5. Diagnóstico da Doença	7
1.6. Histórico de Drogas e Tratamento das Leishmanioses	7
1.7. Tratamento	10
1.8. Novas Drogas Leishmanicidas	12
<b>2. Objetivos e Planejamento</b>	14
<b>3. Resultados e Discussões</b>	18
3.1. Síntese e caracterização dos metanossulfonatos de alquila <b>6-10</b>	19
3.2. Síntese e caracterização das diaminas <i>N</i> -alquiladas <b>11-24</b>	22
3.3. Síntese e caracterização dos amino álcoois <i>N</i> -alquilados <b>25-28</b>	26
3.4. Síntese dos derivados <i>C</i> -alquilados: amino álcool <b>34</b> e diamina <b>35</b> a partir do 1,2-dodecanodiol <b>29</b> .	30
3.4.1. Síntese e caracterização do 1- <i>O</i> -metanosulfonil-1,2-dodecanodiol <b>30</b> e do 1,2-di- <i>O</i> -metanosulfonil-1,2-dodecanodiol <b>31</b>	30
3.4.2. Síntese e caracterização do 1-azido-2-dodecanol <b>32</b> e do 1,2-diazido-dodecano <b>33</b>	34
3.4.3. Síntese e caracterização do 1-amino-2-dodecanol <b>34</b> e do 1,2-diamino-dodecano <b>35</b>	37
3.4.4. Síntese dos Amino Álcoois <b>36-41</b> a partir do monomesilato <b>30</b>	40
3.5. Ensaio Biológicos	44

<b>4. Conclusões</b>	49
<b>5. Parte Experimental</b>	51
5.1. Materiais e Métodos de Caracterização	52
5.2. Síntese dos metanossulfonatos de alquila <b><u>6-10</u></b>	54
5.3. Síntese das diaminas monoalquiladas	57
5.3.1. Síntese das diaminas monoalquiladas <b><u>11</u></b> e <b><u>12</u></b> , derivadas do 1-cloro-octano	57
5.3.2. Síntese das diaminas <b><u>13</u></b> a <b><u>22</u></b> a partir dos mesilatos <b><u>6</u></b> a <b><u>10</u></b>	59
5.3.3. Síntese das diaminas monoalquiladas <b><u>23</u></b> e <b><u>24</u></b> a partir do mesilato <b><u>8</u></b>	65
5.4. Síntese dos amino-álcoois <i>N</i> -alquilados <b><u>25-28</u></b> , a partir do mesilato <b><u>8</u></b>	67
5.5. Síntese dos metanossulfonatos <b><u>30</u></b> e <b><u>31</u></b> derivados do 1,2-dodecanodiol <b><u>27</u></b>	70
5.6. Síntese das azidas <b><u>32</u></b> e <b><u>33</u></b>	72
5.7. Síntese do amino álcool <b><u>34</u></b> e da diamina <b><u>35</u></b> a partir das azidas <b><u>32</u></b> e <b><u>33</u></b>	74
5.8 - Síntese dos amino álcoois <b><u>36-41</u></b> derivados do 1,2-dodecanodiol.	75
<b>6. Espectros</b>	80
6.1. Espectros no Infravermelho	81
6.1.1. Espectros no Infravermelho dos mesilatos de alquila <b><u>6-10</u></b>	81
6.1.2. Espectros no Infravermelho das diaminas <i>N</i> -alquiladas <b><u>11-24</u></b>	83
6.1.3. Espectros no Infravermelho dos amino álcoois <i>N</i> -alquilados <b><u>25-28</u></b> derivados do 1-dodecanol	90
6.1.4. Espectros no Infravermelho dos mesilatos <b><u>30</u></b> e <b><u>31</u></b> e azidas <b><u>32</u></b> e <b><u>33</u></b>	92
6.1.5. Espectros no Infravermelho do amino álcool <b><u>34</u></b> e da diamina <b><u>35</u></b>	94
6.1.6. Espectros no Infravermelho dos amino álcoois <b><u>36-41</u></b>	97
6.2. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$	99
6.2.1. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos mesilatos de alquila <b><u>6-10</u></b>	99
6.2.2. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das diaminas <i>N</i> -alquiladas <b><u>11-24</u></b>	104
6.2.3. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos amino álcoois <i>N</i> -alquilados <b><u>25-28</u></b> derivados do 1-dodecanol	118
6.2.4. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos mesilatos <b><u>30</u></b> e <b><u>31</u></b> azidas <b><u>32</u></b> e <b><u>33</u></b>	122
6.2.5. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ do amino álcool <b><u>34</u></b> e da diamina <b><u>35</u></b>	126
6.2.6. Espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos amino álcoois <b><u>36-41</u></b>	128
<b>7. Referências Bibliográficas</b>	134

## Resumo

Leishmaniose é uma infecção causada por parasitas protozoários que pertencem ao gênero *Leishmania*. Esta doença é endêmica em países tropicais dos continentes americano, asiático e africano, com aproximadamente 1,5-2 milhões de casos por ano em 88 países. A severidade dessa doença varia amplamente e as manifestações clínicas em humano acontecem em três formas principais: a leishmaniose cutânea que é a mais comum; a leishmaniose mucocutânea, que causa danos nos tecidos da boca e nariz; e a leishmaniose visceral que é a mais séria, podendo ser fatal se não for tratada.

Com o objetivo de desenvolver novas moléculas que possam atuar como agentes leishmanicidas, neste trabalho foram sintetizados, caracterizados e avaliados biologicamente diferentes diaminas e amino álcoois *N*-alquilados com diversas cadeias carbônicas.

Essas diaminas e amino álcoois *N*-alquilados foram obtidos a partir de álcoois de cadeia longa ou do cloreto de *n*-octila. Estes álcoois foram inicialmente tratados com cloreto de metanosulfonila em diclorometano e piridina fornecendo os correspondentes mesilatos de alquila. As diaminas e amino álcoois foram preparados a partir da substituição do grupo mesila destes compostos ou do átomo de cloro do cloreto de *n*-octila pelas diaminas (1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina ou 1,6-hexanodiamina) e amino álcoois (2-amino-etanol, 3-amino-1-propanol, dietanolamina ou 2-amino-2-metil-1-propanol).

As estruturas dos produtos obtidos foram elucidadas pelos seus espectros de infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . As diaminas e amino álcoois derivados do 1-dodecanol apresentaram atividades contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* bastante promissoras. Os compostos *N*-dodecil-1,2-etanodiamina e *N*-decil-1,3-propanodiamina foram 7,3 e 2,6 vezes, respectivamente, mais ativos que a droga de referência anfotericina B contra formas promastigotas de *L. chagasi*.



## Abstract

Leishmaniasis is an infection caused by protozoan parasites belonging to the genus *Leishmania*. This disease is endemic to the American, Asian and African tropical countries with an estimated 1.5-2 million cases per year in about 88 countries. The severity of the disease species varies widely and the clinical manifestations in human occur in three major forms: the most common cutaneous leishmaniasis; mucocutaneous leishmaniasis, causing tissue damages to nose and mouth; and the most serious visceral leishmaniasis, which is fatal if untreated.

Aiming the development of new molecules which can act as leishmanicidal agents, we describe in this work the preparation, characterization and leishmanicidal evaluation of several *N*-alkyl diamines and amino alcohols, bearing different carbonic chains.

These diamines and amino alcohols were obtained from long chains alcohols or *n*-octyl chloride. These alcohols were initially treated with methanesulfonyl chloride in dichlorometane and pyridine, leading to the corresponding alkyl mesylates. The diamines and amino alcohols were prepared by substitution of the mesyl group or of chlorine atom of *n*-octyl chloride by diamines (1,2-ethanediamine, 1,3-propanediamine, 1,4-butanediamine or 1,6-hexanediamine) or amino alcohols (2-amino-ethanol, 3-amino-1-propanol, diethanolamine or 2-amino-2-methyl-1-propanol).

The structures of the obtained compounds were elucidated by infrared spectroscopy,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR. The diamines and amino alcohols derivated from 1-dodecanol showed a very good activity against *L. amazonensis* and *L. chagasi*. Compound *N*-dodecyl-1,2-ethanediamine and *N*-decyl-1,3-propanediamine were 7.3 and 2.6 times, respectively, more active than the reference drug amphotericin B against *L. chagasi* promastigote form.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

**Pi:** piridina

**IV:** infravermelho

**RMN <sup>1</sup>H:** ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**RMN <sup>13</sup>C:** ressonância magnética nuclear de carbono 13

**MHz:** megahertz

**Hz:** hertz

**mmol:** milimol

**CCD:** cromatografia em camada delgada

**δ:** deslocamento químico

**J:** constante de acoplamento

**Ms:** mesila

## Comunicações Científicas e Artigos Publicados Relacionados a este Trabalho

- ✓ Almeida, M.V.; Saraiva, M.F.; Souza, M.V.N.; Costa, C.F.; Vicente, F.R.S.; Lourenço, M.C.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5661.
  
- ✓ Silva, H.; Barra, C.V.; Costa, C.F.; Almeida, M.V.; César, E.T.; Silveira, J.N.; Suillerot, A.G.; Paula, F.C.S.; Maia, E.C.P.; Fontes, A.P. “*Impact of the carbon chain length of novel platinum complexes derived from N-alkyl-propanediamines on their cytotoxic activity and cellular uptake*”. *J. Inorg. Biochem*, **2007**. (Aceito)
  
- ✓ Costa, C.F.; Braga, F.G.; Coimbra, E.S.; Reis, R.C.N.; Silva, A.D.; Le Hyaric, M.; Almeida, M.V. “*Synthesis and leishmanicidal activity of lipophilic N-alkyl diamines*”. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**. (Submetido)
  
- ✓ Costa, C.F.; Fernandes, E.; Taveira, A.F.; Araújo, D.P.; Almeida, M.V.; “*Síntese de Amino-Álcoois e Diaminas Derivados do 1,2-Dodecanodiol, Candidatos a Novos agentes Antituberculose*”. 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia-MG, 31/05 a 03/06/2007.

- ✓ Oda, S.C; Costa, C.F.; Almeida, M.V.; Le Hyaric, M.; “*Síntese de Compostos Anfífilicos Derivados da  $\delta$ -D-Gliconolactona*”. 29<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia-MG, 19/05 a 22/06/2006.
  
- ✓ Saraiva, M.F.; Costa, C.F.; Almeida, M.V. Souza, M.V.N.; “*Síntese de Derivados Fluorquinolônicos, Potenciais Agentes Antibacterianos*”. XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Ouro Preto-MG, 27/11 a 29/11/2005.
  
- ✓ Oda, S.C; Costa, C.F.; Silva, H.; Almeida, M.V.; Fontes, A.P.S.; “*Síntese de Derivados N-alquilados da 1,3-Propanodiamina com Cadeias Longas*”. XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Ouro Preto-MG, 27/11 a 29/11/2005.
  
- ✓ Oda, S.C; Costa, C.F.; Silva, H.; Barra, C.V.; Almeida, M.V.; Fontes, A.P.S.; César, E.T.; “*Síntese e Caracterização de Complexos de Platina (IV) com Ligantes N-alquilados de Cadeia Longa Derivados da Etilenodiamina*”. XIX Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, Ouro Preto-MG, 27/11 a 29/11/2005.
  
- ✓ Oda, S.C; Costa, C.F.; Almeida, M.V.; Le Hyaric, M.; “*Síntese de Derivados N-alquilados da Etilenodiamina com Cadeias Longas*”. 28<sup>a</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas-MG, 30/05 a 02/06/2005.

## *Capítulo 1. Introdução*

---

A leishmaniose é uma doença infecciosa zoonótica, amplamente distribuída em todo o mundo, que afeta o homem e os animais. Esta parasitose ocorre na Ásia, Europa, África e Américas, sendo que existem relatos sobre a doença, no continente americano, desde a época colonial. No século XIV foi relatado que os povos situados nos vales quentes do Peru eram dizimados por uma doença que desfigurava o nariz, a qual foi posteriormente caracterizada por leishmaniose<sup>1</sup>. A importância desta doença era tamanha que as deformações provocadas chegaram a ser registradas em peças cerâmicas por artistas da época<sup>2</sup>. Assim, não há dúvida que esta doença provocava o sofrimento de populações desde a época pré-colombiana<sup>3</sup>.

Basicamente podemos diferenciar duas formas de leishmaniose: a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a Leishmaniose Visceral Americana (LVA). A LTA se apresenta sob duas formas clínicas:

- Leishmaniose cutânea: causada por *L. amazonensis*, *L. tropica* e *L. major*. É a forma da doença que afeta a pele, causa úlceras no rosto, nos braços e pernas, o que resulta em sérias deficiências físicas e problemas sociais;

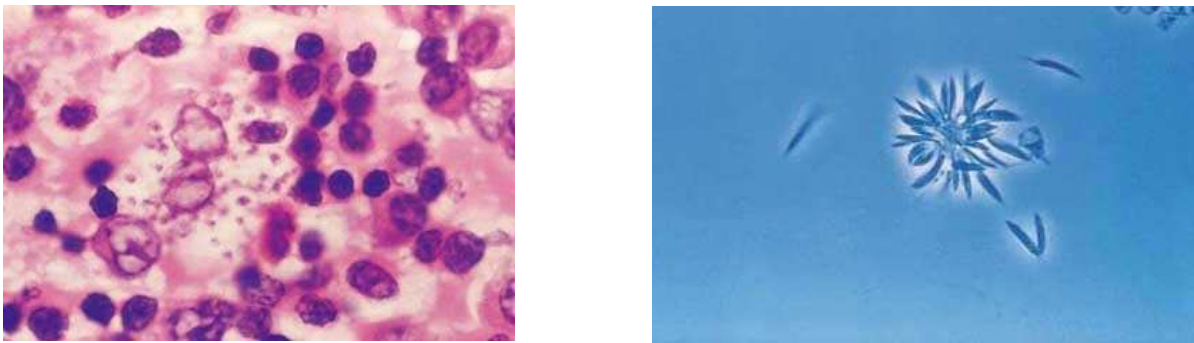
- Leishmaniose mucocutânea: causada por *L. braziliensis* e *L. guyanensis*. Esta é sempre derivada da forma cutânea, causa ulceração, seguida da destruição de membranas mucosas do tecido do nariz, da boca e da garganta. Ela pode levar à morte por infecção secundária das vias respiratórias.

A LVA, conhecida como Calazar, é a forma mais perigosa da doença podendo ser causada por *L. donovani*, *L. infantum* e *L. chagasi*. Dentre os sintomas podemos destacar febre, perda de peso e crescimento anormal do baço e do fígado e, se não for tratada, pode ser fatal<sup>4,5</sup>.

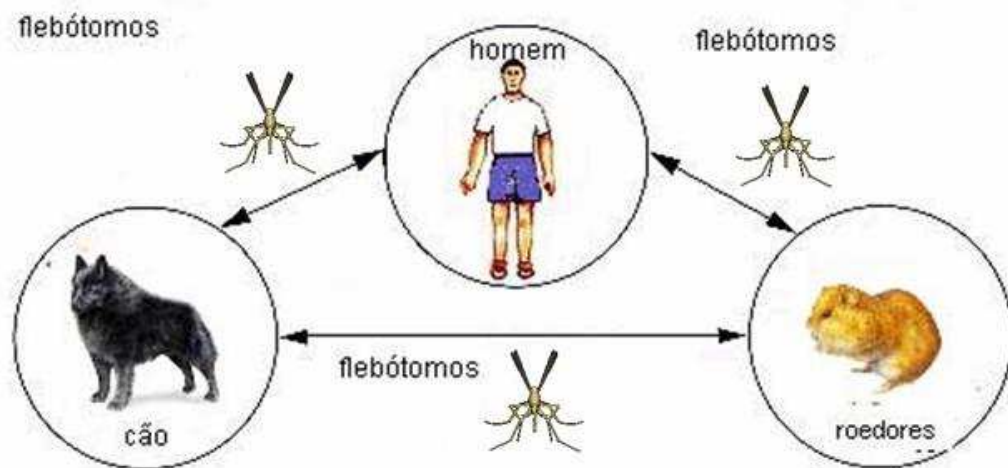
### 1.1. Agente Etiológico

A leishmaniose foi considerada em 1993, pela Organização Mundial da Saúde, como a segunda doença de importância pública causada por protozoário. Somente no final do século XIX foi estabelecido o ciclo do desenvolvimento do parasita da leishmaniose no homem e o seu vetor de transmissão foi então elucidado<sup>6</sup>. Os mosquitos transmissores são dípteros da família *Psychodida*, pertencentes aos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia*, com vasta distribuição nos climas quentes e temperados. Somente as fêmeas são hematófagas, sendo chamadas comumente de moscas da areia. São dípteros geralmente de pequeno porte que apresentam o corpo e as patas cobertos de cerdas longas e muito numerosas, freqüentemente misturadas com escamas. Possuem ainda asas longas, densamente revestidas de cerdas, assemelhando o inseto a uma minúscula mariposa. Pertencem ao tipo dos dípteros de atividade crepuscular e pós-crepuscular, abrigando-se durante o dia em lugares úmidos, sombrios e bem protegidos dos ventos. São encontrados em tocas de animais silvestres, buracos de pau, ocos de bambu, etc. Os ovos são postos normalmente em locais cobertos por musgo<sup>3</sup>. No Brasil, os mais importantes reservatórios animais são o cão e a raposa, sendo que grande parte das lesões nestes não são aparentes<sup>7</sup>.

Quando o flebótomo pica um indivíduo infectado ou um hospedeiro reservatório, adquire macrófagos parasitados ou amastigotas livres no sangue e até mesmo em tecidos. As amastigotas (forma intracelular do parasita no hospedeiro vertebrado, figura 1a), ao atingirem o intestino médio do inseto, se transformam em promastigotas (forma extracelular do parasita no transmissor, figura 1b). Estas formas flagelas, após rápida multiplicação, se convertem nos promastigotas infectantes e migratórios. Do intestino anterior são regurgitadas ou introduzidas na pele do próximo hospedeiro quando o inseto toma uma nova “refeição de sangue”, e podem, assim, transmitir a doença ao homem, completando portanto o ciclo de infecção da leishmaniose (Figura 2)<sup>3,8</sup>.



**Figura 1.** a. Formas amastigotas de *Leishmania sp* em medula óssea b. Formas promastigotas de *Leishmania sp* desenvolvidas em meio de cultura. Estas formas estão presentes, também, no intestino do vetor (Fonte: referência 6).



**Figura 2.** Ciclo infectivo da leishmaniose (referência 6).



## 1.2. Ciclo Biológico

A leishmania cutânea se multiplica em macrófagos localizados na pele ou em mucosas por divisão binária, determinando a morte da célula hospedeira (Figura 3). Normalmente esta proliferação ocorre na derme em intensidade que depende da espécie do parasito e do estado imunológico do hospedeiro. Em pessoas imunocomprometidas esta proliferação é muito intensa, podendo-se encontrar grande quantidade de parasitos livres no tecido conjuntivo da derme e também células parasitadas na epiderme.

No início da infecção observa-se adenopatia satélite, notando-se a presença do parasito por pesquisa direta em alguns casos e, em outros, detectando-se apenas o DNA da leishmania pela técnica do PCR. No modelo experimental, observa-se muitas vezes uma intensa proliferação do parasito nos linfonodos drenantes da lesão inicial<sup>3</sup>.



**Figura 3.** Célula histiocitária repleta de amastigotas. Microfoto de compressão (May-Grunwald Giemsa) de caso de leishmaniose tegumentar humana, cuja espécie, *Leishmania amazonensis*, foi isolada em hamster (Fonte: referência 3).

### 1.3. Áreas Endêmicas

A leishmaniose prevalece nos quatro continentes, sendo considerada endêmica em 88 países, dos quais 72 são países considerados em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde 90 % dos casos de leishmaniose visceral são registrados em Bangladesh, Brasil, Nepal, Índia e Sudão; 90 % dos casos da leishmaniose mucocutânea ocorrem no Brasil, Bolívia e Peru e 90 % dos casos da leishmaniose cutânea ocorrem no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria<sup>9</sup>.

No Brasil, a leishmaniose visceral encontra-se disseminada em 17 estados das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. A ampliação da área de distribuição geográfica e sua extensão para camadas mais pobres da população e, por outro lado, a crescente urbanização da leishmaniose visceral faz supor que a prevalência da co-infecção LVA/HIV venha a aumentar nos próximos anos<sup>10</sup>.

### 1.4. Estatísticas sobre a Doença

Nos últimos 20 anos ocorreu um aumento considerável do número de casos e ampliação de sua ocorrência geográfica, sendo encontrada atualmente em todos os estados brasileiros sob diferentes perfis epidemiológicos<sup>8</sup>.

Entre 1985 e 2003, a leishmaniose atingiu no Brasil 422,5 mil pessoas e nos últimos dois anos foram detectados 66,8 mil novos casos da doença, que permanece sem controle<sup>10</sup>. De 1999 a 2001 foram registrados, no Estado de São Paulo, 87 casos de LVA, sendo que em sete desses casos a doença levou ao óbito<sup>11</sup>.

### 1.5. Diagnóstico da Doença

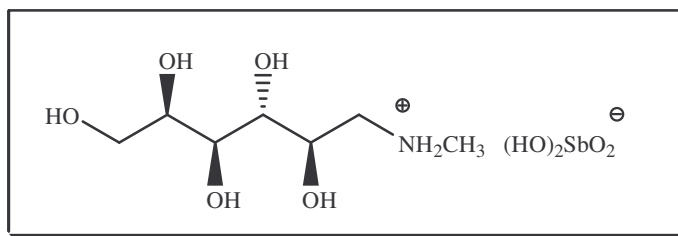
De modo geral o diagnóstico da doença é baseado no exame clínico dos sintomas e histórico fornecidos pelo paciente. Um dos principais problemas quanto a esse diagnóstico inicial é a semelhança do quadro clínico da leishmania visceral com algumas doenças linfoproliferativas e com a esquistossomose mansônica associada à bacteriose septicêmica prolongada. O diagnóstico laboratorial pode ser realizado por: (i) ensaios sorológicos, entre os quais destaca-se o ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) e o de imunofluorescência indireta (IFI) e (ii) exame parasitológico, realizado no material colhido por punção na medula óssea, baço ou fígado, onde o material é examinado em lâminas coradas, inoculado em cultura, em hamster ou cultivado em meios apropriados. Ainda podem servir para diagnosticar a doença a análise de hemograma e dosagem de proteínas. Dependendo da forma clínica, pode ocorrer uma diminuição do número de hemáceas, leucopenia com linfocitose relativa e plaquetopenia, bem como inversão da relação albumina/globulina<sup>12</sup>.

### 1.6. Histórico de Drogas e Tratamento das Leishmanioses

Apesar do uso medicinal de compostos de antimônio já ser conhecido desde a antiguidade, séculos antes da era cristã, para diversos fins terapêuticos, somente em 1912, G. O. Viana<sup>13</sup> observou que o tártaro emético era eficaz na terapêutica da leishmaniose tegumentar americana. Três anos mais tarde, na Itália, também foi comprovada a eficácia desta droga no tratamento de Calazar<sup>14</sup>.

Devido aos efeitos tóxicos e graves efeitos colaterais indesejáveis associados ao emprego do tártaro emético, como intolerância gastrointestinal e efeitos cardiotoxicos, os antimoniais trivalentes foram sendo substituídos por compostos análogos pentavalentes<sup>15</sup>.

Durante a Segunda Guerra Mundial surgiu na França um medicamento alternativo, o antimoniato de *N*-metilglucamina, comercializado com o nome de Glucantime<sup>®</sup> (Figura 4)<sup>16</sup>. No Brasil, este medicamento é utilizado como primeira escolha no tratamento da leishmaniose. A estrutura e o mecanismo de ação dos antimoniais são desconhecidos, sendo prováveis a inibição da síntese de trifosfatos de adenosina (ATP) ou guanosina (AGP) através da inibição do ciclo do ácido cítrico e da glicólise, e a ativação e conversão do antimonial para a forma trivalente (SbIII). A atividade antileishmânica dos antimoniais também pode ser devida ao estímulo do macrófago do hospedeiro. Devido às baixas dosagens e tratamentos descontínuos, começaram a ocorrer falhas na terapia e conseqüente aumento das formas resistentes do parasita<sup>16,17</sup>.



**Figura 4.** Antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime), primeira escolha de fármaco usado no tratamento da leishmaniose

Em caso de contra-indicação, intolerância e resistência aos antimoniais, outras drogas têm sido empregadas no tratamento das diversas formas da leishmaniose, consideradas de segunda linha, entre as quais se destacam a pentamidina, a anfotericina B, paromomicina e o miltefosine (Figura 5).

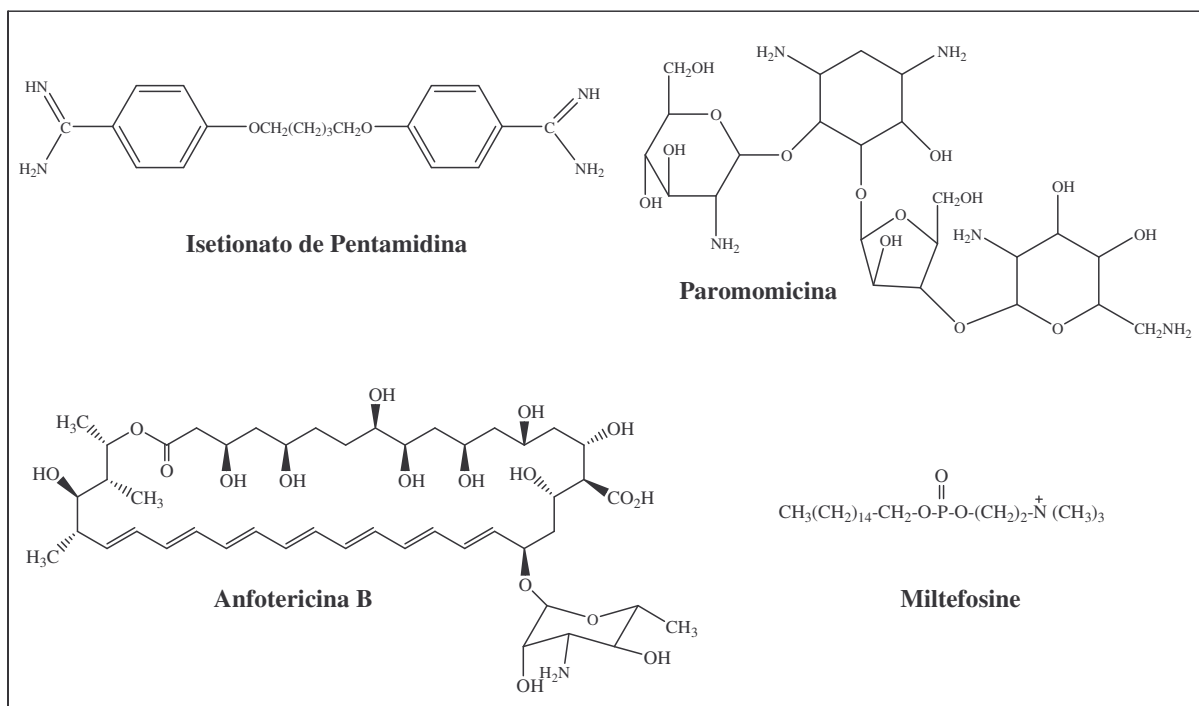


Figura 5. Estrutura de drogas utilizadas no tratamento de leishmaniose

A pentamidina é útil em casos que o tratamento não obteve sucesso com o uso dos antimoniais ou para pacientes com Calazar que sejam hipersensíveis ao antimônio. Quanto ao seu mecanismo de ação, sabe-se que interfere no transporte de aminoácidos, compete com poliaminas pelos ácidos nucléicos e pode também preferencialmente ligar-se ao DNA do cinetoplasto. A alta toxicidade desta droga também é fator limitante para o seu uso, tais como: hipoglicemia, hipotensão, alterações cardiológicas, nefrotoxicidade e, até mesmo, morte repentina foram descritas<sup>18,19</sup>.

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico indicado para o tratamento da leishmaniose mucocutânea americana, podendo ser incorporada em lipossomas carregadores sendo absorvida pelo sistema reticuloendotelial onde o parasita da leishmania reside<sup>19</sup>. Seu mecanismo de ação é parcialmente devido à sua ligação com um esteroide (ergosterol) presente

na membrana do fungo ou parasita, que resulta em mudança na permeabilidade da membrana, permitindo vazamento dos componentes celulares. As membranas de células de mamíferos também contêm esteróis, tais como o colesterol, ao qual a anfotericina B tem menos afinidade de ligação que com o ergosterol<sup>20</sup>.

Outro medicamento que se tem mostrado efetivo contra a leishmaniose visceral é o antibiótico aminoglicosídico paromomicina, que é ativo contra espécies de leishmania *in vivo* e *in vitro*. Há estudos clínicos para se comprovar a eficácia da paromomicina injetável contra a leishmaniose visceral, sendo realizados na Índia, onde o tratamento antimonial padrão não é muito efetivo e as taxas de mortalidade são altas<sup>20</sup>.

A miltefosine é um derivado alquil-fosfolipídico, antiproliferativo, sintetizado para tratar o câncer. O mecanismo de ação leishmanicida é desconhecido. Possivelmente inibe a síntese de DNA, RNA e de proteínas. Tem sido utilizada para os casos de leishmaniose cutânea, suas reações adversas mais comuns, são: vômitos e náuseas<sup>21</sup>.

### 1.7. Tratamento

No Brasil, na França e em países francófonos tem-se utilizado o Glucantime (antimoniato de *N*-metilglucamine) apresentado em ampolas de 5 mL com concentração de 1 mol/L. A Organização Mundial da Saúde preconiza que as doses de antimoniais não devam ultrapassar 20 mg/Kg/dia, não se ultrapassando o limite de 850 mg de antimônio, devido à sua elevada toxicidade. Mialgias, dores abdominais, alterações hepáticas e distúrbios cardiológicos são efeitos colaterais frequentemente associados ao uso desta droga.

Alguns autores têm descrito cepas de leishmania resistentes ao glucantime e há casos de pacientes refratários ao tratamento. Há algumas evidências sobre uma relação entre o sucesso da terapia e o estado imunitário do doente - o Glucantime não agiria senão naqueles casos em que o macrófago estaria ativado e as defesas do paciente começando a agir sobre o parasita. A favor deste ponto de vista ocorre o fato de que pacientes imunodeprimidos em geral são refratários ao tratamento.

A pentamidina (Lomidina<sup>®</sup>) é empregada em infecções por fungos e protozoários (leishmanioses e tripanossomíase africana), nos casos de insucesso com o tratamento pelo Glucantime. Essa droga se liga ao DNA e inibe a replicação de organismos sensíveis a ela como *Leishmania*, *Pneumocystis carinii* e *Trypanosoma*. Ela não é bem absorvida oralmente e por isso é dada intravenosa ou intramuscularmente. A Pentamidina é empregada na dose de 4 mg/kg, três vezes por semana, durante cinco semanas ou mais. Alguns inconvenientes, como problemas locais (injeções dolorosas, abscessos) ou mesmo gerais (náuseas, dores abdominais), têm colocado este medicamento como última opção. Alguns autores descrevem diabetes irreversíveis após o tratamento com esta droga. Sendo assim, os pacientes devem ter a glicemia monitorada.

A anfotericina B, que é produzida pelo *Streptomyces nodosus*, se caracteriza quimicamente por uma grande estrutura em anel, parte da qual é hidrofóbica com muitas hidroxilas e outra parte lipofílica apresentando duplas ligações. Esta droga é usada no tratamento de infecções sistêmicas por fungos e em formas graves de leishmanioses, refratárias ao tratamento pelos antimoniais. A anfotericina B é uma droga tóxica, que requer cuidados especiais quando empregada no tratamento. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos, como anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos

doentes, sendo sua ação adversa mais importante é a nefrotoxicidade, um efeito que pode ser atenuado pelo emprego de um esquema terapêutico em dias alternados. Pode ser usada por via endovenosa, gota a gota, na dose diária máxima de 50 mg dissolvida em 500 cm<sup>3</sup> de solução de dextrose a 5%<sup>3</sup>.

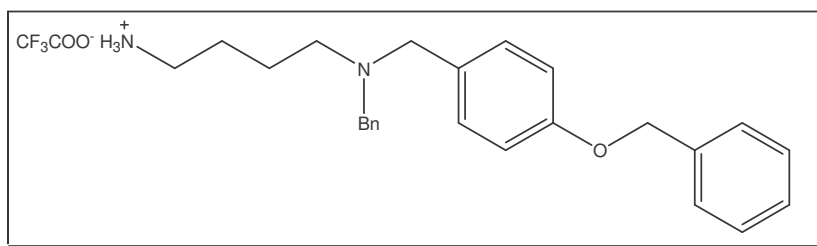
### 1.8. Novas Drogas Leishmanicidas

A falta de quimioterápicos adequados contra a leishmaniose tem motivado vários grupos de pesquisa a buscarem novas drogas, menos tóxicas, mais eficazes e de baixo custo para tratamento dessa doença.

Um grande número de compostos sintéticos e naturais tem sido testado nos últimos anos contra *Leishmania*. Suas estruturas são bastante diversas e elas freqüentemente contém heterocíclico nitrogenado como: quinolinas<sup>21</sup>, acridinas<sup>22</sup>, fenotiazinas<sup>23</sup>, pirimidinas<sup>24</sup> e purinas<sup>25</sup>. Outras classes de compostos também têm sido descritas como derivados da anilina<sup>26</sup>, flavonóides<sup>27</sup>, quinonas<sup>28</sup>, fosfolipídeos<sup>29</sup>, complexos de platina<sup>30</sup> e certos aminoácidos, amidas e ésteres<sup>31</sup>.

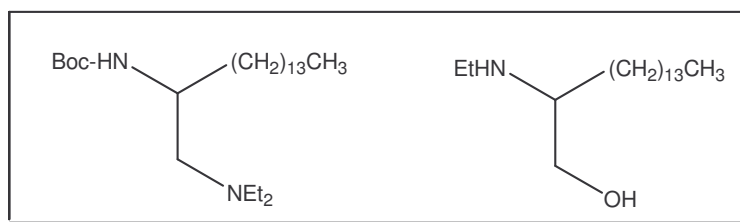
Vários derivados de poliaminas com atividade antiparasitária têm sido sintetizados ou isolados de fontes naturais. Estudos mostraram que as poliaminas podem interferir ou bloquear o crescimento celular de parasitas, tendo conseqüências mais severas para o parasita do que para o hospedeiro. O bloqueio da biosíntese dos parasitas pelas poliaminas tem sido relatado como uma terapêutica válida, logo a síntese de moléculas com tais características é de grande interesse<sup>20,32</sup>. Avery e colaboradores<sup>33</sup> descreveram a preparação de diferentes derivados da 1,3-propanodiamina e da 1,4-butanodiamina *N*-alquiladas com, principalmente, grupos arila (Figura 6). Alguns destes compostos mostraram potente ação *in vitro* contra leishmaniose e contra malária.





**Figura 6.** Poliamina com ação *in vitro* contra *Leishmania donovani* ( $IC_{50}$  0,37  $\mu$ M) sintetizada por Avery e colaboradores<sup>33</sup>.

Em 2002, foram descritas por del Olmo e colaboradores<sup>34</sup> as sínteses de algumas diaminas e amino álcoois derivados da 1,2-etanodiamina e do 2-amino-etanol (Figura 7) com atividade leishmanicida. Segundo esses autores, tais compostos são capazes de interagir com a membrana de lipídeos e também de serem transportados no citoplasma e, possivelmente, interferir no metabolismo do parasita.



**Figura 7.** Exemplo de diamina e de amino álcool com ação contra *Leishmania amazonensis* ( $IC_{50}$  25  $\mu$ g/mL para ambos os compostos) sintetizados por del Olmo e colaboradores<sup>34</sup>.

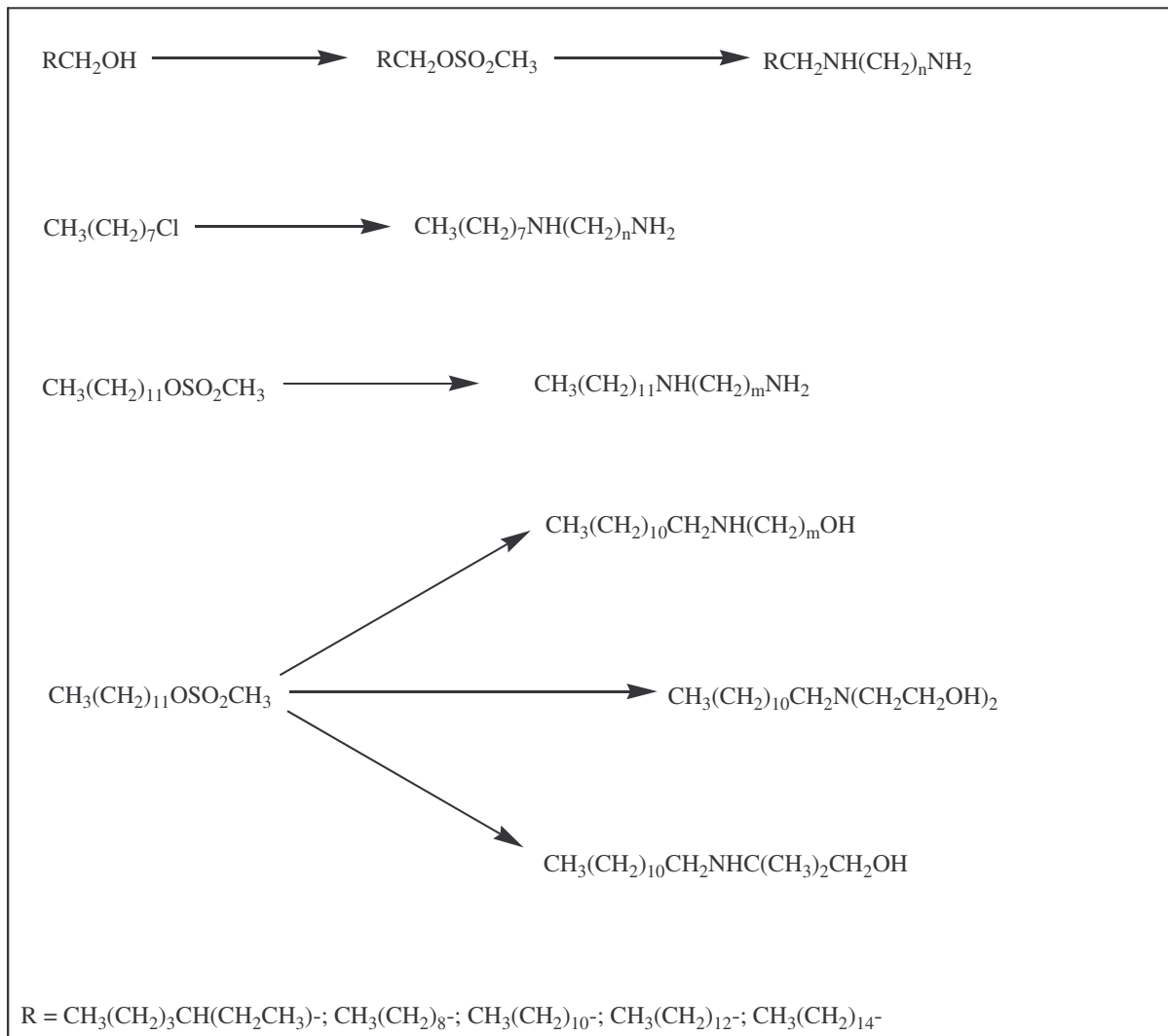
## *Capítulo 2. Objetivos e Planejamento*

## 2. Objetivo e Planejamento de Síntese

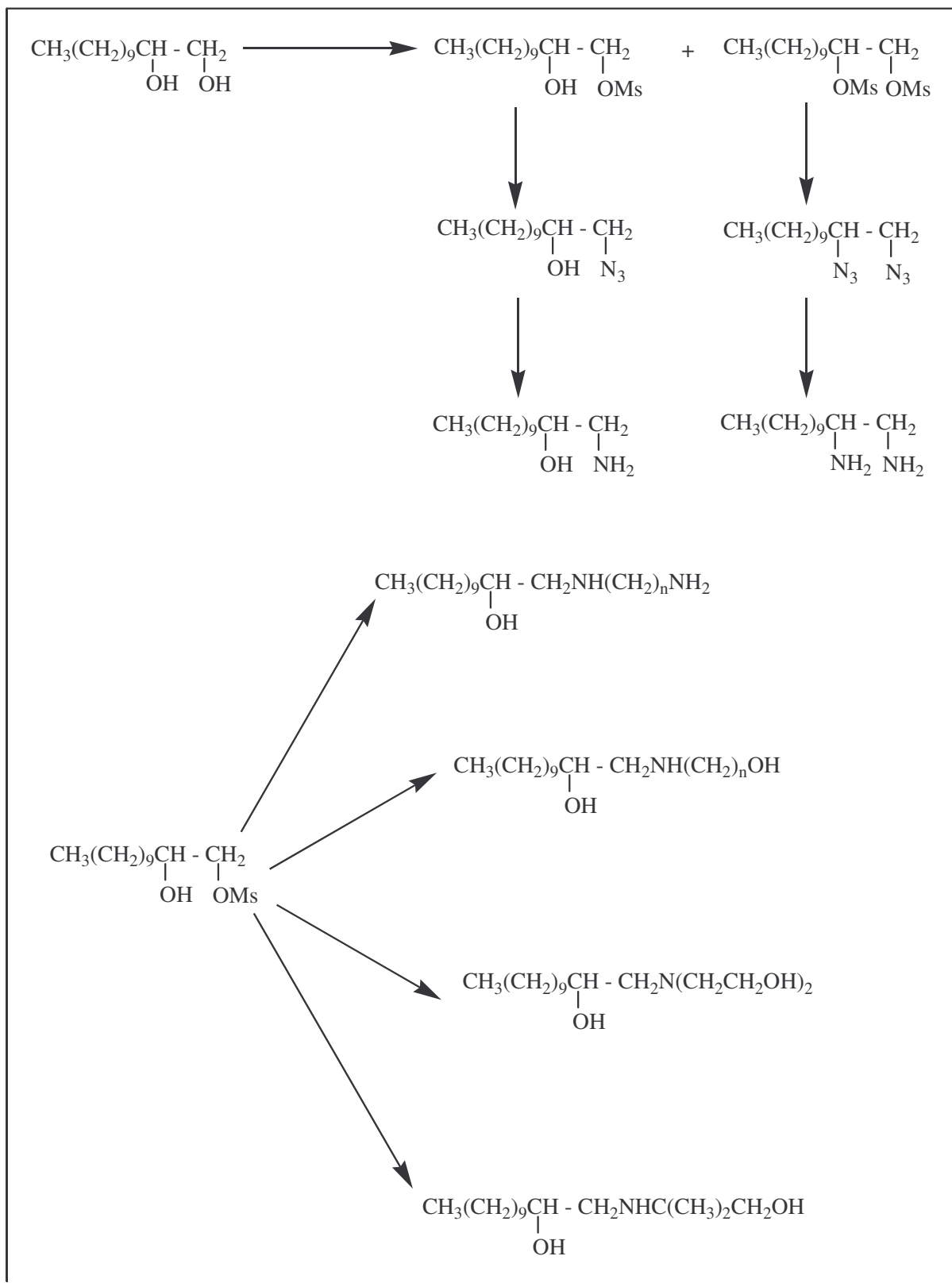
Atualmente tem se observado um interesse considerável no desenvolvimento de novas drogas com ação leishmanicida que sejam eficazes, menos tóxicas e com baixo custo.

Assim, baseado nos estudos realizados por Avery<sup>33</sup> e del Olmo<sup>34</sup> e colaboradores de algumas diaminas e amino-álcoois com atividade antileishmania, este trabalho visa a síntese de diferentes derivados destas classes de compostos *N*- ou *C*- alquilados com diversas cadeias alifáticas. Logo, o objetivo deste trabalho seria estudar a relação estrutura-atividade destas diferentes moléculas contra *Leishmania amazonensis* e *chagasi*, principalmente no que tange à interferência do tamanho da cadeia carbônica e dos grupamentos amino e amino álcoois na atividade biológica.

Para a síntese dos derivados mencionados acima planejou-se a utilização, como material de partida, de vários álcoois superiores que seriam tratados com cloreto de metanosulfonila, para fornecer os mesilatos de alquila correspondentes. As diaminas e amino álcoois seriam preparadas a partir da substituição do grupo mesila destes compostos ou do átomo de cloro do cloreto de octila pelas diaminas (1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina ou 1,6-hexanodiamina) ou pelos amino álcoois (2-amino-etanol, 3-amino-1-propanol, dietanolamina ou 2-amino-2-metil-1-propanol) (Esquema 2.1 e 2.2).



Esquema 2.1. Plano de síntese de diaminas e amino álcoois *N*-alquilados.



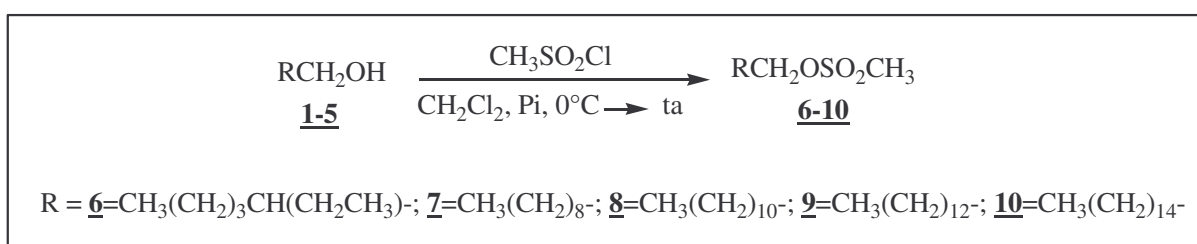
Esquema 2.2. Plano de síntese de diaminas e amino álcoois derivados do 1,2-dodecanodiol.

## *Capítulo 3. Resultados e Discussões*

---

### 3.1. Síntese e caracterização dos metanossulfonatos de alquila 6-10

Dando início ao nosso programa de síntese, os precursores 6-10 foram sintetizados utilizando metodologia simples, que consistiu em transformar a hidroxila alcoólica em um grupo abandonador, através do tratamento dos álcoois 1-5 com cloreto de metanossulfonila em piridina e diclorometano (Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Síntese dos mesilatos de alquila 6-10

Os mesilatos foram obtidos em bons rendimentos, sendo os derivados 6 e 7 obtidos na forma de óleo, enquanto os compostos 8-10 como sólidos (Tabela 3.1).

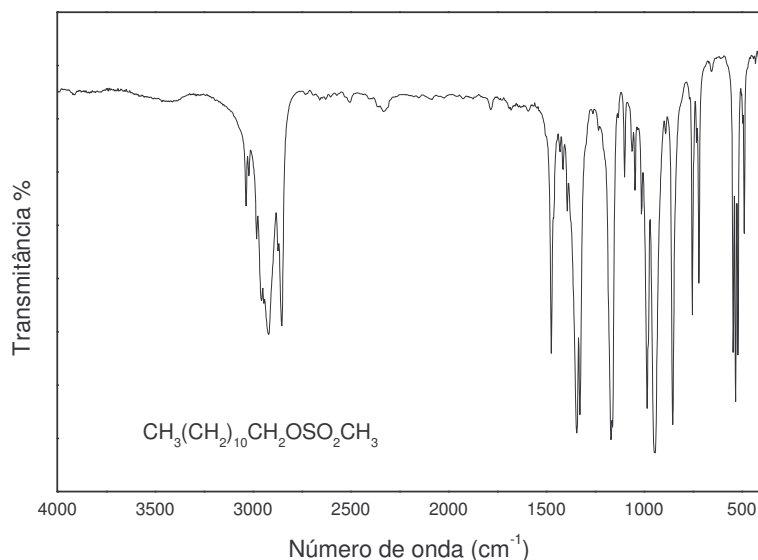
**Tabela 3.1.** Valores de faixa de fusão e rendimentos dos mesilatos de alquila

Composto	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<u>6</u>	98	-
<u>7</u>	96	-
<u>8</u>	98	29-30
<u>9</u>	98	45-48
<u>10</u>	83	48-51

Todos os mesilatos de alquila foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C. Por apresentarem estruturas químicas similares, discutiremos apenas a caracterização do composto 8.

No espectro de infravermelho do composto 8 (Figura 3.1) verificou-se a presença de duas bandas de absorção intensas referentes ao modo de estiramento de deformação axial C-H

alifático na região de 2920 e 2850  $\text{cm}^{-1}$ . Observa-se também uma banda de absorção intensa em 1354  $\text{cm}^{-1}$  correspondente a ligação  $\text{ROSO}_2\text{R}$ . Não foi observado neste espectro a banda de absorção na região de 3500  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao grupo O-H, presente no álcool de partida **3**, evidenciando portanto a ocorrência da reação.



**Figura 3.1.** Espectro de infravermelho do mesilato de dodecila **8** em KBr

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **8** (Figura 3.2) observa-se a presença dos seguintes sinais: um tripleto em  $\delta$  4,22 ppm que corresponde aos hidrogênios de  $\text{CH}_2$  ligado diretamente ao oxigênio; um simpleto em  $\delta$  3,00 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metila ligado ao enxofre; sinais centrados em  $\delta$  1,26 e  $\delta$  1,77 ppm que foram atribuídos aos outros hidrogênios dos grupos metilênicos da cadeia alifática; além de um tripleto em  $\delta$  0,88 ppm referente ao grupo metila da cadeia alifática.

Observa-se no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **8** (Figura 3.3) um sinal em  $\delta$  14,3 ppm que foi atribuído ao carbono de  $\text{CH}_3$  da cadeia alquila; sinais na região entre  $\delta$  22,9



e  $\delta$  32,8 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos da cadeia alifática; além de sinais em  $\delta$  37,5 e  $\delta$  70,5 ppm referentes aos carbonos de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OR}$  e  $\text{CH}_2\text{O}$ , respectivamente.

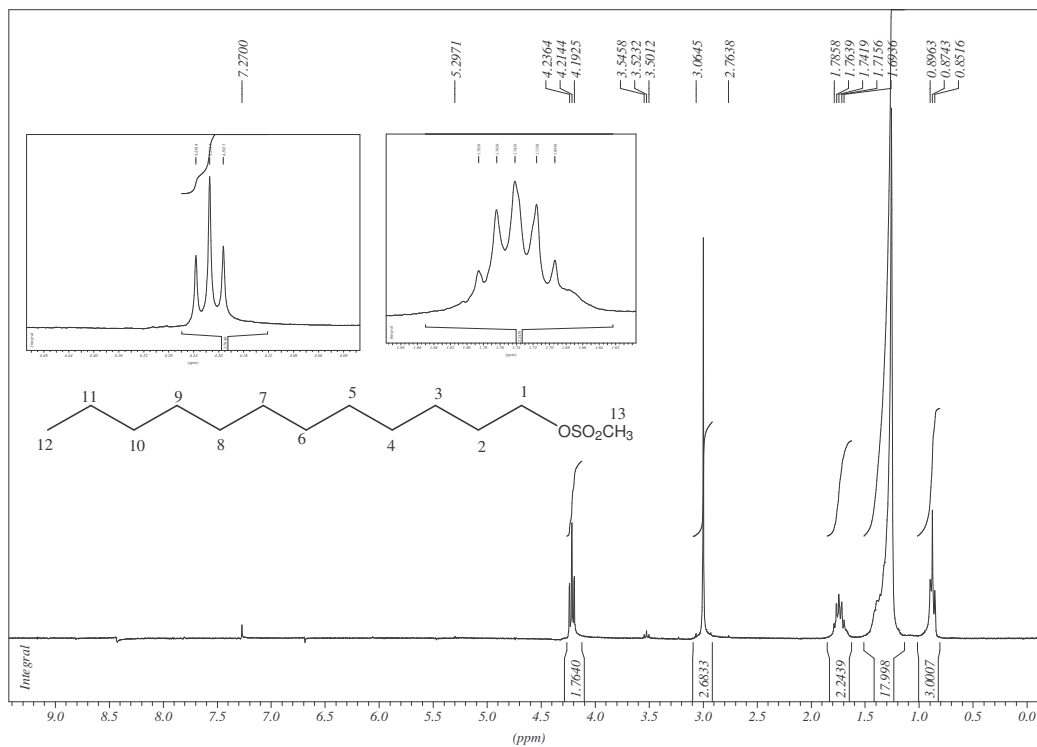


Figura 3.2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do mesilato de dodecila **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

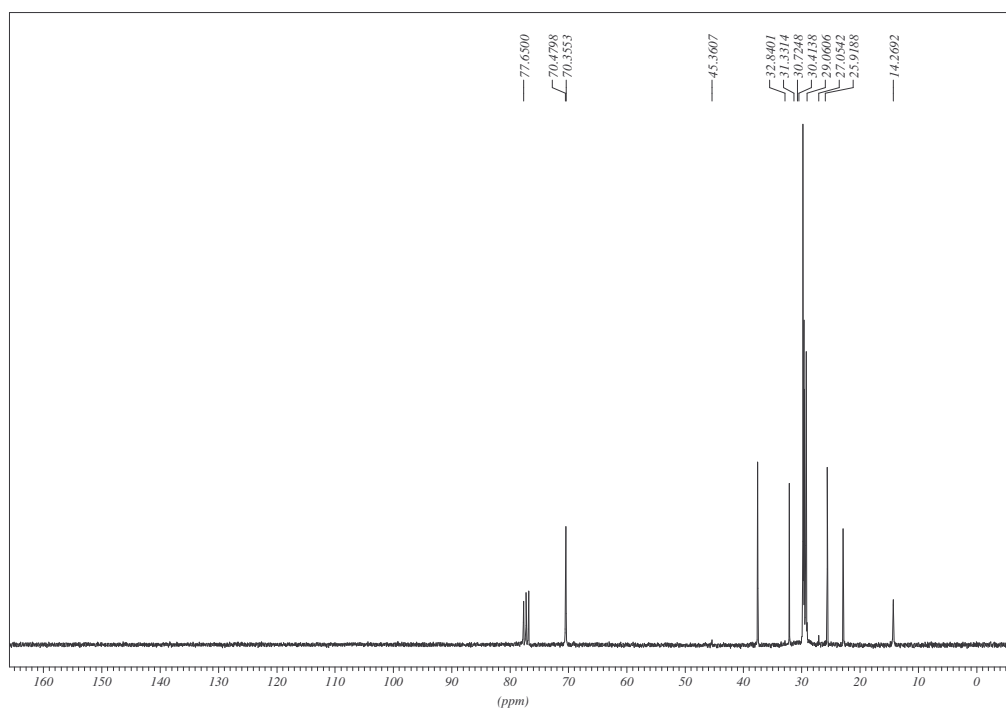
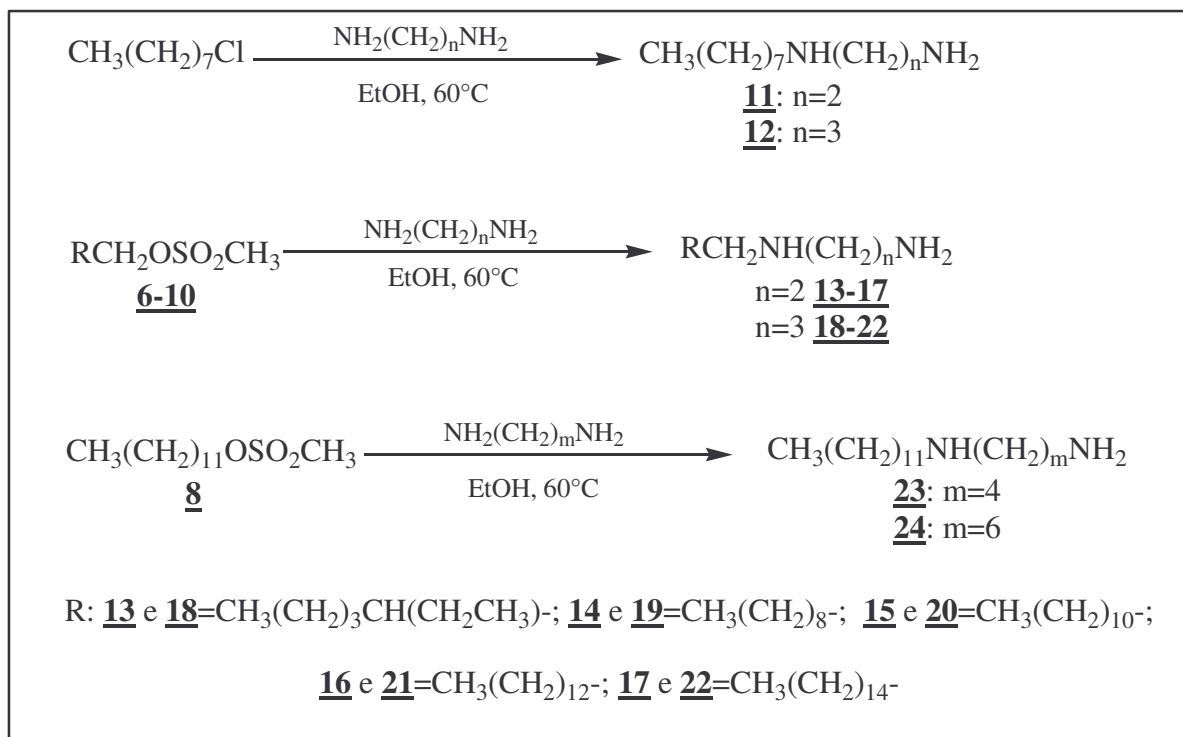


Figura 3.3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do mesilato de dodecila **8** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

### 3.2. Síntese e caracterização das diaminas *N*-alquiladas 11-24

As diaminas *N*-alquiladas foram obtidas a partir do cloreto de octila (diaminas 11 e 12) ou dos mesilatos 6-10 (composto 13-24) pelo tratamento com as diaminas 1,2-etanodiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina ou 1,6-hexanodiamina em etanol a 60°C (Esquema 3.2), conforme metodologia previamente utilizada por nosso grupo de pesquisa<sup>35</sup>. Foi usado excesso de diamina no intuito de minimizar a formação dos respectivos derivados *N,N'*-dissubstituídos. As diaminas derivadas da 1,4-butanodiamina e da 1,6-hexanodiamina, 23 e 24 respectivamente, foram preparadas a partir do mesilato de dodecila 8, após observações preliminares que sugeriram uma maior atividade antileishmania para os compostos com cadeia alifática contendo 12 átomos de carbono. Os compostos 11-24 foram obtidos em rendimentos moderados (Tabela 3.2) devido a difícil purificação dos mesmos, por serem instáveis, e à formação dos correspondentes derivados *N,N'*-dialquilados.



Esquema 3.2. Síntese das diaminas *N*-alquiladas 11-24.

Tabela 3.2. Valores de rendimento e faixa de fusão das diaminas **11-24**

Composto	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<b>11</b>	38	-
<b>12</b>	41	-
<b>13</b>	42	-
<b>14</b>	57	-
<b>15</b>	53	36-40
<b>16</b>	62	53-57
<b>17</b>	55	58-60
<b>18</b>	45	-
<b>19</b>	65	-
<b>20</b>	60	45-48
<b>21</b>	46	47-52
<b>22</b>	42	72-75
<b>23</b>	51	67-69
<b>24</b>	49	68-72

Todas as diaminas *N*-alquiladas foram caracterizadas pela análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Por apresentarem estruturas químicas similares, discutiremos apenas a caracterização do composto **20**.

No espectro de infravermelho do composto **20** (Figura 3.4), a presença do grupo amino é evidenciada pela banda intensa em  $3357\text{ cm}^{-1}$  inerente ao modo de estiramento N-H. Observa-se igualmente nesse espectro uma banda referente à deformação axial da ligação C-H alifático em  $2921$  e  $2852\text{ cm}^{-1}$  e um sinal de absorção referente ao estiramento C-H alifático na região de  $1467\text{ cm}^{-1}$ . Verifica-se também bandas de absorção em  $1566\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação angular das ligações N-H.

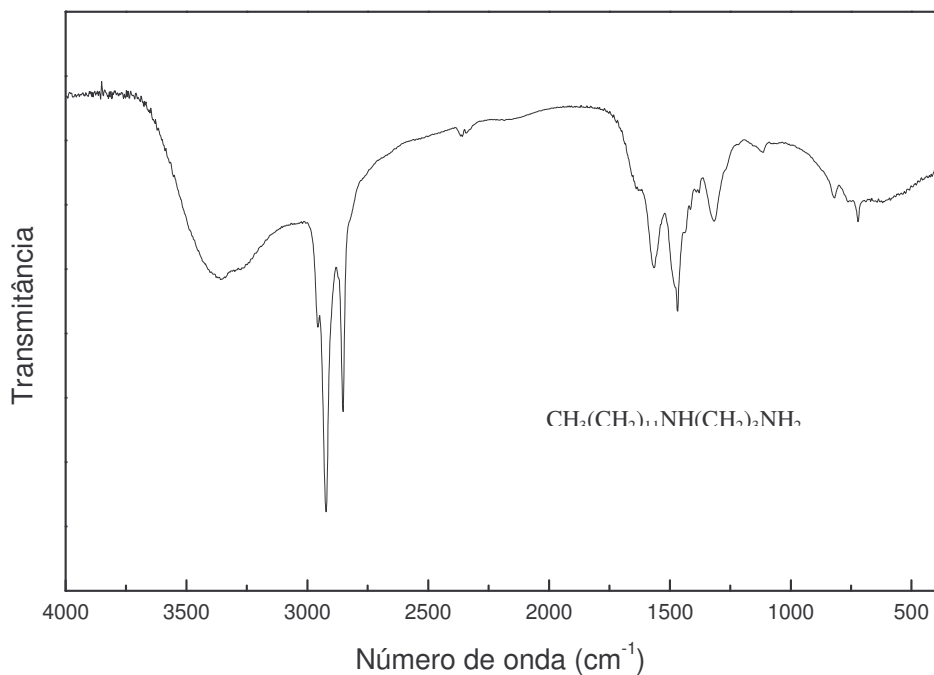
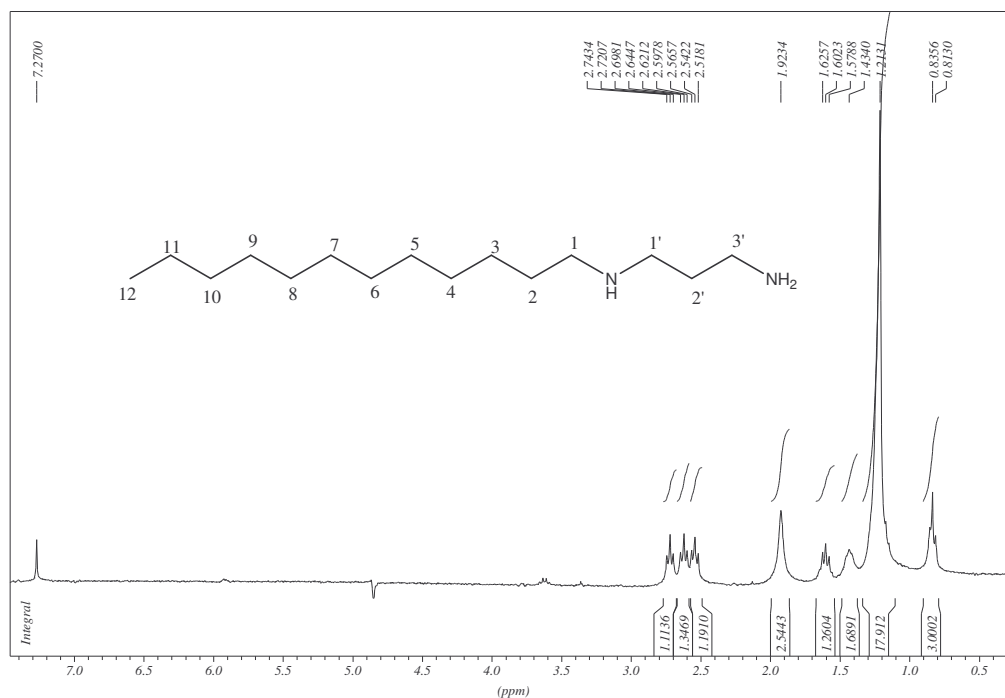


Figura 3.4. Espectro de infravermelho do composto **20** em KBr

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **20** (Figura 3.5) observa-se sinais que evidenciam a formação do composto desejado, são eles: um tripleto em δ 0,83 ppm correspondente aos hidrogênios de CH<sub>3</sub> alifático; um multiplete centrado em δ 1,21 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos alifáticos; um quinteto em δ 1,62 ppm atribuído ao grupo NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; um simpleto largo em δ 1,92 referente aos hidrogênios NH e NH<sub>2</sub> e 3 tripletos em δ 2,51, δ 2,62 e δ 2,74 correspondentes aos hidrogênios CH<sub>2</sub>N.



**Figura 3.5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20** (Figura 3.6), atribui-se os seguintes sinais de ressonância: um sinal em  $\delta$  14,3 ppm correspondente ao carbono metílico; sinais entre  $\delta$  22,8 a  $\delta$  32,0 ppm referentes a vários carbonos metilênicos da cadeia carbônica; um sinal em  $\delta$  33,9 ppm correspondente ao carbono metilênico da porção 1,3-propanodiamina ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ) e três sinais referentes aos carbonos metilênicos  $\text{CH}_2\text{N}$  em  $\delta$  40,6,  $\delta$  48,0 e  $\delta$  50,4 ppm. A ocorrência da reação foi evidenciada pelo deslocamento do sinal inerente ao carbono  $\text{C}_1$ , em  $\delta$  70,5 ppm no material de partida para  $\delta$  48,0 ou  $\delta$  50,4 ppm.

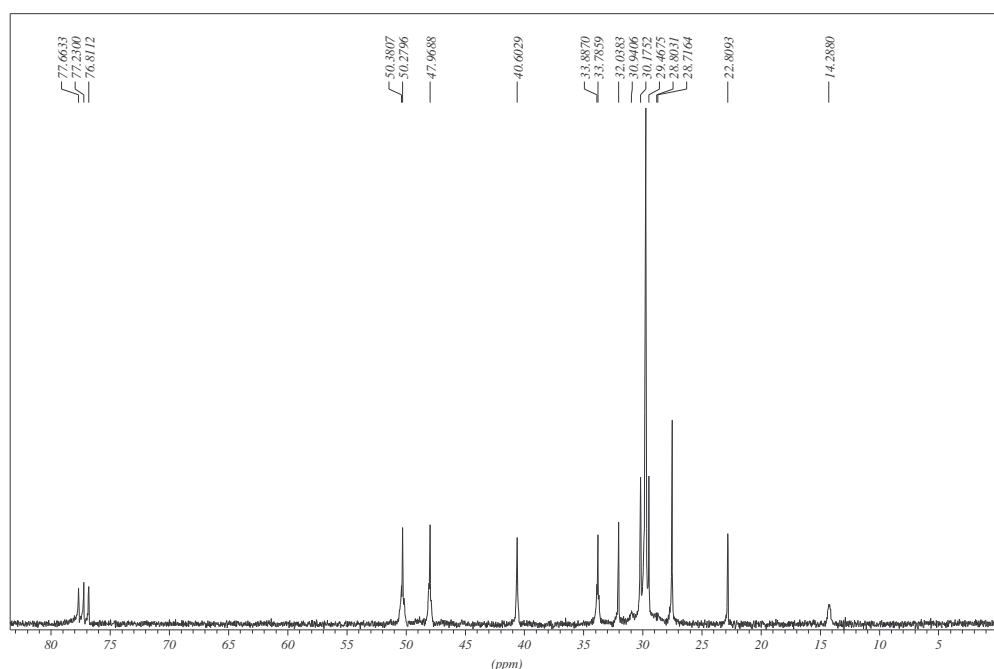


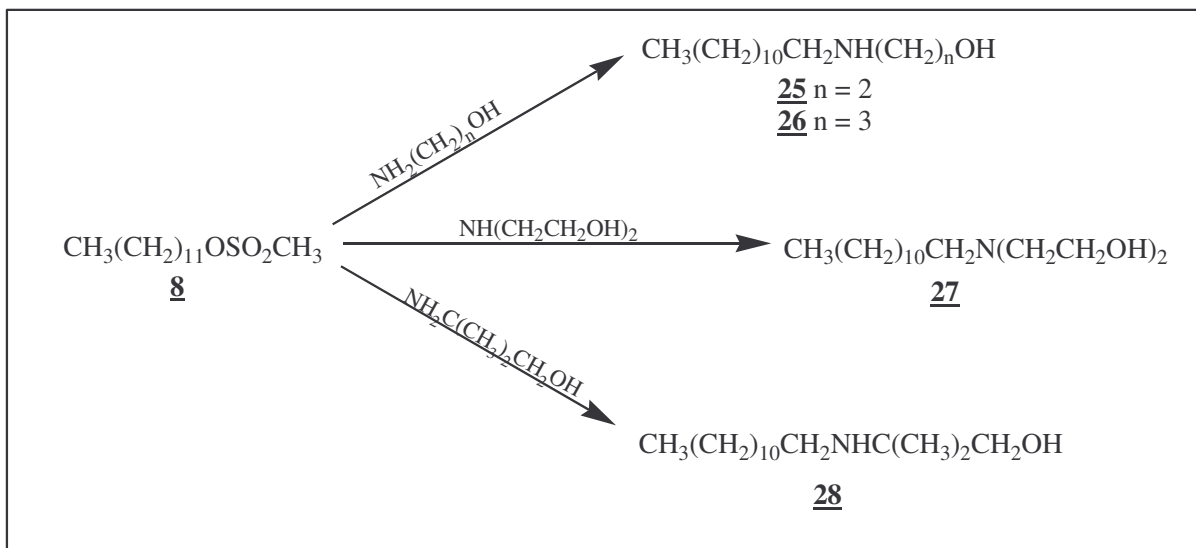
Figura 3.6. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **20** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

### 3.3. Síntese e caracterização dos amino álcoois *N*-alquilados **25-28**

Para a preparação dos diferentes amino álcoois que serão descritos a seguir foram utilizados precursores contendo cadeia carbônica alifática constituída de 12 átomos de carbono pois, conforme mencionado anteriormente, testes iniciais contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* mostraram que esse tamanho de cadeia seria importante para uma melhor atividade biológica.

Partindo-se do composto **8**, foram obtidos os amino álcoois *N*-alquilados **25** a **28** através de reação de substituição do grupo mesila por quatro amino álcoois diferentes (dietanolamina, 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-1-etanol e 3-amino-1-propanol) em etanol (Esquema 3.3). Foi usado excesso dos amino álcoois de partida no intuito de minimizar a formação dos respectivos derivados *N,N*-disubstituídos. A Tabela 3.3 possui os

rendimentos para obtenção dos compostos **25-28** após purificação, bem como seus valores de faixa de fusão.



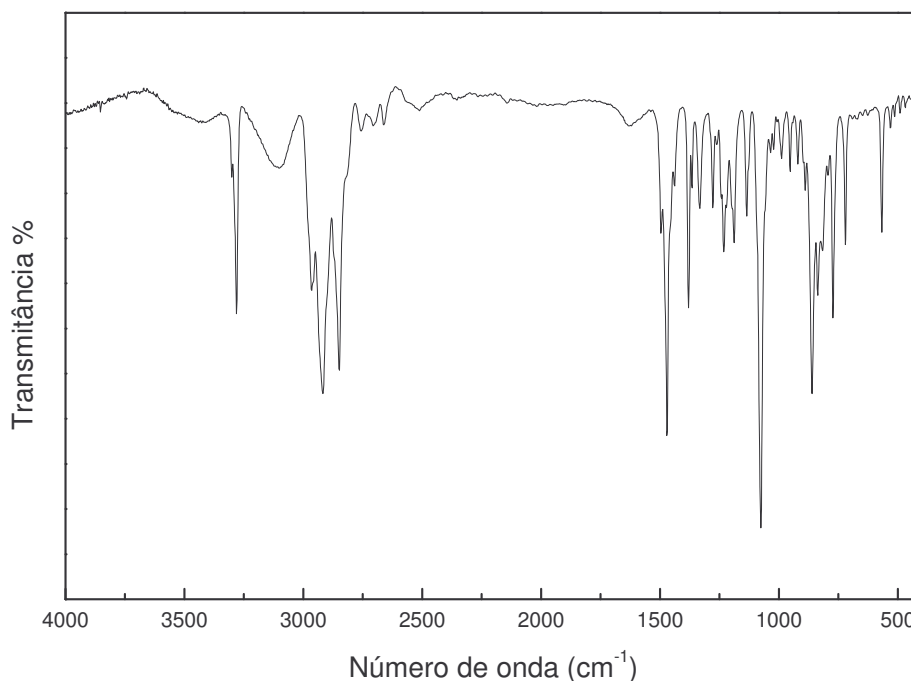
Esquema 3.3. Síntese dos amino álcoois **25-28**.

Tabela 3.3. Valores de rendimento e faixa de fusão dos amino álcoois **25-28**.

Composto	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<b>25</b>	53	-
<b>26</b>	50	50-52
<b>27</b>	97	-
<b>28</b>	49	57-59

Todos os amino álcoois *N*-alquilados foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Como os espectros desses amino álcoois são bastante semelhantes discutiremos a seguir apenas os espectros do composto **28**. Nota-se no espectro de infravermelho desse composto (Figura 3.7), além de outras bandas, uma estreita em  $3280\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação N-H, uma de baixa intensidade em  $3108$

que corresponde ao estiramento da ligação O-H e uma banda intensa de deformação axial da ligação C-H alifático em  $2918\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 3.7.** Espectro de infravermelho do composto **28** em pastilha de KBr.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 3.8) observa-se um tripleto em  $\delta$  0,88 ppm que foi atribuído aos hidrogênios de  $\text{CH}_3$  da cadeia carbônica; um simpleto em  $\delta$  1,10 ppm que corresponde aos hidrogênios dos dois grupos metila da porção amino álcool; sinais entre  $\delta$  1,20 e  $\delta$  1,44 ppm referentes a vários hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica; um simpleto largo em  $\delta$  1,92 ppm atribuído aos hidrogênios NH e OH; um tripleto em  $\delta$  2,78 ppm referente aos hidrogênios do grupamento  $\text{CH}_2\text{N}$  e um simpleto em  $\delta$  3,27 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{O}$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 3.9) observa-se um sinal atribuído ao carbono metílico em  $\delta$  14,2 ppm; sinais presentes na região de  $\delta$  22,8 a  $\delta$  32,0 ppm atribuídos aos



carbonos metilênicos da cadeia alifática; um sinal em  $\delta$  41,9 ppm corresponde ao carbono de  $\text{CH}_2\text{N}$ ; um sinal em  $\delta$  53,6 ppm referente ao carbono não hydrogenado e um sinal a  $\delta$  68,4 ppm atribuído ao carbono do grupo  $\text{CH}_2\text{O}$ .

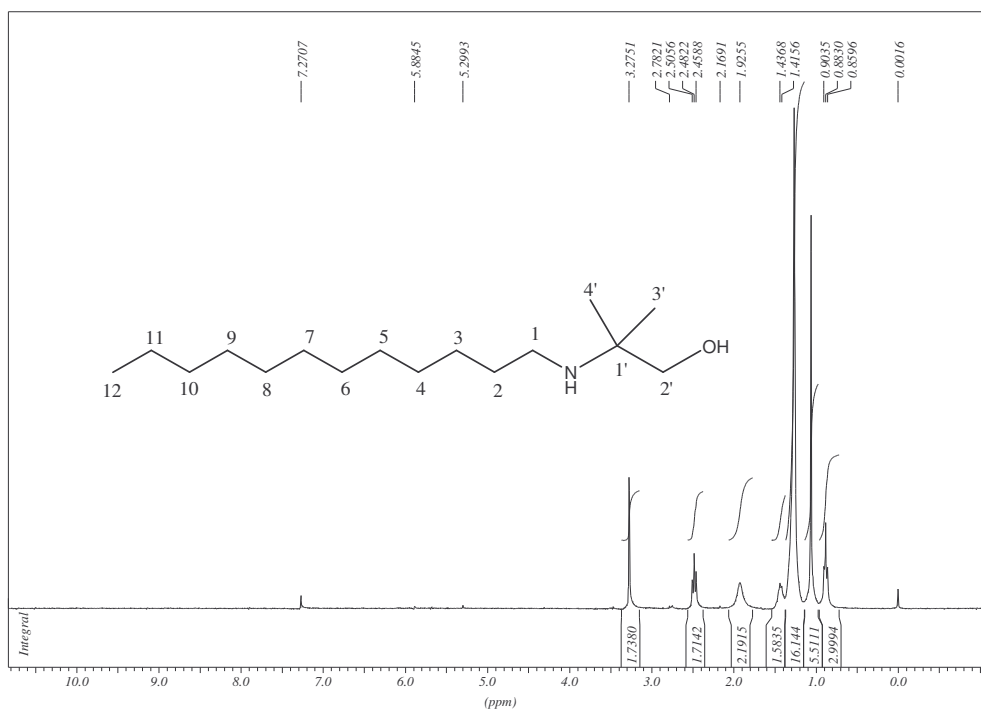


Figura 3.8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

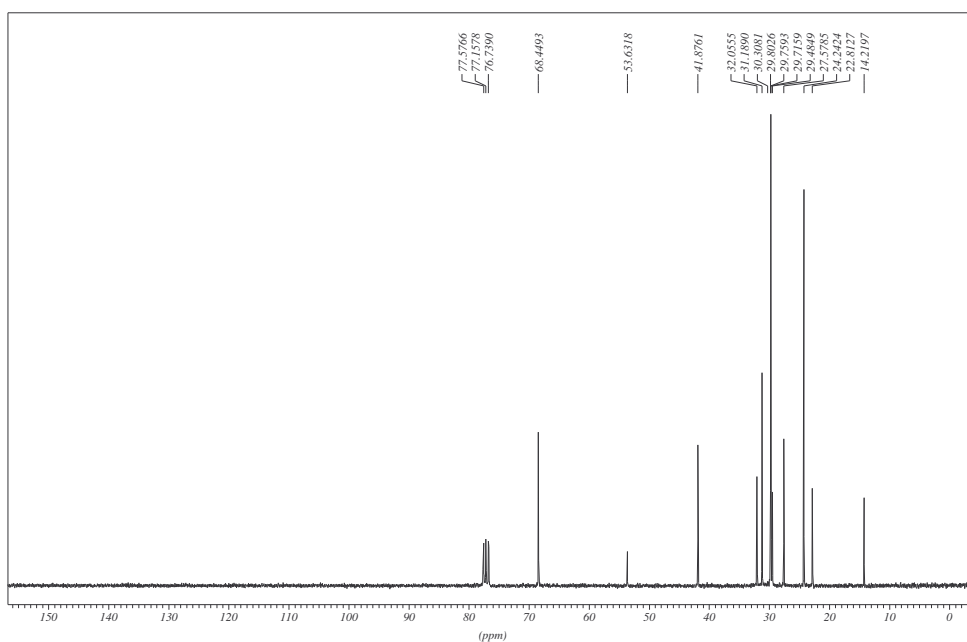
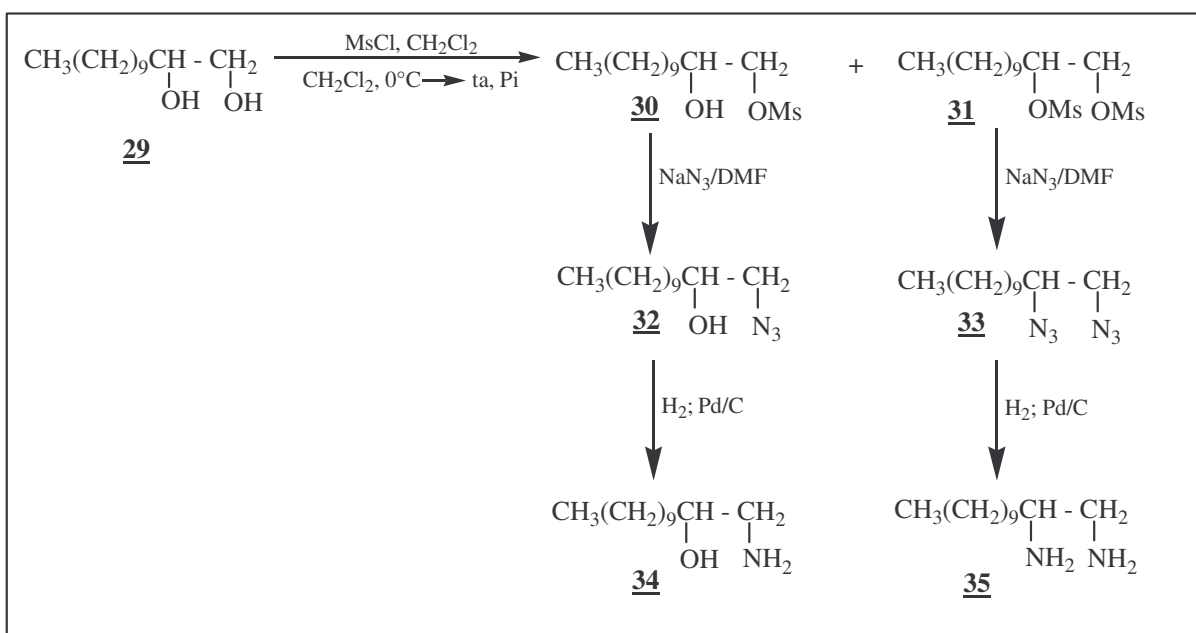


Figura 3.9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

### 3.4. Síntese dos derivados *C*-alquilados: amino álcool **34** e diamina **35** a partir do 1,2-dodecanodiol **29**.

Com o intuito de se averiguar a atividade leishmanicida de diaminas e de amino álcoois *C*-alquilados foram sintetizados inicialmente o 1-*O*-metanosulfonyl-1,2-dodecanodiol (monomesilato **30**) e o 1,2-di-*O*-metanosulfonyl-1,2-dodecanodiol (dimesilato **31**) por tratamento do 1,2-dodecanodiol **29** com de cloreto de metanossulfonila (Esquema 3.4). Em seguida foi realizada a reação dos compostos **30** e **31** com azida de sódio em DMF, formando os compostos **32** e **33**, respectivamente. Essas duas azidas foram reduzidas por hidrogenação em presença de Paládio obtendo-se os compostos finais **34** e **35**. Os rendimentos e as faixas de fusão estão elucidados na Tabela 3.4. A seguir, essas reações serão discutidas mais detalhadamente, assim como a caracterização dos produtos formados.



Esquema 3.4. Síntese do amino álcool **34** e da diamina **35**.

Tabela 3.4. Valores de rendimento e faixa de fusão dos compostos **30-35**.

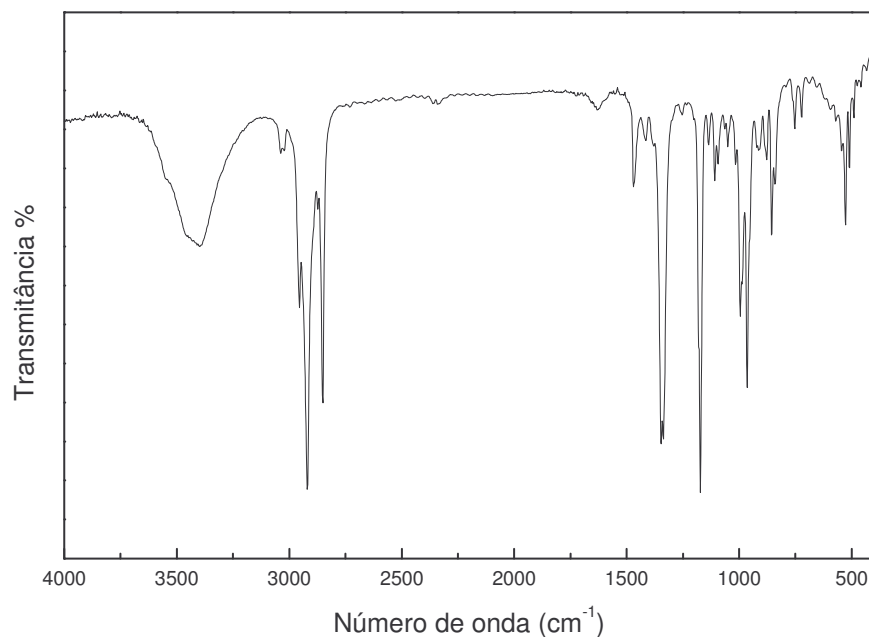
Composto	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<b>30</b>	40	64-67
<b>31</b>	30	53-54
<b>32</b>	94	-
<b>33</b>	77	-
<b>34</b>	70	-
<b>35</b>	69	-

### 3.4.1. Síntese e caracterização do 1-*O*-metanosulfonil-1,2-dodecanodiol **30** e do 1,2-di-*O*-metanossulfonil-1,2-dodecanodiol **31**

Foi realizada a síntese dos mesilatos **30** e **31** pela adição lenta de 2 mol/eq de cloreto de metanossulfonila a uma solução do 1,2-dodecanodiol em diclorometano e piridina, a fim de transformar a(s) hidroxila(s) em um bom grupo abandonador. Após 24 horas, foi realizada a extração líquido-líquido (diclorometano/água). A concentração da fase orgânica conduziu a uma mistura dos compostos **30** e **31**. Para isolá-los, utilizou-se inicialmente recristalização em hexano para obter o composto **30** e, em seguida, cromatografia em coluna de sílica-gel para isolar o restante da mistura fornecendo, no total, 40% de **30** e 30% de **31**.

Os compostos **30** e **31** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **30**.

No espectro de infravermelho do composto **30** (Figura 3.10) verificou-se a presença de uma banda de absorção referente ao estiramento da ligação O-H em  $3431\text{ cm}^{-1}$  e outra intensa referente à deformação axial C-H alifático na região de  $2919$  e  $2815\text{ cm}^{-1}$ . Observa-se também uma banda de absorção intensa em  $1347\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligação ROSO<sub>2</sub>-R.



**Figura 3.10.** Espectro de infravermelho do composto **30** em KBr.

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **30** (Figura 3.11) observa-se os seguintes sinais de ressonância: um tripleto em  $\delta$  0,86 ppm atribuído ao  $\text{CH}_3$  da cadeia carbônica; um multipletto na região de  $\delta$  1,25 ppm a  $\delta$  1,48 ppm referente a hidrogênios metilênicos da cadeia carbônica; um simpleto em  $\delta$  2,38 ppm atribuído ao hidrogênio de OH; um simpleto em  $\delta$  3,07 ppm inerente ao  $\text{CH}_3$  do grupo mesila, um multipletto em  $\delta$  3,89 ppm referente ao hidrogênio  $\text{CH-OH}$  e dois dupletos duplos em  $\delta$  4,10 e  $\delta$  4,21 ppm correspondentes aos dois hidrogênios  $\text{CH}_2\text{O}$ . Esses dois últimos hidrogênios, por não serem magneticamente equivalentes, acoplam de forma distintas, ocorrendo o acoplamento com o hidrogênio geminal e também com o vicinal, o que é justificado também pelas constantes de acoplamento: tem-se  $J=10,5\text{Hz}$  para o acoplamento dos hidrogênios geminais e  $J=7,4\text{Hz}$  para o acoplamento de um dos hidrogênios com o hidrogênio  $\text{CH-OH}$ . A presença do grupo

mesilato no carbono primário faz com que os sinais de seus hidrogênios se desloquem para a região mais distante do TMS, em relação ao diol de partida.

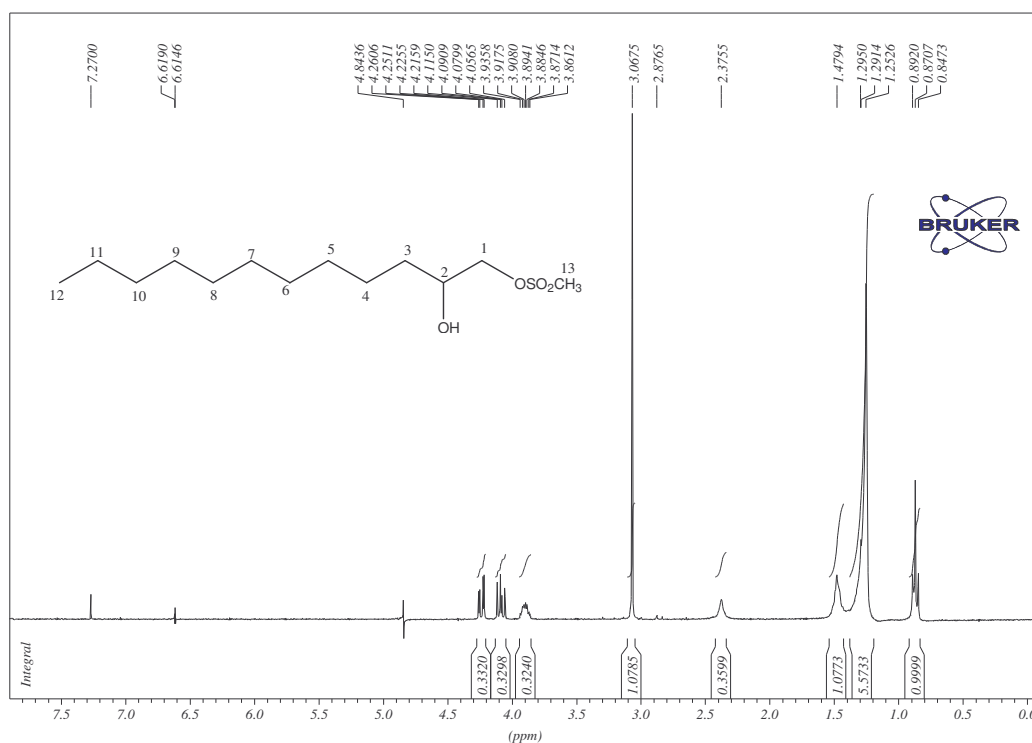


Figura 3.11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Analisando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **30** (Figura 3.12) nota-se a presença dos seguintes sinais de ressonância: em  $\delta$  14,3 ppm, referente ao grupo metila da cadeia carbônica; entre  $\delta$  22,8 e  $\delta$  37,7 ppm, correspondentes a carbonos metilênicos e ao  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{R}$ ; em  $\delta$  69,8 ppm correspondente ao carbono  $\text{CH-OH}$  e em  $\delta$  73,9 ppm referente ao carbono  $\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}$ .

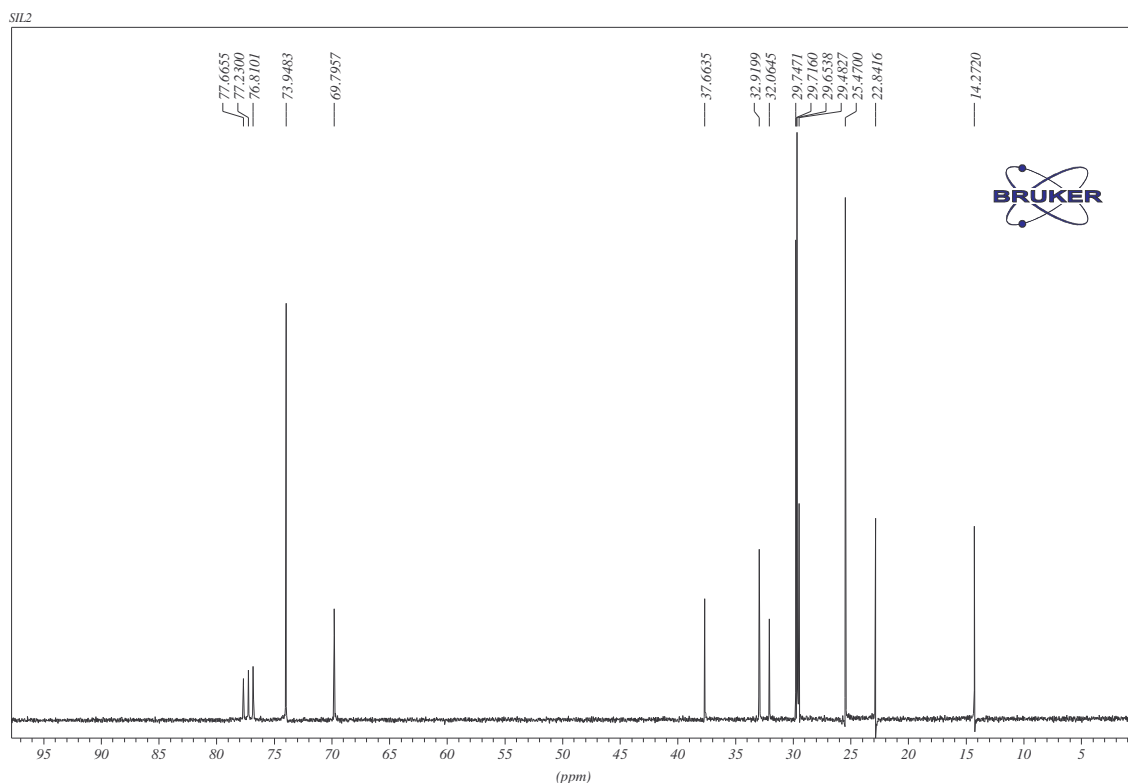


Figura 3.12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **30** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

### 3.4.2. Síntese e caracterização do 1-azido-2-dodecanol **32** e do 1,2-diazido-dodecano **33**.

Para a obtenção dos intermediários **32** e **33** foi feito o tratamento dos compostos **30** e **31**, respectivamente, com azida de sódio em dimetilformamida a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Purificou-se os compostos mencionados pela técnica de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila. O composto **33** foi obtido com um rendimento inferior em relação ao composto **32**, possivelmente devido ao impedimento estérico sob o grupo mesila do carbono 2, tornando-o menos reativo.

Os compostos **32** e **33** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **32**.

Ao analisar o espectro de infravermelho do composto **32** (Figura 3.13) nota-se em  $2101\text{ cm}^{-1}$  uma banda intensa e estreita referente ao estiramento da ligação C-N<sub>3</sub>, evidenciando assim a formação da azida almejada, e uma banda em  $3368\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento da ligação O-H. A presença da cadeia alifática nesse composto pode ser evidenciada pelas bandas intensas em  $2924$  e  $2853\text{ cm}^{-1}$  referentes à deformação axial de C-H.

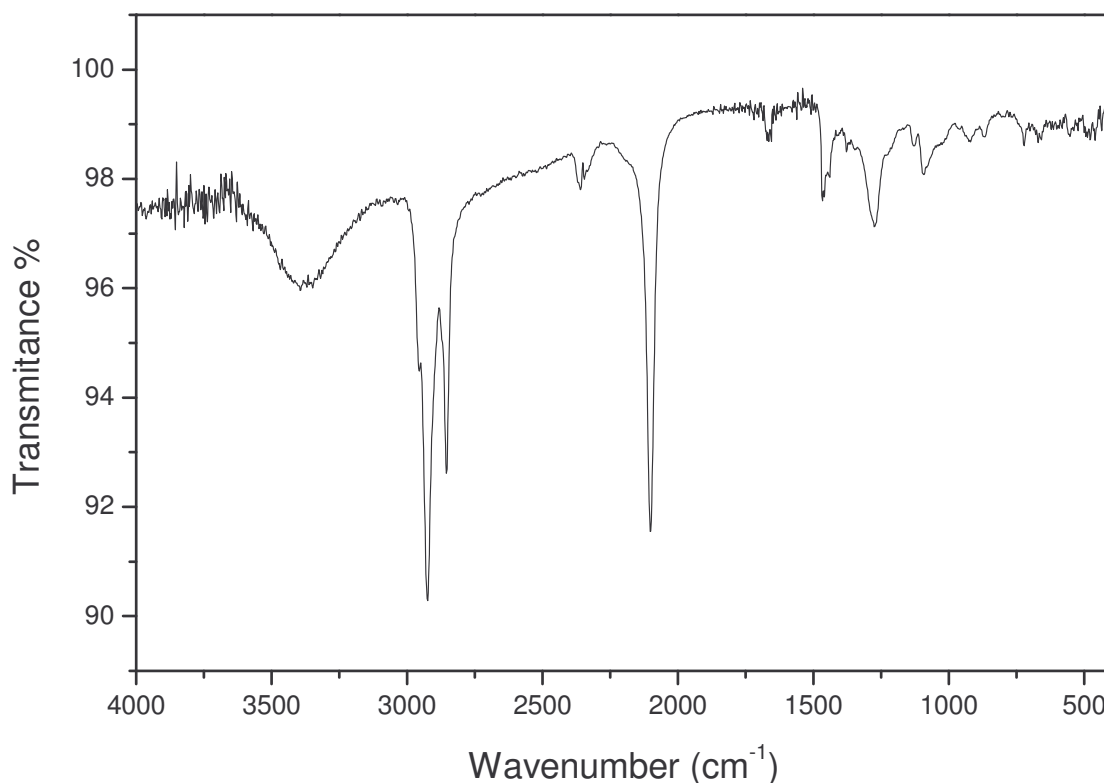


Figura 3.13. Espectro de infravermelho do composto **32** em KBr.

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **32** (Figura 3.14) nota-se sinais de ressonância que foram atribuídos aos seguintes hidrogênios: metílicos de cadeia alifática em  $\delta$  0,90 ppm (triplete); metilênicos de cadeia alquílica na região de  $\delta$  1,28 a  $\delta$  1,48 ppm (multiplete); hidroxílico em  $\delta$  2,90 ppm; metilênico ligado a grupo azido, desdobrado em dois dupletos duplos centrados em  $\delta$  3,22 e  $\delta$  3,36 ppm, e  $\text{CH-OH}$  em  $\delta$  3,77 ppm (multiplete). Comparando-se esse espectro com o do mesilato de partida observa-se um deslocamento

significativo dos sinais dos hidrogênios H<sub>1a</sub> e H<sub>1b</sub> para região mais próxima do TMS, conforme esperado, evidenciando a substituição do grupo mesila por grupamento azido.

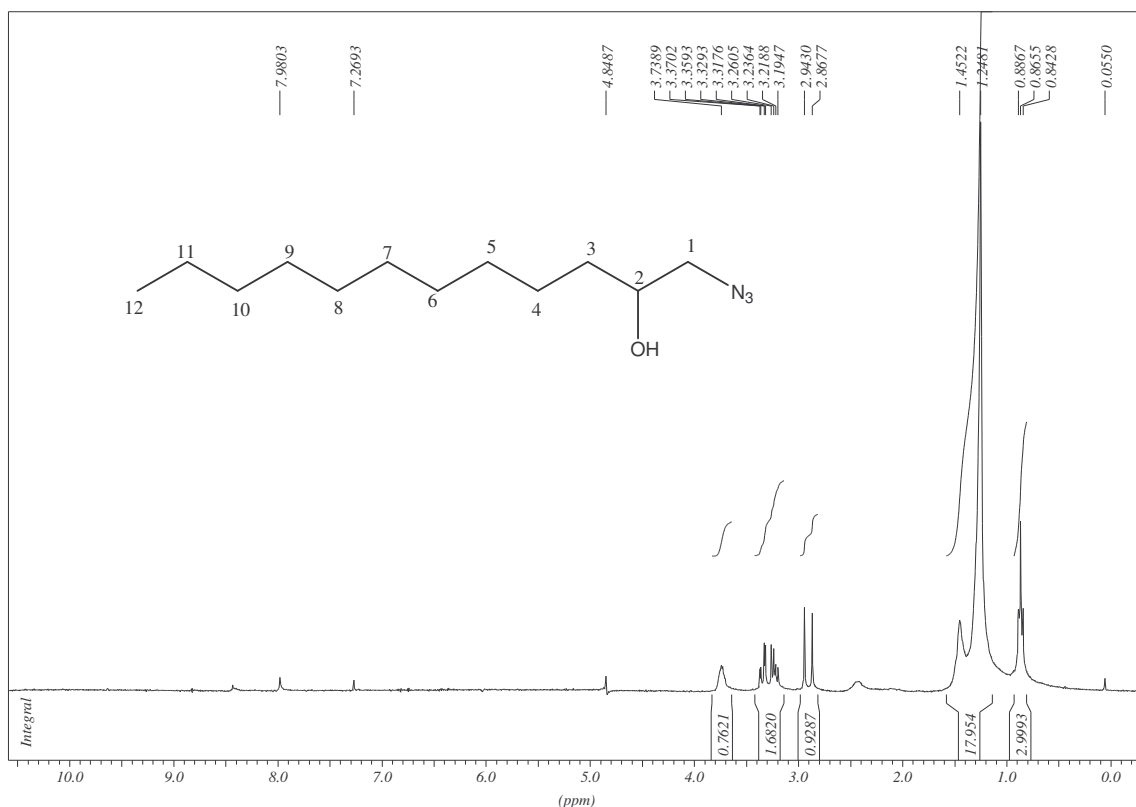


Figura 3.14. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **32** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

Analisando o espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **32** (Figura 3.15), observa-se um sinal em  $\delta$  14,5 ppm, atribuído ao carbono do grupo metila da cadeia carbônica; sinais correspondentes a carbonos metilênicos da cadeia alquila na região de  $\delta$  22,8 a  $\delta$  34,5 ppm; um sinal em  $\delta$  57,2 ppm inerente a carbono ligado ao grupamento azido um sinal em  $\delta$  71,0 ppm oriundo de carbono ligado a hidroxila (CH-OH). Dessa forma, observa-se o deslocamento do sinal do carbono mesilado, anteriormente em  $\delta$  73,9 ppm para  $\delta$  57,2 ppm, evidenciando a introdução do grupo azido nesse carbono.



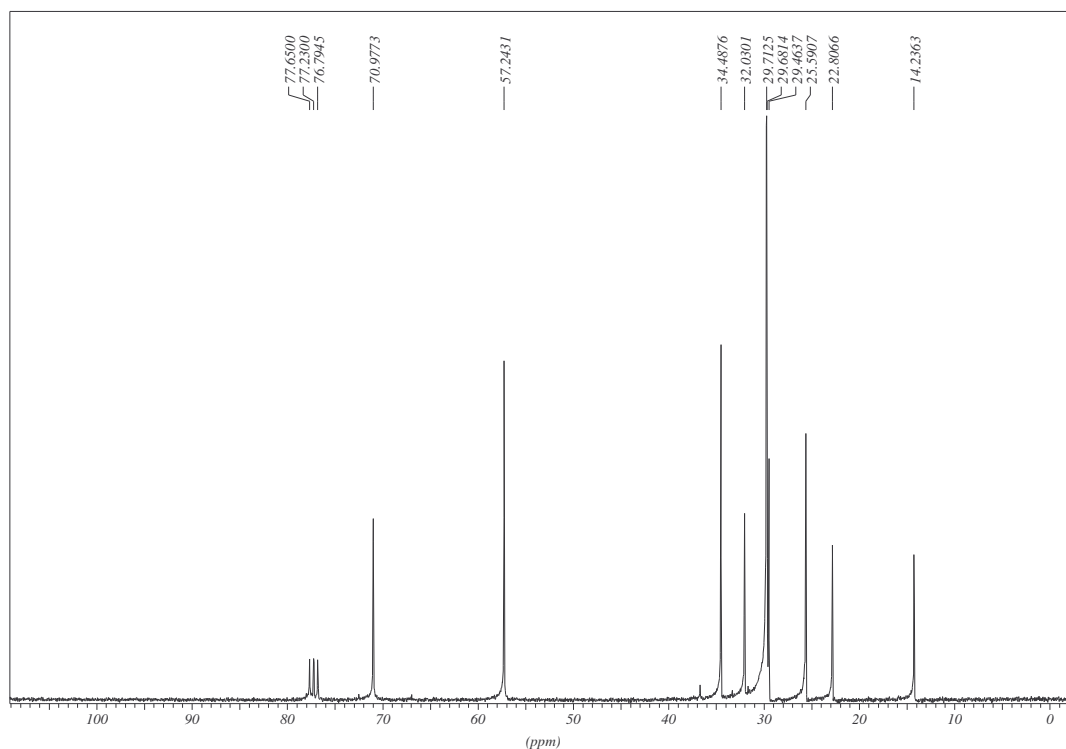


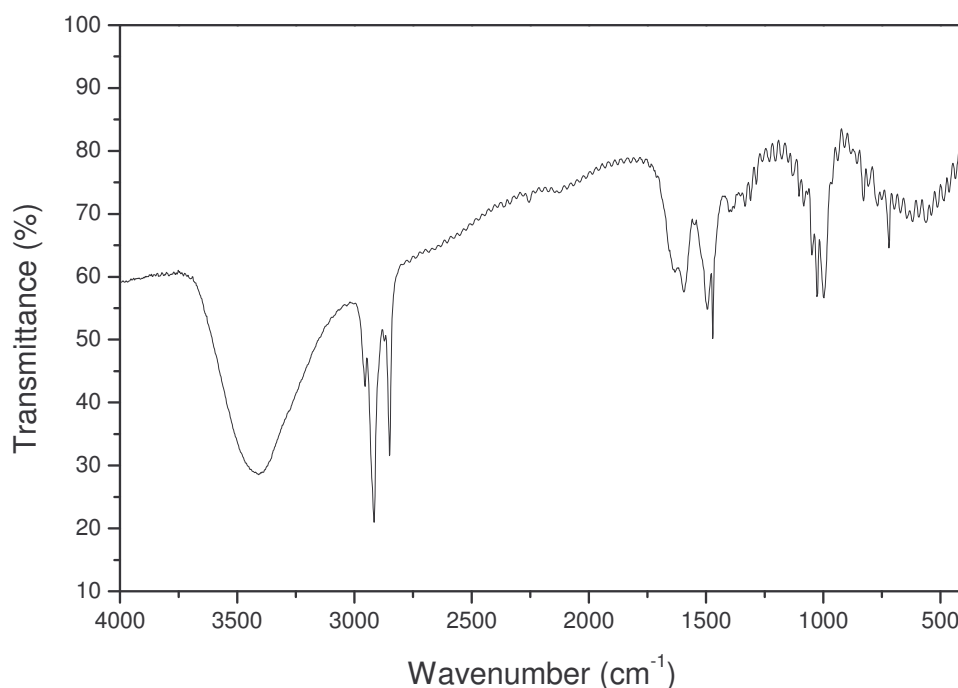
Figura 3.15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **32** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz).

### 3.4.3. Síntese e caracterização do 1-amino-2-dodecanol **34** e do 1,2-diaminododecano **35**.

Os compostos **30** e **31** foram solubilizados em etanol e adicionou-se o catalisador paládio em carvão 10%. Em seguida foi colocado na entrada do frasco da reação um balão contendo hidrogênio, e as reações foram mantidas sob agitação por um período de 48 horas. Para purificar os produtos, utilizou-se cromatografia em coluna de sílica-gel, usando-se como eluente uma mistura de diclorometano e metanol.

Os compostos **34** e **35** foram caracterizados pela análise de seus espectros de IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Por apresentarem estruturas semelhantes, será discutida a seguir somente a caracterização do composto **34**.

O espectro de infravermelho do composto **34** (Figura 3.16) não apresenta a banda de absorção em  $2101\text{ cm}^{-1}$  característica de estiramento da ligação C-N<sub>3</sub>, sugerindo que ocorreu a redução deste grupamento a amino. Verifica-se também uma banda intensa e larga em  $3407\text{ cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento das ligações N-H e OH e bandas intensas em  $2916$  e  $2852\text{ cm}^{-1}$ , referentes à deformação axial de ligação C-H.



**Figura 3.16.** Espectro de infravermelho do composto **34** em KBr.

Analisando o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **34** (Figura 3.17) pode-se verificar: um tripleto em  $\delta$  0,81 ppm referente aos hidrogênios do grupo metila; um multipletto centrado em  $\delta$  1,20 ppm característico de hidrogênios metilênicos de cadeia alquila; dois dupletos duplos em  $\delta$  2,30 e  $\delta$  2,42 ppm, ambos correspondentes aos hidrogênios metilênicos do grupo CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; um multipletto em  $\delta$  3,27 ppm oriundo de hidrogênio de CHOH e um simpleto largo em  $\delta$  3,70 ppm que foi atribuído aos hidrogênios dos grupos OH e NH<sub>2</sub>.

Analisando o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** (Figura 3.18), observa-se a existência de um sinal em  $\delta$  72,2 ppm referente ao carbono hidroxilado e um sinal em  $\delta$  47,5 ppm correspondente ao  $\text{C}\text{NH}_2$ . Verifica-se ainda a presença dos sinais referentes aos carbonos da cadeia alquila, que são: um sinal em  $\delta$  14,3 ppm ( $\text{CH}_3$ ) e sinais na região de  $\delta$  22,9 a  $\delta$  35,0 ppm oriundos de carbonos metilênicos.

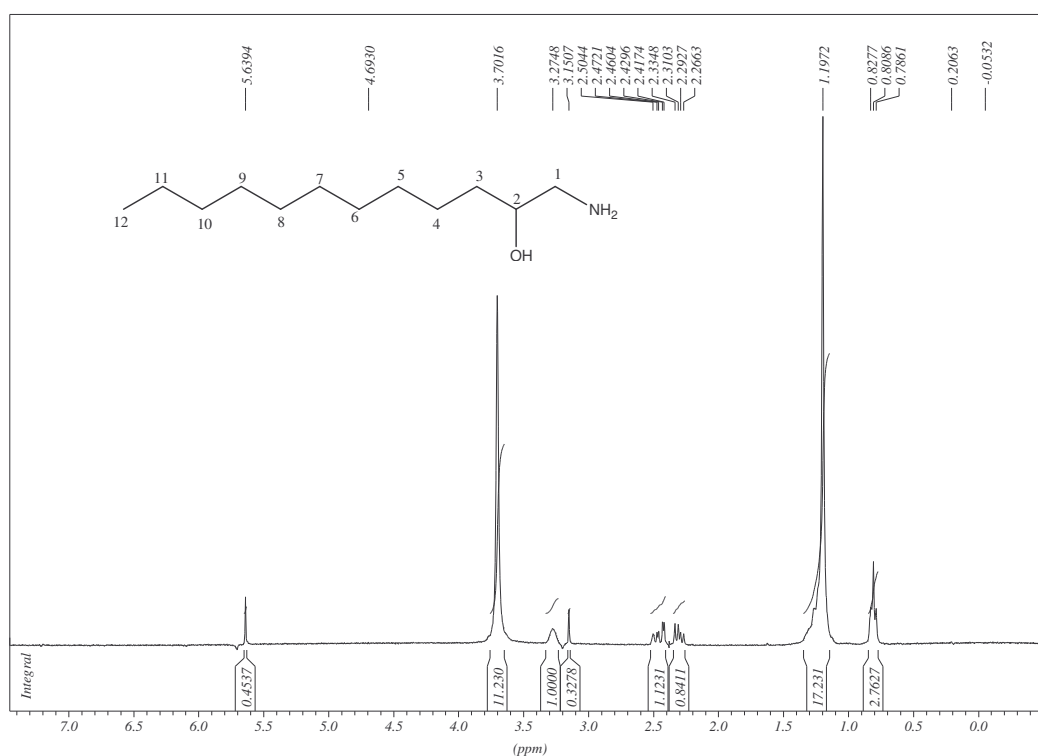


Figura 3.17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **34** ( $\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz).

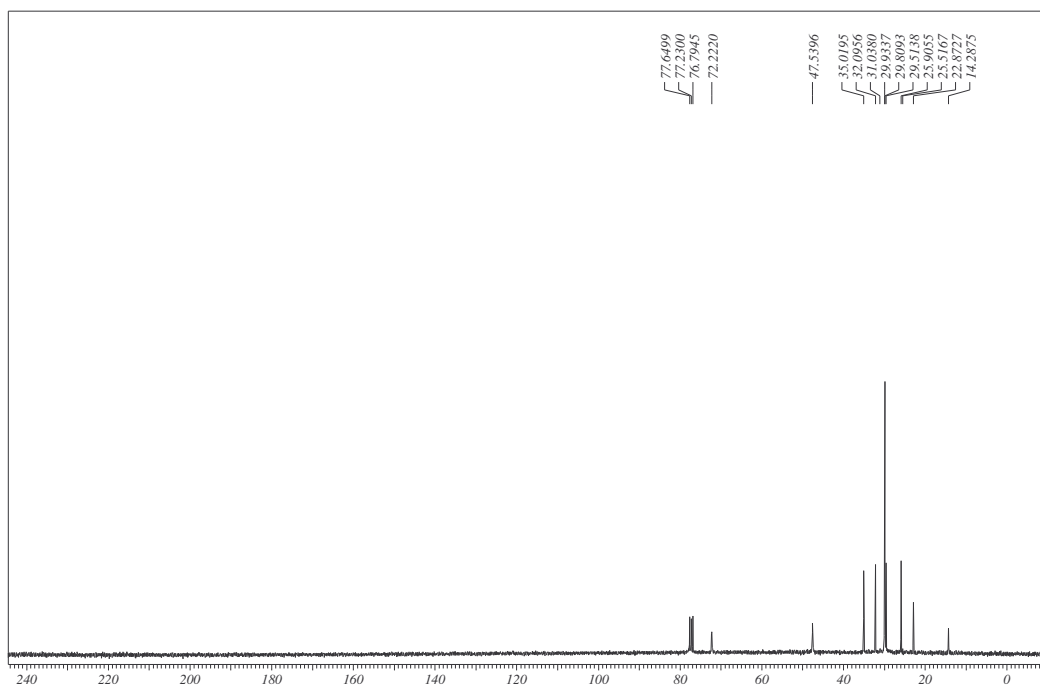
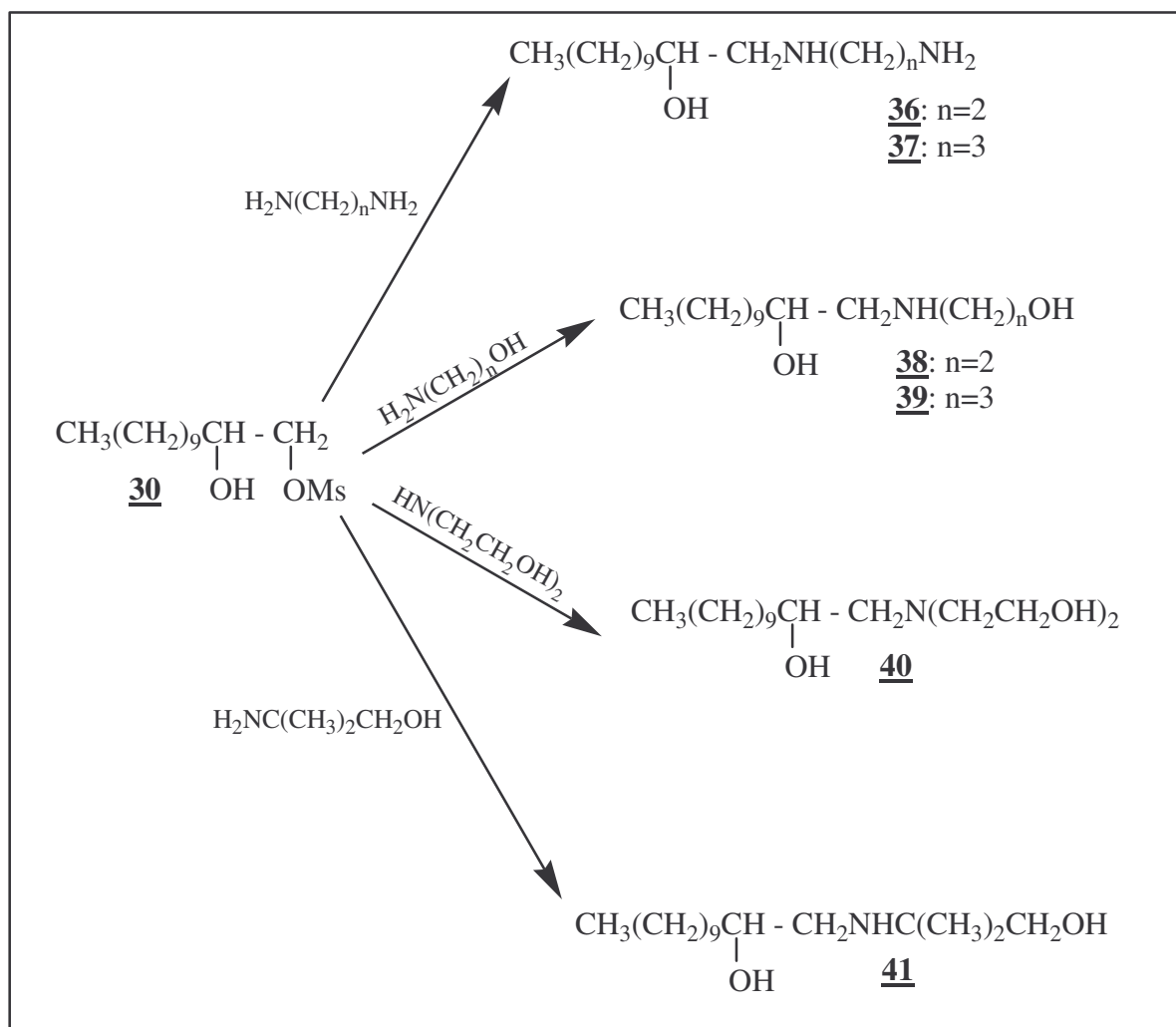


Figura 3.18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

#### 3.4.4. Síntese dos Amino Álcoois **36-41** a partir do monomesilato **30**.

Foi realizada a síntese dos diamino álcoois **36** e **37** pelo tratamento do composto **30**, previamente solubilizado em etanol, com excesso das diaminas 1,2-etanodiamina e 1,3-propanodiamina, respectivamente (Esquema 3.5). Esses diamino álcoois são análogos das diaminas **15** e **20** possuindo como diferença a presença de uma hidroxila.


 Esquema 3.5. Síntese dos compostos **36-41**.

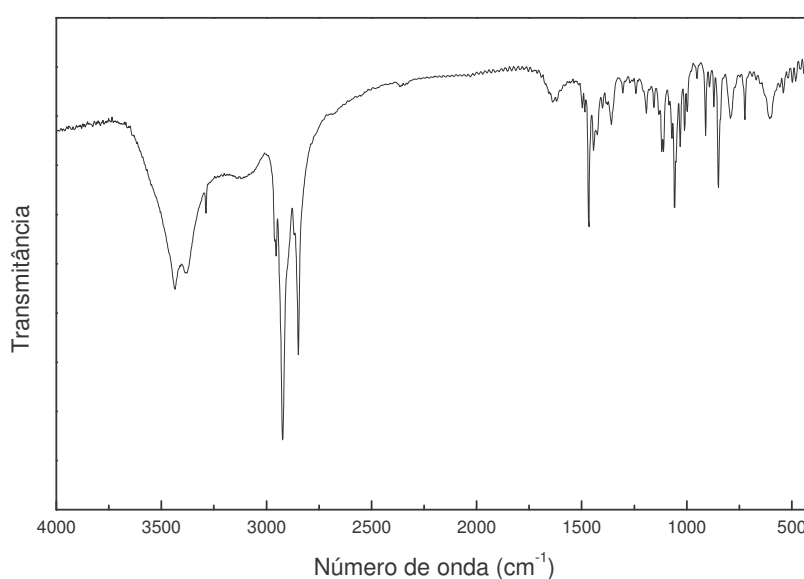
Os compostos **38-41** são análogos estruturais dos amino álcoois **25-28** e foram obtidos de forma semelhante pela reação de **30** com os amino-álcoois 2-amino-1-etanol, 3-amino-1-propanol, dietanolamina e 2-amino-2-metil-1-propanol. Esses compostos foram purificados por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol) e obtidos em rendimentos de moderados a satisfatórios (Tabela 3.5).

Tabela 3.5. Valores de rendimento e faixa de fusão dos compostos **36-41**.

Composto	Rendimento (%)	Faixa de Fusão (°C)
<b>36</b>	50	76-79
<b>37</b>	44	88-91
<b>38</b>	52	68-71
<b>39</b>	48	73-75
<b>40</b>	66	94-96
<b>41</b>	43	64-66

Suas faixas de fusão foram determinadas e suas estruturas caracterizadas por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os compostos **36** a **41** possuem estruturas bem semelhantes, logo será discutida a seguir apenas a caracterização do composto **39**.

No espectro de infravermelho do composto **39** (Figura 3.19) pode-se verificar a ausência da banda em  $1346\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligação  $\text{R-OSO}_2\text{-R}$ , evidenciando a reação de substituição do grupo mesila pelo amino álcool. Em  $3434\text{ cm}^{-1}$  observa-se uma banda correspondente as ligações O-H e N-H, além de bandas características de ligação C-H alifático em  $2923$  e  $2848\text{ cm}^{-1}$ .

Figura 3.19. Espectro de infravermelho do composto **39** em KBr.

Observando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **39** (Figura 3.20), verifica-se a presença de sinais de ressonância característicos de hidrogênios dos seguintes grupos: metila em  $\delta$  0,88 ppm; metilênicos entre  $\delta$  1,26 e  $\delta$  1,42 ppm; de  $\text{CH}_2$  (quinteto) da porção amino álcool ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) em  $\delta$  1,71 ppm;  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}$  sob a forma de dois dupletos duplos em  $\delta$  2,49 e  $\delta$  2,69 ppm;  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  em  $\delta$  2,85 ppm (multipletto);  $\text{NH}$  e  $\text{OH}$  em  $\delta$  2,85 ppm;  $\text{CHOH}$  em  $\delta$  3,65 ppm sob a forma de um multipletto e metilênico ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) em  $\delta$  3,78 ppm. Observa-se, igualmente, a ausência de simpleto em  $\delta$  3,06 ppm referente ao  $\text{CH}_3$  do grupo mesila presente no material de partida.

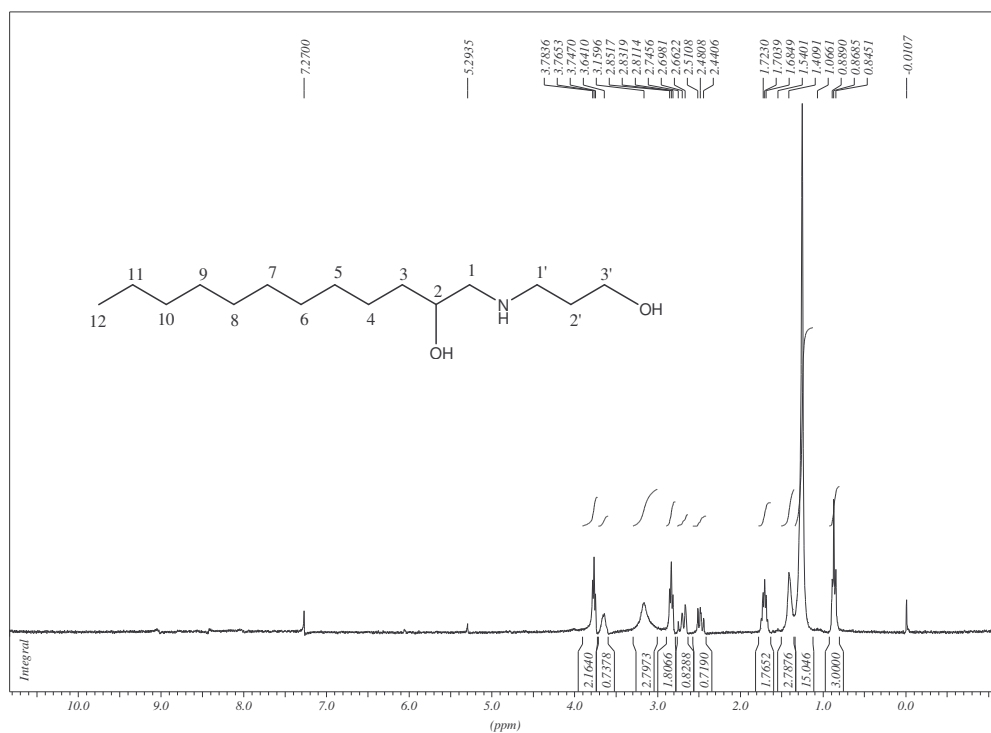


Figura 3.20. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **39** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)

Analisando-se o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **39** (Figura 3.21), consegue-se visualizar: um sinal em  $\delta$  14,2 ppm que corresponde ao carbono do grupo  $\text{CH}_3$ ; sinais entre  $\delta$  22,9 e  $\delta$  35,6 ppm atribuídos a carbonos metilênicos da cadeia carbônica alifática; dois sinais

em  $\delta$  49,1 e  $\delta$  55,8 ppm referentes aos dois carbonos  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ; sinais em  $\delta$  63,7 ppm e  $\delta$  70,3 ppm referentes aos carbonos ligados a oxigênio ( $\text{CH}_2\text{OH}$  e  $\text{CHOH}$ , respectivamente).

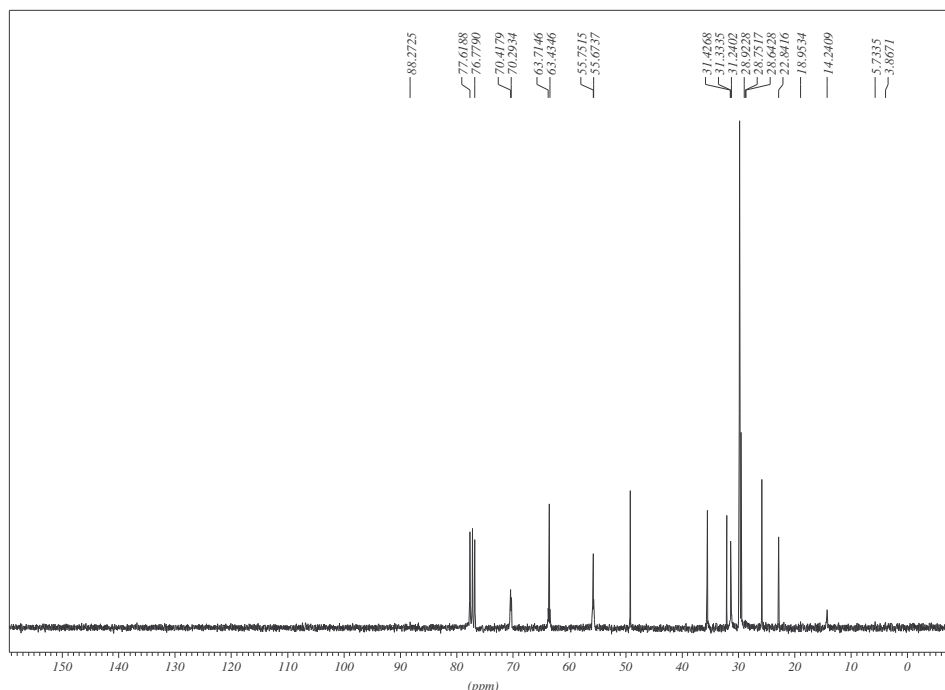


Figura 3.21. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **39** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)

### 3.5. Ensaio Biológicos

Conforme foi reportado anteriormente, Avery<sup>33</sup> e del Olmo<sup>34</sup> descreveram recentemente a síntese e a avaliação antiparasitária de diferentes diaminas e amino álcoois. Baseados no estudo desses autores e na analogia dos compostos preparados no nosso trabalho em relação aqueles sintetizados nos referidos artigos, as diaminas **11-24** e **35** e os amino álcoois **25-28** e **34** foram submetidos a teste contra *Leishmania amazonensis* e *Leishmania chagasi*, no Laboratório de Parasitologia do ICB/UFJF sob a coordenação da profa. Dra. Elaine Soares Coimbra.



Foram utilizadas duas cepas referência de leishmania: contra *L. amazonensis* (cepa MHOM/Br/75/Josefa, isolada de paciente com leishmaniose cutânea) e *L. chagasi* (cepa MHOM/Br/74/PP75, isolada de paciente com leishmaniose visceral). As formas promastigotas de *L. amazonensis* foram cultivadas em meio Warren (infuso de coração e cérebro, hemina e ácido fólico) e as de *L. chagasi* foram cultivadas em meio 199 (Sigma Chemical Co., St Louis, Mo), ambos suplementados com 10% de soro fetal bovino e à 24°C, sendo coletadas em fase exponencial de crescimento.

A atividade antipromastigota foi realizada em *L. amazonensis* e *L. chagasi* e determinada de acordo com o método colorimétrico com MTT<sup>25</sup> (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio, baseado na redução do tetrazólio sódico em formazan pelas desidrogenases mitocondriais. Os parasitos foram distribuídos em placa de 96 poços à  $2 \times 10^6$  células/mL de meio Warren com 10% de SBF para *L. amazonensis* e  $3 \times 10^6$  células/mL de meio 199 com 10% de SBF para *L. chagasi*. Os compostos testados foram adicionados após 1 hora em concentrações variadas. Os testes foram feitos em triplicatas. Em três poços não houve adição de drogas (controle) e outros três poços foi utilizada uma concentração final de DMSO (solvente de solubilização dos compostos) de 0,08 %, que é a concentração máxima utilizada nas diluições dos compostos. Após três dias de incubação em estufa à 24°C, foi adicionado 10 µL de MTT à 5mg/mL em cada poço e incubado durante quatro horas. A reação foi interrompida pela adição de 100 µL de isopropanol/ácido (100 mL de isopropanol/0,4 mL de HCl 10 N) e lida em um espectrofotômetro à 570 nm-SPECTRAMAX 190, Molecular Devices. Os resultados foram mostrados em porcentagem de inibição em relação ao padrão (controle). A partir do teste de viabilidade, foi determinado o valor de IC<sub>50</sub> (concentração mínima necessária para inibir 50 % do crescimento do parasita) de cada composto. A anfotericina B foi utilizada como fármaco de referência e os valores de IC<sub>50</sub> foram 0,9 µM e 1,9 µM para promastigotas de *L. amazonensis* e *L. chagasi*, respectivamente.

Através da análise dos resultados biológicos conclui-se, de uma forma geral, que todos os compostos testados possuem atividade contra *Leishmania amazonensis* ou *Leishmania chagasi*.

Observando esses resultados (Tabela 3.6) percebe-se que o composto *N*-dodecil-1,2-etanodiamina **15** demonstrou a maior atividade contra ambas *Leishmanias* (IC<sub>50</sub> valores de 0,94 µM e 0,26 µM, respectivamente), sendo 7,3 vezes mais ativo contra *L. chagasi* que o fármaco de referência anfotericina B. Os demais derivados da 1,2-etanodiamina apresentaram boa atividade contra ambas leishmanias, sendo os valores de IC<sub>50</sub> abaixo de 5 µM, com exceção dos compostos **13** e **17**, sendo que este último apresentou uma atividade moderada para *L. chagasi* em relação a droga de referência.

Tabela 3.6. Resultados biológicos dos derivados da 1,2-etanodiamina **11**, **13-17** e **35**.

Composto	Estrutura	<i>Leishmania amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>Leishmania chagasi</i> IC <sub>50</sub> (µM)
<b>11</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	7,2 (± 0,46)	2,11 (± 0,22)
<b>13</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	25,07 (± 2,6)	27,92 (± 0,28)
<b>14</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3,93 (± 0,06)	3,38 (± 0,08)
<b>15</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0,939 (± 0,035)	0,26 (± 0,174)
<b>16</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	4,88 (± 0,2)	4,99 (± 0,015)
<b>17</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	13,17 (± 2,23)	3,20 (± 0,30)
<b>35</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH(NH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	12,4 (± 0,8)	5,58 (± 0,39)

Conforme mostrado na Tabela 3.7, os derivados da 1,3-propanodiamina apresentaram, com algumas exceções, atividade menor se comparados com os derivados da 1,2-etanodiamina. Nesta tabela, se destacam os compostos **19** e **23** (este último é um derivado da 1,4-butanodiamina) cujas atividades foram 2,6 e 3,6 vezes maior que aquela do fármaco de referência contra *L. chagasi*, respectivamente.

Tabela 3.7. Resultados biológicos de derivados da 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina e 1,6-hexanodiamina

12 e 18-24

Composto	Estrutura	<i>Leishmania amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (μM)	<i>Leishmania chagasi</i> IC <sub>50</sub> (μM)
<u>12</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	37 (± 0,6)	3,028 (± 0,39)
<u>18</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	55 (± 0,64)	1,85 (± 0,03)
<u>19</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	7,18 (± 0,95)	0,734 (± 0,02)
<u>20</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	8,93 (± 0,49)	4,05 (± 0,33)
<u>21</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>13</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	3,09 (± 0,07)	2,70 (± 0,19)
<u>22</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	76,87 (± 2,10)	83,56 (± 5,7)
<u>23</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	5,13 (± 0,39)	0,53 (± 0,009)
<u>24</u>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub>	8,20 (± 0,8)	3,15 (± 0,38)
	Anfotericina B	0,9	1,9

A tabela 3.8 contém os resultados dos testes biológicos dos amino álcoois 25-28 e 34, estes apresentaram atividade moderada contra ambas leishmanias se comparados com as diaminas, o que nos sugere que a presença do grupo OH ou a ausência de um segundo grupo amino (NH<sub>2</sub>) podem influenciar consideravelmente na atividade leishmanicida. Os outros compostos sintetizados nesse trabalho estão sendo igualmente submetidos às avaliações contra leishmania.

Tabela 3.8. Resultados biológicos dos amino álcoois **25-28** e **34**.

Composto	Estrutura	<i>Leishmania amazonensis</i> IC <sub>50</sub> (µM)	<i>Leishmania chagasi</i> IC <sub>50</sub> (µM)
<b>25</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	8,57 (± 1,9)	5,42 (± 0,96)
<b>26</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	25,14 (± 0,2)	3,2 (± 0,2)
<b>27</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	14,82 (± 0,1)	4,9 (± 0,07)
<b>28</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	> 227	119,56(±12,97)
<b>34</b>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	26 (± 1,2)	14,58 (± 0,91)
	Anfotericina B	0,9	1,9

Várias diaminas preparadas neste trabalho foram igualmente utilizadas por outros pesquisadores do NUPEQ para a obtenção de complexos de platina<sup>36</sup>, de derivados fluorquinolônicos<sup>37</sup> e de aldonamidas derivadas da D-gliconolactona<sup>38</sup> e da D-ribonolactona<sup>39</sup>. Além disso, várias diaminas e amino álcoois sintetizados neste trabalho estão sendo avaliados quanto as suas atividades imunossupressoras e antiinflamatórias, baseado no fato de que compostos análogos descritos por del Olmo<sup>40</sup> e colaboradores demonstram tais atividades.

## *Capítulo 4. Conclusões*

---

Neste trabalho foi descrita a síntese de 35 compostos, sendo estes: sete mesilatos de alquila (**6-10**, **30** e **31**); quinze derivados diaminaados (**11-22** e **35**); duas azidas (**32** e **33**) e onze amino álcoois alquilados (**23-28**, **34** e **36-41**). Os compostos **28** e **39** são inéditos.

Os precursores **6-10** foram obtidos com bons rendimentos (83-98%), por formar apenas o mesilato almejado.

Os compostos diaminaados (**11-22** e **35**) e amino álcoois (**25**, **26**, **28** e **36-41**) foram obtidos utilizando-se um procedimento experimental simples e eficaz. Os rendimentos moderados (38-70%) obtidos após purificação destas aminas podem ser atribuídos a decomposição dos mesmos e a formação dos correspondentes derivados *N,N'*-dissubstituídos (não isolados).

Todos os compostos foram caracterizados através de técnicas adequadas, tais como: IV, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e faixa de fusão.

Para os compostos **11-28**, **34** e **35** foram feitos testes biológicos contra *L. amazonensis* e *L. chagasi*. Todos os amino álcoois e diaminas testados se mostraram ativos contra as formas de leishmania mencionadas, com destaque para o *N*-dodecil-1,2-etanodiamina **15** que demonstrou maior atividade contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* (IC<sub>50</sub> valores de 0,94  $\mu\text{M}$  e 0,26  $\mu\text{M}$ , respectivamente).

De acordo com os resultados preliminares dos testes biológicos contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* foi possível concluir que a presença do grupo OH ou ausência do grupamento NH<sub>2</sub> influencia consideravelmente na atividade leishmanicida.

Os amino álcoois **36-41** estão sendo igualmente avaliados quanto as suas propriedades leishmanicidas.

Finalmente, este trabalho vem nos proporcionando o conhecimento na área de síntese orgânica e na área de espectroscopia com a preparação e as análises espectrais dos compostos sintetizados.

## *Capítulo 5. Parte Experimental*

---

## 5.1. Materiais e Métodos de Caracterização

As faixas de fusão foram obtidas em aparelho digital MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF, utilizando pastilhas de brometo de potássio para compostos sólidos e iodeto de cério para composto oleosos. Os valores para a absorção são referidos em números de onda, utilizando como unidade  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos a 300 MHz e 75 MHz, respectivamente, em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 no Departamento de Química, ICE, UFJF, utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS), ou o hidrogênio residual do solvente deuterado. Os valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) são referidos em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas como: s = simpleto; d = duplete; t = tripleto; q – quarteto; qu – quinteto; dd – duplete duplo; m – multiplete; sl – simpleto largo.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) MERCK.

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERCK em lâminas de vidro.

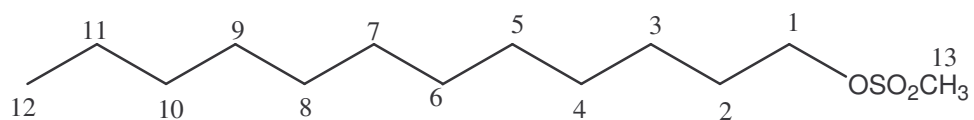
Como reveladores foram utilizados vapores de iodo, solução etanólica de ácido sulfúrico a 20% v/v e solução etanólica de ninidrina a 1 % p/v.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. Vetec ou Isobar.

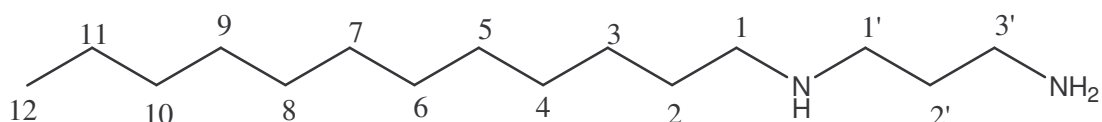


Por razões didáticas e de facilidade, utilizou-se na parte experimental do presente trabalho as numerações abaixo ilustradas nos compostos. Ressaltamos que os números citados podem não corresponder aos números utilizados na nomenclatura IUPAC.

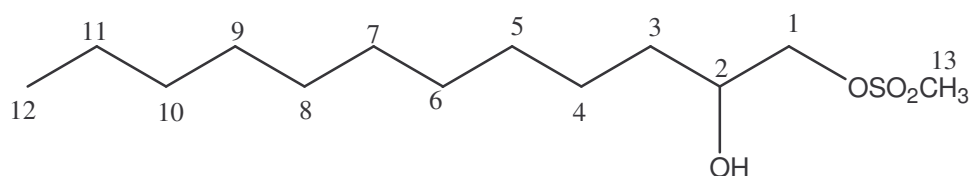
Para os mesilatos derivados de 1-dodecanol:



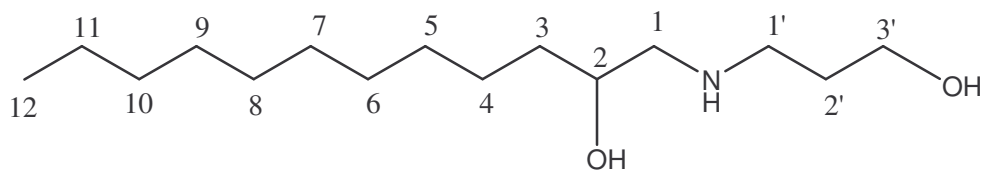
Para as diaminas derivadas de 1-dodecanol:



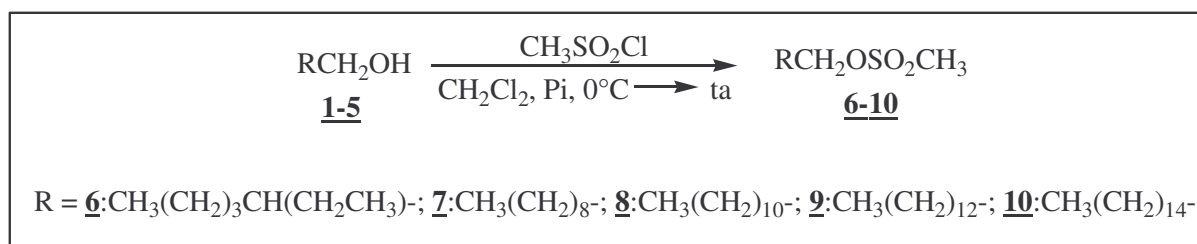
Para os mesilatos derivados de 1,2-dodecanodiol:



Para os amino álcoois derivados de 1,2-dodecanodiol:



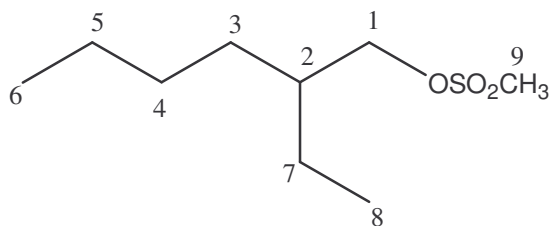
## 5.2. Síntese dos metanossulfonatos de alquila 6-10



Os álcoois 2-etil-1-hexanol 1, 1-decanol 2, 1-dodecanol 3, 1-tetradecanol 4 ou 1-hexadecanol 5 (50-100 mmol) foram solubilizados em 25-50 mL de diclorometano e a esta solução foi adicionado, lentamente, a 0°C, cloreto de metanossulfonila (60-120 mmol) e piridina (5-10 mL). Após 24 horas sob agitação magnética a temperatura ambiente, foi verificado que todo material de partida havia sido consumido através de cromatografia em camada delgada de sílica-gel (eluente: diclorometano; revelador: iodo). Em seguida, foi realizada uma extração líquido-líquido em hexano/água e o solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida, fornecendo os mesilatos 6-10. A estequiometria e os rendimentos das reações estão na tabela 5.1.

**Tabela 5.1.** Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos 6-10.

Composto	Quantidade do álcool	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> Cl (mL/mmol)	Rend.(g;mmol; %)
<u>6</u>	50 mmol (6,5 g) de 2-etil-1-hexanol	4,7 /60	10,21; 49; 98
<u>7</u>	50 mmol (7,9 g) de 1-decanol	4,7 /60	11,34; 48; 96
<u>8</u>	100 mmol (18,6 g) de 1-dodecanol	9,4/120	25,90; 98; 98
<u>9</u>	50 mmol (10,7 g) de 1-tetradecanol	4,7 /60	14,32; 49; 98
<u>10</u>	50 mmol (12,1 g) de 1-hexadecanol	4,7 /60	13,29; 41,5; 83

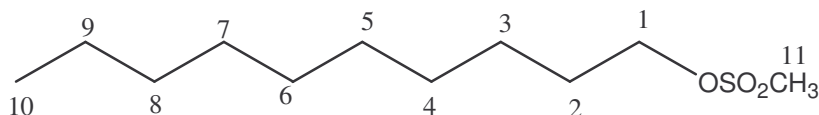


1-*O*-metanosulfonil-2-etil-hexanol **6**:  $C_9H_{20}O_3S$ ; MM: 208,3 g/mol; Óleo.

IV (CsI)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2960-2873 (deformação axial C-H alifático), 1463 (deformação angular C-H alifático), 1353 (estiramento  $-SO_2-$ ), 846 (estiramento S-O).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,11 (d, 2H,  $J=3,8Hz$ ,  $H_1$ ); 2,99 (s, 3H,  $H_9$ ); 1,65 (m, 1H,  $H_2$ ); 1,45-1,31 (m, 8H,  $H_3, H_4, H_5, H_7$ ); 0,89 (m, 6H,  $H_6, H_8$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 72,3 ( $C_1$ ); 39,2 ( $C_2$ ); 37,3 ( $C_9$ ); 29,9 e 28,8 ( $C_3$  e  $C_4$ ); 23,3 e 22,7 ( $C_5$  e  $C_7$ ); 14,0 ( $C_6$ ); 10,9 ( $C_8$ ).

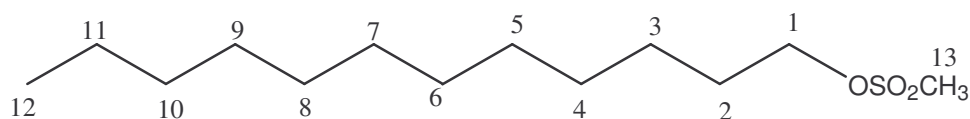


1-*O*-metanosulfonil-1-decanol **7**:  $C_{11}H_{24}O_3S$ ; MM: 236,3 g/mol; Óleo.

IV (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2961-2862 (deformação axial C-H alifático), 1466 (deformação angular C-H alifático), 1354 (estiramento  $-SO_2-$ ), 831 (estiramento S-O).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,20 (t, 2H,  $J=6,6Hz$ ,  $H_1$ ); 2,99 (s, 3H,  $H_{11}$ ); 1,73 (qu, 2H,  $J=6,6Hz$ ,  $H_2$ ); 1,25 (m, 14H,  $H_{3-9}$ ); 0,86 (t, 3H,  $J=7,2 Hz$ ,  $H_{10}$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 70,4 ( $C_1$ ); 37,5 ( $C_{11}$ ); 32,0-22,8 ( $C_{2-9}$ ); 14,2 ( $C_{10}$ ).

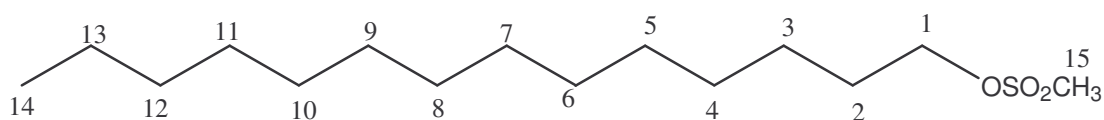


1-*O*-metanosulfonil-dodecanol **8**: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>S; MM: 264,3 g/mol; FF: 29-30°C.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2920-2850 (deformação axial C-H alifático), 1473 (deformação angular C-H alifático), 1354 e 1166 (estiramento -SO<sub>2</sub>-), 856 (estiramento S-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,21 (t, 2H, J=6,6Hz, H<sub>1</sub>); 3,06 (s, 3H, H<sub>13</sub>); 1,74 (qu, 2H, J=6,6Hz, H<sub>2</sub>); 1,38-1,25 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>); 0,87 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 70,5 (C<sub>1</sub>); 37,5 (C<sub>13</sub>); 32,8-22,9 (C<sub>2-11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).

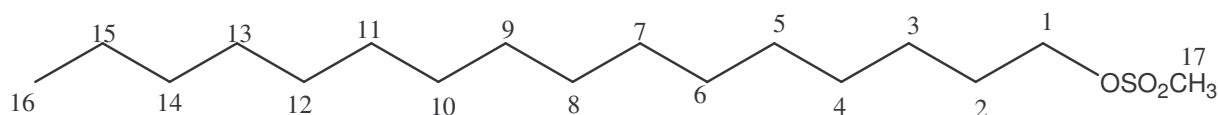


1-*O*-metanosulfonil-1-tetradecanol **9**: C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>S; MM: 292,4 g/mol; FF: 45-48°C.

IV (KRS-5)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2920-2852 (deformação axial C-H alifático), 1473 (deformação angular C-H alifático), 1342 e 1168 (estiramento -SO<sub>2</sub>-), 854 (estiramento S-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,24 (t, 2H, J=6,6Hz, H<sub>1</sub>); 3,00 (s, 3H, H<sub>15</sub>); 1,74 (qu, 2H, J=6,6 Hz, H<sub>2</sub>); 1,34-1,28 (m, 22H, H<sub>3-13</sub>); 0,90 (t, 3H, J=7,1 Hz, H<sub>14</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 70,4 (C<sub>1</sub>); 37,5 (C<sub>15</sub>); 32,1-22,9 (C<sub>2-13</sub>); 14,3 (C<sub>14</sub>).



1-*O*-metanosulfonil-1-hexadecanol **10**: C<sub>17</sub>H<sub>36</sub>O<sub>3</sub>S; MM: 320,5 g/mol; FF: 48-51°C.

IV (KRS-5)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2920-2852 (deformação axial C-H alifático), 1467 (deformação angular C-H alifático), 1342 e 1174 (estiramento -SO<sub>2</sub>-), 825 (estiramento S-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,20 (t, 2H, J=6,6Hz, H<sub>1</sub>); 3,00 (s, 3H, H<sub>17</sub>); 1,74 (qu, 2H, J=6,6 Hz, H<sub>2</sub>); 1,32-1,25 (m, 26H, H<sub>3-15</sub>); 0,87 (t, 3H, J=7,5Hz, H<sub>16</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 70,4 (C<sub>1</sub>); 37,4 (C<sub>17</sub>); 32,1-22,8 (C<sub>2-15</sub>); 14,2 (C<sub>16</sub>).

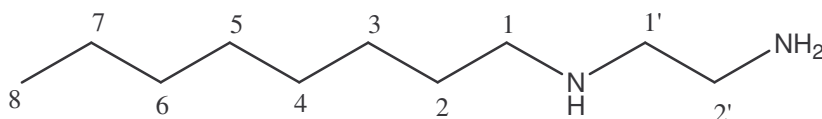
### 5.3. Síntese das diaminas monoalquiladas

#### 5.3.1. Síntese das diaminas monoalquiladas **11** e **12**, derivadas do 1-cloro-octano.

A uma solução etanólica (10 mL) de 1,2-etanodiamina (1,4 mL, 20 mmol) ou 1,3-propanodiamina (1,7 mL, 20 mmol) foi adicionado lentamente 1-cloro-octano (1,48 g, 10 mmol) (Tabela 5.2). A mistura foi aquecida sob refluxo e agitação magnética por 24 horas e acompanhada por CCDS (eluente: diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,3, reveladores: iodo e ninidrina). Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi redissolvido em diclorometano (20 mL) e feita a extração com água (3x 20mL). A fase orgânica foi concentrada no rotavapor e o resíduo formado foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano/metanol), fornecendo as diaminas **11** ou **12**.

**Tabela 5.2.** Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **11** e **12**.

Composto	Diaminas (mL; mmol)	1-cloro-octano	Rend.(g; mmol; %)
<b>11</b>	1,4/ 20 de 1,2-etanodiamina	1,485g; 10 mmol	0,65; 3,8; 38
<b>12</b>	1,7/ 20 de 1,3-propanodiamina	1,485g; 10 mmol	0,76; 4,1; 41

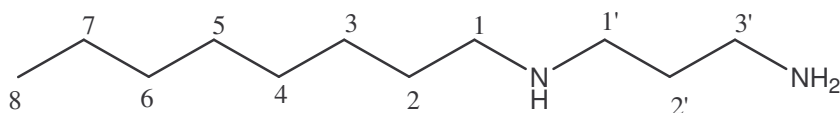


*N*-octil-1,2-etanodiamina **11**: C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>; MM: 172,24 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3385 (deformação axial N-H), 2960-2859 (deformação axial C-H alifático), 1570 (deformação angular N-H), 1469 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,47 (s, 3H, NH e NH<sub>2</sub>); 2,99 (m, 2H, H<sub>2'</sub>); 2,87 (m, 2H, H<sub>1'</sub>); 2,71 (t, 2H, J=7,3Hz, H<sub>1</sub>); 1,60 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,30 (m, 10H, H<sub>3-7</sub>); 0,90 (t, 3H, J=6,9Hz, H<sub>8</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,2 e 49,2 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 40,0 (C<sub>2'</sub>); 31,7 (C<sub>2</sub>); 29,4 – 27,2 (C<sub>3-6</sub>); 22,6 (C<sub>7</sub>); 14,0 (C<sub>8</sub>).

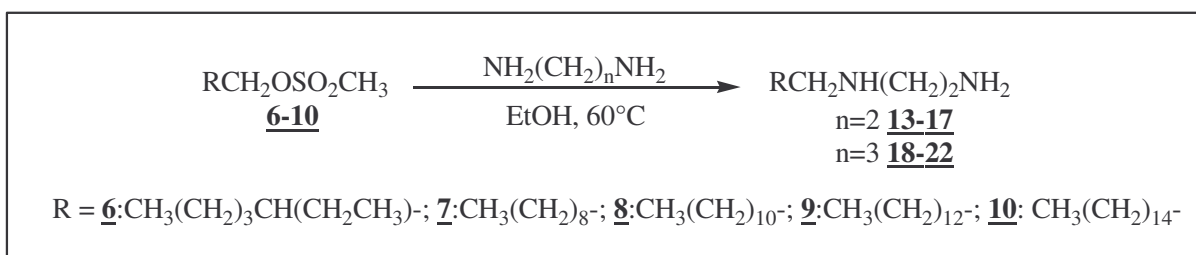


*N*-octil-1,3-propanodiamina **12**: C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>; MM: 186,26 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3352 (deformação axial N-H), 2956-2855 (deformação axial C-H alifático), 1635 (deformação angular N-H), 1470 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,40 (s, 3H, NH e NH<sub>2</sub>); 2,79 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>3'</sub>); 2,69 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,60 (t, 2H, J=7,2Hz, H<sub>1</sub>); 1,68 (qu, 2H, J=7,0Hz, H<sub>2'</sub>); 1,49 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,27 (m, 10H, H<sub>3-7</sub>); 0,87 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>8</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,2 e 47,9 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 40,4 (C<sub>3'</sub>); 33,1 e 32,0 (C<sub>2'</sub> e C<sub>2</sub>); 30,0 – 27,5 (C<sub>3-6</sub>); 22,8 (C<sub>7</sub>); 14,2 (C<sub>8</sub>).

5.3.2. Síntese das diaminas **13** a **22** a partir dos mesilatos **6** a **10**

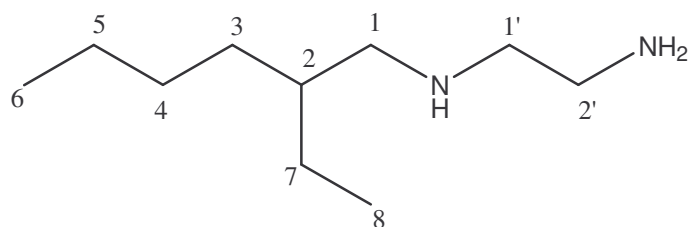
A uma solução etanólica (15 mL) das diaminas 1,2-etanodiamina (1,4 mL, 20 mmol) ou 1,3-propanodiamina (1,7 mL, 20 mmol) foi adicionado lentamente o respectivo mesilato de alquila (10 mmol). A mistura foi mantida em agitação magnética a 60°C por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCDS (eluentes: diclorometano e diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,3; reveladores: iodo e ninidrina). Após o término da reação foi feita a extração líquido-líquido em diclorometano e água, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (compostos **13**, **14**, **18** e **19**) (eluyente: diclorometano/metanol) ou por recristalização em hexano (compostos **15-17** e **20-22**). A estequiometria e os rendimentos das reações estão nas tabelas 5.3 e 5.4.

Tabela 5.3. Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **13-17**

Composto	1,2-Etanodiamina (mL/mmol)	Quantidade do mesilato	Rend.(g;mmol; %)
<b>13</b>	1,4/ 20	10 mmol (2,083 g) de mesilato de 2-etilexila	0,723; 4,2; 42
<b>14</b>	1,4/ 20	10 mmol (2,363 g) de mesilato de decila	1,14; 5,7; 57
<b>15</b>	1,4/ 20	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,210; 5,3; 53
<b>16</b>	1,4/ 20	10 mmol (2,923 g) de mesilato de tetradecila	1,59; 6,2; 62
<b>17</b>	1,4/ 20	10 mmol ( 3,203 g) de mesilato de hexadecila	1,56;5,5; 55

Tabela 5.4. Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **18-22**

Composto	1,3-Propanodiamina (mL/mmol)	Quantidade do mesilato	Rend.(g;mmol; %)
<b>18</b>	1,7/ 20	10 mmol (2,083 g) de mesilato de 2-etilexila	0,84; 4,5; 45
<b>19</b>	1,7/ 20	10 mmol (2,363 g) de mesilato de decila	1,39; 6,5; 65
<b>20</b>	1,7/ 20	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,45; 6,0; 60
<b>21</b>	1,7/ 20	10 mmol (2,923 g) de mesilato de tetradecila	1,24; 4,6; 46
<b>22</b>	1,7/ 20	10 mmol (3,203 g) de mesilato de hexadecila	1,26;4,2; 42



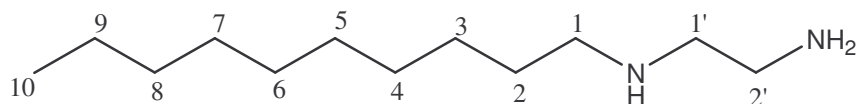
*N*-[(2-etil)-hexil]-1,2-etanodiamina **13**: C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>; MM:172,24 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3379 (deformação axial N-H), 2927 (deformação axial C-H alifático), 1571 (deformação angular N-H), 1467 (deformação angular C-H alifático), 1111 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,77 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,63 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>2'</sub>); 2,48 (d, 2H, J=7,0Hz, H<sub>1</sub>); 1,91 (sl, 3H, NH e NH<sub>2</sub>); 1,34-1,28 (m, 9H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>); 0,89 (m, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 52,7 e 52,4 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 41,3 (C<sub>2'</sub>); 39,1 (C<sub>2</sub>); 31,1 e 28,7 (C<sub>3</sub> e C<sub>4</sub>); 24,1 e 22,8 (C<sub>5</sub> e C<sub>7</sub>); 13,9 (C<sub>6</sub>); 10,5 (C<sub>8</sub>).



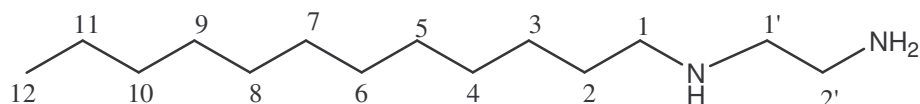


*N*-decil-1,2-etanodiamina **14**: C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>; MM: 200,28 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3371 (deformação axial N-H), 2957-2860 (deformação axial C-H alifático), 1570 (deformação angular N-H), 1470 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,70 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>2'</sub>); 2,56 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,50 (t, 2H, J=6,9Hz, H<sub>1</sub>); 1,41 (m, 5H, N-H, NH<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>); 1,17 (m, 14H, H<sub>3</sub>-H<sub>9</sub>); 0,79 (t, 3H, J=6,9Hz, H<sub>10</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 52,5 e 49,8 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 41,6 (C<sub>2'</sub>); 31,7 (C<sub>2</sub>); 30,1 – 22,5 (C<sub>3-9</sub>); 13,9 (C<sub>10</sub>).

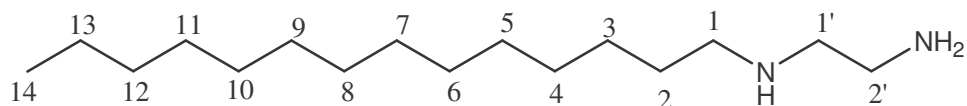


*N*-dodecil-1,2-etanodiamina **15**: C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>; MM: 228,32 g/mol; FF: 36-40°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3370 (deformação axial N-H), 2956-2853 (deformação axial C-H alifático), 1569 (deformação angular N-H), 1470 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,76 (t, 2H, J=5,9Hz, H<sub>2'</sub>); 2,62 (t, 2H, J=5,9Hz, H<sub>1'</sub>); 2,55 (t, 2H, J=7,4Hz, H<sub>1</sub>); 2,02 (sl, 3H, N-H e NH<sub>2</sub>); 1,44 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,21 (sl, 18H, H<sub>3</sub>-H<sub>11</sub>); 0,83 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 51,7 e 49,6 (C<sub>1'</sub> e C<sub>1</sub>); 41,1 (C<sub>2'</sub>); 31,8 (C<sub>2</sub>); 29,7 – 22,5 (C<sub>3-11</sub>); 13,9 (C<sub>12</sub>).

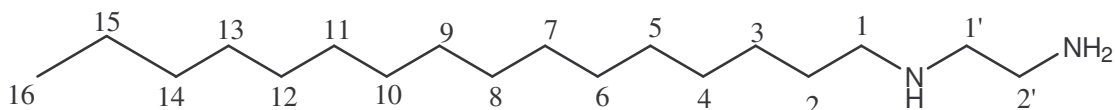


*N*-tetradecil-1,2-etanodiamina **16**: C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>; MM: 256,36 g/mol; FF: 53-57°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3420 (deformação axial N-H), 2954-2850 (deformação axial C-H alifático), 1652 (deformação angular N-H), 1468 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,81 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>2'</sub>); 2,69 (t, 2H, J=6,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,59 (t, 2H, J=7,2Hz, H<sub>1</sub>); 2,45 (sl, 3H, N-H e NH<sub>2</sub>); 1,48 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,25 (m, 22H, H<sub>3</sub>-H<sub>13</sub>); 0,87 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>14</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 52,2 e 49,9 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 41,5 (C<sub>2'</sub>); 32,0 (C<sub>2</sub>); 30,0 – 22,8 (C<sub>3-13</sub>); 14,2 (C<sub>14</sub>).

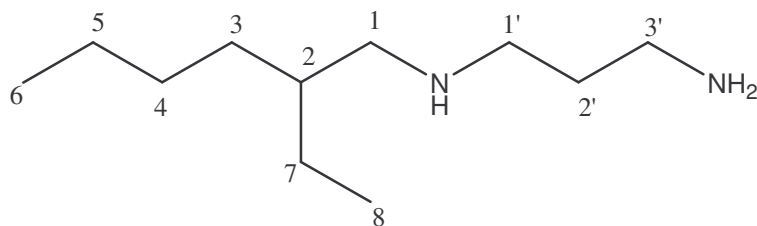


*N*-tetradecil-1,2-etanodiamina **17**: C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>; MM: 284,4 g/mol; FF: 58-60°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3369 (deformação axial N-H), 2918-2850 (deformação axial C-H alifático), 1467 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,78 (t, 2H, J=5,9Hz, H<sub>2'</sub>); 2,63 (t, 2H, J=5,9Hz, H<sub>1'</sub>); 2,57 (t, 2H, J=7,5Hz, H<sub>1</sub>); 2,01 (sl, 3H, N-H e NH<sub>2</sub>); 1,46 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,23 (m, 24H, H<sub>3</sub>-H<sub>15</sub>); 0,85 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>16</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 52,6 e 50,1 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 41,8 (C<sub>2'</sub>); 32,1 (C<sub>2</sub>); 30,3 – 22,8 (C<sub>3-15</sub>); 14,3 (C<sub>16</sub>).

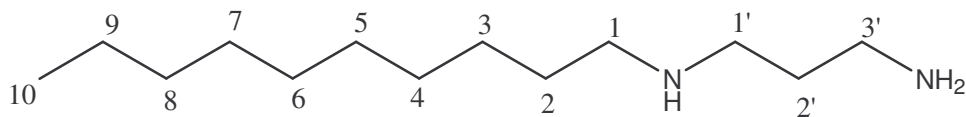


*N*-[(2-etil)-hexil]-1,3-propanodiamina **18**:  $C_{11}H_{26}N_2$ ; MM:186,3 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3382 (deformação axial N-H), 2958 (deformação axial C-H alifático), 1467 (deformação angular C-H alifático), 1562 (deformação angular N-H).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,66 (t, 2H,  $J=7,0Hz$ ,  $H_{3'}$ ); 2,54 (t, 2H,  $J=7,0Hz$ ,  $H_{1'}$ ); 2,37 (d, 2H,  $J=6,2Hz$ ,  $H_1$ ); 2,01 (sl, 3H,  $NH$  e  $NH_2$ ); 1,54 (qu, 2H,  $J=7,0Hz$ ,  $H_2$ ); 1,30-1,10 (m, 9H,  $H_{2-5}$  e  $H_7$ ); 0,78 (m, 6H,  $H_6$  e  $H_8$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 53,3 e 48,2 ( $C_1$  e  $C_{1'}$ ); 40,5 ( $C_{3'}$ ); 39,2 ( $C_2$ ); 33,3 ( $C_{2'}$ ); 31,3 ( $C_3$ ); 28,9 ( $C_4$ ); 24,4 ( $C_7$ ); 23,1 ( $C_5$ ); 14,1 ( $C_6$ ); 10,8 ( $C_8$ ).

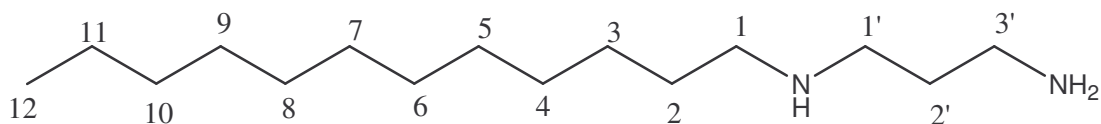


*N*-decil-1,3-propanodiamina **19**:  $C_{13}H_{30}N_2$ ; MM: 214,3 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3365 (deformação axial N-H), 2920-2890 (deformação axial C-H alifático), 1577 (deformação angular N-H), 1465 (deformação angular C-H alifático), 1216 (deformação axial C-N).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2,94 (sl, 3H,  $N-H$  e  $NH_2$ ); 2,74 (t, 2H,  $J=6,8Hz$ ,  $H_{3'}$ ); 2,64 (t, 2H,  $J=6,8Hz$ ,  $H_{1'}$ ); 2,56 (t, 2H,  $J=6,8Hz$ ,  $H_1$ ); 1,63 (qu, 2H,  $J=6,8Hz$ ,  $H_2$ ); 1,44 (m, 2H,  $H_2$ ); 1,23 (sl, 14H,  $H_3-H_9$ ); 0,85 (t, 3H,  $J=7,1Hz$ ,  $H_{10}$ ).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 50,2 e 47,9 ( $C_{1'}$  e  $C_1$ ); 40,5 ( $C_{3'}$ ); 33,3 e 32,0 ( $C_{2'}$  e  $C_2$ ); 30,1 – 27,5 ( $C_{3-8}$ ); 22,8 ( $C_9$ ); 14,2 ( $C_{10}$ ).

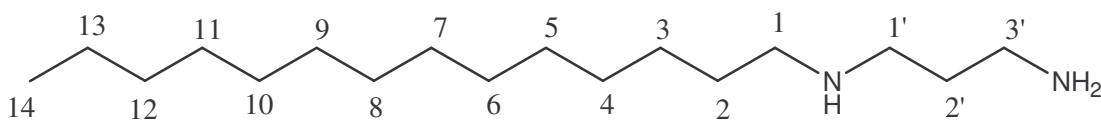


*N*-dodecil-1,3-propanodiamina **20**: C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>; MM: 242,34 g/mol; FF: 45-48°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3357 (deformação axial N-H), 2921-2852 (deformação axial C-H alifático), 1566 (deformação angular N-H), 1463 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,74 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>3'</sub>); 2,62 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,51 (t, 2H, J=7,2Hz, H<sub>1</sub>); 1,92 (sl, 3H, N-H e NH<sub>2</sub>); 1,62 (m, 2H, H<sub>2'</sub>); 1,43 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,21 (sl, 18H, H<sub>3</sub>-H<sub>11</sub>); 0,83 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>)

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,4 e 48,0 (C<sub>1'</sub> e C<sub>1</sub>); 40,6 (C<sub>3'</sub>), 33,9 e 32,0 (C<sub>2'</sub> e C<sub>2</sub>); 30,9 – 22,8 (C<sub>3-11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).

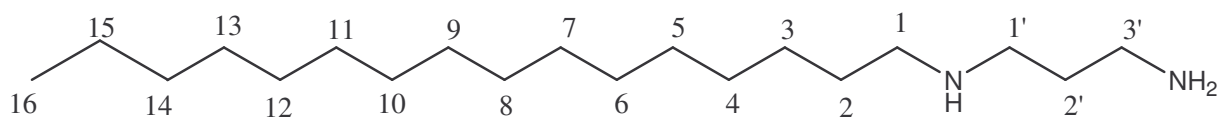


*N*-tetradecil-1,3-propanodiamina **21**: C<sub>17</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>; MM: 270,36 g/mol; FF: 47-52°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3350 (deformação axial N-H), 2960-2890 (deformação axial C-H alifático), 1570 (deformação angular N-H), 1469 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,73 (m, 5H, NH<sub>2</sub>, NH, H<sub>3'</sub>); 2,65 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,57 (t, 2H, J=7,4Hz, H<sub>1</sub>); 1,66 (qu, 2H, J=7,0Hz, H<sub>2'</sub>); 1,46 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,23 (sl, 22H, H<sub>3</sub>-H<sub>13</sub>); 0,86 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>14</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,2 e 47,9 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 40,5 (C<sub>3'</sub>); 33,4 e 32,1 (C<sub>2'</sub> e C<sub>2</sub>); 30,1-22,9 (C<sub>3-13</sub>); 14,3 (C<sub>14</sub>).



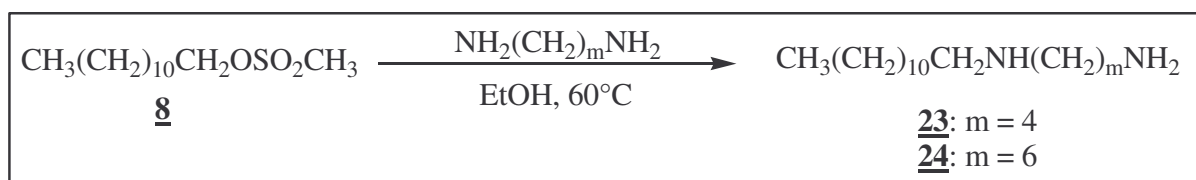
*N*-hexadecil-1,3-propanodiamina **22**: C<sub>19</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>; MM: 298,36 g/mol; FF: 72-75°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3421 (deformação axial N-H), 2918-2850 (deformação axial C-H alifático), 1467 (deformação angular C-H alifático), 1111 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,79 (t, 2H, J=6,8Hz, H<sub>3'</sub>); 2,71 (t, 2H, J=6,8Hz, H<sub>1'</sub>); 2,61 (t, 2H, J=7,0 Hz, H<sub>1</sub>); 1,96 (s, 3H, NH<sub>2</sub> e NH); 1,67 (qu, 2H, J=6,8Hz, H<sub>2'</sub>); 1,50 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,25 (m, 26H, H<sub>3</sub>-H<sub>15</sub>); 0,88 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>16</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,3 e 48,2 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 40,8 (C<sub>3'</sub>); 33,7 e 32,1 (C<sub>2'</sub> e C<sub>2</sub>); 30,1-22,9 (C<sub>3-13</sub>); 14,3 (C<sub>14</sub>).

### 5.3.3. Síntese das diaminas monoalquiladas **23** e **24** a partir do mesilato **8**

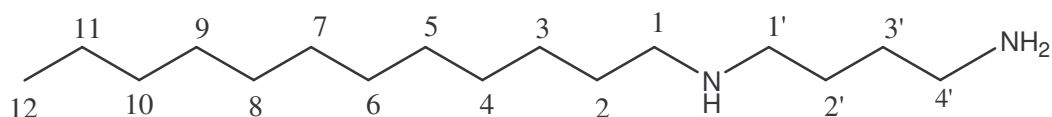


A uma solução das diaminas 1,4-butanodiamina (1,76 g, 20 mmol) ou 1,6-hexanodiamina (2,32 g, 20 mmol) em etanol (15 mL) a 60°C foi adicionado lentamente o mesilato de dodecila **8** (2,64 g, 10 mmol). A mistura foi mantida em agitação magnética a 60°C por 24 horas. A reação foi acompanhada por CCDS (eluentes: diclorometano e diclorometano/metanol/NH<sub>4</sub>OH 9:1:0,3, reveladores: iodo e ninidrina). Após o término da reação foi feita a extração líquido-líquido em diclorometano e água. A fase orgânica foi

concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por recristalização em hexano. A estequiometria e os rendimentos das reações estão na tabela 5.5.

Tabela 5.5. Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **23** e **24**

Composto	Diamina (g/mmol)	Quantidade do mesilato	Rend.(g;mmol; %)
<b>23</b>	1,76/ 20 (1,4-butanodiamina)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,31; 5,1; 51
<b>24</b>	2,32/ 20 (1,6-hexanodiamina)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,39; 4,9; 49

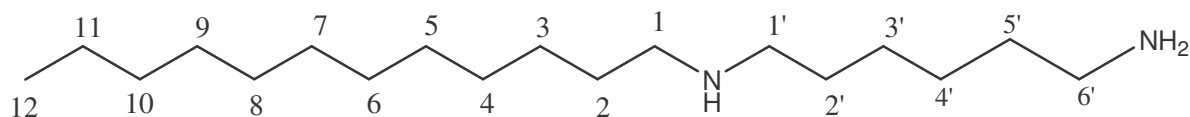


*N*-dodecil-1,4-butanodiamina **23**: C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>; MM: 256,340 g/mol; FF: 67-69°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3313 (deformação axial N-H), 2914-2848 (deformação axial C-H alifático), 1604 (deformação angular N-H), 1487 (deformação angular C-H alifático), 1132 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,80 (m, 5H, H<sub>4'</sub>, N-H e NH<sub>2</sub>); 2,61 (m, 4H, H<sub>1'</sub> e H<sub>1</sub>); 1,53 (m, 6H, H<sub>2'</sub>, H<sub>3'</sub> e H<sub>2</sub>); 1,25 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>); 0,87 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 50,0 e 49,8 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 42,0 (C<sub>4'</sub>); 32,2, 31,2 e 29,9 (C<sub>2'</sub>, C<sub>3'</sub> e C<sub>2</sub>); 29,8-22,9 (C<sub>3-11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).



*N*-dodecil-1,6-hexanodiamina **24**: C<sub>18</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>; MM: 284,34 g/mol; FF: 68-72°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3261 (deformação axial N-H), 2916-2848 (deformação axial C-H alifático), 1593 (deformação angular N-H), 1471 (deformação angular C-H alifático), 1130 (deformação axial C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,70 (t, 2H, J=6,8Hz, H<sub>6'</sub>); 2,60 (m, 4H, H<sub>1'</sub> e H<sub>1</sub>); 2,30 (sl, 3H, N-H e NH<sub>2</sub>); 1,48 (m, 6H, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub> e H<sub>2</sub>); 1,26 (m, 22H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub> e H<sub>3-11</sub>); 0,88 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

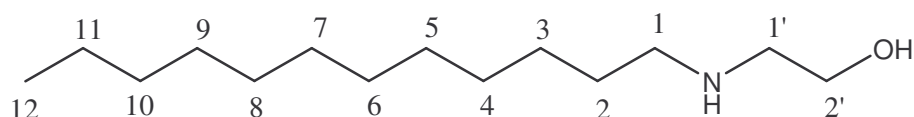
RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 49,2 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 42,0 (C<sub>6'</sub>), 33,7, 32,1 e 29,9 (C<sub>2'</sub>, C<sub>5'</sub> e C<sub>2</sub>); 29,6 – 22,5 (C<sub>2'-4'</sub>, C<sub>3-11</sub>); 14,2 (C<sub>12</sub>).

#### 5.4. Síntese dos amino-álcoois *N*-alquilados **25-28**, a partir do mesilato **8**.

O mesilato **8** (2,643g; 10 mmol) foi adicionado lentamente a soluções etanólicas em refluxo dos amino álcoois 2-amino-1-etanol, 3-amino-1-propanol, dietanolamina ou 2-amino-2-metil-1-propanol (10 mmol) (Tabela 5.6). A reação foi mantida sob refluxo e agitação magnética por 24 horas. A evolução da reação foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluentes uma mistura de diclorometano e diclorometano/metanol 9:1 (revelador: iodo). Após o término da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e resíduo formado foi purificado por recristalização em hexano (compostos **26** e **28**) ou por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol) (compostos **25** e **27**).

Tabela 5.6. Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **25-28**

Composto	Amino álcool (g/mmol)	Quantidade do mesilato	Rend.(g;mmol; %)
<b>25</b>	1,222/ 20 (2-amino-etanol)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,22; 5,3; 53
<b>26</b>	1,502/ 20 (3-amino-1-propanol)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,21; 5,0; 50
<b>27</b>	2,103/ 20 (dietanolamina)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	2,67; 9,7; 97
<b>28</b>	1,783/ 20 (2-amino-2-metil-1-propanol)	10 mmol (2,643 g) de mesilato de dodecila	1,26; 4,9; 49

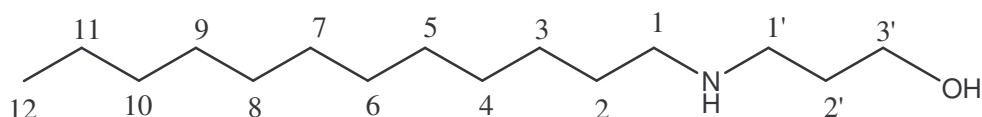


2-dodecilamino-etanol **25**: C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>ON; MM: 229 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3270 (deformação axial NH e OH), 2915-2852 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1120 e 1064 (deformação axial C-O e/ou C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,58 (t, 2H, J=5,0Hz, H<sub>2'</sub>); 3,48 (m, 2H, NH e OH); 2,66 (t, 2H, J=5,0Hz, H<sub>1'</sub>); 2,52 (t, 2H, J=7,3Hz, H<sub>1</sub>); 1,41 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,18 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>); 0,82 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 60,4 (C<sub>2'</sub>); 51,5 e 49,8 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 31,9 (C<sub>2</sub>); 29,9 – 27,3 (C<sub>3-10</sub>); 22,7 (C<sub>11</sub>); 14,0 (C<sub>12</sub>).



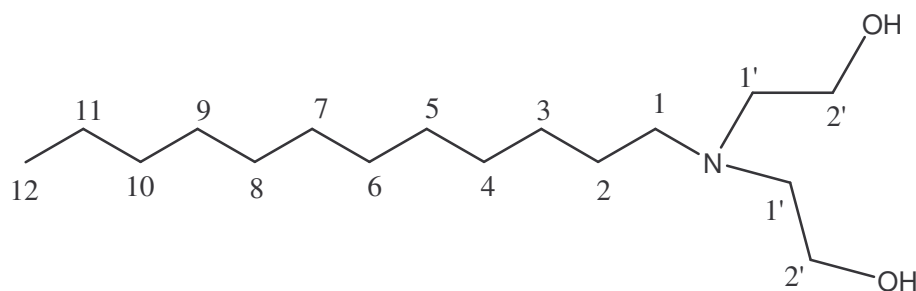
3-dodecilamino-1-propanol **26**: C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>ON; MM:243 g/mol; FF: 50-52°C



IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3280 (deformação axial N-H), 3108 (deformação axial O-H), 2918-2848 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1112 e 1070 (deformação axial C-O e/ou C-N).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3,80 (t, 2H,  $J=5,5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ); 2,87 (t, 2H,  $J=5,5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ); 2,59 (t, 2H,  $J=7,3\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ); 1,68 (qu, 2H,  $J=5,5\text{Hz}$ ,  $\text{H}_2$ ); 1,46 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ); 1,65 (m, 18H,  $\text{H}_3\text{-H}_{11}$ ); 0,88 (t, 3H,  $J=7,0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{12}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 64,7 ( $\text{C}_{3'}$ ); 50,3 e 50,1 ( $\text{C}_1$  e  $\text{C}_{1'}$ ); 32,1 e 30,8 ( $\text{C}_2$  e  $\text{C}_{2'}$ ); 30,2 – 27,4 ( $\text{C}_{3-10}$ ); 22,8 ( $\text{C}_{11}$ ); 14,3 ( $\text{C}_{12}$ ).

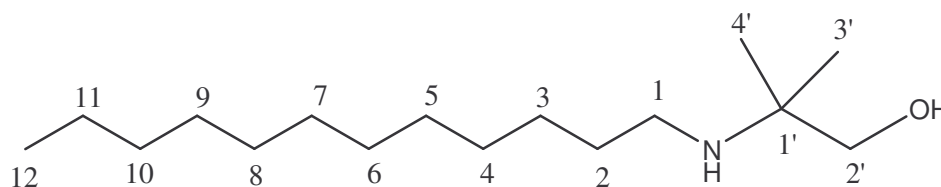


*N*-di-(2-hidroxi-etil)-dodecilamina **27**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N}$ ; MM:273 g/mol; Óleo

IV (CsI)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3380 (deformação axial O-H), 2925-2854 (deformação axial C-H alifático), 1467 (deformação angular C-H alifático), 1045 (deformação axial C-O e/ou C-N).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,61 (t, 4H,  $J=5,3\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{2'}$ ); 3,28 (s, 2H, OH); 2,65 (t, 4H,  $J=5,3\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ); 2,52 (t, 2H,  $J=7,6\text{Hz}$ ,  $\text{H}_1$ ); 1,46 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ); 1,26 (m, 18H,  $\text{H}_3\text{-H}_{11}$ ); 0,88 (t, 3H,  $J=6,8\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{12}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 59,7 ( $\text{C}_{2'}$ ); 56,3 e 55,0 ( $\text{C}_1$  e  $\text{C}_{1'}$ ); 32,0 ( $\text{C}_2$ ); 29,8 – 22,8 ( $\text{C}_{3-11}$ ); 14,2 ( $\text{C}_{12}$ ).



2-dodecilamino-2-metil-1-propanol **28**: C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>ON; MM:257 g/mol; FF: 57-59°C

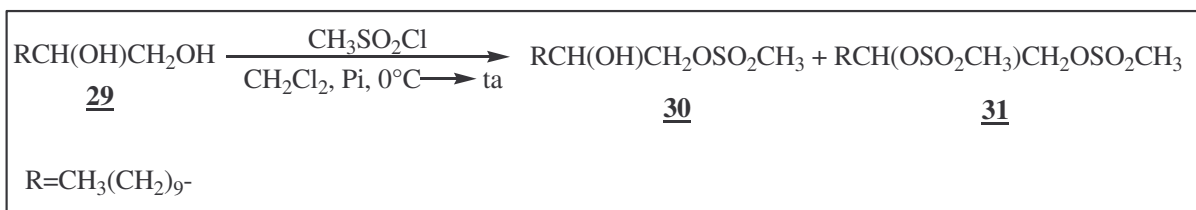
IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3280 (deformação axial N-H), 3112 (deformação axial O-H), 2918-2848 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1076 (deformação axial C-O e/ou C-N alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,27 (s, 2H, H<sub>2'</sub>); 2,48 (t, 2H, J=7,0Hz, H<sub>1</sub>); 1,92 (sl, 2H, OH e NH); 1,44 (m, 2H, H<sub>2</sub>); 1,26 (m, 18H, H<sub>3</sub>-H<sub>11</sub>); 1,06 (s, 6H, H<sub>3'</sub> e H<sub>4'</sub>); 0,88 (t, 3H, J=7,0Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 68,5 (C<sub>2'</sub>); 53,6 (C<sub>1'</sub>); 41,9 (C<sub>1</sub>); 32,1- 22,8 (C<sub>2-11</sub>); 14,2 (C<sub>12</sub>).

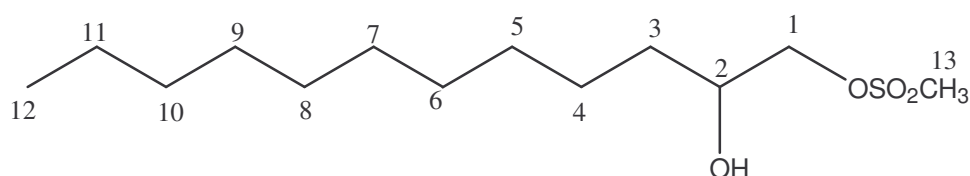
## 5.5. Síntese dos metanossulfonatos **30** e **31** derivados do 1,2-dodecanodiol

### **27.**



O álcool 1,2-dodecanodiol **29** (20,20g, 100 mmol) foi solubilizado em 50 mL de diclorometano e a esta solução foi adicionado lentamente, a 0°C, cloreto de metanossulfonila (13,746g, 120 mmol) e piridina (10 mL). Decorridas 24 horas em agitação magnética a temperatura ambiente foi verificado que todo material de partida havia sido consumido

através de cromatografia em camada delgada de sílica-gel (eluente: diclorometano, revelador: iodo). Em seguida foi realizada uma extração líquido-líquido em diclorometano/água e o solvente da fase orgânica foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em hexano a quente, que após resfriamento forneceu 6,45 g do composto **30** puro (23% de rendimento). O restante do material foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol) fornecendo 4,76g adicionais (17% de rendimento) do composto **30** e 10,74g (30% de rendimento) do dimesilato **31**.

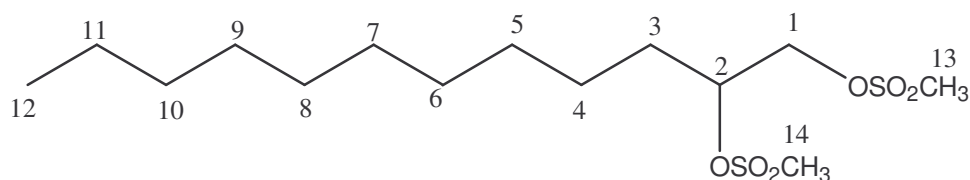


1-*O*-metanosulfonyl-1,2-dodecanodiol **30**: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S; MM: 280,3 g/mol; FF: 64-67°C.

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2919-2851 (deformação axial C-H alifático), 1468 (deformação angular C-H alifático), 1347 e 1173 (estiramento -SO<sub>2</sub>-), 856 (estiramento S-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,21 (dd, 1H, J<sub>1a,2</sub>=2,8Hz, J<sub>1a,1b</sub>=10,5Hz, H<sub>1a</sub>); 4,10 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=7,4Hz, H<sub>1b</sub>); 3,90 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 3,07 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2,38 (sl, 1H, OH); 1,47 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1,24 (m, 16H, H<sub>4-11</sub>); 0,86 (t, 3H, J=6,7Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 74,0 e 70,2 (C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub>); 37,5 (C<sub>13</sub>); 32,9-25,5 (C<sub>3-10</sub>); 22,8 (C<sub>11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).



1,2-Di-*O*-metanosulfonil-1,2-dodecanodiol **31**: C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>; MM: 358,3 g/mol; FF: 53-54°C.

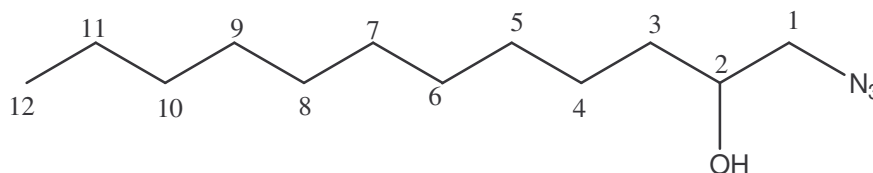
IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2917-2851 (deformação axial C-H alifático), 1468 (deformação angular C-H alifático), 1355 e 1171 (estiramento -SO<sub>2</sub>-), 861 (estiramento S-O).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 4,84 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 4,41 (dd, 1H, J<sub>1a,2</sub>=2,8Hz, J<sub>1a,1b</sub>=11,6Hz, H<sub>1a</sub>); 4,24 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=6,4Hz, H<sub>1b</sub>); 3,07 (sl, 6H, H<sub>13</sub> e H<sub>14</sub>); 1,75 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1,42 (m, 2H, H<sub>4</sub>); 1,25 (m, 14H, H<sub>5-11</sub>); 0,88 (t, 3H, J=6,6Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 79,5 (C<sub>2</sub>); 69,7 (C<sub>1</sub>); 38,8 e 37,7 (C<sub>13</sub> e C<sub>14</sub>); 32,0-24,9 (C<sub>3-10</sub>); 22,7 (C<sub>11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).

## 5.6. Síntese das azidas **32** e **33**

Às soluções dos mesilatos **30** ou **31** (10 mmol) em DMF (10 mL) foi adicionado azida de sódio (20 mmol para **30** e 40 mmol para **31**). A reação foi mantida sob agitação a 120°C por 24 horas quando CCD evidenciou o consumo total do material de partida (eluente: hexano/acetato de etila 9:1; revelador: solução etanólica de ácido sulfúrico). Em seguida foi realizada uma extração hexano/água e a fase hexânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 9:1) fornecendo **32** e **33** em 94% e 77% de rendimento, respectivamente.

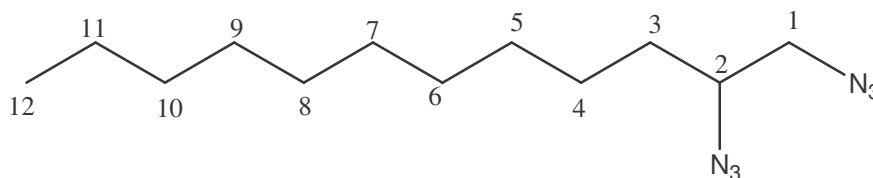


1-Azido-2-dodecanol **32**:  $C_{12}H_{25}N_3O$ ; MM: 227,0 g/mol; Óleo.

IV (CsI)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 3368 (deformação axial O-H), 2924-2853 (deformação axial C-H alifático), 2101 (estiramento C-N<sub>3</sub>).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,77 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 3,36 (dd, 1H,  $J_{1a,2}=3,5Hz$ ,  $J_{1a,1b}=12,5Hz$ , H<sub>1a</sub>); 3,22 (dd, 1H,  $J_{1b,2}=7,2Hz$ , H<sub>1b</sub>); 2,90 (d, 1H, OH); 1,48 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1,28 (m, 16H, H<sub>4-11</sub>); 0,90 (t, 3H,  $J=6,6 Hz$ , H<sub>12</sub>).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 71,0 (C<sub>2</sub>); 57,2 (C<sub>1</sub>); 34,5 (C<sub>3</sub>); 32,0-22,8 (C<sub>4-11</sub>); 14,5 (C<sub>12</sub>).



1,2-Diazido-dodecano **33**:  $C_{12}H_{24}N_6$ ; MM: 252,0 g/mol; Óleo.

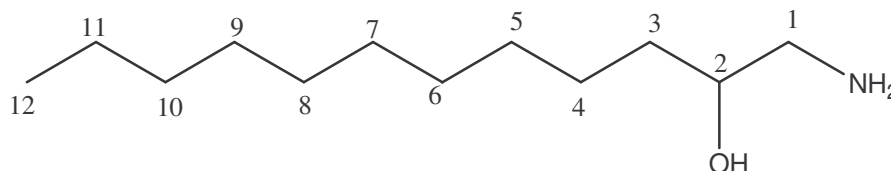
IV (KBr)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ): 2926-2854 (deformação axial C-H alifático), 2102 (estiramento C-N ou C-N<sub>3</sub>).

RMN de  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 3,44 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 3,31 (m, 2H, H<sub>1</sub>); 1,54 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1,28 (m, 16H, H<sub>4-11</sub>); 0,87 (t, 3H,  $J=6,8 Hz$ , H<sub>12</sub>).

RMN de  $^{13}C$  (75MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 62,3 (C<sub>2</sub>); 55,0 (C<sub>1</sub>); 32,1 (C<sub>3</sub>); 29,7-22,8 (C<sub>3-11</sub>); 14,2 (C<sub>12</sub>).

### 5.7. Síntese do amino-álcool **34** e da diamina **35** a partir das azidas **32** e **33**

Em um balão de fundo redondo foram solubilizados 3 mmol das azidas **32** ou **33** em etanol (10 mL) e, em seguida, foi adicionado o catalisador Pd/C (Paládio em carvão ativo 10%). A mistura permaneceu sob agitação magnética e sob atmosfera de hidrogênio durante 48 h à temperatura ambiente. A evolução da reação foi acompanhada por CCD, usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1 (reveladores: solução etanólica de ácido sulfúrico 20% v/v e solução etanólica de ninidrina). Após o término da reação, foi feita uma filtração para eliminar o catalisador e a água-mãe foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se como eluente diclorometano/metanol, obtendo assim o amino-álcool **34** ou a diamina **35**, com 70% e 69% de rendimento, respectivamente.

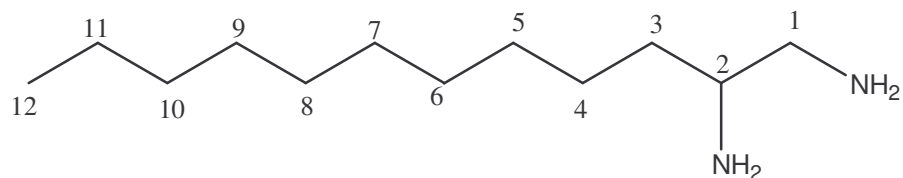


1-Amino-2-dodecanol **34**: C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO; MM: 201,0 g/mol; Óleo.

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3407 (deformação axial O-H e/ou N-H), 2916-2852 (deformação axial C-H alifático), 1595 (deformação angular N-H), 1471 (deformação angular C-H alifático), 1026 (deformação axial C-O e/ou C-N).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 3,70 (sl, 3H, OH e NH<sub>2</sub>); 3,27 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,42 (dd, 1H, J<sub>1a,2</sub>=3,5Hz, J<sub>1a,1b</sub>=12,7Hz, H<sub>1a</sub>); 2,30 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=7,3Hz, H<sub>1b</sub>); 1,20 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>); 0,81 (t, 3H, J=6,2 Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 72,2 (C<sub>2</sub>); 47,5 (C<sub>1</sub>); 35,0-25,9 (C<sub>3-10</sub>); 22,9 (C<sub>11</sub>), 14,3 (C<sub>12</sub>).



1,2-Diamino-dodecano **35**: C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>; MM: 200,0 g/mol; Óleo.

IV (CsI)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3350 (deformação axial N-H), 2925-2852 (deformação axial C-H alifático), 1571 (deformação angular N-H), 1479 (deformação angular C-H alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2,64 (m, 2H, H<sub>1a</sub> e H<sub>2</sub>); 2,38 (m, 1H, H<sub>1b</sub>); 1,65 (sl, 4H, 2 NH<sub>2</sub>); 1,19 (m, 18H, H<sub>3-11</sub>); 0,80 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

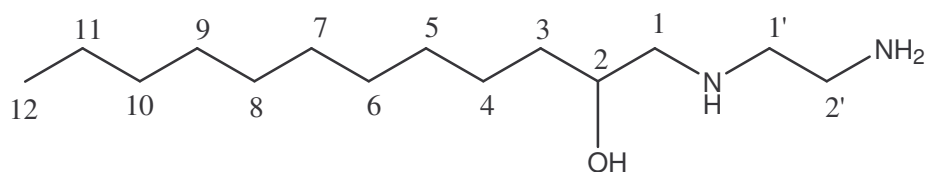
RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 53,6 (C<sub>2</sub>); 48,5 (C<sub>1</sub>); 35,7-22,1 (C<sub>3-11</sub>); 14,1 (C<sub>12</sub>).

### 5.8 - Síntese dos amino álcoois **36-41** derivados do 1,2-dodecanodiol.

O mesilato **30** (2,643g; 10 mmol) foi adicionado lentamente a soluções etanólicas em refluxo contendo as diaminas 1,2-etanodiamina ou 1,3-propanodiamina (20 mmol) ou os amino álcoois 2-amino-1-etanol, 3-amino-1-propanol, dietanolamina ou 2-amino-2-metil-1-propanol (10 mmol). A reação foi mantida em refluxo por 24 h sob agitação magnética. A evolução foi acompanhada por CCD, utilizando-se como eluentes diclorometano puro ou uma mistura de diclorometano/metanol 9:1 (revelador: iodo). Após o término da reação, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi extraído com diclorometano e água. A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e os resíduos gerados de **36-39** e **41** foram isolados por recristalização em hexano enquanto o de **40** foi purificado por coluna cromatográfica (diclorometano/metanol) (Tabela 5.7).

Tabela 5.7. Estequiometria das reações de obtenção e rendimento dos compostos **36-41**

Composto	Amino álcool (g/mmol)	Quantidade do mesilato <b>30</b>	Rend.(g;mmol; %)
<b>36</b>	1,200/ 20 (1,2- etanodiamina)	2,834 g /10 mmol	1,41; 5,0; 50
<b>37</b>	1,480/ 20 (1,3- propanodiamina)	2,834 g /10 mmol	1,14; 4,2; 44
<b>38</b>	1,222/ 20 (2-amino-1- etanol)	2,834 g /10 mmol	1,27; 5,2; 52
<b>39</b>	1,502/ 20 (3-amino-1- propanol)	2,834 g /10 mmol	1,24; 4,8; 48
<b>40</b>	2,103/ 20 (dietanolamina)	2,834 g /10 mmol	1,92; 6,6; 66
<b>41</b>	1,783/ 20 (2-amino-2- metil-1-propanol)	2,834 g /10 mmol	1,17; 4,3; 43



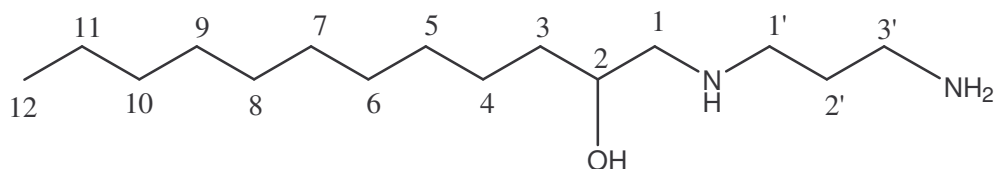
*N*-(2-Hidroxi-dodecil)-1,2-etanodiamina **36**: C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>ON<sub>2</sub>; MM: 244 g/mol; FF: 76-79°C

IV (KRS-5)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3332 (deformação axial N-H e O-H), 2932-2848 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1108 (deformação C-O e/ou C-N alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,60 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,75 (m, 2H, H<sub>2'</sub>); 2,70 (m, 3H, H<sub>1'</sub>, H<sub>1a</sub>); 2,42 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=9,4Hz, J<sub>1a,1b</sub> =11,8Hz, H<sub>1b</sub>); 2,22 (sl, 4H, NH, NH<sub>2</sub> e OH); 1,41 (m, 2H, H<sub>3</sub>); 1,25 (m, 16H, H<sub>4</sub>-H<sub>11</sub>); 0,87 (t, 3H, J=7,1Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 69,9 (C<sub>2</sub>); 55,6 e 52,2 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 41,8 (C<sub>2'</sub>); 35,4 (C<sub>3</sub>); 32,1 – 25,9 (C<sub>3-10</sub>); 22,8 (C<sub>11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).



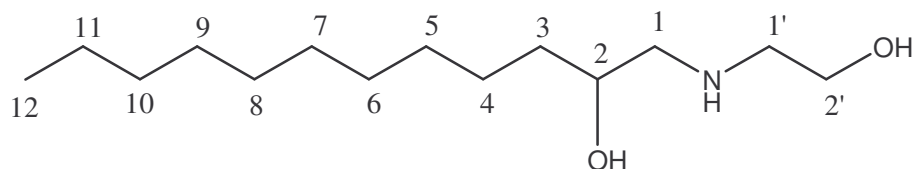


*N*-(2-Hidroxi-dodecil)-1,3-propanodiamina **37**: C<sub>15</sub>H<sub>34</sub>ON<sub>2</sub>; MM: 258 g/mol; FF:88-91°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3380 (deformação axial N-H e O-H), 2923-2848 (deformação axial C-H alifático), 1465 (deformação angular C-H alifático), 1116 (deformação axial C-O e/ou C-N alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 3,60 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,80 (m, 6H, H<sub>3'</sub>, H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>); 2,40 (sl, 4H, NH, NH<sub>2</sub>, OH); 1,66 (qu, 2H, H<sub>2'</sub>); 1,39 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1,25 (m, 16H, H<sub>4</sub>-H<sub>11</sub>); 0,87 (t, 3H, J=6,8Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 69,6 (C<sub>2</sub>); 55,6 e 47,7 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 40,6 (C<sub>3'</sub>); 35,4 (C<sub>3</sub>); 33,5 (C<sub>2'</sub>); 32,1 – 25,9 (C<sub>4-10</sub>); 22,9 (C<sub>11</sub>); 14,3 (C<sub>12</sub>).

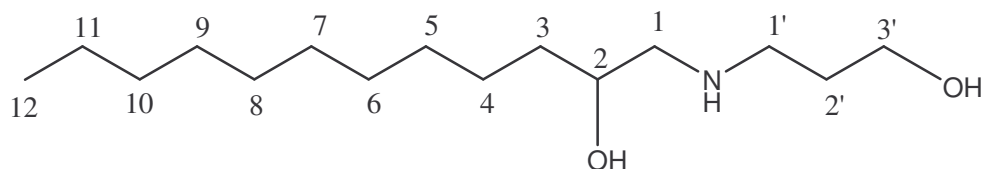


2-(2-Hidroxi-dodecilamino)-1-etanol **38**: C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>N; MM: 245 g/mol; FF: 68-71°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3342 (deformação axial N-H e O-H), 2914-2848 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1064 (deformação axial C-O e/ou C-N alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 3,84 (m, 3H, H<sub>2</sub> e H<sub>2'</sub>); 2,80-2,48 (m, 4H, H<sub>1</sub> e H<sub>1'</sub>); 1,41 (m, 2H, H<sub>3</sub>) 1,26 (m, 18H, H<sub>4</sub>-H<sub>11</sub>); 0,88 (t, 3H, J=7,2Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 70,1 (C<sub>2</sub>); 61,2 (C<sub>2'</sub>); 55,5 e 51,5 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); 51,5 (C<sub>1'</sub>); 35,6 – 25,9 (C<sub>3-10</sub>); 22,9 (C<sub>11</sub>); 14,2 (C<sub>12</sub>).

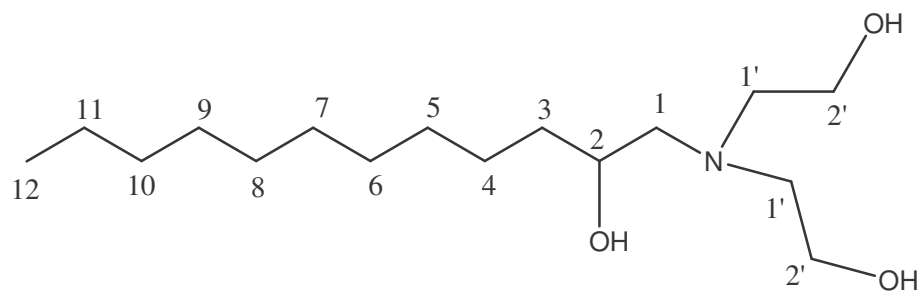


2-(2-Hidroxi-dodecilamino)-1-propanol **39**: C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub>N; MM: 257 g/mol; FF: 73-75°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3434 (deformação axial N-H e O-H), 2923-2848 (deformação axial C-H alifático), 1465 (deformação angular C-H alifático), 1056 (estiramento C-O e/ou C-N alifático).

RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  (ppm): 3,78 (t, 2H, J=5,49Hz, H<sub>3'</sub>); 3,65 (m, 1H, H<sub>2</sub>); 2,85 (t, 2H, J=5,94Hz, H<sub>1'</sub>); 2,69 (dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=2,85Hz, J<sub>1a,1b</sub>=12,06Hz, H<sub>1a</sub>); 2,49 (dd, 1H, J<sub>1b,2</sub>=9,00Hz, H<sub>1b</sub>); 1,71 (m, 2H, H<sub>2'</sub>); 1,42 (m, 2H, H<sub>3'</sub>); 1,26 (m, 18H, H<sub>3</sub>-H<sub>11</sub>); 0,88 (t, 3H, J=7,02Hz, H<sub>12</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 70,3 (C<sub>2</sub>); 63,7 (C<sub>3'</sub>); 55,8 e 49,1 (C<sub>1</sub> e C<sub>1'</sub>); e 35,6 (C<sub>2'</sub>); 32,1 – 25,9 (C<sub>3-10</sub>); 22,9 (C<sub>11</sub>); 14,2 (C<sub>12</sub>).

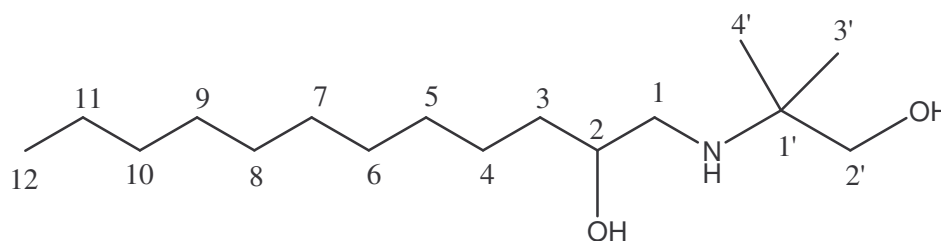


N-(2-Hidroxi-dodecil)-diethanolamina **40**: C<sub>16</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub>N; MM: 291 g/mol; FF: 94-96°C

IV (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3379 (deformação axial O-H), 2923-2854 (deformação axial C-H alifático), 1465 (deformação angular C-H alifático), 1078 (estiramento C-O e/ou C-N alifático).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4,48 (sl, 4H,  $\text{H}_2'$ ); 3,90-3,60 (m, 4H,  $\text{H}_1'$ ), 2,90 (m, 1H,  $\text{H}_1$ ); 2,49 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ); 1,41 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ) 1,26 (m, 16H,  $\text{H}_4$ - $\text{H}_{11}$ ); 0,88 (t, 3H,  $\text{J}=6,8\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{12}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 68,6 ( $\text{C}_2$ ); 61,3 ( $\text{C}_2'$ ); 58,9 e 56,6 ( $\text{C}_1$  e  $\text{C}_1'$ ); 35,6 – 25,6 ( $\text{C}_{3-10}$ ); 22,9 ( $\text{C}_{11}$ ); 14,3 ( $\text{C}_{12}$ ).



2-(2-Hidroxi-dodecilamino)-2-metil-1-propanol **41**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{ON}$ ; MM: 273 g/mol; FF: 64-66°C

IV (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3415 (deformação axial N-H e O-H), 2916-2848 (deformação axial C-H alifático), 1469 (deformação angular C-H alifático), 1078 (estiramento C-O e/ou C-N alifático).

RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 3,56 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ); 3,32 (m, 2H,  $\text{H}_2'$ ); 2,98 (sl, 2H,  $\text{NH}$  e  $\text{OH}$ ); 2,62 (dd, 1H,  $\text{J}_{1a,2}=9,2\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{1a}$ ); 2,36 (dd, 1H,  $\text{J}_{1b,2}=2,43\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{1b}$ ); 1,42 (m, 2H,  $\text{H}_3$ ); 1,25 (m, 18H,  $\text{H}_4$ - $\text{H}_{11}$ ); 1,04 (s, 6H,  $\text{H}_3'$  e  $\text{H}_4'$ ); 0,87 (t, 3H,  $\text{J}=7,0\text{Hz}$ ,  $\text{H}_{12}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 71,1 ( $\text{C}_2$ ); 68,6 ( $\text{C}_2'$ ); 53,6 e 47,8 ( $\text{C}_1$  e  $\text{C}_1'$ ); 35,6 – 22,9 ( $\text{C}_{3-11}$ ); 14,2 ( $\text{C}_{12}$ ).

## *Capítulo 6. Espectros*

---

## 6.1. Espectros no Infravermelho

### 6.1.1. Espectros no Infravermelho dos mesilatos de alquila 6-10

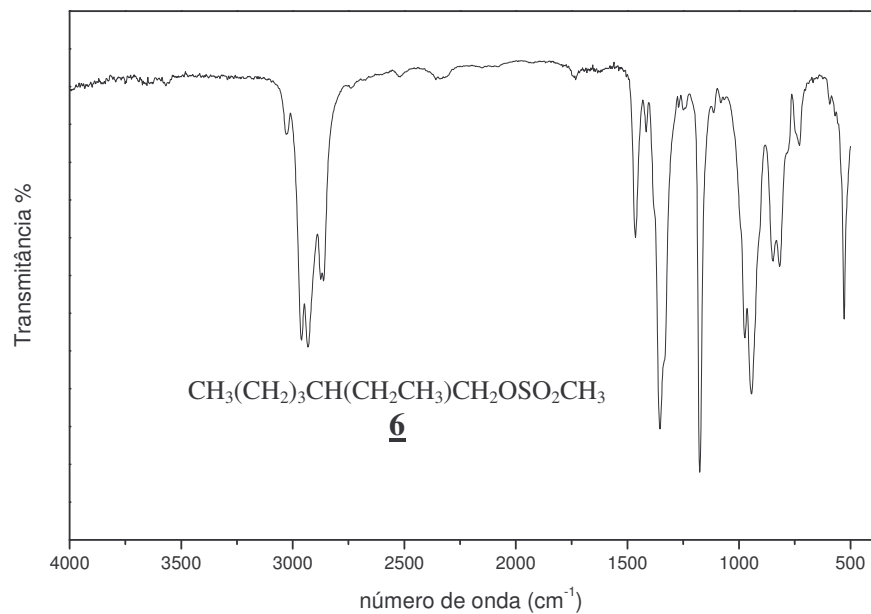


Figura 6.1. Espectro no IV do composto 6 (CsI).

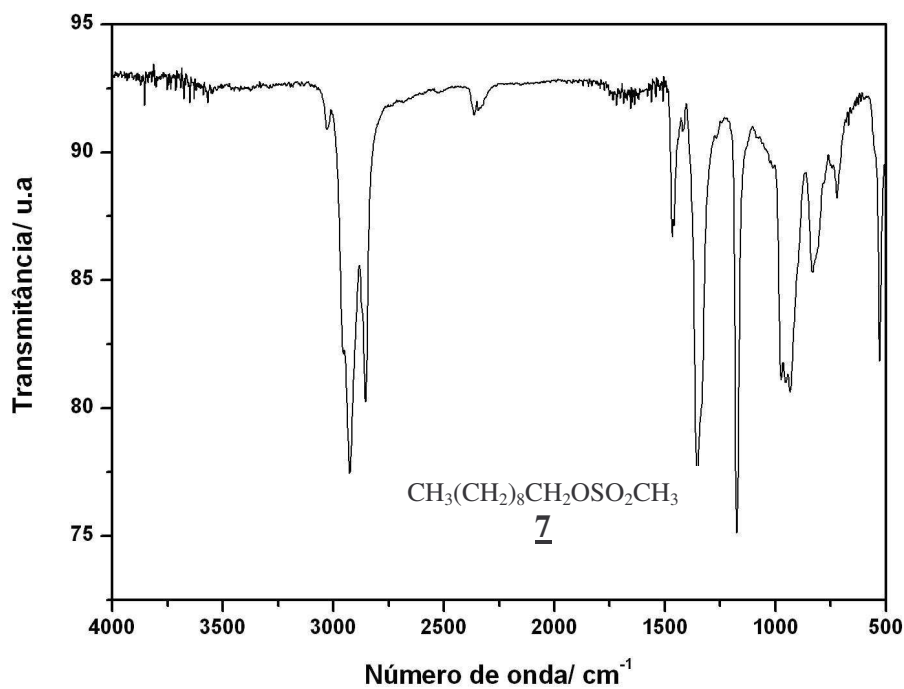
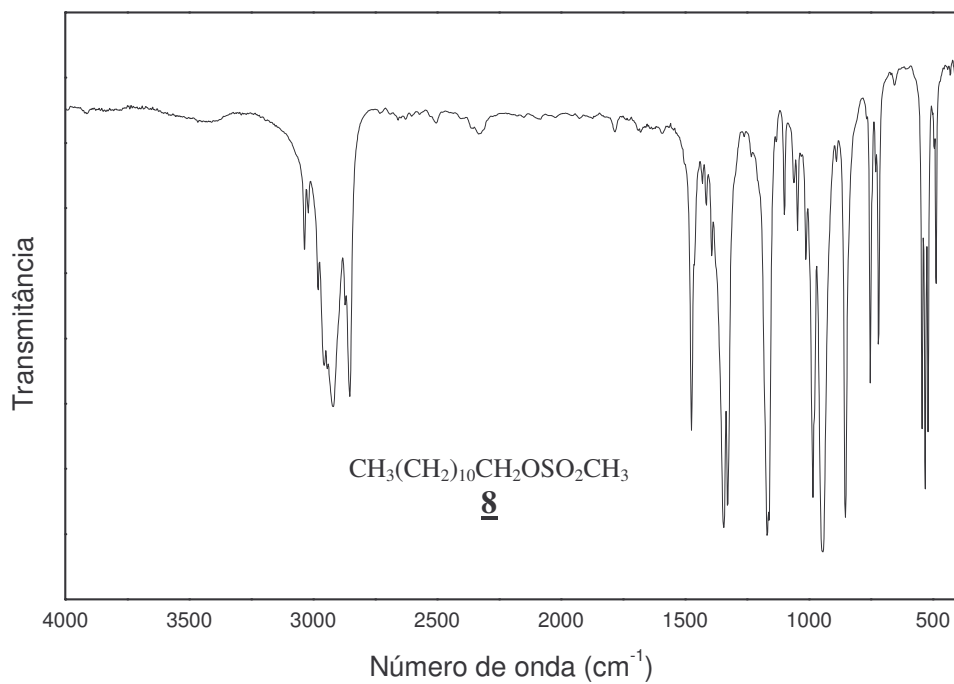
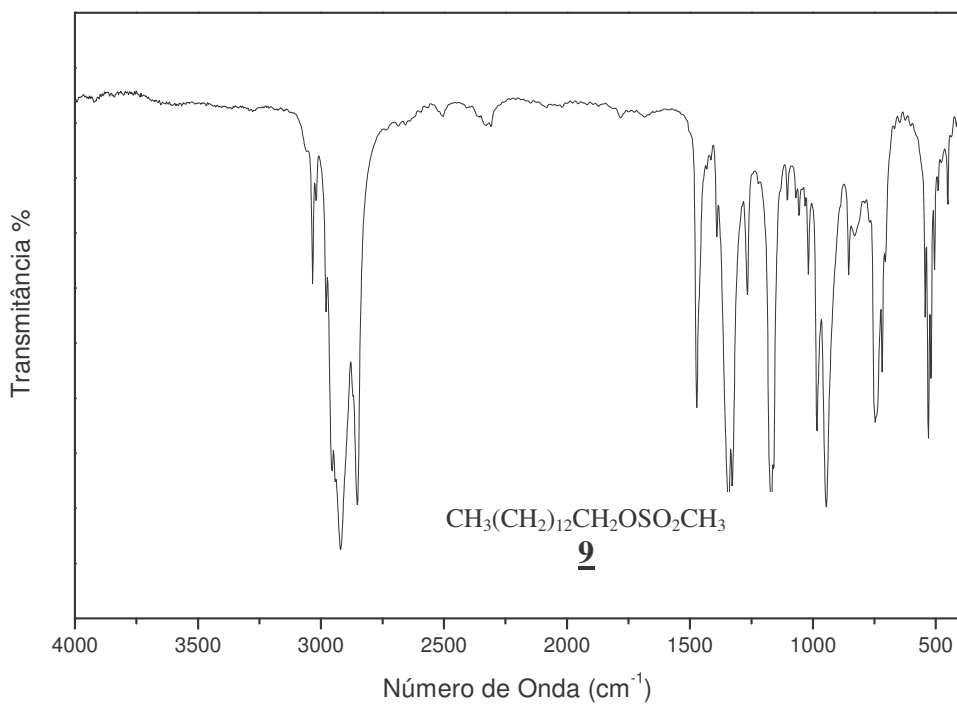


Figura 6.2. Espectro no IV do composto 7 (CsI).



**Figura 6.3.** Espectro no IV do composto **8** (KBr).



**Figura 6.4.** Espectro no IV do composto **9** (KRS-5).

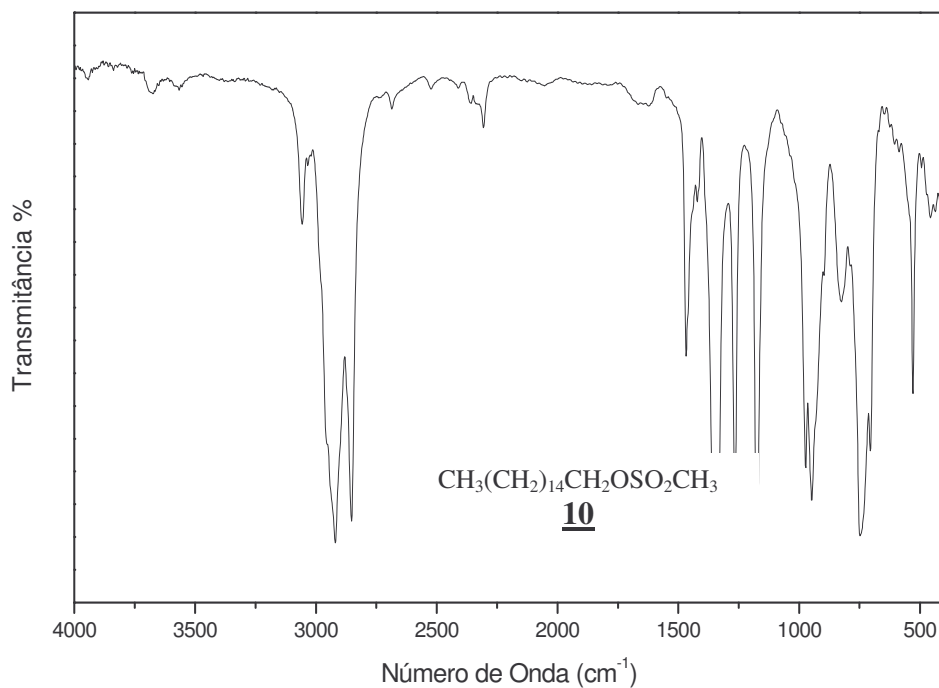


Figura 6.5. Espectro no IV do composto **10** (KRS-5).

### 6.1.2. Espectros no Infravermelho das diaminas N-alkiladas **11-24**

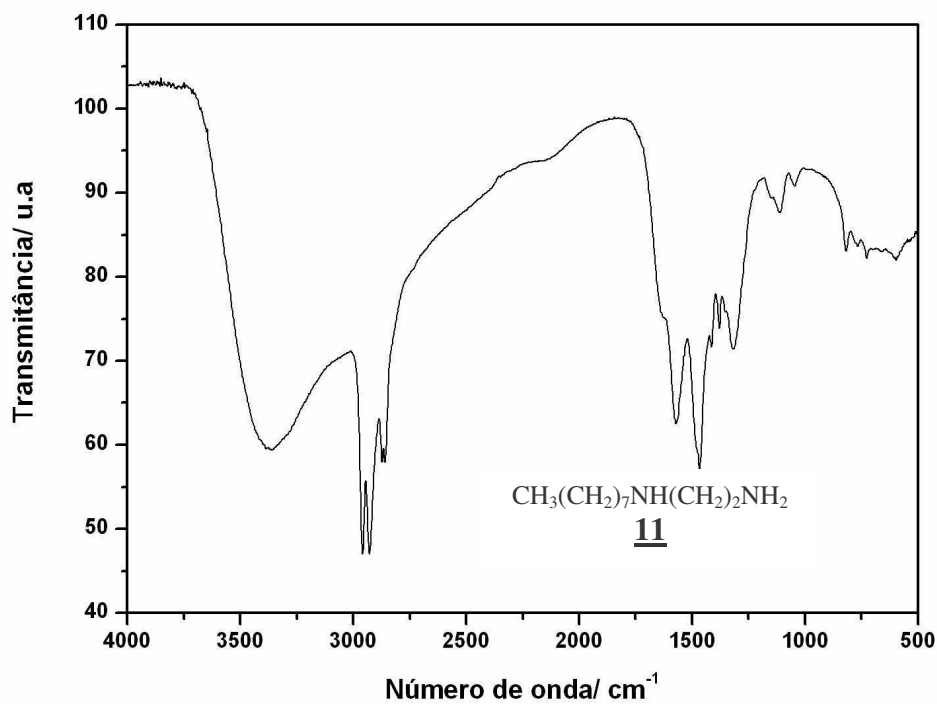


Figura 6.6. Espectro no IV do composto **11** (CsI).

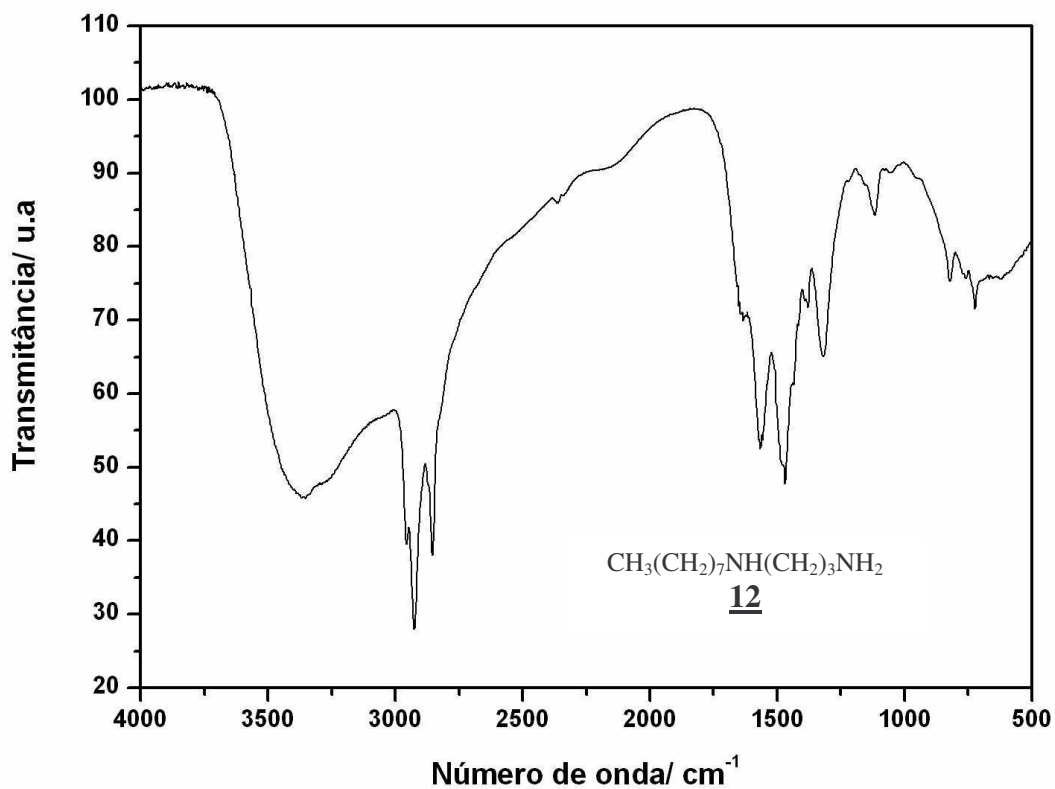


Figura 6.7. Espectro no IV do composto **12** (CsI).

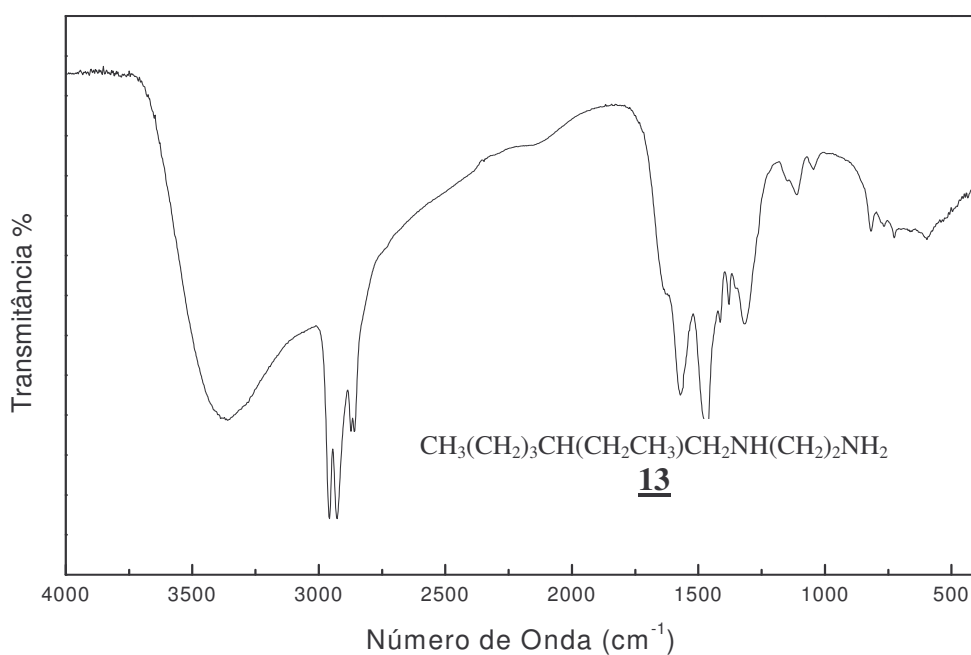
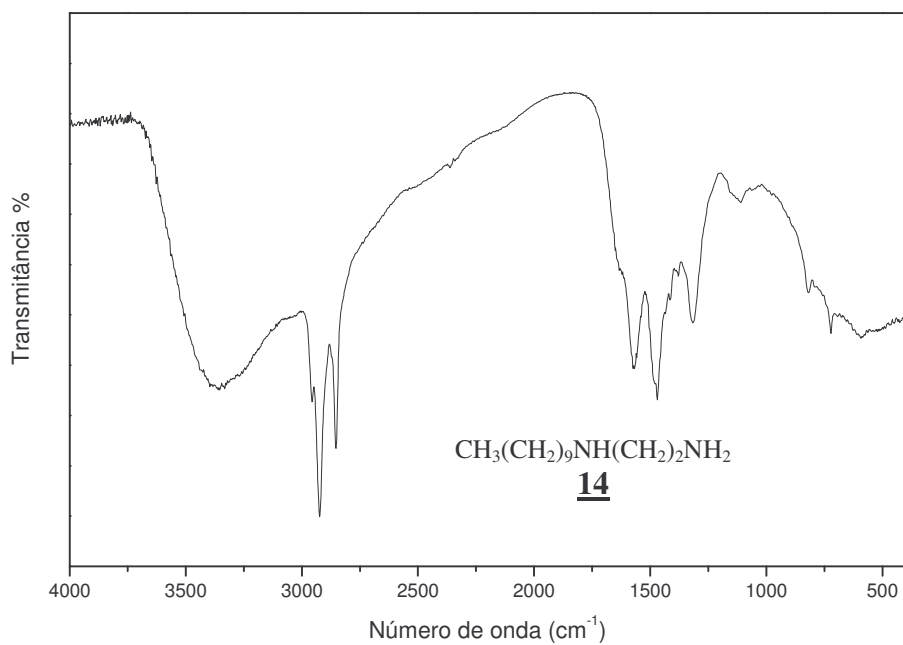
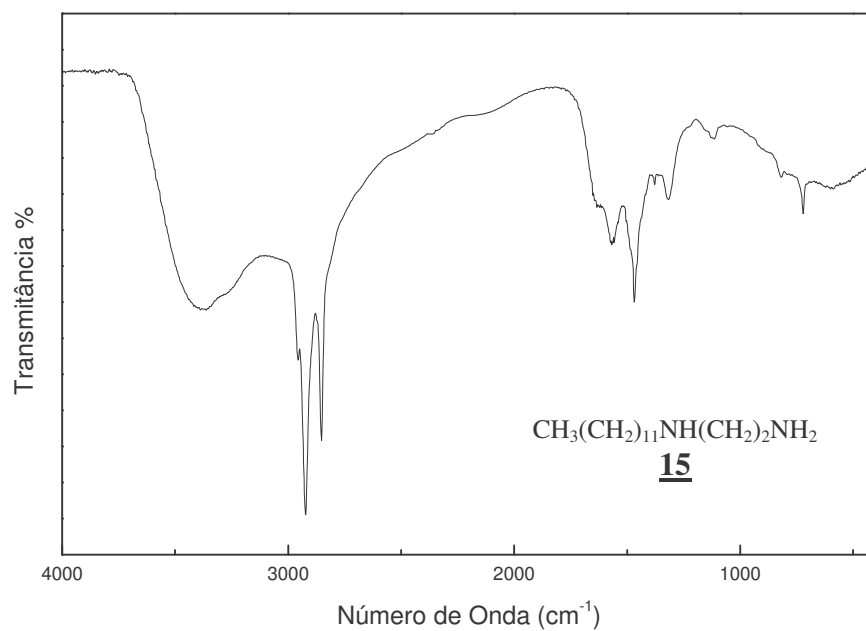


Figura 6.8. Espectro no IV do composto **13** (CsI).





**Figura 6.9.** Espectro no IV do composto **14** (CsI).



**Figura 6.10.** Espectro no IV do composto **15** (KBr).

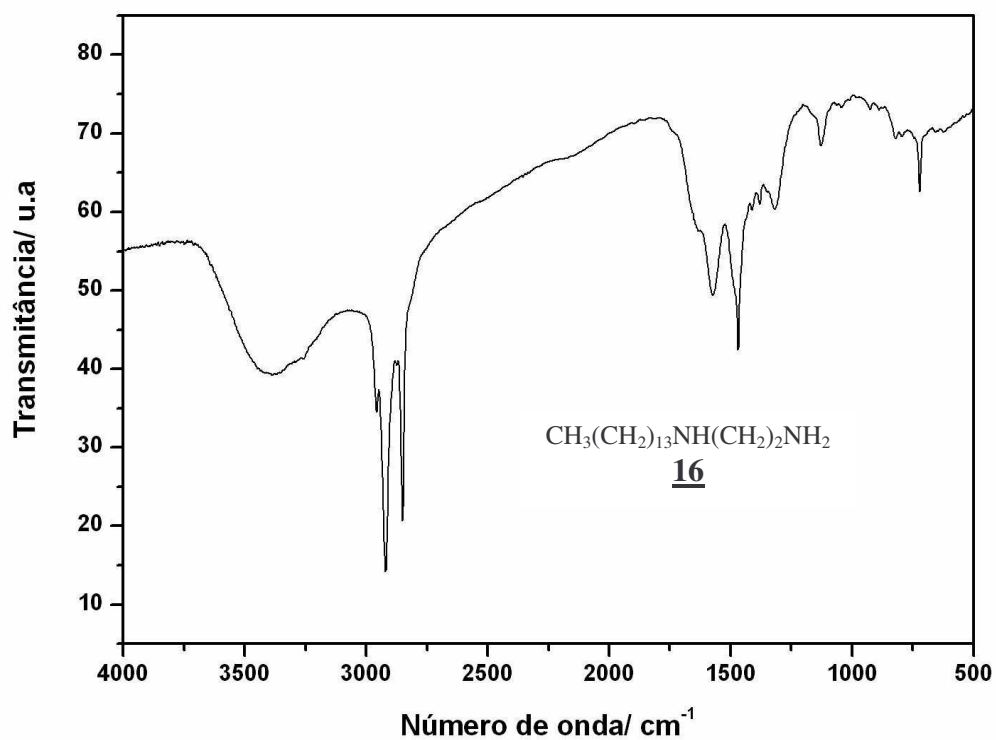


Figura 6.11. Espectro no IV do composto **16** (KBr).

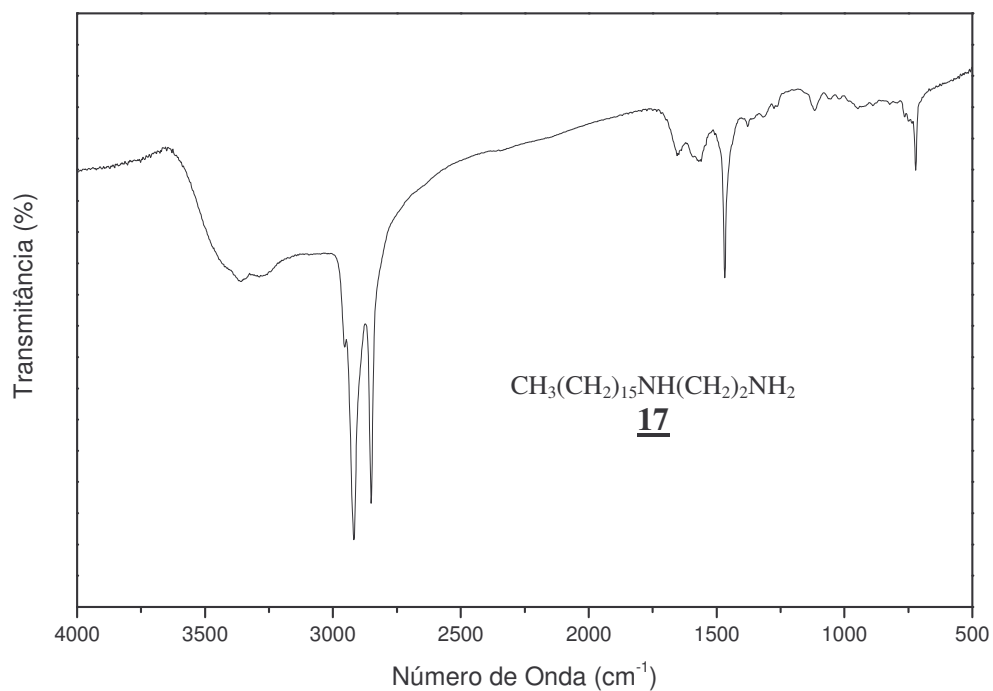


Figura 6.12. Espectro no IV do composto **17** (KBr).

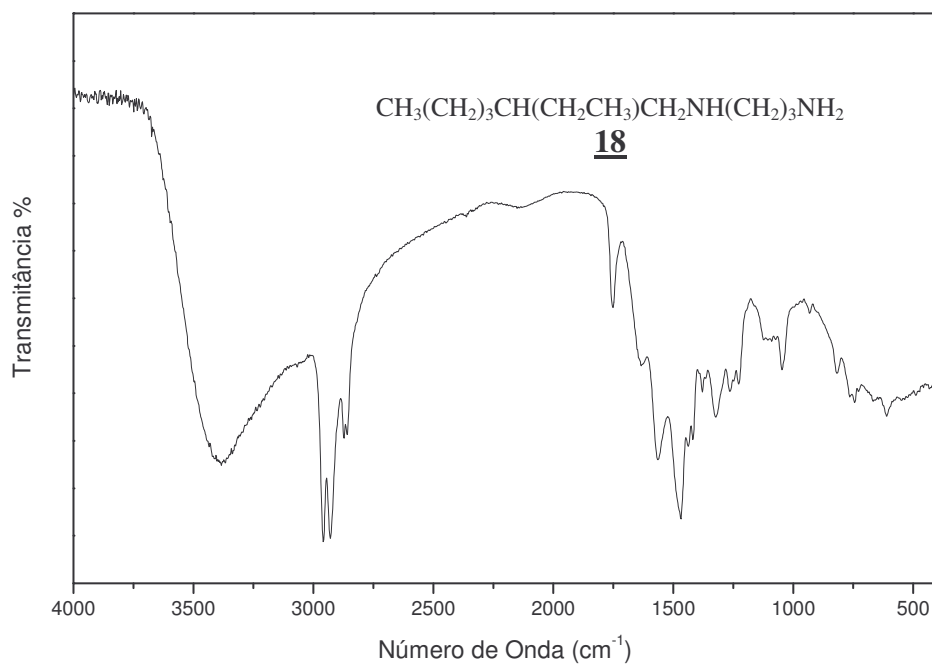


Figura 6.13. Espectro no IV do composto **18** (CsI).

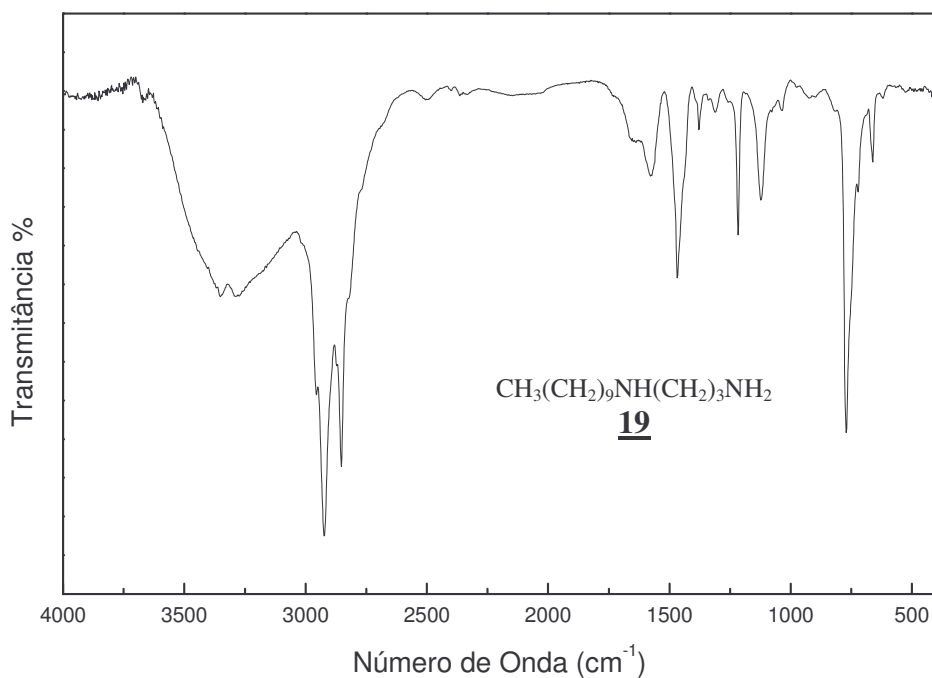


Figura 6.14. Espectro no IV do composto **19** (CsI).

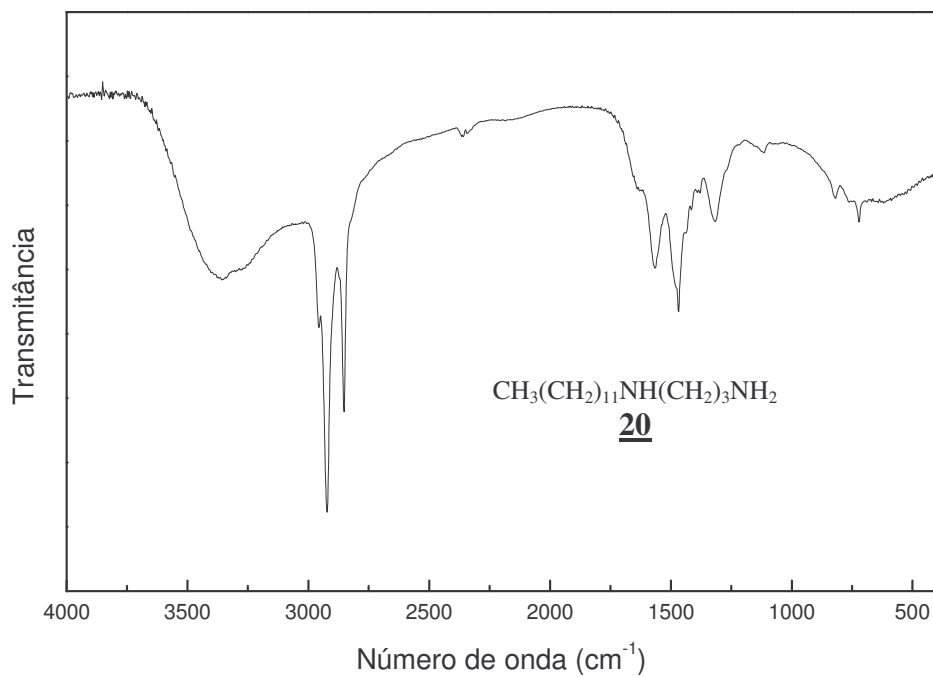


Figura 6.15. Espectro no IV do composto **20** (KBr).

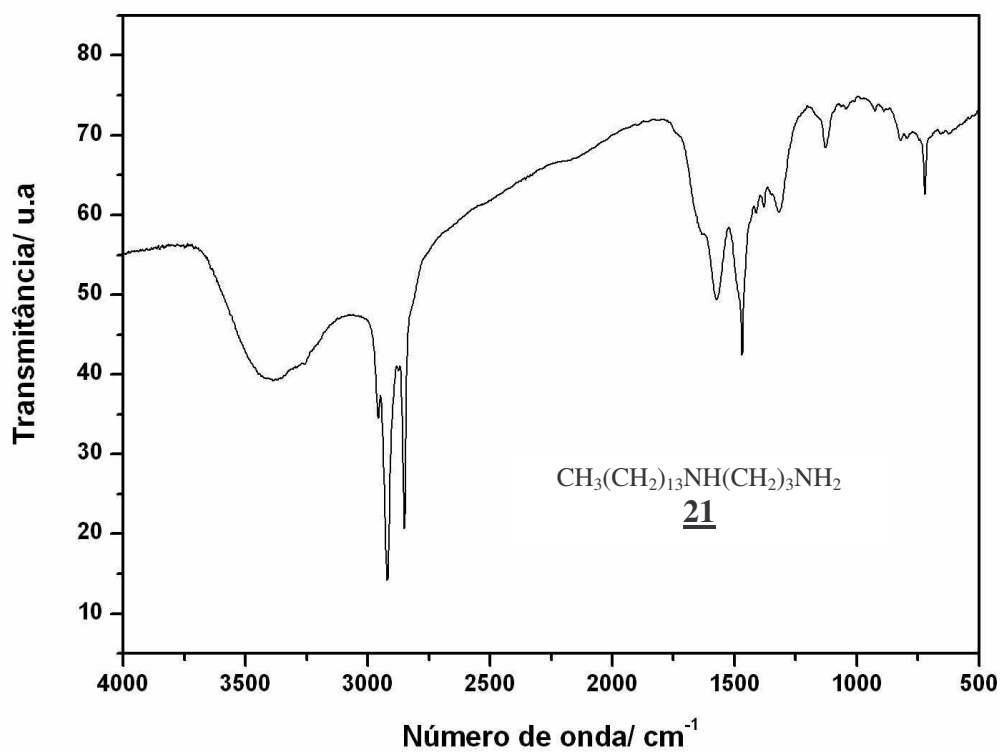


Figura 6.16. Espectro no IV do composto **21** (KBr).

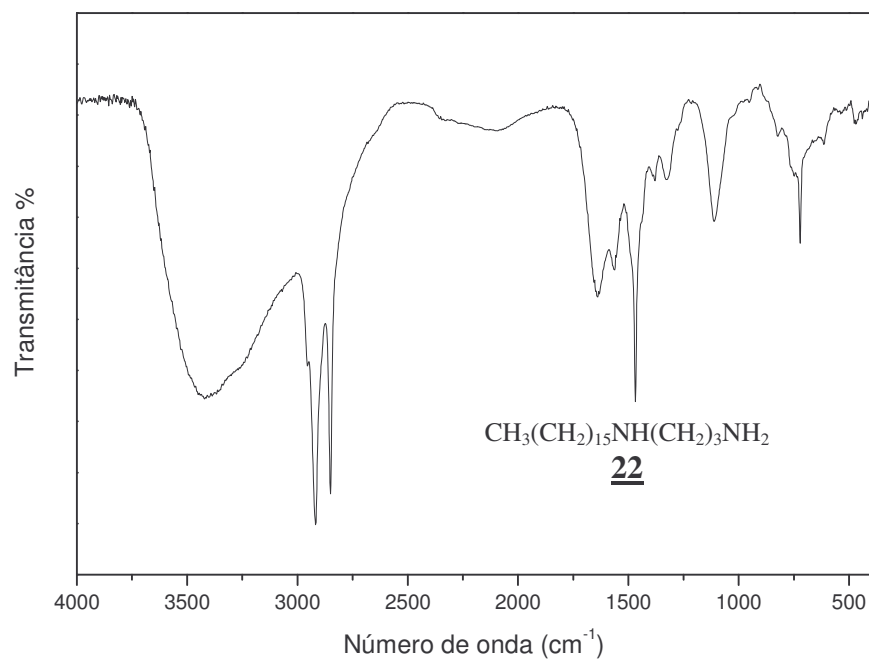


Figura 6.17. Espectro no IV do composto 22 (KBr).

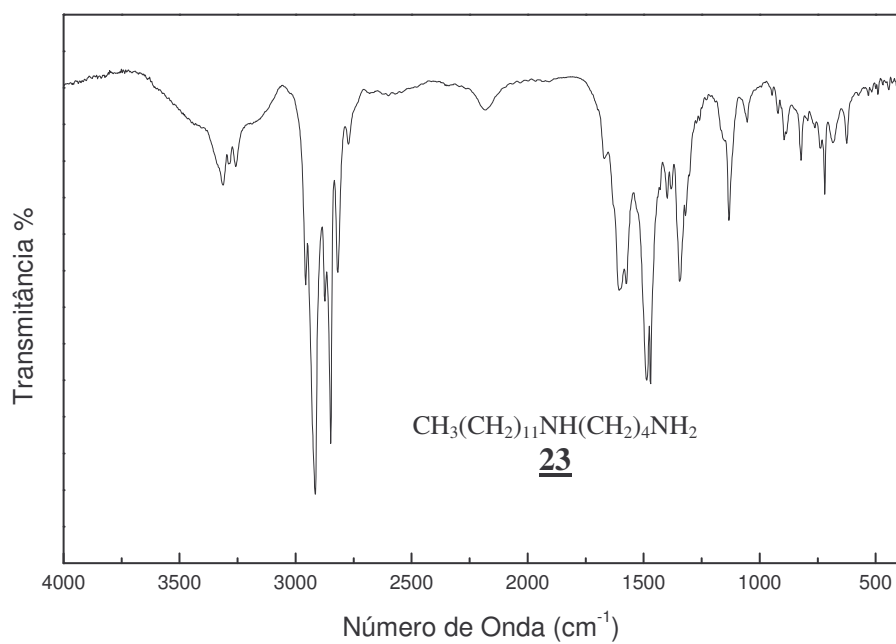


Figura 6.18. Espectro no IV do composto 23 (KBr).

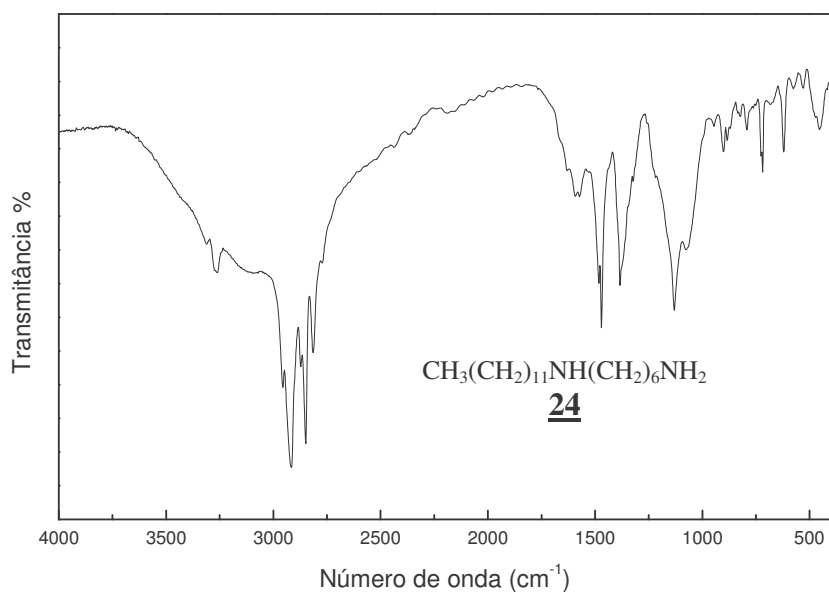


Figura 6.19. Espectro no IV do composto **24** (KBr).

### 6.1.3. Espectros no Infravermelho dos amino álcoois *N*-alquilados **25-28** derivados dos 1-dodecanol

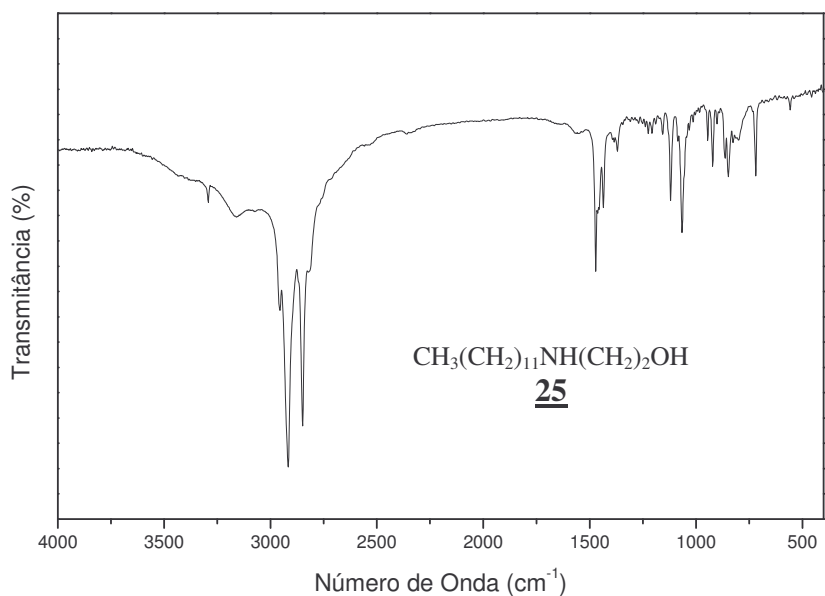
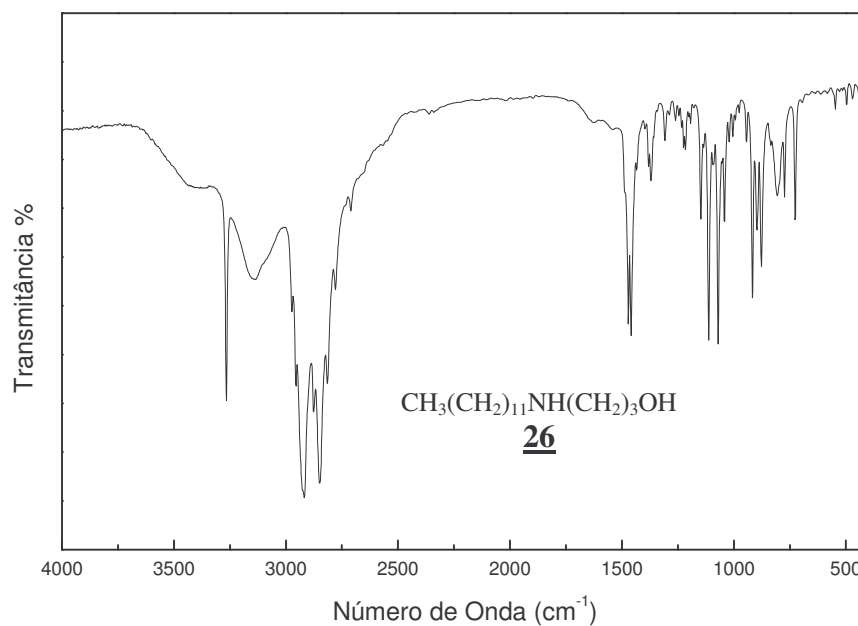
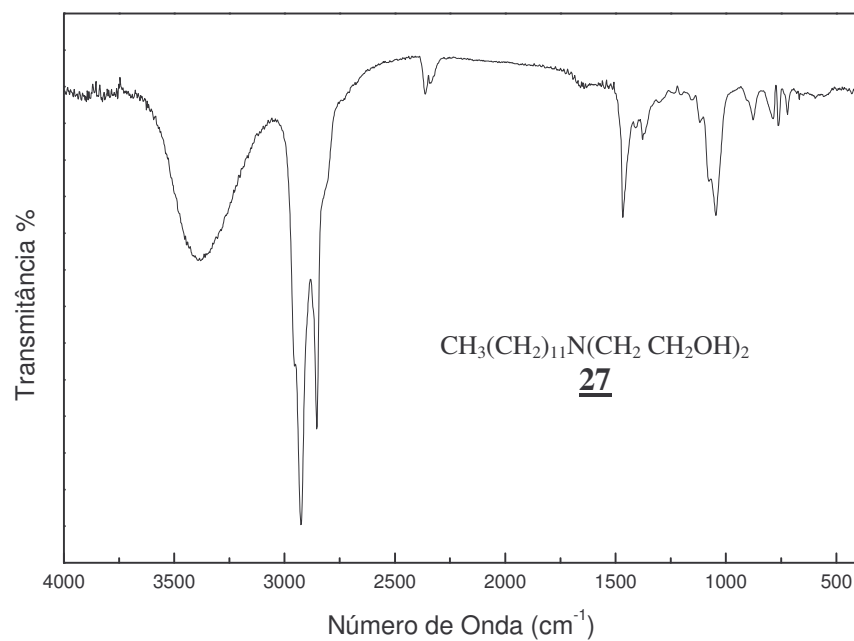


Figura 6.20. Espectro no IV do composto **25** (CsI).



**Figura 6.21.** Espectro no IV do composto **26** (KBr).



**Figura 6.22.** Espectro no IV do composto **27** (CsI).

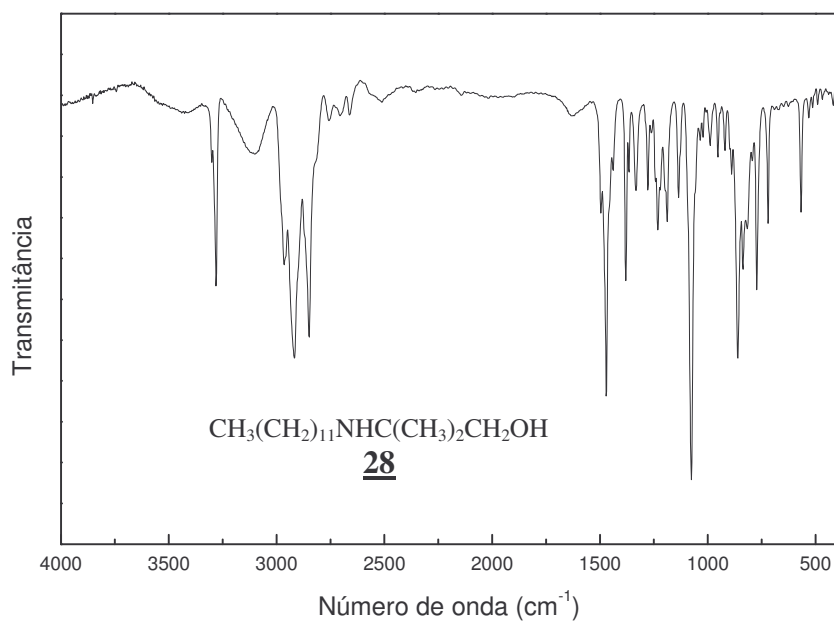


Figura 6.23. Espectro no IV do composto **28** (KBr).

#### 6.1.4. Espectros no Infravermelho dos mesilatos **30** e **31** e azidas **32** e **33**

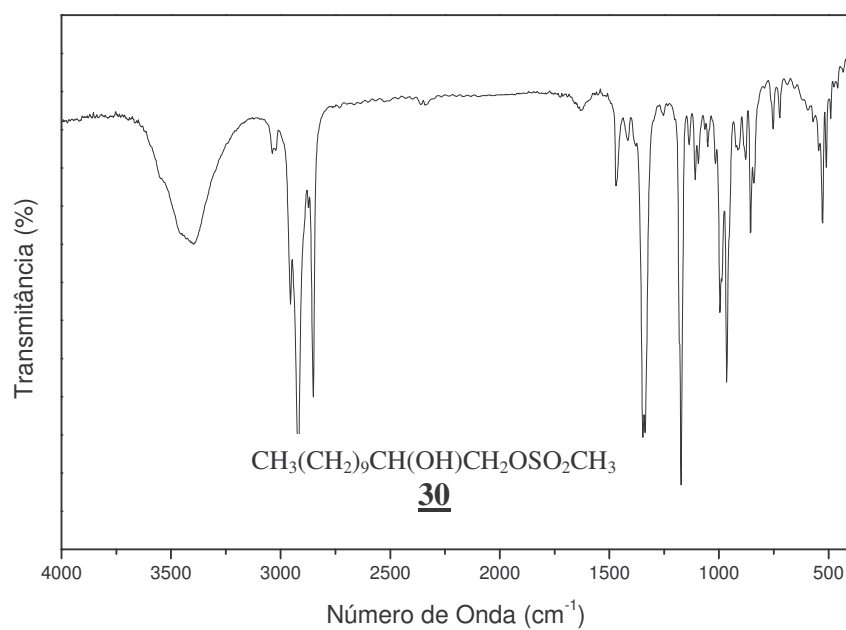


Figura 6.24. Espectro no IV do composto **30** (KBr).



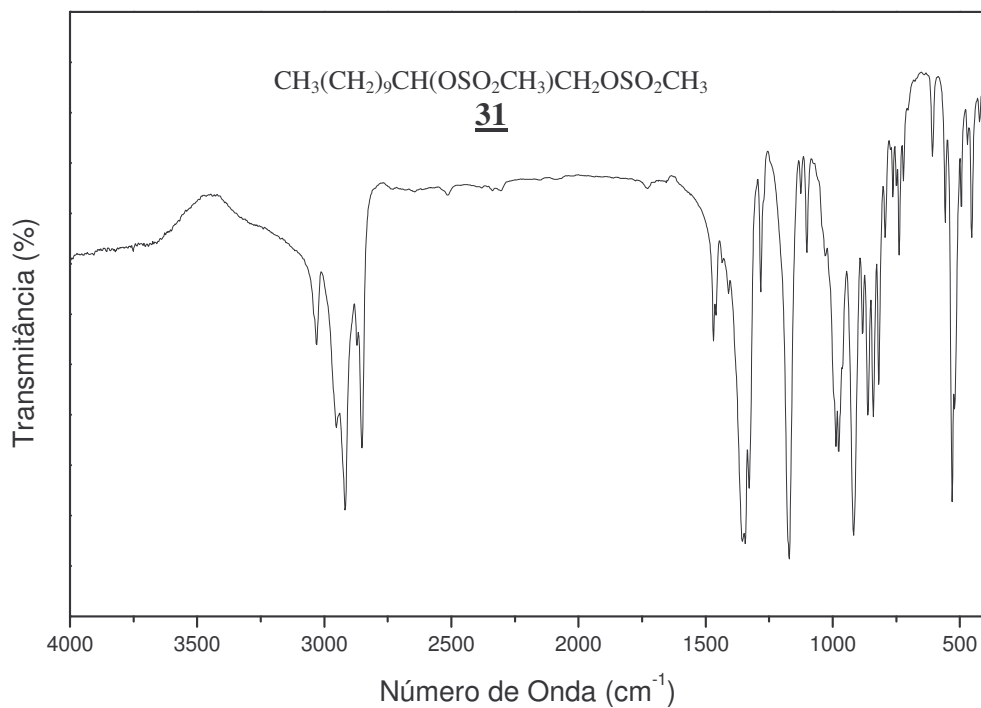


Figura 6.25. Espectro no IV do composto **31** (CsI).

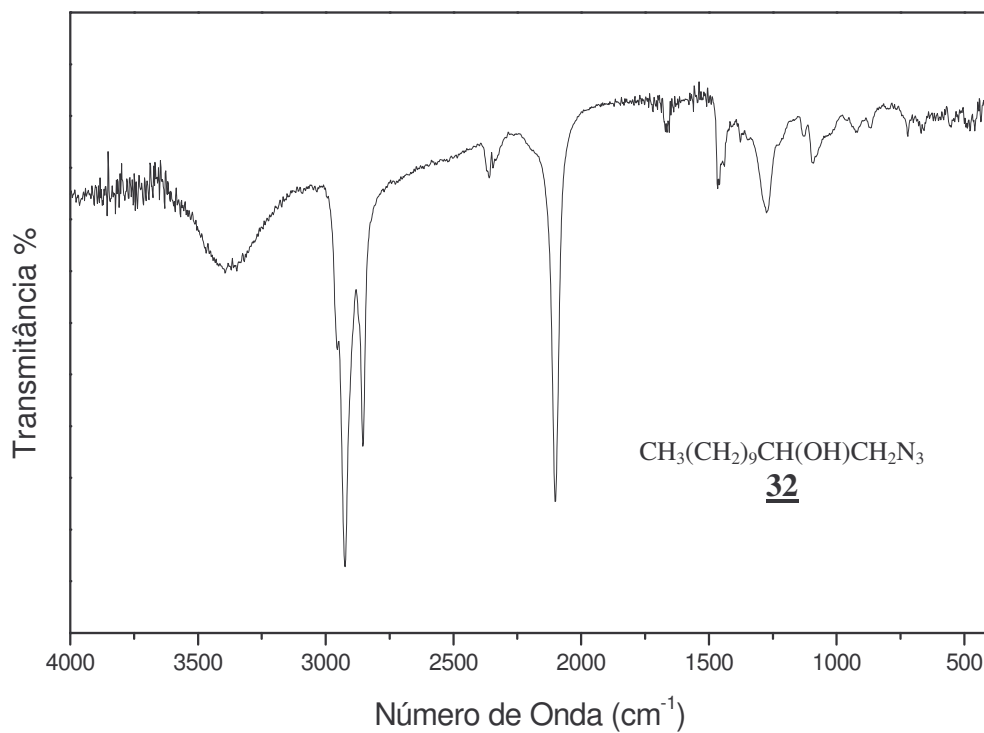


Figura 6.26. Espectro no IV do composto **32** (CsI).

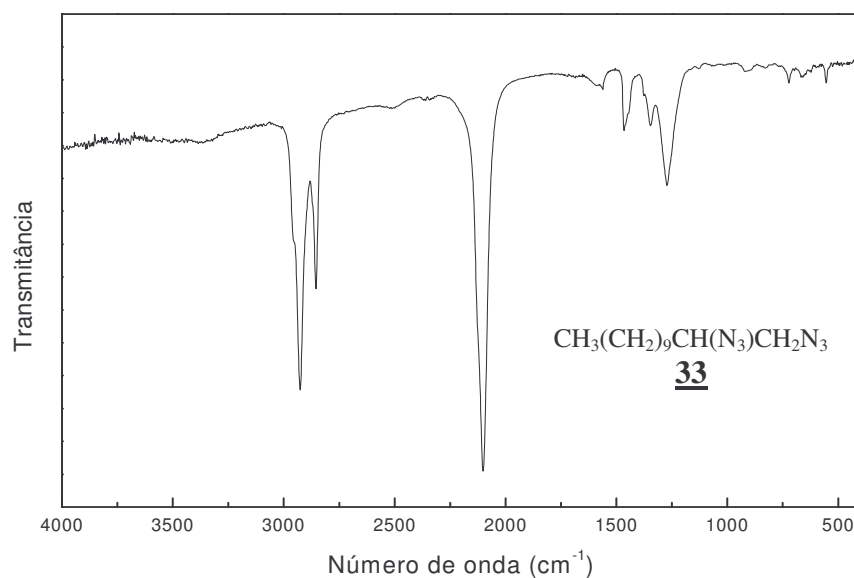


Figura 6.27. Espectro no IV do composto **33** (KBr).

### 6.1.5. Espectros no Infravermelho do amino álcool **34** e da diamina **35**

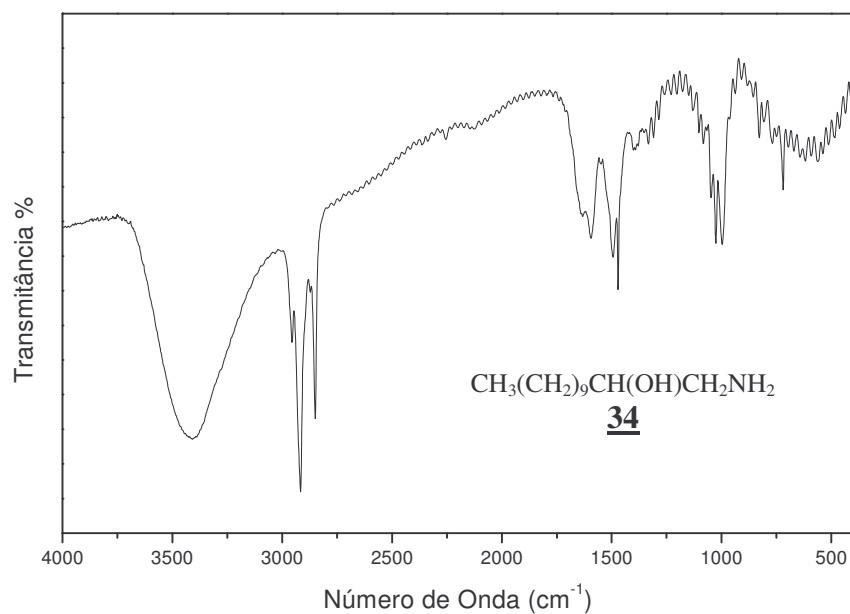


Figura 6.28. Espectro no IV do composto **34** (CsI).

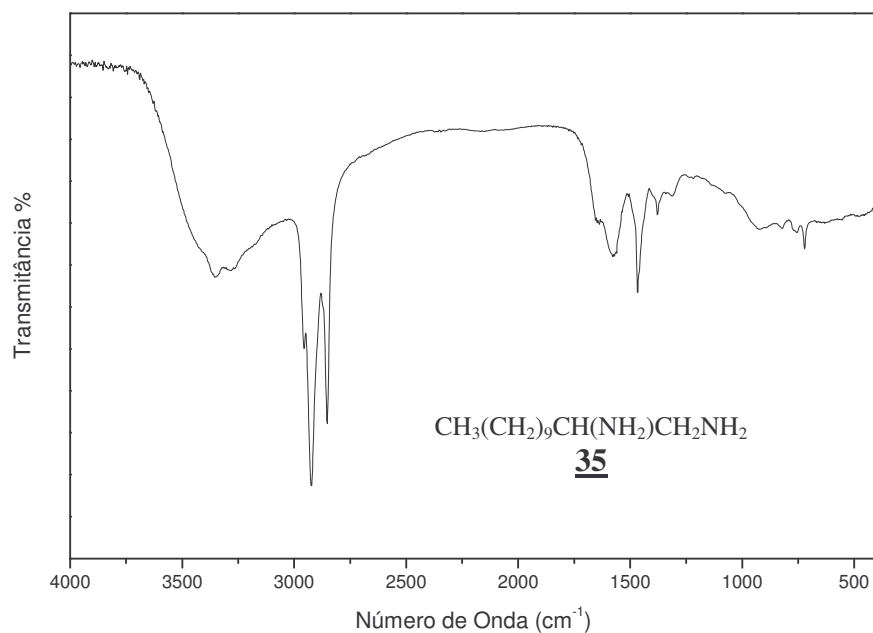


Figura 6.29. Espectro no IV do composto **35** (CsI).

### 6.1.6. Espectros no Infravermelho dos amino álcoois **36-41**

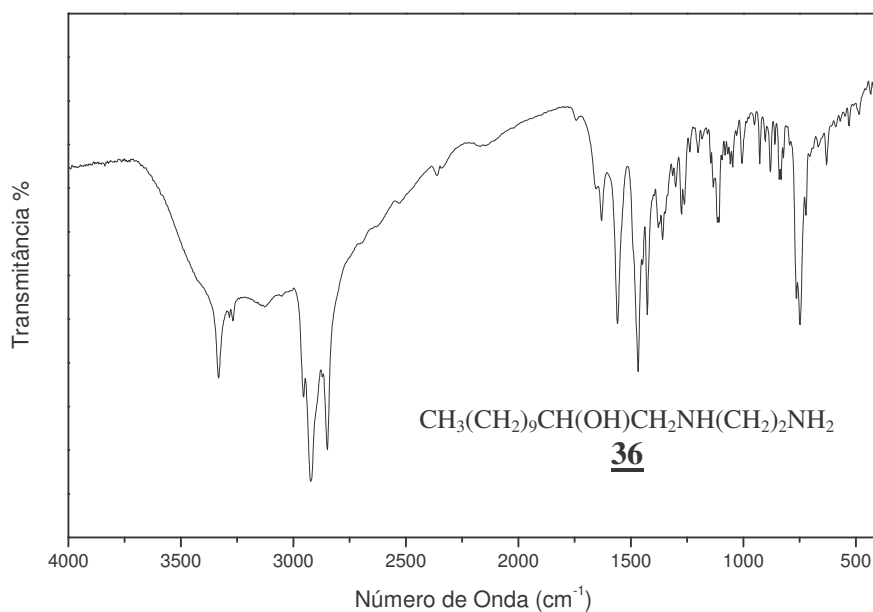


Figura 6.30. Espectro no IV do composto **36** (KBr).

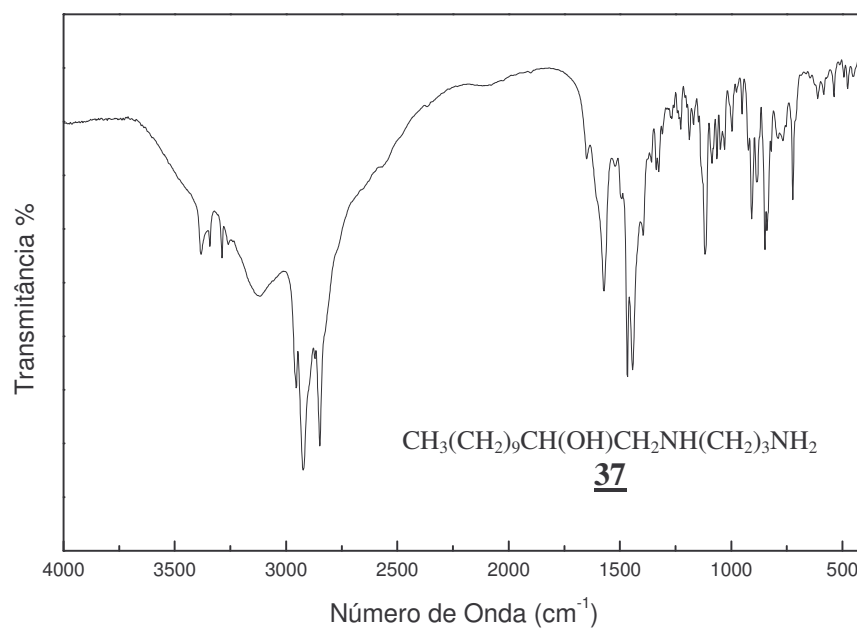


Figura 6.31. Espectro no IV do composto **37** (KBr).

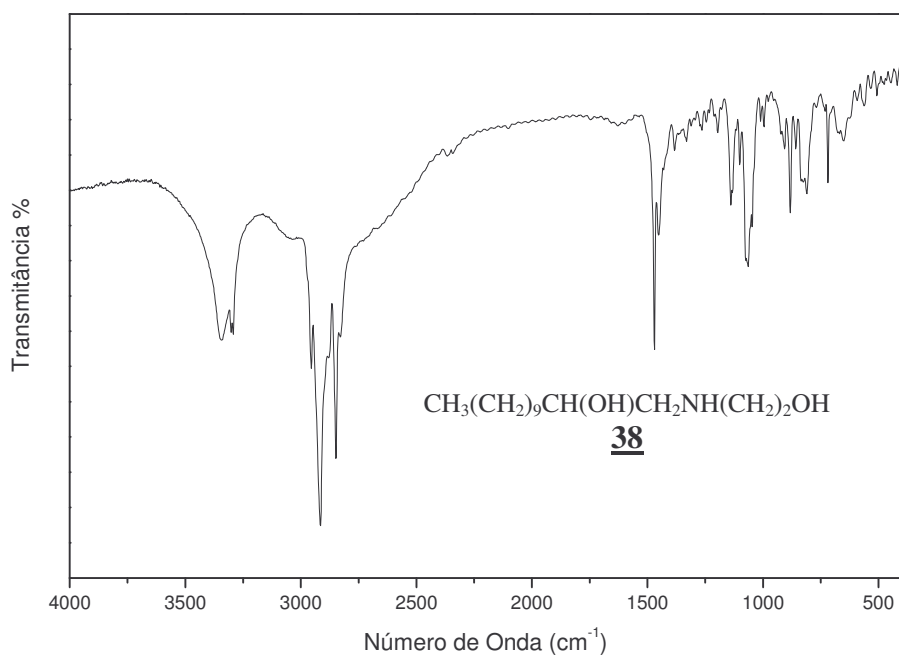


Figura 6.32. Espectro no IV do composto **38** (KBr).

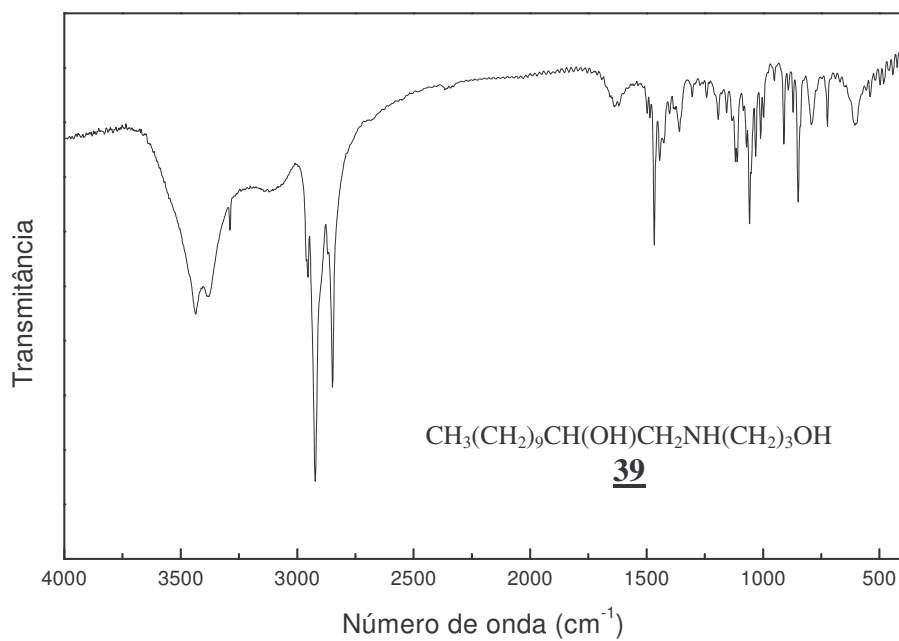


Figura 6.33. Espectro no IV do composto **39** (KBr).

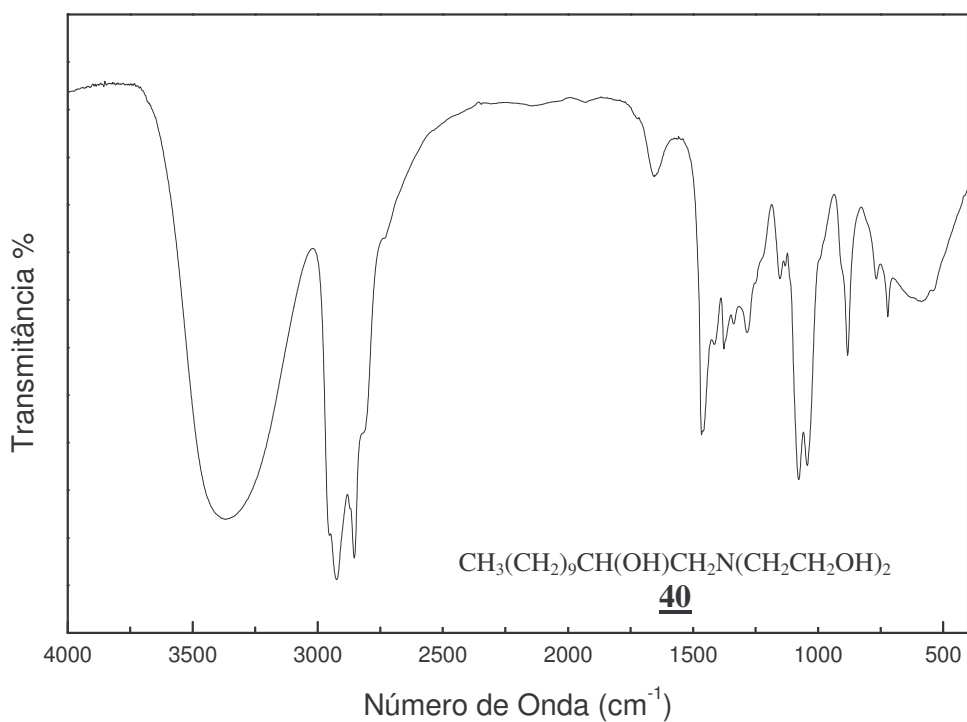
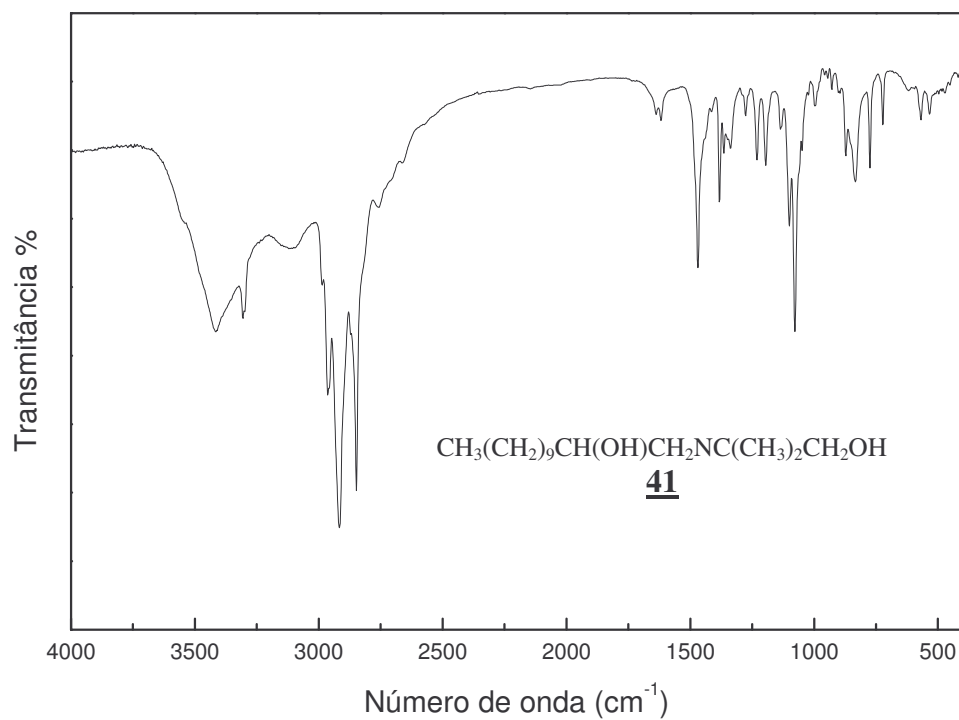
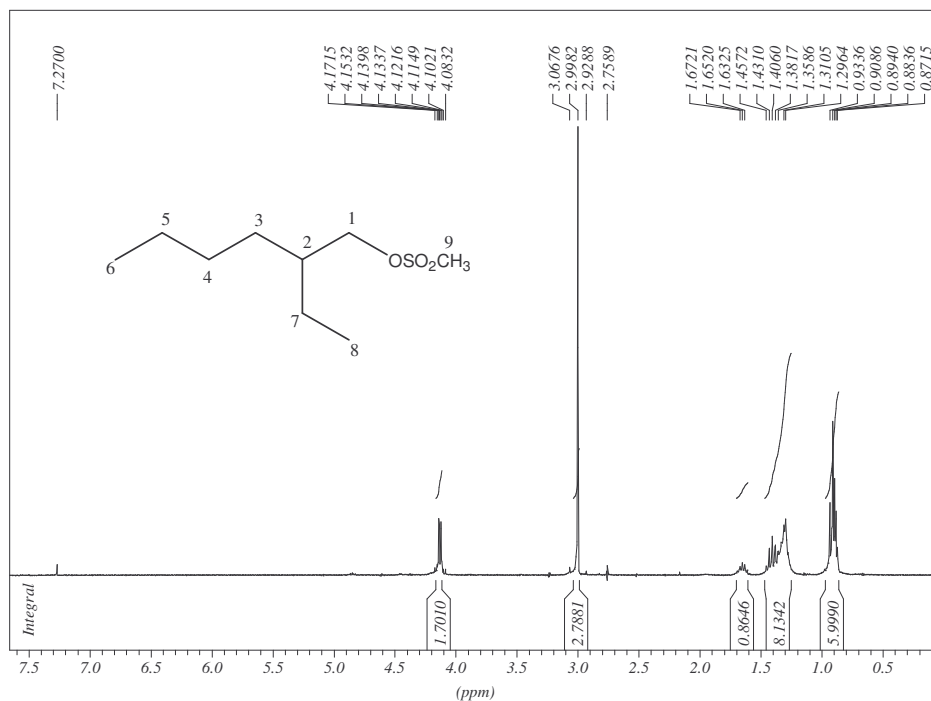
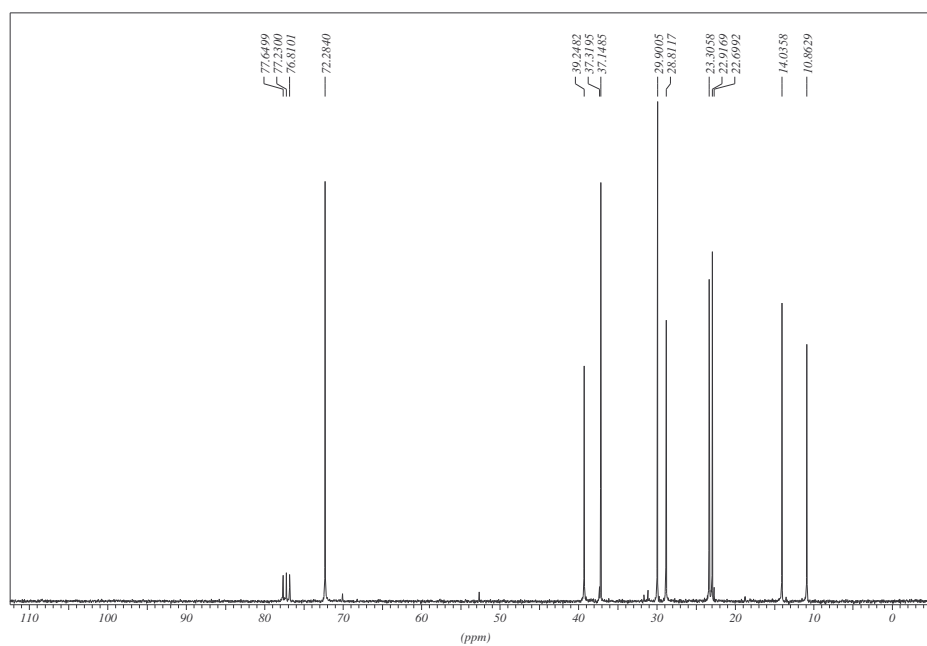


Figura 6.34. Espectro no IV do composto **40** (KBr).



**Figura 6.35.** Espectro no IV do composto **41** (KBr).

6.2. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ 6.2.1. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos mesitados de alquila **6-10**Figura 6.36. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).Figura 6.37. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **6** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

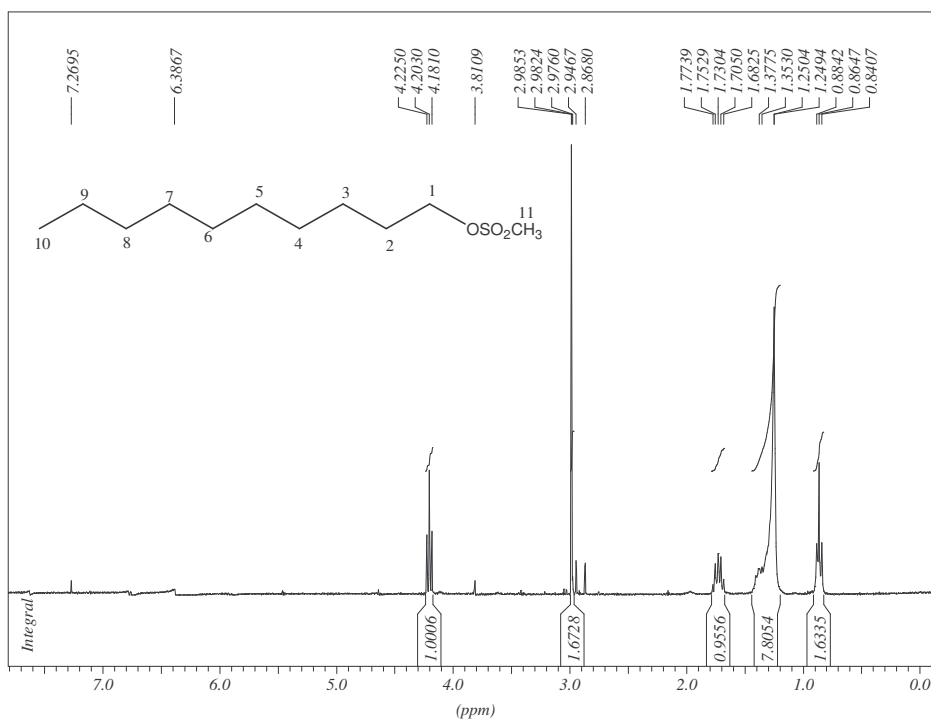


Figura 6.38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

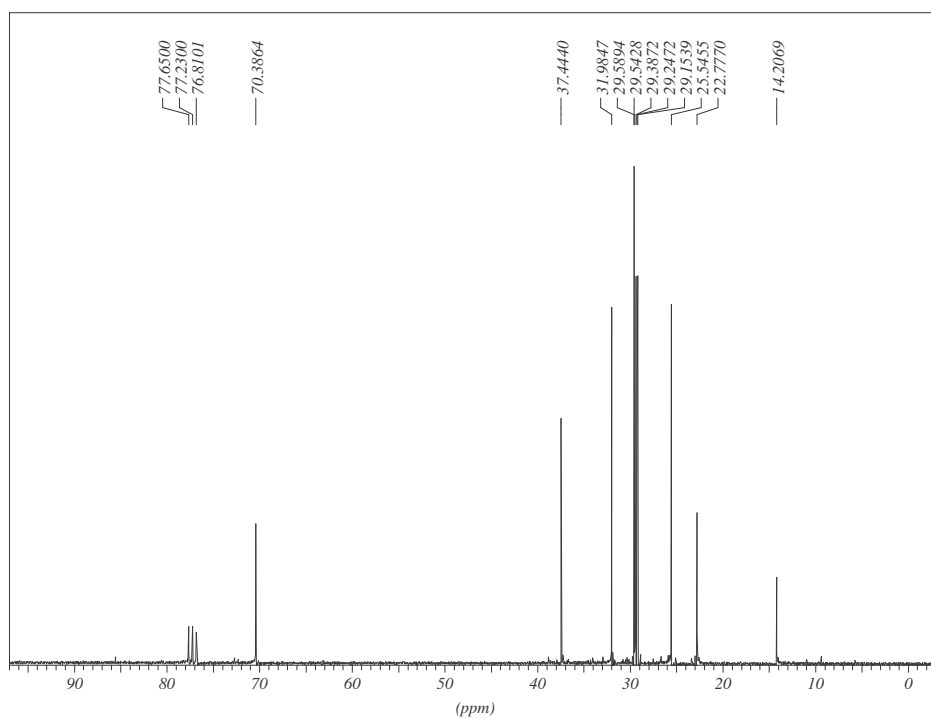


Figura 6.39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).



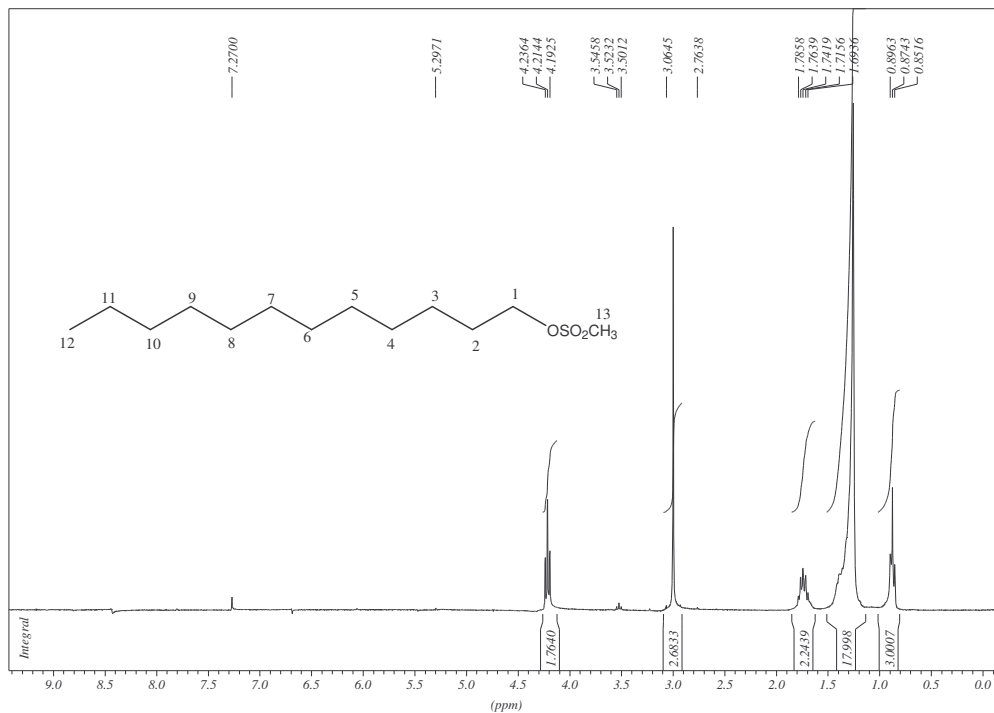


Figura 6.40. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

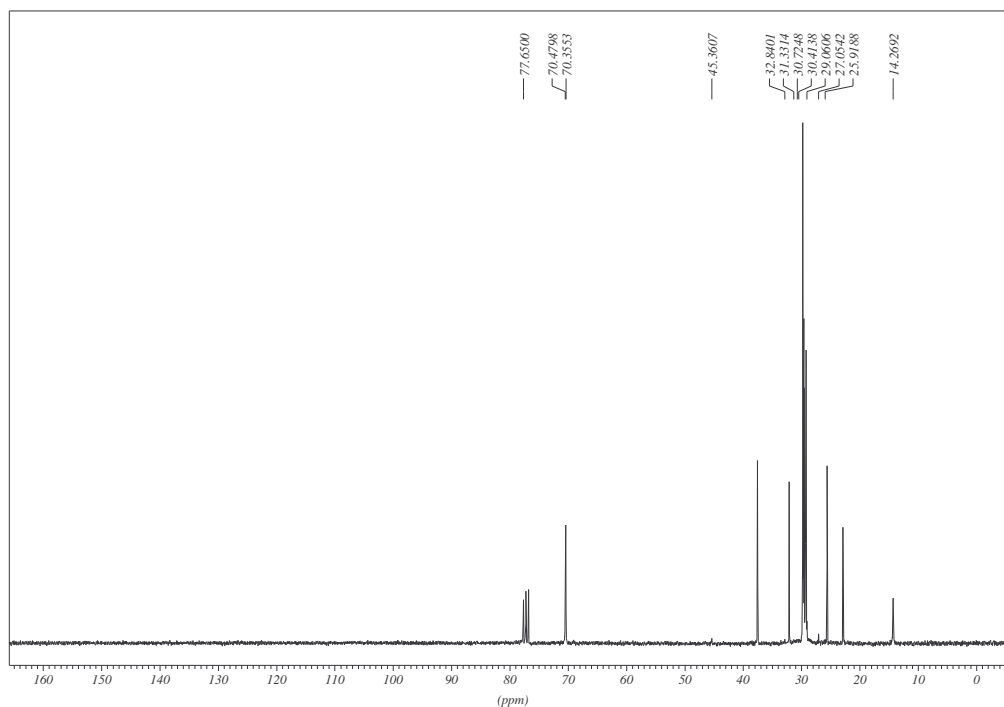


Figura 6.41. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **8** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

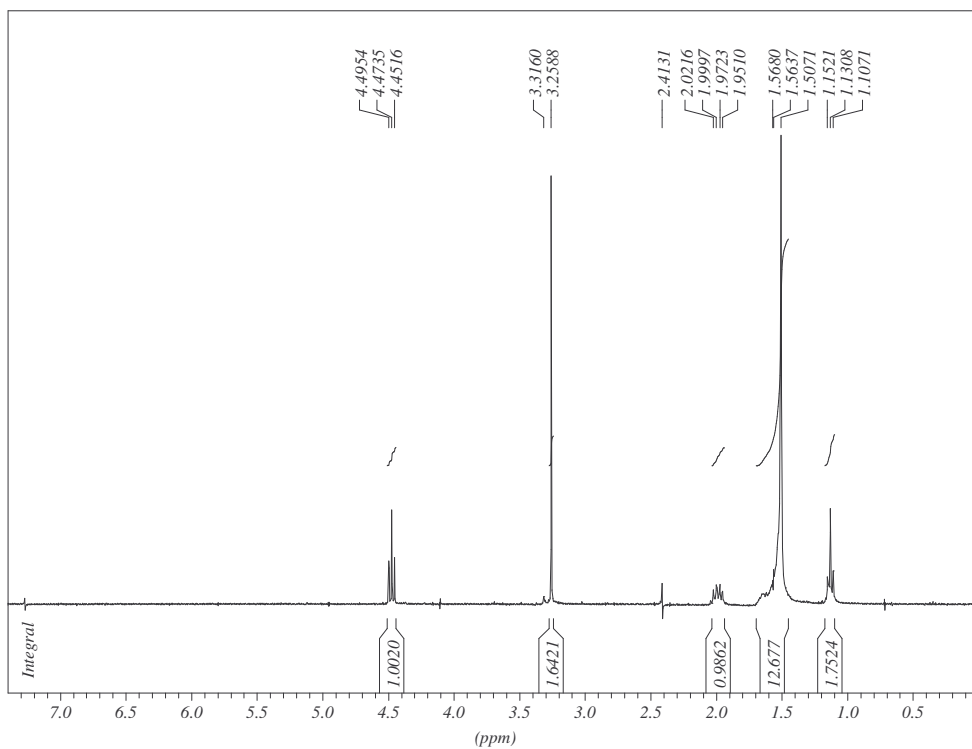


Figura 6.42. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

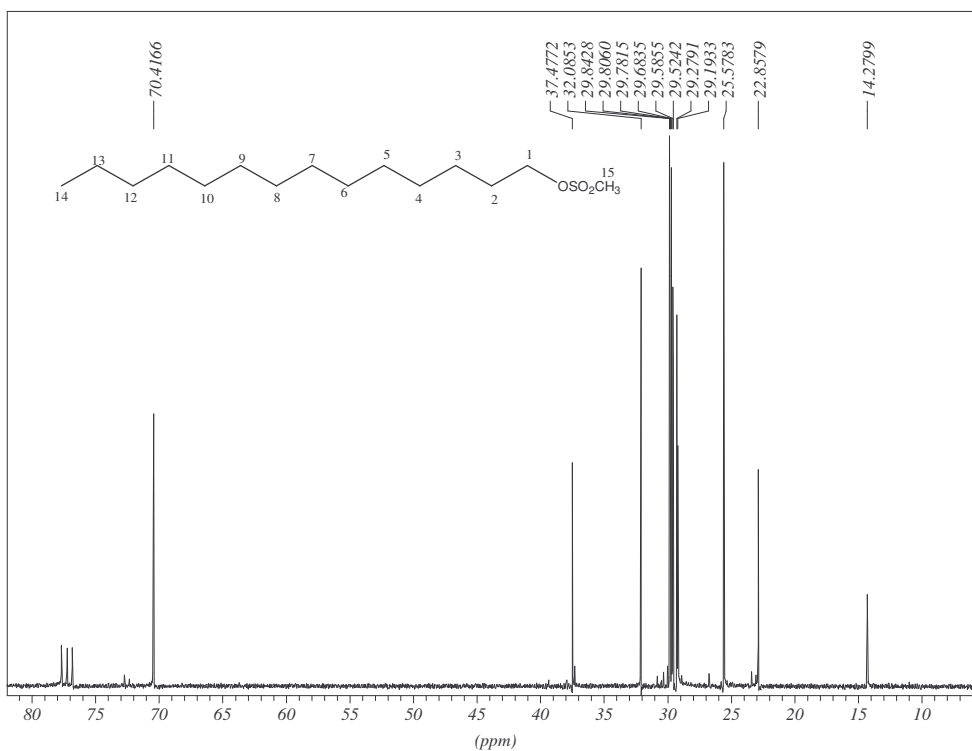


Figura 6.43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

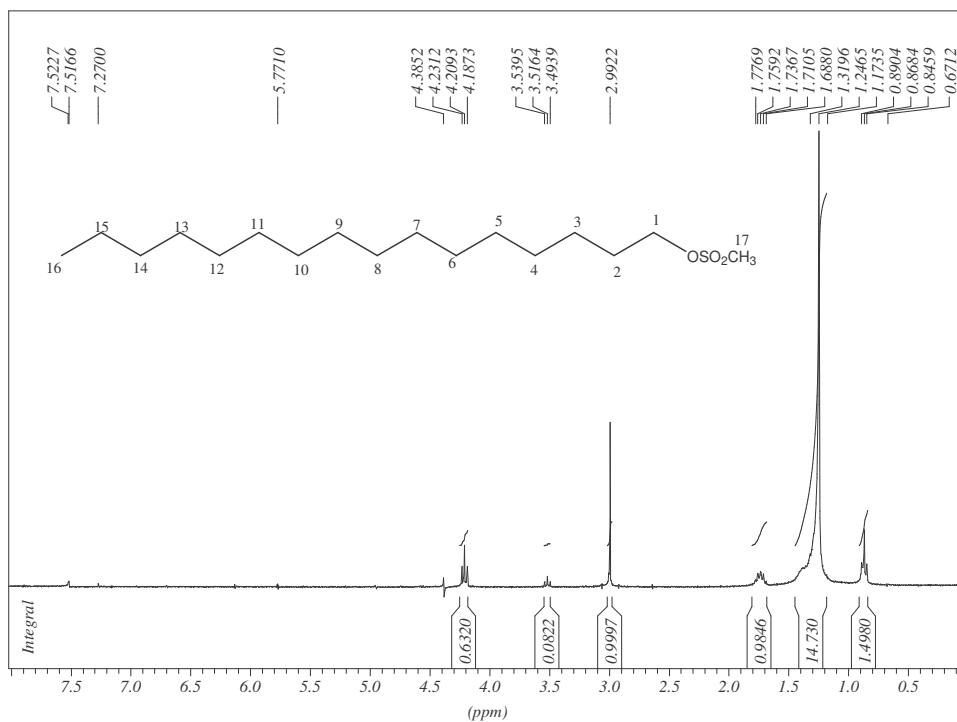


Figura 6.44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

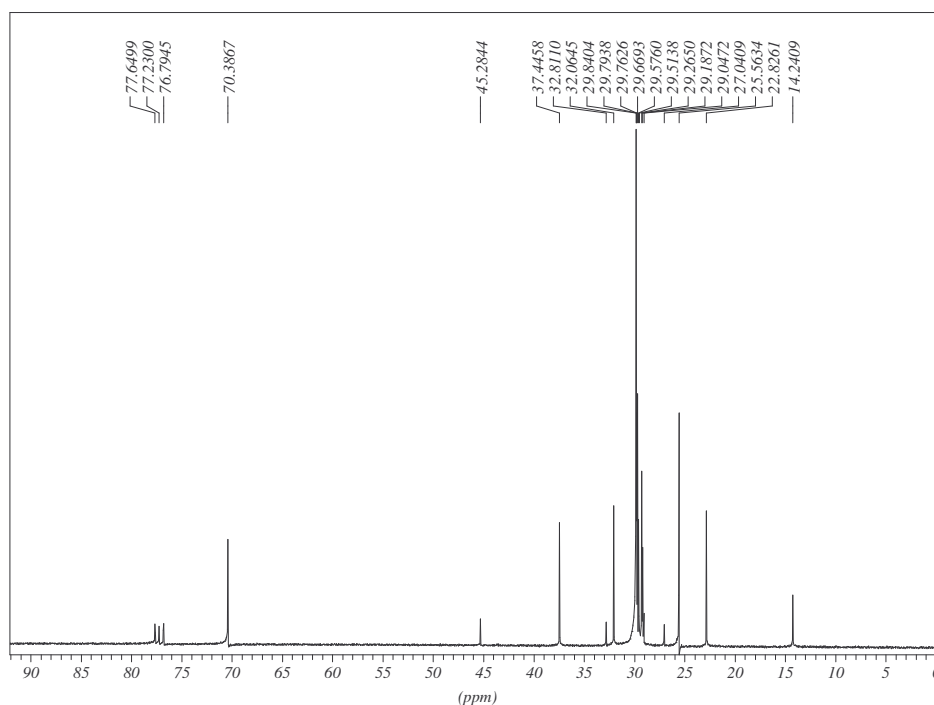


Figura 6.45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **10** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

6.2.2. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  das diaminas N-alquiladas 11-24

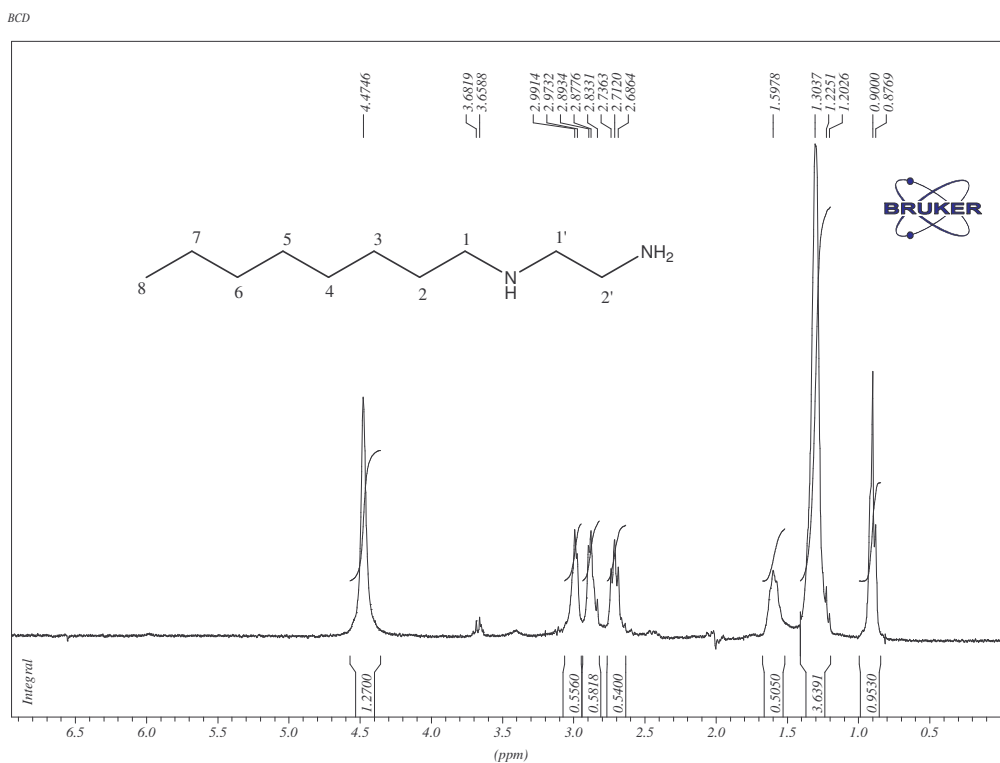


Figura 6.46. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

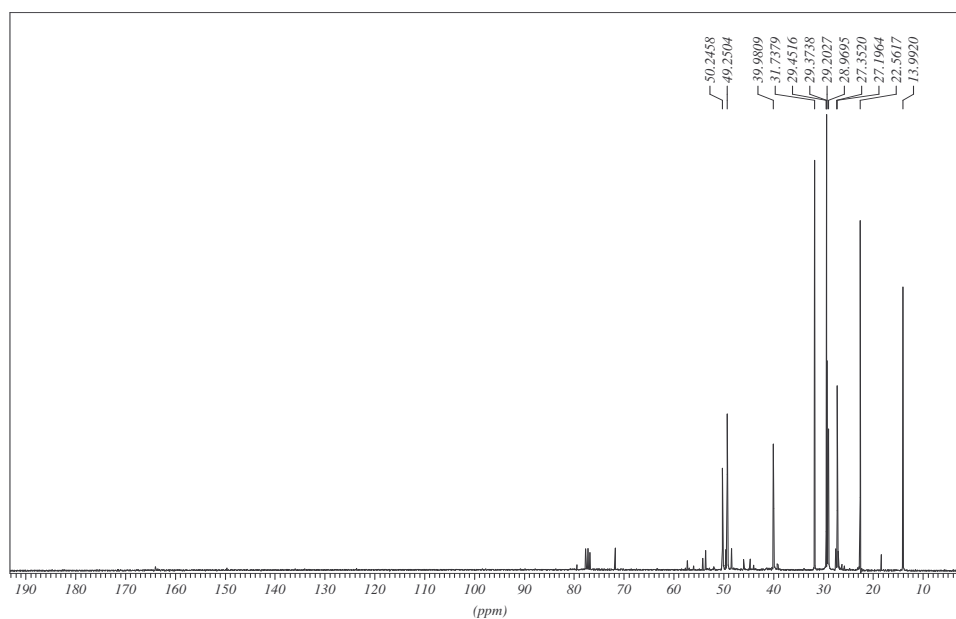


Figura 6.47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

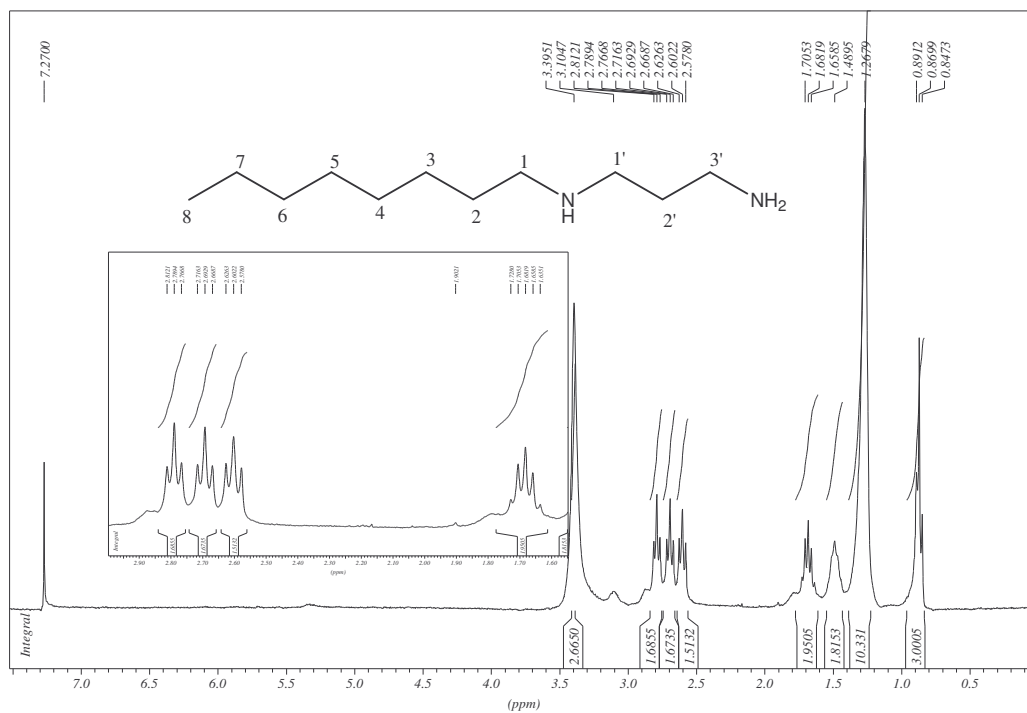


Figura 6.48. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **12** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

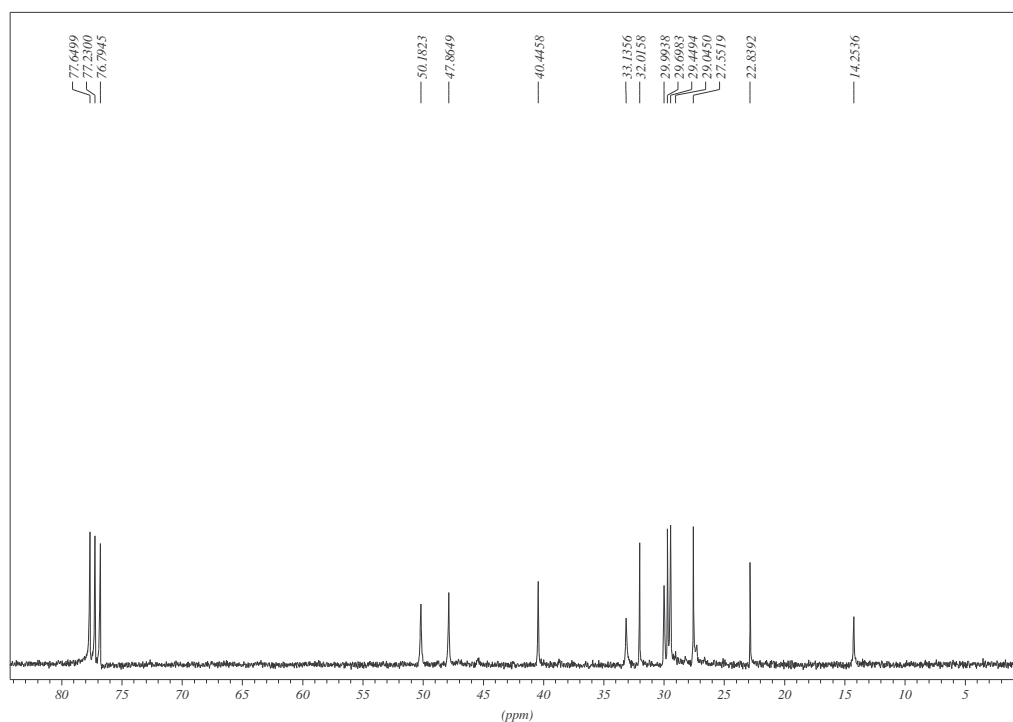


Figura 6.49. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **12** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

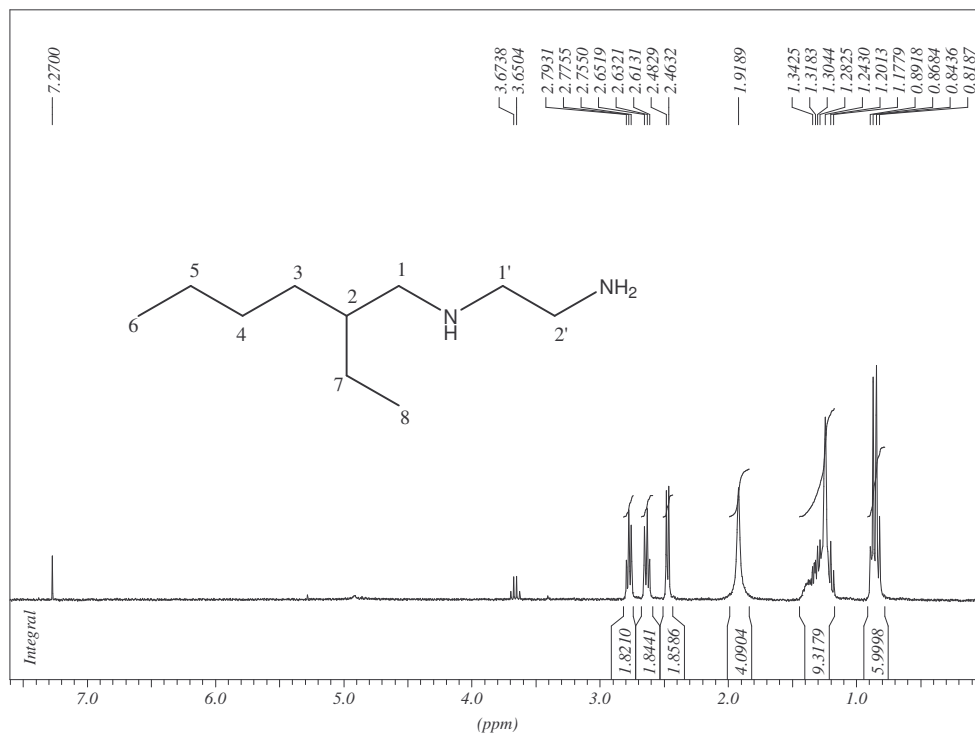


Figura 6.50. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **13** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

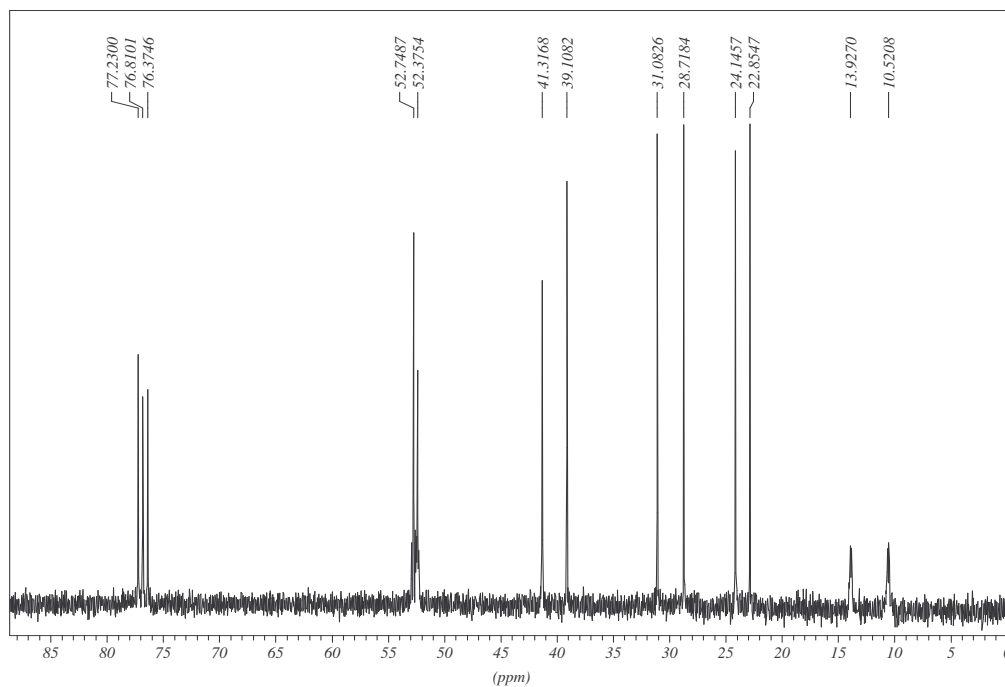


Figura 6.51. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **13** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

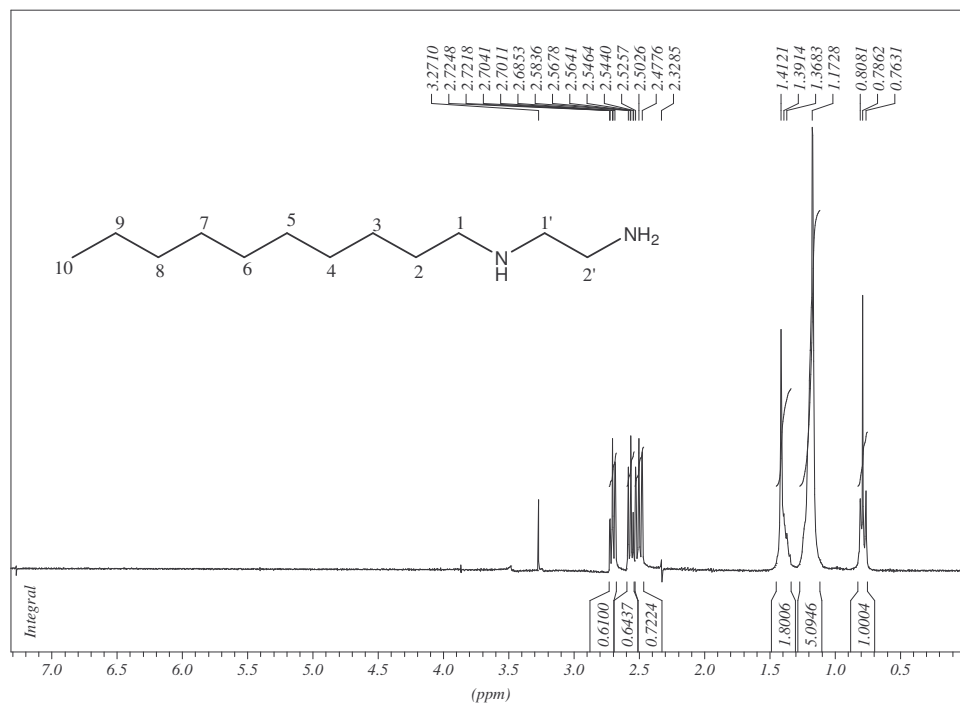


Figura 6.52. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **14** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

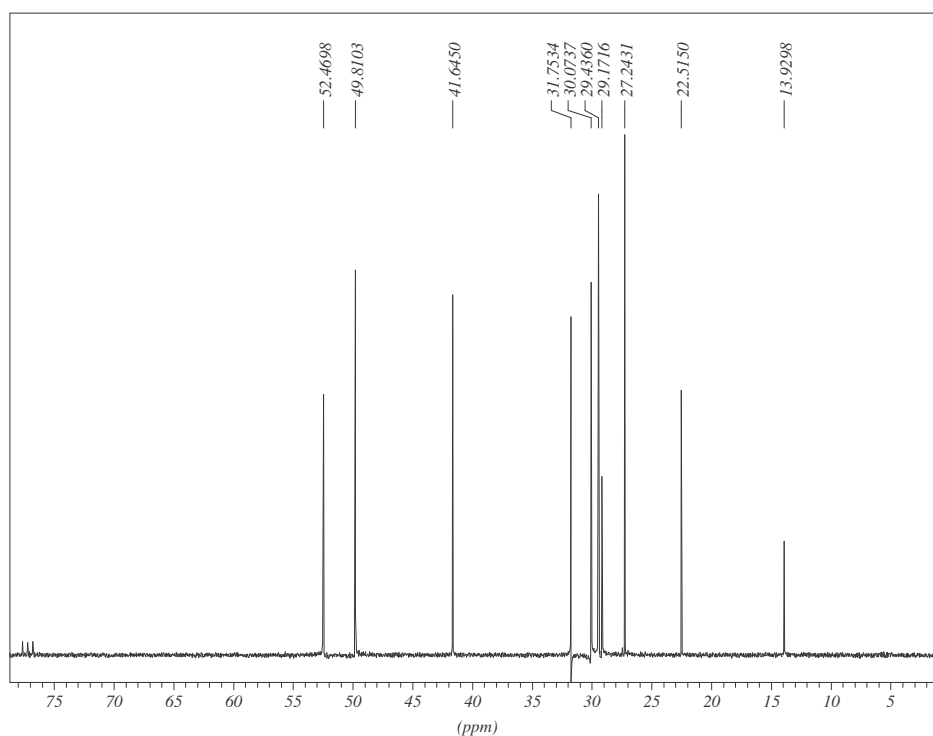


Figura 6.53. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **14** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

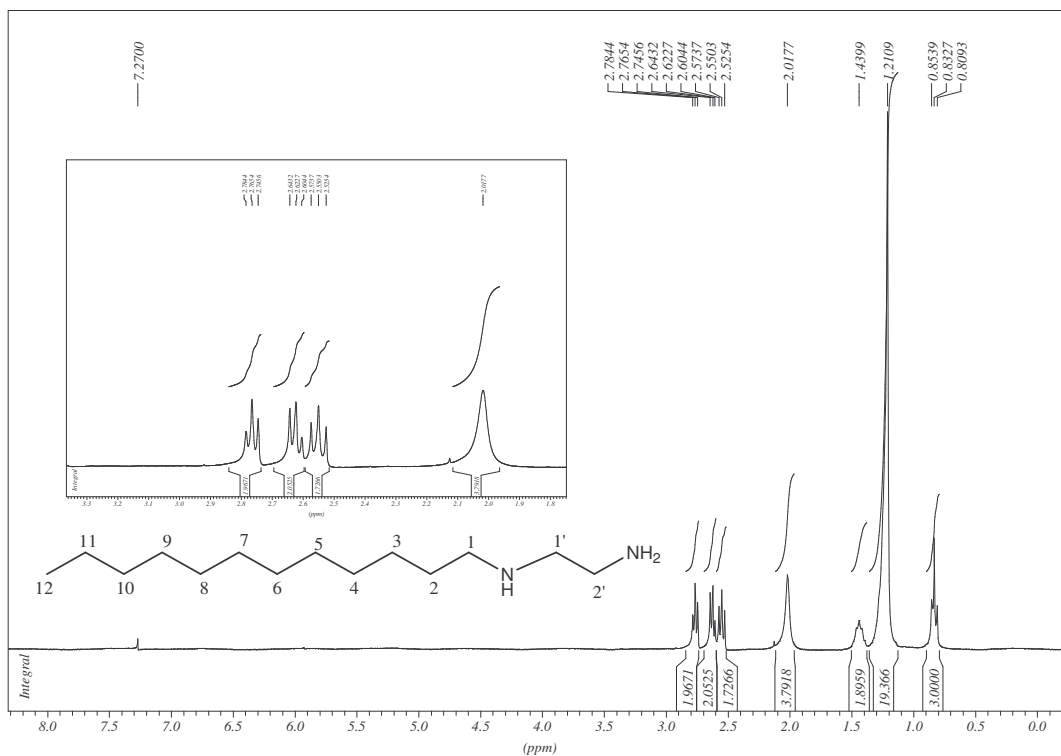


Figura 6.54. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **15** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

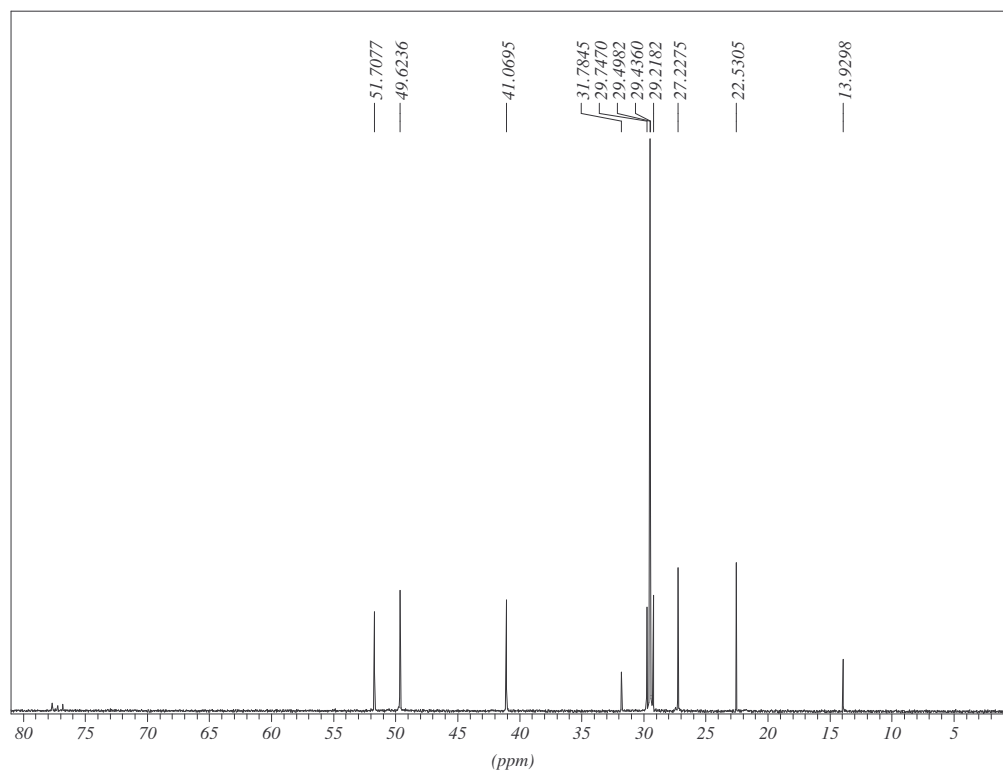


Figura 6.55. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **15** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).



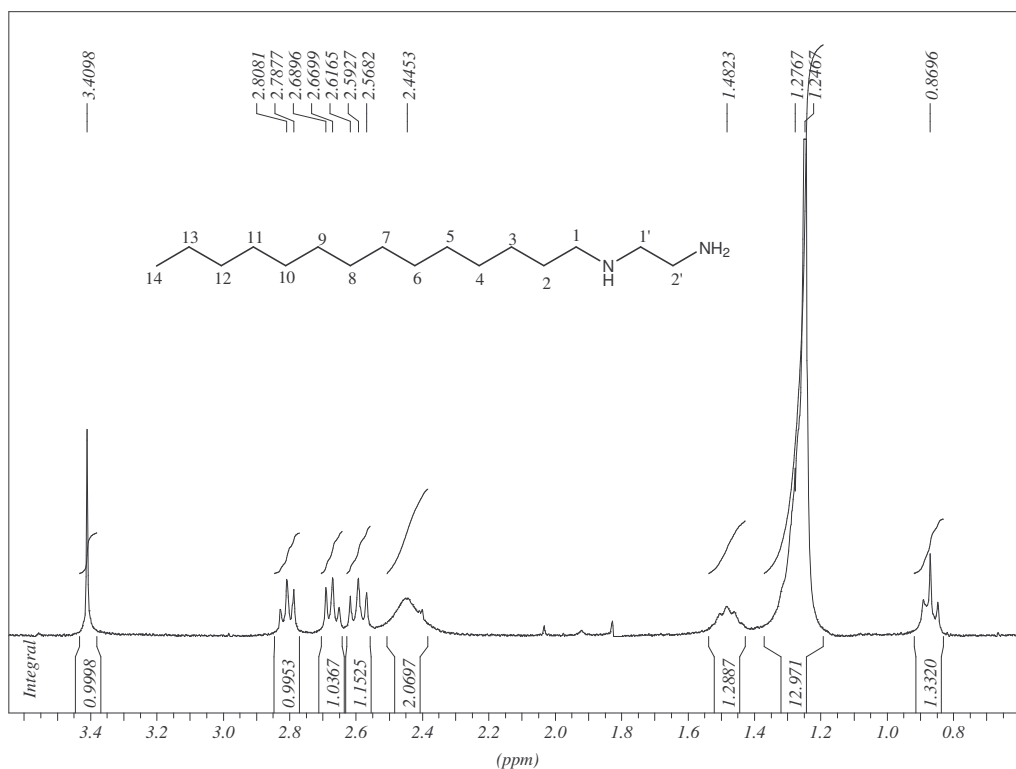


Figura 6.56. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **16** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

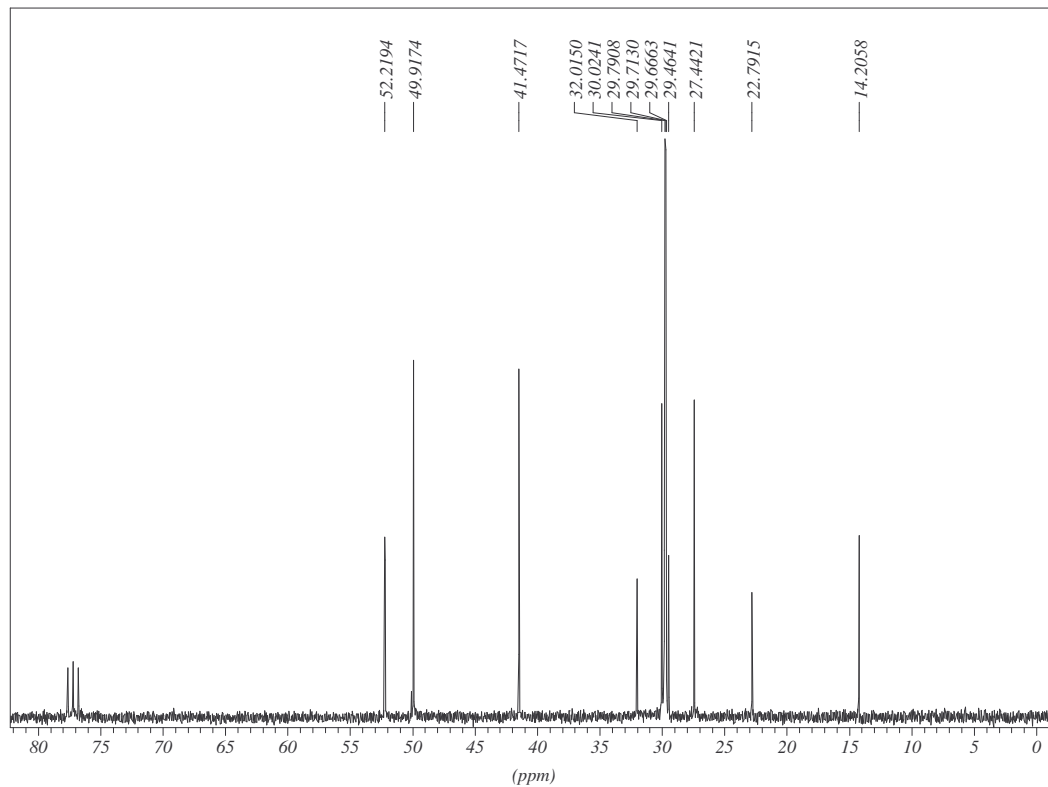


Figura 6.57. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **16** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

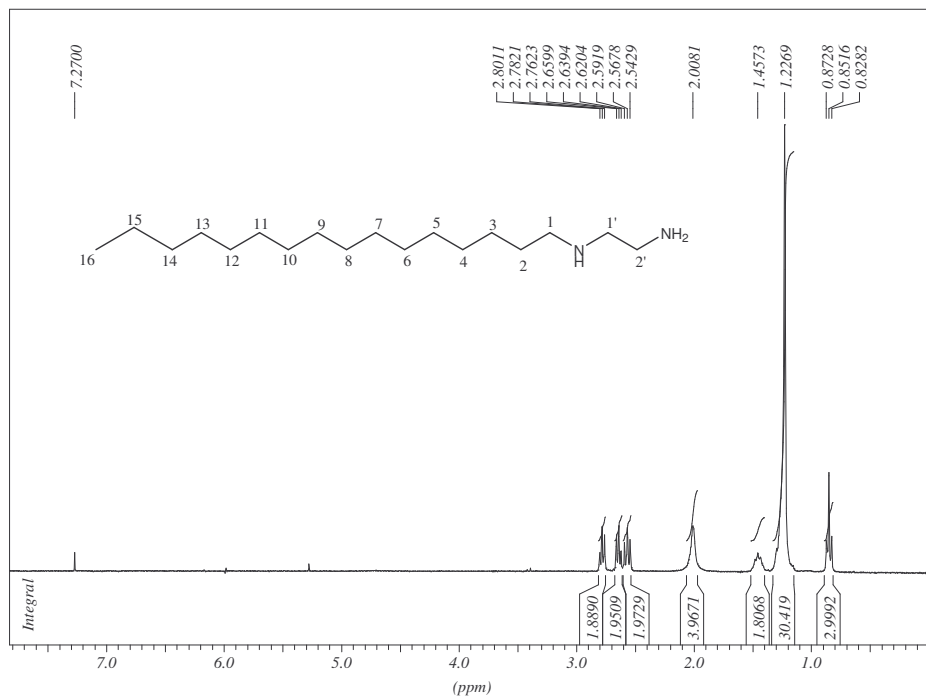


Figura 6.58. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **17** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

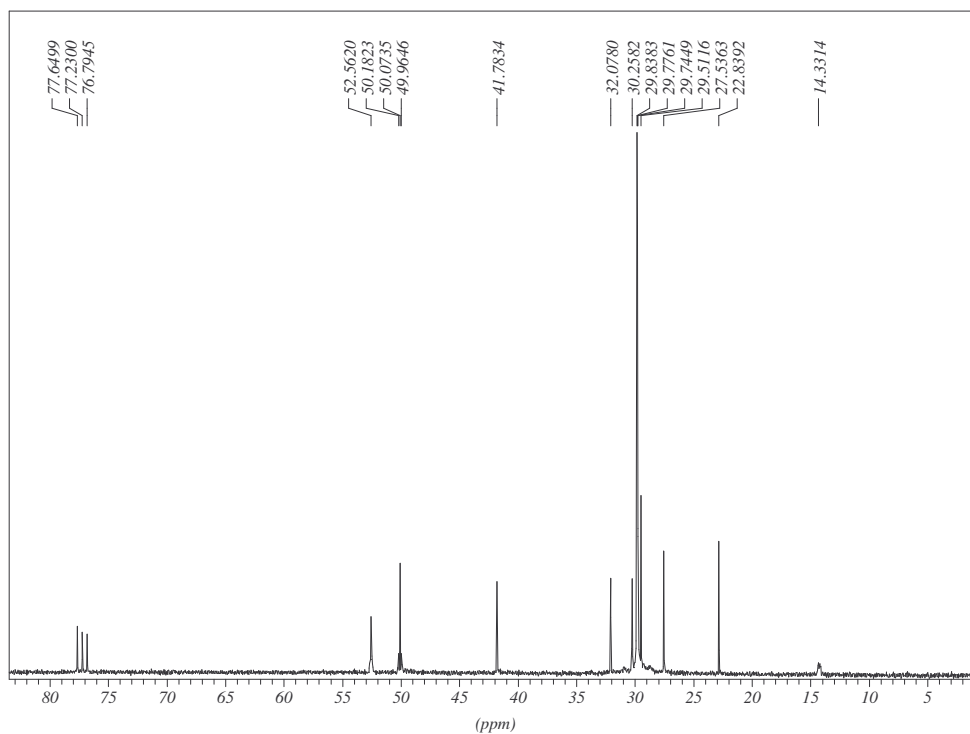


Figura 6.59. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **17** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

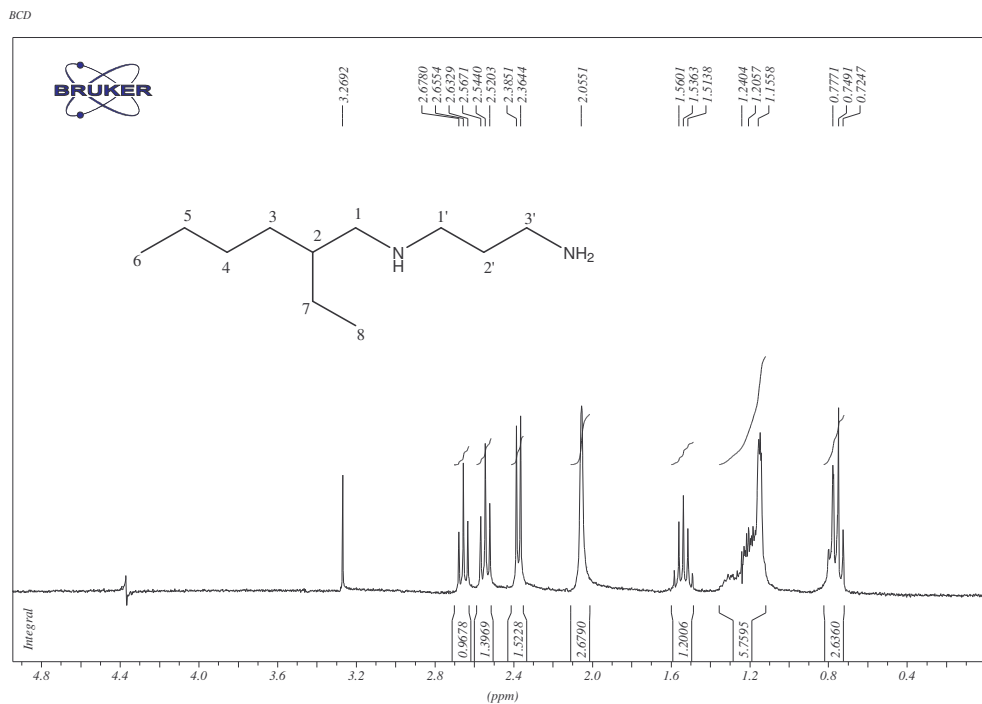


Figura 6.60. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **18** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

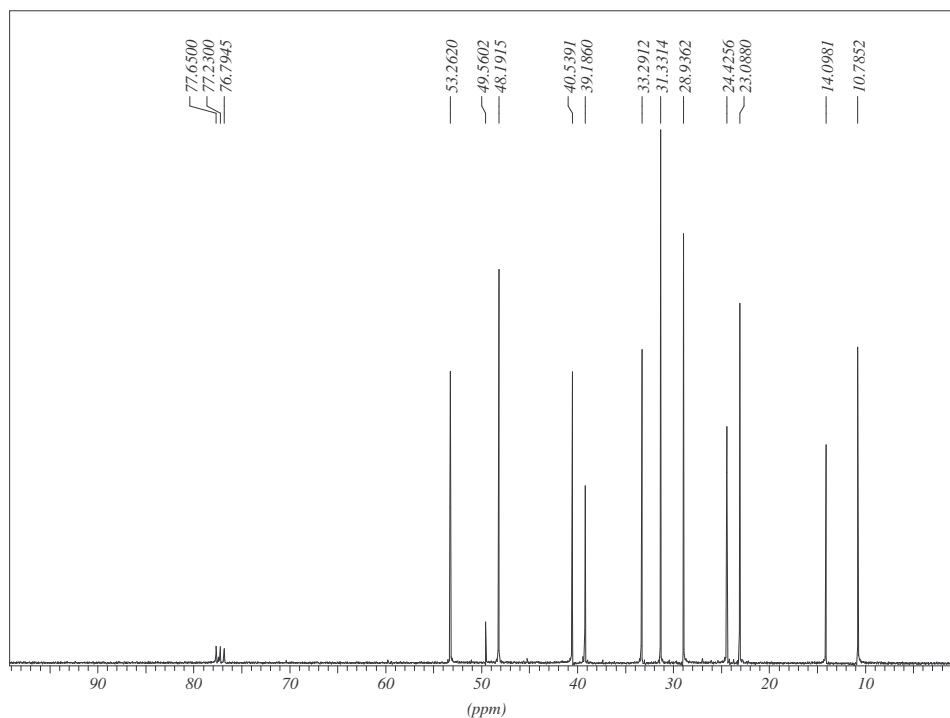
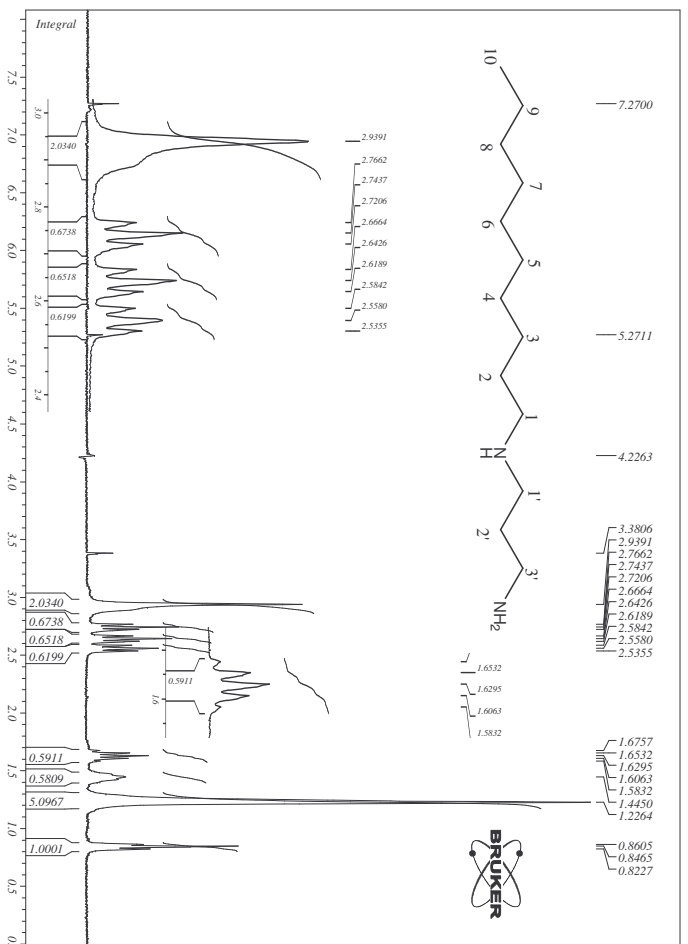
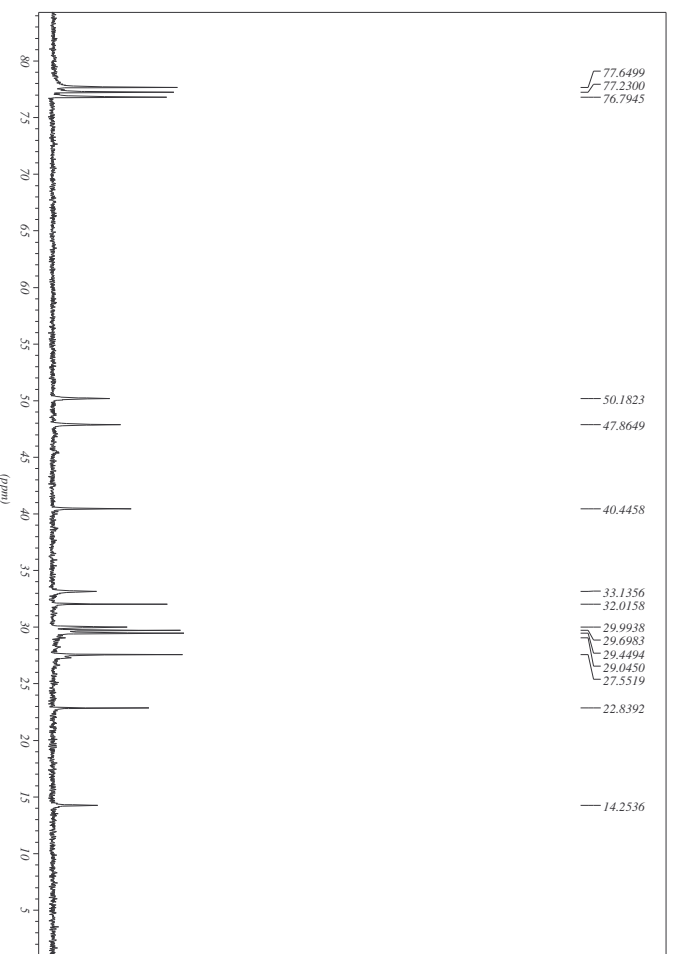


Figura 6.61. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **18** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).



**Figura 6.62.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).



**Figura 6.63.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **19** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

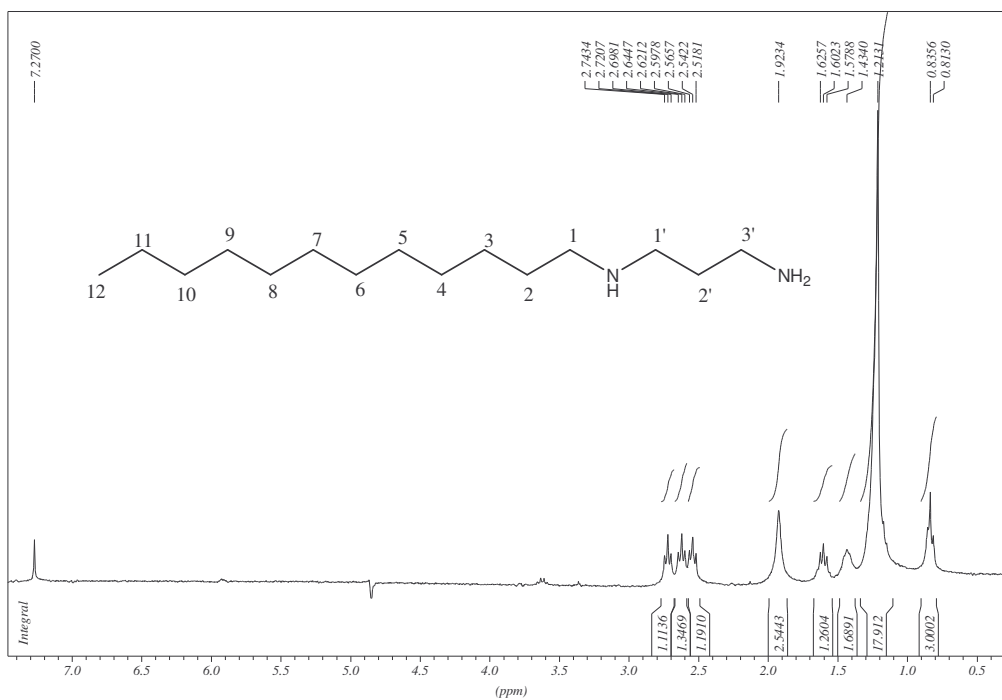


Figura 6.64. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **20** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

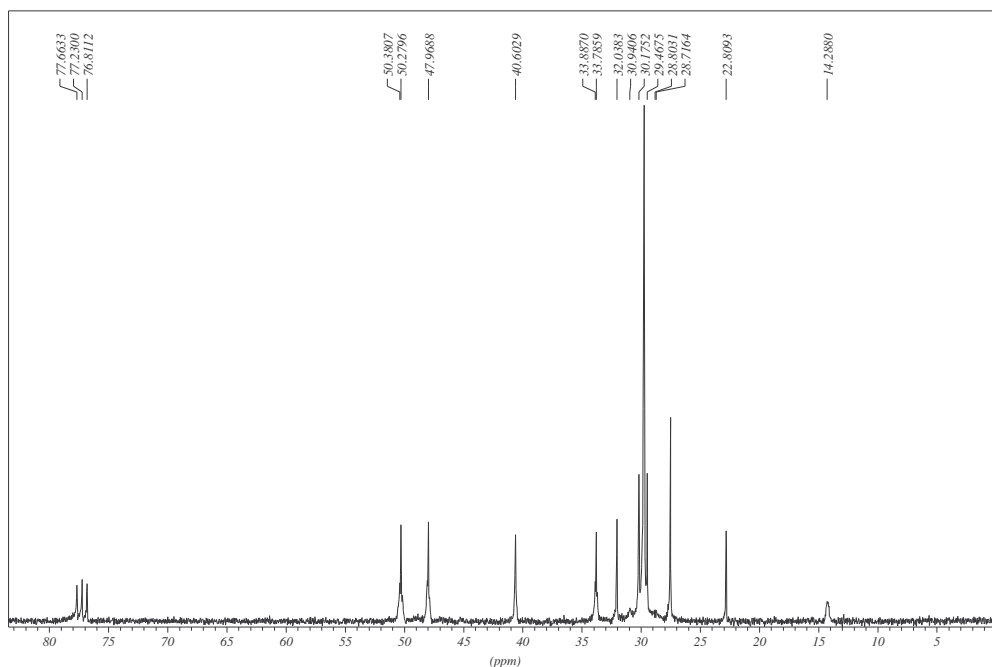


Figura 6.65. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **20** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

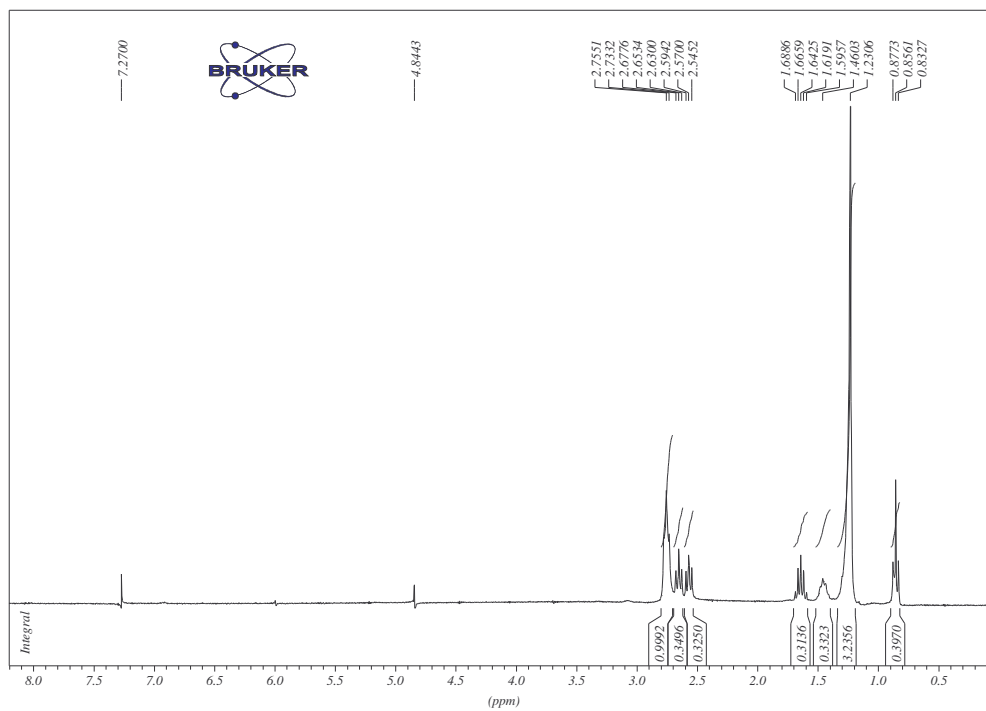


Figura 6.66. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

SIL2

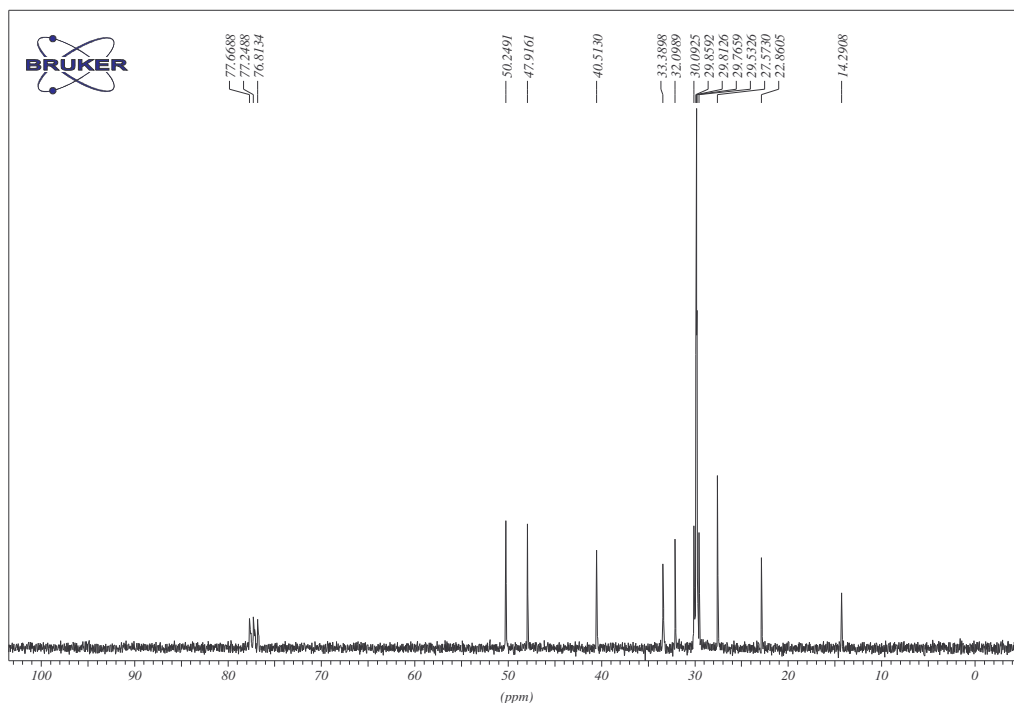
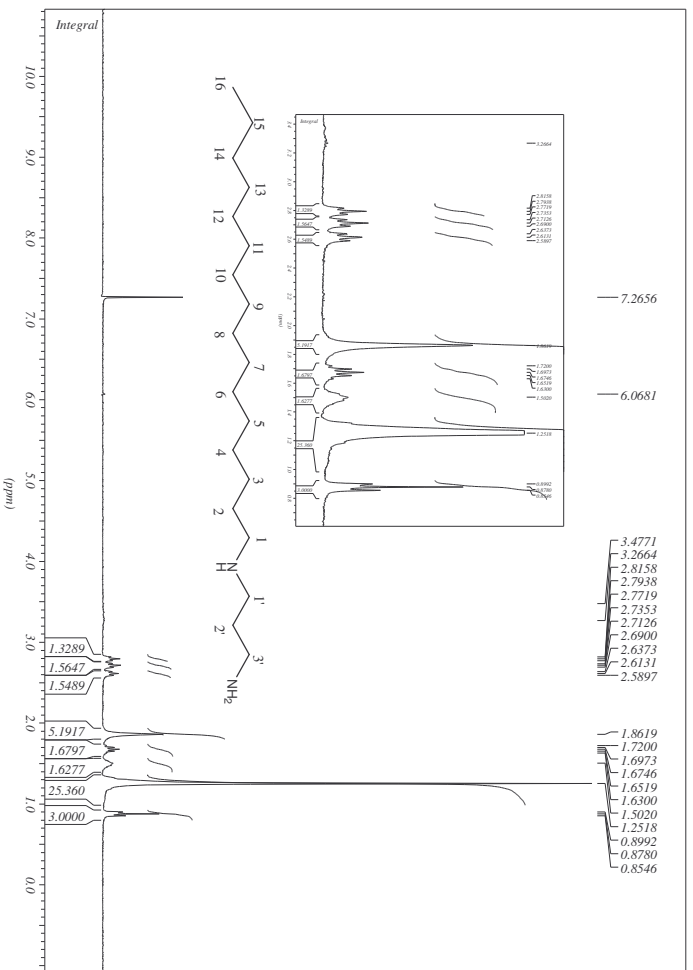
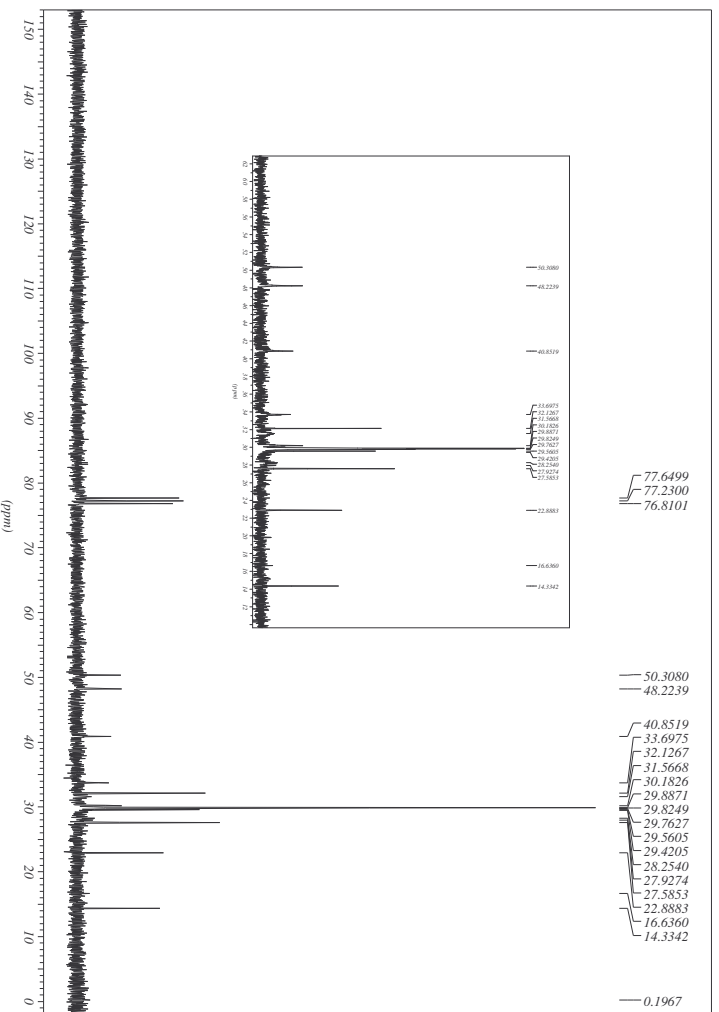


Figura 6.67. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).



**Figura 6.68.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **22** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).



**Figura 6.69.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **22** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

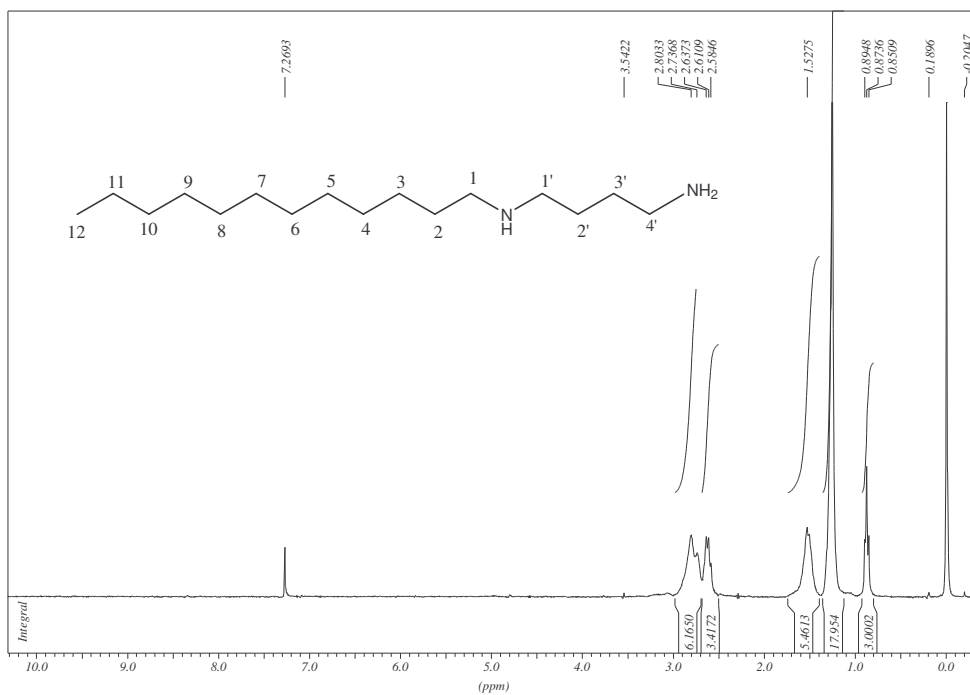


Figura 6.70. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

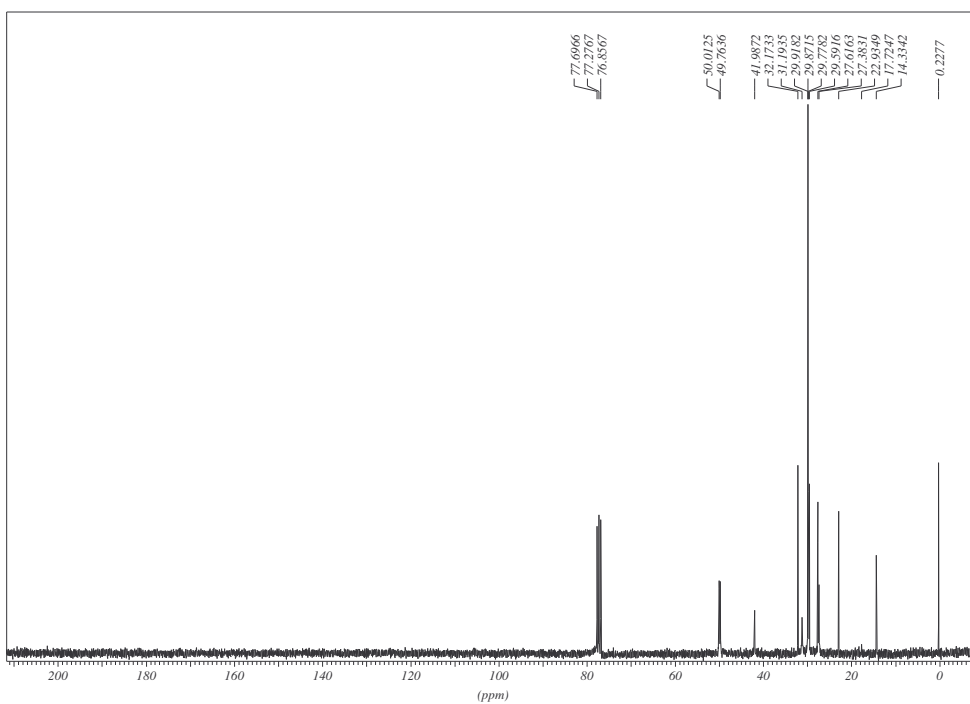


Figura 6.71. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).



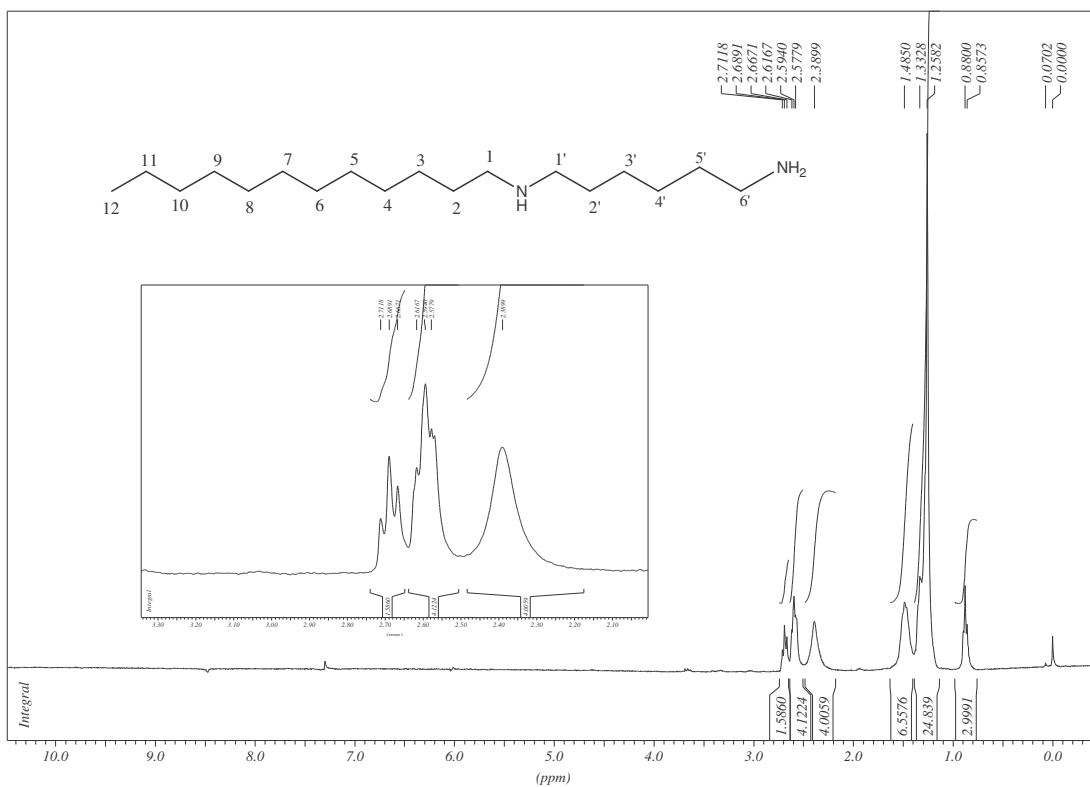


Figura 6.72. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **24** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

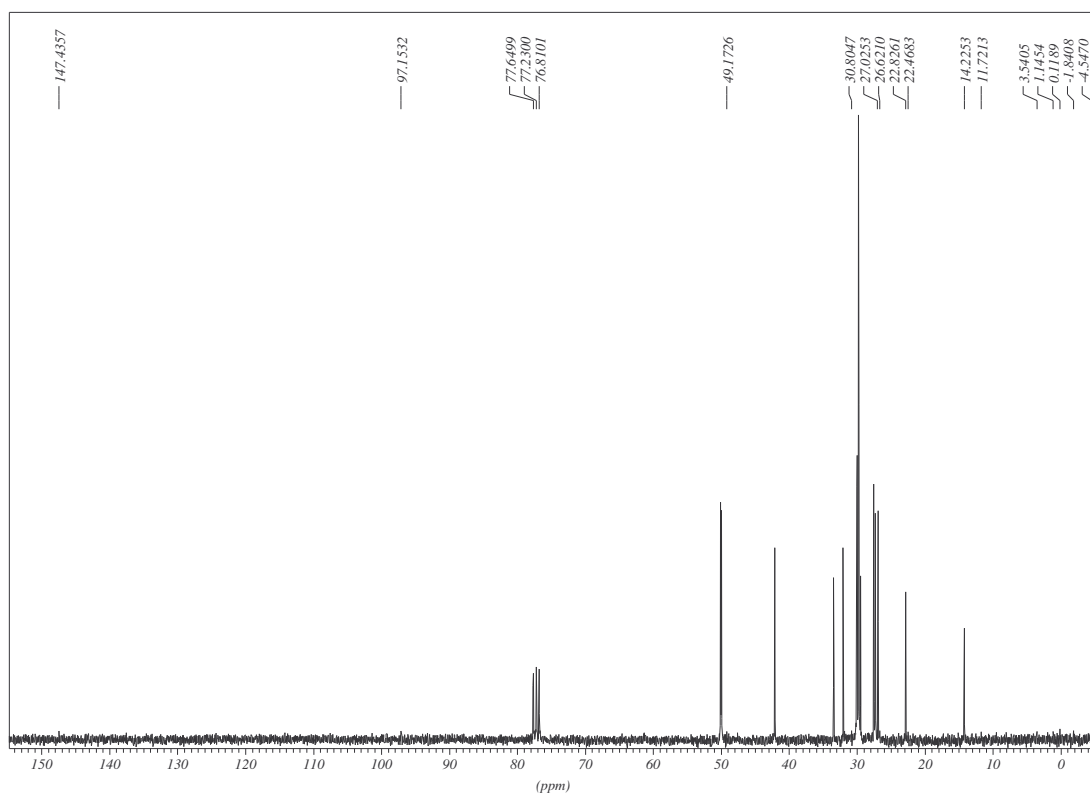


Figura 6.73. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **24** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

6.2.3. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos amino álcoos *N*-alquilados 25-28

derivados do 1-dodecanol

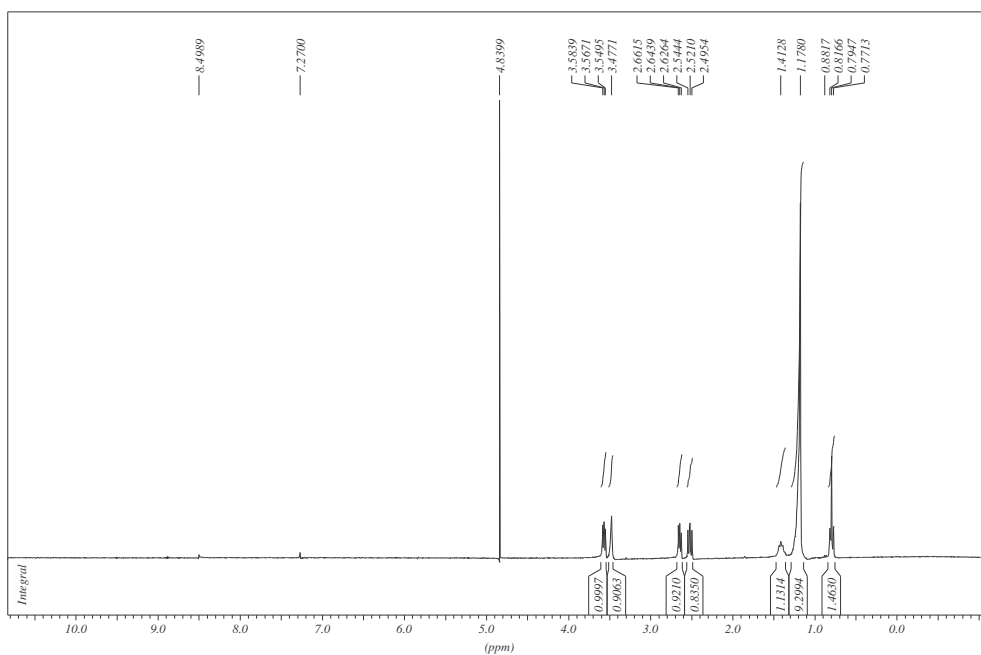


Figura 6.74. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 25 ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

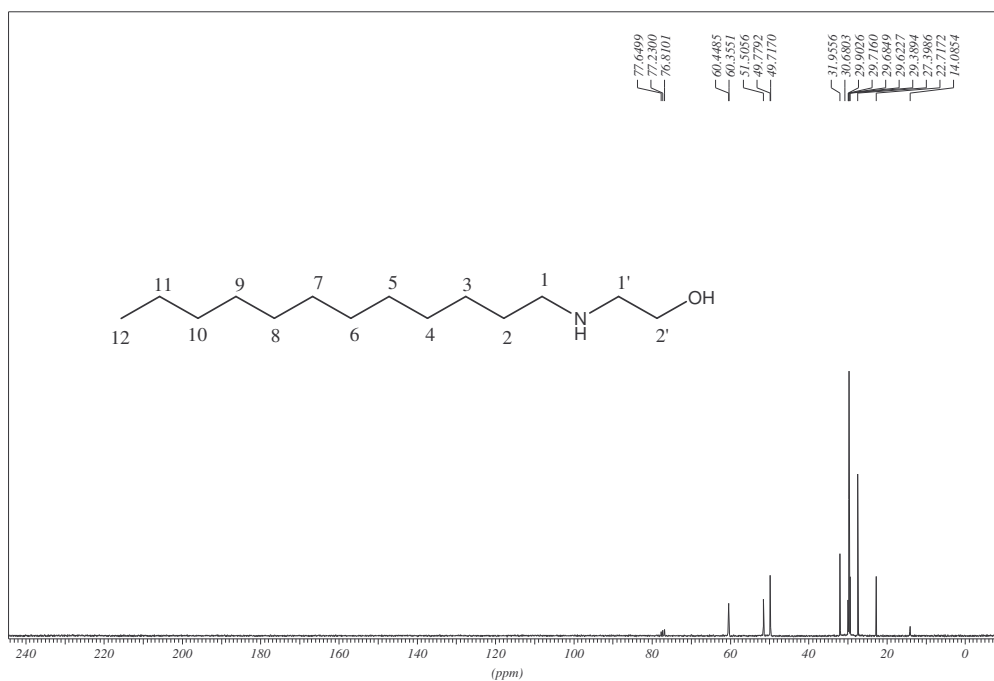


Figura 6.75. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 25 ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

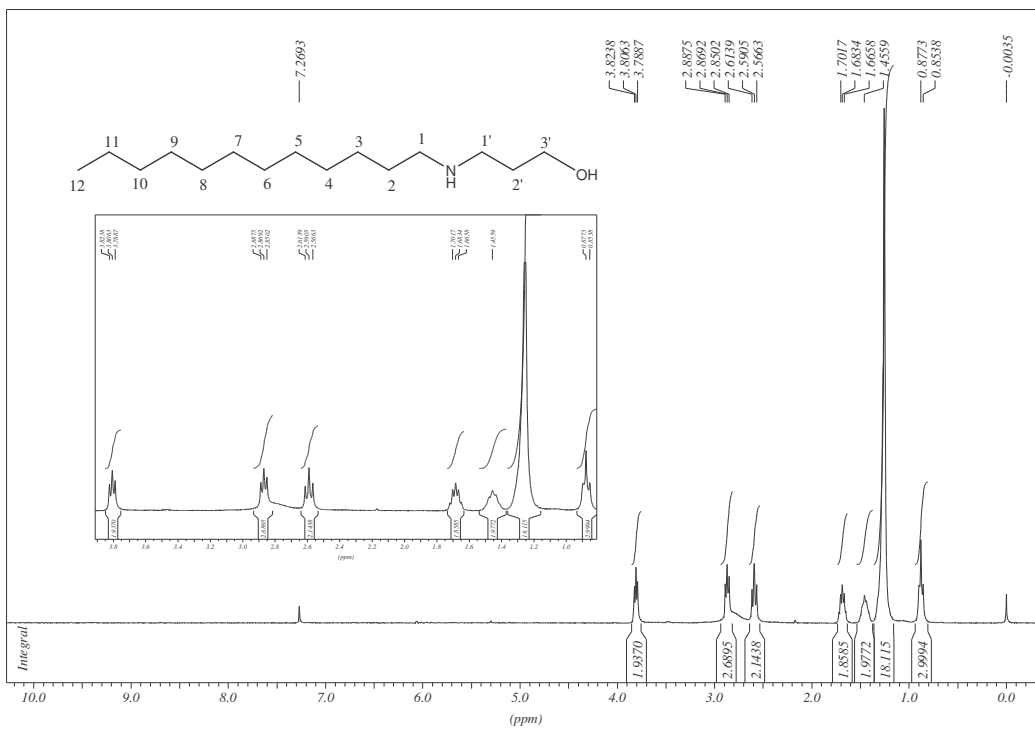


Figura 6.76. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **26** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

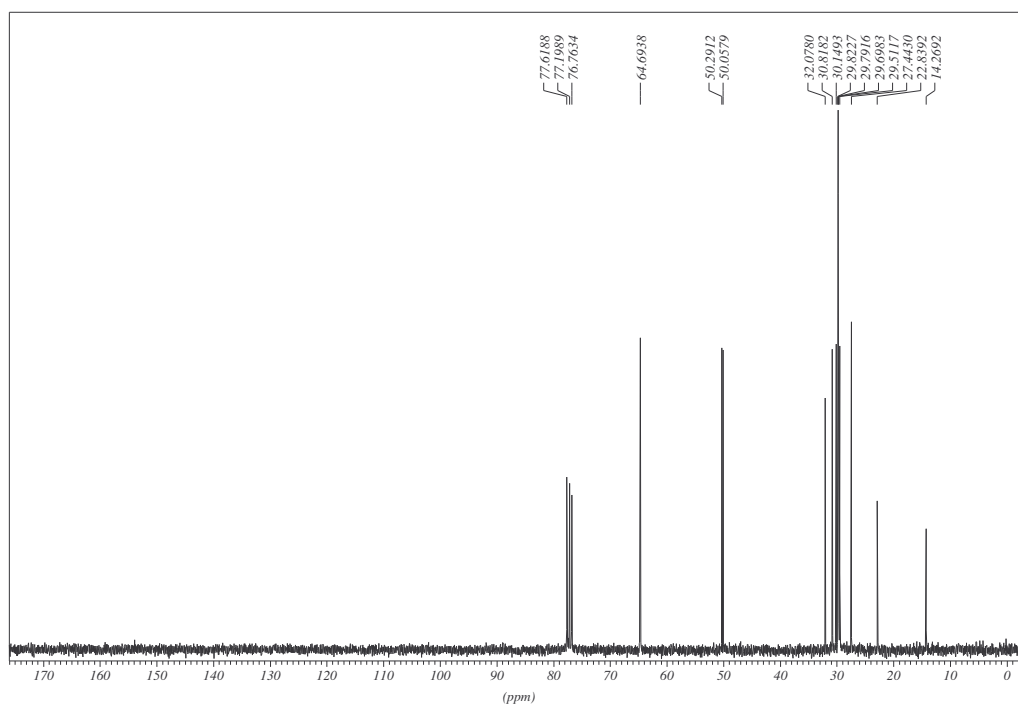


Figura 6.77. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **26** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

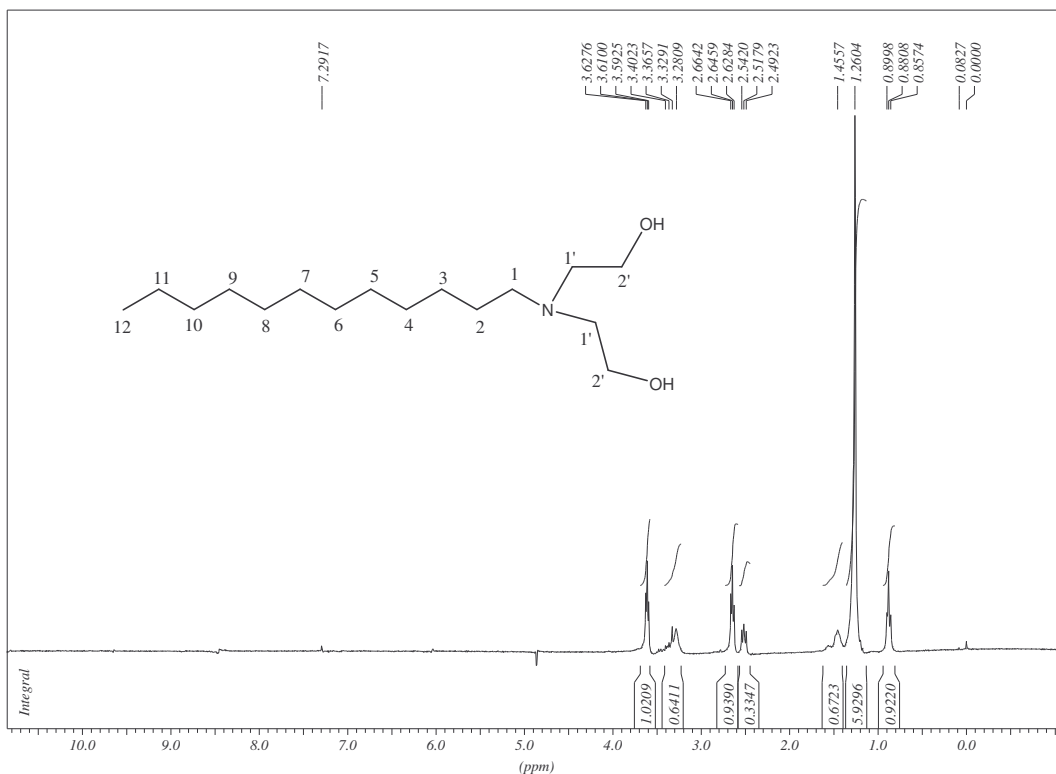


Figura 6.78. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **27** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

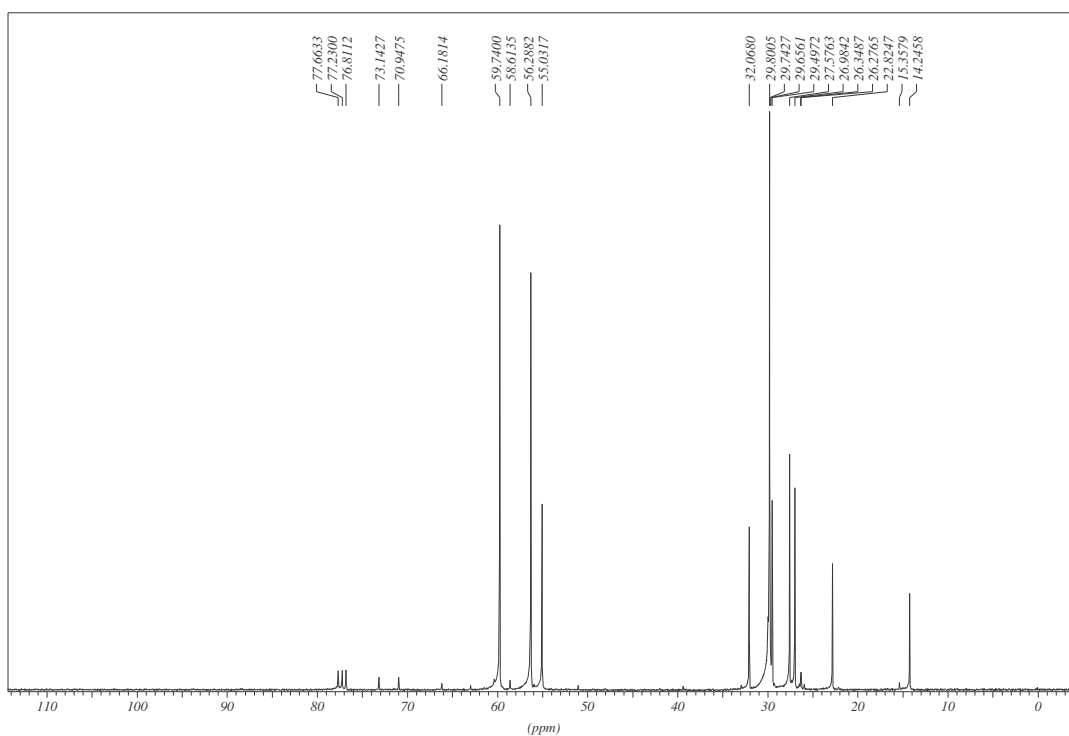


Figura 6.79. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **27** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

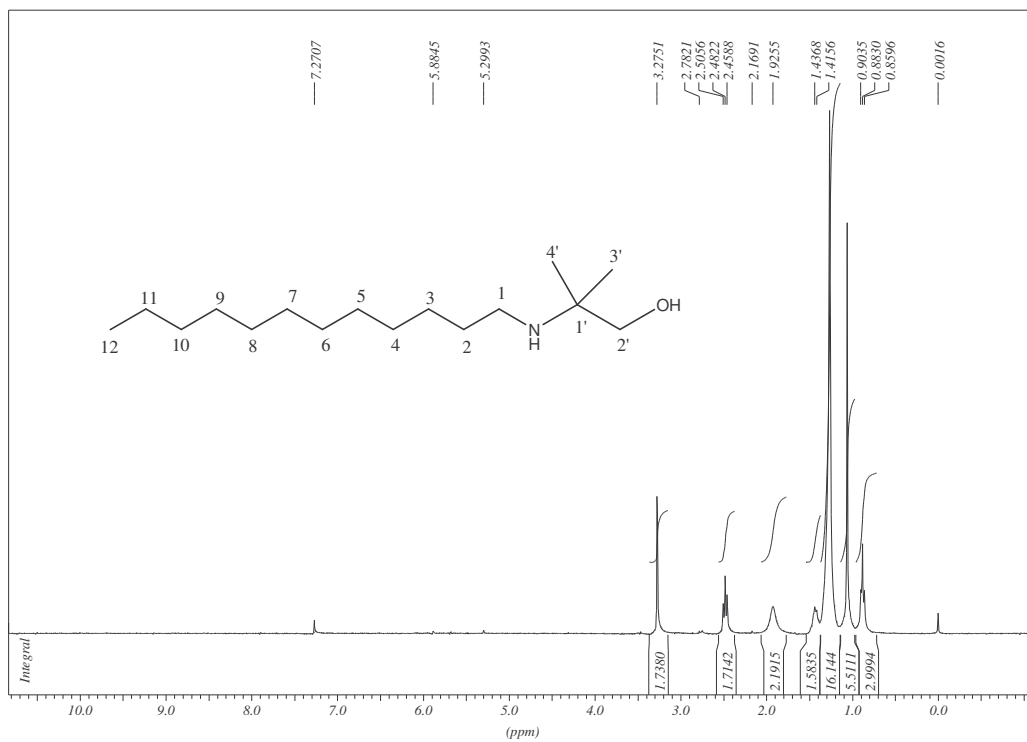


Figura 6.80. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

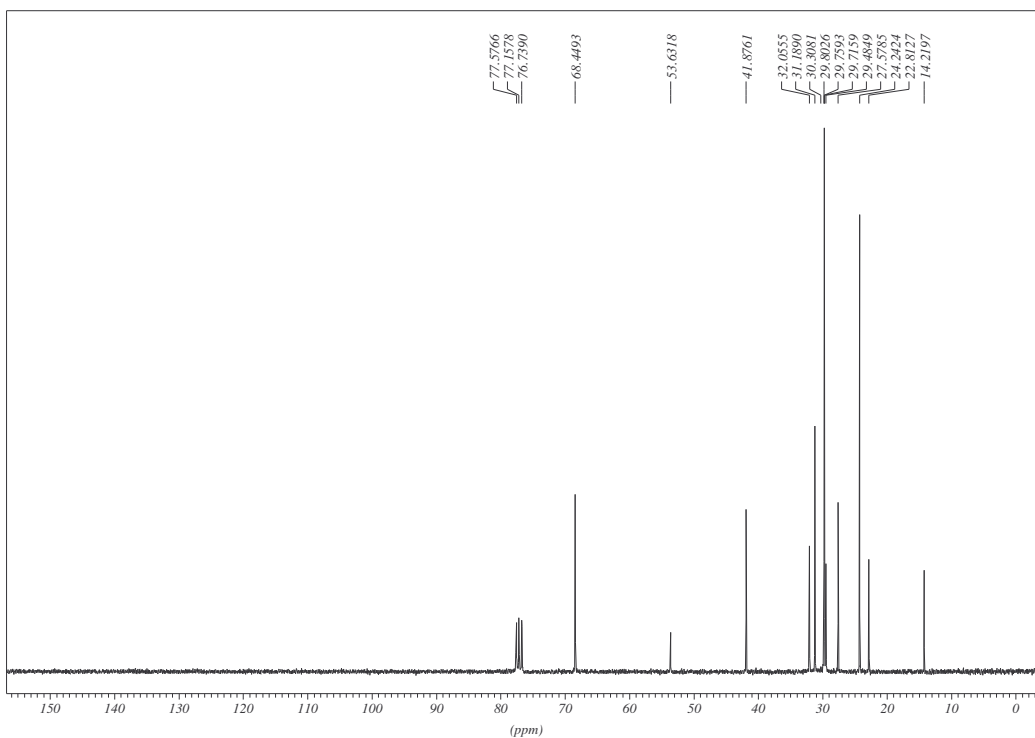


Figura 6.81. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **28** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

6.2.4. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos mesitados **30** e **31** azidas **32** e **33**

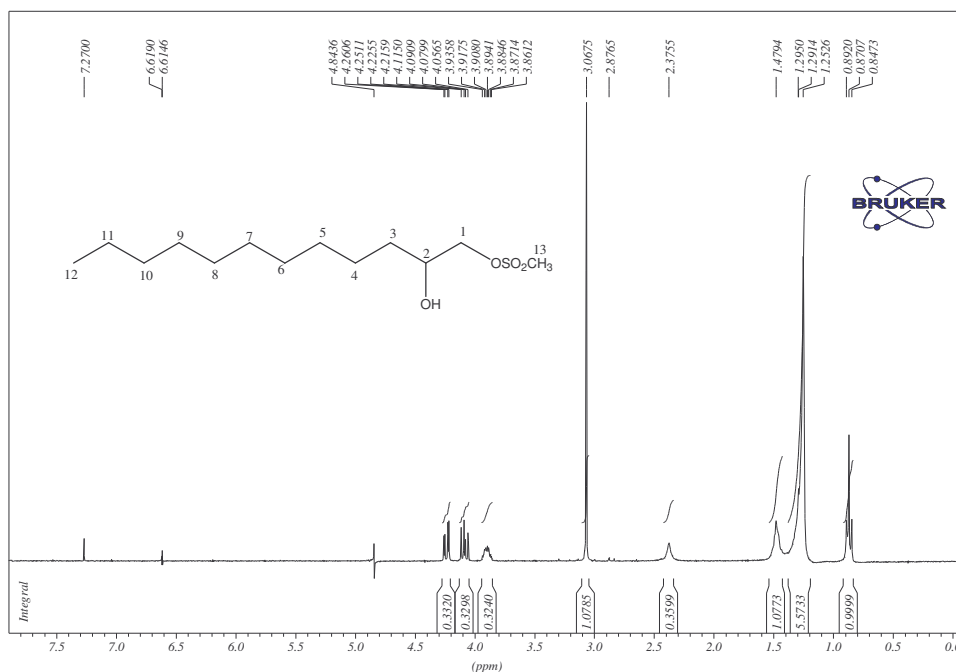


Figura 6.82. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **30** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

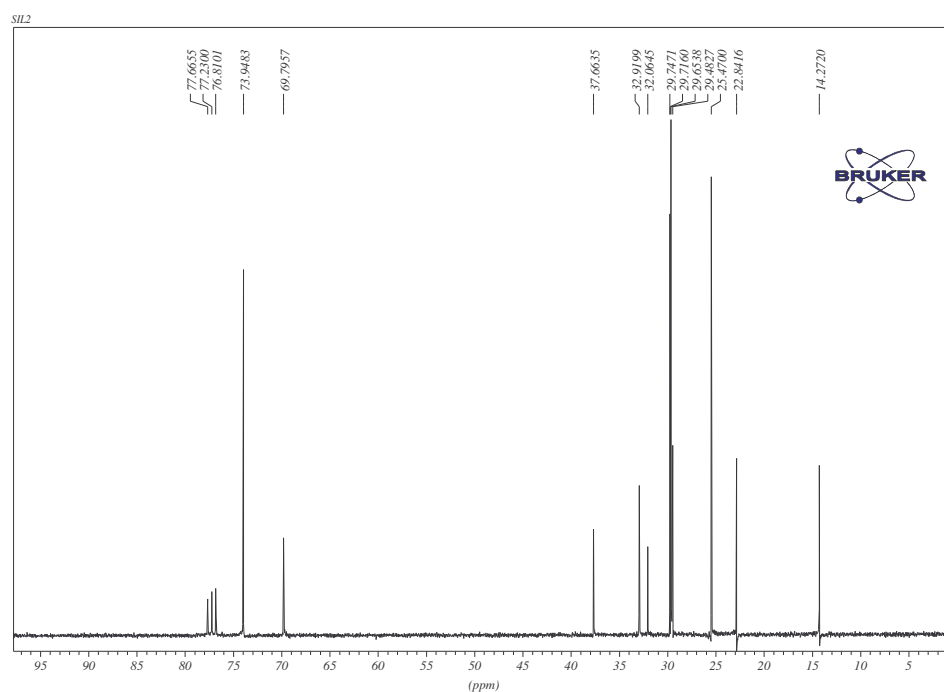


Figura 6.83. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **30** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

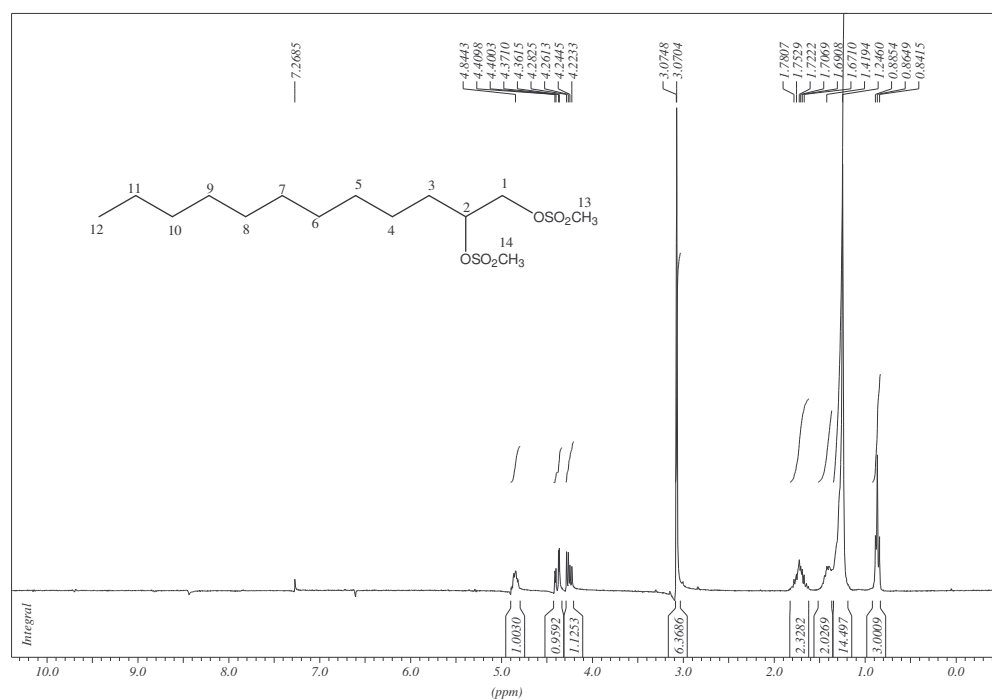


Figura 6.84. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **31** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

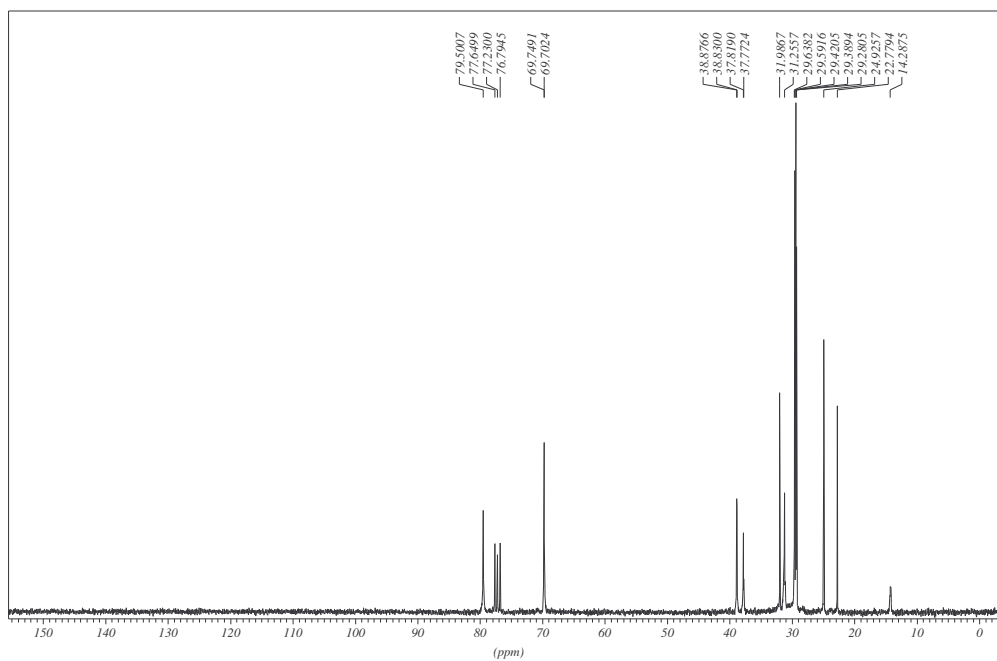


Figura 6.85. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **31** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

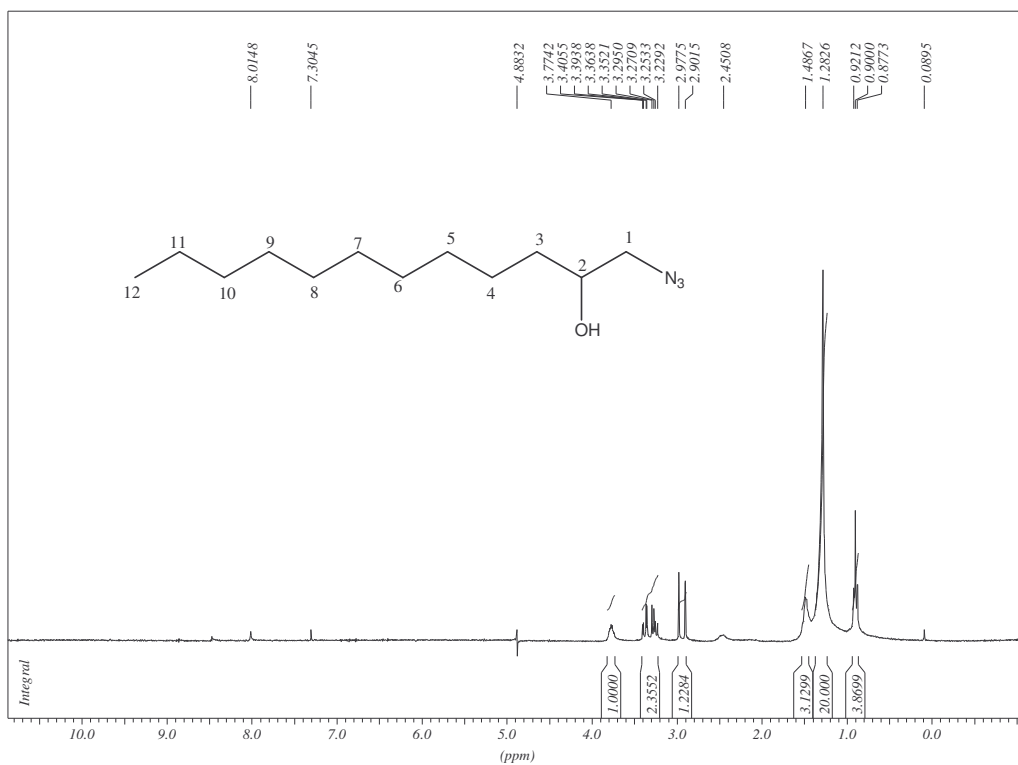


Figura 6.86. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **32** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

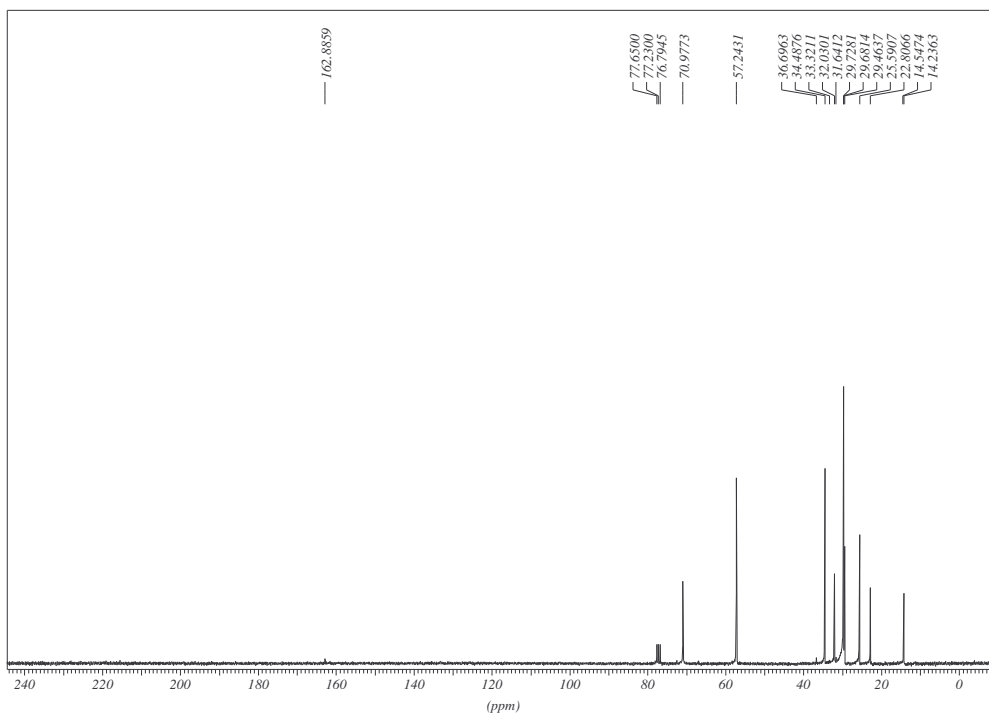


Figura 6.87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **32** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).



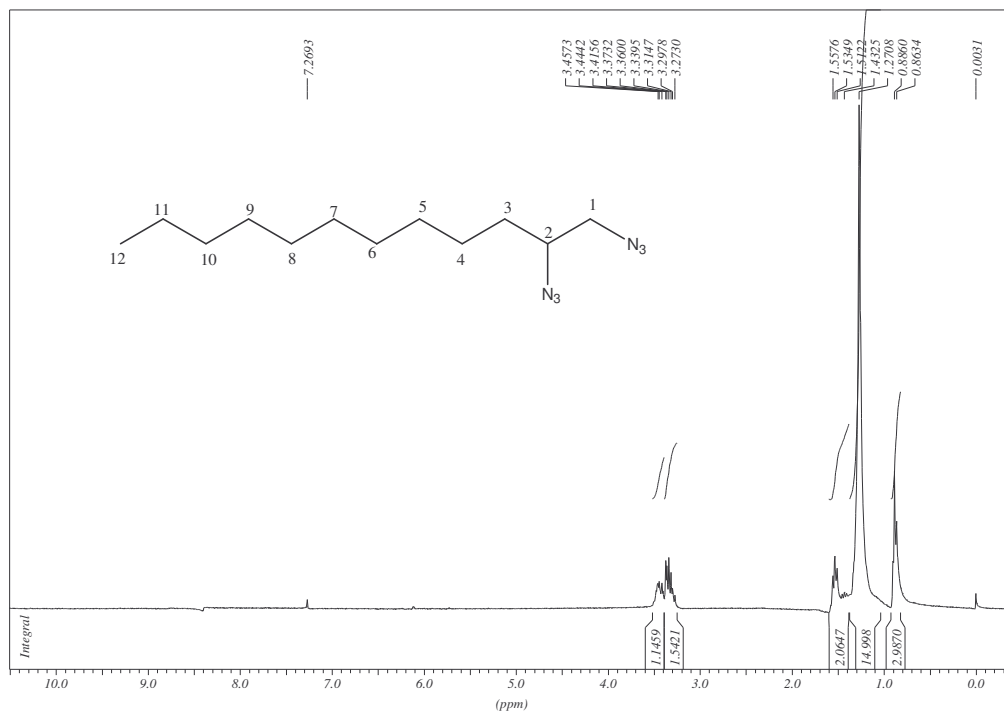


Figura 6.88. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

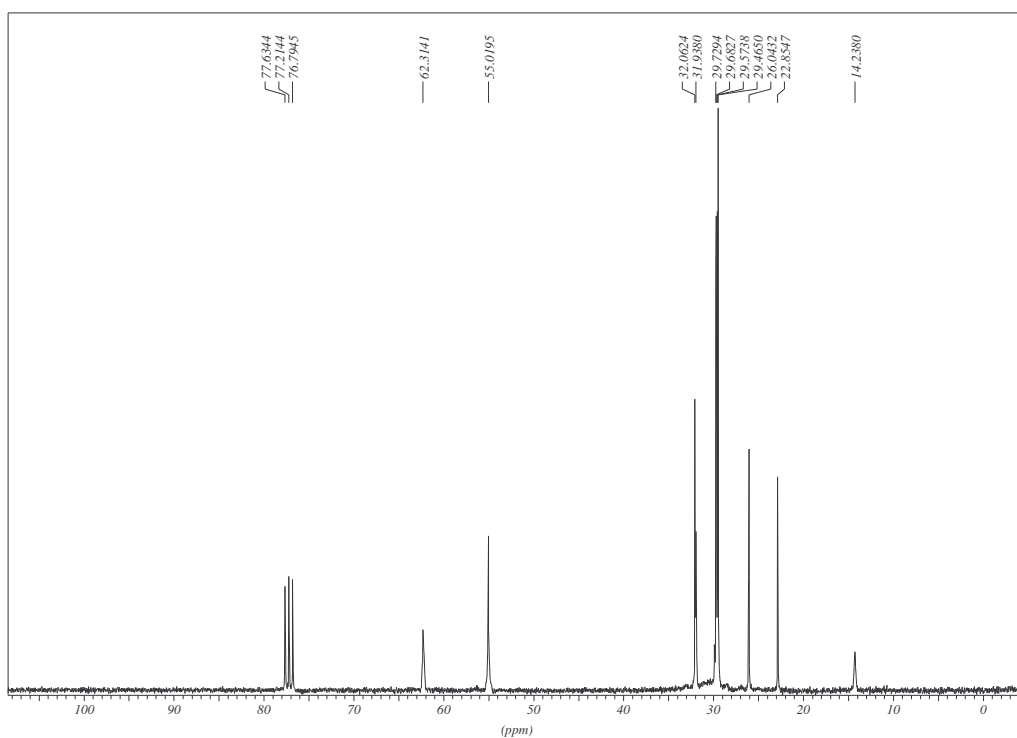


Figura 6.89. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **33** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

6.2.5. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do amino álcool **34** e da diamina **35**

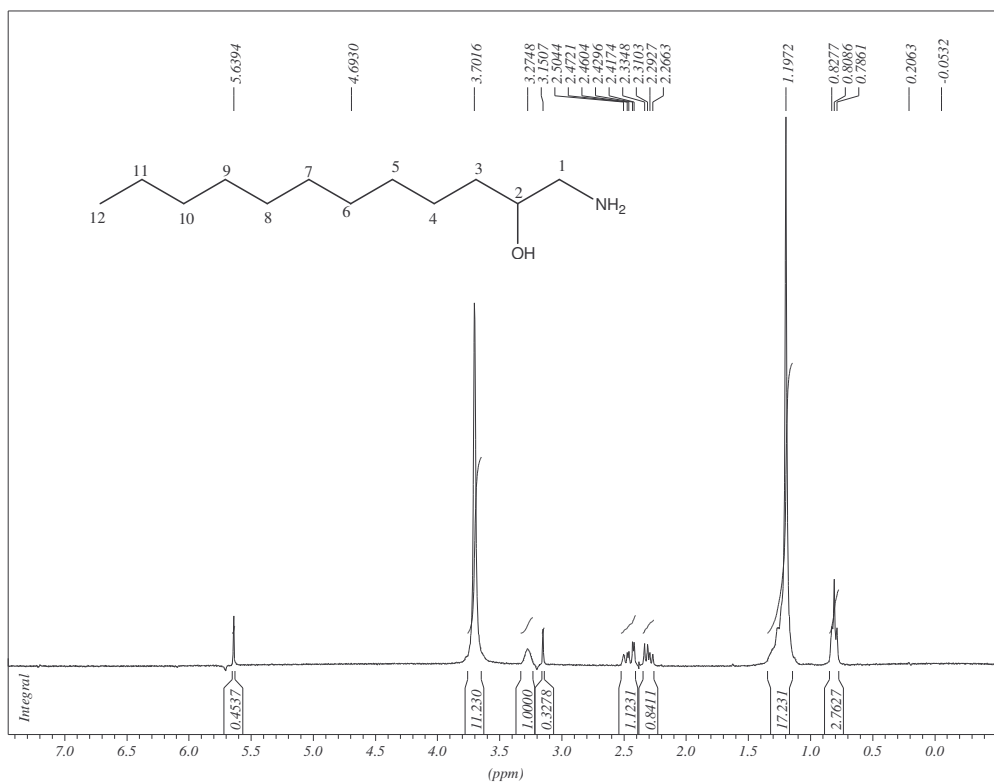


Figura 6.90. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

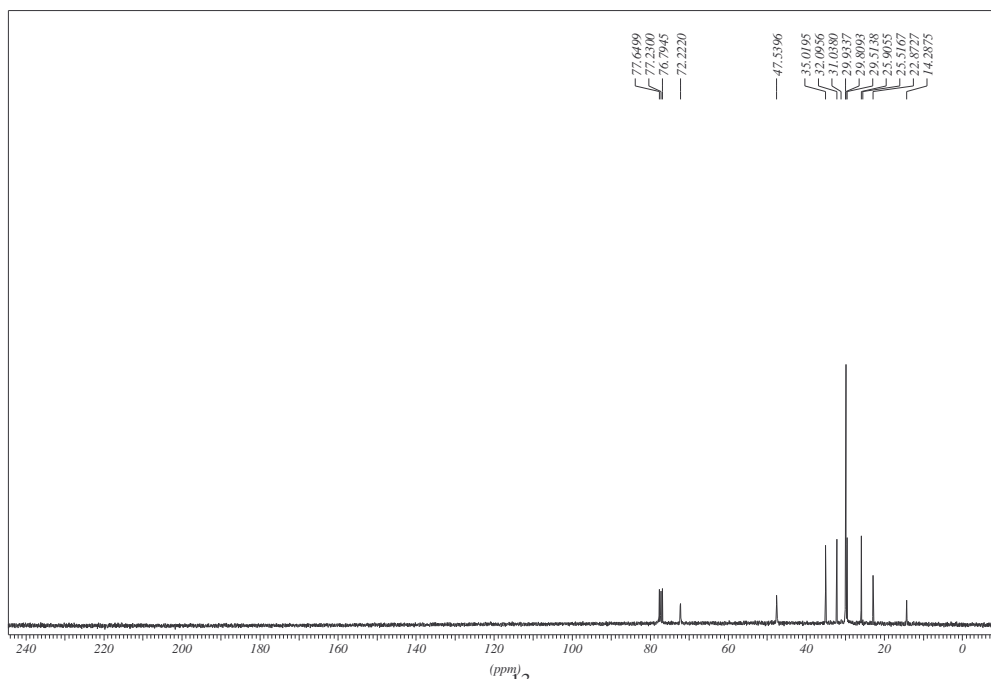


Figura 6.91. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **34** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

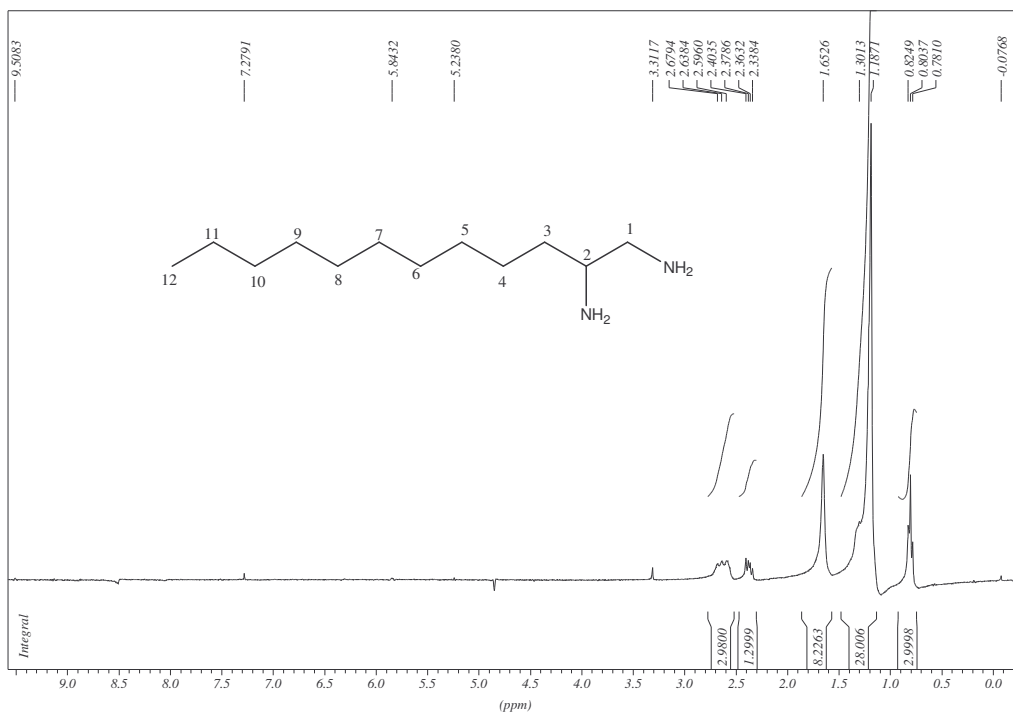


Figura 6.92. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **35** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

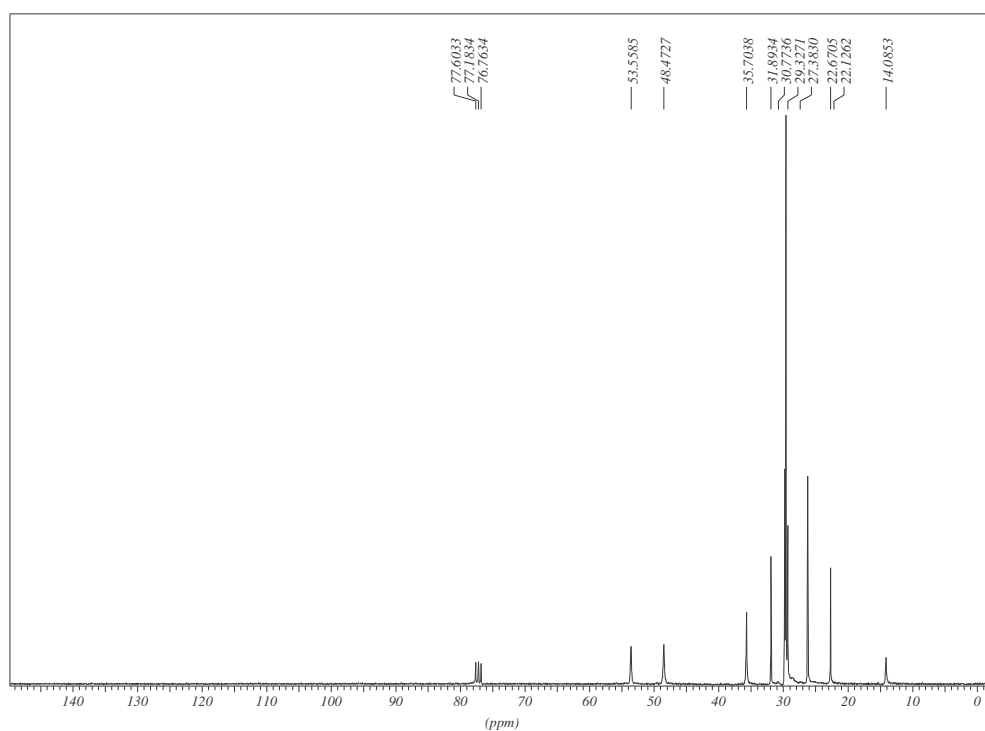


Figura 6.93. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **35** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

6.2.6. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos amino álcoois 36-41

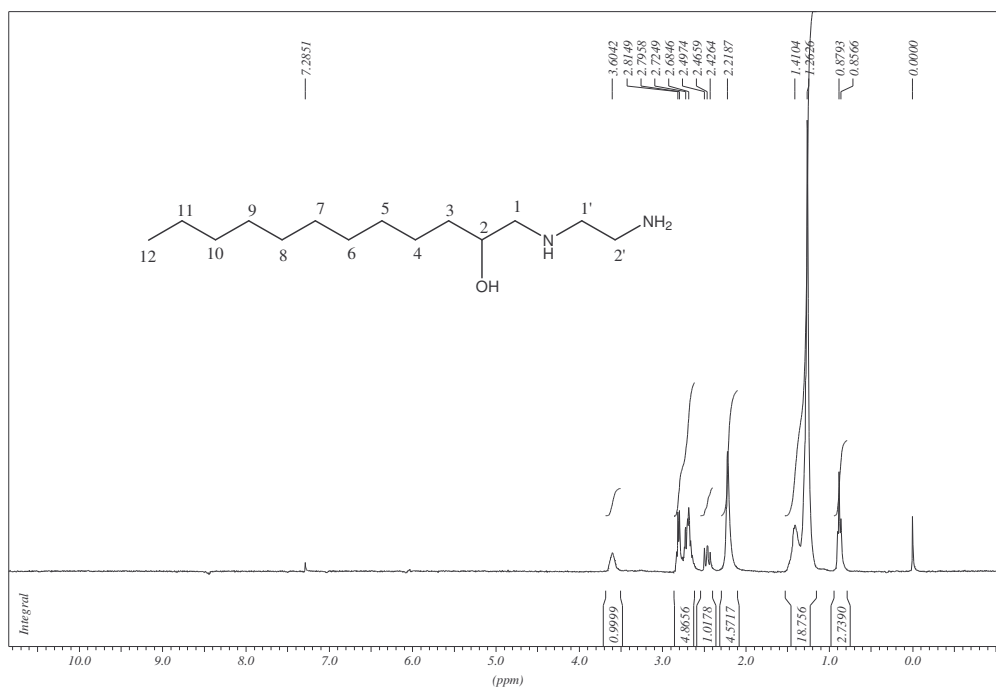


Figura 6.94. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz).

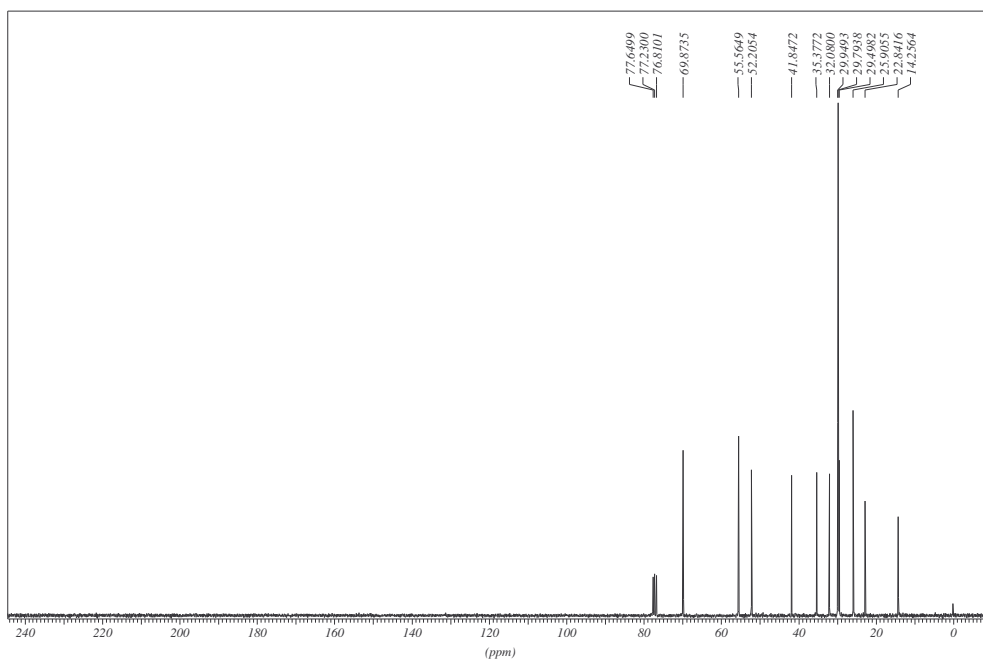


Figura 6.95. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **36** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

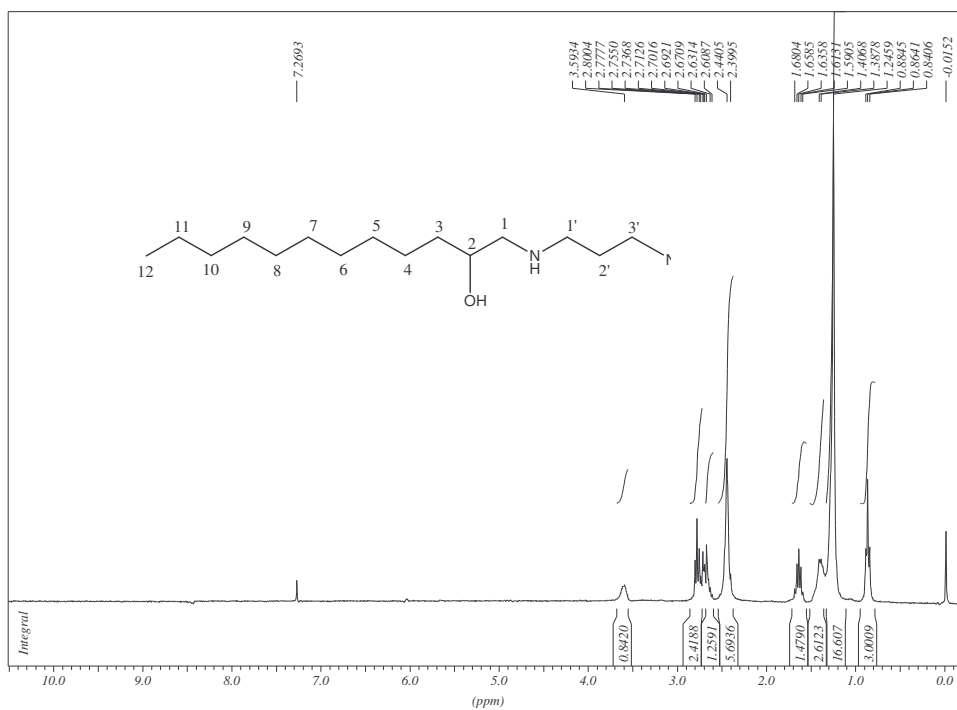


Figura 6.96. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **37** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

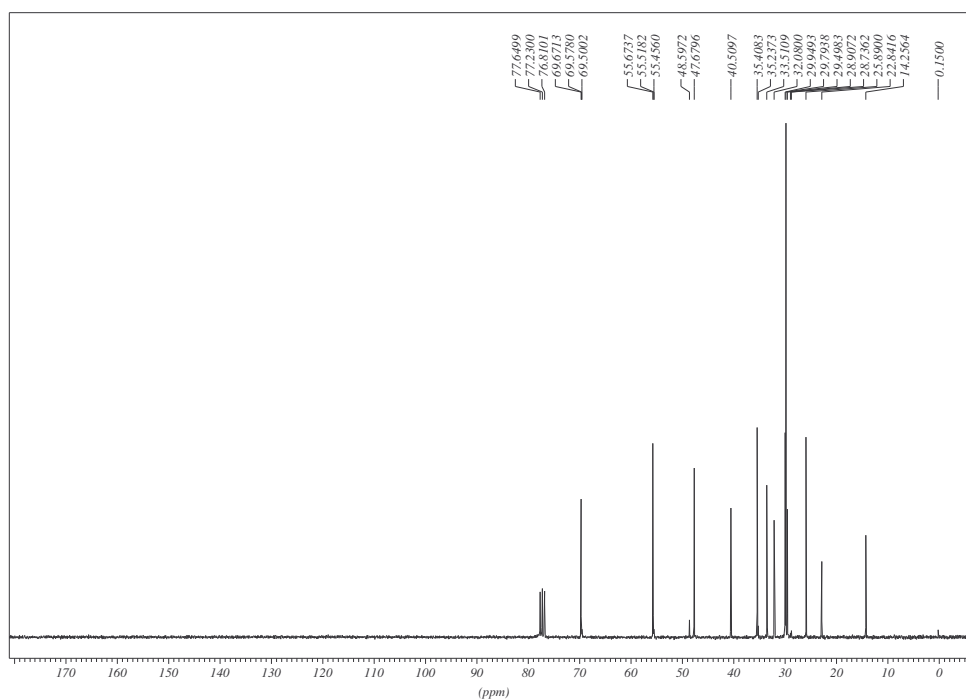


Figura 6.97. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **37** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

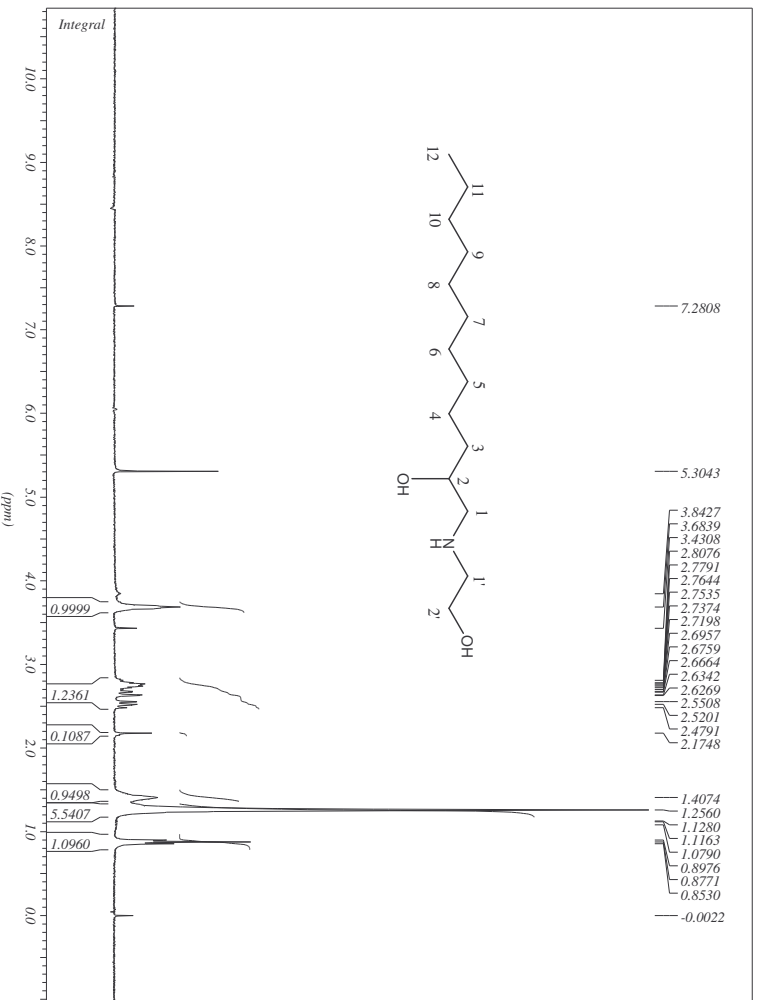


Figura 6.98. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **38** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz).

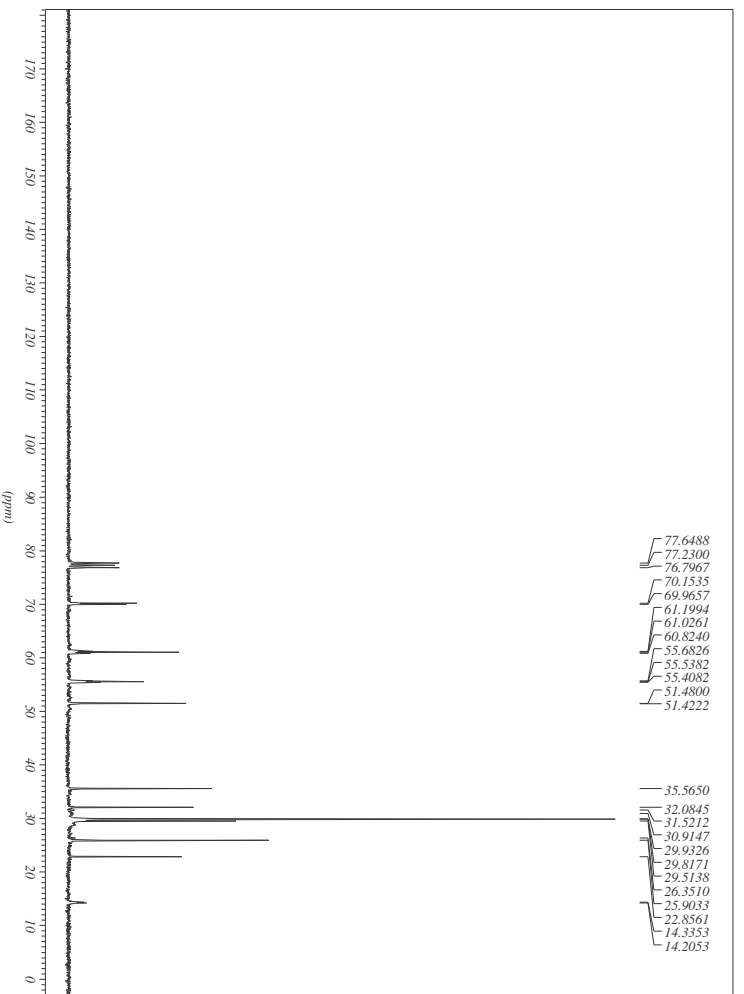


Figura 6.99. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **38** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).



Figura 6.100. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **39** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

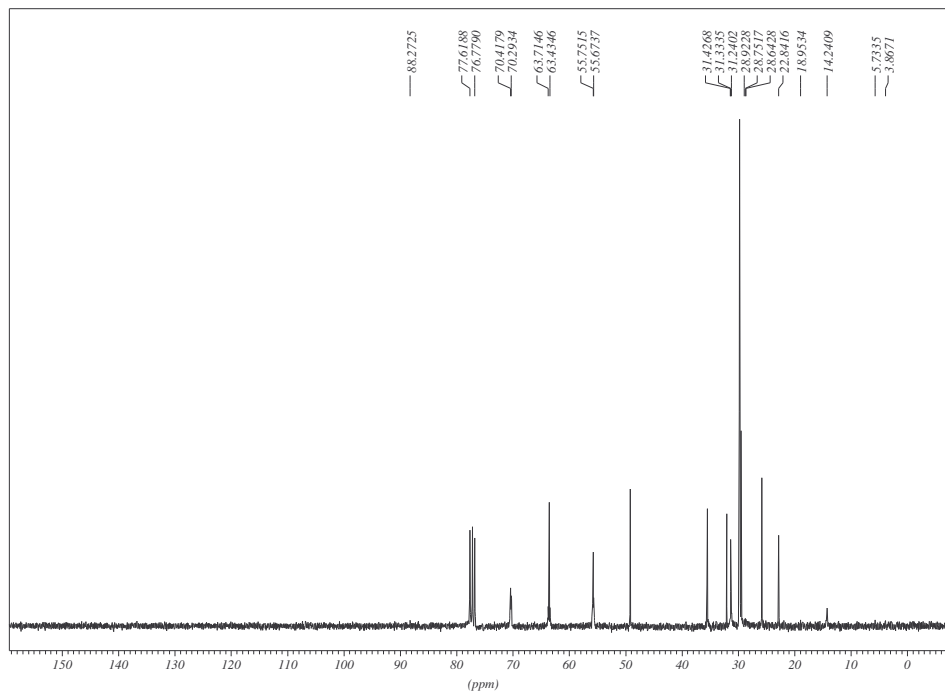


Figura 6.101. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **39** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).

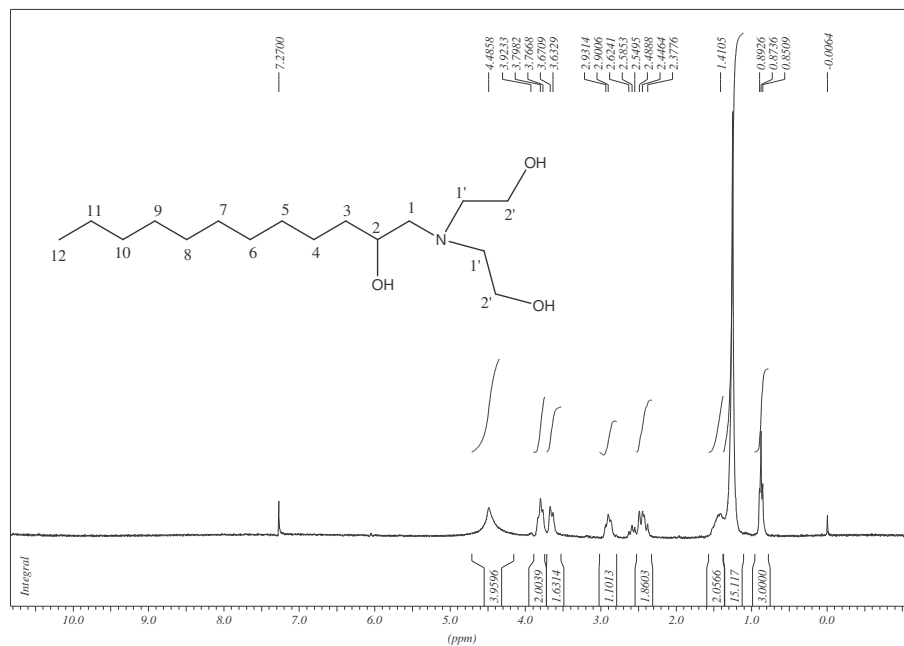


Figura 6.102. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **40** (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)

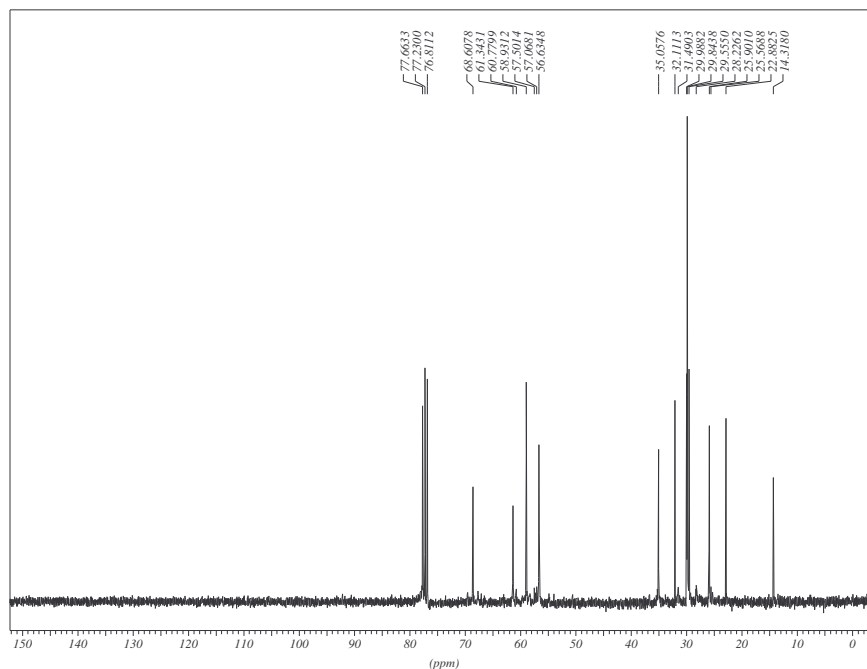


Figura 6.103. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C do composto **40** (CDCl<sub>3</sub>, 75MHz).



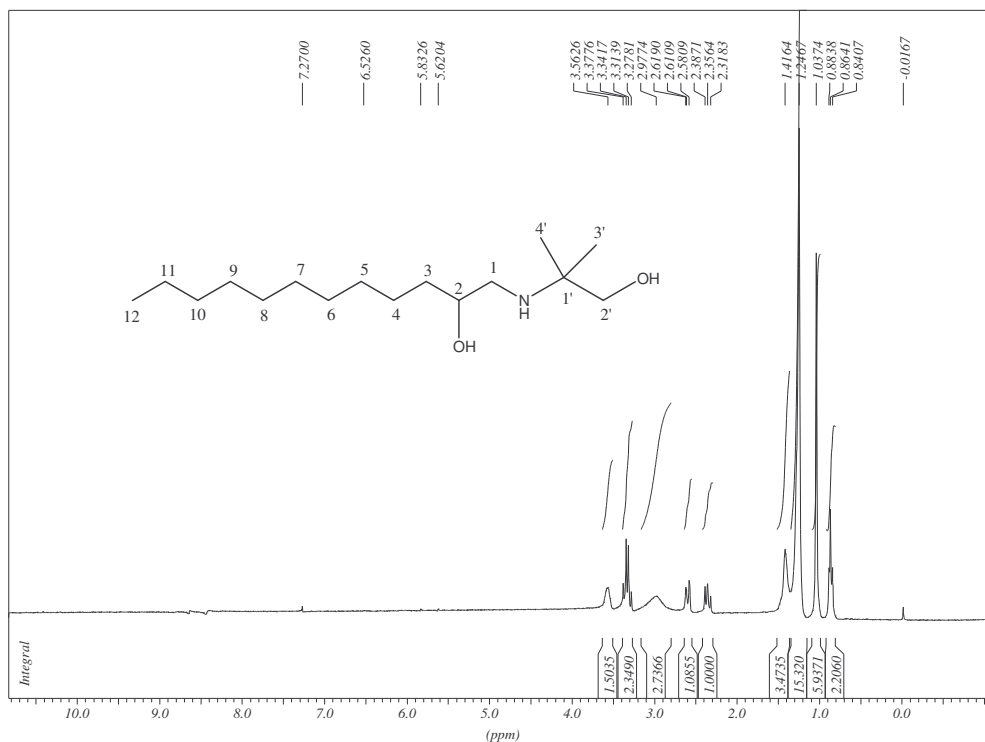


Figura 6.104. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)

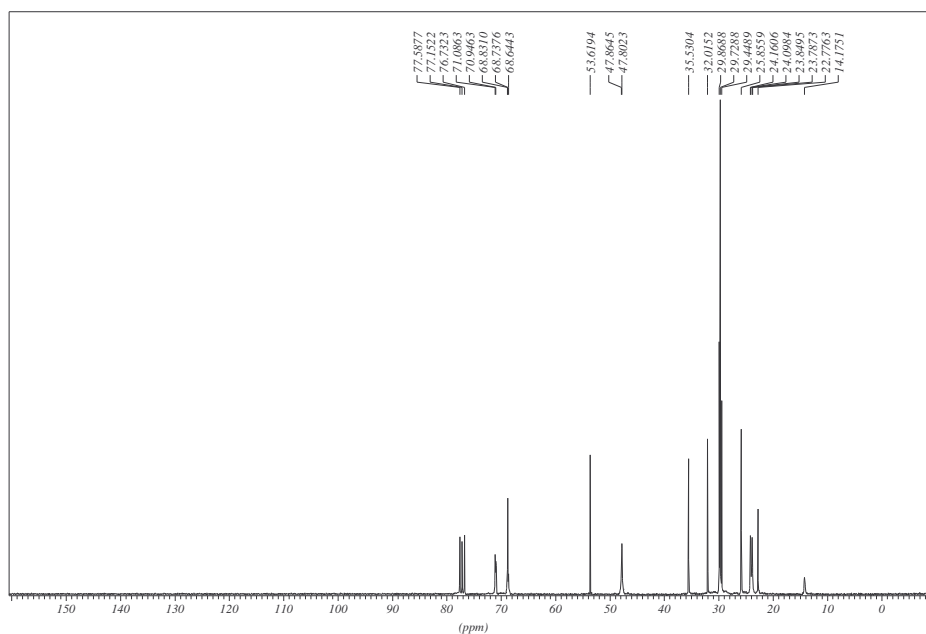


Figura 6.105. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **41** ( $\text{CDCl}_3$ , 75MHz).

## *Capítulo 7. Referências Bibliográficas*

1. Rath, S.; Trivelin, L. A.; Imbrunito, T. R.; Tomazela, D. M.; Jésus, M. N.; Marzal, P. C.; Júnior, H. F. A; Tempone, A.G. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 550.
2. Goldman, L. *Arch. Dermatol.* **1983**, *119*, 540.
3. <http://www.dbbm.fiocruz.br/tropical/leishman/leishext/html>, acessada em Setembro de 2007.
4. <http://www.dndi.org.br/Portugues/leishmaniose.aspx>, acessada em Abril de 2007.
5. <http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2036/paginas/materia%2010-36.html>, acessada em Setembro de 2007.
6. a. [http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish\\_visc/texto\\_leish\\_visc\\_pro.html](http://www.sucen.sp.gov.br/doencas/leish_visc/texto_leish_visc_pro.html), acessada em Julho de 2006. b. <http://www.saudeanimal.com.br/artigo99.html>, acessada em setembro de 2007.
7. <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/GVE0517A.htm>, acessada em maio de 2002.
8. Basano, S.A.; Camargo, L. M. A.; *Rev. Bras. Epidemiol.* **2004**, *7*, 328.
9. <http://www.who.int/emc/diseases/leish/leisgeol.html>, acessada em Maio de 2002.
10. Zorzetto, R. *Pesquisa FAPESP* **2001**, *68*, 53.
11. <http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/leishvis.htm>, acessada em Maio de 2002.
12. [http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/inf\\_lva2000.htm](http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/inf_lva2000.htm), acessada em Maio de 2002.
13. Vianna, G. O. *Anais do 7º Congresso Brasileiro de Medicina e Cirurgia* **1912**, *4*, 426.
14. Di Christina, G.; Caronia, G. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* **1915**, *8*, 63.
15. Marsden, P. D. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **1985**, *18*, 187.
16. Moore, E.; O'Flaherty, D.; Heuvelmans, H.; Seaman, J.; Veeken, H.; Wit, S.; Davidson, R. N. *Bull. World Health Org.* **2001**, *79*, 388.
17. Balaña-Fouce, R.; Reguera, R. M.; Cubría, C.; Ordóñez, D. *Gen. Pharmacol.* **1998**, *30*, 435.

18. Rath, S.; Trivelin, A. L.; Imbrunite, T. R.; Tomazela, D. M.; Jésus, M. N.; Marzal, P. C. *Quím. Nova* **2003**, *26*, 550.
19. a. Martinez, S.; Mar, J. J. *New Engl. J. Med.* **1992**, *326*, 741. b. Paula, C.D.R.; Sampaio, J.H.D.; Cardoso, D.R.; Sampaio, R.N.R. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2003**, *36(3)*, 365.
20. a. Heby, O.; Roberts, S.C.; Ullman, B. *Biochem. Soc. Trans.* **2003**, *31*, 415. b. <http://sbmt.org.br/boletim/6/tratamento.pdf>, acessada em setembro de 2007.
21. a. Chakrabarti, G.; Basu, A.; Manna, P. P.; Mahato, S. B.; Mandal, N. B.; Bandyopadhyay, S. J. *Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 359. b. [http://www.anaisdadermatologia.org.br/artigo.php?artigo-id\\_10354](http://www.anaisdadermatologia.org.br/artigo.php?artigo-id_10354), acessada em setembro de 2007.
22. Gamage, S. A.; Figgitt, D. P.; Wojcik, S. J.; Ralph, R. K.; Ransijn, A.; Mauel, J.; Yardley, V.; Snowdon, D.; Croft, S. L.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2634.
23. Khan, M. O.; Austin, S. E.; Chan, C.; Yin, H.; Marks, D.; Vaghjiani, S. N.; Kendrick, H.; Yardley, V.; Croft, S. L.; Douglas, K. T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3148.
24. (a) Avila, J. L.; Polegre, M. A.; Avila, A.; Robins, R. K. *Comp. Biochem. Physiol.* **1986**, *83*, 285. (b) Cottam, H. B.; Petrie, C. R.; McKernan, P. A.; Goebel, R. J.; Dalley, N. K.; Davidson, R. B.; Revankar, G. R. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1119.
25. Braga, F. G.; Coimbra, E. S.; Matos, M. O.; Carmo, A. M. L.; Cancio, M. D.; Silva, A. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 530.
26. Benbow, J. W.; Bernberg, E. L.; Korda, A.; Mead, J. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 339.
27. Mitra, B.; Saha, A.; Chowdhury, A. R.; Pal, C.; Mandal, S.; Mukhopadhyay, S.; Bandyopadhyay, S.; Majunder, H. K. *Mol. Med.* **2000**, *6*, 527.

28. (a) Kayser, O.; Kiderlen, A. F.; Laastsch, H.; Croft, S. L. *Acta Trop.* 2000, 76, 131. (b) Cauchetier, E.; Paul, M.; Rivollet, D.; Fessi, H.; Astier, A.; Denian, M. *Int. J. Parasitol.* **2000**, 30, 777.
29. Croft, S. L.; Snowdon, D.; Yardley, V. J. *Antimicrob. Chemother.* **1996**, 38, 1041.
30. Mesa-Valle, C. M.; Rodriguez-Cabezas, M. N.; Moraleda-Lindez, V.; Craciunescu, D.; Sanchez-Moreno, M.; Osuna, A. *Pharmacology* **1998**, 57, 160.
31. (a) Rabinovitch, M.; Zilberfarb, V. *Parasitology* **1988**, 96, 289. (b) Rabinovitch, M.; Zilberfarb, V.; Pouchelet, M. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1987**, 36, 288.
32. Kaiser, A.E.; Gottawald, A.M.; Weirsch, C.S.; Maier, W.A.; Seitz, H.M. *Folia Parasit.* **2003**, 50, 3.
33. Labadie, G.R.; Choi, S.R.; Avery, M.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 615.
34. del Olmo, E.; Alves, M.; López, J. L.; Inchausti, A.; Yaluff, G.; Arias, A. R.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 659.
35. King, J.A.; McMillan, F.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 68, 1774.
36. Silva, H.; Barra, C.V.; Costa, C.F.; Almeida, M.V.; César, E.T.; Silveira, J.N.; Suillerot, A.G.; Paula, F.C.S.; Maia, E.C.P.; Fontes, A.P. *J. Inorg. Biochem*, **2007** (Aceito).
37. Almeida, M.V.; Saraiva, M.F.; Souza, M.V.N.; Costa, C.F.; Vicente, F.R.S.; Lourenço, M.C.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5661.
38. Simone do Carmo Oda, dissertação de mestrado, UFJF, **2006**.
39. Roberta C. Novaes dos Reis, dissertação de mestrado, UFJF, **2007**.
40. del Olmo, E.; Plaza, A.; Muro, A.; Martínez-Fernández, A.R.; Nogal-Ruiz, J.J.; López-Perez, J.L.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6091.