



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTIMICROBIANA DE 1,3-DIÉTERES-ÉSTERES
DERIVADOS DA GLICERINA**

EMMELY OLIVEIRA DA TRINDADE

**João Pessoa – PB – Brasil
Fevereiro/2017**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO
ANTIMICROBIANA DE 1,3-DIÉTERES-ÉSTERES
DERIVADOS DA GLICERINA**

EMMELY OLIVEIRA DA TRINDADE

**Dissertação apresentada ao Centro de Ciências
Exatas e da Natureza da Universidade Federal
da Paraíba, em cumprimento às exigências
para obtenção do título de Mestre em Química,
área de concentração em Química Orgânica.**

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

***Bolsista CAPES**

João Pessoa – PB – Brasil

Fevereiro/2017

T833s Trindade, Emmely Oliveira da.
Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de 1,3-
diéteres-ésteres derivados da glicerina / Emmely Oliveira da
Trindade. - João Pessoa, 2017.
132 f. : il. -

Orientador: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho.
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

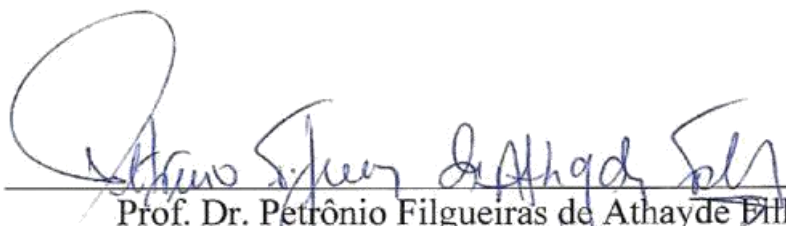
1. Química. 2. Biocombustíveis. 3. Derivados da glicerina.
4. Potencialidade antimicrobiana. I. Título.

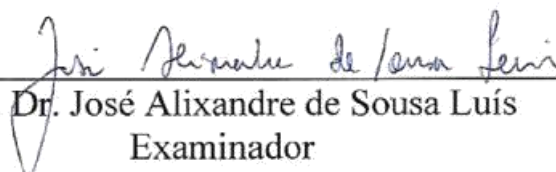
UFPB/BC

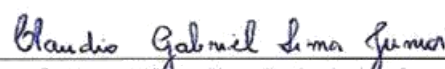
CDU: 54(043)

Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de 1-3-dieteres-esteres derivados da glicerina.

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Emmely Oliveira da Trindade e aprovada pela banca examinadora em 17 de fevereiro de 2017.


Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente


Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luís
Examinador


Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior
Examinador

Dedicatória

A minha amada mãe Dulcelenita (*in memorian*), os mais profundos agradecimentos pelo amor incondicional depositado no decorrer da minha vida, que foi e será sempre minha fonte de fortaleza e inspiração. As minhas queridas irmãs, Ellen e Evelyn, como forma de reconhecimento e gratidão por tudo que elas fizeram e fazem por mim.

AGRADECIMENTOS

Terminar algo em nossas vidas é dar espaço para que um novo possa começar, e conquistar algo implica necessariamente em ter pessoas que lhe ajudaram para que esse algo fosse concluído, família, orientador, professores, amigos, Deus! Deus... acredito que Ele seja Químico e o melhor químico por sinal. Contemplar a ciência para mim é contemplar a perfeição do criado e contemplar o criado, é nada menos que contemplar o Criador, Deus!

Agradeço a Deus por estar presente em todos os momentos da minha vida, me dando força e coragem nos momentos difíceis e por todo amor que Ele me deu pelo que faço.

Agradeço a minha amada mãe Dulcelenita (*in memoriam*), por todo amor, por desde cedo despertar em mim o amor pelos estudos. Mãe, não tive como pedir sua opinião sobre o curso ou sobre qualquer coisa que vivi nesses últimos 12 anos, mas no tempo que vivi ao seu lado aprendi coisas para vida inteira, senti sua falta em todos os momentos, você é minha inspiração, eu te amo muito.

Aos meus familiares, em especial ao meu pai Emmanoel e as minhas queridas irmãs Ellen e Evelyn, que são as pessoas que eu mais amo nessa vida. A minha amada tia Dulce e a prima Denise, que sempre estiveram presentes incentivando cada passo da minha trajetória.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por me aceitar como sua orientanda, por todo conhecimento compartilhado durante todos esses anos e por tornar possível a realização deste trabalho.

A Cláudia, que foi uma mãe pra mim durante toda essa trajetória, obrigada por me orientar, pelo apoio em todos os momentos, por toda atenção, força e carinho.

Ao Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior, Prof. Dr. Mário Vasconcelos e Prof. Dr. Antônio Bezerra de Carvalho, pelas aulas maravilhosas, por todos os ensinamentos e contribuições para minha formação, muito obrigada por me encantarem com a Química Orgânica, sempre serei grata a vocês.

Ao Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Junior, Prof. Dra. Antônia Lúcia de Souza e Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luis por todas as contribuições dadas a esta dissertação.

A Prof. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima e sua aluna Danielle de Figueredo Silva, pelos estudos biológicos.

Aos colegas do LPBS: Helivaldo, Isabelle, Welisson, Alan, Priscila, Matheus, Min-fu, Raquel, Genilson, Thalison, Isabela, Michele, Gabi e Thamires.

Ao meu namorado Leonardo, por todo amor, paciência, e por sempre acreditar em mim.

Aos meus queridos amigos: Denise, Igor, Dean, Lucas, Sylvia, Alexsandra e Rafael.

A Central Analítica pela realização das análises de RMN.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno.

A CAPES pela bolsa concedida.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

Muito obrigada.

RESUMO

Título: Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de 1,3-diéteres-ésteres derivados da glicerina.

Autora: Emmely Oliveira da Trindade

Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho

O uso excessivo de derivados do petróleo vem causando sérios problemas ambientais. Na tentativa de minimizar esses danos ao meio ambiente, vários países vêm adotando estratégias de política energética baseadas na utilização de fontes energéticas renováveis e menos poluentes. O biodiesel é um combustível biodegradável derivado de fontes renováveis, as quais são bastante abundantes no Brasil. Na produção de 90 m³ de biodiesel são gerados cerca de 10 m³ de glicerina, que é o seu principal coproduto. Com o aumento de incentivos governamentais à produção de biodiesel vem aumentando consideravelmente, esse aumento na produção de biodiesel tende a gerar um grande excedente de glicerina a se procurar destino, além de lhe conferir um baixo valor comercial, surgindo assim à necessidade de novos estudos para novas aplicações deste subproduto. O objetivo dessa pesquisa foi desenvolver novas tecnologias através da utilização da glicerina para a formulação de novos compostos, a fim de avaliar a potencialidade antimicrobiana dos produtos derivados da glicerina. Inicialmente, foram sintetizados como precursores os alcóxidos dos álcoois requeridos e uma haloidrina derivada da glicerina. A partir desses reagentes foram sintetizados seis 1,3-diéteres derivados da glicerina. A hidroxila do carbono secundário da glicerina foi preservada para ser alvo da reação de esterificação. Os seis 1,3-diéteres obtidos serviram como intermediários para obtenção de doze ésteres derivados. Todos os diéteres e os ésteres sintetizados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de ¹H e ¹³C, e avaliou-se o potencial antimicrobiano destes compostos. Dentre os 18 compostos testados, cinco deles apresentaram atividade biológica, os compostos **E-04**, **I-01**, **I-03** e **I-04** apresentaram ótima atividade e o composto **I-05** apresentou atividade moderada sobre cepas bacterianas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* e de fungos filamentosos do gênero *Penicillium* e *Aspergillus*. As leveduras do gênero *Candida* foram resistentes frente a todas as substâncias utilizadas nos ensaios microbiológicos. Neste trabalho, realizou-se ainda uma investigação *in silico* dos 1,3-diéteres e dos seus ésteres derivados, onde os resultados indicaram que tanto os compostos intermediários quanto seus derivados são bons candidatos a fármacos.

Palavras-chave: Biocombustíveis, Derivados da Glicerina, Potencialidade antimicrobiana.

ABSTRACT

Title: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 1,3-diethers-esters derived from glycerin.

Author: Emmely Oliveira da Trindade

Mastermind: Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho

The excessive use of petroleum derivatives has been causing serious environmental problems. In an attempt to minimize this damage to the environment, several countries have been adopting energy policy strategies based on the use of renewable and less polluting energy sources. Biodiesel is a biodegradable fuel derived from renewable sources, which are quite abundant in Brazil. In the production of 90 m³ of biodiesel, about 10 m³ of glycerine is generated, which is its main co-product. With the increase in government incentives for biodiesel production has been increasing considerably, this increase in the production of biodiesel tends to generate a large surplus of glycerine to seek fate, besides giving it a low commercial value, thus arising the need for new studies to new applications of this by-product. The objective of this research was to develop new technologies through the use of glycerin for the formulation of new compounds in order to evaluate the antimicrobial potentiality of products derived from glycerin. Initially, the required alcohol alkoxides and a halohydrin derived from glycerin were synthesized as precursors. From these reagents were synthesized six 1,3-diethers derived from glycerin. The hydroxyl of the secondary carbon of the glycerin was preserved to be targeted by the esterification reaction. The six 1,3-diethers obtained served as intermediates to obtain twelve derived esters. All diethers and the synthesized esters were characterized by IR spectroscopic techniques, ¹H and ¹³C NMR, and the antimicrobial potential of these compounds was evaluated. **E-04**, **I-01**, **I-03** and **I-04** showed excellent activity and compound **I-05** showed moderate activity on bacterial strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* and filamentous fungi of the genus *Penicillium* and *Aspergillus*. Yeasts of the genus *Candida* were resistant to all the substances used in the microbiological tests. In this work, an *in silico* investigation of the 1,3-diethers and their ester derivatives was carried out, where the results indicated that both the intermediate compounds and their derivatives are good drug candidates.

Key words: Biofuels, Glycerin derivatives, Antimicrobial potential.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Evolução do percentual de biodiesel puro adicionado ao óleo diesel no Brasil. ...	23
Figura 2- Fluxograma do processo de produção de Biodiesel.	25
Figura 3- Fórmula estrutural no plano e tridimensional da glicerina.	26
Figura 4- Principais setores industriais de utilização da glicerina.	31
Figura 5- Estruturas dos compostos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.	45
Figura 6- Estrutura dos doze ésteres derivados da glicerina.	51
Figura 7- Sistema utilizado para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Propriedades físico-químicas do glicerol.....	27
Tabela 2- Rendimentos (%) dos 1,3-diéteres derivados da glicerina.....	45
Tabela 3- Rendimentos (%) dos 1,3-diéteres-ésteres derivados da glicerina.....	50
Tabela 4- Principais bandas de absorções dos compostos intermediários (I-01 a I-06).....	53
Tabela 5- Dados dos espectros de RMN ¹ H (200MHz) em CDCl ₃ para os intermediários (I-01 a I-06). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.	55
Tabela 6- Dados dos espectros de RMN ¹³ C (50MHz) em CDCl ₃ para os intermediários (I-01 a I-06). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.	56
Tabela 7- Principais bandas de absorção na região de infravermelho dos compostos finais (E-01 a E-12).....	58
Tabela 8- Dados dos espectros de RMN ¹ H (200MHz) em CDCl ₃ para os compostos finais (E-01 a E-12). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (<i>J</i>) em Hertz.....	61
Tabela 9- Dados dos espectros de RMN ¹³ C (50MHz) em CDCl ₃ para os compostos finais (E-01 a E-12). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.	62
Tabela 10- Propriedades físico-químicas dos compostos intermediários (I-01 a I-06).....	63
Tabela 11- Solubilidade, porcentagem de absorção e <i>drug-likeness</i> e drug-score dos compostos intermediários (I-01 a I-06).	64
Tabela 12- Toxicidade teórica dos compostos intermediários (I-01 a I-06).....	65
Tabela 13- Propriedades físico-químicas dos 1,3-diéteres-ésteres (E-01 a E-12).....	65
Tabela 14- Solubilidade, porcentagem de absorção, drug-score e <i>drug-likeness</i> dos 1,3-diéteres-ésteres (E-01 a E-12).	66
Tabela 15- Toxicidade teórica dos ésteres derivados da glicerina (E-01 a E-12).....	66
Tabela 16- Resultados da avaliação da CIM (µg/mL) dos 6 compostos intermediários sobre bactérias e fungos filamentosos- Técnica de microdiluição.....	68
Tabela 17- Resultados da avaliação da CIM (µg/ml) dos 12 compostos finais sobre bactérias e fungos filamentosos- técnica de microdiluição.....	69

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema da síntese de preparação de Biodiesel.....	24
Esquema 2- Rotas de obtenção do glicerol a partir de gorduras e óleos.....	28
Esquema 3- Rotas de síntese do glicerol a partir do propeno.	29
Esquema 4- Processo Upjohn para obtenção do glicerol a partir do álcool alílico.	29
Esquema 5- Reação de eterificação via síntese de Williamson.....	33
Esquema 6- Eterificação do glicerol com etanol catalisada por ácidos sólidos.	33
Esquema 7- Eterificação do glicerol com álcool benzílico catalisada por ácidos.	34
Esquema 8- Reação da eterificação do glicerol com isobuteno.	34
Esquema 9- Reação de acilação do glicerol com ácido acético	35
Esquema 10- Análise retro-sintética das moléculas-alvo.	42
Esquema 11- Metodologia para obtenção de dicloridrinas a partir do propeno.....	43
Esquema 12- Mecanismo proposto para a síntese do 1,3-dicloro-propan-2-ol.....	44
Esquema 13- Reação para obtenção dos 1,3-diéteres-propan-2-ol.....	45
Esquema 14- Mecanismo proposto para a síntese dos 1,3-diéteres-propan-2-ol.	46
Esquema 15- Mecanismo da reação de um ácido carboxílico com o cloreto de tionila catalisada por DMF.....	47
Esquema 16- Reações envolvidas na obtenção dos ésteres derivados da glicerina.....	48
Esquema 17- Mecanismo proposto para a reação de esterificação dos produtos.....	49
Esquema 18- Metodologia para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol.....	74
Esquema 19- Metodologia para obtenção dos cloretos de benzoíla e 4-clorobenzoíla.	75
Esquema 20- Metodologia para obtenção dos alcóxidos utilizando sódio metálico.	76
Esquema 21- Metodologia para obtenção dos 1,3-diéteres.....	76
Esquema 22- Metodologia para obtenção dos ésteres derivados dos 1,3-diéteres.	83

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1- Espectro de infravermelho do 1,3-dipropóxiopropan-2-ol (I-03).....	52
Espectro 2- Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,3-dipropóxiopropan-2-ol (I-03). ..	54
Espectro 3- Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,3-dipropóxiopropan-2-ol (I-03). ..	55
Espectro 4- Comparação dos espectros na região IV da glicerina, DCP, I-04 e E-04.....	57
Espectro 5- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (E-03).....	59
Espectro 6- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (E-03).....	60
Espectro 7- Espectro de infravermelho da 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP).....	107
Espectro 8- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP). ..	107
Espectro 9- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP)...	108
Espectro 10- Espectro de infravermelho do 1,3-dimetóxiopropan-2-ol (I-01).	108
Espectro 11- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dimetóxiopropan-2-ol (I-01).	109
Espectro 12- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dimetóxiopropan-2-ol (I-01).	109
Espectro 13- Espectro de infravermelho do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (I-02).	110
Espectro 14- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (I-02)...	110
Espectro 15- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (I-02)....	111
Espectro 16- Espectro de infravermelho do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (I-04).	111
Espectro 17- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (I-04).	112
Espectro 18- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (I-04)..	112
Espectro 19- Espectro de infravermelho do 1,3-diisobutóxiopropan-2-ol (I-05).	113
Espectro 20- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-diisobutóxiopropan-2-ol (I-05).	113
Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-diisobutóxiopropan-2-ol (I-05).	114
Espectro 22- Espectro de infravermelho do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).....	114
Espectro 23- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).	115
Espectro 24- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).	115
Espectro 25- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (E-01).	116

Espectro 26- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-01).....	116
Espectro 27- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-01).....	117
Espectro 28- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-02).....	117
Espectro 29- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-02).....	118
Espectro 30- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-02).....	118
Espectro 31- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (E-03)....	119
Espectro 32- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-04).....	119
Espectro 33- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-04).....	120
Espectro 34- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-04).....	120
Espectro 35- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-05). 121	
Espectro 36- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-05).....	121
Espectro 37- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-05).....	122
Espectro 38- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-06).....	122
Espectro 39- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-06).....	123
Espectro 40- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-06).....	123
Espectro 41- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (E-07).....	124
Espectro 42- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (E-07).....	124
Espectro 43- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (E-07).....	125
Espectro 44- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (E-08).....	125

Espectro 45- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (E-08).	126
Espectro 46- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (E-08).	126
Espectro 47- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (E-09).	127
Espectro 48- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (E-09).	127
Espectro 49- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (E-09).	128
Espectro 50- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-10).	128
Espectro 51- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-10).	129
Espectro 52- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-10).	129
Espectro 53- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-11).	130
Espectro 54- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-11).	130
Espectro 55- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (E-11).	131
Espectro 56- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-12).	131
Espectro 57- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-12).	132
Espectro 58- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-12).	132

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δas	Deformação Angular Assimétrica
δs	Deformação Angular Simétrica
vas	Deformação Axial Assimétrica
vs	Deformação Axial Simétrica
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
% ABS	Porcentagem de Absorção
ADMET	Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade
ALH	Aceptores de Ligação de Hidrogênio
Alif.	Alifático
APT	Attached Proton Test
Ar.	Aromático
ANP	Agencia Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CDCl_3	Clorofórmio deuterado
CIM	Concentração Inibitória Mínima
cLopP	Lipofilicidade
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
DLH	Doadores de Ligação de Hidrogênio
DCP	1,3-Dicloro-propan-2-ol
IV	Espectroscopia na Região do Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LogS	Solubilidade
m	Multiplete
MHz	Mega Hertz
MM	Massa Molecular
p	Quinteto
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
s	Singleto
t	Triplete
TPSA	Área de superfície polar topológica

Sumário

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1. Biodiesel	22
2.2. Glicerina	26
2.2.1. Aplicações da Glicerina	30
2.2.2. Derivados da Glicerina.....	32
2.2.3. Éteres da Glicerina.....	32
2.2.4. Ésteres da Glicerina	35
2.3. Atividade antimicrobiana	35
2.4. Estudos <i>in silico</i> no planejamento de fármacos	36
3. OBJETIVOS	40
3.1. Objetivos gerais	40
3.2. Objetivos específicos	40
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
4.1. Estratégia de síntese	42
4.2. Síntese	43
4.2.1. Síntese do intermediário 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP).....	43
4.2.2. Síntese dos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.	45
4.2.3. Obtenção dos cloretos de ácidos.....	46
4.2.4. Síntese dos Ésteres derivados da glicerina	48
4.3. Determinação estrutural	52
4.3.1. Determinação estrutural dos 1,3-diéteres-propan-2-ol (I-01 a I-06).	52
4.3.2. Determinação estrutural dos 1,3-diéteres-ésteres (E-01 a E-12).....	56
4.4. Estudos Biológicos	63
4.4.1. Estudos <i>in silico</i>	63
4.4.1.1. Estudo <i>in silico</i> dos compostos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.	63
4.4.1.2. Estudo <i>in silico</i> dos ésteres derivados da glicerina.....	65
4.4.2. Estudos antimicrobianos	67
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	72
5.1. Conclusões	72
5.2. Perspectivas	72

6. METODOLOGIA	74
6.1. Equipamentos	74
6.2. Síntese dos compostos intermediários.....	74
6.2.1. Obtenção da halodrina (1,3-dicloro-propan-2-ol) (DCP).....	74
6.2.2. Obtenção dos cloretos de benzoíla e cloreto de 4-cloro benzoíla.....	75
6.2.3. Metodologia Geral para a Obtenção dos Alcóxidos	76
6.2.4. Metodologia Geral para a obtenção dos 1,3-diéteres-propan-2-ol	76
6.2.4.1. Preparação do 1,3-dimetoxipropan-2-ol (I-01).	77
6.2.4.2. Preparação do 1,3-dietoxipropan-2-ol (I-02).	78
6.2.4.3. Preparação do 1,3-dipropoxipropan-2-ol (I-03).....	79
6.2.4.4. Preparação do 1,3-dibutoxipropan-2-ol (I-04).	80
6.2.4.5. Preparação do 1,3-diisobutoxipropan-2-ol (I-05).....	81
6.2.4.6. Preparação do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).....	82
6.3. Síntese dos compostos finais.	83
6.3.1. Metodologia Geral para a Síntese dos Ésteres derivados dos 1,3-diéteres.....	83
6.3.1.1. Preparação do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-01).	84
6.3.1.2. Preparação do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-02).	85
6.3.1.3. Preparação do benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (E-03).....	86
6.3.1.4. Preparação do benzoato-1,3-dibutoxipropan-2-ila (E-04).....	87
6.3.1.5. Preparação do benzoato-1,3-diisobutoxipropan-2-ila (E-05).....	88
6.3.1.6. Preparação do benzoato-1,3-diisopentoxipropan-2-ila (E-06).....	89
6.3.1.7. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-07).	90
6.3.1.8. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-08).....	91
6.3.1.9. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (E-09).....	92
6.3.1.10. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutoxipropan-2-ila (E-10).....	93
6.3.1.11. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutoxipropan-2-ila (E-11).....	94
6.3.1.12. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentoxipropan-2-ila (E-12).....	95
6.4. Estudos biológicos.....	96
6.4.1. Estudos <i>in silico</i>	96
6.4.2. Atividade Antimicrobiana	96
REFERÊNCIAS.....	99
ANEXOS	107



CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

Os problemas ambientais causados pelo uso excessivo de derivados do petróleo tem motivado cada vez mais a busca por fontes de energias renováveis, que assegurem o desenvolvimento sustentável, e a busca por combustíveis alternativos que substituam ou minimizem o uso de combustíveis fósseis. Entre os combustíveis renováveis mais promissores destaca-se o biodiesel. O crescente uso do biodiesel como combustível alternativo ao diesel fóssil nos últimos anos decorre, principalmente, da possibilidade de diminuição das emissões de gases do efeito estufa e da diminuição da dependência externa de petróleo (CHING & RODRIGUES, 2007).

Vários países vêm adotando estratégias de política energética baseadas na utilização de fontes de energias renováveis, tais como eólica, solar e biomassa, principalmente os biocombustíveis etanol e biodiesel. A Lei 11.097 de 2005 estabeleceu durante o período de 2005 a 2007 o percentual de 2% de biodiesel puro (B100) adicionado ao óleo diesel, em caráter facultativo. A partir de 2008 esse mesmo percentual passou a ser obrigatório e com o passar dos anos esse percentual foi aumentando. Em Março de 2016 foi sancionada a Lei 13.263 que aumenta gradativamente o percentual de biodiesel adicionado ao óleo diesel. Onde a escala para mistura do biodiesel passará dos atuais 7% para 8% até março de 2017, chegando a 10% em 2019 (PORTAL BRASIL, 2016).

Atualmente existem 52 plantas produtoras de biodiesel autorizadas pela Agencia Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP) para operação no País, correspondendo a uma capacidade total autorizada de quase 20.310,11 m³/dia. Com a finalização das obras e posterior autorização para operação, a capacidade total de produção de biodiesel autorizada poderá ser aumentada em 2.005 m³/dia, que representa um acréscimo de 9,87 % na capacidade atual (ANP, 2016).

Por outro lado, ainda existem alguns problemas a serem resolvidos, relacionados ao aumento da produção do biodiesel, para tornar este combustível sustentável nas dimensões social, econômica e ambiental. Dentre estas medidas, talvez a mais importante seja a criação de possibilidades de utilização dos subprodutos gerados (LEONEL *et al*, 2012).


A glicerina é o principal subproduto da produção do biodiesel, estimativas sugerem que para cada 90 m³ de biodiesel produzido, 10 m³ de glicerina são gerados (KAUTZ *et al*, 2015). Com o crescimento da produção de biodiesel ocorre conseqüentemente uma maior produção de glicerina, e isto tende a lhe conferir um baixo valor comercial além de gerar um grande excedente de glicerina a se procurar destino. Surgindo assim à necessidade de novos

estudos para obtenção de novas aplicações para esse subproduto, o qual se descartado ao meio ambiente, pode causar sérios problemas ambientais.

Mesmo a glicerina sendo um material industrialmente versátil, com possibilidades de transformação em diversos produtos, a enorme quantidade deste insumo excede em muito a capacidade de absorção do mercado nacional (LEONEL *et al*, 2012). A incineração ou a queima em fornos industriais é um dos processos mais comuns através do qual elimina-se uma grande quantidade dos estoques de glicerina disponíveis, o que é bastante preocupante, visto que a queima parcial da glicerina gera acroleína, que é um produto extremamente tóxico. Contudo, existem muitas aplicações ou usos que evitam a incineração da glicerina bruta como única alternativa de redução dos estoques (KAUTZ *et al*, 2015).


A glicerina purificada ou tratada é um composto cujos derivados são de grande aplicação para diversas indústrias e setores. Segundo Santos (2009), nas indústrias de cosméticos é aplicado como emoliente e umectante em cremes de pele, loções pós barba, pastas de dente, desodorantes, batons e maquiagens. Na indústria farmacêutica destaca-se a aplicação em xaropes, pomadas, composições de cápsulas, antibióticos entre outros. Nas indústrias de alimentos e bebidas é empregada como umectante na fabricação de balas, refrigerantes e doces. Na síntese de fármacos é utilizada na produção do anti-hipertensivo trinitroglicerina, que é bastante utilizado no tratamento de várias doenças cardiovasculares. Outro setor muito importante que está se desenvolvendo com a maior oferta de glicerina, é a aplicação desta para a síntese de moléculas com alto valor agregado.

Tendo em vista estes aspectos e tomando como base a disponibilidade da glicerina que se apresenta como matéria-prima com elevado potencial de valorização, no presente trabalho estudou-se o uso da glicerina como fonte para obtenção de novas moléculas e investigação de suas atividades biológicas.



CAPÍTULO 2

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Biodiesel

Os combustíveis fósseis são responsáveis pelo fornecimento de três quartos da energia consumida no mundo, e ainda respondem por boa parte dos negócios, principalmente das políticas internacionais das grandes potências econômicas. No entanto, além do futuro esgotamento das fontes naturais do chamado "ouro negro", a Terra não tem mais capacidade de absorver os gases provenientes de sua combustão: o gás carbônico é apontado como o grande vilão do efeito estufa, responsável pelas mudanças climáticas. Somados às abruptas oscilações de preço e aos problemas geopolíticos que acometem quase todos os grandes países produtores de petróleo, o problema ambiental e a escassez conferem urgência à mudança da matriz energética global (APROBIO, 2015).

O biodiesel é considerado uma alternativa atraente para substituição do óleo diesel, pelo fato de ser renovável, biodegradável, não tóxico e possuir quase as mesmas propriedades que o diesel fóssil (TRIFOI, 2016). O biodiesel pode ser produzido a partir de gorduras animais ou de óleos vegetais, existindo dezenas de espécies vegetais no Brasil que podem ser utilizadas, tais como mamona (*Ricinus communis*), dendê (*Elaeis guineensis*), girassol (*Helianthus annuus*), canola (*Brassica napus*), gergelim (*Sesamum orientale*), soja (*Glycine max*), dentre outras.

A ANP através da lei nº 11.097 de 13 de janeiro de 2005 define biodiesel como:

"Biodiesel": biocombustível derivado de biomassa renovável para uso em motores a combustão interna co-ignição por compressão ou, conforme regulamento, para geração de outro tipo de energia, que possa substituir parcial ou totalmente combustíveis de origem fóssil.

O biodiesel substitui total ou parcialmente o óleo diesel de petróleo em motores automotivos (de caminhões, tratores, camionetas, automóveis, etc) ou estacionários (geradores de eletricidade, calor, etc). Pode ser usado puro ou misturado ao diesel em diversas proporções (Ministério do Desenvolvimento Agrário, 2011). Entre janeiro e junho de 2008, a mistura de biodiesel puro (B100) ao óleo diesel foi de 2%, entre julho de 2008 e junho de 2009 foi de 3%, entre julho e dezembro de 2009 foi de 4% e entre janeiro de 2010 e junho de 2014 foi de 5%, conforme a Lei 11.097/2005. Entre julho e outubro de 2014 o teor de mistura de biodiesel ao óleo diesel foi de 6% e a partir de novembro de 2014 passou a ser de 7%, em volume, conforme Lei 13.033/2014. Em Março de 2016 foi sancionada a lei que aumenta

gradativamente o percentual de biodiesel adicionado ao óleo diesel. A Lei 13.263 define uma escala para mistura do biodiesel, que passará dos atuais 7% para 8% até 2017, e chegando a 10% em 2019 (ANP, 2016). (Figura 1).

Figura 1- Evolução do percentual de biodiesel puro adicionado ao óleo diesel no Brasil.



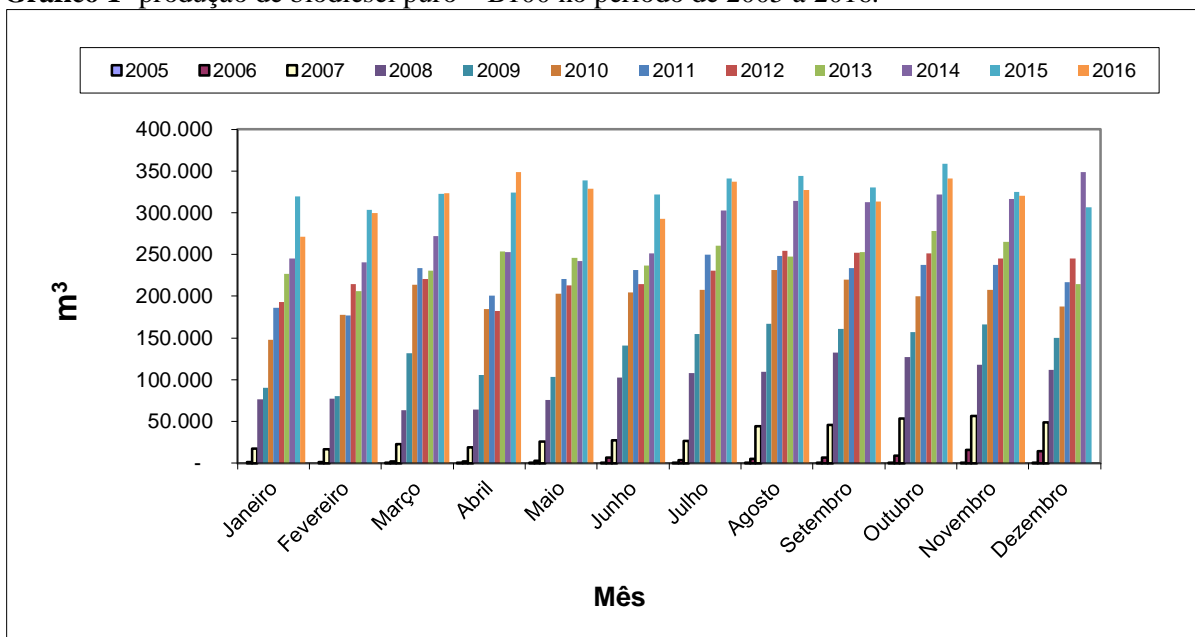
Fonte: BIODIESELBR (2016)

Recentemente o Ministério de Minas e Energia criou um grupo de trabalho, composto pelo governo e por representantes do setor privado, para desenvolver as ações necessárias para fazer os testes e validar a mudança na mistura de biodiesel ao óleo diesel, o grupo tem até março de 2017 para concluir os testes relacionados ao aumento do percentual para 10% e até março de 2019 para concluir os estudos relativos à adição de 15% de biodiesel no diesel (ALEGRETTI, 2016).

Esse aumento na produção do biodiesel reforça o protagonismo do Brasil nos acordos e compromissos internacionais no que diz respeito ao meio ambiente e mudanças climáticas, pois pode substituir o óleo diesel que vem do petróleo, sendo um grande vetor de redução das emissões de diversos poluentes no combate ao efeito estufa.

O Gráfico 1 mostra a produção de biodiesel puro – B100 no período de janeiro de 2005 a novembro de 2016 das unidades produtoras autorizadas pela ANP. Totalizando no ano de 2015 a produção de 3.937.269 m³ de biodiesel.

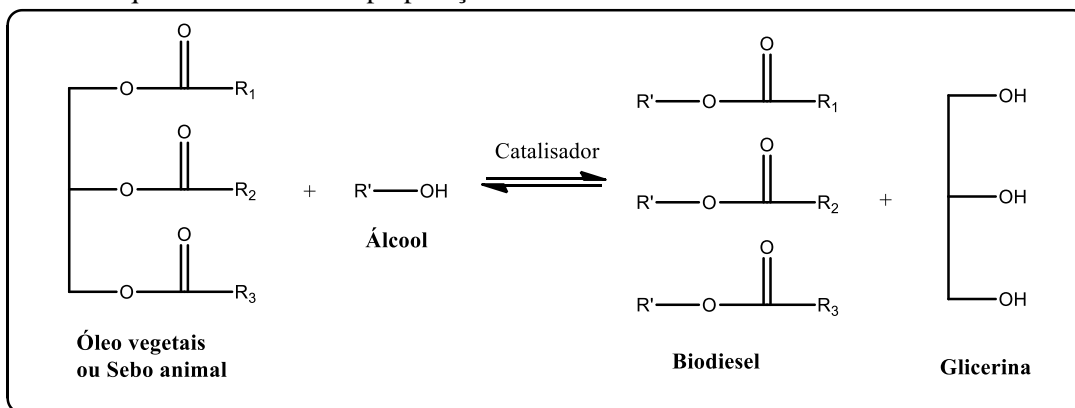
Gráfico 1- produção de biodiesel puro – B100 no período de 2005 a 2016.



Fonte: ANP, conforme Resolução n° 07/2008. (Disponível em: www.anp.gov.br/wwwanp/?dw=8740).

A forma mais comum de obtenção do biodiesel é por meio da reação dos óleos vegetais ou gorduras animais com metanol ou etanol, na presença de um catalisador, em um processo químico conhecido como transesterificação. Os produtos desta reação são a mistura de ésteres etílicos ou metílicos de ácidos graxos, que compõem o próprio biodiesel e a glicerina, cujo maior constituinte é o glicerol, como mostra o Esquema 1.

Esquema 1: Esquema da síntese de preparação de Biodiesel.

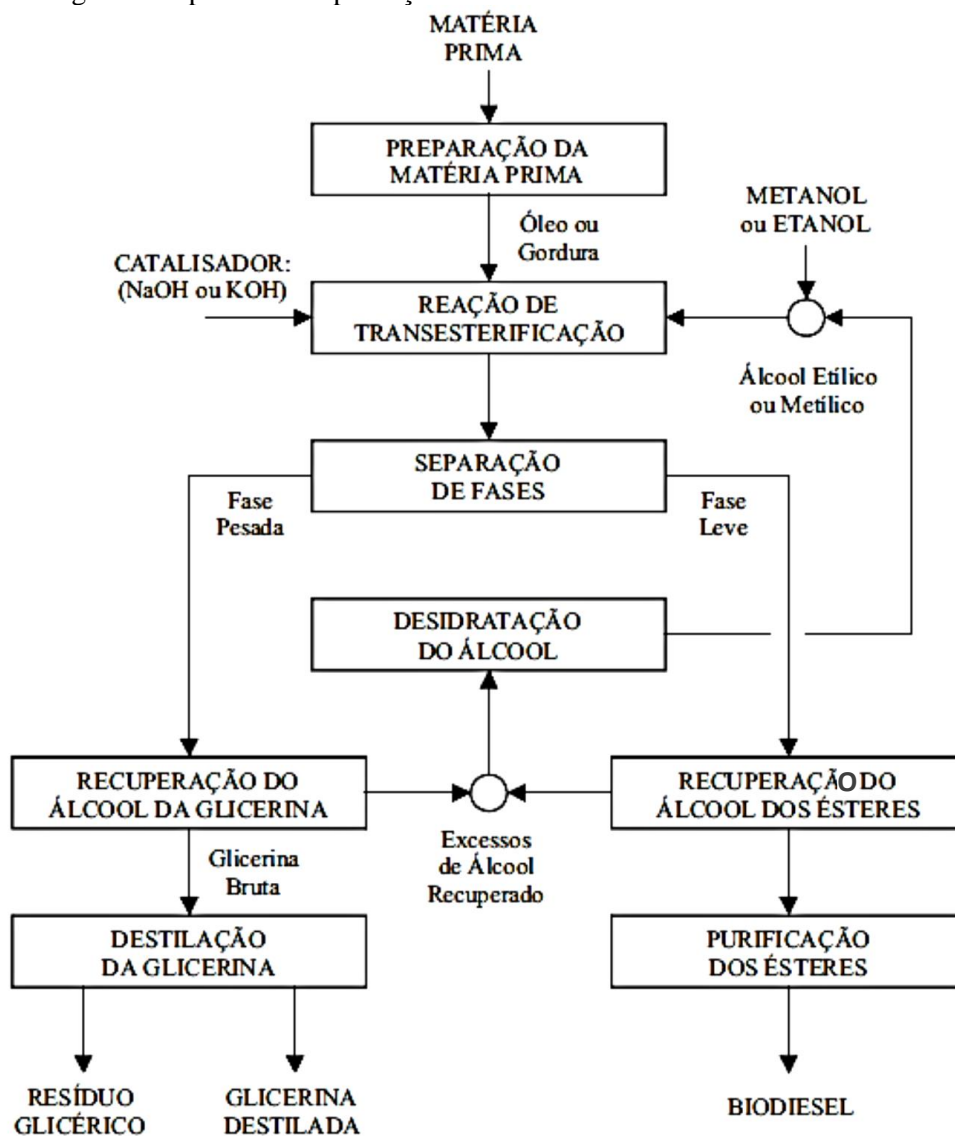


Fonte: Adaptado de Mattos (2014).

A transesterificação por catálise básica é a mais amplamente utilizada na produção comercial do biodiesel, provavelmente devido a sua alta taxa de conversão do óleo a biodiesel em uma reação química simples e de curto tempo. Palomino-Romero (2012) cita outros métodos de produção do biodiesel, podendo ser produzido por transesterificação com catálise ácida, catálise heterogênea ou enzimática, radiação ultrassônica ou por decomposição térmica do óleo com catálise básica.

A Figura 2 apresenta um fluxograma que envolve as etapas operacionais necessárias a produção de biodiesel através da transesterificação, desde a preparação da matéria-prima até a obtenção dos produtos finais.

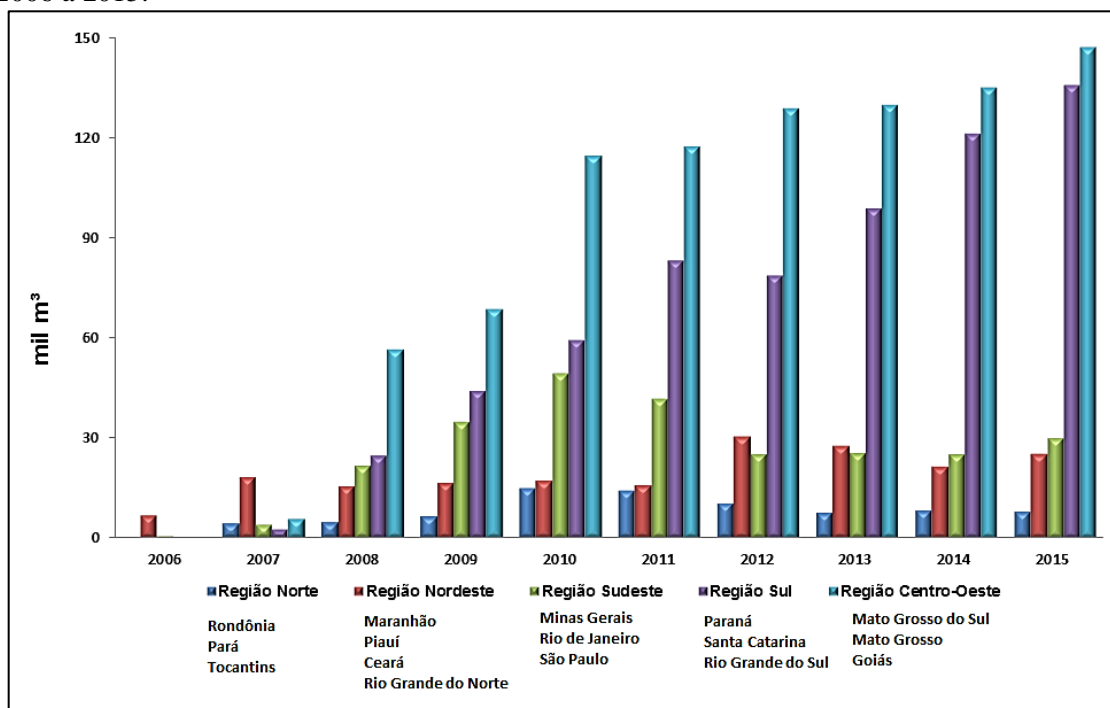
Figura 2- Fluxograma do processo de produção de Biodiesel.



Fonte: Parente (2003).

Com o grande aumento na produção de biodiesel, ocorre conseqüentemente uma grande produção de glicerina. Por isto, é consenso na comunidade científica e nas indústrias do setor que a colocação da glicerina é um sério problema para a produção de biodiesel em grandes quantidades e é fundamental buscar alternativas para o consumo desse volume extra de glicerina, na forma bruta e/ou como derivados de alto valor agregado, viabilizando economicamente o aumento da produção de biodiesel (BEATRIZ *et al*, 2011). O Gráfico 2 mostra a quantidade de glicerina gerada na produção de biodiesel (B100) segundo as grandes regiões no período de 2006 a 2015.

Gráfico 2- Glicerina gerada na produção de biodiesel (B100), segundo as grandes regiões no período de 2006 a 2015.



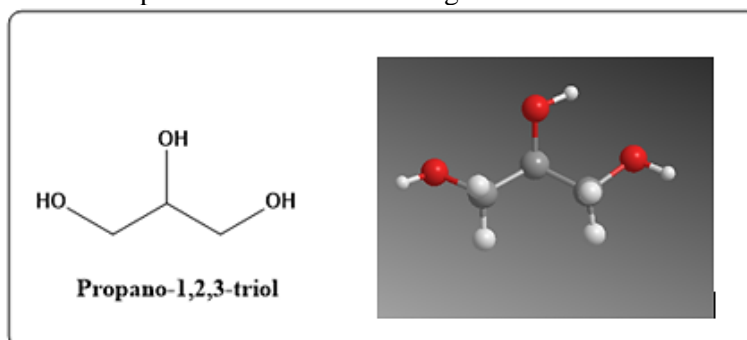
Fonte: ANP, conforme Resolução ANP nº 17/2004. (Disponível em: www.anp.gov.br/wwwanp/?dw=82.237).

No ano de 2015 foi totalizada a produção de 346.839m³ de glicerina nas grandes regiões, o que corresponde a um aumento de 11,23% em relação ao ano de 2014. A preocupação com o acúmulo deste material motivou novas pesquisas para obtenção de novos usos para a glicerina, seja ela bruta, loira (de grau técnico) ou purificada (qualidade farmacêutica com pureza acima de 99%) (VASCONCELOS, 2012). Diante disto, novos métodos alternativos estão sendo desenvolvidos com o propósito de agregar valor aos produtos ou processos derivados da glicerina.

2.2.Glicerina

O glicerol é um tri-álcool com 3 carbonos, tem como nome sistemático (IUPAC) propano-1,2,3-triol. Possui fórmula molecular C₃H₈O₃ e fórmula estrutural e tridimensional mostradas na Figura 3.

Figura 3- Fórmula estrutural no plano e tridimensional da glicerina.



A glicerina é um líquido viscoso, incolor, inodoro e com sabor adocicado. Ela possui três grupos hidroxila (OH) hidrofílicos que são responsáveis por sua solubilidade em água e sua natureza higroscópica. É uma molécula altamente flexível, que forma ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares. Possui ponto de fusão igual a 17,8°C; e tem ebulição com decomposição a 290°C. A Tabela 1 apresenta algumas características físico-químicas da glicerina.

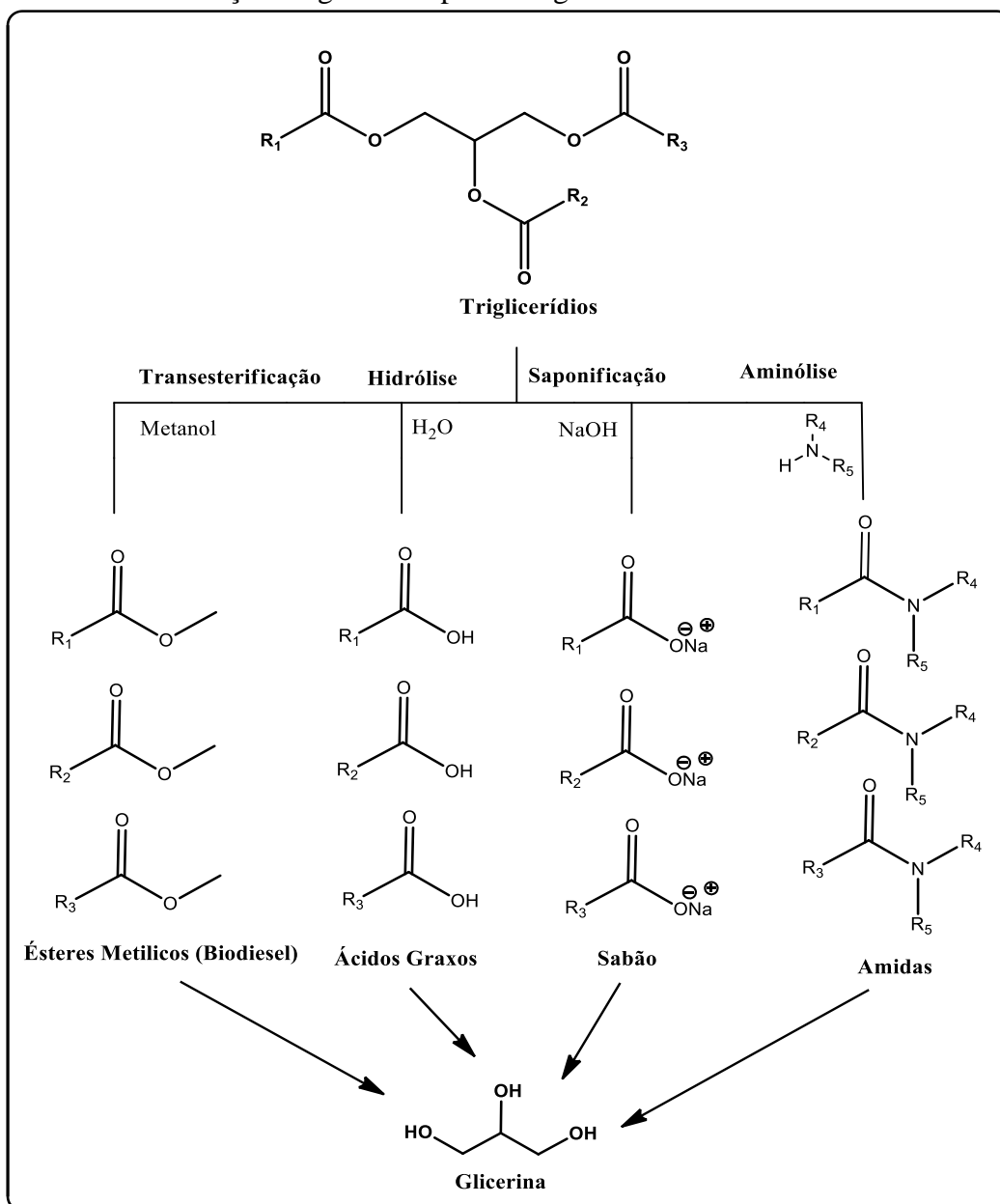
Tabela 1- Propriedades físico-químicas do glicerol.

Massa molar	92,09 g/mol
Densidade (glicerol 100%) 25°C	1,262 Kg/m ³
Viscosidade 20°C	939 cps
Ponto de ebulição (101.3 KPa)	290°C
Ponto de fusão	18°C
Ponto de inflamação	177°C
Tensão superficial 20°C	63,4 mN/m
Calor específico (glicerol 99.94%) 26°C	2,435 J/g
Calor de evaporação 55°C	55°C 88,12 J/mol
Calor de dissolução	5,8 KJ/mol
Calor de formação	667,8 KJ/mol
Condutividade térmica	0,28 W/(m.K)

Fonte: ARRUDA, RODRIGUES e FELIPE, 2007

A glicerina foi batizada, em 1779, pelo químico sueco Carl Wilhelm Scheele como “o doce princípio das gorduras” por estar presente em todos os óleos e gorduras naturais (PAGLIARO & ROSSI, 2008). A glicerina ocorre naturalmente em formas combinadas, como nos triglicerídeos, em todos os óleos animais e vegetais, podendo ser obtida como um subproduto na conversão de gorduras e óleos animais e vegetais através da reação de transesterificação na produção de biodiesel, podendo também ser isolada quando estes óleos são saponificados com hidróxido de sódio ou potássio, no processo de manufatura de sabões (MOTA *et al.*, 2009), outra forma é através da reação de hidrólise desses óleos formando ácidos graxos, e a partir da reação de aminólise formando amidas derivadas, como mostrado no Esquema 2.

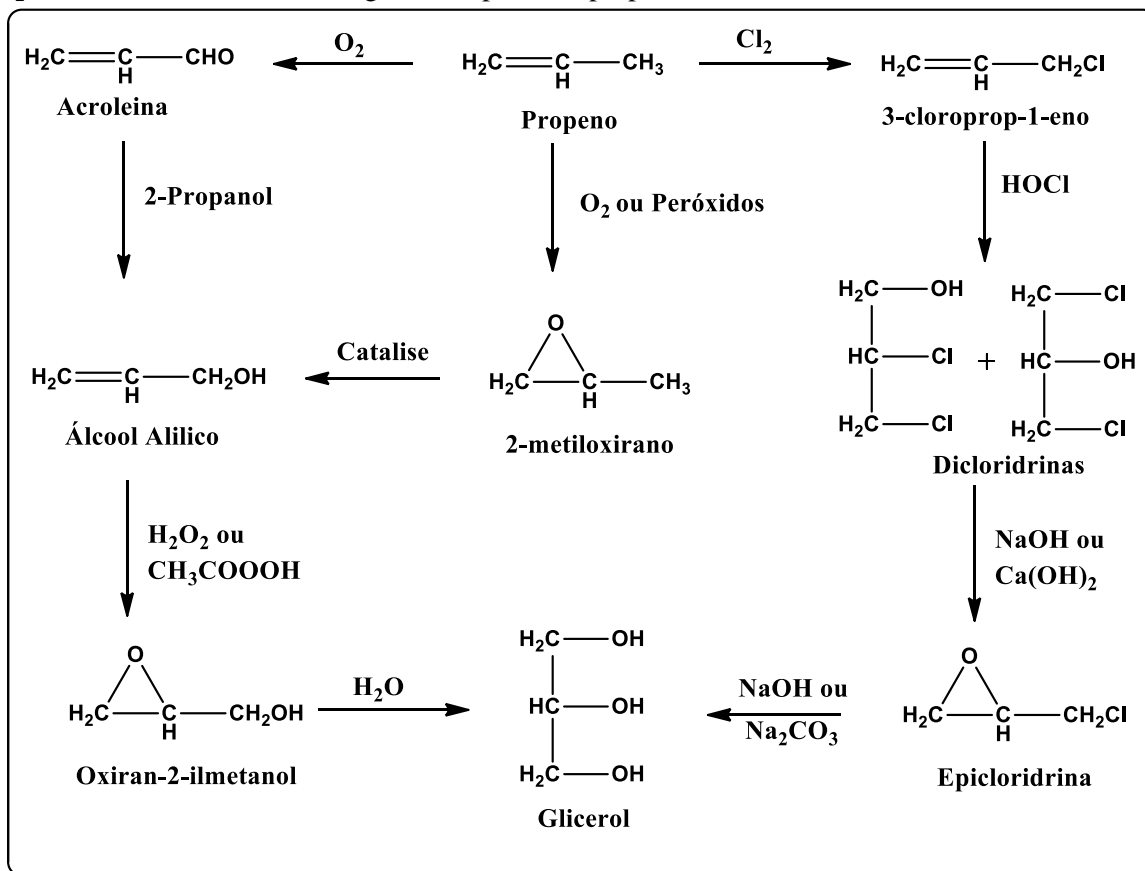
Esquema 2- Rotas de obtenção do glicerol a partir de gorduras e óleos.



Em contraste, a glicerina sintética pode ser produzida a partir do propeno, como mostrado no (Esquema 3), este processo de obtenção baseia-se na inversão da produção de glicerina oriunda de um processo petroquímico (MOTA *et al.*, 2009). O primeiro glicerol sintético foi produzido em 1943 por I.G. Farben e em 1948 pela Shell, baseada na cloração do propeno em altas temperaturas, formando o cloreto de alila, onde o cloreto de alila produzido é oxidado com hipoclorito, gerando as diclorohidrinás, que são convertidas sem isolamento em epicloridrina com hidróxido de cálcio ou sódio. A hidrólise da epicloridrina é realizada com hidróxido de sódio ou carbonato de sódio, gerando o glicerol. O processo de produção do glicerol a partir da acroleína que não exige o uso de cloro foi desenvolvido pela Shell. Neste processo o propeno é oxidado a acroleína, que é então reduzido ao álcool alílico (Redução

Meerwein- Ponndorf-Verley). O álcool alílico é epoxidado com peróxido de hidrogênio, resultando no glicidol que é hidrolisado a glicerol. Outra metodologia para obtenção do glicerol que não utiliza o cloro é a partir da epoxidação do propeno. Nesse método o propeno é epoxidado formando 2-metil-oxirano, o qual é então isomerizado a álcool alílico pelo processo Progil. Uma segunda epoxidação é feita com ácido peracético, e o glicidol resultante é hidrolisado a glicerol (CHRISTOPH, 2006).

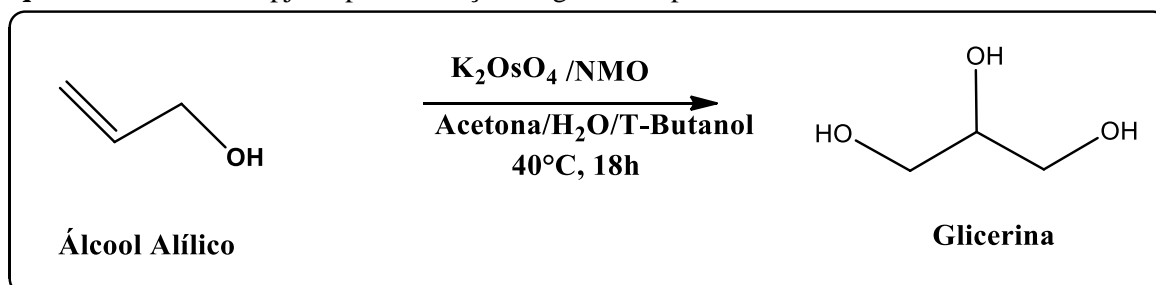
Esquema 3- Rotas de síntese do glicerol a partir do propeno.



Fonte: Adaptado de CHRISTOPH (2006).

Outra forma de obtenção da glicerina foi feita por Elmer e colaboradores (2008), através da reação do álcool alílico na presença de tetróxido de ósmio (OsO_4) e N-metilmorfolina N-óxido (NMO) como um reagente de oxidação, pelo processo Upjohn (Esquema 4).

Esquema 4- Processo Upjohn para obtenção do glicerol a partir do álcool alílico.



Vários níveis e designações de glicerina estão disponíveis comercialmente. Eles diferem um pouco em seu conteúdo de glicerol e em outras características, tais como cor, odor e impurezas. Atualmente, grande parte da glicerina é proveniente da produção de biodiesel, podendo ser comercializada na forma bruta (alto conteúdo de ácidos graxos), na forma semipurificada, chamada de glicerina loira, que contém uma série de tratamentos para a retirada de parte do catalisador e remoção de ácidos graxos, podendo estar ainda contaminada com álcool e sais remanescentes do processo de transesterificação (MOTA *et al.*, 2009). De maneira geral, a produção de 100 kg de biodiesel gera aproximadamente 10 kg de glicerina. A glicerina bruta resultante do processo apresenta, em média, 80% de glicerol. A glicerina residual apresenta uma alta demanda bioquímica de oxigênio (DBO) e, por questões ambientais, não deve ser depositada em aterros. A aplicação de secagem sob vácuo possibilita a obtenção de uma glicerina com concentração superior a 99%, denominada glicerina de qualidade farmacopéica ou USP (VIEIRA e D'ARCE, 2008).

A purificação da glicerina bruta pode ser feita por destilação sob pressão reduzida, resultando num produto transparente. Alternativamente, uma solução econômica para a purificação do coproduto do biodiesel combina eletrodialise (membranas) e nanofiltros, fornecendo um líquido transparente com baixo teor de sais. Esta glicerina parcialmente purificada, por sua vez, pode ser purificada ainda mais através de resinas de troca iônica para obter glicerina com mais de 99,5% de pureza, visto que a glicerina farmacêutica necessita de uma pureza >99,5% (BEATRIZ *et al.*, 2011). A glicerina purificada ou tratada pode ser utilizada na produção de novos insumos químicos, criando uma nova opção tecnológica para a química da glicerina (MOTA, 2009).

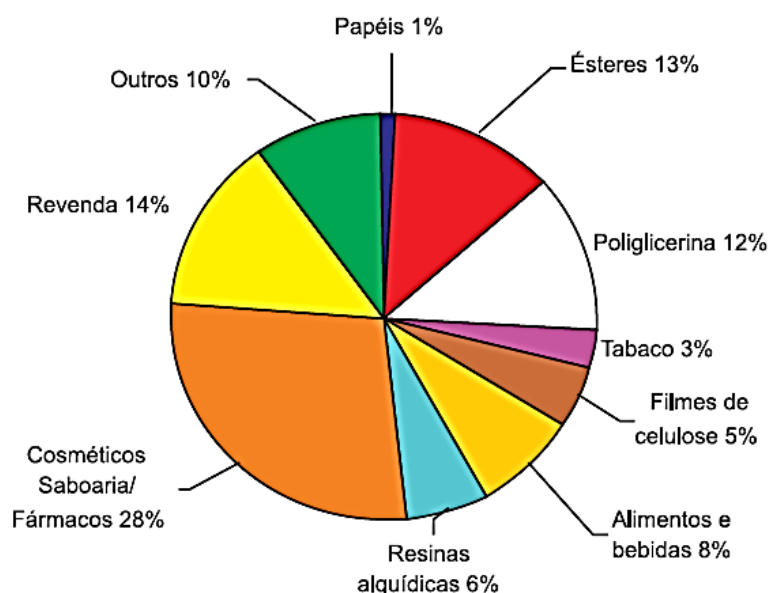
Atualmente, com a alta produção de biodiesel, muito se tem discutido sobre o destino que pode ser encontrado para esse excedente de glicerina. Com isso, vários pesquisadores estudam a geração de novos produtos derivados da glicerina de forma a obter um maior valor agregado para este subproduto, e assim fechar o ciclo do biodiesel (MILLI *et al.*, 2011).

2.2.1. Aplicações da Glicerina

Atualmente, o glicerol possui mais de duas mil aplicações, especialmente em produtos farmacêuticos, produtos de cuidados pessoais, alimentos e cosméticos (TAN *et al.*, 2013). Na indústria alimentícia o glicerol é bastante utilizado como umectante, solvente, edulcorante, lubrificante e para conservar alimentos e bebidas, entre outros usos diretos. Na indústria de cosméticos e produtos farmacêuticos é um bom emoliente (em cremes), amaciante (em sabonetes) ou edulcorante em pasta de dentes (MOLINERO *et al.*, 2014). Na indústria

farmacêutica há inúmeros produtos que utilizam o glicerol, entre eles: pomadas, elixires, xaropes, anestésicos, na composição de cápsulas, supositórios, antibióticos e anti-sépticos. Seus derivados são utilizados como tranquilizantes e agentes para controle da pressão, como a trinitroglicerina, que é um importante vasodilatador (KIRK-OTHMER, 2007). A Figura 4 traz os principais setores de utilização da glicerina na indústria.

Figura 4- Principais setores industriais de utilização da glicerina.



Fonte: MOTA *et al*, 2009.

A glicerina pode ser convertida em produtos químicos promissores e em combustíveis por meio de catálise química seletiva, tais como oxidação seletiva, hidrogenólise seletiva, desidratação catalítica, pirólise e gaseificação, transesterificação do glicerol e esterificação seletiva, eterificação seletiva e carboxilação entre outros processos (LACERDA *et al*, 2014).

Novas aplicações utilizando a glicerina estão sendo pesquisadas na síntese orgânica, sendo utilizada como solvente verde em diversas reações (TADURI, 2014; BACHHAV, 2011), na produção de 4-Hidroximetilfurfural-HMF (CUI, 2016), e como intermediário na síntese de cristais líquidos (TAN, 2015; KAUTZ, 2015). Na síntese de materiais poliméricos, a glicerina tem grande potencial para ser utilizada como matéria-prima, seja *in natura* (em combinação com poliácidos e/ou ácidos graxos), ou pela sua modificação química (funcionalização), dando origem a importantes substâncias químicas, como por exemplo, o propanodiol, propileno glicol, ésteres, olefinas, éteres, epóxidos, carbonatos, ácidos carboxílicos, etc (UMPIERRE & MACHADO, 2013). Também pode-se citar estudos de sua aplicabilidade na remediação de solos (MELO, 2011), entre outras aplicações.

Como se pode observar, a glicerina possui inúmeras aplicações na indústria, no entanto, a quantidade utilizada é muito menor do que a indústria do biodiesel produz

atualmente e que ainda será produzido tendo em vista as leis aprovadas para o aumento do percentual de biodiesel no diesel. Logo, deve-se buscar novas alternativas para a utilização do glicerol.

2.2.2. *Derivados da Glicerina*

A literatura reporta várias aplicações dos derivados da glicerina, pode-se citar propriedades antioxidantes (LASZLO, 2012), antiviral (ISAACS, 1991), anti-hipertensiva (SANTOS, 2009), antibacterianas e antimicrobianas (PESARO, 2016; ALEXANDER, 2004), aditivo para conferir propriedades bactericidas e antimicrobianas (STOCKEL & SAWER, 2012), ativadores dos efeitos biológicos em herbicidas, fungicidas e inseticidas (PARANT, 2015), na indústria de cosméticos é utilizado como participante de composições antibacterianas e antissépticas em cosméticos em pó (YOSHIOKA, 2012), composição de óleo lubrificante (FUJITISU, 2006), entre outras aplicações.

Uma possibilidade que vem se tornando bastante promissora é a formação de diéteres derivados do glicerol, na qual álcoois de diéteres derivados podem ser produzidos, os álcoois formados neste processo são matérias-primas valiosas, podendo ser utilizadas na produção de nitratos para atividade anti-hipertensiva (SANTOS, 2009), aditivos de combustíveis (BRANDÃO, 2011), na formação de polímeros de ésteres na produção de cristais líquidos (KANG *et al*, 2006), entre várias outras aplicações. No presente trabalho esses diéteres derivados da glicerina serviram como precursores para obtenção de ésteres derivados e foram submetidos a estudos para avaliação da sua atividade antimicrobiana.

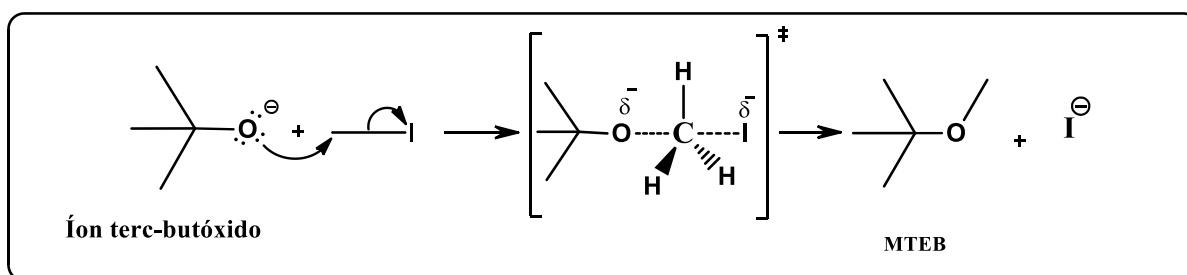
2.2.3. *Éteres da Glicerina*

A eterificação do glicerol produz compostos de menor polaridade e viscosidade e, por conseguinte, de maior volatilidade. Isto faz com que os éteres do glicerol tenham inúmeras aplicações, principalmente como aditivos para combustíveis e solventes (MOTA *et al*, 2009).

Éteres de glicerol têm muitas utilizações potenciais, tais como atividade antifúngica (HAYNES *et al*, 1994), antitumoral (PEDRONO *et al*, 2004; BROHULT *et al*, 1978), antimicrobiana (ANDREWS & COOK, 2010), antibacteriana (BEILFUSS *et al*, 2010), tratamento da psoríase (ENGEL *et al*, 1994), ação desodorizante (BEILFUSS *et al*, 1996), entre outras. Os mono-glicerol éteres exibem um amplo espectro de atividades biológicas, tais como anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, estimulação imunológica e propriedades antitumorais. Portanto, produzir éteres do glicerol é uma forma alternativa de fazer bom uso deste excedente da produção do biodiesel (YUAN *et al*, 2011).

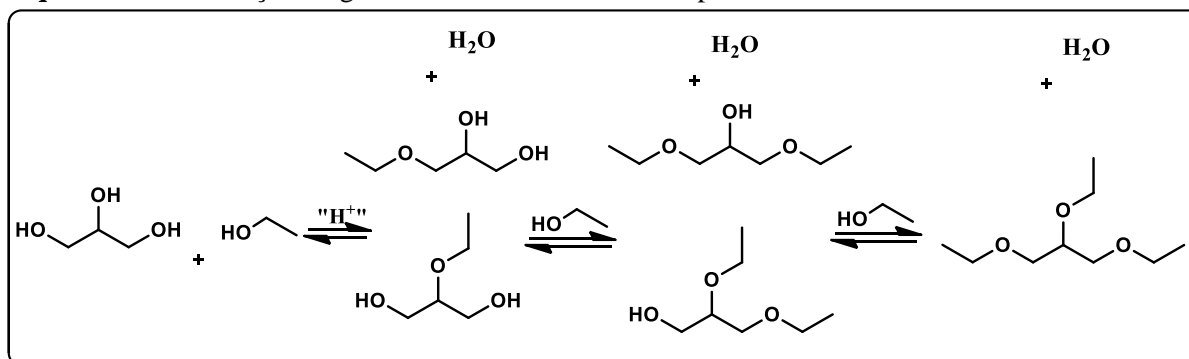
Os éteres do glicerol podem ser obtidos a partir da síntese de Williamson, envolvendo alcóxidos e agentes alquilantes, como halogenetos de alquila (MOTA, 2009). Esta síntese é muito utilizada para obtenção de éteres alquilarfílicos em escala industrial. Em escala laboratorial apresenta uma extensa gama de possibilidades, constituindo um importante processo de preparação dos éteres, podendo ser utilizados para síntese de éteres simétricos e assimétricos (MORRISON, 2005). A reação ocorre via reação de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2). O Esquema 5 apresenta a reação de obtenção do metil-terc-butil-éter (MTBE) via síntese de Williamson, onde é utilizado um íon haleto menos impedido e um íon alcóxido mais impedido estéricamente.

Esquema 5- Reação de eterificação via síntese de Williamson.



Pinto e colaboradores (2016) obtiveram com êxito éteres do glicerol utilizando etanol e diferentes catalisadores ácidos sólidos. Entre os quatro catalisadores utilizados, a resina ácida Amberlyst-15 forneceu os melhores resultados. A $180^\circ C$, Amberlyst-15 mostrou conversão de até 95%, com formação de todos os éteres etil glicerílicos (Esquema 6). Os mono-etil-gliceril-éteres foram o principal produto formado em todas as reações, mas sua proporção depende da razão molar, do catalisador e do tempo de reação. Os catalisadores de resina ácida Amberlyst-15 e H-Beta foram reutilizados em três reações consecutivas sem mostrar qualquer desativação apreciável, indicando a estabilidade destes catalisadores nas condições de reação.

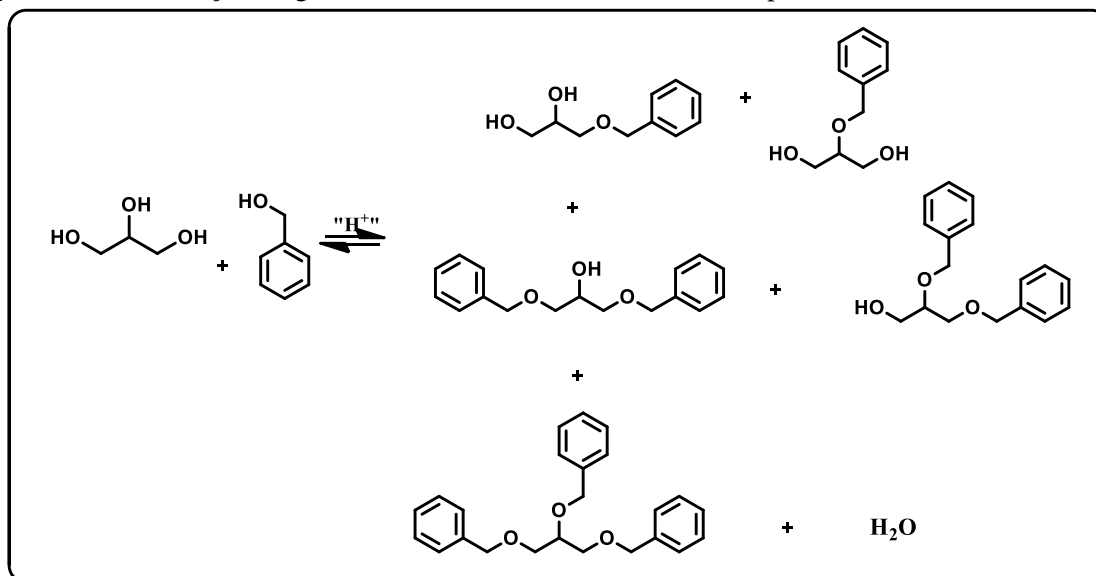
Esquema 6- Eterificação do glicerol com etanol catalisada por ácidos sólidos.



Fonte: Adaptado de PINTO *et al*, 2016.

Mendonça (2010) teve êxito na obtenção de éteres derivados do glicerol ao usar o álcool benzílico e o álcool terc-butílico, com os catalisadores Amberlyst-15 e alumina modificada. Mota e colaboradores (2009) investigaram a eterificação do glicerol com álcool benzílico catalisada por ácidos sólidos, onde os melhores resultados foram obtidos com o uso de resina ácida Amberlyst-35 e zeólita b (Esquema 7).

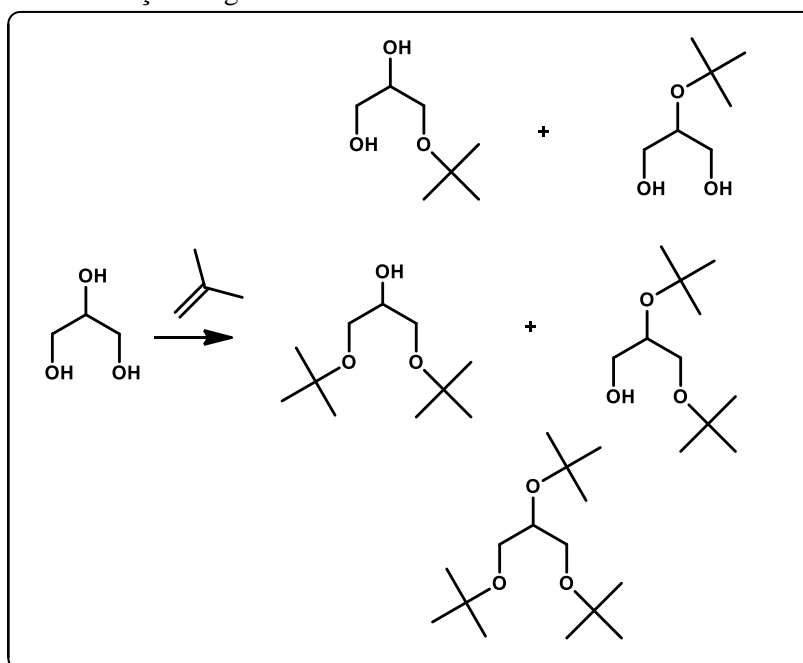
Esquema 7- Eterificação do glicerol com álcool benzílico catalisada por ácidos.



Fonte: MOTA *et al* (2009).

A eterificação com alcenos catalisada por ácidos é um dos principais métodos de eterificação do glicerol, e permite a obtenção de mono-, di- e tri-álquil éteres da glicerina. O Esquema 8 mostra a reação de eterificação do glicerol a partir do isobuteno.

Esquema 8- Reação da eterificação do glicerol com isobuteno.



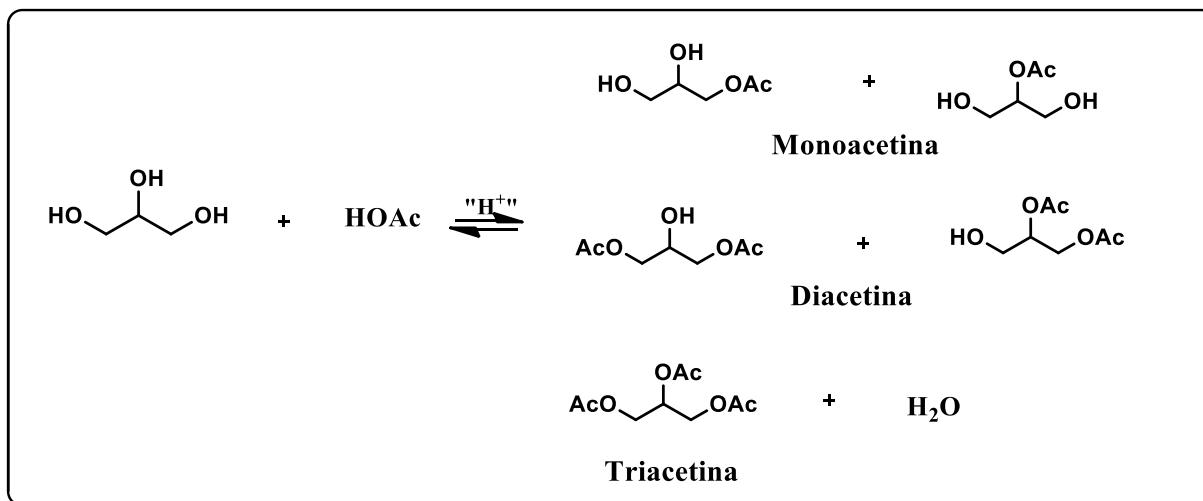
Fonte: MOTA *et al* (2009).

O mono e di t-butil-glicerol éteres são os produtos principais para razões molares isobuteno/glicerol menores que 3. O tri-t-butil-glicerol éter só começa a ser formado em proporções significativas para razões molares acima de 4. Entretanto, ocorre significativa oligomerização do isobuteno nestas condições (MOTA *et al*, 2009).

2.2.4. Ésteres da Glicerina

A acetilação do glicerol também pode ser uma boa alternativa para o aproveitamento do glicerol produzido a partir do biodiesel. Os ésteres mono, di e triacetilados têm grandes aplicações industriais. Mota e colaboradores (2009) relatam que o monoacetato de glicerol é um líquido higroscópico denso, vendido para uso em fabricação de explosivos, como agente gelatinizante e como solvente para tinturas. O diacetato de glicerol é um líquido higroscópico que é vendido em grau técnico para uso como lubrificante, agente amaciante e solvente. O triacetato de glicerol é usado como plastificante de celulose na fabricação de filtros de cigarros; seu segundo maior uso é como componente ligante para combustíveis sólidos de foguetes. Eles ainda são usados como fixador de perfumes, na fabricação de cosméticos e como veículo em composição de fungicidas. O Esquema 9 mostra a reação de acilação do glicerol com ácido acético.

Esquema 9- Reação de acilação do glicerol com ácido acético.



FONTE: MOTA *et al* (2009).

2.3. Atividade antimicrobiana

Durante as últimas décadas, a rápida emergência da resistência dos microrganismos aos fármacos utilizados no tratamento de doenças infecciosas enfatiza a necessidade de novos fármacos que sejam mais seguros e eficientes que os medicamentos já existentes no mercado.

Dessa forma, o desenvolvimento de novos fármacos se torna uma das principais medidas para evitar ou diminuir a resistência desses microrganismos.

Muitos pesquisadores têm relatado a utilização de derivados da glicerina em composições antimicrobianas (PESARO, 2016; STOCKEL & SAWER, 2012; YOSHIOKA, 2012; ANDREWS & COOK, 2010). Por ser um material abundante, de baixo custo e altamente versátil, faz da glicerina uma fonte para obtenção de bases estruturais interessantíssimas. Pois, através de uma série de reações químicas é possível construir inúmeros derivados com potencial atividade biológica, além de outras aplicações múltiplas e relevantes.

2.4. Estudos *in silico* no planejamento de fármacos

A utilização de métodos *in silico* tem se mostrado uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos. O estudo *in silico* é uma investigação teórica, das propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas e dos efeitos toxicológicos (ADMET – Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) apresentados pelos compostos com potencial bioatividade (AGORAM; WOLTOSZ; BOLGER, 2001), possibilitando a obtenção de resultados mais rápidos e redução de custos, evitando ainda que candidatos promissores a fármacos sejam descartados na fase clínica.

Uma das abordagens teóricas mais difundidas dos parâmetros farmacocinéticos no estudo *in silico* é a Regra dos Cinco de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997). As regras de Lipinski utilizam um conjunto de parâmetros capazes de identificar compostos com problemas de absorção e permeabilidade, tendo como objetivo avaliar o potencial teórico que uma molécula apresenta de ser absorvida oralmente. A importância da regra é estabelecer alguns parâmetros estruturais relevantes para a predição teórica do perfil de biodisponibilidade oral de novos candidatos a fármacos. Dessa forma eles identificaram que, para uma boa absorção e permeação, é preciso que, o fármaco obedeça as seguintes regras:

- ✓ Número de grupos aceptores de ligação hidrogênio menor ou igual a 10 (soma de átomos de N e O);
- ✓ Número de grupos doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5 (soma de grupos NH e OH);
- ✓ Peso molecular menor ou igual a 500 Da;
- ✓ Lipofilicidade ($\text{clogP} \leq 5$);
- ✓ Área de superfície polar topológica (TPSA), $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$.

Após uma série de estudos, a Regra dos Cinco foi reformulada e incluiu-se o parâmetro área de superfície polar topológica (TPSA), que indicou que as moléculas com $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$, apresentam melhor biodisponibilidade oral e maior velocidade de permeação (LIPINSKI, 2004). Uma boa biodisponibilidade oral é então, um dos atributos mais desejáveis para moléculas candidatas a fármaco, pois se refere à fração do fármaco administrado que chega a via sistêmica, isto é, à corrente sanguínea do paciente, onde poderá encontrar seu receptor-alvo e exercer o efeito terapêutico. Assim sendo, uma alta biodisponibilidade oral é frequentemente uma consideração importante para o desenvolvimento de moléculas bioativas como agentes terapêuticos (WERMUTH, 2008).

Consequentemente, um objetivo importante para a pesquisa de novos fármacos é ter suficiente compreensão das propriedades moleculares que limitam a biodisponibilidade oral, esse conhecimento facilita o planejamento de novos candidatos a fármacos. Além da contribuição no estágio inicial do processo de desenvolvimento, visto que, muitas moléculas com boa atividade farmacológica acabam sendo abandonadas na etapa de desenvolvimento do fármaco por não ter uma boa solubilidade aquosa (VEBER *et al*, 2002).

Após o desenvolvimento da regra dos cinco por Lipinski e colaboradores, muitos outros trabalhos foram realizados no intuito de se achar correlações entre a biodisponibilidade oral e descritores moleculares. Um destes trabalhos foi realizado por Zhao e colaboradores (2002) que utilizaram os descritores ClogP, área de superfície polar molecular, número de aceptores e doadores de ligações de hidrogênio e descritores de Abraham, como resultado desse estudo, a percentagem de absorção teórica (% ABS) de um composto candidato à fármaco pode ser calculada utilizando a equação ($\% \text{ ABS} = 109 - 0,345 \text{ TPSA}$).

Zhao e colaboradores, considerando os valores da percentagem de absorção calculados, classificaram os fármacos como tendo: alta absorção com % ABS variando de 100-67 %, média absorção com % ABS variando de 66-33% e baixa absorção com % ABS variando de 32-0 %. Além disso, consideraram que um composto que não obedece à regra dos cinco de Lipinski terá provavelmente uma biodisponibilidade oral baixa por causa de baixa absorção, sendo que, a absorção é normalmente muito baixa se a solubilidade calculada for menor do que 0,0001 mg/L, (ZHAO *et al*, 2002).

Outra abordagem muito utilizada para a verificação do potencial teórico que uma molécula possui é fazendo-se o estudo de similaridade aos fármacos (*druglikeness*) e a comparação a bancos de dados (*drug-score*). O estudo *druglikeness* avalia o potencial de um composto como fármaco a partir de sua semelhança (presença de grupos funcionais e/ou propriedades físicas) com fármacos já existentes no mercado (WALTERS & MURCKO,

2002). O potencial de drug-score combina o potencial de *druglikeness*, CLogP, LogS (solubilidade aquosa), peso molecular e riscos de toxicidade em um único valor numérico que pode ser utilizado para prever o potencial global de um dado composto a se tornar um bom candidato a fármaco. Os valores positivos de drug-score indicam que uma molécula contém predominantemente grupos farmacofóricos que são frequentemente encontrados em fármacos.

O programa Osiris® (<http://www.organicchemistry.org/prog/peo/drugScore.html>) utiliza uma lista de 5300 fragmentos moleculares, onde a frequência de ocorrência de cada fragmento é determinada com base em uma coleção de 3300 fármacos comerciais e 15000 compostos da coleção Fluka que não são fármacos comerciais.



CAPÍTULO 3

OBJETIVOS



3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos gerais

Este trabalho teve por objetivo o estudo e o desenvolvimento de novas tecnologias e métodos para o aproveitamento da glicerina, utilizando-a como fonte de estudos para avaliação das potencialidades dos seus derivados como agentes antimicrobianos.

3.2. Objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar os intermediários-chave: Obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol a partir da glicerina, síntese dos 1,3-diéteres orgânicos, síntese dos cloretos de ácido;
- ✓ Sintetizar os compostos finais: Obtenção de novos ésteres derivados de 1,3-diéteres da glicerina;
- ✓ Avaliar o potencial teórico das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos intermediários e dos ésteres finais através do estudo *in silico*;
- ✓ Avaliar a atividade antimicrobiana dos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol, e dos produtos finais 1-3-diéteres-ésteres.



CAPÍTULO 4
RESULTADOS E DISCUSSÃO



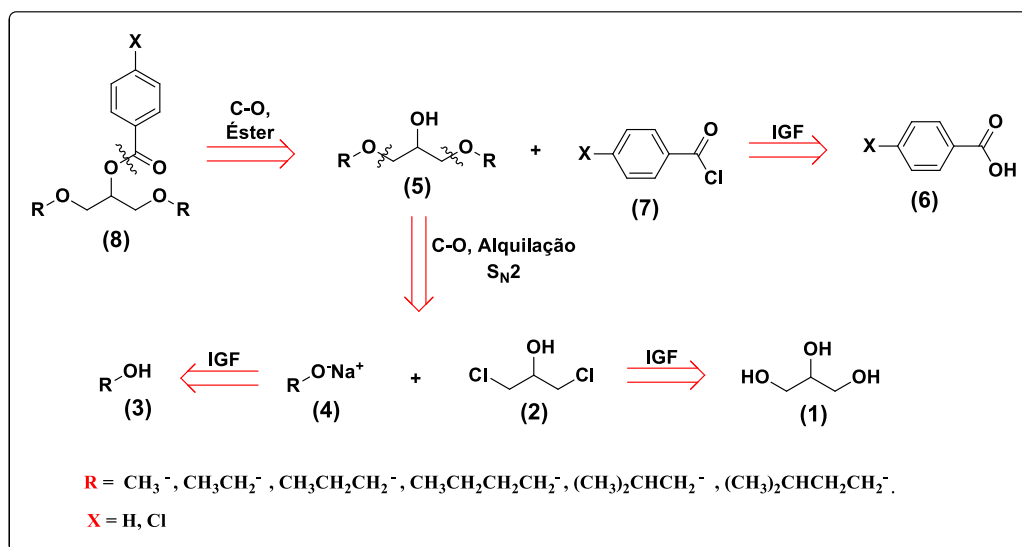
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo são apresentadas as estratégias de síntese para a obtenção dos compostos desejados, as caracterizações estruturais, os resultados das atividades antimicrobianas dos compostos sintetizados, além dos estudos teóricos *in silico* dos parâmetros ADMET farmacocinéticos e toxicológicos.

4.1. Estratégia de síntese

As pesquisas direcionadas para o aproveitamento da glicerina têm como foco a utilização da glicerina como matéria prima para a obtenção de moléculas de maior valor agregado. Desta forma as hidroxilas dos carbonos primários da glicerina foram convertidas em éteres e a hidroxila do álcool secundário foi alvo para a reação de esterificação, e assim foram obtidos doze ésteres derivados da glicerina. No Esquema 10 é apresentada uma breve retro-síntese das moléculas-alvo projetadas.

Esquema 10-Análise retro-sintética das moléculas-alvo.



A primeira desconexão consiste em uma esterificação entre o cloreto de ácido (7), com a hidroxila do composto (5) formando composto (8). Onde o cloreto de ácido (7) é obtido a partir da reação do ácido carboxílico correspondente (6) com o cloreto de tioníla. O composto (5) é formado a partir de uma reação de substituição $\text{S}_{\text{N}}2$ onde o oxigênio nucleofílico do alcóxido (4) reage com o 1,3-dicloro-propan-2-ol (2), esta reação é similar à síntese de Williamson. O alcóxido (4) é obtido a partir da reação do álcool correspondente (3) com sódio metálico. E o 1,3-dicloro-propan-2-ol (2) é obtido a partir da reação da glicerina (1) com $\text{HCl}_{(\text{g})}$.

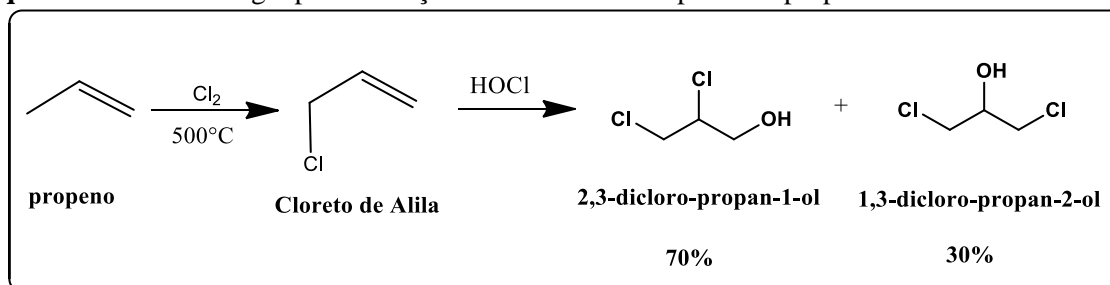
4.2. Síntese

4.2.1. Síntese do intermediário 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP).

O intermediário (**DCP**) necessário para a síntese dos compostos 1,3-diéteres-propan-2-ol foi sintetizado com 65% de rendimento e foi devidamente caracterizado. A reação envolvendo a glicerina com adição de $\text{HCl}_{(g)}$ catalisada por ácido acético se mostrou bastante seletiva. Diferentes ácidos carboxílicos podem ser utilizados como catalisadores para hidrocloreção do glicerol, este método é muito seletivo em fornecer 1,3-dicloro-propan-2-ol. Esta é uma vantagem importante de processar a reação através do glicerol, visto que o 1,3-dicloro-propanol é muito mais reativo que o 2,3-dicloro-propan-1-ol (SANTACESARIA, 2014).

Em contraste, a partir do propeno, seguindo a tecnologia tradicional, uma mistura de 1,3-dicloro-propan-2-ol e 2,3-dicloro-propan-1-ol (30: 70%) é obtido (SANTACESARIA, 2014). Inicialmente o propeno é submetido a cloração a altas temperatura, obtendo-se o cloreto de alila, subsequentemente, o cloreto de alila reage com o ácido hipocloroso gerando isômeros de dicloridrinadas do glicerol, como pode ser visto no Esquema 11.

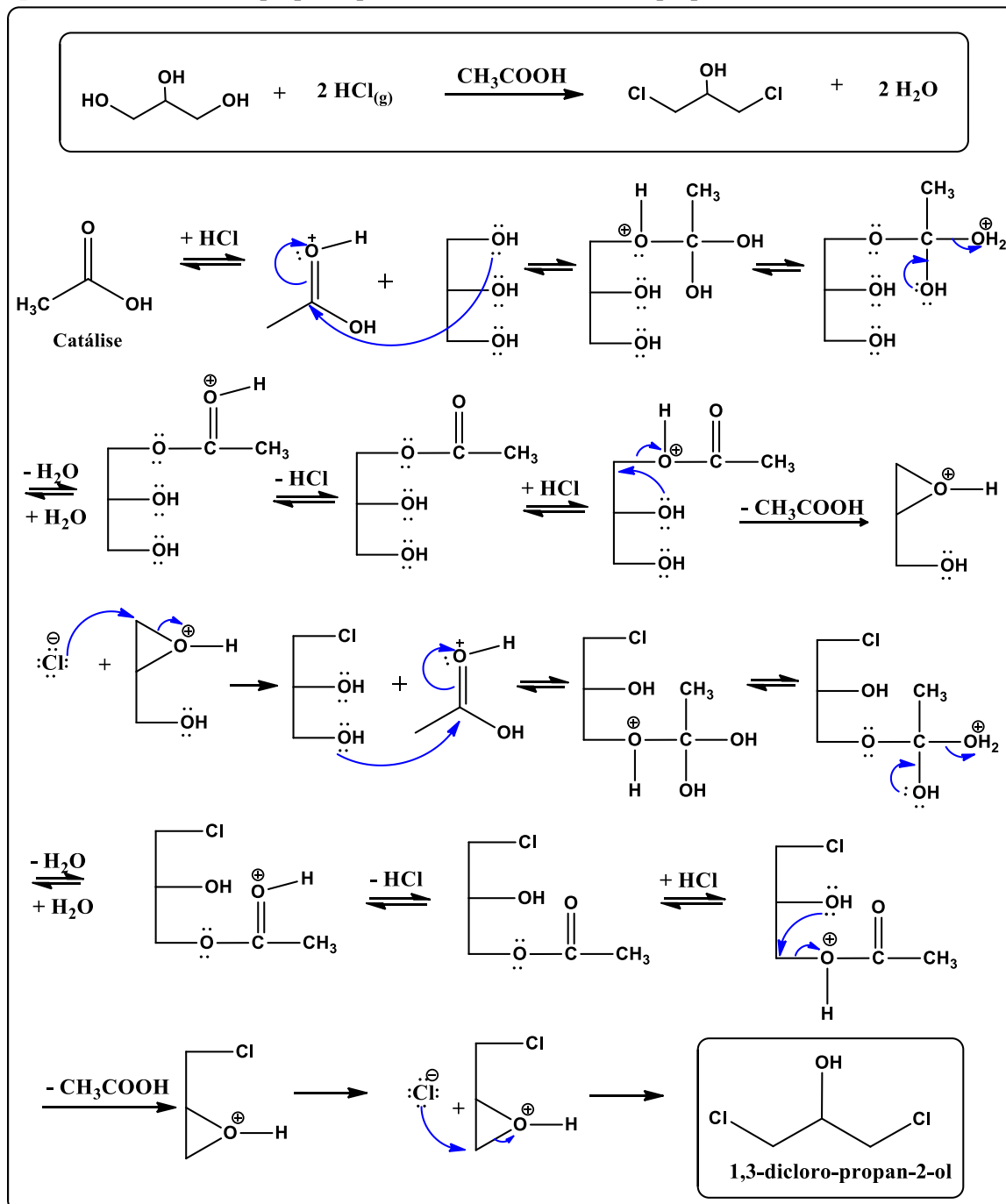
Esquema 11- Metodologia para obtenção de dicloridrinadas a partir do propeno.



O Esquema 12 mostra o mecanismo proposto para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol a partir da glicerina, catalisado por ácido acético, metodologia que foi adotada neste trabalho. Inicialmente, na etapa de catálise, ocorre a esterificação da glicerina catalisada por ácido, esta etapa consiste em uma reação de adição nucleofílica da hidroxila do carbono primário da glicerina à carbonila do ácido acético, seguida da eliminação de uma molécula de água. A segunda etapa do mecanismo leva a formação de um anel epóxido e eliminação de uma molécula de ácido acético, resultando no glicidol protonado. Em seguida, ocorre o ataque nucleofílico do grupo Cl^- ao carbono menos impedido do epóxido, etapa regiosseletiva, resultando na mono-cloridrina. A etapa de catálise ocorre novamente, onde a hidroxila do carbono primário da glicerina ataca a carbonila do ácido acético, e ocorre a eliminação de

uma molécula de água. Em seguida, ocorre a formação da epícloridrina protonada e eliminação de uma molécula de ácido acético, regenerando o catalisador. Na sequência ocorre o ataque nucleofílico do grupo Cl^- ao carbono menos substituído do epóxido, formando assim, o 1,3-dicloro-propan-2-ol.

Esquema 12- Mecanismo proposto para a síntese do 1,3-dicloro-propan-2-ol.



Fonte: Adaptado de Tesser, 2007.

Como este intermediário já consta na literatura, suas caracterizações não serão detalhadas nesta seção e seus dados estão apresentados no capítulo de metodologia.

4.2.2. Síntese dos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.

Os diéteres da glicerina são substâncias já descritas na literatura, entretanto pode ser um novo material para a obtenção de moléculas inéditas com propriedades úteis e relevantes (WALKER *et al*, 2002). Os intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol (**I-01**, **I-02**, **I-03**, **I-04**, **I-05** e **I-06**) necessários a síntese dos ésteres foram obtidos utilizando a rota sintética apresentada no Esquema 13, e suas estruturas estão apresentadas na Figura 5.

Esquema 13- Reação para obtenção dos 1,3-diéteres-propan-2-ol.

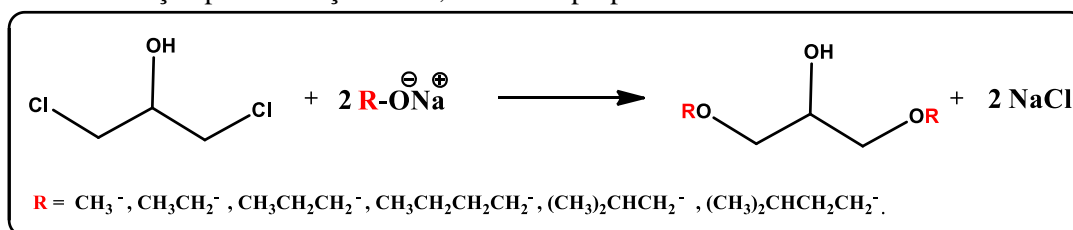
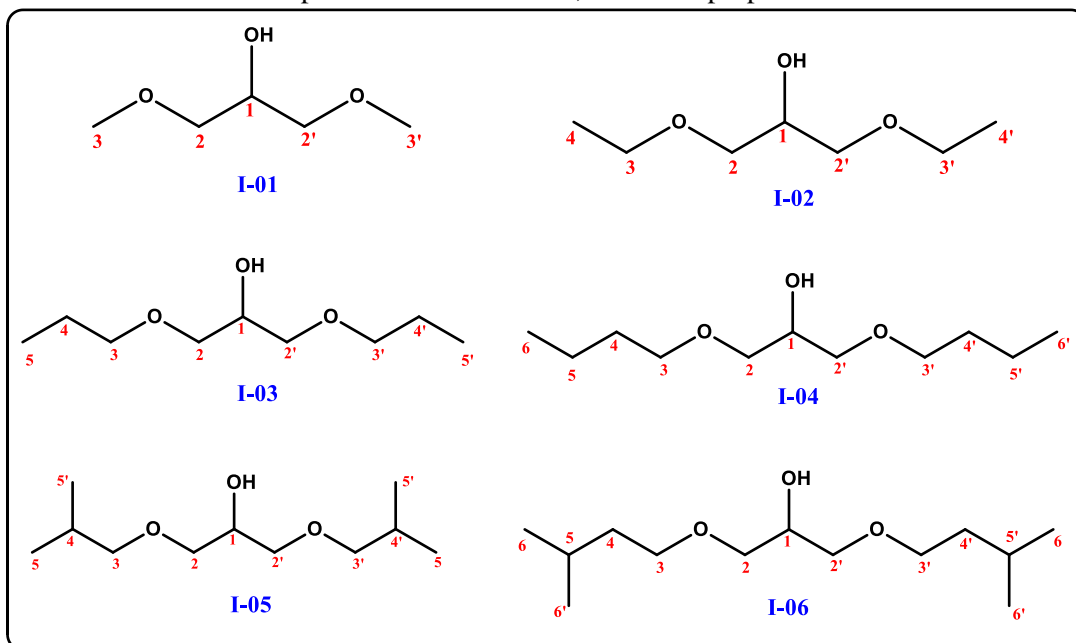


Figura 5- Estruturas dos compostos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.



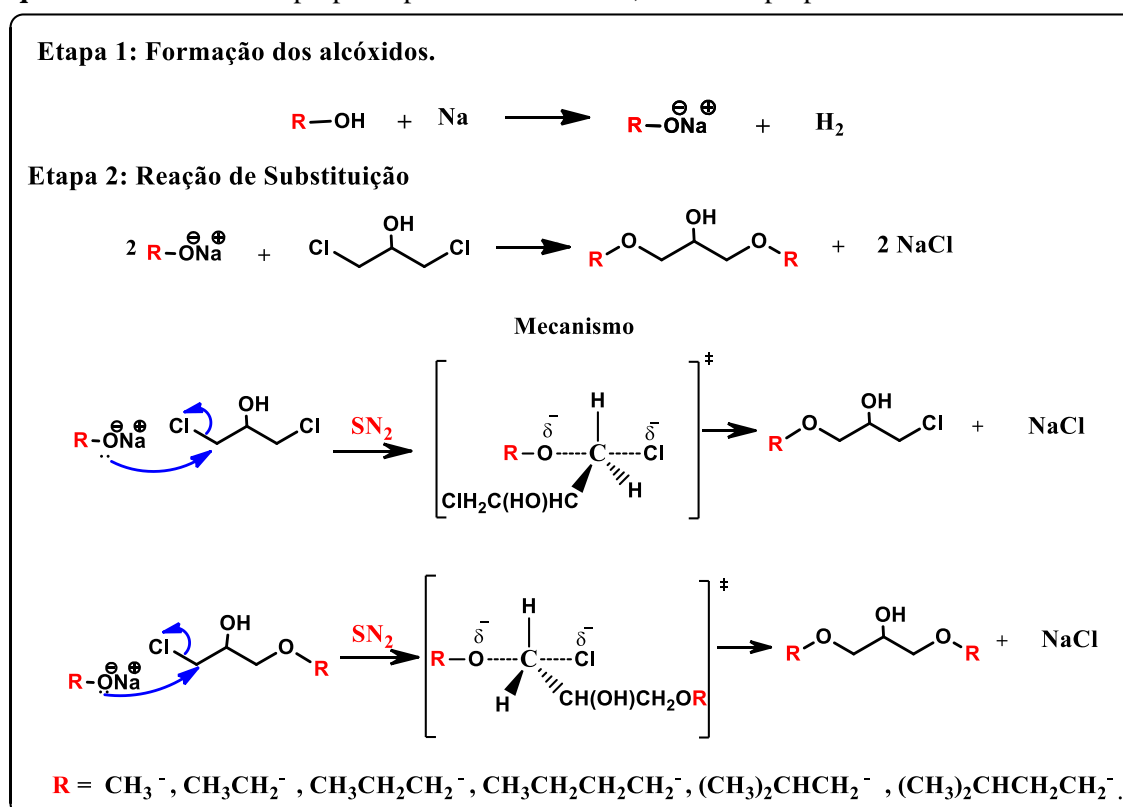
Na Tabela 2 temos os rendimentos dos produtos formados, onde o menor rendimento foi de 65,5% para o composto (**I-05**) e o maior de 88,4% para o composto (**I-06**).

Tabela 2- Rendimentos (%) dos 1,3-diéteres derivados da glicerina.

Compostos	Rendimento
I-01	70,4%
I-02	80,2%
I-03	82,1%
I-04	85,6%
I-05	65,5%
I-06	88,4%

O mecanismo de reação para formação destes intermediários envolve uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) dos alcóxidos dos álcoois metílico, etílico, propílico, butílico, isobutílico e isoamílico, com o DCP sintetizado. Nesta reação o átomo de oxigênio do alcóxido ataca o carbono que tem o átomo de cloro. Desta forma ocorre a formação de uma nova ligação covalente (-O-C) juntamente com a saída do íon cloreto. O Esquema 14 mostra o mecanismo proposto para a obtenção dos 1,3-diéteres-propan-2-ol.

Esquema 14- Mecanismo proposto para a síntese dos 1,3-diéteres-propan-2-ol.



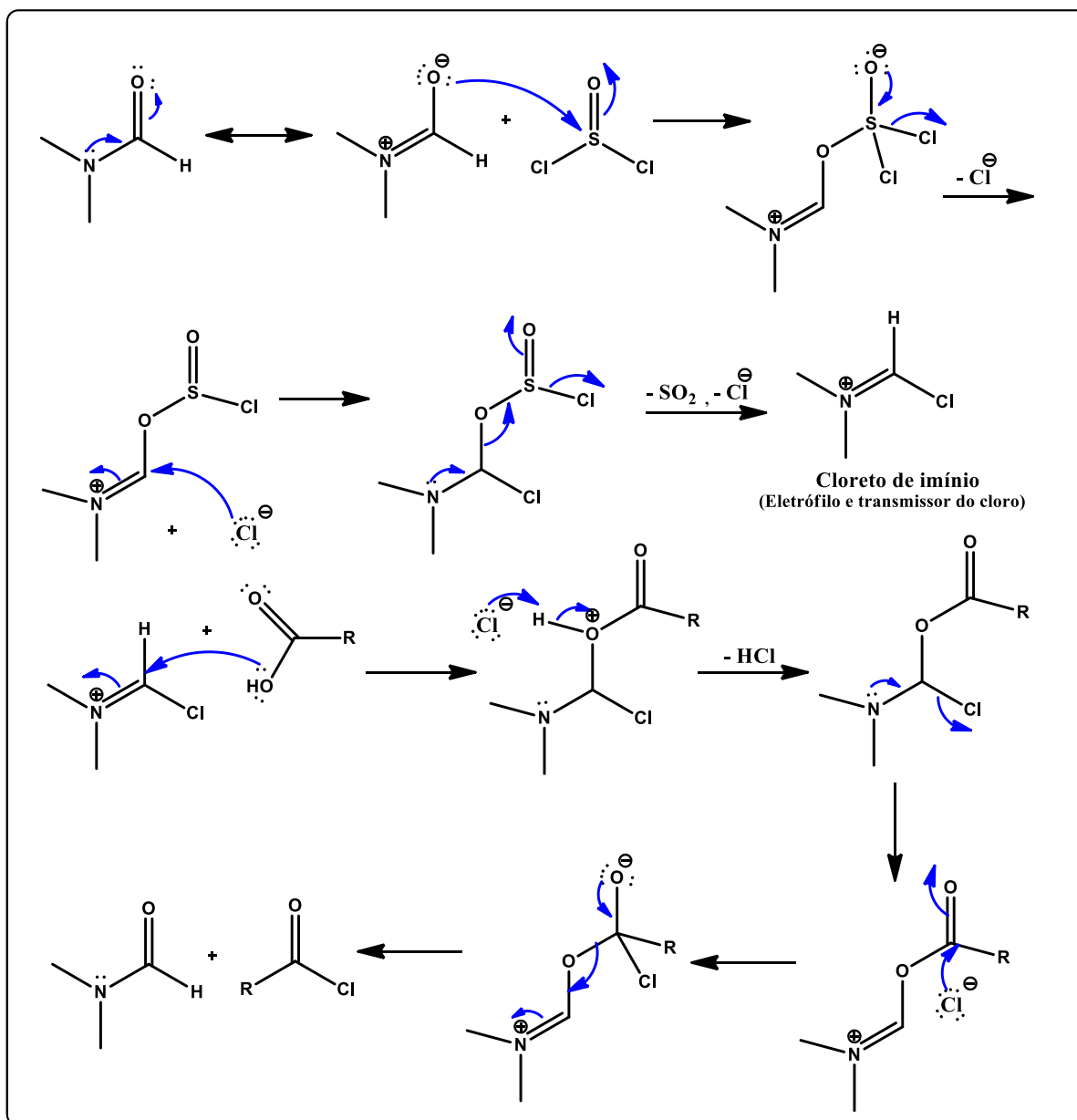
Durante a adição da 1,3-dicloridrina por gotejamento à solução do alcóxido ocorre uma turvação no meio reacional devido a formação do precipitado de cloreto de sódio. Os 1,3-diéteres derivados da glicerina foram obtidos com bons rendimentos e estruturalmente caracterizados como 1,3-dimetoxipropan-2-ol (**I-01**) (70,4%), 1,3-dietoxipropan-2-ol (**I-02**) (80,2%), 1,3-dipropoxipropan-2-ol (**I-03**) (82,1%), 1,3-dibutoxipropan-2-ol (**I-04**) (85,6%), 1,3-diisobutoxipropan-2-ol (**I-05**) (65,5 %), 1,3-diisopentoxipropan-2-ol (**I-06**) (88,4%).

4.2.3. Obtenção dos cloretos de ácidos

Os agentes halogenantes mais utilizados para preparação de cloretos de ácidos são o cloreto de tionila, o dicloreto oxálico, o tricloreto de fósforo, o pentacloreto de fósforo e a

trifenilfosfina em tetracloreto de carbono. Embora o cloreto de tionila (p.e. 79 °C) seja o menos reativo dos reagentes citados e é, por isso, utilizado sempre em excesso, escolheu-se este reagente como agente halogenante por se tratar de um reagente barato e, além disso, os subprodutos da reação são gases, facilitando desta maneira a purificação dos cloretos de ácidos quando necessário. O Esquema 15 mostra um esboço mecanístico da reação de preparação do cloreto de acila utilizando cloreto de tionila e DMF como catalisador.

Esquema 15- Mecanismo da reação de um ácido carboxílico com o cloreto de tionila catalisada por DMF.



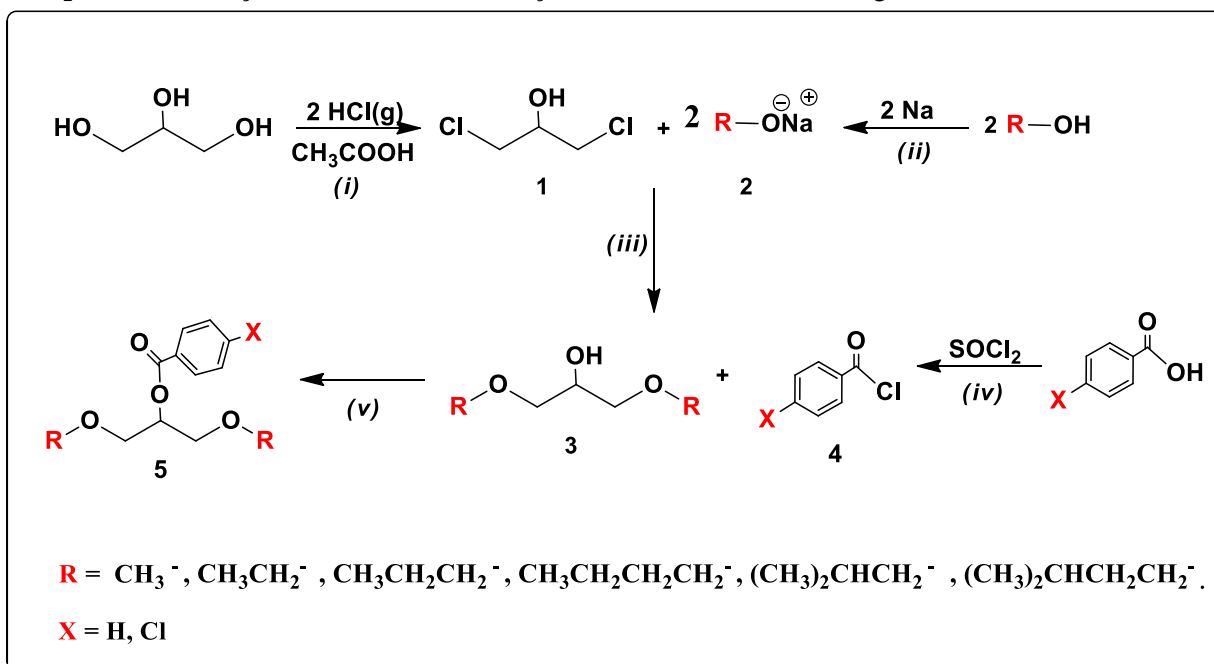
Fonte: Adaptado de Isenmann (2013).

4.2.4. Síntese dos Ésteres derivados da glicerina

Para a obtenção dos ésteres derivados da glicerina (**E-01** a **E-12**) foi necessário a síntese dos seis intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol (**I-01** a **I-06**) e dos cloretos de benzoíla e 4-cloro-benzoíla.

A rota sintética utilizada neste trabalho para obtenção dos ésteres finais consistiu em cinco etapas: (i) a primeira consistiu na síntese do 1,3-dicloro-propan-2-ol a partir da reação da glicerina com cloreto de hidrogênio catalisado por ácido acético. (ii) Síntese *in situ* dos alcóxidos dos álcoois: metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, isobutanol, isoamilico. (iii) seguido por reação S_N2 com 1,3-dicloro-propan-2-ol para obtenção dos 1,3-diéteres-propan-2-ol. Em seguida (iv) síntese *in situ* dos cloretos de benzoíla e 4-cloro-benzoíla, (v) reação dos 1,3-diéteres-propan-2-ol com os cloretos de benzoíla e 4-cloro-benzoíla, fornecendo os 12 ésteres do sistema 1,3-diéteres (Esquema 16).

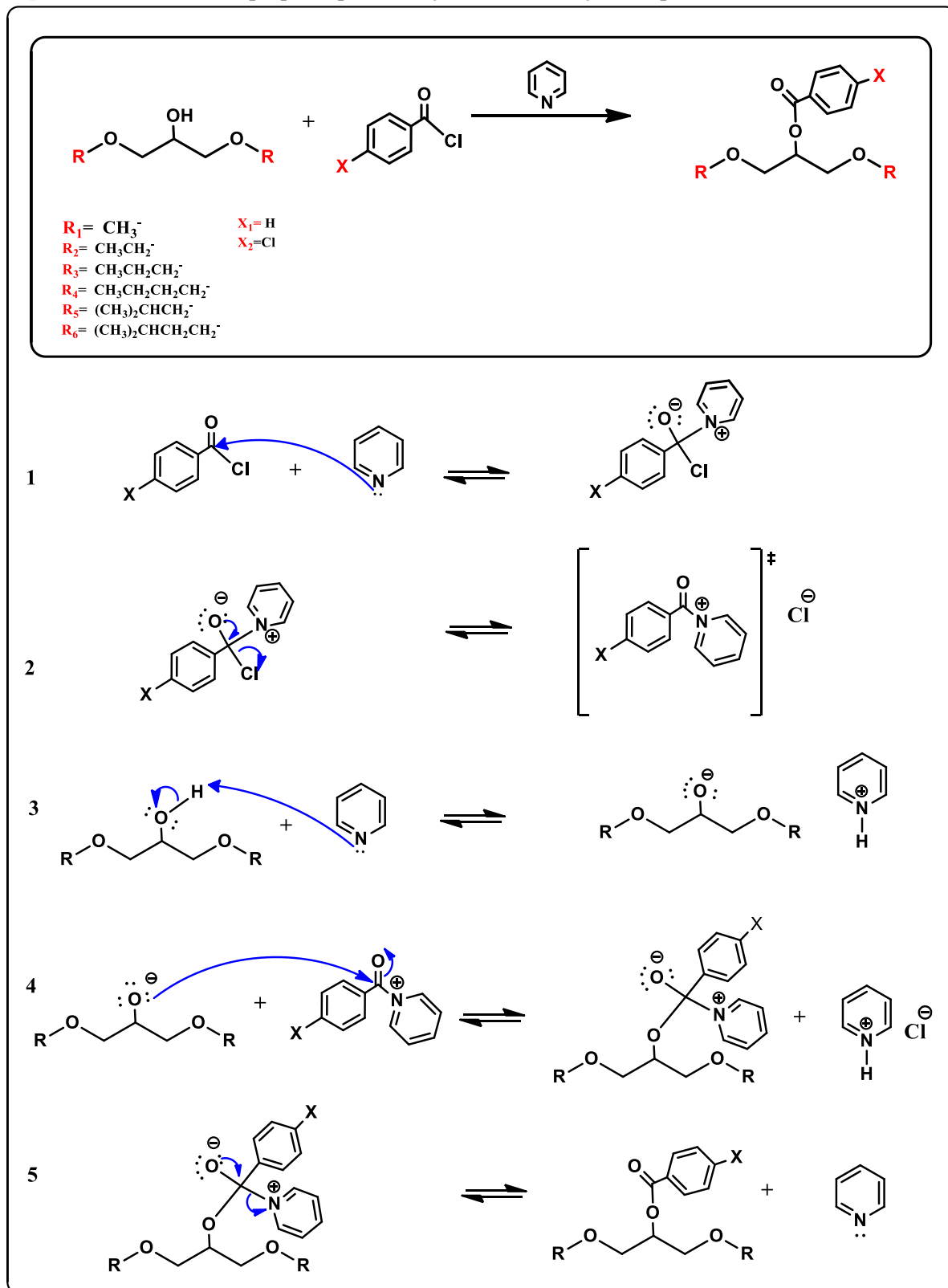
Esquema 16- Reações envolvidas na obtenção dos ésteres derivados da glicerina.



Dos doze ésteres sintetizados 9 são estruturas inéditas. Todos os ésteres foram obtidos a partir da reação utilizando a piridina como base e solvente, a reação de esterificação foi testada utilizando trietilamina como base e THF ou diclorometano como solvente, no entanto a reação não se processava totalmente, e os rendimentos obtidos não eram satisfatórios. A reação utilizando a piridina se mostrou bastante eficiente e foi possível obter os ésteres com rendimento superior aos testes feitos anteriormente utilizando outras metodologias. O

Esquema 17 mostra a metodologia e o mecanismo proposto da reação para obtenção dos ésteres deste trabalho.

Esquema 17- Mecanismo proposto para a reação de esterificação dos produtos.



Essas reações são a princípio reversíveis, logo para aumentar o rendimento deve-se então suprimir a reação reversa. Para isto um dos produtos da reação, uma vez formado, deve ser retirado da mistura reacional. O método padrão é a fixação do Cl^- , subproduto da reação, utilizando piridina, formando o cloreto de piridínio, fazendo com que o equilíbrio da reação se desloque para a formação dos produtos.

Além desta promoção termodinâmica, a reação é bastante acelerada pela formação do complexo intermediário, mostrado na etapa 2. A formação deste complexo aumenta consideravelmente a reatividade do carbono do grupo acila frente nucleófilos, porque o átomo de nitrogênio está presente como sal de amônio quaternário, então não haverá efeito doador de elétrons por ressonância, apenas efeito retirador de elétrons por efeito indutivo, ou seja, o carbono do grupo acila fica mais eletrofílico facilitando o ataque nucleofílico, e consequentemente aumentando a formação do produto.

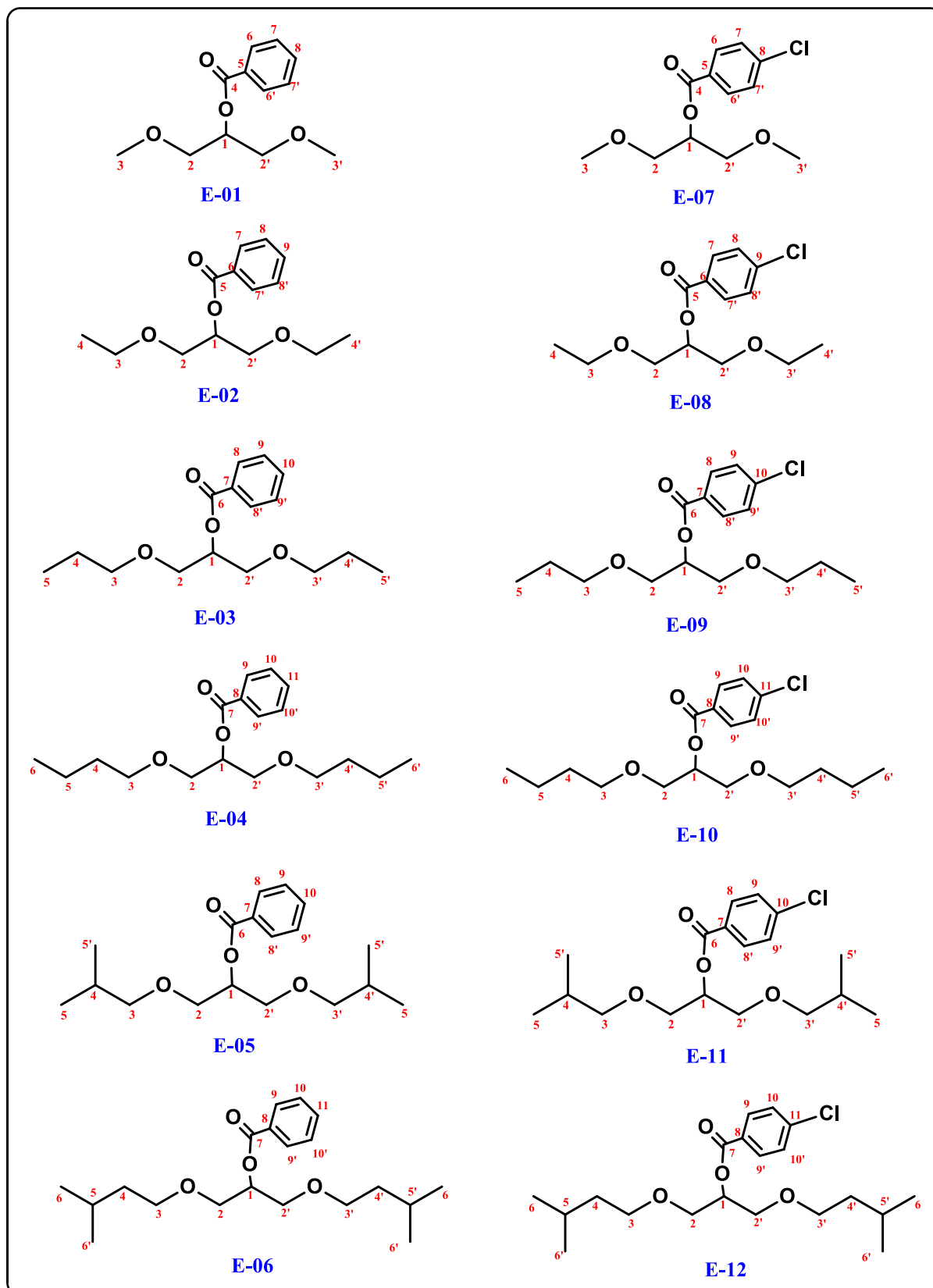
Na Tabela 3 temos os rendimentos dos produtos formados, onde o menor rendimento foi de 55% para o composto (**E-01**) e o maior de 86,7% para o composto (**E-09**).

Tabela 3- Rendimentos (%) dos 1,3-diéteres-ésteres derivados da glicerina.

Compostos	Rendimento
E-01	55,0%
E-02	71,2%
E-03	78,0%
E-04	76,3%
E-05	56,0%
E-06	70,5%
E-07	53,7%
E-08	64,7%
E-09	86,7%
E-10	83,5%
E-11	58,1%
E-12	85,0%

Na Figura 7 temos a estrutura dos 12 ésteres sintetizados, dentre os 12 apenas os compostos **E-01**, **E-07** e **E-08** constam na literatura, sendo os demais ésteres compostos inéditos.

Figura 6- Estrutura dos doze ésteres derivados da glicerina.



4.3. Determinação estrutural

Os compostos 1,3-diéteres-propan-2-ol e os seus respectivos ésteres tiveram as suas estruturas comprovadas por espectroscopia de infravermelho e de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C .

Todos os espectros citados neste item estão apresentados na seção Anexos na página 107.

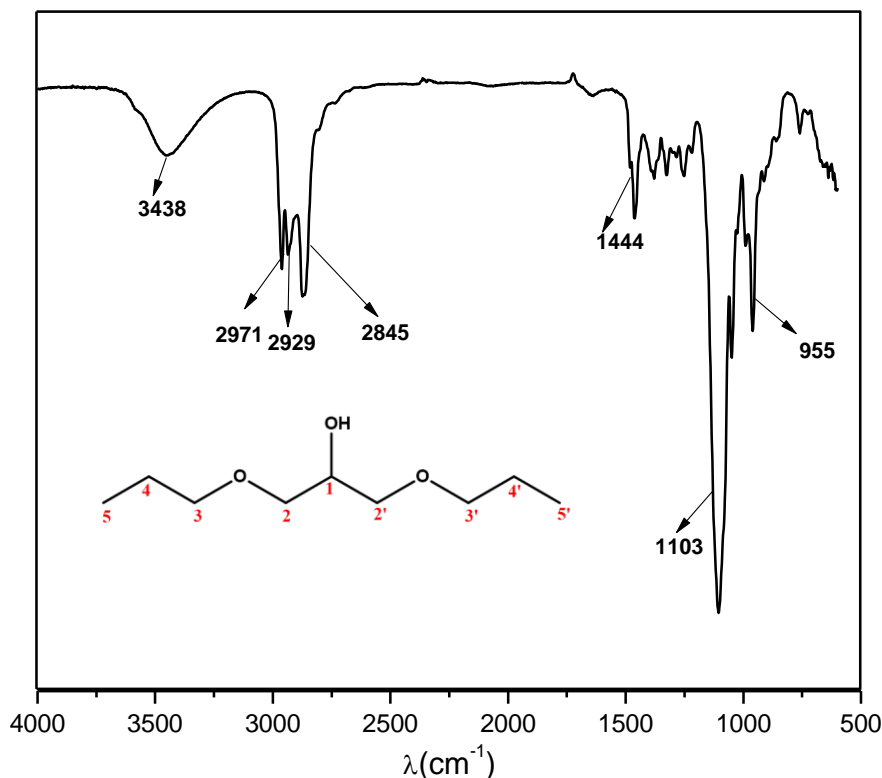
4.3.1. Determinação estrutural dos 1,3-diéteres-propan-2-ol (I-01 a I-06).

Os produtos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol (**I-01** a **I-06**) foram caracterizados e posteriormente foram utilizados para síntese dos ésteres finais.

Os espectros na região do infravermelho dos compostos intermediários são bastante similares, uma vez que as estruturas são equivalentes em grupos funcionais. A formação destes compostos é comprovada pelo desaparecimento dos sinais correspondentes de estiramento e deformação da ligação C-Cl na região de 800 cm^{-1} e 1320 cm^{-1} respectivamente, e surgimento dos sinais correspondentes a deformação da ligação C-O de éteres alifáticos em torno de 1115 cm^{-1} devido à substituição dos dois grupos Cl, além de outros sinais característicos.

No espectro de infravermelho do composto **I-03** observa-se na região de 3438 cm^{-1} a banda característica de absorção da função hidroxila, a porção alquílica da molécula está caracterizada pelas bandas de vibração de deformação axial C-H próximas de 2971 , 2929 e 2845 cm^{-1} , a função éter é caracterizada pelas bandas de deformação axial da ligação C-O de éteres alifáticos em torno de 1103 cm^{-1} , Espectro 1.

Espectro 1- Espectro de infravermelho do 1,3-dipropóxipropan-2-ol (**I-03**).



As principais bandas de absorção na região do infravermelho dos compostos intermediários estão representadas na Tabela 4.

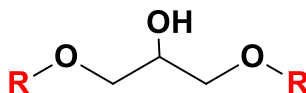


Tabela 4- Principais bandas de absorções dos compostos intermediários (**I-01** a **I-06**).

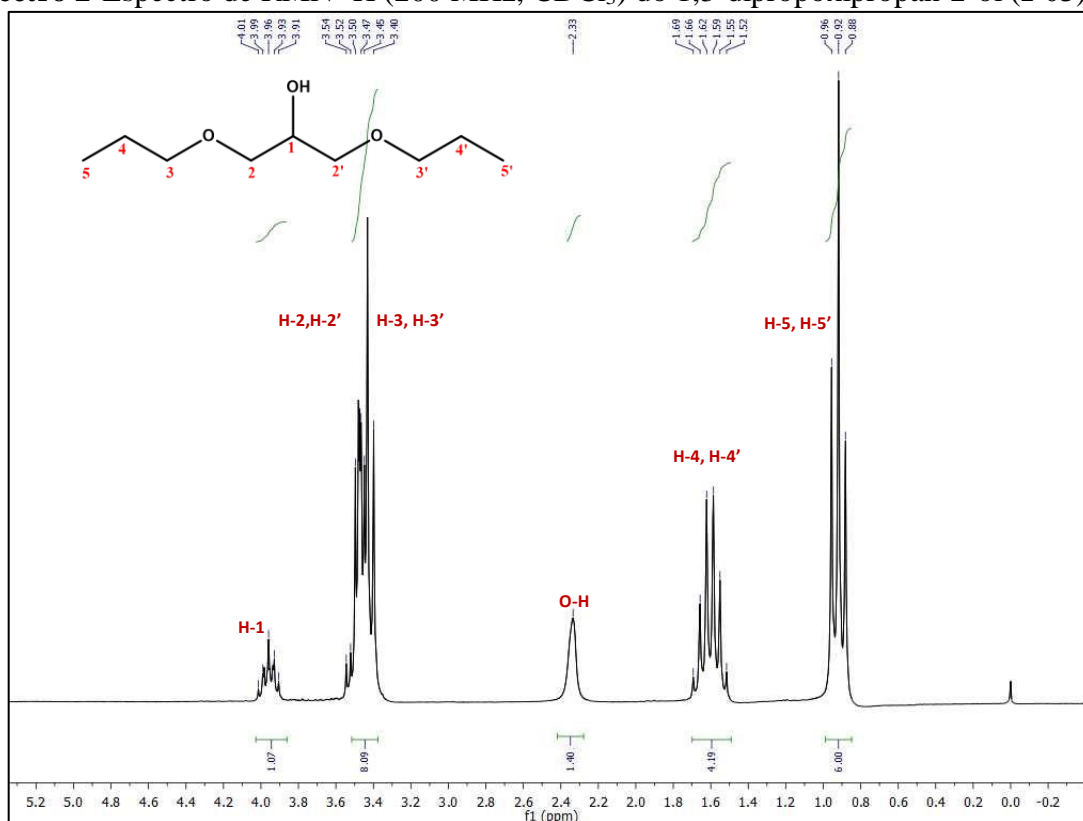
Compostos/ Absorção (cm ⁻¹)	v O-H	v C-H (alifático)	v (CH ₃) ₂ C-H	C-O
I-01	v _{as} 3438	v _{as} 2979, v _s 2887, 2817	-	v _{as} 1200
I-02	v _{as} 3446	v _{as} 2971, v _s 2932, 2859	-	v _{as} 1088
I-03	v _{as} 3438	v _{as} 2971, v _s 2929, 2845	-	v _{as} 1103
I-04	v _{as} 3452	v _{as} 2971, v _s 2929, 2853	-	v _{as} 1123
I-05	v _{as} 3466	v _{as} 2951, v _s 2867	v _δ 1466, v _ω 1360	v _{as} 1109
I-06	v _{as} 3446	v _{as} 2957, v _s 2915, 2867	v _δ 1466, v _ω 1360	v _{as} 1102

v: deformação axial; v_s: deformação axial simétrica; v_{as}: deformação axial assimétrica; v_δ: deformação angular no plano; v_ω: deformação angular fora do plano; -: não observado.

Por possuírem estruturas similares, podemos observar que os sinais referentes aos compostos (**I-01** a **I-06**) são semelhantes aos sinais referentes ao composto **I-03**, desta forma, os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C deste composto serão detalhados nesta seção. No espectro de RMN ¹H (200MHz em CDCl₃) do composto **I-03**, podemos observar em 3,96

ppm a presença de um quinteto referente ao hidrogênio metínico ligado ao carbono C-1, que acopla com os hidrogênios dos carbonos C-2 e C-2', na região de 3,54 - 3,40 ppm observa-se um multipletto refere a sobreposição de um dubleto referente aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-2' e um triplete menos deslocado referente aos 4 hidrogênios ligados aos carbonos C-3 e C-3', o singlete em 2,33 ppm se refere ao hidrogênio do grupo hidroxila (-OH), na região de 1,69-1,52 ppm observa-se um sexteto referente a 4 hidrogênios metilênicos ligados aos carbonos C-4 e C-4' acoplado com os hidrogênios metilênicos vizinhos e com os hidrogênios da metila, em 0,92 ppm a presença de um triplete referente a seis hidrogênios metílicos ligados aos carbonos C-5 e C-5' acoplado com os hidrogênios metilênicos (Espectro 2).

Espectro 2-Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do 1,3-dipropóxipropan-2-ol (**I-03**).



Na Tabela 5 temos os valores de deslocamento dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol (**I-01** a **I-06**).

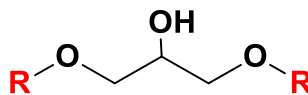


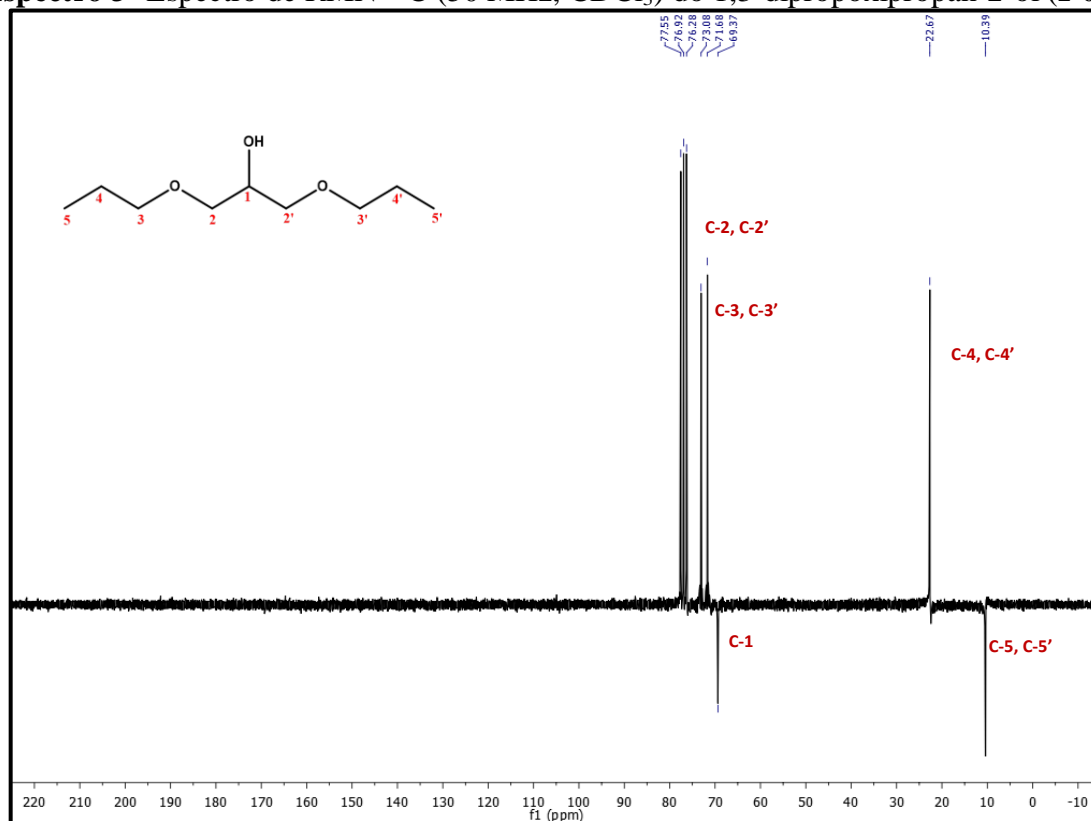
Tabela 5- Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os compostos intermediários (I-01 a I-06). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.

Compostos/ Átomos	I-01	I-02	I-03	I-04	I-05	I-06
H-1	δ 3,96 p	δ 3,96 p	δ 3,96 p	δ 4,0 p	δ 4,3 p	δ 3,90 p
H-2, H-2'	δ 3,49 m	δ 3,59-3,40 m	δ 3,54-3,26 m	δ 3,52-3,34 m	δ 3,52 d	δ 3,45-3,34 m
H-3, H-3'	δ 3,40 s	δ 3,59-3,40 m	δ 3,54-3,40 m	δ 3,52-3,34 m	δ 3,21d	δ 3,45-3,34 m
H-4, H-4'	-	δ 1,25 t	δ 1,62 sext	δ 1,55 p	δ 1,85 m	δ 1,45 q
H-5, H-5'	-	-	δ 0,92 t	δ 1,35 p	δ 0,88 d	δ 1,62 m
H-6, H-6'	-	-	-	δ 0,9 t	-	δ 0,88 d
OH	δ 2,26 s	δ 2,21 s	δ 2,33 s	δ 2,52 s	δ 2,59 s	δ 2,38 s

s: singleto; d: dubleto; t: tripleto; q: quarteto; p: quinteto; sext: sexteto; m: multipleto; -: inexistente.

No Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz, CDCl_3), foi observado cinco sinais de carbono-13, além dos três sinais referentes ao solvente deuterado. O sinal relativo aos carbonos C-2 e C-2' está registrado em 73,0 ppm, em 71,6 ppm temos o sinal relativo aos carbonos C-3 e C-3', o sinal referente ao carbono C-1 que está ligado ao grupo hidroxila aparece em 69,3 ppm. Em 22,6 ppm temos o sinal correspondente aos carbonos C-4 e C-4', e por fim em 10,3 ppm temos o sinal referente aos carbonos C-5 e C-5' (Espectro 3).

Espectro 3- Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do 1,3-dipropóxiopropan-2-ol (I-03).



Na Tabela 6 temos os valores de deslocamento dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol (**I-01** a **I-06**).

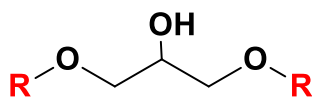


Tabela 6- Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os compostos intermediários (**I-01** a **I-06**). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.

Compostos/ Átomos	I-01	I-02	I-03	I-04	I-05	I-06
C-1	δ 69,2	δ 69,3	δ 69,3	δ 69,2	δ 66,7	δ 68,7
C-2, C-2'	δ 73,3	δ 71,5	δ 73,0	δ 71,6	δ 71,2	δ 71,1
C-3, C-3'	δ 59,1	δ 66,7	δ 71,6	δ 71,1	δ 77,6	δ 69,2
C-4, C-4'	-	δ 15,0	δ 22,6	δ 31,4	δ 27,6	δ 37,6
C-5, C-5'	-	-	δ 10,3	δ 19,0	δ 18,5	δ 24,3
C-6, C-6'	-	-	-	δ 13,6	-	δ 21,8

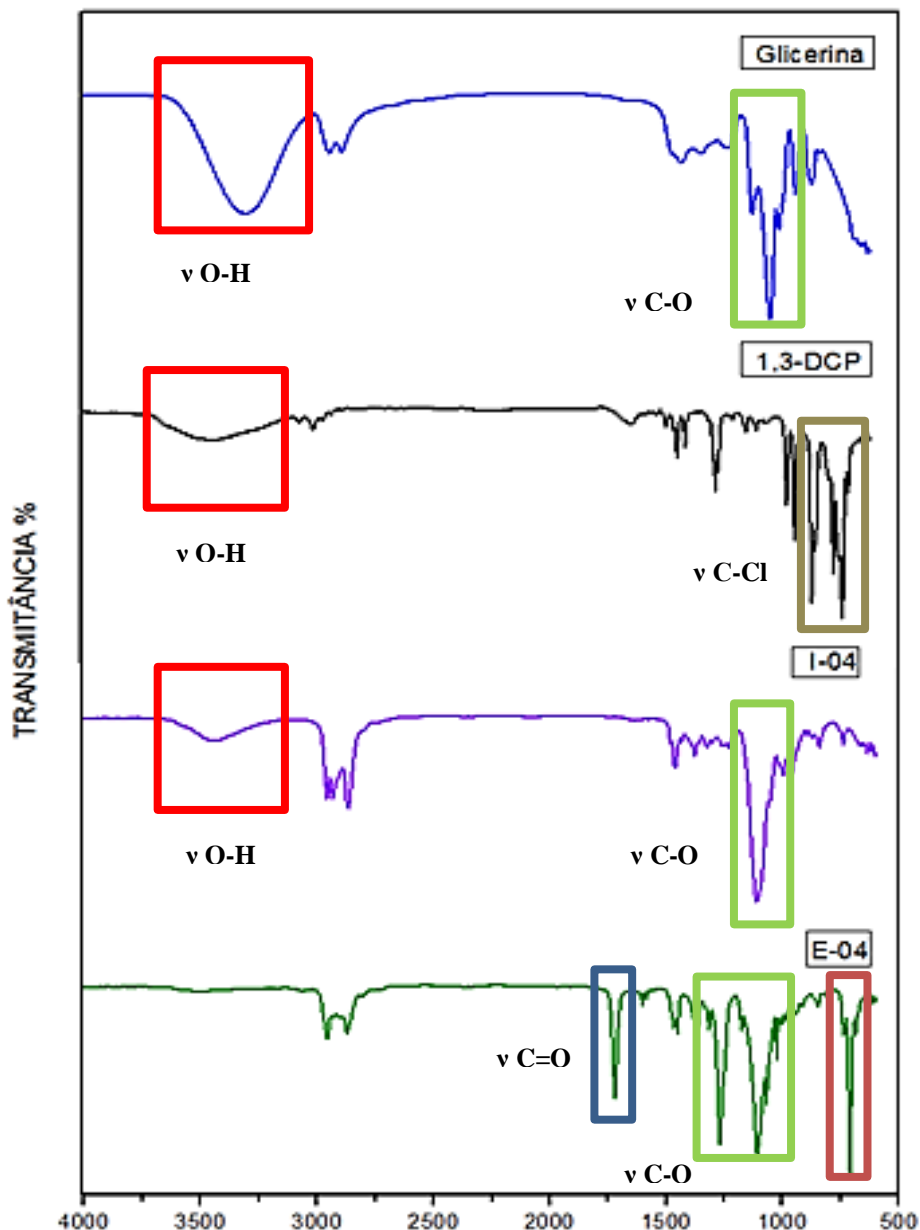
-: inexistente.

4.3.2. Determinação estrutural dos 1,3-diéteres-ésteres (**E-01** a **E-12**).

A caracterização da série dos 1,3-diéteres-ésteres foi interpretada com a comparação entre os compostos obtidos e seus respectivos precursores já conhecidos, essa visão geral nos permite observar as alterações apresentadas pelos espectros de infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

No Espectro 4, é possível comparar as alterações sofridas nos espectros de infravermelho após cada etapa de síntese. Ao se comparar os espectros de infravermelho da Glicerina e do 1,3-dicloro-propan-2-ol (**DCP**) é possível observar a diminuição da banda característica de O-H e diminuição do sinal correspondente às vibrações de estiramento axial da ligação C-O de álcoois na região de $1260\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$, devido a substituição de dois grupos hidroxila por grupos Cl, além dos sinais correspondentes aos estiramentos e deformação C-Cl na região de 800 cm^{-1} e 1230 cm^{-1} respectivamente. Após a formação do 1,3-dibutoxiopropan-2-ol (**I-04**) observa-se o desaparecimento das bandas correspondentes aos estiramentos e deformações de C-Cl e surgimento da banda de deformação axial da ligação C-O de éteres alifáticos em torno de 1103 cm^{-1} . Após a formação do benzoato-1,3-dibutoxiopropan-2-ila (**E-04**) observa-se o desaparecimento da banda de estiramento O-H em torno de 3400 cm^{-1} , acompanhada do aparecimento da banda de C=O de éster em torno de 1722 cm^{-1} e de estiramento C-O em torno de $1200\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$, como também sinais de C=C de aromático na região de $1600\text{ - }1450\text{ cm}^{-1}$ e sinais de mono substituição de anel na região de 711 cm^{-1} (PAVIA *et al*, 2010).

Espectro 4-Comparação dos espectros na região IV da glicerina, DCP, I-04 e E-04.



No espectro de infravermelho dos 1,3-diéteres-ésteres observa-se a banda de C=O de éster em torno de 1722 cm^{-1} , bandas características de estiramento C-O em torno de $1200 - 1300\text{ cm}^{-1}$, como também sinais de C=C de aromático na região de $1600 - 1450\text{ cm}^{-1}$. Os sinais correspondentes às deformações angulares de CH_2 aparecem na região de 1483 e 1474 cm^{-1} e deformações de grupo isopropil em 1340 e 1400 cm^{-1} , as absorções correspondentes ao estiramento $\text{C}_{\text{ar}}\text{-Cl}$ aparecem na região de 1020 cm^{-1} . Na Tabela 7 encontram-se os sinais característicos dos espectros de infravermelho dos compostos (E-01 a E-12).

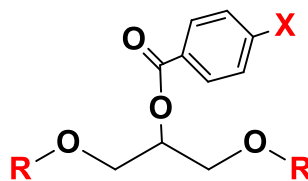


Tabela 7- Principais bandas de absorção na região de infravermelho dos compostos finais (**E-01** a **E-12**).

Compostos/ Absorção (cm ⁻¹)	ν (C-H) Aromático	ν (C-H) Alifático	ν (C=O)	ν (C=C) Aromático	ν_s (C-O)	ν (C _{Ar} -Cl)
E-01	2930	ν_{as} 2901, ν_s 2811	1722	1604, 1450	ν_{as} 1277, ν_s 1100	-
E-02	2980	ν_{as} 2873	1716	1604, 1452	ν_{as} 1270, ν_s 1109	-
E-03	2971	ν_{as} 2929, ν_s 2867	1717	1600, 1519	ν_{as} 1265, ν_s 1064	-
E-04	2965	ν_{as} 2937, ν_s 2839	1722	1598, 1452	ν_{as} 1277, ν_s 1102	-
E-05	2957	ν_{as} 2867	1716	1604, 1466	ν_{as} 1270, ν_s 1109	-
E-06	2957	ν_{as} 2929, ν_s 2867	1720	1598, 1458	ν_{as} 1263, ν_s 1109	-
E-07	2992	ν_{as} 2923, ν_s 2811	1722	1590, 1402	ν_{as} 1284, ν_s 1109	1011
E-08	2979	ν_{as} 2929, ν_s 2867	1722	1598, 1498	ν_{as} 1263, ν_s 1095	1019
E-09	2985	ν_{as} 2937, ν_s 2935	1722	1598, 1486	ν_{as} 1270, ν_s 1095	1020
E-10	2979	ν_{as} 2929, ν_s 2867	1722	1598, 1490	ν_{as} 1263, ν_s 1102	1011
E-11	2965	ν_{as} 2867	1722	1598, 1480	ν_{as} 1263, ν_s 1102	1011
E-12	2957	ν_{as} 2929, ν_s 2873	1722	1598, 1458	ν_{as} 1263, ν_s 1110	1011

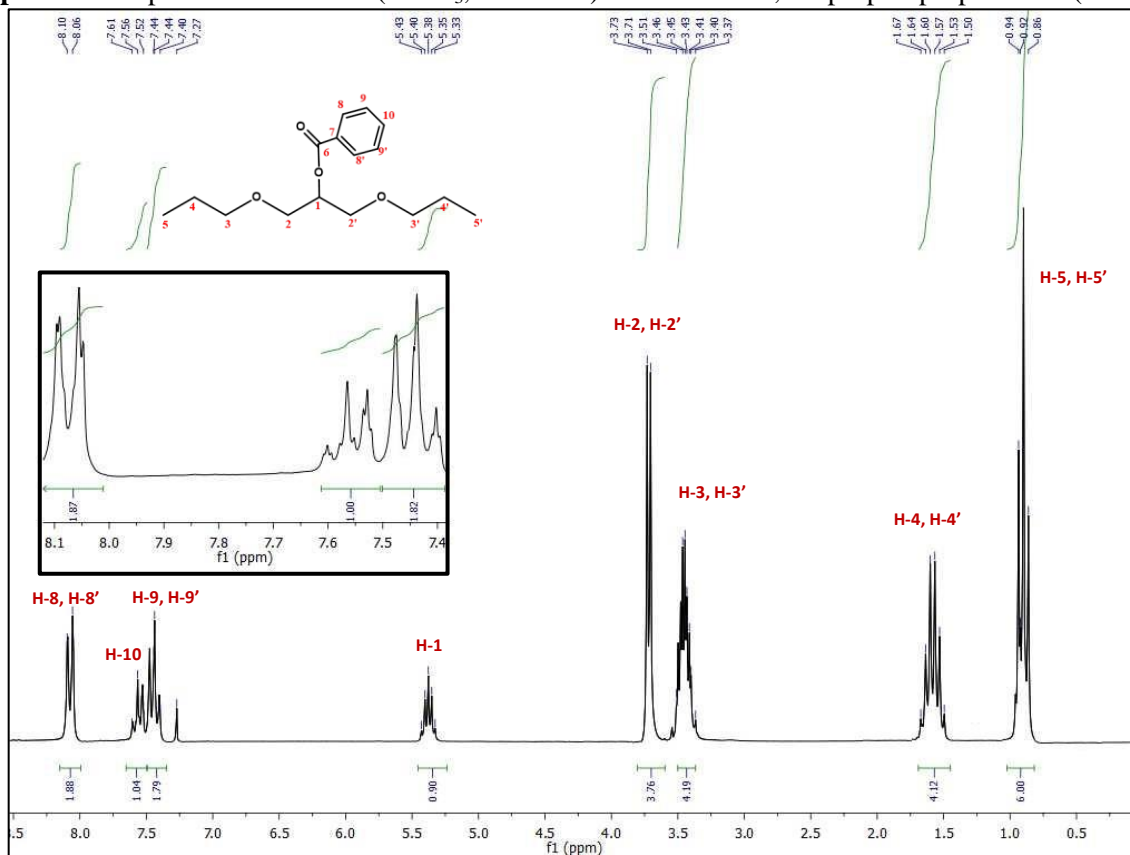
ν (deformação axial), ν_s (deformação axial simétrica), ν_{as} (deformação/o axial assimétrica), - (não observado).

Por possuírem estruturas similares, os sinais referentes aos compostos **E-01** a **E-12** são semelhantes aos sinais referentes ao composto **E-03**, desta forma, os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C deste composto serão detalhados nesta seção.

No Espectro de RMN ¹H (200MHz em CDCl₃) do composto **E-03**, é possível observar na região de 8,10 a 7,27 ppm os hidrogênios do anel aromático, observa-se um duplo dubleto em 8,10 a 8,04 ppm correspondendo aos acoplamentos orto e meta dos 2 hidrogênios ligados aos carbonos C-8 e C-8'. um triplete em 7,56 ppm correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono C-10, e um triplete em 7,44 ppm correspondendo aos 2 hidrogênios ligados aos carbonos C-9 e C-9'. Na região de 5,38 ppm observa-se um quinteto referente ao hidrogênio metínico ligado ao carbono C-1, em 3,71 ppm observa-se um dubleto referente aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos C-2 e C-2' que acoplam com o hidrogênio metínico H-1, em 3,43 ppm observa-se um triplete referente aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos C-3 e C-3', na região de 1,67-1,50 ppm observa-se um sexteto referente aos quatro hidrogênios ligados aos carbonos C-4 e C-4' que acoplam com os hidrogênios metilênicos vizinhos e com os hidrogênios da metila, em 0,92 ppm a presença de um triplete referente a seis hidrogênios

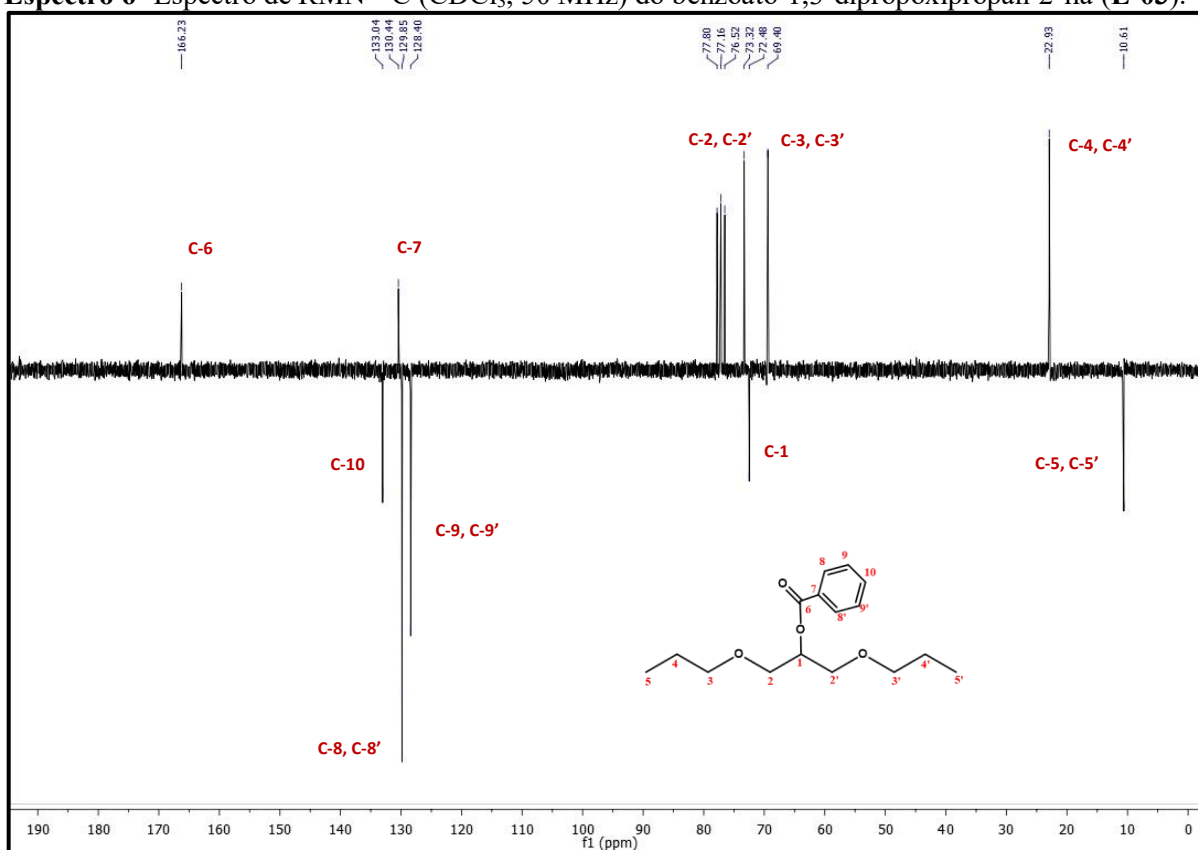
metílicos ligados aos carbonos C-5 e C-5' acoplando com os hidrogênios metilênicos (Espectro 5).

Espectro 5- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (**E-03**).



No Espectro de RMN ^{13}C APT (50 MHz, CDCl_3), em 166,2 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da carbonila (C-6), na região de 133,0 a 128,4 encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos do anel aromático, em 133,0 ppm (C-10), 130,4 ppm (C-7), 129,8 ppm (C-8 e C-8') e 128,4 ppm (C-9 e C-9'). Em 73,3 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C-1 ligado ao grupo éster, os carbonos C-2 e C-2' são registrados em 72,4 ppm, em 69,4 ppm observa-se o sinal relativo aos carbonos C-3 e C-3'. Em 22,9 ppm observa-se o sinal correspondente aos carbonos C-4 e C-4', e por fim em 10,6 ppm o sinal referente aos carbonos C-5 e C-5' (Espectro 6).

Espectro 6- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (**E-03**).



Na Tabela 8 encontram-se os valores de deslocamento dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 e na Tabela 9 estão listados os valores dos deslocamentos dos espectros de RMN ^{13}C – APT (50 MHz) em CDCl_3 para os 1,3-diéteres-ésteres derivados da glicerina (**E-01** a **E-12**).

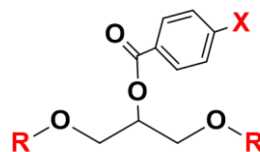


Tabela 8- Dados dos espectros de RMN ^1H (200MHz) em CDCl_3 para os compostos finais (**E-01** a **E-12**). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm e as constantes de acoplamento (J) em hertz.

Átomos/ Compostos	H-1	H-2,2'	H-3,3'	H-4,4'	H-5,5'	H-6,6'	H-7,7'	H-8,8'	H-9,9'	H-10,10'	H-11,11'
E-01	δ 5,38 p	δ 3,66 d	δ 3,38 s	-	-	δ 8,06 dd ($J = 7,4$)	δ 7,42 t ($J = 7,4$)	δ 7,53 t ($J = 6,4$)	-	-	-
E-02	δ 5,36 p	δ 3,71 d	δ 3,55 q	δ 1,18 t	-	-	δ 8,07 dd ($J = 7,7$)	δ 7,43 t ($J = 7,6$)	δ 7,56 t ($J = 7,3$)	-	-
E-03	δ 5,37 p	δ 3,71 d	δ 3,44 t	δ 1,67sext	δ 0,89 t	-	-	δ 8,06 dd ($J = 7,1$)	δ 7,43 t ($J = 7,5$)	δ 7,55 t ($J = 7,3$)	-
E-04	δ 5,37 p	δ 3,70 d	δ 3,54 t	δ 1,62 p	δ 1,34sext	δ 0,88 t	-	-	δ 8,06 dd ($J = 7,3$)	δ 7,43 t ($J = 7,6$)	δ 7,55 t ($J = 7,3$)
E-05	δ 5,43 p	δ 3,74 d	δ 3,31 d	δ 1,98 m	δ 0,89 d	-	-	δ 8,15 dd	δ 7,46 t	δ 7,54 t ($J = 8,4$)	-
E-06	δ 5,41p	δ 3,68 d	δ 3,59 t	δ 1,53 q	δ 1,77 m	δ 0,91 d	-	-	δ 8,05 dd ($J=7,1$)	δ 7,41 d ($J = 7,4$)	δ 7,52 t ($J = 7,1$)
E-07	δ 5,36 p	δ 3,65 d	δ 3,38 s	-	-	δ 7,99 dd ($J = 8,5$)	δ 7,39 dd ($J = 8,5$)	-	-	-	-
E-08	δ 5,34 p	δ 3,69 d	δ 3,54 d	δ 1,17 t	-	-	δ 7,99 dd ($J = 8,6$)	δ 7,40 dd ($J = 8,5$)	-	-	-
E-09	δ 5,35 p	δ 3,69 d	δ 3,43 t	δ 1,65sext	δ 0,88 t	-	-	δ 7,99 dd ($J = 8,5$)	δ 7,40 dd ($J = 8,5$)	-	-
E-10	δ 5,34 p	δ 3,68 d	δ 3,47 t	δ 1,61 p	δ 1,33sext	δ 0,88 t	-	-	δ 7,99 dd ($J = 8,7$)	δ 7,40 dd ($J = 8,7$)	-
E-11	δ 5,39 p	δ 3,67 d	δ 3,26 t	δ 1,80 m	δ 0,90 d	-	-	δ 8,07 dd	δ 7,38 dd ($J = 6,6$)	-	-
E-12	δ 5,36 p	δ 3,66 d	δ 3,47 t	δ 1,51 q	δ 1,59 m	δ 0,97 d	-	-	δ 7,97 dd ($J = 8,4$)	δ 7,38 dd ($J = 8,5$)	-

s: singleteo; d: dubleteo; dd: duplo dubleteo; t: tripleto; q: quarteto; p: quinteto; sext: sexteto; m: multipleteo; -: inexistente.

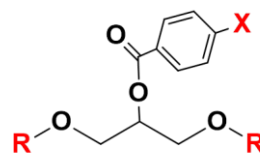


Tabela 9- Dados dos espectros de RMN ^{13}C (50MHz) em CDCl_3 para os compostos finais (E-01 a E-12). Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm.

Átomos/ Compostos	C-1	C-2,2'	C-3,3'	C-4,4'	C-5,5'	C-6,6'	C-7,7'	C-8,8'	C-9,9'	C-10,10'	C-11,11'
E-01	δ 72,0	δ 71,4	δ 71,4	δ 166,1	δ 130,2	δ 129,0	δ 126,4	δ 133,1	-	-	-
E-02	δ 72,3	δ 69,1	δ 66,8	δ 15,1	δ 166,2	δ 130,4	δ 129,9	δ 128,4	δ 133,0	-	-
E-03	δ 73,3	δ 72,4	δ 69,4	δ 22,9	δ 10,6	δ 166,2	δ 130,4	δ 129,8	δ 128,4	δ 133,0	-
E-04	δ 72,3	δ 71,3	δ 69,3	δ 31,6	δ 19,2	δ 13,9	δ 166,1	δ 130,3	δ 129,7	δ 128,2	δ 132,9
E-05	δ 71,7	δ 68,9	δ 77,6	δ 27,8	δ 18,7	δ 165,6	δ 129,8	δ 129,2	δ 127,7	δ 132,3	-
E-06	δ 72,3	δ 70,0	δ 69,9	δ 38,3	δ 25,0	δ 22,6	δ 166,0	δ 130,3	δ 129,7	δ 128,2	δ 132,8
E-07	δ 72,1	δ 71,2	δ 59,3	δ 166,2	δ 128,5	δ 131,1	δ 128,6	δ 139,4	-	-	-
E-08	δ 72,6	δ 69,0	δ 66,8	δ 15,1	δ 165,2	δ 128,6	δ 131,1	δ 128,7	δ 139,3	-	-
E-09	δ 73,1	δ 72,6	δ 69,2	δ 22,7	δ 10,4	δ 166,2	δ 128,6	δ 131,1	δ 128,6	δ 139,3	-
E-10	δ 72,6	δ 71,3	δ 69,2	δ 31,6	δ 19,2	δ 13,8	δ 165,2	δ 128,0	δ 131,1	δ 128,6	δ 139,3
E-11	δ 72,6	δ 69,5	δ 78,4	δ 28,5	δ 19,4	δ 165,3	δ 128,6	δ 131,2	δ 128,9	δ 139,4	-
E-12	δ 72,2	δ 70,1	δ 69,4	δ 38,4	δ 25,1	δ 22,7	δ 165,3	δ 128,7	δ 131,2	δ 128,9	δ 139,4

-: inexistente

4.4. Estudos Biológicos

Os estudos biológicos realizados neste trabalho foram divididos em estudos *in silico*, relacionados à farmacocinética e à toxicologia dos compostos, e estudos *in vitro* para avaliação da potencialidade antimicrobiana dos compostos.

4.4.1. Estudos *in silico*

Resolveu-se investigar a potencialidade teórica destes compostos como possíveis candidatos a novos fármacos por meio da abordagem *in silico* dos parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997, 2001) bem como da percentagem de absorção teórica (%ABS), solubilidade aquosa (log S), *druglikeness*, drug-score e riscos de toxicidade.

A aplicação de tecnologia computacional durante o desenvolvimento de novos fármacos oferece um potencial considerável, reduzindo o número de estudos experimentais necessários na seleção e desenvolvimento dos compostos e para melhorar a taxa de sucesso. Esta previsão precoce das propriedades ADMET ajuda os pesquisadores a selecionar os melhores candidatos para fármacos, bem como rejeitar aqueles com baixo índice de probabilidade de sucesso. O objetivo do *in silico* ADMET é a predição da farmacocinética *in vivo* de um candidato a fármaco enquanto ele existe apenas como estrutura virtual (RASHID *et al.*, 2014).

4.4.1.1. Estudo *in silico* dos compostos intermediários 1,3-diéteres-propan-2-ol.

Os resultados da avaliação dos parâmetros de Lipinski dos 1,3-diéteres (I-01 a I-06), determinadas no estudo *in silico* estão apresentados na Tabela 10. Os resultados mostram que os compostos intermediários avaliados não violam nenhum dos parâmetros da regra de Lipinski, indicando que eles devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular. De acordo com a avaliação do Osiris, para que as substâncias tenham uma probabilidade de serem bem absorvidas seus valores de lipofilicidade (cLogP) não devem ser maiores do que 5. Os intermediários analisados apresentaram valores de clogP entre -0,59 e 2,48.

Tabela 10- Propriedades físico-químicas dos compostos intermediários (I-01 a I-06).

Composto	ALH	DLH	MM	CLogP	TPSA (Å ²)	Violação
I-01	3	1	120,15	-0,59	38,7	0
I-02	3	1	148,2	0,22	38,7	0
I-03	3	1	176,26	1,13	38,7	0
I-04	3	1	204,31	2,04	38,7	0
I-05	3	1	204,31	1,57	38,7	0
I-06	3	1	232,7	2,48	38,7	0

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; TPSA: área de superfície polar topológica.

Os resultados de solubilidade, porcentagem de absorção, *drug-likeness* e drug-score, apresentados na Tabela 11, indicam que esses compostos apresentam uma alta absorção por via oral (valores de 95,6%). A solubilidade aquosa de um composto afeta significativamente a sua absorção e características de distribuição. Tipicamente, uma baixa solubilidade contribui para uma má absorção. A maioria dos medicamentos comerciais possuem LogS (em mol/L) maior do que -4,00 (OSIRIS property explorer), nos resultados apresentados observa-se que todos os compostos intermediários apresentaram LogS maiores que -4. O potencial de *drug-likeness* de uma substância está relacionado à semelhança com fármacos comerciais, sendo baseado em descritores topológicos, dados estruturais ou outras propriedades como cLogP (coeficiente de partição octanol/água calculado) e peso molecular. Os compostos intermediários apresentaram valores de *drug-likeness* entre -9,41 e -1,32, os valores negativos de *drug-likeness* indicam que esses compostos não possuem similaridades com os fármacos comerciais presentes neste banco de dados. O valor de drug-score combina registros de *drug-likeness*, lipofilicidade, solubilidade, massa molecular e riscos de toxicidade em um único valor numérico que pode ser utilizado para prever o potencial global de um dado composto como candidato a novo fármaco. Em relação aos resultados encontrados no estudo de drug-score, todos os compostos tiveram valores positivos, os valores variaram de 0,17 a 0,60, sendo que o maior valor foi para o composto **(I-01)**.

Tabela 11- Solubilidade, porcentagem de absorção e *drug-likeness* e drug-score dos compostos intermediários **(I-01 a I-06)**.

Composto	%ABS	Log S	Druglikeness	Drug-Score
I-01	95,6485	-0,1	-1,32	0,60
I-02	95,6485	-0,7	-2,54	0,53
I-03	95,6485	-1,24	-2,95	0,41
I-04	95,6485	-1,78	-9,41	0,17
I-05	95,6485	-1,56	-2,77	0,30
I-06	95,6485	-2,1	-4,11	0,22

LogS: solubilidade aquosa; % ABS: porcentagem de absorção

Os riscos de toxicidade teórica alerta para a presença de alguns fragmentos que geralmente são responsáveis por efeitos (mutagênico, tumorigênico, irritante e sobre o sistema reprodutivo). De acordo com o programa Osiris, os riscos de toxicidade são classificados em alto risco, médio risco e baixo risco. Os resultados da toxicidade dos compostos intermediários que estão apresentados na Tabela 12 indicam que nenhum dos compostos deve apresentar risco mutagênico e tumorigênico. Apenas os compostos **I-04** e **I-06** apresentaram alto risco reprodutivo, e os compostos **I-04** e **I-05** apresentaram alto risco de efeito irritante.

Tabela 12- Toxicidade teórica dos compostos intermediários (I-01 a I-06).

Composto	Risco Mutagênico (RM)	Risco Tumorigênico (RT)	Risco Reprodutivo (RR)	Efeito Irritante (I)
I-01	NR	NR	NR	NR
I-02	NR	NR	NR	NR
I-03	NR	NR	NR	MR
I-04	NR	NR	AR	AR
I-05	NR	NR	NR	AR
I-06	NR	NR	AR	MR

NR: Nenhum risco, MR: Médio Risco, AR: Alto Risco.

4.4.1.2. Estudo *in silico* dos ésteres derivados da glicerina

As propriedades físico-químicas determinadas teoricamente dos ésteres derivados da glicerina E-01 a E-12 estão apresentadas na Tabela 13 e indicam que todos os compostos devem apresentar boa permeabilidade na membrana celular. Como pode ser observado para o éster E-12, um dos parâmetros da regra de Lipinski, a lipofilicidade, é levemente violado, onde o valor obtido é 5,01 e o valor de referência é 5,0. No entanto, isso não interfere no resultado, pois os parâmetros de Lipinski admitem até uma violação, de forma que esse composto deve apresentar boa permeabilidade na membrana celular e boa absorção após administração via oral. Os derivados E-03, E-04, E-05, E-06, E-09, E-10, E-11, E-12 devem atravessar as biomembranas mais facilmente que os demais já que são os mais lipofílicos (maior cLogP).

Tabela 13- Propriedades físico-químicas dos 1,3-diéteres-ésteres (E-01 a E-12).

Composto	ALH	DLH	MM	cLogP	TPSA (Å ²)	Violação
E-01	4	0	224,26	1,34	44,77	0
E-02	4	0	252,31	2,15	44,77	0
E-03	4	0	280,36	3,06	44,77	0
E-04	4	0	308,42	3,97	44,77	0
E-05	4	0	308,42	3,5	44,77	0
E-06	4	0	336,47	4,41	44,77	0
E-07	4	0	258,7	1,95	44,77	0
E-08	4	0	286,75	2,76	44,77	0
E-09	4	0	314,81	3,67	44,77	0
E-10	4	0	342,86	4,58	44,77	0
E-11	4	0	342,86	4,1	44,77	0
E-12	4	0	370,92	5,01	44,77	1

ALD: aceptores de ligações de hidrogênio; DLH: doadores de ligações de hidrogênio, MM: massa molecular; cLogP: lipofilicidade; TPSA: área de superfície polar topológica.

Com relação a solubilidade e porcentagem de absorção, cujo resultados estão apresentados na Tabela 14 todos os ésteres sintetizados devem apresentar alta absorção (93,5%) mas sua solubilidade, no entanto, deve ser baixa (valor negativo de Log S), nos

resultados apresentados observa-se que dentre os compostos finais apenas os compostos **E-10** e **E-12** apresentaram LogS menores que -4. Quanto ao parâmetro *drug-likeness*, apenas os ésteres **E-07**, **E-08**, **E-09** e **E-11**, apresentaram predominantemente fragmentos presentes em fármacos comerciais presentes neste banco de dados. Em relação aos resultados encontrados no estudo de drug-score, todos os compostos tiveram valores positivos, pode-se dizer que os compostos têm, teoricamente, perfil de fármacos. Os valores variaram de 0,19 a 0,88, sendo que o maior valor foi para o composto (**E-07**).

Tabela 14- Solubilidade, porcentagem de absorção, drug-score e *drug-likeness* dos 1,3-diésteres-ésteres (**E-01** a **E-12**).

Composto	%ABS	Log S	Druglikeness	Drug-Score
E-01	93,55435	-1,68	-0,47	0,66
E-02	93,55435	-2,28	-1,89	0,52
E-03	93,55435	-2,82	-2,3	0,38
E-04	93,55435	-3,36	-8,69	0,23
E-05	93,55435	-3,14	-2,1	0,27
E-06	93,55435	-3,68	-3,46	0,28
E-07	93,55435	-2,41	2,31	0,88
E-08	93,55435	-3,01	0,91	0,74
E-09	93,55435	-3,55	0,5	0,5
E-10	93,55435	-4,09	-5,97	0,19
E-11	93,55435	-3,87	0,57	0,34
E-12	93,55435	-4,41	-0,88	0,29

LogS: solubilidade aquosa;% ABS: porcentagem de absorção

Todos os ésteres não apresentaram risco mutagênico, tumorgênico e reprodutivo. No entanto, os compostos **E-04**, **E-05**, **E-10**, **E-11** apresentaram alto risco de efeito irritante nos estudos teóricos, como pode ser visto na Tabela 15.

Tabela 15- Toxicidade teórica dos ésteres derivados da glicerina (**E-01** a **E-12**).

Composto	Risco Mutagênico (RM)	Risco Tumorigênico (RT)	Risco Reprodutivo (RR)	Efeito Irritante (EI)
E-01	NR	NR	NR	NR
E-02	NR	NR	NR	NR
E-03	NR	NR	NR	MR
E-04	NR	NR	NR	AR
E-05	NR	NR	NR	AR
E-06	NR	NR	NR	MR
E-07	NR	NR	NR	NR
E-08	NR	NR	NR	NR
E-09	NR	NR	NR	MR
E-10	NR	NR	NR	AR
E-11	NR	NR	NR	AR
E-12	NR	NR	NR	MR

NR: Nenhum risco, MR: Médio Risco, AR: Alto Risco.

Ressalta-se, no entanto, que alertas de risco de toxicidade são apenas uma indicação de que a estrutura pode ser prejudicial sobre a categoria de risco especificado. Logo, os alertas de risco de modo algum pretende ser uma previsão de toxicidade totalmente confiável, nem deve ser concluído pela ausência de alertas de risco que uma determinada substância seja completamente livre de qualquer efeito tóxico.

4.4.2. *Estudos antimicrobianos*

A CIM para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento fúngico e bacteriano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador de crescimento.

A atividade antimicrobiana dos produtos foi interpretada e considerada como ativa ou inativa, conforme os seguintes critérios: 50-500 µg/mL= forte/ótima atividade; 600-1500 µg/mL= moderada atividade; > acima de 1500 µg/mL=fraca atividade ou produto inativo (HOLETZ *et al.*, 2002; SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007).

Os resultados obtidos da avaliação antimicrobiana dos compostos intermediários **I-01**, **I-02**, **I-03**, **I-04**, **I-05** e **I-06** estão registrados na Tabela 16. Observa-se que os compostos **I-01**, **I-03**, **I-04** e **I-05** apresentaram atividade biológica sobre cepas bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* e de fungos filamentosos do gênero *Penicillium* e *Aspergillus*. As leveduras do gênero *Candida* foram resistentes.

Tabela 16- Resultados da avaliação da CIM ($\mu\text{g/mL}$) dos 6 compostos intermediarios sobre bactérias e fungos filamentosos- Técnica de microdiluição

CIM ($\mu\text{g/mL}$)										
Cepas / Produtos ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-13150	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC- 12228	<i>Pseudomonas. aeruginosa .</i> ATCC- 9027.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> LM-03	<i>Candida albicans</i> ATCC – 90028	<i>Candida tropicalis</i> ATCC – 13803	<i>Penicillium citrinum</i> LM-60	<i>Penicillium citrinum</i> LM4	<i>Aspergillus flavus</i> LM_247	<i>Aspergillus flavus</i> LM-714
I-01	+	512	512	512	+	+	256	512	512	512
I-02	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-03	512	512	512	512	+	+	256	256	256	256
I-04	512	512	512	512	+	+	1024	1024	1024	1024
I-05	512	512	1024	1024	+	+	1024	1024	1024	1024
I-06	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Micro-organismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meio cultura	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Droga padrão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) Crescimento microbiano (-) Ausência de crescimento microbiano

Os resultados obtidos na avaliação antimicrobiana dos produtos finais: **E-01**, **E-02**, **E-03**, **E-04**, **E-05**, **E-06**, **E-07**, **E-08**, **E-09**, **E-10**, **E-11** e **E-12**, estão registrados na Tabela 17. Dentre os 12 compostos, apenas o composto **E-04** apresentou atividade biológica sobre cepas bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* e de fungos filamentosos do gênero *Penicillium* e *Aspergillus*. As leveduras do gênero *Candida* foram resistentes frente a todas as substâncias utilizadas nos ensaios microbiológicos.

Tabela 17- Resultados da avaliação da CIM ($\mu\text{g/ml}$) dos 12 compostos finais sobre bactérias e fungos filamentosos- técnica de microdiluição.

Cepas / Produtos ($\mu\text{g/mL}$)	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-13150	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC- 12228	<i>Pseudomonas. aeruginosa .</i> ATCC- 9027.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> LM-03	<i>Candida albicans</i> ATCC – 90028	<i>Candida tropicalis</i> ATCC – 13803	<i>Penicillium citrinum</i> LM-60	<i>Penicillium citrinum</i> LM4	<i>Aspergillus flavus</i> LM_247	<i>Aspergillus flavus</i> LM-714
E-01	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-02	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-03	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-04	128	128	256	256	+	+	256	256	512	512
E-05	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-06	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-07	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-08	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-09	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E-12	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Micro-organismo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Meio cultura	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Droga padrão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) Crescimento microbiano

(-) Ausência de crescimento microbiano

Dentre as 18 substâncias testadas, cinco delas **E-04**, **I-01**, **I-03**, **I-04** e **I-05** apresentaram atividade biológica sobre cepas bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* e de fungos filamentosos do gênero *Penicillium* e *Aspergillus*. E as leveduras do gênero *Candida* foram resistentes frente a todas as substâncias utilizadas nos ensaios microbiológicos.

As substâncias **E-04**, **I-01**, **I-03** e **I-04** produziram ótima atividade inibitória, pois a CIM ficou entre 128 a 512 $\mu\text{g/mL}$, conforme critérios adotados na literatura (HOLETZ *et al.*, 2002; SARTORATTO *et al.*, 2004; HOUGHTON *et al.*, 2007). E a substância **I-05** pode ser avaliada como de atividade moderada, pois a CIM ficou entre 512 a 1024 $\mu\text{g/mL}$.

A atividade antimicrobiana destes compostos pode estar relacionada com a interação que estes possuem com as membranas celulares dos diferentes microrganismos. E essas interações devem estar associadas com as características físico-químicas destas moléculas, tendo em vista suas características lipofílicas, mas que ao mesmo tempo, também apresentam uma certa solubilidade em água.

Ao analisar a estrutura química e a capacidade antimicrobiana dos compostos intermediários e dos ésteres finais observa-se que o efeito antimicrobiano dos intermediários

pode ser, em grande parte, devido à presença do grupo hidroxila, sugerindo que a presença do grupo OH livre pode contribuir para a atividade antimicrobiana dos compostos intermediários, visto que os ésteres sintetizados, com exceção do composto **E-04**, não foram eficazes como agentes antimicrobianos para os microrganismos testados.

A ausência do grupo hidroxila livre na estrutura dos ésteres não permite que ocorra troca de prótons e cátions entre os compostos e a membrana, e assim não modifiquem sua permeabilidade. Pode-se estimar que a atividade antimicrobiana dos compostos intermediários esteja relacionada com as características hidrofóbicas adequadas, permitindo a acumulação do composto na membrana celular, devido a sua capacidade de fazer ligações de hidrogênio e liberar prótons, induzindo a modificação da conformação da membrana celular. Essa alteração na membrana dificulta alguns processos essenciais para a sobrevivência da célula, resultando assim na apoptose celular.

Visto que o composto **E-04** apresentou a melhor atividade antimicrobiana dentre todos os compostos sintetizados, pode-se sugerir que o grupo hidroxila, apesar de ter uma contribuição significativa para atividade antimicrobiana dos compostos intermediários, não é essencial para esta atividade, mas possui características especiais que favorecem a sua ação. Como as estruturas dos compostos **E-01** a **E-12** tem cada qual o mesmo esqueleto básico, a diferença na atividade pode estar relacionada às diferentes lipofilidades destes compostos, devido a diferença na cadeia alquílica e presença do grupo substituinte. Interessantemente, considerando os compostos **E-01** a **E-12**, o composto com lipofilidade intermediária, **E-04**, obteve a maior atividade antimicrobiana em comparação a todos os compostos sintetizados. Indicando que ele possui características lipofílicas e hidrofílicas adequadas.

A lipofilidade é uma propriedade muito importante, se um fármaco é muito lipofílico ele pode se ligar muito fortemente às proteínas plasmáticas, ficando incapaz de alcançar o meio intracelular, e assim a concentração plasmática de fármaco livre diminui, o que pode reduzir a sua potência/eficácia. Por outro lado, se o fármaco for muito polar, ele pode não ser absorvido na parede intestinal devido à falta de solubilidade na membrana. Por isto, a importância de ter uma lipofilidade intermediária (EMERY, 2016).

Claro, que estes são apenas alguns fatores que podem justificar os resultados observados no estudo *in vitro*, mas para confirmar os fatores e entender melhor a relação entre as propriedades físico-químicas dos compostos e a atividade antimicrobiana observada no estudo *in vitro*, deverá ser desenvolvido um estudo de relação estrutura-atividade.



CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS



5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1. Conclusões

- ✓ A rota sintética utilizada para a síntese das moléculas alvo se mostrou eficaz;
- ✓ Os produtos finais foram obtidos com alto grau de pureza e rendimentos de moderados a bons;
- ✓ Foram sintetizados ao todo 12 moléculas da classe 1,3-diéteres-ésteres derivados da glicerina, sendo que, 9 moléculas são estruturas inéditas;
- ✓ As estruturas químicas dos compostos sintetizados foram elucidadas por meio de técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C , espectroscopia na região do infravermelho;
- ✓ Os resultados dos estudos *in silico* mostraram que todos os compostos satisfizeram aos parâmetros da regra dos cinco de Lipinski tendo teoricamente, boa biodisponibilidade oral;
- ✓ As análises de *drug-likeness* e drug-score indicaram que todos os compostos têm potencial para se tornarem candidatos a fármacos;
- ✓ Na avaliação da atividade antimicrobiana, os compostos **E-04**, **I-01**, **I-03** e **I-04** apresentaram ótima atividade biológica, com concentrações inibitórias mínimas entre 128 a 512 $\mu\text{g/mL}$, e o composto **I-05** apresentou atividade moderada, com concentração inibitória mínima na faixa de 512 a 1024 $\mu\text{g/mL}$, sobre cepas de bactérias Gram-positiva/*Staphylococcus*, Gram-negativa/*Pseudomonas* e fungos filamentosos/ *Penicillium* e *Aspergillus*;
- ✓ As leveduras do gênero *Candida* foram resistentes frente a todas as substâncias utilizadas nos ensaios microbiológicos.

5.2. Perspectivas

- ✓ Realizar estudos de Relação Estrutura Atividade (REA) dos compostos sintetizados;
- ✓ Realizar modificações estruturais nos compostos sintetizados a fim de inserir grupos farmacofóricos que influenciem na atividade antimicrobiana;
- ✓ Explorar a versatilidade dos compostos 1,3-diéteres-propan-2-ol na obtenção de novos compostos biologicamente importantes;
- ✓ Disponibilizar os novos compostos sintetizados para alguns grupos de pesquisa na área farmacológica, com o intuito de se descobrir novas atividades biológicas para estes compostos;
- ✓ Submeter os compostos (**I-01** a **I-06**) e (**E-01** a **E-12**) à estudos de toxicidade *in vivo*.
- ✓ Sintetizar novos compostos utilizando a glicerina oriunda da produção do biodiesel.



CAPÍTULO 6

METODOLOGIA



6. METODOLOGIA

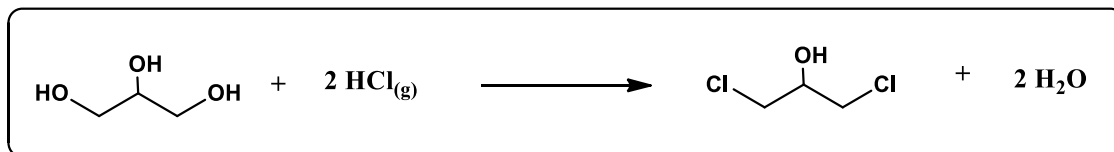
6.1. Equipamentos

Todas as sínteses para obtenção dos compostos foram realizadas no Laboratório de Pesquisa em Bioenergia e Síntese Orgânica (LPBS – UFPB). Os espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) foram realizados no NUCAL (Núcleo de Caracterização e Análise da UFPB) utilizando o espectrômetro de marca Varian, modelo Mercury. Foi utilizado como referência interna o tetrametilsilano o (TMS), clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi o solvente utilizado na solubilização das amostras. Os espectros na região de infravermelho (IV), foram obtidos em espectrômetro marca Shimadzu, modelo IR Prestige-21, e foram realizados no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM – UFPB).

6.2. Síntese dos compostos intermediários

6.2.1. Obtenção da haloidrina (1,3-dicloro-propan-2-ol) (DCP).

Esquema 18- Metodologia para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol.



O 1,3-dicloro-propan-2-ol foi obtido pela reação da glicerina com o $\text{HCl}_{(g)}$ na presença de ácido acético, segundo a metodologia adotada por Santos (2009). Inicialmente para eliminar a umidade, a glicerina foi colocada numa estufa aquecida a 120 °C. Após retirar a umidade 100g da glicerina foi transferida para um balão de três bocas já contendo 20g de ácido acético. Através de um sistema tubular protegido contra umidade foi borbulhado o ácido clorídrico. O $\text{HCl}_{(g)}$ foi gerado pelo gotejamento de ácido sulfúrico concentrado sobre uma massa pastosa de cloreto de sódio e ácido clorídrico. A reação foi encerrada quando não se observava mais a absorção de $\text{HCl}_{(g)}$ pela glicerina. Sendo observado um aumento em torno de 25% no volume inicial de glicerina. Posteriormente foi realizada destilação fracionada para a separação das substâncias presentes no meio reacional, que foram: glicerina residual, monocloridrina e a haloidrina 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP). **Rendimento:** 65%.

Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3460 (O-H), 2992, 1438 (C – H), 1270 (C – O), 851, 733 (C – Cl).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 4.02 (p, 1H, H-1), 3.64 (d, 4H, H-2 e H-2'), 2.65 (s, 1H, OH).

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 70.61 (C-1), 45.53 (C-2 e C-2').

Na Figura 7 temos o sistema utilizado para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol.

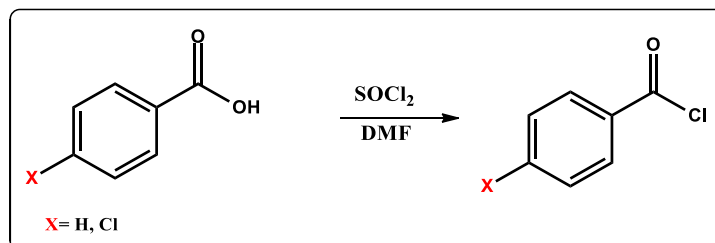
Figura 7- Sistema utilizado para obtenção do 1,3-dicloro-propan-2-ol.



Fonte: Própria

6.2.2. Obtenção dos cloretos de benzoíla e cloreto de 4-cloro benzoíla.

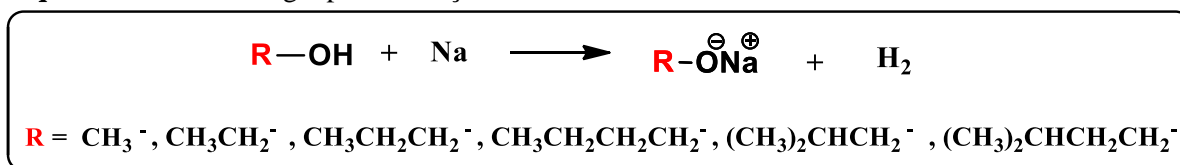
Esquema 19- Metodologia para obtenção dos cloretos de benzoíla e 4-clorobenzoíla.



A metodologia utilizada para a síntese do cloreto de benzoíla e cloreto de 4-cloro benzoíla foi baseada na literatura de (BERGER *et al*, 1997). Em um balão de 50 ml acoplado com condensador e tubo secante (CaCl₂), adicionou-se rapidamente 2,0 ml de cloreto de tionila a 0,015 mols de ácido benzóico ou ácido 4-cloro-benzóico e DMF catalítico. A mistura foi mantida em refluxo por 6 horas e filtrado para remoção do ácido que não reagiu. Em seguida o excesso de SOCl₂ foi removido por pressão reduzida. Obtendo-se os cloretos de ácido correspondentes que foram utilizados *in situ* na próxima etapa da síntese. Foi obtido o cloreto de benzoíla e cloreto de 4-cloro-benzoíla com rendimentos de 92,5% e 90% respectivamente.

6.2.3. Metodologia Geral para a Obtenção dos Alcóxidos

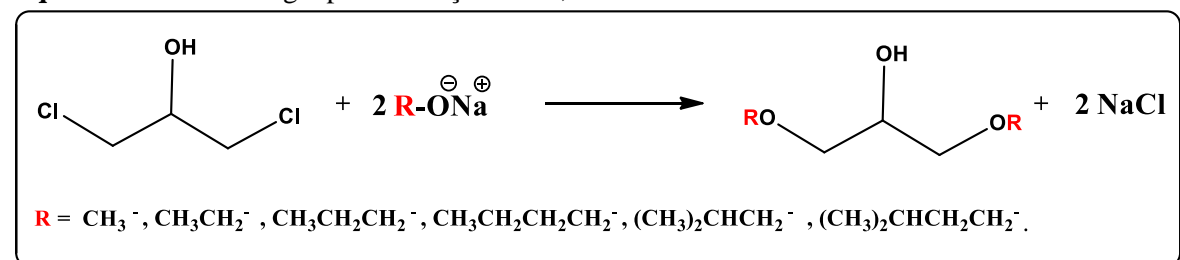
Esquema 20- Metodologia para obtenção dos alcóxidos utilizando sódio metálico.



Em um balão de 1 L, contendo 200 mL do álcool anidro correspondente, sob agitação magnética foi adicionado 10g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, prolongou-se a agitação ate que todo sódio fosse consumido.

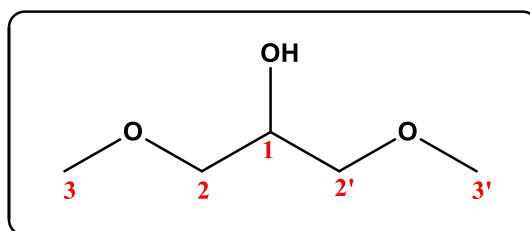
6.2.4. Metodologia Geral para a obtenção de 1,3-diéteres-propan-2-ol

Esquema 21- Metodologia para obtenção dos 1,3-diéteres.



Em balão de fundo redondo, contendo o alcóxido correspondente, sob agitação foi adicionado gota a gota o 1,3-dicloropropan-2-ol (DCP) preparado numa razão estequiométrica de 2:1 (alcóxido/DCP). Como a reação é bastante exotérmica, optou-se por utilizar um banho com água gelada para controlar a reação. A medida que o DCP foi adicionado a solução do sistema reacional tornou-se turva, devido à formação de NaCl no meio reacional. Após a adição a reação continuou em temperatura ambiente por 3h e foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD) e revelação com vanilina ácida, em seguida deixada em repouso para ocorrer a precipitação do cloreto de sódio que foi removido por filtração. A solução obtida foi destilada a vácuo para separação do produto e do álcool de partida.

6.2.4.1. Preparação do 1,3-dimetoxipropan-2-ol (I-01).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool metílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 3 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido foi destilado, recolhendo-se a fração de 95 - 115 °C / 70 mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (17,7g) com 70,4 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

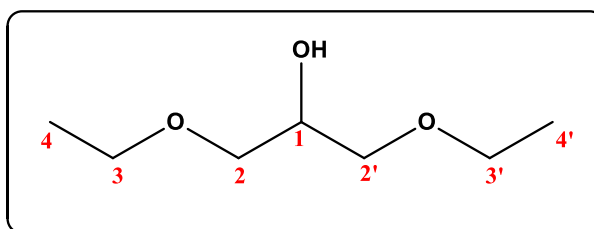
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3438 (ν OH), 2979, 2887, 2817 (ν C – H), 1452 (δ as C – H), 1102 (ν C – O).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 3,96 (p, 1H, H-1), 3,49 – 3,43 (m, 4H, H-2 e H-2'), 3,40 (s, 6H, H-3 e H-3'), 2,26 (s, 1H, OH).

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 73,3 (C-2 e C-2'), 69,2 (C-1) 59,18 (C-3 e C-3').

6.2.4.2. Preparação do 1,3-dietoxipropan-2-ol (I-02).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool etílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 3 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido destilado, recolhendo-se a fração de 110-135°/ 70 mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (24,9g) com 80,2% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

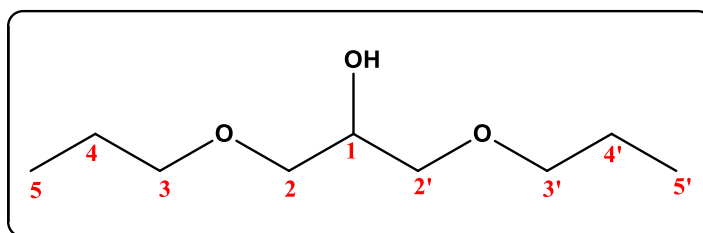
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3446 (ν OH), 2971, 2932, 2859 (ν C – H), 1482 (δ as C – H), 1088 (ν C – O).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 3,96 (p, 1H, H-1), 3,59 – 3,40 (m, 8H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 2,21 (s, 1H, O-H), 1,25 – 1,18 (t, 6H, H-4 e H-4').

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 71,5 (C-2 e C-2'), 69,3 (C-1) 66,7 (C-3 e C-3'), 15,0 (C-4 e C-4').

6.2.4.3. Preparação do 1,3-dipropoxipropan-2-ol (I-03).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool propílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 6 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido destilado, recolhendo-se a fração de 120-150° / 70mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (30,3g) com 82,1 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

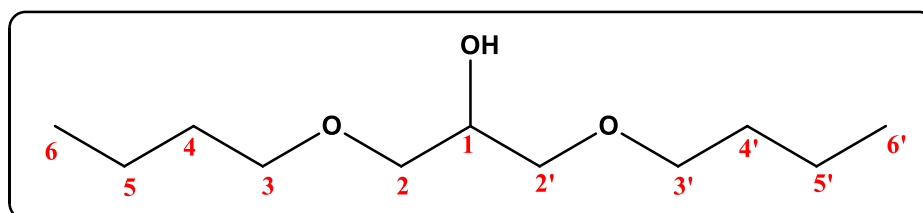
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3438 (ν OH), 2971, 2929, 2845 (ν C – H), 1444 (δ as C – H), 1103 (ν C – O).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 3,92 (p, 1H, H-1), 3,45 – 3,26 (m, 8H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 2,29 (s, 1H, O-H), 1,65 – 1,40 (m, 4H, H-4 e H-4'), 0,87 (t, 6H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 73,08 (C-2 e C-2'), 71,68 (C-3 e C-3') 69,37 (C-1), 22,67 (C-4 e C-4'), 10,39 (C-5 e C-5').

6.2.4.4. Preparação do 1,3-dibutoxiopropan-2-ol (I-04).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool butílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 9 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido destilado, recolhendo-se a fração de 150-175° / 70 mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (36,6g) com 85,6% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

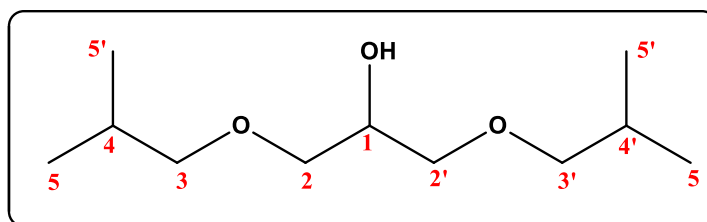
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3452 (ν OH), 2929, 2853 (ν C – H), 1466 (δ as C – H), 1123 (ν C – O).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 4,00 – 3,82 (p, 1H, H-1), 3,52 – 3,34 (m, 8H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 2,52 (s, 1H, O-H), 1,55 (p, 4H, H-4 e H-4'), 1,35 (p, 4H, H-5 e H-5'), 0,90 (t, 6H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 71,6 (C-2 e C-2'), 71,1 (C-3 e C-3') 69,2 (C-1), 31,4 (C-4 e C-4'), 19,0 (C-5 e C-5'), 13,6 (C-6 e C-6').

6.2.4.5. Preparação do 1,3-diisobutoxiopropan-2-ol (I-05).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool isobutílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 9 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido destilado, recolhendo-se a fração de 145-160° / 70 mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (28g) com 65,5 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C .

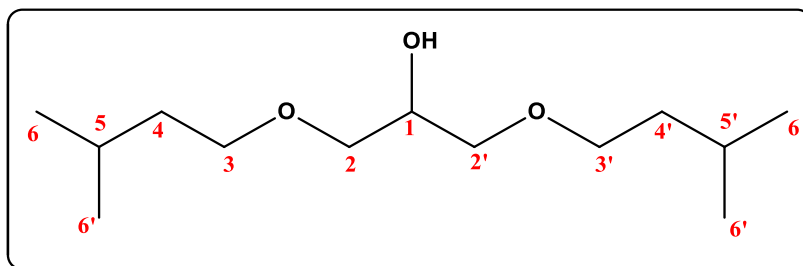
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): 3466 (ν OH), 2951, 2867 (ν C – H), 1466 (δ as C – H), 1109 (ν C – O), 1360 (δ s C – H isopropílico).

Espectroscopia de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ ppm): δ 4,03 – 3,83 (p, 1H, H-1), 3,52 – 3,38 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,21 (d, 4H, H-3 e H-3'), 2,59 (s, 1H, O-H), 1,85 (m, , 2H, H-4 e H-4'), 0,88 (d, 12H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ ppm): δ 77,6 (C-3 e C-3'), 71,2 (C-2 e C-2') 66,7 (C-1), 27,6 (C-4 e C-4'), 18,5 (C-5 e C-5').

6.2.4.6. Preparação do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).



Conforme a metodologia geral, em um balão de fundo redondo foi adicionado 200 mL de álcool isoamílico anidro, e sob agitação foi adicionado 10,0 g de sódio metálico cortado em pequenos pedaços, após todo o sódio ter sido consumido, foi adicionado lentamente 20 ml de DCP a solução, após a adição a reação foi mantida por agitação por 9 horas. O sólido obtido foi filtrado e o resíduo líquido destilado, recolhendo-se a fração de 186-205° / 70 mmHg. Foi obtido na forma de um líquido incolor (43g) com 88,4 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): 3446 (ν OH), 2957, 2915, 2867 (ν C – H), 1466 (δas C – H), 1102 (ν C – O), 1360 (δs C – H isopropílico).

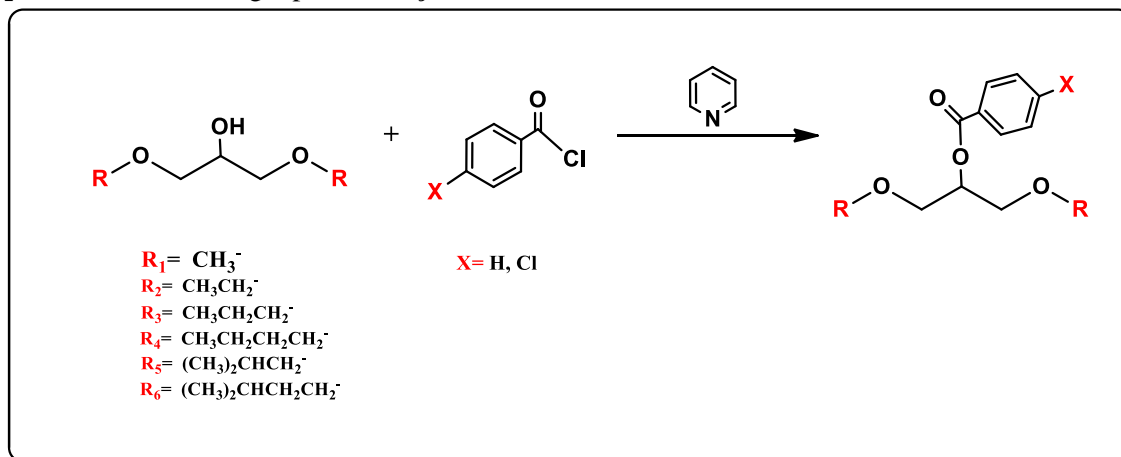
Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 3,95 – 3,85 (p, 1H, H-1), 3,45 – 3,34 (m, 8H, H-2, H-2', H-3, H-3'), 2,38 (s, 1H, O-H), 1,72 - 1,52 (m, 2 H, H-5 e H-5'), 1,45 (q, 4H, H-4 e H-4'), 0,88 (d, 12H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 71,1 (C-2 e C-2'), 69,2 (C-3 e C-3') 68,7 (C-1), 37,6 (C-4 e C-4'), 24,3 (C-5 e C-5'), 21,8 (C-6 e C-6').

6.3. Síntese dos compostos finais.

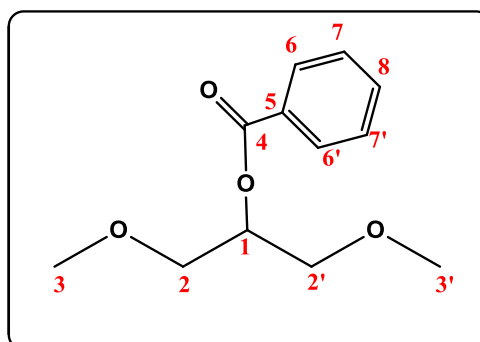
6.3.1. Metodologia Geral para a Síntese dos Ésteres derivados dos 1,3-diéteres.

Esquema 22- Metodologia para obtenção dos ésteres derivados dos 1,3-diéteres.



Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado cloreto de benzoíla ou cloreto de 4-cloro-benzoíla (0,011 mol), solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C e em seguida foi adicionado lentamente o 1,3-diéter-propan-2-ol correspondente (0,01 mol). Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e refluxo e foi acompanhada por cromatografia de camada delgada CCD (Hexano:Acetato/7:3). Após o término, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20 mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado.

6.3.1.1. Preparação do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-01).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,2g (0,01 mol) do 1,3-dimetoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 80°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,232g) com 55,0% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

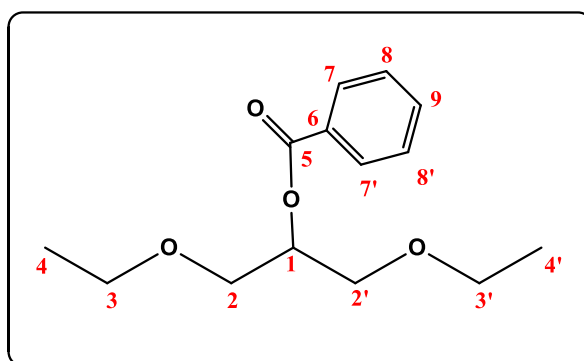
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2930, (ν C – H_{alif.}) 2901, 2811, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.})1604, 1450, (ν_δ C-O) 1277, 1100.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,06 (dd, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-6 e H-6'), 7,53 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, H-7 e H-7'), 7,42 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H-8), 5,38 (p, 1H, H-1), 3,66 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,38 (s, 6H, H-3 e H-3').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 166,1 (C-4), 133,1 (C-8) 130,2 (C-5), 129,0 (C-6 e C-6'), 126,4 (C-7 e C-7') – 72,0 (C-1), 71,4 (C-2 e C-2'), 59,4 (C-3 e C-3').

6.3.1.2. Preparação do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-02).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,48g (0,01 mol) do 1,3-dietoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 90°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,8g) com 71,2% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

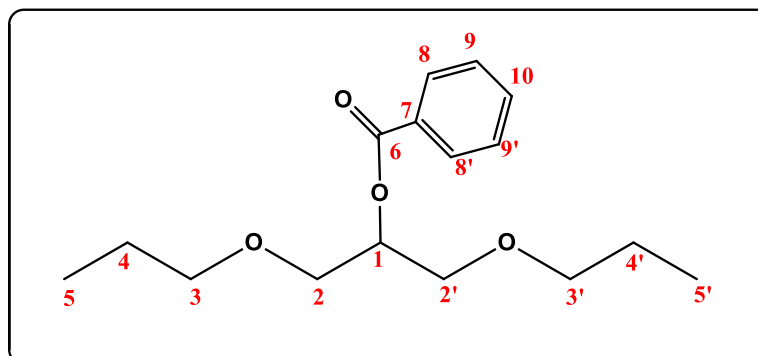
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm^{-1}): (ν C-H_{ar.}) 2980, (ν C – H_{alif.}) 2873, (ν C=O) 1716, (ν C=C_{ar.})1604, 1452, (ν_{δ} C-O) 1270, 1100.

Espectroscopia de ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (dd, $J = 7,7$ Hz, 2H, H-7, H-7'), 7,56 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H-9), 7,43 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H-8, H8'), 5,36 (p, 1H, H-1), 3,71 (d, 4H, H-2, H-2'), 3,55 (q, 4H, H-3, H-3'), 1,18 (t, 6H, H-4, H-4').

Espectroscopia de ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 166,2 (C-5), 132,9 (C-9), 130,4 (C-6), 129,9 (C-7 e C-7'), 128,4 (C-8 e C-8'), 72,3 (C-1), 69,1 (C-2 e C-2'), 66,8 (C-3 e C-3'), 15,1 (C-4).

6.3.1.3. Preparação do benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (*E*-03).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,76g (0,01 mol) do 1,3-dipropoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 110°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (2,18g) com 78,0% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

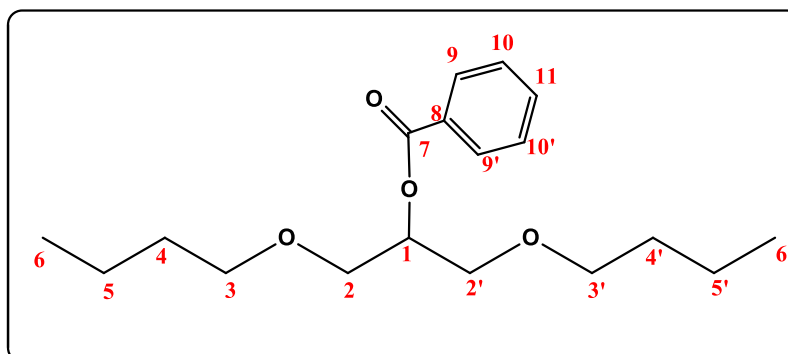
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2971, (ν C – H_{alif.}) 2929, 2867, (ν C=O) 1717, (ν C=C_{ar.})1600, 1519, (ν_δ C-O) 1265, 1064.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,10 (dd, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 7,55 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H-10), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 5,38 (p, 1H, H-1), 3,71 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,43 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,67 – 1,50 (m, 4H, H-4 e H-4'), 0,92 (t, 6H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 166,2 (C-6), 133,0 (C-10), 130,4 (C-7), 129,8 (C-8 e C-8'), 128,4 (C-9 e C-9'), 73,3 (C-1), 72,4 (C-2 e C-2'), 69,4 (C-3 e C-3'), 22,9 (C-4 e C-4'), 10,6 (C-5 e C-5').

6.3.1.4. Preparação do benzoato-1,3-dibutoxipropan-2-ila (E-04).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,04g (0,01 mol) do 1,3-dibutoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (2,35 g) com 76,3% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

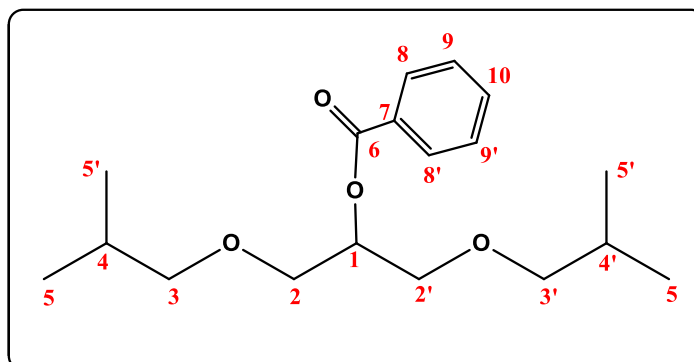
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2965, (ν C – H_{alif.}) 2937, 2839 (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.}) 1598, 1452, (ν_δ C-O) 1277, 1102.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,06 (dd, J = 7,3 Hz, 2H, H-9 e H-9), 7,55 (t, J = 7,3 Hz, 1H, H-11), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H-10 e H-10'), 5,37 (p, 1H, H-1), 3,70 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,54 – 3,42 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,62 – 1,46 (m, 4H, H-4 e H-4'), 1,34 (dq, 4H, H-5 e H-5'), 0,88 (t, 6H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 166,1 (C-7), 132,9 (C-11), 130,3 (C-8), 129,7 (C-9 e C-9'), 128,2 (C-10 e C-10'), 72,3 (C-1), 71,3 (C-2 e C-2'), 69,3 (C-3 e C-3'), 31,6 (C-4 e C-4'), 19,2 (C-5 e C-5'), 13,9 (C-6 e C-6').

6.3.1.5. Preparação do benzoato-1,3-diisobutoxipropan-2-ila (E-05).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,04g (0,01 mol) do 1,3-diisobutoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,73g) com 56,0% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

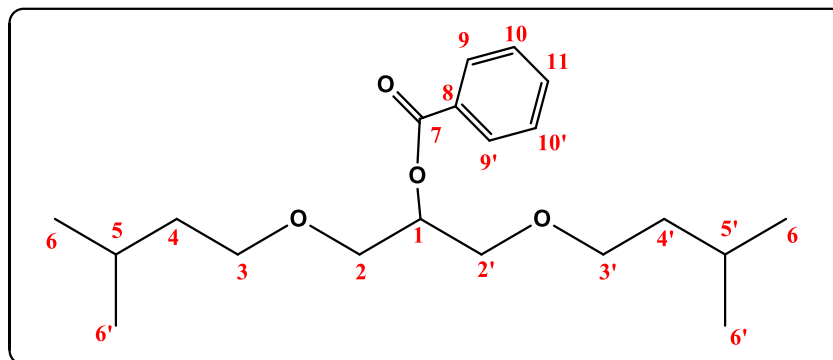
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2957, (ν C – H_{alif.}) 2867, (ν C=O) 1716, (ν C=C_{ar.})1604, 1466, (ν_δ C-O) 1270, 1109.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,15 – 7,97 (dd, 2H, H-8 e H-8'), 7,54 (t, J = 8,4, 7,1 Hz, 1H, H-10), 7,46 – 7,28 (t, 2H, H-9 e H-9'), 5,43 – 5,34 (p, 1H, H-1), 3,74 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,31 – 3,10 (m, 4H, H-3 e H-3'), 1,98 – 1,71 (t, 2H, H-4 e H-4'), 0,89 (d, 12H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,6 (C-6), 132,3 (C-10), 129,8 (C-7), 129,2 (C-8 e C-8'), 127,7 (C-9, C-9'), 77,6 (C-3 e C-3'), 71,7 (C-1), 68,9 (C-2 e C-2'), 27,8 (C-4 e C-4'), 18,7 (C-5 e C-5').

6.3.1.6. Preparação do benzoato-1,3-diisopentoxipropan-2-ila (E-06).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,54g (0,011 mol) de cloreto de benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,32g (0,01 mol) do 1,3-diisopentoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (2,36g) com 70,5% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

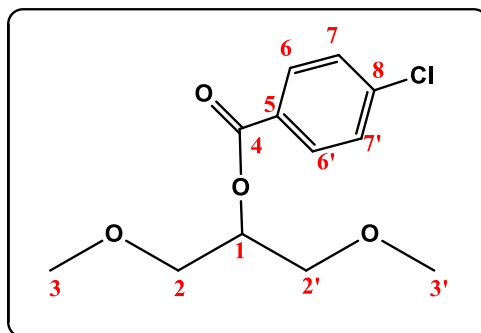
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2957, (ν C – H_{alif.}) 2929, 2867, (ν C=O) 1720, (ν C=C_{ar.}) 1598, 1458, (ν_δ C-O) 1263, 1109.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,05 (dd, *J* = 7,1 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 7,52 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H-11), 7,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H-10 e H-10'), 5,41 – 5,26 (p, 1H, H-1), 3,68 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,59 – 3,36 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,77 – 1,54 (m, 2H, C-5 e C-5'), 1,53 – 1,32 (q, 4H, H-4 e H-4'), 0,91 – 0,75 (d, 12H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 166,0 (C-7), 132,8 (C-11), 130,3 (C-8), 129,7 (C-9 e C-9'), 128,2 (C-10 e C-10'), 72,3 (C-1), 70,0(C-2 e C-2'), 69,9(C-3 e C-3'), 38,3 (C-4 e C-4'), 25,0 (C-5 e C-5'), 22,6 (C-6 e C-6').

6.3.1.7. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (E-07).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,2g (0,01 mol) do 1,3-dimetoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 80°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,38g) com 53,7 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

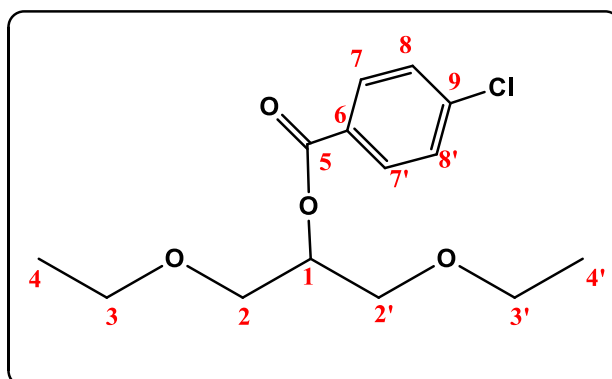
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2992, (ν C – H_{alif.}) 2923, 2811 (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.}) 1590, 1402, (ν_δ C-O) 1284, 1109, (ν C_{ar.}-Cl) 1011.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 7,99 (dd, J = 8,5 Hz, 2H, H-6 e H-6'), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-7 e H-7'), 5,36 (p, 1H, H-1), 3,65 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,38 (s, 6H, H-3 e H-3').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 166,2 (C-4), 139,4 (C-8), 131,1 (C-6 e C-6'), 128,6 (C-7 e C-7'), 128,5 (C-5), 72,1 (C-1), 71,2 (C-2 e C-2'), 59,3 (C-3 e C-3').

6.3.1.8. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (E-08).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,48g (0,01 mol) do 1,3-dietoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 90°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,85g) com 64,7 % de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

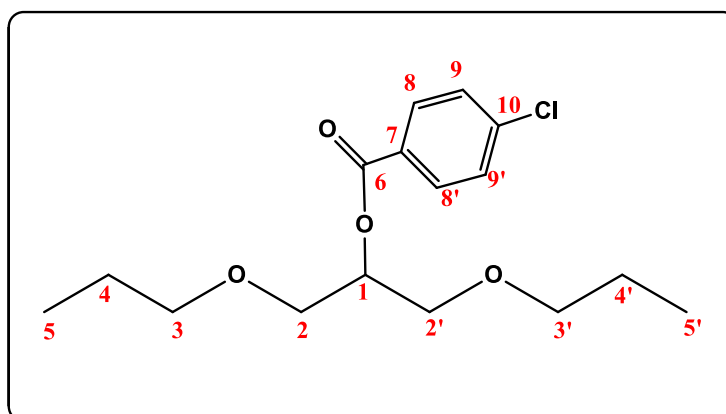
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2979, (ν C – H_{alif.}) 2929, 2867, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.})1598, 1498, (ν_δ C-O) 1263, 1095, (ν C_{ar.}-Cl) 1019.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 7,99 (dd, J = 8,6 Hz, 2H, H-7e H-7'), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 5,34 (p, 1H, H-1), 3,69 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,54 (d, 4H, H-3 e H-3'), 1,17 (t, 6H, H-4 e H-4').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,2 (C-5), 139,3 (C-9), 131,1 (C-7 e C-7'), 128,7 (C-8 e C-8'), 128,6 (C-6), 72,6 (C-1), 69,0(C-2 e C-2'), 66,8(C-3 e C-3'), 15,1 (C-4 e C-4').

6.3.1.9. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (E-09).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 1,76g (0,01 mol) do 1,3-dipropoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 110°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (2,73g) com 86,7% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

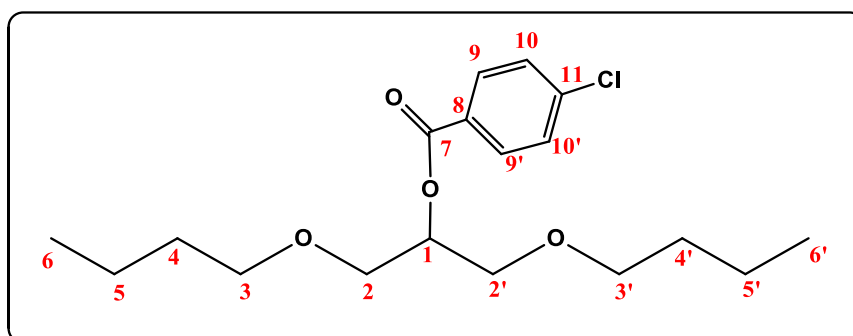
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2985, (ν C – H_{alif.}) 2937, 2935, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.})1598, 1486, (ν_δ C-O) 1270, 1095, (ν C_{ar.}-Cl) 1020.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 5,35 (p, 1H, H-1), 3,69 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,43 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,65 – 1,45 (m, 4H, H-4 e H-4'), 0,88 (t, 6H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,3 (C-6), 139,4 (C-10), 131,2 (C-8 e C-8'), 128,8 (C-9 e C-9'), 128,7 (C-7), 73,3 (C-1), 72,7 (C-2 e C-2'), 69,3 (C-3 e C-3'), 22,9 (C-4 e C-4'), 10,6 (C-5 e C-5').

6.3.1.10. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutoxipropan-2-ila (E-10).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzofila que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,04g (0,01 mol) do 1,3-dibutoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20 mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (2,85g) com 83,5% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

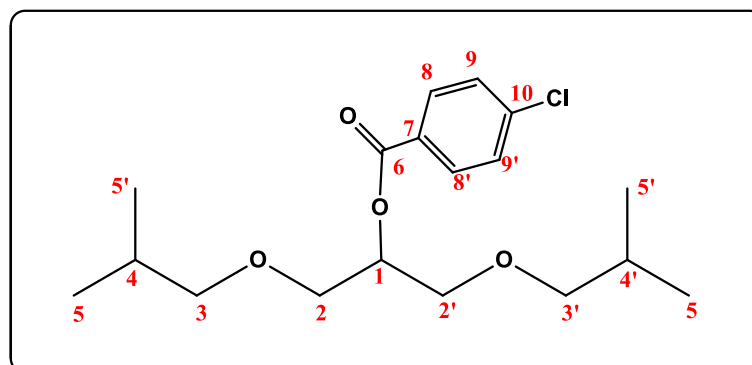
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2979, (ν C – H_{alif.}) 2929, 2867, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.}) 1598, 1490, (ν_δ C-O) 1263, 1102, (ν C_{ar.}-Cl) 1011.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 7,99 (dd, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-10 e H-10'), 5,34 (p, 1H, H-1), 3,68 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,47 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,61 – 1,45 (p, 4H, H-4 e H-4'), 1,33 (m, 4H, H-5 e H-5'), 0,88 (t, 6H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,2(C-7), 139,3 (C-11), 131,1 (C-9 e C-9'), 128,6 (C-10 e C-10'), 128,0 (C-8), 72,6 (C-1), 71,3 (C-2 e C-2'), 69,26 (C-3 e C-3'), 31,6 (C-4 e C-4'), 19,2 (C-5 e C-5'), 13,8 (C-6 e C-6').

6.3.1.11. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutoxiopropan-2-ila (E-11).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzofila que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,04g (0,01 mol) do 1,3-diisobutoxiopropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20 mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (1,99g) com 58,1% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

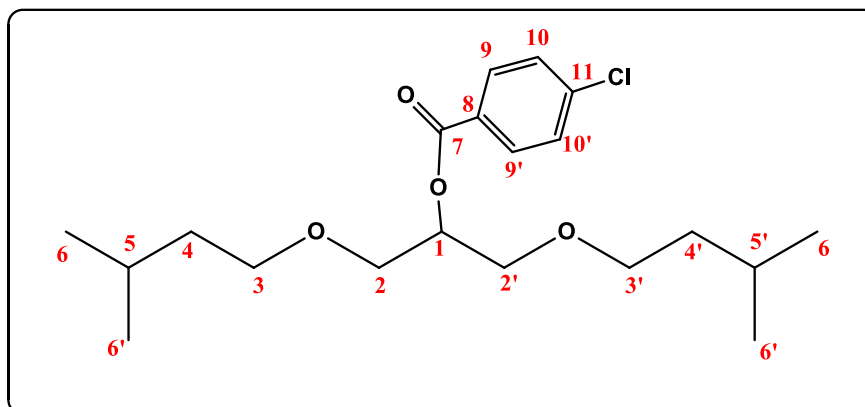
Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2965, (ν C – H_{alif.}) 2867, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.})1598, 1480, (ν_δ C-O) 1263, 1102, (ν C_{ar.}-Cl) 1011.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 8,07 – 7,85 (d, 2H, H-8 e H-8'), 7,38 (d, *J* = 6,6, 1,9 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 5,39 – 5,25 (p, 1H, H-1), 3,67 (d, 4H, H-2 e H-2'), 3,26 – 3,06 (t, 4H, H-3 e H-3'), 1,80 (m, 2H, H-4 e H-4'), 0,90 – 0,75 (d, 12H, H-5 e H-5').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,3 (C-6), 139,4 (C-10), 131,2 (C-8 e C-8'), 128,9 (C-9 e C-9'), 128,6 (C-7), 78,4 (C-3 e C-3'), 72,6 (C-1), 69,5 (C-2 e C-2'), 28,5 (C-4 e C-4'), 19,4 (C-5 e C-5').

6.3.1.12. Preparação do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentoxipropan-2-ila (E-12).



Seguindo a metodologia geral, em um balão de fundo redondo de 50 mL, foi adicionado 1,92g (0,011 mol) de cloreto de 4-cloro-benzoíla que foi solubilizado em piridina (5 mL), a reação foi aquecida à 50°C em seguida foi adicionado lentamente 2,32g (0,01 mol) do 1,3-diisopentoxipropan-2-ol. Após a adição, a mistura reacional ficou sob agitação e a temperatura fixada em 120°C, a reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada. Após o término da reação, a mistura reacional foi esfriada e adicionado água, adicionou-se 20ml de diclorometano, em seguida foi lavada com uma solução de HCl 1M (3x20 mL), lavada com solução de bicarbonato de sódio (3x20 mL), solução saturada de NaCl (3x20mL). Sulfato de sódio anidro foi adicionado à fase orgânica e o solvente foi rotaevaporado. Foi obtido na forma de um líquido amarelo (3,14g) com 85,0% de rendimento e caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN ¹H e RMN ¹³C.

Caracterização:

Espectroscopia na região de Infravermelho (cm⁻¹): (ν C-H_{ar.}) 2957, (ν C – H_{alif.}) 2929, 2873, (ν C=O) 1722, (ν C=C_{ar.})1598, 1458, (ν_δ C-O) 1263, 1110, (ν C_{ar.}-Cl) 1011.

Espectroscopia de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ ppm): δ 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-9 e H-9'), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-10 e H-10'), 5,36 – 5,19 (p, 1H, H-1), 3,66 (d, 4H, C-2 e C-2'), 3,47 (t, 4H, C-3 e C-3'), 1,59 (m, 2H, H-5 e H-5'), 1,51 – 1,27 (q, 4H, H-4 e H-4'), 0,97 – 0,73 (d, 12H, H-6 e H-6').

Espectroscopia de RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ ppm): δ 165,3 (C-7), 139,4 (C-11), 131,2 (C-9 e C-9'), 128,9 (C-10 e C-10'), 128,7 (C-8), 72,2 (C-1), 70,1 (C-2 e C-2'), 69,4 (C-3 e C-3'), 38,4 (C-4 e C-4'), 25,1 (C-5 e C-5'), 22,7 (C-6 e C-6').

6.4. Estudos biológicos

Os estudos biológicos foram divididos em estudos *in silico*, relacionados à farmacocinética e a toxicologia dos compostos, e estudos antimicrobianos *in vitro* para avaliação da potencialidade antimicrobiana dos compostos intermediários (**I-01** a **I-06**) e dos Ésteres derivados da glicerina (**E-01** a **E-12**).

6.4.1. Estudos *in silico*

Os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski (cLogP, massa molecular, número de aceptores de ligações de hidrogênio, doadores de ligações de hidrogênio) e área de superfície polar topológica (TPSA) foram calculados utilizando o programa on-line “Molinspiration” (<http://www.molinspiration.com>). Os parâmetros solubilidade aquosa (LogS), *druglikeness*, drug-score, riscos de toxicidade (relacionado aos efeitos irritantes, risco mutagênico, risco tumorigênico e efeito sobre o sistema reprodutivo) foram calculados utilizando o programa on-line “Osiris Property Explorer” (<http://www.organic-chemistry.org.prog.peo/>).

6.4.2. Atividade Antimicrobiana

Os estudos para avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados foram realizados no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas (Centro de Ciências da Saúde) da Universidade Federal da Paraíba pela Prof. Dra. Edeltrudes de Oliveira Lima e pela doutoranda Daniele de Figueredo Silva.

Os produtos submetidos aos ensaios biológicos foram os compostos finais: **E-01**, **E-02**, **E-03**, **E-04**, **E-05**, **E-06**, **E-07**, **E-08**, **E-09**, **E-10**, **E-11** e **E-12** e os intermediários **I-01**, **I-02**, **I-03**, **I-04**, **I-05** e **I-06**. Os mesmos foram devidamente solubilizados em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa proporção de até 10 % e tween 80 a 0,02%. Em seguida, foi completado com água destilada esterilizada (q.s.p. 3mL) para obter uma emulsão na concentração inicial de 1024 µg/mL (CLEELAND & SQUIRES, 1991; NASCIMENTO *et al.*, 2007; PEREIRA *et al.*, 2014).

Os meios de cultura utilizados nos ensaios para avaliação da atividade biológica foram Caldo Brain Heart Infusion (CBHI) (DIFCO Laboratories/USA/France) e RPMI/sem bicarbonato (SIGMA-ALDRICH® /USA/France), os quais foram preparados segundo as descrições dos fabricantes.

6.4.2.1. *Microorganismos testados*

Para os ensaios de atividade biológica dos produtos testes, foram utilizadas as seguintes cepas: Bactérias: *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC- 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027 e *Pseudomonas aeruginosa* LM_03. Leveduras: *Candida albicans* ATCC-76645, *Candida tropicalis* ATCC -13803. Fungos filamentosos: *Penicillium citrinum* LM-60, *Penicillium citrinum* LM-4, *Aspergillus flavus* LM-247, *A. flavus* LM-714.

Os micro-organismos pertencem a MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba. Todas as cepas foram mantidas em Brain Heart Infusion (BHI)/bactérias (DIFCO Laboratories/USA/France) e Agar Sabouraud Dextrose (ASD)/leveduras, os quais foram preparados segundo as descrições dos fabricantes. As cepas foram mantidas em BHI e ASD à temperatura de 4 °C. Foram utilizados para os ensaios, repiques de 24-48 horas em ASD/BHI, incubados a 35 ± 2 °C.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

AGORAM, B.; WOLTOSZ, W. S.; BOLGER, M. B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 50, p. S41-S67, 2001.

ALEGRETTI, L. Governo estuda elevar percentual de biodiesel no diesel. 2016. Disponível em <http://g1.globo.com/economia/noticia/2016/06/governo-estuda-elevar-percentual-de-biodiesel-no-diesel.html>. Acesso em 11/11/2016.

ALEXANDER, P. Additive for imparting bactericidal and antimicrobial properties to a material. Estados Unidos da America, PATENTE: WO 2004071537A2, 2004.

ANDREWS, J. F.; COOK, W. G. Antimicrobial compositions. Estados Unidos da America, PATENTE: US20100249247 A1, 2010.

ANP. Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis. Lei nº 11097 de 13 de janeiro de 2005. Dispõe sobre a introdução do biodiesel na matriz energética brasileira. Disponível em: <http://www.biodiesel.gov.br/does/lei>11097>. Acesso em 11/11/2016.

ANP. Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis. Produção Nacional de Biodiesel Puro - B100 (metros cúbicos): 2005-2016 (m³). Disponível em: www.anp.gov.br/wwwanp/?dw=8740. Acesso em 11/11/2016.

ANP. Agência Nacional de Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis. Biodiesel. Disponível em: <http://www.anp.gov.br/wwwanp/biocombustiveis/biodiesel>. Acesso em 11/11/2016.

ANTUNES, R. M. P.; LIMA, E. O.; PEREIRA, M. S. V.; CAMARA, C. A.; ARRUDA, T. A.; CATÃO, R. M. R., *et al.* Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.16, n. 4, p. 517-524, 2006.

APROBIO. Biodiesel – a (r)evolução nas mãos do Brasil. 2015. Disponível em: http://aprobio.com.br/wp-content/uploads/2015/08/Peterson-Solution_vers%C3%A3o-portugu%C3%AAs.pdf. Acesso em: 11/11/2016.

ARRUDA, P. V.; RODRIGUES, R. L. B.; FELIPE, M. A. Glicerol: um subproduto com grande capacidade industrial e metabólica. *Revista Analytica*, Lorena, n. 26, p. 56-62, 2007.

BACHHAV, H. M.; BHAGAT, S. B.; TELVEKAR, V. N. Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. *Tetrahedron Letters*, vol. 52, p. 5697–5701, 2011.

BEATRIZ, A.; ARAÚJO, Y. J. K.; LIMA, D. P. Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. *Química Nova*, V. 34, N. 2, p.306-319, 2011.

BEILFUSS, W.; GRADTKE, R.; SIEGERT, W.; MOHR, M.; WEBER, K. Synergistic Preparations Based on Mixtures of Glycerol Ether with Aromatic Alcohol for Controlling Mycobacteria. Estados Unidos da America. PATENTE: US20100331426 A1, 2010.

BEILFUSS, W; EGGENSPERGER, H; DIEHL, K; OLTMANN, P. Deodorizing active ingredients. Estados Unidos da America. PATENTE: US5516510 A, 1996.

- BERGER, W.; SCHWETLICK, K.; SEILER, E. *Organikum: Química Orgânica Experimental*, 2ed, 1997.
- BIODIESELBR. O que é Biodiesel?. 2016. Disponível em: < <https://www.biodieselbr.com/biodiesel/definicao/o-que-e-biodiesel.htm>>. Acesso em: 17/11/2016.
- BRANDAO, M.C. R. *Desenvolvimento tecnológico da biomassa: síntese e avaliação de biocombustíveis de segunda geração e aditivos melhorados de cetano*. João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB, 2011. Mestrado, 143p.
- BROHULT, A. ; BROHULT, J. ; BROHULT, S.; JOELSSON, I. Effect of alkoxyglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, p 57, 79-83, 1978.
- CHING W. H.; RODRIGUES C. W. (Coord.). Cartilha biodiesel. SEBRAE, 61p., 2007.
- CHRISTOPH, R.; SCHMIDT, B.; STEINBERNER, U.; DILLA, W.; KARINEN, R. Glycerol, **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**. vol 17, Morrison, L.R., Ed.; Wiley: New York, NY, USA, 2006.
- CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. In: Lorian, V. **Antibiotics in laboratory medicine**. 3^a Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; p. 739-787, 1991.
- CUI, M.; DENG, J.; LI, X.; FU, Y. Production of 4-Hydroxymethylfurfural from Derivatives of Biomass-derived Glycerol for Chemicals and Polymers. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 4 (3), pp 1707–1714, 2016.
- DESWAL, D. P.; CHAND, U. Standardization of the tetrazolium test for viability estimation in ricebean (*Vigna umbellata* (Thumb) Ohwi & Ohashi) seeds. **Seed Science and Technology**, v.25, p.409-417, 1997.
- DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 97, p. 305-311, 2005.
- ELMER, STEPHANIE L.; MAN, SONNY; ZIMMERMAN, STEVEN C. Synthesis of Polyglycerol, Porphyrin-Cored Dendrimers Using Click Chemistry. **European Journal Organic Chemistry**, p 3845–3851, 2008.
- ENGEL, J.; MOLLIÈRE, M.; SZELENYI, I. Use of Azelastin and Glycerine Ethers for the Treatment of Psoriasis. Alemanha, PATENTE: EP 0533213, 1994.
- EMERY, F. S. Propriedades Físico-químicas de fármacos. 2016. Disponível em < https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/804016/mod_resource/content/1/Propriedades%20f%C3%ADsico-qu%C3%ADmicas.pdf> Acesso em 30/01/2017.
- FREIRE, I. C. M.; PÉREZ, A. L. A. L.; CARDOSO, A. M. R.; MARIZ, B. A. L. A.; ALMEIDA, L. F. D.; CAVALCANTI, Y. W.; PADILHA, W. W. N. Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16 n.2, 2014.

FUJITSU, T.; NAGATOMI, E.; GRIFFITHS, J.; TAYLOR, R. I. Composição de óleo lubrificante. China, PATENTE: CA 2590038A1, 2006.

GRABE, D. F. Manual de Teste de Tetrazólio. Brasília: AGIPLAN, 1976.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v. 11, p. 137-147, 2000.

HAYNES, M. P.; BUCKLEY, H. R.; HIGGINS, M. L.; PIERINGER, R. A. Synergism between the Antifungal Agents Amphotericin B and Alkyl Glycerol Ethers. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, p. 1523-1529, 1994.

HOLETZ, F.B.; HOMES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

HOUGHTON, P. J.; HOWES, M. J.; LEE, C. C.; STEVENTON, G. Uses and abuses of *in vitro* tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.391-400, 2007.

ISENMANN, A. F. Princípios da Síntese Orgânica. 2. ed. v. 11. p 1045, 2013.

ISAACS, C.E.; THOMAR, H.; KIM, K.S.; HEIRD, W.C. Antiviral and antibacterial activity of fatty acids and monoglycerides. Estados Unidos da America, PATENTE:US4997851A, 1991.

KANG, K.; LEE, S.K.; PARK, C.W.; CHO, S. H.; LEE, J.G.; CHOI, S.; KIM, Y. B. Synthesis and Mesomorphic Properties of New Swallow-tailed Liquid Crystals. **Korean Chemical Society**, Vol. 27, No. 9, 2006.

KAUTZ, J.; WILLIAN F. W.; SALESA, E.S.; EIFLER-LIMA, V. L.; MERLO, A. A. Reação de condensação do glicerol com compostos carbonílicos. Síntese, caracterização e aplicação em cristais líquidos. **Química Nova**, Vol. 38, No. 8, 1053-1062, 2015.

KIRK-OTHMER, E. T. Glycerol. In: American Society of Chemistry. **Enciclopédia of chemical technology**. 5 ed. New York: John Wiley, 2007.

LACERDA, C. V.; SOUZA, R. O. L.; ESSAYEM, N.; GONZALEZ, W. A. Reaproveitamento do Glicerol Residual do Processo de Produção de Biodiesel Utilizando Catalisador à Base de HPA Suportado em Ácido Nióbio para a Obtenção de Aditivos. **Revista Virtual Química**. vol. 6 (5), p. 1332-1352, 2014.

LASZLO, J.A.; EVANS, K.O.; COMPTON, D.L.; APPELL, M. Dihydrolipoyl dioleoylglycerol antioxidant capacity in phospholipid vesicles. **Chemistry and Physics of Lipids** 165, p. 160–168, 2012.

LEONEL, E. C.; FARIA, E.H.; PIMENTEL, R.C.; NASSAR, E.J.; CIUFFI, K.J.; REIS, M. J.; CALEF, P.S. Aproveitamento da glicerina proveniente da produção de biodiesel na obtenção de híbrido de caulinita para adsorção de Cr³⁺. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p.1407-1411, 2012.

- LIPINSKI, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discovery Today**, v. 1, n. 4, p. 337-341, 2004.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews** 23, 3-25, 1997.
- MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA, J. V. F. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n. 3, p.429-38, 2002.
- MATTOS, A. P. *Caracterização termoquímica do glicerol bruto e aproveitamento energético da queima do glicerol em uma planta de médio porte de produção de biodiesel*. Itajubá, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, UNIFEI, 193p., 2014.
- MELO E. G. V. *Avaliação da glicerina bruta na estimulação de bactérias hidrocarbonoclasticas para remediação de áreas contaminadas por hidrocarbonetos*. Salvador, Programa De Pós-graduação Em Geoquímica, UFBA, Mestrado, 68p., 2011.
- MENDONÇA, S. J. R. *Síntese e caracterização de éteres de glicerina como aditivos oxigenados para o diesel*. São Luís, Programa de Pós-Graduação em Química, UFMA, Mestrado, 90p., 2010.
- MINISTERIO DO DESENVOLVIMENTO AGRÁRIO. Programa Nacional de Produção e Uso de Biodiesel: Inclusão social e desenvolvimento territorial. Disponível em: <http://www.mda.gov.br/sitemda/sites/sitemda/files/user_arquivos_64/Biodiesel_Book_final_Low_Completo.pdf> Acesso em: 11/11/2016.
- MILLI, B, B.; GRIPA, D.C.; SIMONELLI, G. Aplicações alternativas da glicerina oriunda do biodiesel. **Enciclopédia Biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, vol.7, n 12; 2011.
- MOLINERO, L.; LADERO, M.; TAMAYO, J. J.; GARCÍA-OCHOA, F. Homogeneous catalytic esterification of glycerol with cinnamic and methoxycinnamic acids to cinnamate glycerides in solventless medium: Kinetic modeling. **Chemical Engineering Journal**, v. 247p. 174–182, 2014.
- MORRISON, L. R.; BOYD, R. Química Orgânica. **Fundação Calouste Gulbenkian**, p. 284-286, 2005.
- MOTA, C. J. A.; SILVA, C. X. A.; GONÇALVES, V. L. C. Gliceroquímica: Novos Produtos e Processos a Partir da Glicerina de Produção de Biodiesel. **Química nova**, v. 32, n. 3, p 639-648. Rio de Janeiro, 2009.
- NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., TRINDADE, R. C. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.
- NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS-NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 7 ed. Villanova. PA: NCCLS, 2000.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twelfth informational supplement M100-512, vol. 22, nº 01. – NCCLS., 2002.

PAGLIARO, M.; ROSSI, M. The future of glycerol: new uses of a versatile raw material. Cambridge: **RSC Publishing**, 2008.

PALOMINO-ROMERO, J.A.; LEITE, O, M.; EGUILUZ, K.I.B.; SALAZAR-BANDA, G.R.; SILVA, D.P.; CAVALCANTI, E.B. Tratamentos dos efluentes gerados na produção de biodiesel. **Química Nova**, Vol. 35, No. 2, 367-378, 2012.

PARANT, B.; ROUSSEL, E.; RAOUL, Y. Use of glycerol ethers as activators of the biological effects of a herbicide, fungicide or insecticide substance. Estados Unidos da America, PATENTE: US9179668B2, 2015.

PARENTE, E.J. Biodiesel: uma aventura tecnológica num país engraçado. Fortaleza, **TECBIO**, p. 1-66, 2003.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S.; VYVYAN, J.R. Introdução à Espectroscopia. 4 Ed. (Tradução). São Paulo. **Cengage Learning**, 2010.

PEDRONO, F .; MARTIN, B .; LEDUC, C .; LE LAN, J .; SAÏAG, B .; LEGRAND, P .; MOULINOUX, JP. Natural alkylglycerols restrain growth and metastasis of grafted tumour in mice. **Nutrition and Cancer**. p. 48, 64–69, 2004.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. Antifungal activity of geraniol and citronellol, two monoterpenes alcohols, against *Trichophyton rubrum* involves inhibition of ergosterol biosynthesis. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 2, p. 1–7, 2014.

PESARO, M.; KOCH, O.; MAUS, G. S.; KÖHLER, A.; GELIGEER, J. Antimicrobial compositions comprising glyceryl ethers. China. PATENTE: CN105228449A, 2016.

PINTO, B.P.; LYRA, J.T.; NASCIMENTO, J.A.C.; MOTA, C.J.A. Ethers of glycerol and ethanol as bioadditives for biodiesel. **Fuel** 168, 76–80, 2016.

Portal Brasil. aumento do biodiesel no diesel ajudará Brasil a cumprir metas ambientais, afirma Dilma. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/governo/2016/03/aumento-do-biodiesel-no-diesel-ajudara-brasil-a-cumprir-metas-ambientais-afirma-dilma>>. Acesso em 11/11/2016.

RASHID, U.; HASSAN, S. F.; NAZIR, S.; WADOOD, A.; WASEEM, M.; ANSARI, F.L. Synthesis, docking studies, and in silico ADMET predictions of some new derivatives of pyrimidine as potential KSP inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, 2014.

SANTACESARIA, E.; VITIELLO, R.; TESSER, R.; RUSSO, V.; TURCO, R.; DI SERIO, M. Chemical and Technical Aspects of the Synthesis of Chlorohydrins from Glycerol. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, 53, 8939–8962, 2014.

SANTOS, A. F. *Novas perspectivas da glicerina – síntese de novos nitratos com propriedades farmacológicas e melhoradores de cetano*. João Pessoa, Programa de Pós-Graduação em Química, UFPB, Mestrado, 115p., 2009.

- SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004.
- STOCKEL, R. F.; SAWYER, A. J. Antimicrobial agents. Estados Unidos da America, PATENTE: US8193244B1, 2012.
- TADURI, A.K.; BABU, P. N. K.; DEVI, B. R. Glycerol Containing Triacetylborate Mediated Syntheses of Novel 2-Heterostyryl Benzimidazole Derivatives: A Green Approach. **Organic Chemistry International**, 2014.
- TAN, X.; ZHANG, R.; GUO, C.; CHENG, X. Amphotropic azobenzene derivatives with oligooxyethylene and glycerol based polar groups. **Journal of Materials Chemistry C**, 3, p. 11202-11211, 2015.
- TAN, H.W.; ABDULAZIZ, A.R.; AROUA, M.K. Glycerol production and its applications as a raw material: A review. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, 27, 118-127, 2013.
- TESSER, R., SANTACESARIA, E., DI SERIO, G., DI NUZZI, G., & FIANDRA, V. Kinetics of Glycerol Chlorination with Hydrochloric Acid. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 46: 6456-6465, 2007.
- TRIFOI, A. R.; AGACHI, P. S.; PAP, T. Glycerol acetals and ketals as possible diesel additives. A review of their synthesis protocols. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, 62, 804-814, 2016.
- UMPIERRE, A. P.; MACHADO, F. Gliceroquímica e Valorização do Glicerol. **Revista Virtual de Química**, 5 (1), 106-116, 2013.
- VASCONCELOS, Y. Resíduos bem-vindos. **Revista Pesquisa Fapesp**, São Paulo, ed. 196, p. 58-64, 2014.
- VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. U.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.45, 2615-2623, 2002.
- VIEIRA, T. M. F. S.; D'ARCE, M. A. B. R. Novos usos agregam valor à glicerina residual do biodiesel. **Visão agrícola**, n.8, 2008.
- WALKER, L. F.; BOURGHIDA, A.; CONNOLLY, S.; WILLS, M., Synthesis of 2,5-dihydrofurans via alkylidene carbene insertion reactions, **Tetrahedron Letters**, 39: n 29, 5273-5276, 2002.
- WALTERS, W. P.; MURCKO, M. A. Prediction of 'drug-likeness'. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, p. 255-271, 2002.
- WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry, 3 ed., Academic Press: London, 2008.
- YOSHIOKA, H. Antimicrobial preservative compositions containing acyl amino acids and glycerin derivatives, and cosmetic powders containing them. Japão. Patente: JP 2012051848, 2012.

YUAN, Z.; XIA, S.; CHEN, P.; ZHENG, X. Etherification of Biodiesel-Based Glycerol with Bioethanol over Tungstophosphoric Acid To Synthesize Glyceryl Ethers. **Energy Fuel**, 25, 3186–3191, 2011.

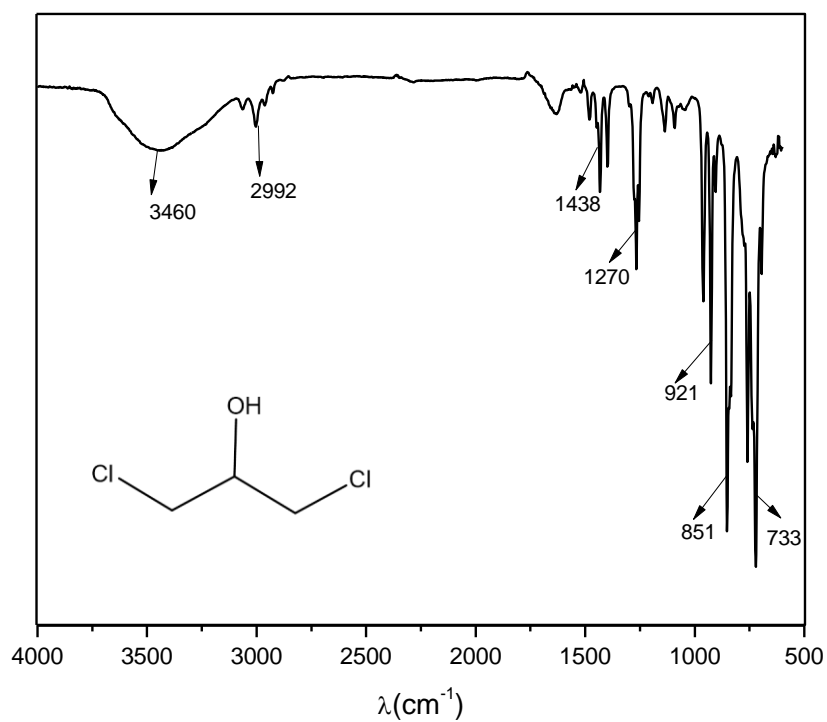
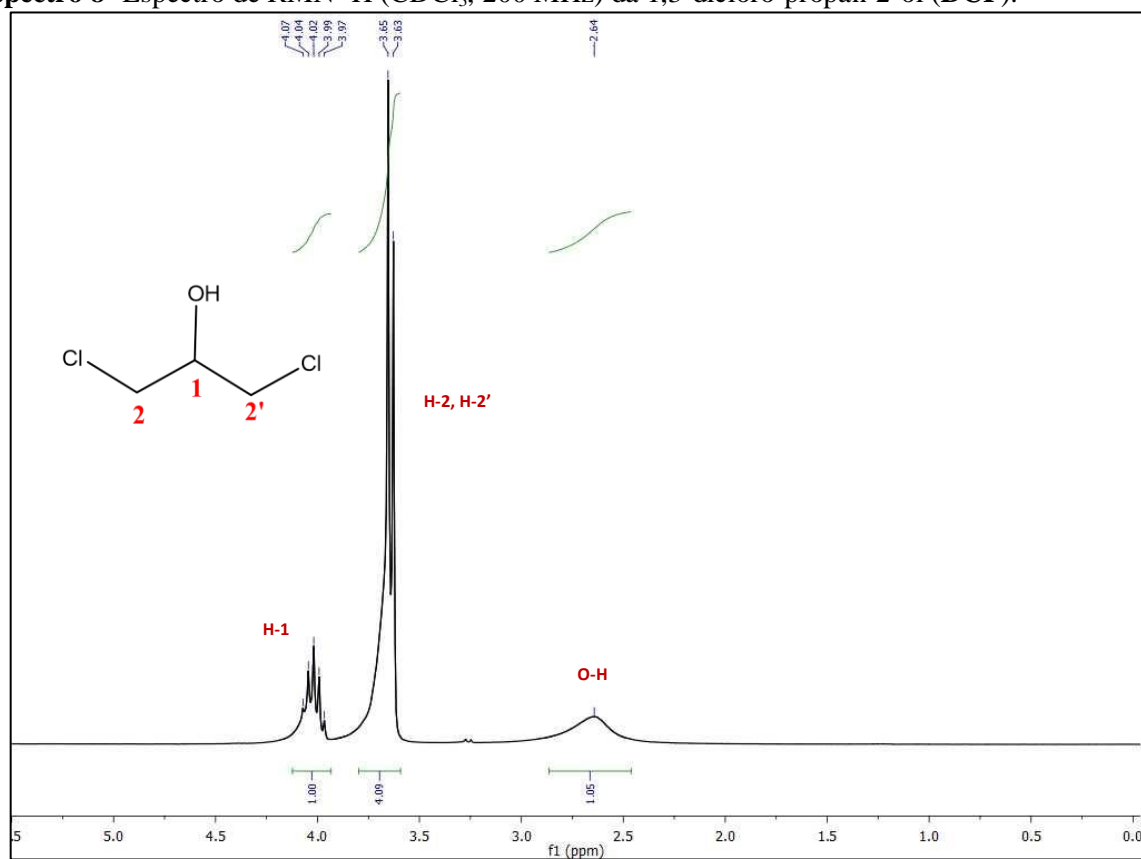
ZHAO, M. Y.; ABRAHAM, M. H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C. N.; BECK, G.; SHERBORNE, B. Rate-Limited Steps of Human Oral Absorption and QSAR Studies. **Pharmaceutical Research**, 19, 1446, 2002.

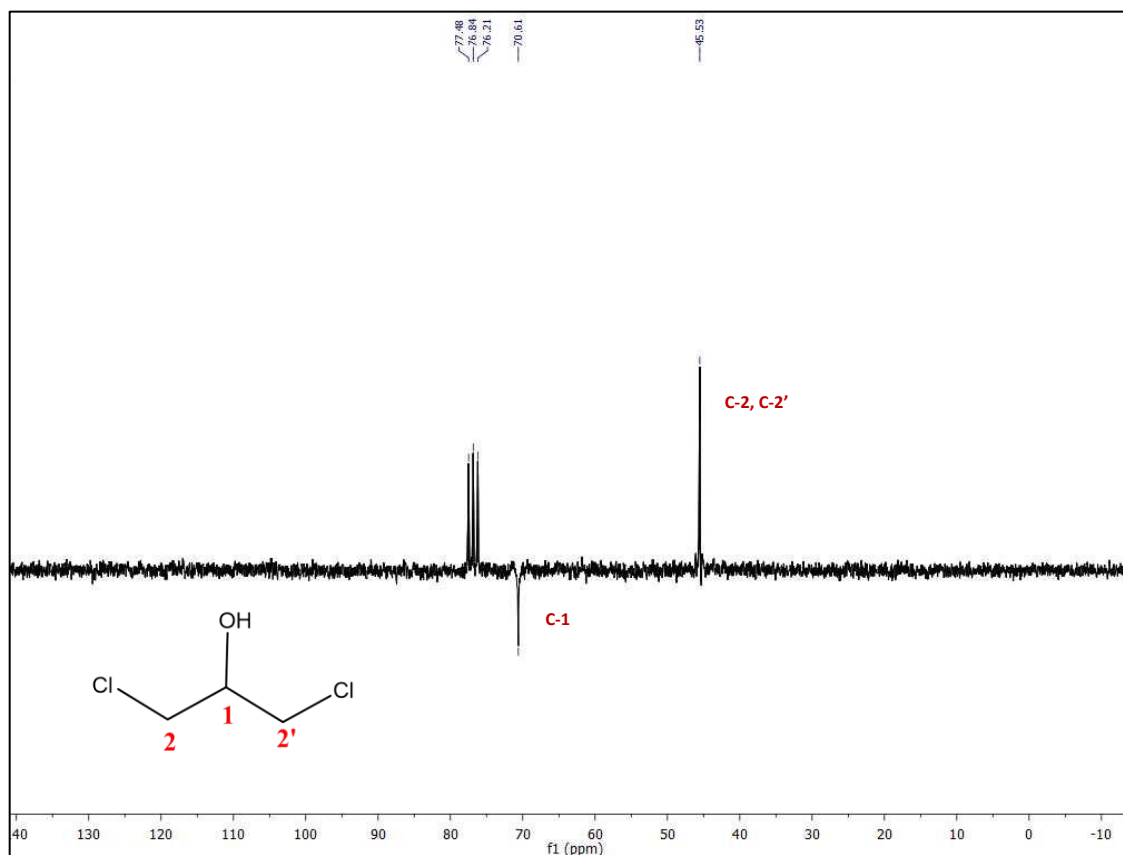
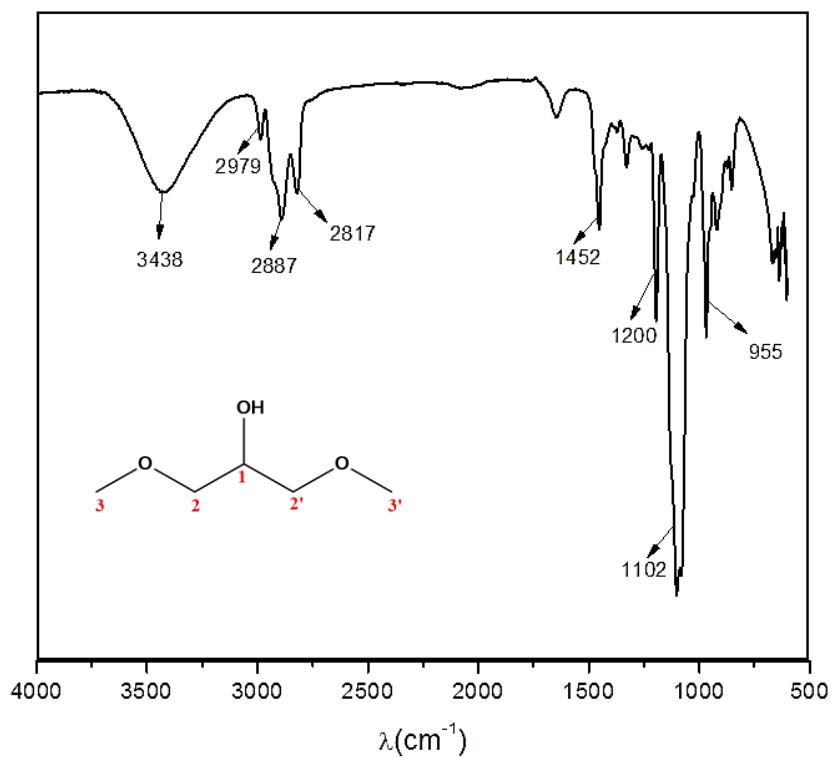


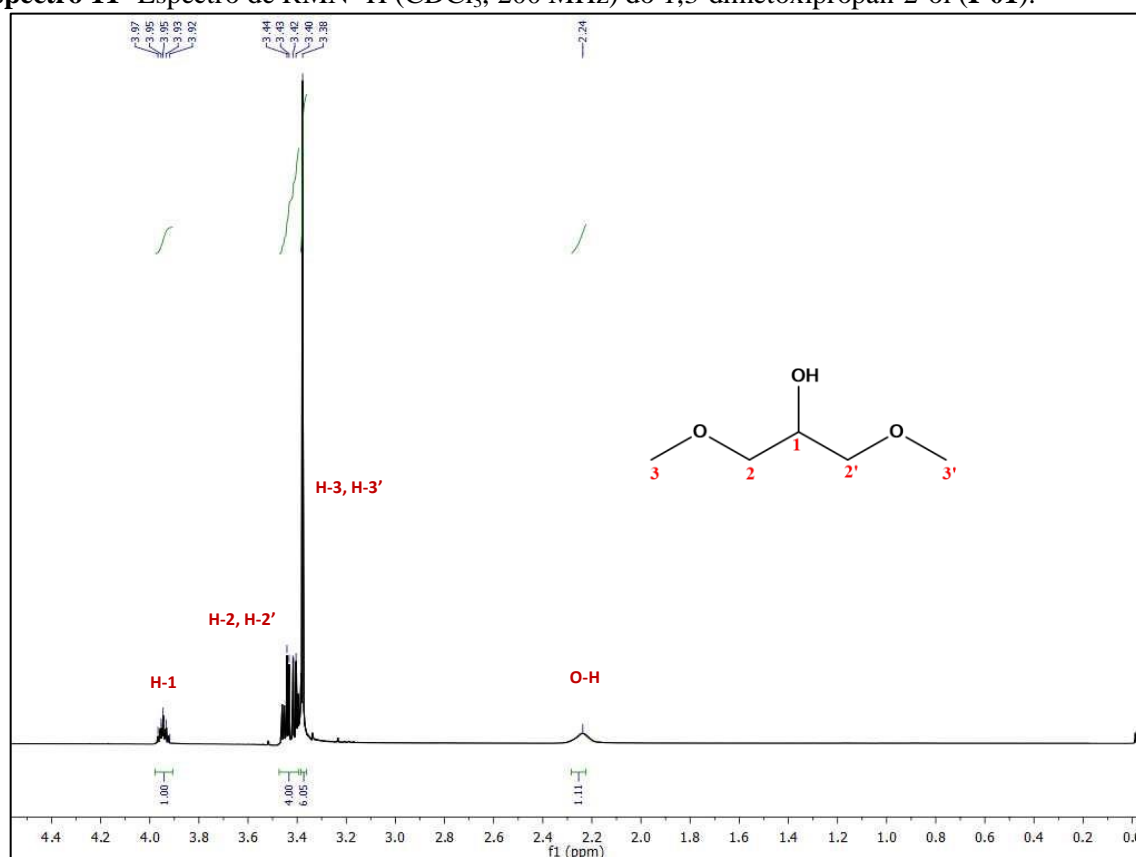
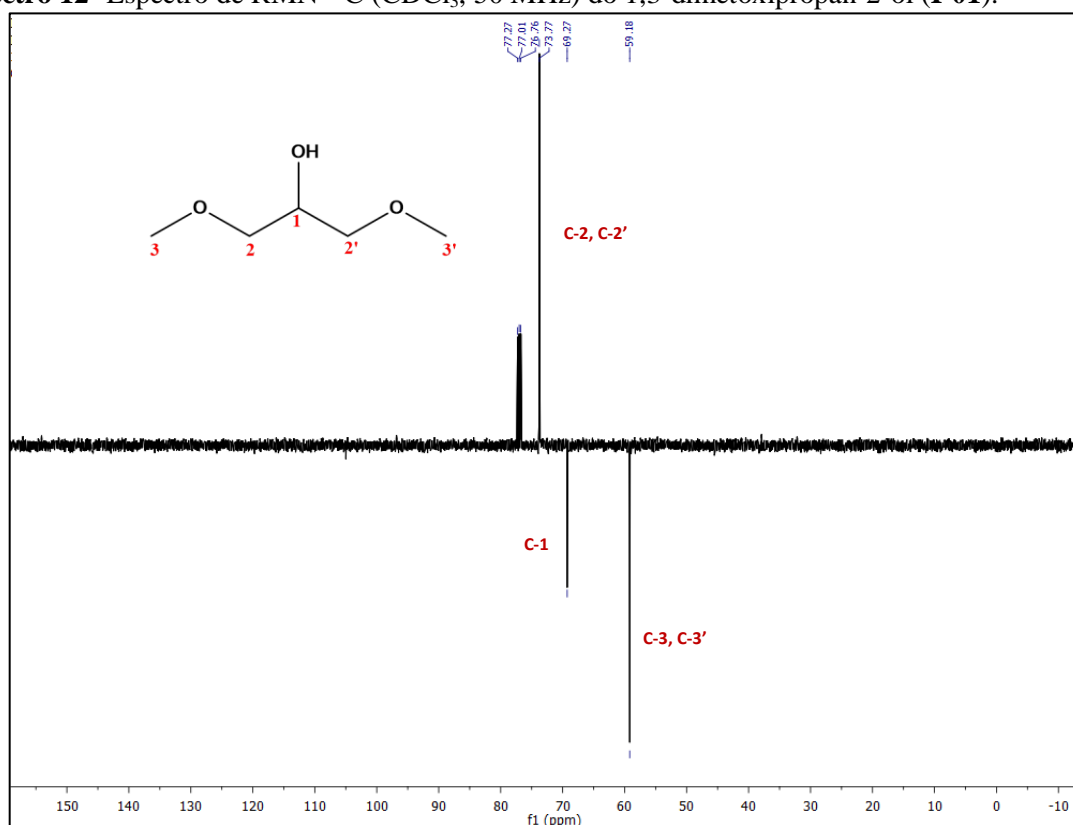
ANEXOS

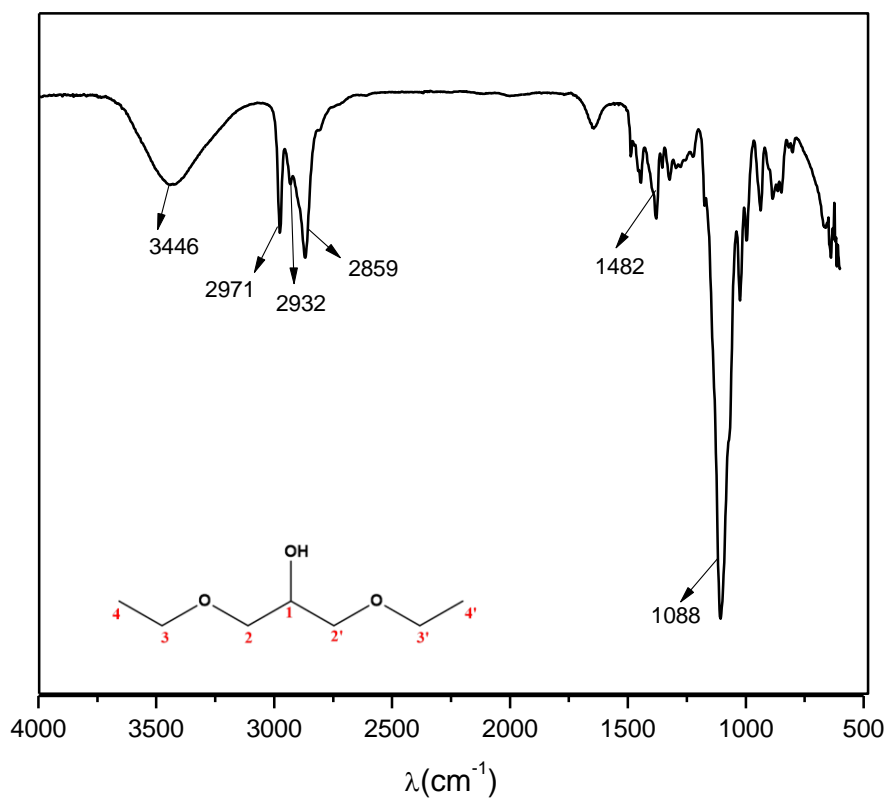
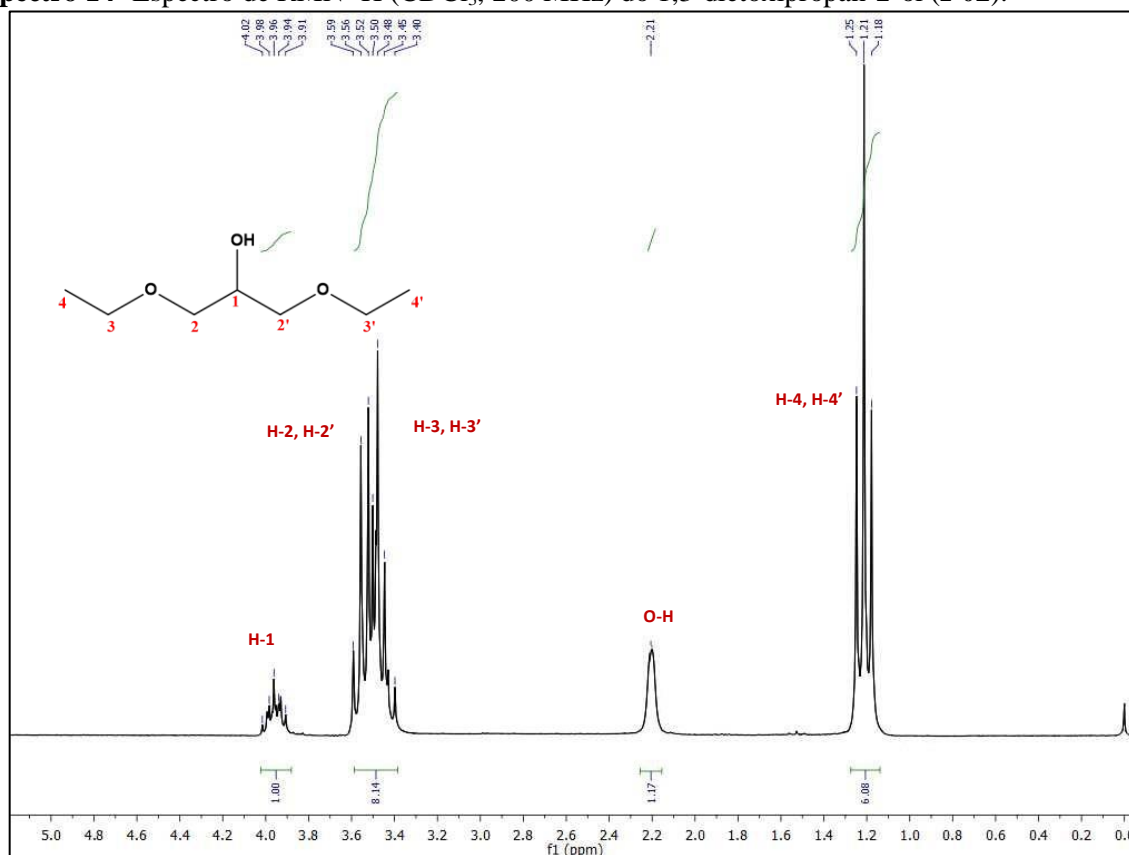
ANEXOS

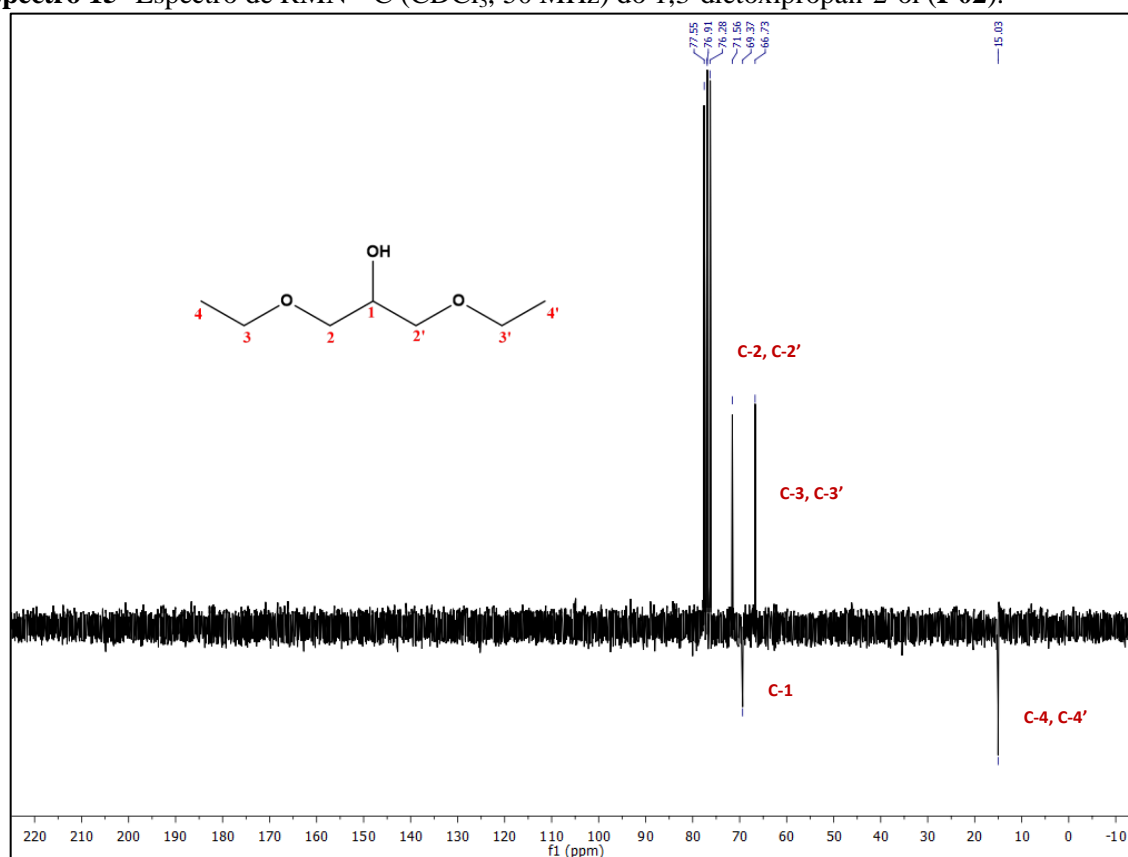
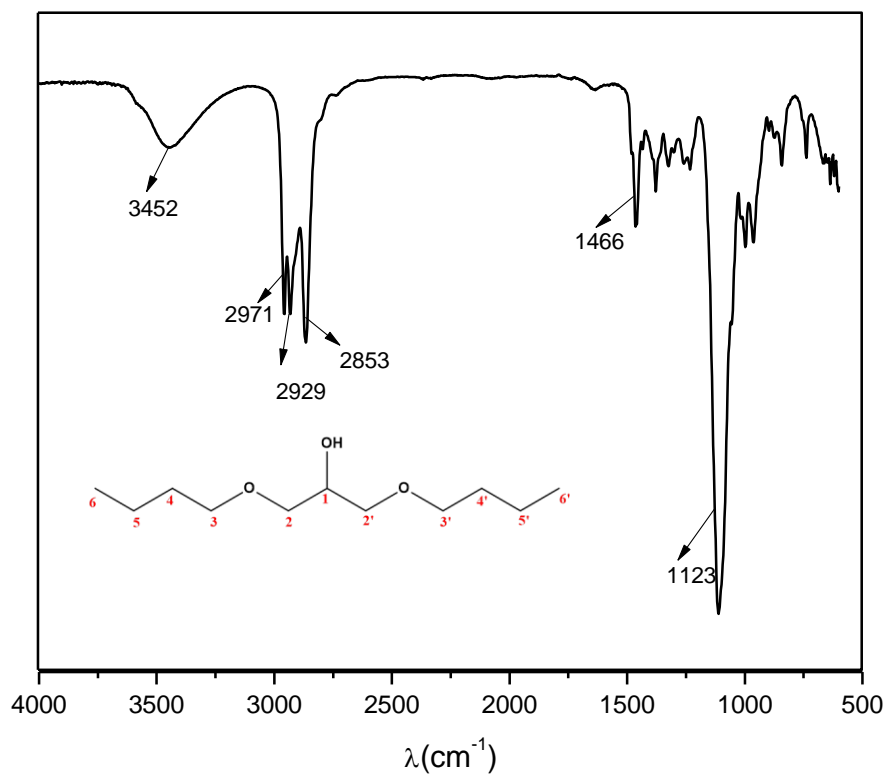
Espectro 7- Espectro de infravermelho da 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP).

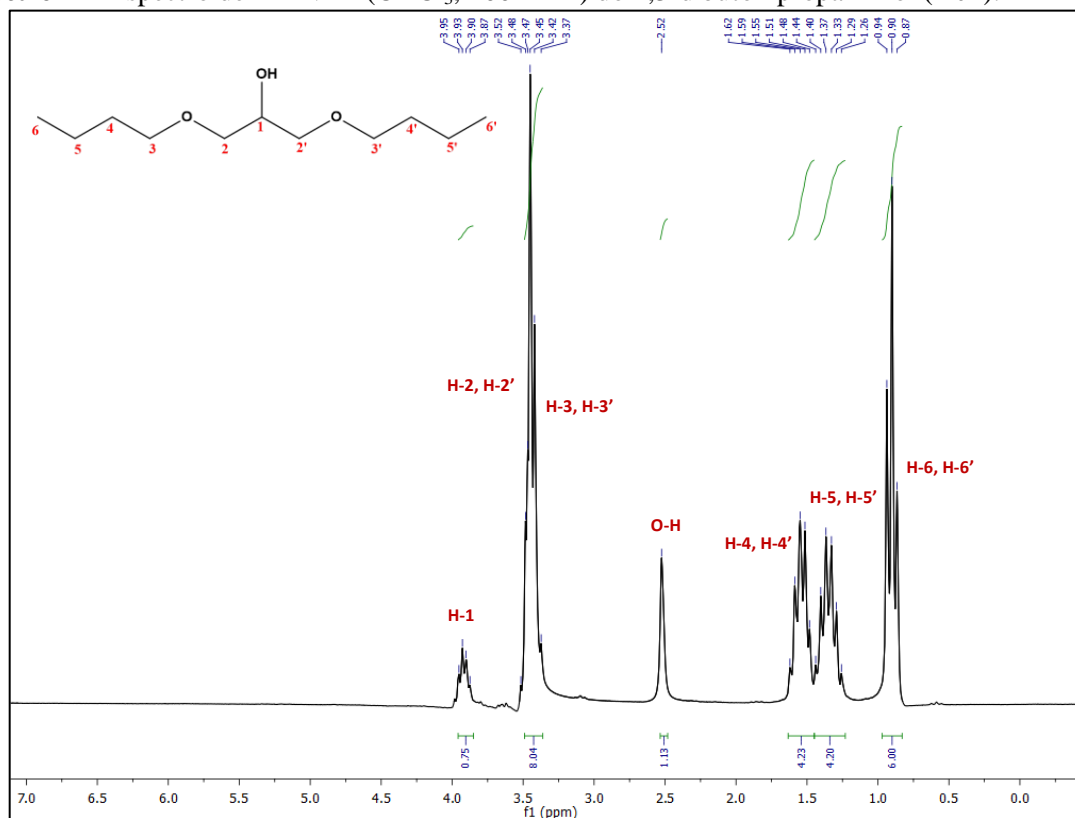
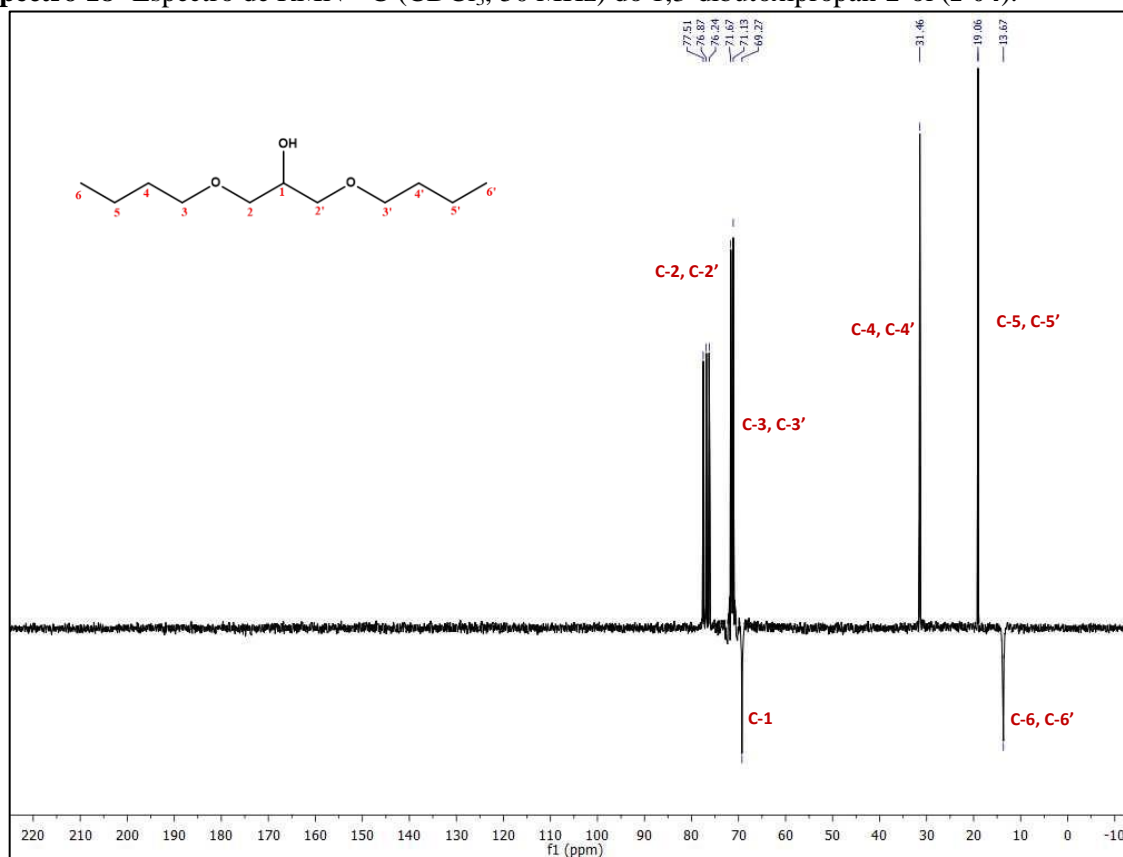
Espectro 8- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) da 1,3-dicloro-propan-2-ol (DCP).

Espectro 9- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) da 1,3-dicloro-propan-2-ol (**DCP**).**Espectro 10-** Espectro de infravermelho do 1,3-dimetoxipropan-2-ol (**I-01**).

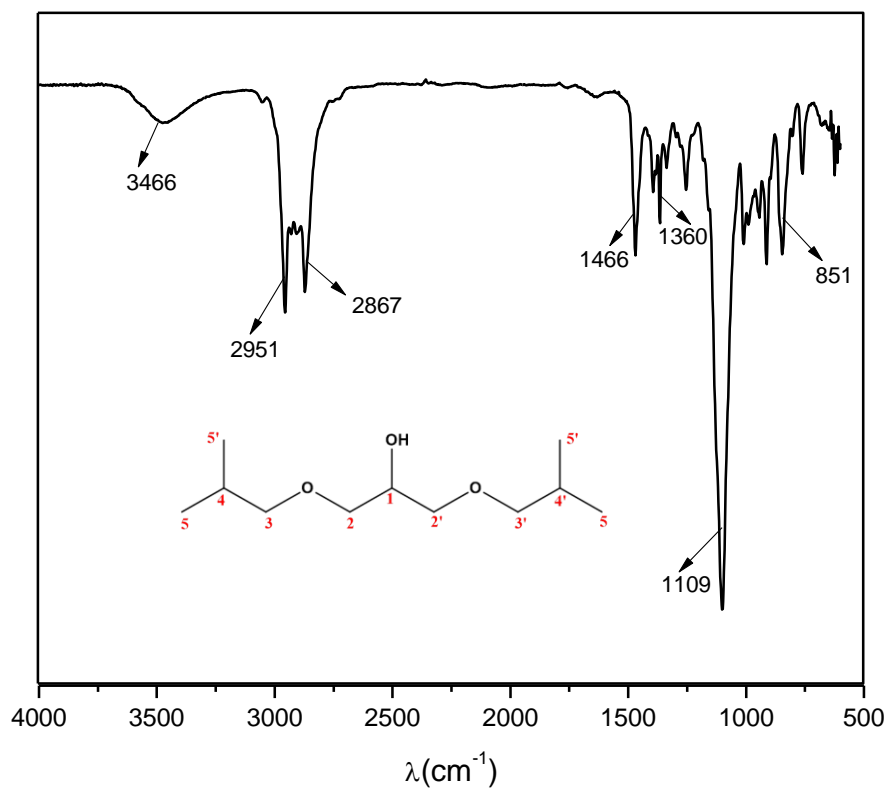
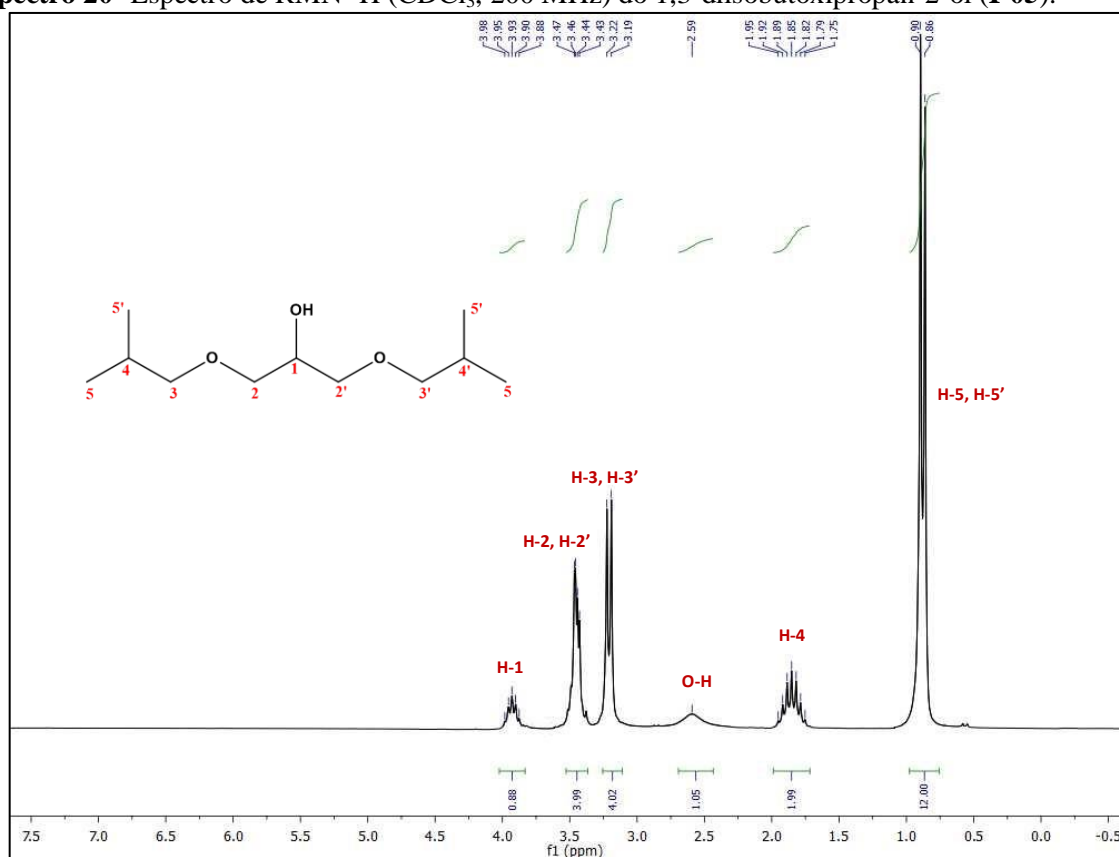
Espectro 11- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dimetóxiopropan-2-ol (**I-01**).**Espectro 12-** Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dimetóxiopropan-2-ol (**I-01**).

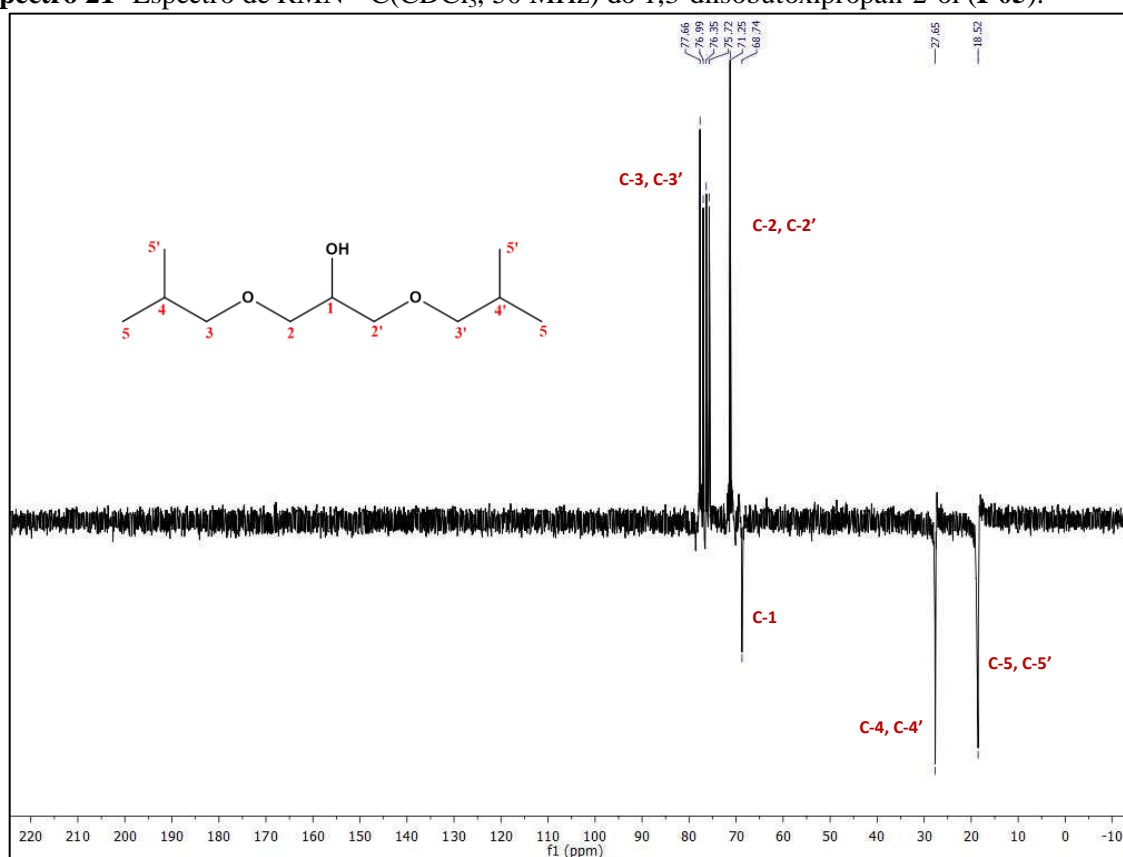
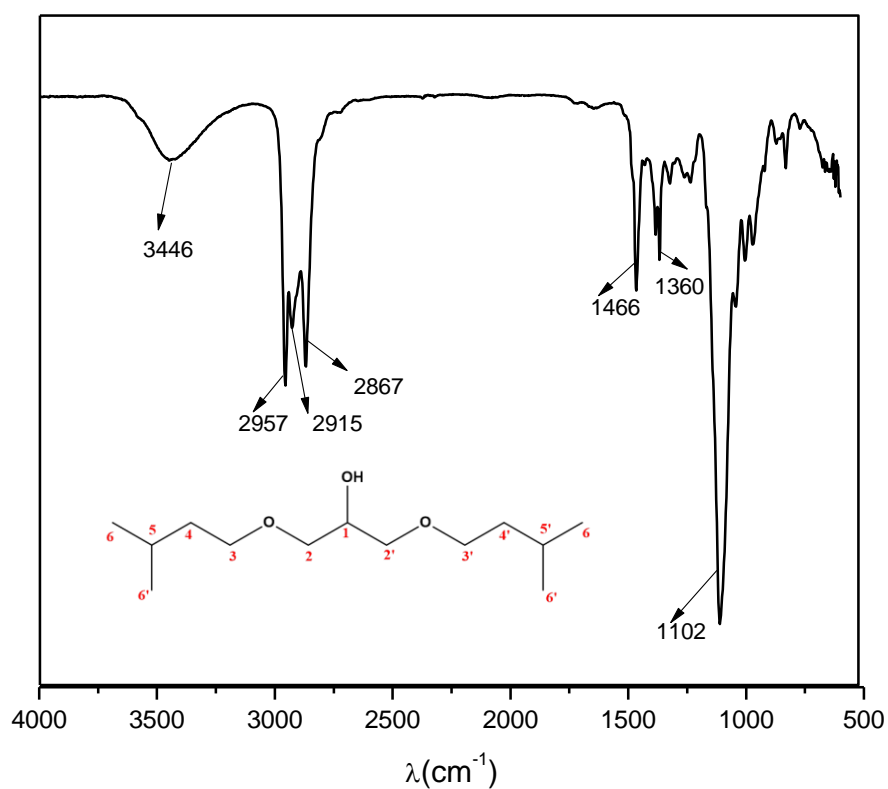
Espectro 13- Espectro de infravermelho do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (**I-02**).**Espectro 14-** Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (**I-02**).

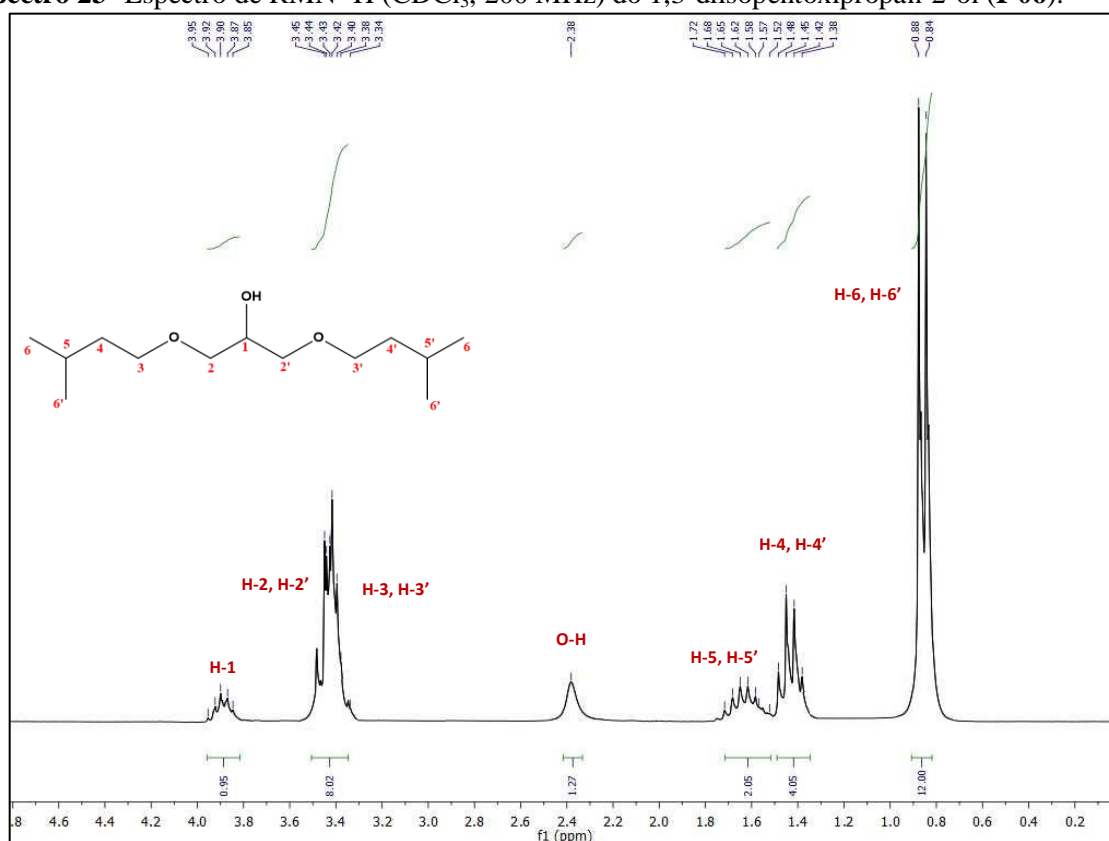
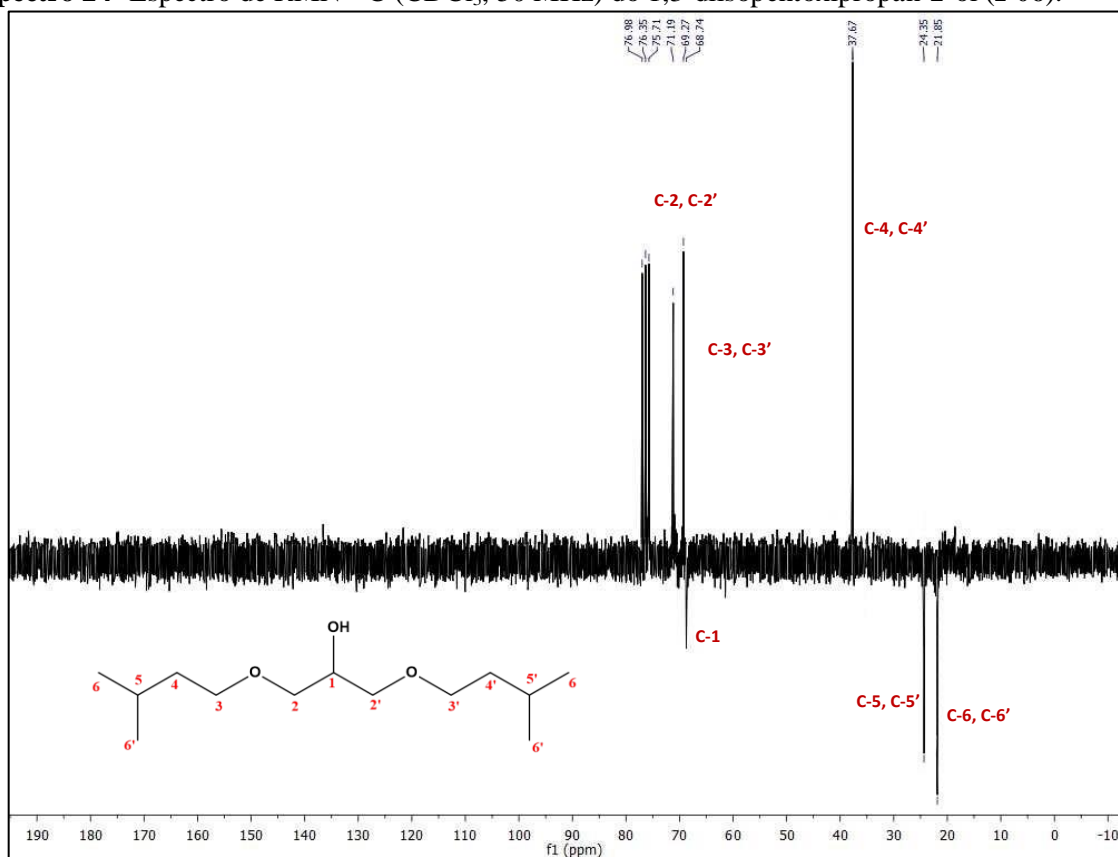
Espectro 15- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dietóxiopropan-2-ol (**I-02**).**Espectro 16-** Espectro de infravermelho do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (**I-04**).

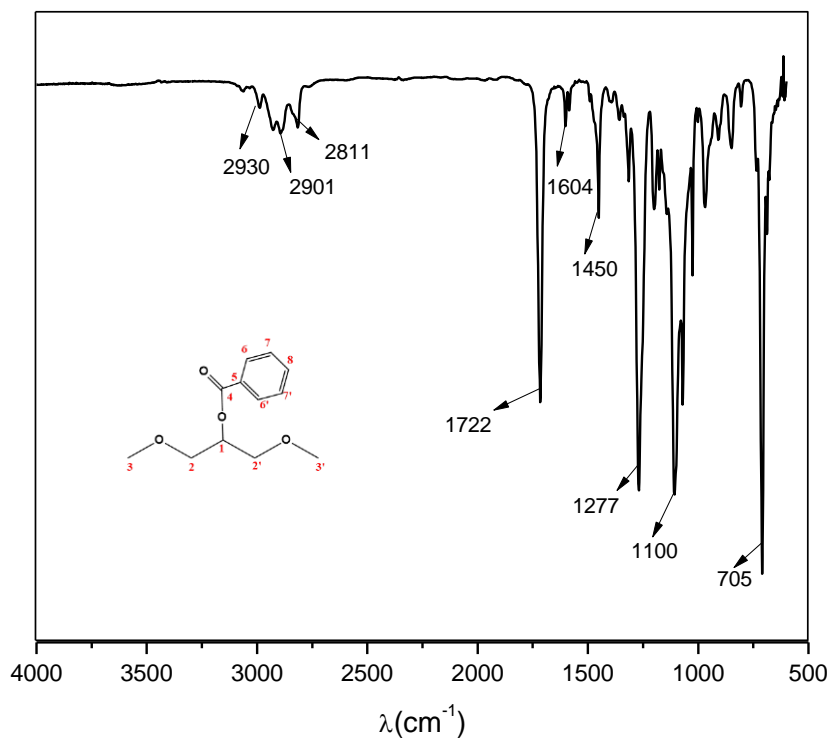
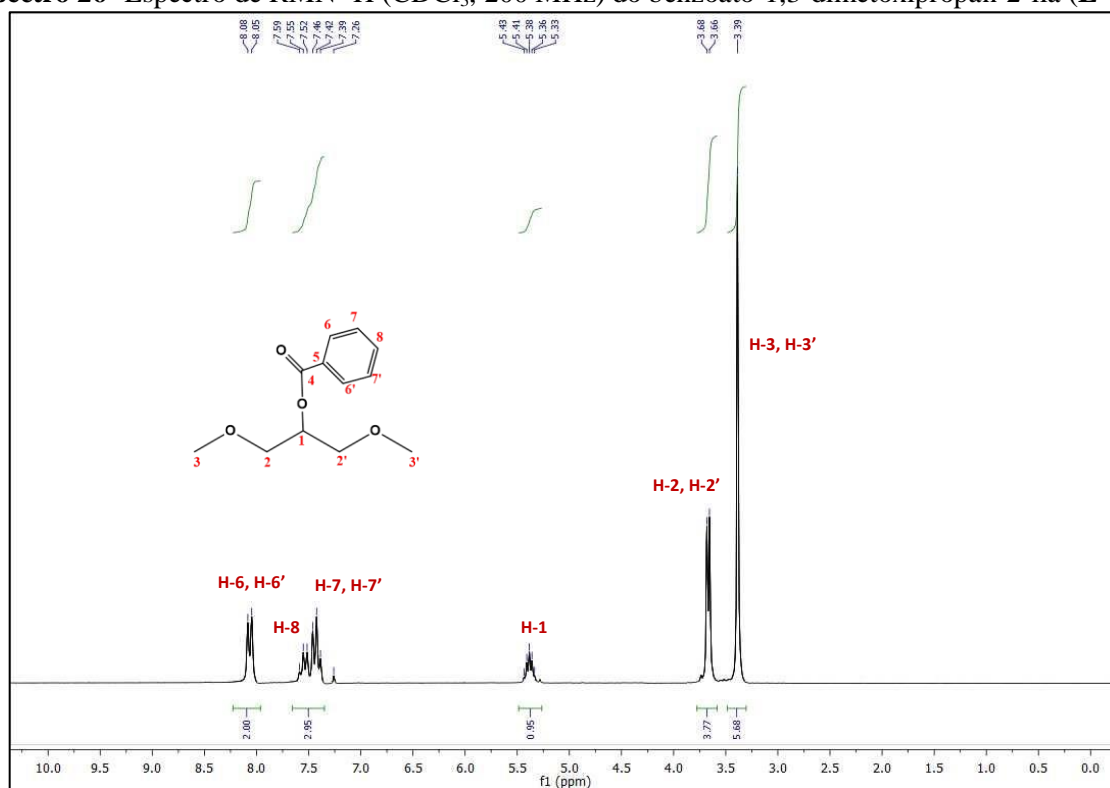
Espectro 17- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (**I-04**).Espectro 18- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-dibutóxiopropan-2-ol (**I-04**).

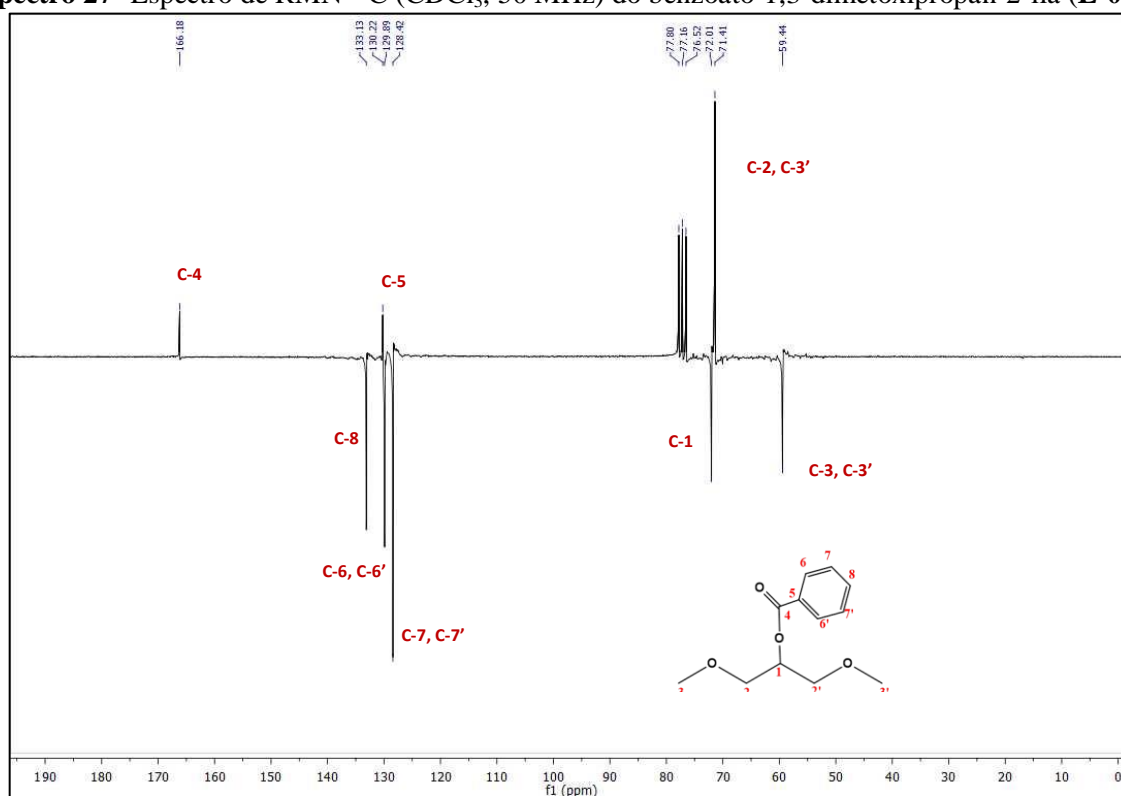
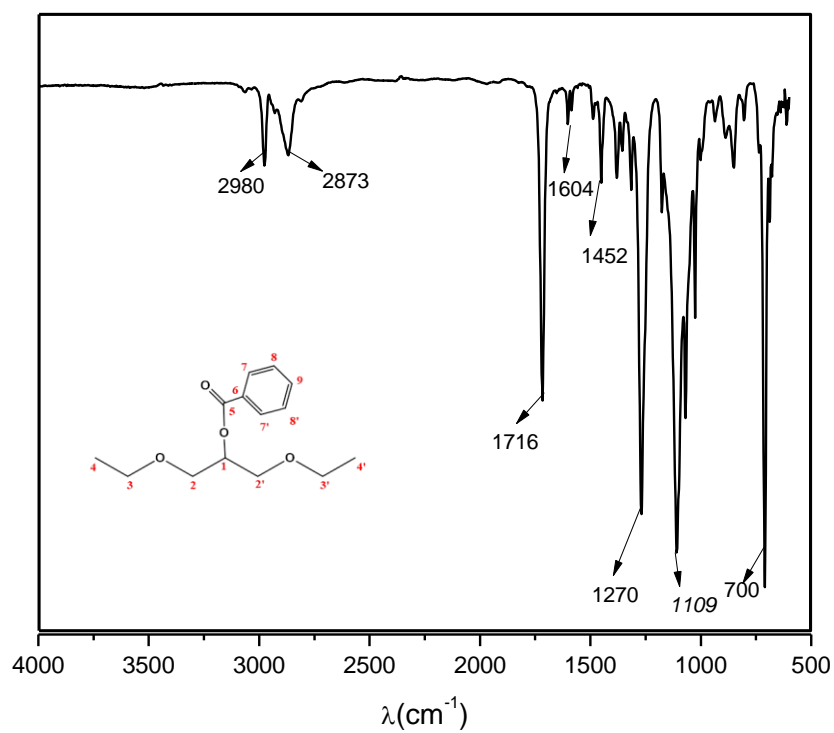
Espectro 19- Espectro de infravermelho do 1,3-diisobutóxiopropan-2-ol (I-05).

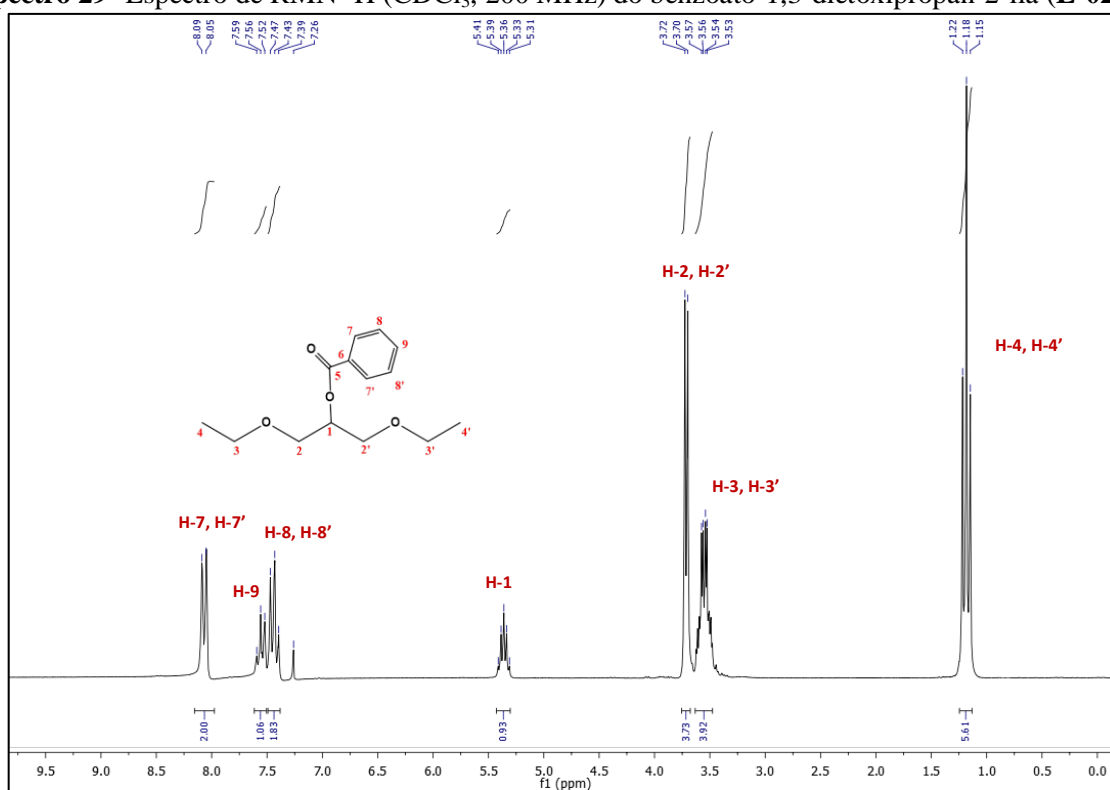
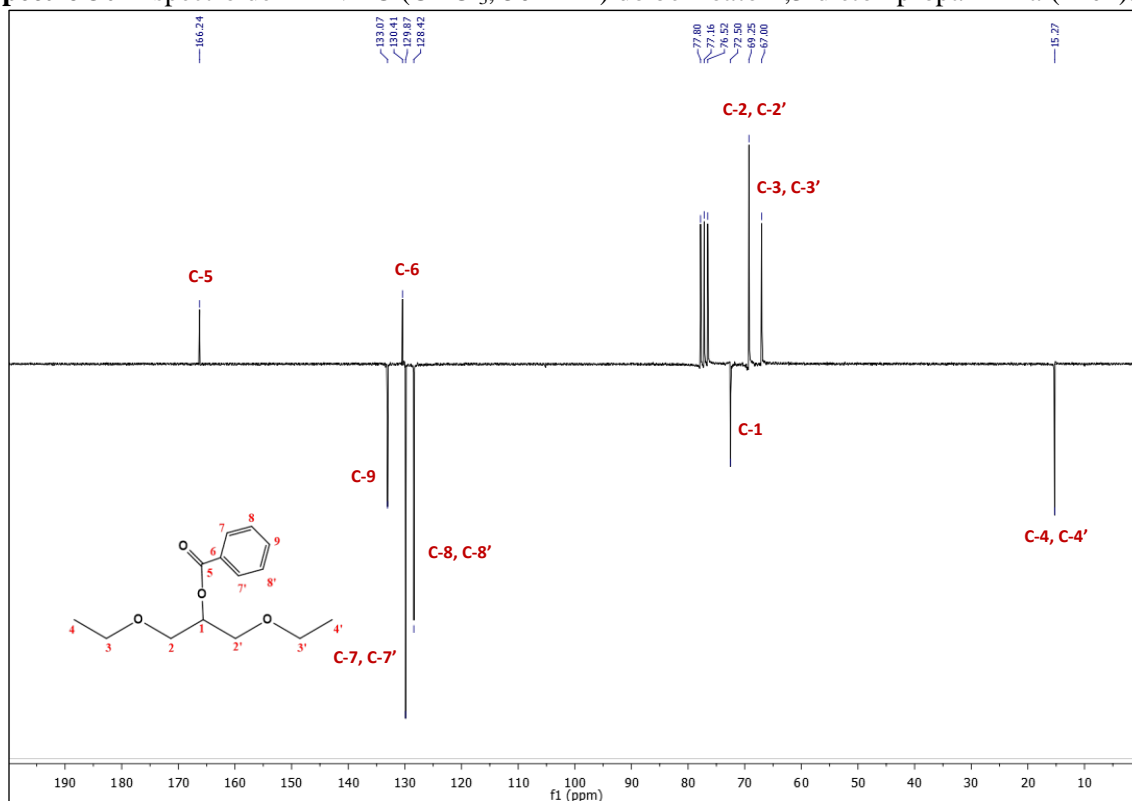
Espectro 20- Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do 1,3-diisobutóxiopropan-2-ol (I-05).

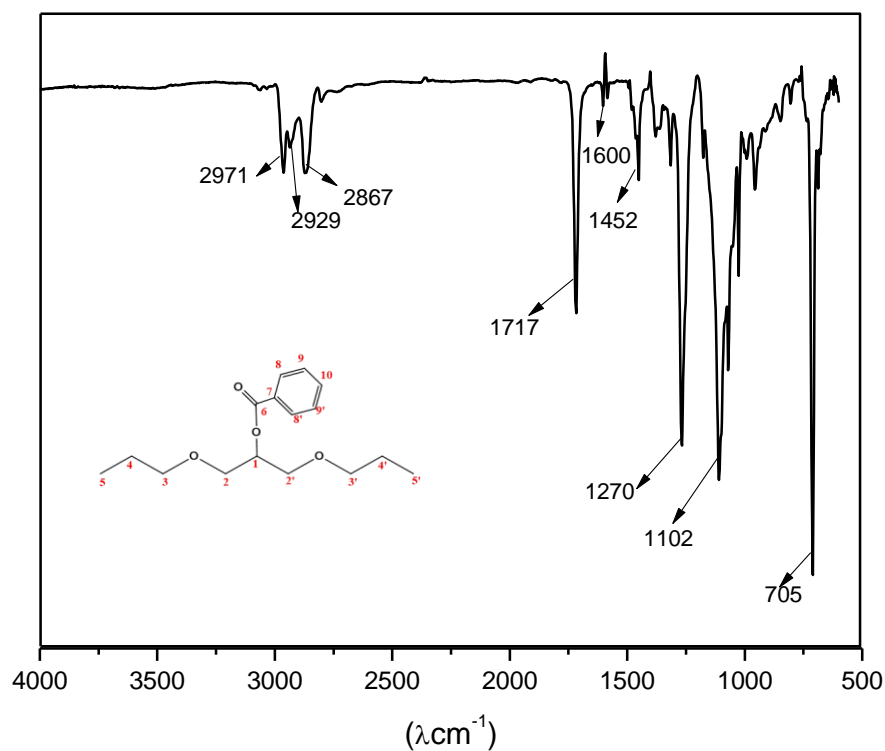
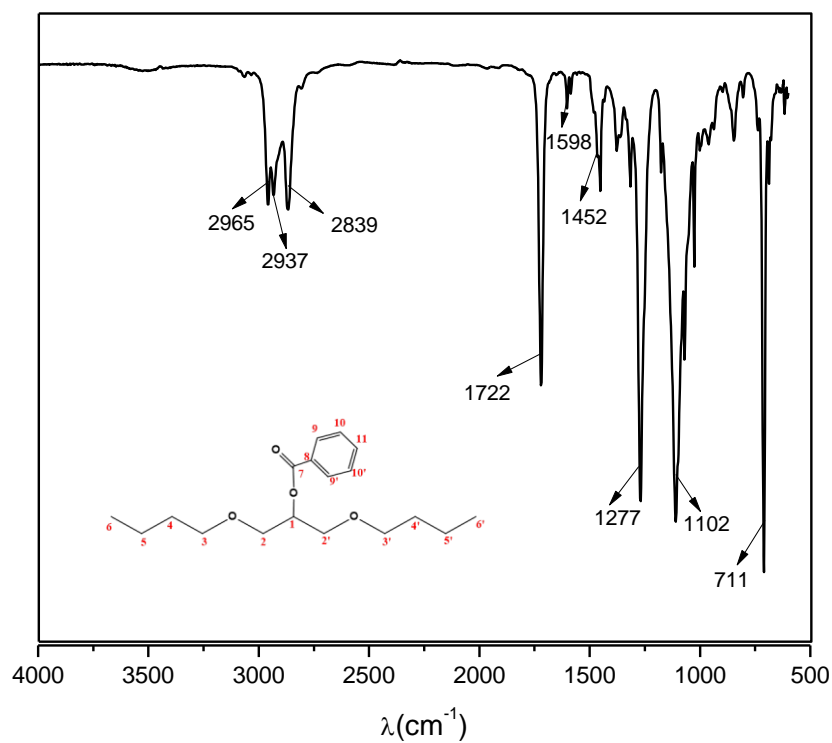
Espectro 21- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-diisobutóxipropán-2-ol (**I-05**).Espectro 22- Espectro de infravermelho do 1,3-diisopentóxipropán-2-ol (**I-06**).

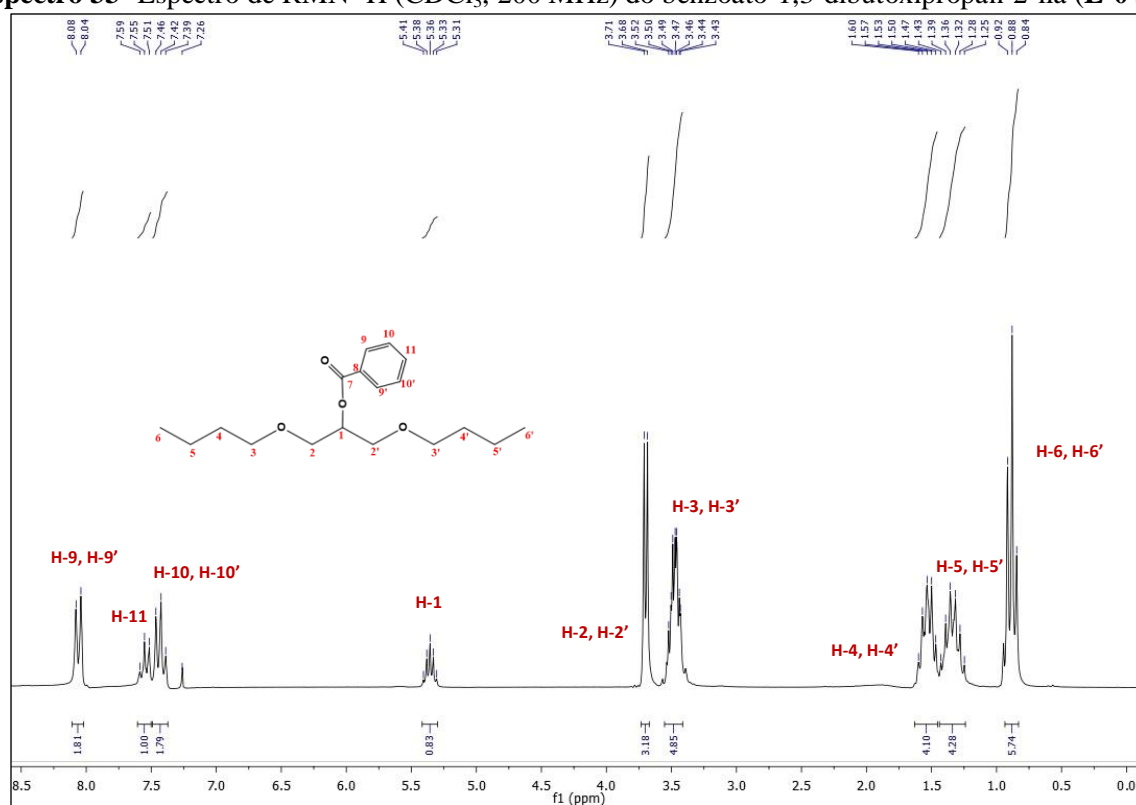
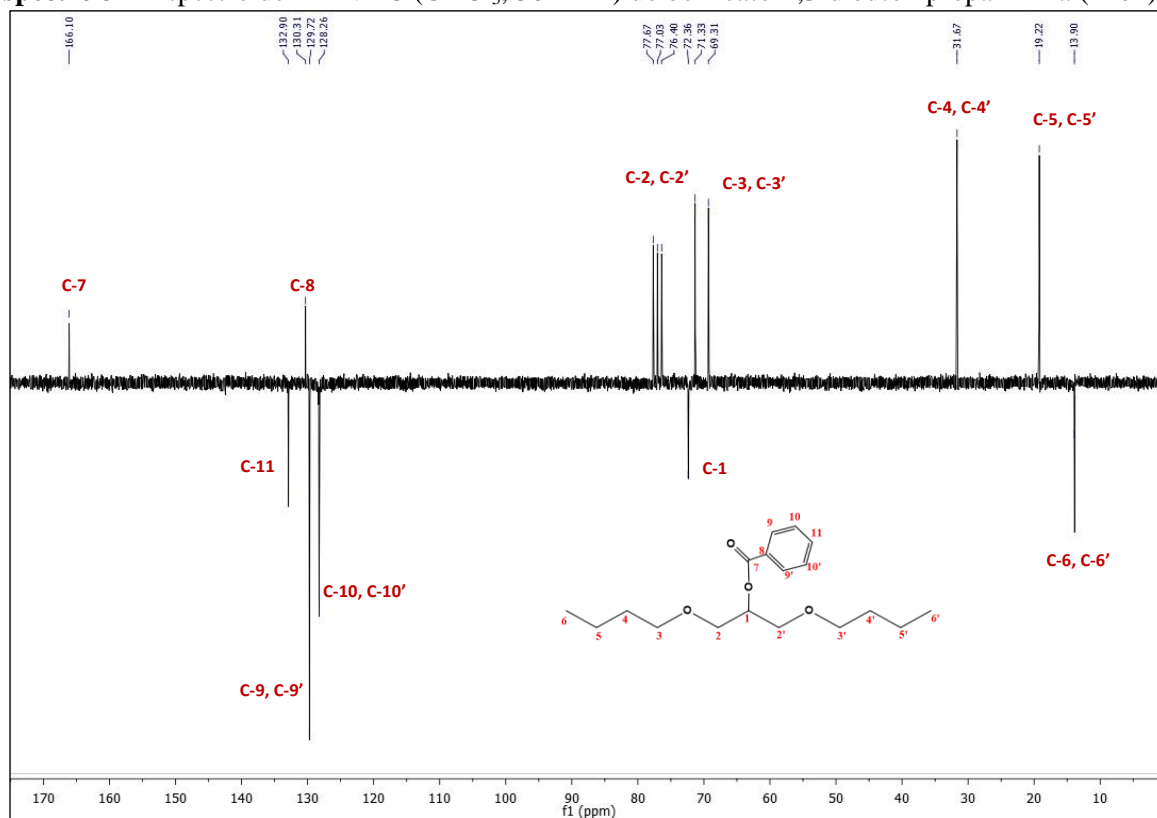
Espectro 23- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).Espectro 24- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 1,3-diisopentóxiopropan-2-ol (I-06).

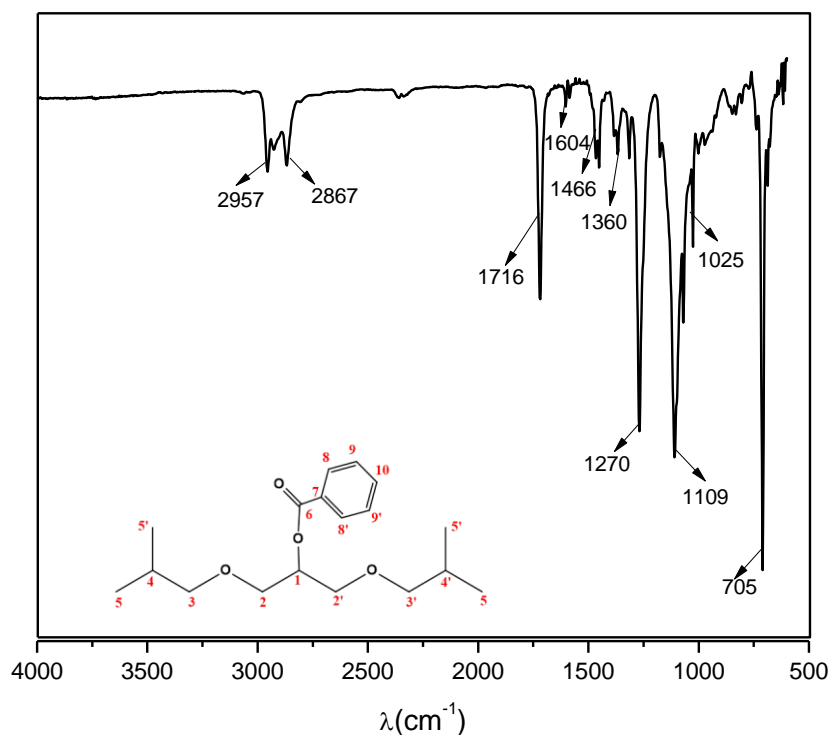
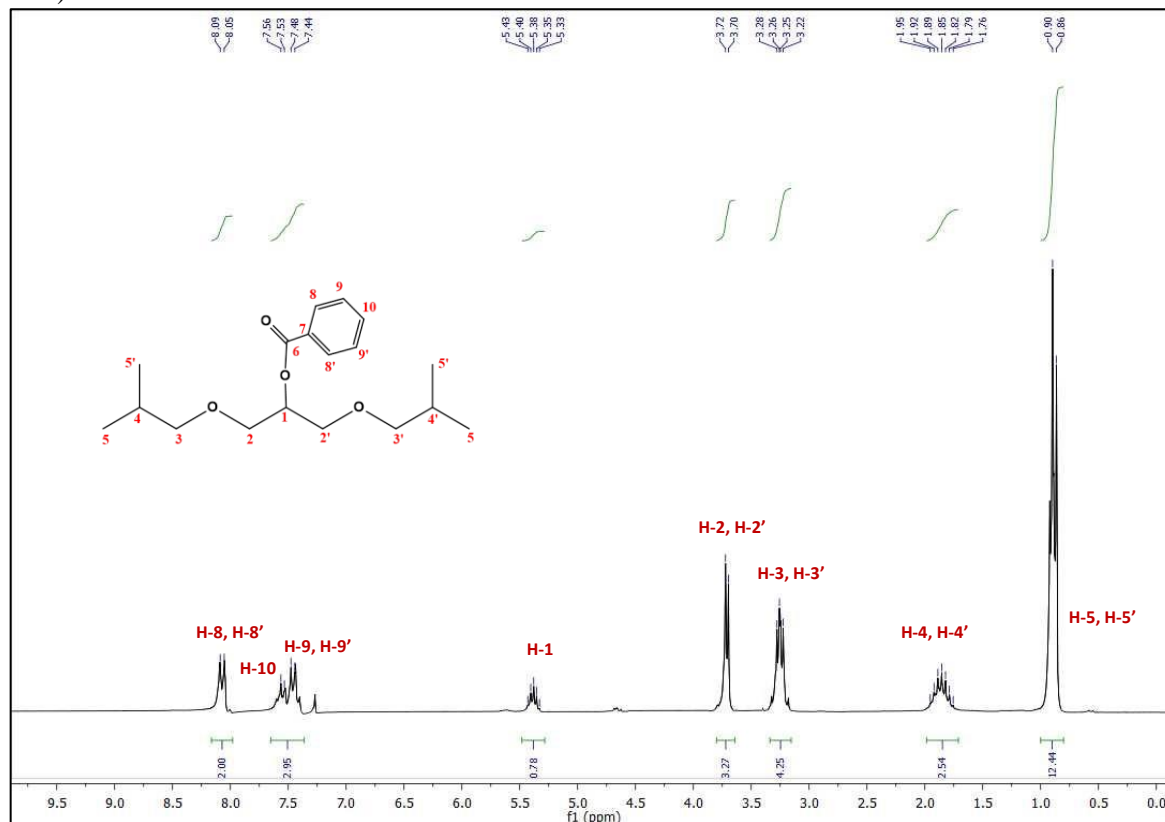
Espectro 25- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (**E-01**).Espectro 26- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (**E-01**).

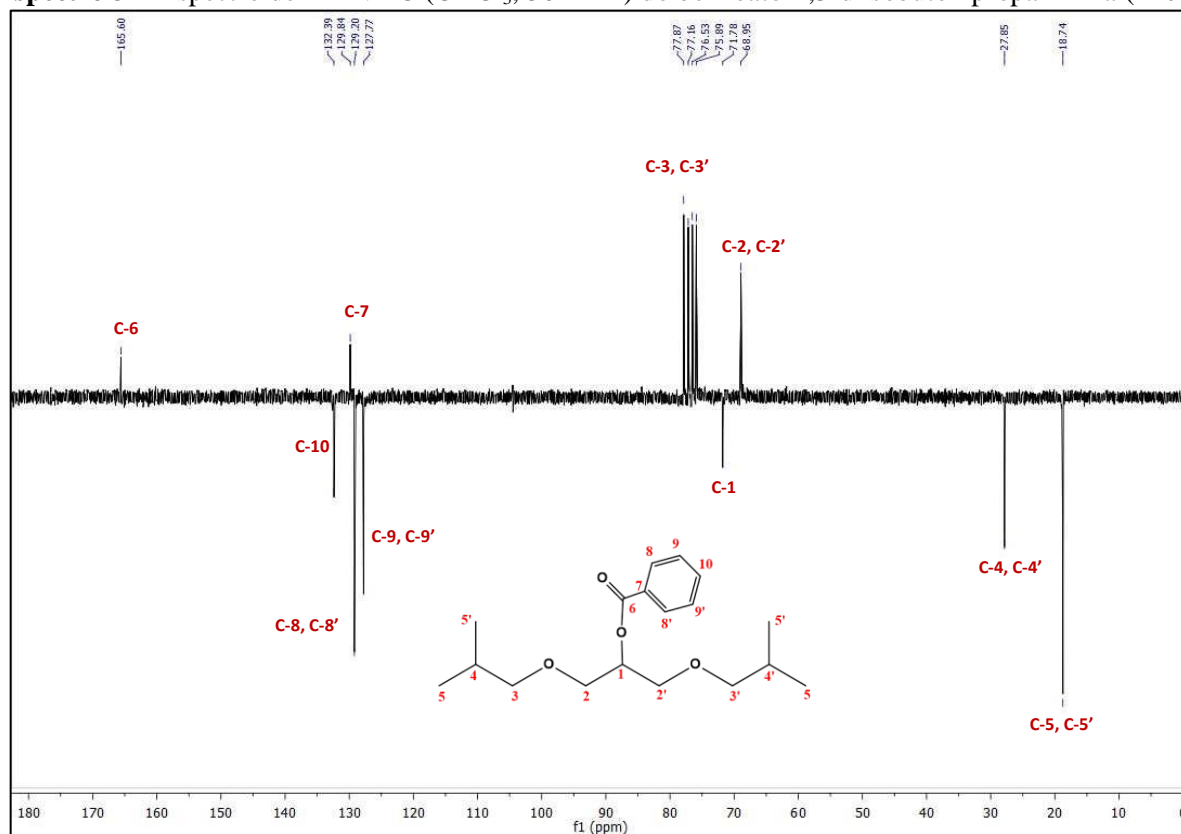
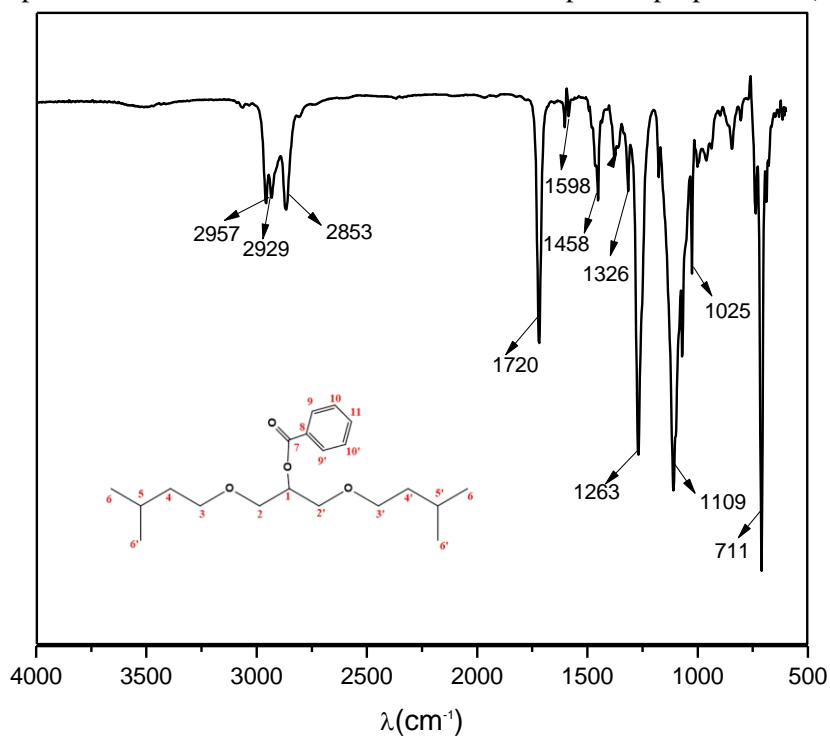
Espectro 27- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dimetoxipropan-2-ila (**E-01**).**Espectro 28-** Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (**E-02**).

Espectro 29- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (**E-02**).Espectro 30- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dietoxipropan-2-ila (**E-02**).

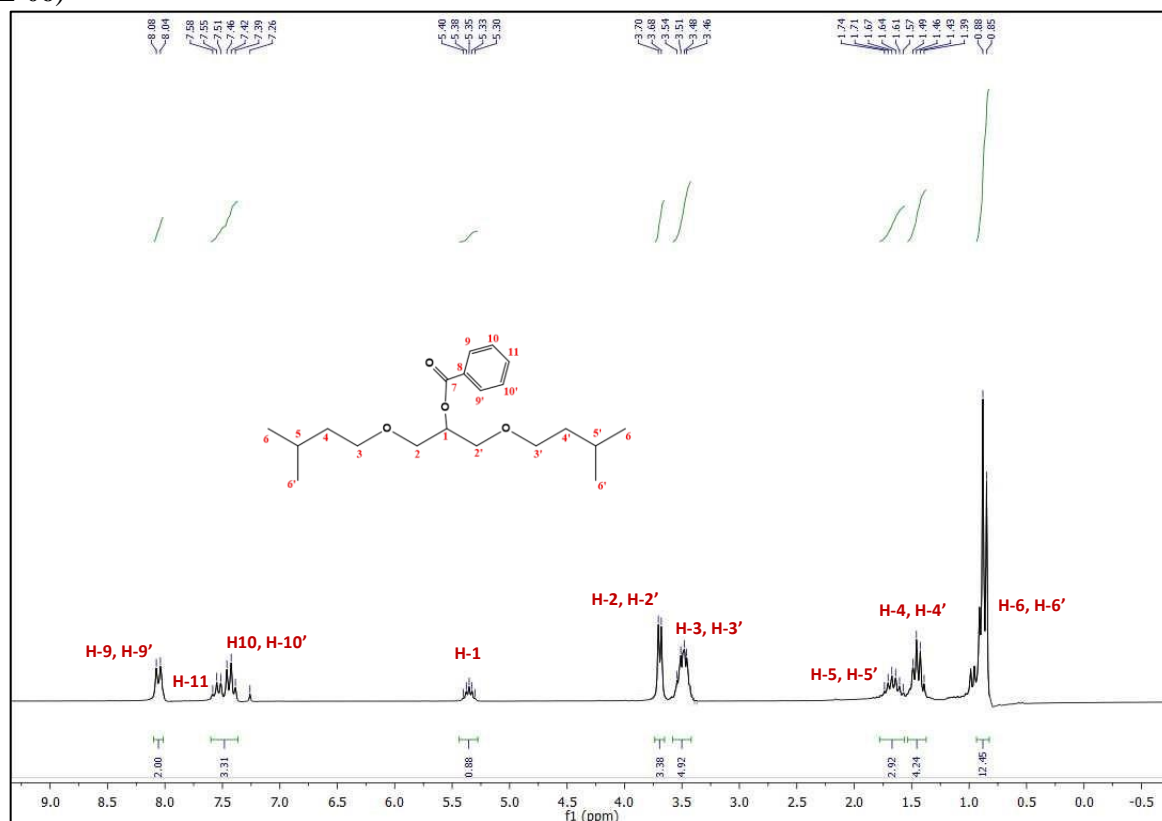
Espectro 31- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dipropoxipropan-2-ila (**E-03**).**Espectro 32-** Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-dibutoxipropan-2-ila (**E-04**).

Espectro 33- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-dibutóxipropán-2-ila (E-04).Espectro 34- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-dibutóxipropán-2-ila (E-04).

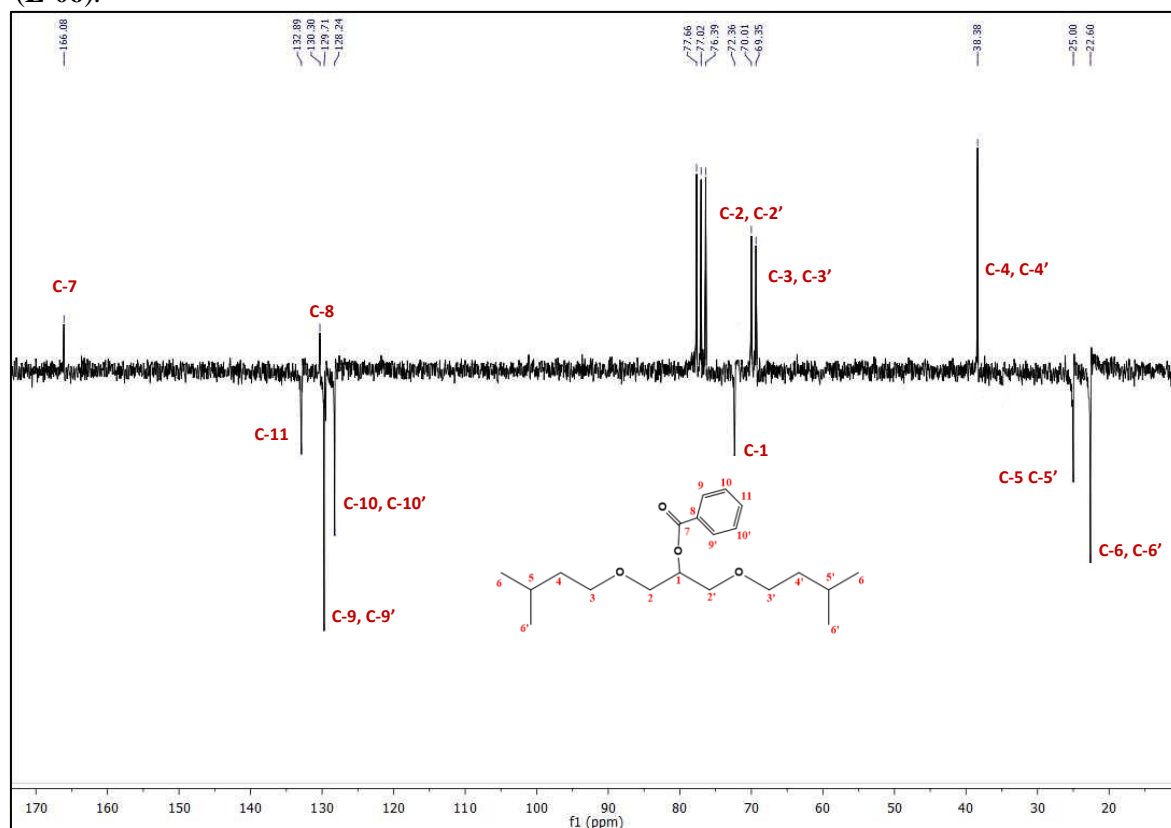
Espectro 35- Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-05**).**Espectro 36-** Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-05**).

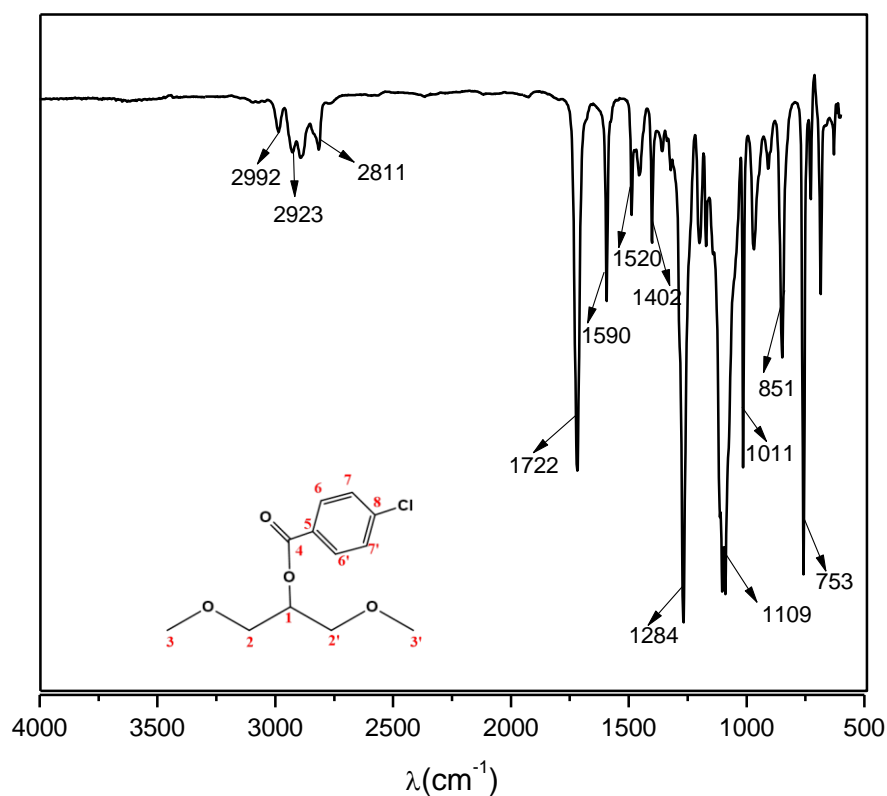
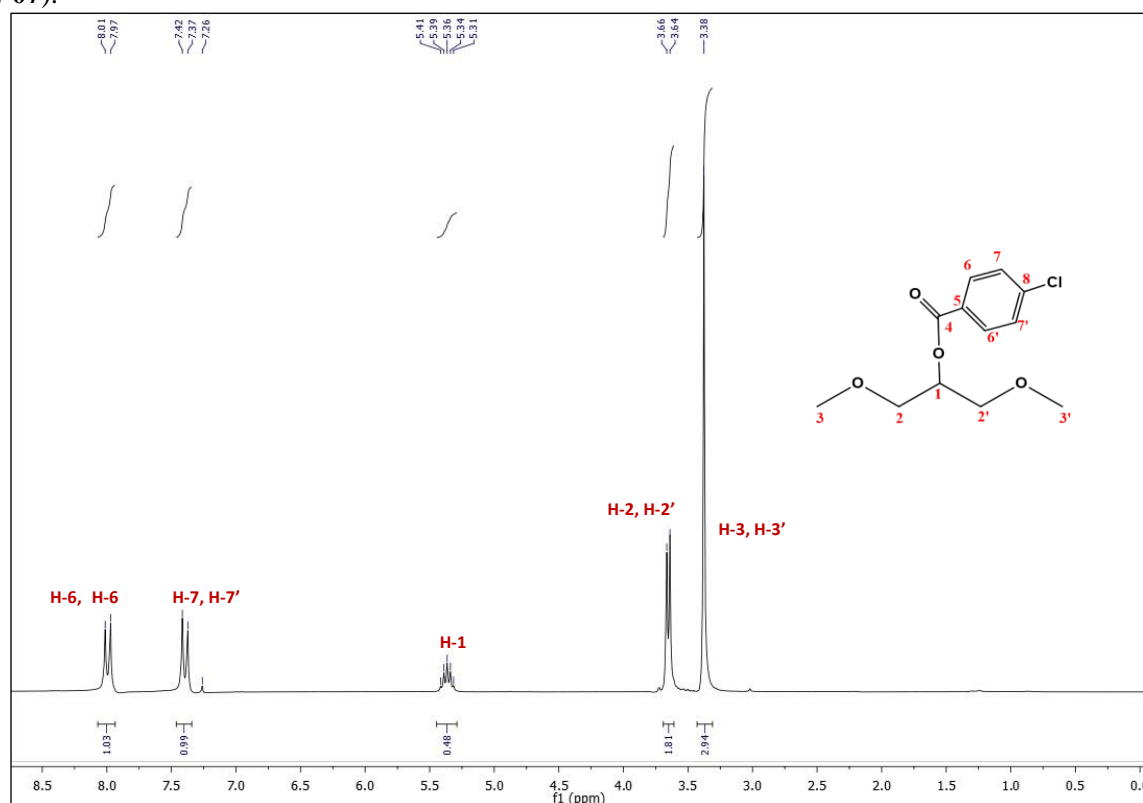
Espectro 37- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-05**)**Espectro 38-** Espectro de infravermelho do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (**E-06**).

Espectro 39- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-06)

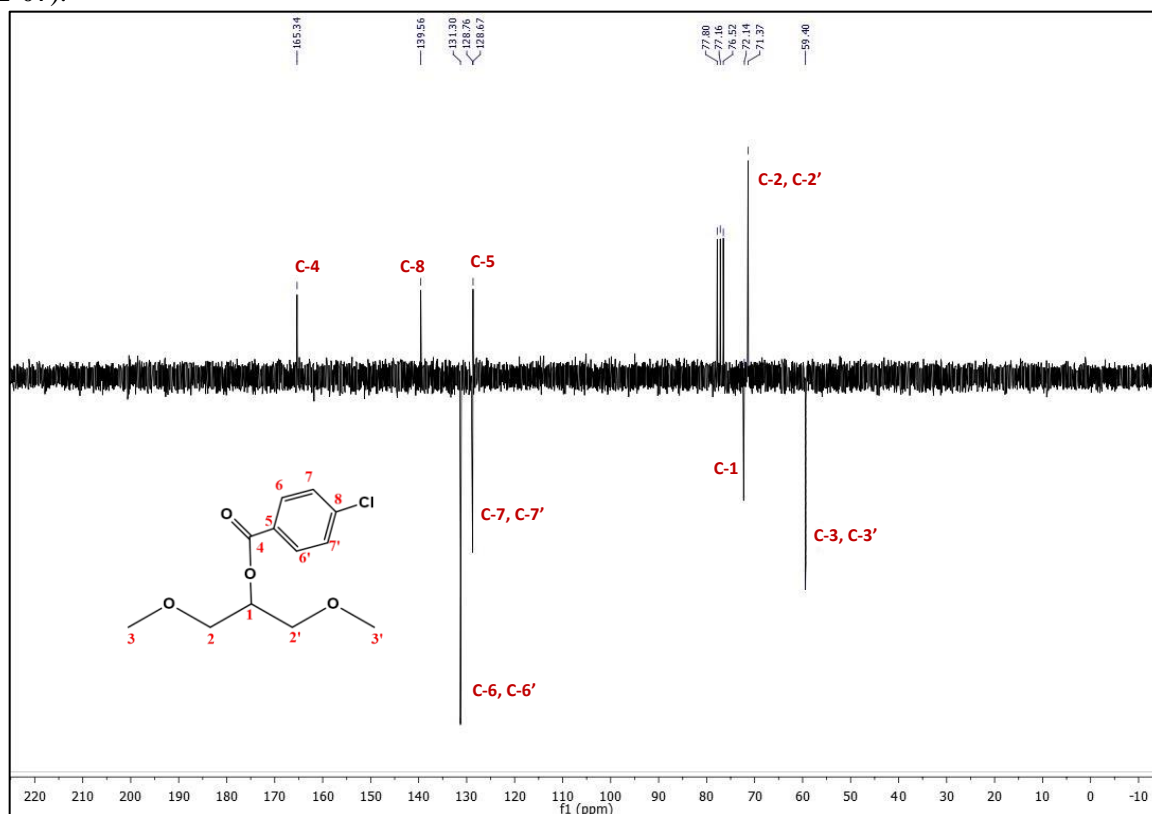


Espectro 40- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (E-06).

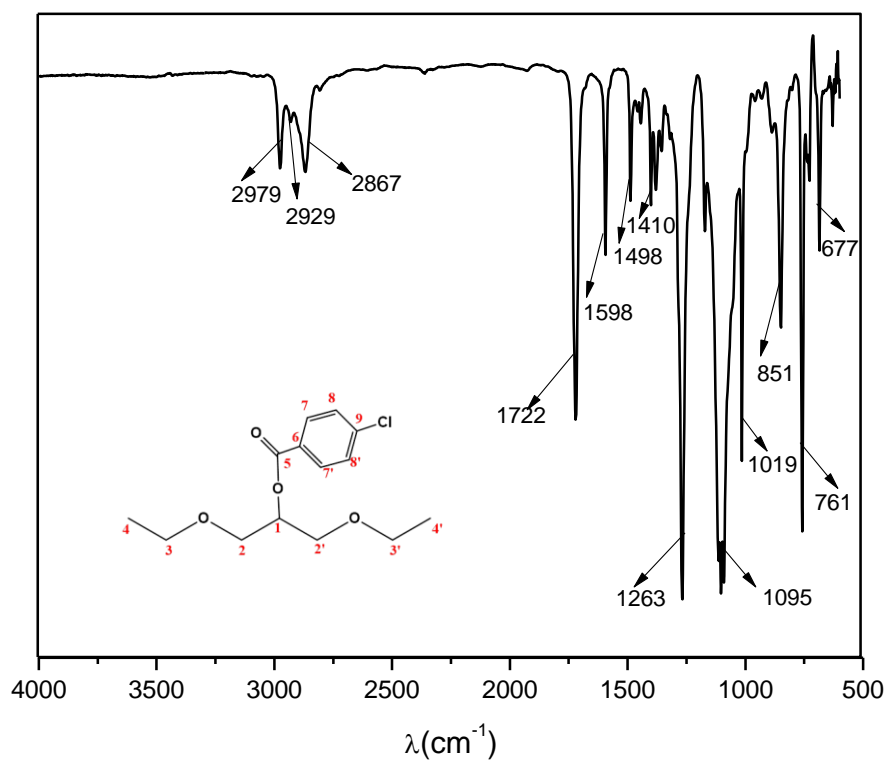


Espectro 41- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (**E-07**).**Espectro 42-** Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (**E-07**).

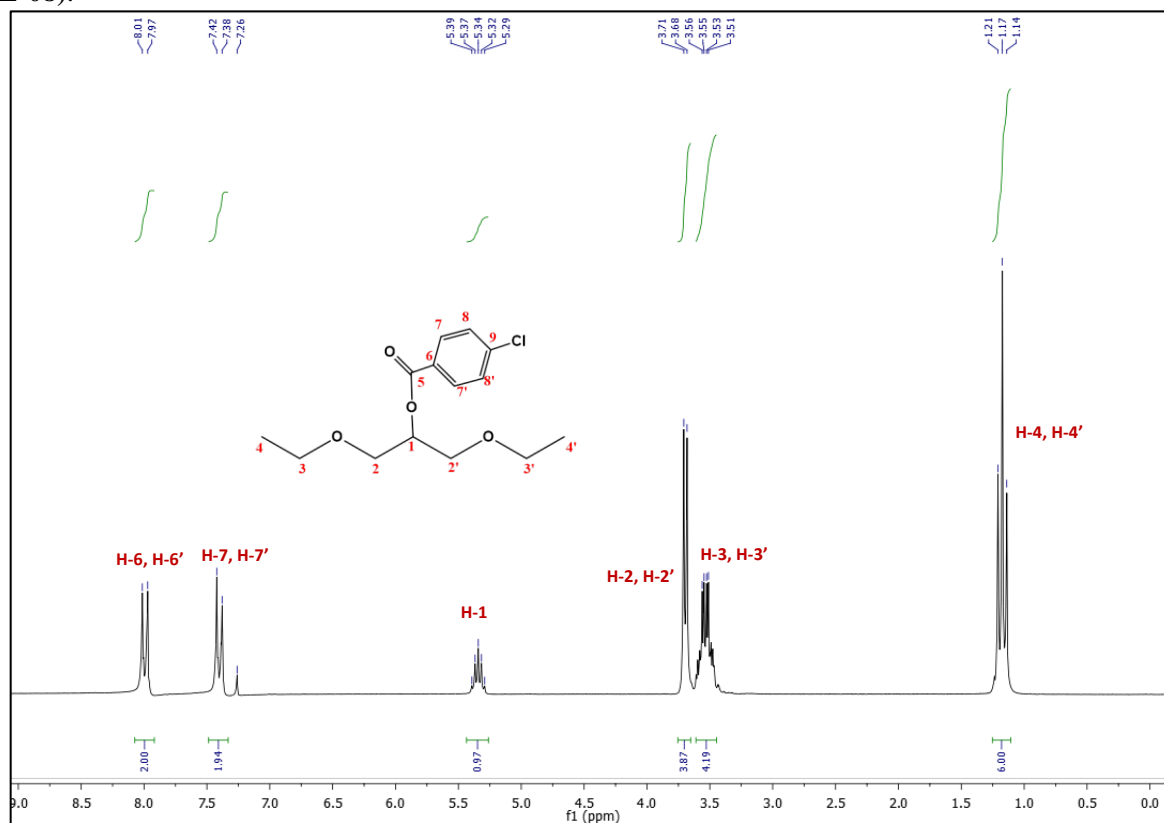
Espectro 43- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dimetóxiopropan-2-ila (**E-07**).



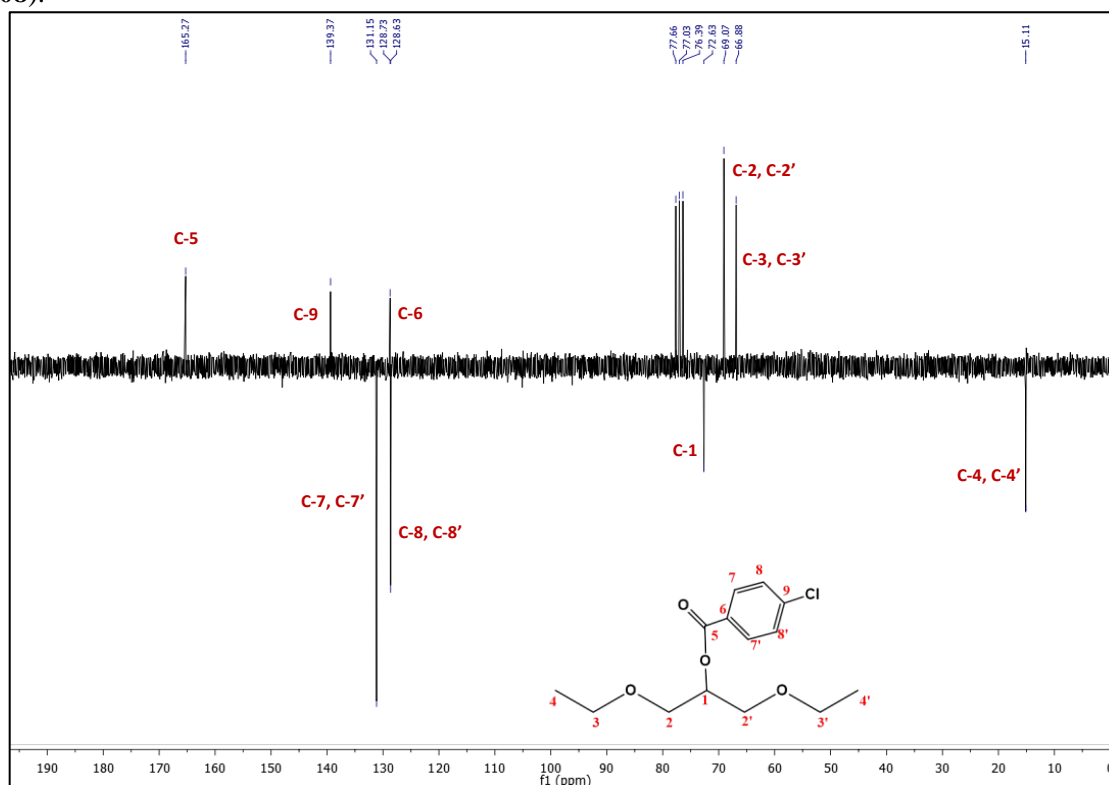
Espectro 44- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (**E-08**).

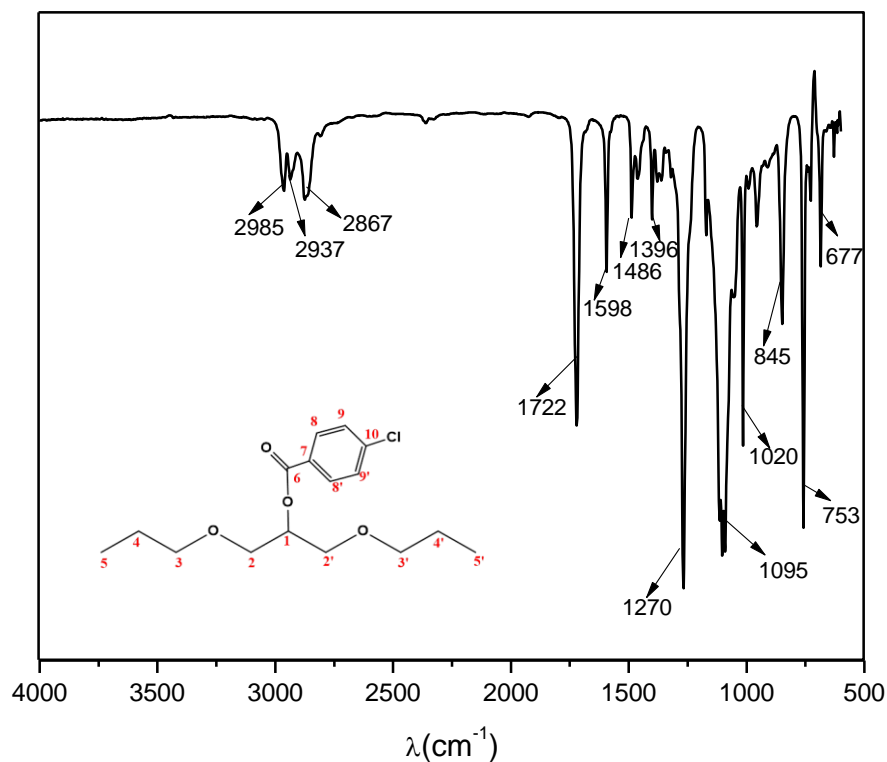
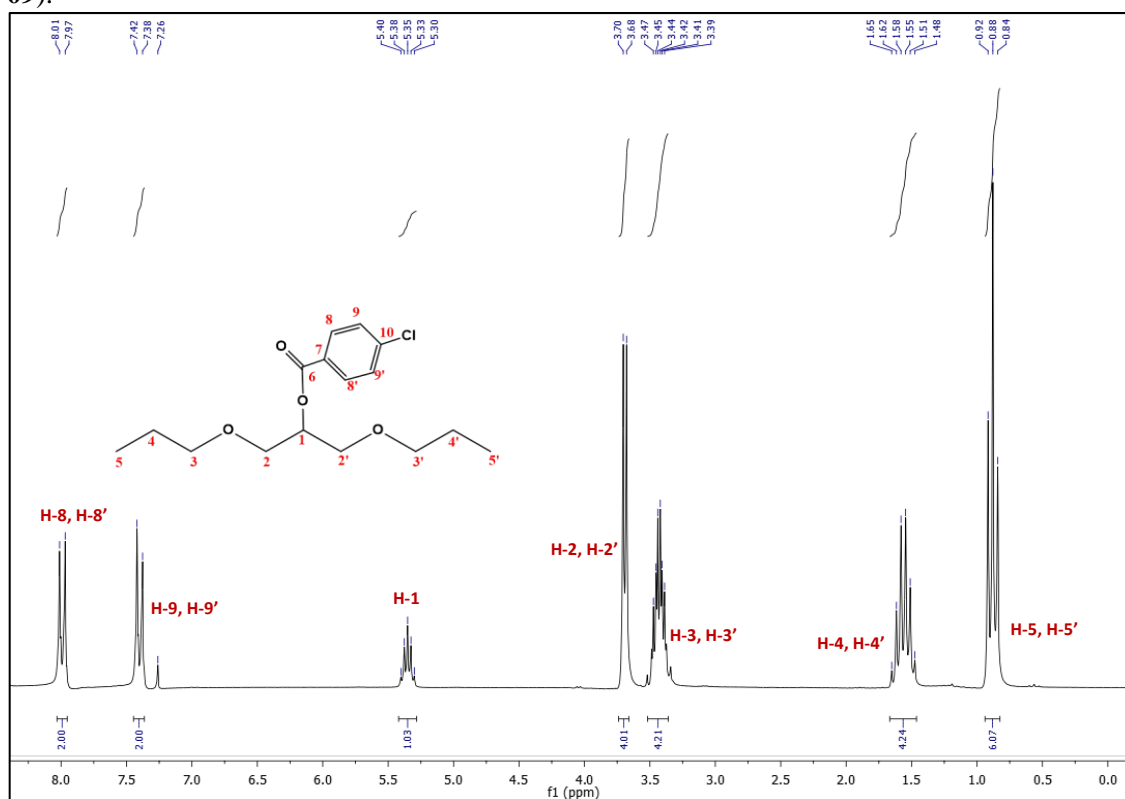


Espectro 45- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (E-08).

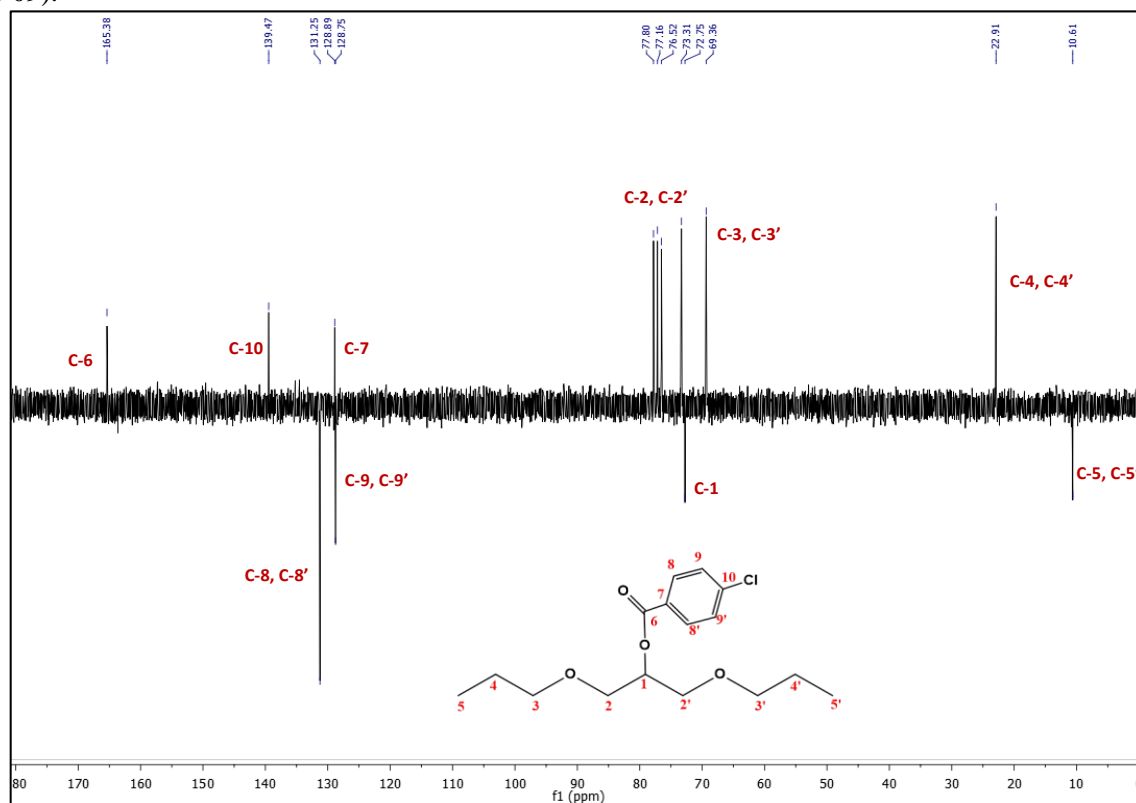


Espectro 46- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dietóxiopropan-2-ila (E-08).

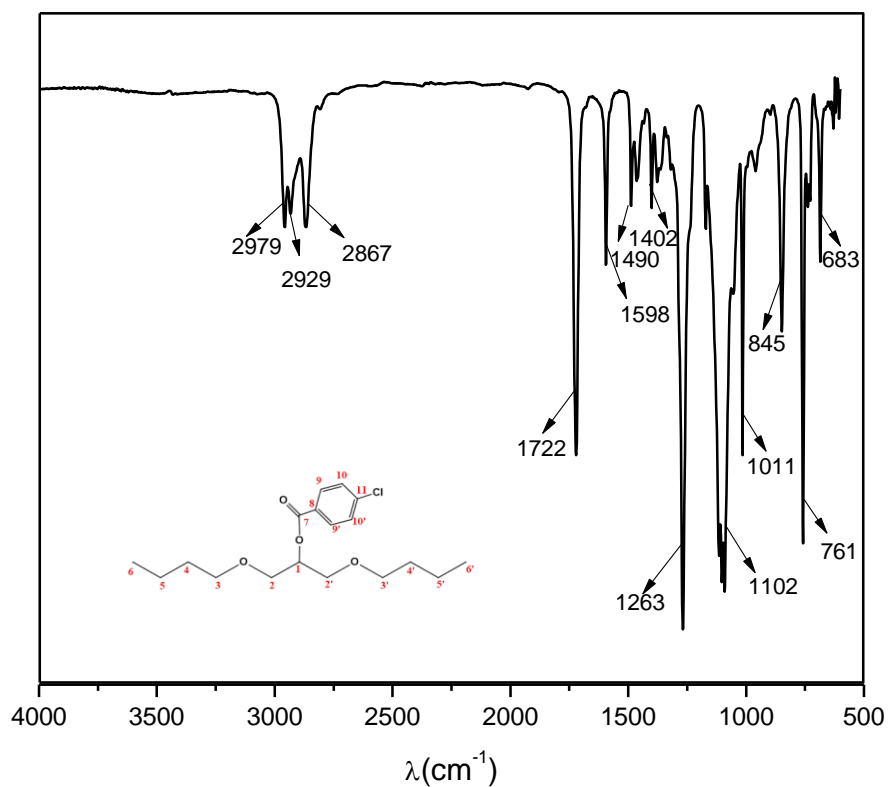


Espectro 47- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (**E-09**).**Espectro 48-** Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (**E-09**).

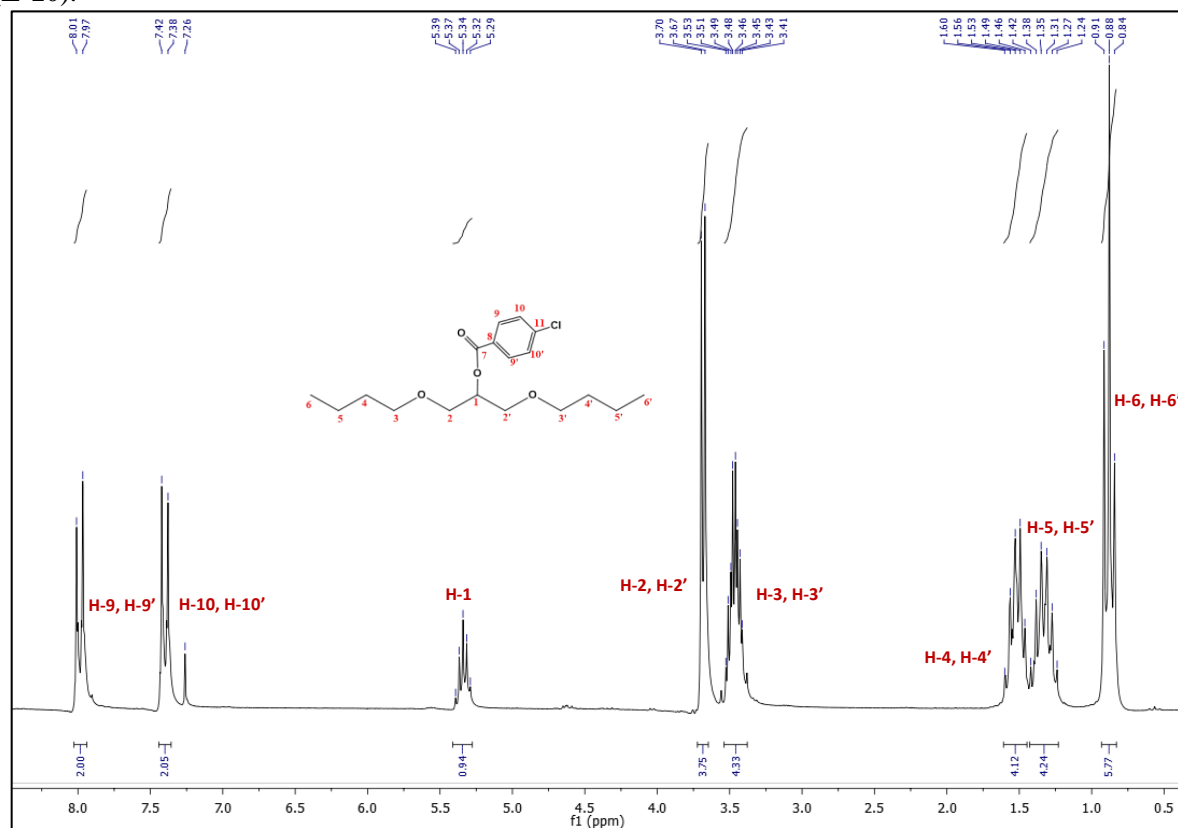
Espectro 49- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dipropóxiopropan-2-ila (**E-09**).



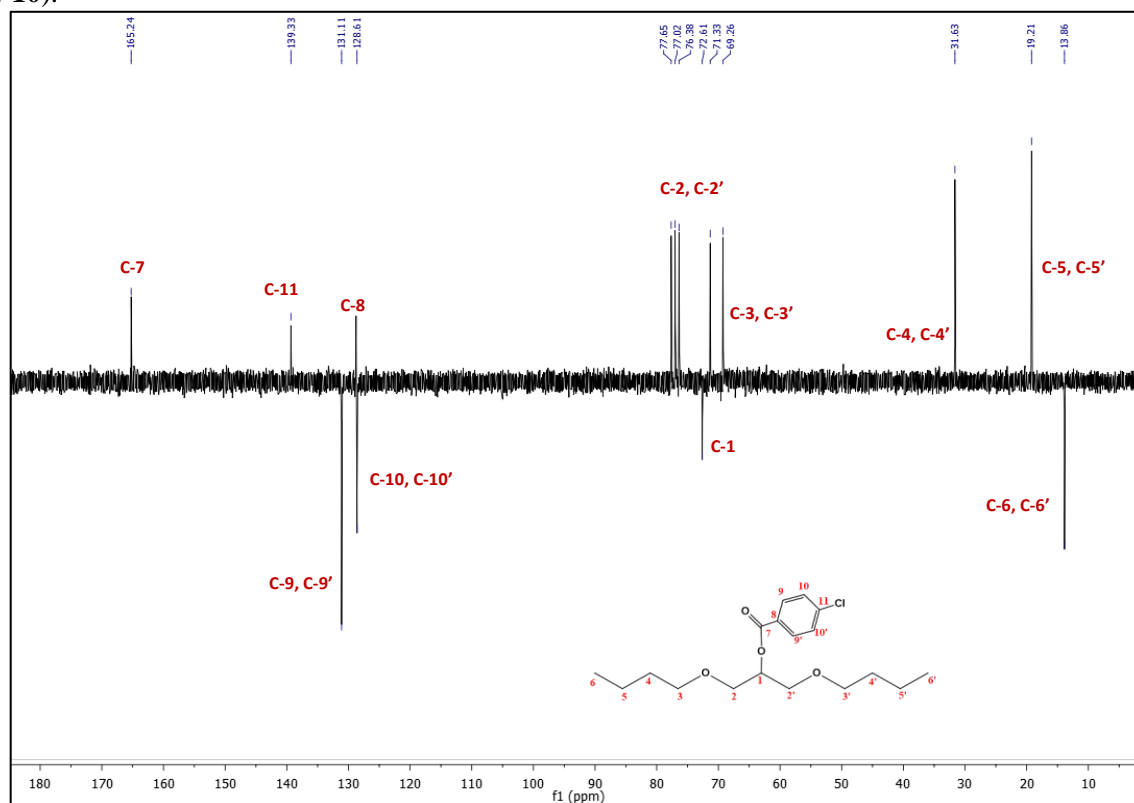
Espectro 50- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (**E-10**).

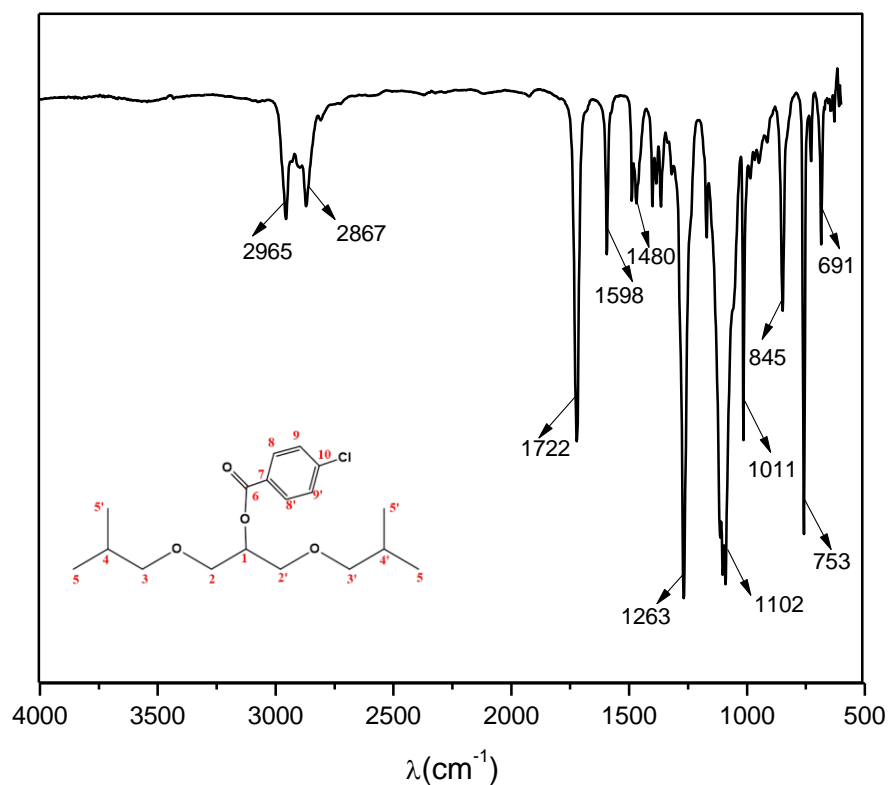
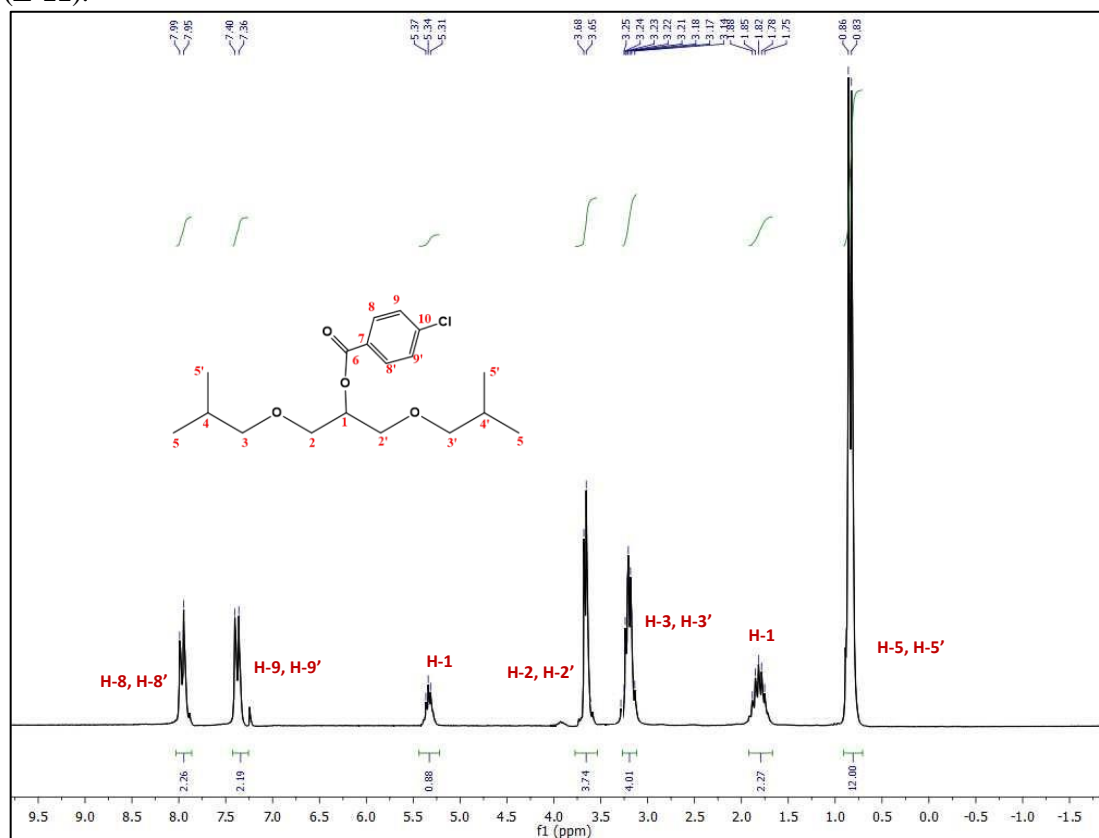


Espectro 51- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-10).

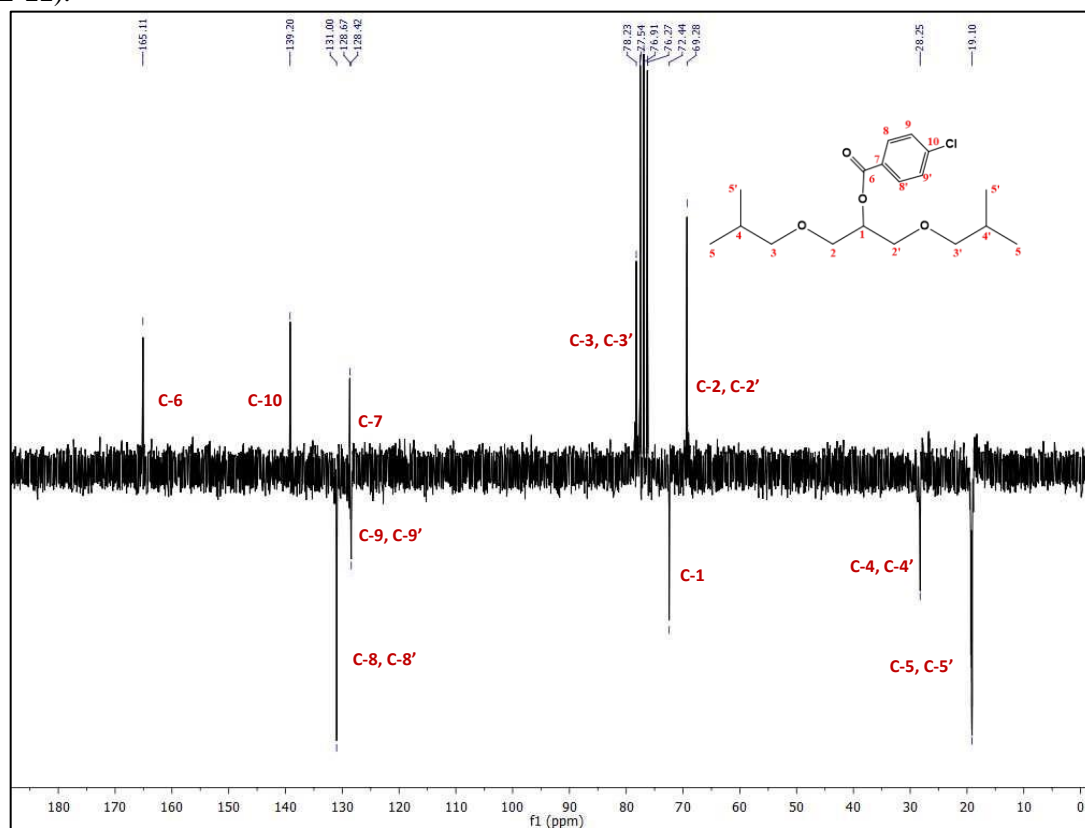


Espectro 52- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-dibutóxiopropan-2-ila (E-10).

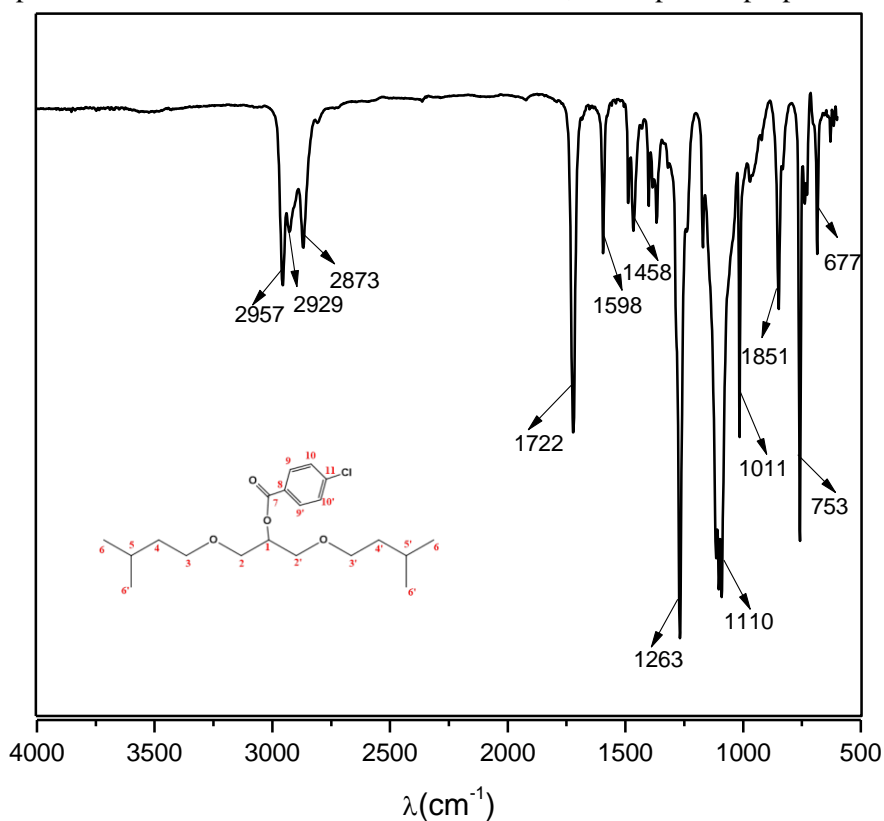


Espectro 53- Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-11**).**Espectro 54-** Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-11**).

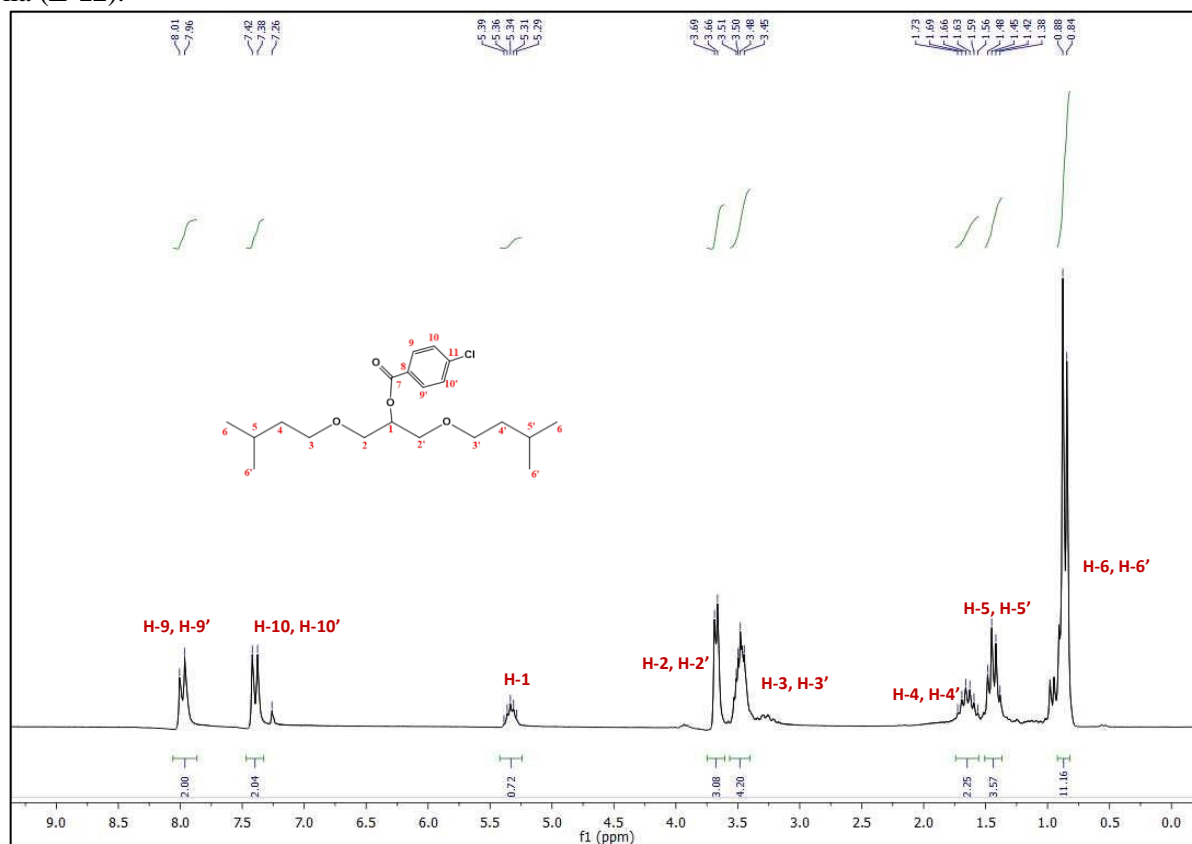
Espectro 55-Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisobutóxiopropan-2-ila (**E-11**).



Espectro 56-Espectro de infravermelho do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (**E-12**).



Espectro 57- Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (**E-12**).



Espectro 58- Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) do 4-cloro-benzoato-1,3-diisopentóxiopropan-2-ila (**E-12**).

